

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

INSTITUTO DE QUÍMICA

**Adição de Nucleófilos de Carbono
a Íons N-Acilmínio Substituídos**

**TESE DE DOUTORADO
Novembro de 1999**



Aluno: Adriano Otávio Maldaner

Orientador: Prof. Dr. Ronaldo Aloise Pili



UNIDADE	I Q
N.º CHAMADA:	T/UNICAMP
	M293a
V.	Ex.
TOMBO BC/	40684
PROC.	278/00
C	☐
D	☒
PREÇO	\$11,00
DATA	22/03/00
N.º CPD	

CM-00135093-3

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

M293a Maldaner, Adriano Otávio
Adição de nucleófilos de carbono a íons N-acilimínio
substituídos / Adriano Otávio Maldaner. - - Campinas,
SP: [s.n], 1999. x

Orientador: Ronaldo Aloise Pilli.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual de
Campinas. Instituto de Química.

1. Alquilação. 2. Pirrolidinonas. 3. Quinolizidinas.
4. Indolizidinas. I. Pilli, Ronaldo Aloise. II. Universidade
Estadual de Campinas. Instituto de Química. III. Título.

Dedico esta tese à minha família, pelo apoio e confiança irrestrita durante toda minha formação acadêmica. Pai, Mãe, Fabi e Juli, este trabalho também é de vocês.

Agradecimentos

Felizmente tenho muitas pessoas que merecem ser lembradas neste momento e que de forma determinante me auxiliaram em todos os momentos nesta caminhada. Obviamente vou ser muito injusto e não conseguirei lembrar de todos, mas peço a estes que continuem me entendendo, me perdoadando, me ajudando, que sejam grandes amigos e colegas mais uma vez e entendam que não ter o nome lembrado nesta página significa muito pouco perto da admiração e carinho que tenho por vocês.

Ao meu irmão Juliano pelo companheirismo e paciência com seu irmão mais velho, auxílio na parte computacional e por ser a prova viva de como duas pessoas que tem laços afetivos e que por mais diferentes que sejam, conseguem conviver harmoniosamente. Valeu maninho!

Aos meu pais Maridalva e Otavio e minha irmã Fabiana por, literalmente, TUDO.

À Fernanda, cuja inteligência, beleza e gênio nunca canso de apreciar.

Ao Nelson, Rosa, Eduardo e Patrícia pela convivência sempre muito agradável, confiança e também pela oportunidade que nos deram de usufruir de um espaço tão importante como a chácara em que moramos.

Aos amigos Sal, Charles, Benguinha, Pintas e Zé Renato, também verdadeiros irmãos. Ao Rodolpho, Bi, Marcão, Zezé, Marcela, Cré, Toy e Cris, Sis, Batata, Fabi, à turma do futebol do sábado, personificada aqui na figura do Professor Sergião e toda “galera” de amigos pela convivência sempre divertida, festas, cinemas, shows, Pantanal, jantares, churrascos e assuntos aleatórios que tive o prazer de participar com vocês. Somente gente boa.

Aos amigos e colegas de trabalho, cujas discussões na salinha do café, biblioteca, incontáveis churrascos ou cantina da Bio tanto ajudaram no meu crescimento como químico e como pessoa. Um abraço todo especial ao Dennis e Marcelo D'Oca grandes amigos gaudérios e verdadeiros companheiros. Some a esta turma: Adriana, Clécio, Cristina, Alice, Sílvio, Mauricio, Alana, Carlos Souto, Valéria, Sandrinha e Edgar, Bira e Eliane, Betão e Raquel.

Aos colegas de trabalho Leo, Adão, Conceição Oliveira, Conceição Alves e família, Ivan, Fernando, Carlos Kleber, Wanda, Márcia, Denise, Gian e vários outros dos laboratórios vizinhos, como Claudinha, Patrícia, Paulão, Rafael, Rodolfo, Mola, Luis Mazinni, Paulo, Ítalo, Laverde, ... pelo respeito e convivência agradável.

Ao Fábio Gozzo pelo auxílio sempre paciente na parte de química computacional.

Aos funcionários do IQ que sempre me trataram muito bem, me ajudando no que fosse possível para que nosso trabalho pudesse ser realizado. Muito obrigado ao Chicão, Vandinha e Cida, nossos queridos técnicos do laboratório; às meninas da ressonância Paula, Sônia e Soninha pela infundável paciência comigo e competência inegável; ao Toninho e Ledenice da BIQ, Cidão e Zelinda do massas; À Bel, André, Alzira, Valdir, Iara, Paula, obrigado pela ajuda.

Ao Flávio Leite e Antônio Queiroz da Rhodia pela oportunidade, confiança e compreensão nesta "reta final".

Aos órgãos financiadores CNPq, Fapesp e FAEP pelas bolsas. Ao Instituto de Química e toda sua estrutura a serviço do desenvolvimento de pesquisa e, mais importante ainda, de pessoas.

Aos professores do DQO Anita, Kascheres, Herrera, Lúcia, Roque e Raquel pela dedicação e incentivo.

Ao Luiz Carlos Dias, "chefinho" de iniciação científica e amigo, pela ajuda, entusiasmo e, principalmente, incentivo tão importantes para mim no início dessa jornada.

E, finalmente, mas nem por isso menos sincero, deixo aqui meu profundo agradecimento ao Pilli, meu orientador há quase 9 anos, cuja competência, dedicação, interesse, seriedade, compreensão e experiência tive o privilégio de usufruir. Obrigado Chefe.

Banca Examinadora

Orientador: RONALDO ALOISE PILLI

Membros: TIMOTHY JOHN BROCKSOM (DQ-UFSCar)
ALBERT JAMES KASCHERES (UNIP)
LUIZ CARLOS DIAS (IQ-UNICAMP)
ANITA JOCELYNE MARSAIOLI (IQ-UNICAMP)

Suplentes: CARLOS ROQUE DUARTE CORREIA (IQ-UNICAMP)
SIMON J. GARDEN (IQ-UFRJ) – SUPLENTE EXTERNO

RESUMO

ADIÇÃO DE NUCLEÓFILOS DE CARBONO A ÍONS N-ACILIMÍNIO SUBSTITUÍDOS

Autor: Adriano Otávio Maldaner

Orientador: Ronaldo Aloise Pilli

O presente trabalho descreve os estudos de adição de nucleófilos de carbono a íons N-acilimínio substituídos e a utilização desta metodologia na obtenção estereosseletiva de sistemas piperidínicos, quinolizidínicos, indolizidínicos e decaidroquinolínicos. Para tal obteve-se N-Boc-2-piperidinonas **2.18** e **2.19** e as N-Boc-2-pirrolidinonas **2.20** e **2.21**, substituídas na posição vizinha ao nitrogênio do anel, a partir da adição de reagentes de Grignard à glutarimida e succinimida, respectivamente, redução da hidroxilactama formada e proteção do nitrogênio na forma do carbamato *terc*-butilico. Estas lactamas foram utilizadas como substratos em um estudo sistemático de alquilação, levando às N-Boc-2-piperidinonas 3,6-dissubstituídas **2.22-2.24** e **2.28** e às N-Boc-2-pirrolidinonas **2.34**, **2.35**, **2.38-2.43** em rendimentos de 45-83%, após formação dos respectivos enolatos de lítio e captura com os eletrófilos iodeto de metila, brometo de alila e brometo de benzila. Foram obtidas altas seletividades (>94:6) em favor dos produtos *trans*-dissubstituídos em todos os sistemas e somente no caso das alquilações de sistemas pirrolidínicos com iodeto de metila foram obtidas misturas com os produtos *cis*-dissubstituídos.

A redução da carbonila endocíclica das lactamas dissubstituídas, seguida da adição de ácidos de Lewis, possibilitou a formação *in situ* dos respectivos íons N-acilimínio que foram capturados com vários agentes nucleofílicos. Os derivados piperidínicos reagiram em bons rendimentos (70-91%) com alitribuliestanana e sililenoléteres, fornecendo os produtos com estereoquímica relativa 2,6-*cis*/2,3-*trans* em boas seletividades (ed>80%). No entanto, as reações com os íons N-acilimínio derivados das pirrolidinonas dissubstituídas apresentaram baixa seletividade na adição de alitribuliestanana.

A metodologia desenvolvida para a obtenção estereosseletiva de piperidinas trissubstituídas foi utilizada na síntese das formas racêmicas da decaidroquinolina **4.3**, indolizidina **4.4**, 2,4-bis-*epi*-plumerinina **4.16** e Indolizidina **209B**.

Palavras chave: pirrolidinona, piperidinona, alquilação, quinolizidina, indolizidina

ABSTRACT

ADDITION OF CARBON NUCLEOPHILES TO SUBSTITUTED N-ACYLIMINIUM IONS

Author: Adriano Otávio Maldaner

Supervision: Ronaldo Aloise Pilli

This work describes the studies on the addition of carbon nucleophiles to substituted N-acyliminium ions and the application of this methodology toward the stereoselective synthesis of piperidine, quinolizidine, indolizide and decahydroquinoline systems.

To achieve this goal α -substituted N-Boc-2-piperidinones **2.18** and **2.19** and the N-Boc-2-pyrrolidinones **2.20** and **2.21** were obtained from glutarimide and succinimide after Grignard reactions, reduction of hydroxylactams and nitrogen protection with the tert-butyl carbamate. These lactams were used as starting material in a systematic alkylation study, leading to 3,6-disubstituted N-Boc-2-piperidinones **2.22-2.24** and **2.28** and to 3,5-disubstituted N-Boc-2-pyrrolidinones **2.34**, **2.35**, **2.38-2.43** in 45-83% yield. *trans*-Disubstituted products were obtained in high diastereoselection (>94/6) after reaction of the corresponding lithium enolates with methyl iodide, allyl bromide and benzyl bromide.

Carbonyl reduction followed by Lewis acid promoted *in situ* formation of the N-acyliminium ion paved the way for its reaction with several nucleophiles. The addition of allyltributylstannane and silylenolethers to 6-membered N-acyliminium ions afforded 2,6-*cis*/2,3-*trans* trisubstituted piperidine derivatives in good yields (70-91%) and selectivities (de>80%). On the other hand, the addition of allyltributylstannane to 5-membered N-acyliminium ions led to the trisubstituted pyrrolidine derivatives with low distereoisomeric ratio (1.1/1-2.2/1).

The methodology developed for the stereoselective preparation of trissubstituted piperidine derivatives was employed in the preparation of the racemic form of decahydroquinoline **4.3**, indolizidine **4.4**, 2,4-bis-*epi*-plumerinine **4.16** and Indolizidine **209B**.

Keywords: pyrrolidinones, piperidinones, alkylation, indolizidines, quinolizidines

Curriculum Vitae

ADRIANO OTÁVIO MALDANER

DADOS PESSOAIS

DATA DE NASCIMENTO 02 de Fevereiro de 1972; Passo Fundo/RS

ENDEREÇO Rua João Batista Grigol, nº 470
CEP. 13085-813 - Campinas - SP
Tel. (019) 287-4625

FORMAÇÃO DE NÍVEL SUPERIOR

- **GRADUAÇÃO**

- Bacharelado em Química**

- Instituto de Química – UNICAMP - Campinas/SP
Início: 1990; Conclusão: 1993

- **GRADUAÇÃO**

- Licenciatura em Química**

- Instituto de Química – UNICAMP - Campinas/SP
Início: 1990; Conclusão: 1996

- **PÓS-GRADUAÇÃO**

- Doutoramento em Química (passagem direta mestrado-doutorado)**

- Instituto de Química - Depto de Química Orgânica
UNICAMP - Campinas/SP
Início: 1994; Conclusão: 1999

TRABALHOS PUBLICADOS

- Pilli, R.A.; Dias, L.C.; **Maldaner, A. O.** "A One-Pot Preparation of Quinolizidin-2-one and Indolizidin-7-one Ring Systems. Concise Total Syntheses of (+/-)-Myrtine, (+/-)-Lasubine II and (-)-Indolizidine 223AB" *Journal of Organic Chemistry* **1995**, *60*, 717
- Pilli, R. A.; Dias, L. C.; **Maldaner, A. O.** "Tandem N-Acyliminium-Michael Addition. An Efficient Total Synthesis of Quinolizidine Alkaloids (+/-)-Myrtine and (+/-)-Lasubine II."; *Tetrahedron Letters*, **1993**, *34*, 2729
- **Maldaner, A. O.**; Pilli, R. A.; "Stereoselective Alkylation of N-Boc-2-Pyrrolidinones and N-Boc-2-Piperidinones. Synthesis and Characterization of Disubstituted Lactams"; *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 13321

TRABALHOS EM CONGRESSOS

- **Maldaner, A. O.**; Pilli, R. A. "Adição de nucleófilos de carbono a íons N-Acylimínio substituídos: Formação de sistemas Octahidroquinolínicos" *Sociedade Brasileira de Química*, **22ª reunião anual**, **1999**.

- **Maldaner, A. O.;** Pilli, R. A. "Addition of carbon nucleophiles to substituted N-acyliminium ions as the key step to the formation of indolizidine systems", *8th Brazilian Meeting on Organic Synthesis*, **1998**.
- **Maldaner, A. O.;** Pilli, R. A. "Alkylation reactions on pyrrolidinic systems: synthesis and characterization of 3,5-disubstituted-N-Boc-2-pyrrolidones", *8th Brazilian Meeting on Organic Synthesis*, **1998**.
- **Maldaner, A. O.;** Pilli, R. A. "Trisubstituted quinolizidinone via sequential N-acyliminium ion-Michael addition process", *7th Brazilian Meeting on Organic Synthesis*, **1996**.
- **Maldaner, A. O.;** Pilli, R. A. "Síntese estereosseletiva de trans-N-Boc-3,6-dimetil-2-piperidona" *Sociedade Brasileira de Química*, *19^a reunião anual*, **1996**.
- **Maldaner, A. O.;** Pilli, R. A.; Dias, L. C. "Atribuição estereoquímica de duas indolizidinonas epiméricas. Uma revisão da literatura" *Sociedade Brasileira de Química*, *17^a reunião anual*, **1994**.
- **Maldaner, A. O.;** Pilli, R. A.; Dias, L. C. "Síntese total do Alcalóide Indolizidínico 3R,5R,9R,-(-) GEFIROTOXINA 223 AB" *Sociedade Brasileira de Química*, *16^a reunião anual*, **1993**.
- **Maldaner, A. O.;** Pilli, R. A.; Dias, L. C. "Total Synthesis of the Quinolizidine Alkaloids (±)-Myrtine and (±)-Epimyrtine." *Sociedade Brasileira de Química*, *15^a reunião anual*, **1992**.
- **Maldaner, A. O.;** Pilli, R. A.; Dias, L. C. "Total Synthesis of the Indolizidine Alkaloid (±)-GEFIROTOXINA 223 AB", *5th Brazilian Meeting on Organic Synthesis*, **1992**.

ENTIDADES CIENTÍFICAS

- Sócio Efetivo da Sociedade Brasileira de Química (SBQ)

ATIVIDADES DIDÁTICAS

- Estágio para conclusão do curso Licenciatura em Química -UNICAMP na Escola Batista de Campinas, segundo semestre de 1996.
- Estágio de Capacitação Docente no Instituto de Química da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) – disciplina QG-564-Química Orgânica e Inorgânica Experimental – primeiro semestre de 1997 - Carga Horária: 8 horas/semana

ATIVIDADES PROFISSIONAIS

- Assistente de Pesquisas – Centro de Pesquisas de Paulínia – Rhodia Brasil (início: agosto de 1999)

Índice

1 OBJETIVOS	1
2 ALQUILAÇÃO DE LACTAMAS	2
2.1 METODOLOGIA DE OBTENÇÃO DE LACTAMAS	2
2.1.1 INTRODUÇÃO	2
2.1.2 SÍNTESE DE LACTAMAS SUBSTITUÍDAS EM FORMA RACÊMICA	3
2.1.3 SÍNTESE DE LACTAMAS SUBSTITUÍDAS NA FORMA NÃO-RACÊMICA	4
2.2 METODOLOGIAS DE ALQUILAÇÃO DE LACTAMAS	8
2.2.1 INTRODUÇÃO	8
2.2.1.1 Alquilação de lactamas sem auxiliar quiral no nitrogênio	10
2.2.1.2 Alquilação de lactamas com auxiliar quiral no nitrogênio	16
2.2.1.3 Alquilação de lactamas bicíclicas	17
2.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	20
2.3.1 OBTENÇÃO DE N-BOC-2-PIPERIDINONAS E N-BOC-2-PIRROLIDINONAS SUBSTITUÍDAS	20
2.3.2 ALQUILAÇÃO DE N-BOC-2-PIPERIDINONAS SUBSTITUÍDAS	24
2.3.3 ALQUILAÇÃO DE N-BOC-2-PIRROLIDINONAS SUBSTITUÍDAS	28
2.4 CONCLUSÕES	37
3 ADIÇÃO DE NUCLEÓFILOS DE CARBONO A ÍONS N-ACILIMÍNIO	38
3.1 ÍONS N-ACILIMÍNIO: ASPECTOS GERAIS	38
3.1.1 INTRODUÇÃO	38
3.1.2 OBTENÇÃO DE ÍONS N-ACILIMÍNIO E SEUS PRECURSORES	39
3.1.2.1 Síntese de Precursores α -Oxigenados	39
3.1.2.1.1 Adição de reagentes de Grignard a imidas	39
3.1.2.1.2 Adição de nucleófilos de oxigênio a íons N-acilimínio	39
3.2 ADIÇÃO DE NUCLEÓFILOS DE CARBONO A ÍONS N-ACILIMÍNIO SUBSTITUÍDOS	40
3.2.1 INTRODUÇÃO	40
3.2.2 ADIÇÃO DE NUCLEÓFILOS A ÍONS N-ACILIMÍNIO MONOSSUBSTITUÍDOS	40
3.2.3 ADIÇÃO DE NUCLEÓFILOS A ÍONS N-ACILIMÍNIO DISSUBSTITUÍDOS	45
3.3 RESULTADOS	48
3.3.1 ADIÇÃO DE NUCLEÓFILOS A ÍONS N-ACILIMÍNIO PIPERIDÍNICOS DISSUBSTITUÍDOS	48
3.3.1.1 Obtenção de precursores dos íons N-acilimínio	48
3.3.1.2 Adição de Sililoxidienos a íons N-acilimínio	50
3.3.1.3 Adição de Alitributilestanana a íons N-acilimínio	52
3.3.1.4 Adição de Trietilsilano	56
3.3.1.5 Adição de 2-(<i>terc</i> -butil-dimetil-sililoxi)-furano	57
3.3.1.6 Adição de 1-metóxi-3-(trimetilsililoxi)-1,3-butadieno (dieno de Danishefsky)	59
3.3.2 ADIÇÃO DE NUCLEÓFILOS A ÍONS N-ACILIMÍNIO PIRROLIDÍNICOS DISSUBSTITUÍDOS	60
3.3.2.1 Obtenção de precursores dos íons N-acilimínio	60
3.3.2.2 Adição de Alitributilestanana a íons N-acilimínio	61
3.4 CONCLUSÕES	66

4 PREPARAÇÃO ESTEREOSSELETIVA DE SISTEMAS BICÍCLICOS NITROGENADOS SUBSTITUÍDOS	68
4.1 INTRODUÇÃO	68
4.2 FORMAÇÃO DE SISTEMAS DECAIDROQUINOLÍNICOS	70
4.2.1 INTRODUÇÃO	70
4.3 FORMAÇÃO DE SISTEMAS INDOLIZIDÍNICOS: SÍNTESE DA (±)-INDOLIZIDINA 209B	72
4.3.1 INTRODUÇÃO	72
4.3.2 RESULTADOS	73
4.3.2.1 Síntese da Indolizidina Modelo 4.4	73
4.3.2.2 Síntese da (±)-Indolizidina 209B	75
4.4 FORMAÇÃO DE SISTEMAS QUINOLIZIDÍNICOS: SÍNTESE DOS EPÍMEROS EM C-2 E C-4 DA (±)- PLUMERININA	77
4.4.1 INTRODUÇÃO	77
4.4.2 RESULTADOS	79
4.4.3 CARACTERIZAÇÃO DA QUINOLIZIDINONA 4.12	84
4.4.4 EPIMERIZAÇÃO DE SISTEMAS QUINOLIZIDÍNICOS	87
4.4.5 ANÁLISE CONFORMACIONAL DE QUINOLIZIDINONAS POR MÉTODOS DE QUÍMICA COMPUTACIONAL	88
4.4.6 REDUÇÃO DA QUINOLIZIDINONA 4.12	93
4.5 CONCLUSÕES	96
5 CONCLUSÃO GERAL	98
6 PARTE EXPERIMENTAL	101
6.1 PREPARAÇÃO DOS REAGENTES E APARELHOS UTILIZADOS	101
6.2 CAPÍTULO 2	102
6.3 CAPÍTULO 3	116
6.4 CAPÍTULO 4	128
7 REFERÊNCIAS	136
8 ANEXOS	140

Índice de Esquemas

Esquema 1: Formação de íons N-acilimínio dissustituídos como passo-chave na possível obtenção de sistemas heterocíclicos nitrogenados.....	2
Esquema 2: Metodologias para obtenção de lactamas	3
Esquema 3: Obtenção e redução α -hidroxilactamas	4
Esquema 4: Utilização do ácido (S)-piroglutâmico na obtenção de lactamas quirais	5
Esquema 5: Obtenção de lactamas em forma não-racêmica.....	5
Esquema 6: Formação e utilização de lactamas bicíclicas quirais	6
Esquema 7: Utilização de (R)-fenilglicinol na obtenção de 2-piperidinonas quirais	7
Esquema 8: Ciclização de sistemas quirais não-racêmicos para formação de lactamas.....	7
Esquema 9: Alquilação de enolatos – aspectos estereoeletrônicos.....	9
Esquema 10: Hidroxilação e selenilação de enolatos pirrolidínicos	13
Esquema 11: Obtenção de pirrolidinonas <i>cis</i> -3,5-dissustituídas	15
Esquema 12: Alquilação de N-Benzil-2-pirrolidinona	15
Esquema 13: Alquilação de sistemas piperidínicos	16
Esquema 14: Modelos propostos por Quirion e colaboradores para alquilação de piperidinonas protegidas com (S)-fenilglicinol	16
Esquema 15: Seletividades observadas para alquilação de lactamas bicíclicas	18
Esquema 16: Cálculos de sistema modelo no estudo de alquilação de lactamas bicíclicas	19
Esquema 17: Alquilações em sistemas bicíclicos contendo lactama de 6 membros	19
Esquema 18: Obtenção e redução α -hidroxilactamas	21
Esquema 19: Obtenção da lactona 2.17	22
Esquema 20: Espectros parciais de ^1H -RMN para 2.22 (A: reação à -78°C ; B: reação à -23°C)	25
Esquema 21: Desproteção das lactamas 2.22-2.24	25
Esquema 22: Análise de 2.25 por cromatografia gasosa.....	25
Esquema 23: Obtenção e desproteção das lactamas 2.24.....	26
Esquema 24: Obtenção das piperidinas 2.30-2.33	27
Esquema 25: Espectros de ^1H -RMN e CYCLENONE de 2.31.....	27
Esquema 26: Alquilação axial dos enolatos piperidínicos.....	28
Esquema 27: Desproteção das lactamas 2.34 e 2.35 e cromatogramas gasosos de desproteções realizadas com amostra filtrada (A) e com bruto reacional (B) das alquilações	30
Esquema 28: Principais incrementos em experimentos de nOe com 2.38	32
Esquema 29: Principais incrementos em experimentos de nOe com 2.40-2.42	34
Esquema 30: Principais incrementos em experimentos de nOe com 2.43	35
Esquema 31: Formação de íons N-acilimínio	38
Esquema 32: Redução de lactamas com trietilboroidreto de lítio.....	40
Esquema 33: Íons N-acilimínio piperidínicos.....	44
Esquema 34: Adição de nucleófilos a íons N-acilimínio endocíclicos.....	45
Esquema 35: Adição de nucleófilos a íons N-acilimínio pirrolidínicos dissustituídos	46
Esquema 36: Adição a íons N-acilimínio piperidínicos dissustituídos.....	47
Esquema 37: Ataque axial preferido estereoeletronicamente para sistemas piperidínicos 3,6- <i>trans</i> -disustituídos	48
Esquema 38: Redução de lactamas piperidínicas com LiEt_3BH	49
Esquema 39: Adições de sililoxidienos ao íon N-acilimínio 3.7	50
Esquema 40: Atribuição da estereoquímica das piperidinas 3.8-3.11 e CYCLENONE de 3.8	51
Esquema 41: Adição de alitributilestanana à íons N-acilimínio piperidínicos.....	53
Esquema 42: Cromatografia gasosa e espectrometria de massas (IE) do composto 3.12	54
Esquema 43: Constantes de acoplamento em piperidinas aliladas e experimentos de nOe-diferencial com os compostos 3.12 e 3.17.....	55
Esquema 44: Possível equilíbrio dos íons N-acilimínio 3,6-sustituídos.....	56
Esquema 45: Obtenção da piperidina 2.30 através da redução do íon N-acilimínio 3.7	56
Esquema 46: Comparação dos espectros de ^1H -RMN (região das metilas) de amostras de 2.30 obtidas por diferentes rotas - redução da lactama 2.22 (A) e do íon N-acilimínio 3.7 (B)	57
Esquema 47: Obtenção de 3.18 e 3.19 e atribuição de C-2 e C-4' por nOe.....	58
Esquema 48: Análise por raio-X de 3.18	59
Esquema 49 Adição do dieno de Danishefsky ao imínio 3.7	60
Esquema 50: Adição de nucleófilos a sistemas pirrolidínicos <i>trans</i> -disustituídos	60
Esquema 51: Redução das pirrolidinonas 2.38-2.43	61

Esquema 52: Obtenção e caracterização de 3.31 e 3.36	62
Esquema 53: Caracterização de 3.31 por CG/EM	62
Esquema 54: Caracterização de 3.31 por HPLC	63
Esquema 55: Obtenção dos sistemas pirrolidínicos 3.32 e 3.33	63
Esquema 56: Obtenção dos sistemas pirrolidínicos 3.34 e 3.35	64
Esquema 57: Ciclo catalítico proposto para a metátese de olefinas	65
Esquema 58: Fechamento de anel por metátese de olefinas das misturas 3.34 e 3.35	66
Esquema 59: Sistemas decaidroquinolínicos	69
Esquema 60: Sistemas indolizidínicos (A) e quinolizidínicos (B)	69
Esquema 61: Síntese do sistema octaidroquinolínico 4.1	70
Esquema 62: Desproteção do sistema octaidroquinolínico 4.1 e espectro de IV (bandas de Bohlmann) de 4.2	71
Esquema 63: Obtenção de sistemas indolizidínicos por Shishido e Kibayashi	72
Esquema 64: Proposta para síntese de sistemas indolizidínicos	73
Esquema 65: Sequências reacionais para formação de 4.5	73
Esquema 66: Fechamento de anel para obtenção da indolizidina 4.4	74
Esquema 67: Obtenção do sistema indolizidínico 4.4 através do tosilato 4.8	74
Esquema 68: Espectros de ¹ H-RMN, COSY e IV da indolizidina 4.4	75
Esquema 69: Obtenção da (±)-Indolizidina 209B	76
Esquema 70: Relação epimérica em C-2 entre 3.8 e a Plumerinina	77
Esquema 71: Possível interconversão entre sistemas quinolizidínicos	78
Esquema 72: Espectros de infravermelho de 3.8 e 3.10	79
Esquema 73: Obtenção da quinolizidinona 4.12	79
Esquema 74: Análises por CG/EM das ciclizações via reação de Michael intramolecular	81
Esquema 75: Principais incrementos de nOe observados para H-9a (A), H-4 (B) e H-6 (C). Espectro de ¹ H-RMN e Irradiação C (2,8 ppm-H-6) na quinolizidinona 4.12	85
Esquema 76: Atribuição da quinolizidinona 4.12 por COSY	86
Esquema 77: Atribuição da quinolizidinona 4.12 por HETCOR	86
Esquema 78: Mecanismos retro-Michael e retro-Mannich na possível epimerização em C-6 e 9a	87
Esquema 79: Equilibrações em sistema quinolizidínicos	87
Esquema 80: Resultados de cálculos para quinolizidinona 4.12 (energia relativa)	89
Esquema 81: Resultados de cálculos para quinolizidinona 4.13 (energia relativa)	89
Esquema 82: Resultados de cálculos para quinolizidinona 4.14 (energia relativa)	89
Esquema 83: Resultados de cálculos para quinolizidinona 4.15 (energia relativa)	90
Esquema 84: Resultados de cálculos: mecânica molecular UFF (energia relativa)	90
Esquema 85: Resultados de cálculos: mecânica molecular Dreiding (energia relativa)	90
Esquema 86: Resultados de cálculos: semi-empírico AM1 (energia relativa)	91
Esquema 87: Resultados de cálculos com método semi-empírico PM3 (energia relativa)	91
Esquema 88: Resultados de cálculos com método <i>ab initio</i> STO-3G (energia relativa)	92
Esquema 89: Resultados de cálculos com método <i>ab initio</i> 3-21G (energia relativa)	92
Esquema 90: Redução da quinolizidinona 4.12 e obtenção das hidroxiquinolizidinas 4.16 e 4.17	93
Esquema 91: As possíveis conformações das hidroxiquinolizidinas 4.16 e 4.17	94
Esquema 92: A-Determinação da estereoquímica de 4.16 e 4.17 por nOe; B-Espectros de ¹ H-RMN e CYCLENONE de 4.16)	95
Esquema 93: Obtenção da hidroxiquinolizidina 4.16	96

Índice de Tabelas

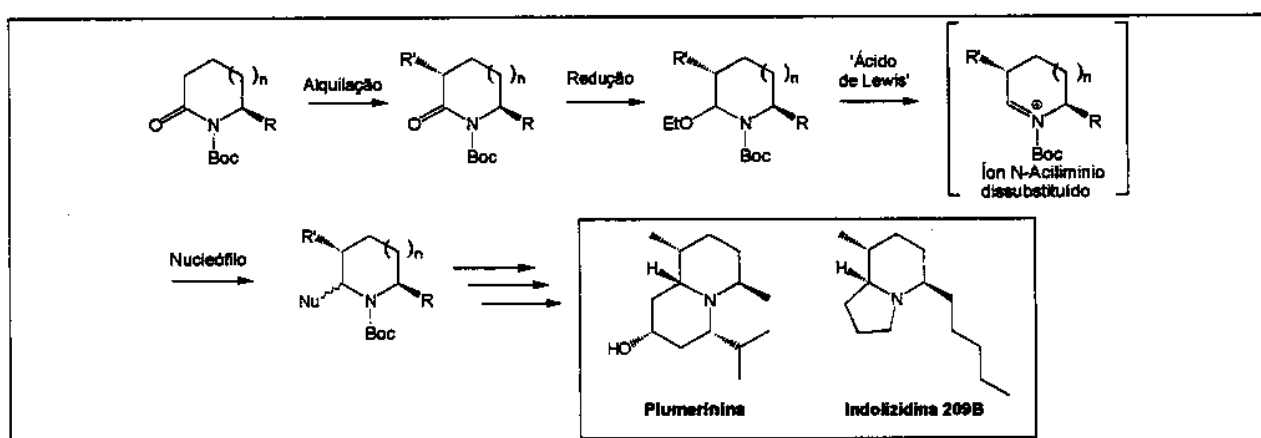
Tabela 1: Exemplos da literatura para condensações aldólicas de (S)-N-Boc-5-carboalcóxi-2-pirrolidinonas.....	11
Tabela 2: Exemplos da literatura para alquilação com haletos de alquila de (S)-N-Boc-5-carboalcóxi-2-pirrolidinonas.....	12
Tabela 3: Exemplos da literatura para alquilação com haletos de alquila de (S)-N-Boc-5-(sililóxi-metileno)-2-pirrolidinonas.....	13
Tabela 4: Alquilação de sistemas derivados do (S)-fenilglicinol.....	17
Tabela 5: Formação de 2-piperidinonas (n=2) e 2-pirrolidinonas (n=1) substituídas.....	20
Tabela 6: Comparação das lactamas 2.13-2.16 com dados da literatura.....	22
Tabela 7: Formação de N-Boc-2-piperidinonas (n=2) e N-Boc-2-pirrolidinonas (n=1) substituídas.....	23
Tabela 8: Alquilação de N-Boc-6-metil-2-piperidinona.....	24
Tabela 9: Alquilação de N-Boc-5-metil-2-pirrolidinona com iodeto de metila.....	29
Tabela 10: Alquilação de N-Boc-5-fenil-2-pirrolidinona com iodeto de metila.....	31
Tabela 11: Alquilação de N-Boc-5-metil-2-pirrolidinona com brometo de alila.....	33
Tabela 12: Alquilação de N-Boc-5-metil-2-pirrolidinona com brometo de benzila.....	33
Tabela 13: Alquilação de N-Boc-5-fenil-2-pirrolidinona com brometo de alila.....	33
Tabela 14: Alquilação de N-Boc-5-fenil-2-pirrolidinona com brometo de benzila.....	34
Tabela 15: Deslocamentos químicos e constantes de acoplamento para 2-pirrolidinonas N-Boc-3,5-dissubstituídas.....	36
Tabela 16: Exemplos da literatura para adições a íons N-aciliminio pirrolidínicos 5-substituídos.....	41
Tabela 17: Exemplos da literatura para adições a íons N-aciliminio pirrolidínicos bicíclicos.....	42
Tabela 18: Exemplos da literatura para adições a íons N-aciliminio piperidínicos 6-substituídos.....	43
Tabela 19: Exemplos da literatura para adições a íons N-aciliminio derivados do ácido málico.....	45
Tabela 20: Comparação dos dados espectroscópicos da (±)-Indolizidina 209B com a literatura ^a	76
Tabela 21: Testes de ciclização intramolecular na formação de sistemas Quinolizidínicos.....	80
Tabela 22: Testes de ciclização intramolecular na formação de sistemas Quinolizidínicos: Sistemas Fechados.....	82
Tabela 23: Testes de ciclização intramolecular na formação de sistemas Quinolizidínicos: Sistemas Fechados com NH ₄ OH/ROH (1:1).....	82
Tabela 24: Testes das reduções da quinolizidinona 4.12.....	93

1 Objetivos

- **Avaliação da estereosseletividade na alquilação de enolatos de lactamas substituídas na posição α ao nitrogênio.**
- **Adição de nucleófilos de carbono a íons N-acilimínio cíclicos de 5- e 6-membros dissustituídos e obtenção de derivados pirrolidínicos e piperidínicos trissustituídos.**
- **Aplicação dos estudos anteriores na síntese dos alcalóides ($\pm$)-Indolizidina **209B** e ($\pm$)-Plumerinina.**

2 Alquilação de Lactamas

A obtenção de íons N-acilímínio substituídos e o estudo de adições estereosseletivas de nucleófilos a estas espécies, foi proposta como uma alternativa para a formação de sistemas heterocíclicos que, devido aos seus padrões de substituição, poderiam participar como intermediários-chave na síntese de produtos naturais de interesse. Neste contexto surge o interesse em estudar a seletividade nas reações de alquilação em sistemas pirrolidínicos e piperidínicos, já que essas lactamas são possíveis precursoras destes íons N-acilímínio (Esquema 1).



Esquema 1: Formação de íons N-acilímínio dissustituídos como passo-chave na possível obtenção de sistemas heterocíclicos nitrogenados.

2.1 Metodologia de Obtenção de Lactamas

2.1.1 Introdução

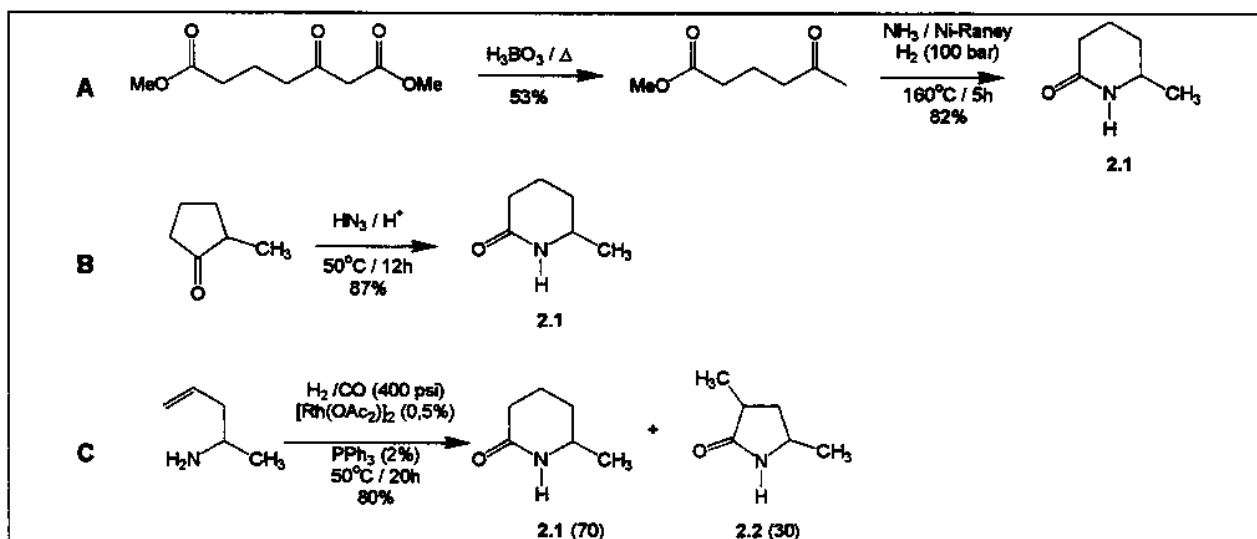
O interesse em estudar metodologias para a obtenção de sistemas piperidínicos e pirrolidínicos está baseado no grande número destes sistemas que são encontrados na Natureza e nas suas possíveis utilizações farmacológicas decorrentes de suas atividades biológicas características¹. Em encontro a isso soma-se a necessidade da obtenção de sistemas substituídos com estereoquímica definida, já que a posição relativa destes substituintes e a mobilidade conformacional do anel heterocíclico apresentam grande importância em processos de reconhecimento enzimático². Além disso lactamas podem ser utilizadas como materiais de partida versáteis e como ligantes ou auxiliares quirais para a aplicação em sínteses assimétricas.³

Várias metodologias foram desenvolvidas e encontram-se disponíveis na literatura para a obtenção de lactamas na forma racêmica ou enantiomericamente enriquecidas. Apresentaremos neste capítulo alguns dos métodos mais significativos e procuraremos também

mostrar metodologias alternativas que poderiam ser usadas para obtenção de substratos sintetizados neste trabalho nas suas versões assimétricas.

2.1.2 Síntese de Lactamas Substituídas em Forma Racêmica

A obtenção de 6-metil-2-piperidinona **2.1** em sua forma racêmica foi descrita por Lhommet e colaboradores⁴ centrada numa reação de ciclização e formação da lactama a partir do aminoéster correspondente (Esquema 2-A). Por sua vez Conley⁵ demonstrou a obtenção de uma série de lactamas através da conversão de cetonas cíclicas na presença de ácido hidrazóico e ácido polifosfórico como solvente e catalisador da reação (reação de Schmidt). A lactama **2.1** foi obtida a partir da 2-metil-ciclopentanona em 87% de rendimento através deste procedimento (Esquema 2-B).



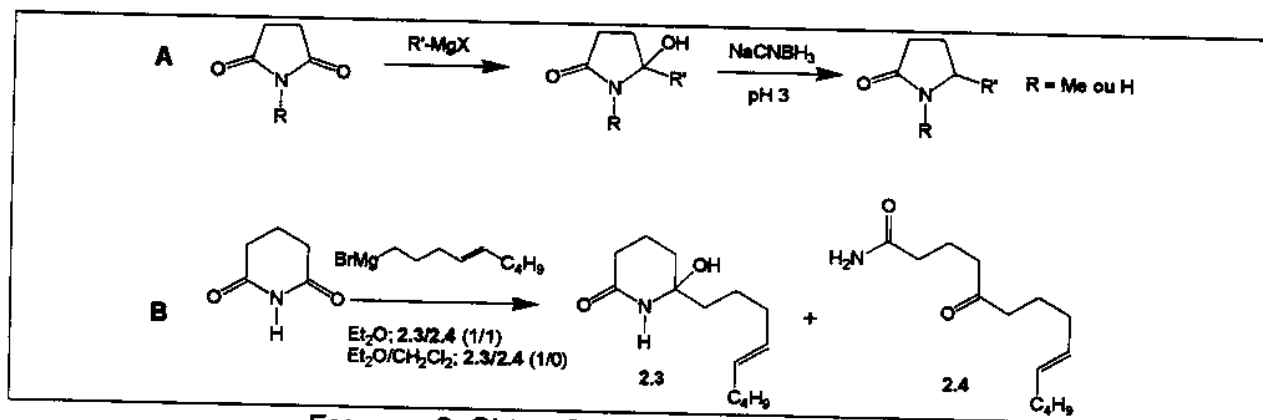
Esquema 2: Metodologias para obtenção de lactamas

Anastasiou e Jackson⁶ também observaram a formação da lactama **2.1**, majoritariamente numa mistura com 3,5-dimetil-2-pirrolidinona **2.2** (Esquema 2-C), através da reação de hidrocarbonilação de aminas insaturadas. Outras lactamas foram obtidas em bons rendimentos a partir desta técnica dependendo da amina utilizada (variando número de carbonos entre o nitrogênio e a dupla ligação e o grau de substituição do sistema).

Além destas técnicas disponíveis para a formação de sistemas piperidínicos já havíamos utilizado em nosso laboratório⁷ a metodologia de redução de α -hidróxi-2-pirrolidinonas com NaCNBH_3 em meio ácido. Este procedimento foi adaptado de trabalhos da literatura para redução das respectivas α -hidroxilactamas originadas do ataque nucleofílico de reagentes de Grignard a N-metil-succinimida⁸ ou succinimida⁹ (Esquema 3-A).

A aplicação desta metodologia em sistemas piperidínicos apresentou vários problemas referentes a abertura da α -hidroxilactama intermediária e obtenção da amidocetona correspondente.¹⁰ Por outro lado, em um trabalho de Evans e colaboradores¹¹ foi relatado que a

adição de uma solução de glutarimida em diclorometano a um reagente de Grignard levou ao isolamento exclusivo da α -hidroxilactama 2.3, enquanto que misturas equimolares com a amidocetona 2.4 foram obtidas através da utilização exclusiva de éter etílico como solvente dessa mesma reação (Esquema 3-B), abrindo um precedente para que a redução *in situ*, através da adição de NaCNBH_3 em meio ácido, pudesse ser testada também para estes sistemas.

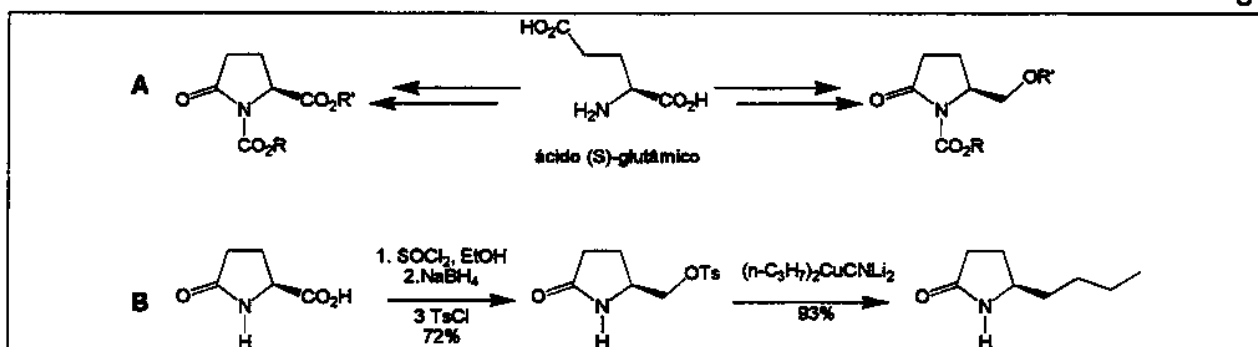


2.1.3 Síntese de Lactamas Substituídas na Forma Não-Racêmica

Sem dúvida as metodologias para a obtenção de lactamas nas formas enantiomericamente puras ou enriquecidas são mais abundantes na literatura, provavelmente devido ao interesse de testar a utilização de produtos enantiomericamente puros em ensaios biológicos e, principalmente, pela relativa facilidade de obtenção dessas lactamas a partir de reagentes enantiomericamente puros como α -aminoácidos.

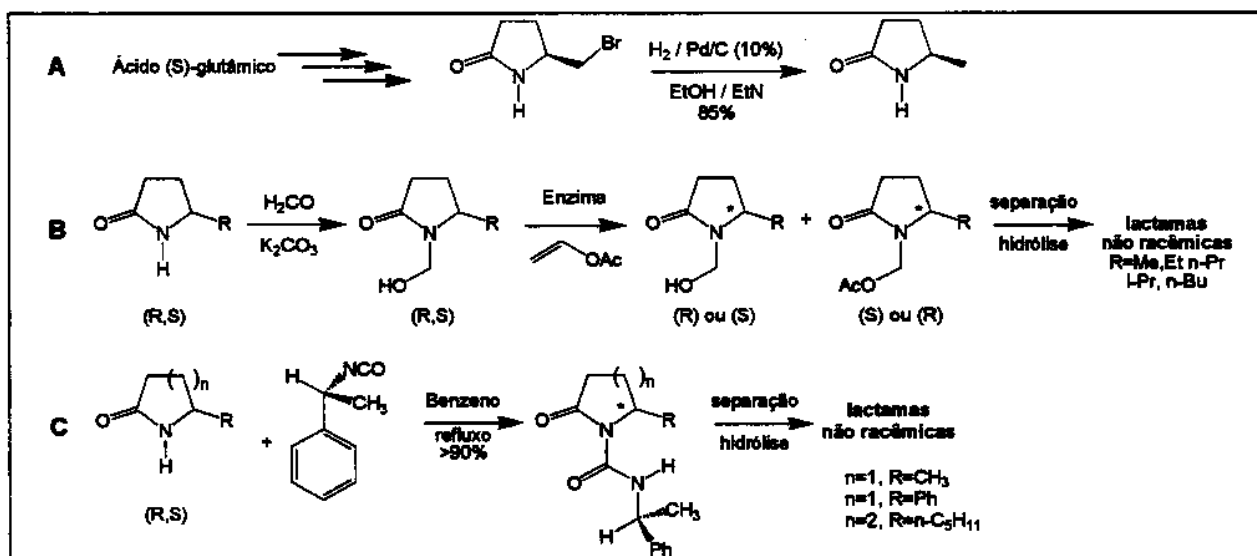
Para sistemas pirrolidínicos nota-se uma ampla utilização de derivados do ácido glutâmico (um dos aminoácidos mais baratos e abundantes) ou ácido piroglutâmico como material de partida, contendo já um centro α ao nitrogênio com estereoquímica absoluta definida. Vários grupos estudaram reações de alquilação utilizando pirrolidinonas desta origem, através da proteção do nitrogênio e da transformação da função ácido em éster¹² ou em hidróxi-metilenos por redução¹³ da carbonila (Esquema 4-A).

Nesse mesmo sentido também são observadas metodologias de transformação do grupo ácido, com manutenção da estereoquímica absoluta, em outros substituintes de interesse. Em trabalho desenvolvido em nosso laboratório¹⁴ esta metodologia foi utilizada para a obtenção de (R)-N-Boc-5-butil-2-pirrolidinona, através da substituição de um grupo tosilato por adição de $(n\text{-C}_3\text{H}_7)_2\text{CuCNLi}_2$ (Esquema 4-B).



Esquema 4: Utilização do ácido (S)-piroglutâmico na obtenção de lactamas quirais

McIntosh e Acquah¹⁵ utilizaram metodologia semelhante para a obtenção de (R)-5-metil-2-pirrolidinona através da redução da bromometil lactama correspondente, derivada do ácido (S)-glutâmico (Esquema 5-A). Este mesmo composto e uma série de outras 5-alkil-2-pirrolidinonas foram obtidas na forma enantiomericamente pura por Joulet e Rousseau¹⁶ através da resolução enzimática das respectivas N-hidroximetil lactamas, utilizando lipase de *Pseudomonas cepacia* (imobilizada) para acetilar seletivamente um dos enantiômeros (produtos com >98% ee) (Esquema 5-B). Visando a determinação da pureza enantiomérica e configuração absoluta de lactamas, assim como obtenção destas em forma enantiomericamente pura em escala preparativa, Pirkle e colaboradores¹⁷ reagiram várias lactamas com isocianatos quirais, permitindo a separação cromatográfica das N-aci uréias diastereoméricas formadas. Este artigo mostrou a obtenção e separação, dentre outros, de 5-metil-2-pirrolidinona, 5-fenil-2-pirrolidinona e 6-n-pentil-2-piperidinona, utilizadas na forma racêmica ao longo dos nossos estudos (Esquema 5-C).

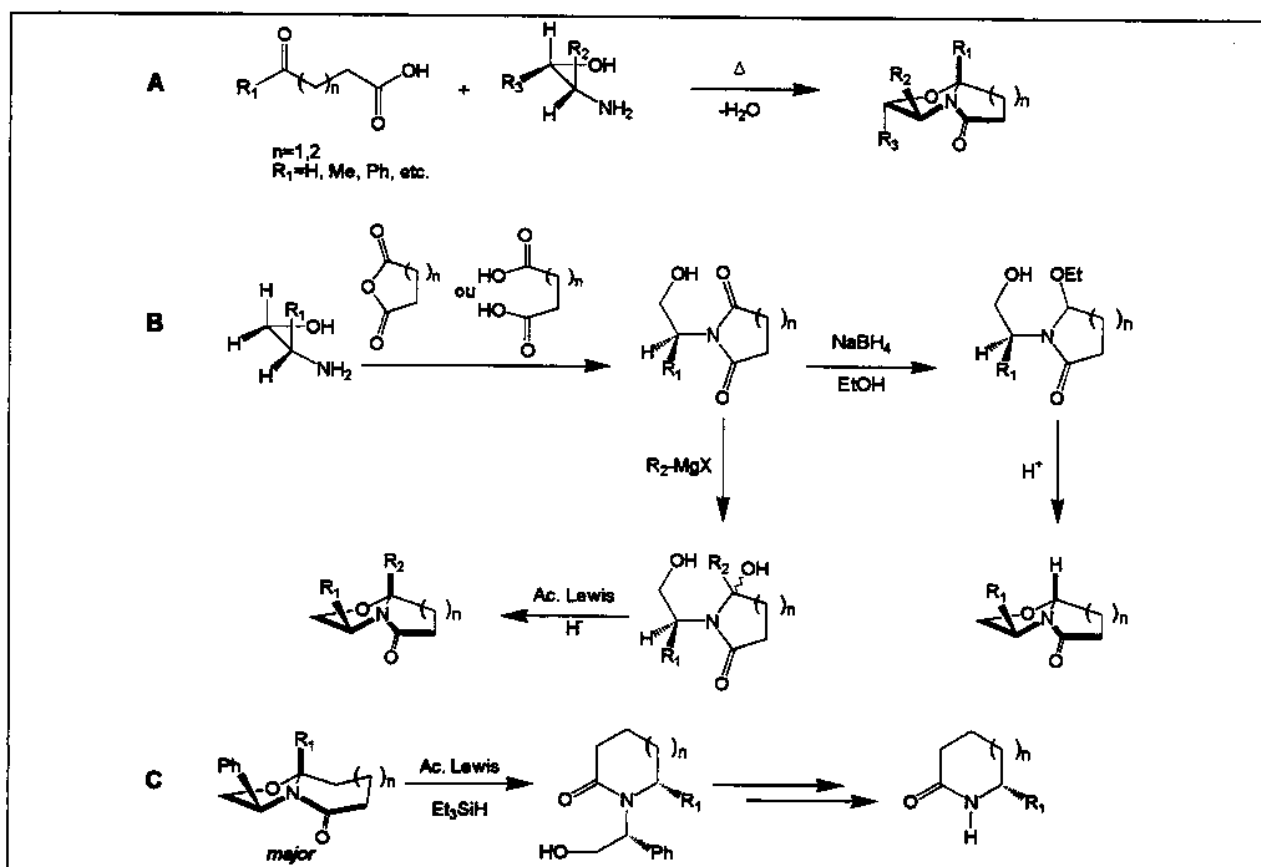


Esquema 5: Obtenção de lactamas em forma não-racêmica

Ao contrário dos exemplos apresentados anteriormente, o trabalho de alguns grupos de pesquisa baseou-se na utilização de auxiliares quirais para a obtenção e estudo de lactamas

bicíclicas, que podem ser utilizadas diretamente em reações de alquilação ou levar à lactamas monocíclicas quirais substituídas. Os trabalhos de Meyers e colaboradores¹⁸ estão entre os mais representativos nessa área e se basearam na reação de compostos dicarbonílicos (um cetoácido) com um aminoálcool quiral, com remoção de água (ciclodesidratação), formando lactamas bicíclicas com diversos padrões de substituição (Esquema 6-A).

Uma segunda rota para este tipo de sistemas bicíclicos envolveu a condensação de um aminoálcool com um anidrido cíclico ou um ácido dicarboxílico levando a imidas. A adição de reagentes de Grignard ou redução levou a lactamas α -hidroxiladas, que em meio ácido forneceram as lactamas bicíclicas em bons rendimentos após ciclização entre a hidroxila do auxiliar quiral e o íon N-aciliminio formado (Esquema 6-B).

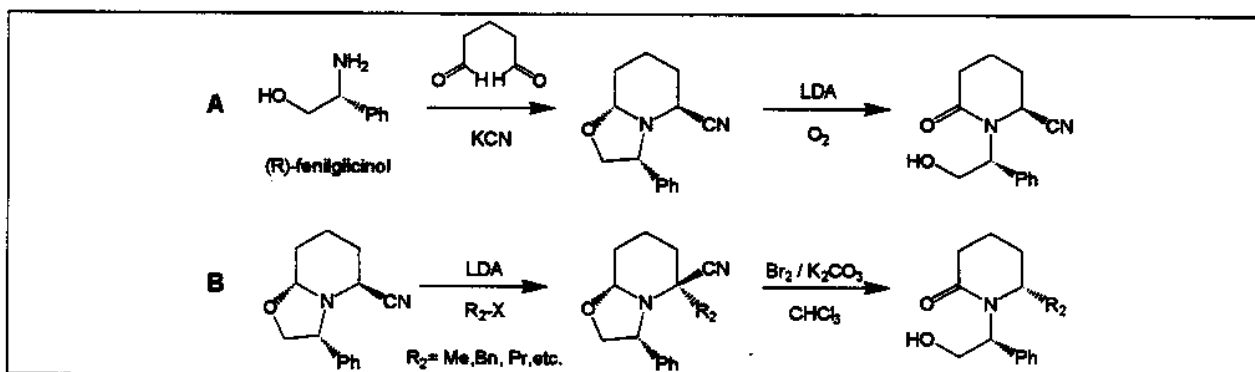


Esquema 6: Formação e utilização de lactamas bicíclicas quirais

As lactamas bicíclicas podem levar à obtenção de 2-pirrolidinonas substituídas com excelentes valores de excesso enantiomérico³ através da adição de ácido de Lewis, promovendo novamente a formação do íon N-aciliminio, e pela adição de Et_3SiH como redutor (Esquema 6-C; $n=0$). Lhommet e colaboradores¹⁹ utilizaram a mesma metodologia para a obtenção de (S)-6-metil-2-piperidinona (Esquema 6-C; $n=1$ e $R_1=CH_3$), mas desde a formação do sistema bicíclico houve uma menor seletividade do que a observada em sistemas pirrolidínicos, o que foi contornado pela posterior separação dos compostos diastereoisoméricos

formados durante a síntese mas que levou a rendimentos menores devido ao maior número de etapas utilizadas.

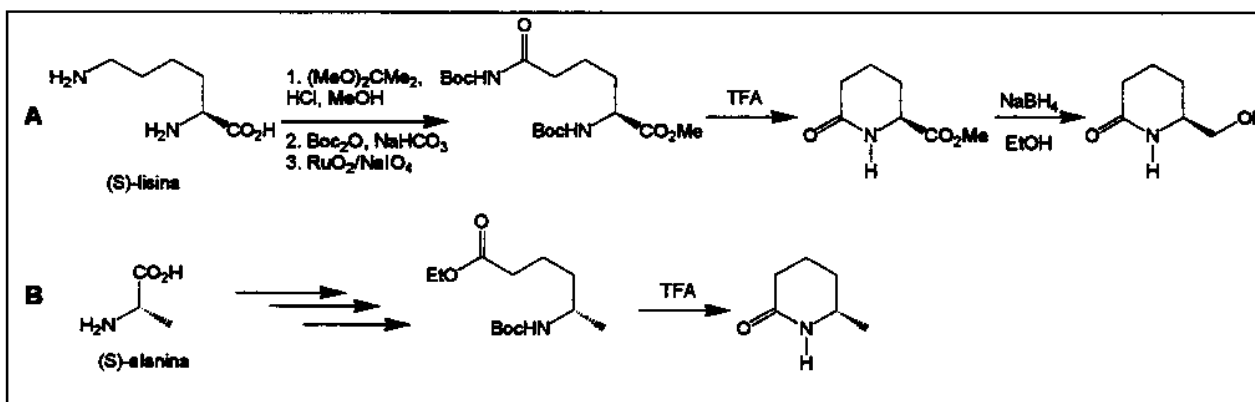
No trabalho de Husson e colaboradores é frequente a preparação de 2-piperidinonas através da reação de (R)-fenilglicinol com glutaraldeído na presença de KCN e posterior oxidação para a formação da respectiva lactama quiral (Esquema 7-A).²⁰



Esquema 7: Utilização de (R)-fenilglicinol na obtenção de 2-piperidinonas quirais

Foi também a partir do intermediário bicíclico com o grupo nitrila α ao nitrogênio que os mesmos autores desenvolveram uma metodologia geral para a obtenção de piperidinonas 6-substituídas que posteriormente serviram de substratos em reações de alquilação, levando a sistemas dissustituídos nas suas formas enantiomericamente enriquecidas (Esquema 7-B).²¹

Por fim, a ciclização de sistemas originados a partir de aminoácidos quirais pode também levar ao isolamento de lactamas piperidínicas em bons rendimentos. Hermitage e Moloney¹ descreveram a utilização de (S)-Lisina para a obtenção da α -hidroximetil lactama correspondente, após esterificação, proteção dos nitrogênios, oxidação da função ω -amino com RuO₂/NaIO₄, ciclização em meio ácido e redução da função éster, em 27% de rendimento após 5 etapas (Esquema 8-A). McIntosh e Acquah também utilizaram a ciclização de um aminoéster em meio ácido para chegar a (S)-6-metil-2-piperidinona (92% ee) a partir da (S)-alanina após 8 etapas em 40% de rendimento.



Esquema 8: Ciclização de sistemas quirais não-racêmicos para formação de lactamas

2.2 Metodologias de Alquilação de Lactamas

2.2.1 Introdução

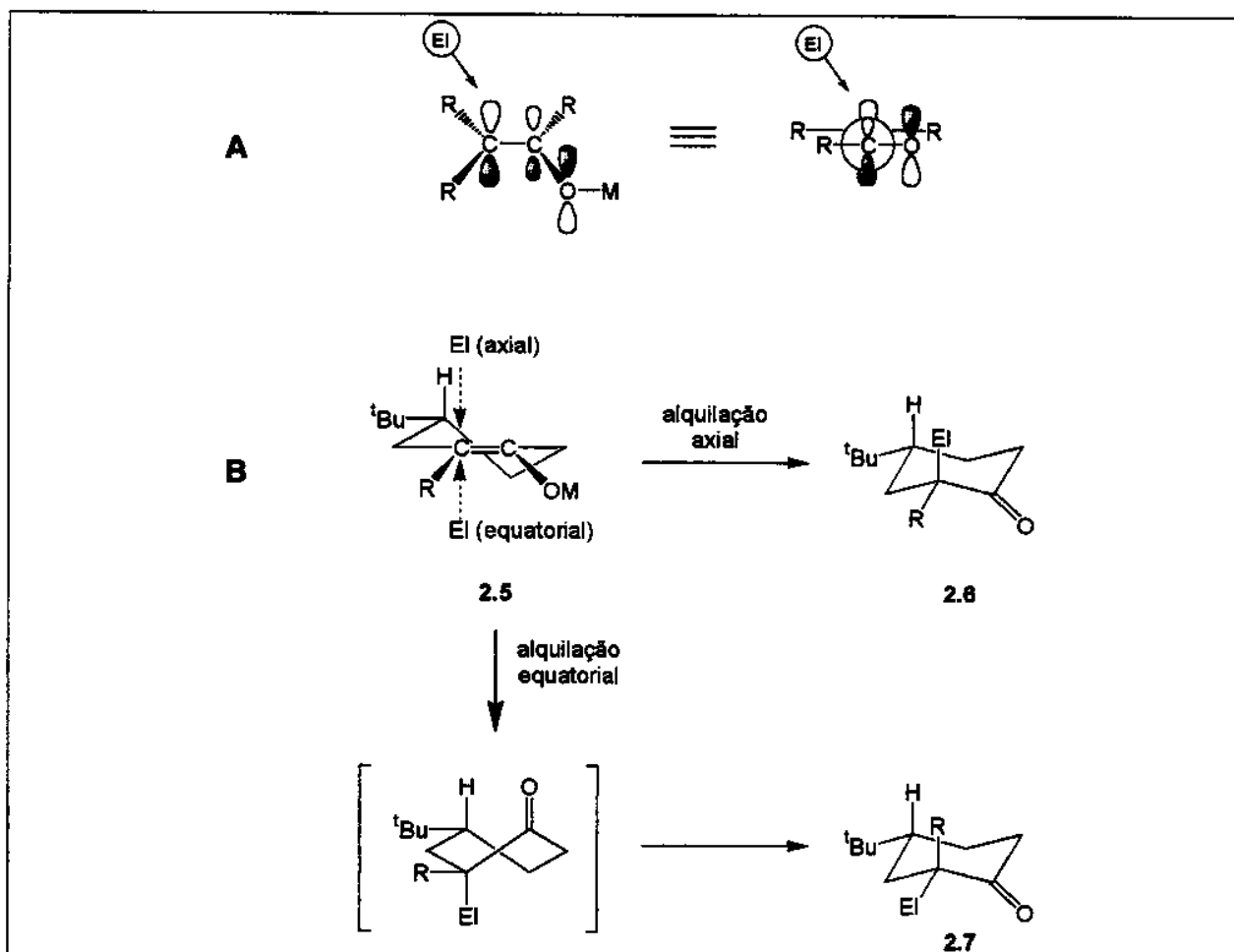
As reações de alquilação de compostos carbonílicos pela conversão a seus respectivos enolatos e subsequente reação com agentes alquilantes eletrofílicos constituem uma das mais importantes classes de reações em química orgânica, levando à formação de ligações σ carbono-carbono regio e estereoseletivamente. A abordagem clássica de formação de enolatos a partir de compostos contendo grupos metilênicos ou metínicos duplamente ativados abriu caminho para a utilização de metodologias semelhantes para compostos carbonílicos monofuncionais (pK_a muito maiores) através da utilização de bases mais fortes em solventes apróticos. Os enolatos de lítio tem uma utilidade sintética destacada nesta área, podendo capturar muitos agentes alquilantes em solventes apróticos como DME ou THF. Uma grande variedade de bases altamente impedidas e não-nucleofílicas, como LDA, LICA e LHMDs, encontram-se hoje disponível na literatura e levam, por exemplo, à conversão cinética de cetonas assimétricas em seus enolatos menos substituídos com alta seletividade e podem também ser usadas para a desprotonação de muitos outros sistemas carbonílicos.²²

Soluções de enolatos metálicos são constituídas de agregados moleculares como dímeros, trímeros e tetrâmeros em equilíbrio com espécies monoméricas (que também podem estar na forma covalentemente ligada ou ter o cátion metálico dissociado do oxigênio do enolato). Vários fatores podem influenciar a agregação do sistema, como o metal utilizado, o solvente e até a estrutura do próprio enolato, geralmente levando a um aumento da nucleofilicidade na medida que as espécies diminuem essa associação (como pela utilização de solventes polidentados, como DME ou éteres de coroa, solvatando os cátions metálicos). Dessa forma a reatividade de enolatos metálicos pode ser aumentada pela adição de substâncias dipolares apróticas, que podem ser adicionadas às soluções etéreas normalmente utilizadas nestas reações (HMPA e DMPU são dois dos possíveis 'aditivos' mais utilizados para este fim).²²

Uma série de haletos ativados (alílicos, benzílicos e propargílicos), α -halo ésteres e haletos primários são normalmente utilizados como agentes alquilantes (haletos secundários geralmente são menos reativos, levando a reações mais demoradas e com menores rendimentos). Outros agentes alquilantes altamente reativos (dialquil sulfatos, por exemplo) podem levar à O-alquilação em solventes altamente polares, devido a uma maior dissociação entre o cátion metálico e o enolato. A equilibração entre enolatos cinético e termodinâmico, bem como di- ou poli-alquilações são outras reações secundárias importantes que podem reduzir significativamente os rendimentos e a seletividade nas reações de alquilação.²²

A geometria e a presença de outros grupos na ligação dupla, ou até em pontos mais remotos no enolato, podem influenciar a formação dos agregados, dando características

reacionais particulares ao sistema, enquanto os efeitos estéricos e estereoeletrônicos podem direcionar a estereoquímica da reação. Tradicionalmente o princípio que resume as características estereoeletrônicas das reações de alquilação propõe que o sistema deve apresentar uma interação máxima entre os orbitais participantes da formação da nova ligação. Uma aproximação perpendicular do eletrófilo ao plano do enolato pode ser proposta nesse contexto, mas outros trabalhos (baseados em princípios estudados em reações de redução de carbonilas) propõem que interações repulsivas entre o LUMO do eletrófilo e o oxigênio no HOMO do enolato levem ao desvio desta aproximação perpendicular (Esquema 9-A).²³



Esquema 9: Alquilação de enolatos – aspectos estereoeletrônicos

É importante considerar, na análise dos elementos de controle estereoeletrônico envolvidos nas reações de alquilação, a presença de interações geométricas significativas nos estados de transição do sistema enolato-eletrófilo. No ataque eletrofílico pelas duas faces diastereotópicas de um enolato 2.5 (Esquema 9-B) podem ser formados dois produtos (no caso cetonas cíclicas). A cetona 2.6 é formada por um ataque axial, podendo ser favorecida já que passa por um estado de transição mais estável energeticamente, do tipo cadeira, enquanto que 2.7 passa por um estado de transição barco-torcido via ataque equatorial (Esquema 9-B).

Por outro lado, como reações de alquilação do tipo enolato-eletrófilo são exotérmicas, espera-se que os estados de transição sejam similares conformacionalmente aos reagentes, diminuindo a importância da direção adotada na aproximação do eletrófilo ao sistema planar do enolato. Dessa forma pode-se esperar que a estereoquímica dos produtos seja fortemente influenciada por outros fatores reacionais (estéricos, por exemplo). De uma maneira geral, reações de alquilação trazem à tona tanto a importância relativa dos fatores estéricos como dos efeitos estereoeletrônicos, que atuando de maneira cooperativa levam a bons níveis de estereosseletividade.²³

No que diz respeito aos sistemas nitrogenados (como pirrolidínicos e piperidínicos) há um grande interesse no desenvolvimento de métodos de alquilação seletiva. Por exemplo, a síntese de aminoácidos não-naturais é de considerável interesse biológico e a obtenção de prolinas ou ácidos glutâmicos substituídos, através de reações de alquilação seletivas em sistemas pirrolidínicos, pode levar a novos agentes com atividade biológica (prolinas tem atividade em inibição enzimática e podem ser usadas em sínteses de compostos peptídeo-miméticos; ácido glutâmico é um importante neurotransmissor no sistema nervoso de mamíferos).²⁴

A partir de todas estas características das reações de alquilação de enolatos metálicos vamos dividir arbitrariamente esta introdução em três partes principais: alquilação de sistemas que não contém auxiliar quiral ligado ao átomo de nitrogênio; sistemas que apresentam auxiliar quiral no nitrogênio e sistemas bicíclicos. Dentro de cada tópico abordaremos as características particulares de sistemas pirrolidínicos e piperidínicos buscando evidenciar os aspectos mais relevantes discutidos na literatura e que serão invocados na própria discussão de nossos resultados.

2.2.1.1 Alquilação de lactamas sem auxiliar quiral no nitrogênio

Tradicionalmente as reações de alquilação de sistemas pirrolidínicos tem por base a utilização de lactamas derivadas do ácido (S)-glutâmico ou (S)-piroglutâmico por razão da relativa facilidade de obtenção desses substratos a partir de fontes naturais enantiomericamente puras. Dessa forma, esta se constituiu em uma das áreas mais bem exploradas nas reações de alquilação, levando a sistemas com o mais variado grau de substituição e destinando-se a várias aplicações, como síntese de análogos de produtos naturais, síntese de sistemas que poderão agir como auxiliares quirais ou simplesmente com material de partida contendo centros estereogênicos definidos para sínteses de outros compostos de interesse.

De uma maneira geral, os sistemas derivados do ácido (S)-glutâmico tem o nitrogênio do anel pirrolidínico protegido na forma de um carbamato e podem servir como uma plataforma para a construção de centros terciários ou quaternários contíguos à carbonila da lactama de uma forma estereo-controlada. Inicialmente os trabalhos na literatura estavam baseados em

substratos originados após a redução do substituinte carboxílico e proteção com grupos volumosos (Esquema 4, Tabela 3), tentando prevenir possível racemização no centro assimétrico. Mais recentemente foi descrita a utilização dos ésteres de ácido piroglutâmico (Esquema 4, Tabela 1, Tabela 2) sem a perda de atividade ótica.²⁵

Tabela 1: Exemplos da literatura para condensações aldólicas de (S)-N-Boc-5-carboalcóxi-2-pirrolidinonas

Entrada	R ₁	R ₂	base	R ₃	R ₄	trans/cis	rend. (%)	referên- cias
1	t-Bu	Et	LHMDS ¹	Me	Me	4/1	45 ²	26
2	Bn	t-Bu	LHMDS	Ph, pMeO-Ph, 2-furil	H	3/1	64 ³	27
3	Et	Me	DIPEA/ TiCl ₄	Ph, pMeO-Ph, t-Bu, pCl-Ph	H	1/0	69 ³	28
4	t-Bu	t-Bu	DIPEA/ TiCl ₄	Ph	H	1/0	- ⁴	28
5	t-Bu	Et	LHMDS/ LDA	Ph	H	- ⁴	62-69	29
6	t-Bu	Et	LHMDS ¹	Ph, pMe-Ph, Me, Et	H, Me	- ⁴	61-81	24

¹adição BF₃·OEt₂; ²isômero *trans*; ³(R₃=Ph); ⁴não reportado;

Nesse contexto está inserido um número considerável de trabalhos na literatura, utilizando estes sistemas em reações de alquilação com haletos de alquila, condensações aldólicas, reações com iminas ativadas, hidroxilações e outras. Apesar nesses trabalhos aparecerem com frequência discussões envolvendo os aspectos que controlam a estereoquímica da alquilação, não há um consenso geral a respeito da importância relativa dos fatores estéricos e estereoeletrônicos no curso estereoquímico desta reação. Em geral, foi observada a obtenção dos produtos *trans* de forma majoritária (e muitas vezes única) mas a formação de misturas dos produtos *trans* e *cis* e até isolamento dos produtos *cis* majoritariamente também encontra-se descrita em alguns trabalhos.

Os resultados mostrados na Tabela 1 para reações dos enolatos de lítio com aldeídos e cetonas mostram uma preferência na obtenção majoritária dos isômeros *trans* em rendimentos da ordem de 45-64% (entradas 1-2). Dikshit e Bajpai²⁸ propõem que a maior rigidez dos enolatos de titânio é responsável pela obtenção de um único isômero nestas condensações (entradas 3-4), mas a baixa reatividade com haletos de alquila observada para estes enolatos prejudicou a utilização desta metodologia para obtenção de outros sistemas substituídos. Por fim, outros trabalhos mostraram também a captura dos enolatos de lítio com aldeídos e cetonas em bons rendimentos mas não reportaram a seletividade alcançada (entradas 5-6).

As alquilações de enolato de lítio com haletos de alquila são as mais frequentes na literatura e uma série de resultados estão listados na Tabela 2.

Tabela 2: Exemplos da literatura para alquilação com haletos de alquila de (S)-N-Boc-5-carboalcóxi-2-pirrolidinonas

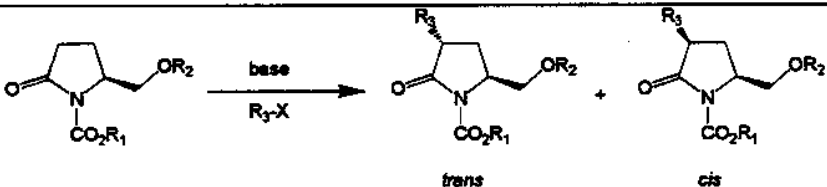
Entrada	R ₁	R ₂	base	R ₃ -X	<i>trans/cis</i>	rend. (%)	referências
1	t-Bu	t-Bu	LHMDS (LDA) ²⁹	BnBr	1/0	72	27, 30, 12, 29
2	t-Bu	Et	LHMDS	BnBr	1/0	59	12, 25
3	Bn	t-Bu	LHMDS	BnBr	1/0	35	29
4	t-Bu	Et	LHMDS	p-Me-BnBr	1/0	57	12
5	t-Bu	Et	LHMDS	p-CN-BnBr	1/0	57	12
6	Bn	Et	LHMDS	p-CF ₃ -BnBr	1/0	53	12
7	t-Bu	Bn	LHMDS	Ph(CH)=NTs	1/0	87	31
8	Bn	Et	LHMDS	[CH ₂ NMe ₂] ⁺ I ⁻	1/0	65	31
9	t-Bu	Et	LHMDS	alilBr	2/1	50	12, 25
10	t-Bu	Et	LHMDS	CNCH ₂ I	2/1	65	12
11	t-Bu	t-Bu	LHMDS	CNCH ₂ I	2/1	73	12
12	t-Bu	Et	LHMDS	BrCH ₂ CO ₂ Et	2/1	94	12, 25
13	t-Bu	t-Bu	LHMDS	BrCH ₂ CO ₂ Et	2/1	70	12
14	t-Bu	t-Bu	LHMDS	BrCH ₂ CO ₂ Et	1/4	70	30
15	Me	Bn	LHMDS	BrCH ₂ CO ₂ -t-Bu	1/3	82	32
16	t-Bu	t-Bu	LHMDS	Mel	1/5	67	30
17	t-Bu	t-Bu	LHMDS	MeOTf	1/5	75	30
18	t-Bu	t-Bu	LHMDS	MeOTf/tolueno	1/17	73	30

Os resultados para alquilação com brometo de benzila e alguns de seus análogos substituídos no anel aromático forneceram somente o produto *trans*, independentemente dos substituintes em R₁ e R₂ e da base utilizada (LHMDS ou LDA) evidenciando um certo controle do eletrófilo nestas reações (entradas 1-6). Da mesma forma, a utilização de iminas ativadas (entrada 7) e sais de Eschenmoser (entrada 8) também levaram à obtenção estereosseletiva dos compostos *trans* dissustituídos. Com a utilização de eletrófilos menores (entradas 9-13)

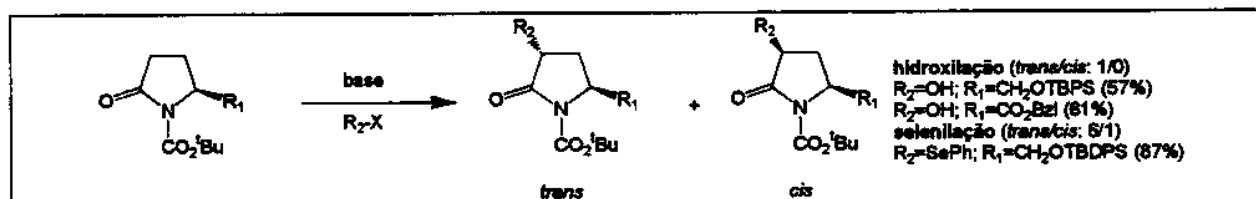
começaram a ser observadas misturas entre os produtos de alquilação *trans* e *cis* e, nos resultados reportados nas entradas 14-18, foi observada uma inversão na seletividade da reação, levando majoritariamente aos compostos *cis*-dissubstituídos com a utilização de 2-bromo-acetatos e eletrófilos menores como iodeto e triflato de metila.

Como comentado anteriormente alguns trabalhos na literatura utilizaram sistemas onde o grupo éster foi reduzido para álcool e protegido com grupos volumosos, na tentativa de levar a melhores valores de seletividade *trans* e evitar a possibilidade de epimerização no centro estereogênico em C-5. Os resultados da Tabela 3, em comparação àqueles da Tabela 2, mostraram bons valores de seletividade para a alquilação com brometo de alila e iodeto de metila (entradas 2, 3 e 5), mas por outro lado apresentaram menores valores de seletividade para a utilização de brometo de benzila (entrada 1).

Tabela 3: Exemplos da literatura para alquilação com haletos de alquila de (S)-N-Boc-5-(silitóxi-metileno)-2-pirrolidinonas

							
Entrada	R ₁	R ₂	base	R ₃	<i>trans/cis</i>	rend. (%)	referências
1	t-Bu	TBS	LDA	BnBr	15/1	64	13
2	t-Bu	TBS	LDA	alilBr	15/1	66	13
3	t-Bu	TBDPS	LDA	Mel	6/1	72	13
4	t-Bu	TBDPS	LHMDS	Me ₃ SnCH ₂ I	3/1	86	33
5	t-Bu	TBDPS	LHMDS	alilBr	>40/1	87	33

Os enolatos derivados do ácido (S)-glutâmico também podem participar de reações de hidroxilação^{26,34}, levando exclusivamente aos produtos *trans*-dissubstituídos, e de reações de selenilação^{26,12} originando misturas *trans/cis* (Esquema 10).



Esquema 10: Hidroxilação e selenilação de enolatos pirrolidínicos

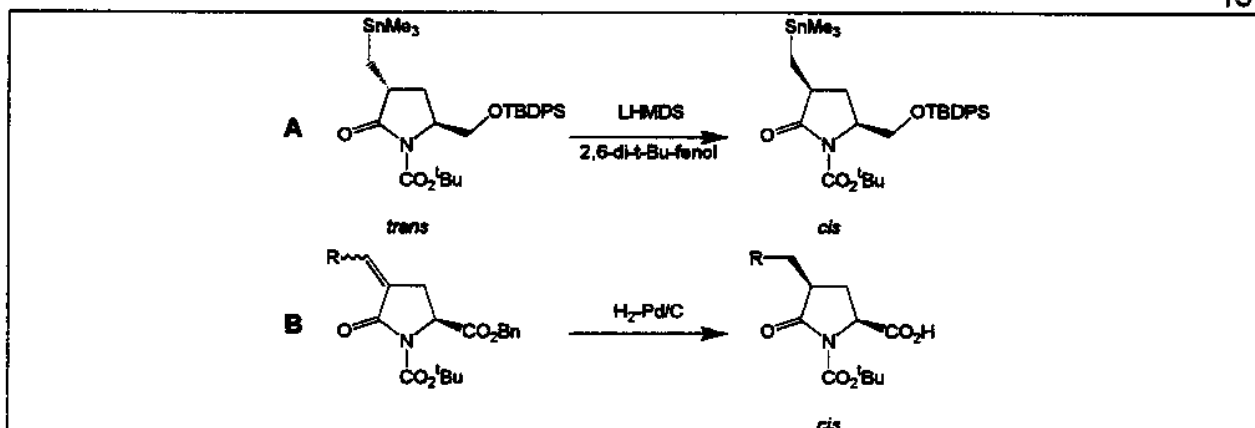
A partir destes resultados observa-se que, em geral, a estereoquímica das reações mostrou-se pouco dependente do volume dos grupos protetores do nitrogênio e dos grupos

presentes no centro assimétrico do sistema mas, por outro lado, foi muito dependente da natureza dos eletrófilos utilizados. De uma maneira geral, a utilização de eletrófilos mais volumosos tende a favorecer os produtos de alquilação *trans* (no caso de eletrófilos derivados do brometo de benzila, por exemplo, a seletividade é total em favor do produto *trans*).¹²

Por outro lado, alguns trabalhos na literatura mostraram que a seletividade das alquilações utilizando-se eletrófilos menores pode favorecer os produtos de alquilação *cis*. Charrier e colaboradores evocaram a possível coordenação destes eletrófilos que tenderiam a reagir com maior caráter S_N2 quando o grupo éster encontra-se presente em C-5, direcionando a alquilação pela mesma face do enolato.³⁰ Neste mesmo trabalho os autores comentaram que pequenas diferenças nas condições reacionais podem se tornar muito significativas para estas reações, levando até a inversões de seletividade na comparação entre reações com os mesmos substratos (Tabela 2, entradas 13 e 14).

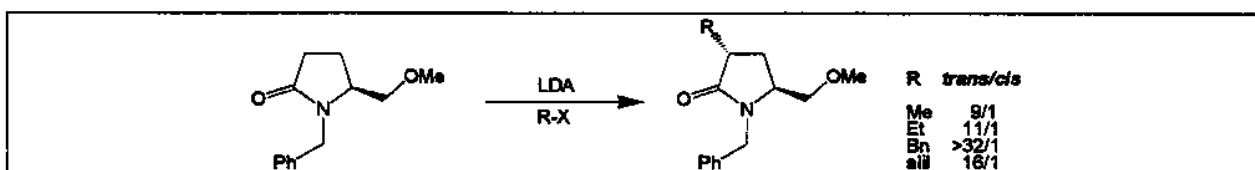
Outro aspecto importante nestas reações está centrado na metodologia da atribuição das estereoquímicas relativas dos sistemas pirrolidínicos *trans/cis* dissustituídos. Ezquerria e colaboradores¹² analisaram uma série de produtos e propuseram, como uma alternativa aos estudos de nOe que normalmente são utilizados para atribuições dessa natureza, que a simples medição dos deslocamentos químicos dos hidrogênios do anel e suas constantes de acoplamento poderiam ser utilizadas para atribuição da estereoquímica do sistema. Foi observado que os produtos *trans* tem, normalmente, um maior valor de deslocamento químico para H-5 que o respectivo produto *cis*. Mas, mais característico ainda, os valores de deslocamento químico para os hidrogênios metilênicos H-4 α e H-4 β são muito parecidos nas pirrolidinonas *trans* e podem ter uma diferença ($\Delta\delta$) significativa para os produtos *cis*. Finalmente, os valores de constante de acoplamento entre H-5 e os dois hidrogênios H-4 são muito diferentes para o composto *trans*, enquanto que esta diferença é bem reduzida para as pirrolidinonas *cis*.

Alguns trabalhos da literatura propõem a conversão estereosseletiva dos compostos *trans* e das misturas obtidas nas reações de alquilação em seus respectivos compostos de estereoquímica *cis*. Para isso promoveram a desprotonação dos produtos de mono-alquilação, gerando um enolato substituído em C-3, que foi capturado através da adição de um álcool volumoso, que se aproximaria *trans* ao grupo em C-5 do anel piperidínico e levaria ao composto *cis* majoritariamente. Hanessian e colaboradores³³ utilizaram 2,6-di-terc-butilfenol para converter, em 74% de rendimento, o produto majoritário *trans* (Tabela 3-entrada 4) no correspondente *cis* (Esquema 11-A).

Esquema 11: Obtenção de pirrolidinonas *cis*-3,5-dissubstituídas

A redução de sistemas insaturados em C-3 também foi proposta por alguns autores^{35,36} como uma forma de obtenção dos produtos *cis*-dissubstituídos, já que a redução com H_2 -Pd/C ocorreu com a entrada do hidreto *trans* ao grupo em C-5 (Esquema 11-B).

Por fim, Breña-Valle e colaboradores³⁷ descreveram a utilização de N-Benzil-2-pirrolidinonas como substratos na reação de alquilação, alcançando bons valores de seletividade nas alquilações com haletos de etila, benzila e alila (Esquema 12).

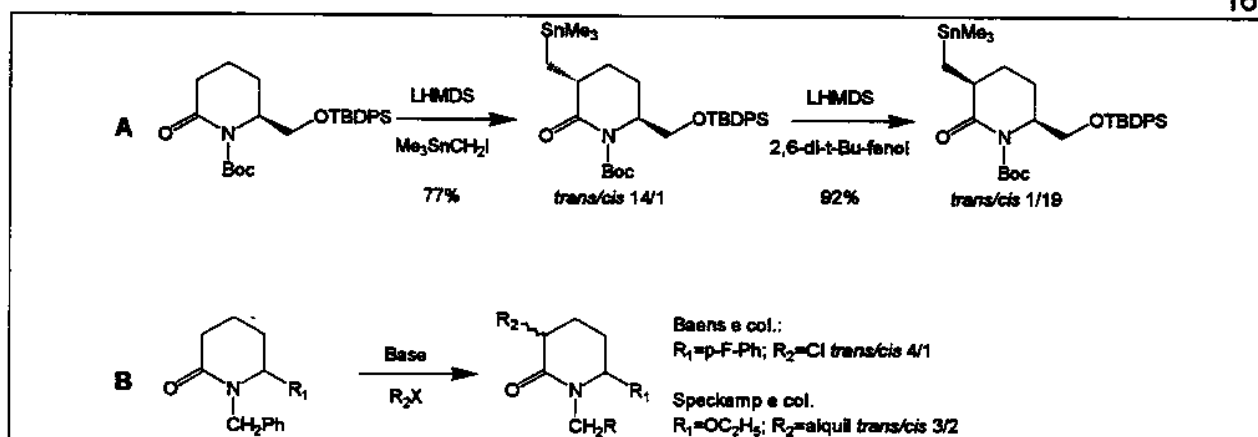


Esquema 12: Alquilação de N-Benzil-2-pirrolidinona

Ao contrário dos sistemas pirrolidínicos, são muito menos abundantes os trabalhos na literatura que utilizaram sistemas piperidínicos em alquilações e funcionalizações seletivas na ausência de um auxiliar quiral no nitrogênio ou em sistemas monocíclicos.

Hanessian e colaboradores³³ demonstraram a obtenção do produto quiral de alquilação *trans* de um enolato de lítio piperidínico, substituído em C-6 com um grupo sililoximetileno, com iodeto de metilenotrimetilestanho (Esquema 13-A). Mais uma vez foi possível obter o respectivo isômero *cis* a partir da desprotonação do produto *trans* e captura do enolato com um álcool volumoso.

Outros exemplos de alquilação em lactamas de 6 membros foram descritos por Baens e colaboradores² e por Speckamp e colaboradores,³⁸ que utilizaram N-metil e N-benzil-2-piperidinonas, substituídas em C-6, para a formação do enolato e reação com os respectivos eletrófilos, levando aos produtos substituídos em C-3 em misturas *trans/cis* (Esquema 13-B)



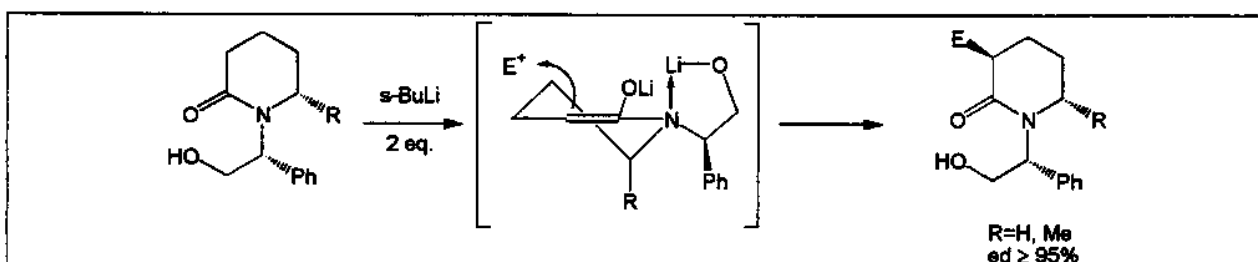
Esquema 13: Alquilação de sistemas piperidínicos

2.2.1.2 Alquilação de lactamas com auxiliar quiral no nitrogênio

As metodologias para alquilação em sistemas contendo auxiliares quirais ligados ao nitrogênio de lactamas são mais abundantes para sistemas piperidínicos, principalmente através do trabalho de Husson, Quirion e colaboradores³⁹ que desenvolveram uma metodologia geral para alquilação diastereosseletiva de enolatos de lactamas e amidas onde (S)-fenilglicinol foi utilizado com indutor quiral. Estes autores reportaram seletividades maiores que 95% na reação com MeI, BnBr e AliIbBr como eletrófilos (Tabela 4; entradas 1-7).

Foram propostos modelos baseados em processos de quelação entre o nitrogênio do anel, o oxigênio do grupo fenilglicinol (que contém o centro estereogênico) e o cátion lítio, levando o sistema a uma conformação preferencial que favorece estereoeletronicamente a aproximação do haleto de alquila por uma das faces (Esquema 14).³⁹ A proteção da hidroxila primária diminuiu os valores de excesso enantiomérico, reforçando a proposta de quelação.

A utilização de eletrófilos com centros ricos em elétrons contíguos ao centro reativo levou a uma drástica diminuição nos valores de seletividade das reações (Tabela 4; entradas 8-10), pois a possibilidade de quelação destes centros com cátions lítio pode modificar a geometria dos intermediários reacionais. Se a função rica em elétrons estava separada do centro reativo por, pelo menos, um carbono (entrada 11) a diastereosseletividade original era recuperada.⁴²



Esquema 14: Modelos propostos por Quirion e colaboradores para alquilação de piperidinonas protegidas com (S)-fenilglicinol

Tabela 4: Alquilação de sistemas derivados do (S)-fenilglicinol

Entrada	R ₁	n	Base	R ₂ -X	ed (%)	rend. (%)	referências
1	Me	1	s-BuLi/HMPA	Mel	>96	91	40
2	Me	1	s-BuLi/HMPA	BnBr	>96	66	40
3	Me	1	s-BuLi/HMPA	alilBr	>96	41	40
4	Me	1	s-BuLi/HMPA	PhSeBr	>96	64	40
5	H	1	s-BuLi	Mel	>98	96	41
6	H	1	s-BuLi	BnBr	>95	75	41
7	H	1	s-BuLi	alilBr	>95	40	41
8	H	1	s-BuLi	ClCO ₂ Me	0	50	42
9	H	1	s-BuLi	CO ₂	0	100	42
10	H	1	s-BuLi	TsCN	0	69	42
11	H	1	s-BuLi	BrCH ₂ CO ₂ -t-Bu	>95	44	42
12	H	0	s-BuLi	Mel	80	87	43
13	H	0	s-BuLi	BnBr	87	83	43

A utilização desta mesma metodologia para sistemas pirrolidínicos foi testada por Baussanne e colaboradores⁴³ (entradas 12-13) mas os excessos diastereoméricos observados foram um pouco menores.

Por fim, Enders e colaboradores⁴⁴ testaram a utilização de derivados da prolina (SAMP e análogos) como indutores quirais ligados ao nitrogênio de lactamas de 5 a 7 membros, obtendo excelentes valores de diastereosseletividade para alquilação de sistemas pirrolidínicos. A seletividade também foi atribuída a quelações entre o enolato de lítio e o sistema assimétrico resultando em efeitos estéricos maiores em uma das faces do enolato.

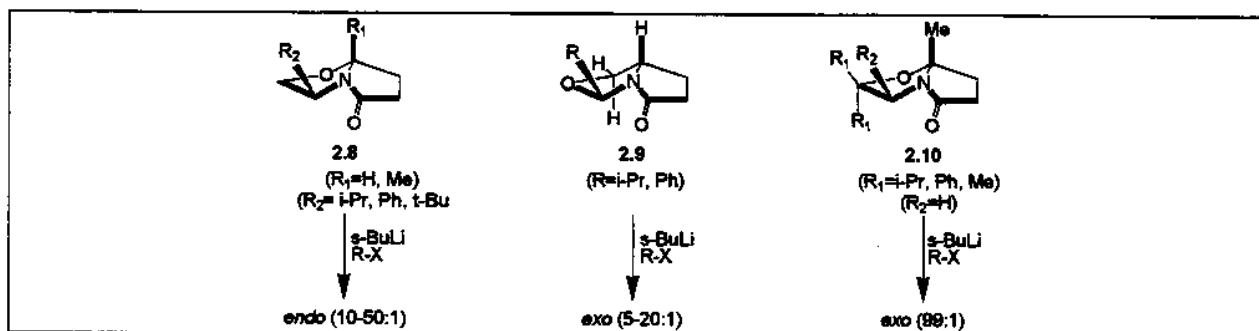
2.2.1.3 Alquilação de lactamas bicíclicas

Lactamas bicíclicas foram utilizadas para a obtenção seletiva de sistemas substituídos, inclusive com a formação de centros quaternários. Meyers e colaboradores¹⁸ desenvolveram uma metodologia geral de alquilação em sistemas bicíclicos, formados pela condensação de um aminoálcool quiral e um cetoácido, para a obtenção estereosseletiva de produtos de alquilação (Esquema 6).

A maior parte da discussão de todos os trabalhos destes autores se baseia nos aspectos estéricos e estereoeletrônicos que estariam governando a seletividade observada nos resultados experimentais. De uma maneira geral sistemas do tipo 2.8 (Esquema 15) levaram

majoritariamente a produtos de alquilação *endo*, a despeito de um possível maior impedimento estérico proveniente da aproximação do eletrófilo pela face côncava do sistema bicíclico.

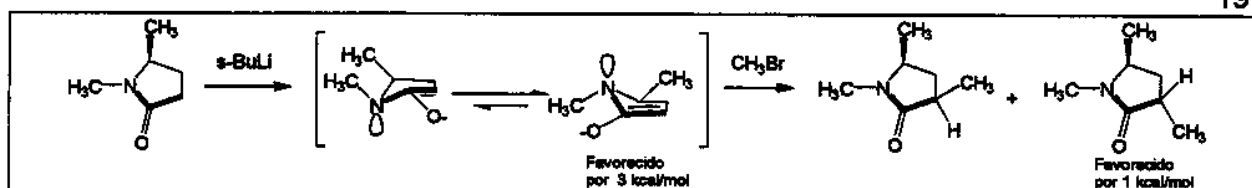
Alguns autores propõem a participação de efeitos stereoeletrônicos nestas reações, baseando-se na piramidalização do nitrogênio em enolatos de lítio de amidas^{45,46} e na possível presença de efeitos eletrônicos, que podem estar direcionando a alquilação e facilitando a aproximação do eletrófilo *anti* ao par de elétrons do nitrogênio.^{47,48}



Esquema 15: Seletividades observadas para alquilação de lactamas bicíclicas

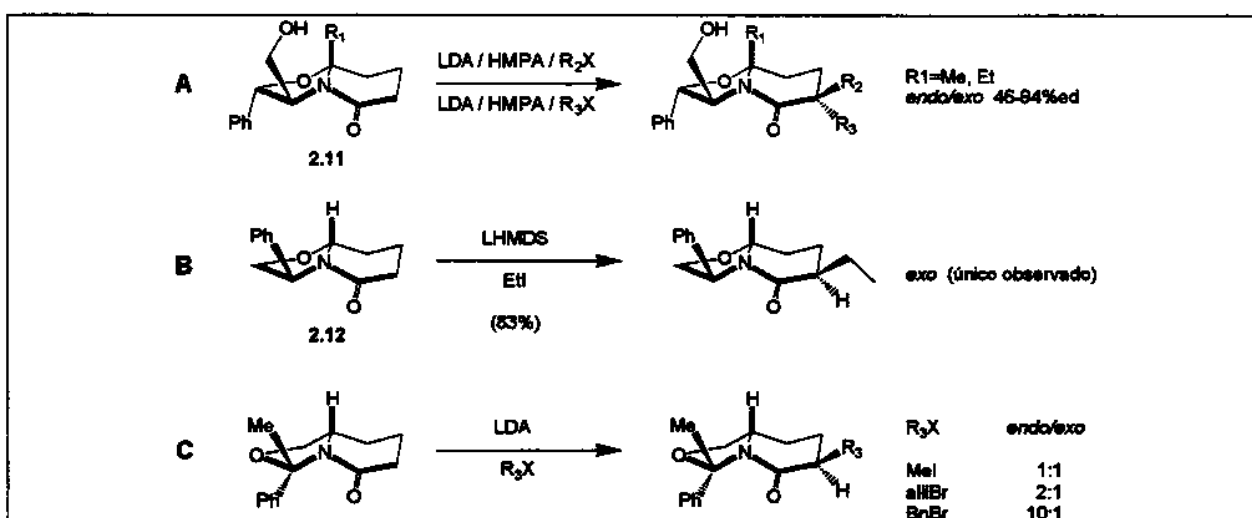
Efeitos estéricos também foram invocados na tentativa de entendimento dos resultados experimentais, já que os sistemas bicíclicos do tipo 2.9, que se diferenciam dos sistemas 2.8 pela posição relativa do oxigênio no segundo anel e ausência de substituintes na fusão de anéis, levaram aos produtos de alquilação *exo* majoritariamente (em 2.8 o oxigênio está diretamente ligado ao carbono na cabeça de ponte do sistema bicíclico, enquanto que em 2.9 um grupo metileno ocupa esta posição). A análise de modelos de 2.9 indicou que a alquilação *endo* deve estar sendo inibida pelo posicionamento axial de um dos hidrogênios do grupo metileno, ligado à cabeça de ponte, para dentro da região côncava, direcionando a alquilação para a face *exo*. Seguindo esse mesmo raciocínio os autores propõem a substituição dos hidrogênios do grupo metileno contíguo ao oxigênio em cabeça de ponte em 2.8 e observaram a inibição da alquilação *endo*, revertendo a seletividade facial nos compostos do tipo 2.10 (Esquema 15)⁴⁹.

Além de coerente com os resultados experimentais e com vários trabalhos na literatura que também propõem a participação dos pares de elétrons do nitrogênio na determinação da seletividade facial em sistemas análogos, Meyers e colaboradores realizaram cálculos em sistemas modelos (Esquema 16)⁴⁷ e nas próprias lactamas bicíclicas⁴⁷ confirmando uma preferência energética na aproximação dos eletrófilos por uma trajetória *anti* ao posicionamento do par de elétrons do nitrogênio.



Os trabalhos de outros autores utilizando o sistema 2.9 (R=Ph) indicaram que na utilização de eletrófilos pequenos, como o iodeto de metila, os efeitos estereoeletrônicos do par de elétrons do nitrogênio direcionaram a alquilação pela face mais impedida *endo* (*endo/exo*: 5/1)⁵⁰ (Meyers utilizou somente eletrófilos mais volumosos, como brometos de alila e benzila e observou seletividade em favor do isômero de alquilação *exo*). Com o aumento no tamanho dos eletrófilos efeitos estéricos competem com os efeitos estereoeletrônicos fornecendo misturas de alquilação para eletrófilos de tamanho mediano e invertendo a seletividade para a face *exo* para eletrófilos grandes.⁵¹

A alquilação de sistemas bicíclicos também pode ser realizada com enolatos cíclicos de 6 membros. Romo e Meyers¹⁸ descreveram a alquilação de lactamas bicíclicas 2.11 com excessos diastereoméricos favorecendo o isômero *endo* (Esquema 17-A) enquanto Amat e colaboradores⁵² observaram seletividade *exo* para alquilação com iodeto de etila da lactama bicíclicas 2.12 (Esquema 17-B). Por sua vez, no trabalho de Mills e colaboradores⁵³ foram obtidas misturas que favorecem o composto *exo* na medida que eletrófilos mais volumosos são utilizados (Esquema 17-C).

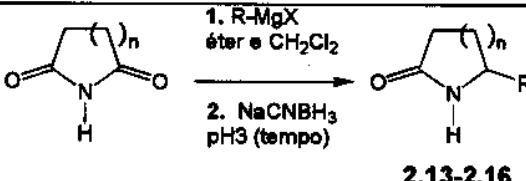


2.3 Resultados e Discussão

2.3.1 Obtenção de N-Boc-2-piperidinonas e N-Boc-2-pirrolidinonas Substituídas

As reações visando a alquilação de sistemas piperidínicos e pirrolidínicos foram iniciadas a partir da obtenção de lactamas α -substituídas em suas formas racêmicas. Para isso adotamos a mesma metodologia empregada anteriormente em nosso laboratório⁷ de adição de reagentes de Grignard sobre imidas, seguida de redução *in situ* da hidroxilactama formada em meio ácido (Tabela 5).

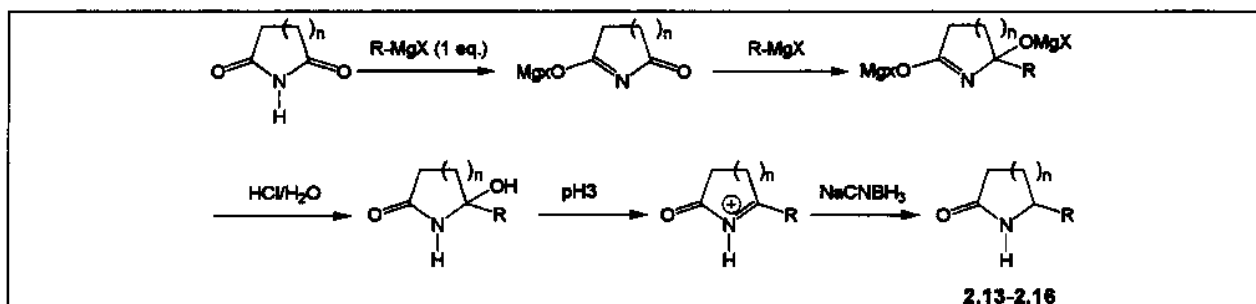
Tabela 5: Formação de 2-piperidinonas (n=2) e 2-pirrolidinonas (n=1) substituídas

						
Entrada	n	R	Equivalentes	Tempo	Produto	rendimento (%)
1	2	Me	4,0	5 horas	2.13	82
2	2	n-Pentil	3,5	5 horas	2.14	60
3	1	Me	3,5	1 hora	2.15	66
4	1	Ph	3,5	30 minutos	2.16	67

Originalmente tínhamos utilizado esta metodologia para adição de brometo de n-butil magnésio à succinimida (Seção 2.2.1), visando a formação de 5-butil-2-pirrolidinona, usada como material de partida para a síntese da forma racêmica do alcalóide Gefirotoxina 223AB.¹⁴ A utilização de excesso de reagente de Grignard é necessária para promover inicialmente a desprotonação da imida e, logo a seguir, a reação com a carbonila ativada do sistema, levando à formação de um dialcóxido de magnésio. Como somente uma das carbonilas da imida está disponível para a reação com o reagente de Grignard após a desprotonação do nitrogênio, pode-se utilizar excessos ainda maiores deste reagente visando a obtenção dos produtos em melhores rendimentos. Na medida em que o sistema é acidificado com $\text{HCl}_{(\text{aq})}$, na presença de cianoborohidreto de sódio, a hidroxilactama formada é protonada e a perda de água leva à formação de um íon N-aciliminio que é capturado pelo hidreto presente no meio reacional, levando às lactamas piperidínicas 2.13-2.14 e pirrolidínicas 2.15-2.16 (Esquema 3).

O desenvolvimento desta metodologia apresentou vários problemas, principalmente para os sistemas piperidínicos, levando ao isolamento dos produtos desejados em rendimentos muito baixos quando as reações eram conduzidas em solventes etéreos. Como na análise da literatura¹¹ havia relatos da não abertura do anel e inibição da formação das amidocetonas

correspondentes com a utilização de diclorometano como um dos solventes nas reações de Grignard (Esquema 3-B), passamos a testar esta possibilidade em nossos sistemas.



Esquema 18: Obtenção e redução α -hidroxilactamas

Inicialmente eram adicionados 10 equivalentes de MeMgI em relação à glutarimida, em éter etílico, evaporava-se o solvente em evaporador rotativo, submetia-se a alto vácuo e a troca de solvente era completada através da adição de uma solução de glutarimida, em diclorometano à -78°C , ao reagente de Grignard (que contendo o mínimo possível de éter etílico se apresentava como uma pasta acinzentada). A seguir o sistema era levado à temperatura ambiente por 18 horas antes do início do processo de acidificação e redução com cianoborohidreto de sódio, em pH 3, por noventa minutos. Este procedimento se mostrou reprodutivo e levou a melhoras significativas no rendimento, permitindo o isolamento de 2.13 em 60% de rendimento.

Na tentativa de melhorar ainda mais estes rendimentos foram realizados testes mantendo-se o sistema sempre à temperatura de -78°C , mas que levaram somente ao isolamento do material de partida. Por sua vez, o aumento do tempo dedicado à redução com NaCNBH_3 à pH 3 para 18 horas à temperatura ambiente elevou os rendimentos para 65%. Testes com a redução da quantidade de reagente de Grignard para 8 equivalentes mostrou rendimentos similares aos anteriores, nos incentivando a testar procedimentos com quantidades ainda menores. Porém, a utilização de 2,5 equivalentes levou exclusivamente ao isolamento de material de partida.

Dessa forma testamos a formação de 4 equivalentes de Grignard em éter etílico, em concentrações bem mais elevadas que as anteriormente utilizadas (2,5-2,0 M), a diluição deste com diclorometano e, por fim, a adição direta (sem a etapa de evaporação de solvente) da glutarimida em diclorometano. Com este procedimento passamos a observar rendimentos da ordem de 80% para a formação de 2.13 que não se alteravam com a diminuição do tempo de redução para 5 horas.

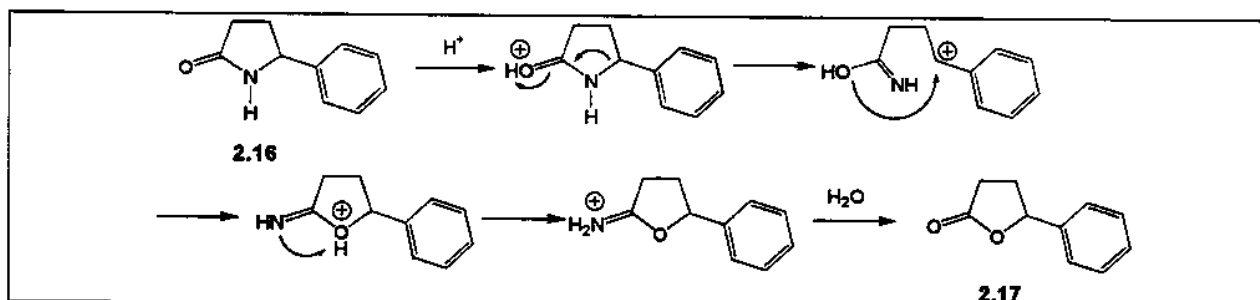
Meyers e colaboradores⁵⁴ propõem que a reatividade diferenciada de reagentes de Grignard em diclorometano está baseada na maior polaridade e baixa capacidade de coordenação deste solvente, permitindo um aumento da complexação do reagente de Grignard com centros nucleófilos do sistema em estudo. Além disso, a menor solubilidade de RMgX em

diclorometano, resulta em uma concentração efetiva menor da espécie organometálica, podendo retardar reações secundárias promovidas pela presença de bases fortes.

Esta otimização das condições reacionais foi aplicada à adição do brometo de n-pentil-magnésio, levando ao isolamento do sistema piperidínico 2.14 em 60% de rendimento. Por fim a metodologia foi estendida à succinimida para a adição de iodeto de metil-magnésio e brometo de fenil-magnésio levando ao isolamento das pirrolidinonas 2.15 e 2.16, em 66% e 67% de rendimento, respectivamente (Tabela 5).

É importante frisar que a metodologia sem a utilização de diclorometano como um dos solventes dessas reações também não foi bem sucedida para a adição de MeMgI à succinimida, levando ao isolamento do produto em, no máximo, 10% de rendimento com a utilização de éter etílico e/ou THF. Além disso, os sistemas pirrolidínicos mostraram-se muito mais sensíveis ao tempo destinado à redução da hidroxilactama, sendo necessário reduzi-lo para menos de 1 hora no isolamento de 2.15 e 2.16.

Em um dos testes visando a obtenção de 2.16, onde o meio ácido foi mantido por 18 horas, foi isolada em 76% de rendimento a lactona 2.17, provavelmente devido à abertura em meio ácido da lactama 2.16 e ataque nucleofílico do oxigênio na posição benzílica (Esquema 19). Esta atribuição está baseada na comparação dos dados para este composto com a literatura⁵⁵ e na análise espectroscópica realizada através dos espectros de ¹H- e ¹³C-RMN e IV (número de onda na faixa de 1770 cm⁻¹ para o pico na região de carbonilas enquanto as outras lactamas mostravam sinais abaixo de 1695 cm⁻¹).



Esquema 19: Obtenção da lactona 2.17

Tabela 6: Comparação das lactamas 2.13-2.16 com dados da literatura

Entrada	Lactama	Parâmetro	Dados Experimentais	Dados da Literatura	referências
1	2.13	pto. fusão	87,0-87,8°C	87,0-88,0°C	5
		¹ H-RMN	1,18 (d, 3H, J=6,3Hz) 3,50 (m, 1H)	1,25 (d, 3H, J=6,0Hz) 3,50 (m, 1H)	4
		IV	1677 cm ⁻¹ (past. KBr)	1690 cm ⁻¹ (filme)	4
2	2.15	¹ H-RMN	1,17 (d, 3H, J=6,2Hz) 3,73 (m, 1H)	1,17 (d, 3H, J=7,0Hz) 3,76 (m, 1H)	15
		IV	1694 cm ⁻¹ (filme)	1698 cm ⁻¹ (filme)	56
3	2.16	pto. fusão	103,0-103,5°C ¹	107,0°C ²	57

¹recristalizado em Hexano:Acetato de Etila; ²recristalizado em Éter Etílico:Etanol;

As lactamas sintetizadas já foram descritas na literatura e a Tabela 6 mostra a comparação de alguns dados experimentais relevantes na caracterização destes compostos.

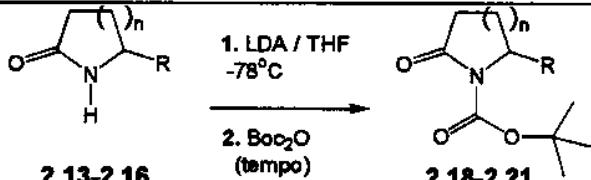
Após a obtenção e isolamento das lactamas 2.13-2.16 foi realizada a proteção do nitrogênio com o grupo Boc (*tert*-butoxicarbonil), através da adição de diisopropilamido de lítio (LDA), em THF e à -78°C, às lactamas e a posterior adição do anidrido *tert*-butoxicarbonílico ao ânion de lítio gerado. Após tratamento das reações e purificação por coluna cromatográfica foram isoladas as lactamas protegidas 2.18-2.21 (Tabela 7).

A necessidade da proteção do grupo N-H das lactamas está baseada na possível interferência que ele pode ter com os reagentes das próximas etapas da rota sintética. O bloqueio temporário desse grupo reativo, através da derivatização para um carbamato (N-CO-OR), onde o par de elétrons do nitrogênio estará delocalizado e terá diminuído em muito seu caráter básico e nucleofílico, impede que ele entre em competição com as reações que serão realizadas posteriormente com essas lactamas substituídas.

Dentre os métodos de proteção de sistemas nitrogenados um dos mais utilizados baseia-se na formação de carbamatos de *tert*-butila (N-Boc), que são estáveis à presença de nucleófilos, organometálicos (incluindo reagentes de alquil-lítio), hidrogenação (exceto sob condições ácidas), hidretos, reagentes oxidantes e ácidos de Lewis suaves. Por outro lado são facilmente hidrolisados em meio ácido (HCl aquoso ou ácido trifluoroacético) podendo ser removidos na hora oportuna através destas condições.⁵⁸

A análise espectroscópica dos produtos protegidos mostra claramente, nos espectros de RMN, os sinais do grupo carbamato *tert*-butílico e, em comparação com as lactamas desprotegidas utilizadas como reagentes nessa etapa, nota-se que os sinais nos espectros de infravermelho referentes aos estiramentos N-H não estão mais presentes e a região de carbonilas tem seus picos mais intensos deslocados para a região de 1713-1785 cm⁻¹.

Tabela 7: Formação de N-Boc-2-piperidinonas (n=2) e N-Boc-2-pirrolidinonas (n=1) substituídas

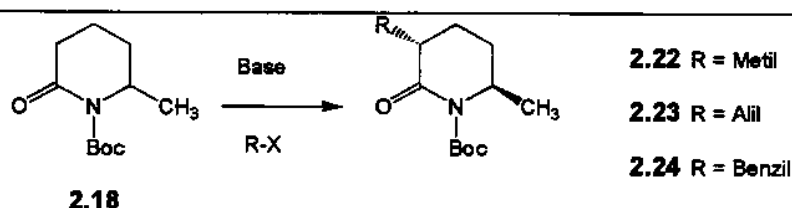
						
Entrada	n	R	LDA (equivalentes)	Tempo	Produto	rendimento (%)
1	2	Me	1,0	30 minutos	2.18	90
2	2	n-Pentil	1,1	3 horas	2.19	60
3	1	Me	1,1	2 horas	2.20	86
4	1	Ph	1,1	1 hora	2.21	70

2.3.2 Alquilação de N-Boc-2-piperidinonas Substituídas

A partir do isolamento das lactamas protegidas foi possível iniciar os estudos visando a alquilação e a obtenção de sistemas piperidínicos 3,6-dissubstituídos. O objetivo nessas primeiras reações era obter, através da alquilação seletiva, a lactama *trans*-dimetil-substituída 2.22, cujo padrão de substituição faz parte do alcalóide Plumerinina (Esquema 1). Portanto, os testes tiveram início com a lactama 2.18 como substrato, na alquilação com iodeto de metila, variando-se as condições reacionais em busca da melhor metodologia para este objetivo (Tabela 8-entradas 1-7).

Dentre os resultados da Tabela 8 pode-se destacar que a utilização de temperaturas mais baixas (-78°C) levam à obtenção dos produtos de alquilação em seletividades mais elevadas. A princípio foi observado somente um isômero de alquilação por ¹H-RMN (Esquema 20-A) nas alquilações realizadas à -78°C, enquanto que a presença de ambos os isômeros ficou clara na análise de reações desenvolvidas a -23°C (entrada 3 e Esquema 20-B).

Tabela 8: Alquilação de N-Boc-6-metil-2-piperidinona*

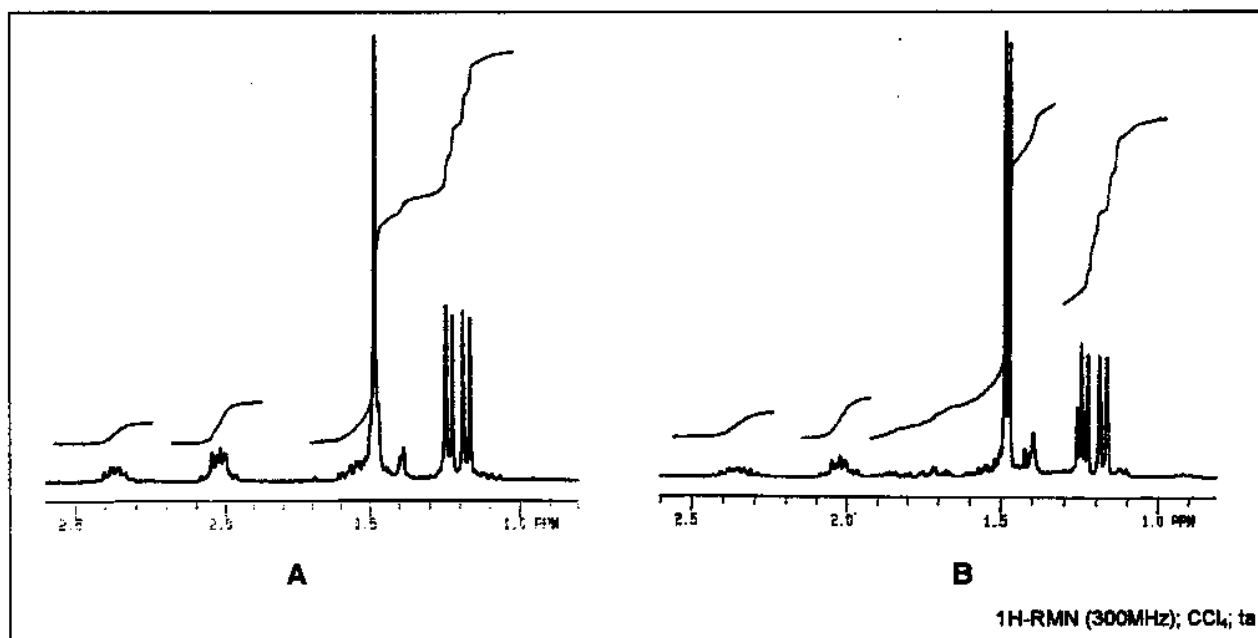


Entra- da	Base (eq)	temp. 1 (°C) / tempo 1 (min.)	DMPU (eq.)	R-X (eq.)	temp. 2 (°C) / tempo 2 (min.)	Rendimento (reagente recuperado) (%)	Seletividade (<i>trans/cis</i>)
1	LDA (3)	0 / 60	0	Mel (5)	0 / 60	0 ¹ (0)	-
2	LDA (3)	ta / 60	0	Mel (6)	-23 / 240	50(10)	2.22 (n.d.) ²
3	LDA (1)	-23 / 30	0	Mel (1)	-23 / 30	50(14) ³	2.22 (75:25)
4	LDA (1)	-78 / 30	2	Mel (2)	-78 / 20	61(10)	2.22 (96:4)
5	LiHMDS (1)	-78 / 30	4	Mel (2)	-78 / 210	58(11)	2.22 (96:4)
6	LiHMDS (1,1)	-78 / 20	4	Mel (4)	-78 / 60	67(19)	2.22 (96:4)
7	NaHMDS (5) ⁴	-78 / 65	4	Mel (4)	-78 / 30	77(2)	2.22 (96:4)
8	LDA (1,1)	-78 / 30	4	AlilBr (4)	-78 / 240	44(26)	2.23 (93:7)
9	LDA (1,1)	-78 / 30	4	BnBr (4)	-78 / 240	57(19)	2.24 (>99:1)

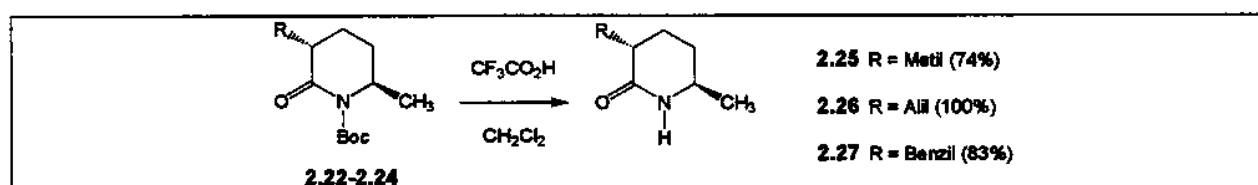
* procedimento adotado: 2.18+THF+Base (temperatura 1 / tempo 1); DMPU+Mel (temperatura 2 / tempo 2); NH₄Cl_{aq} (extração com CH₂Cl₂). ¹ reação não isolada, só foi observado produto de dialquilação por CG; ² nd=não determinada; ³ (5%) de produto dialquilado isolado; ⁴ solução comercial 1M em THF (Aldrich Co.)

Como nas análises por CG dos produtos obtidos como mistura *trans/cis* não foi observada nenhuma separação, realizamos a desproteção das lactamas em meio ácido (ácido trifluoroacético em diclorometano), levando ao isolamento da lactama dimetilada 2.25 (Esquema 21). Análises por CG e CG/EM mostraram uma clara separação dos isômeros *trans/cis*

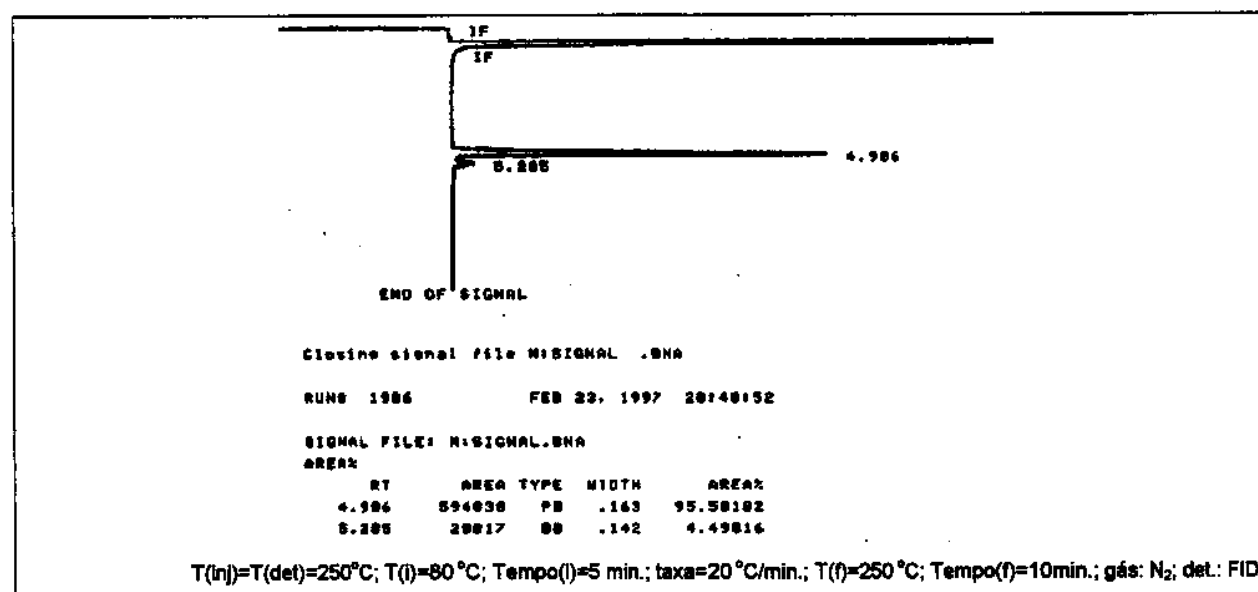
indicando que a seletividade alcançada nas alquilações à baixa temperatura é 96:4 (Esquema 22). A elevação da temperatura do sistema, além de diminuir a seletividade do produto alquilado, leva também ao isolamento de grandes quantidades do produto de dialquilação indesejado (entrada 3).



Esquema 20: Espectros parciais de ¹H-RMN para 2.22 (A: reação à -78°C; B: reação à -23°C)



Esquema 21: Desproteção das lactamas 2.22-2.24

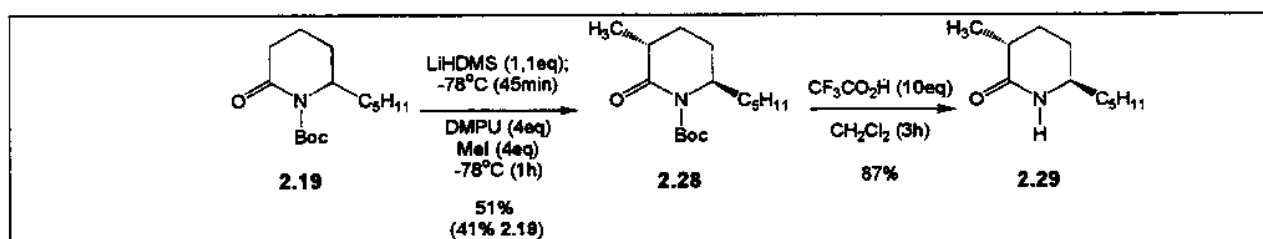


Esquema 22: Análise de 2.25 por cromatografia gasosa

Com a constatação de que as melhores seletividades somente seriam alcançadas trabalhando-se em baixas temperaturas foi necessária a adição de DMPU a fim de aumentar a nucleofilicidade do enolato. A utilização de DMPU é recomendável devido à sua baixa toxicidade em relação aos outros co-solventes, como HMPA, por ser compatível com reagentes altamente nucleofílicos e básicos e por poder ser compatível com reações a baixas temperaturas.⁵⁹

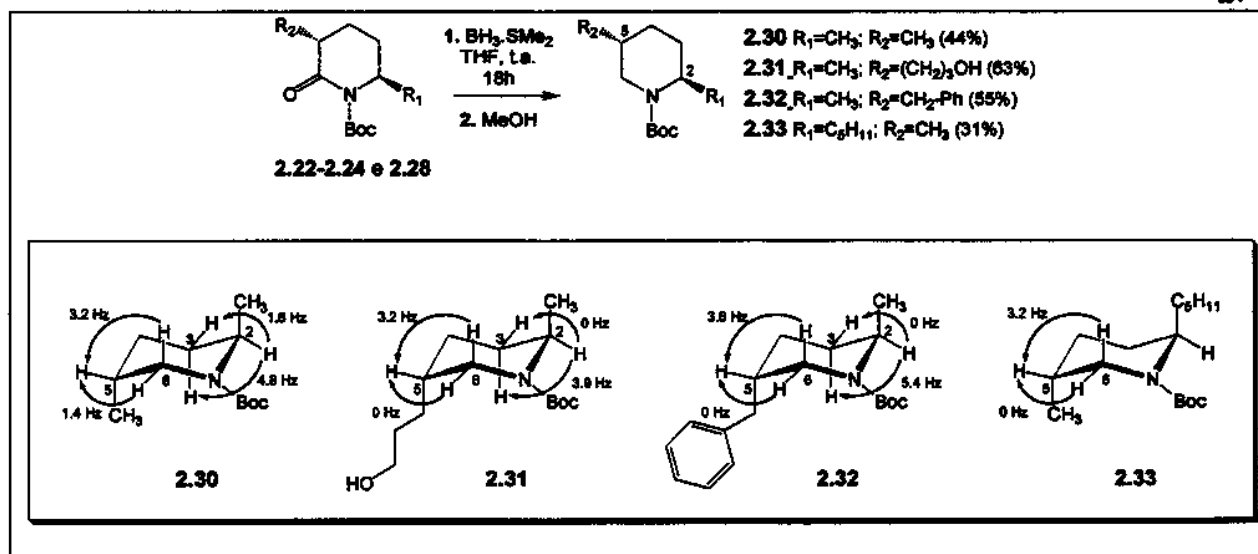
Por fim, as bases utilizadas (LiHMDS, NaHMDS e LDA) mostram resultados semelhantes, tanto em relação a rendimentos como seletividades, sendo rotineiramente escolhidas de acordo com a sua disponibilidade. Por fim, estas mesmas condições foram utilizadas para a alquilação com os eletrófilos brometo de alila e benzila, levando às lactamas 2.23 e 2.24 em rendimentos pouco inferiores aos observados nas reações de metilação de 2.18 (Tabela 8-entradas 8 e 9). As seletividades também foram determinadas após desproteção dos sistemas obtidos e análise por CG e CG/EM (Esquema 21), sendo que para a lactama desprotegida benzilada 2.27 é observada a presença de somente um isômero.

A mesma metodologia foi aplicada à N-Boc-6-n-pentil-2-piperidinona, levando ao produto de alquilação 2.28 em 51% de rendimento e recuperação de 41% do reagente, que pode ser novamente utilizado (Esquema 23). Tanto as análises de RMN, realizadas com o produto protegido 2.28, como as análises por cromatografia gasosa da lactama desprotegida 2.29 mostram a presença de um único isômero de alquilação (Esquema 23).

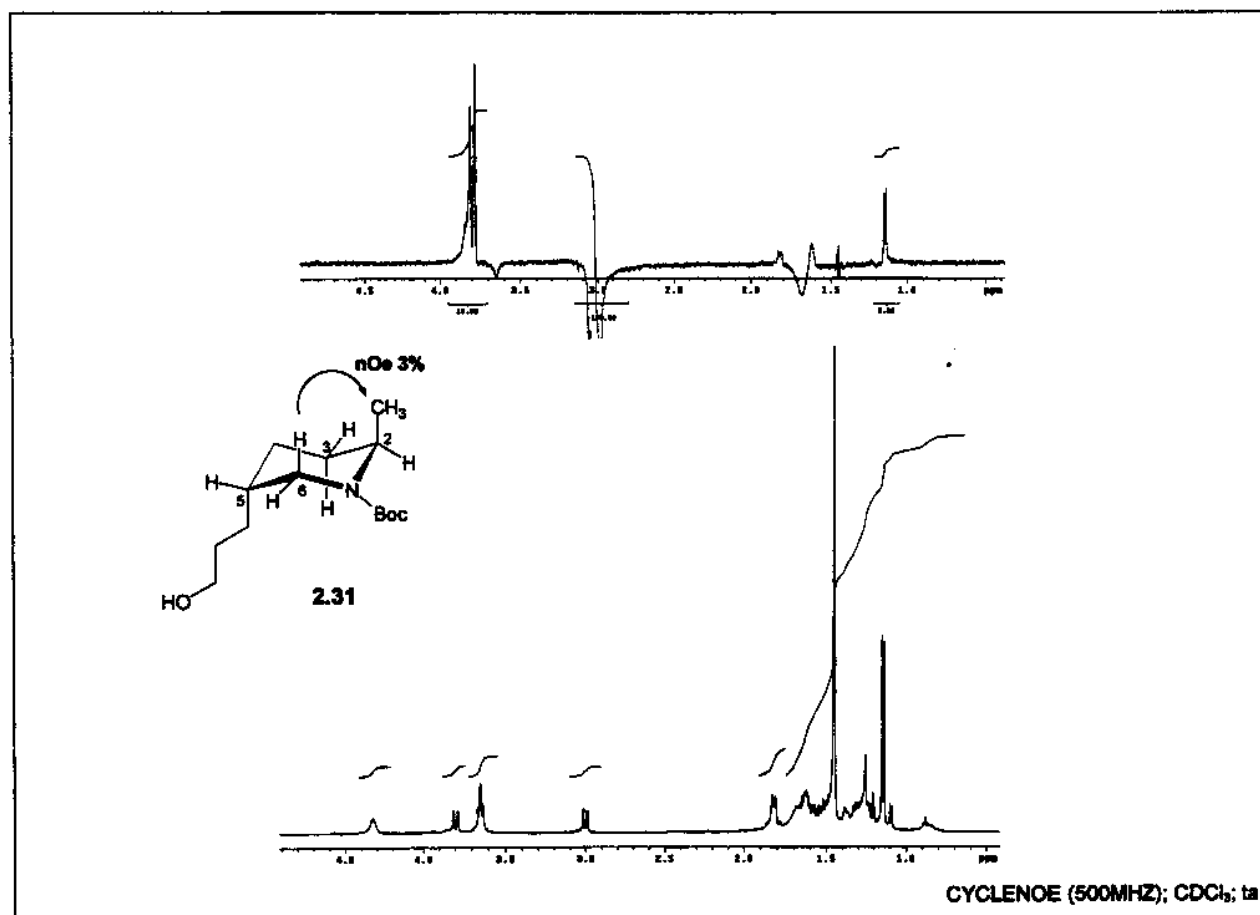


Esquema 23: Obtenção e desproteção da lactamas 2.24

A obtenção dos produtos com a estereoquímica relativa *trans* majoritariamente nas reações de alquilação das lactamas protegidas 2.18 e 2.19 foi determinada após a redução da carbonila do anel com $\text{BH}_3 \cdot \text{S}(\text{CH}_3)_2$ (10 equivalentes), em THF e à temperatura ambiente, levando às piperidinas correspondentes 2.30-2.33 (Esquema 24).² A inspeção das constantes de acoplamento entre os hidrogênios $^3\text{J}(\text{H5-H6})$ e $^3\text{J}(\text{H2-H3})$ mostrou valores pequenos, indicando que os grupos mais volumosos em C-2 e C-5 do anel piperidínico estavam posicionados axialmente, devido às interações alílicas $\text{A}^{(1,3)}$ com o grupo Boc, deixando os hidrogênios do anel em posições equatoriais e levando às pequenas constantes de acoplamento observadas. Esta atribuição também foi confirmada por estudos de nOe (CYCLENONE) para 2.31, onde a irradiação de H-6 β (δ 3,00) levou a um incremento de 3,0% na metila em C-2 (δ 1,15) (Esquema 24 e Esquema 25).



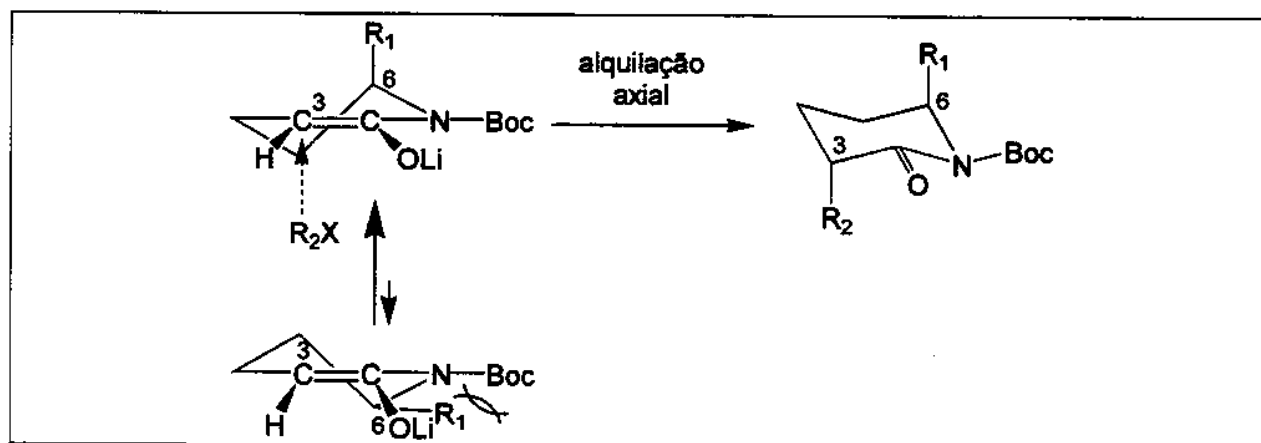
Esquema 24: Obtenção das piperidinas 2.30-2.33



Esquema 25: Espectros de 1H-RMN e CYCLENONE de 2.31

Além da atribuição da estereoquímica *trans* para as lactamas 2.22-2.24 através de análise espectroscópica, foi possível comparar os dados do produto 2.30, obtido a partir de 2.22, com os apresentados no trabalho de Beak e Lee,⁶⁰ confirmando inequivocamente a atribuição *trans* para esta lactama.

Como já foi discutido na Seção 2.2.1, os aspectos estereoeletrônicos que devem estar envolvidos na seletividade em favor dos produtos de alquilação com estereoquímica relativa *trans* decorrem de efeitos de interação alílica $A^{(1,3)}$ entre o grupo carbamato e os substituintes do anel, onde um posicionamento *pseudo*-axial dos substituintes no anel piperidínico deve ser favorecido energeticamente, favorecendo um ataque axial (estereoeletronicamente favorecido) e orientando a entrada do eletrófilo pela face contrária a do substituinte R_1 do enolato (Esquema 26).



Esquema 26: Alquilação axial dos enolatos piperidínicos

Portanto, a alquilação de enolatos de lítio e sódio em sistemas piperidínicos mostrou ser altamente estereosseletiva em favor dos isômeros *trans*, mesmo quando utiliza-se eletrófilos que não são tão sensíveis a alterações estéricas no sistema (como o iodeto de metila). A proposta da participação de efeitos estereoeletrônicos orientando a alquilação, através de interações alílicas $A^{(1,3)}$ entre o grupo carbamato e o substituinte em C-6 do anel, vem de encontro aos resultados descritos na literatura, já que, como foi descrito no Esquema 13, as alquilações em sistemas que contêm um grupo benzila ligado ao nitrogênio do anel piperidínico levam ao isolamento de misturas de produtos *trans/cis* de maneira muito menos seletiva (e.d.: 0-60%).

2.3.3 Alquilação de N-Boc-2-pirrolidinonas Substituídas

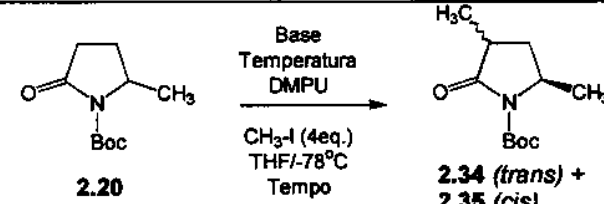
De uma maneira geral, a utilização do mesmo protocolo experimental desenvolvido para a alquilação de N-Boc-2-piperidinonas-6-substituídas mostrou-se insatisfatório para a alquilação de N-Boc-2-pirrolidinonas-5-substituídas, tanto no que diz respeito aos baixos valores de seletividade alcançados quando iodeto de metila foi utilizado como eletrófilo, como nas pequenas taxas de conversão muitas vezes observadas, levando a baixos rendimentos.

Para tentar contornar este problema foi necessário o desenvolvimento de um novo estudo sistemático para estes sistemas através da utilização de diferentes bases para a geração dos enolatos, diferentes temperaturas e tempos de reação.

Os experimentos tiveram seu início com as tentativas de alquilação da N-Boc-2-pirrolidinona **2.20**, utilizando-se iodeto de metila como eletrófilo. Várias condições foram testadas a fim de observar a seletividade para esta reação e tentar obter a melhor taxa de conversão e rendimento possíveis. Nenhuma das condições testadas para este substrato levou a seletividades maiores que ~3/1, levando a crer que os efeitos estéricos e estereoeletrônicos presentes no sistema não estão direcionando significativamente a alquilação por uma das faces do enolato. A variação da base utilizada e do tempo reacional após a adição de MeI não levaram a melhoras significativas nos valores de seletividade (Tabela 9).

Como os produtos de alquilação **2.34** (*trans*) e **2.35** (*cis*) não apresentaram separação por cromatografia em coluna de sílica gel e também por CG, a seletividade das reações foi verificada por espectroscopia de RMN. Por outro lado, a desproteção dos produtos **2.34** e **2.35** e a análise por CG das respectivas lactamas **2.36** e **2.37**, permitiu que as proporções obtidas fossem determinadas sem necessidade de isolamento dos produtos finais de reação. Essa é a razão pela qual várias entradas na Tabela 9 não tem seu rendimento descrito, já que devido às baixas seletividades observadas não foram realizadas as etapas de purificação.

Tabela 9: Alquilação de N-Boc-5-metil-2-pirrolidinona com iodeto de metila

 2.20 → 2.34 (<i>trans</i>) + 2.35 (<i>cis</i>)						
Entra- da	Base (eq)	Temperatura do enolato	DMPU (eq.)	Tempo de reação	Rendimento (reagente recuperado) (%)	Seletividade (<i>trans/cis</i>) ^a
1	LiHMDS (1,2)	-78°C	4,0	4 h.	58 (16)	1,4 : 1
2	LiHMDS (1,2)	-78°C	4,0	4 h.	- ^b	1,5 : 1
3	LiHMDS (1,2)	-78°C	4,0	2h ½ .	- ^b	1,5 : 1
4	LDA (2,0)	-78°C	4,0	30 min.	31 (10)	1 : 1
5	LDA (1,2)	-78°C	4,0	4 h.	- ^b	1,5 : 1
6	LDA (1,2)	-78°C	4,0	30 min.	- ^b	1,4 : 1
7	LDA (4,0)	-78°C	4,0	4 h.	- ^b	3,2 : 1
8	NaHMDS (5,0) ^c	-78°C	4,0	1 h.	10	2,5 : 1

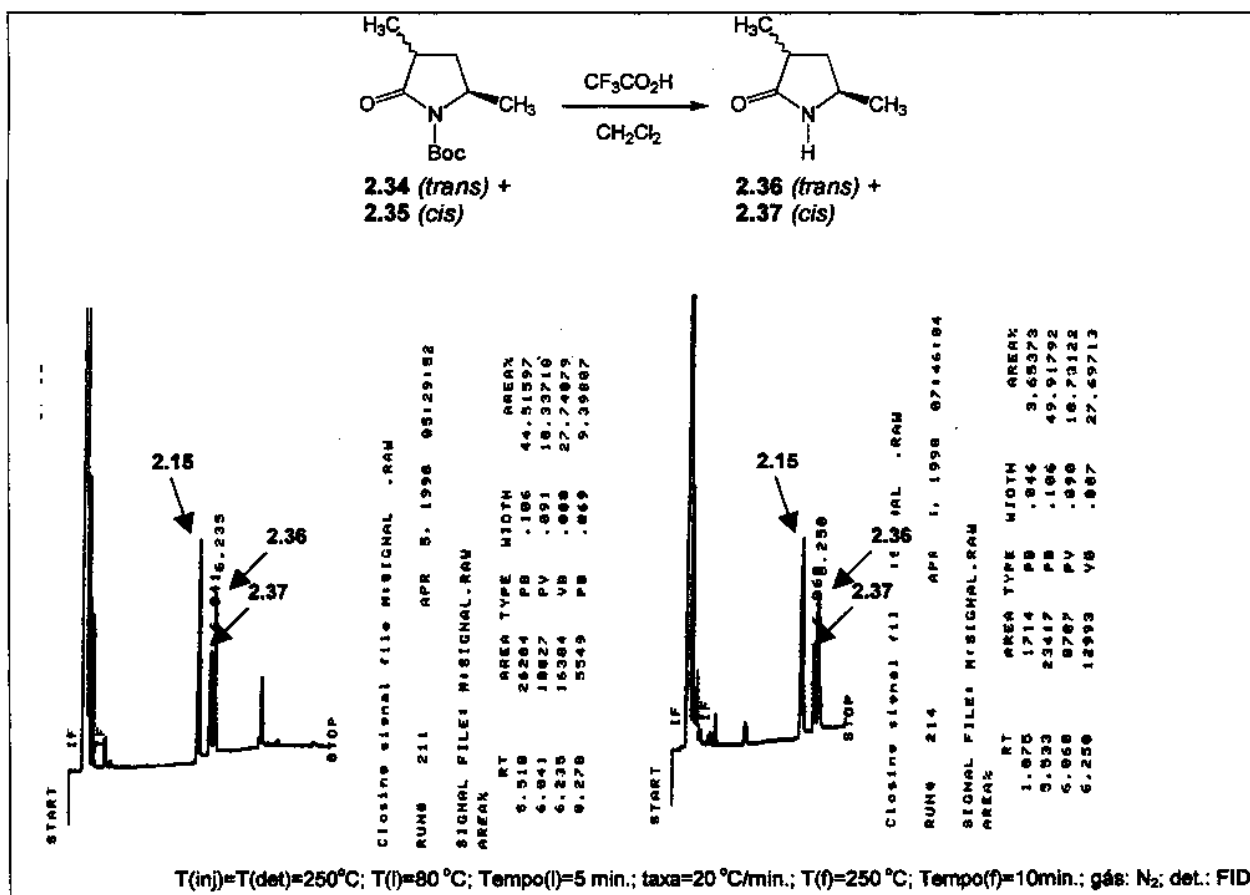
^aproporção determinada por CG após desproteção da mistura de **2.34** e **2.35**; ^bprodutos não isolados; ^csolução comercial 1M em THF (Aldrich Co.)

A fim de validar esta metodologia, duas amostras vindas de uma mesma alquilação foram colocadas nas condições normalmente utilizadas para a desproteção (10 equivalentes de CF₃CO₂H, 30 minutos à temperatura ambiente; tratamento com solução saturada de NaHCO₃ e

extração com CH_2Cl_2). Uma delas foi filtrada em sílica antes da desproteção (A) e a outra foi desprotegida como bruto reacional (B) e ambas foram analisadas por cromatografia gasosa (Esquema 27). Os cromatogramas mostram 3 picos, que já estavam previamente identificados como sendo a lactama 2.13 (presente devido à desproteção de 2.20 restante no meio reacional; tr: 5,5 min.) e os produtos desprotegidos 2.37 e 2.38 [*trans* (tr:6,2 min.) e *cis* (tr:6,0 min.)]. A similaridade dos cromatogramas confirma que a atribuição das proporções obtidas pode ser realizada com o bruto reacional sem purificações prévias, agilizando o processo.

A atribuição da estereoquímica foi realizada pela comparação dos dados experimentais de ^1H - e ^{13}C -RMN de 2.35 com os do composto *cis* descrito por Koskinen e colaboradores⁶¹.

Por outro lado, as reações de alquilação de 2.21 com iodeto de metila levaram a misturas de 2.38 (*trans*) e 2.39 (*cis*) em melhores seletividades (Tabela 10). Ao contrário do apresentado na alquilação de 2.20 as diferenças de polaridade entre os produtos permitiram a separação dos produtos por cromatografia de camada delgada, coluna cromatográfica e cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC), possibilitando a utilização desta técnica como forma de determinar as proporções relativas dos produtos e com isso verificar a seletividade alcançada na alquilação.

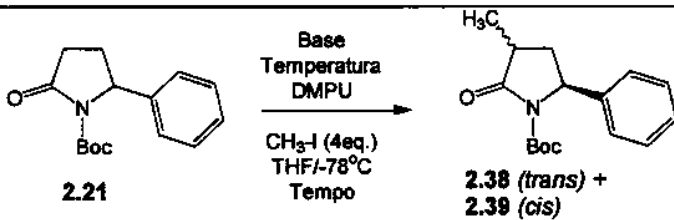


Esquema 27: Desproteção das lactamas 2.34 e 2.35 e cromatogramas gasosos de desproteções realizadas com amostra filtrada (A) e com bruto reacional (B) das alquilações

Dessa forma foram realizados uma série de testes utilizando condições reacionais semelhantes às reações que levaram a 2.34 e 2.35, variando-se o tempo de reação. Os dados da Tabela 10 sugerem a formação cinética do produto *cis* nesta reação, que após aumento do tempo de reação acaba levando a uma mistura mais enriquecida do isômero *trans*, termodinamicamente mais estável. Alternativamente não pode-se descartar que o excesso de base pode levar à desprotonação dos produtos inicialmente formados e que a proporção obtida seja resultado de uma protonação no final do processo.

Novamente as análises das seletividades obtidas foram realizada sem a necessidade do isolamento dos produtos das reações, e foi realizada diretamente por HPLC. Dessa forma, uma série de condições reacionais não tiveram seus produtos isolados (Tabela 10-entradas 2-7) pois, apesar de mostrar seletividades relativamente altas, apresentaram baixas taxas de conversão dos reagentes em produtos.

Tabela 10: Alquilação de N-Boc-5-fenil-2-pirrolidinona com iodeto de metila

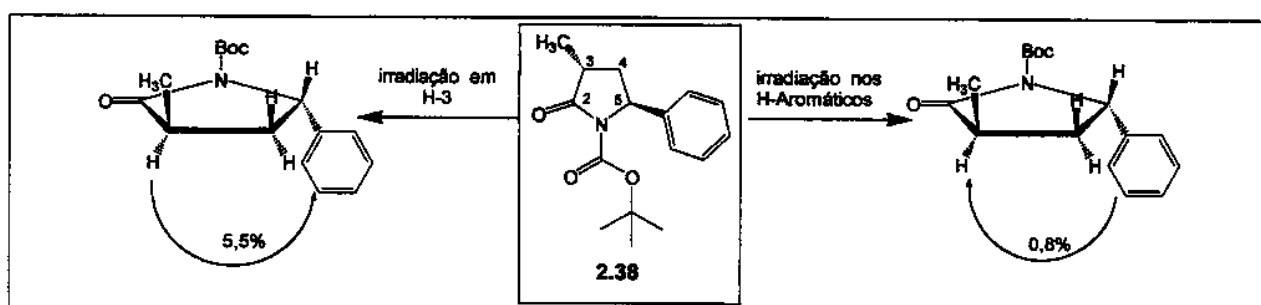
						
Entra- da	Base (eq)	Temperatura do enolato	DMPU (eq.)	Tempo de reação	Rendimento (reagente recuperado) (%)	Seletividade (<i>trans/cis</i>)
1	LiHMDS (4,0)	-78°C	4,0	4 h.	39 (27)	2,5 : 1 ^a
2	LiHMDS (4,0)	-78°C	4,0	4 h.	- ^c	2,1 : 1 ^b
3	LiHMDS (1,2)	-78°C	4,0	2h ½.	- ^c	6,6 : 1 ^b
4	LDA (1,2)	-78°C	4,0	30 min.	- ^c	4,5 : 1 ^b
5	LDA (1,2)	-78°C	4,0	4 h.	- ^c	8,2 : 1 ^b
6	LDA (4,0)	-78°C	4,0	30 min.	- ^c	5,9 : 1 ^b
7	LDA (4,0)	-78°C	4,0	4 h.	- ^c	12,1 : 1 ^b
8	LDA (4,0)	0	20,0	4 h.	65 (10)	3,8 : 1 ^a
9	LDA (4,0)	-78°C	20,0	4 h.	83	6,2 : 1 ^a

^aproporção determinada através das massas isoladas após purificação por cromatografia líquida; ^bproporção determinada por HPLC (coluna Hypersil, 5µm, 200x4,6mm; hexano:acetato de etila (8:2); fluxo:1,0 ml/min; λ=270nm); ^cprodutos não isolados em virtude da baixa conversão observada por HPLC.

