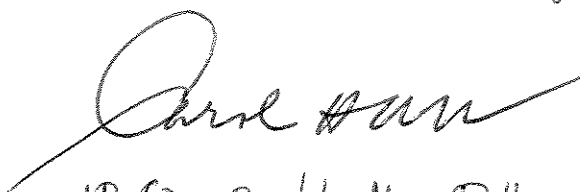


UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

INSTITUTO DE QUÍMICA

Este exemplar corresponde a redação final da Tese, defendida por LUIZ CARLOS DIAS, e aprovada pela comissão julgadora.



p/Prof. Dr. Ronaldo Aloise Pilli
ORIENTADOR

**"DIASTEREOSSELETIVIDADE 1,3 NA REDUÇÃO
DE β -AMINOCETONAS ACÍCLICAS.
APLICAÇÃO DE ÍONS N-ACILIMÍNIO NA
SÍNTESE DE ALCALÓIDES PIPERIDÍNICOS,
QUINOLIZIDÍNICOS E INDOLIZIDÍNICOS"**

LUIZ CARLOS DIAS (mt)
Tese de Doutorado

Orientador: Prof. Dr. Ronaldo A. Pilli

Pilli, R. A. 1993
VOLUME I

Aos meus pais,
Dilma e Aurino,
por tudo.

**À Denise,
pelo carinho, dedicação e
estímulo sempre constantes.**

Ao Prof. Dr. Ronaldo A. Pilli, pela orientação dedicada, estímulo, confiança, disponibilidade em discutir e pela tremenda ajuda na fase final deste trabalho.

Ao Adriano, aluno de Iniciação Científica, pela amizade, colaboração no trabalho e, principalmente, pela paciência durante estes anos.

Ao Chicão, Vanda e Cida, pelo apoio técnico, pela grande disposição em ajudar e, em especial, pela amizade.

À Paula e Sônia, pelos espectros de ^1H -RMN e ^{13}C -RMN, ao Cidão pelos espectros de Massa e também à Sônia e Márcia, pelos espectros de infravermelho.

Ao Laurindo, que foi responsável pela execução das cópias e também à Normélia, Paula e Iara, do xerox da biblioteca, sempre alegres e prestativas.

A todos os colegas do laboratório, professores e funcionários do IQ, pela convivência nos últimos cinco anos.

Aos professores do Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Catarina, em especial ao Valmor, Valdir Corrêia e Marcos Brito.

À FAPESP, CNPq, CAPES e IFS pelo apoio financeiro.

RESUMO

No CAPÍTULO I discutimos os fatores experimentais que controlam a diatereosseletividade 1,3 na redução de β -aminocetonas acíclicas (+/-)-1. Na redução com $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$, em éter/THF a 0°C , os γ -aminoálcoois (+/-)-2(SYN) foram obtidos em bons excessos diastereoisoméricos, quando $\text{R}^1 = -t\text{-C}_4\text{H}_9$, $-\text{C}_6\text{H}_5$, $-i\text{-C}_4\text{H}_9$ e $-i\text{-C}_3\text{H}_7$ e os grupos $-\text{R}^2$, $-\text{R}^3$ e $-\text{R}^4$ são aromáticos ou aromáticos substituídos. Nas reduções com LiEt_3BH , em THF a -78°C , os γ -aminoálcoois (+/-)-3(ANTI) foram obtidos em bons excessos diastereoisoméricos apenas quando os substituintes no nitrogênio e no carbono β são grupos arila ou arila substituídos.

Em uma aplicação sintética do estudo anterior (CAPÍTULO II), o alcalóide piperidínico (+/-)-Sedamina 18 foi preparado em 6 etapas, a partir da δ -valerolactama 101, em 69% de rendimento total (85% de excesso diastereoisomérico). A rota empregada envolveu a adição de 1-trimetil-sililóxi-1-fenil-eteno a N-terc-butóxi-carbonil-2-etóxi-piperidina (+/-)-103a, catalisada por trifluorometanossulfonato de trimetilsilila (TMSOTf) ou triflato de di-n-butil boro ($n\text{-Bu}_2\text{BOTf}$), levando à formação do cetocarbamato (+/-)-107a. Redução da 2-fenacilpiperidina (+/-)-14 (obtida por desproteção do cetocarbamato (+/-)-107a) com $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ em éter/THF, a -78°C , conduziu ao γ -aminoálcool (+/-)-nor-Sedamina 15. Metilação redutiva da (+/-)-nor-Sedamina (formaldeído/ NaBH_3CN) forneceu o alcalóide (+/-)-Sedamina 18.

No CAPÍTULO III, o alcalóide quinolizidínico (+/-)-Mirtina 121 foi preparado em três etapas a partir da δ -valerolactama 101, em 59% de rendimento total. A mistura bruta, obtida após a reação de condensação entre o sililenoléter 136 e o íon N-acilimínio 98, foi mantida sob agitação com solução saturada de NaHCO_3 por 24 horas, conduzindo à formação majoritária do alcalóide quinolizidínico (+/-)-Mirtina 121 (produto majoritário de uma reação controlada cineticamente), em um único frasco reacional, via reação de Michael intramolecular do intermediário (+/-)-134.

O alcalóide quinolizidínico (+/-)-Lasubina II 140 foi preparado em 5 etapas a partir da δ -valerolactama 101, em 55% de rendimento total.

A etapa chave nesta síntese foi a reação de condensação entre o sililenoléter 161 e o íon N-acilimínio 98, formado através da adição de TMSOTf ao α -etoxicarbamato (+/-)-103a. Esta condensação forneceu, em um único frasco reacional, após desproteção do nitrogênio e reação de Michael intramolecular, uma mistura das quinolizidin-2-onas (+/-)-142 e (+/-)-141 na proporção de 3:2, respectivamente, que pode ser isomerizada para o isômero (+/-)-141, termodinamicamente mais estável. Redução da quinolizidin-2-ona (+/-)-141 com LS-Selectride forneceu (+/-)-Lasubina II, em 96% de excesso diastereoisomérico.

No CAPÍTULO IV, o alcalóide (3R,5R,9R)-(-)-Indolizidina 223AB 166 foi sintetizado em 8 etapas e 8% de rendimento total a partir do ácido S-(-)-Piroglutâmico 182. Esta síntese baseia-se na reação de condensação entre o sililenoléter 190 e o íon N-acilimínio 189, fornecendo as indolizidonas (-)-204 e (-)-205, na proporção de 1,5:1, respectivamente. Após purificação por coluna cromatográfica, a tosil-hidrazona correspondente à indolizidinona (-)-204 foi reduzida com NaBH₄ em EtOH, sob refluxo, fornecendo o alcalóide (3R,5S,9R)-(-)-Indolizidina 171 em 22% de rendimento total. Analogamente, (-)-205 foi transformado no alcalóide (3R,5R,9R)-(-)-Indolizidina 223AB 166, espectroscopicamente idêntico (¹H e ¹³C-RMN) ao produto natural.

Esta sequência de reações: adição a íon N-acilimínio / descarboxilação / adição de Michael é uma rota bastante prática e eficiente para a obtenção de sistemas quinolizidínicos e indolizidínicos, sendo potencialmente útil para aplicação na síntese de outros alcalóides biologicamente ativos.

ABSTRACT

Chapter I describes our studies on the experimental features that control the 1,3-diastereoselectivity in the reduction of acyclic β -amino-ketones (+/-)-1.

The reduction with $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ in ether/THF, at 0°C , yielded the syn- γ -amino-alcohols (+/-)-2 in good diastereoisomeric excess when $\text{R}^1 = \text{t-C}_4\text{H}_9$, C_6H_5 , $\text{i-C}_4\text{H}_9$ and $\text{i-C}_3\text{H}_7$, and $\text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4 = \text{aryl}$. When LiEt_3BH in THF, at -78°C , was employed the anti- γ -amino-alcohols (+/-)-3 were obtained in good diastereoisomeric excess only when $\text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4$ were aryl groups.

The synthesis of the piperidine alkaloid (+/-)-Sedamine 18 illustrates a synthetic application of those studies: (+/-)-18 was prepared in 6 steps from the δ -valerolactam 101 in 69% total yield and 85% of diastereoisomeric excess (Chapter II).

The route employed involved the addition of the 1-trimethylsilyloxy-1-phenylethene to N-tert-butoxy-carbonyl-2-ethoxy piperidine (+/-)-103a, catalyzed by TMSOTf or $\text{n-Bu}_2\text{BOTf}$, and yielded the ketocarbamate (+/-)-107a, in 96% yield. Trifluoroacetic acid treatment of (+/-)-107a afforded the corresponding secondary β -amino-ketone (+/-)-14, which was immediately reduced with $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ to give (+/-)-nor-Sedamine 15. (+/-)-Sedamine 18 was then prepared by reductive methylation of (+/-)-nor-Sedamine 15 using the formaldehyde/ NaBH_3CN protocol.

Chapter III describes the total synthesis of the quinolizidine alkaloids (+/-)-Mirtine 121 and (+/-)-Lasubine II 140. (+/-)-Mirtine 121 was obtained in 3 steps and 59% total yield by the TMSOTf catalyzed addition of silylenolether 136 to N-acyliminium 98, followed by nitrogen deprotection.

(+/-)-Lasubine II 140 was prepared in 5 steps and 55% yield from δ -valerolactam 101. The key step was the condensation reaction between silylenolether 161 and N-acyliminium 98, promoted by TMSOTf. This one-pot reaction, after deprotection of the nitrogen and intramolecular Michael addition, afforded a mixture of quinolizidin-2-ones (+/-)-142 and (+/-)-141, in 90 % yield (3:2 ratio, respectively) which was converted to the thermodynamically more stable isomer (+/-)-141. Reduction with LS-Selectride yielded (+/-)-Lasubine II 140 (96% diastereoisomeric excess).

The alkaloid (3R, 5R, 9R)-(-)-Indolizidine 223AB 166 was prepared in 8 steps and 8% yield from S-(-)-pyroglutamic acid 182 (Chapter IV). The synthesis was based on the condensation of the silylenolether 190 with N-acyliminium ion

189, yielding indolizidinones (-)-**204** and (-)-**205**, in 73% yield and a 1.5:1.0 ratio, respectively. After purification by column chromatography, indolizidinone (-)-**204** was converted to (3R,5S,9R)-indolizidine (-)-**171**, in 22% yield, via its corresponding tosylhydrazone. Analogously, (-)-**205** was transformed into (3R,5R,9R)-indolizidine 223AB (-)-**166**, spectroscopically (^1H - and ^{13}C -NMR) identical to the natural product.

The reaction sequence described (addition to N-acyliminium ion, decarboxylation and Michael addition) constitutes a very practical and efficient route to the quinolizidine and indolizidine ring systems and it is potentially useful in the synthesis of other biologically active alkaloids.

ÍNDICE

VOLUME I

CAPÍTULO I

Redução diastereosseletiva de β -aminocetonas acíclicas. Preparação de γ -aminoálcoois com estereoquímica relativa 1,3-SYN e 1,3-ANTI.

I.1. Introdução	1
I.2. Redução de β -aminocetonas	2
I.3. Objetivos	10
I.4. Preparação das β -aminocetonas (+/-)-1	10
I.4.1. N-aril- β -aril- β -aminocetonas (+/-)-1.1 - 1.25	10
I.4.2. N-alquil- β -aril- β -aminocetonas (+/-)-1.26 - 1.30	15
I.4.3. N-aril- β -alquil- β -aminocetonas (+/-)-1.31 - 1.37	16
I.5. Resultados e discussão. Estudo de redução das β -aminocetonas acíclicas (+/-)-1.1 - 1.37.	17
I.5.1. Redução com LiEt_3BH	18
I.5.2. Sugestão de modelo para o estado de transição da redução com LiEt_3BH	21
I.5.3. Redução com $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$	22
I.5.4. Sugestão de modelo para o estado de transição da redução com $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$.	24
I.6. Estimativa das proporções diastereoisoméricas dos γ -aminoálcoois.	25
I.7. Determinação da estereoquímica relativa dos γ -aminoálcoois	28
I.7.1. conversão em uretanais cíclicas	28
I.7.2. Utilização de ^{13}C -RMN	31
I.7.3. Cristalografia de Raios-x	34
I.8. Conclusão	35

CAPÍTULO II

Adição de sililenoléteres a íons N-acilimínio. Aplicação na síntese dos alcalóides piperidínicos (+/-)-nor-Sedamina e (+/-)-Sedamina.

II.1. Introdução	36
II.2. Reatividade de íons N-acilimínio x íons imínio	36
II.3. Aspectos mecanísticos. Estrutura x reatividade dos íons N-acilimínio	39
II.4. Métodos de formação de íons N-acilimínio	42
II.4.1. Heterólise de amidas e carbamatos com um grupo de saída X= -OR no carbono α ao nitrogênio	42
II.4.1a. Oxidação anódica de amidas e carbamatos	43
II.4.1b. Redução parcial de cetocarbamatos e imidas cíclicas	43
II.5. Reações envolvendo íons N-acilimínio	44
II.6. Síntese dos alcalóides piperidínicos (+/-)-nor-Sedamina e (+/-)-Sedamina.	44
II.6.1. Objetivos	44
II.6.2. Introdução	45
II.6.3. Biogênese da Sedamina	46
II.6.4. Sínteses racêmicas da Sedamina	47
II.6.5. Sínteses quirais da Sedamina	50
II.6.6. Análise retrossintética	53
II.6.7. Resultados e discussão	53
II.7. Conclusão	80

CAPÍTULO III

Síntese dos alcalóides quinolizidínicos (+/-)-Mirtina e (+/-)-Lasubina II

III.1. Síntese do alcalóide quinolizidínico (+/-)-Mirtina	82
III.1.1. Introdução	82
III.1.2. Determinação da estrutura e da estereoquímica relativa dos alcalóides quinolizidínicos (+)-Mirtina e (-)-epi-Mirtina	82
III.1.3. Determinação da configuração absoluta da (+)-Mirtina e (-)-epi-Mirtina	84
III.1.4. Sínteses racêmicas da Mirtina	85
III.1.5. Síntese quiral da Mirtina	87
III.1.6. Objetivos	88
III.1.7. Resultados e discussão	91

III.1.8. Conclusão	96
III.2. Síntese do alcalóide quinolizidínico (+/-)-Lasubina II	97
III.2.1. Introdução	97
III.2.2. Determinação da estrutura e da estereoquímica relativa do alcalóide quinolizidínico Lasubina II	98
III.2.3. Sínteses racêmicas da Lasubina II	99
III.2.4. Objetivos	104
III.2.5. Resultados e discussão	107
III.2.6. Estudo de ciclização de (+/-)-165 e (+/-)-159	114
III.2.7. Isomerização das N-aril-quinolizidin-2-onas (+/-)-141 e (+/-)-142	115
III.2.8. Redução da quinolizidin-2-ona (+/-)-141	117
III.2.9. Conclusão	118

CAPÍTULO IV

Síntese racêmica e quiral do alcalóide indolizidina 223AB.

IV.1. Introdução	119
IV.2. Determinação da estrutura e da estereoquímica relativa da Indolizidina 223AB	121
IV.3. Determinação da configuração absoluta da Indolizidina 223AB	121
IV.4. Sínteses racêmicas da Indolizidina 223AB.	122
IV.5. Sínteses quirais da Indolizidina 223AB.	125
IV.6. Objetivos	127
IV.7. Resultados e discussão	130
IV.8. Conclusão	152

PARTE EXPERIMENTAL

Preparação de reagentes e métodos utilizados	153
Capítulo I	154
Capítulo II	178
Capítulo III	187
Capítulo IV	194

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	202
-----------------------------------	------------

VOLUME II

ESPECTROS

Capítulo I	210
Capítulo II	268
Capítulo III	291
Capítulo IV	311

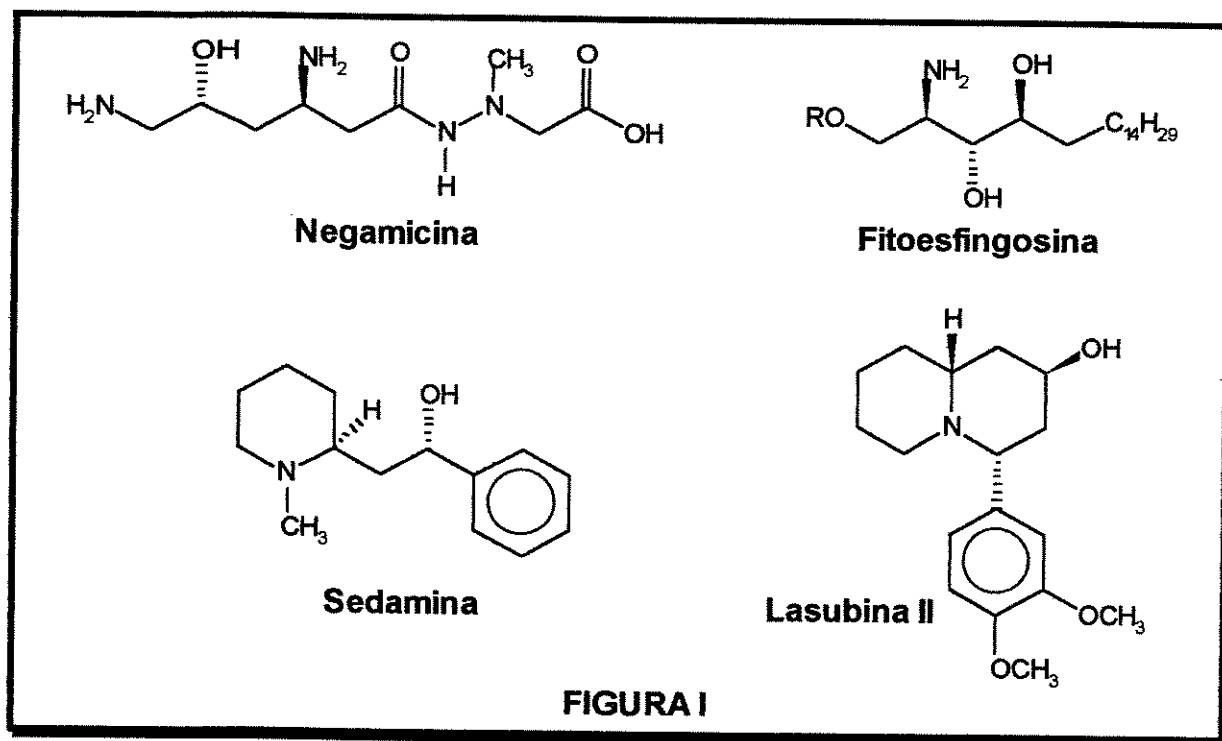
CAPÍTULO I

REDUÇÃO DIASTEREOSSELETIVA DE β -AMINOCETONAS ACÍCLICAS. PREPARAÇÃO DE γ -AMINOÁLCOOIS COM ESTEREOQUÍMICA RELATIVA 1,3-SYN E 1,3-ANTI.

I.1. Introdução

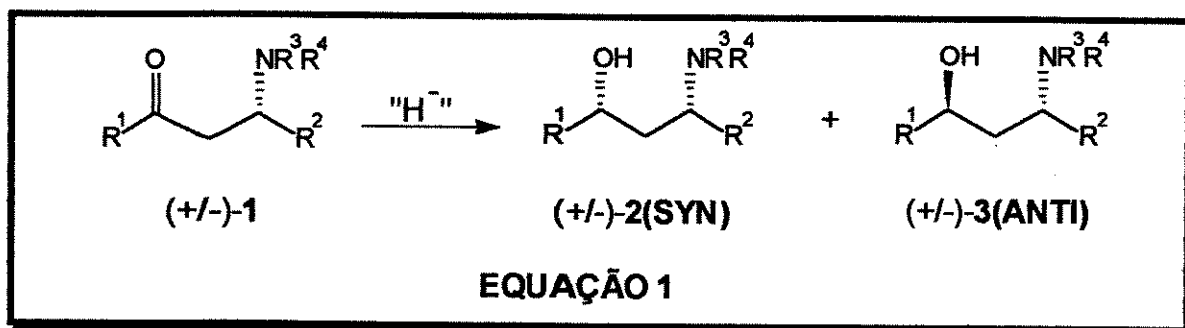
A unidade γ -aminoálcool é encontrada em muitos produtos naturais como: aminopolióis, aminoácidos polihidroxilados, bases esfingolípídicas, aminoaçúcares e alcalóides.^{1,2,3}

Esta classe de compostos tem despertado bastante interesse dos químicos orgânicos sintéticos pois muitos atuam como antimicrobianos, diuréticos, relaxantes do sistema nervoso central, analgésicos, bactericidas, fungicidas, antibióticos, ou são intermediários em potencial na síntese de antibióticos, alcalóides e compostos com atividade biológica pronunciada.^{4,5} (FIGURA I).



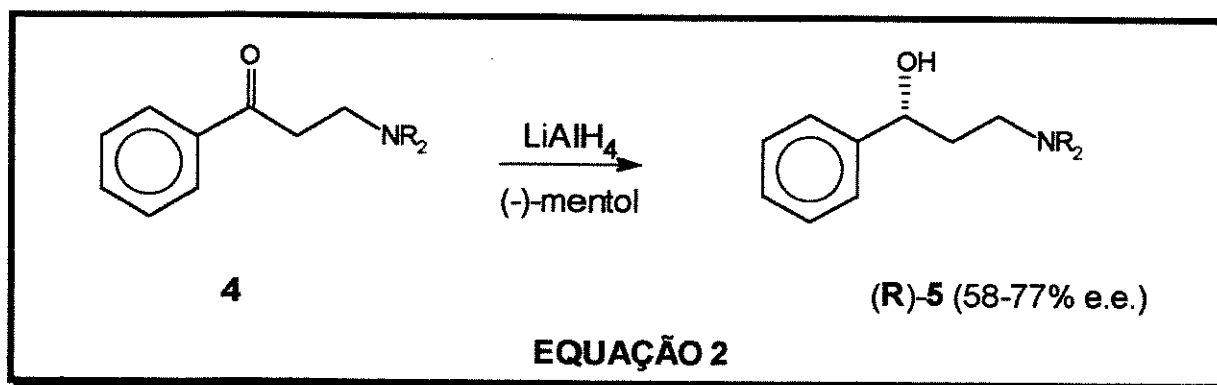
A atividade farmacológica dos γ -aminoálcoois pode ser ainda aumentada pela proteção do grupo hidroxila. É bem conhecido que a esterificação deste grupo facilita o transporte para os centros receptores.⁶

Os métodos comumente empregados para a preparação de γ -aminoálcoois utilizam reações de redução de enaminonas,^{7,8} isoxazolidinas^{9,10,11} e, especificamente, de compostos β -aminocarbonílicos.^{12,13} A redução de β -aminocetonas (+/-)-1 com hidretos metálicos é um dos principais métodos de obtenção de γ -aminoálcoois (+/-)-2(SYN) e (+/-)-3(ANTI).¹³ (EQUAÇÃO 1)



I.2. Redução de β -aminocetonas

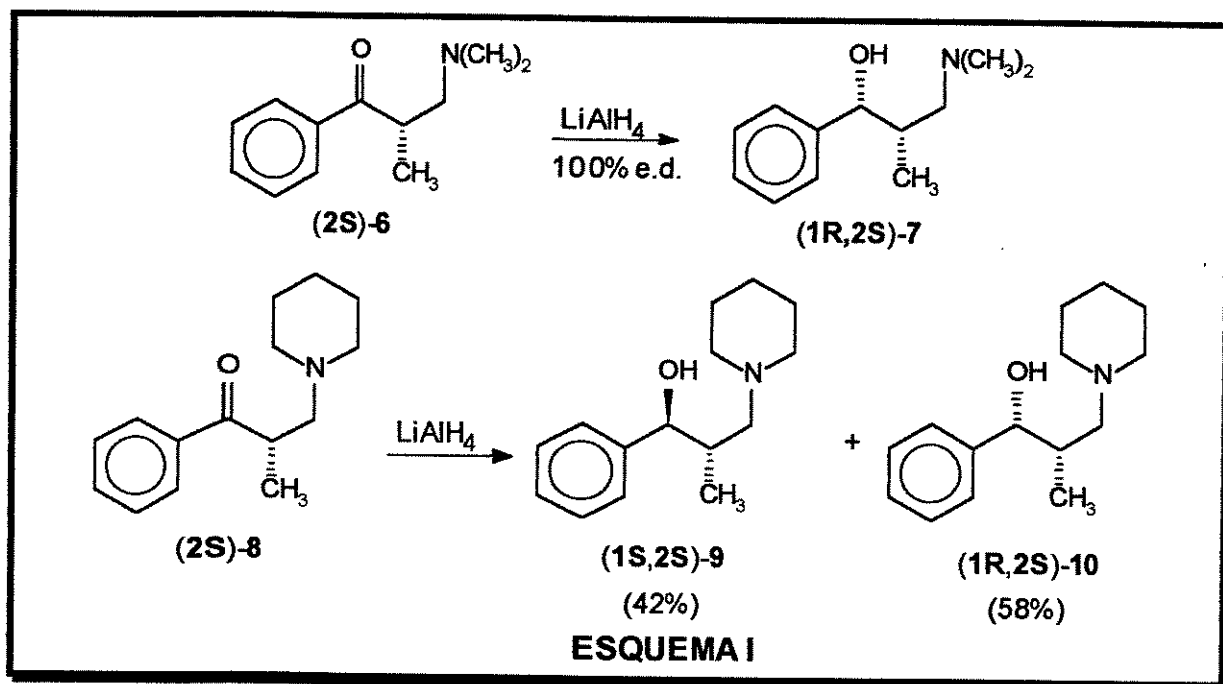
Angeloni e colaboradores estudaram a redução de β -dialquilaminopropiofenonas aquirais 4 com LiAlH_4 na presença de (-)-mentol e observaram a formação de γ -aminoálcoois 5 com excessos enantioméricos na faixa de 58-77%, em favor do enantiômero (R)-5.¹⁴ (EQUAÇÃO 2)



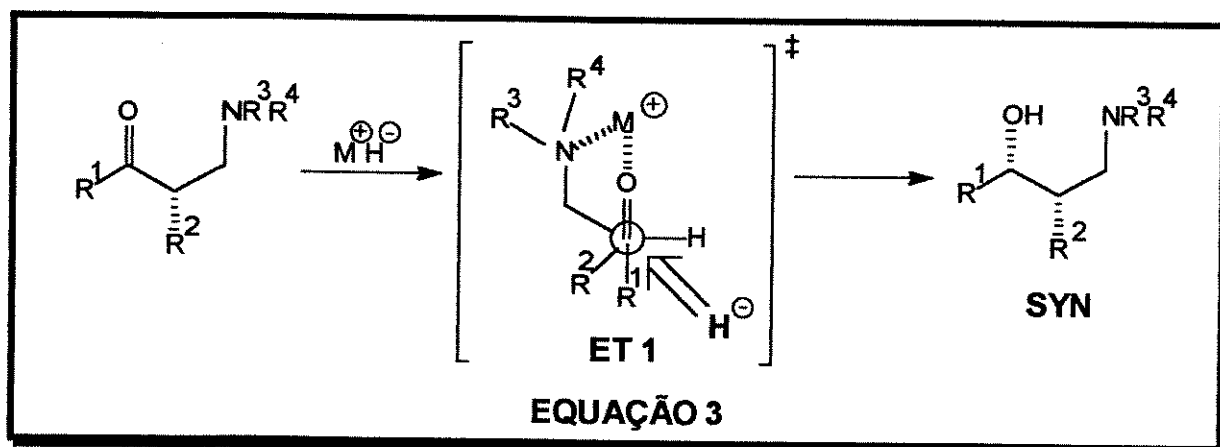
Um artigo interessante publicado por Yamaguchi discute os efeitos de grupos funcionais ligados na posição β com relação à carbonila, na redução das correspondentes cetonas com $\text{LiAlH}(\text{O}(-)\text{-mentil})_3$.¹⁵ Este estudo permitiu concluir que o cátion lítio é capaz de coordenar com a carbonila e o heteroátomo em β quando este for oxigênio ou nitrogênio, não ocorrendo coordenação quando este for enxofre.¹⁵

A α -metil- β -aminocetona quiral (2S)-6 foi reduzida com LiAlH_4 fornecendo o γ -aminoálcool (1R,2S)-7 em 100% de excesso diastereoisomérico.¹⁶

Em contraste da estereoespecificidade desta reação, a redução de (2S)-8 forneceu uma mistura de (1S,2S)-9 e (1R,2S)-10 em 42% e 58% de rendimento, respectivamente. (ESQUEMA I)

