

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

INSTITUTO DE QUÍMICA

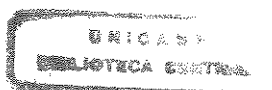
**Estudos sobre a Adição de Organozinco a Íons N-acilimínio
Cíclicos e Formação Diastereosseletiva de Centros Quaternários
em Sistemas Pirrolidínicos**

TESE DE DOUTORADO

Abril de 2001

Aluna: CRISTINA MARIA SCHUCH

Orientador: PROF. DR. RONALDO ALOISE PILLI



**UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE**

UNIDADE	BC
N.º CHAMADA:	TI UNICAMP
	Sch78e
V.	Ex.
TOMBO BC	46492
PROC.	16-39210-1
C	☐
D	☒
PREC.	R\$ 11,00
DATA	18/09/01
N.º CPD	

CM00158521-3

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

Sch78e

Schuch, Cristina Maria

Estudos sobre a adição de organozinco a íons N-acilimínio cíclicos e formação diastereosseletiva de centros quaternários em sistemas pirrolidínicos / Cristina Maria Schuch. -- Campinas, SP: [s.n], 2001.

Orientador: Ronaldo Aloise Pilli.

Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química.

1. Pirrolidinonas. 2. Organozinco. 3. metátese. 4. íons N-acilimínio I. Pilli, Ronaldo Aloise. II. Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química. III. Título.

Agradecimentos

A Ronaldo A. Pilli pela orientação. Pelo exemplo como orientador, pesquisador e professor. Foi um privilégio conviver e desfrutar diariamente de sua inteligência e competência. O que fica, chefe, é a confiança e amizade.

A Fapesp pelo auxílio financeiro, na forma de bolsa e de reserva técnica.

Aos colegas de laboratório e nossas tão frutíferas reuniões de grupo.

Aos colegas que se tornaram amigos durante estes quatro anos: Clécio e Maria Paula, Marcelo e patroas, Adriano e Fernanda, Maria Alice, Carlos Souto e Marta, Dennis e Adriana, Baiano, Bira, Beto e Raquel, Sandrinha e Edgar, Ivan, Alana, Giovanni e Elizandra. Foram tantos churrascos, festas, bons tempos....

Aos amigos do laboratório vizinho: Ítalo, Luiz Mazzini, João Carlos e Daniela, Ângelo, Claudinha, Paulo T., Helque, foi bom ter vocês por perto.

Aos técnicos e colaboradores do laboratório Rinaldo e Lindolfo, Vandinha e Cida (que saudades de vocês!).

Aos técnicos do RMN e Massas do Instituto de Química da Unicamp Sônia, Soninha, Paula, Cidão e Zelinda, pelas muitas análises.

Aos professores do Instituto de Química da Unicamp.

Aos amigos da Universidade Federal do Rio Grande do Sul que merecem tão bem sempre.

Aos professores da UFRGS, mestres competentes, responsáveis pela base de minha formação.

A Prof. Dra. Maria Luiza A. Von Holleben por ser uma verdadeira amiga e mestra.

Aos meus amigos de todas as horas, Sandro e Carla, verdadeiros irmãos...

A *Schuch Haus und Strieder Haus* por serem meu refúgio, meu lar doce lar.

A Ronaldo Nascimento a Antônio Queiroz da Rhodia pela oportunidade e confiança.

Aos recentes colegas de Rhodia pela convivência agradável.

A todos aqueles que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho.

*Dedico esta tese aos meus pais Nestor e Marta,
lutadores incansáveis.*

A André e nosso caminho.

De amar e ser amada eu já aprendi tudo...

Resumo

Estudos sobre a Adição de Organozinco a Íons N-Acilimínio Cíclicos e Formação Diastereosseletiva de Centros Quaternários em Sistemas Pirrolidínicos

No Capítulo 1, estão descritos os resultados obtidos para a adição de reagentes organozinco a íons N-aciclimínio e N-acicliminas cíclicas. Estudou-se a reatividade de dietilzinco e do reagente de Reformatsky em reações de α -amidoalquilação, promovidas por um ácido de Lewis, utilizando-se α -etoxicarbamatos e α -etoxilactamas. Também foi estudada a possibilidade de desenvolver uma versão assimétrica destas reações, utilizando para isso os ligantes quirais N-metil-efedrina, TADDOL e 1,2-bis-trifluorometanossulfonamida-cicloexano.

Nos Capítulos 2 e 3, desenvolveu-se uma metodologia para a formação de centros quaternários α -nitrogenados, através da adição seqüencial de um reagente organolítio e de um segundo nucleófilo de carbono à carbonila de imidas quirais. A adição de alquillítio e de acetiletos de lítio à imidas derivadas do ácido tartárico levou ao isolamento de 2-hidróxi-lactamas que foram utilizadas como precursoras de íons N-aciclimínio quirais para a adição de alitributilestanho, promovida por $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. 2-Pirrolidinonas-5,5-dissubstituídas foram isoladas em rendimentos de 36-66% e excessos diastereoisoméricos da ordem de 33 a >95%. A redução das 2-hidróxi-lactamas com trietilsilano levou ao isolamento de 2-pirrolidinonas *trans*-5-substituídas em 50-66% rendimento e 80 a >95% e.d. A estereoquímica da adição do nucleófilo foi *cis* ao substituinte hidroxílico na posição α , em todos os casos estudados. Alguns compostos dialilados foram submetidos às condições de metátese de olefinas, empregando o catalisador de Grubbs para a síntese de sistemas indolizidínicos contendo um centro quaternário na junção do anel. Em condições de metátese de eninos um sistema pirrolizidínico altamente funcionalizado foi sintetizado.

A adição de alquillítio à imidas derivadas do ácido málico, na presença de CeCl_3 , seguida da adição de um segundo nucleófilo de carbono na presença de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, levou à síntese regio- e diastereosseletiva de 2-pirrolidinonas-5,5-dissubstituídas, em rendimentos de 50-66% e em excessos diastereoisoméricos de 76 a >95%. A redução com trietilsilano levou à síntese de 2-pirrolidinonas-3,5-*trans*-dissubstituídas em rendimentos de 51-63% e em 67 a >95% e.d. A estereoquímica da adição do nucleófilo foi *cis* ao substituinte hidroxílico ligado ao centro estereogênico na posição β .

Esta metodologia foi aplicada à síntese do aminoácido não-proteinogênico *trans*-4-hidróxi-D-prolina e de precursores de aminoácidos α,α -dissubstituídos.

Palavras-chave: Pirrolidinonas, organozinco, metátese, íons N-aciclimínio, *trans*-4-hidróxi-D-prolina.

Abstract

Studies on the Addition of Organozinc to *N*-Acyliminium Ions and the Formation of Quaternary Stereocenters in Pyrrolidinic Systems

The first chapter describes the addition of organozinc reagents to cyclic *N*-acyliminium ions and *N*-acylimines. The reactivities of diethylzinc and Reformatsky reagent were studied towards the α -amidoalkylation reaction of α -ethoxycarbamates and α -ethoxylactams, promoted by a Lewis acid. The asymmetric version of these reactions employing some chiral ligands as *N*-methyl ephedrine, TADDOL and 1,2-bis-trifluoromethanesulfonamide cyclohexane was investigated.

The second and third chapters focus the creation of quaternary stereocenters through the sequential addition of an organometallic and a second carbon nucleophiles to carbonyl group of chiral imides. The addition of alkyllithium and lithium acetylides to imides derived from tartaric acid led to the isolation of 2-hydroxy lactams which were employed as the precursors of chiral *N*-acyliminium ion for the addition of allyltributyltin promoted by $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. 2-Pyrrolidinones-5,5-disubstituted were synthesized in 36-66% yields and 33 to >95% d.e. while the reduction products, *trans*-5-substituted 2-pyrrolidinones, were synthesized in 50 to 66% yields and 80 to >95% d.e. In all cases studied, the addition of nucleophiles to *N*-acyliminium ion occurred *cis* to the protected hydroxyl group attached to the stereocenter at the α position.

Cyclization of an *N*-allyl-5-propargyl pyrrolidinone and *N*-allyl-5-allyl-5-substituted pyrrolidinones using Grubbs' catalyst led to the preparation of a dehydropyrrolizinone and some dehydroindolizinones containing a quaternary stereocenter.

The addition of alkyllithium to imides derived from malic acid, in the presence of cerium trichloride, followed by the addition of a second carbon nucleophile to the transient *N*-acyliminium ion, led to the regio- and diastereoselective synthesis of 5,5-disubstituted 2-pyrrolidinones in 50 to 66% yields and 67 to >95% d.e. The reduction of the intermediate with triethylsilane/ $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ led to the preparation of *trans*-3,5-disubstituted 2-pyrrolidinones in 51 to 63% yields and 67 to >95% d.e. The stereochemistry of the addition of the nucleophile occurred *cis* to the protected hydroxyl group attached to stereogenic center at the β position.

The methodology developed was applied in the synthesis of unnatural amino acid *trans*-4-hydroxy-D-proline and some precursors of α,α -disubstituted amino acids.

Keywords: pyrrolidinones, organozinc, metathesis, *N*-acyliminium ions, *trans*-4-hydroxy-D-proline.

Curriculum Vitae

CRISTINA MARIA SCHUCH

DADOS PESSOAIS

DATA DE NASCIMENTO: 04 DE ABRIL DE 1969; PORTÃO/RS.

ENDEREÇO: Rua Votorantim, 100 – Bloco 1 – apto 21

Cep: 13073-090 – Vila Nova – Campinas – SP

Tel: (019) 3243-7003

FORMAÇÃO DE NÍVEL SUPERIOR

GRADUAÇÃO

- **Bacharel em Química** – 1989 a 1993

Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Porto Alegre/RS

PÓS-GRADUAÇÃO

- **Mestre em Química** – 1994 a 1996

Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Porto Alegre/RS

Área: Síntese Orgânica

- **Doutor em Química** – 1997 a 2001

Universidade Estadual de Campinas

Área: Síntese Orgânica

PUBLICAÇÕES

- von Holleben, M.L.A. e **Schuch, C.M.** "Ativação do Peróxido de Hidrogênio para a Epoxidação de Olefinas Não-Funcionalizadas", *Química Nova*, **1997**, 20, 58-71.
- Pilli, R.A. and **Schuch, C.M.** "Creation of Quaternary Stereocenters by the Addition of Allyltributyltin to Chiral Cyclic N-Acyliminium Ions" *Tetrahedron:Asymmetry*, **2000**, 11, 753-764.
- von Holleben, M.L.A.; Livotto, P.R. and **Schuch, C.M.** "Experimental and Theoretical Study on the Reactivity of the RCN/H₂O₂ System in the Epoxidation of Unfunctionalized Olefins" *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, 12, 42-46.

TRABALHOS EM CONGRESSOS INTERNACIONAIS

- Pilli, R.A. and **Schuch, C.M.** "Addition of Carbon Nucleophiles to Chiral Cyclic N-Acyliminium Ions: Access to Quaternary Stereocenters" 10th IUPAC Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis, Versalhes, França, 1999.
- Pilli, R.A. and **Schuch, C.M.** "Synthesis of α -Ethyl Pyrrolidines and Piperidines, and β -Amino Esters via Addition of Organozinc Reagents to Cyclic N-Acyliminium Ions", 8th Brazilian Meeting on Organic Synthesis (8th BMOS), São Pedro, SP, 1998.
- Holleben, M.L.von; **Schuch, C.M.**; Livotto, P.R. "Epoxidation of the R-(+)-Limonene with Cl_3CCN/H_2O_2 System: Chemoselectivity and Mechanism", VII Brazilian Meeting on Organic Synthesis (VII BMOS), Rio de Janeiro, 1996.
- Holleben, M.L.von; **Schuch, C.M.**; Livotto, P.R. "Experimental and Theoretical Study of the Reactivity of the RCN/H_2O_2 System in the Epoxidation Reaction", 5th European Symposium on Organic Reactivity (ESOR V), Santiago de Compostela, Espanha, 1995.

TRABALHOS EM CONGRESSOS NACIONAIS

- Pilli, R.A.; **Schuch, C.M.** "Síntese Regio e Diastereosseletiva de 2-Pirrolidinonas 5,5-Dissubstituídas Derivadas do Ácido L-málico", 23^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, Poços de Caldas, MG, 2000.
- Pilli, R.A.; **Schuch, C.M.** "Geração de Centro Quaternário α -Nitrogenado via Adição de Nucleófilos de Carbono à Íons N-acilimínio Quirais", 22^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, Poços de Caldas, MG, 1999.
- Pilli, R.A.; **Schuch, C.M.** "Estudo sobre a Reação de Reformatsky Assimétrica na Presença de Aminoálcoois e Dióis Quirais", 21^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, Poços de Caldas, MG, 1998.
- Holleben, M.L.von; **Schuch, C.M.**; Ely, F.; Detoni, F.; Livotto, P.R. "Reatividade Química de Nitrilas na Epoxidação do Cicloexeno" 18^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, Caxambu, MG, 1995.
- Holleben, M.L.von; **Schuch, C.M.**; Calcagno, C.I.W. "Redução da Carbonila via Transferência de Hidrogênios do Limoneno", 17^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, Caxambu, MG, 1994.

- Holleben, M.L. von; **Schuch, C.M.** *"Reações Suportadas em Alumina: Síntese de Hidrazonas e Azinas em Fase Sólida"* XXXIV Congresso Brasileiro de Química, Porto Alegre, RS, **1994**.
- Holleben, M.L. von; **Schuch, C.M.** *"Epoxidação do Limoneno com $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}_2$ "* 16ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, Caxambu, MG, **1993**.
- Holleben, M.L.von; **Schuch, C.M.**; Calcagno, C.I.W. *"Síntese de Agentes Epoxidantes: Estabilidade e Reatividade do Ácido 9,10-Dihidroantraceno-9,10-Endo- α,β -Persuccínico"* IV Salão de Iniciação Científica da UFRGS, Porto Alegre, RS, **1992**.
- Holleben, M.L.von; **Schuch, C.M.** *"Síntese de Agentes Epoxidantes: Estudo da Reação de Payne"* IV Salão de Iniciação Científica da UFRGS, Porto Alegre, RS, **1992**.

BOLSAS DE ESTUDO

- Bolsa de Doutorado **FAPESP**, de abril/97 a dezembro/2000.
- Bolsa de Mestrado **CAPES**, de março/95 a junho 96.
- Bolsa de Mestrado **FAPERGS**, de abril/94 a fev/95.
- Bolsa de Iniciação Científica **CNPq**, de maio/90 a dezembro/93.
- Bolsa **PROEXT-UFRGS**, de outubro/89 a dezembro/89.

ATIVIDADES PROFISSIONAIS

- Pesquisadora Jr. – Centro de Pesquisas de Paulínia – Rhodia Brasil Ltda, desde 08/01/2001.

SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

Ac – Acetila	EMAR – Espectrometria de massas de alta resolução
Ac₂O – Anidrido acético	Et – Etila
AcOH – Ácido acético	HOMO – Higher occupied molecular orbital
BINAP – 2,2'-bis(difenilfosfanil)-1,1'-binaftil	IV – Espectroscopia de infravermelho
BINOL – 1,1'-Bi-2-naftol	LDA – diisopropilamideto de lítio
Bn – Benzila	LICA – isopropilcicloexilamideto de lítio
BOC – <i>tert</i> -butoxicarbonila	LUMO – Lower unoccupied molecular orbital
Bu – butila	Me – Metila
Cbz – Benziloxicarbonila	m/z – Relação massa/carga
CCD – Cromatografia em camada delgada	nOe – Nuclear Overhauser Effect
CC – Cromatografia em coluna	Pr – Propila
CG – Cromatografia em fase gasosa	PMB – <i>p</i> -Metoxibenzila
CG/EM – Cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas	RMN – Ressonância magnética nuclear
CI – Chemical ionization	t.a. – Temperatura ambiente
CLAE – Cromatografia líquida de alta eficiência	TADDOL – (4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2,2-Dimetil- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrafenil-1,3-dioxolano
COSY – Homonuclear Shift-Correlation Spectroscopy	TBS – <i>tert</i> -Butildimetilsilila
DMAP – Dimetilaminopiridina	TFA – Ácido trifluoroacético
DMF – Dimetilformamida	THF – Tetraidrofurano
DMPU – 1,3-Dimetil-3,4,5,6-tetraidro-2-pirimidinona	TMS – Tetrametilsilano
DMSO – Dimetilsulfóxido	TMSCN – Cianeto de trimetilsilila
EM – Espectrometria de massas	[α]_D – Rotação ótica específica
	δ – Deslocamento químico

Capítulo 1	
Estudos sobre a Adição de Organozinco a Íons N-acilimínio Cíclicos	1
1.1. Introdução	1
1.1.1. A Adição de Organometálicos a ligações C=N	1
1.1.2. Versões Catalíticas Assimétricas	3
1.1.2.1. Adições Catalíticas Assimétricas a Iminas: A Formação de Ligação C-C	4
1.1.2.1.1. Base de Lewis Quiral	5
1.1.2.1.2 Ácido de Lewis Quiral	10
1.1.2.2. A Formação de Ligação C-C em análogos contendo a ligação C=N	14
1.1.3. Íons N-acilimínio: Aspectos Gerais	16
1.1.3.1. A geração de Íons N-acilimínio	17
1.1.3.2. Estrutura e Reatividade	18
1.1.3.3. Síntese dos Precursores de Íons N-acilimínio	20
1.1.3.3.1. Adição de Nucleófilos Oxigenados a Íons N-acilimínio Cíclicos	21
1.2. Objetivos	22
1.3. Resultados e Discussão	23
1.3.1 Síntese dos α -etoxicarbamatos (19-22) e da α -etóxi-pirrolidinona (23)	23
1.3.2. A reação de α -amidoalquilação com reagentes organozinco	24
1.3.2.1. A adição de dietilzinco	24
1.3.2.2. Estudos sobre a adição de dietilzinco a íons N-acilimínio na presença de ligantes quirais	27
1.3.2.2.1. Introdução	27
1.3.2.2.2. Resultados obtidos na reação de α -amidoalquilação	30
1.3.2.3. A reação de Reformatsky	34
1.3.2.3.1. A reação de Reformatsky com íons N-acilimínio	35
1.3.2.3.2. Estudos sobre a reação de Reformatsky assimétrica	37
1.3.2.3.2.1. Reação assimétrica com o benzaldeído na presença de ligantes quirais	37
1.3.2.3.2.2. Estudos sobre a reação assimétrica de Reformatsky com íons N-acilimínio	42
1.4. Conclusões	43
1.5. Experimental	45
1.5.1. Preparação dos reagentes e aparelhos utilizados	45
1.5.2. Síntese de 1- <i>tert</i> -butoxicarbonil-2-etóxi-pirrolidina (19) e 1- <i>tert</i> -butoxicarbonil-2-	

etóxi-piperidina (20)	46
1.5.3. Síntese de 1-benziloxicarbonil-2-etóxi-pirrolidina (21) e 1-benziloxicarbonil-2-etóxi-piperidina (22)	49
1.5.4. Síntese de 5-etóxi-2-pirrolidinona (23)	53
1.5.5. Método Geral para a alquilação de 2-etóxi-carbamatos com Et_2Zn	55
1.5.6. Desproteção do Grupo N-BOC de 26a	65
1.5.7. Método geral para a reação de Reformatsky assimétrica	66
1.5.7.1. Ativação do zinco em pó	66
1.5.7.2. Preparação do reagente de Reformatsky	66
1.5.7.3. Adição do reagente de Reformatsky ao benzaldeído	66
1.5.8. Método geral para a reação de Reformatsky com 2-etóxi-carbamatos	69
1.5.8.1. Preparação do reagente de Reformatsky	69
1.5.8.2. Adição do reagente de Reformatsky aos 2-etóxi-carbamatos	69
1.5.9. Técnica geral da reação de Reformatsky com 2-etoxicarbamatos na presença de (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-N-metilefedrina	74

Capítulo 2

Formação de Centros Quaternários em Sistemas Pirrolidínicos derivados do Ácido Tartárico

2.1. Introdução	75
2.1.1. Construção de sistemas 1-aza-spiranos: A síntese da histrionicotoxina	75
2.1.2. Alquilação de lactamas bicíclicas quirais: Síntese de pirrolidinas 2,2-dissubstituídas e do alcalóide (<i>R</i>)-(-)-adalinina	77
2.1.3. Alquilação de íons imínio: Síntese de sistemas morfânicos alquilados	79
2.1.3. Dupla adição de Michael de NH_3 a dienonas: A síntese da Cilindricina	81
2.1.4. Alquilação de enolatos de prolina: A síntese de unidades de aminoácidos α,α -dissubstituídos	82
2.1.5. Redução de Birch estereosseletiva	87
2.2. Objetivos	88
2.3. Resultados e Discussão	89
2.3.1. A adição de reagentes organometálicos a lactamas	89
2.3.1.1. Introdução	89

2.3.1.2. Resultados obtidos	90
2.3.2. A adição de reagentes organometálicos a imidas quirais derivadas do ácido tartárico	93
2.3.2.1. Introdução	93
2.3.2.2. Resultados obtidos	96
2.3.2.2.1. Síntese das Imidas derivadas do ácido tartárico	96
2.3.2.2.2. Adição de reagentes de Grignard às Imidas derivadas do ácido tartárico	97
2.3.2.2.3. Adição de alquilítio às Imidas derivadas do ácido tartárico	97
2.3.2.2.3.1. A adição de <i>n</i> -butilítio	97
2.3.2.2.3.2. A adição de MeLi	105
2.3.2.2.4. Adição de acetiletos de lítio às Imidas derivadas do ácido tartárico	108
2.3.2.2.5. Metátese de Olefinas	115
2.3.2.2.6. Metátese de Eninos	117
2.3.2.3 Considerações estereoquímicas sobre a adição de nucleófilos a íons N-acilimínio derivados do ácido tartárico	120
2.4 Conclusões	123
2.5. Experimental	124
2.5.1. Procedimento geral para a adição seqüencial de reagente de Grignard e de nucleófilos de Carbono à lactama 64	124
2.5.2. Síntese de (3 <i>R</i> , 4 <i>R</i>)-1-benzil-3,4-di-(<i>tert</i> -butildimetilsilil)óxi-2,5-pirrolidinodiona (69)	128
2.5.3. Síntese de (3 <i>S</i> , 4 <i>S</i>)-N-alil-3,4-di- <i>tert</i> -butildimetilsililóxi-2,5-pirrolidinodiona (74)	131
2.5.4. Procedimento geral para adição de ⁿ BuLi às imidas 69 e 74	134
2.5.5. Procedimento geral para a redução das 2-hidroxlactamas 80 e 86	134
2.5.6. Procedimento geral para a adição de alitributilestanho as 2-hidroxlactamas 80 e 86	141
2.5.7 Síntese de (4 <i>R</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>S</i>)-4- <i>n</i> -butil-5-benzil-7-[(<i>tert</i> -butildimetilsilil)óxi]-1-oxa-5-azabíciclo-[3.3.0]octan-6-ona	147
2.5.8. Procedimento geral para adição de MeLi às imidas 69 e 74	150
2.5.9. Procedimento geral para a adição de alitributilestanho as 2-hidroxlactamas 89 e 91	150
2.5.10. Procedimento geral para adição de acetiletos de lítio às imidas 69 e 74	156
2.5.11. Procedimento geral para a redução das 2-hidroxlactamas 95-96 e 101-103 com	

triethylsilano	156
2.5.12. Hidrogenação de 104	167
2.5.13. Procedimento geral para adição de alitributilestanho às hidróxi-lactamas 95-96 e 107-108	169
2.5.14. Procedimento geral para a metátese de olefinas: Síntese de (1R,2S,8aS)-1,2-Bis[(<i>tert</i>-butildimetilsilil)óxi]-8a-alkyl-1,2,3,5,8,8a-hexahidro-3-indolizinonas	179
2.5.15. Síntese de (1R,2S,7aR)-1,2-bis[(<i>tert</i>-butildimetilsilil)oxi]-7-[1-(<i>tert</i>-butildimetilsilil)óxi-metilvinil]-2,3,5,7a-tetrahidro-1H-3-pirrolizinona	189

Capítulo 3

Formação de Centros Quaternários em Sistemas Pirrolidínicos derivados do Ácido (S)-Málico

3.1. Introdução	193
3.1.1. A redução de imidas cíclicas	193
3.1.2. A adição de reagentes de Grignard a imidas cíclicas derivadas do ácido málico	195
3.2. Objetivos	196
3.3. Resultados obtidos	197
3.3.1. Síntese das imidas derivadas do ácido (S)-málico	197
3.3.2. Adição de reagentes de Grignard às imidas 121 e 122	197
3.3.3. Adição de <i>n</i>-butillítio às imidas derivadas do ácido málico	197
3.3.4. Adição de alquilítio às imidas derivadas do ácido málico na presença de CeCl₃	201
3.3.4.1. A regioquímica da adição de alquilítio às imidas derivadas do ácido málico na presença de CeCl₃	201
3.3.4.2. A estereoquímica da adição de alquilítio às imidas derivadas do ácido málico na presença de CeCl₃	209
3.3.4.3. Geração de centros quaternários através da adição sequencial de alquilítio, na presença de CeCl₃ e de um segundo nucleófilo de carbono a imidas derivadas do ácido málico	212
3.3.5. Adição de <i>p</i>-metoxibenziloximetilítio e benziloximetilítio às imidas derivadas do ácido málico	220
3.3.6. Adição de PMBOCH₂Li e BnOCH₂Li às imidas derivadas do ácido málico: Síntese	

de Precursores de Aminoácidos α,α -Disubstituídos	229
3.3.7. Considerações estereoquímicas sobre a adição de nucleófilos a íons N-acilimínio derivados do ácido málico	232
3.4. Conclusões	237
3.5. Experimental	238
3.5.1. Síntese de (S)-1-benzil-3-(<i>tert</i> -butildimetilsilil)óxi-2,5-pirrolidinodiona (122)	238
3.5.2. Síntese de (S)-1-benzil-3-benzilóxi-2,5-pirrolidinodiona (121)	240
3.5.3. Síntese de 2-hidroxlactamas: Adição de RLi/CeCl ₃ (R=Me, <i>n</i> Bu) às imidas 121 e 122	242
3.5.4. Procedimento geral para a redução de 2-hidroxlactamas com Et ₃ SiH	242
3.5.5. Síntese de (3S,5R)-3-(<i>tert</i> -butildimetilsilil)óxi-1-benzil-5- <i>n</i> -butil-2-pirrolidinona (133)	253
3.5.6. Procedimento geral para a adição de nucleófilos de carbono à 2-hidroxlactamas	255
3.5.7. Síntese de (1S,5S)-5-butil-6-benzil-2-oxa-6-azabicyclo-[3.2.1]octan-3,7-diona (140)	268
3.5.8. Síntese de <i>p</i> -metoxibenxiloximetiltributilestanho (PMBOCH ₂ SnBu ₃) e benxiloximetiltributilestanho (BnOCH ₂ SnBu ₃)	271
3.5.8.1. Preparação da solução de ICH ₂ ZnI	271
3.5.8.2. Síntese do iodeto de metiltributilestanho	272
3.5.8.3. Síntese de <i>p</i> -metoxibenxiloximetiltributilestanho (PMBOCH ₂ SnBu ₃) e benzilometiltributilestanho (BnOCH ₂ SnBu ₃)	272
3.5.9. Procedimento geral para a adição de <i>p</i> -metoxibenxiloximetilítio (PMBOCH ₂ Li) e benxiloximetilítio (BnOCH ₂ Li) à imidas	273
3.5.10. Procedimento geral para a redução das hidroxlactamas 149-150 com Et ₃ SiH	273
3.5.11. Síntese da <i>trans</i> -4-hidróxi-D-prolina	280
3.5.12. Adição de TMSCN e aliltributilestanho às hidroxlactamas 149-150 e 155-156	285
Referências	295

1. ESTUDOS SOBRE A ADIÇÃO DE ORGANOZINCO A ÍONS N-ACILIMÍNIO CÍCLICOS

1.1. Introdução

1.1.1. A Adição de Organometálicos a ligações C=N

A adição de compostos organometálicos a iminas e seus análogos contendo ligações C=N é muito menos explorada do que suas reações com compostos carbonílicos¹.

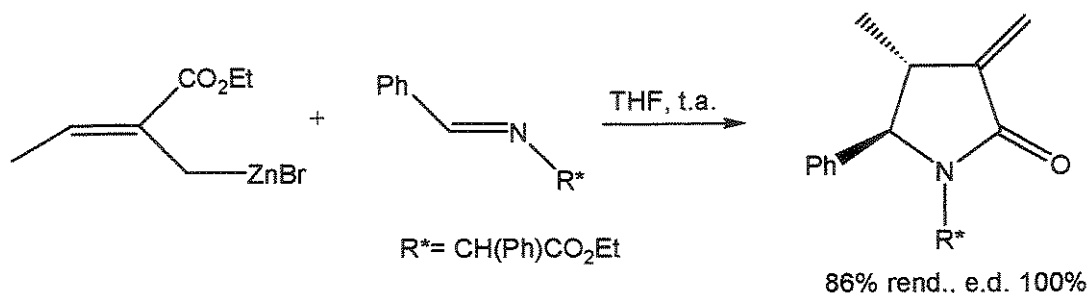
Reações secundárias, como enolização, redução e de acoplamento, podem competir com a adição devido à baixa eletrofilicidade do carbono imínico ou à perda de um próton na posição α .

Entretanto, progressos significativos vem sendo obtidos através do uso de ácidos de Lewis nestas adições. A utilização combinada de um ácido de Lewis e de um organocuprato tem levado à adição de grupos alquila a iminas enolizáveis, derivadas de aldeídos, em bons rendimentos, obtendo-se as respectivas aminas secundárias^{2a-c}.

Katritzky e col.³ estudaram a adição de reagentes de Grignard e de Reformatsky a iminas na presença de 1-trimetilsilil-benzotriazol. Através desta metodologia, aminas secundárias e β -aminoésteres foram preparados em rendimentos de 52-98%.

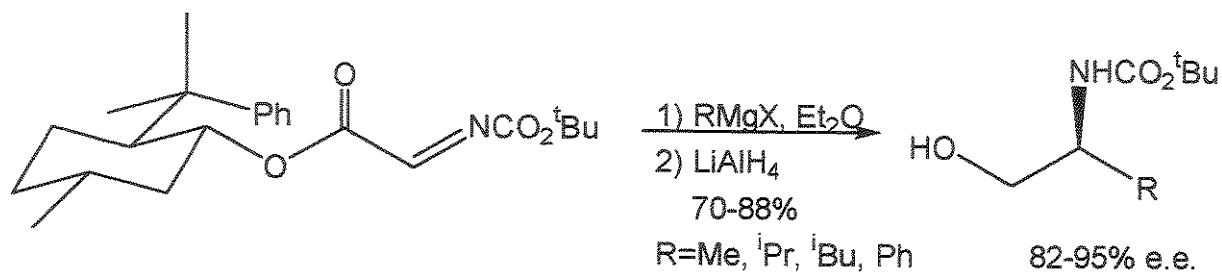
Para a reação entre um organometálico e um α -iminoéster uma diferente regioquímica pode ser observada, em função da natureza do metal empregado. Compostos organozinco adicionaram-se regioseletivamente ao carbono imínico, enquanto que organometálicos derivados de Mg, Al, Cu, Ti e B adicionaram-se exclusivamente ao átomo de nitrogênio⁴.

Versões diastereosseletivas também tem sido estudadas. A adição estereocontrolada de reagentes crotilzinco funcionalizados a iminas quirais foi estudada por Villieras e col.⁵ para a síntese de α -metileno- γ -lactamas β -substituídas em bons rendimentos e excelentes excessos diastereoisoméricos (Esquema 1).



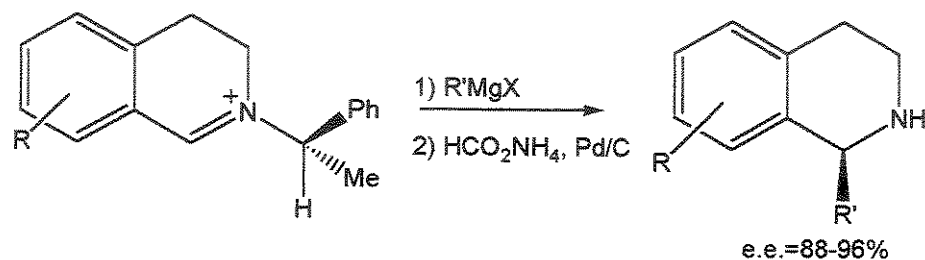
Esquema 1: Adição de organozinco a iminas aromáticas quirais.

A adição de reagentes de Grignard a N-acil- α -aminoésteres quirais derivados do fenilmentol levou à obtenção de aminoálcoois em 82-95% de excesso enantiomérico, após a hidrólise do auxiliar quiral^{6a,b} (Esquema 2).



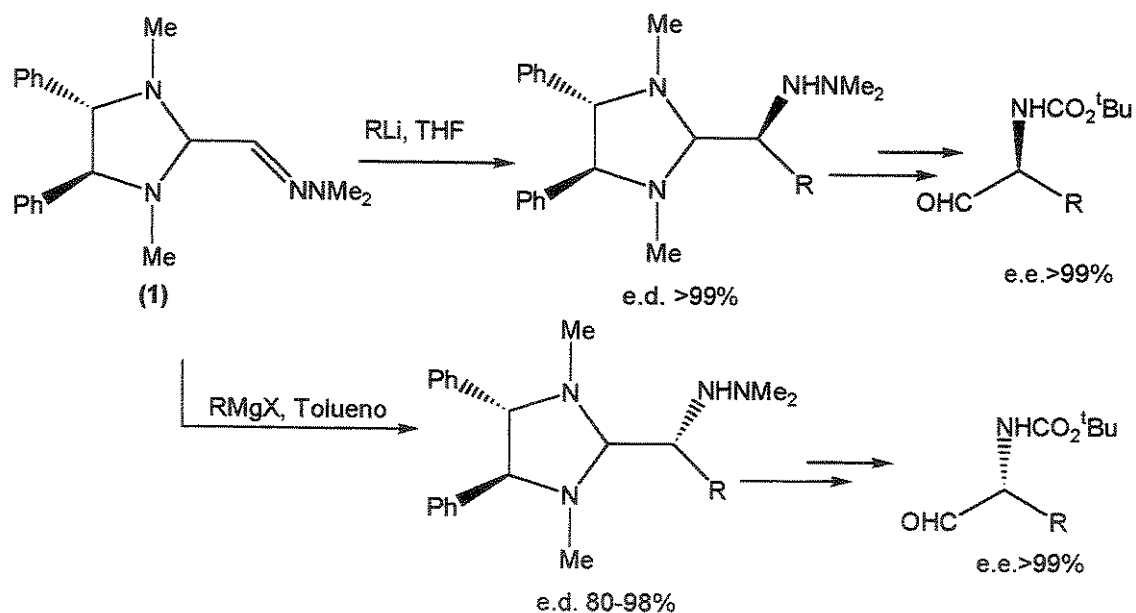
Esquema 2: Síntese de aminoálcoois quirais.

Reações entre um reagente de Grignard e íons imínio quirais cíclicos levou à síntese de 2-alkiltetraidroquinolinas com boa diastereosseletividade⁷ (Esquema 3).



Esquema 3: Adição de reagentes de Grignard a íons imínio quirais.

Em alguns casos, a diastereosseletividade da adição pode seguir caminhos stereoquímicos diferentes em função da natureza da espécie organometálica. Um exemplo disso, ocorre na adição de organolítio e de reagentes de Grignard ao amina da monohidrazona do glicoxal (1), de acordo com o Esquema 4.



Esquema 4: Stereoquímica para a adição de reagentes de Grignard e RLi ao composto 1.

Comins e col.^{8a} estudaram a adição de reagentes de Grignard a íons N-acilpiridínio quirais derivados de (-)-8-fenilmentol e (+)-*trans*-2-(α -cumil)cicloexanol. Os excessos diastereoisoméricos desta reação foram de 60-94%, de acordo com a estrutura do auxiliar quiral e do reagente de Grignard empregado. Alguns exemplos são mostrados na Tabela 1.

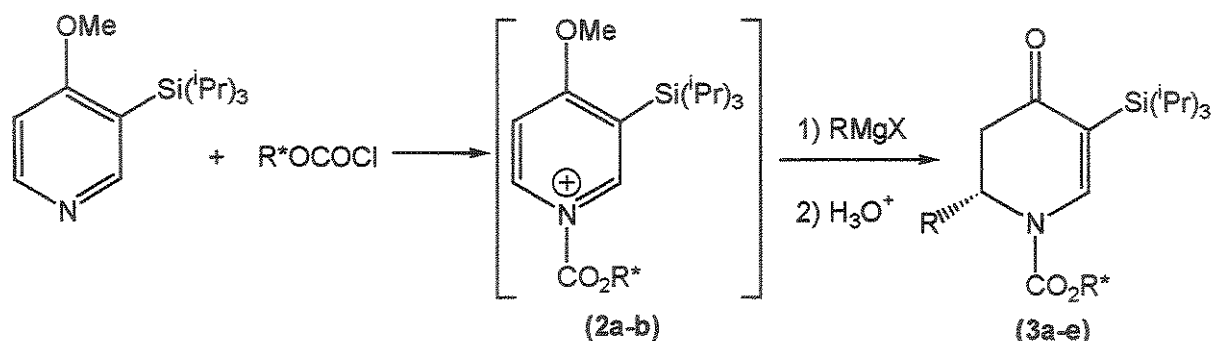


Tabela 1: Resultados para a adição de reagentes de Grignard aos compostos 2a-b:

Entrada	R*	RMgX	e.d. (%)	Rend. (%)
1	(-)-8-fenilmentil	PhMgCl	94	88
2	(-)-8-fenilmentil	α -MePhMgCl	60	81
3	(-)-8-fenilmentil	α -hexMgBr	81	90
4	(-)-8-fenilmentil	VinilMgBr	85	81
5	(+)- <i>trans</i> -2-(α -cumil)cicloexil	PhMgCl	92	90

Após a hidrólise do auxiliar quiral as α -alquil diidropiridonas quirais foram empregadas para a síntese de vários alcalóides^{8b-e}.

1.1.2. Versões Catalíticas Assimétricas

A catálise assimétrica constitui-se de um dos métodos mais eficientes para a geração de centros estereogênicos em síntese orgânica. A partir de uma pequena quantidade de uma fonte quiral é possível induzir assimetria e produzir quantidades estequiométricas de um composto assimétrico, empregando materiais de partida aquirais^{9a,b}.

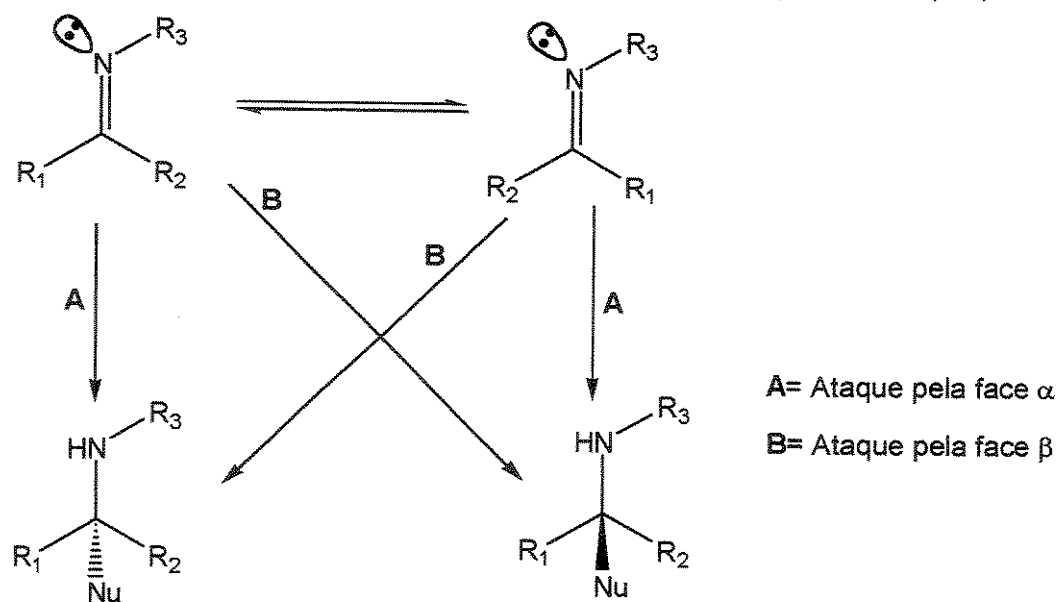
Progressos consideráveis tem sido obtidos em reações catalíticas enantiosseletivas de aldeídos e cetonas, tais como aldol¹⁰, alilações¹¹, Diels-Alder¹², reduções¹³, etc. Menos exploradas, e portanto mais desafiadoras, versões catalíticas assimétricas a iminas e seus análogos contendo uma ligação C=N vem recebendo destaque nos últimos anos. Como descrito nos itens a seguir, alguns problemas relacionados a enolização e ao caráter básico do nitrogênio estão relacionados diretamente ao menor número destas reações descrito na literatura.

1.1.2.1. Adições Catalíticas Assimétricas a Iminas: A Formação de Ligação C-C

A redução de iminas derivadas de cetonas não-simétricas consiste em um dos mais eficientes métodos para a síntese de aminas onde o átomo de nitrogênio está diretamente ligado ao centro estereogênico. Complexos de Rh, B, Co, Ru, Ir, etc, são utilizados para a redução enantiosseletiva destes compostos^{9a,b}.

Muito menos estudadas do que as adições a compostos carbonílicos, versões catalíticas assimétricas para a formação de ligações carbono-carbono a partir de iminas vem despertando interesse em síntese orgânica nos últimos anos¹⁴.

Comparativamente aos processos que envolvem compostos carbonílicos, algumas dificuldades estão associadas ao desenvolvimento de versões catalíticas enantiosseletivas em iminas: por exemplo, o uso de um ácido de Lewis quiral em compostos carbonílicos gera um complexo onde o centro metálico coordena-se a um dos pares de elétrons do oxigênio¹⁵. Além disso, interações secundárias entre os contra-íons do ácido de Lewis e o hidrogênio formílico tornam o complexo aldeído/ácido de Lewis uma estrutura rígida^{16a-c}. Iminas, ao contrário, coexistem como misturas de isômeros geométricos ou como estados em rápido equilíbrio. Isto resulta em diferentes estados de transição para a coordenação do ácido de Lewis, diminuindo a rigidez do complexo e a seletividade do processo¹⁷ (Esquema 5).



Esquema 5: Perda de seletividade associada à isomerização da ligação C=N em iminas.

Além disso, a existência de nitrogênios básicos na imina ou nos produtos formados podem desativar os sítios ácidos de Lewis, impedindo o processo catalítico.

Duas estratégias distintas podem ser empregadas em versões catalíticas assimétricas de adições a iminas:

i) **Uso de uma Base de Lewis:** utiliza um ligante quiral externo que ativa o reagente organometálico;

ii) **Uso de um Ácido de Lewis:** utiliza um ácido de Lewis quiral que ativa o centro eletrofílico da imina.

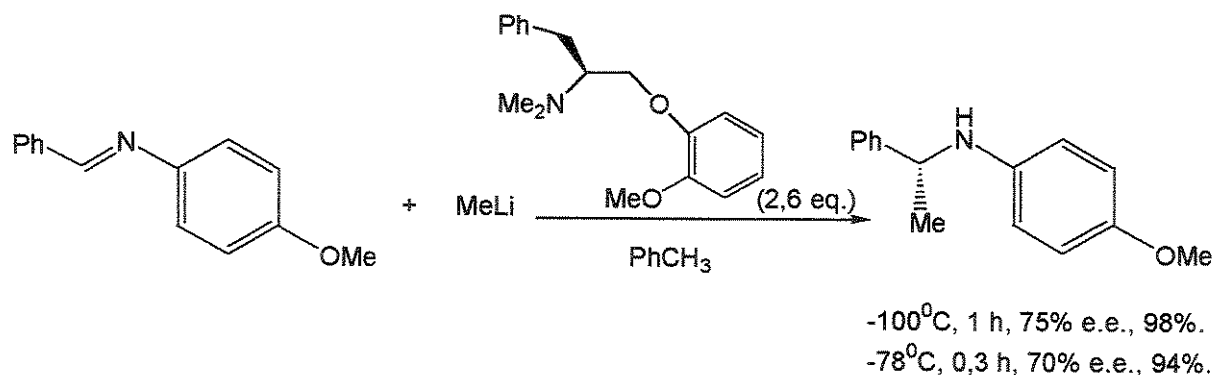
O emprego destas duas abordagens para a formação enantiosseletiva de ligações C-C a partir de adições nucleofílicas a iminas será abordado a seguir.

1.1.2.1.1. Base de Lewis Quiral

De uma maneira geral, o desenvolvimento de uma versão catalítica assimétrica para a adição de organometálicos nucleofílicos a iminas exige algumas condições, tais como:

- o uso de quantidades catalíticas ou pelo menos estequiométricas, do ligante quiral;
- o método deve ser geral e independente da estrutura do nucleófilo e da imina;
- o ligante ou catalisador deve ser facilmente preparado e recuperado, sem perda de atividade ótica;
- os reagentes organometálicos empregados devem ser simples e disponíveis no laboratório.

Em um trabalho pioneiro, Tomioka e col.^{18a} estudaram a adição 1,2 de reagentes organolítio a iminas na presença de quantidades estequiométricas de um ligante quiral (Esquema 6).

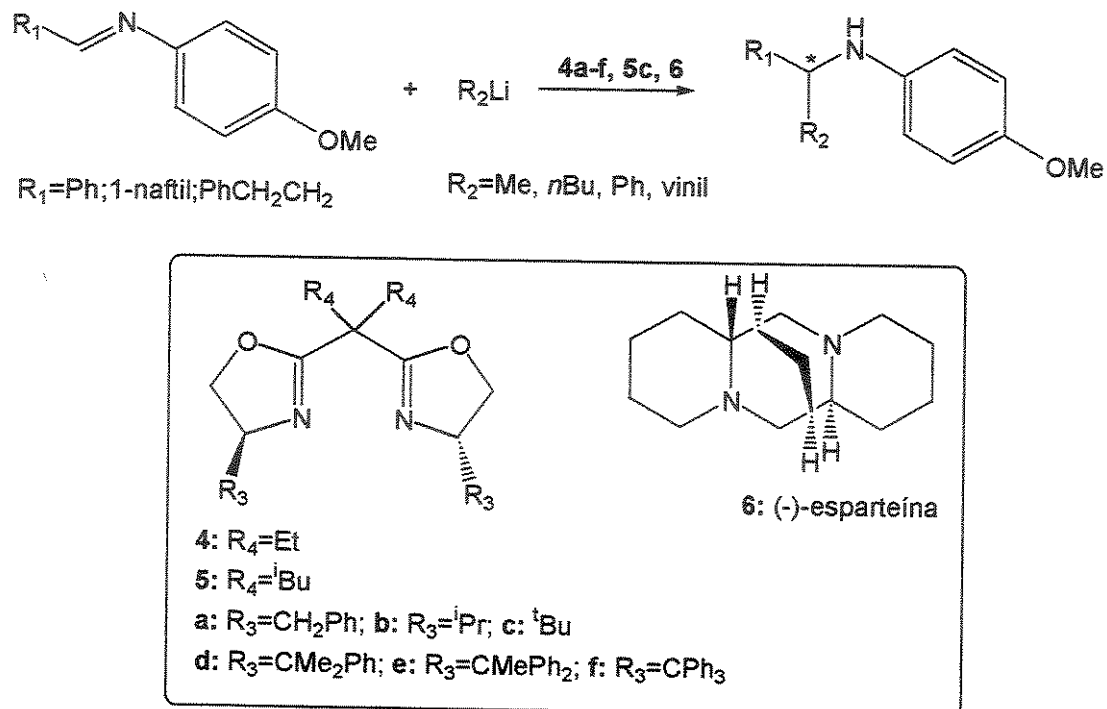


Esquema 6: Adição enantiosseletiva de MeLi a arilimina na presença de um ligante quiral.

A utilização de quantidades sub-estequiométricas do ligante diminuiu a enantiosseletividade^{18b}. Níveis satisfatórios de enantiosseleção foram obtidos para a adição de organolítio a iminas aromáticas *orto*-substituídas^{18c}. Os baixos excessos enantioméricos e a necessidade de quantidades estequiométricas do ligante foram atribuídas à reação competitiva aquiral entre o organolítio não-complexado e a imina. Além disso, esta metodologia mostrou-se satisfatória apenas para iminas não-enolizáveis, derivadas de aldeídos aromáticos ou α,β -insaturados, não se aplicando a aldíminas alifáticas.

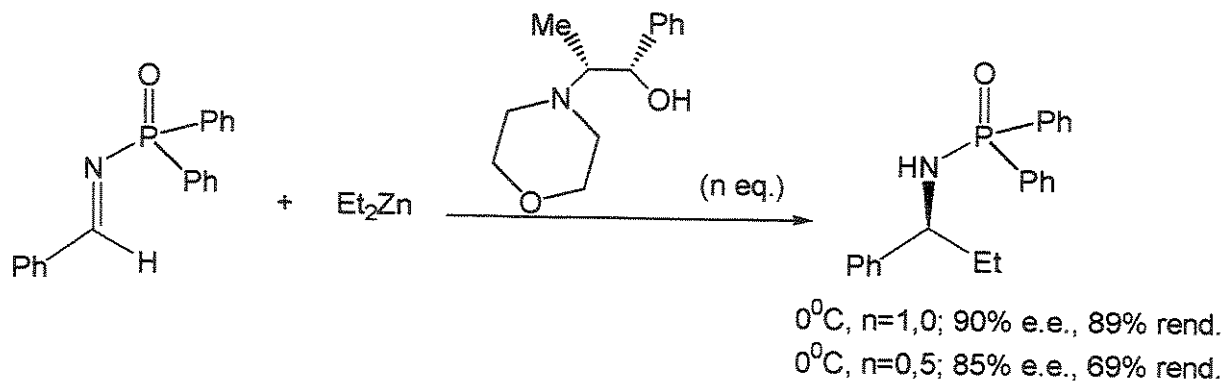
Numa abordagem diferente, Denmark e col.¹⁹ desenvolveram uma condição onde a adição do organolítio à imina procedia muito lentamente na ausência do ligante quiral mas era grandemente acelerada na sua presença, suprimindo-se o processo aquiral competitivo. Diferentes bis-oxazolininas

quirais **4a-f**, **5c** e a (-)-esparteína (**6**) foram testadas nestas reações, obtendo-se a amina em 57-91% de e.e., mesmo na presença de quantidades catalíticas destes compostos (Esquema 7).



Esquema 7: Metodologia de Denmark¹⁹ para a adição de organolítio a ariliminas, na presença de bis-oxazolinas quirais (**4a-f**, **5c**) e (-)-esparteína (**6**).

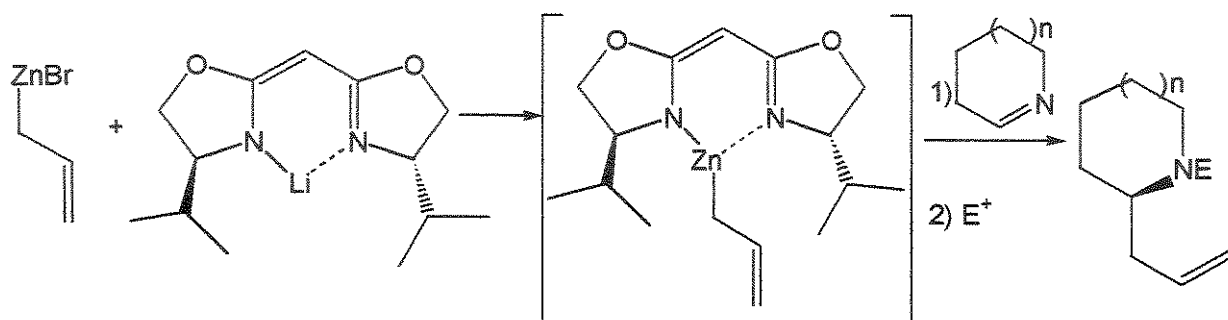
β -Amino álcoois *N,N*-disubstituídos derivados da efedrina foram empregados em quantidades estequiométricas para a adição de Et_2Zn a *N*-difenilfosfiniliminas, levando ao isolamento das respectivas fosfinilamidas em altos rendimentos e bons excessos enantioméricos²⁰ (Esquema 8).



Esquema 8: Adição enantiosseletiva de dietilzinco a fosfiniliminas.

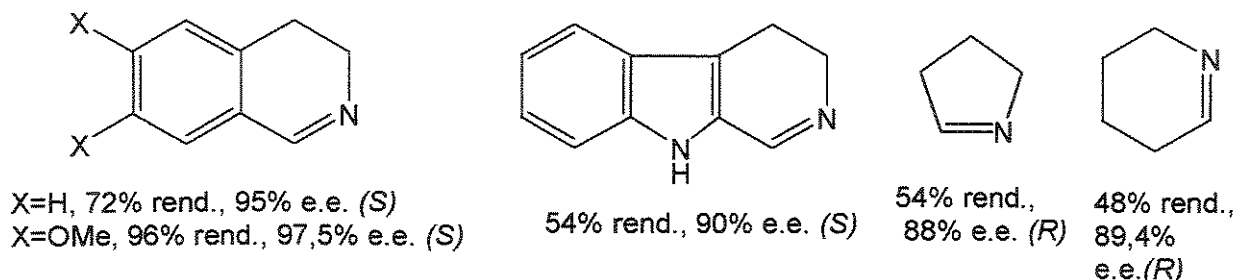
Álcoois aziridínicos quirais também foram empregados como ligantes nesta reação²¹.

A adição de brometo de alilzinco a aldiminas cíclicas realizada na presença de quantidades estequiométricas de bis-oxazolin²² litiadas, foi empregada por Nakamura e col.²³ para a síntese enantiosseletiva de aminas secundárias aliladas (Esquema 9).

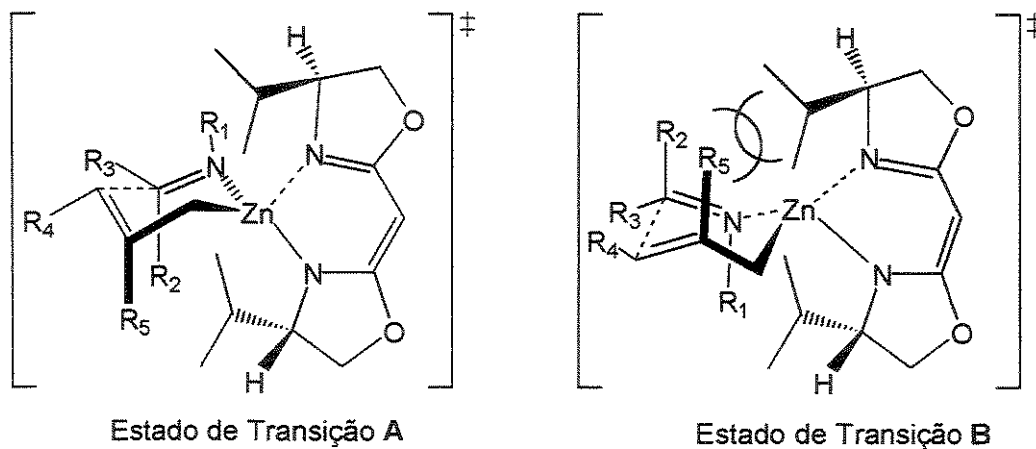


Esquema 9: Metodologia de Nakamura para a adição de alilzinco a iminas cíclicas.

Os melhores resultados foram obtidos com o ligante derivado da (*S*)-valina e altas enantiosseletividades foram obtidas na alilação de diferentes iminas cíclicas, tais como:

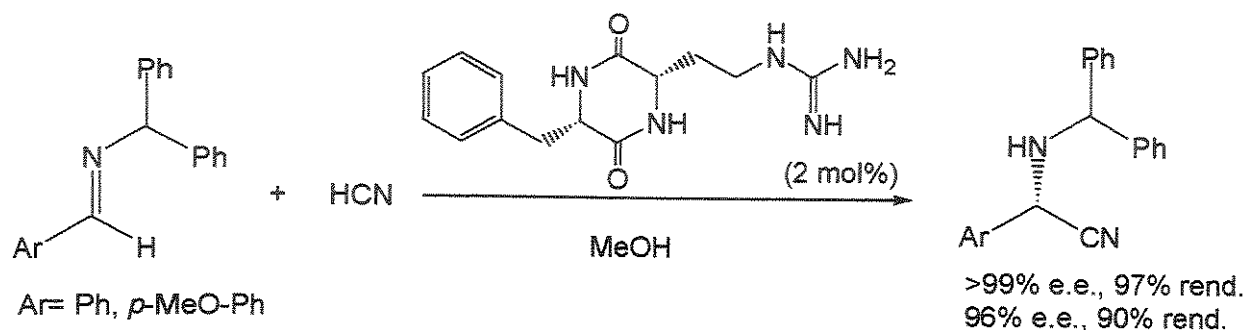


Assumindo uma conformação do tipo cadeira, quelada, com todos os substituintes ocupando posições *pseudo*-equatoriais e considerando a geometria *Z* da imina, os autores propõem um estado de transição preferencial do tipo **A**, em relação ao **B**, onde interações estéricas estão envolvidas²³.



A reação de Strecker consiste na adição de HCN a iminas, obtendo-se as respectivas α -amino nitrilas, intermediários potencialmente úteis para a síntese de α -aminoácidos proteínogênicos e não-

proteinogênicos. Em 1996, Lipton e col.²⁴ desenvolveram a primeira síntese enantiosseletiva catalítica de α -amino nitrilas utilizando um ligante quiral para selecionar a face enantiotópica de iminas frente a adição de HCN (Esquema 10).



Esquema 10: Reação de Strecker enantiosseletiva.

O ligante utilizado foi um dipeptídeo cíclico composto por (*S*)-fenilalanina e o ácido (*S*)- α -amino- γ -guanidinobutírico. Entretanto, os níveis de enantiosseleção mostrados acima não foram obtidos quando as mesmas condições reacionais foram empregadas para aldiminas alifáticas ou aromáticas substituídas com grupos elétron-retiradores.

Mais recentemente, Jacobsen e colaboradores²⁵ investigaram a ação de diferentes classes de ligantes quirais na reação de Strecker empregando métodos de química combinatorial. O ligante quiral selecionado destes estudos foi testado em fase condensada para a adição de HCN a aldiminas aromáticas e alifáticas N-aliladas (Tabela 2).

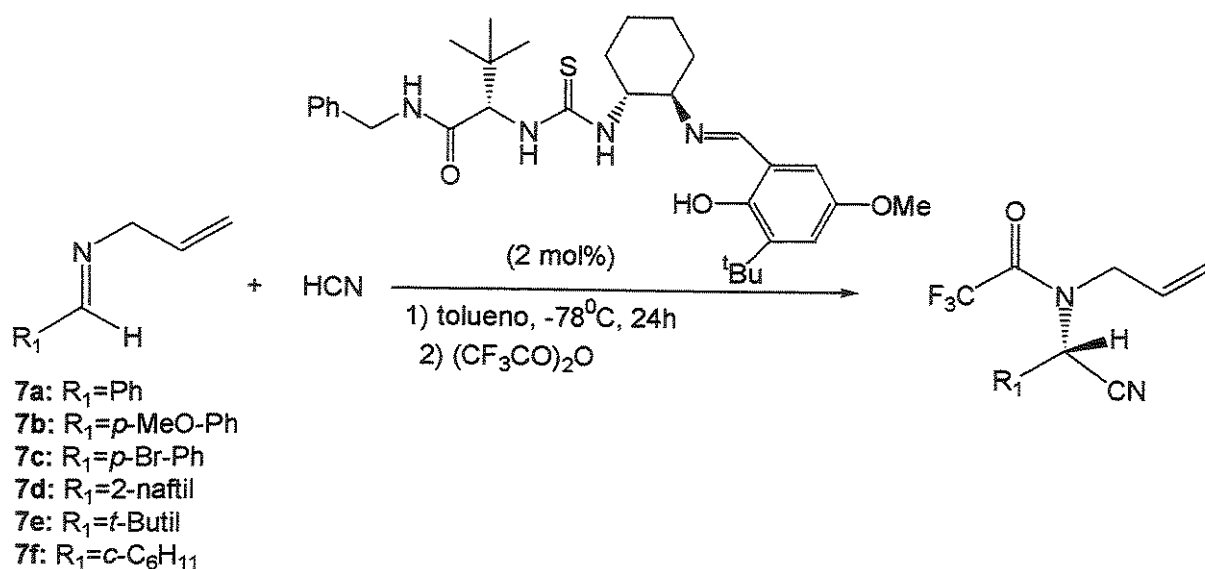


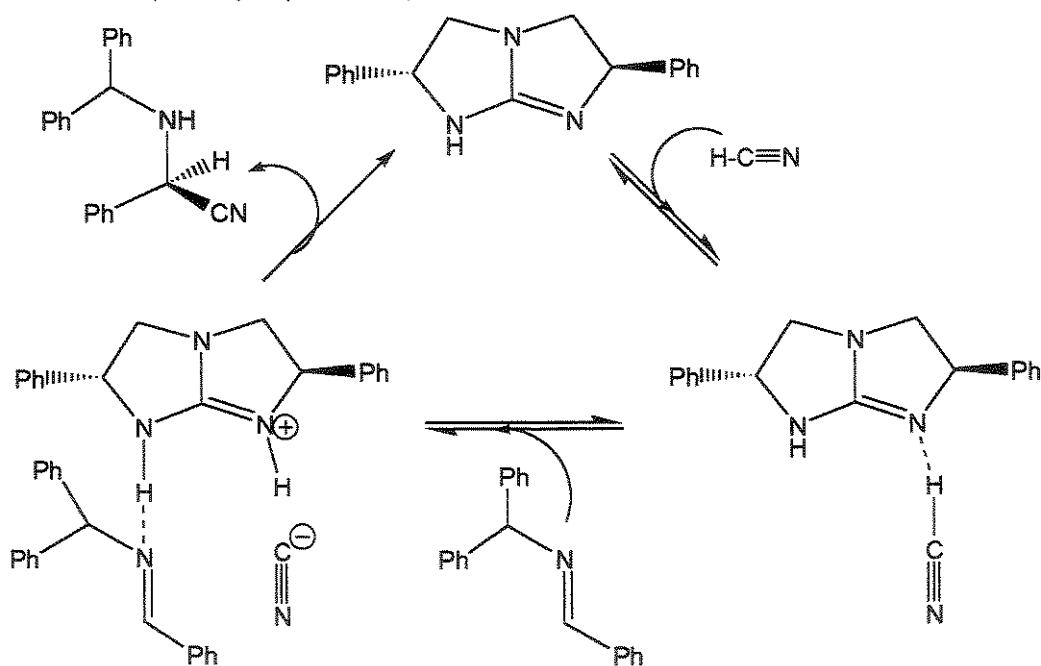
Tabela 2: Resultados obtidos para a reação de Strecker enantiosseletiva empregando a metodologia de Jacobsen²⁵.

Entrada	Imina	Rendimento (%)	e.e. (%)
1	7a	78	91
2	7b	92	70
3	7c	65	86
4	7d	88	88
5	7e	70	85
6	7f	77	83

Um derivado de guanidina bicyclico foi utilizado por Corey e col.²⁶ como catalisador para a adição de HCN a ariliminas. Interessantemente, estes autores observaram que a configuração do centro formado está diretamente relacionada ao substituinte da imina: aldiminas alifáticas, derivadas do pivalaldeído, ciclohexanocarboxaldeído e *n*-heptanal levaram a produtos de configuração *S* em 84, 76 e 63% de e.e., respectivamente. Uma configuração contrária foi obtida para a adição de HCN a aldiminas aromáticas.

Com base nestes resultados, foi proposta a participação de um ciclo catalítico, envolvendo a formação de um complexo quiral HCN/guanidina, ao qual a imina se coordena.

Na etapa determinante da velocidade, o cianeto ataca o centro eletrofílico da imina na esfera de coordenação deste complexo (Esquema 11).

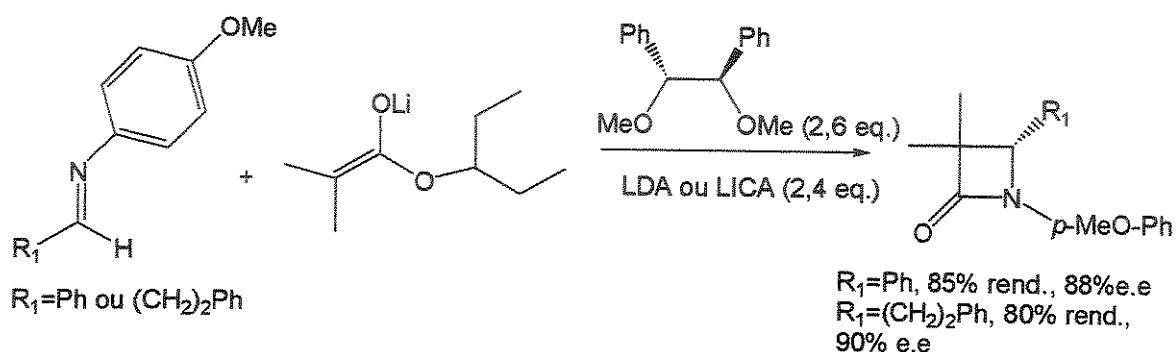


Esquema 11: Ciclo catalítico para a reação de Strecker enantiosseletiva empregando um derivado de guanidina como catalisador.

A enantiosseleção ocorreria pela natureza do substituinte da imina: substituintes aromáticos seriam capazes de estabilizar a carga positiva do núcleo guanidínico por atração de van der Waals, enquanto que substituintes alifáticos volumosos exerceriam um efeito estérico repulsivo, levando à inversão da face da imina exposta ao ataque do cianeto.

Reações do tipo Mannich assimétricas levam à síntese de compostos β -amino carbonílicos opticamente ativos, os quais são importantes intermediários para a obtenção de compostos nitrogenados com atividade biológica²⁷.

Tomioka e col.²⁸ utilizaram um ligante quiral para acelerar a reação entre enolatos de lítio e iminas (Esquema 12).



Esquema 12: Reação de Mannich enantiosseletiva.

Em ambos os casos, as lactamas foram obtidas em bons rendimentos e enantiosseletividades, inclusive quando a aldimina utilizada foi alifática ($R_1 = (\text{CH}_2)_2\text{Ph}$). Entretanto, os níveis de enantiosseleção diminuíram quando quantidades subestequiométricas do ligante quiral foram empregadas.

1.1.2.1.2 Ácido de Lewis Quiral

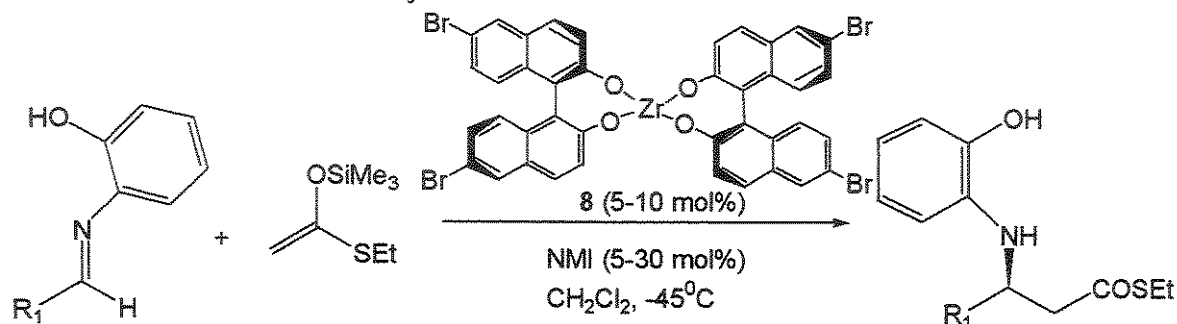
Historicamente, as versões catalíticas assimétricas empregando ácidos de Lewis quirais para as adições nucleofílicas 1,2 a iminas são mais recentes do que as que empregam bases de Lewis. Isto está diretamente relacionado à dificuldade de realizar a ativação catalítica de iminas com ácidos de Lewis, desde que muitos deles são desativados pelos sítios básicos nitrogenados do reagente e/ou dos produtos formados nestas reações.

Neste contexto, um dos trabalhos pioneiros foi o emprego de um catalisador de zircônio para promover reações do tipo Mannich entre éteres enólicos de silício e iminas, desenvolvido por Kobayashi e col.²⁹ (Tabela 3).

Excessos enantioméricos de mesma ordem (80 a >98%) foram obtidos para a adição do éter enólico de silício derivado do isobutirato de metila. A função exata do aditivo NMI (N-metilimidazol) não foi determinada. Entretanto, os autores presumiram que uma forma monomérica do catalisador possa

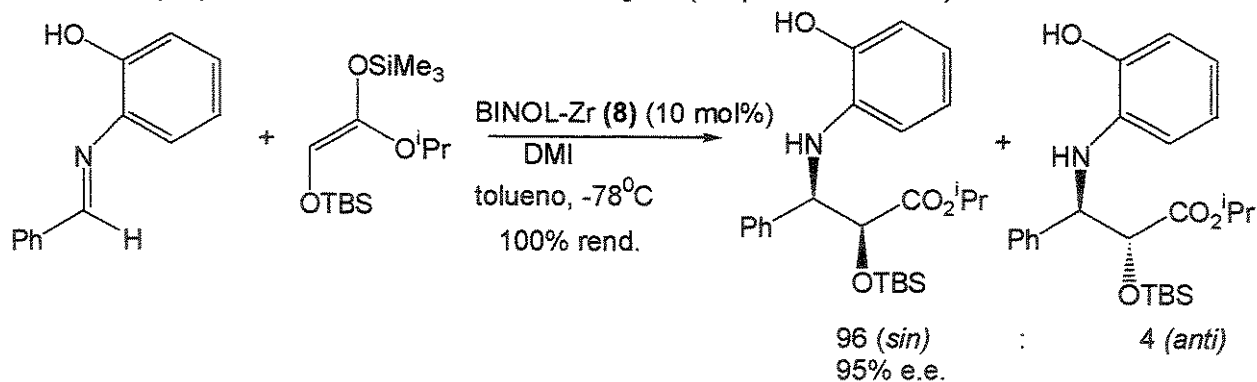
estar sendo formada quando este aditivo ou DMI (1,2-dimetilimidazol) foram adicionados ao meio reacional.

Tabela 3: Resultados obtidos na reação de Mannich enantiosseletiva catalítica assimétrica.

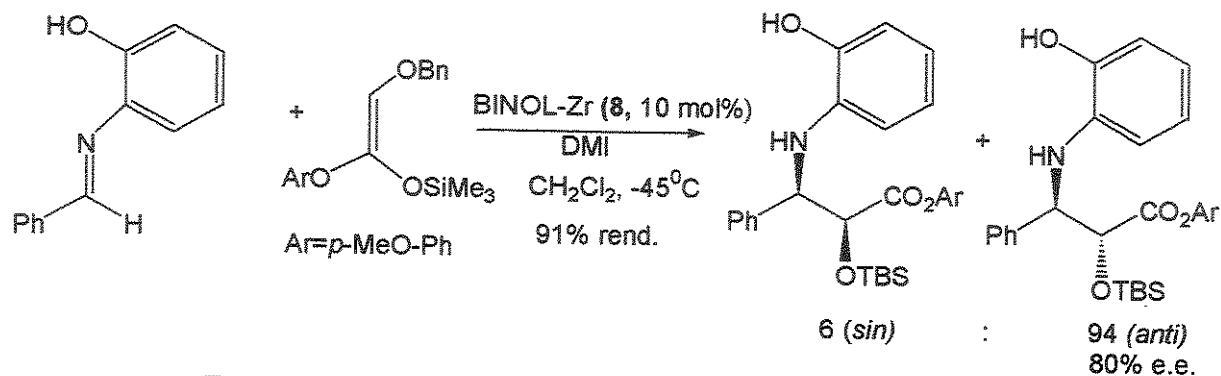


Entrada	Imina (R ₁)	Rendimento (%)	e.e. (%)
1	Ph	78	88
2	<i>p</i> -Cl-Ph	88	86
3	1-naftil	Quant.	>98
4		89	89
5		45	80

O catalisador de zircônio **8** (BINOL-Zr) passou a ser empregado em uma série de reações do tipo Mannich entre éteres enólicos de silício e iminas pró-quirais, dando origem a uma metodologia para a obtenção diastereo e enantiosseletiva de β-amino álcoois. Os níveis de seletividade *sin* e *anti* foram controlados pelos grupos protetores dos ésteres dos enolatos de silício, enquanto que a enantiosseletividade foi controlada pela forma enantiomérica do catalisador quiral, as quais são comercialmente disponíveis. Desta maneira, todos os quatro diastereoisômeros de β-amino álcoois puderam ser preparados através desta metodologia³⁰ (Esquemas 13 e 14).



Esquema 13: Síntese enantiosseletiva de *sin*-β-amino álcoois.



Esquema 14: Síntese enantiosseletiva de *anti*-β-amino álcoois.

Em trabalhos independentes, complexos paládio/BINAP foram empregados por Sodeoka e col.³¹ e Lectka e col.³² para a adição de éteres enólicos de silício a iminas derivadas de glicilatos. No primeiro, foram obtidos níveis de enantiosseleção da ordem de 30 a 98% e.e. e rendimentos de 65-95%. No segundo, excessos enantioméricos de 53 a 90% foram obtidos para as reações do tipo Mannich, empregando os complexos $[\text{Pd}-(R)\text{-binap}-(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+} (\text{BF}_4)^-$ e $[\text{Pd}-(R)\text{-tol-binap}-(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+} (\text{BF}_4)^-$. Apesar dos catalisadores empregados serem semelhantes em ambos os casos, um enolato de paládio (Figura 1A) foi proposto como intermediário no primeiro caso, enquanto que a participação do paládio como ácido de Lewis (Figura 1B) foi proposta no segundo.

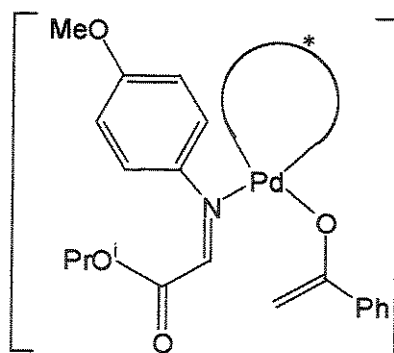


Figura 1A

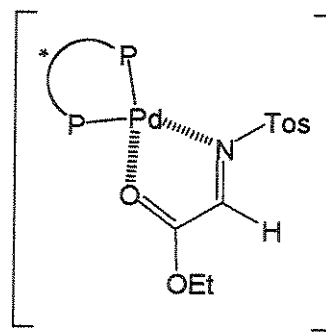
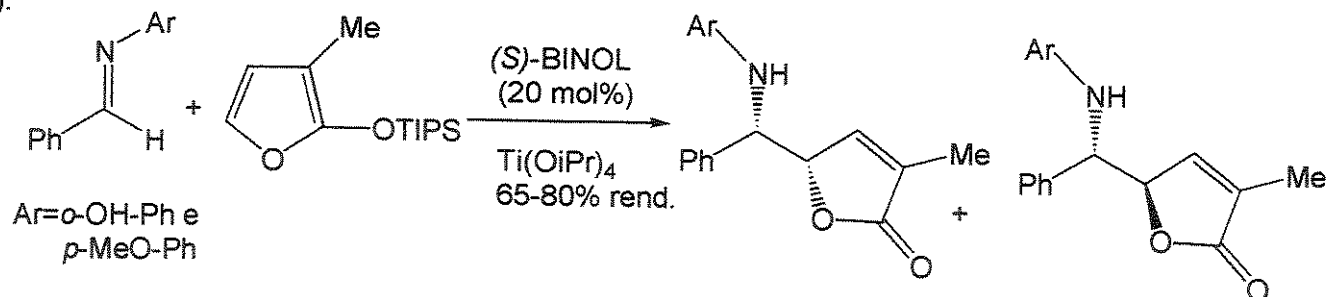


Figura 1B

A reação de Mannich vinílica entre trisopropilsiloxifuranos e aldíminas, catalisada pelo complexo (*S*)-BINOL/Ti(O^{*i*}Pr)₄ (titanato quiral) foi relatada recentemente por Martin e col.³³ (Esquema 15).

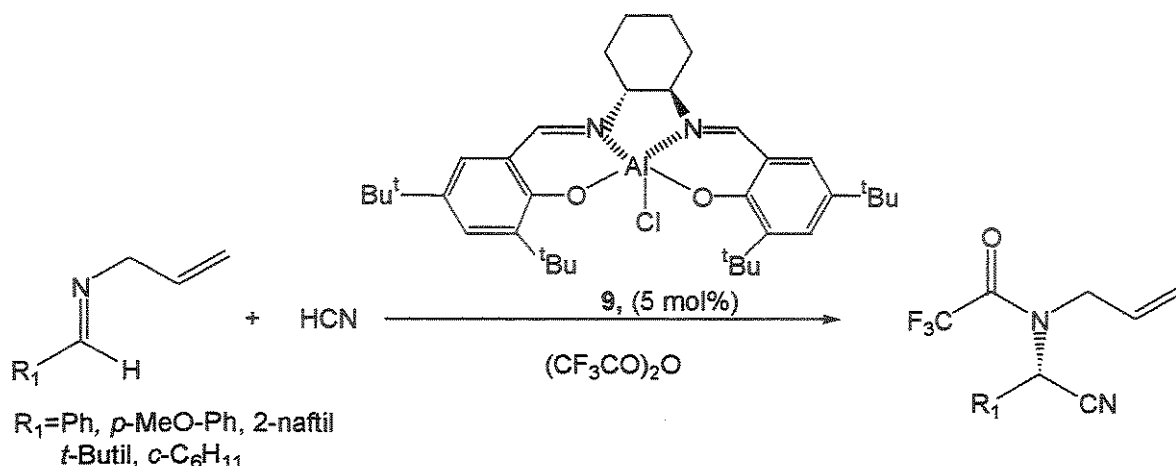


Esquema 15: Reação de Mannich vinílica catalisada por

(*S*)-BINOL/Ti(O^{*i*}Pr)₄.

Apesar dos modestos excessos enantioméricos obtidos, este foi o primeiro exemplo deste tipo de reação catalisada assimetricamente relatada na literatura.

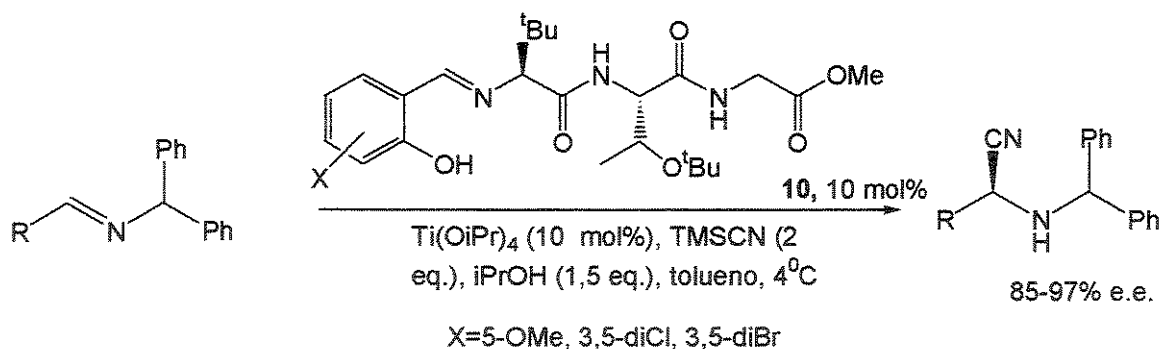
Reações de Strecker, envolvendo a adição de HCN a iminas, também podem ser catalisadas por ácidos de Lewis. Jacobsen e colaboradores³⁴ estudaram esta reação na presença de 5 mol% do salen quiral de alumínio (9, Esquema 16). Neste caso, excessos enantioméricos da ordem de 91-95% foram obtidos para aldiminas aromáticas e 37-57% para aldiminas alifáticas.



Esquema 16: Reação de Strecker catalítica enantiosseletiva empregando o salen de Al 9.

Um catalisador de zircônio binuclear, envolvendo uma mistura de (*R*)-6-bromo-BINOL e (*R*)-3-bromo-BINOL foi empregado em reações de Strecker entre Bu_3SnCN e aldiminas aromáticas e alifáticas³⁵. Bons níveis de enantiosseleção foram obtidos (74-92 % e.e.) para ambos os casos. Além disso, este método tem a vantagem de empregar como fonte de cianeto um reagente mais seguro do que HCN e mesmo que TMSCN , o qual é facilmente hidrolisado.

Hoveyda e col.^{36a} desenvolveram uma metodologia enantiosseletiva para a reação de Strecker, promovida por um catalisador tripeptídico e $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ como ácido de Lewis. Após um extenso estudo por métodos combinatoriais, chegaram à estrutura 10 (Esquema 17), a qual contém duas unidades de aminoácidos e uma base de Schiff. Testes em fase condensada, revelaram o titânio como o metal adequado para esta reação. As condições reacionais e os melhores resultados obtidos estão apresentados no Esquema 17.

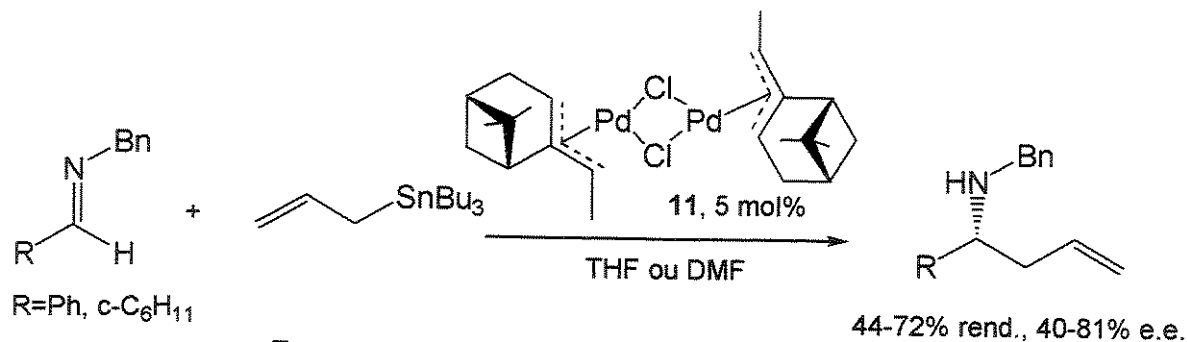


Esquema 17: Reação de Strecker na presença do catalisador 10 e $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$.

Recentemente, estes autores desenvolveram uma metodologia regio e enantiosseletiva para a reação de Strecker entre TMS-CN e ariliminas α,β -insaturadas^{36b}, empregando o sistema catalítico mostrado no Esquema 17. A vantagem deste método é a síntese de α -amino nitrilas α,β -insaturadas, as quais são precursoras dos respectivos amino ácidos β,γ -insaturados, que não podem ser obtidos por hidrogenação catalítica. Neste caso, os excessos enantioméricos obtidos foram de 76-90% para derivados aromáticos e ainda superiores para aldiminas α,β -insaturadas alifáticas (85-97% e.e.).

Estes autores verificaram também que a adição lenta de *isopropanol* era fundamental para que bons níveis de enantiosseleção fossem obtidos. A baixas concentrações de HCN a reação competitiva de adição à imina pelo caminho aquiral era suprimida. Uma vez que o HCN era gerado no meio pela hidrólise do TMS-CN pelo álcool, esta foi a melhor maneira encontrada para controlar a concentração de HCN no meio.

A alilação catalítica assimétrica de iminas foi desenvolvida por Yamamoto e col.³⁷. Estes autores utilizaram um complexo Pd(II)- η^3 - π -alil (**11**) como catalisador e aliltributilestanho como nucleófilo de carbono (Esquema 18).

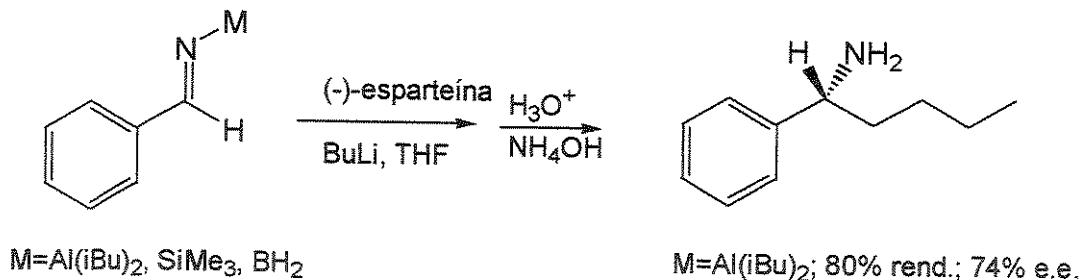


Esquema 18: Alilação enantiosseletiva de iminas.

1.1.2.2. A Formação de Ligação C-C em análogos contendo a ligação C=N

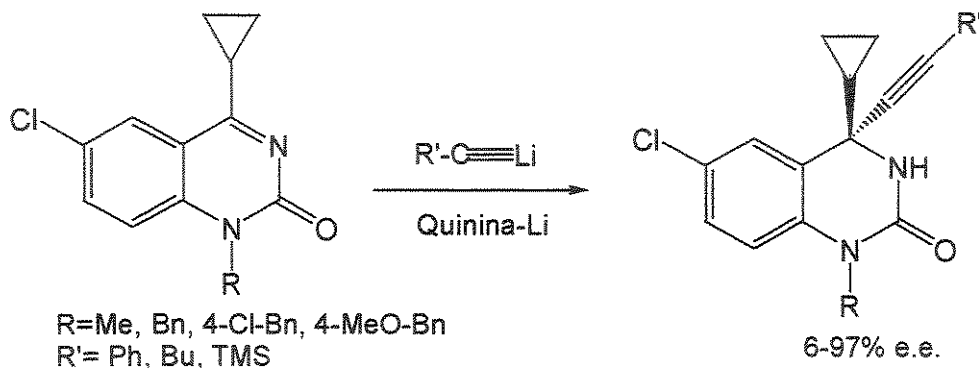
Um número ainda menor de exemplos é encontrado para reações catalíticas enantiosseletivas a derivados de iminas, tais como hidrazonas, éteres de oxima, nitronas, etc.

Iminas ativadas por grupos de silício, alumínio e boro foram enantiosseletivamente alquiladas na presença de quantidades estequiométricas de álcoois, aminoálcoois, dióis e diaminas³⁸ (Esquema 19).



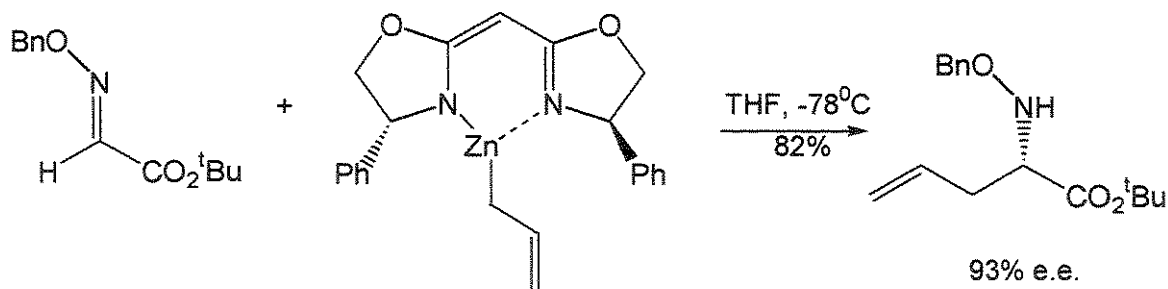
Esquema 19: Alquilação enantiosseletiva de N-aluminoiminas.

A adição enantiosseletiva de acetiletos de lítio a N-aciliminas cíclicas, na presença de um alcóxido de lítio de quinina foi relatada³⁹, formando o produto em altos excessos enantioméricos (Esquema 20).



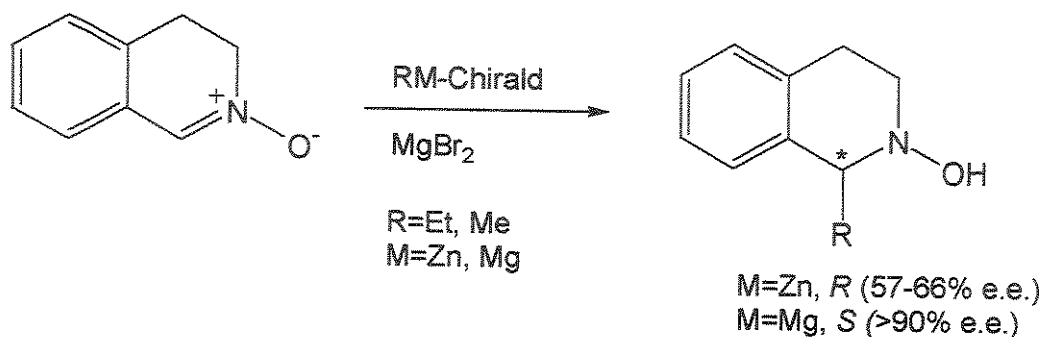
Esquema 20: Acetilação enantiosseletiva de N-aciliminas.

Éteres de oxima derivados de glioxolatos foram enantiosseletivamente alilados, na presença de um reagente alilzinco e uma bis-oxazolina utilizada como ligante⁴⁰ (Esquema 21), numa metodologia semelhante à de Nakamura e col.²³ (Esquema 9).



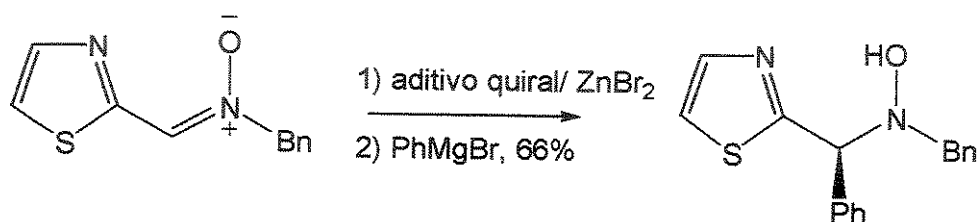
Esquema 21: Alilação enantiosseletiva de éteres de oxima.

Nitronas são compostos que possuem um átomo de oxigênio eletronegativo, o qual coordena-se fortemente a metais. Quando o metal coordena-se também a um aditivo quiral, forma-se um agregado (nitrona-metal-aditivo quiral) que pode promover a enantiodiferenciação de faces para a adição do organometálico⁴¹. A adição de reagentes de Grignard ou dialquilzinco a nitronas, na presença de um alcóxido de magnésio quiral (Chirald) levou ao produto de adição em rendimentos modestos, mas em boas enantiosseletividades (Esquema 22).



Esquema 22: Alquilações enantiosseletivas de nitronas.

Em uma abordagem semelhante, a adição de brometo de fenilmagnésio a nitronas, promovida por um diacetônio da D-glucose e ZnBr_2 , levou à formação da hidroxiamina quiral⁴² em 74% e.e. (Esquema 23).



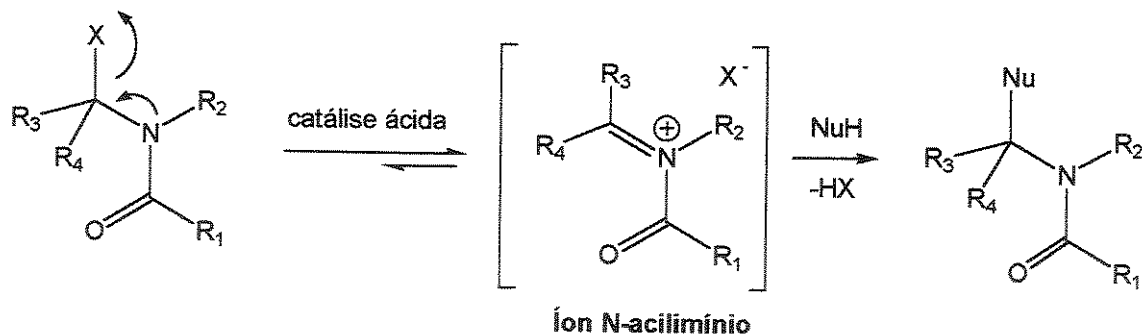
Esquema 23: alquilação enantiosseletiva de nitronas, na presença de um derivado da D-glicose.

Do ponto de vista sintético, a versatilidade dos produtos formados nestas reações, justifica a busca por novos catalisadores, acessíveis e recuperáveis, assim como a extensão desta metodologia a versões catalíticas assimétricas a compostos análogos ainda menos estudados, tais como N-aciliminas e íons N-acilimínio.

1.1.3. Íons N-acilimínio: Aspectos Gerais^{43, 44, 45, 46}

Conceitualmente, as adições de nucleófilos de carbono a íons N-acilimínio são conhecidas como reações de α -amidoalquilação. A variedade dos nucleófilos empregados e a versatilidade dos produtos formados justifica o interesse pelo estudo desta reação.

Nas reações de α -amidoalquilação os íons N-acilimínio são formados em equilíbrio com seus precursores, sendo capturados pelo nucleófilo e levando aos produtos de adição (Esquema 24).



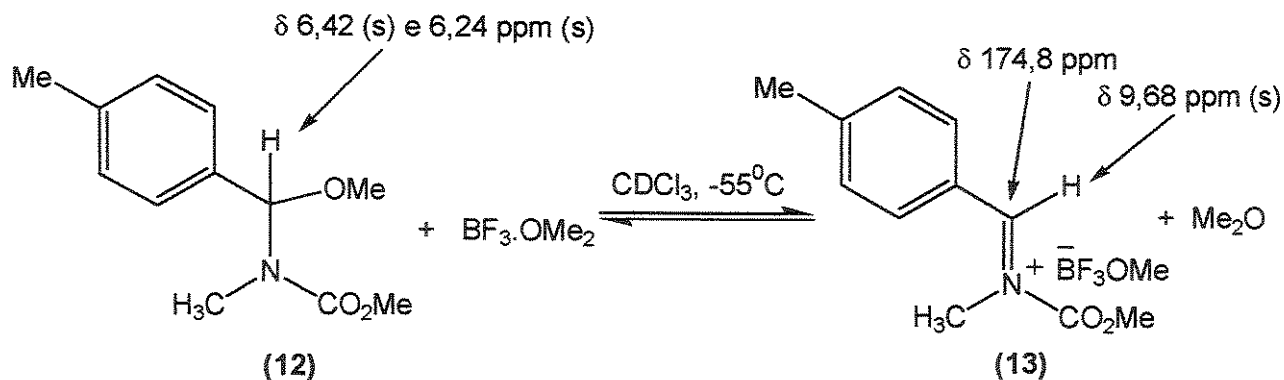
Esquema 24: Formação de íons N-acilimínio.

Uma variedade de nucleófilos de carbono pode ser empregada nestas reações, tais como compostos aromáticos, alquenos, alquinos, carbenóides, carbânions derivados de compostos metilênicos e organometálicos.

1.1.3.1. A geração de Íons N-acilimínio

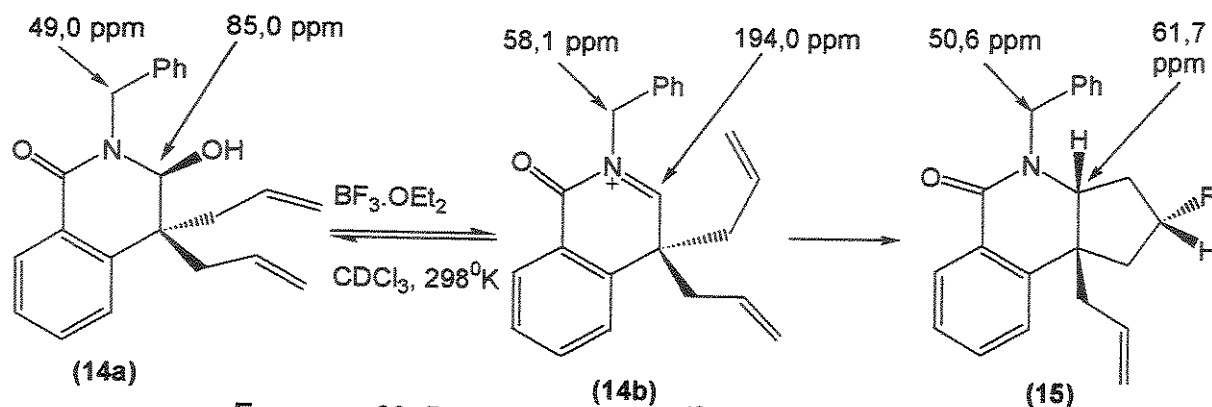
Devido a sua alta reatividade, os íons N-acilimínio ocorrem como intermediários transientes durante as transformações sintéticas. Em alguns poucos casos, foi possível detectar por técnicas espectroscópicas de RMN a presença destes intermediários no meio.

Yamamoto e col.⁴⁷ estudaram por RMN ^1H e ^{13}C o íon N-acilimínio **13** formado pelo tratamento do α -alcoxicarbamato **12** com um ácido de Lewis (Esquema 25). O tratamento do composto **12** com 1 equivalente de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ em CDCl_3 a -55°C levou à formação de **13**, cuja relação **13/12** pode ser medida, e variou linearmente com o aumento da quantidade de ácido de Lewis empregada. Observa-se que o próton α -nitrogênio em **12** apresentou-se como dois singletos a δ 6,42 e 6,24 ppm, provavelmente devido à presença de rotâmeros em torno da ligação $\text{N}=\text{C}=\text{O}$. Em **13**, este próton aparece como um singlete a δ 9,68 ppm, apresentando um típico deslocamento químico de próton metínico ligado à $\text{C}=\text{N}$. Por RMN ^{13}C , a principal diferença observada no espectro que contém o íon N-acilimínio no meio, ocorre pela presença de um carbono metínico a δ 174,8 ppm, atribuído ao carbono com carga positiva.



Esquema 25: Geração do íon N-acilimínio **13** estudada por Yamamoto e col.⁴⁷

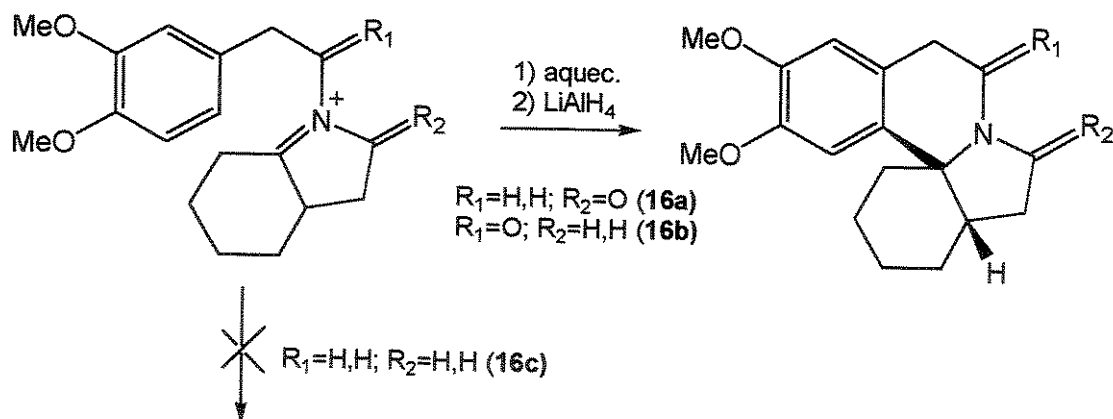
Heaney e col.⁴⁸ conseguiram detectar por RMN ^{13}C a formação de um íon N-acilimínio bastante estável a temperatura ambiente, produzido pelo tratamento da hidroxilactama bis-homoalílica **14a** com $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Os principais valores de deslocamento químico estão apresentados no Esquema 26. O íon N-acilimínio **14b** foi sendo consumido no meio reacional para formar um novo produto **15**, como resultado de um ataque intramolecular de um dos grupos alila ao íon N-acilimínio, seguido da estabilização do cátion pelo íon fluoreto, com alta estereosseletividade.



Esquema 26: Detecção por RMN ^{13}C do íon N-acilimínio 14b.

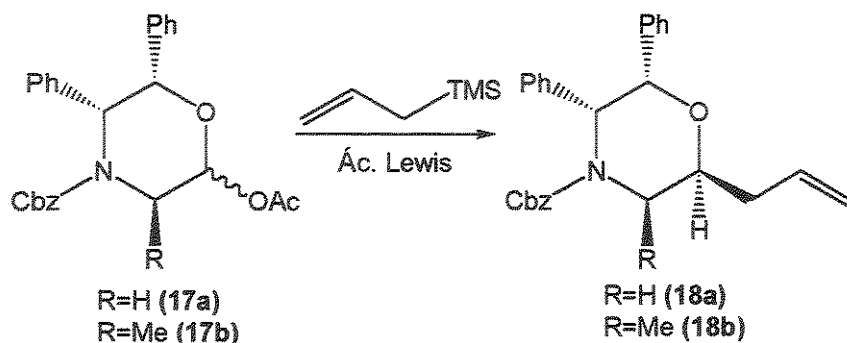
1.1.3.2. Estrutura e Reatividade

A reatividade de íons imínio é consideravelmente aumentada pela introdução de um grupo carbonila ligado a átomo de nitrogênio. A maior eletrofilicidade de um íon N-acilimínio em relação a um imínio é demonstrada através de um exemplo clássico de ciclização intramolecular, onde a formação do esqueleto eritrinânico, estrutura presente em vários alcalóides naturais, só ocorreu nos respectivos íons N-acilimínio 16a ou 16b, enquanto que 16c não levou ao produto ciclizado⁴⁹ (Esquema 27).



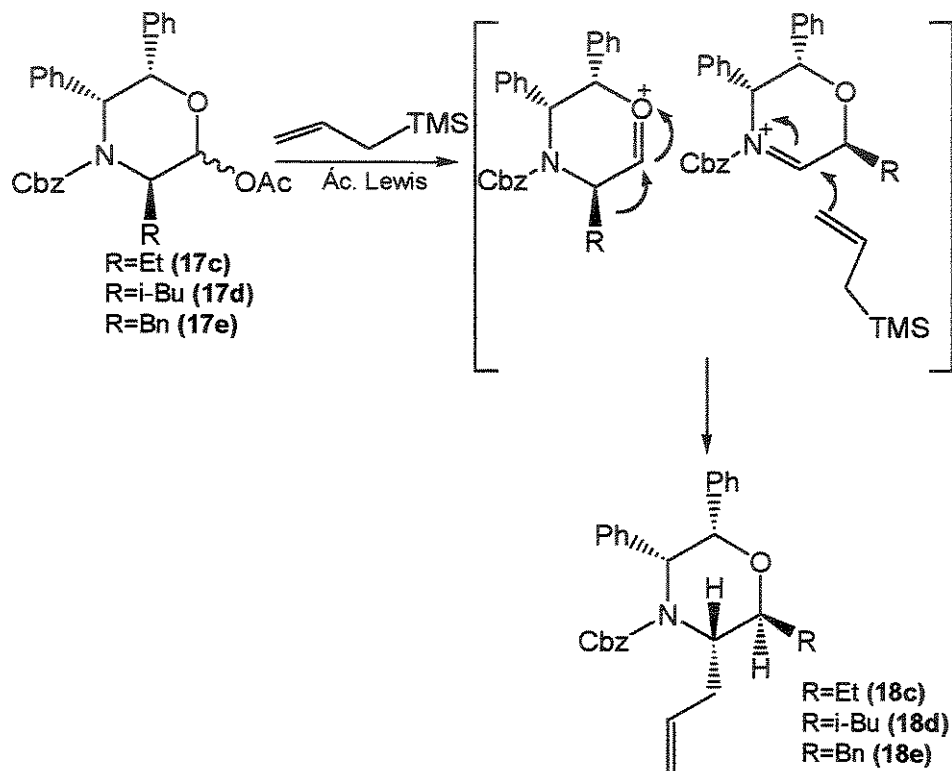
Esquema 27: Ciclização intramolecular de íons N-acilimínio.

A maior estabilidade de íons N-acilimínio comparados a íons oxocarbênio foi demonstrada por Seebach e col.⁵⁰. Esta ordem de estabilidade foi confirmada por Williams e col.⁵¹. Neste trabalho, o tratamento de 17a com alitrimetilsilano, com diferentes ácidos de Lewis ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, Et_2AlCl e TiCl_4) em acetonitrila como solvente levou ao isolamento do composto alilado 18a em bons rendimentos (Esquema 28).



Esquema 28: Alilação quimiosseletiva a íons oxocarbenio.

Interessantemente, a alilação dos compostos **17c-e** levou aos produtos **18c-e**, alilados na posição α -nitrogênio (Esquema 29).

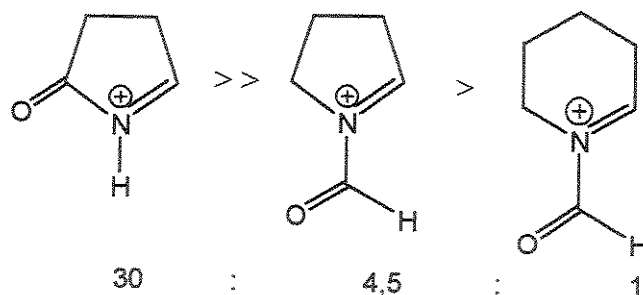


Esquema 29: Alilação estereosseletiva de íons N-acilimínio.

De acordo com os autores, os produtos **18c-e** refletem o resultado de uma transposição do grupo alquila, com posterior adição do nucleófilo ao íon N-acilimínio. Este resultado seria consistente com a maior estabilidade do íon N-acilimínio em relação ao oxicarbenio.

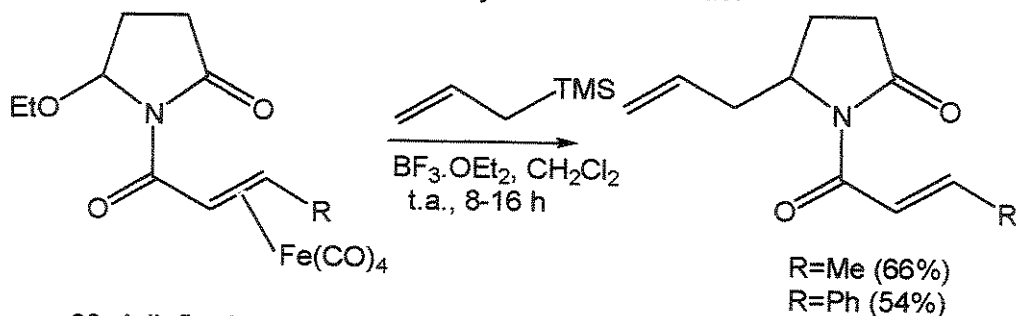
Saito e col.⁵² verificaram que grupos alílicos estabilizam o íon N-acilimínio, através da deslocalização da carga positiva pelo sistema π vizinho.

A reatividade eletrofílica de íons N-acilimínio de 5 e 6 membros foi comparada frente a adição de aliltrimetilsilano, através de estudos em fase gasosa empregando experimentos de espectrometria de massas em equipamento pentaquadrupolar⁵³. Neste estudo verificou-se a maior reatividade de íons N-acilimínio contendo grupo acila endocíclico em relação ao exocíclico, bem como a maior reatividade de análogos de 5 membros em relação aos de 6 membros, de acordo com a seguinte ordem:



Modificações estruturais também influenciam a reatividade e até o curso estereoquímico das reações de α -amidoalquilação. Estas modificações ocorrem, de uma maneira geral, pela introdução de heteroátomos no anel heterocíclico^{54a-e}.

Interessantemente, a reatividade de íons *N,N*-diacilimínio, ou seja, o efeito de duas carbonilas ligadas ao átomo de nitrogênio sobre a reatividade destes intermediários na reação de α -amidoalquilação, tem sido pouco explorada. Speckamp e col.^{55a,b} exploraram a reatividade de íons *N,N*-diacilimínio na presença de um complexo ferro tetracarbonila e verificaram que a adição de aliltrimetilsilano, mediada por $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ocorria em bons rendimentos (Esquema 30). Entretanto, na ausência do complexo metálico o produto de adição não era isolado.



Esquema 30: Adição de aliltrimetilsilano a íons *N,N*-diacilimínio, na presença do complexo ferro tetracarbonila.

1.1.3.3. Síntese dos Precursores de Íons N-acilimínio

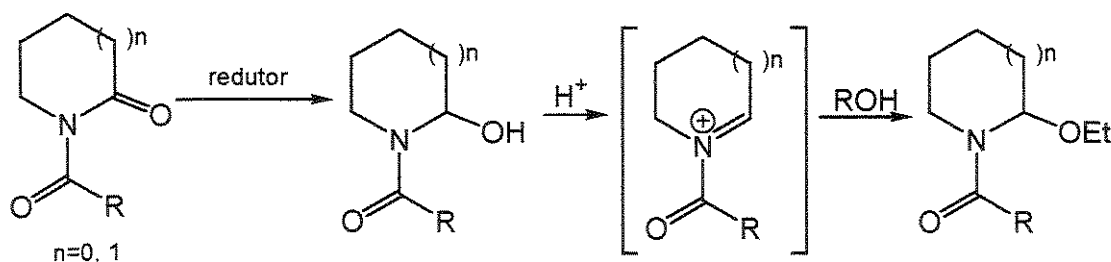
A heterólise de carbamatos α -alcóxi-substituídos é uma das maneiras mais empregadas para a geração *in situ* do íon N-acilimínio. Em geral, o grupo abandonador é oxigenado, mas também pode ser halogenado ou nitrogenado.

Os α -alcoxicarbamatos primários e secundários são compostos estáveis em meios neutros e moderadamente básicos, podendo ser isolados, purificados e estocados. A formação de íons N-acilimínio a partir destes compostos requer catálise ácida de Brönsted ou de Lewis.

Várias metodologias podem ser empregadas para a síntese destes precursores. Entre elas, destacam-se as reações de amidas primárias ou secundárias com aldeídos ou cetonas, a redução parcial de imidas, a redução de N-acilimidatos, as oxidações eletroquímicas, as adições de reagentes de Grignard a imidas e as adições de nucleófilos oxigenados a íons N-acilimínio. Neste capítulo daremos enfoque à adição de nucleófilos oxigenados a íons N-acilimínio resultantes da redução de lactamas e no próximo capítulo abordaremos a formação de α -alcoxilactamas através da adição de organometálicos a imidas.

1.1.3.3.1. Adição de Nucleófilos Oxigenados a Íons N-acilimínio Cíclicos

Trata-se de uma das metodologias mais usadas para a obtenção de α -alcoxicarbamatos. Consiste da redução de lactamas com hidretos metálicos, seguida da solvólise dos α -hidroxicarbamatos resultantes promovida por um ácido de Brönsted⁵⁶ (Esquema 31).



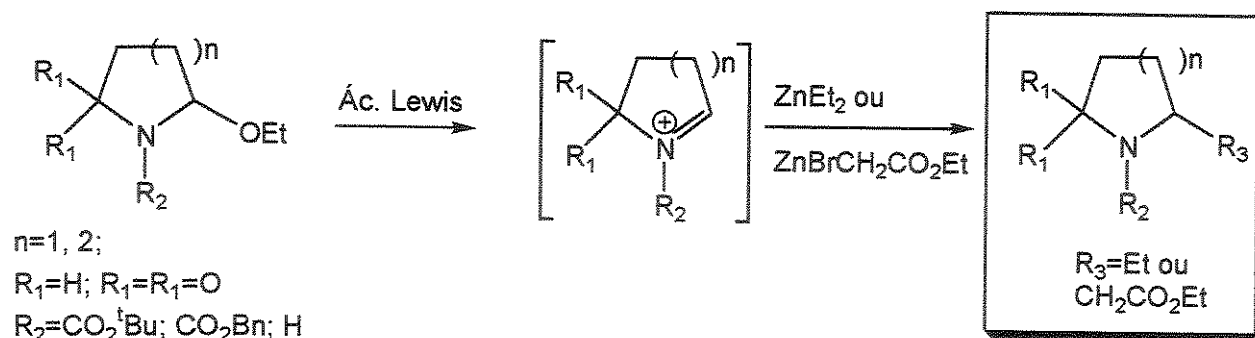
Esquema 31: Síntese de α -alcoxicarbamatos a partir da adição de nucleófilos oxigenados a íons N-acilimínio.

Vários trabalhos na literatura indicam a utilização de boroidreto de sódio como redutor, mas DIBAL-H e trietilboroidreto de lítio ou potássio também podem ser utilizados⁵⁷. De uma maneira geral, um excesso de boroidreto de sódio é empregado, em etanol como solvente. O meio ácido tem uma dupla função: destruir o excesso de boroidreto de sódio e promover a formação do íon N-acilimínio no meio. Uma comprovação de que a hidroxilactama é formada previamente e o grupo alcóxi é inserido após o tratamento ácido foi realizada analisando-se o produto de redução mantendo-se o meio básico inicial. A temperatura é um fator importante e deve ser mantida baixa para evitar a abertura do anel. A solvólise de hidroxilactamas é bem relatada para álcoois primários, porém baixos rendimentos foram observados com o emprego de álcoois secundários ou terciários⁵⁸.

1.2. Objetivos

São objetivos deste capítulo:

- Estudar a adição de reagentes organozinco a íons N-acilímínio cíclicos de 5 e 6 membros e N-acilimininas;

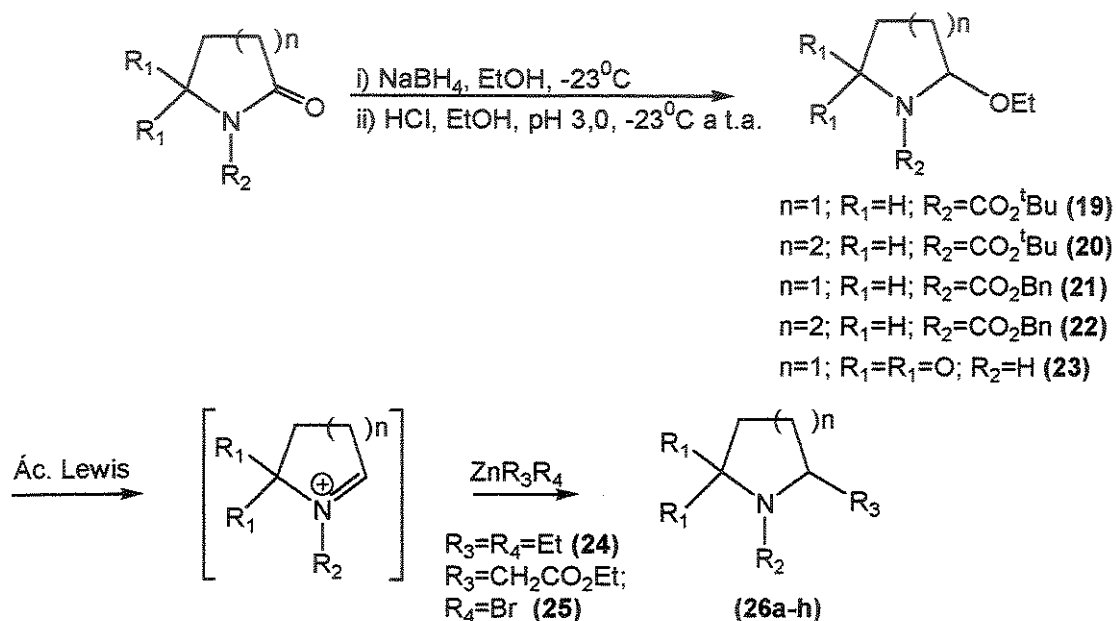


- Estudar o efeito de ligantes e/ou catalisadores quirais sobre a enantiosseletividade destas adições.

1.3. Resultados e Discussão

Apesar de bem conhecida para compostos carbonílicos, a adição de compostos organozinco a íons N-acilimínio cíclicos não está relatada na literatura. A alquilação de α -etoxicarbamatos acíclicos⁵⁹ e de lactóis⁶⁰ com dietilzinco, na presença de TiCl_4 e de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, respectivamente, como ácidos de Lewis é conhecida.

Numa primeira abordagem, seria necessário testar a reatividade dos reagentes organozinco frente a íons N-acilimínio cíclicos. Foram escolhidos o dietilzinco (**24**), na forma de uma solução comercial 1 M em hexano e o reagente de Reformatsky⁶¹ (**25**), obtido a partir da reação de um bromoacetato e zinco metálico. Como precursores de íons N-acilimínio foram empregados os α -etoxicarbamatos de 5 e 6 membros (**19-22**) e a α -etóxi-pirrolidinona (**23**), de acordo com o Esquema 32.



Esquema 32: Preparação dos precursores **19-22** e adição de organozinco a íons N-acilimínio cíclicos.

1.3.1 Síntese dos α -etoxicarbamatos (**19-22**) e da α -etóxi-pirrolidinona (**23**)

2-Pirrolidinona e 2-piperidinona foram N-protegidas com o grupo *tert*-butoxicarbonil⁶², empregando quantidades catalíticas de DMAP, di-*tert*-butildicarbonato e acetonitrila como solvente em 72-78% de rendimento. Empregando-se *n*-BuLi, cloroformiato de benzila e THF como solvente, as lactamas de 5 e 6 membros foram protegidas com o grupo benziloxicarbonil em 70 e 50% de rendimento, respectivamente. Estes compostos foram submetidos à redução com boroidreto de sódio, de acordo com procedimento descrito na literatura⁶³. Os compostos **19-23** (Esquema 32) foram sintetizados por uma reação que ocorre em duas etapas:

- a redução à hidroxilactama, a -23°C , na presença de um excesso de boroidreto de sódio, em etanol como solvente;

- ii) a acidificação a pH 3,0, com HCl em EtOH, a fim de favorecer a formação do íon N-acilimínio e a solvólise;

A redução da succinimida com boroidreto de sódio e etanol como solvente, a -23°C , permitiu o isolamento da respectiva 2-etóxi-pirrolidinona (**23**) em 73% de rendimento. Todos os procedimentos experimentais e dados espectroscópicos estão detalhados na seção experimental deste capítulo.

1.3.2. A reação de α -amidoalquilação com reagentes organozinco

1.3.2.1. A adição de dietilzinco

As condições experimentais descritas para a formação de íons N-acilimínio a partir de α -etoxicarbamatos envolvem a utilização de quantidades estequiométricas de um ácido de Lewis, o qual promove a heterólise da ligação C-O na presença de quantidades estequiométricas de um nucleófilo. O solvente empregado deve ser anidro e não-nucleofílico e a temperatura em geral é baixa para evitar a eliminação, o que levaria ao isolamento de enamidas ou enecarbamatos. Esta reação é muito comum e ocorre quando o íon N-acilimínio não é capturado rapidamente pelo nucleófilo⁴³ (nucleófilos pouco reativos e/ou impedimentos estéricos favorecem esta reação).

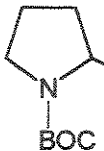
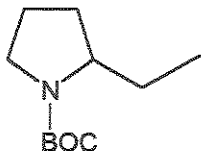
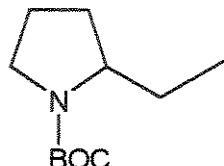
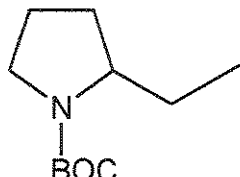
Utilizando-se uma solução comercial 1M em hexano de dietilzinco (**24**) foram realizados testes para a adição deste reagente ao respectivo íon N-acilimínio, gerado a partir do precursor **19**. Diclorometano foi utilizado como solvente, variando-se a temperatura e o ácido de Lewis, que foi adicionado sempre por último. Os resultados estão descritos na Tabela 4, abaixo.

Dentre os ácidos de Lewis testados, a acidez do reagente de titânio aumenta com o número de átomos de cloro substituintes. Pelos dados da Tabela 4, pode-se concluir que somente quando um ácido de Lewis forte foi empregado, a reação ocorreu satisfatoriamente (entradas 7 e 8). Na entrada 6 observa-se a formação do hidróxi-carbamato como principal produto. Isto sugere a formação do íon N-acilimínio, porém o produto α -amidoalquilado não foi isolado em bons rendimentos.

A atribuição dos sinais de **26a** por RMN de ^1H foi dificultada pela presença de rotâmeros em torno da ligação N-C=O do grupo carbamato, resultando em um grande número de sinais, mesmo quando o espectro foi obtido a 50°C (ver espectro 11, página 56). Para melhorar a atribuição dos sinais, promoveu-se a desproteção do grupo BOC com ácido trifluoracético, obtendo-se o produto desprotegido na forma do trifluoracetato **26i**. Desta forma, foi possível atribuir os sinais de RMN ^1H do produto de adição do grupo etila.

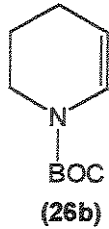
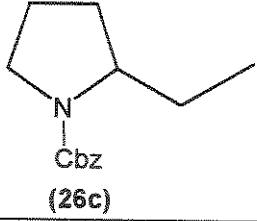
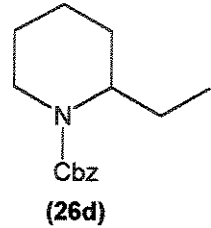
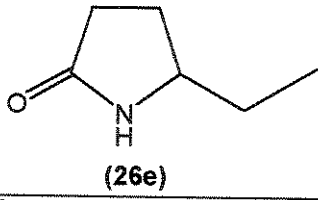
Os resultados obtidos para a reação com TiCl_4 e $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ nos levaram a estender esta metodologia à adição de dietilzinco aos precursores **20-23**, nas mesmas condições da entrada 8 (Tabela 4). Os resultados obtidos, empregando-se $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ como ácido de Lewis estão apresentados na Tabela 5. Os produtos **26b-e** foram isolados e caracterizados por métodos espectroscópicos. Os dados estão apresentados na seção experimental.

Tabela 4: Resultados para a adição de Et₂Zn ao precursor **19**, na presença de diferentes ácidos de Lewis.

Entrada	Ac. Lewis	19:Et ₂ Zn:ác. Lewis	Condições	Produto (%)
1	nenhum	1:3	t.a., 24h	Material de partida
2	Ti(O ⁱ Pr) ₄	1:3:2	t.a., 2 h	Material de partida
3	Ti(O ⁱ Pr) ₄	1:2:2	-78°C a t.a., 4 h	Material de partida
4	Ti(O ⁱ Pr) ₃ Cl	1:4:4	-78°C a t.a., 4 h	Material de partida
5	Ti(O ⁱ Pr) ₂ Cl ₂	1:3:3	-78°C a t.a., 4h ^a	Mistura de produtos
6	Ti(O ⁱ Pr) ₂ Cl ₂	1:3:3	-78°C a 0°C, 4h ^a	 80% +  10%
7	TiCl ₄	1:4:2	-78°C, 4h ^b	 80% (26a)
8	BF ₃ .OEt ₂	1:3:2	-78°C a 0°C, 2h ^b	 68% (26a)

^a Conversão por CG; ^b Rendimento em produto isolado.

Tabela 5: Resultados para a adição de Et₂Zn aos precursores 20-23.

Ent.	Precursor	Condições	Produto	Rend. ^a (%)
1	20	Et ₂ Zn (3 eq.), BF ₃ .OEt ₂ (2 eq.), CH ₂ Cl ₂ , -78 a 0°C, 1h ^b	 (26b)	82%
2	21	Et ₂ Zn (3 eq.), BF ₃ .OEt ₂ (2 eq.), CH ₂ Cl ₂ , -78 a 0°C, 2h	 (26c)	80%
3	22	Et ₂ Zn (3 eq.), BF ₃ .OEt ₂ (2 eq.), CH ₂ Cl ₂ , -78 a 0°C, 2h	 (26d)	72%
4	23	Et ₂ Zn (3 eq.), BF ₃ .OEt ₂ (2 eq.), CH ₂ Cl ₂ , -78 a 0°C, 5h	 (26e)	48% ^c

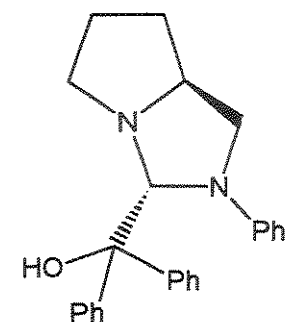
^a Produto isolado; ^b O produto de adição não foi isolado; ^c Isolado numa mistura com o material de partida.

Os resultados da Tabela 5 revelaram que a adição ocorreu em todos os casos, exceto com o precursor de 6 membros protegido com o grupo *terc*-butoxicarbonil. Diferenças na reatividade de precursores de íons N-acilimínio de 5 e 6 membros já foram observadas frente a outros nucleófilos de carbono⁶⁴.

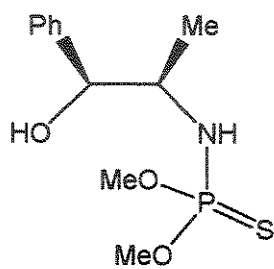
1.3.2.2. Estudos sobre a adição de dietilzinco a íons N-acilímínio na presença de ligantes quirais

1.3.2.2.1. Introdução

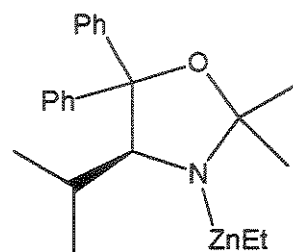
A adição enantiosseletiva de dietilzinco a aldeídos catalisada por β -aminoálcoois quirais tem sido intensamente investigada^{65,66} e constitui-se de uma das mais importantes versões assimétricas da formação de ligações C-C. Derivados de norefedrina^{67a-d}, isoborneol⁶⁸, alcalóides⁶⁹ e da prolina⁷⁰ foram utilizados nestas reações. Aminoálcoois quirais novos e mais complexos foram desenvolvidos para promover a catálise assimétrica na adição de dietilzinco ao benzaldeído^{71a-e, 72, 73}.



92% (96% e.e., S)⁷²



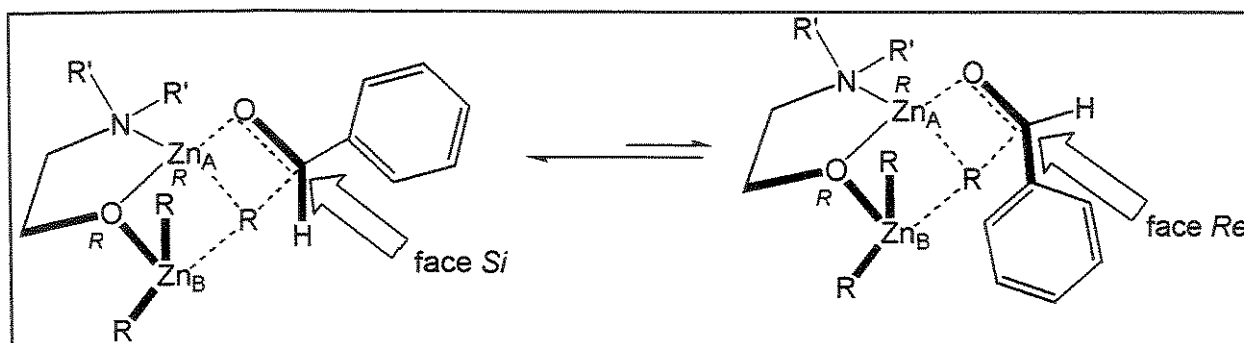
93% (95% e.e., S)⁷³



85% (100% e.e., S)^{71a}

O desenvolvimento destas versões catalíticas assimétricas baseou-se na constatação inicial de que na ausência de β -aminoálcoois a reação entre o dialquilzinco e o aldeído é muito lenta e grandemente acelerada na presença de quantidades catalíticas destes compostos.

A alquilação enantiosseletiva procede através de complexos de zinco binucleares e o senso de indução assimétrica é controlado pela quiralidade de estruturas bicíclicas de 4 e 5 membros fundidas⁶⁶ (Esquema 33).



Esquema 33: Modelo de estado de transição para a alquilação enantiosseletiva de aldeídos aromáticos com dietilzinco, catalisada por um aminoálcool α -R, β -S.

O alcóxido de zinco de configuração S é derivado da estrutura onde os átomos de zinco e oxigênio possuem configuração S. Uma estrutura inversa é proposta para a formação do alcóxido de zinco R. As estruturas quirais bicíclicas são influenciadas pelos substituintes nas posições α e β :

catalisadores α -S e β -R formam preferencialmente alcóxidos de configuração S. Ao contrário, substituintes α -R e β -S levam a alcóxidos de configuração R.

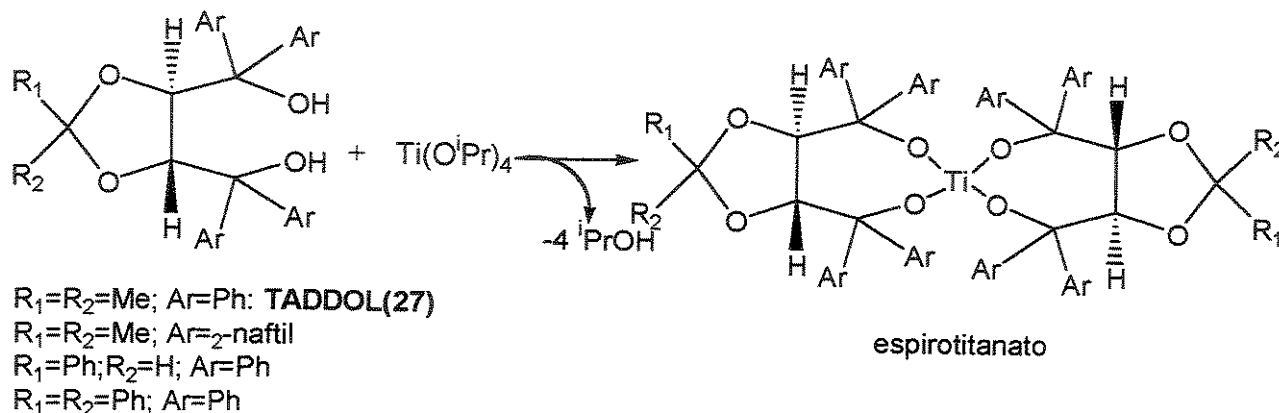
Apesar de bem descrita para aldeídos aromáticos, um menor número de exemplos é descrito para aldeídos alifáticos. Entretanto, também neste caso, o senso de indução assimétrica é interpretado da mesma maneira.

Versões assimétricas catalisadas por ácidos de Lewis, do tipo oxazaborolidinas⁷⁴ e titanatos^{75a-c} quirais também tem sido descritas. Os resultados obtidos para a adição enantiosseletiva de dietilzinco a aldeídos, catalisada por titanatos quirais mostraram que esta versão é superior à versão catalisada por β -aminoálcoois por uma série de razões:

- i) permite o uso de vários solventes, diferentes de hexano e tolueno;
- ii) os resultados mostraram-se satisfatórios não somente para aldeídos aromáticos, mas também alifáticos, α,β -insaturados e acetilênicos;
- iii) reagentes organozinco funcionalizados podem ser utilizados, incluindo aqueles obtidos pela transmetalização *in situ* de reagentes de Grignard com ZnCl_2 .

Nesta classe de compostos incluem-se (4R,5R)-2,2-dimetil- $\alpha,\alpha',\alpha',\alpha'$ -tetrafenil-1,3-dioxolano^{76a-c} (TADDOL, 27) e (1R,2R)-1,2-bis-(trifluorometanossulfonamido)-cicloexano^{77a-c} (28).

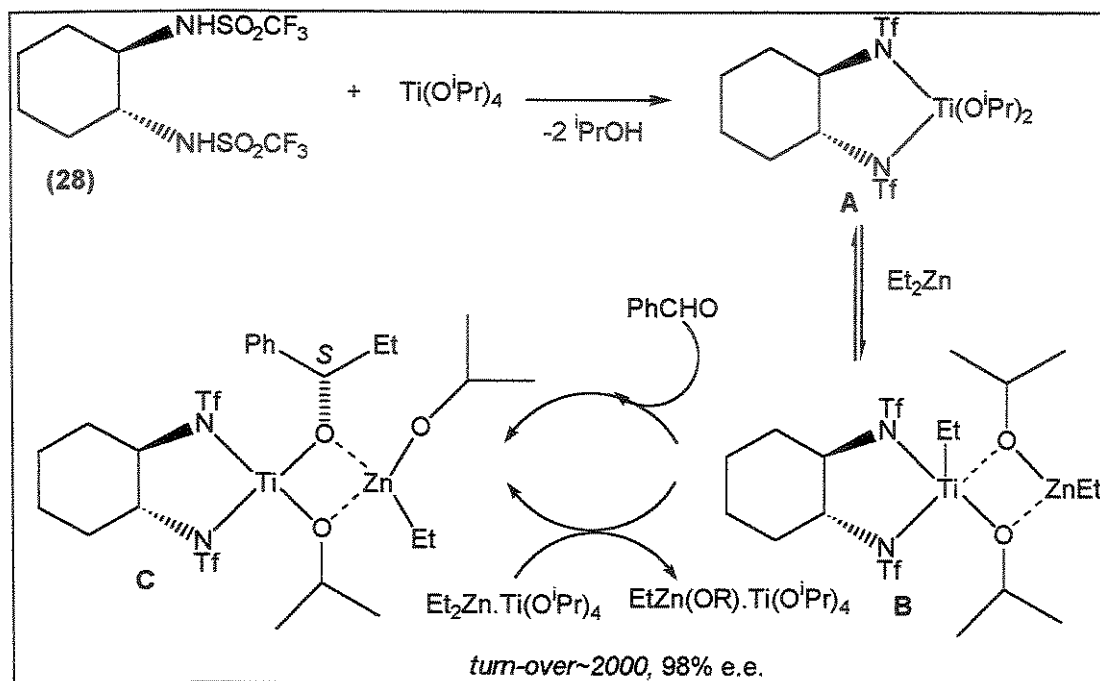
O TADDOL (27) foi empregado como catalisador assimétrico para a adição de dietilzinco a aldeídos aromáticos na forma de um espirotitanato, levando à obtenção dos álcoois secundários em excelentes enantiosseletividades^{75b}. Derivado do ácido tartárico, o TADDOL reage com $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ substituindo os ligantes do titânio pelo álcool quiral e eliminando $^i\text{PrOH}$, formando um espirotitanato (Esquema 34).



Esquema 34: Síntese de espirotitanato a partir do TADDOL e seus derivados.

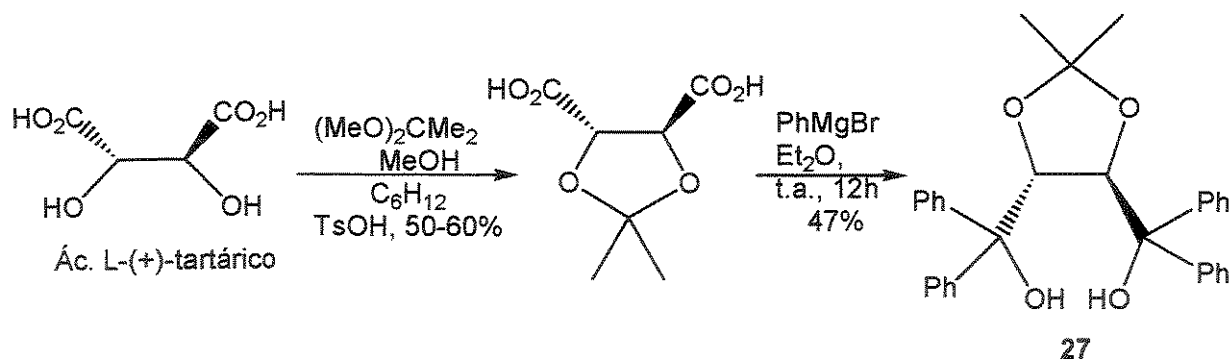
Este composto tem uma acidez de Lewis superior a do próprio $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$. O espirotitanato derivado do ácido tartárico *R,R* induz a alquilação pela face *si* do aldeído.

O (1*R*,2*R*)-1,2-bis-(trifluorometanossulfonamido)-cicloexano (**28**) na presença de $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ forma um titanato quiral (**A**, Esquema 35), capaz de atuar como ácido de Lewis em adições de dietilzinco a benzaldeído. De acordo com Yoshioka e col.^{75a, 77a}, o efeito catalítico do titanato na transferência do grupo etila seria explicada pela coordenação de um dos grupos alquila ao átomo de titânio (**B**, Esquema 35). Após a coordenação do aldeído ao átomo de titânio a alquilação ocorreria na esfera de coordenação do complexo quiral, fornecendo o álcool secundário em altos excessos enantioméricos, na presença de quantidades catalíticas de **28** (2 mol%).

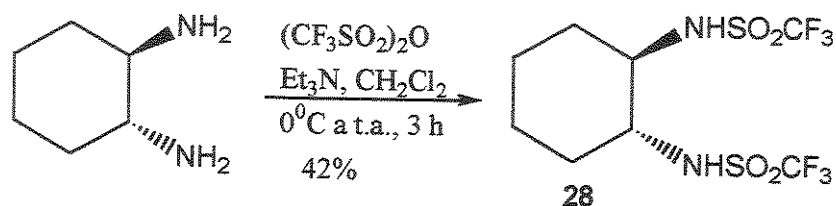


Esquema 35: Proposta de Yoshioka para o ciclo catalítico na presença do titanato quiral derivado de **28**.

Os compostos **27** e **28** foram sintetizados a partir de compostos quirais disponíveis, como ácido tartárico (Esquema 36) e *trans*-1,2-diaminocicloexano (Esquema 37), o qual pode ser facilmente obtido por resolução ótica do 1,2-diaminocicloexano^{78a,b}.



Esquema 36: Síntese do TADDOL (**27**) a partir do ácido L-(+)-tartárico.



Esquema 37: Síntese de **28** a partir de *trans*-1,2-diaminocicloexano.

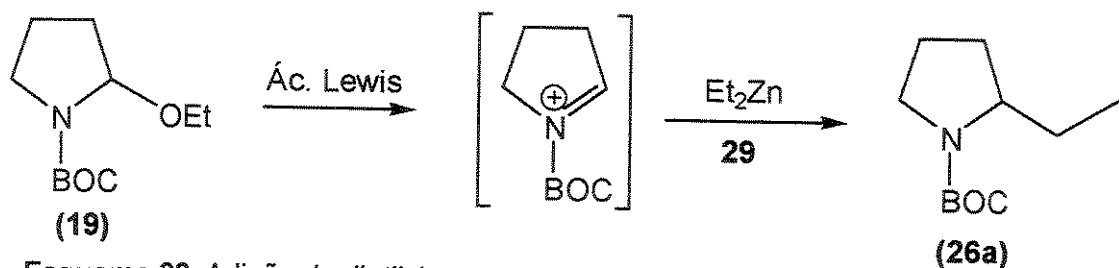
1.3.2.2.2. Resultados obtidos na reação de α -amidoalquilação

Bem documentada na literatura para compostos carbonílicos, especialmente aldeídos, a adição de dietilzinco a íons N-acilimínio não tem sido relatada, muito menos versões catalíticas assimétricas.

Desde que a coordenação de um centro carbonílico ao complexo organozinco-aminoálcool (Esquema 33) é fundamental para que a indução assimétrica ocorra, seria possível supor que o grupo carbonila exocíclico do carbamato pudesse coordenar-se ao átomo de zinco, aproximando o íon N-acilimínio do complexo quiral para a transferência do grupo etila em sua esfera de coordenação. Matsumura e col.⁷⁹ propuseram que o grupo carbometóxi de um íon N-acilimínio cíclico pode coordenar-se a um átomo de titânio dirigindo o curso estereoquímico do ataque de um enolato de oxazolidinona ao centro eletrofílico.

Considerando um estado de transição como o representado no Esquema 33, seria razoável supor que uma coordenação entre a carbonila do íon N-acilimínio e o átomo de zinco seria capaz de aproximar o centro eletrofílico do intermediário reativo à esfera de coordenação do complexo quiral, tal como ocorre com os aldeídos.

Uma vez que β -aminoálcoois, tais como a (1*R*, 2*S*)-*N*-metilefedrina (**29**) eram disponíveis em nosso laboratório, optamos por testar este composto nas reações de α -amidoalquilação de íons N-acilimínio com Et_2Zn (Esquema 38). O α -etoxicarbamato (**19**) foi escolhido como modelo para este estudo.



Esquema 38: Adição de dietilzinco ao íon N-acilimínio derivado de **19**, na presença de (1*R*, 2*S*)-*N*-metilefedrina (**29**).

Testes iniciais envolveram o emprego de diferentes quantidades (0,1-1,0 eq.) de **29**, o qual era complexado ao dietilzinco em diclorometano, a 0°C por 15 min. Uma solução do α -etoxicarbamato era adicionada e a mistura era esfriada a -78°C. Por último, o $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ era adicionado e a mistura era mantida a 0°C. Observou-se em todos os casos que o produto era obtido em rendimentos de 60-80%, entretanto, o produto **26a** isolado destas reações em todos os casos apresentou-se como um racemato. A ordem de adição foi variada também, gerando-se o íon N-acilimínio separadamente e sobre este foi adicionada uma solução contendo o dietilzinco complexado ao aminoálcool. Também neste caso não detectou-se produto enriquecido em um dos enantiômeros.

O racemato de **26a** foi analisado por CG utilizando fase estacionária quiral e apresentou boa separação enantiomérica em coluna de ciclodextrina (Figura 2). As seguintes condições analíticas foram empregadas: $T_{\text{detector}}=300^\circ\text{C}$; $T_{\text{injetor}}=250^\circ\text{C}$; $T_{\text{coluna}}=60^\circ\text{C}$, 40 min; 1°C/min ; $75^\circ\text{C}/25$ min; gás de arraste: H_2 (21 psi); razão de divisão: 300ml/min. Tempos de retenção: 48,07 min e 48,8 min.

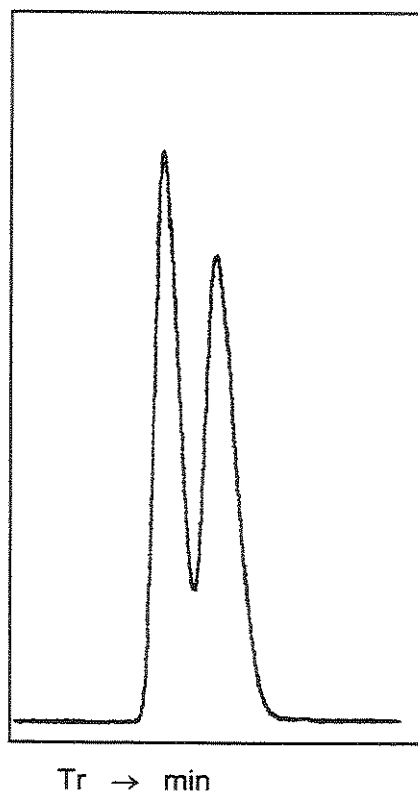
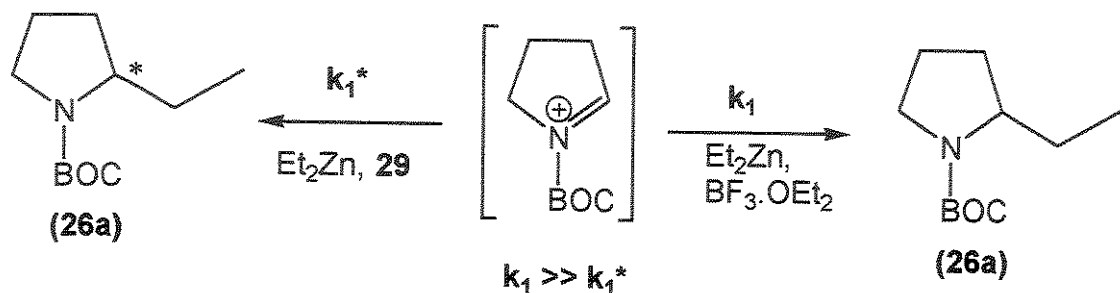


Figura 2: Separação de $(\pm)$ -1-*tert*-butoxicarbonil-2-etil-pirrolidina em coluna heptakis-(2,6-metil-3-pentil)- β -ciclodextrina.

A ausência de indução assimétrica pode ser interpretada pela cinética da reação. Uma vez que a reação ocorre em duas etapas, onde a etapa lenta é a formação do íon N-acilimínio, a concentração desta espécie no meio reacional é muito pequena. Uma vez formado, é rapidamente capturado pelo nucleófilo. Verificamos durante estes testes que são necessários 2 equivalentes de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ para que o produto seja obtido em bons rendimentos. O excesso do ácido de Lewis pode estar aumentando a

reatividade do dietilzinco, mais do que o aminoálcool é capaz. Desta forma, o caminho competitivo aquiral (k_1) seria ainda mais rápido do que o caminho quiral (k_1^*), catalisado pelo aminoálcool (equação 1).

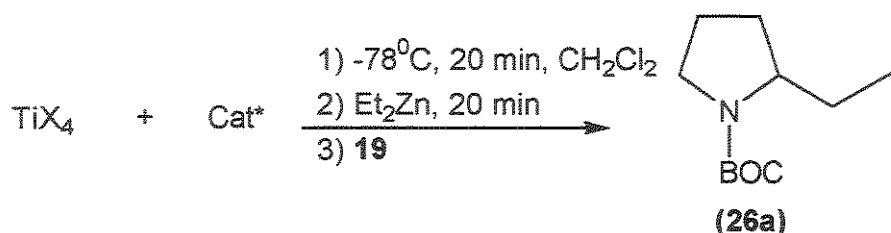


(equação 1)

A abordagem seguinte envolveu alguns testes com ácidos de Lewis quirais, do tipo titanato. Os resultados da Tabela 4 mostraram que a adição de dietilzinco ao íon N-acilimínio derivado de **19** procede em bons rendimentos na presença de TiCl_4 , porém ácidos de Lewis mais fracos de titânio como o $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$, $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_3\text{Cl}$ e $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_2\text{Cl}_2$ não foram capazes de formar o íon N-acilimínio, ou formaram parcialmente. Desde que a reação não ocorria na presença de $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$, e sabendo-se que a sua ativação na forma de titanato aumenta sua acidez de Lewis^{76,77}, procedemos alguns testes com os titanatos derivados do TADDOL (**27**) e (1*R*,2*R*)-1,2-bis-(trifluorometanossulfonamido)-cicloexano (**28**). Estes compostos foram sintetizados de acordo com os procedimentos descritos na literatura^{76b, 78a,b, 80}. O TADDOL foi sintetizado a partir do ácido L-(+)-tartárico em 26% de rendimento total e 93% de pureza ótica determinada pela medida de sua rotação ótica específica. O (1*R*,2*R*)-1,2-bis-(trifluorometanossulfonamido)-cicloexano (**28**) foi sintetizado a partir do (+)-*trans*-1,2-diamino-cicloexano (resolvido a partir do 1,2-diaminocicloexano racêmico com ácido L-(+)-tartárico) em 42% de rendimento total e 86% de pureza ótica.

Os compostos **27** e **28** foram testados na forma de titanatos para promover a adição de dietilzinco a íons N-acilimínio. Os principais resultados estão resumidos na Tabela 6.

Os resultados da Tabela 6 mostraram que na ausência do catalisador (entradas 3 e 4) a reação de α -amidoalquilação promovida por TiCl_4 não ocorreu, na temperatura de -78°C e mesmo a -40°C , após 5 horas. Também não foi possível promover esta reação quando $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ foi empregado como ácido de Lewis (entradas 1 e 2). Entretanto, quando foram empregadas quantidades catalíticas dos compostos **27** e **28**, foi possível isolar o produto de adição **16a** em bons rendimentos (entradas 6 e 9). A melhor condição reacional foi observada utilizando-se uma relação 1:3:3 (precursor do íon N-acilimínio: Et_2Zn : TiCl_4), na temperatura de -78 a -40°C por 5 horas.



(equação 2)

Tabela 6: Resultados obtidos para a adição de Et_2Zn a **19**, na presença de diferentes catalisadores, mediada por TiX_4 .

Ent.	X	Cat. (mol%)	19: Et_2Zn : TiX_4	Condições	Produto (%) ^a
1	O ⁱ Pr	27 (10 mol%)	1:3:3	-78°C a t.a., 24 h	- ^b
2	O ⁱ Pr	28 (20 mol%)	1:3:3	-78°C a t.a., 24 h	- ^b
3	Cl	-	1:3:3	-78°C, 5 h	- ^c
4	Cl	-	1:3:3	-78 a -40°C, 6 h	- ^d
5	Cl	27 (10 mol%)	1:3:3	-78°C, 5 h	26a (39%)
6	Cl	27 (10 mol%)	1:3:3	-78 a -40°C, 5 h	26a (70%)
7	Cl	28 (10 mol%)	1:2:3	-78°C, 5 h	26a (38%)
8	Cl	28 (10 mol%)	1:3:3	-78°C, 5 h	26a (46%)
9	Cl	28 (10 mol%)	1:3:3	-78 a -40°C, 5 h	26a (64%)
10	Cl	28 (10 mol%)	1:3:2	-78°C, 5 h	26a (34%)

^a Rendimento em produto isolado; ^b Somente material de partida; ^c Material de partida recuperado em 78%; ^d Material de partida recuperado em 48%.

Estes resultados revelaram que os aditivos **27** e **28**, em quantidades subestequiométricas, exerceram um efeito catalítico na adição do dietilzinco ao íon N-acilimínio, levando à obtenção dos produtos de adição em rendimentos comparáveis aos obtidos com $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ a 0°C (Tabela 4). Também verificou-se que a ordem de adição é fundamental para estas reações: comparando-se os resultados obtidos na entrada 7, Tabela 4, com os obtidos na entrada 3, Tabela 6, a principal diferença está na ordem em que os reagentes foram adicionados. No primeiro caso, todos os reagentes foram misturados e o TiCl_4 foi adicionado por último. No caso da Tabela 6, TiCl_4 e Et_2Zn foram misturados a -78°C, em diclorometano, e então uma solução do composto **19** em diclorometano, foi adicionada. Todas as outras reações desta Tabela seguiram esta ordem de adição.

O produto **26a** isolado destas reações foi analisado por CG em fase estacionária quiral em coluna de β -ciclodextrina (Figura 2) mas não se observou enriquecimento enantiomérico em nenhum dos casos.

1.3.2.3. A reação de Reformatsky

A reação de Reformatsky ocorre entre um α -haloéster e um aldeído ou cetona na presença de zinco metálico. O reagente de Reformatsky, também denominado enolato de zinco, é um intermediário na reação. Como consequência, a reação de Reformatsky é considerada como uma reação de aldol. O que a distingue de uma aldol promovida por base é, principalmente, o uso de um processo redox metal-halogênio para formar o enolato⁸¹.

Enolatos metálicos possuem uma estrutura onde uma ligação metal-oxigênio ou metal-carbono estão envolvidas (Figura 3). Enolatos de lítio tipicamente possuem a estrutura do tipo A, enquanto que enolatos de mercúrio possuem a do tipo B.

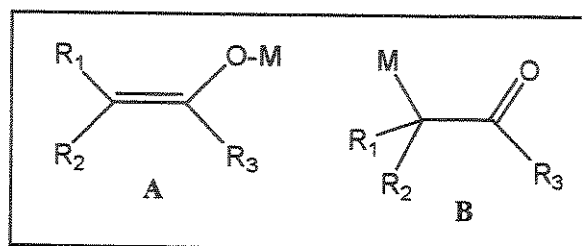


Figura 3: Estruturas dos enolatos metálicos

Orsini e col.⁸² isolaram um sólido cristalino pela reação entre $\text{BrCH}_2\text{CO}_2^t\text{Bu}$ e Zn em THF, a 25-35°C, em 80% de rendimento. O $\text{BrZnCH}_2\text{CO}_2^t\text{Bu} \cdot \text{THF}$ permaneceu inalterado por 4-6 dias em diferentes solventes, hidrolisando-se gradualmente a $^t\text{BuOZnBr}$. Menos estáveis apresentaram-se os reagentes $\text{BrZnCHMeCO}_2^t\text{Bu} \cdot \text{THF}$ e $\text{BrZnC}(\text{Me})_2\text{CO}_2^t\text{Bu} \cdot \text{THF}$, especialmente em DMSO e piridina como solventes.

Através de um estudo cristalográfico, Boersma e col.⁸³ verificaram que o reagente obtido a partir de bromoacetato de *tert*-butila e zinco em THF tratava-se de um dímero, cuja estrutura está representada na Figura 4.

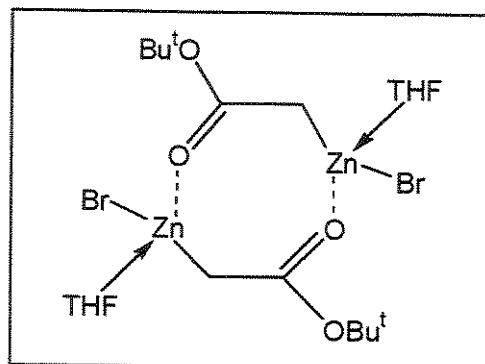


Figura 4: Estrutura dimérica cristalina do reagente de Reformatsky.

Baseados em estudos ebulliométricos e medidas de peso molecular por técnicas crioscópicas verificou-se que a estrutura dimérica persistia em solventes de médio poder coordenante, tais como THF, DME, dioxano, dimetoximetano e piridina, desfazia-se em solventes fortemente coordenantes, como HMPA e DMSO. Estudos de RMN mostraram uma grande diferença nos valores de deslocamento

químico dos hidrogênios e dos carbonos de $\text{BrZnCH}_2\text{CO}_2^t\text{Bu}$ em THF e DMSO, confirmando a estrutura dimérica proposta por cristalografia⁸⁴.

1.3.2.3.1. A reação de Reformatsky com íons N-acilimínio

Na reação de Reformatsky, tradicionalmente, mistura-se o aldeído ou a cetona, o α -haloéster e zinco metálico em THF e leva-se a mistura ao refluxo. Os primeiros testes feitos com os íons N-acilimínio buscaram um procedimento alternativo, onde o reagente de Reformatsky pudesse ser preparado e depois misturado à baixa temperatura ao precursor do íon N-acilimínio (detalhes estão descritos na seção experimental). O tipo de ácido de Lewis a ser utilizado e as relações molares a serem empregadas também foram variados. Os resultados estão apresentados na Tabela 7.

Os resultados da Tabela 7 revelaram a necessidade de se utilizar um ácido de Lewis forte como o $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ para promover a formação do íon N-acilimínio no meio reacional.

Nas condições reacionais otimizadas foram testados os outros precursores de íons N-acilimínio 20-23. Os resultados obtidos estão apresentados na Tabela 8.

A partir destes resultados verificou-se que a adição do reagente de Reformatsky ocorreu com rendimentos moderados, levando aos produtos 26f-g. Entretanto, com os precursores de 6 membros a adição não ocorreu, semelhantemente ao que foi observado para a adição de dietilzinco.

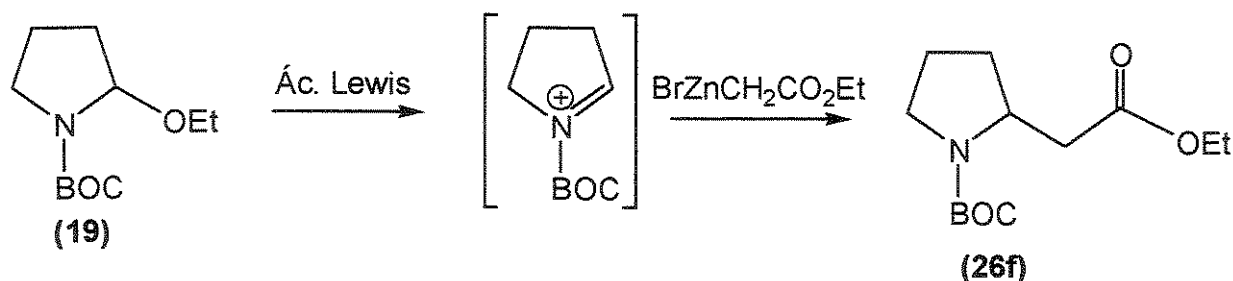


Tabela 7: Resultados obtidos para a reação entre $\text{BrZnCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ e **19** em THF, na presença de diferentes ácidos de Lewis^a.

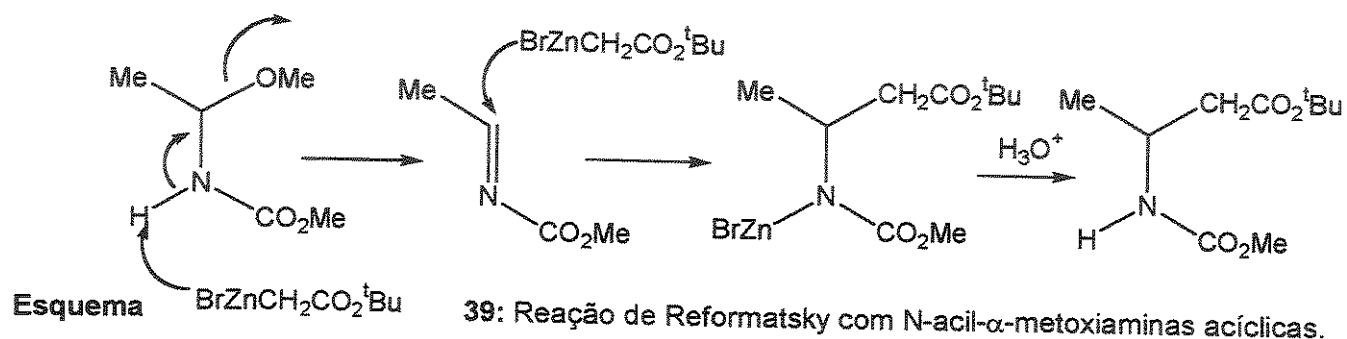
Ent.	Ácido de Lewis	T (°C)	tempo	Rend. (16f) ^b
1	-	refluxo	5 h	-
2	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (2 eq.)	-78°C a t.a.	1 h	50-67%
3	ZnCl_2 (3 eq.)	t.a.	24 h	10% ^c
4	ZnBr_2 (3 eq.)	t.a.	24 h	-

^a Relações molares empregadas $\text{BrZnCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ 1,2M (6 eq.), composto **19** 0,2 M (1 eq.); ^b Em produto isolado;

^c Recuperou-se material de partida.

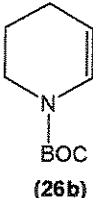
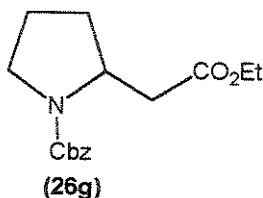
Interessantemente, a reação com a N-acilimina **23** não levou ao produto de adição desejado. Shono e col.⁸⁵ verificaram a adição do reagente de Reformatsky a N-acil- α -metoxiaminas acíclicas,

através da formação de uma N-acilimina (Esquema 39). A basicidade do reagente de Reformatsky seria suficiente para desprotonar e promover a formação da N-acilimina, que seria atacada pelo excesso de nucleófilo presente, levando, após hidrólise à N-acilamina substituída.



Em nosso caso, poderíamos esperar o mesmo tipo de reatividade com a 2-etóxi-pirrolidinona **23**, na ausência do ácido de Lewis. Entretanto, o reagente **23** foi recuperado após 24 h a temperatura ambiente e mesmo após refluxo de 5 horas. Quando o ácido de Lewis foi empregado (entrada 4, Tabela 8) uma mistura complexa de produtos foi isolada.

Tabela 8: Resultados para a adição de $\text{BrZnCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ aos precursores **20-23**.

Ent.	Precursor	Condições	Produto	Rend. ^a (%)
1	20	$\text{BrZnCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ (6 eq.), $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (2 eq.), THF, -78°C a t.a., 1 h ^b	 (26b)	95%
2	21	$\text{BrZnCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ (6 eq.), $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (2 eq.), THF, -78°C a t.a., 5 h	 (26g)	52-68%
3	22	$\text{BrZnCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ (6 eq.), $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (2 eq.), THF, -78°C a t.a., 2 h ^b	 (26h)	95%
4	23	$\text{BrZnCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ (6 eq.), $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (2 eq.), THF, -78°C a t.a., 24 h	-	- ^c

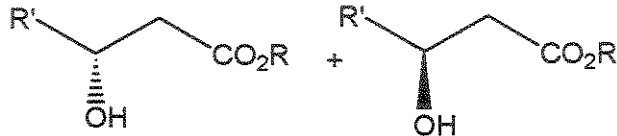
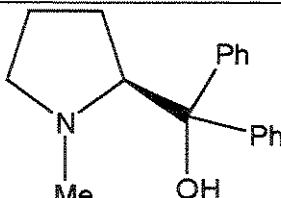
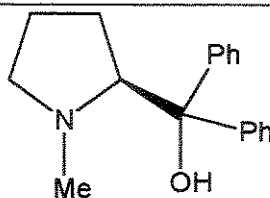
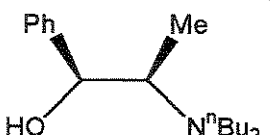
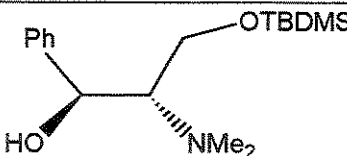
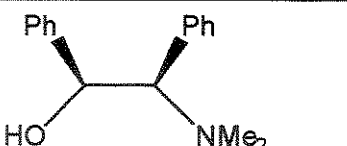
^a Produto isolado; ^b O produto de adição não foi isolado; ^c Mistura de vários produtos.

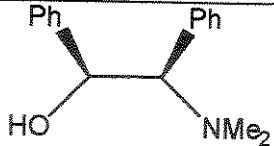
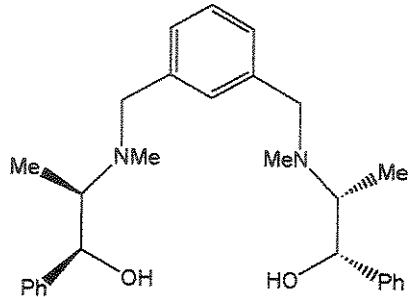
1.3.2.3.2. Estudos sobre a reação de Reformatsky assimétrica

1.3.2.3.2.1. Reação assimétrica com o benzaldeído na presença de ligantes quirais

Versões assimétricas catalíticas da reação de Reformatsky, na presença de ligantes quirais, vem sendo relatadas nos últimos anos. Após o trabalho pioneiro de Guetté e col.⁸⁶ que utilizaram a (-)-esparteína (**6**) como ligante na reação entre $\text{BrZnCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ e benzaldeído, obtendo o β -hidróxi-éster em 53% e.e., em 1973, nenhum outro exemplo havia sido publicado até 1991. A partir daí, uma variedade de ligantes quirais vem sendo empregada nesta reação⁸⁶⁻⁹⁰. A configuração do produto é a mesma obtida nas alquilações assimétricas de aldeídos com dietilzinco, sendo sugerido o mesmo tipo de indução assimétrica para ambas as reações⁶⁵.

Tabela 9: Resultados de literatura para a reação de Reformatsky assimétrica na presença de ligantes quirais:

$\text{R}'\text{CHO} + \text{BrZnCH}_2\text{CO}_2\text{R} \xrightarrow[\text{THF, } 0^\circ\text{C}]{\text{aditivo quiral}}$							
Ent.	R'	R	Ligante	Rend.(%)	e.e.(%)	Config.	Ref.
1	Ph	^t Bu	6	62	53	-	86
2	Ph	^t Bu		91	75	S	87
3	ⁿ Pr	^t Bu		60	56	R	87
4	Ph	^t Bu		89	37	R	87
5	Ph	^t Bu		100	65	S	88
6	Ph	Et		80	57	S	89

7	Ph	(-)-mentil		74	54	S	90
8	Ph	^t Bu		56	78	S	91

β -Aminoálcoois mostraram ser os ligantes mais eficientes para as reações de Reformatsky assimétrica e a presença da hidroxila livre mostrou-se essencial ao processo.

Apesar de bem descrita para aldeídos, versões assimétricas catalíticas de Reformatsky empregando outros compostos eletrofílicos não estão relatadas⁹².

Numa primeira abordagem, verificou-se a possibilidade de promover as reações de Reformatsky na presença de ligantes quirais disponíveis em nosso laboratório, empregando $\text{BrZnCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ e benzaldeído como composto modelo. Os ligantes selecionados para este estudo foram: (1*R*, 2*R*, 3*S*, 5*R*)-Pinanodiol (**30**), (1*S*, 2*R*)-Norefedrina (**31**), (1*R*, 2*S*)-N-metilefedrina (**29**), (*S*)-(-)-1,1'-Bi-2-naftol (**32**) e (-)-Cinchonina (**33**).

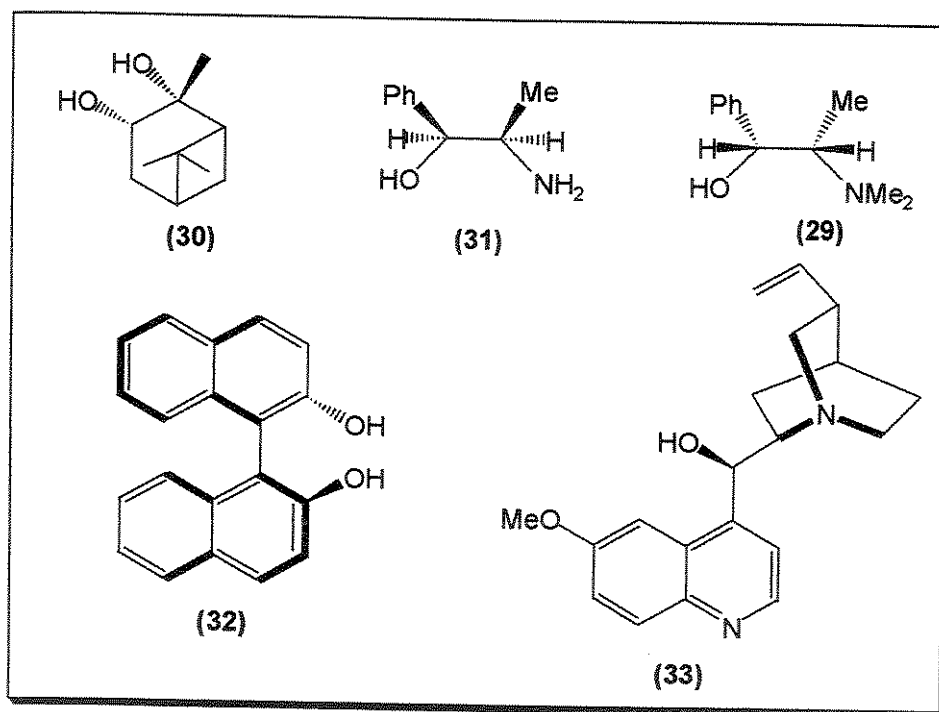
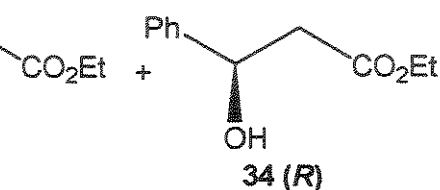


Figura 5: Ligantes quirais selecionados para promover a reação de Reformatsky assimétrica, empregando benzaldeído como modelo.

diferentes quantidades do ligante e podia ser preparado, em solução 1,2 M. O procedimento empregado para a adição foi conduzida quando o benzaldeído era adicionado. A solução de $\text{BrZnCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ era adicionada. Em refluxo, os excessos enantioméricos foram mantidos a temperatura ambiente. Os principais

2Et e benzaldeído, utilizando diferentes



Rend. (%) ^b	Conf. ^c	e.e. (%) ^d
52	-	-
63	<i>S</i>	6
82	<i>S</i>	10
47	<i>R</i>	14
90	<i>R</i>	3
66	<i>S</i>	6
63	-	-
65	<i>S</i>	6
67	<i>S</i>	17
65	<i>R</i>	54
93	<i>R</i>	5
60	-	-

ecém preparada). ^b Produto isolado. ^c na referência 86. ^d Determinado por u-se insolúvel no meio reacional nesta

nica, foi analisado por CLAE em coluna
e 99:1 como eluente, $\lambda=254$ nm e fluxo
meros (Figura 6a), que apresentaram

Tr=5,77 (S) e 6,58 (R). Nestas condições, foram analisadas as misturas enriquecidas obtidas em cada reação (Figura 6b).