Apesar das reações estarem mostrando seletividades que poderiam atingir valores de aproximadamente 10/1, estávamos com dificuldades na obtenção destes compostos em rendimentos e taxas de conversão maiores. Para contornar estes problemas promovemos o aumento na quantidade relativa de DMPU utilizado e o aumento da temperatura do sistema na

etapa de formação do enolato (Tabela 10-entradas 8-9), alcançando valores de rendimentos de produtos isolados na faixa de 65-83%.

A atribuição da estereoquímica relativa dos produtos foi possível após estudos de nOe-diferencial com o produto **2.38** (majoritário): a irradiação seletiva do hidrogênio H-3 levou a um incremento significativo (5,5%) no sinal dos hidrogênios aromáticos, consistente com a relação *cis* entre esses grupos. O incremento no sinal de H-3 devido à irradiação dos hidrogênios aromáticos mostrou-se de menor intensidade (0,8%) mas ainda consistente com a relação *cis* desses grupos (Esquema 28).



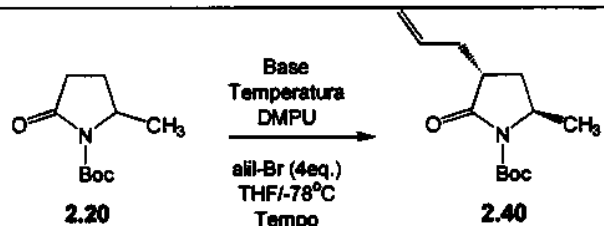
Esquema 28: Principais incrementos em experimentos de nOe com **2.38**

Com a realização desses estudos e, portanto, com a determinação da estereoquímica relativa dos produtos formados majoritariamente na alquilação das pirrolidínicas **2.20** e **2.21** com MeI como sendo *trans*, nota-se um aumento significativo da seletividade dessas alquilações devido ao aumento do tamanho do grupo adjacente ao nitrogênio. A partir destes resultados, promovemos as mesmas alquilações utilizando-se outros eletrófilos (brometo de alila e brometo de benzila) para a captura dos enolatos formados (Tabela 11-Tabela 14).

A análise de todos os testes sugerem que a utilização de maiores quantidades de DMPU nas reações de alquilação em sistemas pirrolidínicos aumenta significativamente o rendimento obtido. O mesmo pode ser dito a respeito da quantidade de LDA utilizada, onde resultados significativos só foram observados em reações que utilizaram largo excesso desta base. Por outro lado, a variação na temperatura em que ocorre a formação do enolato não mostra o mesmo efeito para todos os casos. Em vários casos testados, a combinação de aumento de DMPU e geração do enolato à temperaturas mais altas levaram a melhoras nos rendimentos (em relação aos testes anteriores), mas para os produtos de alquilação com brometo de alila como eletrófilo, melhores rendimentos foram alcançados com a formação do enolato a 0°C do que a -78°C.

A utilização dos brometos de alila e benzila como eletrófilos levaram somente ao isolamento dos produtos com estereoquímica relativa *trans* entre os substituintes do anel pirrolidínico e, a exemplo do produto **2.38**, as atribuições estão baseadas em estudos de nOe (NOESY-1D) (Esquema 29 e Esquema 30).

Tabela 11: Alquilação de N-Boc-5-metil-2-pirrolidinona com brometo de alila

						
Entra-da	Base (eq)	Temperatura do enolato	DMPU (eq.)	Tempo de reação	Rendimento (reagente recuperado) (%)	Seletividade (trans/cis)
1	LDA (1,3)	- 78°C	4,0	4h.	29	>99:1
2	LDA (1,2)	- 78°C	4,0	4h.	- ^a	n.d.
3	LDA (1,2)	- 78°C	20,0	4h.	- ^a	n.d.
4	LDA (4,0)	- 78°C	20,0	4h.	52	>99:1
5	LDA (1,2)	0°C	20,0	4h.	- ^a	n.d.
6	LDA (4,0)	0°C	20,0	4h.	45 (27)	>99:1

^aproduto não isolado;

Tabela 12: Alquilação de N-Boc-5-metil-2-pirrolidinona com brometo de benzila

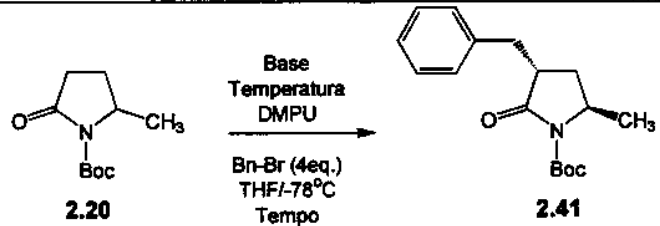
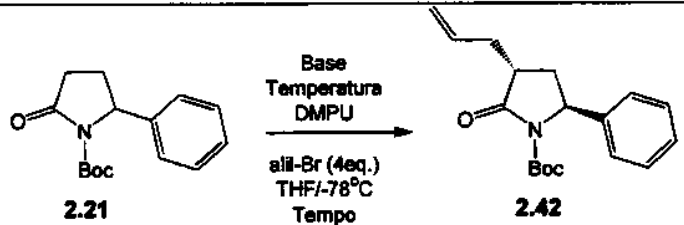
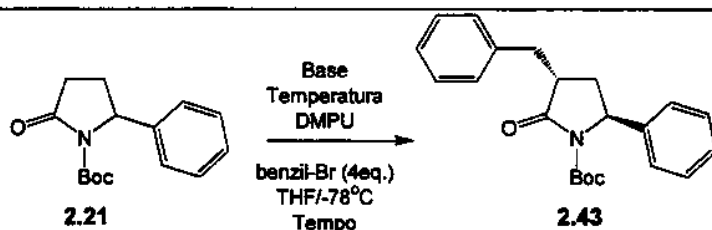
						
Entra-da	Base (eq)	Temperatura do enolato	DMPU (eq.)	Tempo de reação	Rendimento (reagente recuperado) (%)	Seletividade (trans/cis)
1	LiHMDS (1,1)	- 78°C	4,0	2 h.	36 (40)	>99:1
2	LDA (1,2)	- 78°C	4,0	4 h.	52 (13)	>99:1

Tabela 13: Alquilação de N-Boc-5-fenil-2-pirrolidinona com brometo de alila

						
Entra-da	Base (eq)	Temperatura do enolato	DMPU (eq.)	Tempo de reação	Rendimento (reagente recuperado) (%)	Seletividade (trans/cis)
1	LDA (1,5)	- 78°C	4,0	4 h.	- ^a	n.d.
2	LDA (4,0)	- 78°C	4,0	4 h.	39 (30)	>99:1
3	LDA (4,0)	- 78°C	20,0	4 h.	- ^a	n.d.
4	LDA (4,0)	0°C	20,0	4 h.	45 (34)	>99:1

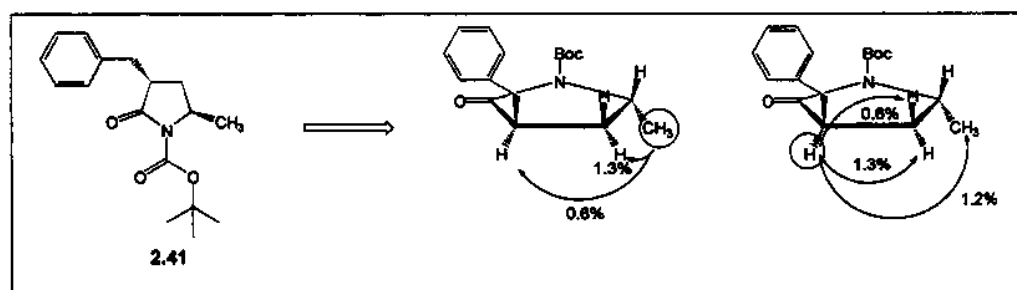
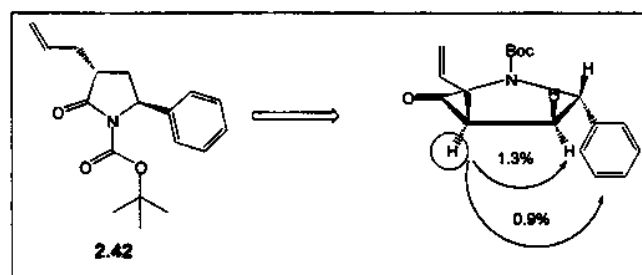
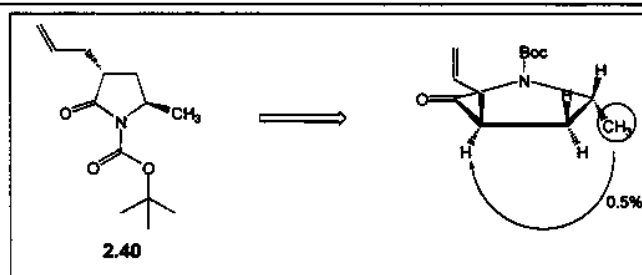
^aproduto não isolado;

Tabela 14: Alquilação de N-Boc-5-fenil-2-pirrolidinona com brometo de benzila

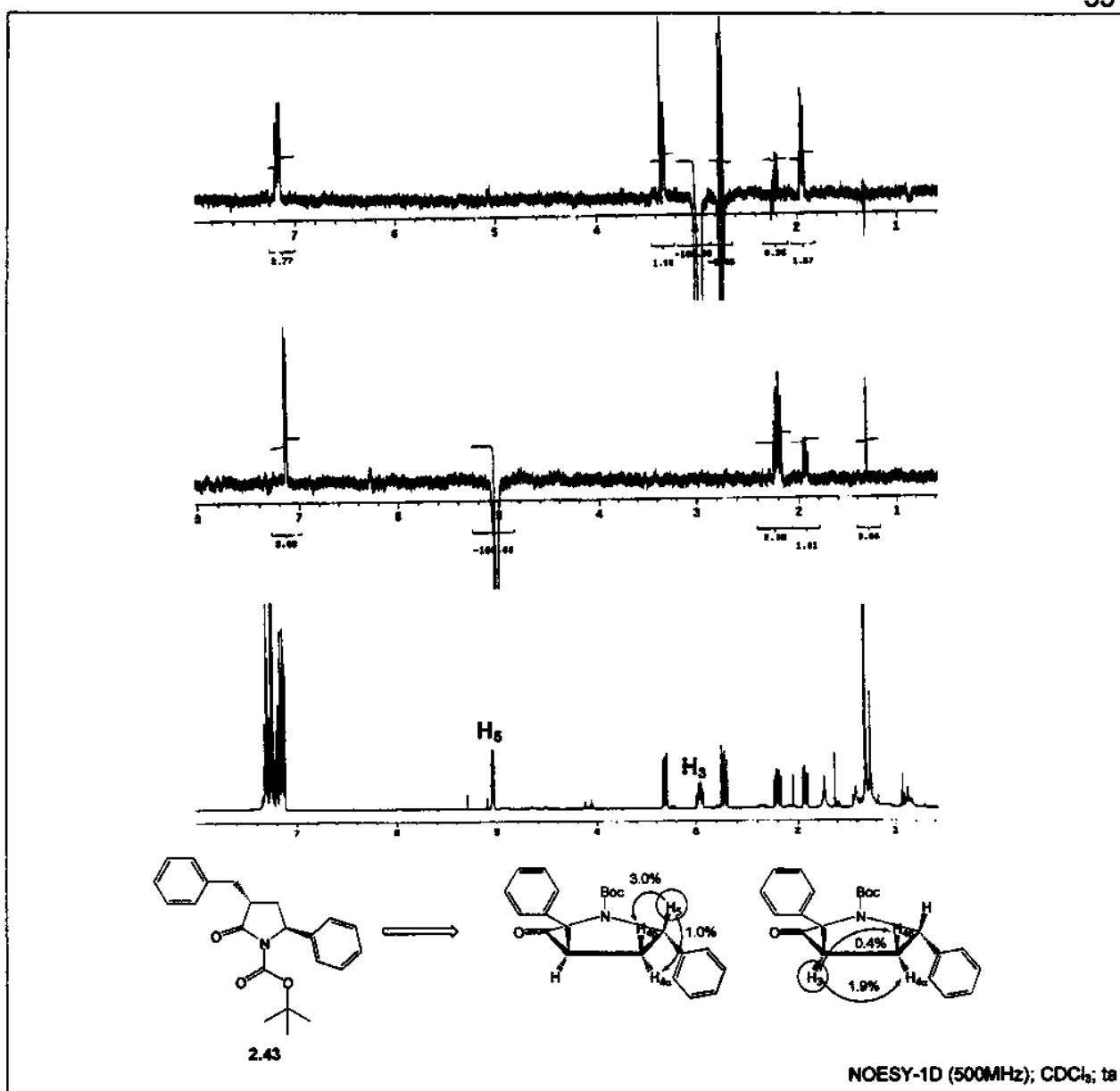


Entra-da	Base (eq)	Temperatura do enolato	DMPU (eq.)	Tempo de reação	Rendimento (reagente recuperado) (%)	Seletividade (trans/cis)
1	LDA (1,2)	-78°C	4,0	4 h.	30 (23)	>99:1
2	LDA (1,2)	-78°C	20,0	4 h.	- ^a	n.d.
3	LDA (1,2)	0°C	20,0	4 h.	- ^a	n.d.
4	LDA (4,0)	-78°C	20,0	4 h.	60,5	>99:1
5	LDA (4,0)	0°C	20,0	4 h.	42 (22)	>99:1

^a produto não isolado, análise por CG mostra grandes quantidades de reagente presente no bruto reacional;



Esquema 29: Principais incrementos em experimentos de nOe com 2.40-2.42



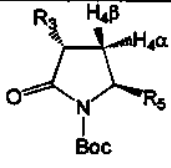
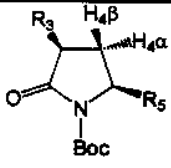
Esquema 30: Principais incrementos em experimentos de nOe com 2.43

A análise de deslocamento químico e das constantes de acoplamento nos espectros de ^1H -RMN dos produtos de alquilação também podem ser utilizadas no processo de atribuição da estereoquímica relativa *trans* ou *cis*. Pedregal e colaboradores¹² observaram que os sinais de H-5 são mais desprotegidos nas *trans*-N-Boc-2-pirrolidinonas (Tabela 15-entradas 1 e 3) que nos correspondentes produtos *cis* (entradas 2 e 4). Somado a isto, os sinais para H4 α e H4 β nas *trans*-N-Boc-2-pirrolidinonas apresentam normalmente valores muito próximos de deslocamento químico ($\Delta\delta$ 0 - 0.1 ppm), enquanto que *cis*-N-Boc-2-pirrolidinonas esta diferença pode ser maior que 1,2 ppm.

A comparação entre os valores de $^3\text{J}(\text{H5-H4}\alpha)$ e $^3\text{J}(\text{H5-H4}\beta)$ obtidos para a pirrolidinona protegida 2.38 (6.2 e 4.0 Hz, respectivamente, Tabela 15-entrada 3) e os valores para o

correspondente produto desprotegido 3-metil-5-fenil-2-pirrolidinona (**2.44**) [$^3J(\text{H5-H4}\alpha) = ^3J(\text{H5-H4}\beta) = 6.0 \text{ Hz}$] indica uma mudança conformacional significativa no sistema, que pode ser atribuída ao alívio de tensões alílicas $A^{(1,3)}$ no produto desprotegido. A realização de experimentos de nOe vem de acordo com essa proposta, já que para o produto desprotegido não observa-se correlação entre os hidrogênicos aromáticos e H-3, enquanto que para **2.38** esta correlação é de 5,5% (Esquema 28).

Tabela 15: Deslocamentos químicos e constantes de acoplamento para 2-pirrolidinonas N-Boc-3,5-dissubstituídas

							
		<i>trans</i>		<i>cis</i>			
Entrada	Produto	R ₅	R ₃	δH_5	$\delta\text{H}_{4\alpha}$	$\delta\text{H}_{4\beta}$	$^3J(\text{H}_5\text{-H}_4)$
1	2.34-trans	Me	Me	4.20	1.9	1.8	6.0; 1.4
2	2.35-cis	Me	Me	4.03	2.4	1.3	6.2; 6.2
3	2.38-trans	Ph	Me	5.15	2.1	2.1	6.2; 4.0
4	2.39-cis	Ph	Me	4.90	2.7	1.6	9.0; 6.8
5	2.40-trans	Me	alil	4.20	1.9	1.9	6.5; 1.8
6	2.41-trans	Me	Bn	4.13	1.9	1.7	6.2; 1.2
7	2.42-trans	Ph	alil	5.15	2.2	2.1	8.8; 1.9
8	2.43-trans	Ph	Bn	5.04	2.2	2.0	8.8; 1.9

É importante destacar que os estudos em sistemas pirrolidínicos foram propostos como uma extensão da metodologia que mostrou bons resultados em sistemas piperidínicos, visando comparar as particularidades de cada sistema frente a reações semelhantes. Nota-se claramente uma maior dificuldade em obter bons resultados para as alquilações de lactamas de 5 membros, o que levou à realização de muitos testes buscando a otimização destas reações em termos de seletividade e rendimentos para cada caso em separado. Dessa forma, não tivemos uma grande preocupação em exaurir as possibilidades de otimização de cada sistema, mas sim obter uma visão geral de suas potencialidades.

Todos os produtos de alquilação foram caracterizados por técnicas de RMN, IV, HR/MS e análise elementar, atribuindo-se através de técnicas de nOe diferencial a stereoquímica relativa *trans* preferencialmente para todos os casos (nas alquilações com os brometos de alíla e benzila como eletrófilos, somente a formação do produto *trans* é observada). Esta tendência pode ser atribuída, em grande parte, a efeitos estéricos do substituinte do anel pirrolidínico e às maiores interações com eletrófilos mais volumosos.

2.4 Conclusões

A obtenção de N-Boc-2-piperidinonas e N-Boc-2-pirrolidinonas substituídas através da adição de reagentes de Grignard à glutarimida e succinimida, respectivamente, e a posterior proteção do nitrogênio das lactamas possibilitou a realização de um estudo sistemático de reações de alquilação.

Uma série de condições reacionais foram testadas frente a estes sistemas, como a temperatura de reação, bases utilizadas para formação dos enolatos, tempo de reação, utilização de co-solvente e variação das quantidades dos reagentes utilizados, visando a otimização dos rendimentos e a análise das seletividades obtidas.

As alquilações de enolatos de lítio e sódio da N-Boc-2-piperidinona **2.18** mostraram preferência em favor dos produtos de alquilação 3,6-*trans* na adição dos eletrófilos estudados (brometo de alila, brometo de benzila e iodeto de metila). A alquilação da N-Boc-6-n-pentil-2-piperidinona **2.19** com iodeto de metila também mostrou esta mesma tendência. Os resultados foram atribuídos a efeitos estereoeletrônicos, que estariam influenciando os enolatos através de interações alílicas A^(1,3) envolvendo o substituinte metil ou n-pentil em C-6 e o grupo carbamato protetor.

A estereoquímica obtida nestas reações foi atribuída através da redução da carbonila endocíclica dos lactamas **2.22-2.24** e **2.28** e pela análise espectroscópica das N-Boc-piperidinas **2.30-2.33**. Incrementos de nOe entre os substituintes do sistema piperidínico e medidas de constantes de acoplamento dos hidrogênios do anel piperidínico indicam um posicionamento axial dos grupos em C-3 e C-6 devido às interações alílicas A^(1,3) presentes nestes sistemas. O produto **2.30** também teve seus dados comparados com os descritos na literatura. Por sua vez, os valores de seletividade foram determinadas pela desproteção dos brutos reacionais de alquilação e análise através de CG/EM das lactamas **2.25-2.27** e **2.29**, mostrando valores superiores a 96/4 em favor dos produtos *trans*-dissubstituídos.

Os resultados obtidos para a alquilação das N-Boc-2-pirrolidinonas **2.20** e **2.21** também revelaram preferência na formação dos produtos 3,5-*trans*-dissubstituídas na adição dos eletrófilos brometo de alila, brometo de benzila e iodeto de metila.

Porém, ao contrário das alquilações de sistemas piperidínicos com iodeto de metila, as metilações dos enolatos de lítio de **2.20** e **2.21** mostraram valores inferiores de seletividade *trans/cis* (de 1,5/1 até 6,2/1) enquanto que as alquilações com os eletrófilos brometo de alila e brometo de benzila levaram aos produtos 3,5-*trans* dissubstituídos estereosseletivamente. Dessa forma os altos valores de seletividade *trans/cis* observados para os casos onde utilizou-se eletrófilos mais volumosos foram atribuídos a efeitos de impedimentos estéricos, originados das interações entre estes eletrófilos e os grupos metil ou fenil posicionados em C-5.

3 Adição de Nucleófilos de Carbono a Íons N-Acilmínio

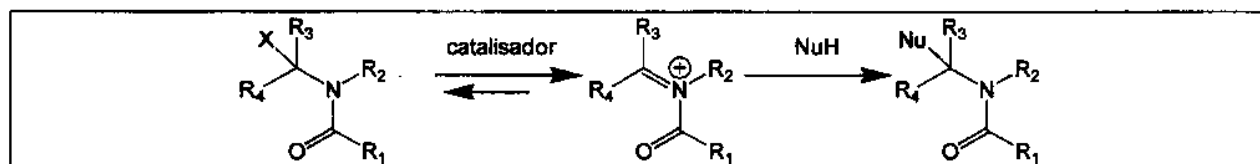
As reações de adição de nucleófilos de carbono a íons N-acilmínio (reações de α -amidoalquilação) tem sido amplamente utilizadas visando a síntese de compostos heterocíclicos nitrogenados e de cadeia aberta. Compostos aromáticos, alcenos, alcinos, carbânions derivados de compostos metilênicos ativados e organometálicos podem ser utilizados como nucleófilos na adição a íons N-acilmínio. Uma série de artigos de revisão trata amplamente dessas reações e suas aplicações em síntese de vários sistemas de interesse como alcalóides.

10, 62, 63

3.1 Íons N-Acilmínio: Aspectos Gerais

3.1.1 Introdução

Nas reações de α -amidoalquilação os íons N-acilmínio são formados em equilíbrio com seus precursores, sendo capturados por um nucleófilo e levando aos produtos de adição. Em reações de íon imínio (sem a presença de grupos acila) esta última etapa também é reversível, em um processo conhecido como fragmentação de Grob, devido à menor eletrofilicidade do íon imínio. Porém, com a presença de um grupo carbonila ligado ao nitrogênio, o caráter eletrofílico da espécie é aumentado consideravelmente levando à formação dos produtos de adição de forma irreversível¹⁰ (Esquema 31).



Esquema 31: Formação de íons N-acilmínio

De uma maneira geral os íons N-acilmínio estão presentes no meio reacional em baixas concentrações e sua etapa de formação é o passo determinante da velocidade destas reações, podendo ser aumentada com a formação de íons mais estáveis, pela escolha do grupo abandonador (X, no Esquema 31), do solvente e do catalisador⁶³.

A geração *in situ* dos íons N-acilmínio é normalmente utilizada devido à alta reatividade e baixa estabilidade destas espécies. A desprotonação, levando à formação de enamidas ou enecarbamatos, é uma das reações laterais mais comuns que pode tornar-se importante se os íons N-acilmínio não forem rapidamente capturados por um nucleófilo (nucleófilos relativamente pouco reativos e impedimentos estéricos podem favorecer estas reações).

Neste trabalho abordaremos principalmente os aspectos reacionais referentes a íons N-acilmínio cíclicos substituídos contendo o grupo acila exocíclico devido ao interesse do nosso trabalho estar focado nestes substratos e ao grande volume de informações disponíveis na literatura também para outros sistemas não contidos nessa classe.

3.1.2 Obtenção de Íons N-acilimínio e seus Precursores

A heterólise de carbamatos α -substituídos é o método mais utilizado para a formação de íons N-acilimínio. Na maioria dos casos o grupo abandonador é um substituinte oxigenado, mas, menos frequentemente, grupos abandonadores podem ser substituintes nitrogenados ou halogênicos. Os alcóxicarbamatos normalmente são compostos estáveis em meios neutros e moderadamente básicos, podendo ser facilmente manuseados, purificados e estocados. A formação de íons N-acilimínio a partir destes substratos exige catálise ácida, podendo ser via ácidos de Brønsted (como ácido trifluoroacético ou ácido metanosulfônico) ou ácidos de Lewis [haletos de zinco, cloretos de alumínio(III), estanho(IV) e titânio (IV) e trifluoreto de boro].⁶³

3.1.2.1 Síntese de Precursores α -Oxigenados

Várias metodologias são utilizadas para obtenção de sistemas α -oxigenados visando sua utilização como precursores na formação de íons N-acilimínio. Entre elas podem ser citadas as reações de amidas primárias ou secundárias com aldeídos ou cetonas, redução parcial de imidas, protonação de enamidas e oxidações eletroquímicas.⁶³ Porém, neste trabalho, destacamos a adição de reagentes de Grignard a imidas e a captura de íons N-acilimínio por nucleófilos oxigenados, devido à importância dessas metodologias na obtenção de vários sistemas em nosso trabalho.

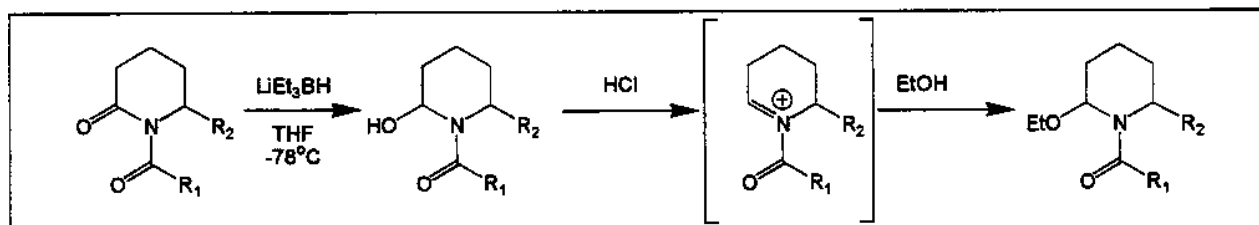
3.1.2.1.1 Adição de reagentes de Grignard a imidas

A adição de reagentes de Grignard a imidas cíclicas leva a α -hidroxilactamas terciárias, sendo muitas vezes acompanhada pela abertura do anel, formação das cetoamidas correspondentes e drástica redução dos rendimentos. No primeiro capítulo (seção 2.1.2) deste trabalho esta metodologia foi citada como uma das formas de obtenção de lactamas substituídas, sendo amplamente utilizada por nós para a síntese das várias piperidinonas e pirrolidinonas que serviriam como material de partida em nossas rotas sintéticas. Mais uma vez vale a pena ressaltar a importância de alguns dos aspectos reacionais envolvidos nestas reações, como a utilização de mistura de solventes etéreos, normalmente utilizados em reações de Grignard, com diclorometano que levaram a uma diminuição na tendência de abertura do anel das α -hidroxilactamas obtidas e possibilitaram a obtenção, principalmente das piperidinonas substituídas, em bons rendimentos.

3.1.2.1.2 Adição de nucleófilos de oxigênio a íons N-acilimínio

Uma das metodologias mais utilizadas para obtenção de α -alcóxicarbamatos, que podem ser utilizados como intermediários na síntese de íons N-acilimínio, envolve a redução de lactamas com hidretos metálicos e a solvólise dos α -hidroxicarbamatos resultantes em meio

ácido. Vários trabalhos da literatura indicam a utilização de boroidreto de sódio como um possível redutor para este tipo de sistema,¹⁰ mas a utilização de redutores mais reativos como DIBAL-H e trietilboroidreto de lítio ou potássio também é descrita para estas reduções com sucesso⁶⁴ (Esquema 32).



Esquema 32: Redução de lactamas com trietilboroidreto de lítio

3.2 Adição de Nucleófilos de Carbono a Íons N-Acilimínio Substituídos

3.2.1 Introdução

O grande número de reações envolvendo nucleófilos de carbono e íons N-acilimínio cíclicos, em sistemas contendo variados graus de substituição, levou ao interesse em estudar a interferência e o comportamento destes substituintes nas reações de adição. De maneira geral, substituições em sistemas pirrolidínicos e piperidínicos acabam influenciando diretamente a estereoquímica dos produtos obtidos na adição de nucleófilos a íons N-acilimínio por efeitos estéricos ou estereoeletrônicos que operam durante o curso reacional.

Mais uma vez iremos limitar nossa discussão à sistemas mais próximos dos tratados em nosso trabalho, isto é, íons N-acilimínio cíclicos substituídos e com o grupo acila exocíclico, buscando entender os resultados por nós obtidos à luz dos dados disponíveis na literatura.

3.2.2 Adição de Nucleófilos a Íons N-acilimínio Monossustituídos

A adição a íons N-acilimínio cíclicos contendo o grupo acila endocíclico tem sua reatividade baseada em efeitos estéricos envolvendo substituintes no anel e os nucleófilos, levando, na grande maioria dos casos, aos respectivos compostos de estereoquímica relativa *trans* para sistemas cíclicos de quatro e cinco membros.⁶³ Por outro lado, as reações envolvendo sistemas com o grupo acila exocíclico apresentam uma maior dificuldade no entendimento e atribuição dos fatores que levaram aos resultados e estereoquímicas observados.

Foram abundantes na literatura trabalhos utilizando sistemas pirrolidínicos derivados do ácido glutâmico, pois como já foi comentado no capítulo anterior, a disponibilidade de ambos enantiômeros a preços baixos e a facilidade de conversão ao ácido pirogutâmico tomaram acessíveis as pirrolidinonas correspondentes nas suas formas enantiomericamente puras.

Nesse contexto, as reações entre íons N-acilimínio derivados de pirrolidinas substituídas na posição 5 e olefinas ativadas levaram, na maioria das vezes, a produtos com estereoquímica

relativa predominantemente *cis* e seletividade moderada (Tabela 16; entradas 1-4). Pequenas variações foram observadas com a variação dos grupos R_1 (carbamato protetor do nitrogênio) e R_2 (substituinte do anel), mas a mesma tendência foi observada para todos os casos. Shono e colaboradores⁶⁷ propõem que a utilização de $TiCl_4$ como ácido de Lewis possa levar a um maior impedimento estérico para o ataque *cis* ao substituinte devido à coordenação do metal com os oxigênios presentes em R_2 , explicando a queda de seletividade na comparação entre as entradas 3 e 5, onde na primeira foi utilizado $TiCl_4$ e na última $BF_3 \cdot OEt_2$ como ácidos de Lewis.

Tabela 16: Exemplos da literatura para adições a íons N-aciliminio pirrolidínicos 5-substituídos



The reaction scheme shows a 5-substituted pyrrolidine with a methoxy group and a carbamate group (CO_2R_1) reacting with a Lewis acid to form an N-acyliminium ion intermediate. This intermediate then reacts with a nucleophile (R_3) to produce a mixture of *cis* and *trans* isomers of the substituted pyrrolidine.

Entrada	R_1	R_2	Nucleófilo	R_3	<i>cis</i> / <i>trans</i>	rend. (%)	referên- cias
1	Me	CO_2CH_3	$CH_2=C(CH_3)OAc^1$	CH_3COCH_2-	70/30	80	65
2	Me	CO_2CH_3	alil-TMS ²	$CH_2=CHCH_2-$	77/23	70	66,67,68
3	^t Bu	CO_2CH_3	alil-TMS ²	$CH_2=CHCH_2-$	95/5	35	67
4	^t Bu	CO_2^tBu	alil-TMS ¹	$CH_2=CHCH_2-$	66/34	80	69
5	^t Bu	CO_2CH_3	alil-TMS ¹	$CH_2=CHCH_2-$	50/50	80	70
6	Me	CO_2CH_3	$BuCu^1$	C_4H_9-	4/96	84	71
7	Me	CO_2CH_3	$n\text{-Hept}Cu^1$	$C_7H_{15}-$	3/97	75	71
8	Me	C_7H_{15}	$n\text{-Hept}Cu^1$	C_4H_9-	24/76	57	63
9	Bn	CO_2CH_3	$CH_2=CH(CH_2)_3Cu^1$	$(CH_2)_3CH=CH_2-$	4/96	57	72

¹adição $BF_3 \cdot OEt_2$; ²adição $TiCl_4$;

Em contraste com estes resultados estão os descritos na literatura para a utilização de reagentes organocobre como nucleófilos (Tabela 16; entradas 6-9). Wistrand e colaboradores⁷¹ propõem a formação de um complexo entre o íon N-aciliminio formado com as espécies de cobre, ligando o metal aos grupos éster e carbamato, impedindo a entrada do nucleófilo pela mesma face do substituinte e levando aos produtos *trans* majoritariamente. Os autores procuram corroborar esta hipótese através da observação de menor seletividade na ausência de grupos éster no anel (entrada 8), que estaria diminuindo a contribuição destes complexos e permitindo adição *cis*. Por outro lado, este modelo não justifica a seletividade preferencialmente *trans* observada nesta reação.

Apesar da metodologia desenvolvida por Wistrand e colaboradores levar ao isolamento de pirrolidinas *trans*-2,5-disubstituídas, Lhommet e colaboradores⁷³ buscaram outras formas de adicionar nucleófilos do tipo π com esta mesma estereoquímica e para tal utilizaram íons N-acilimínio bicíclicos, também preparados a partir do ácido (S)-glutâmico, levando ao isolamento de espécies de adição *trans* em ótimas seletividades (Tabela 17).

Tabela 17: Exemplos da literatura para adições a íons N-acilimínio pirrolidínicos bicíclicos

The reaction scheme illustrates the conversion of a bicyclic amide (with an ethoxy group and a carbonyl) into a bicyclic N-acyliminium ion intermediate using a Lewis acid. This intermediate then reacts with a nucleophile to produce a trans-disubstituted bicyclic product.

Entrada	n	Nucleófilo	Ácido de Lewis	R	<i>trans</i> / <i>cis</i>	rend. (%)	referên- cias
1	1	alil-TMS	BF ₃ .OEt ₂	CH ₂ =CHCH ₂ -	96/4	60	73,74
2	1	alil-TMS	TiCl ₄	CH ₂ =CHCH ₂ -	95/5	90	73,74
3	1	alil-TMS	TMSOTf	CH ₂ =CHCH ₂ -	96/4	65	73,74
4	1	Me ₂ C=CHOTMS	TMSOTf	HOCCMe ₂ -	100/0	43	73,74
5	1	CH ₂ =C(Ph)OTMS	TMSOTf	PhCOCH ₂ -	94/6	86	73,74
6	1	N≡CTMS	TMSOTf	CN-	70/30	95	73,74
7	2	alil-TMS	TiCl ₄	CH ₂ =CHCH ₂ -	100/0	86	75
8	2	N≡CTMS	TiCl ₄	CN-	100/0	72	75

Os dados da Tabela 17 mostram que não houve grandes variações de seletividade na adição de aliltrimetilsilano com a mudança do ácido de Lewis utilizado para a formação do íon N-acilimínio (entradas 1-3). A adição de sililenoléteres também ocorreu com altos valores de seletividade e a única exceção observada aconteceu com a utilização de cianeto de trimetilsilila, (e.d.:40%) explicada pelos autores em função do pequeno volume estérico deste nucleófilo.⁷³

Lhommet e colaboradores⁷³ também realizaram estudos teóricos nestes sistemas, calculando através de métodos computacionais semi-empíricos (AM1) a geometria de íons N-acilimínio mono e bicíclicos. Os resultados mostraram que sistemas monocíclicos (Tabela 1; R₁=R₂=CO₂Me) apresentam somente um pequeno desvio da planaridade na região do átomo de nitrogênio, enquanto que os íons N-acilimínio bicíclicos (Tabela 17) mostraram uma distorção importante na planaridade. O estudo também indicou que o posicionamento do grupo éster (R₂) do anel monocíclico é *pseudo*-axial, devido à interações estéricas alílicas A^(1,3) que, a princípio, poderiam favorecer uma aproximação *trans* a estes substituintes. Porém, este tipo de ataque do nucleófilo é desfavorecido pois aproxima os grupos éster e carbamato, aumentando a energia estérica do sistema no estado de transição. A aproximação *cis* acaba sendo preferida pois afasta estes dois grupos aliviando a tensão do sistema (o valor calculado para os estados

de transição mostra que o *cis* é favorecido por 3,2 kcal/mol). Nos sistemas bicíclicos foi observado que há realmente um maior impedimento estérico pela face côncava do sistema (que levaria ao produto *cis*) e os cálculos para os estados de transição favorecem à aproximação *trans* em 1,34 kcal/mol.

Além da adição direta de nucleófilos a íons N-acilimínio, outras metodologias de obtenção seletiva de compostos pirrolidínicos *cis*-2,5-substituídos utilizaram reações de redução dos próprios imínios substituídos⁷⁶ ou de β -enaminoésteres⁷⁷, baseadas na tendência de entrada do redutor *trans* aos substituintes do anel.

Os sistemas piperidínicos também tem sido estudados e metodologias eficientes para a obtenção de sistemas nitrogenados polissubstituídos foram desenvolvidas. Em contraste com sistemas pirrolidínicos, a estereoquímica das reações de adição a íons N-acilimínio piperidínicos 6-substituídos são mais previsíveis e levaram normalmente aos produtos de adição *cis*-2,6-substituídos com seletividades muito boas.

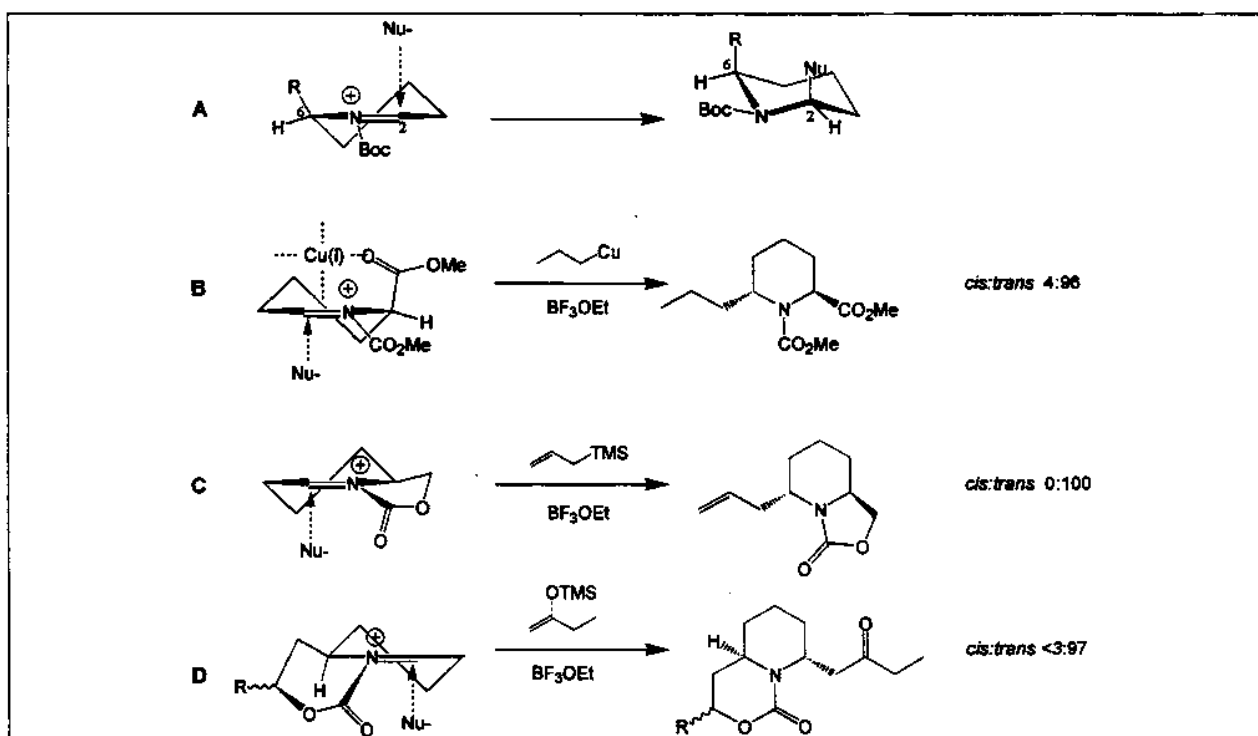
Tabela 18: Exemplos da literatura para adições a íons N-acilimínio piperidínicos 6-substituídos

Entrada	R ₁	R ₂	Nucleófilo	R ₃	<i>cis</i> / <i>trans</i>	rend. (%)	referên- cias
1	Me	CO ₂ CH ₃	alil-TMS ¹	CH ₂ =CHCH ₂ -	100/0	68	65
2	Me	CO ₂ CH ₃	N≡CTMS ¹	CN-	100/0	58	78
3	Bn	CH ₃	N≡CTMS ¹	CN-	100/0	76	79
4	Me	CO ₂ CH ₃	CH ₂ =C(Ph)OTMS ¹	PhCOCH ₂ -	91/9	68	78
5	Me	CO ₂ CH ₃	PrCu ²	C ₃ H ₇ -	4/96	58	80
6	Me	CO ₂ CH ₃	BuCu ²	C ₄ H ₉ -	4/96	82	80
7	Me	CO ₂ CH ₃	n-HeptCu ²	C ₇ H ₁₅ -	4/96	78	80
8	Me	CH ₃	PrCu ²	C ₃ H ₇ -	24/76	37	80

¹adição TiCl₄; ²adição BF₃.OEt₂;

Esse comportamento está baseado, em grande parte, nas interações alílicas A^(1,2) entre os substituintes do anel piperidínico e o grupo protetor do nitrogênio, geralmente um carbamato, favorecendo fortemente um posicionamento axial de grupos α ao nitrogênio no anel piperidínico. A adição estereoeletronicamente preferida pela posição axial do intermediário N-acilimínio resultou em seletividades elevadas em favor do composto com estereoquímica relativa *cis*⁸¹ (Tabela 18; entradas 1-4) e (Esquema 33-A).

De maneira similar aos sistemas pirrolidínicos, a obtenção de sistemas piperidínicos *trans*-2,6-substituídos através de íons N-acilímínio, exigiu a adição de reagentes de alquilcobre (Tabela 18; entradas 5-8)⁶⁰ para a formação de um complexo do metal com os substituintes do sistema (Esquema 33-B). A utilização de sistemas bicíclicos por Lhommet e colaboradores⁷⁵ (Tabela 17; entradas 7-8 e Esquema 33-C) e por Hootelé e Mill⁶² (Esquema 33-D) também levou ao isolamento dos produtos de adição em bons rendimentos e seletividades, já que a cadeia lateral em C-6 (no caso um anel) adota uma posição *pseudo*-equatorial e o ataque do nucleófilo, ainda pela posição axial, leva aos produtos *trans*-2,6-disubstituídos.



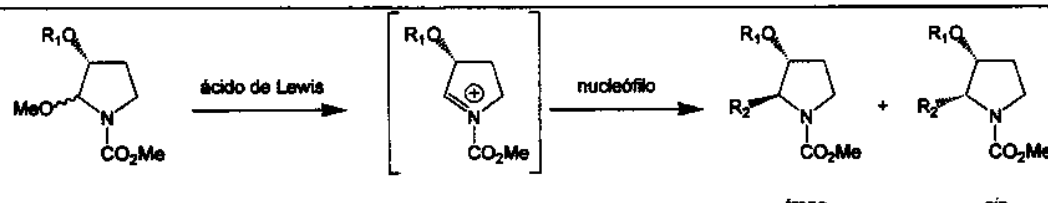
Esquema 33: Íons N-acilímínio piperidínicos

Reações envolvendo íons N-acilímínio substituídos em C-3 também são descritas em vários trabalhos da literatura que utilizaram os ácidos málico e tartárico como fontes naturais de sistemas heterocíclicos nitrogenados.⁶³

Wistrand e colaboradores^{66,64} realizaram adições a sistemas pirrolidínicos derivados do ácido málico variando o grupo protetor do oxigênio, observando que as adições de aliltrimetilsilano e cianeto de trimetilsilila levaram preferencialmente a produtos de estereoquímica *cis* em relação ao grupo mais volumoso OTBS, enquanto que seletividade *trans* foi observada para a adição ao íon N-acilímínio substituído com o grupo OAc (Tabela 19). Para explicar esta aparente contradição Scolastico e colaboradores⁶⁵ propõem que a seletividade em favor dos compostos *trans* nos substratos com a hidroxila acetilada seria originada pela assistência do grupo acetil ao sistema catiônico do íon N-acilímínio, impedindo esta face na aproximação de nucleófilos de maneira mais eficiente que grupos mais volumosos como TBS. Esta tendência

também foi observada para a adição de sililenoléteres⁸⁶, enolatos de boro quirais⁸⁷ e outros aliilsilanos⁸⁸ na adição a sistemas acetilados que tenham o grupo acila endocíclico (Esquema 34-A).

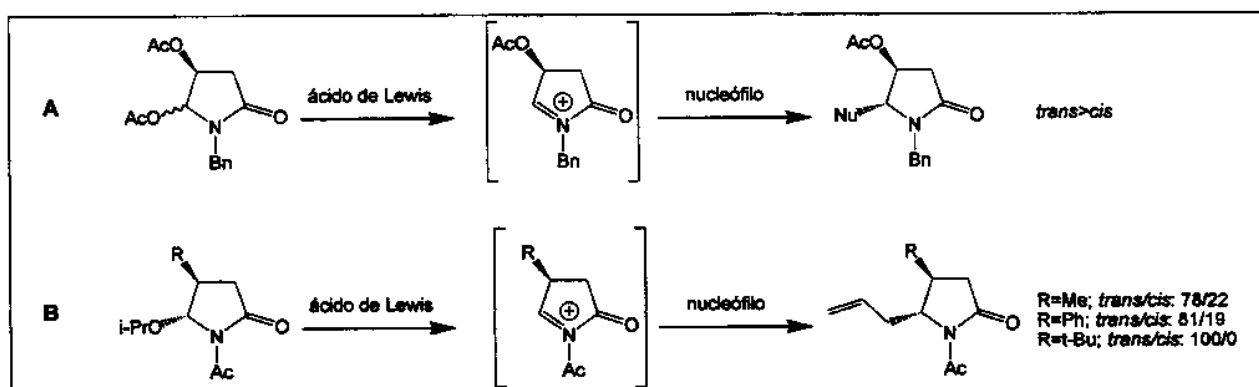
Tabela 19: Exemplos da literatura para adições a íons N-acilimínio derivados do ácido málico



Entrada	R ₁	Nucleófilo	R ₂	trans / cis	rend. (%)	referências
1	Ac	alil-TMS ¹	CH ₂ =CHCH ₂ -	80/20	90	84
2	TBS	alil-TMS ¹	CH ₂ =CHCH ₂ -	23/77	90	84
3	Ac	N≡CTMS ¹	CN-	58/42	80	89
4	TBS	N≡CTMS ¹	CN-	34/66	74	89

¹adição BF₃·OEt₂

Speckamp e colaboradores⁹⁰ também estudaram a influência de grupos alquila em C-3 na adição de aliitrimetilsilano a íons N-acilimínio endocíclicos, observando preferência pela adição *trans* (d.e.=56% para R=Me e 100% para R=t-Bu (Esquema 34-B).



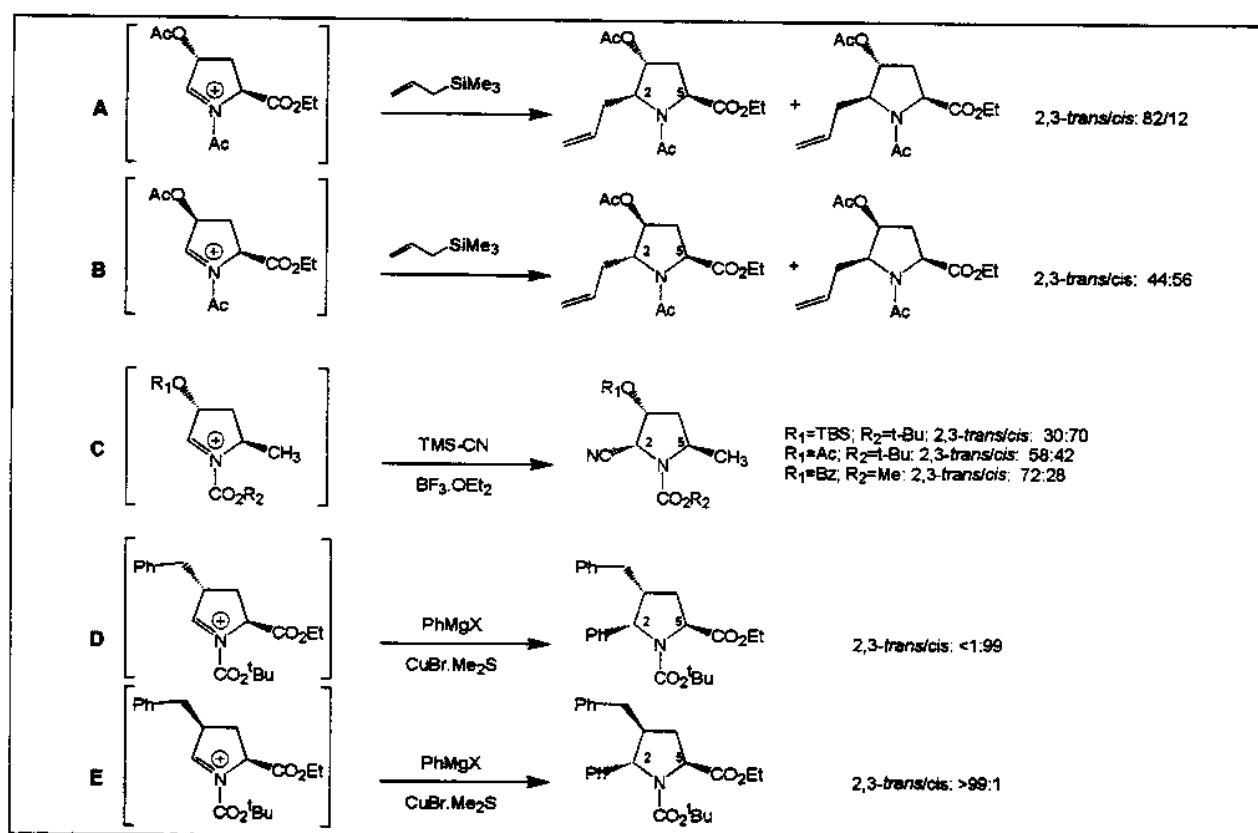
Esquema 34: Adição de nucleófilos a íons N-acilimínio endocíclicos

3.2.3 Adição de Nucleófilos a Íons N-acilimínio Dissubstituídos

Apesar da importância para a síntese de sistemas heterocíclicos nitrogenados polisubstituídos, são raros os trabalhos descritos na literatura que utilizaram a química de íons N-acilimínio para este objetivo. De uma maneira geral, os trabalhos utilizaram-se dos mesmos fatores descritos anteriormente para sistemas monossubstituídos para justificar a estereoquímica observada, isto é, levaram em conta a variação dos grupos protetores

adjacentes ao centro eletrofílico, a utilização de metais que podem direcionar ou impedir a adição dos nucleófilos e os efeitos estereoeletrônicos que devem governar as reações.

Wistrand e Thaning⁹¹ observaram que a seletividade da adição de aliltrimetilsilano a sistemas pirrolidínicos dissustituídos depende da estereoquímica relativa de ambos os substituintes no anel (Esquema 35-A e B). Quando os efeitos dos substituintes direcionaram a entrada do nucleófilo pela mesma face do íon N-acilimínio (Esquema 35-A), onde o grupo -OAc em C-3 orientou à entrada do nucleófilo *trans* e o grupo -CO₂Et em C-5 orienta *cis*, observou-se boas seletividades. Quando a mesma reação foi conduzida com o epímero em C-3, a orientação divergente induzida pelos dois grupos levou a uma diminuição muito grande da estereoseletividade (Esquema 35-B).



Esquema 35: Adição de nucleófilos a íons N-acilimínio pirrolidínicos dissustituídos

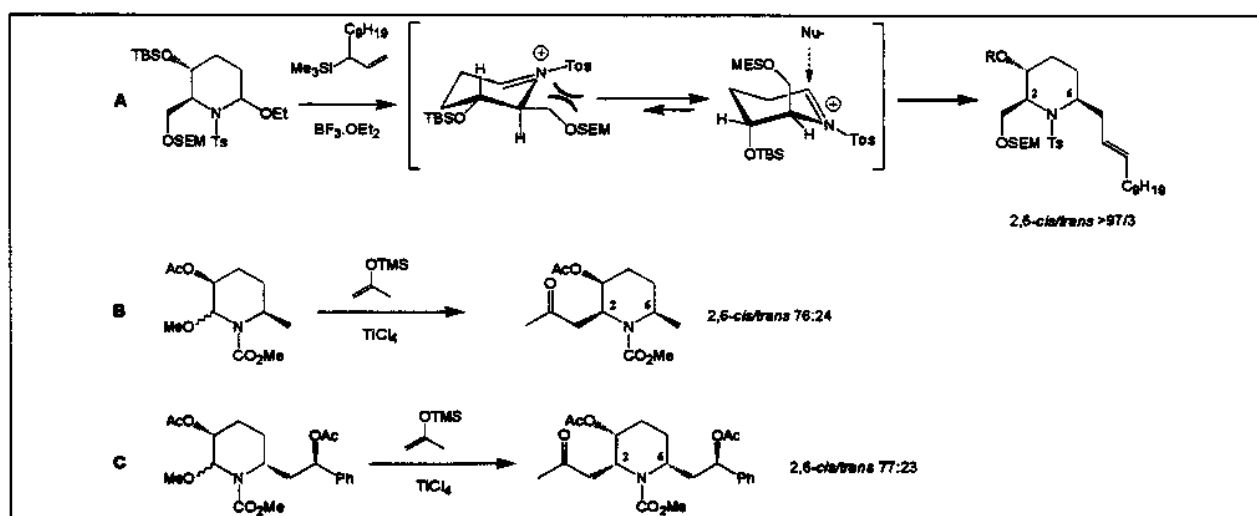
O mesmo raciocínio foi utilizado para explicar os resultados obtidos por Tanaka e Sawanishi⁹² na síntese das formas enantiomericamente puras de um aminoácido encontrado como componente minoritário no antibiótico peptídico *actinomicina Z*₁. A estereoquímica relativa 2,3-*trans* e 2,5-*cis* já havia sido atribuída por espectroscopia de ¹H-RMN e o trabalho propõe a atribuição da estereoquímica absoluta. A etapa chave da síntese envolveu a adição de cianeto de trimetilsilila a íons N-acilimínio pirrolidínicos substituídos, variando-se os grupos protetores no oxigênio adjacente e do nitrogênio, na busca das melhores seletividades. O melhor resultado obtido foi com a utilização do derivado O-benzoil-N-metoxycarbonil, obtendo-se o produto 2-3-

trans majoritariamente em 82% de rendimento (Esquema 35-C). Mais uma vez é invocada a proposta de formação de uma ponte entre os grupos acetila e benzoila e o centro catiônico da molécula, dirigindo a entrada do nucleófilo para a obtenção do composto 2-3-*trans*.

Em um trabalho de Pedregal e colaboradores,⁹³ envolvendo a formação de complexos π de cobre com os ligantes de íons N-acilimínio *trans* e *cis*-dissubstituídos, notou-se mais uma vez que a adição 2,5-*trans* foi preferida em ambos os substratos (Esquema 35-D e E), deixando para um segundo plano as possíveis interações com os grupos benzila em C-3.

As reações em sistemas piperidínicos também não são comuns na literatura, mas assim como nos sistemas pirrolidínicos os aspectos estudados para adição a sistemas menos substituídos foram mencionados na discussão dos resultados.

Speckamp e colaboradores⁹⁴ descreveram a adição de um alissilano substituído a íons N-tosilimínio 2,3-*trans*-dissubstituídos, com a obtenção de um único composto detectável por RMN. Devido a fortes interações alílicas A^(1,2) entre o substituinte em C-2 e o grupo N-tosil, o íon N-acilimínio contendo os grupos na posição *pseudo*-axial deve ser energeticamente mais estável e o ataque axial deve ser favorecido estereoeletronicamente, levando à formação do produto de adição 2,6-*cis* (Esquema 36-A). Além disso, o grupo hidroxila em C-3 também pode estar orientando a entrada do nucleófilo por esta mesma face.⁹⁵



Esquema 36: Adição a íons N-acilimínio piperidínicos dissubstituídos

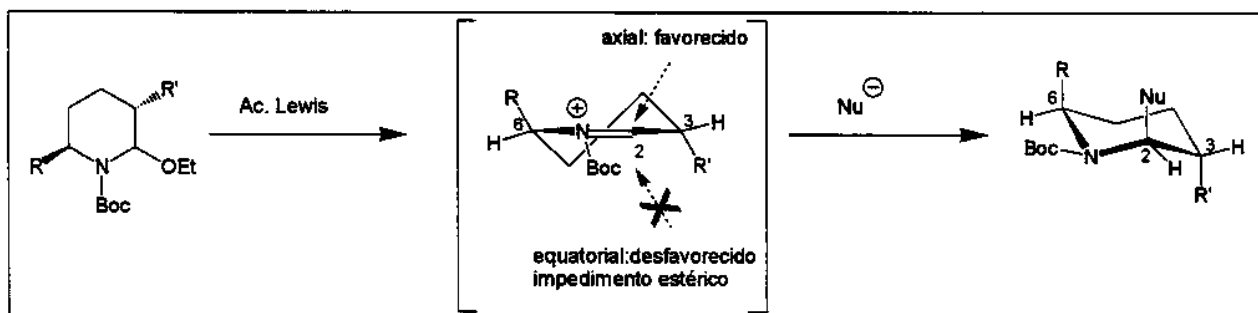
Finalmente, o trabalho de Plehiers e Hootelé,⁹⁶ visando a síntese da (+)-sedacriptina, descreveu a adição do sililenoléter derivado da acetona à íons N-acilimínio piperidínicos 3,6-dissubstituídos. Em ambos os exemplos (Esquema 36-B e C) o produto majoritário foi originado pela entrada do nucleófilo pelo mesmo lado dos substituintes do anel, mas nestes casos a seletividade não foi total em favor desta aproximação (~70:30), pois o grupo OAc pode estar fazendo uma ponte com o centro eletrofílico adjacente e favorecendo, pelo menos em parte, a adição 2,6-*trans*.

3.3 Resultados

3.3.1 Adição de Nucleófilos a Íons N-Acilmínio Piperidínicos Dissubstituídos

Boas seletividades são observadas em trabalhos da literatura para sistemas piperidínicos monossustituídos. A explicação para estes resultados está fundamentada na preferência de um posicionamento *pseudo*-axial dos grupos R em C-6 (α ao nitrogênio) devido às suas interações alílicas com o grupo protetor carbamato, levando-se a acreditar que um ataque axial do nucleófilo em C-2, estereoeletronicamente preferido, levará a produtos de adição *cis* em relação a um grupo posicionado em C-6.

Porém, como os resultados para sistemas dissustituídos com padrão de substituição apresentado por nossos sistemas são muito escassos na literatura, abriu-se precedentes para um estudo detalhado de adições de nucleófilos a íons N-acilmínio piperidínicos 3,6-*trans*-disubstituídos. Da mesma forma que a descrita nos trabalhos correlatos disponíveis na literatura, pode-se esperar que a adição possa ocorrer *cis* ao grupo R em C-6 e que os grupos alquil R' em C-3, reforcem ainda mais esta tendência através de impedimentos estéricos, podendo levar ao isolamento dos produtos em seletividades ainda maiores (Esquema 2).



Esquema 37: Ataque axial preferido estereoeletronicamente para sistemas piperidínicos 3,6-*trans*-disubstituídos

Uma série de nucleófilos pode ser utilizada na captura *in situ* dos íons N-acilmínio gerados, como aliisilanos⁹⁷, alilestananas⁹⁸ e sililenoléteres⁷⁵, visando inicialmente o estudo da reatividade e estereoseletividade das reações e, posteriormente, a aplicação da metodologia na obtenção de produtos de interesse sintético.

3.3.1.1 Obtenção de precursores dos íons N-acilmínio

A metodologia utilizada está baseada na obtenção de α -alcoxicarbamatos através da redução das lactamas obtidas nas reações de alquilação com hidretos metálicos e a solvólise dos α -hidroxicarbamatos resultantes em meio ácido.

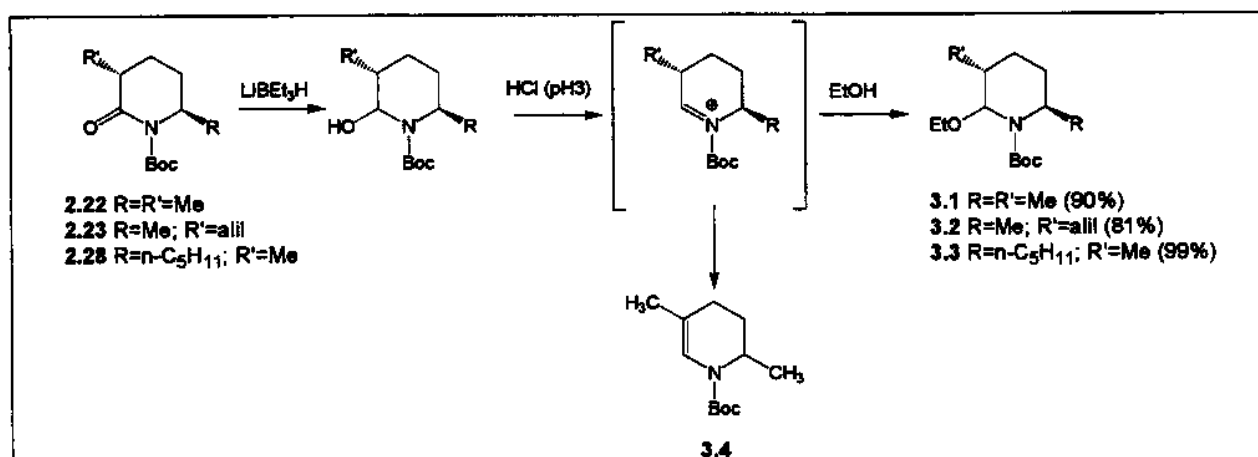
Para isso foi testada inicialmente a utilização de boridreto de sódio na redução da piperidinona 2.22 através da adição de 4-6 equivalentes do redutor, em etanol como solvente e à -23°C . O sistema foi mantido nestas condições por 4 horas e foi acidificado até pH 3, pela

adição de HCl 6M. Após 2 horas neste pH o sistema foi neutralizado e o produto de redução extraído com CH_2Cl_2 . Porém este procedimento sempre levou ao isolamento do α -etoxicarbamato 3.1 (Esquema 38) em rendimentos inferiores a 50% e à recuperação de material de partida. Tentativas de alteração das condições reacionais, como aumento da temperatura, adição gradativa de ácido ao sistema ou adição de quantidades ainda maiores de hidreto não foram bem sucedidas.

Como o problema aparentemente estava relacionado à reatividade insuficiente do NaBH_4 , promovemos a utilização de hidretos mais reativos, como trietilborohidreto de lítio ou potássio, visando a total conversão da lactama utilizada. Como esperado, em reações utilizando-se 1,1 equivalentes de LiEt_3BH em THF e à -78°C , não se observou mais a presença de reagente no meio reacional após 30 minutos de reação. A adição de grandes quantidades de etanol (10 vezes o volume de THF utilizado na redução da lactama) previamente resfriado à -78°C , acidificação do meio (pH~3) e agitação do sistema por mais 2 horas à baixa temperatura levou, após neutralização do meio reacional com KOH 10% em etanol, ao isolamento de 3.1 em rendimentos de 85-90%.

A manutenção da temperatura do sistema sempre à -78°C , a adição de grandes quantidades de etanol gelado e a neutralização do sistema antes do processo de extração mostraram-se necessárias em razão da grande facilidade de decomposição apresentada pelo sistema através da formação do enecarbamato 3.4 (Esquema 38). Foi observada a formação deste produto lateral em grandes quantidades em todas as reações realizadas em temperaturas elevadas, tanto em meio ácido como básico, indicando que as próximas etapas a serem realizadas com os α -etoxicarbamatos devem também exigir um controle rigoroso de temperatura.

Esta metodologia foi estendida aos outros sistemas piperidínicos 2.23 e 2.28, levando também ao isolamento dos produtos etoxilados 3.2 e 3.3 em rendimentos de 81% e 99%, respectivamente (Esquema 38).



Esquema 38: Redução de lactamas piperidínicas com LiEt_3BH

Em todos estas reduções foi observada a obtenção de um epímero majoritariamente (através de CG e ^1H -RMN). Porém a rápida decomposição dos α -etoxicarbamatos 3.1-3.3 dentro dos próprio tubos de ressonância, levando à formação dos respectivos enecarbamatos, impediram a atribuição da estereoquímica em C-2. Esta grande instabilidade nos levou a tomar uma série de providências, que incluíram desde a utilização de trietilamina nas colunas cromatográficas em sílica gel, a total retirada de solventes após estas purificações e a estocagem dos produtos à baixas temperaturas.

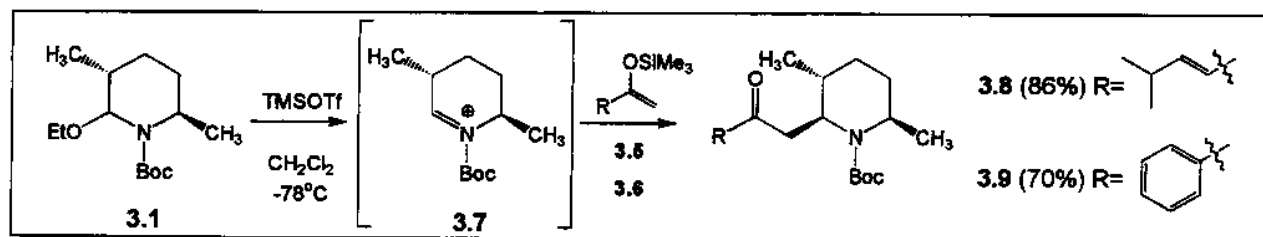
3.3.1.2 Adição de Sililoxídios a Íons N-acilimínio

Os primeiros testes realizados para a adição de nucleófilos de carbono a íons N-acilimínio substituídos envolveram a utilização dos sililoxídios 3.5 e 3.6, obtidos pela captura dos enolatos de lítio da 5-metil-3-hexen-2-ona e da acetofenona com cloro trimetilsilano, respectivamente. A obtenção do composto 3.6 ocorreu sem dificuldades e sua purificação foi realizada por destilação à pressão reduzida. Por outro lado, o sililoxídio 3.5 apresentou uma estabilidade muito menor, sofrendo decomposição à temperaturas mais elevadas e dificultando o processo de isolamento e purificação. A metodologia que se mostrou melhor sucedida está baseada na reação da 5-metil-3-hexen-2-ona com LDA, a captura do enolato de lítio com TMS-Cl e a utilização do produto bruto desta reação na etapa envolvendo a formação do íon N-acilimínio 3.7.

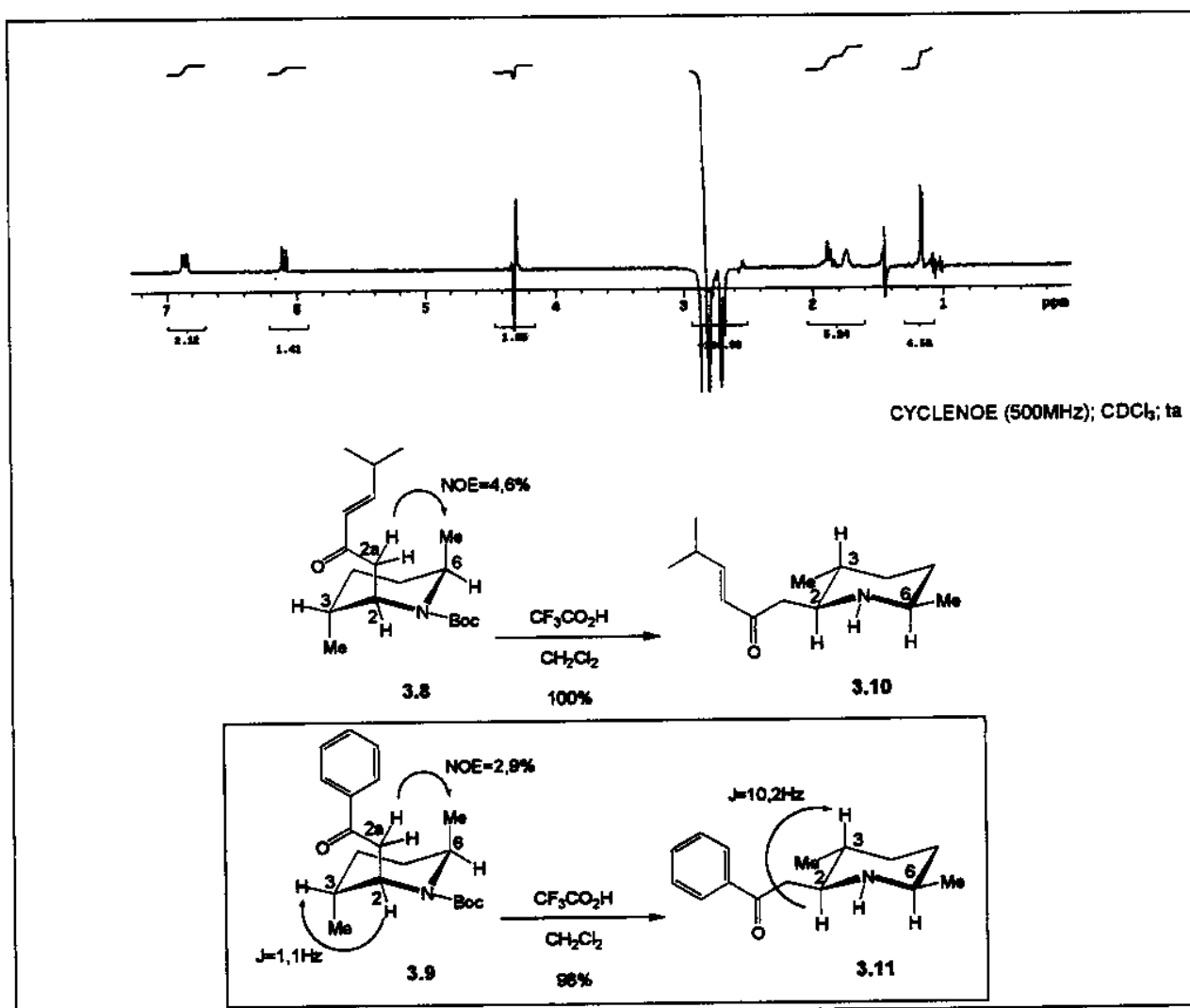
Para a formação *in situ* do íon N-acilimínio 3.7 a partir do α -etoxicarbamato 3.1, foi utilizado o agente sililante trifluorometanosulfonato de trimetilsilila (TMSOTf) na forma catalítica pois em trabalhos anteriores desenvolvidos em nosso laboratório a utilização deste reagente já havia levado à condensações de sililoxídios com íons N-acilimínio em bons rendimentos.¹⁴

Uma série de tentativas foram realizadas visando a otimização desses processos até que se obtivesse uma metodologia confiável e reprodutível para a obtenção das piperidinas desejadas. A exemplo das reações de redução das lactamas, a maior dificuldade encontrada foi a grande facilidade de formação do enecarbamato 3.4. Esse foi o único produto observado quando o meio reacional apresentou-se básico ou ácido e a temperatura de reação atingiu valores próximos à da temperatura ambiente.

Depois de todas estas otimizações foi possível chegar à síntese e ao isolamento das piperidinas 3.8 e 3.9 em bons rendimentos (Esquema 39).



A determinação da estereoquímica dos produtos 3.8 e 3.9 foi realizada através da medida de constantes de acoplamento entre os hidrogênios de centros substituídos do anel piperidínico e de estudos de NOE diferencial nos espectros de ^1H -RMN. Admitindo-se que efeitos alílicos $A^{(1,3)}$ possam estar orientando axialmente o substituinte mais volumoso em C-2 do anel piperidínico em 3.8 e 3.9, as constantes de acoplamento entre os hidrogênios H-2 e H-3 devem ter valores coerentes com um posicionamento *gauche*. As medidas das constantes de acoplamento para 3.8 não puderam ser feitas devido à sobreposição de sinais no espectro de ^1H -RMN (tanto em CDCl_3 como em CCl_4), mas para o composto 3.9 foi possível verificar que o valor da constante de acoplamento entre H-2 (δ 4,5) e H-3 é de somente 1,1 Hz, após desacoplamento de H-2 através de irradiação seletiva do grupo metileno em C-2a originário do nucleófilo adicionado (δ 3,29 e 3,14) (Esquema 40).



Esquema 40: Atribuição da estereoquímica das piperidinas 3.8-3.11 e CYCLENOE de 3.8

Além disso, se ambos os substituintes mais volumosos vizinhos ao nitrogênio do anel adotarem um posicionamento axial no anel piperidínico poderia-se observar efeitos do tipo nOe entre o grupo metileno em C-2a e a metila em C-6.

De fato, estas características foram observadas nos produtos de condensação 3.8 e 3.9, já que ambos mostraram nOe nos grupos metila em C-6 (δ 1,16 em 3.8 e δ 1,26 em 3.9) através da irradiação nos hidrogênios em C-2a (δ 2,80 em 3.8 e δ 3,14 em 3.9). O Esquema 40 mostra o espectro de CYCLENOE utilizado na atribuição de 3.8.

A obtenção de todos estes dados através dos espectros de RMN nos levou a propor que todos os grupos mais volumosos ligados ao anel piperidínico devem estar posicionados axialmente, devido à forte interação alílica $A^{(1,3)}$ entre estes e o grupo carbamato.

Por outro lado, a desproteção do nitrogênio dessas piperidinas e a consequente alívio de efeitos alílicos, deve possibilitar um posicionamento equatorial para estes grupos volumosos, resultando em um posicionamento *trans*-diaxial entre H-2 e H-3 e levando a constantes de acoplamento muito maiores do que as dos produtos protegidos. Esse raciocínio pode ser confirmado para o produto 3.9 [$^3J(H2-H3)=1,1\text{ Hz}$], que após a desproteção do grupo Boc por tratamento ácido, leva à piperidina 3.11 [$^3J(H2-H3)=10,2\text{ Hz}$]. Mais uma vez a sobreposição de sinais em 3.10 impossibilita a medida de constantes de acoplamento para este composto (Esquema 40).

Tanto as análises por cromatografia gasosa como as de RMN envolvendo as reações que levaram à síntese das piperidinas 3.8-3.11 indicaram que estes produtos foram obtidos em seletividades superiores a 99%, pois nenhum sinal correspondente à formação de outros estereoisômeros pode ser observado através destas técnicas.

Estes resultados estão em concordância com aqueles descritos na literatura para a adição de nucleófilos a íons N-acilimínio substituídos, levando preferencialmente aos produtos 2,6-*cis*-dissubstituídos com altos valores de seletividades (Tabela 18).

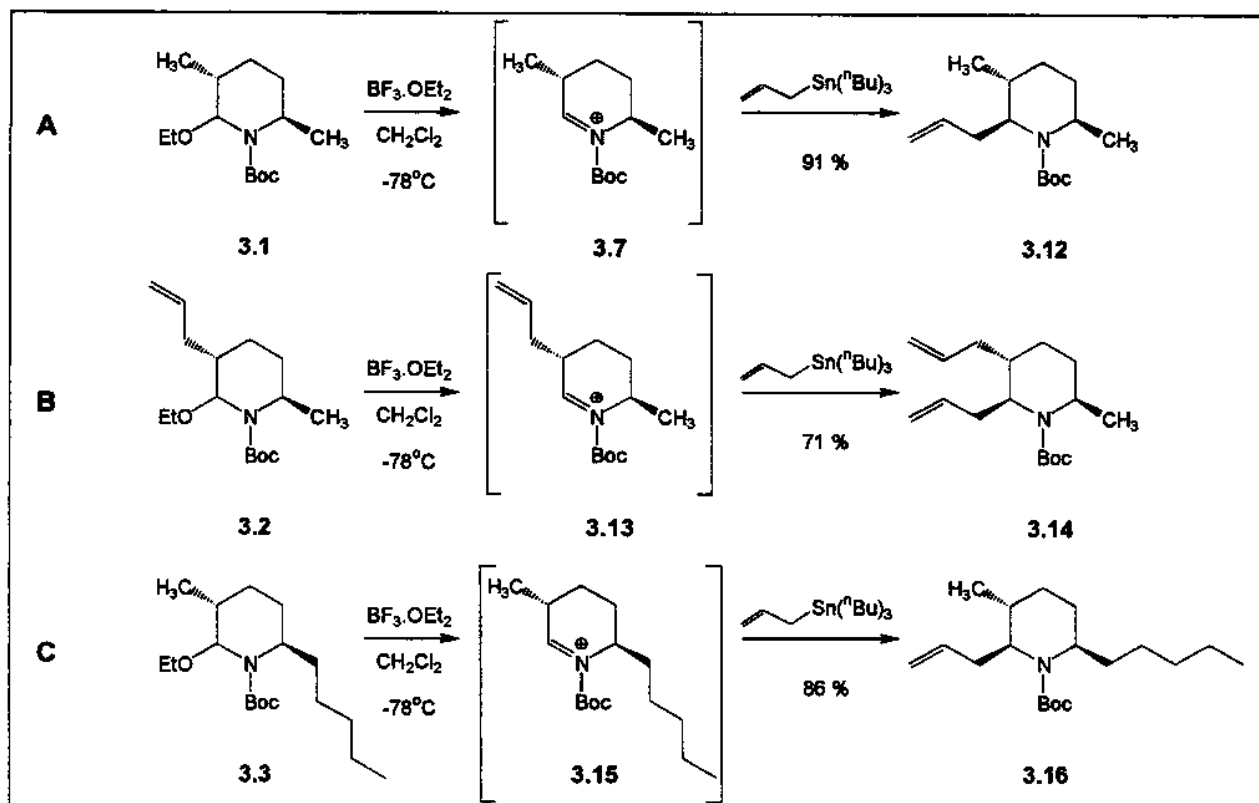
3.3.1.3 Adição de Aliltributilestanana a Íons N-acilimínio

Assim como na adição de sililoxidienos ao íon N-acilimínio 3.7 foi proposta a adição de alilmetais a esses sistemas. Mais uma vez, vários testes foram realizados a fim de alcançar a melhor condição reacional para a adição de um grupo alil na posição 2 do anel piperidínico e a posterior análise da estereoquímica do produto formado.

Inicialmente foram testadas uma série condições reacionais com a etapa de formação do íon N-acilimínio 3.7 realizada da mesma forma que nas reações anteriores envolvendo sililoxidienos (adição de TMSOTf a uma solução do α -etoxicarbamato em CH_2Cl_2 , à -78°C), que possibilitaria a reação com outros nucleófilos. Os primeiros testes foram realizados com a adição de aliltrimetilsilano como nucleófilo e a escolha deste reagente foi baseada na sua disponibilidade em nosso laboratório, na relativa facilidade de manuseio e por ser um dos

reagentes mais utilizados na literatura na adição a íons N-acilímínio. Porém a utilização de aliltrimetilsilano nesta reação foi prejudicada pela sua baixa reatividade nas condições de temperatura exigidas para estes sistemas.

Por outro lado, a utilização de alitributilestanana⁹⁹ em CH_2Cl_2 , à -78°C e com TMSOTf, permitiu o isolamento de 3.12 em 49 % de rendimento. A posterior troca do TMSOTf pelo ácido de Lewis trifluoreto de boro eterato ($\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$) mostrou-se muito eficiente, levando à obtenção do sistema piperidínico 3.12 em 91 % de rendimento (Esquema 41 - A).



Esquema 41: Adição de alitributilestanana à íons N-acilímínio piperidínicos

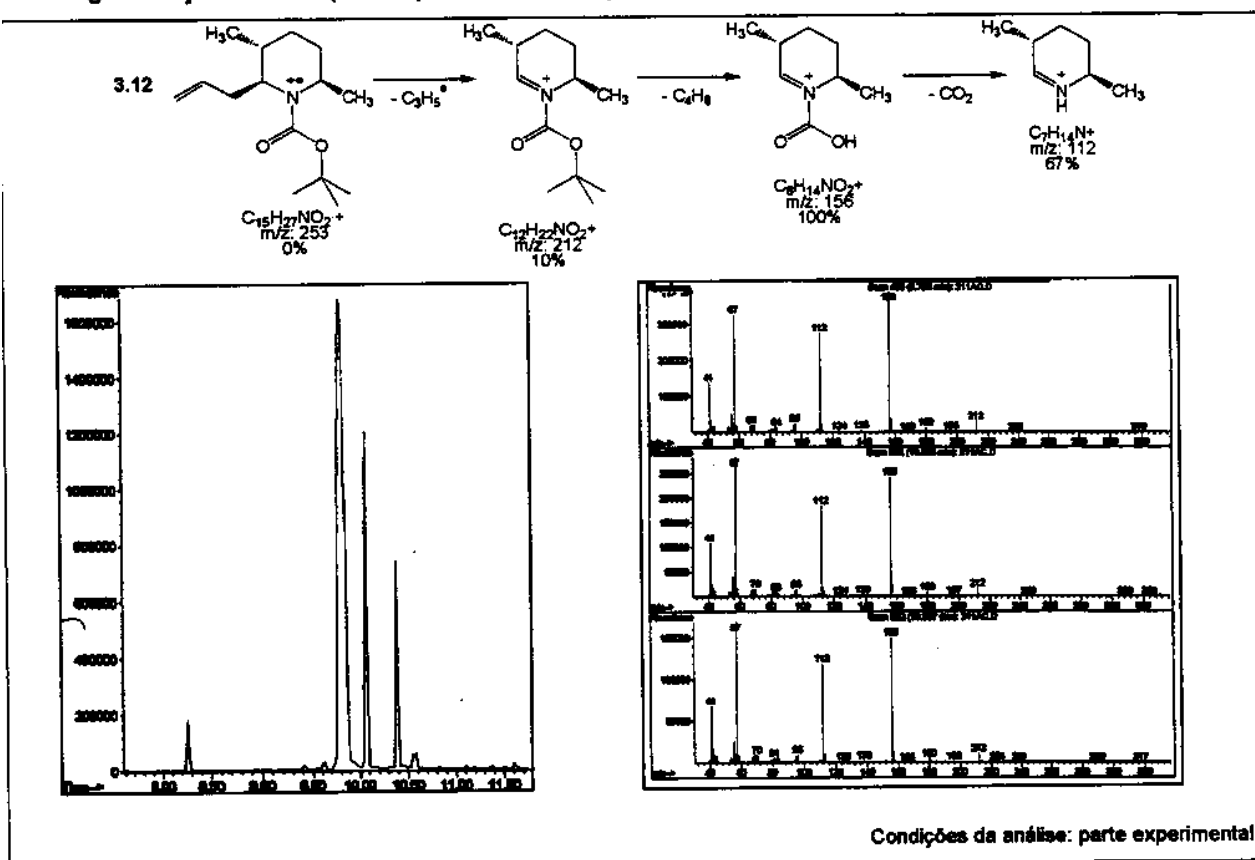
Da mesma forma, a utilização dos α -etoxicarbamatos 3.2 e 3.3 nestas mesmas condições reacionais levou à formação dos íons N-acilímínio 3-alil-6-metil-dissubstituído 3.13 e 3-metil-6-pentil-dissubstituído 3.15, e forneceu os produtos alilados 3.14 e 3.16 em 71% e 86% de rendimento, respectivamente (Esquema 41 - B e C).

Apesar destas reações levarem à obtenção de um estereoisômero majoritariamente, as respectivas análises por CG/EM mostraram a presença de outros dois componentes, com fragmentações nos espectros de massa muito semelhantes às do produto majoritário, indicando a presença de outros isômeros nestas reações de obtenção das piperidinas [proporções relativas dos sinais observados: 3.12 (88,2: 6,8: 5,0 %), 3.14 (89,4: 6,7: 3,9 %) e 3.16 (90,1: 7,7: 2,2 %)]. A análise destes dados demonstrou que, ao contrário das adições de sililoxidienos, a seletividade nas reações com alitributilestanana como nucleófilo não é total em favor de um

único isômero. Além disso, a troca do TMSOTf por $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ na etapa de formação dos íons N-aciliminio não deve estar influenciando neste comportamento, pois reações realizadas visando a obtenção de 3.12 através da utilização de TMSOTf, também levaram a este mesmo padrão de mistura de epímeros.

A caracterização destes compostos piperidínicos substituídos por espectrometria de massas mostrou que há uma grande tendência da perda dos grupos vizinhos ao nitrogênio durante o processo de ionização das moléculas por impacto de elétrons (IE) e, em particular, o grupo alila demonstrou uma particular facilidade de eliminação para a formação do íon N-aciliminio correspondente. Isto resultou em uma difícil observação de íons contendo ambos substituintes em C-2 e C-6, prejudicando também a caracterização do sistema por espectrometria de massas de alta resolução. Por outro lado, experimentos conduzidos através de ionização química (isobutileno como gás ionizante) levaram à observação do sinal correspondente ao íon molecular $M+1$ complementando a caracterização destes sistemas.

Um cromatograma e um espectro de massas (CG/EM-IE) típico para estes compostos é apresentado no Esquema 42, correspondendo ao três picos presentes na análise por CG em 3.12 (tempos de retenção: 9,8; 10,1 e 10,4 min.), identificados como isômeros pela similaridade da fragmentação obtida (no esquema estão representados os fragmentos mais significativos).

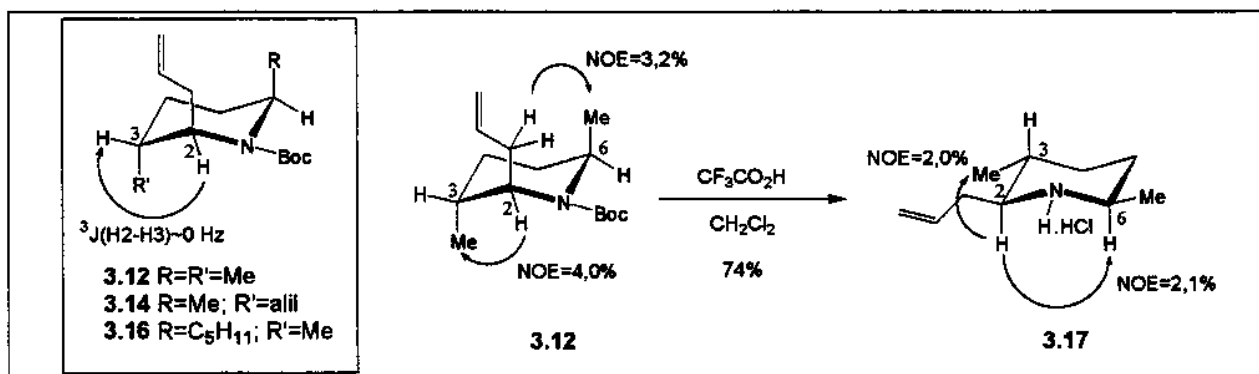


Esquema 42: Cromatografia gasosa e espectrometria de massas (IE) do composto 3.12

Outros aspectos referentes a esta menor seletividade observada na adição de alilestanana a íons N-acilimínio serão abordados na próxima seção (3.3.1.4).

Mesmo com a presença de outros isômeros como produtos de condensação foi possível atribuir a estereoquímica relativa dos produtos majoritários através de medidas das constantes de acoplamento entre H2-H3 e por experimentos de nOe diferencial.

Da mesma forma realizada com os produtos 3.8 e 3.9, a irradiação dos hidrogênios metilênicos em C-2a e o consequente desacoplamento com H-2 (δ 3,84 em 3.12) mostra que os valores de $^3J(\text{H2-H3})$ estão próximos de 0 Hz, indicando novamente um posicionamento *gauche* entre esses hidrogênios nos produtos de condensação (Esquema 43). Para o composto 3.16 foi necessário elevar a temperatura utilizada nos experimentos de RMN para que a presença de isômeros rotacionais, resultantes de rotação restrita em torno da ligação N-CO do grupo carbamato à temperatura ambiente, fosse diminuída e os sinais de ^1H e ^{13}C -RMN não se apresentassem largos e sem definição.



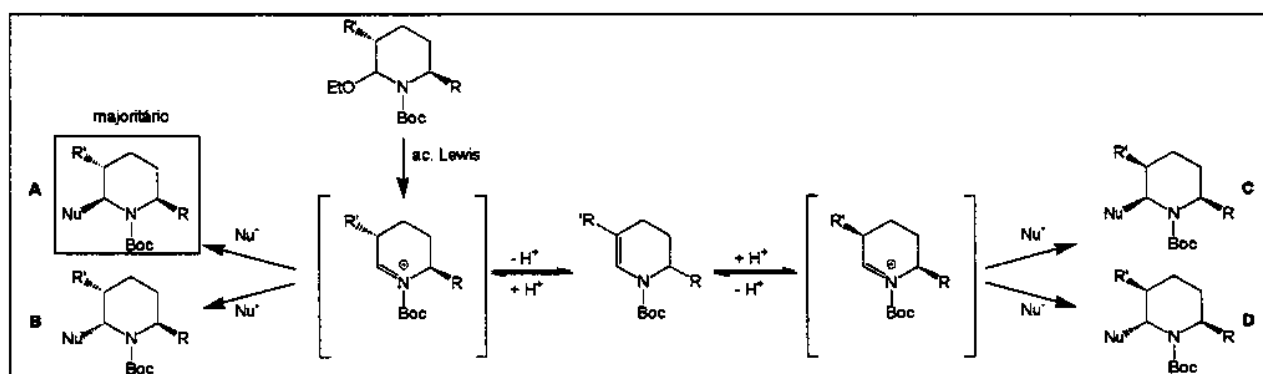
Esquema 43: Constantes de acoplamento em piperidinas aliladas e experimentos de nOe-diferencial com os compostos 3.12 e 3.17

Também os incrementos observados nos espectros de nOe realizados com 3.12 (Esquema 43) confirmam que a estereoquímica relativa do composto deve ser igual àquela apresentada para a adição dos sililoxidienos, sugerindo que efeitos alílicos $A^{(1,3)}$ devem levar a uma orientação axial dos substituintes em C-2, C-3 e C-6 do anel piperidínico também para estes compostos alilados.

A desproteção do nitrogênio 3.12 e isolamento da piperidina 3.17 (na forma de seu hidrocloreto após tratamento da amina livre com HCl/MeOH) também permitiu a análise de nOe do sistema, confirmando a estereoquímica relativa *cis* entre os hidrogênios H-2 e H-6 e entre H-2 e o grupo metila em C-3. Esta análise também sugere que a aproximação espacial entre estes hidrogênios está condicionada à retirada do grupo carbamato e consequente posicionamento equatorial dos grupos mais volumosos do sistema piperidínico.

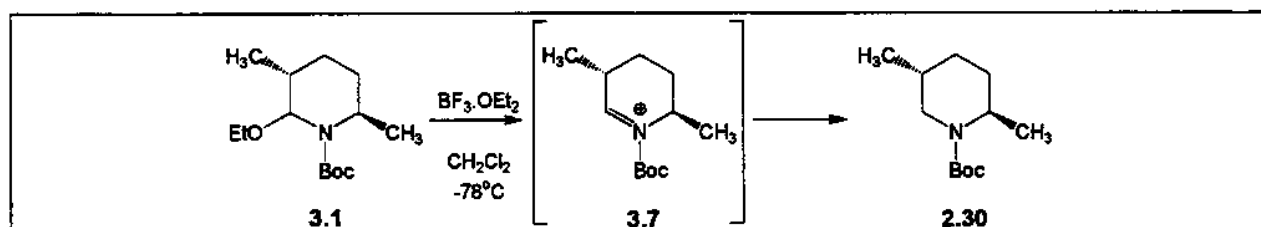
3.3.1.4 Adição de Trietilsilano

A redução na seletividade observada na adição de alitributilestanana (~90%) comparada aos obtidos na adição de sililoxidienos (>98%) aos íons N-acilimínio piperidínicos até então estudados pode estar baseada em vários fatores. Dentre eles inclui-se a possibilidade de equilibração dos próprios íons N-acilimínio através das suas conversões aos enecarbamatos correspondentes e a posterior protonação destas espécies, levando à formação de sistemas reativos com proporções 3,6-*trans/cis* menores que as obtidas nas reações de alquilação que originaram os substratos para esta etapa (Esquema 44). A possibilidade de equilibração da metila em C-3 pode também ser favorecida energeticamente, já que este grupo não deve estar sofrendo os mesmos efeitos alílicos A^(1,3) que os grupos em C-2 e C-6, podendo assumir posicionamento equatorial. Dessa forma, a presença de íons N-acilimínio epiméricos em C-3 pode levar a alterações da seletividade, levando à misturas de produtos (C e D -Esquema 44) pela alteração dos efeitos stereoeletrônicos e estéricos do sistema. Porém não foi possível isolar nem caracterizar os produtos minoritários obtidos nestas reações.



Esquema 44: Possível equilibração dos íons N-acilimínio 3,6-substituídos

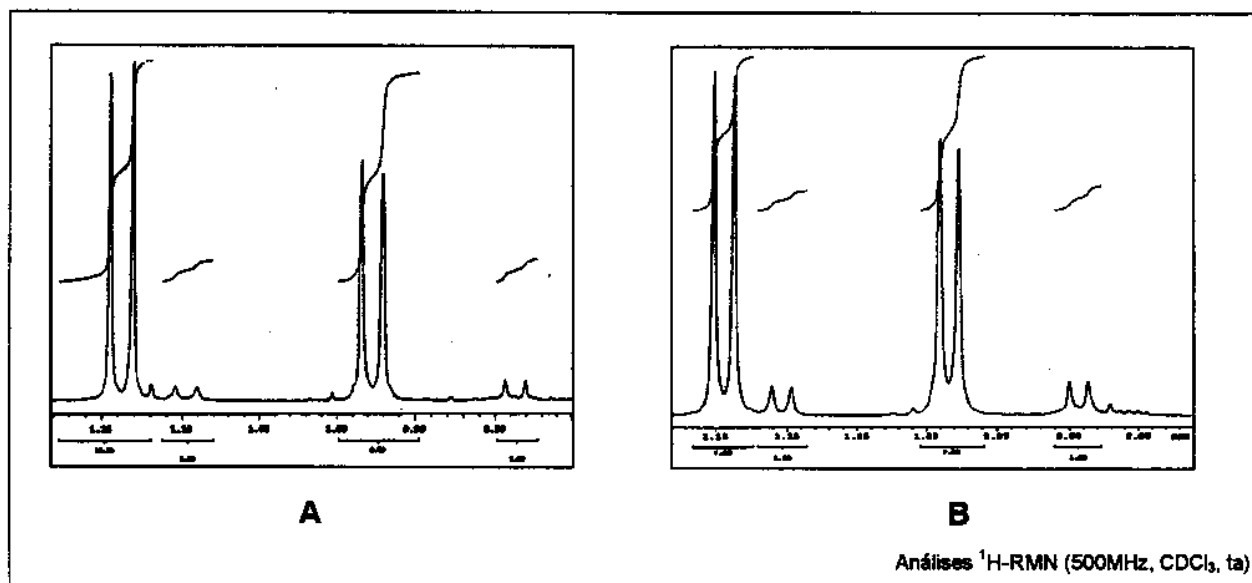
A fim de confirmar se este mecanismo de equilibração está realmente operando no sistema, promovemos a redução do íon N-acilimínio 3.7, gerado *in situ* pela adição de 2 equivalentes de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ em CH_2Cl_2 e à -78°C , seguida da adição de trietilsilano¹⁰⁰ (3 equivalentes), chegando à obtenção e isolamento da piperidina 2.30 em 50% de rendimento (Esquema 45).



Esquema 45: Obtenção da piperidina 2.30 através da redução do íon N-acilimínio 3.7

A comparação dos espectros de ^1H -RMN desta amostra (Esquema 46-B) com àqueles obtidos quando esse mesmo composto foi obtido através da redução da N-Boc-3,6-dimetil-2-

piperidinona com $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ (Esquema 46-A), mostrou que há realmente uma diminuição na seletividade *trans/cis* (de ~11:1 para ~7:1) na amostra que passou pela formação do íon N-acilimínio 3.7 em duas oportunidades (após a redução da lactama e nessa adição de trietilsilano, mediado por $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$) sugerindo que processos de equilibração devem estar envolvidos nas reações de íons N-acilimínio com alilestananas nas condições reacionais implementadas.



Esquema 46: Comparação dos espectros de ^1H -RMN (região das metilas) de amostras de 2.30 obtidas por diferentes rotas - redução da lactama 2.22 (A) e do íon N-acilimínio 3.7 (B)

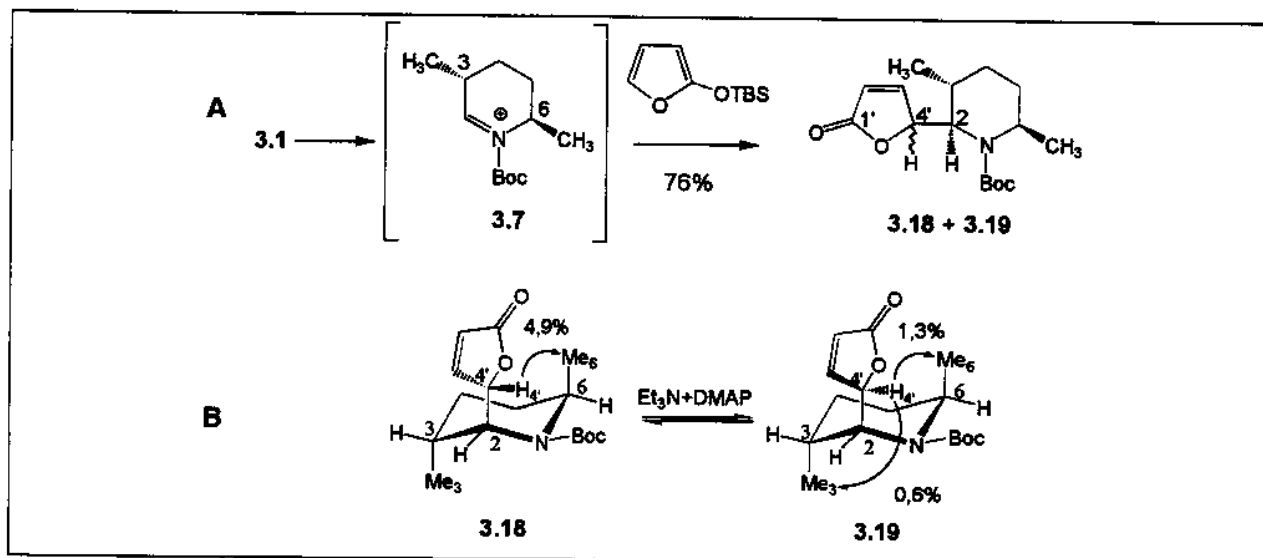
3.3.1.5 Adição de 2-(*terc*-butil-dimetil-sililoxi)-furano

A partir dos bons resultados para a adição de sililoxidienos e alilestanana a íons N-acilimínio piperidínicos foram iniciados testes utilizando novos nucleófilos para este mesmo substrato. Como os 2-(trialquil-sililoxi)-furanos tem sido amplamente utilizados como nucleófilos em reações com cetonas, aldeídos, acetais, enonas e outros eletrófilos, na presença de ácidos de Lewis para levar aos respectivos butenolídeos 4-substituídos,^{101,102} resolvemos testá-lo também em nossos sistemas. É importante notar que, além do potencial sintético que o grupo furanona pode conferir ao sistema, esta reação também envolve processos de seletividade facial tanto em relação ao íon N-acilimínio como ao nucleófilo.

A reação foi realizada em condições semelhantes às utilizadas anteriormente [CH_2Cl_2 , $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (2eq.), -78°C e TBSOF [2-(*terc*-butil-dimetil-sililoxi)-furano] (2eq.)]. A análise por CG e CG/EM do bruto de reação mostrou dois componentes majoritários numa proporção de 1,8:1 e espectros de massa muito semelhantes entre si e com fragmentações similares às de 3.12 [Esquema 42 - m/z : 212 (8%); 156 (100%), 112 (63%)], indicando a obtenção de produtos com grandes semelhanças estruturais. A confirmação de que os sinais de CG/EM correspondiam aos produtos de adição 3.18 e 3.19 foi obtida após o isolamento destes após coluna

cromatográfica flash, em 76 % de rendimento total, na forma de dois sólidos brancos (Esquema 47-A). Foram realizadas análises de RMN nos produtos 3.18 (minoritário) e 3.19 (majoritário), tanto à temperatura ambiente como à alta temperatura (55°C), tentando melhorar a resolução dos sinais, que se mostraram largos e duplicados devido à presença de isômeros rotacionais.

A princípio, poder-se-ia obter 4 produtos na adição de TBSOF ao íon N-acilímínio em questão, isto é, a entrada do nucleófilo pode ser *trans* ou *cis* em relação à metila em C-6 e, em cada caso, o eletrófilo poderia atacar por qualquer uma de suas faces pró-quirais. De acordo com os resultados anteriores, na adição de vários nucleófilos a este substrato, esperaríamos que um ataque *cis* à metila em C-6 do ímínio 3.7 fosse o mais provável e que a mistura dos produtos 3.18+3.19 deveria ser atribuída aos dois produtos epiméricos em C-4' (Esquema 47-A).



Esquema 47: Obtenção de 3.18 e 3.19 e atribuição de C-2 e C-4' por nOe

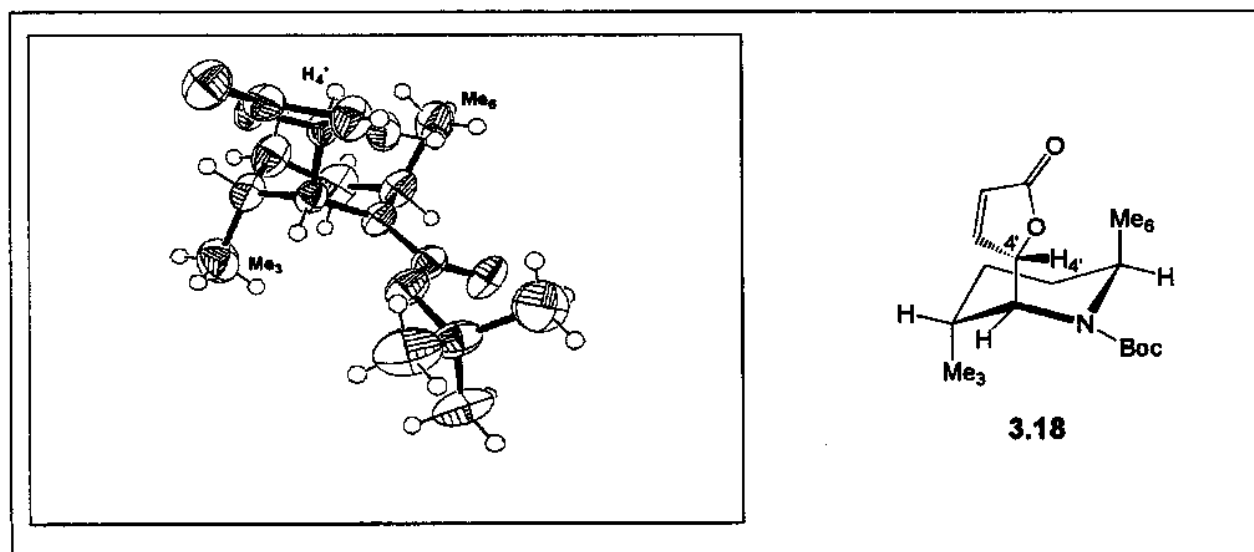
Para tentar confirmar essa suposição realizamos inicialmente experimentos de nOe (NOESY-1D) para o isômero minoritário 3.18. Para isso irradiamos seletivamente o sinal corresponde ao hidrogênio H-4' (δ 5,15), obtendo um grande incremento (4,9%) no sinal do grupo metila em C-6 do anel piperidínico (δ 1,23), indicando que a exemplo de todos os outros casos por nós estudados, os grupos volumosos α ao nitrogênio estão posicionados axialmente e a adição do nucleófilo foi realizada com estereoquímica relativa *cis* entre C-2 e C-6 (Esquema 47-B).

As análises de nOe (CYCLENONE) realizadas para o isômero majoritário 3.19 exigiram o aquecimento da amostra à 50°C, pois nos espectros de ^1H -RMN à temperatura ambiente não era possível distinguir os sinais correspondentes às metilas do sistema piperidínico devido a presença de isômeros rotacionais e sobreposição de sinais. Dessa forma foi possível, mais uma vez através da irradiação do hidrogênio H-4' (δ 5,05) observar um incremento de 1,3% para a metila em C-6 (δ 1,15), indicando que estes grupos devem estar *cis* (Esquema 47-B). Nesta

temperatura várias conformações devem estar envolvidas e uma média entre elas estaria sendo refletida nos espectros de RMN. Um reflexo disto pode ser a observação de incrementos de nOe entre H-4' e Me-3 em δ 1,10 que apesar de relativamente pequeno (0,6%), não havia sido observado em nenhum dos outros casos por nós estudados anteriormente.

Por outro lado, foi observada a possibilidade de interconversão entre os isômeros desta reação quando submetidos a condições básicas¹⁰¹ (Et_3N , DMAP em CH_2Cl_2) e nas análises por CG observa-se claramente a diminuição de 3.19 em relação a 3.18, indicando que os produtos isolados devem realmente ser isômeros em C4' e não em C2.

Por fim, cristais do isômero minoritário 3.18 foram encaminhados para análise por difração de raio-X (Esquema 48). Os resultados confirmam inequivocamente que a configuração relativa de 3.18 é C2(RS); C3(RS); C6(RS); C4'(SR), oferecendo mais uma prova à argumentação desenvolvida com base em estudos de RMN de que esta seria a estereoquímica nos centros do anel piperidínico. Dessa forma a estereoquímica de 3.19, epímero em C4', é atribuída como C2(RS); C3(RS); C6(RS); C4'(RS). Além destas informações, a análise por difração de raio-X revela que em fase sólida há posicionamento axial de todos os grupos volumosos do anel piperidínico, a exemplo do que é proposto para estes mesmos compostos em solução.

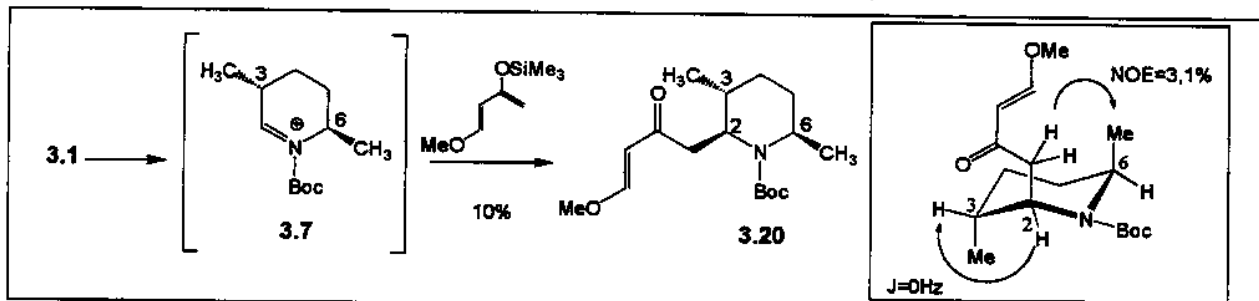


Esquema 48: Análise por raio-X de 3.18

3.3.1.6 Adição de 1-metóxi-3-(trimetilsililo)-1,3-butadieno (dieno de Danishefsky)

O 1-metóxi-3-(trimetilsililo)-1,3-butadieno (dieno de Danishefsky^{103,104}) foi outro nucleófilo testado frente ao íon N-acilimínio 3.7 (Esquema 49). Devido à baixa disponibilidade de tempo visando a otimização das condições reacionais para a utilização desse nucleófilo, não foi possível contornar os problemas que surgiram nos testes iniciais deste sistema, pois a adição de ácidos de Lewis às soluções do dieno de Danishefsky levou a formação de um precipitado preto gelatinoso, indicando decomposição do reagente. Além disso, as análises por CG desta

reação mostraram a formação do enecarbamato 3.4, sugerindo que o problema pode estar baseado na quantidade insuficiente de nucleófilo no meio reacional ou que, como nas adições de aliltrimetilsilano a este mesmo sistema, a reatividade do nucleófilo não é compatível com as condições de baixa temperatura exigidas para evitar a decomposição do sistema.



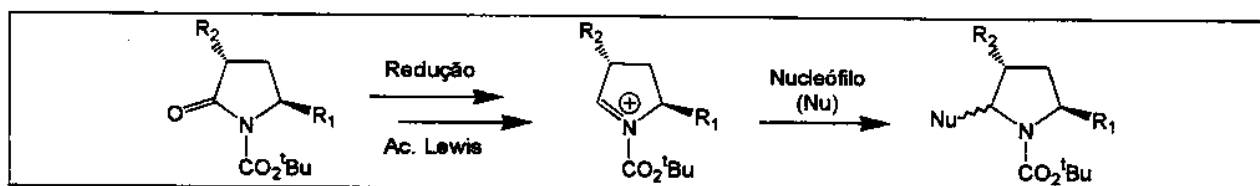
Esquema 49 Adição do dieno de Danishefsky ao imínio 3.7

Mesmo assim, os resultados que levaram ao isolamento do produto 3.20 em rendimentos baixos (10%), permitiram a sua caracterização através da realização de várias análises espectroscópicas, evidenciando através da medida das constantes de acoplamento entre os hidrogênios do anel piperidínico e análises de nOe (Esquema 49), que a estereoquímica relativa deve ser a mesma encontrada para todos os outros exemplos obtidos.

Procedimentos de análise e purificação do dieno de Danishefsky e testes como outros ácidos de Lewis podem ser propostos como alternativas visando a melhora destes rendimentos.

3.3.2 Adição de Nucleófilos a íons N-acilimínio Pirrolidínicos Dissubstituídos

A partir do isolamento e caracterização das N-Boc-2-pirrolidinonas *trans*-dissubstituídas, foram também realizados testes visando a utilização destas lactamas na formação de íons N-aciliminio dissubstituídos que poderiam ser testados frente a diversos nucleófilos (Esquema 50)



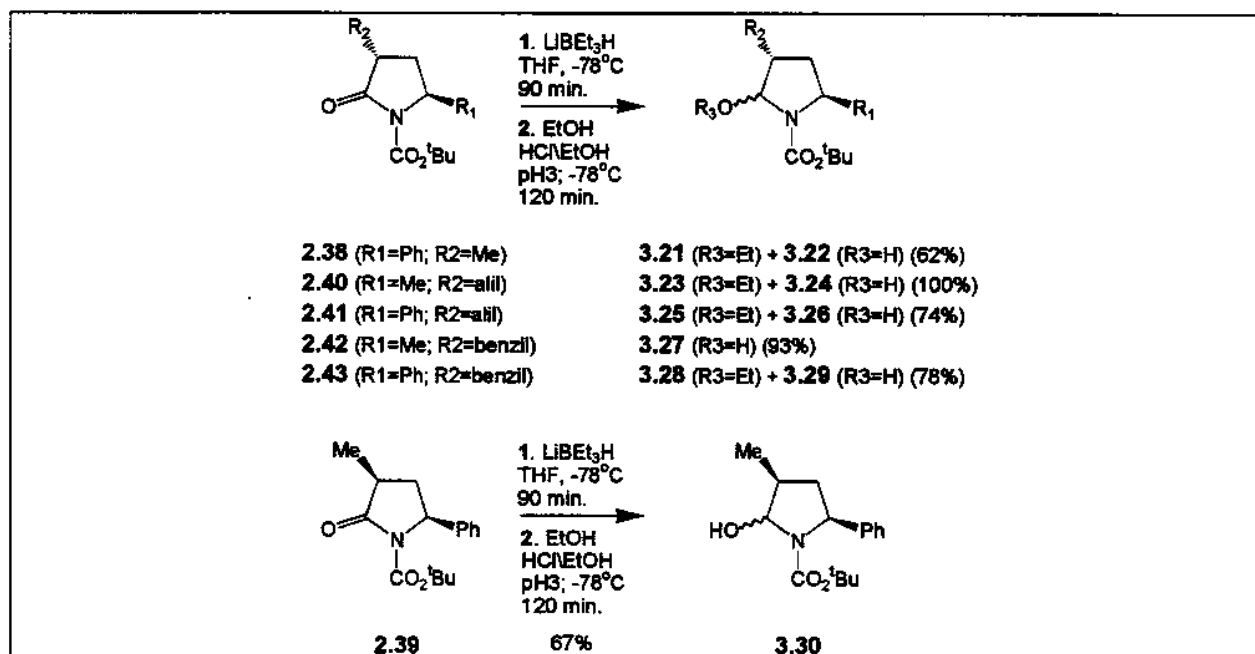
Esquema 50: Adição de nucleófilos a sistemas pirrolidínicos *trans*-disubstituídos

3.3.2.1 Obtenção de precursores dos íons N-aciliminio

A obtenção dos íons N-aciliminio dissubstituídos foi planejada através da redução das pirrolidinonas obtidas através de reações de alquilação, utilizando-se as mesmas condições já testadas com sucesso para sistemas piperidínicos.

Porém, apesar da reação de redução com LiEt_3BH transcorrer normalmente, foi observado que, ao contrário dos sistemas piperidínicos, os produtos etoxilados (3.21, 3.23, 3.25 e 3.28; $\text{R}=\text{Et}$ —Esquema 51) demandam um tempo de reação maior para sua completa formação. Esta característica reacional do sistema acabou levando ao isolamento conjunto

destes produtos etoxilados com os respectivos produtos ainda hidroxilados (3.22, 3.24, 3.26 e 3.29; R=H-Esquema 51). As únicas exceções ocorreram nas reduções de 2.39 (com estereoquímica 3,5-*cis*) e 2.42, onde somente os produtos hidroxilados 3.25 e 3.30 puderam ser isolados.

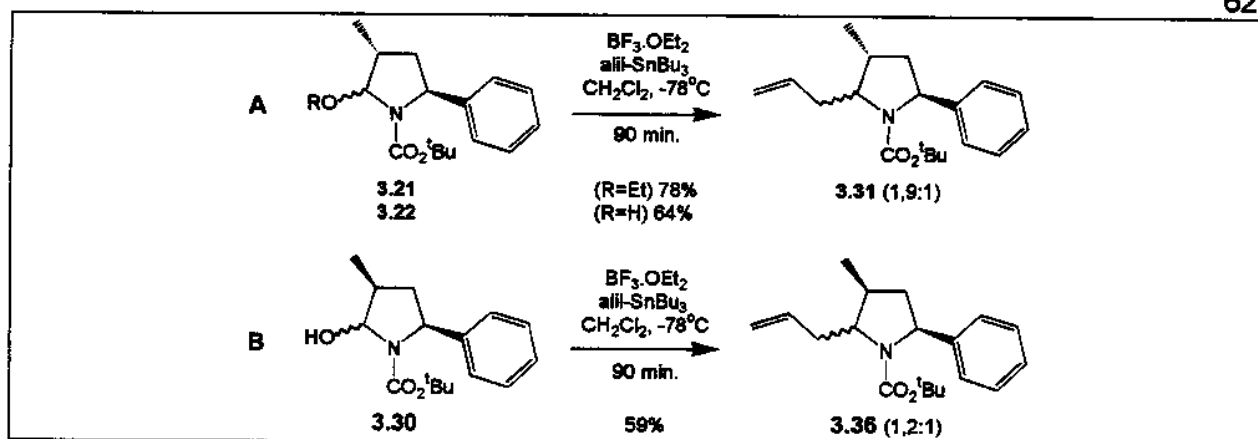


Esquema 51: Redução das pirrolidinonas 2.38-2.43

A caracterização completa desses produtos de redução por espectroscopia de RMN ficou prejudicada pela grande complexidade dos espectros (sinais largos e duplicados) devido à presença de isômeros conformacionais e da provável mistura de isômeros no centro reduzido. Por outro lado, a espectroscopia na região do Infravermelho mostrou tanto a presença de bandas em $\sim 3450\text{ cm}^{-1}$ quanto o deslocamento da banda correspondente à carbonila do grupo Boc nos produtos hidroxilados de $\sim 1680\text{ cm}^{-1}$ para $\sim 1700\text{ cm}^{-1}$ quando comparados com os respectivos produtos etoxilados.

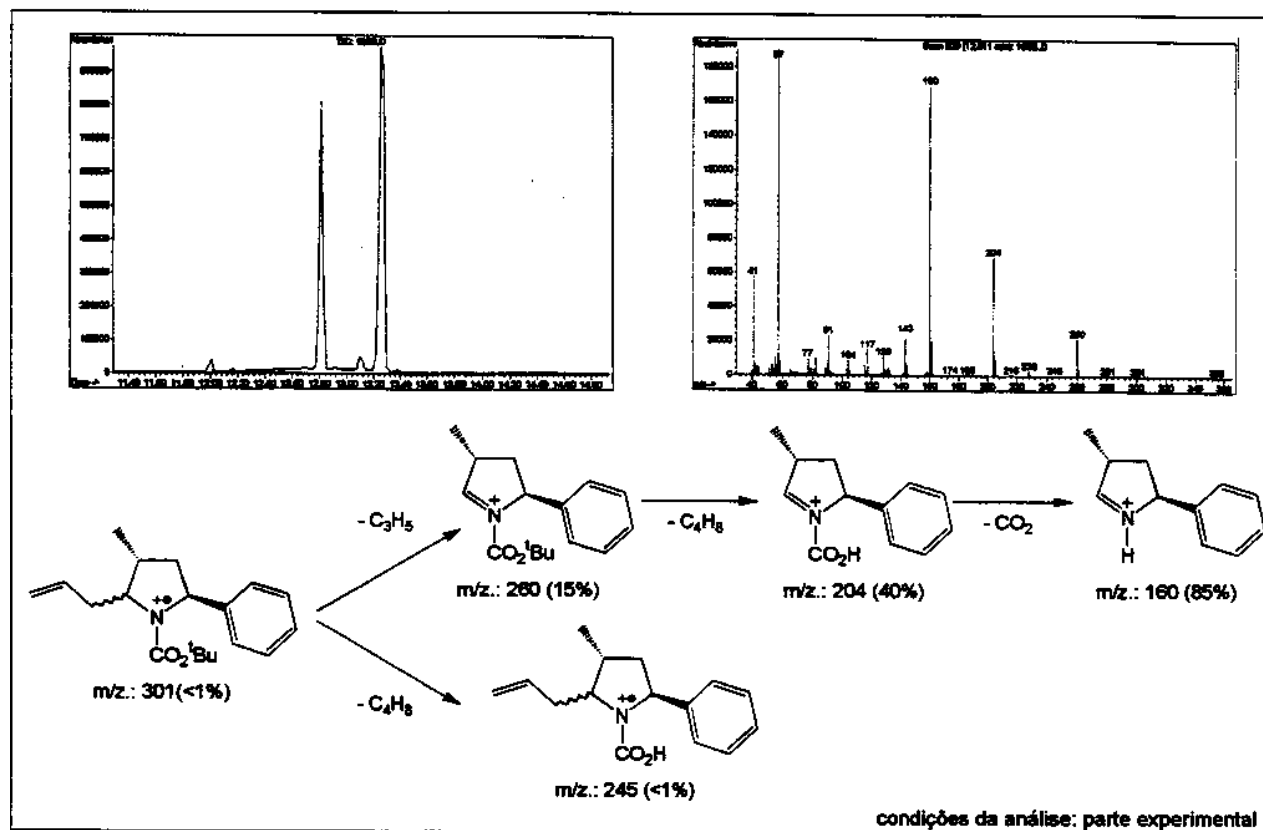
3.3.2.2 Adição de Alitributilestanana a Íons N-acilímínio

Com a obtenção dos produtos reduzidos iniciamos os estudos de adição da alitributilestanana ($\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Sn}^n\text{Bu}_3$) a esses substratos utilizando $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ como ácido de Lewis. Tanto a reação dos produtos etoxilados como hidroxilados foram realizadas em CH_2Cl_2 , a -78°C com 2 equivalentes da alilestanana e 2 equivalentes do ácido de Lewis (trabalhos em andamento em nosso laboratório indicam que, para α -hidroxicarbamatos, $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ como ácido de Lewis apresenta melhores resultados que outras alternativas, como TMSOTf ou TiCl_4) (Esquema 52).



Esquema 52: Obtenção e caracterização de 3.31 e 3.36

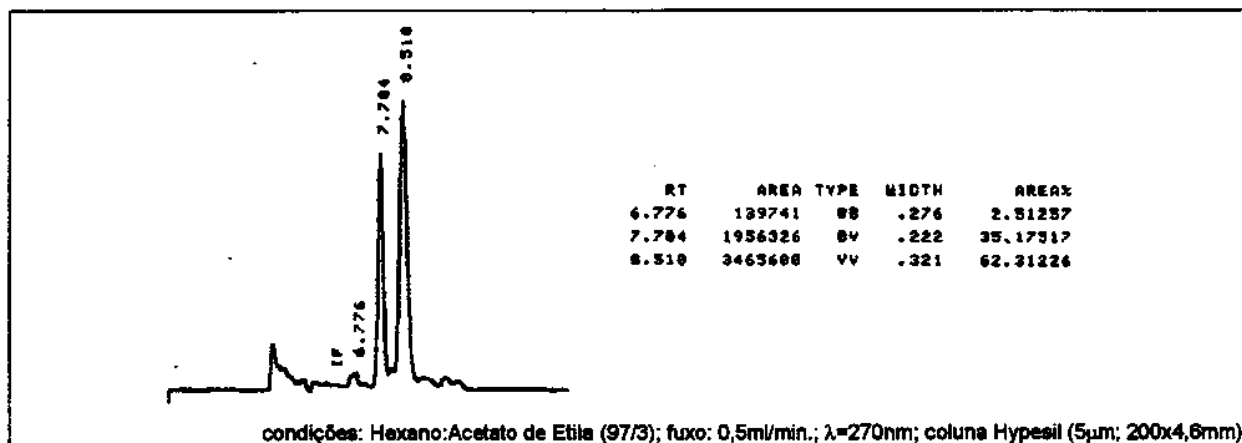
Os testes foram iniciados com duas reações paralelas envolvendo os produtos de redução de estereoquímica 3,5-*trans* 3.21 (R=Et) e 3.22 (R=H) (Esquema 52-A). Foi observada a mesma seletividade de 1,9:1 em ambas as reações através da análise em CG da mistura 3.31. As fragmentações em CG/EM (impacto de elétrons) idênticas e com padrão similares às observadas nos sistemas piperidínicos confirmaram a obtenção dos dois isômeros possíveis no ataque da alilestanana sobre o íon N-aciliminio (Esquema 53).



Esquema 53: Caracterização de 3.31 por CG/EM

Como esta mistura de produtos apresentava absorções na região do UV, foi realizada também a análise por HPLC que mostrou uma proporção de 1,8:1 (coerente com os dados de

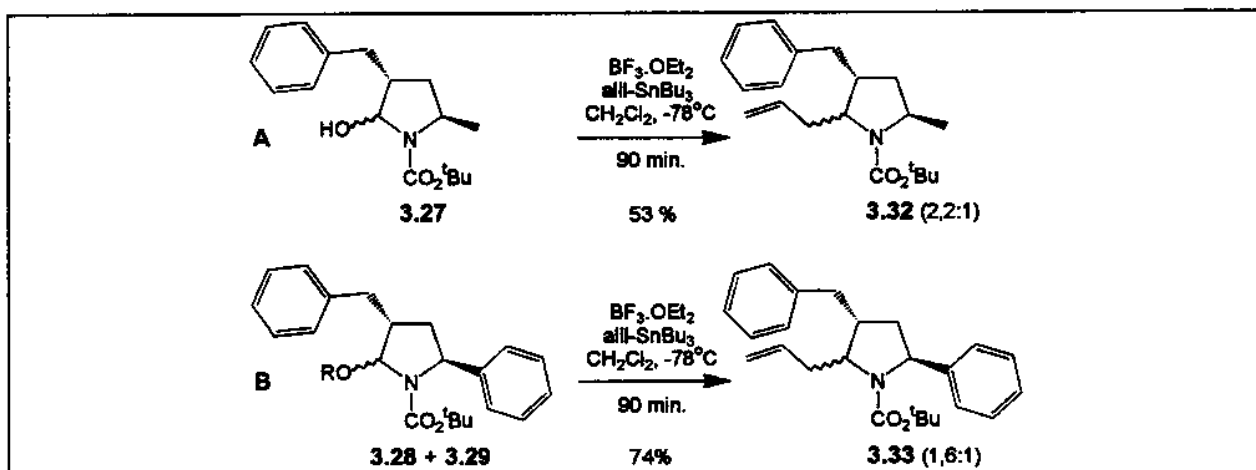
CG) (Esquema 54). A análise por espectroscopia de RMN ficou prejudicada devido à impossibilidade de separação da mistura e da presença de isômeros conformacionais, impedindo a determinação de proporções através esta técnica.



Esquema 54: Caracterização de 3.31 por HPLC

Por sua vez a adição de alitributilestanana ao íon N-aciliminio pirrolidínico 3,5-*cis*-dissubstituído originado do α -hidroxicarbamato 3.30 (3,5-*cis* dissubstituído) também levou ao isolamento da misturas de produtos 3.36 (Esquema 52-B). A análise por CG/EM evidencia também baixa seletividade (1,2:1) na adição a este substrato (epímero em C-3 de todos os outros íons N-aciliminio pirrolidínicos estudados), indicando que a inversão neste centro e a presença de uma metila não influenciam significativamente a preferência facial da adição de alitributilestanana.

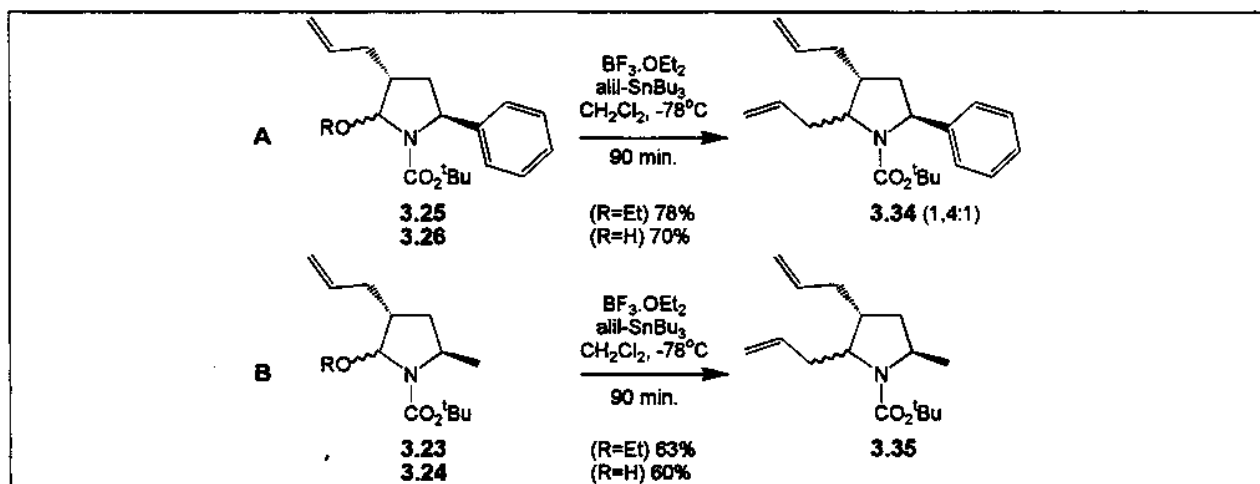
Foram realizados também os testes com os produtos de redução 3.27 e a mistura 3.28 e 3.29 (Esquema 55—A e B) nas mesmas condições e foram isoladas novamente misturas dos produtos de adição. As respectivas proporções (2,2:1 para 3.32 e 1,6:1 para 3.33) também foram determinadas por CG e CG/EM, pois os espectros de RMN para estas misturas mostraram novamente a presença de isômeros conformacionais.



Esquema 55: Obtenção dos sistemas pirrolidínicos 3.32 e 3.33

Nas adições aos produtos de redução 3.25 e 3.26 (Esquema 56-A) foi observada uma mistura de dois produtos na análise por CG, na proporção de 1,4:1 e as técnicas de CG/EM e EM/Inserção-direta indicaram que estes dois produtos têm, além de idêntica, fragmentações análogas às descritas para o produto 3.31 (Esquema 53). A proporção de 3.34 também foi determinada por HPLC, já que o produto absorve na região do UV, mostrando uma proporção de 1,2:1 (coerentemente com as análises em CG). Os espectros de RMN também mostraram sinais largos e duplicados, indicando a presença de misturas de epímeros e isômeros rotacionais.

As reações com os produtos de redução 3.23 e 3.24 também levaram a uma mistura de produtos 3.35 (Esquema 56-B). Pela análise em CG foram observados 4 picos, mas as análises em HPLC realizadas mostraram somente um pico largo nas diversas condições testadas, sendo pouco conclusiva e deixando dúvidas a respeito da proporção obtida. As análises de EM/Inserção-direta, IV e ^1H -RMN indicaram a obtenção dos produtos, apesar desta última ter mostrado, como em todos os casos, vários sinais duplicados e largos. Dessa forma não foi possível determinar a seletividade desta reação de forma direta, obrigando-nos a realizar derivatizações com esta amostra a fim de esclarecer a seletividade obtida.



Esquema 56: Obtenção dos sistemas pirrolidínicos 3.34 e 3.35

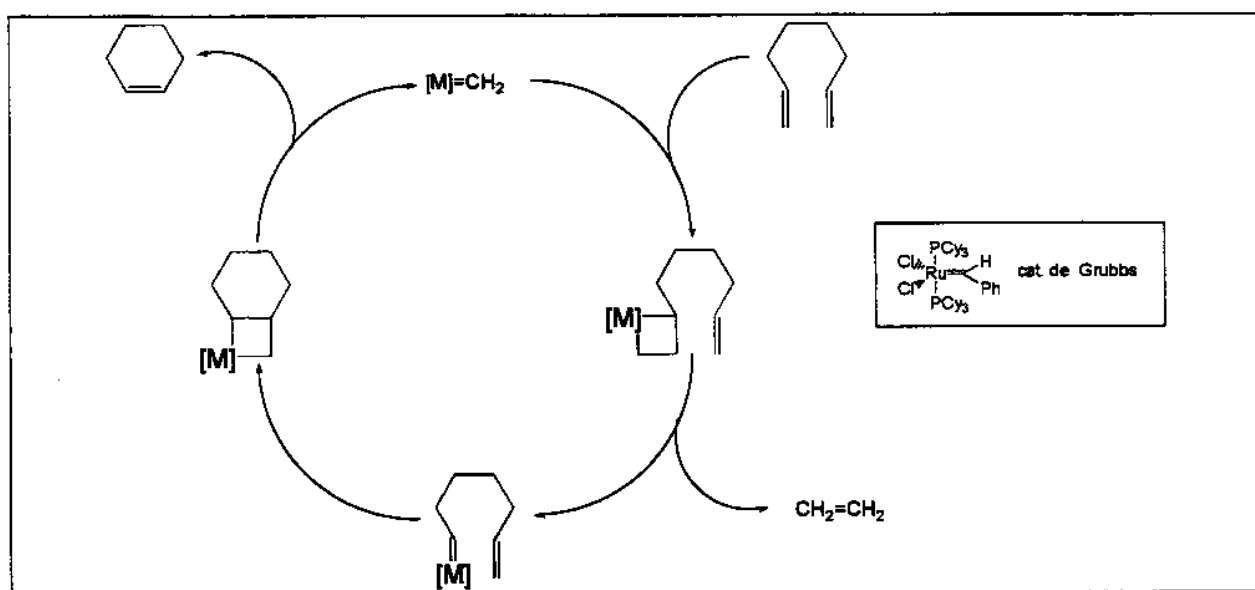
Todos os compostos obtidos na adição de alitributilestanana a íons N-acilimínio pirrolidínicos 3.31-3.36 foram analisados por espectrometria de massas de alta resolução (HRMS-impacto de elétrons), porém a exemplo dos sistemas piperidínicos e das análises de CG/EM foi muito difícil detectar íons que contenham em sua estrutura o radical alila, devido a sua grande facilidade de eliminação (a única exceção foi para 3.33). A confirmação da presença desses grupos alila nas misturas pode ser feita pelas análises de RMN, que apesar de apresentarem sinais largos e duplicados contém sinais coerentes com a atribuição proposta (multipletos em δ 5,9 e 5,1, integrando para 1 e 2 hidrogênios, respectivamente). Por fim, análises de espectrometria de massas utilizando ionização química (isobutileno como gás

ionizante) confirma inequivocamente a presença de todos os produtos de condensação alilados 3.31-3.36 pela presença dos sinais correspondentes ao íon molecular $M+1$.

3.3.2.3 Reações de Metátese de Olefinas com os sistemas pirrolidínicos

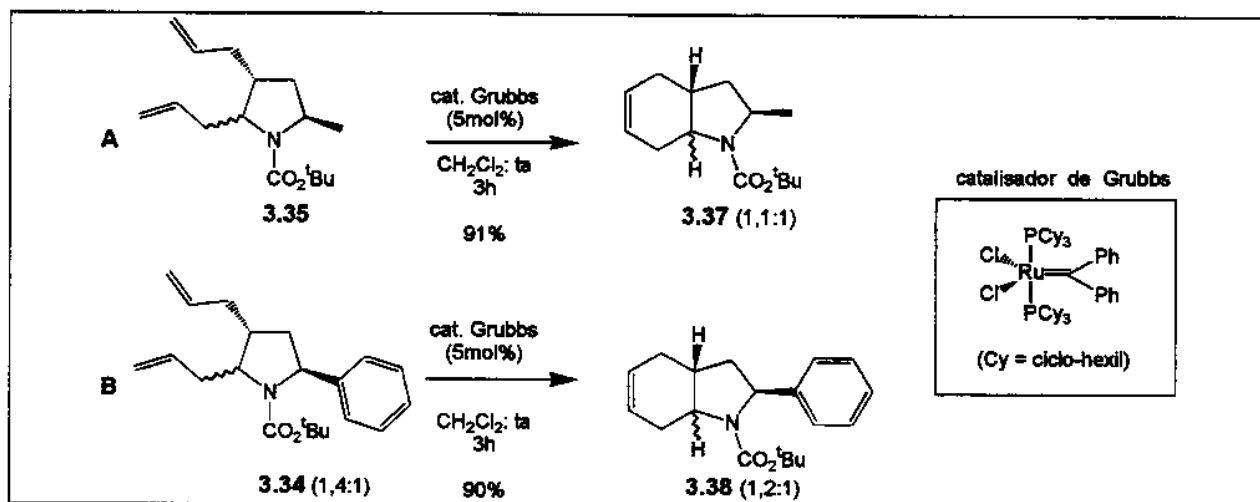
Devido à dificuldade na determinação da proporção obtida na reação que levou a 3.35 (não apresentou separação em HPLC e múltiplos sinais em CG) foi proposta a preparação de um derivado esperando melhor separação em HPLC, CG ou RMN. Uma das alternativas foi a formação de um derivado bicíclico, através de uma reação de metátese de olefinas entre os dois grupos alila adjacentes promovida pelo catalisador de Grubbs.¹⁰⁵

A metátese de olefinas tem sido muito estudada do ponto de vista mecanístico e na síntese de polímeros, aparecendo só recentemente com destaque como uma metodologia visando a síntese de sistemas orgânicos mais complexos. O mecanismo proposto para esta reação envolve uma cicloadição [2+2] entre o alquilideno metálico (catalisador) e uma ligação insaturada do substrato, levando a um intermediário metalo-ciclobutano. A eliminação de olefina e a permanência do metal, agora na cadeia do substrato, pode levar à formação de um metalacilo intramolecular que, após nova eliminação de olefina (o produto da reação) regenera o catalisador para reiniciar o processo.¹⁰⁵



Dessa forma, a reação de metátese realizada com 3.35 em CH_2Cl_2 , à temperatura ambiente (Esquema 58) levou ao isolamento de uma mistura de produtos 3.37 (Esquema 58-A) com proporção de 1,1:1 determinada através de análises de CG e CG/EM, que mostrou fragmentação idêntica em EM. Não foi possível separar a mistura de produtos em coluna cromatográfica, mas a análise dos espectros de ^1H e ^{13}C -RMN evidencia a formação da mistura dos sistemas bicíclicos 3.37.

A fim de confirmar se esta derivatização não poderia estar alterando as proporções obtidas nas reações de condensação que levaram a 3.35, promovemos também a reação de metátese de olefinas para a mistura de produtos 3.34. Foi obtida uma mistura dos produtos ciclizados 3.38 (Esquema 58-B) que, por análise do produto bruto de reação por CG, mostrou uma proporção de 1,2:1 similar àquela observada para o reagente 3.34 na análise por HPLC, indicando que a metodologia pode ser estendida para a mistura 3.35.



Esquema 58: Fechamento de anel por metátese de olefinas das misturas 3.34 e 3.35

A obtenção de misturas em todas as adições de alitributilestana aos íons N-acilimínio pirrolidínicos dissustituídos estudados mostra que, a exemplo dos trabalhos da literatura (Tabela 16 e Tabela 17), efeitos de seletividade estão competindo e levando a estas misturas. Para os sistemas por nós estudados, a simples repulsão estérica dos grupos alquila e arila presentes no anel pirrolidínico não é suficientemente intensa a ponto de favorecer o ataque por uma das faces do sistema.

3.4 Conclusões

A utilização das lactamas, obtidas estereosseletivamente através de reações de alquilação, na formação de íons N-acilimínio dissustituídos *in situ* foi possível após a redução da carbonila endocíclica com LiEt_3BH , isolamento e caracterização dos correspondentes etóxi ou hidroxycarbamatos e o posterior tratamento com agentes sililantes ou ácidos de Lewis.

As reações de adição foram realizadas através da utilização de vários nucleófilos de carbono (sililenoléteres, alitrimetilsilanos e alitributilestanana). Os melhores resultados foram obtidos para os sistemas piperidínicos, que levaram ao isolamento dos produtos 3.8, 3.9 pela adição de sililenoléteres (em sistemas que passaram por processos de otimizações) em rendimentos acima de 70% e como únicos produtos observados. As adições de alitributilestanana mostraram boa seletividade ($\geq 9:1$ em favor dos isômeros 2,6-*cis*/2,3-*trans*) e

rendimentos significativos (>70%) na obtenção das piperidinas trissubstituídas 3.12, 3.14 e 3.16.

A adição de trietilsilano ao íon N-aciliminio substituído 3.7 levou ao isolamento do produto de redução 2.30 com menor seletividade que a observada pela redução da lactama 2.22, indicando que podem estar ocorrendo processos de epimerização no sistema, que seriam responsáveis pela observação dos isômeros minoritários nas adições de alitributilestanana.

A caracterização, atribuição e discussão dos resultados obtidos na síntese dessas piperidinas substituídas foram conduzidas levando-se em conta os aspectos conformacionais do sistema. Dessa forma, a seletividade obtida foi atribuída à presença de interações alílicas $A^{(1,3)}$, posicionando axialmente os substituintes do anel e favorecendo o ataque axial por parte dos nucleófilos aos íons N-aciliminio piperidínicos. A possibilidade da realização de análise de difração de raio-X do composto 3.18 confirmou tanto a estereoquímica atribuída para os centros do anel piperidínico deste composto como o posicionamento axial dos substituintes em fase sólida.

Já os testes de adição de alitributilestanana a íons N-aciliminio pirrolidínicos substituídos não mostraram a mesma seletividade facial (de 2,2:1 a 1,1:1), isolando-se misturas dos produtos de adição, que tiveram suas proporções determinadas por técnicas cromatográficas (CG e HPLC) ou através da derivatização e análises dos produtos bicíclicos obtidos por metátese de olefinas. Este comportamento foi observado tanto para os vários sistemas 3,5-*trans*-dissubstituídos, como para o sistema 3,5-*cis*-dissubstituído derivado do hidroxycarbamato 3.30. Provavelmente, nestes casos a competição entre as interações estéricas entre o nucleófilo e os substituintes no anel pirrolidínico levam à formação das misturas obtidas e a inversão do centro em C-3 não se mostrou suficientemente efetiva para levar à formação de produtos de adição em melhores seletividades.

4 Preparação Estereosseletiva de Sistemas Bicíclicos Nitrogenados Substituídos

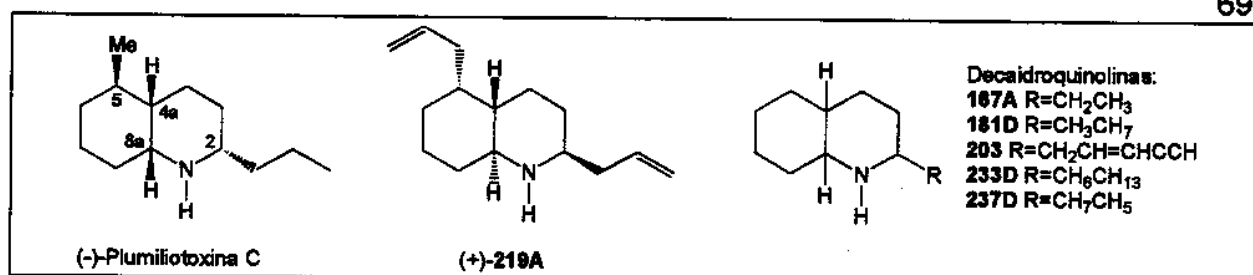
A partir da obtenção estereosseletiva de vários sistemas piperidínicos substituídos, foi proposta a utilização desses compostos como intermediários na síntese de sistemas de interesse sintético, que são encontrados na Natureza e que podem apresentar diversos níveis de atividade biológica. Vários sistemas nitrogenados podem ser obtidos a partir destes intermediários, porém nossos estudos foram focalizados na obtenção de sistemas decaidroquinolínicos, indolizidínicos e quinolizidínicos, sempre no sentido de comprovar a versatilidade sintética das metodologias por nós desenvolvidas, bem como confirmar as estereoquímicas relativas propostas para nossos sistemas por comparação com produtos já descritos na literatura.

4.1 Introdução

Uma grande série de alcalóides é encontrada em sapos da família *Dendrobatidae*, estimando-se que mais de 200 "alcalóides dendrobatídicos" diferentes já tenham sido detectados. Estes compostos são agrupados em classes que refletem suas características estruturais, porém em muitas oportunidades estas identificações e classificações estão baseadas somente em análises de CG/EM ou, mais recentemente, em CG/IV (cromatografia gasosa acoplada a espectroscopia na região do infravermelho). Dessa forma, a nomenclatura adotada para estes compostos emprega como base a massa molecular do alcalóide obtida nos espectros de massa e a adição de letras, se necessário, para distinguir compostos com a mesma massa molecular.¹⁰⁶

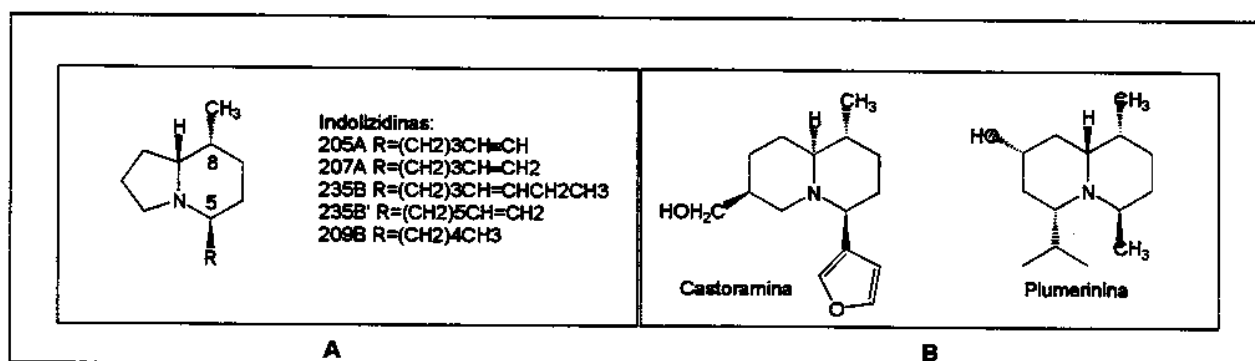
As decaidroquinolinas 2,5-dissubstituídas representam uma das classes de alcalóides majoritariamente presente nesses extratos de peles de anfíbios. O primeiro alcalóide desta classe, chamado Pumiliotoxina C, foi isolado de populações de *Dendrobates pumilio* encontrados no Panamá e teve sua estrutura elucidada por cristalografia de raio-X (2S, 4aS, 5R, 8aR-5-metil-2-propil-*cis*-decaidroquinolina - Esquema 59). Outras decaidroquinolinas, mas com estereoquímica da fusão de anéis *trans* [(+)-219A-Esquema 59], também foram isoladas de extratos de outra espécie de sapos colombianos (*Dendrobates histrionicus*). Por fim, várias outras decaidroquinolinas tiveram suas estruturas propostas com base em espectros de massas em razão de seu isolamento em ínfimas quantidades (167A, 181D, 203, 223D, 237D-Esquema 59).¹⁰⁷

As lacunas no que se refere à determinação estrutural destas espécies e o interesse do estudo de atividade biológica desses alcalóides tem impulsionado vários grupos em direção à síntese desses compostos ou análogos.¹⁰⁸



Esquema 59: Sistemas decaidroquinolínicos

Outra subclasse presente nos alcalóides dendrobatídicos é a que engloba as 8-metil-indolizidinas 5-substituídas, cujos membros 205A, 207A, 235B, 235B' e 209B (Esquema 60-A)¹⁰⁶ foram isolados e tiveram suas estruturas atribuídas a partir da análise de espectros de RMN, observando-se que os grupos em C-8 e C-5 estão posicionados equatorialmente no anel indolizidínico.¹⁰⁶ Os alcalóides indolizidínicos são também encontrados em fungos, plantas ou outros animais (como formigas, por exemplo), tornando-se uma fonte atrativa de alvos sintéticos (como a lentiginosina, swansonina, etc.).^{110,111}



Esquema 60: Sistemas indolizidínicos (A) e quinolizidínicos (B)

Alcalóides quinolizidínicos também são amplamente observados em várias fontes naturais como pele de anfíbios, plantas (plumerinina-Esquema 60-B)¹¹² e até mesmo em mamíferos (castoramina-Esquema 60-B)¹¹³, constituindo-se portanto numa fonte atrativa de alvos sintéticos.

A análise desses alcalóides por espectroscopia na região do infravermelho mostrou-se de grande utilidade para as determinações estruturais preliminares da estereoquímica relativa, pois a análise de bandas de Bohlmann nestes espectros (bandas que aparecem na região entre 2800 e 2600 cm⁻¹) podem servir como indicativo da presença de sistemas piperidínicos 2,6-*cis*-disubstituídos (aspectos mais detalhados a respeito de bandas de Bohlmann serão discutidos mais adiante).

4.2 Formação de Sistemas Decaidroquinolínicos

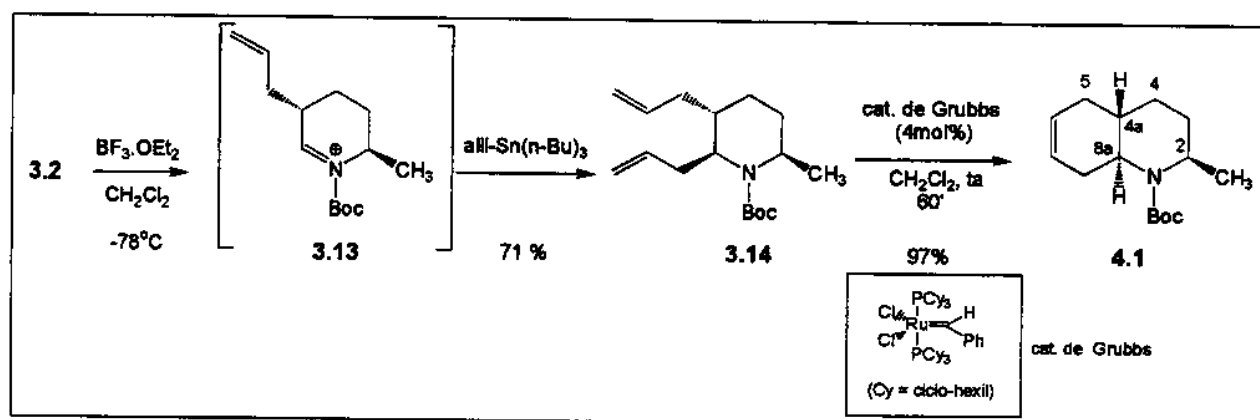
4.2.1 Introdução

O isolamento do produto de adição 3.14 permitiu a realização de testes visando a obtenção de sistemas bicíclicos nitrogenados do tipo hidroquinolínicos, encontrados em vários produtos naturais na forma de sistemas decaidroquinolínicos.^{114,115} O fechamento do segundo anel pode ser feito através da reação de metátese de olefinas utilizando o catalisador de Grubbs¹⁰⁵.