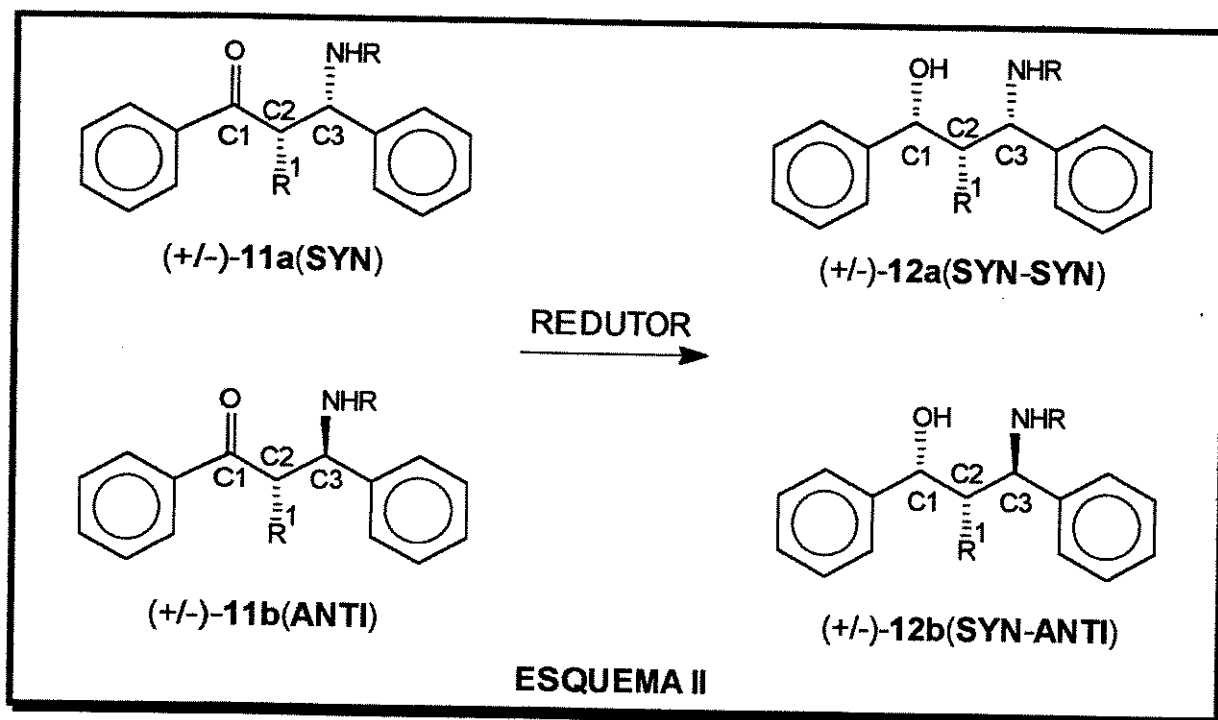


Um estado de transição cíclico quelado de seis membros (ET 1), com o ataque do hidreto ocorrendo pela face menos impedida da carbonila (Face Si), foi apontado como o responsável pela seletividade observada em favor do γ -aminoálcool SYN.¹⁶ (EQUAÇÃO 3)

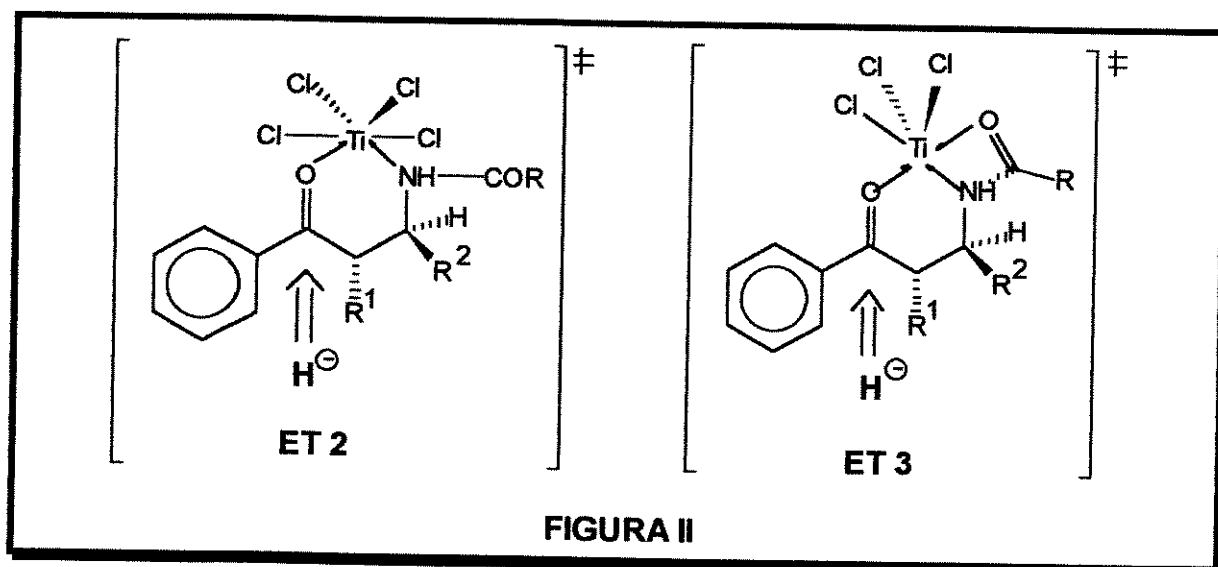


As β -aminocetonas α,β -dissubstituídas (+/-)-11a(SYN) e (+/-)-11b(ANTI) foram reduzidas com LiAlH_4 , NaBH_4 ou $\text{LiAlH}_4/\text{TiCl}_4$, produzindo majoritariamente sempre os γ -aminoálcoois (+/-)-12a e (+/-)-12b,

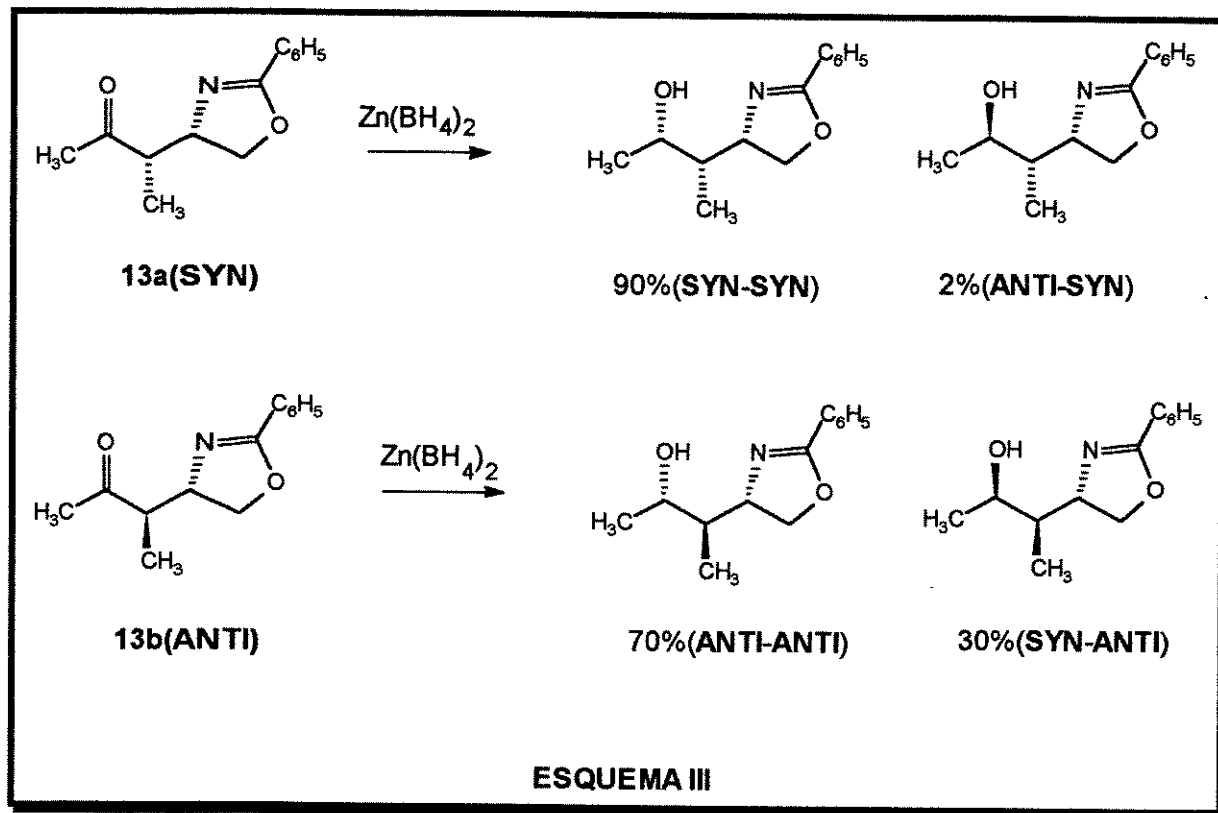
respectivamente, com estereoquímica relativa **SYN** em C(1) e C(2), independente da configuração de C(3).^{17,18,19} (ESQUEMA II)



O curso da reação com $\text{LiAlH}_4/\text{TiCl}_4$ pode ser entendido considerando que as β -aminocetonas (+/-)-11a,b formam um complexo octaédrico cíclico com TiCl_4 do tipo (ET 2) ou (ET 3) com o ataque do hidreto à carbonila ocorrendo pela face menos impedida (Face Si). A participação provável do modelo (ET 3) deve aumentar a rigidez deste complexo e, conseqüentemente, a estereosseletividade do processo. (FIGURA II)

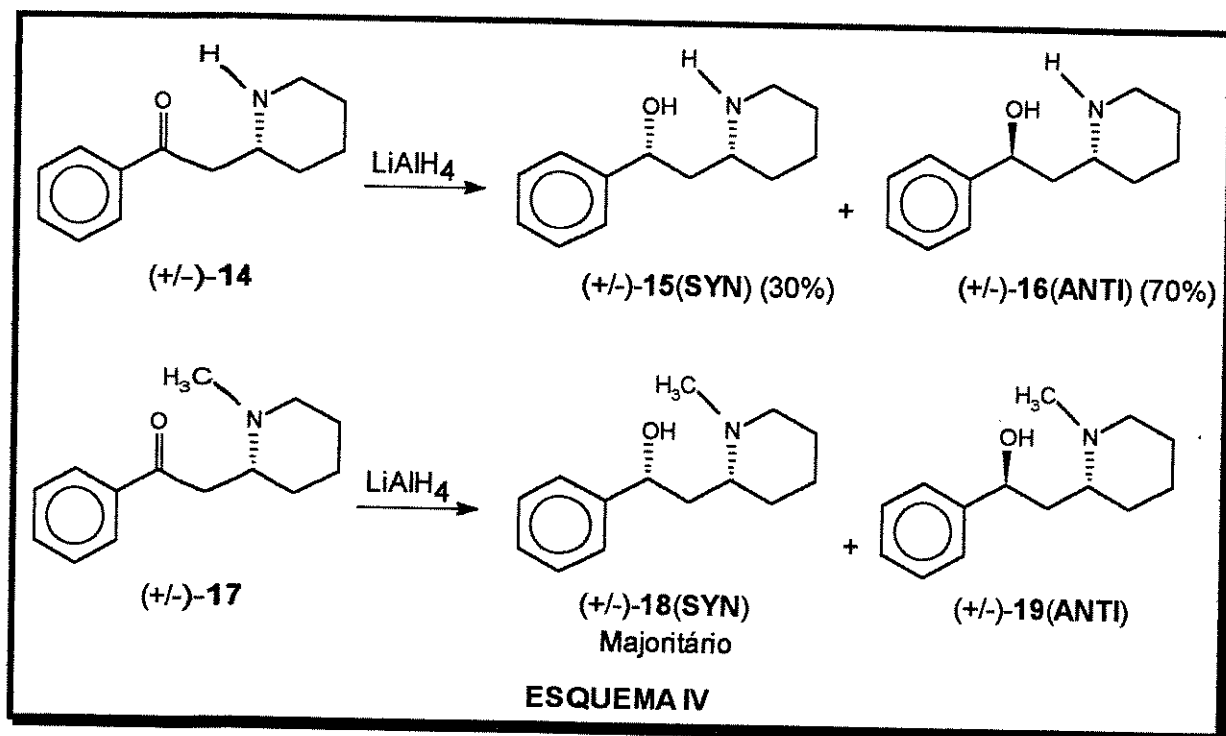


Em 1986, McGarvey relatou as reduções das β -aminocetonas enantiomericamente puras **13a,b** com $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$.²⁰ (ESQUEMA III)



Aqui, a formação do produto majoritário é controlada pelo centro assimétrico no carbono C(3), o que contraria os resultados anteriores.

Em um dos primeiros estudos relatados na literatura sobre redução de β -aminocetonas β -substituídas, Kovár e colaboradores observaram que a redução da 2-Fenacilpiperidina (+/-)-**14** com LiAlH_4 produziu uma mistura de 30% de (+/-)-nor-Sedamina **15**(SYN) e 70% de (+/-)-alo-Norsedamina **16**(ANTI), enquanto a redução da N-metil-2-fenacilpiperidina (+/-)-**17** produziu predominantemente o alcalóide (+/-)-Sedamina **18**(SYN).^{21,22,23} (ESQUEMA IV)



Em 1969, Brienne, Fouquey e Jacques observaram que as β -aminocetonas primárias e secundárias (+/-)-20a-e não apresentaram nenhuma seletividade nas reduções com LiAlH_4 enquanto as β -aminocetonas terciárias (+/-)-20f-k mostraram ligeira predominância em favor do γ -aminoálcool (+/-)-21(SYN).²⁴ (EQUAÇÃO 4, TABELA I)

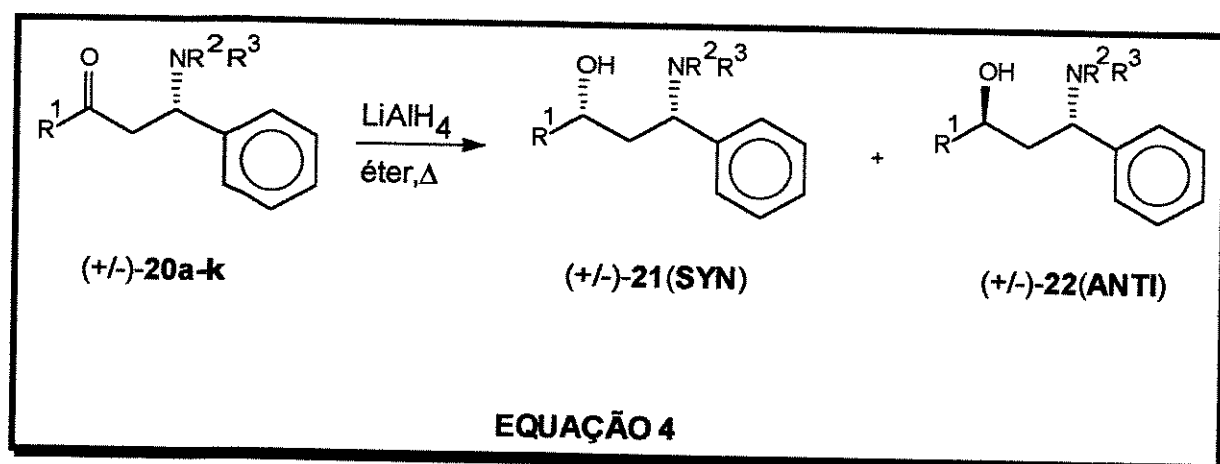


TABELA I: Redução das β -aminocetonas (+/-)-20a-k com LiAlH_4 ²⁴

(+/-)-20	-R ¹	-NR ² R ³	(+/-)-21(SYN) : (+/-)-22(ANTI)
a	-C ₆ H ₅	-NH ₂	43 : 57
b	-CH ₃	-NHCH ₃	46 : 54
c	-C ₆ H ₅	-NHCH ₃	50 : 50
d	-CH ₃	-NHC ₆ H ₅	50 : 50
e	-CH ₃	-NH(β -naftil)	50 : 50
f	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	66 : 34
g	-C ₆ H ₅	-N(CH ₃) ₂	75 : 25
h	-CH ₃	-N(C ₅ H ₁₀)	60 : 40
i	-t-C ₄ H ₉	-N(C ₅ H ₁₀)	77 : 23
j	-C ₆ H ₅	-N(C ₅ H ₁₀)	69 : 31
k	-t-C ₄ H ₉	-N(C ₄ H ₈ O)	62 : 38

As β -aminocetonas (+/-)-23a-d forneceram os γ -aminoálcoois (+/-)-24a-d(SYN) como produtos majoritários após redução catalítica com platina, níquel de Raney, NaBH_4 e $\text{NaAlH}_2(\text{OCH}_2\text{OCH}_3)_2$.²⁵ (EQUAÇÃO 5, TABELA II)

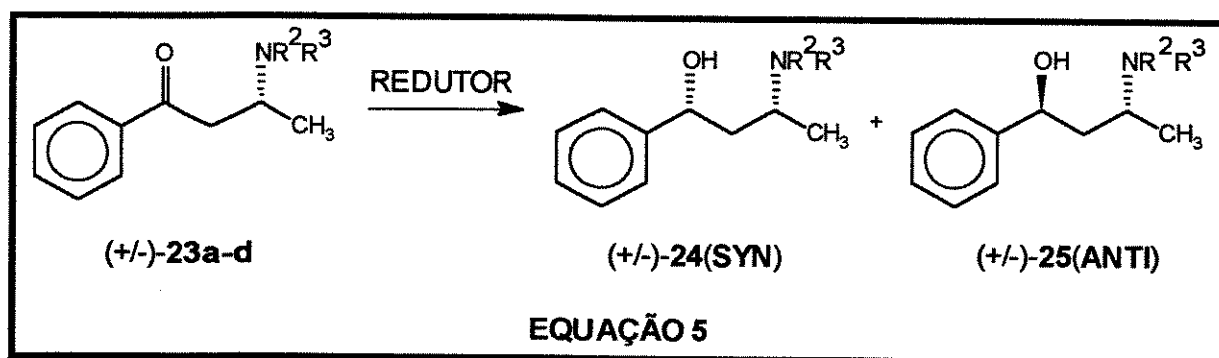
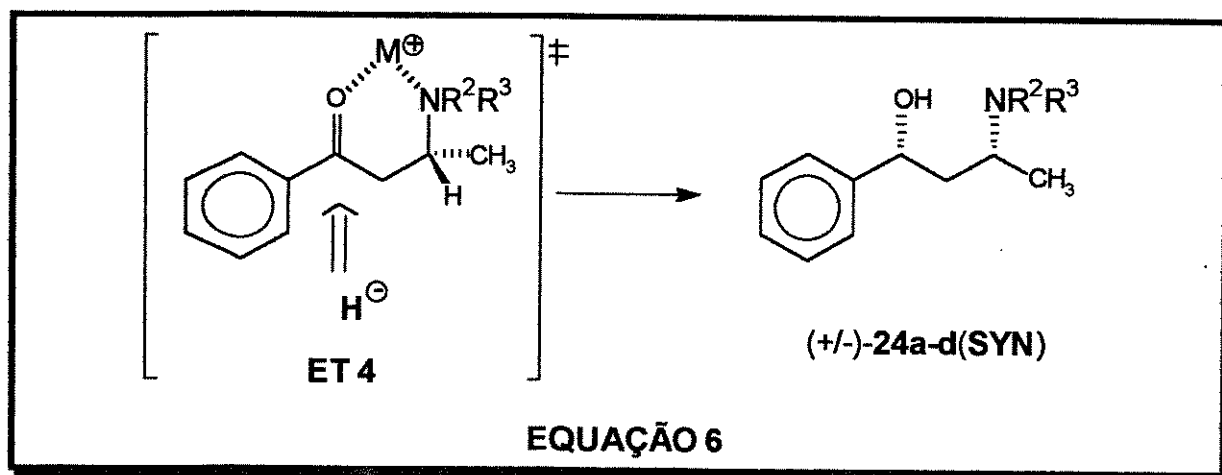


TABELA II: Redução das β -aminocetonas (+/-)-23a-d ²⁵

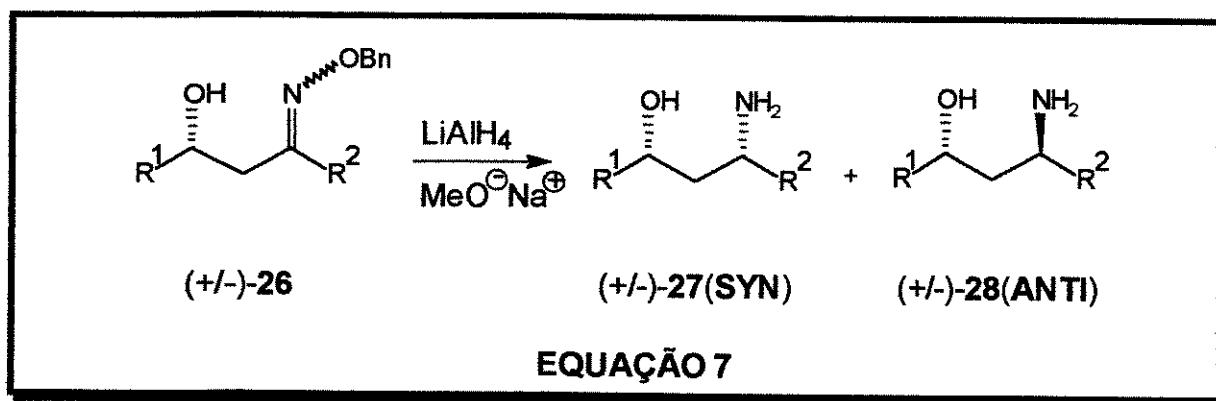
		γ -aminoálcool (+/-)-24(SYN) : (+/-)-25(ANTI)			
(+/-)-23	-NR ² R ³	Pt/H ₂	Ni-Ra/H ₂	NaBH ₄	NaAlH ₂ (OCH ₂ CH ₂ OCH ₃) ₂
a	-NHC ₂ H ₅	83 : 17	76 : 24	75 : 25	-
b	-N(C ₂ H ₅) ₂	98 : 02	65 : 35	92 : 08	65 : 35
c	-N(CH ₃) ₂	-	-	92 : 08	-
d	-N(C ₅ H ₁₀)	100 : 00	82 : 18	89 : 11	65 : 35

O modelo (ET 4), análogo ao de Cram, foi utilizado para explicar a boa seletividade observada em favor dos γ -aminoálcoois (+/-)-24a-d(SYN). (EQUAÇÃO 6)



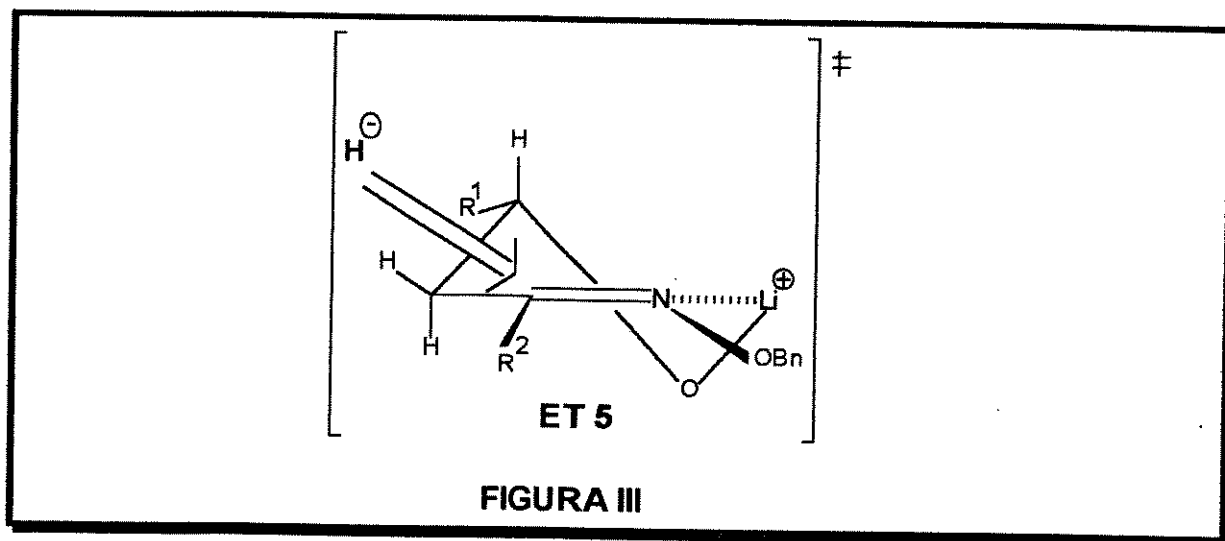
Outros redutores como o KBH_4 e Li/NH_3 foram utilizados na redução de cloridratos de β -aminocetonas primárias e sempre o γ -aminoálcool com estereoquímica relativa 1,3-SYN é formado como isômero majoritário.²⁶

Narasaka estudou a redução de β -hidróxi-O-benziloximas (+/-)-26 com LiAlH_4 na presença de metóxido de sódio ou metóxido de potássio e observou que o γ -aminoálcool (+/-)-27(SYN) era obtido sempre como isômero majoritário.^{27,28} (EQUAÇÃO 7)

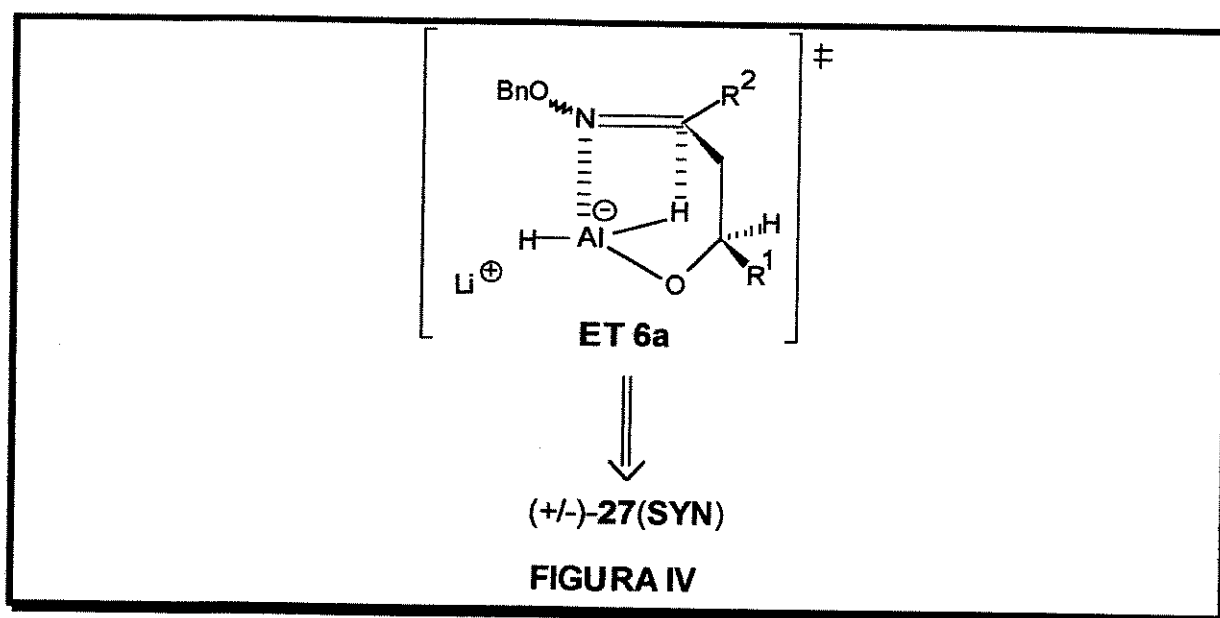


É importante ressaltar que o γ -aminoálcool (+/-)-27(SYN) foi obtido majoritariamente, com proporções diastereoisoméricas que variam de 90-97%, independente da geometria da O-benziloxima (+/-)-26(CIS ou TRANS). Dois modelos cíclicos de estados de transição foram sugeridos:

-Um de seis centros, (ET 5), onde o cátion lítio participa como quelante e o hidreto é transferido através de ataque axial intermolecular. (FIGURA III)

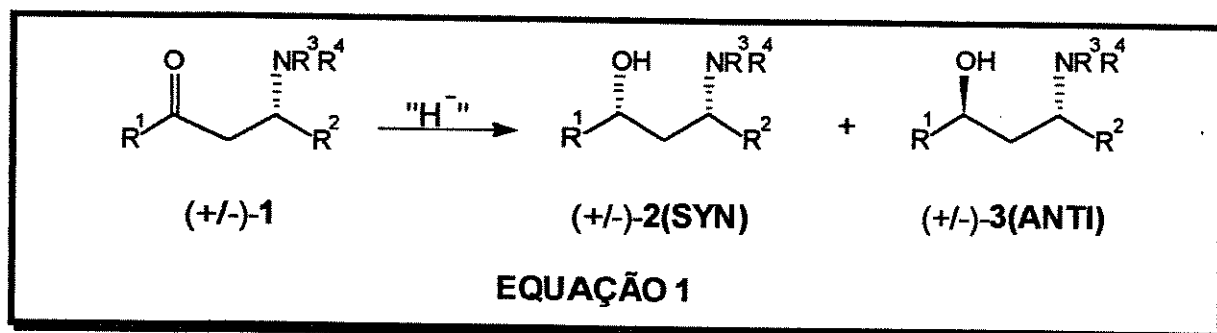


É outro modelo onde ocorre inicialmente a formação do alcoolato de alumínio, com a redução intramolecular passando pelo estado de transição (ET 6a) levando à formação majoritária do γ -aminoálcool (+/-)-27(SYN). (FIGURA IV)



I.3. Objetivos

Neste trabalho estudamos os fatores experimentais que controlam a diastereosseletividade 1,3 na redução de β -aminocetonas acíclicas (+/-)-1 com hidretos metálicos, levando à formação de γ -aminoálcoois (+/-)-2(SYN) e (+/-)-3(ANTI). (EQUAÇÃO 1)



O objetivo foi encontrar um agente redutor que levasse à formação majoritária do isômero SYN e outro que conduzisse ao isômero ANTI, avaliando a dependência do nível de diastereosseletividade 1,3 com a natureza dos grupos $-R^1$, $-R^2$ e $-NR^3R^4$ das β -aminocetonas (+/-)-1. Para isso foram preparadas várias β -aminocetonas (+/-)-1 em que os substituintes $-R^1$, $-R^2$ e $-NR^3R^4$ são grupos alquila, arila ou arila substituídos.