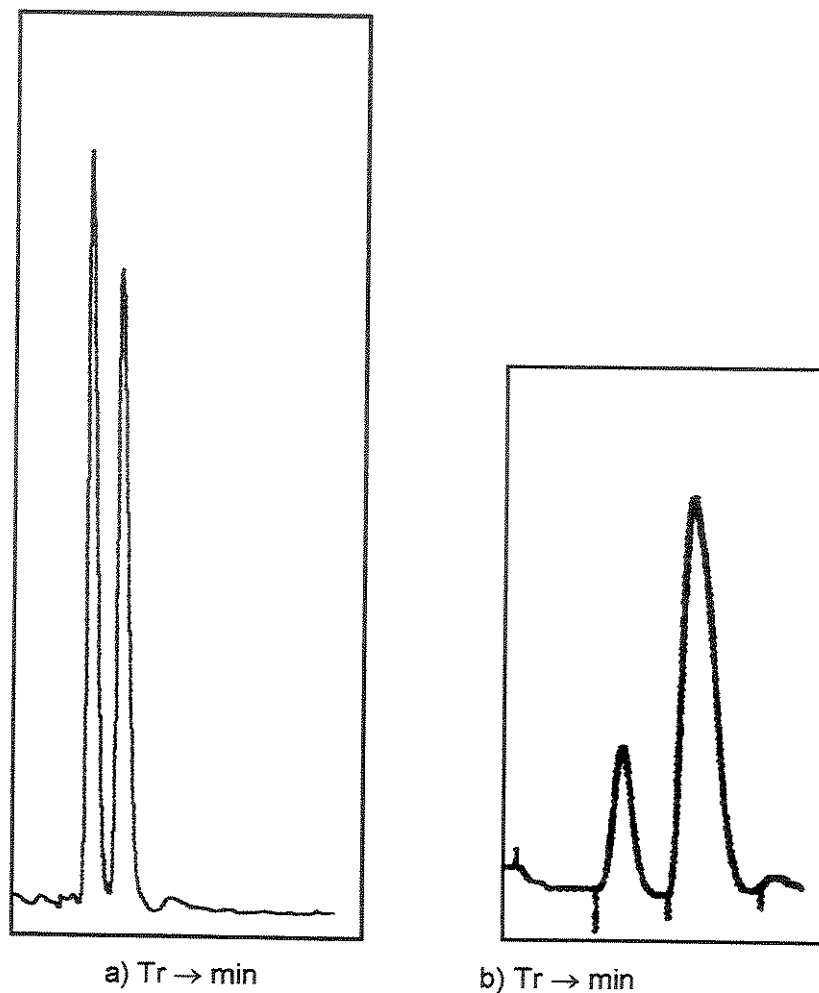


Figura 6: a) Perfil cromatográfico do (±)-1-fenil-1-hidróxi-propionato de etila;
b) Perfil cromatográfico da mistura enriquecida (62% e.e., R).

Os resultados da Tabela 10 mostraram que os melhores resultados foram obtidos na presença de (1R, 2S)-N-metilefedrina (**29**) como ligante (entrada 10). Nos próximos testes foram otimizadas as condições reacionais visando incrementar os níveis de enantioseleção observados.

Na Tabela 11, estão resumidos os melhores resultados obtidos utilizando o ligante **29** em diferentes concentrações molares e temperatura de reação.

Tabela 11: Resultados obtidos para a reação entre $\text{BrZnCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ e benzaldeído, utilizando o ligante 29.

Ent.	29/PhCHO	tempo	T	Rend. ^a (%)	e.e. ^b (%)	$[\alpha]_D$ (c 1,0; CHCl_3)
1	0,33	20 h	t.a.	75	34	-
2	0,50	4 h	t.a.	47	52	-
3	0,50	20 h	t.a.	73	54	-
4	0,75	4 h	-23°C	63	52	-
5	0,75	20 h	t.a.	62	50	-
6	1,0	20 h	0°C	60	68	+26°
7	1,0	20 h	t.a.	55	62	+26°

^a Rendimento em produto isolado. ^b Determinado por CLAE, nas condições anteriormente descritas.

Os melhores excessos enantioméricos foram obtidos nas entradas 6 e 7, onde foi utilizada uma relação estequiométrica (1:1) de (1*R*, 2*S*)-*N*-metilefedrina em relação ao benzaldeído. Em todos os casos foram utilizados 6 eq. de $\text{BrZnCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$. A temperatura mostrou ter pouca influência sobre a enantiosseletividade e o rendimento destas reações.

Um modelo de aproximação que permite explicar a obtenção do β -hidroxiéster com configuração *R*, pode ser proposto pela coordenação do β -aminoálcool ao organozinco, seguido da coordenação do aldeído ao zinco (Figura 7).

Uma vez que a participação do enolato de zinco não pode ser descartada, um modelo onde o enolato estaria coordenando-se ao ligante pode ser proposto. Numa conformação do tipo cadeira, os substituintes do ligante quiral estariam induzindo assimetria e conferindo rigidez à estrutura do enolato de zinco, o que resulta na seleção de faces do benzaldeído. O ataque do enolato ocorreria pela face onde o grupo fenila está *pseudo-equatorialmente* disposto, ou seja, pela face *re*.

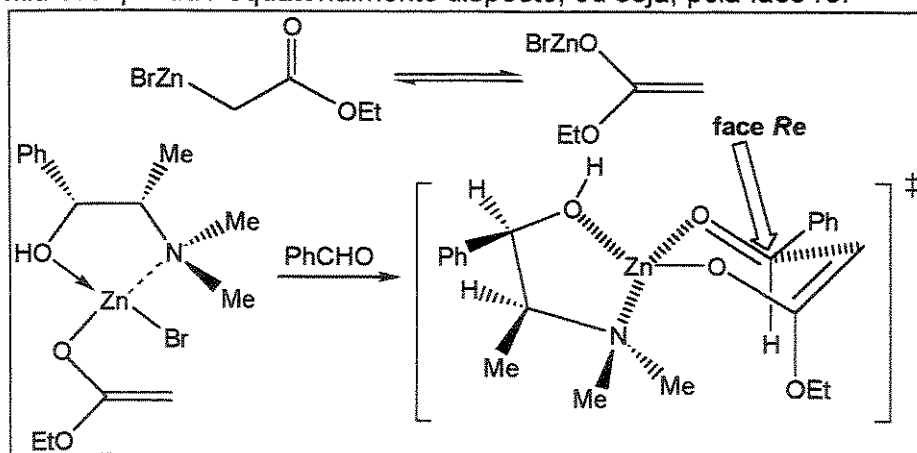


Figura 7: Modelo de estado de transição proposto para a reação de Reformatsky assimétrica considerando a formação do enolato de zinco.

Considerando também que o reagente de Reformatsky pode estar reagindo na forma onde o átomo de zinco estaria diretamente ligado ao carbono, um modelo de aproximação que explicaria a seletividade observada, envolveria dois átomos de zinco coordenados ao ligante quiral. A coordenação dos 2 átomos metálicos se daria *anti* aos centros estereogênicos do ligante (Figura 8).

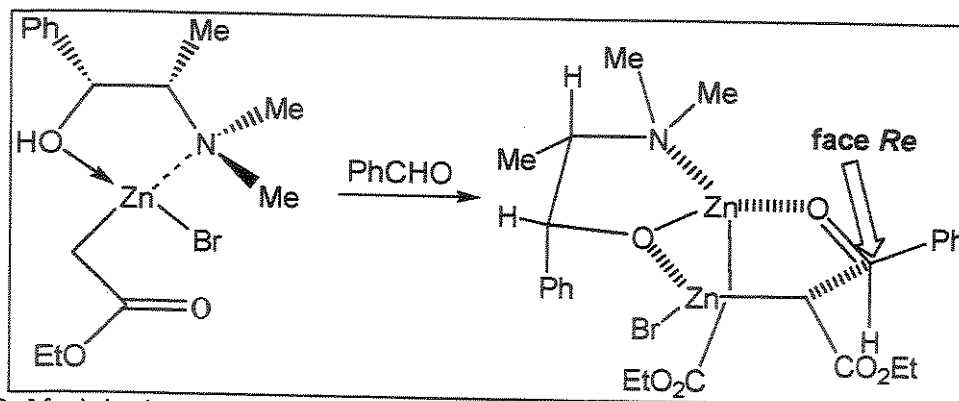


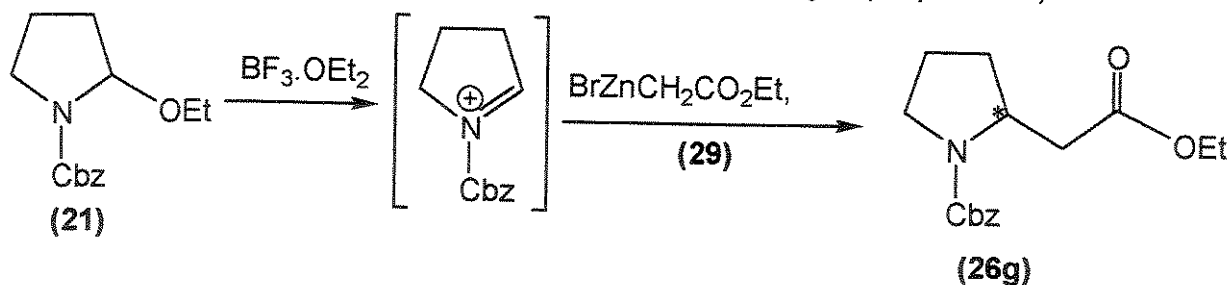
Figura 8: Modelo de estado de transição proposto para a reação de Reformatsky assimétrica.

A participação deste estado de transição não pode ser descartada porque na reação utiliza-se um excesso do $\text{ZnBrCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$. A seleção de faces do aldeído ocorreria colocando-se a fenila em uma conformação *pseudo-equatorial*. Um estado de transição semelhante foi proposto na literatura para a adição de brometos de alquenzinco a aldeídos, utilizando (1S, 2R)-N-metil-efedrina como ligante⁹³.

Através de estudos de RMN, Salvadori e col.⁹⁴ verificaram que na presença do ligante quiral o reagente de Reformatsky coordena-se ao átomo de zinco pelo átomo de oxigênio, sem a abstração do próton. Estes autores sugerem que a coordenação do organozinco ao aldeído é mais efetiva do que com o aminoálcool, sendo este fator o responsável pelos modestos níveis de enantioseleção relatados para a reação de Reformatsky.

1.3.2.3.2. Estudos sobre a reação assimétrica de Reformatsky com íons N-aciliminio

Uma vez estabelecidas as condições para a reação de Reformatsky com íons N-aciliminio e a versão assimétrica empregando (1R, 2S)-N-metilefedrina como ligante quiral, explorou-se o efeito deste ligante sobre a enantioseletividade da reação de α -amidoalquilação (Esquema 40).



Esquema 40: Reação de α -amidoalquilação na presença de um ligante quiral.

Para testar esta reação foram realizados alguns testes em que o ligante quiral foi utilizado em diferentes proporções molares, nas condições reacionais descritas na entrada 2, Tabela 6. O α -etoxicarbamato protegido com o grupo carbobenzilóxi (**21**) foi escolhido para estes testes porque o produto de adição **26g**, na forma racêmica, apresentou boa separação por CLAE em coluna Chiralcel OD, a $\lambda=254$ nm, empregando hexano/2-propanol (99:1, v/v) como eluente e fluxo de 1 ml/min.

Uma proporção estequiométrica do ligante **29** foi empregada, misturando-o ao precursor do íon N-acilimínio **21** previamente, adicionando-se o $\text{BrZnCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ e, por último, o ácido de Lewis, a -78°C e levando-se a mistura a temperatura ambiente por 2-5 horas. Ao final deste tempo, observou-se que o rendimento da reação foi de 19% em produto isolado e o composto **26g** apresentava-se como uma mistura racêmica. Outros testes invertendo a ordem de adição dos reagentes foram realizados, mas em todos os casos, apenas misturas racêmicas foram obtidas.

1.4. Conclusões

- i) Precursores de íons N-acilimínio, α -etóxi-carbamatos cíclicos de 5 e 6 membros, e a α -etóxi-pirrolidinona, foram sintetizados em rendimentos de 50-80% e 83%, respectivamente;
- ii) Na reação de α -amidoalquilação, empregando uma solução comercial de dietilzinco, foram isoladas as respectivas 2-etil-pirrolidinas, a 2-etil-pirrolidinona e a 2-etil-piperidina em rendimentos de 48-80%. Diferentes ácidos de Lewis foram testados nesta reação, mas os melhores resultados foram obtidos empregando-se 2 equivalentes de $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$.
- iii) Os catalisadores TADDOL e (1R,2R)-1,2-bis-(trifluorometanossulfonamido)-cicloexano foram sintetizados. O TADDOL foi obtido em 26% de rendimento após 2 etapas, a partir do ácido L-(+)-tartárico e com 93% de pureza ótica. A (1R,2R)-1,2-bis-(trifluorometanossulfonamido)-cicloexano foi obtida a partir da (+)-*trans*-1,2-diamino-cicloexano em 42% de rendimento e 86% de pureza ótica.
- iv) A versão assimétrica da adição de dietilzinco a íons N-acilimínio foi testada na presença de 3 diferentes aditivos quirais: (1R,2S)-N-metilefedrina, TADDOL e (1R,2R)-1,2-bis-(trifluorometanossulfonamido)-cicloexano. Estes catalisadores foram testados na presença de $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ e TiCl_4 como ácidos de Lewis. Verificou-se que a presença de quantidades subestequiométricas dos dois últimos catalisadores o produto de adição foi obtido em rendimentos de 64-70%, enquanto que na ausência destes aditivos não foi isolado o produto de adição nas mesmas condições reacionais.

- v) O produto isolado destas reações foi analisado por CG em fase estacionária quiral, revelando-se uma mistura racêmica em todos os casos.
- vi) Na reação de α -amidoalquilação, empregando uma solução recém preparada do reagente de Reformatsky ($\text{BrZnCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), foram obtidos os respectivos β -aminoésteres de 5 membros em 50-68% de rendimento, empregando-se 2 equivalentes de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ como ácido de Lewis. Os análogos de 6 membros e a 2-etóxi-pirrolidinona não forneceram os produtos de adição.
- vii) A versão assimétrica da reação de Reformatsky foi testada, utilizando-se 5 diferentes aditivos quirais e benzaldeído como modelo. Os melhores resultados foram obtidos quando uma quantidade estequiométrica de (1*R*,2*S*)-*N*-metilefedrina foi empregada, levando à obtenção do β -hidróxi-éster em 47-75% de rendimento e 34-68% de e.e. Estes resultados apresentaram a mesma ordem de enantiosseleção daqueles descritos na literatura, empregando outros aditivos quirais.
- viii) As mesmas condições empregadas na reação de Reformatsky assimétrica foram utilizadas na reação de α -amidoalquilação de íons *N*-acilimínio. Nestes casos, a presença do aditivo quiral diminuiu os rendimentos da reação que passaram de 50-68% para menos de 20%. Além disso, o produto isolado apresentou-se como um racemato em todos os casos.

1.5. Parte Experimental

1.5.1. Preparação dos reagentes e aparelhos utilizados

Estas observações são gerais para as partes experimentais dos capítulos 1, 2 e 3.

Tetraidrofurano (THF) e éter etílico foram tratados com sódio/benzofenona e destilados imediatamente antes do uso. Diisopropilamina, trietilamina, DMPU e diclorometano foram tratados com hidreto de cálcio e destilados antes do uso. Bromoacetato de etila, benzaldeído, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ e TiCl_4 foram destilados antes do uso. Os demais reagentes foram obtidos de fornecedores especializados e usados sem purificação prévia.

As purificações por coluna cromatográfica foram feitas em sílica gel Aldrich (70-230 mesh e 230-400 mesh). Os eluentes estão indicados em cada caso.

Os espectros de ^1H -RMN e ^{13}C -RMN foram obtidos em aparelhos Varian Gemini 300, Bruker AC 300/P e Varian Inova 500. Os valores de deslocamento químico tem como padrão tetrametilsilano (^1H -RMN) e CDCl_3 (^{13}C -RMN), exceto quando especificado. Os espectros de hidrogênio tem seus dados expressos como: s (singleto), d (dubleto), t (triplete), dd (duplo dubleto), dt (duplo triplete), td (triplete duplo), q (quarteto), m (multiplete), ddd (duplo duplo dubleto), sl (singleto largo). As constantes de acoplamento foram expressas em Hz e em número relativo de hidrogênios, obtidos pela integração. Os espectros de infravermelho foram registrados em aparelho Nicolet Inpact 410 (FTIR).

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

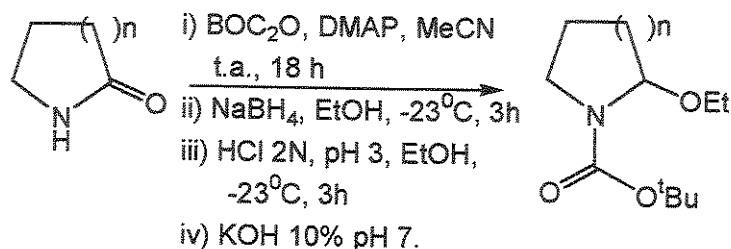
Análises de Espectrometria de Massas em Alta Resolução (HRMS) foram realizadas em aparelho Autospec-Micromass-EBE.

Análises de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) foram realizadas em aparelho HP 1050 usando coluna e condições especificadas em cada caso.

As análises de cromatografia gasosa foram realizadas em aparelho HP 5890 usando coluna semi-capilar HP-5 (5% PhMe silicone, 30 m x 0,53 mm x 1,3 μm) nas seguintes condições: $T_{\text{injetor}}=250^\circ\text{C}$; $T_{\text{detector}}=280^\circ\text{C}$; $T_{\text{coluna}}=180^\circ\text{C}$ (1 min); velocidade de aquecimento= $10^\circ\text{C}/\text{min}$; $T_{\text{final}}=250^\circ\text{C}$ (20 min). Gás de arraste: nitrogênio ultra-puro, detector FID. As análises de CG/EM foram realizadas em cromatógrafo HP 5890 acoplado a um espectrômetro de massas HP 5970 MSD.

Os valores de rotação ótica específica foram obtidos em um polarímetro Polamat A (Carl Zeiss/Jena) usando uma cela de quartzo e lâmpada de mercúrio ($\lambda=546\text{ nm}$).

1.5.2. Síntese de *tert*-butoxicarbonil-2-etóxi-pirrolidina (19) e 1-*tert*-butoxicarbonil-2-etóxi-piperidina (20)

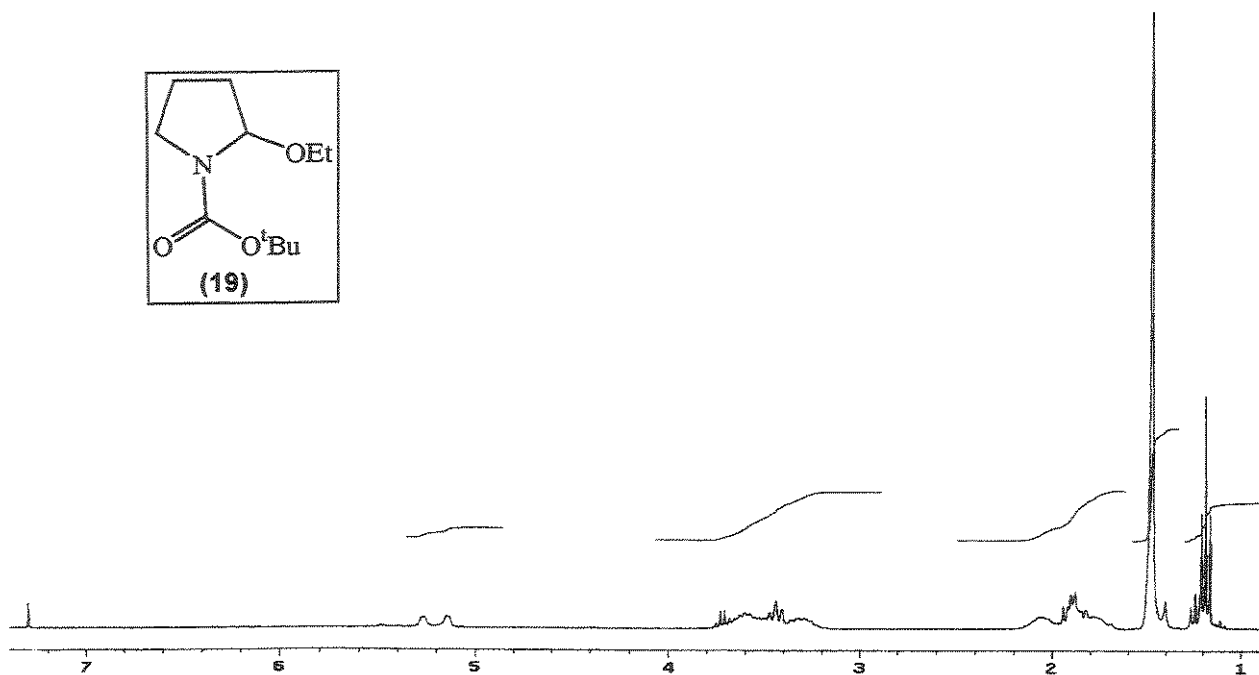
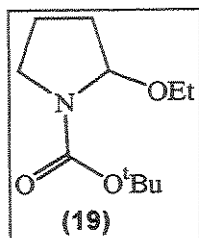


A um balão contendo 12,5 mmol da lactama (2-pirrolidinona, $n=1$, e 2-piperidinona, $n=2$) e 0,2 g (1,4 mmol) DMAP dissolvidos em 5 ml de MeCN e sob atmosfera de argônio, foram adicionados 3,0 g (13,7 mmol) de BOC₂O, gota-a-gota. A mistura foi mantida sob agitação magnética a temperatura ambiente por 18 horas. Ao final deste período, o solvente foi removido em evaporador rotatório e o material resultante foi filtrado em sílica empregando hexano/acetato de etila 1:1 como eluente fornecendo as lactamas N-protetidas como um óleo incolor.

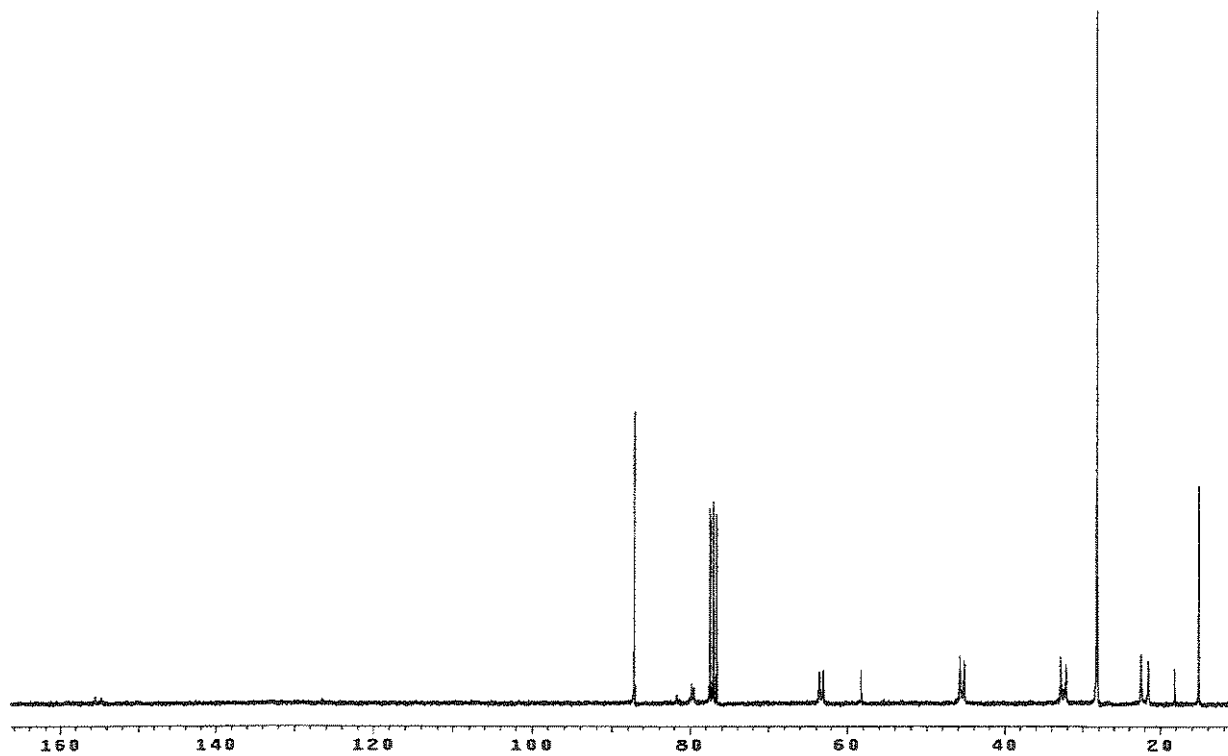
À uma solução contendo 9 mmol das N-BOC-lactamas de 5 e 6 membros em 40 ml de EtOH, a -23°C, adicionou-se uma solução de NaBH₄ (32 mmol) em 20 ml de EtOH. Após 3 horas a -23°C, sob vigorosa agitação magnética, acidificou-se a pH 3 com uma solução de HCl 2N em EtOH, mantendo-se nesta temperatura por mais 3 horas. Ao final deste tempo, a mistura foi neutralizada com uma solução de KOH a 10% em EtOH e diluída com 20 ml de água. A mistura foi extraída com 3 x 20 ml de clorofórmio, o extrato orgânico foi seco com MgSO₄ e o solvente foi evaporado em rotaevaporador. O óleo resultante foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando-se sílica 230-400 mesh e hexano/AcOEt 90% como eluente.

1-*tert*-butoxicarbonil-2-etóxi-pirrolidina (19)

- **Fórmula Molecular:** C₁₁H₂₁NO₃. **Massa Molecular:** 215 g.mol⁻¹.
- **Aspecto:** Óleo incolor. **Rendimento:** 53% (1,42 g), 2 etapas.
- **IV** (filme, ν , cm⁻¹): 2976, 2930, 2893, 1705, 1390, 1169, 1093.
- **RMN ¹H** (CDCl₃, TMS, ppm): δ 1,19 (t, $J=7,0$ Hz, 3H); 1,48 (s, 9H); 1,88 (m, 2H); 2,04 (m, 2H); 3,30-3,73 (m, 4H); 5,15 (sl, 0,5H); 5,27 (sl, 0,5H).
- **RMN ¹³C** (CDCl₃, ppm): δ 155,4; 154,6 (C); 87,1 (CH); 79,8; 79,5 (C); 63,0; 63,5 (CH₂); 45,8; 45,2 (CH₂); 32,8; 32,1 (CH₂); 28,2 (CH₃); 22,5; 21,6 (CH₂); 15,1 (CH₃).



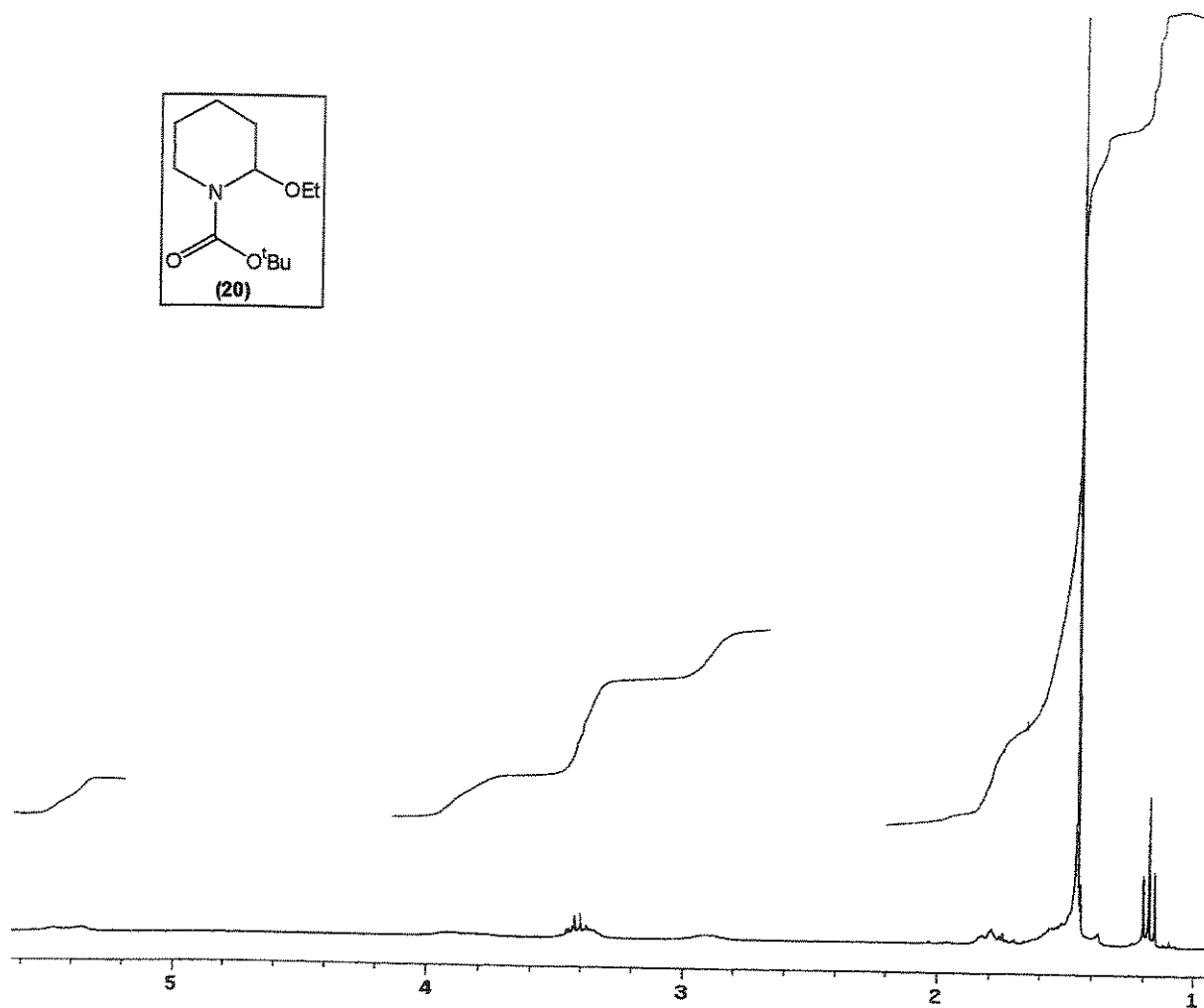
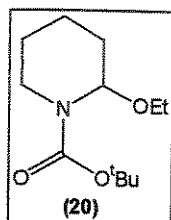
Espectro 01: RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 50°C) do composto 19.



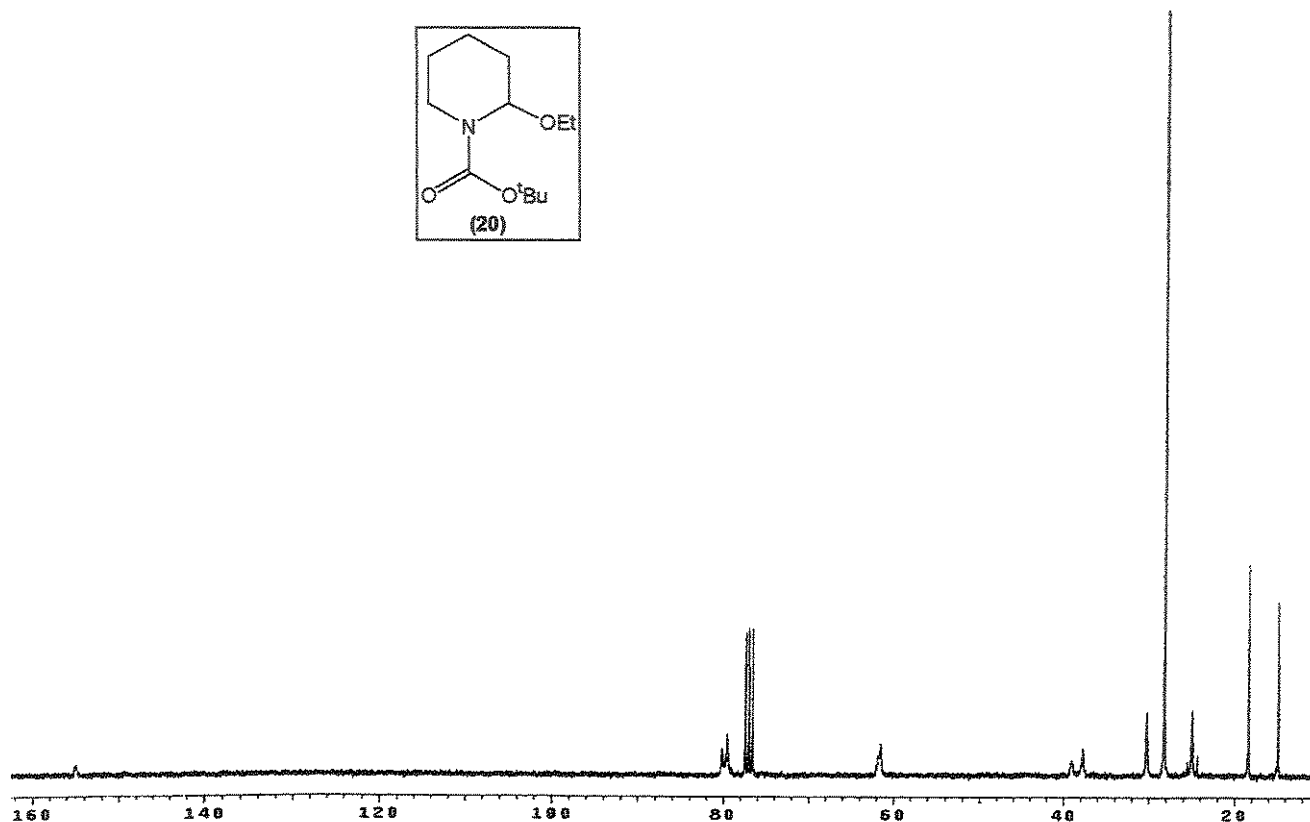
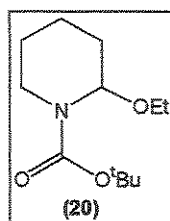
Espectro 02: RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz) do composto 19.

1-terc-butoxicarbonil-2-etóxi-piperidina (20)

- **Fórmula Molecular:** $C_{12}H_{23}NO_3$. **Massa Molecular:** 229 g.mol⁻¹.
- **Aspecto:** Óleo incolor. **Rendimento:** 62% (1,77 g), 2 etapas.
- **IV** (filme, ν , cm⁻¹): 2978, 2932, 1706, 1392, 1168, 1094.
- **RMN ¹H** (CDCl₃, TMS, ppm): δ 1,19 (t, $J=7,0$ Hz, 3H); 1,47 (s, 9H); 1,39-1,84 (m, 6H); 2,84 (m largo, 1H); 3,40 (m, 2H); 3,92 (m largo, 1H); 5,38 (sl, 0,5H); 5,48 (sl, 0,5H).
- **RMN ¹³C** (CDCl₃, ppm): δ 155,6 (C); 80,4 (CH); 79,2 (C); 58,3 (CH₂); 39,6; 41,3 (CH₂); 30,2 (CH₂); 28,1 (CH₃); 25,5 (CH₂); 18,1 (CH₂); 14,8 (CH₃).
- **EM** (70 eV): m/z 184 [M-OEt]; 156 [M-(OC(CH₃)₃); 128 (100%, [M⁺-OEt-^tBu].

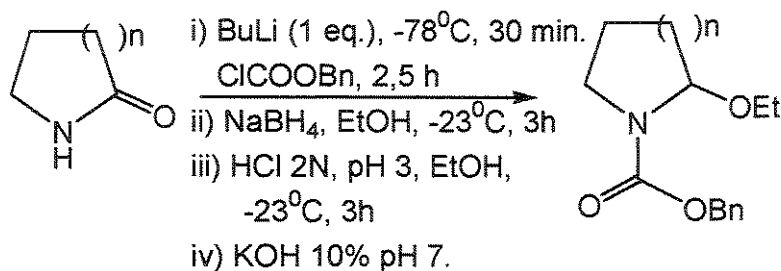


Espectro 03: RMN ¹H (CCl₄, 300 MHz) do composto 20.



Espectro 04: RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz) do composto 20.

1.5.3. Síntese de 1-benziloxycarbonil-2-etóxi-pirrolidina (21) e 1-benziloxycarbonil-2-etóxi-piperidina (22)

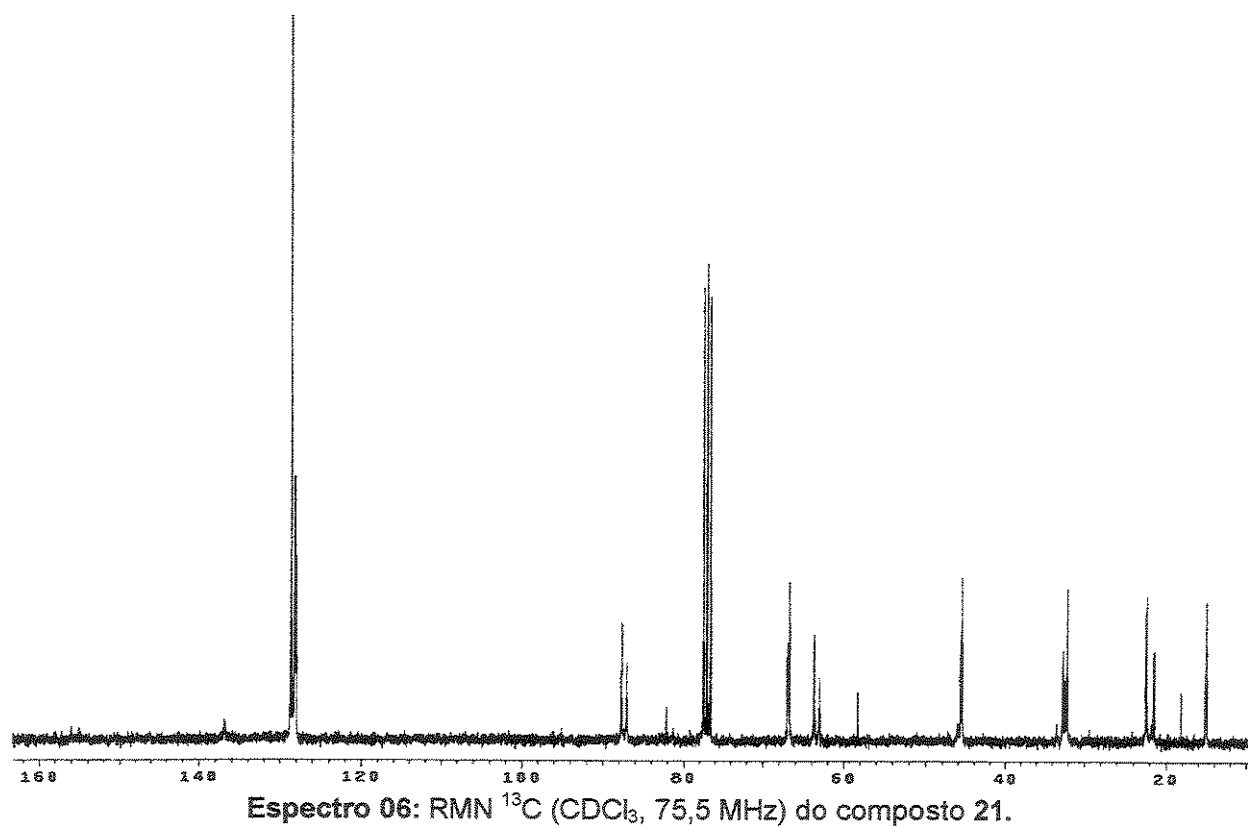
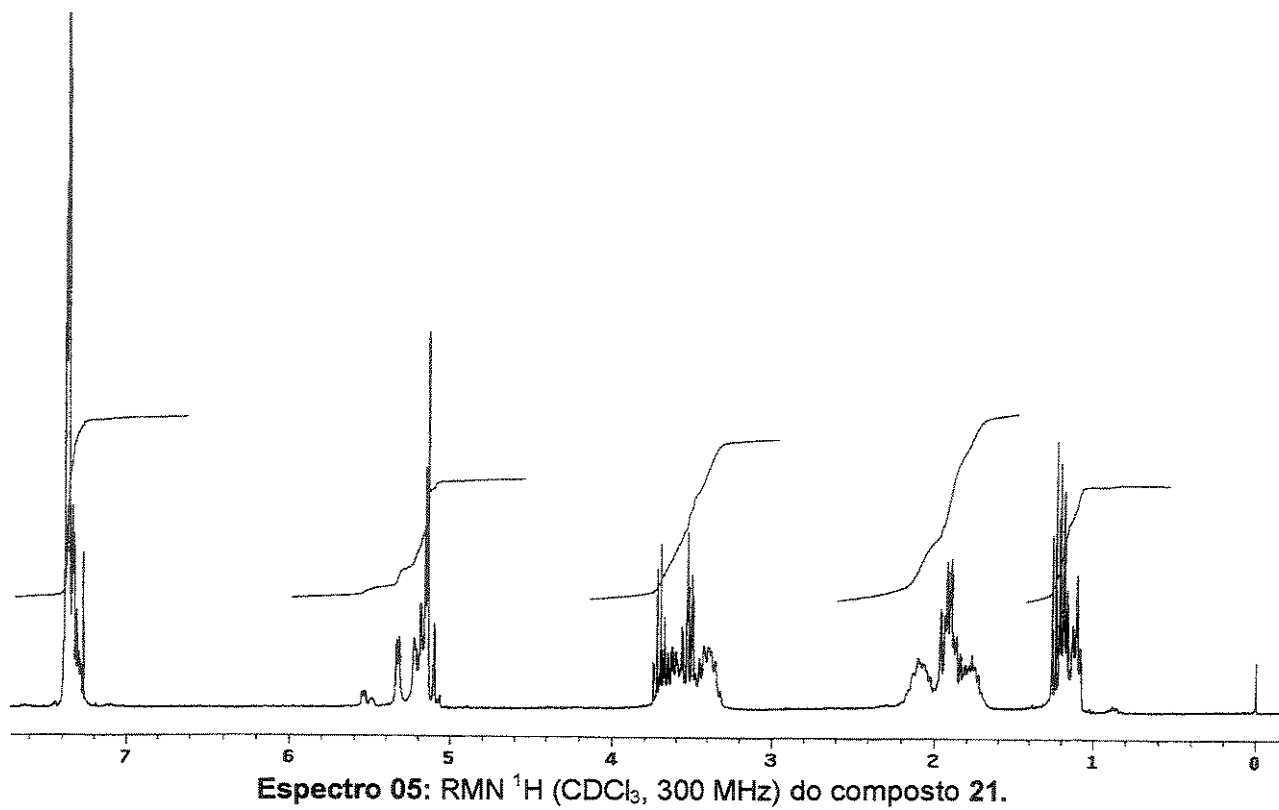


A um balão contendo 12,5 mmol da lactama (2-pirrolidinona, $n=1$, e 2-piperidinona, $n=2$) em 26 ml de THF anidro, a -78°C , adicionou-se 12,5 mmol de uma sol. 2,35 M de BuLi em hexano, gota-a-gota durante 15 min. Após 30 min nesta temperatura, adicionou-se 2,1 g (12,5 mmol) de cloroformiato de benzila em 10 ml de THF. Após 2,5 horas a -78°C , adicionou-se 10 ml de uma sol. saturada de NH_4Cl e deixou-se a mistura atingir a temperatura ambiente. Extraíu-se com 3 x 15 ml de éter etílico, secou-se com MgSO_4 e evaporou-se o solvente em rotavapor. O resíduo oleoso foi filtrado em sílica, empregando-se hexano/acetato de etila 1:1 como eluente fornecendo as lactamas N-protetidas como um óleo incolor.

À uma solução contendo 9 mmol das lactamas N-BOC-protegidas de 5 e 6 membros em 40 ml de EtOH, a -23°C , adicionou-se uma solução de NaBH_4 (32 mmol) em 20 ml de EtOH. Após 3 horas a -23°C , sob vigorosa agitação magnética, acidificou-se a pH 3 com uma solução de HCl 2N em EtOH, mantendo-se nesta temperatura por mais 3 horas. Ao final deste tempo, a mistura foi neutralizada com uma solução de KOH a 10% em EtOH e diluída com 20 ml de água. A mistura foi extraída com 3 x 20 ml de clorofórmio, o extrato orgânico foi seco com MgSO_4 e o solvente foi evaporado em evaporador rotatório. O óleo resultante foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando-se sílica 230-400 mesh e hexano/AcOEt 90% como eluente.

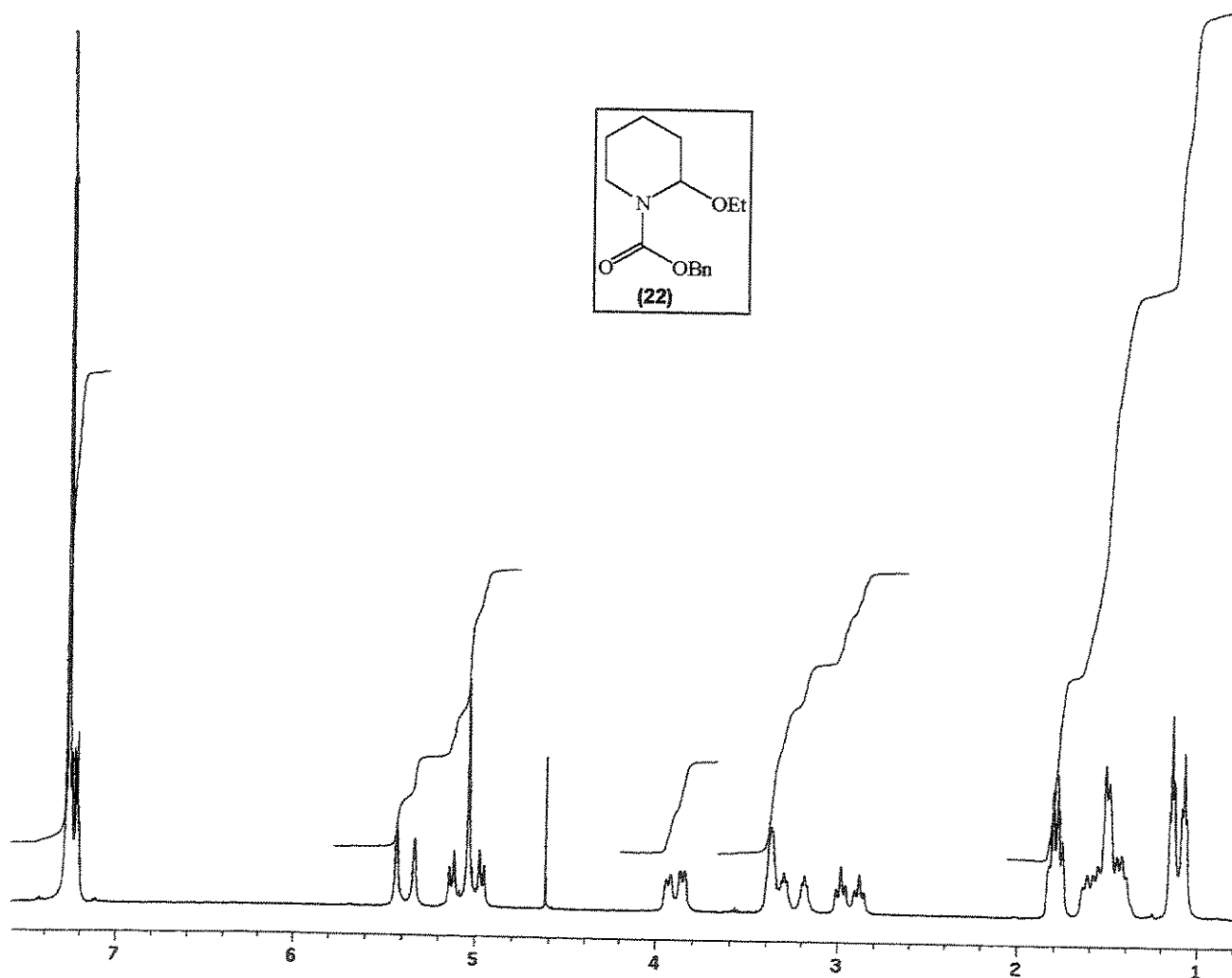
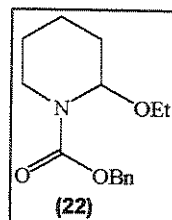
1-benziloxicarbonil-2-etóxi-pirrolidina (21)

- **Fórmula Molecular:** $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_3$. **Massa Molecular:** 249 g.mol^{-1} .
- **Aspecto:** Óleo incolor. **Rendimento:** 52% (1,62 g), 2 etapas.
- **IV** (filme, ν , cm^{-1}): 3073, 3032, 2974, 2888, 1706, 1446, 1402, 1092.
- **RMN ^1H** (CDCl_3 , TMS, ppm): δ 1,05-1,23 (m, 3H); 1,70-2,11 (m, 4H); 3,50-3,72 (m, 4H); 5,10-5,37 (m, 3H); 7,38 (m, 5H).
- **RMN ^{13}C** (CDCl_3 , ppm): δ 156,0 (C); 136,9 (C); 128,6 (CH); 128,2 (CH); 128,0 (CH); 87,7; 87,1 (CH); 67,0; 66,7 (CH_2); 63,7; 63,0 (CH_2); 45,7; 45,6 (CH_2); 32,1; 32,7 (CH_2); 22,5; 21,5 (CH_2); 15,1 (CH_3).

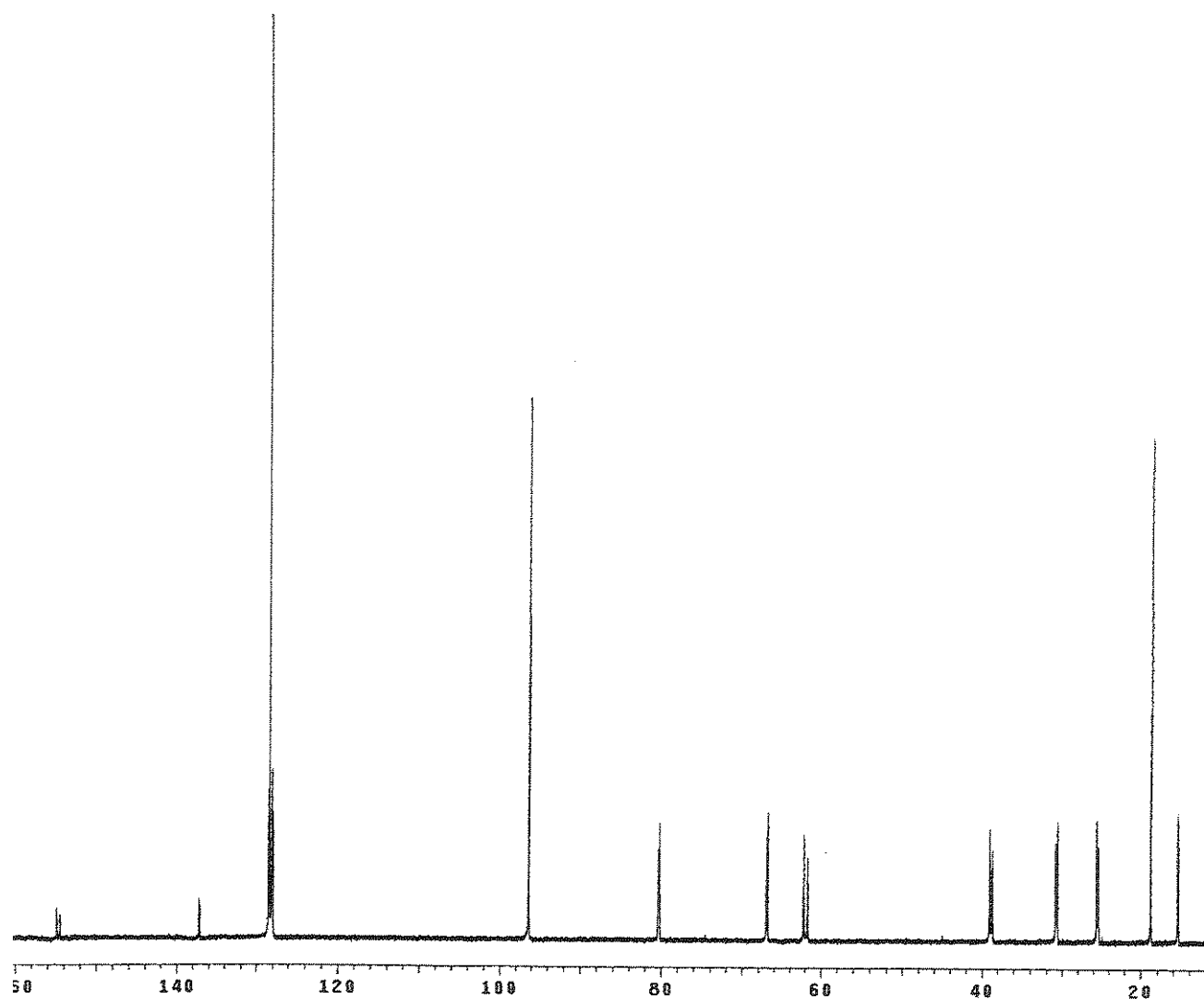


1-benziloxicarbonil-2-etóxi-piperidina (22)

- **Fórmula Molecular:** $C_{15}H_{21}NO_3$. **Massa Molecular:** 263 g.mol⁻¹.
- **Aspecto:** Óleo incolor. **Rendimento:** 35% (1,15 g), 2 etapas.
- **IV** (filme, ν , cm⁻¹): 3064, 3032, 2943, 2888, 1699, 1420, 1263.
- **RMN ¹H** (CCl₄, TMS, ppm): δ 1,05-1,20 (m, 3H); 1,38-1,62 (m, 4H); 1,70-1,84 (m, 2H); 2,84-3,02 (m, 1H); 3,15-3,40 (m, 2H); 3,90 (m, 1H); 5,18 (m, 2H); 5,37 (m largo, 0,5H); 5,41 (m largo, 0,5H); 7,38 (m, 5H).
- **RMN ¹³C** (CCl₄, ppm): δ 154,3; 154,5 (C); 136,6 (C); 128,8 (CH); 128,6 (CH); 128,2 (CH); 80,3; 80,5 (CH); 66,8; 67,0 (CH₂); 61,8; 62,2 (CH₂); 38,8; 39,1 (CH₂); 30,8; 31,0 (CH₂); 25,5; 25,9 (CH₂); 18,9 (CH₂); 15,3 (CH₃).

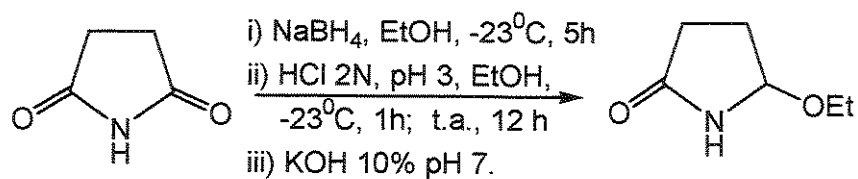


Espectro 07: RMN ¹H (CCl₄, TMS, 300 MHz) do composto 22.



Espectro 08: RMN ^{13}C (CCl_4 , 75,5 MHz) do composto 22.

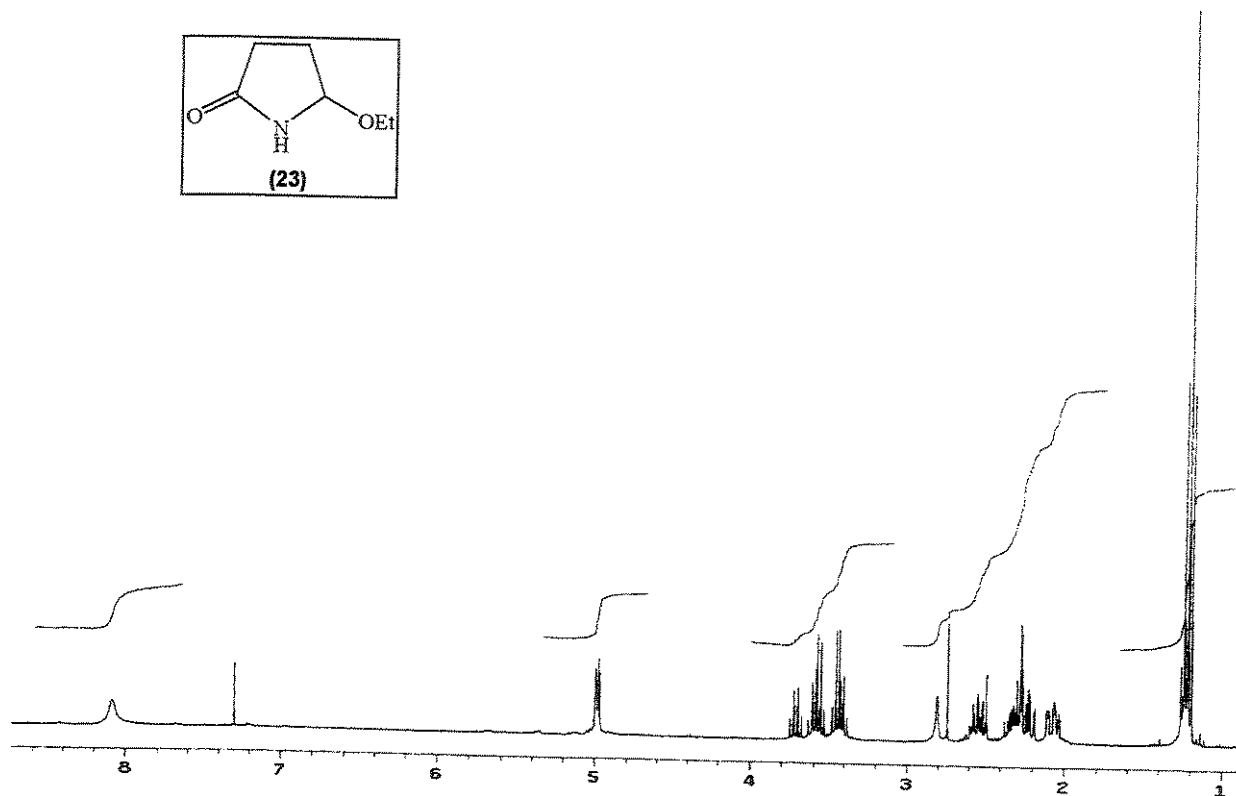
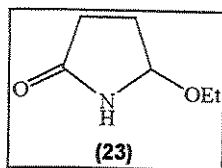
1.5.4. Síntese de 5-etóxi-2-pirrolidinona (23)



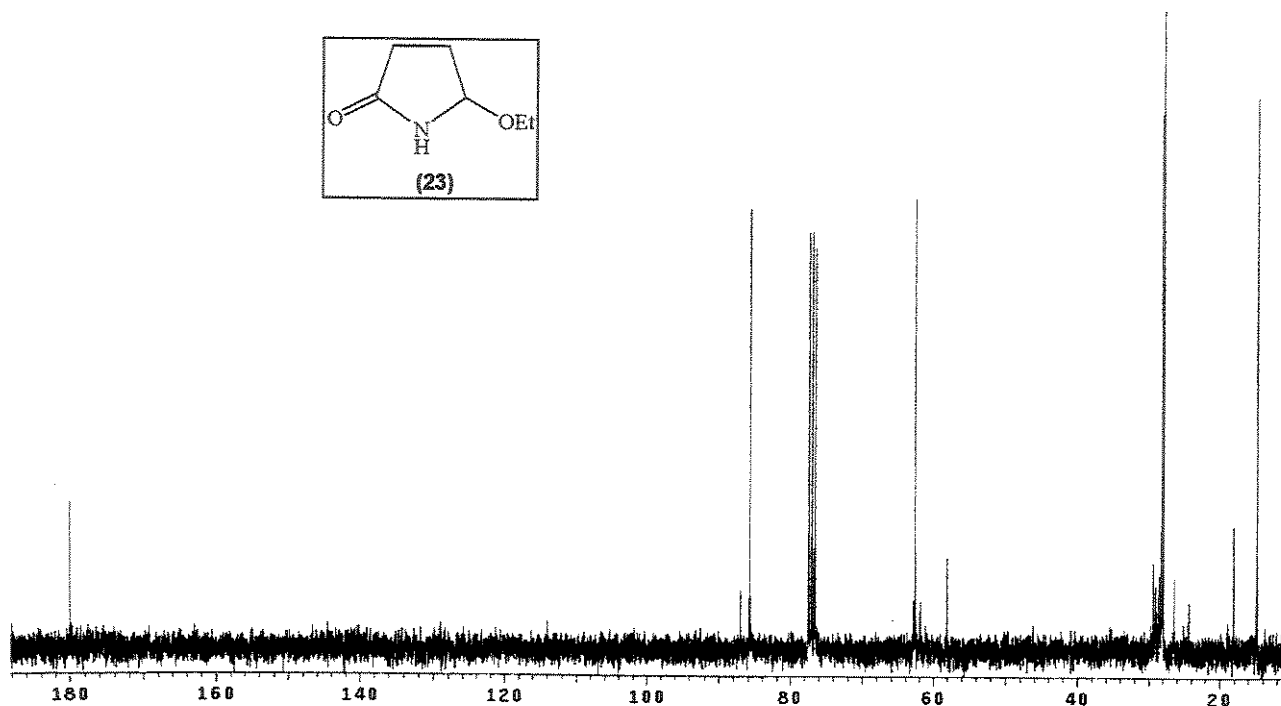
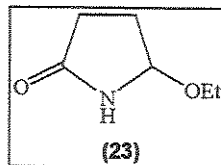
À uma solução de succinimida (1,2 g, 10 mmol) em EtOH (60 ml), a -23°C , sob vigorosa agitação magnética, adicionou-se 1,2 g (33 mmol) de NaBH_4 , aos poucos. Ao final da adição, a mistura permaneceu nesta temperatura por 5h. Em seguida, adicionou-se gota-a-gota, uma solução alcoólica 2 N de HCl até pH=3, permanecendo sob agitação magnética a -23°C por 1h, deixando-se, a mistura tomar a temperatura ambiente e mantendo-se a agitação por mais 12 horas. Após este tempo, neutralizou-se com uma solução alcoólica de KOH a 10% e evaporou-se o solvente em rotavapor.

Extraiu-se o resíduo sólido com 3 x 15 ml de clorofórmio, secou-se sobre MgSO_4 e removeu-se o solvente em evaporador rotatório. O sólido branco assim obtido foi purificado por cromatografia em coluna utilizando-se sílica 230-400 mesh e uma mistura clorofórmio/metanol/ hidróxido de amônio, na proporção de 85:14:1 como eluente.

- **Fórmula Molecular:** $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO}_2$. **Massa Molecular:** 129 g.mol^{-1} .
- **Aspecto:** sólido branco. **Rendimento:** 73% (1,10g).
- **RMN ^1H** (CDCl_3 , TMS, ppm): δ 1,22 (t, $J=7,0 \text{ Hz}$, 3H); 2,01-2,62 (m, 4H); 3,48-3,60 (m, 2H); 5,00 (m, 1H); 8,01 (sl, 1H).
- **RMN ^{13}C** (CCl_4 , ppm): δ 180,0 (C); 85,8 (CH); 62,7 (CH_2); 28,2 (CH_2); 28,0 (CH_2); 14,8 (CH_3).

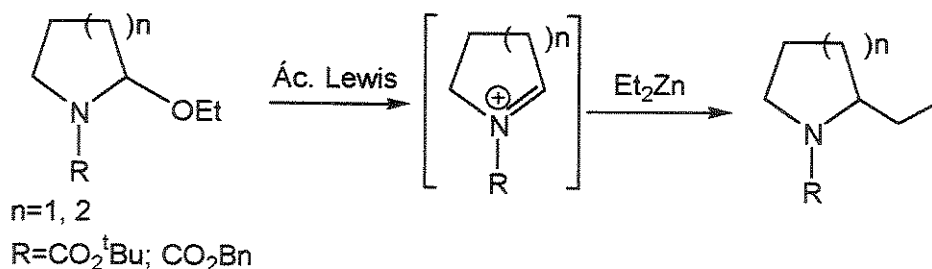


Espectro 09: RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 23.



Espectro 10: RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz) do composto 23.

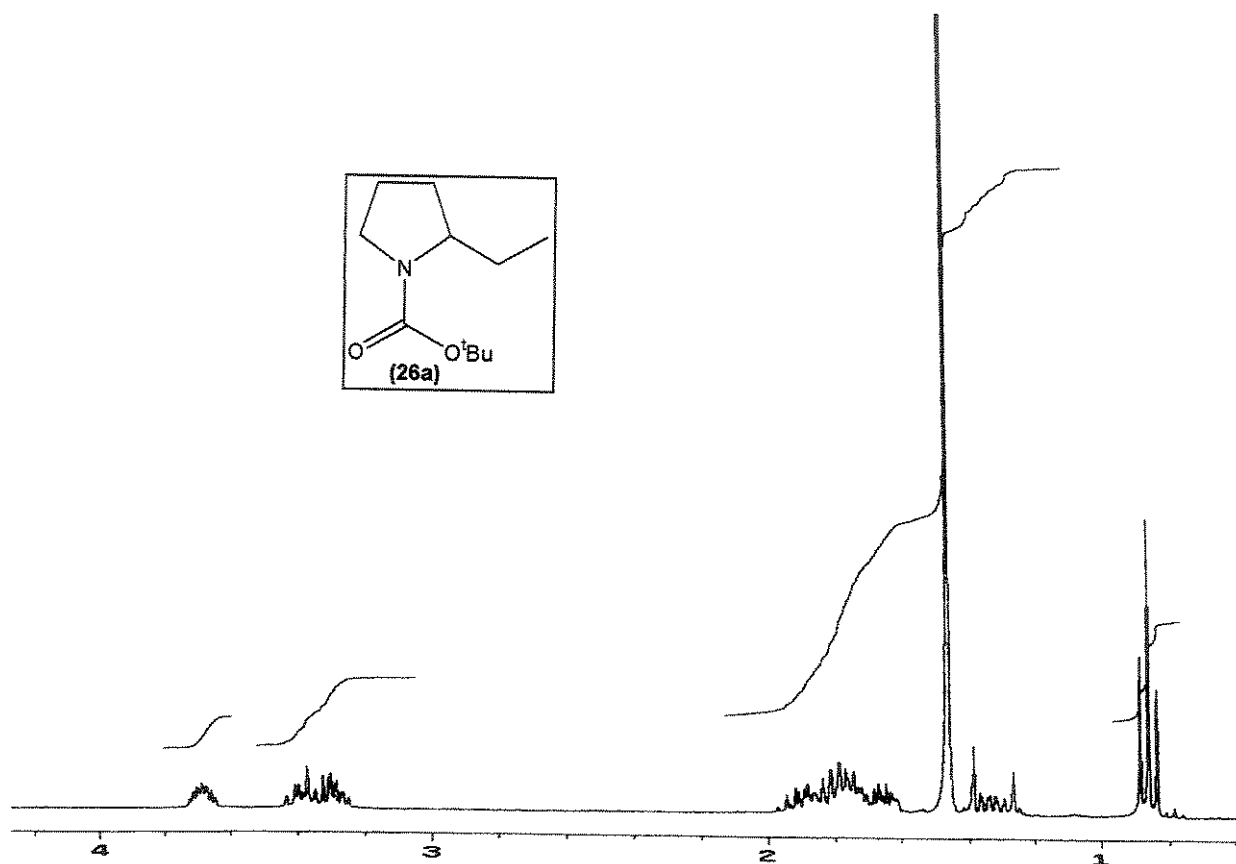
1.5.5. Método Geral para a alquilação de 2-etóxi-carbamatos com Et_2Zn



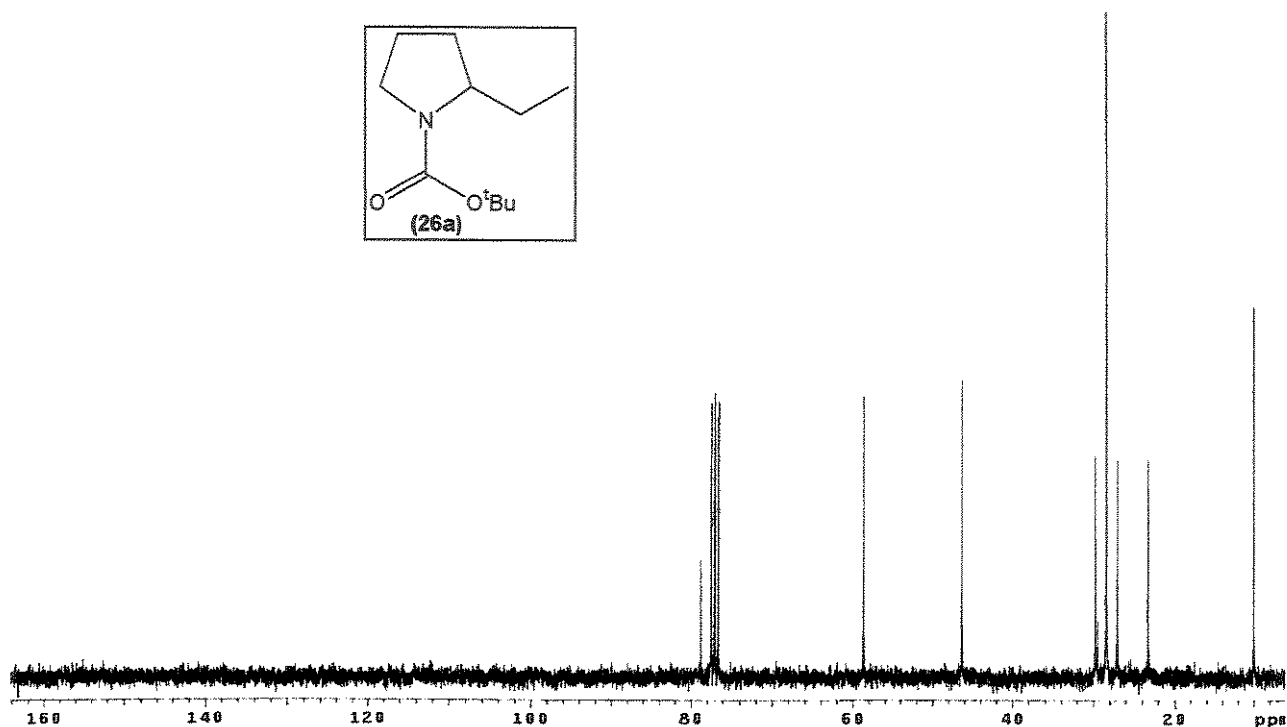
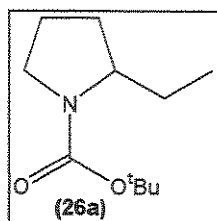
Em um balão monotubulado de 15 ml, sob atmosfera inerte, munido de agitador magnético, misturou-se 0,15 mmol de 2-etoxicarbamato e 2 ml de CH_2Cl_2 anidro. Resfriou-se a -78°C , adicionou-se 0,5 ml (0,5 mmol) de uma solução 1,0M de dietilzinco em hexano e, gota-a-gota, 40 μl (0,3 mmol) de $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$. A temperatura foi aumentada para 0°C e o consumo do reagente foi acompanhado por CCD (Tabela 4). Adicionou-se 1 ml de sol. saturada de NH_4Cl , deixou-se sob agitação magnética a temperatura ambiente por 30 min e extraiu-se com CHCl_3 . A fase orgânica foi seca com MgSO_4 , o solvente foi evaporado em evaporador rotatório. Os produtos **26a-e** foram purificados por cromatografia em coluna, empregando-se hexano/ EtOAc 95% como eluente.

1-*tert*-butoxicarbonil-2-etil-pirrolidina (26a)

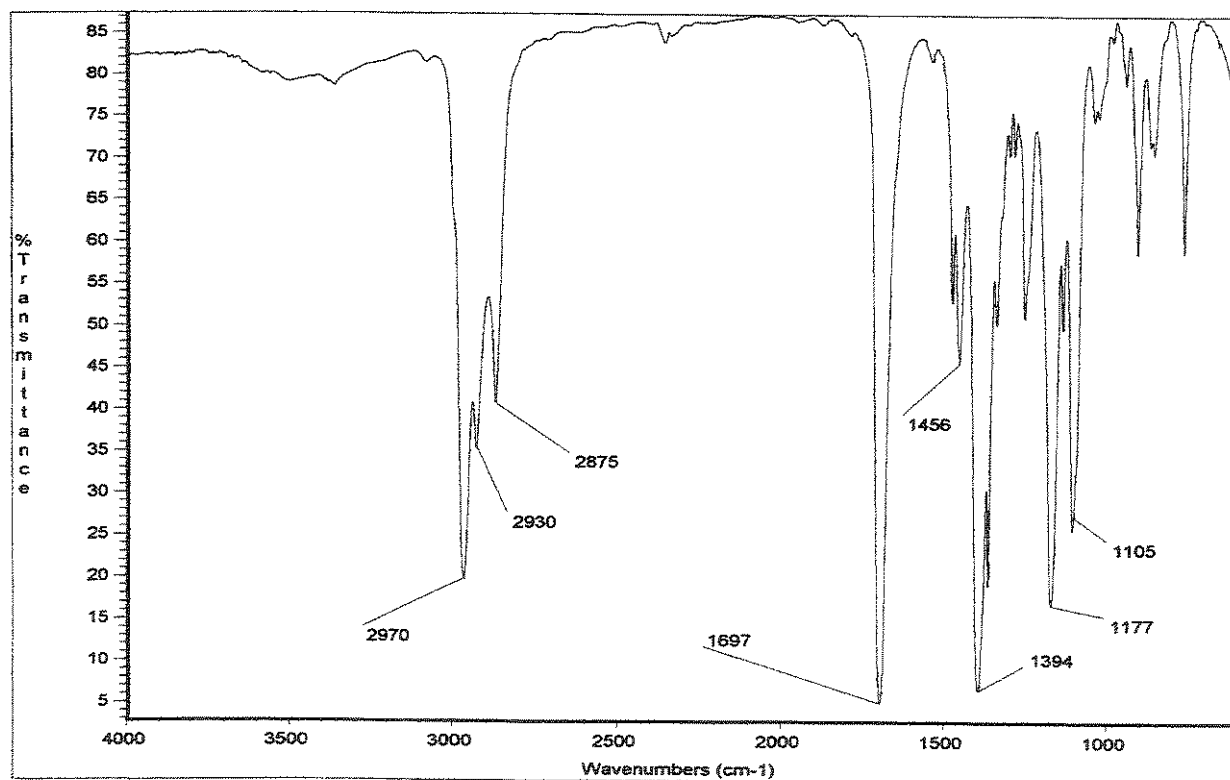
- **Fórmula Molecular:** $C_{10}H_{21}NO_2$. **Massa Molecular:** 199 g.mol⁻¹.
- **Aspecto:** Óleo incolor. **Rendimento:** 68%.
- **IV** (filme, ν , cm⁻¹): 2970, 2930, 2875, 1697, 1456, 1177.
- **RMN ¹H** (CDCl₃, 50°C, TMS, ppm): δ 0,86 (t, $J=7,5$ Hz, 3H); 1,36 (m, 2H); 1,46 (s, 9H); 1,78 (m, 4H); 3,33 (m, 2H); 3,68 (m, 1H).
- **RMN ¹³C** (CDCl₃, 50°C, ppm): δ 155,0 (C); 78,8 (C); 58,6 (CH); 46,3 (CH₂); 29,8 (CH₂); 28,4 (CH₃); 27,0 (CH₂); 23,3 (CH₂); 10,0 (CH₃).
- **EM** (Cl, isobutano): m/z 200 (MH⁺).



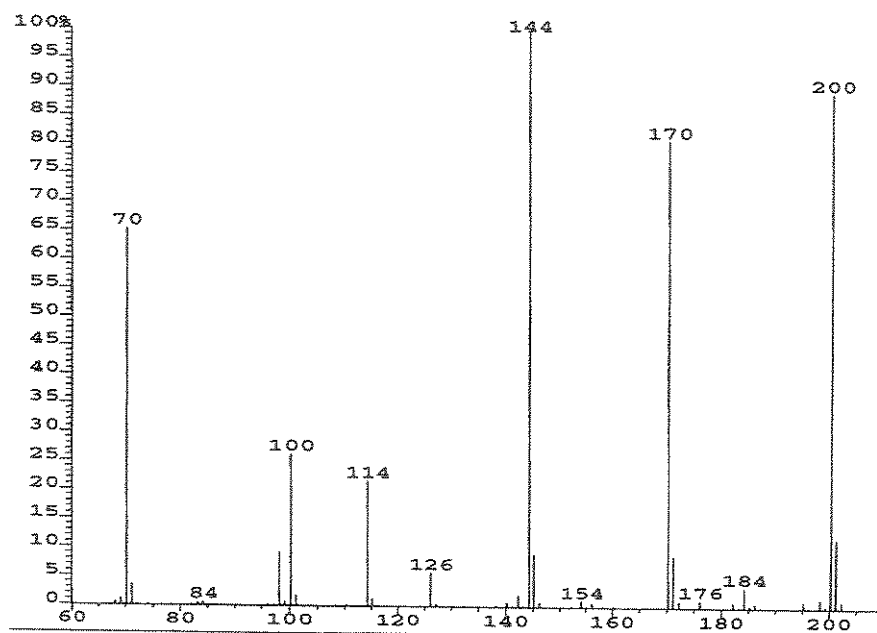
Espectro 11: RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz, 50°C) do composto 26a.



Espectro 12: RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz) do composto 26a.



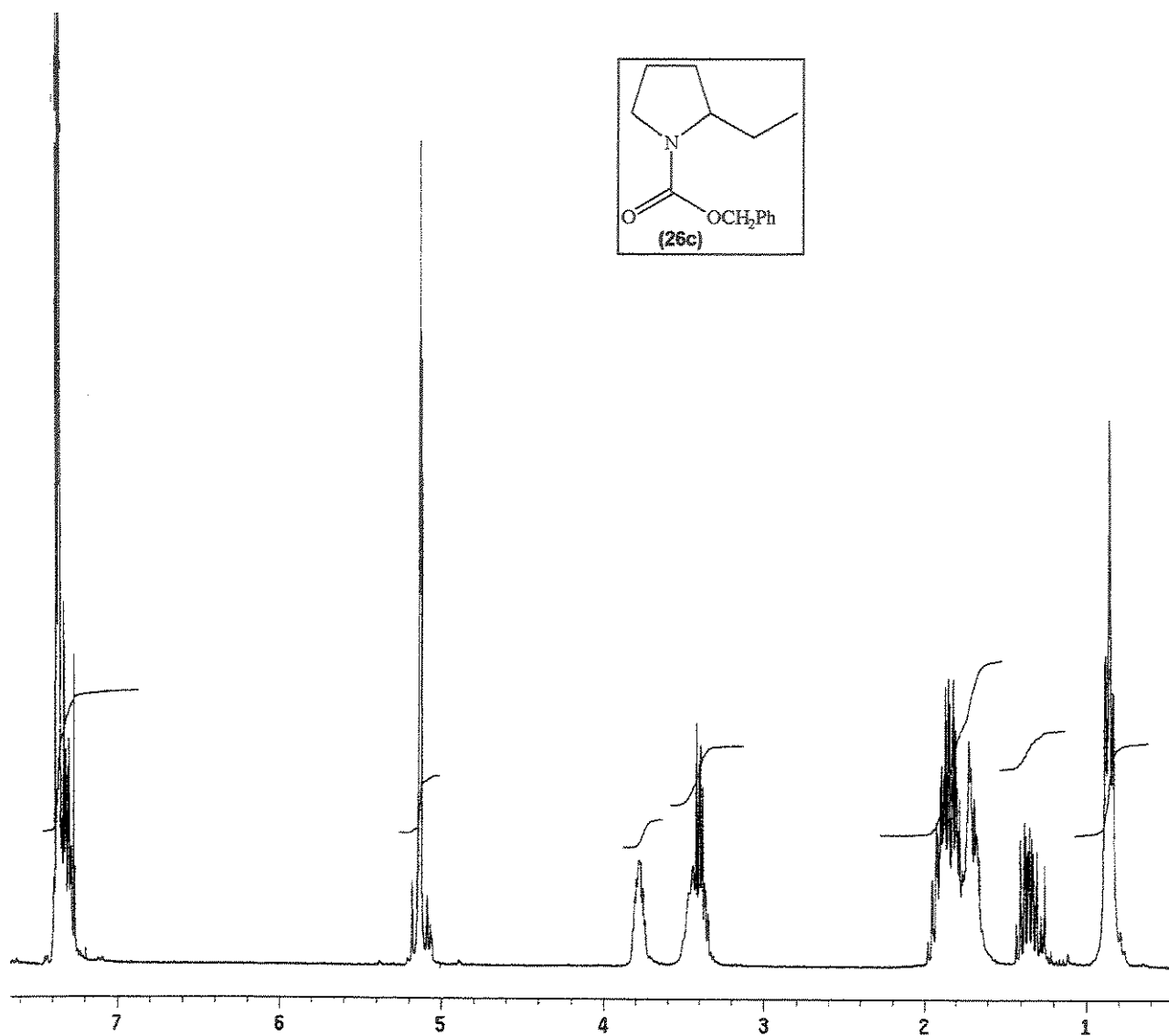
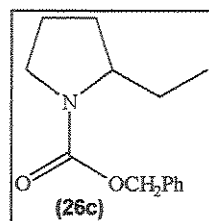
Espectro 13: IV (filme) do composto 26a.



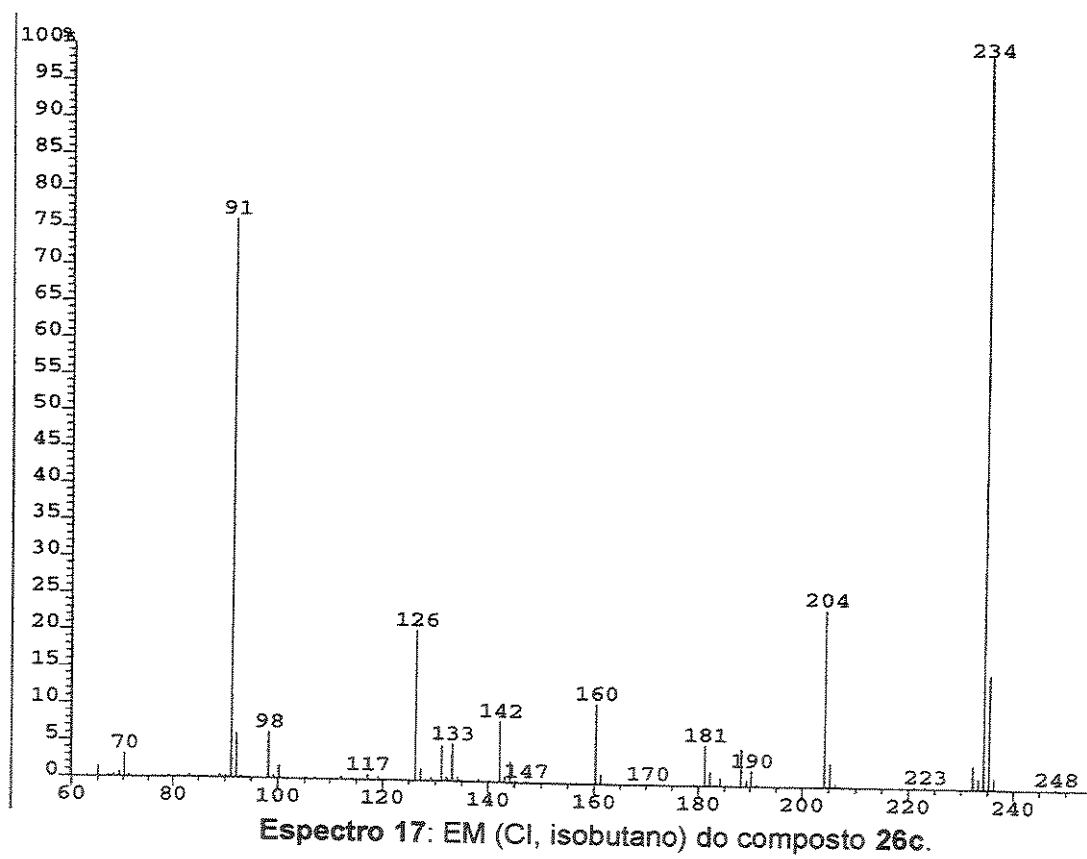
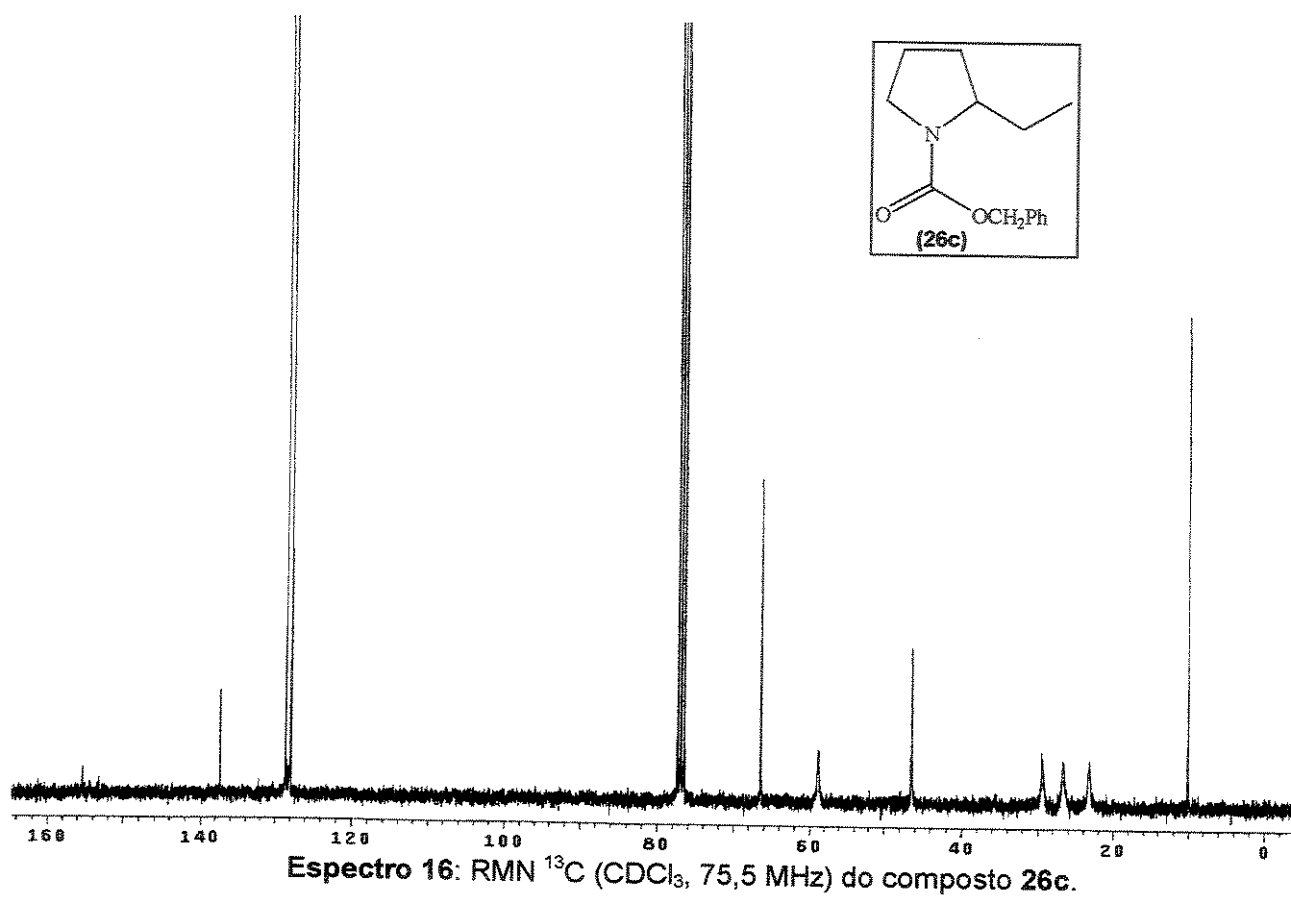
Espectro 14: EM (Cl, isobutano) do composto 26a.

1-benziloxicarbonil-2-etil-pirrolidina (26c)

- **Fórmula Molecular:** $C_{14}H_{19}NO_2$. **Massa Molecular:** 233 g.mol⁻¹.
- **Aspecto:** Óleo incolor. **Rendimento:** 80%.
- **IV** (filme, ν , cm⁻¹): 2970, 2930, 2875, 1697, 1456, 1177.
- **RMN ¹H** (CDCl₃, TMS, ppm): δ 0,86 (t, $J=7,3$ Hz, 3H); 1,36 (m, 2H); 1,81 (m, 4H); 3,40 (m, 2H); 3,77 (m, 1H); 5,14 (s, 2H); 7,35 (m, 5H).
- **RMN ¹³C** (CDCl₃, ppm): δ 155,3 (C); 137,4 (C); 128,6 (CH); 128,0 (CH); 127,9 (CH); 66,4 (CH₂); 58,9 (CH); 46,4 (CH₂); 29,5 (CH₂); 26,6 (CH₂); 23,8 (CH₂); 10,1 (CH₃).
- **EM** (Cl, isobutano): m/z 234 (MH⁺).

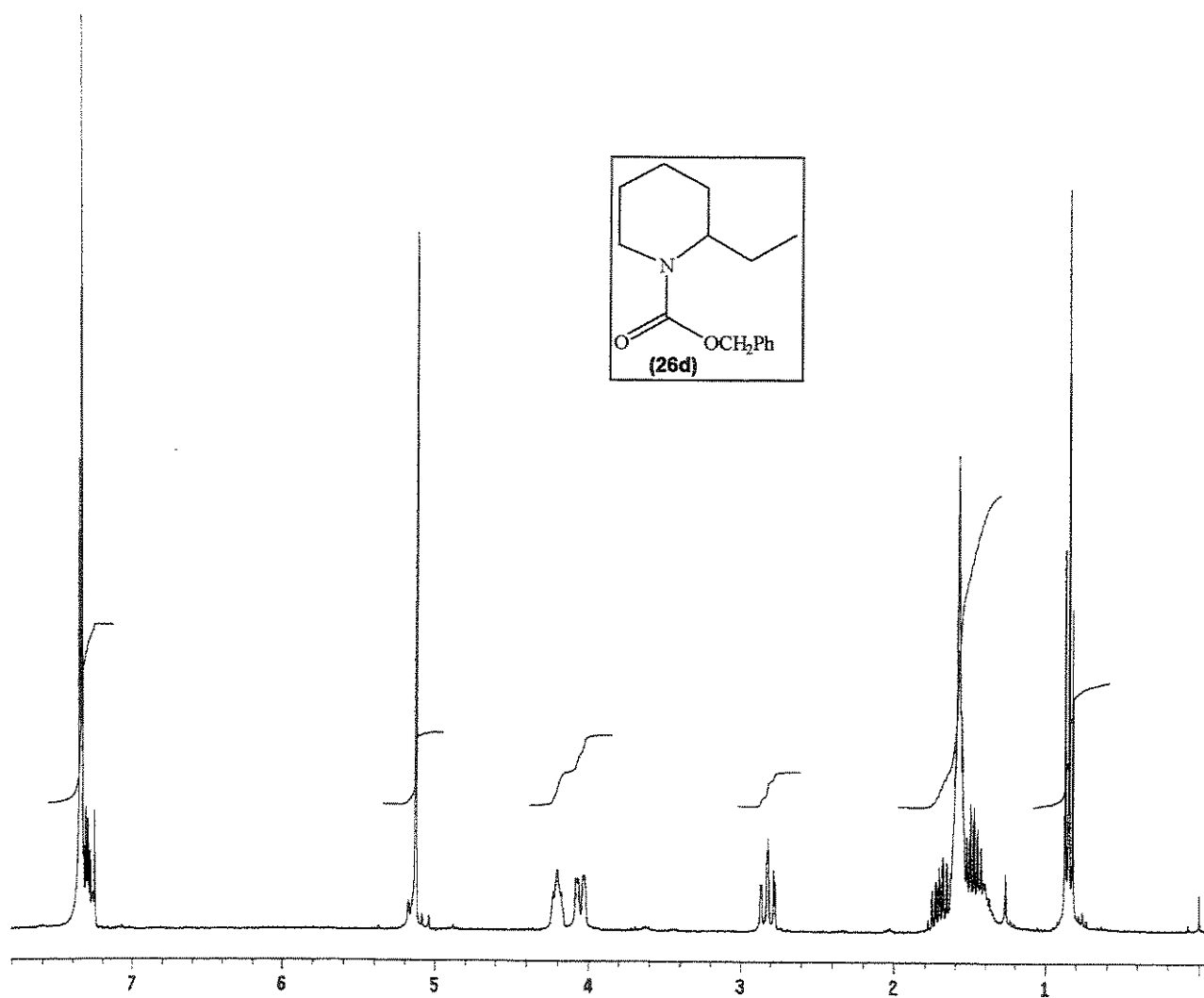


Espectro 15: RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 26c.

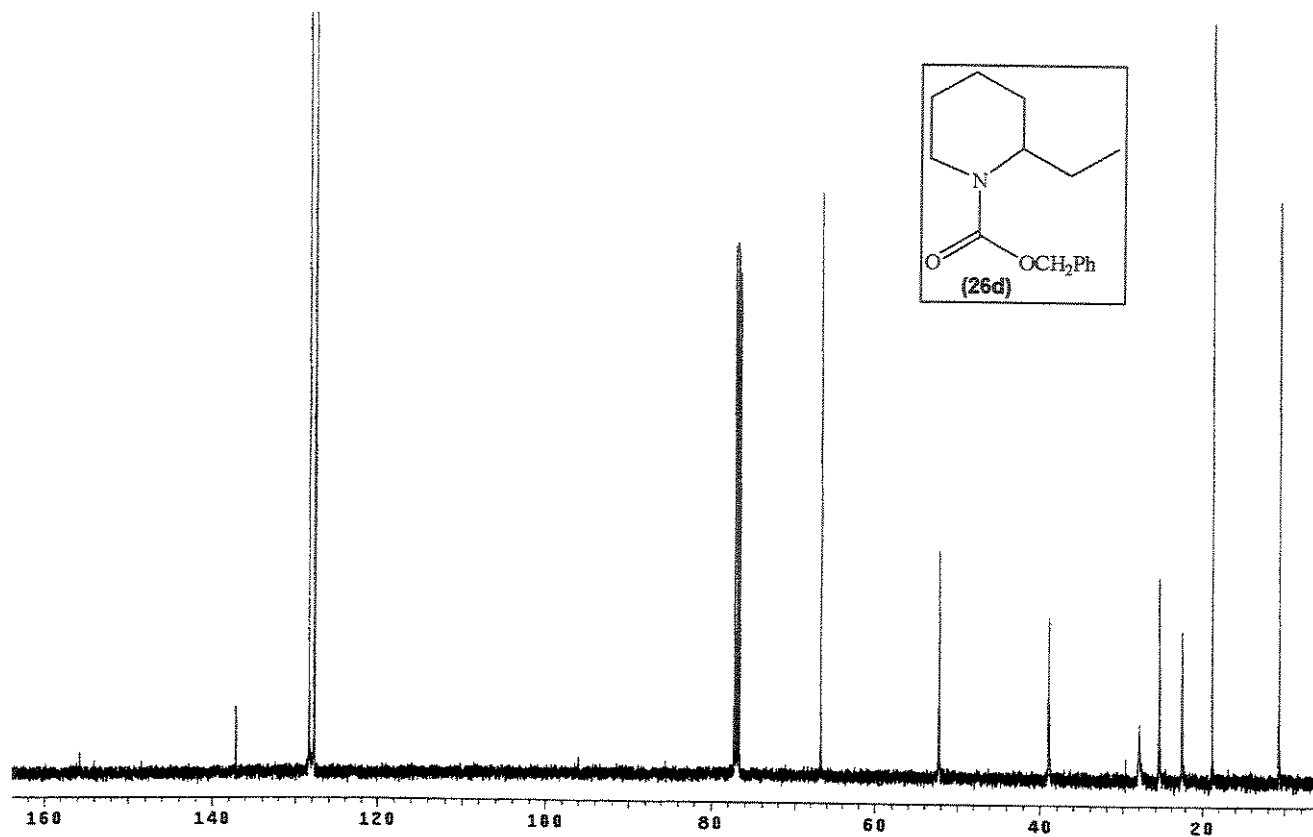


1-benziloxicarbonil-2-etil-piperidina (26d)

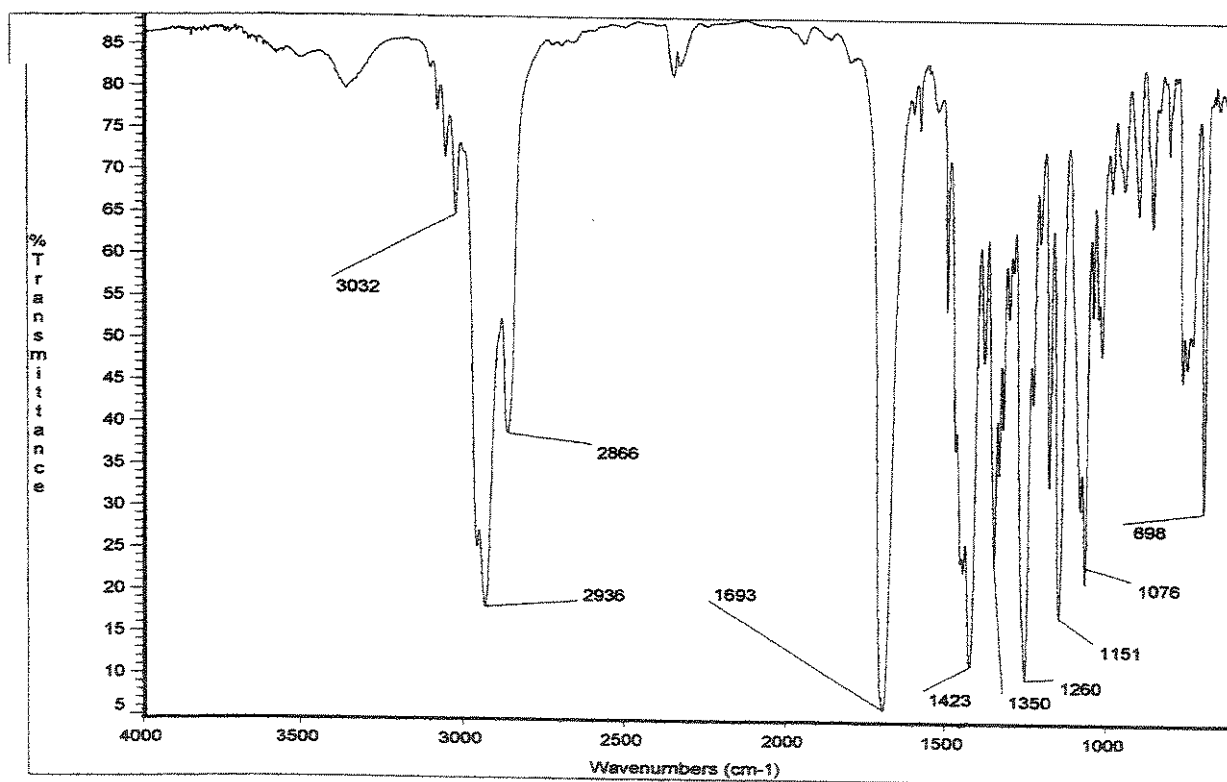
- **Fórmula Molecular:** $C_{15}H_{21}NO_2$. **Massa Molecular:** 247 g.mol⁻¹.
- **Aspecto:** Óleo incolor. **Rendimento:** 72%.
- **IV** (filme, ν , cm⁻¹): 3032, 2936, 2866, 1693, 1423, 1151.
- **RMN ¹H** (CDCl₃, 50°C, TMS, ppm): δ 0,85 (t, $J=7,3$ Hz, 3H); 1,40-1,79 (m, 8H); 2,82 (td, $J=13,0$ e 3,0 Hz, 1H); 4,02 (dd, $J=13,0$ e 3,0 Hz, 1H); 4,21 (m, 1H); 5,13 (s, 2H); 7,31 (m, 5H).
- **RMN ¹³C** (CDCl₃, ppm): δ 156,4 (C); 137,9 (C); 129,1 (CH); 128,5 (CH); 128,4 (CH); 67,5 (CH₂); 53,0 (CH); 39,8 (CH₂); 28,7 (CH₂); 26,3 (CH₂); 23,2 (CH₂); 19,6 (CH₂); 11,5 (CH₃).
- **EM** (Cl, isobutano): m/z 248 (MH⁺).



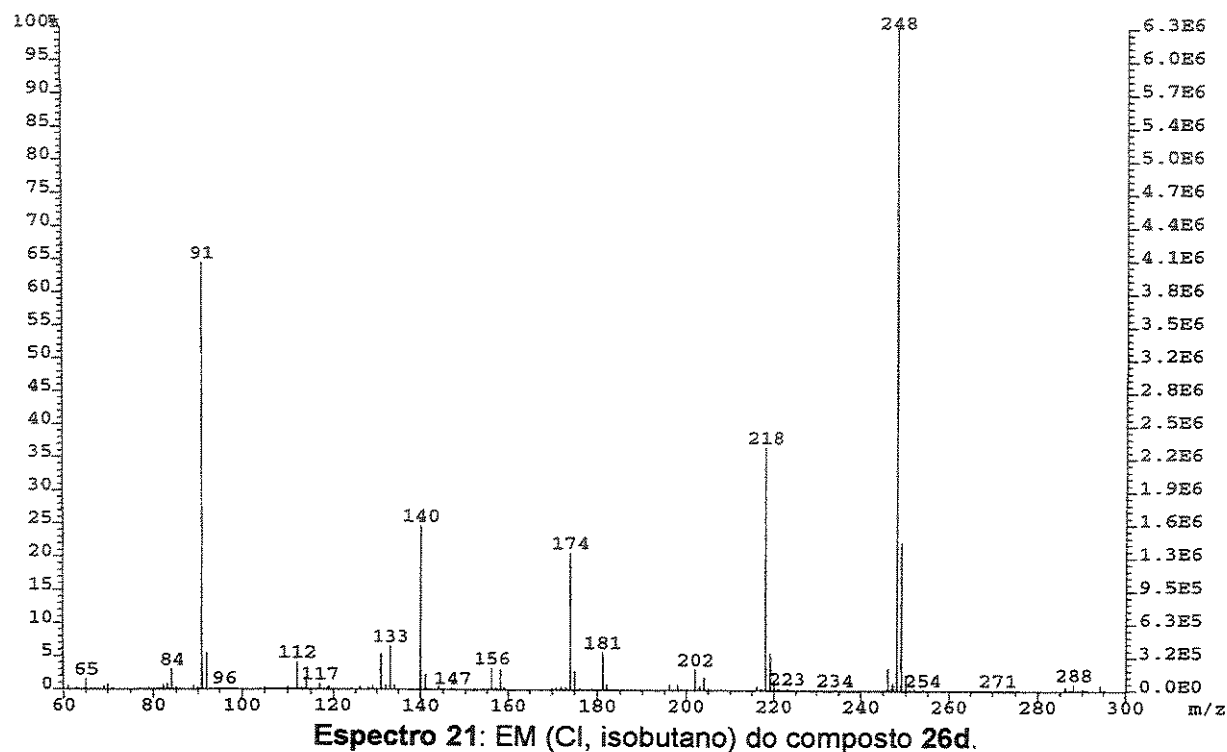
Espectro 18: RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz, 50°C) do composto 26d.



Espectro 19: RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz) do composto 26d.

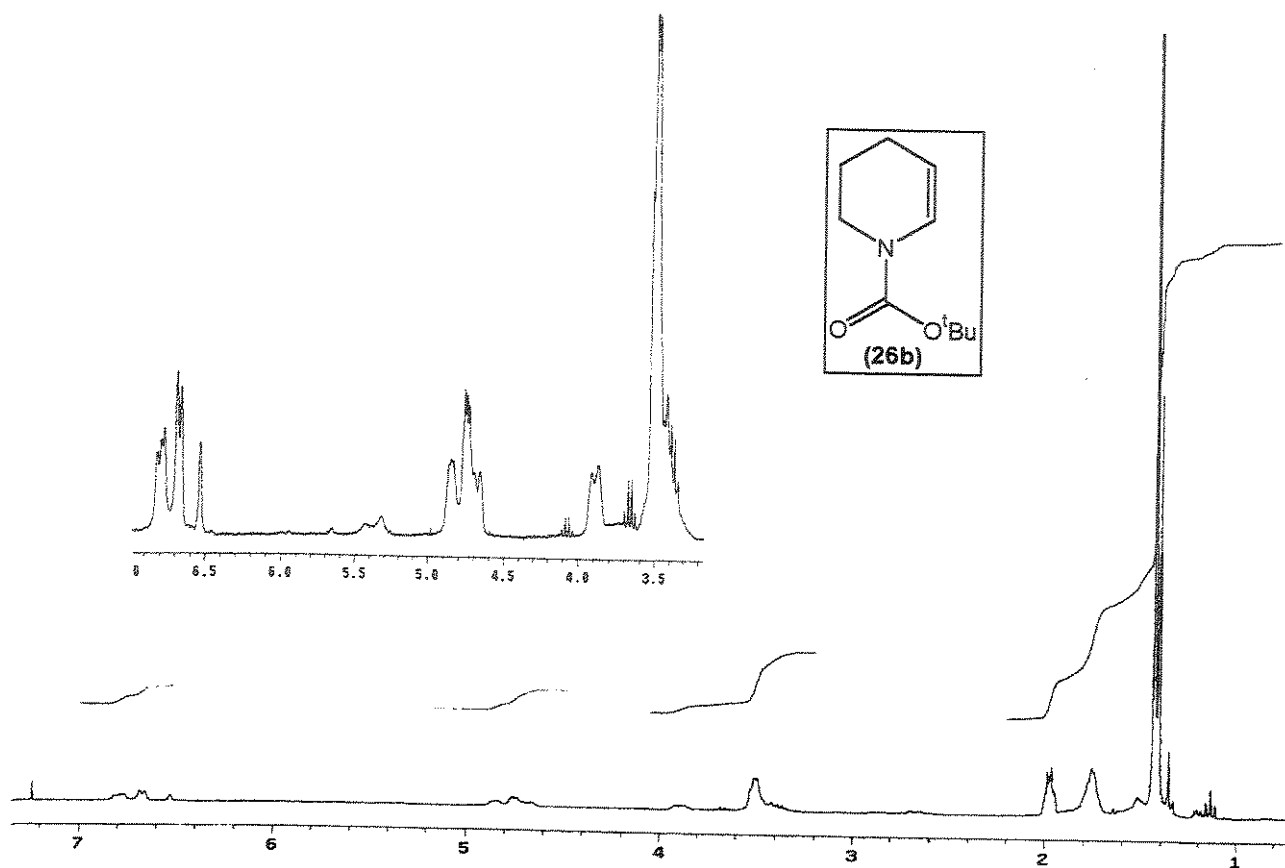


Espectro 20: IV (filme) do composto 26d.

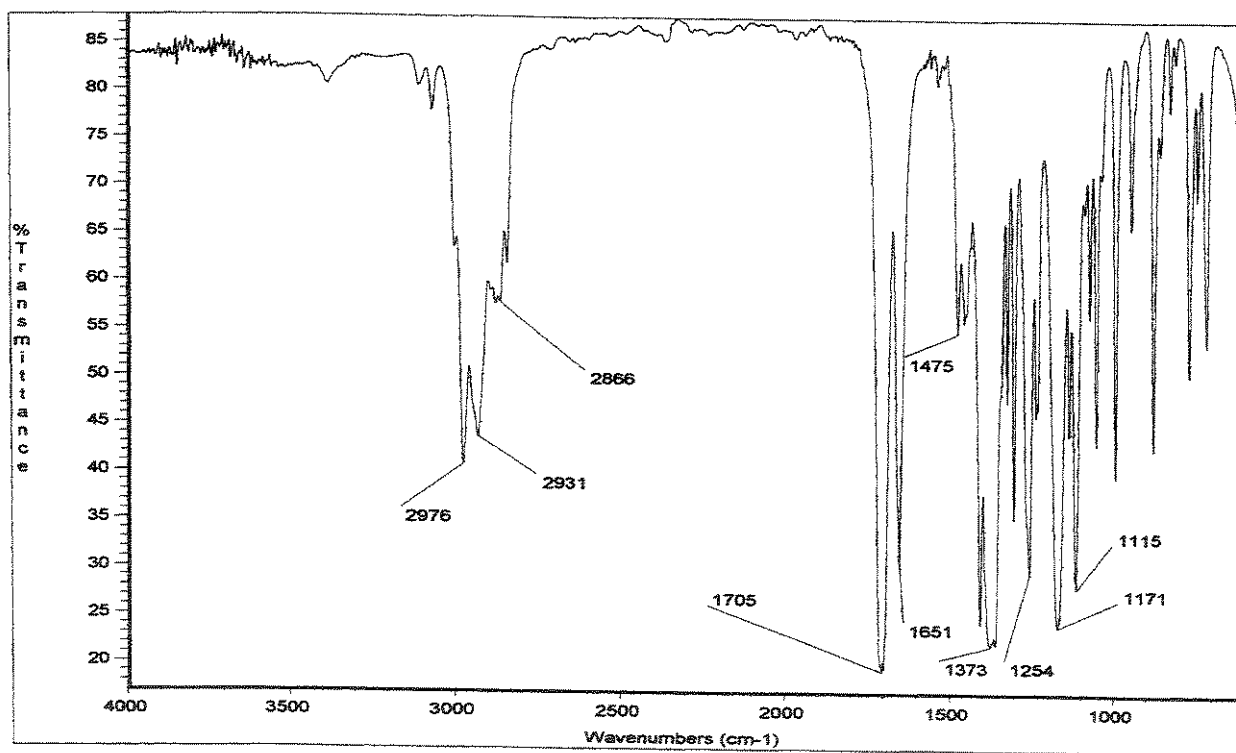


1-(*tert*-butoxicarbonil)-1,4,5,6-tetraidropiridina (26b)

- **Fórmula Molecular:** $C_{10}H_{17}NO_2$. **Massa Molecular:** 183 g.mol⁻¹.
- **Aspecto:** Óleo incolor. **Rendimento:** 82%.
- **IV** (filme, ν , cm⁻¹): 2976, 2931, 2866, 1705, 1651, 1475, 1171.
- **RMN ¹H** (CDCl₃, TMS, ppm): δ 1,43 (s, 9H); 1,64 (m, 2H); 1,98 (m, 2H); 3,51 (m, 2H); 4,65-4,84 (m, 1H); 6,68 (m, 0,5H); 6,80 (m, 0,5H).

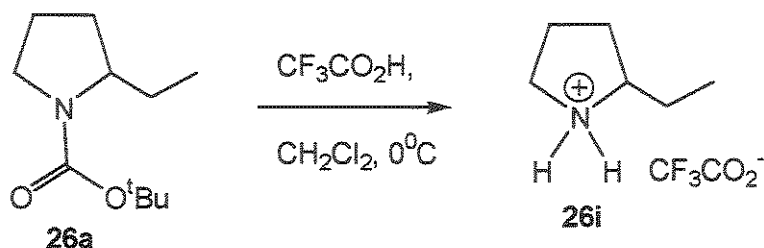


Espectro 22: RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) do composto 26b.



Espectro 23: IV (filme) do composto 26b.

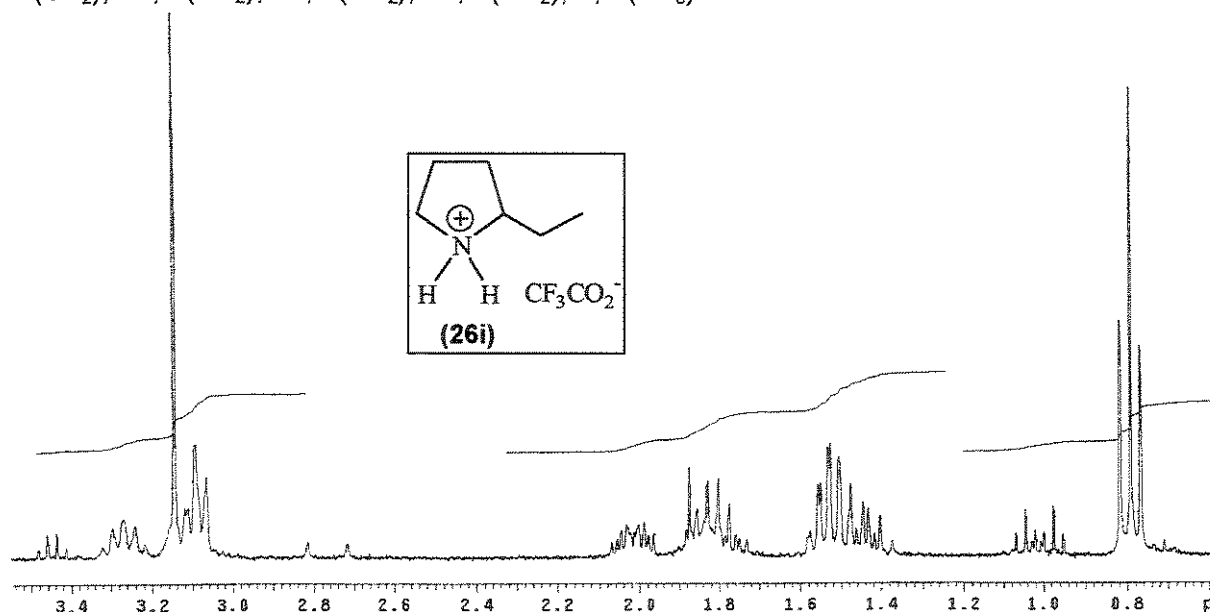
1.5.6. Desproteção do Grupo N-BOC de 26a: Síntese do trifluoracetato de 2-etil-pirrolidina (26i)



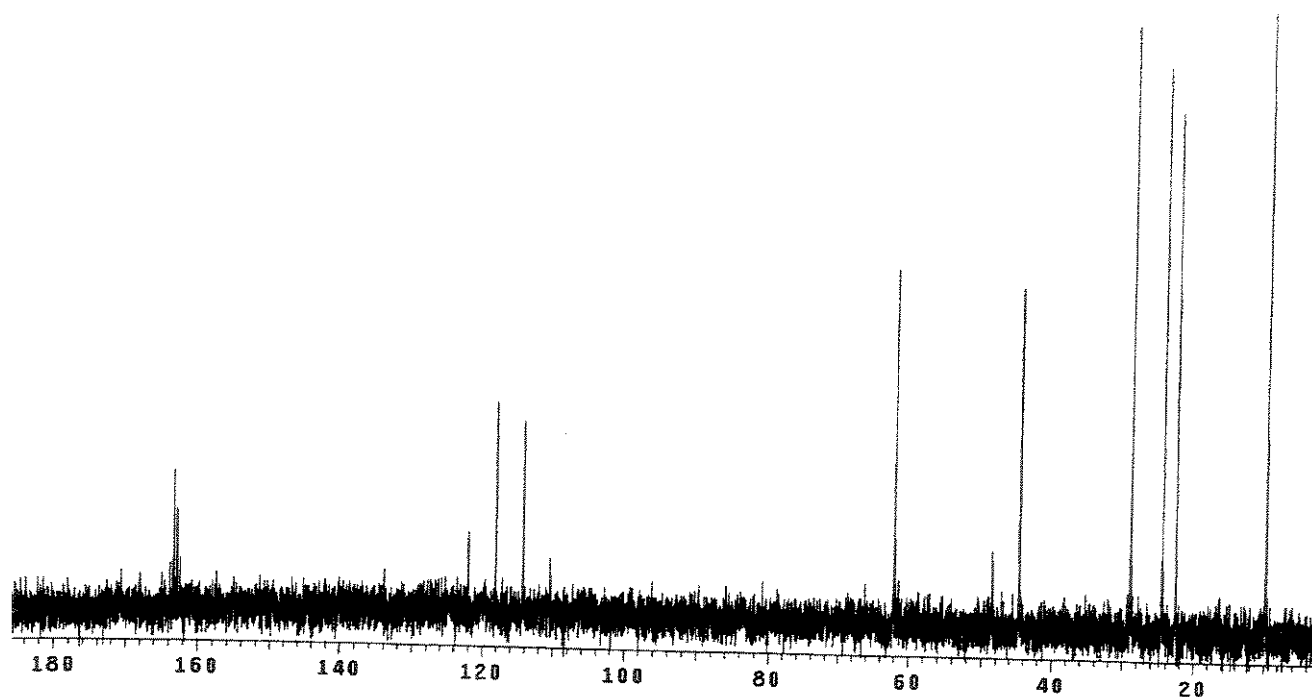
Em um balão monotubulado de 15 ml, munido de agitador magnético, misturou-se 0,02g (0,08 mmol) de 1-*terc*-butoxicarbonil-2-etil-pirrolidina em 1 ml de CH_2Cl_2 . Esfriou-se a 0°C , adicionou-se gota-a-gota, 0,05 ml (0,20 mmol) de ácido trifluoroacético e manteve-se nesta temperatura por 2 horas. Adicionou-se água, extraiu-se a fase orgânica com 3 x 1 ml de água, evaporou-se a fase aquosa em evaporador rotatório. O resíduo foi diluído com CHCl_3 , seco com MgSO_4 e purificado por cromatografia em coluna, empregando $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 95% como eluente.

Trifluoracetato de 2-etil-pirrolidina (26i)

- **Fórmula Molecular:** $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NO}_2\text{F}_3$. **Massa Molecular:** 175 g.mol^{-1} .
- **Aspecto:** Sólido branco. **Rendimento:** 90%.
- **RMN ^1H** (D_2O , ppm): δ 0,77 (t, $J=7,5 \text{ Hz}$, 3H); 1,01 (m, 1H); 1,40-1,58 (m, 2H); 1,78-1,94 (m, 2H); 2,03 (m, 1H); 3,09 (m, 2H); 3,27 (m, 1H).
- **RMN ^{13}C** (D_2O , TMS, ppm): δ 163,0 (q, $J=35,5 \text{ Hz}$, C); 116,3 (q, $J=293,0 \text{ Hz}$, C); 62,1 (CH); 44,6 (CH₂); 28,9 (CH₂); 24,5 (CH₂); 23,6 (CH₂); 9,8 (CH₃).

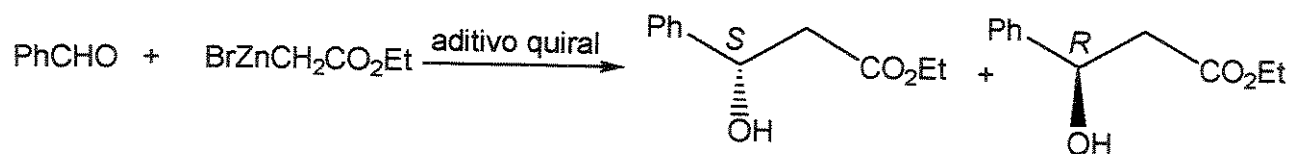


Espectro 24: RMN ^1H (D_2O , 300 MHz) do composto 26i.



Espectro 25: RMN ^{13}C (D_2O , TMS, 75,5 MHz) do composto 26i.

1.5.7. Método geral para a reação de Reformatsky assimétrica



1.5.7.1. Ativação do zinco em pó

Em um bequer de 50 ml munido de barra magnética, foram pesados 1,0 g de zinco em pó (Vetec). Adicionou-se 5 ml de uma solução de HCl a 10%, agitando-se por 5 min. Decantou-se o sobrenadante e lavou-se o zinco com água destilada até neutralização do pH do sobrenadante. Decantou-se e lavou-se o zinco com etanol (5 ml), acetona (5 ml) e éter etílico (5 ml). Secou-se o metal em bomba de vácuo. Transferiu-se o metal para um balão e aqueceu-se em banho de óleo a 100°C , sob vácuo (1 mm Hg) por 1 hora. Esfriou-se a temperatura ambiente, mantendo-se o zinco ativado sob atmosfera inerte.

1.5.7.2. Preparação do reagente de Reformatsky:

A um balão contendo 0,42g (6 mmol) de zinco em pó, previamente ativado como descrito acima, sob atmosfera de argônio, adicionou-se 5 mL de THF anidro e 0,7 ml (6 mmol) de bromoacetato de etila, levando-se ao refluxo por 20 min e deixando-se esfriar a temperatura ambiente.

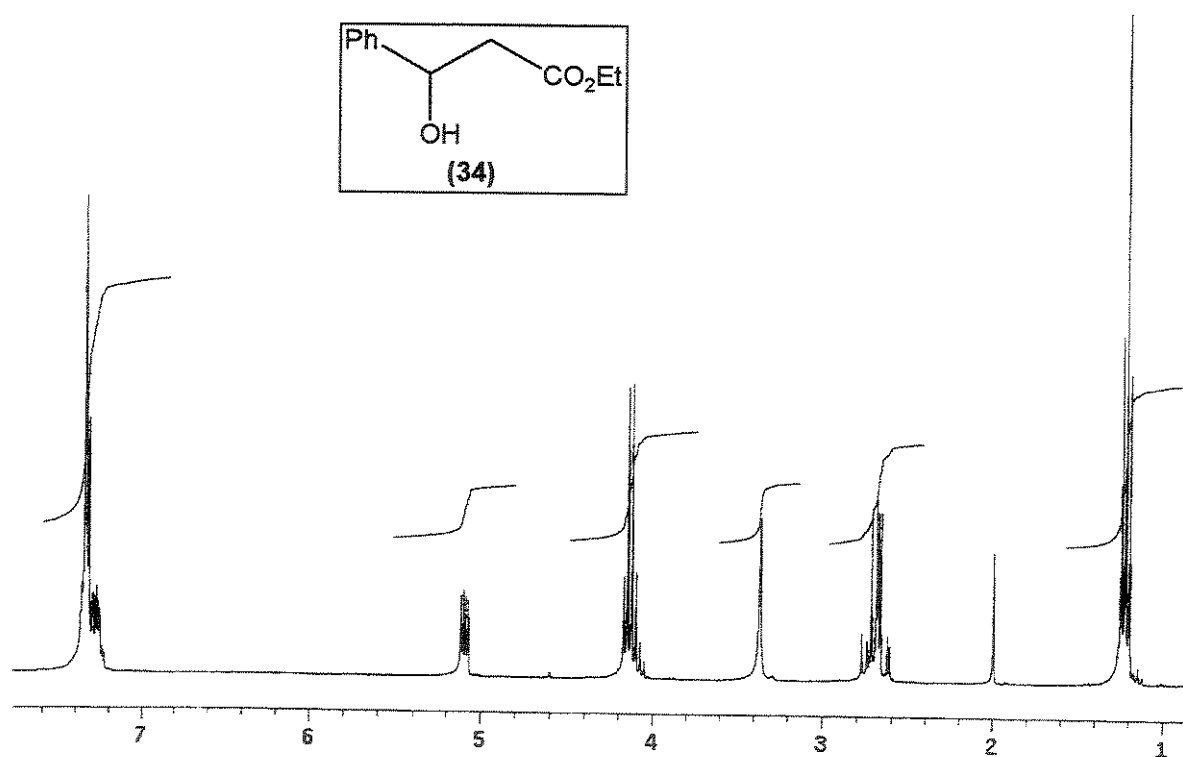
1.5.7.3. Adição do reagente de Reformatsky ao benzaldeído:

A um balão contendo 0,10g (1 mmol) de benzaldeído, recentemente destilado, em 5mL de THF, adicionou-se o aditivo quiral (ver Tabelas 10 e 11) e deixou-se sob agitação magnética a 0°C por 15

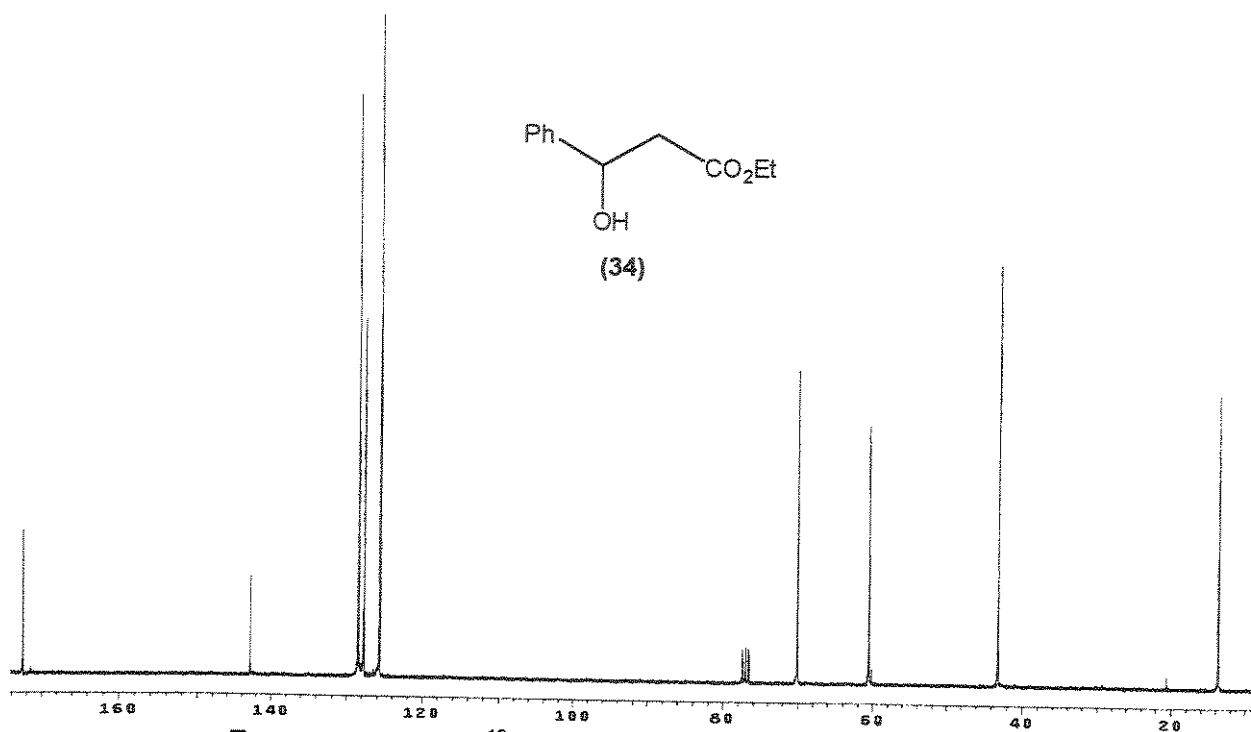
minutos. Adicionou-se, via cânula, a solução do reagente de Reformatsky preparada como acima, mantendo-se a mistura reacional sob atmosfera inerte, a 0°C por 1 hora. Após este tempo a mistura foi mantida a temperatura ambiente por 24 horas. Adicionou-se 2 ml de HCl a 10% agitando-se por 10 minutos. Extraíu-se com acetato de etila, lavou-se a fase orgânica com NaHCO₃ sat. e NaCl sat., secou-se com MgSO₄ e evaporou-se o solvente em evaporador rotatório. O óleo amarelado resultante foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando-se hexano/AcOEt 78% como eluente. A fração aquosa foi neutralizada e o aditivo quiral foi recuperado após evaporação.

1-Fenil-1-hidroxi-2-propionato de etila (34)

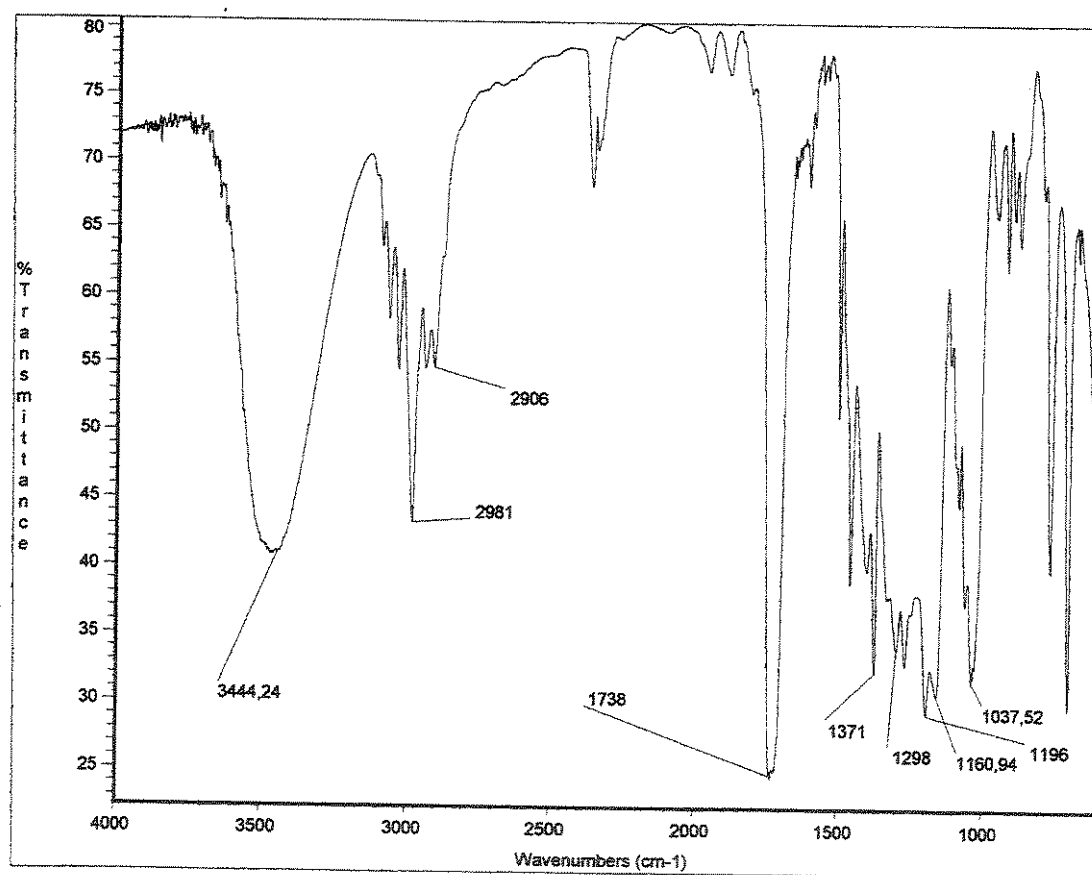
- **Fórmula Molecular:** C₁₁H₁₄O₃. **Massa Molecular:** 194 g.mol⁻¹.
- **Aspecto:** líquido incolor. **Rendimento:** 78% (0,15g).
- **IV** (filme, ν, cm⁻¹): 3444 (largo), 2981, 1738, 1371, 1160.
- **RMN ¹H** (CDCl₃, TMS, ppm): δ 1,22 (t, J=7,0 Hz, 3H); 2,62 (dd, J=4,4 e 16,1 Hz, 1H); 2,66 (dd, J=8,8 e 16,1 Hz, 1H); 3,36 (sl, 1H); 4,12 (q, J=7,0 Hz, 2H); 5,10 (dd, J=4,4 e 8,8 Hz, 1H); 7,32-7,37 (m, 5H).
- **RMN ¹³C** (CDCl₃, ppm): δ 13,7 (CH₃); 43,2 (CH₂); 60,6 (CH₂); 70,1 (CH); 125,7 (CH); 127,7 (CH); 128,5 (CH); 142,8 (C); 172,5 (C).



Espectro 26: RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) do composto 34.

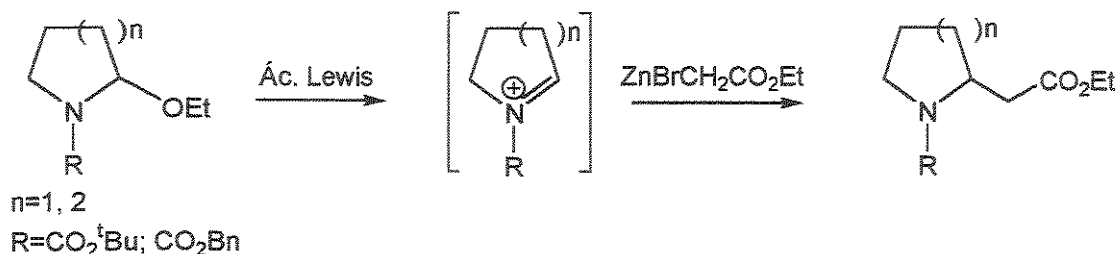


Espectro 27: RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz) do composto 34.



Espectro 28: IV (filme) do composto 34.

1.5.8. Método geral para a reação de Reformatsky com 2-étóxi-carbamatos



1.5.8.1. Preparação do reagente de Reformatsky:

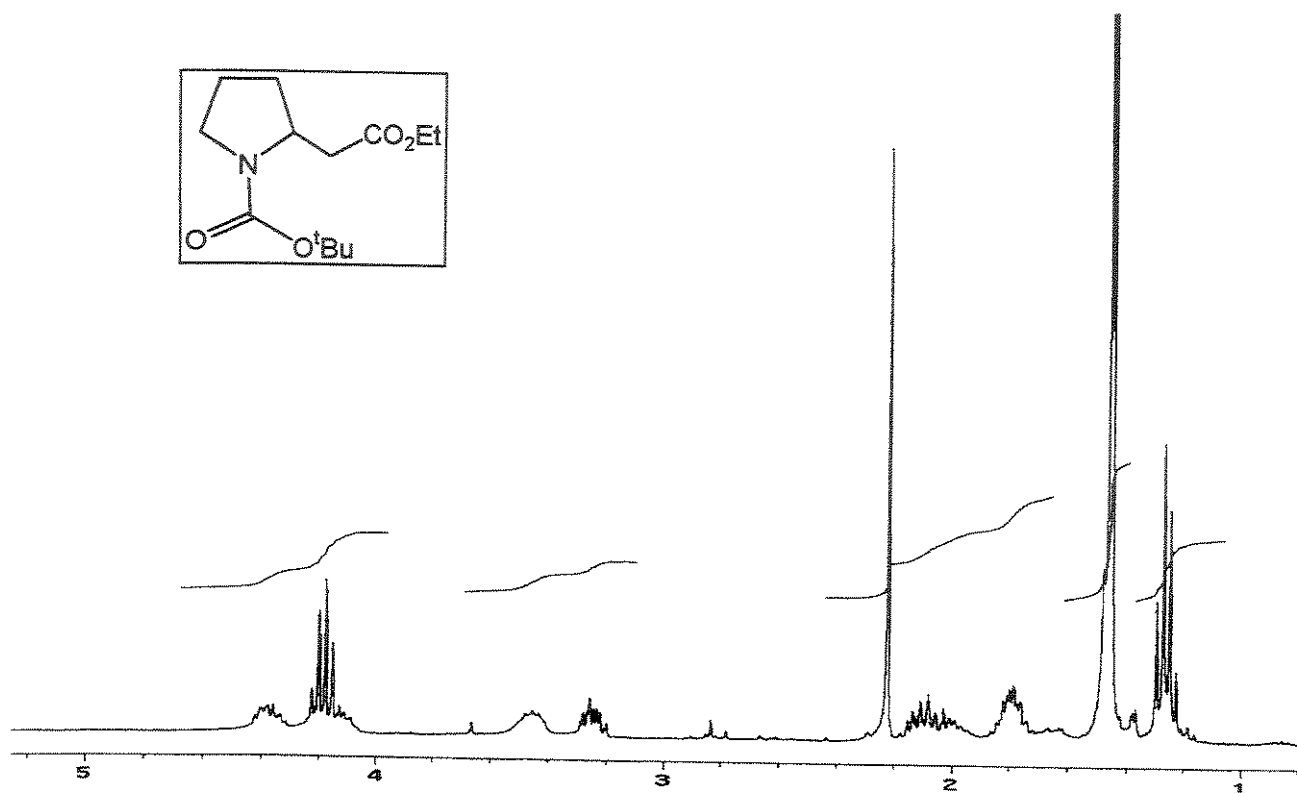
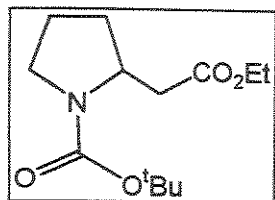
A um balão contendo 0,4g (6 mmol) de zinco em pó, previamente ativado (1.5.7.1.), sob atmosfera de argônio, adicionou-se 5 mL de THF anidro e 0,7 ml (6 mmol) de bromoacetato de etila, levando-se ao refluxo por 20 min e deixando-se esfriar a temperatura ambiente.

1.5.8.2. Adição do reagente de Reformatsky aos 2-étóxi-carbamatos:

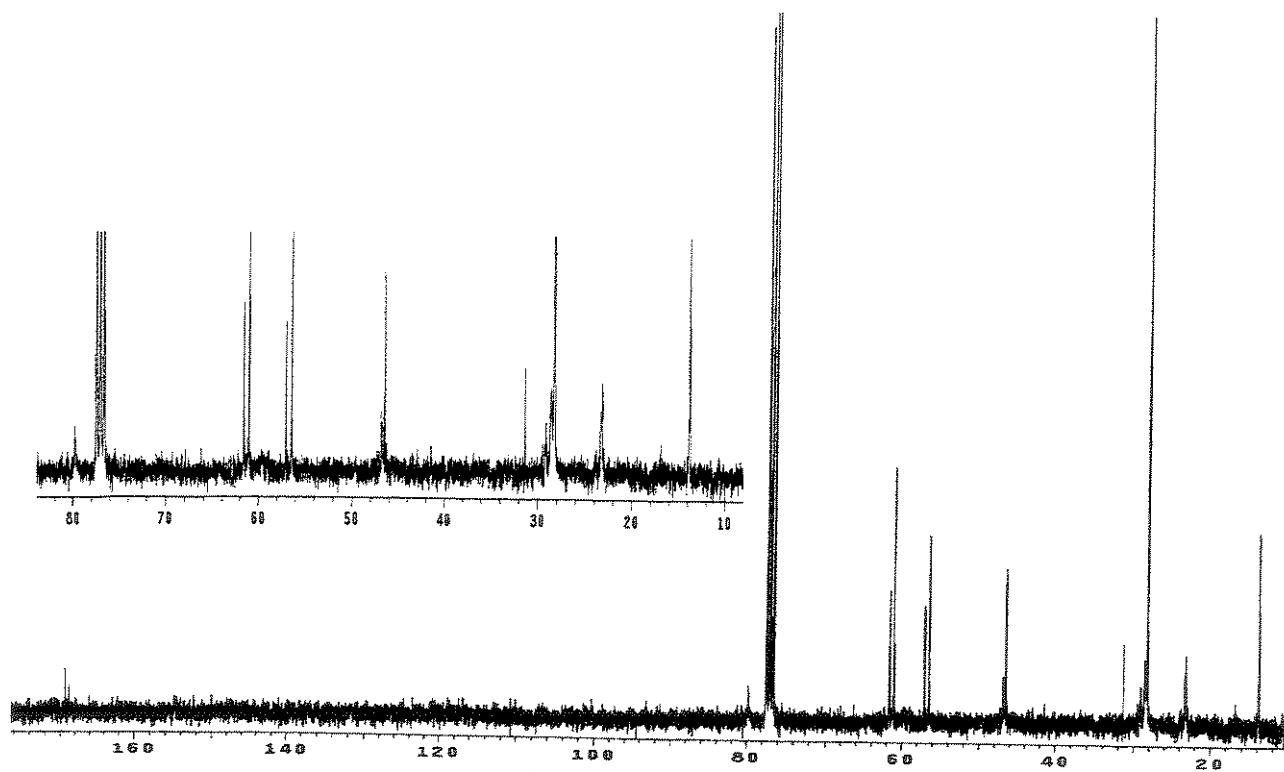
A um balão contendo 1 mmol de 2-etoxicarbamato em 5mL de THF, sob atmosfera inerte a -78°C , adicionou-se, via cânula, a solução do reagente de Reformatsky preparada como acima, e o $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, gota-a-gota. A mistura reacional foi deixada tomar a temperatura ambiente, permanecendo sob atmosfera inerte e vigorosa agitação magnética por 1-3 horas. O consumo do reagente foi acompanhado por CG. Uma solução de NH_4Cl sat. foi adicionada e a mistura reacional foi extraída com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com NaHCO_3 sat. e NaCl sat., secou-se com MgSO_4 e evaporou-se o solvente em evaporador rotatório. O óleo resultante foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando-se hexano/ AcOEt 30% como eluente.

2-(1-*tert*-butoxicarbonil-2-pirrolidinil)acetato de etila

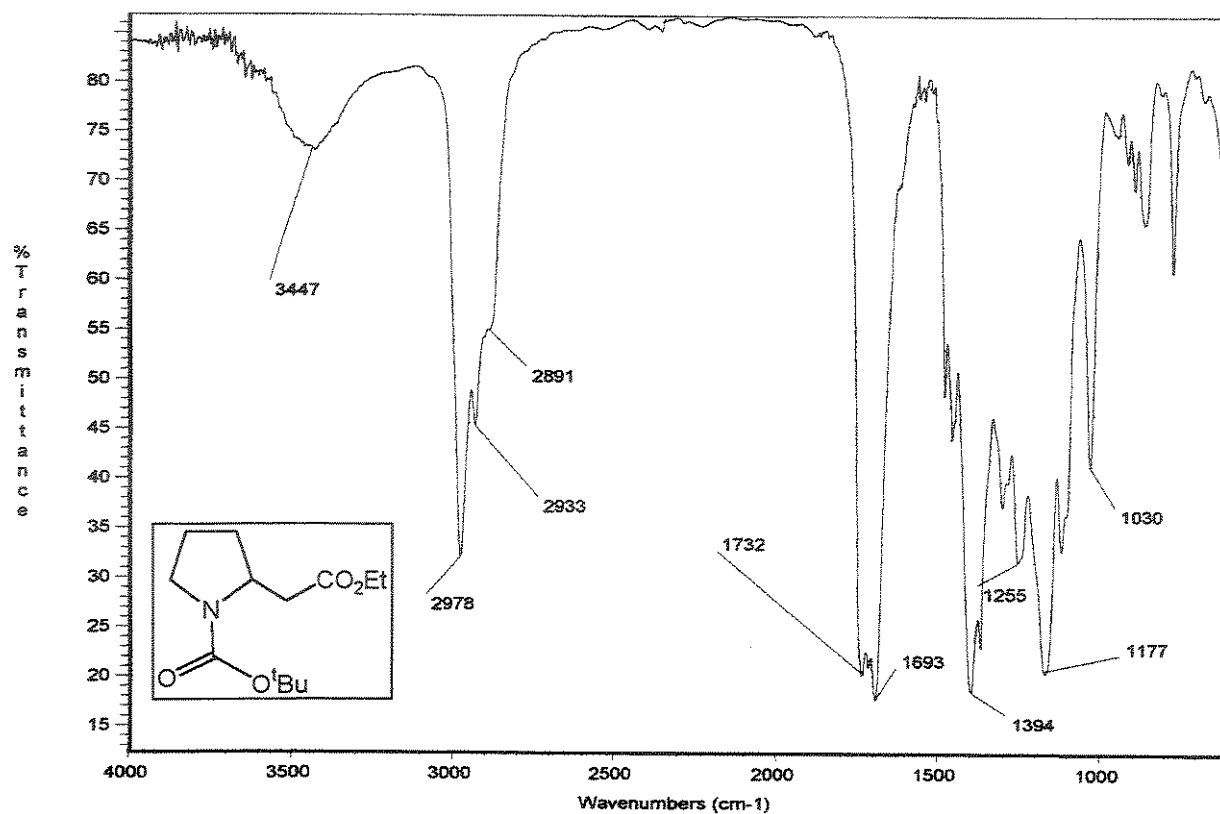
- **Fórmula Molecular:** $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}_4$. **Massa Molecular:** 257 g.mol^{-1} .
- **Aspecto:** Óleo incolor. **Rendimento:** 50-67%.
- **IV** (filme, ν , cm^{-1}): 2978, 2933, 1732, 1693, 1394, 1177.
- **RMN ^1H** (CDCl_3 , 50°C , TMS, ppm): δ 1,27 (t, $J=7,0 \text{ Hz}$, 3H); 1,46 (s, 9H); 1,62-1,82 (m, 2H); 1,84-2,15 (m, 4H); 3,20-3,48 (m, 1H); 3,66 (m largo, 1H); 4,18 (q, $J=7,0 \text{ Hz}$, 2H); 4,33-4,42 (m, 1H).
- **RMN ^{13}C** (CDCl_3 , 50°C , ppm): δ 168,8; 169,3 (C); 154,4 (C); 79,8 (C); 61,1; 61,6 (CH_2); 56,4; 57,1 (CH); 46,5 (CH_2); 31,4 (CH_2); 28,6 (CH_2); 28,3 (CH_3); 23,2 (CH_2); 15,1 (CH_3).
- **EM** (70 eV): m/z 256 (M-1); 242 (M- CH_3); 198.



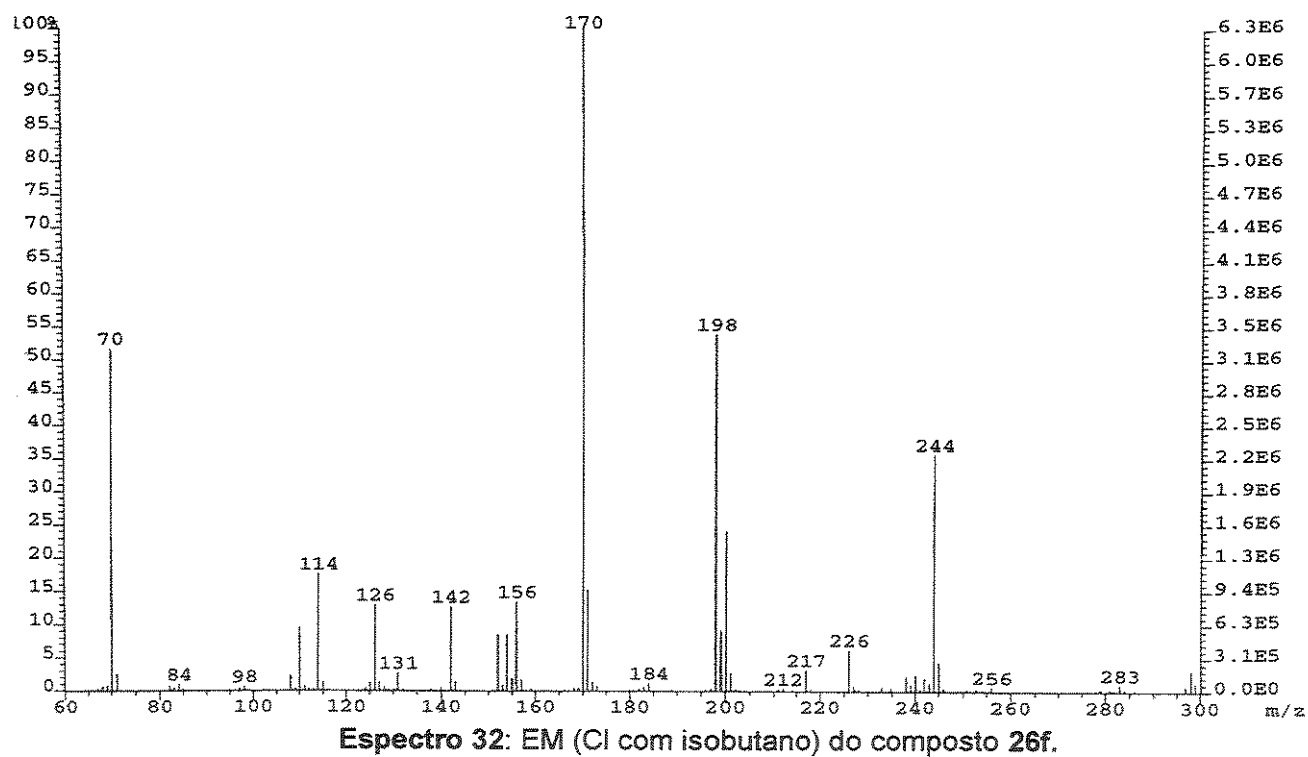
Espectro 29: RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, 50°C) do composto 26f.



Espectro 30: RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz, 50°C) do composto 26f.



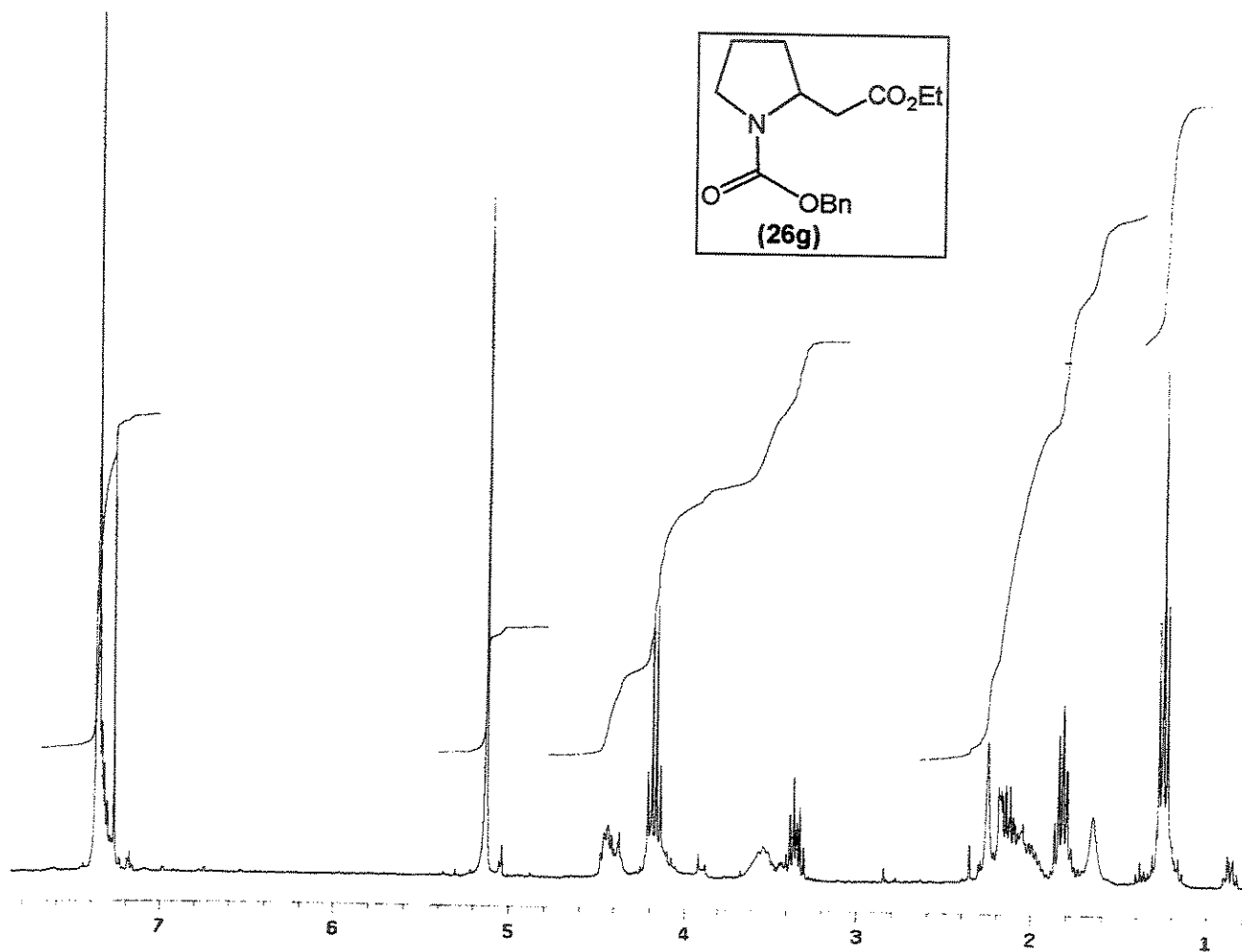
Espectro 31: IV (filme) do composto 26f.



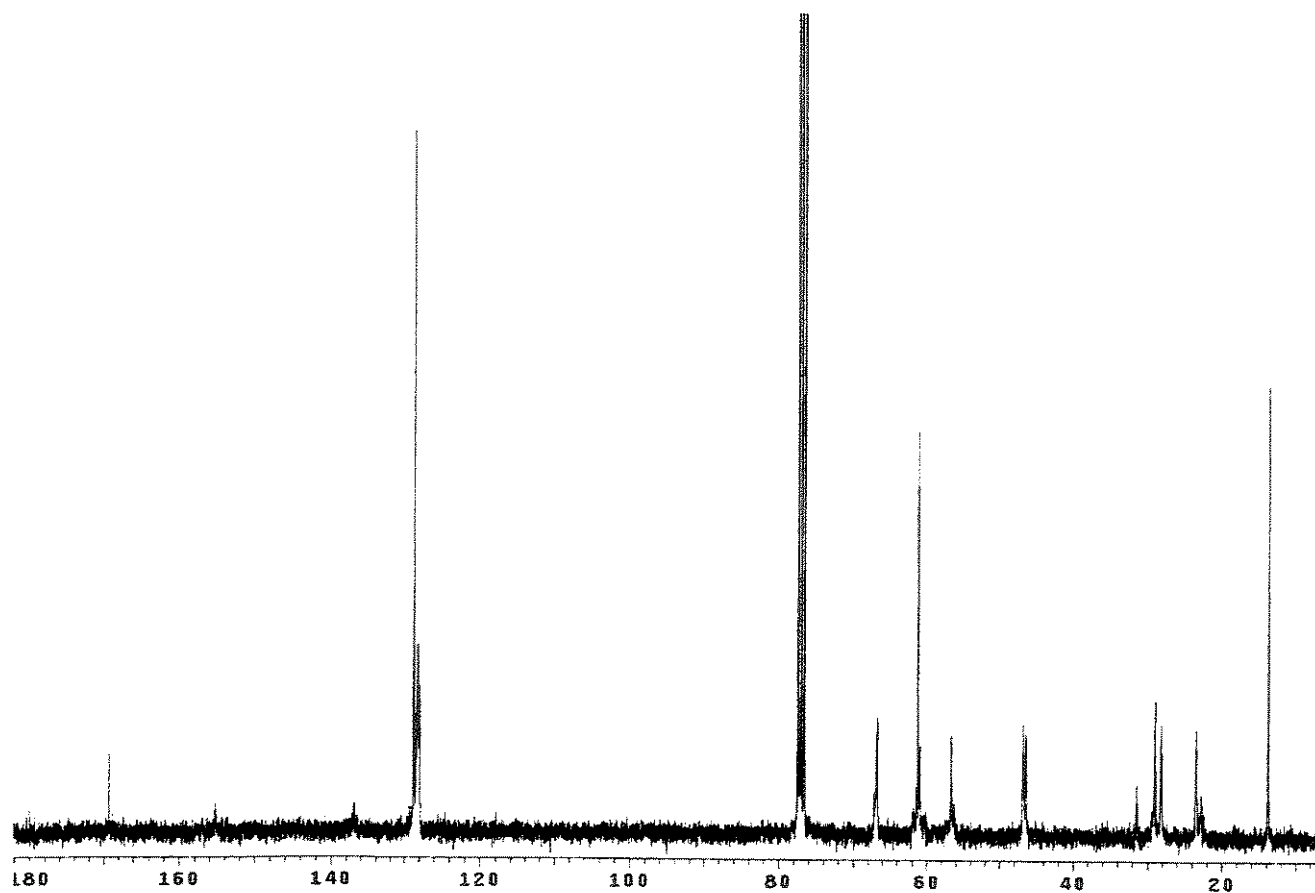
Espectro 32: EM (CI com isobutano) do composto 26f.

2-(1-benziloxicarbonil-2-pirrolidinil)acetato de etila (26g)

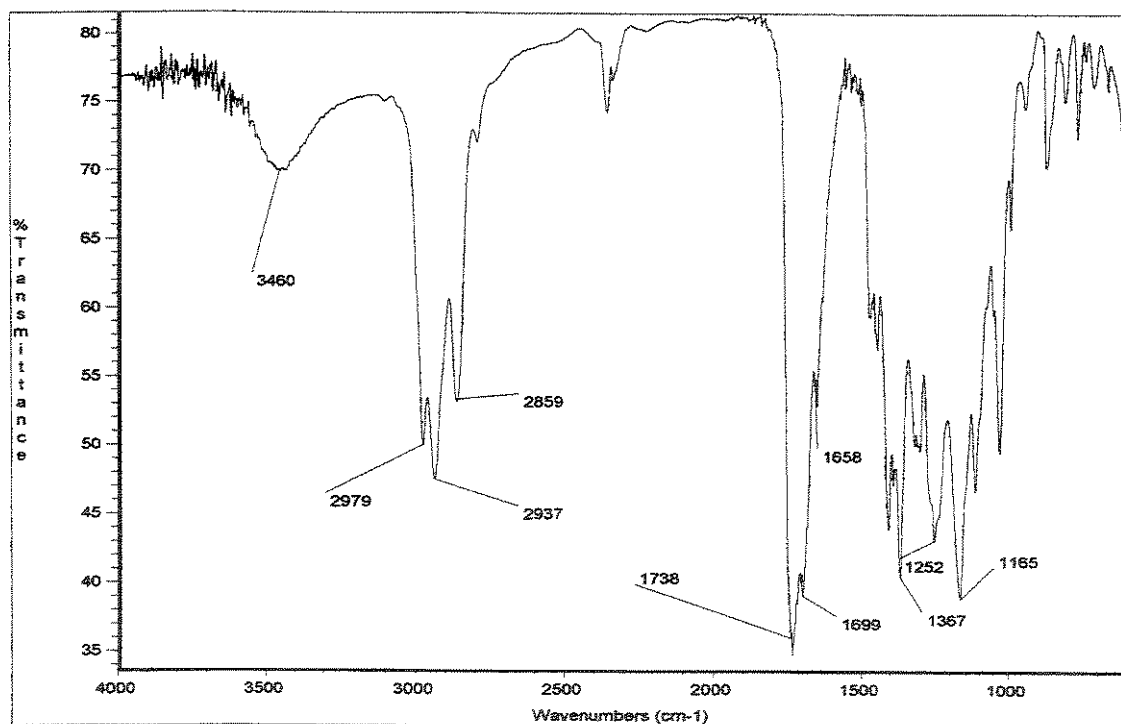
- **Fórmula Molecular:** $C_{16}H_{21}NO_4$. **Massa Molecular:** 291 g.mol⁻¹.
- **Aspecto:** Óleo incolor. **Rendimento:** 55-68%.
- **IV** (filme, ν , cm⁻¹): 2979, 2937, 1738, 1699, 1367, 1165.
- **RMN ¹H** (CDCl₃, TMS, ppm): δ 1,27 (t, $J=7,0$ Hz, 3H); 1,65-1,87 (m, 2H); 1,95-2,35 (m, 4H); 3,30-3,40 (m, 1H); 3,42-3,53 (m, 1H); 4,17 (q, $J=7,0$ Hz, 2H); 4,37-4,48 (m, 1H); 5,13 (s, 2H); 7,36 (m, 5H).
- **RMN ¹³C** (CDCl₃, 50°C, ppm): δ 169,2 (C); 155,2 (C); 137,0 (C); 128,7 (CH); 128,2 (CH); 127,9 (CH); 66,7 (CH₂); 61,2 (CH₂); 56,7; 57,3 (CH); 46,5; 46,8 (CH₂); 29,0 (CH₂); 28,2 (CH₂); 23,4 (CH₂); 13,8; 13,7 (CH₃).
- **EM** (Cl, isobutano): m/z 290 (M-1); 204.



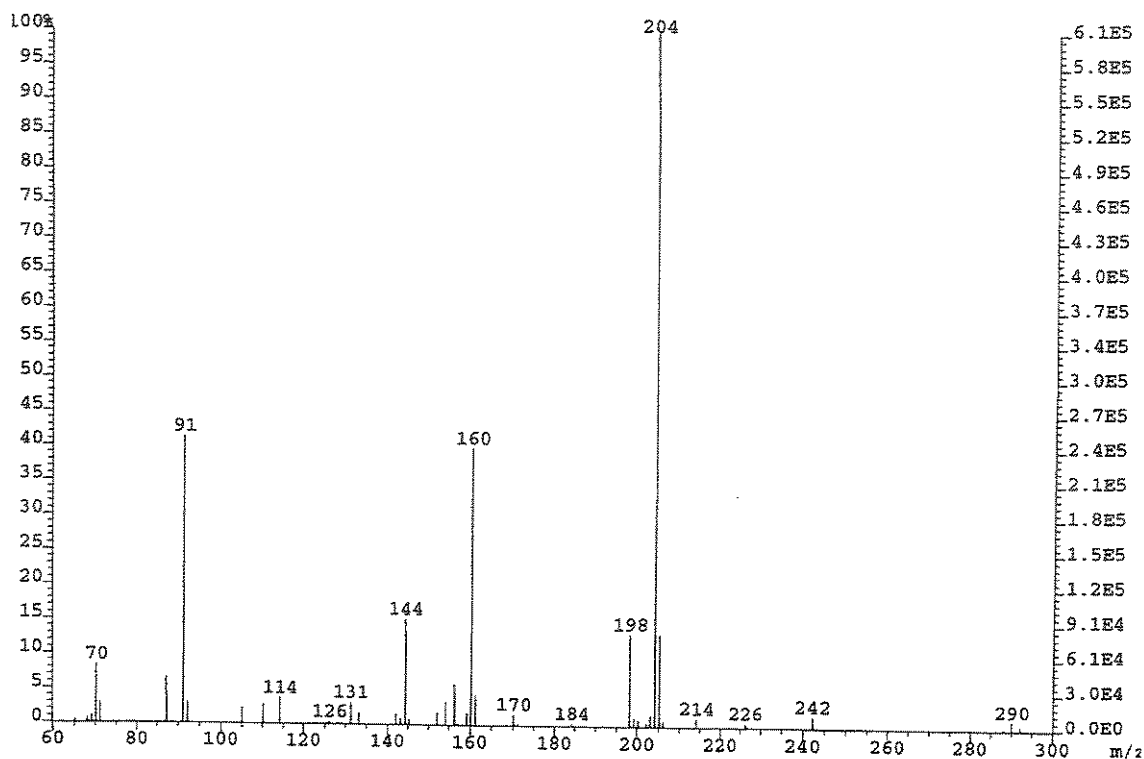
Espectro 33: RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) do composto 26g.



Espectro 34: RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz) do composto 26g.



Espectro 35: IV (filme) do composto 26g.



Espectro 36: EM (CI, isobutano) do composto **26g**.

1.5.9. Técnica geral da reação de Reformatsky com 2-etoxicarbamatos na presença de (1*R*,2*S*)-*N*-metilefedrina

À uma solução contendo 1 mmol de 2-etoxicarbamato ou 2-etoxilactama em 5 ml de THF, sob atmosfera de argônio adicionou-se 0,090g (0,5 mmol) de (1*R*,2*S*)-*N*-metilefedrina e deixou-se sob agitação magnética a t.a. por 20 min. Esfriou-se a -78°C , adicionou-se o reagente de Reformatsky (preparado de acordo com o procedimento descrito em 1.5.8.1.) e 0,25mL (2 mmol) de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, gota-a-gota. A mistura reacional foi aquecida a ta, permanecendo sob agitação magnética e atmosfera inerte por 1-3 horas. O acompanhamento da reação foi realizado por CCD. Adicionou-se 0,2 mL de HCl a 10%, deixou-se agitando por 20 minutos, extraiu-se com clorofórmio, a fração orgânica foi lavada com 1 x 0,5 ml de sol. saturada de NaHCO_3 e com 2 x 1 ml de sol. saturada de NaCl, seca sobre MgSO_4 e o solvente foi evaporado em rotavapor. O produto foi purificado por cromatografia em coluna empregando hexano/AcOEt 30% como eluente.

2. FORMAÇÃO DE CENTROS QUATERNÁRIOS EM SISTEMAS PIRROLIDÍNICOS DERIVADOS DO ÁCIDO TARTÁRICO

2.1. Introdução

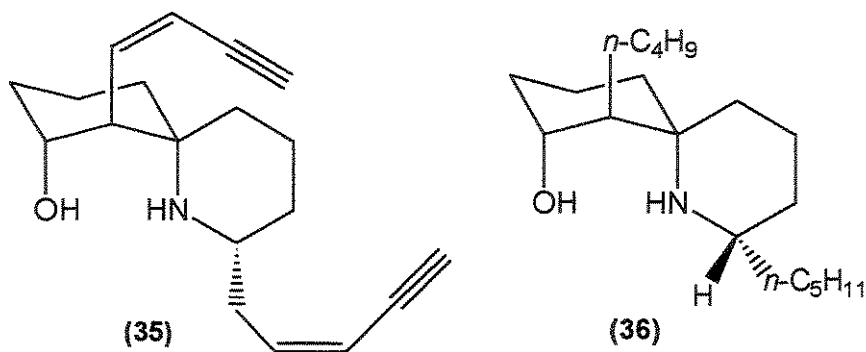
A construção estereocontrolada de centros estereogênicos quaternários, isto é, centros onde os quatro substituintes são diferentes de hidrogênio, constitui-se um desafio sintético. Algumas revisões tem sido publicadas sobre o tema, reunindo os métodos disponíveis para a síntese destes compostos na forma enantiomericamente pura⁹⁵⁻⁹⁷.

Métodos catalíticos assimétricos estão compilados em um trabalho de revisão de Corey e col.⁹⁸. Dentre estes, destacam-se as reações de Diels-Alder e Heck, empregadas para a formação de centros quaternários que contém apenas átomos de carbono e as reações de epoxidação assimétrica de Katsuki-Sharpless, epoxidação de Jacobsen, diidroxilação de Sharpless, rearranjo de Claisen, etc, empregadas tipicamente para centros quaternários heteroatômicos.

Poucas metodologias estão disponíveis para a construção de centros quaternários α -nitrogenados. Devido ao reduzido número, trataremos a seguir cada uma em detalhes, dando ênfase ao controle estereoquímico de cada método, aplicações sintéticas e limitações.

2.1.1. Construção de sistemas 1-aza-espirano: A síntese da histrionicotoxina

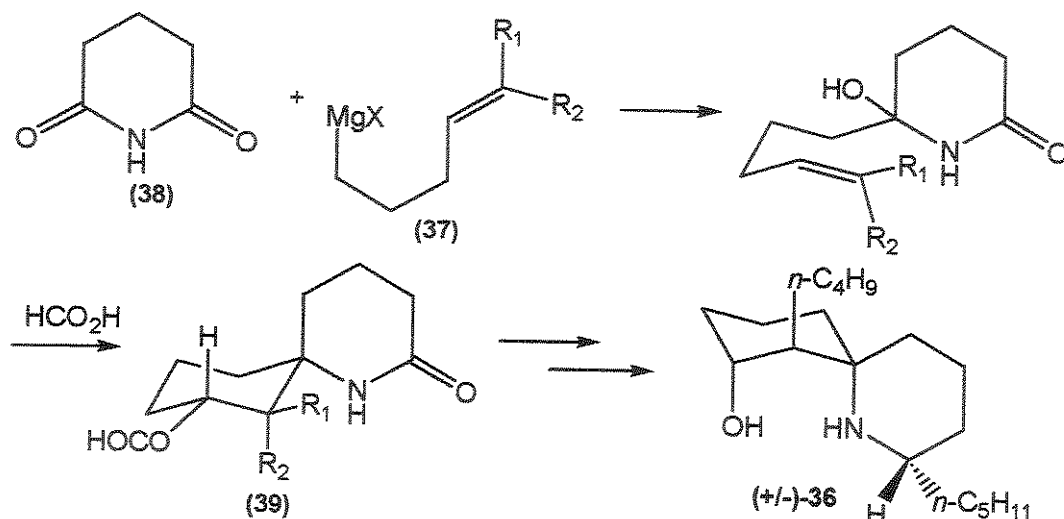
A histrionicotoxina (**35**) e seu análogo peridrohistrionicotoxina (**36**) possuem um centro quaternário α -nitrogenado que pertence a um sistema espiro de 6 membros. Empregadas em estudos dos mecanismos envolvidos em transmissões entre sinapses de impulsos neuromusculares⁹⁹, o alcalóide **35** foi isolado de extratos da pele de sapos *Dendrobates histrionicus*, encontrados na Colômbia¹⁰⁰.



A síntese racêmica do composto **36** foi realizada por Speckamp e col.¹⁰¹ empregando um intermediário íon N-acilimínio (Esquema 41).

A adição de um reagente de Grignard (**37**) à glutarimida (**38**) seguida da ciclização intramolecular na presença de ácido fórmico, através da formação do respectivo íon N-acilimínio, levou

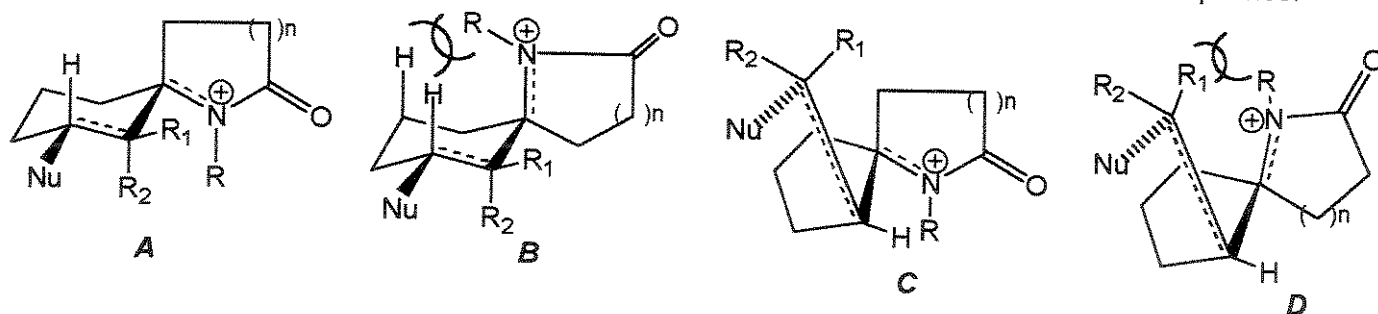
à obtenção do composto **39**, o qual foi transformado na respectiva espiro-tiolactama, constituindo-se na síntese formal de **36**.