4.2.2 Resultados

A reação de metátese de olefinas com 3.14 foi conduzida à temperatura ambiente em CH_2Cl_2 e com 4 mol% do catalisador de Grubbs, sendo isolado o sistema octahidroquinolínico 4.1 em 97 % de rendimento após purificação cromatográfica (Esquema 2). A análise de CG/EM mostra a presença de dois picos, na proporção de 88:12, que apresentaram fragmentação semelhante nos espectros de massa, indicando a obtenção de uma mistura isomérica nesta reação.*

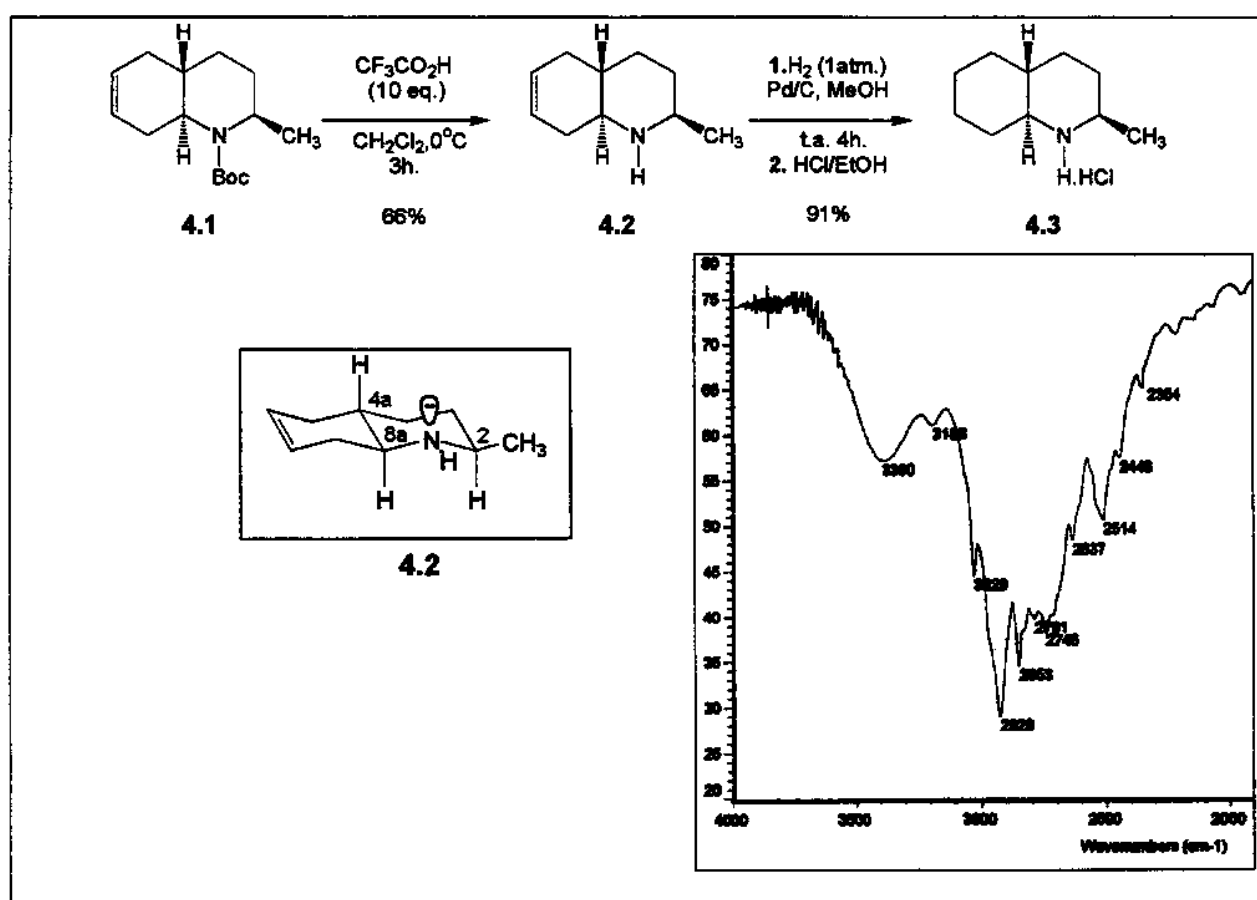
As análises de RMN estão de acordo com a obtenção do produtos 4.1, porém observou-se, ao contrário dos sistemas piperidínicos protegidos estudados até então, que a irradiação seletiva da metila em C-2 (δ 1,25) simplifica o multipeto a δ 4,45 e indica que H-2 deve estar posicionado axialmente [$^3J(\text{H-2/H-3}) = 10,0$ e $1,2$ Hz]. Nos sistemas monocíclicos (como no reagente 3.14) os efeitos de tensão alílica $A^{(1,3)}$ entre o grupo Boc e os substituintes do anel devem favorecer um posicionamento axial dos substituintes do anel piperidínico, porém, no sistema bicíclico 4.1, com fusão de anéis *trans*, este posicionamento não deve ser energeticamente favorável, levando os substituintes do anel a posicionamentos *pseudo*-equatorial e resultando em maiores constantes de acoplamento entre os hidrogênios do anel que adotariam posicionamentos *pseudo*-axiais.



Esquema 61: Síntese do sistema octaidroquinolínico 4.1

* o reagente 3.14 empregado apresentava-se sob a forma de uma mistura de isômeros 89,4: 6,7: 3,9 %, resultando também na obtenção de misturas após a reação de metátese.

Para confirmar a atribuição da estereoquímica do produto majoritário, foi realizada a desproteção de 4.1 em meio ácido (10 equivalentes de ácido trifluoroacético, em CH_2Cl_2 e à 0°C) que forneceu a octaidroquinolina 4.2 em 66 % de rendimento. O produto majoritário foi separado por coluna cromatográfica flash e totalmente caracterizado por técnicas de RMN (^1H , ^{13}C , dept, HETCOR e gCOSY), HR/MS (obtido: 151,1361; calculado: 151,1361) e IV, que mostrou uma série de bandas de absorção entre $2800\text{--}2600\text{ cm}^{-1}$ (bandas de Bohlmann), evidenciando que os hidrogênios H2 e H8a estão posicionados axialmente e em uma relação *cis*. Coerentemente, a constante de acoplamento entre H-4a e H-8a ($^3J=10,7\text{ Hz}$) indica um posicionamento *trans*-diaxial destes hidrogênios de fusão de anéis (Esquema 62).



Esquema 62: Desproteção do sistema octaidroquinolínico 4.1 e espectro de IV (bandas de Bohlmann) de 4.2

Por fim, a decaidroquinolina 4.3 foi obtida por redução de 4.2 com $\text{H}_2(1\text{atm})\text{-Pd/C}$ (10%) com metanol como solvente, em 91% de rendimento na forma de seu hidrocloreto após tratamento do bruto reacional com uma solução 2M de HCl/EtOH (Esquema 62). Apesar dos dados disponíveis na literatura¹¹⁶ serem para a decaidroquinolina na forma da amina livre, uma comparação com os dados espectroscópicos do composto 4.3 mostra uma grande semelhança e sugere a obtenção estereosseletiva desta decaidroquinolina.

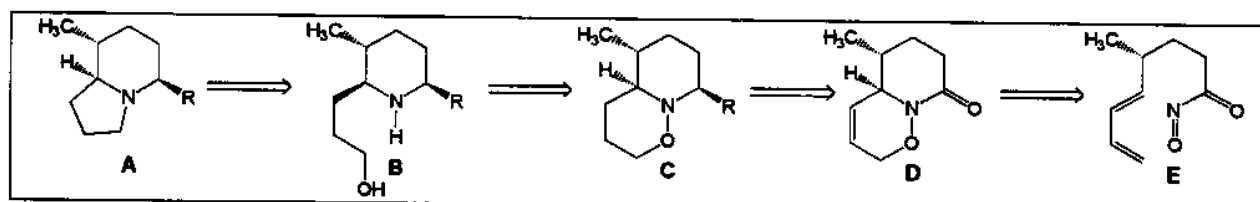
4.3 Formação de Sistemas Indolizidínicos: Síntese da ($\pm$)-Indolizidina 209B

4.3.1 Introdução

Um número considerável (pelo menos 18) de alcalóides indolizidínicos 8-metil 5-substituídos foram detectados em extratos de peles de sapos membros da família *Dendrobatidae*, utilizando-se para isso técnicas de CG/EM. Todos apresentaram como característica principal a formação de picos base $m/z=138$ devido à perda do grupo em C-5 pela fragmentação do íon molecular. Dentre estes compostos somente 4 puderam ser isolados em quantidades suficientes para a realização de outras análises (Indolizidinas 205A, 207A, 235B e 235B'). As análises de ^1H e ^{13}C -RMN destes compostos mostraram que os grupos em C-8 (metila) e C-5 encontram-se posicionados equatorialmente, o que acabou sendo também confirmado pelas respectivas sínteses racêmicas desses produtos por Holmes e colaboradores.^{117,118,119}

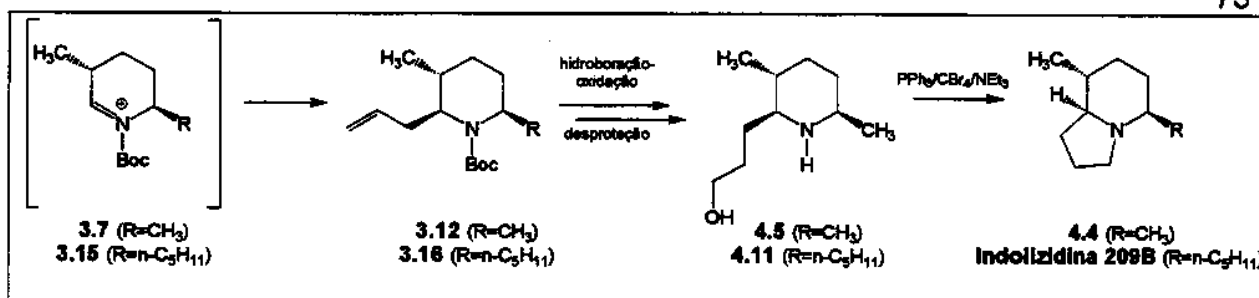
Já a Indolizidina 209B teve sua estrutura inequivocamente atribuída após a síntese de ambos enantiômeros.^{119,120} Porém, a estereoquímica absoluta do produto natural continua desconhecida por não ter sido isolado em quantidades suficientes para a realização de medidas de rotação ótica.

Por sua vez, o trabalho de Shishido e Kibayashi¹⁰⁹ utilizou-se de uma cicloadição intramolecular [4+2] estereosseletiva como passo-chave na construção de sistemas piperidínicos trissubstituídos (Esquema 63-B) que posteriormente formaram as indolizidinas de interesse por ciclização intramolecular.



Esquema 63: Obtenção de sistemas indolizidínicos por Shishido e Kibayashi

Nossa proposta está baseada na obtenção estereosseletivas de piperidinas com o mesmo padrão de substituição, que seriam obtidas através da hidroboração e desproteção de sistemas formados pela adição de aliltributilestanana ao íon N-acilimínio 3.7 e a ciclização promovida por $\text{PPh}_3/\text{CBr}_4/\text{NEt}_3$ entre um álcool e uma amina (Esquema 64). Esta síntese serviu como um modelo para a obtenção do produto natural Indolizidina 209B, cuja diferença em relação à síntese de 4.4 residiria na substituição de um grupo metila por um grupo n-pentila no sistema piperidínico.



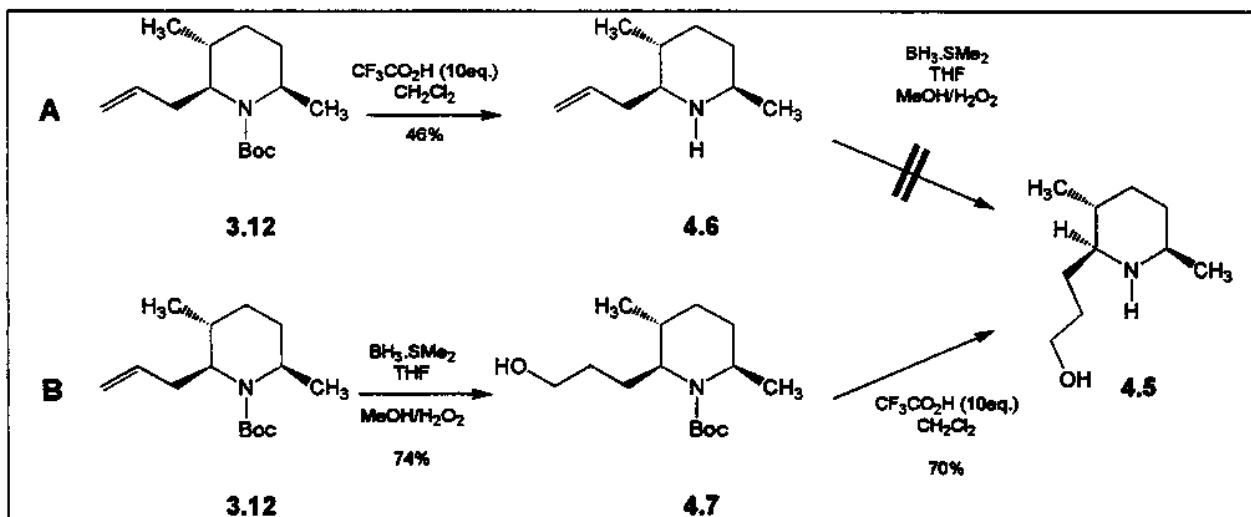
Esquema 64: Proposta para síntese de sistemas indolizidínicos

4.3.2 Resultados

4.3.2.1 Síntese da Indolizidina Modelo 4.4

A desproteção de 3.12 nas condições usadas rotineiramente (CF₃CO₂H) levou ao isolamento da piperidina 4.6 em baixos rendimentos (46%) e, independentemente deste resultado, tentativas de prosseguir com esta rota sintética através da hidroboração de 4.6 não levaram à obtenção de 4.5, o que resultou no abandono desta rota (Esquema 65- A).

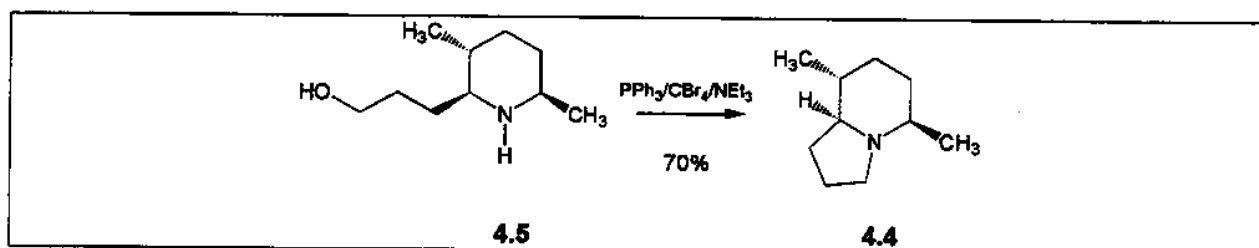
Como alternativa foi realizada inicialmente a hidroboração-oxidação da piperidina trissubstituída 3.12, através da reação em THF com 10 equivalentes do complexo Borana-dimetilsulfeto e reação por 18 horas à temperatura ambiente, seguida de oxidação com peróxido de hidrogênio em metanol (Esquema 65-A), levando ao álcool primário 4.7 em 74% de rendimento após isolamento por coluna cromatográfica flash. O aminoalcool 4.5 foi obtido em 70% de rendimento após remoção do grupo Boc em meio ácido.



Esquema 65: Sequências reacionais para formação de 4.5

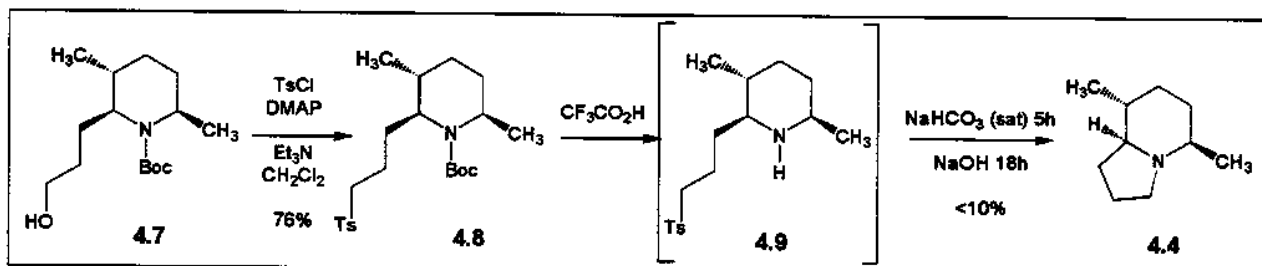
Finalmente, a partir do amino-álcool 4.5 foi utilizado o sistema reacional PPh₃/CBr₄/NEt₃ para a formação do sistema indolizidínico (Esquema 66), seguindo-se o procedimento de Shishido e Kibayashi.¹⁰⁹ O composto 4.4 foi isolado após coluna cromatográfica flash em 70% de rendimento, sendo caracterizado por cromatografia gasosa, CG/EM, IV, ¹H e ¹³C-RMN,

DEPT (90 e 135°), COSY, HETCOR e HR/MS (valor calculado para 4.4: 153,15175 g/mol; valor obtido: 153,15173 g/mol).



Esquema 66: Fechamento de anel para obtenção da indolizidina 4.4

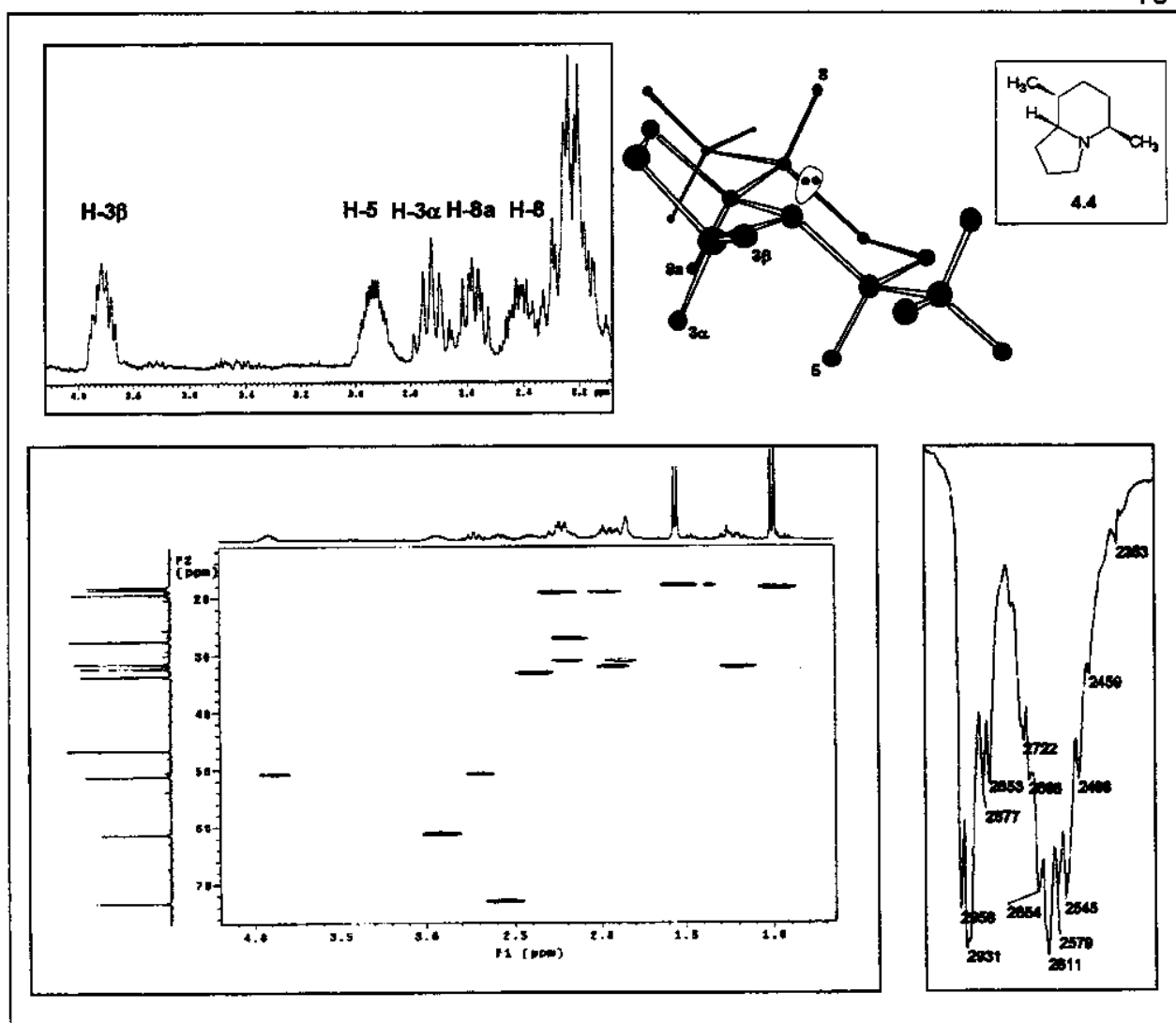
Como uma alternativa para essa reação de ciclicização também foi testada a tosilação do álcool 4.7, obtendo-se o composto 4.8 em 76 % de rendimento. A posterior desproteção e imediato tratamento de 4.9 em meio básico também levou ao isolamento de 4.4, mas em rendimentos baixos (Esquema 67).



Esquema 67: Obtenção do sistema indolizidínico 4.4 através do tosilato 4.8

Nessas reações de ciclicização e nas etapas de purificação que as acompanham é necessário tomar uma série de cuidados visando minimizar perdas da indolizidina 4.4, que mostrou ser volátil e passível de perda quando deixada sob vácuo. A análise dos espectros de COSY e HETCOR mostra que os sinais entre δ 3,8 e 2,0 correspondem aos hidrogênios H-3 β , H-5, H-3 α , H-8a e H-8, respectivamente (Esquema 68).

A presença de um hidrogênio mais desprotegido no espectros de ^1H -RMN e a sua atribuição como estando ligado ao carbono 3 (H-3 β -Esquema 68), sugere que a conformação adotada por este sistema deve ter fusão de anel *trans*, pois dessa forma, de todos os hidrogênios vizinhos ao nitrogênio, somente H-3 β ficaria *cis* com o par de elétrons do nitrogênio, enquanto que os outros três (H-5, H-3 α e H-8a), ficariam num posicionamento *anti* em relação ao par de elétrons e estariam sujeitos a efeitos de proteção. A análise do espectro de infravermelho da indolizidina 4.4 (Esquema 68), também indica a presença de três hidrogênios *trans* ao par de elétrons do nitrogênio, já que as bandas em 2873, 2850, 2774, 2694, 2648, 2613 cm^{-1} (bandas de Bohlmann) evidenciam essa situação. Irradiações seletivas realizadas nas metilas em C-5 e C-8 também indicam um posicionamento equatorial destes grupos e, em consequência, um posicionamento axial dos hidrogênios H-5 e H-8.



Esquema 68: Espectros de ^1H -RMN, HETCOR e IV da indolizidina 4.4

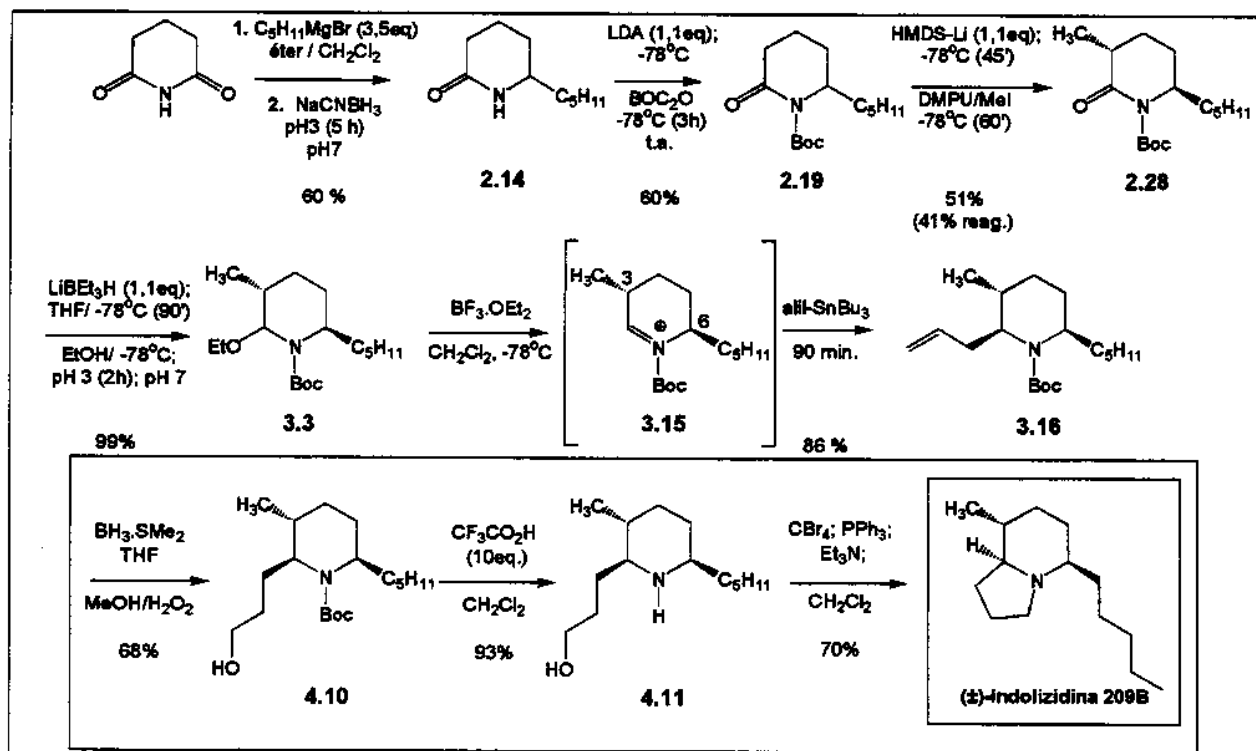
4.3.2.2 Síntese da ($\pm$)-Indolizidina 209B

A obtenção de indolizidina modelo 4.4 tornou a tarefa de obtenção da forma racêmica do produto natural Indolizidina 209B bem mais direta, pois a princípio poderia-se esperar que ambos os sistemas reacionais tivessem comportamentos muito semelhantes.

Isto foi realmente observado e as etapas de hidroboração-oxidação, desproteção e ciclização (Esquema 69), realizadas a partir da piperidina trissubstituída 3.16, transcorreram normalmente, levando ao isolamento da Indolizidina 209B em 44% de rendimento após estas 4 etapas. A caracterização do sistema teve seus dados de RMN, IV e HRMS em plena concordância com aqueles descritos na literatura para este mesmo composto (Tabela 20).¹⁰⁹

Dessa forma, a obtenção estereosseletiva do produto natural ($\pm$)-Indolizidina 209B foi alcançada, através das reações-chave de alquilação de sistemas piperídínicos e adição de alilestanana à ions N-aciliminio substituídos, em 10 etapas e aproximadamente 7% de rendimento, a partir da glutarimida (Esquema 69), servindo tanto para a aplicação das

metodologias desenvolvidas em nosso laboratório, como para confirmação das atribuições das estereoquímicas relativas propostas no decorrer do processo por técnicas espectroscópicas.



Esquema 69: Obtenção da (±)-Indolizidina 209B

Tabela 20: Comparação dos dados espectroscópicos da (±)-Indolizidina 209B com a literatura^a

Análise	Dados obtidos para a (±)-Indolizidina 209B	Dados da Literatura ¹⁰⁹
¹ H-RMN	3,27 (dt, ³ J=8,8 e 1,9Hz, 1H), 1,80-2,05 (m, 3H), 1,60-1,80 (m, 5H), 1,15-1,60 (m, 11H), 0,95 (ddt, ³ J=13,4; 11,8 e 4,3Hz, 1H), 0,88 (t, ³ J=6,8 Hz, 1H), 0,85 (d, ³ J=6,4Hz, 3H)	3,27 (dt, ³ J=8,7 e 1,2Hz, 1H), 1,80-2,02 (m, 3H), 1,57-1,79 (m, 5H), 1,14-1,55 (m, 11H), 0,95 (ddt, ³ J=13,5; 11,7 e 4,4Hz, 1H), 0,88 (t, ³ J=7,0, 3H), 0,86 (d, ³ J=7,0Hz, 3H)
¹³ C-RMN	71,4; 63,6; 51,8; 36,4; 33,6; 32,2; 31,1; 29,0; 25,5; 22,6; 20,3; 18,9; 14,0	71,5; 63,7; 51,9; 36,6; 34,7; 33,9; 32,4; 31,3; 29,2; 25,6; 22,7; 20,5; 19,0; 14,1
IV (filme)	2955, 2926, 2871, 2856, 2777, 2700, 1732, 1457, 1376, 1331, 1287, 1260, 1244, 1165, 1132, 1112, 1083	2956, 2929, 2860, 2777, 2701, 2444, 2361, 1341, 1458, 1377, 1332, 1243, 1220, 1166, 1133, 1113, 1087, 1034, 921, 892
HRMS ^b	209,2142	209,2143

^atodas análises de RMN utilizaram CDCl₃ como solvente; ^bvalor calculado: 209,2142

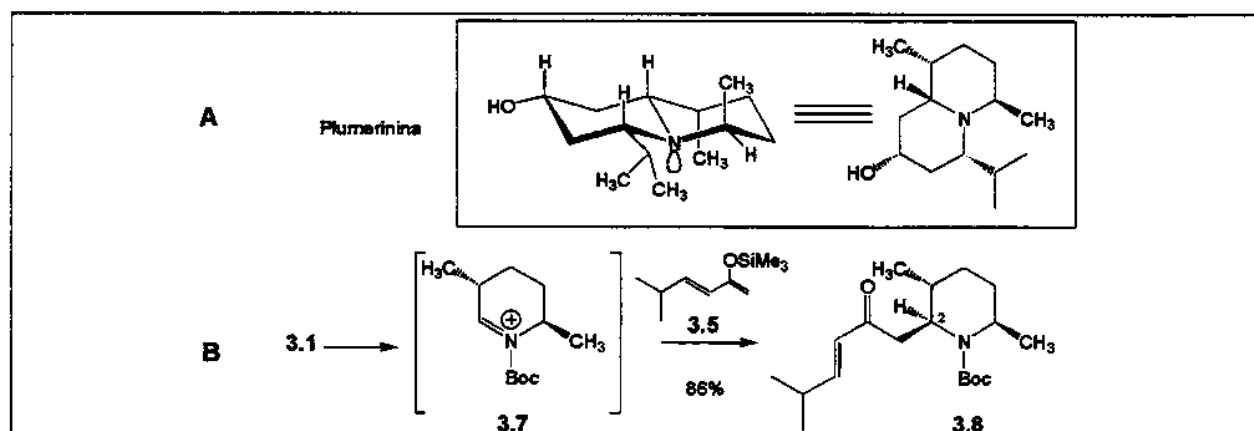
4.4 Formação de Sistemas Quinolizidínicos: Síntese dos epímeros em C-2 e C-4 da ($\pm$)-Plumerinina

4.4.1 Introdução

A Plumerinina é um alcalóide isolado do caule de exemplares da planta ornamental *Plumeria Rubra* (Apocyanaceae), encontrada no sudeste asiático (particularmente no Paquistão e Índia) e que tem como reputação apresentar propriedades purgativas, diuréticas e anti-tuberculose, sendo também usada como remédio para reumatismo, diarreia, sífilis e outras doenças.¹¹² O isolamento do alcalóide na forma de um óleo marrom claro, permitiu a sua caracterização por HRMS, apresentando o pico íon molecular para a composição $C_{14}H_{27}NO$ [M^+ (m/z) calculado: 225,2094; obtido: 225,2078]. Por sua vez o espectro de IV mostrou, entre outras, uma banda forte em 3650 cm^{-1} (hidroxila) e bandas de Bohlmann em 2820 e 2720 cm^{-1} , indicando a presença de um sistema quinolizidínico com fusão de anéis *trans*. As análises por espectrometria de massas também confirmam a presença de grupos álcool pela perda de H_2O (m/z : 207), assim como de um grupo isopropila (m/z : 182).

A estrutura e estereoquímica dos centros quirais foram também atribuídas com base em estudos de RMN, onde os hidrogênios H-2 (carbinólico), H-4 e H-9a (cabeça de ponte) foram atribuídos como estando posicionados axialmente, enquanto que H-6 e H-9 posicionam-se equatorialmente, deixando as metilas em posição axial no sistema quinolizidínico (Esquema 70-A).

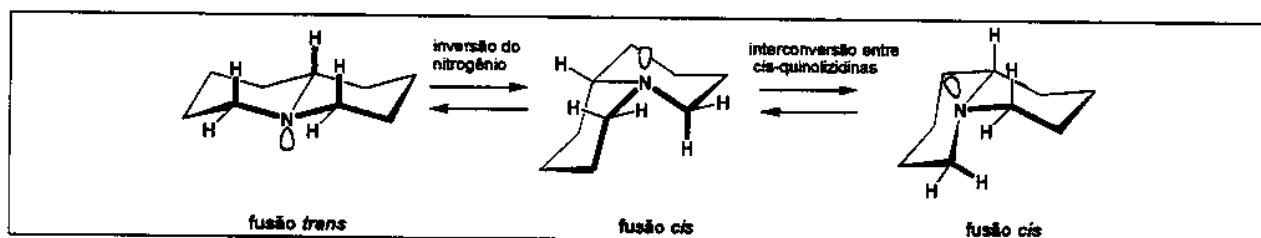
O objetivo inicial deste projeto estava baseado na obtenção estereosseletiva de piperidinas substituídas, que poderiam levar a sistemas quinolizidínicos via reações de Michael intramolecular, de maneira similar a trabalhos anteriores já desenvolvidos em nosso laboratório para sistemas com menor grau de substituição.¹⁴ Dessa forma foi proposto que o alcalóide Plumerinina poderia ser alvo sintético, pelo padrão de substituição apresentado e por não ter sido objeto, pelo que temos conhecimento, de nenhuma síntese até então.



Esquema 70: Relação epimérica em C-2 entre 3.8 e a Plumerinina

Porém, foi observada que a adição do sililenoléter 3.5 ao íon N-aciliminio 3.7 levava ao epímero em C-2 do intermediário-chave 3.8 na proposta de síntese para o produto natural Plumerinina¹¹² (Esquema 70-B). Mesmo assim foi proposta a continuidade destes estudos visando a obtenção e o estudo de outros sistemas quinolizidínicos.

Neste tipo de sistema é possível a livre interconversão das quinolizidinas em seus conformeros de fusão *trans* e *cis* entre os anéis e, dentre estas possibilidades, estimou-se que a conformação com fusão *trans* pode ser até 4 kcal/mol mais estável que as de fusão *cis* (Esquema 71)¹²¹.

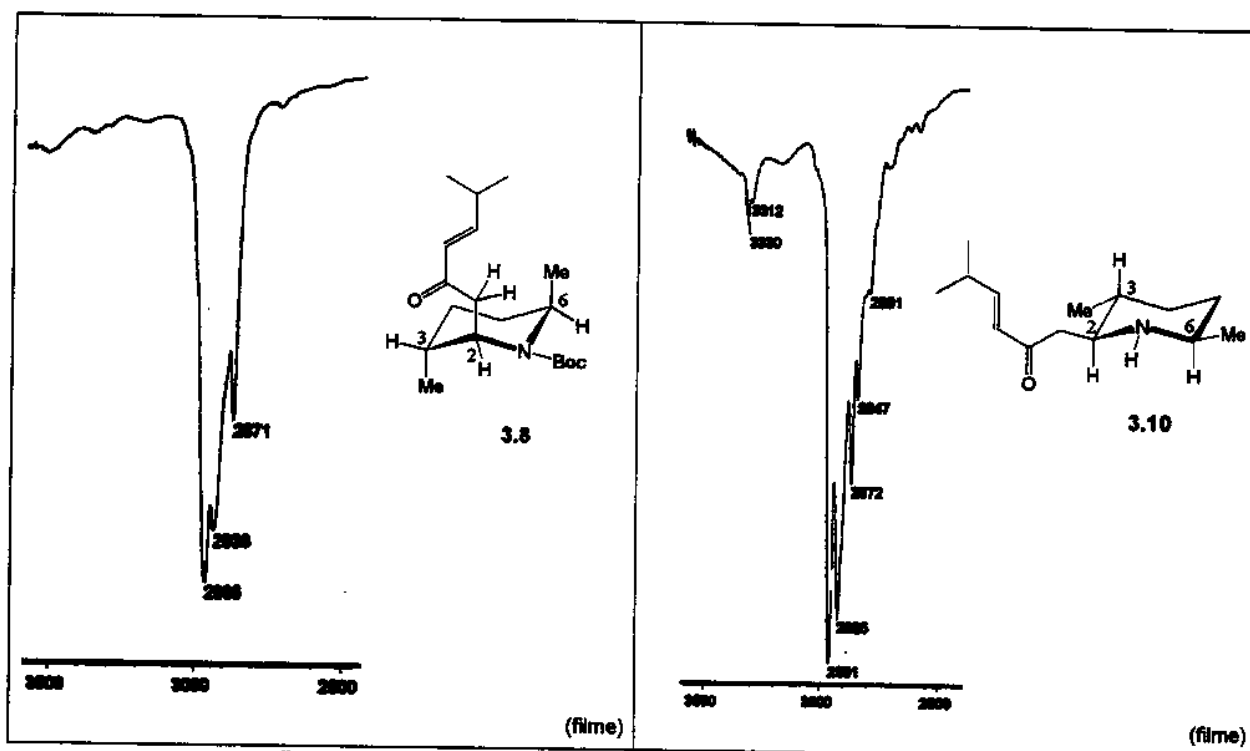


Esquema 71: Possível interconversão entre sistemas quinolizidínicos.

A primeira correlação entre a conformação preferencial adotada pelo sistema (tipo de fusão de anel) e o aparecimento de bandas nos espectros de IV entre 2800-2700 cm^{-1} foi feita por Wenkert e colaboradores, mas logo a seguir Bohlmann e colaboradores, estudando um grande número de alcalóides contendo núcleos quinolizidínicos propõem que o aparecimento de tais bandas é devido à presença de ligações C-H axiais, α ao nitrogênio e *trans* em relação ao par de elétrons não ligante.¹²²

Dessa forma, a análise desta região do espectro de infravermelho tem sido utilizada amplamente na elucidação dos centros estereogênicos de um grande número de sistemas nitrogenados, inclusive para os sistemas que são tratados neste trabalho, como as piperidinas (sistemas monocíclicos), decaidroquinolinas, indolizidinas e quinolizidinas (sistemas bicíclicos).

A análise dos espectros de infravermelho de todas as piperidinas trissubstituídas obtidas através da adição de nucleófilos de carbono a íons N-aciliminio substituídos e atribuídas, com base em técnicas de RMN, como tendo a estereoquímica relativa *cis* entre os centros C-2 e C-6, mostra que somente nos produtos desprotegidos são observadas bandas de Bohlmann. A ausência destas bandas nos produtos protegidos no nitrogênio com o carbamato *terc*-butilíco vem de encontro à proposta de posicionamento axial dos grupos volumosos do anel, em decorrências de interações alílicas $A^{(1,3)}$, que deixariam de existir nos respectivos produtos desprotegidos. A desproteção deve favorecer um posicionamento equatorial dos grupos mais volumosos, resultando num posicionamento *trans*-diaxial dos hidrogênios H-2 e H-6 em relação ao par de elétrons do nitrogênio e levando à formação de bandas de Bohlmann nos espectros de IV (exemplo para piperidinas 3.8 e 3.9 no Esquema 72).

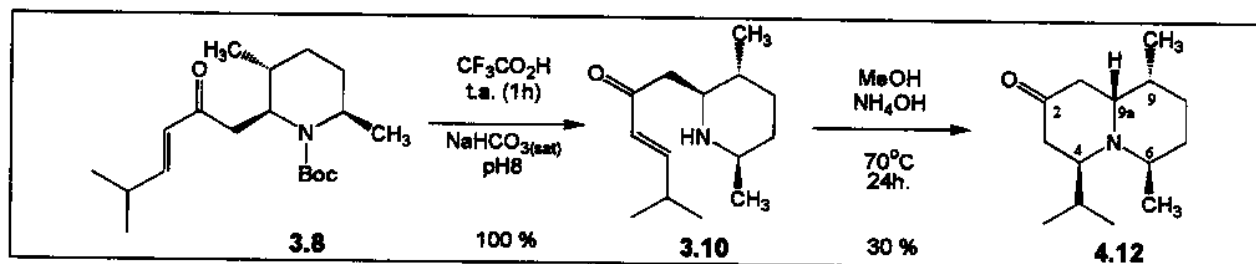


Esquema 72: Espectros de infravermelho de 3.8 e 3.10

Outras técnicas são utilizadas para a análise conformacional de compostos quinolizidínicos, como ^{13}C -RMN¹²³ e estudos de nOe-diferencial¹²⁴, e a combinação de todas é que parece ser a abordagem mais confiável para a determinação da conformação predominante desses sistemas.

4.4.2 Resultados

Para iniciar os estudos de ciclização via reação de Michael intramolecular a piperidina 3.10, obtida quantitativamente após desproteção de 3.8, foi submetida a várias condições experimentais tradicionalmente utilizadas para estas reações,¹²⁵ que variaram de diversas bases, como NH_4OH , KOH e NaHCO_3 e ácidos de Lewis, como triflatos de lantanídeos¹²⁶ (Tabela 21), mas que não levaram a bons rendimentos no isolamento de produtos ciclizados. Estes resultados preliminares mostraram que a melhor condição encontrada [$\text{NH}_4\text{OH}/\text{MeOH}$ (1:1 em volume)] leva ao isolamento de 4.12 em 30% de rendimento (Esquema 73).¹²⁷



Esquema 73: Obtenção da quinolizidinona 4.12

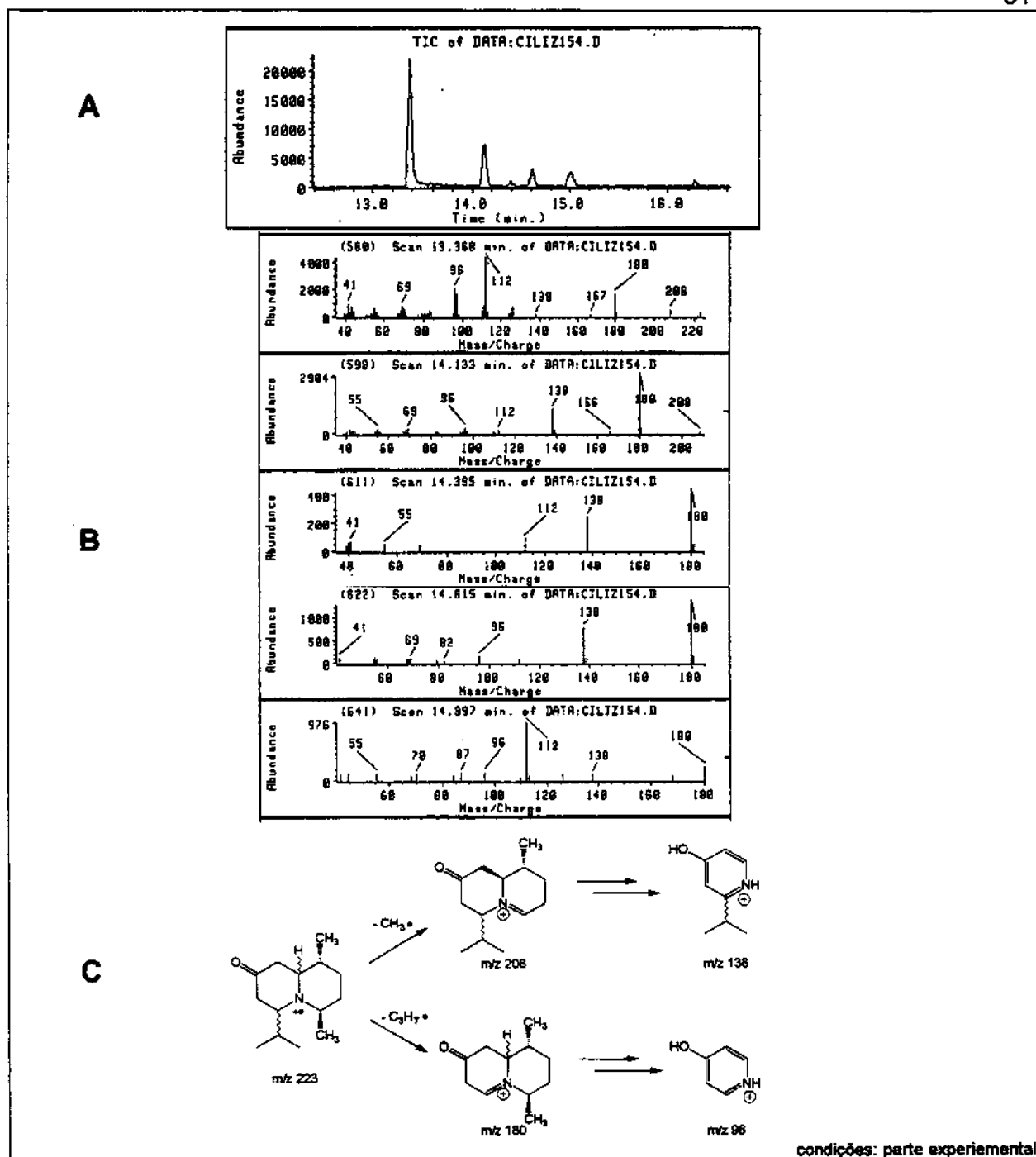
Tabela 21: Testes de ciclização intramolecular na formação de sistemas Quinolizidínicos

Entrada	Reagentes	Temperatura	Tempo (dias)	Rendimento (%)
1	NH ₄ OH/MeOH (1:1)vol.	60°C	6	30
2	NH ₄ OH/MeOH (1:1)vol.	t.a.	2	-
3	KOH/MeOH	t.a.	2	-
4	MeOH	t.a. - 60°C	10 + 5	10
5	K ₂ CO ₃ /MeOH	t.a.	14	20
6	DBU/MeOH (1 eq.)	t.a.	1	-
7	NaHCO ₃ (sat)/CH ₂ Cl ₂ (1:1)vol.	t.a.	5	-
8	Sm(OTf) ₃ /CH ₂ Cl ₂ (0,1 eq.)	t.a.	5	-
9	Yb(OTf) ₃ /CH ₂ Cl ₂ (0,1 eq.)	t.a.	5	-
10	Yb(OTf) ₃ /THF (0,2 eq.)	t.a.	7	-
11	Al ₂ O ₃ /MeOH	t.a.	14	20

O mais importante em todos os testes realizados visando a obtenção dos sistemas quinolizidínicos foi a observação da presença de vários produtos de ciclização e/ou equilibração presentes no meio reacional. Essa presença pode ser confirmada através da realização de análises por CG/EM, mostrando que os vários picos obtidos tem fragmentação praticamente idêntica e coerente com a estrutura proposta para o sistema quinolizidínico. O Esquema 74 mostra um cromatograma típico (A) (obtido através das condições da Tabela 21—entrada 1), os espectros de massa dos picos presentes (B) e uma proposta de fragmentações que este sistema quinolizidínico pode estar sofrendo (C). O sinal mais intenso observado no cromatograma e com menor tempo de retenção corresponde ao reagente 3.10 e os posteriores correspondem a 4.12 (t_r =14,1 min.) e aos outros produtos formados (t_r =14,4; 14,6; 15,0; 16,2 min.).

A partir destes resultados preliminares e da identificação e isolamento de produtos em baixos rendimentos, iniciamos novos testes em sistemas fechados, visando evitar a perda de solvente e reagentes voláteis. Para isto as reações foram todas conduzidas em tubos *Pirex* com tampa de rosca e foram realizados primeiramente com pequenas quantidades de 3.10 (3-5 mg; 0,018 mmol) em 2-3 ml de solvente (faixa de concentração 10^{-2} - 10^{-3} M), procurando-se evitar possíveis reações intermoleculares.

Esses testes puderam ser realizados com relativa facilidade pois o acompanhamento também pode ser feito pela retirada de alíquotas destas reações e análises no cromatógrafo gasoso (FID – condições de injeção diferentes daquelas utilizadas na análise de CG/EM no Esquema 74), fornecendo dados esclarecedores a respeito do consumo de reagente (tempo de retenção 8,7 min.) e o andamento da reação através da formação dos produtos (9,0; 9,2; 9,4 min., etc...).



Esquema 74: Análises por CG/EM das ciclizações via reação de Michael intramolecular

Nas reações em sistemas abertos (Tabela 21) a mistura $\text{NH}_4\text{OH}/\text{MeOH}$ (1:1) em volume, sob aquecimento, mostrou ser a melhor condição para essas ciclizações. Mesmo assim foram testadas outras condições em sistema fechado que poderiam levar a bons resultados. Foi testada a utilização de hexametildissilazana (HMDS) como solvente e também sua combinação com cloreto de trimetilsilila (Cl-TMS), buscando uma possível silição do nitrogênio e aumento de sua nucleofilicidade.¹²⁸ Além disso testamos, da mesma forma que em sistemas abertos, a utilização de triflato de lantanídeos (triflato de itérbio III) na tentativa de aumentar a

eletrofilicidade da dupla α,β -insaturada pela coordenação do lantanídeo ao oxigênio da carbonila.¹²⁶ Porém, como mostram os dados da Tabela 22, os resultados não foram satisfatórios e essas abordagens foram descartadas.

Tabela 22: Testes de ciclização intramolecular na formação de sistemas Quinolizidínicos:

Sistemas Fechados

Entra- da	Condições Testadas	Temp.	Tempo	Produtos Obtidos (% relativa da integração obtida no CG) ^a							
				reagente	9,0 min	9,2 min	9,5 min	9,8 min	10,3 min	10,4 min	10,8 min
1	HMDS	t.a.	24 h.	100	-	-	-	-	-	-	-
2	HMDS / Cl-TMS	t.a.	24 h.	100	-	-	-	-	-	-	-
3	HMDS / Cl-TMS	55 °C	24 h.	6	2	20	19	17	31	9	19
4	Yb(OTf) ₃ /EtOH	t.a.	14 h.	93	3	3	1	-	-	-	-
5	Yb(OTf) ₃ /EtOH	55 °C	24 h.	59	17	9	10	5	-	-	-
6	Yb(OTf) ₃ /THF/H ₂ O	t.a.	14 h.	100	-	-	-	-	-	-	-
7	Yb(OTf) ₃ /THF/H ₂ O	55 °C	24 h.	80	7	8	5	-	-	-	-
8	Yb(OTf) ₃ /CH ₃ NO	ta-100°C	48 h.	100	-	-	-	-	-	-	-

^a Os valores destas colunas correspondem à porcentagem da Integração dos picos obtidos nos cromatogramas gasosos de cada condição testada, onde cada coluna corresponde a um composto identificado pelo seu tempo de retenção (reagente que sobra na reação: 3.10 tr=8,7 e produto 4.12 tr=9,0;)

Condições da análise cromatográfica: gás de arraste: N₂; detector: FID; Temperatura injetor=detetor=250°C; Tempo Inicial: 1 min.; Taxa de aquecimento: 5°C/min; Temperatura final: 150°C; Tempo final: 0 min.; Taxa de aquecimento A: 20°C/min; Temperatura final A: 250°C; Tempo final A: 10 min.; coluna HP-5-semi-capilar).

Tabela 23: Testes de ciclização intramolecular na formação de sistemas Quinolizidínicos:

Sistemas Fechados com NH₄OH/ROH (1:1)

En- tra- da	Condições Testadas	Temp (°C)	Tempo	Produtos Obtidos (% relativa da integração obtida no CG) ^a							
				reagente	9,0 min	9,2 min	9,5 min	9,8 min	10,3 min	10,4 min	10,8 min
1	NH ₄ OH/MeOH (1:1)vol.	100	18 h.	-	-	-	10	90	-	-	-
2	NH ₄ OH/MeOH (1:1)vol.	t.a.	2 dias	65	17	8	8	-	-	-	-
3	NH ₄ OH/ ⁱ PrOH (1:1)vol.	100	18 h.	3	13	17	-	8	57	-	2
4	NH ₄ OH/MeOH (1:1)vol.	55	24 h.	43	37	12	5	1	-	-	2
5	NH ₄ OH/MeOH (1:1)vol.	55	38 h.	31	43	14	6	5	-	-	-
6	NH ₄ OH/MeOH (1:1)vol.	55	3 dias	34	28	15	5	10	5	-	3
7	NH ₄ OH/MeOH (1:1)vol.	55	6 dias	17	17	14	-	24	7	21	-
8	NH ₄ OH/MeOH (1:1)vol.	95	1 h.	36	36	13	6	5	4	-	-
9	NH ₄ OH/MeOH (1:1)vol.	95	2 h.	37	33	11	5	4	10	-	-
10	NH ₄ OH/MeOH (1:1)vol.	95	7 ½ h.	-	-	-	-	77	-	23	-
11	NH ₄ OH/MeOH (1:1)vol. NH ₄ Cl	100	1 h.	22	39	17	22	-	-	-	-
12	NH ₄ OH/MeOH (1:1)vol.	80	3 h.	7	48	-	-	45	-	-	-

^a Os valores destas colunas correspondem à porcentagem da Integração dos picos obtidos nos cromatogramas gasosos de cada condição testada, onde cada coluna corresponde a um composto identificado pelo seu tempo de retenção (reagente que sobra na reação: 3.10 tr=8,7 e produto 4.12 tr=9,0;)

Condições da análise cromatográfica: ídem Tabela 22

Como nos testes preliminares os melhores resultados tinham sido obtidos com a reação de ciclização utilizando uma mistura $\text{NH}_4\text{OH}/\text{MeOH}$, (1:1), resolvemos testar também este meio reacional em sistemas fechados.

Foi testada também (Tabela 23 - entrada 3) a substituição de metanol por isopropanol ($i\text{PrOH}$), na tentativa de evitar a formação de produtos laterais, já que o uso de um álcool mais volumoso poderia inibir possíveis ataques desses solventes à dupla eletrofílica, mas não foi observada nenhuma melhora significativa com essa alteração.

A partir dos dados da Tabela 23 observa-se que essa reação, quando realizada em sistema fechado, com $\text{NH}_4\text{OH}/\text{MeOH}$ (1:1) em volume, leva às melhores taxas de conversão até então obtidas. Porém as variáveis tempo e temperatura de reação também mostraram fundamental importância para o processo.

À temperatura ambiente (entrada 2) a reação transcorre com conversão muito lenta para produtos e atinge-se um ponto onde não se observa mais nenhum progresso. Aquecendo-se a amostra a 55-60 °C (entradas 4-7) há uma rápida evolução na reação, ao ponto de se observar após somente 3 horas, situações que demorariam dias para serem alcançadas à temperatura ambiente. Porém, mantendo-se essa temperatura há também uma relativa paralisação da reação, com o discreto surgimento de outros compostos.

Porém quando promove-se o aquecimento da amostra entre 90 e 100 °C é que pode-se observar as grandes alterações no sistema. Em um primeiro teste com tempo mais prolongado (18 horas: entrada 1) há um total consumo do reagente e o aparecimento de um sinal no cromatograma gasoso, com tempo de retenção de 9,8 minutos, que não era detectado em condições mais brandas de reação ou em condições similares e desenvolvidas em sistemas abertos (como nos refluxos utilizados nas condições da Tabela 21). A análise por CG/EM indica uma fragmentação coerente desse novo composto com a obtenção de um isômero de 4.12.

Nota-se que, deixando-se a reação a 100°C por somente 1 hora (entrada 8) que o produto majoritário, com tempo de retenção de 9,0 min., é a quinolizidinona 4.12, obtida também majoritariamente em condições mais brandas. Porém observa-se também a formação de um possível isômero ($t_r=9,8$ min.) e sobras de reagente.

Por fim, se este sistema é fechado novamente após esta análise cromatográfica e o aquecimento é mantido por mais tempo, nota-se um progressivo desaparecimento dos produtos com tempo de retenção menores e o surgimento de outros picos com tempos de retenção maiores, com o composto com $t_r=9,8$ minutos sendo o majoritário nessas condições. Esse comportamento reacional sugere a ocorrência de uma interconversão envolvendo estes compostos quinolizidínicos.

Porém, mesmo após o desenvolvimento de todos estes testes visando a otimização das reações de ciclização só foi possível isolar 4.12 em quantidades suficientes para realizar as

análises espectroscópicas. Tentativas de purificação e isolamento de outros isômeros observados nas análises por CG não foram bem sucedidas.

Da mesma forma, a aplicação das metodologias que se mostravam mais promissoras, como, por exemplo, a reação com $\text{NH}_4\text{OH}/\text{MeOH}$ em sistemas fechados, aquecimento a 100°C por períodos relativamente curtos de tempo (Tabela 23 - entrada 12), não forneceu o isolamento das quinolizidinonas em melhores rendimentos em relação aos obtidos inicialmente (~30%). Trabalhos da literatura também registram comportamentos desse tipo, onde condições drásticas demais levam a decomposição de sistemas similares ao nosso¹²⁹.

4.4.3 Caracterização da quinolididinona 4.12

Desde as primeiras reações de ciclização que levaram ao isolamento da quinolizidinona 4.12 como isômero majoritário (Esquema 73), haviam algumas dúvidas quanto à atribuição de sua estereoquímica relativa. Estas dúvidas estavam baseadas principalmente na ausência de bandas de Bohlmann evidentes no espectro de IV, indicando que uma fusão de anel *cis* poderia estar contribuindo majoritariamente para a conformação da molécula ou que, pela estereoquímica relativa dos centros vizinhos ao nitrogênio, o sistema não apresentava hidrogênios *trans* ao par de elétrons do nitrogênio. Porém, as análises preliminares de ^1H -RMN, baseadas em irradiações seletivas e medidas de constantes de acoplamento, indicavam que o mais provável seria uma fusão *trans* de anéis no sistema quinolizidínico.

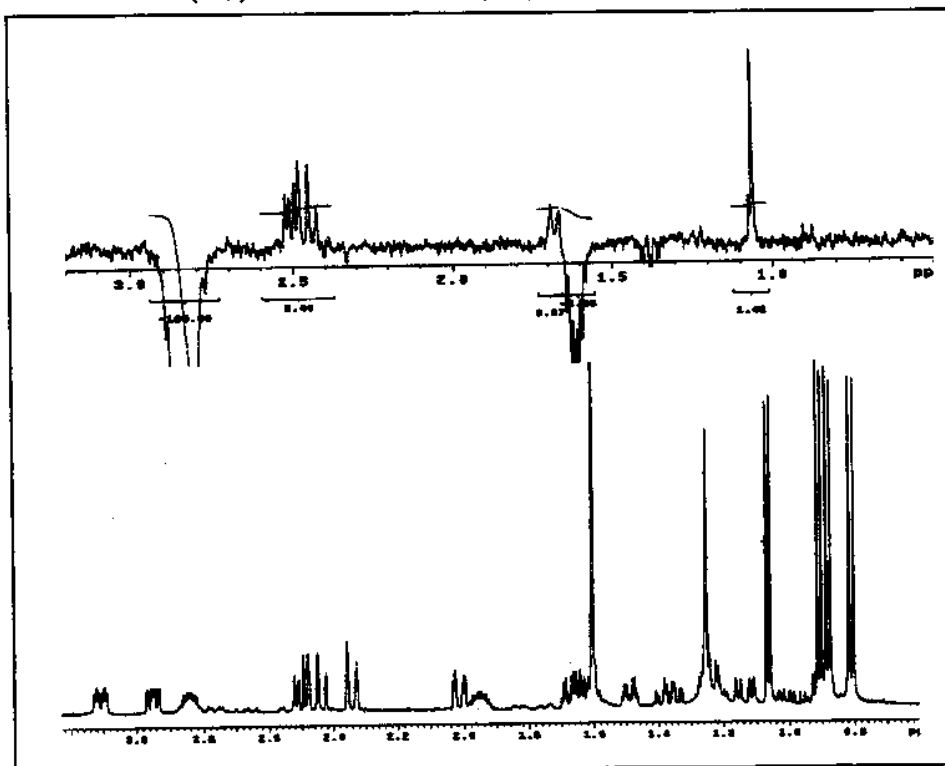
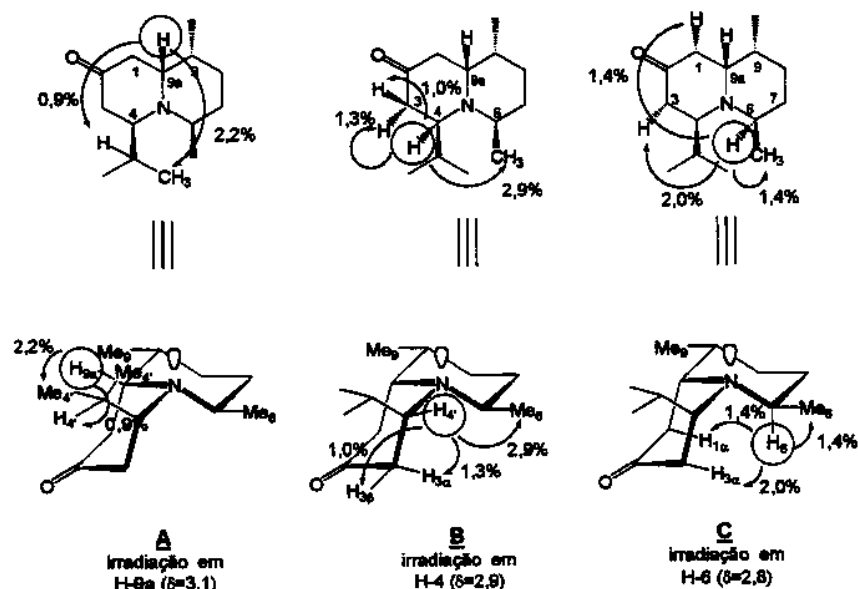
Para resolver este impasse foram realizados estudos espectroscópicos com 4.12 através de uma série de experimentos de nOe (NOESY-1D), irradiando-se os 3 hidrogênios α ao nitrogênio do sistema quinolizidínico (Esquema 75; A, B e C).

Em C foi observado um incremento nos hidrogênios H-3 e H-1 (α à carbonila) através da irradiação em H-6, que só pode ser explicado se tiver havido epimerização no centro 9a em relação ao reagente 3.10, colocando H-3 e H-1 próximos a H-6 (Esquema 75). Com este forte argumento em favor de uma epimerização neste centro passamos a considerar que 4.12 teve a estereoquímica invertida em C-9a em relação ao reagente utilizado 3.10. A partir dessa análise todos os dados espectroscópicos convergiram para uma mesma estrutura, com fusão de anel *cis* (atendendo também aos resultados obtidos por IV) e coerentes com os dados de nOe.

Também foram realizados espectros de nOe com o sais hidrocloreto (4.12.HCl) e trifluoroacetato (4.12. $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$) deste composto, confirmando esta mesma atribuição e estereoquímica.

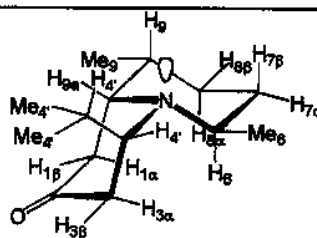
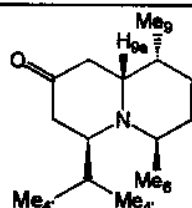
Esse mesmo padrão conformacional é proposto por Lounasmaa (Esquema 79-A) pelas irradiações no hidrogênio cabeça de ponte (H-9a em nosso caso) e observação de incrementos na posição em C-4 axial (na isopropila em nosso caso) e nenhum incremento em substituintes de C-6.¹²⁴

Essa interpretação também só foi possível após a completa atribuição de todos os sinais de hidrogênio e carbono através de experimentos de RMN em 2 dimensões: Cosy(Esquema 76) e Hetcor (Esquema 77).



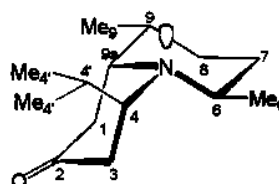
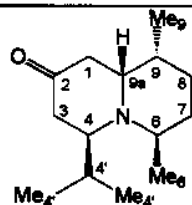
Esquema 75: Principais incrementos de nOe observados para H-9a (A), H-4 (B) e H-6 (C).

Espectro de ^1H -RMN e Irradiação C (2,8 ppm-H-6) na quinolizidinona 4.12



δ (ppm)	Atribuição (H)	correlações com (ppm)
3,11	H9a	2,45 (H1 α)
2,94	H4	2,95 (H3 α); 1,60 (H4')
2,84	H6	1,00 (Me6); 1,35 (H7 α)
2,50	H3 α	2,35 (H3 β); 2,94 (H4)
2,45	H1 α	2,00 (H1 β)
2,35	H3 β	2,50 (H3 α)
2,00	H1 β	2,45 (H1 α)
1,95	H9	0,80 (Me9); 1,22 (H8 α)
1,65	H7 β	1,35 (H7 α)
1,60	H4'	0,90 (Me4'); 2,94 (H4)
1,48	H8 β	1,22 (H8 α)
1,35	H7 α	1,65 (H7 β)
1,22	H8 α	1,48 (H8 β); 1,95 (H9)
1,06	Me6	2,84 (H6)
0,90	Me4'	1,60 (H4')
0,80	Me9	1,95 (H9)

Esquema 76: Atribuição da quinolizidinona 4.12 por COSY

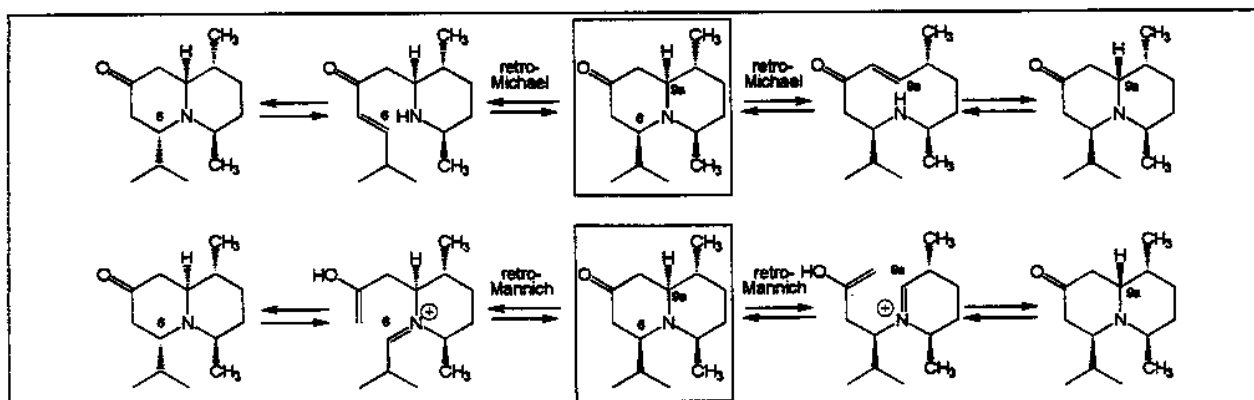


δ (ppm)	Atribuição (C)	correlações com H (ppm)
62,7	4	2,94
56,7	9a	3,11
46,7	6	2,84
38,3	3	2,35; 2,50
36,4	1	2,00; 2,45
35,7	7	1,35; 1,65
34,1	9	1,95
28,8	4'	1,60
27,5	8	1,22; 1,48
21,2	Me6	1,06
20,7	Me4'	0,90
19,8	Me4'	0,90
18,5	Me9	0,81

Esquema 77: Atribuição da quinolizidinona 4.12 por HETCOR

4.4.4 Epimerização de sistemas quinolizidínicos

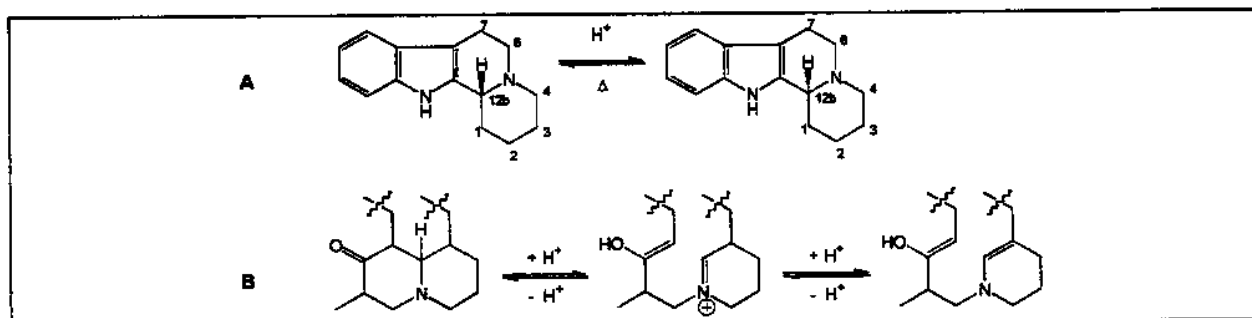
A observação que mais de um produto quinolizidínico está se formando no meio reacional e o isolamento do produto majoritário com estereoquímica invertida em C-9a em relação ao reagente utilizado, indica claramente que o isolamento de 4.12 ocorre após um mecanismo tipo retro-Michael ou retro-Mannich, onde sistemas quinolizidínicos já fechados, formados cineticamente no meio reacional, quando submetidos à condições mais drásticas (temperatura, reagentes ácidos ou básicos) poderia se abrir novamente e inverter a estereoquímica relativa dos centros em C-6 e C-9a (Esquema 78).



Esquema 78: Mecanismos retro-Michael e retro-Mannich na possível epimerização em C-6 e 9a

Este comportamento é descrito em alguns trabalhos da literatura onde é conhecido que o hidrogênio da cabeça de ponte para sistemas indolo-quinolizidínicos (que faz parte do esqueleto de uma grande série de alcalóides) pode ser epimerizado por bases e ácidos (Esquema 79- A)¹²³. Trabalhos recentes mostram comportamento similar para alcalóides como a petrosina^{130,129} e isosaraina-1.¹³¹

A síntese de Heathcock e colaboradores para a petrosina e seus isômeros¹²⁹ se utiliza da possibilidade de epimerizações e não se preocupa com o controle prévio dos centros dos anéis quinolizidínicos, pois as condições de equilibração, baseadas em sucessivas reações de Mannich e retro-Mannich e equilíbrio entre íons imínio e enaminas (Esquema 79- B) levam à estereoquímica desejada no final da síntese através do produto termodinamicamente mais estável.



Esquema 79: Equilibrações em sistema quinolizidínicos

4.4.5 Análise conformacional de quinolizidinonas por métodos de química computacional

A discussão dessas equilibrações passa necessariamente pelos fatores que podem levar um isômero a ser termodinamicamente mais estável que os outros. Nesse contexto a utilização de química computacional tem um papel importante, podendo levar a indicações de quais, dentre os possíveis produtos, são os mais estáveis, permitindo avaliar com mais segurança as chances de equilíbrio entre eles.

Tanto Heathcock¹²⁹ como Lounasmaa¹²³ utilizaram cálculos de mecânica molecular para tentar prever ou explicar os resultados experimentais nos respectivos contextos de equilíbrio reacional. Lounasmaa tenta explicar porque certos compostos não adotam uma junção de anel *cis* ou *trans* bem definida em sistemas quinolizidínicos, atribuindo este comportamento à pequena diferença calculada entre as duas conformações. Já Heathcock e colaboradores vão mais além e realizam os cálculos para todos os possíveis isômeros de um sistema quinolizidínico modelo, descobrindo que aquele que corresponde à estereoquímica do produto natural de interesse é o mais estável e portanto deve ser o produto majoritário numa situação de equilíbrio (o que é posteriormente confirmado experimentalmente).

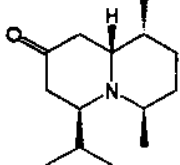
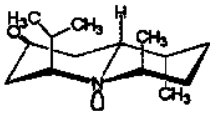
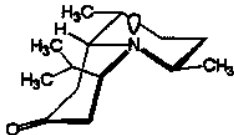
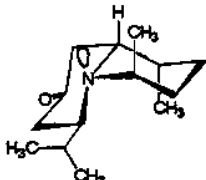
Da mesma forma descrita por Heathcock e colaboradores desenvolvemos um estudo computacional amplo, avaliando quais seriam as conformações mais prováveis dos sistemas quinolizidínicos formados na reação de Michael intramolecular. Para isto conduzimos uma série de cálculos, utilizando o programa Gaussian 98W, com métodos de mecânica molecular (UFF e Dreiding), semi-empíricos (AM1 e PM3) e *ab initio* (STO-3G e 3-21G).

A metodologia utilizada envolve cálculos para quatro possíveis epímeros nos centros C-9a e C-4 (passíveis de epimerização). Para cada epímero foi calculada a energia relativa da conformação com os anéis em fusão *trans* e também para as duas conformações possíveis com fusão de anéis *cis*. Os resultados obtidos para a quinolizidinona 4.12 e de seus epímeros em C-9a e C-4 4.13, 4.14 e 4.15 estão representados do Esquema 80 até Esquema 83, respectivamente.

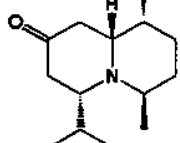
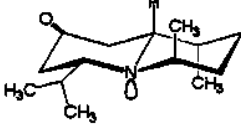
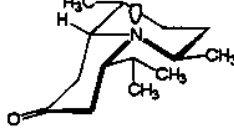
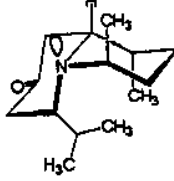
Para chegar a estes resultados primeiramente foi realizada uma análise conformacional utilizando-se cálculos de mecânica molecular. Cada epímero foi analisado em várias conformações, variando-se uma série de ângulos diedros dos grupos com maior grau de liberdade (principalmente a isopropila) em busca das conformações de menor energia. É interessante destacar que, em alguns casos, conformações do tipo barco foram energeticamente favorecidas em relação às correspondentes conformações cadeira (no epímero 4.14 com fusão de anéis *trans*, por exemplo)

Após esta busca inicial, os sistemas otimizados por mecânica molecular foram submetidas também a cálculos de otimização de geometria por métodos semi-empíricos. No Esquema 84 até o Esquema 87 estão representadas graficamente as conformações mais

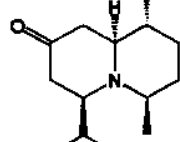
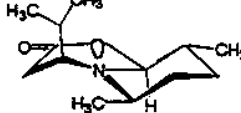
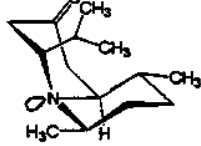
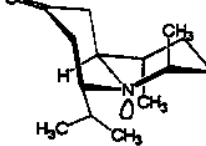
estáveis para cada epímero e suas diferenças de energia relativas calculadas por métodos de mecânica molecular e semi-empíricos.

Quinolizidinona	Conformação	Conformação	Conformação
			
4.12	4.12 – trans	4.12 – cis1	4.12 – cis2
Método de Cálculo	(kcal/mol)	(kcal/mol)	(kcal/mol)
UFF	19,8	0	14,2
Dreiding	12,0	0	10,2
AM1	5,6	0	4,8
PM3	4,6	0,3	5,5

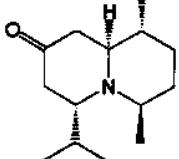
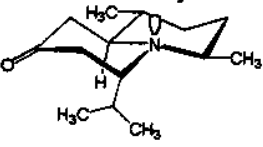
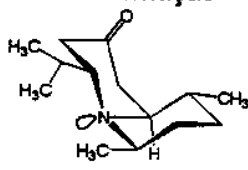
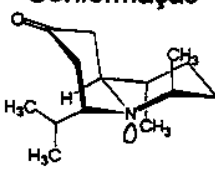
Esquema 80: Resultados de cálculos para quinolizidinona 4.12 (energia relativa)

Quinolizidinona	Conformação	Conformação	Conformação
			
4.13	4.13 – trans	4.13 – cis1	4.13 – cis2
Método de Cálculo	(kcal/mol)	(kcal/mol)	(kcal/mol)
UFF	2,8	7,4	11,2
Dreiding	1,8	6,6	2,7
AM1	2,0	4,0	6,1
PM3	1,9	3,3	5,8

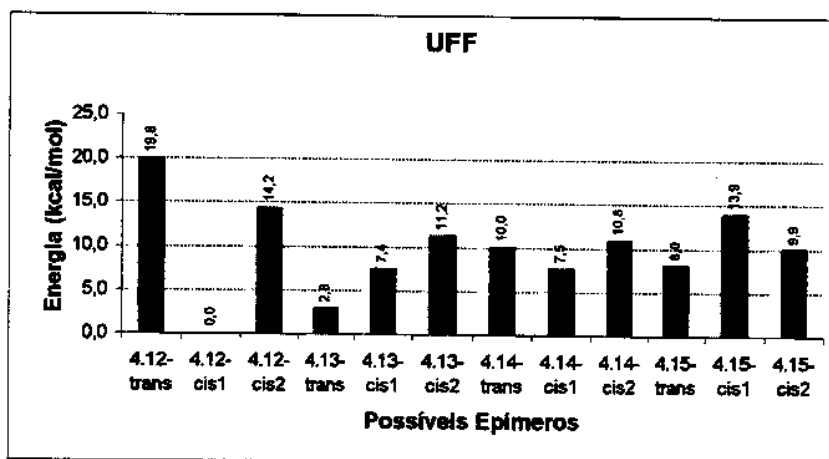
Esquema 81: Resultados de cálculos para quinolizidinona 4.13 (energia relativa)

Quinolizidinona	Conformação	Conformação	Conformação
			
4.14	4.14 – trans	4.14 – cis1	4.14 – cis2
Método de Cálculo	(kcal/mol)	(kcal/mol)	(kcal/mol)
UFF	10,0	7,5	10,8
Dreiding	12,9	5,0	5,1
AM1	6,9	2,9	0,6
PM3	7,1	2,3	0,5

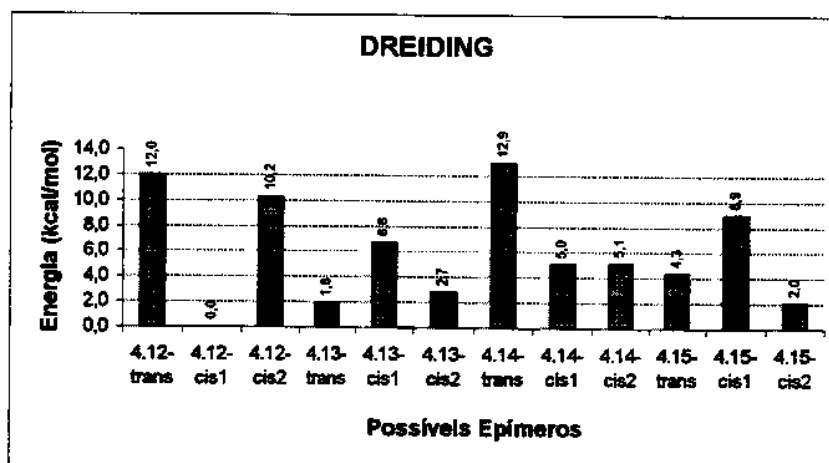
Esquema 82: Resultados de cálculos para quinolizidinona 4.14 (energia relativa)

Quinolizidinona	Conformação	Conformação	Conformação
			
4.15	4.15 – trans	4.15 – cis1	4.15 – cis2
Método de Cálculo	(kcal/mol)	(kcal/mol)	(kcal/mol)
UFF	8,0	13,9	9,9
Dreiding	4,3	8,9	2,0
AM1	2,4	4,0	0,3
PM3	1,2	3,3	0

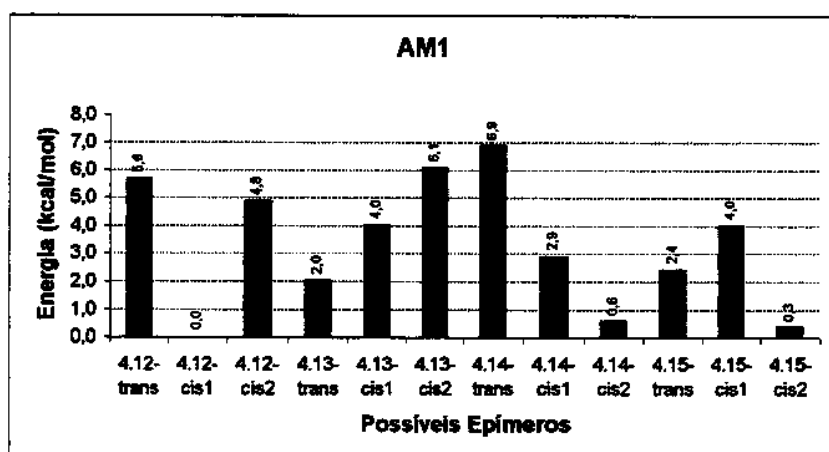
Esquema 83: Resultados de cálculos para quinolizidinona 4.15 (energia relativa)



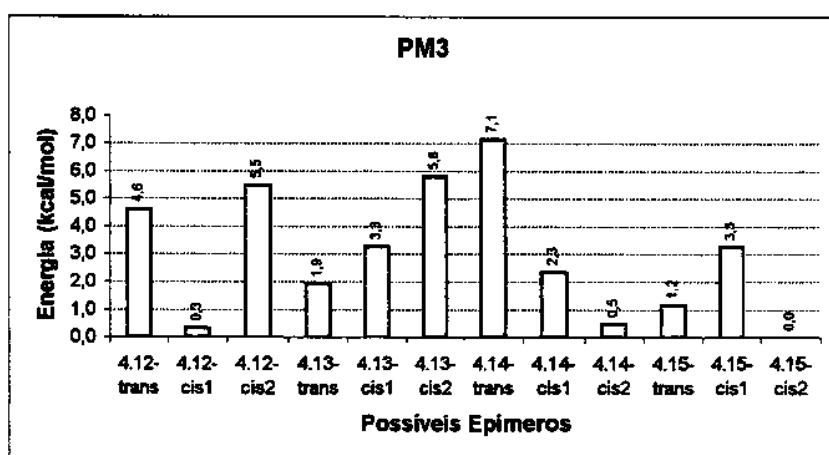
Esquema 84: Resultados de cálculos: mecânica molecular UFF (energia relativa)



Esquema 85: Resultados de cálculos: mecânica molecular Dreiding (energia relativa)

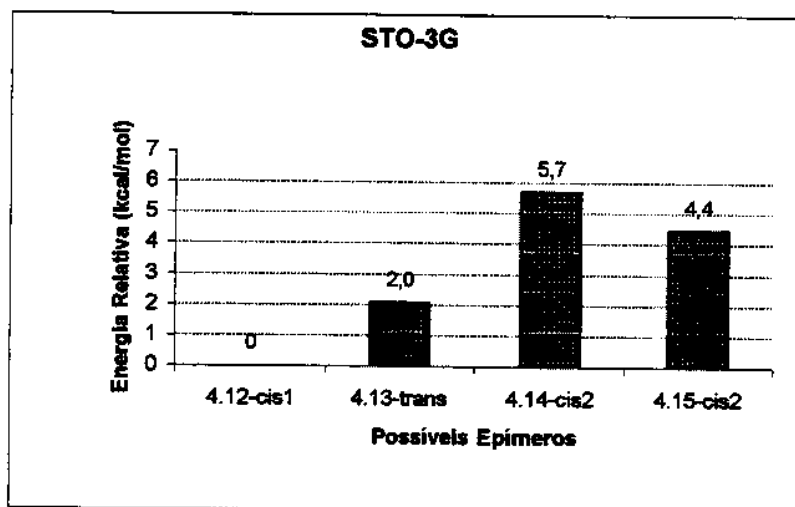


Esquema 86: Resultados de cálculos: semi-empírico AM1 (energia relativa)

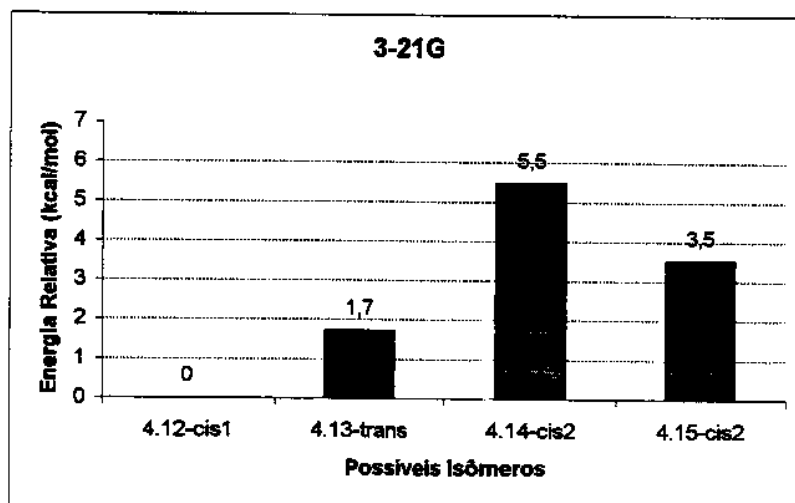


Esquema 87: Resultados de cálculos com método semi-empírico PM3 (energia relativa)

Pode-se notar que, através dos métodos de mecânica molecular, a energia relativa para o epímero 4.12 com fusão *cis* (Esquema 84 e Esquema 85) é pelo menos 1,8 kcal/mol menor do que a de qualquer outro possível epímero. Porém, os cálculos semi-empíricos de AM1 não apresentam esta diferença tão evidente ($< 0,3$ kcal/mol), enquanto que os cálculos de PM3 chegam à conclusão de que o epímero 4.15 *cis* poderia ser o de menor energia relativa. Apesar de Heathcock e colaboradores¹²⁹ terem se baseado somente em cálculos de mecânica molecular em seus estudos com total sucesso, resolvemos utilizar também métodos *ab initio* em cálculos de otimização de geometria, aplicando-os somente aos epímeros que mostraram energias muito similares nos métodos semi-empíricos, visando esclarecer qualquer dúvida a respeito da confiabilidade dos resultados obtidos (Esquema 88 e Esquema 89).



Esquema 88: Resultados de cálculos com método *ab initio* STO-3G (energia relativa)

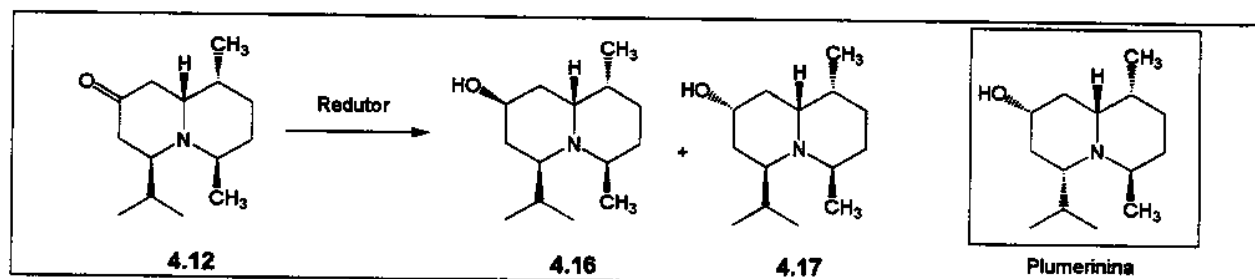


Esquema 89: Resultados de cálculos com método *ab initio* 3-21G (energia relativa)

A análise desses resultados vem de encontro com o observado experimentalmente, isto é, o composto 4.12 é o produto quinolizidínico isolado majoritariamente nas reações de Michael intramolecular e a conformação atribuída a esse composto nas análises de RMN (técnicas de nOe) e IV (ausência de bandas de Bohlmann) coincide com a conformação proposta pela utilização dos cálculos. Além disso, dentre todos os possíveis isômeros e suas diversas conformações, a conformação em particular 4.12-cis1 (Esquema 80) é favorecida em, no mínimo, 1,8 kcal/mol sobre todas as outras (nos cálculos de mecânica molecular) e 1,7 kcal/mol sobre outras conformações pelos cálculos utilizando métodos *ab initio*. Os cálculos por métodos semi-empíricos mostram diferenças de energia muito menores entre os vários epímeros, mostrando que este tipo de cálculo pode não estar levando em conta diferenças estruturais importantes entre os epímeros.

4.4.6 Redução da Quinolizidinona 4.12

Com a obtenção e total atribuição da quinolizidinona 4.12, iniciamos os testes para a redução da carbonila e a obtenção dos epímeros da Plumerinina em C-4 (Esquema 90).



Esquema 90: Redução da quinolizidinona 4.12 e obtenção das hidroxiquinolizidinas 4.16 e 4.17

Os primeiros testes foram realizados pela adição de uma solução de 4.12 em THF a uma suspensão de $\text{LiAlH}_4/\text{THF}$, que forneceu, após 24 horas de reação à temperatura ambiente, uma mistura de 1,2:1 de dois produtos de redução em 49% de rendimento (Tabela 24-entrada 1).

Na tentativa de melhorar a seletividade em favor de um dos produtos de redução alguns testes foram realizados utilizando NaBH_4 em MeOH, mas a proporção obtida foi aproximadamente a mesma (entrada 2). Porém, a utilização do redutor L-Selectride®, em reações à baixa temperatura, levou à formação de somente um dos produtos de redução (entrada 3).

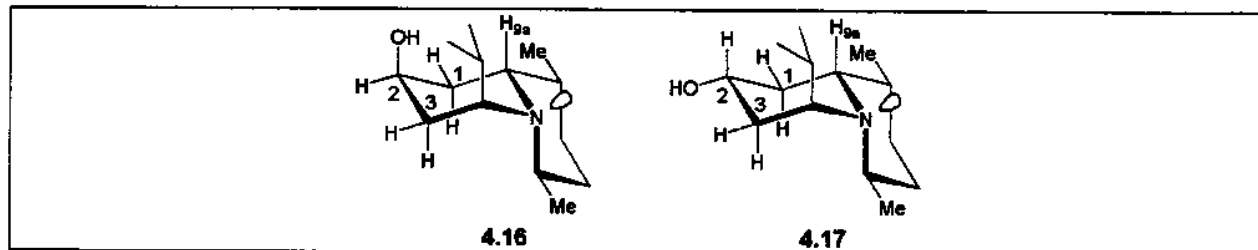
A fim de evitar que a etapa de purificação e isolamento da quinolizidinona 4.12 levasse a uma redução de rendimentos, realizamos a redução direta de brutos reacionais de reações de ciclização intramolecular via reação de Michael, obtidos após agitação da piperidina 3.10 em metanol com alumina básica (Tabela 21). Apesar desta condição de ciclização não ter levado aos melhores rendimentos, a maneira suave em que ocorre, evitando a formação de muitos compostos laterais, justifica a sua utilização. Estes testes foram também realizados com a posterior redução com NaBH_4 , mas os melhores resultados foram obtidos com a utilização de $\text{Li}(\text{sec-Bu})_3\text{BH}$, levando ao isolamento do produto de redução 4.16 em 30% de rendimento após estas duas etapas (Tabela 24-entrada 3).

Tabela 24: Testes das reduções da quinolizidinona 4.12

Entrada	Redutor / Condições	Rendimento	Proporção (4.16 / 4.17)
1	LiAlH_4 (2eq.) / THF / t.a. / 40h.	49 %	1,2 : 1
2	NaBH_4 (2eq.) / MeOH / t.a. / 18h.	não isolado	1,3 : 1 ^a
3	$\text{Li}(\text{sec-Bu})_3\text{BH}$ (2eq.) / THF / -78°C / 90min.	30 % ^b	1 : 0

^aproporção determinado por $^1\text{H-RMN}$; ^brendimento a partir de 3.10 após duas etapas: ciclização e redução

Os produtos de redução não apresentaram suficiente separação em cromatografia gasosa, nos obrigando a determinar as proporções destas reações por isolamento ou por análise de RMN do bruto reacional (comparação entre as áreas de sinais característicos).



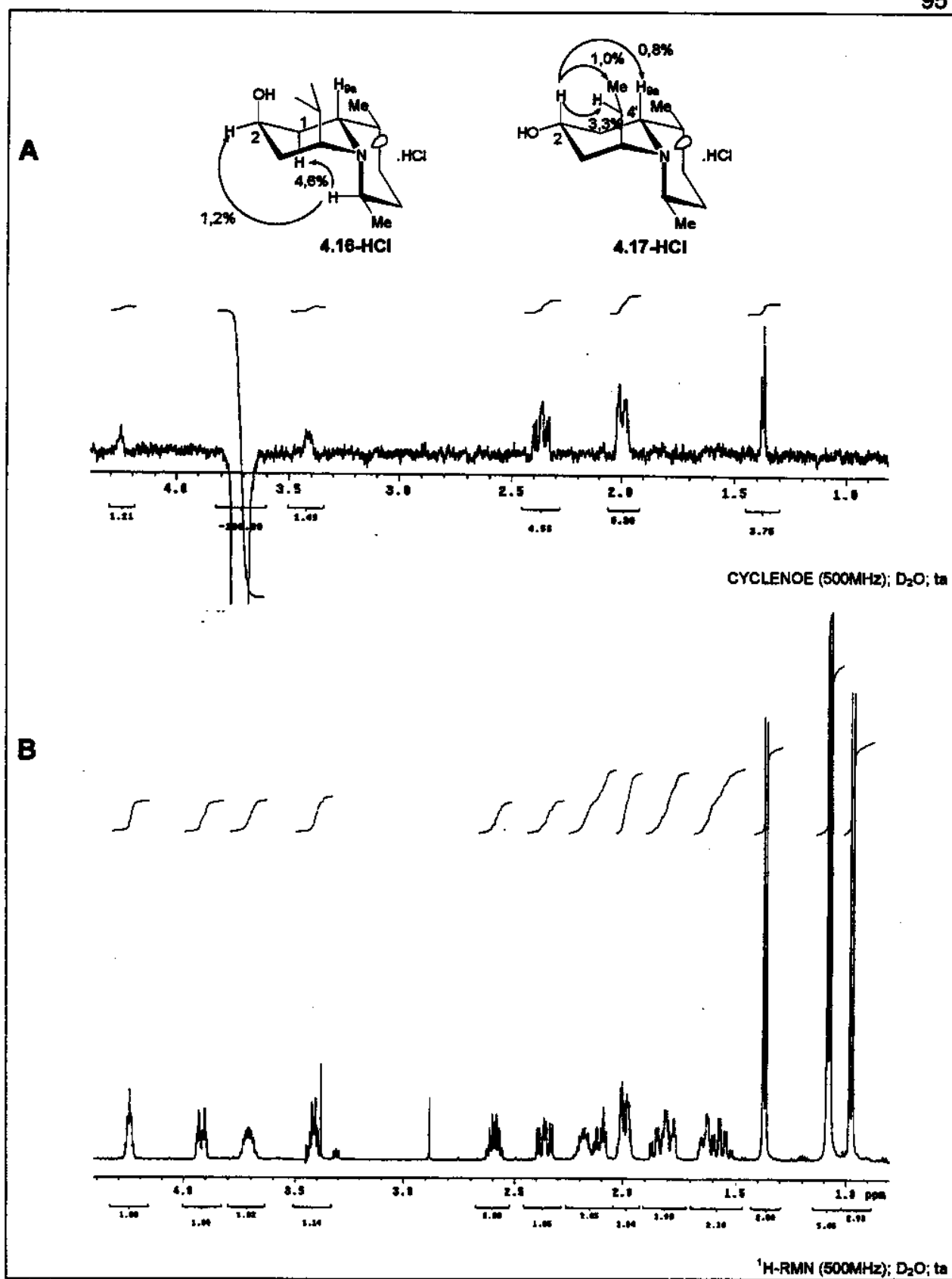
Esquema 91: As possíveis conformações das hidroxiquinolizidinas 4.16 e 4.17

Os compostos 4.16 e 4.17 foram totalmente caracterizados por ^1H - e ^{13}C -RMN, IV, HRMS e CG/EM, indicando claramente a obtenção dos sistemas hidroxiquinolizidínicos esperados. Porém, a atribuição da estereoquímica relativa do centro em C-2 (carbinólico) foi prejudicada pela sobreposição de sinais em espectros de ^1H -RMN, o que acabou impedindo a utilização de técnicas de nOe para este fim. Mesmo assim, a análise da multiplicidade apresentada pelo hidrogênio carbinólico H-2 pode ser utilizada como indicativo do posicionamento relativo deste hidrogênio no sistema quinolizidínico.

No composto 4.16, obtido sempre majoritariamente nas reduções, o sinal de H-2 em 4,2 ppm aparece como um quinteto, indicando que ele deve estar acoplado com os 4 hidrogênios adjacentes (em C-1 e C-3) com valores de 3J equivalentes (4,3 Hz) e que não deve estar em posicionamentos *trans*-diaxial com nenhum outro hidrogênio. Considerando que o produto possa manter a mesma conformação do reagente, numa fusão de anéis *cis*, pode-se considerar que H-2 está posicionado equatorialmente na face α do anel, deixando o grupo hidroxila em axial (Esquema 91).

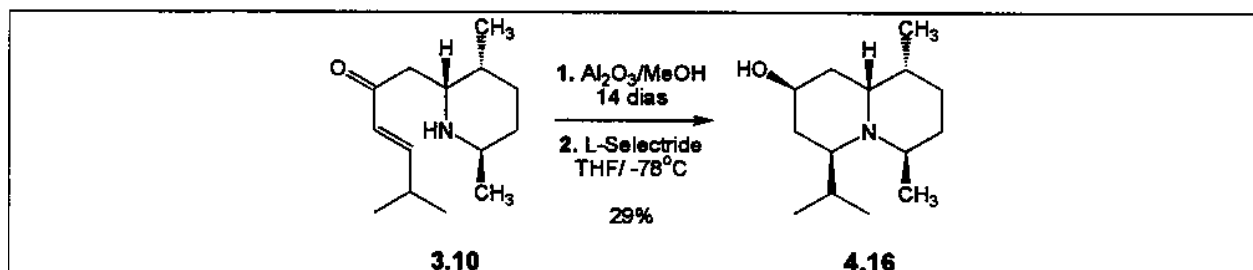
O mesmo raciocínio foi feito com o produto minoritário 4.17, pois o sinal de H-2 se mostrou mais complexo ainda (hepteto), indicando a possibilidade deste hidrogênio estar acoplado com dois hidrogênios adjacentes com constantes de acoplamento grandes e com os outros dois com constantes menores. Este padrão é coerente com posicionamento axial de H-2, deixando a hidroxila na face α do anel (Esquema 91).

Toda esta hipótese a respeito da estereoquímica relativa no centro C-2 foi confirmada após as análises espectroscópicas dos respectivos hidrocloreto das hidroxiquinolizidinas, formados pela simples adição de uma solução de HCl em metanol e posterior evaporação do excesso de solventes. Além dos espectros de ^1H -RMN apresentarem uma separação dos sinais muito melhor, as análises dos produtos por nOe mostraram incrementos coerentes com a atribuição apresentada no Esquema 91 e ilustradas no Esquema 92-A. A confirmação dessa estereoquímica por técnicas de nOe foi realizada pela irradiação de H-6 em 4.16-HCl (Esquema 92-B), enquanto que H-2 foi irradiando em 4.17-HCl.



Esquema 92: A-Determinação da estereoquímica de 4.16 e 4.17 por nOe; B-Espectros de ¹H-RMN e CYCLENONE de 4.16)

Dessa forma a obtenção estereosseletiva do produto de redução 4.16, alcançado através das reações de ciclização via reação de Michael intramolecular, levou ao isolamento do composto quinolizidínico epimérico em C-2 e C-4 em relação ao produto natural Plumerinina (Esquema 93).



Esquema 93: Obtenção da hidroxiquinolizidina 4.16

4.5 Conclusões

A obtenção de sistemas piperidínicos trissubstituídos de forma estereosseletiva pela adição de nucleófilos de carbono a íons N-acilímínio possibilitou a construção de sistemas bicíclicos nitrogenados de interesse sintético.

A piperidina 3.14, contendo dois grupos alila adjacentes e com estereoquímica relativa *trans* forneceu, após reação de metátese de olefinas com a utilização do catalisador de Grubbs, o sistema octaidroquinolínico 4.1 em 97% de rendimento. A desproteção e posterior hidrogenação permitiu o isolamento do hidrocloreto da decaidroquinolina 4.3. A análise espectroscópica do sistema confirmou a atribuição da estereoquímica relativa do reagente 3.14.

A obtenção de sistemas indolizidínicos foi possível através da hidroboração-oxidação das piperidinas 3.12 e 3.16, obtenção dos respectivos álcoois primários e a desproteção do nitrogênio em meio ácido. Por fim, ciclizações intramoleculares envolvendo substituição nucleofílica entre o nitrogênio e um haleto primário formado *in situ*, levaram à obtenção da indolizidina modelo 4.4 e à forma racêmica do alcalóide Indolizidina 209B. A comparação dos dados espectrais deste último com os disponíveis na literatura confirmou inequivocamente o isolamento da Indolizidina 209B e, por extensão, confirmou também a atribuição da estereoquímica relativa realizada nas piperidinas 3.12 e 3.16.

A utilização da piperidina 3.10 visando a construção de sistemas quinolizidínicos não ocorreu com os rendimentos desejados na etapa de ciclização intramolecular via reação de Michael, mas levou ao isolamento da quinolizidinona 4.12 como produto majoritário, possibilitando um estudo aprofundado do sistema. A atribuição dos sinais obtidos em CG/EM como sendo originados de diversos isômeros formados nestas reações facilitou, através do acompanhamento das reações por análises em cromatografia gasosa, o estudo que buscou esclarecer quais eram as melhores condições reacionais de ciclização e que efeitos estas alterações poderiam causar na proporção de produtos formados.

A caracterização total de **4.12** através de análises espectroscópicas de RMN e IV permitiu a atribuição de todos os centros do sistemas quinolizidínico, evidenciando um processo de inversão da estereoquímica relativa do centro C-9a em relação ao reagente **3.10** durante a etapa de ciclização. Este processo também foi observado em trabalhos da literatura que levaram ao isolamento de sistemas quinolizidínicos termodinamicamente mais estáveis em condições reacionais que favoreçam esta equilibração.

Dessa forma foi realizado um estudo de química computacional buscando a análise das energias relativas de todos os possíveis epímeros de **4.12**, em cada uma das conformações com fusão de anéis *trans* e *cis*. Os resultados obtidos pelos cálculos de mecânica molecular, também utilizados com sucesso em trabalhos da literatura para análises conformacionais de sistemas quinolizidínicos, indicaram uma preferência energética (>1,8 kcal/mol) para o epímero de **4.12**, com fusão de anéis *cis*, em relação aos outros sistemas calculados (o mesmo resultado foi obtido através dos cálculos *ab initio*). Estes resultados foram de encontro tanto com a estereoquímica atribuída por espectroscopia ao produto majoritário através de estudos de nOe. Os cálculos semi-empíricos também indicam uma estabilização significativa deste epímero, porém as diferenças de energia em relação às outras possibilidades mostraram-se pequenas e menos representativas para o sistema estudado em comparação com os dados experimentais.

Finalmente, a redução da carbonila de **4.12** com NaBH₄ e LiAlH₄ forneceu uma mistura de produtos epiméricos em C-2 e C-4 da Plumerinina (**4.16** e **4.17**), enquanto que a utilização de um redutor mais volumoso [(Li(*sec*-Bu)₃BH] levou ao isolamento do sistema 2,4-*bis*-epiplumerinina **4.16** estereosseletivamente, em 29% de rendimento após duas etapas (ciclização de **3.10** e redução de **4.12**). Estudos de nOe com **4.16** e **4.17** confirmaram a similaridade com a atribuição da estereoquímica de **4.12** e sugerem que estes produtos de redução também devam adotar conformações semelhantes ao do reagente (fusão de anel *cis* com metilas do sistema quinolizidínico na posição equatorial).

5 Conclusão Geral

A obtenção de N-Boc-2-piperidinonas e N-Boc-2-pirrolidinonas substituídas através da adição de reagentes de Grignard à glutarimida e succinimida, respectivamente, e a posterior proteção do nitrogênio das lactamas possibilitou a realização de um estudo sistemático de reações de alquilação dos carbamatos obtidos.

As alquilações de enolatos de lítio e sódio das N-Boc-2-piperidinonas com iodeto de metila, brometo de alila e brometo de benzila mostraram preferência em favor dos produtos de alquilação de estereoquímica 3,6-*trans*, sendo atribuída a efeitos estereoeletrônicos e interações alílicas A^(1,3) envolvendo o substituinte metil ou n-pentil em C-6 e o grupo carbamato protetor.

Os resultados obtidos para a alquilação das N-Boc-2-pirrolidinonas 2.20 e 2.21 também revelaram preferência na formação dos produtos 3,5-*trans*-dissubstituídos na adição dos mesmos eletrófilos acima, porém ao contrário das alquilações de sistemas piperidínicos com iodeto de metila, as metilações dos enolatos de lítio de 2.20 e 2.21 mostraram valores de seletividade inferiores aos observados para os derivados piperidínicos. Dessa forma, os altos valores de seletividade *trans/cis* observados para os casos onde utilizou-se eletrófilos mais volumosos, são atribuídos a efeitos de impedimentos estéricos originados das interações entre estes eletrófilos e os grupos metil ou fenil posicionados em C-5.

A utilização destas lactamas na formação de íons N-aciliminio dissusbtituídos foi possível após a redução da carbonila endocíclica e tratamento dos α -etóxi ou α -hidroxicarbamatos correspondentes com ácidos de Lewis.

As reações de adição de vários nucleófilos de carbono (sililenoléteres, aliltrimetilsilano e aliltributilestanana) forneceu os sistemas piperidínicos em bons rendimentos e seletividade ($\geq 9:1$ em favor dos isômeros 2,6-*cis*/2,3-*trans*).

A adição de trietilsilano ao íon N-aciliminio substituído 3.7 levou ao isolamento do produto de redução 2.30 com menor seletividade que a observada pela redução da lactama 2.22, indicando que podem estar ocorrendo processos de epimerização no sistema, que seriam responsáveis pela observação dos isômeros minoritários nas adições de aliltributilestanana.

A seletividade observada foi atribuída à presença de interações alílicas A^(1,3), posicionando axialmente os substituintes do anel e favorecendo o ataque axial por parte dos nucleófilos aos íons N-aciliminio piperidínicos. A possibilidade da realização de análise de difração de raio-X do composto 3.18 confirmou tanto a estereoquímica atribuída para os centros do anel piperidínico deste composto como o posicionamento axial dos substituintes em fase sólida.

Já os testes de adição de aliltributilestanana a íons N-aciliminio pirrolidínicos dissusbtituídos mostraram baixa seletividade facial (1,1/1 - 2,2/1), isolando-se misturas dos

produtos de adição, que tiveram suas proporções determinadas por técnicas cromatográficas (CG e HPLC) ou através da derivatização e análises dos produtos bicíclicos obtidos por metátese de olefinas. Este comportamento foi observado tanto para os vários sistemas 3,5-*trans*-dissubstituídos, como para o sistema 3,5-*cis*-dissubstituído derivado do hidroxycarbamato 3.30. Provavelmente, nestes casos a competição entre as interações estéricas entre o nucleófilo e os substituintes no anel pirrolidínico levam à formação das misturas obtidas e a inversão do centro em C-3 em 3.30 não se mostrou suficientemente efetiva para levar à formação de produtos de adição em melhores seletividades.

A piperidina 3.14, contendo dois grupos alila adjacentes e com estereoquímica relativa *trans* forneceu, após reação de metátese de olefinas com a utilização do catalisador de Grubbs, o sistema octaidroquinolínico 4.1 em 97% de rendimento. A desproteção e posterior hidrogenação permitiu o isolamento do hidrocloreto da decaidroquinolina 4.3 e confirmou a atribuição da estereoquímica relativa do reagente 3.14.

A obtenção de sistemas indolizidínicos foi possível através da hidroboração-oxidação das piperidinas 3.12 e 3.16, obtenção dos respectivos álcoois primários e a desproteção do nitrogênio em meio ácido. Por fim, ciclizações intramoleculares envolvendo substituição nucleofílica entre o nitrogênio e um haleto primário formado *in situ*, levaram à obtenção da indolizidina modelo 4.4 e da forma racêmica do alcalóide Indolizidina 209B. A comparação dos dados espectrais deste último com os disponíveis na literatura confirmou inequivocamente o isolamento da Indolizidina 209B e, por extensão, confirmou também a atribuição da estereoquímica relativa realizada nas piperidinas 3.12 e 3.16.

Por fim, a utilização da piperidina 3.10 visando a construção de sistemas quinolizidínicos não ocorreu com os rendimentos desejados na etapa de ciclização intramolecular via reação de Michael mas levou ao isolamento da quinolizidinona 4.12 como produto majoritário.

A caracterização total de 4.12 através de análises espectroscópicas de RMN e IV permitiu a atribuição de todos os centros do sistemas quinolizidínico, evidenciando a presença de um processo de inversão da estereoquímica relativa do centro C-9a em relação ao reagente 3.10 durante a etapa de ciclização. Este processo também foi observado em trabalhos da literatura que levaram ao isolamento de sistemas quinolizidínicos termodinamicamente mais estáveis em condições reacionais que favoreçam esta equilibração.

Dessa forma foi realizado um estudo de química computacional buscando a análise das energias relativas de todos os possíveis epímeros de 4.12, em cada uma das conformações com fusão de anéis *trans* e *cis*. Os resultados obtidos pelos cálculos de mecânica molecular, também utilizados com sucesso em trabalhos da literatura para análises conformacionais de sistemas quinolizidínicos, indicaram uma preferência energética (>1,8 kcal/mol) para o epímero de 4.12, com fusão de anéis *cis*, em relação aos outros sistemas calculados (o mesmo

resultado foi obtido através dos cálculos *ab initio*). Estes resultados foram de encontro tanto com a estereoquímica atribuída por espectroscopia ao produto majoritário quanto com a conformação atribuída através de estudos de nOe.

A redução da carbonila de **4.12** ($\text{Li}(\text{sec-Bu})_3\text{BH}$) levou ao isolamento do sistema 2,4-*bis*-epiplumerinina **4.16** em 29% de rendimento após duas etapas (ciclização de **3.10** e redução de **4.12**), cuja estereoquímica foi atribuída por estudos de nOe.

6 Parte Experimental

6.1 Preparação dos reagentes e aparelhos utilizados

Tetraidrofurano (THF) e éter etílico foram tratados com sódio/benzofenona e destilados imediatamente antes do uso. Diisopropilamina, trietilamina e diclorometano foram tratados com hidreto de cálcio e destilados antes do uso. TMSOTf foi destilado imediatamente antes do uso. Os demais reagentes foram obtidos de fornecedores especializados e usados sem purificação previa.

As purificações por coluna cromatográfica foram feitas em sílica gel Aldrich (70-230 mesh e 230-400 mesh).

Os espectros de ^1H -RMN e ^{13}C -RMN foram realizados em aparelhos Bruker AW-80, Varian Gemini 300, Bruker AC 300/P e Varian Inova 500. Os valores de deslocamento químico tem como padrão tetrametilsilano (^1H -RMN) e clorofórmio ou clorofórmio deuterado (^{13}C -RMN). Os espectros de hidrogênio tem seus dados expressos como: multiplicidade (s, singleto; d, dubleto; t, tripleto; dd, duplo-dubleto; dt, duplo-tripleto; td, tripleto-duplo; q, quarteto; m, multiplete; ddd, duplo-duplo-dubleto; sl, sinal largo), constante de acoplamento em Hz e número relativo de hidrogênios (integração). Os espectros de infravermelho foram registrados no aparelho Nicolet Impact 410 (FTIR).

Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho Electrothermal 9100 e os valores não foram corrigidos.

Análises de Espectrometria de Massas em Alta Resolução (HRMS) foram realizadas no aparelho Autospec-Micromass – EBE.

Análises por HPLC utilizaram coluna Hypersil 5 μm ; 200mm x 4,6 mm (eluentes e outros parâmetros indicados em cada caso).

As análises por cromatografia gasosa foram realizadas em aparelho HP 5890A, utilizando-se coluna semi-capilar HP-5 (5% PhMe silicone, 30m x 0.53mm x 1.3 μm). A maioria das análises por CG foram realizadas utilizando-se a seguinte "condição-padrão" (os casos onde esta condição foi alterada serão citados individualmente).

Condição-padrão para análise por cromatografia gasosa (CG) – Condição usualmente utilizada nas análises de cromatografia gasosa: T(injetor)=T(detetor)=250°C; T(inicial)=120 °C; Tempo(inicial)=1 min.; taxa=5 °C/min.; T(final)=150 °C; taxaA= 20°C/min; T(final)=250 °C; Tempo(final)=10min.; gás de arraste: N₂; detetor: FID.

6.2 Capítulo 2

(±)-6-metil-2-piperidinona (2.13). A uma suspensão de Magnésio metálico (0,90 g; 37,0 mmol) em éter etílico (15 mL), à 0°C e sob atmosfera de argônio, foi adicionado iodeto de metila (2,20 mL; 35,0 mmol). Retirou-se o banho de gelo e deixou-se agitando por 30 minutos. Resfriou-se o sistema à -78°C, adicionou-se 15 mL de CH₂Cl₂ e canulou-se uma solução de glutarimida (1,00 g; 8,85mmol) em 30 mL de CH₂Cl₂. A reação foi aquecida à temperatura ambiente e manteve-se a agitação por 18 horas.

Adicionou-se NaCNBH₃ (0,65g; 10,6 mmol) e uma solução de HCl_(aq) 6M, gota a gota, até que o pH da solução fique próximo de 3 (acompanha-se com papel indicador universal de pH). Agitou-se por 5 horas, neutralizou-se a solução com a adição de NaOH_(aq) 10% e extraiu-se com CH₂Cl₂ (5 x 20 mL). Após coluna cromatográfica flash, utilizando-se acetato de etila:metanol: 9:1 como eluente, isolou-se a lactama 2.13 (0,82 g, 7,27 mmol) em 82 % de rendimento como sólido branco (p.f.:87-87,8°C).

¹H-RMN (CDCl₃, 500MHz) δ 6,5 (sl, 1H), 3,49 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 1,88 (m, 2H), 1,68 (m, 1H), 1,32 (m, 1H), 1,18 (d, ³J=6,3 Hz, 3H) (**anexo 2.13_H**). ¹³C-RMN (CDCl₃, 75,4MHz) δ 173,1; 48,7; 31,1; 30,5; 22,7; 19,9; (**anexo 2.13_C**).IV (Pastilha de KBr) 3194, 3090, 2967, 2937, 2912, 2836, 1677, 1636, 1484, 1406, 1307, 1181, 1090, 794, 637 cm⁻¹. (**anexo 2.13_IV**)

Outras análises (CD): DEPT, Análise Elementar.

(±)-6-n-pentil-2-piperidinona (2.14). A uma suspensão de Magnésio metálico (0,90 g; 37,0 mmol) em éter etílico (15 mL), à 0°C e sob atmosfera de argônio, foi adicionado brometo de n-pentila (3,90 mL; 31,0 mmol). Retirou-se o banho de gelo e deixou-se agitando por 30 minutos. Resfriou-se o sistema a -78°C, adicionou-se 15 mL de CH₂Cl₂ e canulou-se uma solução de glutarimida (1,00 g; 8,85mmol) em 30 mL de CH₂Cl₂. A reação foi aquecida à temperatura ambiente e manteve-se a agitação por 18 horas.

Adicionou-se NaCNBH₃ (0,65g; 10,6 mmol) e uma solução de HCl_(aq) 6M, gota a gota, até que o pH da solução fique próximo de 3 (acompanha-se com papel indicador universal de pH). Agitou-se por 5 horas, neutralizou-se a solução com a adição de NaOH_(aq) 10% e extraiu-se com CH₂Cl₂ (5 x 20 mL). Após coluna cromatográfica flash, utilizando-se acetato de etila como eluente, isolou-se a lactama 2.14 (0,90 g, 5,34 mmol) em 60 % de rendimento como um óleo amarelado.

¹H-RMN (CDCl₃, 500MHz) δ 6,35 (sl, 1H), 3,31 (m, 1H), 2,2-2,4 (m, 3H), 1,85 (m, 2H), 1,2-1,7 (m, 9H), 0,86 (t, ³J=7,0 Hz, 3H) (**anexo 2.14_H**). ¹³C-RMN (CDCl₃, 75,4MHz) δ 172,7; 53,0; 36,7; 31,4; 31,2; 28,2; 24,7; 22,3; 19,6; 13,8; (**anexo 2.14_C**) IV (filme) 3206, 3087, 2951, 2930,

2859, 1665, 1467, 1408, 1346 cm^{-1} (anexo 2.14_IV). HRMS (M^+) Calculado: 169,1466; Obtido: 169,1467.

Outras análises (CD): DEPT, HRMS.

(±)- 5-metil-2-pirrolidinona (2.15). A uma suspensão de Magnésio metálico (0,97 g; 40,0 mmol) em éter etílico (25 mL), à 0°C, e sob atmosfera de argônio, foi adicionado lentamente iodeto de metila (2,20 mL; 35,0 mmol). Retirou-se o banho de gelo e deixou-se agitando por 1 hora. Resfriou-se o sistema novamente à 0°C e canulou-se uma solução de succinimida (0,99 g; 10,0mmol) em 40 mL de CH_2Cl_2 . A reação foi levada à temperatura ambiente e manteve-se a agitação por 18 horas.

Adicionou-se NaCNBH_3 (0,75g; 12,0 mmol) e uma solução de $\text{HCl}_{(\text{aq})}$ 6M, gota a gota, até que o pH da solução fique próximo de 3 (acompanha-se com papel indicador universal de pH). Agitou-se por 1 hora, neutralizou-se a solução com a adição de $\text{NaOH}_{(\text{aq})}$ 10% e extraiu-se com CH_2Cl_2 (5 x 20 mL). Após coluna cromatográfica flash, utilizando-se acetato de etila como eluente, isolou-se a lactama 2.15 (0,66 g, 6,67 mmol) em 66 % de rendimento como um óleo amarelado.

^1H -RMN (CDCl_3 , 300MHz) δ 7,17 (sl, 1H), 3,73 (m, 1H), 1,5-2,4 (m, 4H), 1,17 (d, $^3J=6,2$ Hz, 1H) (anexo 2.15_H). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4MHz) δ 178,9; 50,0; 30,4; 28,8; 21,8; (anexo 2.15_C). IV (filme) 3248, 2967, 2931, 1694, 1682, 1423, 1378, 1278 cm^{-1} (anexo 2.15_IV),

Outras análises (CD): DEPT.

(±)-5-fenil-2-pirrolidinona (2.16). A uma suspensão de Magnésio metálico (0,97 g; 40,0 mmol) em éter etílico (20 mL), à 0°C, e sob atmosfera de argônio, foi adicionado lentamente bromobenzeno (3,70 mL; 35,0 mmol). Retirou-se o banho de gelo e deixou-se agitando por 1 hora. Resfriou-se o sistema novamente à 0°C e canulou-se uma solução de succinimida (0,99 g; 10,0mmol) em 40 mL de CH_2Cl_2 . A reação foi levada à temperatura ambiente e manteve-se a agitação por 18 horas.

Adicionou-se NaCNBH_3 (0,75g; 12,0 mmol) e uma solução de $\text{HCl}_{(\text{aq})}$ 6M, gota a gota, até que o pH da solução fique próximo de 3 (acompanha-se com papel indicador universal de pH). Agitou-se por 1 hora, neutralizou-se a solução com a adição de $\text{NaOH}_{(\text{aq})}$ 10% e extraiu-se com CH_2Cl_2 (5 x 20 mL). Após coluna cromatográfica flash, utilizando-se acetato de etila como eluente, isolou-se a lactama 2.16 (1,08 g, 6,70 mmol) em 67 % de rendimento sólido branco (p.f.:103-103,5°C).

^1H -RMN (CDCl_3 , 300MHz) δ 7,2-7,4 (m, 5H), 6,7 (sl, 1H), 4,76 (t, $^3J=7,1$ Hz, 1H), 2,3-2,7 (m, 3H), 1,95 (m, 1H) (anexo 2.16_H). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4MHz) δ 179,1; 142,7; 129,0; 128,0; 125,7; 58,0; 31,0; 30,1; (anexo 2.16_C). IV (Pastilha de KBr) 3450, 3208, 3093, 3033, 2986,

2947, 2362, 2216, 1663, 1494, 1458, 1395, 1352, 1264, 1154, 790, 757, 702, 641 cm^{-1} (**anexo 2.16_IV**), Análise Elementar Calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}$: C, 74,51; H, 6,88; N, 8,69; Obtido: C, 74,24; H, 6,93; N, 8,65,

Outras análises (CD): DEPT, Análise Elementar.

(±)-5-fenil-tetrahidro-2-furanona (2.17). A uma suspensão de Magnésio metálico (0,97 g; 40,0 mmol) em éter etílico (15 mL), à 0°C, e sob atmosfera de argônio, foi adicionado lentamente bromobenzeno (3,70 mL; 35,0 mmol). Retirou-se o banho de gelo e deixou-se agitando por 1 hora. Resfriou-se o sistema novamente à 0°C e canulou-se uma solução de succinimida (0,99 g; 10,0 mmol) em 40 mL de THF. A reação foi levada à temperatura ambiente e manteve-se a agitação por 18 horas.

Adicionou-se NaCNBH_3 (0,75g; 12,0 mmol) e uma solução de $\text{HCl}_{(\text{aq})}$ 6M, gota a gota, até que o pH da solução fique próximo de 3 (acompanha-se com papel indicador universal de pH). Agitou-se a solução por 18 horas e extraiu-se com CH_2Cl_2 (5 x 20 mL). Após coluna cromatográfica flash, utilizando-se acetato de etila como eluente, isolou-se a lactona **2.17** (1,23g 6,70 mmol) em 76 % de rendimento como um óleo amarelado

^1H -RMN (CDCl_3 , 300MHz) δ 7,4-7,2 (m, 5H), 5,47 (dd, $^3J=8,1$ e 5,9 Hz, 1H), 2,7-2,5 (m, 3H), 2,2-2,0 (m, 1H) (**anexo 2.17_H**). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4MHz) δ 177,2; 139,4; 128,7; 128,4; 125,3; 81,0; 30,5; 28,5 (**anexo 2.17_C**). IV (filme) 3062, 3033, 2983, 2946, 1778, 1496, 1455, 1328, 1215, 1175, 1141, 1025, 939, 700 cm^{-1} (**anexo 2.17_IV**).

Outras análises (CD): DEPT.

(±)-1-(terc-butoxicarbonil)-6-metil-2-piperidinona (2.18). A uma solução de diisopropilamina (1,68 mL; 12,0 mmol) em THF (20 mL), sob atmosfera de argônio e à -78°C, adicionou-se *n*-butil-lítio (4,80 mL; 2,5 M; 12,0 mmol) e deixou-se agitando por 20 minutos. Adicionou-se uma solução de 6-metil-2-piperidinona (1,34 g; 12,0 mmol) em 15 mL de THF e após 30 minutos adicionou-se di-terc-butil-dicarbonato (2,75 mL; 12,0 mmol). Após 30 minutos agitando-se -78°C deixou-se o sistema atingir à temperatura ambiente e adicionou-se 15 mL de uma solução saturada de $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$. Extraíu-se a reação com CH_2Cl_2 (5 x 20 mL) obtendo-se **2.18** como um óleo amarelado (2,28 g; 10,72 mmol) em 90 % de rendimento após coluna cromatográfica flash, utilizando-se hexano:acetato de etila (8:2) como eluente.

^1H -RMN (CDCl_3 , 300MHz) δ 4,29 (m, 1H), 2,4 (m, 2H), 1,6-2,0 (m, 4H), 1,53 (s, 9H), 1,27 (d, $^3J=6,6$ Hz, 3H) (**anexo 2.18_H**). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4MHz) δ 171,4; 152,9; 82,7; 51,7; 34,2; 29,1; 27,9; 20,4; 17,2 (**anexo 2.18_C**). IV (filme) 2975, 2935, 1766, 1714, 1286, 1251, 1151 cm^{-1} (**anexo 2.18_IV**). Análise Elementar Calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_3$: C, 61,95; H, 8,98; N, 6,57; Obtido: C, 61,84; H, 8,55; N, 6,27,

Outras análises (CD): DEPT, Análise Elementar.

(±)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-6-n-pentil-2-piperidinona (2.19). A uma solução de diisopropilamina (0,61 mL; 4,4 mmol) em THF (9 mL), sob atmosfera de argônio e à -78°C, adicionou-se *n*-butil-lítio (2,22 mL; 1,96 M; 4,4 mmol) e deixou-se agitando por 20 minutos. Adicionou-se uma solução de 6-n-pentil-2-piperidinona (0,67 g; 3,97 mmol) em 6 mL de THF e após uma espera de 30 minutos adicionou-se di-*terc*-butil-dicarbonato (1,0 mL; 4,4 mmol). Após 3 horas agitando-se -78°C deixou-se o sistema atingir à temperatura ambiente e adicionou-se 5 mL de uma solução saturada de $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$. Extraiu-se a reação com CH_2Cl_2 (5 x 10 mL) obtendo-se 2.19 como um óleo amarelado (662 mg; 2,38 mmol) em 60 % de rendimento após coluna cromatográfica flash, utilizando-se hexano:acetato de etila (8:2) como eluente.

^1H -RMN (CDCl_3 , 300MHz) δ 4,16 (m, 1H); 2,5 (m, 2H); 1,4-2,0 (m, 6H); 1,52 (s, 9H); 1,2-1,4 (m, 6H); 0,89 (t, $^3J=6,8$ Hz, 3H) (**anexo 2.19_H**). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4MHz) δ 171,7; 153,0; 82,6; 55,6; 34,1; 33,8; 31,4; 27,8; 25,4; 22,4; 16,9; 13,8 (**anexo 2.19_C**). IV (filme) 2956, 2932, 2860, 1768, 1715, 1392, 1367, 1288, 1251, 1155, 1115, 1066, 854 cm^{-1} (**anexo 2.19_IV**). HRMS [$\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3 + 1$] Calculado: 169,1466; Obtido: 169,1464;

Outras análises (CD): DEPT, CG/EM, HRMS.

(±)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-5-metil-2-pirrolidinona (2.20). A uma solução de diisopropilamina (0,78 mL; 5,60 mmol) em THF (10 mL), sob atmosfera de argônio e à -78°C, adicionou-se *n*-butil-lítio (2,84 mL; 1,96 M; 5,60 mmol) e deixou-se agitando por 20 minutos. Adicionou-se uma solução de 5-metil-2-pirrolidinona (0,50 g; 5,06 mmol) em 7 mL de THF e após uma espera de 30 minutos adicionou-se di-*terc*-butil-dicarbonato (1,3 mL; 5,6 mmol). Após 2 horas agitando-se -78°C adicionou-se 5 mL de uma solução saturada de $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$. Extraiu-se a reação com CH_2Cl_2 (5 x 10 mL) obtendo-se 2.20 como um óleo amarelado (869 mg; 4,26 mmol) em 86 % de rendimento após coluna cromatográfica flash, utilizando-se hexano:acetato de etila (7:3) como eluente.

^1H -RMN (CDCl_3 , 300MHz) δ 4,20 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,27 (d, $^3J=6,2$ Hz, 3H) (**anexo 2.20_H**). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4MHz) δ 174,56; 150,1; 82,5; 53,7; 30,9; 27,7; 24,8; 19,9 (**anexo 2.20_C**). IV (filme) 2978, 2934, 1785, 1752, 1713, 1367, 1310, 1155, 1026, 850, 780 cm^{-1} (**anexo 2.20_IV**). Análise Elementar Calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_3$: C, 60,28; H, 8,60; N, 7,03; Obtido: C, 60,47; H, 8,89; N, 7,57,

Outras análises (CD): DEPT, Análise Elementar.

(±)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-5-fenil-2-pirrolidinona (2.21). A uma solução de diisopropilamina (0,38 mL; 2,7 mmol) em THF (5 mL), sob atmosfera de argônio e à -78°C,

adicionou-se n-butil-lítio (1,44 mL; 1,9 M; 2,70 mmol) e deixou-se agitando por 20 minutos. Adicionou-se uma solução de 5-fenil-2-pirrolidinona (0,40 g; 2,50 mmol) em 5 mL de THF e após uma espera de 30 minutos adicionou-se di-*terc*-butil-dicarbonato (0,63 mL; 2,70 mmol). Após 90 minutos agitando-se -78°C deixou-se o sistema atingir à temperatura ambiente e adicionou-se 5 mL de uma solução saturada de $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$. Extraíu-se a reação com CH_2Cl_2 (5 x 10 mL) obtendo-se **2.21** (475 mg; 1,75 mmol) em 70% de rendimento após coluna cromatográfica flash, utilizando-se hexano:acetato de etila (1:1) como eluente como um sólido branco (p.f.:97,5-98,5°C).

^1H -RMN (CDCl_3 , 300MHz) δ 7,2-7,4 (m, 5H), 5,15 (dd, $^3J=8,0$ e $4,0$ Hz, 1H), 2,4-2,8 (m, 3H), 1,9 (m, 1H), 1,26 (s, 9H) (**anexo 2.21_H**). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4MHz) δ 175,1; 149,6; 142,6; 128,8; 127,6; 125,1; 82,7; 61,4; 31,0; 27,3; 27,1 (**anexo 2.21_C**). IV (Pastilha de KBr) 3053, 3033, 2977, 2936, 1774, 1689, 1477, 1463, 1450, 1366, 1336, 1310, 1295, 1257, 1173, 1144, 1056, 853, 834, 785, 759, 715, 700 cm^{-1} (**anexo 2.21_IV**). Análise Elementar Calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3$: C, 68,94; H, 7,33; N, 5,36; Obtido: C, 68,56; H, 7,39; N, 5,33,

Outras análises (CD): DEPT, Análise Elementar.

(3RS,6RS)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-3,6-dimetil-2-piperidinona (2.22). Adicionou-se uma solução comercial de hexametildisilazida de sódio (1,20 mL; 1,0 M; 1,20 mmol) em THF a uma solução de N-*terc*-butoxicarbonil-6-metil-2-piperididona (**2.18**) (51,0 mg; 0,24 mmol) em THF (2,0 mL) à -78°C. Após 40 minutos adicionou-se DMPU (0,11 mL; 0,96 mmol) e após 25 minutos uma solução de iodeto de metila (0,06 mL; 0,96 mmol) em THF (0,5 mL). Após 30 minutos adicionou-se 2 mL de uma solução de $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{sat})}$ e deixou-se o sistema chegar à temperatura ambiente. Extraíu-se a fase aquosa com CH_2Cl_2 (4 X 5 mL) e obteve-se **2.22** (42,2 mg; 0,19 mmol), como um óleo amarelado, em 77% de rendimento rendimento e 2% da piperidinona **2.18** recuperada após coluna cromatográfica flash, utilizando-se hexano:acetato de etila (8:2) como eluente.

^1H -RMN (CDCl_3 , 300MHz) δ 4,16 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,4-1,6 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,22 (d, $^3J=6,6$ Hz, 3H), 1,19 (d, $^3J=7,0$ Hz, 3H) (**anexo 2.22_H**). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4MHz) δ 175,2; 153,9; 82,8; 52,3; 37,5; 28,2; 27,6; 26,3; 20,7; 17,0 (**anexo 2.22_C**). IV (filme) 2976, 2936, 2875, 1766, 1716, 1458, 1391, 1381, 1368, 1272, 1254, 1157 cm^{-1} (**anexo 2.22_IV**). Análise Elementar Calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_3$: C, 63,41; H, 9,31; N, 6,16; Obtido: C, 63,36; H, 9,34; N, 6,00,

Outras análises (CD): DEPT, Análise Elementar.

(3SR,6RS)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-3-alil-6-metil-2-piperidinona (2.23). A uma solução de diisopropilamina (0,07 mL; 0,53 mmol) em THF (2,0 mL), à -78°C, e sob atmosfera de

argônio, adicionou-se *n*-butil-lítio (0,27 mL; 1,96 M; 0,53 mmol) e deixou-se agitando por 20 minutos. Adicionou-se uma solução da *N*-*terc*-butoxicarbonil-6-metil-2-piperidinona (**2.18**) (103,0 mg; 0,48 mmol) em THF (1,0 mL). Após 30 minutos adicionou-se DMPU (0,23 mL; 1,92 mmol) e adicionou-se uma solução de brometo de alila (0,16 mL; 1,92 mmol) em THF (0,5 mL). Após 4 horas adicionou-se 2 mL de uma solução de $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{sat})}$ e deixou-se o sistema chegar à temperatura ambiente. Extraiu-se a fase aquosa com CH_2Cl_2 (4 X 5 mL) e obteve-se **2.23** (53,0 mg; 0,21 mmol), em 44% de rendimento como um óleo incolor e 26% da piperidinona **2.18** recuperada após coluna cromatográfica flash, utilizando-se hexano:acetato de etila (9:1) como eluente.

^1H -RMN (CDCl_3 , 300MHz) δ 5,6-5,8 (m, 1H), 5,05 (m, 2H), 4,14 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 1,9-2,1 (m, 2H), 1,4-1,6 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,23 (d, $^3J=6,6$ Hz, 3H) (**anexo 2.23_H**). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4MHz) δ 174,1; 153,8; 136,8; 117,2; 82,8; 52,1; 42,3; 35,7; 27,9; 27,6; 22,8; 20,7 (**anexo 2.23_C**). IV (filme) 3076, 2978, 2937, 2874, 1766, 1716, 1392, 1641, 1457, 1368, 1288, 1272, 1255, 1155, 915, 853 cm^{-1} (**anexo 2.23_IV**). HRMS (M^+) Calculado 253,1678; Obtido 253,1677,

Outras análises (CD): DEPT, HRMS.

(3SR,6RS)-1-(terc-butoxicarbonil)-3-benzil-6-metil-2-piperidinona (2.24). A uma solução de diisopropilamina (0,05 mL; 0,38 mmol) em THF (2,0 mL), à -78°C , e sob atmosfera de argônio, adicionou-se *n*-butil-lítio (0,20 mL; 1,96 M; 0,38 mmol) e deixou-se agitando por 20 minutos. Adicionou-se uma solução da *N*-*terc*-butoxicarbonil-6-metil-2-piperidinona (**2.18**) (75,0 mg; 0,35 mmol) em THF (1,0 mL). Após 30 minutos adicionou-se DMPU (0,17 mL; 1,40 mmol) e adicionou-se uma solução de brometo de benzila (0,16 mL; 1,40 mmol) em THF (0,5 mL). Após 4 horas adicionou-se 2 mL de uma solução de $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{sat})}$ e deixou-se o sistema chegar à temperatura ambiente. Extraiu-se a fase aquosa com CH_2Cl_2 (4 X 5 mL) e obteve-se **2.24** (61,0 mg; 0,20 mmol), em 57% de rendimento como um óleo incolor e 19% da piperidinona **2.18** recuperada após coluna cromatográfica flash, utilizando-se hexano:acetato de etila (9:1) como eluente.

^1H -RMN (CDCl_3 , 300MHz) δ 7,3-7,6 (m, 5H), 4,35 (m, 1H), 3,60 (q, $^3J=9,5$ Hz, 1H), 2,80 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,75 (s, 9H), 1,65 (m, 2H), 1,44 (d, $^3J=6,6$ Hz, 3H) (**anexo 2.24_H**). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4MHz) δ 173,8; 153,6; 139,5; 129,2; 128,4; 126,2; 82,9; 52,3; 44,7; 37,4; 28,2; 27,9; 22,9; 21,1 (**anexo 2.24_C**). IV (filme) 3085, 3061, 3026, 2977, 2935, 2872, 1765, 1732, 1714, 1603, 1496, 1454, 1392, 1368, 1287, 1272, 1255, 1152, 853, 701 cm^{-1} (**anexo 2.24_IV**). Análise Elementar Calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_3$: C, 71,26; H, 8,31; N, 4,62; Obtido: C, 71,11; H, 8,26; N, 4,56;

Outras análises (CD): DEPT, Análise Elementar.

Procedimento geral para desproteção do grupo Boc em 2-piperidinonas 3,6-disubstituídas 2.22-2.24. Adicionou-se a uma solução da respectiva lactama (0,1 mmol) em CH_2Cl_2 (3 mL) e à 0°C, ácido trifluoroacético (1,0 mmol). Retirou-se e o banho de gelo e deixou-se o sistema sob agitação por 3 horas à temperatura ambiente. Neutralizou-se a mistura reacional com $\text{NaHCO}_{3(\text{aq})}$ saturado e extraiu-se a fase aquosa com CH_2Cl_2 (4 X 5 mL), levando à obtenção das respectivas lactamas desprotegidas que foram isoladas por cromatografia em sílica gel (eluente e rendimentos indicados em cada caso).

(3RS,6RS)-3,6-dimetil-2-piperidinona (2.25). Eluente: acetato de etila:metanol: 8:2; 74% de rendimento. Sólido branco (p.f.:64,0-66,0°C). ^1H -RMN (CDCl_3 , 300MHz) δ 5,96 (sl, 1H), 3,49 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 1,9-2,0 (m, 2H), 1,3-1,5 (m, 2H), 1,22 (d, $^3J=7,3$ Hz, 3H), 1,17 (d, $^3J=6,6$ Hz, 3H) (**anexo 2.25_H**). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4MHz) δ 175,7; 49,4; 35,6; 30,6; 29,0; 22,7; 16,8 (**anexo 2.25_C**). IV (filme) 3284, 3193, 3070, 2990, 2963, 2929, 2867, 1656, 1485, 1448, 1413, 1377, 1333, 1307, 1219, 850, 831 cm^{-1} (**anexo 2.25_IV**). HRMS (M^+) Calculado 127,0997; Obtido 127,1001.

Outras análises (CD): DEPT, CG/EM, CG, HRMS.

(3SR,6RS)-3-alil-6-metil-2-piperidinona (2.26). Eluente: acetato de etila; 100% de rendimento. Sólido branco (p.f.:69,5-71,0°C). ^1H -RMN (CDCl_3 , 300MHz) δ 5,6-5,8 (m, 2H), 5,10 (m, 2H), 3,47 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,30 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,2-1,5 (m, 2H), 1,17 (d, $^3J=6,2$ Hz, 3H) (**anexo 2.26_H**). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4MHz) δ 173,8; 136,1; 116,8; 49,3; 40,3; 35,7; 30,7; 25,8; 23,0 (**anexo 2.26_C**). IV (filme) 3280, 3191, 3073, 2968, 2937, 2911, 2852, 1663, 1644, 1486, 1443, 1419, 1339, 1319, 901, 846, 640 cm^{-1} (**anexo 2.26_IV**). HRMS (M^+) Calculado 153,1153; Obtido 153,1152.

Outras análises (CD): DEPT, CG/EM, CG, HRMS.

(3SR,6RS)-3-benzil-6-metil-2-piperidinona (2.27). Eluente: acetato de etila; 83% de rendimento. Sólido branco (p.f.:149,5-150,5°C). ^1H -RMN (CDCl_3 , 300MHz) δ 7,4-7,6 (m, 5H), 6,1 (sl, 1H), 3,60 (m, 2H), 2,86 (dd, $^3J=13,5$ e 9,9 Hz, 1H), 2,65 (m, 1H), 1,9-2,1 (m, 2H), 1,4-1,7 (m, 2H), 1,35 (d, $^3J=6,2$ Hz, 3H) (**anexo 2.27_H**). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4MHz) δ 173,8; 139,9; 129,3; 128,3; 126,1; 49,3; 42,5; 37,3; 30,6; 25,7; 22,9 (**anexo 2.27_C**). IV (filme) 3276, 3187, 3062, 3026, 2964, 2946, 2928, 2866, 1659, 1485, 1454, 1443, 1415, 1337, 1221, 845, 744 cm^{-1} (**anexo 2.27_IV**). HRMS (M^+) Calculado 203,1310; Obtido 203,1310.

Outras análises (CD): DEPT, CG/EM, HRMS.

(3RS,6RS)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-3-metil-6-n-pentil-2-piperidinona (2.28). A uma solução de hexametildisilazana (0,44 mL; 2,10 mmol) em THF (5,0 mL), à -78°C, e sob atmosfera de argônio, adicionou-se *n*-butil-lítio (1,07 mL; 1,96 M; 2,10 mmol) e deixou-se agitando por 30 minutos. Adicionou-se uma solução da *N-tert*-butoxicarbonil-6-n-pentil-2-piperidinona (**2.19**) (514,0 mg; 1,91 mmol) em THF (5,0 mL). Após 45 minutos adicionou-se DMPU (0,92 mL; 7,64 mmol) e uma solução de iodeto de metila (0,47 mL; 7,64 mmol) em THF (1,0 mL). Após 1 hora adicionou-se 5 mL de uma solução de $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{sat})}$ e deixou-se o sistema chegar à temperatura ambiente. Extraíu-se a fase aquosa com CH_2Cl_2 (4 X 10 mL) e obteve-se **2.28** (279,0 mg; 0,98 mmol), em 51% de rendimento como um óleo amarelado e 41% da piperidinona **2.19** recuperada após coluna cromatográfica flash, utilizando-se hexano:acetato de etila (85:15) como eluente.

^1H -RMN (CDCl_3 , 500MHz) δ 4,09 (m, 1H); 2,47 (m, 2H); 1,9-2,05 (m, 2H); 1,4-1,8 (m, 4H); 1,49 (s, 9H); 1,2-1,4 (m, 6H); 1,19 (d, $^3J=6,8$ Hz, 3H); 0,86 (t, $^3J=6,8$ Hz, 3H) (**anexo 2.28_H**). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 125,7MHz) δ 175,2; 153,5; 82,6; 56,1; 37,6; 34,5; 31,5; 27,8; 26,2; 25,4; 24,8; 22,5; 17,3; 13,9 (**anexo 2.28_C**). IV (filme) 2957, 2933, 2871, 1768, 1715, 1457, 1392, 1367, 1285, 1253, 1158, 1086, 995, 854 cm^{-1} (**anexo 2.28_IV**). HRMS [$\text{M}^+-\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3 + 1$] Calculado 183,1623; Obtido 183,1621.

Outras análises (CD): DEPT, CG/EM, HRMS.

(3RS,6RS)-3-metil-6-n-pentil-2-piperidinona (2.29). Adicionou-se a uma solução da lactama **2.28** (43 mg; 0,15 mmol) em CH_2Cl_2 (3,0 mL) e à 0°C, ácido trifluoroacético (0,12 mL; 1,52 mmol). Retirou-se e o banho de gelo e deixou-se o sistema sob agitação por 3 horas à temperatura ambiente. Neutralizou-se a mistura reacional com $\text{NaHCO}_{3(\text{aq})}$ saturado e extraíu-se a fase aquosa com CH_2Cl_2 (4 X 5 mL), levando à obtenção da lactama desprotegida **2.29** (24 mg; 0,13 mmol) que foram purificadas por cromatografia em sílica gel, utilizando-se acetato de etila como eluente, em 87% de rendimento, como sólido branco (p.f. 53,0-53,5°C).

^1H -RMN (CDCl_3 , 300MHz) δ 5,79 (sl, 1H); 3,32 (m, 1H); 2,26 (m, 1H); 1,8-2,0 (m, 2H); 1,2-1,5 (m, 10H); 1,21 (d, $^3J=6,9$ Hz, 3H); 0,88 (t, $^3J=6,8$ Hz, 3H) (**anexo 2.29_H**). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4MHz) δ 175,3; 53,8; 37,1; 36,2; 31,6; 29,2; 28,9; 24,8; 22,5; 17,0; 13,9 (**anexo 2.29_C**). IV (filme) 3288, 3214, 3081, 2984, 2951, 2927, 2868, 2859, 1660, 1468, 1415, 1367, 1354, 1343, 1300, 1283, 1266, 1218, 1149, 1111, 1026, 943, 838, 811 cm^{-1} (**anexo 2.29_IV**). HRMS (M^+) Calculado 183,1623; Obtido 183,1625.

Outras análises (CD): DEPT, CG/EM, HRMS.

Procedimento geral para redução de N-Boc-2-piperidinonas 3,6-disubstituídas (2.30-2.33). Adicionou-se a uma solução da respectiva lactama (0,1 mmol) em THF (2 mL) e à 0°C, o

complexo de borana-dimetilsulfeto (1,0 mmol). Retirou-se o banho de gelo, deixou-se o sistema sob agitação por 18 horas à temperatura ambiente e adicionou-se 5 mL de metanol. A mistura reacional foi concentrada sob vácuo e dissolvida em metanol (3 mL) repetidamente (4 vezes). Os produtos foram purificados por cromatografia em sílica gel (eluente e rendimentos indicados em cada caso).

(2RS,5RS)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-2,5-dimetil-piperidina (2.30). Eluente: hexano:acetato de etila: 8:2; 36% de rendimento. Óleo incolor. ^1H -RMN (CDCl_3 , 300MHz) δ 4,35 (m, 1H), 3,63 (d, $^3J=13,4$ Hz, 1H), 3,05 (dd, $^3J=13,4$ e 3,2 Hz, 1H), 1,7-1,9 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,25 (m, 2H), 1,13 (d, $^3J=7,0$ Hz, 3H), 0,97 (d, $^3J=6,9$ Hz, 3H) (**anexo 2.30_H**). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4MHz) δ 155,6; 78,9; 46,2; 43,7; 28,5; 27,9; 24,9; 24,8; 16,6; 16,2 (**anexo 2.30_C**). IV (filme) 2966, 2933, 2861, 1692, 1475, 1454, 1415, 1363, 1337, 1310, 1261, 1245, 1182, 1155, 1078, 874 cm^{-1} (**anexo 2.30_IV**). HRMS (M^+) Calculado 231,1729; Obtido 213,1725,

Outras análises (CD): DEPT, ^1H -RMN: Irradição Seletiva, HRMS.

(2RS,5SR)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-2-metil-5-(3-hidróxi-propil)-piperidina (2.31). Eluente: hexano:acetato de etila: 1:1; 63% de rendimento. Óleo incolor. ^1H -RMN (CDCl_3 , 500MHz) δ 4,33 (m, 1H), 3,80 (d, $^3J=13,8$ Hz, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,00 (dd, $^3J=13,8$ e 3,4 Hz, 1H), 1,82 (m, 2H), 1,2-1,8 (m, 8H), 1,45 (s, 9H), 1,14 (d, $^3J=6,8$ Hz, 3H) (**anexo 2.31_H**). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4MHz) δ 155,6; 79,2; 62,9; 46,4; 41,2; 33,4; 30,9; 28,5; 26,2; 25,3; 23,9; 16,3 (**anexo 2.31_C**). IV (filme) 3444, 2972, 2932, 2863, 1690, 1668, 1476, 1453, 1420, 1392, 1365, 1340, 1256, 1176, 1150, 1081, 1060, 1033, 872, 768 cm^{-1} (**anexo 2.31_IV**). HRMS (M^+) Calculado 257,1991; Obtido 257,2000,

Outras análises (CD): DEPT, ^1H -RMN: Irradição Seletiva, CYCLENONE, HRMS.

(2RS,5SR)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-2-metil-5-benzil-piperidina (2.32). Eluente: hexano:acetato de etila: 1:1; 55% de rendimento. Sólido branco (p.f.: 48,5-50,0°C). ^1H -RMN (CDCl_3 , 300MHz) δ 7,1-7,3 (m, 5H), 4,41 (m, 1H), 3,76 (d, $^3J=13,7$ Hz, 1H), 2,99 (dd, $^3J=13,7$ e 3,6 Hz, 1H), 2,74 (dd, $^3J=13,6$ e 8,3 Hz, 1H), 2,57 (dd, $^3J=13,6$ e 7,0 Hz, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,75 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,3-1,5 (m, 2H), 1,14 (d, $^3J=6,9$ Hz, 3H) (**anexo 2.32_H**). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4MHz) δ 155,4; 141,1; 129,1; 128,2; 125,8; 79,1; 46,0; 41,2; 36,7; 35,5; 28,5; 25,0; 22,9; 16,0 (**anexo 2.32_C**). IV (filme) 3086, 3060, 3026, 2973, 2934, 2861, 1689, 1496, 1474, 1454, 1415, 1391, 1338, 1363, 1257, 1172, 1150, 1135, 1056, 1047, 1036, 739, 700 cm^{-1} (**anexo 2.32_IV**). HRMS (M^+) Calculado 289,2042; Obtido 289,2041,

Outras análises (CD): DEPT, ^1H -RMN: Irradição Seletiva, CYCLENONE, COSY, HETCOR, HRMS.

(2RS,5RS)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-2-n-pentil-5-metil-piperidina (2.33). Eluente: hexano; 31% de rendimento. Óleo incolor. ^1H -RMN (CDCl_3 , 500MHz) δ 4,19 (m, 1H); 3,70 (d, $^3\text{J}=13,6$ Hz, 3H); 2,97 (dd, $^3\text{J}=13,6$ e 3,3 Hz, 3H); 1,6-1,9 (m, 4H); 1,45 (s, 9H); 1,2-1,4 (m, 10H); 0,97 (d, $^3\text{J}=6,8$ Hz, 3H); 0,88 (t, $^3\text{J}=6,8$ Hz, 3H) (**anexo 2.33_H**). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 125,7MHz) δ 155,8; 78,8; 50,4; 43,6; 31,8; 29,8; 28,5; 27,9; 25,9; 25,1; 23,0; 22,7; 16,4; 14,0 (**anexo 2.33_C**). IV (filme) 2960, 2930, 2860, 1693, 1469, 1454, 1417, 1389, 1364, 1317, 1259, 1245, 1179, 1149, 1084, 1047, 869, 765 cm^{-1} (**anexo 2.33_IV**).

Outras análises (CD): DEPT, gCOSY, HSQC.