$-R^1 = -C_6H_5, -CH_3, t-C_4H_9, i-C_4H_9, i-C_3H_7$

$-R^2 = -C_6H_5, -CH_3, i-C_3H_7$

$-NR^3R^4 = -NHC_6H_5, -NH-p-Cl-C_6H_4, -NH-p-MeO-C_6H_4, -NH-p-Br-C_6H_4, -NH(C_6H_{11}), -N(C_5H_{10}), -N(C_4H_8O):$

I.4. Preparação das β -aminocetonas (+/-)-1

I.4.1. N-aril- β -aril- β -aminocetonas (+/-)-1.1 - 1.25

Os sistemas β -aminocarbonílicos (+/-)-1 (Bases de Mannich) têm sido muito estudados, pois apresentam atividade biológica e grande potencialidade sintética, fornecendo sistemas encontrados em vários produtos naturais e farmacêuticos.^{29,30}

O principal método de obtenção de sistemas β -aminocarbonílicos é a reação de Mannich, que emprega formaldeído, uma amina primária ou secundária e um composto com hidrogênio de caráter ácido.^{13,31,32}

Recentemente, estudamos em nosso grupo, as reações de enolatos de lítio **29** e sililenoléteres **30**, com aldiminas aromáticas **31**, preparados segundo métodos já descritos.^{33,34} (FIGURA V)

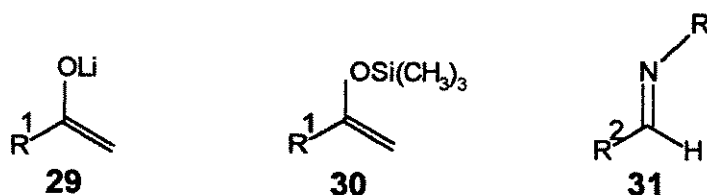
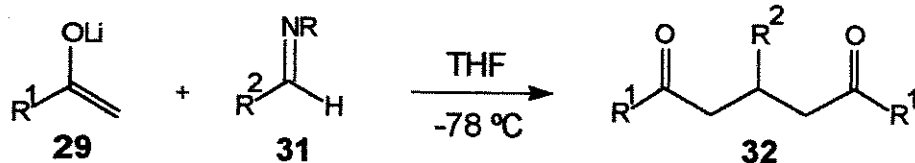


FIGURA V

Os enolatos de lítio da pinacolona e da acetofenona (gerados com o auxílio de LDA, a -78°C , em THF) em reações com iminas, levaram à formação de um composto 1,5-dicetônico **32** em baixos rendimentos.³⁵ (EQUAÇÃO 8)

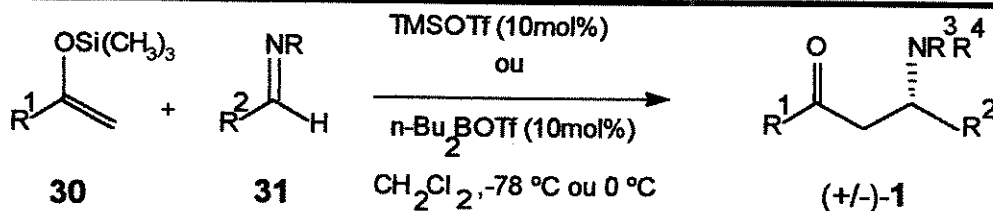


EQUAÇÃO 8

Como o uso de condições básicas levavam à eliminação, partiu-se para a utilização de condições mais brandas. A simples mistura dos sililenoléteres com as iminas em CH_2Cl_2 , a 0°C e a 25°C , não forneceu as β -aminocetonas, levando apenas ao isolamento dos materiais de partida intactos..

A utilização de agentes ativantes como TiCl_4 e SnCl_4 levaram às 1,5-dicetonas **32** como produto majoritário, enquanto com $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ obteve-se baixos rendimentos das β -aminocetonas (+/-)-1.

Bons rendimentos das β -aminocetonas (+/-)-1 foram obtidos quando se utilizou 5-10mol% de TMSOTf (trifluorometanossulfonato de trimetilsilila) ou $n\text{-Bu}_2\text{BOTf}$ (boro triflato de di-*n*-butila).^{35,36} (EQUAÇÃO 9, TABELA III)



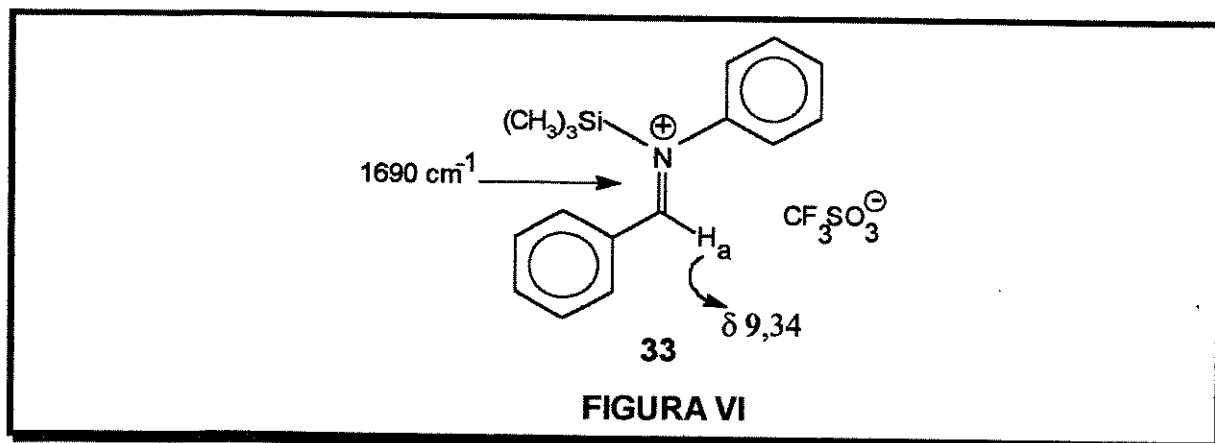
EQUAÇÃO 9

TABELA III : N-aryl-β-aryl-β-aminocetonas (+/-)-1.1 - 1.25 ^{35,36}

(±)-1	-R ₁	-R ₂	-NR ₃ R ₄	Rendimento (%)	
				n-Bu ₃ BOTf	TMSOTf
1.1	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	NH-C ₆ H ₅	86	65
1.2	t-C ₄ H ₉	C ₆ H ₅	NH-C ₆ H ₅	57	51
1.3	i-C ₄ H ₉	C ₆ H ₅	NH-C ₆ H ₅	80	-
1.4	i-C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	NH-C ₆ H ₅	61	-
1.5	CH ₃	C ₆ H ₅	NH-C ₆ H ₅	51	-
1.6	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	NH-p-Br-C ₆ H ₄	83	75
1.7	t-C ₄ H ₉	C ₆ H ₅	NH-p-Br-C ₆ H ₄	45	60
1.8	i-C ₄ H ₉	C ₆ H ₅	NH-p-Br-C ₆ H ₄	71	-
1.9	i-C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	NH-p-Br-C ₆ H ₄	78	-
1.10	CH ₃	C ₆ H ₅	NH-p-Br-C ₆ H ₄	63	-
1.11	C ₆ H ₅	p-NO ₂ -C ₆ H ₄	NH-C ₆ H ₅	95	68
1.12	t-C ₄ H ₉	p-NO ₂ -C ₆ H ₄	NH-C ₆ H ₅	49	62
1.13	i-C ₄ H ₉	p-NO ₂ -C ₆ H ₄	NH-C ₆ H ₅	86	-
1.14	i-C ₃ H ₇	p-NO ₂ -C ₆ H ₄	NH-C ₆ H ₅	86	-
1.15	CH ₃	p-NO ₂ -C ₆ H ₄	NH-C ₆ H ₅	48	-
1.16	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	NH-p-Cl-C ₆ H ₄	85	97
1.17	t-C ₄ H ₉	C ₆ H ₅	NH-p-Cl-C ₆ H ₄	57	60
1.18	i-C ₄ H ₉	C ₆ H ₅	NH-p-Cl-C ₆ H ₄	68	-
1.19	i-C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	NH-p-Cl-C ₆ H ₄	75	-
1.20	CH ₃	C ₆ H ₅	NH-p-Cl-C ₆ H ₄	45	-
1.21	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	NH-p-MeO-C ₆ H ₄	67	62
1.22	t-C ₄ H ₉	C ₆ H ₅	NH-p-MeO-C ₆ H ₄	68	-
1.23	CH ₃	C ₆ H ₅	NH-p-MeO-C ₆ H ₄	41	-
1.24	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	NH-p-NO ₂ -C ₆ H ₄	78	-
1.25	t-C ₄ H ₉	C ₆ H ₅	NH-p-NO ₂ -C ₆ H ₄	71	-

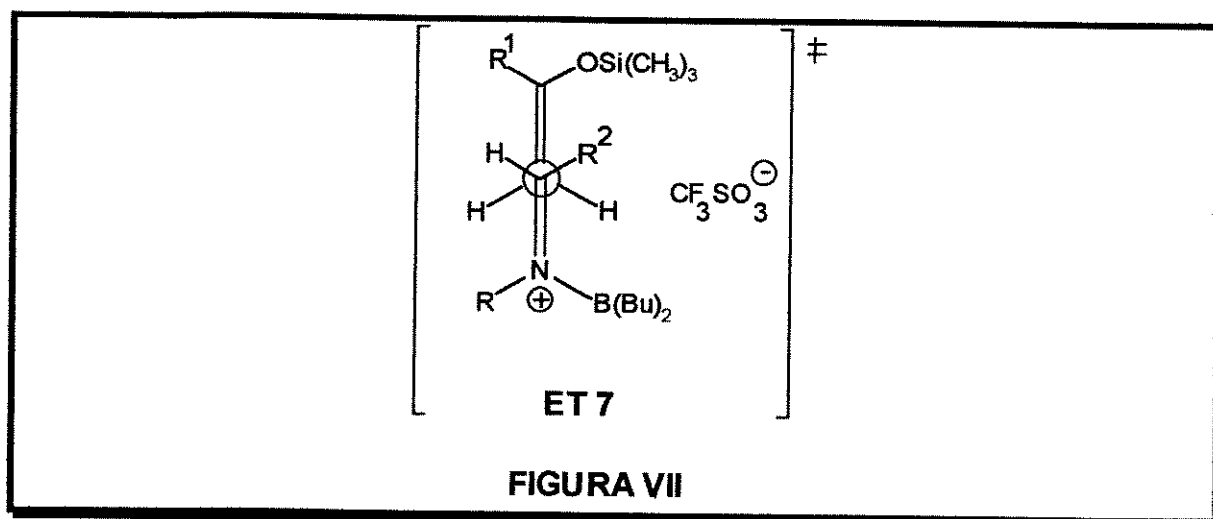
O íon imínio **33** proposto como intermediário na reação foi suportado pelo isolamento de um produto insolúvel formado na adição de TMSOTf a uma solução de benzilidenoanilina em CH₂Cl₂, que mostra uma absorção de um próton imínico Ha como um singlete a δ_H 9,34ppm (¹H-RMN; DMSO-d₆; 60MHz; 1,00 ppm de deslocamento para campo baixo), e um aumento de 50 cm⁻¹ na frequência de

estiramento de -C=N , no espectro de infravermelho, com relação à imina.^{35,36} (FIGURA VI)

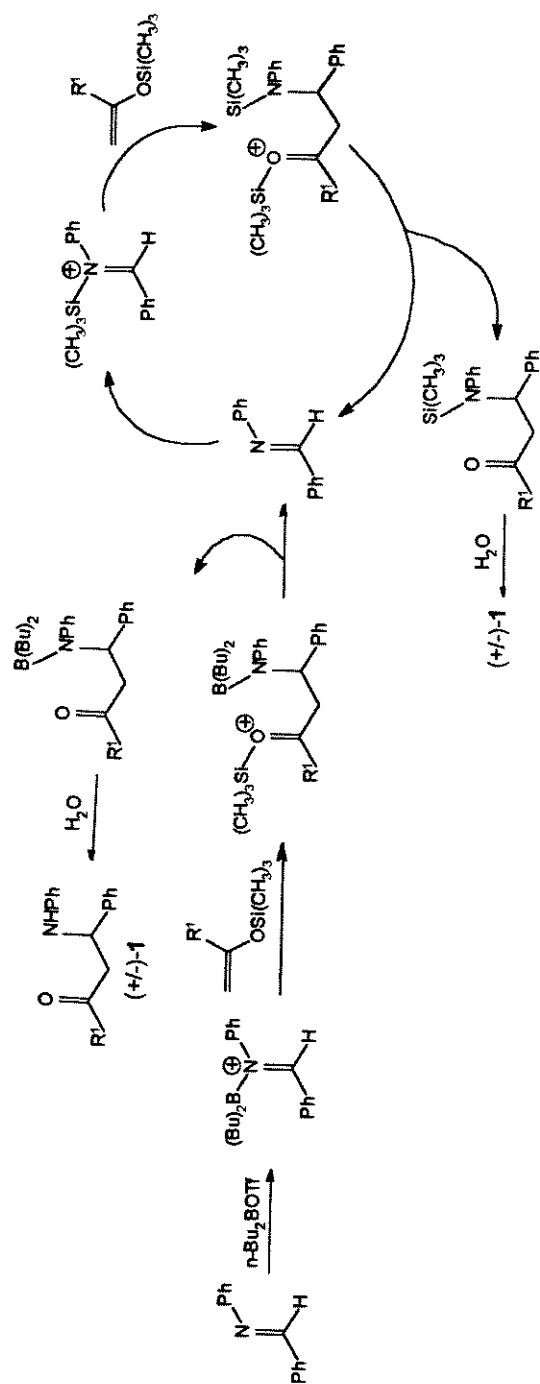


Como a quantidade de TMSOTf ou $n\text{-Bu}_2\text{BOTf}$ utilizada foi de 5-10 mol% com relação à imina, sugeriu-se um mecanismo catalítico para explicar a formação dos produtos. (ESQUEMA V)

O estado de transição (ET 7) sugerido envolve a participação do orbital molecular ocupado de mais alta energia (HOMO) do sililenoléter com o orbital molecular desocupado de mais baixa energia (LUMO) do íon imínio. Uma aproximação antiperiplanar com os grupos -R^1 do sililenoléter e -R^2 do íon imínio afastados foi proposta, pois garante uma máxima interpenetração dos orbitais π . (FIGURA VII)



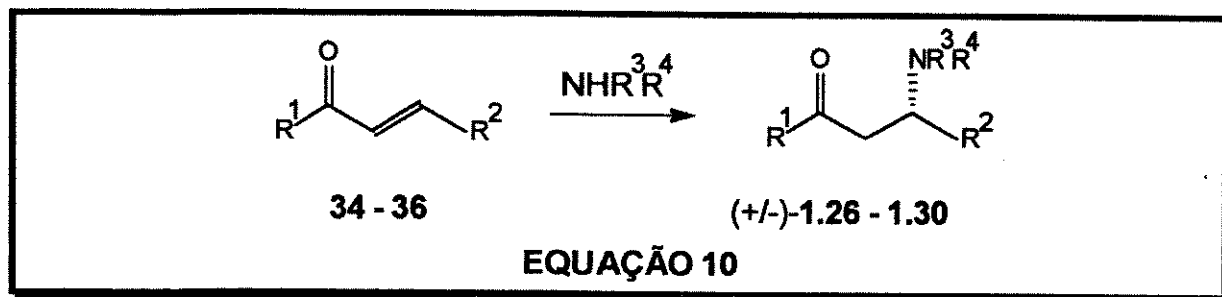
Várias reações foram testadas com iminas N-alquil-substituídas variando-se solvente, temperatura e agente ativante, mas sem sucesso, concluindo-se que estas reações apresentam limitações, só funcionando com grupos arilas ou arilas substituídos ligados ao nitrogênio da imina.



ESQUEMA V

I.4.2. N-alkil-β-aril-β-aminocetonas (+/-)-1.26 - 1.30

Preparou-se as N-alkil-β-aril-β-aminocetonas (+/-)-1.26 - 1.30 através da reação de Michael entre as aminas e as correspondentes cetonas α,β-insaturadas 34 - 36.^{24,37,38} (EQUAÇÃO 10).



Na preparação das cetonas α,β-insaturadas 34 - 36 utilizou-se o método mais clássico, conhecido como reação de Claisen-Schmidt e que emprega condensação aldólica entre a cetona e um aldeído aromático, passando pelo intermediário aldol, seguido de desidratação *in situ*.³⁹ (EQUAÇÃO 11, TABELA IV).

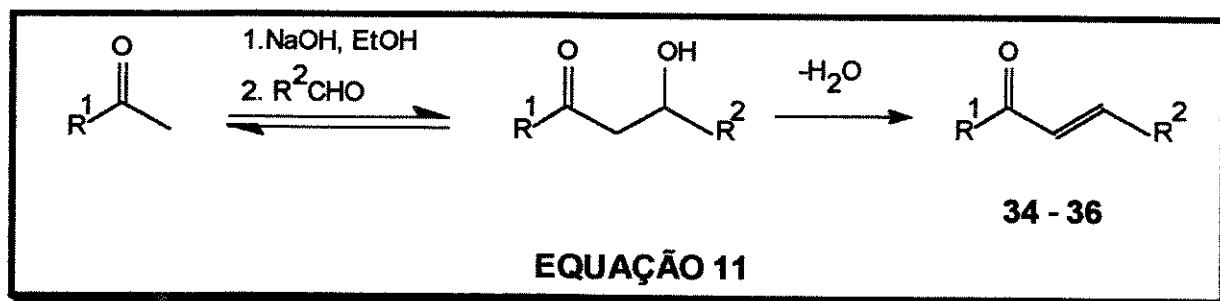


TABELA IV : Cetonas α,β-insaturadas 34 - 36 ³⁹

cetona	-R ¹	-R ²	Rendimento(%)
34	-C ₆ H ₅	-C ₆ H ₅	82
35	-t-C ₄ H ₉	-C ₆ H ₅	90
36	-CH ₃	-C ₆ H ₅	75

A reação de Michael entre as aminas alifáticas primárias e secundárias com as cetonas α,β-insaturadas 34 - 36 conduziu as N-alkil-β-aril-β-aminocetonas (+/-)-1.26 - 1.30. (TABELA V)

TABELA V : N-alkil-β-aril-β-aminocetonas (+/-)-1.26 - 1.30 ^{24,37,38}

(+/-)-1	-R ¹	-R ²	-NR ³ R ⁴	Rendimento(%)
1.26	-C ₆ H ₅	-C ₆ H ₅	-NH(C ₆ H ₁₁)	91
1.27	-t-C ₄ H ₉	-C ₆ H ₅	-NH(C ₆ H ₁₁)	89
1.28	-C ₆ H ₅	-C ₆ H ₅	-N(C ₄ H ₈ O)	84
1.29	-t-C ₄ H ₉	-C ₆ H ₅	-N(C ₄ H ₈ O)	79
1.30	-t-C ₄ H ₉	-C ₆ H ₅	-N(C ₅ H ₁₀)	80

I.4.3. N-aril-β-alkil-β-aminocetonas (+/-)-1.31 - 1.37

A reação de Michael entre aminas aromáticas e as cetonas α,β-insaturadas **37 - 42**, preparadas segundo métodos já descritos na literatura, foi utilizada para preparar as N-aril-β-alkil-β-aminocetonas (+/-)-**1.31 - 1.37**.^{40,41} (TABELAS VI e VII)

TABELA VI : Cetonas α,β-insaturadas 37 - 42 ^{40,41}

cetona	-R ¹	-R ²	Rendimento(%)
37	-t-C ₄ H ₉	-CH ₃	92
38	-t-C ₄ H ₉	-i-C ₃ H ₇	94
39	-i-C ₄ H ₉	-CH ₃	91
40	-i-C ₄ H ₉	-i-C ₃ H ₇	93
41	-CH ₃	-CH ₃	70
42	-CH ₃	-i-C ₃ H ₇	77

TABELA VII : N-aril-β-alkil-β-aminocetonas (+/-)-1.31 - 1.37 ^{24,37,38}

(+/-)-1	-R ¹	-R ²	-NR ³ R ⁴	Rendimento(%)
1.31	-t-C ₄ H ₉	-CH ₃	-NH-p-Cl-C ₆ H ₄	83
1.32	-i-C ₄ H ₉	-CH ₃	-NH-p-Cl-C ₆ H ₄	87
1.33	-CH ₃	-CH ₃	-NH-p-Cl-C ₆ H ₄	89
1.34	-CH ₃	-CH ₃	-NH-C ₆ H ₅	98
1.35	-t-C ₄ H ₉	-i-C ₃ H ₇	-NH-p-Cl-C ₆ H ₄	79
1.36	-i-C ₄ H ₉	-i-C ₃ H ₇	-NH-p-Cl-C ₆ H ₄	89
1.37	-CH ₃	-i-C ₃ H ₇	-NH-p-Cl-C ₆ H ₄	91

I.5. Resultados e discussão. Estudo de redução das β -aminocetonas acíclicas (+/-)-1.1 - 1.37.

Como já mencionado na TABELA I (página 7), a utilização de LiAlH_4 na redução de β -aminocetonas secundárias não substituídas na posição α à carbonila foi descrita como uma rota não estereosseletiva para a preparação de γ -aminoálcoois, enquanto β -aminocetonas terciárias mostraram uma modesta diastereosseletividade levando preferencialmente ao isômero SYN. Estes resultados foram explicados em termos de modelos cíclicos ou polares de indução assimétrica.^{24,42}

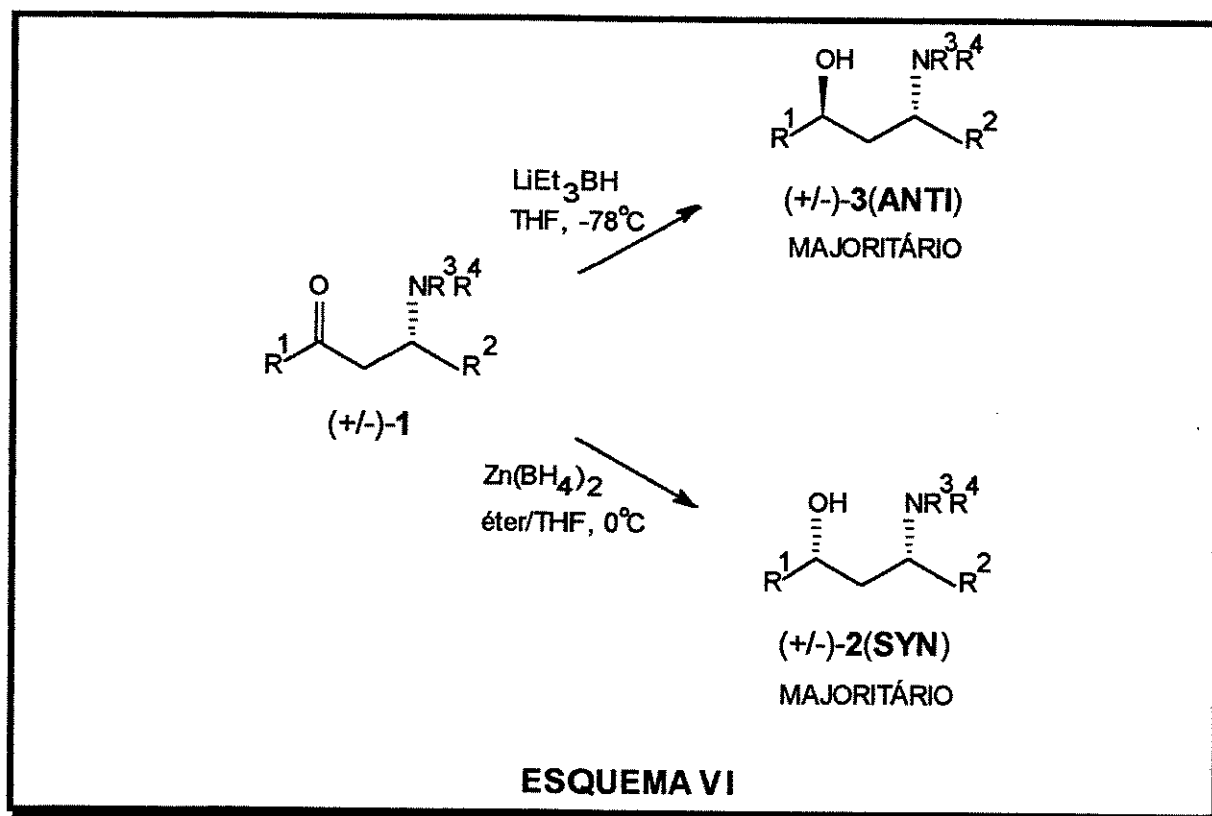
A ausência de estudos na literatura sobre a obtenção de γ -aminoálcoois com estereoquímica relativa 1,3 controlada nos levou a investigar a redução de β -aminocetonas acíclicas, com o objetivo de encontrar condições de reação que levassem à formação majoritária de cada um dos possíveis diastereoisômeros (+/-)-2(SYN) e (+/-)-3(ANTI).

Os primeiros estudos em nosso laboratório envolveram a β -aminocetona (+/-)-1.6. As condições de reação, assim como as proporções diastereoisoméricas estão mostradas na TABELA VIII.

TABELA VIII : Estudo de Redução da β -aminocetona (+/-)-1.6. (EQUAÇÃO 1, PÁGINA 10 e TABELA IX, página 19)

Redutor	temperatura(°C)	SYN : ANTI	e.d.(%)
$\text{LiAlH}_4/\text{THF}$	0	30 : 70	40
$\text{LiAlH}_4/\text{THF}$	-78	25 : 75	50
LiBH_4/THF	0	25 : 75	50
LiBH_4/THF	-78	23 : 77	54
$\text{Li}(\text{t-BuO})_3\text{AlH}/\text{THF}$	0	18 : 82	64
$\text{Li}(\text{t-BuO})_3\text{AlH}/\text{THF}$	-78	16 : 84	68
$\text{Li}(\text{s-Bu})_3\text{BH}/\text{THF}$	0	57 : 43	14
$\text{Li}(\text{s-Bu})_3\text{BH}/\text{THF}$	-78	57 : 43	14
$\text{Li}(\text{Et})_3\text{BH}/\text{THF}$	0	16 : 84	68
$\text{Li}(\text{Et})_3\text{BH}/\text{THF}$	-78	12 : 88	76
$\text{NaBH}_4/\text{EtOH}$	-14	50 : 50	0
$\text{Zn}(\text{BH}_4)_2/\text{éter, THF}$	0	87 : 13	74

Pela TABELA VIII, podemos observar que alta diastereosseletividade ANTI (76% de excesso diastereoisomérico), foi observada quando se empregou um agente redutor volumoso, que não favorecia a formação de um estado de transição cíclico quelado (LiEt_3BH , THF, -78 °C).^{43,44} (ESQUEMA VI)



Também observamos que o uso de $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ em éter/THF a 0°C , conduziu à formação majoritária do γ -aminoálcool (+/-)-2(SYN), (74% de excesso diastereoisomérico). (ESQUEMA VI)

Definido o agente redutor que apresentou o melhor excesso diastereoisomérico a favor do isômero ANTI como sendo o LiEt_3BH (trietil boro-hidreto de lítio ou Super Hidreto), e o redutor que levou à formação majoritária do isômero SYN como sendo o $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ (boro-hidreto de zinco), iniciou-se um estudo sistemático de redução variando-se os substituintes $-\text{R}^1$, $-\text{R}^2$ e $-\text{NR}^3\text{R}^4$ das β -aminocetonas (+/-)-1, com o objetivo de definir qual a influência de cada um destes grupos nas reduções.

I.5.1. Redução com LiEt_3BH

Os resultados obtidos nas reduções das β -aminocetonas (+/-)-1.1 - 1.37 com LiEt_3BH em THF, a -78°C , estão mostrados na TABELA IX.