Esquema 41: Síntese formal racêmica da peridrohistrionicotoxina empregando a metodologia de Speckamp e col.¹⁰¹

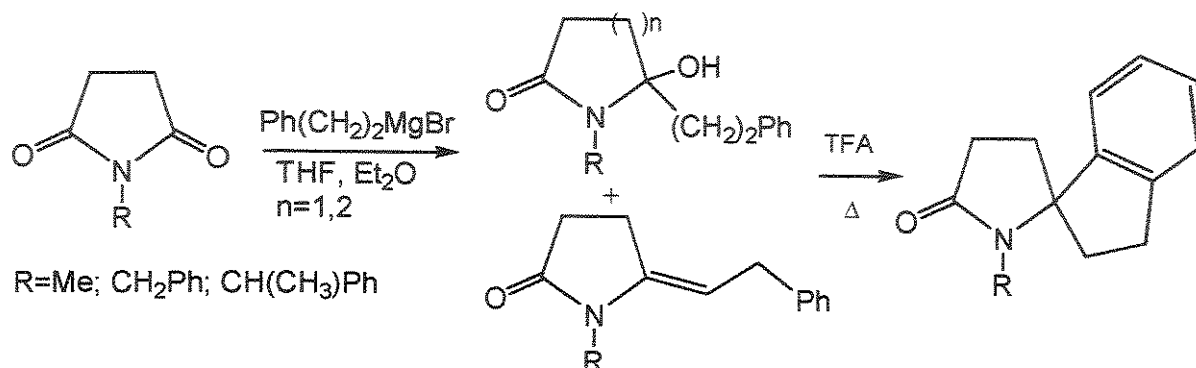
O curso estereoquímico da ciclização intramolecular pode ser entendido considerando-se os estados de transição A-D (Esquema 42). Um estado de transição do tipo cadeira ocorre em A, através de um processo *6-endo-trig*, levando ao produto isolado majoritariamente. O produto envolvendo um estado de transição do tipo B não foi isolado, mesmo porque este seria pouco estável devido a interações alílicas do tipo A^{1,3} entre o átomo ligado ao nitrogênio (N=Me, H) e os prótons alílicos do anel cicloexânico. Uma pequena quantidade do produto proveniente de um estado de transição C foi isolada, resultado de uma ciclização do tipo *5-exo-trig*, enquanto D é um estado de transição pouco provável pelas mesmas razões de B.

As ligações C-C e C-Nu são formadas simultaneamente e um bom controle estereoquímico opera, favorecendo o estado de transição A. Os rendimentos são inferiores a 30%, tanto para a glutarimida como para a succinimida. Entretanto, devido ao reduzido número de etapas envolvidas trata-se de um método sintético de extrema utilidade para a síntese de sistemas 1-aza-espiranos.



Esquema 42: Estados de transição para a ciclização intramolecular, através do intermediário íon N-acilimínio.

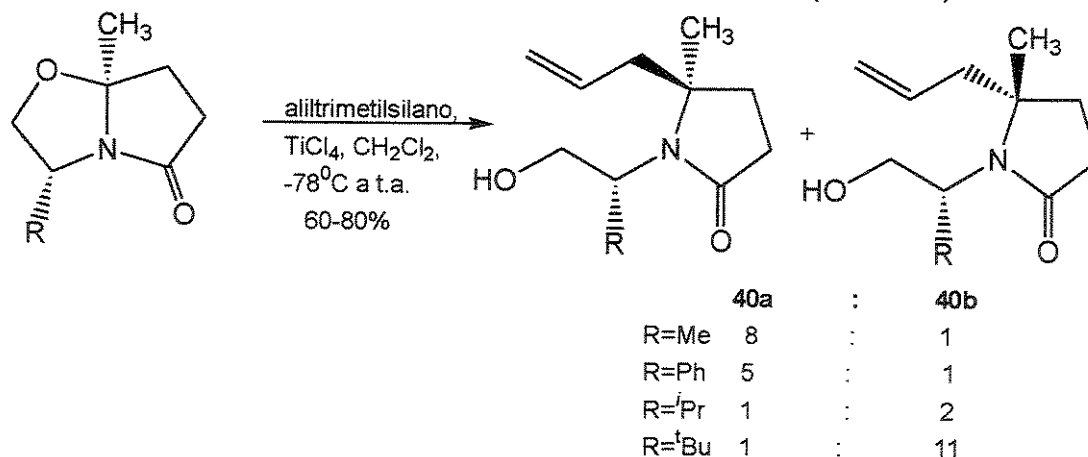
Uma extensão deste método foi publicada por Vernon e col.¹⁰² para a síntese de espirolactamas, empregando um nucleófilo π -aromático (Esquema 43).



Esquema 43: Metodologia de Vernon para a obtenção de α -espirolactamas.

2.1.2. Alquilação de lactamas bicíclicas quirais: Síntese de pirrolidinas 2,2-dissubstituídas e do alcalóide (*R*)-(-)-adalinina

Meyers e col.¹⁰³ desenvolveram uma metodologia para a construção de centros quaternários através da adição de aliltrimetilsilano à lactamas bicíclicas, promovida por TiCl₄ (Esquema 44). As lactamas bicíclicas quirais usadas como precursoras são sintetizadas a partir de aminoácidos derivados da fenilglicina (R=Ph), alanina (R=Me), valina (R=*i*-Pr) ou *tert*-leucina (R=*tert*-Bu).



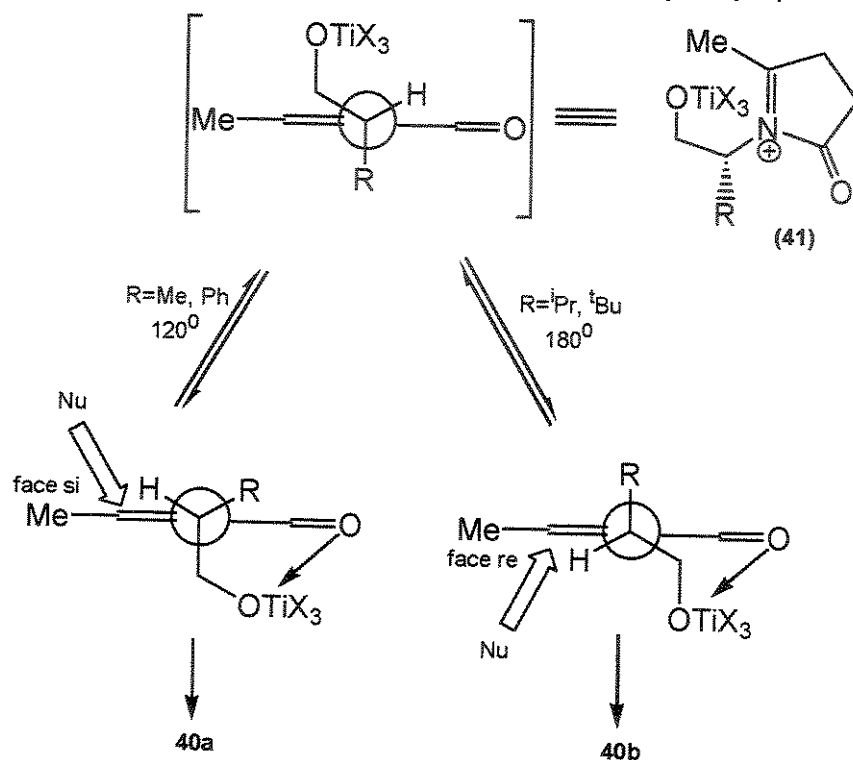
Esquema 44: Metodologia de Meyers para a construção de centros quaternários α -nitrogenados.

Os resultados apresentados no Esquema 44, mostraram que a diastereosseletividade na formação do centro quaternário está relacionada com o grupo R do auxiliar quiral. Quando R é um grupo metila ou fenila, a adição do nucleófilo ocorreu pela face *si*. O inverso ocorreu quando o substituinte é um grupo mais volumoso, tal como *iso*-propila ou *tert*-butila. Considerando a participação de um íon N-acilímínio como intermediário (41, Esquema 45), pelo modelo de Felkin-Ahn, quando R é

um grupo volumoso (ⁱPr ou ^tBu) o nucleófilo atacaria pela face *re*, levando ao produto com a estereoquímica *cis*, majoritariamente.

Quando R é um grupo menor (metila, fenila) o grupo alcoxititânico assume a posição de grupo mais volumoso, dirigindo a entrada do nucleófilo pela face *si*, levando ao produto de estereoquímica *oposta*.

Além disso, existe a possibilidade de uma quelação envolvendo a carbonila e o átomo de titânio, formando um anel de 7 membros, que estabilizaria ambas conformações propostas.



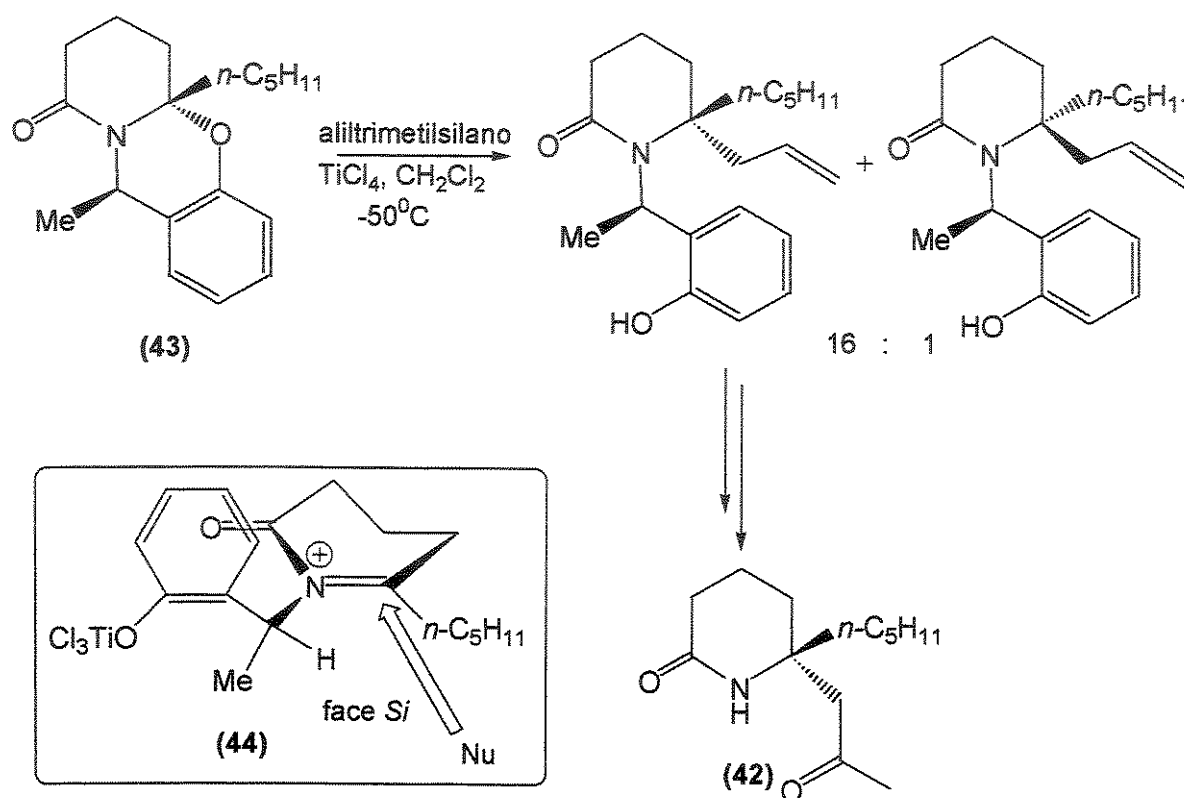
Esquema 45: Modelo de Felkin-Ahn proposto para a adição de aliltrimetilsilano ao íon N-acilimínio **41**, promovida por TiCl₄.

Esta metodologia foi aplicada à síntese de pirrolidinas 2,2-dissubstituídas, obtidas após a desproteção do nitrogênio com Li/NH₃ e redução da carbonila com LiAlH₄.

As principais vantagens deste método são os bons rendimentos em todas as etapas e a possibilidade de controlar a estereoquímica pela variação do aminoálcool precursor da lactama bicíclica. Infelizmente, outros nucleófilos de carbono não foram testados, o que aumentaria a funcionalização do centro quaternário formado.

Metodologia semelhante foi empregada recentemente por Kibayashi e col.¹⁰⁴ na síntese do alcalóide piperidínico (*R*)-(-)-adalina (**42**). A lactama bicíclica quiral N-benzílica (**43**) foi alilada com

aliltrimetilsilano, na presença de TiCl_4 como ácido de Lewis, dando origem ao centro quaternário α -nitrogenado em altas razões diastereoisoméricas (16:1), de acordo com o descrito no Esquema 46.

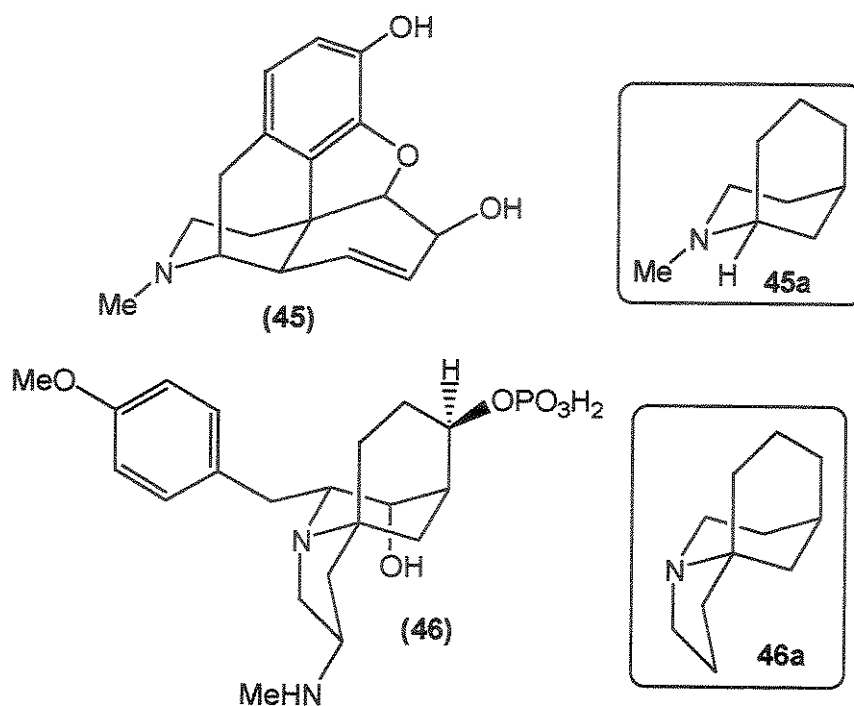


Esquema 46: Síntese da (*R*)-(-)-adalinina.

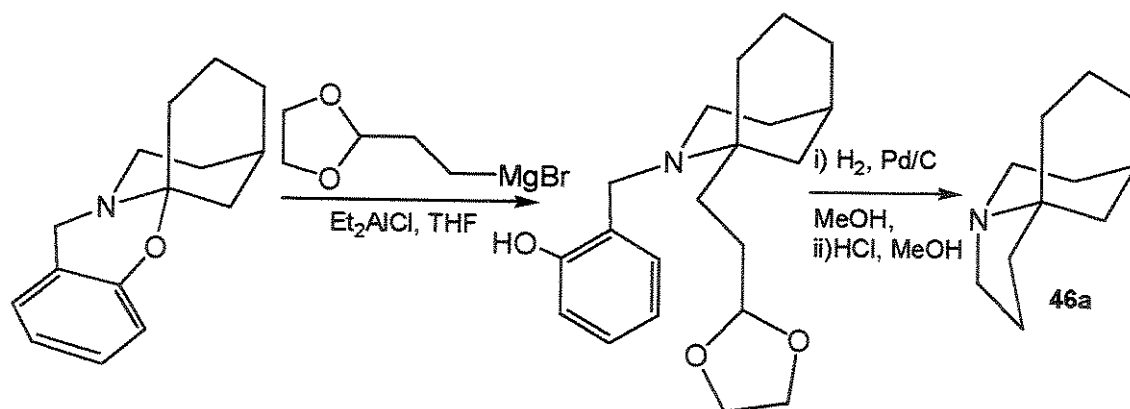
A estereoquímica da alilação foi determinada através de análises de difração de raio-X e explicada adotando-se uma conformação preferencial do íon N-acilímínio onde o átomo de hidrogênio benzílico assume uma posição coplanar com o substituinte do carbono imínico (44), minimizando interações alílicas do tipo $\text{A}^{1,3}$. A aproximação do nucleófilo ocorreu pela face *Si*, menos impedida, e levou ao isolamento do produto com a configuração absoluta *R*.

2.1.3. Alquilação de íons imínio: Síntese de sistemas morfânicos alquilados

O sistema morfânico 2-azabíciclo[3.3.1]nonano (45a) está presente na morfina (45) e em alguns análogos sintéticos com atividade analgésica e também em muitos alcalóides indólicos. O imunossupressor FR901483 (46) possui um sistema tricíclico 5-azatriciclo[6.3.1.0]dodecano (46a), o qual é uma combinação de um sistema morfânico e de um núcleo indolizidínico. Estas estruturas constituem-se de desafios sintéticos, com sínteses já relatadas¹⁰⁵.

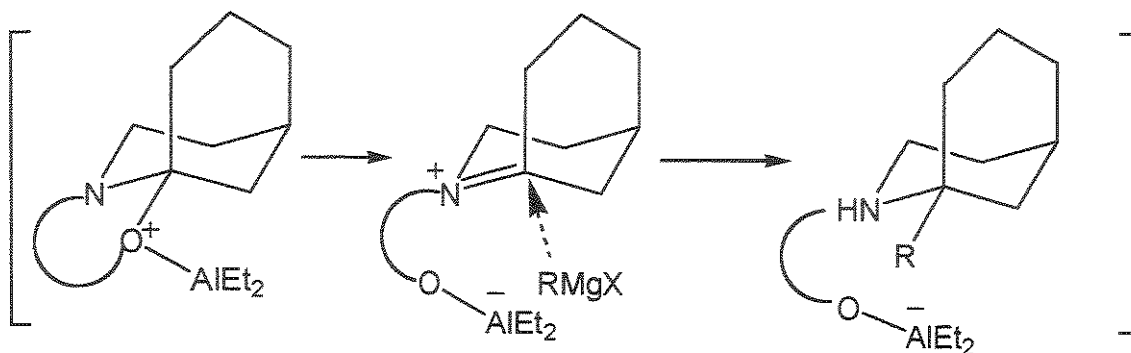


Kibayashi e col.¹⁰⁶ promoveram a alquilação de N,O-acetais com organometálicos, na presença de um ácido de Lewis e isolaram um sistema tricíclico **46a** (Esquema 47).



Esquema 47: Síntese do sistema 5-azatriciclo[6.3.1.0]dodecano (**46a**).

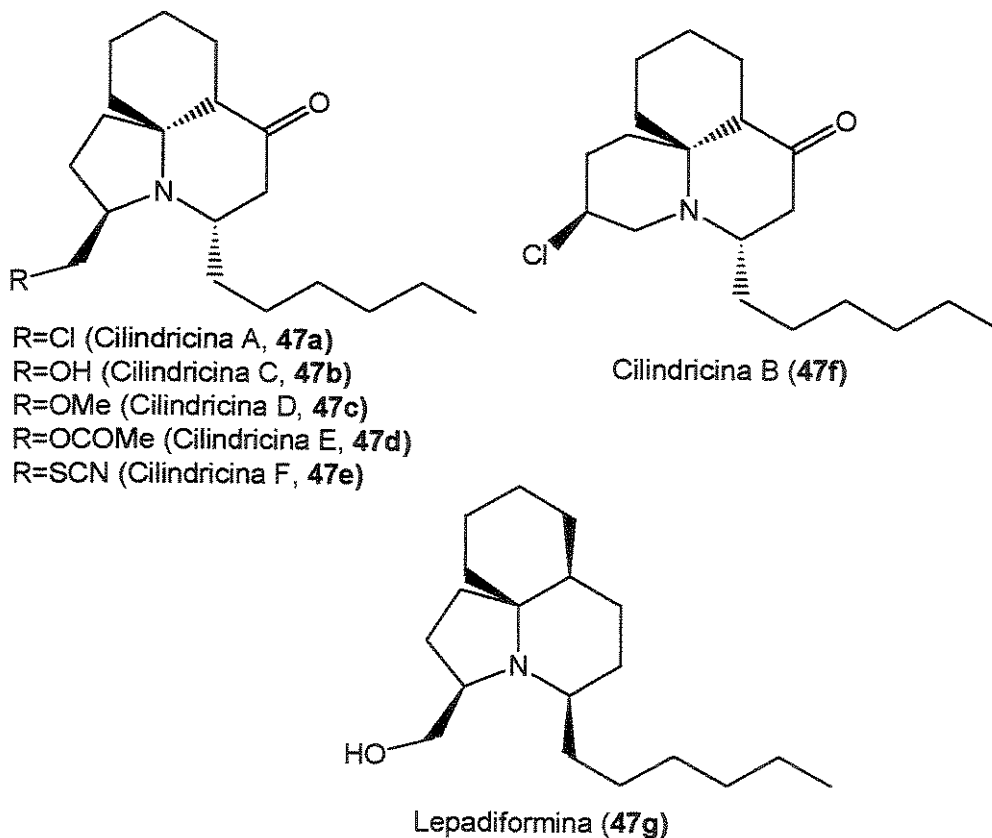
O mecanismo proposto para a alquilação do N,O-acetal procede através da formação de um íon imínio intermediário, o qual é alquilado pelo organometálico (Esquema 48). A estereoquímica da adição do nucleófilo ao íon imínio em posição cabeça-de-ponte é controlada pela rigidez do sistema, levando à obtenção de um único diastereoisômero.



Esquema 48: Alquilação de N,O-acetais para a síntese de sistemas morfânicos.

2.1.3. Dupla adição de Michael de NH_3 a dienonas: A síntese da Cilindricina

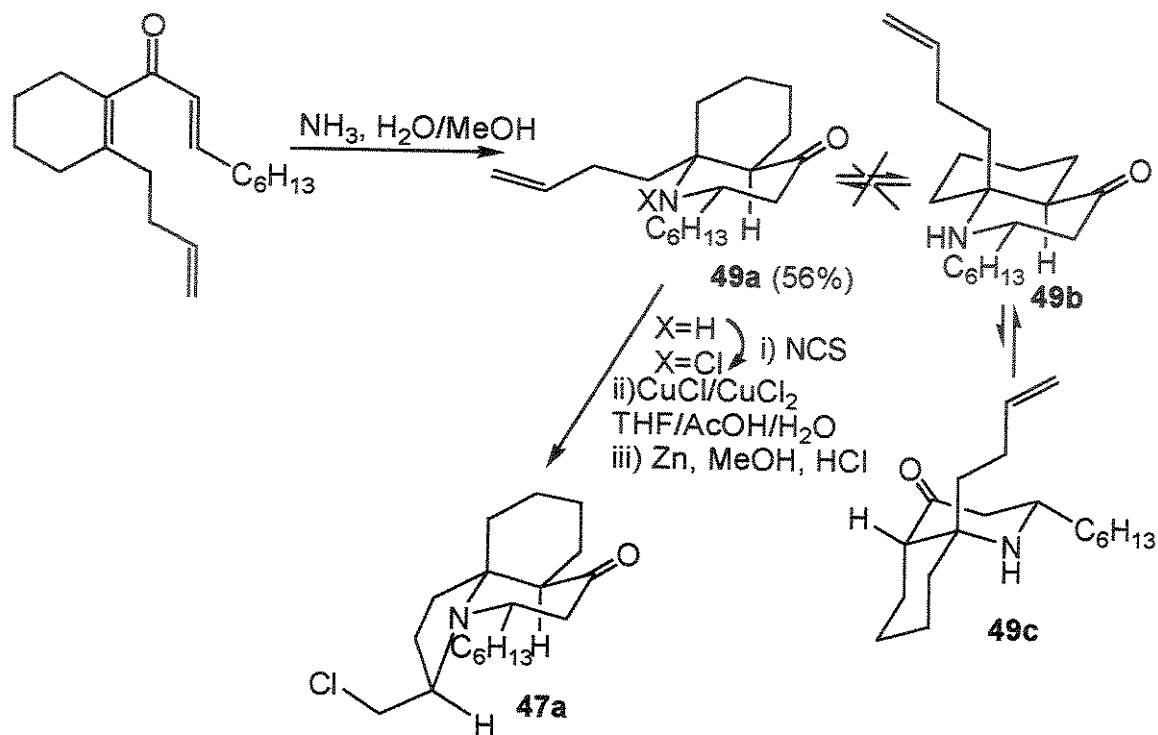
Cilindricinas¹⁰⁷ (**47a-f**) foram isoladas de invertebrados marinhos coletados na costa da Tasmânia e apresentam estruturas únicas na Natureza, juntamente com a lepadiformina¹⁰⁸ (**47g**). Tratam-se de sistemas quinolínicos contendo anéis de 5 e 6 membros fundidos na posição α -nitrogênio.



Algumas sínteses destes compostos estão relatadas^{109a,b}. A metodologia utilizada por Snider e col.¹¹⁰ permitiu a síntese das cilindricinas A, D e E. Apesar de racêmica, esta síntese emprega uma interessante forma de construir um centro quaternário α -nitrogenado: a dupla adição de Michael de

amônia a dienonas. Tratando-se a dienona **48** com uma mistura 3:1 de MeOH/NH₄OH conc. em um tubo selado a 73°C por 16 horas forneceu o diastereoisômero desejado **49a** em 56% de rendimento, juntamente com 19% de **49b** e 6% de **49c** (Esquema 49).

Subseqüentemente, o composto **49a** foi convertido ao cloreto e ciclizado na presença de CuCl/CuCl₂ em THF/AcOH/H₂O às cilindricinas A (**47a**), D (**47c**) e E (**47d**).

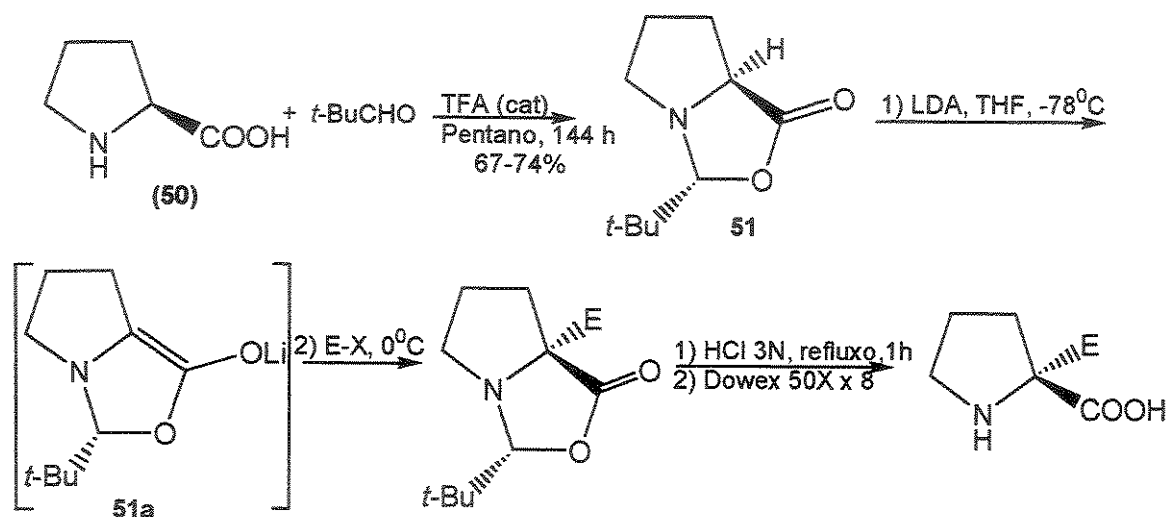


Esquema 49: Síntese racêmica da Cilindricina A.

Desta forma, a síntese foi realizada em 7 etapas, através de uma metodologia inédita para a construção do sistema quinolínic, contendo um centro quaternário α -nitrogenado.

2.1.4. Alquilação de enolatos de prolina: A síntese de unidades de aminoácidos α,α -disubstituídos

Seebach e col.^{111a,c} desenvolveram uma metodologia onde a prolina (**50**) é condensada com o aldeído piválico levando à obtenção de 2-*tert*-butil-1-aza-3-oxabicyclo[3.3.0]octan-4-ona (**51**) como um único diastereoisômero. Este composto pode ser desprotonado com LDA levando à formação de um enolato quiral (**51a**), o qual pode ser interceptado por um eletrófilo. O resultado final é um processo onde a estereoquímica do precursor **50** é preservada e produtos resultantes de retenção de configuração são obtidos em altas razões diastereoisoméricas (Esquema 50).



Esquema 50: Metodologia de Seebach para a alquilação de enolatos de prolina.

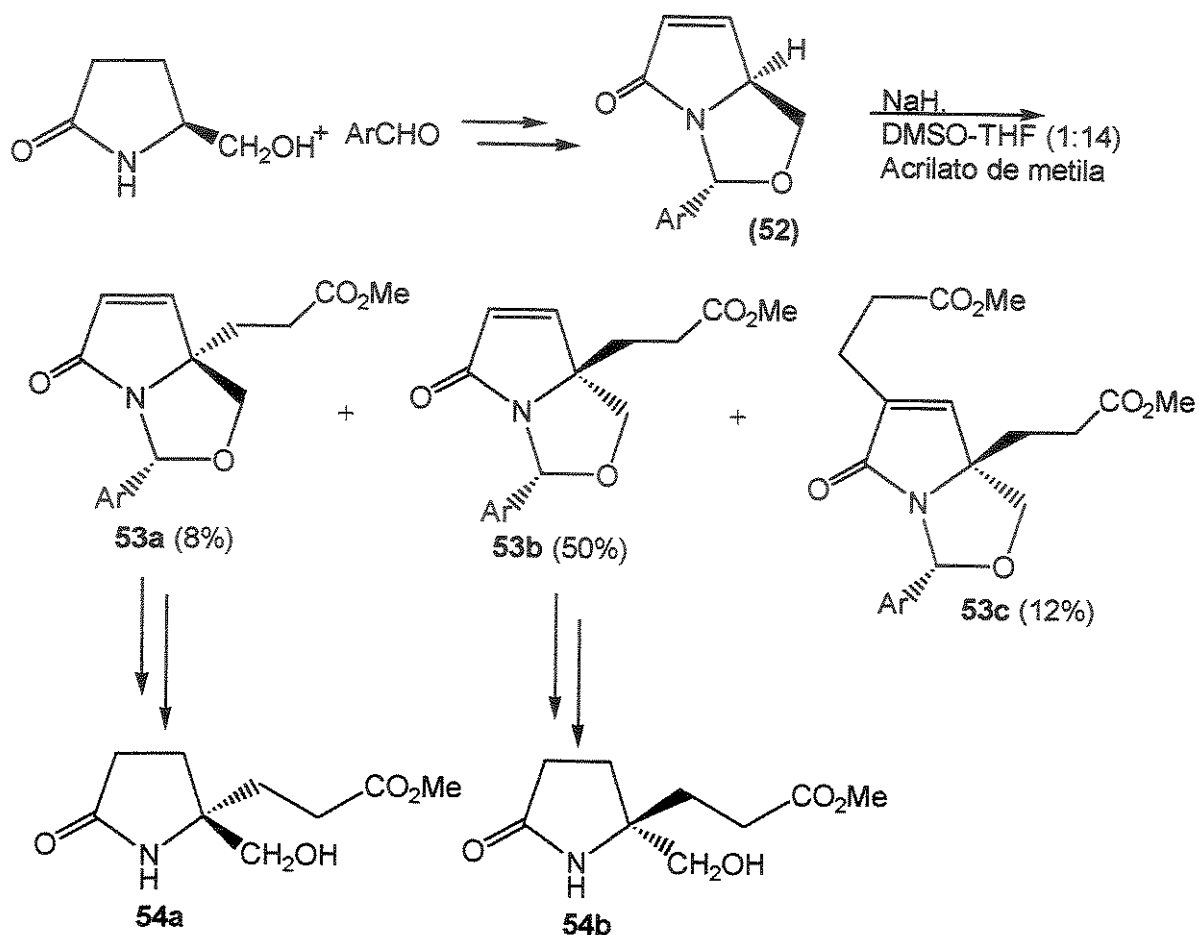
O enolato é alquilado sempre pela face *Re*, *cis* ao grupo *tert*-butila, a qual representa o lado *exo* do sistema bicíclico. Além do controle estérico, a piramidalização do par de elétrons do nitrogênio poderia estar auxiliando, por efeito estereoeletrônico, a estabilizar o enolato e dirigindo a estereoquímica do ataque do eletrófilo.

O alto controle estereoquímico deste processo foi denominado de “auto-regeneração de quiralidade”, uma vez que o estereocentro da prolina é destruído e regenerado pela alquilação do enolato, resultando no produto de retenção de configuração.

A alquilação de enolatos derivados da *trans*-4-hidróxi-L-prolina foi estudada por Nagumo e col.¹¹². Estes autores verificaram que a presença de um centro estereogênico na posição 4 reflete numa perda de seletividade em relação à alquilação do enolato **51a**.

Nagasaka e col.^{113a,b} empregaram metodologia semelhante para a síntese de 2-pirrolidinonas 5,5-disubstituídas derivadas do ácido (S)-piroglutâmico (Esquema 51).

O 2-(*p*-metoxifenil)-1-aza-3-oxabicyclo[3.3.0]oct-5-en-7-ona (**52**) foi obtido pela reação de condensação entre o álcool derivado do ácido (S)-piroglutâmico e o correspondente aldeído aromático. A reação de Michael com o acrilato de metila, promovida por NaH, resultou na formação de **53a**, **53b** e **53c**, precursores das 2-pirrolidinonas 5,5-disubstituídas **54a** e **54b**.

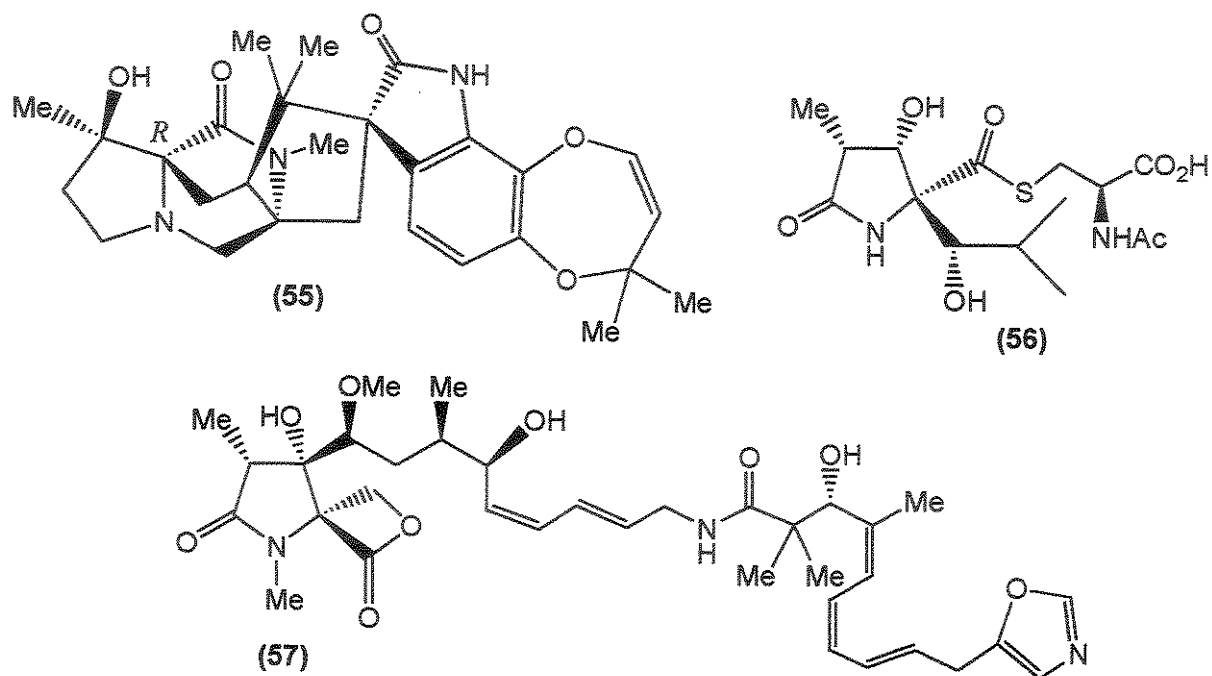


Esquema 51: Metodologia de Nagasaka para a síntese de 2-pirrolidinonas 5,5-dissubstituídas.

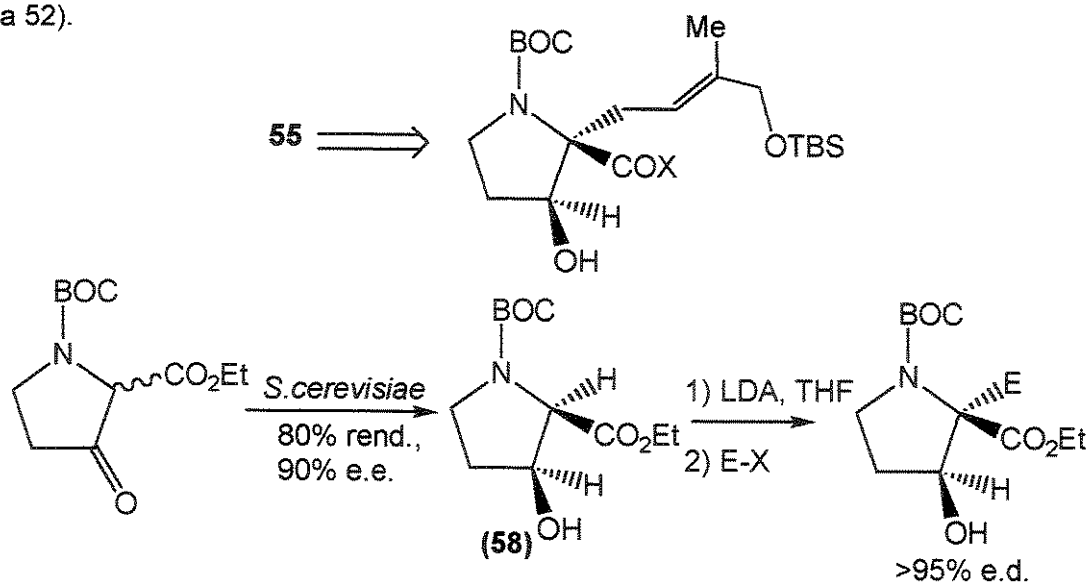
Infelizmente, os autores não propõem um modelo que explique a estereoquímica observada nestas reações.

A metodologia desenvolvida por Seebach e col.¹¹¹ é uma das mais empregadas para a síntese de aminoácidos α,α -dissubstituídos cíclicos, os quais são uma classe muito importante de compostos naturais¹¹⁴.

Unidades de aminoácidos α,α -dissubstituídos fazem parte da estrutura de vários compostos naturais. Alguns exemplos são a paraherquamida A¹¹⁵ (55), a lactacistina^{116a-c} (56) e a oxazolomicina¹¹⁷ (57).



A síntese da unidade de aminoácido presente na paraherquamida A (**55**) foi realizada através da alquilação do enolato de **58**, o qual foi obtido pela redução enantiosseletiva com *S. cerevisiae* (Esquema 52).

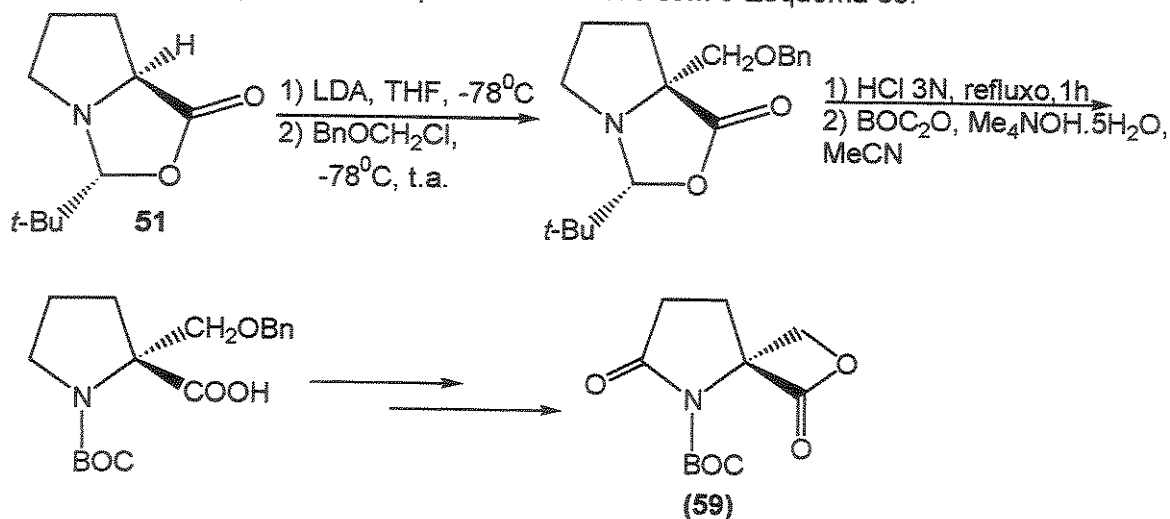


Esquema 52: Síntese do fragmento pirrolidinico da paraherquamida A¹¹⁸.

Em todos os casos testados, o produto de alquilação, contendo um centro quaternário α -nitrogenado foi obtido como um único diastereoisômero.

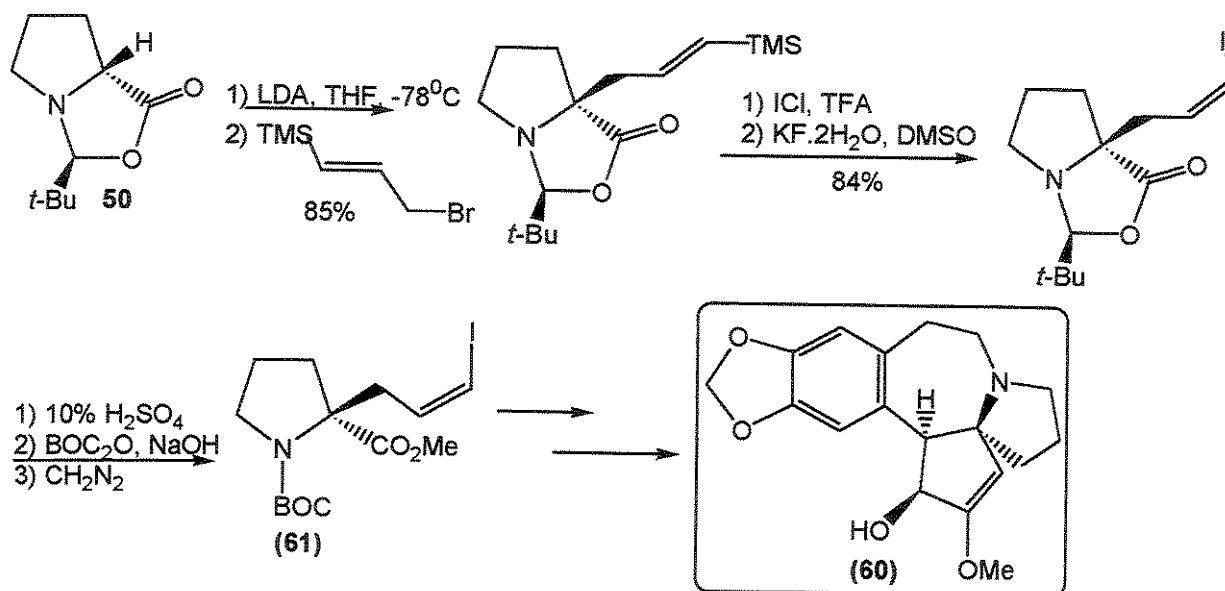
A oxazolomicina (**57**), cuja síntese total ainda não está relatada na literatura, possui uma espiro-lactona ligada ao carbono α ao nitrogênio de uma 2-pirrolidinona (**59**). A síntese desta unidade de

aminoácido α,α -disubstituído foi realizada recentemente por Taylor e col.¹¹⁹ através da alquilação do enolato **51** (Esquema 50) derivado da prolina de acordo com o Esquema 53.



Esquema 53: Síntese da unidade de aminoácido **59** presente no composto natural oxazolomicina.

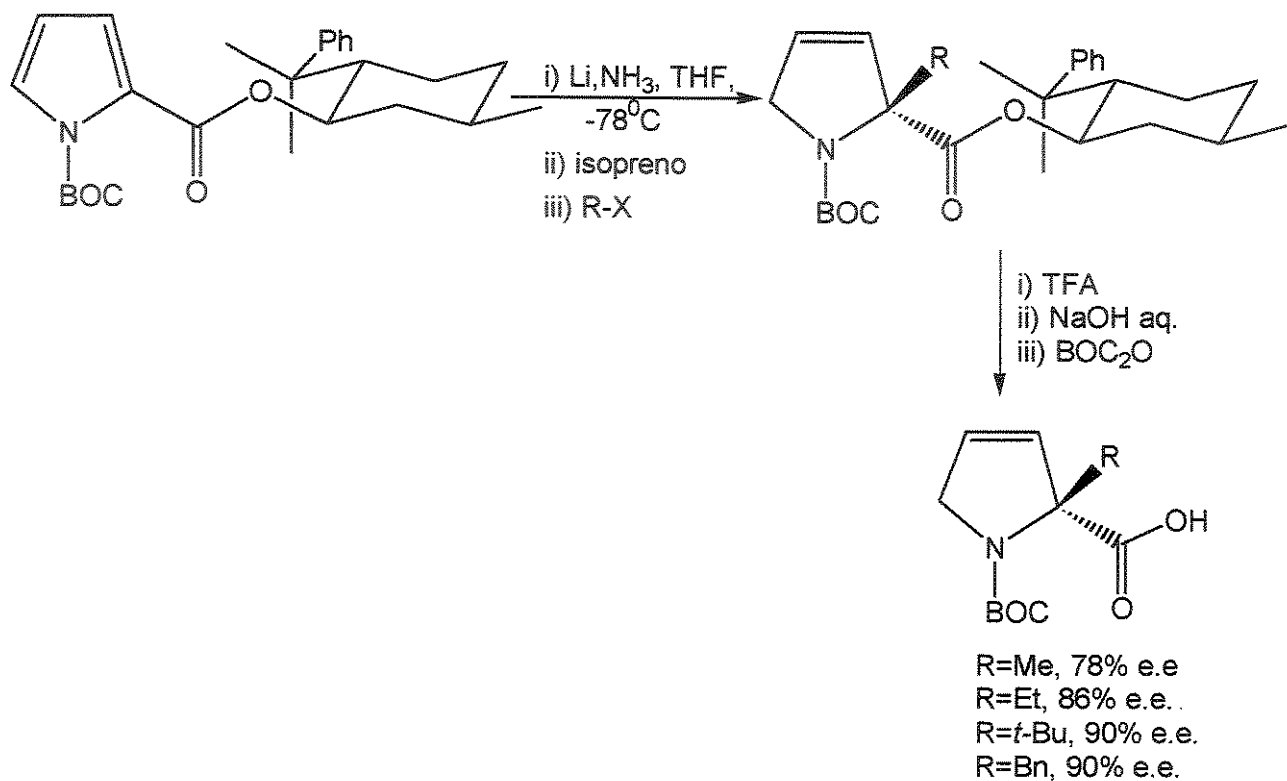
A síntese total e enantiosseletiva da (-)-cefalotaxina (**60**), realizada por Mori e col.¹²⁰ a partir da D-(+)-prolina, empregou a metodologia de Seebach para a formação do centro quaternário α -nitrogenado. A alquilação do enolato de lítio do enantiômero de **50** com um brometo alílico, levou à síntese do intermediário-chave (**61**) para a obtenção do composto natural (Esquema 54).



Esquema 54: Síntese da cefalotaxina (**60**).

2.1.5. Redução de Birch estereosseletiva

A redução de pirróis e seus derivados nas condições de Birch leva à formação de um enolato estendido, que pode ser alquilado na posição α -nitrogênio. A versão estereosseletiva desta reação foi empregada por Donohoe e col.¹²¹ empregando 8-fenilmentol como auxiliar quiral. Os produtos α,α -dissubstituídos foram obtidos em razões diastereoisoméricas que variaram de 8:1 a 20:1, em função do volume do eletrófilo empregado (Esquema 55).



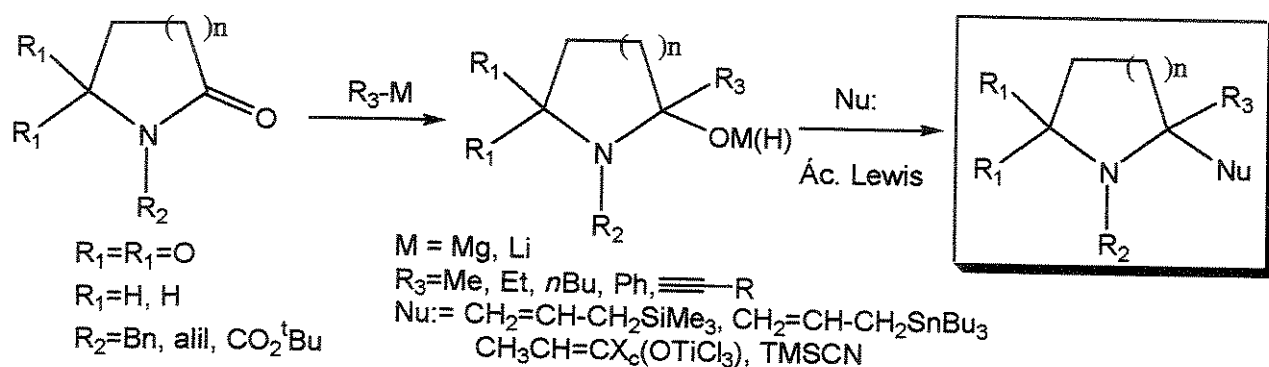
Esquema 55: Metodologia de Donohoe para a síntese de pirrolidinas α,α -dissubstituídas.

2.2. Objetivos

A ausência de uma metodologia empregando a reação de α -amidoalquilação intermolecular de íons N-acilimínio cíclicos para a obtenção de sistemas pirrolidínicos α,α -dissubstituídos levou-nos a explorar esta estratégia para a construção de centros quaternários α -nitrogenados.

São objetivos deste capítulo:

- Estudar a adição de reagentes organometálicos à carbonila de lactamas e imidas e a interceptação do intermediário hidroxilado pela adição de um segundo nucleófilo de carbono ao íon N-acilimínio, como uma nova metodologia para a construção estereocontrolada de centros quaternários α -nitrogenados:



- Aplicar a metodologia na síntese de intermediários úteis para a obtenção de alcalóides, aminoácidos e aminoácidos α,α -dissubstituídos.

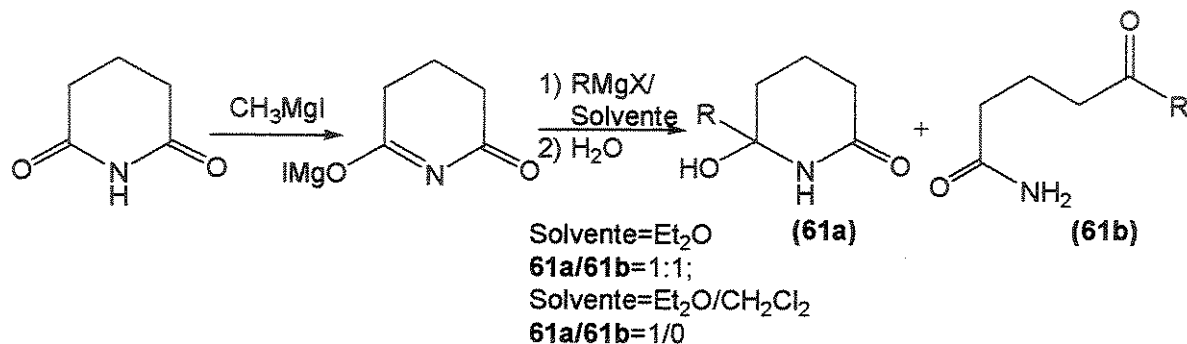
2.3. Resultados e Discussão

2.3.1. A adição de reagentes organometálicos a lactamas

2.3.1.1. Introdução

A síntese de precursores de íons N-acilimínio através da adição de reagentes organometálicos, especialmente reagentes de Grignard, tem sido relatada na literatura^{43, 44}.

A adição de reagentes de Grignard a imidas cíclicas¹²² leva à obtenção de lactamas com uma hidroxila terciária na posição α . Imidas desprotegidas no nitrogênio requerem pelo menos 2 equivalentes do reagente de Grignard. Em algumas condições reacionais a hidroxilactama (**61a**) pode ser isolada juntamente com o produto de abertura do anel (cetoamida, **61b**). Entretanto, o emprego de diclorometano como solvente numa mistura com éter etílico elimina este problema (R=4-nonenil), fornecendo o produto cíclico exclusivamente¹²³ (Esquema 56).

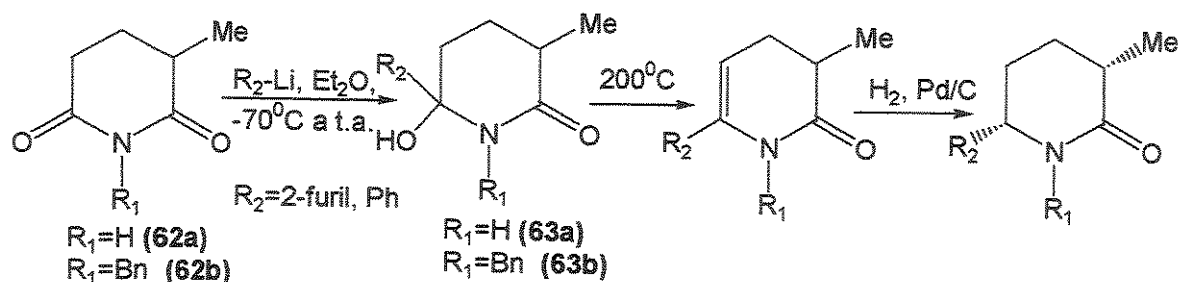


Esquema 56: Adição de reagentes de Grignard a imidas cíclicas.

Esta metodologia já foi empregada em nosso laboratório para a síntese de piperidinonas e pirrolidinonas 2-substituídas^{124a,b}.

A adição de reagentes de Grignard a lactamas também é descrita na literatura. De acordo com Umani-Ronchi e col.¹²⁵ a adição de reagentes de Grignard à carbonila de lactamas protegidas com um grupo carbamato leva à formação do α -hidroxicarbamato em equilíbrio com a cetoamida, sua forma tautomérica aberta. Já a adição de um organolítio leva exclusivamente à obtenção do produto aberto, sendo empregado como um método para a síntese de cetoamidas substituídas.

A adição de organolítio a glutarimidas foi descrita por Dabrowski e col.¹²⁶. Estes autores verificaram que a adição de 2-furillítio e fenillítio à 3-metilglutarimidas (**62a-b**) levou ao isolamento da α -hidroxilactama **63a** em rendimentos baixos (16-18%) após isolamento por cromatografia em coluna e de **63b** em rendimentos de 58-60% (Esquema 57).

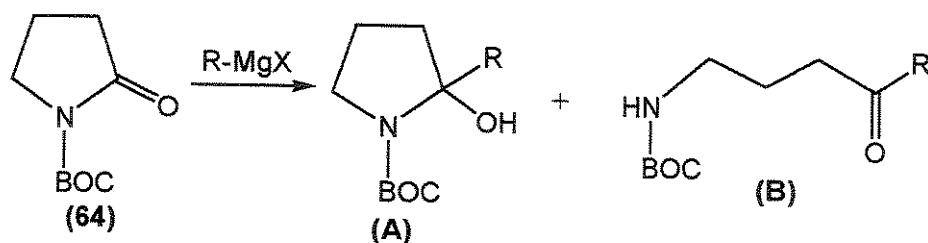


Esquema 57: Adição de organolítio a 3-metilglutarimidas.

2.3.1.2. Resultados obtidos

N-*tert*-butoxicarbonil 2-pirrolidinona (**64**) foi empregada para a adição de reagentes de Grignard, visando-se isolar o α -hidroxicarbamato, que seria empregado como precursor de um íon N-acilímínio α -substituído para a adição de nucleófilos de carbono.

Numa primeira abordagem, foram utilizados diferentes reagentes de Grignard, acompanhando-se por CG (Esquema 58) a formação do α -hidroxicarbamato desejado (**A**) ou da cetoamida (**B**). Os principais resultados obtidos nestes testes estão apresentados na Tabela 12.



Esquema 58: Adição de um reagente de Grignard a lactama **64**.

Tabela 12: Adição de RMgBr à lactama **64**.

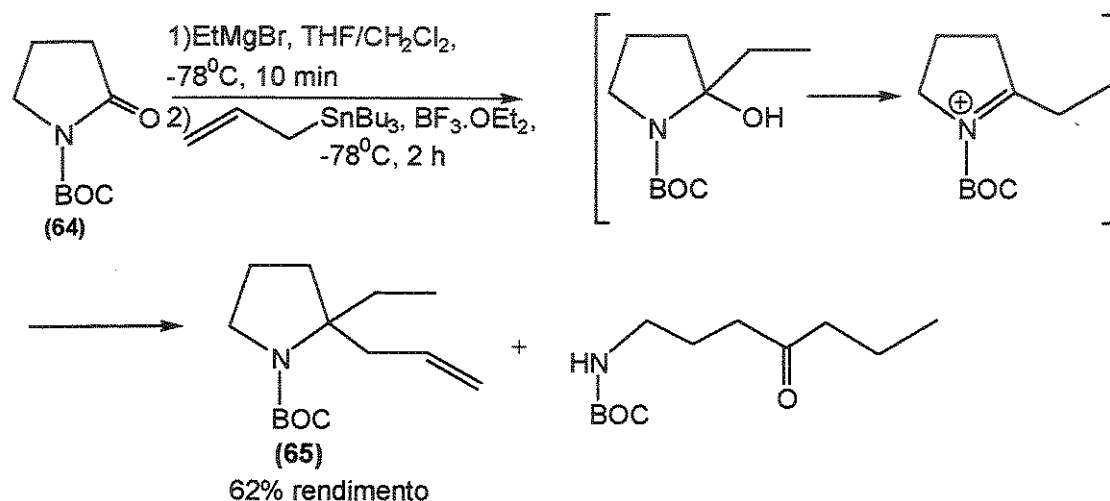
Entrada	R	Condições ^a	A:B ^b
1	Ph	-78°C, THF, 3 h	1:5
2	Ph	-78°C, THF/CH ₂ Cl ₂ , 3 h	1:2,4
3	Ph	-78°C a t.a., THF/CH ₂ Cl ₂ , 1 h	1:25
4	Et	-78°C a -23°C, THF/CH ₂ Cl ₂ , 15 min	2:1
5	Et	-78°C a t.a., THF/CH ₂ Cl ₂ , 30 min	1:2
6	Et	-78°C, Et ₂ O/CH ₂ Cl ₂ , 15 min	3:1
7	Et	-78°C, THF/CH ₂ Cl ₂ , 15 min	3:1
8	Alil ^c	-78°C a t.a., THF/CH ₂ Cl ₂ , 24 h	-
9	Alil	-78°C a t.a., Et ₂ O/CH ₂ Cl ₂ , 24 h	-

^a O reagente de Grignard foi gerado em THF ou éter etílico, numa concentração 0,8 M. ^b Determinado por CG. ^c Recuperou-se o material de partida.

O composto **B** substituído com o grupo etila foi isolado e caracterizado por métodos espectroscópicos. No espectro de IV deste composto observou-se banda de estiramento N-H a 3369 cm^{-1} , além de duas bandas a 1714 e 1699 cm^{-1} atribuídas aos dois estiramentos de carbonila. Todas as tentativas de isolar o composto **A**, resultaram na sua conversão a **B**, sua forma tautomérica mais estável.

Verificou-se que as melhores condições para a obtenção de **A**, numa relação de 3:1 em relação ao produto de abertura **B**, consistiu em manter a temperatura a -78°C , numa mistura de solventes THF/ CH_2Cl_2 ou $\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (entradas 6 e 7, Tabela 12). Além disso, os melhores resultados foram obtidos para reagentes de Grignard alifáticos ($\text{R}=\text{Et}$).

Uma vez que todos os esforços para o isolamento do composto **A** falharam, testou-se a adição do nucleófilo no próprio meio reacional (Esquema 59), nas condições otimizadas na Tabela 12, isolando-se o composto com o centro quaternário (**65**).



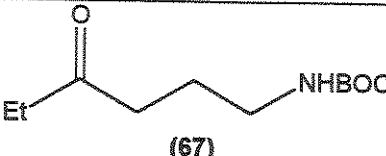
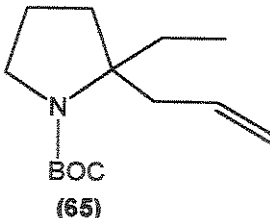
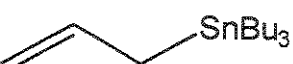
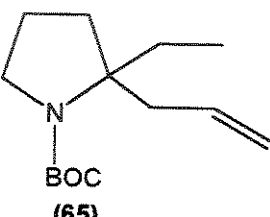
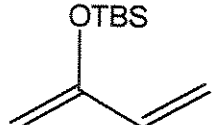
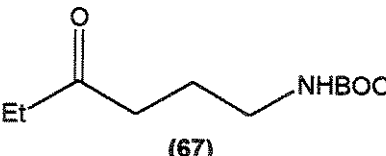
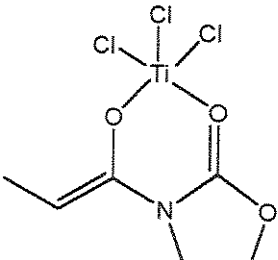
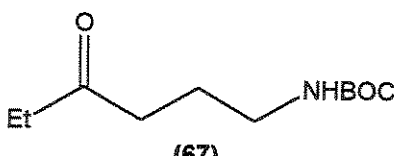
Esquema 59: Síntese de 1-*tert*-butoxicarbonil-2-alil-2-etil-pirrolidina (**65**).

Nesta reação, a utilização de quantidades superiores a 1 equivalente de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ favoreceu a conversão do hidroxycarbamato (**A**) à cetoamida (**B**).

O composto **65** foi caracterizado por métodos espectroscópicos. Nos espectros de RMN ^1H e ^{13}C a atribuição dos sinais foi complicada pela presença de rotâmeros em torno da ligação $\text{N}-(\text{C}=\text{O})$ do carbamato (espectro 36, página 139). Para facilitar a atribuição dos sinais, promoveu-se a desproteção do grupo BOC com ácido trifluoracético, obtendo-se o composto desprotegido **66** o qual foi isolado na forma de sal. Neste caso, foi possível atribuir todos os sinais de RMN ^1H e ^{13}C ao composto contendo o centro quaternário (espectro 39, página 141).

Outros nucleófilos de carbono foram testados nas mesmas condições reacionais apresentadas no Esquema 59. Os resultados obtidos estão resumidos na Tabela 13.

Tabela 13: Adição seqüencial de EtMgBr e de um nucleófilo de carbono à lactama **64**, promovida por um ácido de Lewis.

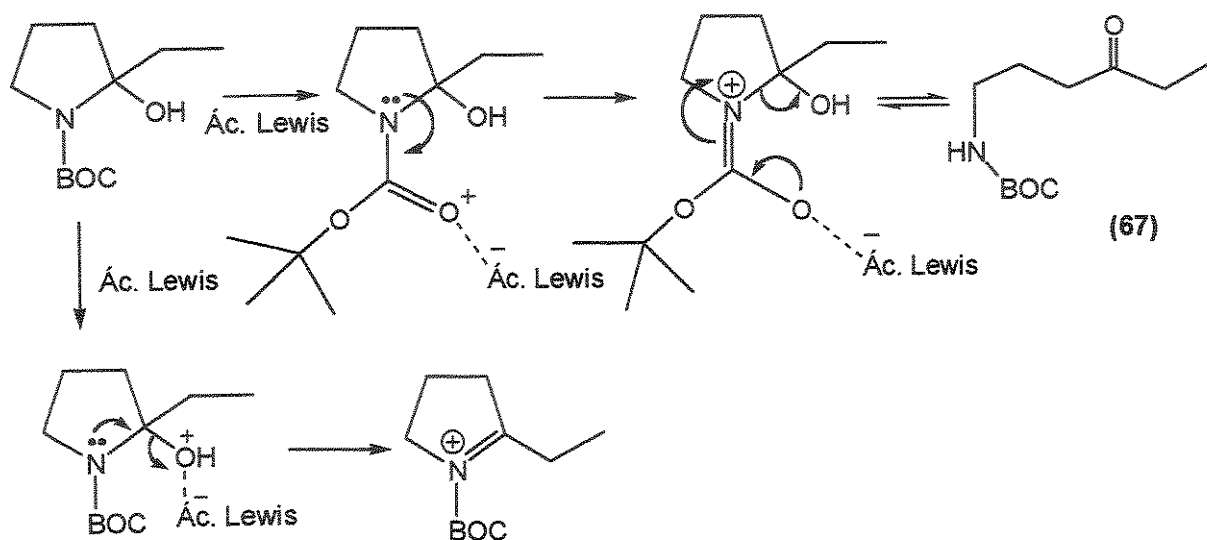
Entrada	Nucleófilo	Ac. de Lewis	Rend. ^a	Produto
1		BF ₃ .OEt ₂ , -78°C, 4 h	90%	 (67)
2		BF ₃ .OEt ₂ (2 eq.), -78°C, 4 h	30%	 (65)
3		BF ₃ .OEt ₂ (1 eq.), -78°C, 4 h	62%	 (65)
4 ^b		TMSOTf (cat.), -78°C, 4 h	92%	 (67)
5 ^c		TiCl ₄ , -78°C, 2 h ou TiCl ₄ , -23°C, 2 h	90%	 (67)

^a Rendimento em produto isolado de **65**. Nestes casos também isolou-se **67**. ^b Obtido a partir da metil-vinil-cetona¹²⁷. ^c Enolatos de titânio de oxazolidinonas tem sido utilizados em nosso laboratório para a adição a íons N-acilimínio⁶⁴.

Nesta tabela, o produto **65**, contendo o centro quaternário, foi obtido em moderados rendimentos somente quando alitributilestanho foi empregado como nucleófilo, na presença de 1 equivalente de BF₃.OEt₂ como ácido de Lewis (entrada 3). Alitrimetilsilano, éter enólico de silício derivado da metil-vinil-cetona (entrada 4) e enolato de titânio de oxazolidinona (entrada 5) não forneceram os respectivos produtos de adição.

O impedimento estérico de nucleófilos volumosos e/ou a sua baixa reatividade podem ser os responsáveis por este insucesso. Nestes casos, a cetoamida **67** isolada no final de cada reação seria o resultado da decomposição do hidroxycarbamato cíclico à sua forma tautomérica mais estável, processo

que é catalisado na presença de um ácido de Lewis, de acordo com o mecanismo proposto no Esquema 60.



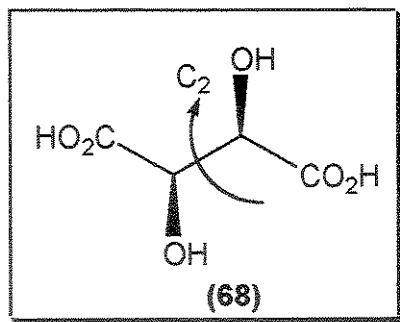
Esquema 60: Mecanismo proposto para explicar a formação da cetoamida.

Além disso, os rendimentos para a formação da cetoamida são sempre superiores àqueles obtidos para a adição do nucleófilo de carbono. Isto porque por CG determinou-se que a relação entre o precursor do íon N-acilimínio e o composto 67 é de 3:1. Teoricamente, o rendimento máximo da reação de α -amidoalquilação seria de 75% (obteve-se 62% na entrada 3, correspondendo a 83% de rendimento para a adição do nucleófilo).

2.3.2. A adição de reagentes organometálicos a imidas quirais derivadas do ácido tartárico

2.3.2.1. Introdução

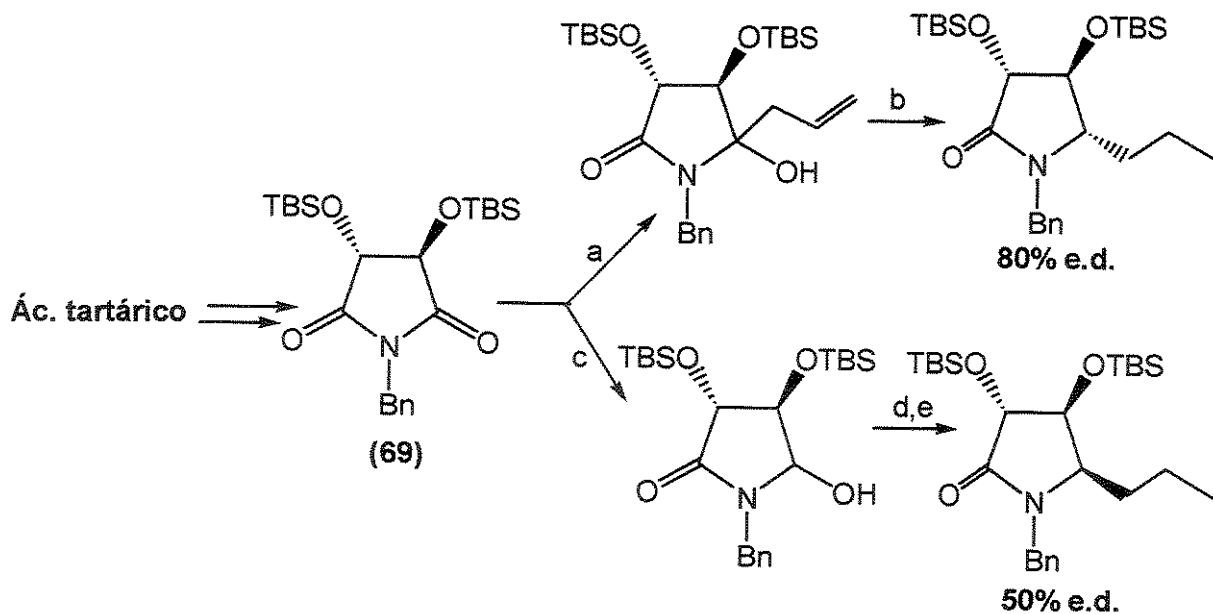
α -Hidroxiácidos, tais como os ácidos tartárico e málico, estão largamente distribuídos na Natureza. Do ponto de vista sintético, tratam-se de compostos contendo quatro carbonos, altamente funcionalizados, com centros estereogênicos hidroxílicos, o que permite uma série de transformações sintéticas em seus sítios reativos¹²⁸. A presença de um eixo de simetria no ácido (*R,R*)-tartárico (68) limita o número de sítios reativos a dois, frente a um reagente aquiral.



Ímidas quirais, rapidamente obtidas a partir do ácido tartárico, vem sendo empregadas para a síntese de lactonas^{129a,b} e de alcalóides, tais como a (+)-lentiginosina^{130a,b} e brussonetina C¹³¹.

A metodologia empregada por estes autores consiste em adicionar um reagente de Grignard à imida derivada do ácido tartárico (**69**), seguida da redução com trietilsilano, mediada por $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (Esquema 61). A funcionalização do reagente de Grignard permite o acesso a várias cadeias laterais diferentes^{132a,b}.

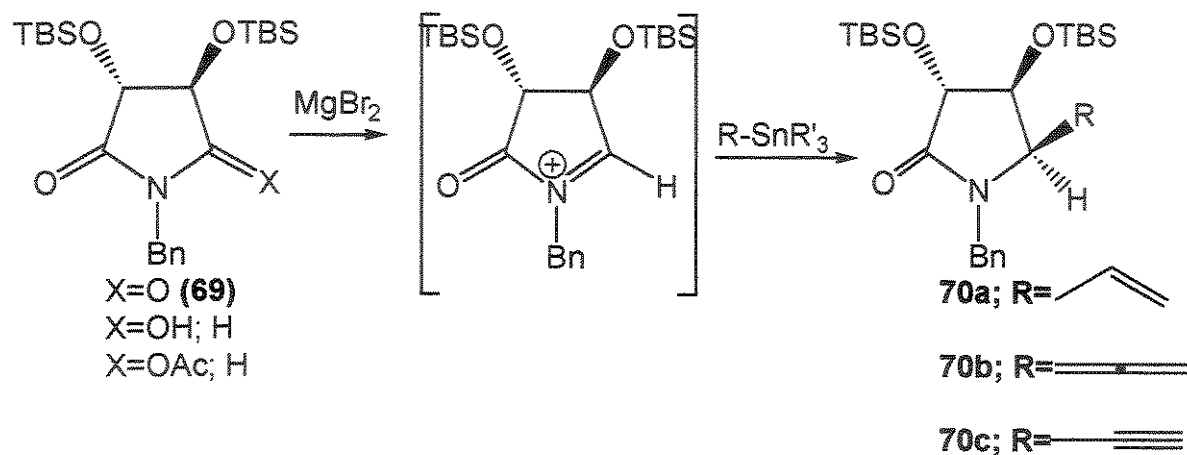
A adição de um reagente de Grignard à imida **69** levou à formação de uma α -hidroxilactama, obtida como uma mistura diastereoisomérica 1:1. A adição de um nucleófilo, mediada por um ácido de Lewis, levou à formação de um produto alquilado *trans* ao centro hidroxílico na posição α . Esta estereoquímica reflete um ataque do nucleófilo (trietilsilano ou aliltrimetilsilano) ao íon N-acilímínio pela mesma face ao centro estereogênico oxigenado em α . Os excessos diastereoisoméricos resultantes da adição de aliltrimetilsilano à lactama reduzida (50% e.d.) foram inferiores àqueles obtidos pela adição de trietilsilano à hidroxilactama α -substituída (80% e.d.). Através desta metodologia, além dos bons excessos diastereoisoméricos observados, é possível ter acesso a ambas estereoquímicas através da reação de α -amidoalquilação.



Esquema 61: a) brometo de alilmagnésio, THF, -78°C a 0°C, 74%; b) trietilsilano, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, CH_2Cl_2 , 0°C, 87%; c) NaBH_4 , MeOH, -15°C, 91%; d) aliltrimetilsilano, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, CH_2Cl_2 , 0°C, 96%; e) H_2 ; Pd/C, EtOH, 100%.

Denominadas de *cis*-amidoalquilações, a razão para formação preferencial de produtos *cis* substituídos nestas reações ainda não está esclarecida. Kim e col.¹³³ obtiveram resultados semelhantes

para a adição de nucleófilos de estanho a íons N-acilimínio quirais derivados do ácido tartárico (Esquema 62).



Esquema 62: *cis*-Amidoalquilação catalisada por MgBr_2 .

Tabela 14: Resultados da literatura¹³³ para a α -amidoalquilação catalisada por MgBr_2 .

Entrada	Nucleófilo	Solvente	Produto	<i>cis:trans</i>	Rend.
1	$\text{Bu}_3\text{Sn}-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	CH_2Cl_2	70a	21:1	100%
2	$\text{Bu}_3\text{Sn}-\text{CH}=\text{CH}_2$	Tolueno	70a	30:1	92%
3	$\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}-\text{SnPh}_3$	CH_2Cl_2	70b	100:0	97%
4	$\text{Bu}_3\text{Sn}-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$	Tolueno	70c	9:1	100%

α -Amidoalquilações foram estudadas também com íons N-acilimínio quirais derivados do ácido málico. As hidroxilactamas **71a-c**, obtidas a partir da redução das respectivas imidas, foram tratadas com diferentes ácidos de Lewis e nucleófilos de carbono. Diferentes estereosseletividades foram observadas nestas reações (Tabela 15).

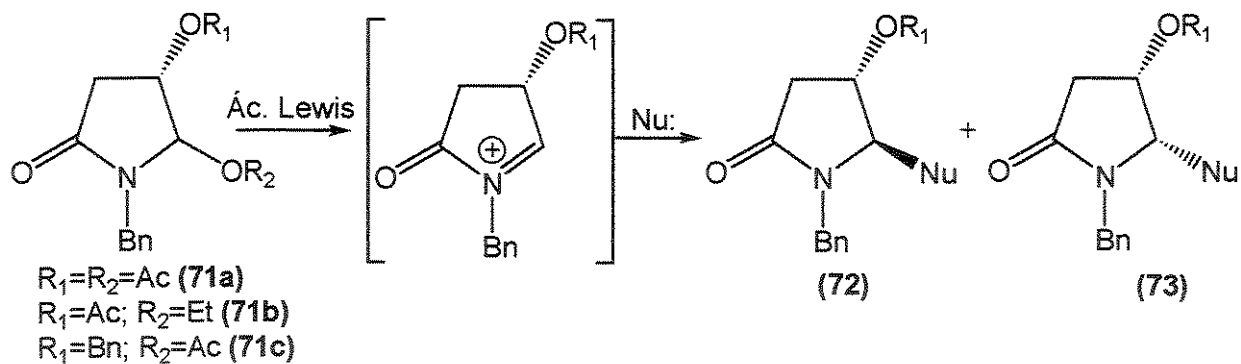


Tabela 15: Resultados da literatura para a adição de nucleófilos a íons N-acilimínio.

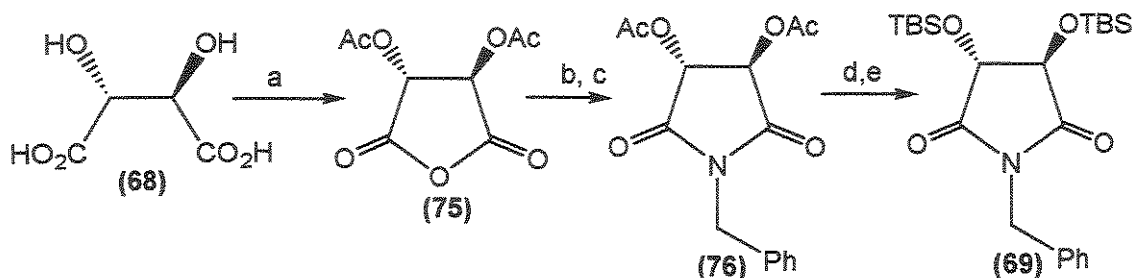
Entrada	Substrato	Ac. Lewis/solvente	R ₁	Nucleófilo	72:73	Rend.	Refer.
1	71a	BF ₃ .OEt ₂ , CH ₂ Cl ₂	Ac	TMSCN	67:33	93%	134
2	71a	BF ₃ .OEt ₂ , CH ₂ Cl ₂	Ac	Alitrimetilsilano	71:29	90%	134
3	71a	TMSOTf, CH ₂ Cl ₂			71:29	81%	135
4	71b	TMSOTf, CH ₂ Cl ₂	Ac	aliltrimetilsilano	75:25	73%	135
5	71c	SnCl ₄ , CH ₂ Cl ₂	Bn	Alitrimetilsilano	33:67	99%	135
6	71c	MgBr ₂ , CH ₂ Cl ₂			42:58	89%	135
7	71c	MgBr ₂ , tolueno			37:63	99%	135
8	71c	MgBr ₂ , tolueno		Alitributilestanho	20:80	85%	135
9	71c	MgBr ₂ , CH ₂ Cl ₂			33:67	88%	135

Os resultados desta Tabela mostraram um interessante resultado: íons N-acilimínio onde R₁ é o grupo acetila, levam a produtos preferencialmente *trans*-amidoalquilados (entradas 1 a 4). Quando R₁ é o grupo benzila os produtos majoritários apresentaram estereoquímica *cis*, resultado de um ataque do nucleófilo de carbono pela mesma face do centro estereogênico em α . A seletividade *trans* observada nos casos onde o oxigênio está acetilado é atribuída a uma estabilização do tipo anquimérica do cátion pelo grupo acetila, impedindo sua face *cis* para o ataque do nucleófilo, resultando em produtos de adição *trans*⁴³.

2.3.2.2. Resultados obtidos

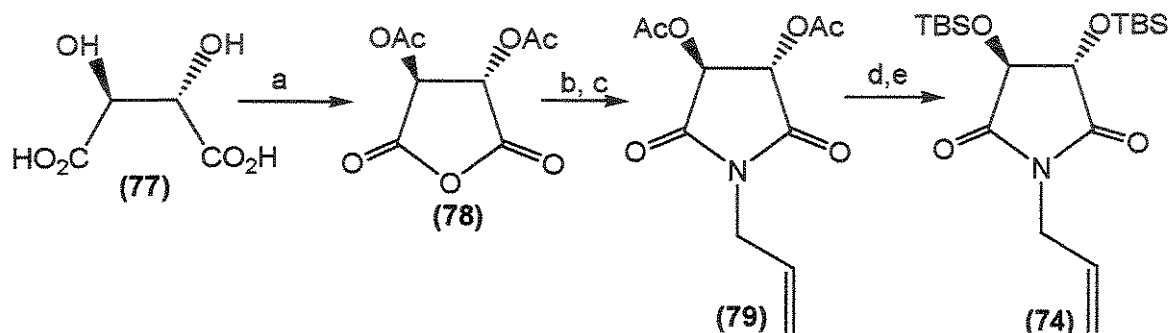
2.3.2.2.1. Síntese das imidas derivadas do ácido tartárico

As imidas **69** e **74** foram preparadas de acordo com procedimentos descritos na literatura. Tratando-se o ácido (*R,R*)-tartárico (**68**) com cloreto de acetila em refluxo por 12 horas, obtém-se o anidrido diacetilado¹³⁶ (**75**). Adicionando-se benzilamina em diclorometano, promove-se a abertura do anel e a formação da amida secundária. Posterior tratamento com cloreto de acetila promove a formação do anidrido misto, seguida da condensação intramolecular, levando ao isolamento da imida **76**. A desproteção dos grupos acetila em condições fracamente ácidas (EtOH/MeCOCl)¹³⁷ seguida da proteção com o grupo de silício, nas condições empregadas para álcoois secundários, levou ao isolamento da imida **69** em 63% a partir do ácido tartárico (Esquema 63).



Esquema 63: a) MeCOCl, refluxo, 24 h; b) BnNH₂, CH₂Cl₂, t.a., 3 h; c) MeCOCl, refluxo, 5 h; d) MeCOCl/EtOH, t.a., 5 h. e) TBSCl, imidazol, DMF, t.a., 12 h (63% rendimento, 5 etapas)

A imida 74 foi preparada a partir do ácido (*S,S*)-tartárico (77) seguindo a mesma seqüência sintética acima, porém empregando-se alilamina (Esquema 64).



Esquema 64: a) MeCOCl, refluxo, 24 h; b) alilamina, CH₂Cl₂, t.a., 3 h; c) MeCOCl, refluxo, 5 h; d) MeCOCl/EtOH, t.a., 5 h. e) TBSCl, imidazol, DMF, t.a., 12 h. (83% de rendimento, 5 etapas).

2.3.2.2.2. Adição de reagentes de Grignard às Imidas derivadas do ácido tartárico

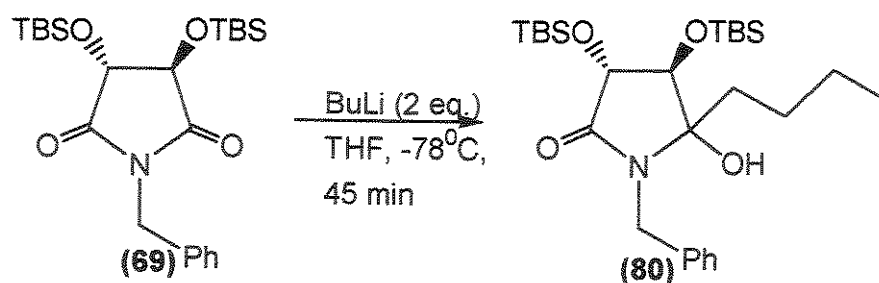
A adição de reagentes de Grignard a imidas derivadas do ácido tartárico é relatada na literatura¹²⁹⁻¹³². Uma vez preparadas as imidas 69 e 74 testou-se a adição de reagentes de Grignard de acordo com os procedimentos descritos na literatura. O objetivo era isolar a α -hidroxilactama e testá-la frente a adição de nucleófilos de carbono. Foram preparados EtMgBr, PhMgBr e alilMgBr e testados para a adição às imidas quirais. Utilizando os procedimentos descritos, em todos os casos recuperou-se a imida quantitativamente.

Apesar de bem descrita, esta reação não mostrou ser reprodutível em nosso laboratório.

2.3.2.2.3. Adição de alquilítio às Imidas derivadas do ácido tartárico

2.3.2.2.3.1. A adição de *n*-butillítio

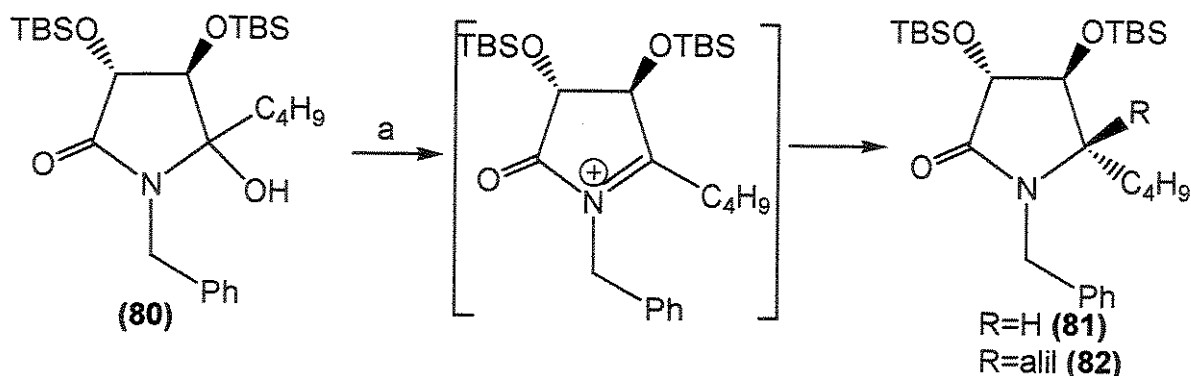
Em vista dos resultados negativos obtidos com reagentes de Grignard, procedeu-se a adição de *n*-butillítio à imida 69 (Esquema 65).



Esquema 65: Adição de $^n\text{BuLi}$ à imida **69**.

Tratando-se uma solução em THF da imida **69**, a -78°C , com 2 equivalentes de uma solução de $^n\text{BuLi}$ (1,96 M em hexano) e acompanhando-se por CG, observou-se a rápida conversão da imida em dois produtos com tempos de retenção (Tr) muito próximos e mais polares do que a imida. Após tratamento da reação, analisou-se os produtos obtidos por IV, onde se observou uma banda intensa e larga a 3417 cm^{-1} correspondente ao estiramento O-H de hidroxila. Atribuiu-se este resultado à obtenção de uma mistura diastereoisomérica 1:1 da hidroxilactama **80**. Alguns testes foram realizados com diferentes relações molares de BuLi, entretanto a relação de 2:1 foi a que resultou nos melhores resultados, sem a formação de subprodutos indesejáveis.

Este composto não foi purificado por cromatografia em coluna, para evitar perda de material, devido à labilidade do grupo OH terciário α -nitrogênio. Para confirmar a obtenção da hidroxilactama **80**, procedeu-se a adição de nucleófilos (trietilsilano, $\text{R}=\text{H}$ e alitributilestanho, $\text{R}=\text{alil}$), promovida por $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (Esquema 66).



Esquema 66: a) **80** (1 eq.), Et_3SiH ($\text{R}=\text{H}$, 3 eq.) ou alitributilestanho ($\text{R}=\text{alil}$, 3 eq.), $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (2 eq.), CH_2Cl_2 , -78 a 0°C , 1-2 horas.

Os compostos **81** e **82** foram obtidos em 60 e 62% de rendimento, respectivamente, a partir da imida.

O composto **81** foi obtido como uma mistura diastereoisomérica 17:1, determinada por CG (Figura 9). Por espectrometria de massas são observadas fragmentações semelhantes para os dois compostos, confirmando a obtenção dos diastereoisômeros.

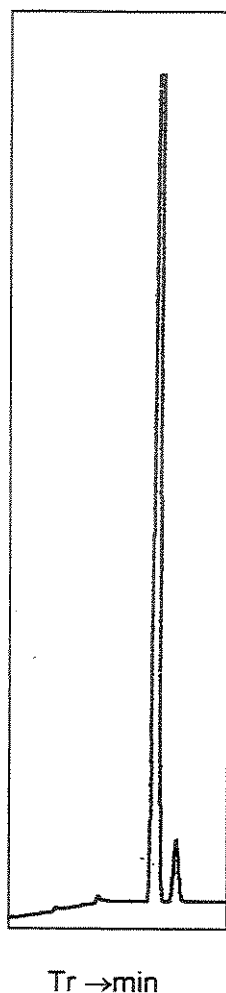


Figura 9: Cromatograma da mistura diastereoisomérica 17:1 de **81** (composto majoritário, $T_r=10,81$ min; minoritário $T_r=11,49$ min).

A estereoquímica do composto majoritário **81** (representada no Esquema 66) foi atribuída com base em valores de constante de acoplamento relatados na literatura¹³². Observou-se um valor de $^3J(H4-H5)$ de 2,0 Hz, mesmo valor observado para $^3J(H3-H4)$. Além disso, H4 aparece como um triplete, enquanto H3 aparece como um dubleto, tomando-se razoavelmente fácil a atribuição dos sinais nestes compostos e mostrando tratar-se de um sistema com 3 hidrogênios em configuração *trans*. O sinal de maior complexidade foi H5, que aparece como um duplo duplo dubleto ($J=2,0$; 2,8 e 4,9 Hz). Alguns valores relatados na literatura estão apresentados na Tabela 16.

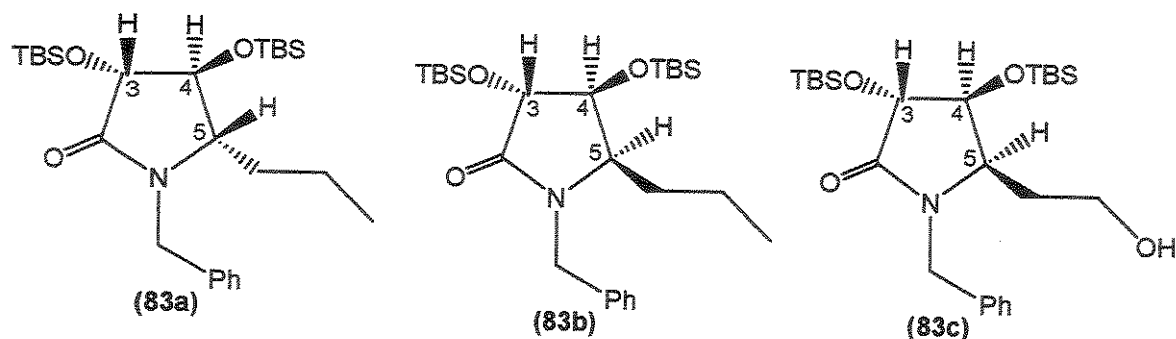
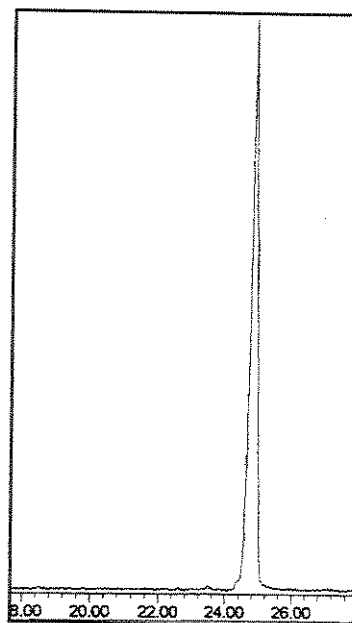


Tabela 16: Valores de constante de acoplamento da literatura observados nos compostos 83a-c.

Composto	$J^3(\text{H3-H4})$	$J^3(\text{H4-H5})$	Referência
83a	2,0 Hz	2,0 Hz	132
83b	-	6,2 Hz	132
83c	7,2 Hz	-	133

Os valores de constante de acoplamento muito baixos ($\sim 2,0$ Hz) para compostos *trans* do tipo 81 refletem um ângulo próximo de 90° entre eles (de acordo com a curva de Karplus) característico de hidrogênios em disposição *trans* em sistemas cíclicos de 5 membros.

O composto 5,5-dissubstituído 82 (Esquema 62) foi isolado como um único produto. Análise por CG mostrou a presença de um único produto (Figura 10).



Tr $\rightarrow$ min

Figura 10: Cromatograma da adição de alitributilestanho à hidroxilactama 80.

As análises por RMN ^1H e ^{13}C confirmaram a obtenção de um único diastereoisômero nesta reação.

A atribuição da estereoquímica de **82** ficou complicada porque as informações de constante de acoplamento do centro quaternário formado (C5) foram perdidas. Observou-se um valor de $^3J(\text{H3-H4})$ de 6,6 Hz, mas não há padrão na literatura para comparação.

Experimentos de nOe (NOESY 1D) foram realizados. Irradiando-se um dos prótons alílicos (δ 2,43 ppm) do composto **82** observou-se um pequeno incremento no sinal correspondente a H4 (1,02%) e 1,15% do sinal atribuído a H3 (Figura 11). Estes experimentos não foram conclusivos para a atribuição da estereoquímica de **82**, uma vez que os prótons alílicos tem liberdade rotacional os resultados obtidos podem mascarar os acoplamentos dipolares a distância observados por nOe. Além disso, os valores de incremento observados foram da mesma ordem para ambos hidrogênios e, principalmente, porque não se dispunha do outro diastereoisômero para que um experimento comparativo fosse realizado.

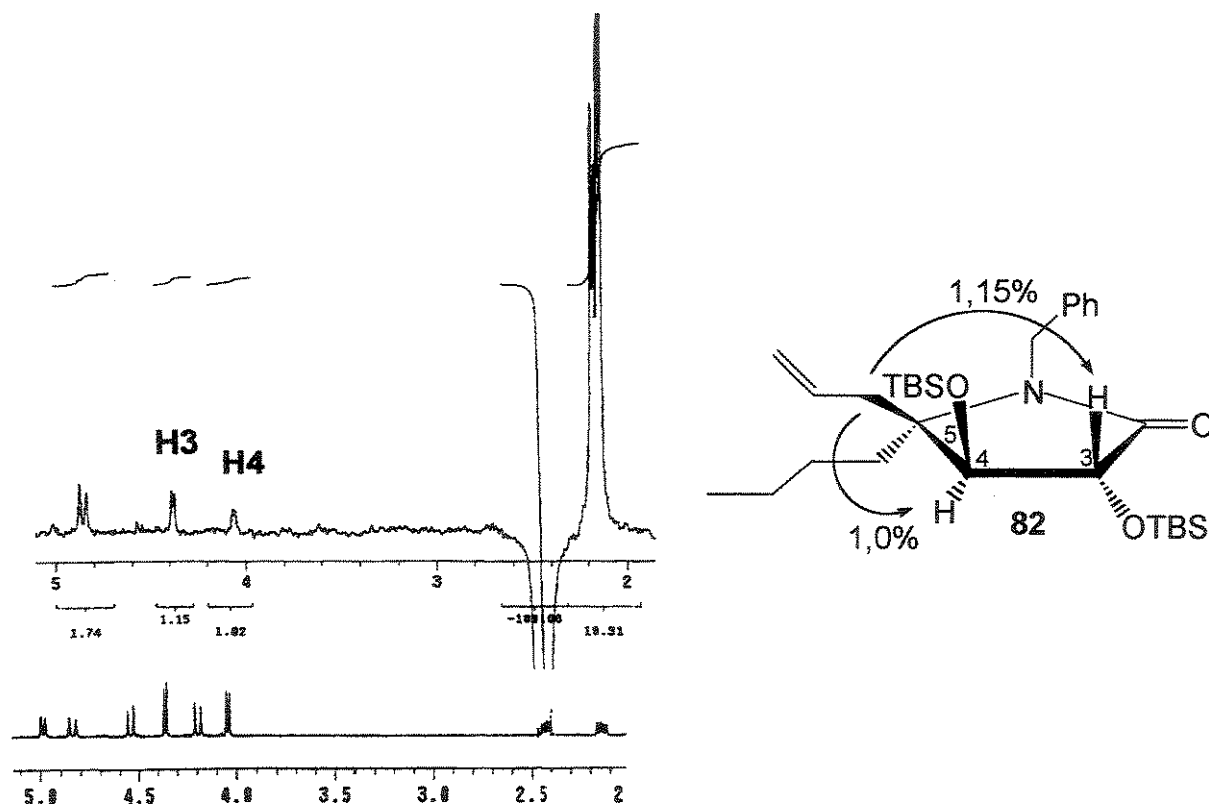
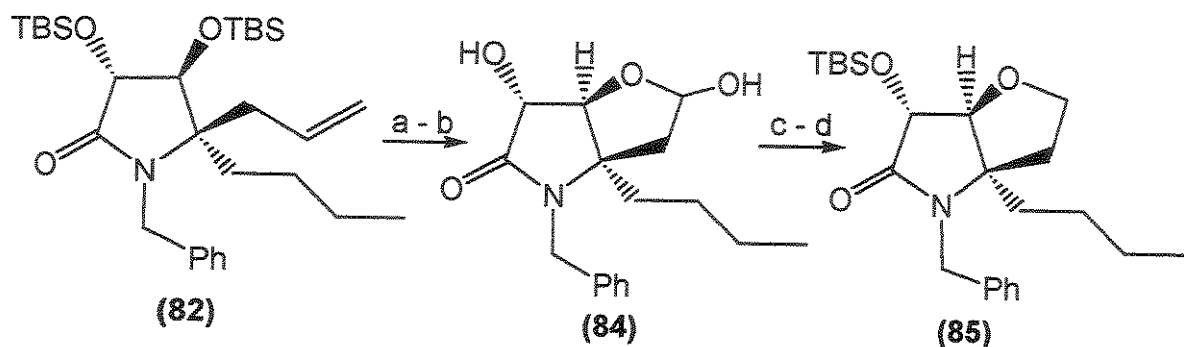


Figura 11: Expansão dos espectros de nOe e RMN ^1H do composto **82**.

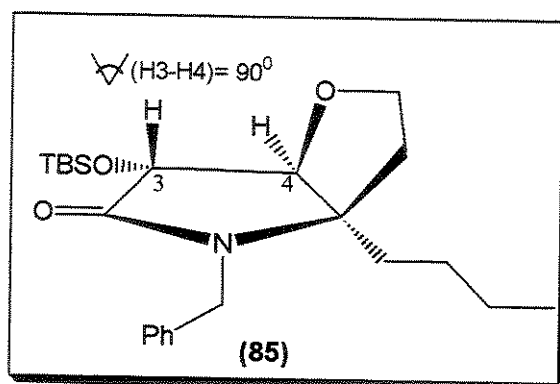
A atribuição da estereoquímica deste composto foi realizada após sua transformação no composto oxa-azabícíclico **85**, de acordo com o Esquema 67.



Esquema 67: a) i) O_3/O_2 , MeOH, $-78^\circ C$; ii) DMS, 12h, ta; b) HF (aq., 40%)/MeCN (1:9), 5h, ta (80%, 2 etapas); c) Et_3SiH , $BF_3 \cdot OEt_2$, CH_2Cl_2 , $-78^\circ C$; d) TBSCl, im., DMF, ta, 5h (62%, 2 etapas).

A ozonólise do composto **82** levou ao isolamento do aldeído, após tratamento com dimetilsulfeto. Desproteção dos grupos de silício com HF a 40%/MeCN (1:9) por 5 horas, uma vez que o éter de silício vizinho ao centro quaternário foi clivado muito lentamente nestas condições, levou ao isolamento do lactol **84**. A redução do lactol com trietilsilano, promovida por $BF_3 \cdot OEt_2$ através da formação do respectivo íon oxocarbênio, seguido da proteção do álcool secundário restante com TBSCl, levou ao isolamento de (1*R*,4*R*,5*S*)-1-ⁿbutil-2-benzil-4-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-6-oxa-2-azabicyclo[3.3.0]octan-3-ona (**85**) em 50% de rendimento a partir de **82**.

O composto bicyclico **85** foi caracterizado por métodos espectroscópicos. No espectro de RMN 1H , H3 e H4 aparecem como dois singletos centrados a δ 3,91 e 4,09 ppm, mostrando claramente que estes dois hidrogênios não estão acoplando entre si. Este comportamento pode ser interpretado como uma disposição de 90° entre eles, causada, provavelmente, pela compressão estérica do substituinte butila na junção de anel.

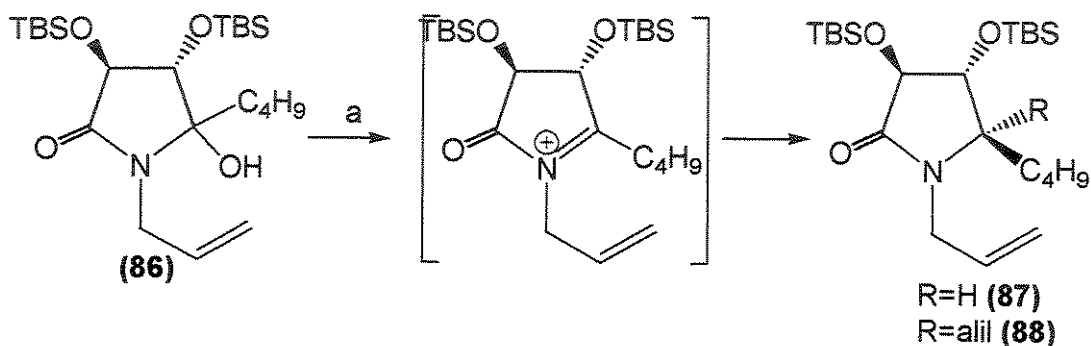


O isolamento deste composto comprovou a estereoquímica relativa *cis* entre o grupo alila e o grupo alcóxi em α .

A adição de $nBuLi$ à imida **74** levou ao isolamento da hidroxilactama **86** numa mistura diastereoisomérica 1:1, observada por CG (Esquema 68).



Para confirmar a obtenção da hidroxilactama **86**, procedeu-se a adição de nucleófilos (trietilsilano, R=H e aliltributilestanho, R=alil), promovida por $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (Esquema 69).



Os compostos **87** e **88** foram isolados em 66%, em ambos os casos, a partir da imida **74**. O composto reduzido **87** foi isolado como uma mistura diastereoisomérica de proporção 9:1, determinada por CG (Figura 12).

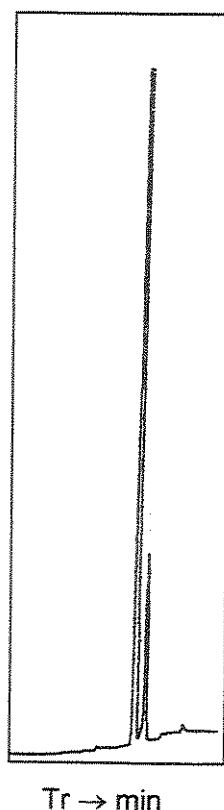


Figura 12: Cromatograma da mistura diastereoisomérica (9:1) do composto **87** (majoritário, $T_r=6,69$ min; minoritário, $T_r=7,12$ min).

Por espectroscopia de RMN ^1H e ^{13}C e EM confirmou-se a obtenção do composto **87** em 80% e.d. (mistura 9:1). A estereoquímica do composto majoritário **87** (representada no Esquema 69) foi atribuída com base em valores de constante de acoplamento relatados na literatura¹³², já discutidos anteriormente. Observou-se um valor de $^3J(\text{H4-H5})$ de 2,2 Hz, mesmo valor observado para $^3J(\text{H3-H4})$. Além disso, H4 aparece como um tripleto a δ 3,84 ppm, enquanto H3 aparece como um dubleto a δ 3,97 ppm, tomando-se razoavelmente fácil a atribuição dos sinais nestes compostos e mostrando tratar-se de um sistema com 3 hidrogênios em configuração *trans*. O sinal de maior complexidade foi H5 que aparece como um multipeto.

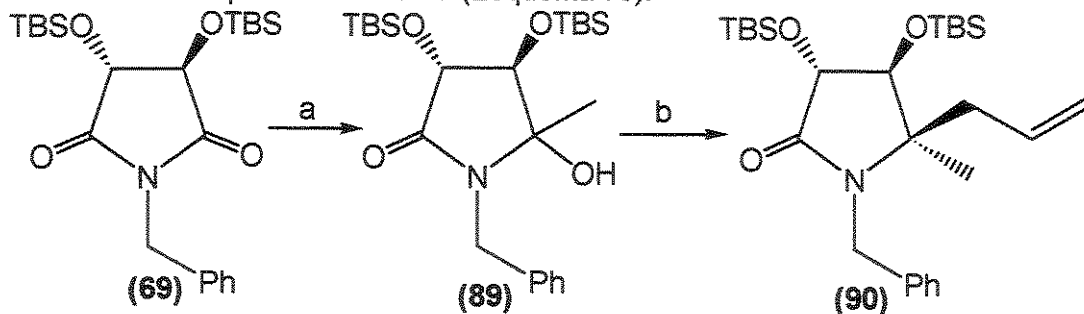
O composto 5,5-dissubstituído **88** (Esquema 69) foi isolado como um único produto.

As análises por RMN ^1H e ^{13}C confirmaram a obtenção de um único diastereoisômero nesta reação.

A atribuição da estereoquímica de **88** foi realizada com base nos resultados obtidos para o produto de redução **87**, onde o ataque do nucleófilo ocorreu pela face *cis* ao grupo OTBS na posição α e pelos resultados que já haviam sido obtidos para os compostos **81** e **82**, discutidos anteriormente. Observou-se um valor de $^3J(\text{H3-H4})$ de 7,0 Hz, porém não foram encontrados padrões na literatura para comparação.

2.3.2.2.3.2. A adição de MeLi

A adição de MeLi (solução em THF/cumeno 1:9) à imida **69** levou ao isolamento da hidroxilactama **89**, como uma mistura diastereoisomérica de proporção 1:1. Neste caso, também foi necessário empregar 2 equivalentes do organolítio para se obter bons resultados. A hidroxilactama **89** foi tratada com alitributilestanho, na presença de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, isolando-se o produto 5,5-dissubstituído **90** em 45% de rendimento a partir da imida **69** (Esquema 70).



Esquema 70: a) MeLi (0,52M em THF/cumeno, 2 eq.), THF, -78°C , 30 min. b) alitributilestanho (3 eq.), $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (2 eq.), CH_2Cl_2 , -78 a 0°C , 2 h.

O composto **90** foi obtido como uma mistura diastereoisomérica de proporção 3:1, determinada por CG acoplada a espectrometria de massas e por RMN ^1H . Abaixo na Figura 13, está apresentada uma expansão do espectro de RMN ^1H da mistura diastereoisomérica bruta, purificada apenas por uma filtração em sílica gel, onde pode ser determinada a razão diastereoisomérica. Por análise de CG/EM já havíamos confirmado a obtenção de dois produtos diastereoisoméricos que apresentaram fragmentações semelhantes.

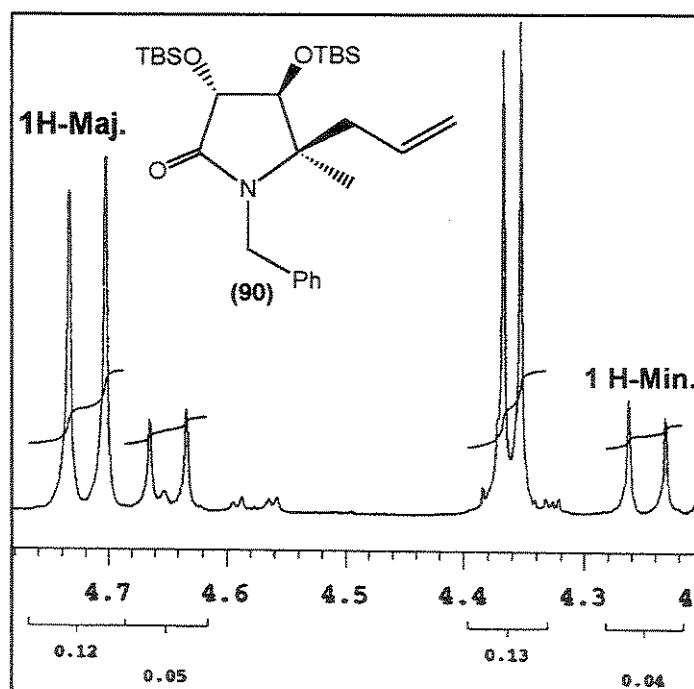
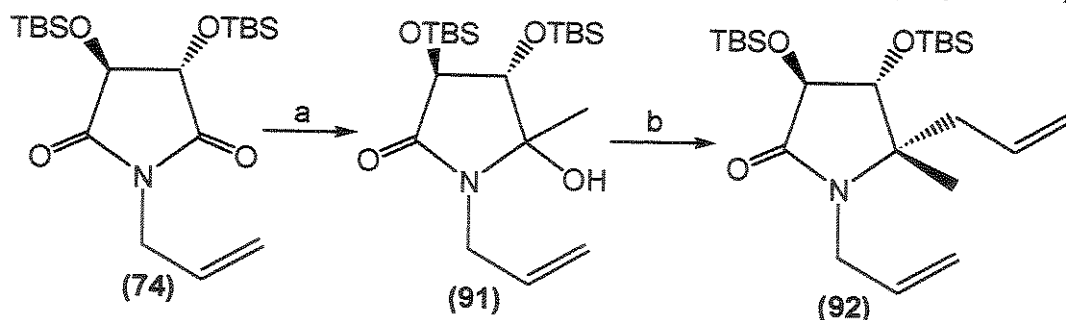


Figura 13: Espectro parcial de RMN ^1H (300 MHz), CDCl_3) do composto **90**.

O composto **90** não pode ser estudado por nOe, porque foi impossível purificá-lo de seu epímero, resultando em um espectro de RMN ^1H com um grande número de sinais, dificultando a irradiação seletiva da metila em C5.

Desta forma, procedeu-se a adição de MeLi à imida **74**, obtendo-se após tratamento da hidroxilactama **91** com alitributilestanho, na presença de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ como ácido de Lewis, o produto com o centro quaternário α -nitrogenado **92**, em 65% de rendimento em 2 etapas (Esquema 71).



Esquema 71: a) MeLi (0,52M em THF/cumeno, 2 eq.), THF, -78°C , 30 min. b) alitributilestanho (3 eq.), $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (2 eq.), CH_2Cl_2 , -78 a 0°C , 2 h.

O composto **92** foi isolado como uma mistura diastereoisomérica de proporção 2:1, determinada por RMN ^1H por análise do produto bruto de reação, após filtração em sílica gel (Figura 14).

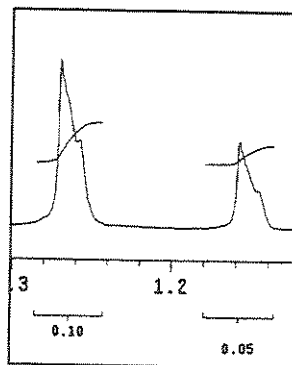


Figura 14: Espectro parcial de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) da mistura diastereoisomérica **92**, com expansão da região das metilas em C5.

A mistura de proporção diastereoisomérica 2:1 foi analisada também por CG/EM onde foram observadas fragmentações semelhantes para ambos compostos.

O composto majoritário **92**, cuja estereoquímica está representada no Esquema 70, foi separado de seu diastereoisômero por cromatografia em coluna empregando Florisil como fase estacionária e uma mistura hexano/éter etílico (96:4, 94:6 e 92:8, v/v) como eluente. O diastereoisômero majoritário foi obtido como um sólido incolor, que foi caracterizado por métodos espectroscópicos. Experimentos de nOe foram realizados com o diastereoisômero majoritário. Irradiando-se a metila em C5 a δ 1,27 ppm,

foram observados incrementos de 2,3% no sinal de H4 a δ 3,89 ppm e nenhum incremento em H3 a δ 4,30 ppm (Figura 15).

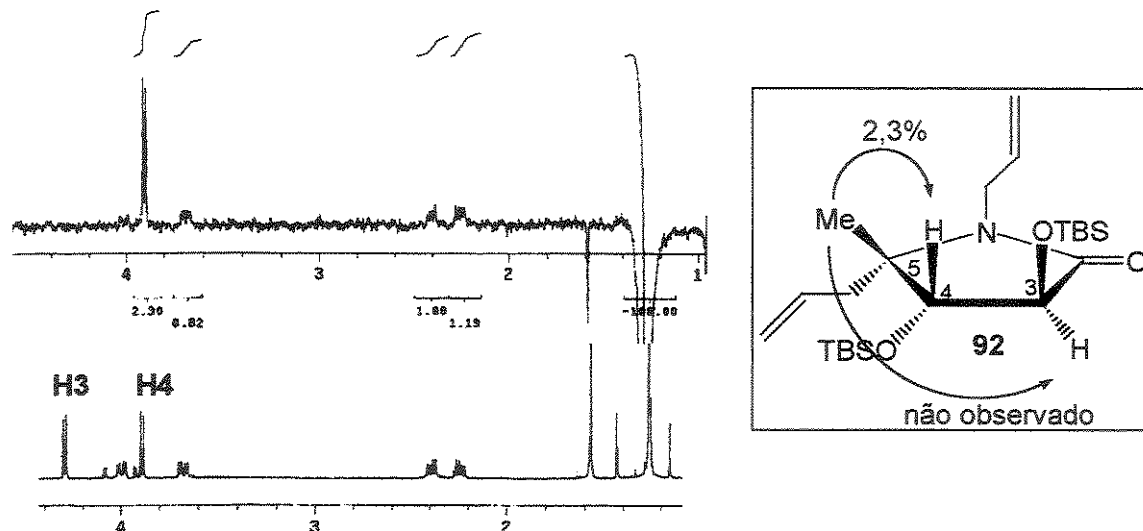
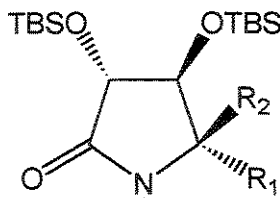
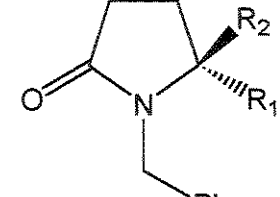
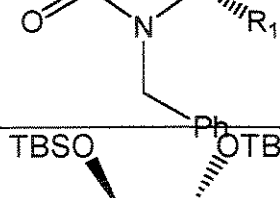
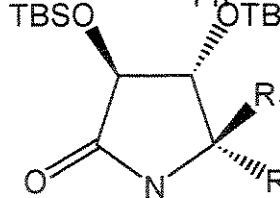
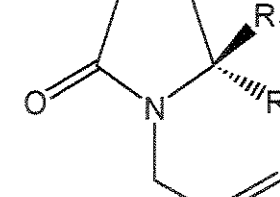
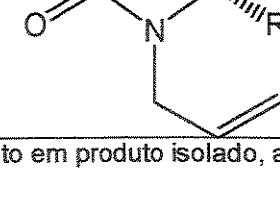


Figura 15: Expansão dos espectros de nOe e RMN ^1H do composto 92.

Este resultado confirma a estereoquímica do composto majoritário 92, a qual é a mesma observada para as adições de nucleófilos a íons N-acilimínio 5-butil-substituídos derivados do ácido tartárico¹³⁸.

Na Tabela 17 estão resumidos os principais resultados obtidos para a adição sequencial de alquilítio e de um nucleófilo de carbono a imidas derivadas do ácido tartárico.

Tabela 17: Principais resultados obtidos para a adição sequencial de alquilítio e de um nucleófilo às imidas 69 e 74.

Entrada	Produto Majoritário	R ₁	R ₂	J _{trans} (Hz)	Rend. ^a	e.d. ^b	
1		90	Me	alila	J _{3,4} =7,1	45%	50%
2		82	Bu	alila	J _{3,4} =6,6	65%	>95%
3		81	Bu	H	J _{3,4} =J _{4,5} =2,0	61%	89%
4		92	Me	alila	J _{3,4} =7,3	65%	33%
5		88	Bu	alila	J _{3,4} =7,0	66%	>95%
6		87	Bu	H	J _{3,4} =J _{4,5} =2,2	60%	80%

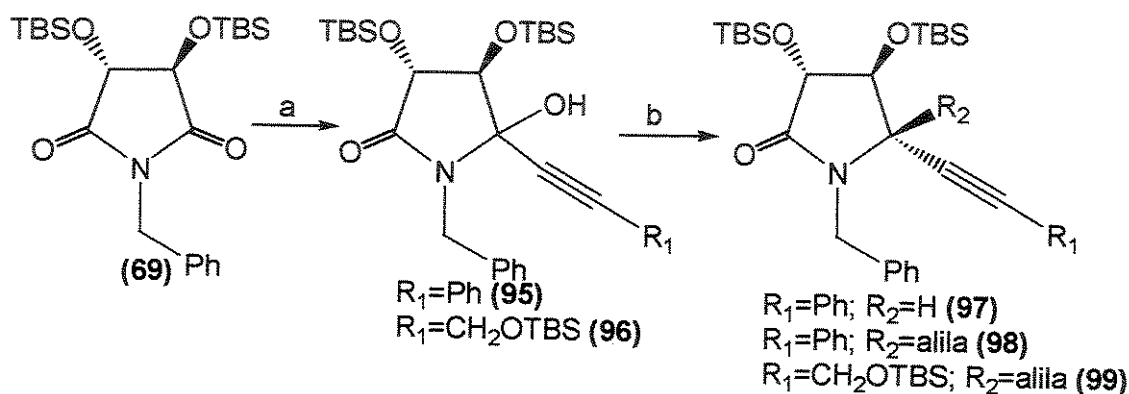
^a Rendimento em produto isolado, após 2 etapas. ^b Determinado por RMN ^1H e/ou CG.

2.3.2.2.4. Adição de acetiletos de lítio às imidas derivadas do ácido tartárico

Os resultados satisfatórios obtidos para a adição de alquilítio às imidas **69** e **74**, levaram-nos a explorar a adição de acetiletos de lítio, a fim de funcionalizar ainda mais o centro quaternário formado.

Foram selecionados trimetilsililacetileno, fenil acetileno e o álcool propargílico na forma do éter de *tert*-butildimetilsilila, sintetizado de acordo com procedimento descrito na literatura¹³⁹.

Os acetiletos de lítio foram gerados preparando-se uma solução 0,41M do composto acetilênico (1,1 eq) em THF, a -78°C, adicionando-se uma solução de ⁿBuLi (1 eq.) e mantendo-se a mistura, sob agitação magnética e atmosfera inerte, nesta temperatura por 10 min. Somente após este tempo foi adicionada a solução da imida (0,5 eq.). Após a adição da imida, a temperatura foi aumentada para 0°C, acompanhando-se a reação por CCD. A adição de fenilacetileto de lítio (**93**) e [(*tert*-butildimetilsilil)-oxi]propargil acetileto de lítio (**94**) completou-se em 1 a 2 horas a 0°C. (Esquema 72).



Esquema 72: a) $R_1 \equiv Li$, THF, -78 a 0°C, 1-2 horas. b) trietilsilano ($R_2 = H$, 3 eq.) ou alitributilestanho ($R_2 = alila$, 3 eq.), $BF_3 \cdot OEt_2$ (2 eq.), -78 a 0°C, 2 horas.

As hidroxilactamas **95-96** foram isoladas e analisadas por IV, onde pode ser observada uma banda larga a 3420 cm^{-1} . Além disso, a formação de dois produtos com tempos de retenção (*Tr*) muito próximos (mistura diastereoisomérica) foi observada por CG. Estes compostos foram utilizados na etapa seguinte sem purificação por cromatografia em coluna. A adição de alitributilestanho e trietilsilano, na presença de $BF_3 \cdot OEt_2$ levou ao isolamento dos compostos α -amidoalquilados **97-99**, em rendimentos de 62, 56 e 36%, respectivamente.

O composto **97** foi obtido como um único diastereoisômero, confirmado após análise por RMN 1H e ^{13}C . O composto **98** foi isolado como uma mistura diastereoisomérica de proporção 3,9:1. Após cromatografia em coluna, separou-se o diastereoisômero majoritário puro e uma mistura 1:1 de diastereoisômeros, que foram analisados por RMN 1H (Figura 16).

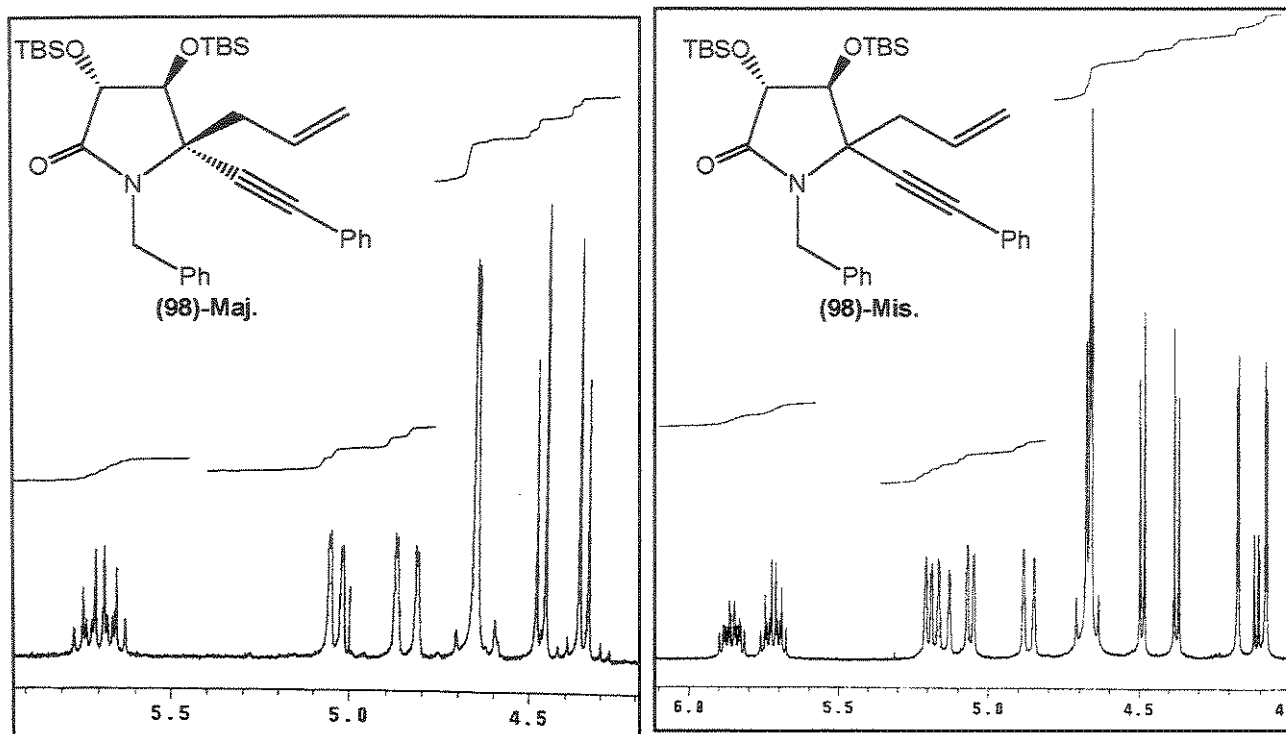


Figura 16: Espectro parcial de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do diastereoisômero majoritário e da mistura diastereoisomérica de proporção 1:1.

O composto **99** foi isolado como uma mistura diastereoisomérica de proporção 5:1, determinada por RMN ^1H (Figura 17).

A estereoquímica dos compostos majoritários **97-99** foi atribuída com base nos resultados obtidos até este ponto e nos que serão discutidos nos itens a seguir.

Procedeu-se a adição de fenilacetileto de lítio (**93**), [(*tert*-butildimetilsilil)-oxi]propargil acetileto de lítio (**94**) e trimetilsililacetileto de lítio (**100**) à imida **74** (Esquema 73). Para o caso do trimetilsililacetileto de lítio (**100**) foram empregados 5,5 equivalentes do reagente de lítio para cada equivalente de imida. Observou-se que a imida havia sido totalmente consumida após 1-2 horas a 0°C , exceto para a adição de **100**, quando foi necessário um tempo de até 12 horas para a reação se completar.

Os rendimentos variaram de 48 a 66% (Tabela 18) a partir da imida **74**.

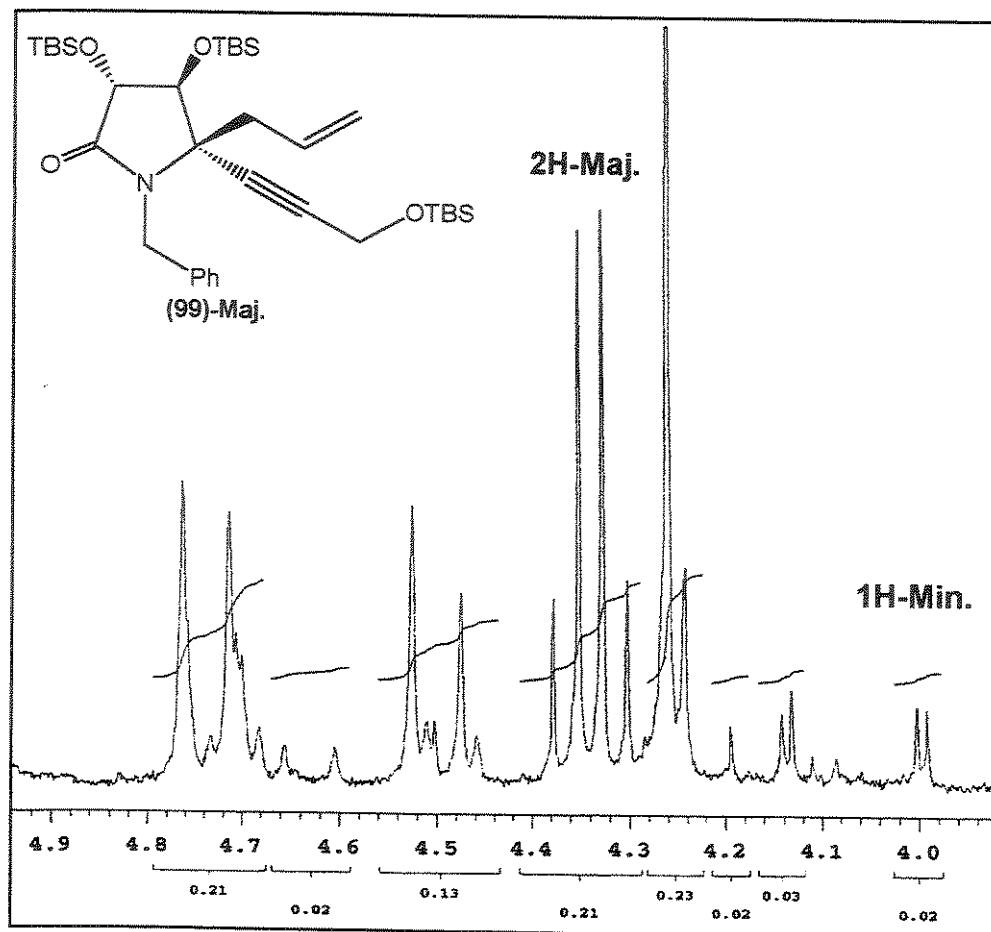
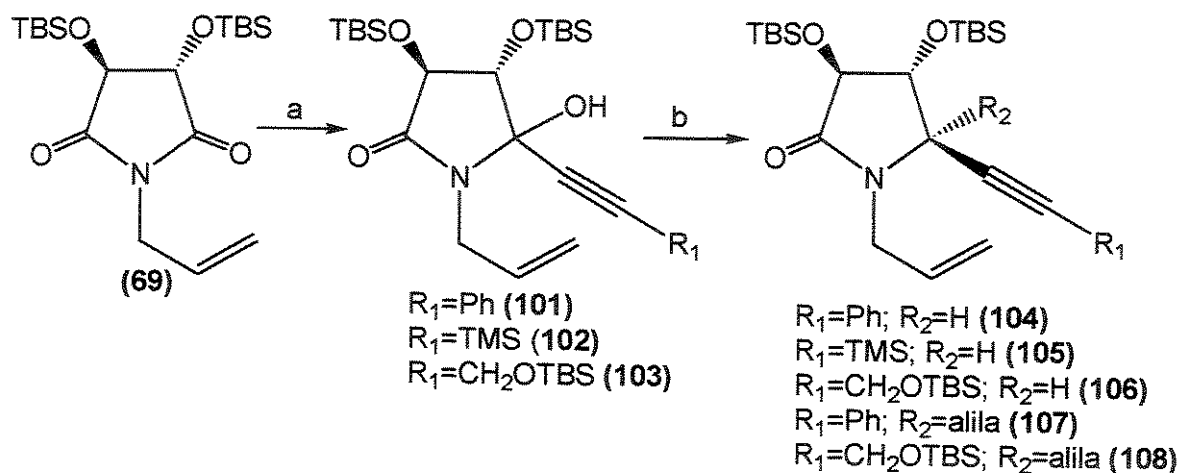


Figura 17: Espectro parcial de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de 99.



Esquema 73: a) $\text{R}_1 = \text{Li}$, THF, -78 a 0°C , 1-12 horas. b) trietilsilano ($\text{R}_2 = \text{H}$, 3 eq.) ou alitributilestanho ($\text{R}_2 = \text{alila}$, 3 eq.), $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (2 eq.), -78 a 0°C , 2 horas.

Os compostos 104-106 ($\text{R}_2 = \text{H}$) foram obtidos como um único diastereoisômero, por CG e RMN ^1H .

Experimentos de nOe do composto **105** mostraram que a irradiação de H5 (δ 3,93 ppm) resultou em um incremento de 1,3% no sinal de H4 a δ 4,20 ppm e 1,9% no sinal de H3 a δ 4,14 ppm (Figura 18). Estes resultados estão de acordo com aqueles obtidos para a adição sequencial de alquilíto e de nucleófilos de carbono a íons N-acilimínio 5-substituídos derivados do ácido tartárico, onde o nucleófilo se adiciona pela face *cis* ao grupo OTBS na posição α . Neste caso, este curso estereoquímico também foi observado. É interessante também que H4 está mais desprotegido do que H3 (α carbonila) refletindo o efeito anisotrópico do grupo etinil, corroborando a estereoquímica proposta onde este grupo e H4 estariam em uma relação *cis* e H3 *trans* ao grupo etinil e, portanto, menos susceptível a este efeito.

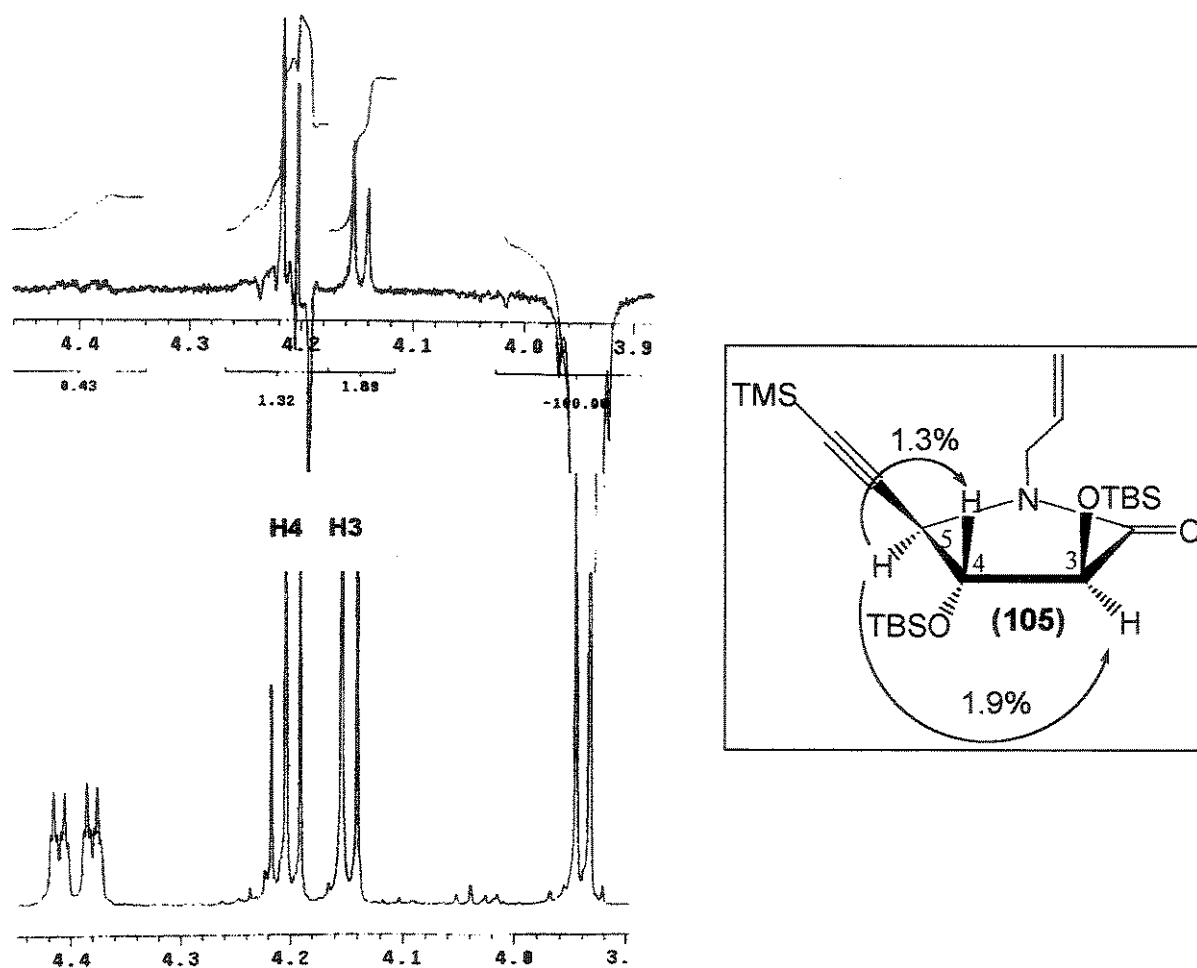


Figura 18: Principais incrementos de nOe observados pela irradiação de H5 em **105**.

O composto **107** foi isolado como uma mistura diastereoisomérica de proporção 2,6:1, determinada por RMN ^1H e confirmada por CG, após uma rápida filtração do produto bruto de reação em sílica gel (Figura 19).

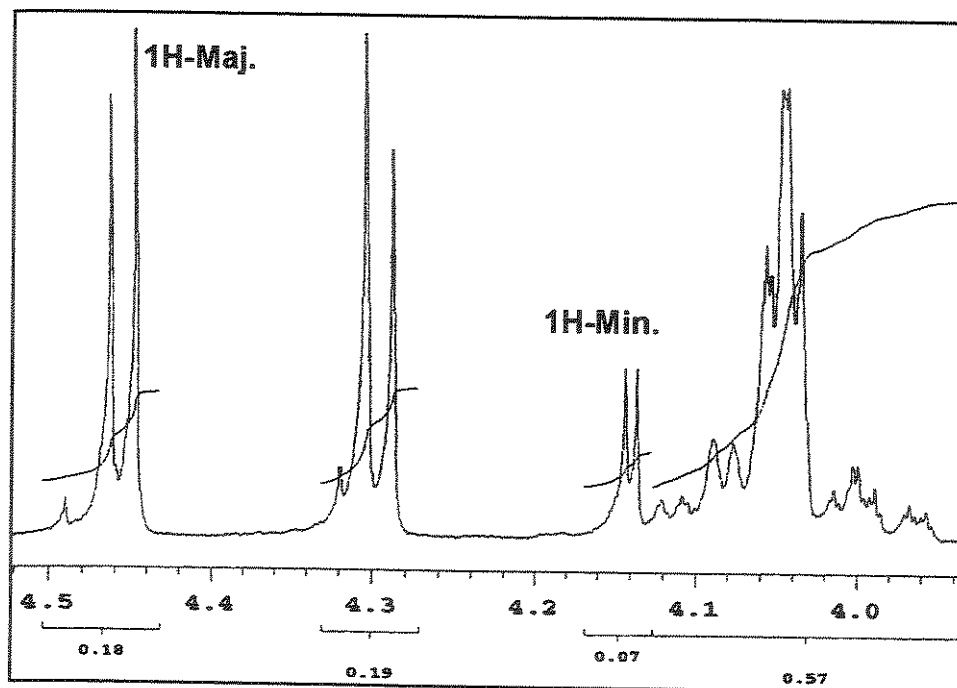
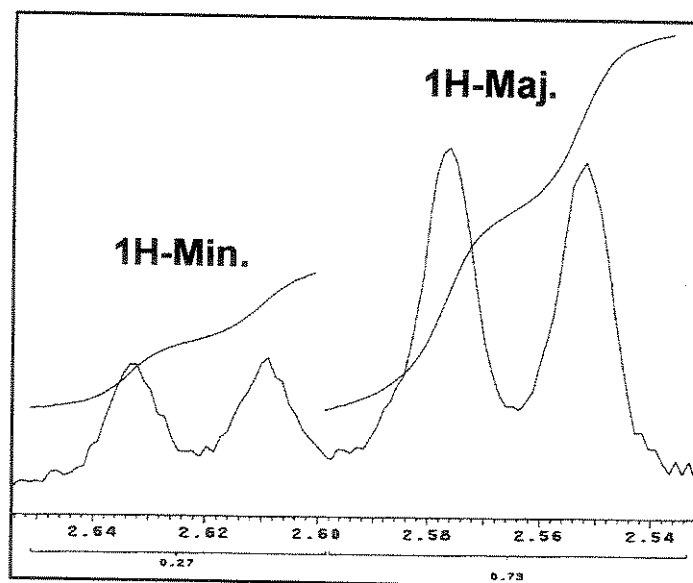


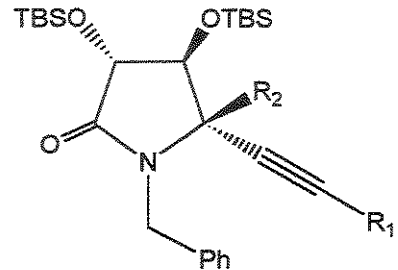
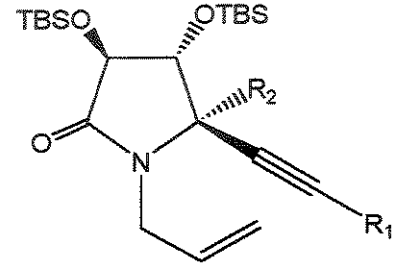
Figura 19: Espectro parcial de RMN ^1H (500MHz, CDCl_3) de 107.

O composto **108** foi isolado como uma mistura diastereoisomérica de proporção 2,7:1, determinada por análise de RMN ^1H da mistura bruta, após uma rápida filtração do produto bruto de reação em sílica gel (Figura 20).



Na tabela 18 abaixo, estão resumidos os resultados obtidos para a adição de acetileno de lítio às imidas **69** e **74**.

Tabela 18: Principais resultados obtidos para a adição sequencial de acetiletos de lítio e de nucleófilos às imidas **69** e **74**.

Ent.	Produto Majoritário	R ₁	R ₂	J _{trans} (Hz)	Rend. ^a	e.d. ^b	
1		97	Ph	H	J _{3,4} =J _{4,5} =6,1	62%	>95%
2		98	Ph	alila	J _{3,4} =7,8	56%	60%
3		99	CH ₂ OTBS	alila	J _{3,4} =7,7	36%	67%
4		104	Ph	H	J _{3,4} =J _{4,5} =6,3	66%	>95%
5		105	TMS	H	J _{3,4} =J _{4,5} =6,3	50%	>95%
6		106	CH ₂ OTBS	H	J _{3,4} =6,2; J _{4,5} =5,6	52%	>95%
7		107	Ph	alila	J _{3,4} =7,8	63%	44%
8		108	CH ₂ OTBS	alila	J _{3,4} =7,7	48%	46%

^a Rendimento em produto isolado, após 2 etapas. ^b Determinado por RMN ¹H.

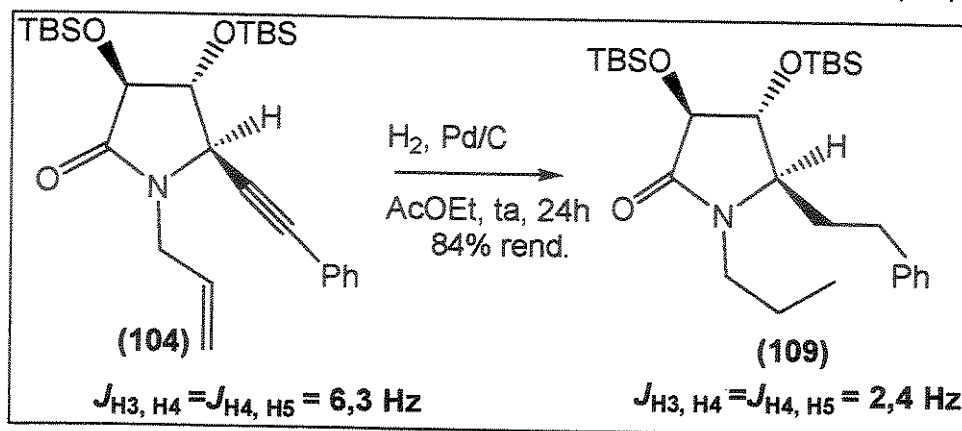
Nesta Tabela, observa-se que os excessos diastereoisoméricos para a adição de nucleófilos a íons N-acilimínio N-benzilados são ligeiramente superiores aos N-alilados. Estes resultados podem estar relacionados ao maior efeito estérico do grupo protetor do nitrogênio mais volumoso. Além disso, a adição de um nucleófilo mais volumoso como o trietilsilano levou a excelentes excessos diastereoisoméricos.

Os valores de constante de acoplamento ³J(H3-H4) e ³J(H4-H5) observados para as pirrolidinonas acetilênicas **97** e **104-106** foram da ordem de 5,6 a 6,3 Hz. Estes valores são muito altos quando comparados àqueles obtidos para as *trans*-5-alkil-2-pirrolidinonas que eram da ordem de 2,0 Hz e que estão relatados na literatura. Entretanto, o experimento de nOe realizado com o composto **105** (Figura 18) está de acordo com a estereoquímica proposta.

Os valores de constante de acoplamento são medidas experimentais que refletem a conformação da molécula em solução. Portanto, a conformação das 2-pirrolidinonas deve estar sofrendo o efeito do substituinte em C5. Um substituinte acetilênico pode aliviar tensões alílicas do tipo A^{1,3}, já que possui 2 carbonos com hibridização sp, o que resultaria numa mudança conformacional do

anel de 5 membros. Valores de constante de acoplamento pequenos em hidrogênios de configuração relativa *trans* seriam o resultado de uma conformação onde o ângulo entre eles se aproxima de 90°. Um alívio na conformação tenderia a mudar este ângulo e o valor de constante observado reflete este efeito conformacional.

A fim de esclarecer esta dúvida, o produto **104** foi totalmente hidrogenado e o produto reduzido **109** voltou a ser analisado por RMN ^1H . As constantes $^3J_{(\text{H3-H4})} = ^3J_{(\text{H4-H5})} = 6,3 \text{ Hz}$ (dados do composto **104**, Tabela 18) apresentaram um valor de 2,4 Hz no composto hidrogenado **109** (Esquema 74).



Esquema 74: Hidrogenação de **104**.

Na Figura 21, estão apresentadas as expansões dos espectros de RMN ^1H dos compostos **104** e **109**. O próton H4 aparece como um tripleto ($J=6,3 \text{ Hz}$) em **94** e também como um tripleto ($J=2,4 \text{ Hz}$) em **109**. O próton H3 aparece como um dubleto ($J=6,3 \text{ Hz}$) em **104**, juntamente com o sinal de H5 (um dubleto de $J=6,3 \text{ Hz}$). No espectro de **109**, H3 aparece como um dubleto de $^3J_{(\text{H3-H4})} = 2,4 \text{ Hz}$. Além disso, observa-se que o valor de deslocamento químico de H4 em **104** era $\delta 4,31 \text{ ppm}$, passou a $\delta 3,92 \text{ ppm}$ em **109**. Esta mudança no valor de deslocamento químico pode ser atribuída ao efeito anisotrópico do grupo etinil *cis* a H4 no composto **104**.

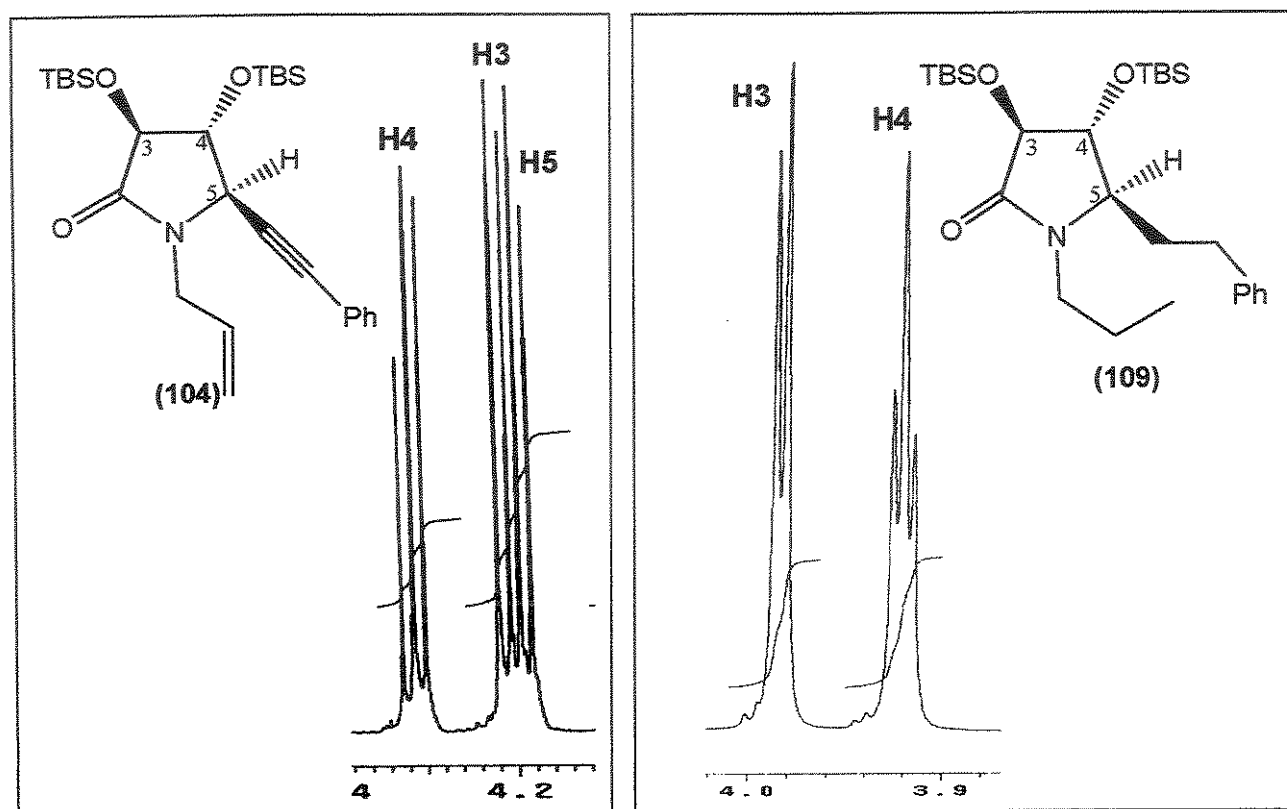


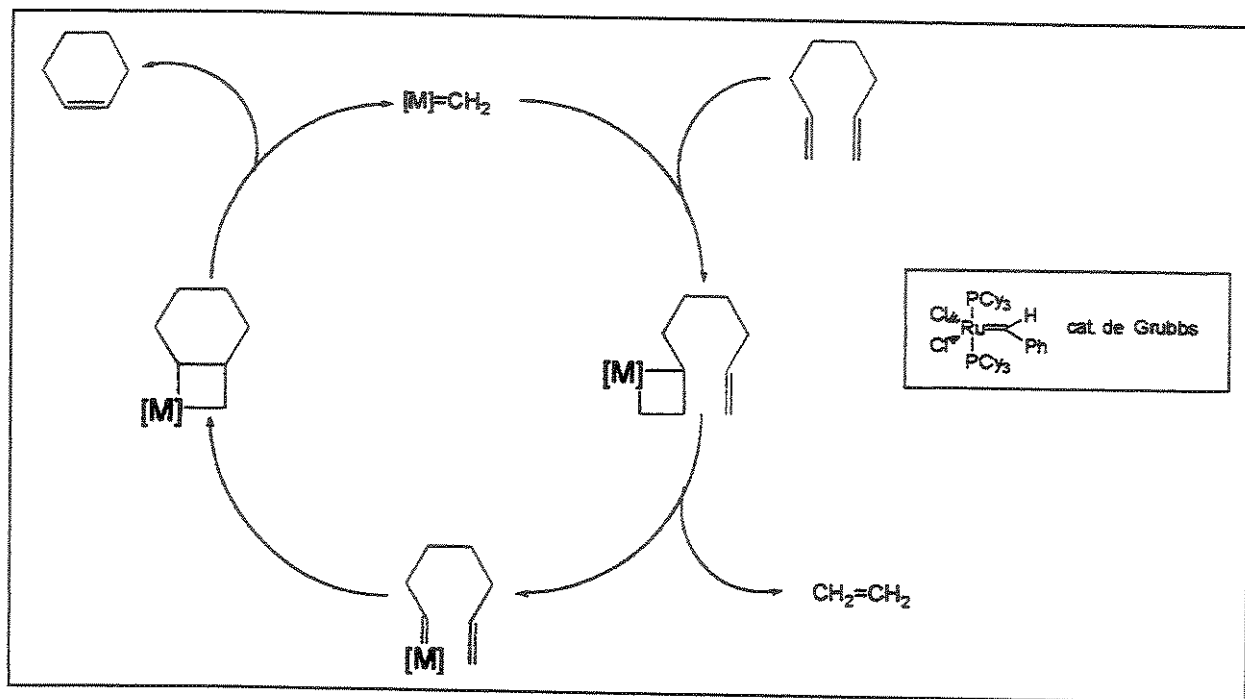
Figura 21: Espectros parciais de RMN ^1H dos compostos 94 e 99.

2.3.2.2.5. Metátese de Olefinas

Os compostos dialilados sintetizados foram aproveitados na síntese de sistemas indolizidínicos contendo um centro quaternário na junção de anel, observando-se a viabilidade do método na obtenção destes compostos.

Reações envolvendo a metátese de olefinas tem sido muito estudadas do ponto de vista mecanístico e para a síntese de polímeros, aparecendo recentemente como uma metodologia importante em síntese orgânica. A generalização do método ocorreu com o desenvolvimento de catalisadores por Schrock¹⁴⁰ e Grubbs¹⁴¹ tolerantes a vários grupos funcionais e estáveis o suficiente para serem comercializados. A aplicação da metátese de olefinas (RCM, "ring-closing metathesis") na síntese de moléculas cíclicas de diferentes tamanhos e heterociclos, especialmente alcalóides e compostos miméticos de peptídeos, tem sido tratada em revisões recentes^{142a,b}.

De uma maneira geral¹⁴³, o processo envolve o intercâmbio de um grupo alquilideno por um alqueno, promovido por um metal. O ciclo catalítico proposto envolve uma cicloadição do tipo [2+2] entre o alquilideno metálico (catalisador) e uma ligação insaturada do substrato, formando um intermediário metalaciclobutano. A eliminação da olefina e a permanência do metal na cadeia do substrato levaria à formação de um metalacido, num processo intramolecular que, após eliminar a



Esquema 75: Mecanismo geral proposto para a metátese de olefinas.

Esta metodologia vem sendo aplicada em nosso grupo para a síntese de sistemas indolizidínicos^{144a} e decaidroquinolínicos^{144b}.

Empregando o dicloreto de bis(tricicloexilfosfina)benzilideno rutênio (IV) (catalisador de Grubbs, **110**) em quantidades catalíticas (4 mol%) em diclorometano como solvente a temperatura ambiente, foi possível isolar os sistemas indolizidínicos **111-113** em rendimentos de 38-74% a partir dos substratos **92**, **88** e **107** (Tabela 19).

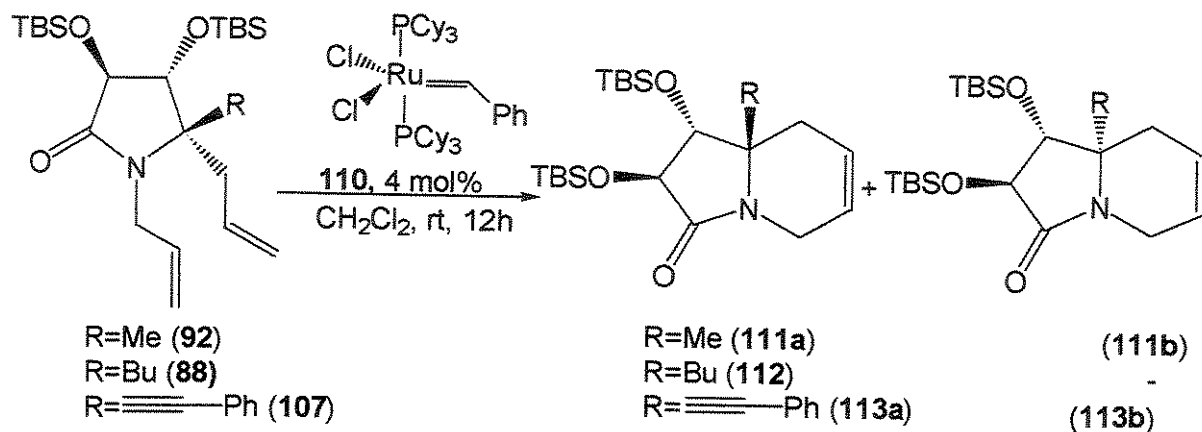


Tabela 19. Resultados obtidos para a reação de metátese de olefinas.

Ent.	Substrato	e.d. ^a	Rendimento ^b	Produto Majoritário	e.d. ^a
1	92	33%	74%	111a	33%
2	88	>95%	71%	112	>95%
3	107	44%	38% ^c	113a	60%

^aDeterminado por RMN ¹H e/ou CG/EM; ^b Em produto isolado. ^c Recuperou-se material de partida.

Os produtos ciclizados foram obtidos como uma mistura diastereoisomérica de proporção 2:1 dos compostos **111a** e **111b** e como uma mistura de proporção 4:1 de **113a** e **113b**. Neste último caso, houve um enriquecimento no isômero majoritário durante a reação. Uma vez que o rendimento foi baixo (38%) este resultado pode ser atribuído à perda de material durante o processo. Interessante neste caso é que não foi isolado nenhum outro produto que pudesse ser atribuído à metátese de dupla com tripla ligação, num processo de competição com a metátese de olefinas. A reação não avançou além do rendimento acima mesmo em tempos longos (24 horas) recuperando-se material de partida no final.

O composto **112** foi obtido como um único diastereoisômero, confirmando-se o excesso diastereoisomérico encontrado para o substrato **107**.

O diastereoisômero **111a** foi separado por cromatografia em coluna e analisado por métodos espectroscópicos. A atribuição dos sinais de **111b** foi feita por subtração dos sinais do composto majoritário do espectro da mistura diastereoisomérica 1:1.

Experimentos de nOe com o composto **111** mostraram que a irradiação da metila angular em C8a levou a um incremento de 2% no sinal de H1, enquanto que nenhum incremento foi observado no sinal de H2 (Figura 22).

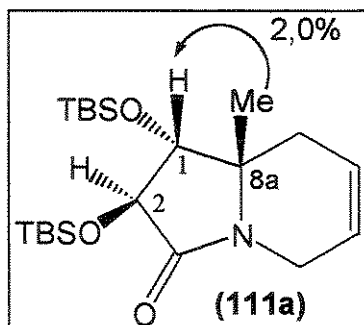


Figura 22: Principais incrementos de nOe observados para o composto **111a**.

2.3.2.2.6. Metátese de Eninos

Reações de metátese intramoleculares entre uma ligação tripla e uma dupla, promovida por um metal vem sendo aplicada nos últimos anos para a síntese de compostos cíclicos altamente funcionalizados^{145,146}. Diferentes compostos cíclicos podem ser sintetizados através desta metodologia, inclusive anéis de 8 membros, de difícil acesso por outros métodos¹⁴⁷.

O ciclo catalítico proposto envolve uma cicloadição do tipo [2+2] entre o alquilideno metálico (catalisador) e a tripla ligação do substrato, formando um intermediário metalaciclobuteno. A clivagem deste ciclo volta a formar um complexo carbeno que pode levar à formação de um metalaciclo, num processo intramolecular com a dupla ligação, formando o metalaciclobutano que, após eliminar o produto da reação, regenera o catalisador para reiniciar o processo (Esquema 76).

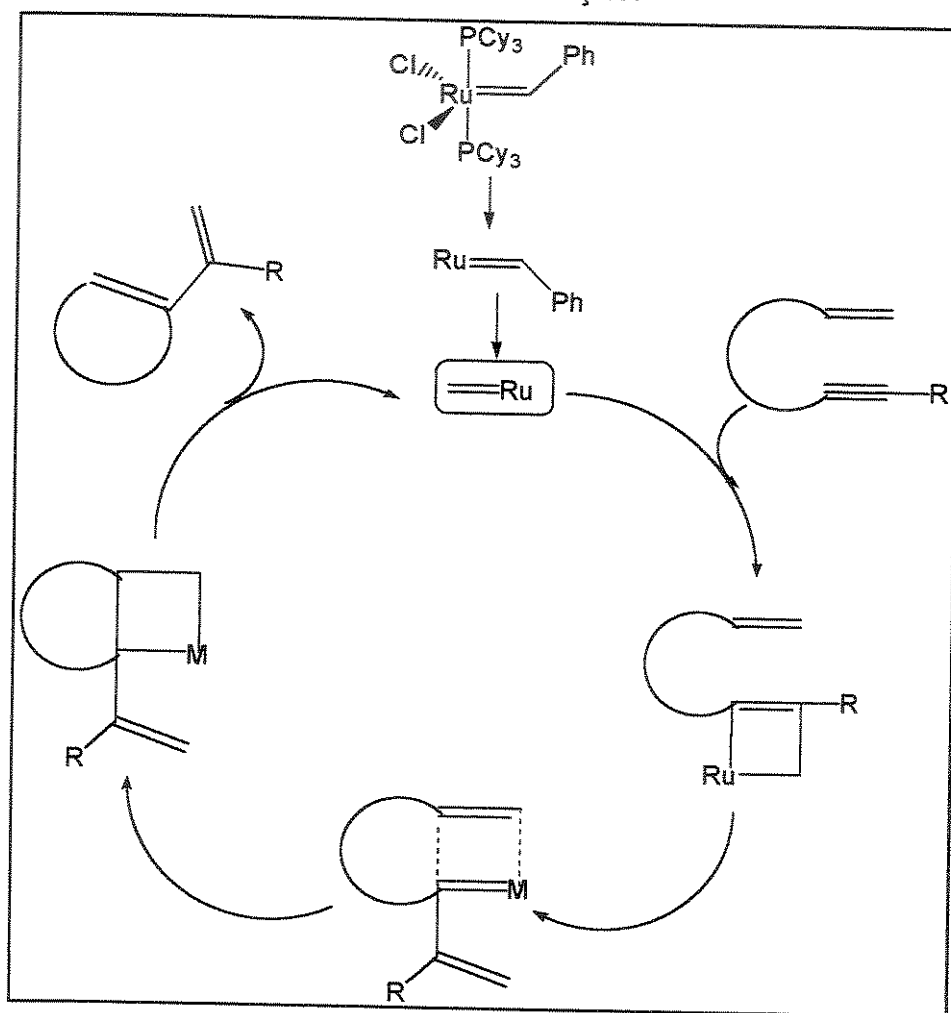
A principal diferença nos processos de metátese de eninos e olefinas é que na ciclização intramolecular envolvendo uma ligação tripla e dupla não há perda de átomos

de carbono. Esta diferença é explicada pela formação de uma metalociclobuteno na primeira etapa do mecanismo, que estabiliza-se mantendo o metal inserido no substrato, sem haver eliminação de átomos de carbono.

Mori e col.¹⁴⁵ testaram a reatividade de diferentes substituintes na tripla ligação e verificaram que os rendimentos são baixos quando grupos elétron-retiradores estão diretamente ligados à tripla ligação. Assim, a reatividade seguiria a ordem:

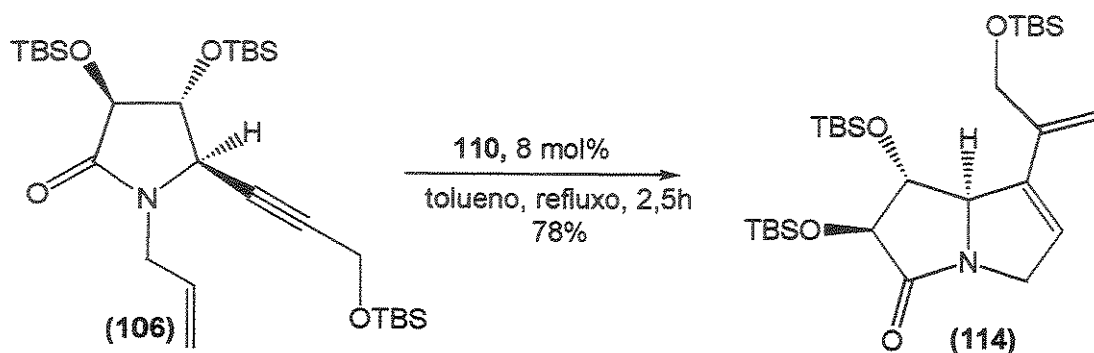


As diferenças experimentais em relação à metátese de olefinas envolvem o uso de refluxo em diclorometano e tempos maiores de reação.



Esquema 76: Mecanismo geral proposto para a metátese de eninos intramolecular.

O composto **106** foi submetido às condições de metátese de eninos, empregando o catalisador de Grubbs (**110**). As condições otimizadas, que levaram à obtenção do produto ciclado **114** em 78% de rendimento (Esquema 77) foram a utilização de 8 mol% do catalisador, em refluxo de tolueno, por 2,5 horas.



Esquema 77: Metátese de 106 empregando o catalisador de Grubbs.

O composto 114 foi isolado e caracterizado por métodos espectroscópicos. Observou-se que, uma vez isolado por cromatografia em coluna, decompõe-se rapidamente quando dissolvido em clorofórmio. Entretanto, é relativamente estável em solventes apolares não próticos, como benzeno e deve ser mantido seco, sob atmosfera inerte.

A atribuição dos sinais foi realizada com o auxílio de um espectro bidimensional de COSY ^1H - ^1H . Uma expansão do espectro de RMN ^1H está apresentada na Figura 23.

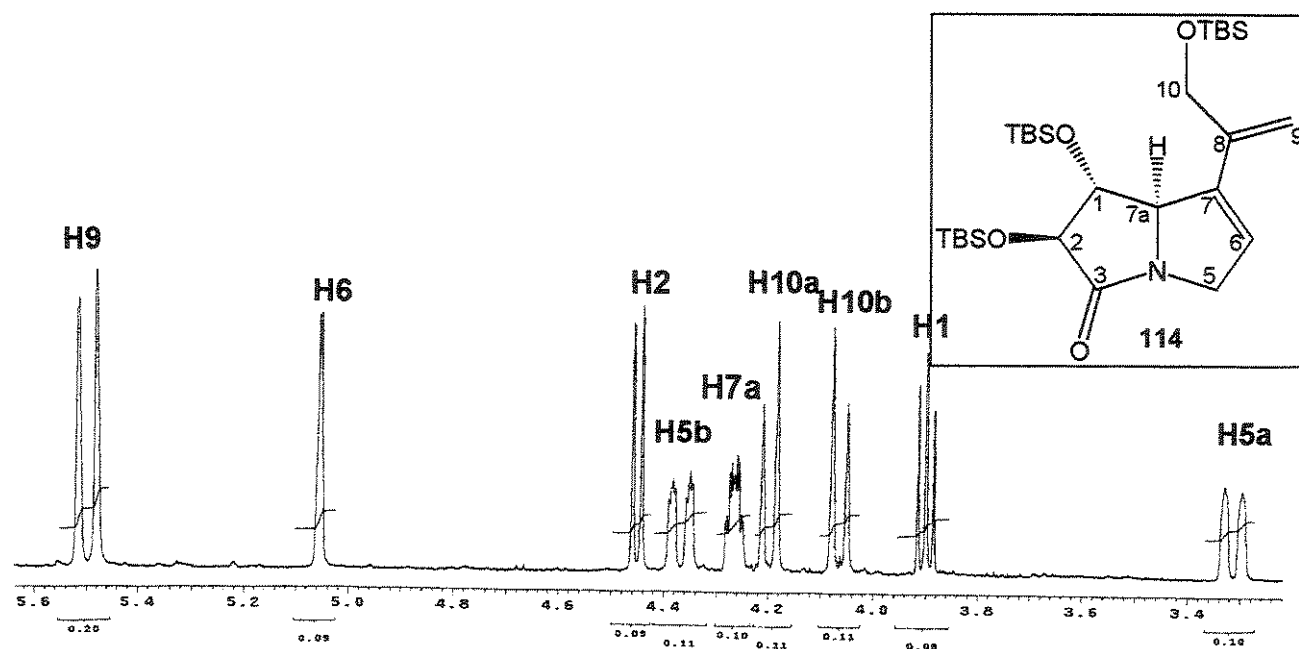
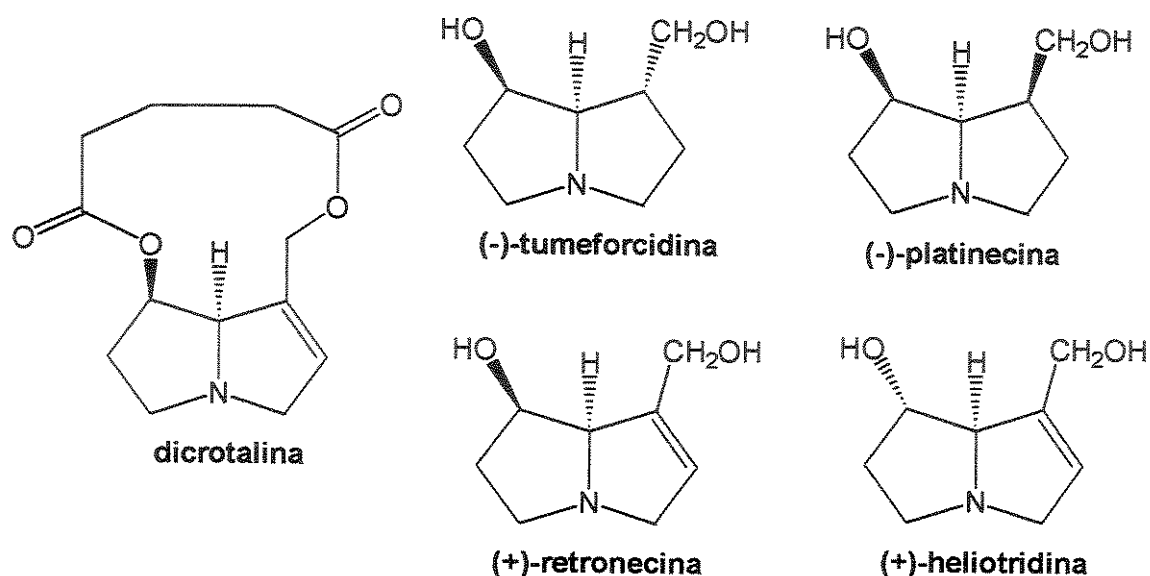


Figura 23: Espectro parcial de RMN ^1H (500 MHz, C_6D_6) de 114.

O composto 114 pode ser considerado um precursor altamente funcionalizado de pirrolizidin-3-onas-1,7-dissubstituídas, as quais são encontradas em vários alcalóides¹⁴⁸.

Os alcalóides pirrolizidínicos são encontrados na Natureza, sendo constituídos de uma porção ácida, o ácido nécico, e de uma porção básica, denominada base necínica. As bases necínicas constituem-se de pirrolizidinas hidroxiladas, tais como as apresentadas no Esquema 78. A dicrotalina é um alcalóide pirrolizidínico que possui a (+)-retronecina como base necínica.



Esquema 78: Algumas bases necínicas naturais.

A grande maioria destes alcalóides é extremamente tóxica, possuindo ação hepatotóxica¹⁴⁹ e alguns são carcinogênicos¹⁵⁰. Entretanto, alguns membros da família dos alcalóides pirrolizidínicos mostraram ação antitumoral quando empregados na forma de N-óxido^{151a-b}. Devido à sua variada atividade biológica e interessante estrutura química, a síntese destes compostos, em sua forma enantiomericamente pura, é de grande interesse.

2.3.2.3 Considerações estereoquímicas sobre a adição de nucleófilos a íons N-acilimínio derivados do ácido tartárico

A adição de nucleófilos a íons N-acilimínio derivados do ácido tartárico, cujos resultados foram discutidos no item 2.3.2, ocorreu pela mesma face ao grupo OTBS na posição α (Figura 24).

Outros exemplos na literatura relatam a preferência para a adição *cis* como função do grupo protetor do oxigênio (Tabela 15). Em geral, quando grupos de silício¹³³ ou benzílicos¹³⁵ estão presentes, a adição procede preferencialmente *cis*, enquanto que o inverso é observado na presença do grupo O-acetila¹³⁴. Apesar dos altos níveis de estereosseleção observados, ainda não existe uma explicação satisfatória para este comportamento.