(3RS,5RS) e (3SR,5RS)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-3,5-dimetil-2-pirrolidinona (2.34 e 2.35). A uma solução de hexametildisilazana (0,07 mL; 0,33 mmol) em THF (1,5 mL) à -78°C e sob atmosfera de argônio, adicionou-se *n*-butil-lítio (0,17 mL; 1,9 M; 0,33 mmol) e deixou-se agitando por 30 minutos. Adicionou-se uma solução da *N-tert*-butoxicarbonil-5-metil-2-pirrolidinona (2.20) (56,0 mg; 0,28 mmol) em THF (1 mL). Após 60 minutos adicionou-se DMPU (0,13 mL; 1,12 mmol) e uma solução de iodeto de metila (0,07 mL; 1,12 mmol) em THF (0,5 mL). Após 2 horas e 30 minutos adicionou-se 2 mL de uma solução de $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{sat})}$ e deixou-se o sistema chegar à temperatura ambiente. Extraíu-se a fase aquosa com CH_2Cl_2 (4 X 5 mL) e obteve-se 2.34 e 2.35 (34,7 mg; 0,162 mmol), como um óleo amarelado, em 58 % de rendimento rendimento de uma mistura inseparável 2:1 (*trans*:*cis*) e 16% da pirrolidinona 2.20 recuperada após coluna cromatográfica flash, utilizando-se hexano:acetato de etila (8:2) como eluente.

2.34 (*trans*): ^1H -RMN (CDCl_3 , 300MHz) δ 4,18 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 1,75-1,95 (m, 2H), 1,54 (s, 9H), 1,30 (d, $^3\text{J}=6,2$ Hz, 3H), 1,20 (d, $^3\text{J}=6,9$ Hz, 3H) (**anexo 2.34+2.35_H**). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4MHz) δ 176,4; 150,5; 82,6; 51,5; 36,1; 34,1; 27,9; 19,5; 14,9 (**anexo 2.34+2.35_C**).

2.35 (*cis*): ^1H -RMN (CDCl_3 , 300MHz) δ 4,02 (m, 1H), 2,3-2,6 (m, 2H), 1,54 (s, 9H), 1,38 (d, $^3\text{J}=6,2$ Hz, 3H), 1,2-1,3 (m, 1H), 1,24 (d, $^3\text{J}=6,9$ Hz, 3H) (**anexo 2.34+2.35_H**). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4MHz) δ 177,1; 150,6; 82,6; 52,1; 37,4; 34,2 27,9; 21,8; 16,1 (**anexo 2.34+2.35_C**). IV (filme) 2976, 2933, 1784, 1747, 1716, 1455, 1367, 1302, 1254, 1152 cm^{-1} (**anexo 2.34+2.35_IV**).

Outras análises (CD): DEPT

(3RS,5RS) e (3SR,5RS)-3,5-dimetil-2-pirrolidinona (2.36 e 2.37). Adicionou-se a uma solução das lactamas 2.34 e 2.35 (25 mg; 0,11 mmol) em CH_2Cl_2 (1,5 mL) e à 0°C , ácido trifluoroacético (0,1 mL; 1,1 mmol). Retirou-se e o banho de gelo e deixou-se o sistema sob agitação por 1 hora à temperatura ambiente. Neutralizou-se a mistura reacional com $\text{NaHCO}_3_{(\text{aq})}$ saturado e extraíu-se a fase aquosa com CH_2Cl_2 (4 X 5 mL), levando à obtenção das lactamas

desprotegidas **2.36** e **2.37** (11 mg; 0,10 mmol) que foram purificadas por cromatografia em sílica gel, utilizando-se acetato de etila como eluente, em 88% de rendimento, como um óleo incolor. (os sinais dos espectros de RMN estão duplicados pois não foi possível separar os produtos desprotegidos)

^1H -RMN (CDCl_3 , 300MHz) δ 6,33 (sl, 2H); 3,6-3,8 (m, 2H); 2,3-2,6 (m, 2H); 1,8-2,0 (m, 2H); 1,19 (d, $^3J=6,59$ Hz, 3H), 1,10 (d, $^3J=7,33$ Hz, 3H) (**anexo 2.36+2.37_H**). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4MHz) δ 181,0; 180,8; 47,9; 47,5; 38,7; 37,1; 37,1; 35,0; 22,0; 21,9; 15,9; 15,7 (**anexo 2.36+2.37_C**). IV (filme) 3249, 2963, 2923, 1693, 1455, 1378, 1201, 1133 cm^{-1} (**anexo 2.34+2.35_IV**). Condições da análise por cromatografia gasosa: gás de arraste: N_2 ; detetor: FID; Temperatura injetor=detetor=250°C; Tempo inicial: 5 min.; Taxa de aquecimento: 20°C/min; Temperatura final: 250°C; Tempo final: 10 min.; coluna HP-5-semi-capilar.

Outras análises (CD): DEPT

(3RS,5RS) e (3SR,5RS)-1-(terc-butoxicarbonil)-3-metil-5-fenil-2-pirrolidinona (2.38 e 2.39). A uma solução de diisopropilamina (0,10 mL; 0,77 mmol) em THF (1,5 mL) à -78°C e sob atmosfera de argônio, adicionou-se *n*-butil-lítio (0,39 mL; 1,96 M; 0,77 mmol) e deixou-se agitando por 20 minutos. Adicionou-se uma solução da *N*-terc-butoxicarbonil-5-fenil-2-pirrolidona (**2.21**) (50,0 mg; 0,19 mmol) em THF (0,5 mL). Após 20 minutos adicionou-se DMPU (0,45 mL; 3,83 mmol) e, novamente após 20 minutos, uma solução de iodeto de metila (0,05 mL; 0,77 mmol) em THF (0,5 mL). Após 4 horas adicionou-se 2 mL de uma solução de $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{sat})}$ e deixou-se o sistema chegar à temperatura ambiente. Extrauiu-se a fase aquosa com CH_2Cl_2 (4 X 5 mL) e obteve-se **2.38** (27,2 mg; 0,10 mmol), como um sólido branco (p.f.:61,5-62,5°C) e **2.39**, também como um sólido branco (p.f.:97,0-98,0°C), em 71% e 12% de rendimento, respectivamente, após coluna cromatográfica flash, utilizando-se hexano:acetato de etila (8:2) como eluente.

2.38 (trans): ^1H -RMN (CDCl_3 , 300MHz) δ 7,1-7,4 (m, 5H), 5,15 (dd, $^3J=6,2$ e 4,0 Hz, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,0-2,6 (m, 2H), 1,32 (s, 9H), 1,24 (d, $^3J=7,0$ Hz, 3H) (**anexo 2.38_H**). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4MHz) δ 177,4; 150,0; 142,2; 128,9; 127,6; 125,0; 82,7; 59,0; 35,9; 35,8; 27,5; 14,9 (**anexo 2.38_C**). IV (filme) 3062, 3030, 2976, 2932, 2875, 1784, 1748, 1717, 1454, 1368, 1311, 1151, 970, 701 cm^{-1} (**anexo 2.38_IV**). HRMS [$\text{M}^+-\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3 + 1$] Calculado 175,0997; Obtido 175,0997,

Outras análises (CD): DEPT, HRMS, nOe

2.39 (cis): ^1H -RMN (CDCl_3 , 300MHz) δ 7,2-7,4 (m, 5H), 4,89 (dd, $^3J=5,1$ e 6,8 Hz, 1H), 2,5-2,7 (m, 2H), 1,4-1,8 (m, 2H), 1,27 (d, $^3J=6,6$ Hz, 3H), 1,19 (s, 9H) (**anexo 2.39_H**). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4MHz) δ 177,5; 149,8; 128,9; 127,7; 125,6; 82,7; 60,4; 37,8; 37,2; 27,3; 15,4 (**anexo**

2.39_C). IV (filme) 3062, 3030, 2976, 2931, 2874, 1783, 1747, 1722, 1456, 1328, 1292, 1153, 1124, 970, 701 cm^{-1} (**anexo 2.39_IV**). HRMS [$\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3 + 1$] Calculado 175,0997; Obtido 175,0997;

Outras análises (CD): DEPT, NOESY-1D, HRMS

(3RS,5RS)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-3-alil-5-metil-2-pirrolidinona (2.40). A uma solução de diisopropilamina (0,16 mL; 1,16 mmol) em THF (2,4 mL) à 0°C e sob atmosfera de argônio, adicionou-se *n*-butil-lítio (0,49 mL; 2,35 M; 1,16 mmol) e deixou-se agitando por 20 minutos. Adicionou-se uma solução da *N-terc*-butoxicarbonil-5-metil-2-pirrolidona (**2.20**) (58,0 mg; 0,29 mmol) em THF (0,6 mL). Após 20 minutos adicionou-se DMPU (0,45 mL; 3,83 mmol) e, novamente após 20 minutos resfriou-se o sistema à -78°C e adicionou-se uma solução de brometo de alila (0,10 mL; 1,16 mmol) em THF (0,5 mL). Após 4 horas adicionou-se 2 mL de uma solução de $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{sat})}$ e deixou-se o sistema chegar à temperatura ambiente. Extraíu-se a fase aquosa com CH_2Cl_2 (4 X 5 mL) e obteve-se **2.40** (31,5 mg; 0,13 mmol), em 52% de rendimento como um óleo amarelado e 16% da pirrolidinona **2.20** recuperada após coluna cromatográfica flash, utilizando-se hexano:acetato de etila (9:1) como eluente

^1H -RMN (CDCl_3 , 500MHz) δ 5,75 (m, 1H), 5,1 (m, 2H), 4,2 (m, 1H), 2,6-2,8 (m, 2H), 2,3 (m, 1H), 1,9 (m, 2H), 1,53 (s, 9H), 1,30 (d, $^3J=6,6$ Hz, 3H) (**anexo 2.40_H**). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4MHz) δ 175,2; 150,1; 135,2; 117,2; 82,7; 51,8; 41,0; 34,5; 31,5; 27,9; 19,9 (**anexo 2.40_C**). IV (filme) 3077, 2977, 2931, 2875, 2854, 1783, 1748, 1713, 1642, 1456, 1367, 1332, 1317, 1302, 1278, 1255, 1156, 1096, 1040, 1006, 970, 917, 780 cm^{-1} (**anexo 2.40_IV**). HRMS (M^+) Calculado 239,1521; Obtido 239,1531.

Outras análises (CD): DEPT, NOESY-1D, COSY, HETCOR, HRMS

(3RS,5RS)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-3-benzil-5-metil-2-pirrolidinona (2.41). A uma solução de diisopropilamina (0,06 mL; 0,44 mmol) em THF (2,0 mL) à -78°C e sob atmosfera de argônio, adicionou-se *n*-butil-lítio (0,19 mL; 2,3 M; 0,44 mmol) e deixou-se agitando por 20 minutos. Adicionou-se uma solução da *N-terc*-butoxicarbonil-5-metil-2-pirrolidona (**2.20**) (73,7 mg; 0,37 mmol) em THF (1,0 mL). Após 60 minutos adicionou-se DMPU (0,18 mL; 1,48 mmol) e uma solução de brometo de benzila (0,18 mL; 1,48 mmol) em THF (0,5 mL). Após 4 horas adicionou-se 2 mL de uma solução de $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{sat})}$ e deixou-se o sistema chegar à temperatura ambiente. Extraíu-se a fase aquosa com CH_2Cl_2 (4 X 5 mL) e obteve-se **2.41** (53,0 mg; 0,19 mmol), em 52% de rendimento como um óleo amarelado e 13% da pirrolidinona **2.20** recuperada após coluna cromatográfica flash, utilizando-se hexano:acetato de etila (9:1) como eluente.

^1H -RMN (CDCl_3 , 500MHz) δ 7,1-7,4 (m, 5H); 4,13 (m, 1H); 3,31 (dd, 1H, $^3J=13,8$ e 4,0 Hz); 2,89 (m, 1H); 2,61 (dd, 1H, $^3J=13,8$ e 10,0 Hz); 1,85 (m, 1H); 1,70 (m, 1H); 1,53 (s, 9H); 1,25 (d, 3H, $^3J=6,3$ Hz) (**anexo 2.41_H**). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 125,7MHz) δ 174,8; 149,9; 138,9; 128,8; 128,4; 126,3; 82,6; 51,7; 43,4; 36,3; 31,8; 28,0; 19,8 (**anexo 2.41_C**). IV (filme) 3056, 3020, 2976, 2932, 2872, 1783, 1748, 1713, 1603, 1497, 1454, 1367, 1318, 1303, 1255, 1155, 1106, 1010, 847, 779, 748, 731, 701 cm^{-1} (**anexo 2.41_IV**). HRMS ($\text{M}^+-\text{C}_4\text{H}_8$) Calculado 233,10519; Obtido 233,10511,

Outras análises (CD): DEPT, NOESY-1D, gCOSY, HSQC, HRMS

(3RS,5SR)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-3-*alil*-5-fenil-2-pirrolidinona (2.42). A uma solução de diisopropilamina (0,10 mL; 0,77 mmol) em THF (1,5 mL) à 0°C e sob atmosfera de argônio, adicionou-se *n*-butil-lítio (0,39 mL; 1,96 M; 0,77 mmol) e deixou-se agitando por 20 minutos. Adicionou-se uma solução da *N-terc*-butoxicarbonil-5-fenil-2-pirrolidona (2.21) (50,0 mg; 0,19 mmol) em THF (0,5 mL). Após 20 minutos adicionou-se DMPU (0,45 mL; 3,83 mmol) e, novamente após 20 minutos, resfriou-se o sistema à -78°C e adicionou-se uma solução de brometo de alila (0,07 mL; 0,77 mmol) em THF (0,5 mL). Após 4 horas adicionou-se 2 mL de uma solução de $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{sat})}$ e deixou-se o sistema chegar à temperatura ambiente. Extrauiu-se a fase aquosa com CH_2Cl_2 (4 X 5 mL) e obteve-se **2.42** (53,0 mg; 0,19 mmol), em 45% de rendimento como um sólido branco e 34% da pirrolidinona 2.21 recuperada após coluna cromatográfica flash, utilizando-se hexano:acetato de etila (8:2) como eluente (p.f.:56,0-58,0°C).

^1H -RMN (CDCl_3 , 500MHz) δ 7,1-7,4 (m, 5H), 5,75 (m, 1H), 5,0-5,15 (m, 3H), 2,79 (m, 1H), 2,65 (m, 2H); 2,2 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,31 (s, 9H) (**anexo 2.42_H**). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4MHz) δ 176,0; 149,8; 142,2; 134,9; 128,9; 127,5; 125,0; 117,5; 82,9; 59,2; 40,7; 34,5; 33,3; 27,6 (**anexo 2.42_C**). IV (filme) 3064, 3030, 3002, 2978, 2929, 1782, 1748, 1716, 1641, 1496, 1454, 1393, 1368, 1313, 1252, 1151, 1030, 1015, 999, 958, 917, 853, 799, 773, 758, 701 cm^{-1} (**anexo 2.42_IV**). HRMS (M^+) Calculado 301,1678, Obtido 301,1675,

Outras análises (CD): DEPT, NOESY-1D, gCOSY, HSQC, HRMS, Análise Elementar.

(3RS,5SR)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-3-benzil-5-fenil-2-pirrolidinona (2.43). A uma solução de diisopropilamina (0,10 mL; 0,77 mmol) em THF (1,5 mL) à -78°C e sob atmosfera de argônio, adicionou-se *n*-butil-lítio (0,39 mL; 1,96 M; 0,77 mmol) e deixou-se agitando por 20 minutos. Adicionou-se uma solução da *N-terc*-butoxicarbonil-5-fenil-2-pirrolidona (2.21) (50,0 mg; 0,19 mmol) em THF (0,5 mL). Após 20 minutos adicionou-se DMPU (0,45 mL; 3,83 mmol) e, novamente após 20 minutos, adicionou-se uma solução de brometo de benzila (0,09 mL; 0,77 mmol) em THF (0,5 mL). Após 4 horas adicionou-se 2 mL de uma solução de $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{sat})}$ e deixou-se o sistema chegar à temperatura ambiente. Extrauiu-se a fase aquosa com CH_2Cl_2 (4 X

5 mL) e obteve-se **2.43** (40,4 mg; 0,11 mmol), em 60,5% de rendimento como um sólido amarelado após coluna cromatográfica flash, utilizando-se hexano:acetato de etila (8:2) como eluente (p.f.:127,3-129,2°C).

¹H-RMN (CDCl₃, 500MHz) δ 7,1-7,4 (m, 10H); 5,04 (dd, 1H, ³J=8,8 e 1,9 Hz); 3,30 (dd, ³J=13,9 e 4,1 Hz, 1H); 2,95 (m, 1H); 2,71 (dd, 1H, ³J=13,9 e 9,5 Hz); 2,20 (m, 1H); 1,95 (m, 1H); 1,30 (s, 9H) (**anexo 2.43_H**). ¹³C-RMN (CDCl₃, 125,7MHz) δ 175,6; 149,5; 141,9; 138,6; 129,0; 128,7; 128,5; 127,4; 126,4; 124,8; 82,9; 59,2; 42,9; 36,3; 33,5; 27,7 (**anexo 2.43_C**). IV (filme) 3086, 3061, 3028, 2978, 2927, 2862, 1782, 1748, 1717, 1603, 1495, 1454, 1393, 1368, 1312, 1250, 1204, 1151, 1029, 947, 772, 750, 700 cm⁻¹ (**anexo 2.43_IV**). HRMS (M⁺-C₄H₈) Calculado 295,12084; Obtido 295,12083,

Outras análises (CD): DEPT, NOESY-1D, gCOSY, HRMS.

(3RS,5RS)-3-metil-5-fenil-2-pirrolidinona (2.44). Adicionou-se a uma solução das lactamas **2.38** (49,0 mg; 0,18 mmol) em CH₂Cl₂ (1,0 mL) e à 0°C, ácido trifluoroacético (0,14 mL; 1,18 mmol). Retirou-se e o banho de gelo e deixou-se o sistema sob agitação por 1 hora à temperatura ambiente. Neutralizou-se a mistura reacional com NaHCO_{3(aq)} saturado e extraiu-se a fase aquosa com CH₂Cl₂ (4 X 3 mL), levando à obtenção da lactama desprotegida **2.44** (23 mg; 0,03 mmol) que foi purificada por cromatografia em sílica gel, utilizando-se acetato de etila como eluente, em 73% de rendimento, como um sólido amarelado (p.f.:107,0-108,7°C).

¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz) δ 7,2-7,4 (m, 5H), 6,67 (sl, 1H), 4,75 (t, ³J=6,0 Hz, 1H), 2,61 (m, 1H), 2,1-2,3 (m, 2H), 1,23 (d, ³J=7,3 Hz, 3H) (**anexo 2.44_H**). ¹³C-RMN (CDCl₃, 75,4MHz) δ 181,6; 142,9; 129,0; 127,8; 125,6; 55,5; 39,2; 34,6; 15,6 (**anexo 2.44_C**). IV (filme) 3244, 3081, 3066, 2979, 2933, 2877, 1698, 1488, 1458, 1345, 1269, 763, 697 cm⁻¹ (**anexo 2.44_IV**). HRMS (M⁺) Calculado 175,0997; Obtido 175,0997,

Outras análises (CD): DEPT, ¹H-RMN: Irradiações Seletivas, CYCLENONE, CG/EM, HRMS.

6.3 Capítulo 3

Procedimento geral para redução de N-Boc-2-piperidinonas 3,6-disubstituídas (2.22, 2.23 e 2.28). Adicionou-se a uma solução da respectiva lactama protegida (0,44 mmol) em THF (0,5 mL), à -78°C e sob atmosfera de argônio, uma solução de LiEt_3H em THF (0,66 mL, 1M, 0,66 mmol) e deixou-se agitando por 90 minutos. Adicionou-se etanol (10mL) gelado à -78°C e uma solução HCl/EtOH 2M até pH 3 (acompanhamento com papel indicador universal). Após 2 horas à -78°C adicionou-se uma solução de $\text{KOH}/10\%$ em etanol, até pH 7. Deixou-se o sistema chegar à temperatura ambiente e extraiu-se a fase aquosa com CH_2Cl_2 (4 X 5 mL). Os etoxicarbamatos foram isolados após coluna cromatográfica em sílica gel (Hexano/Acetato de Etila 8/2, com 1% (v/v) de Et_3N (rendimentos indicados em cada caso).

[2RS(2SR),3RS,6RS]-1-(*terc*-butoxicarbonil)-2-etoxi-3,6-dimetil-piperidina (3.1).

90% rendimento. Óleo incolor. ^1H -RMN (CDCl_3 , 300MHz) δ 5,14 (sl, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,3-3,5 (m, 2H), 1,8-2,4 (m, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,3-1,4 (m, 2H), 1,20 (d, $^3J=6,9$ Hz, 3H), 1,17 (t, $^3J=7,0$ Hz, 3H), 0,94 (d, $^3J=7,1$, 3H) (anexo 3.1_H). IV (filme) 2972, 2934, 2897, 1696, 1456, 1408, 1366, 1349, 1310, 1256, 1220, 1177, 1113, 1098, 1074, 997, 950, 866, 821, 771, 748 cm^{-1} (anexo 3.1_IV).

[2RS(2SR),3RS,6RS]-1-(*terc*-butoxicarbonil)-2-etoxi-3-alil-6-metil-piperidina (3.2).

81% rendimento. Óleo incolor. ^1H -RMN (CDCl_3 , 300MHz) δ 5,75 (m, 1H), 5,2 (sl, 1H), 5,0 (m, 2H), 3,2-3,6 (m, 3H), 1,6-2,2 (m, 5H), 1,1-1,6 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,25 (d, $^3J=7,0$ Hz, 3H), 1,16 (t, $^3J=7,0$ Hz, 3H) (anexo 3.2_H). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4MHz) δ 136,8; 119,6; 116,5; 115,9; 83,6; 80,2; 58,5; 39,8; 38,1; 35,3; 28,3; 19,4; 18,4; 15,0 (anexo 3.2_C). IV (filme) 3076, 2974, 2933, 2870, 1696, 1641, 1455, 1403, 1392, 1367, 1317, 1256, 1177, 1115, 1100, 1077, 1003, 961, 912, 866, 771, 750 cm^{-1} (anexo 3.2_IV).

[2RS(2SR),3RS,6RS]-1-(*terc*-butoxicarbonil)-2-etoxi-3-metil-6-*n*-pentil-piperidina

(3.3). 99% rendimento. Óleo incolor. ^1H -RMN (CDCl_3 , 500MHz) δ 5,1(m, 2H), 4,0 (m, 1H), 3,5 (m, 2H), 2,0 (m, 2H), 1,81 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,2-1,7 (m, 9H), 1,17 (t, $^3J=6,8$ Hz, 3H), 0,98 (m, 3H), 0,9 (sl, 3H) (sinais largos devido a presença de isômeros rotacionais) (anexo 3.3_H). IV (filme) 2957, 2933, 2871, 1768, 1715, 1457, 1392, 1367, 1285, 1253, 1158, 1086, 995, 854 cm^{-1} (anexo 3.3_IV).

(±)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-3,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidro-piridina (3.4). Mesmo

procedimento para obtenção dos etoxicarbamatos 3.1-3.3, porém deixando-se a temperatura do

sistema se aproximar da temperatura ambiente enquanto o pH do meio reacional esteja ainda ácido (após a adição de etanol). Isolado em 45% de rendimento após coluna cromatográfica em sílica gel (Hexano/Acetato de Etila 8/2) Óleo amarelado. ^1H -RMN (CDCl_3 , 300MHz) (alguns sinais estão duplicados devido à presença de isômeros rotacionais) δ 6,57 e 6,42 (sl, 1H), 4,35 e 4,22 (sl, 1H), 2,0-2,2 (m, 2H), 1,6-1,9 (m, 3H), 1,65 e 1,47 (s, 9H), 0,8-1,2 (m, 2H), 0,97 (d, $^3J=6,9$ Hz, 3H) (anexo 3.4_H). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 125,7MHz) δ 152,5 e 151,9; 118,7 e 118,4; 113,1 e 112,7; 80,1 e 79,9; 45,8 e 44,7; 28,4; 26,7 e 26,6; 22,9 e 22,7; 21,0; 17,1 e 16,8 (anexo 3.4_C). IV (filme) 3095, 2973, 2928, 2885, 2842, 1700, 1476, 1455, 1396, 1367, 1343, 1318, 1308, 1280, 1256, 1164, 1104, 1075, 1046, 1022, 979, 939, 879, 818, 764 cm^{-1} (anexo 3.4_IV). HRMS (M^+) Calculado 211,1572; Obtido 211,1571.

Outras análises (CD): DEPT, CG/EM, HRMS.

2-trimetil-sililoxi-5-metil-1,3-hexadieno (3.5). A uma solução de diisopropilamina (0,54 mL; 3,9 mmol) em THF (8 mL), à -78°C e sob atmosfera de argônio, adicionou-se n-butil-lítio (3,24 mL; 1,2 M; 3,9 mmol) e deixou-se agitando por 20 minutos. Adicionou-se a 5-metil-3-hexen-2-ona (0,64 mL; 4,86 mmol) e após uma espera de 30 minutos adicionou-se clorotrimetilsilano (0,74 mL; 5,83 mmol). Depois de mais 30 minutos adicionou-se 1,0 mL de uma solução saturada de NaCl e transferiu-se todo o sistema de reação para um funil de separação. Não deixando que o sistema chegue à temperatura ambiente adicionou-se mais 1 mL de água destilada e a colocou-se a fase orgânica foi colocada em um Erlenmayer com MgSO_4 , já resfriado em um banho de gelo. Extraiu-se a fase aquosa com éter de petróleo (4 X 5 mL) e evaporou-se em um evaporador rotativo mantidas em banho de gelo. Obteve-se um óleo incolor que é colocado por alguns minutos na bomba de alto vácuo. Dilui-se o sistema em CH_2Cl_2 , resfria-se a -78°C e utiliza-se para a adição em 3.1 (0,5 mmol). Tentativas de isolamento por destilação e coluna cromatográfica, assim como caracterização por ^1H -RMN, mostraram-se ineficientes devido à rápida decomposição de 3.5 à temperatura ambiente.

1-trimetil-sililoxi-1-fenil-eteno (3.6). A uma solução de diisopropilamina (3,0 mL; 21,6 mmol) em THF (9 mL), à 0°C e sob atmosfera de argônio, adicionou-se n-butil-lítio (13,5 mL; 1,6M; 21,6 mmol) e deixou-se agitando por 20 minutos. Resfriou-se o sistema à -78°C e adicionou-se a acetofenona (2,3 mL; 19,7 mmol) e após uma espera de 45 minutos adicionou-se clorotrimetilsilano (3,0 mL; 23,6 mmol). Depois de mais 60 minutos adicionou-se 5,0 mL de uma solução saturada de NH_4Cl , extraiu-se a fase aquosa com CH_2Cl_2 e evaporou-se a fase orgânica. Destilou-se o extrato bruto à pressão reduzida e obteve-se 3.6 (1,84 g; 9,6 mmol) em 48% de rendimento como um óleo amarelado. ^1H -RMN (CDCl_3 , 80MHz) δ 7,2-7,6 (m, 5H), 4,8 (d, $^3J=2,0$ Hz, 1H), 4,4 (d, $^3J=2,0$ Hz, 1H), 0 (s, 9H) (anexo 3.6_H).

(2RS,3RS,6RS)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-2-(5-metil-3-hepten-2-ona)-3,6-dimetil-

piperidina (3.8) A uma solução do 2-trimetil-sililoxi-5-metil-1,3-hexadieno 3.5 (4 mmol) em 6 mL de CH_2Cl_2 , resfriada à -78°C e sob atmosfera de argônio, adicionou-se 0,07 mL de TMSOTf (0,4 mmol) e uma solução do etoxi-carbamato 3.1 (211 mg; 0,82 mmol) em 3 mL de CH_2Cl_2 e agitou-se a reação por 30 minutos. Adicionou-se 2 mL de uma solução aquosa de NH_4Cl , extraiu-se a fase aquosa com CH_2Cl_2 (5 vezes com 5mL) e evaporou-se a fase orgânica. O composto 3.8 (230 mg; 0,71 mmol) foi isolado com um óleo incolor em 86% de rendimento, após coluna cromatográfica flash, utilizando-se Hexano:Acetato de Etila (9:1) como eluente. ^1H -RMN (CDCl_3 , 500MHz) δ 6,84 (dd, $^3J=15,9$ e 6,6 Hz, 1H), 6,08 (dd, $^3J=15,9$ e 1,5 Hz, 1H), 4,28 (m, 2H), 2,82 (dd, $^3J=15,0$ e 10,6 Hz, 1H), 2,68 (dd, $^3J=15,0$ e 3,0 Hz, 1H), 2,46 (m, 1H), 1,6-1,95 (m, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,2 (m, 2H), 1,16 (d, $^3J=7,1$ Hz, 3H), 1,06 (d, $^3J=6,8$ Hz, 3H), 1,00 (d, $^3J=7,1$ Hz, 3H) (**anexo 3.8_H**). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 125,7MHz) δ 198,8; 155,6; 153,8; 127,0; 79,3; 52,4; 46,8; 45,6; 31,0; 29,9; 28,8; 23,8; 21,3; 21,2; 20,9; 20,5; 18,8 (**anexo 3.8_C**). IV 2965, 2936, 2870, 1685, 1627, 1376, 1365, 1353, 1315, 1303, 1177, 1009 cm^{-1} (**anexo 3.8_IV**). HR/MS (M^+) Calculado: 323,2460; Obtido: 323,2454; (**anexo 3.8_CYCLENONE**).

Outras análises (CD): DEPT, gCOSY, HSQC, CG/EM, HRMS.

(2RS,3RS,6RS)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-2-(2-fenil-etan-2-ona)-3,6-dimetil-piperidina

(3.9) A uma solução do etoxycarbamato 3.1 (16 mg; 0,062 mmol) em 1 mL de CH_2Cl_2 , resfriada à -78°C e sob atmosfera de argônio, adicionou-se o 1-trimetil-sililoxi-1-fenil-eteno 3.6 (13,1 mg 0,07 mmol) e, logo a seguir, 1 gota de TMSOTf (1mol%) e e agitou-se a reação por 30 minutos. Adicionou-se 2 mL de uma solução aquosa de NH_4Cl , extraiu-se a fase aquosa com CH_2Cl_2 (5 vezes com 5mL) e evaporou-se a fase orgânica. O composto 3.9 (13,6 mg; 0,041 mmol) foi isolado com um óleo incolor em 66% de rendimento, após coluna cromatográfica flash, utilizando-se Hexano:Acetato de Etila (9:1) como eluente. ^1H -RMN (CDCl_3 , 500MHz) δ 7,4-8,1 (m, 5H), 4,50 (dd, $^3J=10,5$ e 1,9 Hz, 1H), 4,35 (sl, 1H), 3,29 (dd, $^3J=15,5$ e 10,4 Hz, 1H), 3,14 (dd, $^3J=15,4$ e 3,2 Hz, 1H), 1,8-2,0 (m, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,2-1,4 (m, 2H), 1,26 (d, $^3J=7,1$ Hz, 3H), 1,05 (d, $^3J=7,1$ Hz, 3H) (**anexo 3.9_H**). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4MHz) δ 198,4; 155,7; 136,8; 133,7; 128,2; 79,5; 52,7; 45,7; 44,7; 30,1; 28,4; 23,9; 21,1; 20,6; 18,9 (**anexo 3.9_C**). IV (filme) 3062, 2970, 2937, 2869, 1682, 1597, 1581, 1449, 1392, 1365, 1353, 1303, 1251, 1177, 1101, 1087, 1002, 871, 755, 691 cm^{-1} (**anexo 3.9_IV**). HR/MS ($\text{M}^+-\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3 +1$) Calculado: 231,1623; Obtido: 231,1623. (**anexo 3.9_CYCLENONE_CDCI3**).

Outras análises (CD): ^1H -RMN (CCl_4), ^{13}C -RMN (CCl_4), DEPT (CDCl_3 , CCl_4), CYCLENONE (CDCl_3), COSY (CCl_4), HETCOR (CCl_4), ^1H -RMN (CDCl_3): Irradiação Seletiva, CG/EM, HRMS.

Procedimento geral para desproteção do grupo Boc em piperidinas 2,3,6-trissubstituídas 3.8 e 3.9. Adicionou-se a uma solução da respectiva piperidina (0,1 mmol) em CH_2Cl_2 (3 mL) e à 0°C, ácido trifluoroacético (1,0 mmol). Retirou-se o banho de gelo e deixou-se o sistema sob agitação por 3 horas à temperatura ambiente. Neutralizou-se a mistura reacional com $\text{NaHCO}_3(\text{aq})$ saturado e extraiu-se a fase aquosa com CH_2Cl_2 (4 X 5 mL), levando à obtenção das respectivas piperidinas desprotegidas que foram isoladas por cromatografia em sílica gel (eluente e rendimentos indicados em cada caso).

(2RS,3RS,6RS)-2-(5-metil-3-hepten-2-ona)-3,6-dimetil-piperidina (3.10) Eluente: Acetato de Etila/Metanol (9/1). 100% de rendimento. Óleo amarelado. ^1H -RMN (CCl_4 , 500MHz) δ 6,68 (dd, $^3J=15,9$ e 6,6 Hz, 1H), 5,92 (dd, $^3J=15,9$ e 1,5 Hz, 1H), 5,1 (sl, 1H), 2,68-2,82 (m, 3H), 2,62 (dd, $^3J=17,2$ e 7,2 Hz, 1H), 2,39 (m, 3H), 1,70 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,1-1,5 (m, 3H), 1,07 (d, $^3J=6,1$ Hz, 3H), 1,03 (d, $^3J=6,9$ Hz, 6H), 0,78 (d, $^3J=6,6$ Hz, 3H) (**anexo 3.10_H**). ^{13}C -RMN (CCl_4 , 125,4MHz) δ 197,1; 152,9; 127,8; 58,8; 52,8; 43,6; 34,9; 34,0; 33,2; 31,4; 21,8 (3C); 18,8 (**anexo 3.10_C**). IV (filme) 3330, 3312, 2961, 2925, 2872, 2801, 1693, 1668, 1628, 1464, 1440, 1377, 1336, 1309, 1275, 1199, 1131, 1076, 982, 927 cm^{-1} (**anexo 3.10_IV**). HR/MS (M^+) Calculado: 223,1936; Obtido: 223,1936.

Outras análises (CD): ^1H -RMN (CDCl_3), ^{13}C -RMN (CDCl_3), DEPT (CDCl_3 , CCl_4), gCOSY (CCl_4), HSQC (CCl_4), CG/EM, HRMS.

(2RS,3RS,6RS)-2-(2-fenil-etan-2-ona)-3,6-dimetil-piperidina (3.11) Eluente: Acetato de Etila/Metanol (7/3). 98% de rendimento. Óleo incolor. ^1H -RMN (CDCl_3 , 300MHz) δ 7,44-7,98 (m, 5H), 3,8 (sl, 1H), 3,40 (dd, $^3J=18,1$ e 3,3 Hz, 1H), 3,29 (dd, $^3J=18,1$ e 8,3 Hz, 1H), 3,04 (ddd, $^3J=10,2$; 7,8 e 3,3 Hz, 1H), 2,94 (m, 1H), 1,9-1,1 (m, 5H), 1,19 (d, $^3J=6,4$ Hz, 3H), 0,93 (d, $^3J=6,6$ Hz, 3H) (**anexo 3.11_H**). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4MHz) δ 200,0; 136,6; 133,7; 128,7; 128,1; 59,3; 52,8; 40,5; 33,9; 33,3; 32,8; 21,5; 18,4 (**anexo 3.11_C**). IV (filme) 3367, 2965, 2933, 2855, 2817, 2749, 2552, 1682, 1597, 1450, 1417, 1386, 1376, 1353, 1285, 1202, 1178, 1131, 1002, 831, 799, 753, 720, 691 cm^{-1} (**anexo 3.11_IV**). HR/MS (M^+) Calculado: 231,1623; Obtido: 231,1623.

Outras análises (CD): DEPT, gCOSY, CG/EM, HRMS.

Procedimento geral para adição de alitributilestanana aos etoxicarbamatos 3.1-3.3. A uma solução do etoxicarbamato correspondente (3.1-3.3) (0,5 mmol) em CH_2Cl_2 (5,0 mL), sob atmosfera de argônio e à -78°C, adicionou-se alitributilestanana (1,0 mmol) e, logo a seguir, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1,0 mmol). Deixou-se agitando por 90 minutos. Adicionou-se uma solução aquosa de KF 10% (2 mL) e agitou-se à temperatura ambiente por 1 hora. Separou-se a fase aquosa e

adicionou-se mais solução de KF 10 % (2 mL) à fase orgânica, deixando-se mais 30 minutos agitando. Extraíu-se as fases aquosas com CH_2Cl_2 (5 X 4 mL) e evaporou-se a fase orgânica. Extraíu-se o sólido branco obtido com Acetato de Etila (5 X 10 mL) e os produtos de adição foram isolados por cromatografia em coluna flash (eluentes e rendimentos obtidos indicados em cada caso).

(2RS,3RS,6RS)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-2-alil-3,6-dimetil-piperidina (3.12) Eluente: Hexano:Acetato de Etila (95/5). 91% de rendimento. Óleo amarelado. ^1H -RMN (CDCl_3 , 300MHz) δ 5,77 (m, 1H), 5,02 (m, 2H), 4,25 (sl, 1H), 3,84 (dd, $^3J=7,7$ e 7,0 Hz, 1H), 2,30 (m, 2H), 1,2-2,0 (m, 5H), 1,45 (s, 9H), 1,16 (d, $^3J=7,0$ Hz, 3H), 0,99 (d, $^3J=7,0$ Hz, 3H) (**anexo 3.12_H**). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4MHz) δ 156,3; 136,9; 116,6; 79,0; 56,0; 45,6; 40,8; 28,8; 28,3; 23,9; 20,9; 20,6; 18,9 (**anexo 3.12_C**). IV (filme) 3076, 2971, 2938, 2868, 1688, 1641, 1455, 1402, 1391, 1364, 1352, 1255, 1179, 1096, 1050, 1029, 1002, 912, 874, 770 cm^{-1} (**anexo 3.12_IV**). HR/MS (M^+ - CH_2CHCH_2) Calculado: 212,1651; Obtido: 212,1624. EM/IQ ($\text{M}+1$): 254 (12%). (**anexo 3.12_NOE**).

Outras análises (CD): DEPT, COSY, HETCOR, ^1H -RMN: Irradiação Seletiva, CG/EM, EM/IQ, HRMS.

(2RS,3RS,6RS)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-2,3-dialil-6-metil-piperidina (3.14) Eluente: Hexano:Acetato de Etila (95/5). 71% de rendimento. Óleo incolor. ^1H -RMN (CDCl_3 , 500MHz) δ 5,7-5,9 (m, 2H), 4,9-5,1 (m, 4H), 4,27 (sl, 1H), 4,00 (m, 1H), 2,2-2,4 (m, 2H), 2,0-2,2 (m, 2H), 1,6-1,9 (m, 3H), 1,2-1,4 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,18 (d, $^3J=6,8$ Hz, 3H) (**anexo 3.14_H**). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4MHz) δ 155,9; 137,2; 136,5; 116,6; 116,3; 79,0; 53,3; 40,8; 37,0; 34,4; 28,4; 28,4; 24,4; 20,9; 19,1 (**anexo 3.14_C**). IV (filme) 3076, 2974, 2935, 2867, 1687, 1640, 1458, 1364, 1318, 1256, 1178, 1110, 1098, 1062, 1014, 994, 912, 874, 771 cm^{-1} (**anexo 3.14_IV**). HR/MS (M^+ - CH_2CHCH_2) Calculado: 238,1807; Obtido: 238,1807. EM/IQ ($\text{M}+1$): 280 (30%).

Outras análises (CD): DEPT, gCOSY, HMQC, ^1H -RMN: Irradiação Seletiva, CG/EM, EM/IQ, HRMS.

(2RS,3RS,6RS)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-2-alil-3-metil-6-*n*-pentil-piperidina (3.16) Eluente: Hexano:Acetato de Etila (98/2). 86% de rendimento. ^1H -RMN (CDCl_3 , 500MHz, 50°C) δ 5,7-5,9 (m, 1H), 4,9-5,1 (m, 2H), 4,06 (sl, 1H), 3,89 (t, $^3J=6,5$ Hz, 1H), 2,3 (m, 2H), 1,4-1,9 (m, 5H), 1,45 (s, 9H), 1,1-1,4 (m, 8H), 1,00 (d, $^3J=7,1$ Hz, 3H), 0,89 (t, $^3J=6,8$ Hz, 3H) (**anexo 3.16_H**). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4MHz, 50°C) δ 155,8; 136,8; 116,3; 78,9; 56,3; 50,5; 40,6; 35,7; 31,8; 29,5; 28,4; 27,0; 22,5; 22,0; 21,5; 19,2; 13,8 (**anexo 3.16_C**). IV (filme) 3075, 2958, 2932,

2860, 1687, 1640, 1456, 1406, 1364, 1316, 1254, 1177, 1111, 995, 911, 872, 769 cm^{-1} (**anexo 3.16_IV**). HR/MS ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{CHCH}_2$) Calculado: 268,2277; Obtido: 268,2274.

Outras análises (CD): ^1H -RMN (ta), ^{13}C -RMN (ta), DEPT (ta), gCOSY (50°C), HSQC (ta), ^1H -RMN: Irradiação Seletiva (ta), CG/EM, HRMS.

(2RS,3RS,6RS)-2-*all*-3,6-dimetil-piperidina-hidrocloreto (3.17) Adicionou-se a uma solução de 3.12 (13,0mg, 0,05 mmol) em CH_2Cl_2 (1 mL) e à 0°C, ácido trifluoroacético (0,04 mL, 0,51 mmol). Retirou-se e o banho de gelo e deixou-se o sistema sob agitação por 3 horas à temperatura ambiente. Neutralizou-se a mistura reacional com $\text{NaHCO}_{3(\text{aq})}$ saturado e extraiu-se a fase aquosa com CH_2Cl_2 (4 X 5 mL). Isolou-se o produto de desproteção por cromatografia em coluna flash (Acetato de Etila/Metanol 90/10). Adicionou-se uma solução HCl/MeOH 2M e evaporou-se o solvente, fornecendo 3.17 em 74% de rendimento como um sólido amarelado. ^1H -RMN (D_2O , 500MHz) δ 5,74 (m, 1H), 5,17 (m, 2H), 3,12 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,54 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,53 (m, 1H), 1,38 (m, 1H), 1,21 (m, 1H), 1,18 (d, $^3\text{J}=6,6$ Hz, 3H), 0,91 (d, $^3\text{J}=6,6$ Hz, 3H) (**anexo 3.17_H**). IV (filme) 3360, 3077, 2960, 2929, 2854, 2748, 2544, 1770, 1761, 1715, 1614, 1557, 1456, 1441, 1417, 1404, 1377, 1318, 1260, 1203, 1180, 1091, 1064, 1041, 931, 802, 769 cm^{-1} (**anexo 3.11_IV**).

Outras análises (CD): CYCLENONE

Procedimento para adição de 2-(*terc*-butildimetil-sililoxi)-furano ao etoxicarbamato 3.1. A uma solução do etoxi-carbamato 3.1 (50 mg; 0,19 mmol) em 5 mL de CH_2Cl_2 , resfriada à -78°C e sob atmosfera de argônio, adicionou-se 2,0 equivalentes de 2-(*terc*-butildimetil-sililoxi)-furano (107 mg; 0,4 mmol) e de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0,05 mL; 0,4 mmol) e agitou-se a reação por 90 minutos. Adicionou-se 2 mL de uma solução aquosa de NH_4Cl , extraiu-se a fase aquosa com CH_2Cl_2 (5 vezes com 5mL) e evaporou-se a fase orgânica. Os compostos 3.18 e 3.19 (43 mg; 0,15 mmol) foram obtidos, na proporção de 1:1,8 (determinada por CG), como sólidos brancos em 76% de rendimento, após coluna cromatográfica flash, utilizando-se Hexano:Acetato de Etila (8:2) como eluente.

(2RS,3RS,6RS)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-2-[(2SR)-5-oxo-2,5-dihidro-2-furani]-3,6-dimetil-piperidina (3.18) ^1H -RMN (CDCl_3 , 300MHz, ta) δ 7,3 (m, 1H), 6,13 (d, $^3\text{J}=4,8$ Hz, 1H), 5,30 (sl, 1H), 3,6-4,6 (m, 2H), 1,8-2,2 (m, 3H), 1,2-1,7 (m, 11H), 1,23 (d, $^3\text{J}=6,9$ Hz, 3H), 1,02 (d, $^3\text{J}=7,0$ Hz, 3H) (**anexo 3.18_H**). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4MHz, 55°C) δ 172,5; 155,5; 121,5; 84,5; 80,3; 59,2; 46,4; 29,7; 28,4; 27,9; 24,9; 22,6; 21,4; 19,5 (**anexo 3.18_C**). IV (filme) 3093, 2970, 2937, 2872, 1790, 1761, 1687, 1651, 1456, 1399, 1367, 1355, 1319, 1299, 1255, 1167, 1093,

1032, 1008, 895, 868, 817, 799, 772 cm^{-1} (anexo 3.18_IV). HR/MS ($\text{M}^+-\text{C}_4\text{H}_8$) Calculado:239,1158; Obtido: 239,1158. (anexo 3.18_NOESY-1D_TA).

Outras análises (CD): ^1H -RMN (55°C), DEPT (55°C), HRMS, Difração de Raio-X

(2RS,3RS,6RS)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-2-[(2RS)-5-oxo-2,5-dihidro-2-furanil]-3,6-dimetil-piperidina (3.19) ^1H -RMN (CDCl_3 , 500MHz, 50°C) δ 7,56 (d, $^3J=5,1$ Hz, 1H), 6,03 (d, $^3J=4,1$ Hz, 1H), 5,04 (dt, $^3J=5,1$ e 1,8 Hz, 1H), 4,1 (sl, 2H), 2,00 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,2-1,6 (m, 2H), 1,42 (s, 9H); 1,15 (d, $^3J=6,6$ Hz, 3H), 1,10 (d, $^3J=6,6$ Hz, 3H) (anexo 3.19_H). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4MHz, 50°C) δ 20,6; 21,5; 24,9; 26,9; 28,2; 30,8; 47,1; 59,1; 79,9; 85,7; 121,3; 155,1; 156,4; 173,1 (anexo 3.19_C). IV (filme) 3091, 2971, 2934, 2872, 1787, 1759, 1683, 1600, 1456, 1407, 1391, 1366, 1316, 1288, 1253, 1164, 1093, 1041, 1008, 915, 893, 826, 817, 771 cm^{-1} (anexo 3.19_IV). HR/MS ($\text{M}^+-\text{C}_4\text{H}_8$) Calculado:239,1158; Obtido: 239,1172. (anexo 3.19_CYCLENONE_50GR).

Outras análises (CD): ^1H -RMN (ta), ^{13}C -RMN (ta), gCOSY (50°C), ^1H -RMN (50°C): Irradiação Seletiva, HPLC, CG, CG/EM, HRMS.

(2RS,3RS,6RS)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-2-(4-metoxi-3-buten-2-ona)-3,6-dimetil-piperidina (3.20) A uma solução do etoxi-carbamato 3.1 (56 mg; 0,22 mmol) em 5 mL de CH_2Cl_2 , resfriada à -78°C e sob atmosfera de argônio, adicionou-se 2,0 equivalentes de (0,1 mL; 0,47 mmol) e de $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (0,05 mL; 0,43 mmol) e agitou-se a reação por 90 minutos. Adicionou-se 2 mL de uma solução aquosa de NH_4Cl , extraiu-se a fase aquosa com CH_2Cl_2 (5 vezes com 5mL) e evaporou-se a fase orgânica. O composto 3.20 (6,8 mg; 0,02 mmol) foi obtido, como um óleo incolor em 10% de rendimento, após coluna cromatográfica flash, utilizando-se Hexano:Acetato de Etila (8:2) como eluente. ^1H -RMN (CDCl_3 , 300MHz) δ 7,77 (d, $^3J=12,6$ Hz, 1H), 5,64 (d, $^3J=12,6$ Hz, 1H), 4,35 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,68 (m, 2H), 1,6-2,0 (m, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,0-1,4 (m, 2H), 1,15 (d, $^3J=7,0$ Hz, 3H), 1,01 (d, $^3J=7,0$ Hz, 3H) (anexo 3.20_H). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 125,7MHz) δ 198,6; 164,3; 156,5; 106,1; 80,2; 58,3; 53,9; 48,5; 46,5; 30,4; 30,2; 29,2; 24,5; 23,8; 21,7; 21,1; 19,6 (anexo 3.20_C). IV (filme) 2969, 2936, 2869, 1682, 1651, 1644, 1621, 1596, 1455, 1440, 1393, 1366, 1354, 1312, 1254, 1242, 1222, 1176, 1137, 1099, 1043, 1005, 972, 958, 870, 810, 771 cm^{-1} (anexo 3.20_IV). HR/MS ($\text{M}^+-\text{C}_4\text{H}_8$) Calculado:255,1471; Obtido: 255,1471.

Outras análises (CD): DEPT, CYCLENONE, gCOSY, ^1H -RMN: Irradiação Seletiva, HSQC, CG/EM, HRMS.

Procedimento para redução de N-Boc-2-pirrolidinonas dissustituídas 2.38-2.43. A uma solução da lactama (0,25 mmol) em THF (1 mL), à -78°C, e sob atmosfera de argônio,

adicionou-se LiBEt_3H -solução 1M em THF (0,38 mmol) e deixou-se agitando por 60 minutos. Adicionou-se etanol (10mL) gelado à -78°C e uma solução HCl/EtOH 2M até pH 3 (acompanhamento com papel indicador universal). Após 2 horas à -78°C adicionou-se uma solução de $\text{KOH}/10\%$ em etanol, até a neutralização a solução. Deixou-se o sistema chegar à temperatura ambiente e extraiu-se a fase aquosa com CH_2Cl_2 (4 X 5 mL) e obteve-se os produtos de redução após coluna cromatográfica em sílica gel com a adição de 1mL de Et_3N (os eluentes e rendimentos estão indicados em cada caso). Nas reações onde produtos hidroxilados foram isolados juntamente com os etoxycarbamatos o rendimento total é representado pela soma dos rendimentos de ambos.

[2RS(2SR),3RS,5RS]-1-(*tert*-butoxicarbonil)-2-etoxi-3-metil-5-fenil-pirrolidina (3.21).

Eluente: Hexano/Acetato de Etila 90/10. 26% de rendimento. Óleo incolor. IV (filme) 3458, 3064, 3029, 2971, 2931, 2875, 1700, 1604, 1495, 1478, 1456, 1381, 1365, 1256, 1169, 1126, 1094, 1078, 1018, 924, 897, 860, 759, 701, 603 cm^{-1} (anexo 3.21_IV). Isolado juntamente com 3.22

Outras análises (CD): ^1H -RMN

[2RS(2SR),3RS,5RS]-1-(*tert*-butoxicarbonil)-2-hidroxi-3-metil-5-fenil-pirrolidina (3.22).

Eluente: Hexano/Acetato de Etila 90/10. 36% de rendimento. Óleo incolor. IV (filme) 3445, 3062, 3028, 2970, 2932, 2875, 1785, 1749, 1679, 1604, 1495, 1478, 1456, 1393, 1366, 1312, 1249, 1164, 1105, 1040, 1031, 924, 908, 760, 702, 612 cm^{-1} (anexo 3.22_IV).

Outras análises (CD): ^1H -RMN

[2RS(2SR),3RS,5RS]-1-(*tert*-butoxicarbonil)-2-etoxi-3-alil-5-metil-pirrolidina (3.23).

Eluente: Hexano/Acetato de Etila 80/20. 20% de rendimento. Óleo incolor. ^1H -RMN (CDCl_3 , 300MHz) δ 5,7-5,9 (m, 1H), 4,9-5,2 (m, 2H), 4,0-3,4 (m, 2H), 1,8-2,4 (m, 4H), 1,2-1,7 (m, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,33 (sl, 3H), 1,19 (m, 3H) (sinais largos) (anexo 3.23_H). Isolado juntamente com 3.24

Outras análises (CD): ^{13}C -RMN

[2RS(2SR),3RS,5RS]-1-(*tert*-butoxicarbonil)-2-hidroxi-3-alil-5-metil-pirrolidina (3.24).

Eluente: Hexano/Acetato de Etila 80/20. 80% de rendimento. Óleo incolor. IV (filme) 3444, 3076, 2974, 2932, 2874, 1681, 1642, 1478, 1455, 1393, 1367, 1346, 1256, 1172, 1129, 1101, 1033, 997, 912, 868, 774 cm^{-1} (anexo 3.24_IV).

Outras análises (CD): ^1H -RMN

[2RS(2SR),3RS,5RS]-1-(*tert*-butoxicarbonil)-2-etoxi-3-alil-5-fenil-pirrolidina (3.25).

Eluente: Hexano/Acetato de Etila 90/10. 25% de rendimento. Óleo incolor. ^1H -RMN (CDCl_3 , 300MHz) δ 7,4-7,0 (m, 5H), 5,9-5,7 (m, 1H), 5,3-4,6 (m, 4H), 3,9-3,5 (m, 2H), 2,2-2,4 (m, 4H), 1,6-1,1 (m, 13H) (sinais largos) (anexo 3.25_H). Isolado juntamente com 3.26

Outras análises (CD): ^1H -RMN ^{13}C -RMN, DEPT

[2RS(2SR),3RS,5RS]-1-(*tert*-butoxicarbonil)-2-hidroxi-3-alil-5-fenil-pirrolidina (3.26).

Eluente: Hexano/Acetato de Etila 80/20. 49% de rendimento. Óleo incolor. IV (filme) 3445, 3064, 3028, 3008, 2975, 2930, 1681, 1642, 1495, 1477, 1455, 1393, 1366, 1340, 1282, 1256, 1166, 1133, 1076, 1041, 1030, 901, 769, 759, 702, 610 cm^{-1} (anexo 3.26_IV).

Outras análises (CD): ^1H -RMN, ^{13}C -RMN, DEPT

[2RS(2SR),3RS,5RS]-1-(*tert*-butoxicarbonil)-2-hidroxi-3-benzil-5-metil-pirrolidina

(3.27). Eluente: Hexano/Acetato de Etila 80/20. 93% de rendimento. Óleo incolor. IV (filme) 3445, 3062, 3026, 2971, 2930, 2872, 1678, 1496, 1478, 1454, 1393, 1367, 1344, 1255, 1169, 1130, 1097, 1065, 1030, 1011, 866, 774, 751, 700 cm^{-1} (anexo 3.27_IV).

Outras análises (CD): ^1H -RMN

[2RS(2SR),3RS,5RS]-1-(*tert*-butoxicarbonil)-2-etoxi-3-benzil-5-fenil-pirrolidina (3.28).

Eluente: Hexano/Acetato de Etila 80/20. 13% de rendimento. Óleo incolor. IV (filme) 3062, 3027, 2972, 2926, 2870, 2854, 1701, 1603, 1495, 1478, 1454, 1377, 1366, 1255, 1165, 1118, 1072, 1030, 897, 750, 700 cm^{-1} (anexo 3.28_IV). Isolado juntamente com 3.29

[2RS(2SR),3RS,5RS]-1-(*tert*-butoxicarbonil)-2-hidroxi-3-benzil-5-metil-pirrolidina

(3.29). Eluente: Hexano/Acetato de Etila 80/20. 65% de rendimento. Óleo incolor. IV (filme) 3435, 3086, 3062, 3027, 3003, 2975, 2929, 1948, 1847, 1678, 1603, 1495, 1477, 1454, 1393, 1366, 1310, 1283, 1256, 1163, 1128, 1085, 1065, 1050, 1030, 906, 893, 858, 754, 701 cm^{-1} (anexo 3.29_IV).

Outras análises (CD): ^1H -RMN

[2RS(2SR),3SR,5RS]-1-(*tert*-butoxicarbonil)-2-hidroxi-3-metil-5-fenil-pirrolidina

(3.30). Eluente: Hexano/Acetato de Etila 80/20. 67% de rendimento. Óleo incolor. IV (filme) 3439, 3062, 3028, 2974, 2931, 2876, 1679, 1456, 1396, 1366, 1257, 1164, 1150, 1127, 1074, 989, 898, 762, 700 cm^{-1} (anexo 3.30_IV).

Procedimento para formação de N-Boc-pirrolidinas aliladas 3.31-3.36. A uma solução dos hidroxycarbamatos ou etoxycarbamatos (reagentes utilizados indicados em cada caso) **3.21-3.30** (0,15 mmol) em CH_2Cl_2 (3 mL), à -78°C , e sob atmosfera de argônio, adicionou-se alitributilestanana (0,30 mmol) e, logo a seguir, $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (0,30 mmol). Deixou-se agitando por 90 minutos e Adicionou-se uma solução aquosa de KF 10% (3 mL) e agitou-se à temperatura ambiente por 1 hora. Separou-se a fase aquosa e adicionou-se mais 3 mL da solução de KF 10% à fase orgânica, deixando-se agitando por mais 30 minutos. Extraiu-se as fases aquosas com CH_2Cl_2 (5 X 5 mL) e evaporou-se a fase orgânica. Extraiu-se novamente o sólido branco obtido com Acetato de Etila (5 X 5 mL). Os produtos de adição foram isolados por cromatografia em coluna flash (rendimentos e eluentes indicados em cada caso). Os sinais dos espectros de ^1H -RMN não estão listados nesta parte experimental devido à presença de misturas de epímeros e de isômeros rotacionis (apesar disto eles encontram-se disponíveis na parte de anexos).

[2RS(2SR),3RS,5RS]-1-(*tert*-butoxicarbonil)-2-alil-3-metil-5-fenil-pirrolidina (3.31)

Eluente: Hexano/Acetato de Etila 95/5. Reagente: **3.21**: 78% de rendimento. Reagente: **3.22**: 64% de rendimento. Óleo incolor. Mistura de produtos 1,9/1,0 determinada por CG (Condição-padrão). IV (filme) 3074, 3064, 3028, 3002, 2972, 2930, 2876, 1693, 1639, 1604, 1495, 1477, 1452, 1388, 1365, 1256, 1173, 1121, 1078, 1062, 1029, 952, 913, 862, 769, 754, 700 cm^{-1} (anexo 3.31_IV). HR/MS ($\text{M}^+-\text{CH}_2\text{CHCH}_2$) Calculado: 260,1651; Obtido: 260,1649. EM/IQ ($\text{M}+1$): 302 (100%). ^1H -RMN (anexo 3.31_H).

Outras análises (CD): ^{13}C -RMN, DEPT, EM/IQ, CG/EM, HPLC, HRMS

[2RS(2SR),3RS,5RS]-1-(*tert*-butoxicarbonil)-2-alil-3-benzil-5-metil-pirrolidina (3.32)

Eluente: Hexano/Acetato de Etila 90/10. 53% de rendimento. Óleo incolor. Mistura de produtos 2,2/1,0 determinada por CG (Condição-padrão). IV (filme) 3074, 3063, 3026, 3002, 2972, 2929, 2869, 1693, 1640, 1496, 1454, 1388, 1365, 1347, 1255, 1176, 1123, 1096, 1030, 1004, 912, 773, 746, 700 cm^{-1} (anexo 3.32_IV). HR/MS ($\text{M}^+-\text{CH}_2\text{CHCH}_2$) Calculado: 274,1807; Obtido: 274,1805. EM/IQ ($\text{M}+1$): 316 (100%). ^1H -RMN (anexo 3.32_H).

Outras análises (CD): ^{13}C -RMN, EM/IQ, CG, CG/EM, HRMS

[2RS(2SR),3RS,5RS]-1-(*tert*-butoxicarbonil)-2-alil-3-benzil-5-fenil-pirrolidina (3.33)

Eluente: Hexano/Acetato de Etila 90/10. Reagente: mistura de **3.28** e **3.29**: 74% de rendimento. Óleo incolor. Mistura de produtos 1,6/1,0 determinada por CG (Condição-padrão). IV (filme) 3062, 3027, 3002, 2974, 2929, 1693, 1640, 1603, 1495, 1454, 1386, 1365, 1255, 1169, 1121,

1075, 1030, 914, 745, 699 cm^{-1} (**anexo 3.33_IV**). HR/MS ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$) Calculado: 320,1650; Obtido: 320,1656. EM/IQ ($\text{M}+1$): 378 (37%). ^1H -RMN (**anexo 3.33_H**).

Outras análises (CD): ^{13}C -RMN, EM/IQ, CG, CG/EM, HRMS,

[2RS(2SR),3RS,5RS]-1-(*tert*-butoxicarbonil)-2,3-dialil-5-fenil-pirrolidina (3.34)

Eluente: Hexano/Acetato de Etila 90/10. Reagente: 3,25: 78% de rendimento. Reagente: 3,26: 70% de rendimento. Óleo incolor. Mistura de produtos 1,4/1,0 determinada por CG (Condição-padrão). IV (filme) 3075, 3028, 3002, 2975, 2928, 1694, 1641, 1494, 1478, 1452, 1386, 1365, 1320, 1255, 1172, 1121, 1075, 994, 913, 767, 700 cm^{-1} (**anexo 3.34_IV**). HR/MS ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{CHCH}_2$) Calculado: 286,1807; Obtido: 286,1805. EM/IQ ($\text{M}+1$): 328 (83%). ^1H -RMN (**anexo 3.34_H**).

Outras análises (CD): EM/Inserção direta, EM/IQ, CG, CG/EM, HPLC, HRMS

[2RS(2SR),3RS,5RS]-1-(*tert*-butoxicarbonil)-2,3-dialil-5-metil-pirrolidina (3.35)

Eluente: Hexano/Acetato de Etila 95/5. Reagente: 3,23: 63% de rendimento. Reagente: 3,24: 60% de rendimento. Óleo incolor. IV (filme) 3076, 2974, 2928, 2872, 2855, 1695, 1641, 1478, 1455, 1388, 1366, 1255, 1176, 1122, 995, 912, 773 cm^{-1} (**anexo 3.35_IV**). HR/MS ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{CHCH}_2$) Calculado: 224,1651; Obtido: 224,1650. EM/IQ ($\text{M}+1$): 266 (100%). ^1H -RMN (**anexo 3.35_H**).

Outras análises (CD): EM/Inserção direta, EM/IQ, CG, HPLC, HRMS

[2RS(2SR),3SR,5RS]-1-(*tert*-butoxicarbonil)-2-alil-3-metil-5-fenil-pirrolidina (3.36)

Eluente: Hexano/Acetato de Etila 95/5. Reagente: 3,30: 59% de rendimento. Óleo incolor. Mistura de produtos 1,2/1,0 determinada por CG (Condição-padrão). IV (filme) 3072, 3028, 2963, 2928, 2875, 1694, 1455, 1385, 1365, 1256, 1168, 1134, 1074, 912, 699 cm^{-1} (**anexo 3.36_IV**). HR/MS ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{CHCH}_2$) Calculado: 260,1651; Obtido: 260,1651. EM/IQ ($\text{M}+1$): 302 (96%). ^1H -RMN (**anexo 3.36_H**).

Outras análises (CD): ^{13}C -RMN, EM/IQ, CG/EM, HPLC, HRMS

[2RS,3aSR,7aRS(SR)]-1-(*tert*-butoxicarbonil)-2-metil-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-indol

(3.37) Preparou-se uma solução em CH_2Cl_2 (2 mL) do catalisador de Grubbs (4 mol%; 2,6 mg) à temperatura ambiente, sob atmosfera de argônio e adicionou-se solução da pirrolidina trissubstituída 3.35 (21,0 mg; 0,08 mmol) em CH_2Cl_2 (1 mL). Deixou-se agitando por 3 horas, evaporou-se o solvente e isolou-se o produto de metátese de olefinas 3,37 (17,0 mg; 0,07 mmol) através cromatografia em coluna flash (Hexano/Acetato de Etila 95/5) em 91% de rendimento como um óleo incolor. Mistura de produtos 1,1/1,0 determinada por CG (Condição-

padrão). IV (filme) 3024, 2964, 2928, 2849, 1695, 1478, 1456, 1391, 1365, 1304, 1254, 1177, 1144, 1123, 1089, 1077, 1009, 985, 773, 664 cm^{-1} (anexo 3.37_IV). HR/MS (M^+) Calculado: 237,1729; Obtido: 237,1727. ^1H -RMN (anexo 3.37_H).

Outras análises (CD): ^{13}C -RMN, gCOSY, CG, CG/EM, HRMS

[2RS,3aSR,7aRS(SR)]-1-(*terc*-butoxicarbonil)-2-fenil-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-indol

(3.38) Preparou-se uma solução em CH_2Cl_2 (2 mL) do catalisador de Grubbs (4 mol%; 2,7 mg) à temperatura ambiente, sob atmosfera de argônio e adicionou-se solução da pirrolidina trissubstituída 3.34 (27,0 mg; 0,08 mmol) em CH_2Cl_2 (1 mL). Deixou-se agitando por 3 horas, evaporou-se o solvente e isolou-se o produto de metátese de olefinas 3,38 (22,2 mg; 0,07 mmol) através cromatografia em coluna flash (Hexano/Acetato de Etila 95/5) em 90% de rendimento como um óleo incolor. Mistura de produtos 1,2/1,0 determinada por CG (Condição-padrão). IV (filme) 3086, 3060, 3024, 3003, 2972, 2927, 2900, 2849, 1697, 1494, 1451, 1394, 1364, 1346, 1308, 1294, 1255, 1172, 1138, 1122, 1074, 945, 916, 766, 699, 666 cm^{-1} (anexo 3.38_IV). HR/MS (M^+) Calculado: 243,1259; Obtido: 243,1260. ^1H -RMN (anexo 3.38_H).

Outras análises (CD): ^{13}C -RMN, DEPT, CG, CG/EM, HRMS

6.4 Capítulo 4

(2RS,4aRS,8aSR)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-2-metil-3,4,4a,5,8,8a-octaidroquinolina (4.1)

A uma solução do catalisador de Grubbs (2,8 mg; 0,0034mmol; 4 mol%) em 2,5 mL de CH₂Cl₂ adiciona-se outra solução de N-Boc-2,3-dialil-6-metil-piperidina 3.14 (24 mg; 0,086 mmol) em 1 mL CH₂Cl₂, à temperatura ambiente, e sob atmosfera de argônio e deixou-se agitando por 1 hora. Retirou-se o solvente em evaporador rotativo e o produto de metátese de olefinas 4.1 (21 mg; 0,083 mmol) foi isolado após cromatografia em coluna flash, utilizando-se Hexano:Acetato de Etila (95/5) como eluente, em 97 % de rendimento na forma de um óleo incolor. ¹H-RMN (CDCl₃, 500MHz) δ 5,1 (m, 2H), 4,45 (m, 1H), 3,47 (ddd, ³J= 11,0; 11,0 e 4,8 Hz 1H), 2,7 (m, 1H), 2,1-2,25 (m, 2H), 1,7-2,0 (m, 3H), 1,2-1,7 (m, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,25 (d, ³J= 7,3 Hz, 3H) (anexo 4.1_H). ¹³C-RMN (CDCl₃, 125,7MHz) δ 155,6; 126,39; 126,38; 79,0; 57,0; 44,5; 34,2; 33,9; 33,8; 29,0; 28,6; 26,1; 25,8 (anexo 4.1_C). IV (filme) 3024, 2966, 2928, 2871, 2855, 1731, 1689, 1646, 1454, 1401, 1365, 1348, 1315, 1255, 1175, 1151, 1117, 1097, 1075, 1058, 1024, 990, 961, 887, 770, 664 cm⁻¹ (anexo 4.1_IV). HR/MS (M⁺) Calculado: 251,1885; Obtido: 251,1886.

Outras análises (CD): DEPT, gCOSY, HSQC, ¹H-RMN: Irradiação Seletiva, CG/EM, HRMS.

(2RS,4aRS,8aSR)-2-metil-3,4,4a,5,8,8a-octaidroquinolina (4.2)

Preparou-se uma solução octaidroquinolina 4.1 (11,6 mg; 0,046 mmol) em 1 mL de CH₂Cl₂, e resfriou-se à 0°C em um banho de gelo. Adicionou-se, gota a gota, 10 equivalentes do ácido trifluoroacético (0,035 mL; 0,46 mmol). Retirou-se o banho de gelo e deixou-se a reação agitando à temperatura ambiente por 3 horas. Após esse tempo adicionou-se solução saturada de NaHCO₃ (3mL) e extraiu-se a fase aquosa com CH₂Cl₂ (4 X 5mL). Obteve-se 4,2 (4,6 mg, 0,03 mmol) como um óleo incolor, em 66 % de rendimento, após coluna cromatográfica flash utilizando-se Acetato de Etila/Metanol/NH₄OH (80mL/20mL/20gotas) como eluente. ¹H-RMN (CDCl₃, 500MHz) δ 5,63 (m, 1H), 5,58 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,84 (td, ³J=10,5 e 5,3 Hz, 1H), 2,42 (dt, ³J=17,1 e 5,3 Hz, 1H), 2,1-2,3 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 1,7-1,9 (m, 3H), 1,64 (m, 1H), 1,32 (d, ³J=6,4 Hz, 3H), 1,2-1,3 (m, 1H) (anexo 4.2_H). ¹³C-RMN (CDCl₃, 125,7MHz) δ 126,0; 123,8; 56,9; 52,8; 34,5; 31,7; 31,5; 30,7; 29,8; 19,9 (anexo 4.2_C). IV (filme) 3390, 3188, 3029, 2928, 2853, 2791, 2746, 2637, 2514, 2446, 2354, 1738, 1732, 1668, 1633, 1621, 1615, 1584, 1575, 1568, 1557, 1462, 1456, 1442, 1385, 1354, 1337, 1306, 1260, 1202, 1175, 1152, 1112, 1067, 1039, 1015, 997, 987, 801, 780, 666 cm⁻¹ (anexo 4.2_IV). HR/MS (M⁺) Calculado: 151,1361; Obtido: 151,1361.

Outras análises (CD): DEPT, gCOSY, HSQC, ¹H-RMN: Irradiação Seletiva, HRMS.

(2RS,4aRS,8aSR)-2-metil-3,4,4a,5,6,7,8,8a-decaidroquinolina-hidrocloreto (4.3)

Preparou-se uma solução decaidroquinolina **4.2** (3,5 mg; 0,023 mmol) em 5 mL de metanol e adicionou-se aproximadamente 2 mg de Pd/C (~10mol%). Manteve-se o sistema sob agitação e atmosfera de H₂ (1 atm) por 4 horas, filtrou-se o sistema em celite utilizando-se metanol como solvente. Adicionou-se uma solução de HCl/EtOH 2M até pH2 e evaporou-se os solventes em evaporador rotativo, fornecendo 4 mg (0,021mmol) de **4.3** na forma de um hidrocloreto. ¹H-RMN (D₂O, 300MHz) δ 3,0 (m, 1H), 2,60 (dt, ³J=11,0; e 3,4 Hz, 1H), 1,7-1,8 (m, 2H), 1,5-1,7 (m, 3H), 1,0-1,4 (m, 7H), 1,11 (d, ³J=6,6 Hz, 3H), 0,90 (m, 1H) (**anexo 4.3_H**). ¹³C-RMN (D₂O, 125,7MHz) δ 61,3; 54,1; 39,2; 31,8; 31,0; 30,4; 30,0; 25,3; 24,9; 19,2 (**anexo 4.3_C**). IV (filme) 3390, 2930, 2855, 2793, 2735, 2629, 2524, 2355, 1737, 1583, 1462, 1455, 1383, 1287, 1259, 1122, 1028, 955, 750 cm⁻¹ (**anexo 4.3_IV**). HR/MS (M⁺) Calculado: 153,1518; Obtido: 153,1524.

Outras análises (CD): DEPT, gCOSY, HRMS

(5RS,8RS,8aSR)-5,8-dimetil-indolizidina (4.4) A uma solução de **4.5** (22,0 mg; 0,13 mmol) em 2 mL de CH₂Cl₂, à 0°C, adicionou-se tetrabrometo de carbono (53 mg; 0,16 mmol) e trifetil-fosfina (50 mg, 0,19 mmol). Agitou-se por 30 minutos, adicionou-se Et₃N (0,27 mL, 1,90 mmol) e após 60 minutos evaporou-se o solvente do bruto reacional em evaporador rotativo. Isolou-se um sólido alaranjado, que após coluna cromatográfica em sílica flash, com clorofórmio:metanol (9:1) como eluente, forneceu **4.4** (13 mg, 0,09 mmol) em 70 % de rendimento como um sólido marrom claro amorfo. ¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz) δ 3,9 (m, 1H), 2,94 (m,1H), 2,72 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,4 (m, 1H), 1,7-2,3 (m, 7H), 1,54 (d, ³J=6,6 Hz, 3H), 1,2 (m,1H), 0,98 (d, ³J=6,2 Hz, 3H) (**anexo 4.4_H**). ¹³C-RMN (CDCl₃, 75,4MHz) δ 73,1; 61,2; 50,8; 33,3; 31,9; 30,9; 27,0; 18,0; 18,1; 17,7 (**anexo 4.4_C**). IV (filme) 2955, 2922, 2873, 2850, 2774, 2694, 2648, 2613, 2578, 2534, 2486, 2456, 1455, 1374, 1074, 1051 cm⁻¹ (**anexo 4.4_IV**). HR/MS (M⁺) Calculado: 154,1518; Obtido: 154,1602.

Outras análises (CD): DEPT, COSY, HETCOR, ¹H-RMN: Irradiações Seletivas, CG/EM, HRMS.

(2RS,3RS,6RS)-2-(3-hidroxipropil)-3,6-dimetil-piperidina (4.5) Preparou-se uma solução piperidina **4.7** (198,0 mg; 0,73 mmol) em 10 mL de CH₂Cl₂, e resfriou-se à 0°C em um banho de gelo. Adicionou-se, gota a gota, 10 equivalentes do ácido trifluoroacético (0,56 mL; 7,3 mmol). Retirou-se o banho de gelo e deixou-se a reação agitando à temperatura ambiente por 3 horas. Após esse tempo adicionou-se NH₄OH_(conc.) até pH neutro, seguido de 40 mL de CH₂Cl₂ e MgSO₄ e obteve-se **4,5** (81,0 mg, 0,51 mmol) como um óleo incolor, em 70 % de rendimento, após coluna cromatográfica flash utilizando-se Acetato de Etila/Metanol (8/2) como

eluente. ^1H -RMN (CDCl_3 , 300MHz) δ 4,9 (sl, 2H), 3,6 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,34 (ddd, $^3J=9,7$; 7,0 e 2,5 Hz, 1H), 1,2-1,9 (m, 8H), 1,15 (d, $^3J=6,6$ Hz, 3H), 0,87 (d, $^3J=6,6$ Hz, 3H) (**anexo 4.5_H**). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4MHz) δ 62,4; 62,2; 52,4; 33,5; 33,3; 33,2; 31,7; 28,6; 21,3; 18,1 (**anexo 4.5_C**). IV (filme) 3365, 3272, 2952, 2924, 2869, 2849, 1682, 1456, 1447, 1379, 1201, 1176, 1132, 1061, 719 cm^{-1} (**anexo 4.5_IV**). HR/MS (M^+) Calculado: 171,1623; Obtido: 171,1623.

Outras análises (CD): DEPT, HRMS.

(2RS,3RS,6RS)-2-*all*-3,6-dimetil-piperidina (4.6) Adicionou-se a uma solução de 3.12 (13,0mg, 0,05 mmol) em CH_2Cl_2 (1 mL) e à 0°C, ácido trifluoroacético (0,04 mL, 0,51 mmol). Retirou-se e o banho de gelo e deixou-se o sistema sob agitação por 3 horas à temperatura ambiente. Neutralizou-se a mistura reacional com $\text{NaHCO}_3(\text{aq})$ saturado e extraiu-se a fase aquosa com CH_2Cl_2 (4 X 5 mL). Isolou-se o produto de desproteção 4.6 por cromatografia em coluna flash (Acetato de Etila/Metanol 90/10) em 46% de rendimento como um óleo amarelado.

^1H -RMN (CDCl_3 , 300MHz) δ 9,0 (sl, 1H), 6,09 (m, 1H), 5,15 (m, 2H), 3,14 (m, 1H), 2,5-2,8 (m, 3H), 1,1-2,0 (m, 5H), 1,50 (d, $^3J=6,6$ Hz, 3H), 0,95 (d, $^3J=6,2$ Hz, 3H) (**anexo 4.6_H**). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4MHz) δ 132,7; 119,4; 62,9; 54,8; 32,8; 32,4; 30,5; 19,1; 18,0 (**anexo 4.6_C**). IV (filme) 3408, 2927, 2849, 2797, 2732, 2531, 1687, 1641, 1590, 1459, 1436, 1385, 1351, 1312 cm^{-1} (**anexo 4.6_IV**). EM/IQ ($M+1$): 154 (100%).

Outras análises (CD): DEPT, EM/IQ

(2RS,3RS,6RS)-(1-*terc*-butoxicarbonil)-2-(3-hidroxipropil)-3,6-dimetil-piperidina (4.7)

Preparou-se uma solução da piperidina 3.12 (155 mg; 0,61 mmol) em 6 mL de THF e resfriou-se à -78°C. Adicionou-se, gota a gota, 10 equivalentes de complexo borana-dimetilsulfeto (1,10 mL; 11,7 mmol). Retirou-se o banho e deixou-se a reação à temperatura ambiente por 18 horas. Adicionou-se 5 mL de metanol gota a gota e evaporou-se os solventes (repetiu-se este procedimento 4 vezes). Adicionou-se 6 mL de metanol ao bruto reacional e após total dissolução adicionou-se H_2O_2 30% (0,1 mL; 0,91 mmol) e uma solução aquosa de NaOH (10 %) até o pH do sistema ficar entre 8 e 9 (medido com papel indicador universal). Agitou-se a solução por 60 minutos, adicionou-se Acetato de Etila (20 mL), MgSO_4 , filtrou-se e evaporou-se o solvente em evaporador rotativo. Após coluna cromatográfica flash, com Hexano/Acetato de Etila (8/2) como eluente, isolou-se 4.7 (120,0 mg; 0,45 mmol) em 74 % de rendimento como um óleo incolor. ^1H -RMN (CDCl_3 , 300MHz) δ 4,25 (sl, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,70 (m, 2H), 2,05 (sl, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,65 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,2-1,6 (m, 4H), 1,16 (d, $^3J=7,0$ Hz, 3H), 1,02 (d, $^3J=7,0$ Hz, 3H) (**anexo 4.7_H**). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4MHz) δ 177,0; 79,5; 62,1; 55,2; 46,0; 32,2; 30,1; 29,5; 28,2; 24,2; 21,2; 21,0; 18,5 (**anexo 4.7_C**). IV (filme) 3437, 2963, 2934,

2866, 1685, 1663, 1454, 1406, 1365, 1311, 1255, 1174, 1096, 1057, 1002 cm^{-1} (anexo 4.7_IV). HR/MS (M^+) Calculado: 271,2145; Obtido: 271,2148.

Outras análises (CD): DEPT, COSY, HETCOR, CG/EM, HRMS.

(2RS,3RS,6RS)-2-[3-(4-metil-fenilsulfonilo)-propil]-3,6-dimetil-piperidina (4.8) A uma solução de 4.7 (99,0 mg; 0,36 mmol) em 2 mL de CH_2Cl_2 , adicionou-se cloreto de tosilato (86 mg; 0,45 mmol), Et_3N (0,06 mL, 0,45 mmol) e DMAP (4,4 mg, 0,036 mmol) e deixou-se a reação sob agitação por 18 horas. Adicionou-se 3 mL de H_2O e 10 gotas de uma solução de HCl 10%. Extraíu-se a fase aquosa com CH_2Cl_2 (3x20 mL) e obteve-se 4.8 (118,0 mg, 0,28 mmol) em 76% de rendimento, após coluna cromatográfica flash utilizando-se Hexano/Acetato de Etila (8/2) como eluente. ^1H -RMN (CDCl_3 , 300MHz) δ 7,79 (d, $^3J=8,4$ Hz, 2H), 7,35 (d, $^3J=8,1$ Hz, 2H), 4,2 (sl, 1H), 4,0 (m, 2H), 3,73 (t, $^3J=7,1$ Hz, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,2-2,0 (m, 9H), 1,42 (s, 9H), 1,10 (d, $^3J=7,0$ Hz, 3H), 0,96 (d, $^3J=7,0$ Hz, 3H) (anexo 4.8_H). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4MHz) δ 156,2; 144,8; 133,3; 129,9; 127,9; 79,0; 70,5; 55,5; 45,7; 32,2; 30,6; 28,2; 28,1; 26,3; 24,2; 21,3; 20,7 18,9 (anexo 4.8_C).

Outras análises (CD): DEPT

(2RS,3RS,6RS)-(1-terc-butoxicarbonil)-2-(3-hidroxipropil)-3-metil-6-n-pentil-piperidina (4.10) Preparou-se uma solução da piperidina 3.16 (111 mg; 0,36 mmol) em 8 mL de THF e resfriou-se à -78°C . Adicionou-se, gota a gota, 10 equivalentes de complexo borana-dimetilsulfeto (0,34 mL; 3,6 mmol). Retirou-se o banho e deixou-se a reação à temperatura ambiente por 18 horas. Adicionou-se 10 mL de metanol gota a gota e evaporou-se os solventes (repetiu-se este procedimento 4 vezes). Adicionou-se 10 mL de metanol ao bruto reacional e após total dissolução adicionou-se H_2O_2 30% (0,06 mL; 0,54 mmol) e uma solução aquosa de NaOH (10 %) até o pH do sistema ficar entre 8 e 9 (medido com papel indicador universal). Agitou-se a solução por 60 minutos, adicionou-se Diclorometano (20 mL), MgSO_4 , filtrou-se e evaporou-se o solvente em evaporador rotativo. Após coluna cromatográfica flash, com Hexano/Acetato de Etila (8/2) como eluente, isolou-se 4.10 (80,0 mg; 0,24 mmol) em 68 % de rendimento como um óleo incolor. ^1H -RMN (CDCl_3 , 500MHz) δ 4,0 (sl, 1H), 3,85 (sl, 1H), 3,68 (m, 2H), 1,5-2,0 (m, 4H), 1,6 (m, 4H), 1,45 (s, 9H), 1,1-1,4 (m, 10H), 1,01 (d, $^3J=6,8$ Hz, 3H), 0,88 (t, $^3J=6,8$ Hz, 3H) (anexo 4.10_H). IV (filme) 3445, 2955, 2933, 2867, 1685, 1663, 1456, 1410, 1390, 1365, 1317, 1255, 1175, 1111, 1070, 865, 769 cm^{-1} (anexo 4.10_IV). HR/MS (M^+ - C_4H_8) Calculado: 271,2147; Obtido: 271,2143.

Outras análises (CD): ^{13}C -RMN, DEPT, CG/EM, HRMS.

(2RS,3RS,6RS)-2-(3-hidroxipropil)-3,metil-6-n-pentil-piperidina (4.11) Preparou-se uma solução piperidina **4.10** (80,0 mg; 0,24 mmol) em 6 mL de CH_2Cl_2 , e resfriou-se à 0°C em um banho de gelo. Adicionou-se, gota a gota, 10 equivalentes do ácido trifluoroacético (0,19 mL; 2,4 mmol). Retirou-se o banho de gelo e deixou-se a reação agitando à temperatura ambiente por 3 horas. Após esse tempo adicionou-se $\text{NH}_4\text{OH}_{(\text{conc.})}$ até pH neutro, seguido de 40 mL de CH_2Cl_2 e MgSO_4 e obteve-se **4.11** (51,4 mg, 0,23 mmol) como um óleo incolor, em 93 % de rendimento, após coluna cromatográfica flash utilizando-se Acetato de Etila/Metanol (95/5) como eluente. ^1H -RMN (CDCl_3 , 500MHz) δ 3,8 (sl, 2H), 3,6 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 1,5-1,8 (m, 5H), 1,2-1,5 (m, 10H), 1,10 (m, 2H), 0,86 (7, $^3J=6,8$ Hz, 3H), 0,85 (d, $^3J=6,3$ Hz, 3H) (**anexo 4.11_H**). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 125,7MHz) δ 62,7; 62,2; 56,8; 36,7; 34,4; 33,7; 32,9; 32,3; 31,9; 29,1; 25,5; 22,5; 18,5; 14,0 (**anexo 4.11_C**). IV (filme) 3264, 2952, 2925, 2870, 2853, 2730, 1458, 1377, 1356, 1338, 1117, 1094, 1060, 1017 cm^{-1} (**anexo 4.11_IV**). HR/MS (M^+) Calculado: 227,2249; Obtido: 227,2248.

Outras análises (CD): DEPT, CYCLENONE, gCOSY, HSQC, CG/EM, HRMS.

(5RS,8RS,8aSR)-5-n-pentil-8-metil-indolizidina [(±)-Indolizidina 209B] A uma solução de **4.11** (16,5 mg; 0,07 mmol) em 2 mL de CH_2Cl_2 , à 0°C, adicionou-se tetrabrometo de carbono (72 mg; 0,22 mmol) e trifetilfosfina (67 mg, 0,25 mmol). Agitou-se por 30 minutos, adicionou-se Et_3N (0,4 mL, 2,90 mmol) e após 60 minutos evaporou-se o solvente do bruto reacional em evaporador rotativo. Isolou-se um sólido alaranjado, que após coluna cromatográfica em sílica flash, com Clorofórmio/Metanol (9/1) como eluente, forneceu (±)-Indolizidina **209B** (10,6 mg, 0,05 mmol) em 70 % de rendimento como um sólido marrom claro amorfo. ^1H -RMN (CDCl_3 , 500MHz) δ 3,27 (dt, $^3J=8,8$ e 1,9 Hz, 1H), 1,80-2,05 (m, 3H), 1,60-1,80 (m, 5H), 1,15-1,60 (m, 11H), 0,95 (ddt, $^3J=13,4$; 11,8 e 4,3 Hz, 1H), 0,88 (t, $^3J=6,8$ Hz, 1H), 0,85 (d, $^3J=6,4$ Hz, 3H) (**anexo Indolizidina 209B_H**). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 125,7MHz) δ 71,4; 63,6; 51,8; 36,4; 33,6; 32,2; 31,1; 29,0; 25,5; 22,6; 20,3; 18,9; 14,0 (**anexo Indolizidina 209B_C**). IV (filme) 2955, 2926, 2871, 2856, 2777, 2700, 1732, 1457, 1376, 1331, 1287, 1260, 1244, 1165, 1132, 1112, 1083 cm^{-1} (**anexo Indolizidina 209B_IV**). HR/MS (M^+) Calculado: 209,2144; Obtido: 209,2142. (**anexo Indolizidina 209B_gCOSY**), (**anexo Indolizidina 209B_HSQC**)

Outras análises (CD): DEPT, ^1H -RMN: Irradiações Seletivas, CG/EM, HRMS.

(4RS,6RS,9RS,9aRS)-2-hidroxi-4-isopropil-6,9-dimetil-quinolizidina (4.12) A uma solução de **3.10** (16,0 mg; 0,07 mmol) em 3 mL de metanol, à 70°C, adicionou-se 3 mL de NH_4OH concentrado. Agitou-se por 24 horas e extraiu-se o sistema com CH_2Cl_2 (5 X 5 mL). Isolou-se a quinolizidinona **4.12** (4,8 mg; 0,02 mmol) como um óleo incolor em 30% de rendimento [recuperação de 6 mg (37%) de **3.10**], após coluna cromatográfica em sílica flash,

com Hexano/Acetato de Etila (9/1) como eluente. ^1H -RMN (CDCl_3 , 500MHz) δ 3,12 (dt, $^3J=12,5$ e 3,8Hz, 1H), 2,96 (ddd, $^3J=9,7$; 6,4 e 1,7Hz, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,51 (dd, $^3J=14,0$ e 6,6 Hz, 1H), 2,35 (dt, $^3J=14,0$ e 1,8Hz, 1H), 2,02 (ddd, $^3J=14,0$; 2,9 e 1,9Hz, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,68 (ddd, $^3J=12,8$; 6,5 e 2,9Hz, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,50 (ddd, $^3J=11,7$; 6,9 e 3,4 Hz, 1H), 1,38 (m, 1H), 1,26 (m, 1H), 1,07 (d, $^3J=5,9$ Hz, 3H), 0,91 (d, $^3J=6,6$ Hz, 3H), 0,89 (d, $^3J=6,6$ Hz, 3H), 0,82 (d, $^3J=7,1$ Hz, 3H), (anexo 4.12_H). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 125,7MHz) δ 211,6; 62,7; 56,7; 46,7; 38,3; 36,4; 35,7; 34,1; 28,8; 27,5; 21,2; 20,7; 19,8; 18,5 (anexo 4.12_C). IV (filme) 3400, 2958, 2925, 2873, 2854, 2709, 2634, 1709, 1464, 1455, 1434, 1377, 1338, 1366, 1260, 1228, 1160, 1131, 1101, 1024, 1019, 984, 802, 747 cm^{-1} (anexo 4.12_IV). HR/MS ($\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$) Calculado: 180,1388; Obtido: 180,1387. gCOSY (anexo 4.12_gCOSY). HETCOR (anexo 4.12_HETCOR). NOESY-1D (anexo 4.12_NOESY-1D).

Outras análises (CD): DEPT, ^1H -RMN: Irradiações Seletivas, CG/EM, HRMS,

Procedimentos para redução da quinolizidinona 4.12

Redução com LiAlH_4 : A uma suspensão de LiAlH_4 (3,1 mg; 0,082 mmol) em 1 mL de THF, resfriada à 0°C , adicionou-se uma solução da quinolizidinona 4.12 (9,2 mg; 0,041 mmol) em 1 mL de THF. Aqueceu-se o sistema à temperatura ambiente e deixou-se sob agitação por 40 horas. Resfriou-se o sistema à 0°C e adicionou-se 2 gotas de água destilada. Após 15 minutos de agitação adicionou-se 2 gotas de uma solução de $\text{NaOH}_{(\text{aq})}$ 10% e agitou-se por mais 15 minutos. Adicionou-se mais 6 gotas de água destilada e manteve-se a agitação por duas horas à temperatura ambiente. Separou-se o precipitado formado da fase orgânica por filtração e lavou-se com CH_2Cl_2 (5 X 5mL). Evaporou-se a fase orgânica e isolou-se os produtos de redução 4.17 (primeira fração; 2mg; 0,009 mmol) e 4.16 (segunda fração; 2,5 mg; 0,011 mmol) em 49 % de rendimento total após coluna cromatográfica flash, utilizando-se Acetato de Etila/Metanol/ NH_4OH (380/20/1) como eluente.

Ciclização de 3.10 e redução com L-Selectride: A uma solução de 3.10 (12,0 mg; 0,05 mmol) em 15 mL de metanol, à temperatura ambiente, adicionou-se 1 g de Alumina Básica. Deixou-se sob agitação por 15 dias e filtrou-se o sistema lavando-se com CH_2Cl_2 (5 X 5 mL). Dissolveu-se o bruto de reação em 2,5 mL de THF, resfriou-se o sistema à -78°C e adicionou-se 0,12 mL (0,12 mmol) de uma solução de L-Selectride 1M em THF. Após 90 minutos adicionou-se 3 mL de metanol, neutralizou-se o sistema com HCl/EtOH 2M. Evaporou-se os solventes e isolou-se o produto de redução 4.16 (3,5 mg; 0,015 mmol) em 30 % de rendimento total após duas etapas reacionais e coluna cromatográfica flash, utilizando-se Acetato de Etila/Metanol/ NH_4OH (380/20/1) como eluente.

(2RS,4RS,6RS,9RS,9aRS)-2-hidroxi-4-isopropil-6,9-dimetil-quinolizidina (4.16) ¹H-RMN (CDCl₃, 500MHz) δ 4,18 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,5 (m, 1H), 2,2 (m, 1H), 1,99 (td, ³J=13,2 e 4,5 Hz, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,6 (m, 1H), 1,1-1,5 (m, 5H), 0,99 (d, ³J=5,8 Hz, 3H), 0,92 (t, ³J=6,6 Hz, 3H), 0,82 (d, ³J=7,1 Hz, 3H) (**anexo 4.16_H**). ¹³C-RMN (CDCl₃, 125,7MHz) δ 66,7; 59,3; 50,1; 47,4; 36,0; 34,0; 30,1; 27,6; 26,9; 25,3; 21,2; 21,1; 20,4; 18,6 (**anexo 4.16_C**). IV (filme) 3384, 2956, 2925, 2871, 2855, 2706, 2630, 2594, 1725, 1664, 1461, 1374, 1335, 1260, 1149, 1135, 1089, 1071, 1047, 1031, 918, 802, 639 cm⁻¹ (**anexo 4.16_IV**). HR/MS (M⁺) Calculado: 225,2093; Obtido: 225,2092. CYCLENONE (**anexo 4.16_CYCLENONE**).

Outras análises (CD): DEPT, HRMS

(2SR,4RS,6RS,9RS,9aRS)-2-hidroxi-4-isopropil-6,9-dimetil-quinolizidina (4.17) ¹H-RMN (CDCl₃, 500MHz) δ 3,83 (m, 1H), 2,8 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 1,1-1,9 (m, 11H), 0,95 (d, ³J=5,8 Hz, 3H), 0,89 (t, ³J=6,6 Hz, 3H), 0,84 (d, ³J=7,1 Hz, 3H) (**anexo 4.17_H**). ¹³C-RMN (CDCl₃, 125,7MHz) δ 67,5; 60,4; 53,9; 46,1; 36,3; 34,5; 28,6; 28,1; 27,2; 27,1; 21,4; 20,9; 20,8; 18,9 (**anexo 4.17_C**). IV (filme) 3345, 2954, 2870, 2709, 2632, 2596, 1738, 1715, 1463, 1455, 1373, 1366, 1350, 1260, 1182, 1151, 1084, 1057, 1024, 997, 803, 737, 687 cm⁻¹ (**anexo 4.17_IV**). HR/MS (M⁺) Calculado: 225,2093; Obtido: 225,2092. CYCLENONE (**anexo 4.17_CYCLENONE**).

Outras análises (CD): DEPT, gCOSY, HRMS

Procedimentos para obtenção dos hidrocloreto de 4.16 e 4.17

Adicionou-se 5 mL de uma solução HCl/MeOH (saturada. após borbulhamento de HCl em um frasco contendo metanol) em amostras de 2 mg das respectivas quinolizidinas. Evaporou-se o metanol em bomba de vácuo e isolou-se os hidrocloreto como sólidos brancos em rendimentos quantitativos.

(2RS,4RS,6RS,9RS,9aRS)-2-hidroxi-4-isopropil-6,9-dimetil-quinolizidina-hidrocloreto (4.16-HCl) ¹H-RMN (D₂O, 500MHz) δ 4,25 (quinteto, ³J=4,4 Hz, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,42 (dt, ³J=8,5 e 5,1 Hz, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,36 (ddd, ³J=15,6; 13,4 e 5,1 Hz, 1H), 2,18 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,94-2,04 (m, 2H) 1,74-1,88 (m, 2H), 1,5-1,65 (m, 2H), 1,37 (d, ³J=6,3 Hz, 3H), 1,08 (d, ³J=6,7 Hz, 3H), 1,07 (d, ³J=6,7 Hz, 3H), 0,98 (d, ³J=7,1 Hz, 3H) (**anexo 4.16-HCl_H**). ¹³C-RMN (D₂O, 125,7MHz) δ 64,8; 62,8; 55,8; 53,9; 32,6; 31,8; 29,0; 25,8; 25,0; 24,9; 19,7; 19,1; 17,5; 17,1 (**anexo 4.16-HCl_C**). IV (filme) 3334, 2963, 2931, 2875, 2709, 1732, 1651, 1463, 1455, 1417, 1393, 1284, 1260, 1066, 1016, 987, 800, 753, 662 cm⁻¹ (**anexo 4.16-HCl_IV**). NOESY-1D (**anexo 4.16-HCl_NOESY1D**). HSQC (**anexo 4.16-HCl_HSQC**).

Outras análises (CD): gCOSY

(2SR,4RS,6RS,9RS,9aRS)-2-hidroxi-4-isopropil-6,9-dimetil-quinolizidina-hidrocloreto (4.17-HCl) ^1H -RMN (D_2O , 500MHz) δ 3,99 (hepteto, $^3J=5,6$ Hz, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,65 (dt, $^3J=13,2$ e $3,6$ Hz, 1H), 3,32 (ddd, $^3J=10,1$; $5,1$ e $2,5$ Hz, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,6-2,6 (m, 3H), 1,81 (m, 1H), 1,58-1,73 (m, 3H), 1,35-1,48 (m, 2H), 1,17 (d, $^3J=6,4$ Hz, 3H), 0,89 (d, $^3J=6,4$ Hz, 3H), 0,88 (d, $^3J=6,4$ Hz, 3H), 0,78 (d, $^3J=6,8$ Hz, 3H), (anexo 4.17-HCl_H). CYCLEN OE (anexo 4.17-HCl_CYCLEN OE).

Outras análises (CD): ^1H -RMN: Irradiação seletiva

7 Referências

- ¹ Hermitage, S. A.; Moloney, M. G. *Tetrahedron: Asymmetry* 1994, 5, 1463
- ² Baens, N. P.; Compemolle, F.; Toppet, S. M.; Hoomaert, G. J. *Tetrahedron* 1993, 49, 3193
- ³ Burgess, L. E.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* 1992, 57, 1856
- ⁴ Bacos, D.; Célérier, J. P.; Marx, E.; Rosset, S. Lhomme, G. J. *Helv. Chim. Acta* 1991, 74, 1387
- ⁵ Conley, R. T. *J. Org. Chem.* 1958, 23, 1330
- ⁶ Anastasiou, D.; Jackson, W. R. *J. Organomet. Chem.* 1991, 413, 399
- ⁷ Dias, L. C. *Diastereosseletividade 1,3 na reducao de β -aminocetonas aciclicas. Aplicacao de ions N-aciliminio na sintese de alcaloides piperidinicos, quinolizidinicos e indolizidinicos*. Tese de Doutorado, IQ/UNICAMP, 1993
- ⁸ Drage, J. S.; Earl, R. A.; Vollhardt, K. P. C. *J. Heterocyclic Chem.* 1982, 19, 701
- ⁹ Meiching, K. H.; Hiemstra, H.; Klaver, W. J.; Speckamp, W. N. *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 4799
- ¹⁰ Hiemstra, H.; Speckamp, W. N. *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Ed.; Pergamon Press: New York, 1991, Vol. 2, pp 1047-1082
- ¹¹ Evans, D. A.; Thomas, E. W.; Cherpeck, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* 1982, 104, 3695
- ¹² Ezquerro, J.; Pedregal, C.; Rubio, A.; Yruetagoiena, B.; Escribano, A.; Sánchez-Ferrando, F. *Tetrahedron* 1993, 49, 8665
- ¹³ Hon, Y.-S.; Chang, Y.-C.; Gong, M. -L. *Heterocycles*, 1990, 31, 191
- ¹⁴ Pilli, R. A.; Dias, L. C.; Maldaner, A. O. *J. Org. Chem.* 1995, 60, 717
- ¹⁵ McIntosh, J. M.; Acquah, S. O. *Can. J. Chem.* 1988, 66, 1752
- ¹⁶ Joulet, B.; Rousseau, G. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 2307
- ¹⁷ Pirkle, W. H.; Robertson, M. R.; Hyun, M., H. *J. Org. Chem.* 1984, 49, 2433
- ¹⁸ Romo, D.; Meyers, A. I. *Tetrahedron* 1991, 47, 9503 e referências citadas.
- ¹⁹ Fréville, S.; Célérier, J. P.; Thuy, V. M.; Lhomme, G. *Tetrahedron: Asymmetry*, 1995, 6, 2651
- ²⁰ Royer, J.; Husson, H.-P. *Heterocycles*, 1993, 36, 1493
- ²¹ Lienard, P.; Varea, T.; Quirion, J.-C.; Husson, H.-P. *Synlett* 1994, 143
- ²² Caine, D. *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Ed.; Pergamon Press: New York, 1991, Vol. 3, pp 1-62
- ²³ Evans, D. A.; Alkylation of Chiral Enolates. *Asymmetric Synthesis Vol 3*; Morrison, J. D. Ed.; Academic Press Inc.: Orlando, 1984; pp. 2-110
- ²⁴ Ezquerro, J.; Pedregal, C.; Yruetagoiena, B.; Rubio, A.; Carreño, M. C.; Escribano, A.; Ruano, J. L. G. *J. Org. Chem.* 1995, 60, 2925
- ²⁵ Ezquerro, J.; Pedregal, C.; Rubio, A.; Vaquero, J. J.; Matía, M. P.; Martín, J.; Díaz, A.; Navío, J. L. G.; Deeter, J. B. *J. Org. Chem.* 1994, 59, 4327
- ²⁶ Rubio, A.; Ezquerro, J.; Escribano, A.; Remuñán, M. J.; Vaquero, J. J. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 2171
- ²⁷ Dikshit, D.L.; Panday, S. K. *J. Org. Chem.* 1992, 57, 1920
- ²⁸ Dikshit, D. K.; Bajpai, S. N. *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 3231
- ²⁹ Baldwin, J. E.; Miranda, T.; Moloney, M.; Hokelek, T. *Tetrahedron* 1989, 45, 7459
- ³⁰ Charrier, J.-D.; Duffy, J. E. S.; Hitchcock, P. B.; Young, D. W. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 2199
- ³¹ Ezquerro, J.; Pedregal, C.; Micó, I.; Nájera, C. *Tetrahedron: Asymmetry* 1994, 5, 921
- ³² Langlois, N.; Rojas, A. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 2477
- ³³ Hanessian, S.; Reinhold, U.; Gentile, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1997, 36, 1881
- ³⁴ Ohta, T.; Hosoi, A.; Nozoe, S. *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 329
- ³⁵ Bowler, A. N.; Doyle, P. M.; Hitchcock, P. B.; Young, D. W. *Tetrahedron* 1997, 53, 10545 e referências citadas
- ³⁶ Coudert, E.; Acher, F.; Azerad, R. *Synthesis* 1997, 863
- ³⁷ Breña-Valle, L. J.; Sánchez, R. C.; Cruz-Almanza, R. *Tetrahedron: Asymmetry*, 1996, 7, 1019
- ³⁸ Klaver, W. J.; Moolenaar, M. J.; Hiemstra, H.; Speckamp, W. N. *Tetrahedron* 1988, 44, 3805
- ³⁹ Micouin, L.; Jullian, V.; Quirion, J.-C.; Husson, H.-P. *Tetrahedron: Asymmetry* 1996, 7, 2839 e referências citadas

- ⁴⁰ Varea, T.; Dufour, M.; Micouin, L.; Riche, C.; Chiaroni, A.; Quirion, J. -C.; Husson, H. -P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1035
- ⁴¹ Micouin, L.; Varea, T.; Riche, C.; Chiaroni, A.; Quirion, J. -C.; Husson, H. -P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *35*, 2529
- ⁴² Micouin, L.; Bonin, M.; Chemier, M. -P.; Mazurier, A.; Tomas, A.; Quirion, J. -C.; Husson, H. -P. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7719
- ⁴³ Baussanne, I.; Travers, C.; Royer, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 797
- ⁴⁴ Enders, D.; Gröbner, R.; Raabe, G.; Runsink, J. *Synthesis* **1996**, 941
- ⁴⁵ Seebach, D.; Maetzke, T.; Petter, W.; Klotzer, B.; Plattner, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1781 e referências citadas
- ⁴⁶ Seebach, D.; Juaristi, E.; Miller, D. D.; Schickli, C.; Weber, T. *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 237
- ⁴⁷ Meyers, A. I.; Seefeld, M. A.; Lefker, B. A.; Blake, J. F.; *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4565 e referências citadas
- ⁴⁸ Meyers, A. I.; Seefeld, M. A.; Lefker, B. A.; Blake, J. F.; Williard, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7429
- ⁴⁹ Meyers, A. I.; Seefeld, M. A.; Lefker, B. A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5712
- ⁵⁰ Armstrong, R. W.; DeMattei, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5749
- ⁵¹ Zhang, R.; Brownell, F.; Madalengoitia, J. S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2707
- ⁵² Amat, M.; Pshenischnyi, G.; Bosch, J.; Mollins, E.; Miravittles, C. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1996**, *7*, 3091
- ⁵³ Mills, C. E.; Heightman, T. D.; Hermitage, S. A.; Moloney, M. G.; Woods, G. A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1025
- ⁵⁴ Meyers, A. I.; Shawe, T. T.; Gottlieb, L. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 867
- ⁵⁵ The Aldrich Library of Infrared Spectra, 3^a ed.; Charles J. Pouchert, Ed.; pp 1042A
- ⁵⁶ The Aldrich Library of Infrared Spectra, 3^a ed.; Charles J. Pouchert, Ed.; pp 468E
- ⁵⁷ Rigo, B.; Fasseur, D.; Cherepy, N.; Couturier, D. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7057
- ⁵⁸ Greene, T. W.; Wuts, P. G. M.: *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2^a ed., Wiley-Interscience, New York, 1991
- ⁵⁹ Mukhopadhyay, T.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 385
- ⁶⁰ Beak, P.; Lee, W. K. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1109
- ⁶¹ Pihko, P. M.; Koskinen, A. M. P. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 92
- ⁶² Speckamp, W. N.; Hiemstra, H. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4367 e referências citadas
- ⁶³ Koning, H.; Speckamp, W. N.: Formation of C-C Bonds by Addition to Imino Groups via N-Acyliminium Ions. Em *Stereoselective Synthesis* (Houben-Weyl) Vol E21; Helmchen, G.; Hoffmann, R. W.; Mulzer, J.; Schaumann, E., Ed.; Georg Thieme Verlag.: Stuttgart, 1996; pp. 1953-2009 e referências citadas
- ⁶⁴ Pedregal, C.; Esquerra, Escribano, A.; Carreño, M. C.; Ruano, J. L. G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2053
- ⁶⁵ Shono, T.; Matsumura, Y.; Tsubata, K.; Uchida, K. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2590
- ⁶⁶ Asada, S.; Kato, M.; Asai, K.; Ineyama, T.; Nishi, S.; Izawa, K.; Shono, T. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 486
- ⁶⁷ Shono, T.; Fujita, T.; Matsumura, Y. *Chemistry Lett.* **1991**, 81
- ⁶⁸ Thaning, M.; Wistrand, L. -G. *Acta Chem. Scand.* **1992**, *46*, 194
- ⁶⁹ Chiesa, M. V.; Manzoni, L.; Scolastico, C. *Synlett* **1996**, 441
- ⁷⁰ Beal, L. M.; Moeller, K. D. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4639
- ⁷¹ Wistrand, L. -G.; Skrinjar, M. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 573
- ⁷² Célimène, C.; Dhimane, H.; Lhommet, G. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10457
- ⁷³ Dhimane, H.; Vanucci-Bacque, C.; Hamon, L.; Lhommet, G. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1955
- ⁷⁴ Dhimane, H.; Vanucci, C.; Lhommet, G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1415
- ⁷⁵ David, M.; Dhimane, H.; Vanucci-Bacqué, C.; Lhommet, G. *Synlett* **1998**, 206
- ⁷⁶ Li, H.; Sakamoto, T.; Kikugawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6677
- ⁷⁷ Pichon, M.; Figadère, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 927
- ⁷⁸ Irie, K.; Aoe, K.; Tanaka, T.; Saito, S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 633
- ⁷⁹ Leclercq, S.; Thirionet, I.; Broeders, F.; Daloze, D.; Meer, R. V.; Braekman, J. C. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 8465

- ⁸⁰ Ludwig, C.; Wistrand, L. –G. *Acta Chem. Scand.* **1994**, *48*, 367
- ⁸¹ Hoffmann, R. W. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1841
- ⁸² Mill, S.; Hootelé, C. *Can J. Chem.* **1996**, *74*, 2434
- ⁸³ de Koning, H.; Hiemstra, H.; Moolenaar, M. J.; Speckamp, W. N. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1729
- ⁸⁴ Thaning, M.; Wistrand, L. –G. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1406
- ⁸⁵ Bernardi, A.; Micheli, F.; Potenza, D.; Scolastico, C.; Villa, R. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4949
- ⁸⁶ Louwrier, S.; Ostendorf, M.; Boom, A.; Hiemstra, H.; Speckamp, W. N. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 2603
- ⁸⁷ Pilli, R. A.; Russowsky, D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3187
- ⁸⁸ Koot, W. –J.; van Ginkel, R.; Kranenburg, M.; Hiemstra, H.; Louwrier, S.; Moolenaar, M. J.; Speckamp, W. N. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 401
- ⁸⁹ Thaning, M.; Wistrand, L. –G. *Acta Chem. Scand.* **1989**, *43*, 290
- ⁹⁰ Koot, W. –J.; Hiemstra, H.; Speckamp, W. N. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7969
- ⁹¹ Thaning, M.; Wistrand, L. –G. *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 1711
- ⁹² Tanaka, K.; Sawanishi, H. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10029
- ⁹³ Collado, I.; Ezquerro, J.; Pedregal, C. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5011
- ⁹⁴ Luker, T.; Hiemstra, H.; Speckamp, W. N. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3592
- ⁹⁵ Shono, T.; Matsumura, Y.; Onomura, O.; Sato, M. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4118
- ⁹⁶ Plehiers, M.; Hootelé, C. *Can J. Chem.* **1996**, *74*, 2444
- ⁹⁷ Takacs, J. M.; Weidner, J. J. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6480
- ⁹⁸ Wanner, K. T.; Wadenstorfer, E.; K rtner, A. *Synlett* **1991**, 797
- ⁹⁹ Yamamoto, Y.; Asao, N. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2207
- ¹⁰⁰ Yoda, H.; Kawauchi, M.; Takabe, K. *Synlett* **1998**, 137
- ¹⁰¹ Martin, S. F.; Corbett, J. W. *Synthesis* **1992**, *93*, 55
- ¹⁰² Pichon, M.; Figad re, B.; Cavé, A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7963
- ¹⁰³ Danishefsky, S.; Kerwin Jr., J. F. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3183
- ¹⁰⁴ Occhiato, E. G.; Scarpi, D.; Machetti, F.; Guama, A. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 11589
- ¹⁰⁵ Grubbs, R.; Miller, S. J.; Fu, G. C.; *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 446 e referências citadas
- ¹⁰⁶ Tokuyama, T.; Tsujita, T.; Shimada, A.; Garraffo, H. M.; Spande, T. F.; Daly, J. W. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 5401
- ¹⁰⁷ Southon, I. W.; Buckingham J.: Dictionary of alkaloids; Chapman and Hall: New York, 1989; Vol 1, pp 37-46
- ¹⁰⁸ Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **1997**, *14*, 11 e referências citadas
- ¹⁰⁹ Shishido, Y.; Kibayashi, C. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2876
- ¹¹⁰ Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **1997**, *14*, 21 e referências citadas
- ¹¹¹ Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **1998**, *15*, 571 e referências citadas
- ¹¹² Kazmi, S. N. H.; Ahmed, Z.; Ahmed, W.; Malik, A. *Heterocycles* **1989**, *29*, 1901
- ¹¹³ Bohlmann, F.; Winterfeldt, E.; Laurent, H.; Ude, W. *Tetrahedron*, **1963**, *19*, 195
- ¹¹⁴ Daly, J. W. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 162
- ¹¹⁵ Daly, J. W.; Jain, P.; Garraffo, H. M.; Yeh, H. J. C.; Spande, T. F. *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 1174
- ¹¹⁶ Meyers, A. I.; Milot, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6652
- ¹¹⁷ Smith, A. L.; Williams, S. F.; Holmes, A. B.; Hughes, L. R.; Lidert, Z.; Swithenbank, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8696.
- ¹¹⁸ Holmes, A. B.; Smith, A. L.; Williams, S. F.; Hughes, L. R.; Lidert, Z.; Swithenbank, C. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1393
- ¹¹⁹ Collins, I.; Fox, M. E.; Holmes, A. B.; Williams, S. F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 175
- ¹²⁰ Gnecco, D.; Marazano, C.; Das, B. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 625
- ¹²¹ Crabb, T. A.; Newton, R. F.; Jackson, D. *Chem. Rev.*, **1971**, *71*, 109 e referências citadas
- ¹²² Skolik, J.; Krueger, P. J.; Wiewiorowski, M. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 5439 e referências citadas
- ¹²³ Lounasmaa, M.; Miikki, L.; Tolvanen, A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 5349
- ¹²⁴ Jokela, R.; Lounasmaa, M. *Heterocycles* **1993**, *36*, 3873
- ¹²⁵ Jung, M. E. *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Ed.; Pergamon Press: New York, 1991, Vol. 4, pp 1-67 e referências citadas
- ¹²⁶ Kobayashi, S. *Synlett*. **1994**, 689

- ¹²⁷ Pilli, R. A.; Maldaner, A. O. "Trisubstituted quinolizidinone via sequential N-acyliminium ion-Michael addition process", *7th BMOS*, 1996.
- ¹²⁸ Rothe, M.; Tóth, T. *Chemische Berichte*, 1966, 99, 3820
- ¹²⁹ Scott, R. W.; Epperson, J. R.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 5001
- ¹³⁰ Scott, R. W.; Epperson, J. R.; Heathcock, C. H. *J. Am Chem. Soc.* 1994, 116, 8853
- ¹³¹ Guo, Y.; Trivellone, E.; Scognamiglio, G.; Cimino, G. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 463

8 Anexos

Todos os anexos estão listados nas próximas páginas. Eles foram separados em três partes (Anexos Capítulo 2; Anexos Capítulo 3 e Anexos Capítulo 4) contendo, em ordem numérica crescente, as principais análises espectroscópicas dos compostos sintetizados.

Está também anexado a esta tese um CD contendo, além dos anexos já impressos, todas as outras análises realizadas.

O acesso a estes documentos deve ser feito através do arquivo Microsoft Word (versão 7.0) **Parte Experimental.doc**. Para tal abra o programa Microsoft Word, clique Arquivo (File)-Abrir (Open) e localize o arquivo **Parte Experimental.doc** no seu drive de CD-ROM. Instruções mais detalhadas estão contidas neste arquivo.

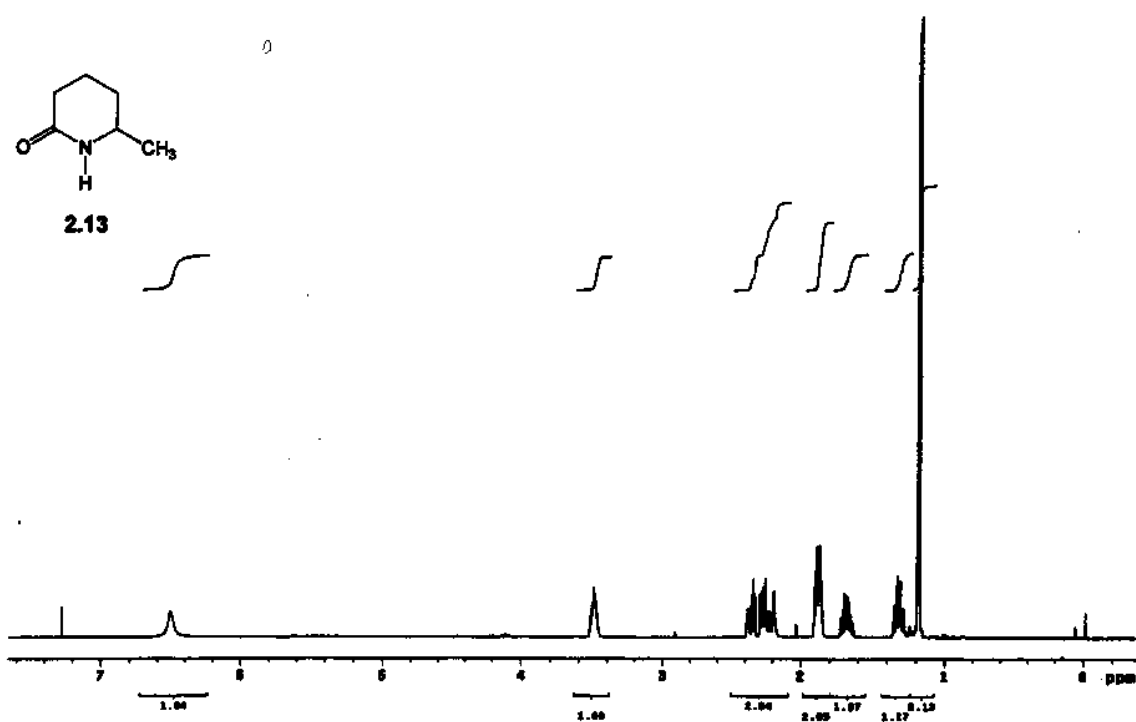
e-mail para contato:

amaidaner@hotmail.com

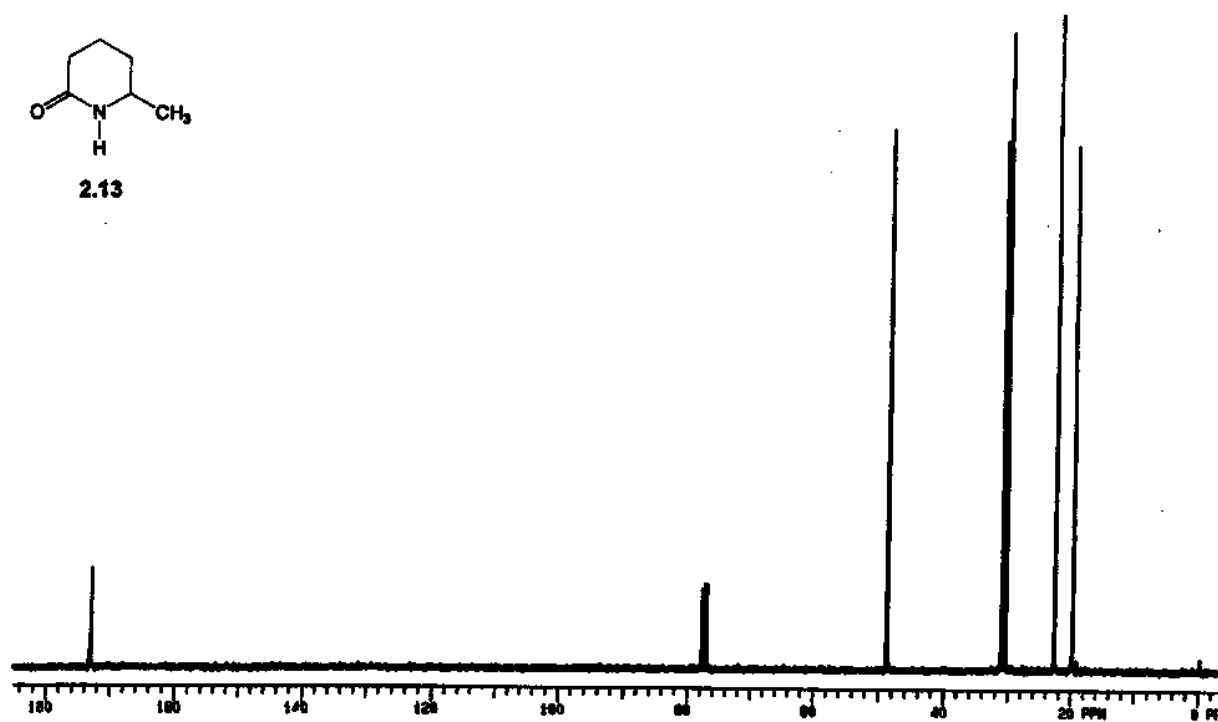
pilli@iqm.unicamp.br

Anexos Capítulo 2
 Anexo 2.13_H: ^1H -RMN (CDCl_3 , 500MHz, ta)

i

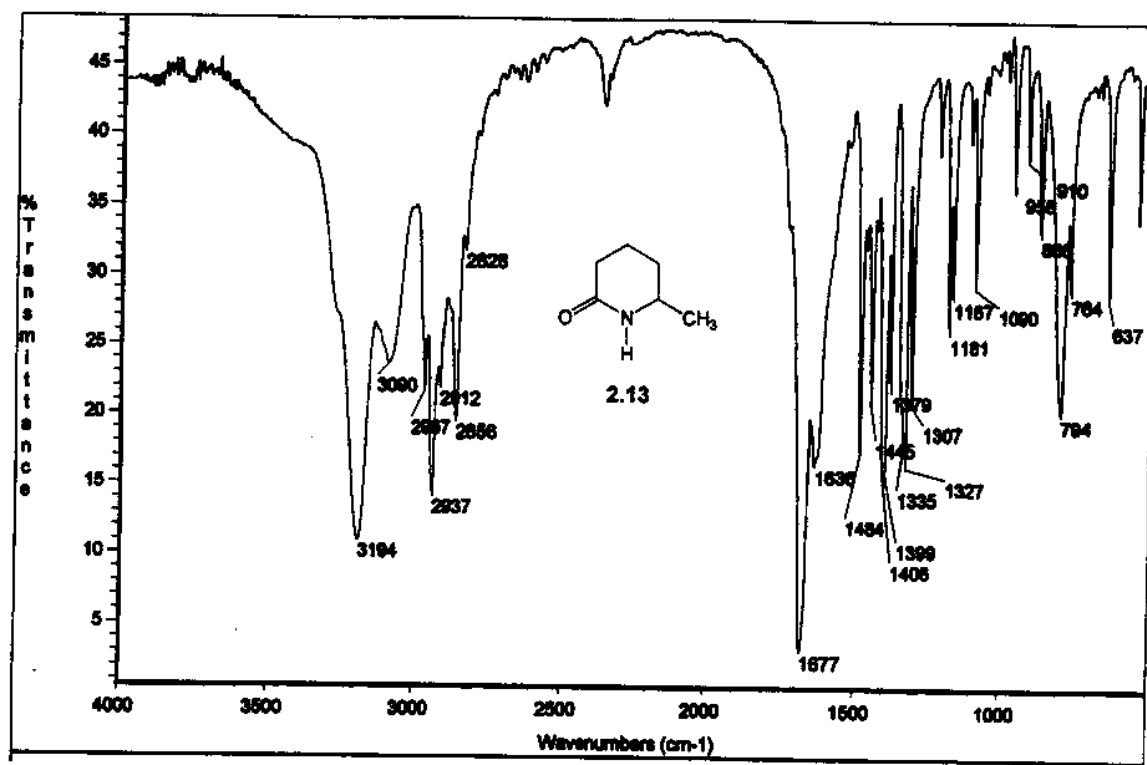


Anexo 2.13_C: ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4MHz, ta)

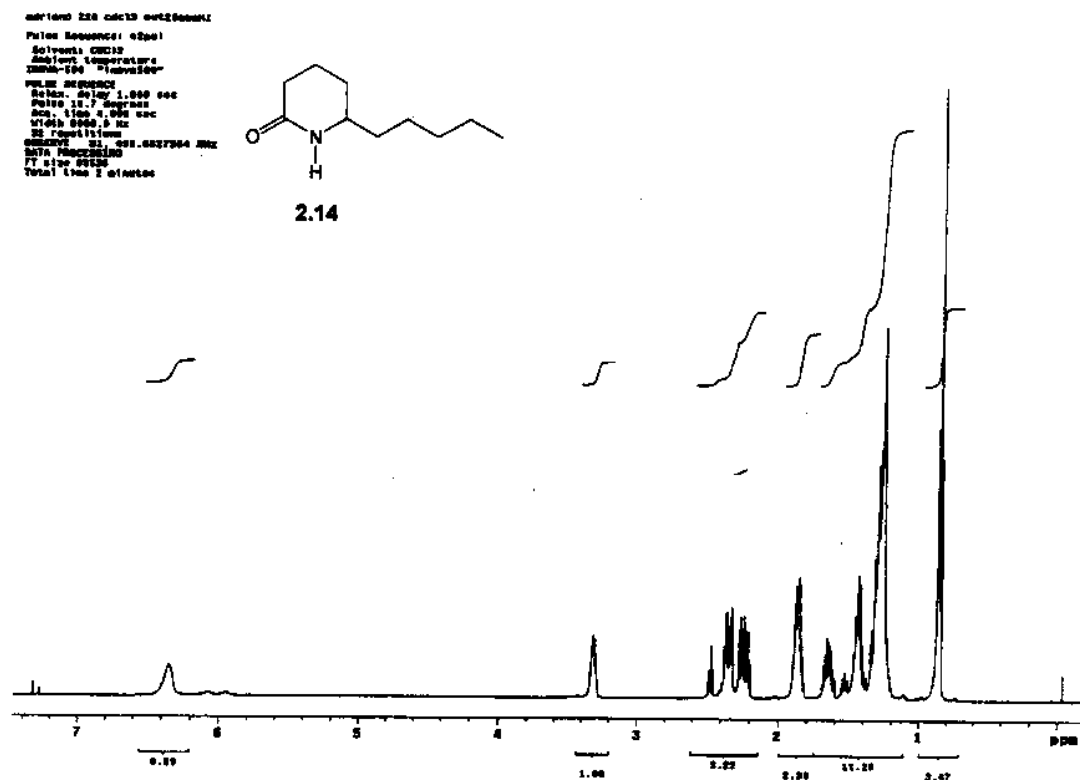


Anexos Capítulo 2
Anexo 2.13_IV: Pastilha de KBr

ii



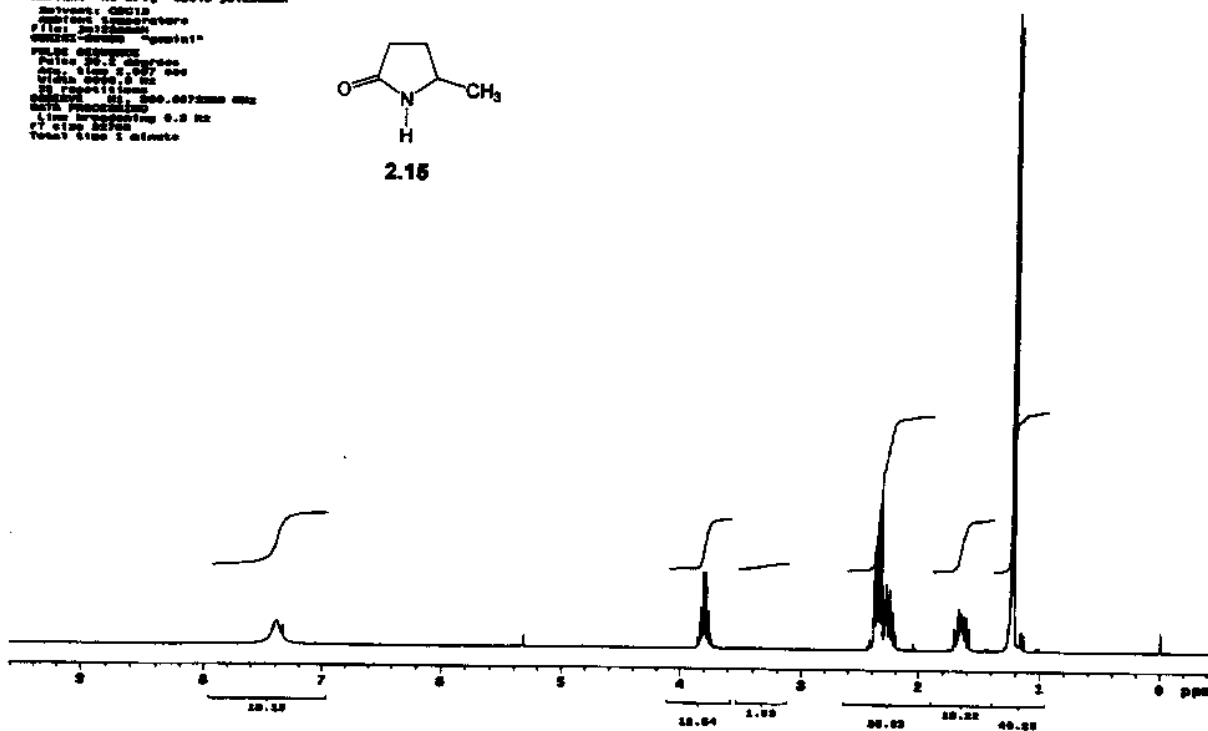
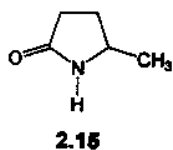
Anexo 2.14_H: ¹H-RMN (CDCl₃, 500MHz, ta)



Anexos Capitulo 2
 Anexo 2.15_H: ^1H -RMN (CDCl_3 , 300MHz, ta)

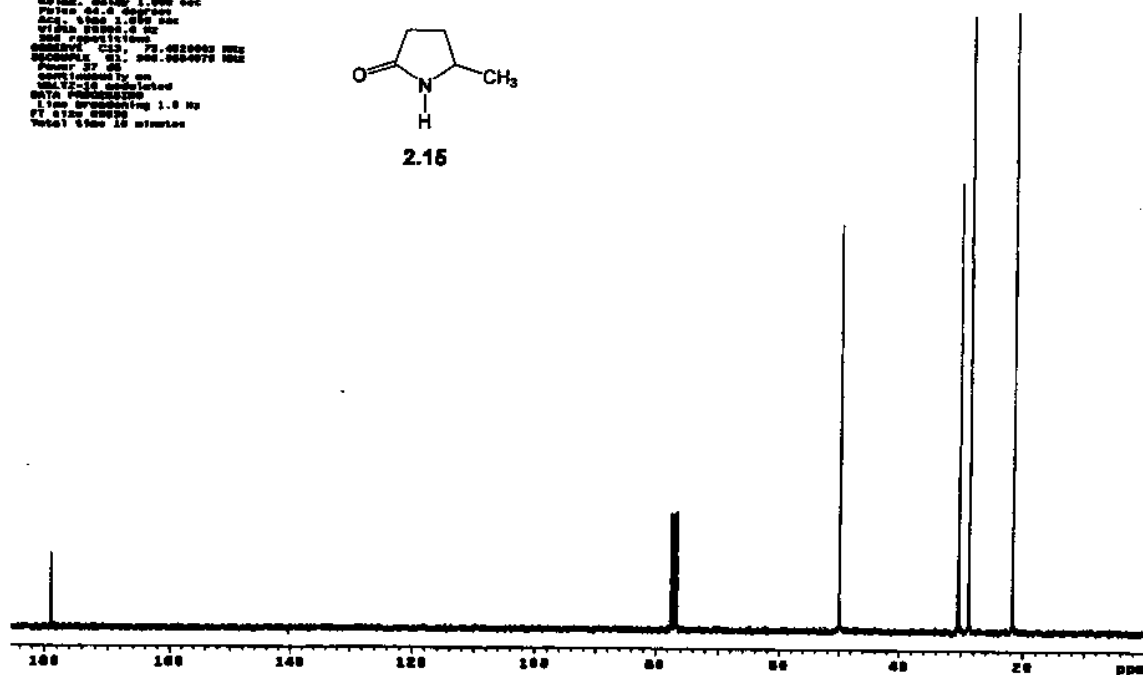
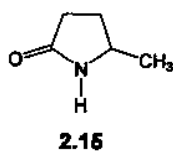
iv

Adriano "No-Drig" cap15 jul2008
 Solvent: CDCl_3
 Ambient temperature
 File: 20120008
 C1201-0000 "gpc151"
 PULSE PROGRAM
 Pulse 20.0 degrees
 Acq. time 2.007 sec
 Width 200.0 Hz
 32 repetitions
 Frequency 300.000000 MHz
 DATA PROCESSING
 Line broadening 0.3 Hz
 FT time 22.00 sec
 Total time 1 minute



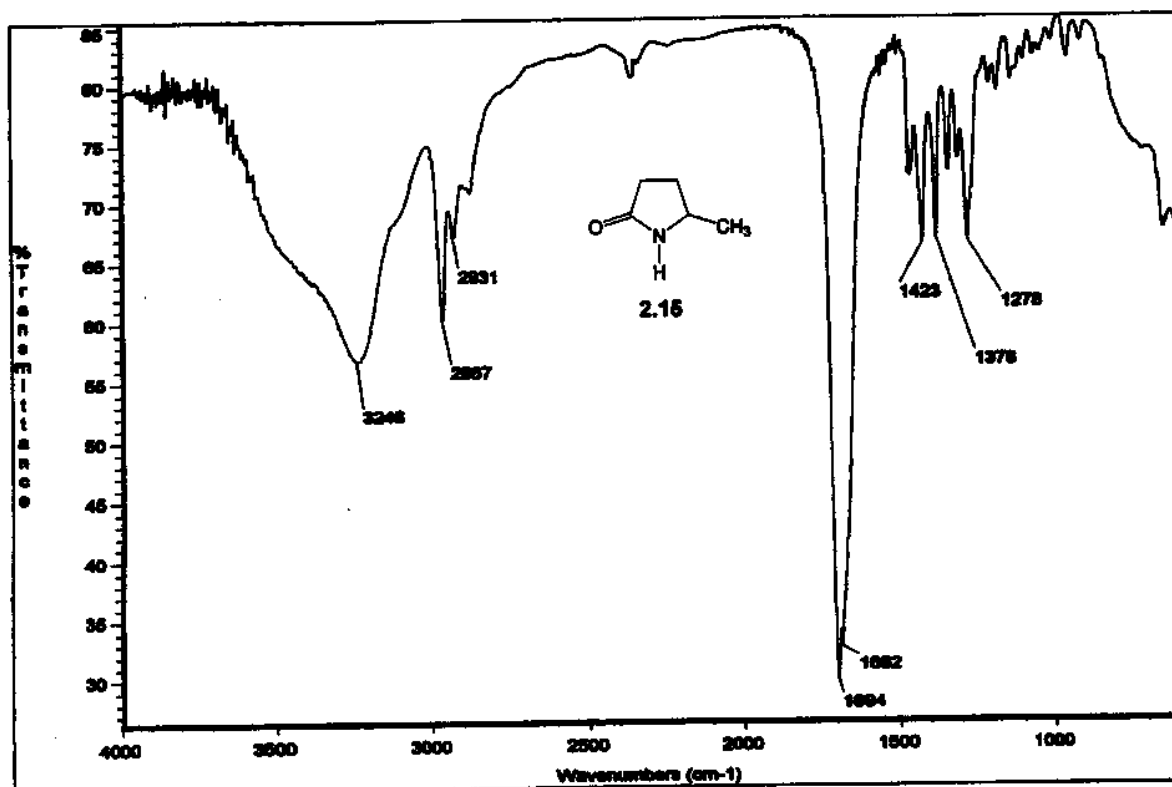
Anexo 2.15_C: ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4MHz, ta)

Adriano "No-Drig" cap15 jul2008
 Solvent: CDCl_3
 Ambient temperature
 File: 20120008
 C1201-0000 "gpc151"
 PULSE PROGRAM
 Pulse 20.0 degrees
 Acq. time 1.000 sec
 Width 200.0 Hz
 32 repetitions
 Frequency 75.000000 MHz
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT time 22.00 sec
 Total time 20 minutes

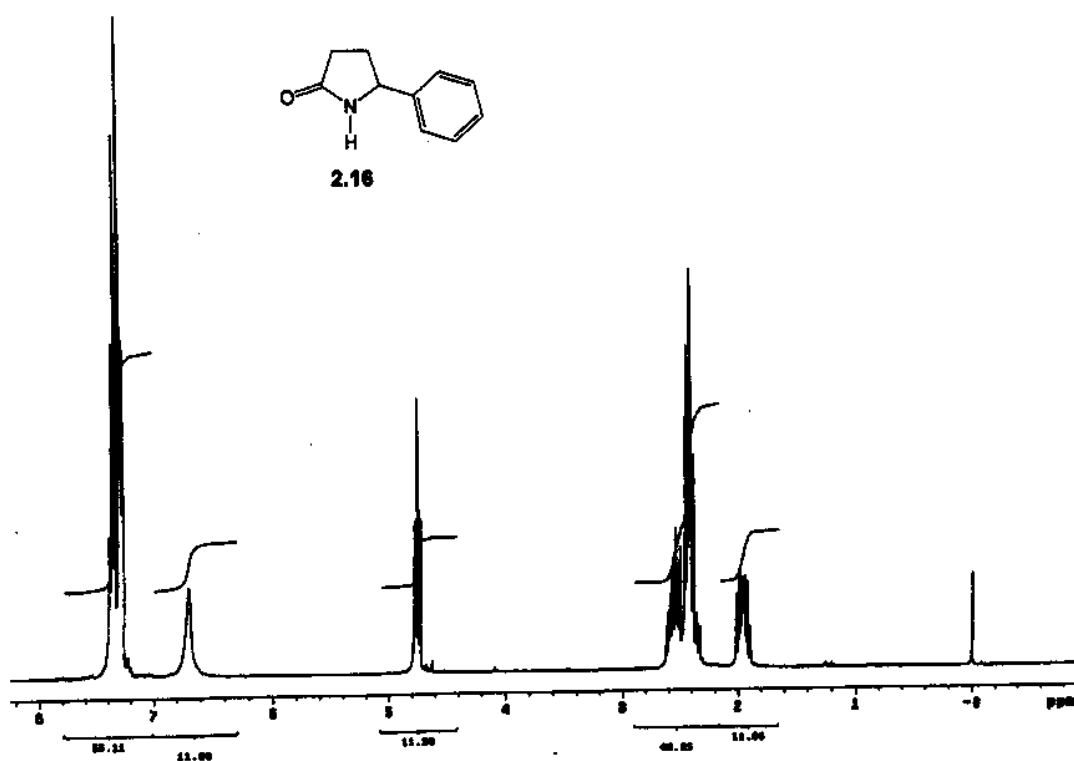


Anexos Capítulo 2
Anexo 2.15_IV: Filme em NaCl

V

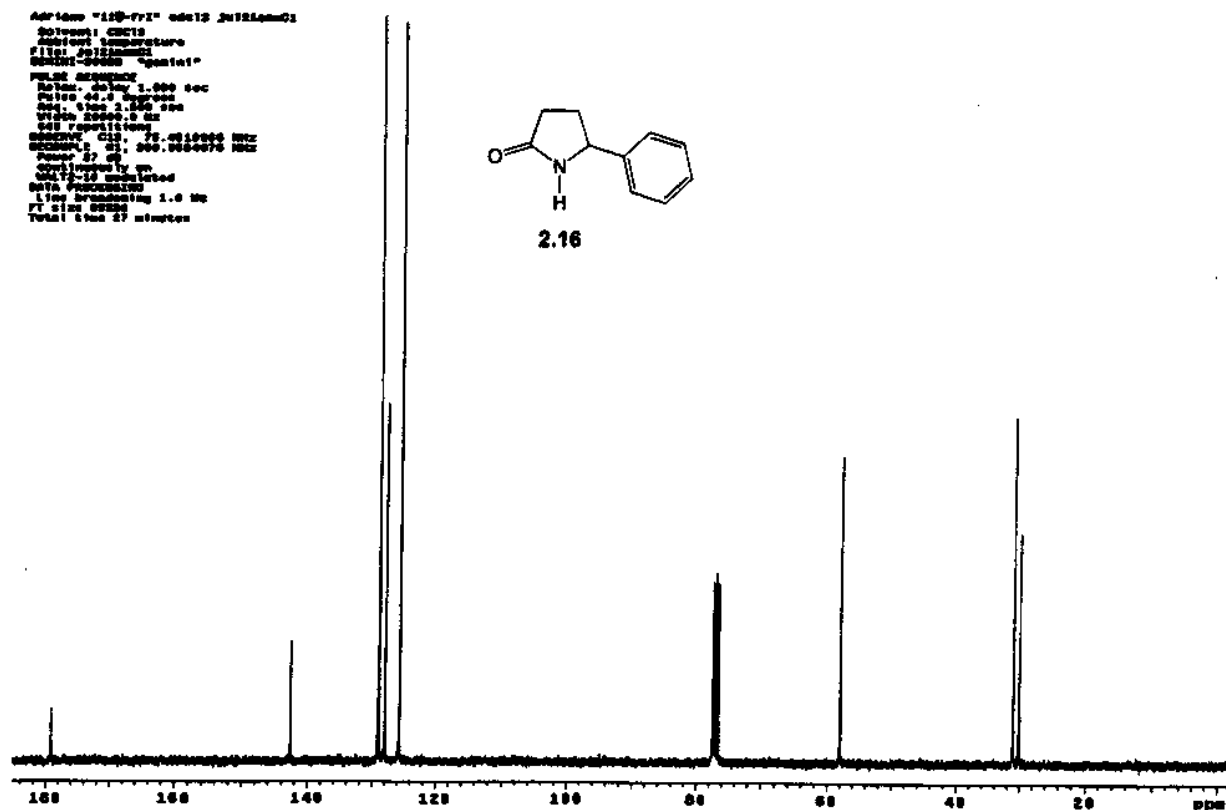


Anexo 2.16_H: ¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz, ta)

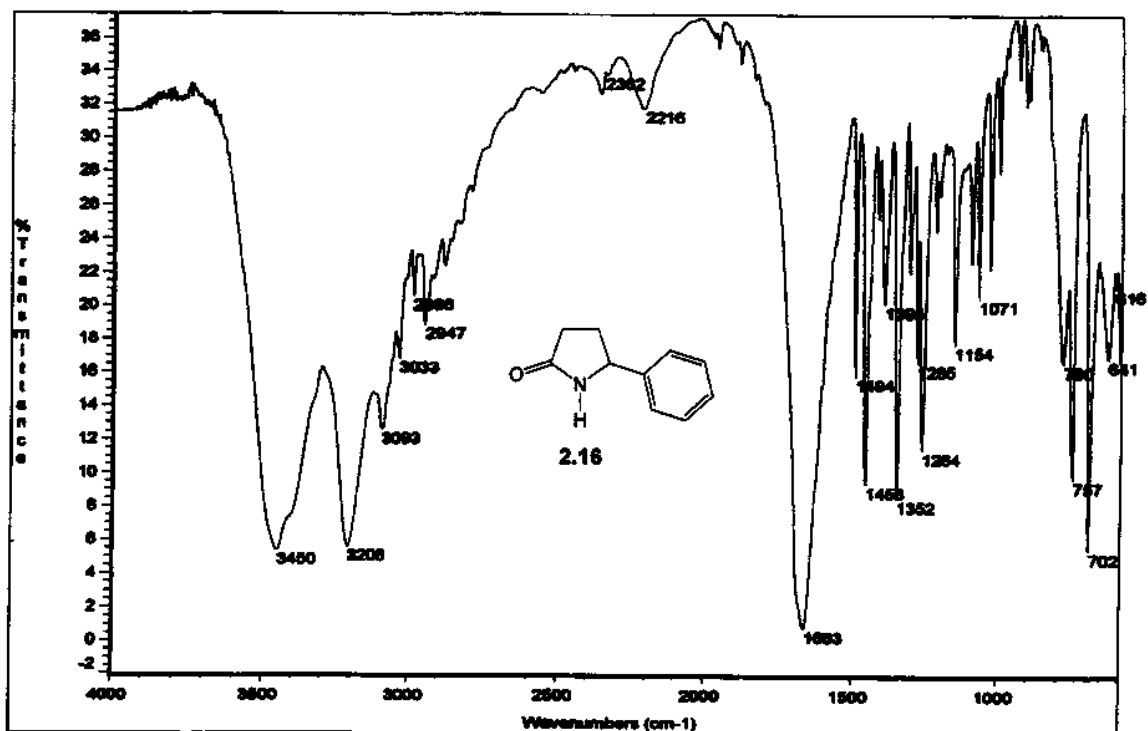


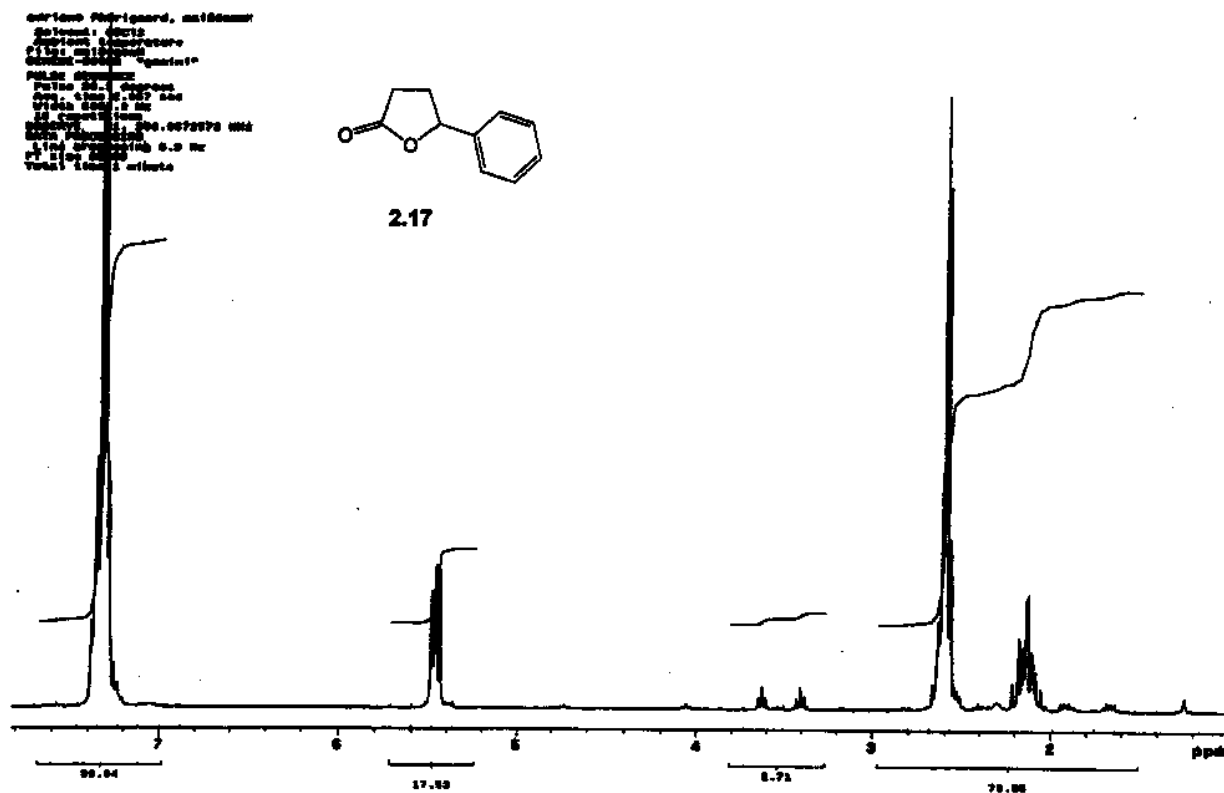
Anexos Capítulo 2
 Anexo 2.16_C: ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4MHz, ta)

vi

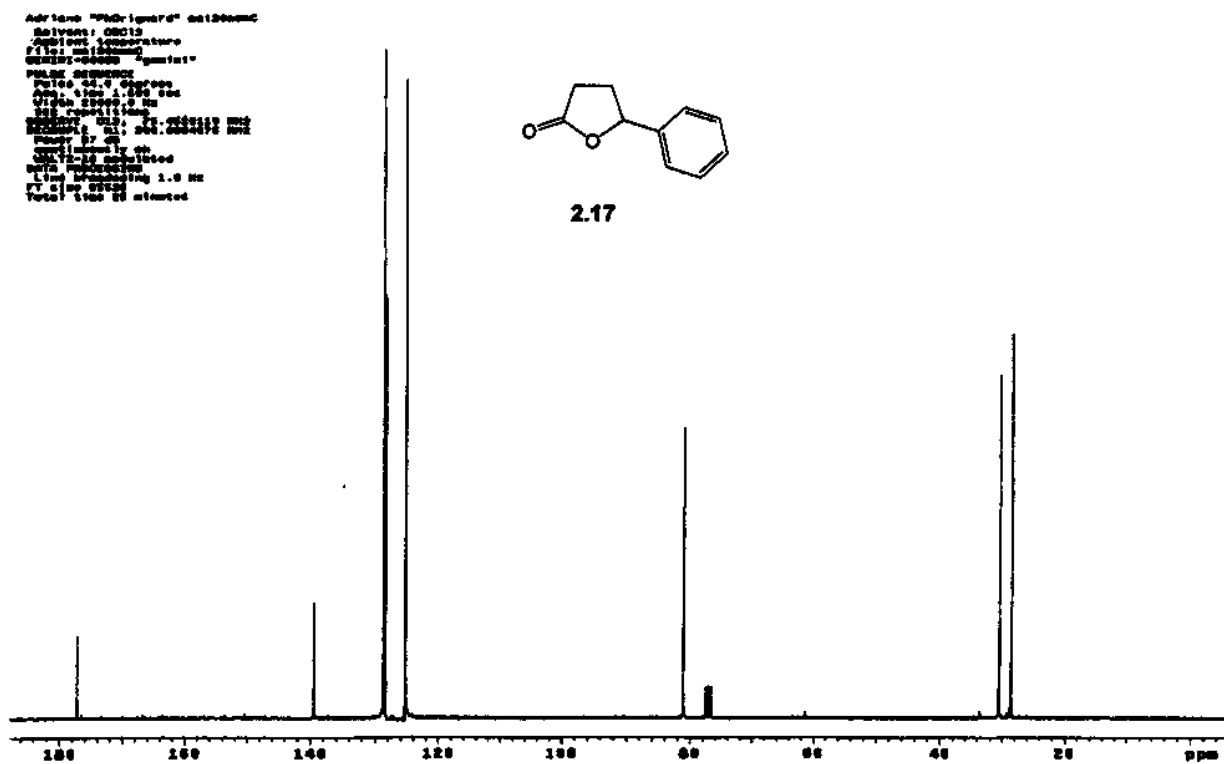


Anexo 2.16_IV: Pastilha de KBr

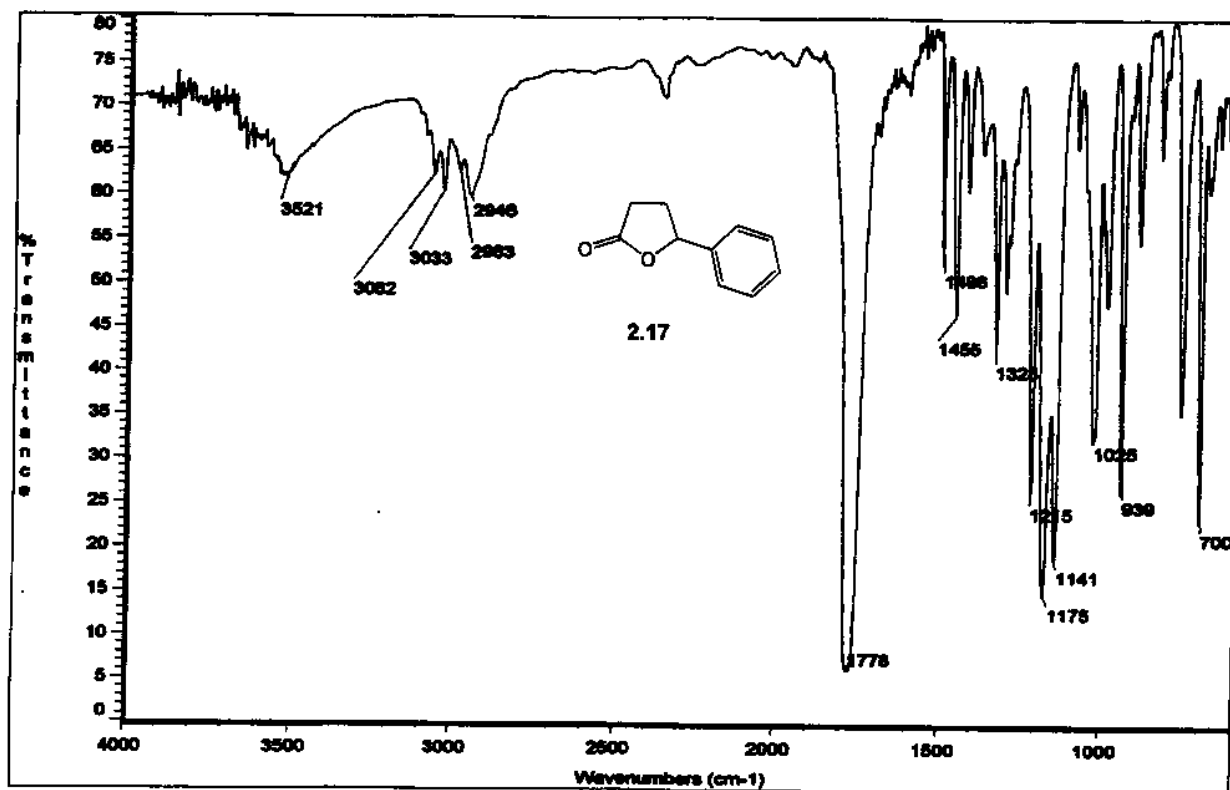




Anexo 2.17_C: ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4MHz, ta)