Bons excessos diastereoisoméricos (50-78%), foram encontrados para $-\text{R}^1 = -t\text{-C}_4\text{H}_9$, C_6H_5 , $-i\text{-C}_3\text{H}_7$ e CH_3 e baixos índices para $-\text{R}^1 = -i\text{-C}_4\text{H}_9$, quando os grupos $-\text{R}^2$ e $-\text{NR}^3\text{R}^4$ das β -aminocetonas são grupos arilas ou arilas substituídos.⁴⁵

TABELA IX : Indução assimétrica 1,3 na redução das β -aminocetonas (+/-)-1.1 - 1.37 com $\text{LiEt}_3\text{BH/THF}$, -78°C e $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2/\text{éter, THF}$, 0°C .⁴⁵

(±)-1	-R ₁	-R ₂	-NR ₃ R ₄	(±)-2(SYN) : (±)-3(ANTI)	
				$\text{LiEt}_3\text{BH}^{1,3}$	$\text{Zn}(\text{BH}_4)_2^{1,3}$
1.1	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	NH-C ₆ H ₅	17 : 83	83 : 17
1.2	t-C ₄ H ₉	C ₆ H ₅	NH-C ₆ H ₅	18 : 82	82 : 18
1.3	i-C ₄ H ₉	C ₆ H ₅	NH-C ₆ H ₅	34 : 66	86 : 14 ²
1.4	i-C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	NH-C ₆ H ₅	17 : 83 ²	83 : 17 ²
1.5	CH ₃	C ₆ H ₅	NH-C ₆ H ₅	25 : 75	70 : 30
1.6	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	NH-p-Br-C ₆ H ₄	12 : 88 ²	87 : 13
1.7	t-C ₄ H ₉	C ₆ H ₅	NH-p-Br-C ₆ H ₄	15 : 85	86 : 14
1.8	i-C ₄ H ₉	C ₆ H ₅	NH-p-Br-C ₆ H ₄	23 : 77	90 : 10
1.9	i-C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	NH-p-Br-C ₆ H ₄	16 : 84	87 : 13
1.10	CH ₃	C ₆ H ₅	NH-p-Br-C ₆ H ₄	14 : 86	66 : 33
1.11	C ₆ H ₅	p-NO ₂ -C ₆ H ₄	NH-C ₆ H ₅	17 : 83	83 : 17
1.12	t-C ₄ H ₉	p-NO ₂ -C ₆ H ₄	NH-C ₆ H ₅	17 : 83	84 : 16
1.13	i-C ₄ H ₉	p-NO ₂ -C ₆ H ₄	NH-C ₆ H ₅	34 : 66	83 : 17 ²
1.14	i-C ₃ H ₇	p-NO ₂ -C ₆ H ₄	NH-C ₆ H ₅	20 : 80	86 : 14 ²
1.15	CH ₃	p-NO ₂ -C ₆ H ₄	NH-C ₆ H ₅	20 : 80	75 : 25
1.16	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	NH-p-Cl-C ₆ H ₄	13 : 87	86 : 14
1.17	t-C ₄ H ₉	C ₆ H ₅	NH-p-Cl-C ₆ H ₄	17 : 83	83 : 17
1.18	i-C ₄ H ₉	C ₆ H ₅	NH-p-Cl-C ₆ H ₄	34 : 66	86 : 14 ²
1.19	i-C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	NH-p-Cl-C ₆ H ₄	20 : 80	83 : 17
1.20	CH ₃	C ₆ H ₅	NH-p-Cl-C ₆ H ₄	14 : 86	66 : 34 ²
1.21	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	NH-p-MeO-C ₆ H ₄	16 : 84	89 : 11
1.22	t-C ₄ H ₉	C ₆ H ₅	NH-p-MeO-C ₆ H ₄	15 : 85	82 : 18
1.23	CH ₃	C ₆ H ₅	NH-p-MeO-C ₆ H ₄	17 : 83	82 : 18
1.24	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	NH-p-NO ₂ -C ₆ H ₄	11 : 89	33 : 67
1.25	t-C ₄ H ₉	C ₆ H ₅	NH-p-NO ₂ -C ₆ H ₄	12 : 88 ²	50 : 50
1.26	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	NH-(C ₆ H ₁₁)	50 : 50	78 : 22
1.27	t-C ₄ H ₉	C ₆ H ₅	NH-(C ₆ H ₁₁)	69 : 31	78 : 22
1.28	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	N-(C ₄ H ₈ O)	80 : 20	95 : 05
1.29	t-C ₄ H ₉	C ₆ H ₅	N-(C ₄ H ₈ O)	67 : 33 ²	94 : 06 ²

(±)-1	-R ₁	-R ₂	-NR ₃ R ₄	(±)-2(SYN) : (±)-3(ANTI)	
				LiEt ₃ BH ^{1,3}	Zn(BH ₄) ₂ ^{1,3}
1.30	t-C ₄ H ₉	C ₆ H ₅	N-(C ₅ H ₁₀)	80 : 20	92 : 08
1.31	t-C ₄ H ₉	CH ₃	NH-p-Cl-C ₆ H ₄	50 : 50	73 : 27
1.32	i-C ₄ H ₉	CH ₃	NH-p-Cl-C ₆ H ₄	45 : 55	79 : 21
1.33	CH ₃	CH ₃	NH-p-Cl-C ₆ H ₄	36 : 64	83 : 17
1.34	CH ₃	CH ₃	NH-C ₆ H ₅	35 : 65	66 : 34
1.35	t-C ₄ H ₉	i-C ₃ H ₇	NH-p-Cl-C ₆ H ₄	30 : 70	95 : 05
1.36	i-C ₄ H ₉	i-C ₃ H ₇	NH-p-Cl-C ₆ H ₄	44 : 56	89 : 11
1.37	CH ₃	i-C ₃ H ₇	NH-p-Cl-C ₆ H ₄	50 : 50	83 : 17

1. Proporção diastereoisomérica determinada na mistura bruta por ¹H-RMN e/ou ¹³C-RMN.

2. Diastereoisômero majoritário isolado por recristalização fracionada ou coluna cromatográfica.

3. Rendimento bruto dos γ-aminoálcoois: ~90%

A natureza dos substituintes no anel aromático ligado ao nitrogênio e ao carbono β com relação à carbonila não parece afetar significativamente a diastereosseletividade 1,3 na redução com LiEt₃BH. Com substituintes eletronegativos como o cloro, bromo e o grupo nitro em posição "para" com relação ao nitrogênio, o isômero ANTI foi obtido com excessos diastereoisoméricos semelhantes ou apenas ligeiramente maiores que os casos em que não há substituintes no anel. Mesmo com o grupo metóxi em posição "para", o nível de indução é praticamente o mesmo observado com o grupo nitro em posição "para" (EXEMPLOS 1.1 - 1.25).

Quando o anel aromático ligado ao nitrogênio é substituído por grupos alquilamino secundários e terciários, mantendo-se o grupo -R² no carbono β como aromático, observa-se diminuição na seletividade do isômero ANTI e até inversão do isômero obtido majoritariamente, havendo inclusive, seletividade razoável em favor do isômero SYN, quando os grupos alquilamino são terciários e -R¹ = -C₆H₅ ou -t-C₄H₉.^{46,47} (EXEMPLOS 1.26 - 1.30)

Isto pode estar relacionado com o fato de que grupos alquilas no nitrogênio possam facilitar a quelatação com o lítio e a reação passar por um estado de transição cíclico quelado favorecendo a formação do isômero SYN.

Interessantes também são os resultados obtidos quando se troca o substituinte aromático na posição β com relação a carbonila por grupos metila e isopropila (EXEMPLOS 1.31 - 1.37). Observa-se novamente queda brusca na

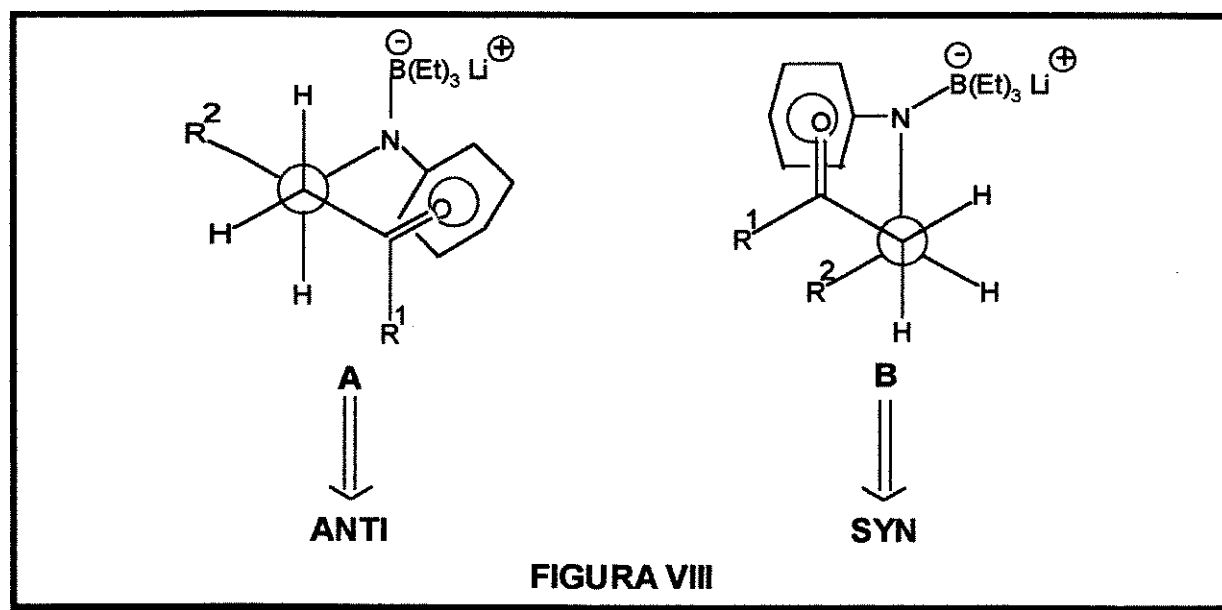
seletividade do isômero **ANTI**, mesmo com anéis aromáticos ligados ao nitrogênio, onde se observaram os melhores resultados anteriormente.

O isômero **ANTI** foi obtido em bons excessos diastereoisoméricos apenas quando os substituintes no nitrogênio e no carbono β são grupos arilas ou arilas substituídos.

Com grupos alquilamino secundários e terciários e grupos alquilas no carbono β , a boa seletividade antes favorável ao isômero **ANTI** diminui bastante.

I.5.2. Sugestão de modelo para o estado de transição da redução com LiEt_3BH

Estes resultados podem ser explicados através das conformações **A** e **B**, que possuem ligação $\text{C}(2)\text{-C}(3)$ perpendicular ao plano da carbonila e o grupo $-\text{R}^3$ (anel aromático ligado ao nitrogênio) bloqueando tanto a face **Si** (conformação **A**, quando $-\text{R}^1 = -t\text{-C}_4\text{H}_9$, $-\text{C}_6\text{H}_5$ e $-i\text{-C}_3\text{H}_7$), ou sua face **Re** (conformação **B**, quando $\text{R}^1 = -i\text{-C}_4\text{H}_9$ e CH_3). (FIGURA VIII)



A contribuição destas conformações tem por base o efeito " π -stacking" entre os orbitais π^* (π -antiligante) da carbonila e o sistema de elétrons π do anel aromático ligado ao nitrogênio. Ataque do hidreto na face **Re** da carbonila na conformação **A** leva ao isômero **ANTI**, e ataque na face **Si** da conformação **B** conduz ao isômero **SYN**.

Para grupos $-\text{R}^1$ e $-\text{R}^2$ volumosos, a conformação **A** deve ser a de menor energia e, portanto, a mais estável, pois mantém $-\text{R}^1$ e $-\text{R}^2$ afastados.

A conformação **B** deve ser menos estável devido ao impedimento estérico entre os grupos $-\text{R}^1$ e $-\text{R}^2$.

Para substituintes aromáticos no nitrogênio e no carbono β (grupo $-R^2$), aumento de $-R^1$ leva a aumento na seletividade.

Para substituintes alquilas no nitrogênio não há possibilidade de ocorrer o efeito " π -stacking" e, portanto, A e B não estão presentes, sendo bem provável que a redução via intermediário cíclico de seis membros com coordenação do metal à carbonila e ao nitrogênio seja responsável pela inversão da estereoquímica observada e o aumento na proporção do isômero SYN.

Com grupos menos volumosos no carbono β (grupo $-R^2$), como metila e isopropila, a interação entre $-R^1$ e $-R^2$ na conformação B não é tão desfavorável e as energias relativas de A e B tornam-se mais próximas, aumentando a população de B e consequentemente, a proporção do isômero SYN.

Algumas evidências para boro ligado ao nitrogênio em A e B são:

- despreendimento de bolhas quando se adiciona o LiEt_3BH à solução da β -aminocetona em THF, que pode ser o resultado da reação ácido-base entre o hidreto e o hidrogênio ligado ao nitrogênio.

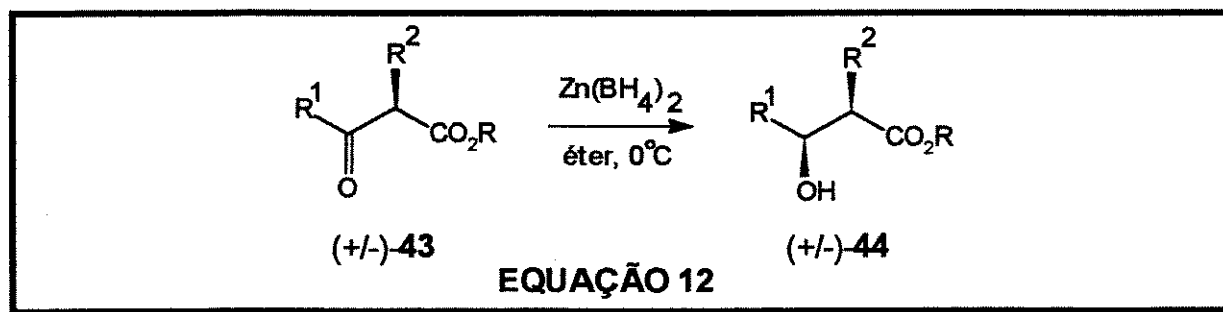
- na redução de β -aminocetonas secundárias é necessário o uso de 2,0 equivalentes de LiEt_3BH . Com apenas 1,0 equivalente no mesmo tempo de reação, recupera-se cerca de 40% de β -aminocetona.

- Com β -aminocetonas terciárias apenas 1,0 equivalente de LiEt_3BH é necessário.

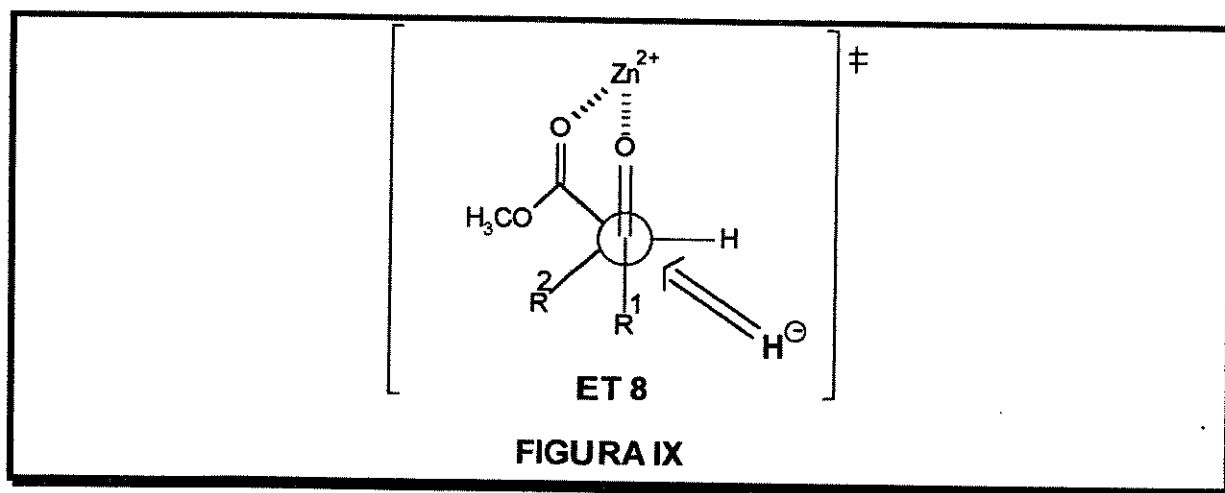
I.5.3. Redução com $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$

É bem conhecido na literatura o emprego de $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ como redutor, sendo capaz de passar por um estado de transição cíclico quelado com a participação do cátion zinco (Zn^{2+}).⁴⁸

Nakata e colaboradores relataram o uso de $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ na redução de β -cetoésteres α -substituídos (+/-)-43 para a preparação estereosseletiva de β -hidróxi-ésteres (+/-)-44(SYN).⁴⁹ (EQUAÇÃO 12)

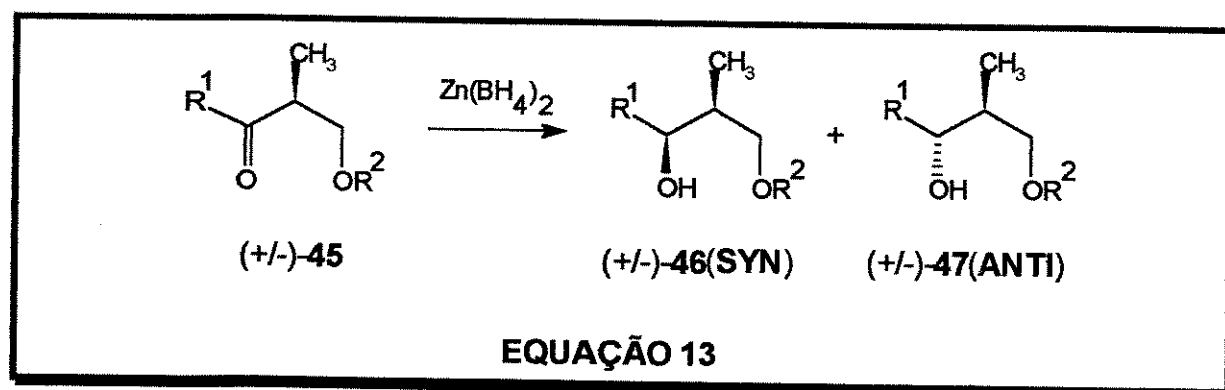


Este resultado foi explicado através do ataque do hidreto pelo lado oposto ao do grupo $-R^2$ em (ET 8). (FIGURA IX)



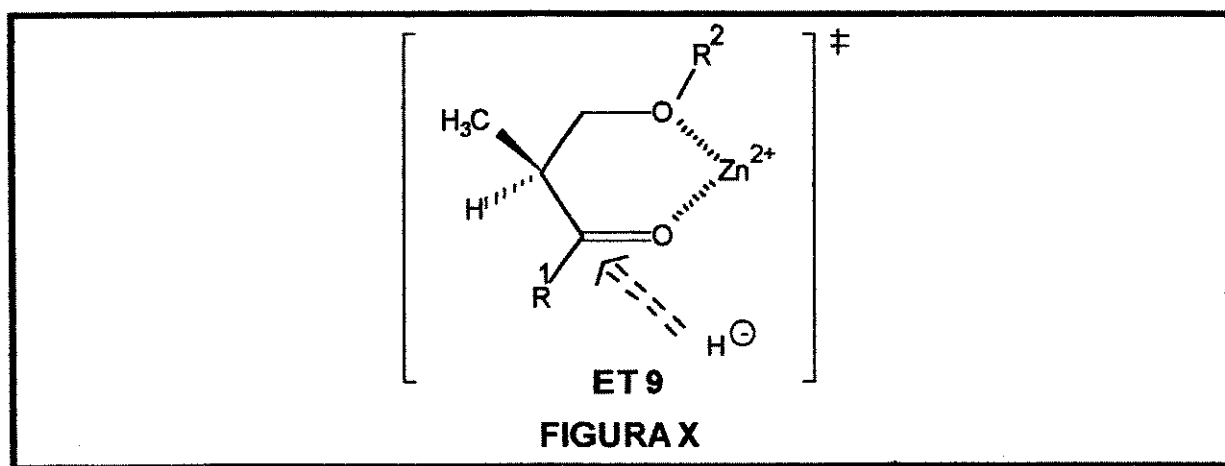
Yamaguchi mostrou que a redução de α -metil- β -cetoamidas com $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ produzia o isômero SYN com alta seletividade.⁵⁰

A redução de α -metil- β -hidroxicetonas (+/-)-45 com $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ também ocorre com boa seletividade em favor do isômero (+/-)-46.⁴⁹ (EQUAÇÃO 13)



Quando se usa NaBH_4 em metanol, ou LiBH_4 em éter, a seletividade em favor do isômero (+/-)-46(SYN) é baixa, o que aparentemente mostra que a contribuição do cátion zinco (Zn^{2+}) é fundamental.

Novamente, o ataque do hidreto ocorre pela face menos bloqueada, oposta ao grupo metila, como em (ET 9). (FIGURA X)



No nosso caso, os γ -aminoálcoois (+/-)-2(SYN) foram obtidos em bons excessos diastereoisoméricos após redução das β -aminocetonas (+/-)-1 com $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ em éter/THF, a 0°C .^{45,51} (TABELA IX, páginas 19 e 20)

Consultando a TABELA IX podemos observar que, quando os grupos $-\text{R}^2$ e $-\text{NR}^3\text{R}^4$ são aromáticos ou aromáticos substituídos, o emprego de $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ conduz ao diastereoisômero (+/-)-2(SYN) em bons excessos diastereoisoméricos para $-\text{R}^1 = -t\text{-C}_4\text{H}_9$, $-\text{C}_6\text{H}_5$, $-i\text{-C}_4\text{H}_9$ e $-i\text{-C}_3\text{H}_7$. Quando $-\text{R}^1 = \text{CH}_3$, a seletividade favorável ao isômero SYN é bem menor, exceto quando $-\text{NR}^3\text{R}^4 = -\text{NH-p-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4$. (EXEMPLOS 1.1 - 1.23)

É interessante notar que nos exemplos em que se tem um grupo nitro em posição "para" com relação ao nitrogênio (EXEMPLOS 1.24 e 1.25), as β -aminocetonas (+/-)-1.24 e (+/-)-1.25 reagiram apenas a 25°C e após 12 horas, havendo inclusive, inversão do diastereoisômero formado majoritariamente.

Com β -aminocetonas secundárias, observa-se apenas ligeira diminuição na seletividade em favor do isômero SYN, quando $-\text{R}^1 = -t\text{-C}_4\text{H}_9$ e $-\text{C}_6\text{H}_5$ e $-\text{R}^2 = -\text{C}_6\text{H}_5$. (EXEMPLOS 1.26 e 1.27)

As melhores seletividades na redução com $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ foram observadas quando utilizou-se β -aminocetonas terciárias N-alkil-substituídas, com $\text{R}^1 = -t\text{-C}_4\text{H}_9$ e $-\text{R}^2 = -\text{C}_6\text{H}_5$. (EXEMPLOS 1.28, 1.29 e 1.30)

Com a substituição do grupo aromático em β (grupo $-\text{R}^2$) por grupos $-\text{CH}_3$ e $-i\text{-C}_3\text{H}_7$, obtém-se alta seletividade em favor do diastereoisômero SYN, mesmo com o grupo $-\text{R}^1 = -\text{CH}_3$. (EXEMPLOS 1.31 - 1.37)

I.5.4. Sugestão de modelo para o estado de transição das reduções com $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$

A quelatação do cátion Zn^{2+} com o oxigênio carbonílico e o nitrogênio leva a um estado de transição cíclico quelado de seis membros (ET 10), suficientemente rígido para controlar a aproximação do hidreto. (FIGURA XI)

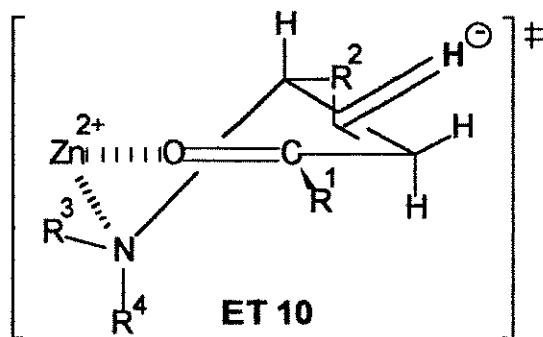


FIGURA XI

O γ -aminoálcool (+/-)-2(SYN) é favorecido por efeitos estéricos e estereoeletrônicos quando $-R^1 = -t-C_4H_9$, $-C_6H_5$, $-i-C_4H_9$ e $-i-C_3H_7$, com o ataque do hidreto ocorrendo pela face Si.

O efeito estérico é responsável pela aproximação do hidreto pelo lado oposto ao do grupo $-R^2$. O efeito estereoeletrônico está relacionado ao fato de que um ataque "axial" do hidreto passa por um intermediário tipo cadeira, deixando os grupos $-R^1$ e $-R^2$ em posição pseudo-equatorial e, portanto, mais estável.

O resultado observado na redução das β -aminocetonas (+/-)-1.24 e (+/-)-1.25 (EXEMPLOS 1.24 e 1.25), provavelmente está relacionado com a pouca disponibilidade do par de elétrons do nitrogênio para a quelação com o íon Zn^{2+} , pois o mesmo está comprometido na conjugação com o anel aromático e o grupo nitro na posição "para", forte retirador de elétrons.

I.6. Estimativa das proporções diastereoisoméricas dos γ -aminoálcoois

O método analítico mais utilizado na determinação das proporções diastereoisoméricas é a análise das integrações relativas dos sinais dos isômeros no espectro de 1H -RMN, que geralmente apresentam deslocamentos químicos diferentes.

Quando estes isômeros podem ser separados quantitativamente, também pode-se determinar suas proporções na mistura através da comparação de suas massas relativas.

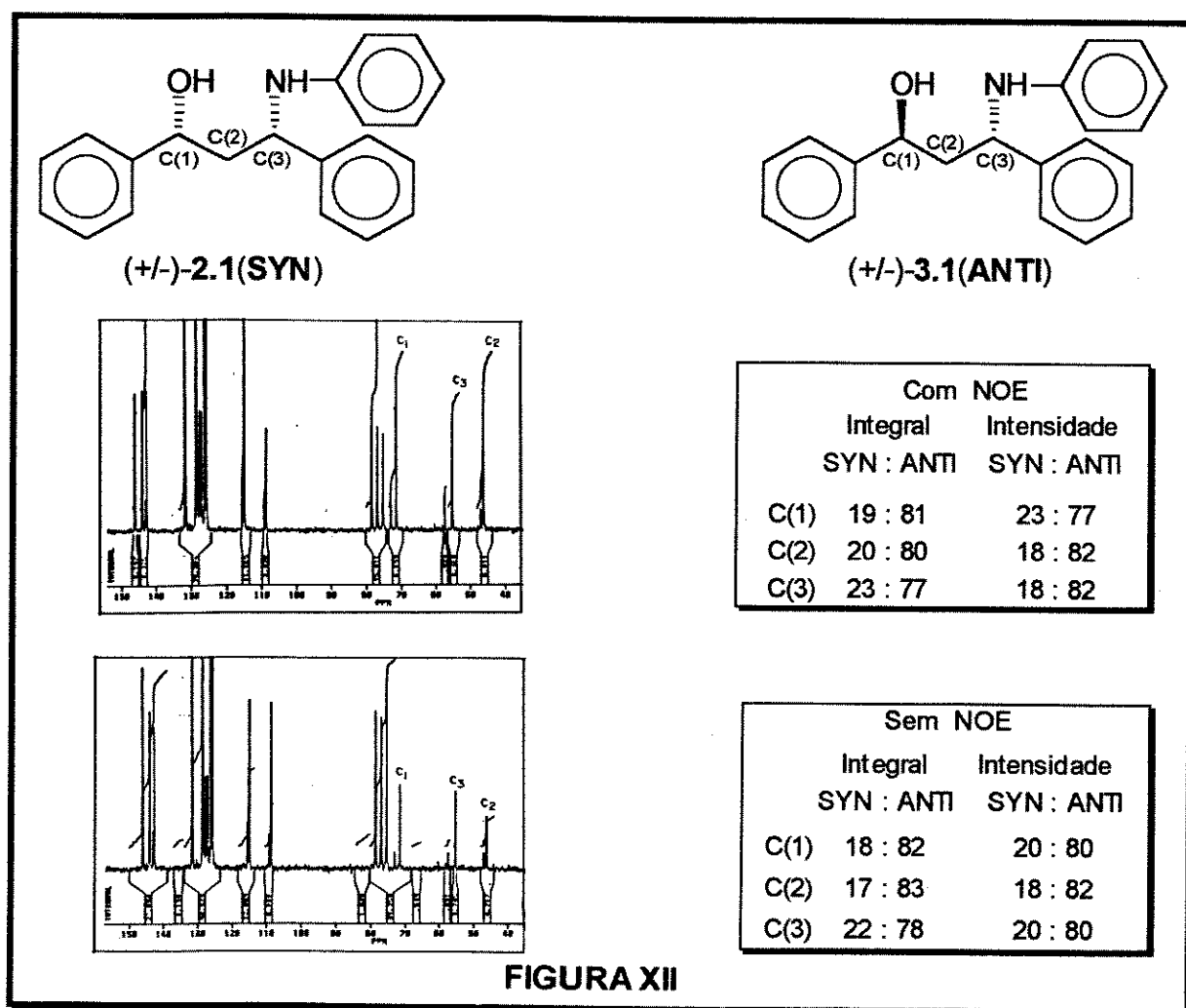
No nosso caso, como as separações por coluna cromatográfica e por recristalização fracionada não foram quantitativas, estes métodos não serviram para a determinação das proporções relativas dos γ -aminoálcoois obtidos nas reduções com $LiEt_3BH$ e $Zn(BH_4)_2$.

Quando $-R^1 = -C_6H_5$ e $-CH_3$, não foi possível determinar a proporção dos isômeros pela análise do espectro de 1H -RMN. Então, recorreu-se aos espectros de ^{13}C -RMN e distinguiu-se dois sinais em regiões distintas para o carbono amínico e para o carbono carbinólico.