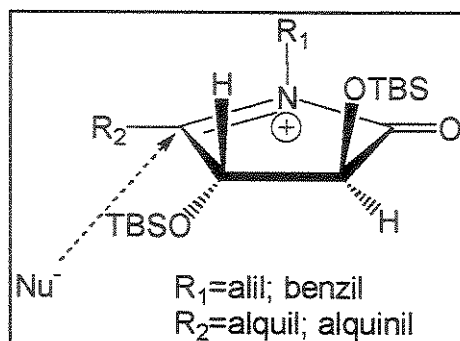


Figura 24: Curso estereoquímico para a adição de nucleófilos a íons N-acilimínio derivados do ácido tartárico.

Uma vez que a estereoquímica do produto majoritário não pode ser explicada por efeitos estéricos, alguns autores¹³³ propõem que um efeito estereoeletrônico do tipo Cieplak possa estar envolvido. A hipótese levantada por Cieplak¹⁵² baseia-se no fato de que a estabilidade relativa do estado de transição para a formação de uma ligação em um centro trigonal depende não somente do tamanho dos ligantes alílicos, mas também de sua capacidade doadora σ e π . Desta forma, interações hiperconjugativas entre orbitais antiperiplanares ricos em elétrons e orbitais antiligantes adjacentes podem ser responsáveis pela seleção de faces e dirigir o curso estereoquímico de muitas reações^{153a,b}. A estabilização oferecida ao orbital antiligante σ^* pelo orbital ligante σ situado na face oposta reforçaria a formação da nova ligação por efeito hiperconjugativo, desde que a geometria entre ambos seja antiperiplanar. No caso, tem-se como resultado a formação de uma ligação C-C *cis* ao grupo OTBS ($\sigma_{\text{C-O}}$ mais pobre em elétrons) e *trans* à ligação C-H ($\sigma_{\text{C-H}}$ mais rico em elétrons), de acordo com a Figura 25. A participação do ácido de Lewis nestas interações também não pode ser descartada^{153b}.

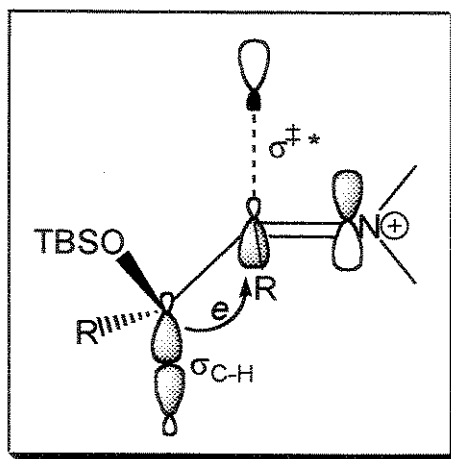


Figura 25: Modelo de Cieplak para explicar a estereosseletividade facial π .

De acordo com Danishefsky e col.¹⁵³ a energia de estabilização dos orbitais por efeito conjugativo compensaria a energia torsional da cadeia carbônica, mesmo em sistemas cíclicos de 5 e 6 membros.

Apesar de não dispormos de comprovação experimental para o sistema em questão, acredita-se que esta hipótese não pode ser totalmente descartada.

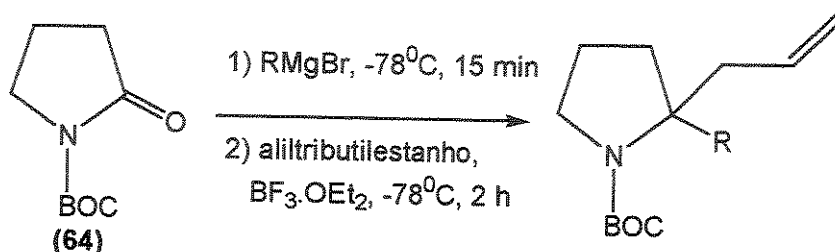
Adicionalmente, nós observamos um aumento na seletividade facial *cis* em função do tamanho do grupo protetor do nitrogênio: em geral, íons N-acilimínio protegidos com o grupo benzila foram mais seletivos do que os análogos *N*-alilados. Além disso, íons N-acilimínio 5-butil-substituídos foram mais seletivos do que os análogos 5-metil ou 5-alquil-substituídos (Tabelas 17 e 18). O aumento de seletividade em função do tamanho destes grupos pode ser atribuído a um efeito alílico do tipo A^{1,3} entre o grupo protetor do nitrogênio e o substituinte na posição 5. Considerando que existe uma tendência estereoeletrônica para a adição *cis* em relação ao grupo OTBS vizinho, grupos substituintes ligados ao nitrogênio e na posição 5 bloqueariam mais eficientemente a face *re* (Figura 24) por efeito alílico A^{1,3}, levando ao produto *cis*-amidoalquilado em maiores excessos diastereoisoméricos. Por outro lado, quando o grupo substituinte em 5 possui um menor efeito estérico, o efeito alílico A^{1,3} seria aliviado levando a menores excessos diastereoisoméricos do produto *cis*-amidoalquilado.

2.4 Conclusões

- i) A adição de alquilítio e acetiletos de lítio à carbonila de imidas quirais derivadas do ácido tartárico levou ao isolamento de 2-hidróxi-lactamas que foram empregadas como precursoras de íons N-acilimínio cíclicos, após tratamento com $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ como ácido de Lewis.
- ii) A adição de um segundo nucleófilo de carbono permitiu a síntese de 2-pirrolidinonas 5,5-dissubstituídas em rendimentos de 36-66%, após duas etapas e em 33 a >95% de excesso diastereoisomérico.
- iii) A redução dos íons N-acilimínio com trietilsilano levou ao isolamento de 2-pirrolidinonas 3,5-*trans*-dissubstituídas em rendimentos de 50-66%, após duas etapas, e em 80 a >95% de excesso diastereoisomérico.
- iv) As 2-pirrolidinonas 1,5-dialiladas foram ciclizadas em condições de metátese de olefinas, empregando o catalisador de Grubbs (4 mol%), permitindo o isolamento de indolizinas contendo um centro quaternário na junção de anel em rendimentos de 38-74%. Condições de metátese de eninos (8 mol % do catalisador de Grubbs) foram empregadas para a síntese de um sistema pirrolizidínico altamente funcionalizado em 78% de rendimento.
- v) O curso estereoquímico para a adição do nucleófilo foi *cis* ao substituinte OTBS ligado ao centro estereogênico vizinho, obtendo-se, preferencialmente, produtos *cis*-amidoalquilados. O modelo de Cieplak que leva em consideração efeitos estereoeletrônicos hiperconjugativos para explicar a seletividade facial de muitas reações que não podem ser racionalizadas apenas por efeitos estéricos, não pode ser descartado para explicar as seletividades observadas.

2.5. Experimental

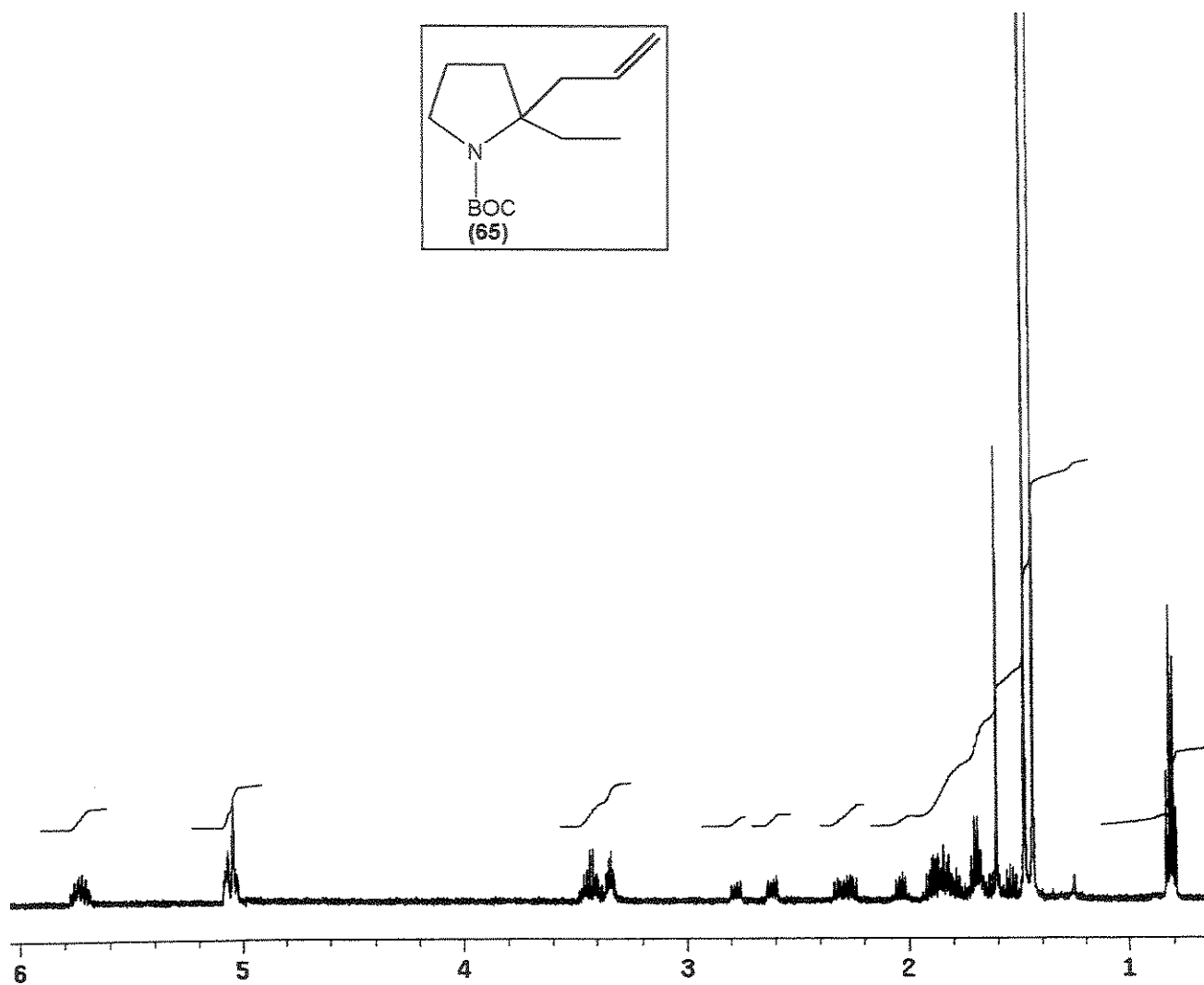
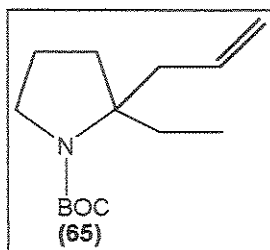
2.5.1. Procedimento geral para a adição sequencial de reagente de Grignard e de nucleófilos de Carbono à lactama 64



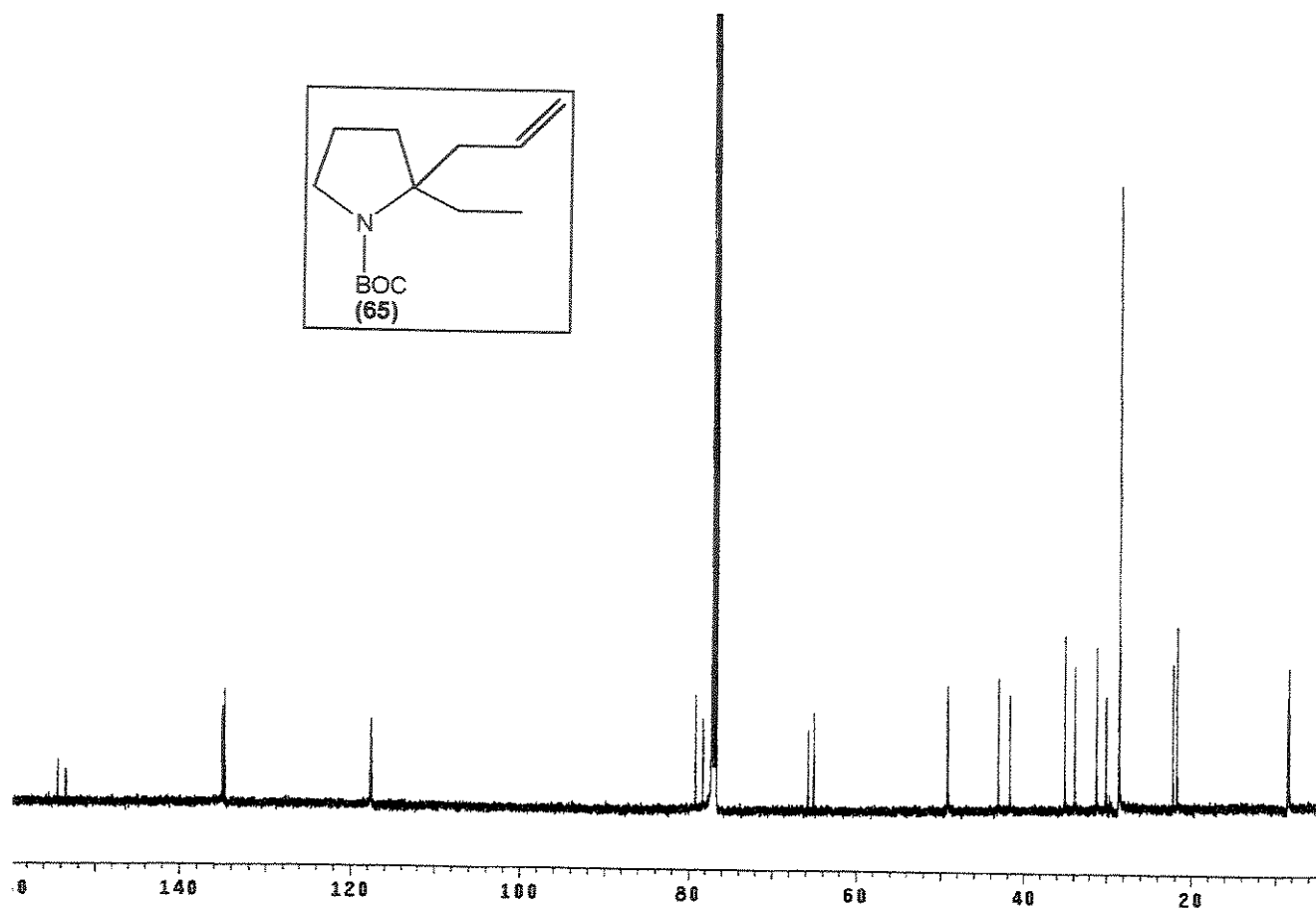
À uma solução do reagente de Grignard (0,8 M em THF), recém-preparada, adicionou-se 0,5 ml de CH_2Cl_2 e esfriou-se a -78°C , sob atmosfera de argônio. À esta solução, adicionou-se uma solução contendo 0,06 g (0,3 mmol) de 1-*tert*-butoxicarbonil-2-pirrolidinona (**64**) em 2 ml de diclorometano. Após 15 min a -78°C , uma análise por cromatografia gasosa (CG) confirmou o consumo total do reagente. Adicionou-se 0,21 ml (0,7 mmol) de aliltributilestanho e, gota-a-gota, 40 μl (0,3 mmol) de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. A mistura foi mantida nesta temperatura por 2 horas. Adicionou-se 1 ml de uma solução a 10% de KF e deixou-se sob agitação magnética a temperatura ambiente por 1 hora. Extraiu-se com 3 x 5 ml de diclorometano, secou-se com MgSO_4 e evaporou-se o solvente em evaporador rotatório.

1-*tert*-butoxicarbonil-2-alil-2-etil-pirrolidina (**65**)

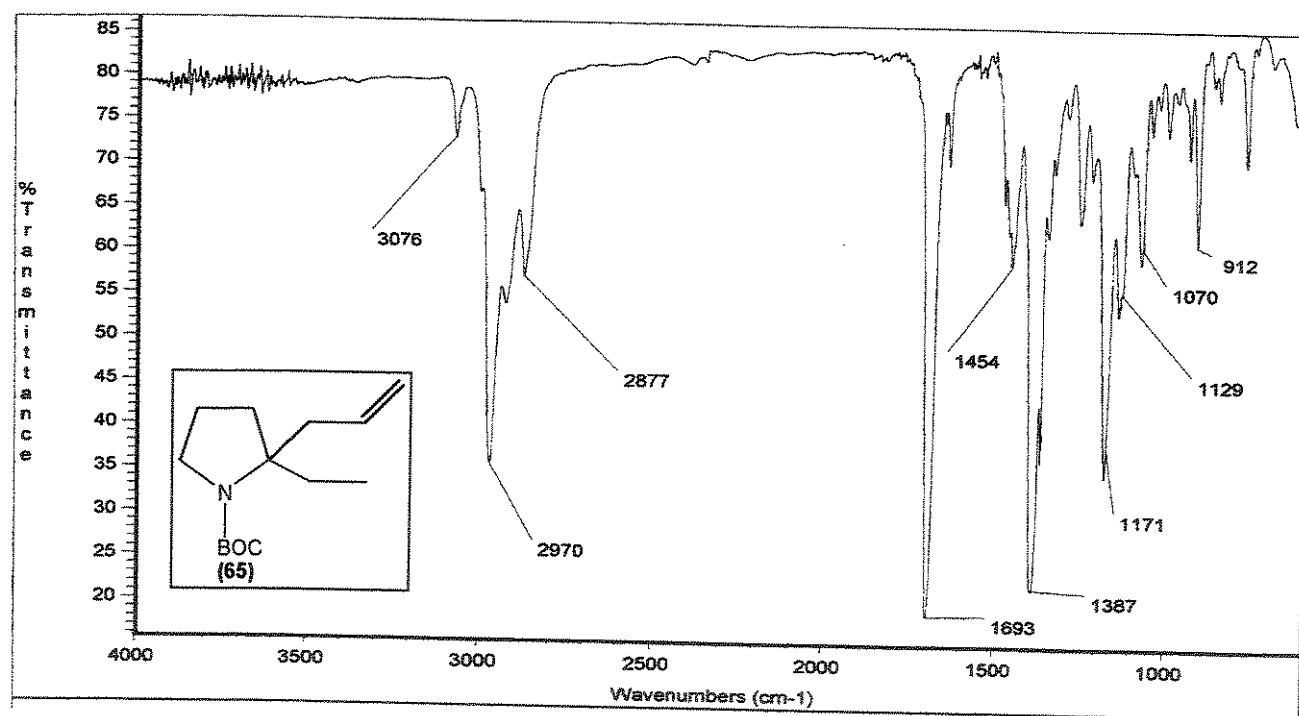
- **Fórmula Molecular:** $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}_2$. **Massa Molecular:** 239 $\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$.
- **Aspecto:** líquido incolor. **Rendimento:** 62% (0,050 g), 2 etapas.
- **IV** (filme, ν , cm^{-1}): 3076, 2970, 2877, 1693, 1387.
- **RMN ^1H** (CDCl_3 , TMS, ppm): δ 0,82 (t, $J=7,0$ Hz, 3H); 1,44 (s, 6H); 1,48 (s, 3H); 1,50-2,35 (m, 6H); 2,62 (dd, $J=6,6$ e 13,2 Hz, 1H); 2,78 (dd, $J=6,6$ e 13,2 Hz, 1H); 3,39 (m, 2H); 5,06 (m, 2H); 5,73 (m, 1H).
- **RMN ^{13}C** (CDCl_3 , ppm): δ 153,4 e 154,4 (C); 135,1 e 134,8 (CH); 117,7 e 117,5 (CH_2); 79,2 e 78,4 (C); 65,8 e 65,1 (C); 49,2 e 49,1 (CH_2); 43,2 e 41,8 (CH_2); 35,1 e 33,9 (CH_2); 31,2 e 30,1 (CH_2); 28,6 e 28,5 (CH_3); 21,7 e 22,2 (CH_2); 8,4 e 8,5 (CH_3);
- **EMAR** (70 eV): m/z , $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{-C}_4\text{H}_9\text{-C}_3\text{H}_5$, calculado: 142,17680; observado: 142,17611.



Espectro 36: RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 65.



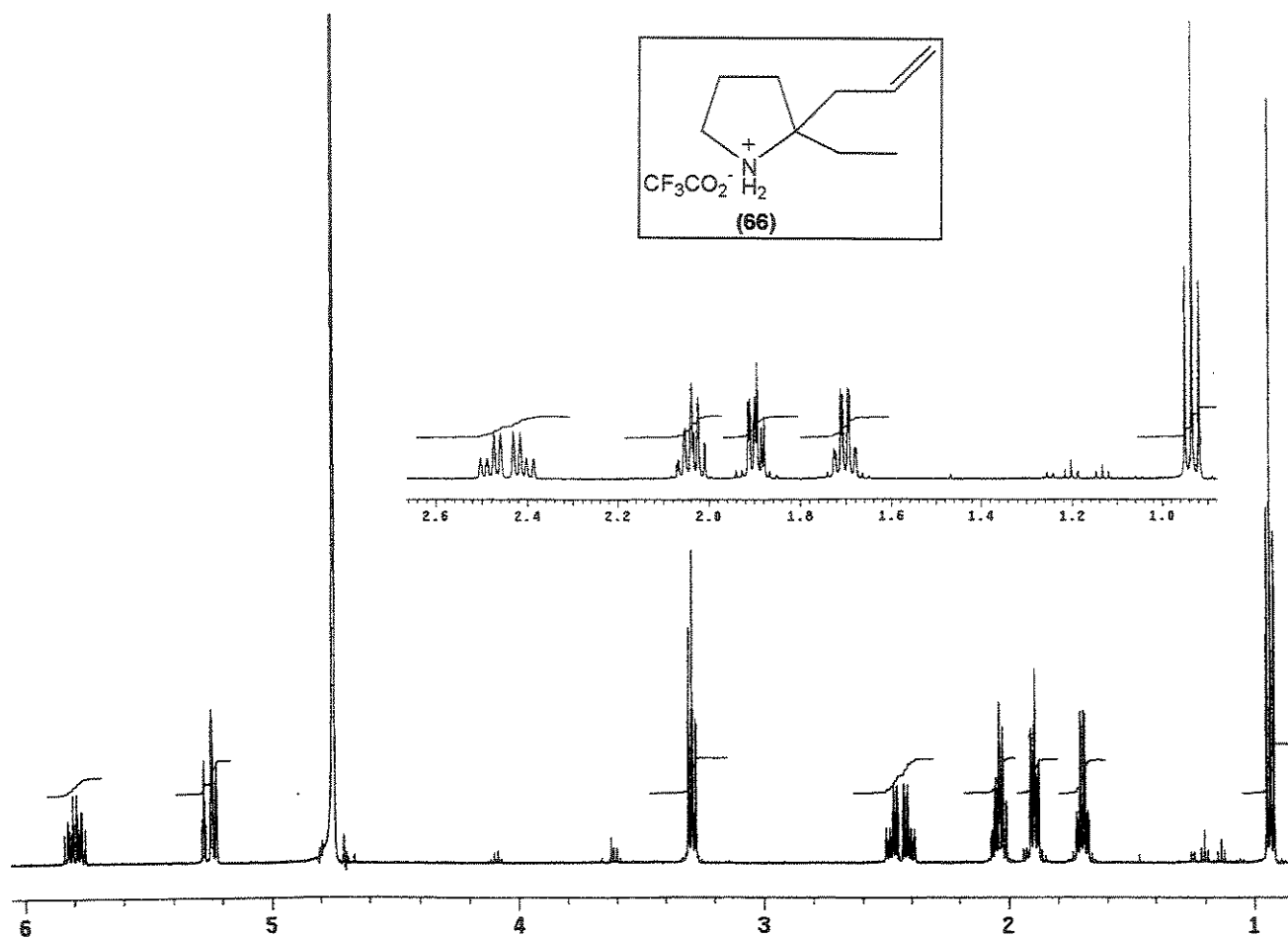
Espectro 37: RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz) do composto 65.



Espectro 38: IV (filme) do composto 65.

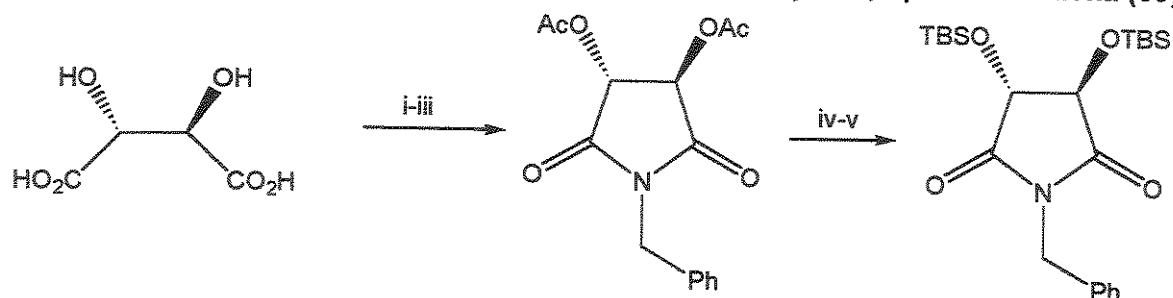
Trifluoroacetato de 2-álil-2-etil-pirrolidina (66)

- **Fórmula Molecular:** $C_{11}H_{18}NO_2F_3$.
- **Aspecto:** sólido branco. **Rendimento:** 95% (0,029 g).
- **RMN 1H (D_2O , ppm):** δ 0,93 (t, $J=7,0$ Hz, 3H); 1,70 (q, $J=7,0$ Hz, 2H); 1,89 (m, 2H); 2,04 (m, 2H); 2,41 (dd, $J=7,0$ e 14,0 Hz, 1H); 2,48 (dd, $J=7,0$ e 14,0 Hz, 1H); 3,29 (t, $J=7,0$ Hz, 2H); 5,24 (m, 2H); 5,79 (m, 1H).
- **RMN ^{13}C (D_2O , ppm):** δ 163,0 (q, $^2J_{(C-F)}=36$ Hz, C); 131,3 (CH); 120,9 (CH₂); 116,5 (q, $^1J_{(C-F)}=292$ Hz, C); 70,8 (C); 44,6 (CH₂); 38,3 (CH₂); 33,6 (CH₂); 27,8 (CH₂); 22,5 (CH₂); 7,7 (CH₃).



Espectro 39: RMN 1H (D_2O , 300 MHz) do composto 66.

2.5.2. Síntese de (3*R*,4*R*)-1-benzil-3,4-di-(*tert*-butildimetilsilil)óxi-2,5-pirrolidinodiona (69)

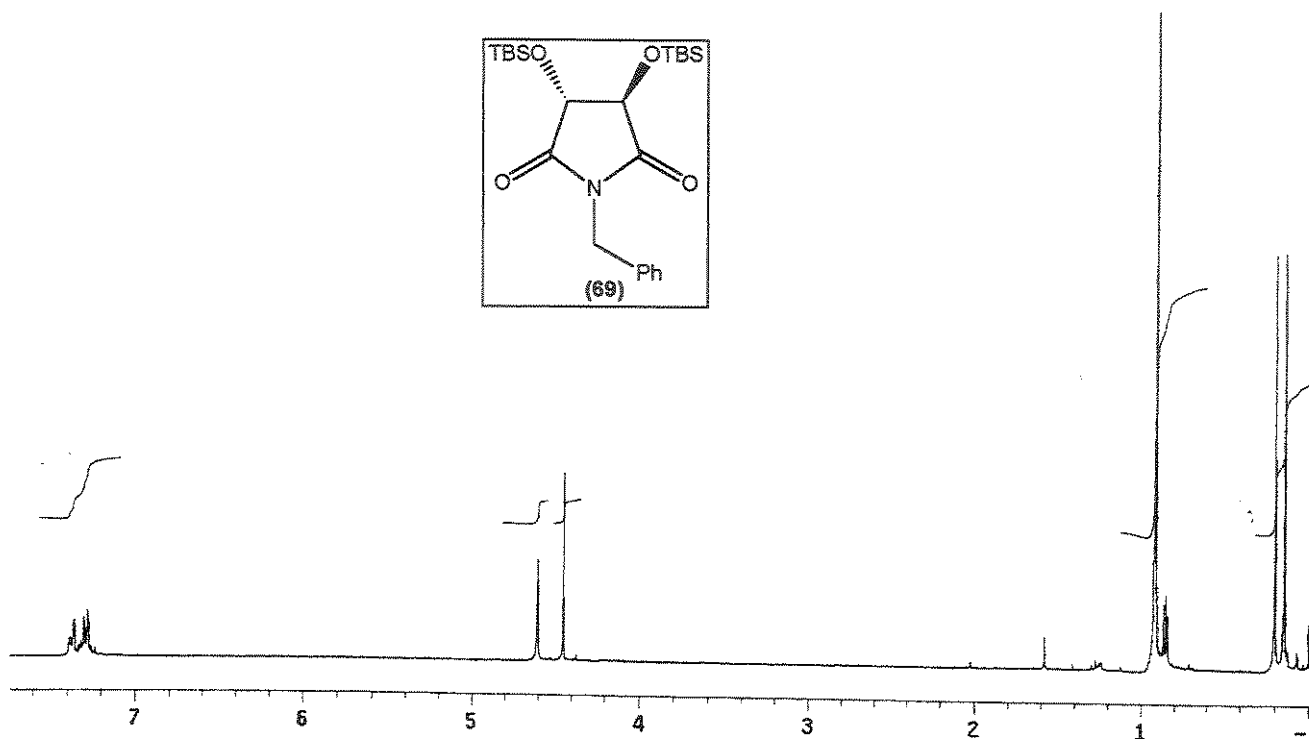
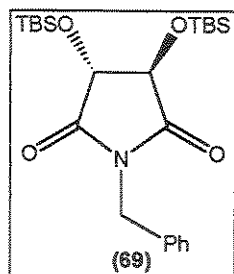


- i) Em um balão monotubulado de 50 ml, misturou-se 1,0 g (6,7 mmol) de ácido L-(+)-tartárico (68) e 9 ml de CH_3COCl . Aqueceu-se a mistura ao refluxo por 24 horas, removeu-se o cloreto de acetila por destilação a pressão normal;
- ii) O resíduo da etapa anterior foi dissolvido em 20 ml de diclorometano. Adicionou-se 0,8 ml (7,3 mmol) de benzilamina e manteve-se a mistura a t.a., sob agitação magnética por 3 horas. Ao final deste tempo, o solvente foi removido em evaporador rotatório;
- iii) Adicionou-se 5 ml de CH_3COCl e a mistura foi aquecida ao refluxo por 5 horas e o solvente foi removido por destilação a pressão normal. Filtrou-se o óleo bruto em sílica gel, obtendo-se um sólido incolor;
- iv) Ao sólido formado na etapa anterior, adicionou-se 5 ml de etanol absoluto e esfriou-se a mistura a 0°C . Foram adicionados, gota-a-gota, 3 ml de CH_3COCl , mantendo-se sob agitação magnética e t.a. por 5 horas. O solvente foi removido em evaporador rotatório. Diluiu-se o resíduo com 5 ml de tolueno e evaporou-se à vácuo, repetindo-se esta operação por 3 vezes;
- v) O sólido obtido foi dissolvido em 2,8 ml de DMF, adicionou-se 0,7 g (9,8 mmol) de imidazol e 1,5 g (10,2 mmol) de cloreto de *tert*-butildimetilsilila. A mistura foi mantida sob agitação magnética por 12 horas a t.a. Diluiu-se a mistura reacional com 2 ml de água e extraiu-se com 3 x 15 ml de diclorometano. Lavou-se a fase orgânica com 2 x 2 ml de sol. saturada de NaCl, secou-se com MgSO_4 e evaporou-se o solvente em evaporador rotatório. O óleo restante foi purificado utilizando-se hexano/ AcOEt (90:10, v/v) como eluente.

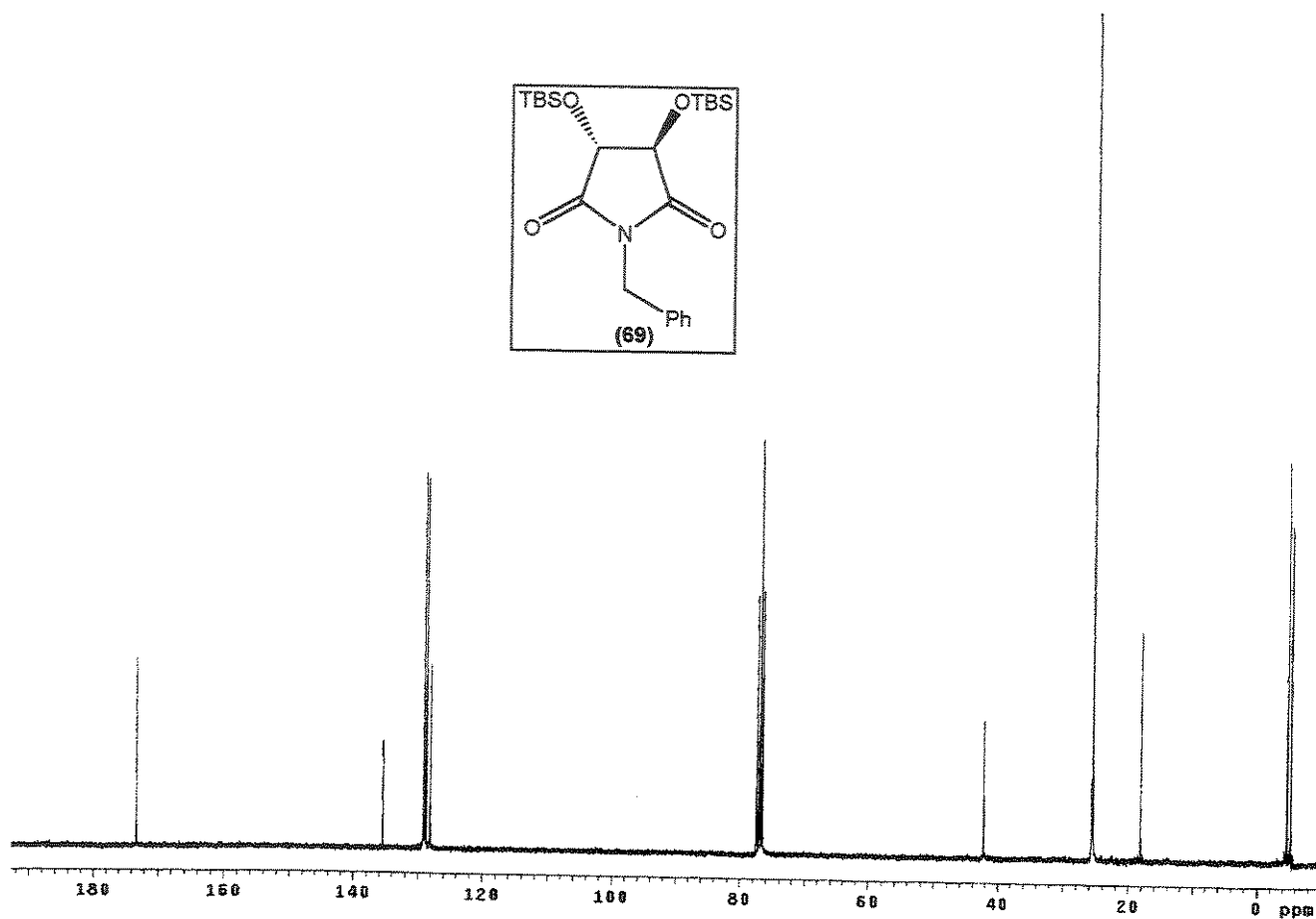
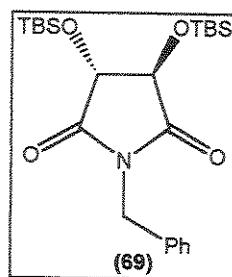
(3*R*,4*R*)-1-benzil-3,4-di-(*tert*-butildimetilsilil)óxi-2,5-pirrolidinodiona (69)^{130a}

- **Fórmula Molecular:** $\text{C}_{23}\text{H}_{39}\text{NO}_4\text{Si}_2$. **Massa Molecular:** 449 g.mol⁻¹.
- **Aspecto:** Óleo incolor viscoso. **Rendimento:** 63% (1,90 g), 5 etapas.
- $[\alpha]_{546} = +147,4^\circ$ (c 1,9; CHCl_3).
- **IV** (filme, ν , cm^{-1}): 3502, 3035, 2954, 2929, 2883, 2858, 1795, 1728, 1252, 1134, 839.
- **RMN ^1H** (CDCl_3 , ppm): δ 0,14 (s, 6H); 0,20 (s, 6H); 0,92 (s, 18H); 4,45 (s, 2H); 4,61 (s, 2H); 7,27-7,38 (m, 5H);

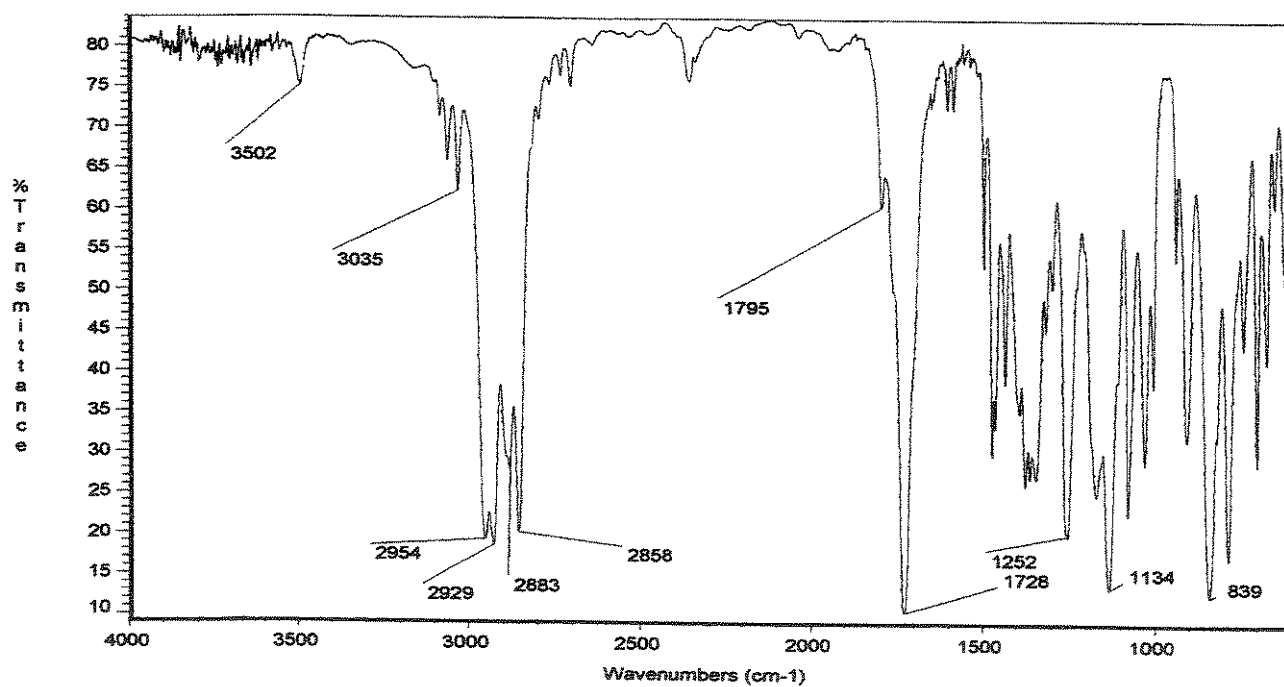
- **RMN ^{13}C** (CDCl_3 , ppm): δ -5,2 (CH_3); -4,6 (CH_3); 18,1 (C); 25,5 (CH_3); 42,3 (CH_2); 76,9 (CH); 128,1 (CH); 128,8 (CH); 129,1 (CH); 135,5 (C); 173,2 (C).
- **EMAR** (70 eV): m/z , $\text{C}_{23}\text{H}_{39}\text{NO}_4\text{Si}_2\text{-C}_4\text{H}_9$, calculado: 392,6210; observado: 392,6204.



Espectro 41: RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto (69).

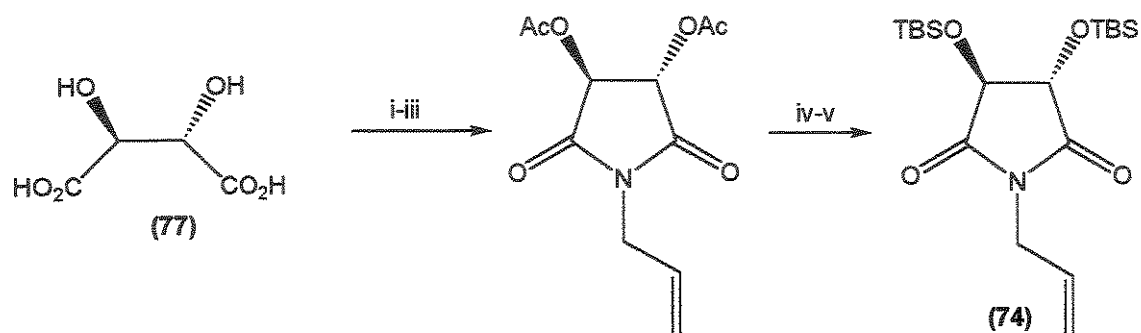


Espectro 42: RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz) do composto (69).



Espectro 43: IV (filme) do composto (69).

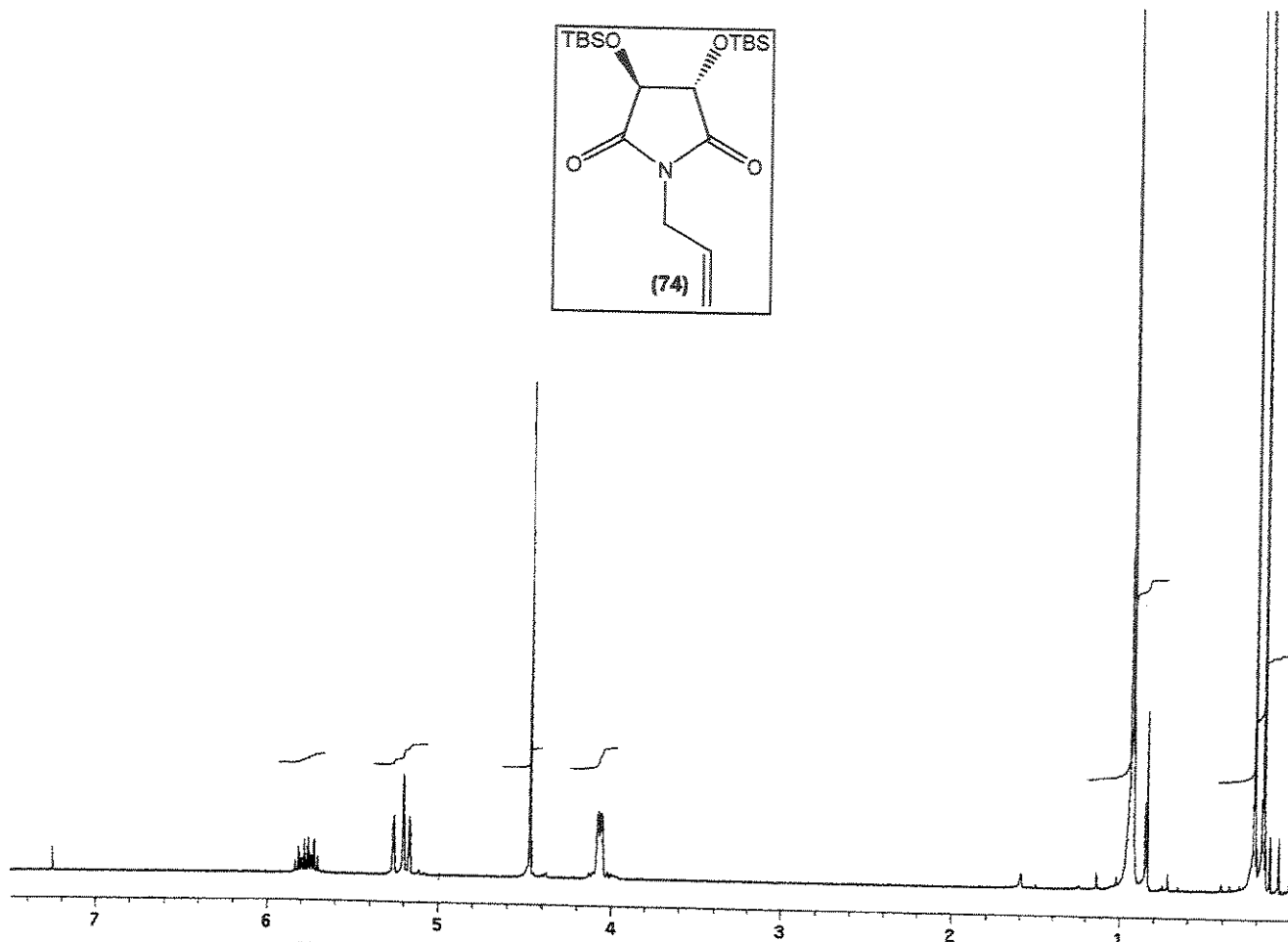
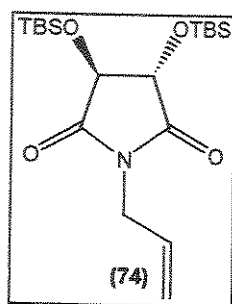
2.5.3. Síntese de (3*S*,4*S*)-N-alil-3,4-di-*tert*-butildimetilsililóxi-2,5-pirrolidinodiona (74)



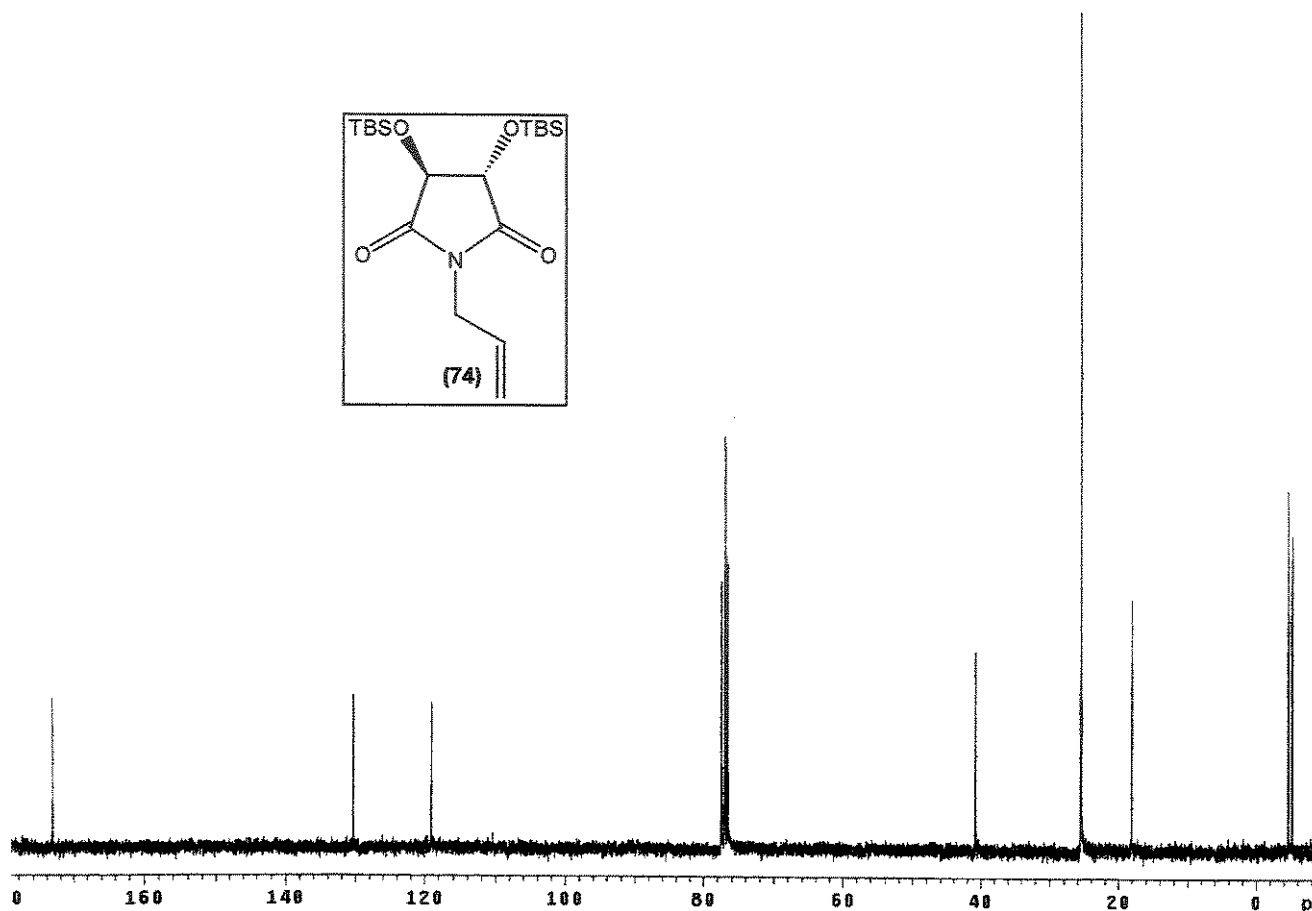
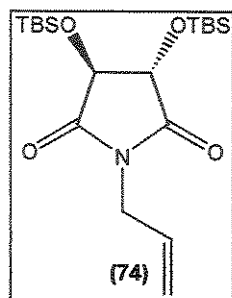
Procedimento idêntico ao descrito em 2.5.2., porém empregando o ácido D-(-)-tartárico (77), na etapa i e alilamina na etapa ii.

(3*S*,4*S*)-1-alil-3,4-di-(*tert*-butildimetilsilil)óxi-2,5-pirrolidinodiona (74)

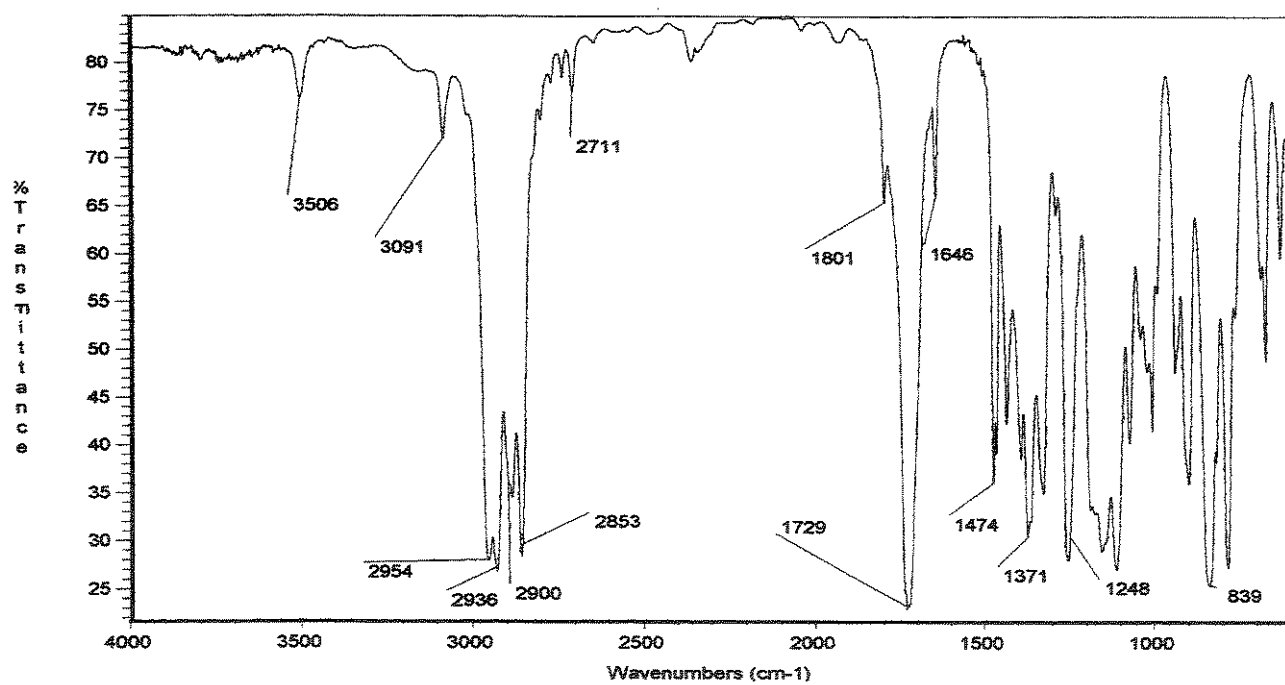
- **Fórmula Molecular:** C₁₉H₃₇NO₄Si₂. **Massa Molecular:** 399 g.mol⁻¹.
- **Aspecto:** Óleo incolor viscoso. **Rendimento:** 83% (2,21 g), 5 etapas.
- **[α]_D²⁵** = -145,0° (c 3,0; CHCl₃).
- **IV** (filme, ν, cm⁻¹): 3506, 3091, 2954, 2936, 2900, 2853, 1801, 1729, 1646, 1371, 1248.
- **RMN ¹H** (CDCl₃, ppm): δ 0,16 (s, 6H); 0,21 (s, 6H); 0,93 (s, 18H); 4,07 (dt, J=6,2 e 1,5 Hz, 2H); 4,47 (s, 2H); 5,22 (ddd, J=17,2; 10,6 e 1,1 Hz; 2H); 5,77 (ddd, J=17,2; 5,9 e 2,2 Hz; 1H).
- **RMN ¹³C** (CDCl₃, ppm): δ -5,2 (CH₃); -4,6 (CH₃); 18,1 (C); 25,5 (CH₃); 40,8 (CH₂); 76,9 (CH); 119,1 (CH₂); 130,4 (CH); 173,1 (C).
- **EMAR** (70 eV): *m/z*, C₁₉H₃₇NO₄Si₂-C₄H₉, calculado: 342,5612; observado: 342,5623.



Espectro 44: RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 74.



Espectro 45: RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz) do composto 74.



Espectro 46: IV (filme) do composto 74.

2.5.4. Procedimento geral para adição de n BuLi às imidas 69 e 74

Em um balão monotubulado de 50 ml, sob atmosfera de argônio, dissolveu-se 0,2 mmol da imida (69 ou 74) em 2 ml de THF e esfriou-se esta solução a -78°C . Adicionou-se, gota-a-gota, 0,2 ml (0,4 mmol) de uma solução 2,0 M de n -butillítio em hexano. Manteve-se a mistura a -78°C , monitorando-se por CCD até consumo total do reagente. Ao final de 30 min., diluiu-se com NH_4Cl aq. e extraiu-se com diclorometano. Lavou-se a fase orgânica com NaCl sat., secou-se com MgSO_4 e evaporou-se o solvente em rotavapor. Este óleo levemente amarelado foi utilizado para a adição de nucleófilos de carbono e/ou redução com trietilsilano sem purificação prévia. Análise por CG mostrou a presença de 2 produtos, numa relação de 1:1.

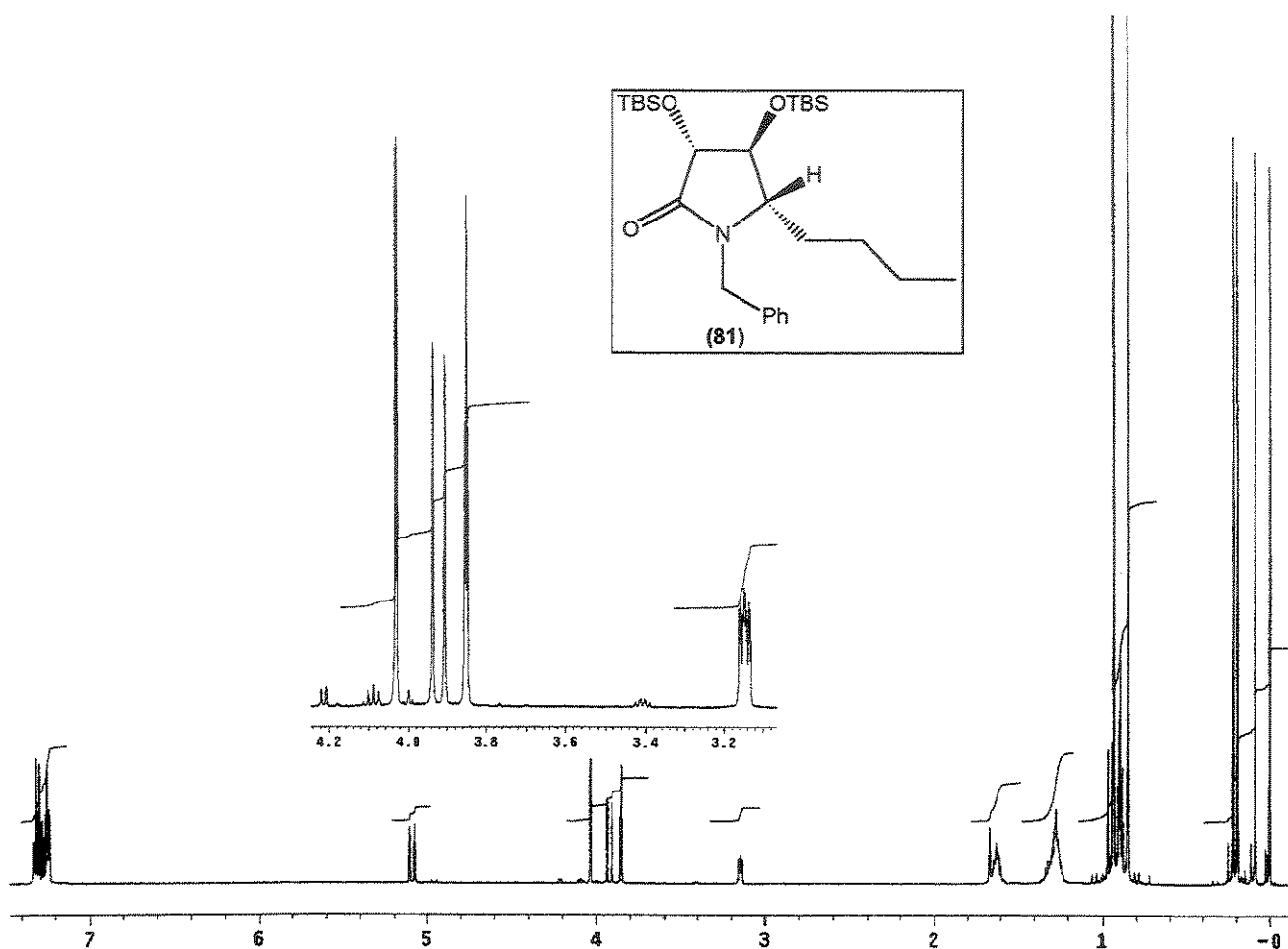
2.5.5. Procedimento geral para a redução das 2-hidroxilactamas 80 e 86

A uma solução contendo 0,30 mmol da mistura diastereoisomérica das 2-hidroxilactamas 80 ou 86 em 2 ml de diclorometano, a -78°C e sob atmosfera de argônio, adicionou-se 0,1 ml (1,0 mmol) de Et_3SiH e 80 μl (0,7 mmol) de $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$, gota-a-gota. Deixou-se a mistura a 0°C por 1h. Ao final deste tempo, adicionou-se 1 ml de H_2O e extraiu-se com 3 x 5 ml de diclorometano. Lavou-se a fase orgânica com NaCl sat., secou-se com MgSO_4 e evaporou-se o solvente. Os produtos foram purificados por cromatografia em coluna, empregando sílica 70-230 mesh e hexano/ AcOEt (92:8, v/v) como eluente.

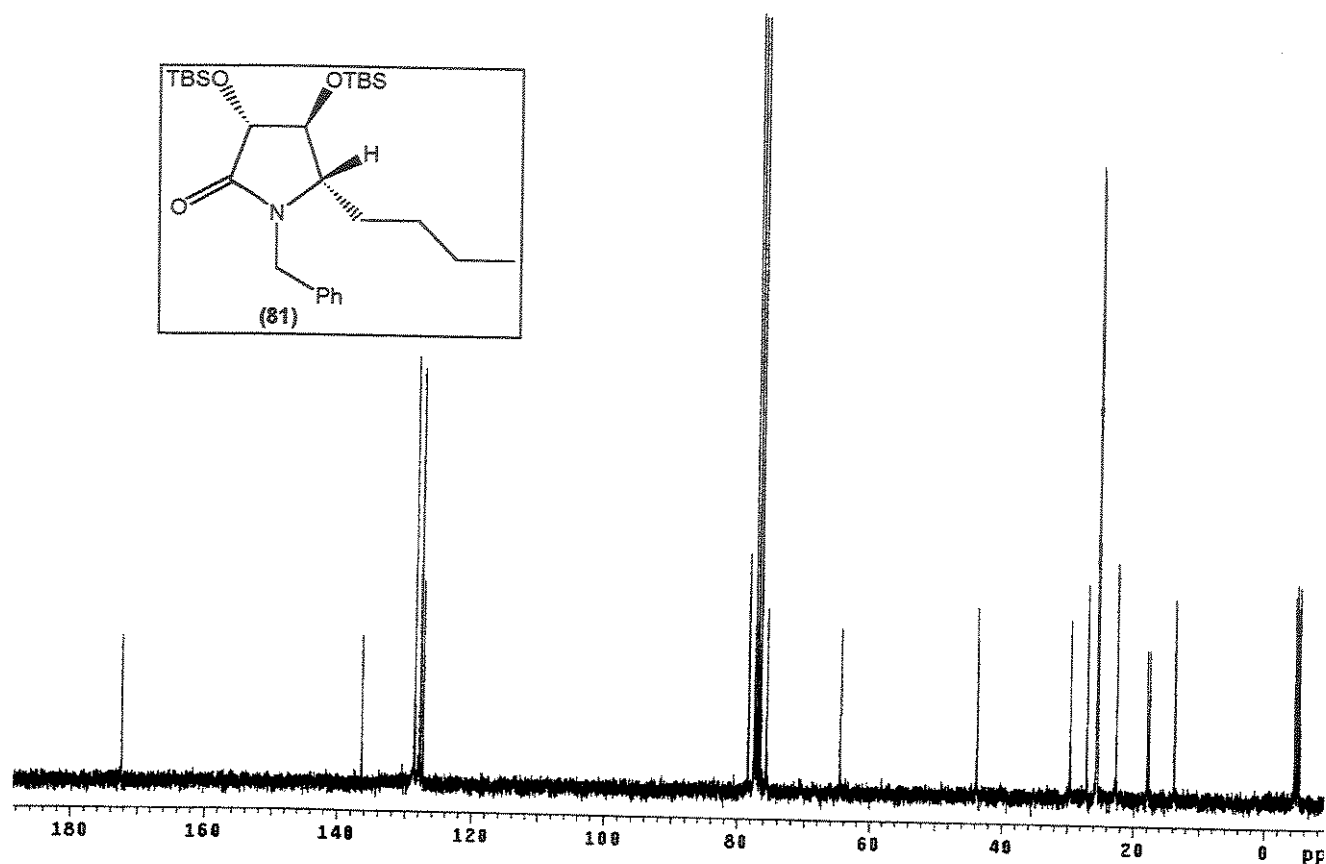
(3*R*,4*S*,5*S*)-1-benzil-3,4-di-(*tert*-butildimetilsilil)óxi-5-*n*-butil-2-pirrolidinona (81)

- **Fórmula Molecular:** $\text{C}_{27}\text{H}_{49}\text{NO}_3\text{Si}_2$. **Massa Molecular:** 491 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$.
- **Aspecto:** Líquido incolor. **Rendimento:** 60% (0,088 g), 2 etapas.
- **Mistura diastereoisomérica:** 89% e.d. (determinada por CG/EM).
- **IV** (filme, ν , cm^{-1}): 3064, 3030, 2954, 2924, 2856, 1705, 1464, 1255, 1109, 837.
- **RMN ^1H** (CDCl_3 , ppm): δ 0,01 (s, 3H); 0,09 (s, 3H); 0,20 (s, 3H); 0,22 (s, 3H); 0,85 (s, 9H); 0,90 (t, $J=7,0$ Hz, 3H); 0,94 (s, 9H); 1,2-1,3 (m, 4H); 1,6-1,7 (m, 2H); 3,15 (ddd, $J=2,0$; 2,8 e 4,9 Hz, 1H); 3,85 (t, $J=2,0$ Hz, 1H); 3,91 (d, $J=15,4$ Hz, 1H); 4,03 (d, $J=2,0$ Hz, 1H); 5,09 (d, $J=15,4$ Hz, 1H); 7,28 (m, 5H).
- **RMN ^{13}C** (CDCl_3 , ppm): δ -5,2 (CH_3); -4,9 (CH_3); -4,7 (CH_3); -4,5 (CH_3); 13,8 (CH_3); 17,7 (C); 18,0 (C); 22,6 (CH_2); 25,5 (CH_3); 25,7 (CH_3); 27,1 (CH_2); 29,7 (CH_2); 43,8 (CH_2); 64,6 (CH); 75,6 (CH); 78,4 (CH); 127,4 (CH); 127,8 (CH); 128,6 (CH); 136,4 (C); 172,3 (C).

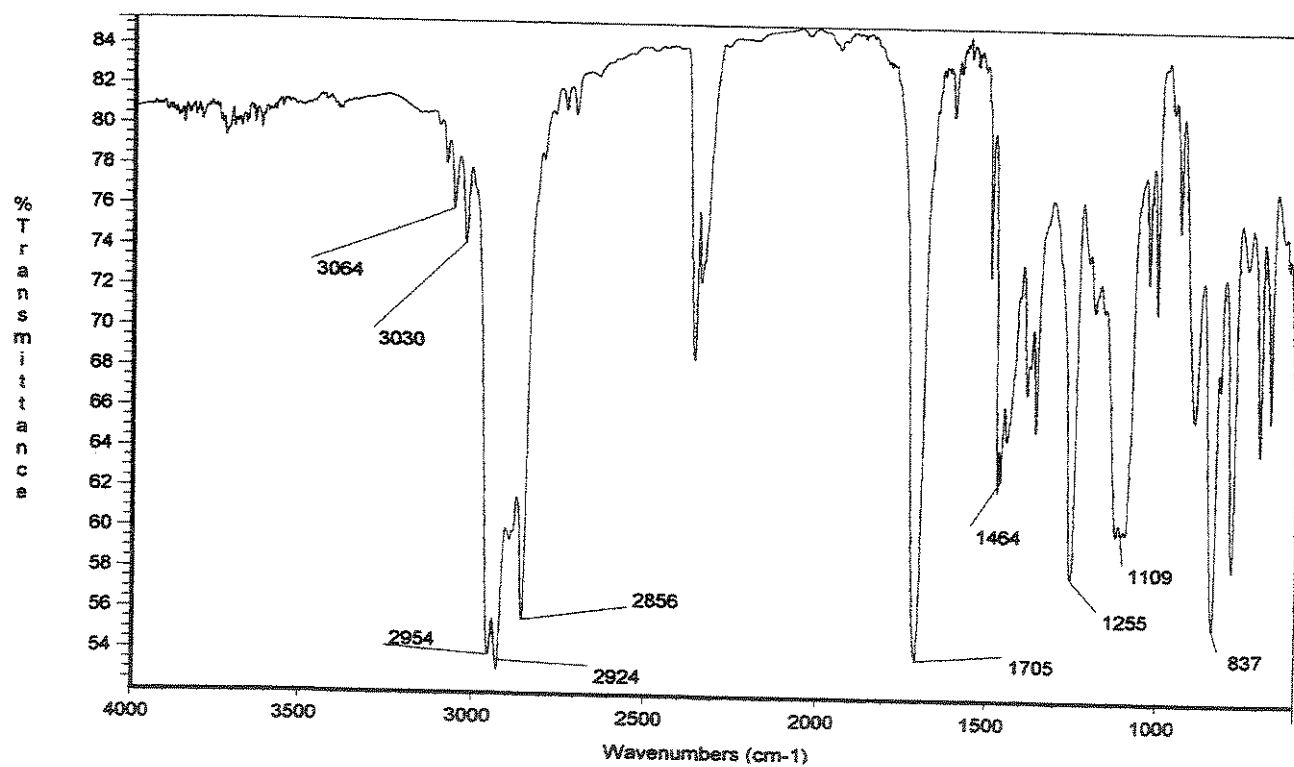
- EMAR (70 eV): m/z , $C_{27}H_{49}NO_3Si_2-C_4H_9$, calculado: 434,74500; observado: 434,74508.



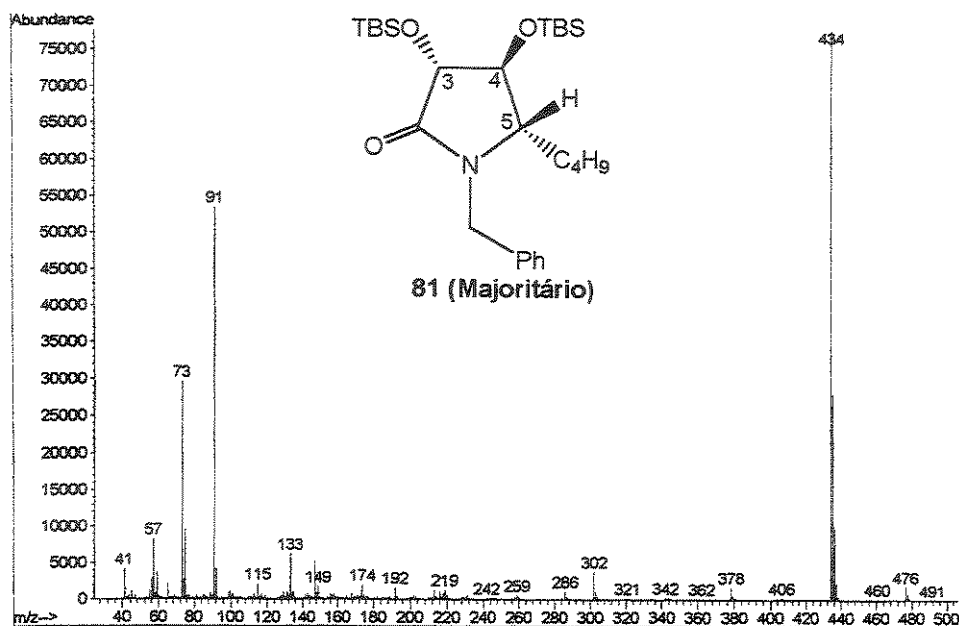
Espectro 47: RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) do composto 81 (mistura diastereoisomérica de proporção 17:1).



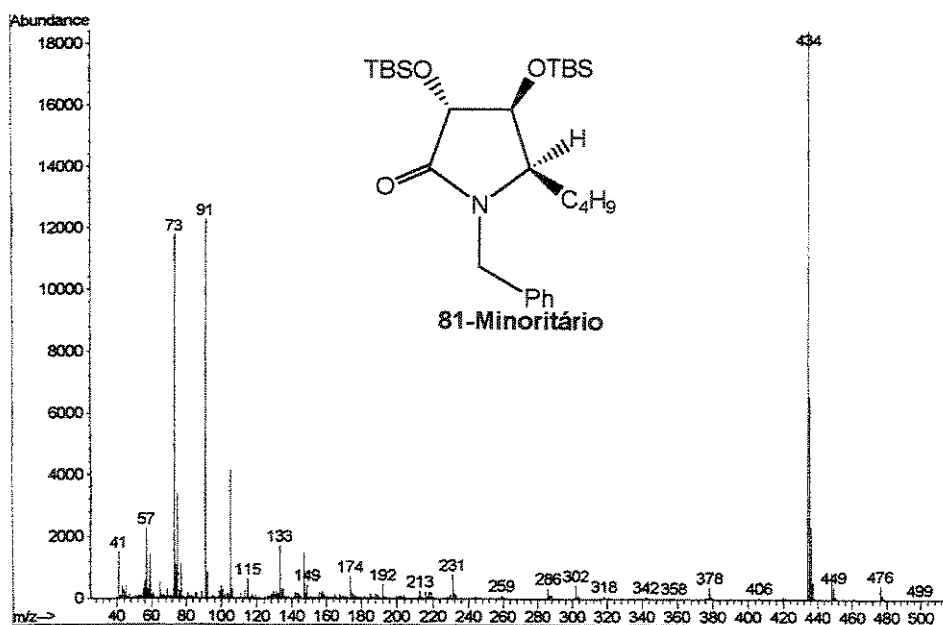
Espectro 48: RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz) do composto 81.



Espectro 49: IV (filme) do composto 81.



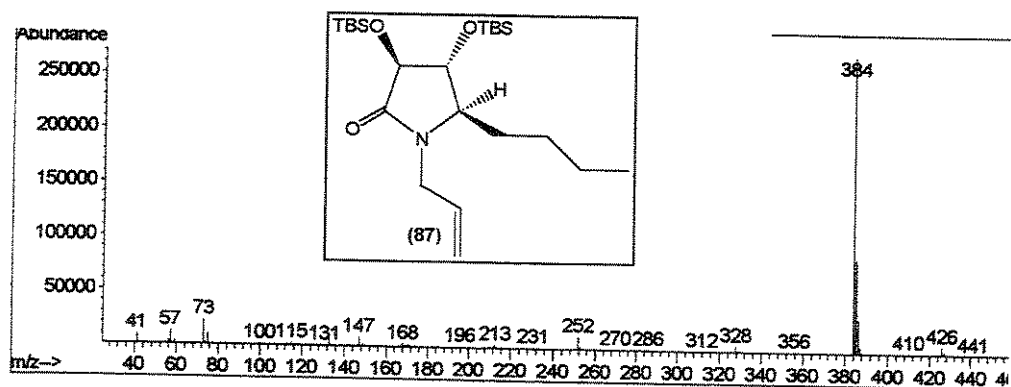
Espectro 50: EM do diastereoisômero majoritário.



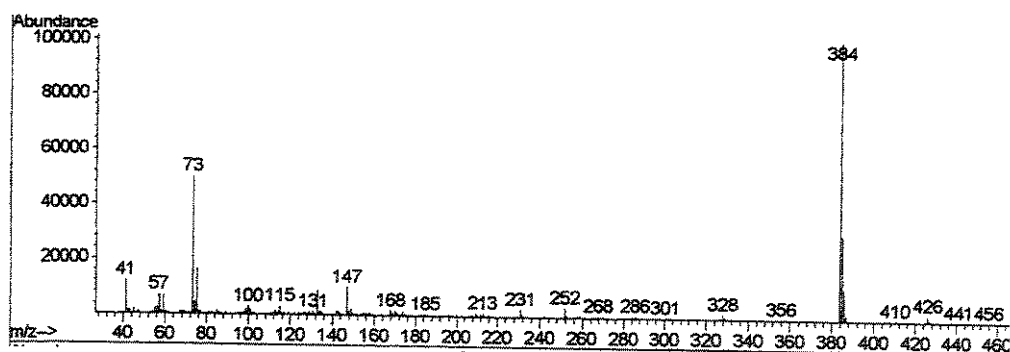
Espectro 51: EM do diastereoisômero minoritário.

(3*S*,4*R*,5*R*)-1-alil-3,4-di-(*tert*-butildimetilsilil)óxi-5-*n*-butil-2-pirrolidinona (87)

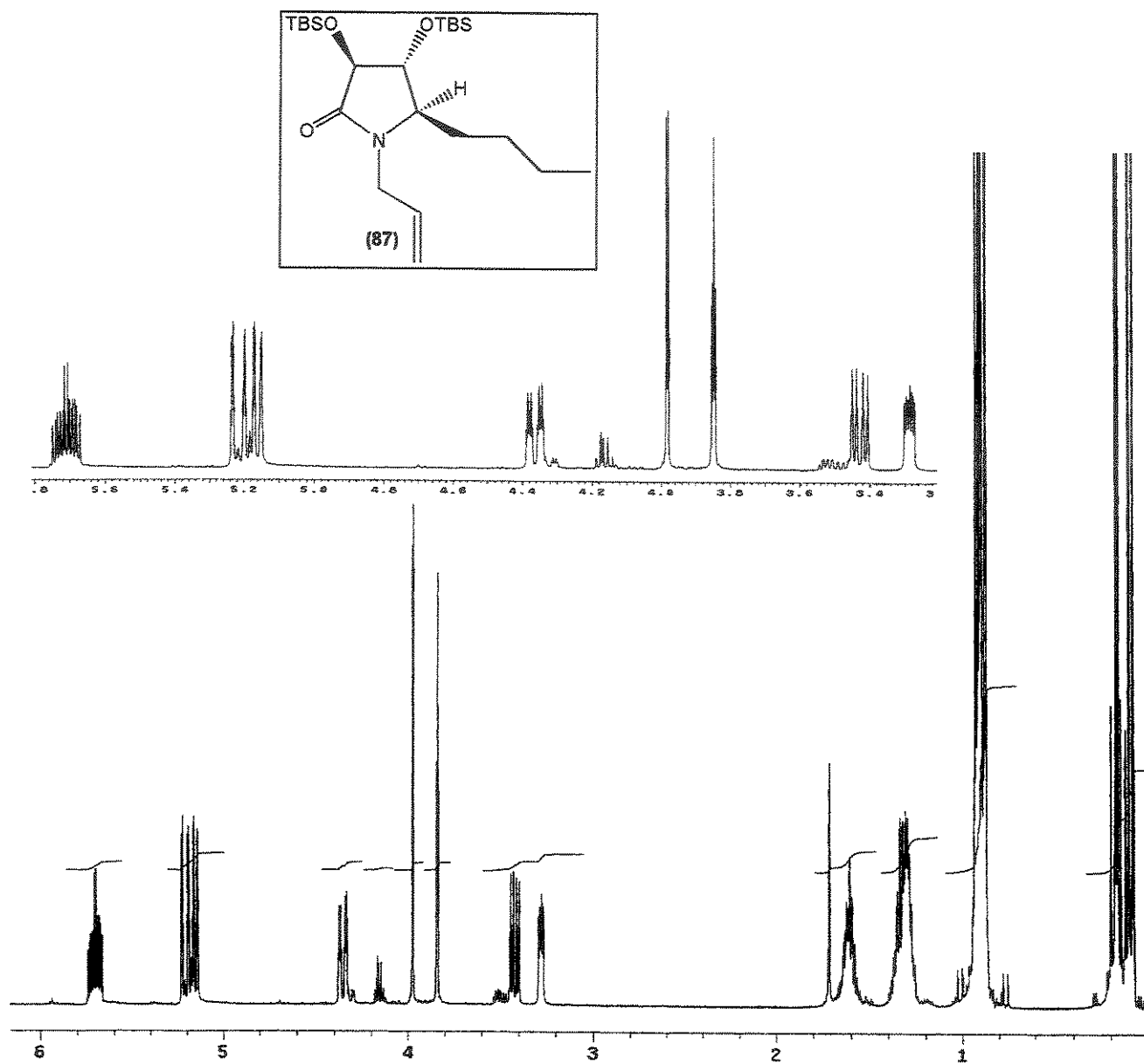
- **Fórmula Molecular:** C₂₃H₄₇NO₃Si₂. **Massa Molecular:** 441 g.mol⁻¹.
- **Aspecto:** Líquido incolor. **Rendimento:** 66% (0,088 g), 2 etapas.
- **Mistura diastereoisomérica:** 80% e.d. (determinada por CG/EM).
- **IV (filme, ν, cm⁻¹):** 3082, 2954, 2929, 2858, 1705, 1645, 1464, 1257, 1111.
- **RMN ¹H (CDCl₃, ppm):** δ 0,08 (s, 3H); 0,10 (s, 3H); 0,16 (s, 3H); 0,17 (s, 3H); 0,88 (s, 9H); 0,90 (s, 9H); 0,92 (t, *J*=7,1 Hz, 3H); 1,31 (m, 4H); 1,61 (m, 2H); 3,28 (m, 1H); 3,42 (dd, *J*=6,8 e 15,9 Hz, 1H); 3,84 (t, *J*=2,4 Hz, 1H); 3,97 (d, *J*=2,4 Hz, 1H); 4,36 (ddd, *J*=2,0; 4,4 e 16,0 Hz, 1H); 5,15 (dq, *J*=1,2 e 10,4 Hz, 1H); 5,20 (dq, *J*=2,0 e 17,0 Hz, 1H); 5,70 (m, 1H).
- **RMN ¹³C (CDCl₃, ppm):** δ -5,2 (CH₃); -4,8 (CH₃); -4,5 (CH₃); -4,4 (CH₃); 13,8 (CH₃); 17,7 (C); 18,0 (C); 22,6 (CH₂); 25,5 (CH₃); 25,7 (CH₃); 27,0 (CH₂); 29,8 (CH₂); 42,6 (CH₂); 64,6 (CH); 76,1 (CH); 78,4 (CH); 117,3 (CH₂); 132,4 (CH); 171,9 (C).
- **EMAR (70 eV):** *m/z*, C₂₃H₄₇NO₃Si₂-C₄H₉, calculado: 384,68520; observado: 384,68400.



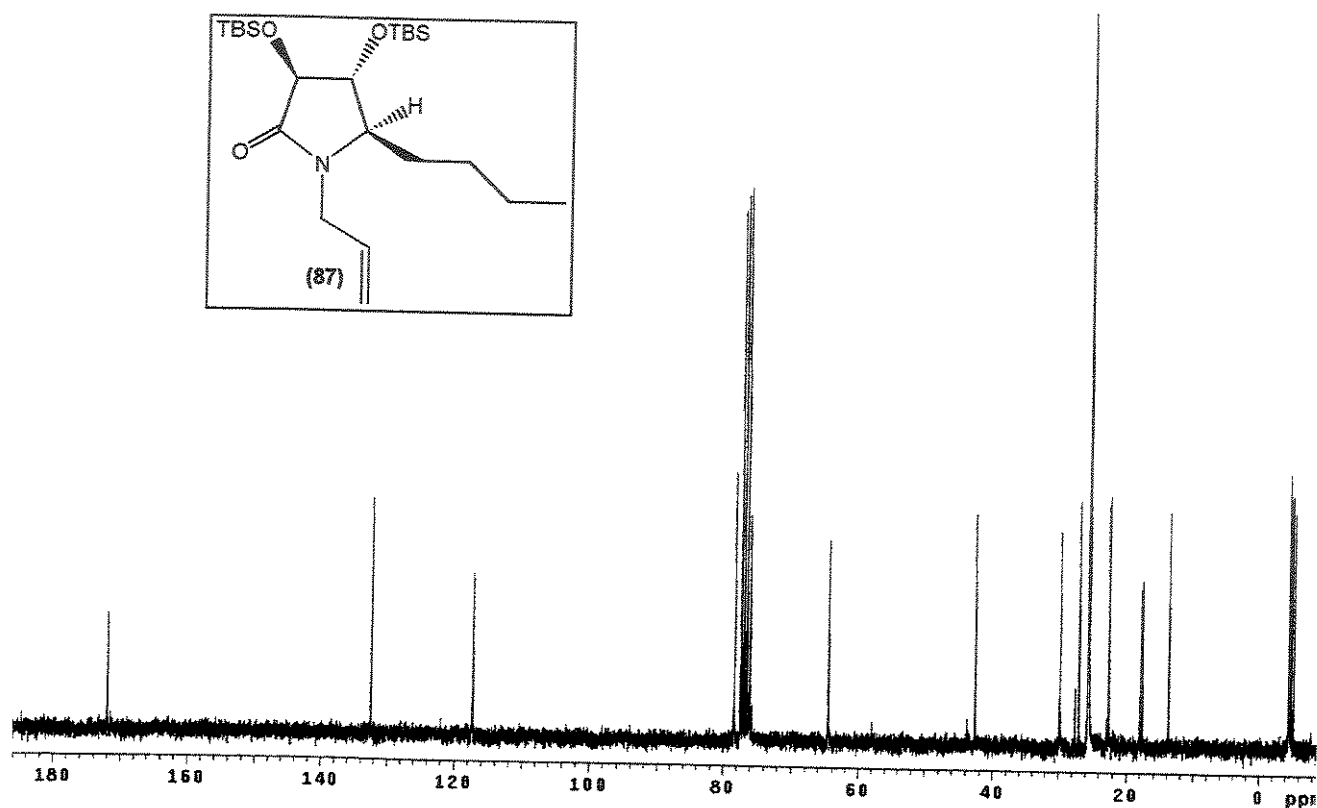
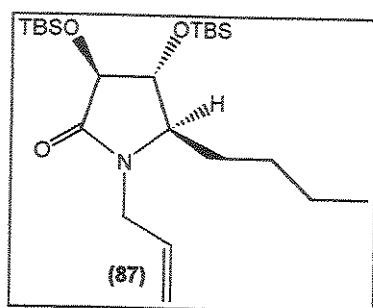
Espectro 52: EM do diastereoisômero majoritário.



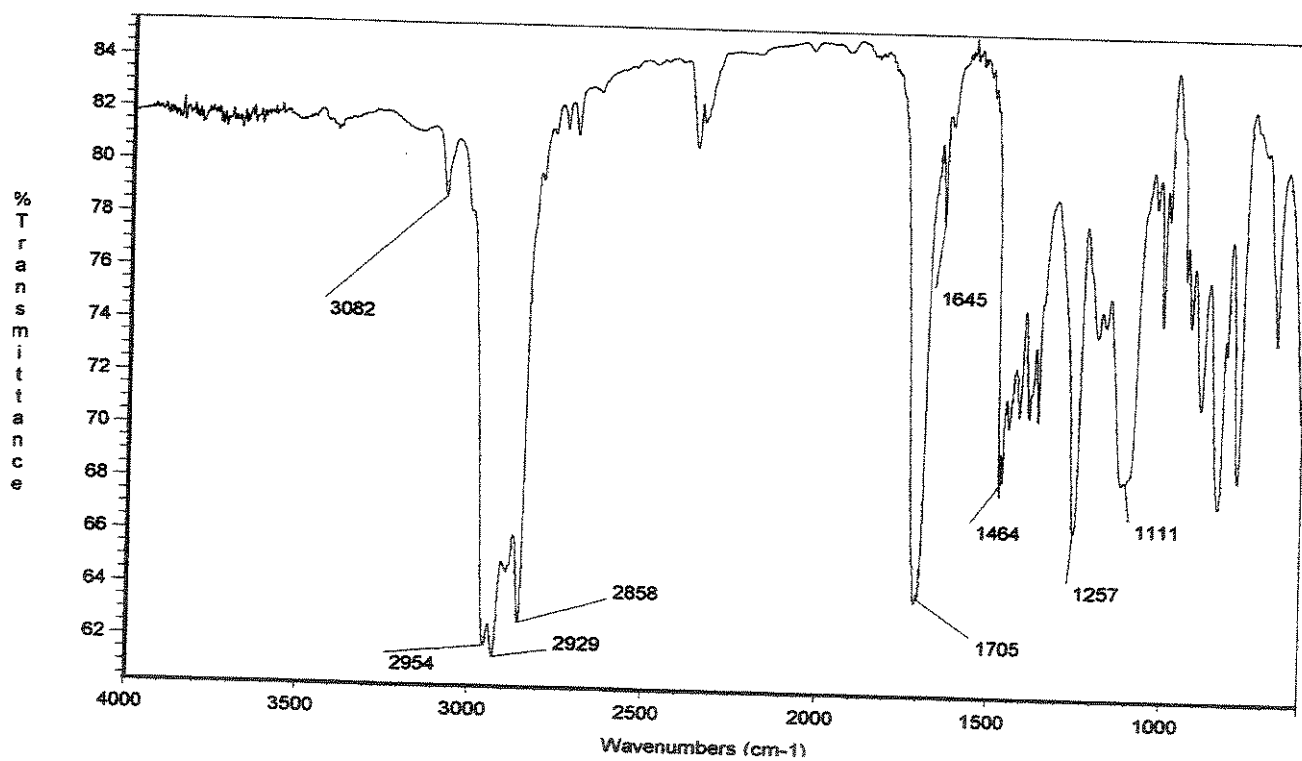
Espectro 53: EM do diastereoisômero minoritário.



Espectro 54: RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 82 (mistura diastereoisomérica de proporção 9:1).



Espectro 55: RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz) do composto 87.



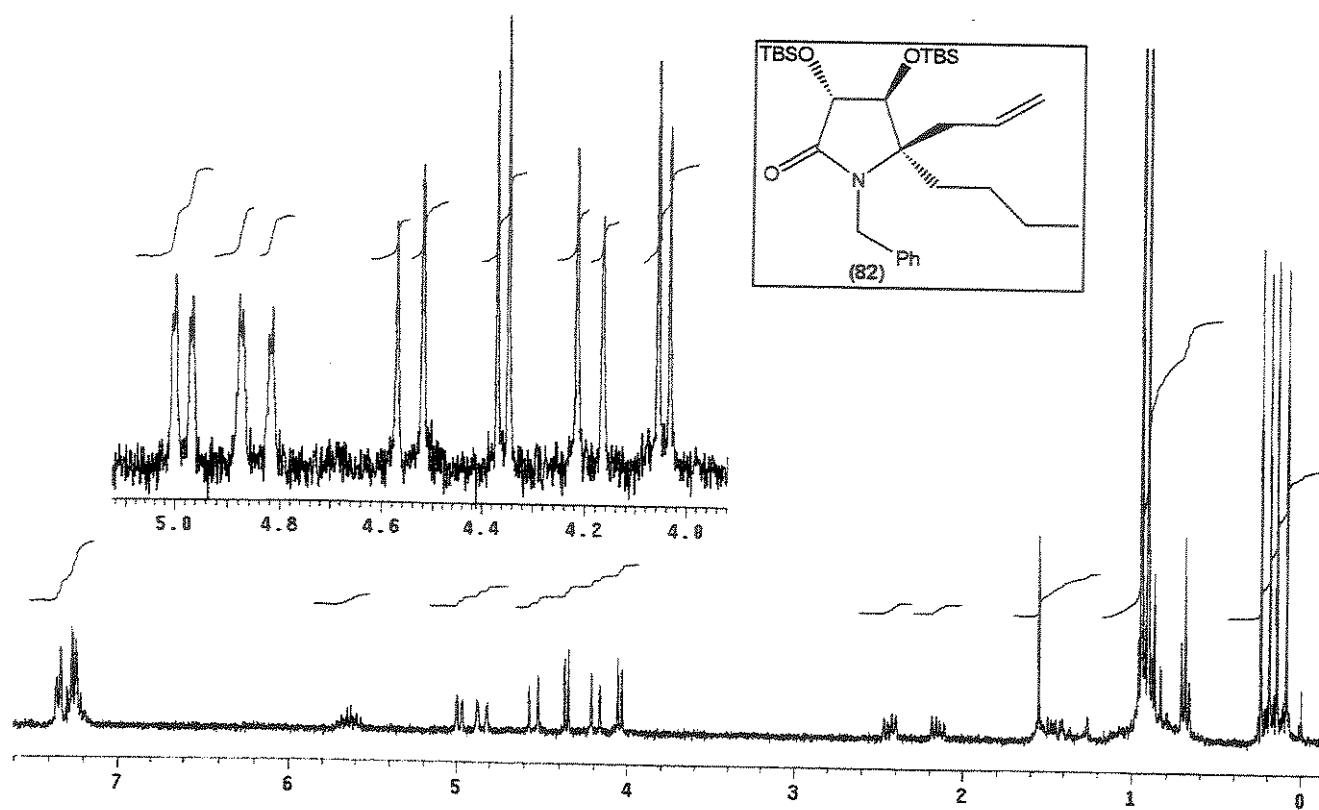
Espectro 56: IV (filme) do composto 87.

2.5.6. Procedimento geral para a adição de aliltributilestanho às 2-hidroxi-lactamas 80 e 86

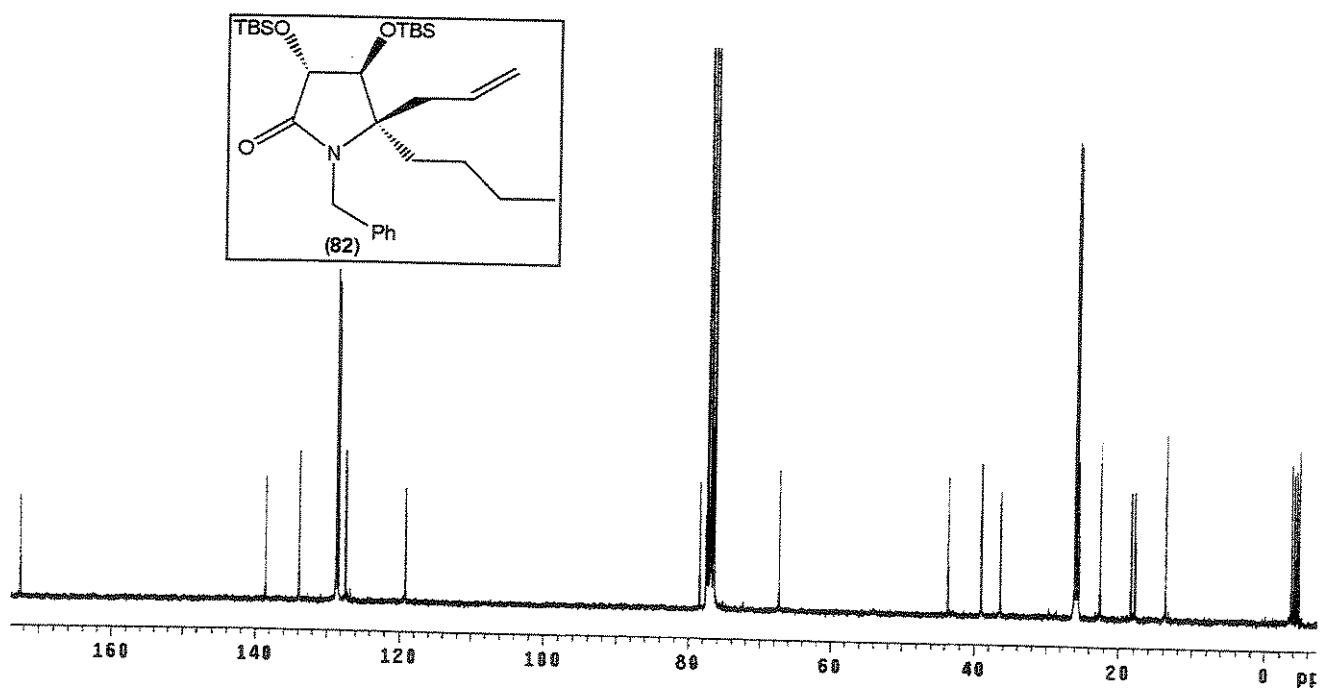
À uma solução contendo 0,2 mmol da mistura diastereoisomérica das 2-hidróxi-lactamas 80 ou 86 em 2 ml de diclorometano, a -78°C e sob atmosfera de argônio, adicionou-se 0,2 ml (0,6 mmol) de aliltributilestanho e 50 μl (0,4 mmol) de $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$, gota-a-gota. Deixou-se a mistura a 0°C por 2 horas. Adicionou-se 1 ml de KF a 10%, deixou-se agitando a t.a. por 1 hora e extraiu-se com 3 x 5 ml de diclorometano. Lavou-se a fase orgânica com NaCl sat., secou-se com MgSO_4 e evaporou-se o solvente. O óleo restante foi purificado por cromatografia em coluna utilizando hexano/AcOEt (96:4, v/v) como eluente.

(3*R*,4*S*,5*R*)-1-benzil-3,4-di-(*terc*-butildimetilsilil)óxi-5-alil-5-*n*-butil-2-pirrolidinona (82):

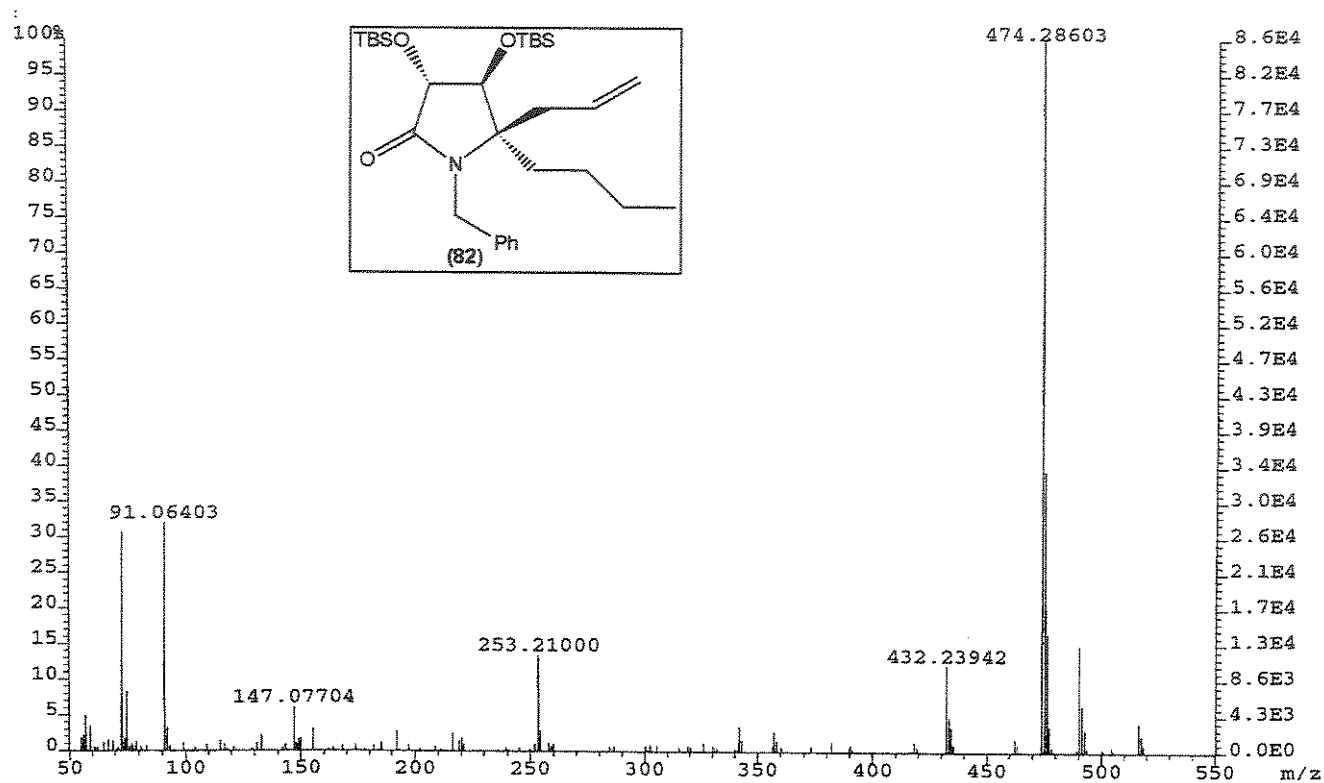
- **Fórmula Molecular:** $\text{C}_{30}\text{H}_{53}\text{NO}_3\text{Si}_2$. **Massa Molecular:** 531 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$.
- **Aspecto:** Líquido incolor. **Rendimento:** 62% (0,069 g), 2 etapas.
- $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +76,3^{\circ}$ (c 1,18; CHCl_3).
- **IV** (filme, ν , cm^{-1}): 3078, 2954, 2929, 2853, 1709.
- **RMN ^1H** (CDCl_3 , ppm): δ 0,09 (s,3H); 0,15 (s,3H); 0,19 (s,3H); 0,24 (s,3H); 0,69 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H); 0,92 (s,9H); 0,95 (s,9H); 0,87-0,96 (m, 4H); 1,40-1,55 (m, 2H); 2,15 (dd, $J=7,7$ e $14,3\text{ Hz}$, 1H); 2,43 (dd, $J=6,6$ e $14,3\text{ Hz}$, 1H); 4,05 (d, $J=6,6\text{ Hz}$, 1H); 4,19 (d, $J=15,4\text{ Hz}$, 1H); 4,36 (d, $J=6,6\text{ Hz}$, 1H); 4,55 (d, $J=15,4\text{ Hz}$, 1H); 4,85 (dd, $J=1,5$ e $19,0\text{ Hz}$, 1H); 4,98 (dd, $J=1,5$ e $10,3\text{ Hz}$, 1H); 5,64 (m,1H); 7,27 (m,5H).
- **RMN ^{13}C** (CDCl_3 , ppm): δ -4,7 (CH_3); -4,4 (CH_3); -4,0 (CH_3); -3,7 (CH_3); 13,7 (CH_3); 17,9 (C); 18,4 (C); 22,6 (CH_2); 25,5 (CH_3); 25,8 (CH_3); 26,0 (CH_2); 36,5 (CH_2); 43,6 (CH_2); 67,3 (C); 76,9 (CH); 78,5 (CH); 119,2 (CH_2); 127,3 (CH); 128,4 (CH); 128,7 (CH); 133,9 (CH); 138,6 (C); 172,5 (C).
- **EMAR** (70 eV): m/z , $\text{C}_{30}\text{H}_{53}\text{NO}_3\text{Si}_2\text{-C}_4\text{H}_9$, calculado: 474,28598; observado: 474, 28603.



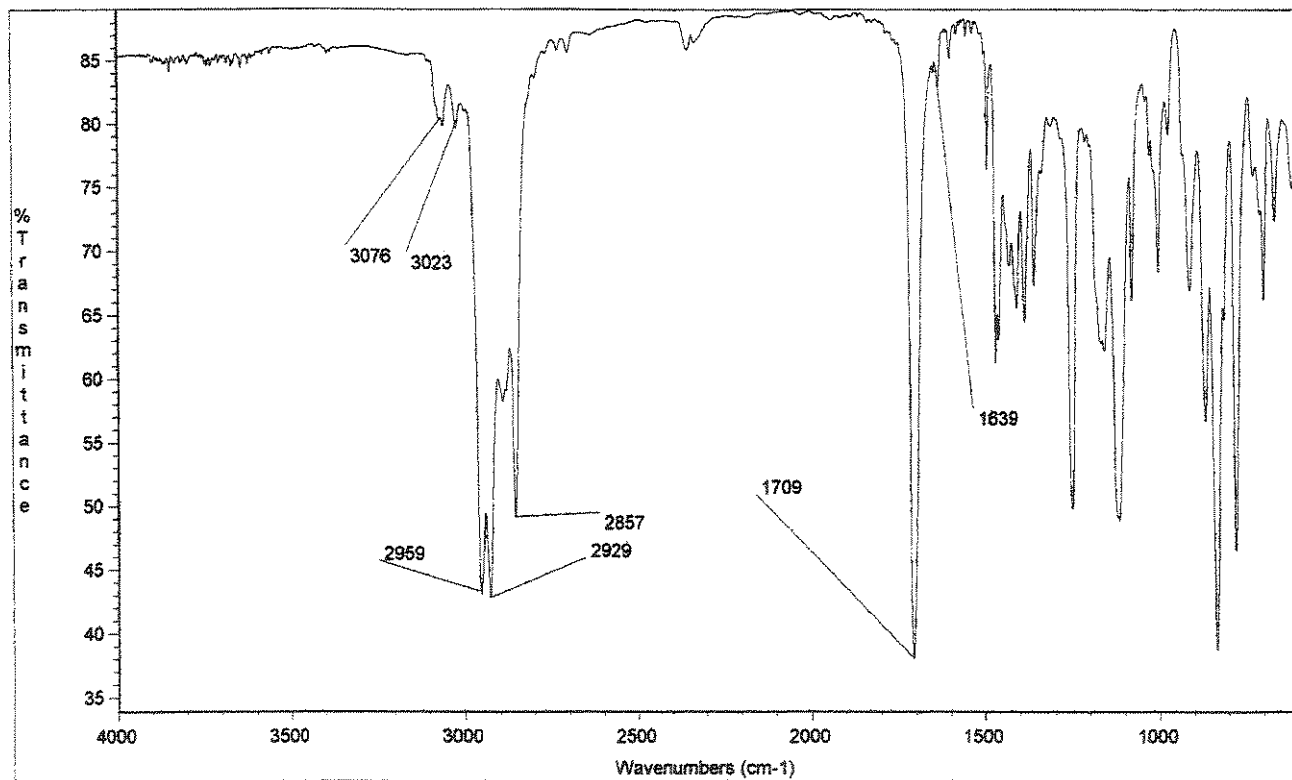
Espectro 57: RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 82.



Espectro 58: RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz) do composto 82.



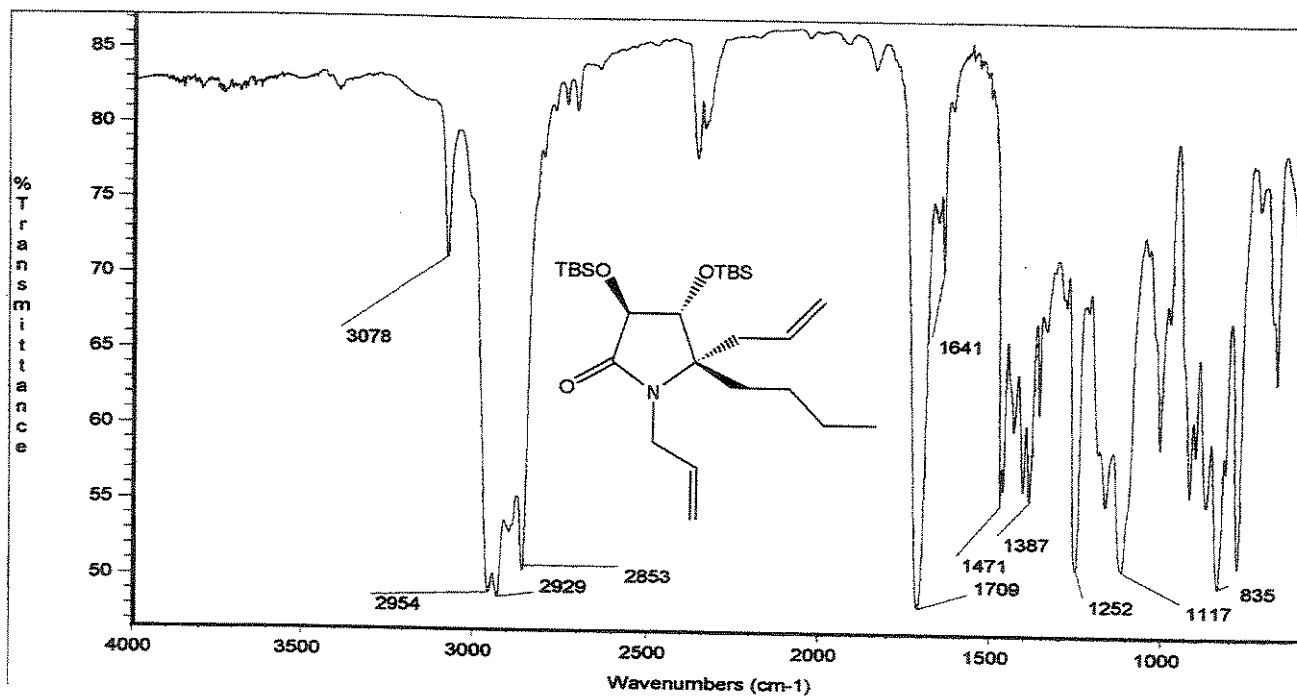
Espectro 59: EMAR (70 eV) do composto 82.

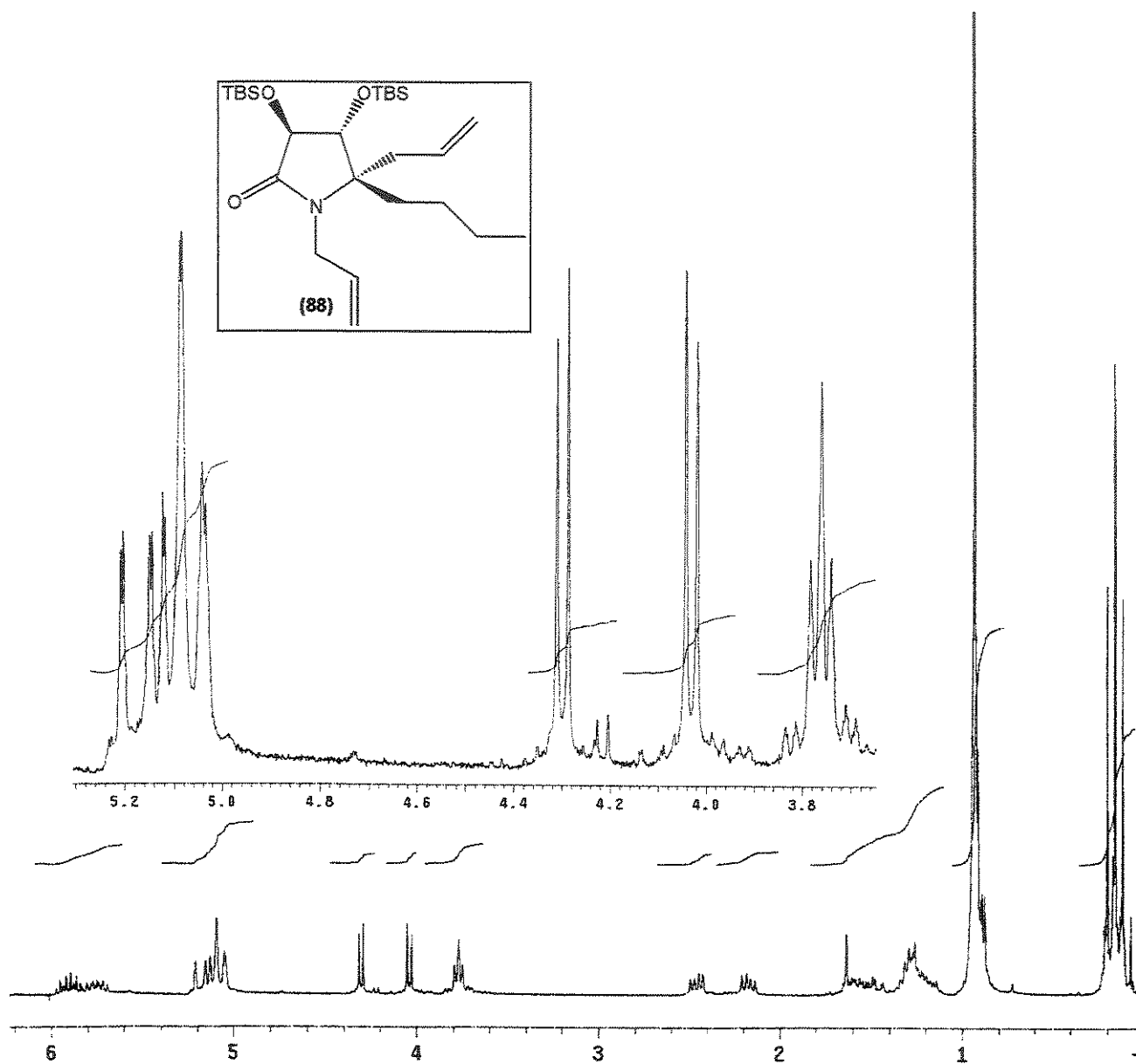


Espectro 60: IV (filme) do composto 82.

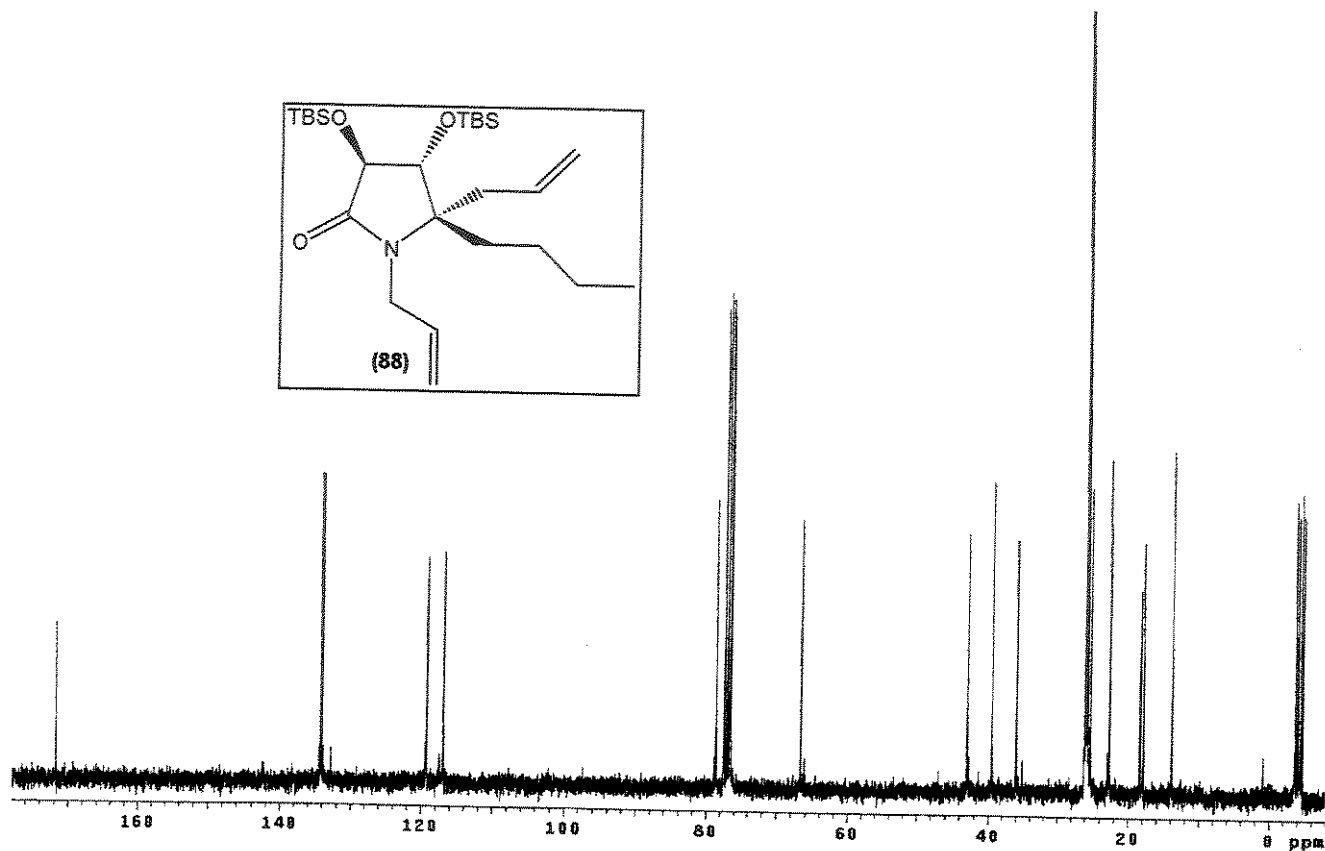
(3S,4R,5S)-3,4-di-(*tert*-butildimetilsilil)óxi-1,5-dialil-5-*n*-butil-2-pirrolidinona (88):

- **Fórmula Molecular:** $C_{26}H_{51}NO_3Si_2$. **Massa Molecular:** 481 g.mol⁻¹.
- **Aspecto:** Líquido incolor. **Rendimento:** 66% (0,067 g), 2 etapas.
- $[\alpha]_{546} = -67,6^\circ$ (*c* 2,81; CHCl₃).
- IV (filme, ν , cm⁻¹): 3078, 2954, 2929, 2853, 1709, 1641.
- **RMN ¹H** (CDCl₃, ppm): δ 0,12 (s, 3H); 0,16 (s, 6H); 0,20 (s, 3H); 0,88-1,00 (sl, 21H); 1,2-1,6 (m, 6H); 2,17 (dd, *J*=8,0 e 14,3 Hz, 1H); 2,46 (dd, *J*=7,0 e 14,3 Hz, 1H); 3,77 (t, *J*=6,6 Hz, 2H); 4,04 (d, *J*=7,0 Hz, 1H); 4,31 (d, *J*=7,0 Hz, 1H); 5,07 (dd, *J*=1,8 e 14,3 Hz, 2H); 5,13 (dd, *J*=1,5 e 10,2 Hz, 1H); 5,18 (dd, *J*=1,5 e 17,2 Hz, 1H); 5,7-5,9 (m, 2H).
- **RMN ¹³C** (CDCl₃, ppm): δ -4,7 (CH₃); -4,4 (CH₃); -4,0 (CH₃); -3,7 (CH₃); 13,8 (CH₃); 17,8 (C); 18,3 (C); 22,6 (CH₂); 25,3 (CH₃); 25,8 (CH₃); 26,0 (CH₂); 36,0 (CH₂); 39,5 (CH₂); 43,0 (CH₂); 66,6 (C); 76,7 (CH); 78,6 (CH); 116,9 (CH₂); 119,2 (CH₂); 134,0 (CH); 134,3 (CH); 171,7 (C).
- **EMAR (70 eV):** *m/z*, $C_{26}H_{51}NO_3Si_2-C_4H_9$, calculado: 424,74980; observado: 424,74956.

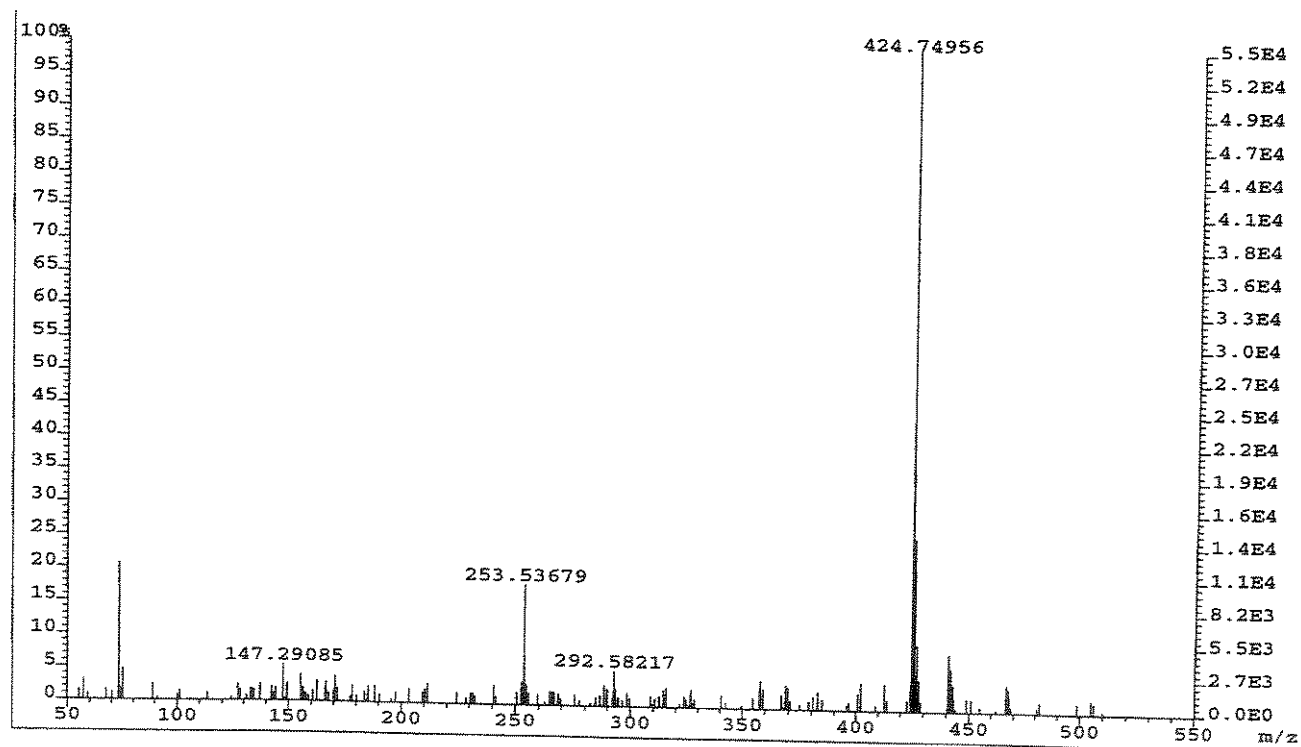




Espectro 62: RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 88.

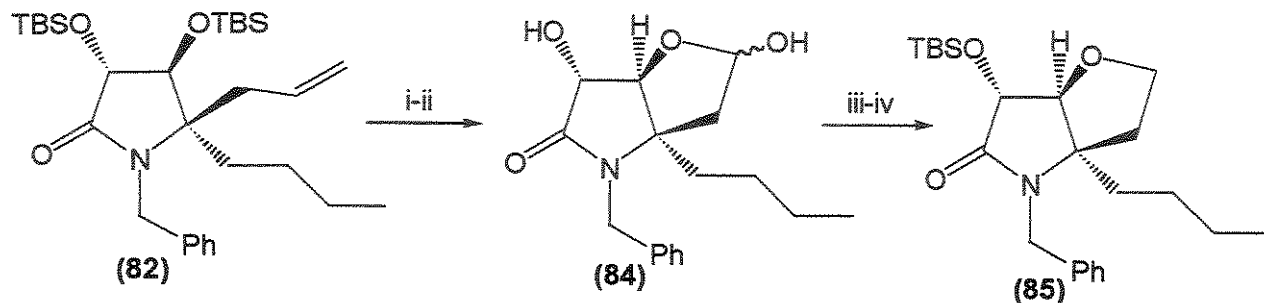


Espectro 63: RMN ^{13}C (CDCl₃, 75,5 MHz) do composto 88.



Espectro 64: EMAR (70 eV) do composto 88.

2.5.7 Síntese de (4*R*, 7*R*, 8*S*)-4-*n*-butil-5-benzil-7-[(*tert*-butildimetilsilil)óxí]-1-oxa-5-azabicyclo-[3.3.0]octan-6-ona



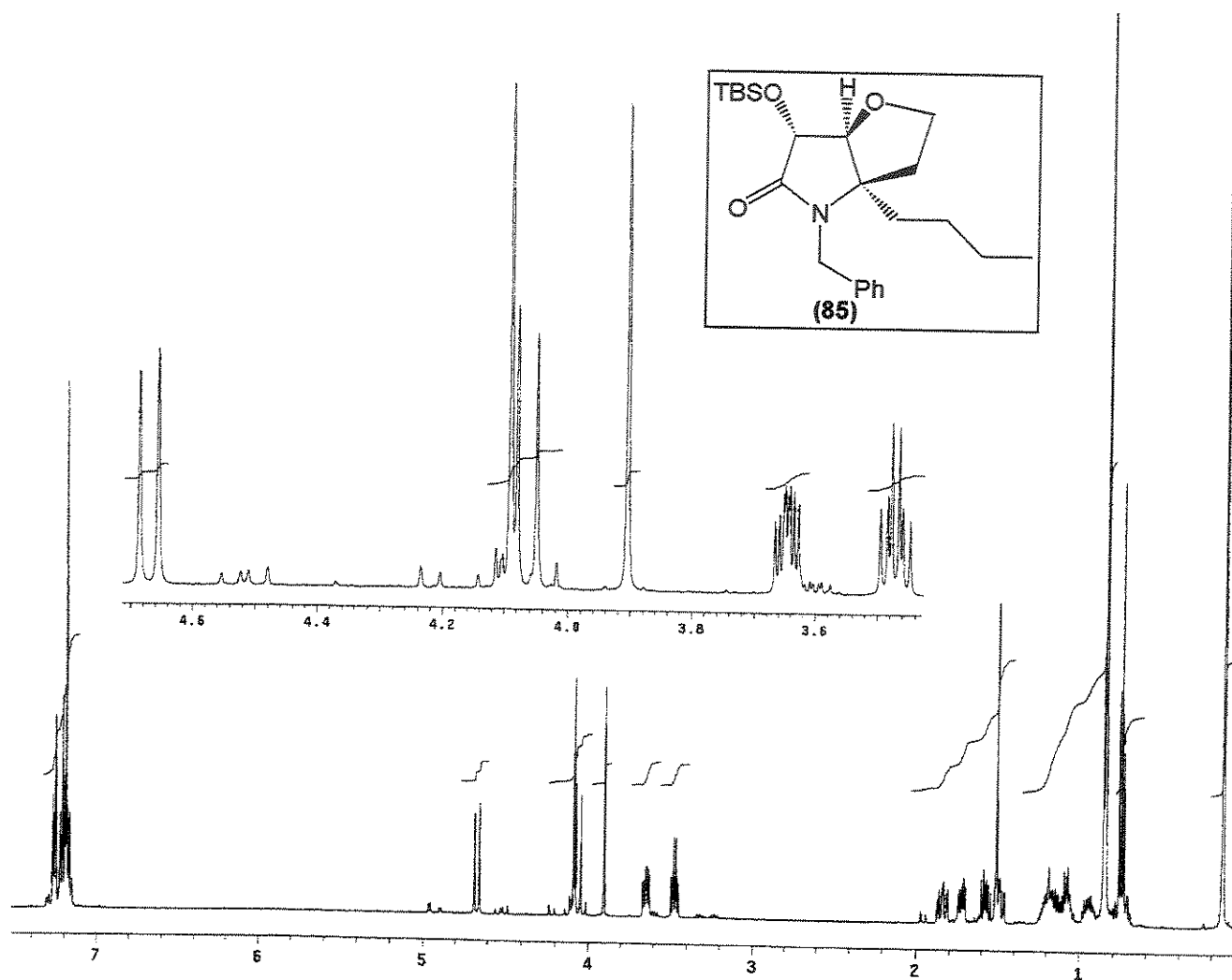
- i) Uma solução de **82** (0,1g, 0,2 mmol) em MeOH (4 ml) foi tratada com O₃/O₂ a -78°C por 2 horas. Após purgar com nitrogênio, sulfeto de dimetila (0,3 ml) foi adicionado à solução incolor, deixando-se a mistura sob agitação magnética por 12 horas a t.a. O solvente foi evaporado em evaporador rotatório;
- ii) O óleo resultante foi diluído em acetonitrila (3 ml). Adicionou-se 0,3 ml de uma sol. de HF a 40%, deixando-se esta mistura sob vigorosa agitação magnética por 6 horas a t.a. Neutralizou-se com KHCO₃ sólido, separou-se a fase orgânica, secou-se com MgSO₄ e evaporou-se o solvente em evaporador rotatório. Obteve-se um sólido branco (**84**) que foi submetido à próxima etapa sem purificação prévia.
- iii) O lactol **84** (4 mg, 0,1 mmol) foi diluído em diclorometano (1 ml), a solução foi resfriada a -78°C sob atmosfera inerte, e foram adicionados 50 µl (0,3 mmol) de Et₃SiH e 20 µl (0,2 mmol) de BF₃.OEt₂, gota-a-gota. Após 1 hora, a solução foi diluída com 1 ml de água, deixou-se atingir a t.a. e extraiu-se com diclorometano (2 x 2 ml). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ e o solvente foi removido em rotavapor.
- iv) O óleo resultante foi dissolvido em DMF (0,5 ml), 0,010g de imidazol foram adicionados e uma solução contendo 30 mg (0,2 mmol) de TBSCl em 0,2 ml de DMF. A mistura foi agitada por 5 horas a t.a. e diluída com 1 ml de água. Extraíu-se a fase orgânica com CHCl₃ (3 x 5 ml), lavou-se com NaCl, secou-se com MgSO₄ e evaporou-se o solvente em rotavapor. Após purificação em coluna utilizando hexano/AcOEt (90:10, v/v) como eluente.

(4*R*, 7*R*, 8*S*)-4-*n*-butil-5-benzil-7-[(*tert*-butildimetilsilil)óxí]-1-oxa-5-azabicyclo-[3.3.0]octan-6-ona (85**)**

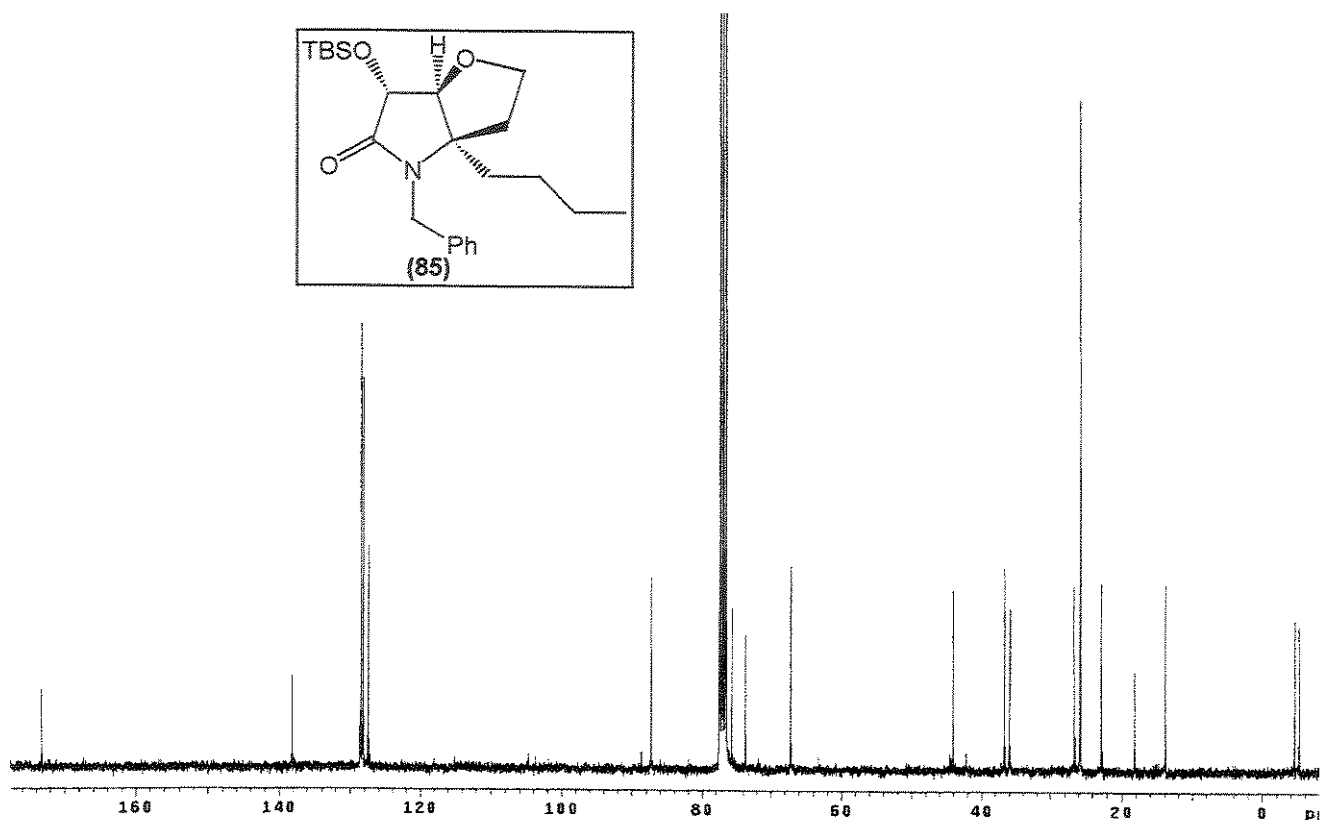
- **Fórmula Molecular:** C₂₃H₃₇NO₃Si. **Massa Molecular:** 403 g.mol⁻¹.
- **Aspecto:** Óleo incolor. **Rendimento:** 61% (0,034 g), 4 etapas.
- **[α]_D²⁵:** +90,9° (c 0,2; EtOAc).
- **IV** (filme, ν, cm⁻¹): 2954, 2929, 2858, 1699, 1410.
- **RMN ¹H** (CDCl₃, ppm): δ 0,13 (s, 3H); 0,14 (s, 3H); 0,75 (t, *J*=7,1 Hz, 3H); 0,85 (s, 9H); 0,9-1,0 (m, 1H); 1,0-1,3 (m, 3H); 1,4-1,5 (m, 1H); 1,5-1,6 (m, 1H); 1,6-1,7 (m, 1H); 1,8-1,9 (m, 1H); 3,47

(dt, $J=5,8$ e $8,8$ Hz, 1H); 3,65 (ddd, $J=3,9$; 7,4 e $8,8$ Hz, 1H); 3,91 (s, 1H); 4,06 (d, $J=15,1$ Hz, 1H); 4,09 (s, 1H); 4,67 (d, $J=15,1$ Hz, 1H); 7,21 (m, 5H).

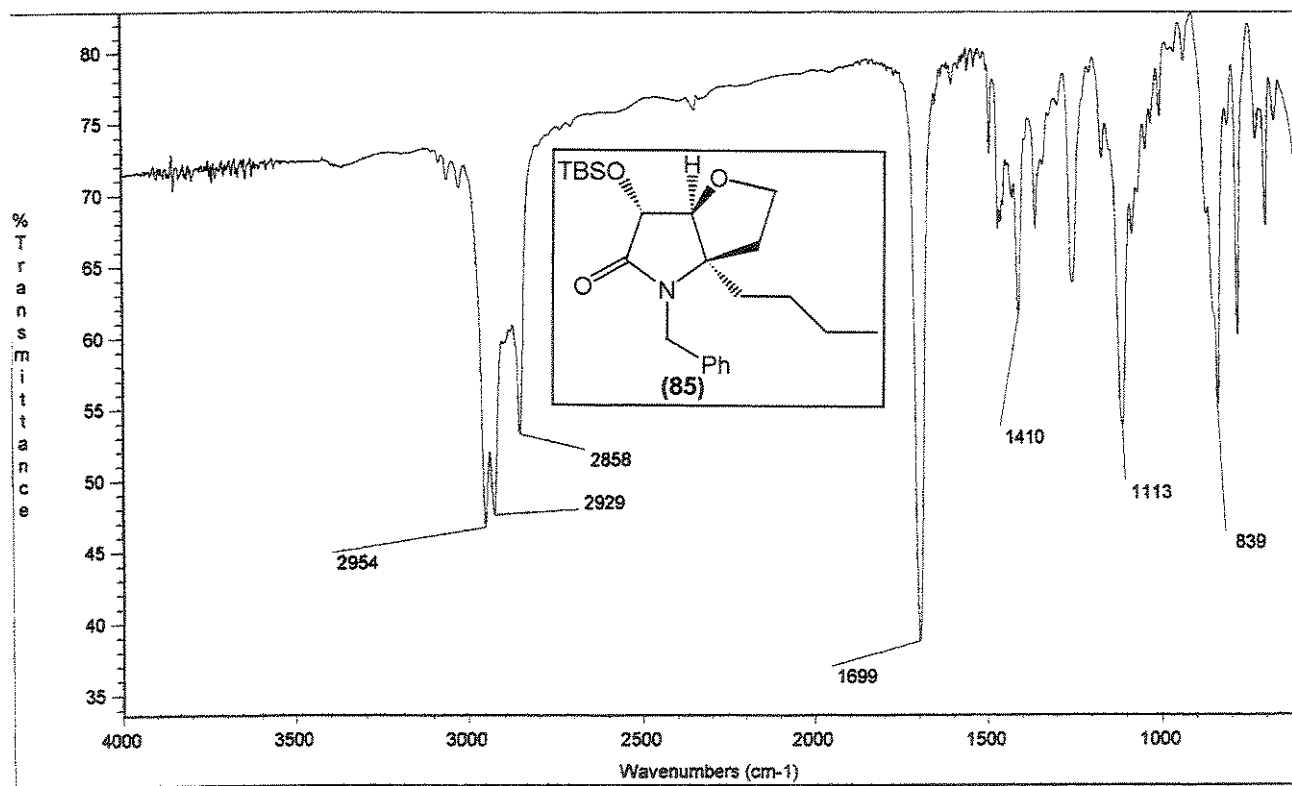
- RMN ^{13}C (CDCl_3 , ppm): δ -5,2 (CH_3); -4,6 (CH_3); 13,8 (CH_3); 18,2 (C); 22,8 (CH_2); 25,6 (CH_3); 26,6 (CH_2); 35,9 (CH_2); 36,7 (CH_2); 44,0 (CH_2); 67,2 (CH_2); 73,6 (C); 75,7 (CH); 87,3 (CH); 127,5 (CH); 128,2 (CH); 128,5 (CH); 138,1 (C); 173,1 (C).
- EMAR (70 eV): m/z , $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{NO}_3\text{Si}-\text{C}_4\text{H}_9$, calculado: 346,18385; observado: 346,18156.



Espectro 65: RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 85.



Espectro 66: RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125,5 MHz) do composto 85.



Espectro 67: IV (filme) do composto 85.

2.5.8. Procedimento geral para adição de MeLi às imidas 69 e 74

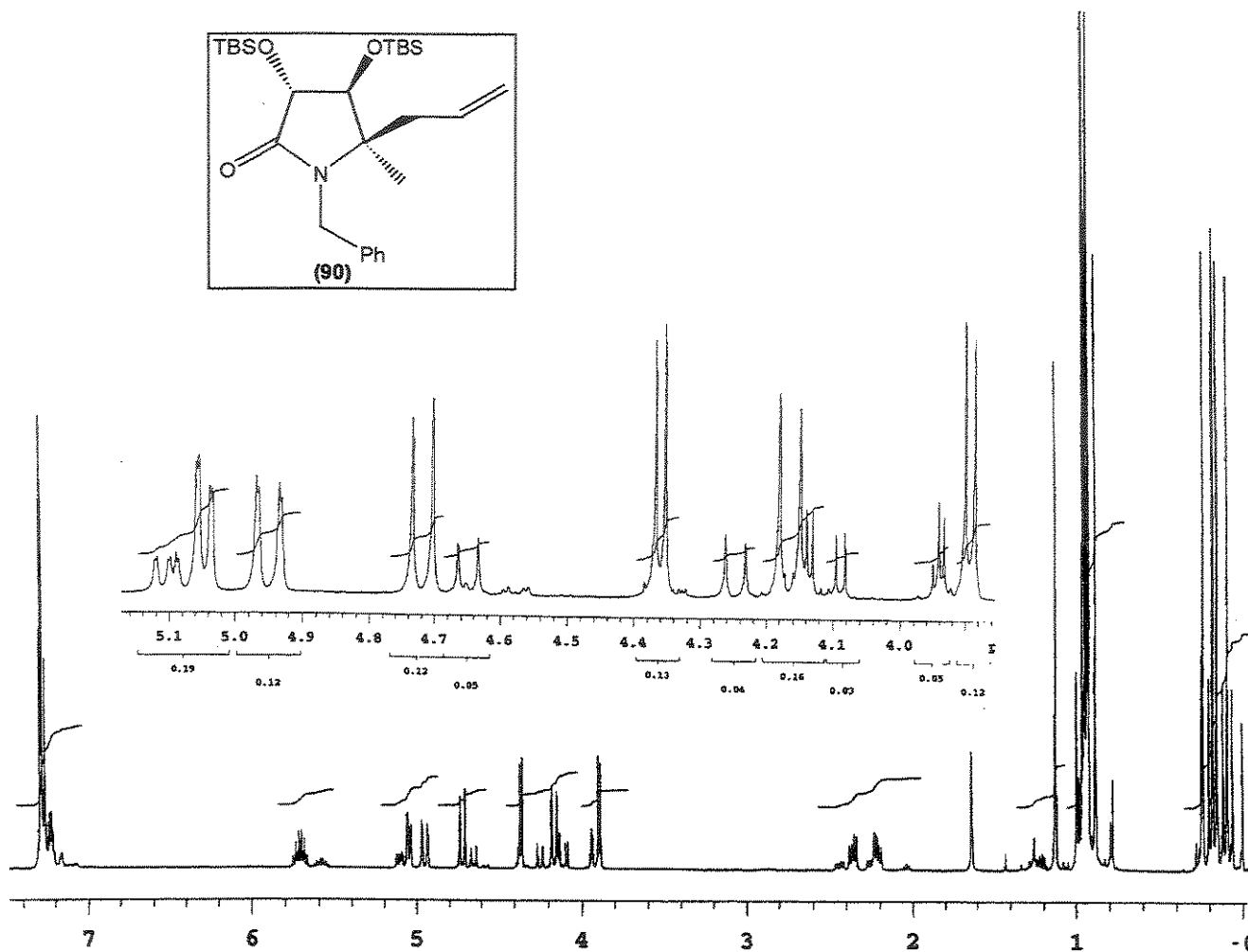
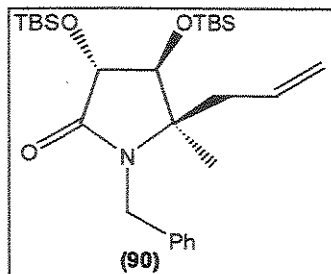
Em um balão monotubulado de 20 ml, sob atmosfera de argônio, dissolveu-se 0,3 mmol das imidas 69 ou 74 em 2 ml de THF e esfriou-se esta solução a -78°C . Adicionou-se, gota-a-gota, 1,0 ml (0,5 mmol) de uma solução 0,5 M de MeLi em THF/cumeno (10:90, v/v). Manteve-se a mistura a -78°C , monitorando-se por CCD até consumo total do reagente. Ao final de 30 min., diluiu-se com H_2O e extraiu-se com diclorometano. Lavou-se a fase orgânica com 3 ml de uma sol. saturada de NaCl, secou-se com MgSO_4 e evaporou-se o solvente em evaporador rotatório. Secou-se o óleo resultante por 5 horas a vácuo. O óleo assim obtido foi utilizado na etapa seguinte sem purificação prévia.

2.5.9. Procedimento geral para a adição de alitributilestanho às 2-hidroxiactamas 89 e 91

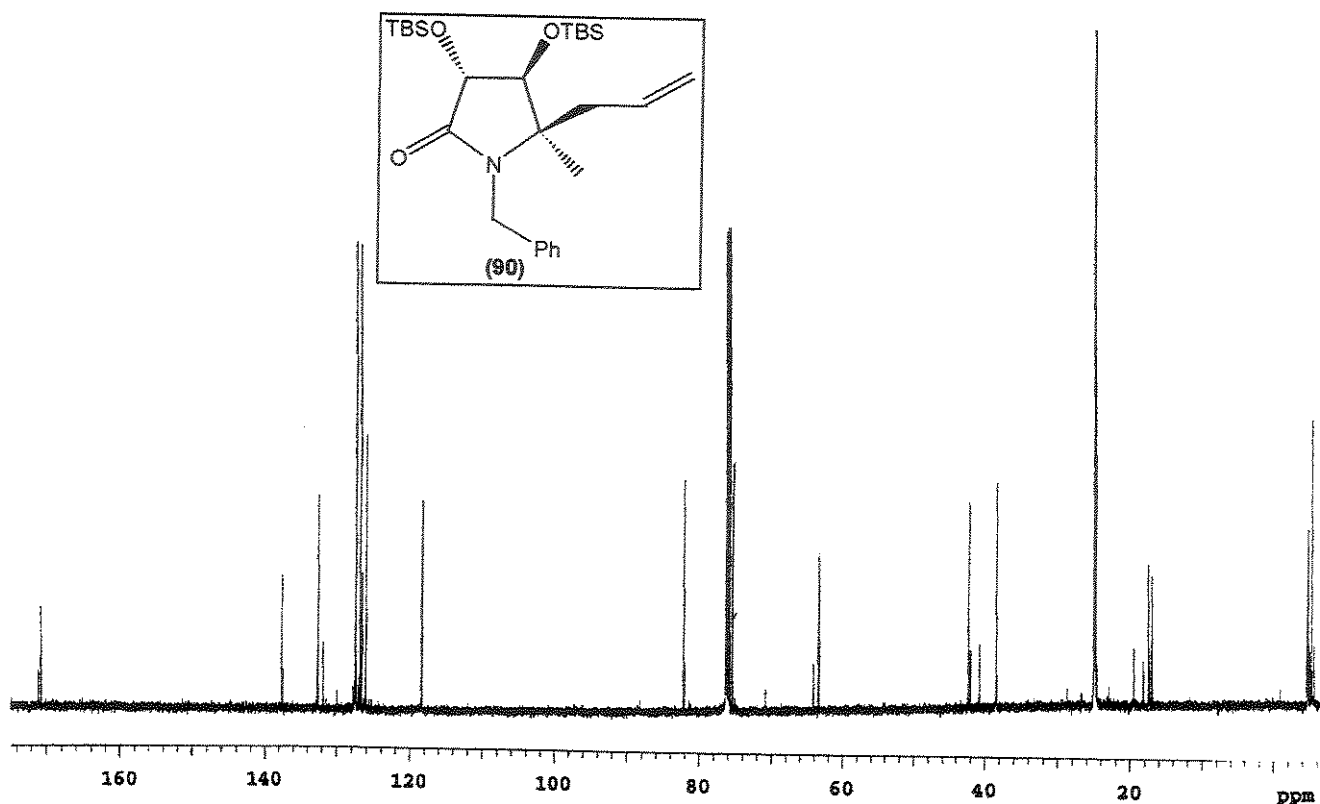
À uma solução contendo 0,2 mmol da mistura diastereoisomérica das 2-hidroxiactamas 89 ou 91 em 3,7 ml de diclorometano, a -78°C e sob atmosfera de argônio, adicionou-se 0,2 ml (0,8 mmol) de alitributilestanho e 50 μl (0,4 mmol) de $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$, gota-a-gota. Deixou-se a mistura a 0°C por 2 horas. Adicionou-se 1 ml de KF a 10%, deixou-se agitando a t.a. por 1 hora e extraiu-se com 3 x 5 ml de diclorometano. Lavou-se a fase orgânica com NaCl sat., secou-se com MgSO_4 e evaporou-se o solvente. O óleo resultante foi purificado por cromatografia em coluna utilizando hexano/AcOEt (92:8, v/v) como eluente.

(3*R*,4*S*,5*R*)-1-benzil-3,4-di-(*terc*-butildimetilsilil)óxi-5-alil-5-metil-2-pirrolidinona (90, diastereoisômero majoritário):

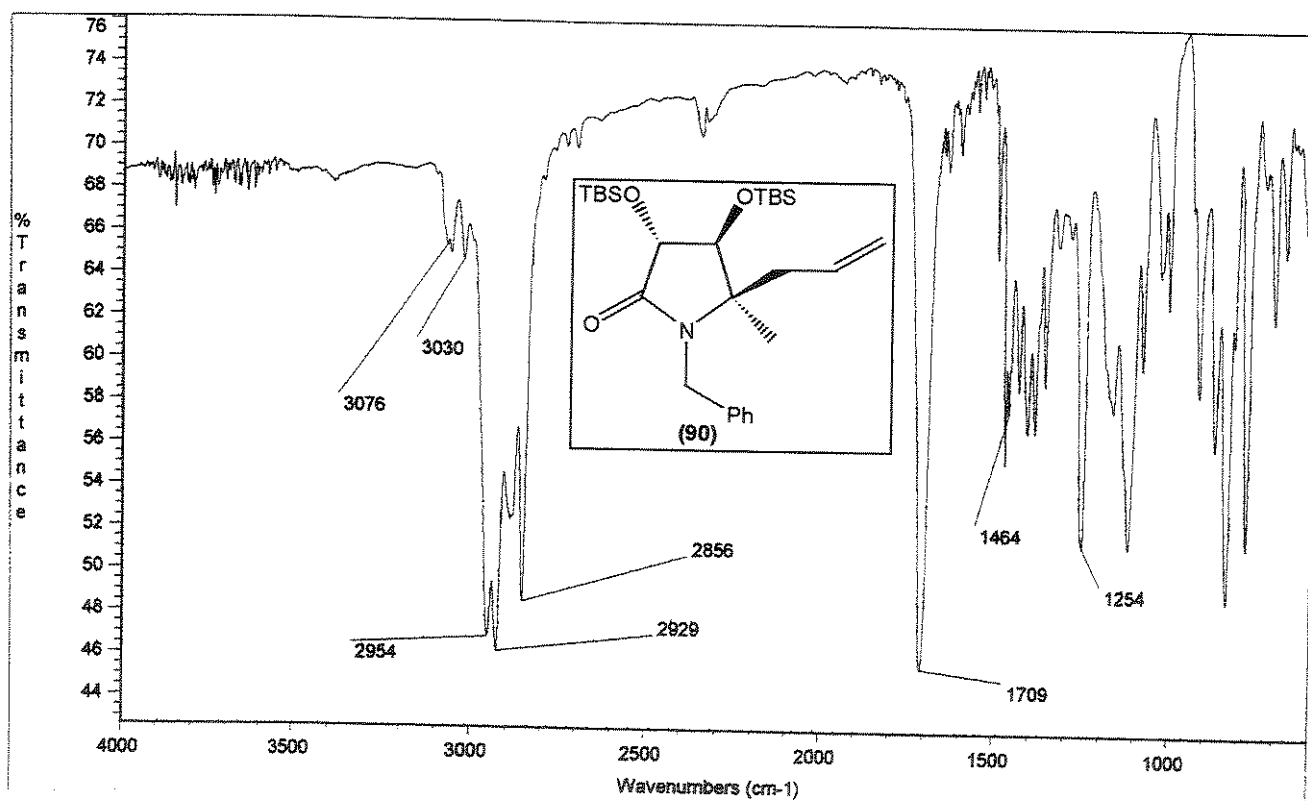
- **Fórmula Molecular:** $\text{C}_{27}\text{H}_{47}\text{NO}_3\text{Si}_2$. **Massa Molecular:** 489 g.mol⁻¹.
- **Aspecto:** Líquido incolor. **Rendimento:** 45% (0,057 g), 2 etapas.
- **Mistura diastereoisomérica:** 50% e.d. (determinada por CG/EM).
- **IV** (filme, ν , cm^{-1}): 3076, 3030, 2954, 2929, 2856, 1709.
- **RMN ^1H** (CDCl_3 , ppm): δ 0,09 (s, 3H); 0,15 (s, 3H); 0,18 (s, 3H); 0,18 (s, 3H); 0,93 (s, 9H); 0,95 (s, 9H); 1,12 (s, 3H); 2,21 (dd, $J=7,3$ e 14,2 Hz, 1H); 2,36 (dd, $J=7,3$ e 14,2 Hz, 1H); 3,90 (d, $J=7,1$ Hz, 1H); 4,16 (d, $J=15,4$ Hz, 1H); 4,36 (d, $J=7,1$ Hz, 1H); 4,72 (d, $J=15,4$ Hz, 1H); 4,95 (dd, $J=2,0$ e 17,3 Hz, 1H); 5,04 (dd, $J=2,0$ e 10,3 Hz, 1H); 5,72 (m, 1H); 7,27 (m, 5H).
- **RMN ^{13}C** (CDCl_3 , ppm): δ -4,7 (CH_3); -4,3 (CH_3); -3,8 (CH_3); -3,7 (CH_3); 17,9 (C); 18,4 (C); 25,8 (CH_3); 25,9 (CH_3); 26,0 (CH_3); 39,3 (CH_2); 43,2 (CH_2); 64,3 (C); 76,4 (CH); 83,0 (CH); 119,3 (CH_2); 127,1 (CH); 127,8 (CH); 128,4 (CH); 133,6 (CH); 138,6 (C); 171,6 (C).
- **EMAR** (70 eV): m/z , $\text{C}_{30}\text{H}_{53}\text{NO}_3\text{Si}_2\text{-C}_4\text{H}_9$, calculado: 432,23903; observado: 432, 23903.



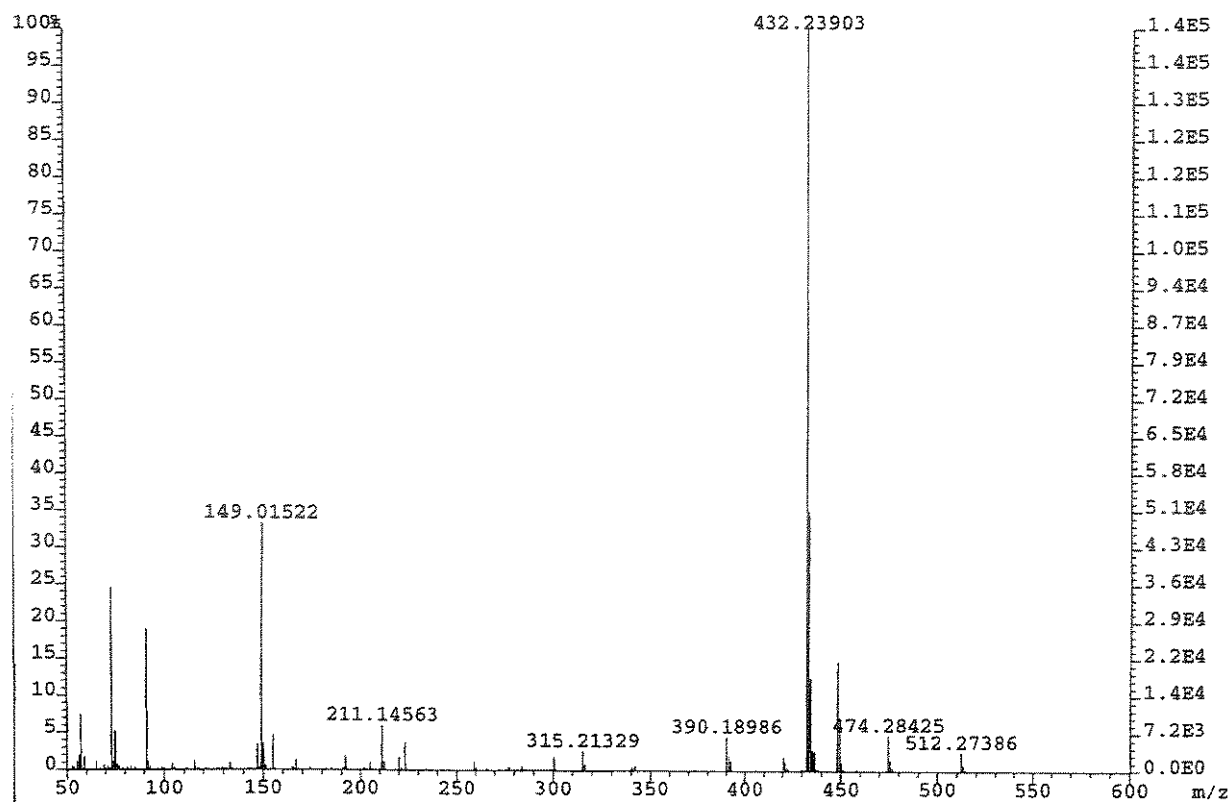
Espectro 68: RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) da mistura diastereoisomérica de 90.



Espectro 69: RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz) da mistura diastereoisomérica de 90.



Espectro 70: IV (filme) do composto 90.

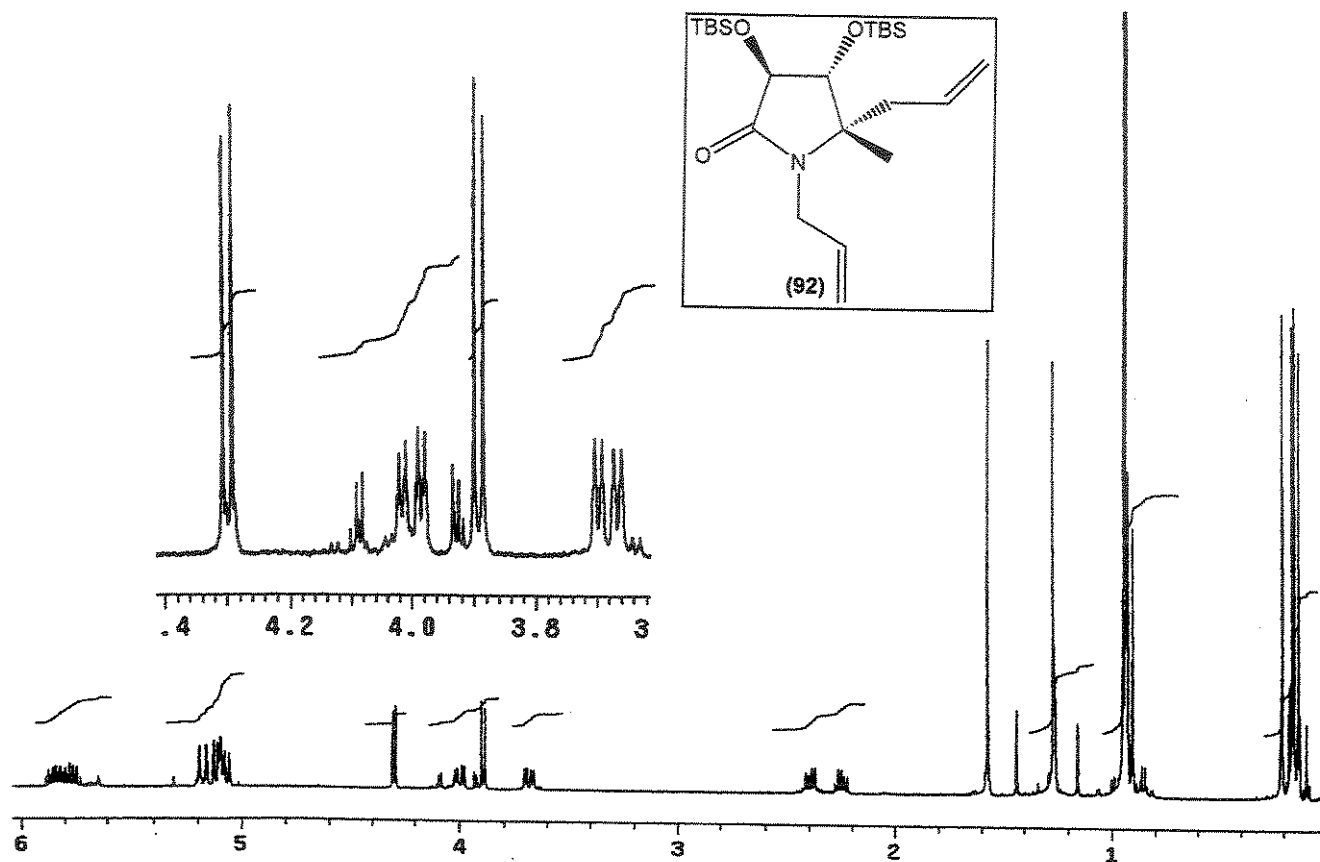


Espectro 71: EMAR (70 eV) do composto 90.

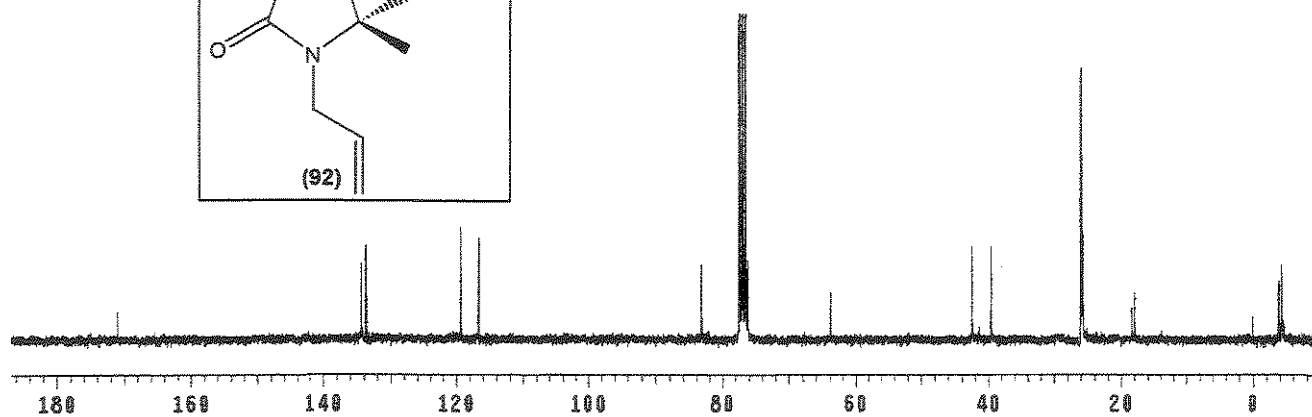
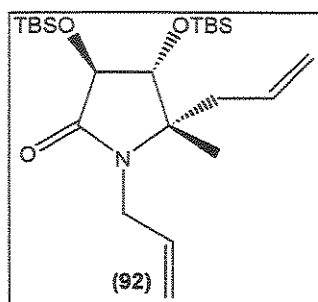
(3*S*,4*R*,5*S*)-3,4-di-(*terc*-butildimetilsilil)óxi-1,5-dialil-5-metil-2-pirrolidinona (92):

- **Fórmula Molecular:** C₂₃H₄₅NO₃Si₂. **Massa Molecular:** 439 g.mol⁻¹.
- **Aspecto:** Sólido incolor. **Rendimento:** 65% (0,068 g), 2 etapas.
- **[α]_D²⁵** = -71,5° (c 0,6; CHCl₃).
- **IV** (filme, ν, cm⁻¹): 3080, 2954, 2924, 2853, 1709, 1641.
- **RMN ¹H** (CDCl₃, ppm): δ 0,13 (s, 3H); 0,15 (s, 3H); 0,16 (s, 3H); 0,21 (s, 3H); 0,94 (s, 9H); 0,95 (s, 9H); 1,27 (s, 3H); 2,25 (dd, *J*=7,6 e 14,2 Hz, 1H); 2,40 (dd, *J*=7,3 e 14,2 Hz, 1H); 3,68 (dd, *J*=6,1 e 15,9 Hz, 1H); 3,89 (d, *J*=7,3 Hz, 1H); 4,00 (ddt, *J*=1,5; 5,6 e 15,9 Hz, 1H); 4,30 (d, *J*=7,3 Hz, 1H); 5,13 (m, 4H); 5,80 (m, 2H).
- **RMN ¹³C** (CDCl₃, ppm): δ -4,3 (CH₃); -4,2 (CH₃); -3,8 (CH₃); -3,7 (CH₃); 18,0 (C); 18,4 (C); 25,7 (CH₃); 25,9 (CH₃); 26,0 (CH₃); 39,6 (CH₂); 42,5 (CH₂); 63,9 (C); 76,2 (CH); 83,2 (CH); 116,7 (CH₂); 119,3 (CH₂); 133,7 (CH); 134,4 (CH); 171,0 (C).

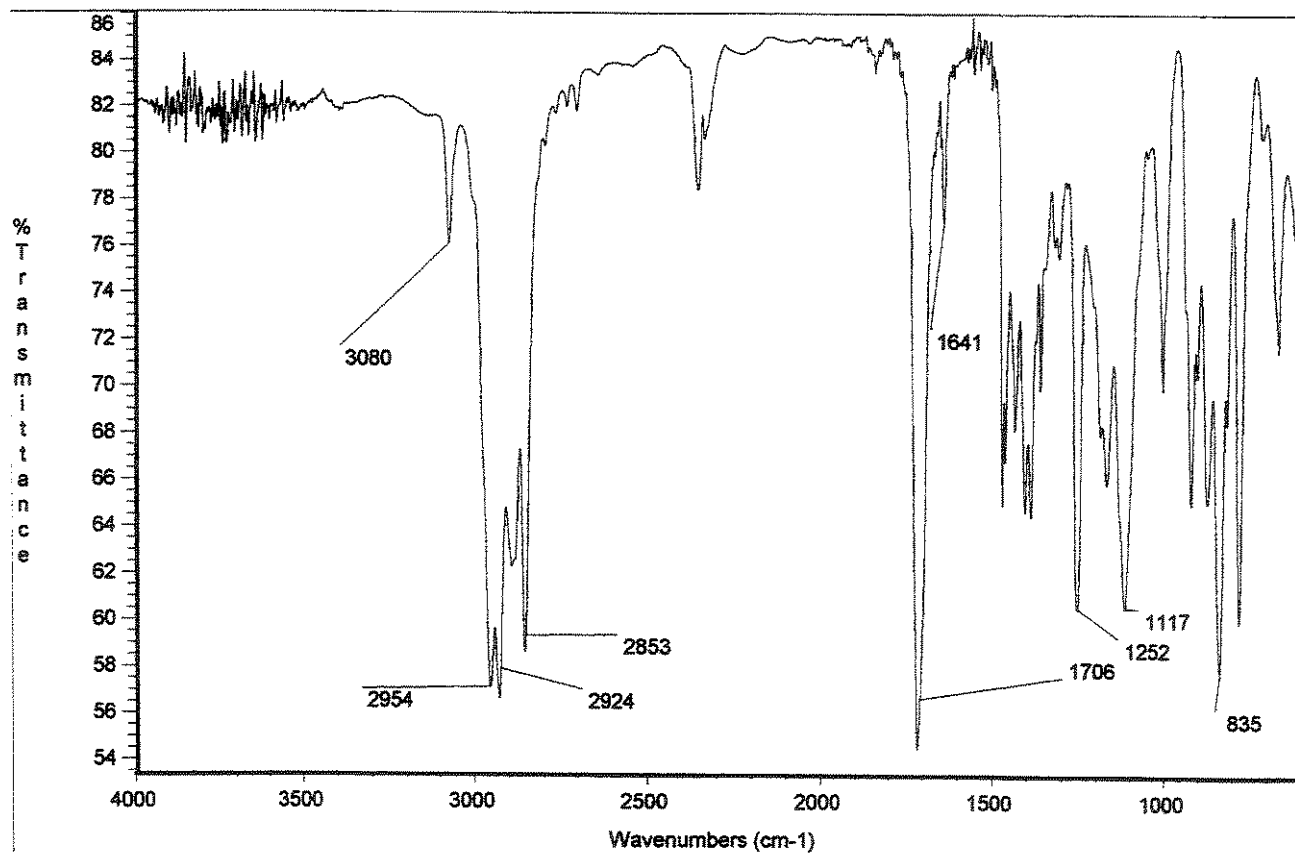
- EMAR (70 eV): m/z , $C_{23}H_{45}NO_3Si_2-C_4H_9$, calculado: 382,22338; observado: 382,22325.



Espectro 72: RMN 1H ($CDCl_3$, 500 MHz) do composto 92.



Espectro 73: RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125,5 MHz) do composto 92.



Espectro 74: IV (filme) do composto 92.

2.5.10. Procedimento geral para adição de acetiletos de lítio às imidas 69 e 74

Em um balão monotubulado de 20 ml, sob atmosfera de argônio, misturou-se 0,6 mmol do composto acetilênico em 1,5 ml de THF e esfriou-se a -78°C . Adicionou-se, gota-a-gota, 0,3 ml (0,6 mmol) de uma solução 2,0 M de $^n\text{BuLi}$ em hexano. Para o caso de trimetilsililacetileno utilizou-se 1,9 mmol do composto acetilênico e 1,7 mmol de $^n\text{BuLi}$, em 15 ml de THF. Manteve-se a -78°C por 10 min, sob agitação magnética e atmosfera inerte. Adicionou-se, então, uma solução contendo 0,3 mmol da imida 69 ou 74, dissolvida em 1 ml de THF. Deixou-se a mistura atingir 0°C , acompanhando-se o consumo da imida por CCD (hexano/AcOEt 90:10, v/v). Diluiu-se com 0,5 ml de água, extraiu-se com diclorometano, secou-se com MgSO_4 e evaporou-se o solvente em evaporador rotatório. Este óleo foi utilizado na próxima etapa sem purificação prévia, conforme descrito no item a seguir.

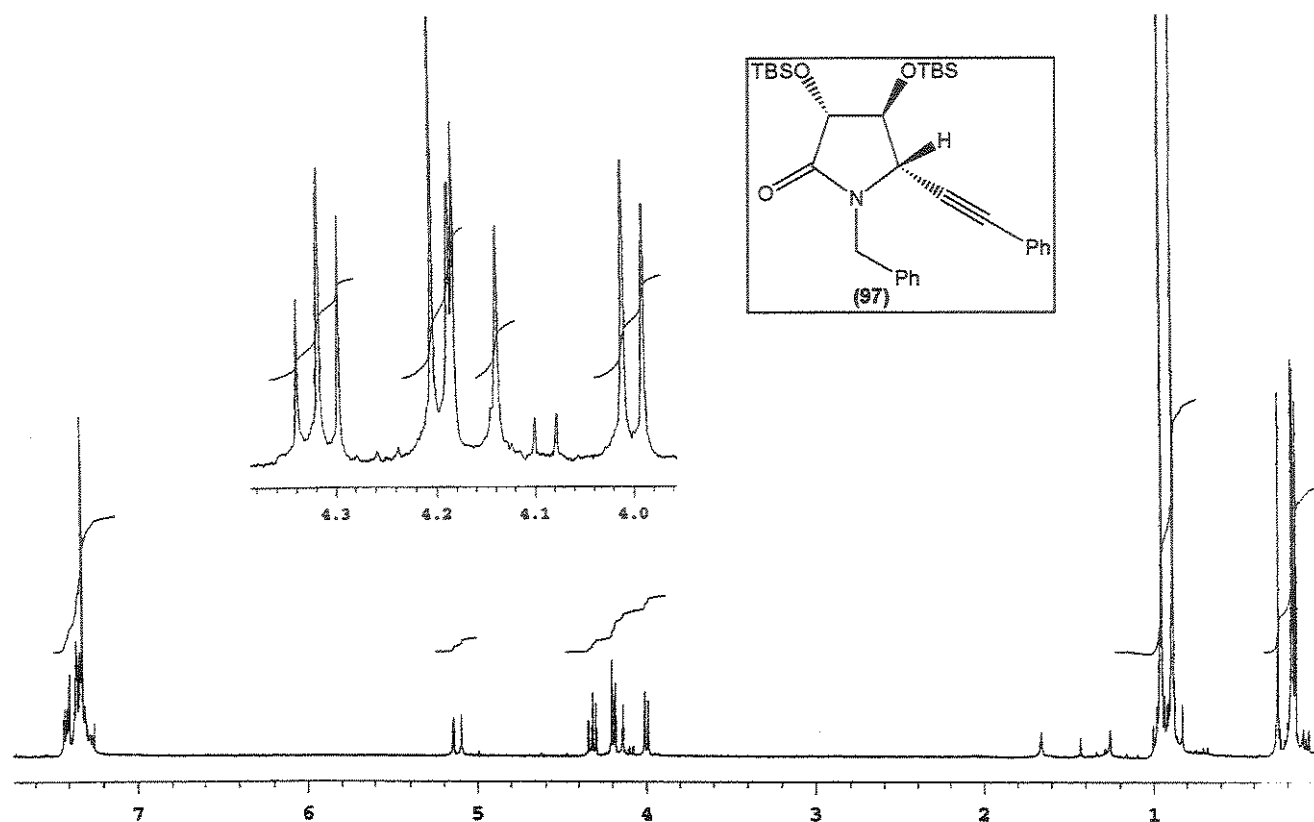
2.5.11. Procedimento geral para a redução das 2-hidroxilactamas 95-96 e 101-103 com trietilsilano

Procedimento idêntico ao descrito no item 2.5.5.