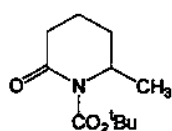


Anexo 2.17_IV: Pastilha de KBr

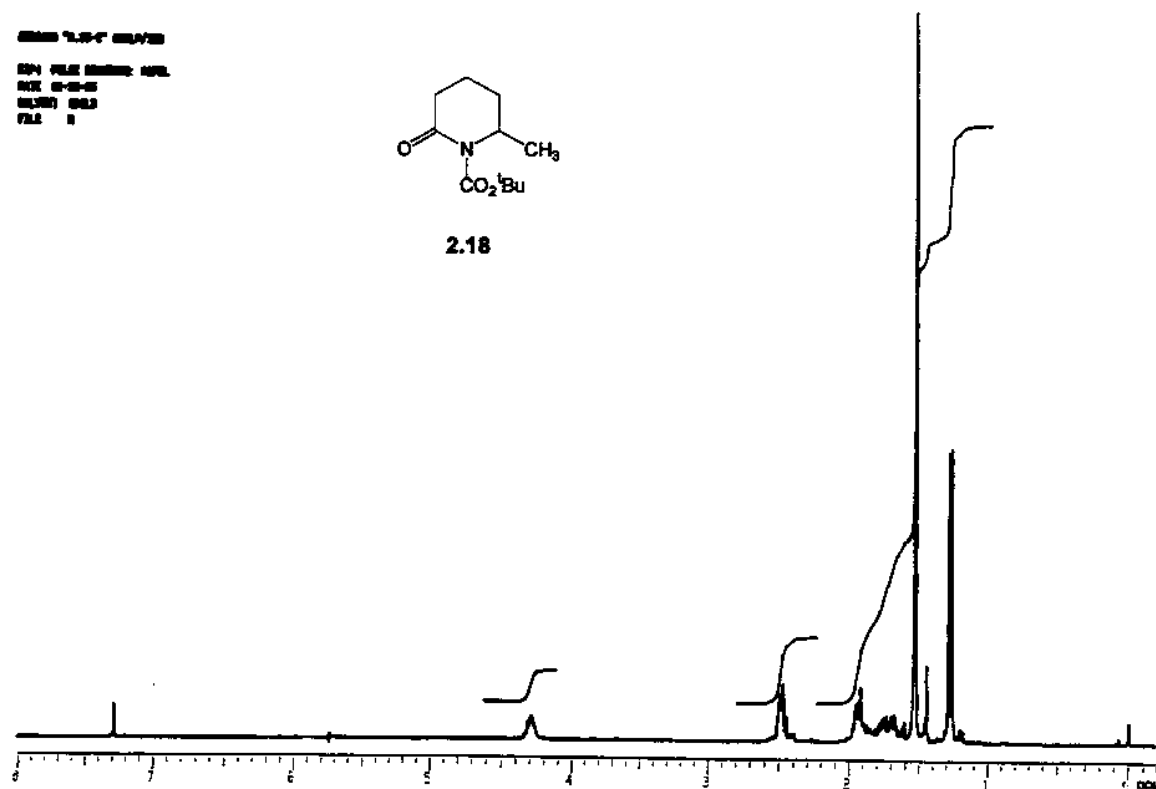


Anexo 2.18_H: ¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz, ta)

NAME: 2.18
 EXP: 10-10-10
 PROC: 10-10-10
 F2: 1



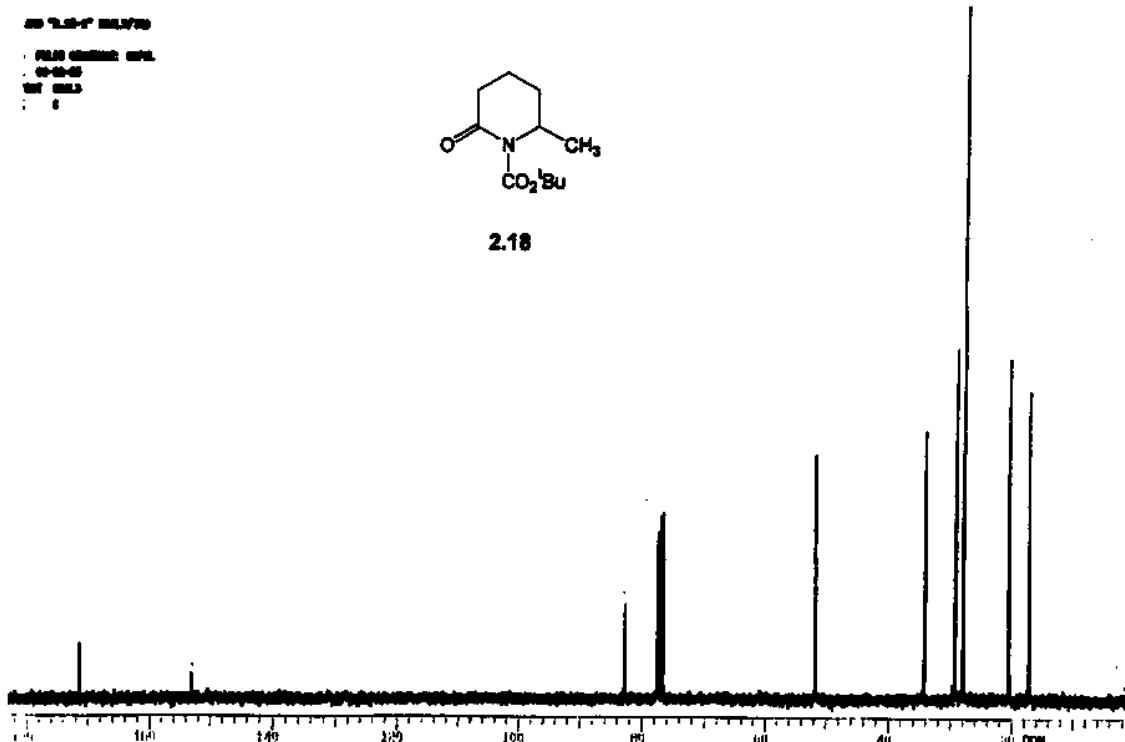
2.18



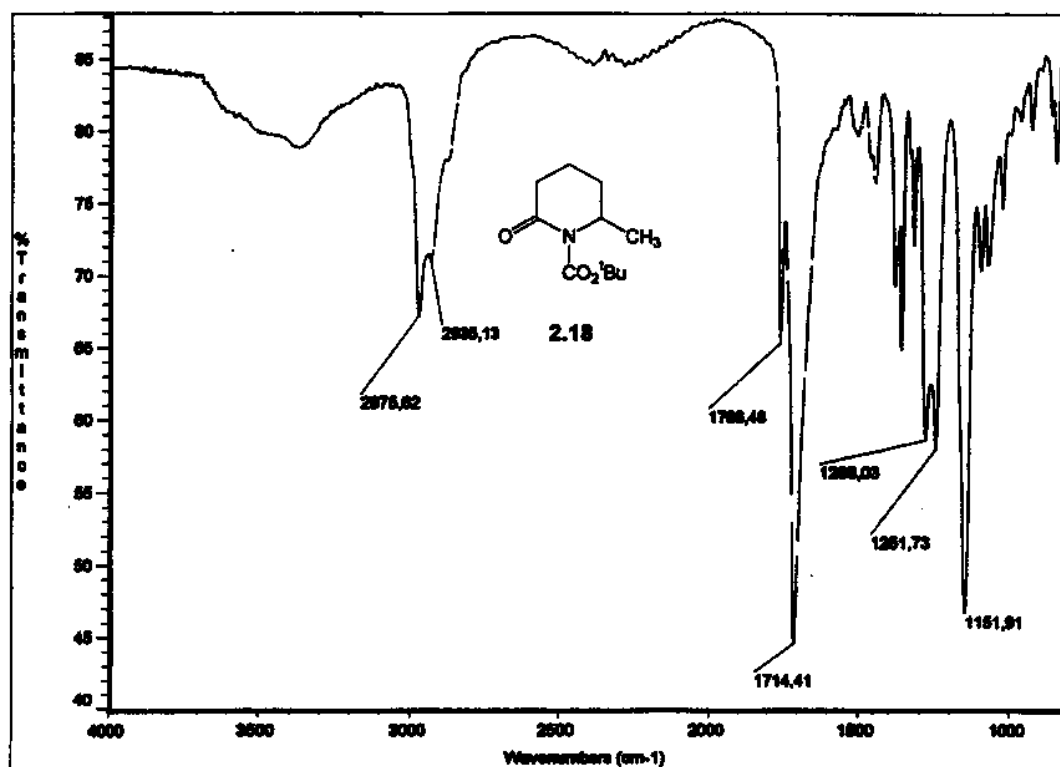
Anexos Capítulo 2

ix

Anexo 2.18_C: ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4MHz, ta)



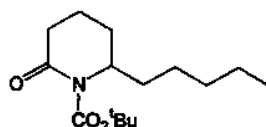
Anexo 2.18_IV: Pastilha de KBr



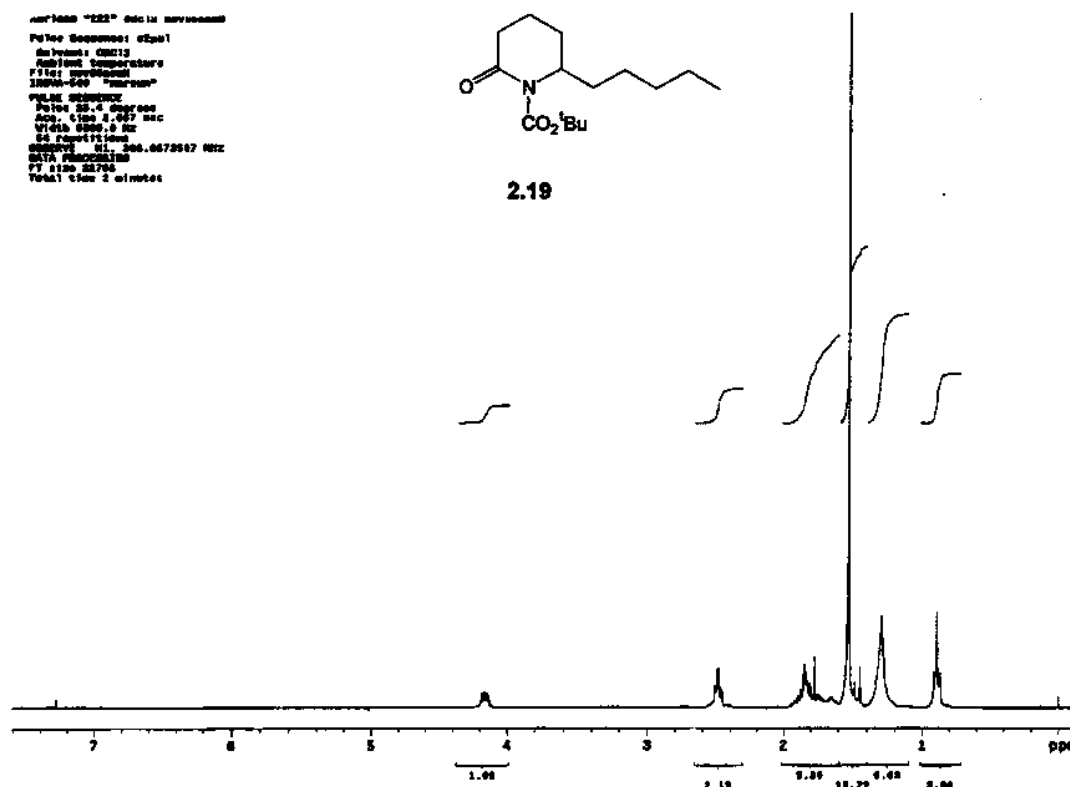
Anexos Capitulo 2 Anexo 2.19_H: ¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz, ta)

X

Adriano "222" cdc13 nov06a00C
 Pulse Sequence: zgpg30
 Solvent: CDCl3
 Solvent temperature
 Filter: none
 INVERT: 0-00 "normal"
 PULSE SEQUENCE
 Pulse 00.0 degrees
 Acq. time 1.007 sec
 Width 1000.0 Hz
 64 repetitions
 OBSERVE C13, 300.627867 MHz
 DATA PROCESSING
 FT time 00.750
 Total time 2 minutes

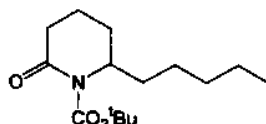


2.19

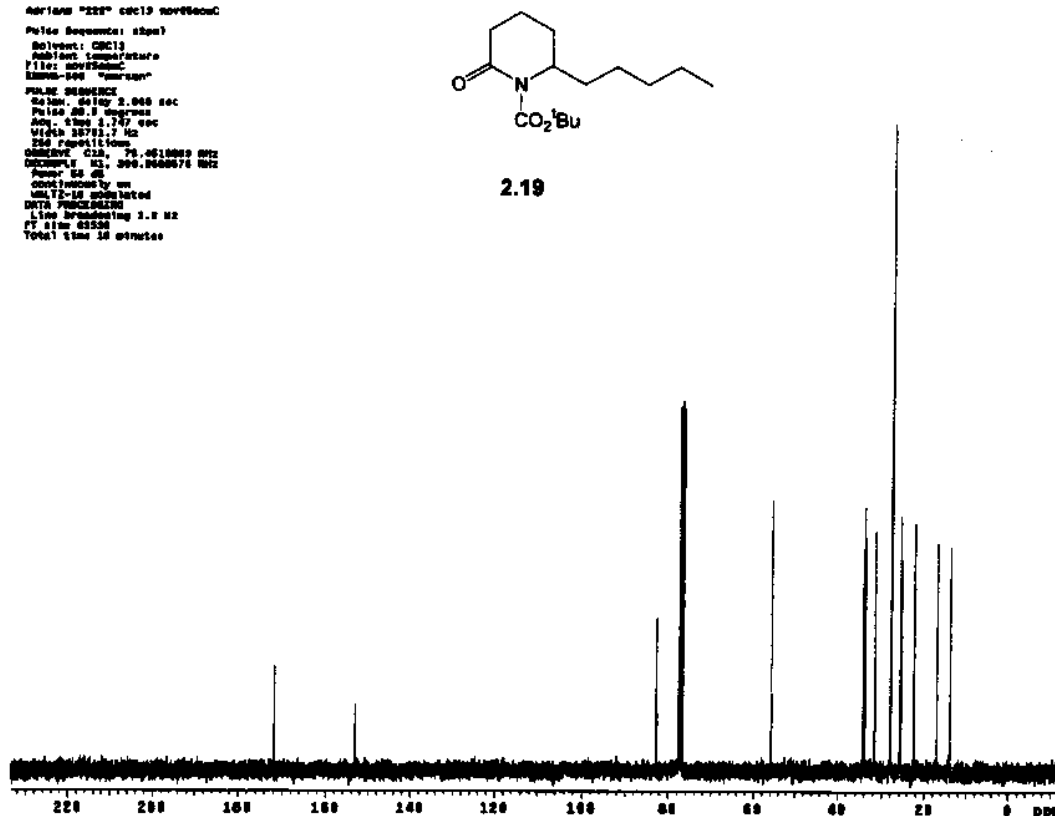


Anexo 2.19_C: ¹H-RMN (CDCl₃, 75,4MHz, ta)

Adriano "222" cdc13 nov06a00C
 Pulse Sequence: zgpg30
 Solvent: CDCl3
 Solvent temperature
 Filter: none
 INVERT: 0-00 "normal"
 PULSE SEQUENCE
 Pulse 00.0 degrees
 Acq. time 1.007 sec
 Width 1000.0 Hz
 64 repetitions
 OBSERVE C13, 75.461888 MHz
 DATA PROCESSING
 FT time 00.750
 Total time 2 minutes

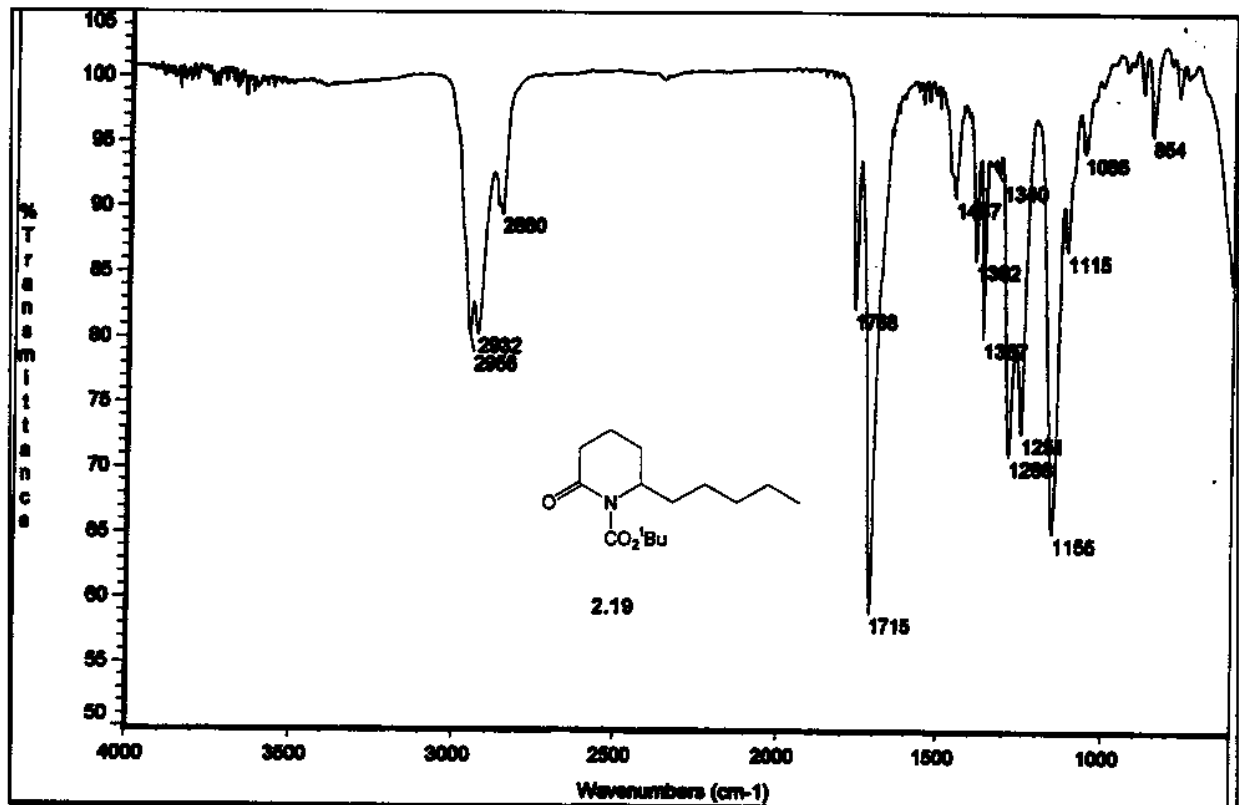


2.19

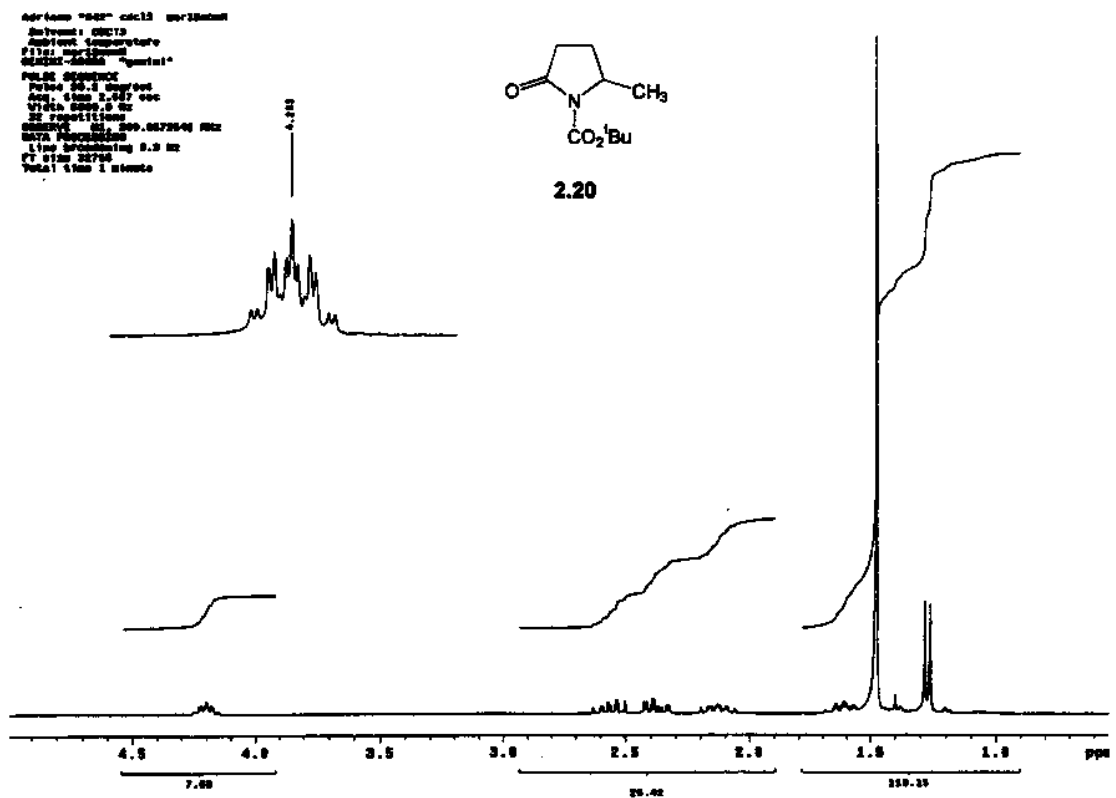


Anexos Capítulo 2
Anexo 2.19_IV: Filme em NaCl

xi

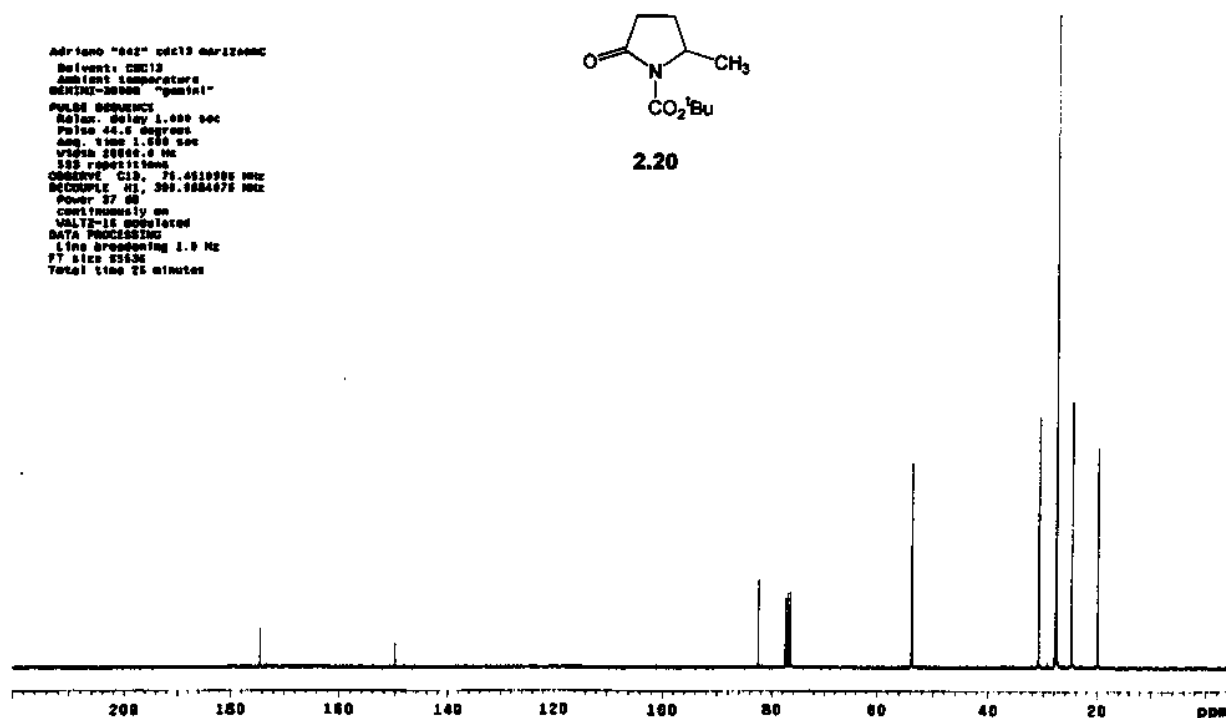


Anexo 2.20_H: ¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz, ta)

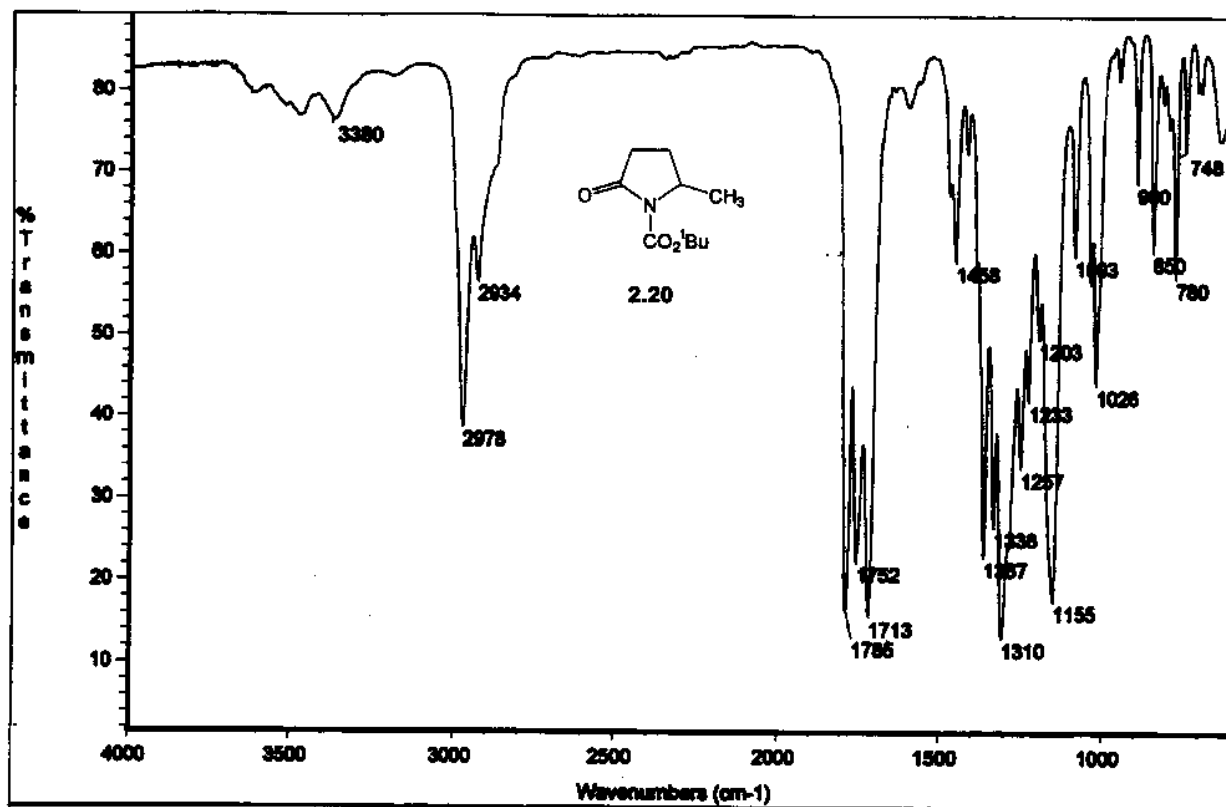


Anexos Capítulo 2
 Anexo 2.20_C: ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4MHz, ta)

xii



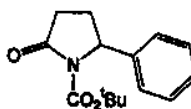
Anexo 2.20_IV: Filme em NaCl



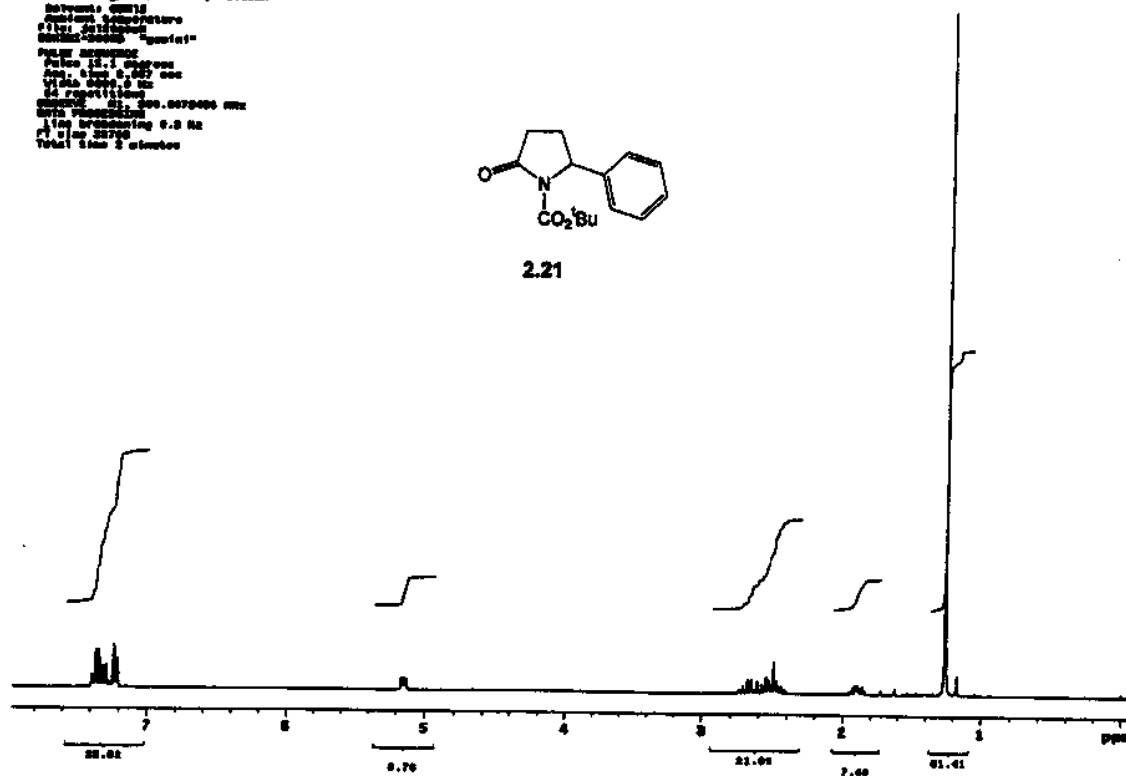
Anexos Capítulo 2
Anexo 2.21_H: ¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz, ta)

xiii

cdcl3 125 1h/000000 jul200000
Solvent: CDCl₃
Solvent: CDCl₃
File: jul200000
Name: 000000 "pentat"
Pulse program
Pulse 12.1 degrees
Acq. time 0.000 sec
Sweep 1000.0 Hz
24 repetitions
Sweep 12.1 degrees
Data processing
Line broadening 0.3 Hz
FT time 00000
Total time 2 minutes

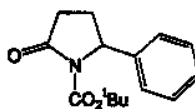


2.21

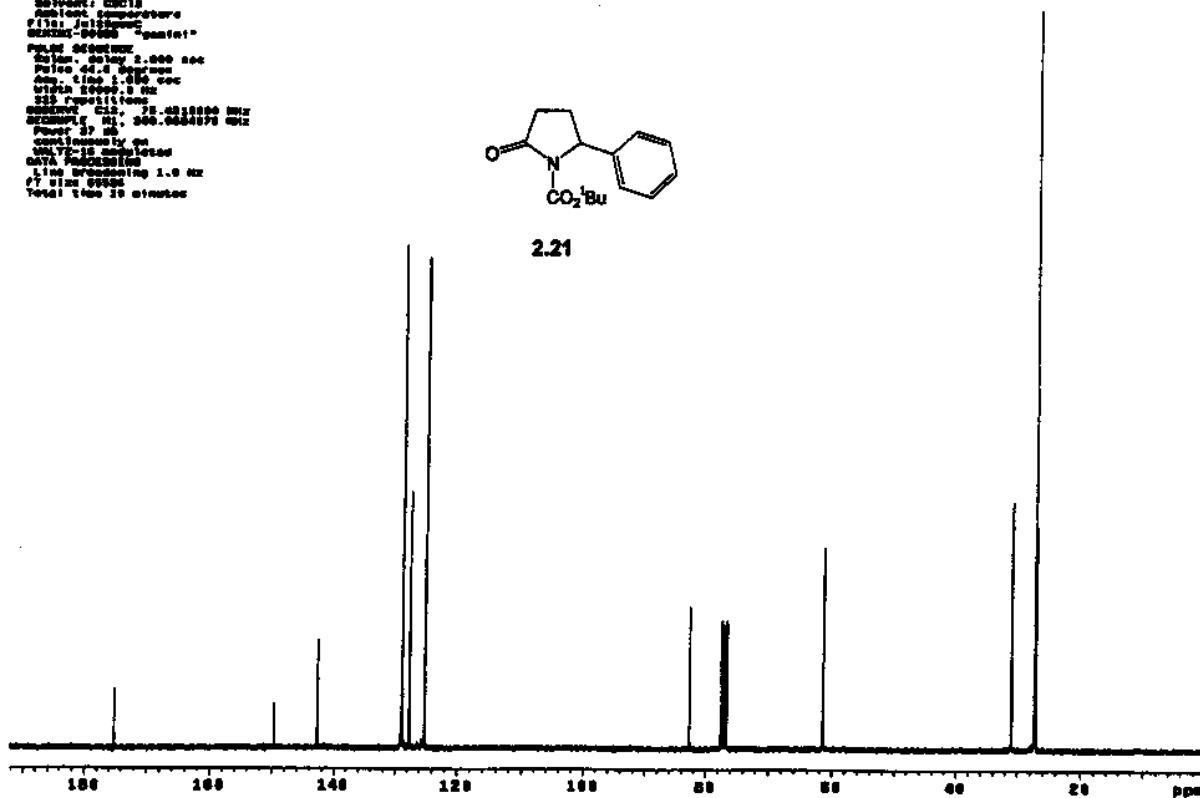


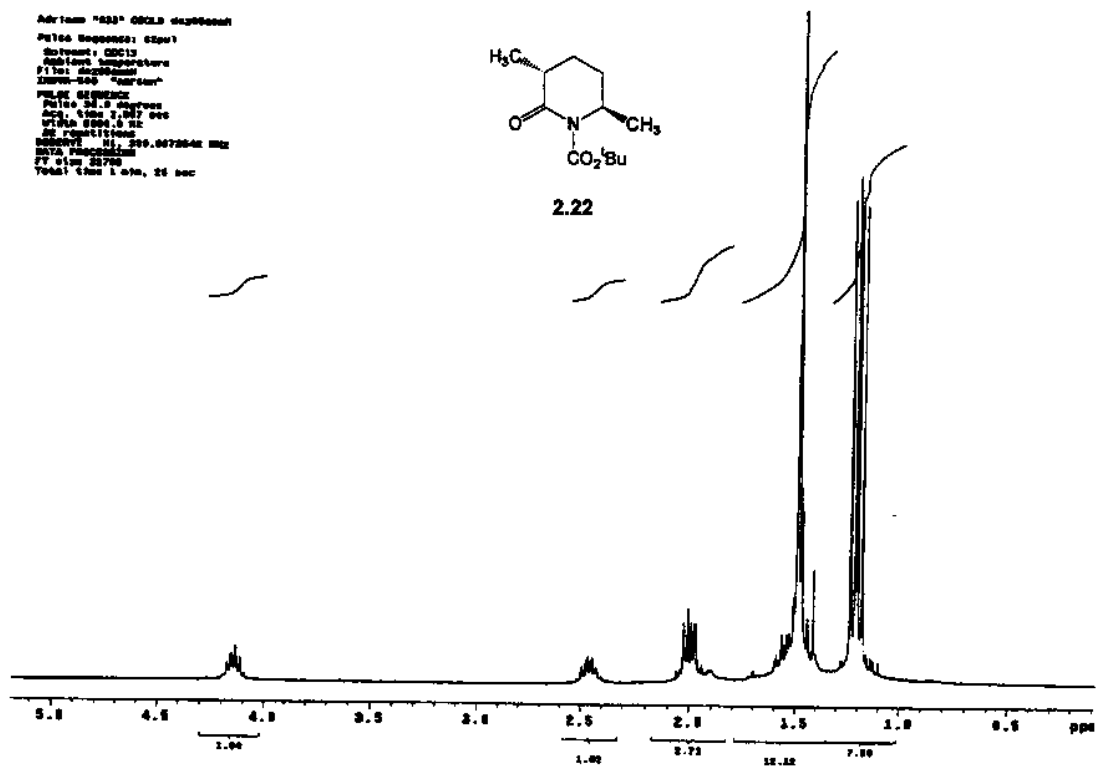
Anexo 2.21_C: ¹³C-RMN (CDCl₃, 75,4MHz, ta)

cdcl3 125 1h/000000 jul200000
Solvent: CDCl₃
Solvent: CDCl₃
File: jul200000
Name: 000000 "pentat"
Pulse program
Pulse 12.1 degrees
Acq. time 0.000 sec
Sweep 1000.0 Hz
24 repetitions
Sweep 12.1 degrees
Data processing
Line broadening 1.0 Hz
FT time 00000
Total time 2 minutes



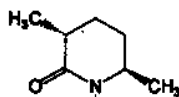
2.21



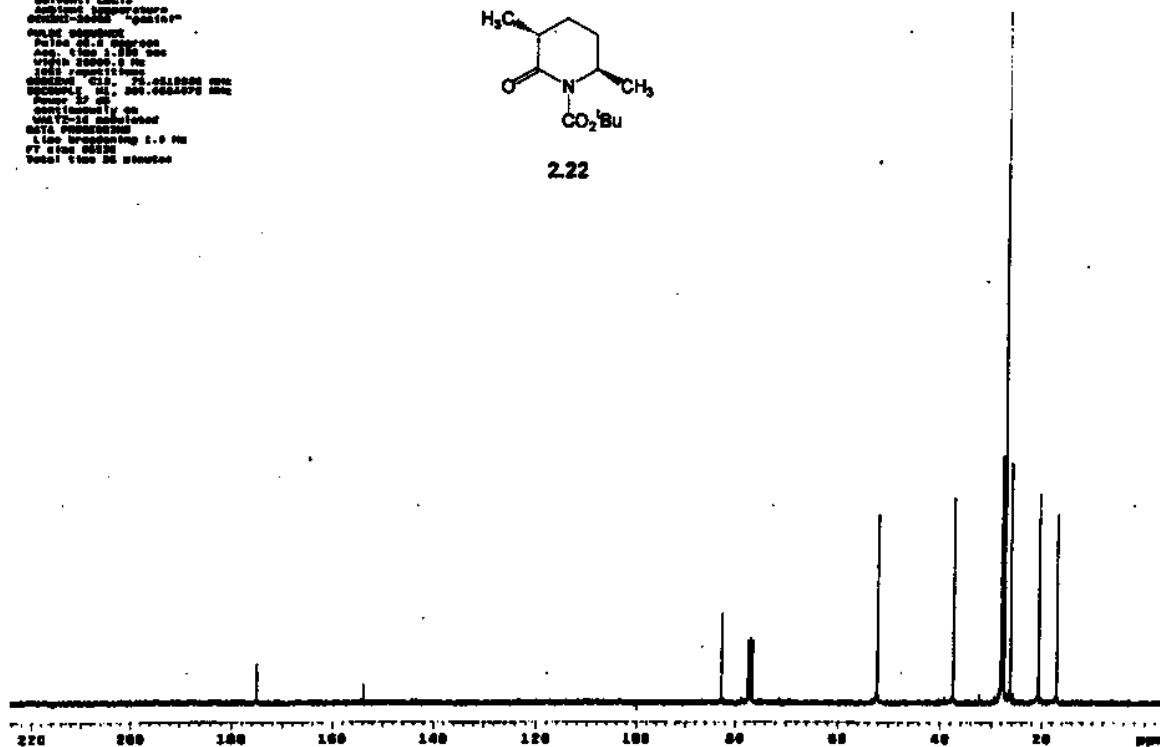


Anexo 2.22_C: ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4MHz, ta)

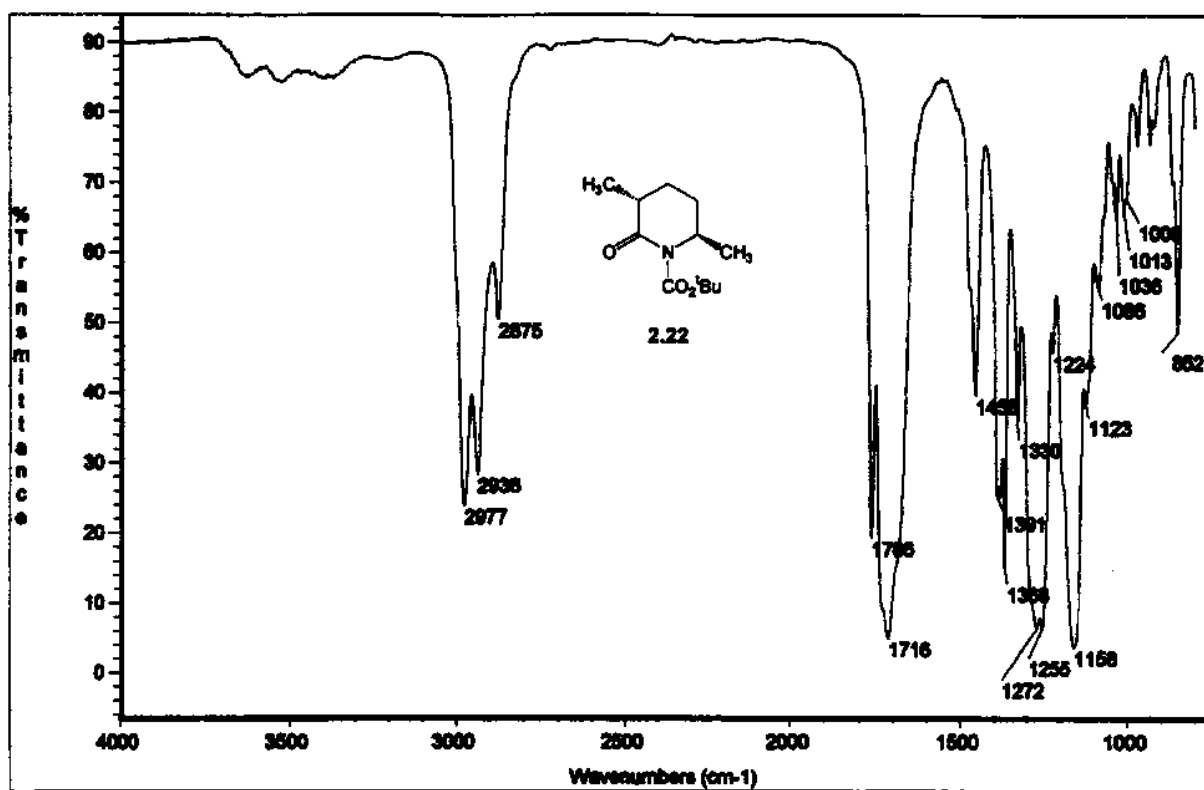
Advanca "600" DDLP spectrometer
 Solvent: CDCl_3
 Sample temperature: 25.00°C
 PULPROG: zgpg30
 Acq. time: 1.350 sec
 Date_01: 2006.09.04
 Time: 20:05:00
 F2: 75.480 MHz
 F1: 200.625 MHz
 Aq. 128
 Continuously on
 400 Hz-100 MHz
 Data processing
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 65536
 Total time 26 minutes



2.22



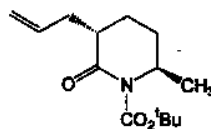
Anexo 2.22_IV: Filme em NaCl



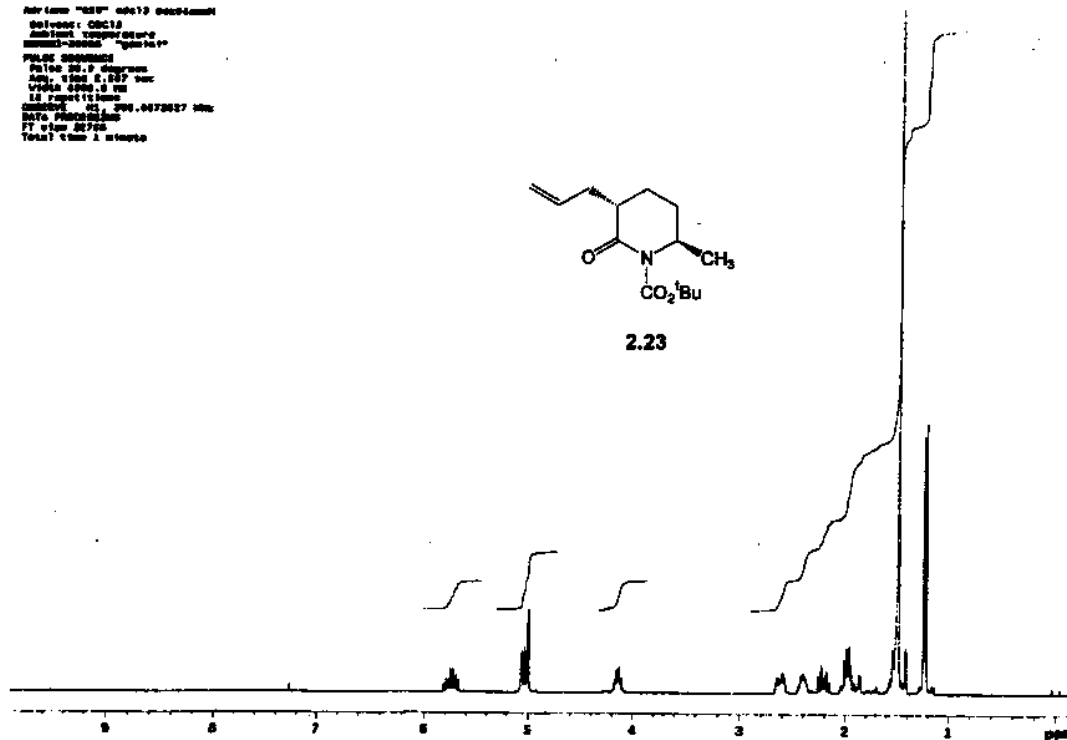
Anexos Capítulo 2
 Anexo 2.23_H: ^1H -RMN (CDCl_3 , 300MHz, ta)

xvi

Adquisi: "2D" 04/19 04:04:44
 Solvente: CDCl_3
 Antena: QNP5000
 PULS: zgpg30
 F1: 300.136000 MHz
 F2: 300.136000 MHz
 Aquisi: 04/19 04:04:44
 Total: 1.00 min

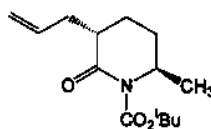


2.23

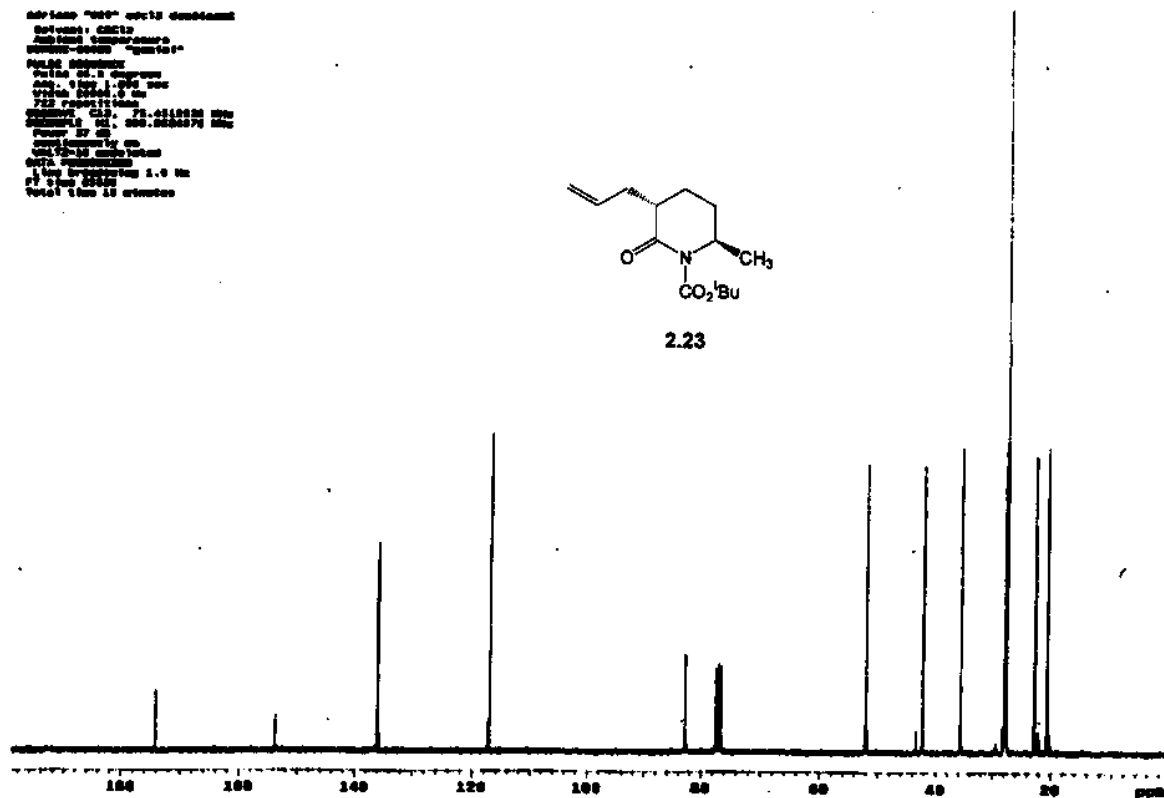


Anexo 2.23_C: ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4MHz, ta)

Adquisi: "2D" 04/19 04:04:44
 Solvente: CDCl_3
 Antena: QNP5000
 PULS: zgpg30
 F1: 300.136000 MHz
 F2: 75.418000 MHz
 Aquisi: 04/19 04:04:44
 Total: 1.00 min

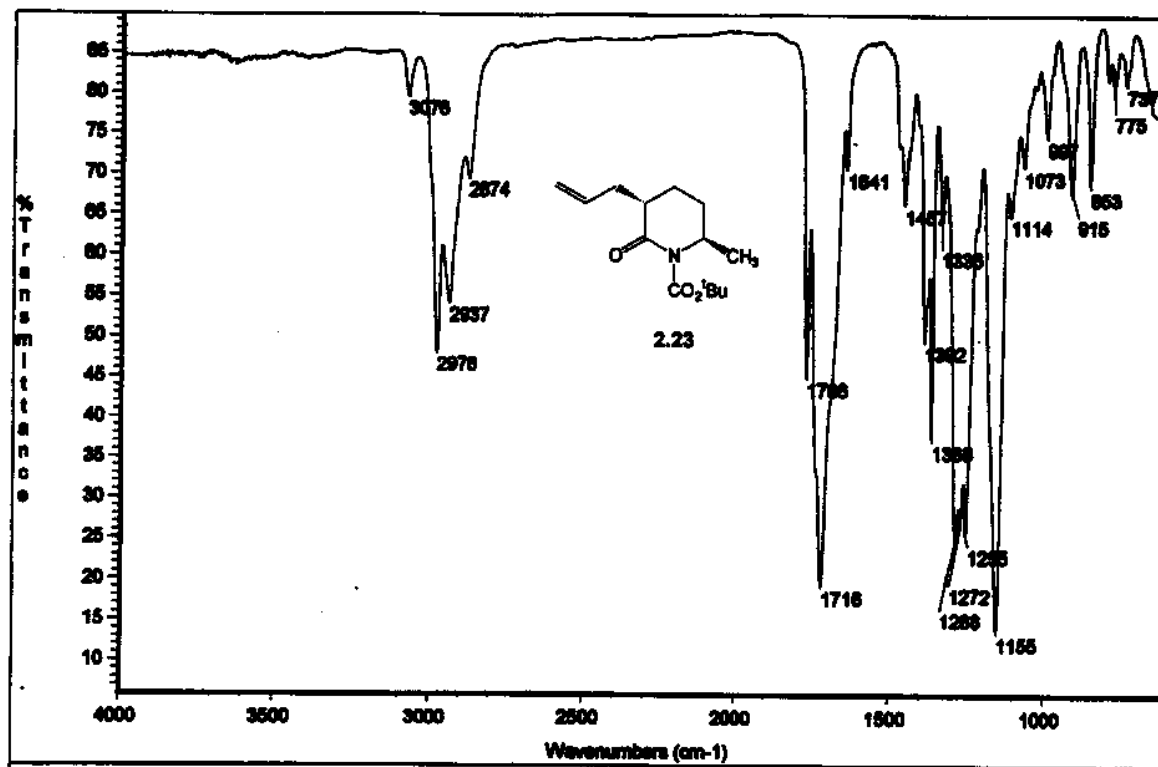


2.23

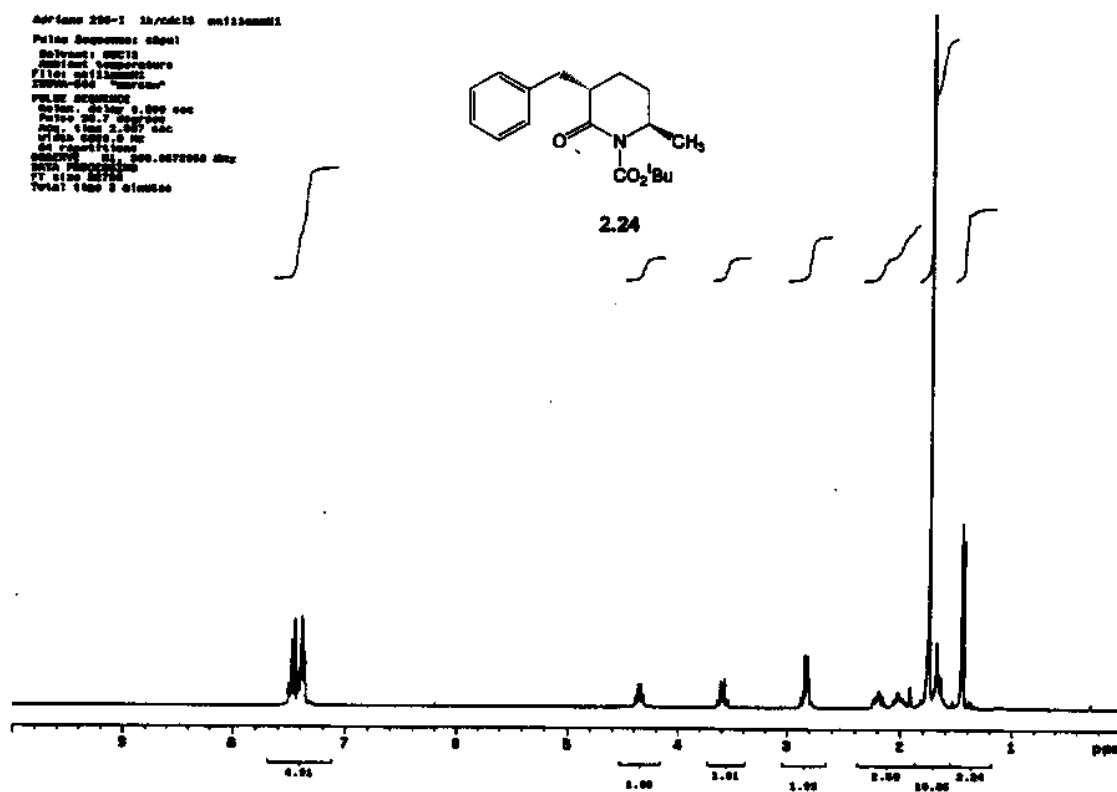


Anexos Capítulo 2
Anexo 2.23_IV: Filme em NaCl

xvii



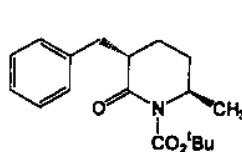
Anexo 2.24_H: ¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz, ta)



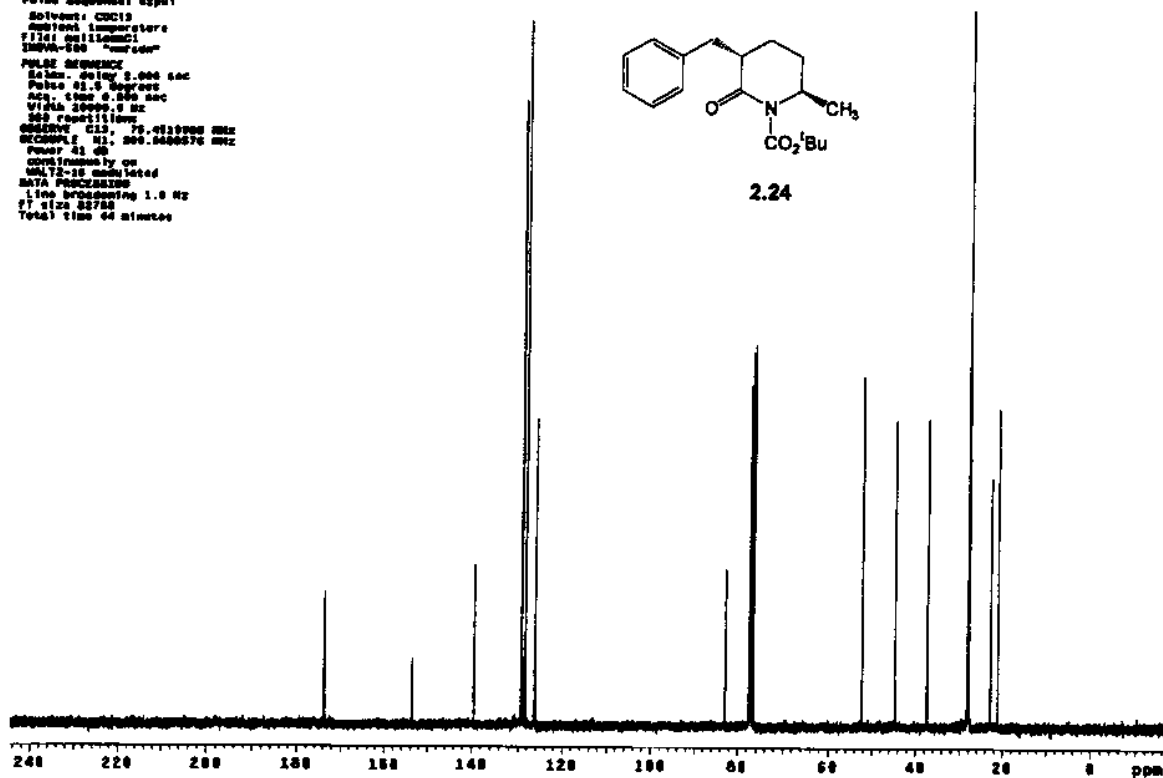
Anexos Capítulo 2
 Anexo 2.24_C: ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4MHz, ta)

xviii

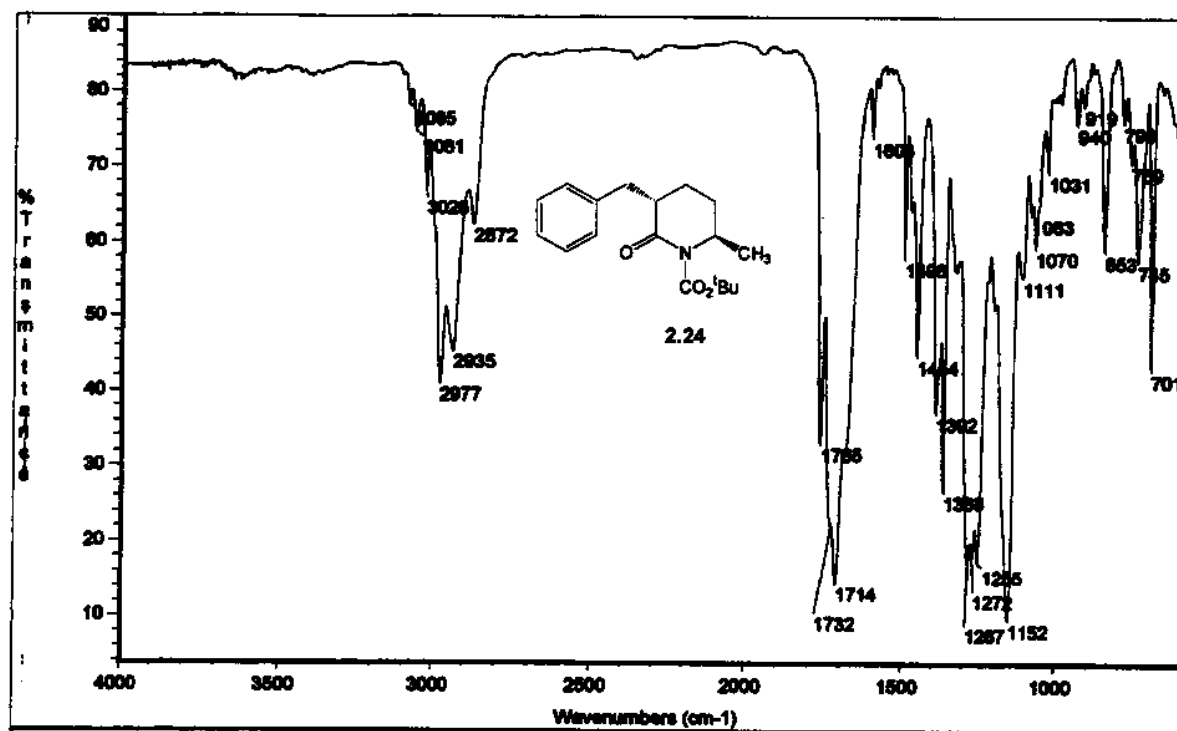
Adriano 2001 13c/cdcl3 ex(1100001)
 Pulse Sequence: zgpg30
 Solvent: CDCl3
 Acquired temperature: 25.000000
 F1 id: zgpg30
 INSTRUM: spect
 PULPROG: zgpg30
 Solvent delay: 2.000 sec
 Pulse: zgpg30
 acq. time: 0.500 sec
 Width: 20000.0 Hz
 SFO: 125.760 MHz
 OBSERVE: 13C, 75.419999 MHz
 DECOUPLE: H1, 400.625000 MHz
 Power: 41.00
 Continuum by: on
 MHZ-15: not used
 DATA PROCESSING
 Line broadening: 1.0 Hz
 FT size: 32768
 Total time: 64 minutes



2.24

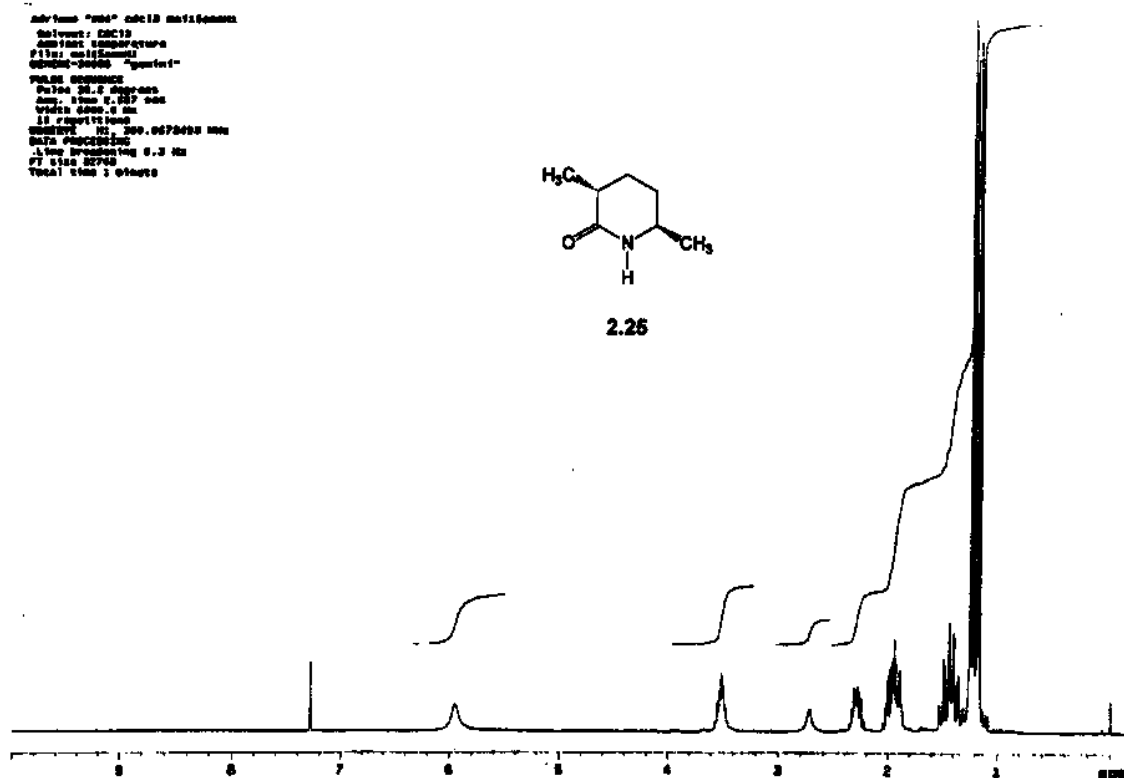


Anexo 2.24_IV: Filme em NaCl

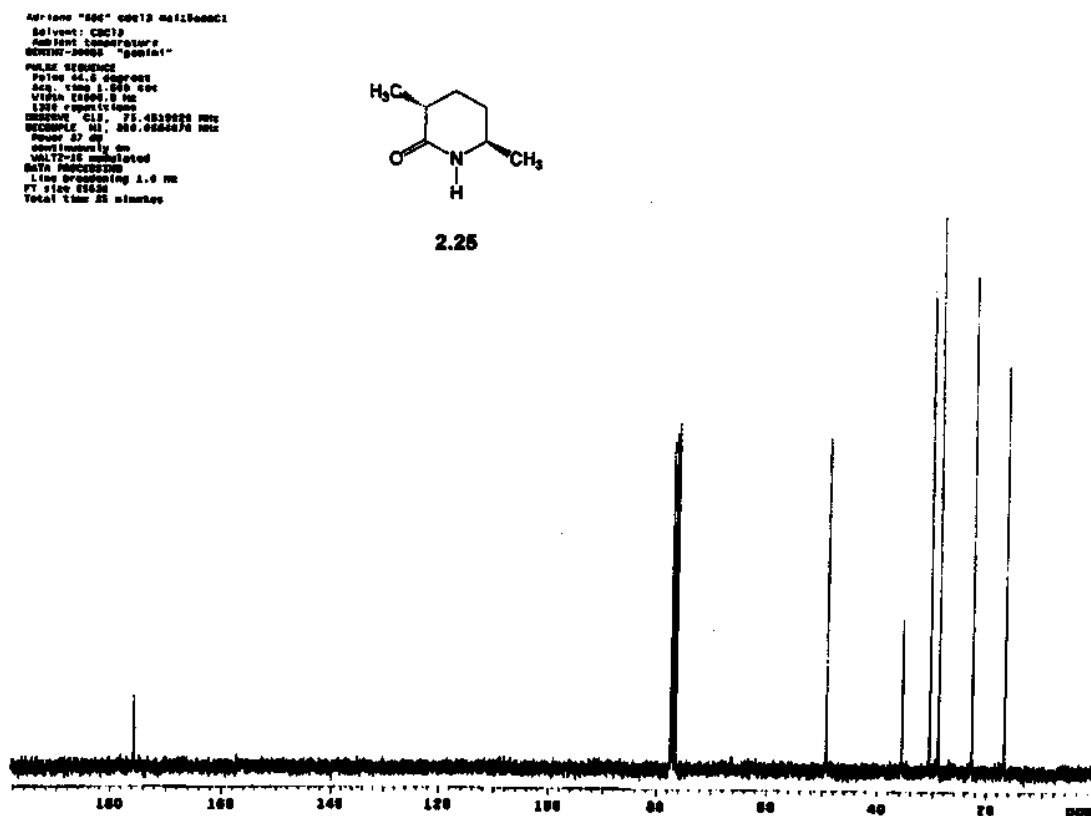


Anexos Capítulo 2
Anexo 2.25_H: ^1H -RMN (CDCl_3 , 300MHz, ta)

xix

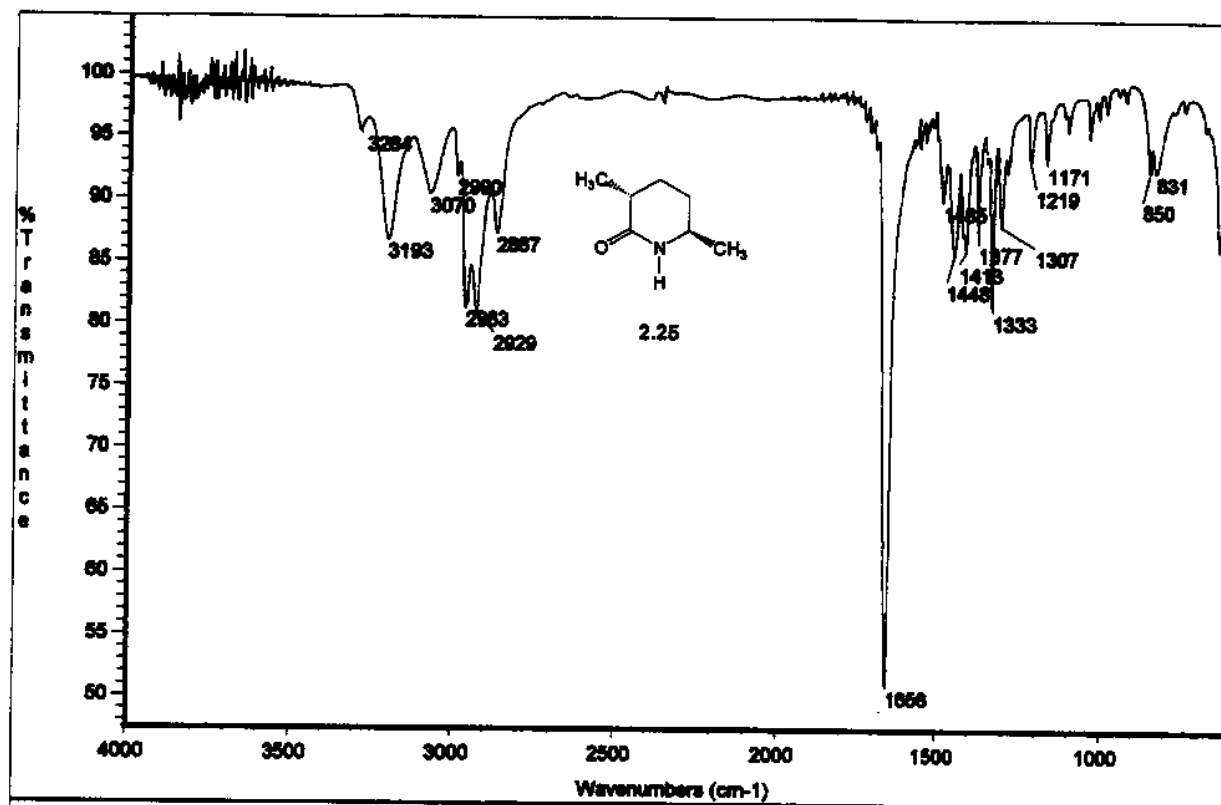


Anexo 2.25_C: ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4MHz, ta)

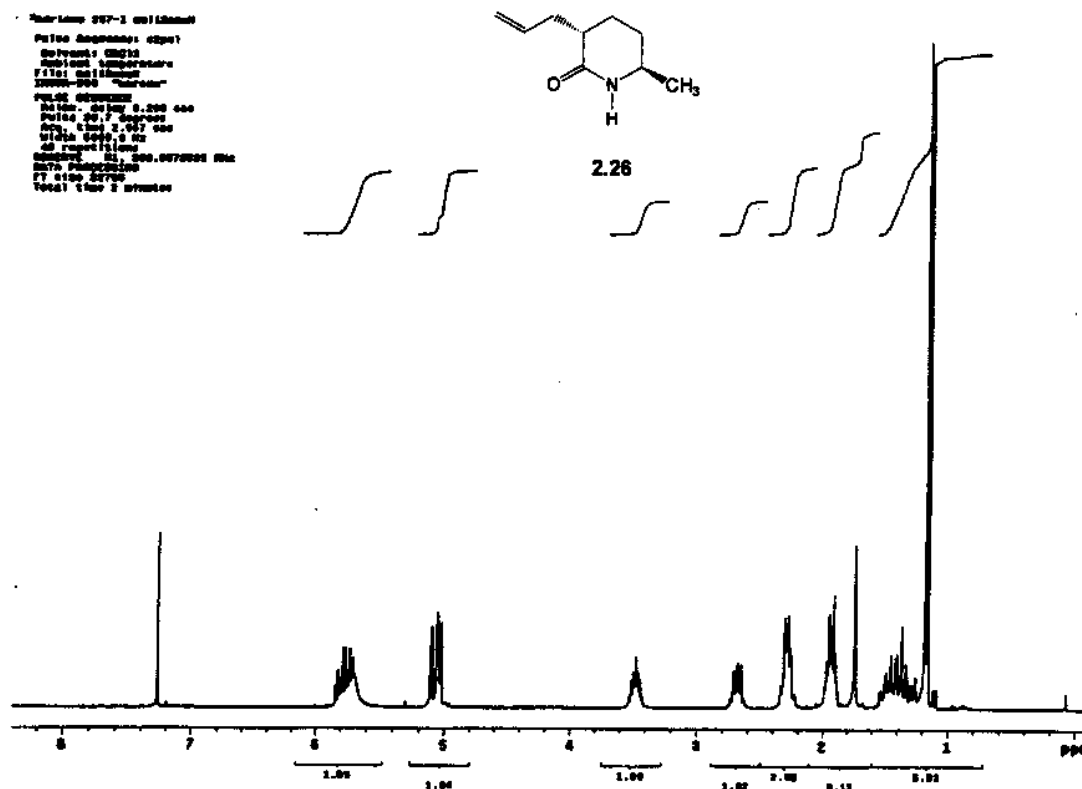


Anexos Capítulo 2
Anexo 2.25_IV: Filme em NaCl

XX



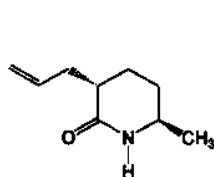
Anexo 2.26_H: ^1H -RMN (CDCl_3 , 300MHz, ta)



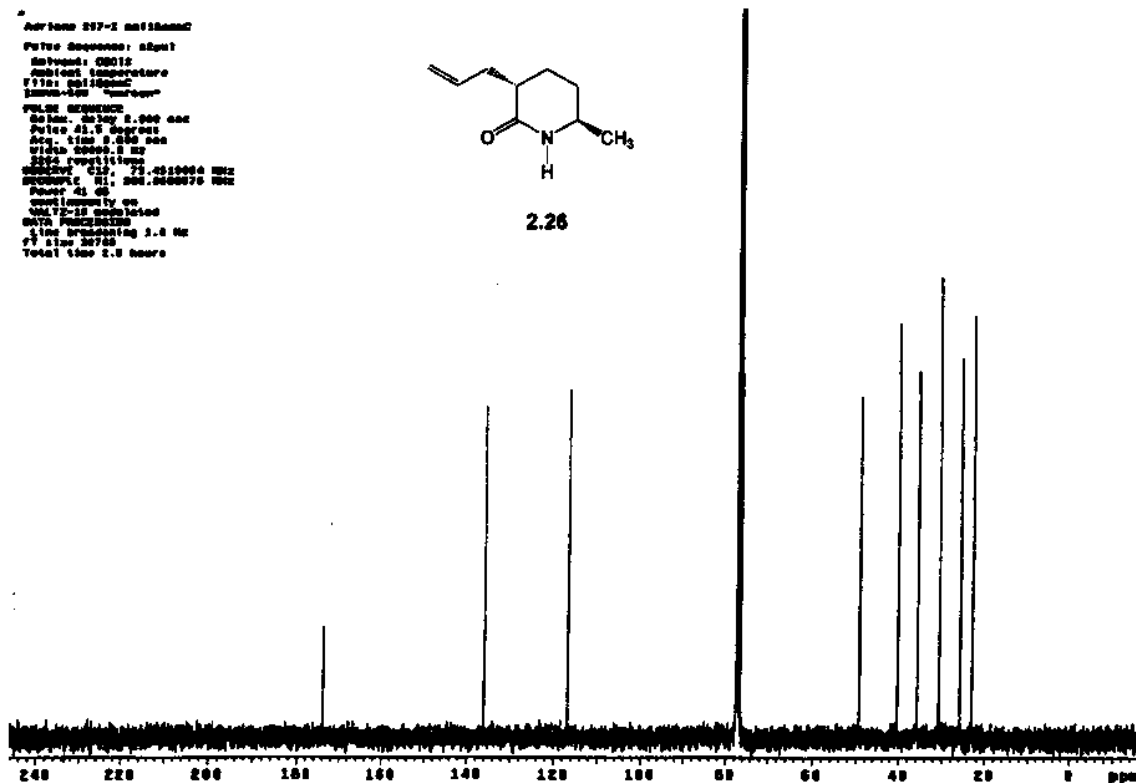
Anexos Capítulo 2
 Anexo 2.26_C: ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4MHz, ta)

xxi

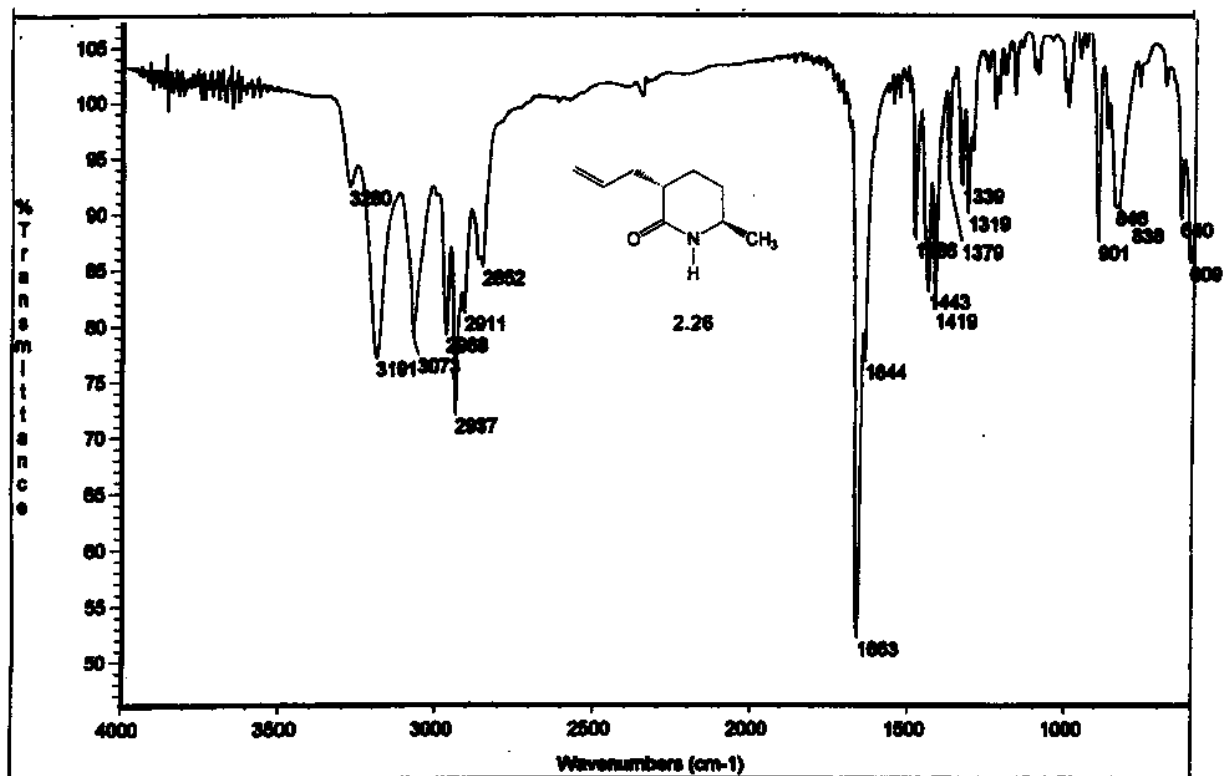
Adriano 217-1 milibarns
 Pulse Sequence: zgpg30
 Solvent: CDCl_3
 Ambient Temperature
 F1: zgpg30
 Name: 2.26
 F2: zgpg30
 Soln. delay 8.000 sec
 Pulse 41.5 degrees
 Acq. time 9.000 sec
 Width 20000.0 Hz
 2200 repetitions
 Frequency 125.7610000 MHz
 Resolved: 11. 204.2600000 MHz
 Power 41.00
 Continuously on
 MVT-12 enabled
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 32768
 Total time 2.0 hours



2.26

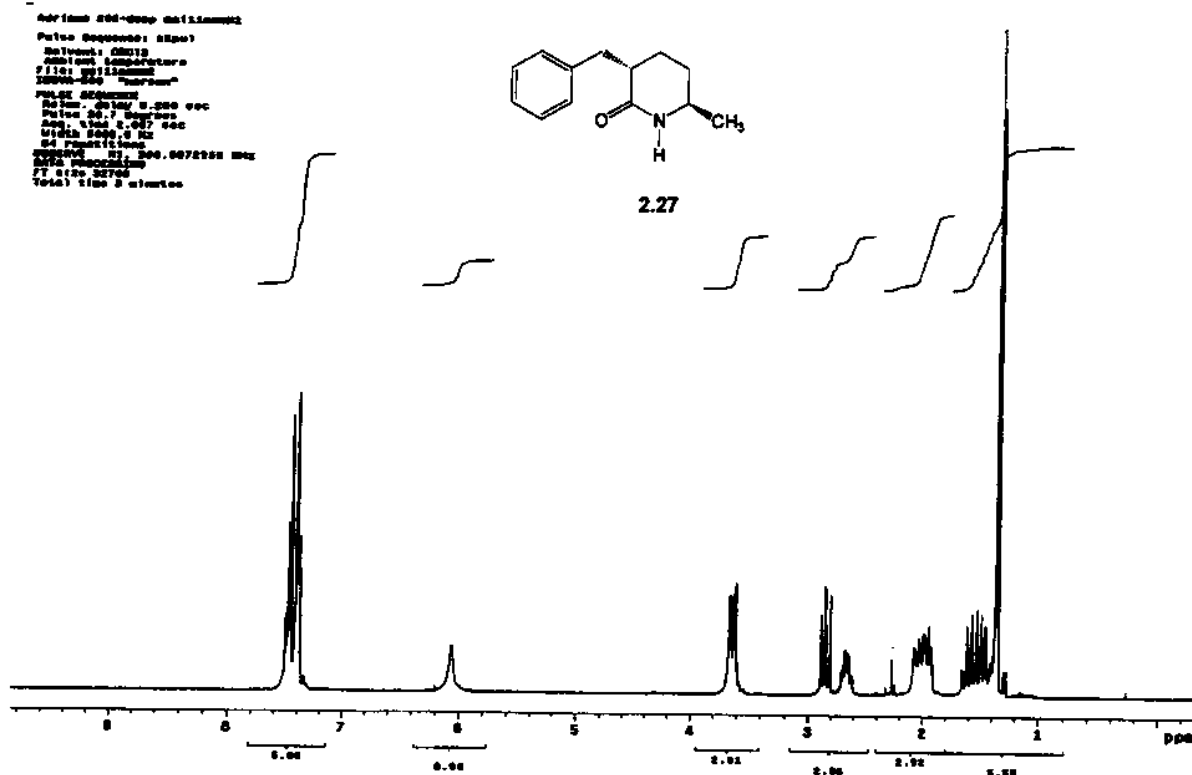


Anexo 2.26_IV: Filme em NaCl

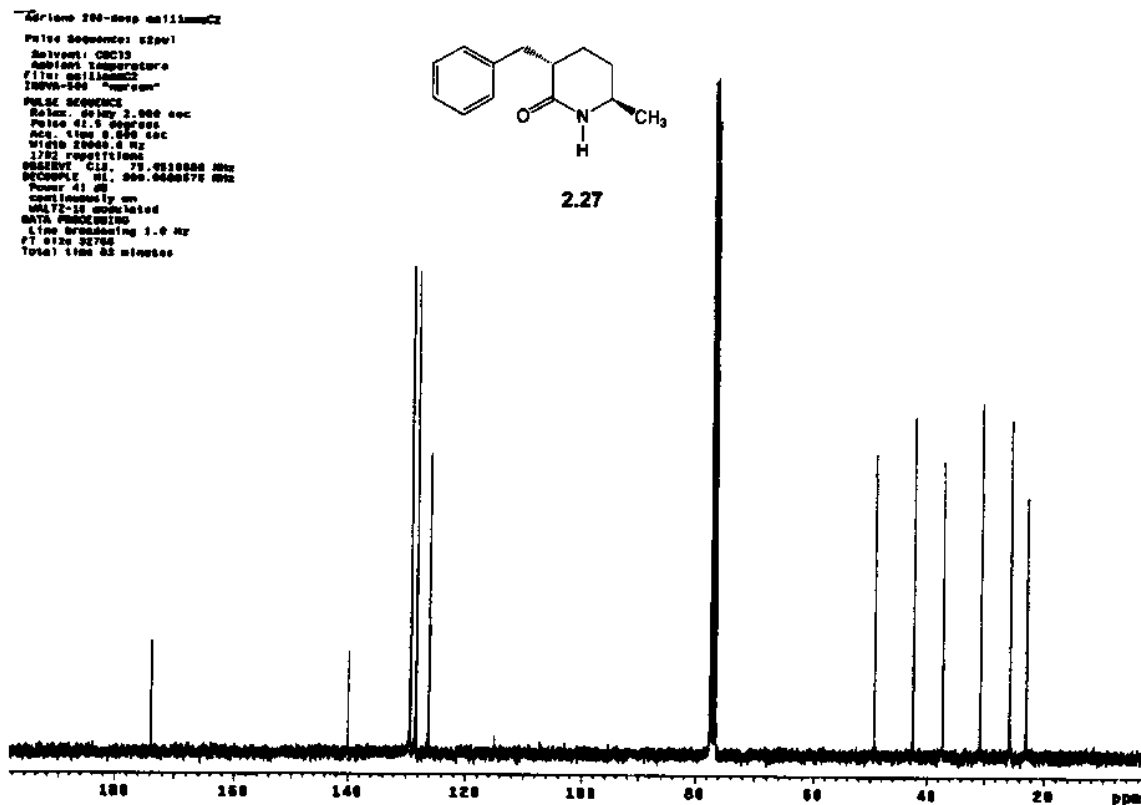


Anexos Capítulo 2
 Anexo 2.27_H: ^1H -RMN (CDCl_3 , 300MHz, ta)

xxii

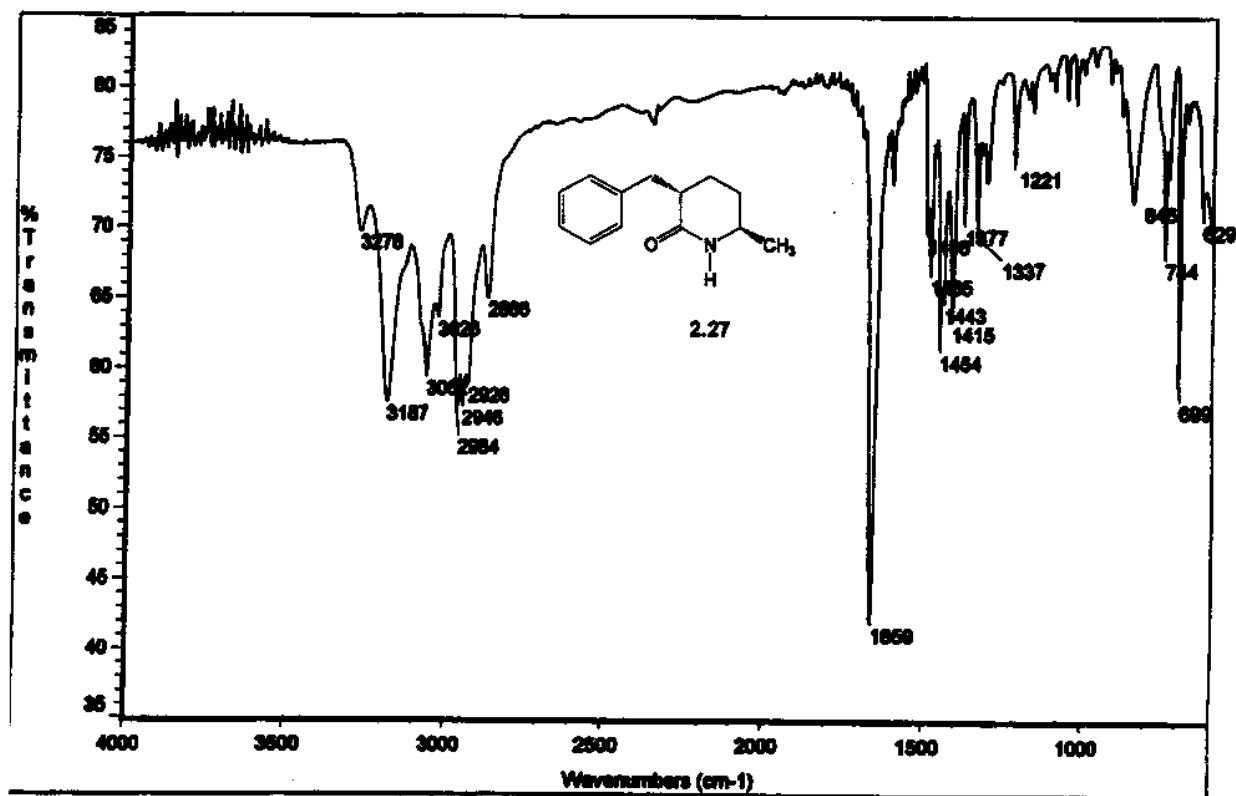


Anexo 2.27_C: ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4MHz, ta)



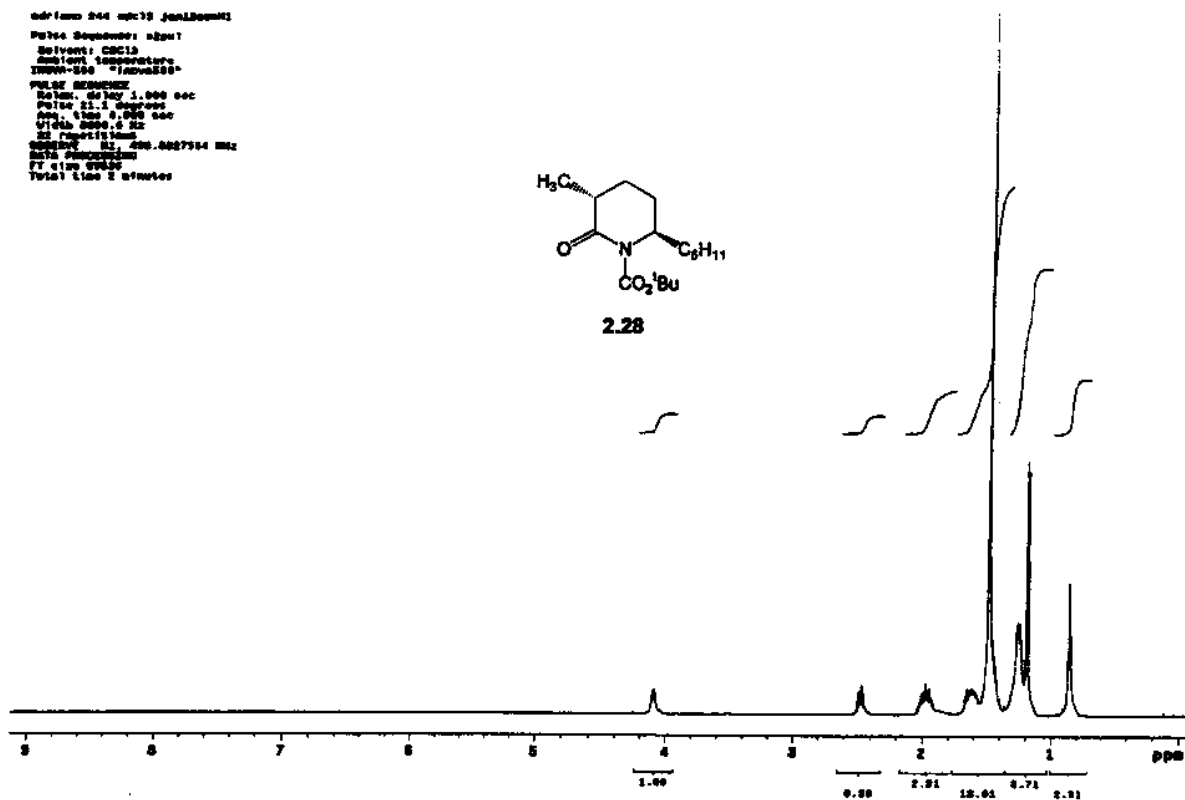
Anexos Capítulo 2
Anexo 2.27_IV: Filme em NaCl

xxiii



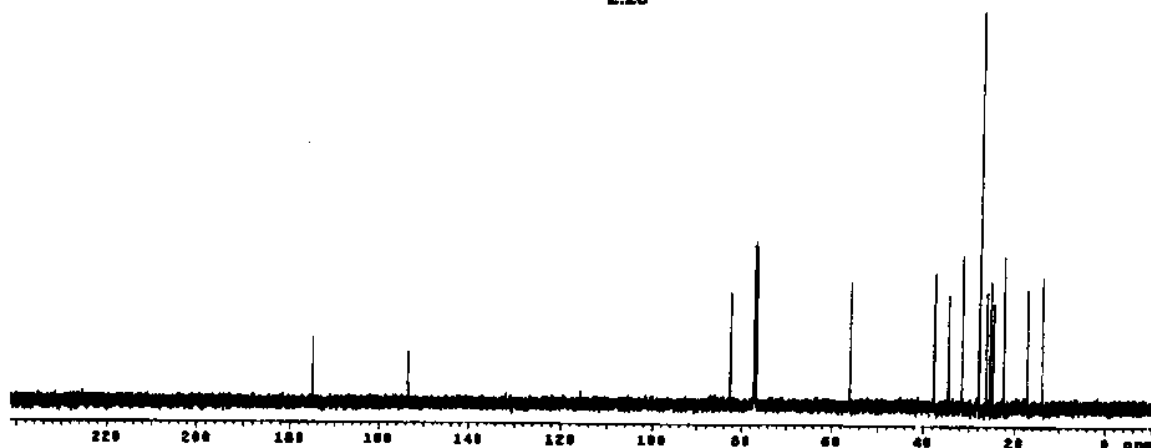
Anexo 2.28_H: ¹H-RMN (CDCl₃, 500MHz, ta)

ndr1am 244 mpc19 jan18am1
Pulse Sequence: zgpg30
Solvent: CDCl₃
Acquire Temperature: 300.2 K
INSTR: spect
PULSE PROGRAM: zgpg30
Relax. delay: 1.000 sec
Pulse 1: 1.000 sec
Acq. time: 0.000 sec
F1: 500.136 MHz
F2: 125.761 MHz
Sweep: 12.500 MHz
Data Acquisition: 12.500 MHz
F2 time: 0.000 sec
Total time: 2.000 minutes

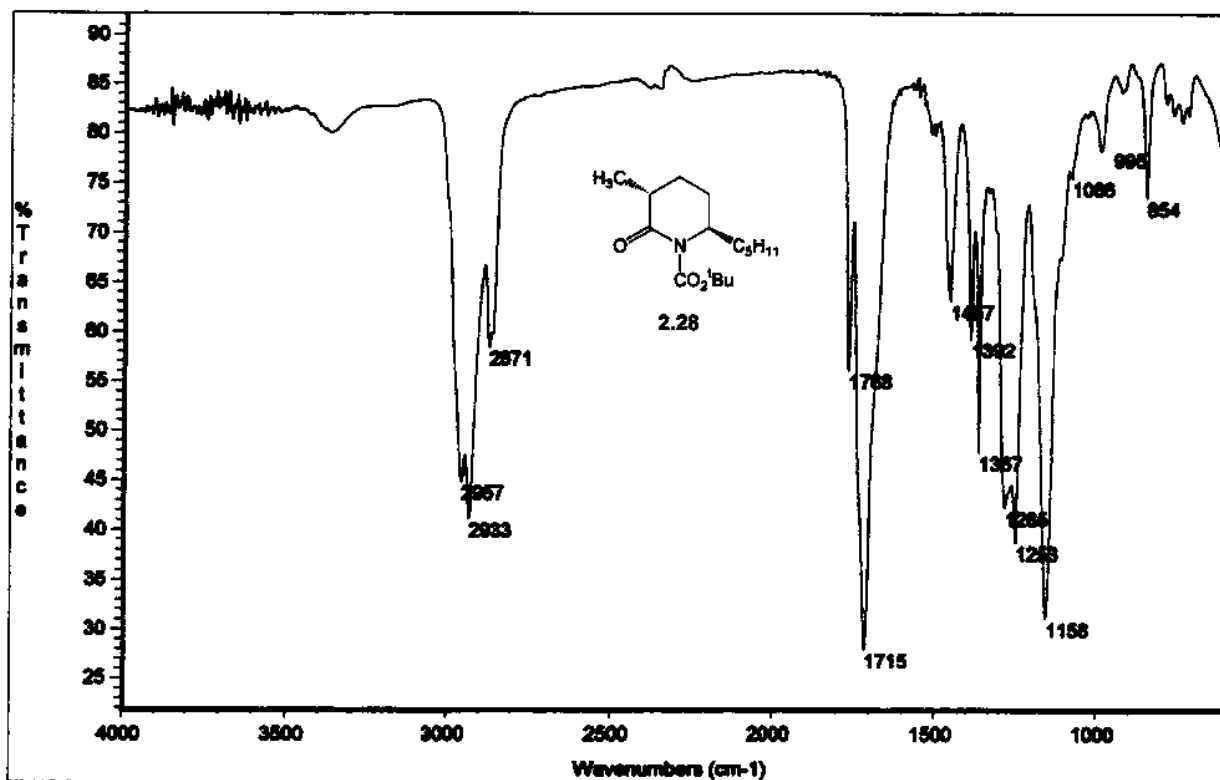


CC(C)(C)OC(=O)N1C(=O)C(C)CC(C1)C

2.28

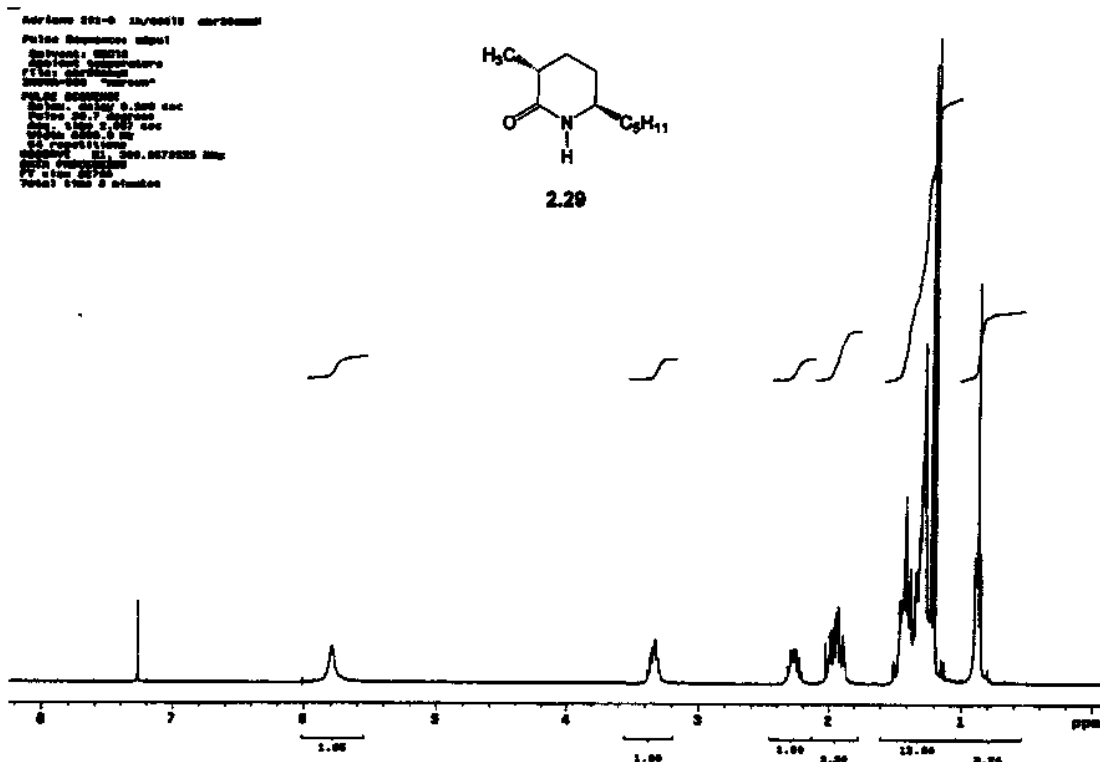


Anexo 2.28_IV: Filme em NaCl



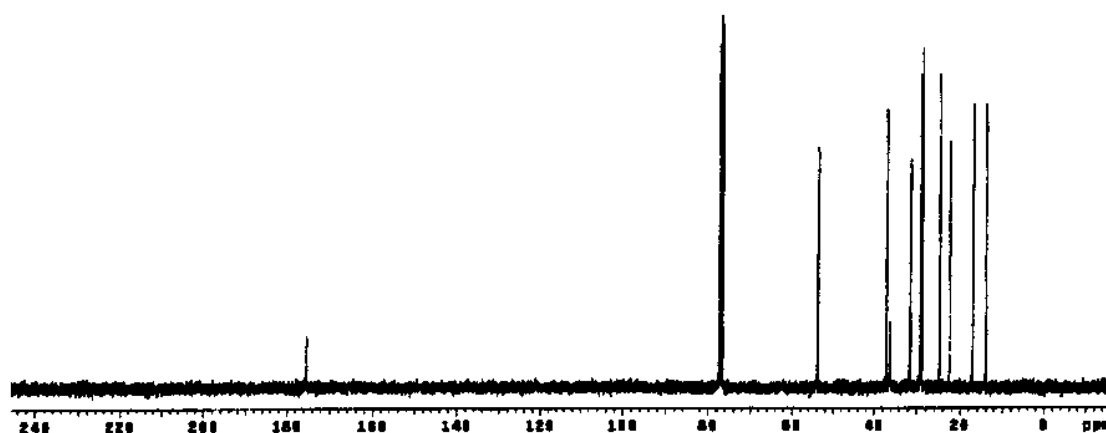
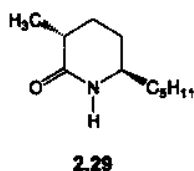
Anexos Capítulo 2
 Anexo 2.29_H: ¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz, ta)

XXV



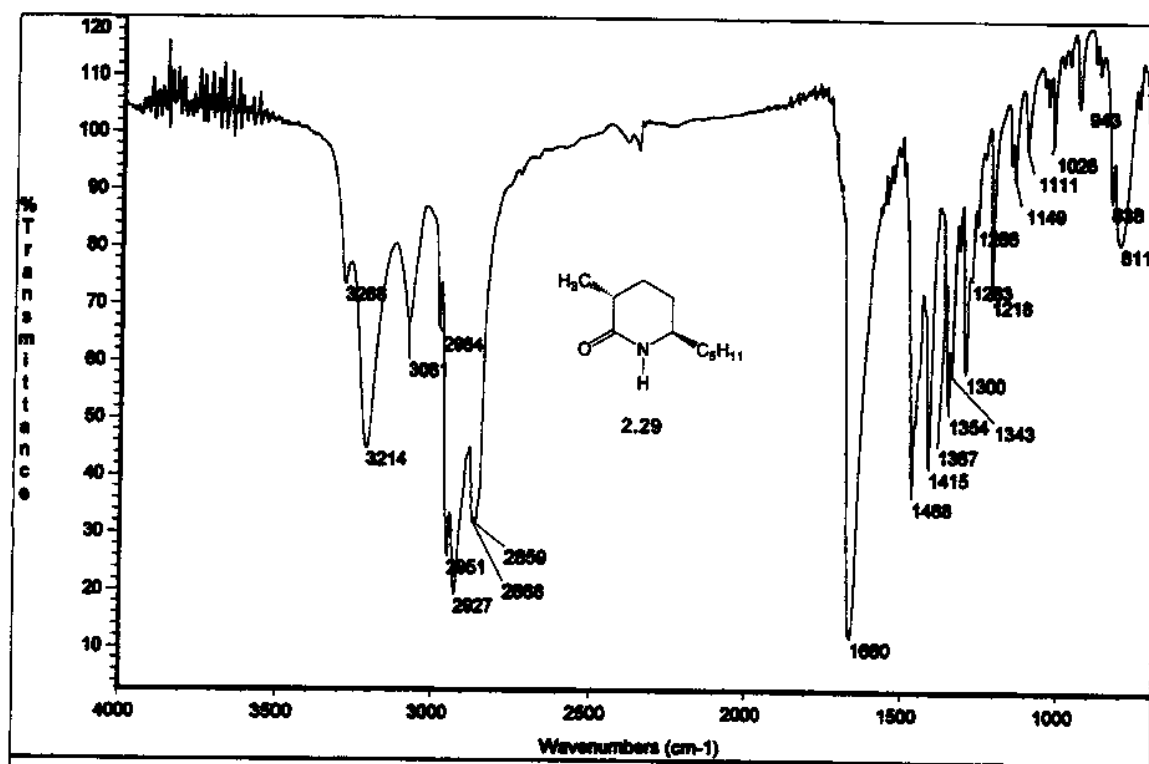
Anexo 2.29_C: ¹³C-RMN (CDCl₃, 75,4MHz, ta)

Adriano 201-0 12/00010 00/000000
 Pulse Sequence: zgpg30
 Solvent: CDCl₃
 Ambient temperature
 File: 00/000000
 Name: 000 00/000000
 PULPROG: zgpg30
 Relax. delay: 2.000 sec
 Pulse: 12.00 degrees
 Acq. time: 0.000 sec
 Date_ time: 00/00/00
 F2: 75.480000 MHz
 F1: 75.480000 MHz
 F1 - F2: 0.000 MHz
 PT: 0.000 sec
 Total time: 0.000 minutes

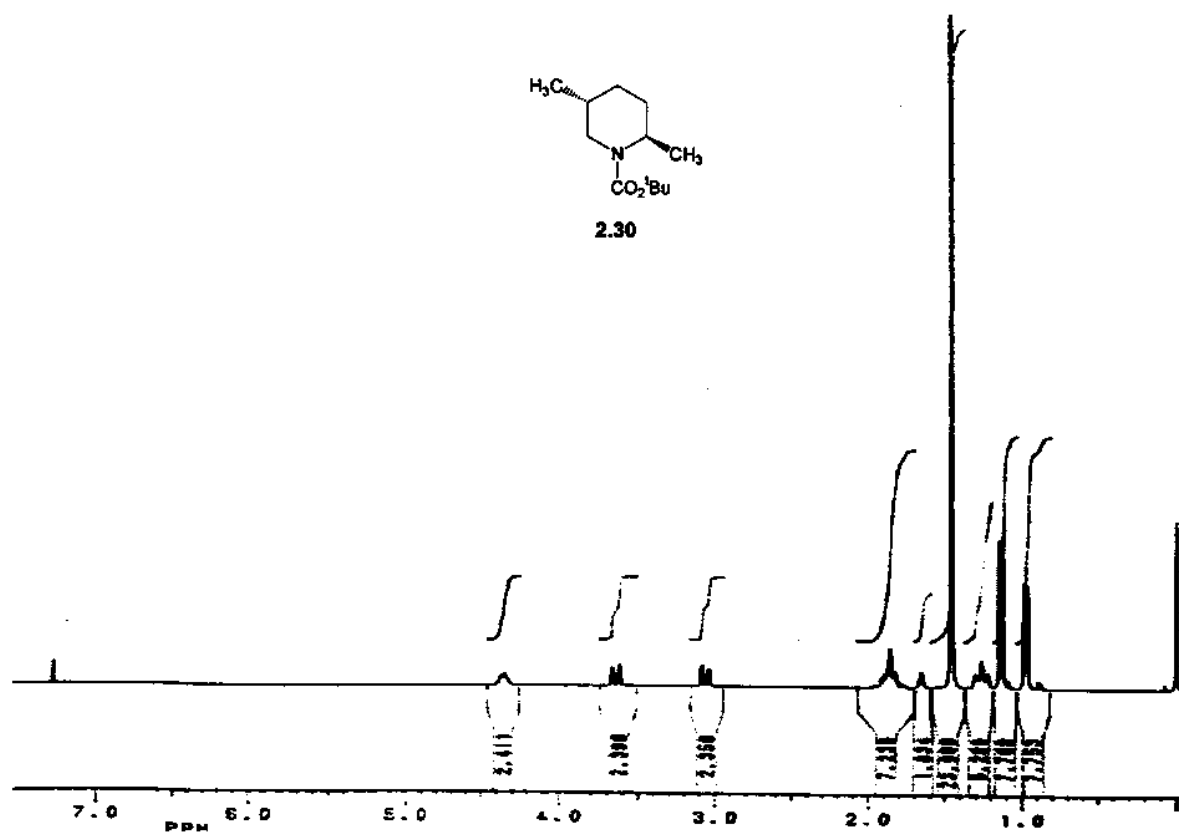


Anexos Capítulo 2
Anexo 2.29_IV: Filme em NaCl

xxvi



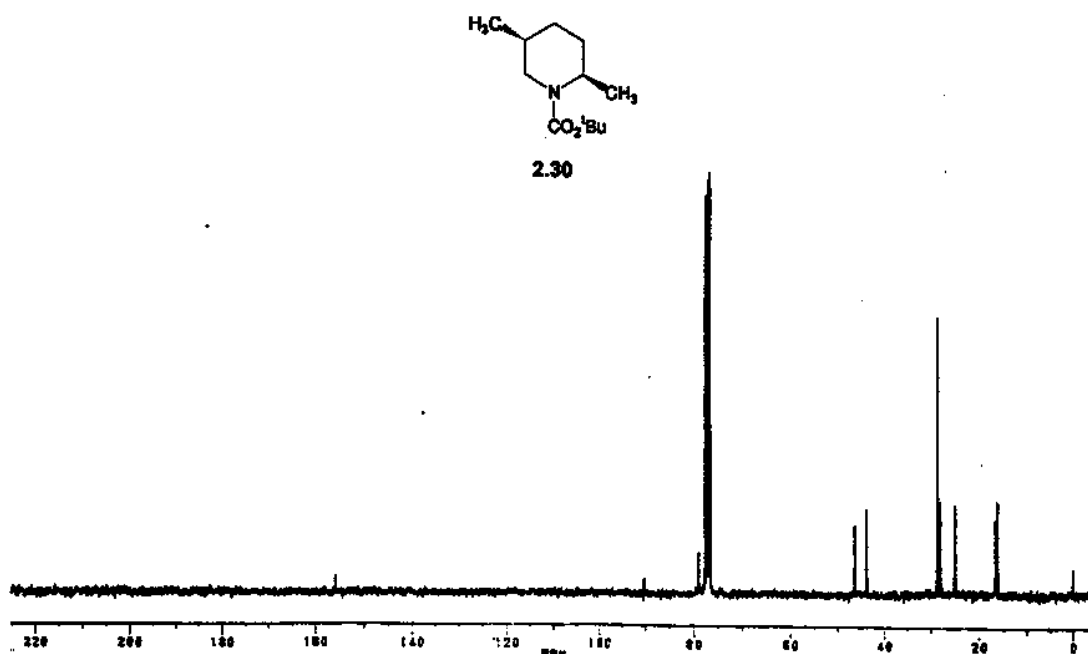
Anexo 2.30_H: ¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz, ta)



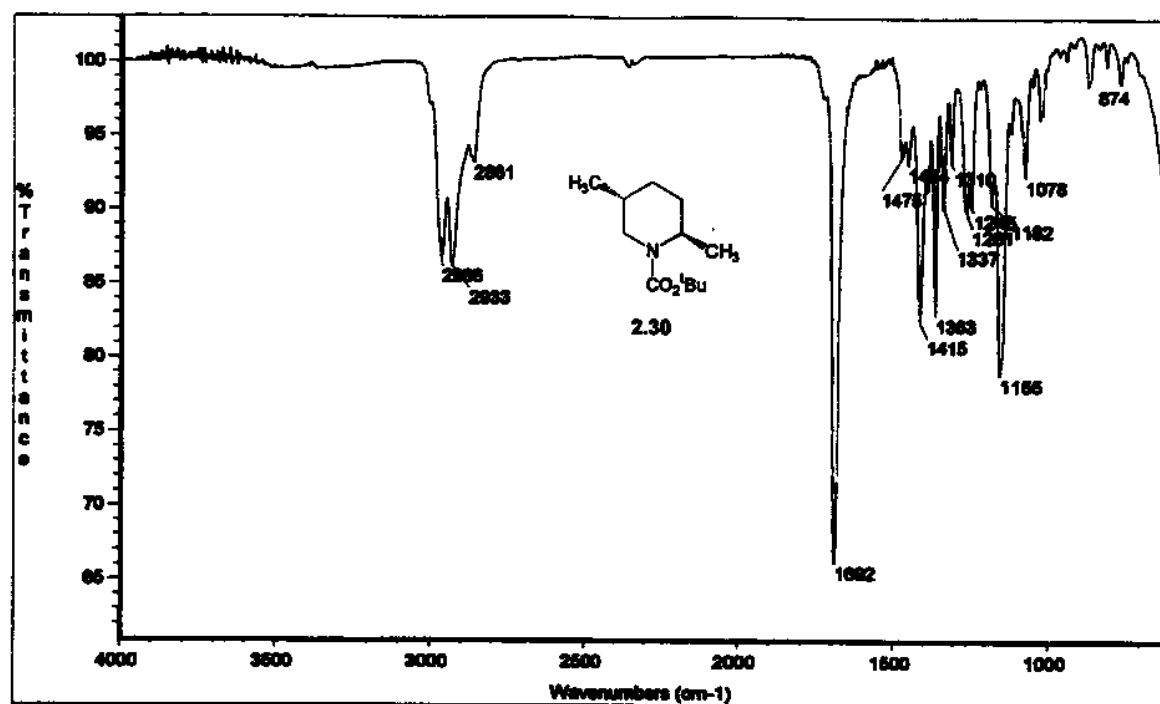
Anexos Capítulo 2
Anexo 2.30_C: ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4MHz, ta)

xxvii

ADRIANO PIPER. PROT. $^{13}\text{C}/\text{CDCl}_3$

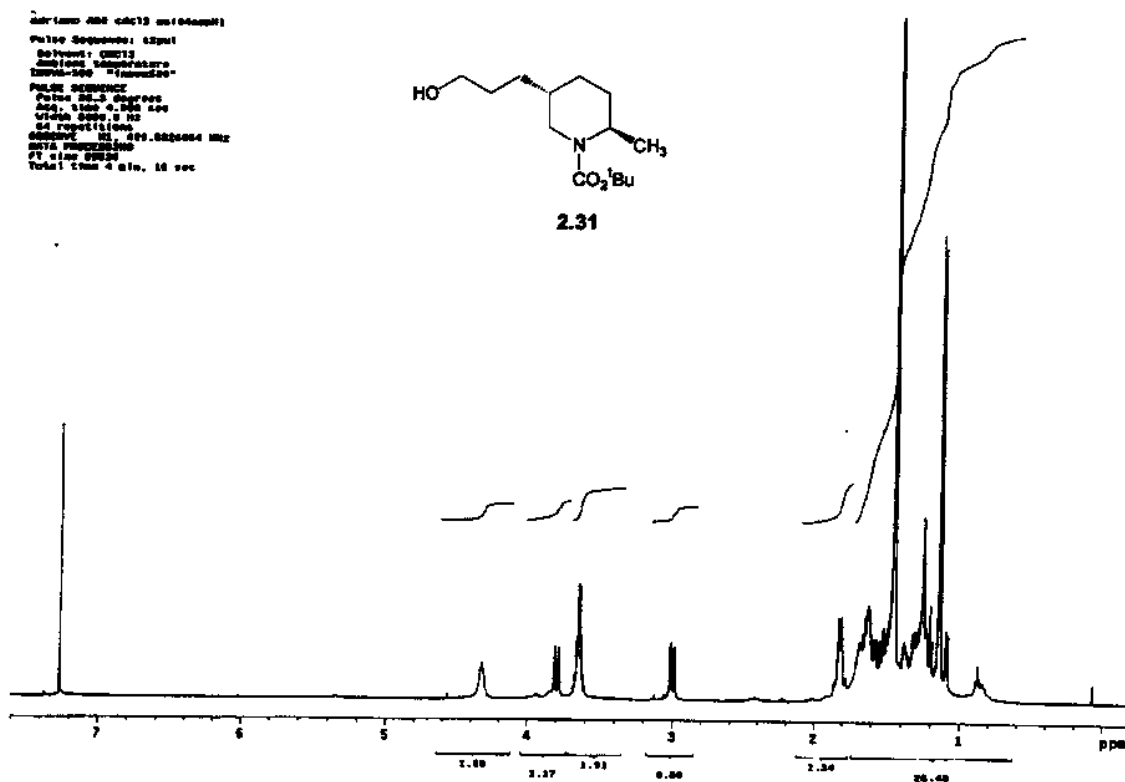


Anexo 2.30_IV: Filme em NaCl

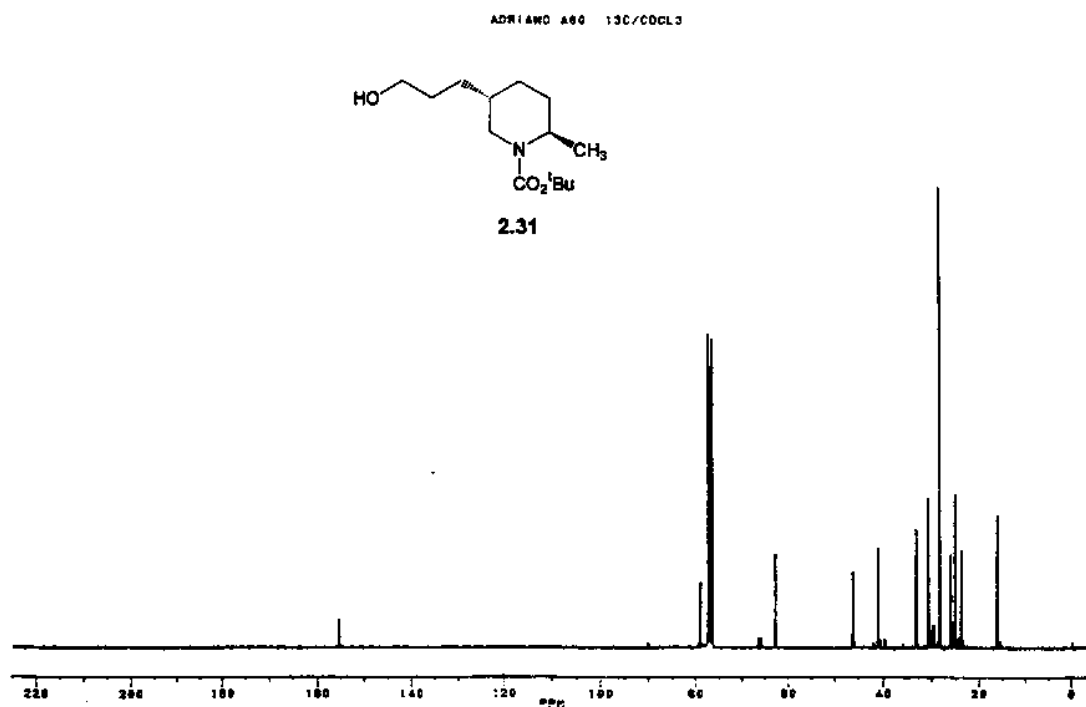


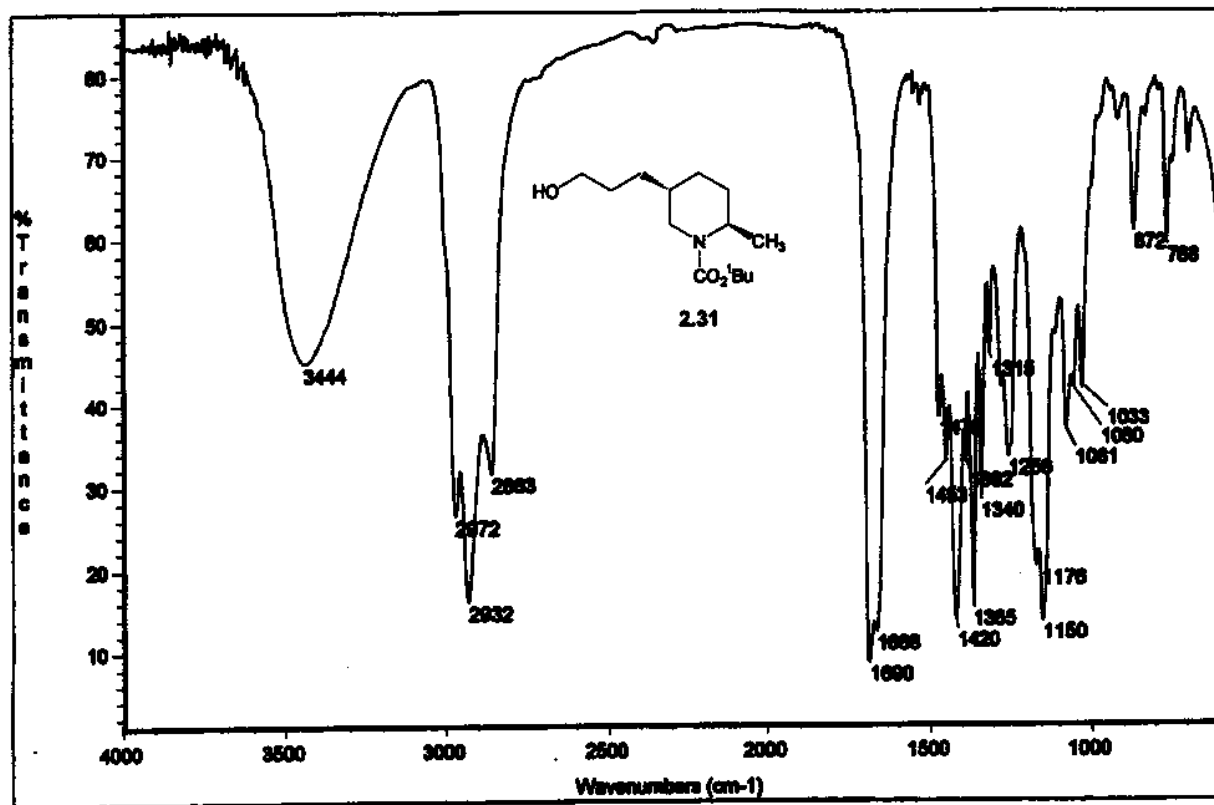
Anexos Capítulo 2
 Anexo 2.31_H: ^1H -RMN (CDCl_3 , 500MHz, ta)

xxviii

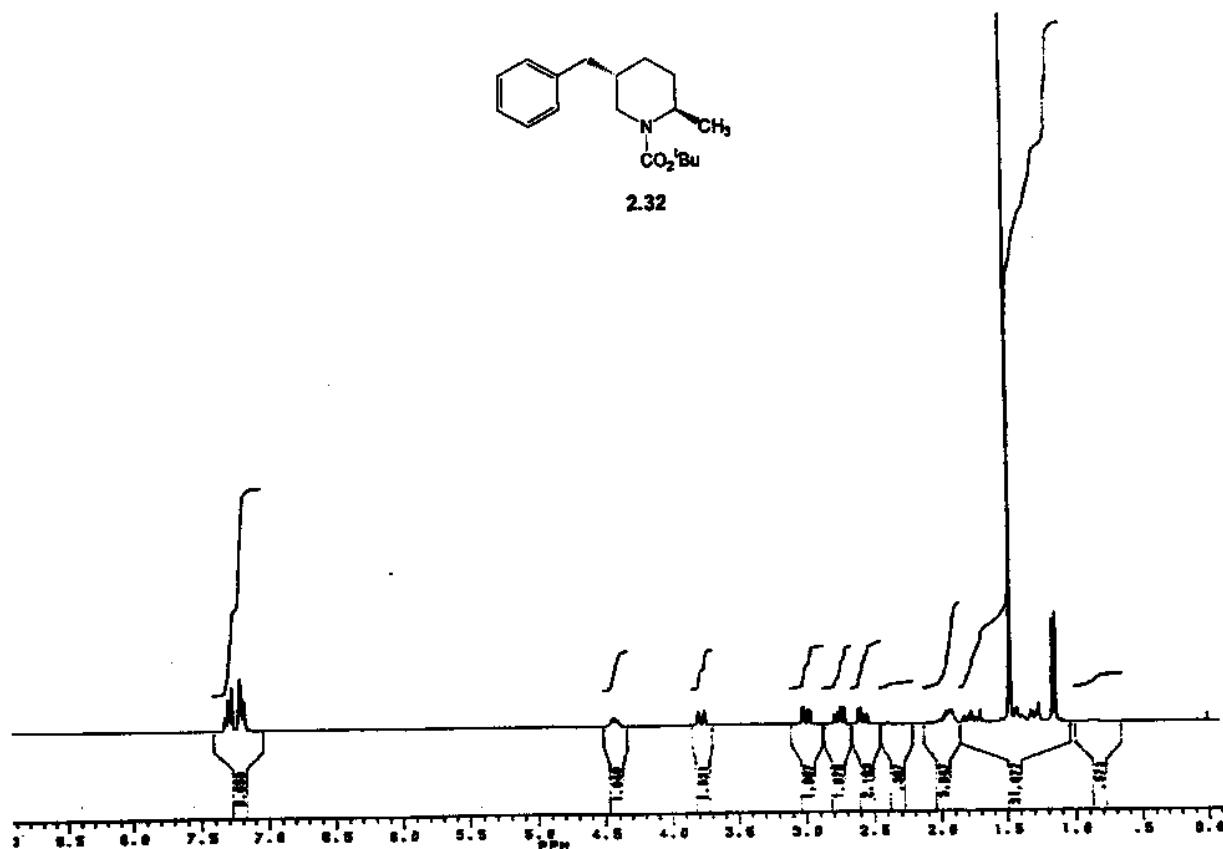


Anexo 2.31_C: ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4MHz, ta)

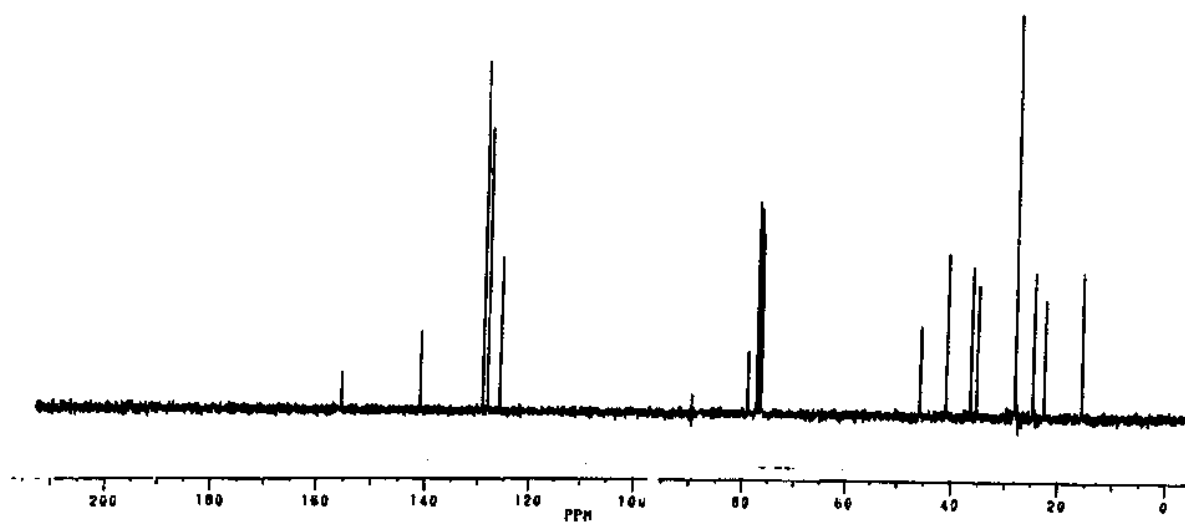
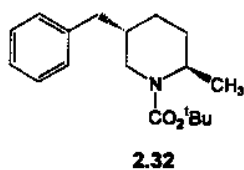




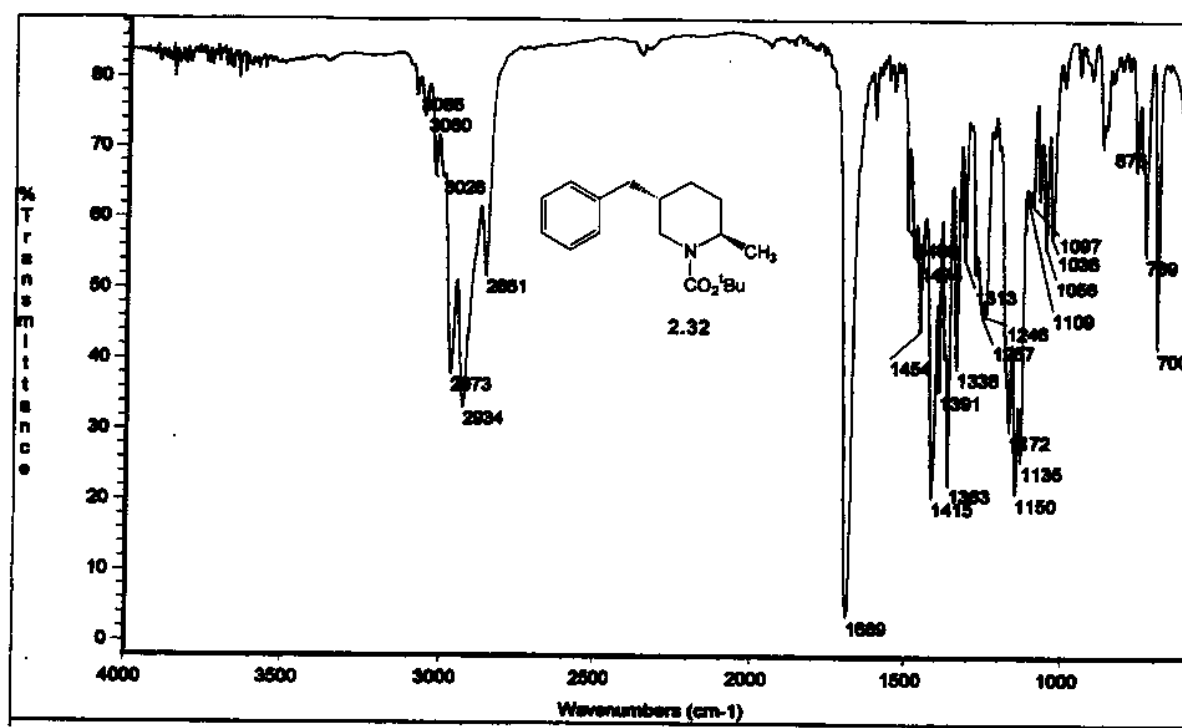
Anexo 2.32_H: ¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz, ta)



Anexo 2.32_C: ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4MHz, ta)



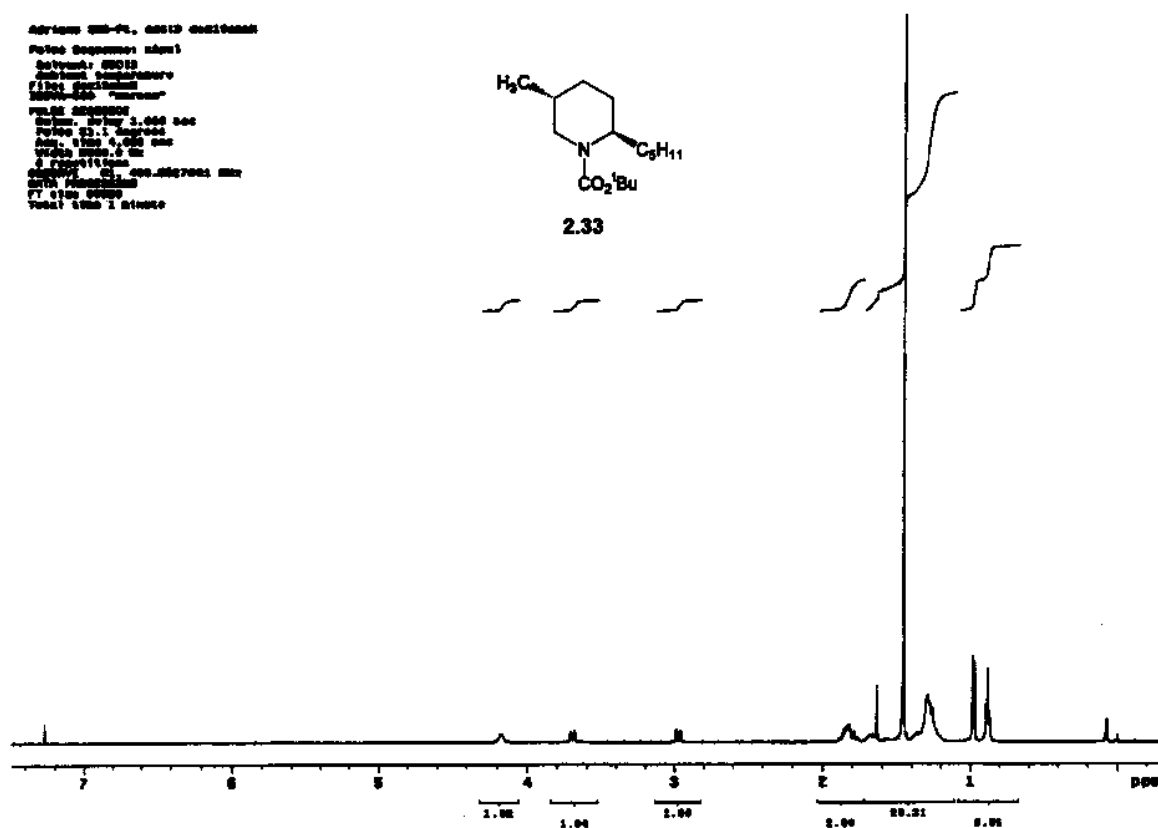
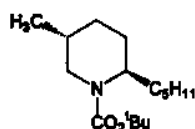
Anexo 2.32_IV: Filme em NaCl



Anexos Capítulo 2
 Anexo 2.33_H: ^1H -RMN (CDCl_3 , 500MHz, ta)

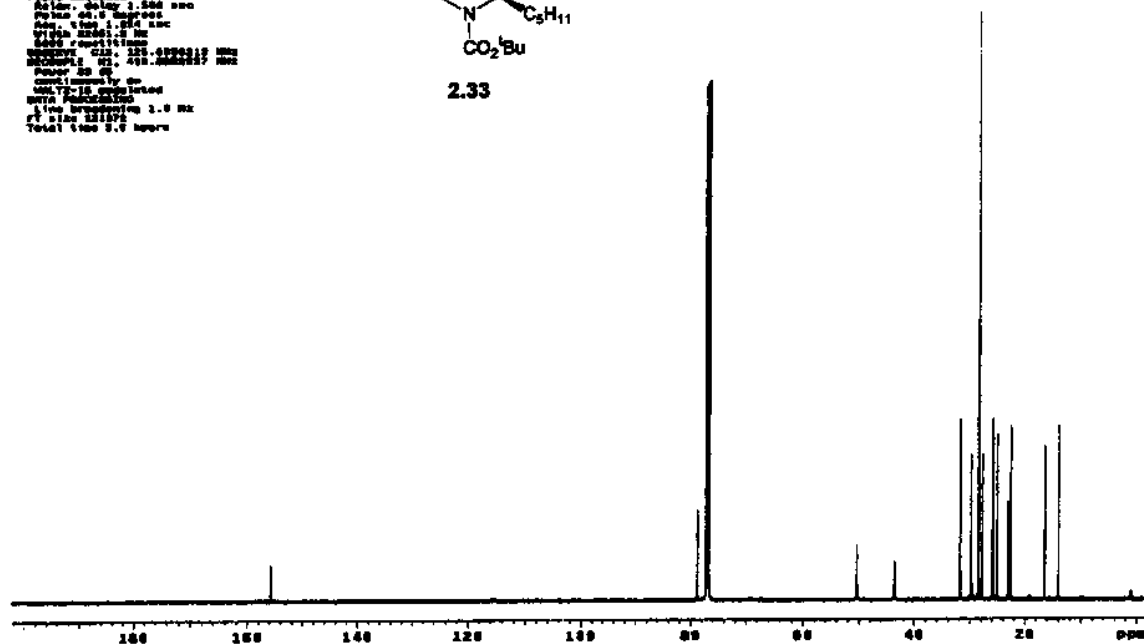
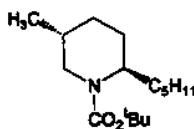
xxxi

Arifano 200-P4, 0013 00100000
 Pulse Sequence: zgpg30
 Solvent: CDCl_3
 Subst: 2.33
 File: 00100000
 2000-000 "Arifano"
 F2: 500.135000
 Date_: 2010-01-06 10:00
 Time: 10:00:00
 Acq: 1000 4.000 sec
 Relax: 1.000 sec
 2 acquisitions
 00100000 001 000.000000 sec
 00100000
 FT 1000 00000
 Total time 1.000 sec

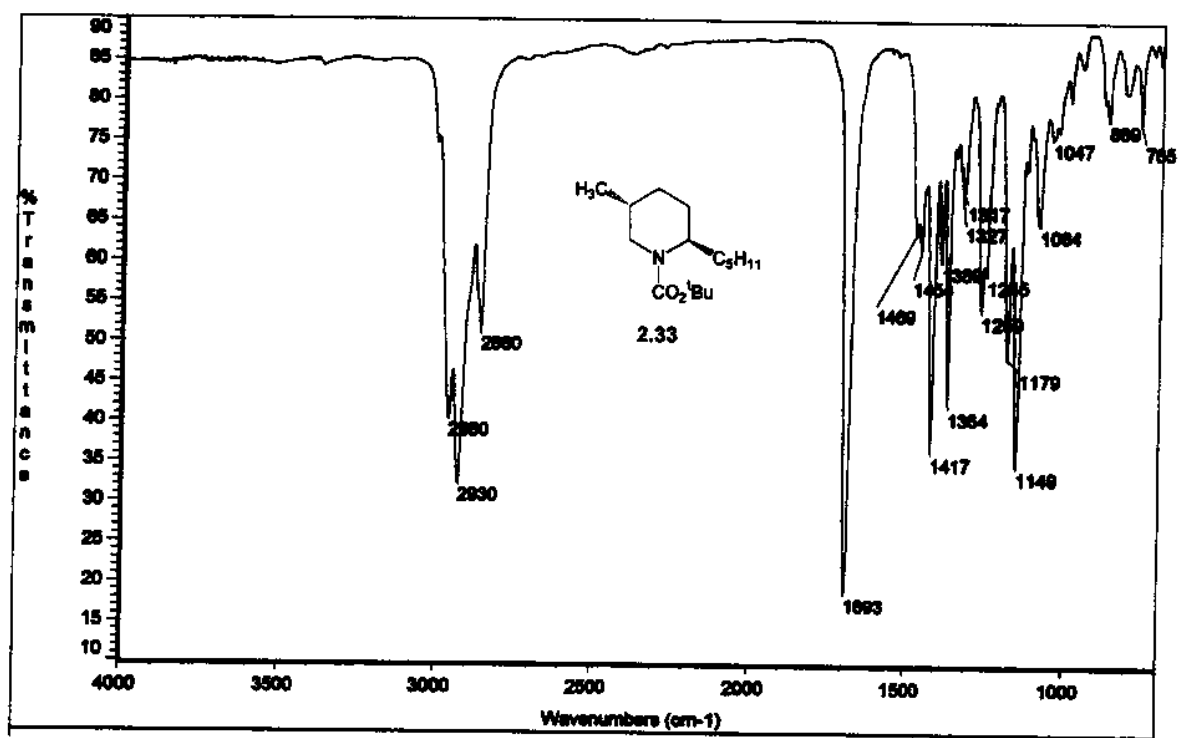


Anexo 2.33_C: ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 125,7MHz, ta)

Arifano 200-P4, 0013 00100000
 Pulse Sequence: zgpg30
 Solvent: CDCl_3
 Subst: 2.33
 File: 00100000
 2000-000 "Arifano"
 F2: 125.760000
 Date_: 2010-01-06 10:00
 Time: 10:00:00
 Acq: 1000 4.000 sec
 Relax: 1.000 sec
 2 acquisitions
 00100000 001 000.000000 sec
 00100000
 FT 1000 00000
 Total time 1.000 sec

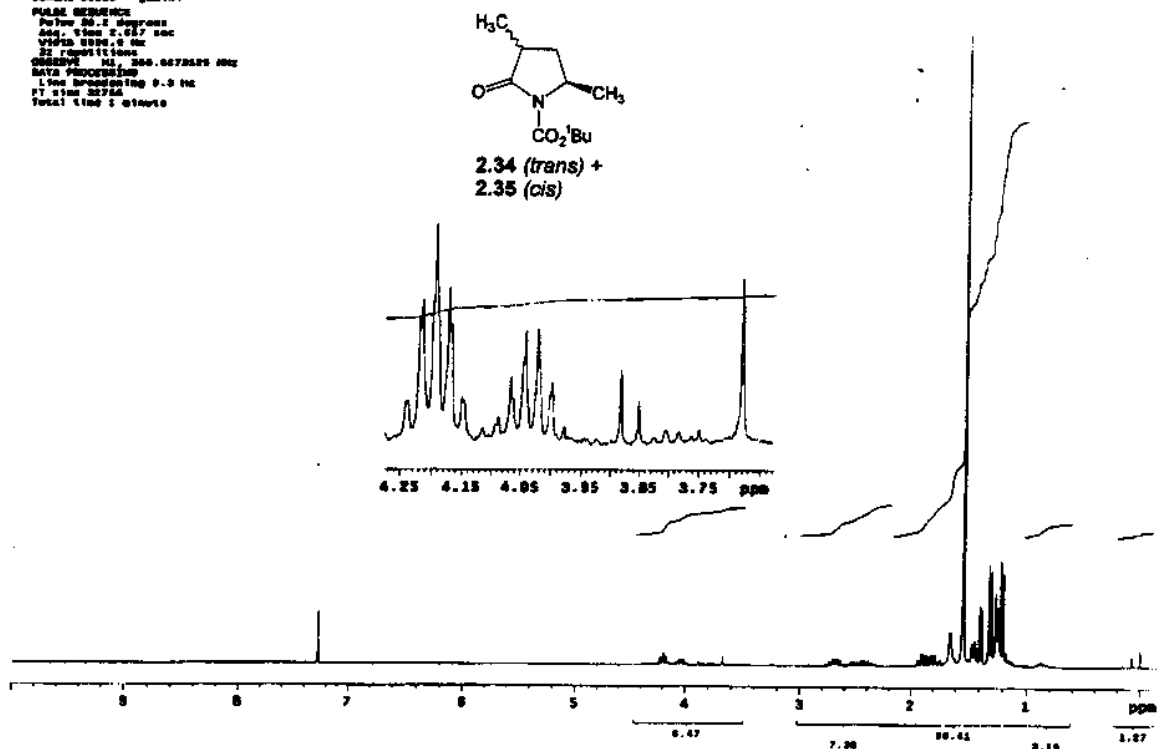


Anexo 2.33_IV: Filme em NaCl



Anexo 2.34+2.35_H: ¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz, ta)

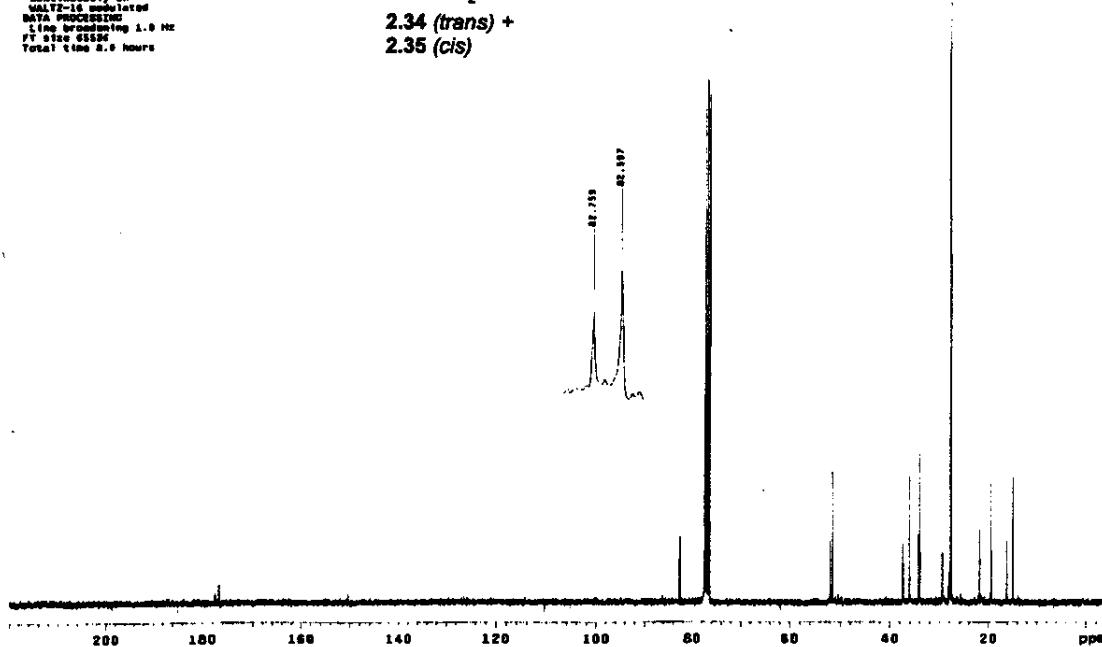
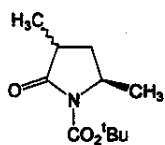
Acquire "051" cdc13/ta f0v1a0000
 Solvent: CDCl3
 Solvent temperature
 00000-00000 "p0v1a0000"
 PULSE SEQUENCE
 Pulse 05.2 degrees
 Acq. Time 2.017 sec
 VPROB 5mm QNP
 22 repetitions
 00000000 Hz, 000.627849 MHz
 DATA PROCESSING
 Line broadening 0.3 Hz
 FT time 00000
 Total time 5.000 sec