Jager e Buss também observaram deslocamentos químicos diferentes para os carbonos diastereoisoméricos em γ -aminoálcoois com 3 centros quirais, sendo que os sinais correspondentes ao isômero **SYN** eram sempre mais desprotegidos que os mesmos sinais para o isômero **ANTI**.⁵²

Barluenga estimou proporções de γ -aminoálcoois diastereoisoméricos usando os espectros de ^{13}C -RMN das misturas, assumindo uma margem de erro de 2.0%.^{13b,18}

É bem conhecido que as intensidades dos sinais em ^{13}C -RMN são afetadas por vários fatores como a largura do pulso, intervalo entre os pulsos, tempo de relaxação e ainda o Efeito Nuclear Overhauser (NOE).⁵³ A interferência do Efeito Nuclear Overhauser (NOE) sobre as intensidades relativas dos sinais de C(1) e C(3) nos γ -aminoálcoois (+/-)-**2.1**(**SYN**) e (+/-)-**3.1**(**ANTI**), obtidos através da redução da β -aminocetona (+/-)-**1.1** com $\text{Li}(\text{t-BuO})_3\text{AlH}$ a 0 °C, foi avaliada através do registro do espectro de ^{13}C -RMN sob condições em que o Efeito Nuclear Overhauser (NOE) é operante e, posteriormente, em condições onde este efeito é eliminado.³⁵ (FIGURA XII)



As integrações, bem como as intensidades relativas dos sinais dos dois diastereoisômeros mostraram-se essencialmente as mesmas independente das condições de registro do espectro (aproximadamente 5,0 : 1,0).

Este experimento permitiu supor que para esta classe de compostos, a medida das intensidades relativas dos sinais de ^{13}C -RMN de C(1) e C(3) na mistura constitui-se um método válido para estimar as proporções diastereoisoméricas de γ -aminoálcoois e esta metodologia foi estendida para todas as misturas. (TABELA IX, página 19)

Esta aproximação na determinação das proporções diastereoisoméricas mostrou-se coerente com uma experiência realizada em trabalho paralelo desenvolvido em nosso grupo, onde misturou-se quantidades de massa conhecidas dos isômeros (+/-)-**48**(SYN)(0,03799g) e (+/-)-**49**(ANTI)(0,03734g), perfazendo uma proporção 1,02 : 1,00 em favor de (+/-)-**48**(SYN).³⁵

A análise das integrações no espectro de ^1H -RMN é coerente com os valores obtidos pela relação das massas medidas anteriormente. (FIGURA XIII)

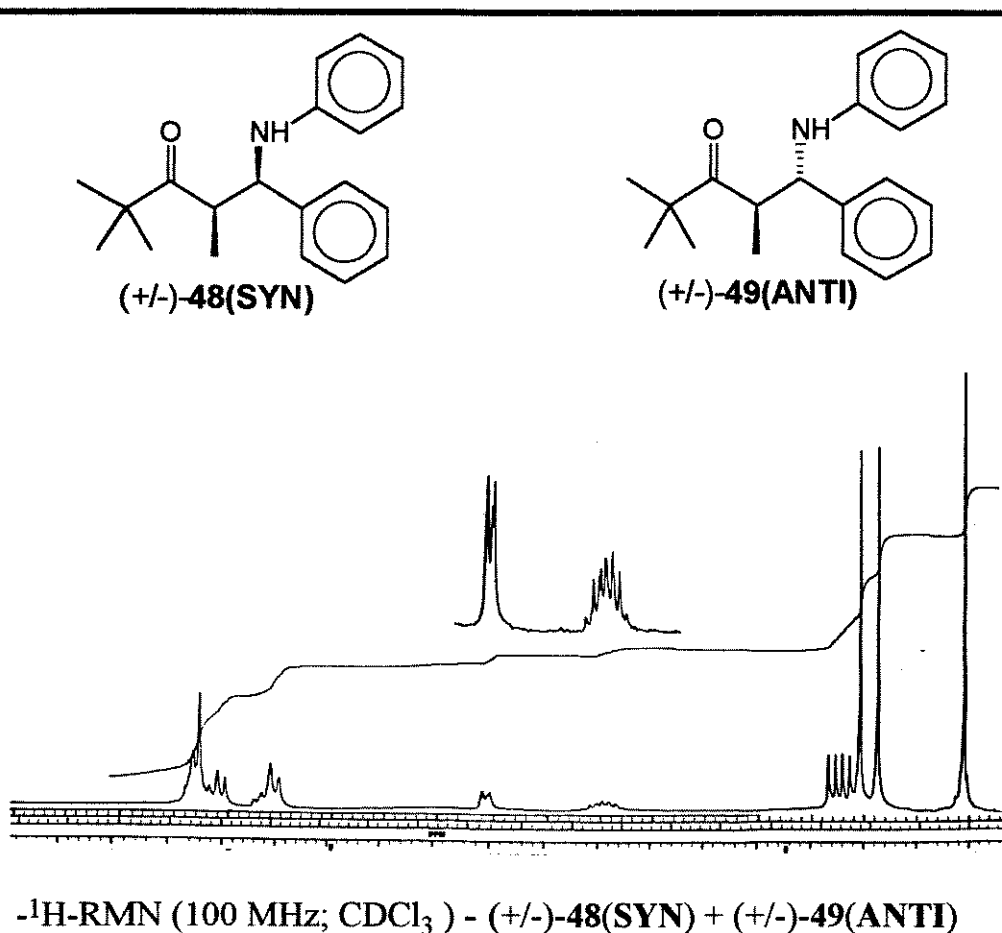
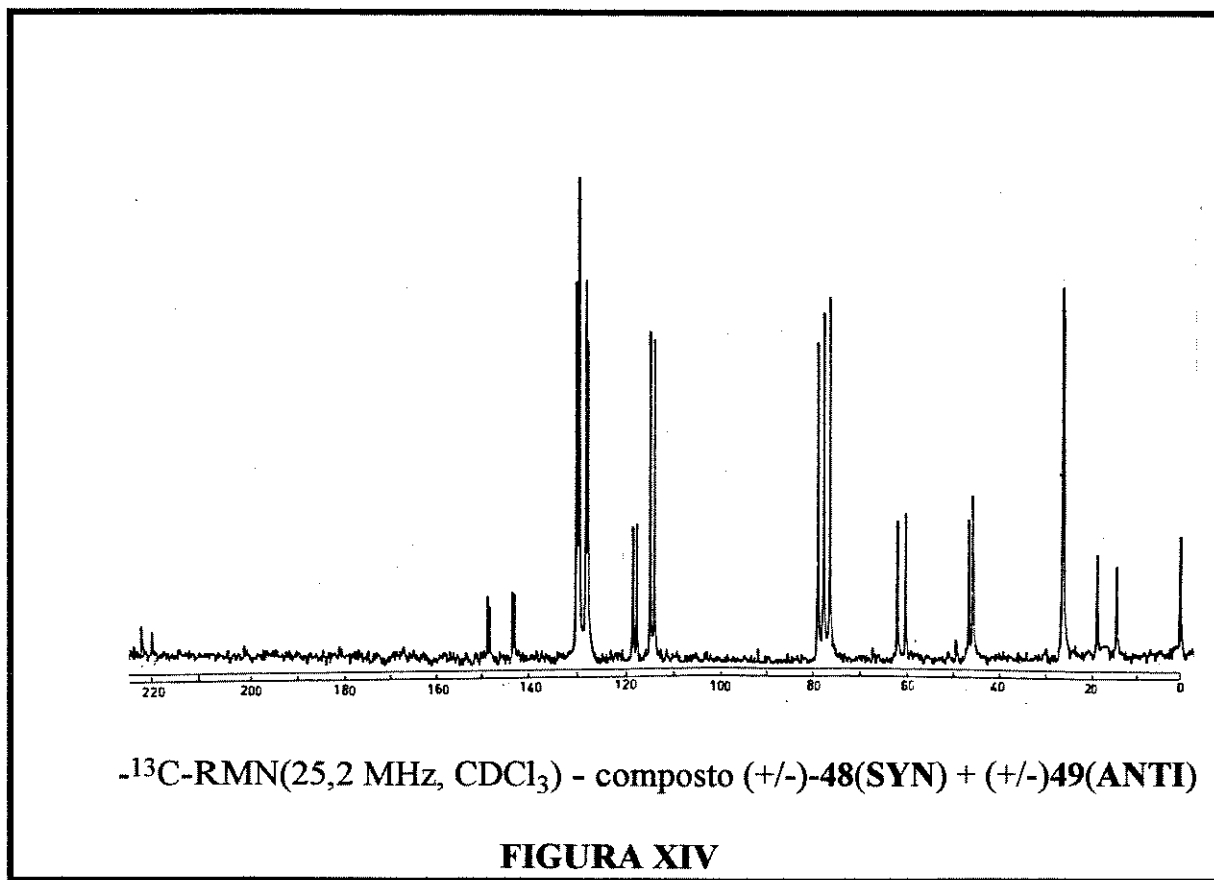


FIGURA XIII

Em seguida, registrou-se o espectro de ^{13}C -RMN desta mistura e mediu-se as intensidades relativas dos sinais dos carbonos diastereoisoméricos, obtendo-se uma proporção de 1,05 : 1,00 em favor de (+/-)-48(SYN), com um erro de 3,0%. (FIGURA XIV)



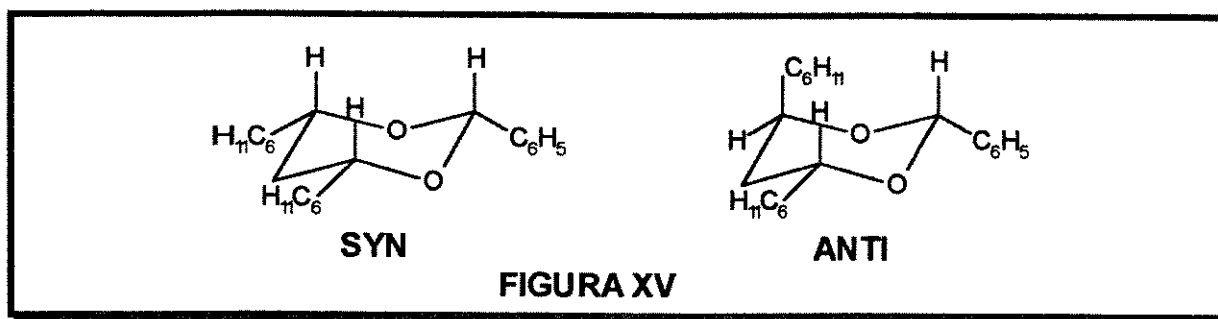
Nos casos em que foi possível avaliar as proporções diastereoisoméricas pela medida das integrações relativas dos sinais de ^1H -RMN, observou-se um desvio de apenas 3,0% quando comparadas com as proporções estimadas pelo espectro de ^{13}C -RMN.

I.7. Determinação da stereoquímica relativa dos γ -aminoálcoois

I.7.1. Conversão em uretanais cíclicas

A conversão em compostos cíclicos tem sido utilizada para a determinação da stereoquímica relativa em compostos acíclicos.

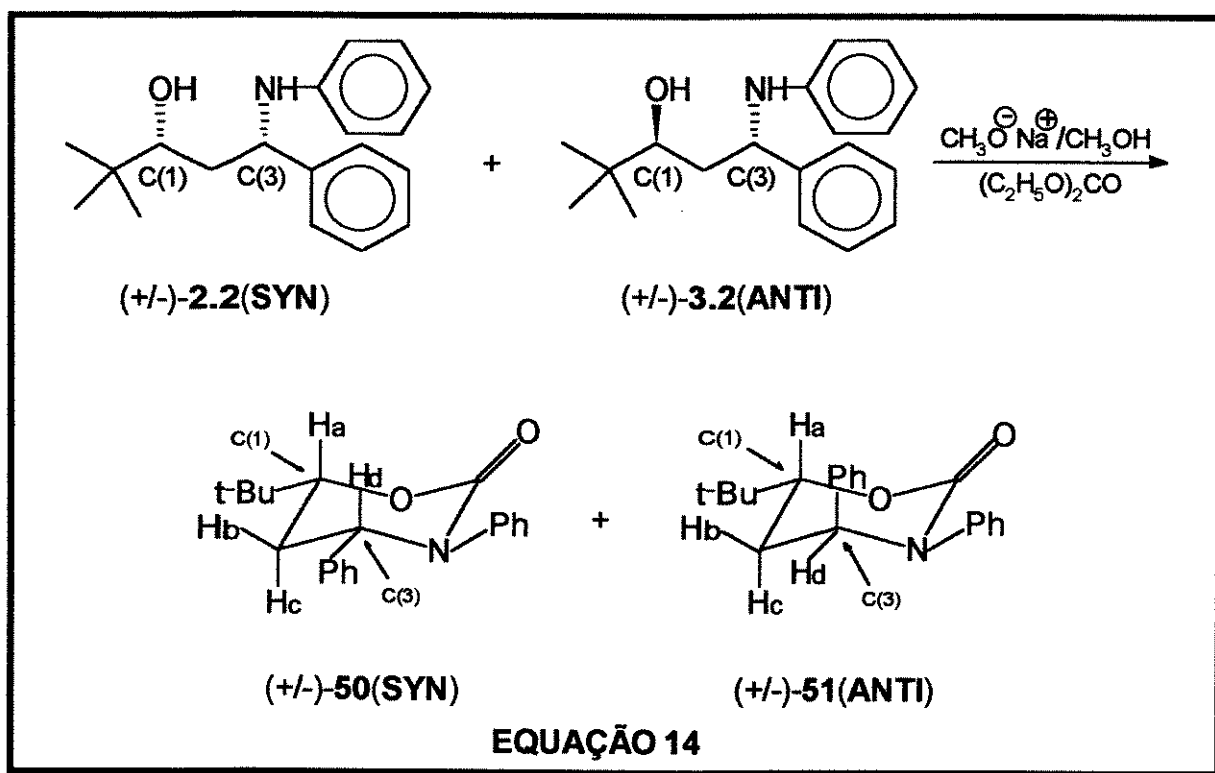
Narasaka utilizou esta metodologia para confirmar a stereoquímica relativa em 1,3-dióis.⁵⁴ (FIGURA XV)



Barluenga transformou γ -aminoálcoois com três centros quirais em uretanas cíclicas.^{13b}

No nosso caso, a configuração relativa dos isômeros majoritários também foi estabelecida através da conversão dos mesmos em uretanas cíclicas.

O tratamento das misturas de γ -aminoálcoois obtidos na redução da β -aminocetona (+/-)-1.2 (com LiEt_3BH e $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$) com metóxido de sódio e carbonato de dietila, sob refluxo, permitiu isolar a mistura das uretanas cíclicas (+/-)-50(SYN) e (+/-)-51(ANTI), que não puderam ser separadas por coluna cromatográfica nem por recristalização fracionada. (EQUAÇÃO 14)



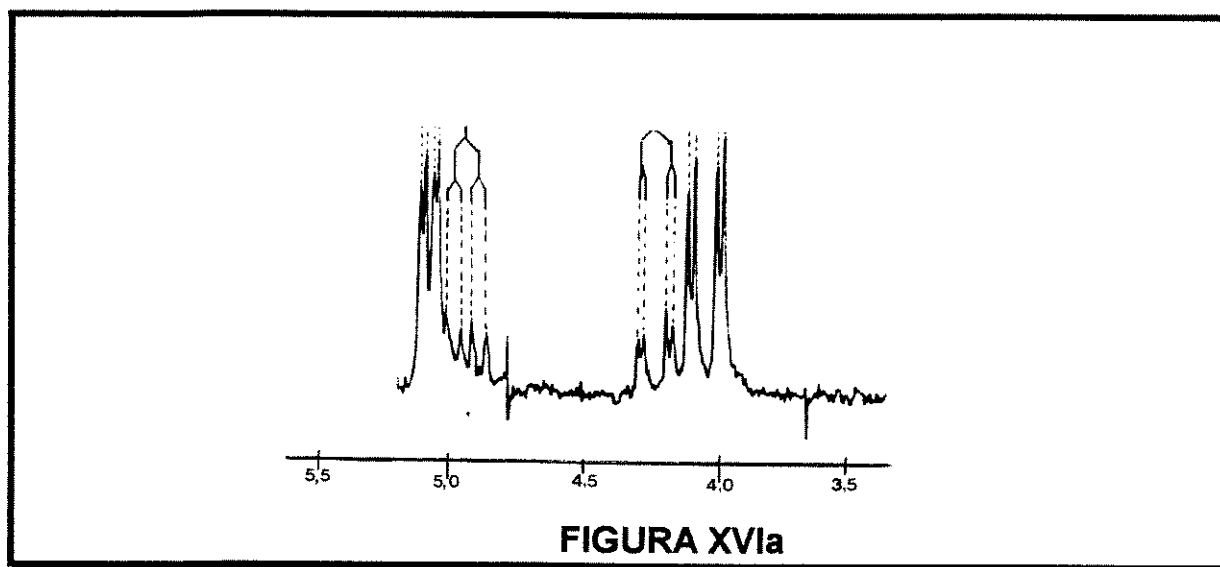
A análise das constantes de acoplamento (3J) obtidas do espectro de ^1H -RMN (E-112), forneceu a informação necessária para a atribuição da estereoquímica relativa em C(1) e C(3). (TABELA X)

TABELA X : Dados de ^1H -RMN para as uretanas (+/-)-**50**(SYN) e (+/-)-**51**(ANTI)

Próton	$\delta(\text{ppm})$		multiplicidade	$^3J(\text{Hz})$	
	(+/-)- 50	(+/-)- 51		(+/-)- 50	(+/-)- 51
carbinólico	4,20	4,05	dd	11,7	12,0
				1,8	3,0
amínico	4,95	5,15	dd	11,4	5,0
				5,4	2,0

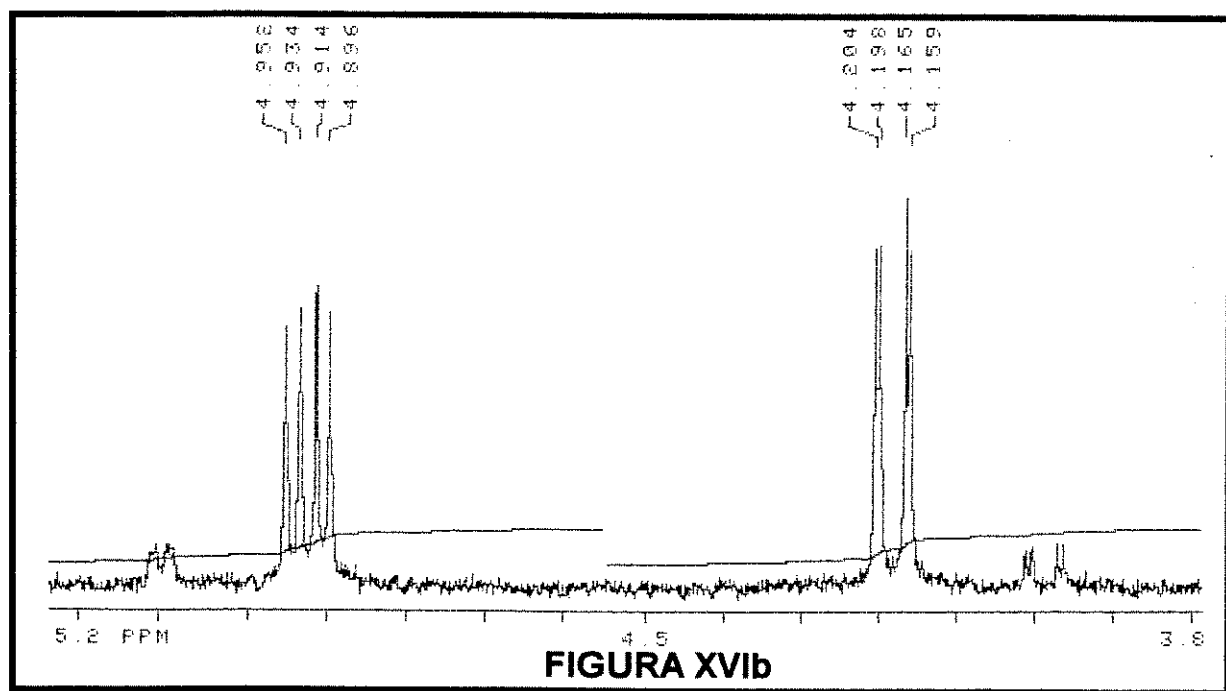
A uretana do produto majoritário na redução com LiEt_3BH , [(+/-)-**51**(ANTI)], mostrou o próton carbinólico **Ha** em δ 4,05ppm na forma de um duplo dubleto, com $^3J = 12,0$ e $3,0$ Hz, respectivamente.

Já o próton amínico **Hd** aparece em δ 5,15ppm também na forma de um duplo dubleto, com $^3J = 5,0$ e $2,0$ Hz, respectivamente. (FIGURA XVIa)



Este conjunto de valores é coerente com a estrutura (+/-)-**51**(ANTI), onde a relação **Ha-Hc** é trans-diaxial, apresentando $^3J = 12,0$ Hz. O próton amínico não apresenta nenhuma relação trans-diaxial, por isso possui valores baixos de 3J . (EQUAÇÃO 14)

A uretana do produto majoritário na redução com $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$, [(+/-)-50(SYN)], mostrou o próton carbinólico **Ha** em $\delta 4,18\text{ppm}$ na forma de um duplo dubleto, com $^3J = 11,7$ e $1,8$ Hz, respectivamente. O próton amínico **Hd** apareceu em $\delta 4,92\text{ppm}$ também como um duplo dubleto, com $^3J = 11,4$ e $5,4$ Hz. (FIGURA XVIIb)



Estes resultados estão de pleno acordo com a estrutura (+/-)-50(SYN), que apresenta duas relações trans-diaxiais: **Ha-Hc** para o próton carbinólico e **Hd-Hc** para o próton amínico. (EQUAÇÃO 14)

I.7.2. Utilização de ^{13}C -RMN

Um outro método que forneceu informações importantes sobre a estereoquímica relativa foi a análise dos deslocamentos químicos dos carbonos diastereoisoméricos C(1) e C(3).

Este método baseia-se na existência de interações γ -gauche, que são responsáveis pelo aparecimento do "Efeito Gama de Proteção".

Em nosso estudo, a análise dos espectros de ^{13}C -RMN mostrou que tanto o carbono carbinólico, como o carbono amínico para o diastereoisômero SYN apresentam-se sempre mais DESPROTEGIDOS que os mesmos carbonos para o isômero ANTI.^{46,47} (TABELA XI)

TABELA XI : Dados de ^{13}C -RMN para γ -aminoálcoois (+/-)-2(SYN) e (+/-)-3(ANTI)

-R ₁	-R ₂	-NR ₃ R ₄	carbinólico		amínico	
			SYN	ANTI	SYN	ANTI
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	NH-C ₆ H ₅	73,39	71,56	57,51	55,15
t-C ₄ H ₉	C ₆ H ₅	NH-C ₆ H ₅	79,49	76,20	59,45	55,21
i-C ₄ H ₉	C ₆ H ₅	NH-C ₆ H ₅	69,69	67,11	58,49	55,14
i-C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	NH-C ₆ H ₅	76,30	73,58	58,84	55,09
CH ₃	C ₆ H ₅	NH-C ₆ H ₅	67,47	65,12	58,09	55,28
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	NH-p-Br-C ₆ H ₄	73,22	71,62	57,51	55,30
t-C ₄ H ₉	C ₆ H ₅	NH-p-Br-C ₆ H ₄	78,39	76,24	59,26	55,39
i-C ₄ H ₉	C ₆ H ₅	NH-p-Br-C ₆ H ₄	69,57	67,11	58,44	55,29
i-C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	NH-p-Br-C ₆ H ₄	76,06	73,53	58,75	55,28
CH ₃	C ₆ H ₅	NH-p-Br-C ₆ H ₄	67,57	65,24	58,26	55,42
C ₆ H ₅	p-NO ₂ -C ₆ H ₄	NH-C ₆ H ₅	73,32	71,68	57,46	54,91
t-C ₄ H ₉	p-NO ₂ -C ₆ H ₄	NH-C ₆ H ₅	78,31	76,13	58,91	55,09
i-C ₄ H ₉	p-NO ₂ -C ₆ H ₄	NH-C ₆ H ₅	69,45	66,90	58,08	54,91
i-C ₃ H ₇	p-NO ₂ -C ₆ H ₄	NH-C ₆ H ₅	75,93	73,32	58,42	54,72
CH ₃	p-NO ₂ -C ₆ H ₄	NH-C ₆ H ₅	67,32	64,93	57,81	54,95
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	NH-p-Cl-C ₆ H ₄	73,47	71,79	57,91	55,32
t-C ₄ H ₉	C ₆ H ₅	NH-p-Cl-C ₆ H ₄	79,52	76,29	59,35	55,44
i-C ₄ H ₉	C ₆ H ₅	NH-p-Cl-C ₆ H ₄	69,72	67,30	58,69	55,61
i-C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	NH-p-Cl-C ₆ H ₄	76,15	73,61	58,94	55,43
CH ₃	C ₆ H ₅	NH-p-Cl-C ₆ H ₄	67,50	65,21	59,73	56,38
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	NH-p-MeO-C ₆ H ₄	74,05	71,85	59,49	56,22
t-C ₄ H ₉	C ₆ H ₅	NH-p-MeO-C ₆ H ₄	79,95	76,22	60,70	56,12
CH ₃	C ₆ H ₅	NH-p-MeO-C ₆ H ₄	67,84	65,13	59,75	56,28
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	NH-p-NO ₂ -C ₆ H ₄	73,16	71,73	57,44	55,64
t-C ₄ H ₉	C ₆ H ₅	NH-p-NO ₂ -C ₆ H ₄	76,65	76,65	55,45	55,69
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	NH-(C ₆ H ₁₁)	75,28	72,21	60,23	55,98
t-C ₄ H ₉	C ₆ H ₅	NH-(C ₆ H ₁₁)	80,88	75,90	60,31	57,42

-R ₁	-R ₂	-NR ₃ R ₄	carbinólico		amínico	
			SYN	ANTI	SYN	ANTI
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	N-(C ₄ H ₈ O)	75,29	72,40	70,09	66,19
t-C ₄ H ₉	C ₆ H ₅	N-(C ₄ H ₈ O)	81,46	76,24	70,65	69,04
t-C ₄ H ₉	C ₆ H ₅	N-(C ₅ H ₁₀)	81,55	76,22	70,82	68,32
t-C ₄ H ₉	CH ₃	NH-p-Cl-C ₆ H ₄	79,36	76,20	49,98	46,76
i-C ₄ H ₉	CH ₃	NH-p-Cl-C ₆ H ₄	69,29	66,70	49,23	48,88
CH ₃	CH ₃	NH-p-Cl-C ₆ H ₄	67,55	65,10	49,38	46,51
CH ₃	CH ₃	NH-C ₆ H ₅	67,20	64,87	48,91	46,17
t-C ₄ H ₉	i-C ₃ H ₇	NH-p-Cl-C ₆ H ₄	80,31	76,16	60,15	55,56
i-C ₄ H ₉	i-C ₃ H ₇	NH-p-Cl-C ₆ H ₄	70,86	68,31	59,10	55,13
CH ₃	i-C ₃ H ₇	NH-p-Cl-C ₆ H ₄	68,39	64,98	59,38	55,18

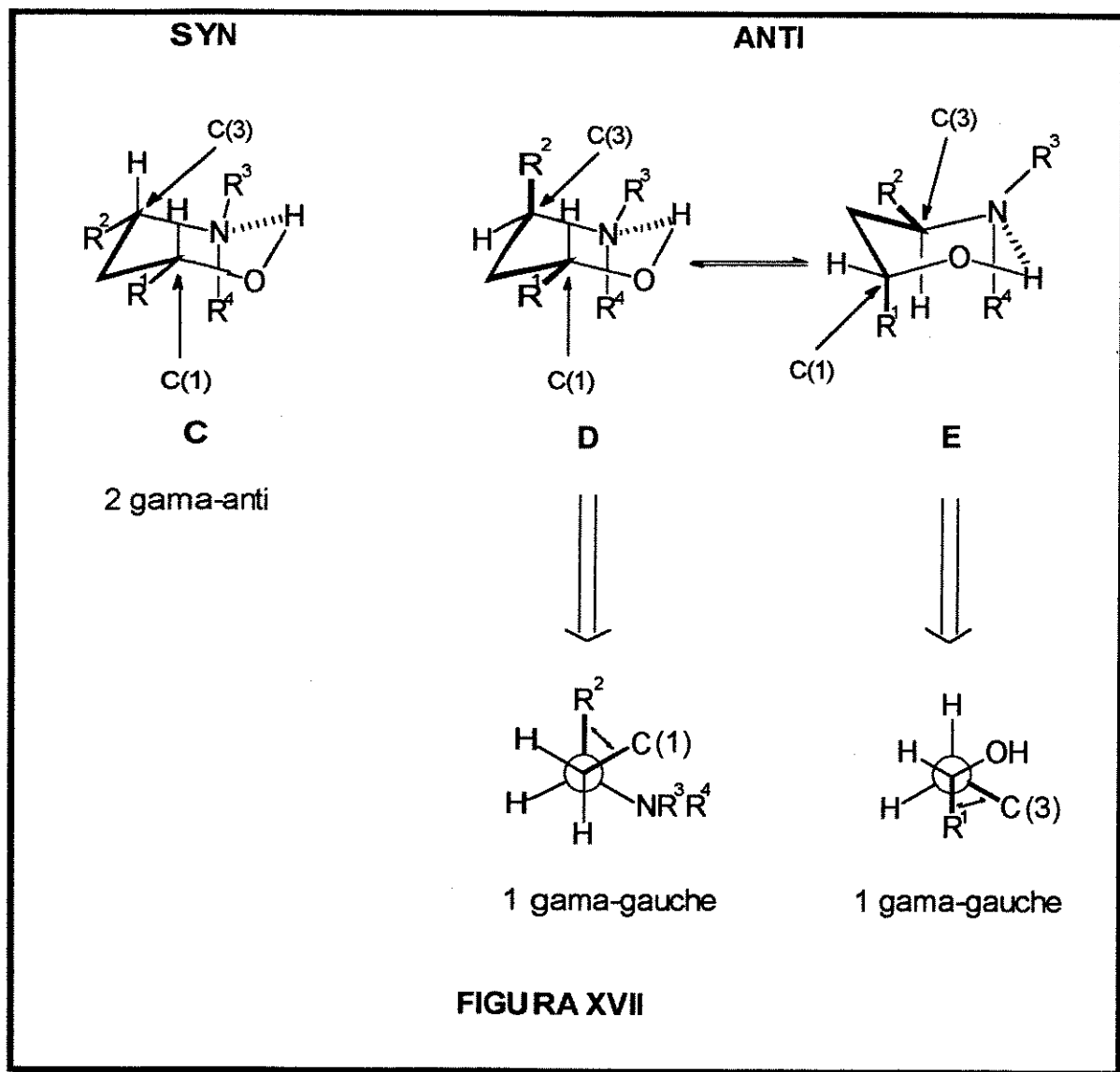
É bem conhecido que, em solução, γ -aminoálcoois apresentam pontes de hidrogênio intramoleculares e que sua conformação mais estável é do tipo cadeira.^{52,55} (FIGURA XVII)

O isômero **SYN** deve apresentar um único confômero **C**, em que os grupos -R¹ e -R² ocupam posições equatoriais.