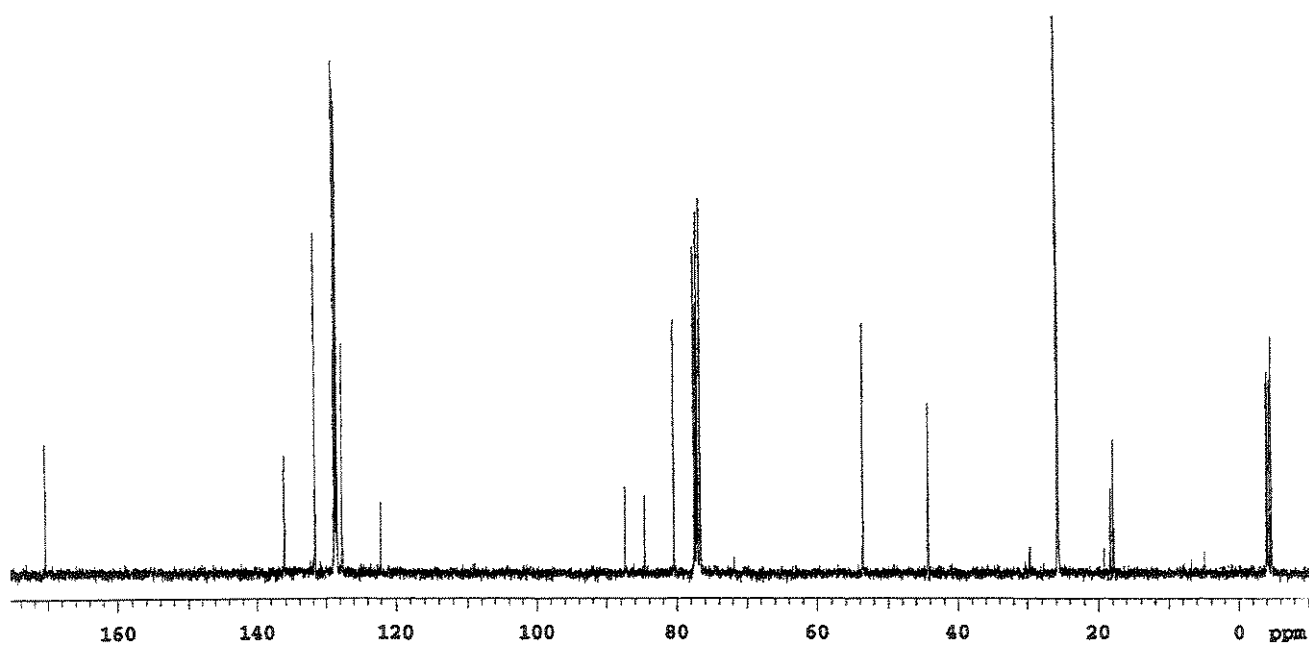
Os produtos foram purificados por cromatografia em coluna, empregando hexano/AcOEt (92:8, v/v) como eluente.

(3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-di-(*terc*-butildimetilsilil)óxi-1-benzil-5-(2-fenil-1-etinil)-2-pirrolidinona (97):

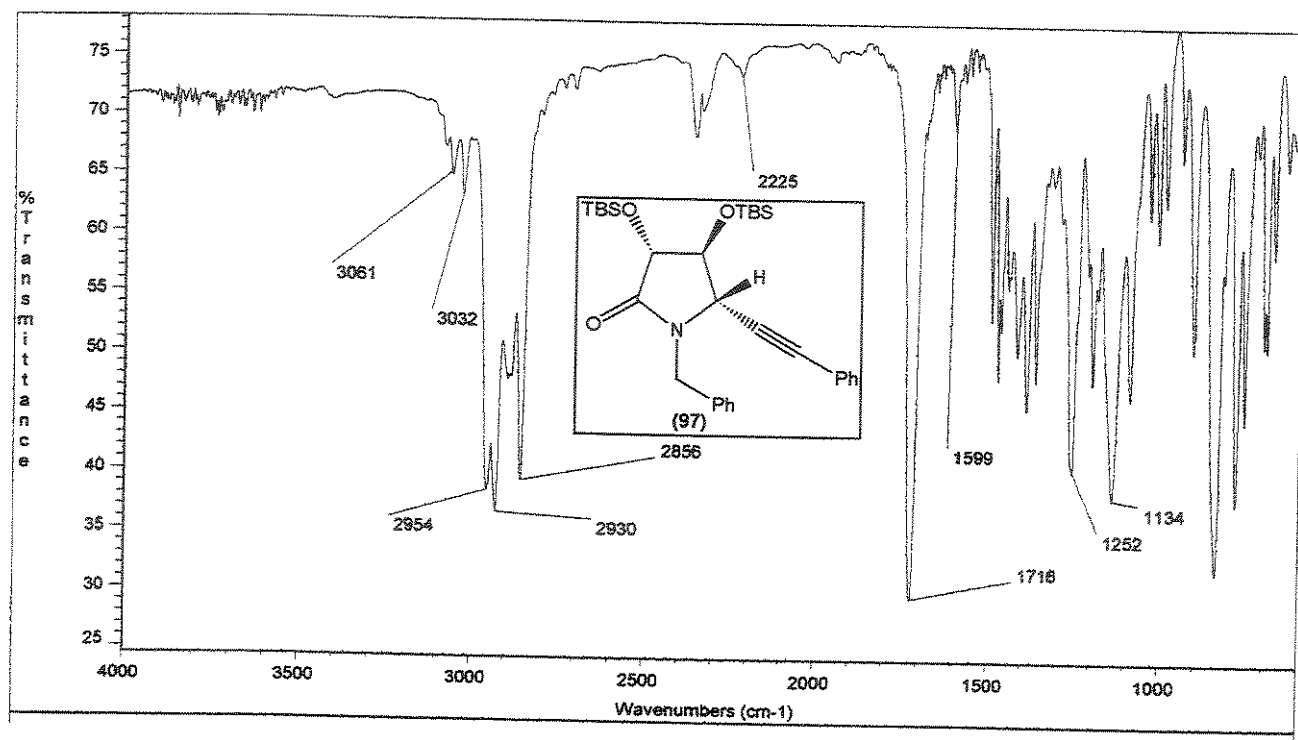
- **Fórmula Molecular:** $\text{C}_{31}\text{H}_{45}\text{NO}_3\text{Si}_2$. **Massa Molecular:** 535 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$.
- **Aspecto:** Óleo incolor. **Rendimento:** 62% (0,10 g), 2 etapas.
- $[\alpha]_{546} = +68,6^{\circ}$ (c 2,8; CHCl_3).
- IV (filme, ν , cm^{-1}): 3061, 3032, 2954, 2930, 2856, 2225, 1716.
- **RMN ^1H** (CDCl_3 , ppm): δ 0,15 (s, 3H); 0,17 (s, 3H); 0,18 (s, 3H); 0,26 (s, 3H); 0,89 (s, 9H); 0,96 (s, 9H); 4,00 (d, $J=6,1$ Hz, 1H); 4,16 (d, $J=14,6$ Hz, 1H); 4,19 (d, $J=6,4$ Hz, 1H); 4,32 (dd, $J=6,1$ e 6,4 Hz, 1H); 5,12 (d, $J=14,6$ Hz, 1H); 7,36 (m, 10H).
- **RMN ^{13}C** (CDCl_3 , ppm): δ -4,7 (CH_3); -4,5 (CH_3); -4,1 (CH_3); -4,0 (CH_3); 17,8 (C); 18,3 (C); 25,7 (CH_3); 25,8 (CH_3); 44,3 (CH_2); 53,6 (CH); 77,2 (CH); 80,4 (CH); 84,6 (C); 87,4 (C); 122,0 (C); 127,6 (CH); 128,4 (CH); 128,5 (CH); 128,7 (CH); 128,8 (CH); 131,6 (CH); 136,1 (C); 170,3 (C).
- **EMAR** (70 eV): m/z , $\text{C}_{31}\text{H}_{45}\text{NO}_3\text{Si}_2\text{-C}_4\text{H}_9$, calculado: 478,22338; observado: 478,22337.



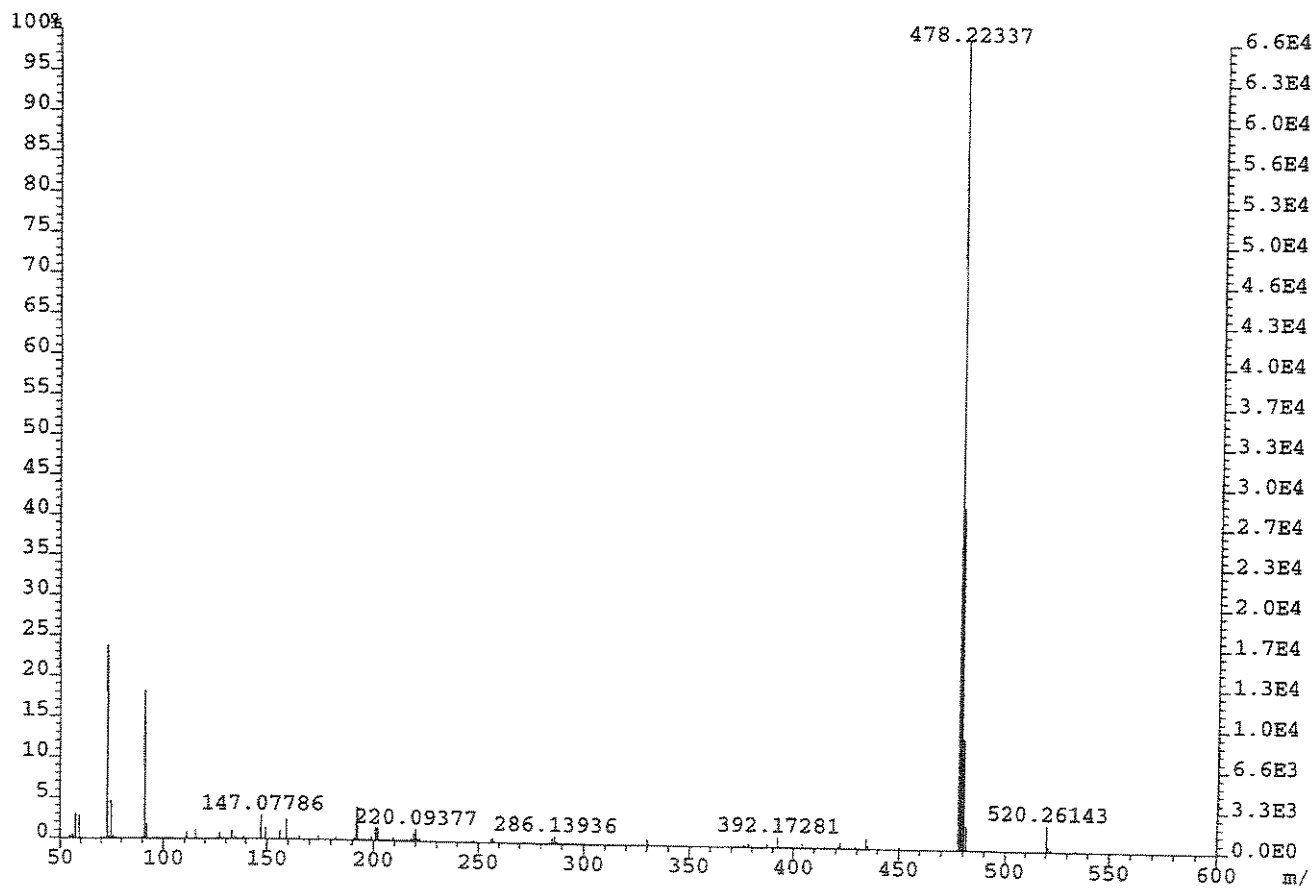
Espectro 75: RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 97.



Espectro 76: RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz) do composto 97.



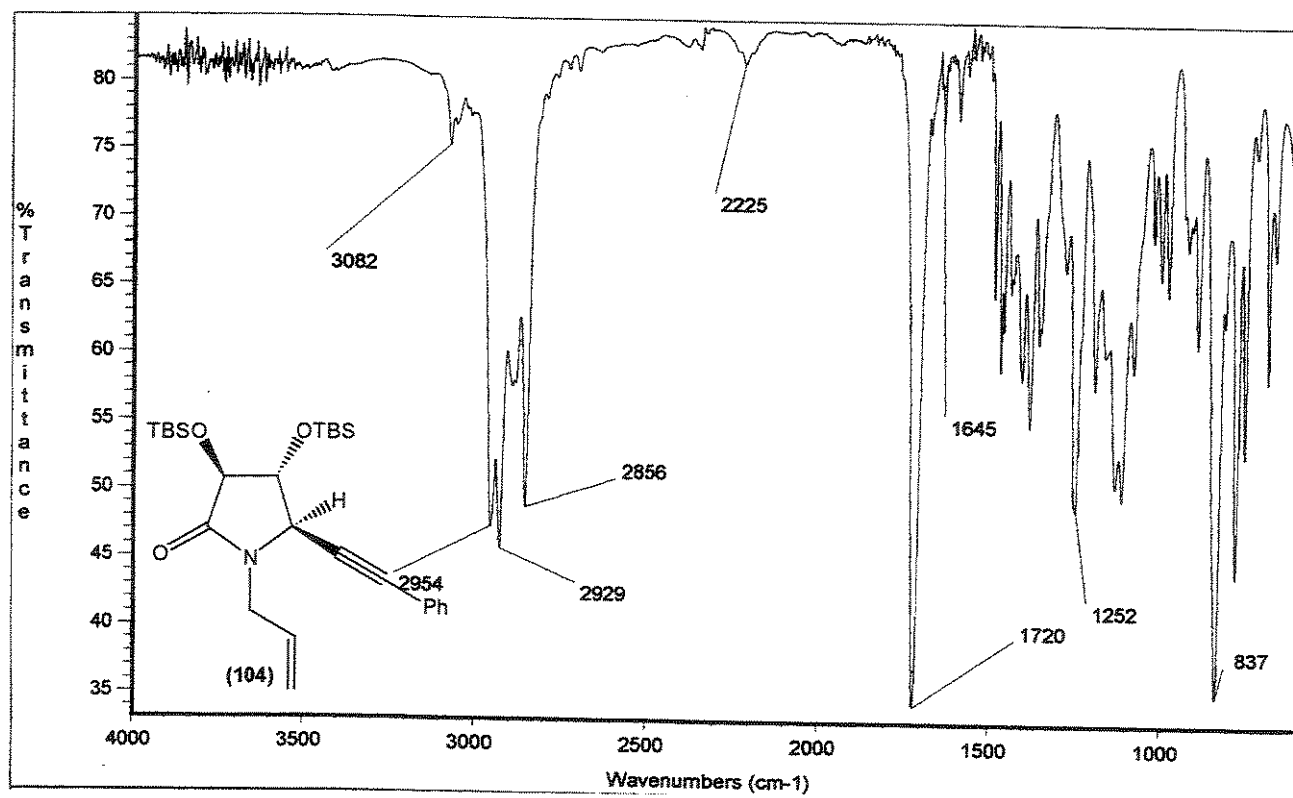
Espectro 77: IV (filme) do composto 97.



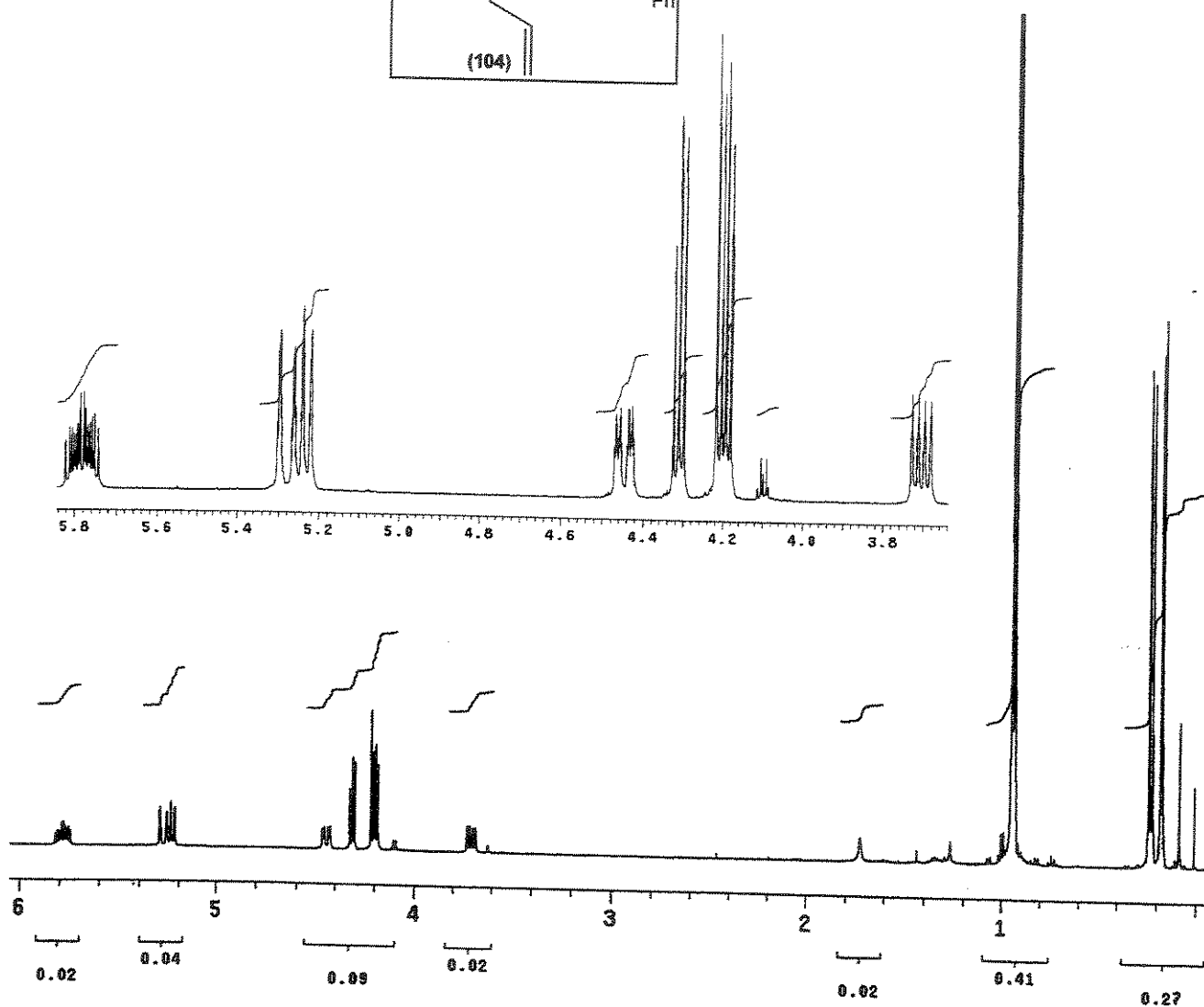
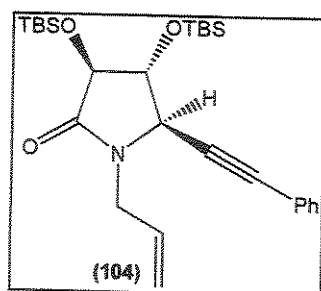
Espectro 78: EMAR (70 eV) do composto 97.

(3*S*,4*R*,5*R*)-3,4-di-(*tert*-butildimetilsilil)óxi-1-alil-5-(2-fenil-1-etinil)-2-pirrolidinona (104):

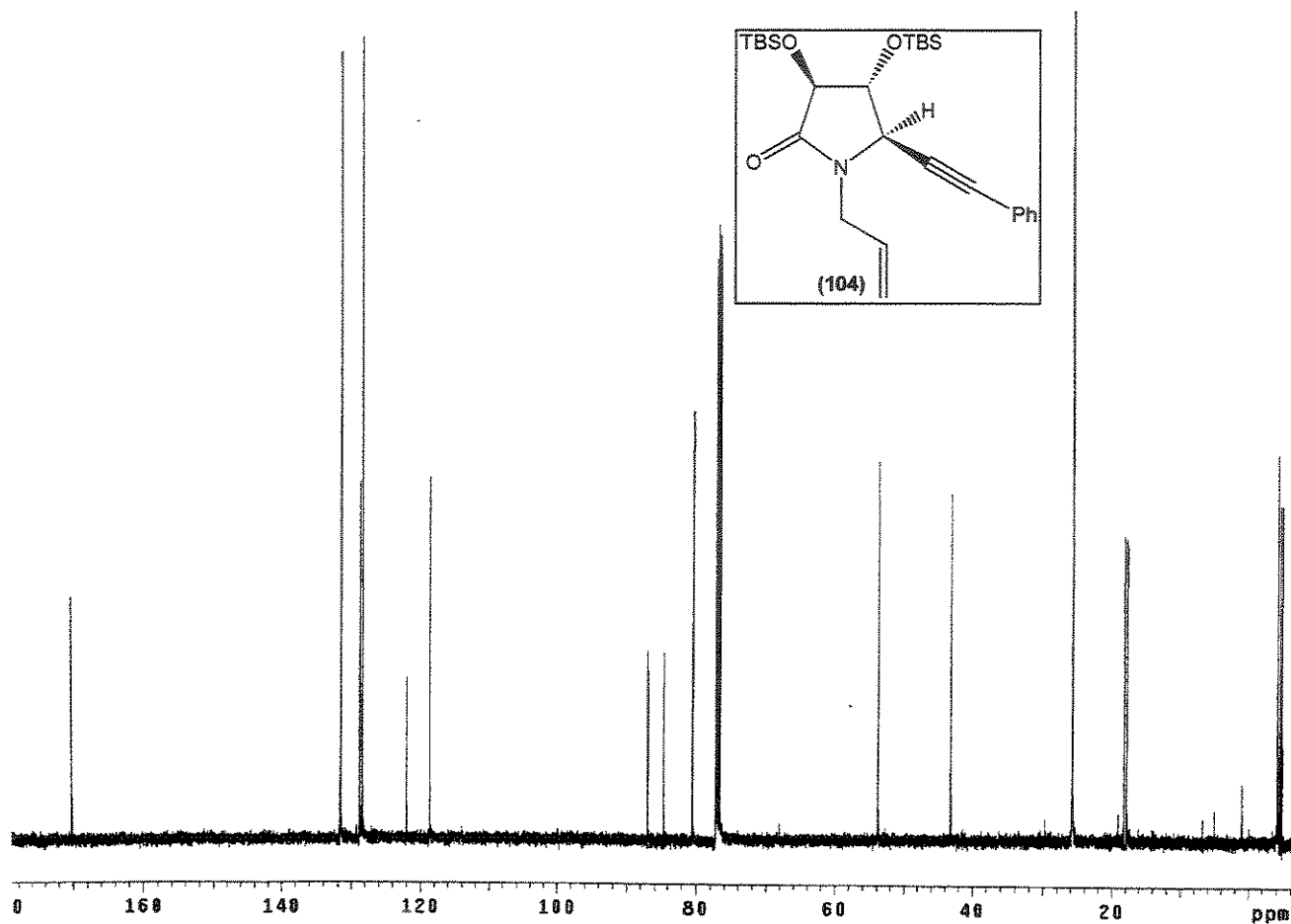
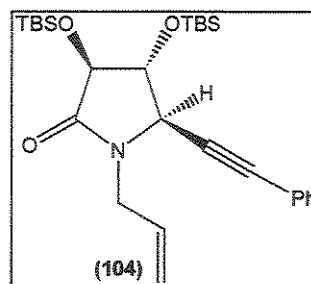
- **Fórmula Molecular:** $C_{27}H_{43}NO_3Si_2$. **Massa Molecular:** 485 g.mol⁻¹.
- **Aspecto:** Óleo incolor. **Rendimento:** 66% (0,096 g), 2 etapas.
- $[\alpha]_{546}^{25} = +6,6^\circ$ (c 1,5; CHCl₃).
- **IV** (filme, ν , cm⁻¹): 3082, 2954, 2929, 2856, 2225, 1720, 1645.
- **RMN ¹H** (CDCl₃, ppm): δ 0,17 (s, 3H); 0,18 (s, 3H); 0,22 (s, 3H); 0,24 (s, 3H); 0,94 (s, 9H); 0,95 (s, 9H); 3,71 (dd, $J=7,6$ e 15,1 Hz, 1H); 4,19 (d, $J=6,3$ Hz, 1H); 4,21 (d, $J=6,3$ Hz, 1H); 4,31 (t, $J=6,3$ Hz, 1H); 4,45 (ddt, $J=1,5$; 4,6 e 15,1 Hz, 1H); 5,26 (m, 2H); 5,78 (m, 1H); 7,3-7,4 (m, 5H).
- **RMN ¹³C** (CDCl₃, ppm): δ -4,8 (CH₃); -4,4 (CH₃); -4,1 (CH₃); -4,0 (CH₃); 17,9 (C); 18,2 (C); 25,7 (CH₃); 25,8 (CH₃); 43,1 (CH₂); 53,8 (CH); 77,1 (CH); 80,5 (CH); 84,6 (C); 87,0 (C); 118,7 (CH₂); 122,0 (C); 128,4 (CH); 128,8 (CH); 131,6 (CH); 131,7 (CH); 170,1 (C).
- **EMAR** (70 eV): m/z , $C_{27}H_{43}NO_3Si_2-C_4H_9$, calculado: 428,20773; observado: 428,20774.



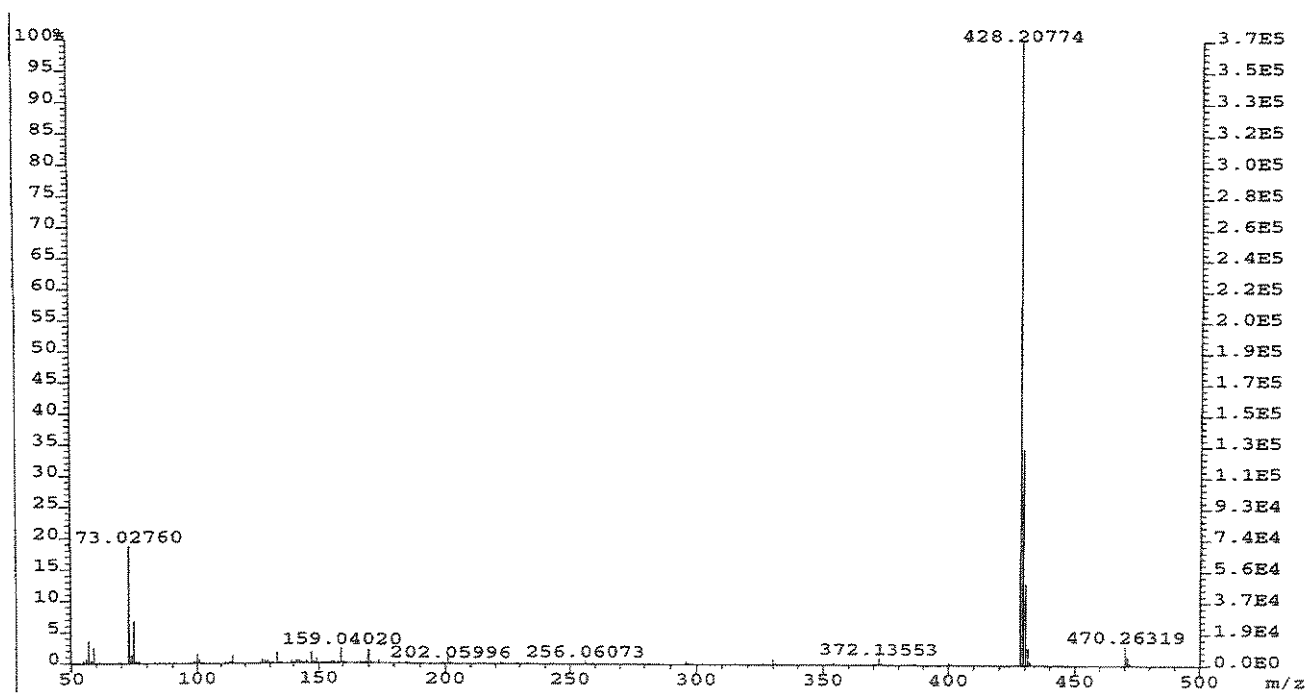
Espectro 79: IV (filme) do composto 104.



Espectro 80: RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 104.



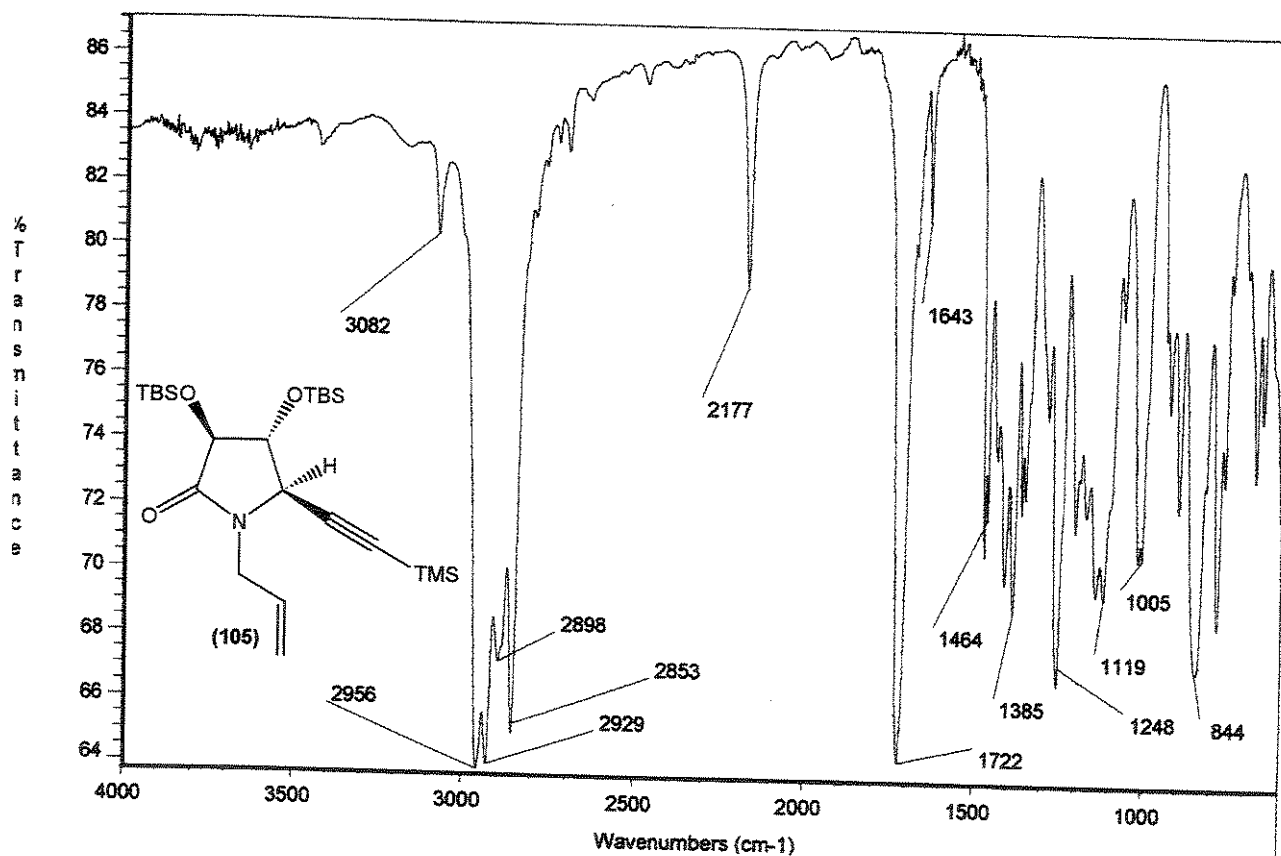
Espectro 81: RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125,5 MHz) do composto 104.



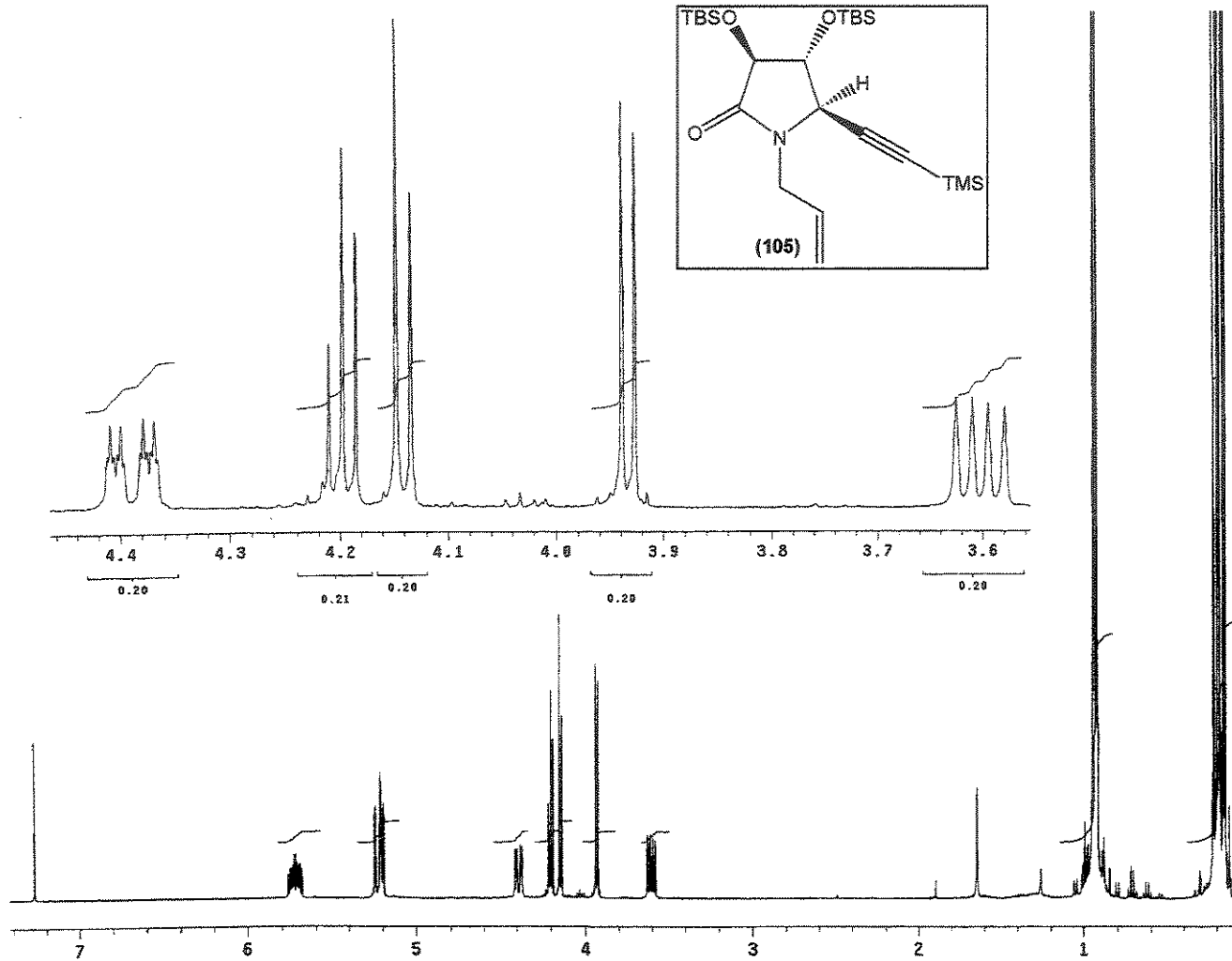
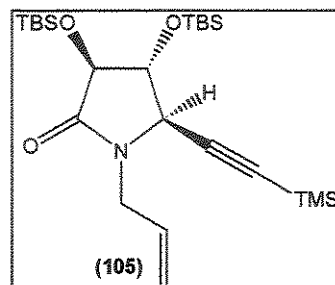
Espectro 82: EMAR (70 eV) do composto 104.

(3*S*,4*R*,5*R*)-3,4-di-(*tert*-butildimetilsilil)óxi-1-álil-5-(2-trimetilsilil-1-etinil)-2-pirrolidinona (105):

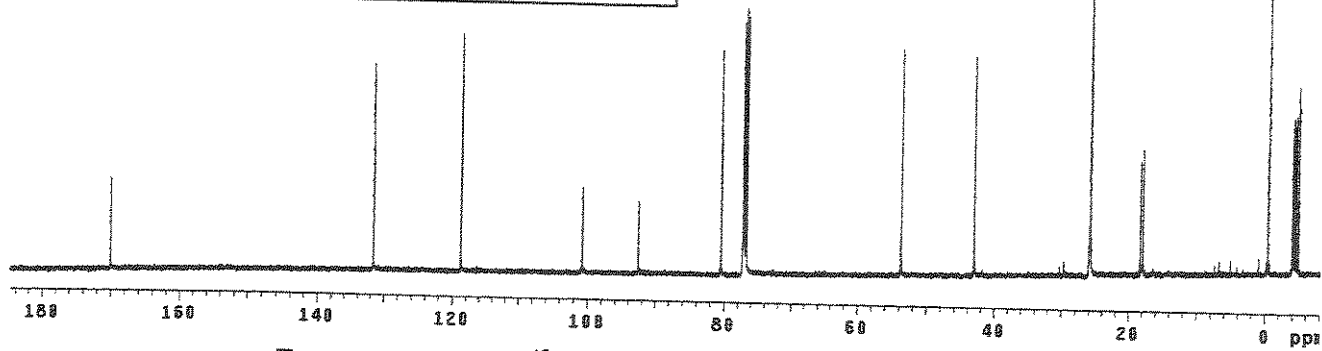
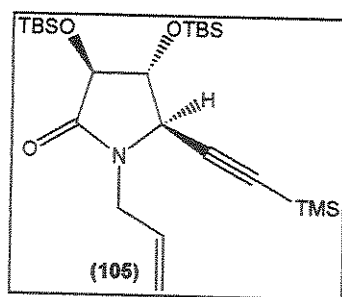
- **Fórmula Molecular:** $C_{24}H_{47}NO_3Si_3$. **Massa Molecular:** 481 g.mol⁻¹.
- **Aspecto:** Óleo incolor. **Rendimento:** 50% (0,072 g), 2 etapas.
- $[\alpha]_{546} = +5,2^\circ$ (c 2,0; CHCl₃).
- **IV (filme, ν , cm⁻¹):** 3311, 3238, 2956, 2930, 2858, 2177, 1722, 1645.
- **RMN ¹H (CDCl₃, ppm):** δ 0,15 (s, 3H); 0,16 (s, 3H); 0,18 (s, 9H); 0,19 (s, 3H); 0,21 (s, 3H); 0,92 (s, 9H); 0,94 (s, 9H); 3,60 (dd, $J=7,8$ e 15,1 Hz, 1H); 3,93 (d, $J=6,3$ Hz, 1H); 4,14 (d, $J=6,6$ Hz, 1H); 4,20 (dd, $J=6,3$ e 6,6 Hz, 1H); 4,39 (ddt, $J=1,5$; 4,9 e 15,1 Hz, 1H); 5,20 (dd, $J=1,5$ e 10,0 Hz, 1H); 5,23 (dd, $J=1,5$ e 14,2 Hz, 1H); 5,73 (m, 1H).
- **RMN ¹³C (CDCl₃, ppm):** δ -4,8 (CH₃); -4,4 (CH₃); -4,1 (CH₃); -4,0 (CH₃); -0,37 (CH₃); 17,9 (C); 18,2 (C); 25,8 (CH₃); 43,0 (CH₂); 53,8 (CH); 77,1 (CH); 80,5 (CH); 92,6 (C); 100,8 (C); 118,8 (CH₂); 131,6 (CH); 170,0 (C).
- **EMAR (70 eV): m/z , $C_{24}H_{47}NO_3Si_3-C_4H_9$, calculado:** 424,21595; **observado:** 424,21596.



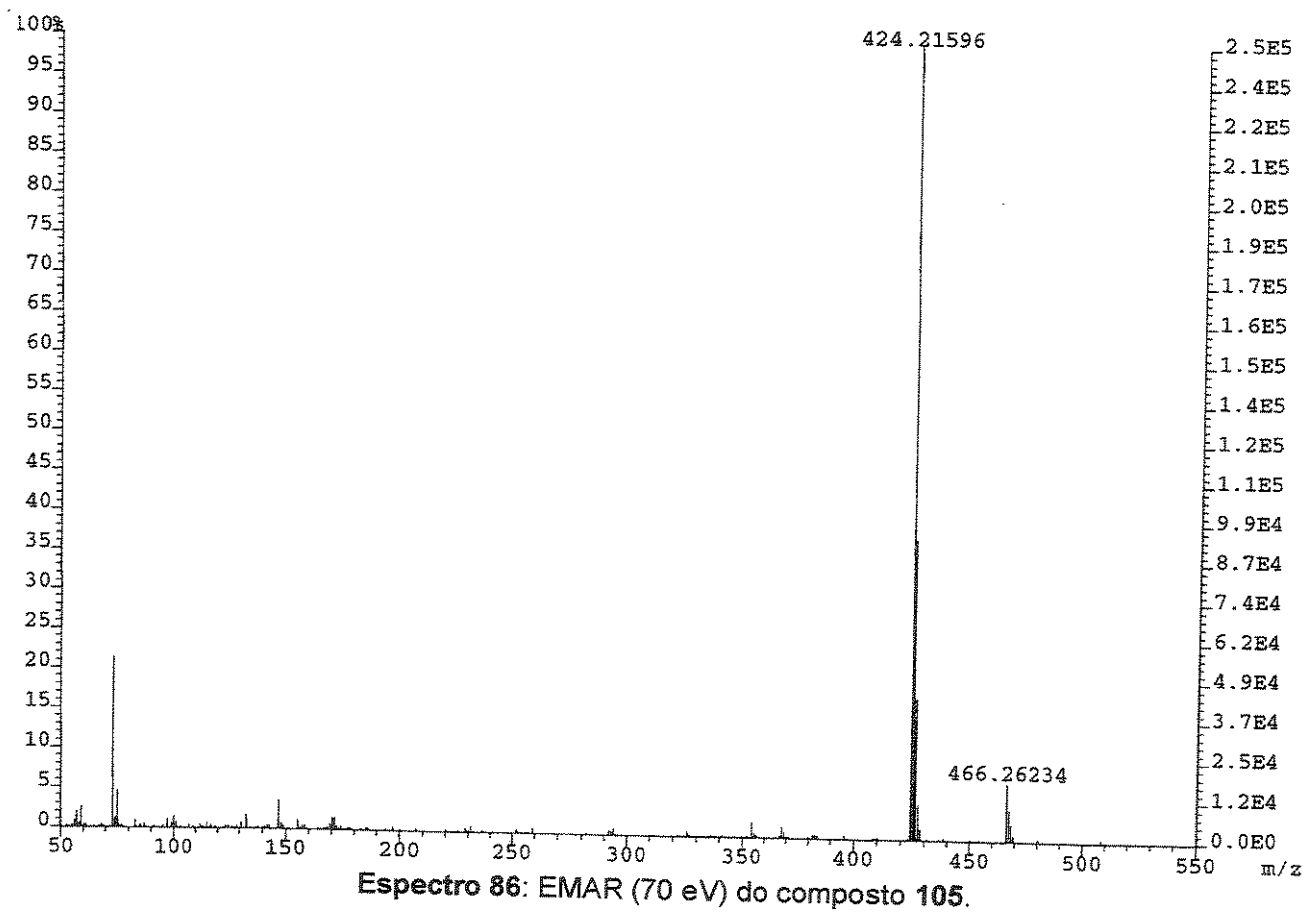
Espectro 83: IV (filme) do composto 105.



Espectro 84: RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) do composto 105.

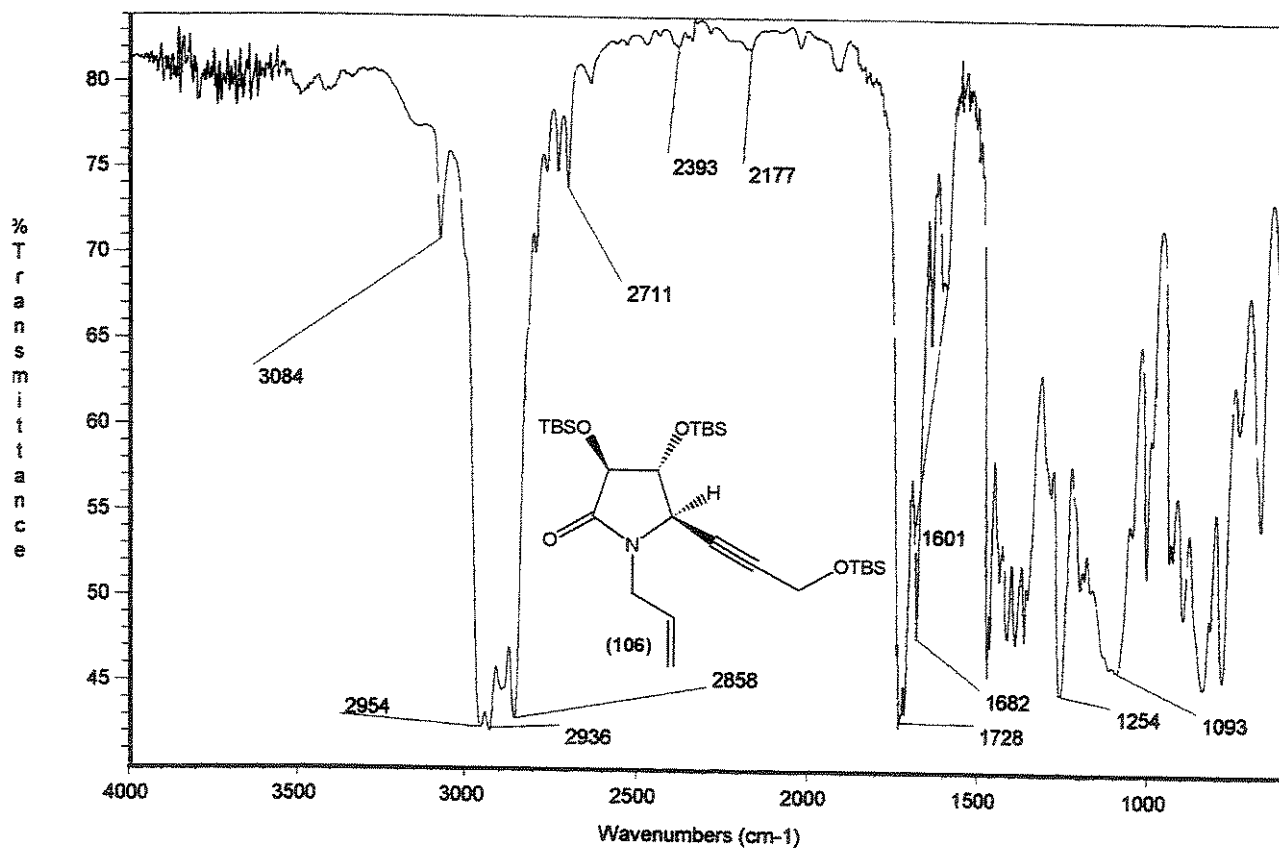


Espectro 85: RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125,5 MHz) do composto 105.

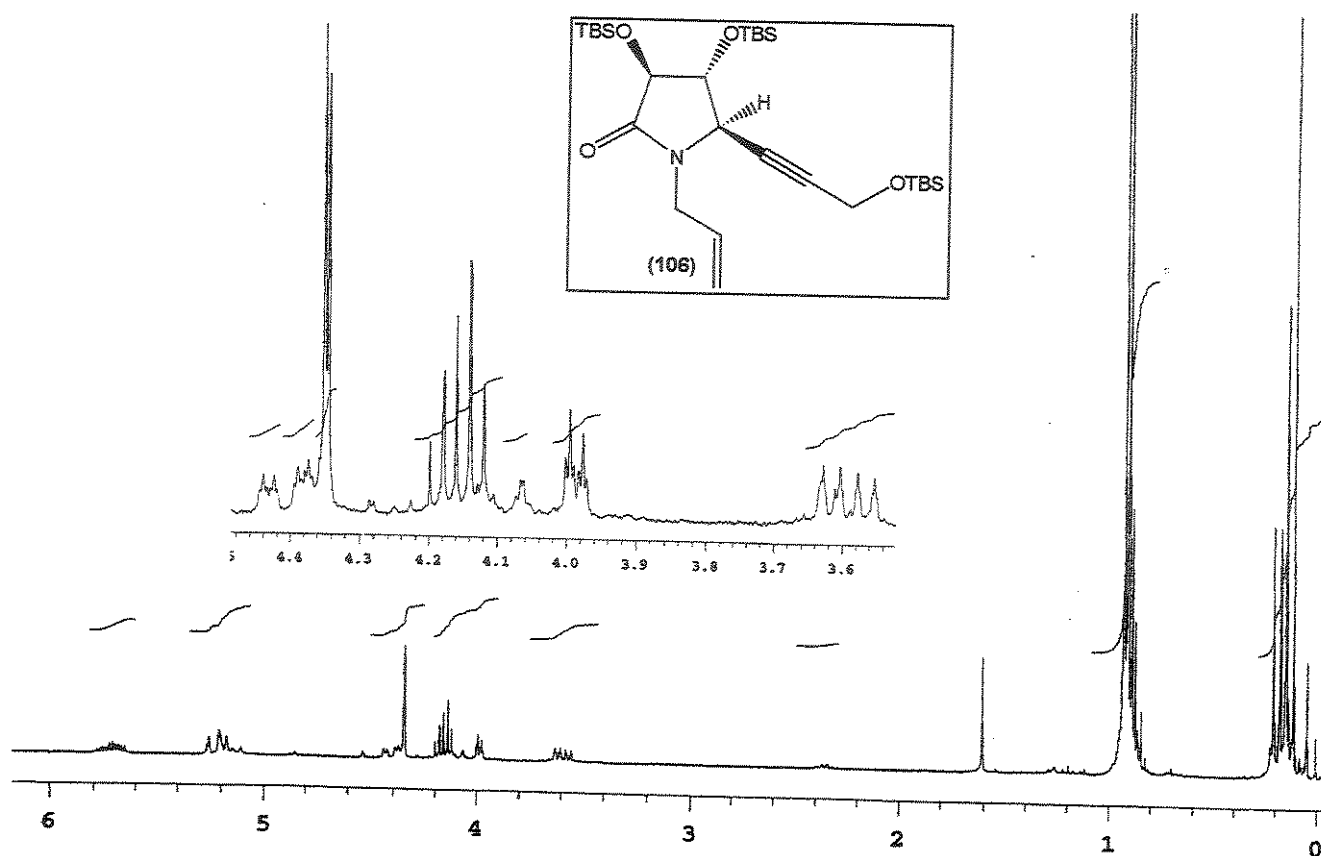


(3*S*,4*R*,5*R*)-3,4-di-(*tert*-butildimetilsilil)óxi-1-alil-5-[(*tert*-butildimetilsilil)óxi]-propargil-2-pirrolidinona (106):

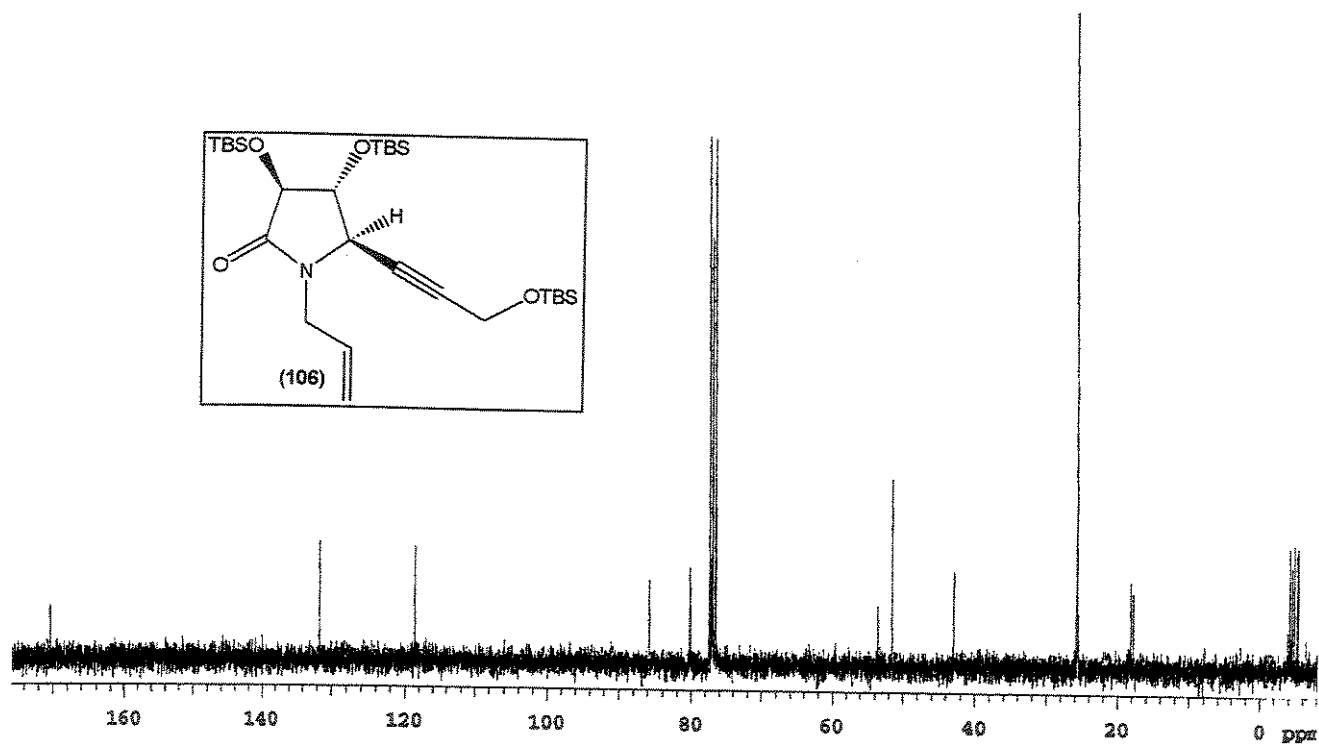
- **Fórmula Molecular:** $C_{28}H_{55}NO_4Si_3$. **Massa Molecular:** 553 g.mol⁻¹.
- **Aspecto:** Óleo incolor. **Rendimento:** 52% (0,061 g), 2 etapas.
- $[\alpha]_{546} = -13,2^\circ$ (*c* 1,5; CHCl₃).
- **IV (filme, ν , cm⁻¹):** 3084, 2954, 2936, 2858, 2177, 1728.
- **RMN ¹H (CDCl₃, ppm):** δ 0,11 (s, 6H); 0,15 (s, 6H); 0,18 (s, 3H); 0,21 (s, 3H); 0,21 (s, 3H); 0,91 (s, 18H); 0,93 (s, 9H); 3,59 (dd, *J*=7,6 e 15,4 Hz, 1H); 3,99 (dt, *J*=1,8 e 5,6 Hz, 1H); 4,13 (d, *J*=6,2 Hz, 1H); 4,18 (dd, *J*=6,2 e 5,6 Hz, 1H); 4,35 (d, *J*=1,5, 2H); 4,41 (ddt, *J*=1,8; 4,6 e 15,4 Hz, 1H); 5,19 (m, 2H); 5,69 (m, 1H).
- **RMN ¹³C (CDCl₃, ppm):** δ -5,4 (CH₃); -4,9 (CH₃); -4,6 (CH₃); -4,3 (CH₃); 17,7 (C); 18,1 (C); 25,6 (CH₃); 25,8 (CH₃); 42,9 (CH₂); 51,5 (CH₂); 53,5 (CH); 77,2 (CH); 80,1 (CH); 80,2 (C); 85,8 (C); 118,6 (CH₂); 131,6 (CH); 170,3 (C).
- **EMAR (70 eV): *m/z*, $C_{28}H_{55}NO_4Si_3-C_4H_9$, calculado: 496,27347; observado: 496,27340.**



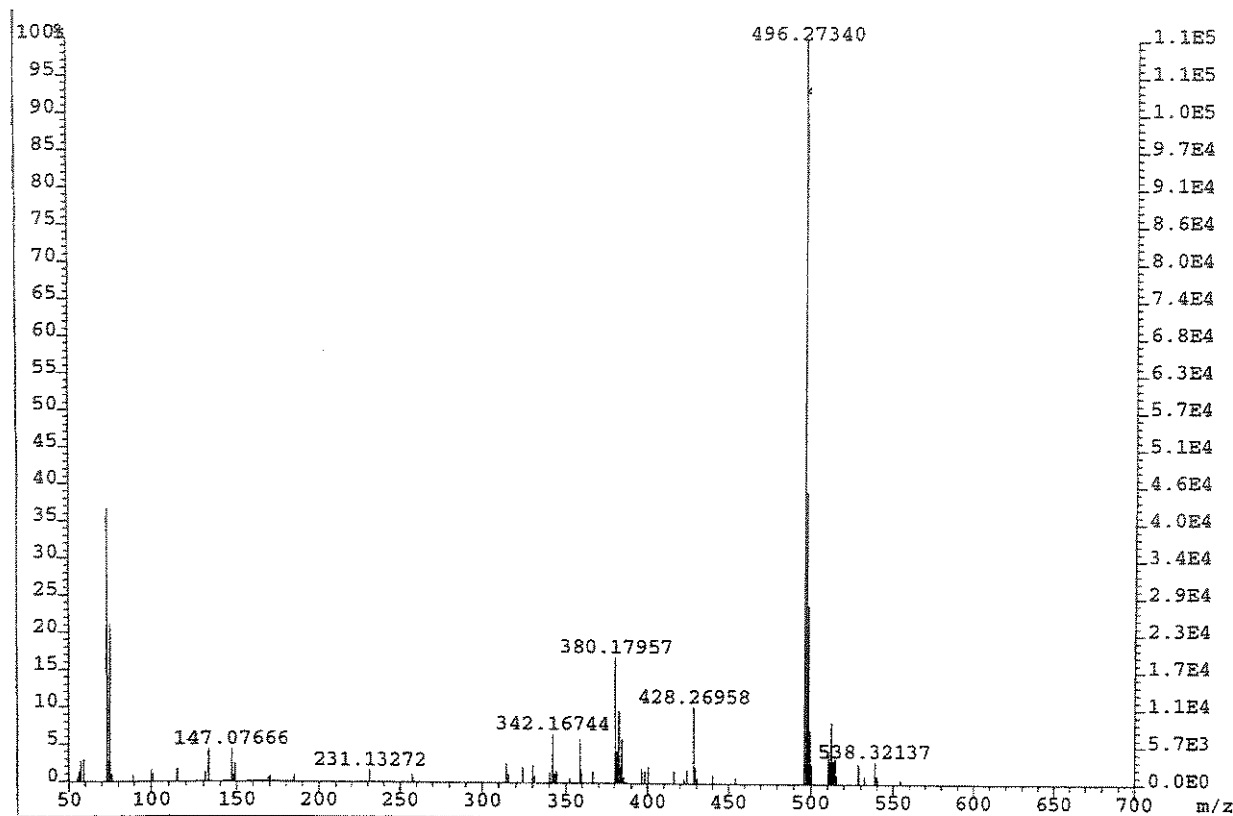
Espectro 87: IV (filme) do composto 106.



Espectro 88: RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 106.



Espectro 89: RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz) do composto 106.



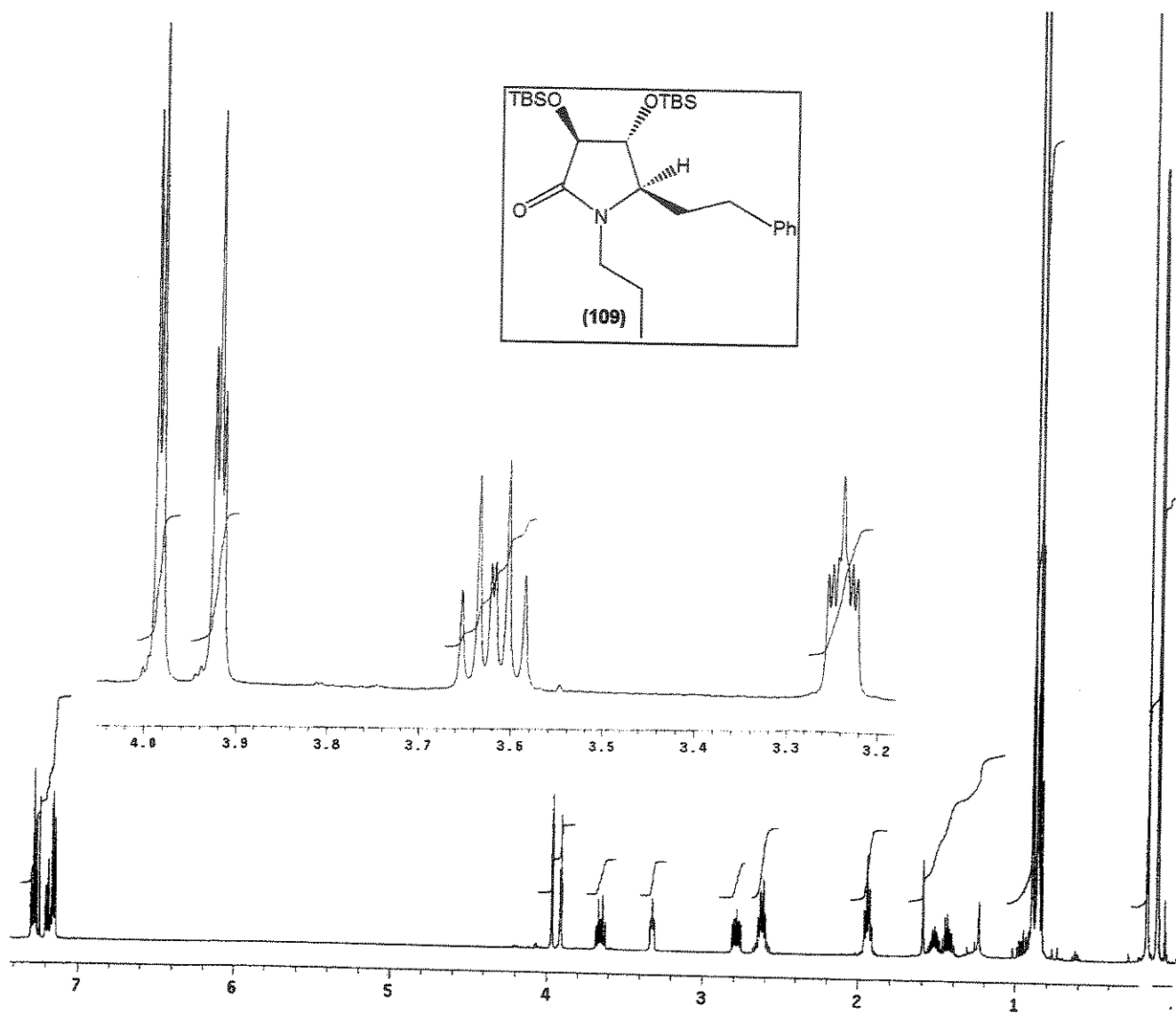
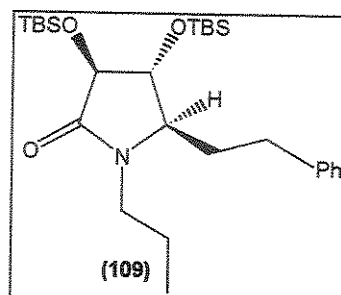
Espectro 90: EMAR (70 eV) do composto 106.

2.5.12. Hidrogenação de 104:

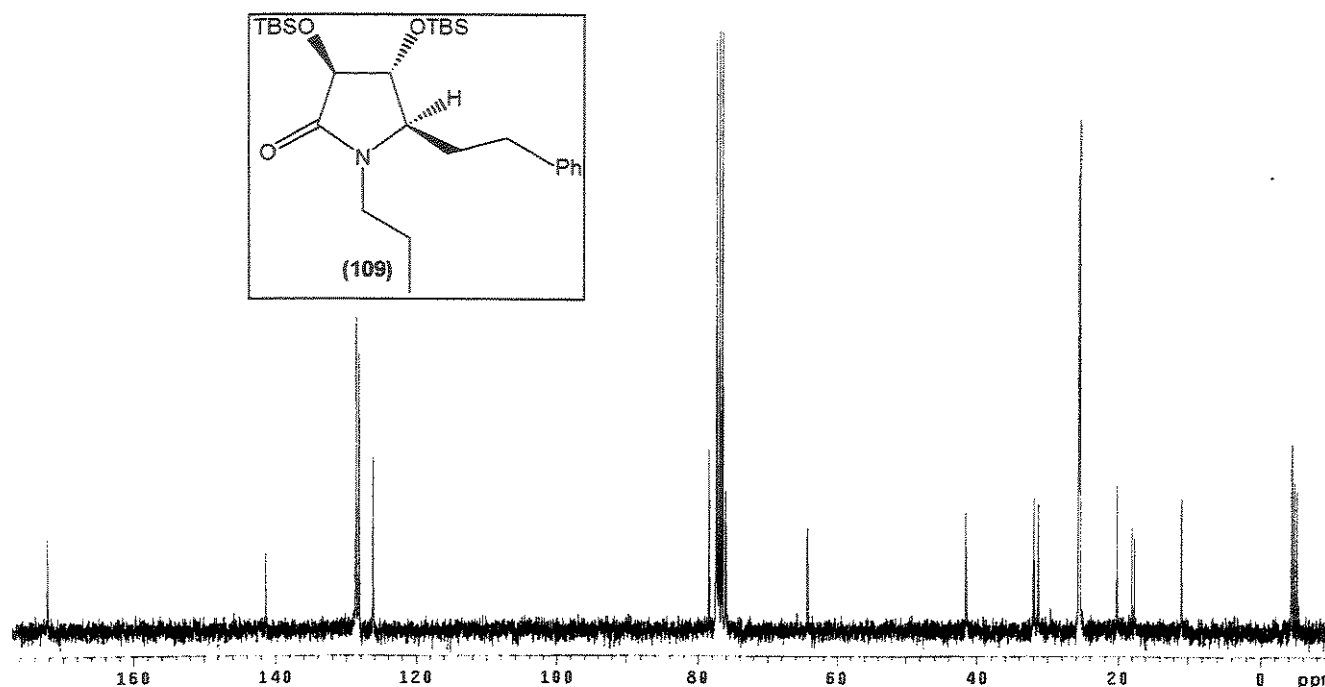
À uma solução contendo 0,04 g (0,08 mmol) de **104** em 0,5 ml de acetato de etila adicionou-se 5 mg de Pd/C a 10%. Manteve-se esta mistura sob agitação magnética e atmosfera de hidrogênio (1 atm) por 24 horas. Filtrou-se em celite, evaporou-se o solvente e purificou-se o óleo resultante por cromatografia em coluna, empregando hexano/AcOEt (90:10, v/v) como eluente.

(3S,4R,5R)-3,4-di-(*tert*-butildimetilsilil)óxi-1-*n*-propil-5-(2-fenil-1-etil)-2-pirrolidinona (109**):**

- **Fórmula Molecular:** C₂₇H₄₉NO₃Si₂. **Massa Molecular:** 491 g.mol⁻¹.
- **Aspecto:** Óleo incolor. **Rendimento:** 84% (0,033 g).
- **RMN ¹H** (CDCl₃, ppm): δ 0,04 (s, 3H); 0,04 (s, 3H); 0,11 (s, 6H); 0,80 (t, *J*=7,3 Hz, 3H); 0,81 (s, 9H); 0,84 (s, 9H); 1,39 (m, 1H); 1,47 (m, 1H); 1,89 (m, 2H); 2,56 (m, 2H); 2,73 (m, 1H); 3,24 (m, 1H); 3,61 (ddd, *J*=7,8; 8,1 e 13,9 Hz, 1H); 3,92 (dd, *J*=2,2 e 2,4 Hz, 1H); 3,99 (d, *J*=2,4 Hz, 1H); 7,20 (m, 5H).
- **RMN ¹³C** (CDCl₃, ppm): δ -5,2 (CH₃); -4,8 (CH₃); -4,5 (CH₃); -4,4 (CH₃); 11,0 (CH₃); 17,7 (C); 18,0 (C); 20,2 (CH₂); 25,5 (CH₃); 25,7 (CH₃); 31,3 (CH₂); 32,0 (CH₂); 41,6 (CH₂); 64,3 (CH); 76,0 (CH); 78,4 (CH); 126,2 (CH); 128,2 (CH); 128,7 (CH); 141,3 (C); 172,1 (C).



Espectro 91: RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 109.



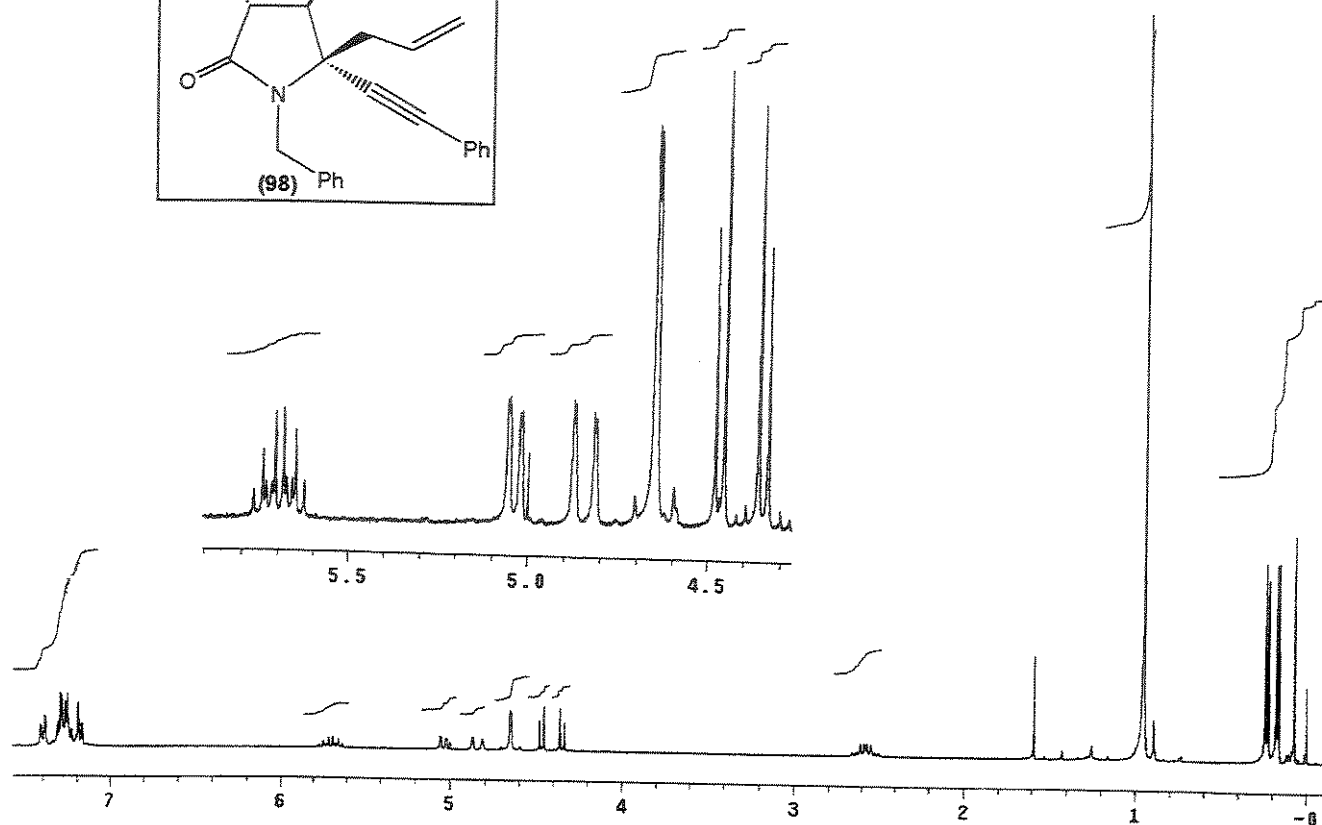
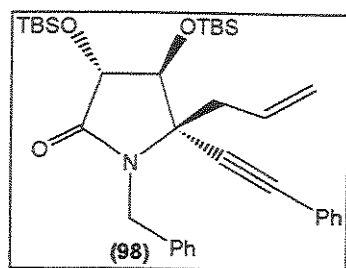
Espectro 92: RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz) do composto 109.

2.5.13. Procedimento geral para adição de alitributilestanho às hidróxi-lactamas 95-96 e 107-108:

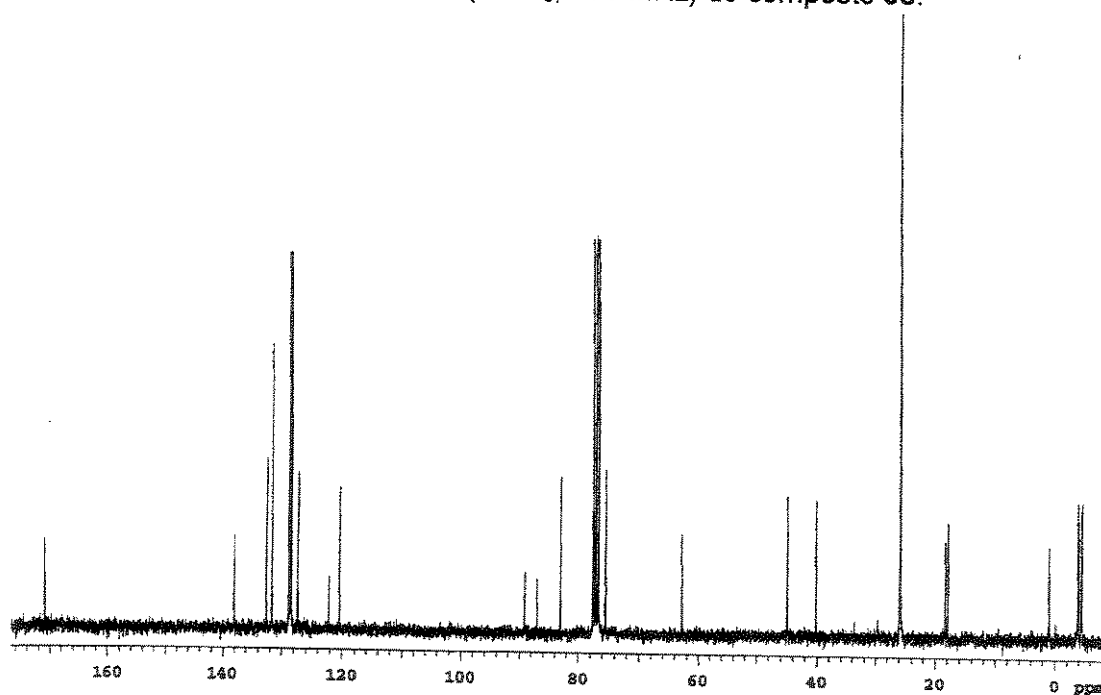
Idem ao procedimento descrito no item 2.5.9. Os produtos foram purificados por cromatografia em coluna empregando hexano/acetato de etila (96:4, v/v) como eluente.

(3*R*,4*S*,5*S*)-3,4-di-(*tert*-butildimetilsilil)óxi-1-benzil-5-alil-5-(2-fenil-1-etinil)-2-pirrolidinona (98):

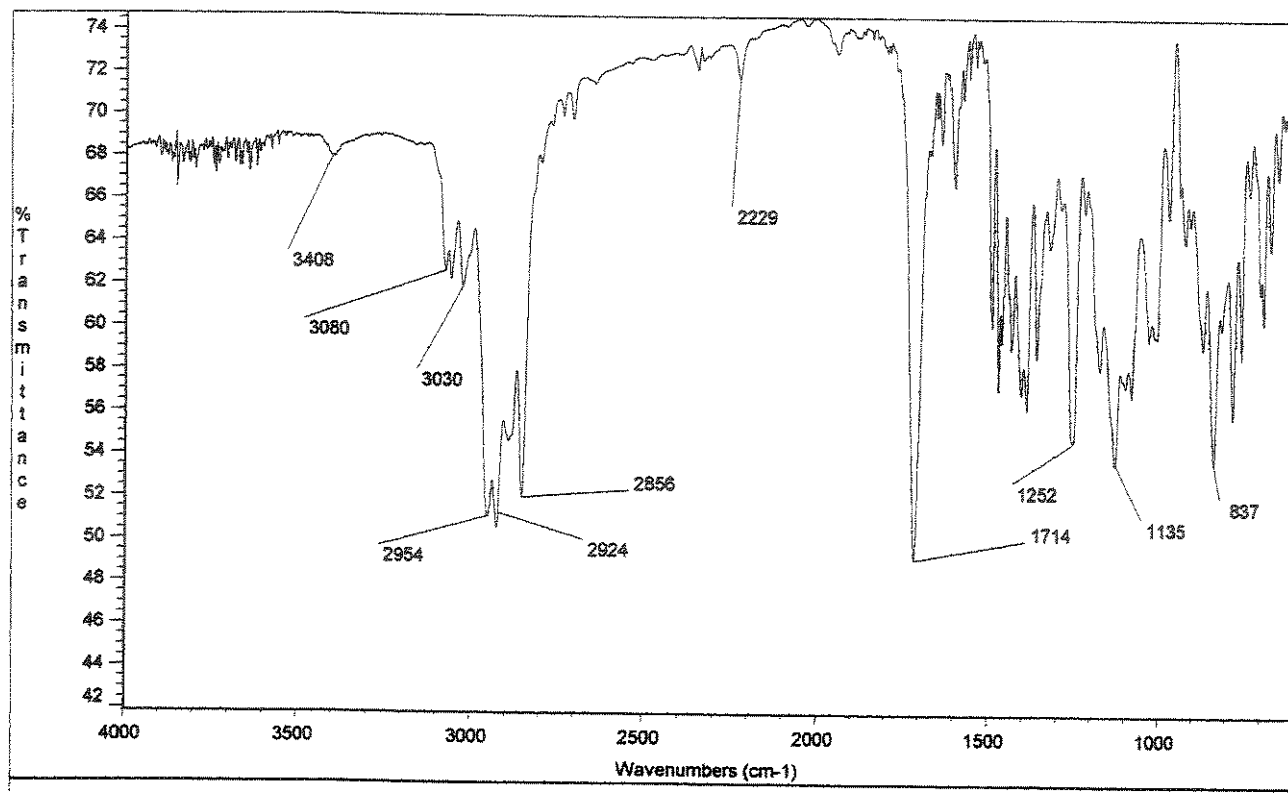
- **Fórmula Molecular:** $\text{C}_{34}\text{H}_{49}\text{NO}_3\text{Si}_2$. **Massa Molecular:** 575 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$.
- **Aspecto:** Óleo incolor. **Rendimento:** 56% (0,072 g), 2 etapas.
- $[\alpha]_{546} = +28,3^\circ$ (c 1,1; CHCl_3).
- **IV** (filme, ν , cm^{-1}): 3408, 3080, 3030, 2954, 2929, 2856, 2229, 1714.
- **RMN ^1H** (CDCl_3 , ppm): δ 0,16 (s, 3H); 0,18 (s, 3H); 0,23 (s, 3H); 0,24 (s, 3H); 0,95 (s, 18H); 2,56 (dd, $J=6,6$ e 14,3 Hz, 1H); 2,60 (dd, $J=7,3$ e 14,3 Hz, 1H); 4,35 (d, $J=7,8$ Hz, 1H); 4,47 (d, $J=7,8$ Hz, 1H); 4,65 (d, $J=2,0$ Hz, 2H); 4,84 (dd, $J=1,8$ e 17,2 Hz, 1H); 5,04 (dd, $J=1,8$ e 10,2 Hz, 1H); 5,70 (m, 1H); 7,30 (m, 10H).
- **RMN ^{13}C** (CDCl_3 , ppm): δ -4,7 (CH_3); -4,5 (CH_3); -4,1 (CH_3); -3,9 (CH_3); 17,8 (C); 18,2 (C); 25,7 (CH_3); 25,8 (CH_3); 40,1 (CH_2); 44,8 (CH_2); 62,8 (C); 75,4 (CH); 82,9 (CH); 86,9 (C); 89,1 (C); 120,3 (CH_2); 122,0 (C); 127,3 (CH); 128,3 (CH); 128,4 (CH); 128,7 (CH); 131,6 (CH); 132,5 (CH); 138,0 (C); 170,8 (C).
- **EMAR** (70 eV): m/z , $\text{C}_{34}\text{H}_{49}\text{NO}_3\text{Si}_2\text{-C}_4\text{H}_9$, calculado: 518,25468; observado: 518,25461.



Espectro 93: RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) do composto 98.



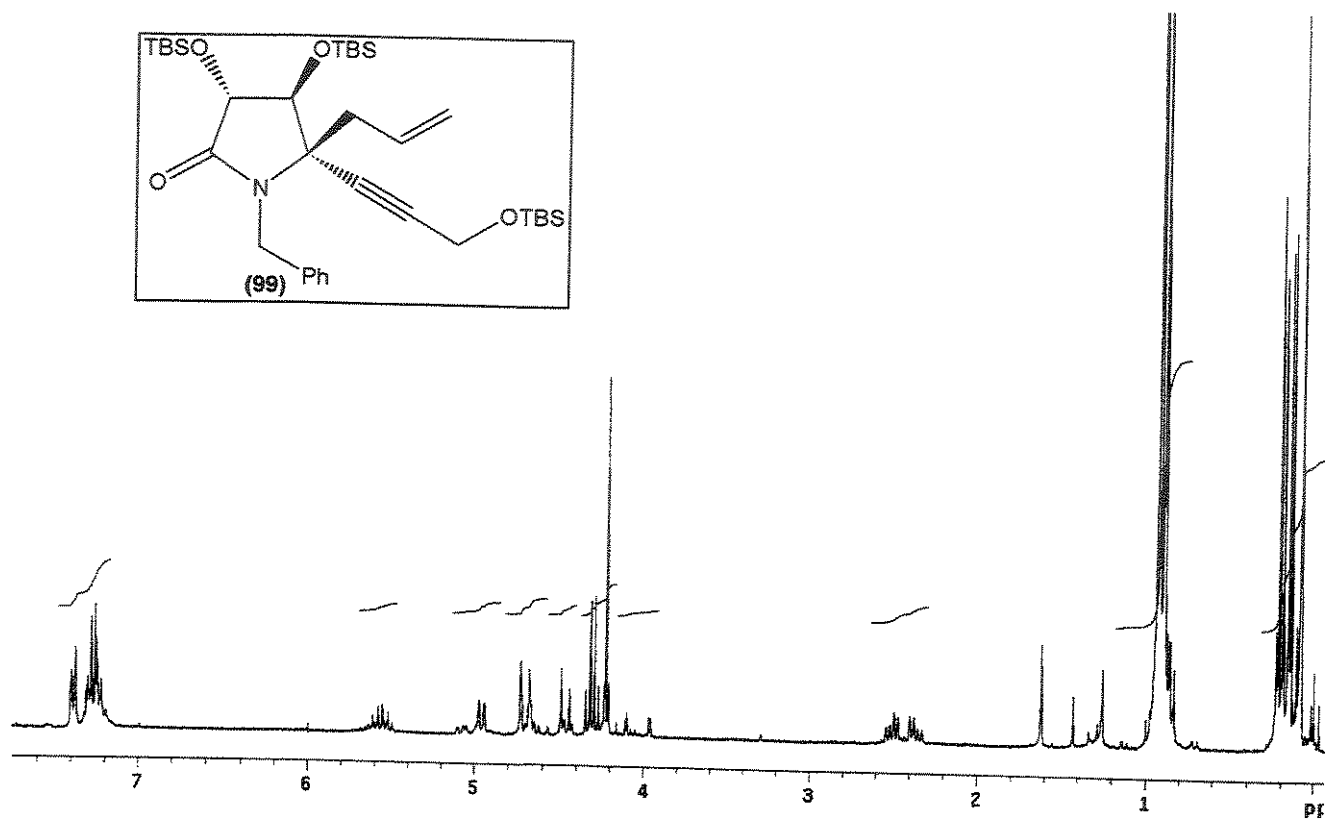
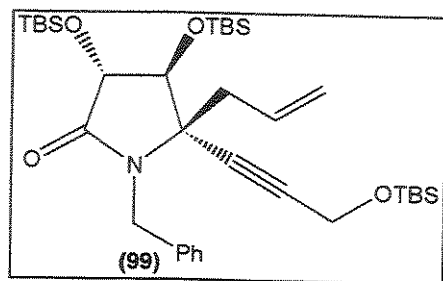
Espectro 94: RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz) do composto 98.



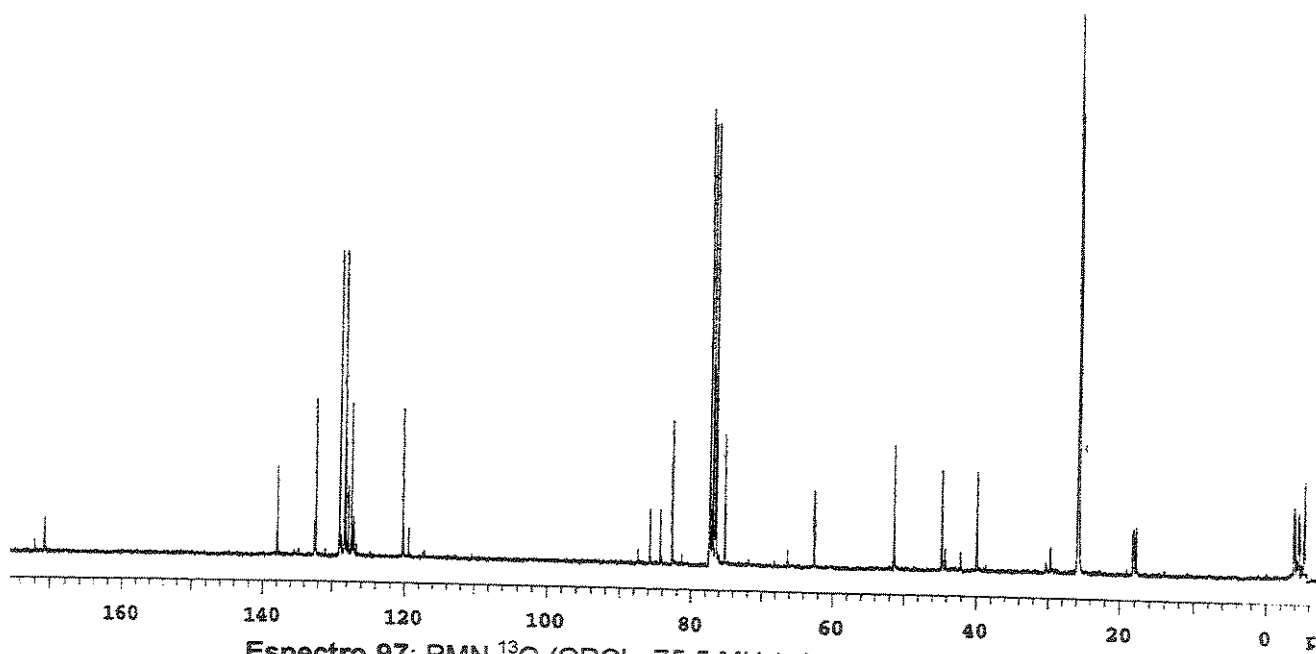
Espectro 95: IV (filme) do composto 98.

(3*R*,4*S*,5*S*)-3,4-di-(*tert*-butildimetilsilil)óxi-1-benzil-5-alil-5-[(*tert*-butildimetilsilil)óxi]propargil-2-pirrolidinona (99):

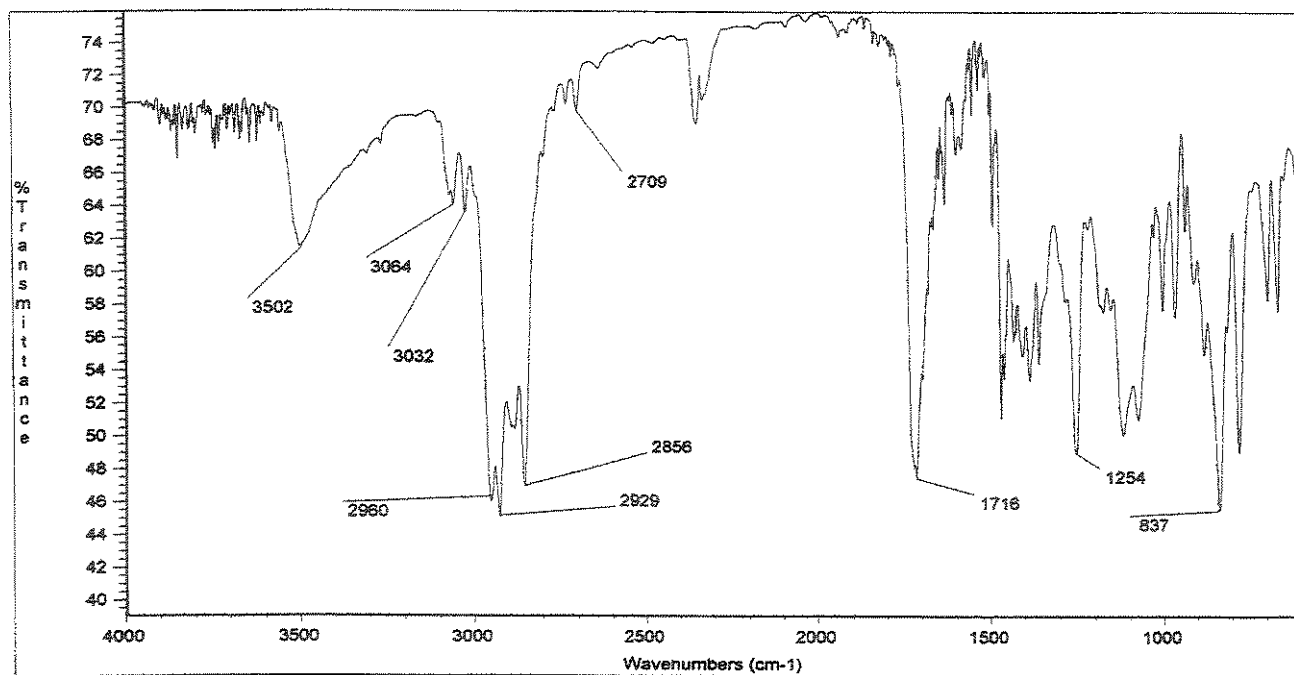
- **Fórmula Molecular:** C₃₅H₆₁NO₄Si₃. **Massa Molecular:** 643 g.mol⁻¹.
- **Aspecto:** Óleo incolor. **Rendimento:** 36% (0,055 g), 2 etapas.
- **Mistura diastereoisomérica:** 67% e.d. (determinado por RMN ¹H, dados do isômero majoritário).
- **IV (filme, ν, cm⁻¹):** 3502, 3064, 3032, 2960, 2929, 2856, 1716.
- **RMN ¹H (CDCl₃, ppm):** δ 0,12 (s, 6H); 0,17 (s, 3H); 0,19 (s, 3H); 0,23 (s, 3H); 0,25 (s, 3H); 0,93 (s, 9H); 0,96 (s, 9H); 0,97 (s, 9H); 2,41 (dd, *J*=7,0 e 14,3 Hz, 1H); 2,55 (dd, *J*=7,0 e 14,3 Hz, 1H); 4,26 (s, 2H); 4,31 (d, *J*=7,7 Hz, 1H); 4,36 (d, *J*=7,7 Hz, 1H); 4,50 (d, *J*=15,0 Hz, 1H); 4,73 (d, *J*=15,0 Hz, 1H); 5,00 (dd, *J*=1,8 e 12,1 Hz, 1H); 5,09 (m, 1H); 5,60 (m, 1H); 7,29 (m, 5H).
- **RMN ¹³C (CDCl₃, ppm):** δ -5,3 (CH₃); -4,6 (CH₃); -4,5 (CH₃); -4,0 (CH₃); -3,9 (CH₃); 17,9 (C); 18,2 (C); 18,3 (C); 25,7 (CH₃); 25,8 (CH₃); 40,0 (CH₂); 44,7 (CH₂); 51,4 (CH₂); 62,6 (C); 75,3 (CH); 82,7 (CH); 84,3 (C); 85,8 (C); 120,2 (CH₂); 127,3 (CH); 128,3 (CH); 128,9 (CH); 132,3 (CH); 137,9 (C); 170,6 (C).
- **EMAR (70 eV):** *m/z*, C₃₅H₆₁NO₄Si₃-C₄H₉, calculado: 586,32042; observado: 586,32034.



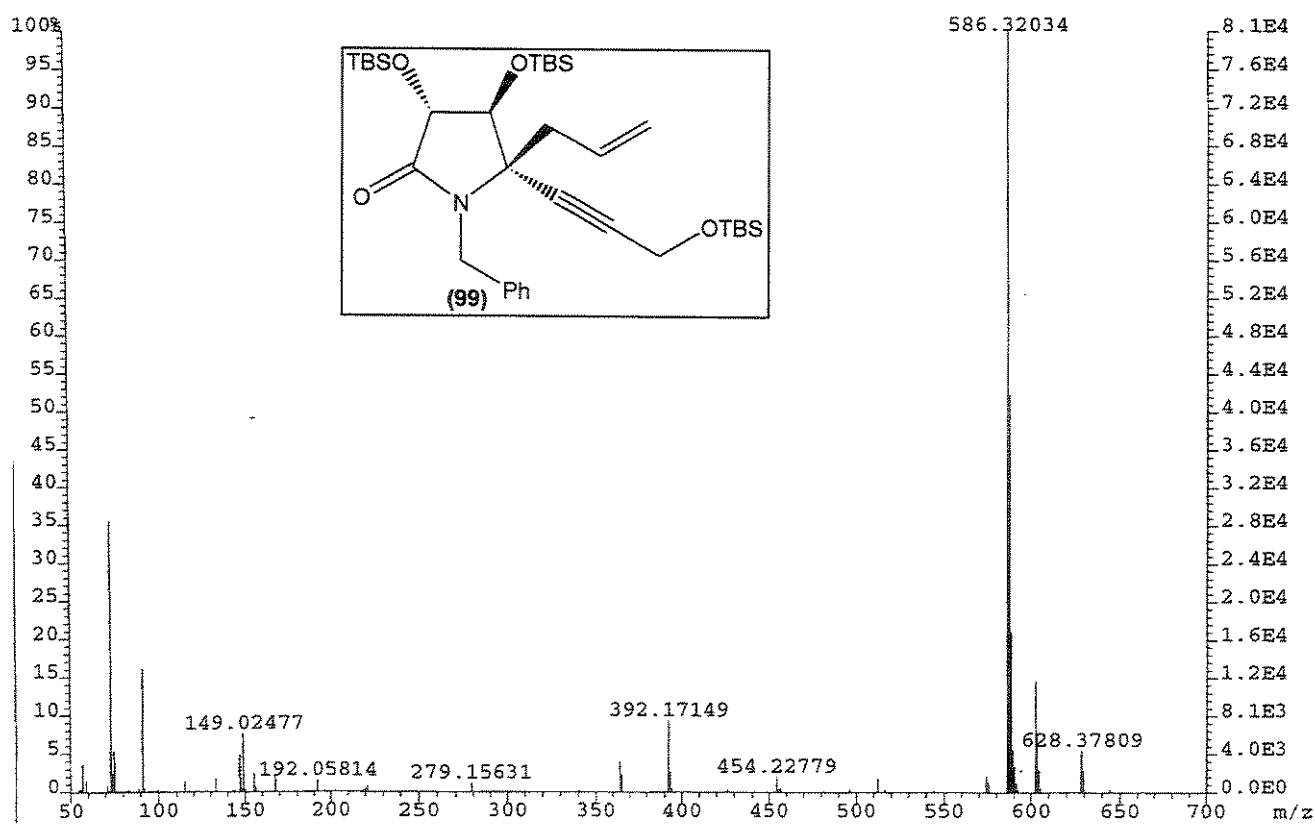
Espectro 96: RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 99 (67% e.d.).



Espectro 97: RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz) do composto 99 (67% e.d.).



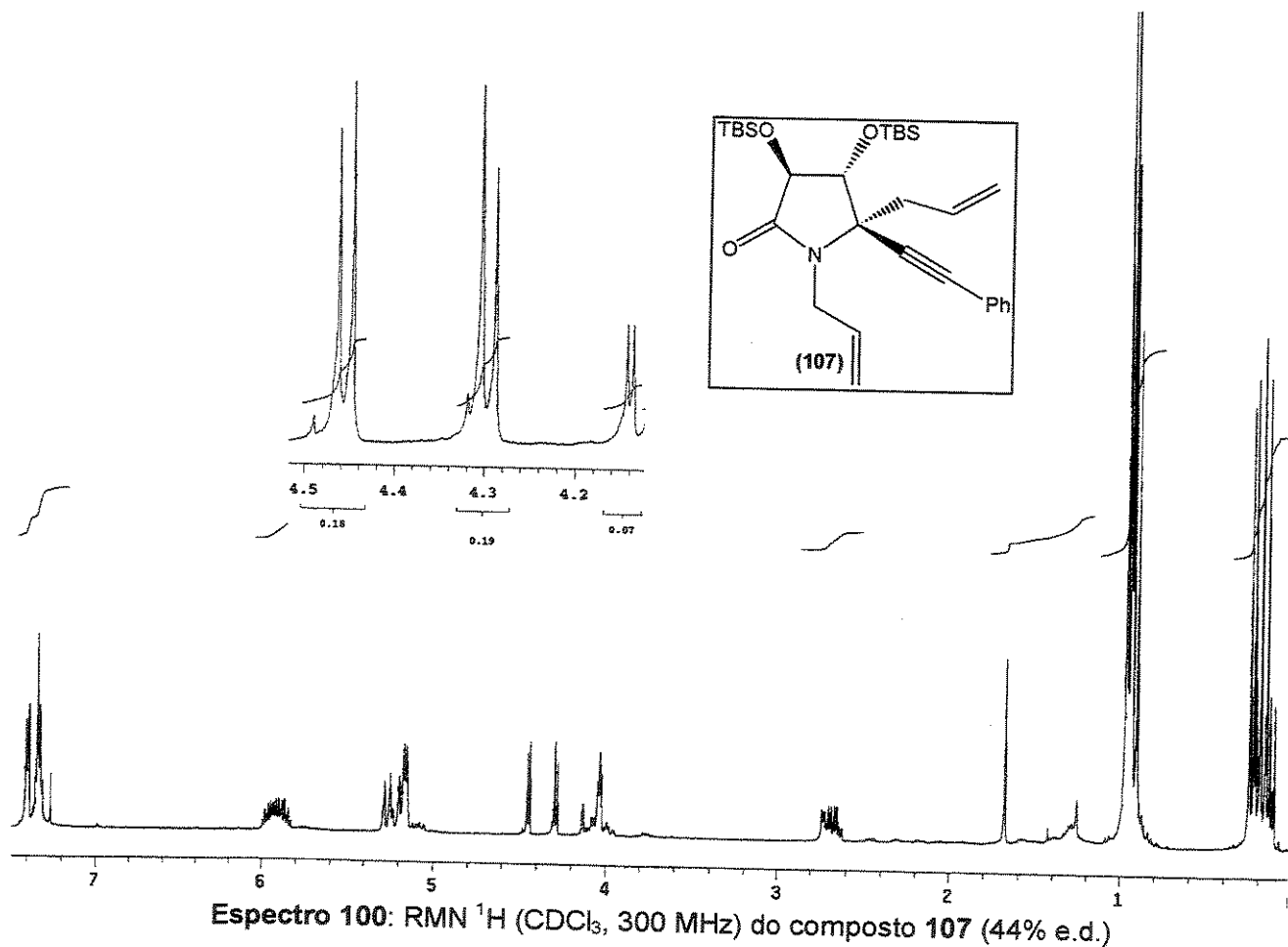
Espectro 98: IV (filme) do composto 99.

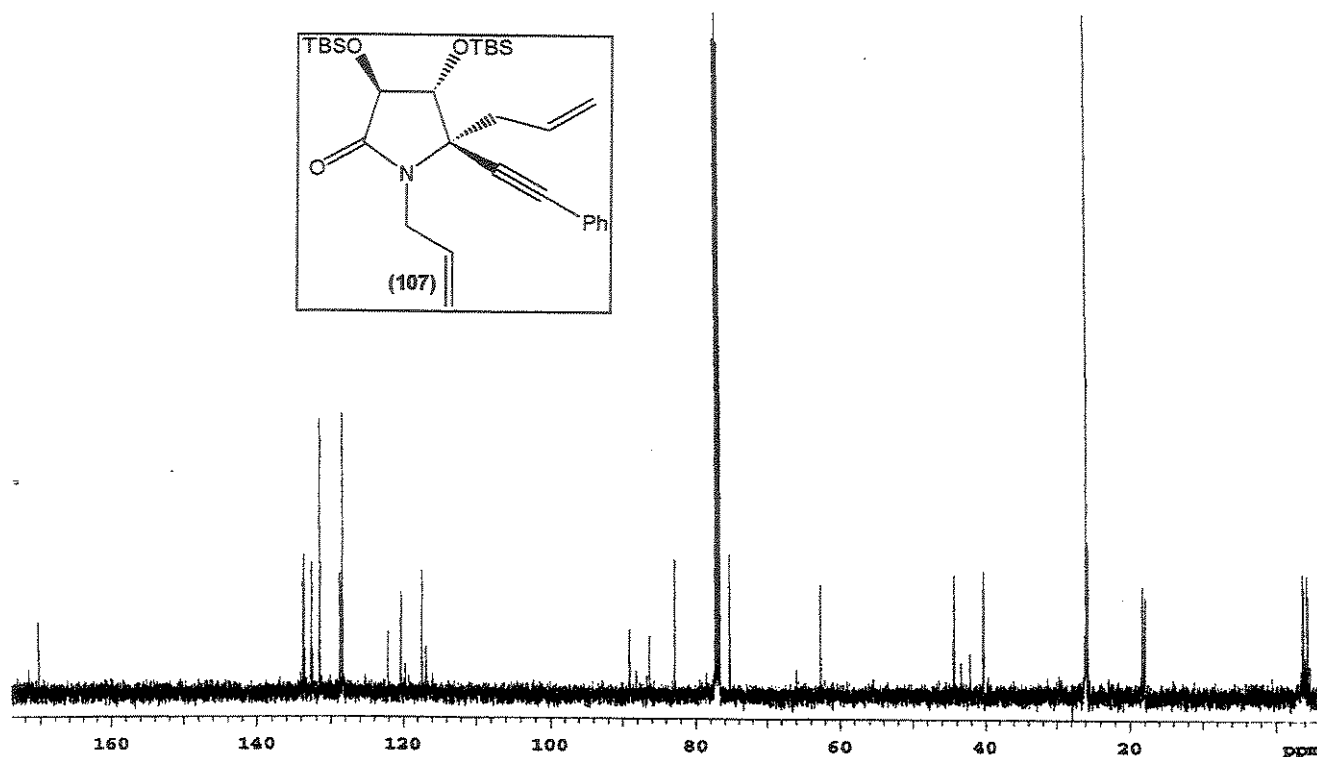
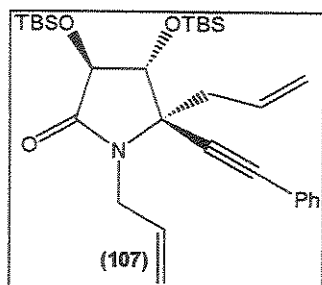


Espectro 99: EMAR (70 eV) do composto 99.

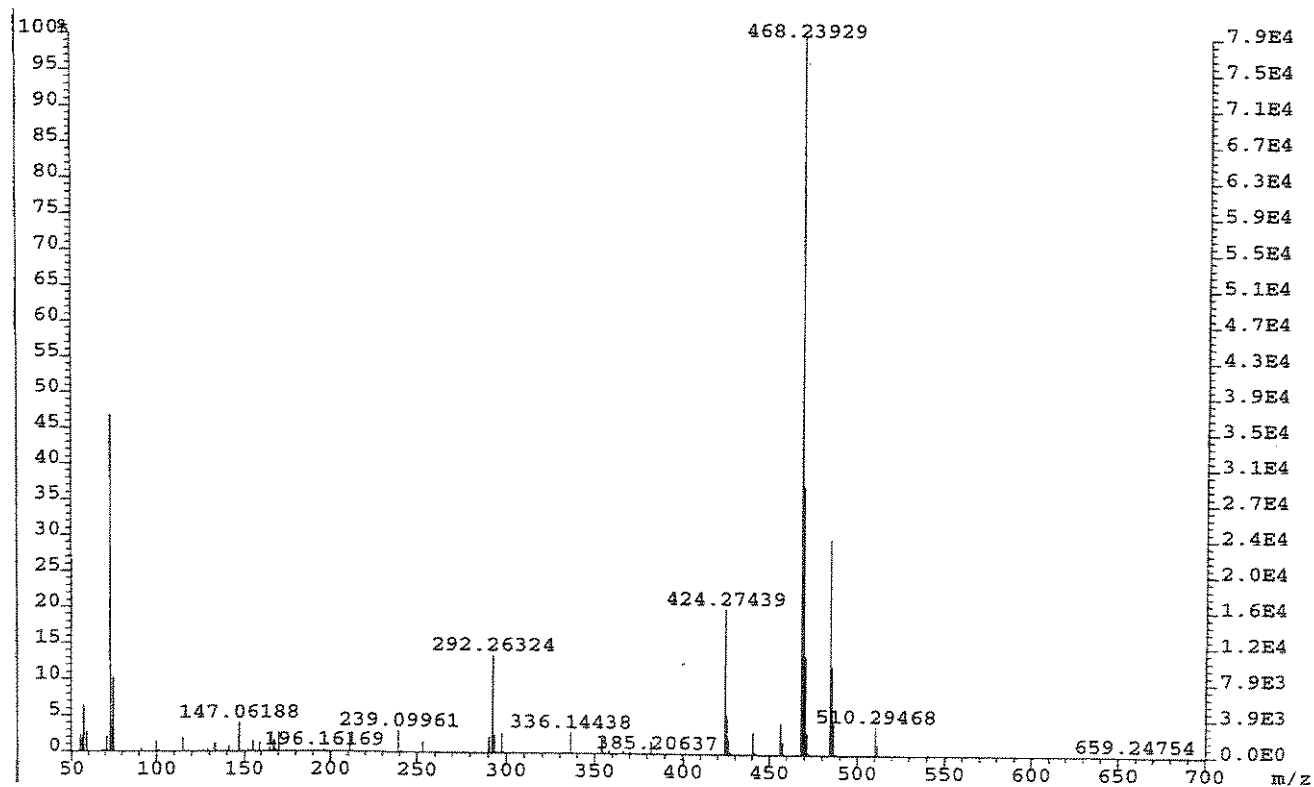
(3*S*,4*R*,5*R*)-3,4-di-(*tert*-butildimetilsilil)óxi-1,5-dialil-5-(fenil-1-etinil)-2-pirrolidinona (107):

- **Fórmula Molecular:** $C_{30}H_{47}NO_3Si_2$. **Massa Molecular:** 525 g.mol⁻¹.
- **Aspecto:** Óleo incolor. **Rendimento:** 63% (0,079 g), 2 etapas.
- **Mistura diastereoisomérica:** 44% e.d. (dados do isômero majoritário).
- **RMN ¹H** (CDCl₃, ppm): δ 0,15 (s, 3H); 0,18 (s, 3H); 0,22 (s, 3H); 0,25 (s, 3H); 0,94 (s, 9H); 0,96 (s, 9H); 2,67 (dd, *J*=7,6 e 16,6 Hz, 1H); 2,72 (m, 1H); 4,06 (m, 2H); 4,28 (d, *J*=7,8 Hz, 1H); 4,44 (d, *J*=7,8 Hz, 1H); 5,16 (m, 4H); 5,92 (m, 2H); 7,32 (m, 5H).
- **RMN ¹³C** (CDCl₃, ppm): δ -4,6 (CH₃); -4,4 (CH₃); -3,9 (CH₃); -3,8 (CH₃); 18,0 (C); 18,3 (C); 25,8 (CH₃); 25,9 (CH₃); 40,3 (CH₂); 44,4 (CH₂); 62,6 (C); 75,3 (CH); 82,8 (CH); 86,3 (C); 89,0 (C); 117,4 (CH₂); 120,3 (CH₂); 122,1 (C); 128,4 (CH); 128,7 (CH); 132,6 (CH); 133,6 (CH); 170,2 (C).
- **EMAR (70 eV):** *m/z*, $C_{30}H_{47}NO_3Si_2-C_4H_9$, calculado: 468,23903; observado: 468,23929.





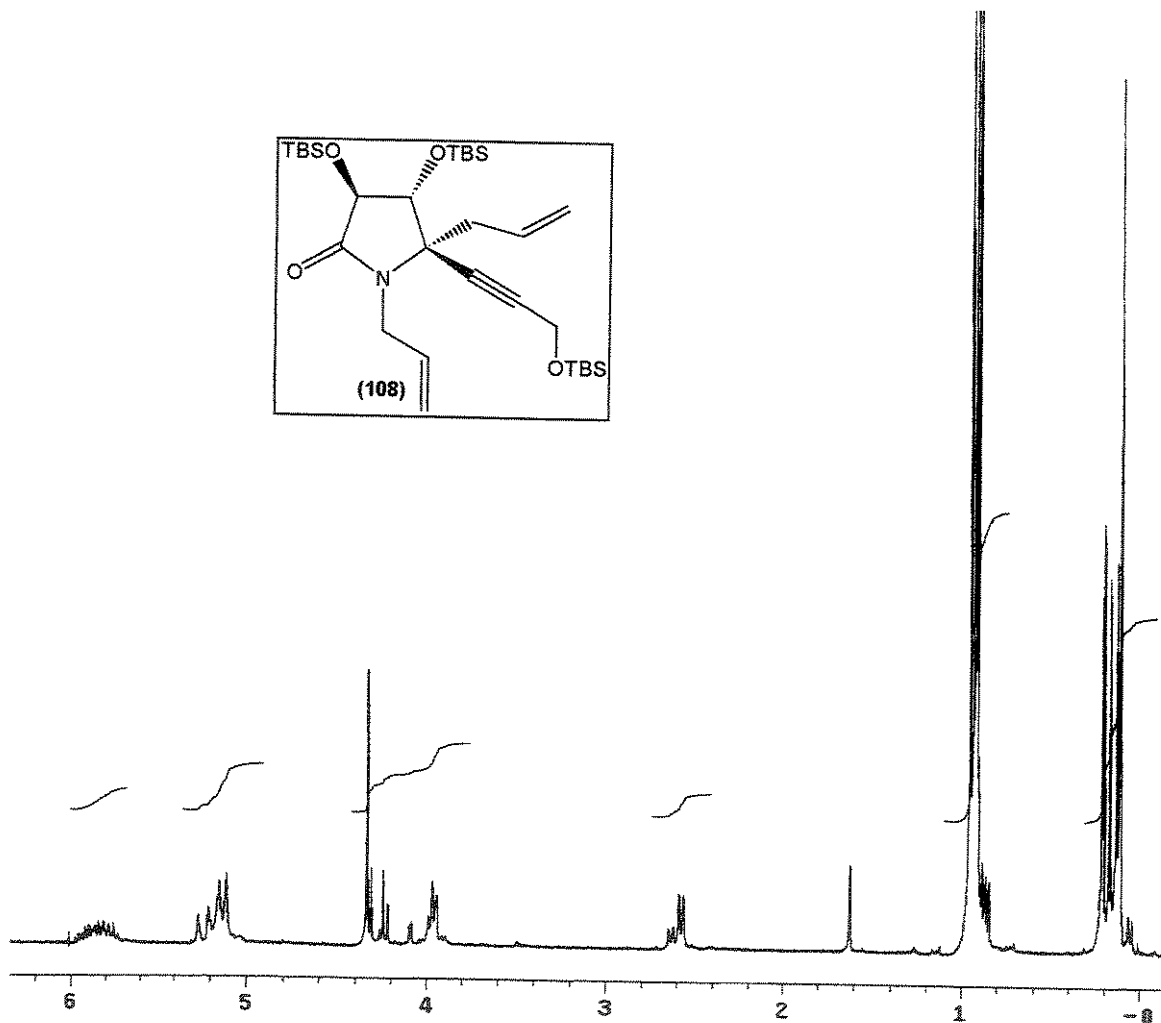
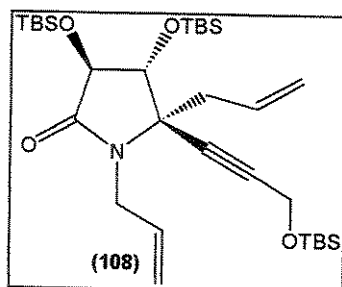
Espectro 101: RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz) do composto 107 (44% e.d.)



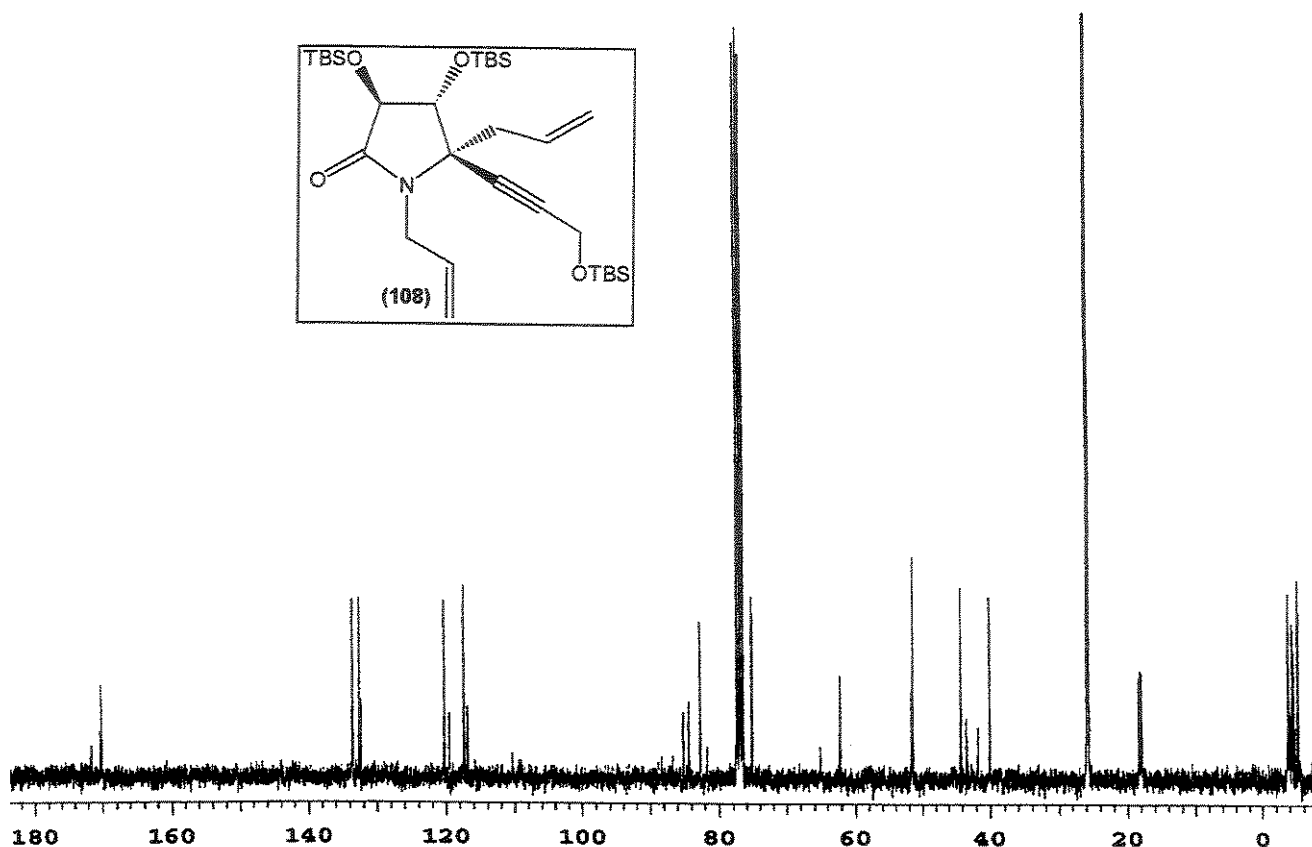
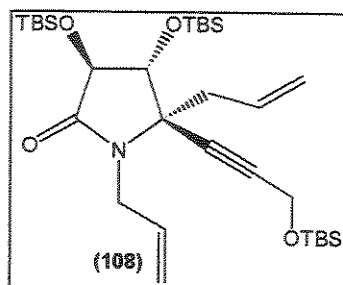
Espectro 102: EMAR (70 eV) do composto 107.

(3*S*,4*R*,5*R*)-3,4-di-(*tert*-butildimetilsilil)óxi-1,5-dialil-5-[(*tert*-butildimetilsilil)óxi]propargil-2-pirrolidinona (108):

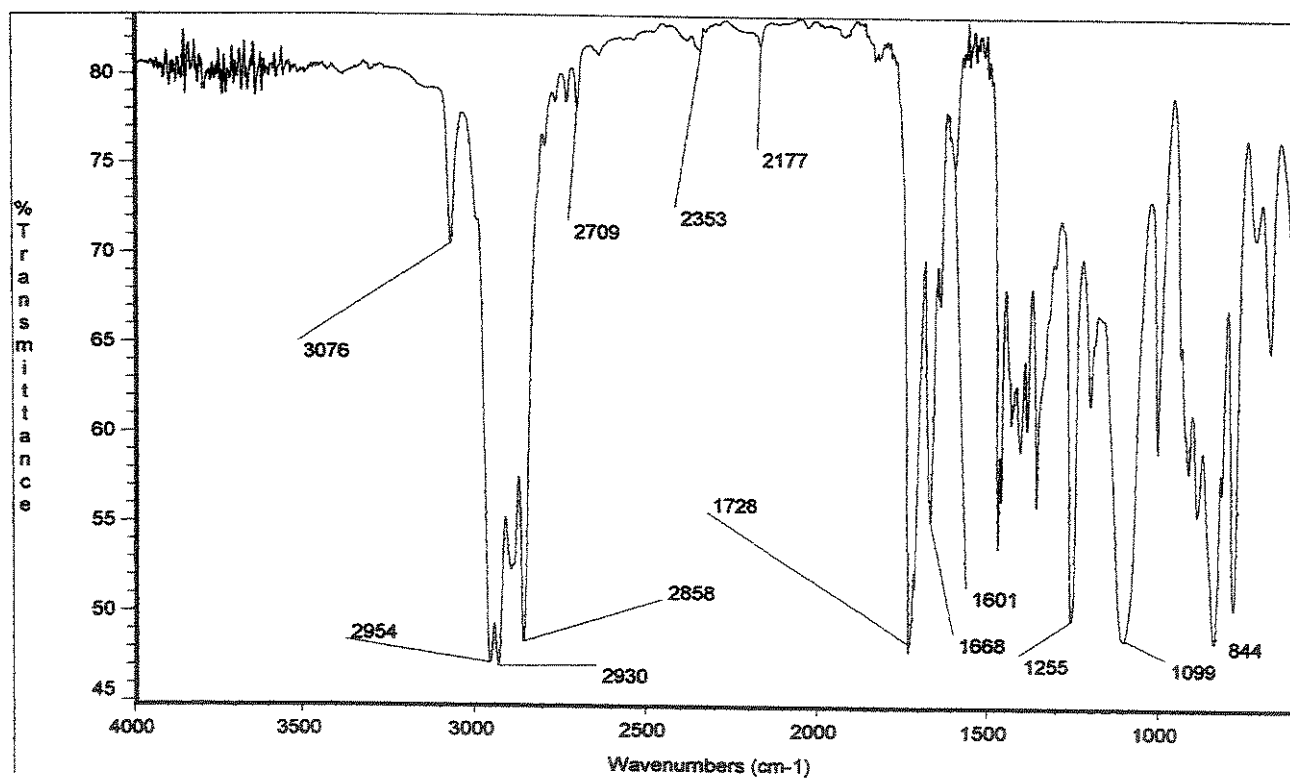
- **Fórmula Molecular:** $C_{31}H_{59}NO_4Si_3$. **Massa Molecular:** 593 g.mol^{-1} .
- **Aspecto:** Óleo incolor. **Rendimento:** 48% (0,068 g), 2 etapas.
- **Mistura diastereoisomérica:** 46% e.d. (dados do isômero majoritário).
- **RMN 1H ($CDCl_3$, ppm):** δ 0,11 (s, 6H); 0,13 (s, 3H); 0,17 (s, 3H); 0,20 (s, 3H); 0,21 (s, 3H); 0,91 (s, 9H); 0,93 (s, 9H); 0,96 (s, 9H); 2,57 (d, $J=7,3$ Hz, 2H); 3,96 (m, 2H); 4,23 (d, $J=7,7$ Hz, 1H); 4,32 (d, $J=7,7$ Hz, 1H); 4,34 (s, 2H); 5,17 (m, 4H); 5,83 (m, 2H).
- **RMN ^{13}C ($CDCl_3$, ppm):** δ -5,2 (CH_3); -4,5 (CH_3); -4,4 (CH_3); -4,1 (CH_3); -3,9 (CH_3); -3,8 (CH_3); 17,9 (C); 18,2 (C); 18,3 (C); 25,7 (CH_3); 25,8 (CH_3); 25,9 (CH_3); 40,1 (CH_2); 44,2 (CH_2); 51,5 (CH_2); 62,2 (C); 75,3 (CH); 82,7 (CH); 84,3 (C); 85,1 (C); 117,4 (CH_2); 120,3 (CH_2); 132,6 (CH); 133,6 (CH); 170,1 (C).
- **EMAR (70 eV):** m/z , $C_{31}H_{59}NO_4Si_3-C_4H_9$, calculado: 536,30477; observado: 536,30461.



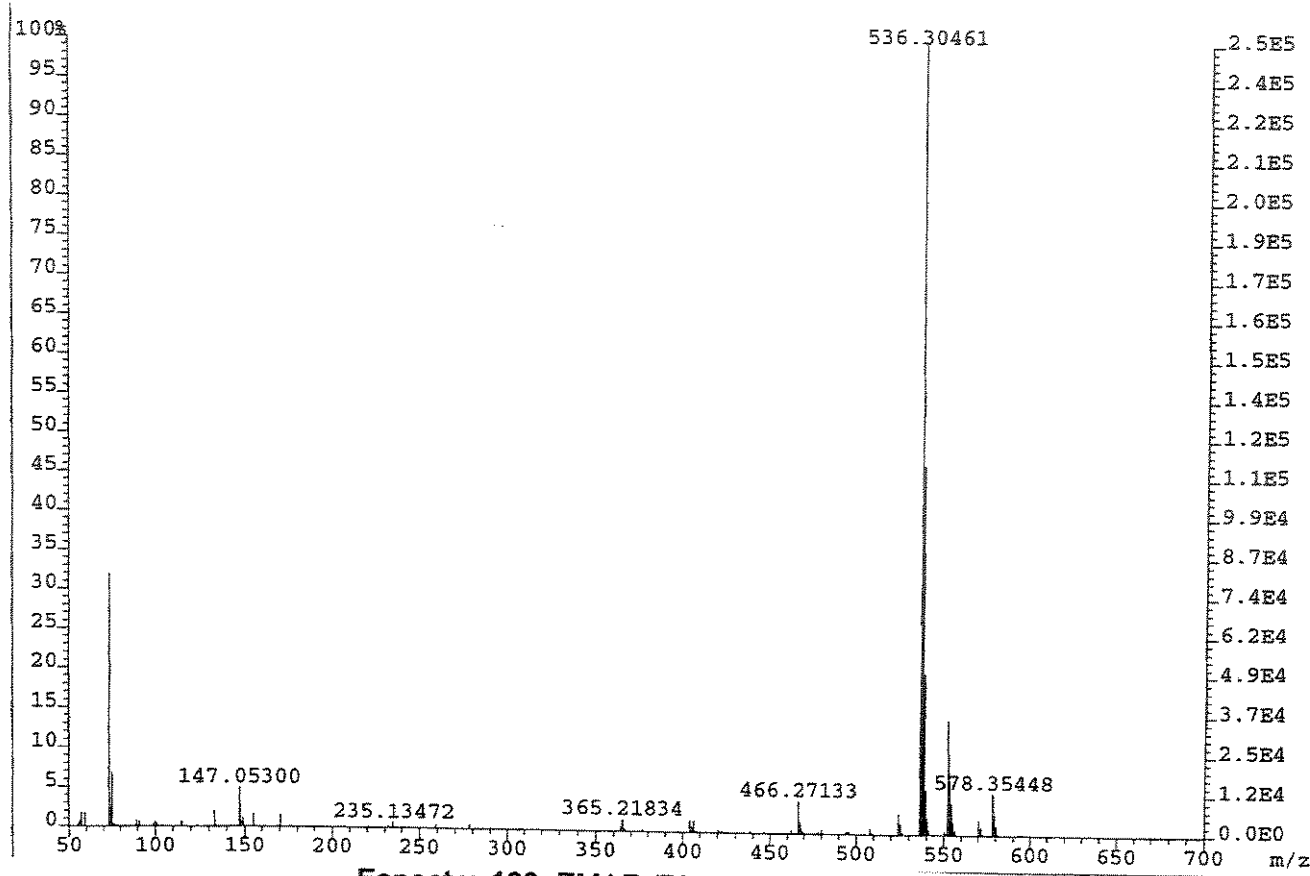
Espectro 103: RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) do composto **108** (46% e.d.).



Espectro 104: RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz) do composto 108 (46% e.d.).



Espectro 105: IV (filme) do composto 108.



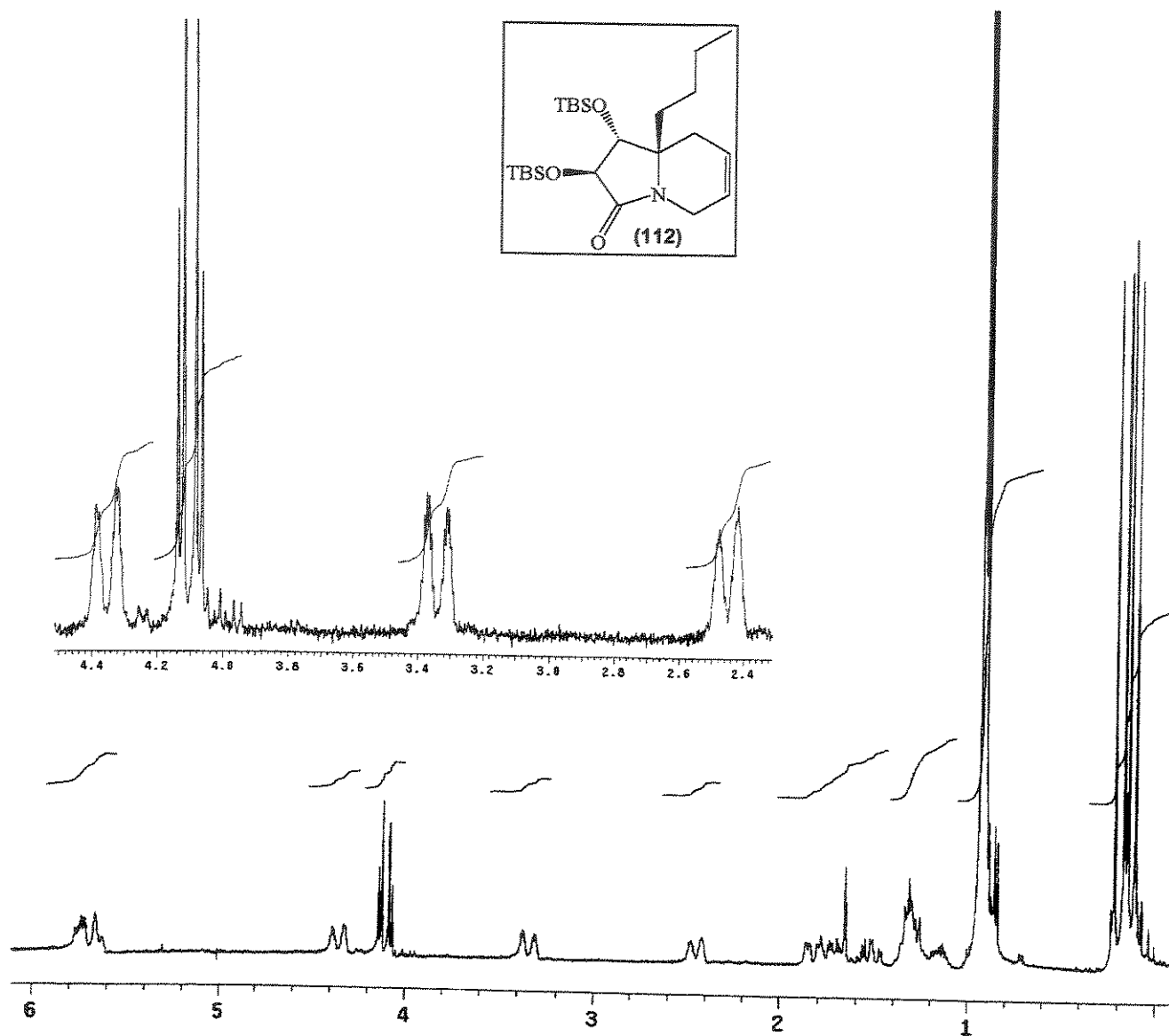
Espectro 106: EMAR (70 eV) do composto 108.

2.5.14. Procedimento geral para a metátese de olefinas: Síntese de (1R,2S,8aS)-1,2-Bis[(*tert*-butildimetilsilil)óxi]-8a-*n*-alquil-1,2,3,5,8,8a-hexaidro-3-indolizinonas:

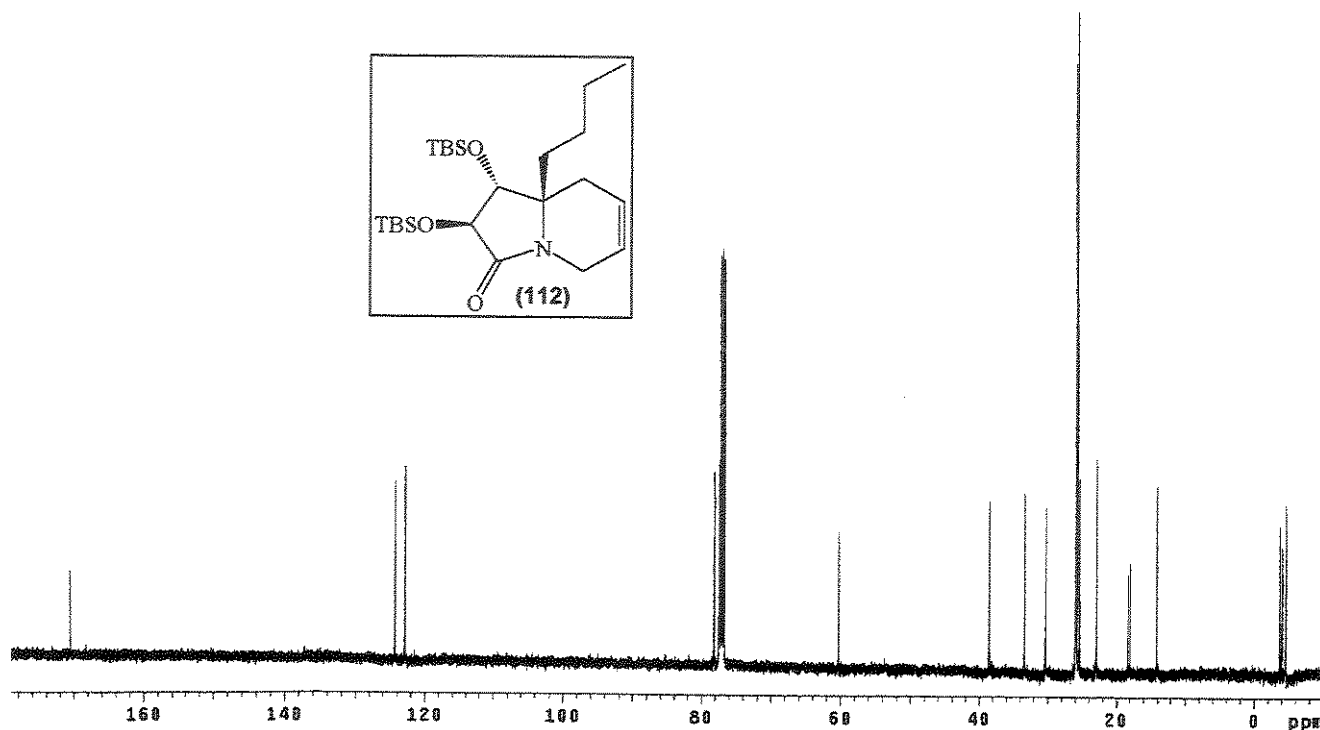
À uma solução de **88** ou **92** (0,1 mmol) em CH₂Cl₂ (5 ml) sob atmosfera inerte, foi adicionada uma solução de dicloreto de bis(triclohexilfosfina)benzilideno de rutênio (IV) (catalisador de Grubbs, 3 mg, 4 μmol) em CH₂Cl₂ (0,8 ml). A mistura foi agitada a t.a. por 12 horas, o solvente foi removido e o óleo resultante foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando hexano/AcOEt (92:8, v/v) como eluente.

(1R,2S,8aS)-1,2-Bis[(*tert*-butildimetilsilil)óxi]-8a-*n*-butil-1,2,3,5,8,8a-hexahidro-3-indolizinona (112**):**

- **Fórmula Molecular:** C₂₄H₄₇NO₃Si₂. **Massa Molecular:** 453 g.mol⁻¹.
- **Aspecto:** Óleo incolor. **Rendimento:** 71% (0,032 g).
- **[α]_D²⁵** = -46,8° (c 1,7; CHCl₃).
- **IV** (filme, ν, cm⁻¹): 3035, 2956, 2929, 2858, 1720, 1651.
- **RMN ¹H** (CDCl₃, ppm): δ 0,11 (s, 3H); 0,15 (s, 3H); 0,17 (s, 3H); 0,22 (s, 3H); 0,92 (s largo, 12H); 0,93 (s, 9H); 1,0-1,2 (m, 1H); 1,2-1,4 (m, 3H); 1,4-1,6 (m, 1H); 1,6-1,9 (m, 2H); 2,45 (d largo, *J*=17,6 Hz, 1H); 3,34 (dd, *J*=1,8 e 18,3 Hz, 1H); 4,10 (d, *J*=5,3 Hz, 1H); 4,13 (d, *J*=5,3 Hz, 1H); 4,36 (d, *J*=18,3 Hz, 1H); 5,70 (m, 2H).
- **RMN ¹³C** (CDCl₃, ppm): δ -4,6 (CH₃); -4,5 (CH₃); -4,0 (CH₃); -3,7 (CH₃); 14,0 (CH₃); 18,0 (C); 18,3 (C); 22,9 (CH₂); 25,4 (CH₃); 25,8 (CH₃); 26,0 (CH₂); 30,3 (CH₂); 33,4 (CH₂); 38,5 (CH₂); 60,3 (C); 77,5 (CH); 78,2 (CH); 122,9 (CH); 124,3 (CH); 170,5 (C).
- **EMAR** (70 eV): *m/z*, C₂₄H₄₇NO₃Si₂-C₄H₉, calculado: 396,23903; observado: 396,23891.



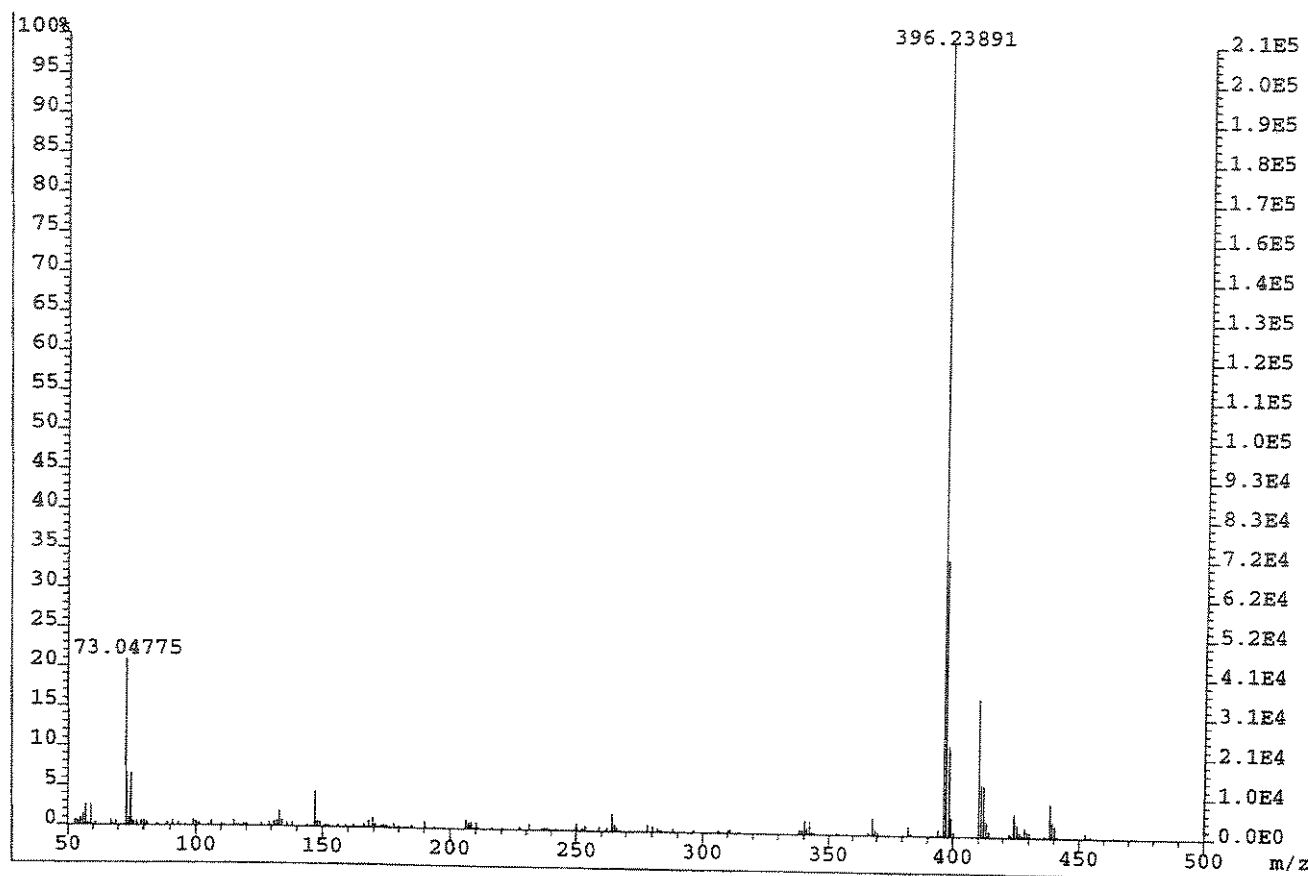
Espectro 107: RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 112.



The infrared spectrum displays the transmittance of 2,4-dinitrophenol across a range of wavenumbers from 4000 to 1000 cm⁻¹. The y-axis represents % Transmittance, ranging from 60 to 84. The x-axis represents Wavenumbers (cm⁻¹). Key absorption bands are identified and labeled with their corresponding wavenumbers:

- 3035 cm⁻¹: Aromatic C-H stretching.
- 2956 cm⁻¹: Aliphatic C-H stretching.
- 2929 cm⁻¹: Aliphatic C-H stretching.
- 2858 cm⁻¹: Aliphatic C-H stretching.
- 1720 cm⁻¹: Carbonyl (C=O) stretching.
- 1651 cm⁻¹: Aromatic ring stretching.
- 1464 cm⁻¹: Nitro group (NO₂) bending.
- 1254 cm⁻¹: Nitro group (NO₂) bending.
- 1122 cm⁻¹: Aromatic ring stretching.

Espectro 109: IV (filme) do composto 112.

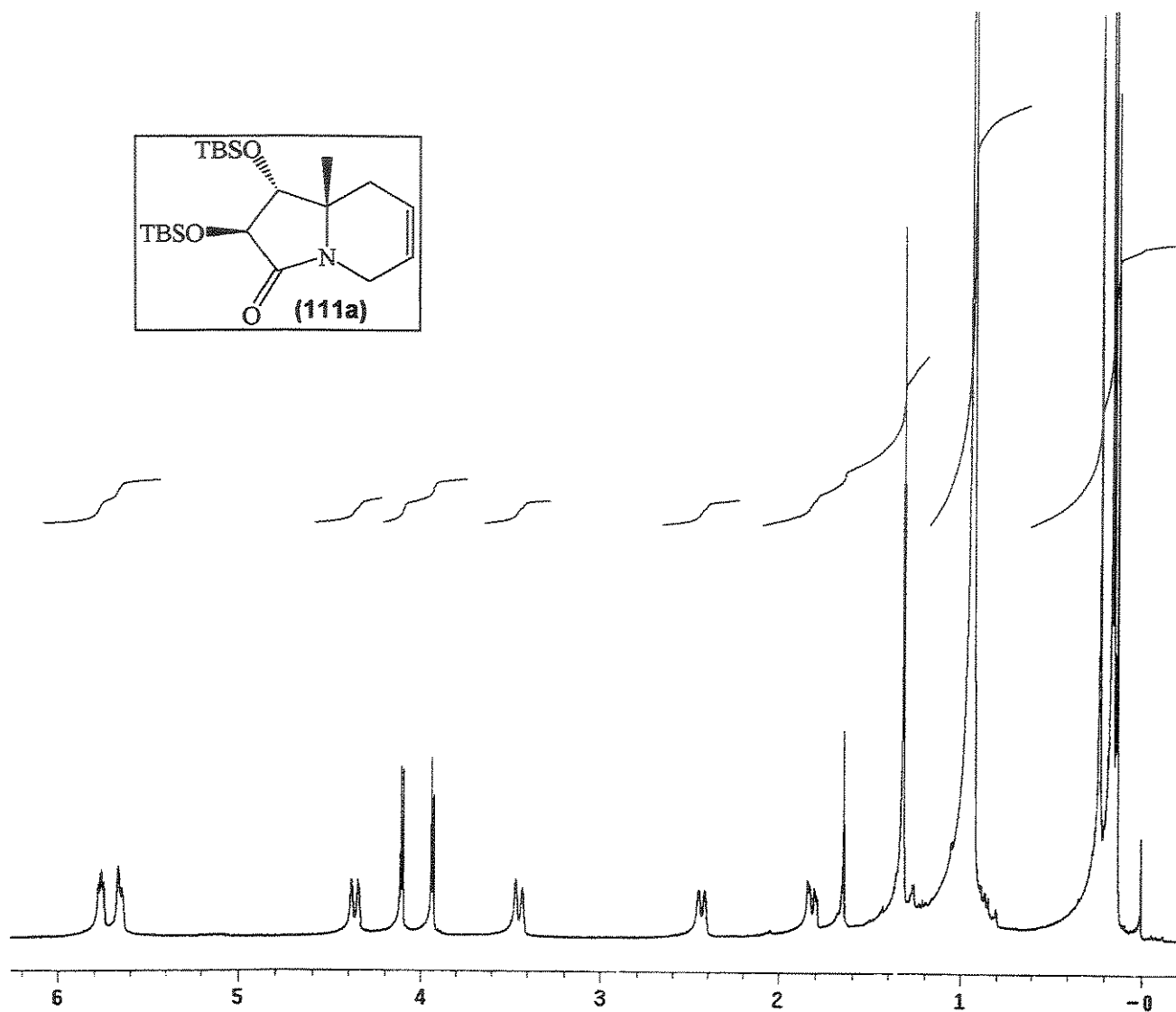
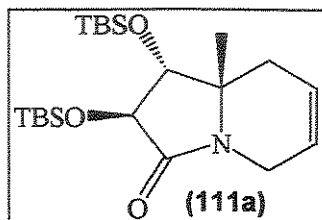


Espectro 110: EMAR (70 eV) do composto 112.

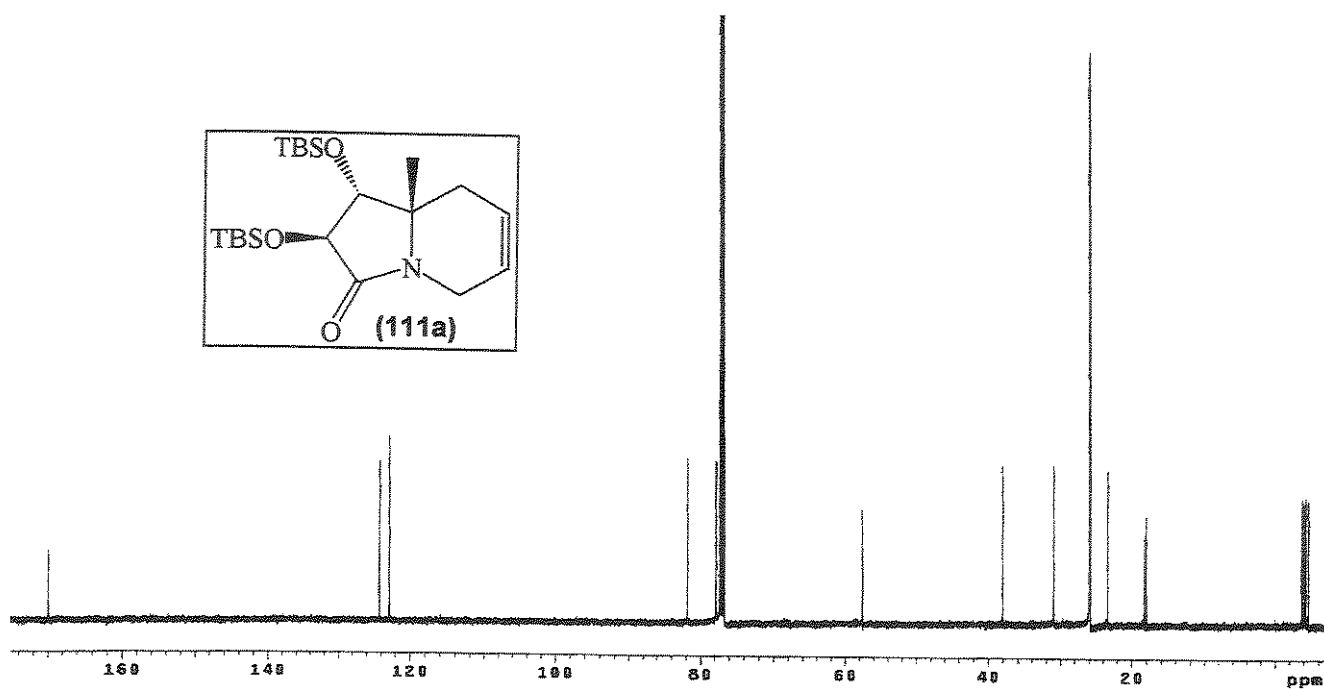
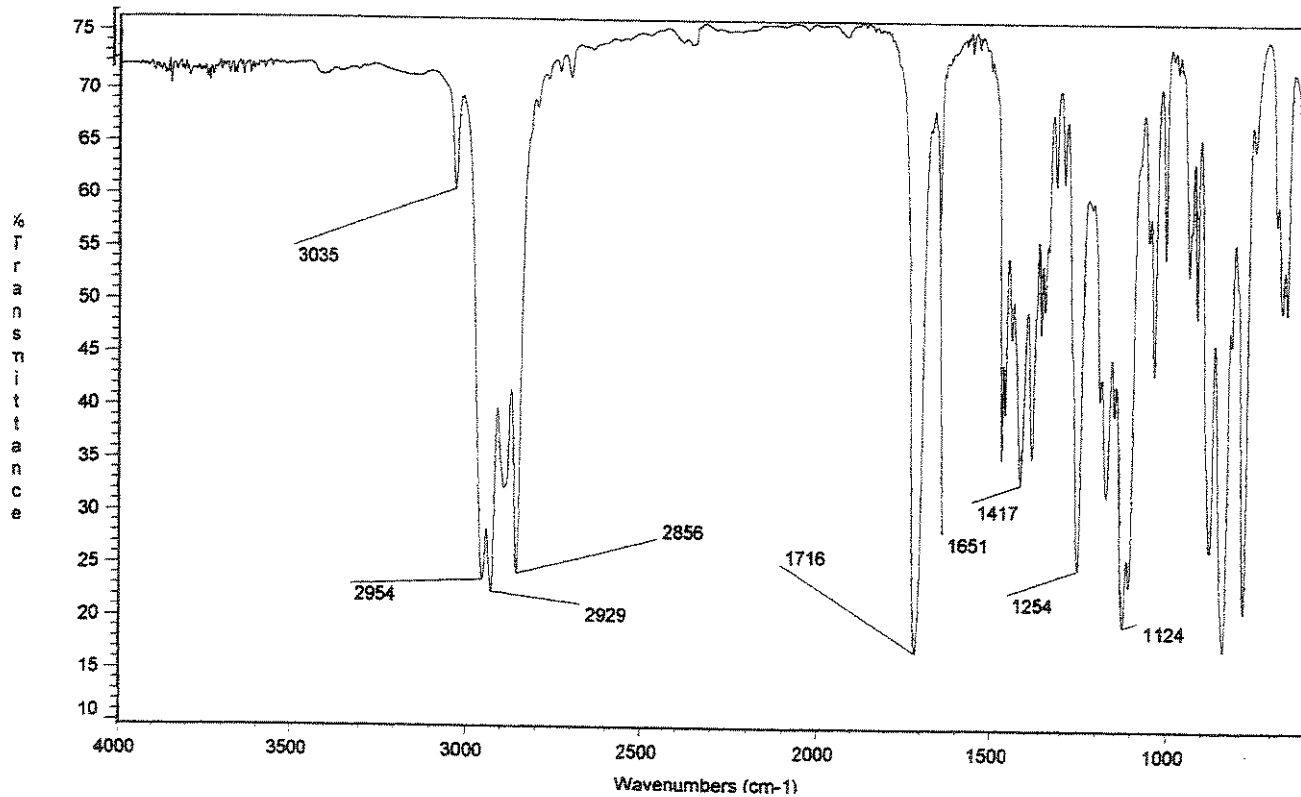
(1R,2S,8aS)-1,2-Bis[(*tert*-butildimetilsilil)óxi]-8a-metil-1,2,3,5,8,8a-hexaidro-3-indolizinona

(111a):

- **Fórmula Molecular:** $C_{21}H_{41}NO_3Si_2$. **Massa Molecular:** 411 g.mol⁻¹.
- **Aspecto:** Óleo incolor. **Rendimento:** 74% (0,030 g).
- **$[\alpha]_{546}^c$** = -61,6° (c 1,3; $CHCl_3$).
- **IV** (filme, ν , cm⁻¹): 3035, 2954, 2929, 2856, 1716, 1651.
- **RMN ¹H** ($CDCl_3$, ppm): δ 0,13 (s, 3H); 0,15 (s, 3H); 0,16 (s, 3H); 0,22 (s, 3H); 0,92 (s, 9H); 0,93 (s, 9H); 1,32 (s, 3H); 1,82 (dd, $J=5,9$ e 17,6 Hz, 1H); 2,43 (d, $J=17,6$ Hz, 1H); 3,44 (dd, $J=2,0$ e 18,3 Hz, 1H); 3,93 (d, $J=5,9$ Hz, 1H); 4,10 (d, $J=5,9$ Hz, 1H); 4,36 (d, $J=18,3$ Hz, 1H); 5,66 (m, 1H); 5,76 (m, 1H).
- **RMN ¹³C** ($CDCl_3$, ppm): δ -4,6 (CH_3); -4,3 (CH_3); -4,1 (CH_3); -3,8 (CH_3); 18,0 (C); 18,2 (C); 23,4 (CH_3); 25,8 (CH_3); 25,9 (CH_3); 31,0 (CH_2); 38,0 (CH_2); 57,6 (C); 77,8 (CH); 81,8 (CH); 122,8 (CH); 124,2 (CH); 169,9 (C).
- **EMAR (70 eV):** m/z , $C_{21}H_{41}NO_3Si_2-C_4H_9$, calculado: 354,19208; observado: 354,19209.



Espectro 111: RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) do composto 111a.

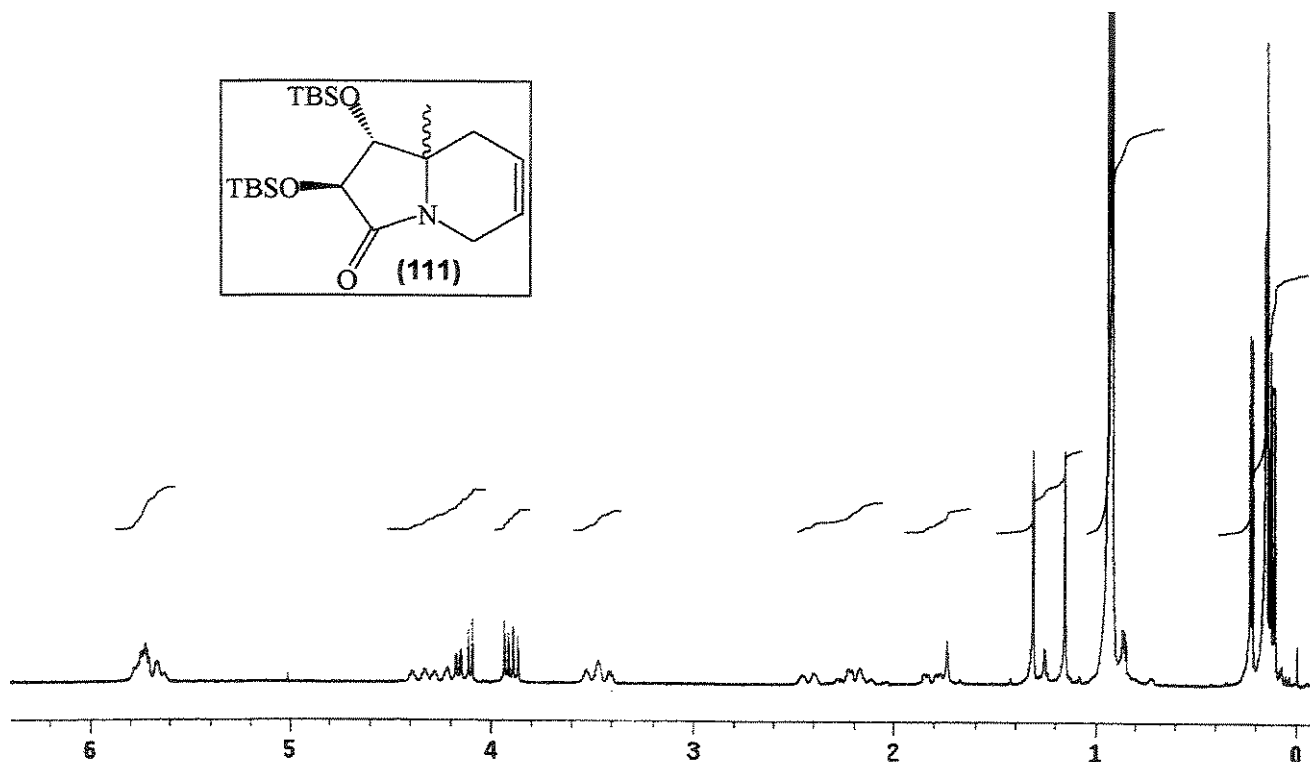
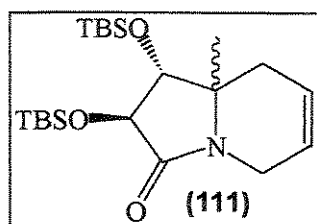
Espectro 112: RMN ^{13}C (CDCl_3) do composto 111a.

Espectro 113: IV (filme) do composto 111a.

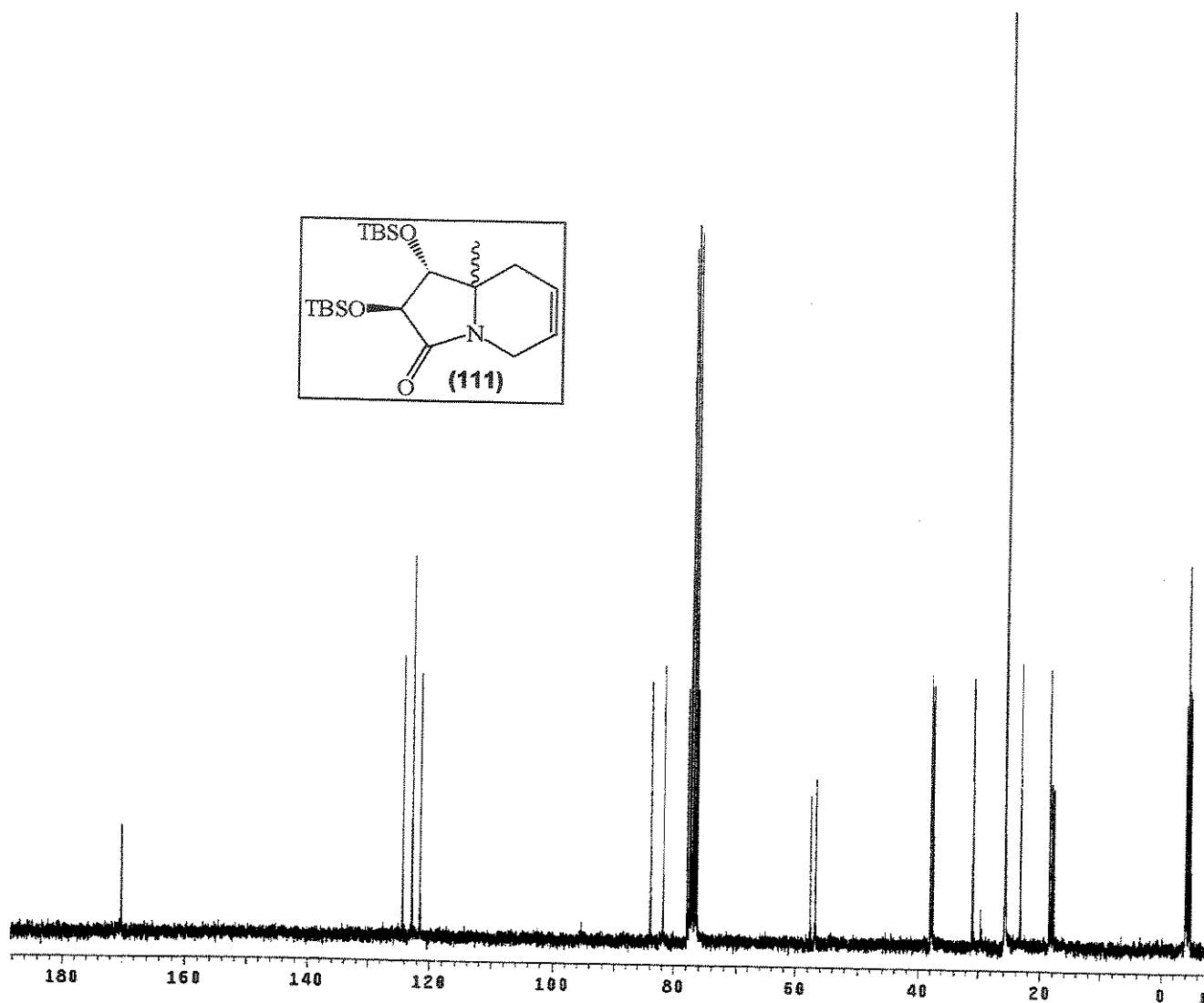
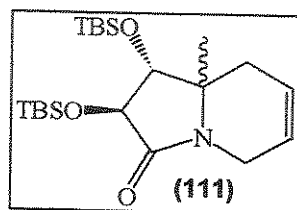
(1R,2S,8aR)-1,2-Bis[(tert-butildimetilsilil)óxi]-8a-metil-1,2,3,5,8,8a-hexaidro-3-indolizinona

(111b):

- **Fórmula Molecular:** $C_{21}H_{41}NO_3Si_2$. **Massa Molecular:** 411 g.mol^{-1} .
- **Aspecto:** Óleo incolor. **Rendimento:** 74% (0,030 g).
- **RMN 1H** ($CDCl_3$, ppm): δ 0,11 (s, 3H); 0,14 (s, 3H); 0,15 (s, 3H); 0,23 (s, 3H); 0,92 (s, 9H); 0,94 (s, 9H); 1,15 (s, 3H); 2,20 (m, 2H); 3,49 (d, largo, $J=19,5 \text{ Hz}$, 1H); 3,87 (d, $J=7,1 \text{ Hz}$, 1H); 4,16 (dd, $J=1,1$ e $7,1 \text{ Hz}$, 1H); 4,24 (d, largo, $J=19,5 \text{ Hz}$, 1H); 5,68 (m, 2H).
- **RMN ^{13}C** ($CDCl_3$, ppm): δ -4,8 (CH_3); -4,5 (CH_3); -4,2 (CH_3); -4,0 (CH_3); 17,8 (C); 17,9 (C); 18,5 (CH_3); 25,7 (CH_3); 25,8 (CH_3); 37,6 (CH_2); 37,7 (CH_2); 56,7 (C); 76,3 (CH); 83,9 (CH); 121,5 (CH); 122,8 (CH); 170,0 (C).



Espectro 114: RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) da mistura diastereoisomérica de proporção 1:1 do composto 111.

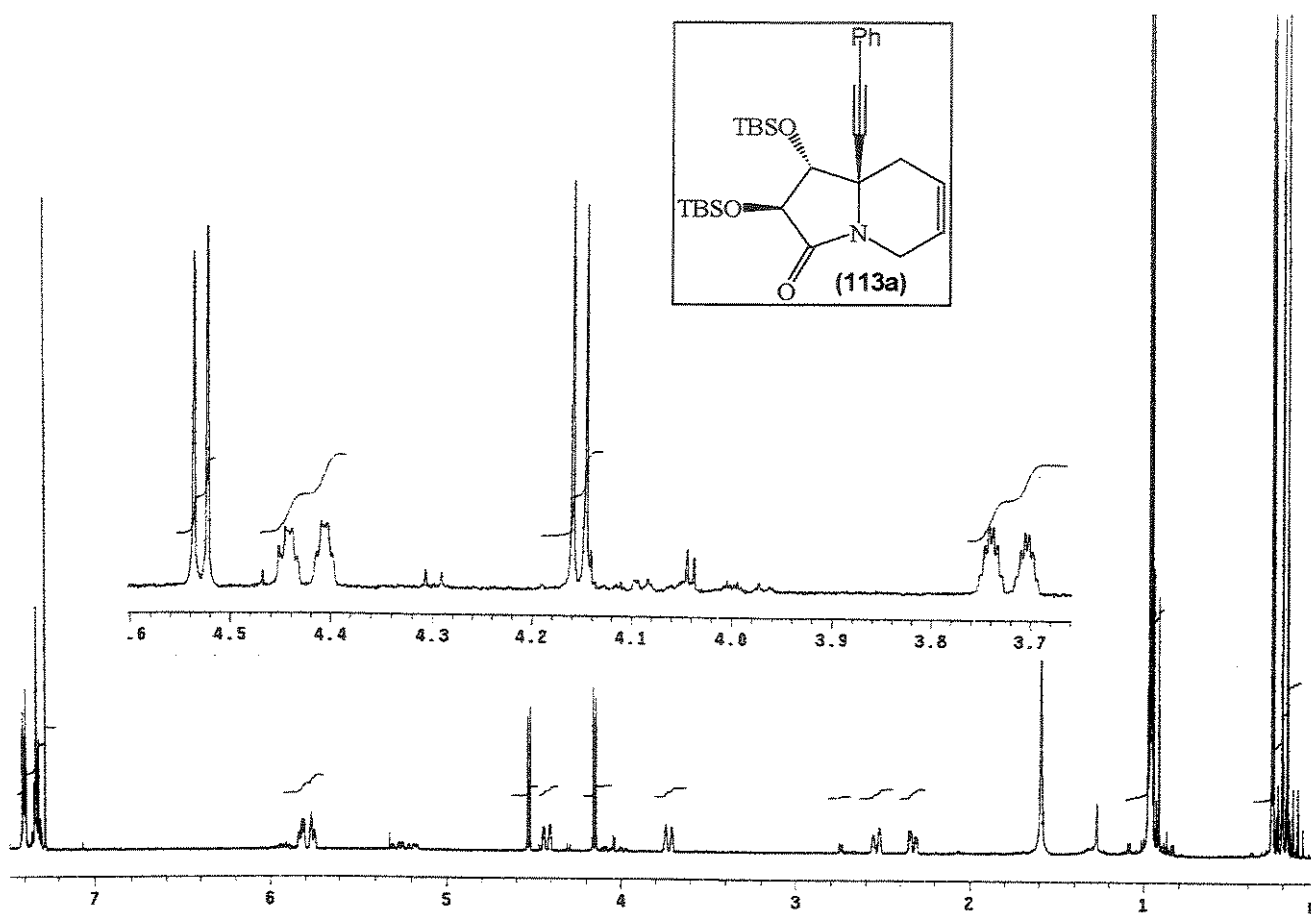


Espectro 115: RMN ^{13}C da mistura diastereoisomérica de proporção 1:1 do composto 111.

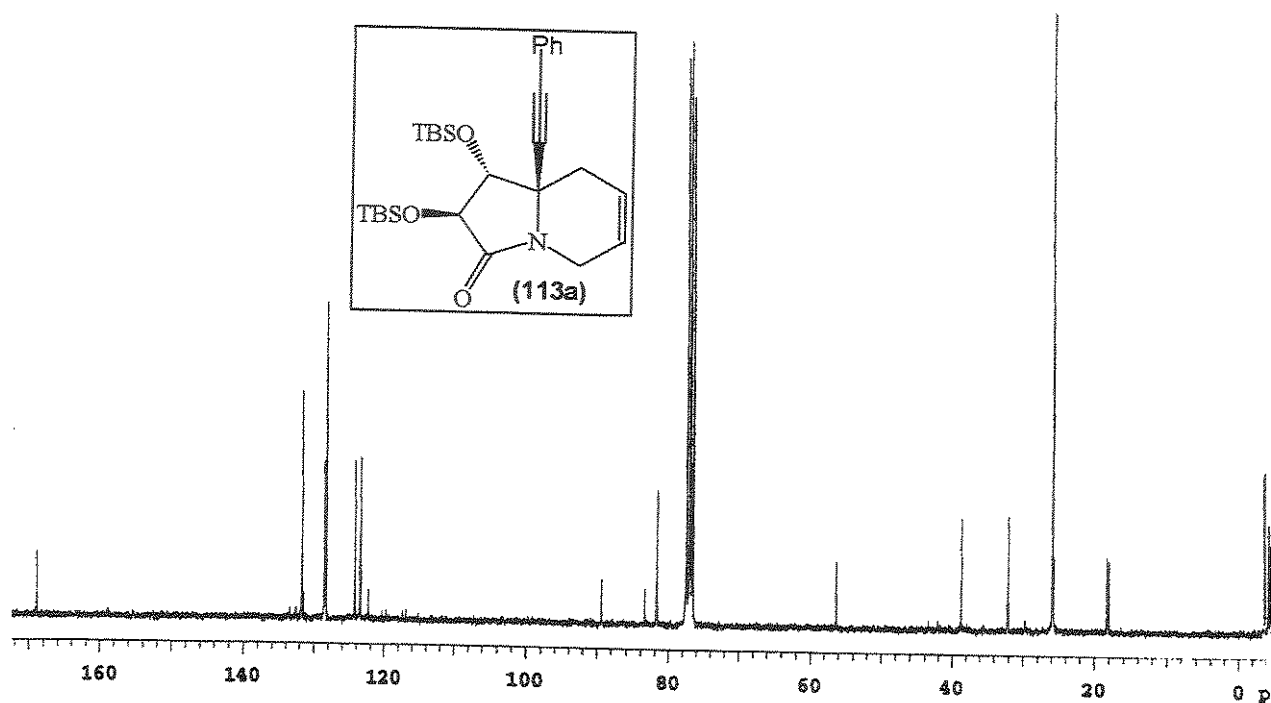
(1R,2S,8aR)-1,2-Bis[(*tert*-butildimetilsilil)óxi]-8a-(2-fenil-1-etinil)-1,2,3,5,8,8a-hexaidro-3-indolizinona (113a):

- **Fórmula Molecular:** $\text{C}_{28}\text{H}_{43}\text{NO}_3\text{Si}_2$. **Massa Molecular:** 497 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$.
- **Aspecto:** Óleo incolor. **Rendimento:** 38% (0,019 g).
- $[\alpha]_{546} = +29,4^\circ$ (*c* 0,7; CHCl_3).
- **IV** (filme, ν , cm^{-1}): 3035, 2956, 2929, 2858, 1720, 1651.
- **RMN ^1H** (CDCl_3 , ppm): δ 0,16 (s, 3H); 0,19 (s, 3H); 0,24 (s, 3H); 0,25 (s, 3H); 0,94 (s, 9H); 0,95 (s, 9H); 2,32 (dd, $J=2,4$ e 17,4 Hz, 1H); 2,53 (d, $J=17,4$ Hz, 1H); 3,71 (d, largo, $J=17,4$ Hz, 1H); 3,71 (d, largo, $J=17,9$ Hz, 1H); 4,13 (d, $J=6,8$ Hz, 1H); 4,42 (d, largo, $J=16,5$ Hz, 1H); 4,51 (d, $J=6,8$ Hz, 1H); 5,77 (m, 2H); 7,35 (m, 5H).