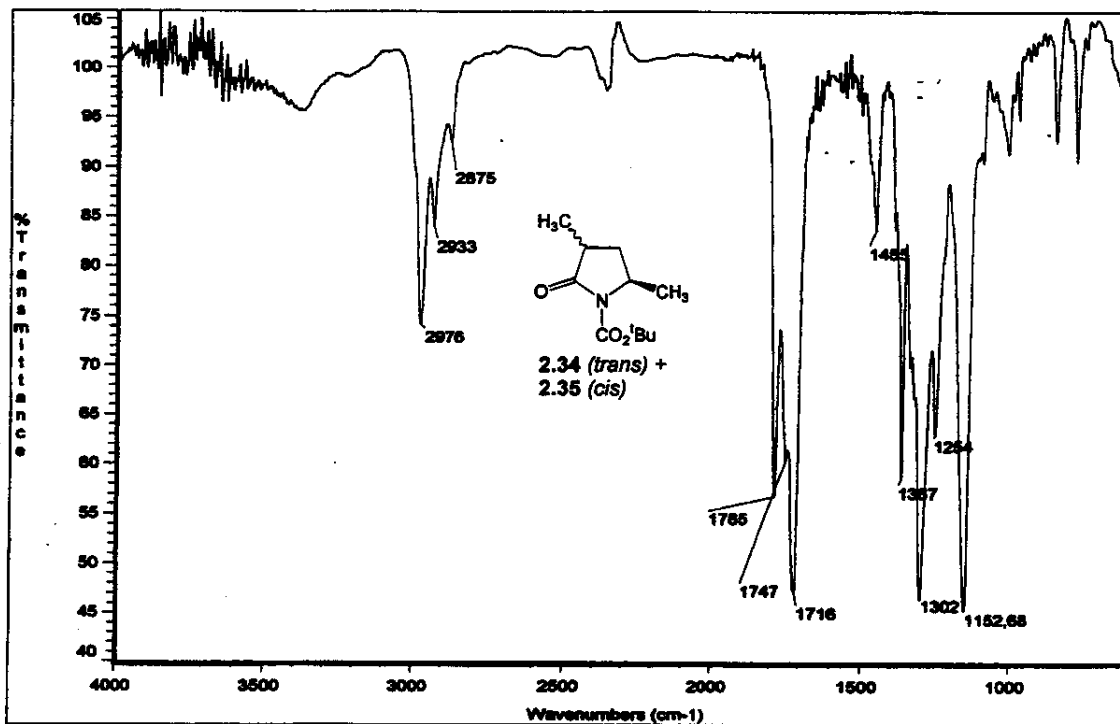
Anexos Capítulo 2
 Anexo 2.34+2.35_C: ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4MHz, ta)

xxxiii

Adriano "051" cdc13 fmv3000C2
 Solvent: CDCl_3
 Ambient Temperature
 QMIMI-30000 "gamin1"
 PULSE SEQUENCE
 Pulse 42.0 degrees
 Acq. time 1.035 sec
 Width 25000.0 Hz
 17350 repetitions
 OBSERVE C13, 75.4319917 MHz
 DECOUPLE H1, 300.9064976 MHz
 Power 37 dB
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 61534
 Total time 2.0 hours

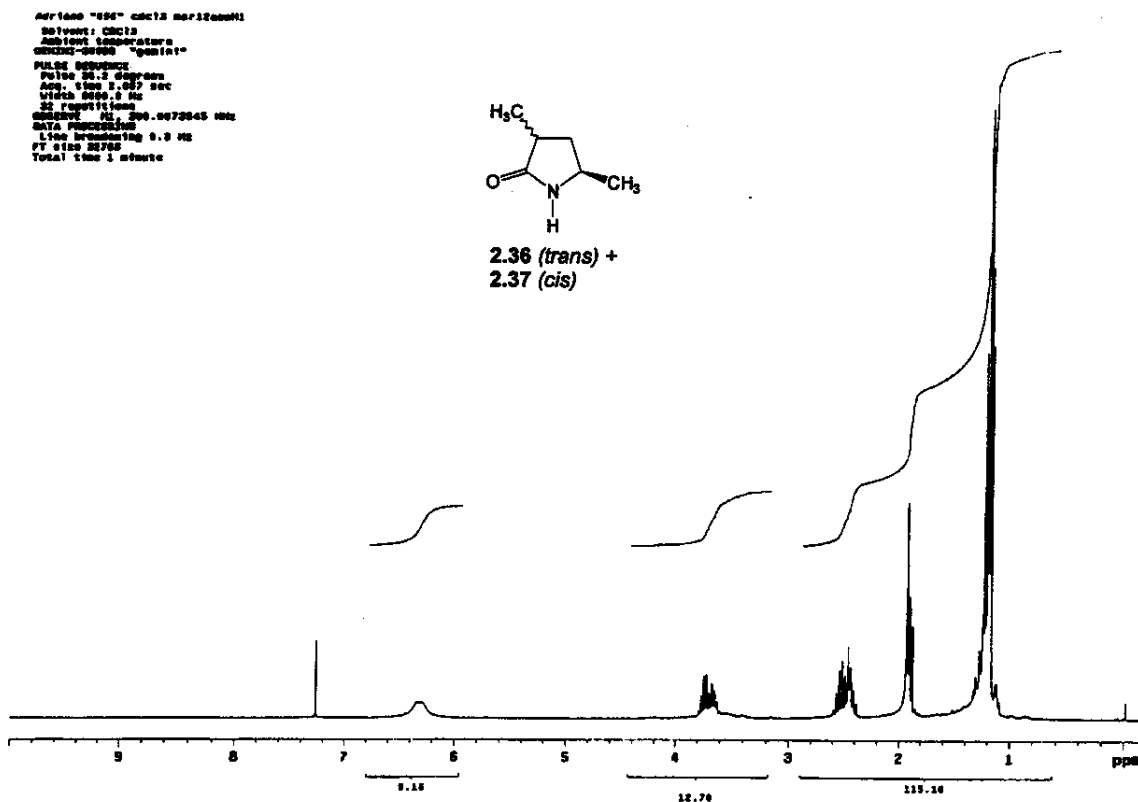


Anexo 2.34+2.35_IV: Filme em NaCl

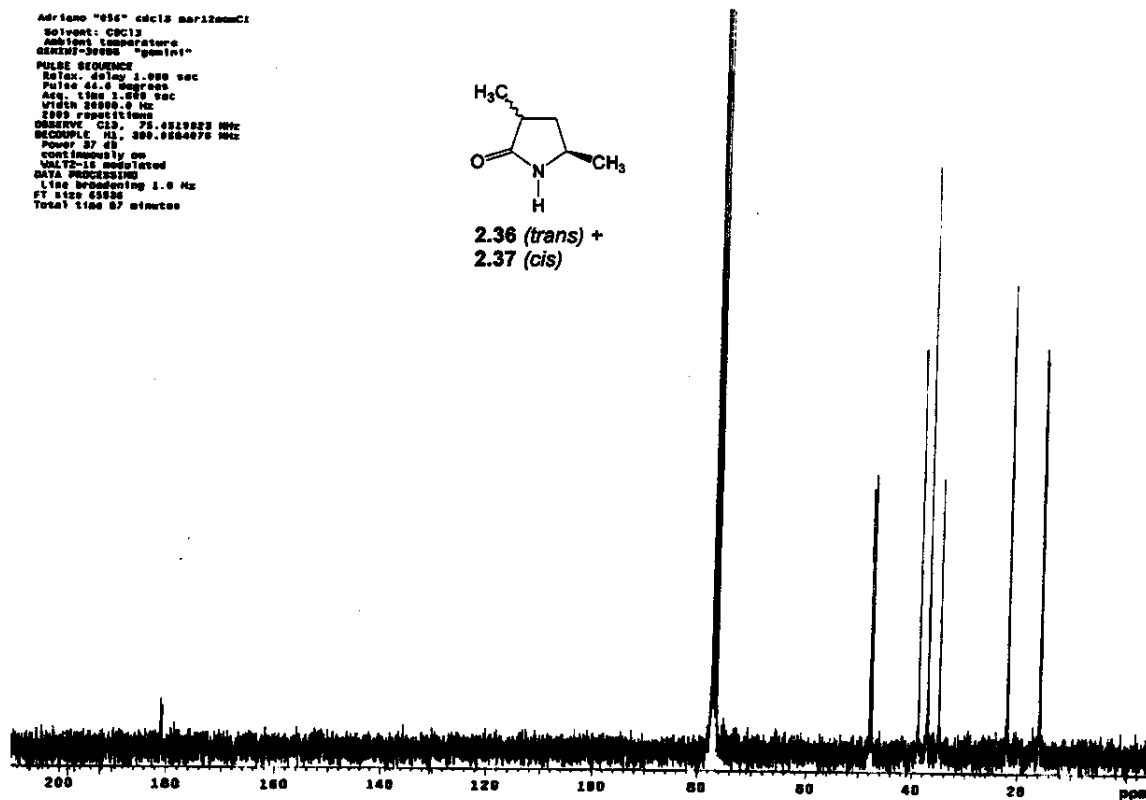


Anexos Capítulo 2
Anexo 2.36+2.37_H: ^1H -RMN (CDCl_3 , 300MHz, ta)

xxxiv

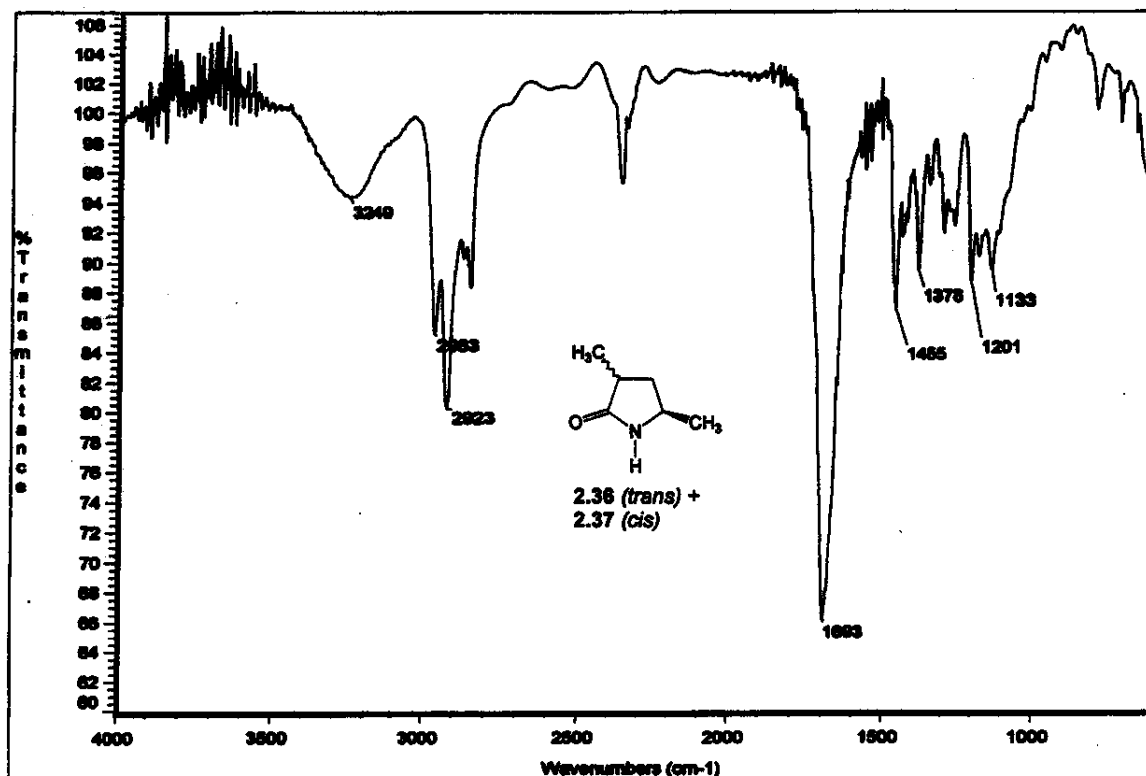


Anexo 2.36+2.37_C: ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4MHz, ta)



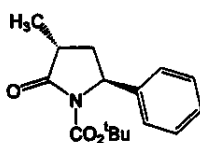
Anexos Capítulo 2
Anexo 2.36+2.37_IV: Filme em NaCl

XXXV

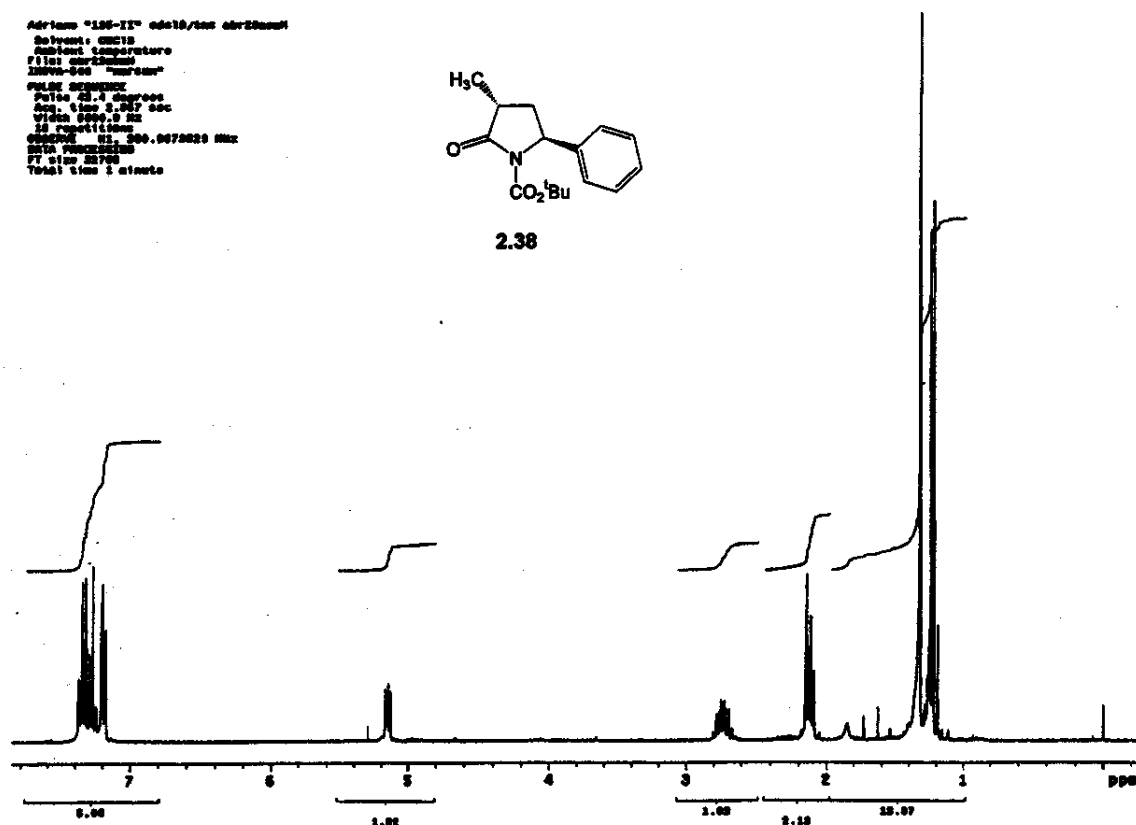


Anexo 2.38_H: ¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz, ta)

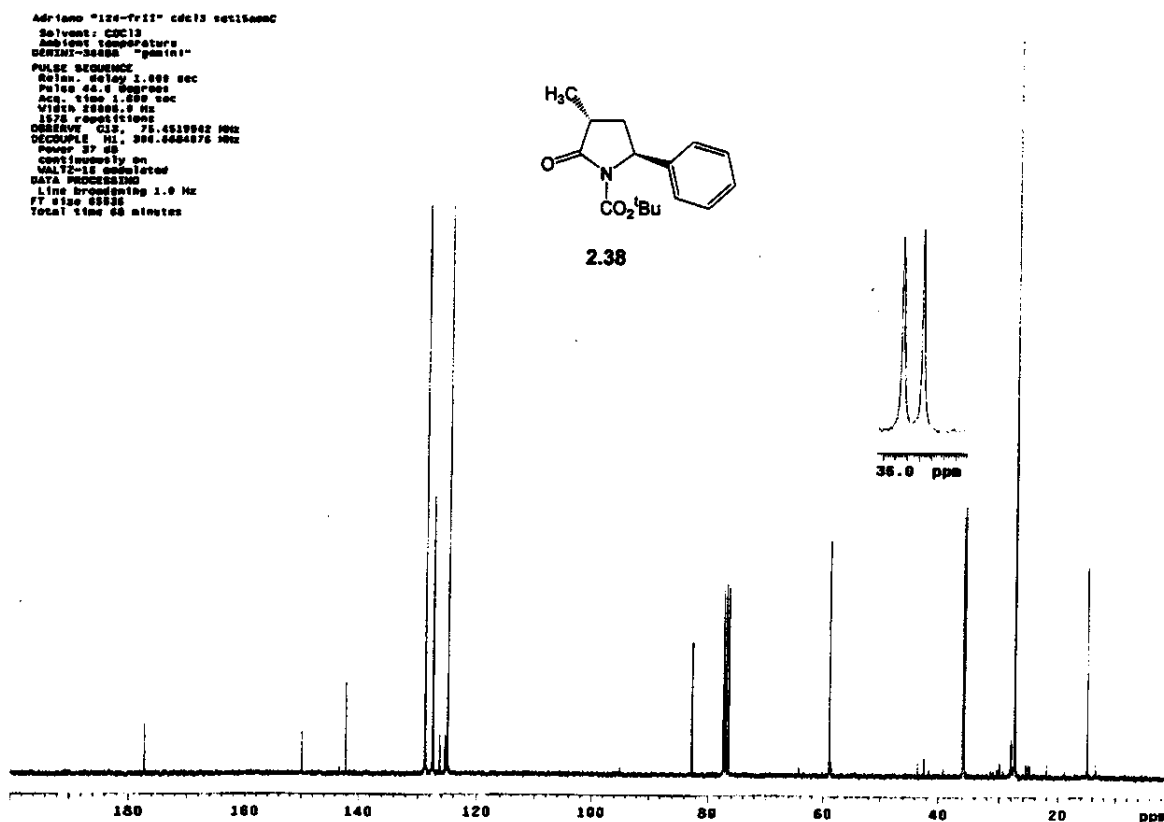
Adriano "100-II" edo10/100 chr230001
Solvent: CDCl₃
Acoustic temperature
Film thickness
INSTR: 300 "magnat"
PULSE PROGRAM
Pulse: 90.0 degrees
Acq. time: 5.007 sec
Width: 6000.0 Hz
IS: 100.000 MHz
Observed: 300.137000 MHz
FT time: 0.000
Total time: 1 minute



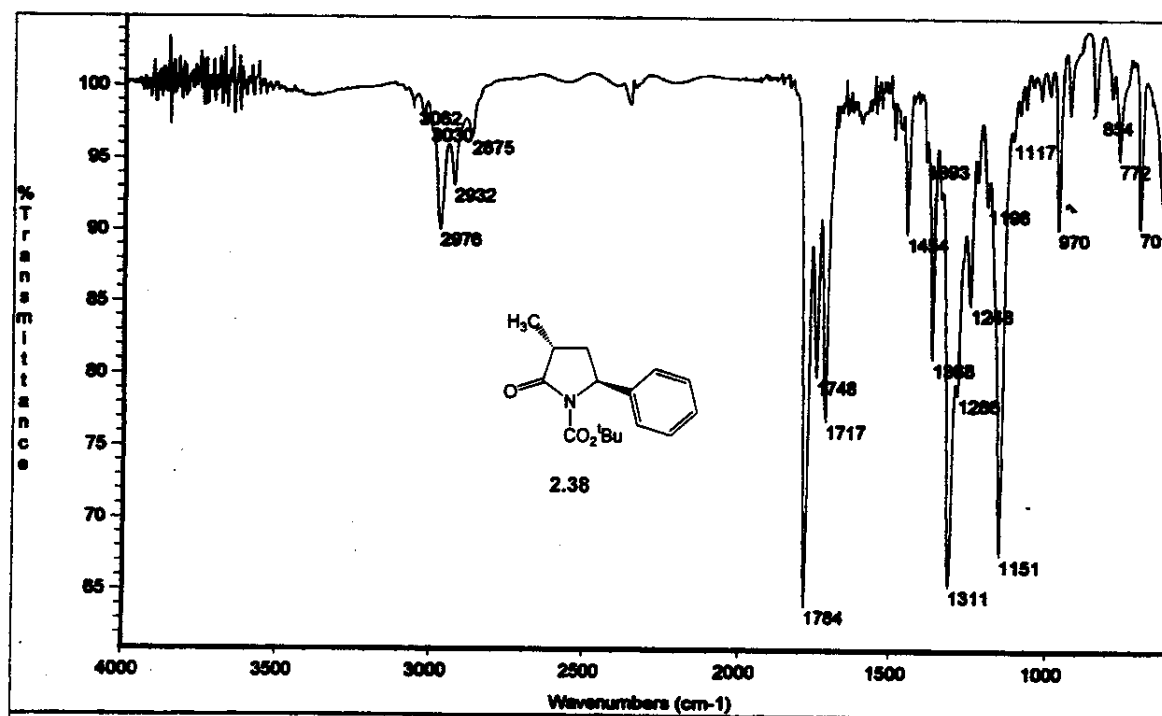
2.38



Anexo 2.38_C: ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4MHz, ta)



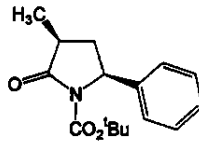
Anexo 2.38_IV: Filme em NaCl



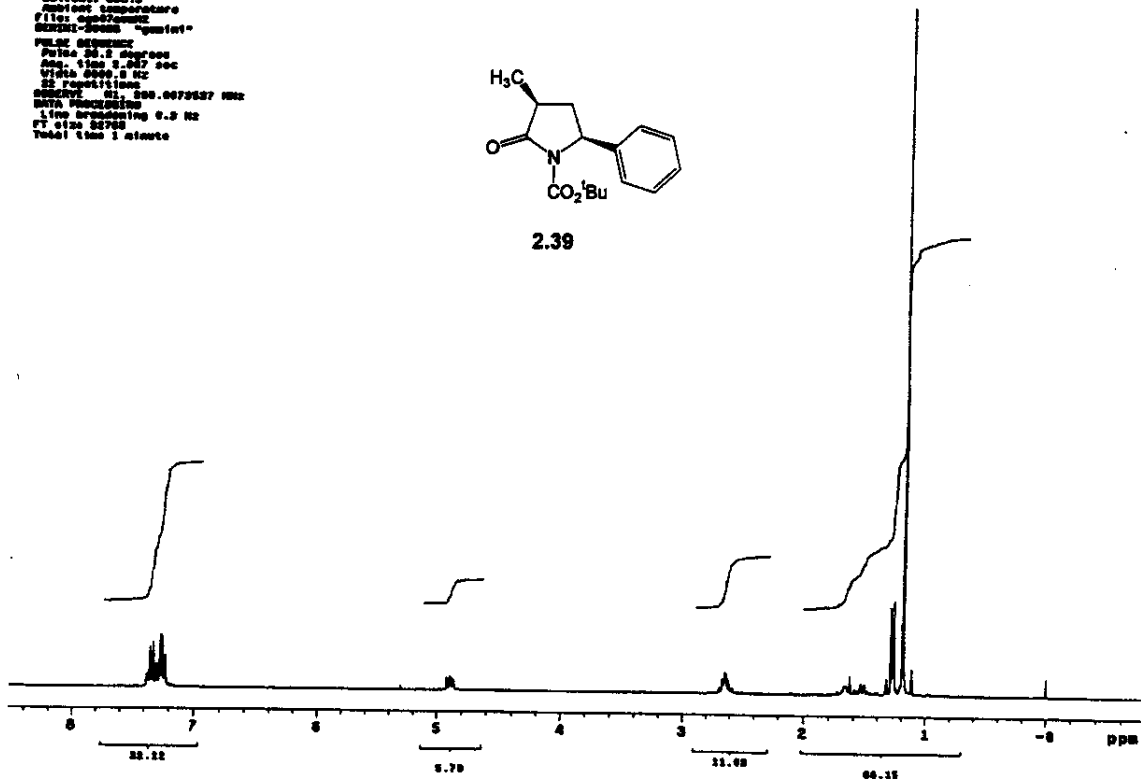
Anexos Capítulo 2
 Anexo 2.39_H: ^1H -RMN (CDCl_3 , 300MHz, ta)

xxxvii

Adriano "122-fr.12" cdc13/tac ago07mcm2
 Solvent: CDCl_3
 Solvent temperature
 File: ago07mcm2
 GPC-10000 "gpc100"
 PULSE SEQUENCE
 Pulse 20.0 degree
 Acq. time 0.007 sec
 Width 6666.0 Hz
 22 repetitions
 OBSERVE F1: 300.0079537 MHz
 DATA PROCESSING
 Line broadening 0.3 Hz
 FT size 32768
 Total time 1 minute

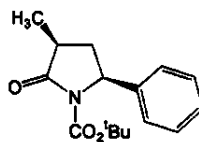


2.39

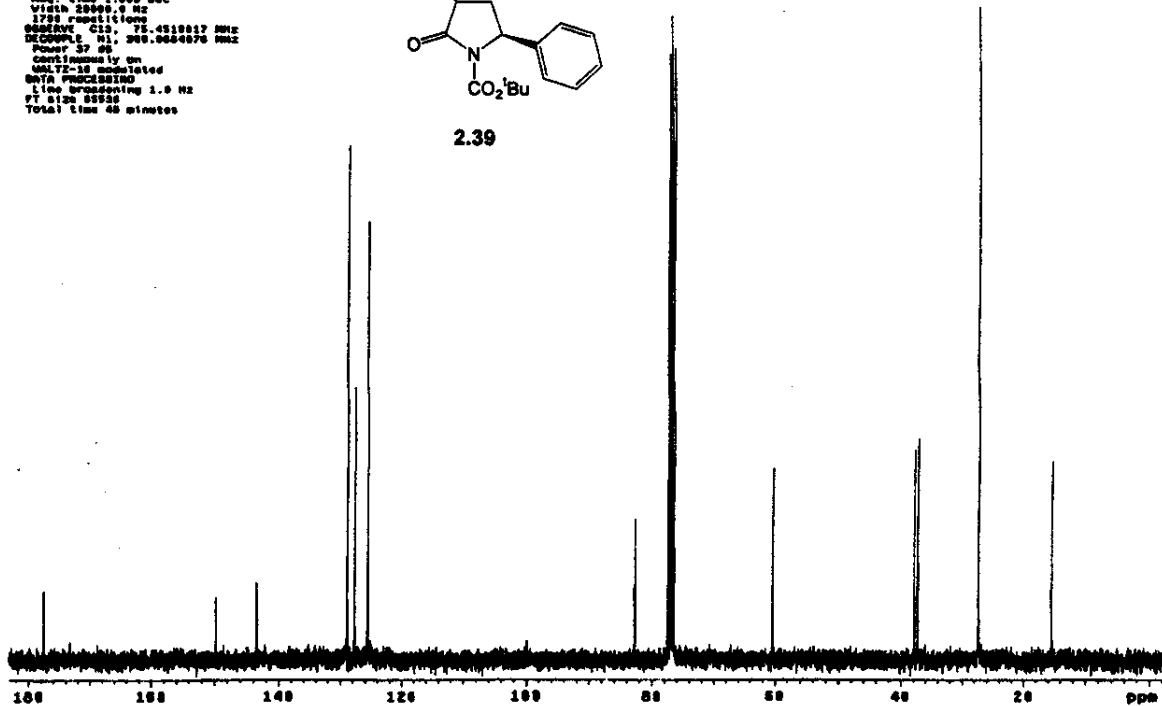


Anexo 2.39_C: ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4MHz, ta)

Adriano "122-fr.12" cdc13/tac ago07mcm2
 Solvent: CDCl_3
 Solvent temperature
 File: ago07mcm2
 GPC-10000 "gpc100"
 PULSE SEQUENCE
 Pulse 40.0 degree
 Acq. time 1.000 sec
 Width 20000.0 Hz
 1750 repetitions
 OBSERVE F1: 75.4510017 MHz
 DECOUPLE F2: 300.0084076 MHz
 Power 37 dB
 Continuously on
 GALTZ-10 simulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 65536
 Total time 40 minutes

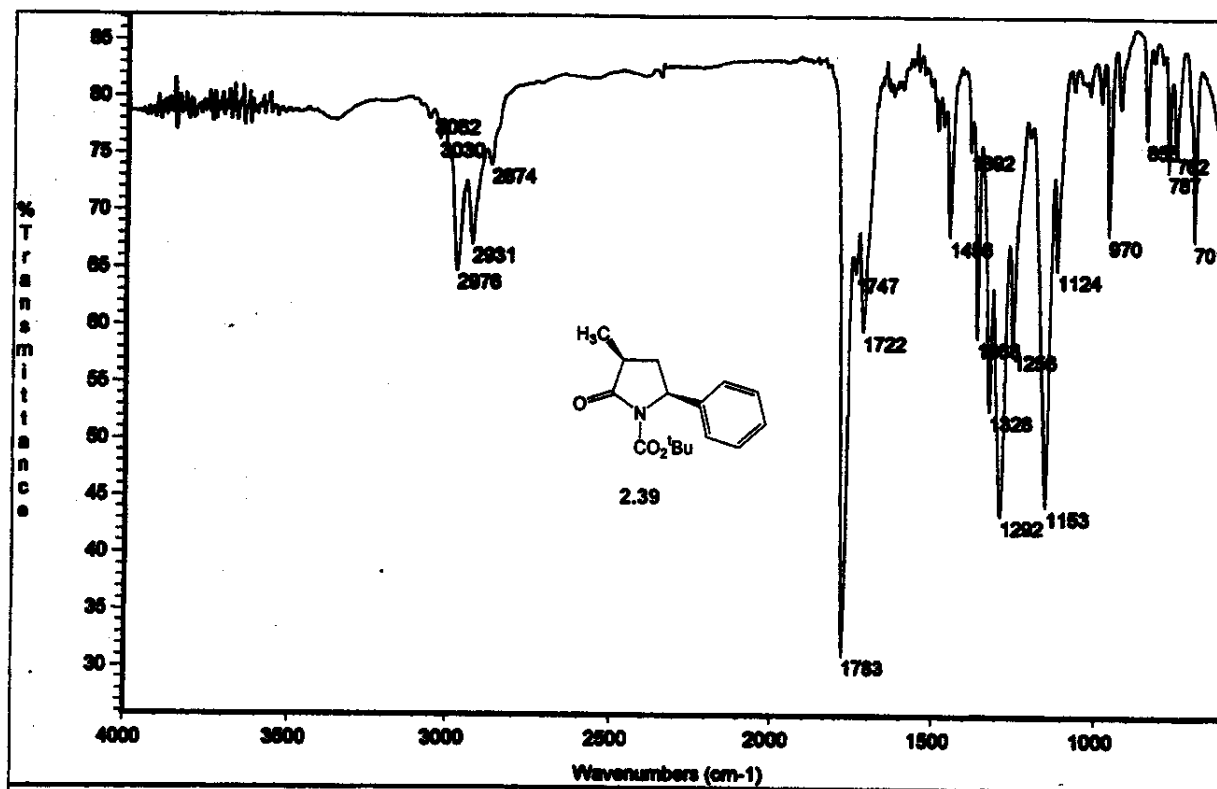


2.39

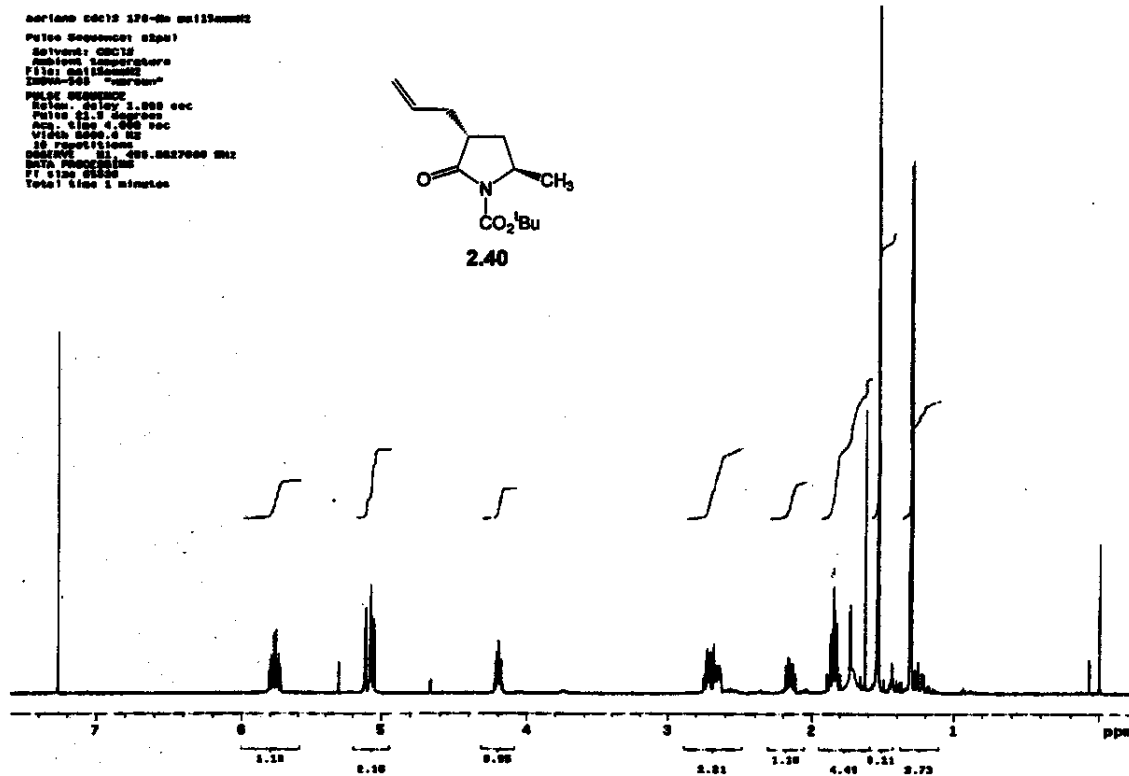


Anexos Capítulo 2
Anexo 2.39_IV: Filme em NaCl

xxxviii

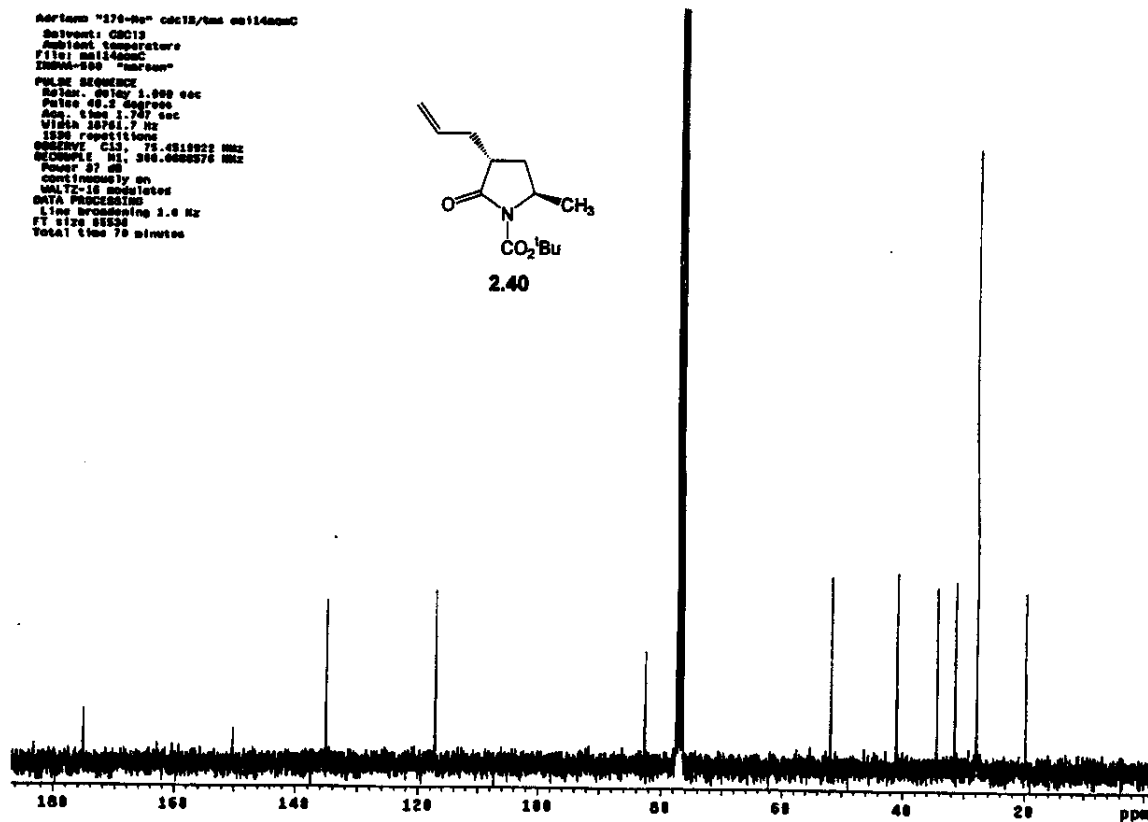


Anexo 2.40_H: ¹H-RMN (CDCl₃, 500MHz, ta)

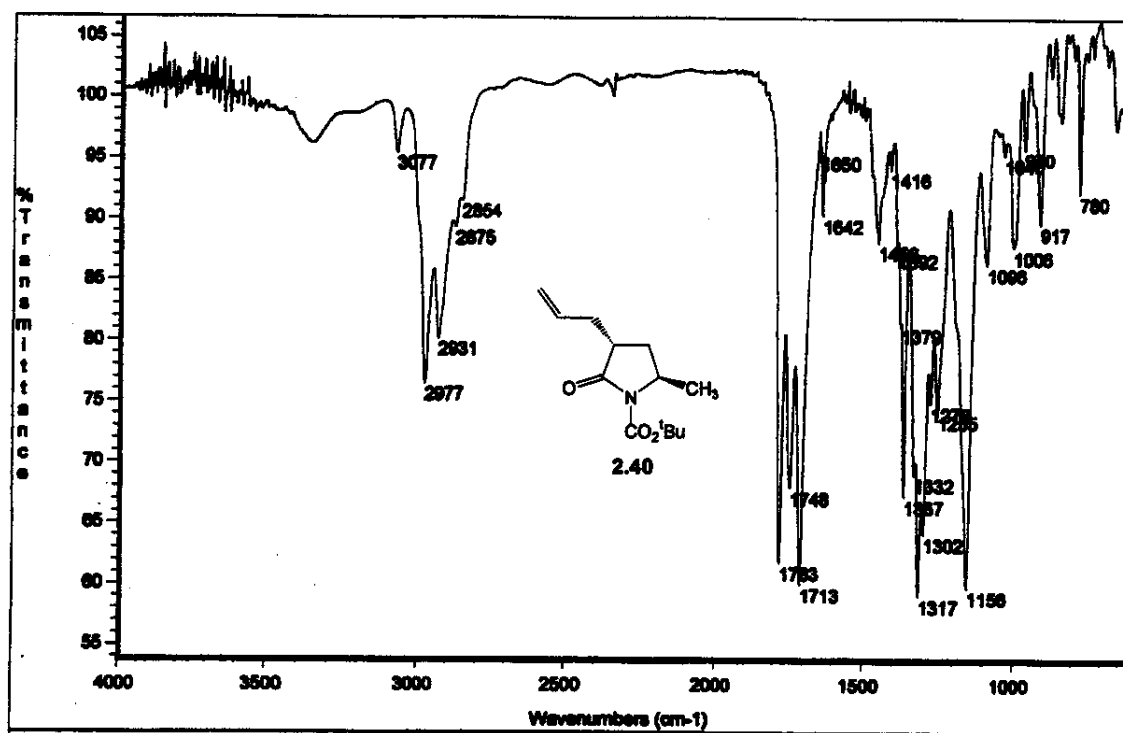


Anexos Capítulo 2
 Anexo 2.40_C: ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4MHz, ta)

xxxix

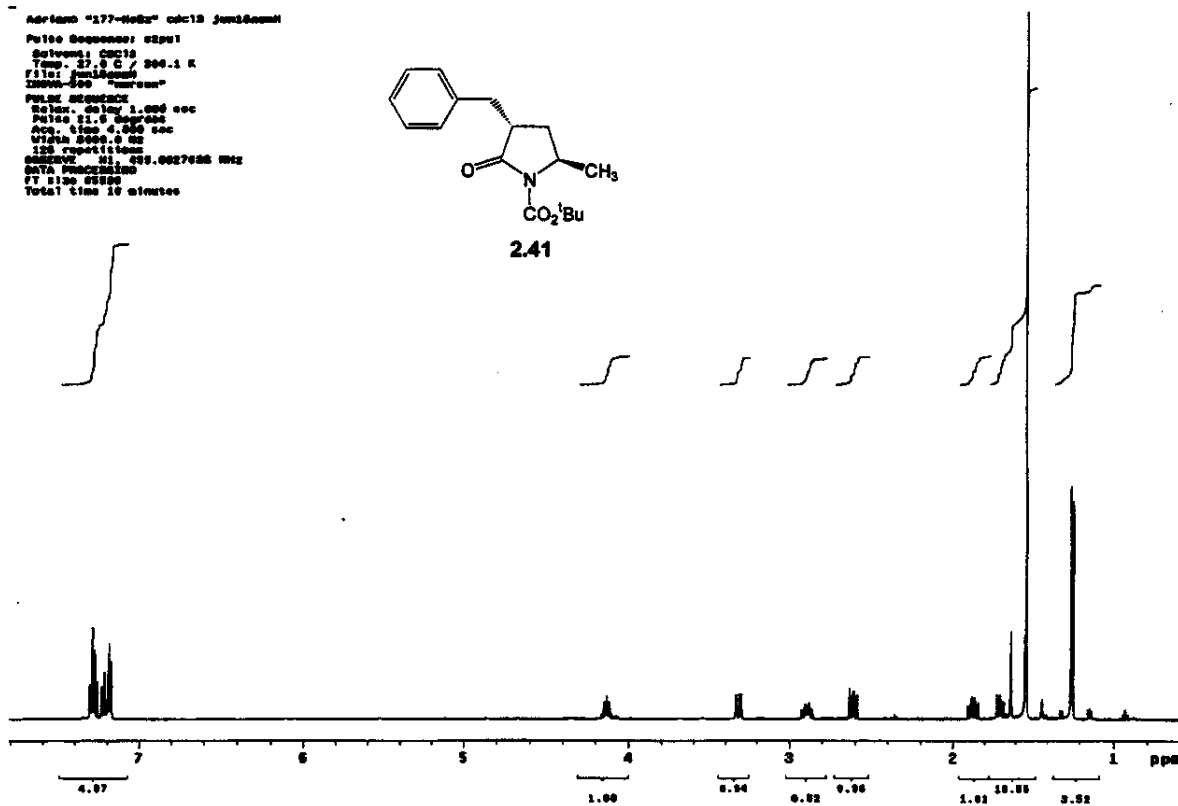


Anexo 2.40_IV: Filme em NaCl

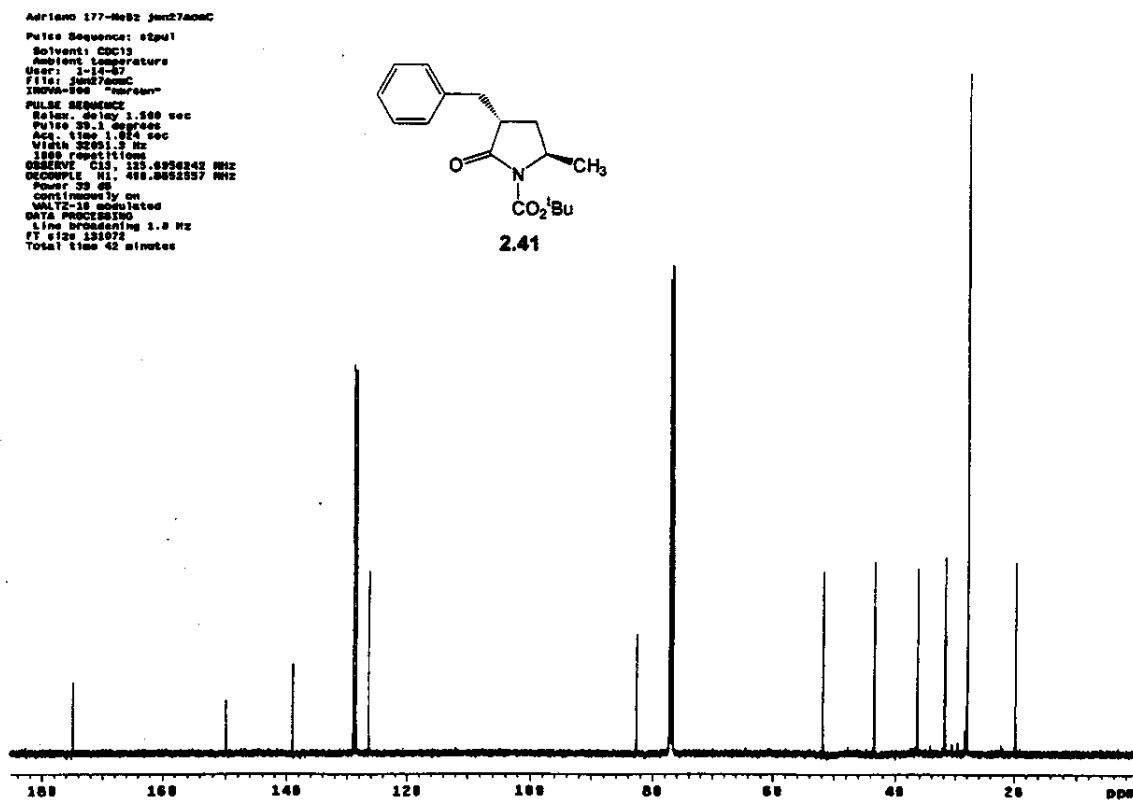


Anexos Capítulo 2
 Anexo 2.41_H: ^1H -RMN (CDCl_3 , 500MHz, ta)

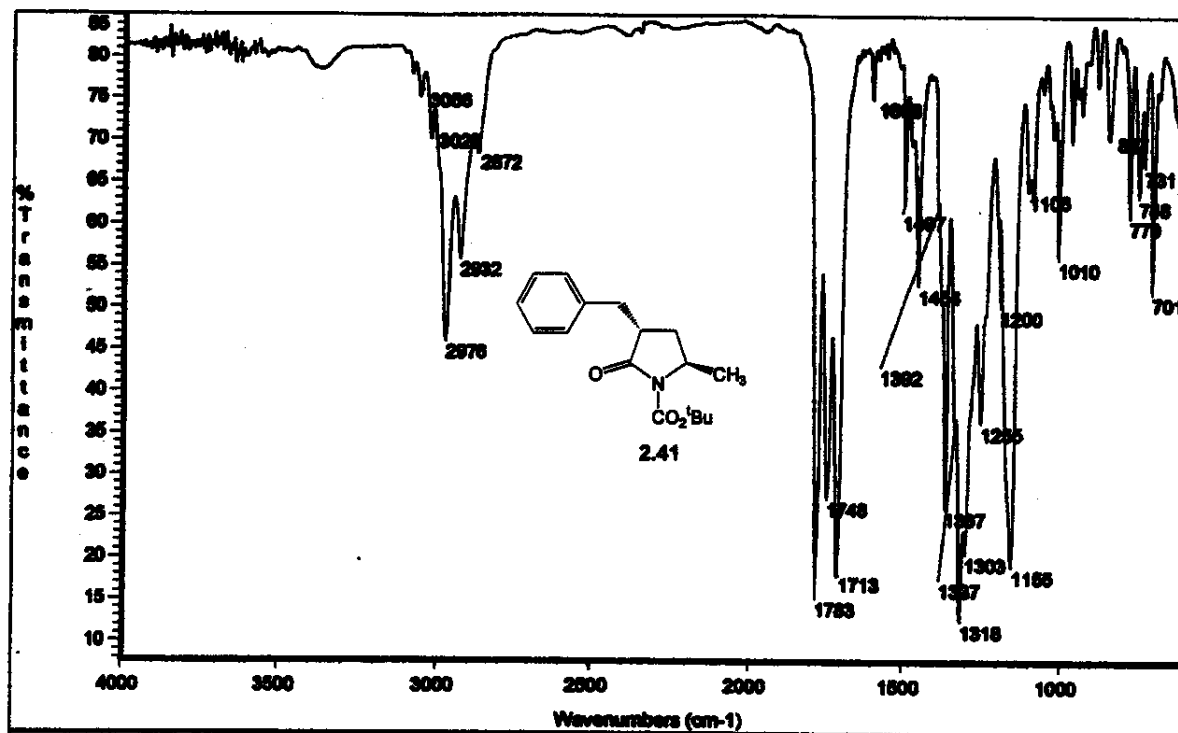
xi



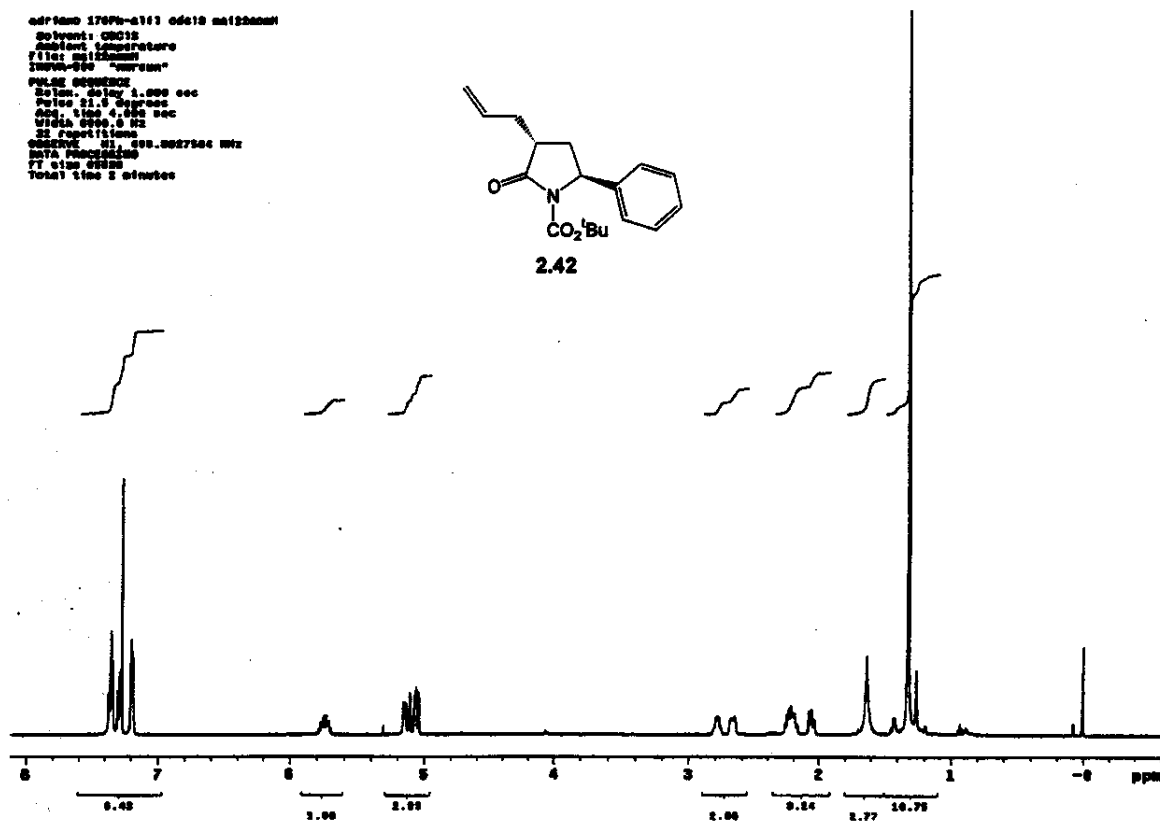
Anexo 2.41_C: ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 125,7MHz, ta)



Anexo 2.41_IV: Filme em NaCl

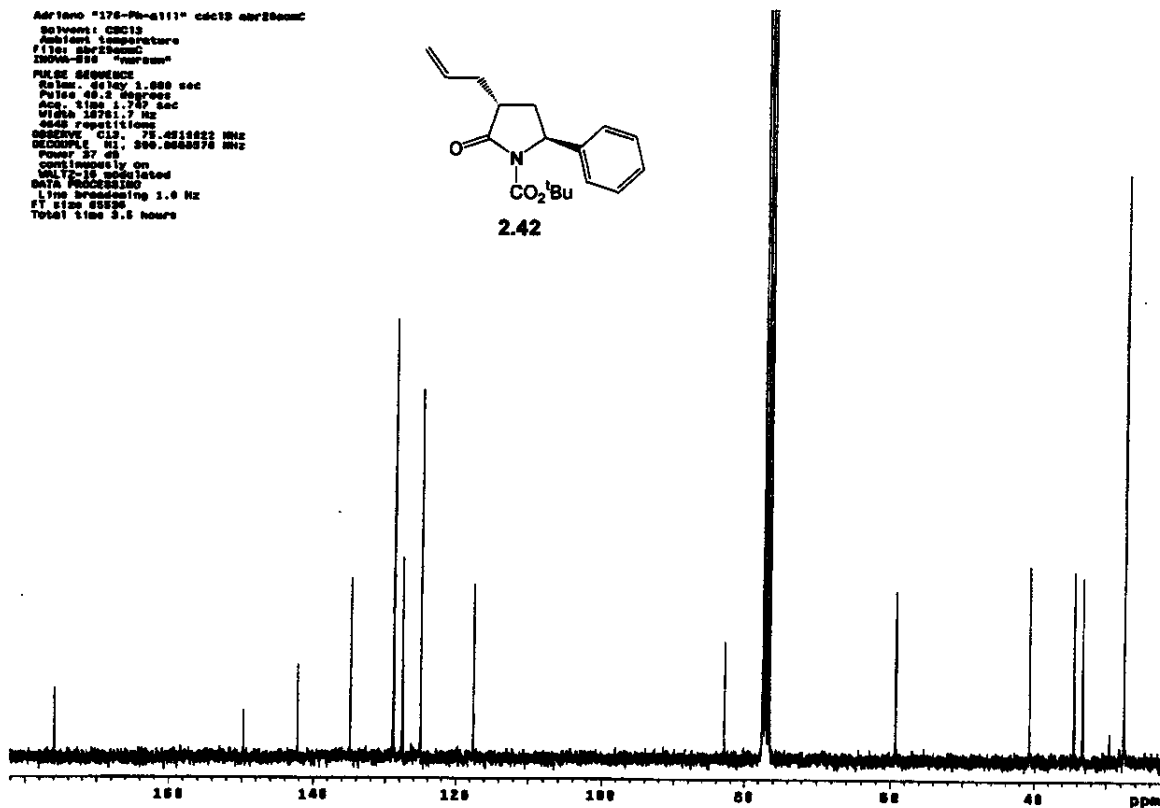


Anexo 2.42_H: ¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz, ta)

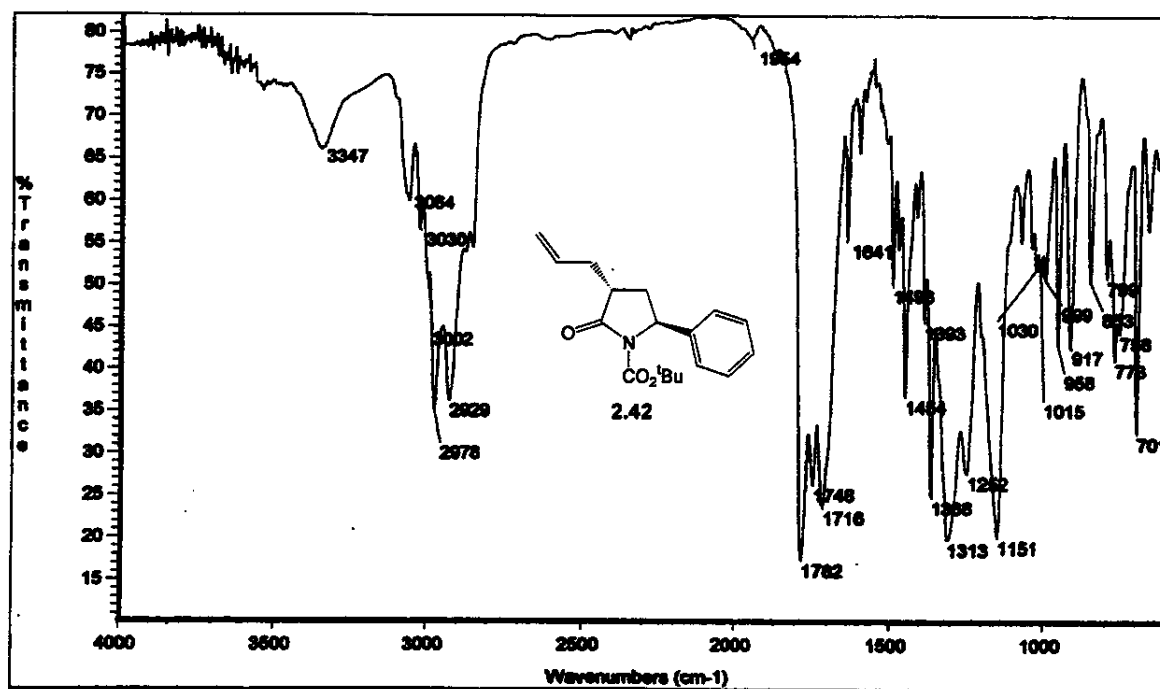


Anexos Capítulo 2
 Anexo 2.42_C: ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4MHz, ta)

xlii



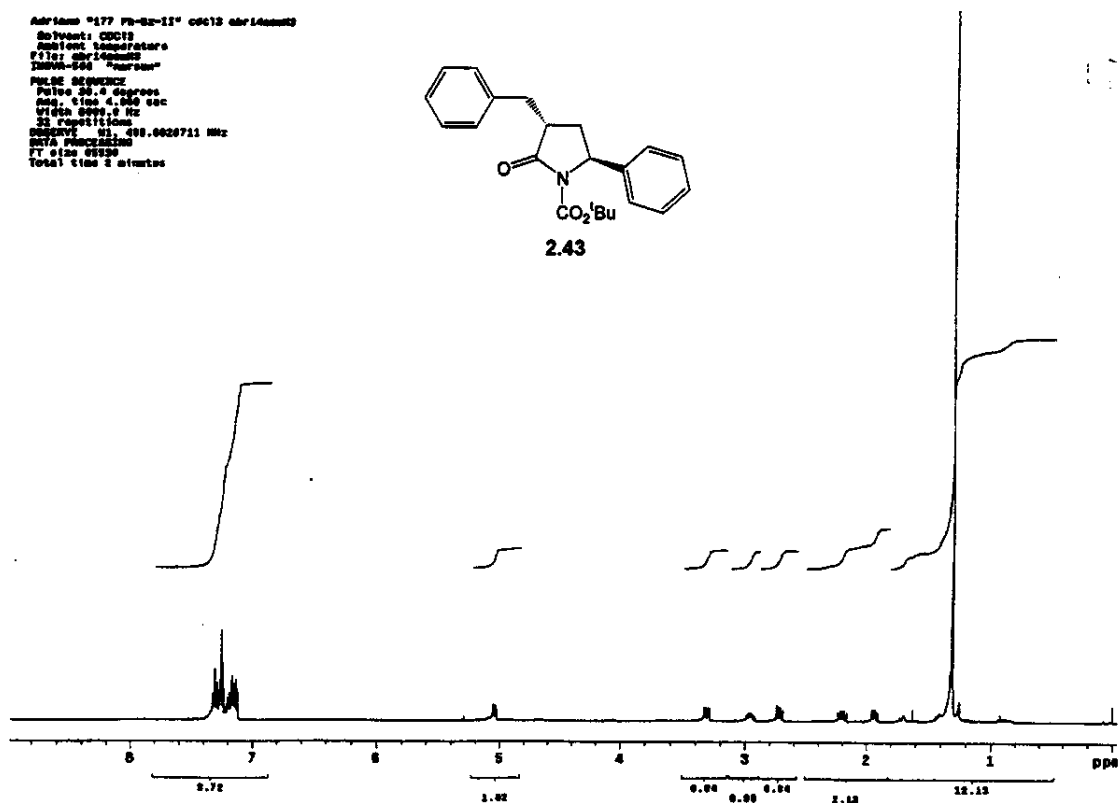
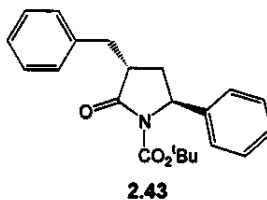
Anexo 2.42_IV: Filme em NaCl



Anexos Capítulo 2
 Anexo 2.43_H: ¹H-RMN (CDCl₃, 500MHz, ta)

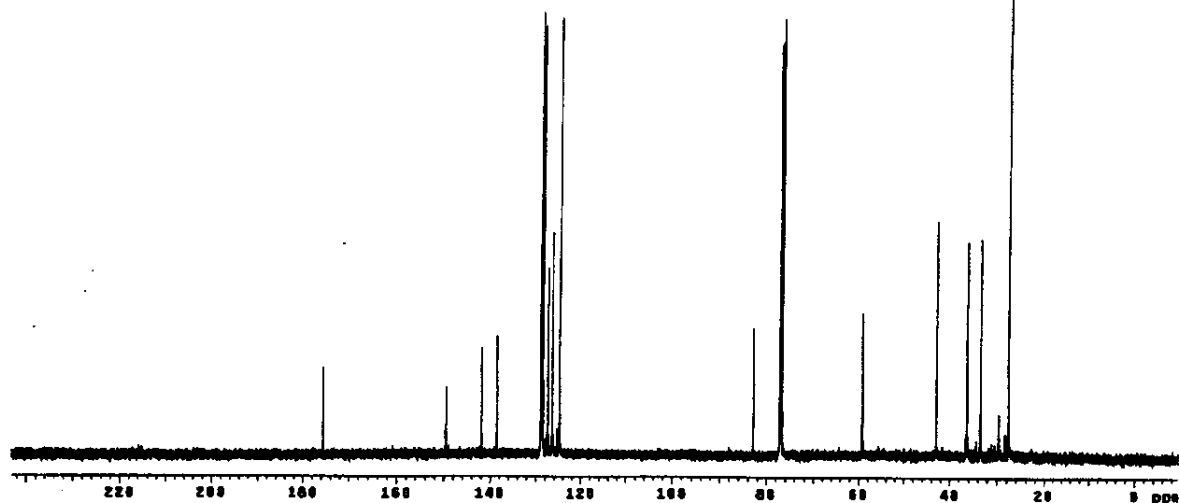
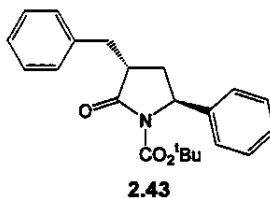
xliii

Adriano "177 Ph-Sz-11" cdc13 abrisam03
 Solvent: CDCl₃
 Ambient temperature
 File: abrisam03
 INOVA-500 "nucor"
 PULSE SEQUENCE
 Pulse 30.4 degrees
 Acq. time 4.500 sec
 Width 3000.0 Hz
 25 repetitions
 OBSERVE H1, 499.9920711 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 65536
 Total time 2 minutes

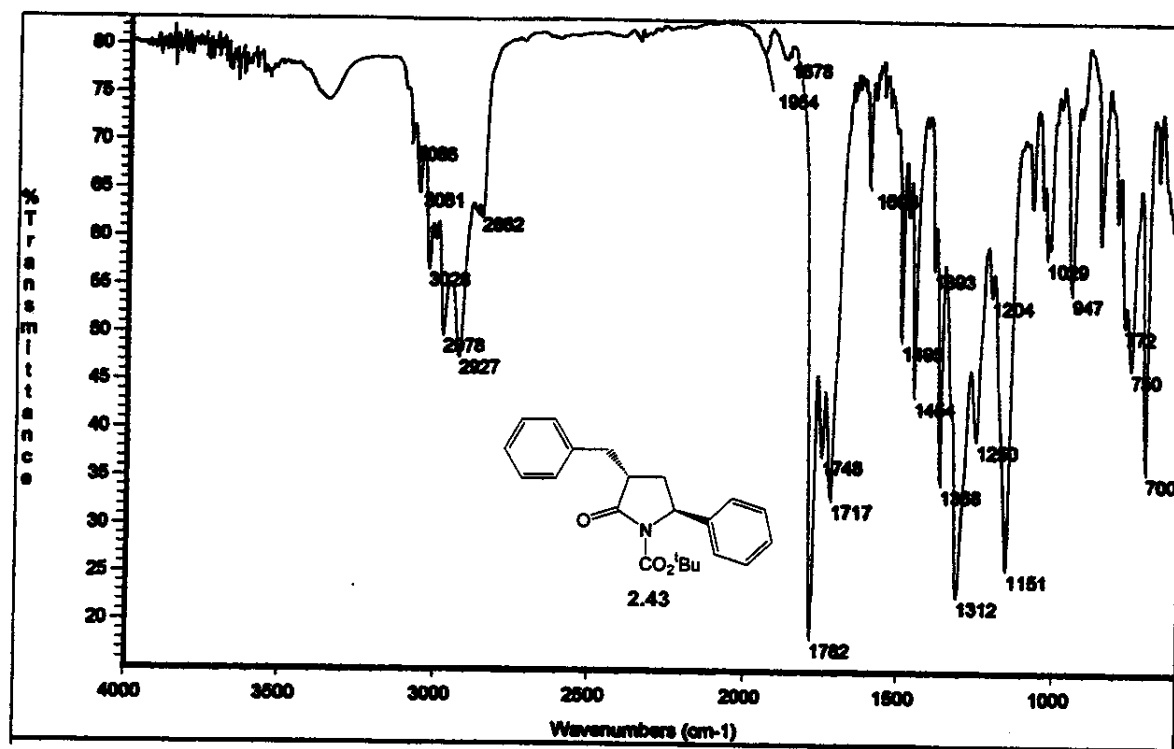


Anexo 2.43_C: ¹³C-RMN (CDCl₃, 125,7MHz, ta)

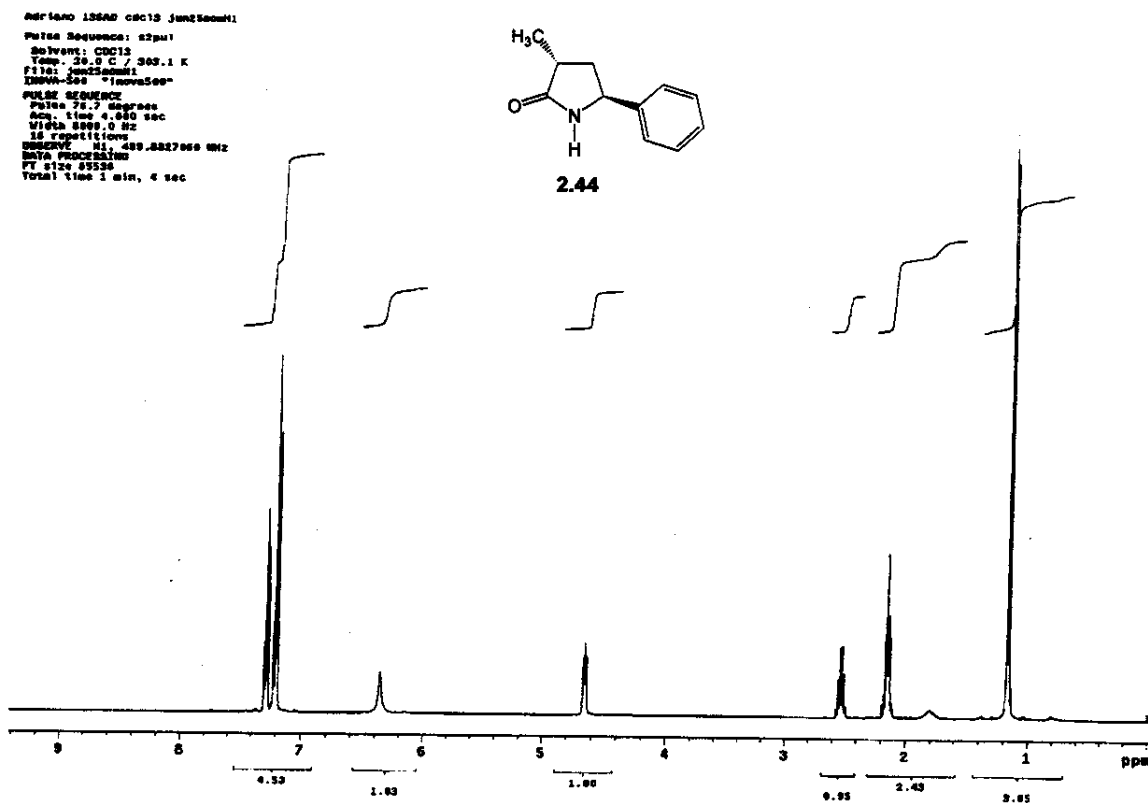
Adriano "177 Ph-Sz-11" cdc13 abrisam03
 Solvent: CDCl₃
 Ambient temperature
 User: 1-10-07
 File: abrisam03
 INOVA-500 "nucor"
 PULSE SEQUENCE
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 30.4 degrees
 Acq. time 1.024 sec
 Width 32000.0 Hz
 3200 repetitions
 OBSERVE C13, 125.698010 MHz
 DECOUPLE H1, 499.992122 MHz
 Power 23 dB
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 65536
 Total time 187 minutes



Anexo 2.43_IV: Filme em NaCl

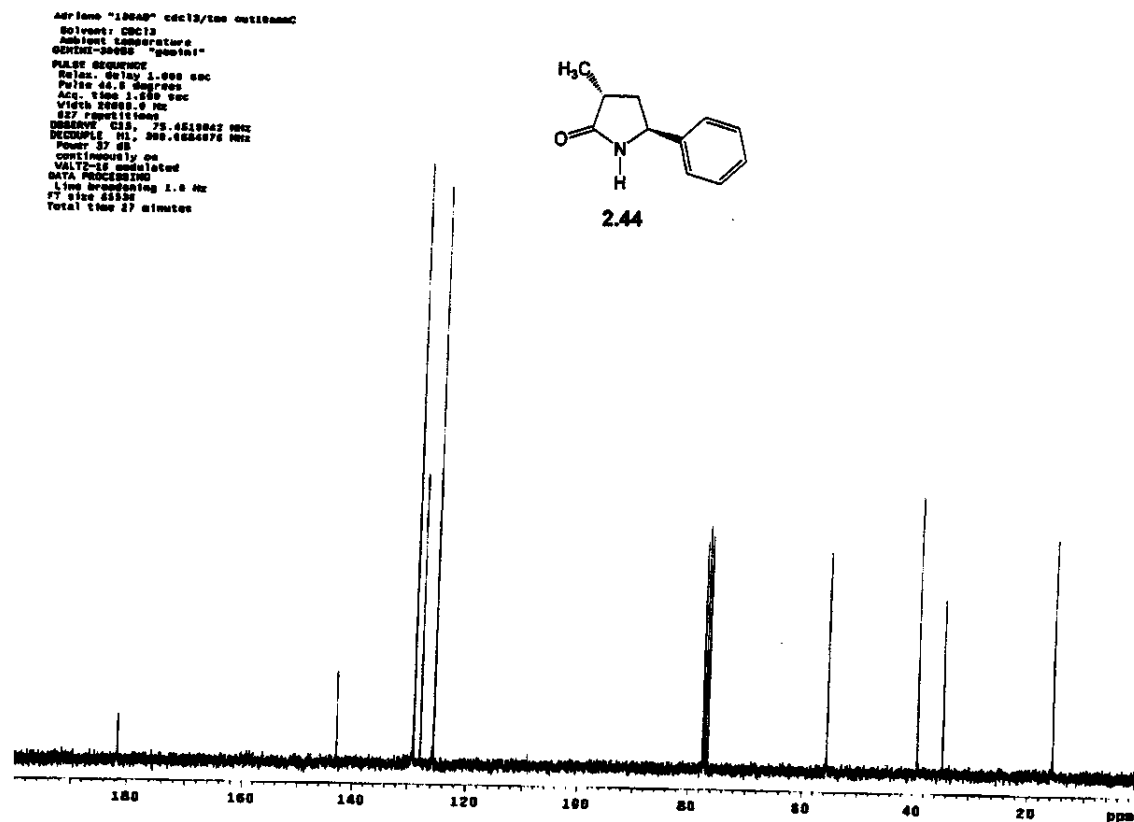


Anexo 2.44_H: ¹H-RMN (CDCl₃, 500MHz, ta)

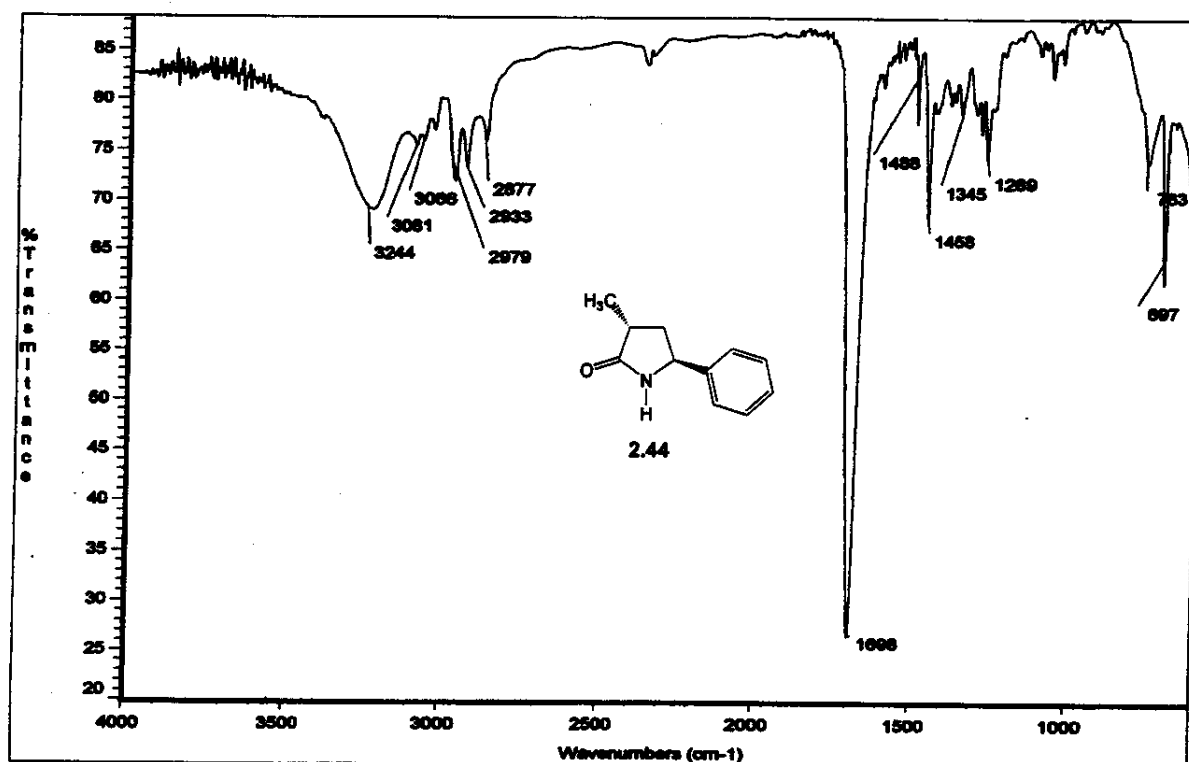


Anexos Capítulo 2
 Anexo 2.44_C: ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4MHz, ta)

xlv



Anexo 2.44_IV: Filme em NaCl



Anexos Capítulo 3
 Anexo 3.1_H: ^1H -RMN (CDCl_3 , 300MHz, ta)

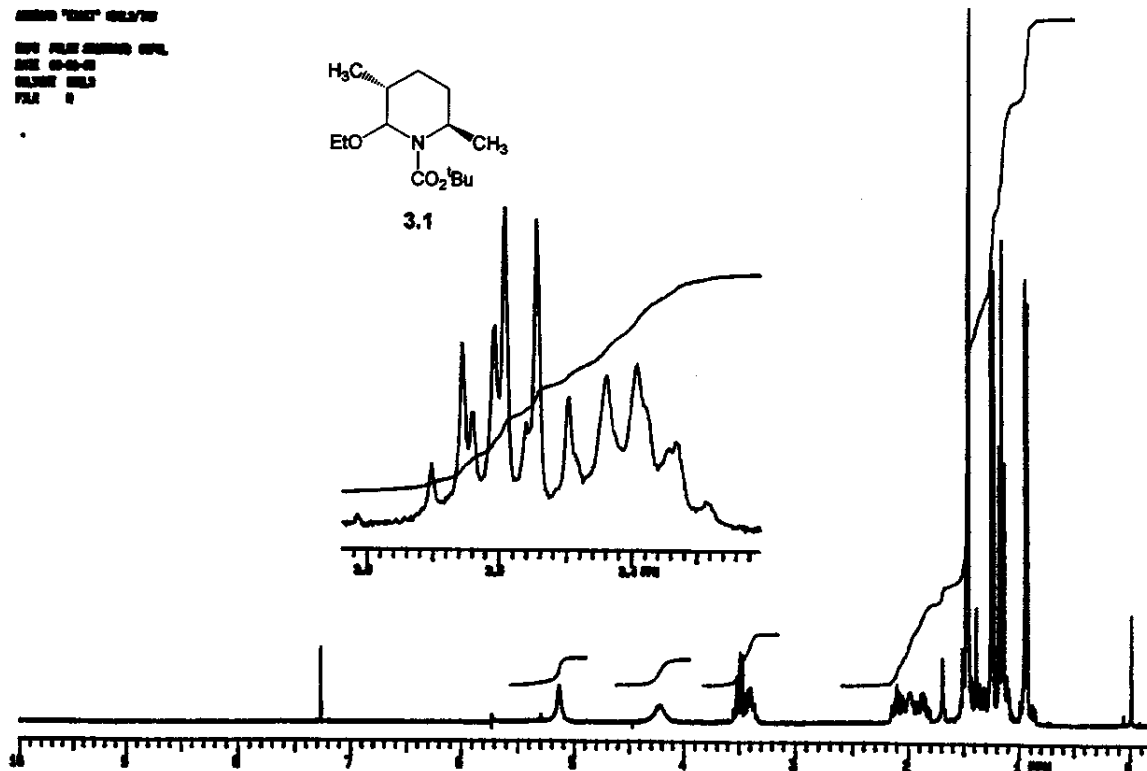
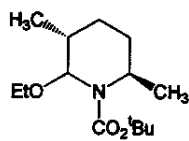
NAME: "3.1" 02/1/10

EXP: F1H1 000000 0000

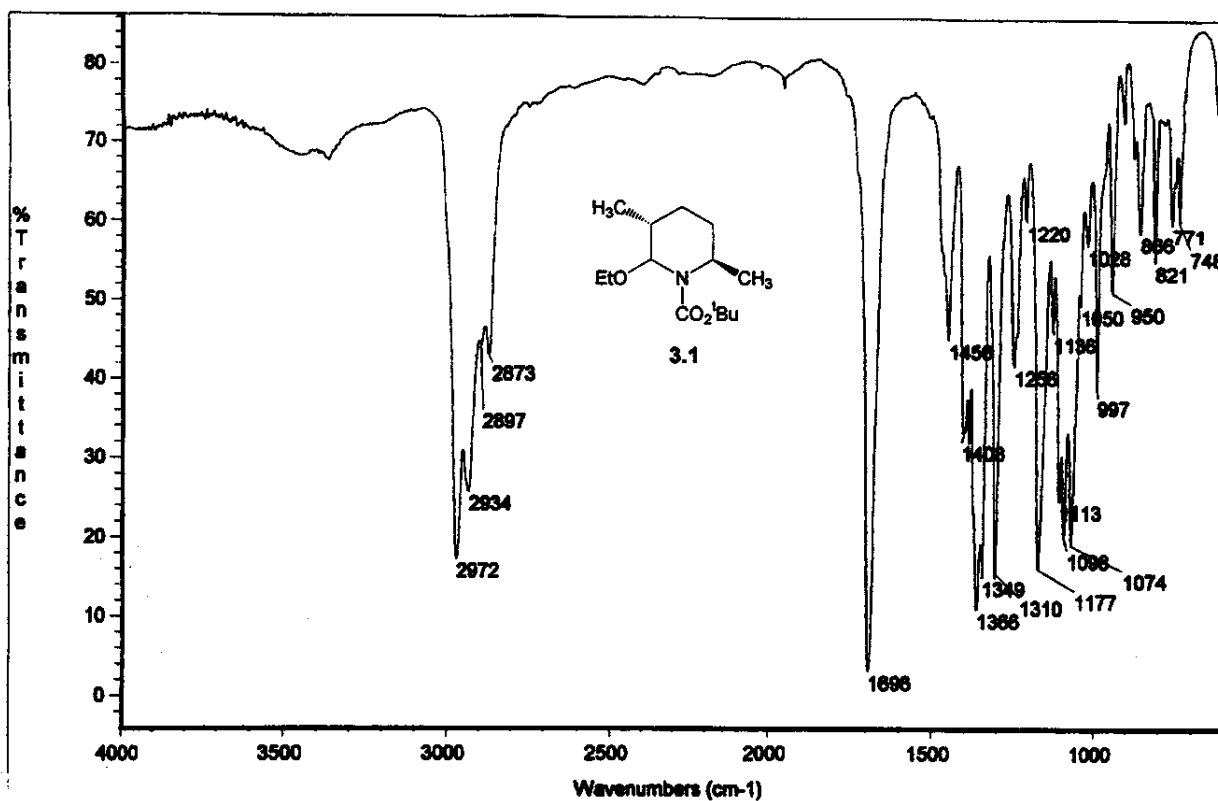
DATE: 01-01-10

SOLVENT: CDCl_3

FILE: 3.1



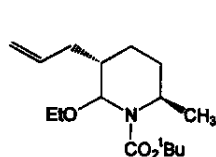
Anexo 3.1_IV: Filme em NaCl



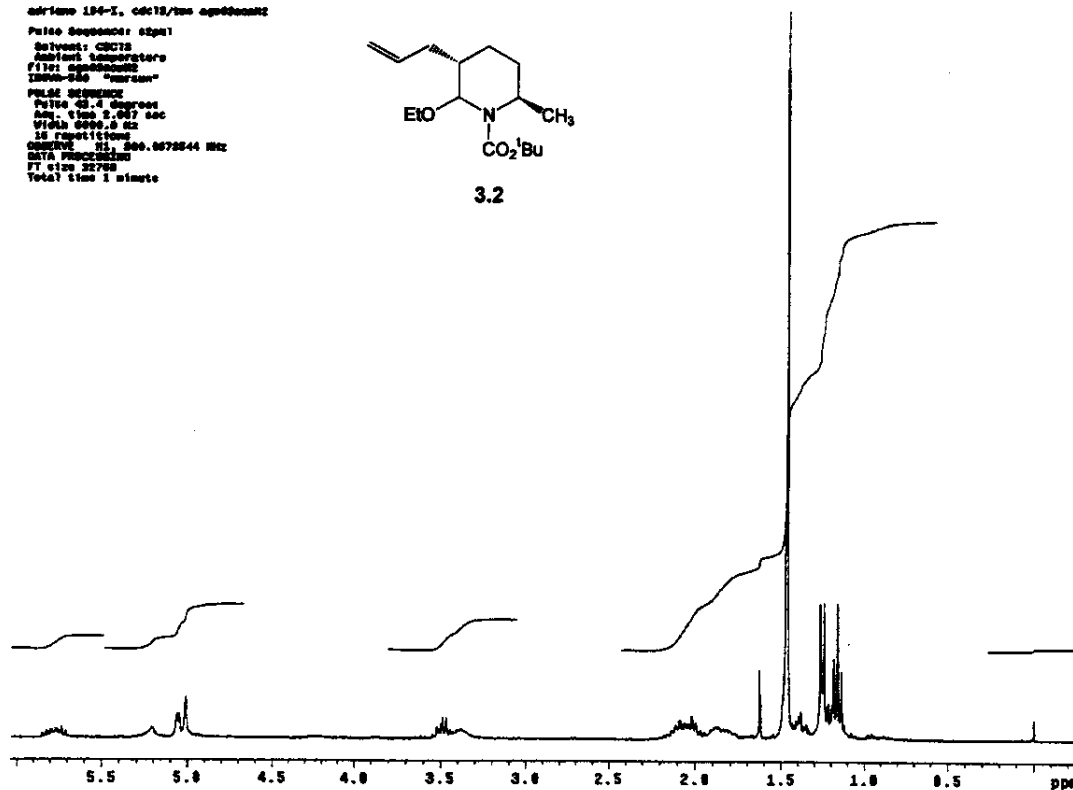
Anexos Capítulo 3
 Anexo 3.2_H: ^1H -RMN (CDCl_3 , 300MHz, ta)

ii

Adriano 194-T, cdc13/ta ap01000002
 Pulse Sequence: zgpg30
 Solvent: CDCl3
 Radiant temperature
 File: ap01000002
 10000-040 "nuc13"
 PULS2 SEQUENCE
 Pulse 43.4 degrees
 Acq. time 2.007 sec
 Width 6099.0 Hz
 16 repetitions
 GAIN: 31.000000
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 1 minute

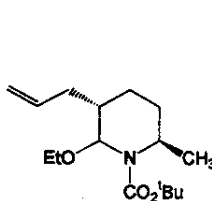


3.2

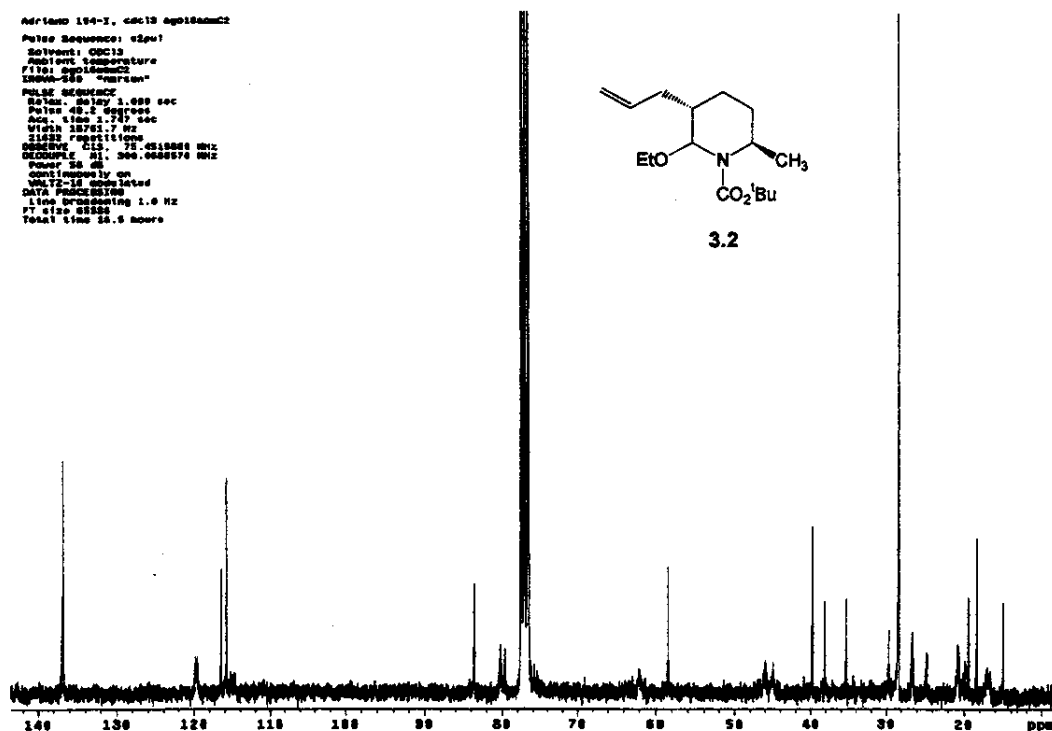


Anexo 3.2_C: ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4MHz, ta)

Adriano 194-T, cdc13 ap01000002
 Pulse Sequence: zgpg30
 Solvent: CDCl3
 Radiant temperature
 File: ap01000002
 10000-040 "nuc13"
 PULS2 SEQUENCE
 Pulse delay 1.000 sec
 Pulse 43.2 degrees
 Acq. time 1.787 sec
 Width 18765.7 Hz
 11222 repetitions
 GAIN: 31.000000
 DECOUPLE: 31.000000
 Power 50 dB
 continuously on
 VOLTAGE 1.000 V
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 65536
 Total time 50.5 hours

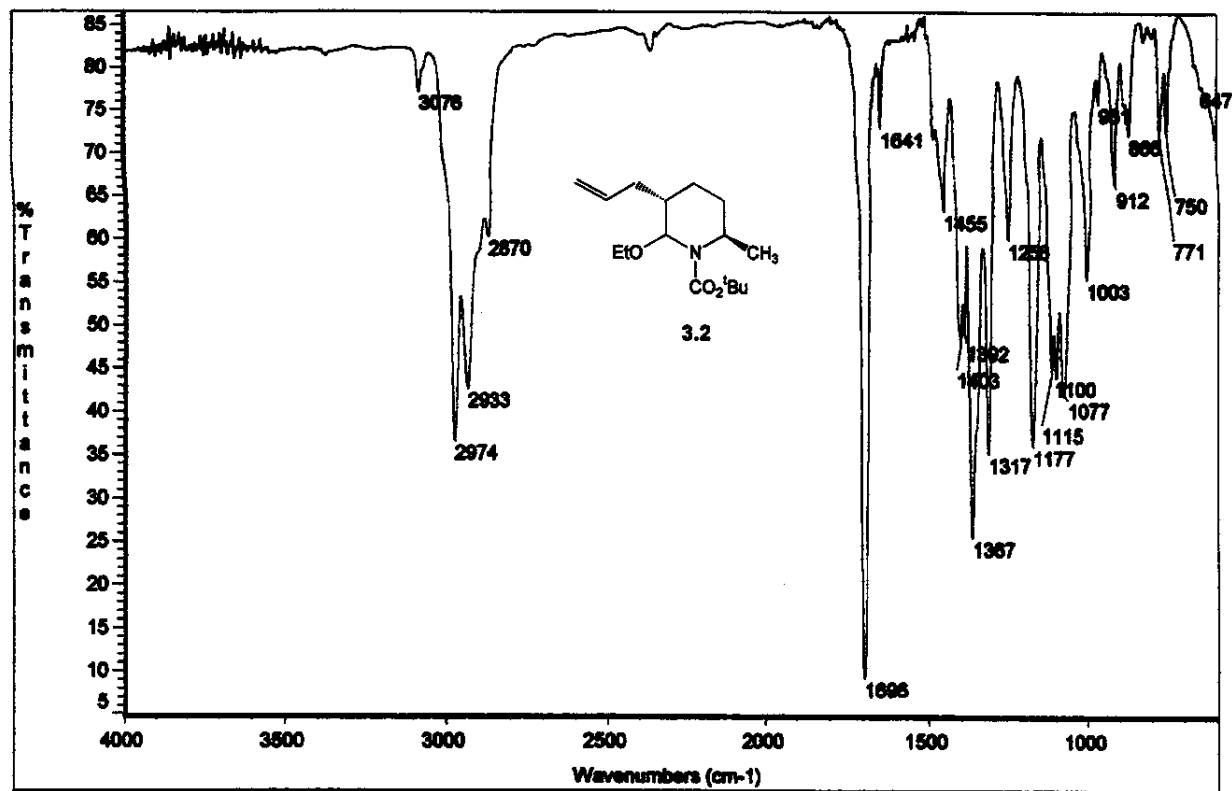


3.2

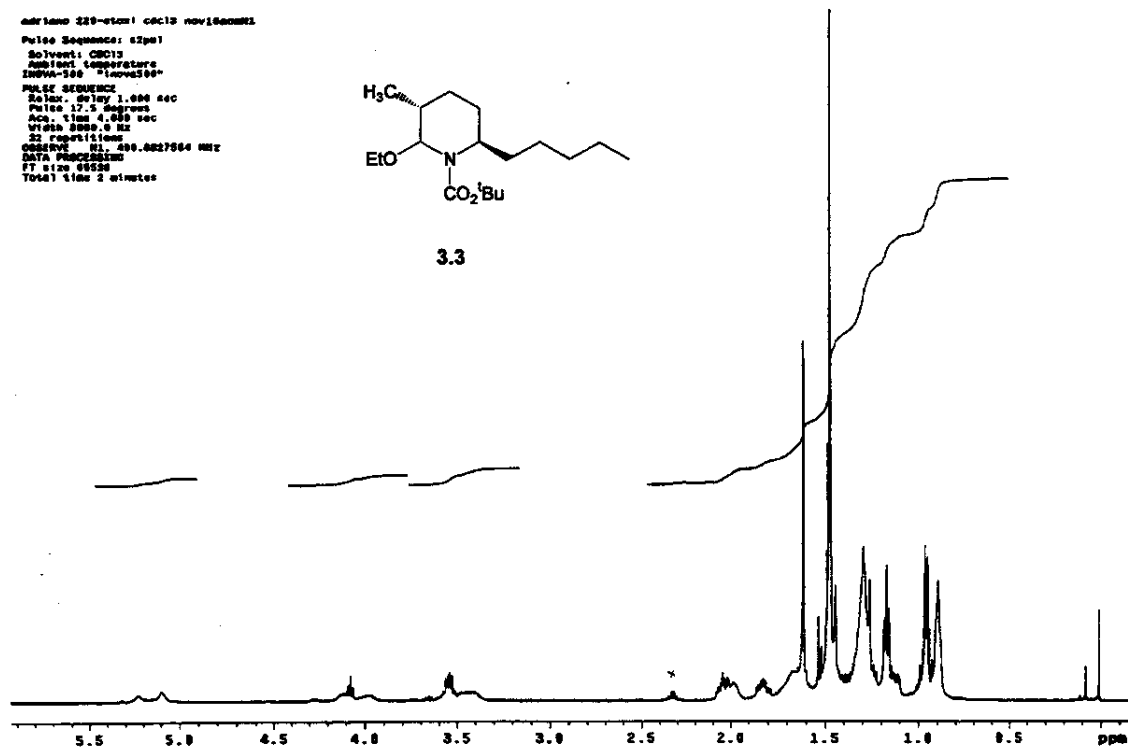


Anexos Capítulo 3
Anexo 3.2_IV: Filme em NaCl

iii

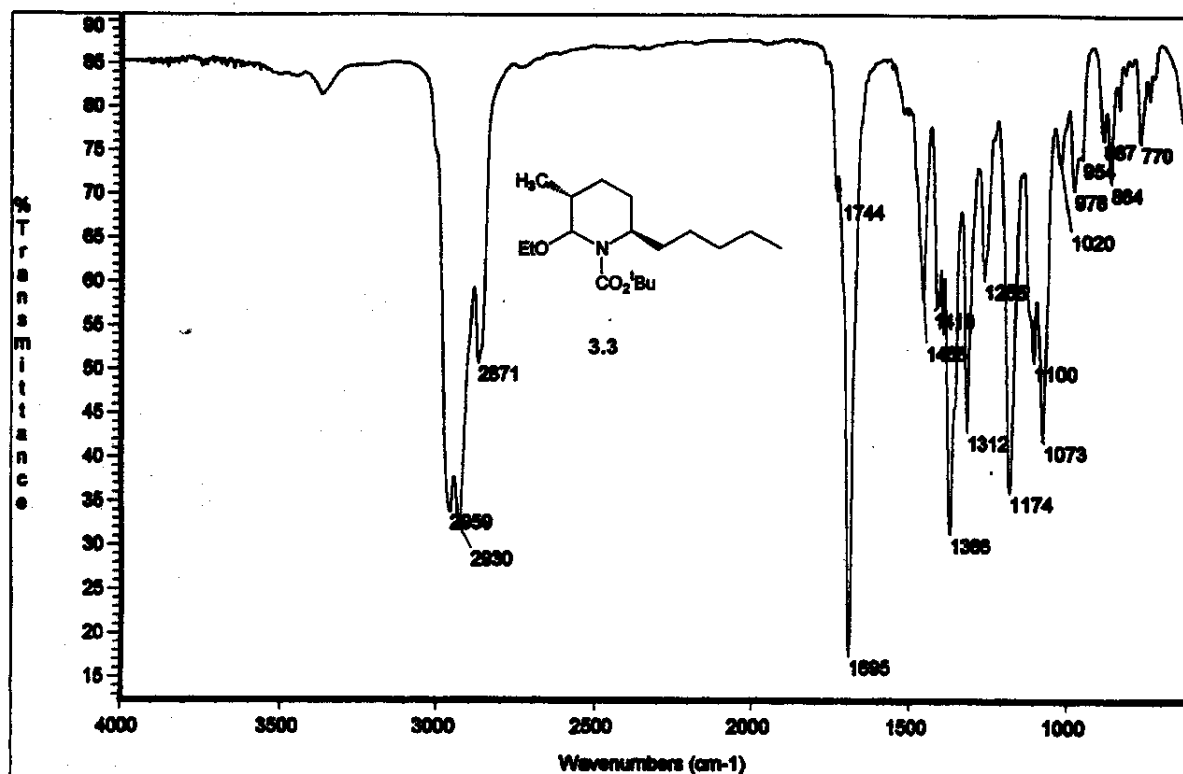


Anexo 3.3_H: ¹H-RMN (CDCl₃, 500MHz, ta)

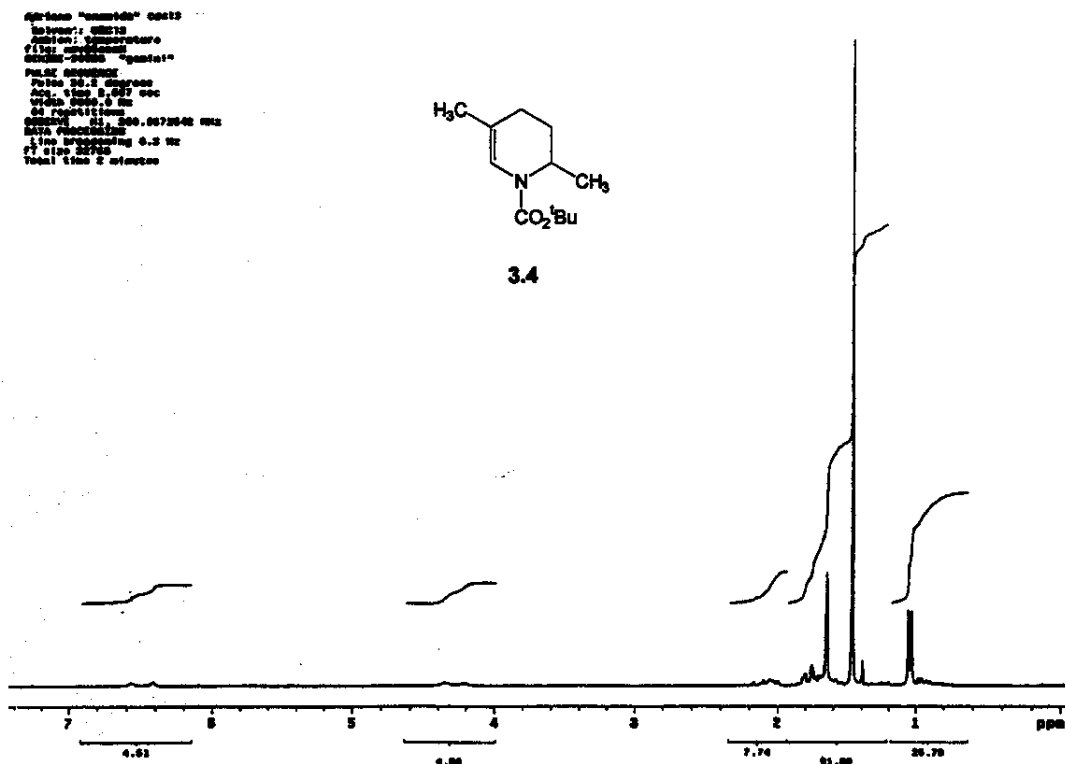


Anexos Capítulo 3
Anexo 3.3_IV: Filme em NaCl

iv



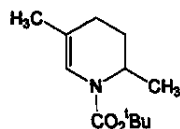
Anexo 3.4_H: ¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz, ta)



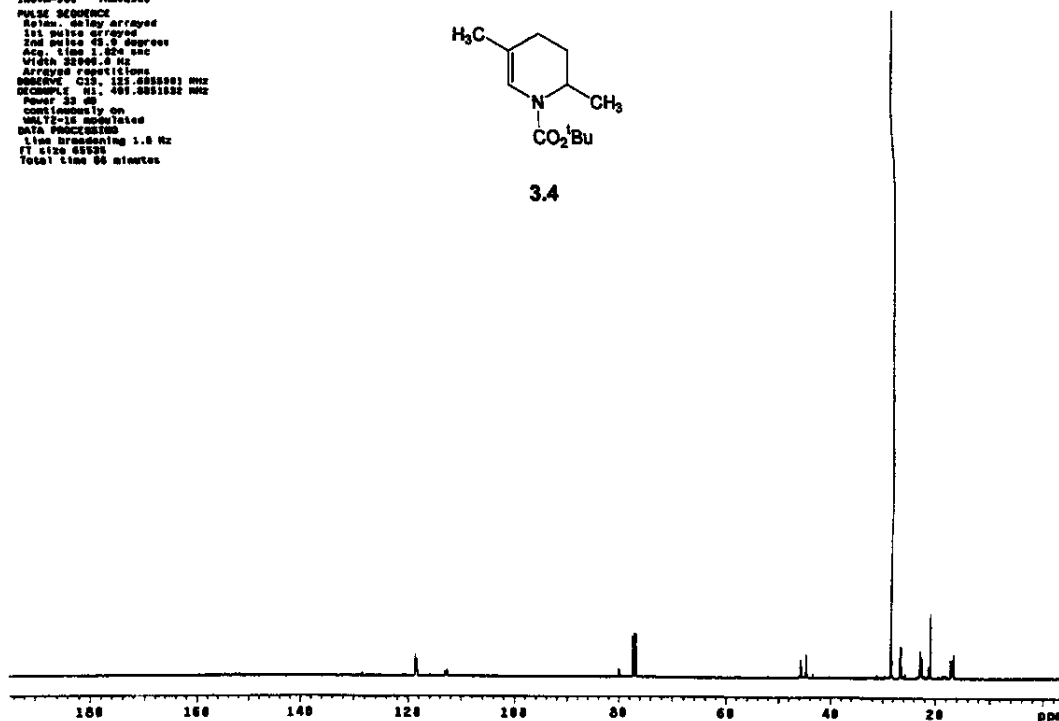
Anexos Capítulo 3 Anexo 3.4_C: ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4MHz, ta)

V

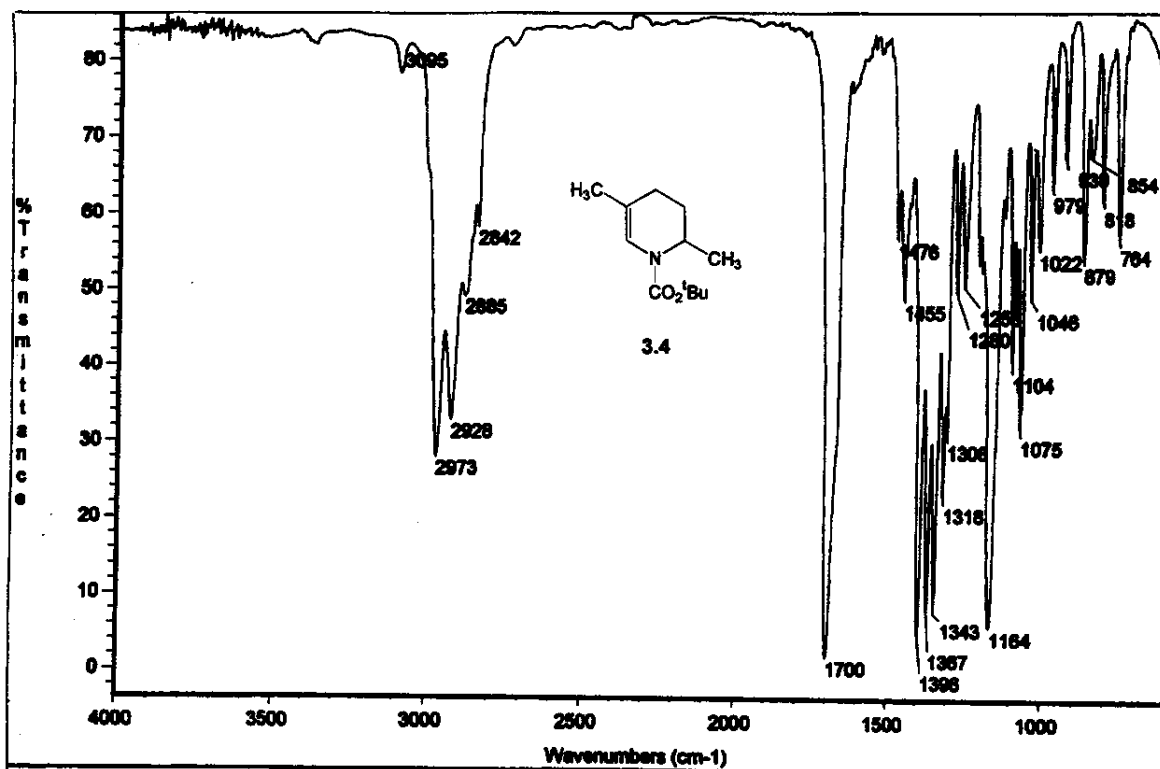
ADDITIONAL INFORMATION
 Solvent: CDCl_3
 Acquisition temperature
 User: 1-14-87
 10000-500 "timebase"
 PULSE SEQUENCE
 Relax, delay, Acquire
 1st pulse program
 2nd pulse 45.0 degree
 Acq. time 1.000 sec
 Width 32768.0 Hz
 Acquired repetitions
 SPECTRO C25.125.0000000 MHz
 DECOMPL. H1.401.0001000 MHz
 Power 20 dB
 continuously on
 ANALYZ-18 modulated
 Data processing
 time broadening 1.0 Hz
 FT size 65536
 Total time 50 minutes



3.4

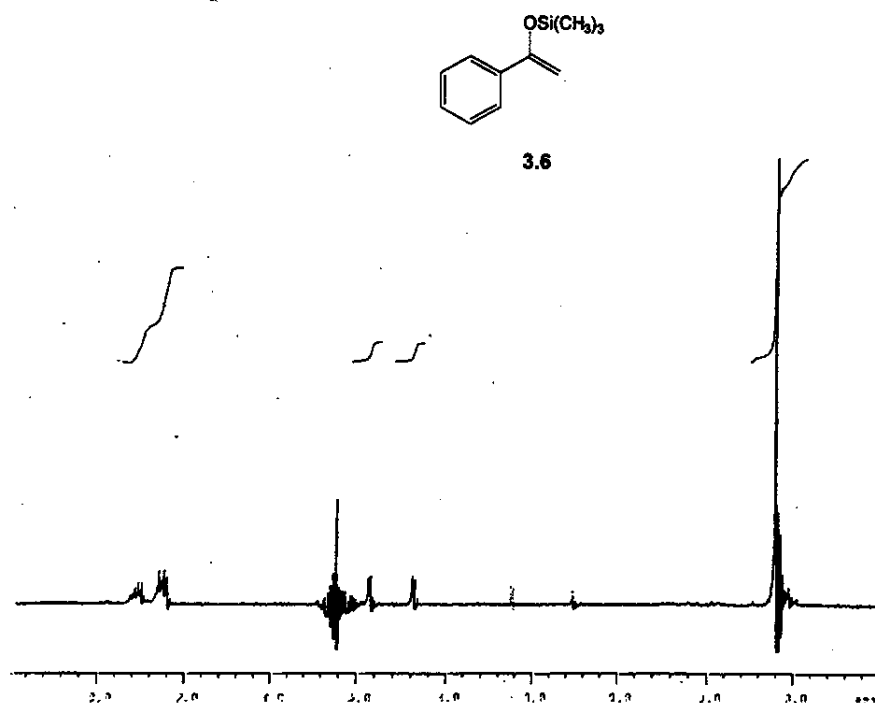


Anexo 3.4_IV: Filme em NaCl



Anexos Capitulo 3
 Anexo 3.6_H: ^1H -RMN (CDCl_3 , 80MHz, ta)

vi

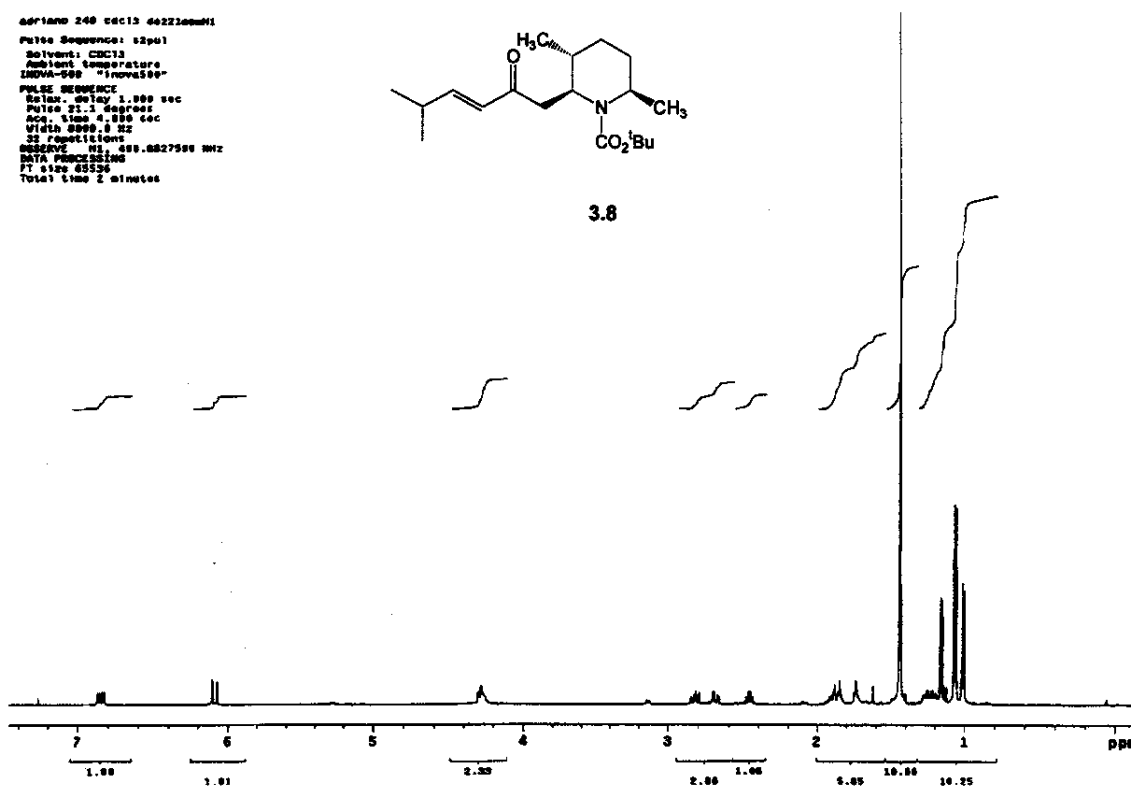
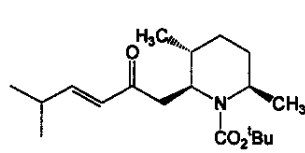


87061P 30-17
 1711 03-08-03
 SPECTRUM:
 FID1 750.0 kHz
 FID1P 70.3 dB
 65.0N 7.3 dB
 L2M1 87000 0.0 Hz
 SLOM1 1
 LOCK1
 FID1P 70.3 dB
 65.0N 72.0 dB

70.01 Hz/Hz

Anexo 3.8_H: ^1H -RMN (CDCl_3 , 500MHz, ta)

adriano 240 cdc13 4022100001
 Pulse Sequence: zgpg30
 Solvent: CDCl3
 Ambient Temperature
 280K-500 "Inverse500"
 PULSE PROGRAM
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 21.3 degrees
 Acq. time 4.000 sec
 Width 8000.0 Hz
 32 repetitions
 OBSERVE H1 499.8027500 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 65536
 Total time 2 minutes



Anexos Capítulo 3

vii

Anexo 3.8_CYCLENONE: CYCLENONE Irradiação δ 2,82 (CDCl₃, 500MHz, ta)

adriano 248 cdc13 daz21amCYCLENONE1

Pulse Sequence: gpcname

Solvent: CDCl₃

Acquire temperature

INSTR-500 "INSTR500"

PULSE SEQUENCE: gpcname

Relax. delay 4.000 sec

Pulse 21.1 degree

Acq. time 0.500 sec

Dec. time 4.000 sec

Width 6555.5 Hz

95 repetitions

RG 32768

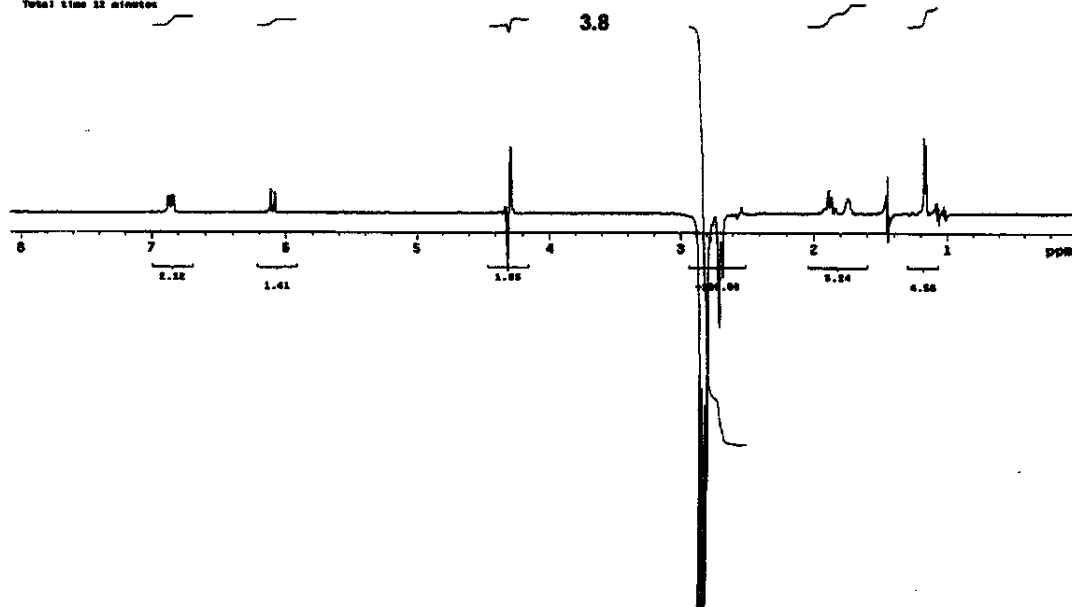
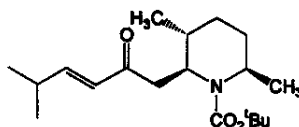
RG 499.0027504 MHz

DATA PROCESSING

Line broadening 1.0 Hz

FT size 65536

Total time 32 minutes



Anexo 3.8_C: ¹³C-RMN (CDCl₃, 125,7MHz, ta)

adriano 248 cdc13 daz21amC

Pulse Sequence: gpcup

Solvent: CDCl₃

Acquire temperature

User: 1-15-97

INSTR-500 "INSTR500"

PULSE SEQUENCE

Relax. delay 1.500 sec

Pulse 44.5 degree

Acq. time 1.500 sec

Width 22651.5 Hz

320 repetitions

OBSERVE C13, 125.0056040 MHz

DECOUPLE H1, 499.0027507 MHz

Power 33 dB

Continuously on

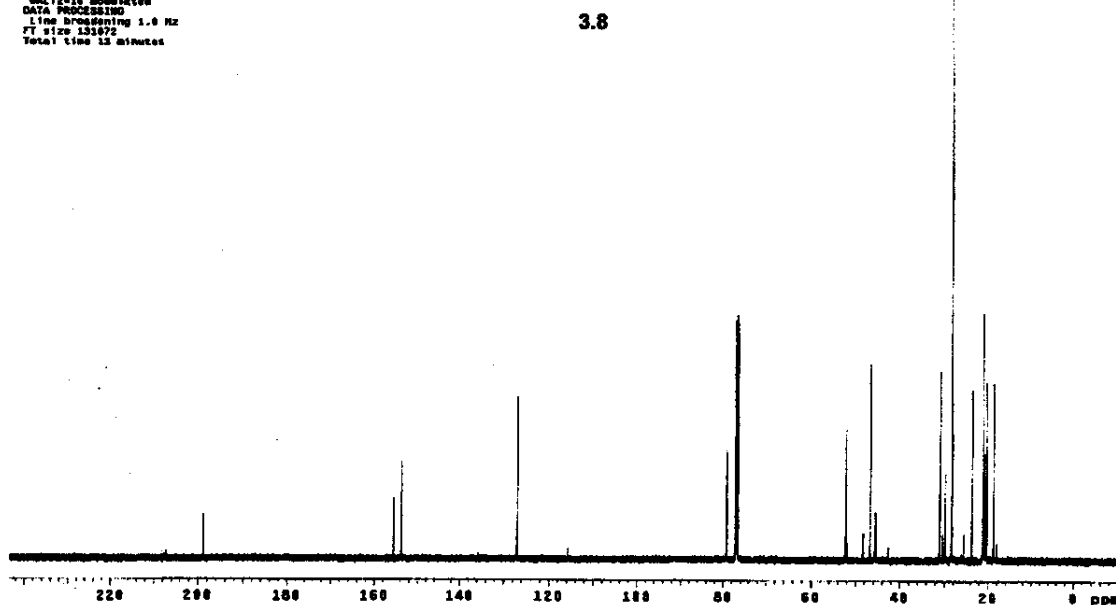
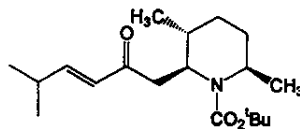
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

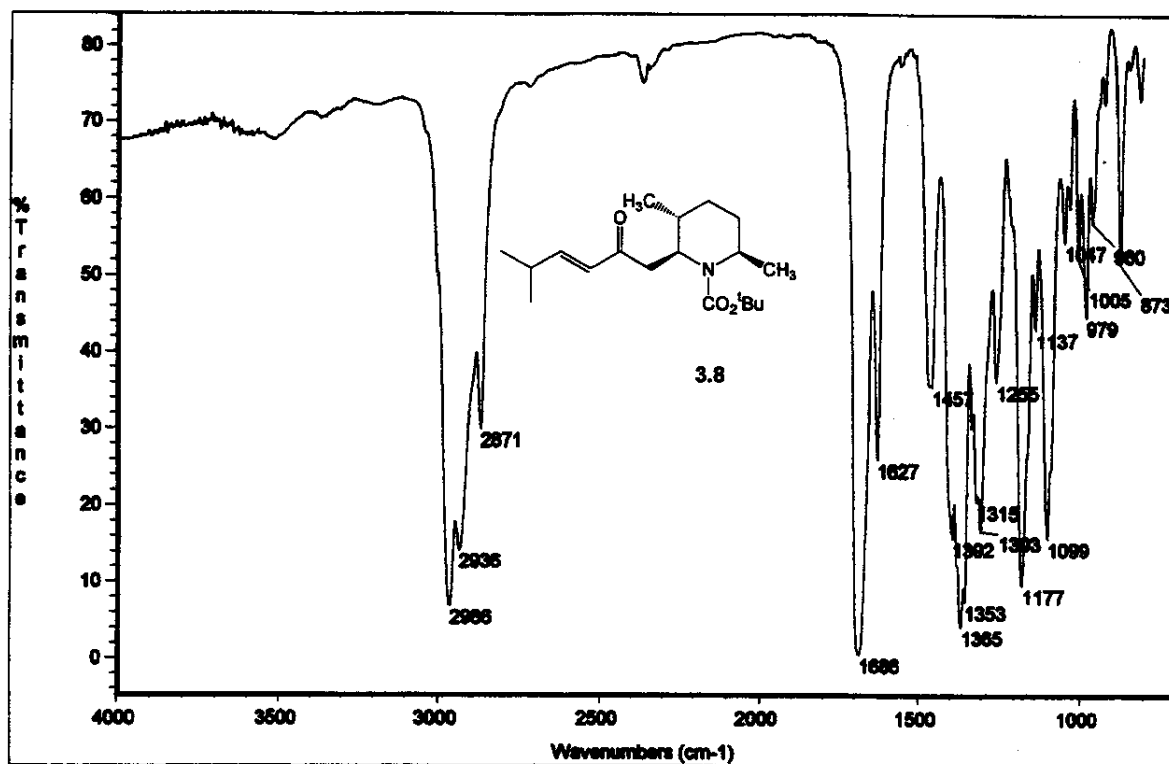
Line broadening 1.0 Hz

FT size 131072

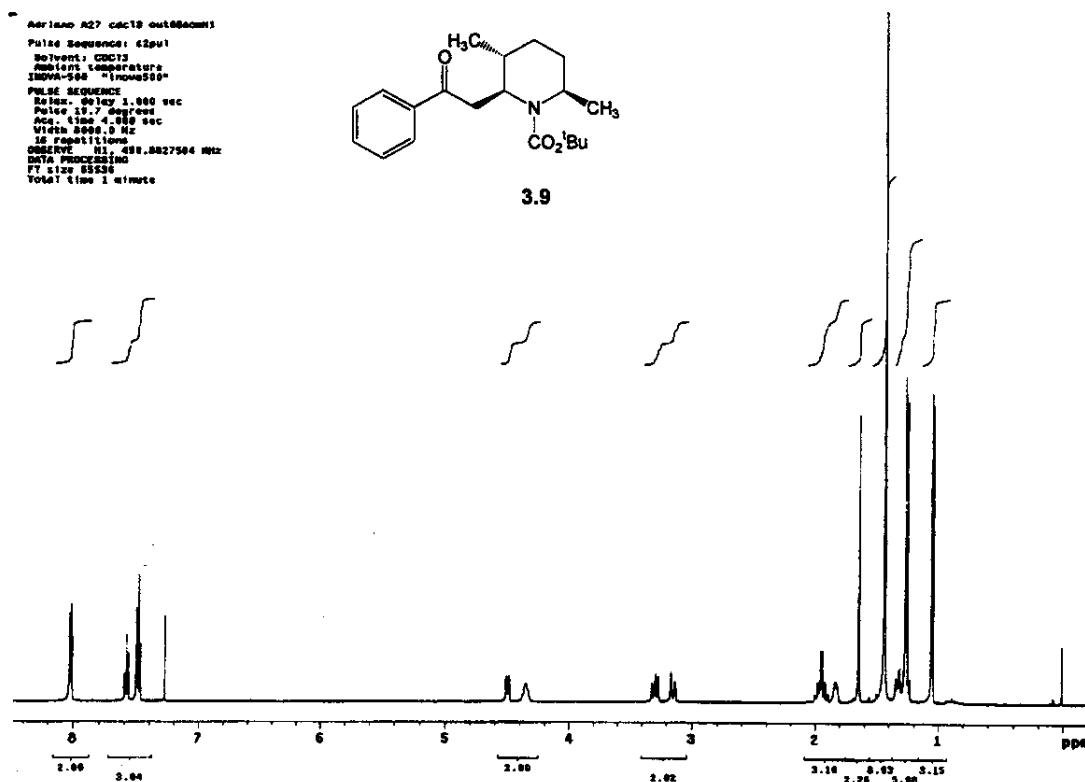
Total time 12 minutes



Anexo 3.8_IV: Filme em NaCl



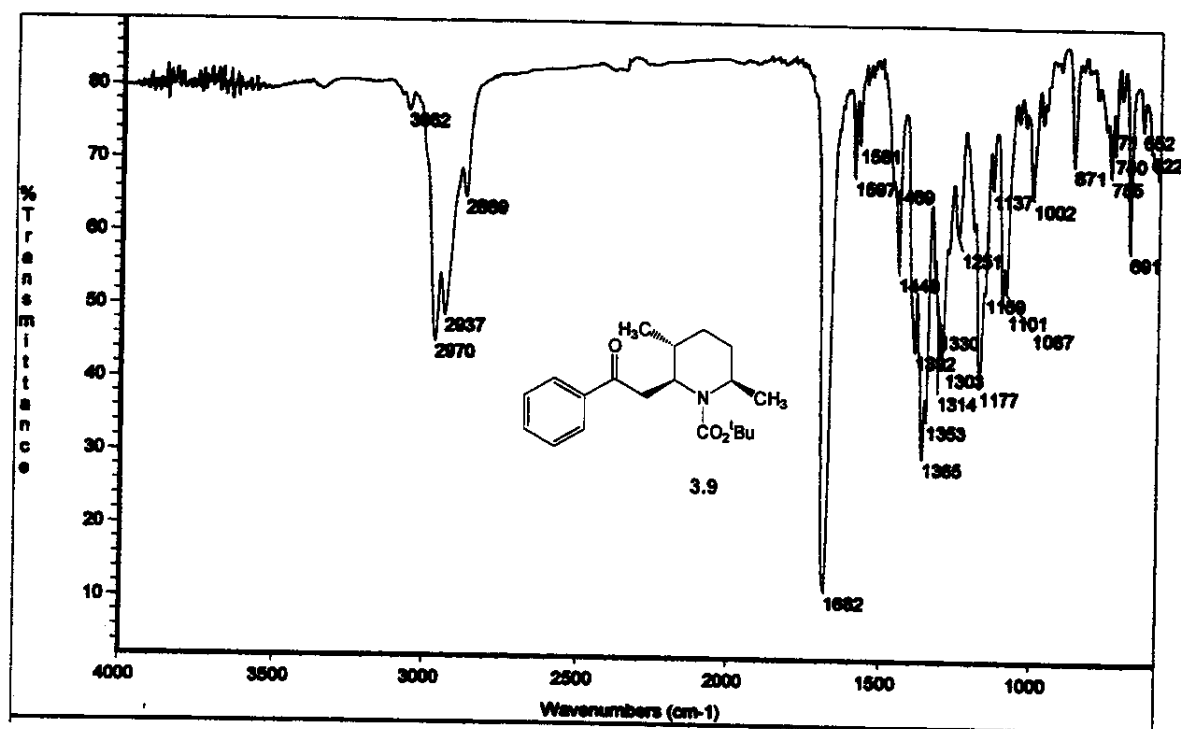
Anexo 3.9_H_CDCl3: ¹H-RMN (CDCl₃, 500MHz, ta)



Anexos Capítulo 3

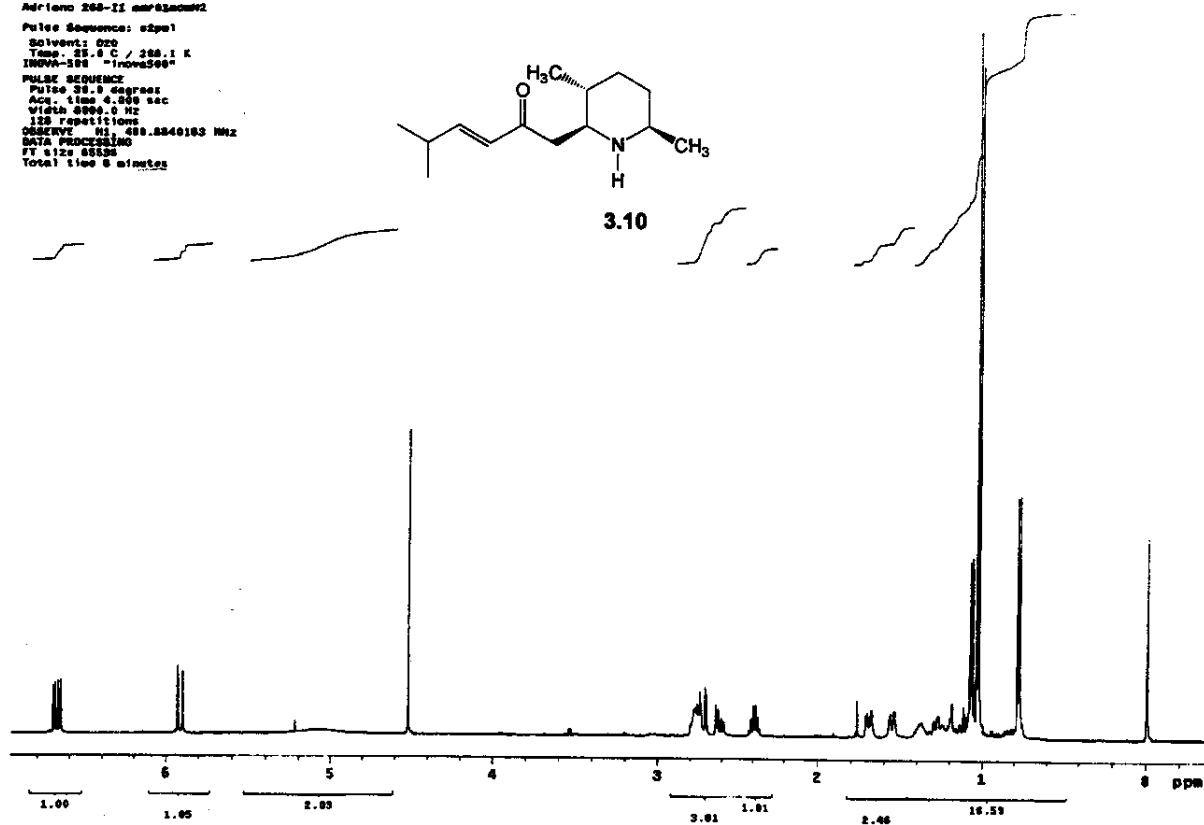
X

Anexo 3.9_IV: Filme em NaCl



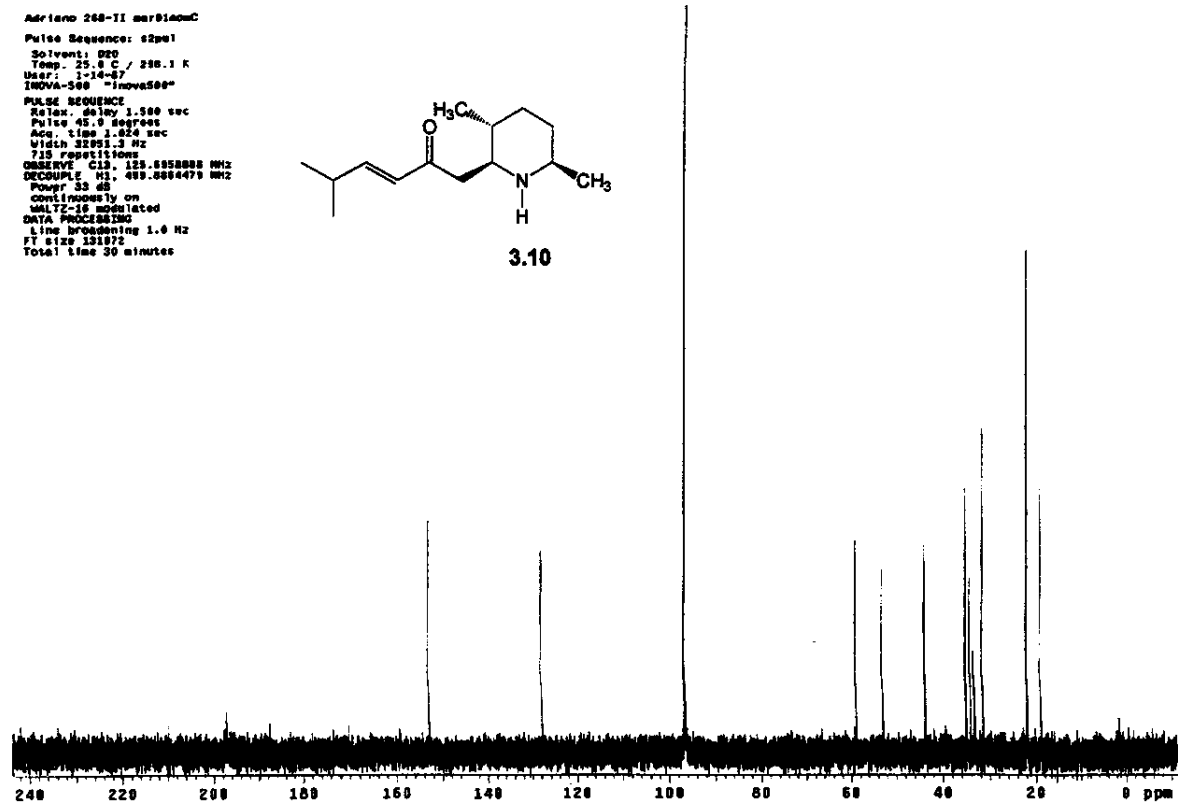
Anexo 3.10_H_CCl4: ¹H-RMN (CCl₄, 500MHz, ta)

Adriano 200-II m07320002
Pulse Sequence: zgpg30
Solvent: D2O
Temp: 25.0 C / 298.1 K
INSTR: spect
PULSE SEQUENCE
Pulse 30.0 degrees
Acq. time 4.000 sec
Vista 600.0 MHz
128 repetitions
OBSERVE H1 499.8540183 MHz
DATA PROCESSING
FT size 65536
Total time 8 minutes

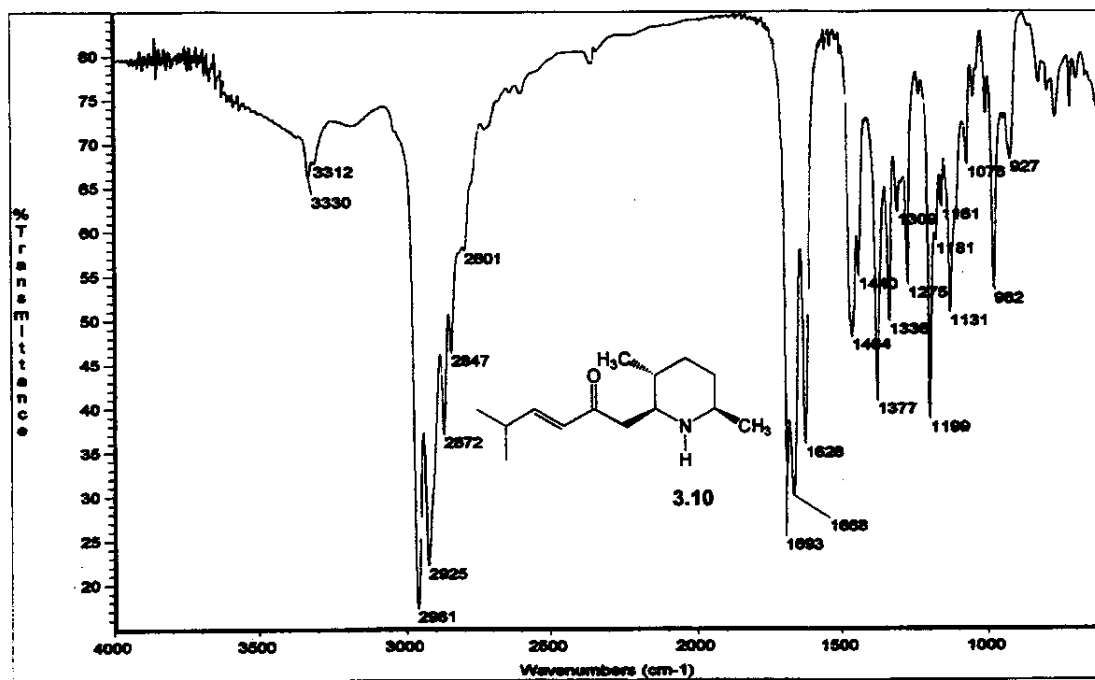


Anexos Capítulo 3
 Anexo 3.10_C_CCl₄: ¹³C-RMN (CCl₄, 125,7MHz, ta)

xi



Anexo 3.10_IV: Filme em NaCl



Anexos Capítulo 3
 Anexo 3.11_H: ^1H -RMN (CDCl_3 , 300MHz, ta)

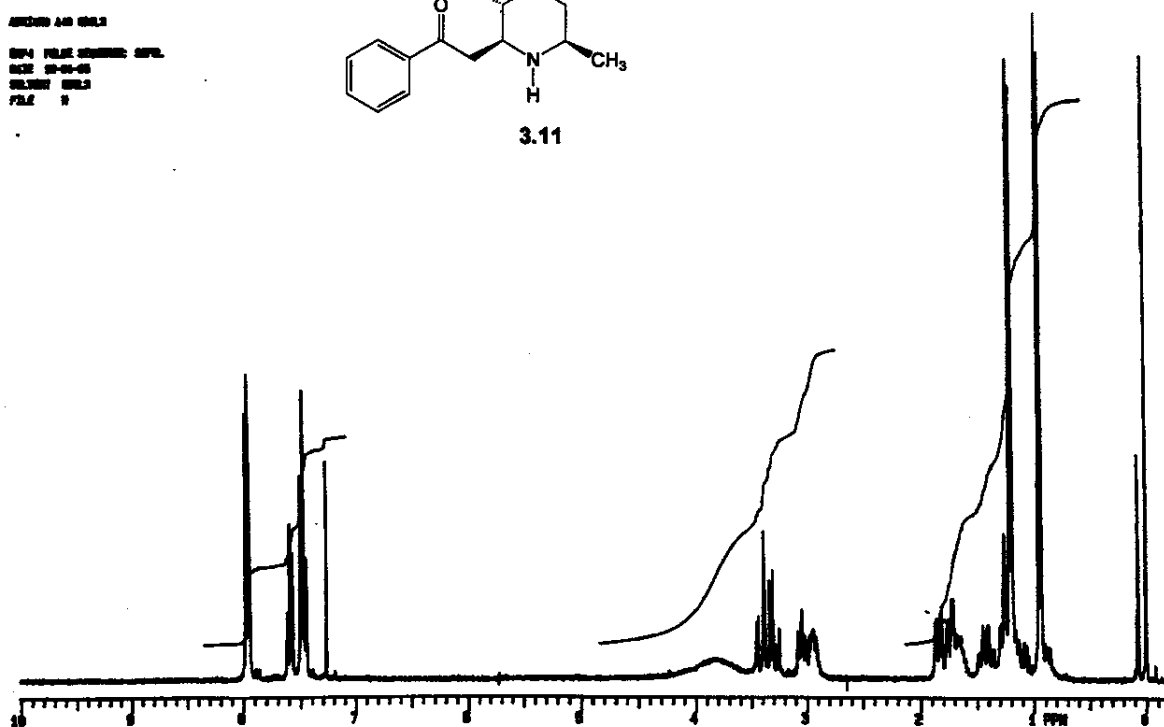
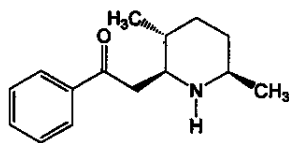
xii

ANEXO 3.11_H

DATE: 12-04-08

SOLVENT: CDCl_3

FILE: 3



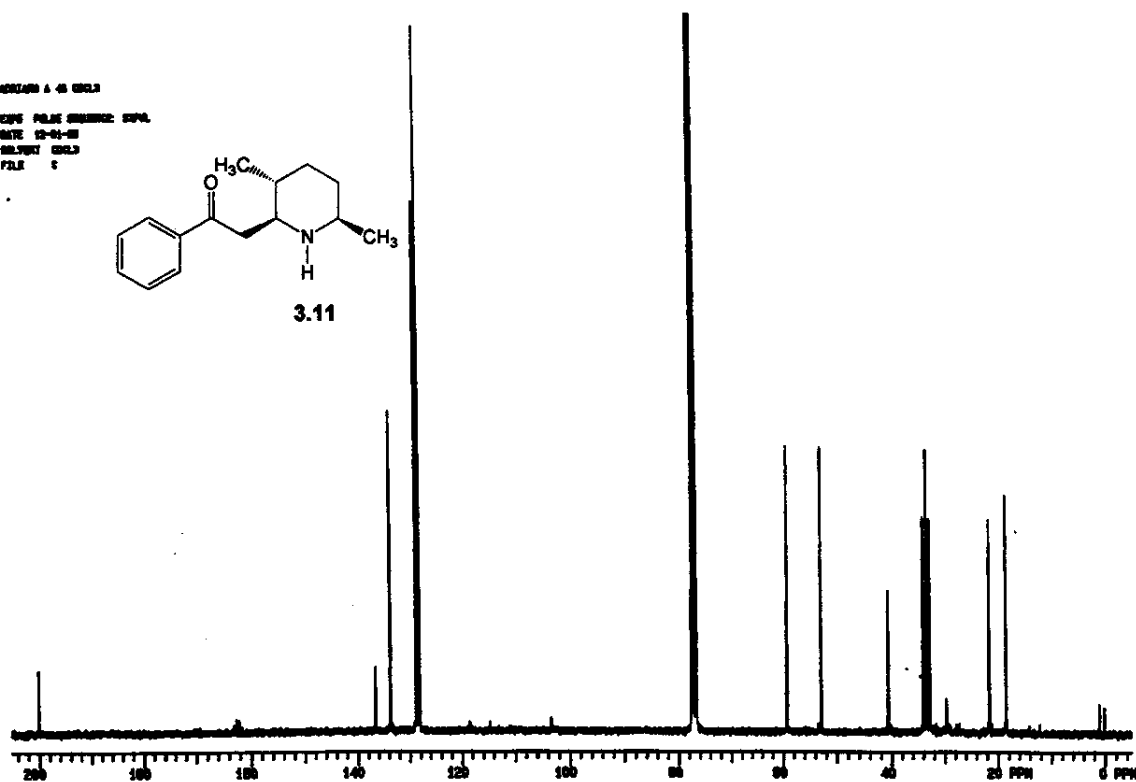
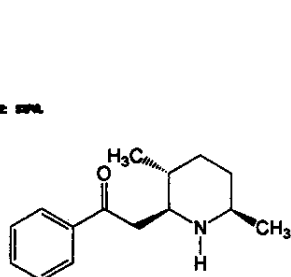
Anexo 3.11_C: ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4MHz, ta)

ANEXO 3.11_C

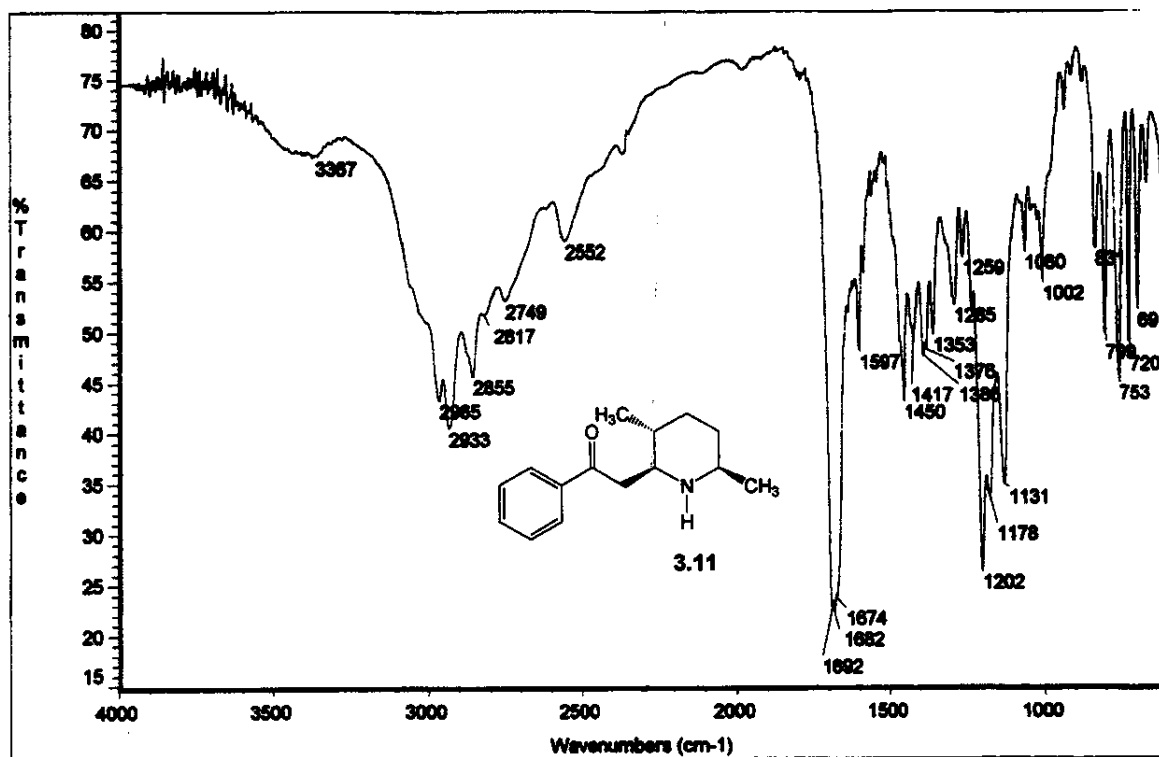
DATE: 12-04-08

SOLVENT: CDCl_3

FILE: 3

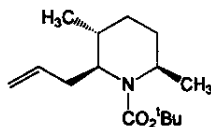


Anexo 3.11_IV: Filme em NaCl

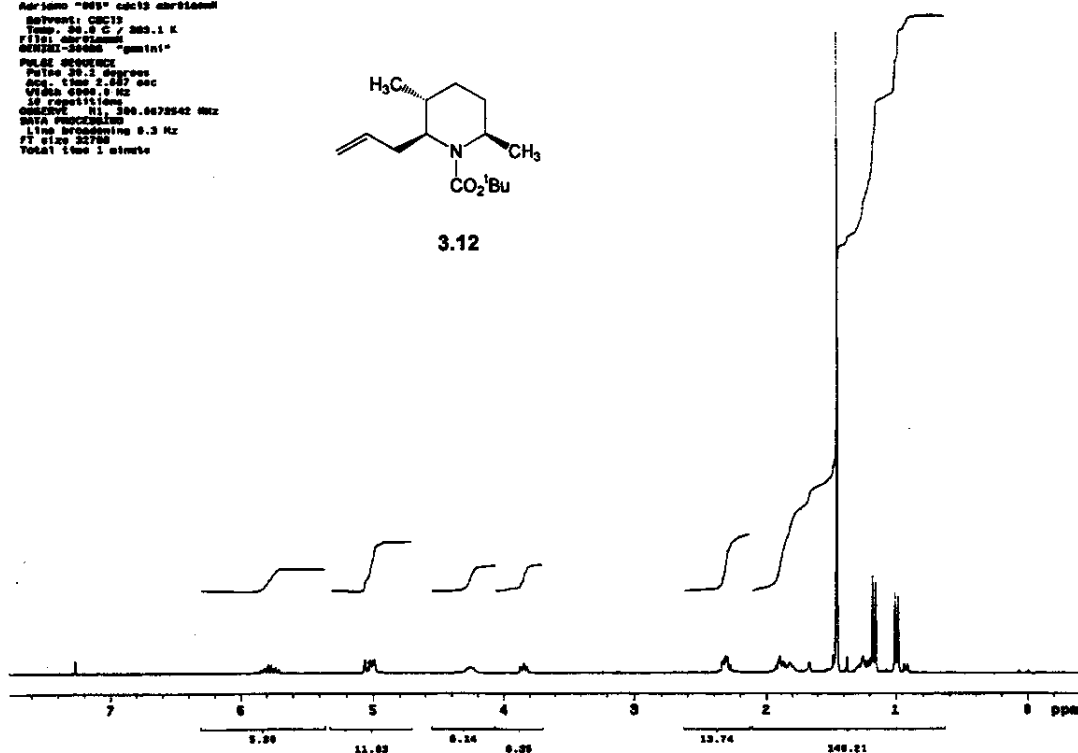


Anexo 3.12_H: ¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz, ta)

Adriano "001" cdc13 chr10mm
 Solvent: CDCl₃
 Temp: 30.0 C / 269.1 K
 F1: 300MHz
 GEMINI-3000 "gemin1"
 PULSE SEQUENCE
 Pulse: zgpg30
 Acq. time: 2.007 sec
 Uflood: 0.00 Hz
 16 repetitions
 OBSERVE: H1 300.0072542 MHz
 DATA ACQUISITION
 Line broadening: 0.3 Hz
 FT size: 32768
 Total time: 1 minute