Já o isômero **ANTI** deve apresentar um equilíbrio conformacional onde a proporção entre os confômeros **D** e **E** dependerá da natureza dos grupos -R¹ e -R².

A proteção observada para o diastereoisômero **ANTI** foi atribuída com base no "Efeito Gama de Proteção" devido a existência de duas interações ANÁLOGAS às interações Gama-Gauche, enquanto no isômero **SYN** existem apenas interações Gama-Anti. (FIGURA XVII)

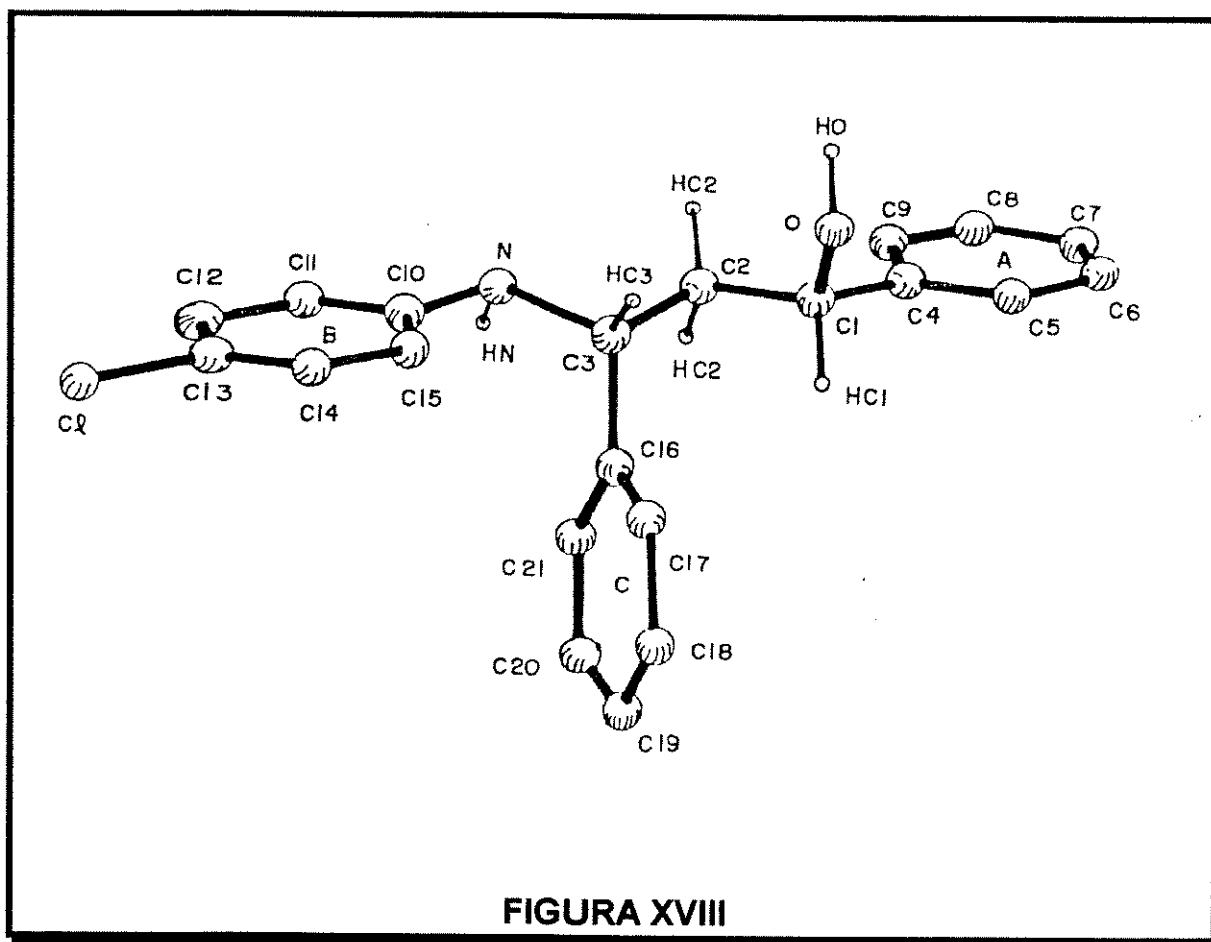
Com base nestes resultados, sugere-se que os deslocamentos químicos observados nos espectros de ¹³C-RMN consistem em um método adequado para a determinação da stereoquímica relativa de γ -aminoálcoois diastereoisoméricos.



I.7.3. Cristalografia de Raios-X

Também para confirmar a estereoquímica relativa, submetemos cristais do γ -aminoálcool majoritário na redução da β -aminocetona (+/-)-1.16 com $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ à Cristalografia de Raios-X, para determinação da estrutura cristalina e molecular. Os cristais foram obtidos por recristalização de n-hexano: CH_2Cl_2 .

A FIGURA XVIII mostra uma vista espacial da molécula com os átomos numerados.⁵⁶



Os grupos hidroxila e amino estão "cis" em relação ao plano dos átomos C(1), C(2) e C(3), o que confirma a configuração relativa 1,3-SYN.

I.8. Conclusão

A redução de β -aminocetonas acíclicas com $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$, em éter/THF, a 0°C , conduziu à formação dos γ -aminoálcoois (+/-)-2(SYN) em bons excessos diastereoisoméricos, quando $-\text{R}^1 = \text{t-C}_4\text{H}_9$, $-\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{i-C}_4\text{H}_9$ e $\text{i-C}_3\text{H}_7$ e os grupos $-\text{R}^2$, $-\text{R}^3$ e $-\text{R}^4$ são aromáticos ou aromáticos substituídos. Nas reduções com LiEt_3BH , em THF, a -78°C , os γ -aminoálcoois (+/-)-3(ANTI) foram obtidos em bons excessos diastereoisoméricos apenas quando os substituintes no nitrogênio e no carbono β são grupos arila ou arila substituídos.

Este estudo consiste em um método simples e eficiente para a preparação da unidade 1,3-aminoálcool, com grande potencial para aplicação na síntese esteroseletiva de produtos naturais e compostos com atividade biológica pronunciada.

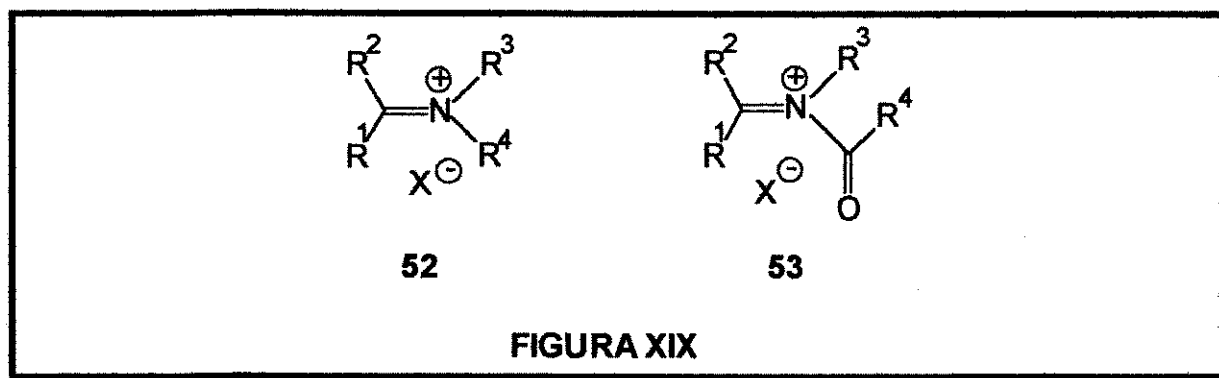
CAPÍTULO II

ADIÇÃO DE SILLENOLÉTERES A ÍONS N-ACILIMÍNIO. APLICAÇÃO NA SÍNTESE DOS ALCALÓIDES PIPERIDÍNICOS (+/-)-NORSEDAMINA E (+/-)-SEDAMINA.

II.1. Introdução

Os progressos na arte da síntese orgânica nas últimas décadas têm sido marcados por avanços na quimio, regio e estereosseletividade das reações com reagentes recentemente desenvolvidos.

Bem conhecidos são os reagentes de Mannich **52** e o reagente amidoalquilante **53**, também conhecido como íon N-acilimínio.⁵⁷ (FIGURA XIX)

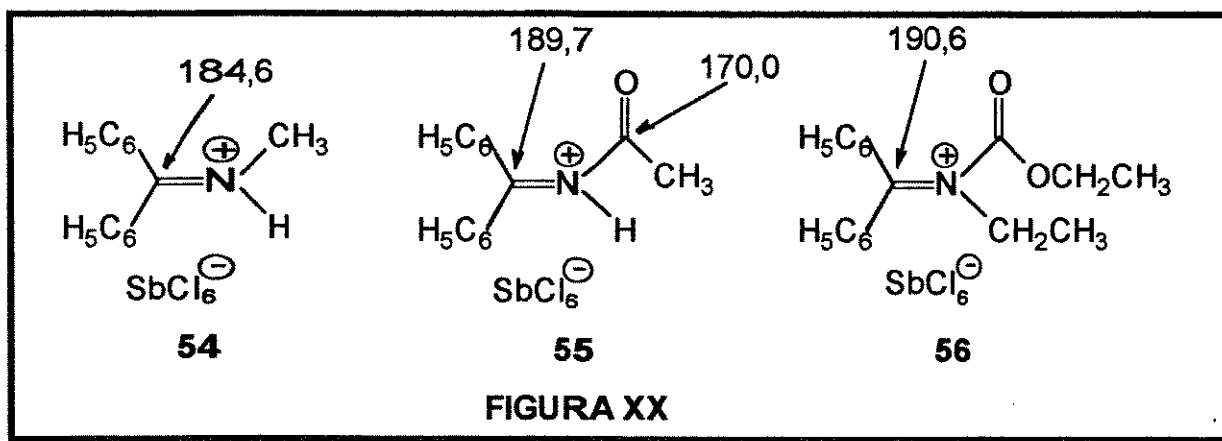


Íons N-acilimínio **53** são intermediários eletrofílicos muito importantes em síntese orgânica, pois levam à formação de ligações carbono-carbono na posição α ao nitrogênio.⁵⁸

Reações intermoleculares e intramoleculares envolvendo íons N-acilimínio têm se mostrado um método muito eficiente na síntese total de diversos alcalóides e têm merecido vários artigos de revisão na literatura.^{59,60}

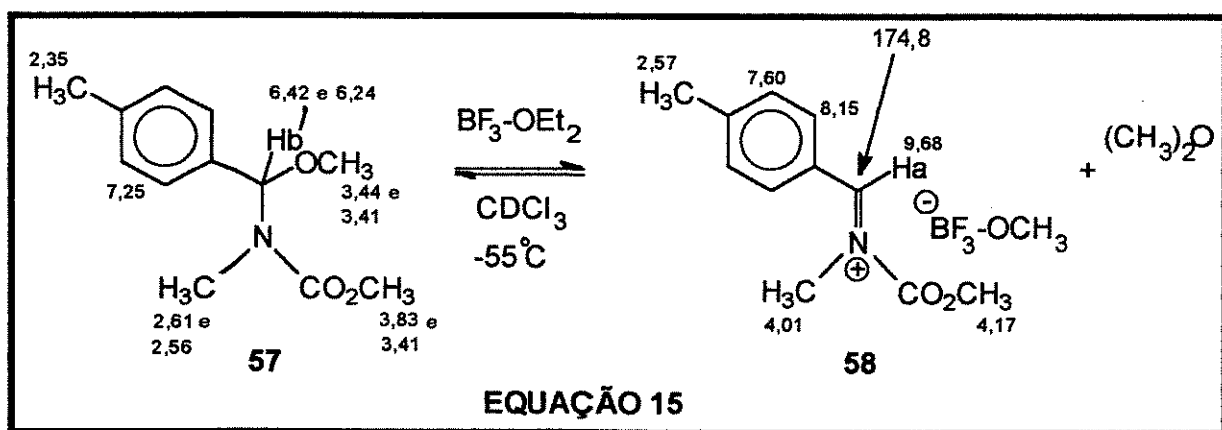
II.2. Reatividade de íons N-acilimínio x íons imínio

A presença de um grupo carbonílico, retirador de elétrons no nitrogênio, torna o átomo de carbono imínico no reagente amidoalquilante **53** mais deficiente de elétrons do que no reagente de Mannich **52**, como é mostrado pela comparação dos deslocamentos químicos nos espectros de ¹³C-RMN(ppm) para os sais **54** a **56**.⁶¹ (FIGURA XX)



Substituição do grupo $-NCH_3$ em **54** por $-NCOCH_3$ em **55** leva a um deslocamento da absorção do carbono imínico de aproximadamente 5,0 ppm para campo baixo. O carbamato derivado do íon N-acilimínio **56** exibe seu carbono imínico em torno de 190,6 ppm. Isto torna os íons N-acilimínio mais eletrofílicos e mais reativos que os íons imínio.

Em um trabalho recentemente publicado, Yamamoto e colaboradores detectaram íons N-acilimínio intermediários gerados a partir de α -alcoxicarbamatos com $BF_3 \cdot OEt_2$, TMSOTf e $(CF_3SO_2)_2O$ por 1H -RMN e ^{13}C -RMN.⁶² (EQUAÇÃO 15)



Os autores mostraram evidências de que:

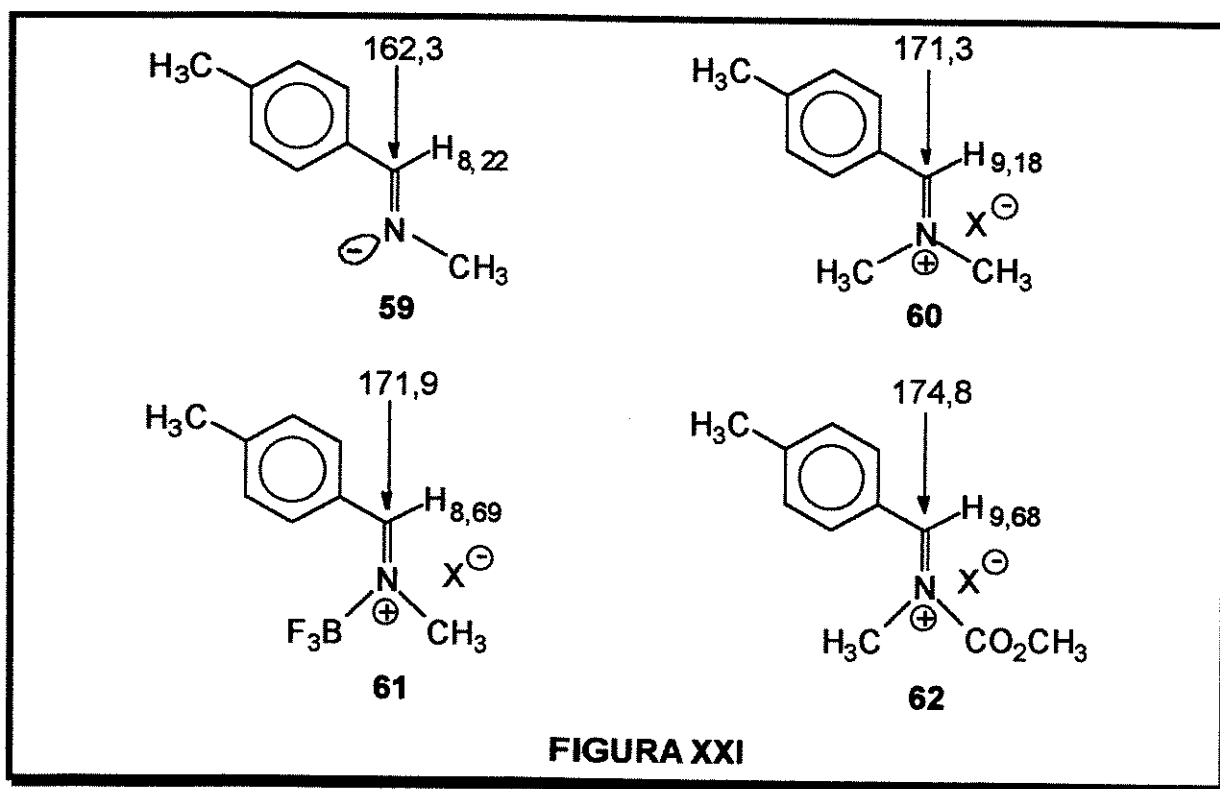
- i.o tratamento de **57** com $BF_3 \cdot OEt_2$, TMSOTf e $(CF_3SO_2)_2O$ produz **58**;
- ii.há um equilíbrio entre **57** e **58**; iii.o equilíbrio depende do ácido de Lewis usado.

Na estrutura **57**, os prótons metílicos do grupo $\phi-CH_3$ aparecem em $\delta 2,35$ ppm (em $CDCl_3$) como um singleto, mas os outros prótons metílicos foram observados como dois singletos devido a presença de isômeros rotacionais: $-NCH_3$ ($\delta 2,61$ e $2,56$ ppm), $-OCH_3$ ($\delta 3,44$ e $3,41$ ppm) e $-CO_2CH_3$ ($\delta 3,83$ e $3,81$ ppm).

O próton Hb aparece também como dois singletos em $\delta 6,42$ e $6,24$ ppm e os prótons aromáticos estão em torno de $\delta 7,3$ ppm.⁶²

No caso de **58**, o próton Ha aparece em $\delta 9,68$ ppm. Os prótons aromáticos deslocam-se para $\delta 8,15$ ppm(d; $^3J=8,0$ Hz) e $\delta 7,60$ ppm(d; $^3J=8,0$ Hz) devido à carga positiva no carbono imínico. Os grupos $-\text{CH}_3$ aparecem em $\delta 4,17$ ppm($-\text{OCH}_3$), $\delta 4,01$ ppm($-\text{NCH}_3$) e $\delta 2,57$ ppm($\phi-\text{CH}_3$).

Comparando-se ainda os dados(ppm) de ^1H -RMN e ^{13}C -RMN de **58** com várias espécies derivadas de iminas(**59**), observamos novamente que o íon N-acilimínio (**62**) é uma forma da ligação $-\text{C}=\text{N}$ mais eletrofílica e mais fortemente ativada até mesmo que um complexo imina-ácido de Lewis (**61**).⁶³ (FIGURA XXI)

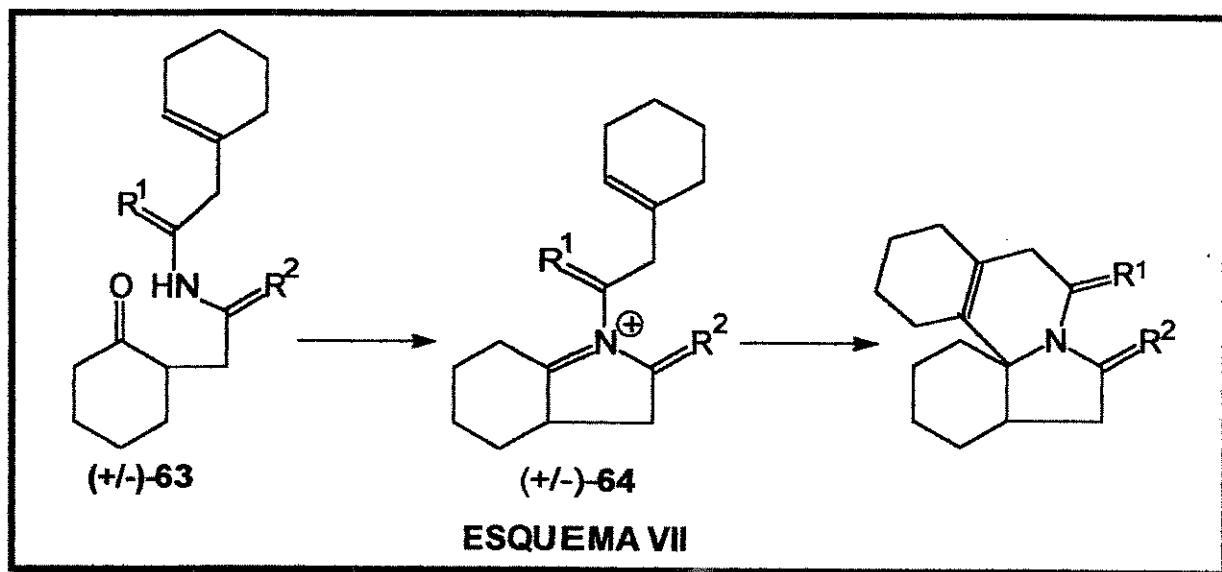


Esta diferença nos deslocamentos químicos é um reflexo da diferença de densidade eletrônica nas diversas espécies.

Contudo, dados quantitativos, como por exemplo, investigações mecanísticas e cinéticas com intenção de comparar os dois tipos de reagentes não foram ainda publicados.

Qualitativamente, é conhecido que em reações de arilação intermolecular, os reagentes de Mannich reagem apenas com compostos aromáticos altamente ativados (por exemplo, fenóis), enquanto α -amidoalquilação ocorre até mesmo com nucleófilos pobres como o nitrobenzeno.⁵⁸

Uma boa ilustração da diferença de reatividade em reações intramoleculares é o resultado das ciclizações olefinicas na síntese do alcalóide Eritrina. (ESQUEMA VII)



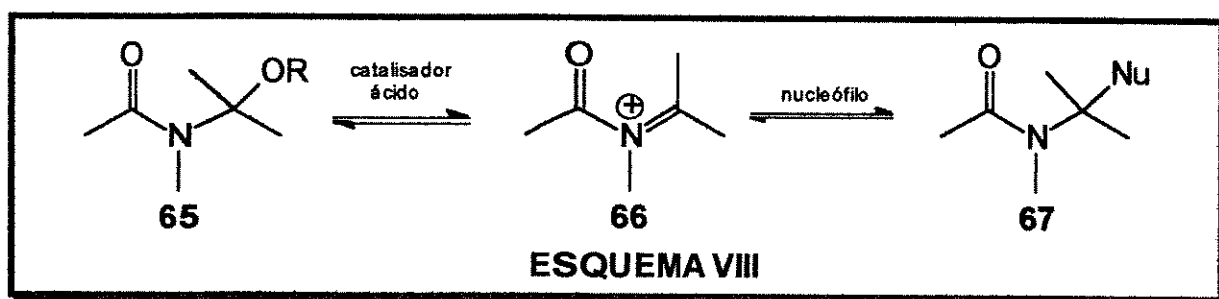
Ambos os íons N-acilimínio **64** ($-R^1 = O$, $-R^2 = H_2$ e $-R^1 = H_2$, $-R^2 = O$) gerados a partir das respectivas cetoamidas (+/-)-**63** levaram à formação do produto de ciclização esperado.⁶⁴ Tentativas de ciclização do sal de imínio **64** ($-R^1 = -R^2 = H_2$) levaram a produtos não identificados.

Contudo, as diferenças em reatividade entre íons N-acilimínio e íons imínio nem sempre são tão óbvias, pois estas reações de ciclização, em princípio, são processos reversíveis, com a reação reversa sendo conhecida como fragmentação de Grob.⁶⁵ O produto de uma ciclização olefina-íon N-acilimínio, uma amida, é menos susceptível à fragmentação do que o produto de ciclização entre uma olefina-íon imínio, que é uma amina.

II.3. Aspectos mecanísticos : Estrutura x Reatividade dos íons N-acilimínio

Para aplicação em síntese orgânica, os íons N-acilimínio são quase sempre gerados *in situ*, devido a sua estabilidade limitada e alta reatividade.

O esquema mecanístico para as reações de α -amidoalquilação está mostrado no ESQUEMA VIII.



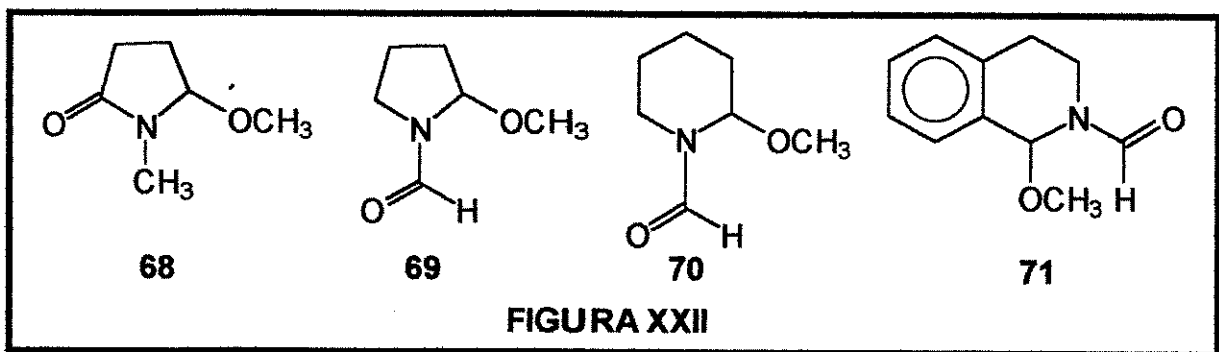
O precursor 65 está em equilíbrio com o íon N-acilimínio 66 através da influência de um catalisador ácido. O nucleófilo então reage em um processo reversível com 66, levando à formação de produtos 67.

Zaugg e Martin distinguiram duas situações cinéticas extremas:⁶⁶

- i. a formação do íon N-acilimínio é a etapa determinante da velocidade, ou
- ii. a reação com o nucleófilo é a etapa lenta.

O caso (i) implica que um íon N-acilimínio mais estável conduz a uma reação mais rápida, enquanto no caso (ii), o oposto é verdadeiro.

Alguns dados de velocidade relativa de reações foram publicados em 1981 por Malmberg e Nyberg.⁶⁷ Eles determinaram através de experimentos de competição, as reatividades relativas das metoxiamidas 68 - 71 na reação de arilação com 1,3,5-trimetoxibenzeno, catalisada por AlCl_3 . (FIGURA XXII)



A ordem de reatividade foi $68:69:70:71 = 30:4,5:1,0:200$. O íon mais estável deve ser o que vem de 71 devido a conjugação favorável com o anel aromático. O íon derivado de 68 provavelmente é mais estável do que aquele de 69, porque no caso de 68 a conjugação está sempre presente, enquanto em 69 isto é verdade apenas para dois conformeros da carbonila. O íon derivado de 69, provavelmente é mais estável do que o íon derivado de 70, porque a presença da ligação dupla é energeticamente mais favorável em um anel de 5 do que em anel de 6 membros. Então, a ordem da reação parece estar relacionada com a ordem de estabilidade do íon N-acilimínio.