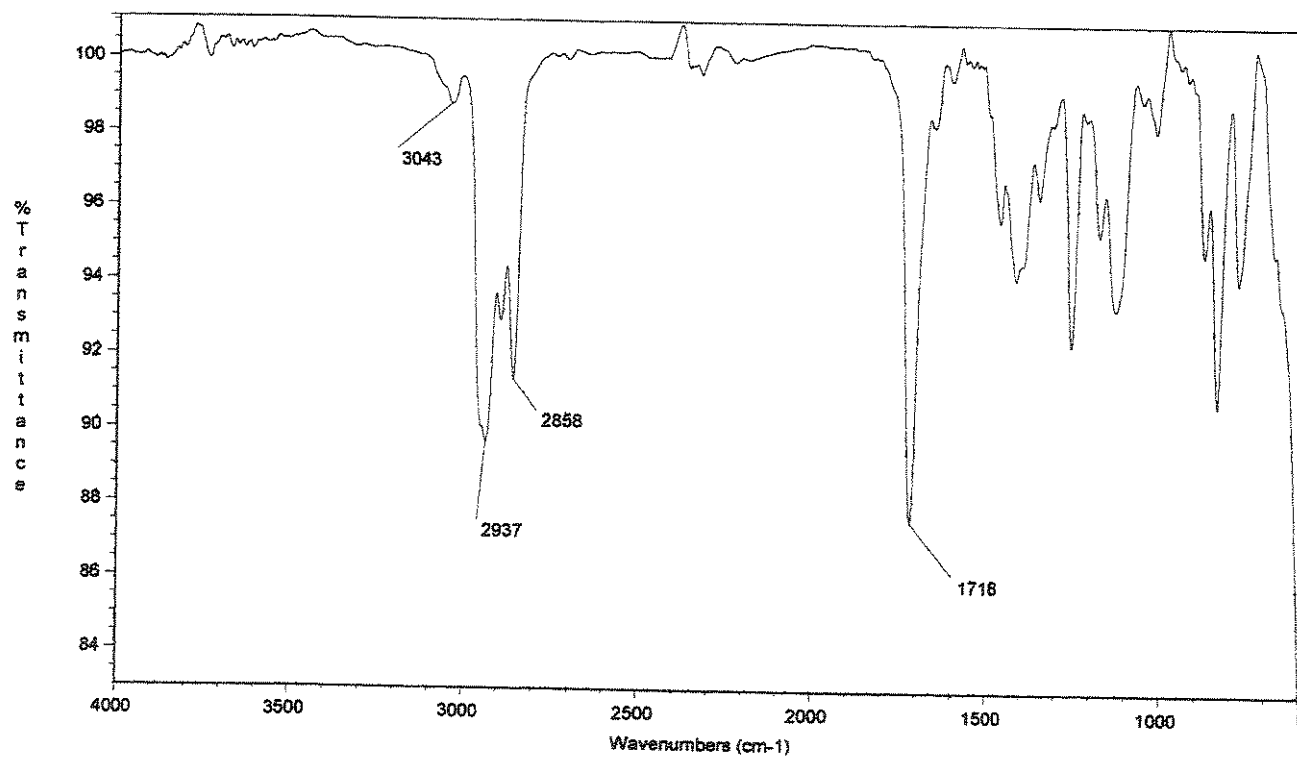
- **RMN ^{13}C** (CDCl_3 , ppm): δ -4,7 (CH_3); -4,5 (CH_3); -3,9 (CH_3); -3,9 (CH_3); 18,0 (C); 18,2 (C); 25,8 (CH_3); 32,0 (CH_2); 38,8 (CH_2); 56,3 (C); 76,9 (CH); 81,7 (CH); 83,4 (C); 89,4 (C); 122,2 (C); 123,4 (CH); 124,2 (CH); 128,3 (CH); 128,5 (CH); 131,5 (CH); 131,7 (CH); 168,9 (C).
- **EMAR (70 eV):** m/z , $\text{C}_{28}\text{H}_{43}\text{NO}_3\text{Si}_2\text{-C}_4\text{H}_9$, calculado: 440,20773; observado: 440,20775.



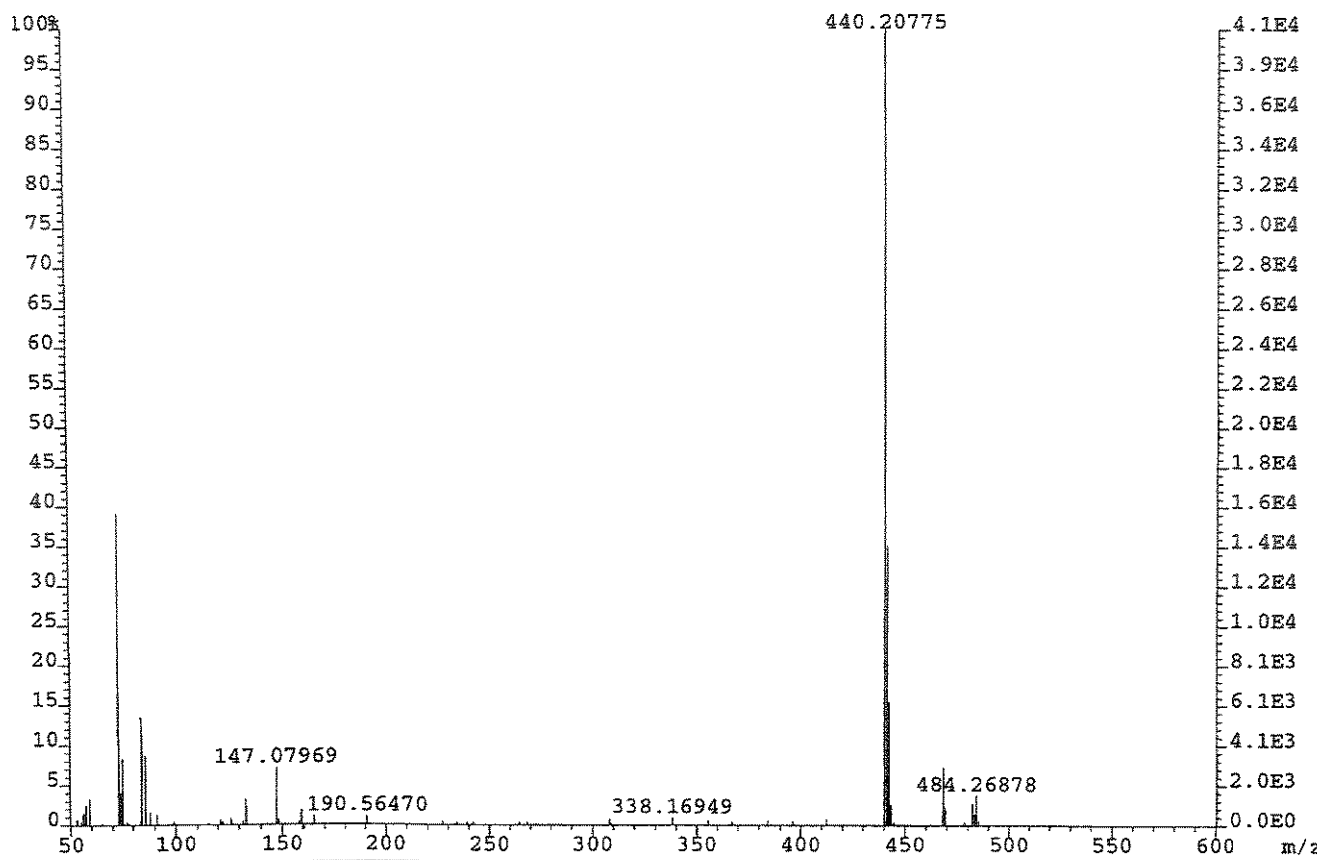
Espectro 116: RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 113a.



Espectro 117: RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125,5 MHz) do composto 113a.



Espectro 118: IV (filme) do composto 113a.



Espectro 119: EMAR (70 eV) do composto 113a.

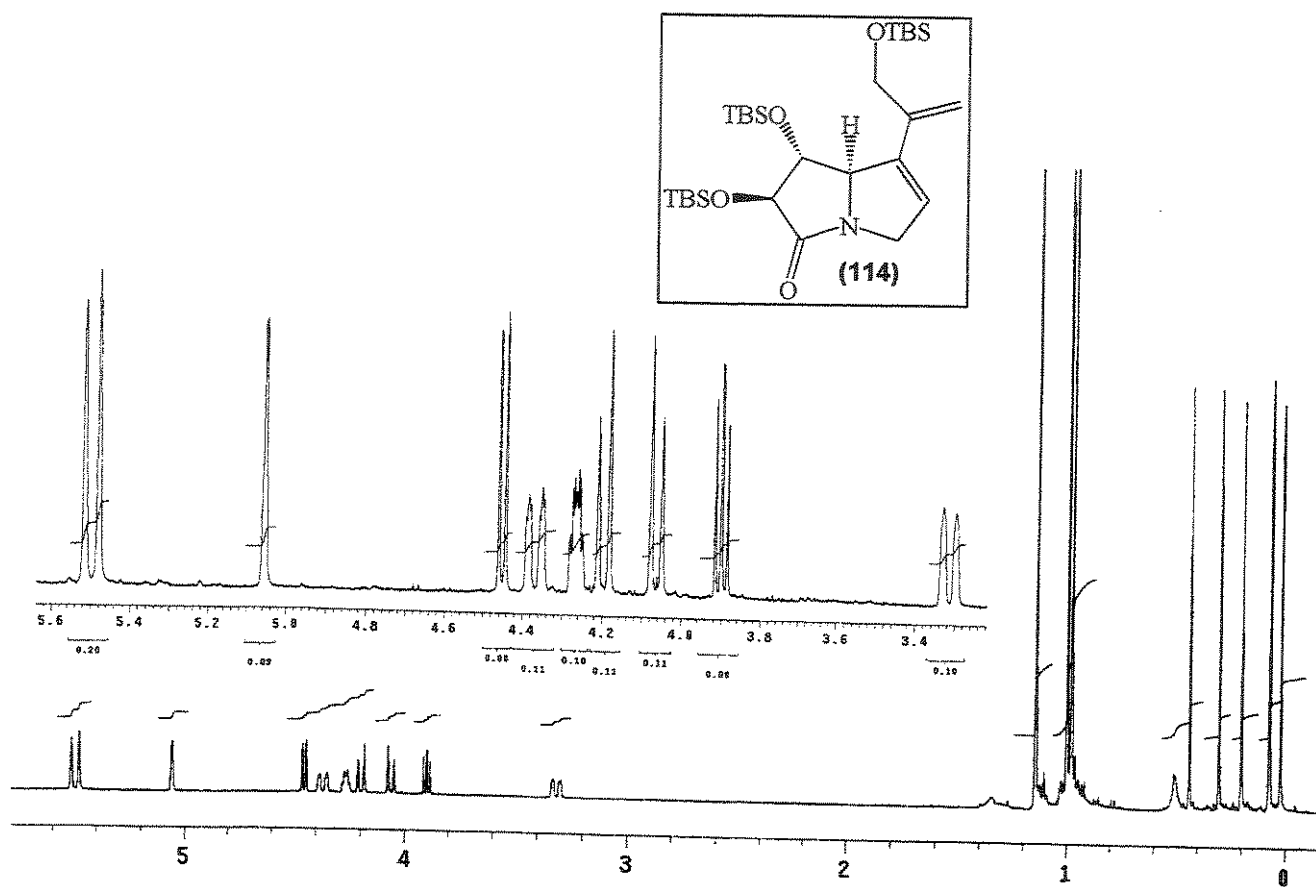
2.5.15. Síntese de (1*R*,2*S*,7*aR*)-1,2-bis[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-7-[1-(*tert*-butildimetilsilil)óxi-metilvinil]-2,3,5,7*a*-tetrahidro-1*H*-3-pirrolizinona (114):

À uma solução de **106** (0,070g, 0,14 mmol) em tolueno anidro (7 ml), sob atmosfera inerte, foi adicionada uma solução do catalisador de Grubbs (0,009g, 0,011 mmol) em tolueno (1,1 ml). A mistura foi aquecida ao refluxo por 2,5 h e esfriada a t.a. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o óleo resultante foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando hexano/AcOEt (90:10, v/v) como eluente

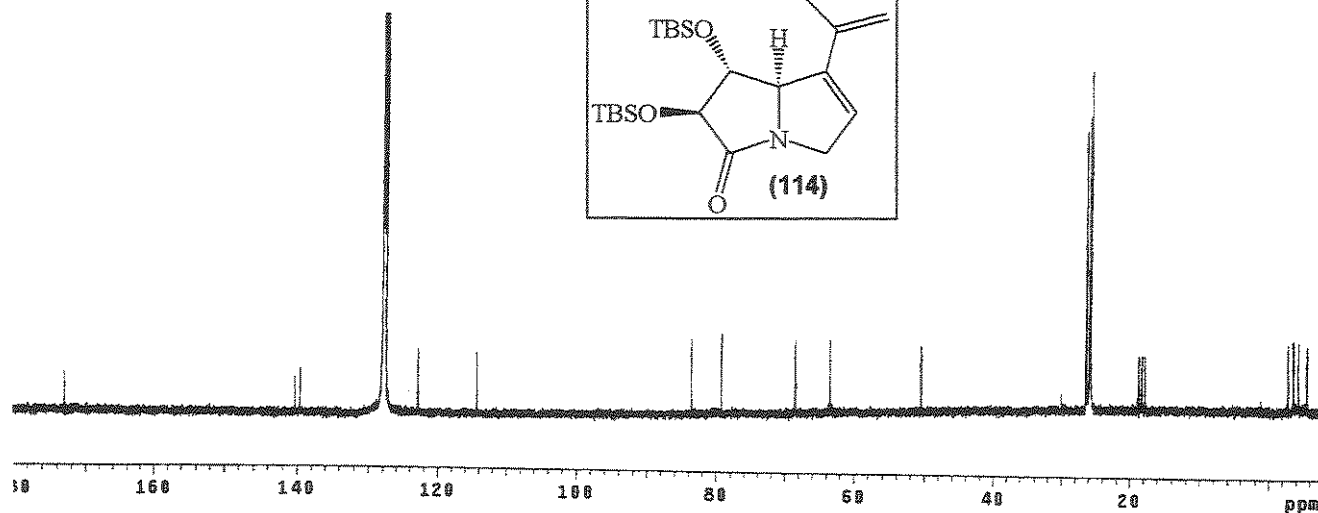
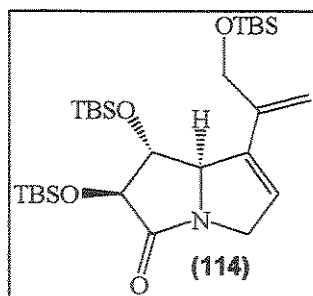
(1*R*,2*S*,7*aR*)-1,2-bis[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-7-[1-(*tert*-butildimetilsilil)óxi-metilvinil]-2,3,5,7*a*-tetrahidro-1*H*-3-pirrolizinona (114)

- **Fórmula Molecular:** C₂₈H₅₅NO₄Si₃. **Massa Molecular:** 553 g.mol⁻¹.
- **Aspecto:** Óleo incolor. **Rendimento:** 78% (0,061 g).
- **[α]_D²⁵:** -30,0° (c 3,0; Hexano).
- **IV (filme, ν, cm⁻¹):** 2954, 2930, 2858, 1732, 837.

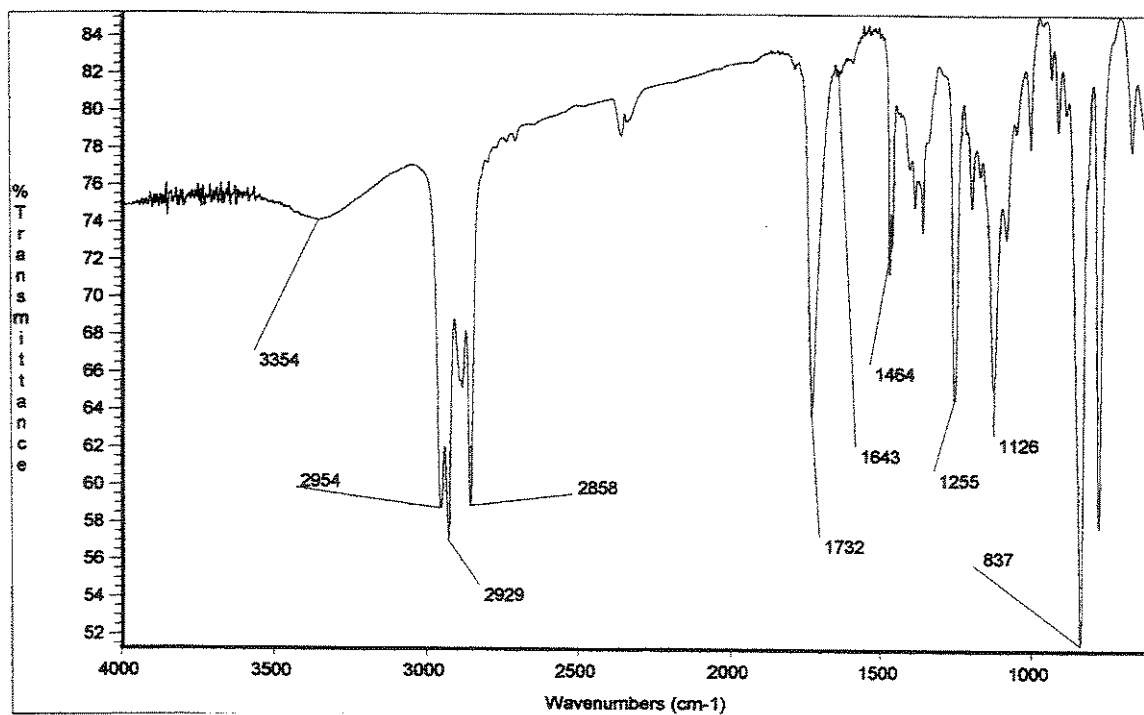
- **RMN ^1H** (C_6D_6 , ppm): δ 0,02 (s, 3H); 0,07 (s, 3H); 0,08 (s, 3H); 0,20 (s, 3H); 0,30 (s, 3H); 0,44 (s, 3H); 0,98 (s, 9H); 1,00 (s, 9H); 1,15 (s, 9H); 3,31 (d largo, $J=16,4$ Hz, 1H); 3,87 (dd, $J=7,1$ e $8,1$ Hz, 1H); 4,06 (d, $J=14,0$ Hz, 1H); 4,20 (d, $J=14,0$ Hz, 1H); 4,26 (m, 1H); 4,36 (d, largo, $J=16,4$ Hz, 1H); 4,45 (d, $J=8,1$ Hz, 1H); 5,05 (d, $J=1,7$ Hz, 1H); 5,49 (d, $J=17,1$ Hz, 2H).
- **RMN ^{13}C** (C_6D_6 , ppm): δ -5,4 (CH_3); -5,3 (CH_3); -4,1 (CH_3); -3,9 (CH_3); -3,7 (CH_3); -2,7 (CH_3); 17,8 (C); 18,3 (C); 18,6 (C); 25,9 (CH_3); 26,0 (CH_3); 26,2 (CH_3); 50,5 (CH_2); 63,7 (CH_2); 68,6 (CH); 79,1 (CH); 83,7 (CH); 115,2 (CH_2); 122,7 (CH); 139,3 (C); 140,6 (C); 173,4 (C).
- **EMAR (70 eV):** m/z , $\text{C}_{28}\text{H}_{55}\text{NO}_4\text{Si}_3\text{-C}_4\text{H}_9$, calculado: 496,27347; observado: 496,27340.



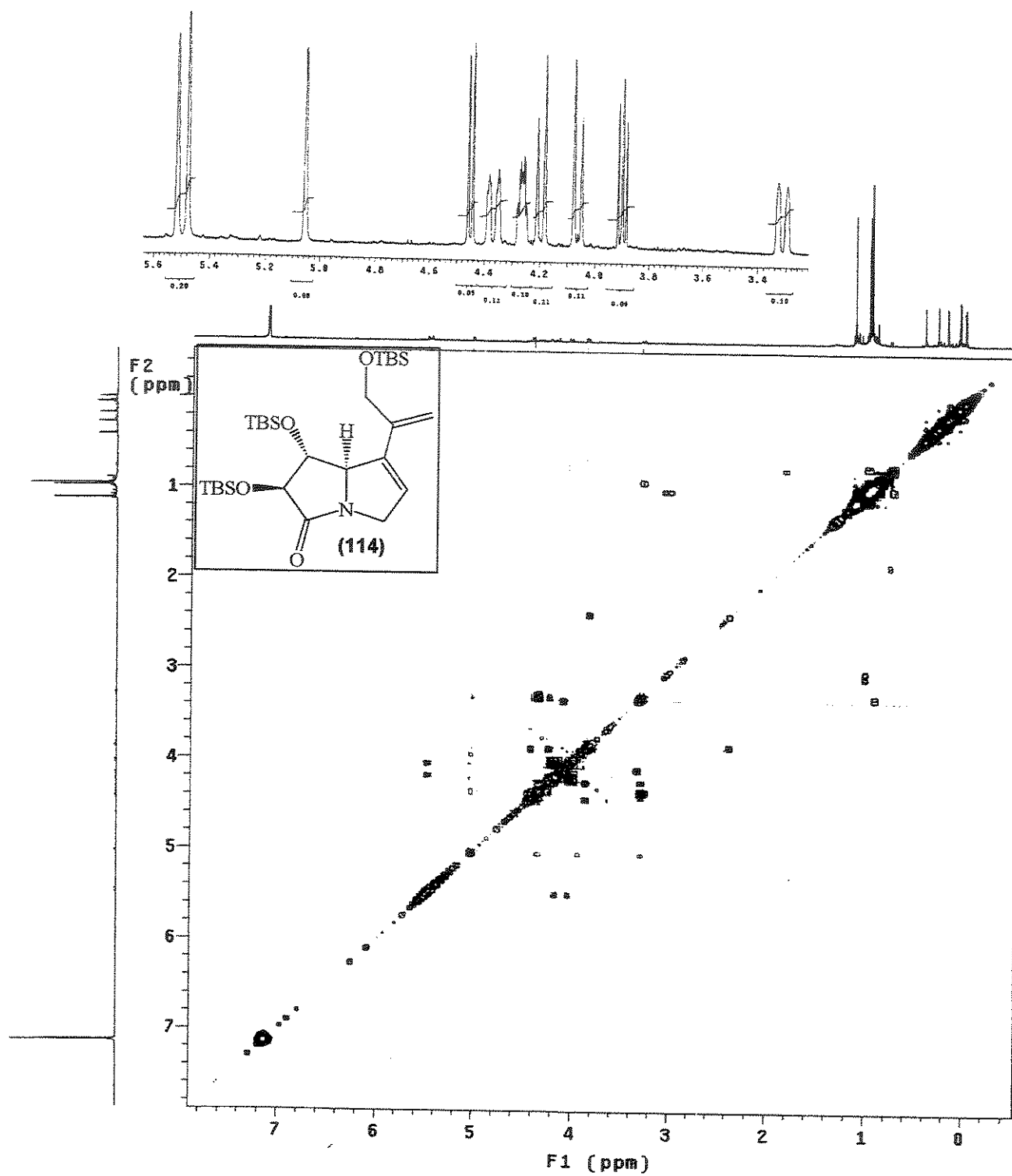
Espectro 120: RMN ^1H (C_6D_6 , 500 MHz) do composto 114.



Espectro 121: RMN ^{13}C (C_6D_6 , 125,5 MHz) do composto 114.



Espectro 122: IV (filme) do composto 114.

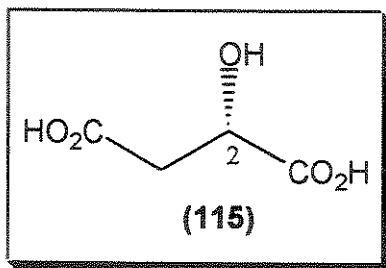


Espectro 123: Espectro COSY ^1H - ^1H (C_6D_6 , 500 MHz) do composto 114.

3. FORMAÇÃO DE CENTROS QUATERNÁRIOS EM SISTEMAS PIRROLIDÍNICOS DERIVADOS DO ÁCIDO MÁLICO

3.1. Introdução

O ácido (*S*)-málico (**115**) é um α -hidroxiácido largamente distribuído na Natureza, que possui um centro estereogênico hidroxílico na posição 2 e quatro sítios reativos distintos.



É bem conhecido que a carbonila C1, vizinha ao centro estereogênico, pode ser seletivamente manipulada através de uma série de transformações sintéticas. Reações seletivas em C4 exigem a proteção do grupo carboxílico em C1 e do álcool na forma de um dioxolano¹²⁸.

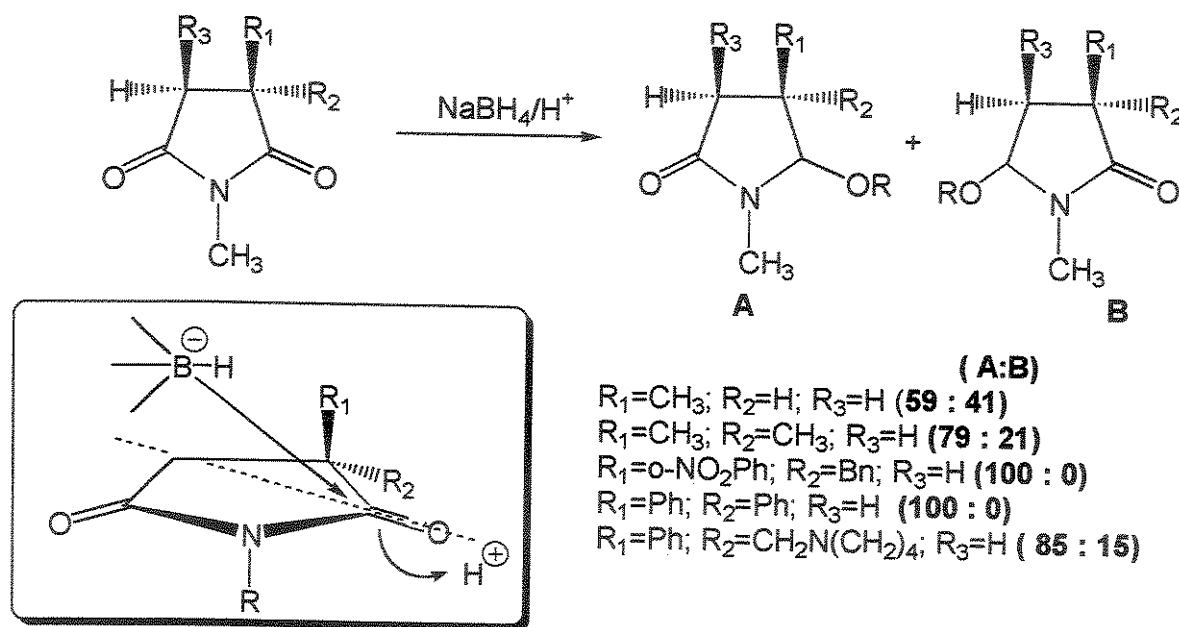
Portanto, metodologias que utilizam como precursores compostos derivados do ácido málico, exigem a manipulação regioseletiva de seus sítios reativos carboxílicos.

3.1.1. A redução de imidas cíclicas

A redução de um dos grupos carbonila de imidas cíclicas por hidretos metálicos permite o acesso a precursores de íons N-acilimínio. Desde que a estereoquímica do centro reduzido não influencia na etapa seguinte de formação do íon N-acilimínio, a mistura diastereoisomérica pode ser diretamente tratada com um ácido de Lewis.

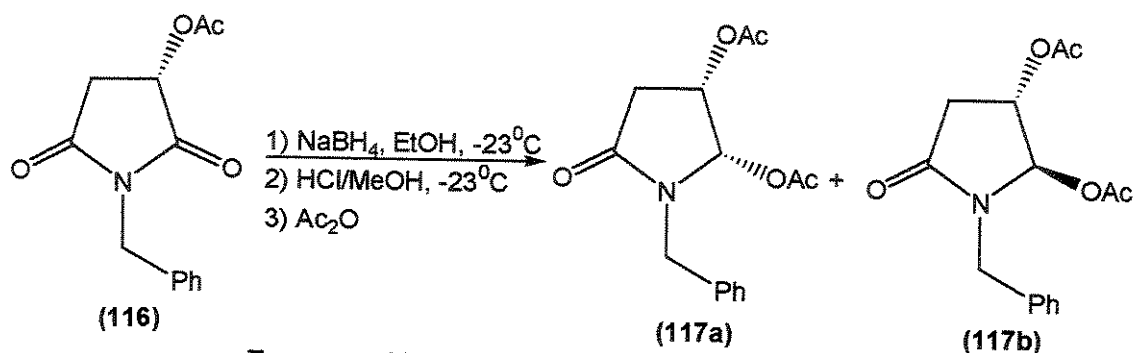
Speckamp e col.¹⁵⁴ estudaram a regioseletividade na redução de succinimidas *gem*-disubstituídas com NaBH₄ e verificaram a preferência para a redução da carbonila mais substituída (Esquema 79).

Estes autores propuseram que a regioseletividade observada seria o resultado de uma aproximação do íon hidreto ao longo de uma linha imaginária que traçaria o caminho menos impedido, adicionando-se ao carbono da carbonila mais impedida estericamente, de acordo com a figura em destaque no Esquema 79. Esta proposta explicaria os resultados obtidos para a regio e a diastereosseletividade destas reduções.



Esquema 79: Redução regioseletiva de succinimidas *gem*-dissubstituídas.

Dependendo da imida, altas estereosseletividades podem ser observadas na formação do centro estereogênico e parecem estar associadas às condições experimentais empregadas. Na redução da imida derivada do ácido málico (116), uma neutralização cuidadosa do meio reacional a -23°C com MeOH/HCl resultou na formação do estereoisômero *cis* 117a, numa relação de 19:1, após redução com NaBH_4 (Esquema 80)¹⁵⁵. Já a neutralização com HCl a temperatura ambiente levou ao isolamento de uma mistura 1:1.

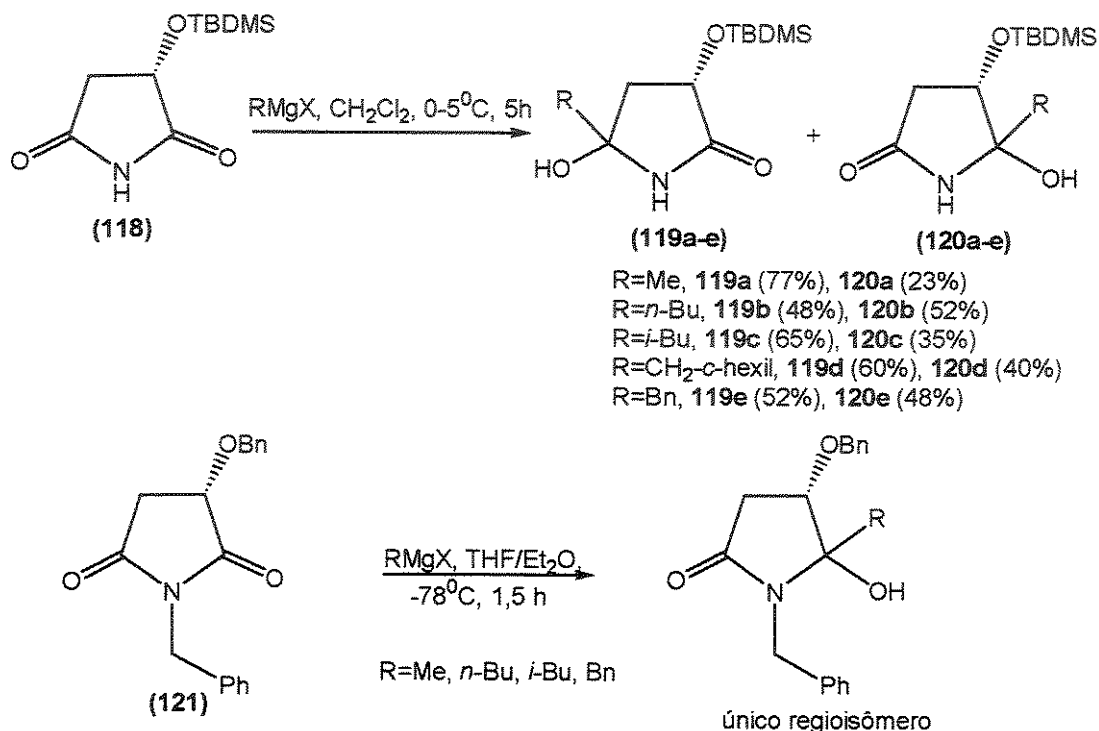


Esquema 80: Redução regio e diastereosseletiva de 116.

Invariavelmente, observa-se um total controle regioquímico para a redução de imidas derivadas do ácido málico com hidretos metálicos^{135, 156}.

3.1.2. A adição de reagentes de Grignard a imidas cíclicas derivadas do ácido málico

Huang e col.¹⁵⁷ verificaram que a adição de reagentes de Grignard à imida **118** levou ao isolamento de uma mistura de regioisômeros, enquanto que um único regioisômero¹⁵⁸ resultou da adição de reagentes de Grignard à imida *N*-benzilada **121** (Esquema 81).



Esquema 81: Adição de reagentes de Grignard a imidas derivadas do ácido málico.

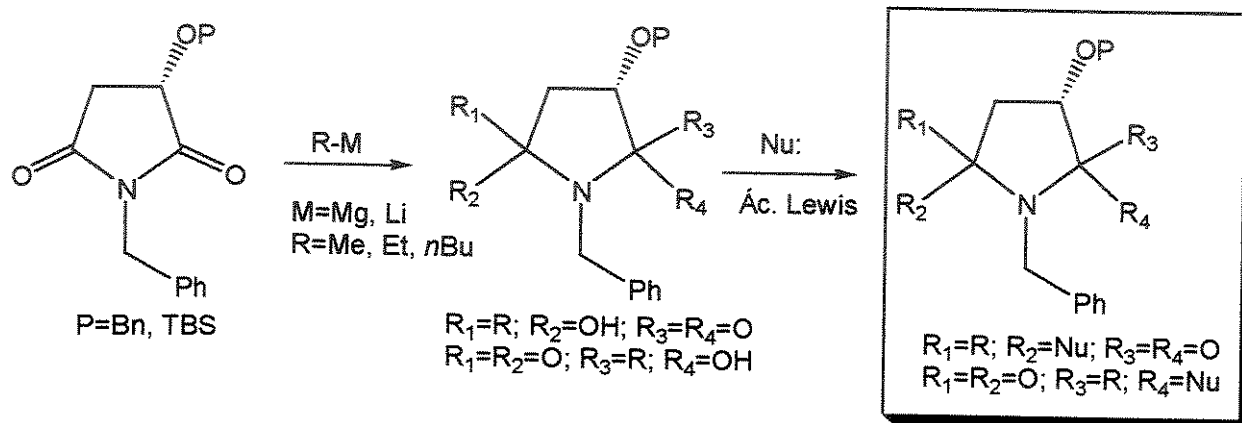
O alto controle regioquímico observado para a adição do reagente de Grignard à imida **121** foi atribuída a uma aproximação do organometálico pelo caminho menos impedido da imida à semelhança do que foi proposto por Speckamp e col. para a adição do íon hidreto, representado no Esquema 79. Em todos os casos, misturas diastereoisoméricas 1:1 de α -hidroxilactamas foram obtidas.

Estendendo-se a metodologia desenvolvida para a criação de centros quaternários em imidas derivadas do ácido tartárico, discutidas anteriormente neste trabalho, à imidas derivadas do ácido málico, pretende-se estudar a regio e a diastereosseletividade do método, ampliando-se suas aplicações sintéticas. Os resultados obtidos estão apresentados nos itens a seguir.

3.2. Objetivos

São objetivos deste capítulo:

- Estender a metodologia desenvolvida no capítulo 2 para imidas simétricas, derivadas do ácido tartárico, a imidas derivadas do ácido málico. Neste caso, pretende-se investigar a regioquímica do ataque do organometálico à carbonila da imida e a estereoquímica do ataque do nucleófilo ao íon N-acilimínio quiral.

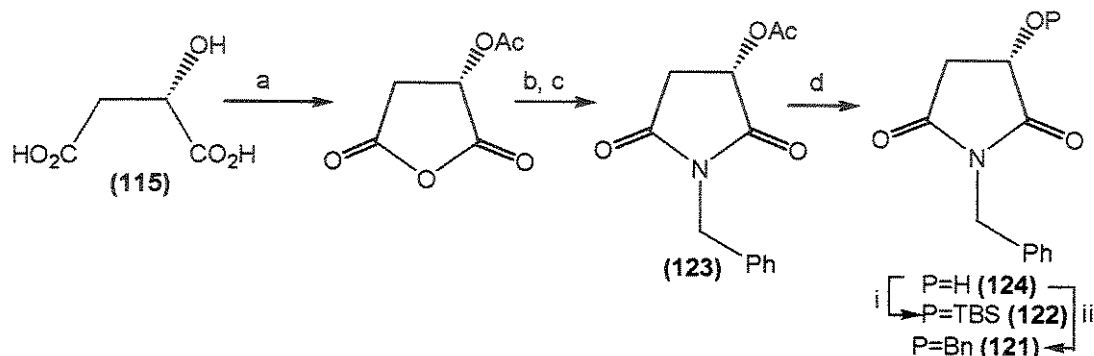


- Aplicar a metodologia na síntese de intermediários úteis para a síntese de aminoácidos e precursores de aminoácidos α, α -disubstituídos.

3.3. Resultados obtidos

3.3.1. Síntese das imidas derivadas do ácido (S)-málico

As imidas **121** e **122** foram sintetizadas de acordo com procedimentos descritos na literatura e já empregados neste trabalho para a síntese das imidas derivadas do ácido tartárico. Tratando-se o ácido (S)-málico (**115**) com cloreto de acetila e refluxando-se a mistura por 10 horas, isolou-se o anidrido acetilado, que foi tratado com benzilamina em diclorometano e, posteriormente, refluxado com cloreto de acetila. Desta forma, a imida O-acetilada **123** foi isolada e imediatamente desprotegida em condições suaves (cloreto de acetila em etanol)¹³⁷, isolando-se a 3-hidróxi-imida **124** em 75% de rendimento após 4 etapas. Proteção do grupo alcóxi livre de **124** na forma de éter de silício ou éter benzílico levou ao isolamento das imidas quirais **121** e **122** em 94 e 98% de rendimento, respectivamente, de acordo com o Esquema 82.



Esquema 82: a) MeCOCl, refluxo, 10 h; b) BnNH₂, CH₂Cl₂, t.a., 3 h; c) MeCOCl, refluxo, 5 h; d) MeCOCl/EtOH, t.a., 5 h (75%, 4 etapas); i) TBSCl, imidazol, DMF, t.a., 12 h, 94%; ii) BnBr, Ag₂O, THF, 12 h, 98%.

3.3.2. Adição de reagentes de Grignard às imidas **121** e **122**

A adição de reagentes de Grignard a imidas derivadas do ácido málico é relatada na literatura¹⁵⁸. As α -hidroxilactamas são isoladas em bons rendimentos e utilizadas como precursoras de íons N-acilimínio quirais para a redução com trietilsilano. Em nosso laboratório, a adição de RMgBr (R=Et, Bn) às imidas **121** e **122**, de acordo com os procedimentos descritos na literatura, não levou ao isolamento das α -hidroxilactamas desejadas, recuperando-se o material de partida em todos os casos.

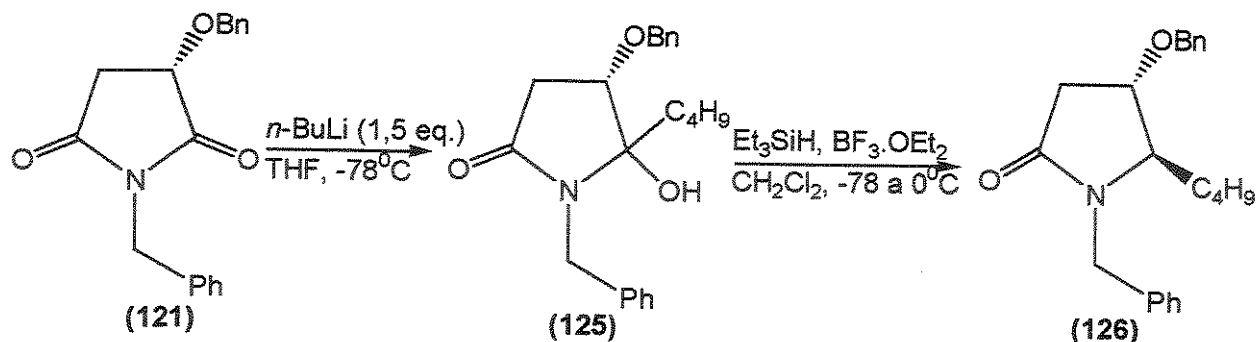
Inúmeras tentativas no sentido de isolar o composto de adição foram realizadas, variando-se condições experimentais como temperatura e relação molar de reagentes.

Uma vez que a adição de reagentes de Grignard às imidas **121-122** não levou ao produto desejado, resolveu-se testar outros organometálicos nestas reações.

3.3.3. Adição de *n*-butilítio às imidas derivadas do ácido málico

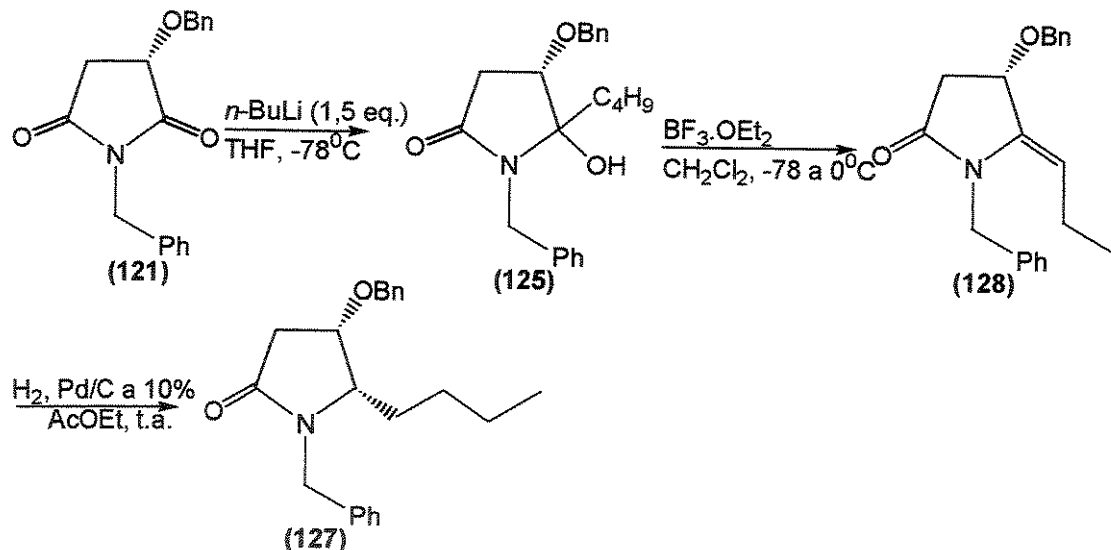
Empregando-se as condições já otimizadas para a adição de *n*-BuLi às imidas derivadas do ácido tartárico para as imidas **121** e **122**, isolou-se uma mistura complexa de produtos.

A adição de 1,5 equivalentes de *n*-BuLi à imida **121**, em THF como solvente, seguida da redução da hidroxilactama **125** com trietilsilano e $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ como ácido de Lewis, levou ao isolamento do composto alquilado **126** em rendimento inferior a 15% nas duas etapas (Esquema 83). Houve dificuldade na purificação do composto **126** devido ao grande número de subprodutos formados durante a reação. O excesso diastereoisomérico também não foi determinado.



Esquema 83: Adição de *n*-BuLi à imida **121**.

Foi possível observar no espectro de RMN ^1H do composto reduzido **126** que o hidrogênio carbinólico H4 apresentou-se como um duplo dubleto a δ 4,30 ppm com valores de constante de acoplamento de 4,8 e 8,8 Hz. Os prótons metilênicos H3 apresentaram-se como dois duplos dubletos a δ 2,62 ppm ($J=4,8$ e 15,5 Hz) e 2,97 ppm ($J=9,1$ e 15,5 Hz). Exaustivas tentativas de otimização desta reação e de purificação deste composto foram realizadas. O insucesso na obtenção do produto **126**, em bons rendimentos e pureza, levou-nos a explorar um caminho alternativo, onde a desoxigenação da hidróxi-lactama, seguida da hidrogenação catalítica levou ao isolamento do composto **127** (Esquema 84).



Esquema 84: Síntese do composto **127**.

A adição de *n*-butyllítio à imida **121**, seguida da desidratação da hidroxilactama **125**, na presença de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, levou ao isolamento do intermediário **128**, o qual foi imediatamente hidrogenado, isolando-se o composto reduzido **127** em 24% de rendimento total, sem observar desproteção dos grupos benzílicos. Este composto foi purificado por cromatografia em coluna, obtido com uma boa pureza e totalmente caracterizado por métodos espectroscópicos. Neste composto o próton carbinólico H4 apresentou-se como um duplo duplete ($J=4,8$ e $5,9$ Hz) a δ 4,11 ppm e os prótons metilênicos como dois duplo dupletos centrados a δ 2,63 ppm ($J=4,8$ e $16,8$ Hz) e 2,55 ppm ($J=6,2$ e $16,8$ Hz).

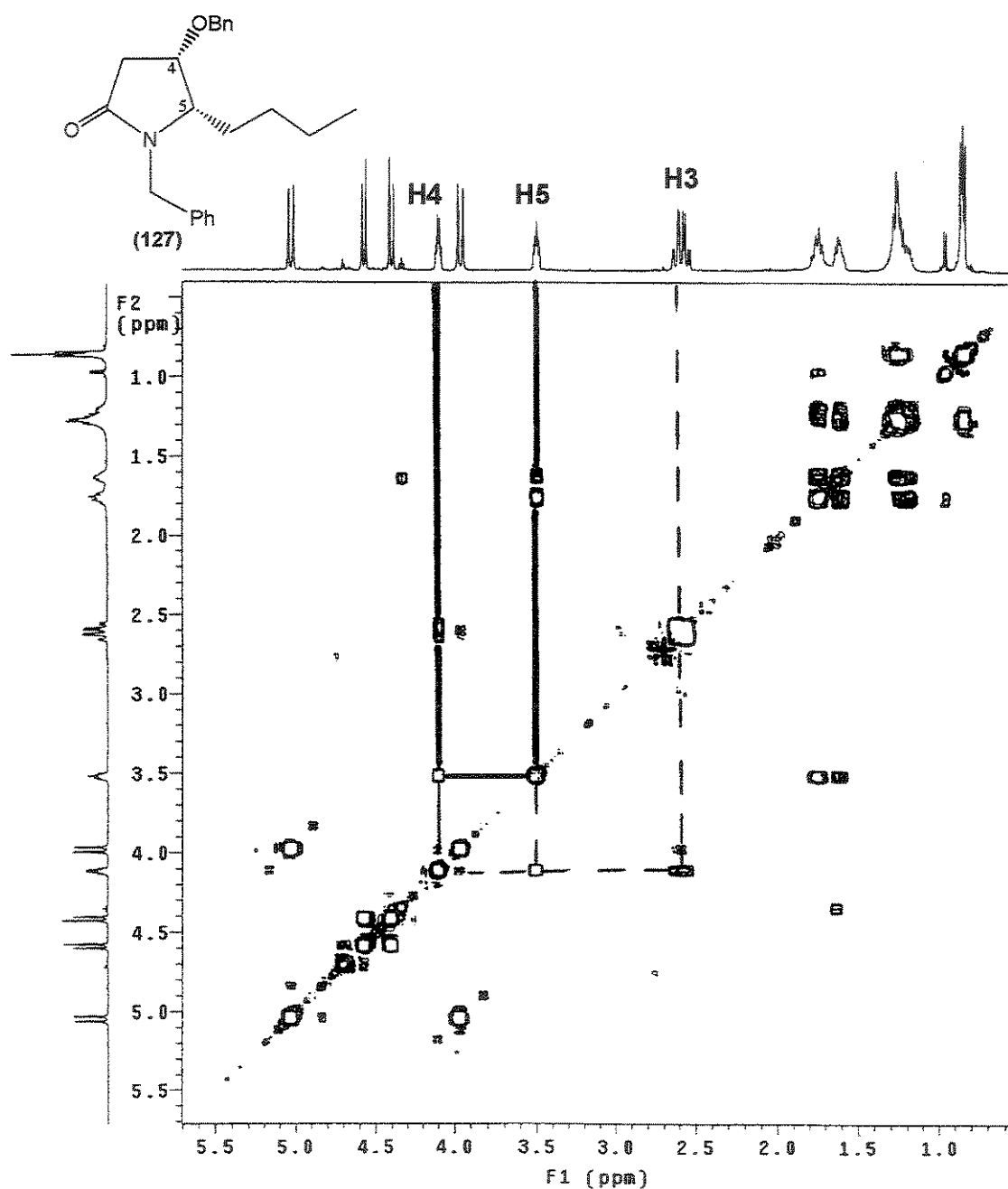


Figura 26: Espectro de COSY ^1H - ^1H do composto **127**.

A regioquímica da adição do alquilítio somente foi confirmada após experimentos de COSY ^1H - ^1H realizados para o composto **127** (Figura 26). Observou-se o acoplamento entre H5 e H4 e entre H5 e os prótons metilênicos do grupo *n*-butila. Entretanto, os prótons metilênicos do anel acoplam somente com H4, confirmando a regioquímica proposta para a adição do alquilítio à carbonila 2 da imida.

Por experimentos de nOe, verificou-se que a irradiação do próton H5 de **127** levou a um incremento de 2,9% no sinal de H4 (Figura 27), sugerindo uma estereoquímica relativa *cis* entre estes dois hidrogênios. Interessantemente, verificou-se que os produtos **126** (Esquema 83) e **127** (Esquema 84) eram epiméricos em C5, sugerindo cursos estereoquímicos diferentes para sua obtenção. Entretanto, a impossibilidade de se realizar experimentos de nOe no composto **126** não permitiu a atribuição conclusiva da estereoquímica de ambos compostos. Além disso, os baixos rendimentos obtidos nestas reações levaram-nos a explorar modificações no composto organometálico que pudessem melhorar estes resultados.

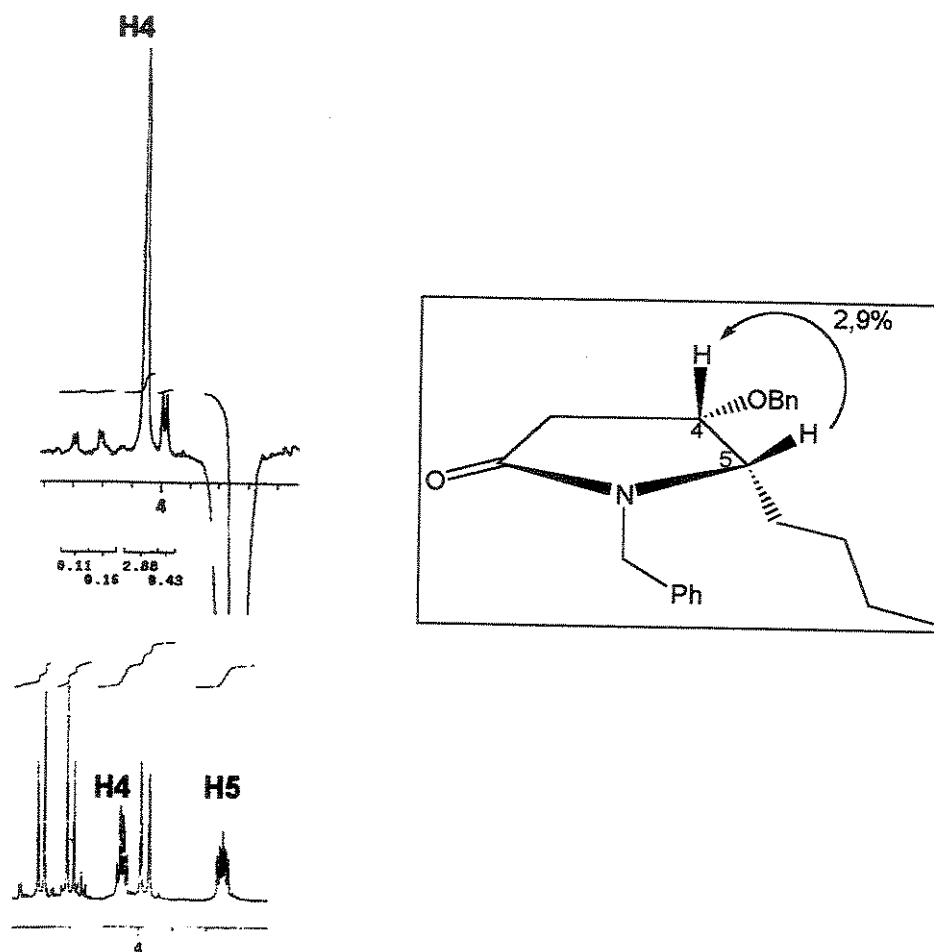


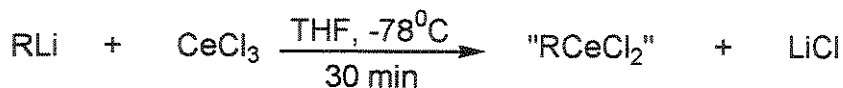
Figura 27: Espectro parcial de nOe obtido pela irradiação de H5 no composto **127**.

3.3.4. Adição de alquilítio às imidas derivadas do ácido málico na presença de CeCl_3

Visando melhorar os rendimentos obtidos nos experimentos acima, testou-se o uso de cloreto de cério anidro nestas reações.

É bem conhecido que algumas reações de adição de reagentes de Grignard e organolítio a compostos carbonílicos podem gerar subprodutos indesejáveis através de reações laterais, tais como enolizações, reduções ou condensações. Nestes casos, a alta basicidade do organometálico, em geral, é considerada como a responsável pelos baixos rendimentos observados.

A utilização de um reagente organocério pode ser uma boa alternativa em casos onde a adição do organometálico à carbonila é problemática¹⁵⁹. Estes compostos são gerados *in situ* através da transmetalização do respectivo organomagnésio ou lítio e usados diretamente, sem serem isolados. Em um procedimento típico, uma suspensão homogênea de cloreto de cério anidro em THF é tratada com o reagente organolítio a -78°C por um período de 30 min, sob atmosfera inerte e vigorosa agitação magnética (equação 4).



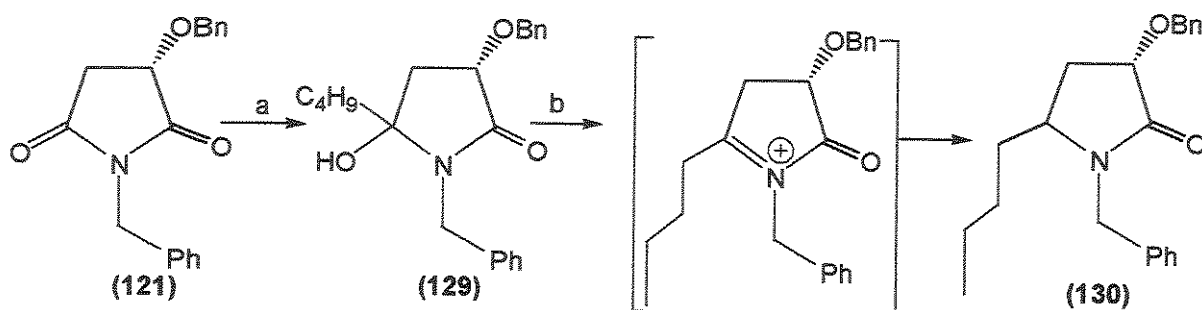
(equação 4)

Apesar de serem representados pela fórmula geral " RCeX_2 ", baseada na estequiometria dos reagentes, a verdadeira estrutura destes compostos permanece desconhecida¹⁶⁰.

3.3.4.1. A regioquímica da adição de alquilítio às imidas derivadas do ácido málico na presença de CeCl_3

Devido aos baixos rendimentos obtidos para a adição de *n*-butilítio à imida derivada do ácido málico, preparou-se uma suspensão homogênea de cloreto de cério (2,2 eq.) em THF, a qual foi mantida sob sonicação por 1 hora a temperatura ambiente, resfriada a -42°C e tratada com *n*-BuLi (2,0 eq.) por 40 min. Esta mistura foi resfriada a -78°C e uma solução da imida **121** foi adicionada (1,0 eq.). Acompanhou-se a reação por CCD e observou-se que nestas condições a imida era totalmente recuperada, mesmo após 5 horas de reação a temperaturas mais elevadas. Entretanto, quando uma quantidade extra de *n*-BuLi era adicionada (2,0 eq.) a -78°C , observou-se o rápido consumo da imida e a formação de um produto polar, sem a formação de subprodutos (Esquema 85).

A análise do produto **129** por espectroscopia no infravermelho confirmou a obtenção da hidróxi-lactama e o consumo total da imida. Procedeu-se a adição de trietilsilano, na presença de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ a fim de obter o produto de redução do íon N-acilimínio. O produto **130** foi isolado em 51% de rendimento a partir da imida **121**.



Esquema 85: a) CeCl_3 (2,1 eq.)/ $n\text{-BuLi}$ (4 eq.), THF, -78°C , 30 min.; b) trietilsilano (4 eq.), $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (2 eq.), CH_2Cl_2 , -78 a 0°C , 2 h (51% de rendimento, 2 etapas).

Diferentemente do resultado obtido sem o cloreto de cério, a reação não forneceu subprodutos indesejáveis e o produto pode ser purificado por cromatografia em coluna, sem dificuldades. Nesta etapa da discussão não está sendo proposta a estereoquímica do produto, a qual será detalhada no item a seguir.

O composto **130** foi isolado como um único produto e caracterizado por métodos espectroscópicos. No espectro de RMN ^1H observam-se os sinais dos prótons metilênicos do anel como um duplo duplo dubleto ($J=4,4$; $7,7$ e $13,2$ Hz) centrado a δ 1,98 ppm e outro a δ 2,08 ppm ($J=5,6$; $7,7$ e $13,2$ Hz). O próton carbinólico H3 aparece como um tripleto ($J=7,6$ Hz) a δ 4,21 ppm e o próton H5 do centro formado como um multipletto a δ 3,48 ppm. A atribuição inequívoca da regioquímica foi realizada através de um experimento de COSY ^1H - ^1H (Figura 28), onde são observados os acoplamentos entre H3 e os prótons metilênicos do anel. O próton H5 acopla com os prótons metilênicos do anel e com os prótons metilênicos do grupo *n*-butila, mas não acopla com H3, o que confirma a regioquímica do ataque do organometálico à carbonila 5 da imida, ou seja, inversa à anteriormente obtida pela adição de alquilíto.

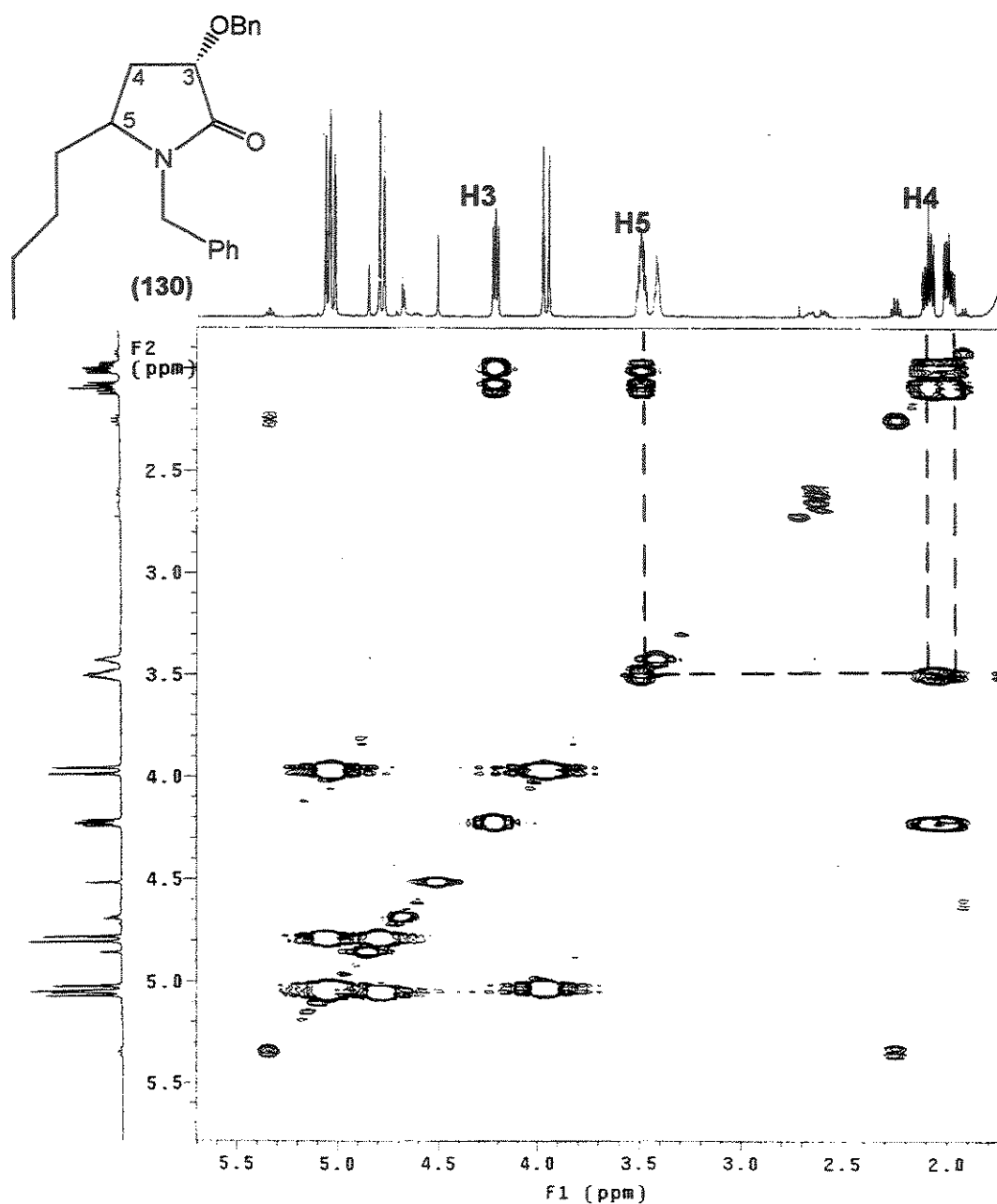
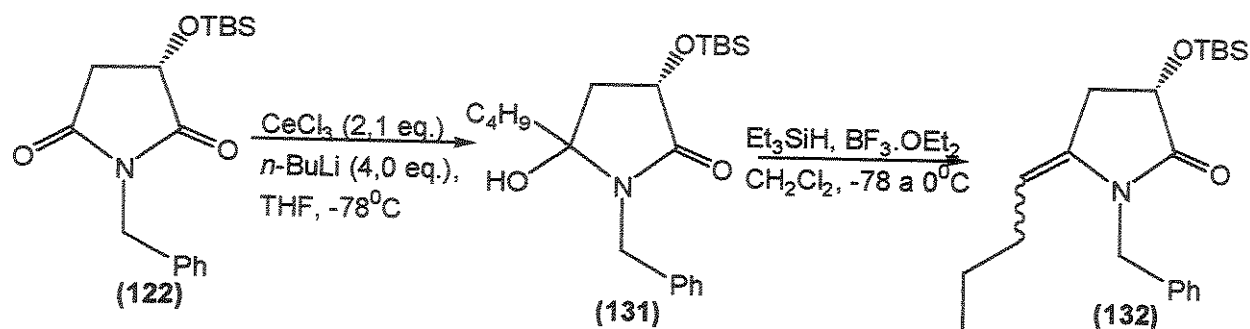


Figura 28: Expansão do espectro de COSY ^1H - ^1H do composto **130**.

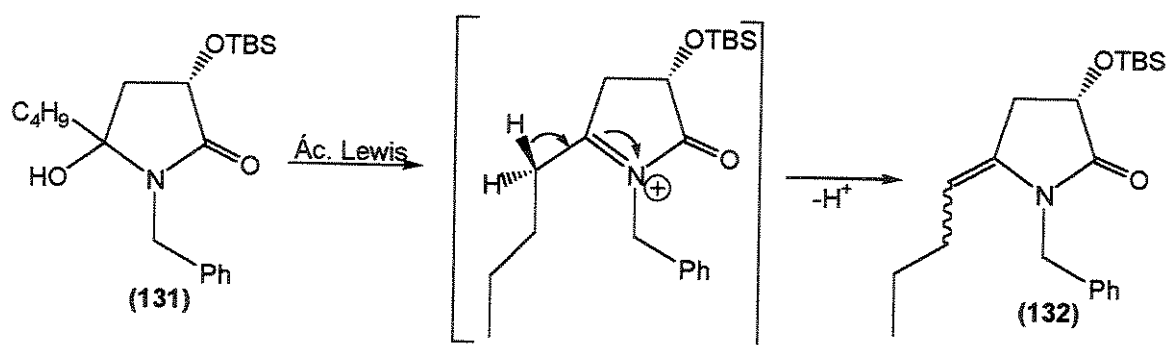
A regioquímica observada para a adição do organolítio na presença de CeCl_3 à imida **121** foi explorada também para a adição à imida **122** (Esquema 79) empregando-se o mesmo procedimento experimental.



Esquema 86: Adição de *n*-BuLi à imida **122**, na presença de CeCl_3 .

O isolamento do produto **131** e a análise do óleo bruto isolado por espectroscopia de infravermelho revelou o aparecimento de uma banda larga a 3320 cm^{-1} , atribuída ao estiramento O-H da hidróxi-lactama, a qual foi isolada como uma mistura diastereoisomérica.

O tratamento da hidróxi-lactama **131** com trietilsilano/ $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$, não levou ao produto reduzido, mas ao produto de eliminação de água do álcool terciário **132** (Esquema 86). Este produto foi isolado em 61% de rendimento a partir da imida **122** e totalmente caracterizado por métodos espectroscópicos. Foram feitas várias tentativas no sentido de isolar o produto de adição ao íon N-acilimínio derivado de **131**, tais como diferentes temperaturas, diferentes quantidades do ácido de Lewis e utilização de outros nucleófilos, como alitributilestanho. Em todos os casos, o produto isolado foi o produto de eliminação **132**. Um possível mecanismo para a formação deste composto passaria pelo íon N-acilimínio, o qual se estabilizaria pela perda de um próton e a formação de uma dupla ligação exocíclica (Esquema 87).

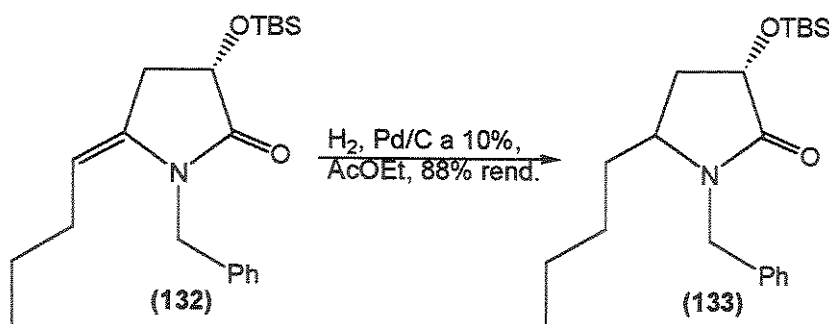


Esquema 87: Mecanismo proposto para a formação de **132**.

Uma grande estabilidade termodinâmica do composto **132** e/ou uma maior estabilidade do íon N-acilimínio gerado poderia levar a este resultado. Por serem espécies altamente reativas o comum é o isolamento do produto de adição, especialmente quando o nucleófilo empregado é bastante reativo, como no caso do trietilsilano e alitributilestanho. O isolamento de produtos de eliminação, tais como enecarbamatos, está associado de uma maneira geral a controles experimentais, como temperatura e pH do meio.

Este comportamento não foi observado em nenhum outro íon N-acilimínio estudado neste trabalho.

A geometria da dupla ligação do 5-butilideno-2-pirrolidinona **132** não foi determinada, porém isolou-se um único isômero. A regioquímica da adição do organometálico à carbonila 5 foi confirmada após a hidrogenação do composto **132**, resultando no composto reduzido **133**, em 88% de rendimento como um único diastereoisômero (Esquema 88).



Esquema 88: Hidrogenação do composto **133**.

A análise por RMN ^1H do composto **133** revelou que os prótons metilênicos do anel apresentaram-se como dois multipletos a δ 1,59 e 2,38 ppm. O próton carbinólico H3 foi observado como um tripleto ($^3J_{\text{H4}\alpha\text{-H3}} = ^3J_{\text{H4}\beta\text{-H3}} = 8,0$ Hz) a δ 4,31 ppm. Experimento de COSY ^1H - ^1H revelou que os prótons metilênicos H4 estão acoplado com o próton H5, confirmando a regioquímica proposta. Além disso, H3 acopla apenas com os prótons metilênicos H4 (Figura 29).

O próton H5 aparece como um multipeto centrado a δ 3,25 ppm, o qual está acoplado com os prótons metilênicos H4, além dos hidrogênios metilênicos do grupo *n*-butila vizinhos ao centro formado.

Nesta etapa da discussão não será discutida a atribuição da estereoquímica de **133**, a qual será detalhada no item a seguir.

Estes resultados confirmaram a inversão de regioquímica observada para a adição de *n*-butillítio à carbonila das imidas **121** e **122**, na presença de CeCl_3 . Além disso, a reação procedeu com rendimentos razoáveis e sem os indesejáveis subprodutos observados na ausência do cloreto de cério. Uma vez que um excesso de 2 equivalentes do alquilítio são necessários para a reação proceder em bons rendimentos, supõe-se que a espécie ativa seja o próprio BuLi. Seria razoável propor que a espécie organocério gerada seja incapaz de se adicionar à carbonila da imida, já que a reação não ocorre na ausência de uma quantidade extra do organolítio, mas pode coordenar-se às carbonilas. O ataque do butillítio ocorreria à carbonila menos impedida estericamente. Na ausência do cloreto de cério, o ataque do organolítio ocorreria pelo mesmo caminho observado para a redução com hidretos metálicos, porém, em baixos rendimentos.

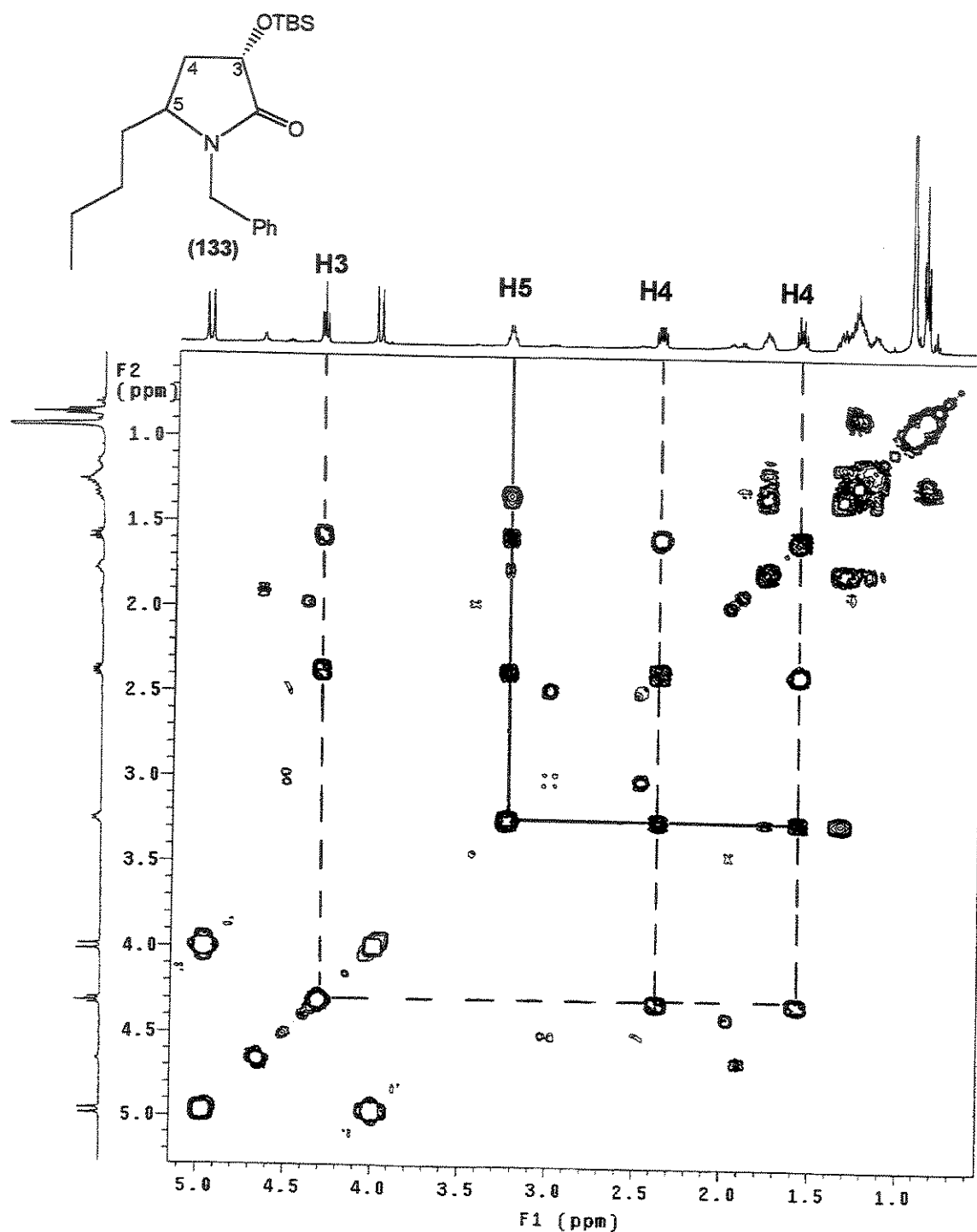


Figura 29: Expansão do espectro de COSY ¹H-¹H do composto 133.

É importante salientar que a maior reatividade da carbonila 2 em relação à 5 está relacionada também a efeitos indutivos e estereoeletrônicos. O efeito indutivo da ligação $\sigma_{C=O}$ adjacente aumenta a polarização da carbonila 2, tornando-a mais eletrofílica. O efeito estereoeletrônico está associado a

uma interação hiperconjugativa entre os orbitais $\pi^*_{\text{C=O}}$ e $\sigma_{\text{C-O}}$ que resulta em uma maior estabilização do LUMO da carbonila 2, em relação à estabilização $\pi^*_{\text{C=O}}$ e $\sigma_{\text{C-H}}$ que ocorre na carbonila 5 (Figura 30).

Ambos efeitos favoreceriam o ataque à carbonila 2. Por este fato, torna-se surpreendente a total inversão da regioquímica observada para o ataque do organometálico na presença de CeCl_3 .

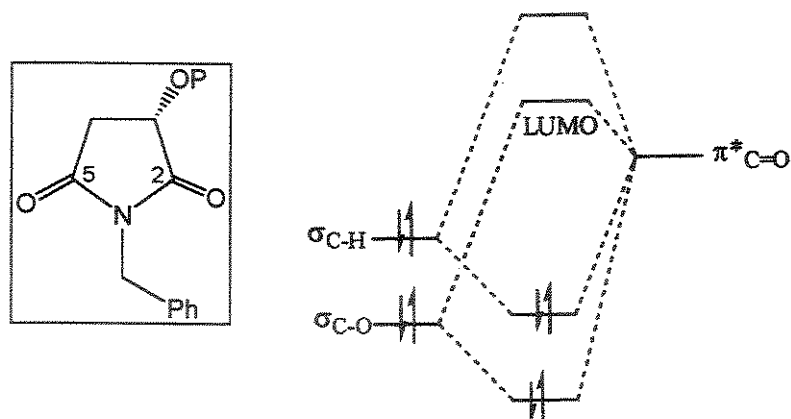
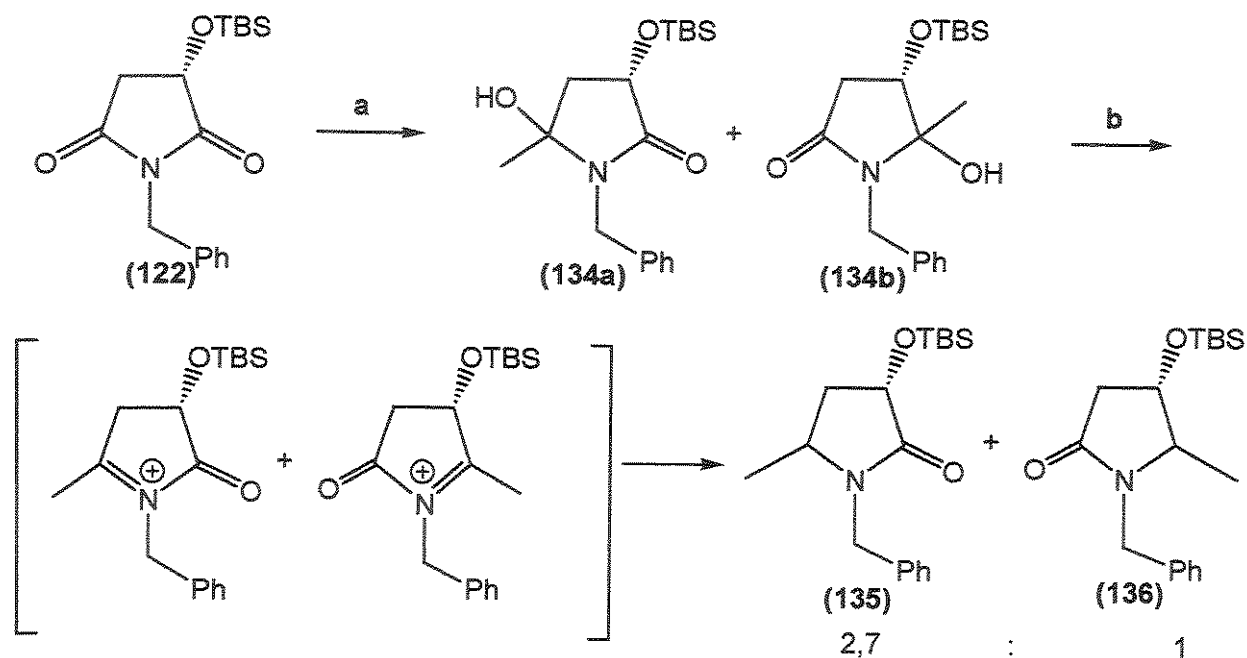


Figura 30: Gráfico de energia para a maior estabilização do LUMO da carbonila 2 em relação à 5 em imidas derivadas do ácido málico.

Estendeu-se este estudo para a adição de MeLi às imidas **121** e **122**. Neste caso, verificou-se que na ausência de CeCl_3 uma mistura complexa de produtos era formada, não sendo possível isolar nenhum produto majoritário, ainda que em baixos rendimentos.

A adição de MeLi na presença de CeCl_3 à imida **122** foi realizada de acordo com o procedimento já otimizado para o $n\text{-BuLi}$, isolando-se as respectivas hidróxi-lactamas **134a-b**, que foram tratadas sem purificação prévia com trietilsilano/ $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ para fornecer os produtos **135** e **136** numa mistura 2,7:1 (determinado por CG e RMN ^1H da mistura bruta), como misturas diastereoisoméricas 2,3:1 e 2,4:1, respectivamente, de acordo com o Esquema 89. A estereoquímica dos compostos majoritários será discutida no item a seguir.



Esquema 89: a) CeCl_3 (2,1 eq.)/ MeLi (sol. 1M em Et_2O , 4 eq.), THF, -78°C , 30 min.; b) trietilsilano (4 eq.), $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (2 eq.), CH_2Cl_2 , -78 a 0°C , 2 h (55% de rendimento, 2 etapas).

O isolamento dos regioisômeros 135 e 136 foi realizado por cromatografia em coluna. A mistura diastereoisomérica 135 mostrou-se mais apolar do que 136, sendo facilmente separáveis por cromatografia em coluna. Além da diferente polaridade, a análise por espectroscopia de RMN ^1H revelou espectros distintos para ambos regioisômeros. No regioisômero majoritário observam-se que os prótons metilênicos do anel aparecem como um duplo duplo dubleto ($J=4,4$; $7,3$ e $13,0$ Hz) a δ 1,90 ppm e outro a δ 2,06 ppm ($J=5,5$; $7,3$ e $13,0$ Hz). Além disso, o próton H5 do centro formado aparece como um multipletto centrado a δ 3,59 ppm. O mesmo tipo de sinal foi observado para o diastereoisômero minoritário de 135.

No espectro de RMN ^1H de 136 os prótons metilênicos do anel aparecem como um duplo dubleto ($J=3,3$ e $16,8$ Hz) a δ 2,42 ppm e como um duplo dubleto ($J=6,2$ e $16,8$ Hz) a δ 2,80 ppm. Além disso, o próton H5 do centro formado aparece como um quarteto duplo ($J=2,6$ e $6,6$ Hz) a δ 3,40 ppm.

Na Figura 31, apresentam-se as expansões dos espectros de RMN ^1H dos regioisômeros 135 e 136 discutidas acima e que auxiliaram na determinação da regioquímica dos produtos.

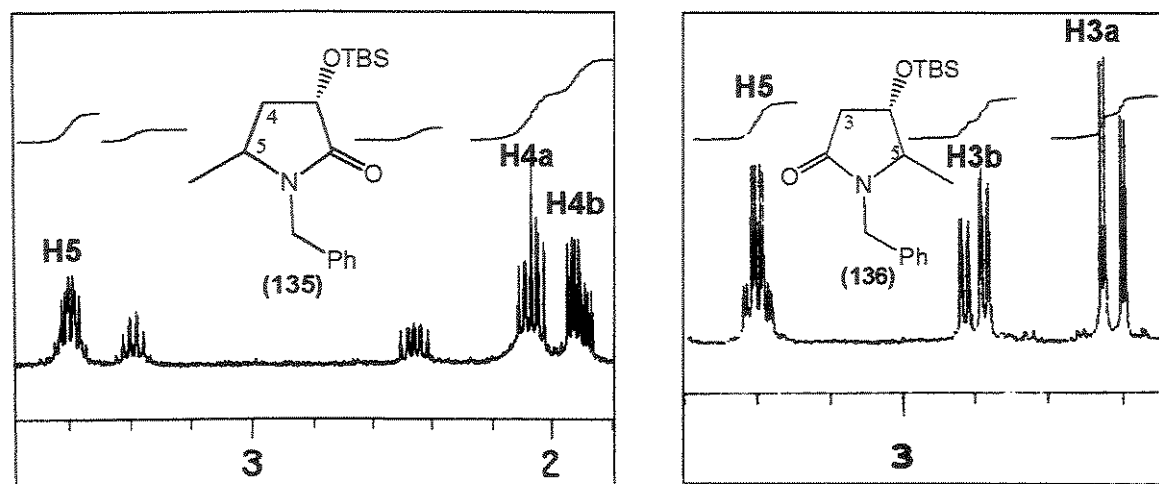


Figura 31: Expansão dos espectros de RMN ^1H dos regioisômeros 135 e 136.

Neste caso, observou-se que a inversão da regioquímica não foi completa, como no caso do *n*-butilíto. Esta diferença pode estar associada ao menor impedimento estérico do metilíto.

3.3.4.2. A estereoquímica da adição de alquilíto às imidas derivadas do ácido málico na presença de CeCl_3

A estereoquímica dos compostos 130 e 133, obtidos como um único diastereoisômero, não pode ser determinada com base em valores de literatura, uma vez que não foram encontrados os dados para compostos com este tipo de substituição para comparação.

Através de experimentos de irradiação seletiva, tentou-se obter algumas informações que pudessem auxiliar na elucidação da estereoquímica relativa, uma vez que um único centro foi gerado durante as transformações.

Experimentos de nOe (NOESY1D) foram realizados com o produto 130, observando-se que a irradiação do próton H5 a δ 3,48 ppm não resultou em nenhum incremento no sinal do próton carbinólico H3, observando-se apenas incrementos de 1,5% nos sinais relativos aos prótons metilênicos H4. Este resultado, não forneceu nenhuma informação conclusiva a respeito da estereoquímica do composto 130, uma vez que o efeito nOe quando não é observado não é conclusivo. Também não foi isolado o composto epimérico em C5, a fim de comparar o nOe observado em cada diastereoisômero.

Um pouco mais conclusivos foram os resultados obtidos para o composto 133. Experimentos de nOe (NOESY1D) foram realizados, observando-se que a irradiação do próton H5 a δ 3,25 ppm resultou em um incremento de 0,8% no sinal do próton carbinólico H3 e de 2,7% em H4a (Figura 32). Este resultado, associado ao mecanismo da hidrogenação catalítica, o qual é sensível a efeitos estéricos, corroboram a estereoquímica *cis* sugerida para o composto 133.

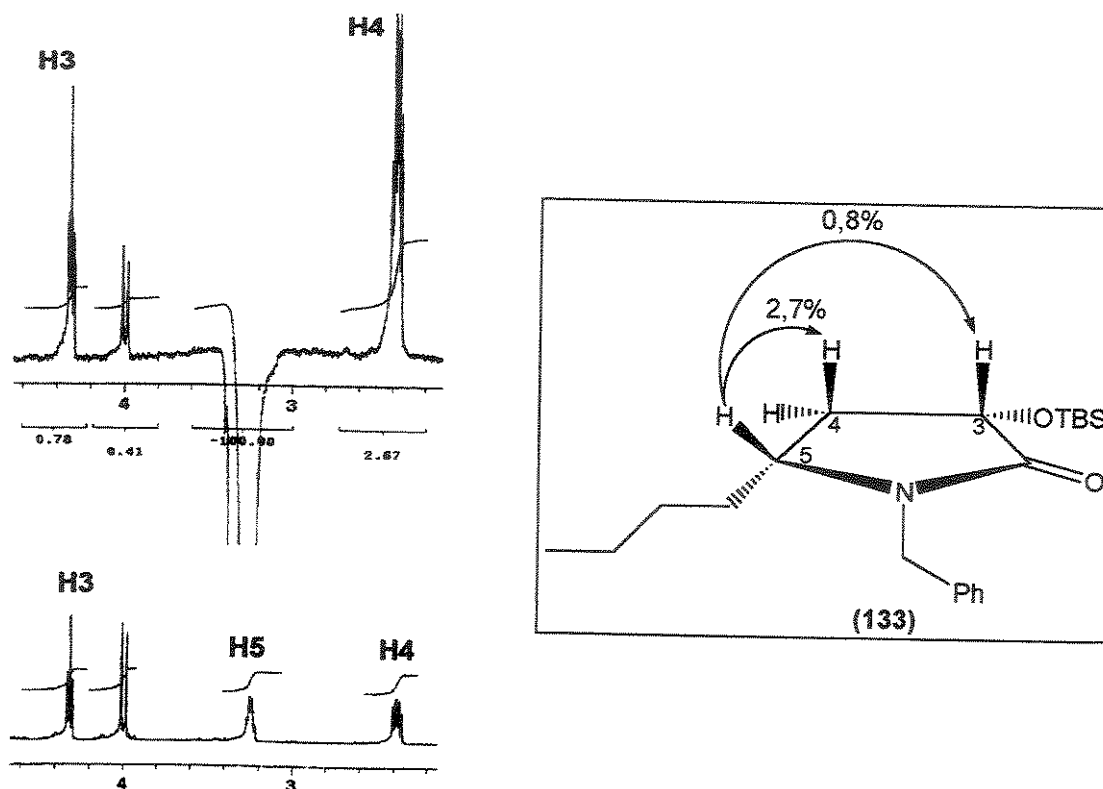
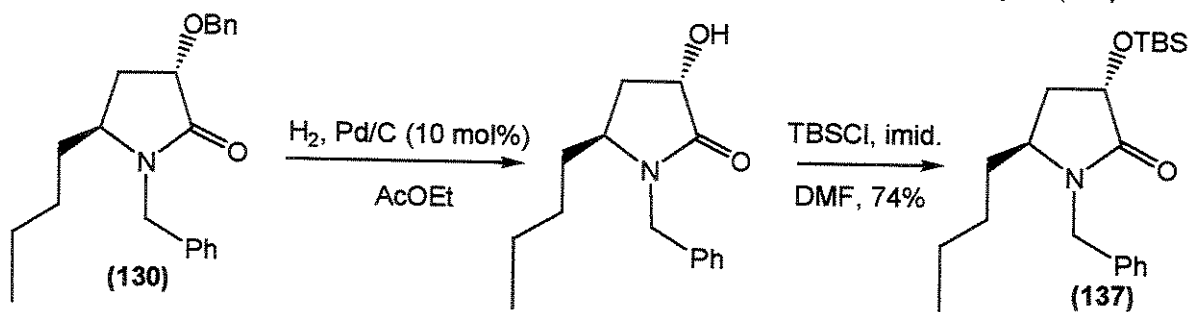


Figura 32: Principais incrementos observados pela irradiação de H5 no composto **133**.

A abordagem seguinte, visou a transformação do produto **130**, cujos resultados de nOe não foram conclusivos, em **133** através da troca dos grupos protetores do álcool secundário. Desprotegeu-se o grupo O-benzilílico de **130** seletivamente com hidrogênio, na presença de Pd/C (10 mol%), obtendo-se o álcool secundário que foi submetido às condições de proteção de álcoois secundários a éteres de silício, isolando-se o produto **137**, em 74% de rendimento nas duas etapas (Esquema 90).

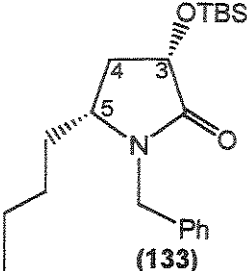
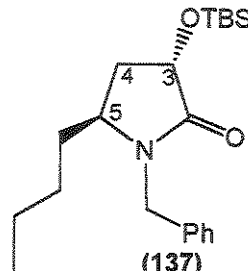


Esquema 90: Troca do grupo protetor do álcool secundário em **130**.

Interessantemente, o produto **137** apresentou espectros de RMN ^1H e ^{13}C diferentes do produto **133**, tratando-se de dois compostos diastereoisoméricos.

As principais diferenças observadas nos espectros destes dois compostos estão apresentadas na Tabela 20.

Tabela 20: Dados de RMN para os produtos diastereoisoméricos 133 e 137.

 (133)		 (137)	
RMN ^1H	RMN ^{13}C	RMN ^1H	RMN ^{13}C
H3 (4,31 ppm, t, $J=8,0$)	C3 (70,8 ppm)	H3 (4,40 ppm, t, $J=6,3$)	C3 (70,4 ppm)
H4 _a (2,38 ppm, m)	C5 (53,3 ppm)	H4 _a e H4 _b (1,98 ppm, t, largo, $J=6,0$)	C5 (53,9 ppm)
H4 _b (1,59 ppm, m)	C=O (173,8 ppm)	H5 (3,45 ppm, m)	C=O (173,6 ppm)
H5 (3,25 ppm, m)			

Experimentos de nOe (cycloenoe) foram realizados no produto 137. Pela irradiação de H5 não foi observado incremento no sinal do próton carbinólico H3. Observou-se apenas um incremento de 2,4% no sinal dos prótons metilênicos do anel (Figura 33). A estereoquímica *trans* foi atribuída ao produto 137.

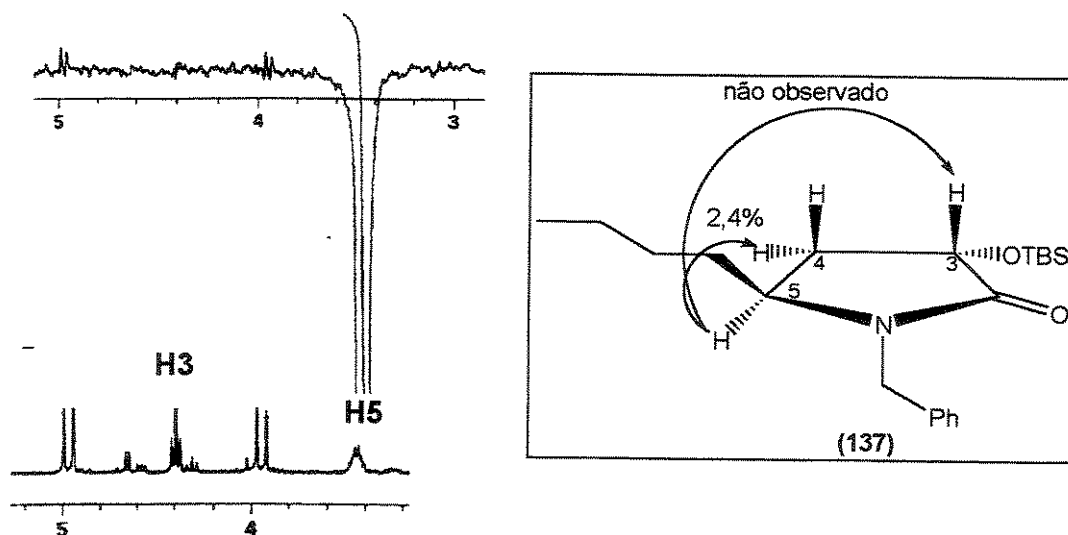


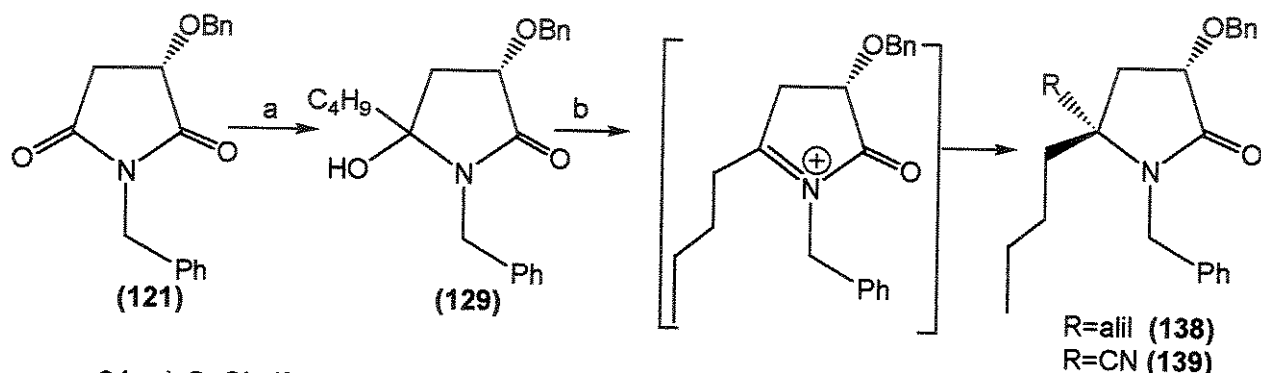
Figura 33: Expansão do espectro de nOe obtido pela irradiação de H5 em 137.

De posse destes resultados, concluiu-se que diferentes caminhos estereoquímicos seguiram-se para a formação dos compostos 133 e 137. Desta forma, a adição do nucleófilo aos íons N-acilimínio está ocorrendo pela mesma face ao grupo OTBS ligado ao centro estereogênico em β fornecendo produtos *trans*-3,5-dissubstituídos, preferencialmente.

3.3.4.3. Geração de centros quaternários através da adição sequencial de alquilíto, na presença de CeCl_3 , e de um segundo nucleófilo de carbono a imidas derivadas do ácido málico

Os estudos iniciais que determinaram a regioquímica do ataque do organometálico à carbonila das imidas **121** e **122** foi essencial para que a metodologia fosse estendida à obtenção de compostos contendo centros quaternários. Isto porque os compostos reduzidos sintetizados nos estudos preliminares permitiram a correta atribuição da regio e da estereoquímica do ataque do organometálico e da adição do nucleófilo aos respectivos íons N-acilimínio. As informações de constante de acoplamento do centro formado foram fundamentais para este estudo e são perdidas quando o centro quaternário é formado.

Assim, as condições experimentais anteriormente otimizadas foram empregadas para a síntese da hidróxi-lactama **129**, que foi utilizada como precursora do íon N-acilimínio para a adição dos nucleófilos alitributilestanho e TMS-CN (Esquema 91).



Esquema 91: a) CeCl_3 (2,1 eq.)/ $n\text{-BuLi}$ (4 eq.), THF, -78°C , 30 min.; b) alitributilestanho (R=alil, 4 eq.) ou TMS-CN (R=CN, 3 eq.), $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (2 eq.), CH_2Cl_2 , -78 a 0°C , 2 h (R=alil, 55% de rendimento ou R=CN, 48% de rendimento, 2 etapas).

O composto **138** foi isolado como uma mistura diastereoisomérica de proporção 7,2:1 (Figura 34). A razão diastereoisomérica foi determinada por CG acoplada à EM, onde foram observadas fragmentações semelhantes para ambos compostos. O diastereoisômero majoritário foi purificado por cromatografia em coluna e caracterizado por métodos espectroscópicos.

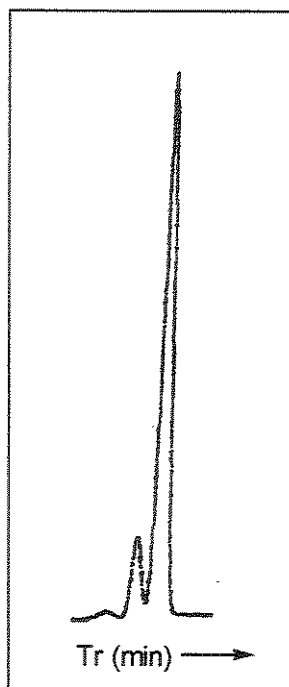
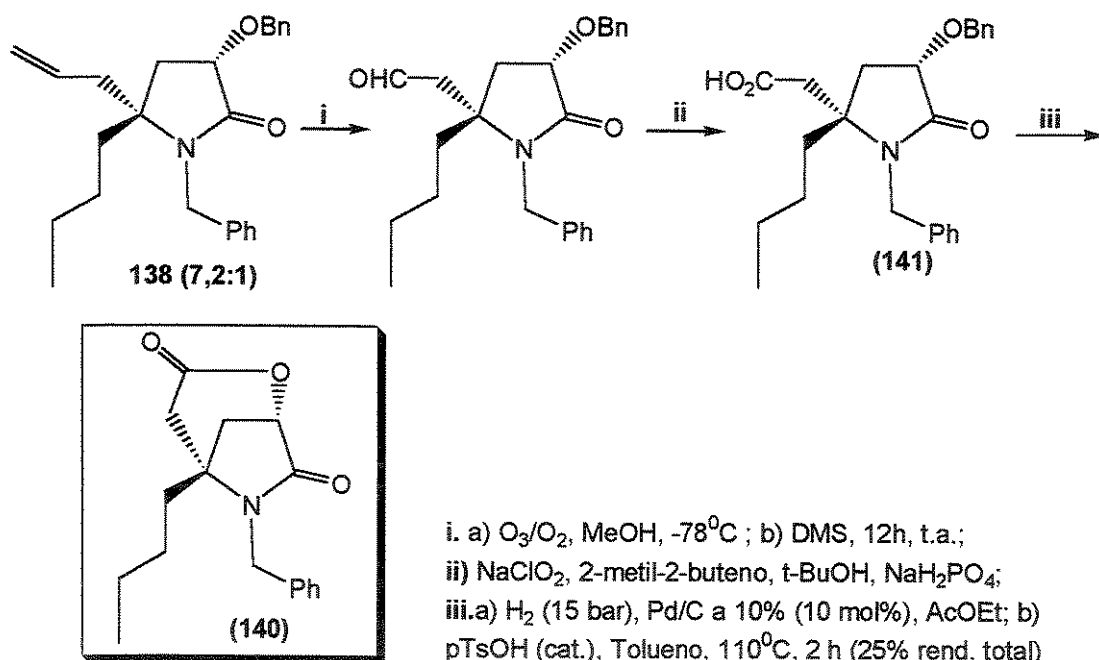


Figura 34: Cromatograma (CG) da mistura diastereoisomérica de proporção 7,2:1 de **138** (Minoritário, $T_r=14,45$ min; Majoritário, $T_r=16,06$ min, na condição padrão. Ver detalhes na seção experimental).

A estereoquímica do diastereoisômero majoritário foi determinada após a sua conversão à lactona bicíclica **140**, de acordo com o Esquema 92.



Esquema 92: Síntese da lactona bicíclica **140** a partir de **138**.

Ozonólise da dupla ligação terminal, seguida de oxidação em condições suaves¹⁶¹ levou ao isolamento do ácido carboxílico **141**. Esta sequência sintética foi acompanhada por espectroscopia de infravermelho. Hidrogenólise seletiva do grupo O-benzílico, seguida de ciclização, empregando catálise ácida e aquecimento em tolueno, levou ao isolamento de (1*S*,5*S*)-5-butil-6-benzil-2-oxa-6-azabicyclo-[3.2.1]octan-3,7-diona (**140**) em 25% de rendimento após 4 etapas. Este produto foi totalmente caracterizado por métodos espectroscópicos.

O isolamento de **140** comprovou a estereoquímica do composto **138** obtido pela adição de aliltributilestanho ao íon N-acilimínio 5-alkil substituído derivado do ácido málico. Esta estereoquímica está de acordo com o que havia sido observado para a adição de trietilsilano ao íon N-acilimínio, anteriormente discutido, onde o nucleófilo adicionou-se preferencialmente pela mesma face ao grupo hidroxílico ligado ao centro estereogênico na posição β .

O composto **139** (Esquema 91) foi isolado como uma mistura diastereoisomérica 14:1, cuja razão foi determinada por CG (Figura 35). Para confirmar que se tratava de uma mistura diastereoisomérica, isolou-se o produto majoritário (**139a**, Tr=12,841 min) e o minoritário (**139b**, Tr=12,015 min) e caracterizou-se ambos os compostos por RMN ¹H. Na Tabela 21 estão resumidas as principais diferenças observadas no espectro de RMN ¹H de ambos diastereoisômeros.

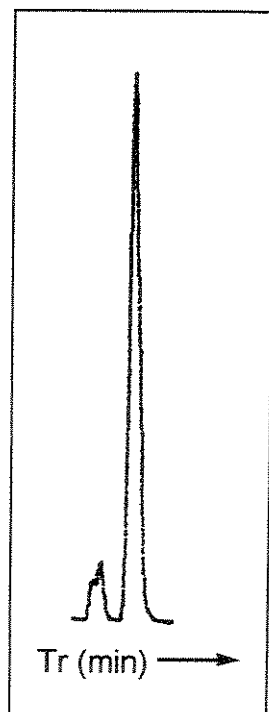


Tabela 21: Atribuição dos sinais H3 e H4 de **139** por RMN ¹H.

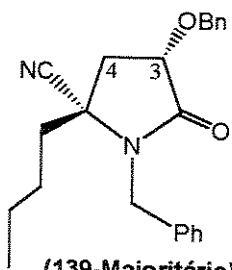
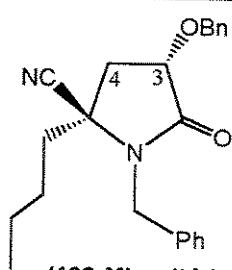
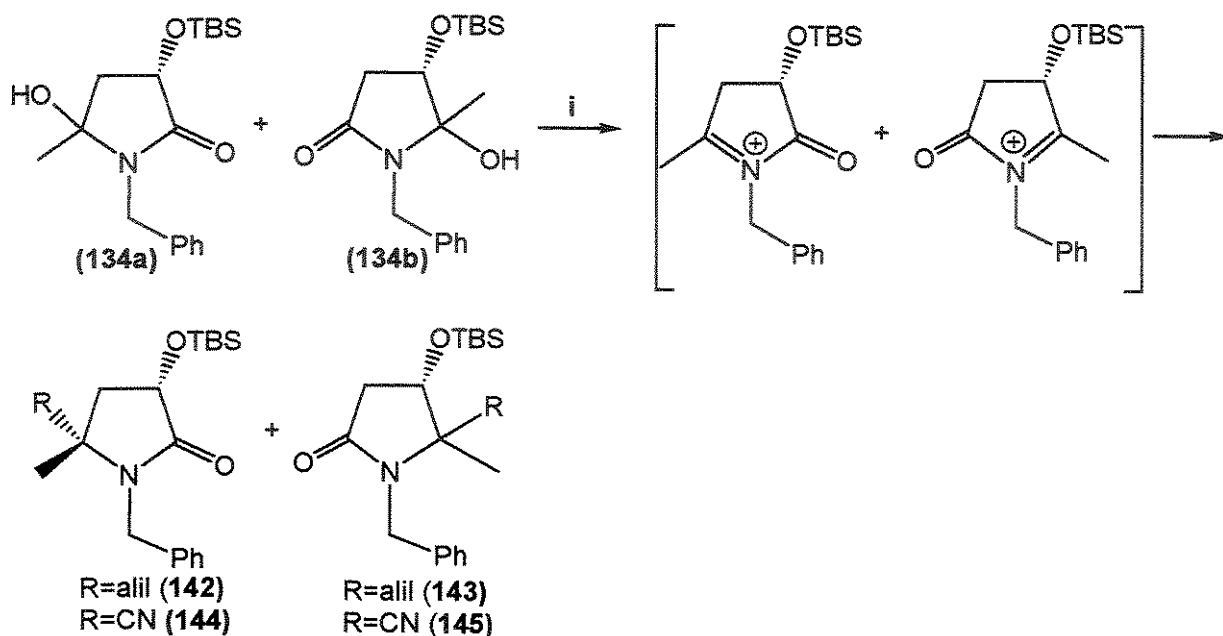
	 (139-Majoritário)	 (139-Minoritário)
H3	4,35 ppm (dd, $J=8,1$ e $8,4$ Hz)	4,32 ppm (dd, $J=7,6$ e $8,1$ Hz)
H4	2,06 ppm (dd, $J=8,4$ e $13,5$ Hz) e 2,75 (dd, $J=8,1$ e $13,5$ Hz)	2,62 ppm (m) e 2,97 ppm (dd, $J=8,8$ e $16,3$ Hz)

Figura 35: Cromatograma (CG) da mistura diastereoisomérica de proporção 14:1 de **139** (Minoritário, Tr=12,01; Majoritário, Tr=12,84 min, na condição padrão. Ver detalhes na seção experimental).

A estereoquímica do isômero majoritário foi atribuída com base nos resultados obtidos anteriormente para o composto **138** e para os produtos de redução do íon N-acilimínio com trietilsilano/ $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$.

A adição de MeLi/CeCl_3 à imida **122** levou ao isolamento de uma mistura regioisomérica de proporção 2,7:1 das hidroxilactamas **134a-b** (Esquema 89) as quais foram utilizadas para a adição de alitributilestanho e TMSCN , promovida por $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (Esquema 93).



Esquema 93: i) alitributilestanho ($\text{R}=\text{alil}$, 3 eq.) ou TMSCN ($\text{R}=\text{CN}$, 3 eq.), $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (2 eq.), CH_2Cl_2 , -78°C a 0°C , 3 horas, ($\text{R}=\text{alil}$, 53% de rendimento, 2 etapas ou $\text{R}=\text{CN}$, 50% de rendimento, 2 etapas).

O composto **142** foi isolado como uma mistura diastereoisomérica de proporção 2,4:1. O excesso diastereoisomérico de **143** não foi determinado. A mistura regioisomérica foi separada por cromatografia em coluna, sendo **142** mais apolar que **143**. A razão diastereoisomérica de **142** foi determinada por RMN ^1H da mistura após separação do regioisômero mais polar, uma vez que não foi observada separação por cromatografia gasosa, mesmo em coluna capilar. A integração das metilas dos estereoisômeros, que aparecem como singletos centrados a δ 1,06 e 1,19 ppm, permitiu a determinação da proporção como 2,4:1 (Figura 36).

O estereoisômero majoritário foi purificado e analisado por métodos espectroscópicos e experimentos de $n\text{Oe}$ foram realizados com ambos diastereoisômeros, separadamente (Figura 37). A irradiação da metila em C5 a δ 1,06 ppm levou a um incremento de 0,8% no sinal de H3 e de 1,25% nos sinais atribuídos aos prótons metilênicos H4. Este resultado sugere uma estereoquímica *cis* entre a metila e o próton carbinólico, o que estaria de acordo com a estereoquímica observada nos estudos

anteriores. Infelizmente, não foi possível irradiar a metila do diastereoisômero minoritário e comparar os incrementos obtidos, devido ao insucesso nas tentativas de purificação deste isômero.

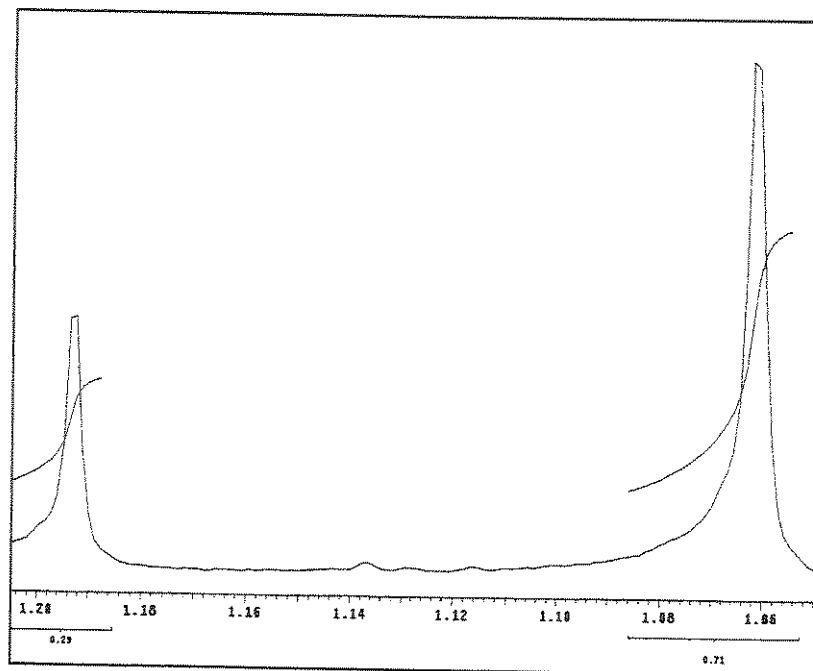


Figura 36: Determinação da proporção diastereoisomérica de **142** por RMN ^1H da mistura.

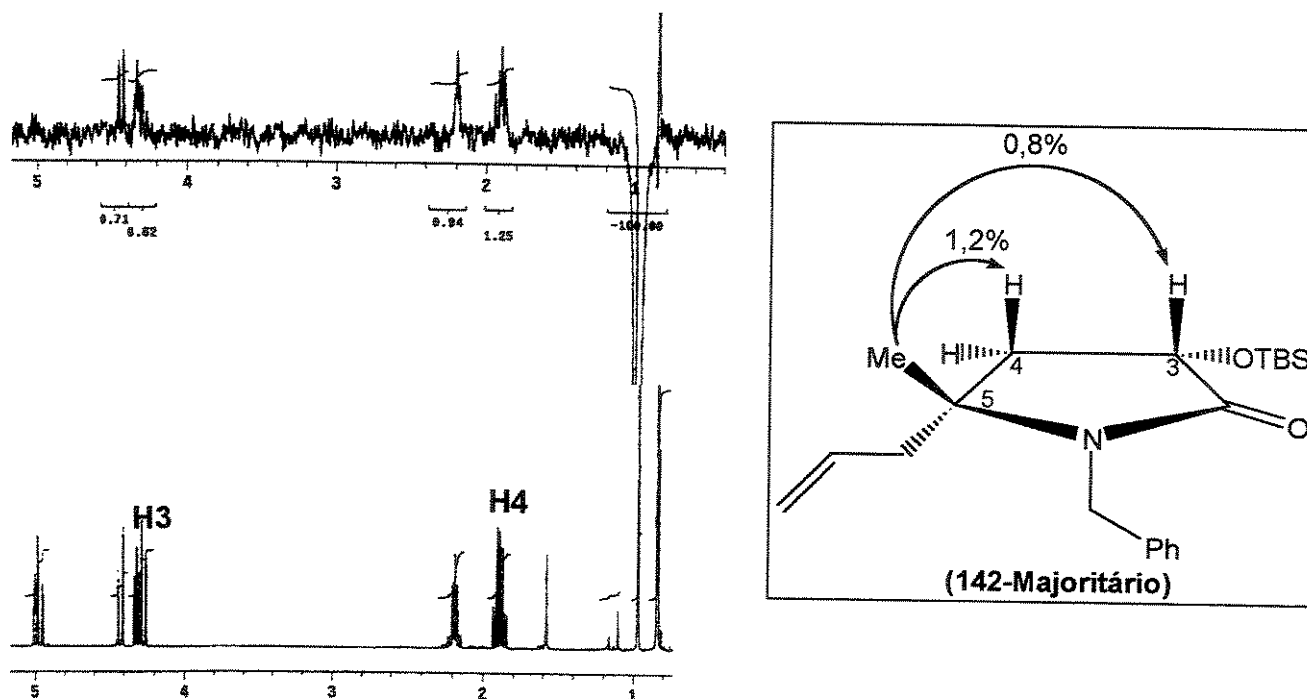


Figura 37: Espectro parcial de nOe obtido pela irradiação da metila em C5 do isômero majoritário de **142**.

O produto de adição de TMS-CN (**144**) foi isolado juntamente com seu regioisômero **145** e separados por cromatografia em coluna. A análise da mistura diastereoisomérica do regioisômero

majoritário **144** por CG acoplada a EM revelou uma proporção de 4,5:1 na mistura bruta (Majoritário, $T_r=6,60$ min e Minoritário, $T_r=7,00$ min, Figura 38). A proporção diastereoisomérica do regioisômero minoritário **145** não foi determinada.

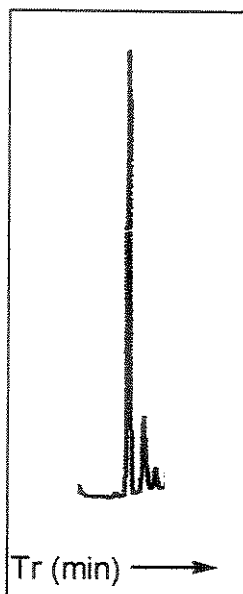


Figura 38: Cromatograma (CG) da mistura diastereoisomérica de proporção 14:1 de **144** (Majoritário, $T_r=6,60$ min; Minoritário, $T_r=7,00$ min, na condição padrão. Ver detalhes na seção experimental).

Uma cuidadosa separação em cromatografia em coluna permitiu o isolamento dos diastereoisômeros puros de **144**, os quais puderam ser analisados por experimentos de nOe. A irradiação da metila a δ 1,43 ppm no diastereoisômero majoritário apolar, levou a um incremento de 1,9% e 0,8% nos prótons metilênicos H4 e de 0,2% no sinal de H3 (Figura 39). A irradiação da metila no diastereoisômero minoritário não levou a incrementos no sinal de H3, observando-se incrementos de 0,9% e 0,2% nos sinais dos prótons metilênicos H4 (Figura 40).

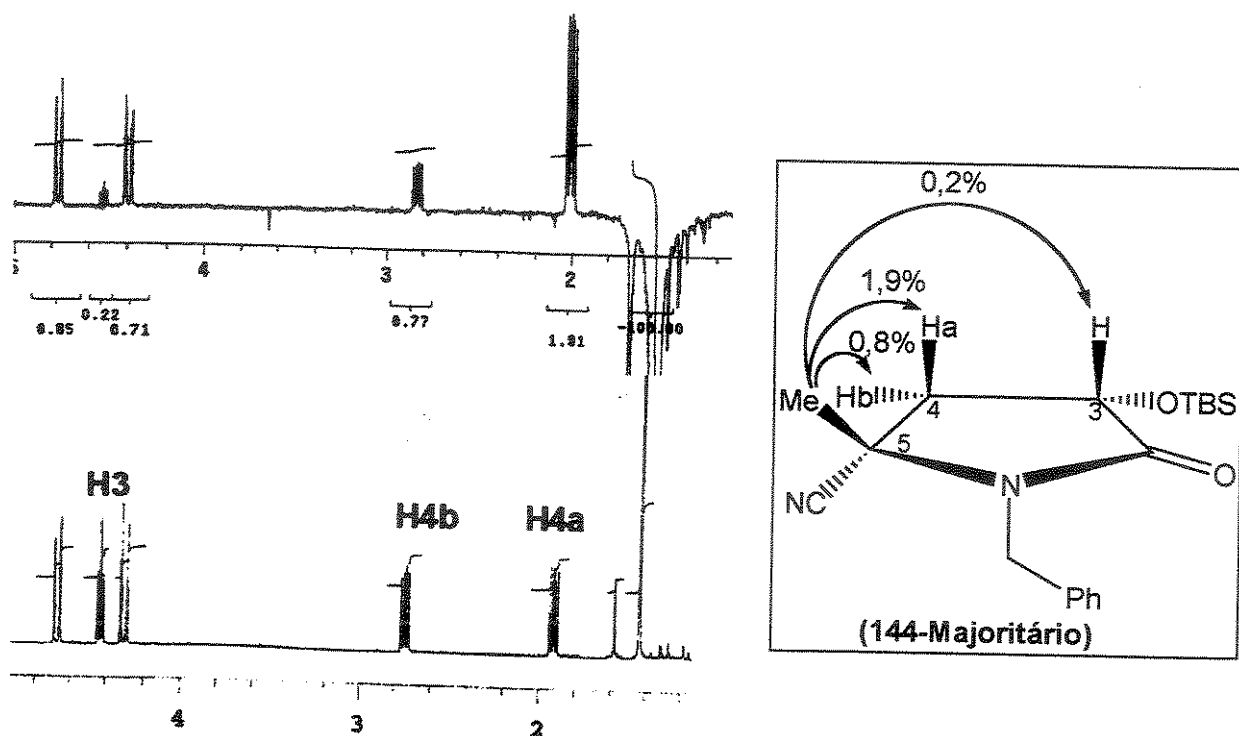


Figura 39: Espectro de parcial de nOe obtido pela irradiação da metila em C5 do diastereoisômero maioritário de 144.

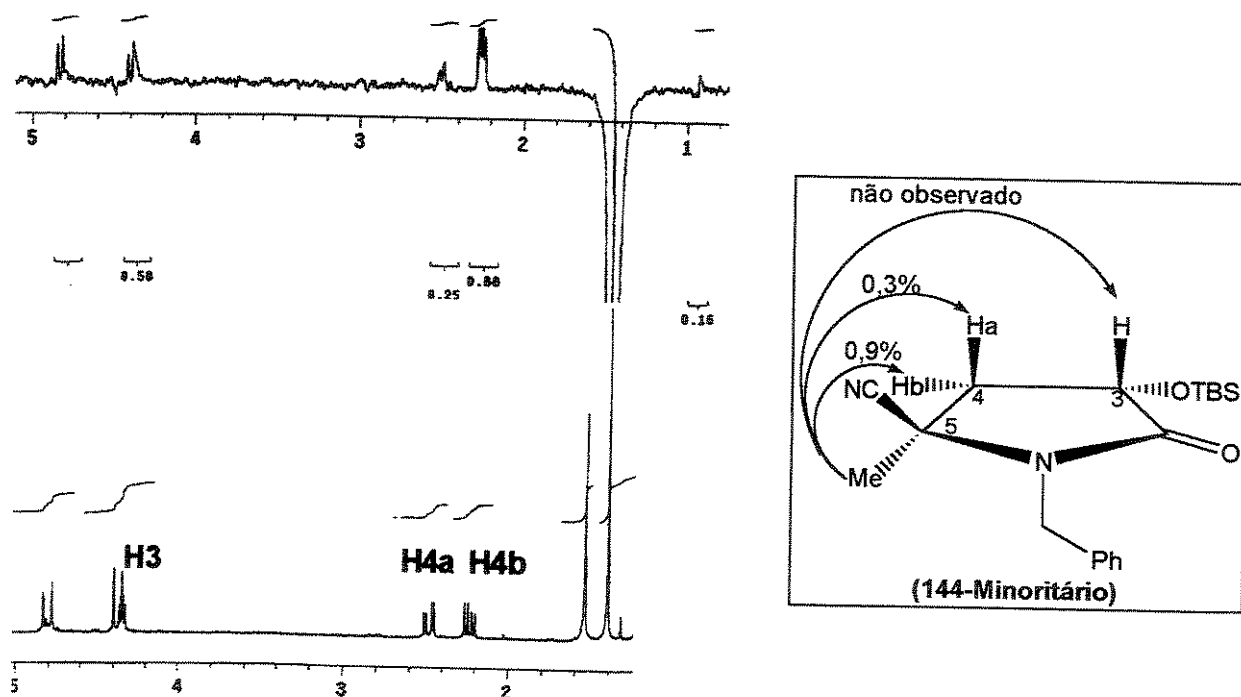


Figura 40: Espectro parcial de nOe obtido pela irradiação da metila em C5 do diastereoisômero minoritário de 144.

Nas Tabelas 22 e 23 estão resumidos os principais resultados de regio e estereosseletividade obtidos.

Tabela 22: Quadro comparativo com os resultados de regioquímica obtidos para a adição de organometálicos às imidas **121** e **122**:

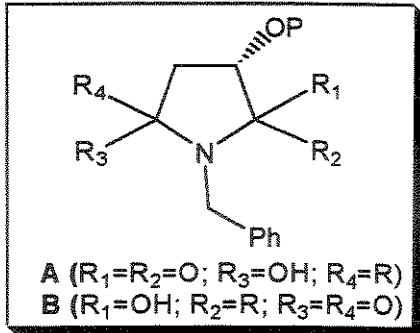
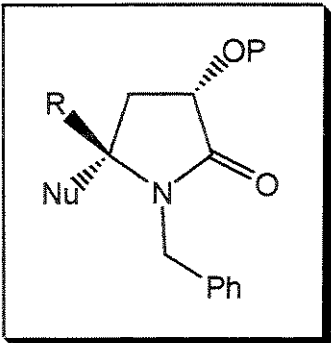
Produto	Organometálico	P	Razão (A:B)
 A ($R_1=R_2=O$; $R_3=OH$; $R_4=R$) B ($R_1=OH$; $R_2=R$; $R_3=R_4=O$)	MeLi/CeCl ₃ (R=Me)	TBS	2,7:1
	BuLi (R=Bu)	TBS	-
	BuLi/CeCl ₃ (R=Bu)	TBS	100:0
	BuLi (R=Bu)	Bn	0:100
	BuLi/CeCl ₃ (R=Bu)	Bn	100:0

Tabela 23: Resultados comparativos para a estereosseletividade obtida nas adições de nucleófilos a íons N-acilimínio 5-substituídos derivados do ácido málico, mediada por BF₃.OEt₂:

Produto Majoritário	R	Nu	P	e.d. ^a	Rend. ^b
	Me	Et ₃ SiH	TBS	40%	55%
	Me	TMSCN	TBS	64%	50%
	Me	AlilSnBu ₃	TBS	41%	53%
	nBu	Et ₃ SiH	Bn	>95%	51%
	nBu	TMSCN	Bn	87%	48%
	nBu	AlilSnBu ₃	Bn	76%	55%

^a Excesso diastereoisomérico determinado por RMN ¹H; ^b Rendimento isolado, após 2 etapas.

3.3.5. Adição de *p*-metoxibenziloximetilítio e benziloximetilítio às imidas derivadas do ácido málico

Os resultados obtidos para a adição de alquilítio, na presença de CeCl_3 , às imidas **121** e **122** levaram-nos a explorar a adição de reagentes organolítio funcionalizados, que permitiria o acesso a precursores de aminoácidos α,α -disubstituídos¹¹⁴.

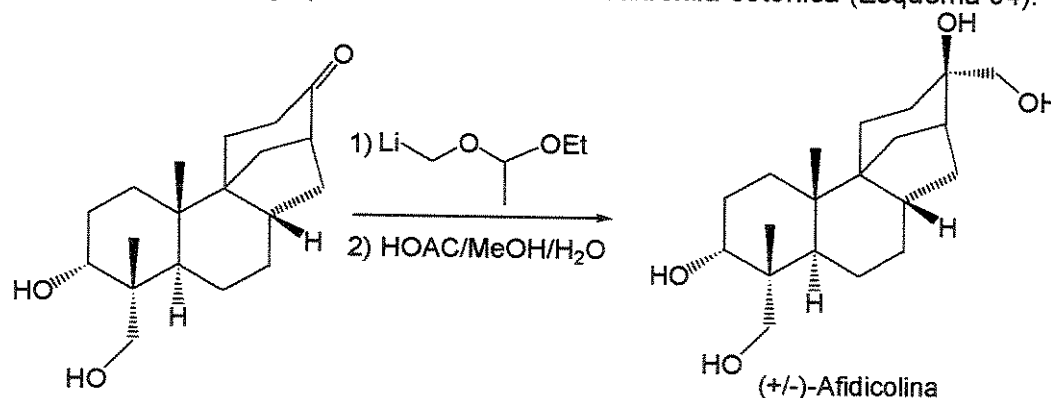
A introdução de um grupo hidroximetila, seguida da adição de um grupo alila ou ciano, garantiria a dupla funcionalização do centro quaternário formado.

Reagentes organolítio oxifuncionalizados podem ser preparados a partir da litiação de α -hidroxiestananas com *n*-butilítio (equação 5), de acordo com a metodologia desenvolvida por Still e col.¹⁶².



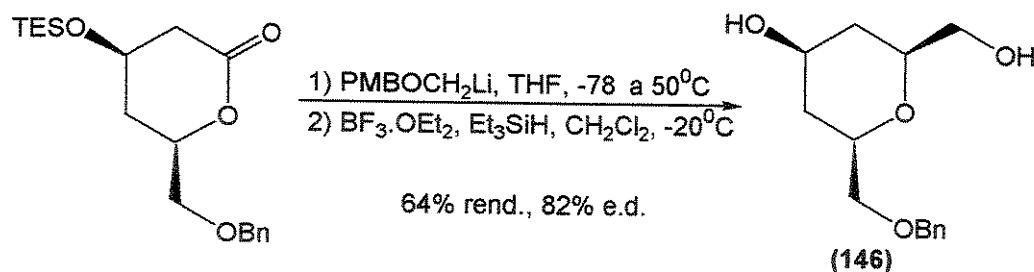
(equação 5)

A adição de α -alcoximetilítio às carbonilas foi utilizada na síntese da ($\pm$)-afidicolina¹⁶³ como estratégia para a introdução do grupo hidroximetilênico à carbonila cetônica (Esquema 94).



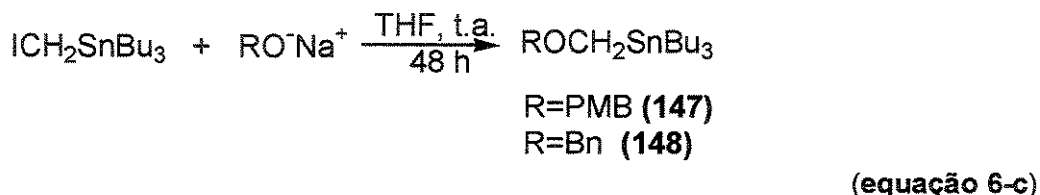
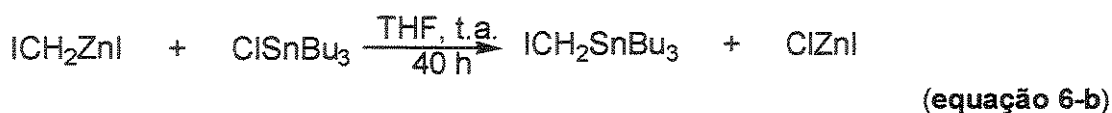
Esquema 94: Síntese racêmica da afidicolina empregando 1-etoxietoximetilítio para a adição à carbonila.

Na síntese da briostatina **2**, de Evans e col.¹⁶⁴, a adição deste organometálico à carbonila de uma lactona de 6 membros, seguida da redução do íon oxocarbênio com trietilsilano/ $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ levou ao isolamento de **146** em bom rendimento e diastereoseletividade (Esquema 95).



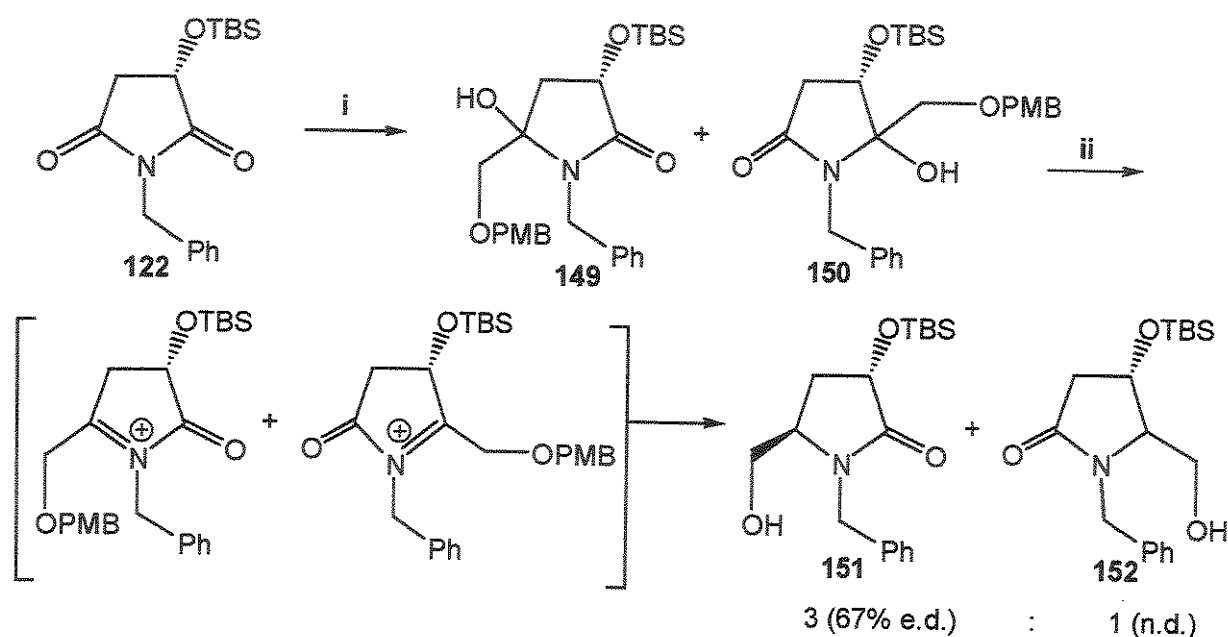
Esquema 95: Síntese de um precursor da briostatina **2**, empregando PMBOCH_2Li para a adição à carbonila, seguida da redução do lactol com trietilsilano/ $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$.

A síntese da α -hidroxiestanana inicia-se pelo tratamento de uma liga Zn/Cu com diiodometano (CH_2I_2) em THF, isolando-se organozinco (IZnCH_2I) em solução¹⁶⁵, de acordo com a equação 6-a. A etapa seguinte consiste no acoplamento entre o organozinco e cloreto de tributilestanho (equação 6-b), isolando-se o iodeto de metiltributilestanho, o qual pode ser purificado por destilação. Em nosso caso, a mistura bruta, que apresentava-se como um único produto por CCD e CG e com um aspecto incolor, foi empregada na etapa seguinte sem purificação. A reação entre o iodeto e o alcóxido de sódio do álcool *p*-metoxibenzílico ou benzílico, levou ao isolamento da α -alcoxiestanana **147** ou **148** (equação 6-c) em 49 e 47% de rendimento total, respectivamente, após purificação por cromatografia em coluna.



O tratamento com *n*-butyllítio (eq. 5) promoveu a transmetalacão para a formação de PMBOCH_2Li ou BnOCH_2Li *in situ*.

A adição à imida **122** foi testada, preparando-se uma solução do organolítio em THF e adicionando-se à mistura, a -78°C , uma solução da imida. Foram testadas diferentes relações molares do organolítio e condições experimentais, como temperatura e tempo. Em todos os casos recuperou-se o material de partida. Testou-se também a reação na presença de cloreto de cério, nas condições otimizadas para alquilítio, mas recuperou-se o reagente. O sucesso nesta reação somente foi alcançado quando DMPU foi empregado como co-solvente. Utilizando-se 10 equivalentes de DMPU e uma relação molar 3,3:3:1 (estanana:BuLi:122) a -78°C , por 1 hora, isolou-se uma mistura regioisomérica das hidróxi-lactamas **149** e **150** (Esquema 96). A mistura regioisomérica foi purificada por cromatografia em coluna, uma vez que uma grande quantidade de DMPU estava presente no óleo bruto. O rendimento foi de 78% nos produtos **149** e **150**.

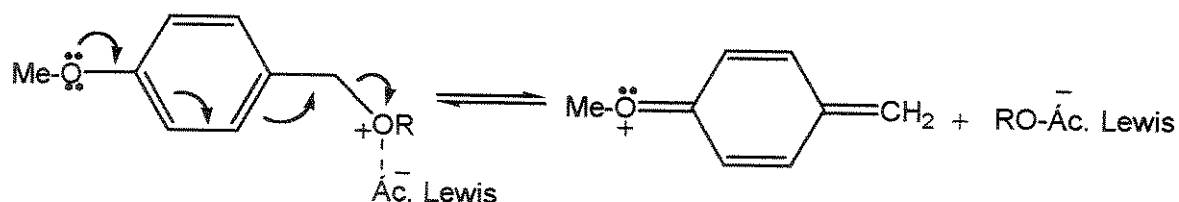


Esquema 96: i) PMBOCH_2Li , (3 eq.)/DMPU (10 eq.), THF, -78°C , 1 h, 78%; ii) trietilsilano (4 eq.), $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (2 eq.), CH_2Cl_2 , -78 a 0°C , 2 h, 81%.

A determinação da proporção regioisomérica somente foi possível após a redução das hidróxi-lactamas **149** e **150** com Et_3SiH , mediada por $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$. A análise do óleo bruto por RMN ^1H mostrou uma proporção de 3:1, onde o regioisômero majoritário foi **151**. Os compostos **151** e **152** foram isolados em 81% de rendimento e separados por cromatografia em coluna, empregando hexano/acetato de etila 1:1 como eluente, sendo o composto **151** mais apolar.

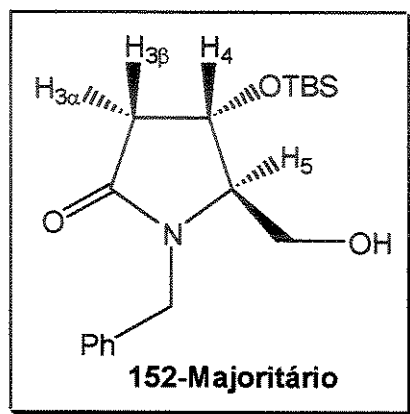
As quantidades isoladas confirmaram a proporção regioisomérica determinada por RMN ^1H .

Os compostos **151** e **152** foram isolados com o grupo alcóxi primário desprotegido. É bem conhecido que o uso de ácidos de Lewis pode levar à desproteção do grupo *p*-metoxibenzila de álcoois, especialmente primários^{164,166}. O mecanismo proposto para a desproteção deste grupo protetor na presença de um ácido de Lewis envolve a formação de uma estrutura de ressonância do tipo quinona, após a liberação do álcool desprotegido (Esquema 97).



Esquema 97: Mecanismo proposto para a desproteção do grupo PMB de álcoois, na presença de um ácido de Lewis.

O regioisômero minoritário **152** foi isolado como um sólido branco, numa mistura diastereoisomérica, cuja razão não foi determinada. O diastereoisômero majoritário foi isolado e caracterizado por métodos espectroscópicos. No espectro de RMN ^1H observa-se que os prótons metilênicos do anel, $\text{H}_{3\alpha}$ e $\text{H}_{3\beta}$, aparecem como um duplo dubleto ($J_{\text{H}_{3\alpha}-\text{H}_{3\beta}}=17,3\text{ Hz}$ e $J_{\text{H}_{3\alpha}-\text{H}_4}=2,2\text{ Hz}$) a δ 2,37 ppm e como um duplo dubleto ($J_{\text{H}_{3\alpha}-\text{H}_{3\beta}}=17,3\text{ Hz}$ e $J_{\text{H}_{3\beta}-\text{H}_4}=6,6\text{ Hz}$) a δ 2,80 ppm. O próton carbinólico H_4 aparece como um duplo dubleto ($J_{\text{H}_{3\alpha}-\text{H}_4}=J_{\text{H}_4-\text{H}_5}=2,2\text{ Hz}$ e $J_{\text{H}_{3\beta}-\text{H}_4}=6,6\text{ Hz}$). O próton H_5 absorve a δ 3,31 ppm, na mesma região dos prótons vicinais hidroximetílicos, dificultando a observação de sua multiplicidade.

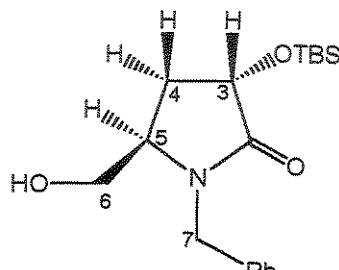
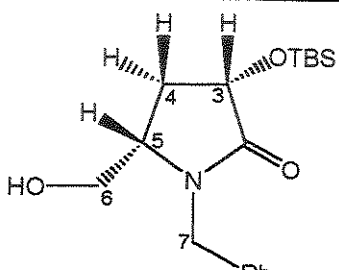


Para uma estereoquímica oposta seriam esperados sinais de complexidade maior para o hidrogênio H_4 , uma vez que constantes de acoplamento *cis* H_4-H_5 seriam da ordem de 5,1-5,5 Hz¹⁶⁷. Além disso, o valor observado $^3J_{\text{H}_4-\text{H}_{3\alpha}}=^3J_{\text{H}_4-\text{H}_5}=2,2\text{ Hz}$ é atribuído à configuração *trans*, neste em 2-pirrolidinonas.

Os diastereoisômeros majoritário e minoritário de **151** foram isolados por cromatografia em coluna, empregando hexano/acetato de etila (60:40, v/v) como eluente, sendo o isômero minoritário mais apolar, e caracterizados por métodos espectroscópicos. A proporção diastereoisomérica foi determinada pela integração dos sinais correspondentes aos prótons metilênicos $\text{H}_{4\alpha}$ de cada um dos diastereoisômeros a δ 1,69 ppm (minoritário) e δ 1,95 ppm (majoritário) na mistura bruta em CDCl_3 . Esta medida de integração só foi possível porque dispúnhamos dos espectros individuais de cada um dos estereoisômeros, no mesmo solvente (CDCl_3). A massa isolada de cada um correspondeu à razão determinada por espectroscopia de ressonância magnética nuclear de hidrogênio.

Na Tabela 24 estão atribuídos os principais valores de deslocamento químico e constantes de acoplamento para os compostos **151-Majoritário** e **151-Minoritário**.

Tabela 24: Atribuição dos sinais de hidrogênio e carbono por RMN nos compostos **151-Majoritário** e **151-Minoritário**:

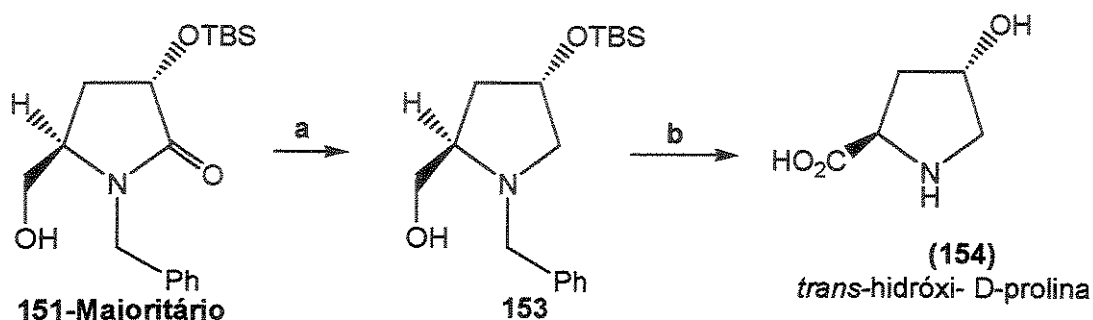
Composto	RMN ^1H (C_6D_6 , TMS, δ , ppm)	RMN ^{13}C (CDCl_3 , ppm)
 151-Majoritário	H4: 1,85 (m) e 2,29 (ddd, $J=1,6$; 8,1 e 12,8 Hz) OH, H6 e H5: 3,12 (m largo) H6: 3,65 (dd, $J=2,2$ e 12,1 Hz). H3: 4,88 (t, $J=7,7$ Hz) H7: 4,03 e 5,20 (d, $J=15,0$ Hz).	C2: 174,8 C3: 70,5 C4 e C7: 33,2 e 44,8 C5: 55,9 C6: 61,7.
 151-Minoritário	H4: 1,69 (dt, $J=5,1$ e 13,2 Hz) e 1,79 (ddd, $J=5,1$; 7,7 e 13,2 Hz) H5: 3,03 (m) H6: 3,21 (dd, $J=3,5$ e 11,7 Hz) e 3,48 (dd, $J=3,5$ e 11,7 Hz). H3: 4,14 (dd, $J=5,1$ e 7,7 Hz) H7: 4,08 e 4,94 (d, $J=15,0$ Hz).	C2: 173,3 C3: 70,5 C4 e C7: 32,6 e 44,7 C5: 56,3 C6: 61,7.

Com base nos dados de RMN ^1H , algumas considerações podem ser feitas. Por exemplo, no estereoisômero majoritário os prótons metilênicos H4 apresentam-se como sinais de maior complexidade do que no estereoisômero minoritário. Neste, observa-se um duplo tripleto centrado a δ 1,69 ppm e um duplo duplo dubleto a δ 1,79 ppm. Esta multiplicidade de sinais está de acordo com o esperado para um sistema que possui uma relação *trans* entre os prótons H3-H4 α e H5-H4 α e *cis* entre H3-H4 β e H5-H4 β . Já no estereoisômero majoritário, H3-H4 α estão *trans*, enquanto H5-H4 α estão *cis*. O próton H4 β está *cis* com H3 e *trans* com H5, o que resulta numa maior complexidade para os sinais atribuídos aos prótons metilênicos H4.

Estudos de nOe realizados com **151-Majoritário** em solvente C_6D_6 foram pouco conclusivos, porque muitos sinais estão sobrepostos. Em CDCl_3 , uma melhor separação dos sinais foi observada, porém devido à decomposição, o uso deste solvente foi evitado. Optou-se, então, por uma transformação sintética para atribuir inequivocamente a estereoquímica do diastereoisômero majoritário de **151**.

Como não existem padrões na literatura para comparação com os valores obtidos, a atribuição correta da estereoquímica do estereoisômero majoritário foi realizada pela sua transformação no conhecido aminoácido não-proteinogênico *trans*-4-hidróxi-prolina.

O composto **151-Majoritário**, na sua forma enantiomericamente pura, foi convertido ao aminoácido *trans*-4-hidróxi-D-prolina (**154**), através da sequência sintética apresentada no Esquema 98.



Esquema 98: a) $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$, THF, t.a., 1 h, quantitativo. b) i. reagente de Jones 2,67 M (2,5 eq.), 0°C a t.a.; ii. HF sol. aq. a 40%/MeCN (1:9, v/v); iii. H_2 , $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ a 10%, MeOH; Dowex 5W 8x200.

A redução da carbonila da lactama **151** com o complexo $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ levou ao isolamento da pirrolidina **153** em rendimento quantitativo. A regioquímica de **151** foi confirmada após realizar-se um experimento de COSY ^1H - ^1H com o composto **153**, que auxiliou também na atribuição dos hidrogênios (Figura 41).

A oxidação do álcool primário ao ácido, nas condições de Jones^{168a,b}, seguido da desproteção do grupo de silício com HF em acetonitrila e do grupo benzila em condições de hidrogenólise, levou ao isolamento de um composto polar, solúvel em água. Todas as conversões de grupos funcionais foram acompanhadas por IV. O rendimento das três etapas foi determinado após o isolamento do aminoácido na forma de um cristal amorfo branco. Este composto foi caracterizado por métodos espectroscópicos.

Na Tabela 25 estão resumidos os dados da literatura para os diastereoisômeros *cis* e *trans* 4-hidróxi-L-prolina e os dados do aminoácido sintetizado

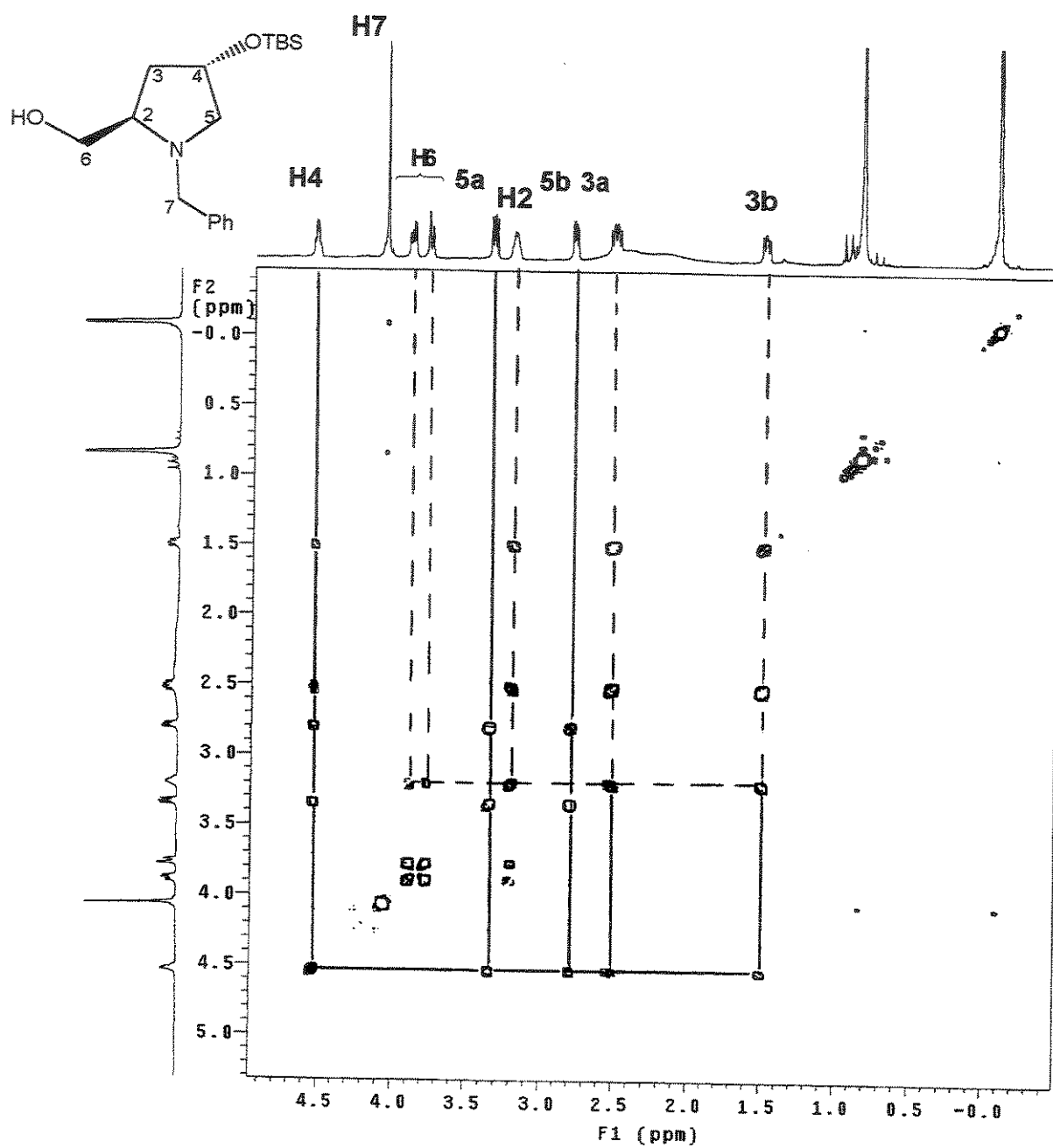


Figura 41: Espectro de COSY ^1H - ^1H de 153.

Tabela 25: Comparação entre os dados relatados na literatura para a *trans* e *cis*-4-hidróxi-L-prolina e os resultados obtidos para o composto sintetizado:

Atribuição	Composto sintetizado (144)	<i>trans</i> -4-hidróxi-L-prolina ¹⁶⁹	<i>cis</i> -4-hidróxi-L-prolina ¹⁷⁰
H1	2,15 ppm (ddd, $J=4,4$; 10,2 e 14,6 Hz, 1H)	2,15 ppm (dddd, $J=0,5$; 4; 10 e 14 Hz, 1H)	2,22 ppm (ddd, $J=1,6$; 3,6 e 14,2 Hz, 1H)
H2	2,43 ppm (ddt, $J=1,8$; 8,0 e 14,0 Hz, 1H)	2,43 ppm (ddt, $J=2$; 8 e 14 Hz, 1H)	2,45 ppm (ddd, $J=4,5$; 10,4 e 14,2 Hz, 1H)
H3	3,35 ppm (dl, $J=12,8$ Hz, 1H)	3,34 (ddd, $J=1,5$; 2 e 12,5 Hz, 1H)	3,38 (dd, $J=3,8$ e 12,4 Hz, 1H)
H4	3,47 ppm (dd, $J=3,7$ e 12,8 Hz, 1H)	3,48 ppm (dd, $J=4$ e 12,5 Hz, 1H)	3,42 ppm (dd, $J=1,0$ e 12,4 Hz, 1H)
H5	4,34 ppm (dd, $J=8,0$ e 10,2 Hz, 1H)	4,33 ppm (dd, $J=8$ e 10 Hz, 1H)	4,17 ppm (dd, $J=3,6$ e 10,4 Hz, 1H)
H6	4,67 (m, 1H)	4,69-4,64 (m, 1H).	4,55 (m, 1H); 4,80 (s, 2H).

Os valores de deslocamento químico e constantes de acoplamento observados para o composto sintetizado estão em boa concordância com os valores relatados na literatura para a *trans*-4-hidróxi-L-prolina. As principais diferenças nos espectros dos isômeros *trans* e *cis* encontram-se em H5, que apresenta-se como um duplo dubleto de constante de acoplamento igual a 8 e 10 Hz no isômero *trans*, enquanto que no composto *cis* duas constantes iguais a 3,6 e 10,4 Hz são observadas.

A medida da rotação ótica do aminoácido **154** foi realizada com lâmpada de mercúrio dissolvendo-se a amostra em HCl 1N. O valor medido foi de $+50^\circ$ (c 1,0; HCl 1N), enquanto que o valor relatado na literatura¹⁶⁹ para o enantiômero (4*R*)-hidróxi-L-prolina é de $[\alpha]_D = -46,4^\circ$ (c 1,0; HCl 1N). Para fins de comparação realizou-se também a medida da rotação ótica com a lâmpada de sódio, onde o valor obtido foi de $[\alpha]_D = +32^\circ$ (c 0,5; HCl 1N). Infelizmente, não foi possível comparar o valor obtido na mesma concentração. Entretanto, o valor obtido em lâmpada de mercúrio pode ser transformado pelo fator de correção do aparelho multiplicando-se o valor obtido por 1,17543 (que é o fator de correção do aparelho, baseado numa curva de calibração). Isto resultaria num valor de $[\alpha]_D = +42,5^\circ$ (c 1,0; HCl 1N) ou 92% de pureza ótica, baseado no valor relatado para o enantiômero.

A obtenção do aminoácido (4*S*)-hidróxi-D-prolina confirmou a estereoquímica proposta para o diastereoisômero majoritário **151** obtido a partir da redução da hidróxi-lactama **149** com trietilsilano/BF₃.OEt₂. Além disso, a obtenção do aminoácido na sua forma enantiomérica não-

proteinogênica é interessante do ponto de vista sintético uma vez que este composto não está disponível comercialmente.

O interesse sintético por aminoácidos não-proteinogênicos, tais como a *trans*-4-hidróxi-D-prolina, justifica-se pelo fato de que estes compostos podem ser incorporados à estrutura de oligopeptídeos, tornando-os estáveis sob condições fisiológicas, ao contrário dos análogos naturais¹⁷¹. Uma das formas relatadas na literatura¹⁷² para a síntese da *trans*-4-hidróxi-D-prolina consiste em inverter a configuração da hidroxila da *cis*-4-hidróxi-D-prolina, através de uma reação de Mitsunobu¹⁷³. Todavia, devido ao alto valor comercial do aminoácido *cis* não-natural, torna-se importante uma síntese a partir da imida derivada do ácido málico, obtida em poucas etapas e bons rendimentos a partir do composto natural, em 33% de rendimento após 6 etapas.

3.3.6. Adição de PMBCH_2Li e BnOCH_2Li ¹⁷⁴ às imidas derivadas do ácido málico: Síntese de Precursores de Aminoácidos α,α -Dissubstituídos

A adição de nucleófilos de carbono, tais como, aliltributilestanho e TMSCN às hidróxi-lactamas **149-150** e **155-156**, promovida por $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ como ácido de Lewis, levou ao isolamento dos compostos α,α -dissubstituídos **157-162**, de acordo com o Esquema 99.

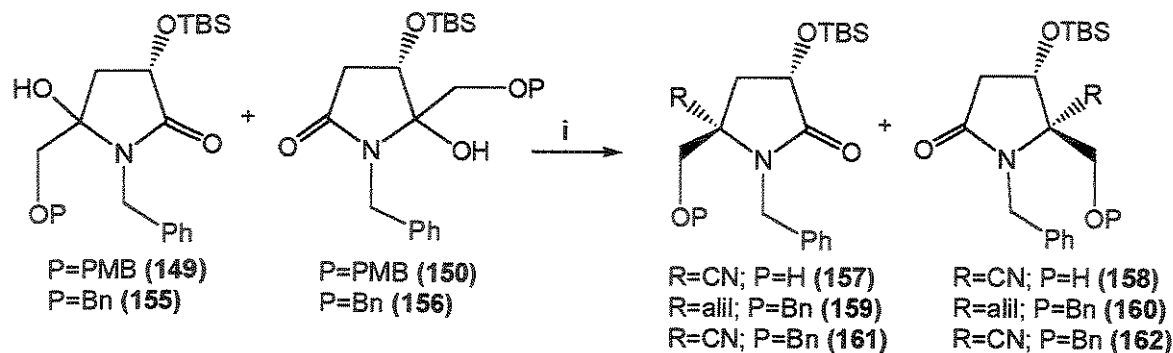


Tabela 26: Resultados obtidos para a adição de nucleófilos de carbono às hidróxi-lactamas **149-150** e **155-156**, nas condições indicadas no Esquema 92.

Entrada	Produto Majoritário	Rendimento (%) ^a	Razão regioisomérica ^b	e.d. (%) ^c
1	157	64%	3:1	>95%
2	159	49%	2,7:1	>95%
3	161	48%	2,7:1	>95%

^a A partir da imida **122** (2 etapas); ^b Determinada por CG; ^c Determinada por RMN ^1H .

Os produtos regioisoméricos foram observados como dois sinais por CG. A separação destes compostos por cromatografia em coluna foi facilitada devido às suas diferentes polaridades. A regioquímica do composto majoritário foi sugerida por analogia aos resultados obtidos através da redução das hidróxi-lactamas **149-150** e **155-156**. A redução da mistura regioisomérica **155-156** foi realizada apenas como teste para comprovar a regioquímica dos compostos **159** e **161**.

Na Figura 42 estão apresentados os cromatogramas obtidos para as misturas brutas dos compostos **157-158**, **159-160** e **161-162**. Os tempos de retenção estão indicados em cada caso (condições de análise descritas na seção experimental).

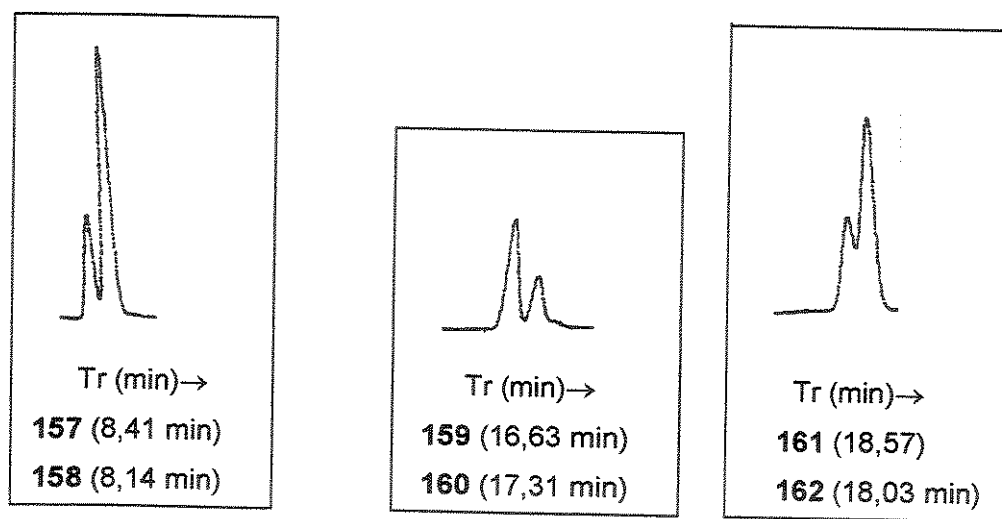


Figura 41: Cromatogramas (CG) obtidos para as misturas regioisoméricas na condição padrão (ver detalhes na seção experimental).

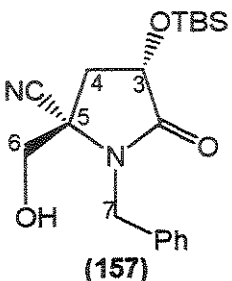
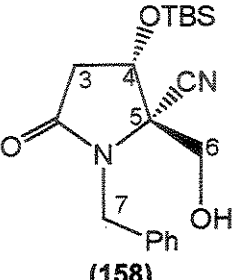
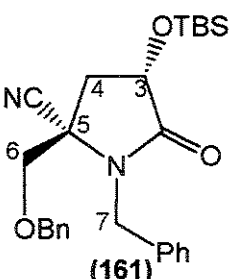
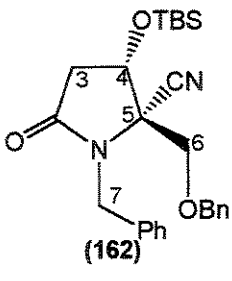
A estereoquímica dos compostos majoritários mostrados no Esquema 99 foi atribuída pelos resultados obtidos a partir do produto de redução com trietilsilano/ $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, discutidos anteriormente. Em todos os casos, paralelamente à adição do nucleófilo de carbono, tomou-se o cuidado de utilizar a redução como reação paralela de controle, a partir de uma mesma solução de hidróxi-lactama.

Os compostos **157**, **159** e **161** foram isolados como um único diastereoisômero. O excesso diastereoisomérico do regioisômero minoritário não foi determinado. A estereoquímica dos produtos minoritários **158**, **160** e **162** foi atribuída também com base nos resultados obtidos para a redução das hidróxi-lactamas.

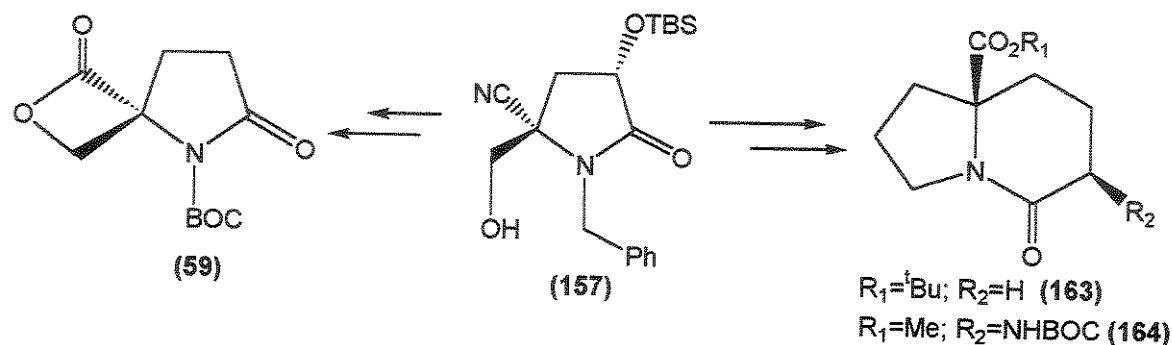
Os dados de RMN ^1H obtidos para os compostos regioisoméricos **157-158** e **161-162** estão resumidos na Tabela 27. O composto majoritário **159** não pode ser purificado. Os dados de RMN ^1H deste composto foram extraídos da mistura do espectro da mistura regioisomérica. Os dados de RMN ^1H do regioisômero minoritário **162** não puderam ser precisamente extraídos do espectro da mistura.

Na tabela 27 observa-se que os dados RMN de ^1H e ^{13}C dos regioisômeros **157-158** e **161-162** são semelhantes. A principal diferença ocorre no deslocamento químico do carbono metilênico do anel de 5 membros. Nos regioisômeros majoritários **157** e **161** este carbono absorve a δ 37,0 e 38,2 ppm, respectivamente. Nos regioisômeros minoritários **158** e **162** este carbono absorve a δ 38,3 e 39,3 ppm, respectivamente, estando mais desprotegidos.

Tabela 27: Dados espectroscópicos de 157-158 e 161-162.

Composto	RMN ^1H (CDCl_3 , ppm)	RMN ^{13}C (CDCl_3)
 (157)	OH: 1,71 (t, $J=7,0$ Hz) H3: 4,52 (t, $J=7,7$ Hz); H4: 2,31 e 2,67 (dd, $J=7,7$ e 13,5); H6: 3,56 (dd, $J=7,7$ e 12,1) e 3,70 (dd, $J=5,9$ e 12,1 Hz); H7: 4,20 e 4,99 (d, $J=15,4$)	C3: 68,7 ppm C4 e C7: 37,0 e 45,3 ppm C5: 60,1 ppm C6: 64,3 ppm C≡N: 117,8 ppm C=O: 173,8 ppm
 (158)	OH: 1,70 (s, largo); H3: 2,36 (dd, $J=5,6$ e 13,2) e 2,66 (dd, $J=7,6$ e 13,2); H4: 4,48 (dd, $J=5,6$ e 7,6); H6: 3,49 (dd, $J=3,7$ e 14,6); H7: 4,19 e 5,12 (d, $J=15,4$)	C3 e C7: 38,3 e 44,9 C4: 68,6 ppm C5: 60,3 ppm C6: 64,3 ppm C≡N: 117,4 ppm C=O: 173,8 ppm
 (161)	H3: 4,52 (t, $J=7,7$ Hz); H4: 2,21 e 2,72 (dd, $J=7,7$ e 13,2); H6: 3,43 (s); O-CH₂Ph: 4,29 e 4,32 (d, $J=12,1$); H7: 4,40 e 4,81 (d, $J=15,4$).	C3: 68,8 ppm C4 e C7: 38,2 e 45,5 C5: 58,5 ppm C6 e O-CH₂: 72,1 e 73,5 ppm C≡N: 118,1 ppm C=O: 173,6 ppm
 (162)	-	C3 e C7: 39,3 e 45,5 C4: 68,6 ppm C5: 58,6 ppm C6 e O-CH₂: 71,1 e 73,1 ppm C≡N: 117,2 ppm C=O: 173,5 ppm

Os compostos 157-162, duplamente funcionalizados, podem ser empregados como precursores de unidades de aminoácidos α,α -disubstituídos, tais como os compostos 59¹¹⁹, 163 e 164¹⁷⁵ (Esquema 100), numa metodologia alternativa à alquilação de enolatos de prolina¹¹¹.



Esquema 100: Unidades de aminoácidos α,α -dissubstituídos de interesse sintético.

3.3.7. Considerações estereoquímicas sobre a adição de nucleófilos a íons N-acilimínio derivados do ácido málico

O curso estereoquímico observado nas adições de nucleófilos a íons N-acilimínio 5-substituídos derivados do ácido málico obedeceu a trajetória representada na Figura 43. Em todos os casos testados, o produto majoritário possuía a estereoquímica resultante de um ataque do nucleófilo pela face *cis* ao substituinte ligado ao centro estereogênico na posição β .

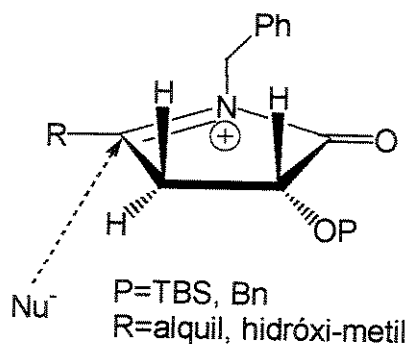
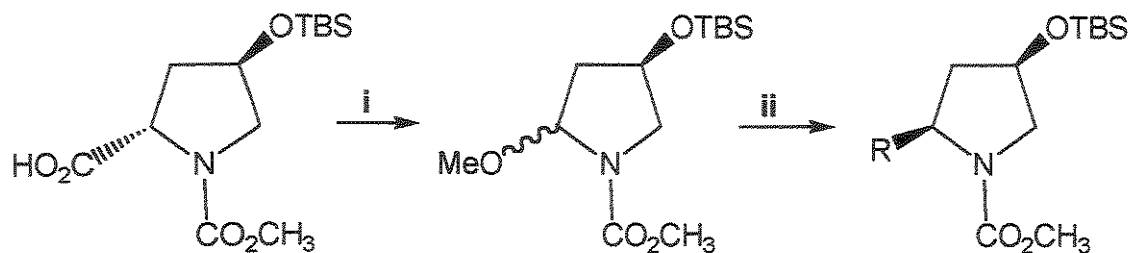


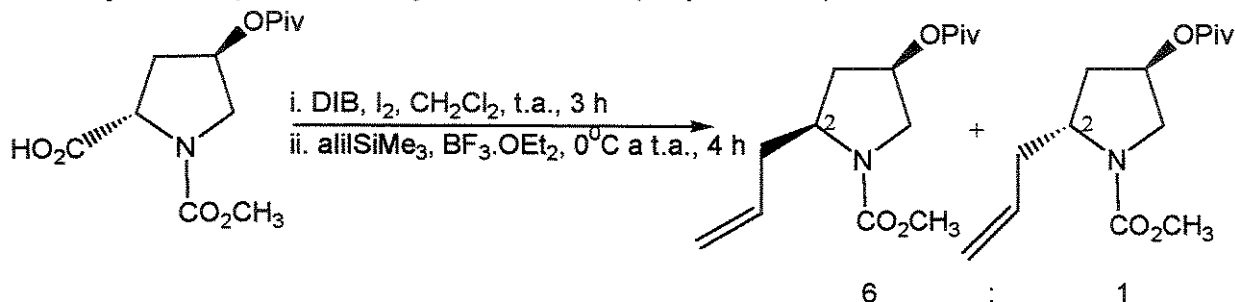
Figura 43: Curso estereoquímico preferencial para a adição de nucleófilos a íons N-acilimínio 5-substituídos derivados do ácido málico.

Estes resultados estão de acordo com o trabalho de Seebach e col.¹⁷⁶ que verificaram que a adição de nucleófilos a íons N-acilimínio derivados da 4-hidróxi-prolina ocorria pela face *cis* ao grupo OTBS ligado ao centro quiral e utilizaram esta estratégia para a síntese das pirrolidinas *cis*-2,4-dissubstituídas **165** e **166** (Esquema 101).



Esquema 101: i) Et_3N , CH_2Cl_2 , $i=275 \text{ mA.cm}^{-2}$ (3F.mol^{-1}); ii) $\text{R}=\text{alil}$ (**165**, 75% rend., >97% e.d.)
 $\text{R}=\text{CN}$ (**166**, 70% rend., >97% e.d.)
 TiCl_4 (1,1 eq.), alilSnBu_3 ou TMSCN , CH_2Cl_2 , t.a., 10 h.

Infelizmente, um modelo de estado de transição não foi proposto para explicar os resultados obtidos. Recentemente, Hernández e col.^{177a,b} observaram o mesmo curso estereoquímico para a adição de nucleófilos de carbono a íons N-acilimínio gerados através de uma reação de descarboxilação-oxidação em condições radiculares (Esquema 102).



Esquema 102: Adição de aliltrimetilsilano a íons N-acilimínio derivados da *trans*-4-hidróxi-prolina.

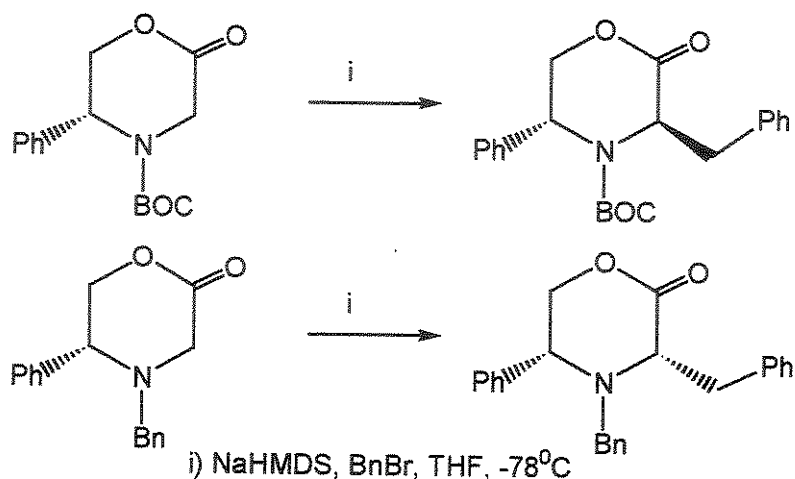
Também neste caso não foi sugerido um modelo de estado de transição que explicasse a seletividade obtida.