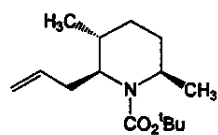


3.12



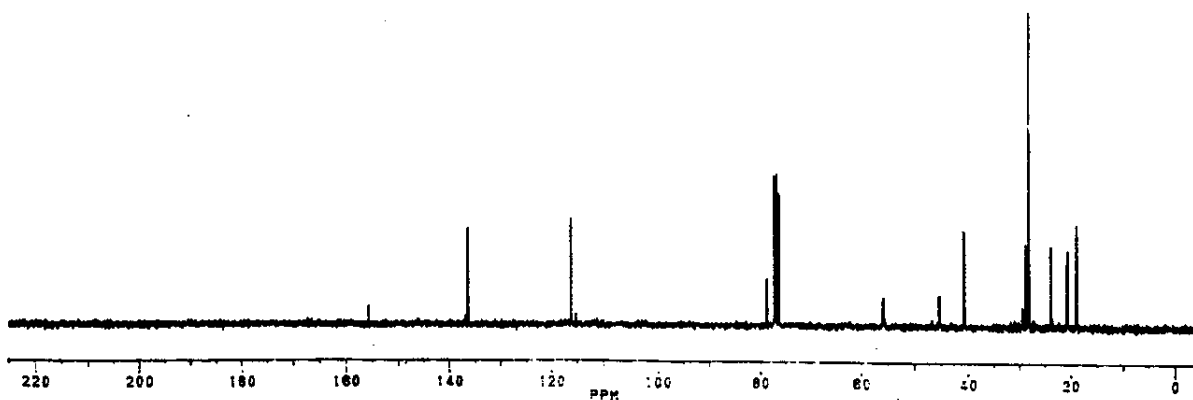
Anexos Capítulo 3
Anexo 3.12_C: ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4MHz, ta)

xiv

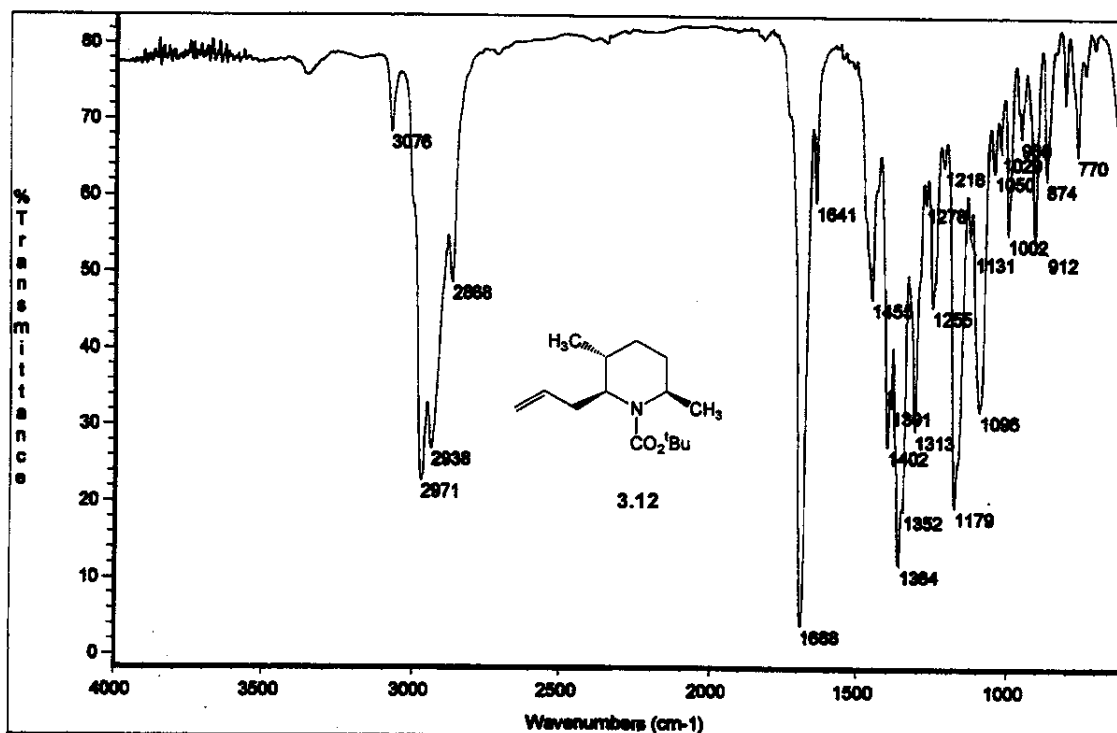


3.12

ADRIANO 043 $^{13}\text{C}/\text{CDCl}_3$



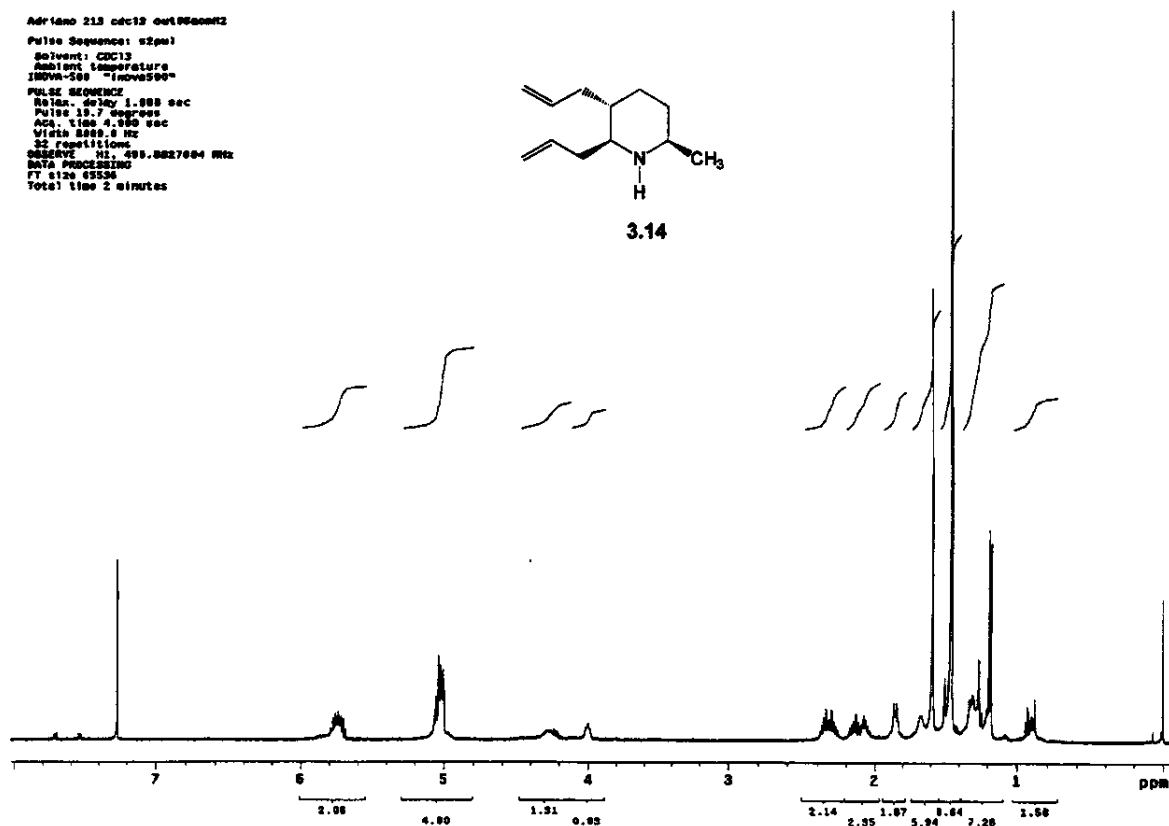
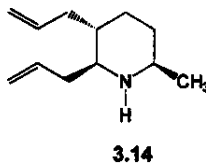
Anexo 3.12_IV: Filme em NaCl



Anexos Capítulo 3
Anexo 3.14_H: ^1H -RMN (CDCl_3 , 500MHz, ta)

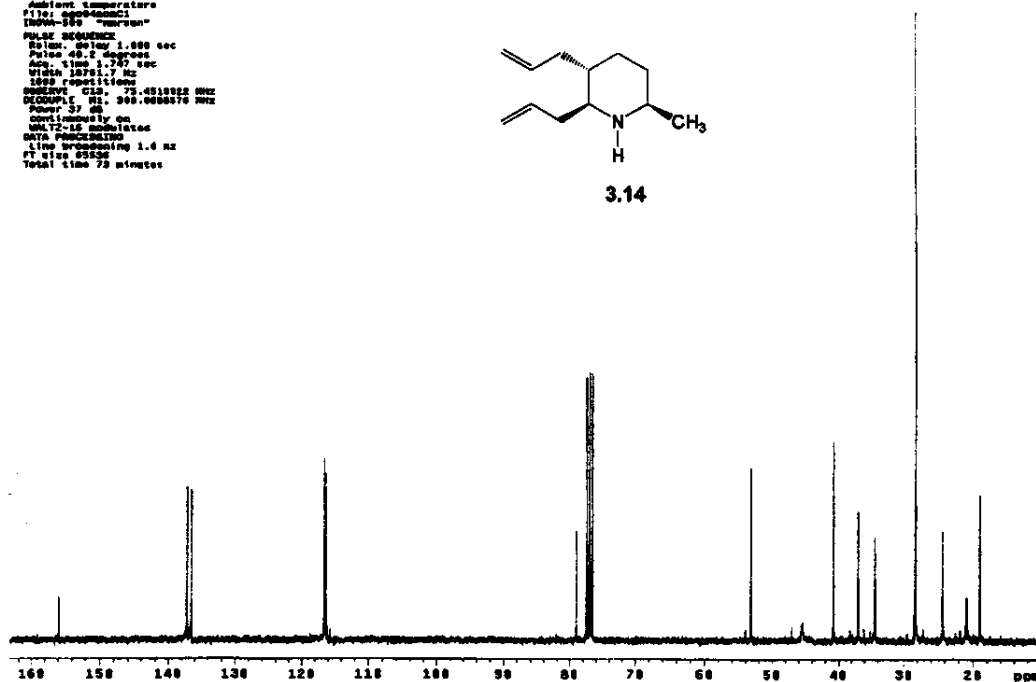
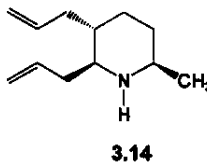
XV

Adriano 213 cdc13 ou100cmH2
 Pulse Sequence: zgpg30
 Solvent: CDCl_3
 Ambient temperature
 SIMPL-200 "Inova500"
 PULSE SEQUENCE
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 19.7 degrees
 Acq. time 4.000 sec
 Width 8889.6 Hz
 32 repetitions
 OBSERVE F1: 499.8027004 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 65536
 Total time 2 minutes



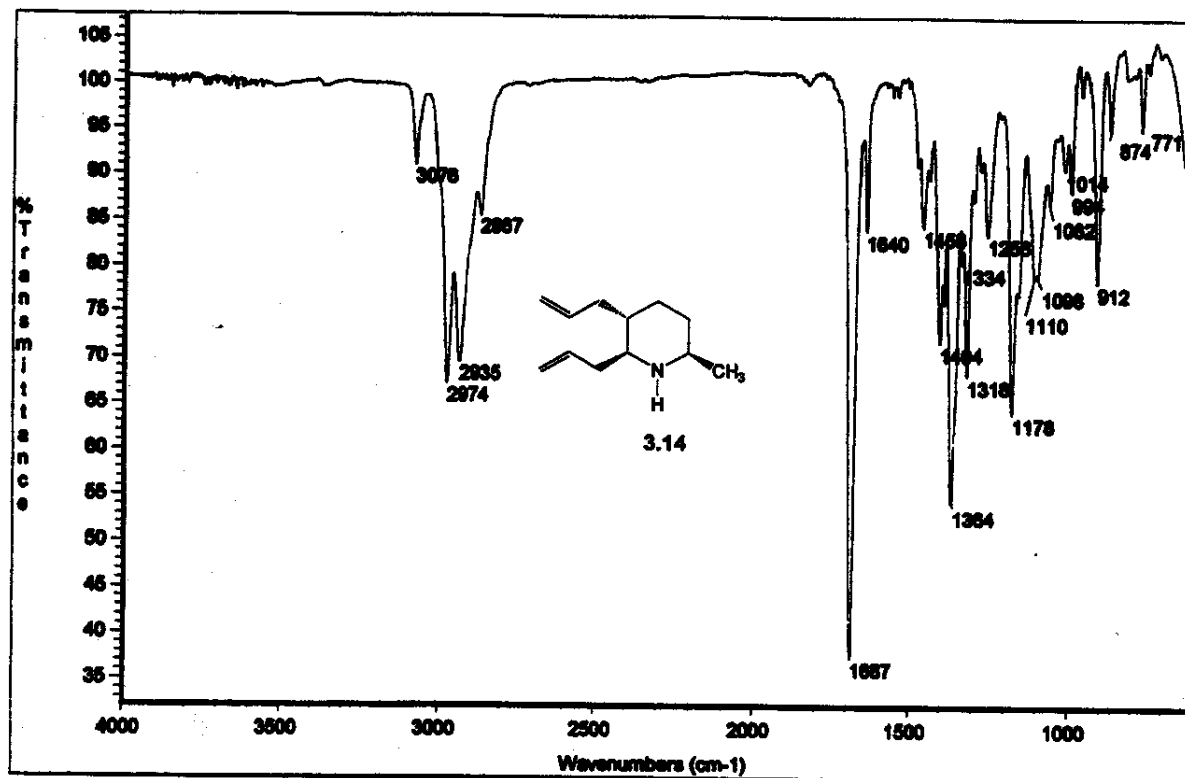
Anexo 3.14_C: ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4MHz, ta)

Adriano 199B, cdc13/tae Agob4cmC1
 Pulse Sequence: zgpg30
 Solvent: CDCl_3
 Ambient temperature
 F10: Agob4cmC1
 Inova-500 "Inova500"
 PULSE SEQUENCE
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 19.7 degrees
 Acq. time 1.747 sec
 Width 18761.7 Hz
 1000 repetitions
 OBSERVE F1: 75.4519022 MHz
 DECOUPLE F2: 399.9999770 MHz
 Power 57 dB
 continuously on
 WALTZ-16 modulates
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 65536
 Total time 73 minutes



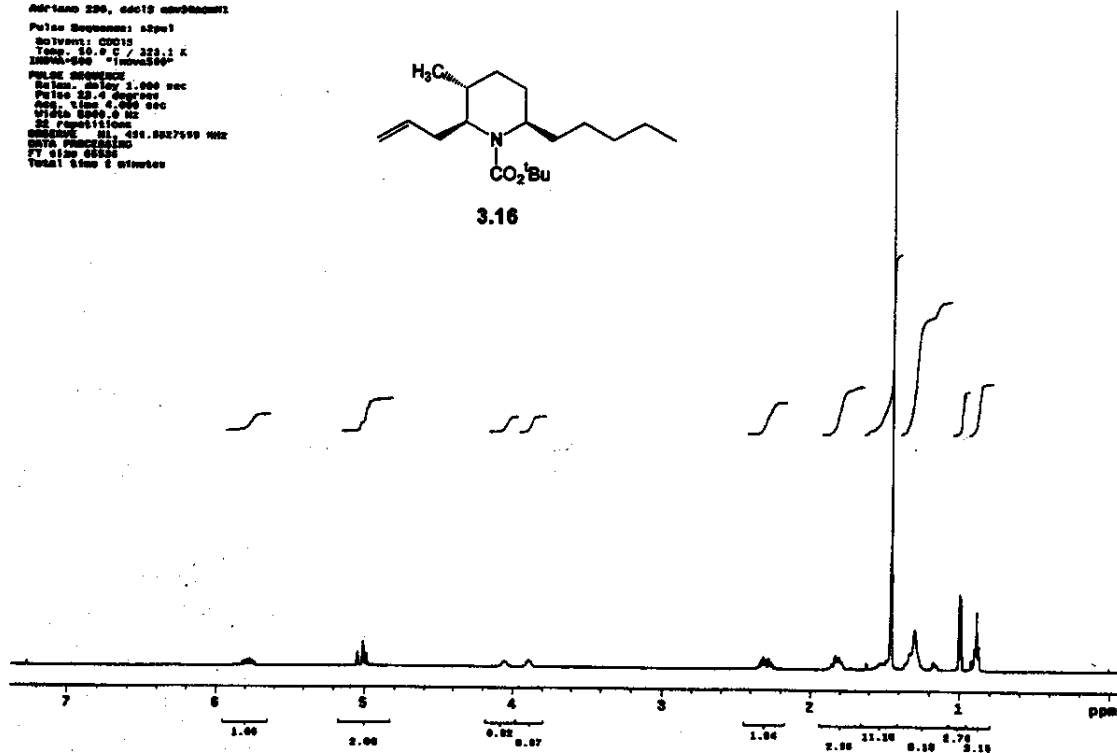
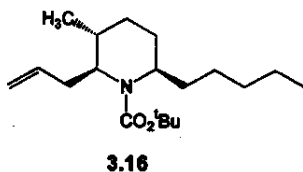
Anexos Capítulo 3
Anexo 3.14_IV: Filme em NaCl

xvi



Anexo 3.16_H_50GR: ¹H-RMN (CDCl₃, 500MHz, 50°C)

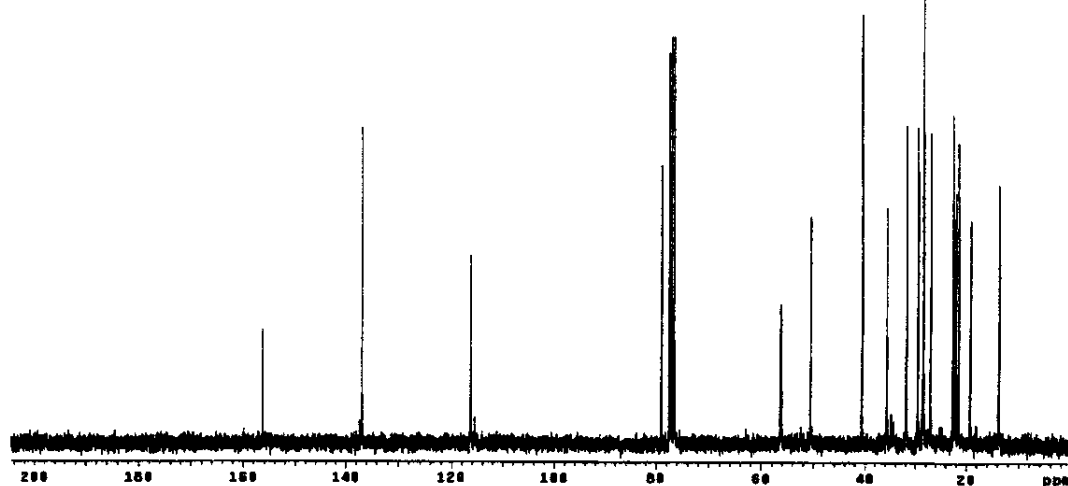
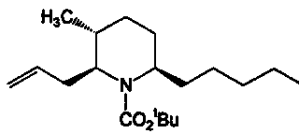
Adriano 200, 44019 mcr0000001
Pulse Sequence: zgpg30
Solvent: CDCl₃
Temp: 50.0 °C / 323.1 K
INSTR: spect
Pulse program
Relax: delay 1.000 sec
Pulse 13.0 degrees
P2: 1.000 sec
NUC1: 13C 125.0 MHz
NUC2: 1H 500.1 MHz
AQ: 0.3907559 sec
SFO: 500.136050 MHz
F2: 500.136050 MHz
Total time 5.00 minutes



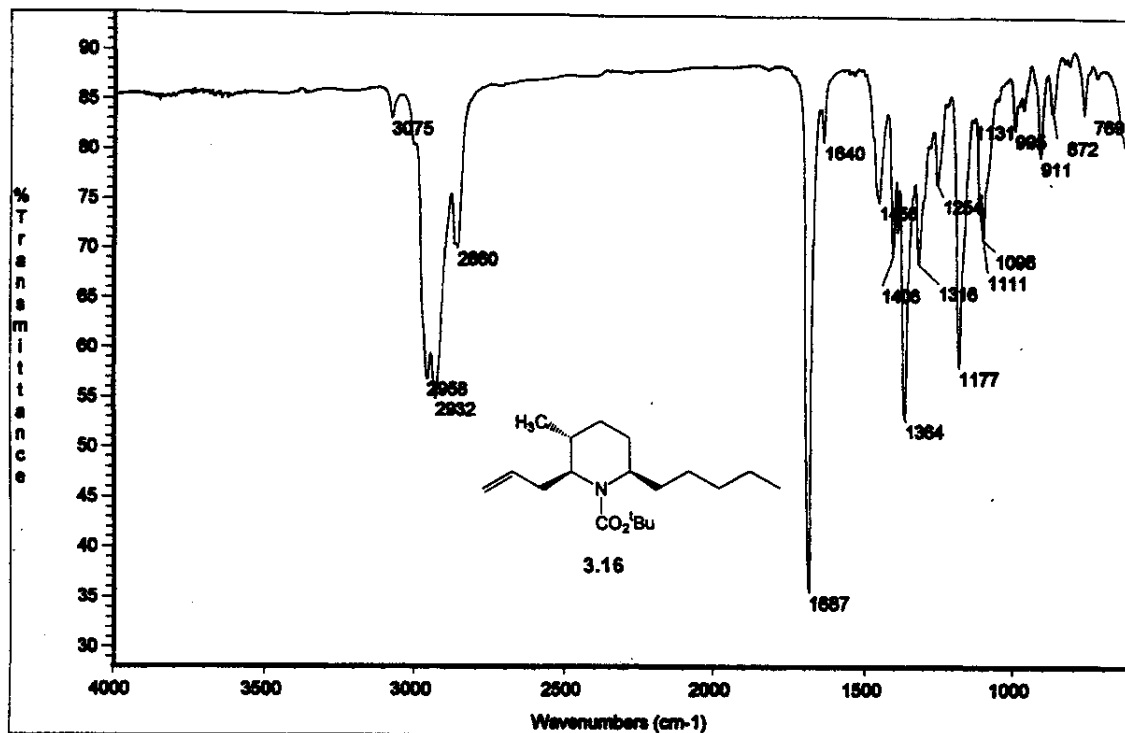
Anexos Capítulo 3
Anexo 3.16_C_50GR: ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 125,7MHz, 50°C)

xvii

Adriano 220, 06C13 T=50°C, nov27mmC1
 Pulse Sequence: zgpg30
 Solvent: CDCl_3
 Temp: 50.0 C 329.1 K
 F1: nov27mmC1
 INP06-500 "nmr500"
 PULSE SEQUENCE
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 30.0 degrees
 Acq. time 1.745 sec
 Vfreq 125.761 MHz
 1254 F2 acquisitions
 OBSERVE C13, 75.4318047 MHz
 FIDRES 0.01, 200.0000000 MHz
 Power 50.00
 Acquisition by GR
 WALTZ-16 implemented
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 25536
 Total time 46 minutes



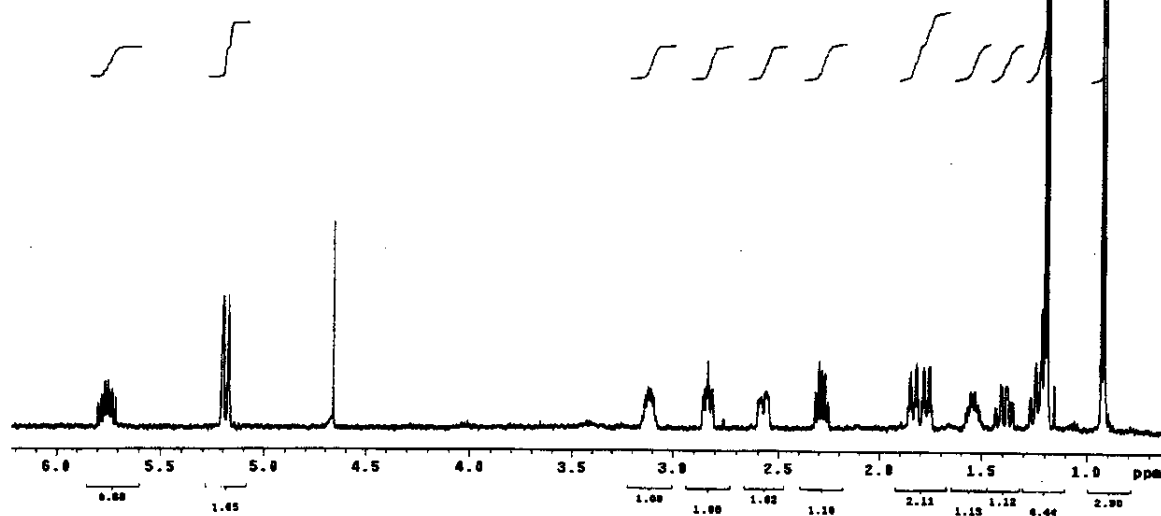
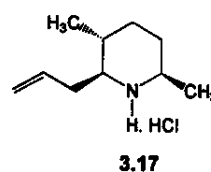
Anexo 3.16_IV: Filme em NaCl



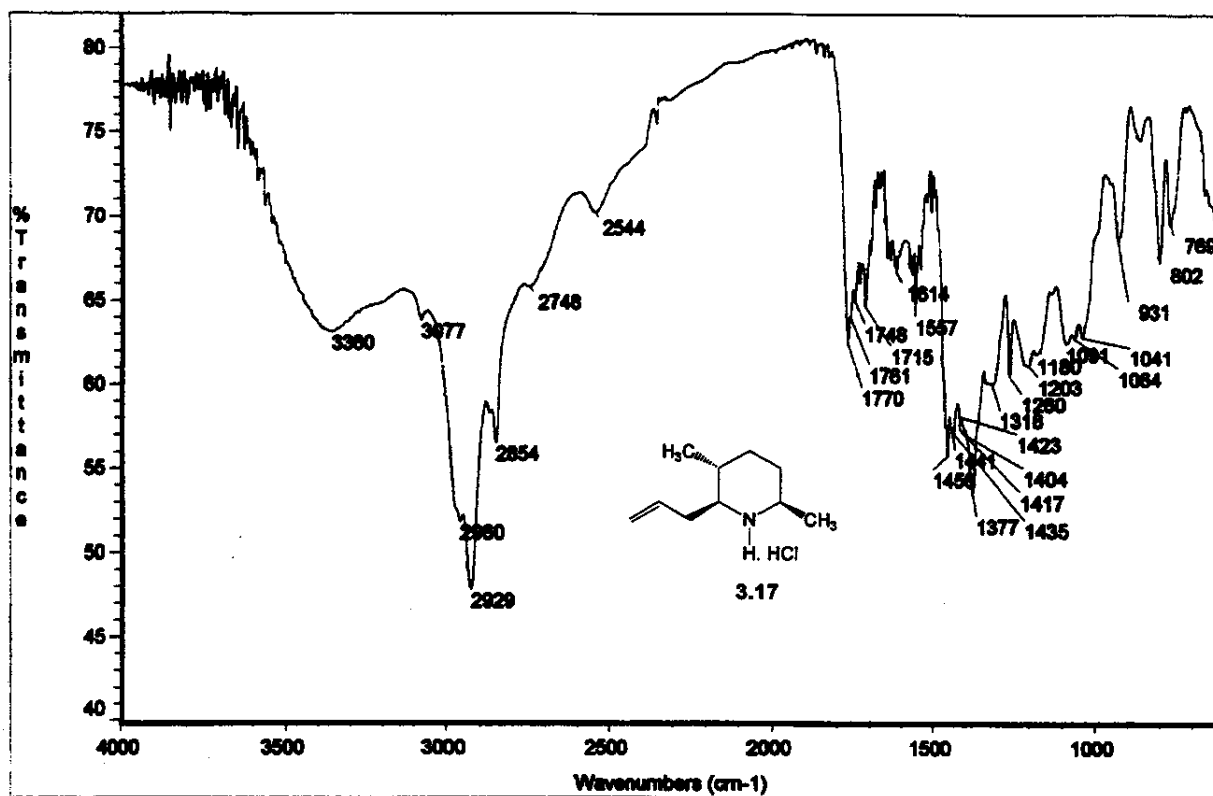
Anexos Capítulo 3
Anexo 3.17_H: ^1H -RMN (D_2O , 500MHz, ta)

xviii

Adriano 2106 jul02am6
Pulse Sequence: preset
Solvent: D2O
Temp: 27.0 C / 300.2 K
INSTR: spect
PULPROG: zgpg30
Pulse 50.0 degrees
Acq. time 4.560 sec
NUC1: 1H
NUC2: 13C
F2: 500.136 MHz
F1: 125.760 MHz
AQ: 0.0390403 Hz
RG: 655.357
Line Processing 0.5 Hz
SI: 32768
SF: 500.136 MHz
Total time 17 min, 21 sec



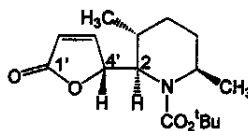
Anexo 3.17_IV: Filme em NaCl



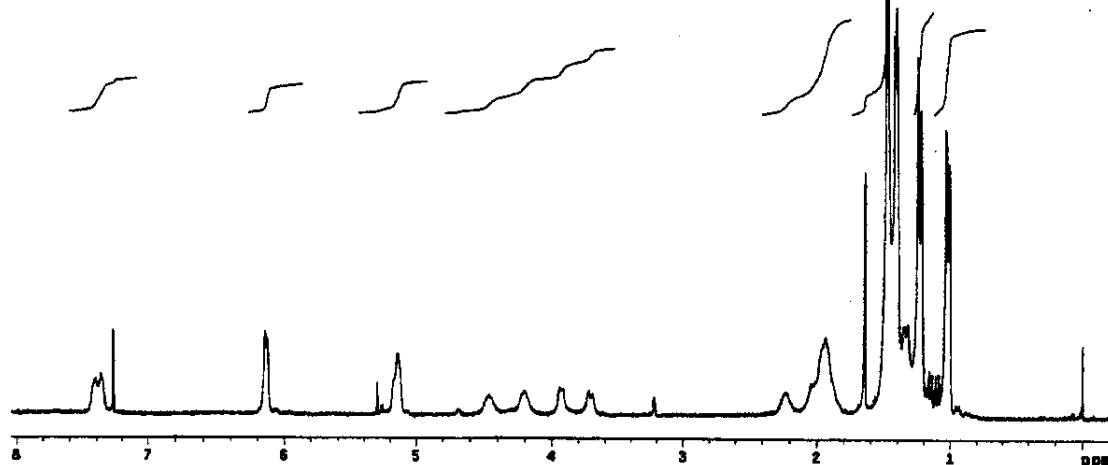
Anexos Capítulo 3
Anexo 3.18_H: ^1H -RMN (CDCl_3 , 300MHz, ta)

xix

Adriano 200-1, cdc13 agn12mmh
 Pulse Sequence: zgpg30
 Solvent: CDCl_3
 Acquisition Temperature
 File: agn12mmh
 2000-000 "marion"
 PULPROG: zgpg30
 Pulse 20.4 degrees
 Acq. time 2.007 sec
 Relax 0.000 sec
 32 repetitions
 OBSERVE H1 200.0075037 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 1 minute

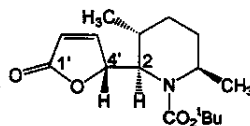


3.18

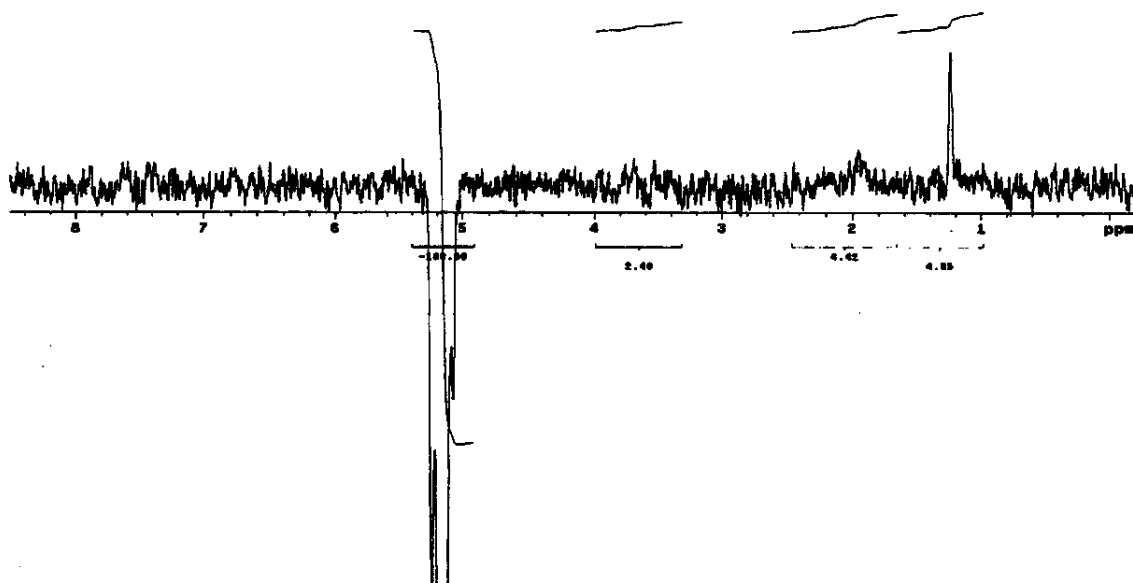


Anexo 3.18_NOESY-1D_TA: NOESY-1D: Irradiação δ 5,30 (CDCl_3 , 500MHz, ta)

Adriano 200-1, cdc13 agn12mmhNOESY1D
 Pulse Sequence: NOESY1D
 Solvent: CDCl_3
 Temp. 27.0 C / 300.1 K
 File: agn12mmhNOESY1D
 2000-000 "marion"
 PULPROG: NOESY1D
 Solvent delay 2.000 sec
 Pulse 20.4 degrees
 Mixing 0.500 sec
 Acq. time 4.000 sec
 Relax 0.000 sec
 32 repetitions
 OBSERVE H1 200.0075037 MHz
 DATA PROCESSING
 Line broadening 3.0 Hz
 FT size 32768
 Total time 01 minutes

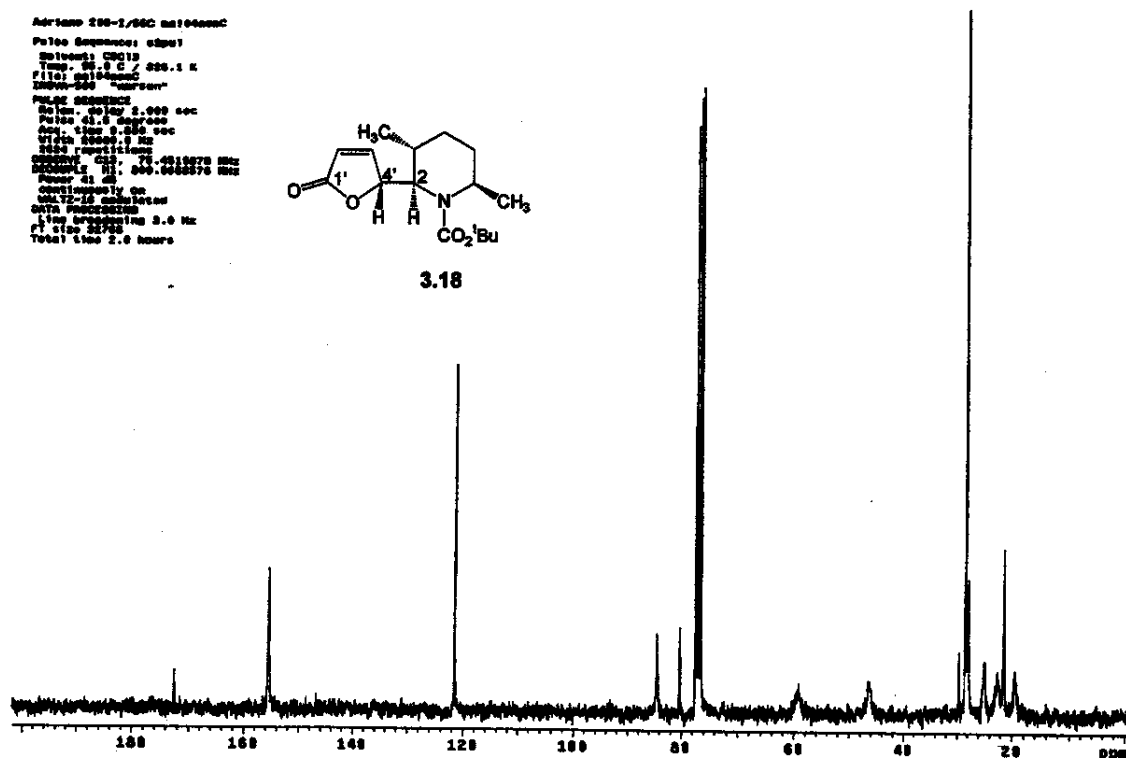


3.18

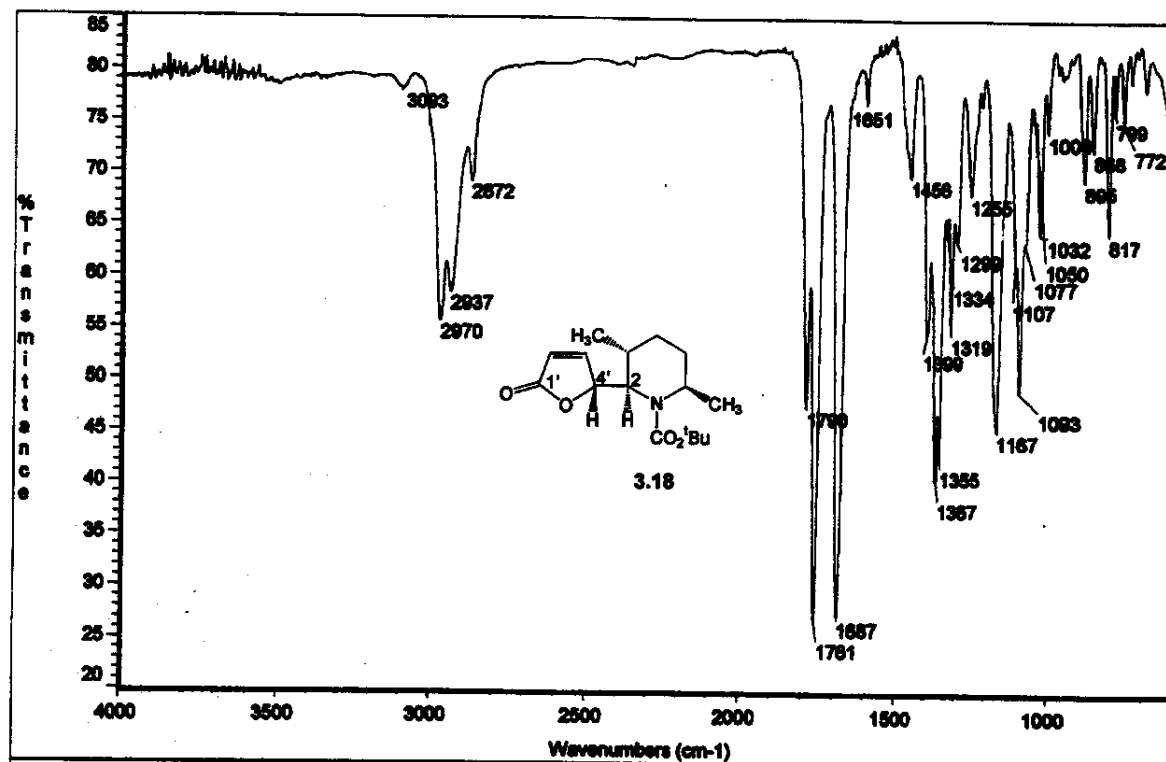


Anexos Capítulo 3
Anexo 3.18_C: ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4MHz, 55°C)

XX

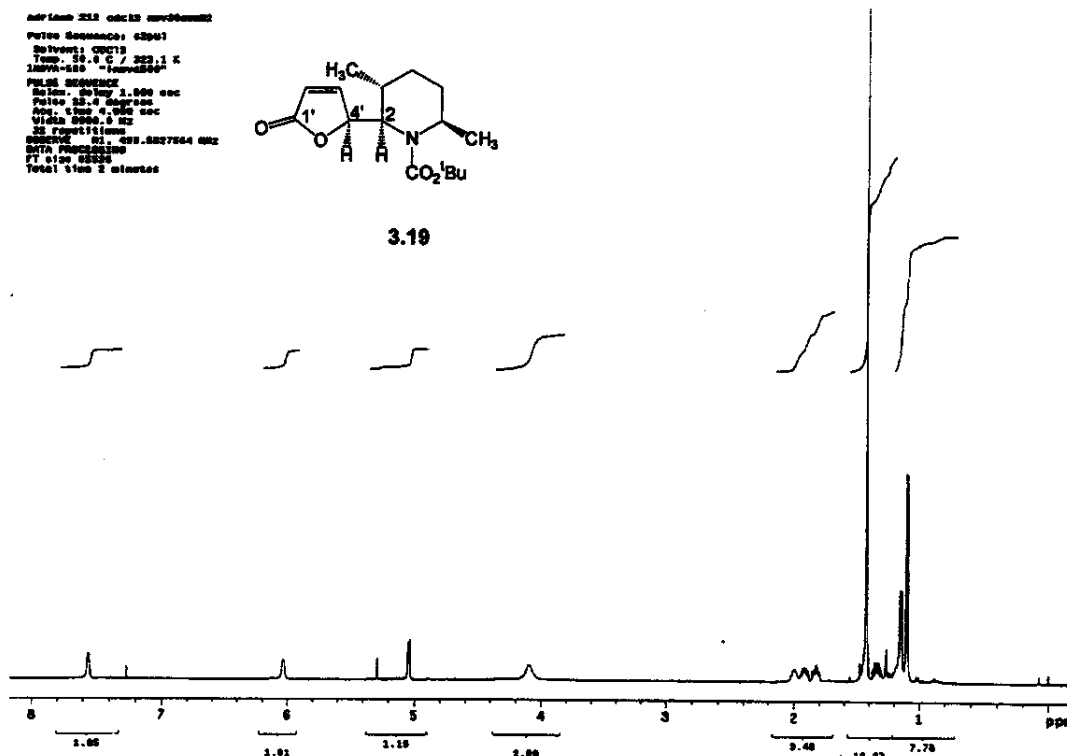


Anexo 3.18_IV: Filme em NaCl

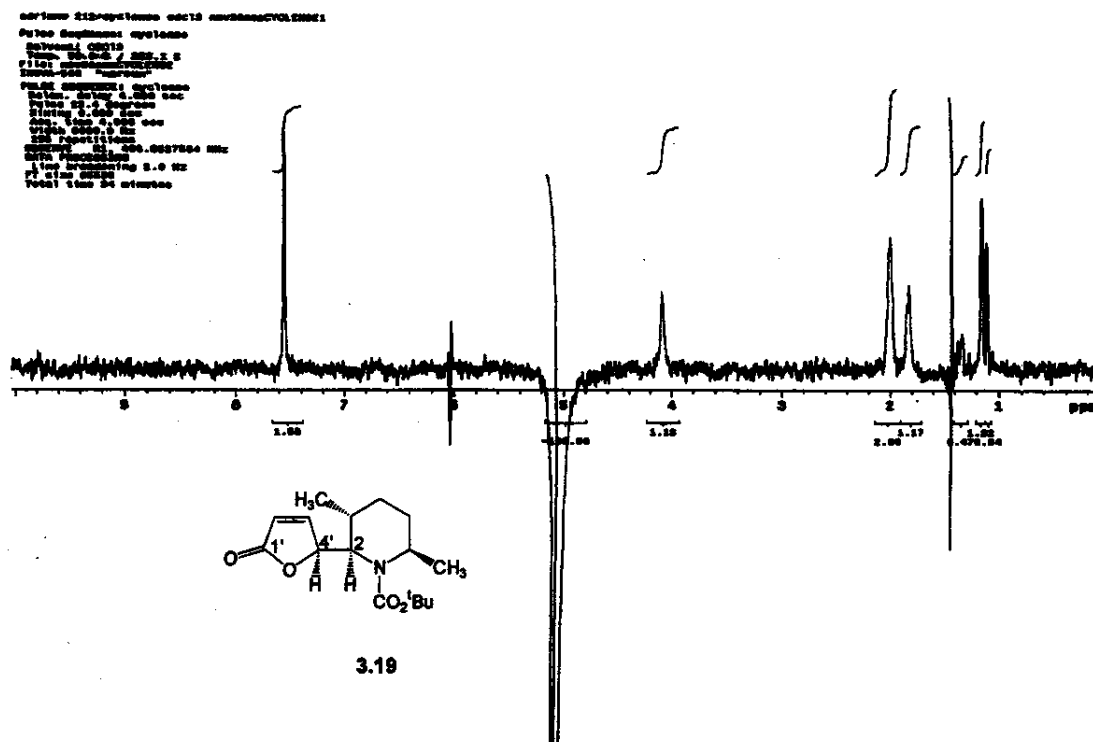


Anexos Capítulo 3
Anexo 3.19_H_50GR: ^1H -RMN (CDCl_3 , 500MHz, 50°C)

xxi



Anexo 3.19_CYCLENONE_50GR: nOe: Irradiação δ 5,04 (CDCl_3 , 500MHz, 50°C)



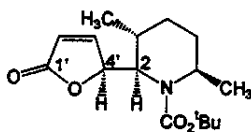
Anexos Capítulo 3
 Anexo 3.19_C_50GR: ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4MHz, 50°C)

xxii

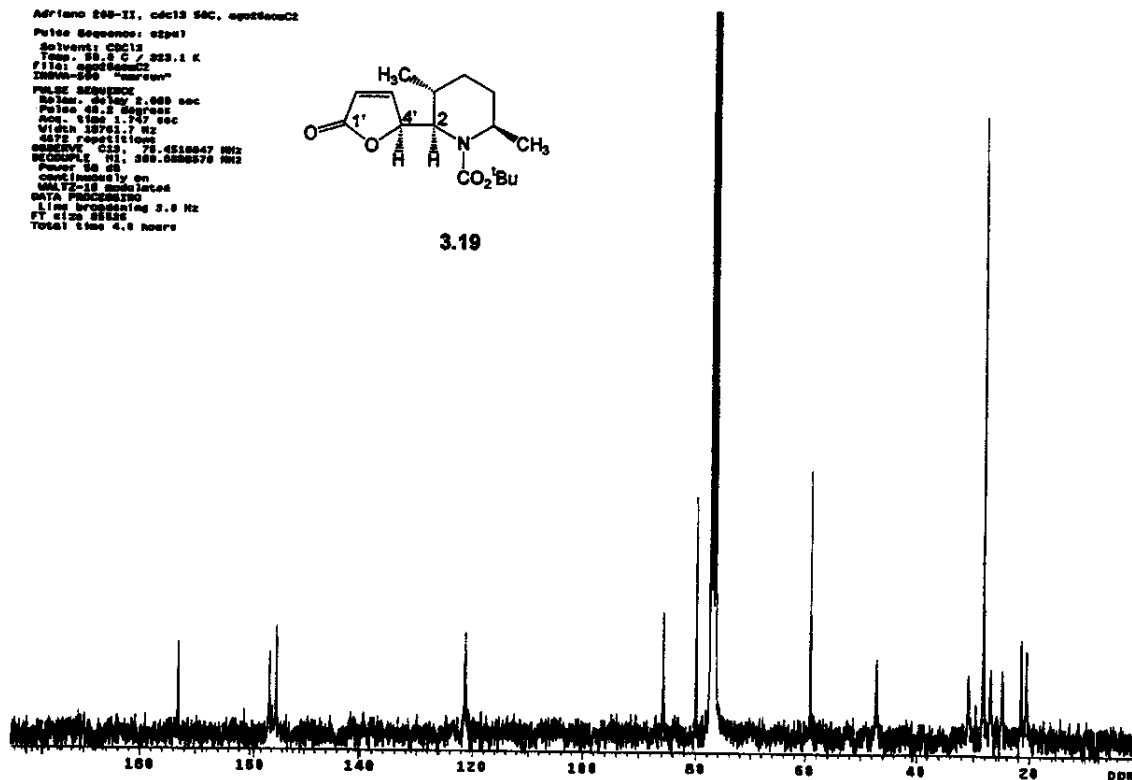
Adriano 200-II, cdcl3 50C, ap0500002

Pulse Sequence: zgpg30
 Solvent: CDCl3
 Temp: 50.0 C / 323.1 K
 File: ap0500002
 INSTR: spect

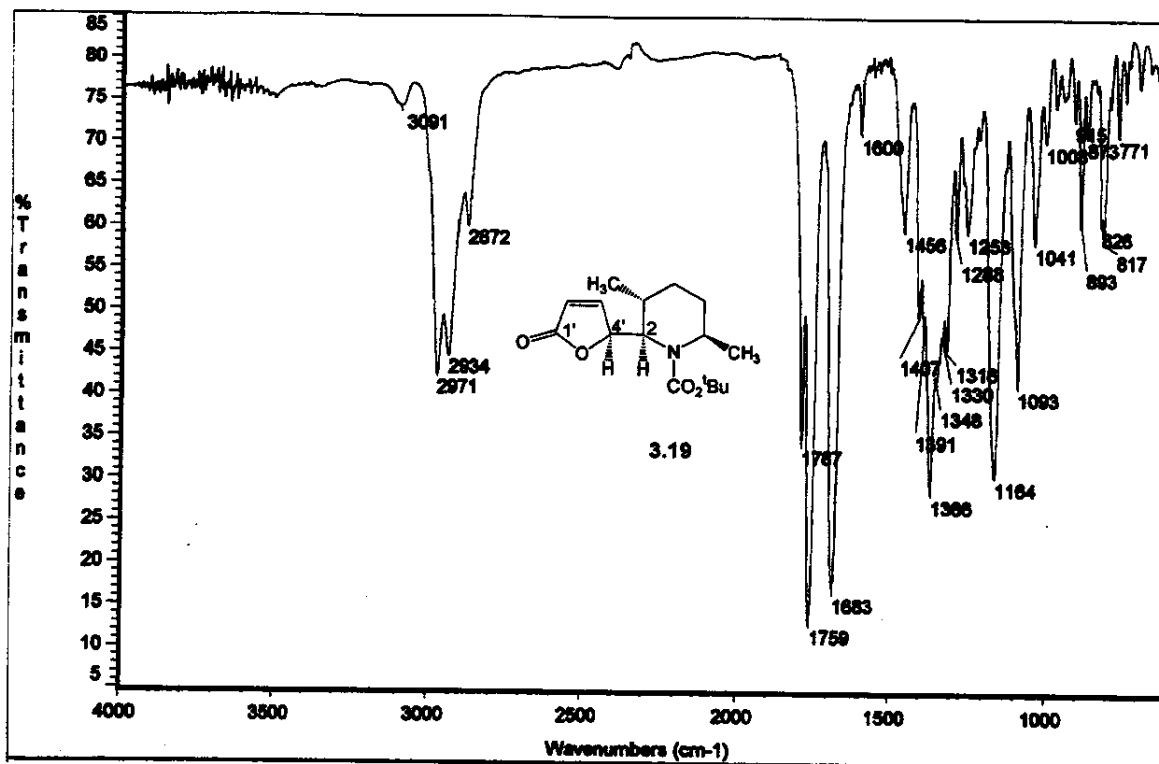
NAME: 3.19
 Date: 2005-08-22
 Pulse delay: 2.000 sec
 Pulse: 45.0 degrees
 Acq. time: 1.747 sec
 Width: 12761.7 Hz
 4096 repetitions
 OBSERV: C13
 FREQ: 75.4510047 MHz
 PROC: 1.1.1, 300.0000000 MHz
 Power: 0.0
 Continuously on
 MALTZ-10 simulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening: 2.0 Hz
 FT size: 65536
 Total time: 4.8 hours



3.19



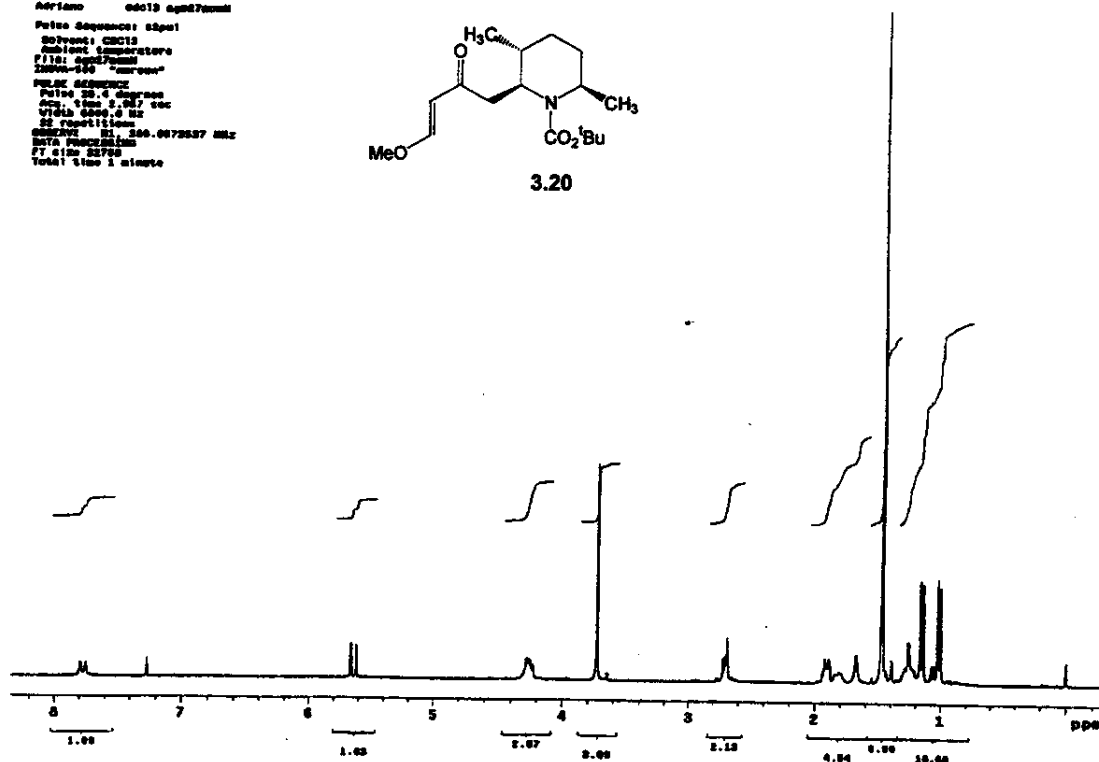
Anexo 3.19_IV: Filme em NaCl



xxiii

CC(C)(C)OC(=O)N1[C@H](C)C[C@@H](C)C(=O)C1/C=C/COC

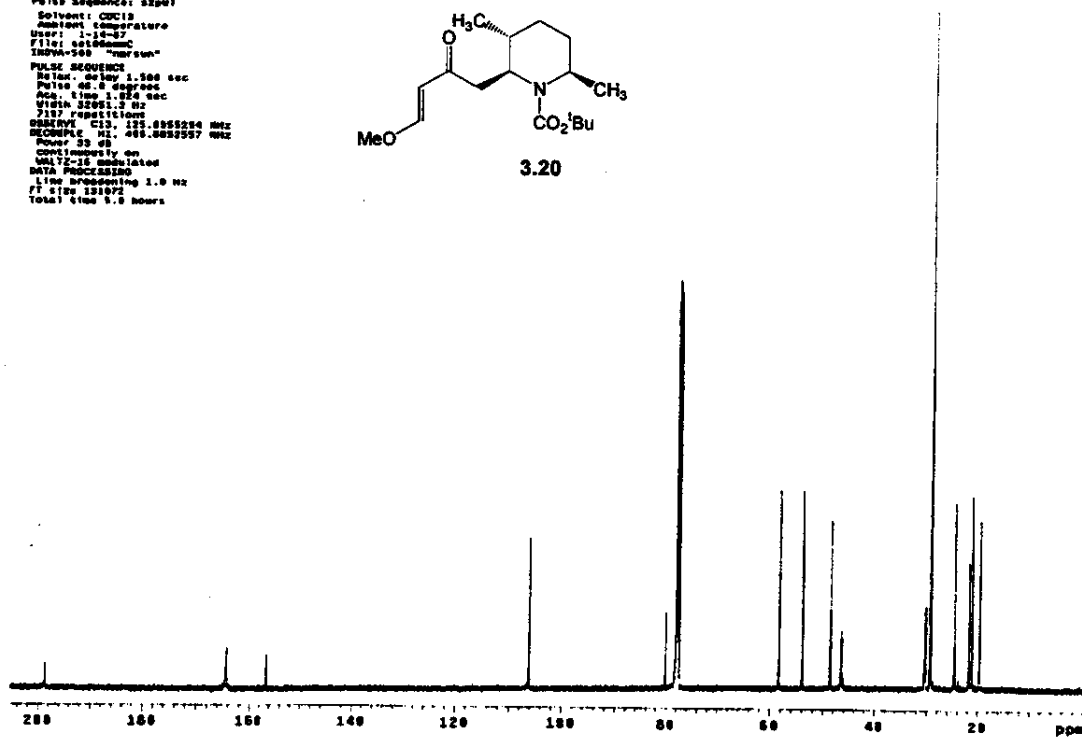
3.20



3.20

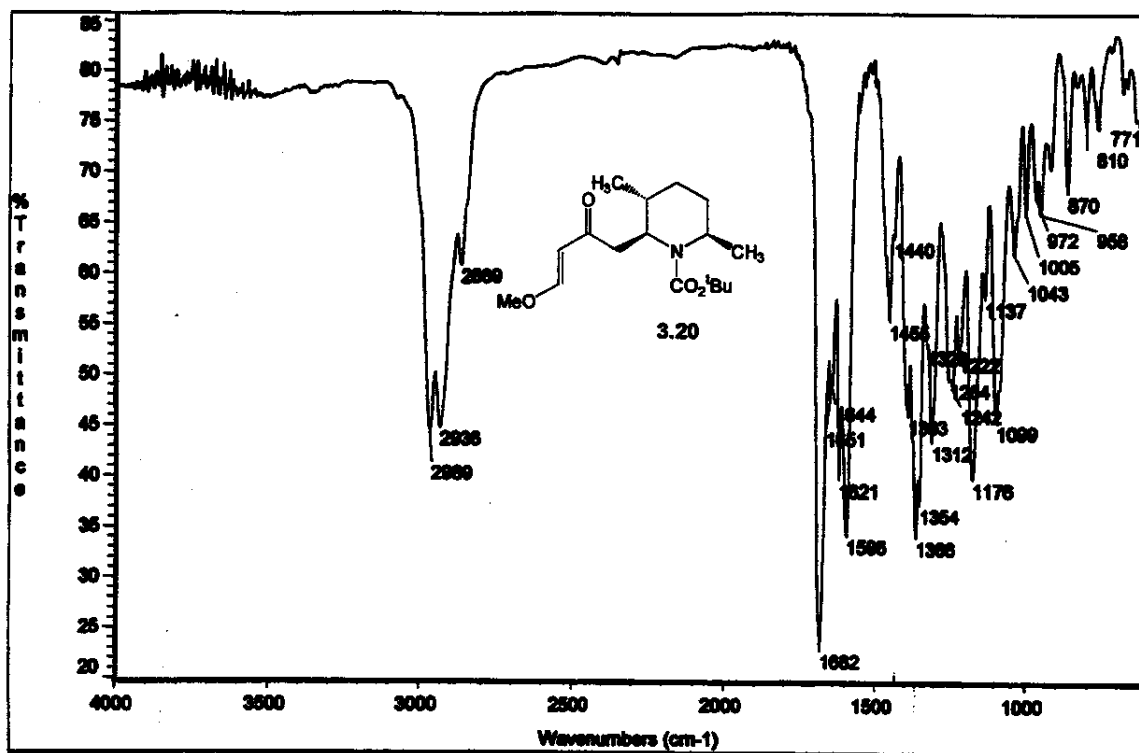
```
Airframe          cdc73, sct680mcu
Pulse Sequence: 32Psi)
Solvent: CUCID
Concentration: 10%
User: I-16-87
File: 19870602
INSTR=SWA      "meridian"

PULSE SEQUENCE
Relax. delay 1.500 sec
Puls 1: 12.0 degrees
Acq: time 1.574 sec
Width 32091.3 Hz
19870602 19870602
DELTA t1 C13. 129.085252 Hz
DELTA t2 C13. 400.605757 MHz
PROC 33
continuously on
WALTZ-16 simulated
DATA PROCESSING
Line broadening 1.0 Hz
F2 C13 100.62
Total time 8.0 hours
```

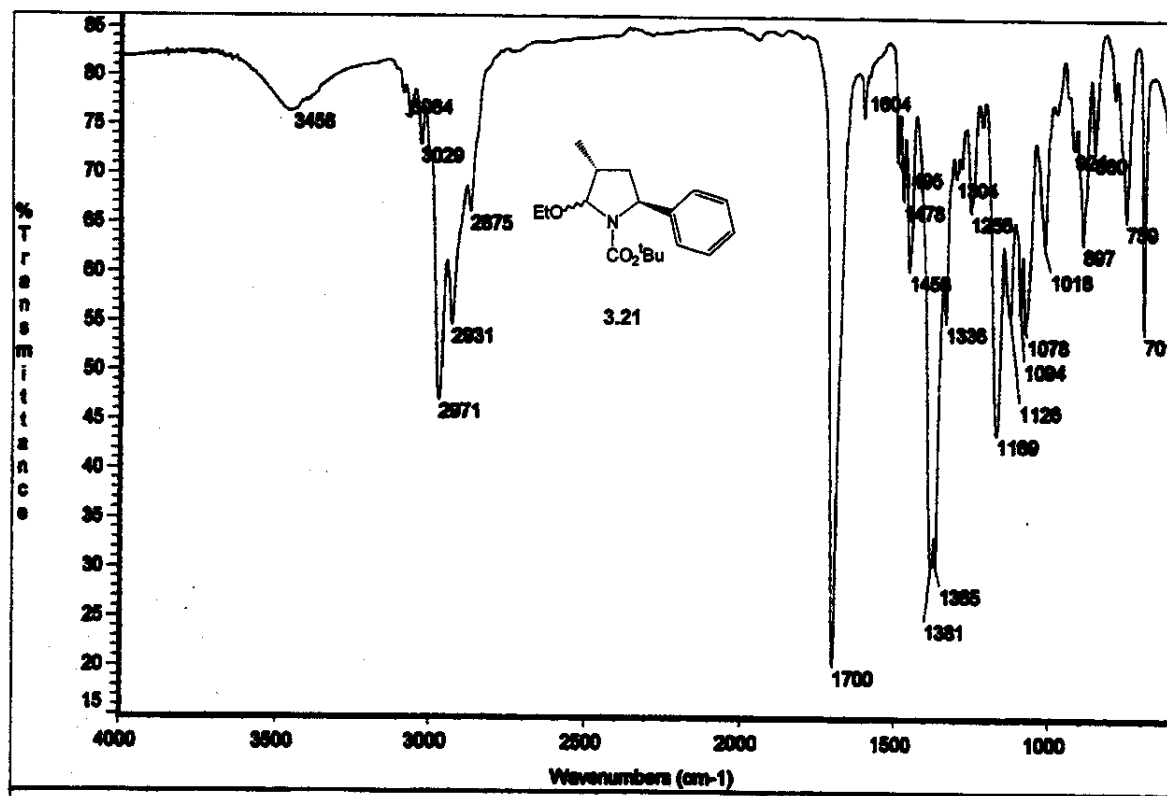


Anexos Capítulo 3
Anexo 3.20_IV: Filme em NaCl

xxiv

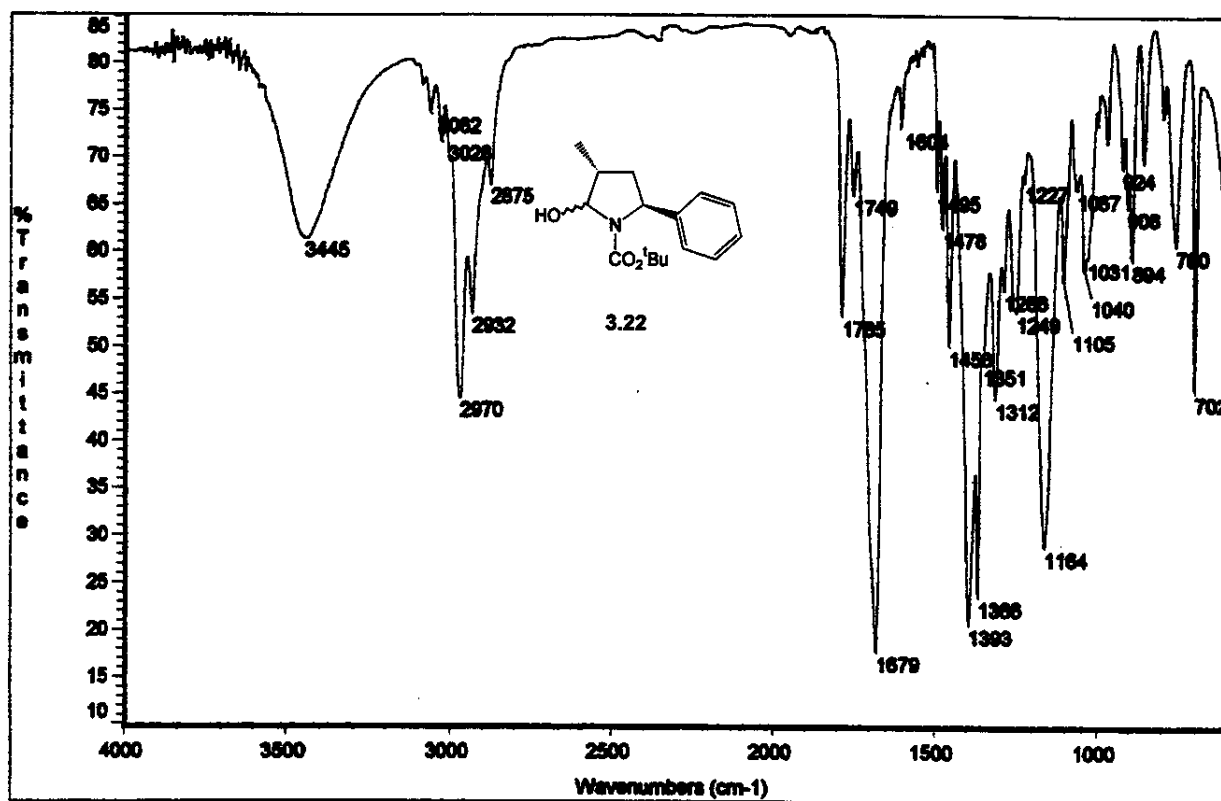


Anexo 3.21_IV: Filme em NaCl



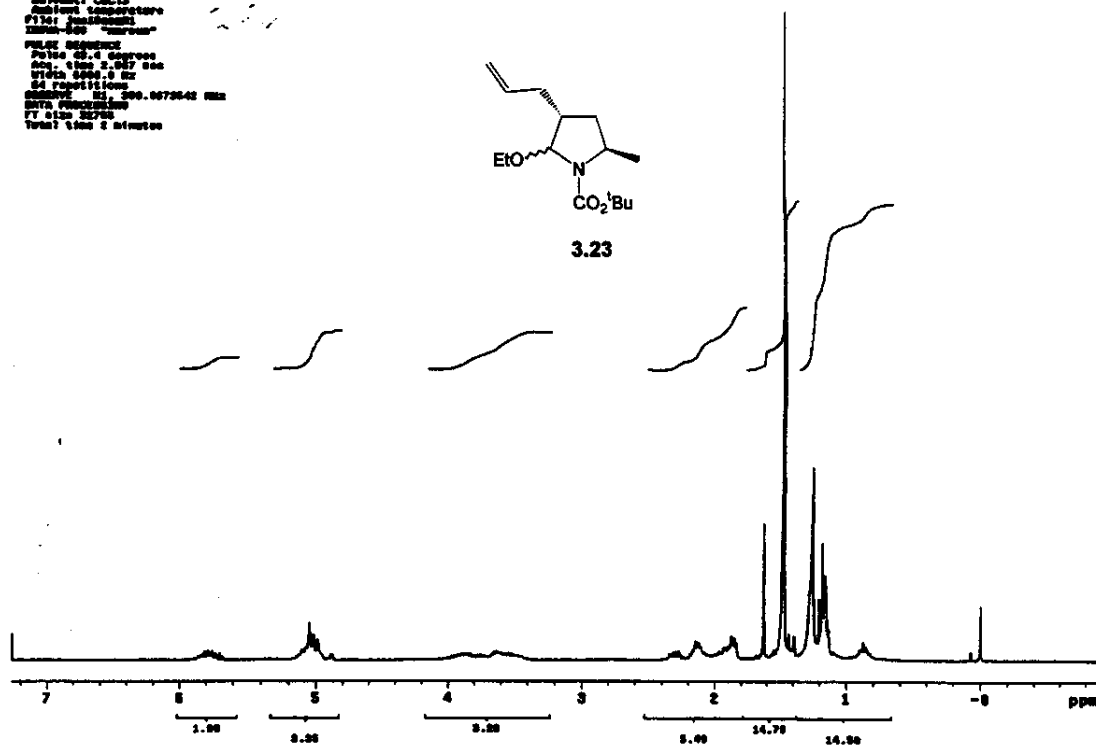
Anexos Capítulo 3
Anexo 3.22_IV: Filme em NaCl

XXV



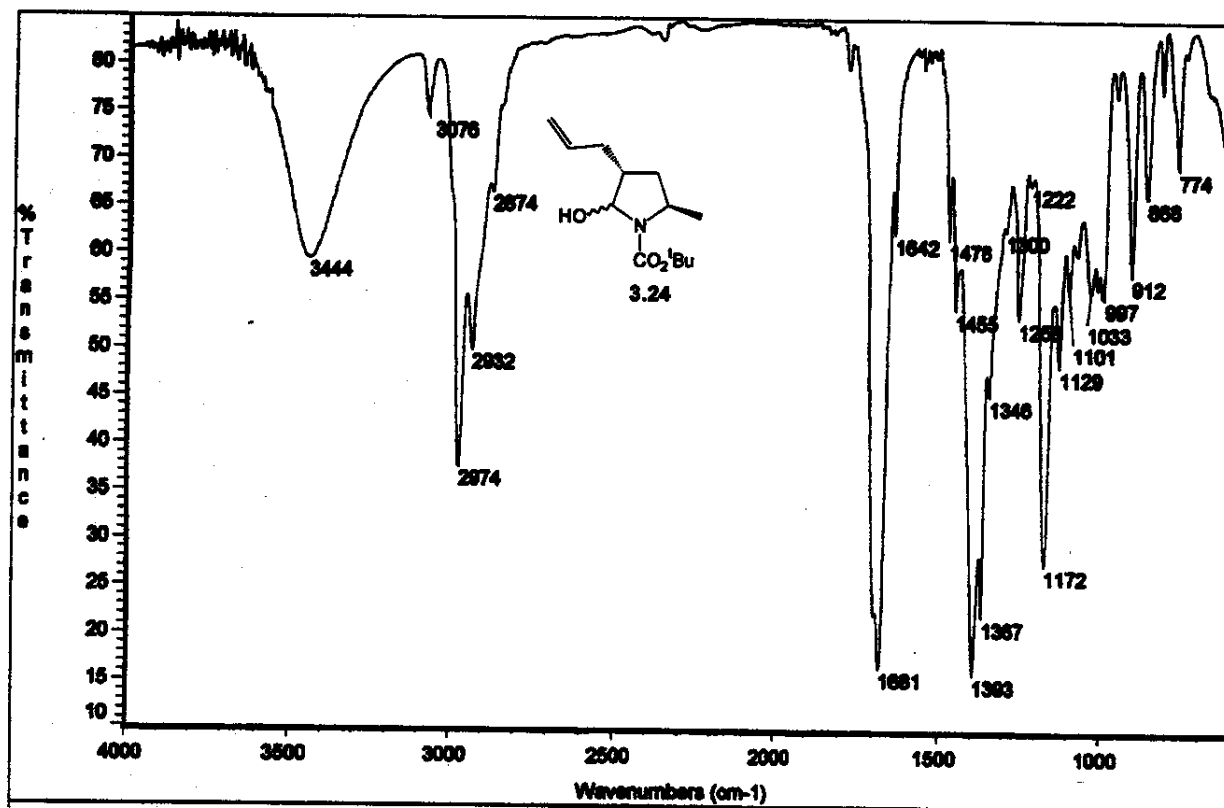
Anexo 3.23_H: ¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz, ta)

adriano 104 No-2, ncl10/tao Jansilamelli
Pulse Sequence: zgpg30
Solvent: CDCl₃
Acquire temperature: 300.2 K
F1 (nucl1): 1H
F2 (nucl2): 13C
PULSE PROGRAM: zgpg30
Pulse 43.4 degrees
acq. time 0.017 sec
SFO100 100.62 MHz
SFO130 125.76 MHz
SFO1H 300.136042 MHz
DATA PROCESSING
F1 0.100 32768
Total time 2 minutes



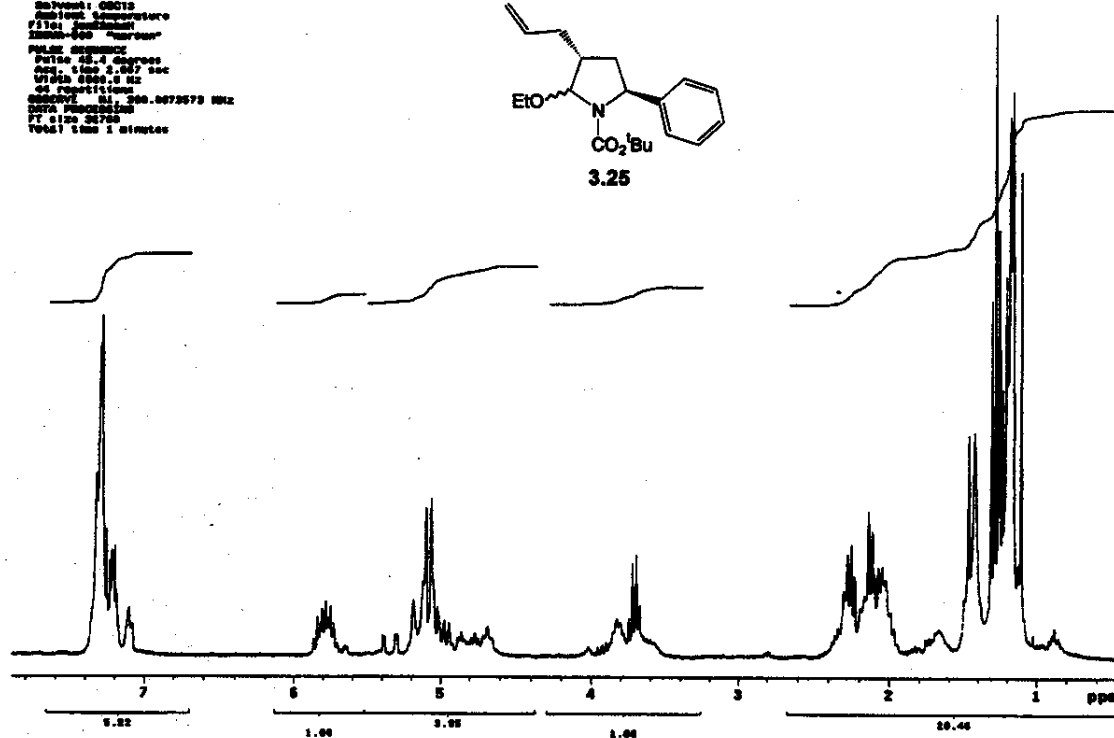
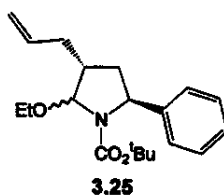
Anexos Capítulo 3
Anexo 3.24_IV: Filme em NaCl

xxvi



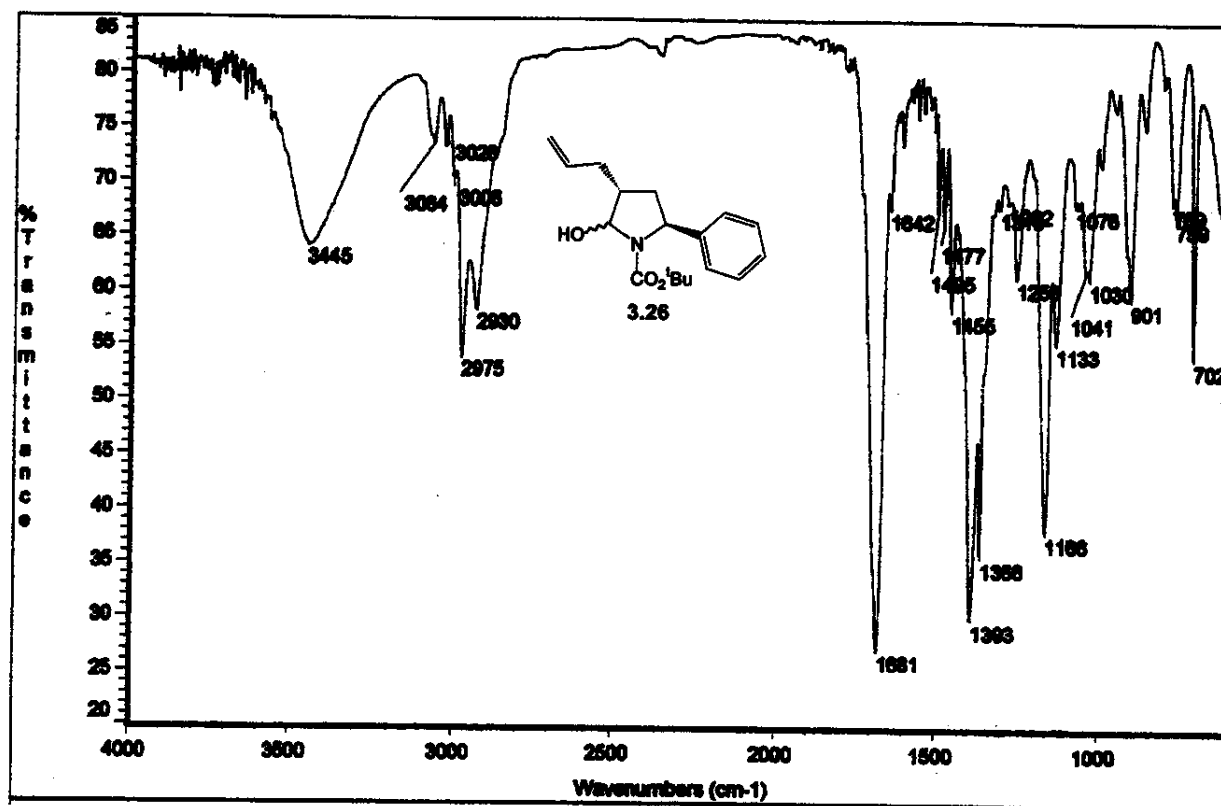
Anexo 3.25_H: ¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz, ta)

Anexo 3.25_H: 1H/CDCl3 300MHz
Pulse sequence: zgpg30
Solvent: CDCl3
Acquisition temperature: 300.2 K
F1: 300.136 MHz
F2: 75.265 MHz
Pulse program: zgpg30
Pulse 15.4 degrees
Acq. time 2.057 sec
Widow 0.000 sec
44 repetitions
Observed: 300.13607579 MHz
Data processing
FT size 65536
Total time 1 minutes

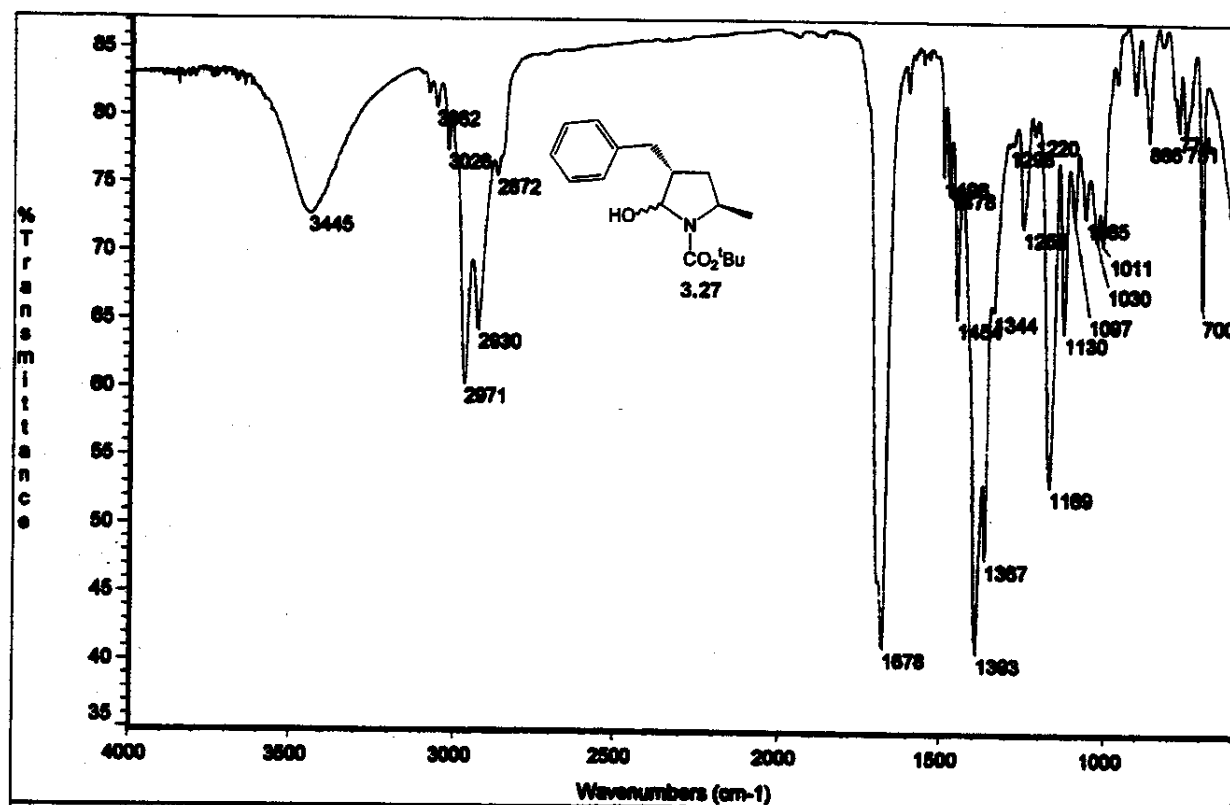


Anexos Capítulo 3
Anexo 3.26_IV: Filme em NaCl

xxvii

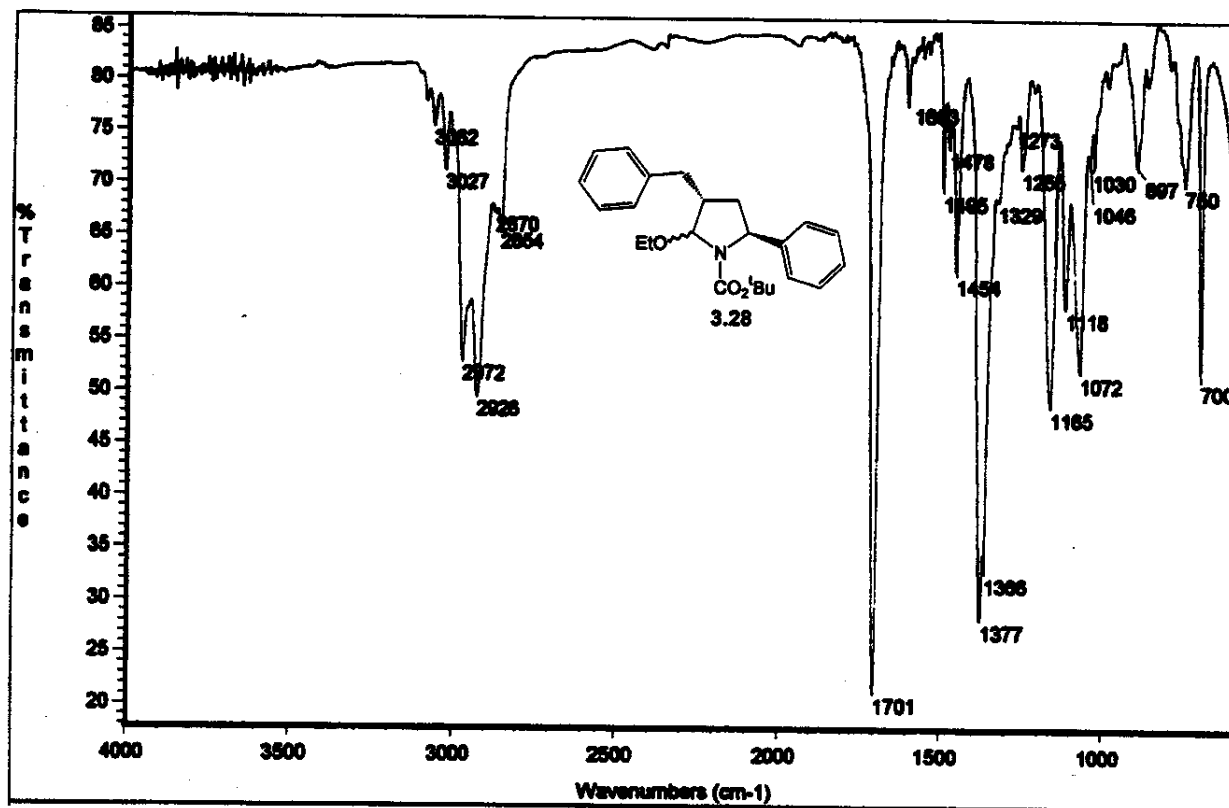


Anexo 3.27_IV: Filme em NaCl

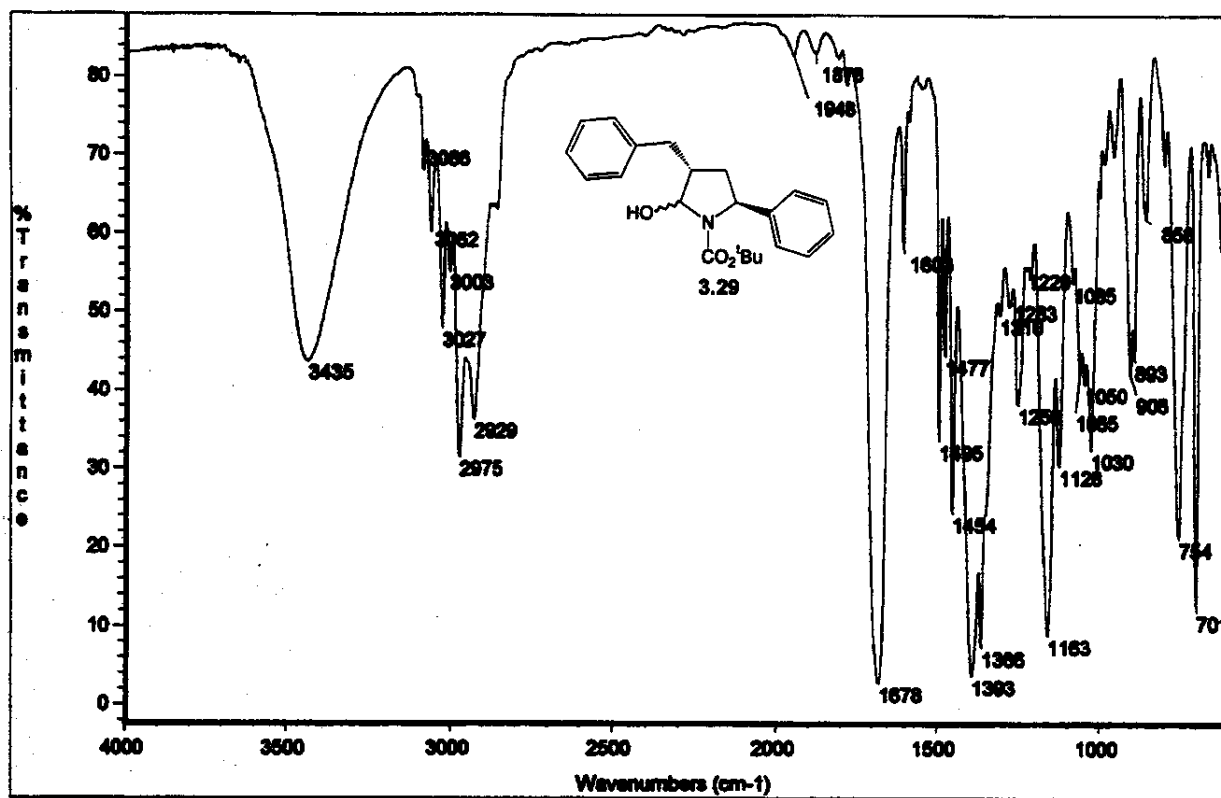


Anexos Capítulo 3
Anexo 3.28_IV: Filme em NaCl

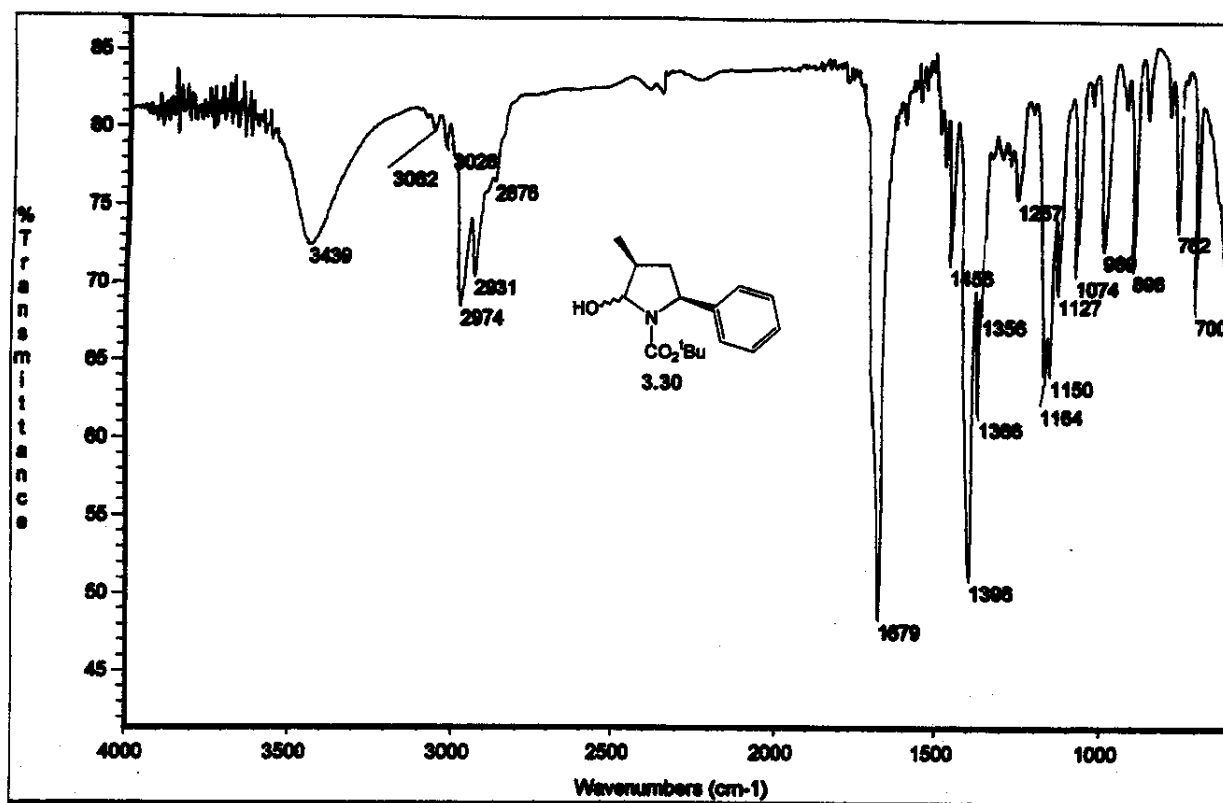
xxviii



Anexo 3.29_IV: Filme em NaCl

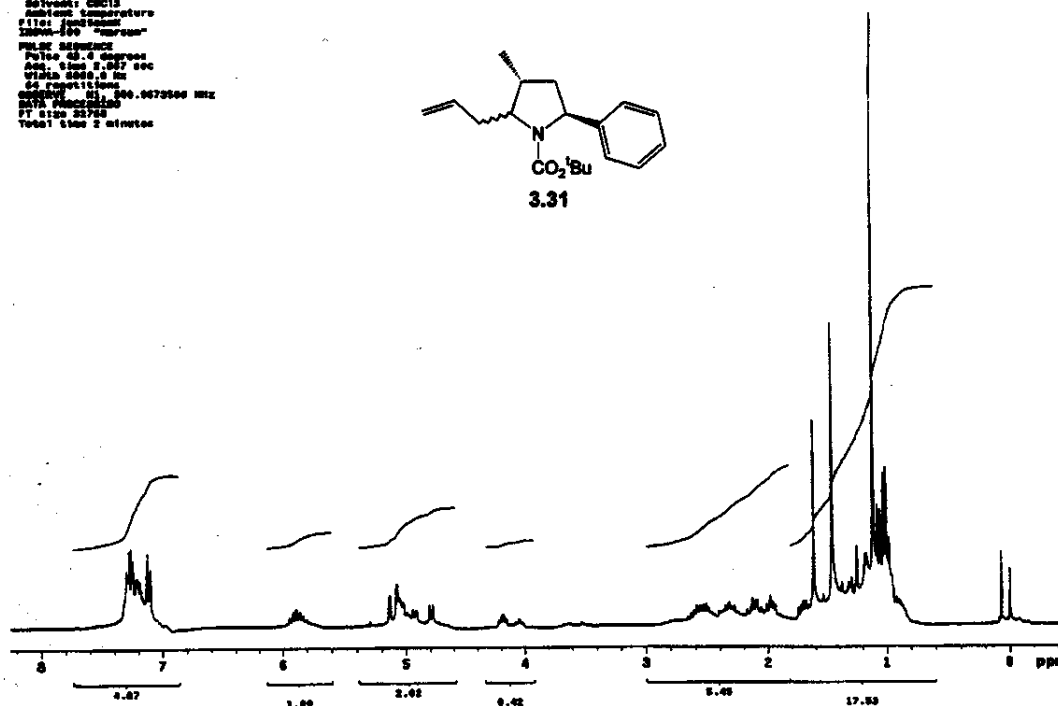
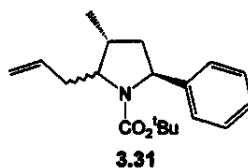


Anexo 3.30_IV: Filme em NaCl



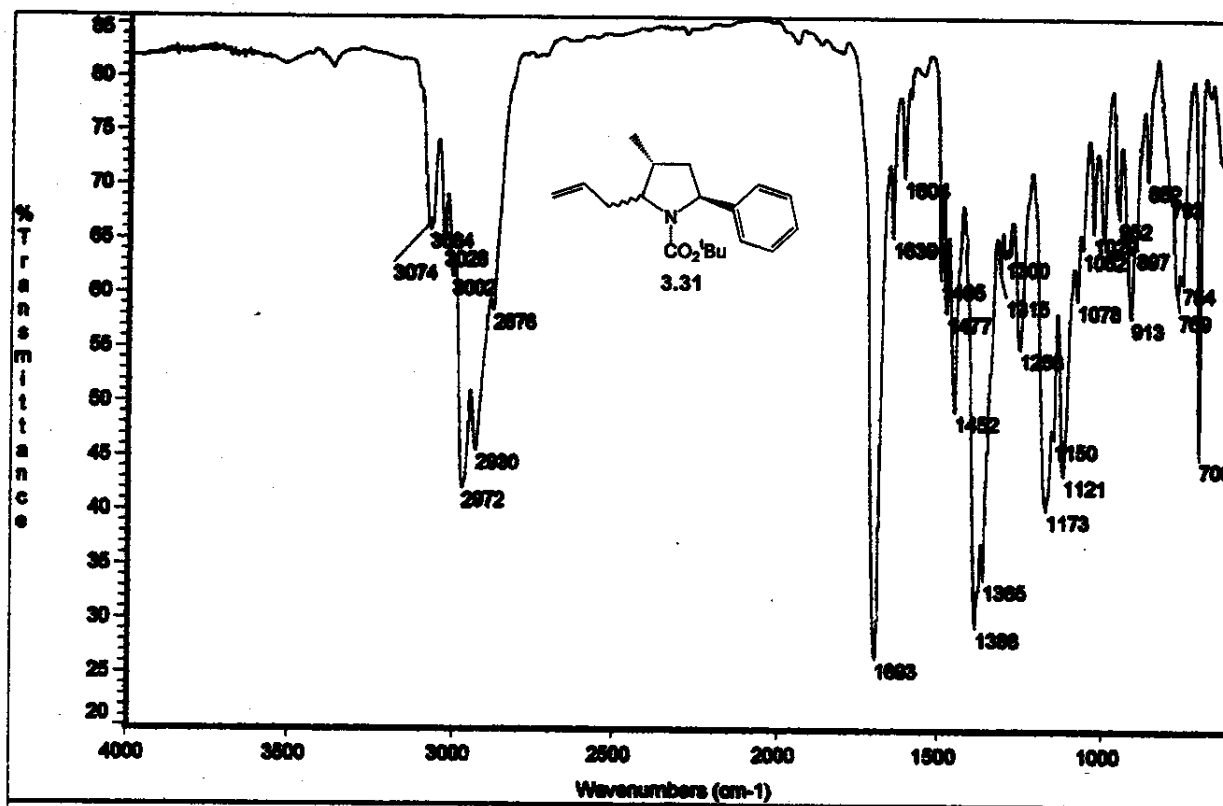
Anexo 3.31_H: ¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz, ta)

cdriam 300-A, cdcl3/tms Jun2000H
 Pulse Sequence: zgpg30
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 F1: JMODS00
 12000-100 "zgpg30"
 PULP: zgpg30
 Pulse: 45.0 degrees
 Acq. time: 2.027 sec
 Width: 6000.0 Hz
 G: 1.000000
 Frequency: 300.067500 MHz
 NMR: 300000000
 FT: 1100 25750
 Total time: 2 minutes

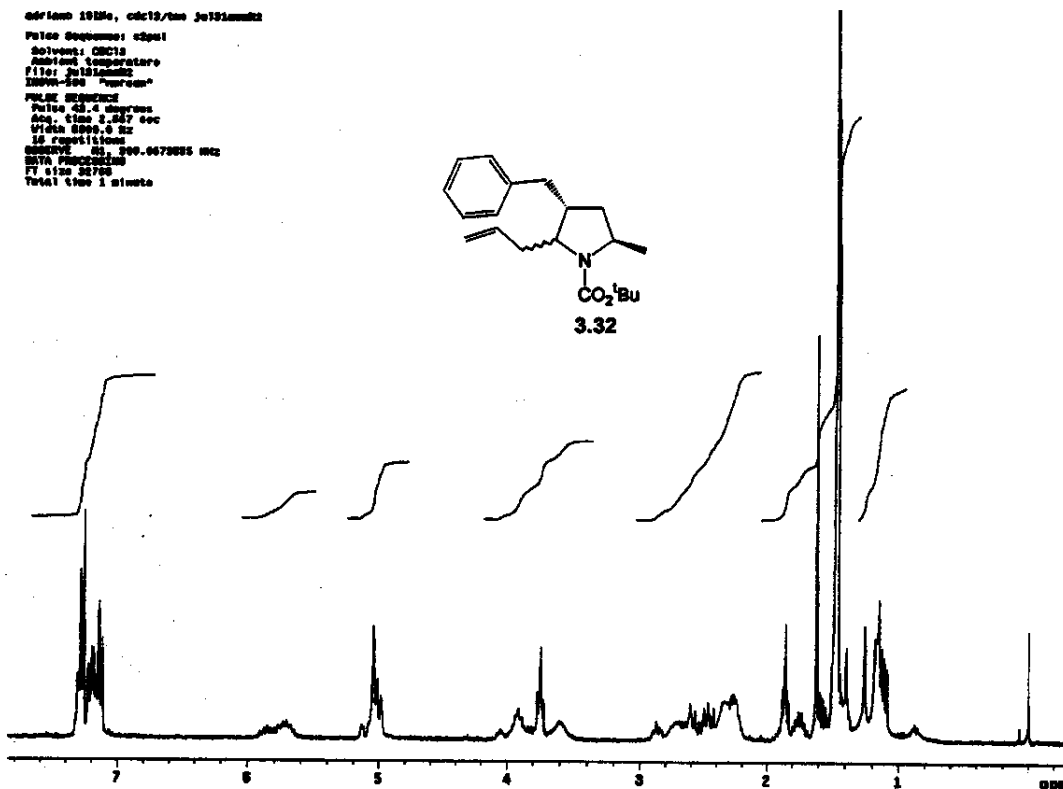


Anexos Capítulo 3
Anexo 3.31_IV: Filme em NaCl

XXX

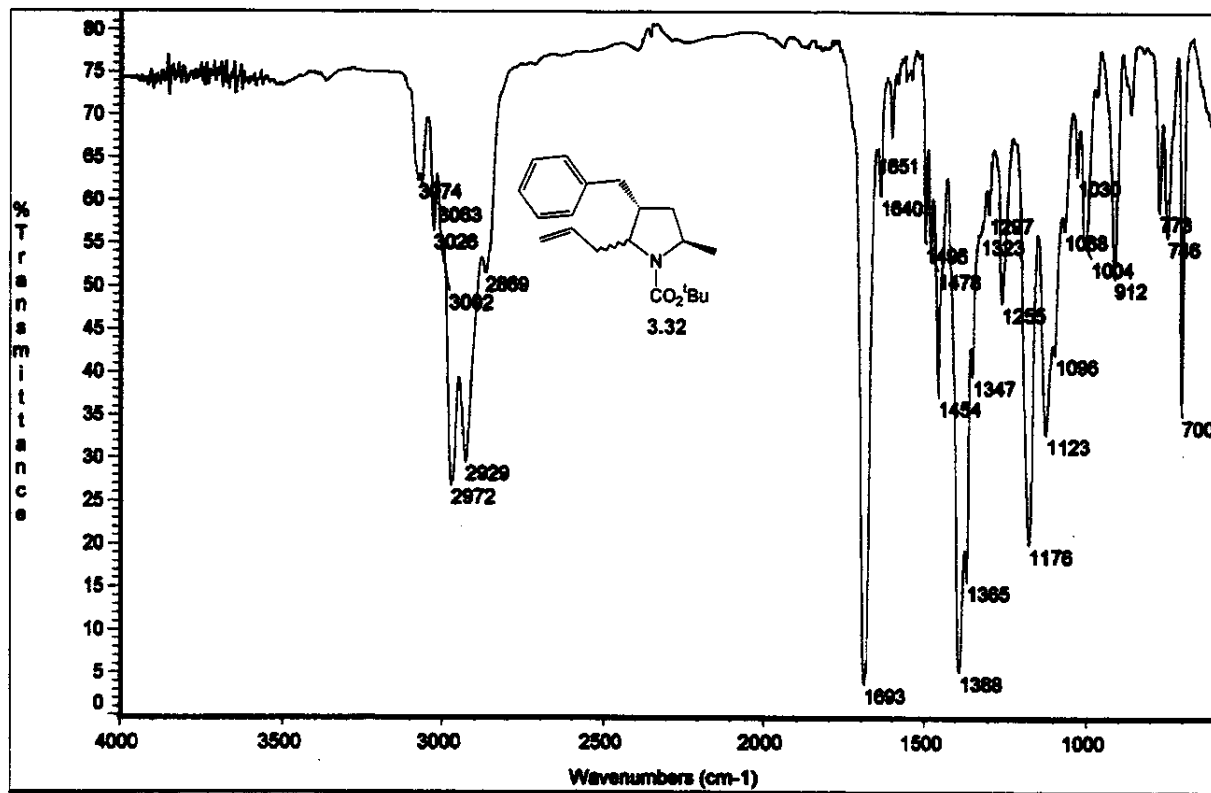


Anexo 3.32_H: ¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz, ta)



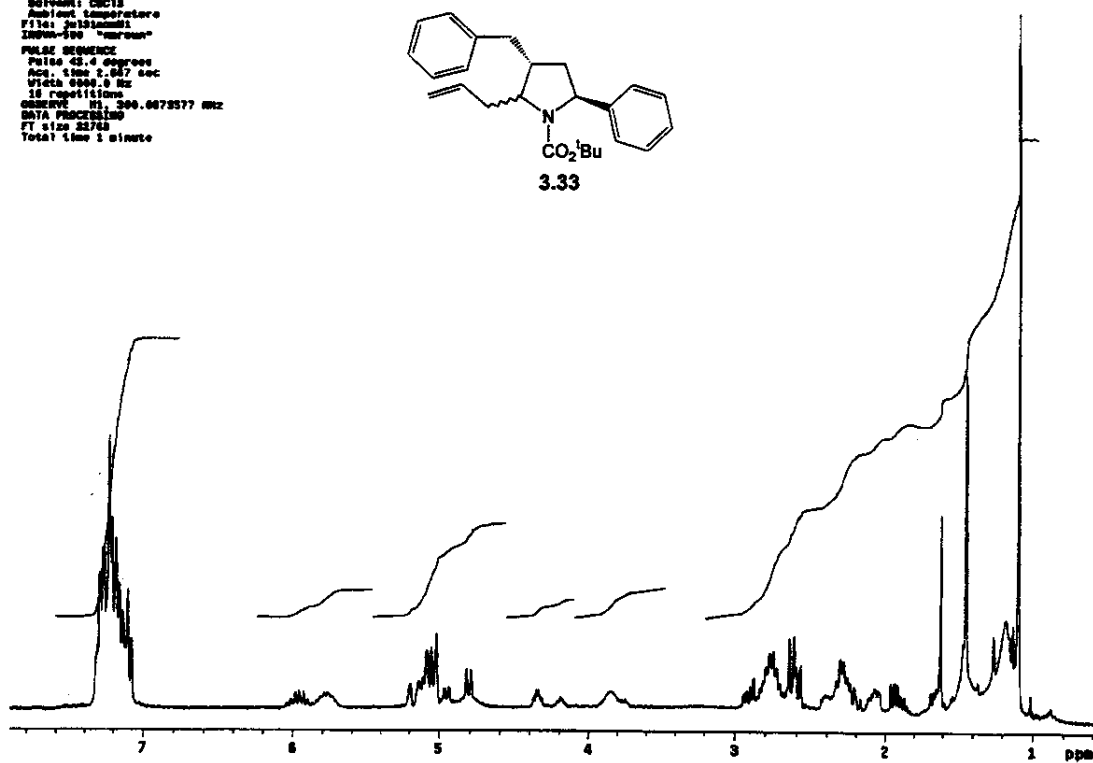
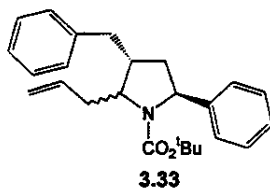
Anexos Capítulo 3
Anexo 3.32_IV: Filme em NaCl

xxxi

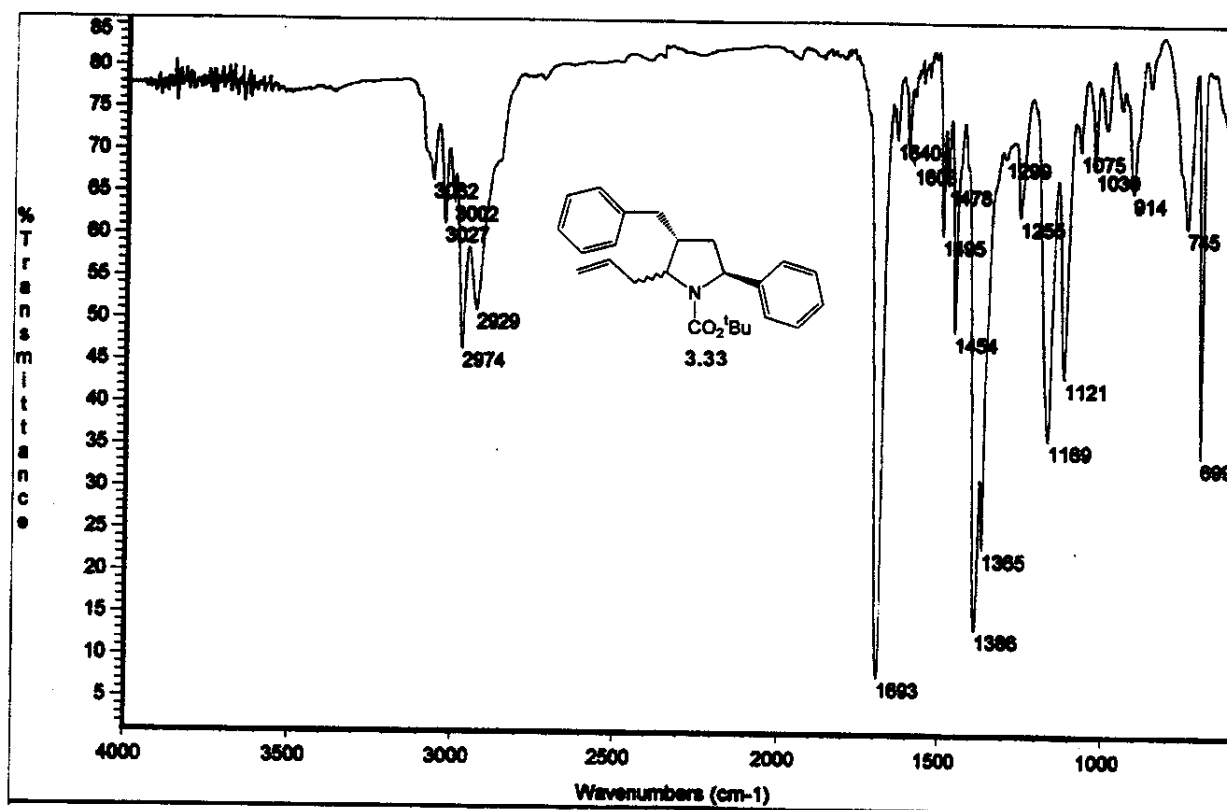


Anexo 3.33_H: ¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz, ta)

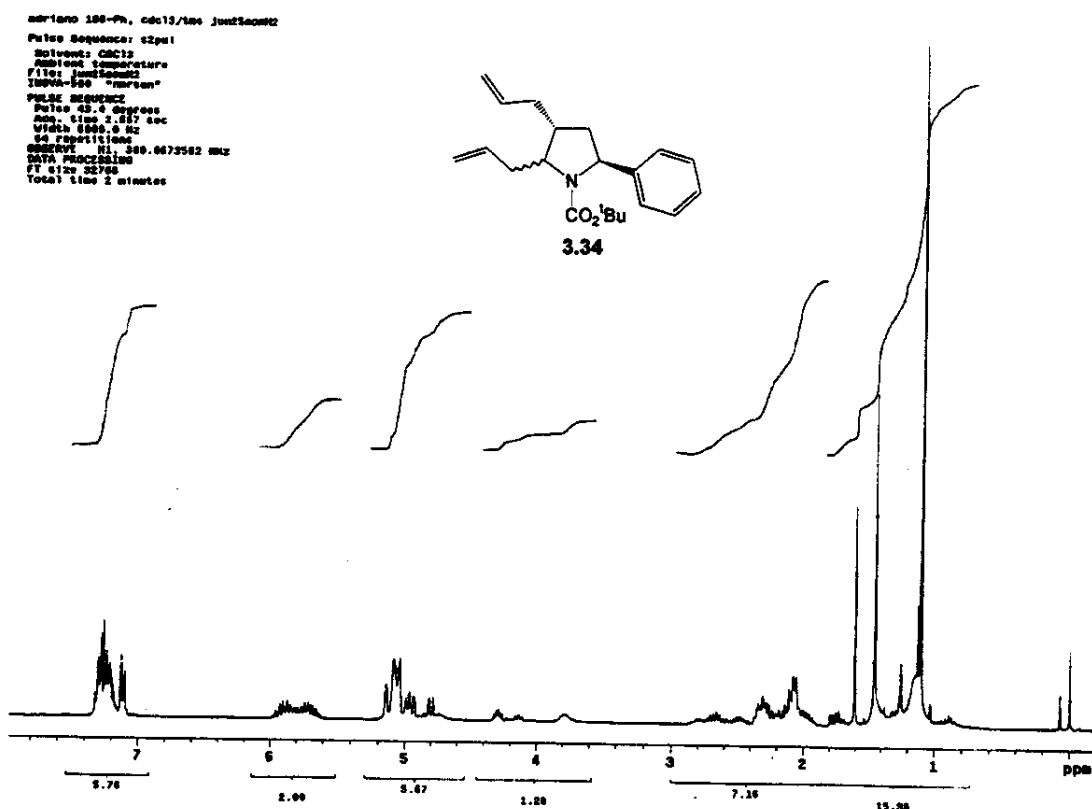
adriano 191Pa, cdcl3/tms jn31ammi
Pulse Sequence: zgpg30
Solvent: CDCl3
Acquisition temperature: 300.2 K
File: jn31ammi
INSTRUM: spect
PULSE SEQUENCE
Pulse 43.4 degrees
Acq. time 2.087 sec
USAR 600.0 Hz
16 repetitions
GAMMA 90.00000000 Hz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 1 minute



Anexo 3.33_IV: Filme em NaCl

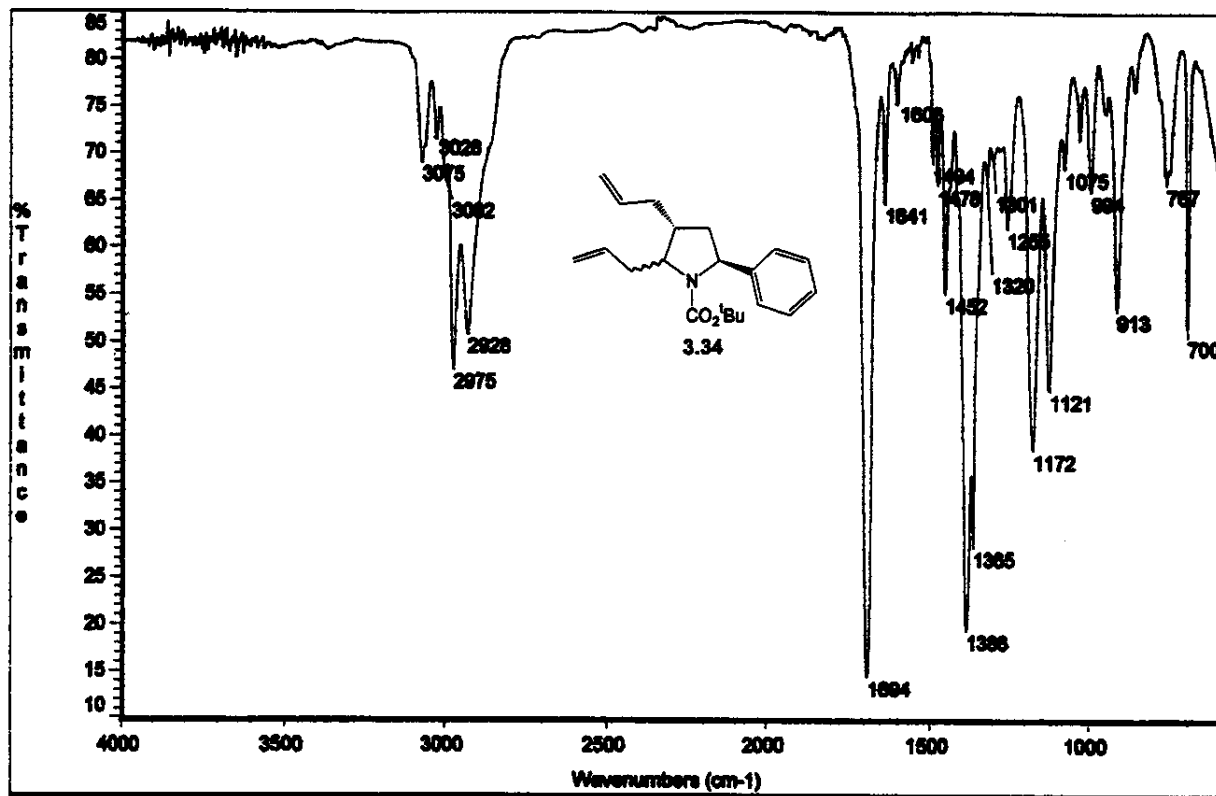


Anexo 3.34_H: ¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz, ta)



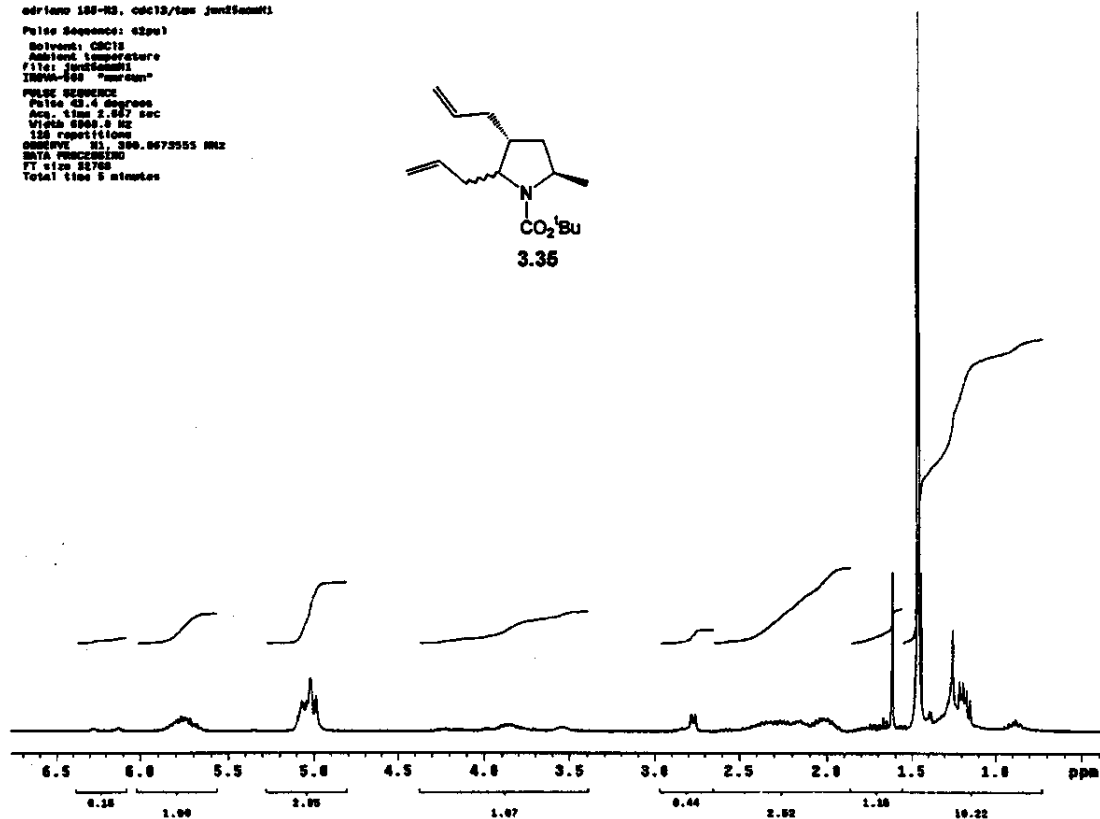
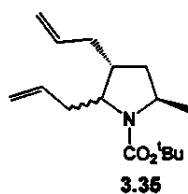
Anexos Capítulo 3
Anexo 3.34_IV: Filme em NaCl

xxxiii



Anexo 3.35_H: ¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz, ta)

adriano 155-H2, cdcl3/tan jmf5cmh1
Pulse Sequence: zgpg30
Solvent: CDCl3
Ambient temperature
File: jmf5cmh1
INSTR: spect
PULSE PROGRAM
Pulse 42.4 degrees
Acq. time 2.667 sec
F1 freq 300.135 MHz
128 repetitions
SOLVENT: H2O, 300.135 MHz
DATA PROCESSING
F2 size 32768
Total time 5 minutes

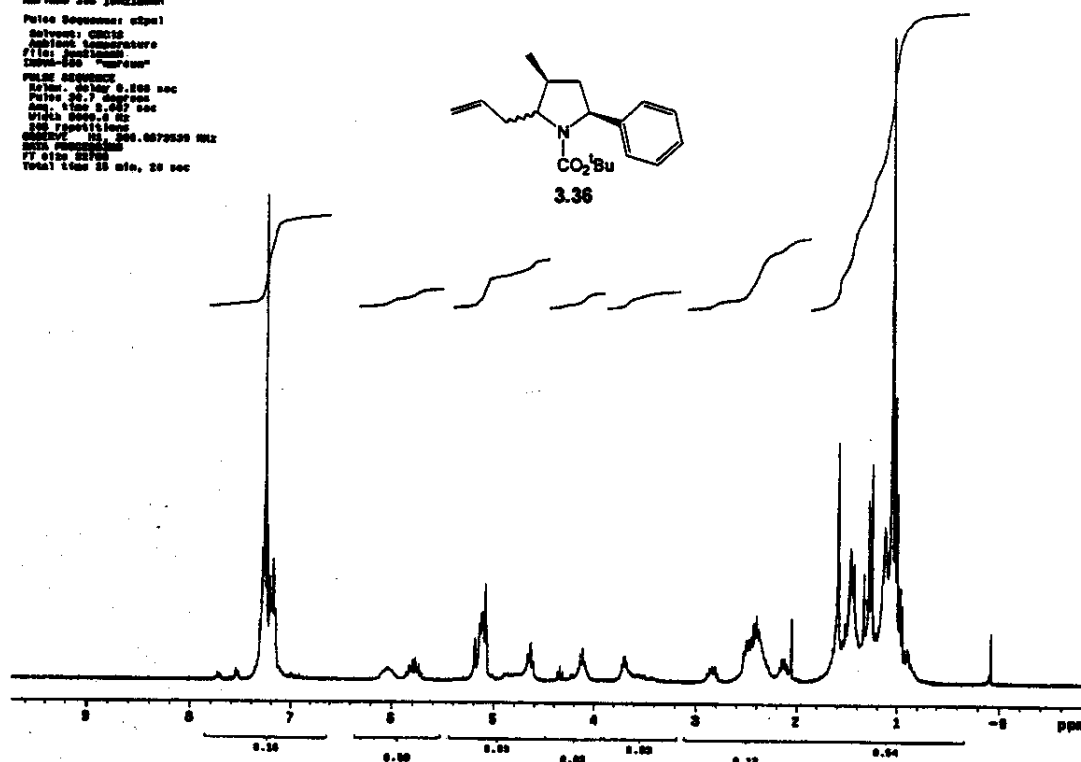


The infrared spectrum displays % Transmittance on the y-axis (0 to 80) and Wavenumbers (cm⁻¹) on the x-axis (4000 to 1000). The chemical structure of compound 3.35 is shown above the spectrum. Key peaks are labeled with their wavenumbers:

Wavenumber (cm⁻¹)	Assignment
3076	Alkene C-H stretch
2955	Alkyl C-H stretch
2872	Alkyl C-H stretch
2874	Alkyl C-H stretch
2928	Alkyl C-H stretch
1641	Alkene C=C stretch
1478	Alkene C-H bend
1398	Alkene C-H bend
1386	Alkene C-H bend
1347	Alkene C-H bend
1297	Alkene C-H bend
1259	Alkene C-H bend
1219	Alkene C-H bend
1176	Alkene C-H bend
1122	Alkene C-H bend
996	Alkene C-H bend
912	Alkene C-H bend
822	Alkene C-H bend
773	Alkene C-H bend

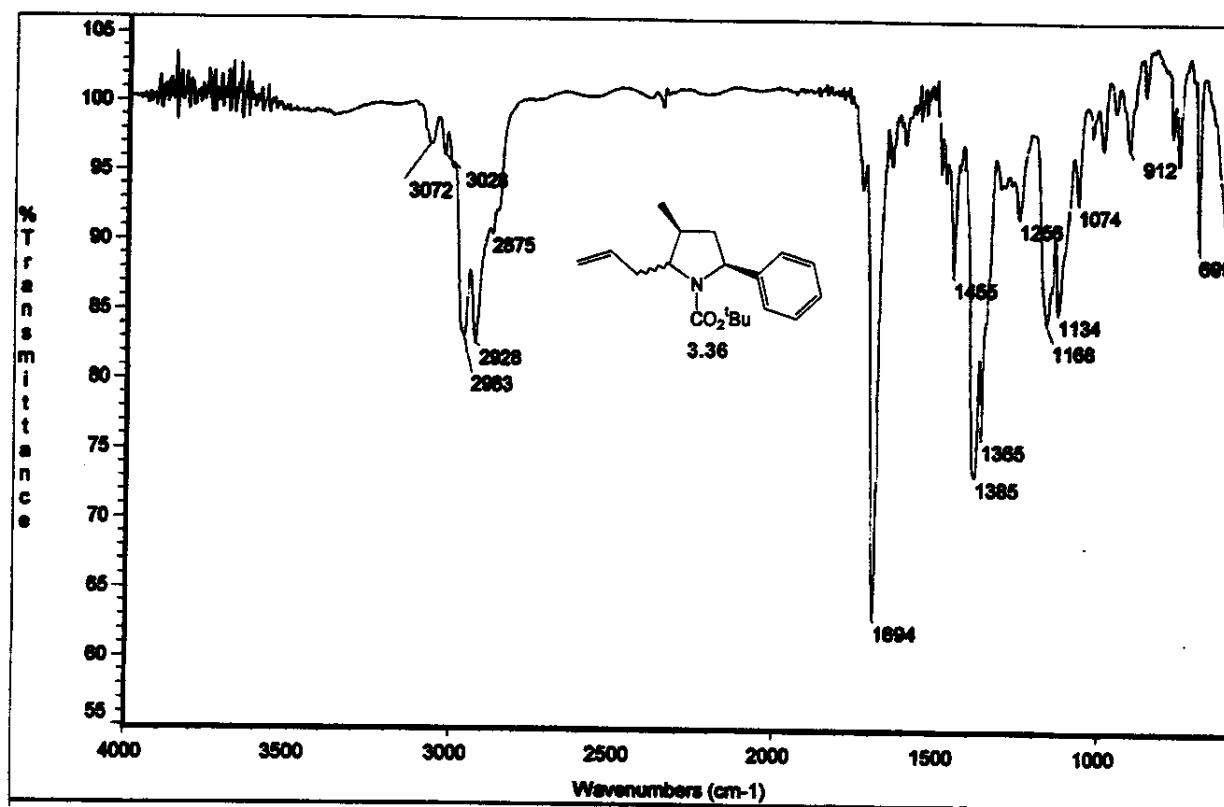
```
Adriane SSS JUNGLEMAN!
Pulse Sequence: 682pi
Solvent: CHCl3
Ambient temperature
file: 10000
INSTR=SSS "mrdm"

PULSE SEQUENCE
Solvent delay 6.000 sec
Pulse 30.7 degrees
Ampl time 0.007 sec
Width 9000.0 Hz
200 repetitions
Acquire 101.000.0075500 MHz
DATA FORMAT
PI size 52700
Total time 35 min, 20 sec
```



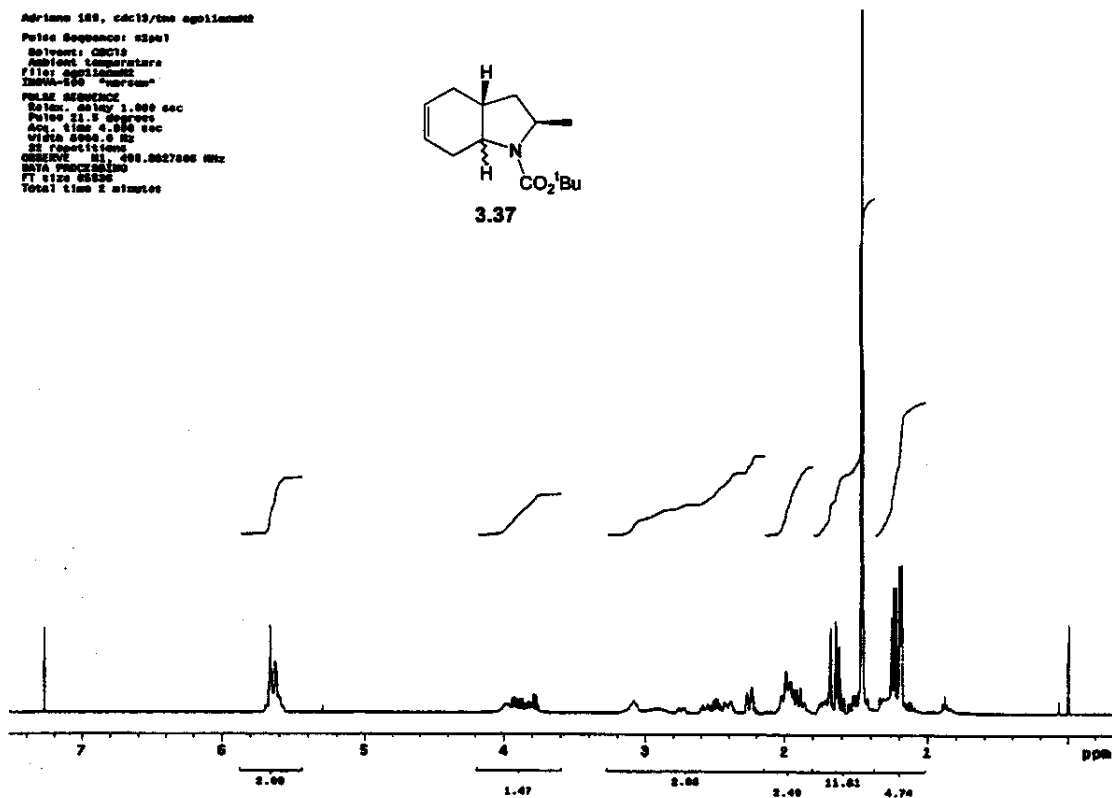
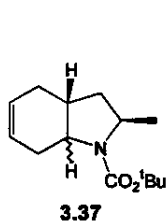
Anexos Capítulo 3
Anexo 3.36_IV: Filme em NaCl

XXXV



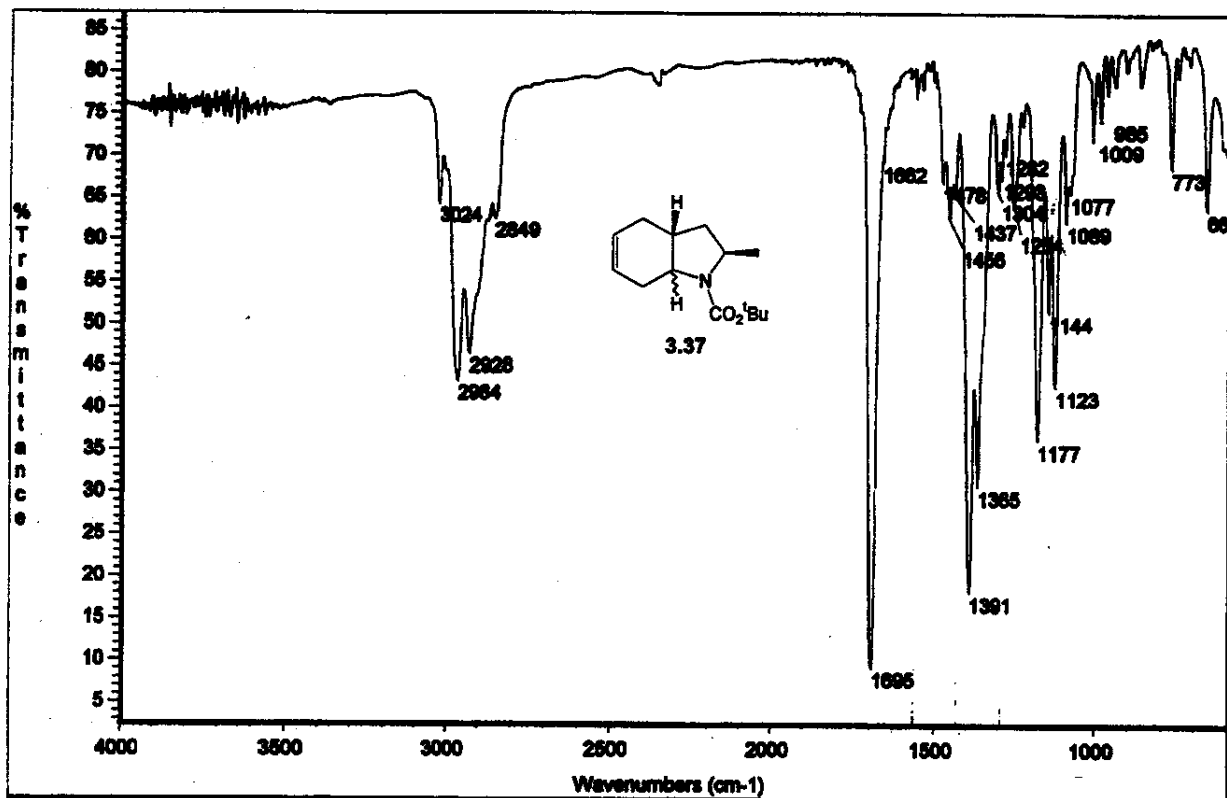
Anexo 3.37_H: ^1H -RMN (CDCl_3 , 500MHz, ta)

Adriano 188, cdcl3/tm apilmmms
Pulse Sequence: zgpg30
Solvent: CDCl3
Acquired temperature: 300.2 K
F1: zgpg30
Inversion: "none"
PULSE SEQUENCE
Relax: delay 1.000 sec
Pulse 1: 9.000 sec
Acq. time 4.000 sec
Width 8000.0 Hz
22 F2: zgpg30
OBSERVE F1: 400.0027000 MHz
DATA FREQ: 400.0027000 MHz
FT size 65536
Total time 2 samples



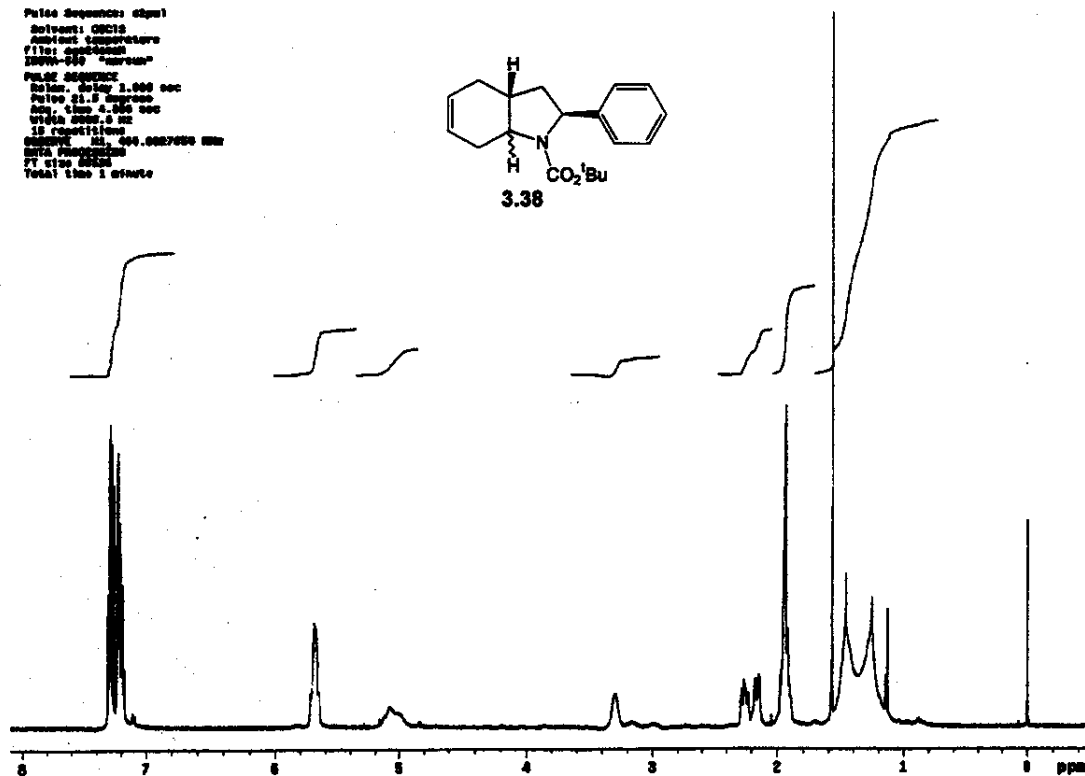
Anexos Capítulo 3
Anexo 3.37_IV: Filme em NaCl

xxxvi



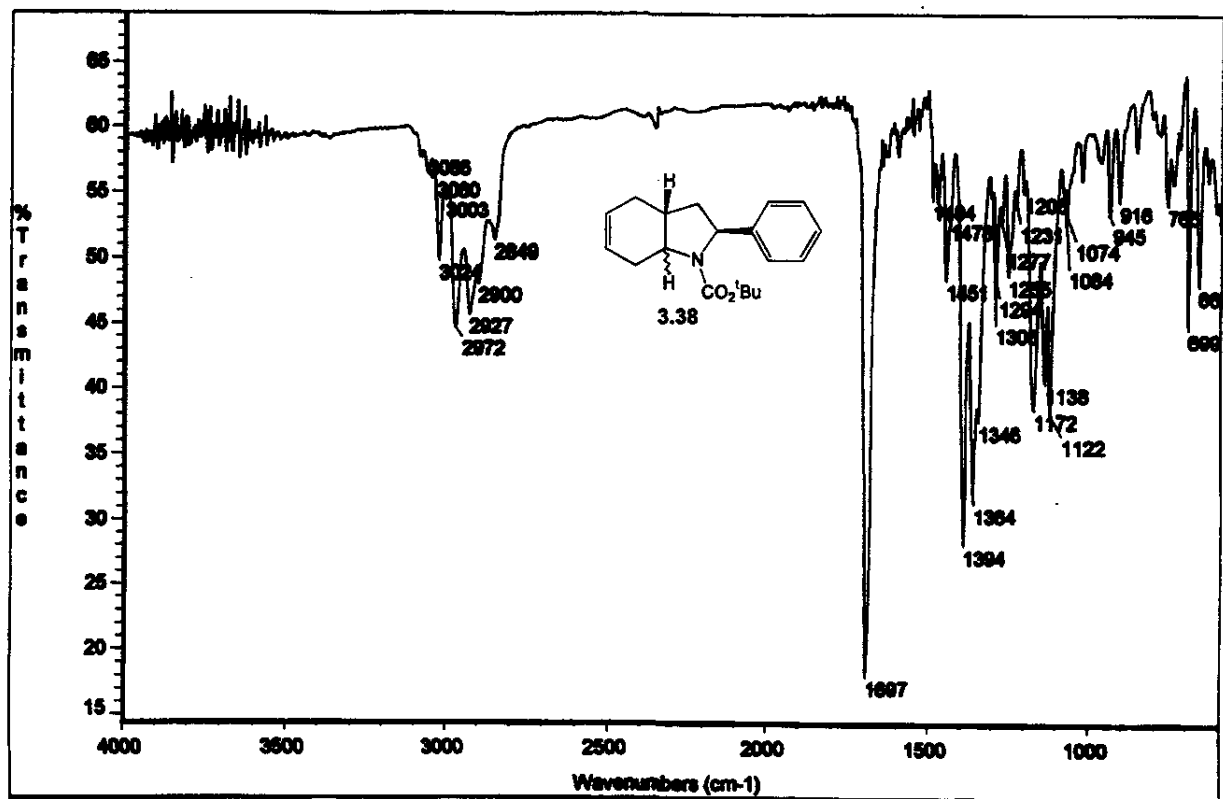
Anexo 3.38_H: ¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz, ta)

Adriano "T21-1" 00010/100 00040000
Pulse Sequence: zgpg30
Solvent: CDCl₃
Ambient temperature
File: 00040000
3000-500 "nmr1"
Pulse sequence
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 21.5 degrees
Acq. time 4.500 sec
Width 2000.0 Hz
IS repetition
Sweep 30.0000000 MHz
Data acquisition
PT time 0.000
Total time 1 minute



Anexos Capítulo 3
Anexo 3.38_IV: Filme em NaCl

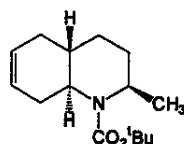
xxxvii



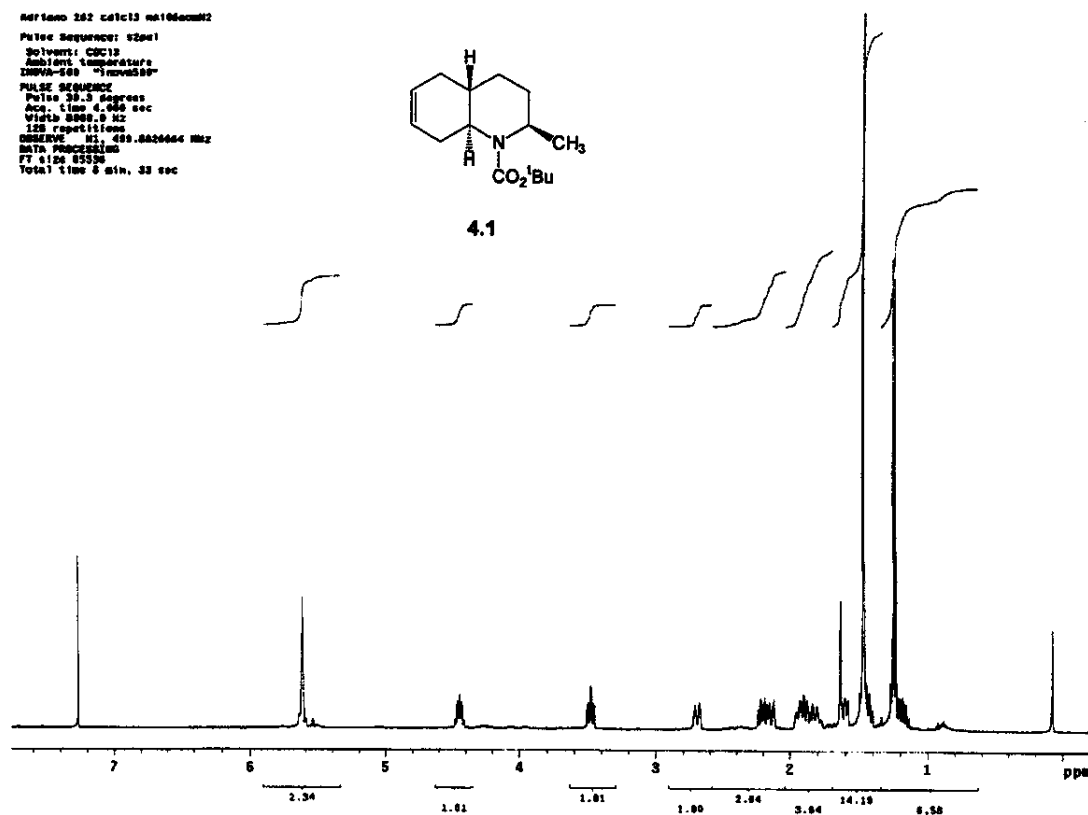
Anexos Capítulo 4 Anexo 4.1_H: ¹H-RMN (CDCl₃, 500MHz, ta)

i

Adriano 362 cdc13 m0104cmh2
 Pulse Sequence: zgpg30
 Solvent: CDCl3
 Ambient Temperature
 INPPH-500 "inverse500"
 PULSE SEQUENCE
 Pulse 30.3 degrees
 Acq. time 4.000 sec
 Width 8000.0 Hz
 128 repetitions
 OBSERVE F1: 499.8626664 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 85336
 Total time 8 min, 33 sec

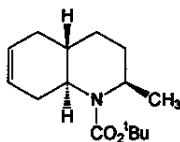


4.1

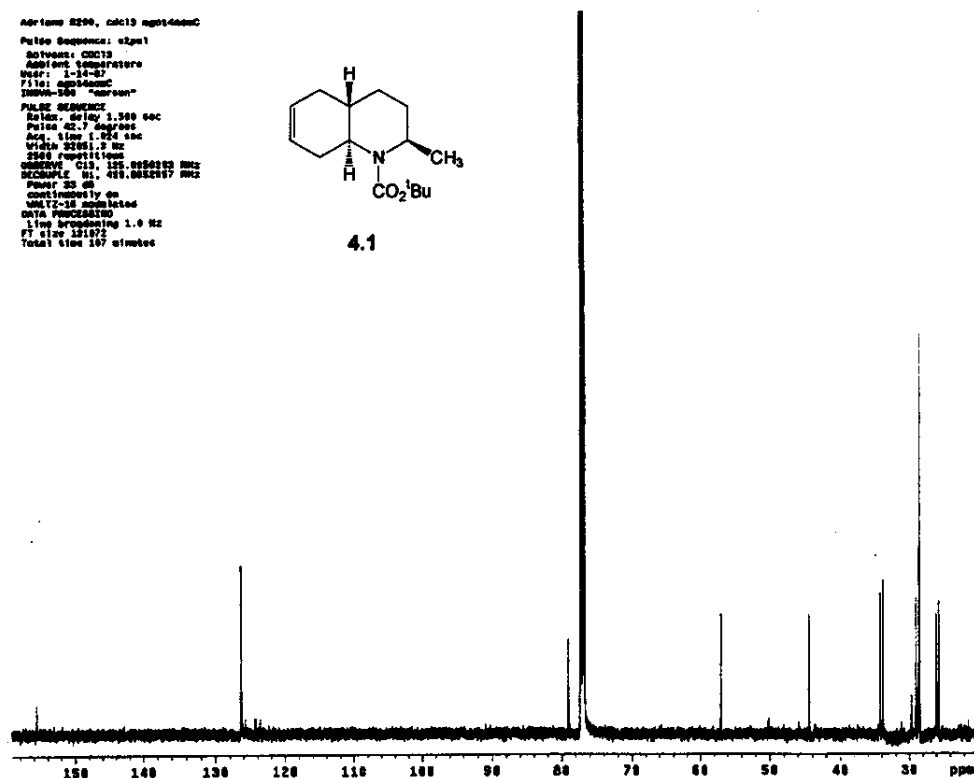


Anexo 4.1_C: ¹³C-RMN (CDCl₃, 125,7MHz, ta)

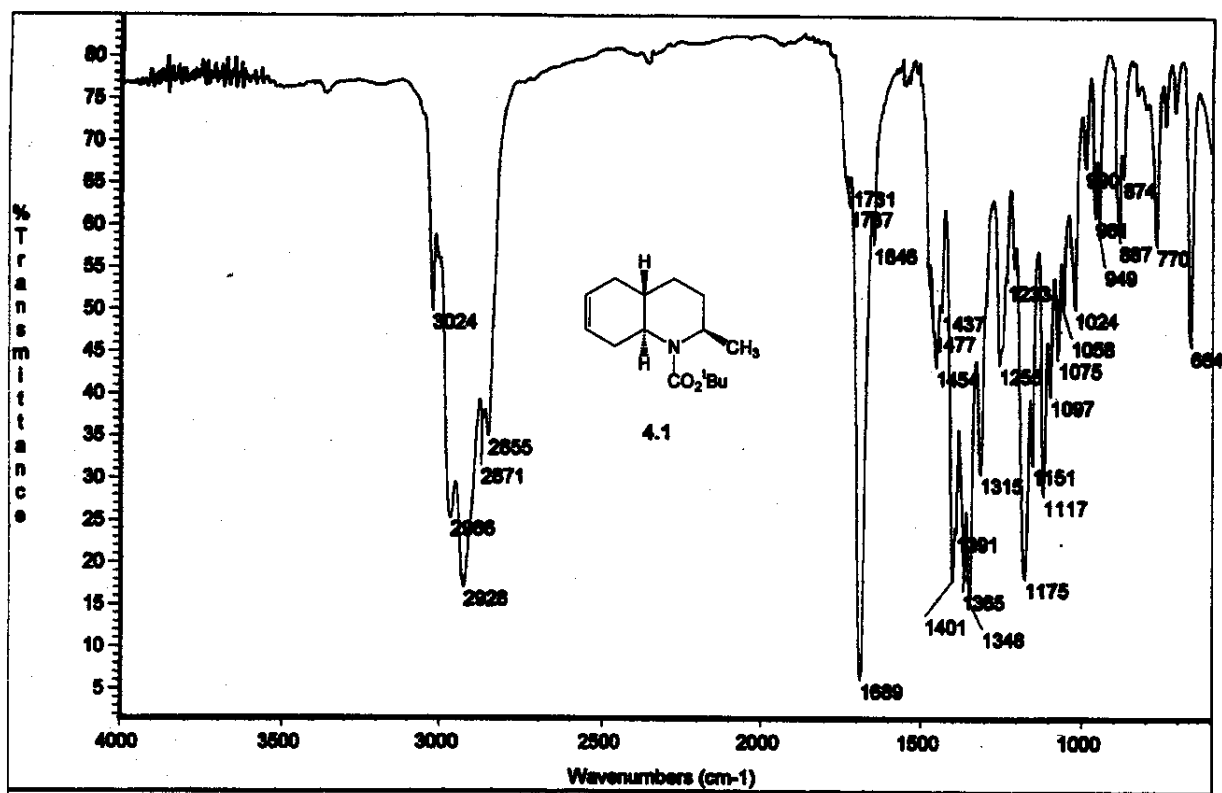
Adriano 8200, cdc13 ng054cmhC
 Pulse Sequence: zgpg30
 Solvent: CDCl3
 Ambient Temperature
 Width: 1-14-37
 File: ng054cmhC
 INPPH-500 "inverse500"
 PULSE SEQUENCE
 Relax. delay 3.500 sec
 Pulse 42.7 degrees
 Acq. time 1.024 sec
 Width 32001.7 Hz
 128 repetitions
 OBSERVE F1: 125.7604125 MHz
 DECOUPLE F2: 101.625197 MHz
 Power 33 dB
 Continuously on
 WALTZ-16 simulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 131072
 Total time 107 minutes