A facilidade de formação dos íons N-acilimínio a partir da heterólise de amidas α -substituídas depende, também, da natureza do grupo de saída. A seguinte

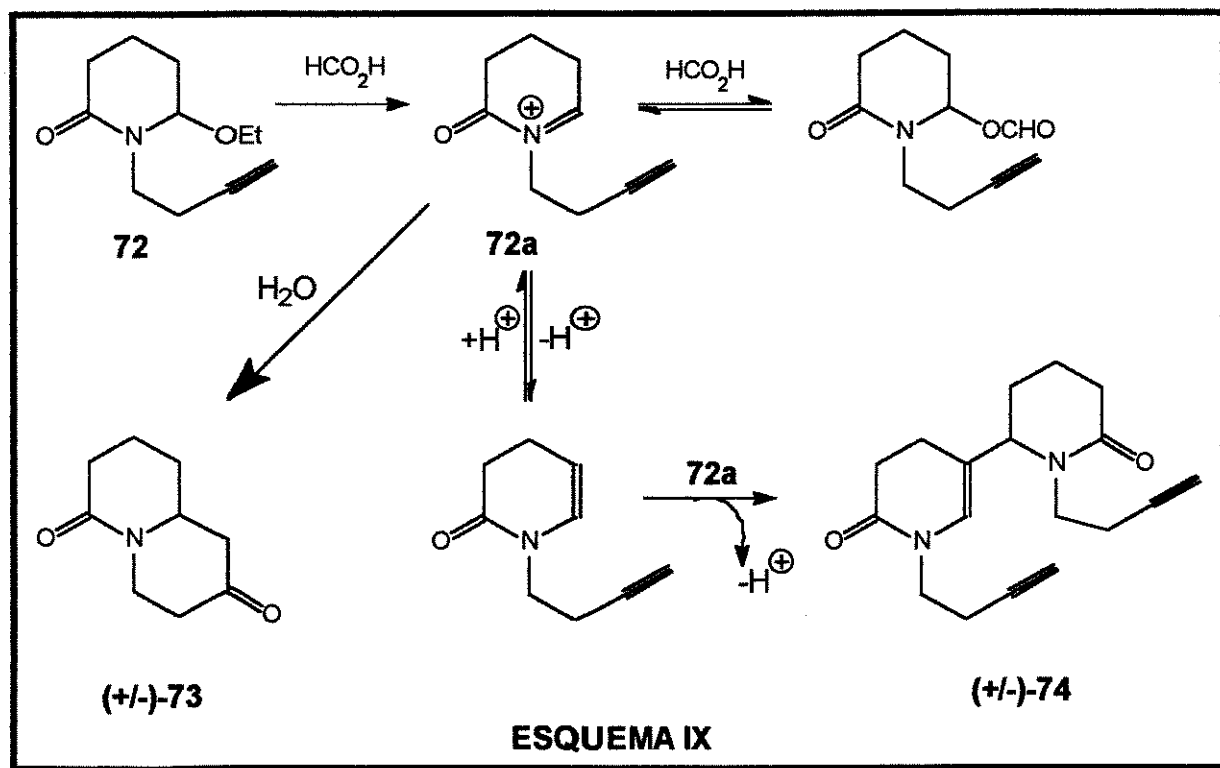
ordem de reatividade foi encontrada para reações de substituição: $-\text{Cl} > -\text{RCO}_2 > -\text{RSO}_2 > -\text{N}_3 > -\text{RS}$.⁶⁸

A natureza do solvente e a estrutura do catalisador ácido também exercem grande influência no resultado da α -amidoalquilação. Para reações intramoleculares com olefinas e acetilenos, o ácido fórmico mostrou ser a melhor escolha tanto como ácido ou como solvente.

Uma reação lateral importante na química dos íons N-acilimínio é a formação de enamidas via perda de próton.⁶⁹ Esta reação pode ser reversível em meio ácido. As enamidas podem ainda reagir como nucleófilos com os íons N-acilimínio presentes no meio, levando a estruturas diméricas. A formação da enamida pode ocorrer se o íon N-acilimínio não for rapidamente interceptado pelo nucleófilo.⁷⁰

Isto pode acontecer se o nucleófilo não é muito reativo, se há muito impedimento estérico (no caso de reações intramoleculares), se fatores estereoeletrônicos são desfavoráveis, ou ainda, na tentativa de preparação de um anel muito pequeno ou muito grande.

Um exemplo é a ciclização do acetileno **72**. Uma mistura 5,0:1,0 do produto desejado (+/-)-**73** e do dímero (+/-)-**74** é obtida se a reação de 0,5 mmol de **72** é feita com 3,0ml de ácido fórmico. Em uma solução mais diluída (40,0 ml de ácido fórmico), apenas (+/-)-**73** foi isolado em alto rendimento.⁷¹ (ESQUEMA IX)

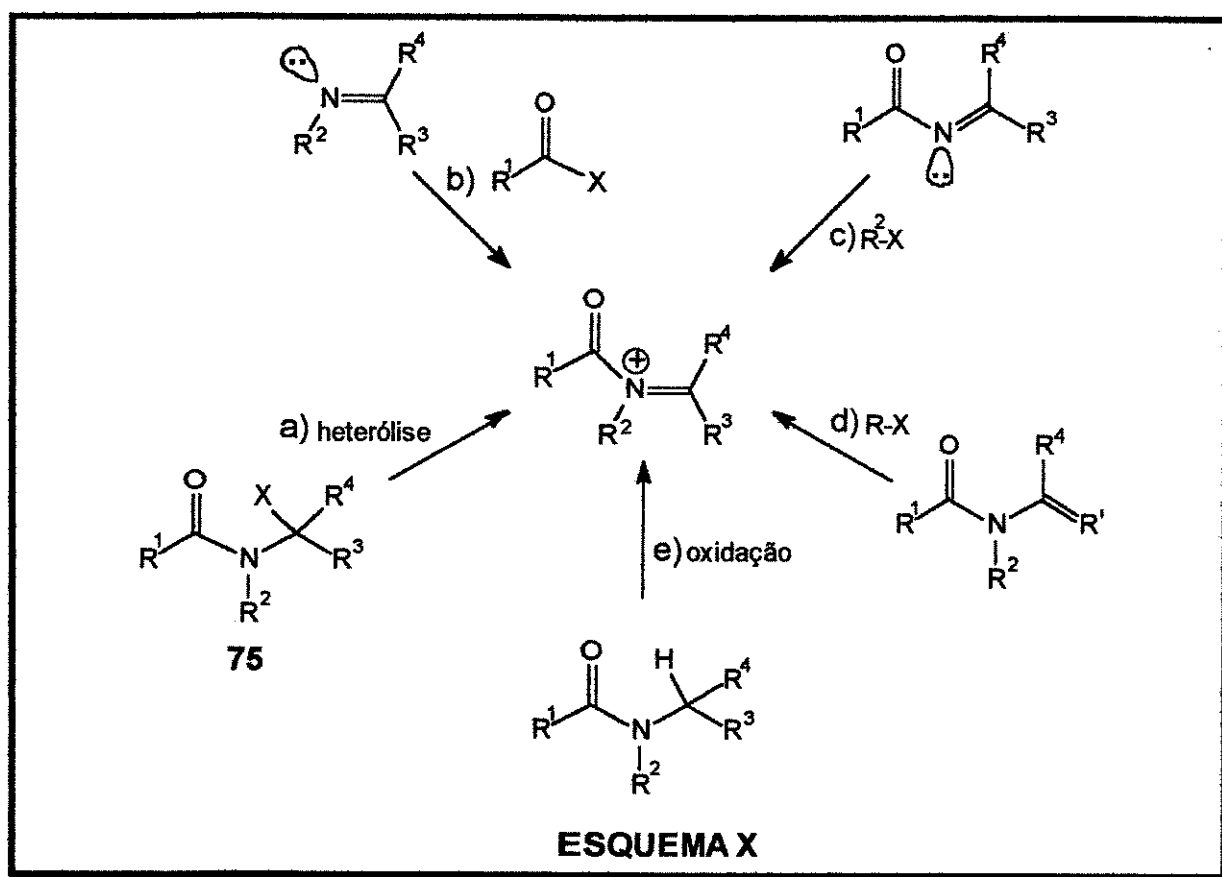


II.4. Métodos de formação de íons N-acilimínio

Em 1984, Zaugg publicou revisões sobre a formação de íons N-acilimínio e síntese de seus precursores.⁵⁸

Há cinco caminhos sintéticos principais que conduzem a íons N-acilimínio, como mostrado no ESQUEMA X.

Destas cinco alternativas, apenas o método "a", que trata da heterólise de amidas e carbamatos será discutido com mais detalhes.



II.4.1. Heterólise de amidas e carbamatos com um grupo de saída $X = -OR$ no carbono α ao nitrogênio.

A heterólise de amidas e carbamatos α -substituídos, promovida por ácidos de Lewis, como $TiCl_4$, $SnCl_4$ e $BF_3 \cdot OEt_2$ em quantidades estequiométricas, é o método frequentemente empregado para a formação de íons N-acilimínio *in situ*.⁶⁰

Em mais de 90% dos casos, X (no composto 75), é um substituinte oxigenado, mas X também pode ser halogênio, ou um derivado de nitrogênio, enxofre ou fósforo.^{60a,72,73}

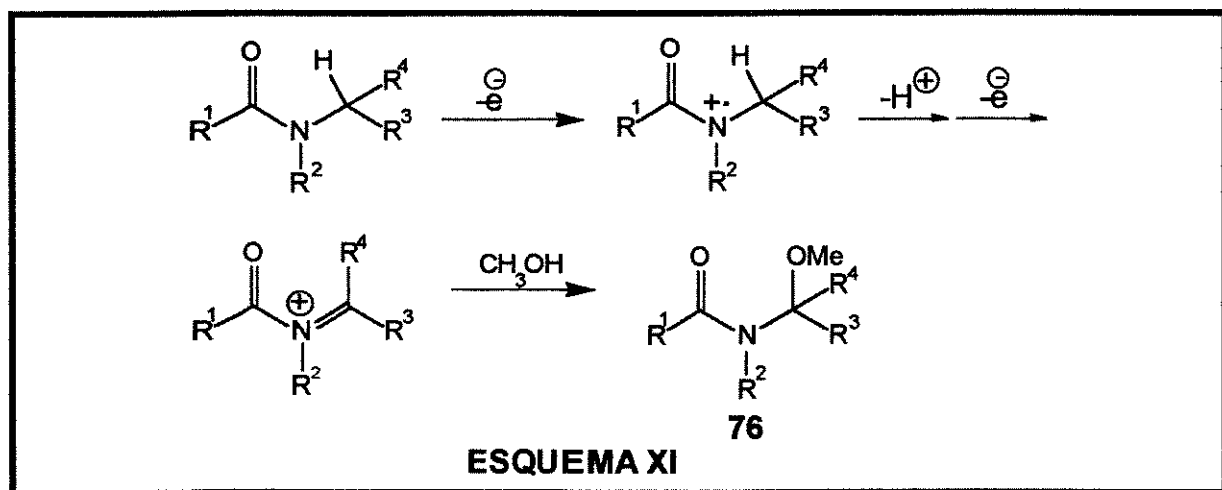
Há vários métodos descritos na literatura para a obtenção de α -alcoxiâmidas e α -alcoxicarbamatos, sendo que os dois principais são:

- i. Oxidação anódica de amidas e carbamatos e,
- ii. Redução parcial de imidas e cetocarbamatos

II.4.1a. Oxidação anódica de amidas e carbamatos

A remoção de um "hidreto" do carbono α ao nitrogênio de uma amida ou carbamato conduz à formação de íons N-acilimínio. O caminho para efetuar esta transformação é o método eletroquímico, desenvolvido por Shono e colaboradores.⁷⁴

O mecanismo envolve remoção inicial de um dos elétrons do par de elétrons do nitrogênio, seguido de remoção de um próton e outro elétron.^{59a,75} (ESQUEMA XI)

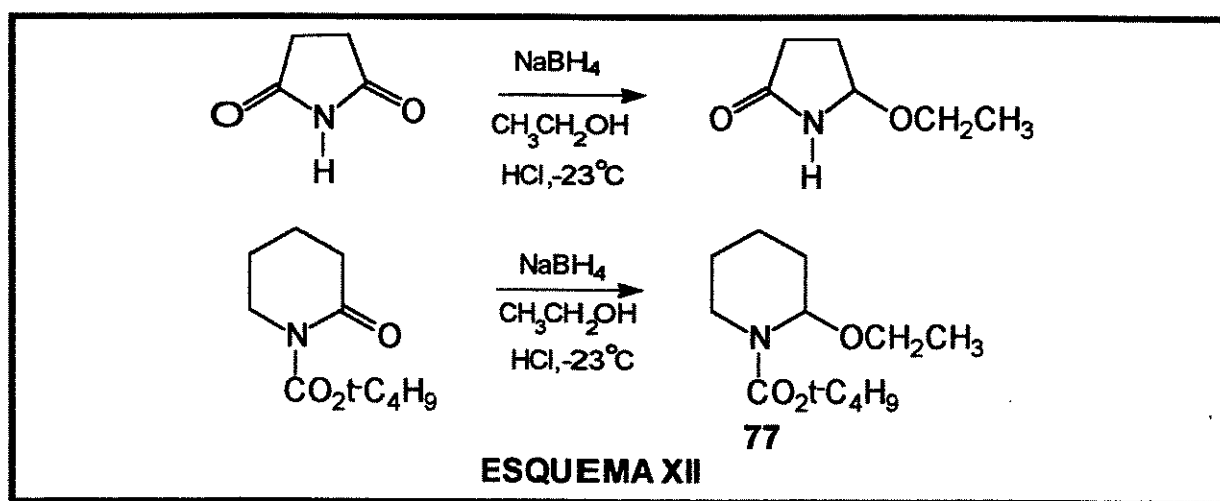


Esta oxidação eletroquímica é conduzida na presença de um nucleófilo, na maioria das vezes metanol, de modo que o íon N-acilimínio seja interceptado tão logo vai sendo gerado para dar a α -metoxialquilamida 76.^{76,77}

II.4.1b. Redução parcial de cetocarbamatos e imidas cíclicas

Speckamp e colaboradores desenvolveram um método de redução parcial de imidas cíclicas usando excesso de NaBH_4 em EtOH .⁷⁸

Durante a reação, uma solução 2N de HCl em EtOH é lentamente adicionada para evitar abertura do intermediário alcóxi. Tornando o meio fortemente ácido (pH 3,0) através da adição de excesso de HCl em EtOH , é possível isolar as correspondentes α -etoxilactamas. (ESQUEMA XII)



Os cetocarbamatos obtidos por proteção do nitrogênio de lactamas também são reduzidos na presença de NaBH_4 em EtOH/HCl para fornecer os α -etoxicarbamatos **77** em excelentes rendimentos.

Outros agentes redutores como LiEt_3BH , DIBAL e LiAlH_4 também têm sido utilizados nestas reduções.⁷⁹

II.5. Reações envolvendo íons N-acilimínio

Além das reações mais clássicas com olefinas, acetilenos e anéis aromáticos ativados, os íons N-acilimínio ainda podem participar de reações com vários tipos diferentes de nucleófilos:

- adição do grupo $-\text{CN}$ através da reação entre etoxicarbamatos e $(\text{CH}_3)_3\text{SiCN}$ na presença de $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$.⁷⁶
- adição de aliltrimetilsilano ativada por $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$, SnCl_4 e TiCl_4 .⁷⁶
- adição de enaminas, ativada por TiCl_4 .⁵⁸
- reação com $\text{R-Cu/BF}_3\text{-OEt}_2$ para a preparação de amidas e carbamatos alquilados na posição α .⁷⁷
- adição de sililenoléteres e enolacetatos ativada por TiCl_4 e SnCl_4 .⁹⁴
- com compostos heterocíclicos como furanos, indóis, etc.⁵⁹

II.6. Síntese dos alcalóides piperidínicos (+/-)-nor-Sedamina e (+/-)-Sedamina

II.6.1. Objetivos

No capítulo anterior, descrevemos a adição de sililenoléteres a bases de Schiff catalisada por trifluorometanossulfonato de trimetilsilila (TMSOTf) e borotriflato de di-n-butila ($\text{n-Bu}_2\text{BOTf}$) e a redução diastereosseletiva das

β -aminocetonas assim formadas com LiEt_3BH e $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ levando à formação de γ -aminoálcoois ANTI e SYN, respectivamente.

Em uma aplicação sintética deste estudo, nós mostramos aqui, os resultados obtidos na adição do sililenoléter da acetofenona (1-trimetil-sililóxi-1-fenil-eteno) ao íon N-acilimínio gerado a partir da N-terc-butoxicarbonil-2-etóxi-piperidina **103a** e N-etoxicarbonil-2-etóxi-piperidina **103b** (ESQUEMA XXIV, página 55), promovida por quantidades catalíticas de TMSOTf ou $n\text{-Bu}_2\text{BOTf}$ e sua aplicação na síntese dos alcalóides piperidínicos (+/-)-nor-Sedamina **15**, (+/-)-Sedamina **18** e (+/-)-alo-Sedamina **19**. (ESQUEMA IV, página 6).

II.6.2. Introdução

A atividade terapêutica de preparados da erva *Sedum acre* L., muito abundante no Canadá e distribuída em várias partes do mundo, é causada principalmente pelos alcalóides que ocorrem nesta planta.

A química destes alcalóides e sua aplicação farmacológica como analgésicos em doenças gastro-intestinais tem merecido atenção especial de vários grupos de pesquisa.

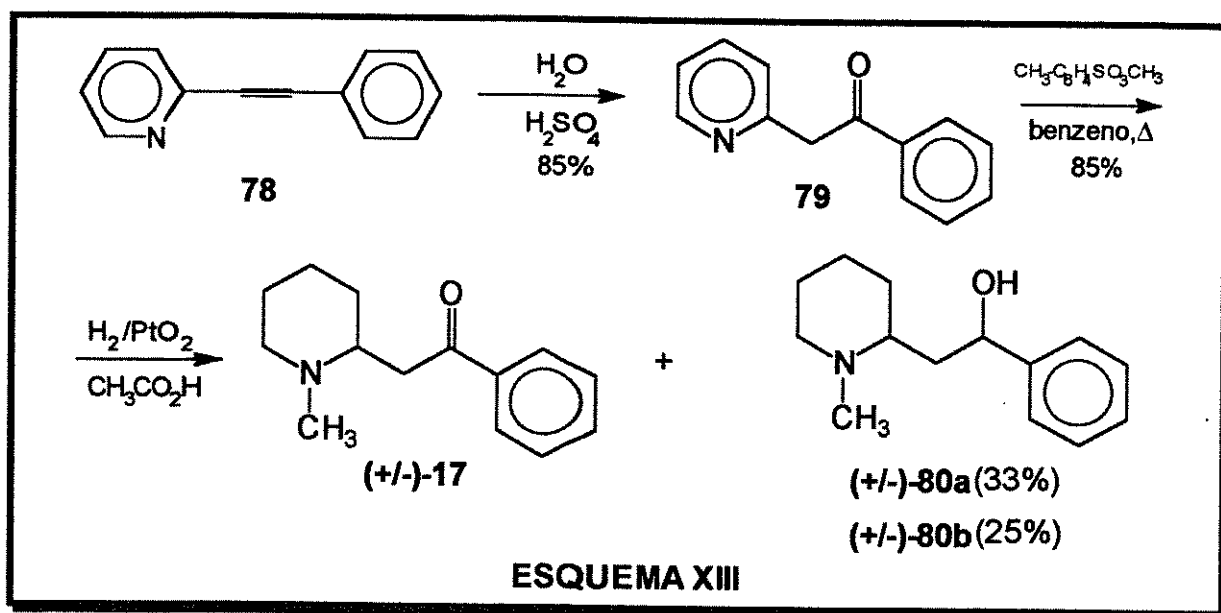
O primeiro extrato básico de *Sedum acre* L. foi obtido em 1892, e em 1939, Kolesnikov e Shvarstmann isolaram o primeiro alcalóide em sua forma cristalina e em pequeníssima quantidade (1mg/Kg a partir da planta fresca).^{23,80,81} Para este alcalóide, a fórmula empírica $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{N}$ e o nome Sedamina foram estabelecidos.

Em 1945, a Sedamina foi isolada novamente de *Sedum acre* L. por Marion, que descobriu que ela vinha acompanhada de Nicotina e corrigiu a fórmula molecular para $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{ON}$.⁸²

Em 1951, Marion elucidou a estrutura da Sedamina por síntese e comparação do material sintético com a base natural.⁸³ A síntese envolve várias etapas desde o derivado da piridina **78**, e forneceu uma mistura de N-metil-2-fenacil-piperidina **17** e de dois compostos isoméricos, (+/-)-**80a,b**, que foram separados através da transformação dos mesmos nos respectivos picratos. (ESQUEMA XIII)

O espectro de infravermelho e o ponto de fusão (90°C) da Sedamina e do respectivo hidrocloreto eram idênticos ao da 1-metil-2-(β -hidróxi- β -fenil-etil)-piperidina (+/-)-**80a** obtida em 22% de rendimento total a partir de **78**.⁸⁴ Isto indicou que a Sedamina provavelmente era uma das formas opticamente ativas do diastereoisômero sintético.

O composto (+/-)-**80b**, obtido em 18% de rendimento total apresentava maior solubilidade em éter de petróleo e um ponto de fusão menor ($68\text{-}69^\circ\text{C}$), mostrando-se idêntico ao alcalóide alo-Sedamina **19**, isolado de *Lobelia inflata* e *Sedum acre* L..



Em 1959, Schoff e colaboradores determinaram a estereoquímica relativa e estabeleceram a configuração absoluta (2S,8S)-SYN para a (-)-Sedamina natural e (2S,8R)-ANTI para a (-)-alo-Sedamina natural.⁸⁵

A respectiva base secundária (não metilada) da alo-Sedamina, conhecida como (+)-noralo-Sedamina 16 já era constituinte conhecido de *Lobelia inflata*, enquanto a nor-Sedamina 15 nunca foi encontrada na Natureza.

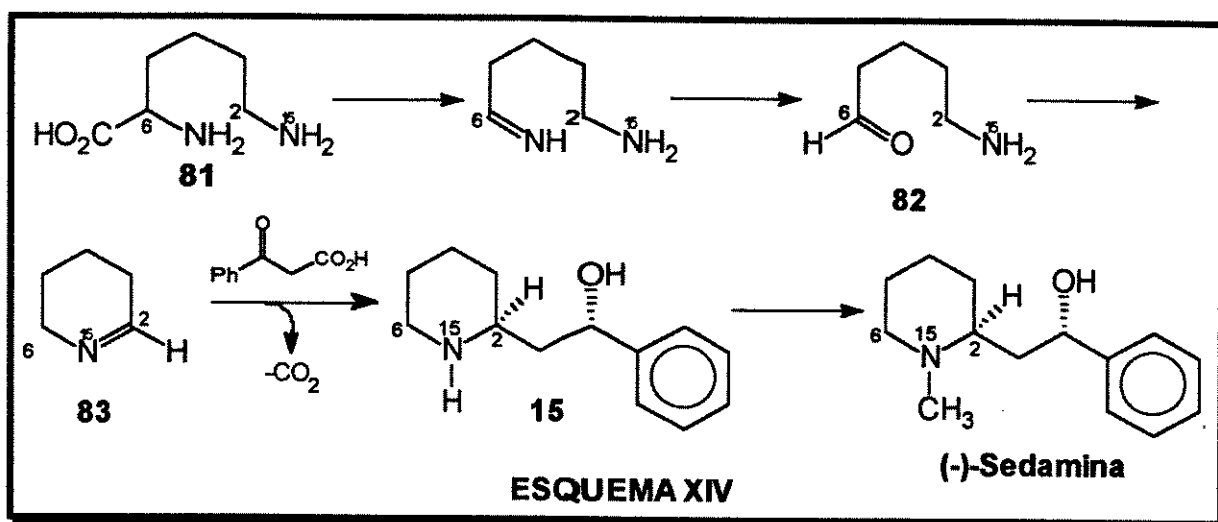
Investigações subsequentes permitiram isolar e identificar vários outros alcalóides piperidínicos 2 e 2,6-disubstituídos de *Sedum acre* L.⁸⁶ São bases piperidínicas secundárias e terciárias de estrutura molecular simples, com grupos carbonila e/ou hidroxila.⁸⁷

II.6.3. Biogênese da Sedamina

Vários estudos têm sido realizados com o objetivo de investigar quais os precursores biossintéticos de alcalóides piperidínicos e muitas hipóteses foram testadas para a biogênese da Sedamina.^{88,89,90}

O modelo que é consistente com a maioria dos dados experimentais é a hipótese mais clássica, cujos experimentos mostraram que a rota biossintética para a (-)-Sedamina origina-se com a descarboxilação da L-Lisina 81 para fornecer o 5-aminopentanal 82.⁹¹ (ESQUEMA XIV)

O 5-aminopentanal 82 cicliza para Δ^1 -piperideína 83, que condensa com ácido benzoilacético para formar a nor-Sedamina 15 após redução da carbonila.⁹² A nor-Sedamina é então metilada, fornecendo a (-)-Sedamina.

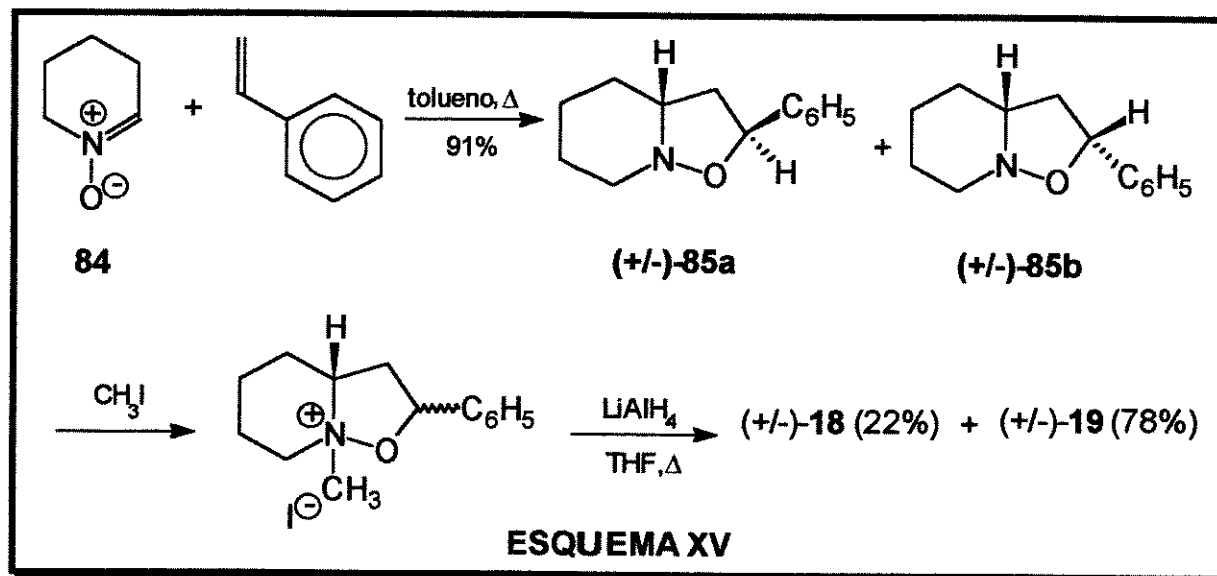


II.6.4. Sínteses racêmicas da Sedamina

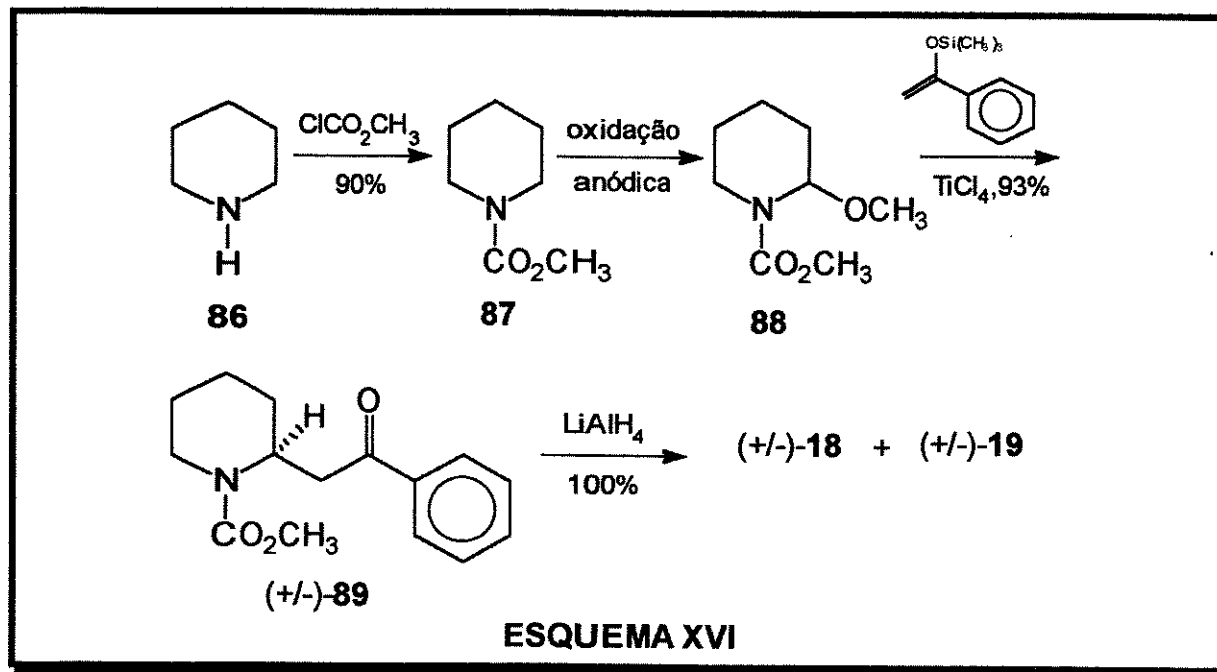
Tufariello e Ali relataram em 1978, uma síntese da (+/-)-Sedamina e (+/-)-alo-Sedamina baseada na reação de cicloadição de nitronas com olefinas.⁹³

Quando a nitrona **84** reage com estireno em tolueno, sob refluxo, os autores observaram a formação de uma mistura dos adutos (+/-)-**85a** e (+/-)-**85b**, que não puderam ser separados. (ESQUEMA XV)

Esta mistura foi metilada para dar uma mistura de sais quaternários, que foram convertidos em (+/-)-alo-Sedamina **19** (3 etapas, 71% de rendimento total) e (+/-)-Sedamina **18** (20% de rendimento total), após tratamento com LiAlH_4 .