Em nosso trabalho, verificamos seletividades faciais altas para a redução com trietilsilano e da ordem de 7,2:1 a 14:1 para a adição de nucleófilos menos impedidos estericamente, como alilSnBu_3 e TMSCN .

Baseando-se no conceito de que grupos protetores não-estereogênicos servem para transferir e até amplificar a informação estereoquímica de um centro estereogênico existente na molécula¹⁷⁸ (efeito “relay”), algumas considerações do ponto de vista estérico podem ser feitas.

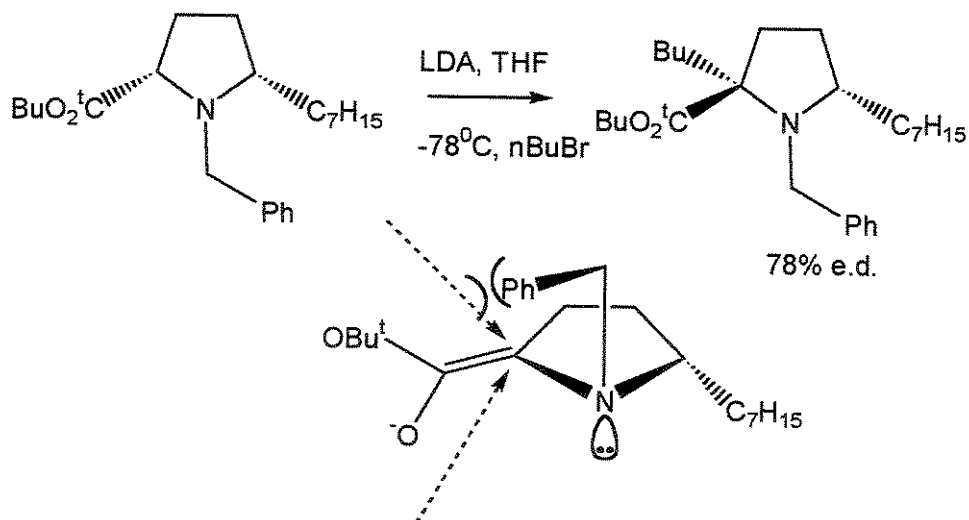
Este efeito foi sugerido por Davies e col.¹⁷⁹ para explicar os resultados obtidos na alquilação de enolatos de (*R*)-5-morfolin-2-onas com brometo de benzila (Esquema 103). Estes autores verificaram uma inversão na seletividade destas alquilações em função do grupo protetor do nitrogênio.

Um grupo protetor benzílico levou à formação preferencial de produtos 2,6-*cis*-dissubstituídos, enquanto que produtos 2,6-*trans*-dissubstituídos foram obtidos quando um carbamato foi utilizado.



Esquema 103: Alquilação de enolatos de (*R*)-5-morfolin-2-onas.

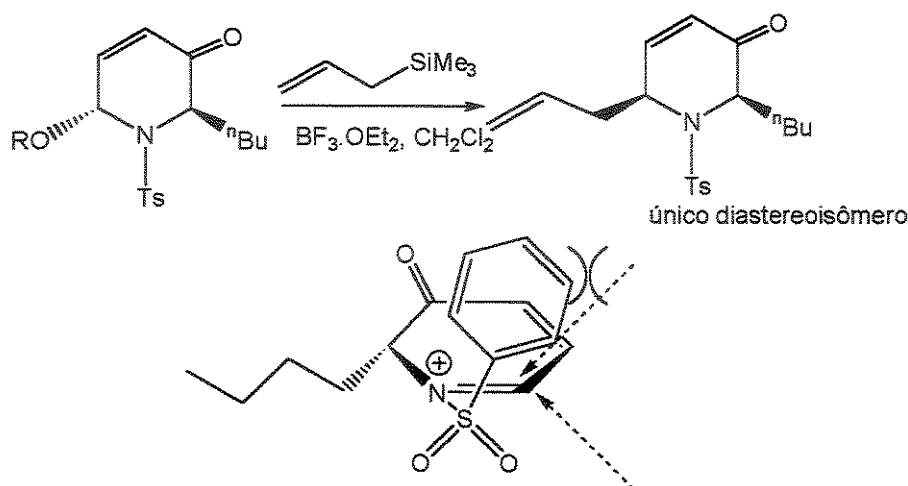
Diversos trabalhos na literatura utilizam esta idéia para explicar inesperadas estereosseletividades ou resultados do tipo “contra-estéricos”. Rapoport e col.¹⁸⁰ utilizaram este conceito para explicar a alquilação de enolatos derivados do ácido glutâmico (Esquema 104).



Esquema 104: Alquilação *cis* de enolatos derivados do ácido glutâmico.

De acordo com estes autores, este resultado pode ser atribuído à participação do grupo N-benzila como dirigente da alquilação. O anel aromático deve estar situado na face oposta ao grupo heptila, orientando a alquilação, resultando em um produto onde os grupos alquila estão numa relação *cis*.

Uma argumentação semelhante foi utilizada por Craig e col.¹⁸¹ para explicar a seletividade observada para a adição de nucleófilos de carbono a íons N-sulfonilímínio e por Speckamp e col.¹⁸² na adição de alilsilano a íons N-sulfonilímínio alílicos (Esquema 105).



Esquema 105: Efeito “relay” proposto para explicar a seletividade observada na adição de nucleófilos a íons N-sulfonilímínio alílicos.

É importante ressaltar que a planaridade destes sistemas torna-se fundamental para a transferência de quiralidade do tipo 1,3. Com base nestes conceitos, propomos que um efeito deste tipo possa estar dirigindo a adição de nucleófilos aos íons N-acilímínio derivados do ácido málico. A transferência neste caso seria do tipo 1,3 desde que o centro estereogênico está β ao centro formado. A carbonila α -nitrogênio confere uma maior planaridade a este sistema quando comparado a anéis pirrolidínicos não substituídos.

A presença do substituinte em C5, diferente de hidrogênio, por efeito alílico $A^{1,3}$, colocaria a fenila, obrigatoriamente, numa relação *cis* ou *trans* ao substituinte ligado ao centro estereogênico em C3. A orientação *trans* levaria a uma conformação energeticamente mais estável do que uma relação *cis*. Nesta conformação, interações estéricas do nucleófilo com o grupo fenila favoreceriam o ataque pela face menos impedida, levando a produtos *cis*-3,5-dissubstituídos (Figura 44).

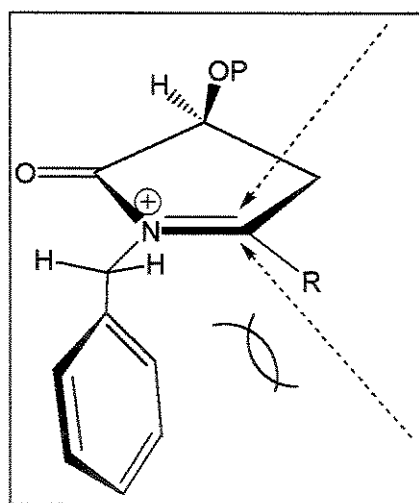


Figura 44: Modelo para o estado de transição proposto.

Esta disposição da fenila bloquearia a face *re* (R=alquil) por efeito estérico, levando aos produtos *cis*-3,5-dissubstituídos observados.

Uma análise das conformações *sin* e *anti* por métodos de química computacional, empregando o programa Gaussian 98W foi realizada, empregando-se os métodos semi-empírico (PM3) e *ab initio* (3-21G). Os resultados encontrados mostraram que a conformação *anti* é mais estável por 0,43 kcal.mol⁻¹ (P=Bn) e 0,56 kcal.mol⁻¹ (P=TBS) do que a conformação *sin* (Figura 45).

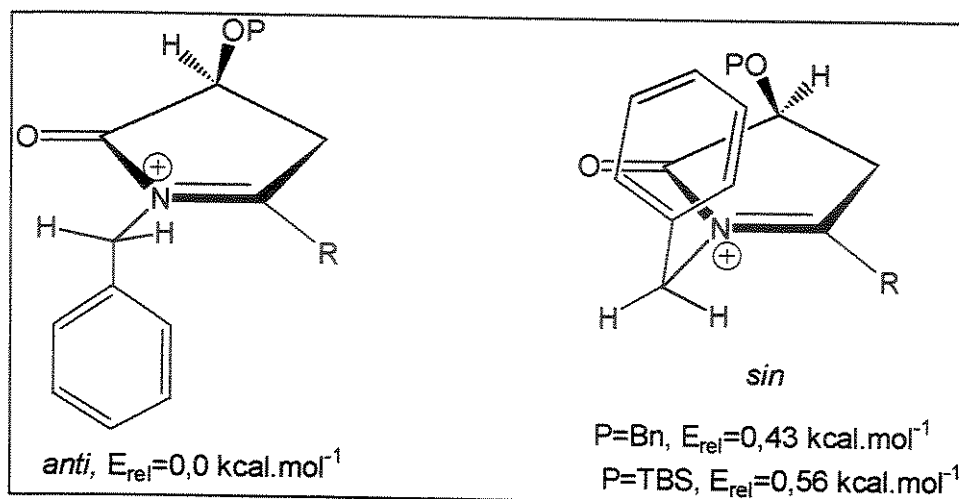


Figura 45: Resultados obtidos pela análise conformacional dos íons N-acilimínio 5-butil-substituídos por cálculos *ab initio*.

Considerando que uma conformação do tipo *anti* pode estar participando no estado de transição da reação de α -amidoalquilação, a preferência seria pela formação dos produtos 3,5-*cis*-dissubstituídos observados.

3.4. Conclusões

- i) A adição de compostos organolítio, na presença de CeCl_3 a imidas derivadas do ácido málico levou ao isolamento de 5-hidróxi-lactamas, numa regioquímica oposta àquela relatada na literatura para a adição de reagentes de Grignard e para a redução com hidretos metálicos.
- ii) Estes compostos foram empregados como precursores de íons N-acilimínio para a adição de nucleófilos de carbono permitindo o isolamento de 2-pirrolidinonas 5,5-dissubstituídas em 50-55% de rendimento, a partir da imida, e 41 a 87% de excesso diastereoisomérico.
- iii) A redução das 5-alquil-5-hidróxi-lactamas com trietilsilano, promovida por $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, levou ao isolamento de 2-pirrolidinonas *trans*-3,5-dissubstituídas, em elevados excessos diastereoisoméricos. A correta atribuição da regio e estereoquímica destes compostos auxiliou na elucidação dos compostos contendo o centro quaternário.
- iv) A adição de *p*-metoxibenziloximetilítio e benziloximetilítio, na presença de DMPU, às imidas derivadas do ácido málico permitiu a obtenção de 5-hidroxilactamas, preferencialmente, numa relação de 2,7:1 a 3:1, em relação ao produto regioisomérico.
- v) A redução da 5-hidróxi-lactama com trietilsilano/ $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, permitiu a síntese de um intermediário sintético que foi empregado para a obtenção do aminoácido não-proteinogênico *trans*-4-hidróxi-D-prolina, em 67% de excesso diastereoisomérico e 81% de rendimento.
- vi) A síntese da *trans*-4-hidróxi-D-prolina foi realizada em 5 etapas a partir da imida derivada do ácido málico, em 33% de rendimento total e 92% de pureza ótica. A obtenção do aminoácido não-proteinogênico confirmou a estereoquímica proposta para a redução do íon N-acilimínio com trietilsilano.
- vii) A adição de alitributilestanho e TMSCN às 5-hidroximetil-5-hidróxi-lactamas permitiu a obtenção de 2-pirrolidinonas 5,5-dissubstituídas, duplamente funcionalizadas no centro quaternário. Estes compostos foram obtidos em excelentes excessos diastereoisoméricos (>95%) e podem ser empregados como precursores de unidades de aminoácidos α,α -dissubstituídos, numa metodologia alternativa à alquilação de enolatos de prolina.
- viii) Considerações estereoquímicas levaram em conta efeitos estéricos causados pela transferência de quiralidade do substituinte na posição β ao grupo benzila protetor do nitrogênio. Efeitos alílicos $A^{1,3}$ e uma estabilização de aproximadamente $0,4\text{-}0,6 \text{ kcal.mol}^{-1}$ (calculada por métodos *ab initio*) do íon N-acilimínio *anti* em relação ao *sin*, reforçaram a proposta de que a fenila estaria bloqueando a face contrária ao centro estereogênico, levando a produtos de adição 3,5-*cis*-dissubstituídos.

3.5. Experimental

3.5.1. Síntese de (S)-1-benzil-3-(*tert*-butildimetilsilil)óxi-2,5-pirrolidinodiona (122)

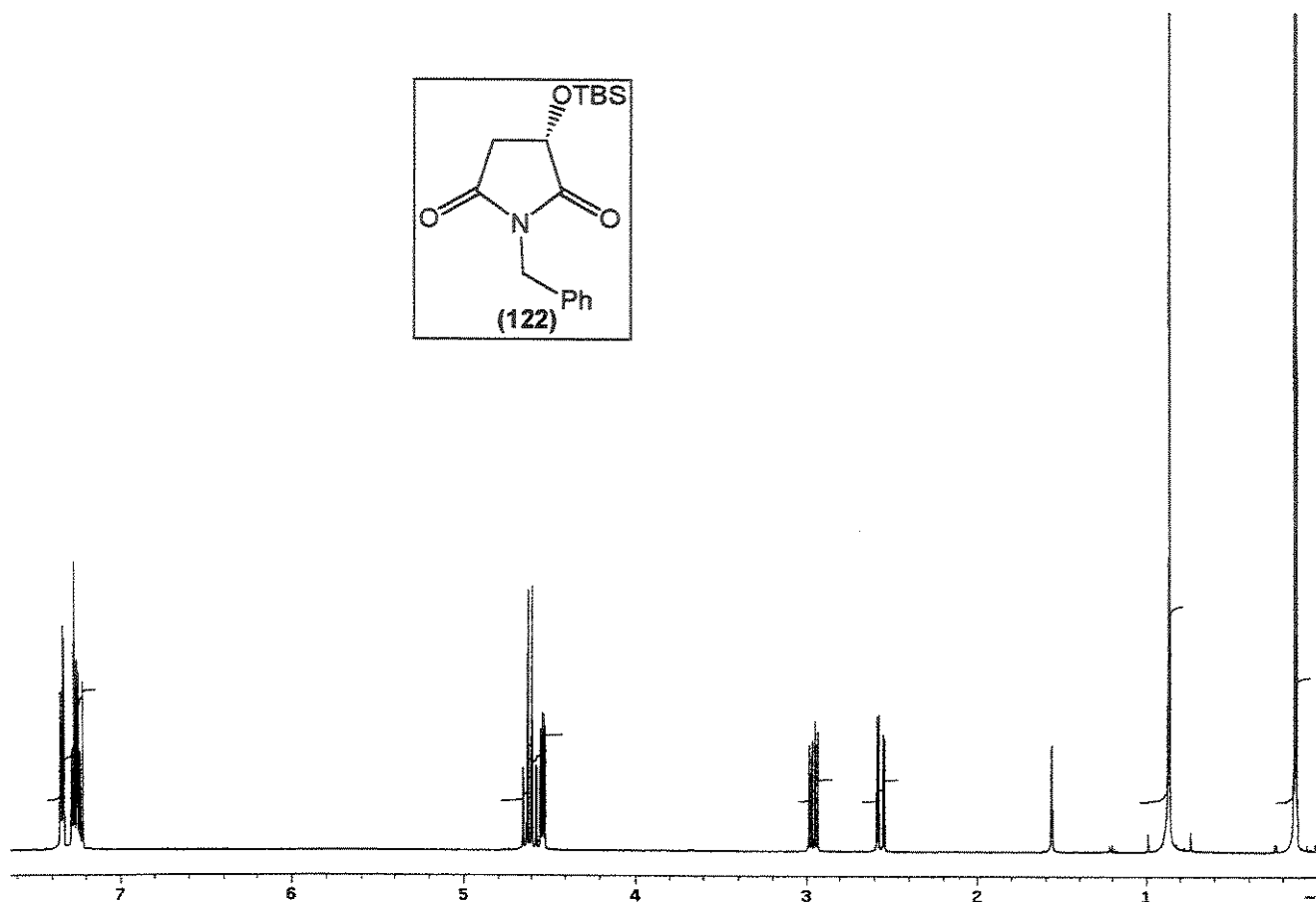
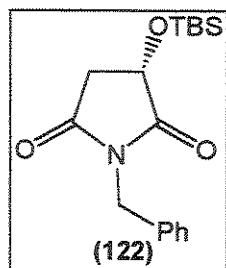
1ª etapa: Em um balão monotubulado de 50 ml, misturou-se 0,9 g (6,7 mmol) de ácido L-(-)-málico e 9 ml de CH_3COCl . Aqueceu-se a mistura ao refluxo por 10 h, removeu-se o cloreto de acetila por destilação e dissolveu-se o resíduo em 20 ml de diclorometano. Adicionou-se 0,8 ml (7,3 mmol) de benzilamina e manteve-se a mistura a t.a., sob agitação magnética por 3 horas. Ao final deste tempo, o solvente foi removido em evaporador rotatório, adicionou-se 5 ml de CH_3COCl e a mistura foi aquecida ao refluxo por 5 horas. Evaporou-se o solvente por destilação, adicionou-se 5 ml de etanol absoluto e esfriou-se a mistura a 0°C. Adicionou-se 3,0 ml de CH_3COCl , gota-a-gota, mantendo-se sob agitação magnética e t.a. por 5 horas. O solvente foi removido em evaporador rotatório e o resíduo foi diluído com 5 ml de tolueno. Evaporou-se à vácuo, repetindo-se esta operação por 3 vezes.

2ª etapa: O sólido obtido foi dissolvido com 2,8 ml de DMF, adicionou-se 0,7 g (9,8 mmol) de imidazol e 1,6 g (10,2 mmol) de cloreto de *tert*-butildimetilsilila. A mistura foi mantida sob agitação magnética por 12 horas a t.a. Diluiu-se a mistura reacional com 2 ml de água e extraiu-se com 3 x 15 ml de diclorometano. Lavou-se a fase orgânica com 2 x 2 ml de sol. saturada de NaCl, secou-se com MgSO_4 e evaporou-se o solvente em evaporador rotatório.

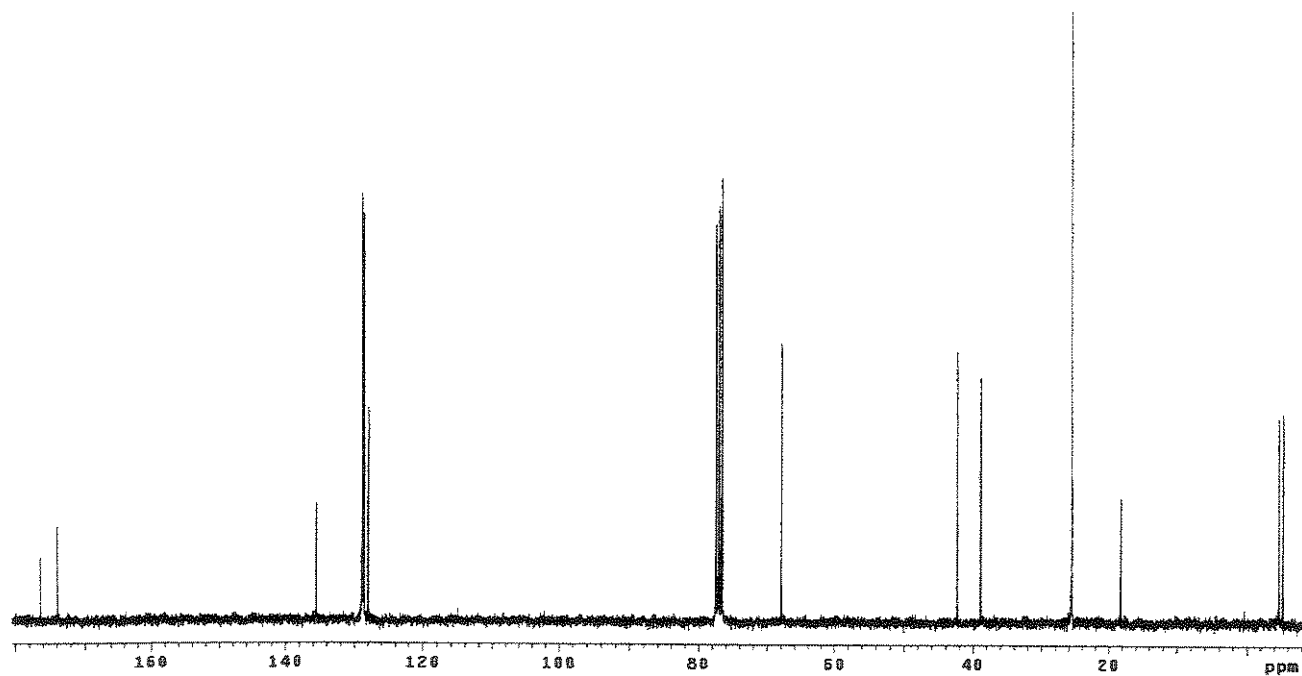
O óleo restante foi purificado utilizando-se hexano/AcOEt (80:20, v/v) como eluente.

(S)-1-benzil-3-(*tert*-butildimetilsilil)óxi-2,5-pirrolidinodiona

- **Fórmula Molecular:** $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{Si}$. **Massa Molecular:** 319 g.mol^{-1} .
- **Aspecto:** Sólido branco. **Rendimento:** 71% (1,5 g), 5 etapas.
- $[\alpha]_{546} = -53,0^\circ$ (c 1,5; CH_2Cl_2). **P.F.** = 75-76°C.
- **IV** (filme, v, cm^{-1}): 3485, 3066, 2952, 2929, 2856, 1780, 1717.
- **RMN ^1H** (CDCl_3 , TMS, ppm): δ 0,12 (s, 3H); 0,13 (s, 3H); 0,86 (s, 9H); 2,56 (dd, $J=4,4$ e 17,8 Hz, 1H); 2,95 (dd, $J=8,1$ e 17,8 Hz, 1H); 4,53 (dd, $J=4,4$ e 8,1 Hz, 1H); 4,58 (d, $J=13,9$ Hz, 1H); 4,63 (d, $J=13,9$ Hz, 1H); 7,15-7,37 (m, 5H).
- **RMN ^{13}C** (CDCl_3 , ppm): δ 176,3 (C); 173,8 (C); 135,5 (C); 128,9 (CH); 128,6 (CH); 128,0 (CH); 67,9 (CH); 42,3 (CH_2); 38,8 (CH_2); 25,6 (CH_3); 18,2 (C); -4,7 (CH_3); -5,3 (CH_3).
- **EMAR** (70 eV): m/z , $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{Si}-\text{C}_4\text{H}_9$, calculado: 262,08995; observado: 262,09048.



Espectro 123: RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 122.



Espectro 124: RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz) do composto 122.

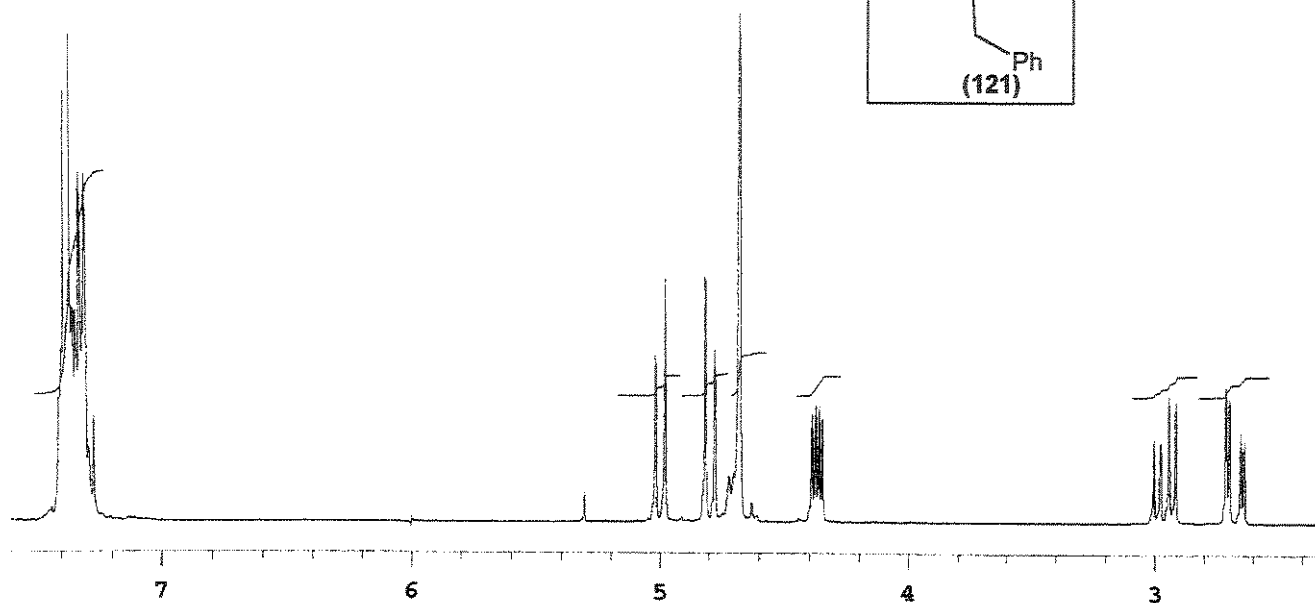
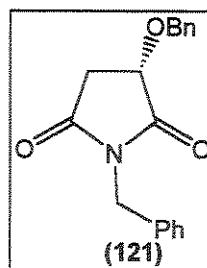
3.5.2. Síntese de (S)-1-benzil-3-benzilóxi-2,5-pirrolidinodiona (121)

1ª etapa: Idem a 3.5.1.

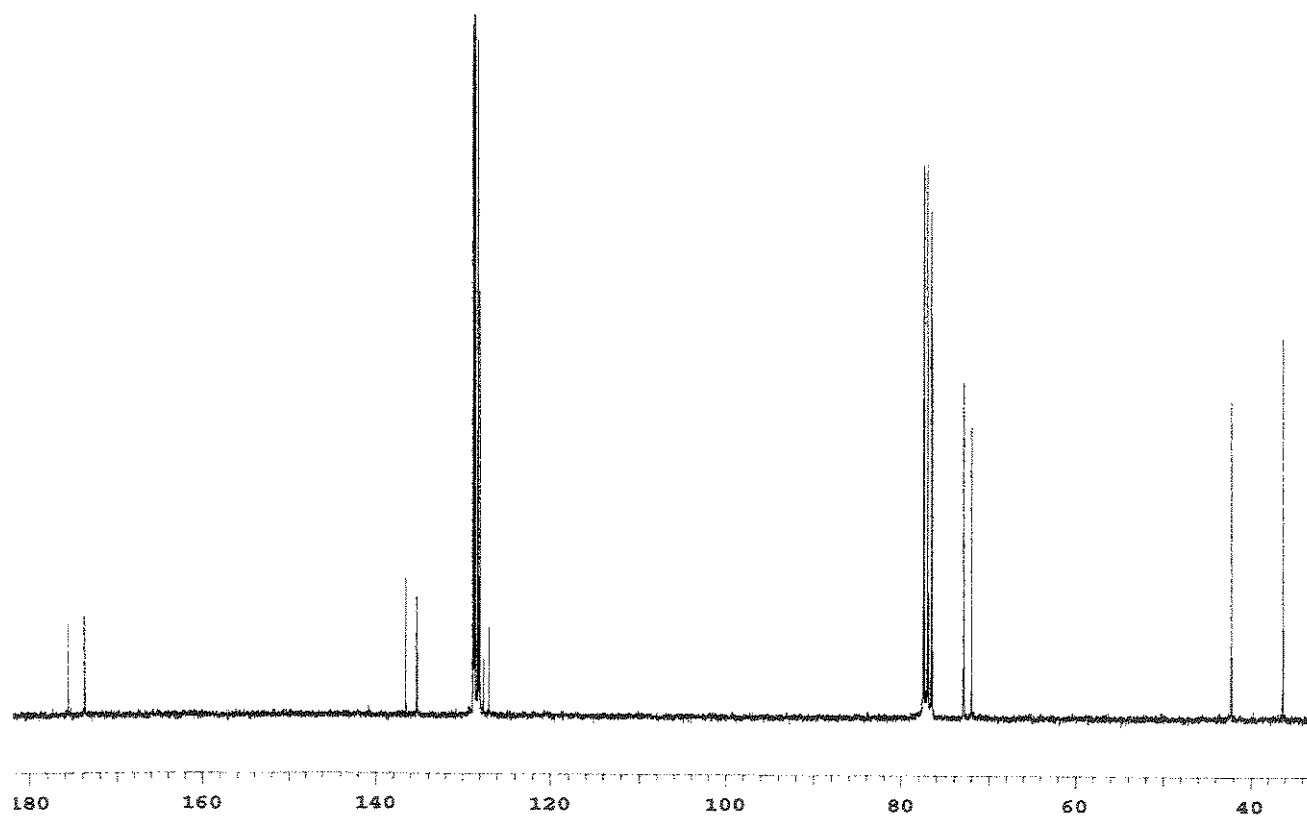
2ª etapa: A uma solução contendo 0,5 g do sólido obtido na primeira etapa em 20 ml de THF anidro, adicionou-se 0,4 ml (4,2 mmol) de brometo de benzila e 0,8 g (4,2 mmol) de óxido de prata. Manteve-se a mistura sob agitação magnética, protegida da luz, a t.a. por 12 horas. Filtrou-se em celite e evaporou-se o solvente em evaporador rotatório. O produto foi purificado por cromatografia em coluna empregando hexano/AcOEt (70:30, v/v) como eluente.

(S)-1-benzil-3-benzilóxi-2,5-pirrolidinodiona (121)

- **Fórmula Molecular:** $C_{18}H_{17}NO_3$. **Massa Molecular:** 295 g.mol⁻¹.
- **Aspecto:** Sólido branco. **Rendimento:** 73% (1,45 g), 5 etapas.
- $[\alpha]_{546} = -39,0^\circ$ (c 0,7; CHCl₃). Lit. $[\alpha]_D = -34,7^\circ$ (c 0,7; CHCl₃).
- **PF** = 72-73°C.
- **IV** (filme, v, cm⁻¹): 3471, 3032, 2939, 2871, 1782, 1712.
- **RMN ¹H** (CDCl₃, TMS, ppm): δ 2,67 (dd, J=4,3 e 18,0 Hz, 1H); 2,95 (dd, J=8,2 e 18,0 Hz, 1H); 4,37 (dd, J=4,3 e 8,2 Hz, 1H); 4,68 (s, 2H); 4,79 (d, J=11,8 Hz, 1H); 5,00 (d, J=11,8 Hz, 1H); 7,34 (m, 10H).
- **RMN ¹³C** (CDCl₃, ppm): δ 175,6 (C); 173,8 (C); 136,6 (C); 135,5 (C); 128,8 (CH); 128,7 (CH); 128,6 (CH); 128,2 (CH); 128,1 (CH); 128,0 (CH); 72,9 (CH); 72,0 (CH₂); 42,2 (CH₂); 36,2 (CH₂).
- **EMAR** (70 eV): m/z, $C_{18}H_{17}NO_3-C_7H_7$, calculado: 204,06607; obtido: 204,06623.



Espectro 125: RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 121.



Espectro 126: RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz) do composto 121.

3.5.3. Síntese de 2-hidroxilactamas: Adição de RLi/CeCl₃ (R=Me, *n*Bu) às imidas 121 e 122

Em um tubo Schlenck pesou-se 0,6 g (1,3 mmol) de CeCl₃·7H₂O, o sistema foi evacuado e aquecido a 120°C com um banho de óleo por 4 h, sob vigorosa agitação magnética. Ao final deste tempo, esfriou-se a t.a. e admitiu-se argônio ao sistema. Adicionou-se 2 ml de THF anidro e deixou-se esta solução em um banho de ultrassom por 1 hora, observando-se a formação de uma suspensão branca homogênea. Esfriou-se a -42°C e adicionou-se, gota-a-gota, 1,0 mmol de uma sol. de alquilítio (R=Me ou *n*Bu), mantendo-se nesta temperatura por 40 min, sob agitação magnética vigorosa e atmosfera inerte. Esta solução foi esfriada a -78°C e adicionou-se uma sol. contendo 0,5 mmol da imida **121** ou **122** dissolvida em 2 ml de THF. Adicionou-se uma quantidade extra (1,0 mmol) da solução de alquilítio, mantendo-se nesta temperatura por 1 h. Acompanhou-se a reação por CCD, observando-se consumo total da imida. Adicionou-se 1 ml de NH₄Cl sat. e deixou-se a mistura atingir a temperatura ambiente. Extraiu-se com acetato de etila (3 x 5 ml), lavou-se a fase orgânica com 1 x 2 ml de NaCl sat., secou-se com MgSO₄ e evaporou-se o solvente em evaporador rotatório. Dissolveu-se o resíduo em clorofórmio e filtrou-se em sílica gel, obtendo-se 0,5 mmol de um óleo viscoso incolor, que foi utilizado na etapa seguinte sem purificação prévia.

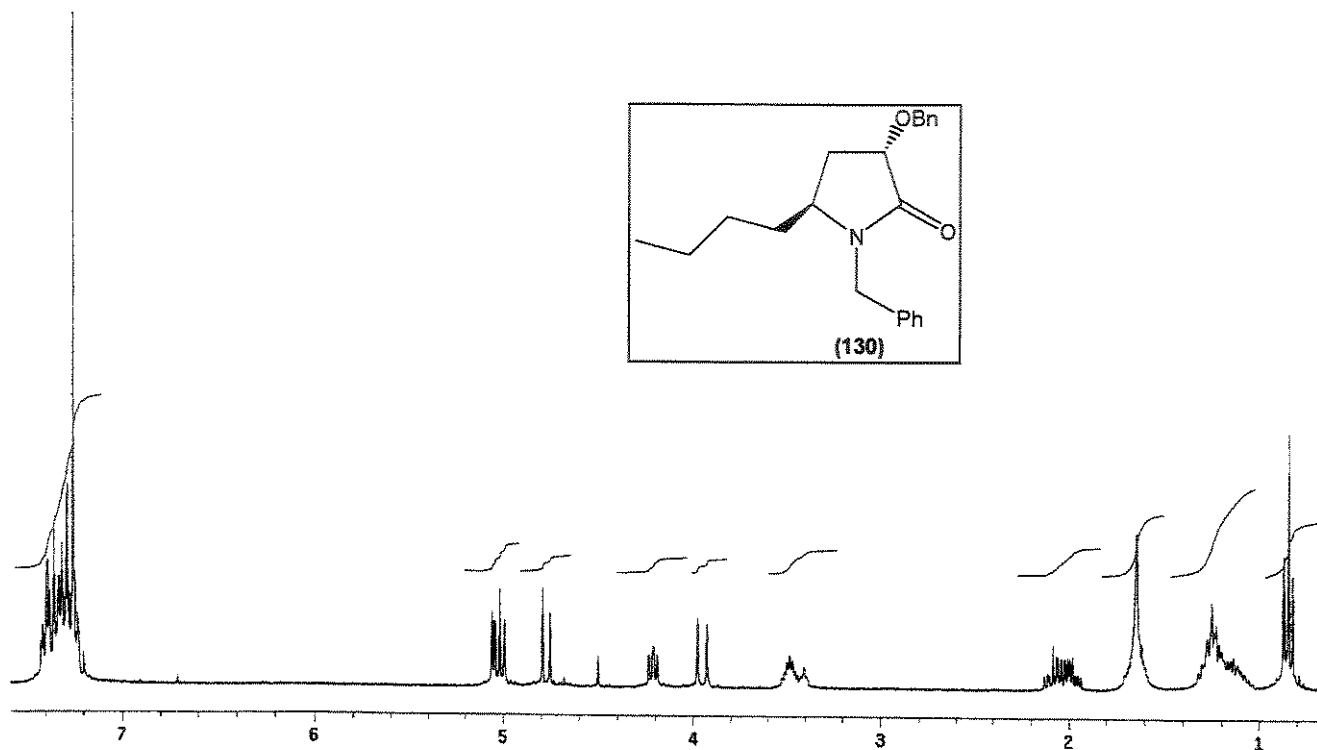
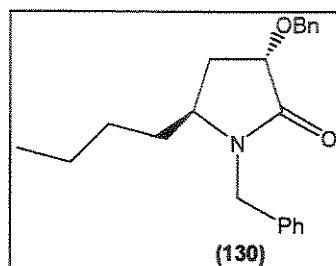
3.5.4. Procedimento geral para a redução de 2-hidroxilactamas com Et₃SiH

Em um balão monotubulado de 25 ml, pesou-se (0,5 mmol) da 2-hidroxilactama e dissolveu-se em 7 ml de CH₂Cl₂ anidro. Esfriou-se a -78°C, sob atmosfera inerte, adicionou-se 0,3 ml (2,0 mmol) de trietilsilano e 0,1 ml (1,0 mmol) de BF₃·OEt₂, gota-a-gota. A temperatura foi aumentada para 0°C e a mistura mantida sob agitação magnética por 2 horas. Ao final, adicionou-se água e extraiu-se com clorofórmio. Secou-se com MgSO₄ e evaporou-se o solvente. Os produtos foram purificados por cromatografia em coluna, utilizando-se sílica 70-230 mesh e hexano/AcOEt (75:25, v/v) como eluente.

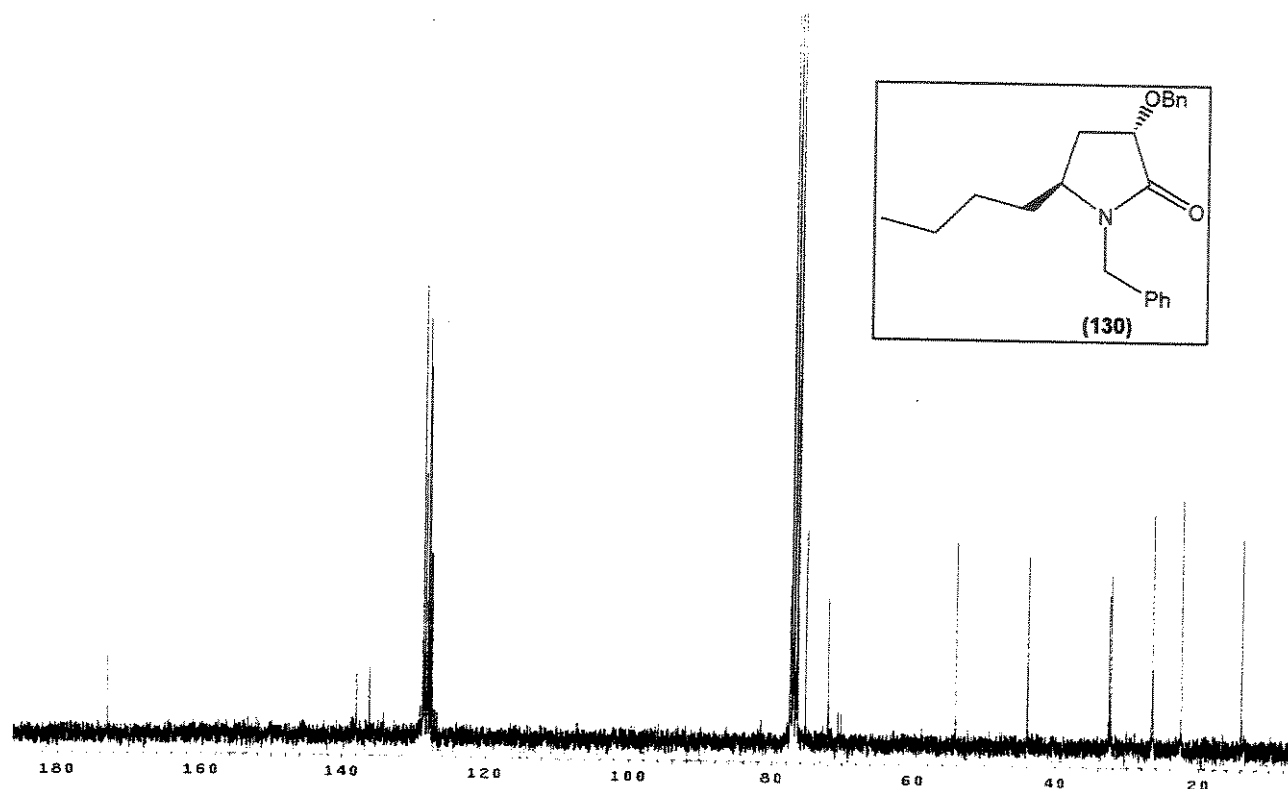
(3*S*,5*S*)-3-benzilóxi-1-benzil-5-*n*butil-2-pirrolidinona (**130**):

- **Fórmula Molecular:** C₂₂H₂₇NO₂. **Massa Molecular:** 337 g.mol⁻¹.
- **Aspecto:** Óleo incolor. **Rendimento:** 51% (0,08 g), 2 etapas.
- **IV** (filme, ν, cm⁻¹): 3077, 3030, 2940, 2864, 1695, 1450, 702.
- **RMN ¹H:** δ 0,85 (t, *J*=7,0 Hz, 3H); 1,19 (m, 4H); 1,64 (m, 2H); 1,98 (ddd, *J*=4,4, 7,7 e 13,2 Hz, 1H); 2,08 (ddd, *J*=5,6, 7,7 e 13,2 Hz, 1H); 3,48 (m, 1H); 3,95 (d, *J*=15,0 Hz, 1H); 4,21 (t, *J*=7,7 Hz, 1H); 4,77 (d, *J*=12,0 Hz, 1H); 5,02 (d, *J*=15,0 Hz, 1H); 5,04 (d, *J*=12,0 Hz, 1H); 7,31 (m, 10H).
- **RMN ¹³C:** δ 172,9 (C); 138,0 (C); 136,1 (C); 128,7 (CH); 128,4 (CH); 128,1 (CH); 127,9 (CH); 127,7 (CH); 127,5 (CH); 75,3 (CH); 72,0 (CH₂); 54,2 (CH); 44,0 (CH₂); 32,6 (CH₂); 32,3 (CH₂); 26,6 (CH₂); 22,5 (CH₂); 13,9 (CH₃).

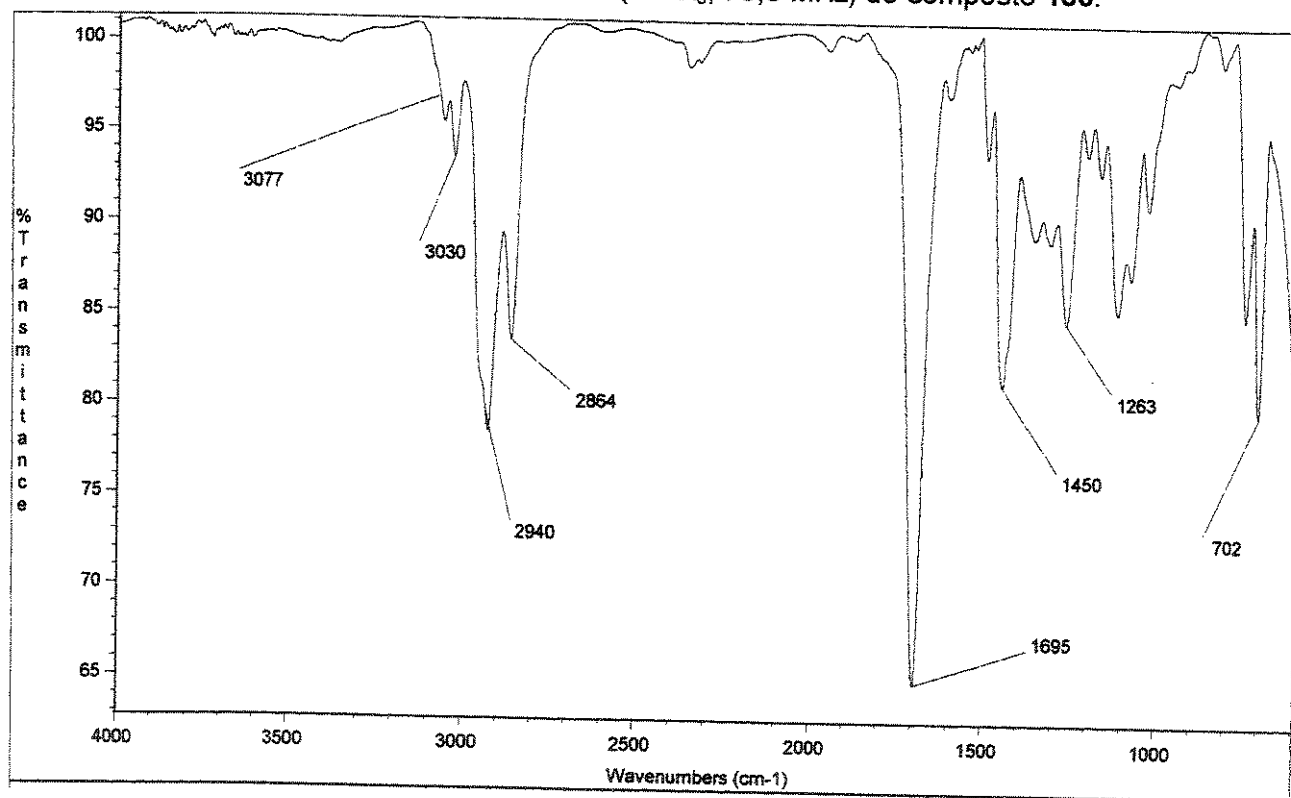
- EMAR (70 eV): m/z , $C_{22}H_{27}NO_2 \cdot C_7H_7$, calculado 246,14940; observado: 246,15358.



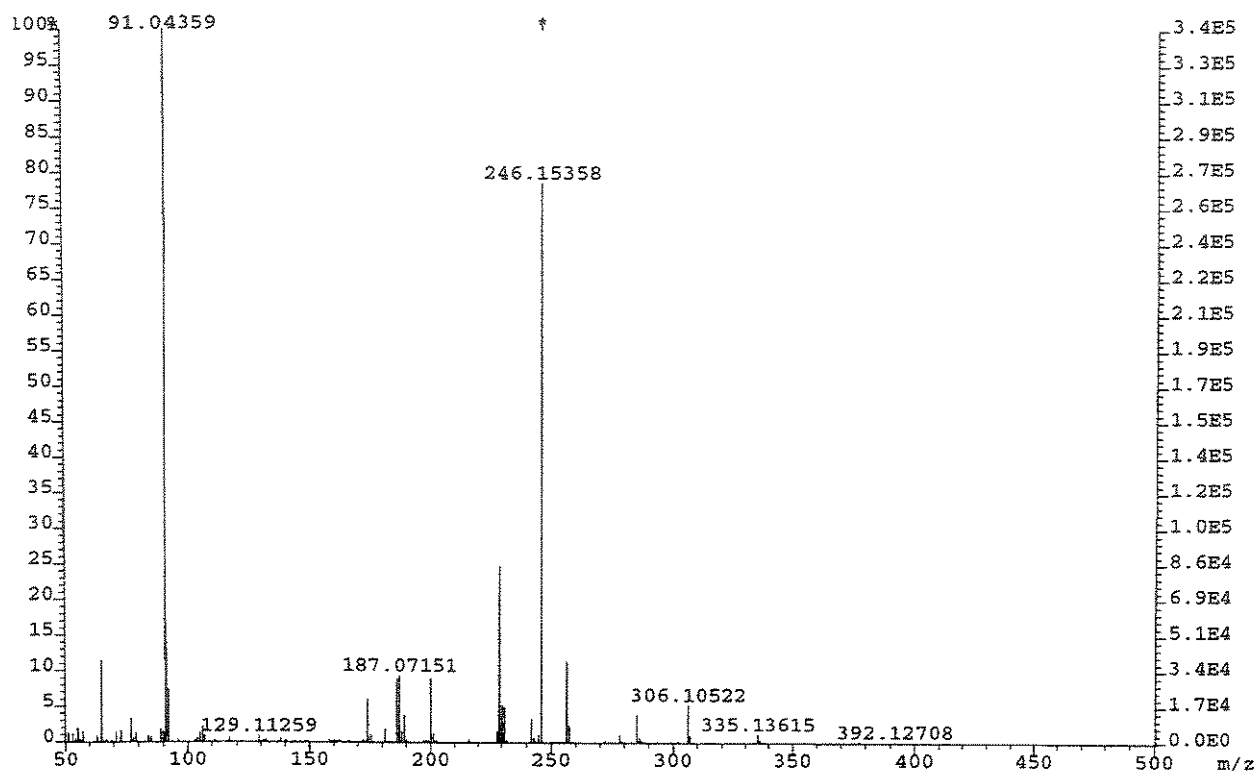
Espectro 127: RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) do composto 130.



Espectro 128: RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz) do composto 130.



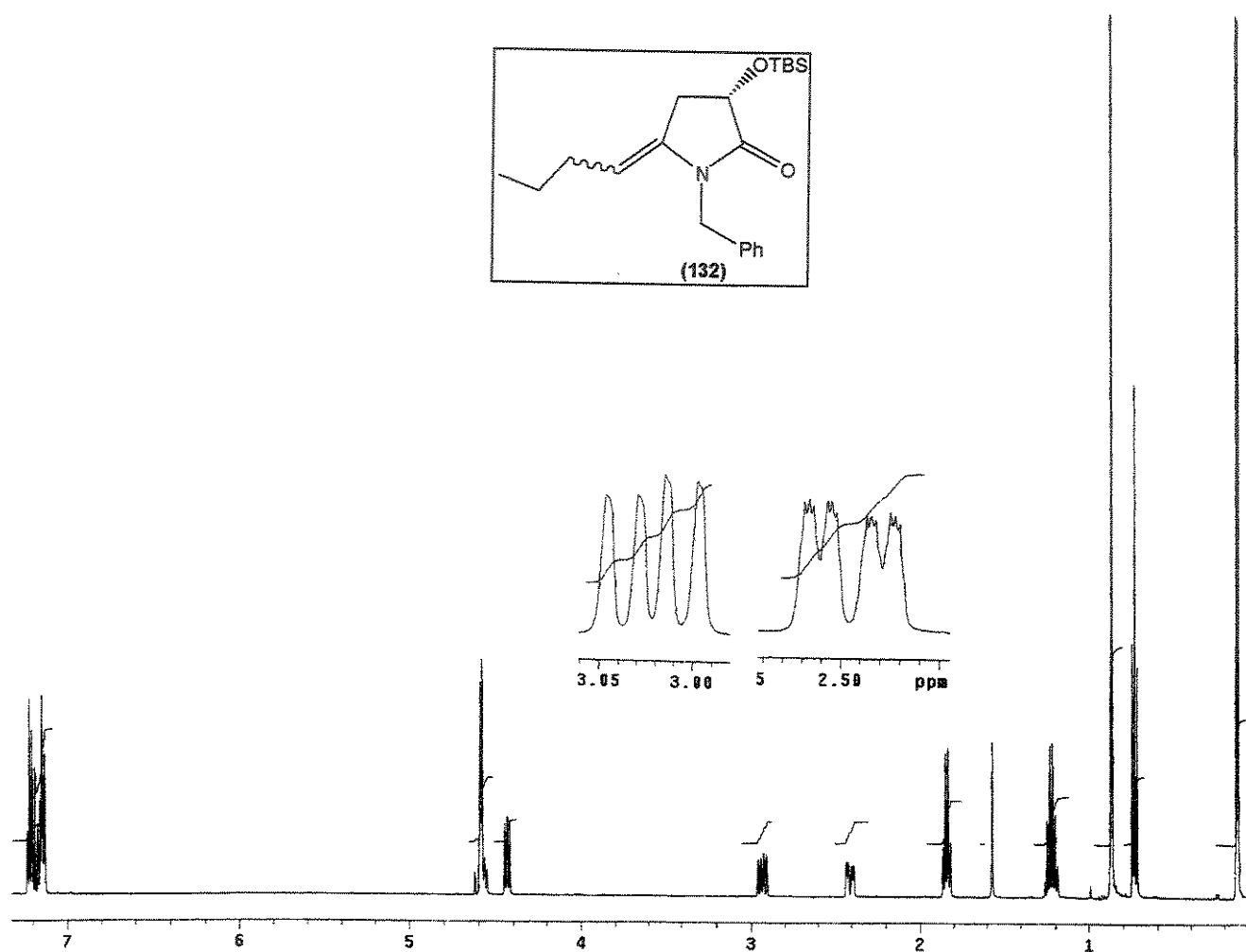
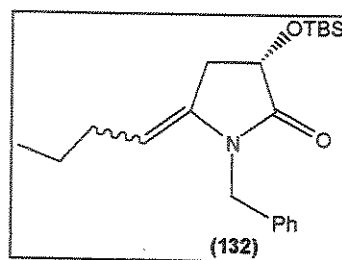
Espectro 129: IV (filme) do composto 130.



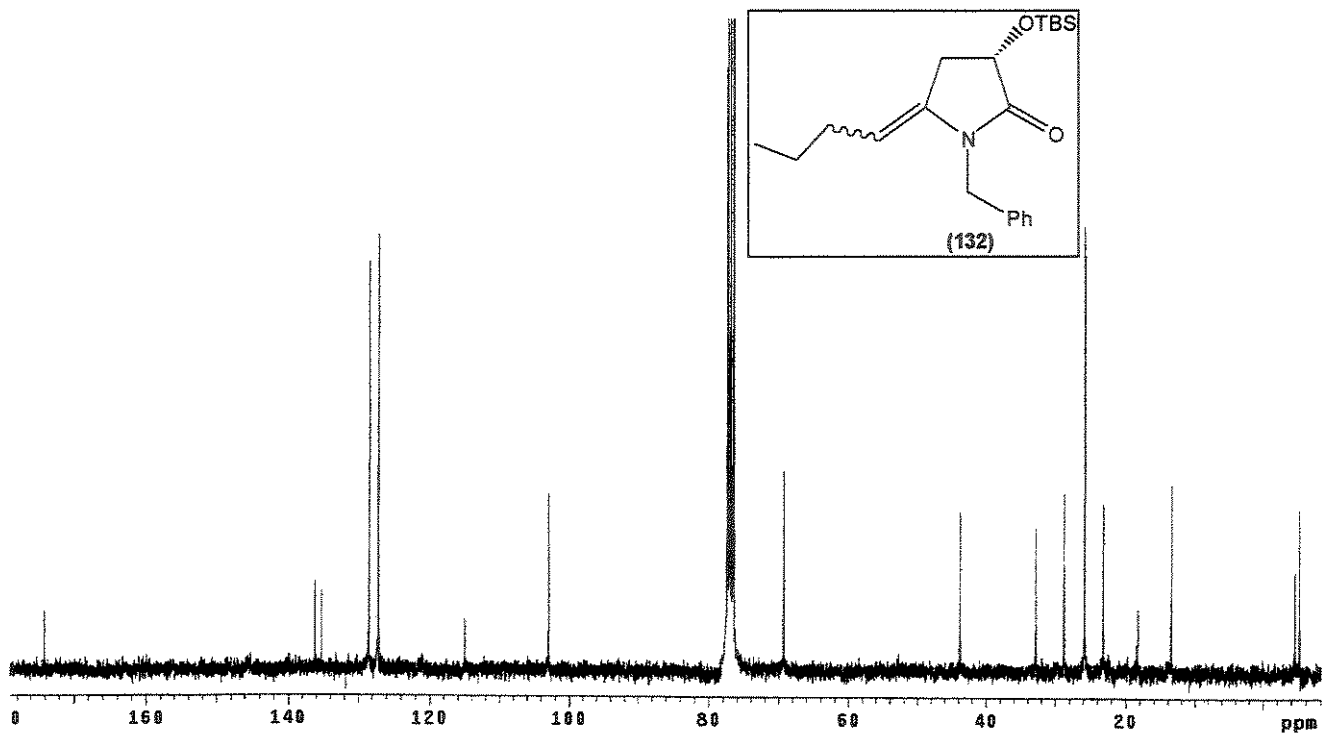
Espectro 130: EMAR (70 eV) do composto 130.

(3S)-5-butilideno-3-(*tert*-butildimetilsilil)óxi-1-benzil-2-pirrolidinona (132):

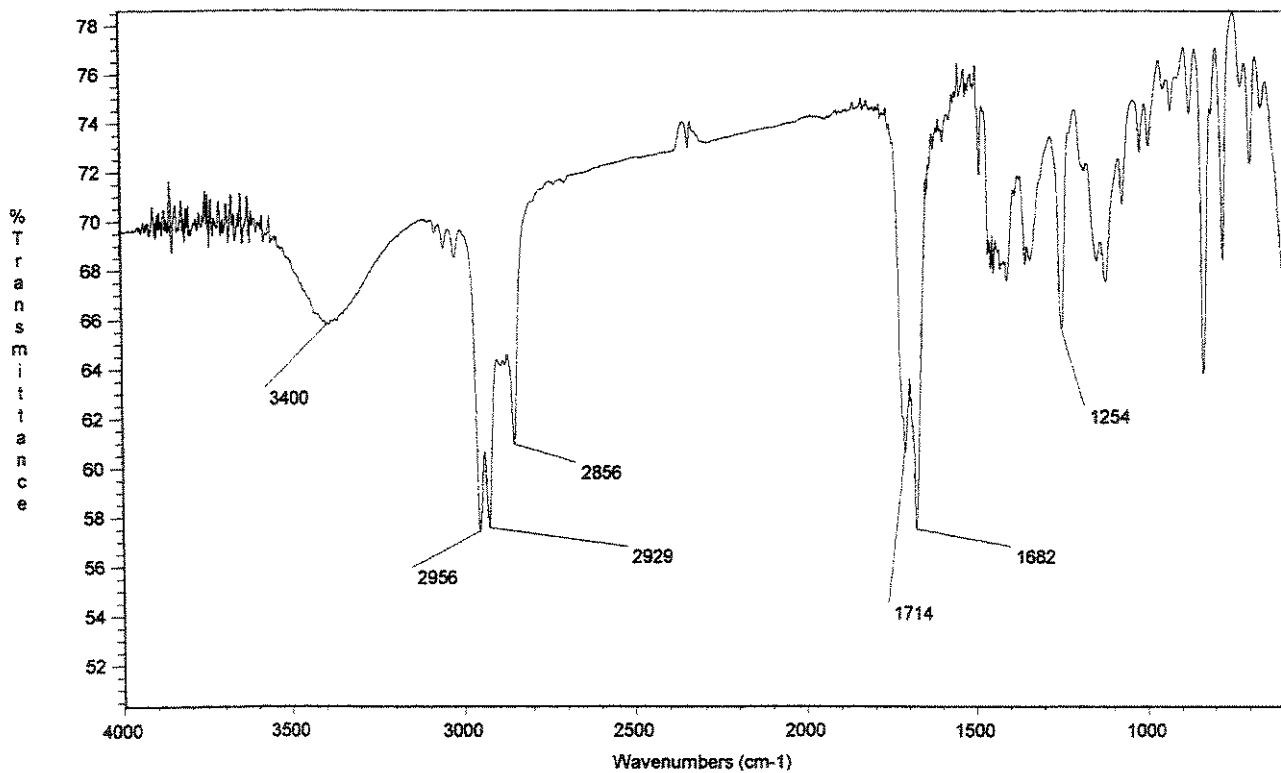
- **Fórmula Molecular:** $C_{21}H_{33}NO_2Si$. **Massa Molecular:** 359 g.mol⁻¹.
- **Aspecto:** Óleo incolor. **Rendimento:** 61% (0,105 g), 2 etapas.
- **IV** (filme, ν , cm⁻¹): 2960, 2929, 2856, 1714, 1682.
- **RMN ¹H:** δ 0,12 (s, 3H); 0,13 (s, 3H); 0,73 (t, $J=7,3$ Hz, 3H); 0,87 (s, 9H) 1,22 (dd, $J=7,3$ e 14,6, 2H); 1,84 (dd, $J=7,3$ e 14,6, 2H); 2,41 (ddt, $J=1,2$; 5,9 e 16,1 Hz, 1H); 2,94 (dd, $J=8,8$ e 16,1 Hz, 1H); 4,43 (dd, $J=5,9$ e 8,8 Hz, 1H); 4,54 (d, $J=15,4$ Hz, 1H); 4,56 (m, 1H); 4,61 (d, $J=15,4$ Hz, 1H); 7,13-7,24 (m, 5H).
- **RMN ¹³C:** δ 174,1 (C); 136,1 (C); 128,5 (CH); 127,2 (CH); 115,0 (C); 103,0 (CH); 69,3 (CH); 43,7 (CH₂); 32,8 (CH₂); 28,8 (CH₂); 25,8 (CH₃); 23,2 (CH₂); 18,3 (C); 13,5 (CH₃); -4,8 (CH₃); -5,1 (CH₃).
- **EMAR (70 eV):** m/z , $C_{21}H_{33}NO_2Si-C_4H_9$, calculado 302,15763; observado: 302,15759.



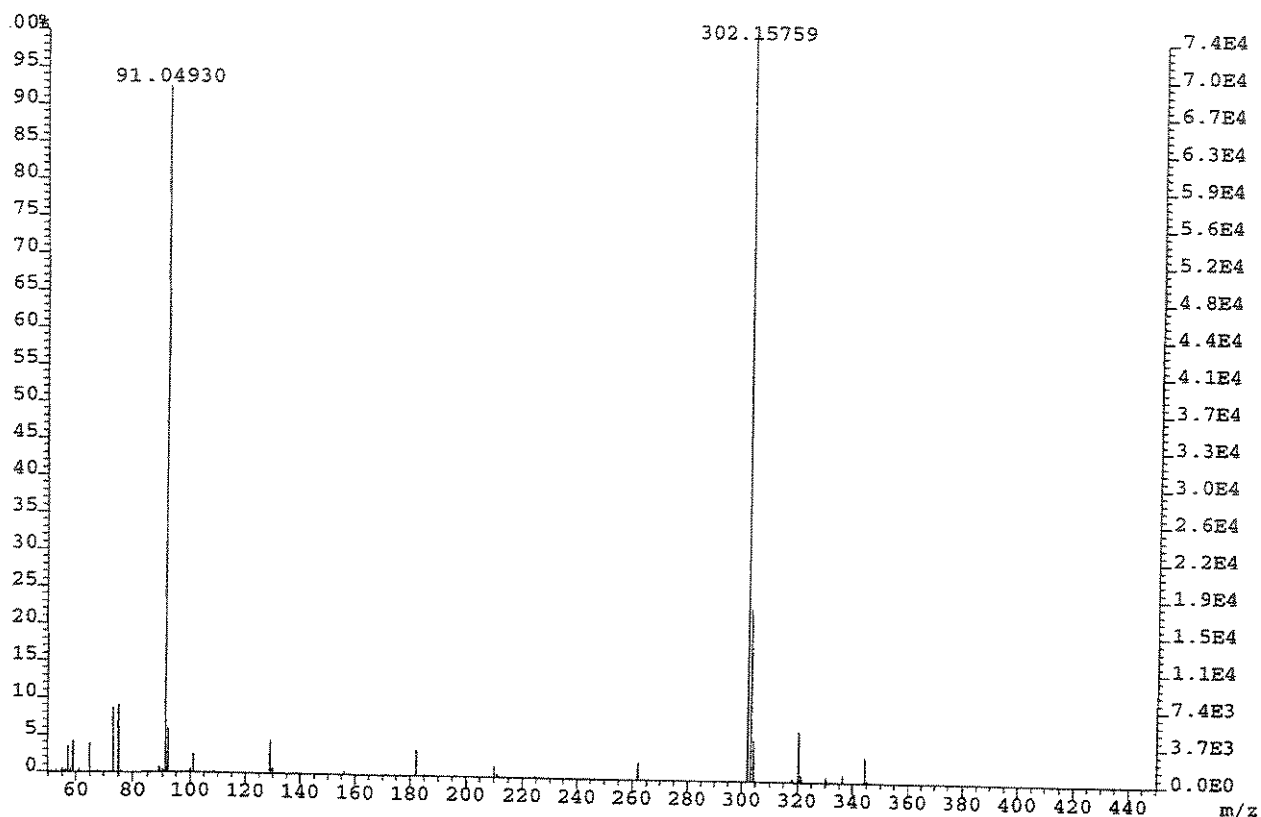
Espectro 131: RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) do composto 132.



Espectro 132: RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz) do composto 132.



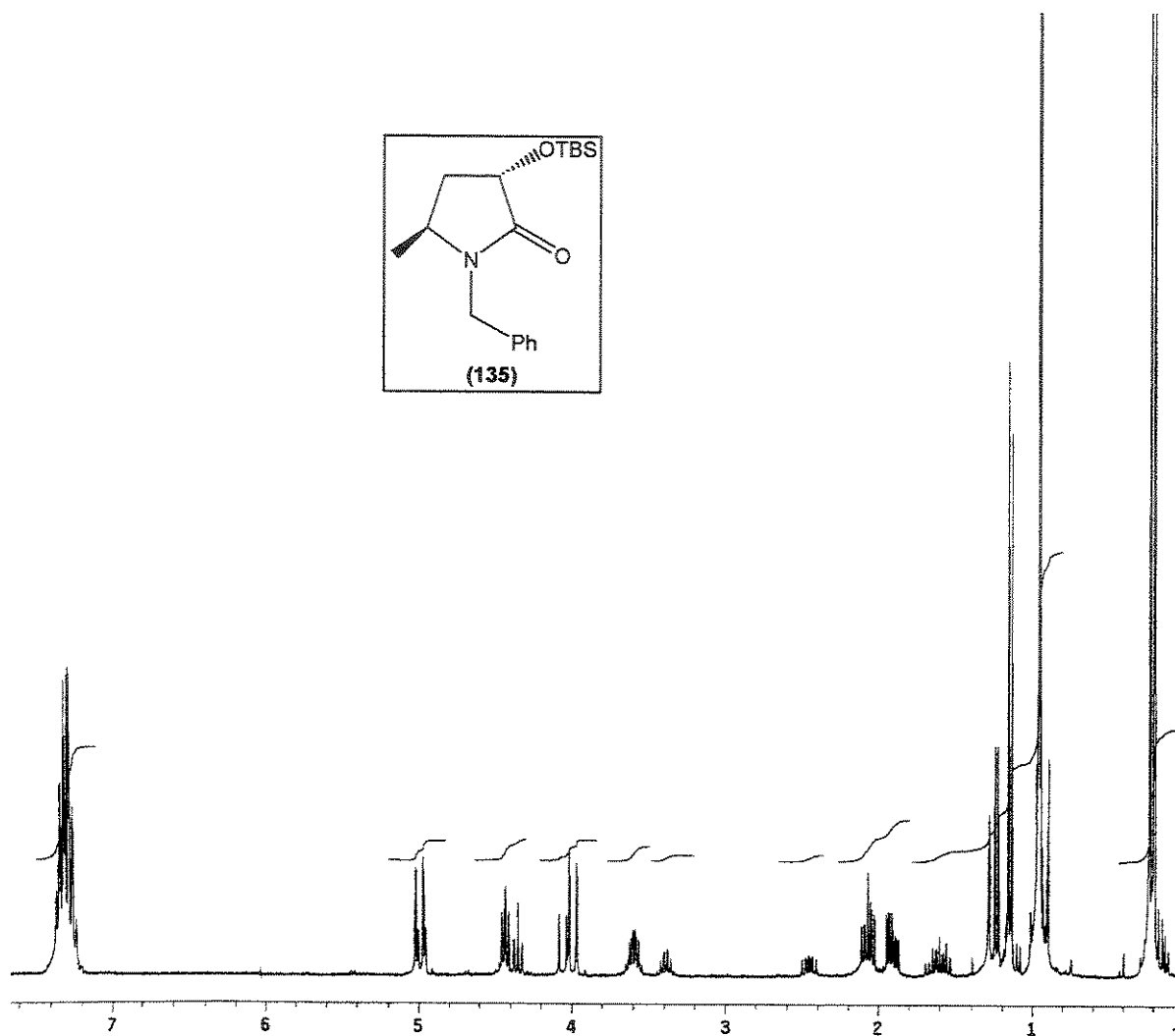
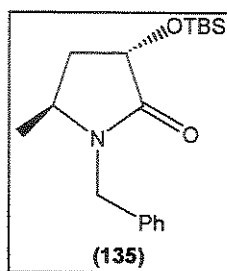
Espectro 133: IV (filme) do composto 132.



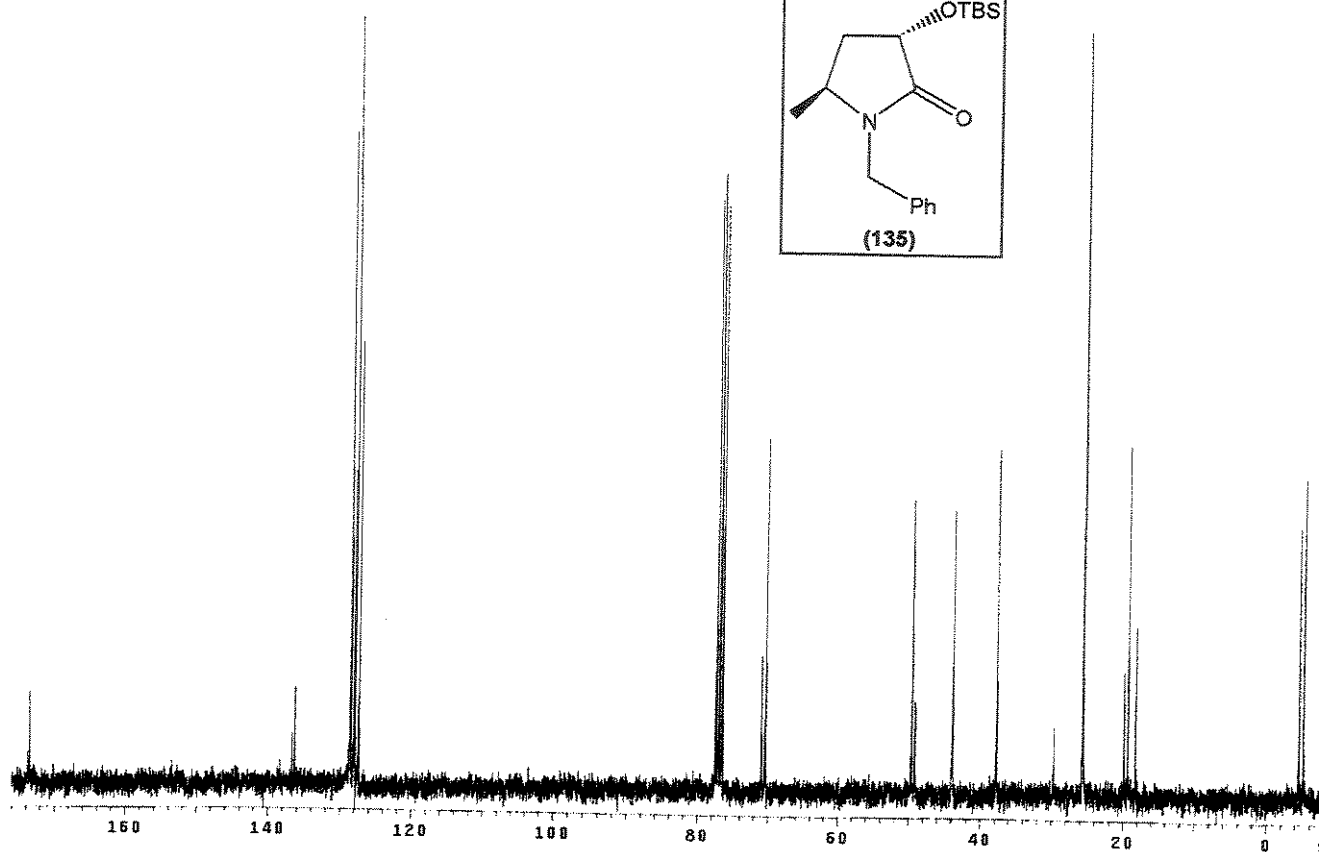
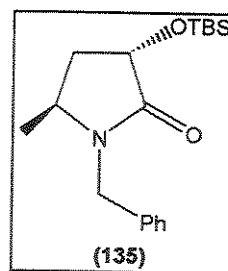
Espectro 134: EMAR (70 eV) do composto 132.

(3S,5S)-3-(*tert*-butildimetilsilil)óxi-1-benzil-5-metil-2-pirrolidinona (mistura diastereoisomérica 2,3:1, dados do composto majoritário (135):

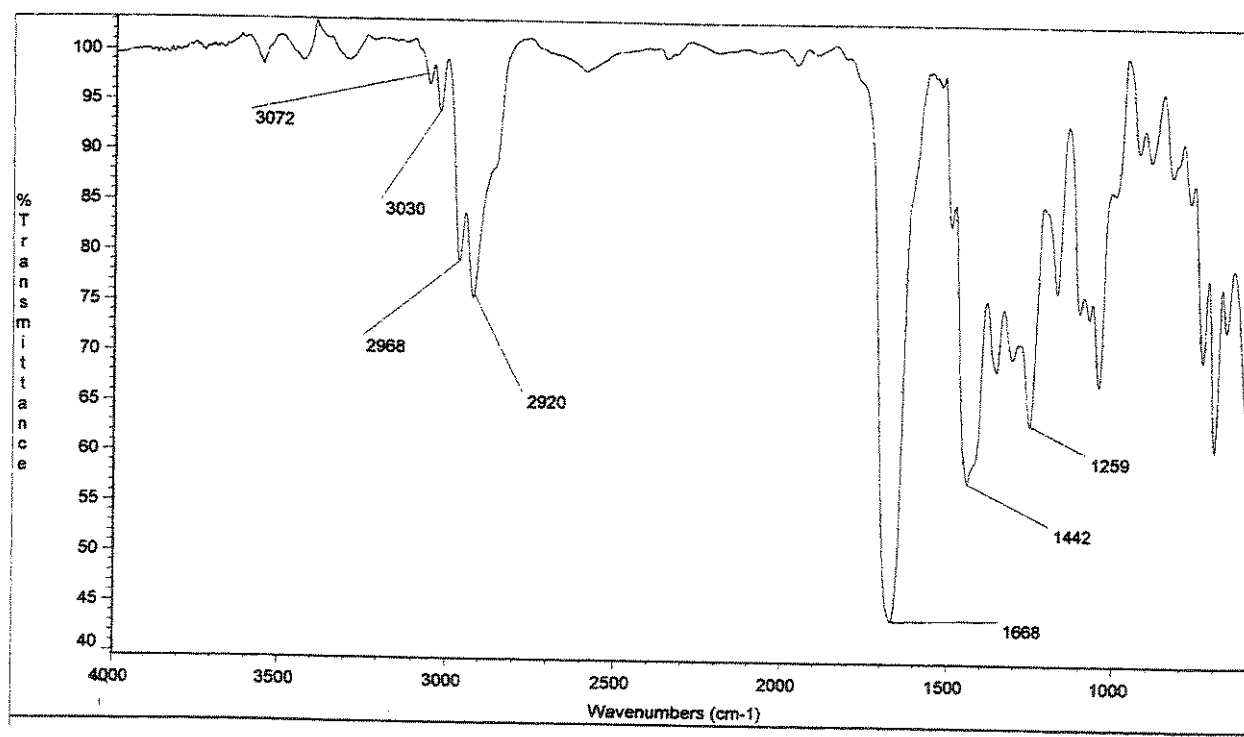
- **Fórmula Molecular:** $C_{18}H_{29}NO_2Si$. **Massa Molecular:** 319 g.mol^{-1} .
- **Aspecto:** Óleo incolor. **Rendimento:** 55% (0,08 g), 2 etapas.
- **IV** (filme, ν , cm^{-1}): 3072, 3030, 2968, 2920, 1668, 1442.
- **RMN ^1H :** δ 0,20 (s, 3H); 0,22 (s, 3H); 0,95 (s, 9H); 1,15 (d, $J=6,2$, 3H); 1,90 (ddd, $J=4,4$, 7,0 e 13,0 Hz, 1H); 2,06 (ddd, $J=5,5$, 7,0 e 13,0 Hz, 1H); 3,59 (m, 1H); 3,98 (d, $J=15,0$ Hz, 1H); 4,43 (t, $J=7,0$ Hz, 1H); 4,99 (d, $J=15,0$ Hz, 1H); 7,29 (m, 5H).
- **RMN ^{13}C :** δ 173,4 (C); 136,3 (C); 128,6 (CH); 127,9 (CH); 127,4 (CH); 70,4 (CH); 49,6 (CH); 43,9 (CH_2); 37,7 (CH_2); 25,7 (CH_3); 19,3 (CH_3); 18,3 (C); -4,5 (CH_3); -5,1 (CH_3).
- **EMAR (70 eV):** m/z , $C_{18}H_{29}NO_2Si$, calculado: 319,19676; obtido: 319,19656.



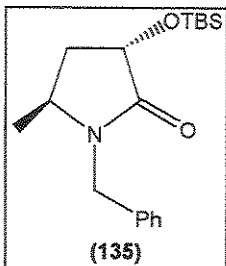
Espectro 135: RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) da mistura diastereoisomérica do composto 135.



Espectro 136: RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz) da mistura diastereoisomérica de 135.



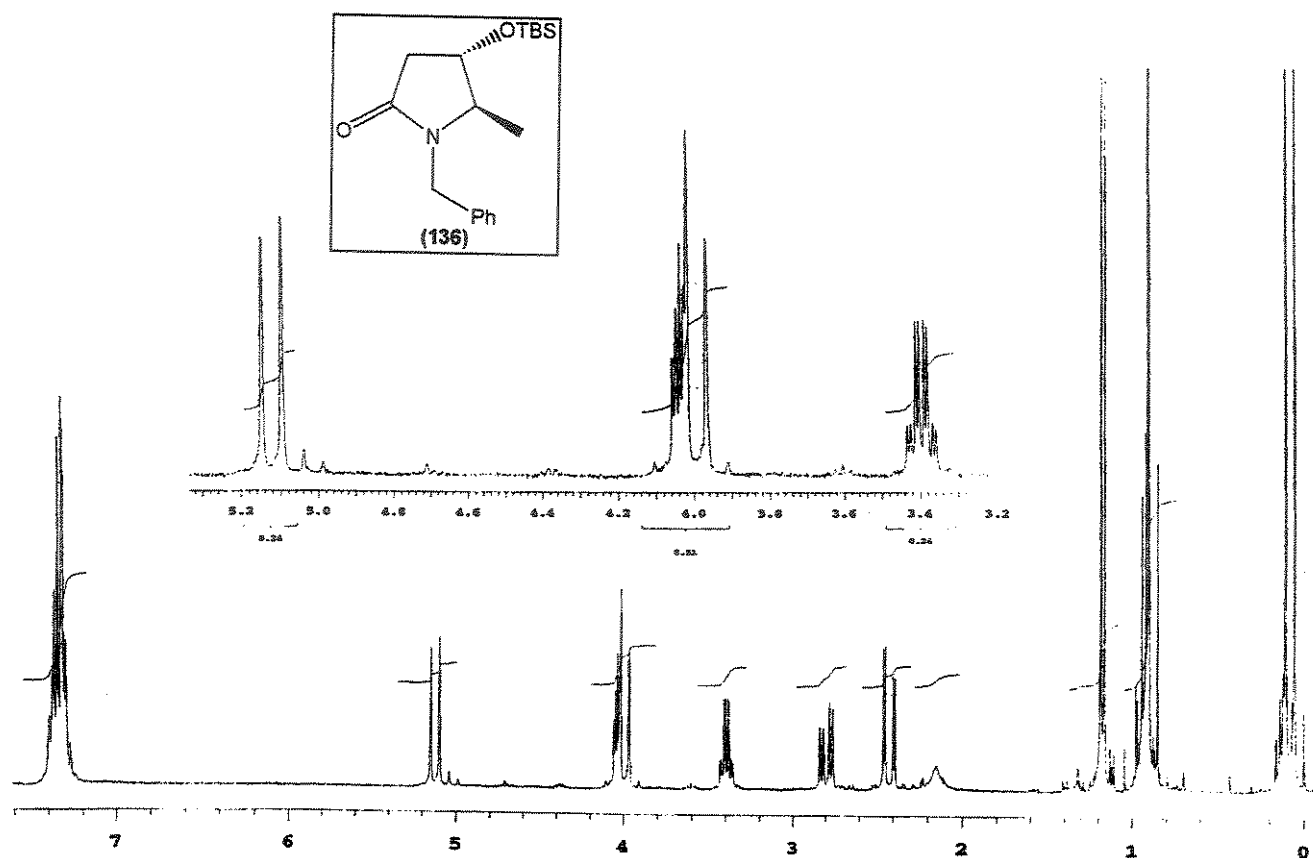
Espectro 137: IV (filme) do composto 135.



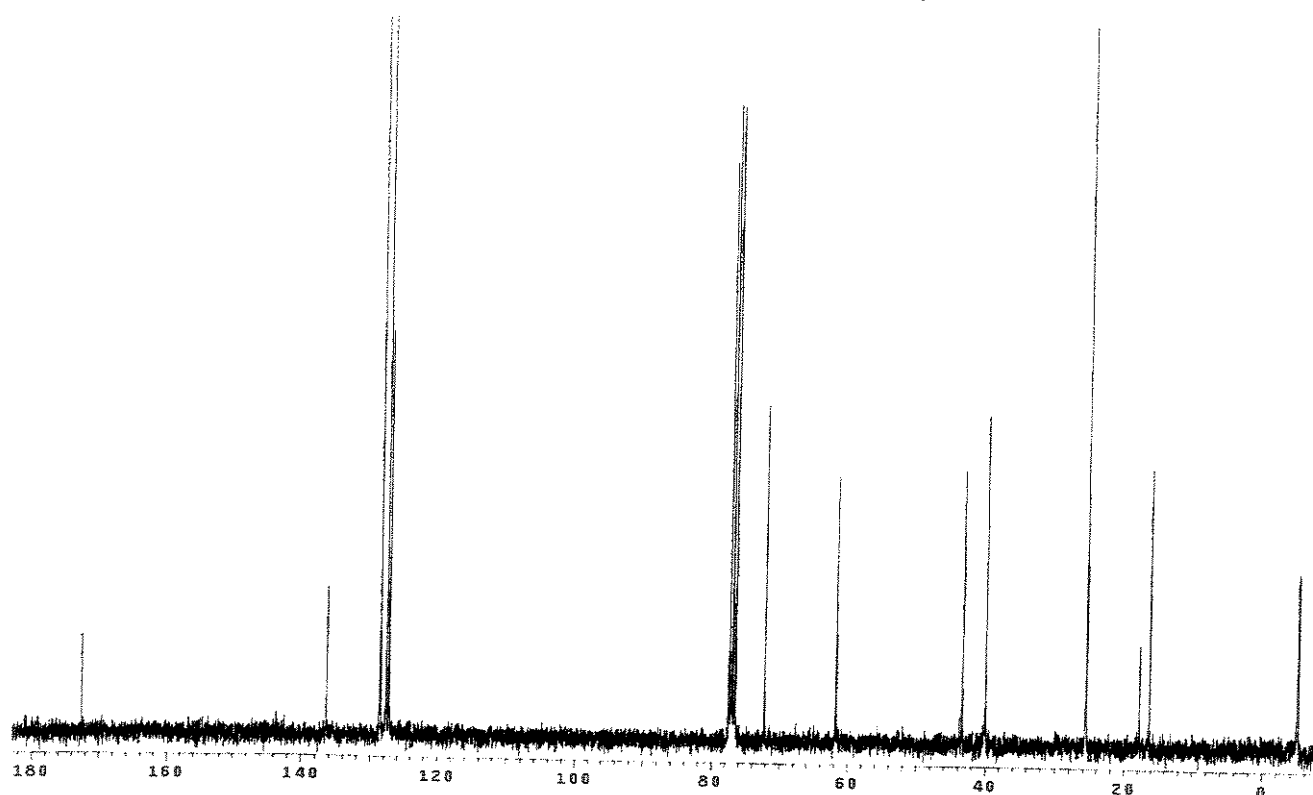
Espectro 138: EMAR (70 eV) do composto 135.

(4*S*,5*R*)-4-(*tert*-butildimetilszilil)óxi-1-benzil-5-metil-2-pirrolidinona (136):

- **Fórmula Molecular:** $C_{18}H_{29}NO_2Si$. **Massa Molecular:** 319 g.mol⁻¹.
- **Aspecto:** Óleo incolor.
- **RMN ¹H:** δ 0,06 (s, 3H); 0,11 (s, 3H); 0,91 (s, 9H); 1,18 (d, J=6,6, 3H); 2,42 (dd, J=3,3 e 16,8 Hz, 1H); 2,80 (dd, J=6,6 e 16,8 Hz, 1H); 3,40 (qd, J=2,6 e 6,6 Hz, 1H); 3,98 (d, J=15,4 Hz, 1H); 4,03 (m, 1H); 5,12 (d, J=15,4 Hz, 1H); 7,37 (m, 5H).
- **RMN ¹³C:** δ 172,5 (C); 136,4 (C); 128,6 (CH); 127,6 (CH); 127,3 (CH); 72,3 (CH); 61,8 (CH); 43,4 (CH₂); 40,0 (CH₂); 25,7 (CH₃); 17,8 (C); 16,3 (CH₃); -4,9 (CH₃); -5,0 (CH₃).



Espectro 139: RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) do composto 136.

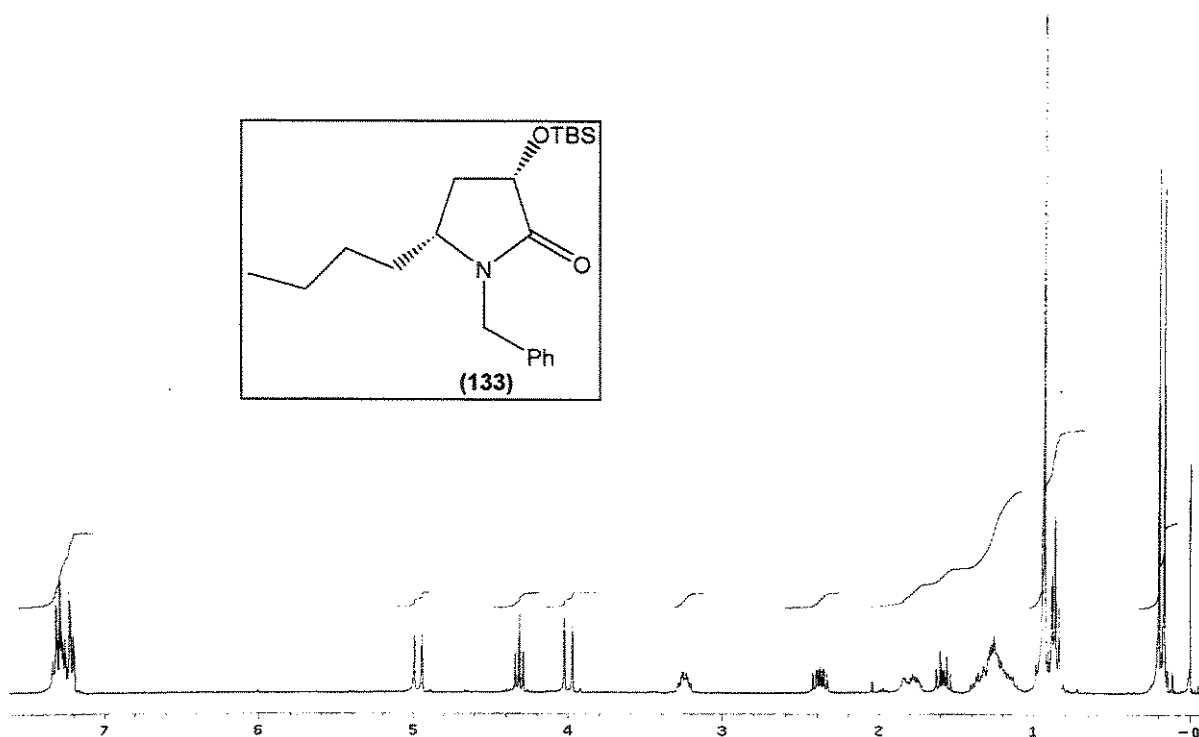
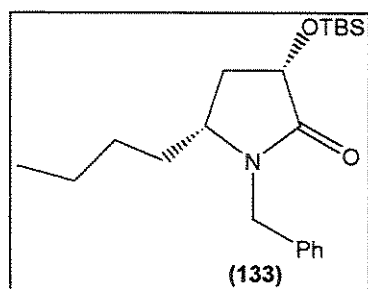


Espectro 140: RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz) do composto 136.

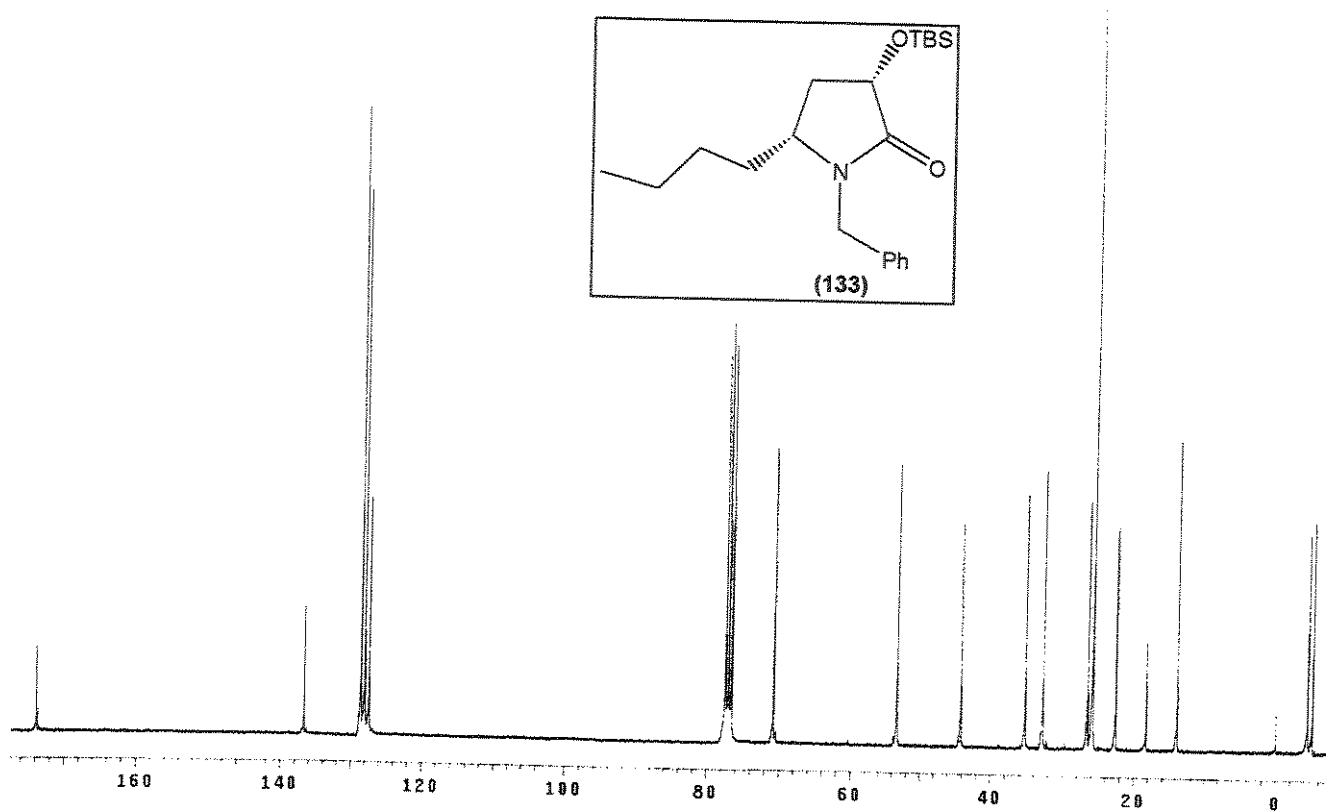
3.5.5. Síntese de (3*S*,5*R*)-3-(*tert*-butildimetilsilil)óxi-1-benzil-5-*n*-butil-2-pirrolidinona (133):

À uma solução contendo 50 mg (0,1 mmol) de 132 em 2 ml de acetato de etila, adicionou-se 10 mg de Pd/C a 10%. Manteve-se esta mistura sob agitação magnética e t.a., sob atmosfera de H₂ por 3 h. Filtrou-se em Celite®, evaporou-se o solvente e purificou-se o produto em cromatografia em coluna, empregando hexano/AcOEt (80:20) como eluente.

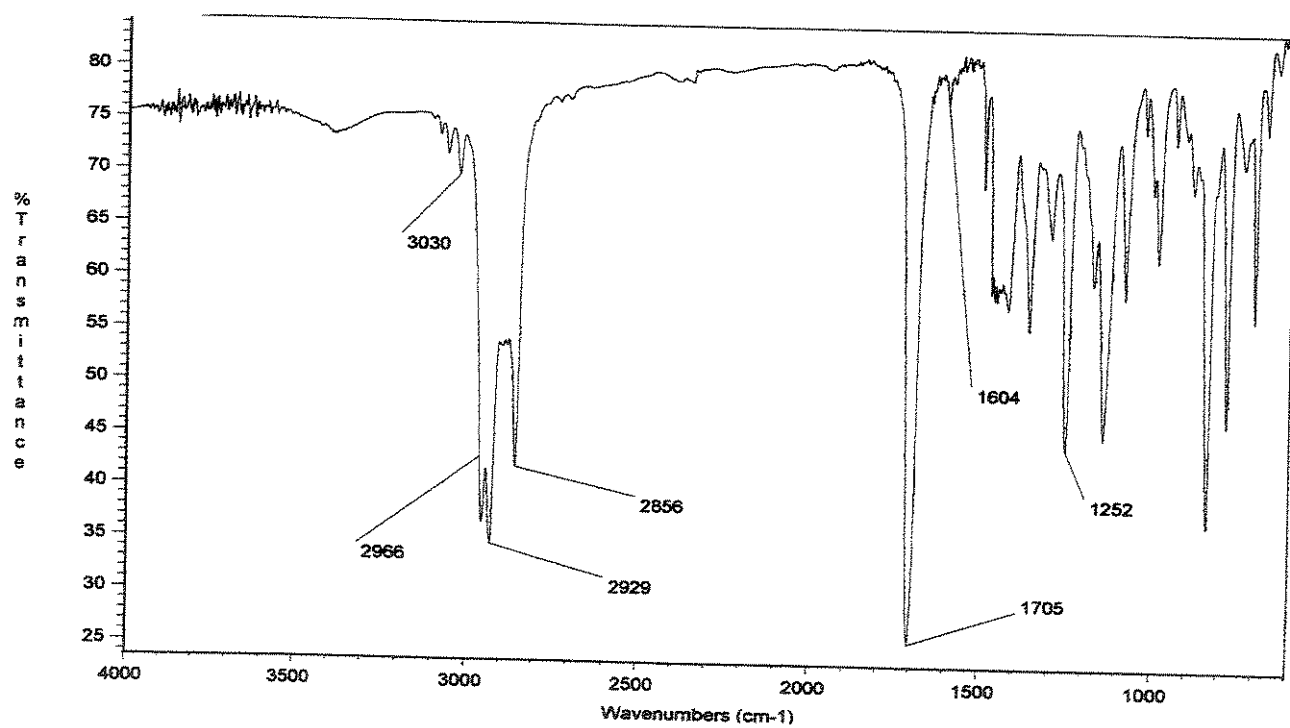
- **Fórmula Molecular:** C₂₁H₃₅NO₂Si. **Massa Molecular:** 361 g.mol⁻¹.
- **Aspecto:** Óleo incolor. **Rendimento:** 88% (0,04 g).
- **IV** (filme, ν, cm⁻¹): 3030, 2966, 2929, 2856, 1705, 1252.
- **RMN ¹H:** δ 0,17 (s, 3H); 0,20 (s, 3H); 0,86 (t, *J*=7,1 Hz, 3H); 0,93 (s, 9H); 1,24 (m, 4H); 1,59 (m, 1H); 1,78 (m, 2H); 2,38 (m, 1H); 3,25 (m, 1H); 4,00 (d, *J*=14,9 Hz, 1H); 4,31 (t, *J*=8,0 Hz, 1H); 4,97 (d, *J*=14,9 Hz, 1H); 7,30 (m, 5H).
- **RMN ¹³C:** δ 173,8 (C); 136,7 (C); 128,6 (CH); 128,0 (CH); 127,4 (CH); 70,8 (CH); 53,3 (CH); 44,1 (CH₂); 35,2 (CH₂); 32,8 (CH₂); 26,5 (CH₂); 25,8 (CH₃); 22,6 (CH₂); 18,3 (C); 13,9 (CH₃); -4,5 (CH₃); -5,1 (CH₃).
- **EMAR** (70 eV): *m/z*, C₂₁H₃₅NO₂Si-C₄H₉, calculado 304,17328; observado: 304,17303.



Espectro 141: RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) do composto 133.



Espectro 142: RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz) do composto 133.



Espectro 143: IV (filme) do composto 133.

3.5.6. Procedimento geral para a adição de nucleófilos de carbono à 2-hidroxilactamas

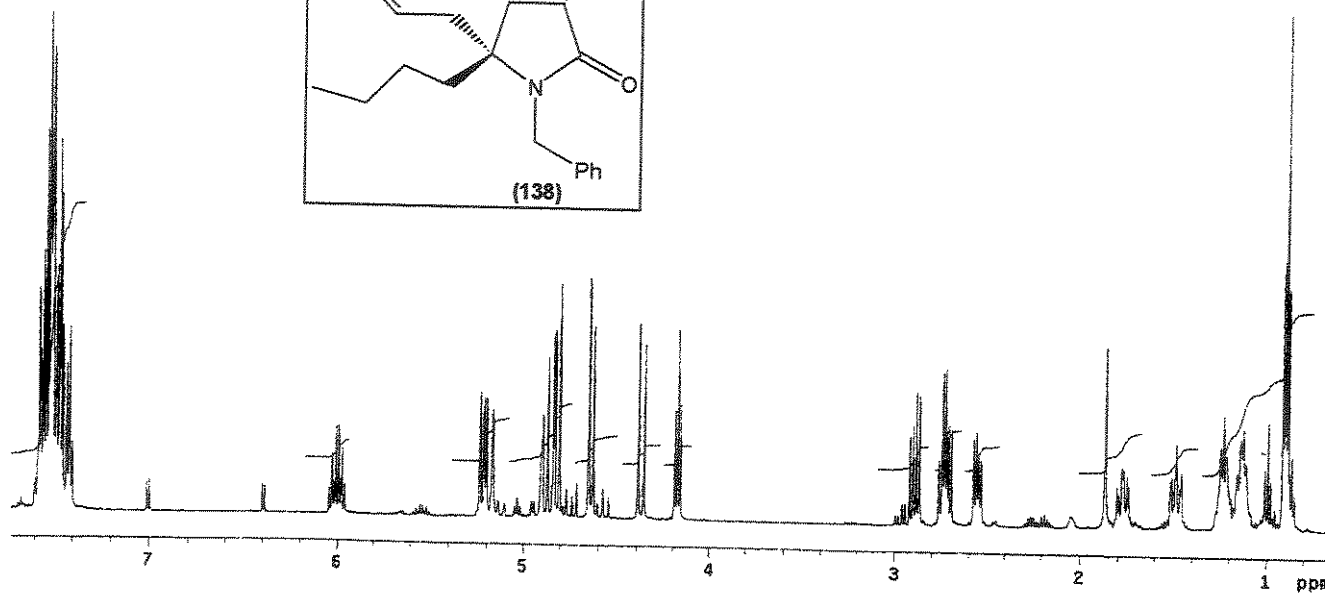
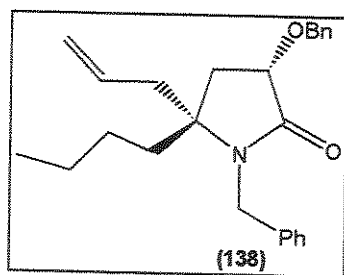
Em um balão monotubulado de 25 ml, pesou-se (0,5 mmol) da 2-hidroxilactama e dissolveu-se em 5 ml de CH_2Cl_2 anidro. Esfriou-se a -78°C , sob atmosfera inerte, adicionou-se (1,5 mmol) do nucleófilo (aliltributilestanho ou TMSCN) e 0,11 ml (1,0 mmol) de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, gota-a-gota. A temperatura foi aumentada para 0°C e a mistura mantida sob agitação magnética por 2 horas.

A reação com aliltributilestanho foi tratada com 1 ml de uma sol. de KF a 10%, deixando-se sob agitação magnética a t.a. por 1 h. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi lavada com 3 x 1 ml de diclorometano. Secou-se com MgSO_4 e evaporou-se o solvente. Ao resíduo, adicionou-se 2 ml de acetato de etila e filtrou-se. Evaporou-se o solvente novamente. Os produtos foram purificados por cromatografia em coluna empregando hexano/AcOEt (75:25, v/v) como eluente.

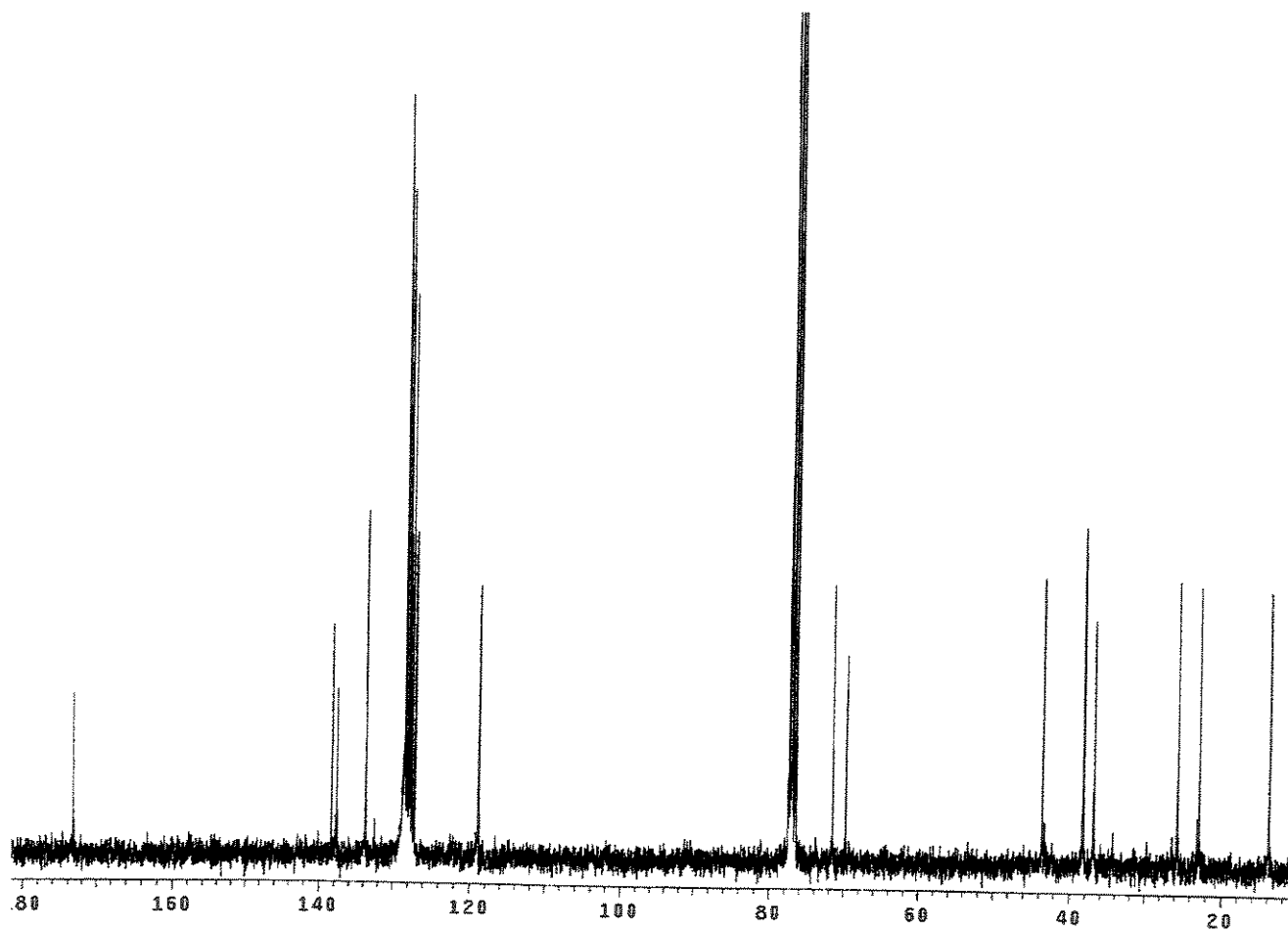
A reação com TMSCN foi tratada com K_2CO_3 sólido (0,1 g), deixando-se sob agitação magnética a t.a. por 1 h. Filtrou-se e evaporou-se o solvente. Os produtos foram purificados por cromatografia em coluna empregando hexano/AcOEt (70:30, v/v) como eluente.

(3*S*,5*R*)-3-benzilóxi-1-benzil-5-alil-5-*n*-butil-2-pirrolidinona (138):

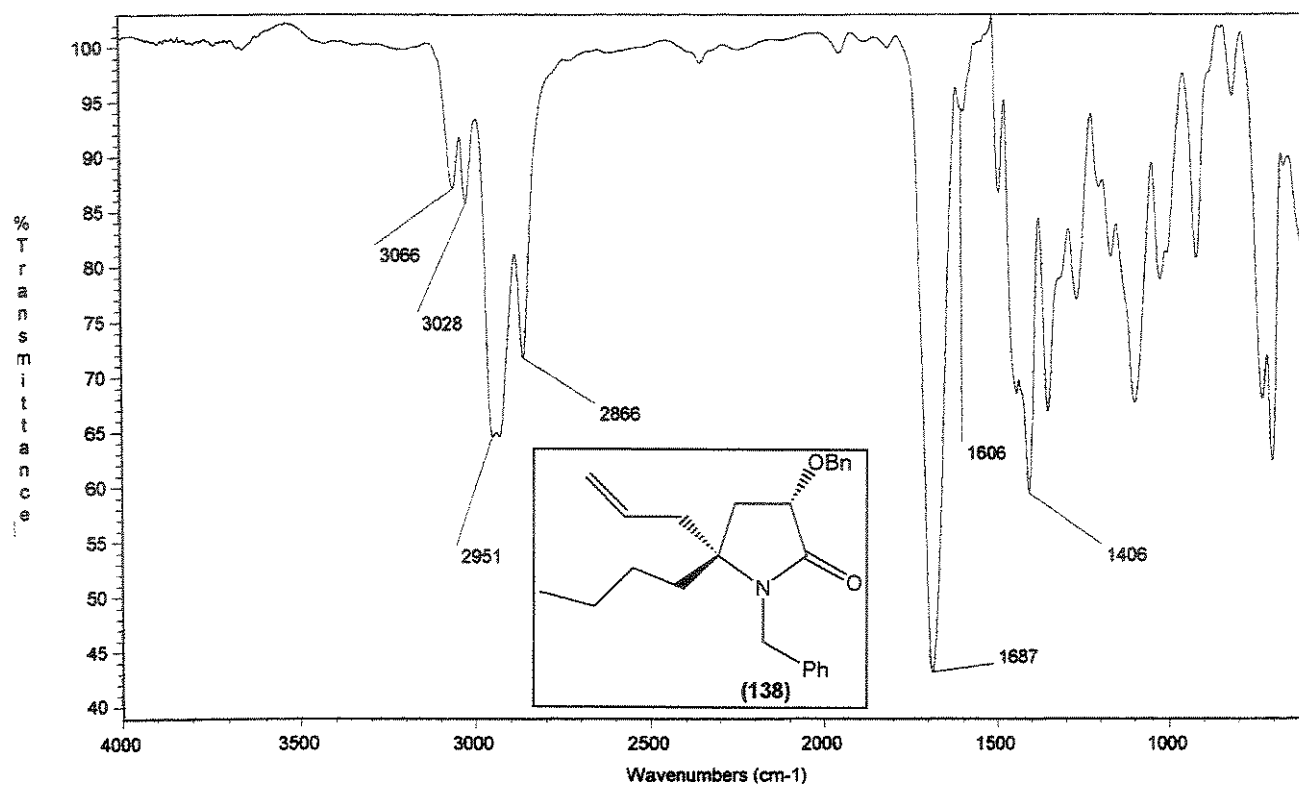
- **Fórmula Molecular:** $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NO}_2$. **Massa Molecular:** 377 g.mol^{-1} .
- **Aspecto:** Óleo incolor. **Rendimento:** 55% (0,1 g), 2 etapas.
- **IV** (filme, ν , cm^{-1}): 3064, 3030, 2954, 2931, 2870, 1693.
- **RMN ^1H :** δ 0,90 (t, $J=7,1 \text{ Hz}$, 3H); 1,11 (m, 4H); 1,49 (m, 1H); 1,78 (m, 1H); 2,56 (dd, $J=7,3$ e $14,2 \text{ Hz}$, 1H); 2,73 (m, 2H); 2,90 (dd, $J=7,8$ e $16,8 \text{ Hz}$, 1H); 4,18 (t, $J=7,3 \text{ Hz}$, 1H); 4,37 (d, $J=15,4 \text{ Hz}$, 1H); 4,64 (d, $J=11,7 \text{ Hz}$, 1H); 4,82 (d, $J=11,7 \text{ Hz}$, 1H); 4,85 (d, $J=15,4 \text{ Hz}$, 1H); 5,19 (dd, $J=1,5$ e $17,1 \text{ Hz}$, 1H); 5,22 (d, $J=10,2 \text{ Hz}$, 1H); 6,00 (m, 1H); 7,37-7,48 (m, 10H).
- **RMN ^{13}C :** δ 173,2 (C); 138,4 (C); 137,6 (C); 133,7 (CH); 128,4 (CH); 128,3 (CH); 128,0 (CH); 127,8 (CH); 127,5 (CH); 127,1 (CH); 119,0 (CH_2); 77,0 (CH); 71,5 (CH_2); 69,7 (C); 43,5 (CH_2); 38,2 (CH_2); 38,3 (CH_2); 36,9 (CH_2); 25,6 (CH_2); 22,9 (CH_2); 13,8 (CH_3).
- **EMAR (70 eV):** m/z , $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NO}_2$ ($M+1$), calculado: 378,24330; observado: 378,24335.



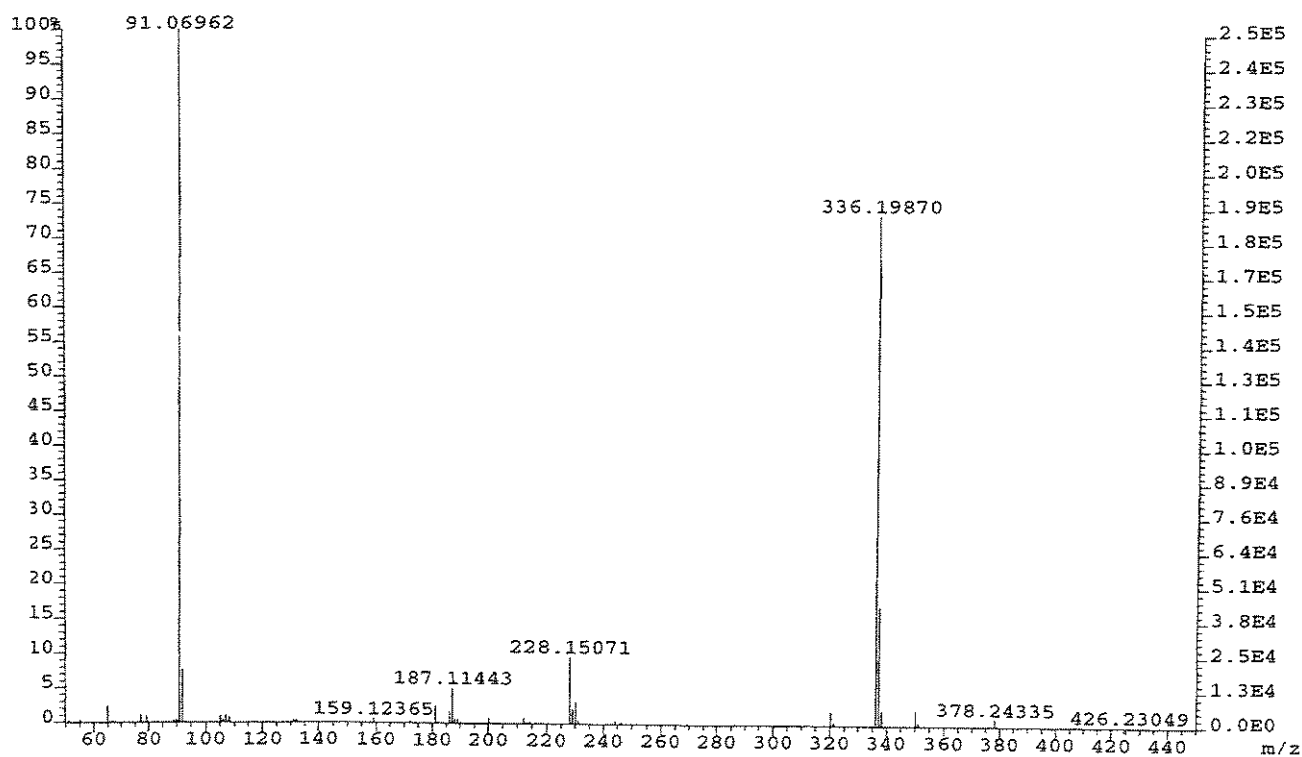
Espectro 144: RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) do composto 138.



Espectro 145: RMN ¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz) do composto 138.



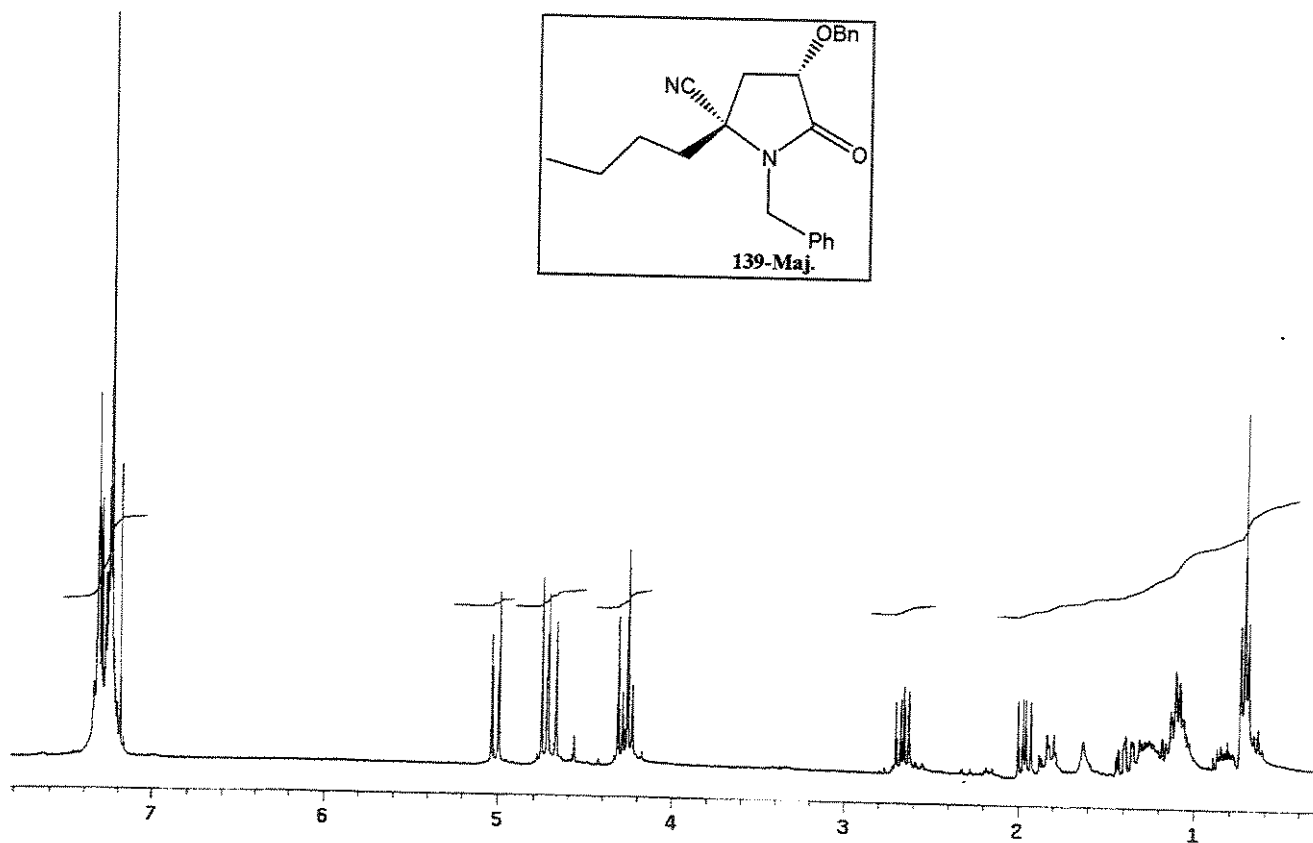
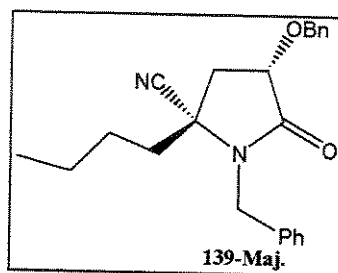
Espectro 146: IV (filme) do composto 138.



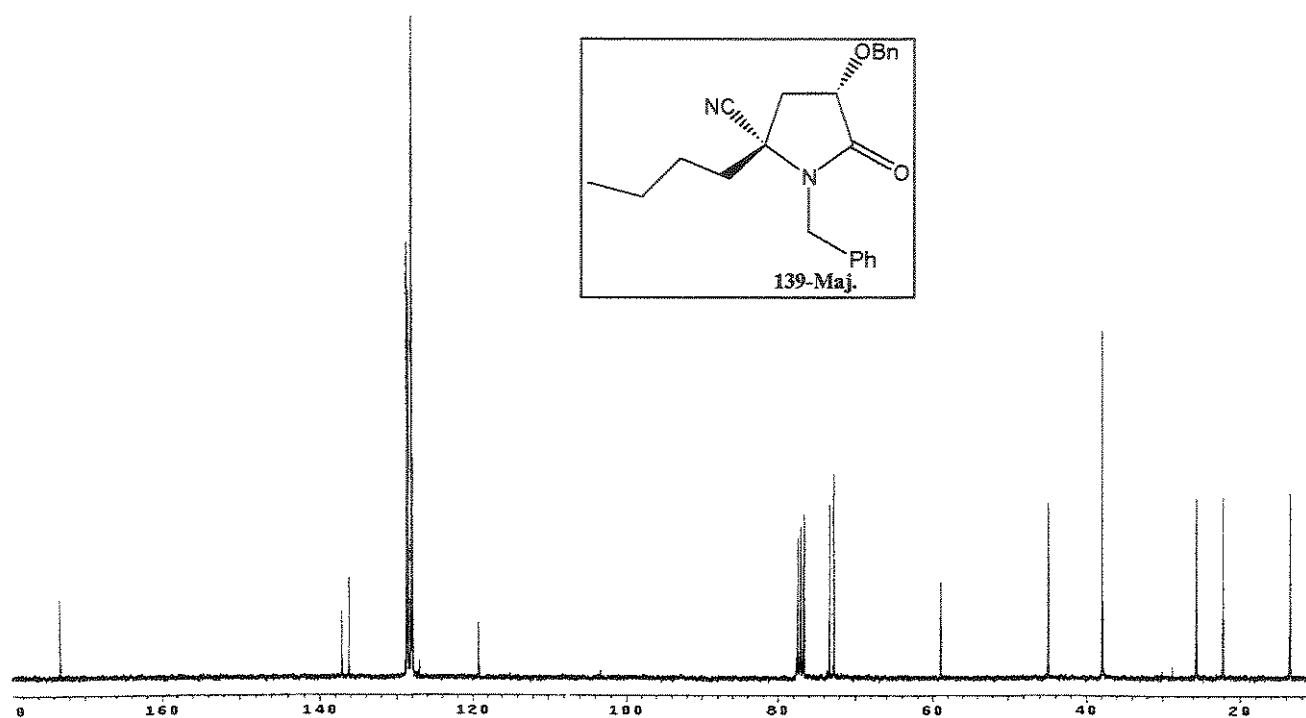
Espectro 147: EMAR (70 eV) do composto 138.

(3S,5S)-3-benzilóxi-1-benzil-5-ciano-5-*n*-butil-2-pirrolidinona (139-Maj.):

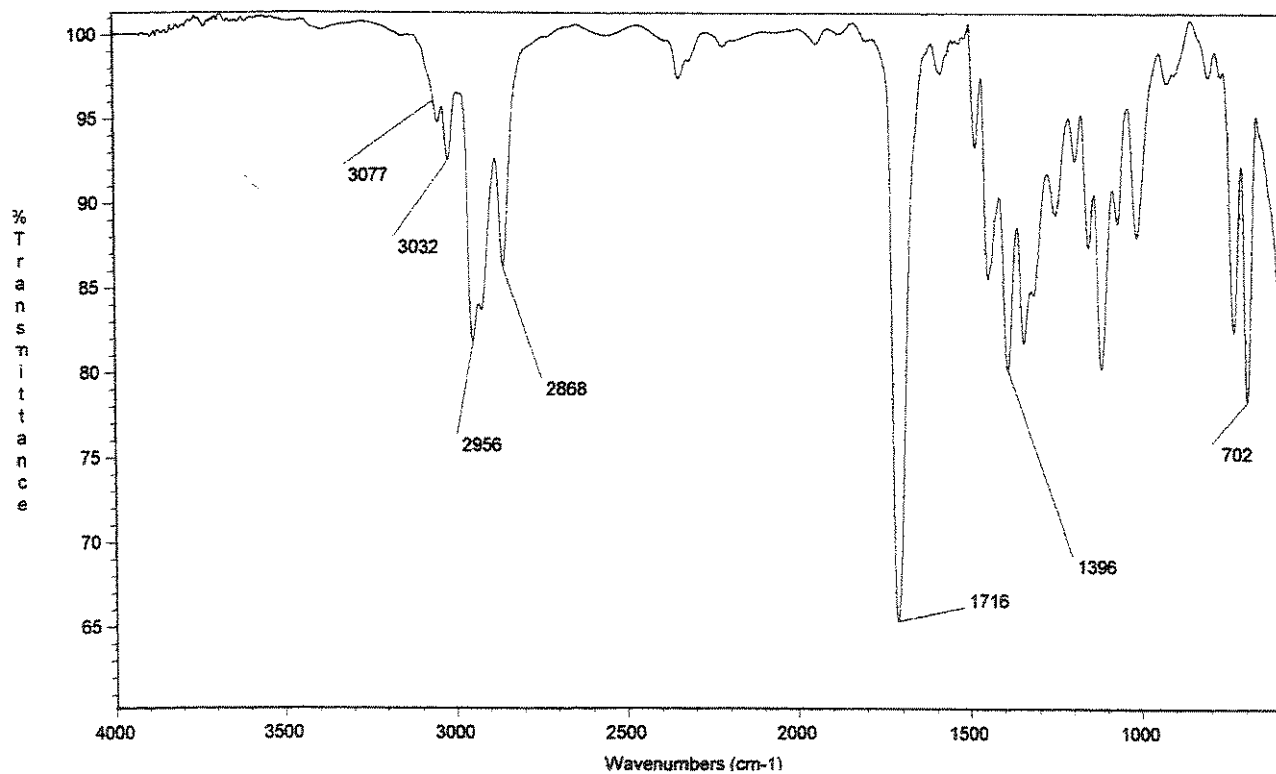
- **Fórmula Molecular:** $C_{23}H_{26}N_2O_2$. **Massa Molecular:** 362 g.mol⁻¹.
- **Aspecto:** Óleo incolor. **Rendimento:** 48% (0,080 g), 2 etapas.
- **IV** (filme, ν , cm⁻¹): 3062, 3030, 2956, 2931, 2871, 1716.
- **RMN ¹H:** δ 0,81 (t, $J=7,0$ Hz, 3H); 1,12-1,69 (m, 5H); 1,92 (m, 1H); 2,06 (dd, $J=8,4$ e 13,5 Hz, 1H); 2,75 (dd, $J=8,1$ e 13,5 Hz, 1H); 4,35 (dd, $J=8,1$ e 8,4 Hz, 1H); 4,38 (d, $J=15,4$ Hz, 1H); 4,79 (d, $J=15,4$ Hz, 1H); 4,83 (d, $J=11,7$ Hz, 1H); 5,11 (d, $J=11,7$ Hz, 1H); 7,31-7,53 (m, 10H).
- **RMN ¹³C:** δ 173,1 (C); 137,1 (C); 136,2 (C); 128,7 (CH); 128,5 (CH); 128,1 (CH); 128,0 (CH); 127,9 (CH); 127,9 (CH); 119,1 (C); 73,3 (CH); 72,7 (CH₂); 58,9 (C); 44,9 (CH₂); 37,9 (CH₂); 37,9 (CH₂); 25,5 (CH₂); 22,1 (CH₂); 13,5 (CH₃).
- **EMAR (70 eV):** m/z , $C_{25}H_{31}NO_2$ -PhCHO, calculado: 271,14465; observado: 271,14462.



Espectro 148: RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) do composto **139-Maj.**



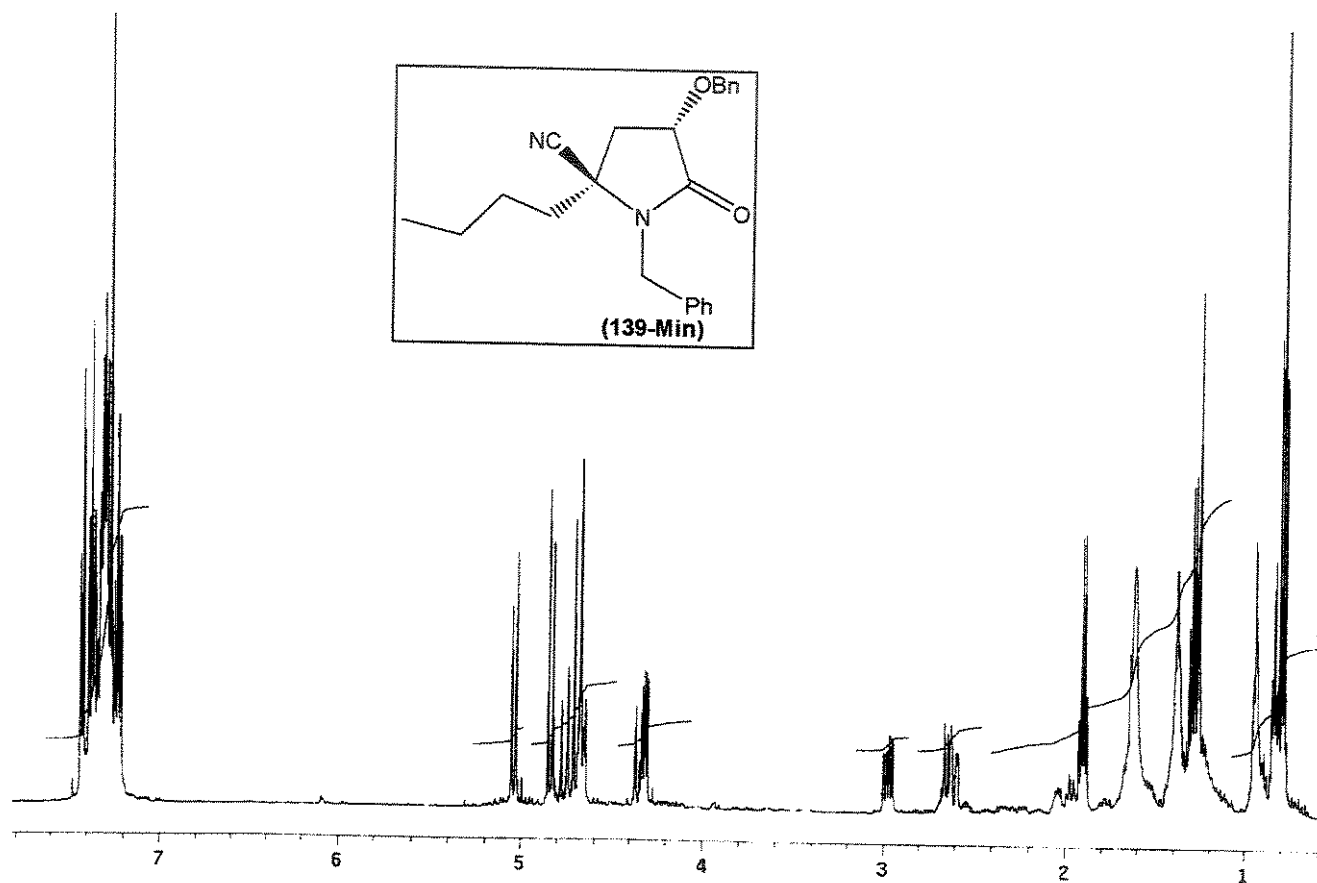
Espectro 149: RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz) do composto 139-Maj.



Espectro 150: IV (filme) do composto 139-Maj.

(3*S*,5*R*)-3-benzilóxi-1-benzil-5-ciano-5-*n*-butil-2-pirrolidinona (139-Min.)

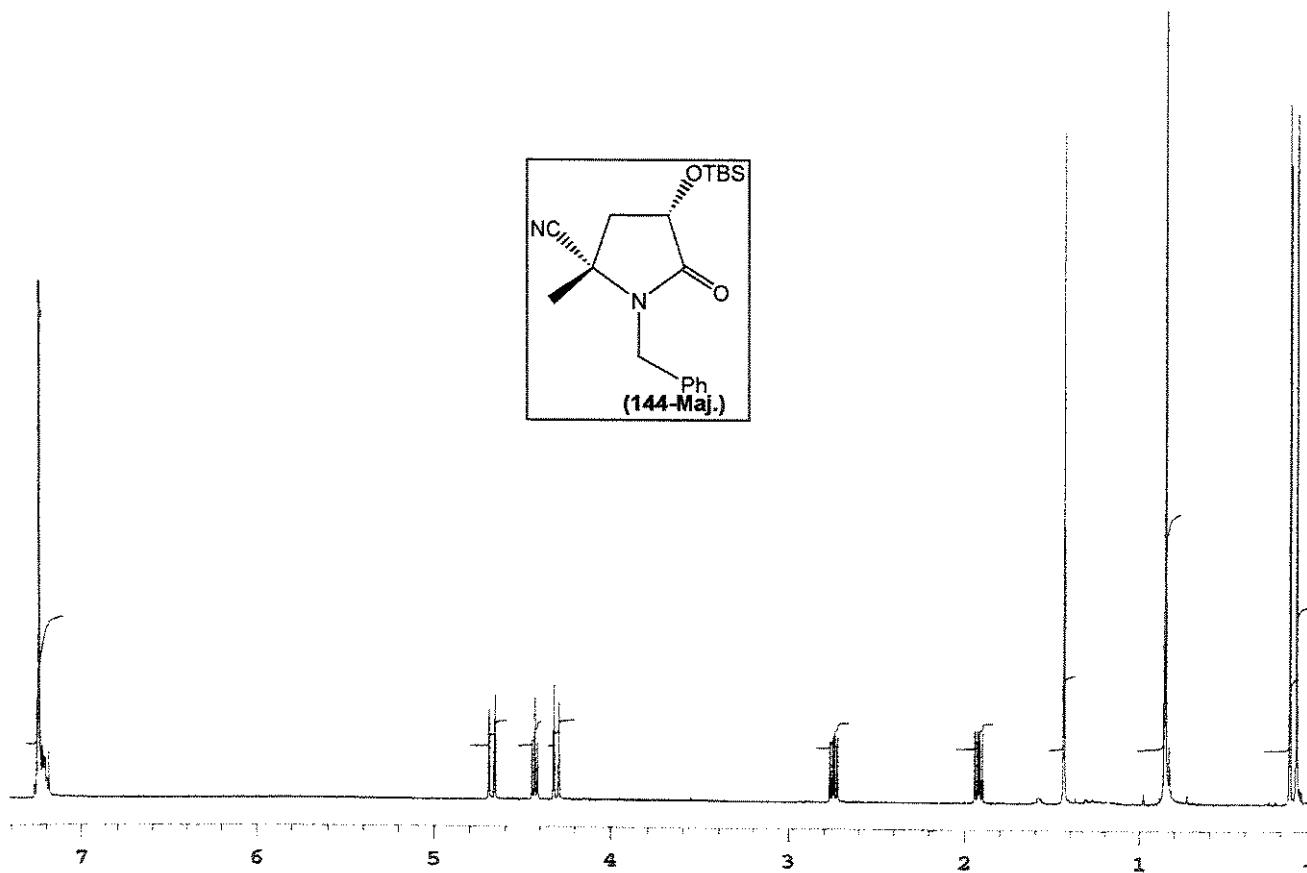
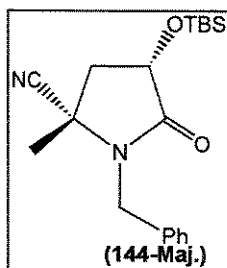
- **Fórmula Molecular:** C₂₃H₂₆N₂O₂. **Massa Molecular:** 362 g.mol⁻¹.
- **Aspecto:** Óleo incolor.
- **RMN ¹H:** δ 0,82 (t, *J*=4,6 Hz, 3H); 1,12-1,42 (m, 5H); 1,91 (m, 1H); 2,62 (m, 1H); 2,97 (dd, *J*=8,8 e 16,3 Hz, 1H); 4,32 (dd, *J*=7,6 e 8,8 Hz, 1H); 4,70 (d, *J*=16,4 Hz, 1H); 4,73 (d, *J*=16,4 Hz, 1H); 4,84 (d, *J*=12,0 Hz, 1H); 5,04 (d, *J*=12,0 Hz, 1H); 7,21-7,43 (m, 10H).



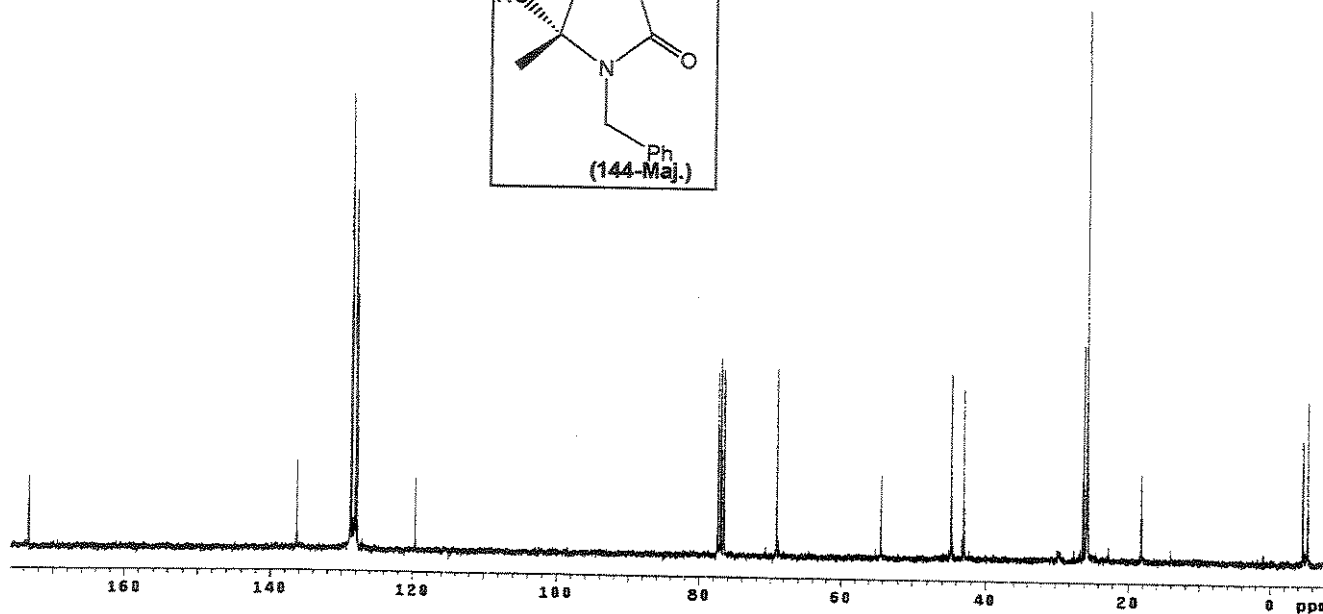
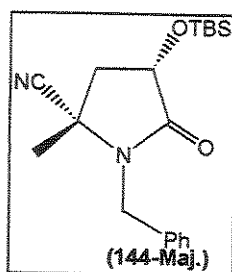
Espectro 151: RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) do composto 139-Min.

(3S, 5S)-3-(*tert*-butildimetilsilil)óxi-1-benzil-5-ciano-5-metil-2-pirrolidinona (144-Maj.)

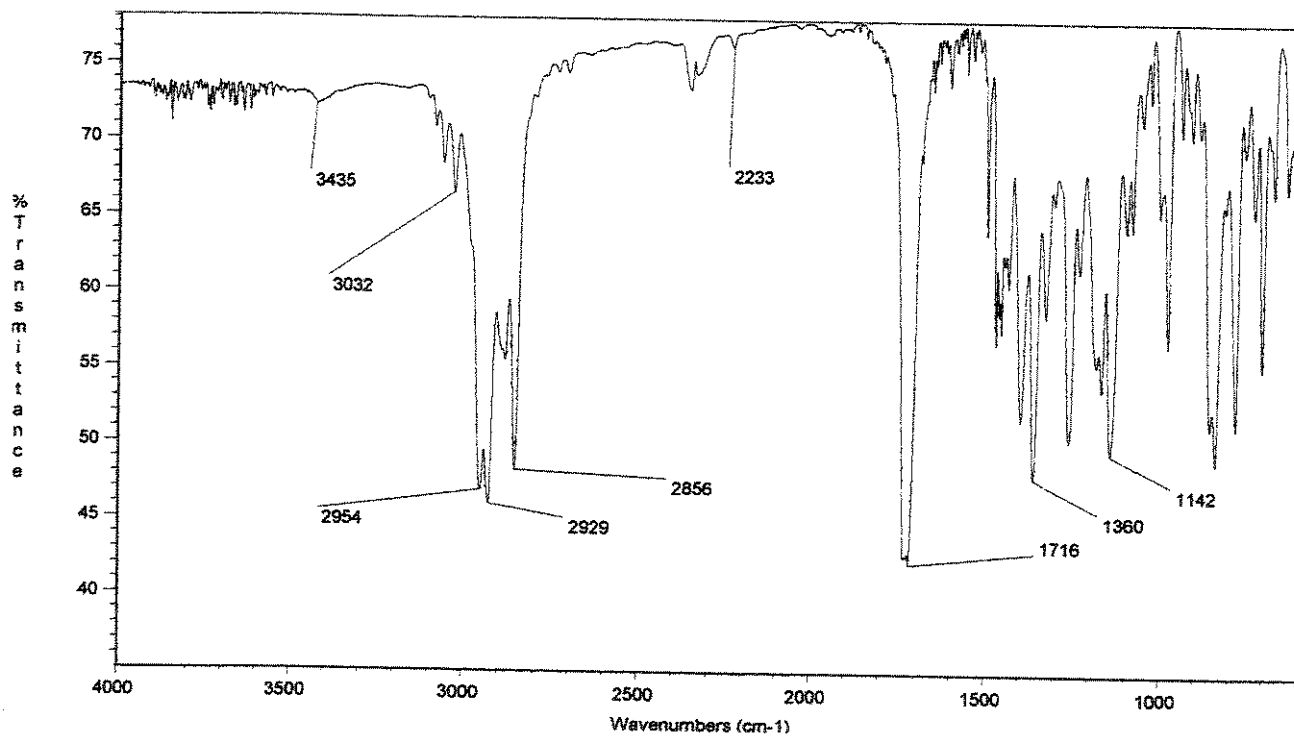
- **Fórmula Molecular:** $C_{19}H_{28}N_2O_2Si$. **Massa Molecular:** 344 g.mol⁻¹.
- **Aspecto:** Sólido incolor. **Rendimento:** 50% (0,079 g), 2 etapas.
- $[\alpha]_{546} = -51,1^\circ$ (c 1,8; CH₂Cl₂); **PF** = 70-71°C.
- **IV** (filme, ν , cm⁻¹): 3032, 2929, 2856, 2233, 1716, 1360.
- **RMN ¹H:** δ 0,11 (s, 3H); 0,15 (s, 3H); 0,85 (s, 9H); 1,43 (s, 3H); 1,92 (dd, $J=8,3$ e 12,9 Hz, 1H); 2,74 (dd, $J=7,8$ e 12,9 Hz, 1H); 4,30 (d, $J=15,4$ Hz, 1H); 4,43 (dd, $J=8,3$ e 7,8 Hz, 1H); 4,67 (d, $J=15,4$ Hz, 1H); 7,24 (s, 5H).
- **RMN ¹³C:** δ 173,3 (C); 136,3 (C); 128,7 (CH); 128,1 (CH); 127,9 (CH); 119,6 (C); 69,1 (CH); 54,3 (C); 44,7 (CH₂); 43,0 (CH₂); 26,1 (CH₃); 25,6 (CH₃); 18,2 (C); -5,3 (CH₃); -5,5 (CH₃).
- **EMAR (70 eV):** m/z , $C_{19}H_{28}N_2O_2Si - C_4H_9$, calculado: 287,12158; observado: 287,12152.



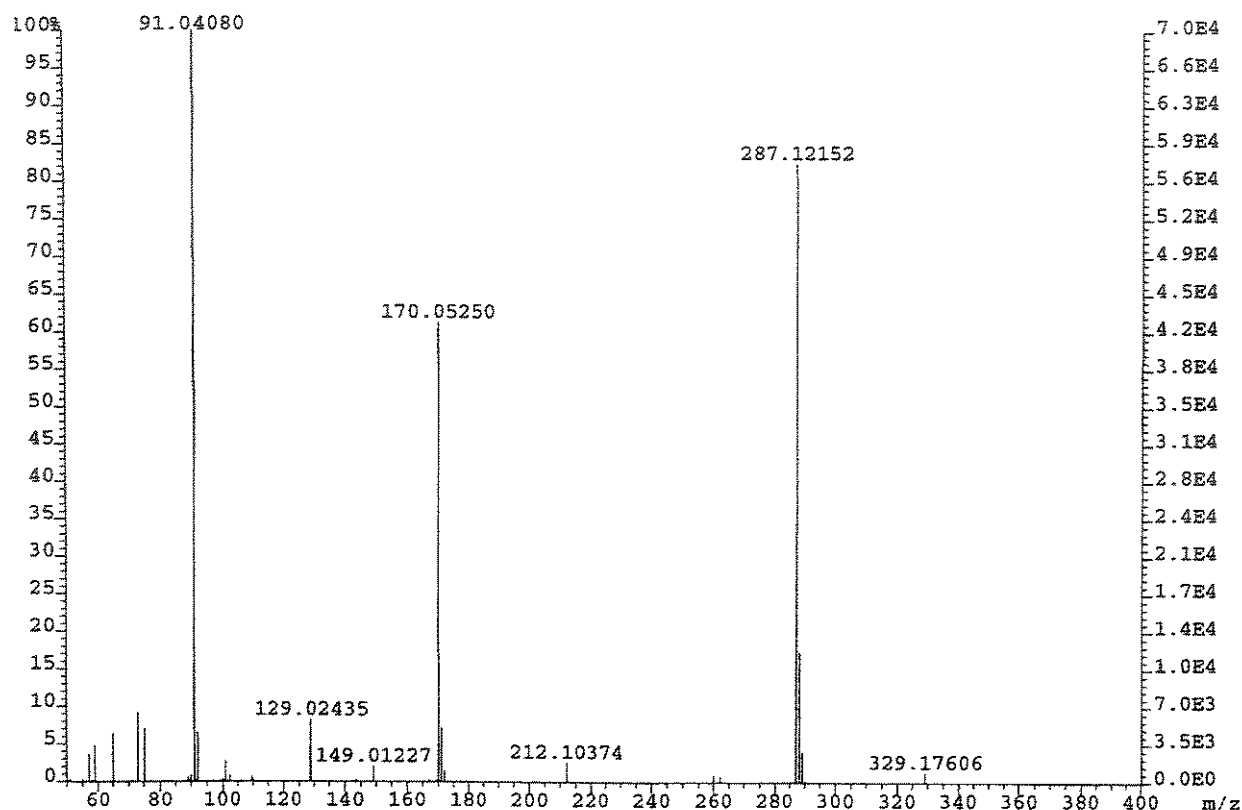
Espectro 152: RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) do composto 144-Maj.



Espectro 153: RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz) do composto 144-Maj.



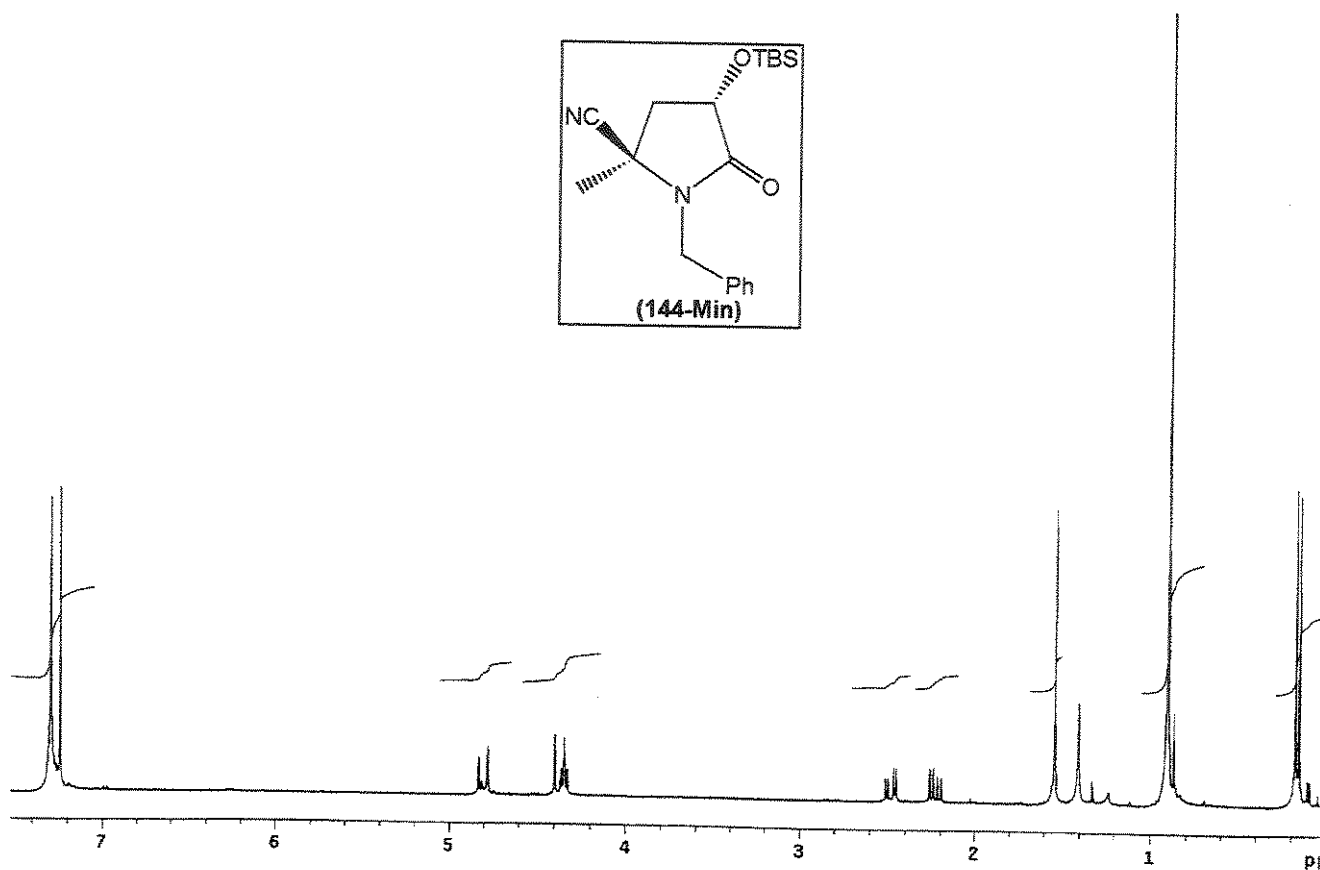
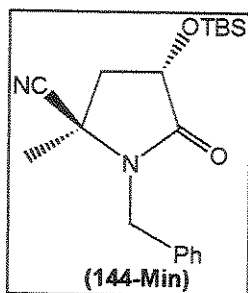
Espectro 154: IV (filme) do composto 144-Maj.



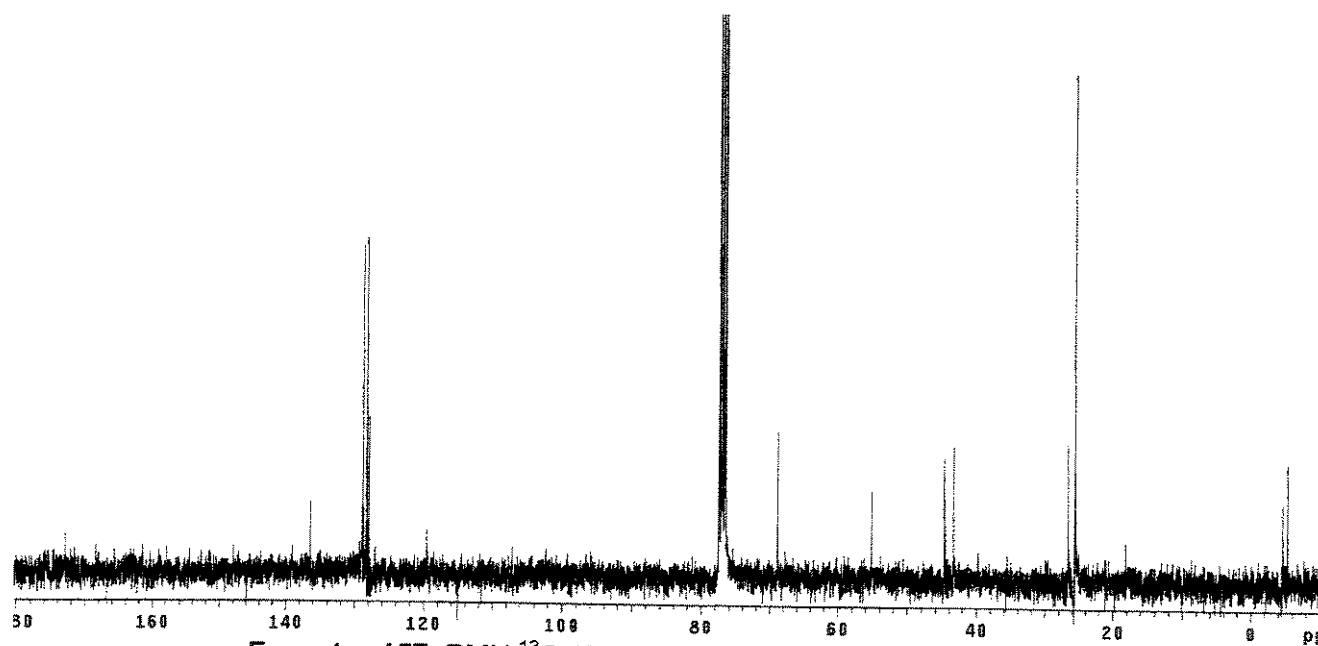
Espectro 155: EMAR (70 eV) do composto 144.

(3*S*, 5*R*)-3-(*tert*-butildimetilsilil)óxi-1-benzil-5-ciano-5-metil-2-pirrolidinona (144-Min.)

- **Fórmula Molecular:** $C_{19}H_{28}N_2O_2Si$. **Massa Molecular:** 344 g.mol^{-1} .
- **Aspecto:** Sólido incolor. **PF=** 70-71°C.
- **IV** (filme, ν , cm^{-1}): 3032, 2929, 2856, 2233, 1716, 1360.
- **RMN ^1H :** δ 0,18 (s, 3H); 0,20 (s, 3H); 0,92 (s, 9H); 1,43 (s, 3H); 2,25 (dd, $J=6,6$ e 13,5 Hz, 1H); 2,48 (dd, $J=4,0$ e 13,5 Hz, 1H); 4,35 (dd, $J=4,0$ e 6,6 Hz, 1H); 4,38 (d, $J=15,4$ Hz, 1H); 4,83 (d, $J=15,4$ Hz, 1H); 7,31 (s, 5H).
- **RMN ^{13}C :** δ 172,8 (C); 136,4 (C); 128,7 (CH); 128,2 (CH); 128,0 (CH); 119,6 (C); 68,8 (CH); 55,1 (C); 44,7 (CH_2); 43,3 (CH_2); 26,6 (CH_3); 25,6 (CH_3); 18,1(C); -4,6 (CH_3); -5,2 (CH_3).
- **EMAR (70 eV):** m/z , $C_{19}H_{28}N_2O_2Si - C_4H_9$, calculado: 287,12158; observado: 287,12214.



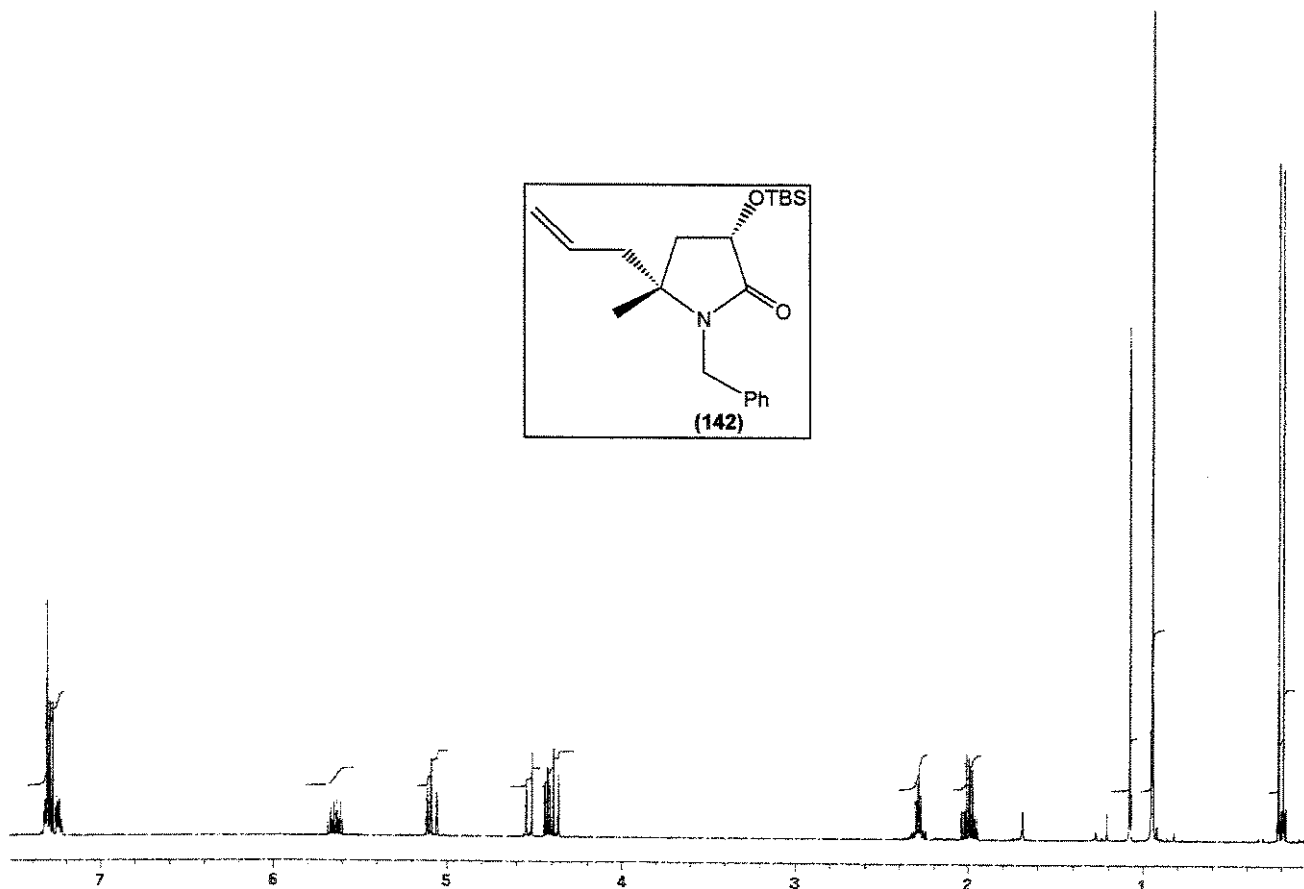
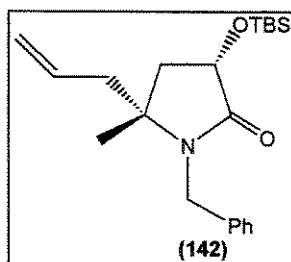
Espectro 156: RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto **144-Min**.



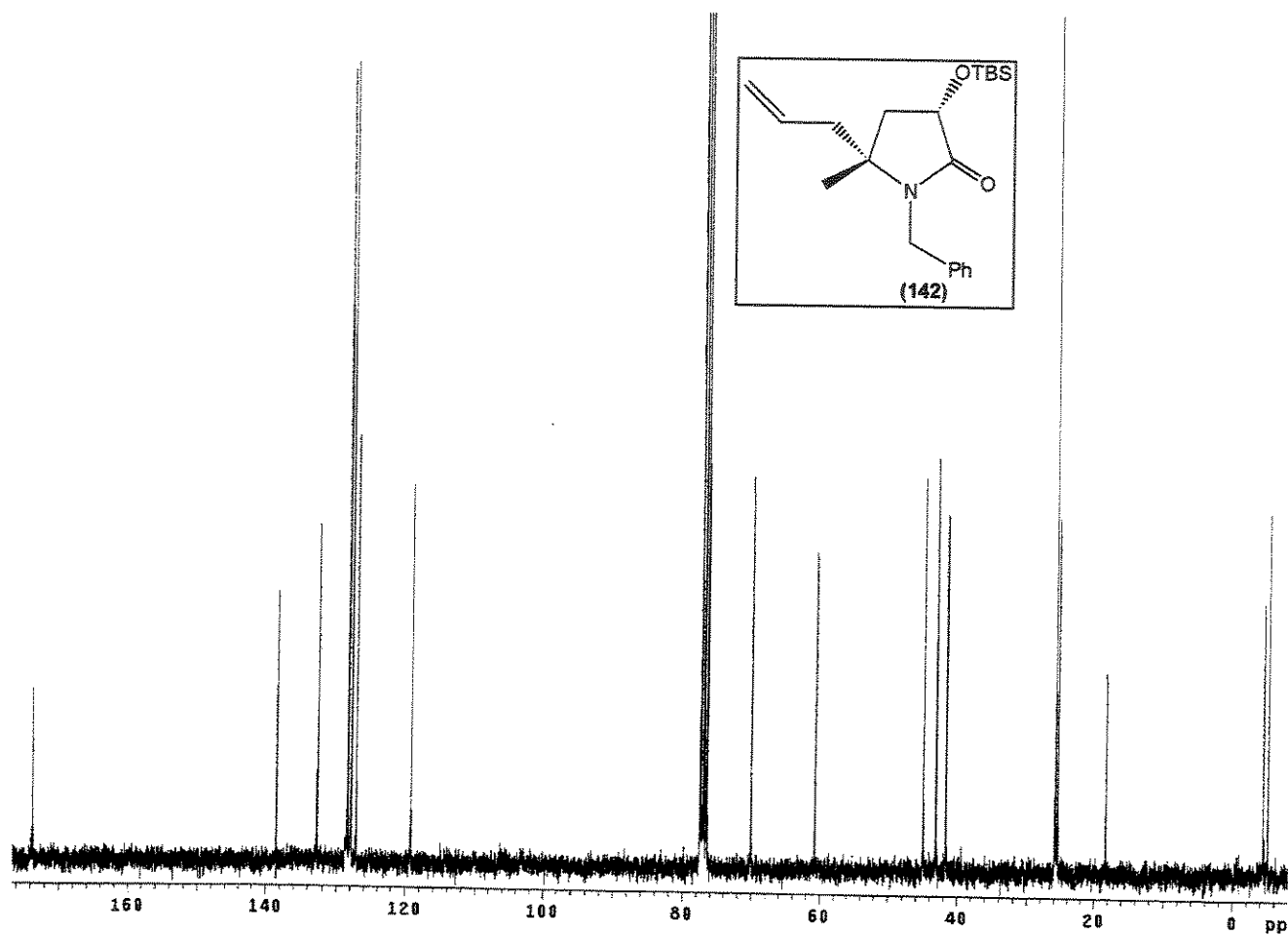
Espectro 157: RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz) do composto **144-Min**.

(3S, 5R)-3-(*tert*-butildimetilsilil)óxi-1-benzil-5-alil-5-metil-2-pirrolidinona (142)

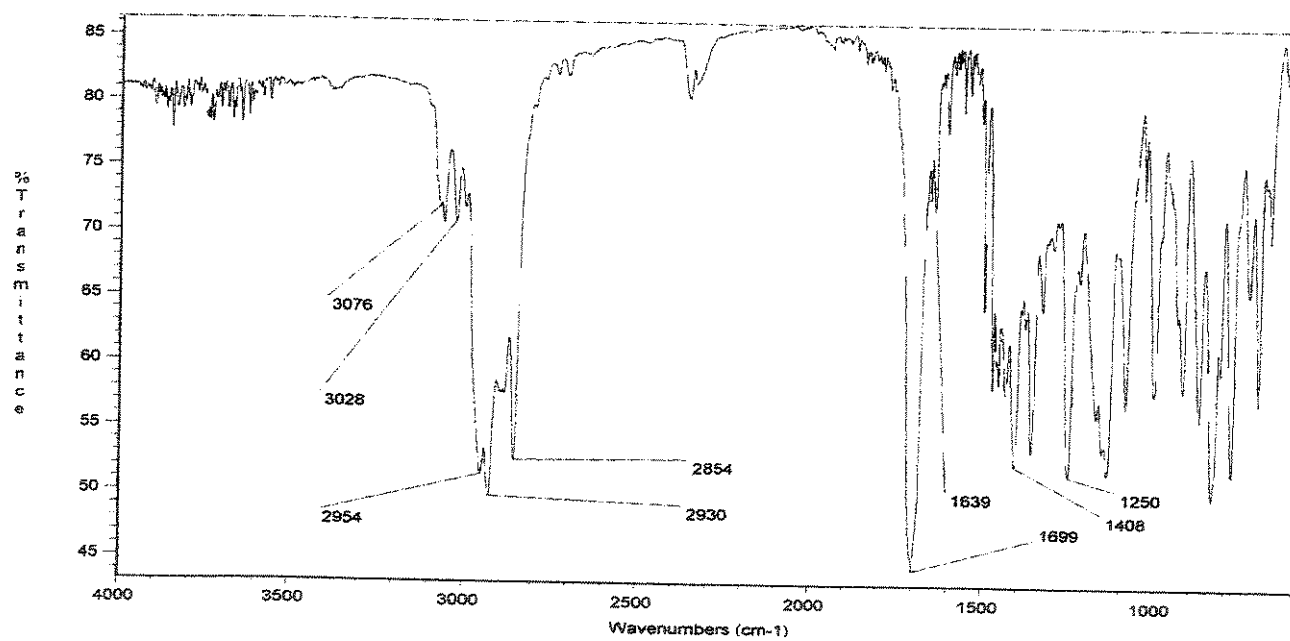
- **Fórmula Molecular:** $C_{21}H_{33}NO_2Si$. **Massa Molecular:** 359 g.mol^{-1} .
- **Aspecto:** Óleo incolor. **Rendimento:** 53% (0,09 g), 2 etapas.
- $[\alpha]_{546} = -25,9^\circ$ (c 1,55; $CHCl_3$).
- **IV** (filme, ν , cm^{-1}): 3076, 3028, 2954, 2930, 2854, 1699, 1639.
- **RMN 1H :** δ 0,18 (s, 3H); 0,22 (s, 3H); 0,95 (s, 9H); 1,01 (s, 3H); 1,97 (dd, $J=7,8$ e $12,9$ Hz, 1H); 2,01 (dd, $J=6,8$ e $12,9$ Hz, 1H); 2,29 (m, 2H); 4,37 (d, $J=15,4$ Hz, 1H); 4,42 (dd, $J=6,8$ e $7,8$ Hz, 1H); 4,52 (d, $J=15,4$ Hz, 1H); 5,07 (ddd, $J=1,5$; 2,0 e $17,2$ Hz, 1H); 5,10 (ddd, $J=1,5$; 2,0 e $10,1$ Hz, 1H); 5,66 (m, 1H); 7,30 (m, 5H).
- **RMN ^{13}C :** δ 173,7 (C); 138,5 (C); 132,7 (CH); 128,4 (CH); 127,9 (CH); 127,1 (CH); 119,2 (CH_2); 70,1 (CH); 60,7 (C); 44,9 (CH_2); 43,1 (CH_2); 41,6 (CH_2); 25,8 (CH_3); 25,4 (CH_3); 18,3 (C); -4,4 (CH_3); -5,1 (CH_3).
- **EMAR (70 eV):** m/z , $C_{21}H_{33}NO_2Si-C_4H_9$, calculado: 302,15763; observado: 302,15765.



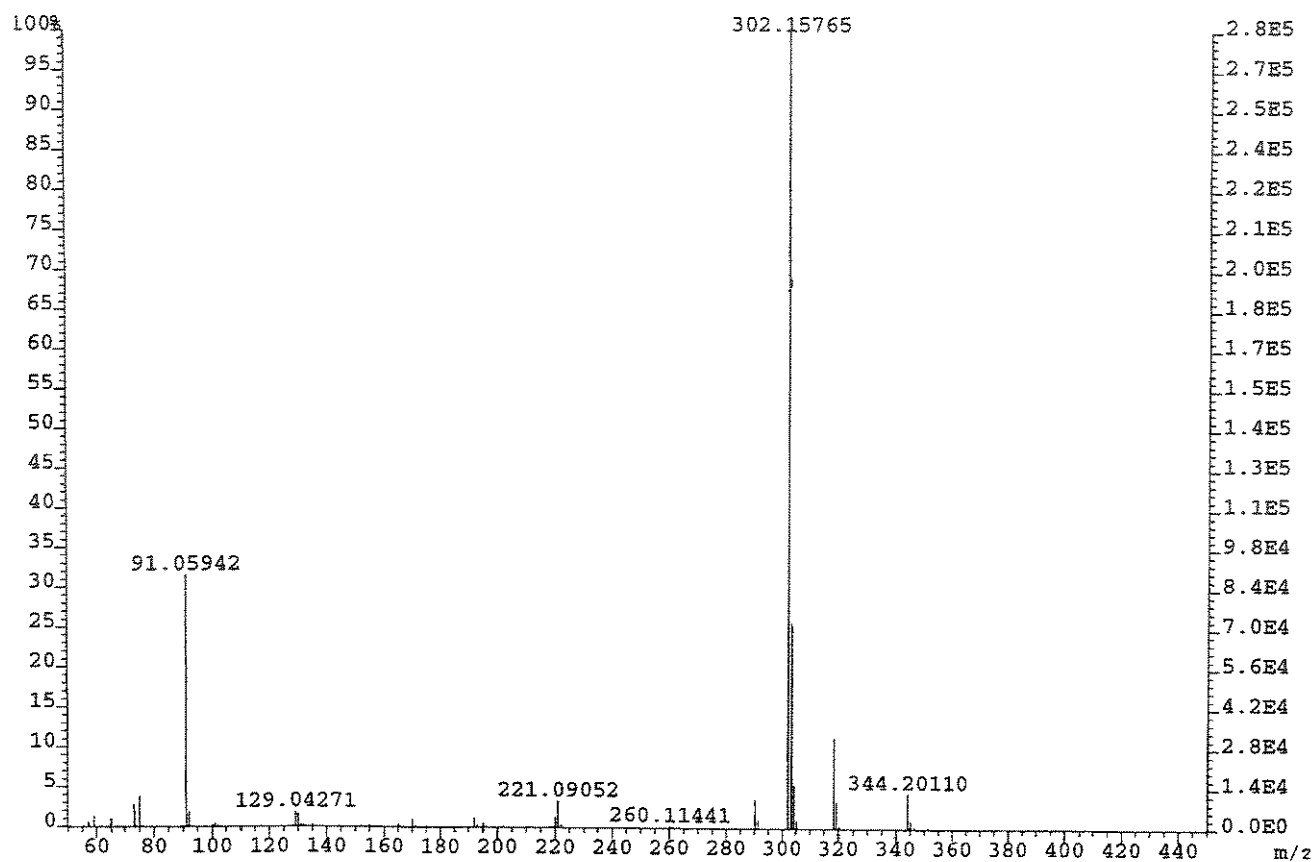
Espectro 158: RMN 1H ($CDCl_3$, 500 MHz) do composto 142.



Espectro 159: RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz) do composto 142.