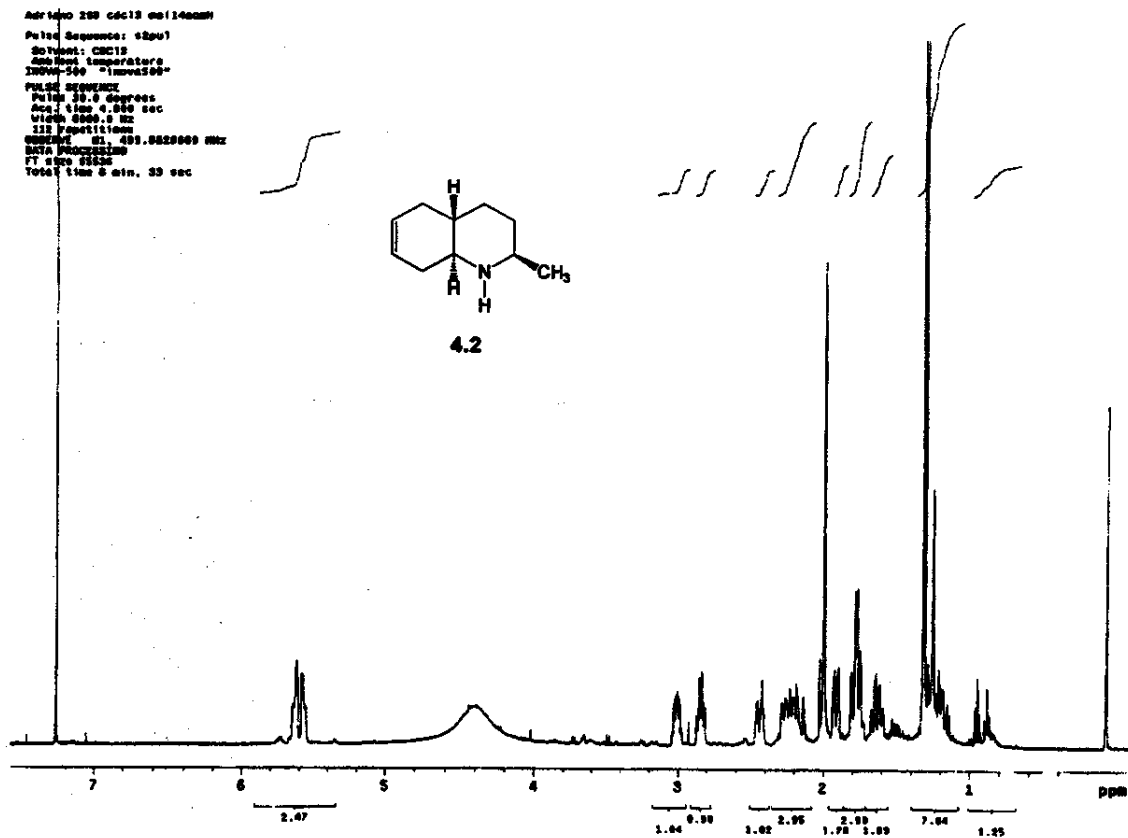
4.1



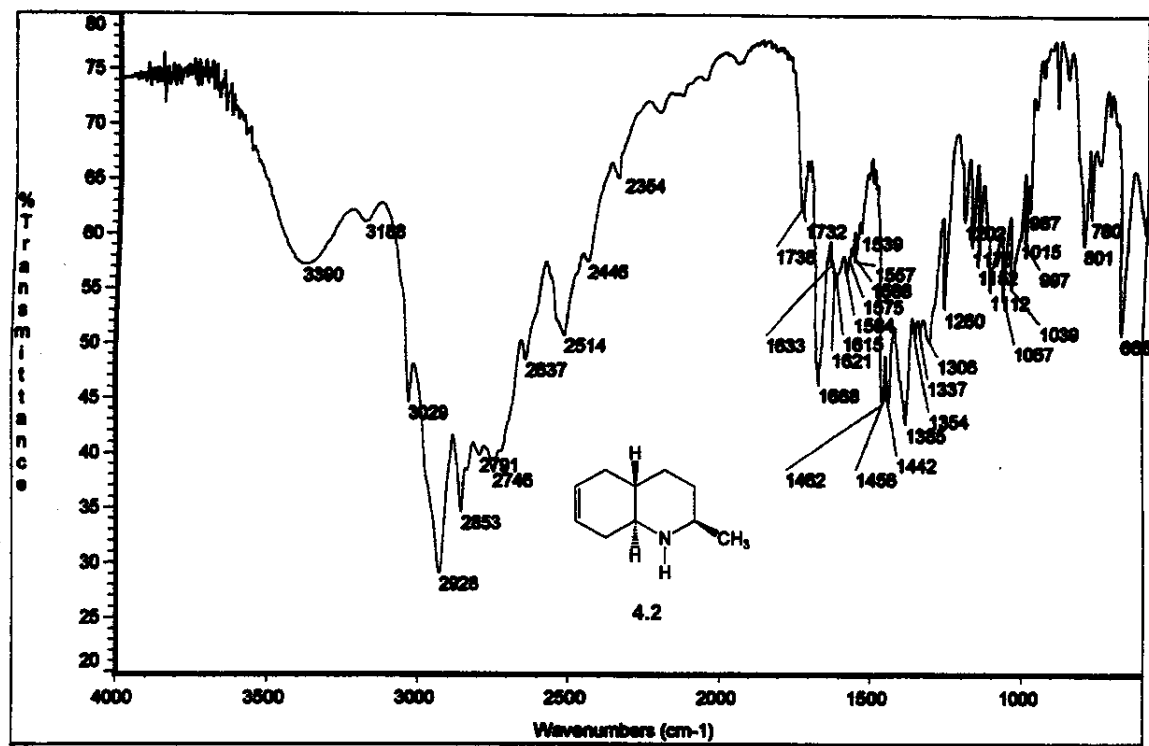
Anexo 4.1_IV: Filme em NaCl



Anexo 4.2_H: ¹H-RMN (CDCl₃, 500MHz, ta)

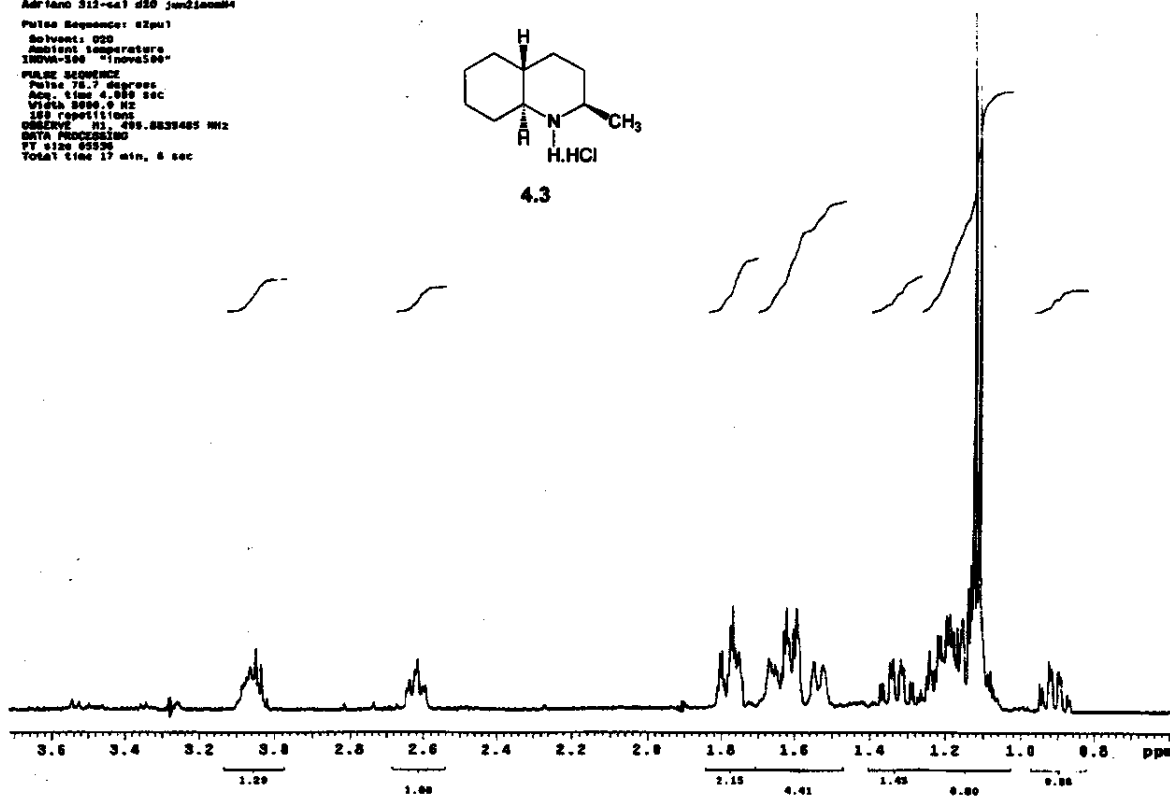
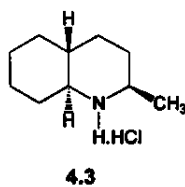


Anexo 4.2_IV: Filme em NaCl



Anexo 4.3_H: ^1H -RMN (CDCl_3 , 500MHz, ta)

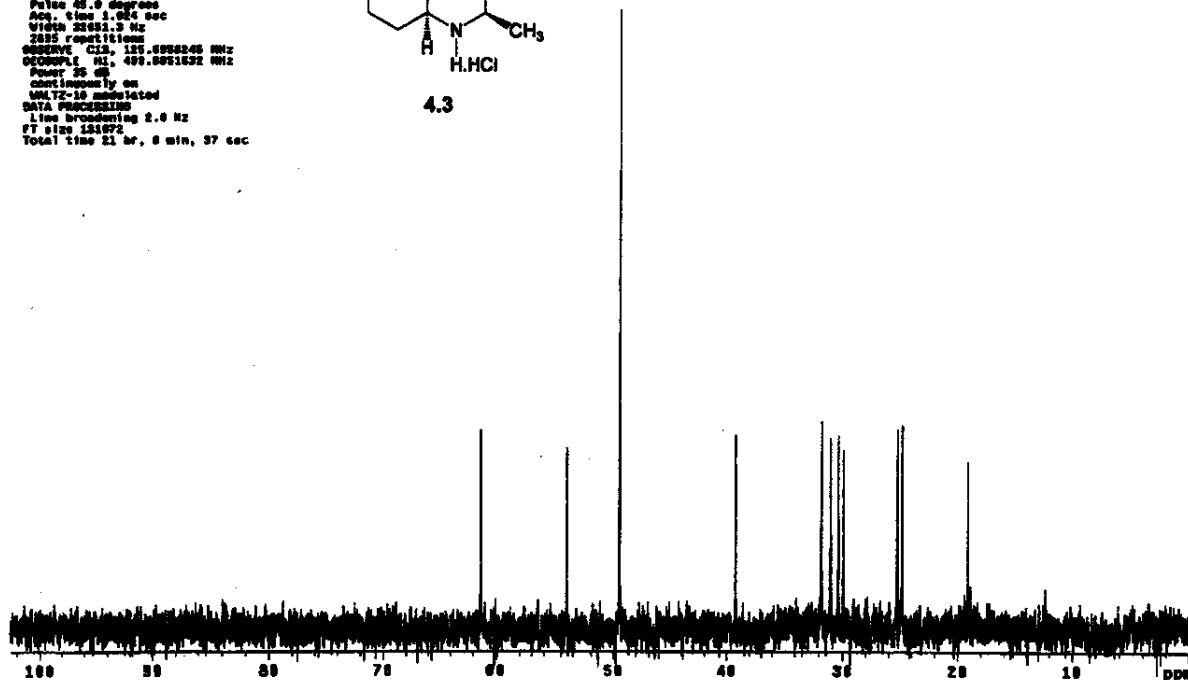
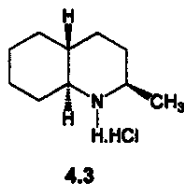
Adriano 312-ca1 d50 jun21am04
 Pulse Sequence: zgpg30
 Solvent: DMSO
 Ambient Temperature
 INOVA-500 "Inova500"
 PULSE SEQUENCE
 Pulse 70.0 degrees
 Acq. time 4.000 sec
 Width 8000.0 Hz
 128 repetitions
 OBSERVE H1 499.8639485 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 65536
 Total time 17 min, 8 sec



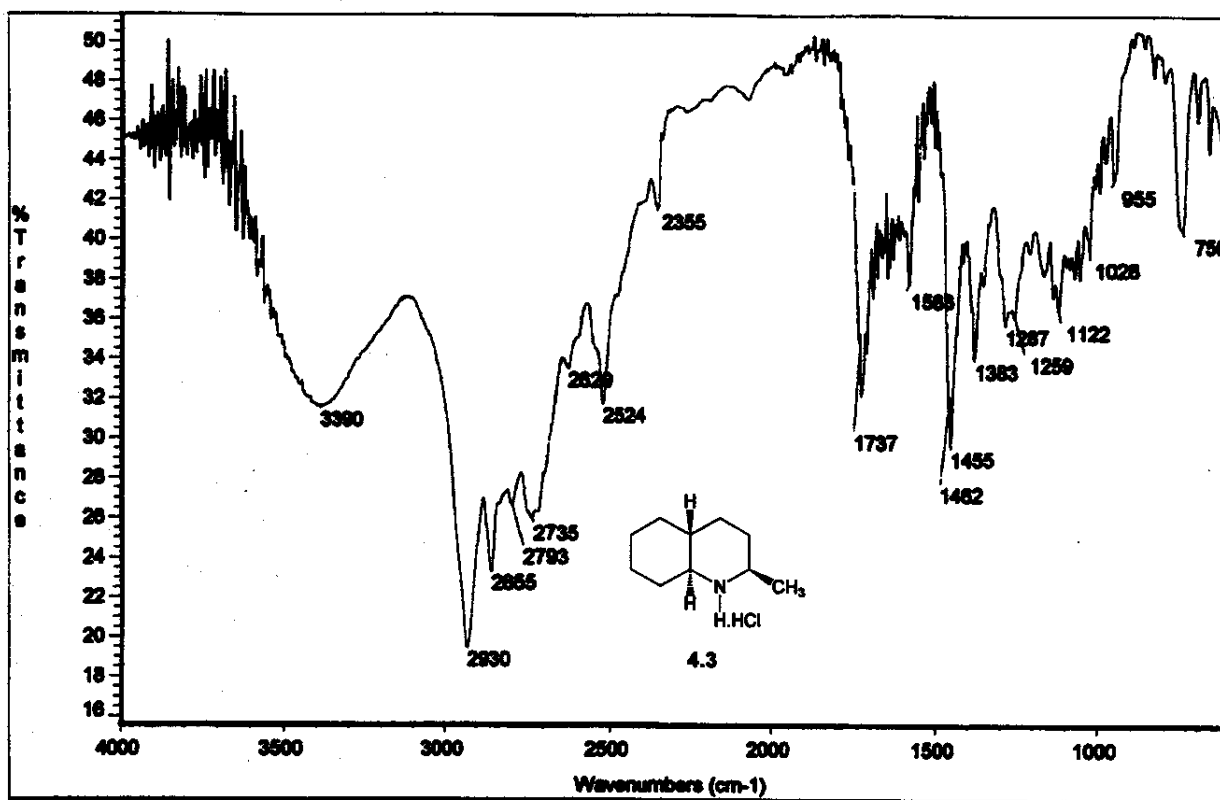
Anexos Capítulo 4
Anexo 4.3_C: ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 125,7MHz, ta)

iv

Adriano 312-0a1 000 novo jun2000
Pulse Sequence: zgpg30
Solvent: CDCl_3
Ambient temperature
User: 1-14-97
INSTR: 400 "Inova400"
PULSE SEQUENCE
Relax. delay 1.500 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.004 sec
Width 32681.3 Hz
2048 repetitions
OBSERVE CH_3 125.7694245 MHz
DECOUPLE H_1 400.0051632 MHz
Power 25 dB
continuous by on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 2.0 Hz
FT size 131072
Total time 21 hr, 8 min, 37 sec



Anexo 4.3_IV: Filme em NaCl

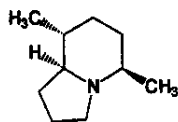


Anexos Capítulo 4

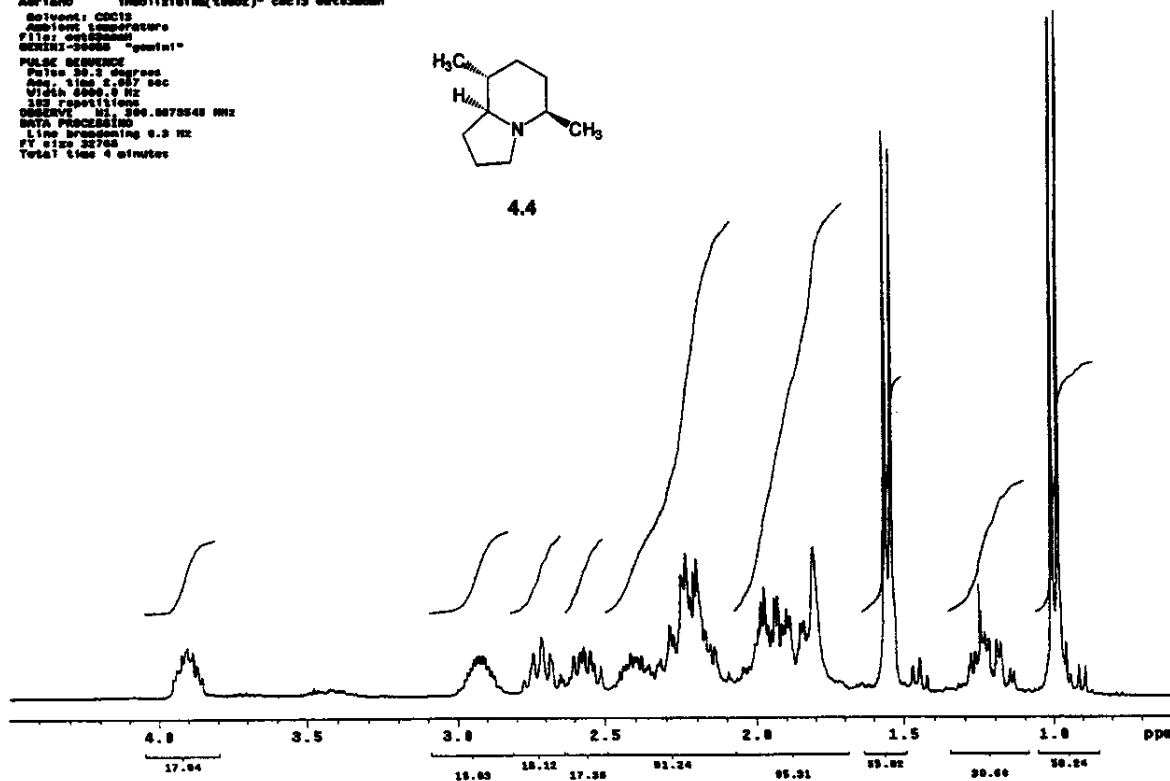
v

Anexo 4.4_H: ¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz, ta)

Adriano indolizidina(1002)* cdc13 out0300m
Solvent: CDCl₃
Pulse sequence: zgpg30
Acq. time 0.057 sec
Width 6500.0 Hz
128 repetitions
Observed: 300.1360548 MHz
Data processing: line broadening 0.2 Hz
FT size 32768
Total time 4 minutes



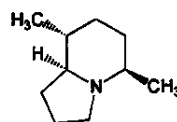
4.4



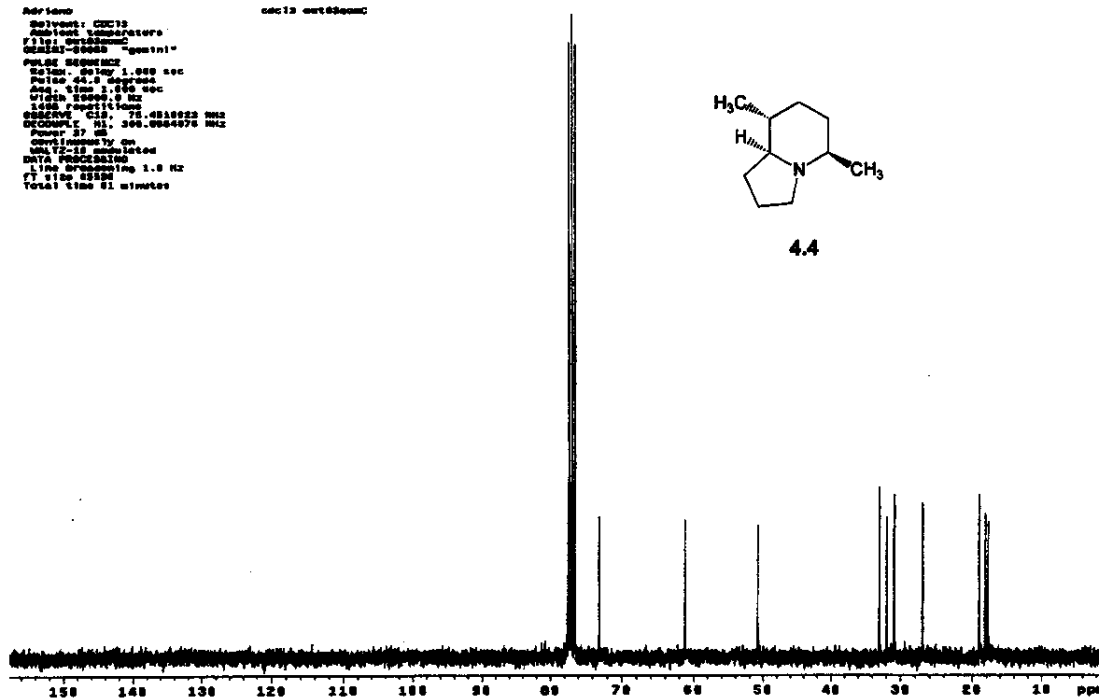
Anexo 4.4_C: ¹³C-RMN (CDCl₃, 75,4MHz, ta)

Adriano
Solvent: CDCl₃
Pulse sequence: zgpg30
Acq. time 0.057 sec
Width 6500.0 Hz
128 repetitions
Observed: 75.419022 MHz
Data processing: line broadening 1.0 Hz
FT size 32768
Total time 4 minutes

cdc13 out0300m



4.4

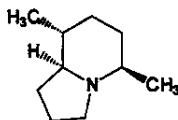


Anexos Capítulo 4

vi

4.4_DEPT: (CDCl₃, 75,4MHz, ta)

Adriano
Solvent: CDCl₃
Solvent temperature
P1: 0.000000
GENEX-5000 "gentle"
PULSE SEQUENCE: dept
Relax: delay 1.000 sec
Pulse 50.0 Hz
Acq: time 1.000 sec
Sweep 2000.0 Hz
SIS repetitions
Sweep: C13: 75.403000 MHz
Sweep: H1: 500.136000 MHz
Power 27 dB
on during acquisition
off during delay
CALC-15 calculated
Data Processing
Line broadening 1.0 Hz
FT size 65536
Total time 44 minutes

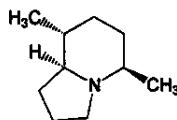


4.4

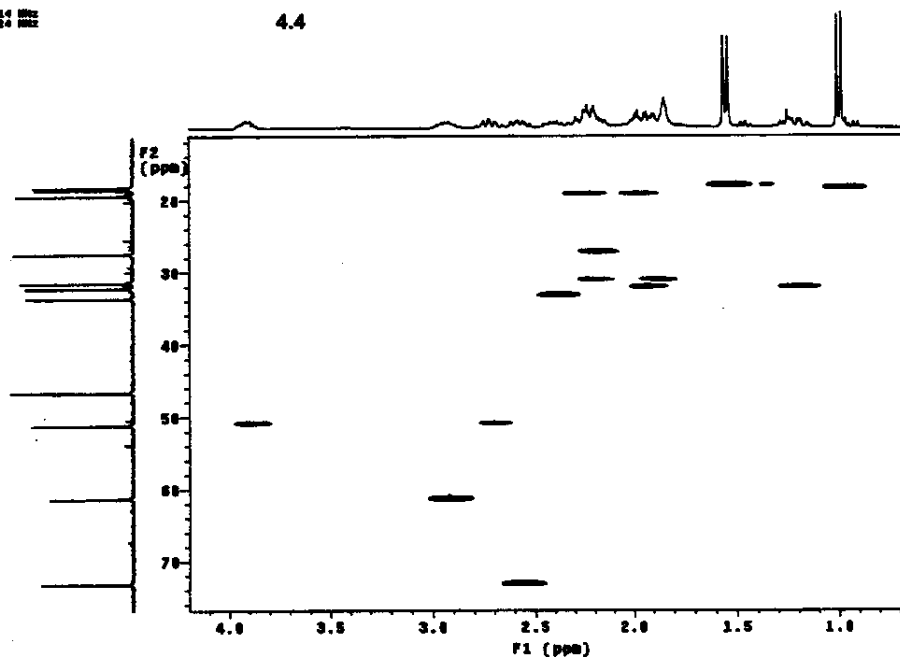


Anexo 4.4_HETCOR: HETCOR (CDCl₃, 300MHz, ta)

Adriano
Pulse Sequence: hetcor
Solvent: CDCl₃
Solvent temperature
P1: 0.000000
ISPPH-500 "hetcor"
PULSE SEQUENCE: hetcor
Relax: delay 1.000 sec
Acq: time 2.100 sec
Sweep 2000.0 Hz
SIS repetitions
Sweep: C13: 75.403000 MHz
Sweep: H1: 500.136000 MHz
Power 27 dB
on during acquisition
off during delay
CALC-15 calculated
Data Processing
Line width 0.000 sec
F1 SFT 1024
Line width 0.000 sec
FT size 2048 x 2048
Total time 10.4 hours

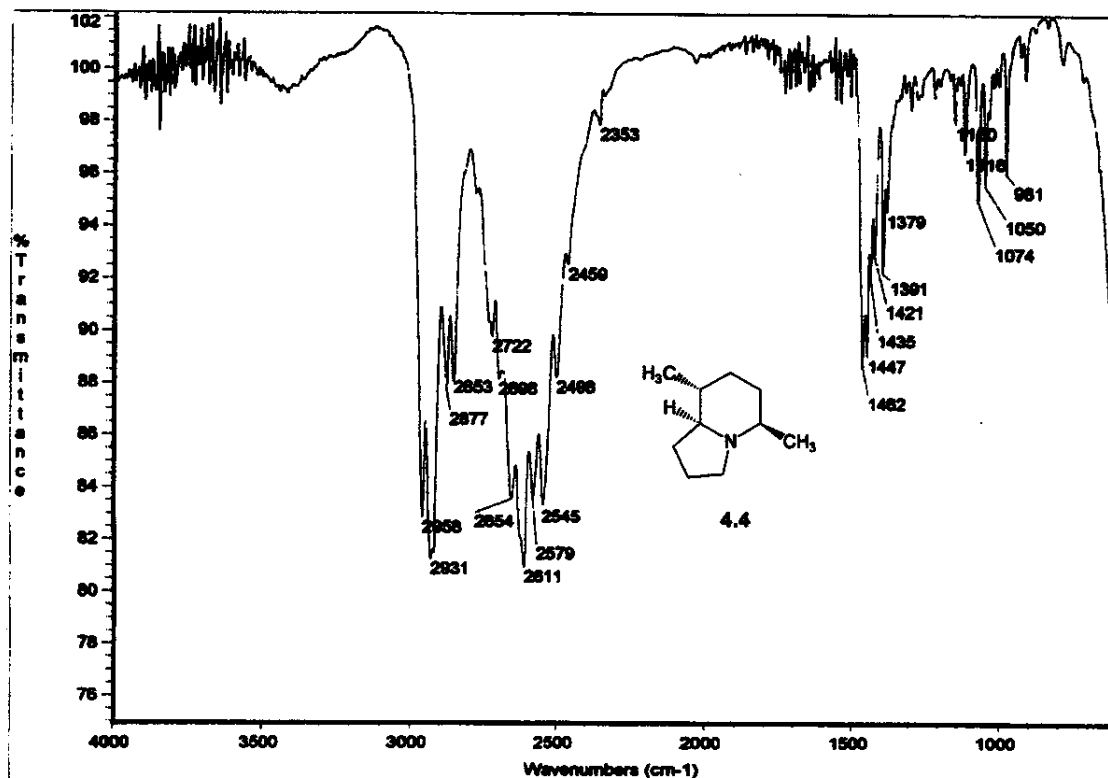


4.4

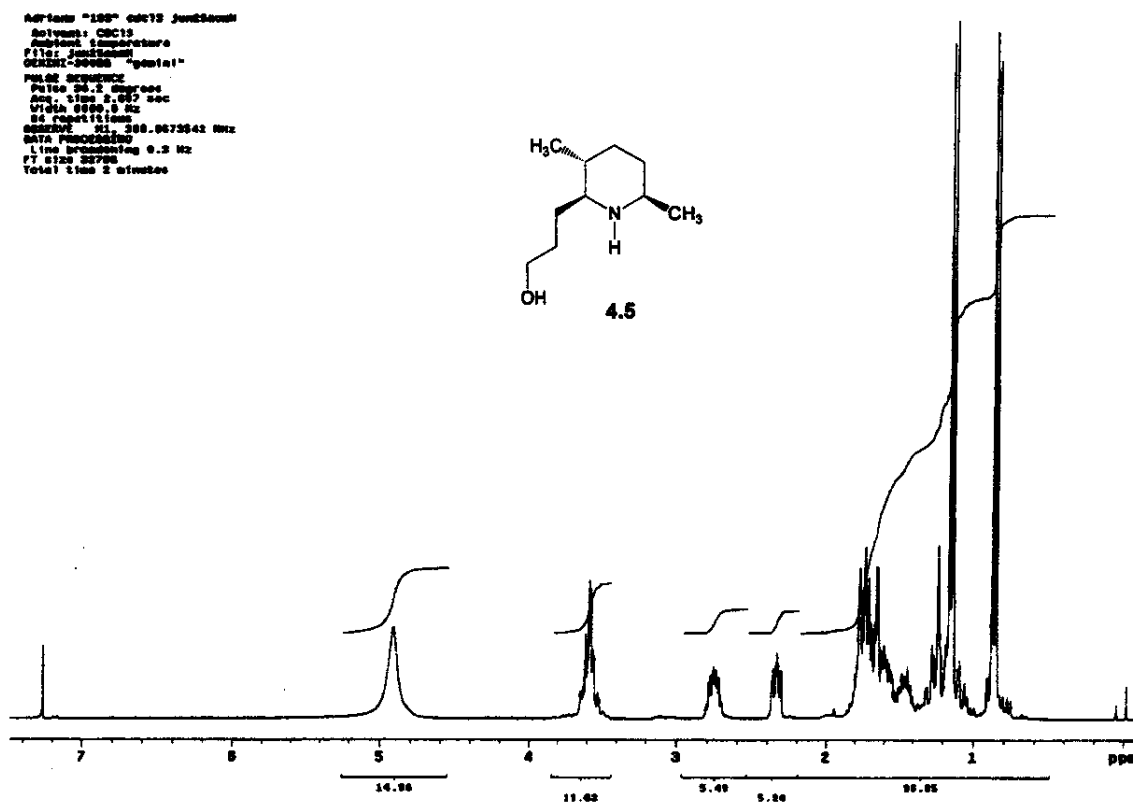


Anexos Capítulo 4
Anexo 4.4_IV: Filme em NaCl

vii



Anexo 4.5_H: ¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz, ta)



F100 200MHz
 F100 200MHz "gaint"
 Pulse 32.0 degrees
 acq. time 1.000 sec
 date_ 2004.1.10
 time 12:24:10
 1280 repetitions
 solvent CDCl3 75.000000 MHz
 chemical shift 40.000000 MHz
 lock 37.00
 acquisition on
 100.000000 MHz
 1280 F2 Acquired
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 65536
 Total time 20 minutes

CC[C@H]1CC[C@@H](C)[C@H](CCO)N1
 4.5

Chemical structure of 4.5 is shown as an inset:

C[C@H]1CC[C@@H](C)[C@H](CO)N1

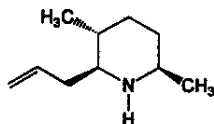
Key IR peaks (Wavenumbers, cm⁻¹):

Wavenumber (cm ⁻¹)	Assignment
3400 (broad)	O-H stretch
3272	N-H stretch
3065	Aromatic C-H stretch
2962	Aliphatic C-H stretch
2848	Aliphatic C-H stretch
2824	Aliphatic C-H stretch
1682	C=O carbonyl stretch
1447	C-O stretch
1379	C-O stretch
1201	C-O stretch
1132	C-O stretch
718	Aromatic ring C-H out-of-plane bend

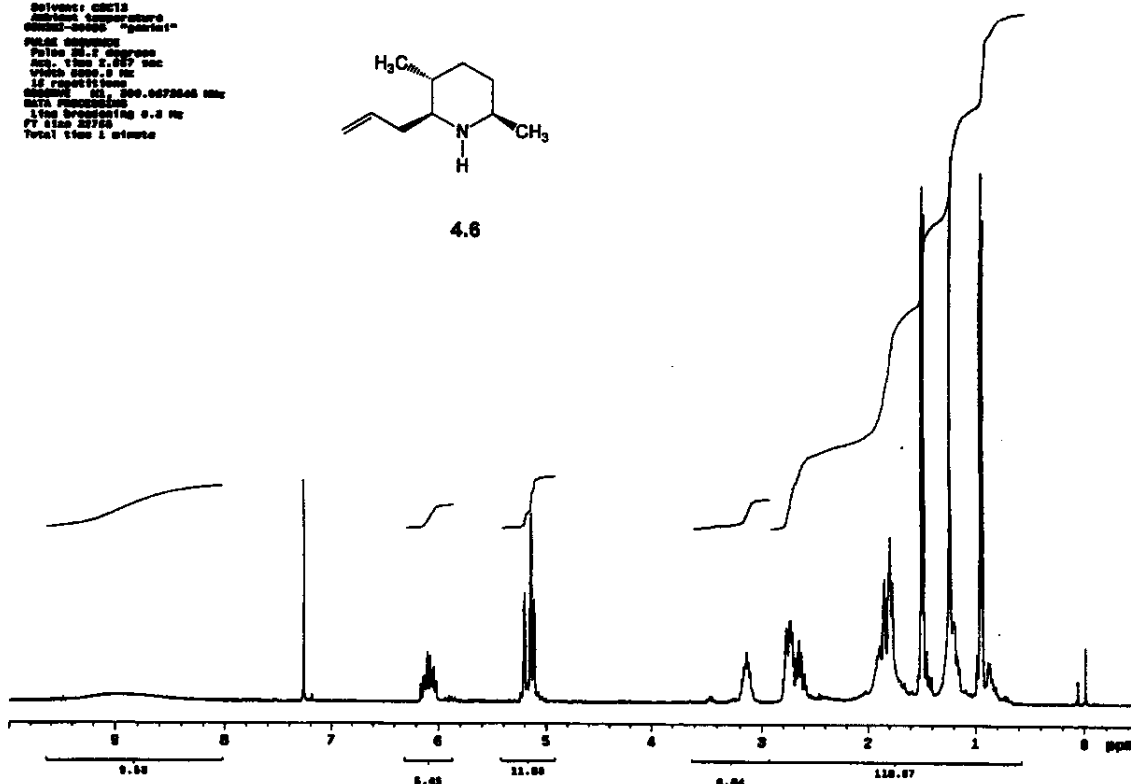
Anexos Capítulo 4
 Anexo 4.6_H: ^1H -RMN (CDCl_3 , 300MHz, ta)

ix

Adriano "GG" CGL12/tao ferreira
 Solvent: CDCl_3
 Ambient temperature
 GPC-MS-0000 "pentat"
 PULSE SEQUENCE
 Pulse 30.0 degrees
 Acq. time 0.007 sec
 Width 2000.0 Hz
 IF resolution
 GPC-MS-0000
 DATA PROCESSING
 Line broadening 0.0 Hz
 FT size 25720
 Total time 1 minute

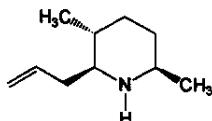


4.6

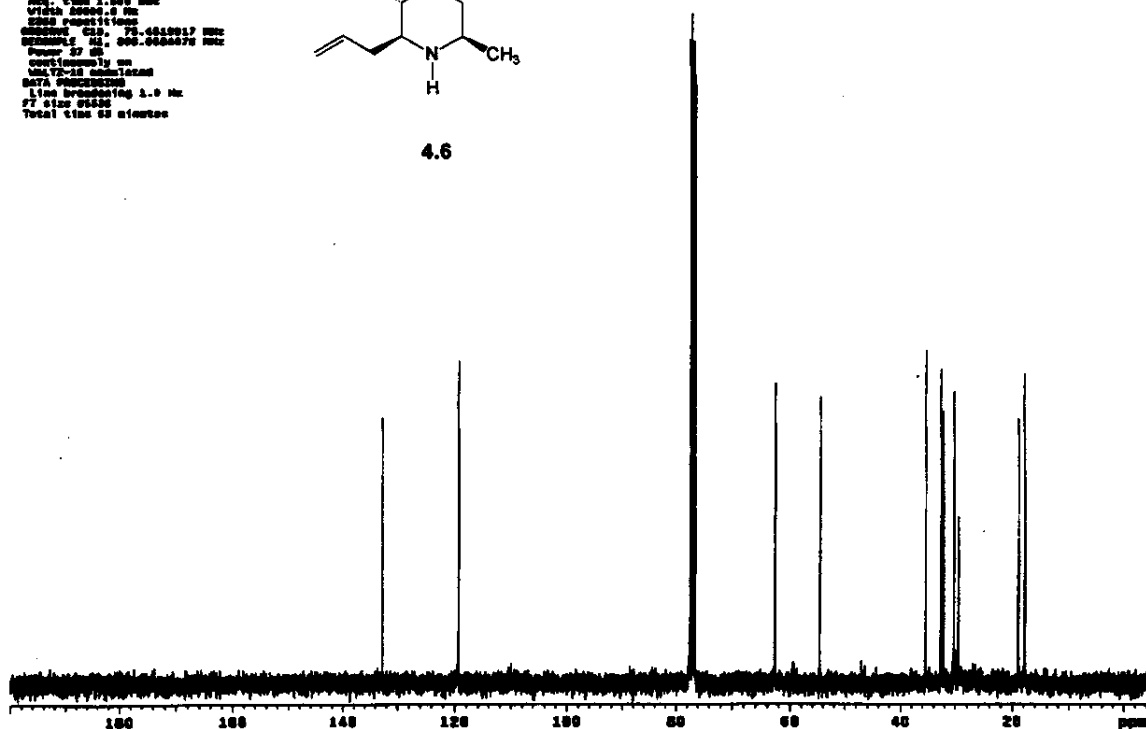


Anexo 4.6_C: ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 125,7MHz, ta)

Adriano "GG" CGL12/tao ferreira
 Solvent: CDCl_3
 Ambient temperature
 GPC-MS-0000 "pentat"
 PULSE SEQUENCE
 Pulse 40.0 degrees
 Acq. time 1.000 sec
 Width 2000.0 Hz
 IF resolution
 GPC-MS-0000
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 25720
 Total time 23 minutes



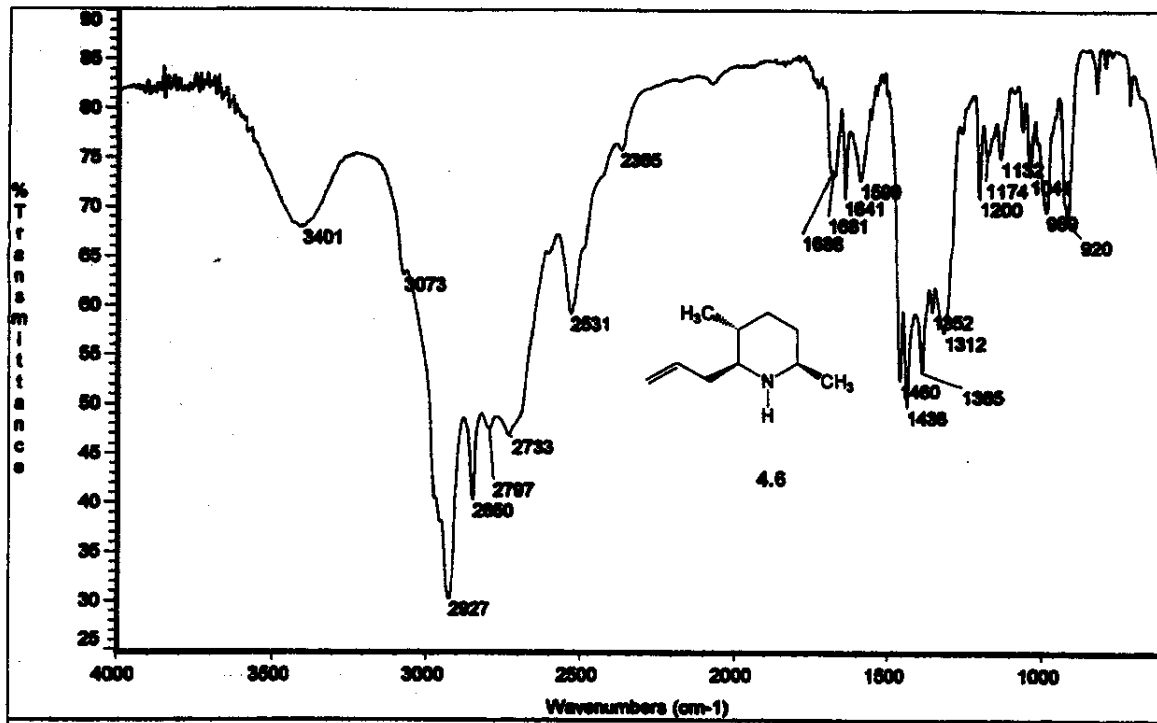
4.6



Anexos Capítulo 4

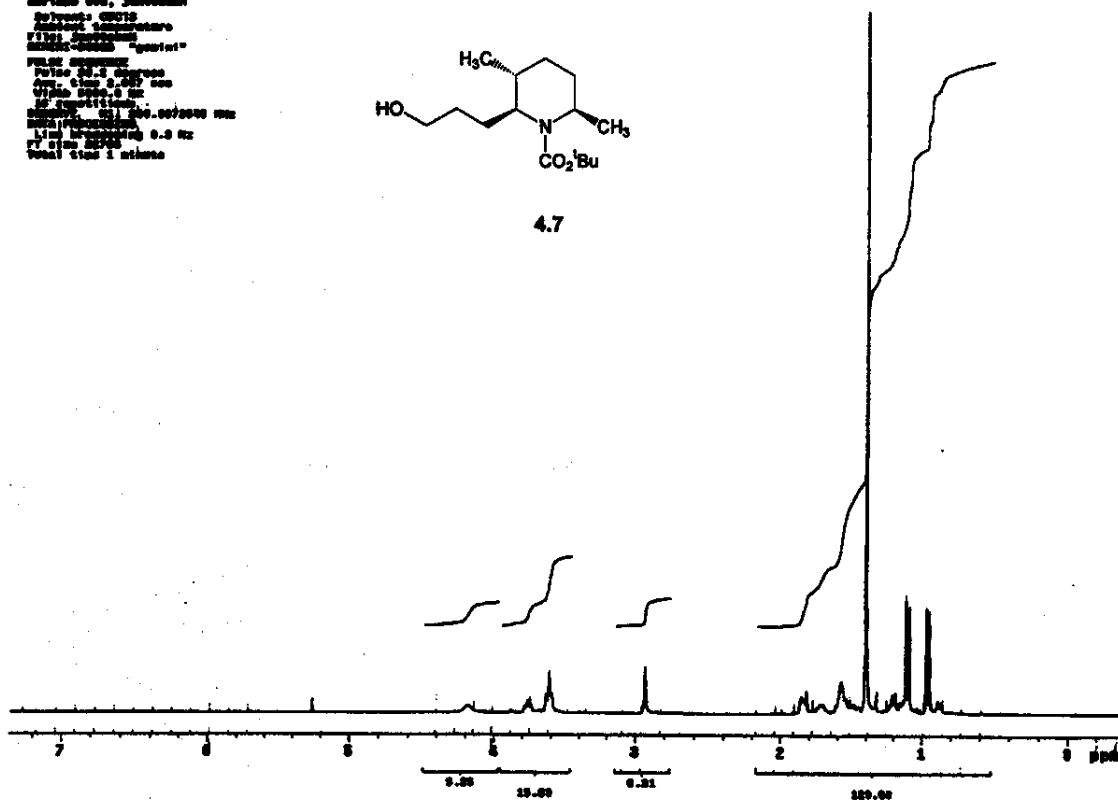
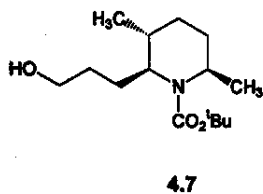
X

Anexo 4.6_IV: Filme em NaCl



Anexo 4.7_H: ¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz, ta)

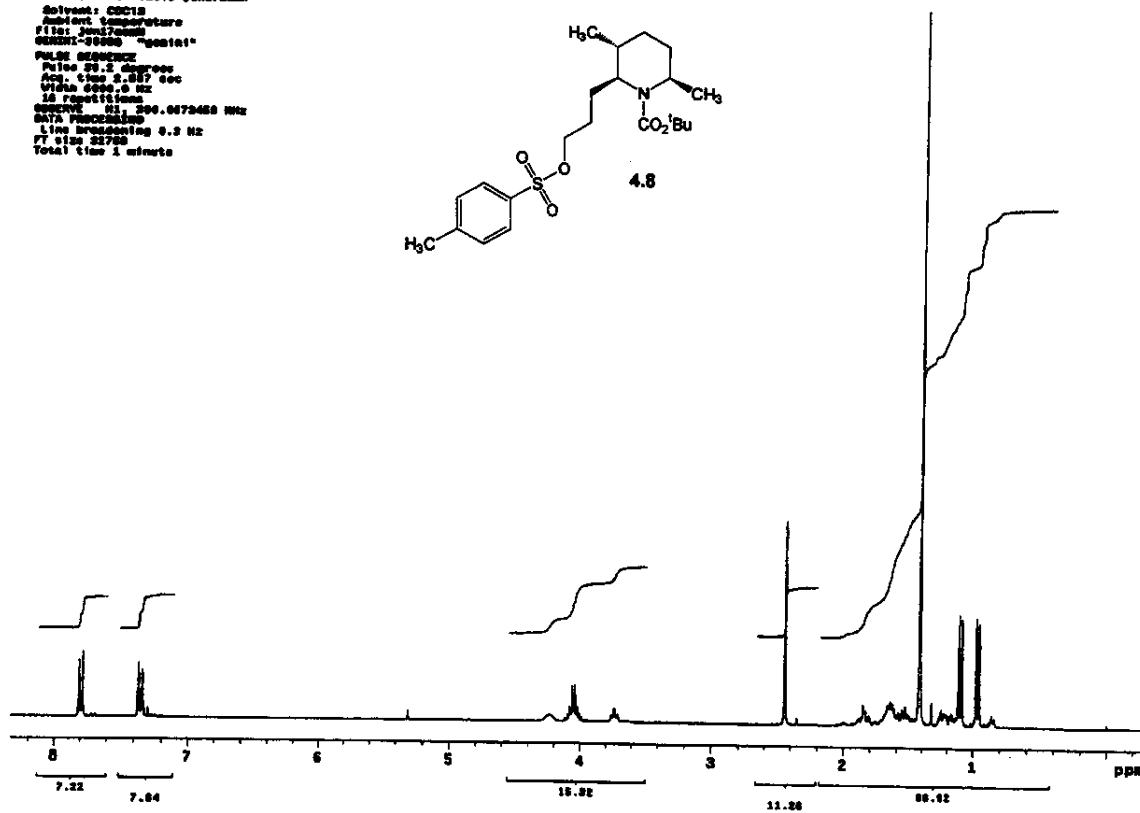
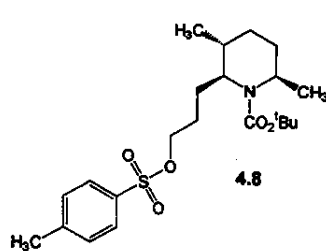
adriano 000, jacobson
 solvent: CDCl₃
 file: jacobson
 name: 0000 "gpc101"
 pulse program:
 pulse 20.0 degrees
 dec. time 0.007 sec
 delay 0.000 sec
 acquisition:
 date_ time: 01.000.0000000000000000
 list: 00000000 0.0 Hz
 f1: 00000000
 total time: 1.000000



Anexos Capítulo 4
 Anexo 4.8_H: ^1H -RMN (CDCl_3 , 300MHz, ta)

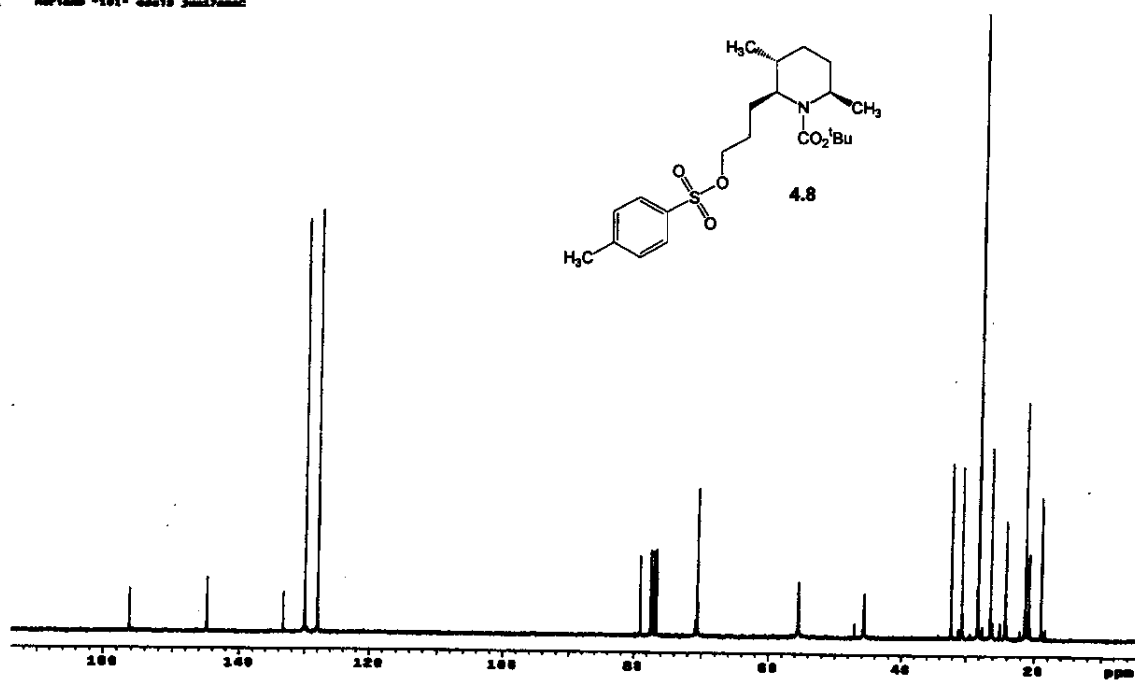
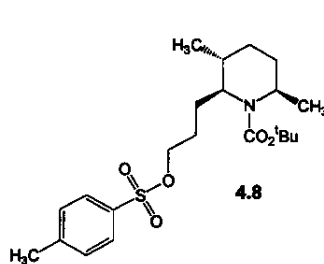
xii

Adriano "101" 06019 Jan17mmH
 Solvent: CDCl_3
 Subject: 06019mmH
 File: Jan17mmH
 GEMINI-00000 "gemin1"
 PULSE SEQUENCE
 Pulse 09.2 degree
 Acq. time 3.087 sec
 Vpulse 0000.0 Hz
 10 repetitions
 RESERVE: 01, 200.0070468 MHz
 DATA PROCESSING
 Line broadening 0.0 Hz
 FT size 32768
 Total time 1 minute



Anexo 4.8_C: ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75,4MHz, ta)

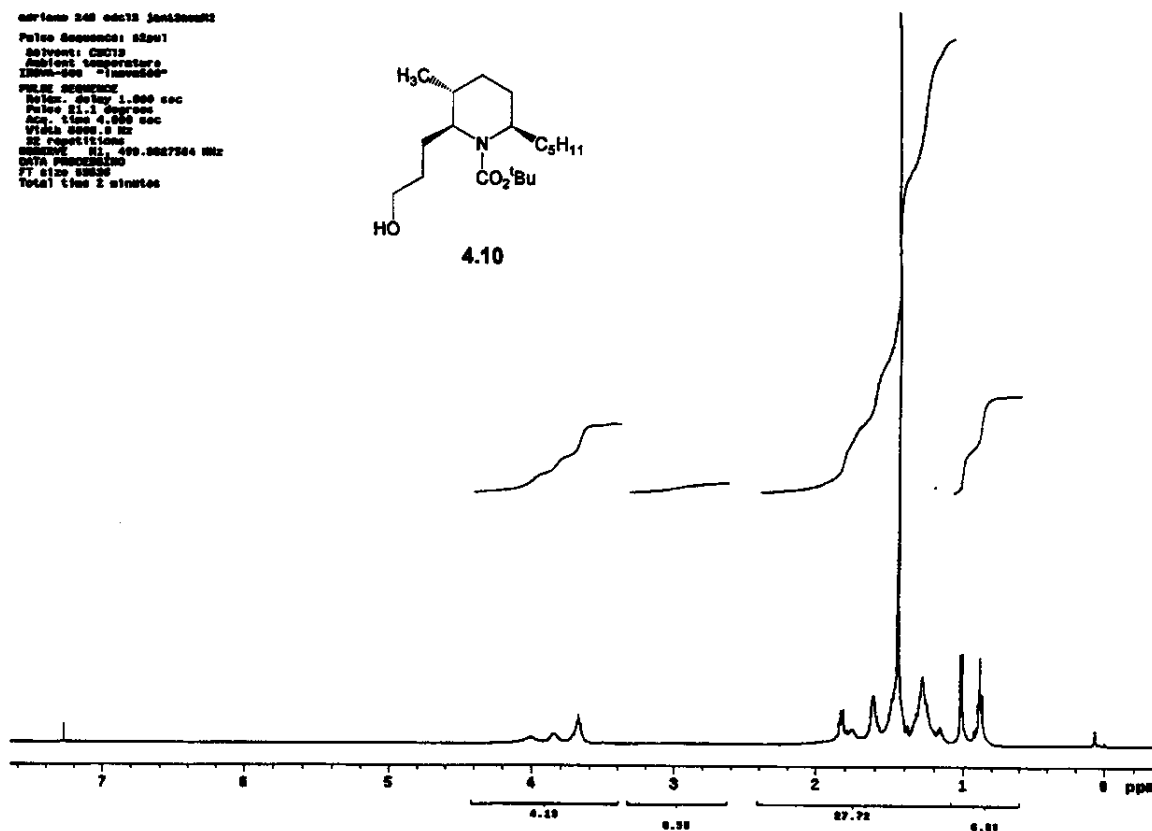
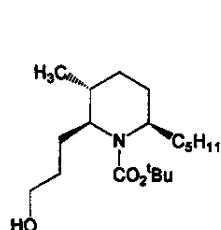
Adriano "101" 06019 Jan17mmH



Anexos Capítulo 4
 Anexo 4.10_H: ^1H -RMN (CDCl_3 , 500MHz, ta)

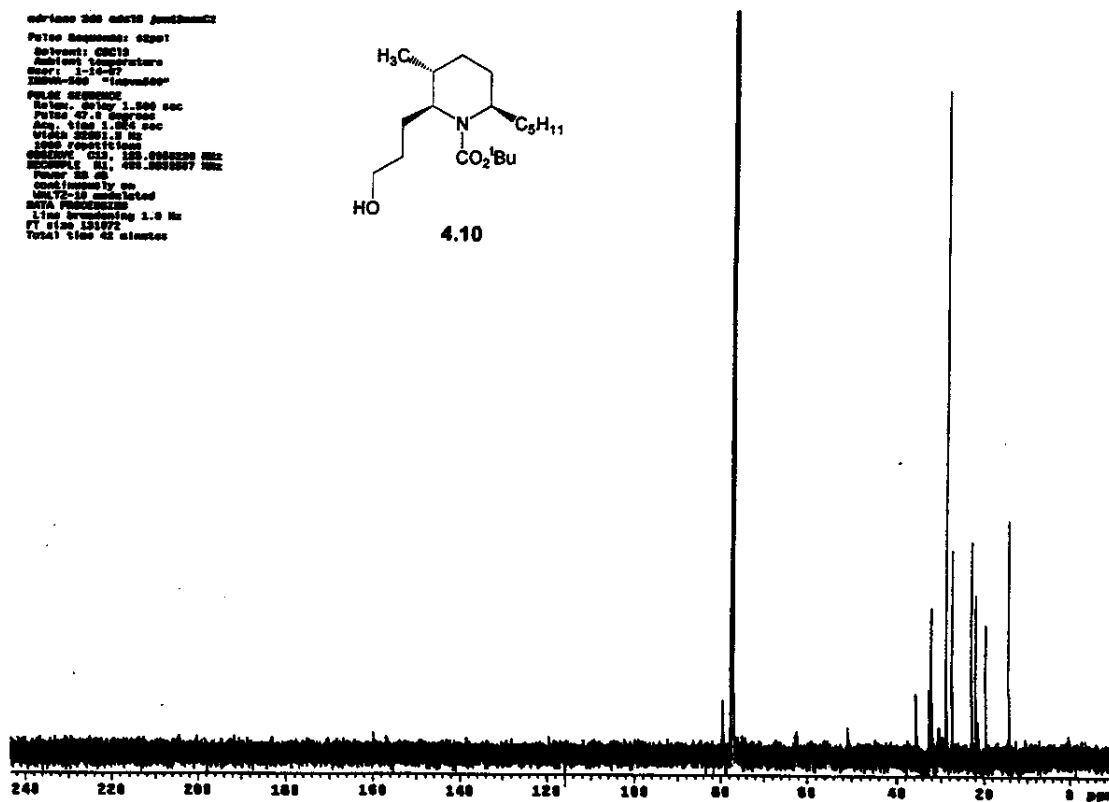
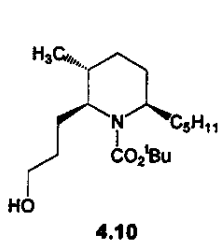
xiii

cdriano 348 edita jan13am02
 Pulse Sequence: zgpg30
 Solvent: CDCl_3
 Ambient temperature
 INMR-500 "inverted"
 PULSE SEQUENCE
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 21.1 degrees
 Acq. time 4.000 sec
 Ufca 500.0 Hz
 32 repetitions
 OBSERVE G1, 499.9997504 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 2 minutes



Anexo 4.10_C: ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 125,7MHz, ta)

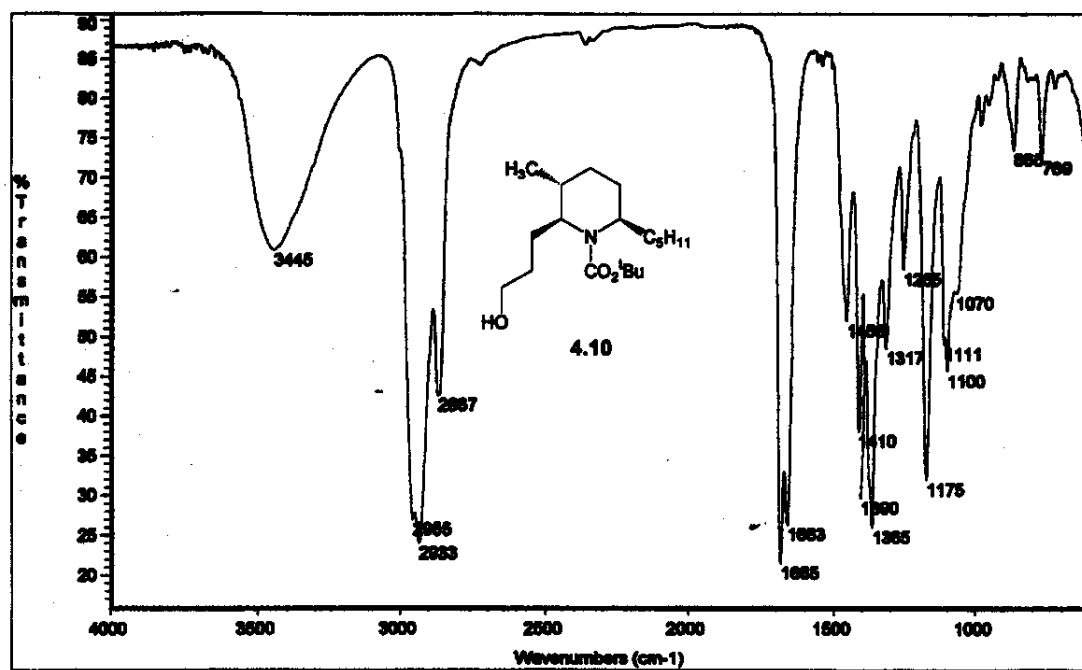
cdriano 348 edita jan13am02
 Pulse Sequence: zgpg30
 Solvent: CDCl_3
 Ambient temperature
 INMR-500 "inverted"
 PULSE SEQUENCE
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 47.8 degrees
 Acq. time 1.000 sec
 Ufca 125.760 Hz
 32 repetitions
 OBSERVE G1, 125.698220 MHz
 DECOUPLE G2, 499.999750 MHz
 Power 20 dB
 continuously on
 MATH2-10 calculated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 2.0 Hz
 FT size 131072
 Total time 42 minutes



Anexos Capítulo 4

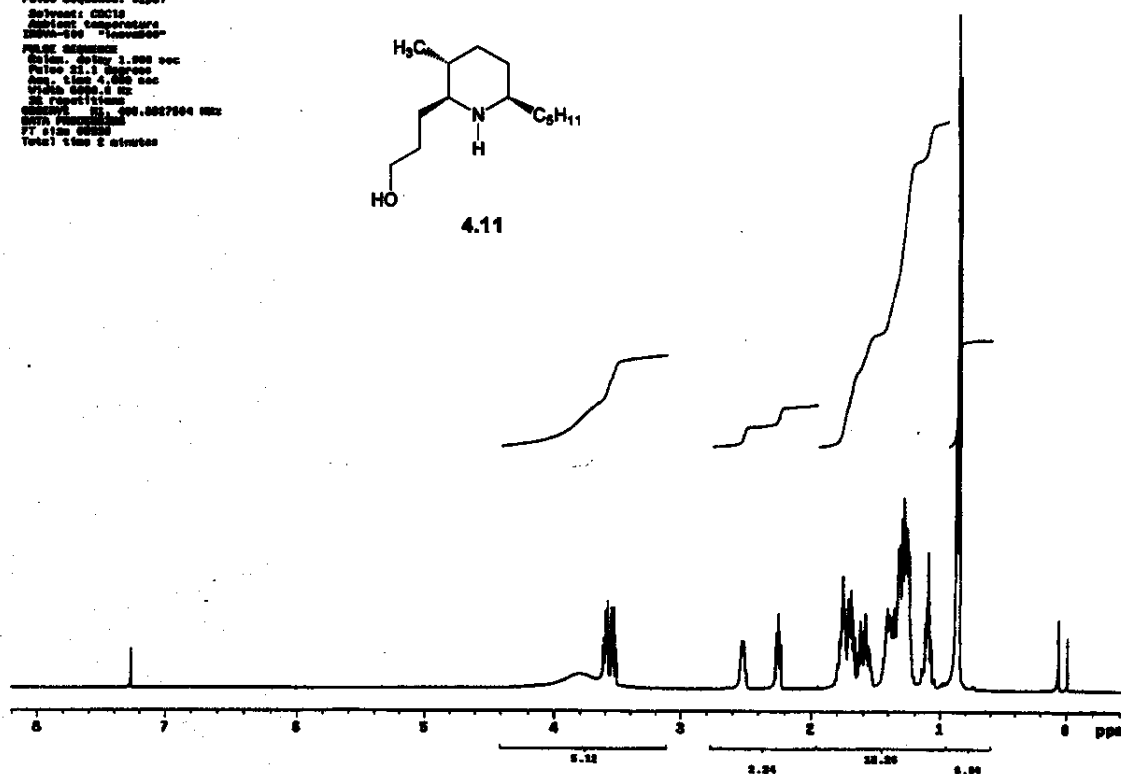
xiv

Anexo 4.10_IV: Filme em NaCl



Anexo 4.11_H: ¹H-RMN (CDCl₃, 500MHz, ta)

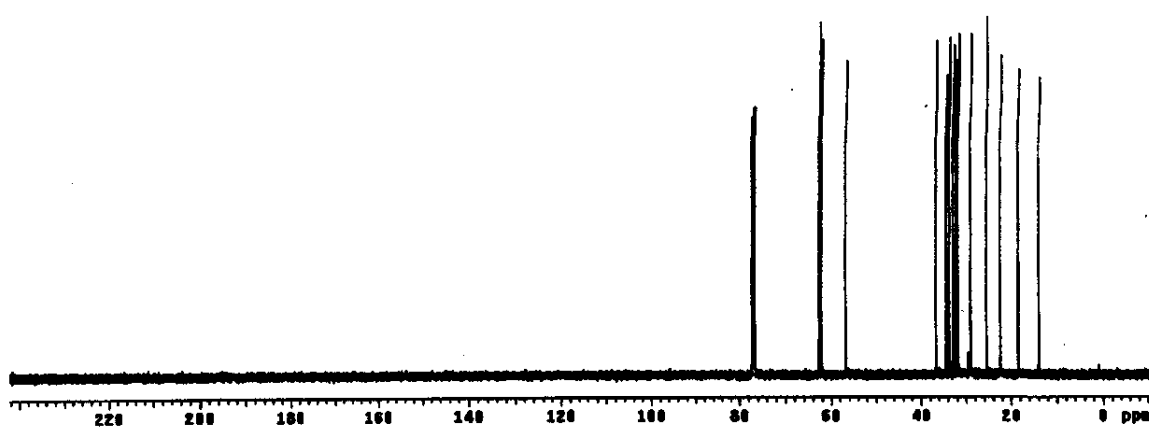
acrtom 250-11 0419 Jan10mmx
 Pulse Sequence: zgpg30
 Solvent: CDCl₃
 Solvent Temperature: 25.00°C
 250MHz-500 "Innovator"
 F1: 500.136 MHz
 F2: 125.761 MHz
 Relaxation delay: 1.000 sec
 Pulse 22.1 degrees
 Acq. time 4.000 sec
 F2 lock: 0.000 Hz
 32 repetitions
 QNP: 125.761 MHz
 2D: 0.000 Hz
 FT size 65536
 Total time 2 minutes



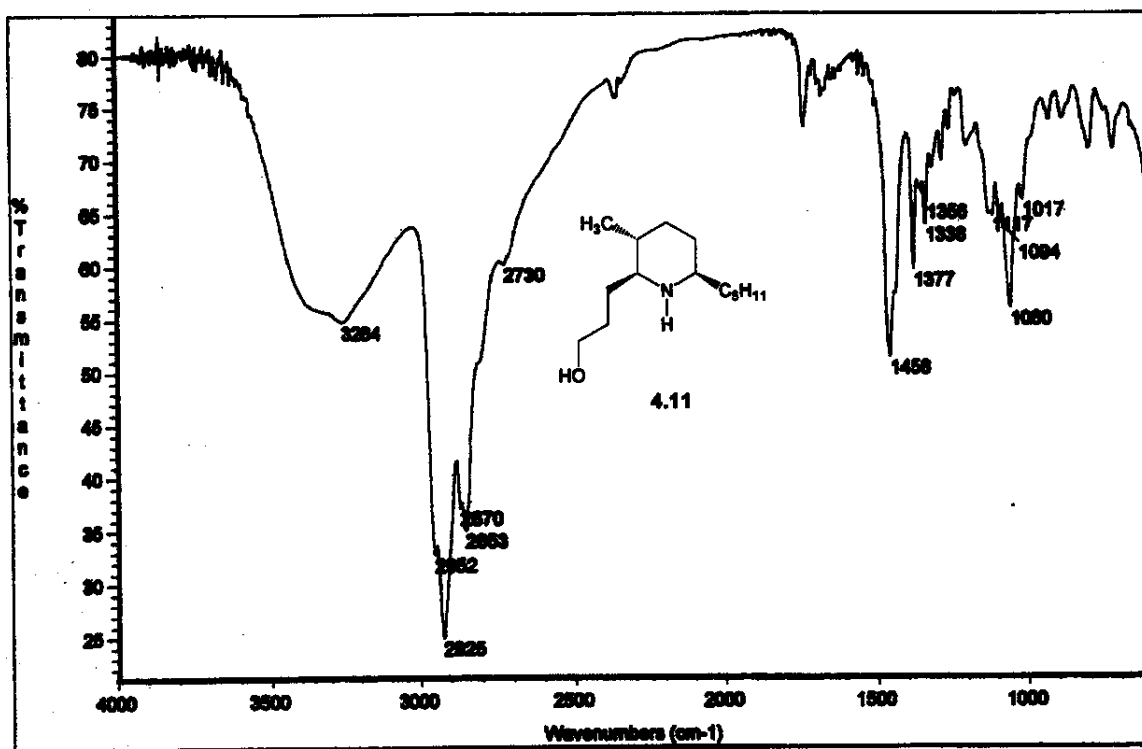
Anexos Capítulo 4
 Anexo 4.11_C: ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 125,7MHz, ta)

xv

adrian 250-21 cdc13 jan2000
 Pulse Sequence: zgpg30
 Solvent: CDCl_3
 Ambient temperature
 Scan: 1-10-10
 2000-100 "100000"
 PULSE SEQUENCE
 Relax: delay 1.000 sec
 Pulse 47.0 degrees
 Acq. time 1.000 sec
 Width 20001.0 Hz
 256 repetitions
 Observed C13: 125.000000 MHz
 Sample F1: 400.000000 MHz
 Power 20 dB
 Acquisition by OR
 UNIV-16 simulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 131072
 Total time 15 minutes



Anexo 4.11_IV: Filme em NaCl



Anexos Capítulo 4
 Anexo Indolizidina_209B_H: ^1H -RMN (CDCl_3 , 500MHz, ta)

xvi

Adriano 209 12h/edn13 Sav200000

Pulse Sequence: zgpg30

Solvent: CDCl_3

Temp. 25.0 C / 298.1 K

File: Sav200000

INSTR: 500 "inova500"

PULPROG: zgpg30

Pulse 20.0 degrees

Acq. time 4.000 sec

Wdth 6550.0 Hz

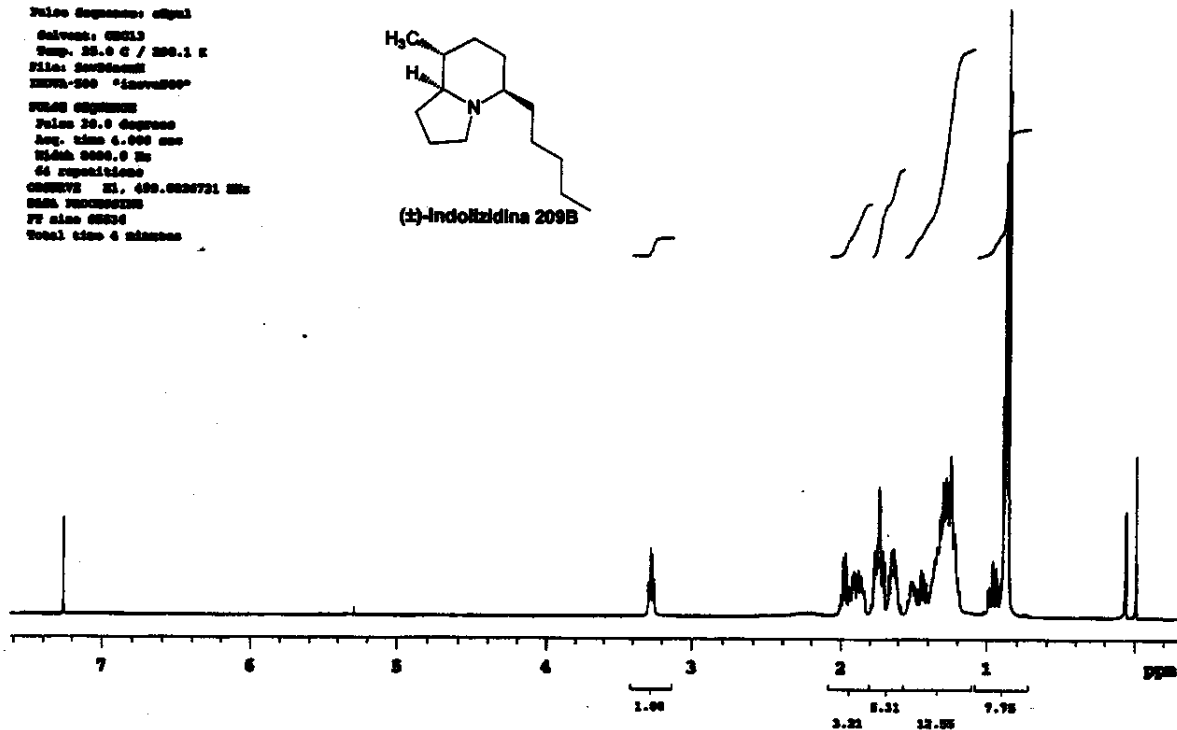
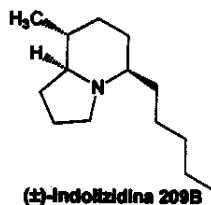
64 repetitions

CHARGE: EL, 499.0026721 MHz

DATA ACQUISITION

FT also 00000

Total time 4 minutes



Anexo Indolizidina_209B_C: ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 125,7MHz, ta)

Adriano 209 12h/edn13 Sav200000

Pulse Sequence: zgpg30

Solvent: CDCl_3

Temp. 25.0 C / 298.1 K

USER: 1-14-97

File: Sav200000

INSTR: 500 "inova500"

PULPROG: zgpg30

Pulse delay 3.000 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 1.000 sec

Wdth 13001.3 Hz

10000 repetitions

CHARGE: EL, 125.0076000 MHz

DC000000 EL, 499.0016122 MHz

Power 15 dB

continuously on

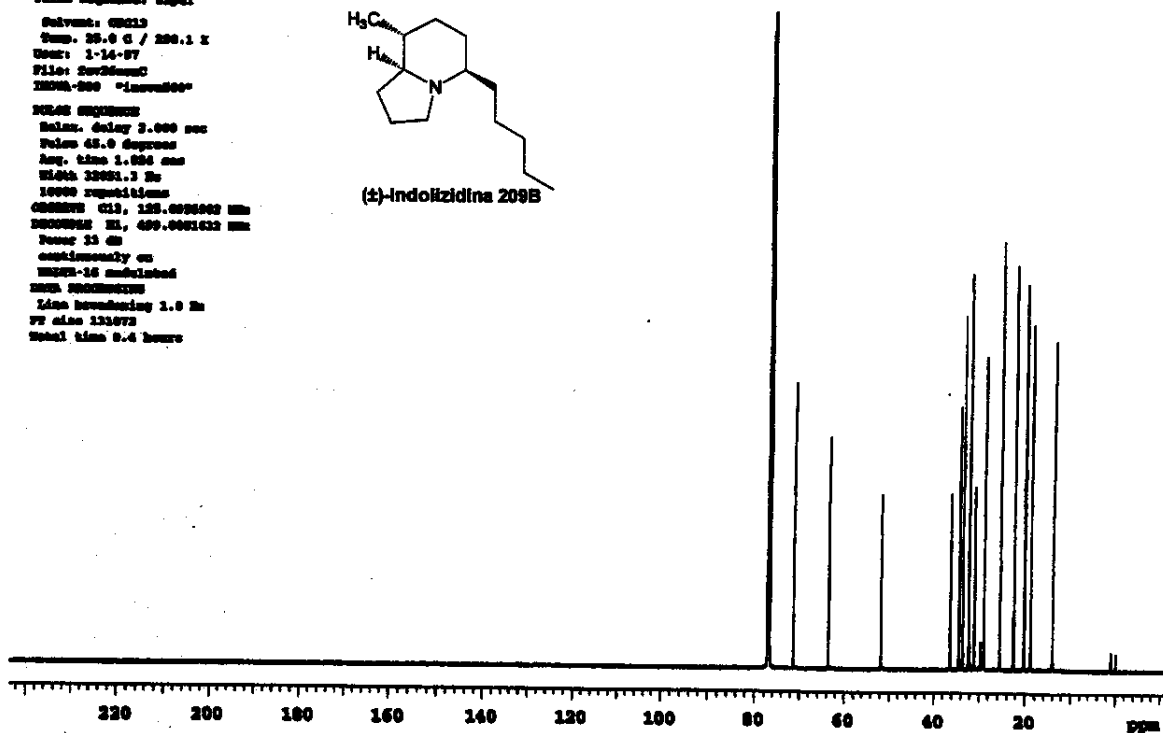
WALTZ-16 modulated

DATA ACQUISITION

Line broadening 1.0 Hz

FT also 131072

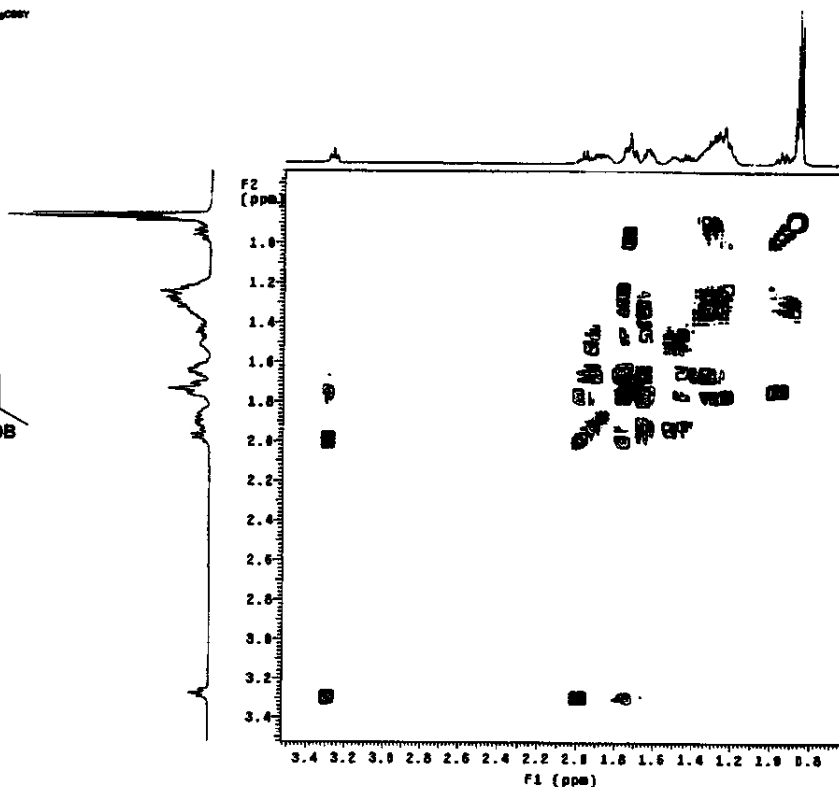
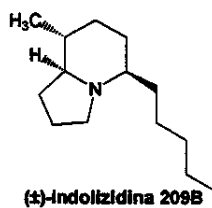
Total time 0.4 hours



Anexos Capítulo 4 Anexo Indolizidina_209B_gCOSY: gCOSY (CDCl₃, 500MHz, ta)

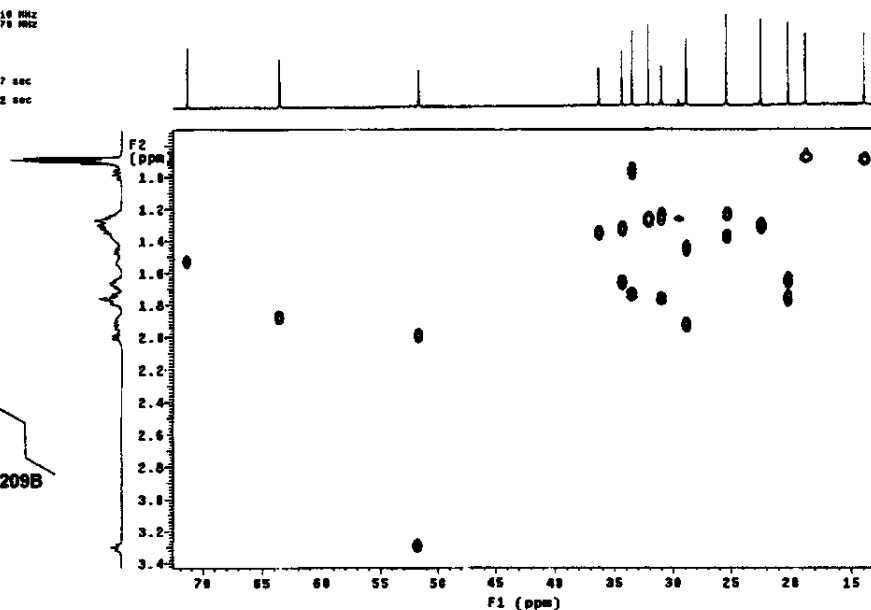
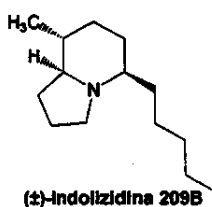
xvii

Adriano 269 cdc13 mar19amgCOSY
 Pulse Sequence: gCOSY

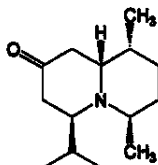


Anexo Indolizidina_209B_HSQC: HSQC (CDCl₃, 500MHz, ta)

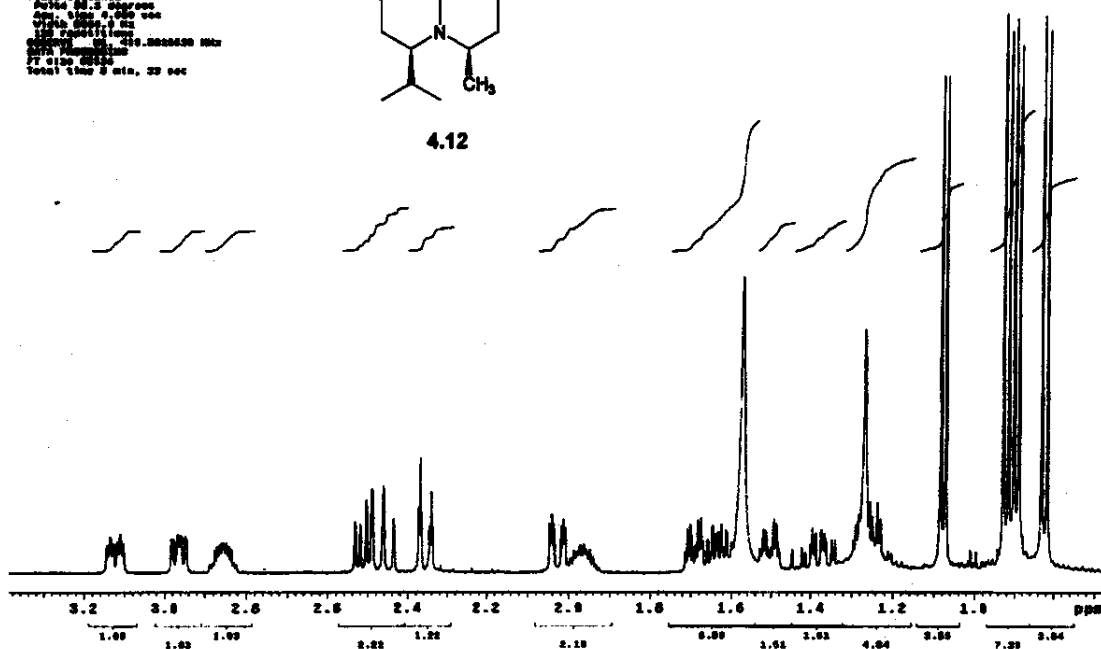
Adriano 269 cdc13 mar19amgHSQC
 Pulse Sequence: HSQC
 Solvent: CDCl₃
 Temp: 35.0 °C / 298.1 K
 User: i-14-07
 INDV1-500 "f1nm4500"
 PULSE SEQUENCE: HSQC
 Relax: delay 1.998 sec
 Acq. time 0.231 sec
 Width 4026.8 Hz
 F0 Width 11897.4 Hz
 32 F2 positions
 2 x 128 increments
 OBSERVE W1: 499.8826710 MHz
 DECODE W2: 125.7665778 MHz
 Power 45 dB
 on during acquisition
 off during delay
 GMP-1 unmodulated
 DATA PROCESSING
 Queue acquisition 0.167 sec
 v1 Data PROCESSING
 Queue acquisition 0.012 sec
 FT size 3840 x 1324
 Total time 2.0 hours



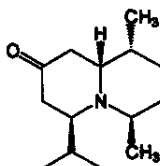

```
adriana st11z.20-1 ucisr cbr2ccmst5
Pulse Sequences: u$pu1
Solved: CUBS
Time: 1.0 0.0 0.0 250.1 K
Index: 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0
Pulse Sequences:
Pulse 20.3 seconds
Acc. time 0.000 sec
Vibrot 0.000 0.0 0.0
120 repetitions
Solved: CUBS
Time: 1.0 0.0 0.0 250.1 K
Index: 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0
PT 0.000 0.0 0.0
Total time 8 min, 33 sec
```



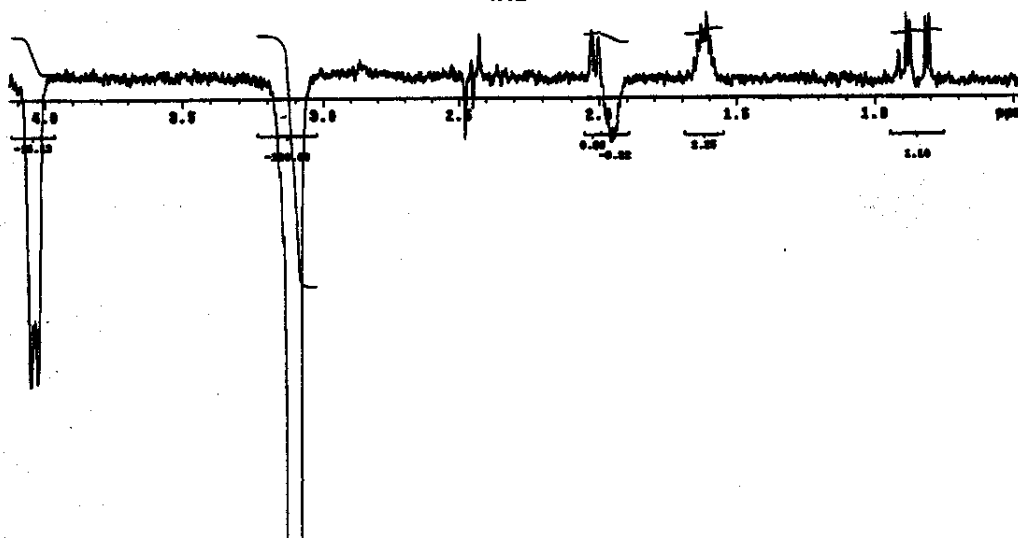
4.12



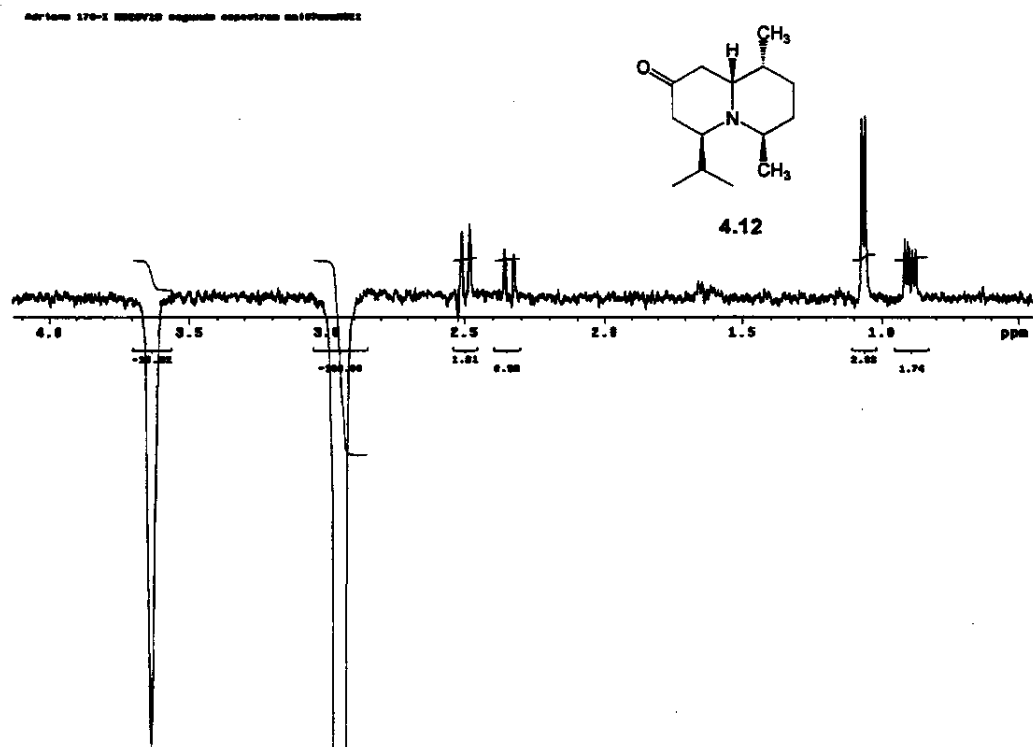
Adriano 170-2 000710 segundo espectro en 107mmM22



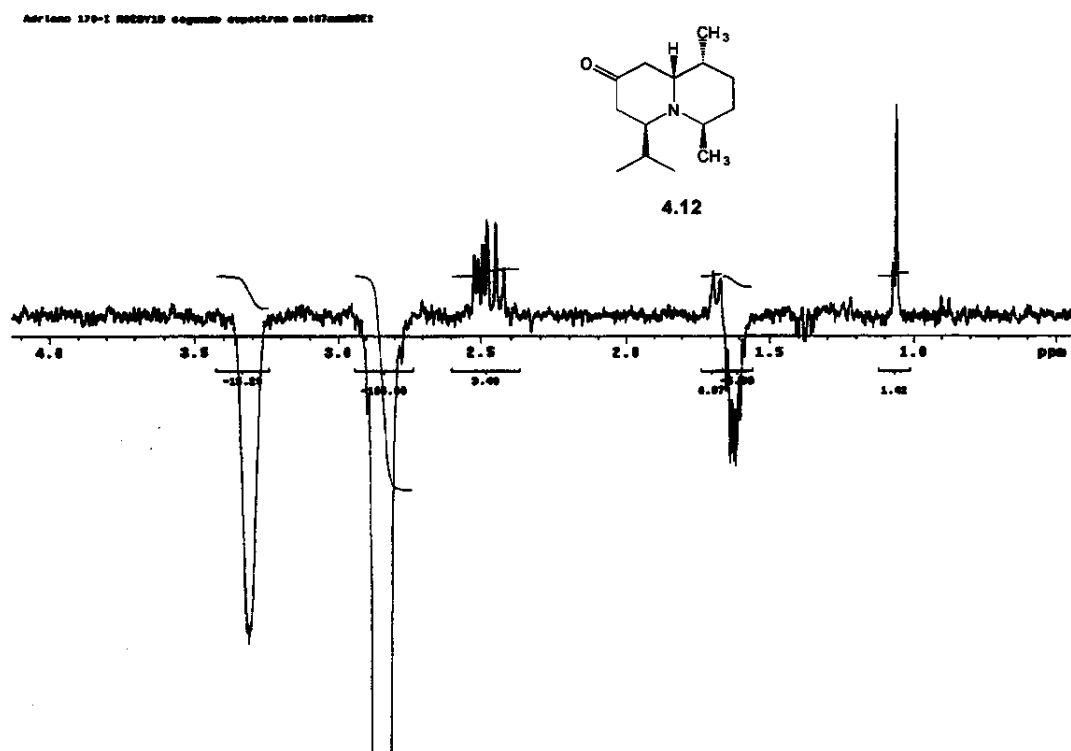
4.12



Anexo 4.12_NOESY1D: nOe: Irradiação δ 2,96 (CDCl₃, 500MHz, ta)



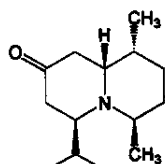
Anexo 4.12_NOESY1D: nOe: Irradiação δ 2,85 (CDCl₃, 500MHz, ta)



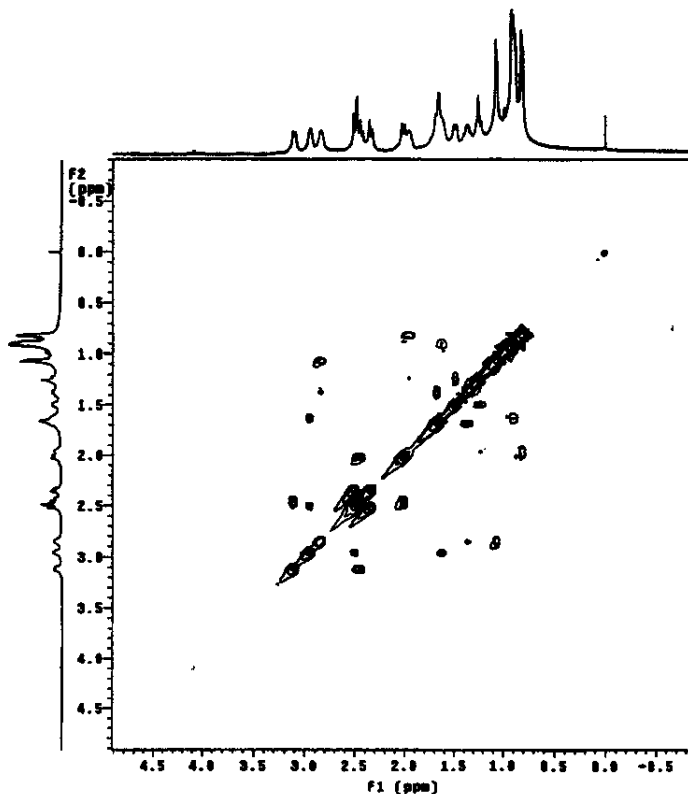
Anexos Capítulo 4 Anexo 4.12_gCOSY: gCOSY (CDCl₃, 500MHz, ta)

xxi

Adriano 170-1 adriano00007
 Solvent: CDCl₃
 Ambient temperature
 Name: ta
 PULSE SEQUENCE: gpcosy
 Relax. delay 3.000 sec
 Acq. time 0.170 sec
 F1 size 256.3 Hz
 F2 size 256.3 Hz
 5 repetitions
 256 increments
 OBSERVE CH: 13, 499.800000 MHz
 DATA PROCESSING
 Size (H1) 9.000 sec
 F1 SCA F2 0.000 sec
 Size (H1) 0.000 sec
 F2 size 1024 x 1024
 Total time 27 minutes

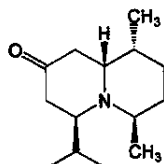


4.12

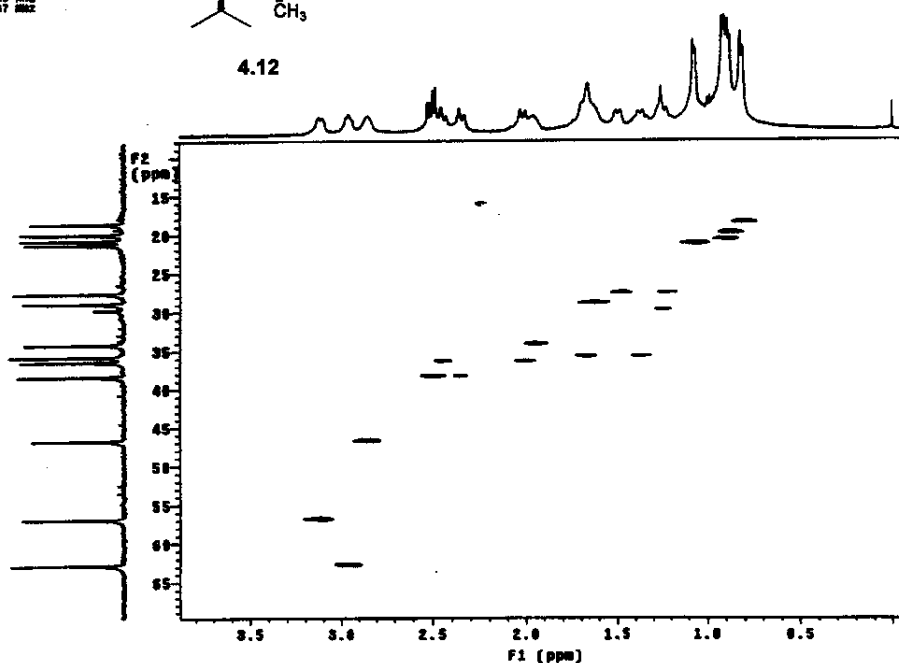


Anexo 4.12_HETCOR: HETCOR (CDCl₃, 500MHz, ta)

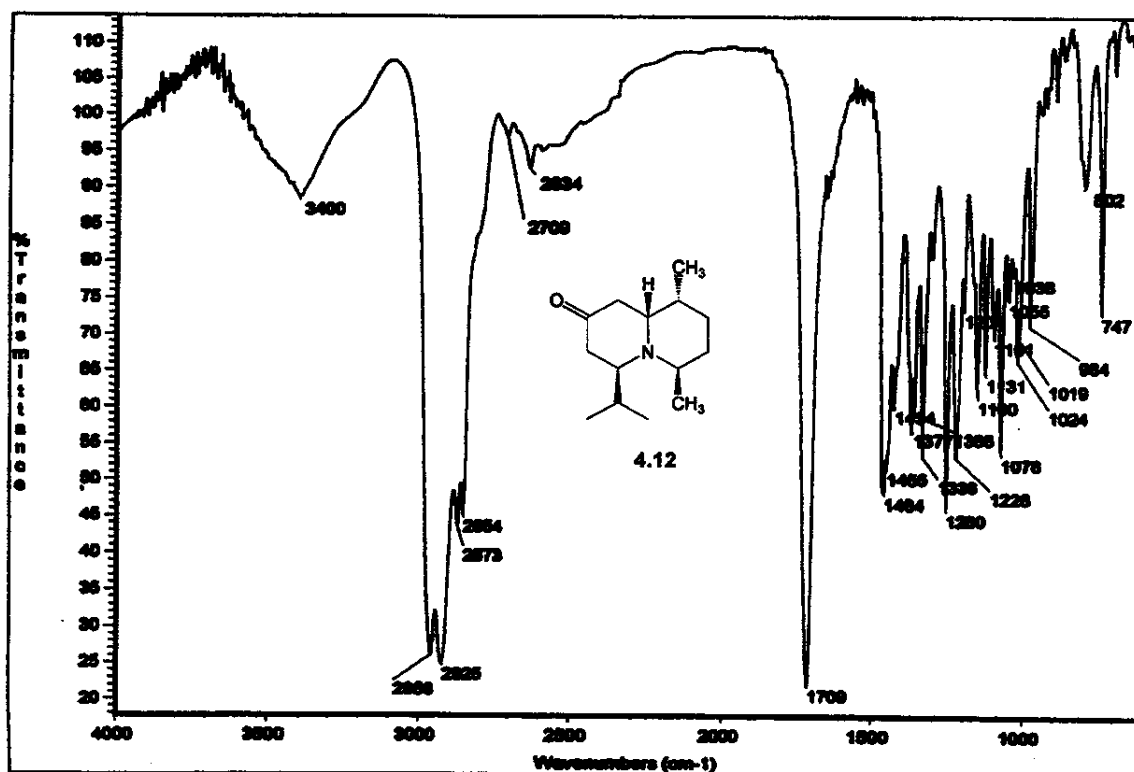
Adriano 170-1 adriano00007
 Solvent: CDCl₃
 Ambient temperature
 Name: ta
 Name: ta
 PULSE SEQUENCE: heter
 Relax. delay 3.000 sec
 Acq. time 0.000 sec
 F1 size 256.3 Hz
 F2 size 256.3 Hz
 5 repetitions
 128 increments
 OBSERVE CH: 13, 499.800000 MHz
 DECOUPLE CH: 1H, 499.800000 MHz
 Power 20 dB
 on during acquisition
 off during delay
 MLEV2-18 modulated
 DATA PROCESSING
 Size (H1) 9.000 sec
 F1 SCA F2 0.000 sec
 F2 size 1024 x 1024
 Total time 22.0 hours



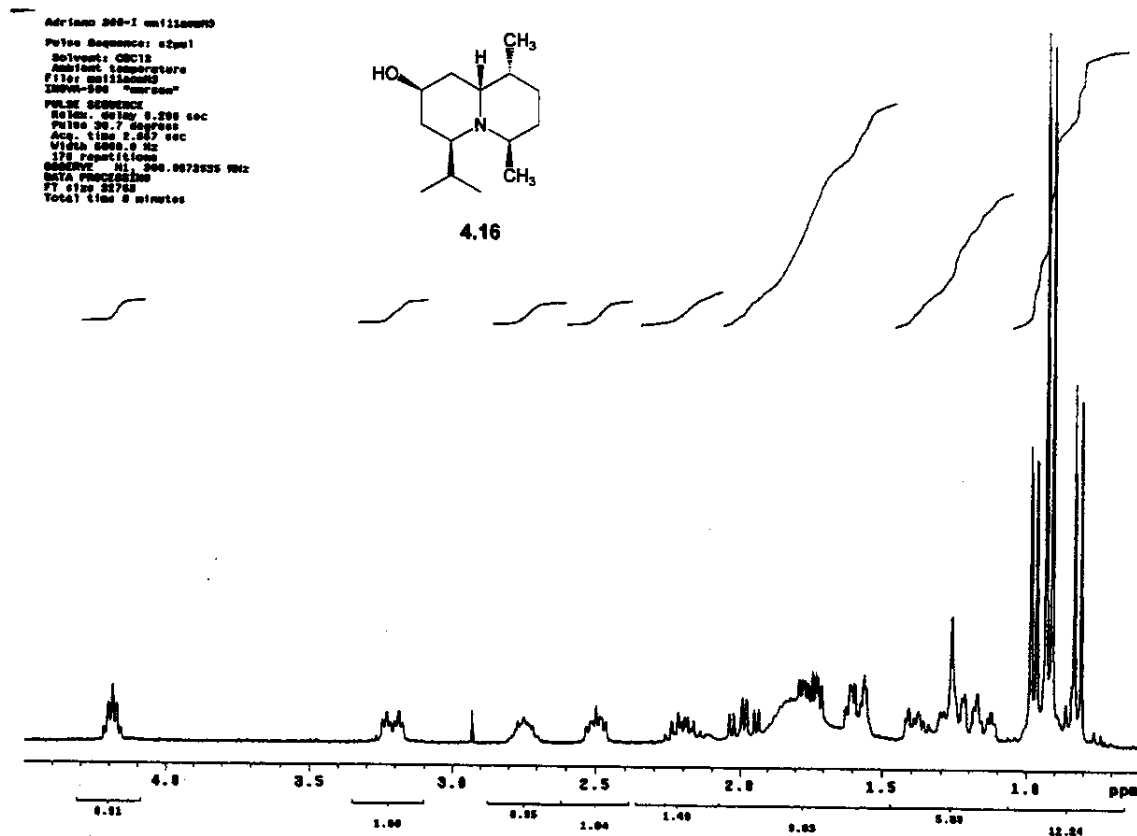
4.12



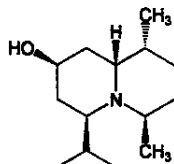
Anexo 4.12_IV: Filme em NaCl



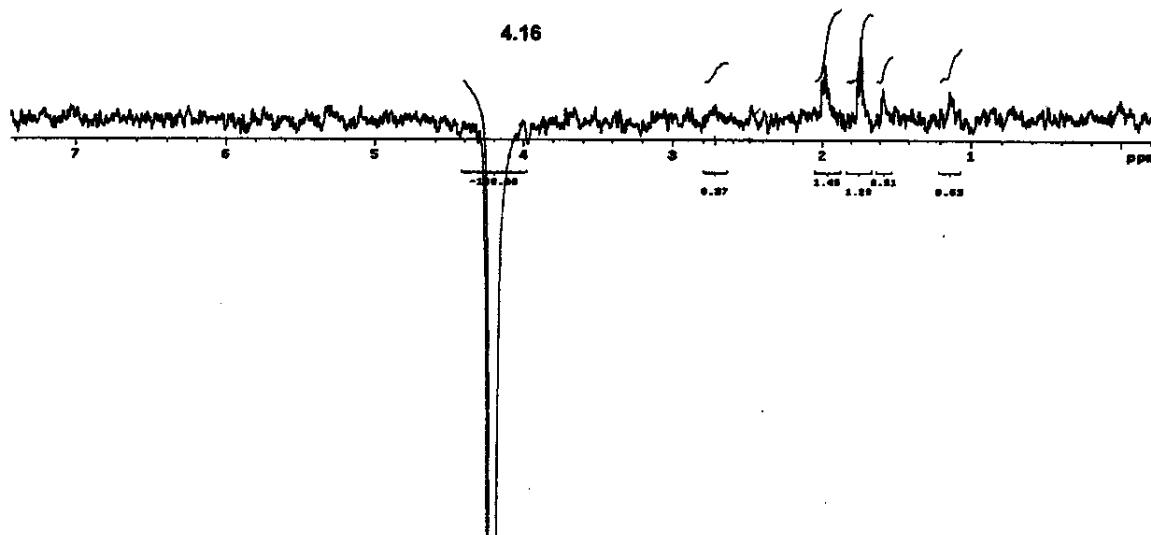
Anexo 4.16_H: ^1H -RMN (CDCl_3 , 500MHz, ta)



```
carbone 270-11 C6C18 MARILANNECYLINDR1  
Pulse Sequence: cyclopee  
Solvent: C6C18  
Ambient Temperature:  
Temperature - 9 degrees celsius  
  
PULSE SEQUENCE: cyclopee  
SOLVN. delay 4.000 sec  
Pulse 21.1 degree  
Mixing 0.000 sec  
Acq. time 3.001 sec  
victor 6000.0 MHz  
730 repetitions  
CONCENTRATION 0.0025000 Mmz  
DATA PROCESSING  
Line broadening 3.0 Hz  
pt time 1000  
Total time 53 minutes
```



4.16

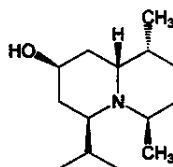


```

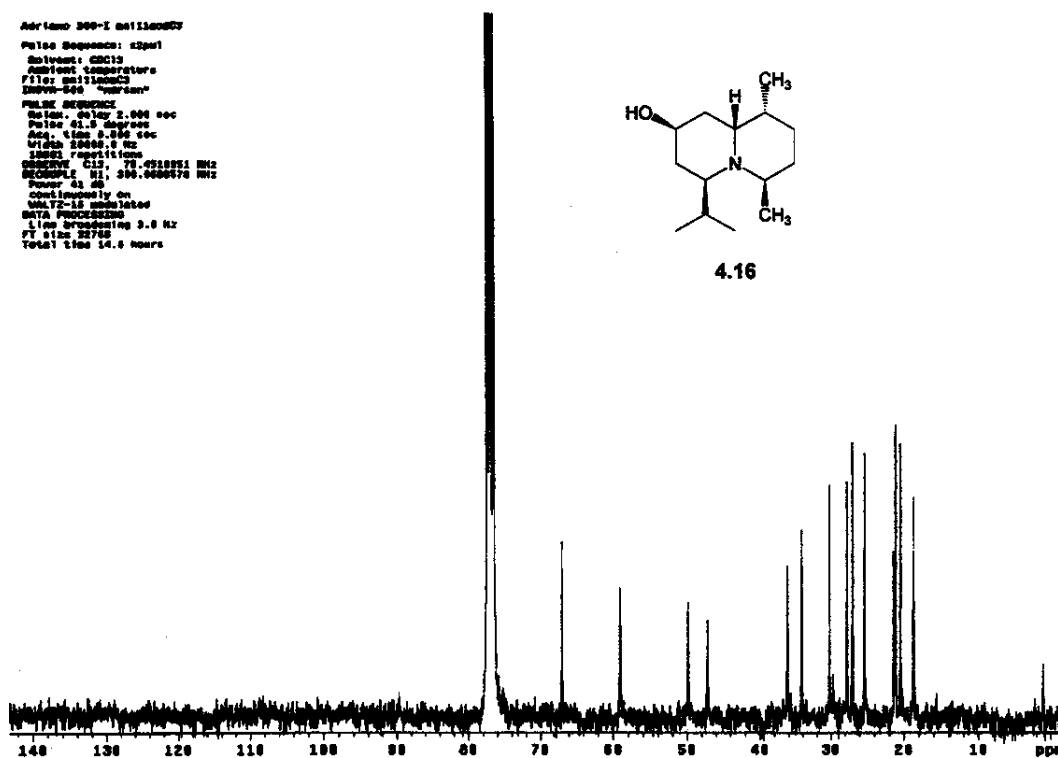
Adriano 300-I mailroomCZ
Pulse Sequence: z3pui
Solvent: CHCl3
Solvent Compartment
Pilot: 1111111111
INSTR-500 "varian"

PULSE SEQUENCE
Soln. delay 2.000 sec
Pulse 41.5 degrees
Acq. time 0.000 sec
Width 20000.0 Hz
Sweep repetitions
=====
SOLVENT CH 300.4510951 MHz
DECOUPLE CH 300.4500470 MHz
Power 41 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PULSING
Time between 3.0 Hz
PT size 22745
Total time 14.5 hours

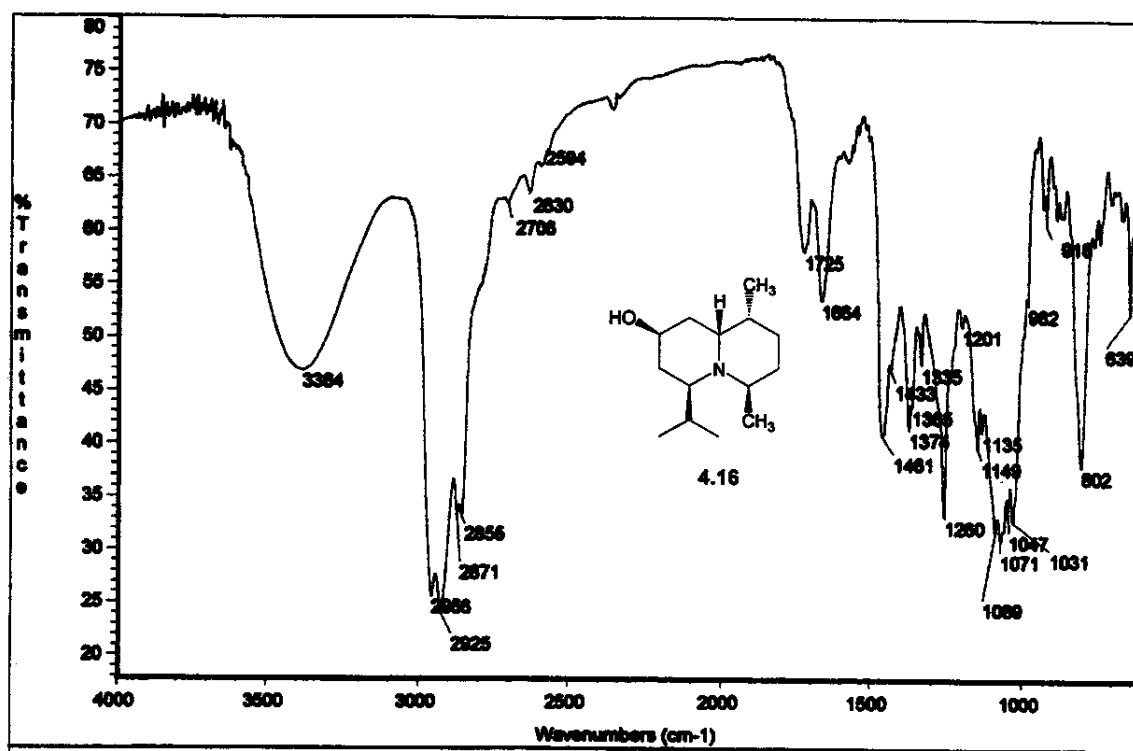
```



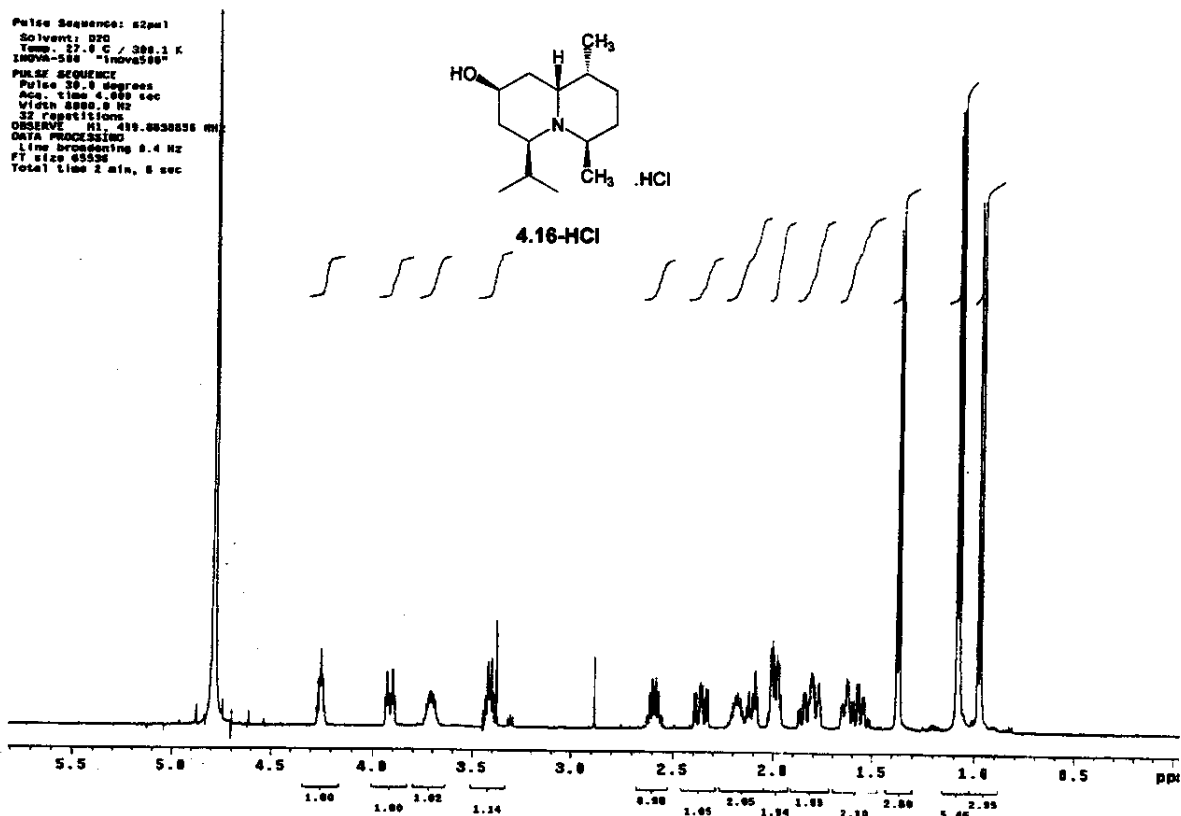
4.16



Anexo 4.16_IV: Filme em NaCl



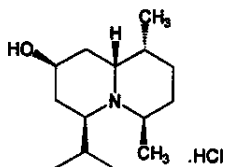
Anexo 4.16-HCl_H: ^1H -RMN (D_2O , 500MHz, ta)



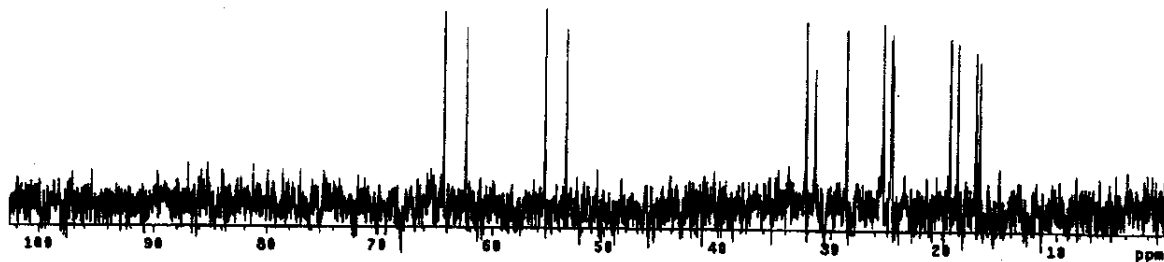
Anexos Capítulo 4
Anexo 4.16-HCl_C: ^{13}C -RMN (D_2O , 125,7MHz, ta)

xxvi

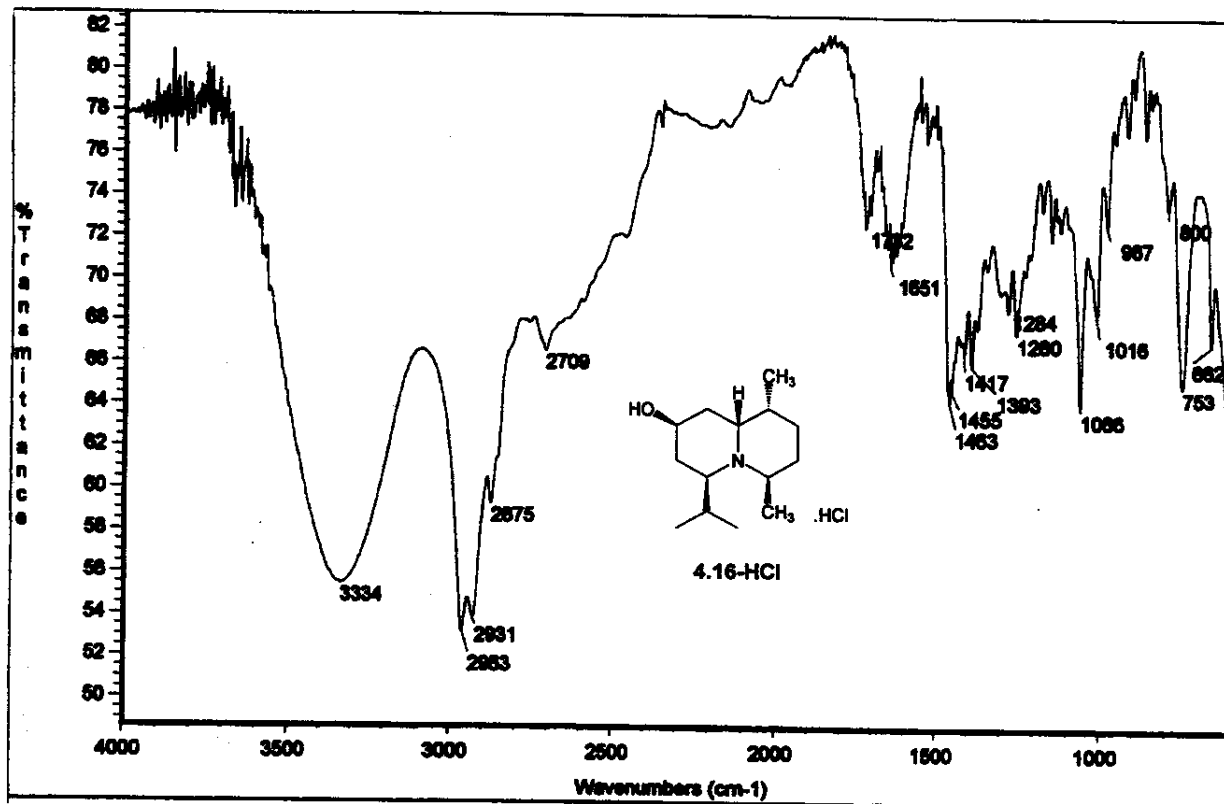
Adriano 300-mr1 020 m0121mmC
 Pulse Sequence: zgpg30
 Solvent: D2O
 Temp: 27.0 C / 300.1 K
 User: j-16-97
 File: m0121mmC
 IN000-100 "inova500"
 PULSE SEQUENCE
 Relax. delay 1.500 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.024 sec
 VSWH 22061.3 Hz
 10000 repetitions
 OBSERVE C13: 125.095000 MHz
 DECOUPLE H1: 400.268470 MHz
 Power 30 dB
 Continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 4.0 Hz
 FT size 131072
 Total time 7 hr, 2 min, 12 sec



4.16-HCl

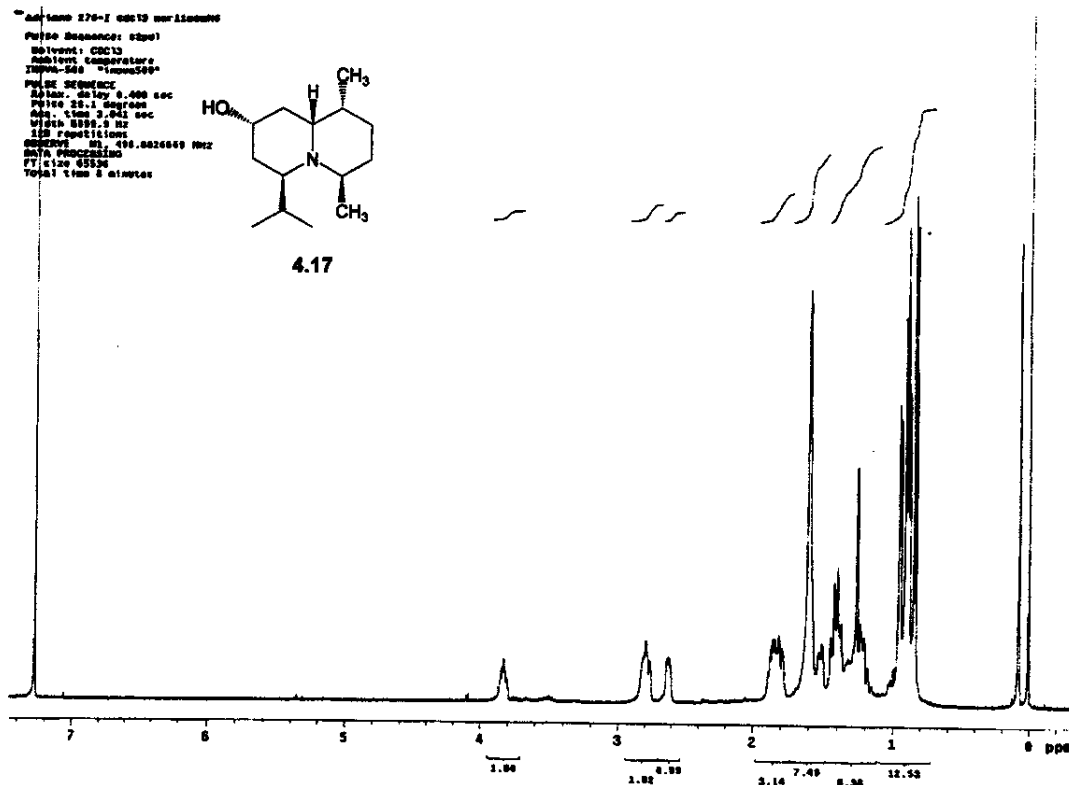


Anexo 4.16-HCl_IV: Filme em NaCl

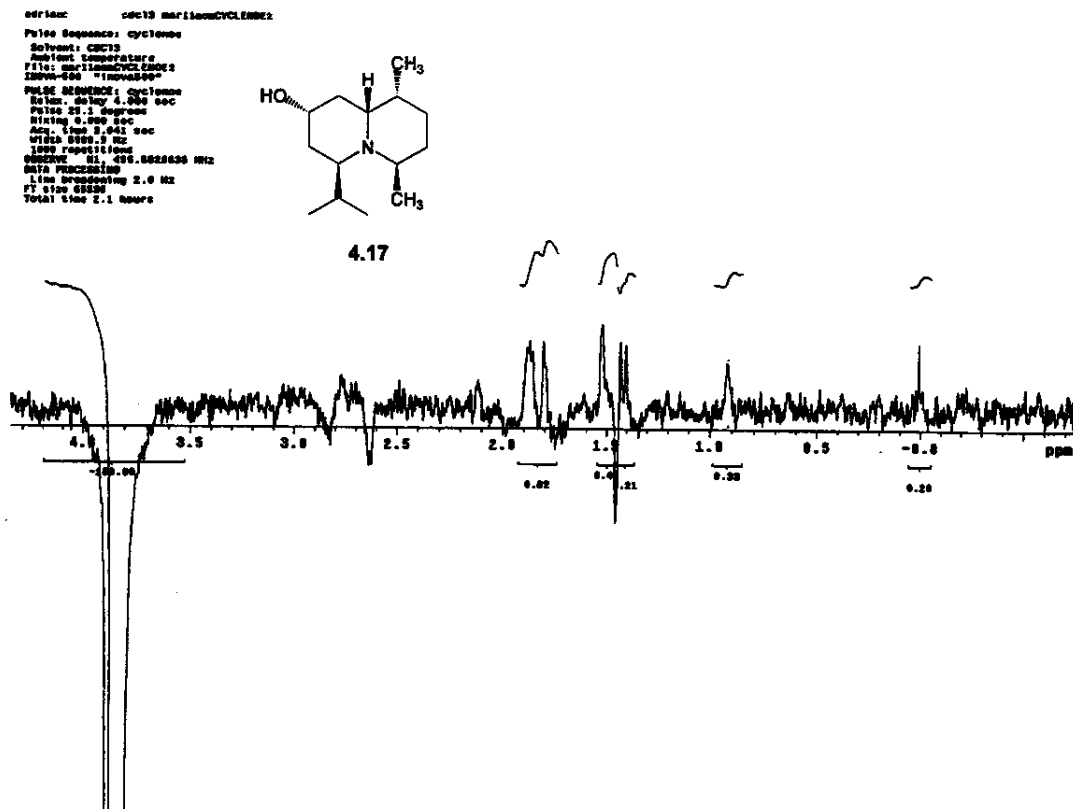


Anexos Capítulo 4
 Anexo 4.17_H: ^1H -RMN (CDCl_3 , 500MHz, ta)

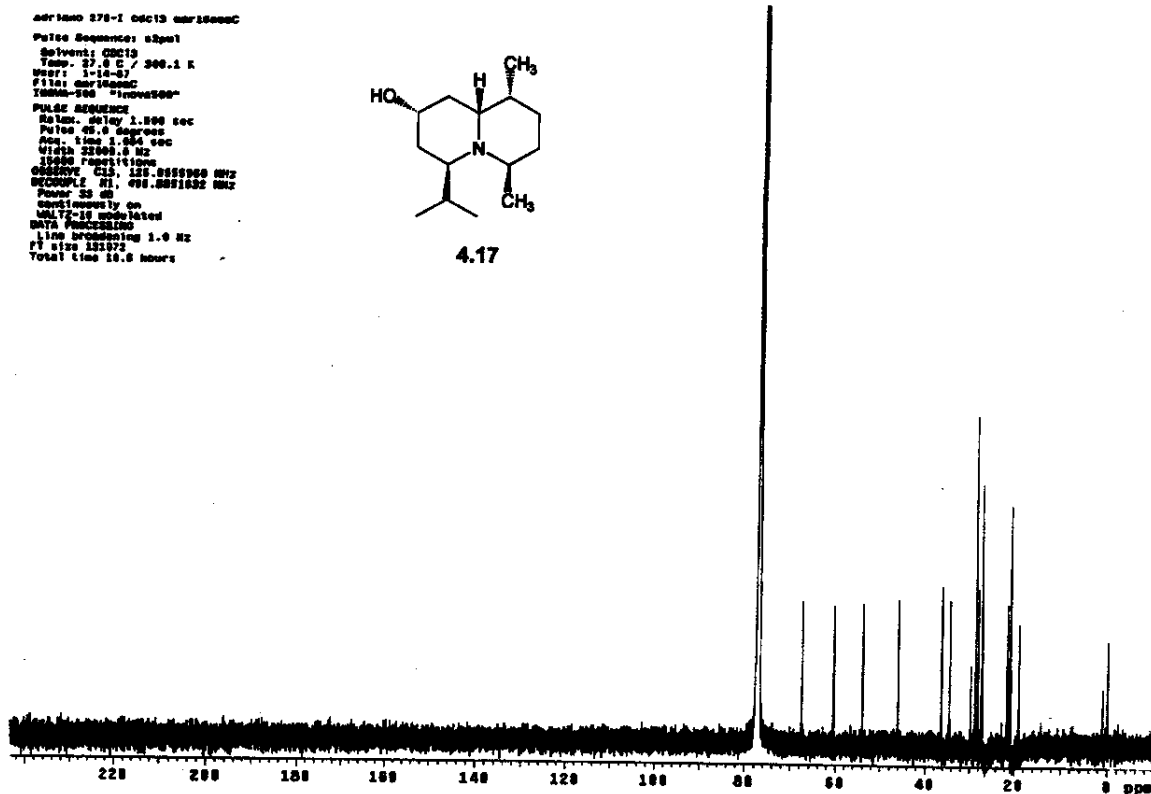
xxvii



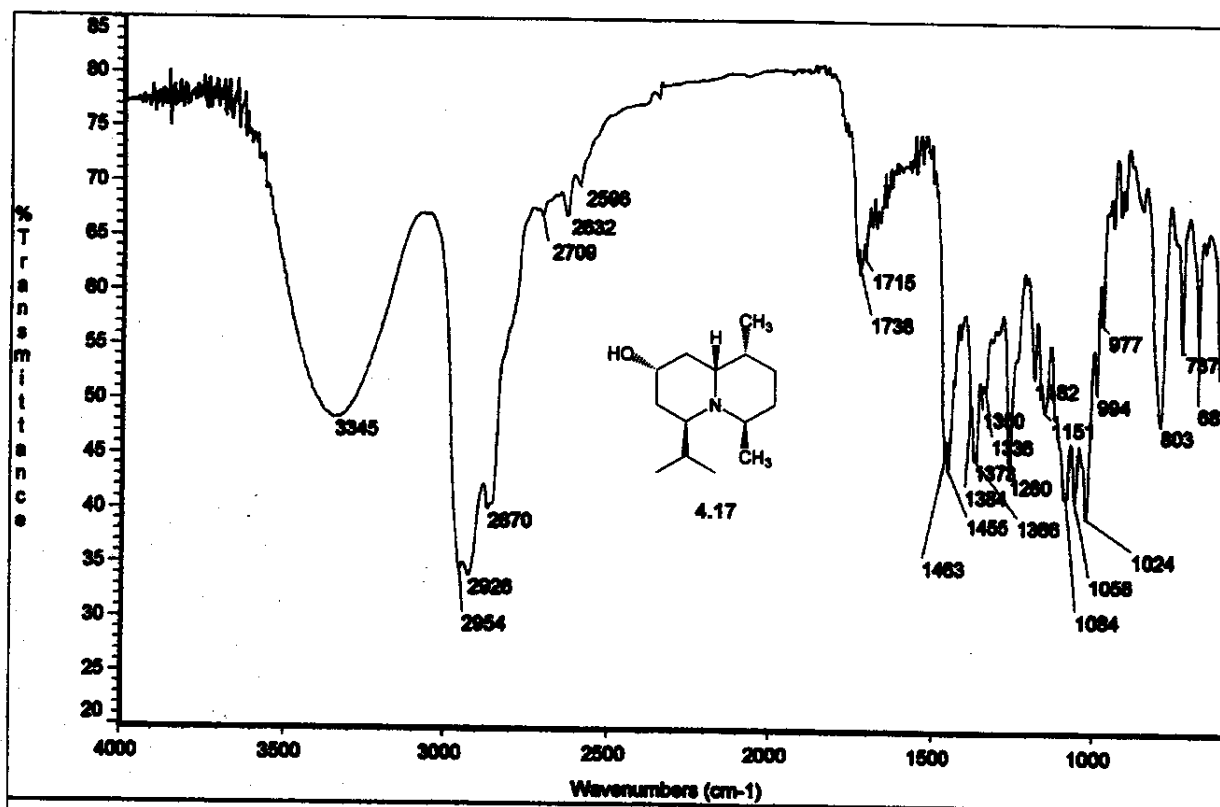
Anexo 4.17_CYCLENONE: nOe: Irradiação δ 3,83 (CDCl_3 , 500MHz, ta)



Anexo 4.17_C: ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 125,7MHz, ta)

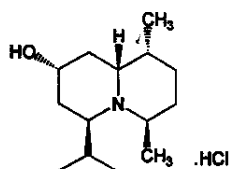


Anexo 4.17_IV: Filme em NaCl

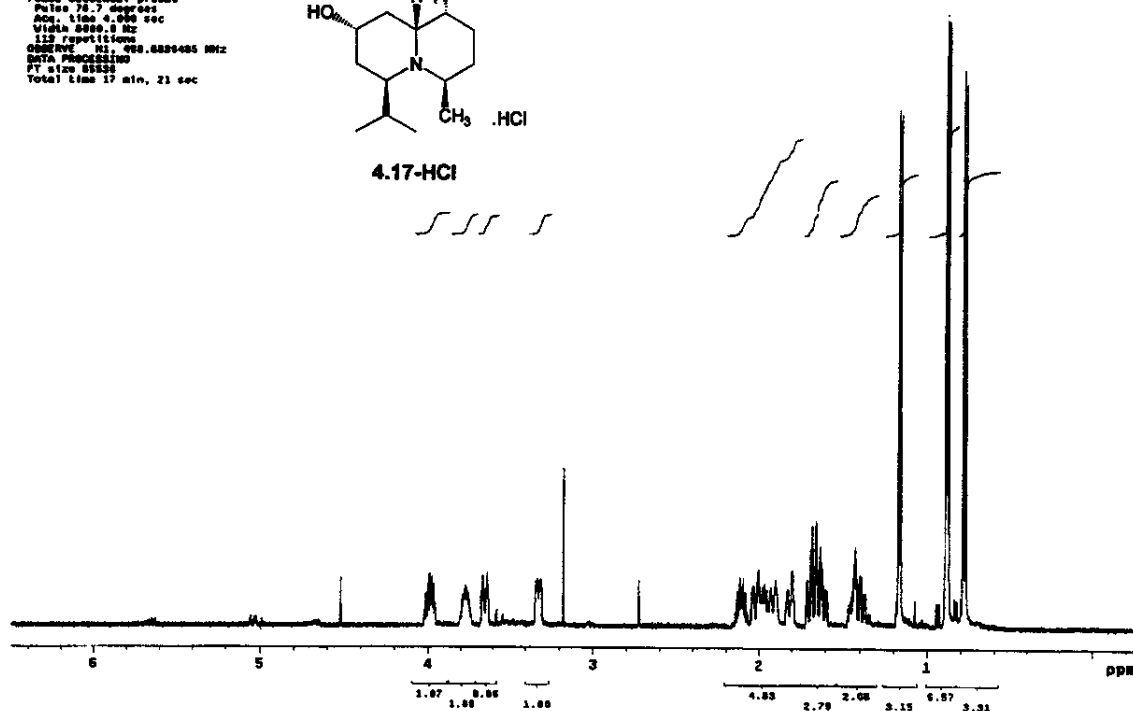


Anexo 4.17-HCl_H: ^1H -RMN (D_2O , 500MHz, ta)

Adriano 2002-041 020 JORDIAC0005
 Pulse Sequence: presat
 Solvent: D2O
 Ambient temperature
 300K-500 -10000000
 PULSE SEQUENCE: presat
 Pulse 70.7 degrees
 Acq. time 4.000 sec
 Width 6550.0 Hz
 112 repetitions
 OBSERVE F1: 500.000400 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 65536
 Total time 17 min, 21 sec



4.17-HCl

Anexo 4.17-HCl_CYCLEN0E: nOe: Irradiação δ 3,83 (D_2O , 500MHz, ta)

Adriano 2002-041 020 JORDIAC0005
 Pulse Sequence: CYCLEN0E
 Solvent: D2O
 Temp: 300.2 K
 P1: 1.0000000000000000
 P2: 1.0000000000000000
 P3: 1.0000000000000000
 P4: 1.0000000000000000
 P5: 1.0000000000000000
 P6: 1.0000000000000000
 P7: 1.0000000000000000
 P8: 1.0000000000000000
 P9: 1.0000000000000000
 P10: 1.0000000000000000
 P11: 1.0000000000000000
 P12: 1.0000000000000000
 P13: 1.0000000000000000
 P14: 1.0000000000000000
 P15: 1.0000000000000000
 P16: 1.0000000000000000
 P17: 1.0000000000000000
 P18: 1.0000000000000000
 P19: 1.0000000000000000
 P20: 1.0000000000000000
 P21: 1.0000000000000000
 P22: 1.0000000000000000
 P23: 1.0000000000000000
 P24: 1.0000000000000000
 P25: 1.0000000000000000
 P26: 1.0000000000000000
 P27: 1.0000000000000000
 P28: 1.0000000000000000
 P29: 1.0000000000000000
 P30: 1.0000000000000000
 P31: 1.0000000000000000
 P32: 1.0000000000000000
 P33: 1.0000000000000000
 P34: 1.0000000000000000
 P35: 1.0000000000000000
 P36: 1.0000000000000000
 P37: 1.0000000000000000
 P38: 1.0000000000000000
 P39: 1.0000000000000000
 P40: 1.0000000000000000
 P41: 1.0000000000000000
 P42: 1.0000000000000000
 P43: 1.0000000000000000
 P44: 1.0000000000000000
 P45: 1.0000000000000000
 P46: 1.0000000000000000
 P47: 1.0000000000000000
 P48: 1.0000000000000000
 P49: 1.0000000000000000
 P50: 1.0000000000000000
 P51: 1.0000000000000000
 P52: 1.0000000000000000
 P53: 1.0000000000000000
 P54: 1.0000000000000000
 P55: 1.0000000000000000
 P56: 1.0000000000000000
 P57: 1.0000000000000000
 P58: 1.0000000000000000
 P59: 1.0000000000000000
 P60: 1.0000000000000000
 P61: 1.0000000000000000
 P62: 1.0000000000000000
 P63: 1.0000000000000000
 P64: 1.0000000000000000
 P65: 1.0000000000000000
 P66: 1.0000000000000000
 P67: 1.0000000000000000
 P68: 1.0000000000000000
 P69: 1.0000000000000000
 P70: 1.0000000000000000
 P71: 1.0000000000000000
 P72: 1.0000000000000000
 P73: 1.0000000000000000
 P74: 1.0000000000000000
 P75: 1.0000000000000000
 P76: 1.0000000000000000
 P77: 1.0000000000000000
 P78: 1.0000000000000000
 P79: 1.0000000000000000
 P80: 1.0000000000000000
 P81: 1.0000000000000000
 P82: 1.0000000000000000
 P83: 1.0000000000000000
 P84: 1.0000000000000000
 P85: 1.0000000000000000
 P86: 1.0000000000000000
 P87: 1.0000000000000000
 P88: 1.0000000000000000
 P89: 1.0000000000000000
 P90: 1.0000000000000000
 P91: 1.0000000000000000
 P92: 1.0000000000000000
 P93: 1.0000000000000000
 P94: 1.0000000000000000
 P95: 1.0000000000000000
 P96: 1.0000000000000000
 P97: 1.0000000000000000
 P98: 1.0000000000000000
 P99: 1.0000000000000000
 P100: 1.0000000000000000
 P101: 1.0000000000000000
 P102: 1.0000000000000000
 P103: 1.0000000000000000
 P104: 1.0000000000000000
 P105: 1.0000000000000000
 P106: 1.0000000000000000
 P107: 1.0000000000000000
 P108: 1.0000000000000000
 P109: 1.0000000000000000
 P110: 1.0000000000000000
 P111: 1.0000000000000000
 P112: 1.0000000000000000
 P113: 1.0000000000000000
 P114: 1.0000000000000000
 P115: 1.0000000000000000
 P116: 1.0000000000000000
 P117: 1.0000000000000000
 P118: 1.0000000000000000
 P119: 1.0000000000000000
 P120: 1.0000000000000000
 P121: 1.0000000000000000
 P122: 1.0000000000000000
 P123: 1.0000000000000000
 P124: 1.0000000000000000
 P125: 1.0000000000000000
 P126: 1.0000000000000000
 P127: 1.0000000000000000
 P128: 1.0000000000000000
 P129: 1.0000000000000000
 P130: 1.0000000000000000
 P131: 1.0000000000000000
 P132: 1.0000000000000000
 P133: 1.0000000000000000
 P134: 1.0000000000000000
 P135: 1.0000000000000000
 P136: 1.0000000000000000
 P137: 1.0000000000000000
 P138: 1.0000000000000000
 P139: 1.0000000000000000
 P140: 1.0000000000000000
 P141: 1.0000000000000000
 P142: 1.0000000000000000
 P143: 1.0000000000000000
 P144: 1.0000000000000000
 P145: 1.0000000000000000
 P146: 1.0000000000000000
 P147: 1.0000000000000000
 P148: 1.0000000000000000
 P149: 1.0000000000000000
 P150: 1.0000000000000000
 P151: 1.0000000000000000
 P152: 1.0000000000000000
 P153: 1.0000000000000000
 P154: 1.0000000000000000
 P155: 1.0000000000000000
 P156: 1.0000000000000000
 P157: 1.0000000000000000
 P158: 1.0000000000000000
 P159: 1.0000000000000000
 P160: 1.0000000000000000
 P161: 1.0000000000000000
 P162: 1.0000000000000000
 P163: 1.0000000000000000
 P164: 1.0000000000000000
 P165: 1.0000000000000000
 P166: 1.0000000000000000
 P167: 1.0000000000000000
 P168: 1.0000000000000000
 P169: 1.0000000000000000
 P170: 1.0000000000000000
 P171: 1.0000000000000000
 P172: 1.0000000000000000
 P173: 1.0000000000000000
 P174: 1.0000000000000000
 P175: 1.0000000000000000
 P176: 1.0000000000000000
 P177: 1.0000000000000000
 P178: 1.0000000000000000
 P179: 1.0000000000000000
 P180: 1.0000000000000000
 P181: 1.0000000000000000
 P182: 1.0000000000000000
 P183: 1.0000000000000000
 P184: 1.0000000000000000
 P185: 1.0000000000000000
 P186: 1.0000000000000000
 P187: 1.0000000000000000
 P188: 1.0000000000000000
 P189: 1.0000000000000000
 P190: 1.0000000000000000
 P191: 1.0000000000000000
 P192: 1.0000000000000000
 P193: 1.0000000000000000
 P194: 1.0000000000000000
 P195: 1.0000000000000000
 P196: 1.0000000000000000
 P197: 1.0000000000000000
 P198: 1.0000000000000000
 P199: 1.0000000000000000
 P200: 1.0000000000000000
 P201: 1.0000000000000000
 P202: 1.0000000000000000
 P203: 1.0000000000000000
 P204: 1.0000000000000000
 P205: 1.0000000000000000
 P206: 1.0000000000000000
 P207: 1.0000000000000000
 P208: 1.0000000000000000
 P209: 1.0000000000000000
 P210: 1.0000000000000000
 P211: 1.0000000000000000
 P212: 1.0000000000000000
 P213: 1.0000000000000000
 P214: 1.0000000000000000
 P215: 1.0000000000000000
 P216: 1.0000000000000000
 P217: 1.0000000000000000
 P218: 1.0000000000000000
 P219: 1.0000000000000000
 P220: 1.0000000000000000
 P221: 1.0000000000000000
 P222: 1.0000000000000000
 P223: 1.0000000000000000
 P224: 1.0000000000000000
 P225: 1.0000000000000000
 P226: 1.0000000000000000
 P227: 1.0000000000000000
 P228: 1.0000000000000000
 P229: 1.0000000000000000
 P230: 1.0000000000000000
 P231: 1.0000000000000000
 P232: 1.0000000000000000
 P233: 1.0000000000000000
 P234: 1.0000000000000000
 P235: 1.0000000000000000
 P236: 1.0000000000000000
 P237: 1.0000000000000000
 P238: 1.0000000000000000
 P239: 1.0000000000000000
 P240: 1.0000000000000000
 P241: 1.0000000000000000
 P242: 1.0000000000000000
 P243: 1.0000000000000000
 P244: 1.0000000000000000
 P245: 1.0000000000000000
 P246: 1.0000000000000000
 P247: 1.0000000000000000
 P248: 1.0000000000000000
 P249: 1.0000000000000000
 P250: 1.0000000000000000
 P251: 1.0000000000000000
 P252: 1.0000000000000000
 P253: 1.0000000000000000
 P254: 1.0000000000000000
 P255: 1.0000000000000000
 P256: 1.0000000000000000
 P257: 1.0000000000000000
 P258: 1.0000000000000000
 P259: 1.0000000000000000
 P260: 1.0000000000000000
 P261: 1.0000000000000000
 P262: 1.0000000000000000
 P263: 1.0000000000000000
 P264: 1.0000000000000000
 P265: 1.0000000000000000
 P266: 1.0000000000000000
 P267: 1.0000000000000000
 P268: 1.0000000000000000
 P269: 1.0000000000000000
 P270: 1.0000000000000000
 P271: 1.0000000000000000
 P272: 1.0000000000000000
 P273: 1.0000000000000000
 P274: 1.0000000000000000
 P275: 1.0000000000000000
 P276: 1.0000000000000000
 P277: 1.0000000000000000
 P278: 1.0000000000000000
 P279: 1.0000000000000000
 P280: 1.0000000000000000
 P281: 1.0000000000000000
 P282: 1.0000000000000000
 P283: 1.0000000000000000
 P284: 1.0000000000000000
 P285: 1.0000000000000000
 P286: 1.0000000000000000
 P287: 1.0000000000000000
 P288: 1.0000000000000000
 P289: 1.0000000000000000
 P290: 1.0000000000000000
 P291: 1.0000000000000000
 P292: 1.0000000000000000
 P293: 1.0000000000000000
 P294: 1.0000000000000000
 P295: 1.0000000000000000
 P296: 1.0000000000000000
 P297: 1.0000000000000000
 P298: 1.0000000000000000
 P299: 1.0000000000000000
 P300: 1.0000000000000000
 P301: 1.0000000000000000
 P302: 1.0000000000000000
 P303: 1.0000000000000000
 P304: 1.0000000000000000
 P305: 1.0000000000000000
 P306: 1.0000000000000000
 P307: 1.0000000000000000
 P308: 1.0000000000000000
 P309: 1.0000000000000000
 P310: 1.0000000000000000
 P311: 1.0000000000000000
 P312: 1.0000000000000000
 P313: 1.0000000000000000
 P314: 1.0000000000000000
 P315: 1.0000000000000000
 P316: 1.0000000000000000
 P317: 1.0000000000000000
 P318: 1.0000000000000000
 P319: 1.0000000000000000
 P320: 1.0000000000000000
 P321: 1.0000000000000000
 P322: 1.0000000000000000
 P323: 1.0000000000000000
 P324: 1.0000000000000000
 P325: 1.0000000000000000
 P326: 1.0000000000000000
 P327: 1.0000000000000000
 P328: 1.0000000000000000
 P329: 1.0000000000000000
 P330: 1.0000000000000000
 P331: 1.0000000000000000
 P332: 1.0000000000000000
 P333: 1.0000000000000000
 P334: 1.0000000000000000
 P335: 1.0000000000000000
 P336: 1.0000000000000000
 P337: 1.0000000000000000
 P338: 1.0000000000000000
 P339: 1.0000000000000000
 P340: 1.0000000000000000
 P341: 1.0000000000000000
 P342: 1.0000000000000000
 P343: 1.0000000000000000
 P344: 1.0000000000000000
 P345: 1.0000000000000000
 P346: 1.0000000000000000
 P347: 1.0000000000000000
 P348: 1.0000000000000000
 P349: 1.0000000000000000
 P350: 1.0000000000000000
 P351: 1.0000000000000000
 P352: 1.0000000000000000
 P353: 1.0000000000000000
 P354: 1.0000000000000000
 P355: 1.0000000000000000
 P356: 1.0000000000000000
 P357: 1.0000000000000000
 P358: 1.0000000000000000
 P359: 1.0000000000000000
 P360: 1.0000000000000000
 P361: 1.0000000000000000
 P362: 1.0000000000000000
 P363: 1.0000000000000000
 P364: 1.0000000000000000
 P365: 1.0000000000000000
 P366: 1.0000000000000000
 P367: 1.0000000000000000
 P368: 1.0000000000000000
 P369: 1.0000000000000000
 P370: 1.0000000000000000
 P371: 1.0000000000000000
 P372: 1.0000000000000000
 P373: 1.0000000000000000
 P374: 1.0000000000000000
 P375: 1.0000000000000000
 P376: 1.0000000000000000
 P377: 1.0000000000000000
 P378: 1.0000000000000000
 P379: 1.0000000000000000
 P380: 1.0000000000000000
 P381: 1.0000000000000000
 P382: 1.0000000000000000
 P383: 1.0000000000000000
 P384: 1.0000000000000000
 P385: 1.0000000000000000
 P386: 1.0000000000000000
 P387: 1.0000000000000000
 P388: 1.0000000000000000
 P389: 1.0000000000000000
 P390: 1.0000000000000000
 P391: 1.0000000000000000
 P392: 1.0000000000000000
 P393: 1.0000000000000000
 P394: 1.0000000000000000
 P395: 1.0000000000000000
 P396: 1.0000000000000000
 P397: 1.0000000000000000
 P398: 1.0000000000000000
 P399: 1.0000000000000000
 P400: 1.0000000000000000
 P401: 1.0000000000000000
 P402: 1.0000000000000000
 P4