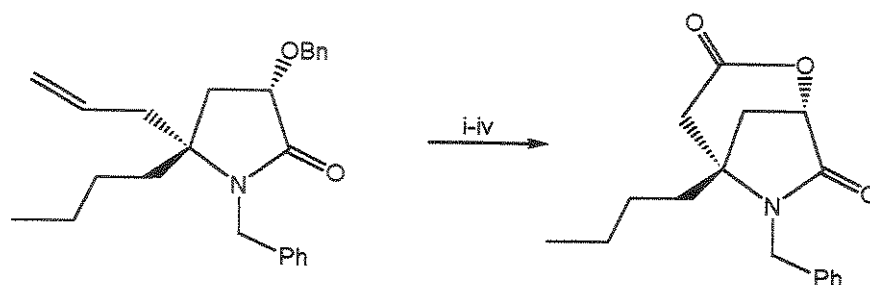


Espectro 160: IV (filme) do composto 142.



Espectro 161: EMAR (70 eV) do composto 142.

3.5.7. Síntese de (1S,5S)-5-butil-6-benzil-2-oxa-6-azabicyclo-[3.2.1]octan-3,7-diona (140)

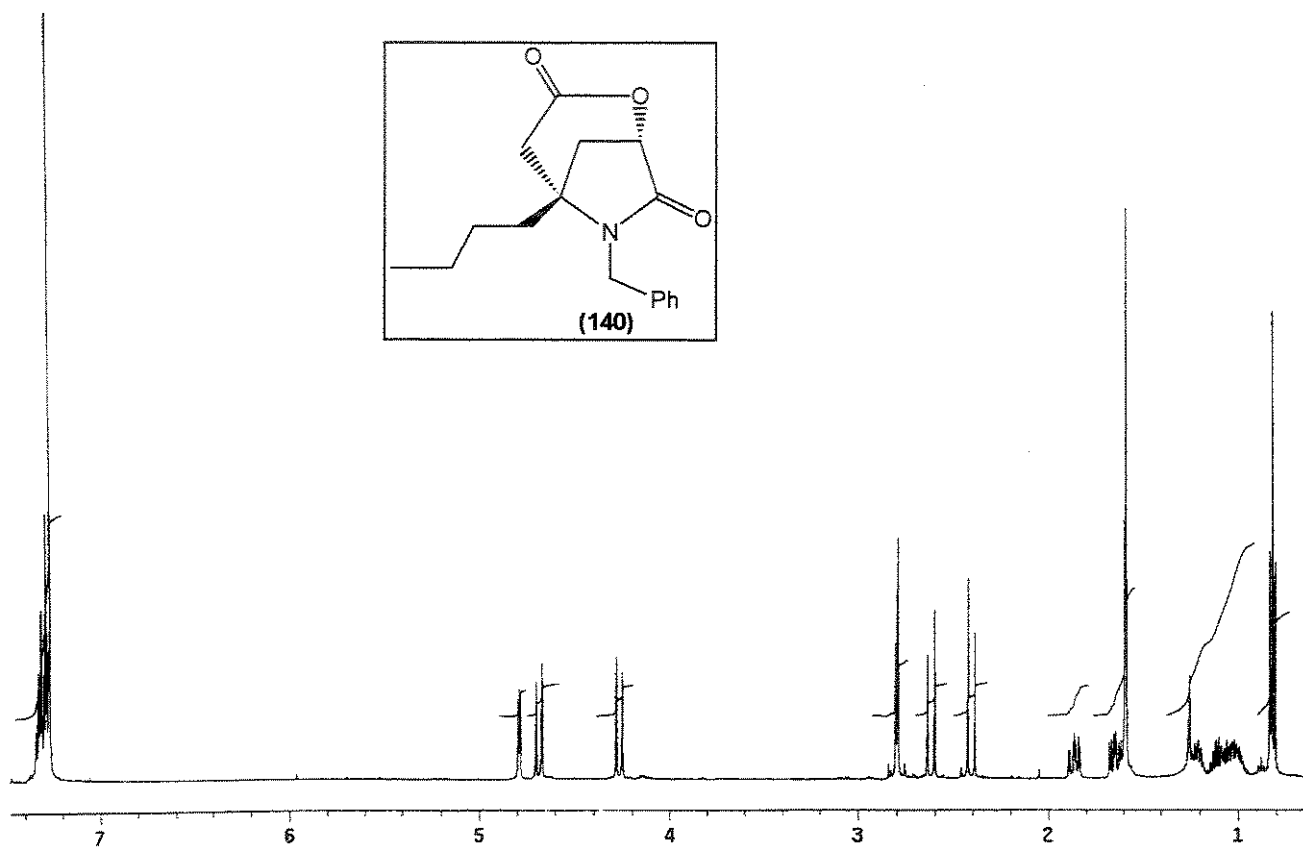


- i) À uma solução contendo o composto **138** (58 mg, 0,1 mmol) em MeOH seco (3 ml), a -78°C , admitiu-se um fluxo de ozônio por 2 horas. Após este tempo, a mistura foi purgada com nitrogênio, adicionou-se 0,2 ml de dimetilsulfeto e a mistura foi mantida sob agitação magnética, a t.a. por 12 horas. Ao final deste tempo, evaporou-se o solvente, adicionou-se clorofórmio (5 ml) e MgSO_4 como secante. Filtrou-se, evaporou-se o solvente e secou-se a vácuo;
- ii) O óleo incolor obtido na etapa anterior foi dissolvido em $t\text{BuOH}$ (0,4 ml), adicionando-se 0,10 ml (0,1 mmol) de 2-metil-2-buten-1-ol. Resfriou-se a 0°C e uma solução aquosa contendo 35 mg (0,4 mmol) de NaClO_2 e 0,1 g (0,8 mmol) de NaH_2PO_4 em 0,3 ml de água foi adicionada. O banho de gelo foi retirado e a mistura foi vigorosamente agitada por 1 hora a temperatura ambiente. Por CCD verificou-se que após este tempo já não havia mais material de partida. Adicionou-se 0,030g de NaHSO_3 , deixou-se agitando por 30 min e extraiu-se com clorofórmio (3 x 3 ml). Secou-se com MgSO_4 e evaporou-se o solvente em rotavapor. Obteve-se 60 mg de um óleo incolor viscoso que foi utilizado na etapa seguinte sem purificação prévia;
- iii) Dissolveu-se o óleo bruto da etapa anterior em acetato de etila (1 ml) e adicionou-se 25 mg de Pd/C a 10%. Em um cilindro apropriado, admitiu-se 15 bar de pressão de hidrogênio e deixou-se a mistura sob agitação magnética, a temperatura ambiente por 5 horas. Ao final deste tempo, aliviou-se a pressão e filtrou-se a mistura em Celite. Evaporou-se o solvente e 0,042 g de um óleo incolor com algum material cristalino foi obtido;
- iv) Dissolveu-se o resíduo em tolueno, adicionou-se 5 mg de ácido *p*-toluenosulfônico monoidratado e aqueceu-se ao refluxo (110°C) por 1,5 horas. Evaporou-se o solvente em evaporador rotatório. O produto foi purificado por cromatografia em coluna empregando hexano/AcOEt (50:50, v/v) como eluente.

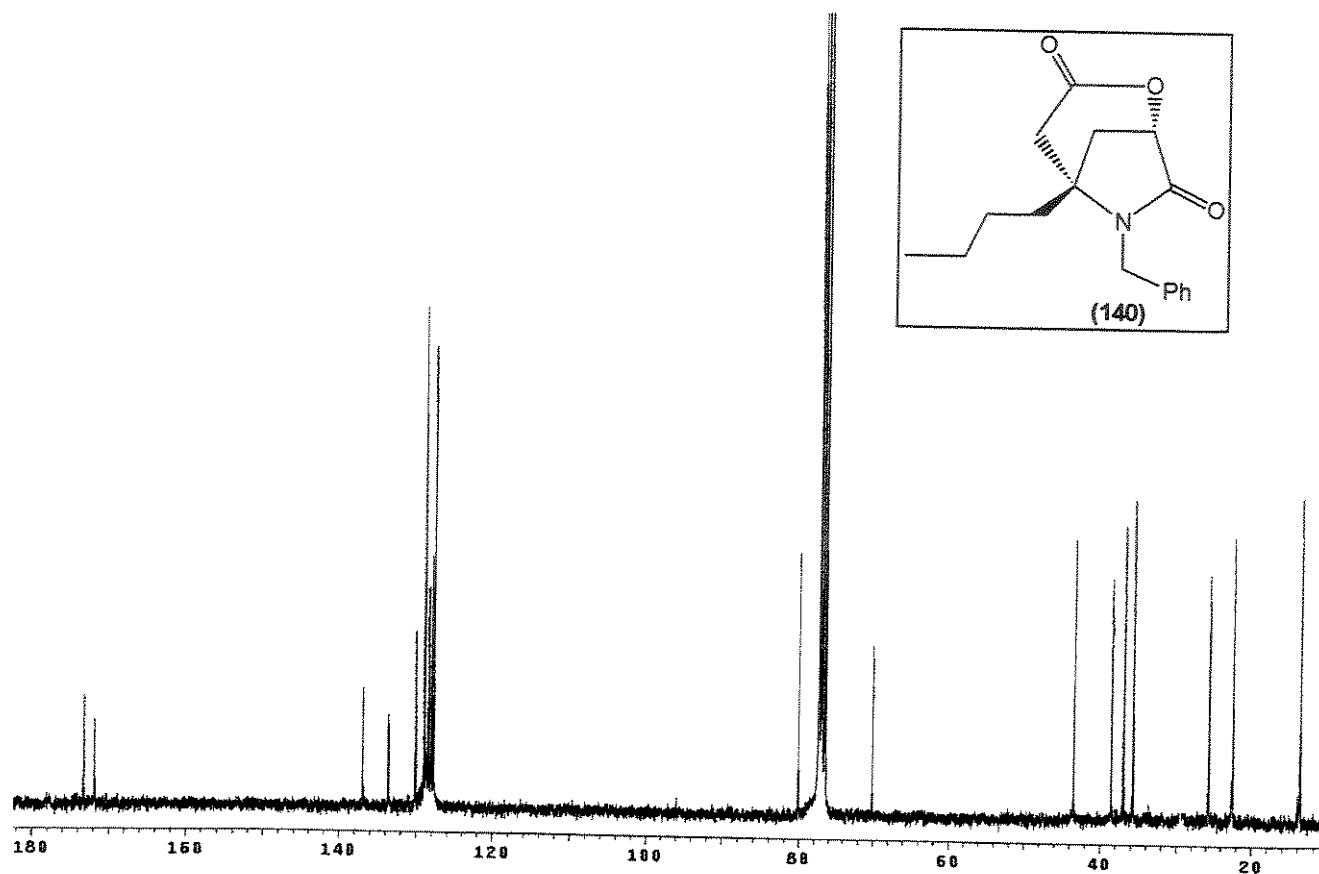
(1S,5S)-5-butil-6-benzil-2-oxa-6-azabicyclo-[3.2.1]octan-3,7-diona (140)

- **Fórmula Molecular:** $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_3$. **Massa Molecular:** 287 g.mol^{-1} .
- **Aspecto:** Óleo incolor. **Rendimento:** 25% (11 mg), 4 etapas.
- **IV** (filme, ν , cm^{-1}): 2956, 2929, 2872, 1788, 1699, 1400. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +33,3^{\circ}$ (c 0,2, CHCl_3).

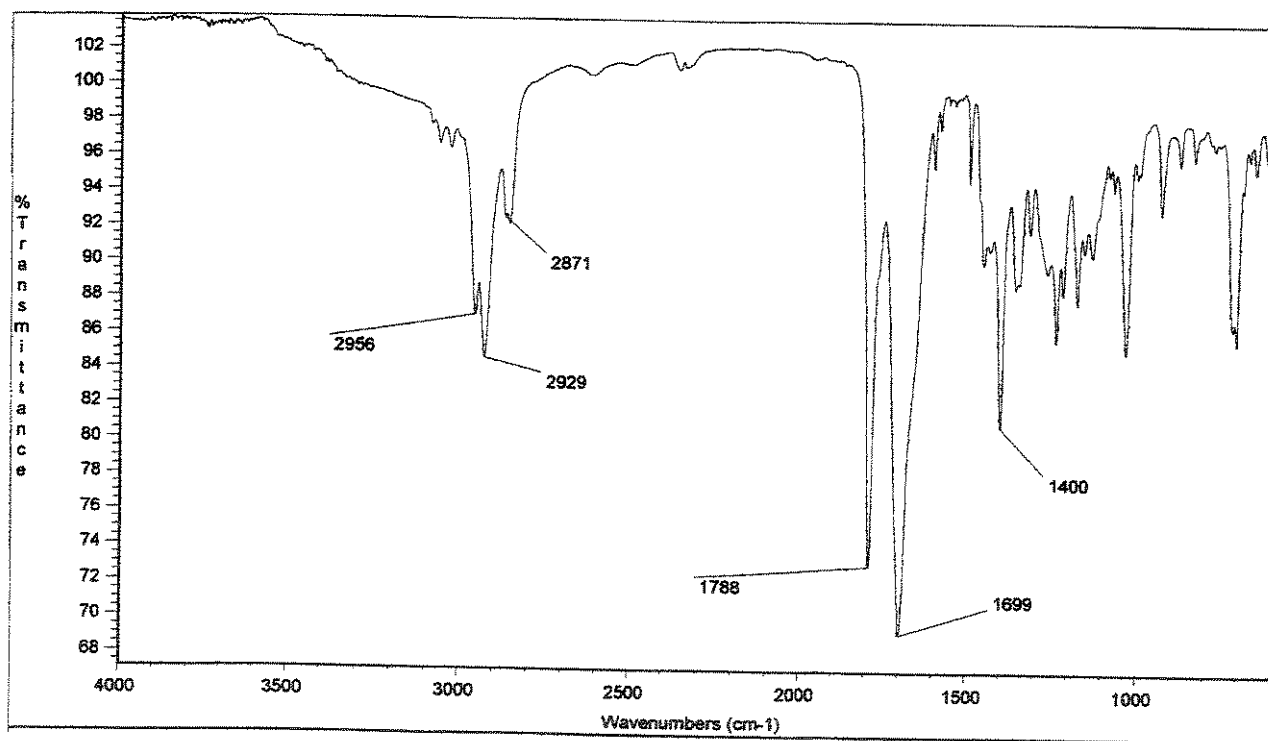
- **RMN ^1H** (CDCl_3 , TMS, ppm): δ 0,75 (t, $J=7,0$ Hz, 3H); 0,98 (m, 4H); 1,57 (m, 1H); 1,77 (m, 1H); 2,33 (d, $J=18,3$ Hz, 1H); 2,55 (d, $J=18,3$ Hz, 1H); 2,73 (dd, $J=2,5$ e 4,8 Hz, 2H); 4,19 (d, $J=15,4$ Hz, 1H); 4,61 (d, $J=15,4$ Hz, 1H); 4,71 (dd, $J=2,5$ e 4,8 Hz, 1H); 7,23 (m, 5H).
- **RMN ^{13}C** (CDCl_3 , ppm): δ 13,7 (CH_3); 22,5 (CH_2); 25,7 (CH_2); 35,7 (CH_2); 36,9 (CH_2); 38,5 (CH_2); 43,5 (CH_2); 70,1 (C); 80,1 (CH); 127,8 (CH); 128,0 (CH); 128,8 (CH); 136,9 (C); 171,8 (C); 173,3 (C).
- **EMAR** (70 eV): m/z , $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_3$, calculado: 287,15214; observado: 287,15266.



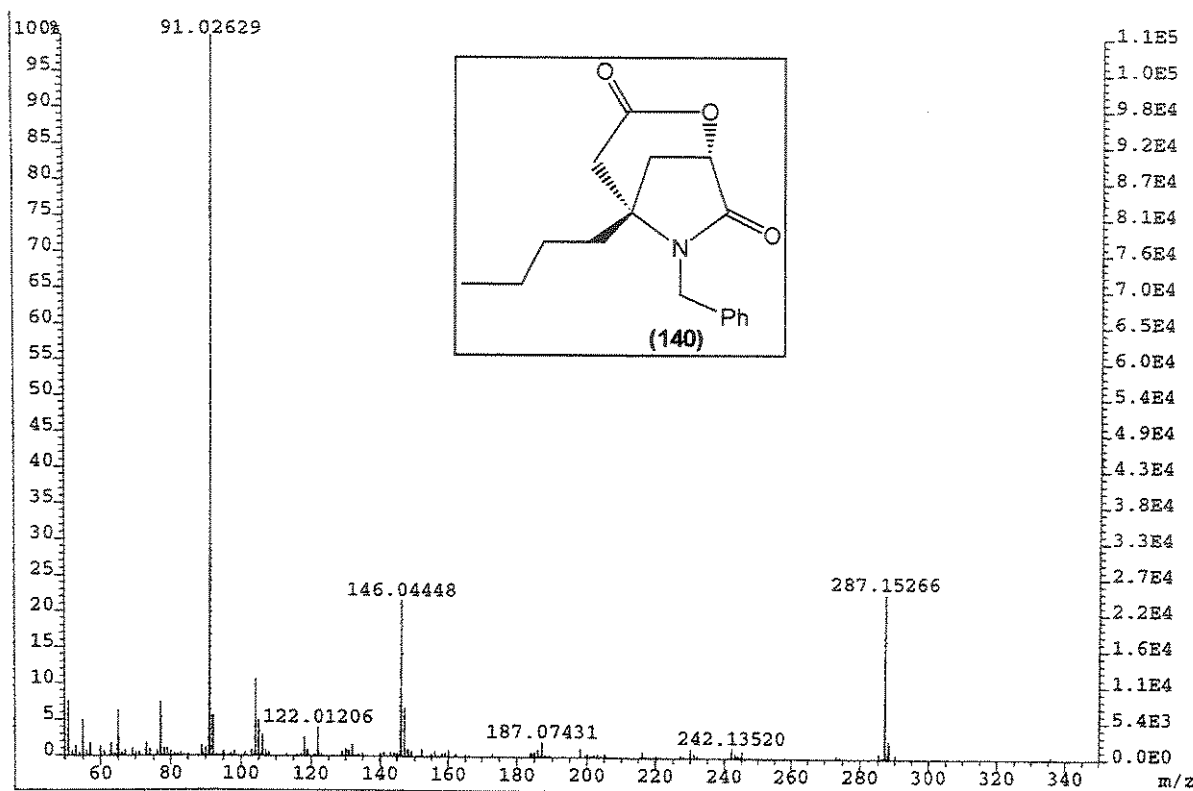
Espectro 162: RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 140.



Espectro 163: RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125,5 MHz) do composto 140.



Espectro 164: IV (filme) do composto 140.



Espectro 165: EMAR (70 eV) do composto 140.

3.5.8. Síntese de *p*-metoxibenxiloximetiltributilestanho (PMBOCH₂SnBu₃) e benxiloximetiltributilestanho (BnOCH₂SnBu₃)

3.5.8.1. Preparação da solução de ICH₂ZnI:

Em um balão bitubulado de 50 ml, pesou-se 33 mg (0,1 mmol) de acetato cúprico monoidratado, dissolveu-se em 2 ml de ácido acético glacial a 80°C e, em seguida, adicionou-se 1,3 g (20,5 mmol) de zinco em pó. A mistura foi agitada por 2 min e o solvente foi decantado e removido. A liga Zn/Cu assim formada foi lavada mais três vezes com ácido acético glacial quente e mais três vezes com éter etílico. Após remoção do excesso de solvente com fluxo de argônio, secou-se a liga metálica em vácuo por 2 horas. O balão foi então flambado sob fluxo de argônio, acoplou-se um funil de adição, adicionou-se 3 ml de THF anidro e algumas gotas de ICH₂I. No funil de adição, preparou-se uma solução contendo 1,6 ml (5,3 g, 19,8 mmol) de ICH₂I em 7 ml de THF e adicionou-se lentamente sobre a suspensão da liga metálica, de modo que a temperatura não ultrapassasse os 40°C. Após 30 min de adição a mistura foi mantida a temperatura ambiente e atmosfera inerte por mais 2,5 horas. Após este tempo, a solução apresentava-se púrpura e foi filtrada sob atmosfera inerte. A solução de organozinco assim obtida foi utilizada logo após o seu preparo.

3.5.8.2. Síntese do iodeto de metiltributilestanho:

À solução do organozinco recém preparada (19,8 mmol), adicionou-se uma solução contendo 3,1 ml de cloreto de tributilestanho em 7 ml de THF e manteve-se sob agitação magnética a temperatura ambiente por 40 horas. Ao final deste tempo, a mistura reacional apresentava-se como uma solução incolor. Foi diluída com 50 ml de éter de petróleo, a fase orgânica foi separada, lavada com 2 x 10 ml de água destilada e seca com MgSO_4 . O solvente foi removido em evaporador rotatório. Obteve-se 6,0 g (14 mmol) de um óleo levemente amarelado que foi utilizado na etapa seguinte sem purificação prévia.

3.5.8.3. Síntese de *p*-metoxibenziloximetiltributilestanho ($\text{PMBOCH}_2\text{SnBu}_3$) e benzilometiltributilestanho ($\text{BnOCH}_2\text{SnBu}_3$)

Em um balão monotubulado de 125 ml, sob atmosfera inerte, pesou-se 0,9 g de NaH (suspensão 50% em óleo mineral) e lavou-se com THF por 3 vezes. Adicionou-se 42 ml de THF anidro e 14,4 mmol de álcool *p*-metoxibenzílico (PMBOH) ou álcool benzílico (BnOH), mantendo-se esta mistura sob vigorosa agitação magnética por 1,5 horas. Sobre a solução do alcóxido foi canulada a solução contendo o iodeto de metiltributilestanho, obtido na etapa anterior, mantendo-se esta solução a temperatura ambiente, sob atmosfera inerte e agitação magnética vigorosa, por 48 horas. A mistura foi então diluída com 200 ml de éter de petróleo, lavada com 3 x 20 ml de água destilada e seca com MgSO_4 . O solvente foi removido em evaporador rotatório e o óleo restante foi seco à vácuo. A purificação foi feita em cromatografia em coluna, utilizando-se hexano/AcOEt (90:10, v/v).

p-metoxibenziloximetiltributilestanho (147)

- **Fórmula Molecular:** $\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{O}_2\text{Sn}$. **Massa Molecular:** 583 g.mol^{-1} .
- **Aspecto:** Óleo incolor. **Rendimento:** 49% (4,0 g), 2 etapas.
- **RMN ^1H** (CDCl_3 , TMS, ppm): δ 0,81 (m, 15H); 1,25 (m, 6H); 1,42 (m, 6H); 3,62 (s, 2H); 3,73 (s, 3H); 4,27 (s, 2H); 6,80 (d, $J=8,6$ Hz, 2H); 7,16 (d, $J=8,6$ Hz, 2H).
- **RMN ^{13}C** (CDCl_3 , ppm): δ 8,9 (CH_2); 13,5 (CH_3); 27,2 (CH_2); 29,1 (CH_2); 55,2 (CH_3); 61,2 (CH_2); 76,8 (CH_2); 113,7 (CH); 129,2 (CH); 131,2 (C); 159,2 (C).

benziloximetiltributilestanho (148)

- **Fórmula Molecular:** $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{OSn}$. **Massa Molecular:** 553 g.mol^{-1} .
- **Aspecto:** Óleo incolor. **Rendimento:** 47% (3,6 g), 2 etapas.
- **RMN ^1H** (CDCl_3 , TMS, ppm): δ 0,85 (m, 15H); 1,27 (m, 6H); 1,47 (m, 6H); 3,71 (s, 2H); 4,38 (s, 2H); 7,27 (m, 5H).

3.5.9. Procedimento geral para a adição de *p*-metoxibenziloximetilítio (PMBOCH₂Li) e benziloximetilítio (BnOCH₂Li) à imidas:

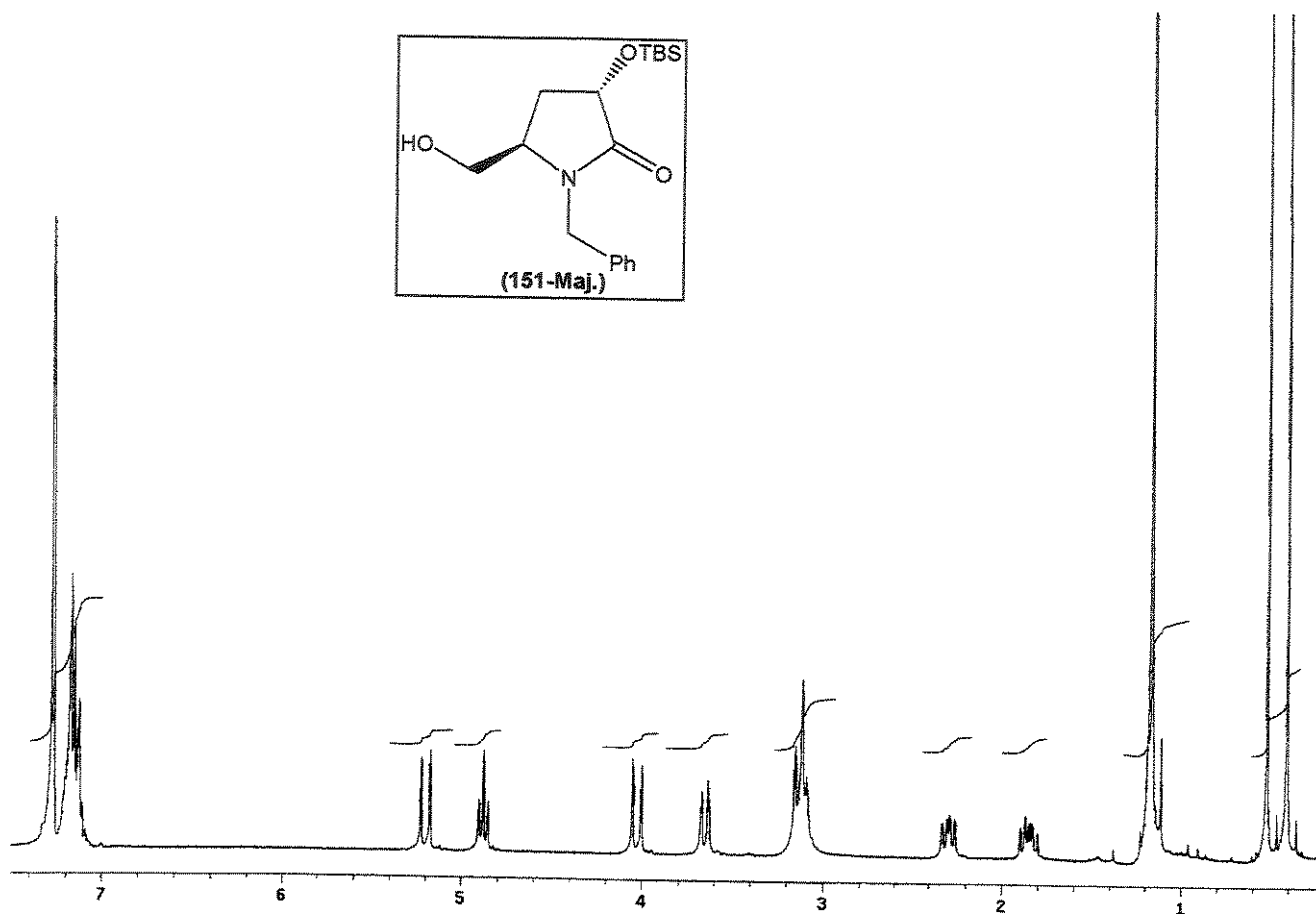
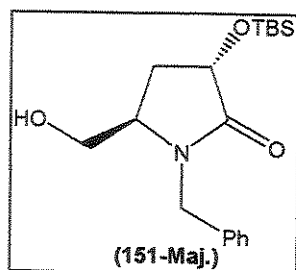
Em um balão monotubulado de 25 ml, sob atmosfera inerte, pesou-se 1,4 g (3,1 mmol) da alcoxistana, adicionou-se 10 ml de THF anidro e esfriou-se a -78°C. Adicionou-se 1,1 ml (2,8 mmol) de uma solução 2,6 M de ⁿBuLi em hexano e deixou-se nesta temperatura por 5 min. Adicionou-se, então, uma solução contendo 0,3 g (0,9 mmol) da imida dissolvida em 2 ml de THF e 0,9 ml (7,8 mmol) de DMPU. O acompanhamento da reação foi feito por CCD. Após 1 h a -78°C, observou-se que a imida havia sido totalmente consumida. Adicionou-se 1 ml de NH₄Cl sat., deixou-se a mistura atingir a temperatura ambiente e extraiu-se com 3 x 10 ml de clorofórmio. Lavou-se a fase orgânica com uma solução saturada de NaCl, secou-se com MgSO₄ e evaporou-se o solvente em rotavapor. Este óleo bruto foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando-se sílica 230-400 mesh e hexano/AcOEt (73:27, v/v) como eluente.

3.5.10. Procedimento geral para a redução das hidroxilactamas 149-150 com Et₃SiH

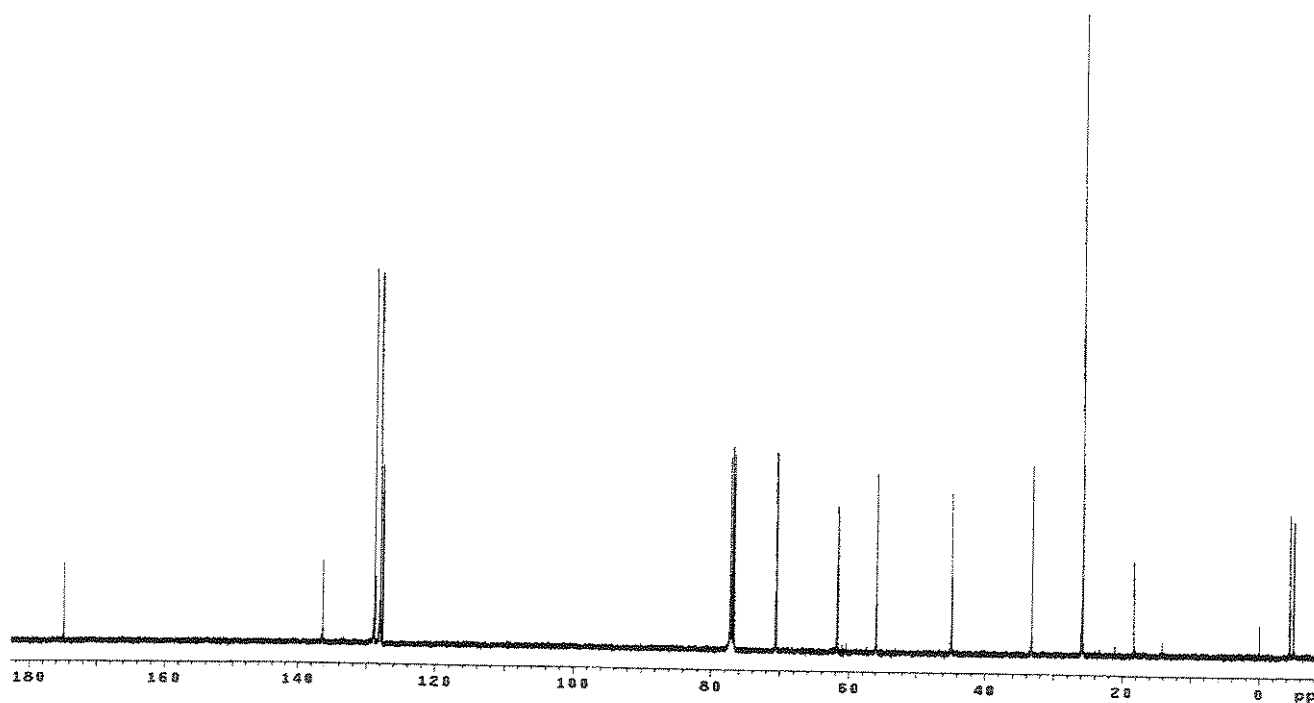
Em um balão monotubulado de 25 ml, pesou-se 0,5 mmol da hidroxilactama e dissolveu-se em 8 ml de CH₂Cl₂ anidro. Esfriou-se a -78°C, sob atmosfera inerte, adicionou-se 0,3 ml (2,2 mmol) de trietilsilano e 0,1 ml (1,1 mmol) de BF₃.OEt₂, gota-a-gota. A temperatura foi aumentada para 0°C e a mistura mantida sob agitação magnética por 2 horas. Ao final, adicionou-se água e extraiu-se com clorofórmio. Secou-se com MgSO₄ e evaporou-se o solvente. O óleo restante foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando-se sílica 70-230 mesh e hexano/AcOEt (60:40 a 50:50, v/v) como eluente. Rendimento: 81% (0,15 g).

(3*S*,5*R*)-3-(*terc*-butildimetilsilil)óxi-5-hidroximetil-1-benzil-2-pirrolidinona (151-Maj.)

- **Fórmula Molecular:** C₁₈H₂₉NO₃Si. **Massa Molecular:** 335 g.mol⁻¹.
- **Aspecto:** Óleo incolor. **Rendimento:** 51% (92 mg), isolado da mistura regio e diastereoisomérica.
- **[α]_D²⁵:** -143,6° (c 3,6; AcOEt).
- **IV** (filme, ν, cm⁻¹): 3408 (largo), 3030, 2960, 2927, 2856, 1693, 1462, 1252.
- **RMN ¹H** (C₆D₆, ppm): 0,41 (s, 3H); 0,52 (s, 3H); 1,17 (s, 9H); 1,85 (m, 1H); 2,29 (m, 1H); 3,12 (m, 3H); 3,65 (dd, *J*=2,2 e 12,1 Hz, 1H); 4,03 (d, *J*=15,0 Hz, 1H); 4,88 (t, *J*=8,0 Hz, 1H); 5,20 (d, *J*=15,0 Hz, 1H); 7,19 (m, 5H).
- **RMN ¹³C** (CDCl₃, ppm): δ -5,1 (CH₃); -4,5 (CH₃); 18,3 (C); 25,8 (CH₃); 33,2 (CH₂); 44,8 (CH₂); 55,9 (CH); 61,7 (CH₂); 70,5 (CH); 127,7 (CH); 128,0 (CH); 128,8 (CH); 136,3 (C); 174,8 (C).
- **EMAR** (70 eV): *m/z*, C₁₈H₂₉NO₃Si-C₄H₉, calculado: 278,12125; observado: 278,12122.

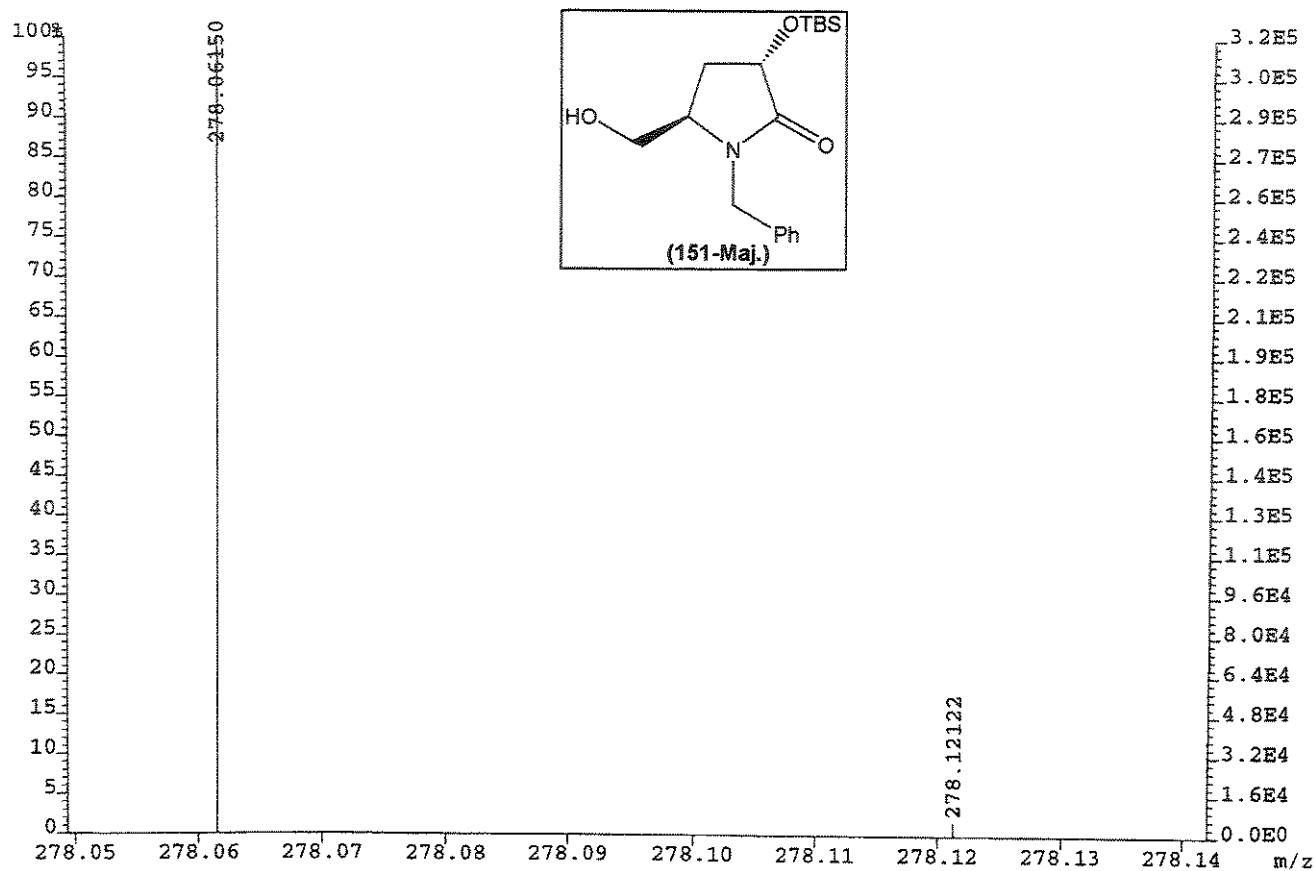


Espectro 166: RMN ^1H (C_6D_6 , 500 MHz) do composto 151-Maj.

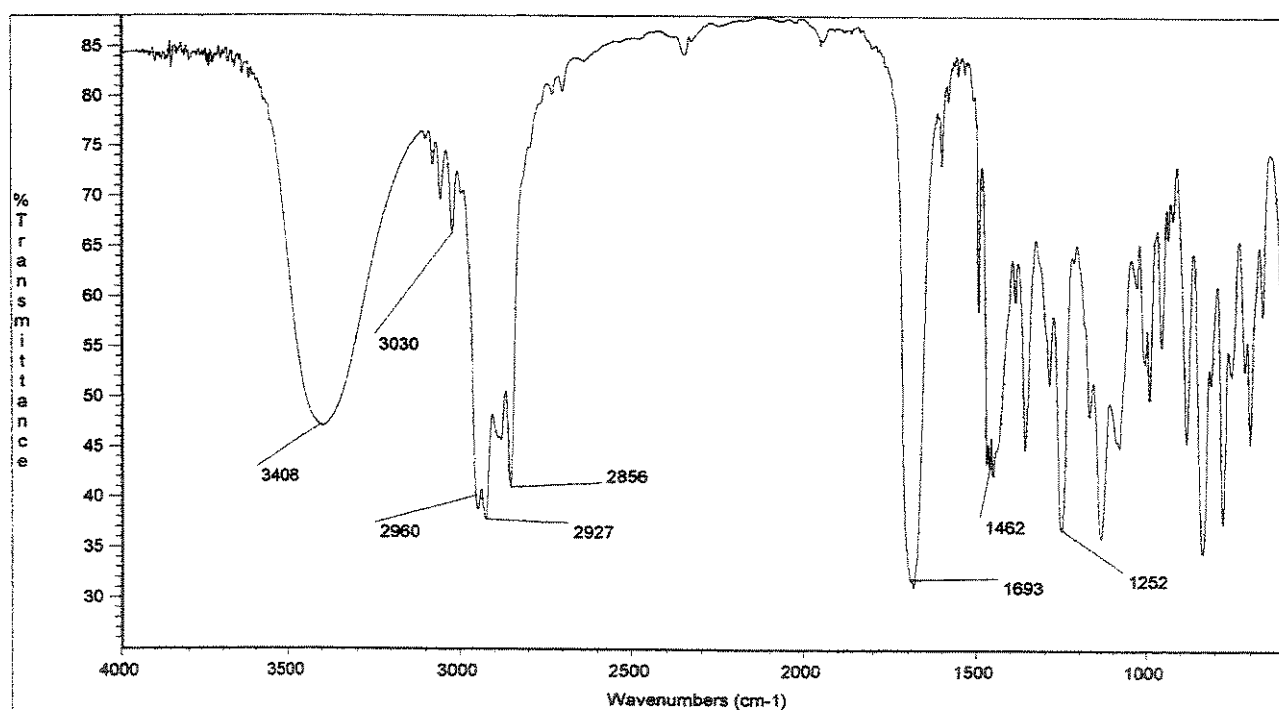


Espectro 167: RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz) do composto 151-Maj.

275



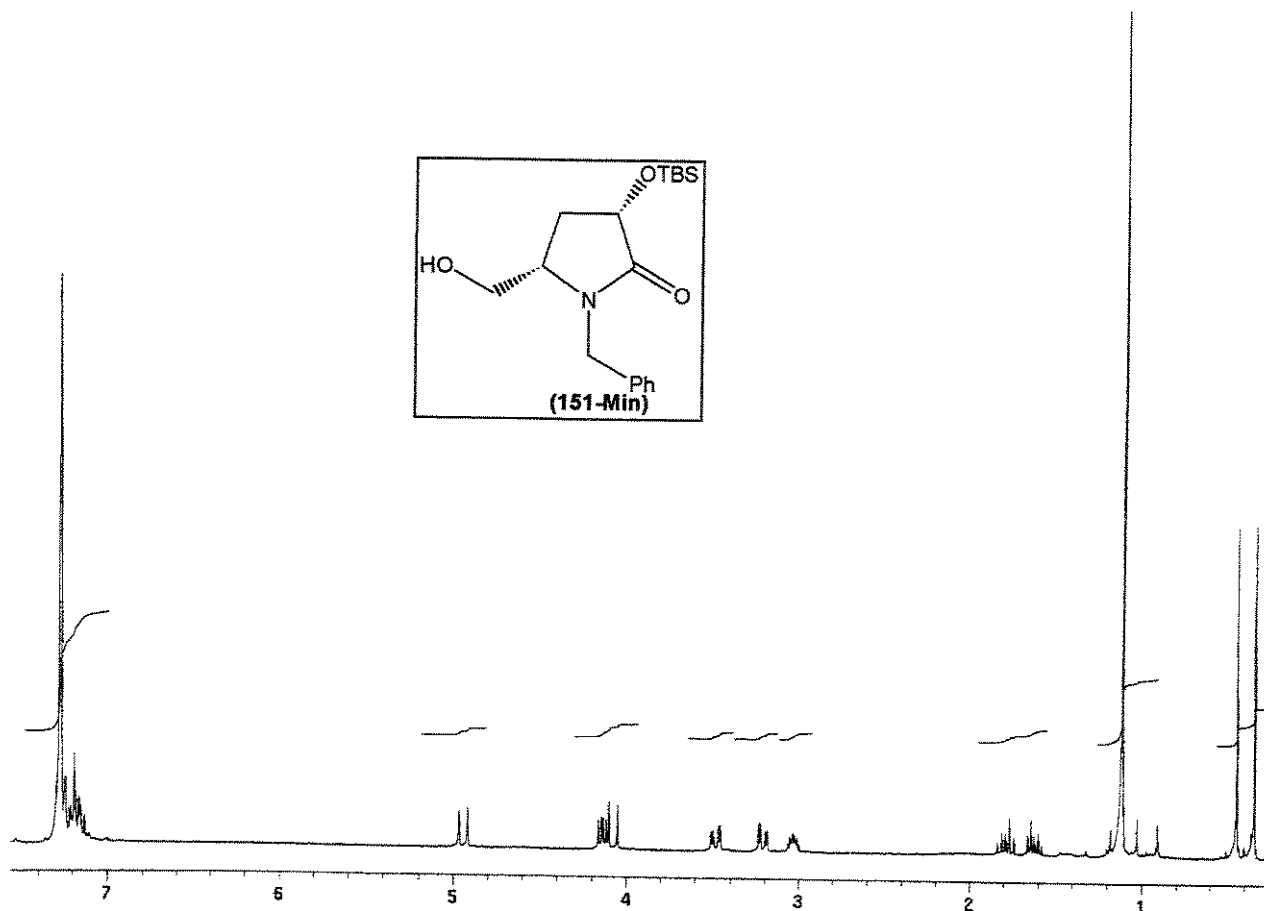
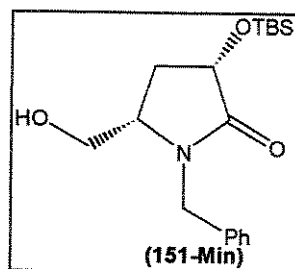
Espectro 168: EMAR (70 eV) do composto 151-Maj.



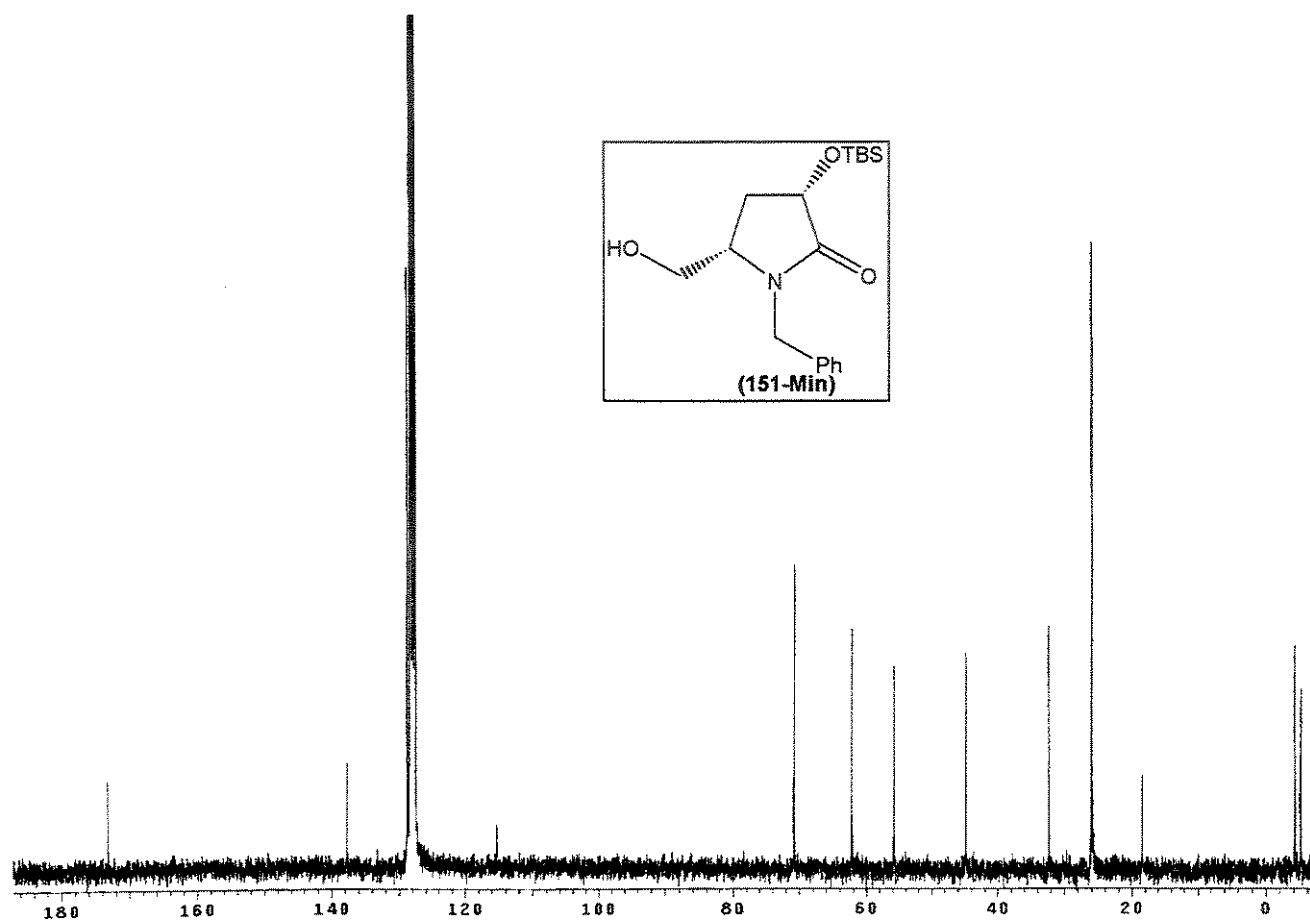
Espectro 169: IV (filme) do composto 151-Maj.

(3S,5S)-3-(*tert*-butildimetilsilil)óxi-5-hidroximetil-1-benzil-2-pirrolidinona (151-Min.)

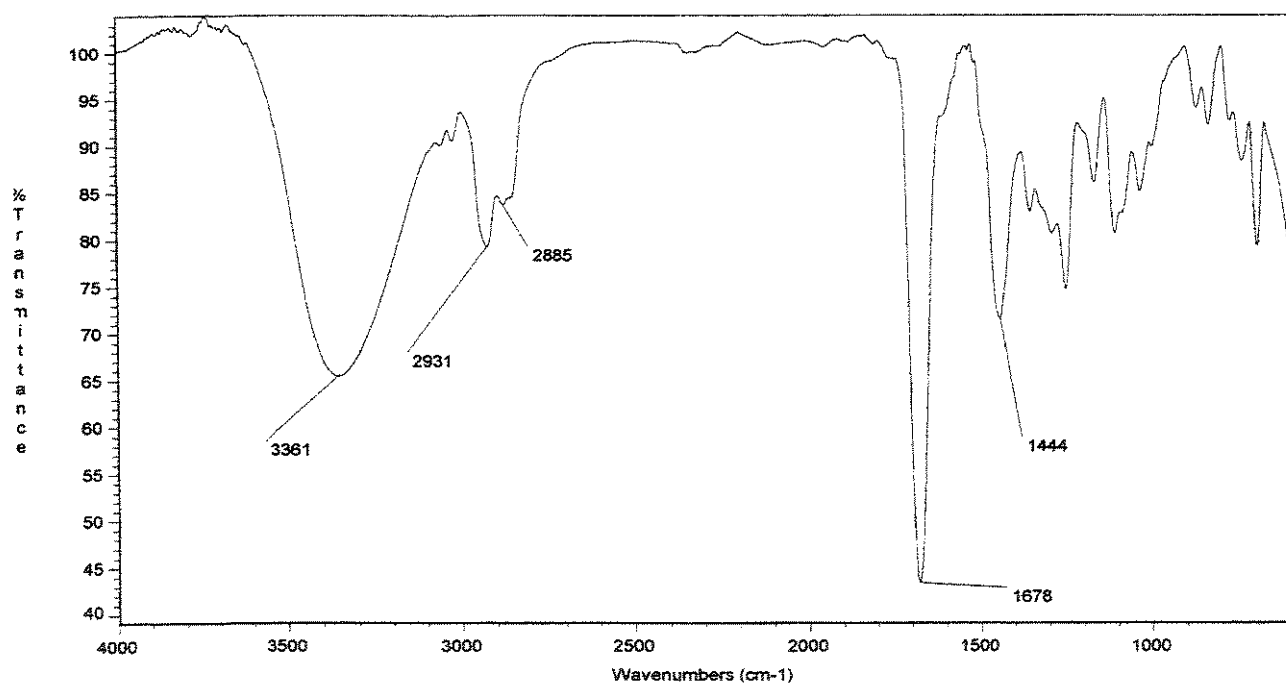
- **Fórmula Molecular:** $C_{18}H_{29}NO_3Si$. **Massa Molecular:** 335 g.mol⁻¹.
- **Aspecto:** Óleo incolor. **Rendimento:** 10% (0,018 g), isolado da mistura regio e diastereomérica.
- **IV** (filme, ν , cm⁻¹): 33361 (largo), 2931, 2885, 1678, 1444.
- **RMN ¹H** (C₆D₆, ppm): 0,34 (s, 3H); 0,45 (s, 3H); 1,11 (s, 9H); 1,69 (dt, $J=5,1$ e 13,2 Hz, 1H); 1,79 (ddd, $J=5,1$; 7,7 e 13,2 Hz, 1H); 3,03 (m, 1H); 3,21 (dd, $J=3,5$ e 11,7 Hz, 1H); 3,48 (dd, $J=3,5$ e 11,7 Hz, 1H); 4,08 (d, $J=15,0$ Hz, 1H); 4,14 (dd, $J=5,1$ e 7,7 Hz, 1H); 4,94 (d, $J=15,0$ Hz, 1H); 7,24 (m, 5H).
- **RMN ¹³C** (CDCl₃, ppm): δ -5,1 (CH₃); -4,1 (CH₃); 18,5 (C); 26,0 (CH₃); 32,3 (CH₂); 44,8 (CH₂); 55,8 (CH); 62,3 (CH₂); 70,8 (CH); 127,8 (CH); 128,4 (CH); 128,8 (CH); 137,7 (C); 173,2 (C).
- **EMAR** (70 eV): m/z , $C_{18}H_{29}NO_3Si-C_4H_9$, calculado: 278,12125; observado: 278,12138.



Espectro 170: RMN ¹H (C₆D₆, 500 MHz) do composto 151-Min.



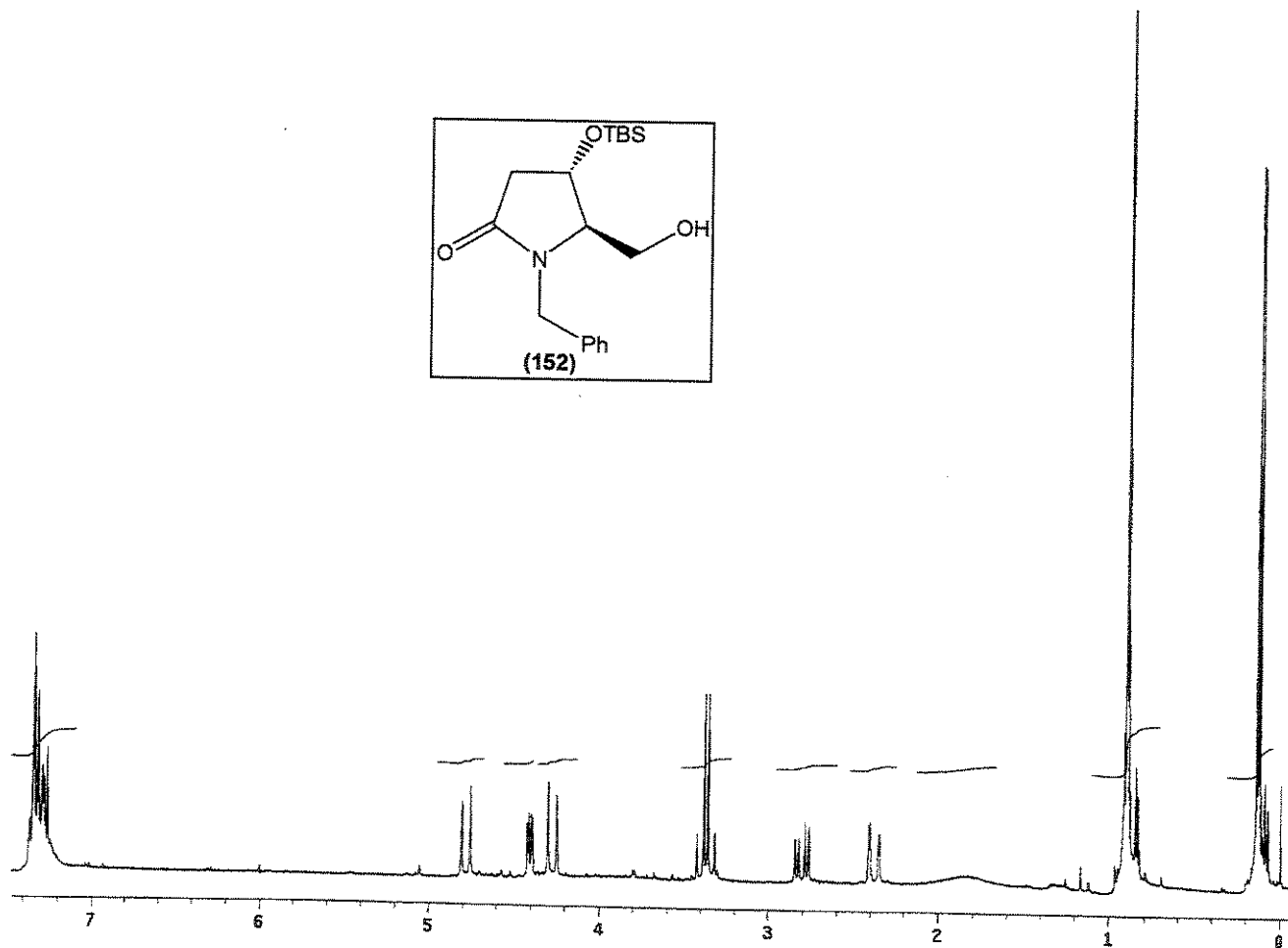
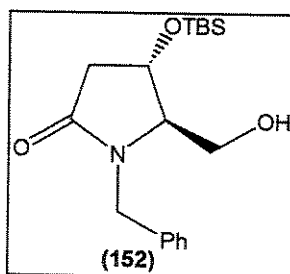
Espectro 171: RMN ^{13}C (C₆D₆, 75,5 MHz) do composto 151-Min.



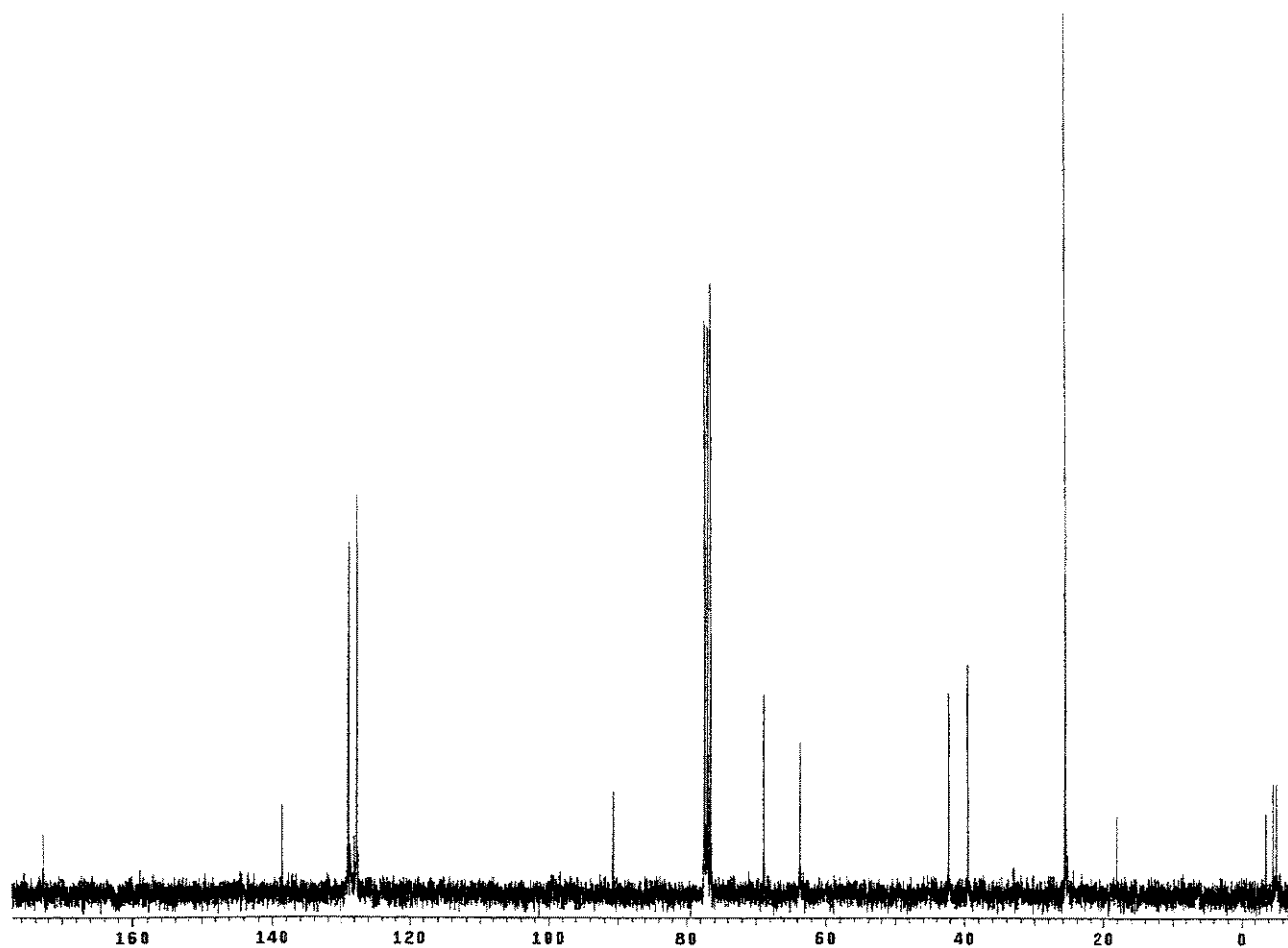
Espectro 172: IV (filme) do composto 151-Min.

(4S,5S)-4-(*tert*-butildimetilsilil)óxi-5-hidroxi-1-benzil-2-pirrolidinona (152)

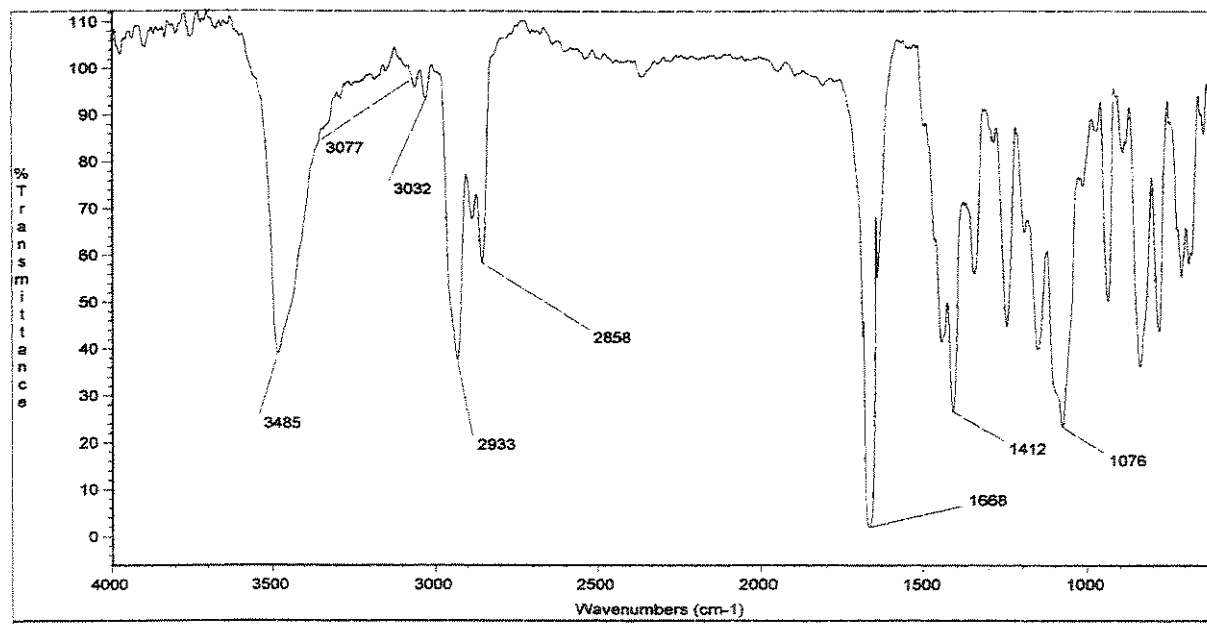
- **Fórmula Molecular:** $C_{18}H_{29}NO_3Si$. **Massa Molecular:** 335 g.mol⁻¹.
- **Aspecto:** Sólido branco. **PF=** 105-106°C.
- **Rendimento:** 19% (0,035 g), isolado da mistura regio e diastereomérica.
- **IV (KBr, ν , cm⁻¹):** 3485; 3077; 3032; 2933; 2858; 1668; 1412.
- **RMN ¹H (CDCl₃, ppm):** 0,13 (s, 3H); 0,14 (s, 3H); 0,91 (s, 9H); 1,83 (sl, 1H); 2,37 (dd, $J=2,2$ e 17,3 Hz, 1H); 2,80 (dd, $J=6,6$ e 17,3 Hz, 1H); 3,31 (m, 1H); 3,34 (d, $J=12,5$, 1H); 3,40 (d, $J=12,5$, 1H); 4,28 (d, $J=15,1$ Hz, 1H); 4,41 (dd, $J=2,2$ e 6,3 Hz, 1H); 4,75 (d, $J=15,1$ Hz, 1H); 7,28 (m, 5H).
- **RMN ¹³C (CDCl₃, ppm):** δ -5,1 (CH₃); -4,6 (CH₃); 18,0 (C); 25,6 (CH₃); 39,5 (CH₂); 42,2 (CH₂); 63,6 (CH₂); 68,9 (CH); 90,7 (CH); 127,6 (CH); 128,0 (CH); 128,9 (CH); 138,6 (C); 172,7 (C).
- **EMAR (70 eV): m/z , $C_{18}H_{29}NO_3Si$, calculado:** 335,19167; **observado:** 335,19149.



Espectro 173: RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) do composto 152.



Espectro 174: RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz) do composto 152.



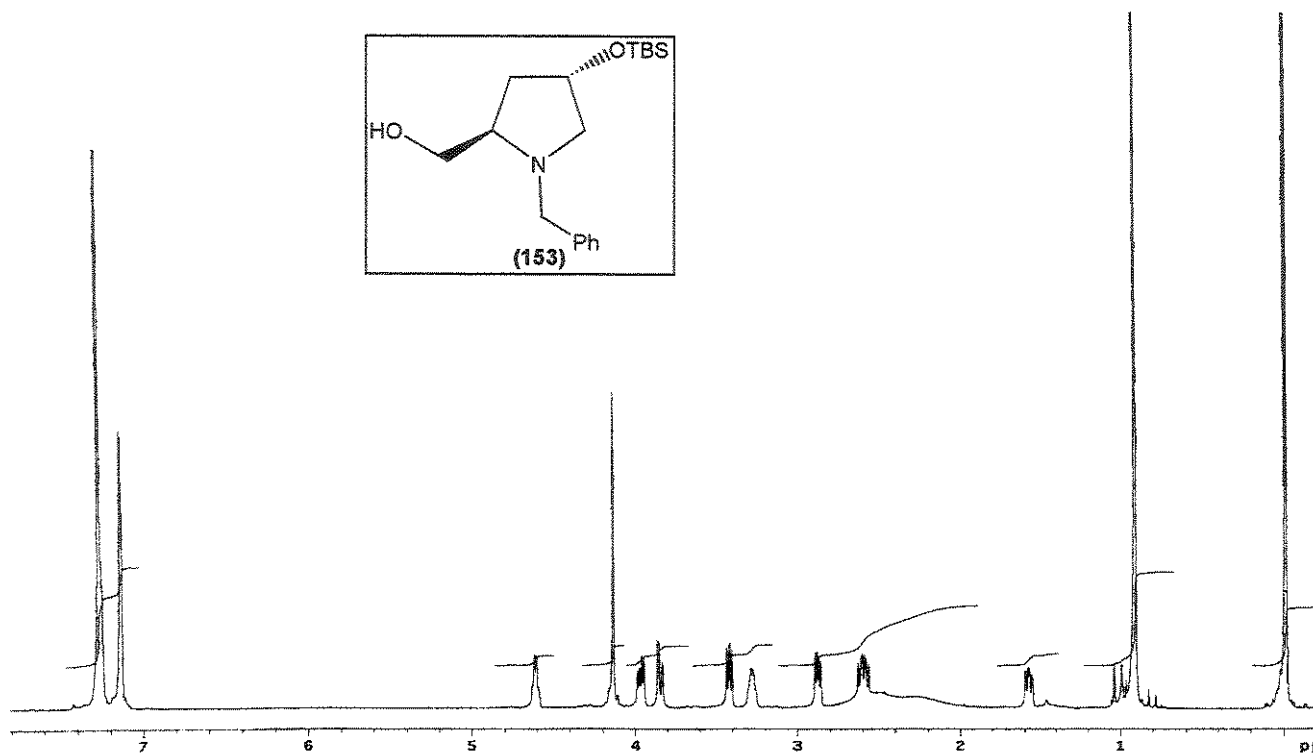
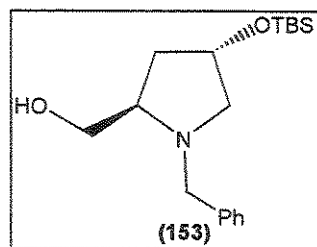
Espectro 175: IV (pastilha em KBr) do composto 152.

3.5.11. Síntese da *trans*-4-hidróxi-D-prolina (154):

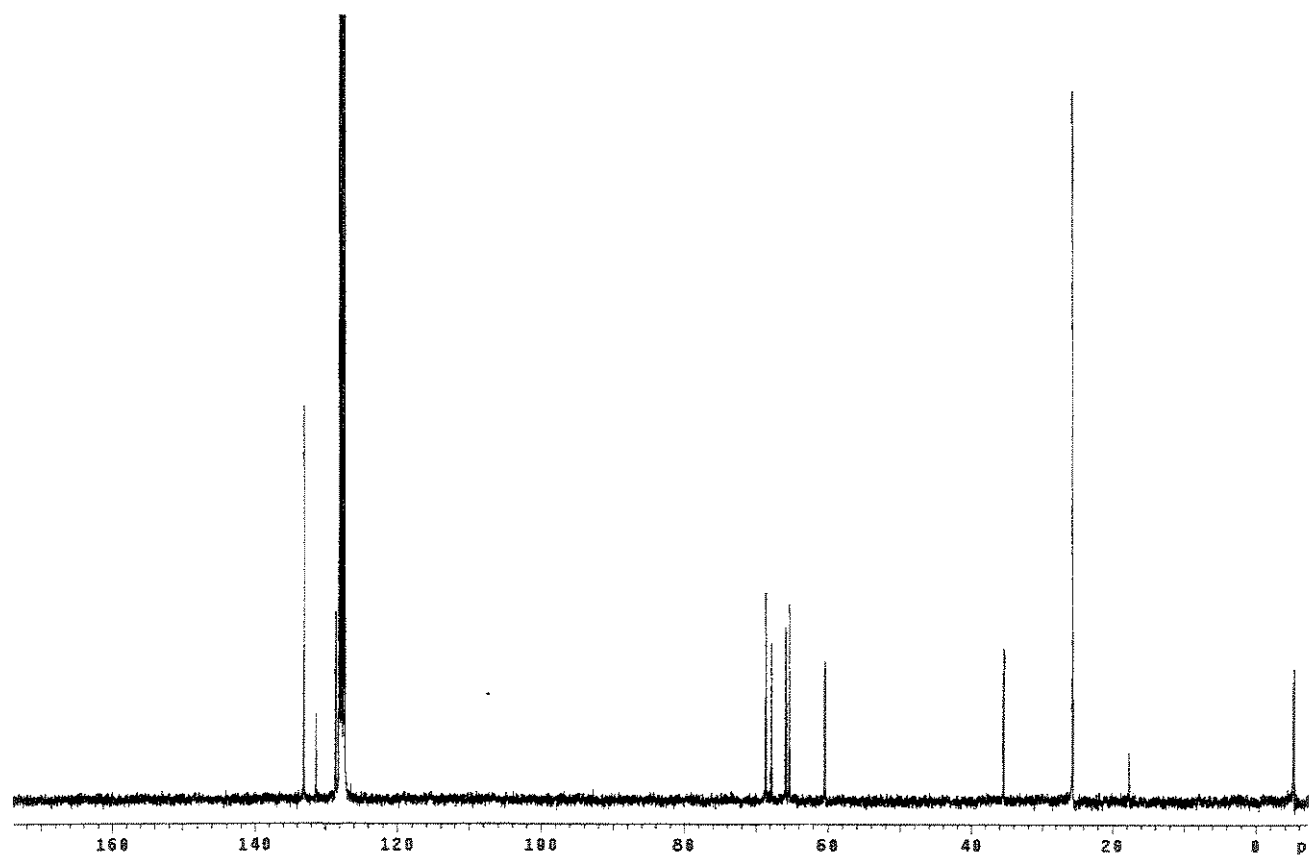
i) À uma solução contendo 35 mg (0,1 mmol) de (3*S*,5*R*)-3-(*terc*-butildimetilsilil)óxi-5-hidroximetil-1-benzil-2-pirrolidinona **151-Majoritário** dissolvido em 1 ml de THF, sob atmosfera inerte e agitação magnética, adicionou-se, gota-a-gota, 0,1 ml (1,0 mmol) de uma solução de $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ (10 M). Manteve-se esta mistura sob agitação magnética a temperatura ambiente por 3 horas. Ao final deste tempo, adicionou-se 0,5 ml de metanol, deixou-se agitando por 10 min e evaporou-se o solvente em evaporador rotatório. Repetiu-se esta operação duas vezes. O óleo incolor resultante foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando-se hexano/acetato de etila (70:30, v/v) como eluente.

(2*R*,4*S*)-4-(*terc*-butildimetilsilil)óxi-2-hidroximetil-1-benzil-pirrolidina (153)

- **Fórmula Molecular:** $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{NO}_2\text{Si}$. **Massa Molecular:** $321\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$.
- **Aspecto:** Óleo incolor. **Rendimento:** 98% (0,033 g).
- **IV** (filme, ν , cm^{-1}): 3501 (largo), 2952, 2924, 2859, 1471.
- **RMN ^1H** (C_6D_6 , ppm): δ -0,02 (s, 3H); -0,01 (s, 3H); 0,91 (s, 9H); 1,58 (m, 1H); 2,20 (sl, 1H); 2,60 (m, 1H); 2,87 (dd, $J=5,6$ e $11,0$ Hz, 1H); 3,27 (m, 1H); 3,42 (dd, $J=6,1$ e $11,0$ Hz, 1H); 3,84 (dd, $J=2,9$ e $12,7$ Hz, 1H); 3,97 (dd, $J=6,1$ e $12,7$ Hz, 1H); 4,13 (s, 2H); 4,61 (m, 1H); 7,23 (m, 5H).
- **RMN ^{13}C** (CDCl_3 , ppm): δ -5,3 (CH_3); -5,2 (CH_3); 17,7 (C); 25,5 (CH_3); 35,4 (CH_2); 60,4 (CH_2); 65,3 (CH_2); 65,7 (CH); 67,8 (CH_2); 68,6 (CH); 127,7 (CH); 128,6 (CH); 133,0 (CH); 131,3 (C).
- **EMAR** (70 eV): m/z , $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{NO}_2\text{Si}-\text{C}_4\text{H}_9$, calculado: 321,21241; observado: 321,21240.



Espectro 176: RMN ^1H (C_6D_6 , 500 MHz) do composto 153.

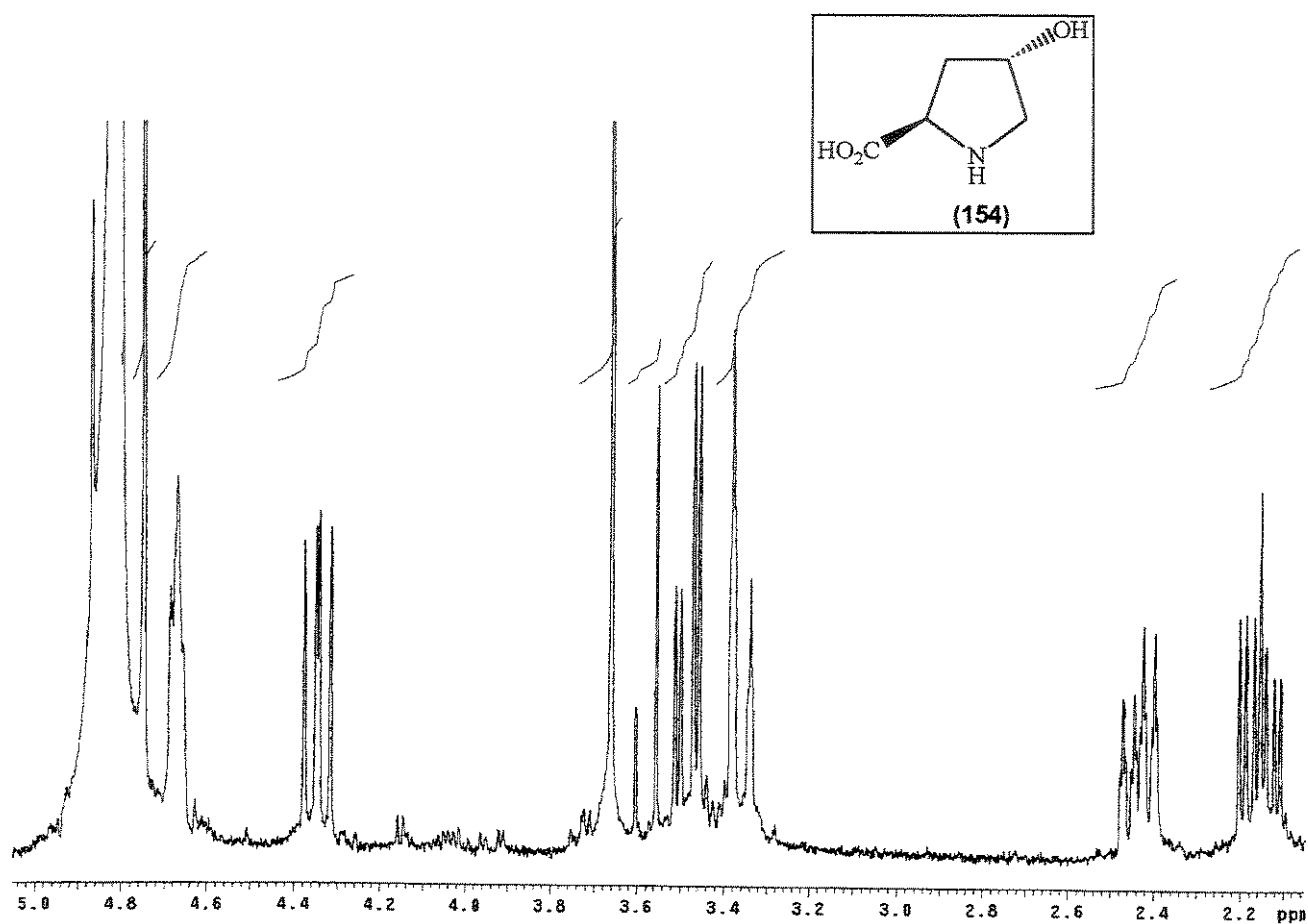


Espectro 177: RMN ^{13}C (C_6D_6 , 75,5 MHz) do composto 153.

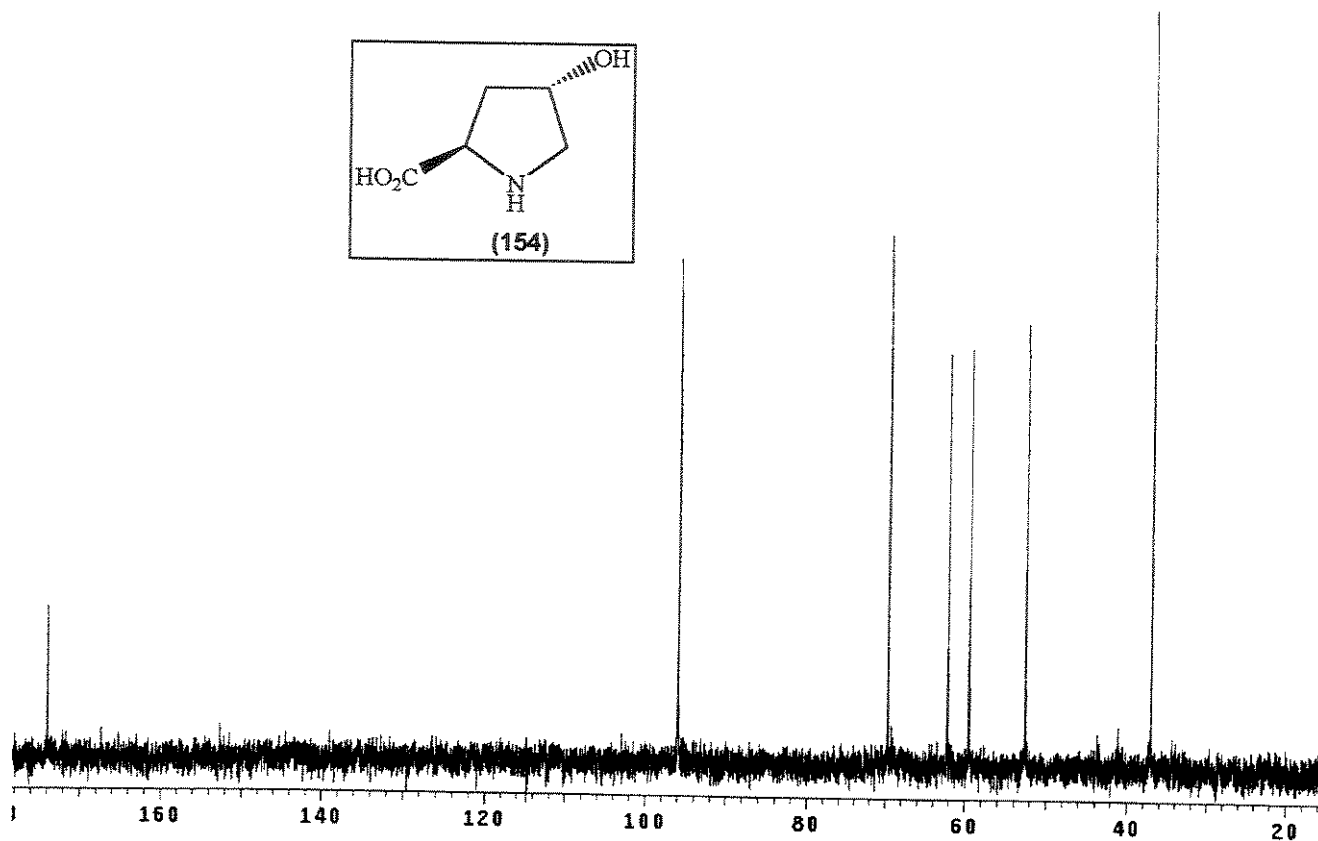
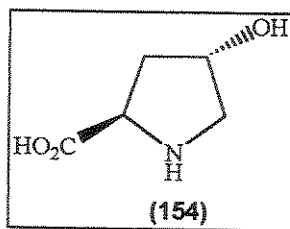
ii) À uma solução do álcool **153** (50 mg, 0,2 mmol) dissolvido em 2 ml de acetona, a 0°C, adicionou-se 0,2 ml (0,4 mmol) de uma solução 2,6 M do reagente de Jones ($\text{CrO}_3/\text{H}_2\text{O}/\text{H}_2\text{SO}_4$), gota-a-gota. Esta mistura foi mantida sob vigorosa agitação magnética, a temperatura ambiente, por 1 hora e acompanhada por CCD. Adicionou-se *iso*-propanol (0,5 ml) e deixou-se agitando por mais 30 min. Separou-se a fase orgânica, extraiu-se a fase aquosa com diclorometano e juntou-se as fases orgânicas. Evaporou-se o solvente em rotavapor e secou-se à vácuo, obtendo-se 42 mg (80%) de um sólido cristalino branco. A este resíduo foi adicionado 1 ml de MeCN e 5 gotas de uma sol. de HF a 40%, mantendo-se a mistura à temperatura ambiente, sob agitação magnética por 2 horas. Ao final deste tempo, evaporou-se o solvente em rotavapor e secou-se o resíduo à vácuo. Dissolveu-se o sólido cristalino branco obtido acima em 1 ml de MeOH e adicionou-se 5 mg de $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$, mantendo-se sob atmosfera de hidrogênio. Após 2 horas, verificou-se por CCD que não havia mais material de partida. Evaporou-se o solvente e o aminoácido foi purificado por cromatografia de troca iônica, utilizando resina Dowex 50WX8 (200-400 mesh) e $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ (1:1:1, v/v) como eluente.

(2*R*,4*S*)-4-hidróxi-prolina (154)

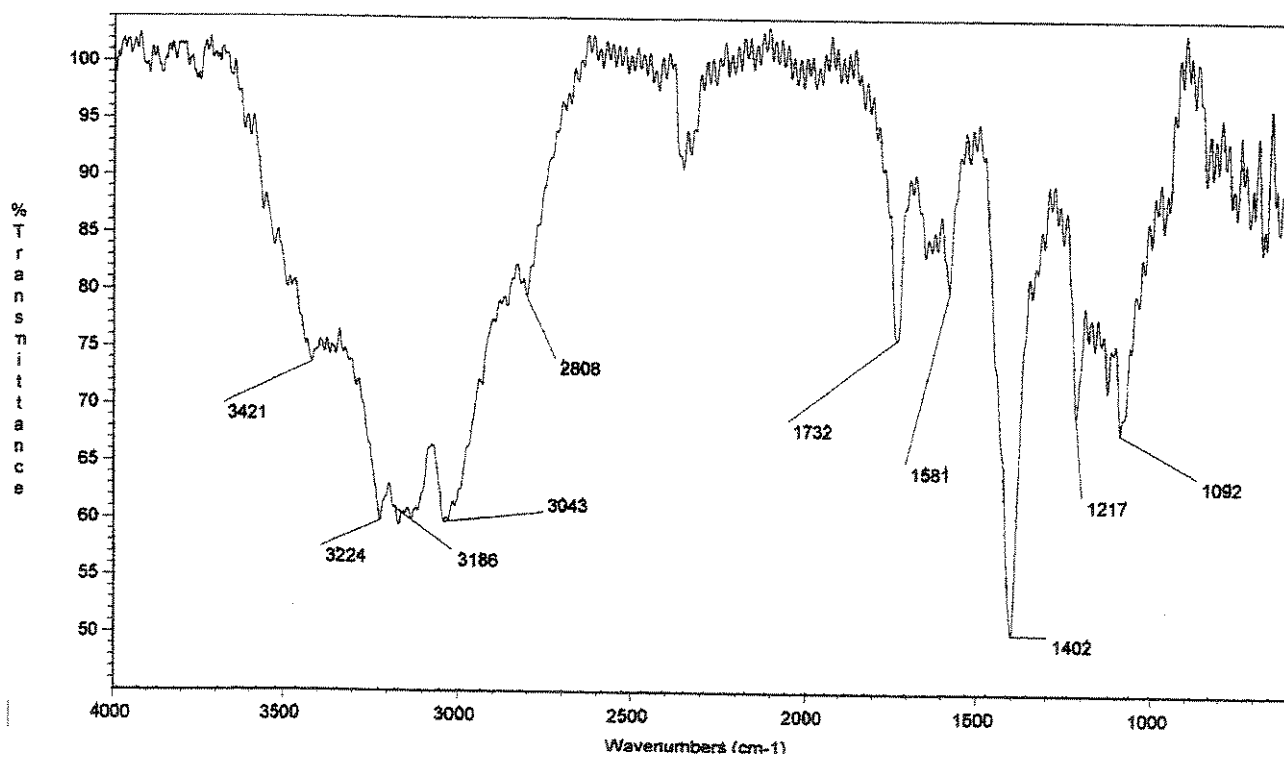
- **Fórmula Molecular:** $\text{C}_5\text{H}_9\text{NO}_3$. **Massa Molecular:** 131 g.mol⁻¹.
- **Aspecto:** Sólido branco. **Rendimento:** 52% (11 mg), 3 etapas.
- **IV** (KBr, ν , cm⁻¹): 3421, 3224, 3186, 3043, 2823, 1732, 1416.
- **RMN ¹H** (D_2O , ppm): δ 2,15 (ddd, $J=4,4$, 10,2 e 14,6 Hz, 1H); 2,43 (ddt, $J=1,8$, 8,0 e 14,0 Hz, 1H); 3,35 (dl, $J=12,8$ Hz, 1H); 3,47 (dd, $J=3,7$ e 12,8 Hz, 1H); 4,34 (dd, $J=8,0$ e 10,2 Hz, 1H); 4,67 (m, 1H).
- **RMN ¹³C** (D_2O , CCl_4 , ppm): δ 37,1 (CH_2); 52,6 (CH_2); 59,5 (CH); 69,7 (CH); 173,9 (C).
- **$[\alpha]_{546}$** = +50,0° (c 1,0; HCl 1N). **$[\alpha]_{\text{D}}$** = +32,0° (c 0,5, H_2O).



Espectro 178: RMN ^1H (D_2O , 300 MHz) da *trans*-4-hidróxi-D-prolina (154).



Espectro 179: RMN ^{13}C (D_2O , CCl_4 , 75,5 MHz) da *trans*-4-hidr3xi-D-prolina.



Espectro 180: IV (pastilha em KBr) do composto 154.

3.5.12. Adição de TMSCN e alitributilestanho às hidroxilactamas 149-150 e 155-156

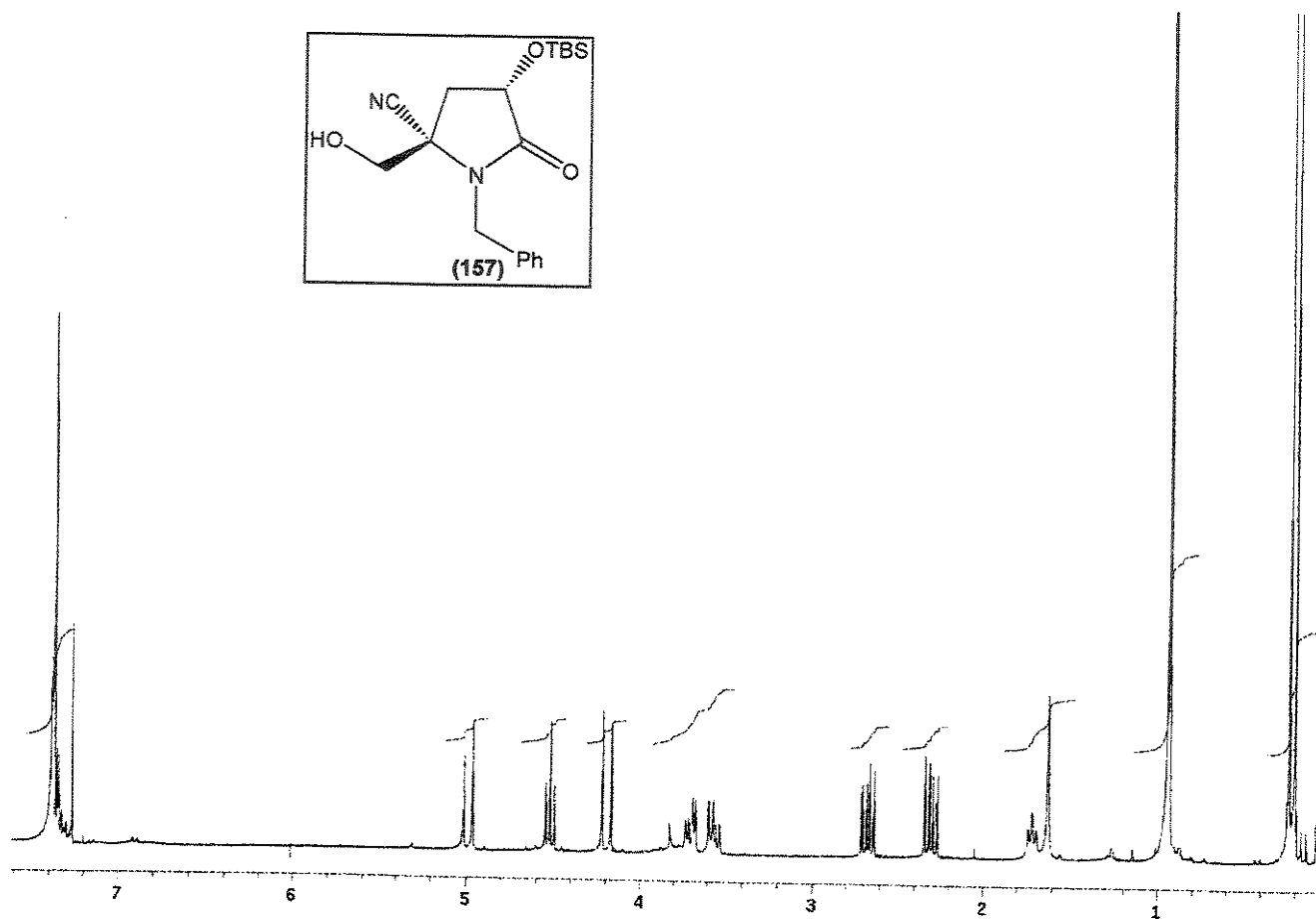
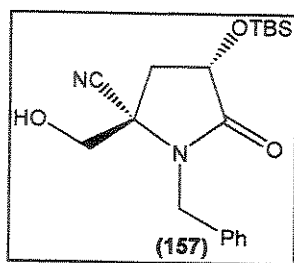
Em um balão monotubulado de 25 ml, pesou-se (0,5 mmol) da 2-hidroxilactama e dissolveu-se em 8 ml de CH_2Cl_2 anidro. Esfriou-se a -78°C , sob atmosfera inerte, adicionou-se (2,2 mmol) do nucleófilo e 0,1 ml (1,1 mmol) de $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$, gota-a-gota. A temperatura foi aumentada para 0°C e a mistura mantida sob agitação magnética por 2 horas.

A reação com alitributilestanho foi tratada com 1 ml de uma sol. de KF a 10%, deixando-se sob agitação magnética a t.a. por 1 h. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi lavada com 3 x 1 ml de diclorometano. Secou-se com MgSO_4 e evaporou-se o solvente. Ao resíduo, adicionou-se 2 ml de acetato de etila e filtrou-se. Evaporou-se o solvente novamente. Os produtos foram purificados por cromatografia em coluna empregando hexano/AcOEt (70:30 a 60:40, v/v) como eluente.

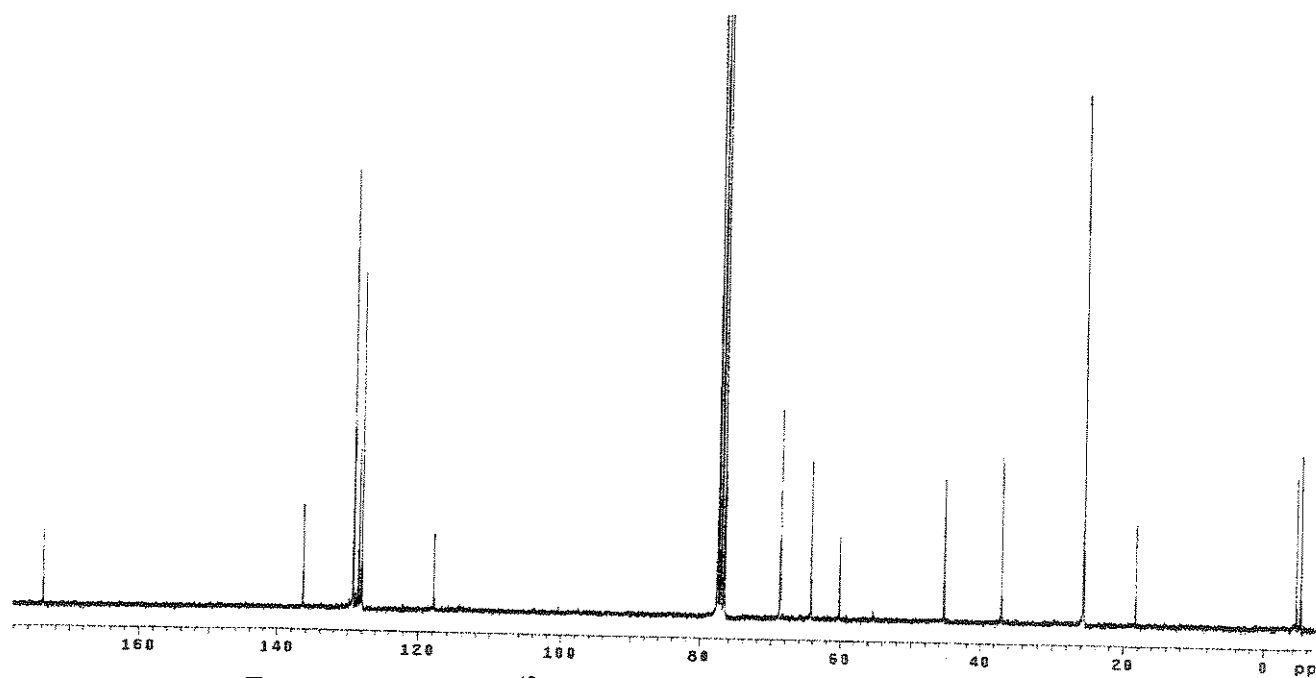
A reação com TMSCN foi tratada com K_2CO_3 sólido (0,1 g), deixando-se sob agitação magnética a t.a. por 1 h. Filtrou-se e evaporou-se o solvente. Os produtos foram purificados por cromatografia em coluna empregando hexano/AcOEt (60:30 a 50:50, v/v) como eluente.

(3*S*,5*S*)-3-(*terc*-butildimetilsilil)óxi-5-ciano-5-hidroximetil-1-benzil-2-pirrolidinona (157)

- **Fórmula Molecular:** $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}$. **Massa Molecular:** 360 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$.
- **Aspecto:** Sólido incolor. **Rendimento:** 64% (0,124 g).
- **IV** (filme, ν , cm^{-1}): 3419 (largo), 2954, 2931, 2856, 1714, 1610, 1514.
- **RMN ^1H** (CDCl_3 , ppm): δ 0,20 (s, 3H); 0,23 (s, 3H); 0,94 (s, 9H); 1,71 (t, $J=7,0$ Hz, 1H); 2,31 (dd, $J=7,7$ e 13,5 Hz, 1H); 2,67 (dd, $J=7,7$ e 13,5 Hz, 1H); 3,56 (dd, $J=7,0$ e 12,1 Hz, 1H); 3,70 (dd, $J=5,9$ e 12,1 Hz, 1H); 4,20 (d, $J=15,4$ Hz, 1H); 4,52 (t, $J=7,7$ Hz, 1H); 4,99 (d, $J=15,4$ Hz, 1H); 7,35 (m, 5H).
- **RMN ^{13}C** (CDCl_3 , ppm): δ -5,2 (CH_3); -4,5 (CH_3); 18,2 (C); 25,7 (CH_3); 37,0 (CH_2); 45,3 (CH_2); 60,1 (C); 64,3 (CH_2); 68,7 (CH); 117,8 (C); 128,0 (CH); 128,4 (CH); 129,2 (CH); 136,4 (C); 173,8 (C).
- **EMAR** (70 eV): m/z , $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}-\text{C}_4\text{H}_9$, calculado: 303,11649; observado: 303,11641.

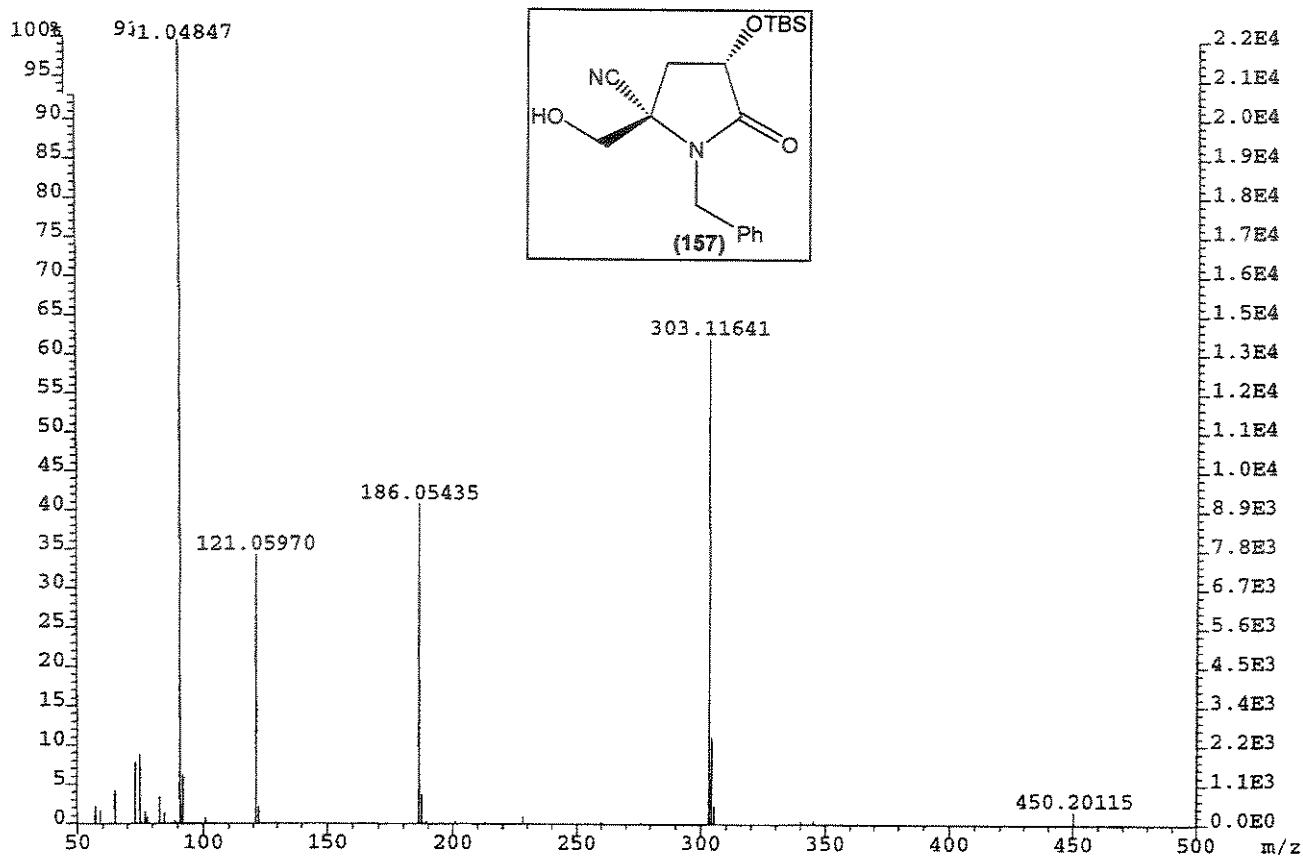


Espectro 181: RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) do composto 157.

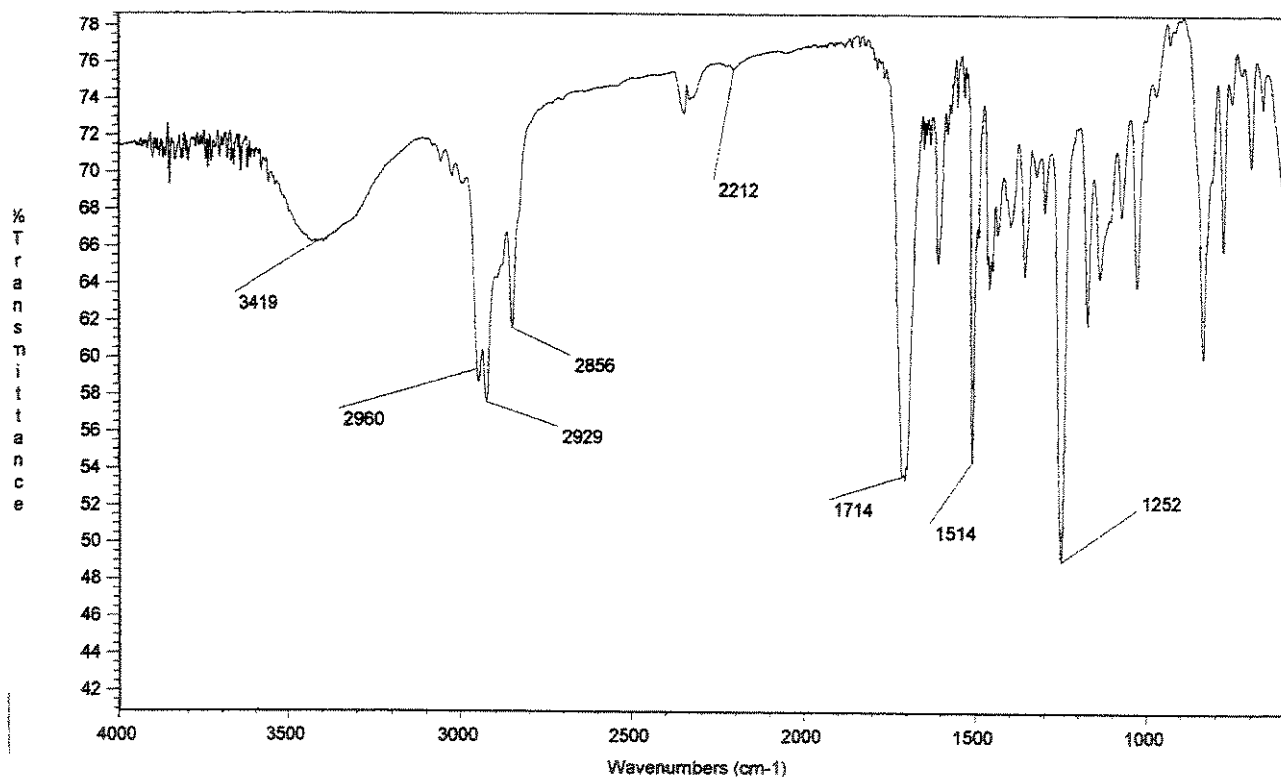


Espectro 182: RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125,5 MHz) do composto 157.

287



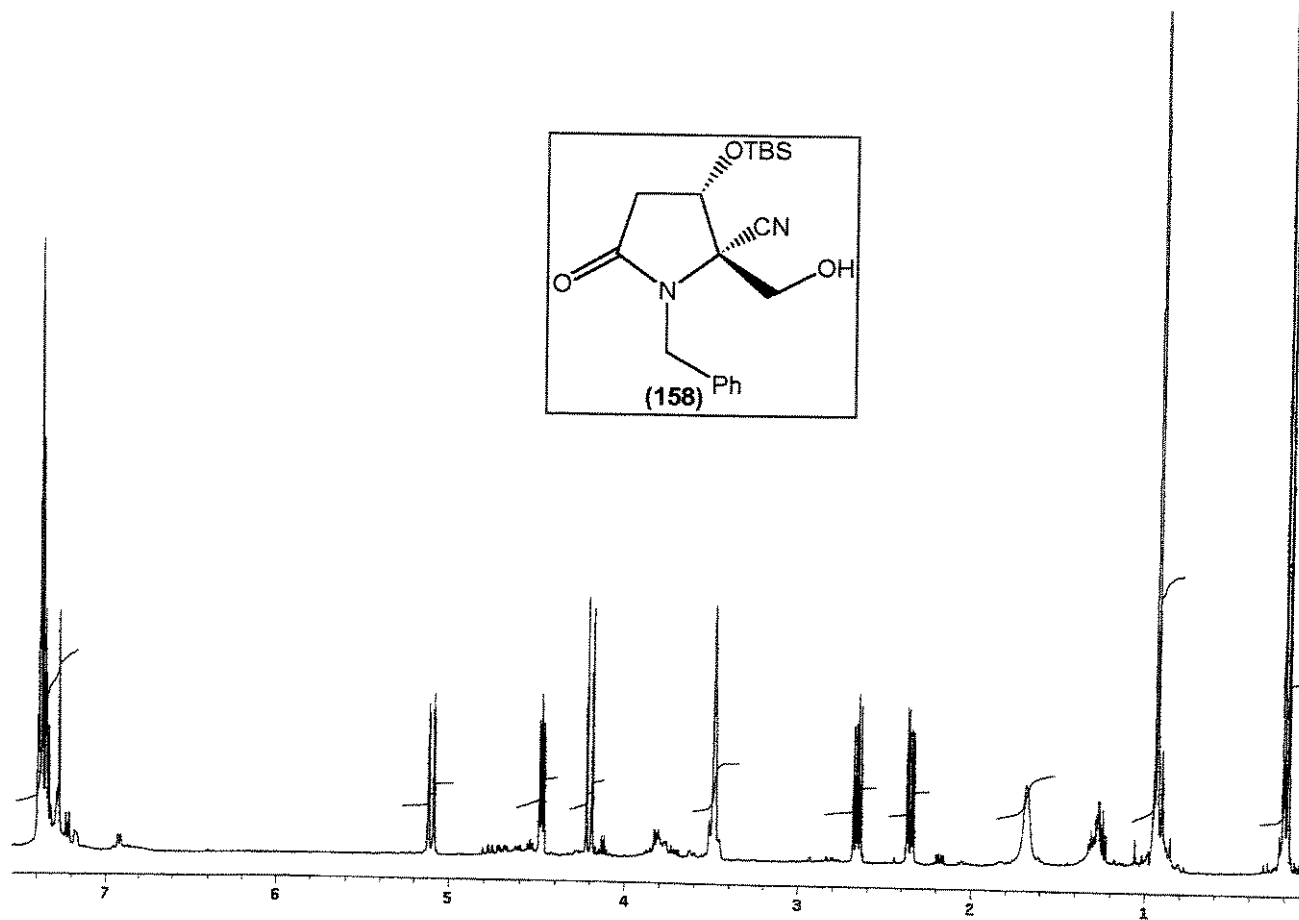
Espectro 183: EMAR (70 eV) do composto 157.



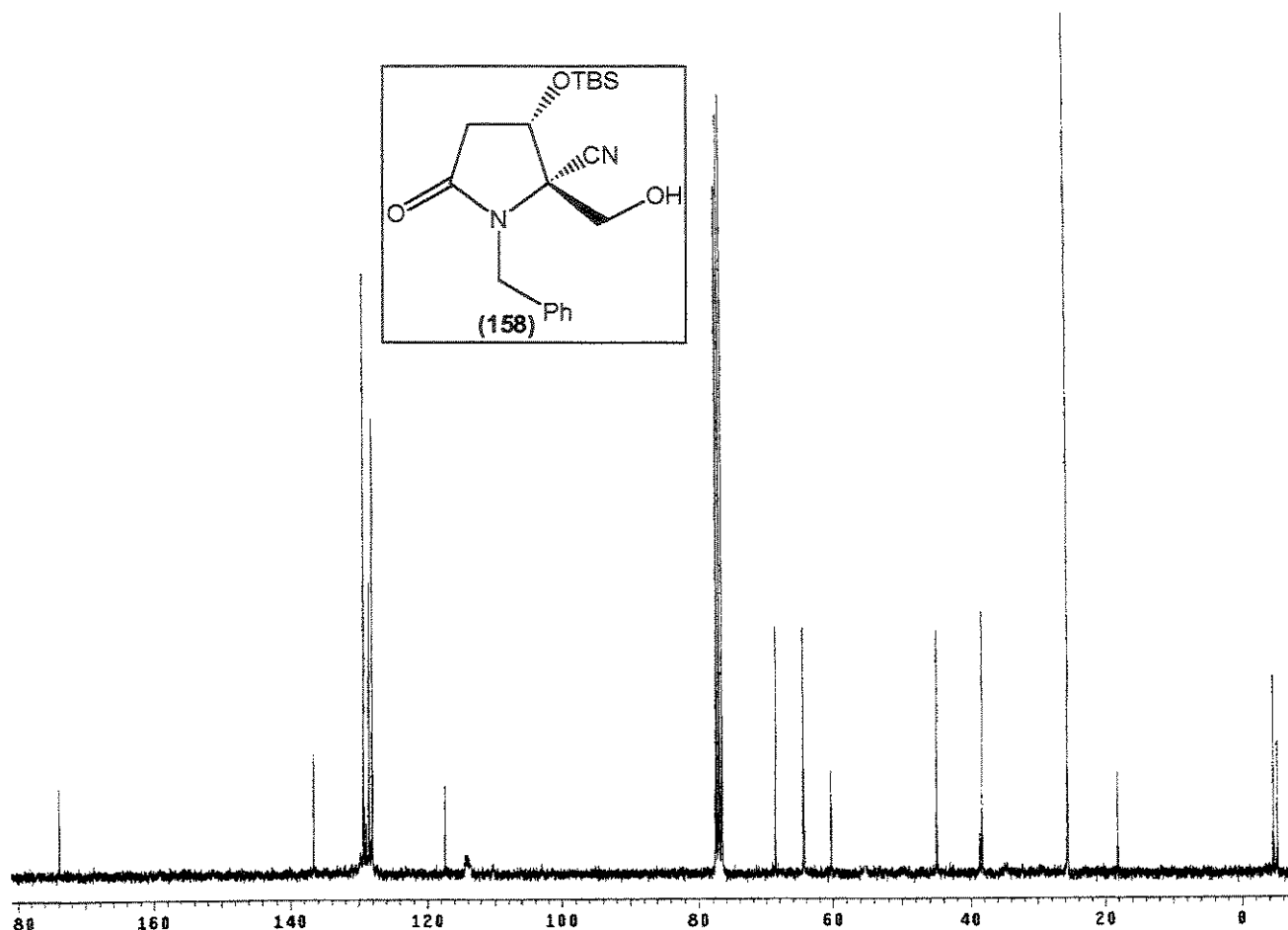
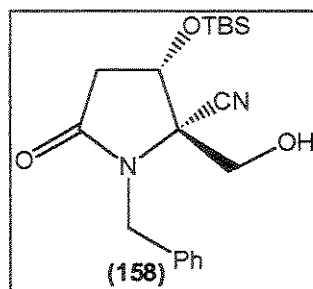
Espectro 184: IV (filme) do composto 157.

(4*S*,5*R*)-4-(*tert*-butildimetilsilil)óxi-5-ciano-5-hidroximetil-1-benzil-2-pirrolidinona (158)

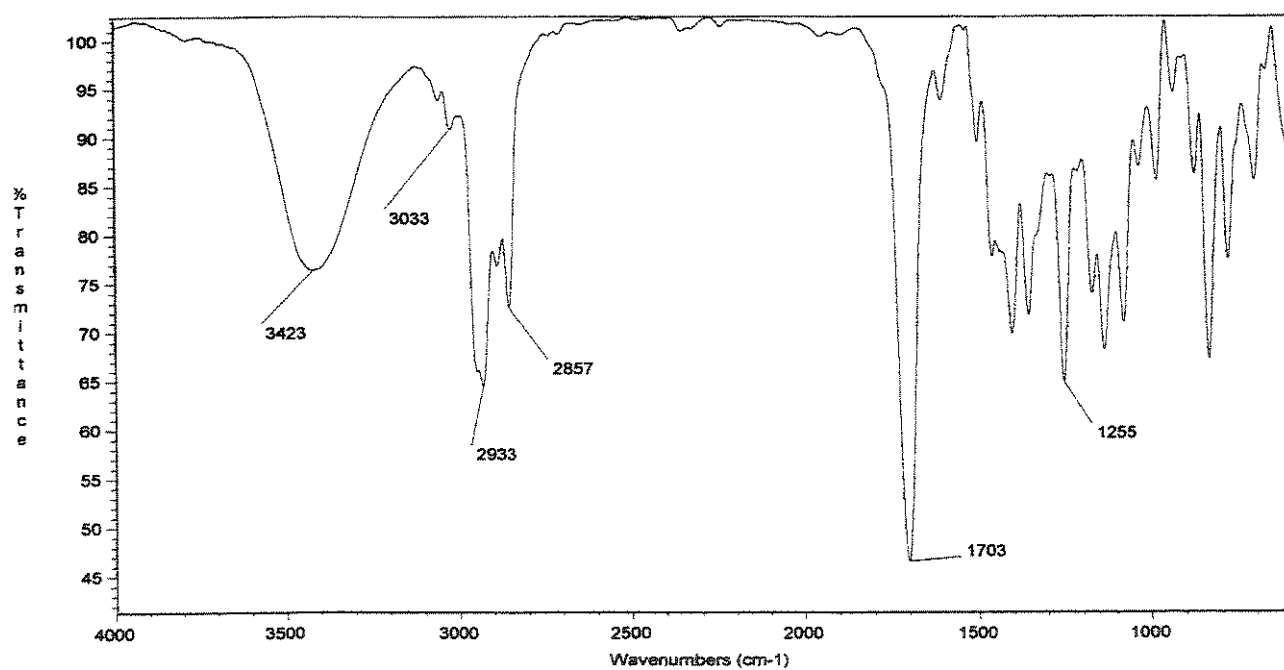
- **Fórmula Molecular:** $C_{19}H_{28}N_2O_3Si$. **Massa Molecular:** 360 g.mol^{-1} .
- **Aspecto:** Óleo amarelo. IV (filme, ν , cm^{-1}): 3423 (largo), 2933, 2857, 1703, 1255.
- **RMN ^1H** (CDCl_3 , ppm): δ 0,17 (s, 3H); 0,20 (s, 3H); 0,93 (s, 9H); 1,70 (s, largo, 1H); 2,36 (dd, $J=5,6$ e $13,2$ Hz, 1H); 2,66 (dd, $J=7,6$ e $13,2$ Hz, 1H); 3,49 (sl, 2H); 4,19 (d, $J=15,4$ Hz, 1H); 4,48 (dd, $J=5,6$ e $7,6$ Hz, 1H); 5,12 (d, $J=15,4$ Hz, 1H); 7,36 (m, 5H).
- **RMN ^{13}C** (CDCl_3 , ppm): δ -5,2 (CH_3); -4,6 (CH_3); 18,2 (C); 25,6 (CH_3); 38,3 (CH_2); 44,9 (CH_2); 60,3 (C); 64,3 (CH_2); 68,6 (CH); 117,4 (C); 128,0 (CH); 128,5 (CH); 129,3 (CH); 136,6 (C); 173,8 (C).
- **EMAR** (70 eV): m/z , $C_{19}H_{28}N_2O_3Si-C_4H_9$, calculado: 303,11649; observado: 303,11641.



Espectro 185: RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto 158.



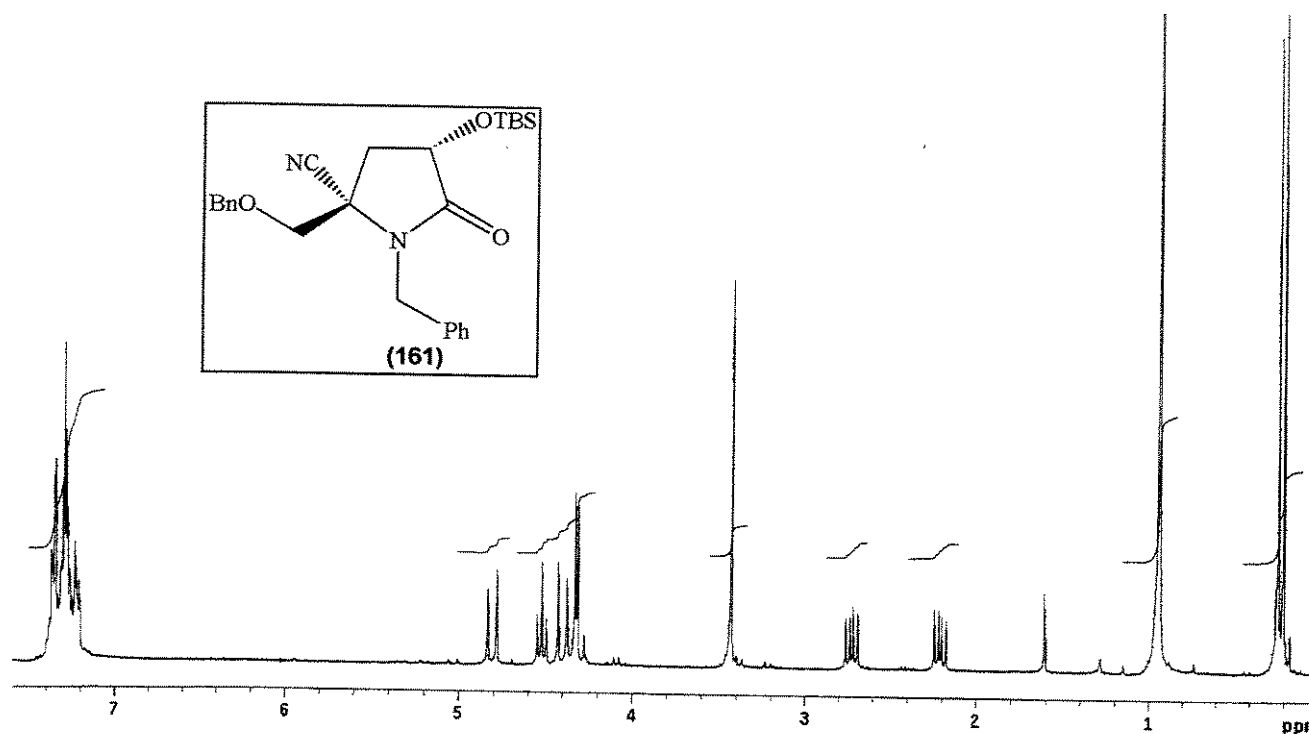
Espectro 186: RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz) do composto 158.



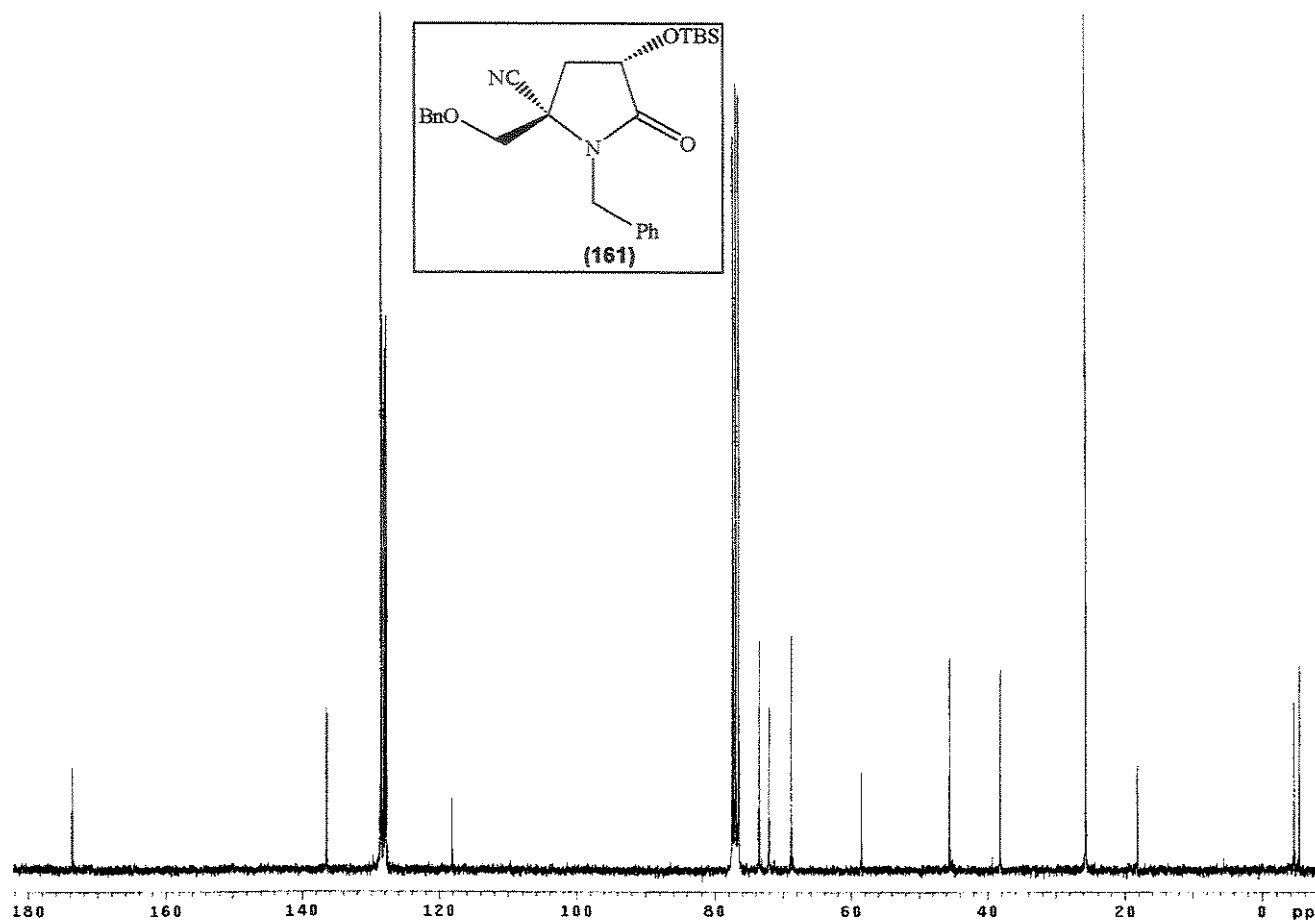
Espectro 187: IV (filme) do composto 158.

(3S,5S)-3-(*terc*-butildimetilsilil)óxi-5-ciano-5-benziloximetil-1-benzil-2-pirrolidinona (161)

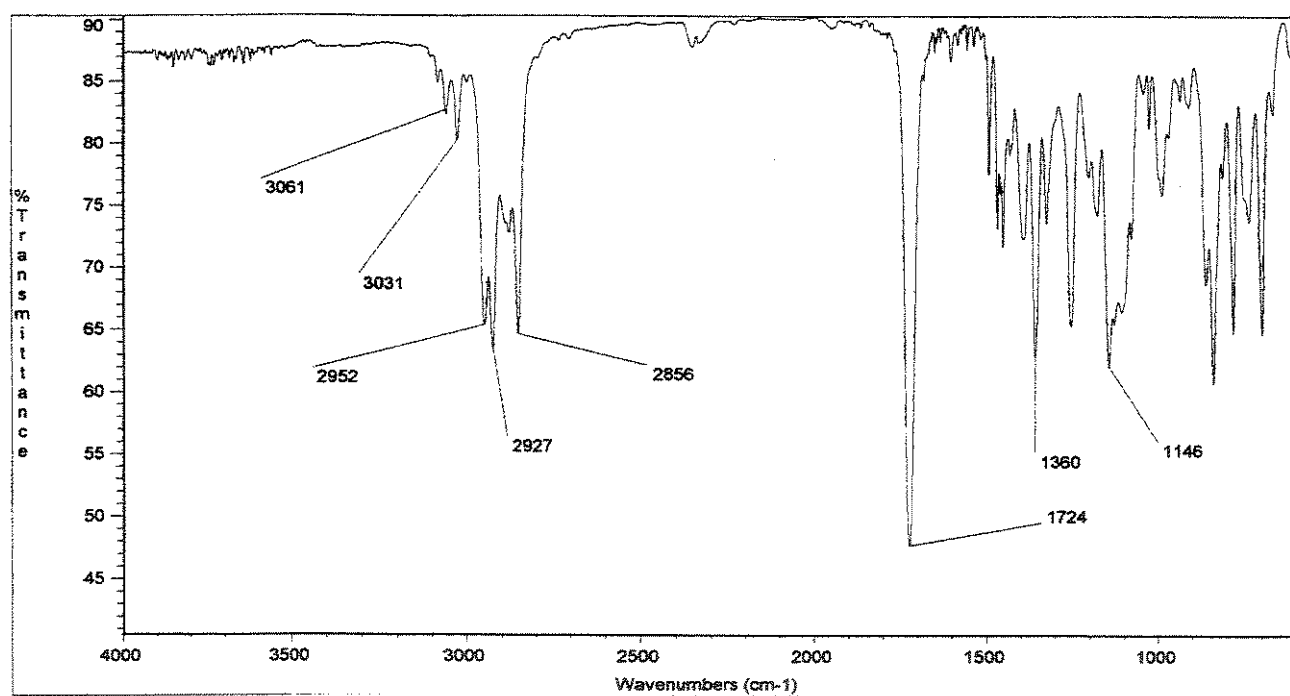
- **Fórmula Molecular:** $C_{26}H_{34}N_2O_3Si$. **Massa Molecular:** 450 g.mol⁻¹.
- **Aspecto:** Óleo incolor. **Rendimento:** 48% (0,115 g).
- **IV** (filme, ν , cm⁻¹): 3061, 3031, 2952, 2927, 2856, 1724, 1360.
- **RMN ¹H** (CDCl₃, ppm): δ 0,20 (s, 3H); 0,23 (s, 3H); 0,94 (s, 9H); 2,21 (dd, $J=7,7$ e 13,2 Hz, 1H); 2,72 (dd, $J=7,7$ e 13,2 Hz, 1H); 3,43 (s, 2H); 4,29 (d, $J=12,1$ Hz, 1H); 4,32 (d, $J=12,1$ Hz, 1H); 4,40 (d, $J=15,4$ Hz, 1H); 4,52 (t, $J=7,7$ Hz, 1H); 4,81 (d, $J=15,4$ Hz, 1H); 7,29 (m, 10H).
- **RMN ¹³C** (CDCl₃, ppm): δ -5,2 (CH₃); -4,5 (CH₃); 18,2 (C); 25,7 (CH₃); 38,2 (CH₂); 45,5 (CH₂); 58,5 (C); 68,8 (CH); 72,1 (CH₂); 73,5 (CH₂); 118,1 (C); 127,8 (CH); 127,9 (CH); 128,1 (CH); 128,5 (CH, 3C); 136,4 (C, 2C); 173,6 (C).
- **EMAR** (70 eV): m/z , $C_{26}H_{34}N_2O_3Si-C_4H_9$, calculado: 393,16345; observado: 393,16344.



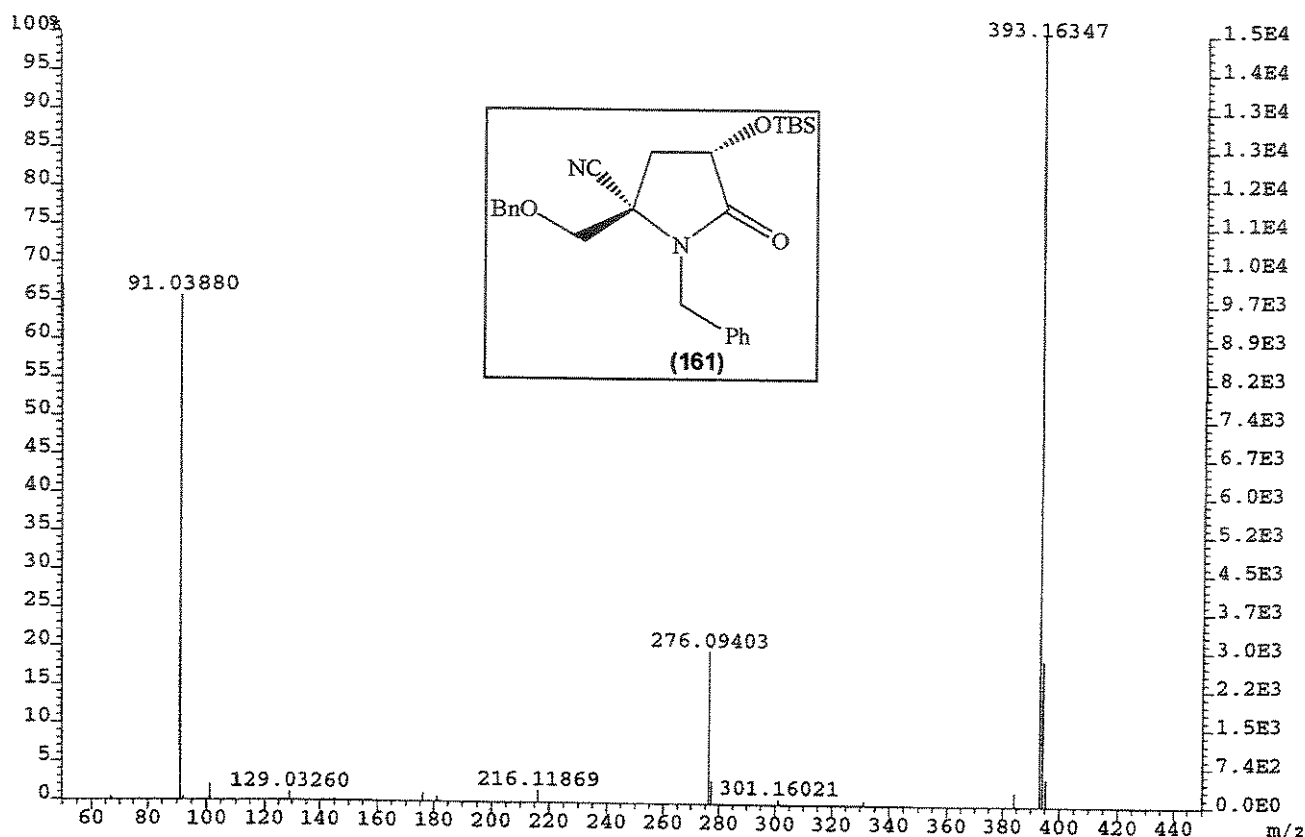
Espectro 188: RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) do composto 161.



Spectro 189: RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz) do composto 161.



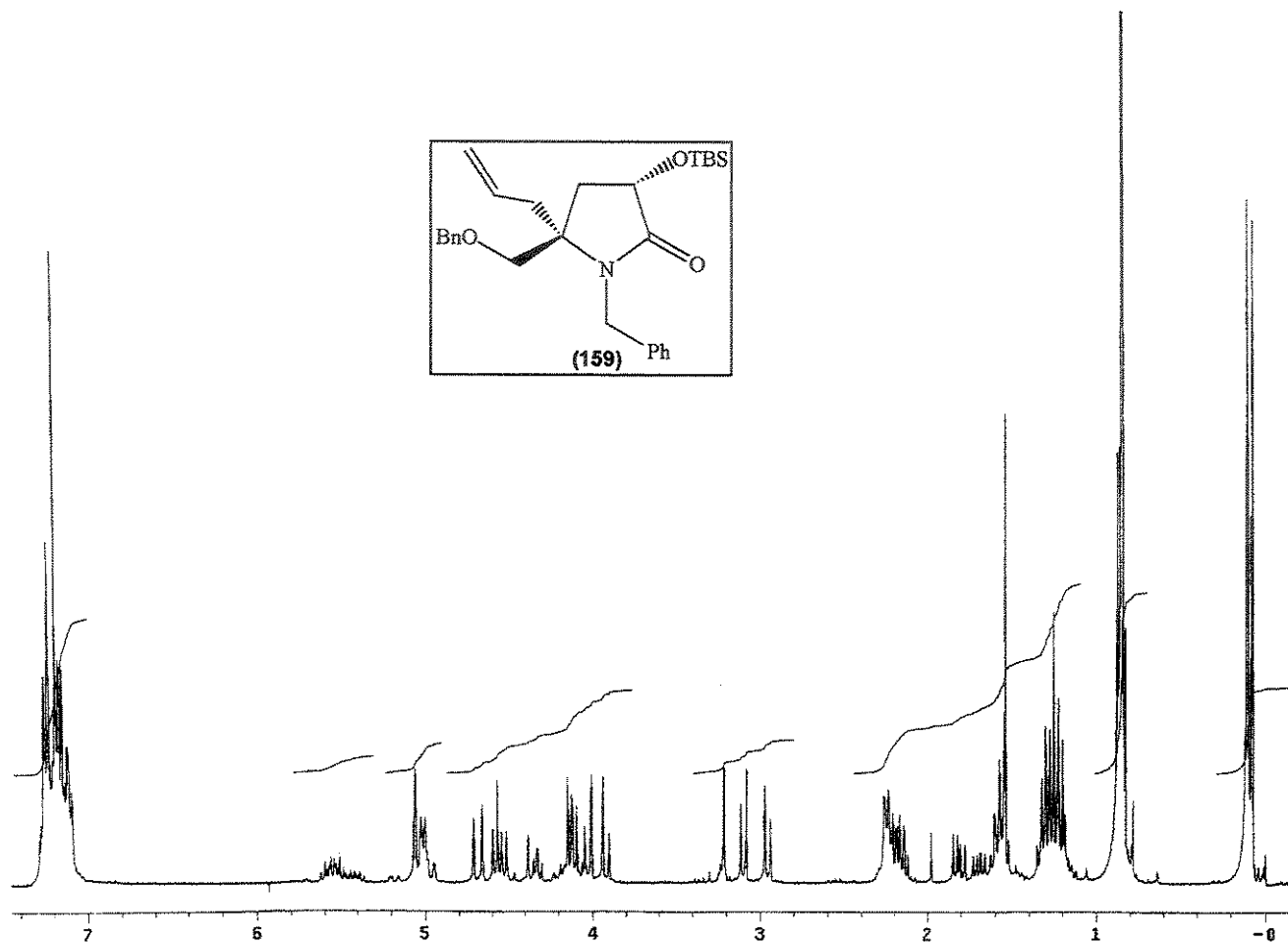
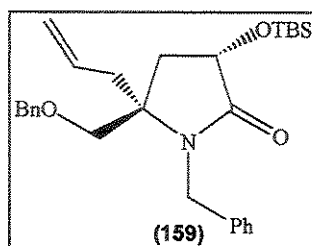
Spectro 190: IV (filme) do composto 161.



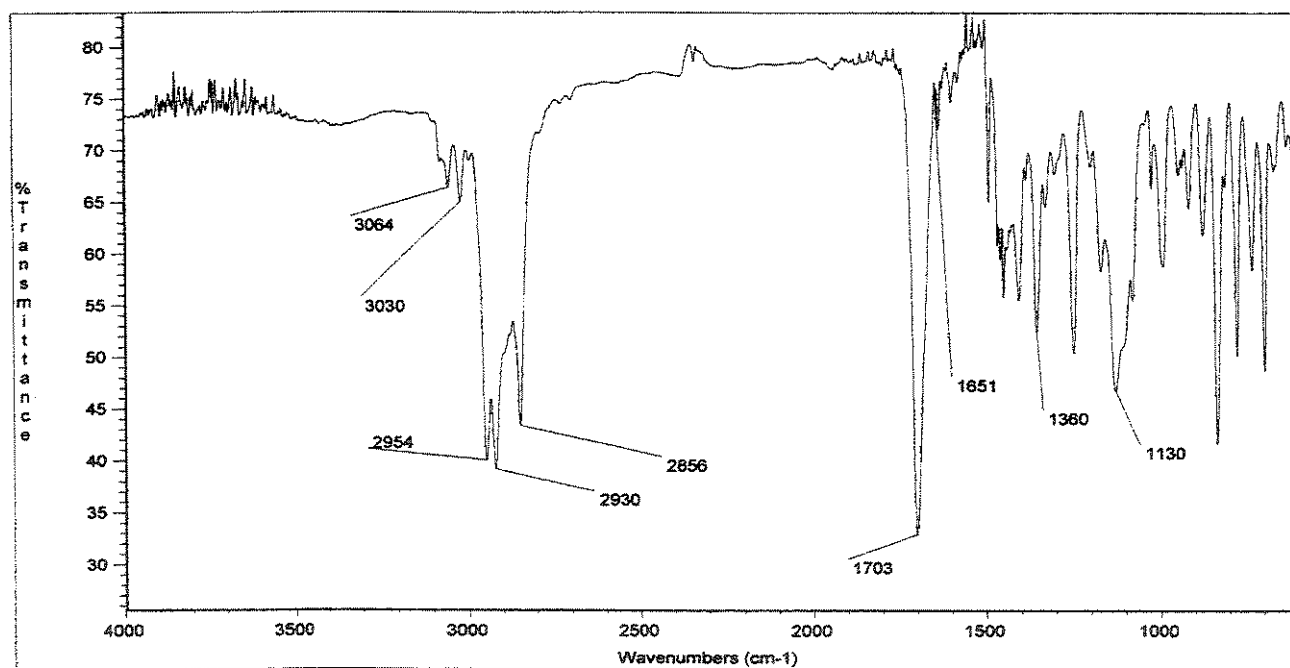
Espectro 199: EMAR (70 eV) do composto 161.

(3S,5R)-3-(*terc*-butildimetilsilil)óxi-5-alil-5-benziloximetil-1-benzil-2-pirrolidinona (mistura regioisomérica, dados do regioisômero majoritário 159)

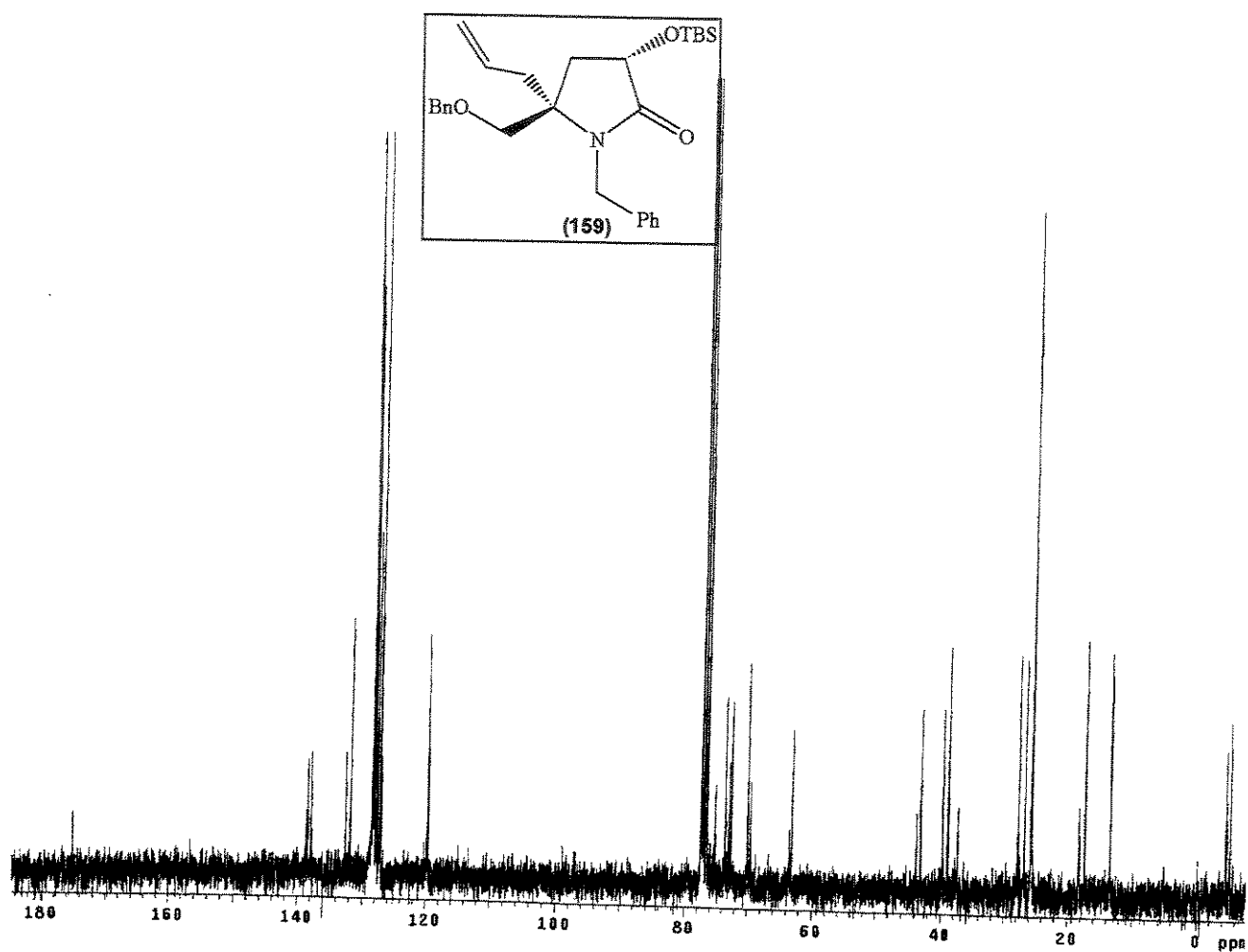
- **Fórmula Molecular:** $C_{28}H_{39}NO_3Si$. **Massa Molecular:** 465 g.mol⁻¹.
- **Aspecto:** Óleo incolor. **Rendimento:** 49% (0,123 g).
- **IV** (filme, ν , cm⁻¹): 3064, 3030, 2954, 2930, 2856, 1699, 1651, 1360.
- **RMN ¹H** (CDCl₃, ppm): δ 0,07 (s, 3H); 0,10 (s, 3H); 0,85 (s, 9H); 1,25 (m, 2H); 2,25 (m, 2H); 2,95 (d, $J=9,5$ Hz, 1H); 3,09 (d, $J=9,5$ Hz, 1H); 3,92 (d, $J=11,7$ Hz, 1H); 4,03 (d, $J=11,7$ Hz, 1H); 4,12 (d, $J=15,4$ Hz, 1H); 4,57 (t, $J=8,1$ Hz, 1H); 4,69 (d, $J=15,4$ Hz, 1H); 5,06 (m, 2H); 5,56 (m, 1H); 7,19 (m, 10H).
- **RMN ¹³C** (CDCl₃, ppm): -5,2 (CH₃); -4,6 (CH₃); 17,4 (C); 25,8 (CH₃); 27,7 (CH₂); 38,9 (CH₂); 43,2 (CH₂); 63,2 (C); 70,0 (CH); 72,7 (CH₂); 73,6 (CH₂); 119,7 (CH₂); 127,2 (CH); 127,6 (CH); 128,0 (CH); 128,1 (CH); 128,3 (CH); 128,4 (CH); 131,8 (C); 137,9 (C); 138,5 (C); 175,1 (C).
- **EMAR** (70 eV): m/z , $C_{28}H_{39}NO_3Si-C_4H_9$, calculado: 408,19950; observado: 408,19944.



Espectro 200: RMN ^1H da mistura regioisomérica do composto 159.



Espectro 201: IV (filme) da mistura regioisomérica do composto 159.



Espectro 202: RMN ^{13}C (CDCl_3) da mistura regioisomérica de 159.

4. Referências

1. Seyden-Penne, J. *Chiral Auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis*; John Wiley & Sons: New York, 1995.
2. a) Wada, M.; Sakurai, Y.; Akiba, K. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 1079. b) Ukaji, Y.; Watai, T.; Sumi, T.; Fujisawa, T. *Chem Lett.* **1991**, 1555. c) Cainelli, G.; Giacomini, D.; Panunzio, M.; Zarantonello, P. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 7783.
3. Katritzky, A.R.; Hong, Q.; Yang, Z. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3405.
4. Yamamoto, Y.; Ito, W. *Tetrahedron*, **1988**, 44, 5415.
5. Villieras, J.; Zammattio, F.; Belaud, C.; Nyzam, V. *Tetrahedron:Asymm.* **1996**, 7, 1835.
6. a) Emert, P.; Meyer, I.; Stucki, C.; Schneebeli, J.; Obrecht, J.P. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 1265. b) Hamon, D.P.G.; Massy-Westropp, R.A.; Razzino, P. *Tetrahedron* **1992**, 48, 5163.
7. Polniaszek, R.P.; Dillard, L.W. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 797.
8. a) Comins, D.L.; Joseph, S.P.; Goehring, R.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4719. b) Comins, D.L.; Dehghani, A. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 794. c) Comins, D.L.; LaMunyon, D.H.; Chen, X. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8182. d) Comins, D.L.; Libby, A.H.; Al-awar, R.S.; Foti, C.J. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2184. e) Comins, D.L.; Kuethe, J.T.; Hong, H.; Lakner, F.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 2651.
9. a) Noyori, R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons: New York, 1994. b) Ojima, I. *Catalytic Asymmetric Synthesis*; VCH: Weinheim, 1993.
10. Nelson, S.G. *Tetrahedron:Asymmetry* **1998**, 9, 357.
11. Gauthier, D.R., Jr.; Carreira, E.M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2363.
12. Deloux, L.; Srebnik, M. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 763.
13. Nitta, H.; Yu, D.; Kudo, M.; Mori, A.; Inoue, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 7969.
14. Kobayashi, S.; Ishitani, H. *Chem Rev.* **1999**, 99, 1069-1094.
15. Trost, B.M.; Fleming, I. *Comprehensive Organic Synthesis*; Pergamon Press: Oxford, 1991, Vol. 1, Cap. 1.
16. a) Corey, E.J.; Rohde, J.J.; Fischer, A.; Azimioara, M.D.; *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 33. b) Corey, E.J.; Rohde, J.J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 38. c) Corey E.J.; Barnes-Seeman, D.; Lee, T.W. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1699.
17. Bloch, R. *Chem Rev.* **1998**, 98, 1407-1438.
18. a) Tomioka, K.; Inoue, I.; Shindo, M.; Koga, K. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 6681. b) Tomioka, K.; Inoue, I.; Shindo, M.; Koga, K. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3095. c) Tomioka, K.; Inoue, I.; Shindo, M.; Koga, K. *Tetrahedron:Asymmetry*. **1993**, 4, 1603.
19. Denmark, S.E.; Kakajima, N.; Nicaise, O.J.-C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 8797.
20. Soai, K.; Yokoyama, S.; Hayasaka, T. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4264.
21. Andersson, P.G.; Gujjarro, D.; Tanner, D. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7364.
22. Ghosh, A.K.; Mathivanan, P.; Cappiello, J. *Tetrahedron:Asymmetry* **1998**, 9, 1.

23. Nakamura, M.; Hirai, A.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8489.
24. Iyer, M.S.; Gigstad, K.M.; Namdev, N.D.; Lipton, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4910.
25. Sigman, M.S.; Jacobsen, E.N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901.
26. Corey, E.J.; Grogan, M.J. *Organic Lett.* **1999**, *1*, 157.
27. Hart, D.J.; Ha, D.-C. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1447.
28. Fujieda, H.; Kanai, M.; Kambara, T.; Iida, A.; Tomioka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2060.
29. Ishitani, H.; Ueno, M.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7153.
30. Kobayashi, S.; Ishitani, H.; Ueno, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 431.
31. Hagiwara, E.; Fujii, A.; Sodeoka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2474.
32. Ferraris, D.; Young, B.; Dudding, T.; Lectka, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4548.
33. Martin, S.F.; Lopez, O.D. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8949.
34. Jacobsen, E.N.; Sigman, M.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5315.
35. Ishitani, H.; Komiyama, S.; Kobayashi, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3186.
36. a) Krueger, C.A.; Kuntz, K.W.; Dzierba, C.D.; Wirschun, W.G.; Gleason, J.D.; Snapper, M.L.; Hoveyda, A.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4284. b) Porter, J.R.; Wirschun, W.G.; Kuntz, K.W.; Snapper, M.L.; Hoveyda, A.H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2657.
37. Nakamura, H.; Nakamura, K.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4242.
38. Itsuno, S.; Sasaki, M.; Kuroda, S.; Ito, K. *Tetrahedron:Asymmetry* **1995**, *6*, 1507.
39. Huffman, M.A.; Yasuda, D.; Decamp, A.E.; Grabowski, E.J.J. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1590.
40. Hanessian, S.; Yang, R.Y. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8997.
41. Ukaji, Y.; Hatanaka, T.; Ahmed, A.; Inomata, K. *Chem. Lett.* **1993**, 1313.
42. Merchan, F.L.; Merino, P.; Rojo, I.; Tejero, T.; Dondoni, A. *Tetrahedron:Asymmetry* **1996**, *7*, 667.
43. Hiemstra, H.; Speckamp, W.N. *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B.M., Ed.; Pergamon Press: New York, 1991, Vol. 2, pp. 1047-1082.
44. 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; p. 1953-2009 e referências citadas.
45. Pilli, R.A.; Russowsky, D. *Trends Org. Chem.* **1997**, *6*, 101.
46. Speckamp, W.N.; Moolenaar, M.J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3817-3856.
47. Yamamoto, Y.; Nakada, T.; Nemoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 121.
48. Heaney, H.; Taha, M.O. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3341.
49. Belleau, B. *Can. J. Chem.* **1957**, *35*, 651.
50. Seebach, D.; Stucky, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1351.
51. Aoyagi, Y.; Williams, R.M. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10419.
52. Saito, S.; Uedo, E.; Kato, Y.; Murakami, Y.; Ishikawa, T. *Synlett* **1996**, 1103.

53. D'Oca, M.G.M.; Moraes, L.A.; Pilli, R.A.; Eberlin, M.N. *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 3854.
54. a) Zietlow, A.; Steckhan, E. *J. Org. Chem.* **1994**, *15*, 278. b) Schickli, C.P.; Seebach, D. *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 655. c) Hamersma, J.A.M.; Speckamp, W.N. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 3255. d) Yamamoto, Y.; Sato, H.; Yamada, J.I. *Synlett* **1991**, 339. e) Kim, J.H.; Lee, Y.S.; Park, H.; Kim, C.S. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 7395. f) Rutjes, F.P.J.T.; Hiemstra, H.; Pirrung, F.O.H.; Speckamp, W.N. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 10027. g) Suzuki, H.; Aoyagi, S.; Kibayashi, C. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6119.
55. a) Hopman, J.C.P.; Hiemstra, H.; Speckamp, W.N. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 617. b) a) Hopman, J.C.P.; Hiemstra, H.; Speckamp, W.N. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 619.
56. Hubert, J.C.; Wijnberg, J.B.P.A.; Speckamp, W.N. *Tetrahedron* **1975**, *31*, 1437.
57. Pedregal, C.; Esquerro, J.; Escribano, A.; Carreño, M.C.; Ruano, J.L.G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2053.
58. Nagasaka, T.; Tamano, H.; Maekawa, T.; Hamaguchi, F. *Heterocycles* **1987**, *26*, 617.
59. Yamada, J.; Sato, H.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5611.
60. Schmidt, A.; Reissig, H.U. *Chem Ber.* **1995**, *128*, 871.
61. Rathke, W.N. *Organic Reactions*, W.G. Dauben, Ed.; Wiley: New York, 1975, Vol. 22, p. 423.
62. Moody, C.J.; Taylor, R.J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1989**, 721.
63. Nagasaka, T.; Tamano, H.; Hamaguchi, F. *Heterocycles*, **1986**, *24*, 1231.
64. Pilli, R.A.; Alves, C.F.; Böckelmann, M.A.; Mascarenhas, Y.P.; Nery, J.G.; Vencato, I. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2891.
65. Soai, K.; Niwa, S. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 833.
66. Noyori, R.; Suga, S.; Kawai, K.; Okada, S.; Kitamura, M.; Oguni, N.; Hayashi, M.; Kaneko, T.; Matsuda, Y. *J. Organom. Chem.* **1990**, *382*, 19.
67. a) Chaloner, P.A.; Perera, S.A.R.; *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3013. b) Soai, K.; Ebihara, K.; Yokoyama, S.; Hayasaka, T. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 1690. c) Soai, K.; Yokoyama, S.; Hayasaka, T. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4264. d) Soai, K.; Hayase, T.; Takai, K.; Sugiyama, T. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7908.
68. Kitamura, M.; Suga, S.; Kawai, K.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6071.
69. Smaardji, A.A.; Wynberg, H. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 135.
70. Corey, E.J.; Yuen, P.W.; Hannon, F.J.; Wierda, D.A. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 784.
71. a) Prasad, K.R.K.; Joshi, N.N. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3770. b) Vidal-Ferran, A.; Moyano, A.; Pericàs, M.A.; Riera, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4970. c) Dosa, P.I.; Ruble, J.C.; Fu, G.C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 444. d) Andersson, P.G.; Guijarro, D.; Tanner, D. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7364; e) Okaniwa, M.; Yanada, R.; Ibuka, T. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1047.
72. Asami, M.; Inoue, S. *Chem. Lett.* **1991**, 685.
73. Soai, K.; Hirose, Y.; Ohno, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 1473.

74. Joshi, N.N.; Srebnik, M.; Brown, H.C. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5551.
75. a) Yoshioka, M.; Kawakita, T.; Ohno, M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1657. b) Schmidt, B.; Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 99. c) Zhang, F.Y.; Yip, C.W.; Cao, R.; Chan, A.S.C. *Tetrahedron:Asymmetry* **1997**, *8*, 585.
76. a) Seebach, D.; Behrendt, L.; Felix, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1991**, *30*, 1008. b) Bussche-Hünnefeld, J.L.; Seebach, D. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5719. c) Seebach, D.; Beck, A.K.; Schmidt, B.; Wang, Y.M. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4363.
77. a) Takahashi, H.; Yoshioka, M.; Kawakita, T.; Ohno, M.; Kobayashi, S. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7095. b) Knochel, P.; Brieden, W.; Ostwald, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 582. c) Knochel, P.; Vaupel, A.; Vettel, S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1023.
78. a) Larrow, J.F.; Jacobsen, E.N.; Gao, Y.; Hong, Y.; Nie, X.; Zepp, C.M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1939. b) Whitney, T.A. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4214.
79. Matsumura, Y.; Kanda, Y.; Shirai, K.; Onomura, O.; Maki, T. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7411.
80. Trepka, R.D.; Harrington, J.K.; Belisle, J.W. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1094.
81. Heathcock, C.H. *Asymmetric Synthesis*, Morrison, J.D., Ed.; Academic Press: New York, 1984, Vol. 3, p. 144.
82. Orsini, F.; Pelizzoni, F.; Ricca, G. *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 2781.
83. Dekker, J.; Budzelaar, P.H.M.; Boersma, J.; van der Kerk, G.J.M. *Organometallics* **1984**, *3*, 1403.
84. Orsini, F.; Pelizzoni, F.; Ricca, G. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3495.
85. Kise, N.; Yamazaki, H.; Mabuchi, T.; Shono, T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1561.
86. Guetté, M.; Capillon, J.; Guetté, J.P. *Tetrahedron*, **1973**, *29*, 3659.
87. Soai, K.; Kawase, Y. *Tetrahedron:Asymmetry* **1991**, *2*, 781.
88. Pini, D.; Mastantuono, A.; Salvadori, P. *Tetrahedron:Asymmetry* **1994**, *5*, 1875.
89. Mi, A.; Wang, Z.; Chen, Z.; Jiang, Y.; Chan, A.S.C.; Yang, T.K. *Tetrahedron:Asymm.* **1995**, *6*, 2641.
90. Mi, A.; Wang, Z.; Zhang, J.; Jiang, Y. *Synthetic Commun.* **1997**, *27*, 1469.
91. Andrés, J.M.; Martin, Y.; Pedrosa, R.; Pérez-Encabo, A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 3787.
92. Reagentes de Reformatsky funcionalizados: a) Soai, K.; Hirose, Y.; Sakata, S. *Tetrahedron:Asymmetry* **1992**, *3*, 677. b) Andrés, J.M.; Pedrosa, R.; Pérez-Encabo, A. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1217.
93. Oppolzer, W.; Radinov, R. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5777.
94. Pini, D.; Uccello-Barretta, G.; Mastantuono, A.; Salvadori, P. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 6065.
95. Martin, S.F. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 419-460.
96. Romo, D.; Meyers, A.I. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 9503-9569.
97. Fuji, K. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2037-2066.
98. Corey, E.J.; Guzman-Perez, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 388-401.
99. Tokuyama, K.; Uenoyama, K.; Brown, G.; Daly, J.W.; Witkop, B. *Helv. Chim. Acta* **1974**, *57*, 2597.

100. Síntese enantiosseletiva: Tanner, D.; Hagberg, L. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 7907.
101. Schoemaker, H.E.; Speckamp, W.N. *Tetrahedron*, **1980**, *36*, 951.
102. Bailey, P.D.; Morgan, K.M.; Smith, D.I.; Vernon, J.M. *Tetrahedron Lett.* **1994** *35*, 7115.
103. Burgess, L.E.; Meyers, A.I. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9858.
104. Yamazaki, N.; Ito, T.; Kibayashi, C. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 739.
105. Bosch, J.; Bonjoch, J. *Heterocycles* **1980** *14*, 505.
106. Yamazaki, N.; Suzuki, H.; Kibayashi, C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8280.
107. Li, C.; Blackman, A.J. *Aust. J. Chem.* **1994**, *47*, 1355.
108. Biard, J.F.; Guyot, S.; Roussakis, C.; Verbist, J.F.; Vercauteren, J.; Weber, J.F.; Boukef, K. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2691.
109. a) Pearson, W.H.; Barta, N.S.; Kampf, J.W. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3369. b) Abe, H.; Aoyagi, S.; Kibayashi, C. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1205.
110. Snider, B.A.; Liu, T. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5630.
111. a) Seebach, D.; Naef, R. *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 2704. b) Seebach, D.; Boes, M.; Naef, R.; Schweizer, W.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5390. c) Beck, A.K.; Blank, S.; Job, K.; Seebach, D.; Sommerfeld, Th. *Org. Synth.* **1995**, *72*, 62.
112. Nagumo, S.; Mizukami, M.; Akutsu, N.; Nishida, A.; Kawahara, N. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3209.
113. a) Nagasaka, T.; Imai, T. *Heterocycles*, **1995**, *41*, 1927. b) Nagasaka, T.; Imai, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, *45*, 36.
114. Cativiela, C.; Díaz-de-Villegas, M.D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 645.
115. Yamazaki, M.; Okuyama, E. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 135.
116. Corey, E.J.; Reichard, G.A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10677. b) Sunazuka, T.; Nagamitsu, T.; Matsuzaki, K.; Tanaka, H.; Ōmura, S.; Smith, A.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *116*, 2139. c) Casiraghi, G.; Rassu, G.; Zanardi, F. *Chemtracts-Org. Chem.* **1994** *7*, 266 e referências citadas.
117. Mori, T.; Takahashi, K.; Kashiwabara, M.; Uemura, D. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1073.
118. Williams, R.M.; Cao, J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5441.
119. Papillon, J.P.N.; Taylor, R.J.K. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1987.
120. Isono, N.; Mori, M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 115.
121. Donohoe, T.J.; Guyo, P.M.; Helliwell, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 435.
122. Drage, J.S.; Earl, R.A.; Volhardt, K.P.C. *J. Heterocyclic Chem.* **1982**, *19*, 701.
123. Evans, D.A.; Thomas, E.W.; Cherpeck, R.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 3695.
124. a) Maldaner, A.O. *Adição de Nucleófilos de Carbono a Íons N-acilimínio Substituídos*. Tese de Doutorado, IQ/UNICAMP, 1999. b) Maldaner, A.O.; Pilli, R.A. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 13321.
125. Giovannini, A.; Savoia, D.; Umani-Ronchi, A. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 228.
126. Wróbel, J.T.; Cybulski, J.; Dabrowski, Z. *Synthesis* **1977**, 686.
127. Baldwin, D.E. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1556.

128. Coppola, G.M.; Schuster, H.F. " *α -Hydroxy Acids in Enantioselective Syntheses*" VCH, Ed.; Weinheim, 1997, p. 202.
129. a) Yoda, H.; Shirakawa, K.; Takabe, K. *Chem. Lett.* **1991**, 489. b) Yoda, H.; Shirakawa, K.; Takabe, K. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3401.
130. a) Yoda, H.; Kitayama, H.; Katagiri, T.; Takabe, K. *Tetrahedron:Asymmetry* **1993**, 4, 1455. b) Yoda, H.; Kawauchi, M.; Takabe, K. *Synlett* **1998**, 137.
131. Yoda, H.; Shimojo, T.; Takabe, K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1335.
132. a) Yoda, H.; Kitayama, H.; Yamada, W.; Katagiri, T.; Takabe, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 1451. b) Yoda, H.; Yamazaki, H.; Kawauchi, M.; Takabe, K. *Tetrahedron:Asymmetry* **1995**, 6, 2669.
133. Ryu, Y.; Kim, G. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 103.
134. Koot, W.-J.; van Ginkel, M.; Kranenburg, H.; Hiemstra, H.; Louwrier, M.J.; Moolenaar, M.J.; Speckamp, W.N. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 401.
135. Bernardi, A.; Micheli, F.; Potenza, D.; Scolastico, C.; Villa, R. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 4949.
136. Denner, J.M.; Hart, D.J.; Ramesh, S. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 6022.
137. Lee, Y.K.; Kang, D.W.; Lee, S.J.; Park, H. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7149.
138. Schuch, C.M.; Pilli, R.A. *Tetrahedron:Asymmetry* **2000**, 11, 753.
139. Chaudhary, S.K.; Hernandez, O. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 99.
140. Schrock, R.R.; Murdzek, J.S.; Bazan, G.C.; Robbins, J.; DiMare, M.; O'Regan, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 3875.
141. Nguyen, S.T.; Johnson, L.K.; Grubbs, R.H.; Ziller, J.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 3974.
142. a) Grubbs, R.H.; Miller, S.J.; Fu, G.C. *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 446. b) Phillips, A.J.; Abell, A.D. *Aldrichimica Acta* **1999**, 32, 75 e referências citadas.
143. Herrison, J.L.; Chauvin, Y. *Makromol. Chem.* **1970** 141, 161.
144. a) Klitzke, C.F. Tese de Doutorado, Instituto de Química, UNICAMP, em andamento; b) Maldaner, A.O.; Pilli, R.A. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 7843.
145. Kinoshita, A.; Mori, M. *Synlett* **1994**, 1020.
146. Barrett, A.G.M.; Baugh, S.P.D.; Braddock, D.C.; Flack, K.; Gibson, V.C.; Procopiu, P.A. *Chem. Commun.* **1997**, 1375.
147. Mori, M.; Kitamura, T.; Sakakibara, N.; Sato, Y. *Organic Lett.* **2000**, 2, 543.
148. Despinoy, X.L.M.; McNab, H. *Tetrahedron* **2000**, 56, 6359.
149. Bull, L.B.; Culvenor, C.C.J.; Dick, A.T. "*The Pyrrolizidine Alkaloids*" North-Holland Publis., Amsterdam, **1968**.
150. Allan, J.R.; Hsu, I.C.; Carstens, L.A. *Cancer Res.* **1975**, 35, 997.
151. a) Kovach, J.S.; Ames, M.N.; Powins, G.; Moertel, C.G. Hann, R.J.; Cregan, E.T. *Cancer Res.* **1979**, 39, 4540. b) Gelbaum, L.T.; Gordon, M.M.; Miles, M. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 2601.

152. a) Cieplak, A.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4540-4552. b) Cieplak, A.S. *Chem Rev.* **1999**, *99*, 1265-1336.
153. a) Jeroncic, L.O.; Cabal, M.P.; Danishefsky, S.J.; Shulte, G. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 387-395; b) Danishefsky, S.J.; Cabal, M.P.; Chow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3456-3457.
154. Wijnberg, J.B.P.A.; Schoemaker, H.E.; Speckamp, W.N. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 179.
155. Pilli, R.A.; Russowsky, D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3187.
156. Koot, W.J.; Hiemstra, H.; Speckamp, W.N. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1059.
157. Huang, P.Q.; Liang, J.; Chen, Z.; Ruan, Y.P.; Gao, J.X. *Synthetic Commun.* **1998**, *28*, 417.
158. Huang, P.Q.; Wang, S.L.; Ye, J.L.; Ruan, Y.P.; Huang, Y.Q.; Zheng, H.; Gao, J.X. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 12547.
159. Liu, H.J.; Shia, K.S.; Shang, X.; Zhu, B.Y. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3803.
160. Molander, G.A. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 29.
161. Corey, E.J.; Myers, A.G. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5574.
162. Still, W.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 1481.
163. Corey, E.J.; Tius, M.A.; Das, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1742.
164. Evans, D.A.; Carter, P.H.; Carreira, E.M.; Prunet, J.A.; Charette, A.B.; Lautens, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2354.
165. Seyferth, D.; Andrews, S.B. *J. Organomet. Chem.* **1971**, *30*, 151.
166. Cappa, A.; Marcantoni, E.; Torregiani, E. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5696.
167. Russowsky, D. "Adição de Nucleófilos de carbono a íons Imínio e Acilimínio. Síntese de β -Aminocetonas e Síntese Total e Enantiosseletiva da Base Necínica (+)-Hastanecina", Tese de Doutorado, Unicamp, 1995.
168. a) Bowden, K.; Heilbron, I.M.; Jones, E.R.H.; Weedon, B.C.L. *J. Chem. Soc.* **1946**, *39*. b) Meinwald, J.; Crandall, J.; Hymans, W.E. *Org. Synth.* **1965**, *45*, 77.
169. Kurokawa, N.; Ohfuné, Y. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 6195.
170. Madau, A.; Porzi, G.; Sandri, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 825.
171. Lowe, G.; Vilaivan, T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 539.
172. Hudlicky, M. *J. Fluorine Chem.* **1993**, *60*, 193.
173. Mitsunobu, O. *Synthesis* **1983**, 1.
174. Preparado de maneira análoga à PMBOCH₂Li, conforme indicado na referência 163.
175. Gramberg, D.; Weber, C.; Beeli, R.; Inglis, J.; Bruns, C.; Robinson, J.A. *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 1588; b) Dumas, J.P.; Germanas, J.P. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1493.
176. Renaud, P.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 1704.
177. a) Boto, A.; Hernández, R.; Suárez, E. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2899. b) Boto, A.; Hernández, R.; Suárez, E. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4930.

178. Bull, S.D.; Davies, S.G.; Fox, D.J.; Garner, A.C.; Sellers, T.G.R. "Chiral Relay Auxiliaries" in *Current Trends in Organic Synthesis*, Scolastico, C.; Nicotra, F., Ed.; Kluwer Acad. Plenum Publis. **1999**, p. 1-6.
179. Bull, S.D.; Davies, S.G.; Fox, D.J.; Sellers, T.G.R. *Tetrahedron:Asymm.* **1998**, *9*, 1483-1487.
180. Rapoport, H.; Shiosaki, K. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1229.
181. Craig, D.; McCague, R.; Potter, G.A.; Williams, M.R.V. *Synlett*, **1998**, 55.
182. Hopman, J.C.P.; van den Berg, E.; Ollero, L.; Hiemstra, H.; Speckamp, W.N. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4315.