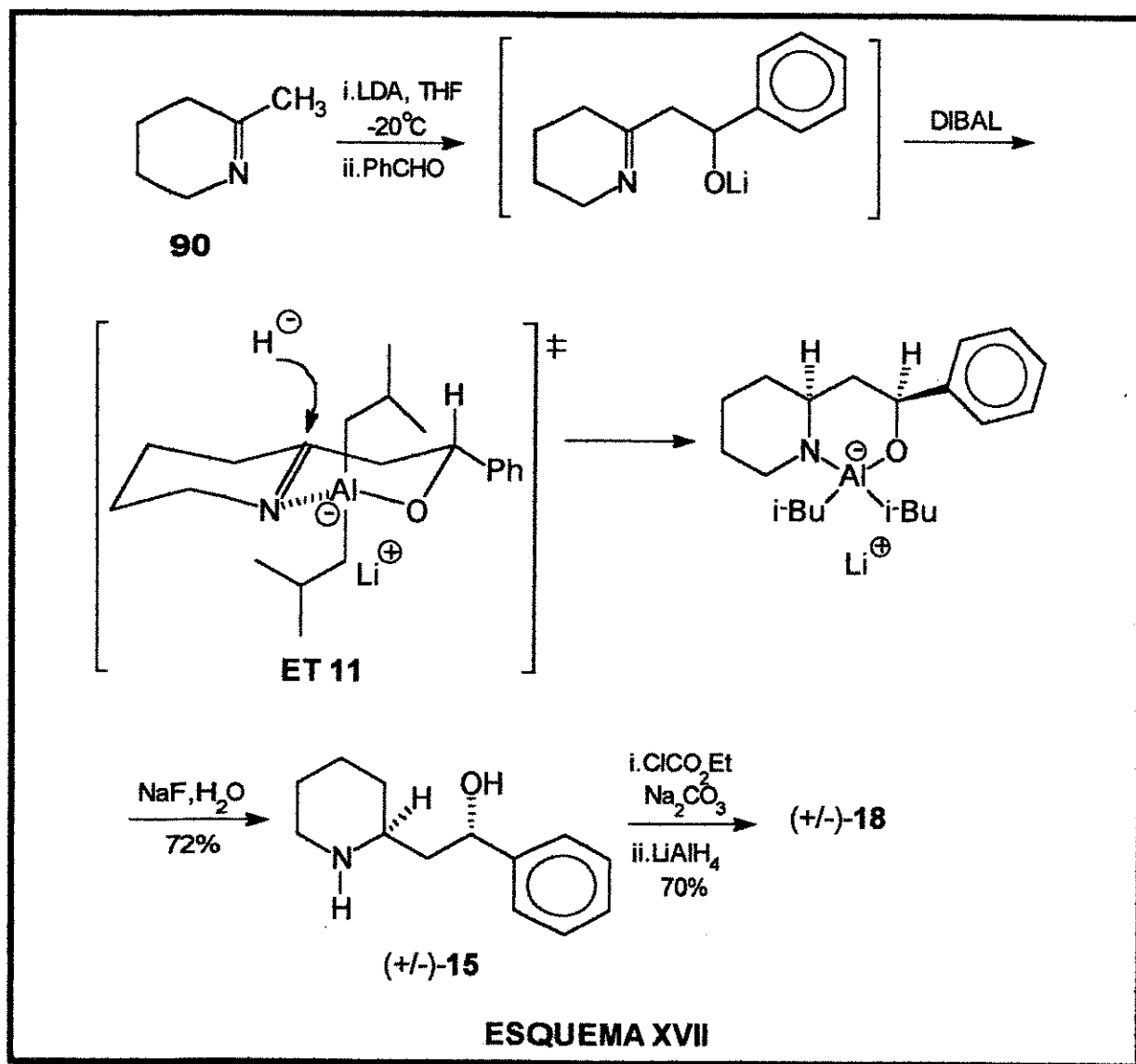
Em 1981, Shono, Matsumura e Tsubata relataram nova síntese da (+/-)-Sedamina e da (+/-)-alo-Sedamina em 62% de rendimento total a partir da piperidina **86**.⁹⁴ (ESQUEMA XVI)



A oxidação anódica da uretana **87** é o passo chave, seguida da condensação do sililenoléter com o íon N-aciliminio intermediário formado através da adição de quantidades equivalentes de TiCl_4 ao etoxicarbamato **88**. O passo seguinte envolve a redução do cetocarbamato (+/-)-**89** com LiAlH_4 formando uma mistura de quantidades iguais de (+/-)-Sedamina **18** e (+/-)-alo-Sedamina **19**.

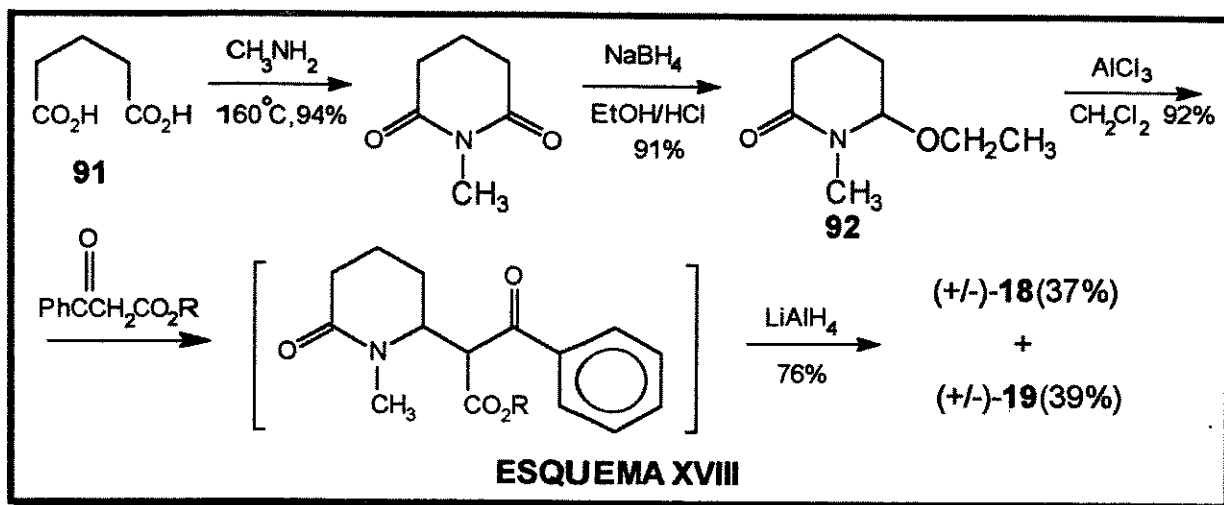
Em 1989, Vaultier e colaboradores publicaram uma síntese bastante eficiente de (+/-)-**18** em 3 etapas a partir da imina cíclica **90**, com rendimento total de 50%.⁹⁵ (ESQUEMA XVII)

O aminoálcool (+/-)-nor-Sedamina **15** foi obtido em "um único frasco de reação" por uma sequência de metilação, condensação aldólica e redução. A estereoquímica relativa 1,3-SYN foi explicada pelo ataque do hidreto à ligação dupla ($-\text{C}=\text{N}$) pela face oposta ao grupo fenila no estado de transição (ET 11). Proteção do nitrogênio e redução do correspondente carbamato com LiAlH_4 levou a (+/-)-**18**.



Recentemente, Ozawa e colaboradores relataram uma síntese de (+/-)-18 e (+/-)-19 usando um sal de acilimínio cíclico como intermediário, seguido de reação de adição-eliminação.⁹⁶

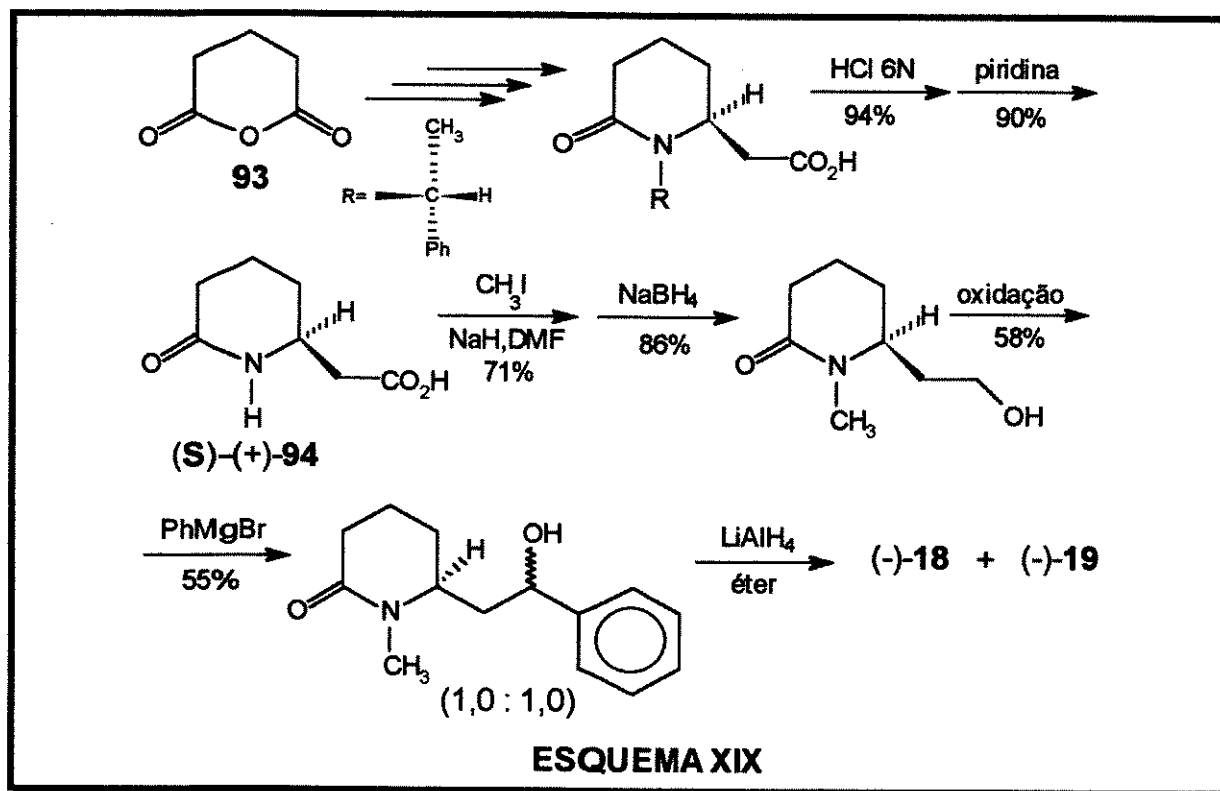
Esta sequência permitiu isolar (+/-)-18 e (+/-)-19 em 22,5 e 23,4% de rendimento, respectivamente, em 4 etapas, a partir da pirólise do ácido glutárico 91 na presença de metilamina. (ESQUEMA XVIII)



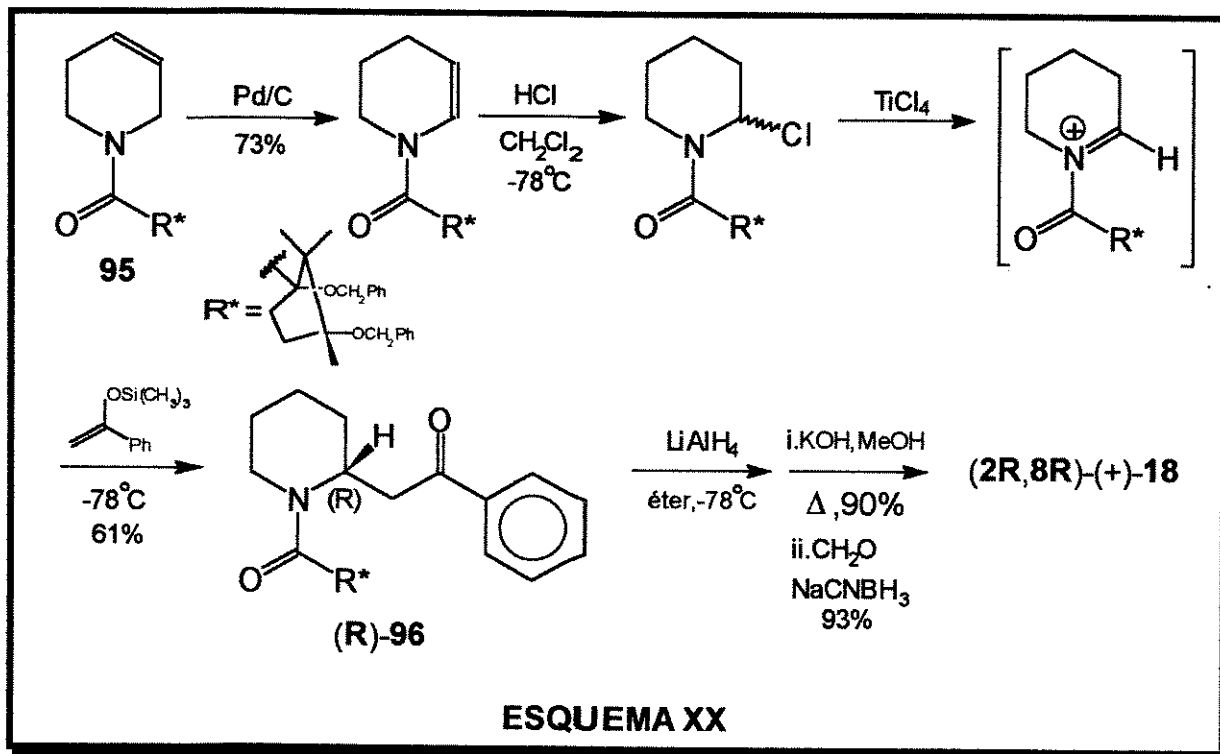
II.6.5. Sínteses quirais da Sedamina

Em 1977, Wakabayashi e colaboradores relataram uma síntese da (S)-(-)-Sedamina e (S)-(-)-alo-Sedamina em 2,6% e 2,4% de rendimento, respectivamente, a partir do ácido (S)-(+)-2-oxo-piperidinoacético **94**.⁹⁷ (ESQUEMA XIX)

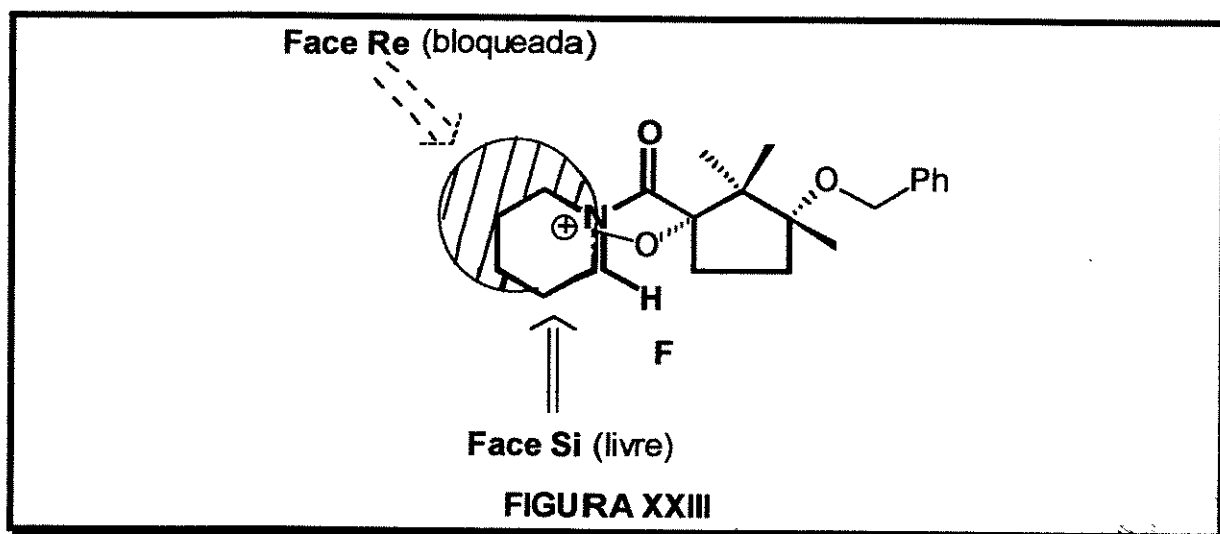
A rota sintética envolve 11 etapas, desde a preparação de (S)-(+)-**94** a partir do anidrido glutárico **93**.



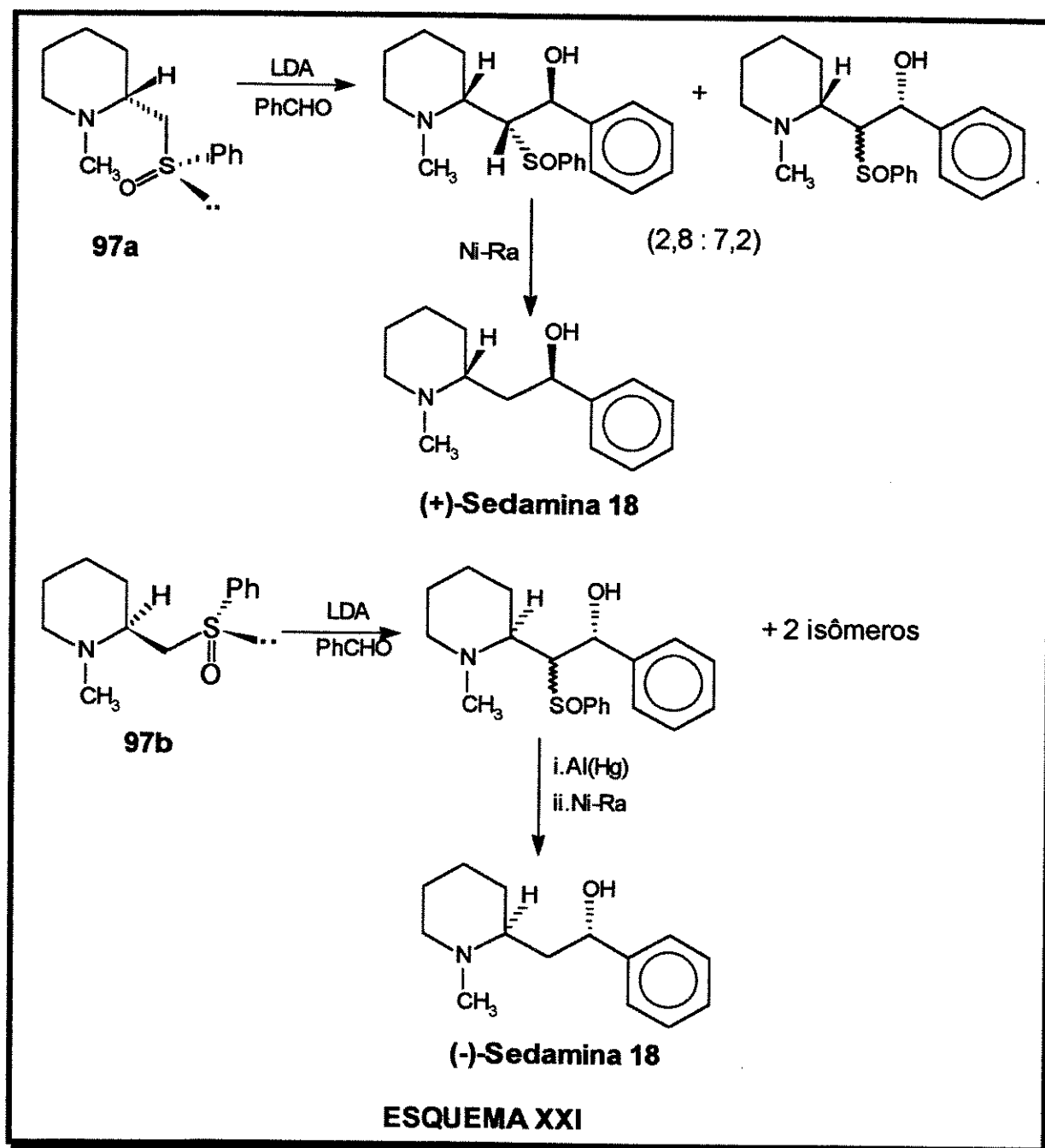
Em 1988, Wanner e Kartner publicaram uma síntese de (+)-18 (isômero não natural) envolvendo reação de α -amidoalquilação.⁹⁸ (ESQUEMA XX)



A (+)-Sedamina foi obtida em 5 etapas, com rendimento total de 28% a partir da amida alílica quiral **95**. No modelo proposto pelo autor (conformação F), o grupo benzilóxi α à carbonila bloqueia a face Re do intermediário reativo e a aproximação do nucleófilo ocorre pela face Si da ligação $-C=N^+$. Isto conduz ao diastereoisômero da série 2R. (FIGURA XXIII)

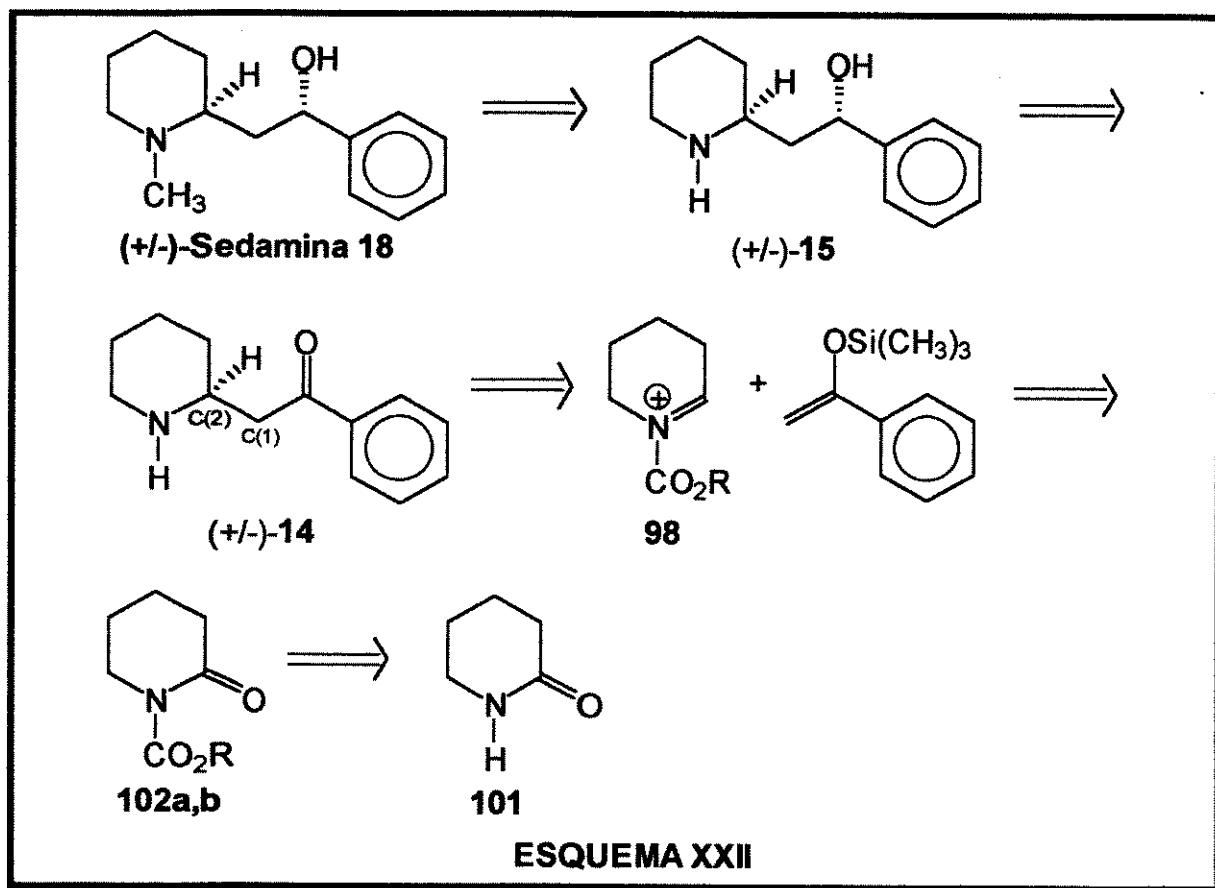


Finalmente, a última síntese quiral foi publicada em 1990 por S. Pyne e colaboradores, que sintetizaram a (+)- e (-)-Sedamina em baixos rendimentos através do tratamento dos sulfóxidos quirais **97a** e **97b** com benzaldeído.⁹⁹ (ESQUEMA XXI)



II.6.6. Análise Retrossintética

A análise retrossintética para o alcalóide piperidínico (+/-)-Sedamina está mostrada no ESQUEMA XXII e baseia-se naquela utilizada por Shono e colaboradores (ESQUEMA XVI, página 48), procurando aperfeiçoá-la no que diz respeito ao emprego de quantidades catalíticas de ativante utilizado na geração do íon N-acilimínio **98** e no controle na redução da 2-fenacilpiperidina **14**.⁹⁴



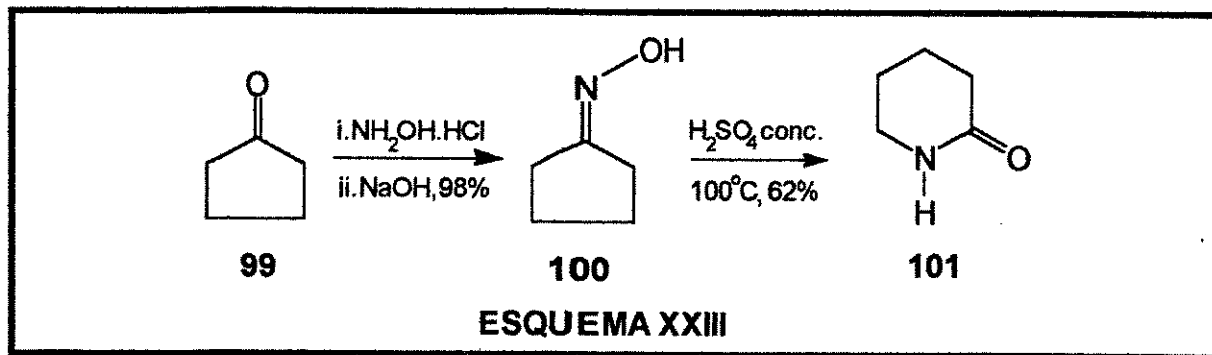
A estereoquímica relativa 1,3-SYN na (+/-)-sedamina **18** pode ser gerada a partir da redução do intermediário (+/-)-**14** com $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$, aproveitando as informações obtidas no estudo de redução das β -aminocetonas acíclicas.⁴⁵

A estratégia escolhida para a síntese de (+/-)-**14** envolve a desconexão da ligação C(1)-C(2) através da condensação entre o silienoléter da acetofenona e o íon N-acilimínio **98**, cujo precursor é a δ -valerolactama **101**.

II.6.7. Resultados e Discussão

A rota sintética inicia-se com a preparação da δ -valerolactama **101**. Reação da ciclopentanona **99** com cloridrato de hidroxilamina em meio básico levou ao

isolamento da oxima da ciclopentanona **100**, que após ser submetida às condições do rearranjo de Beckmann, forneceu **101** em 60% de rendimento total.¹⁰⁰ (ESQUEMA XXIII)



Com a δ -valerolactama **101** em mãos, os próximos passos consistem em proteger o nitrogênio com um grupo carboalcóxi e reduzir seletivamente a carbonila da lactama.

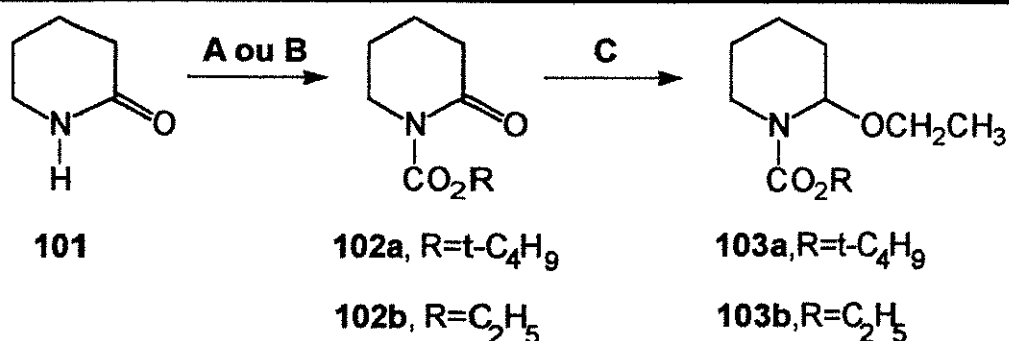
Os grupos carboetóxi e carbo-*t*-butóxi foram escolhidos como protetores para o nitrogênio, pois além de serem estáveis em meio básico e levemente ácido, ainda fornecem produtos *N*-metilados, comumente encontrados em muitos produtos naturais, após redução com LiAlH_4 .^{101,102} É importante ressaltar que o grupo carbo-*t*-butóxi oferece a vantagem de ser facilmente removido sob condições fortemente ácidas, como por exemplo, tratamento com ácido trifluoroacético ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$), ou pelo uso de iodo trimetilsilano.¹⁰³

As condições e reagentes empregados na proteção do nitrogênio estão mostradas no ESQUEMA XXIV.

Os melhores resultados para esta *N*-acilação foram obtidos quando tratou-se a δ -valerolactama **101** com 1,2 equivalentes de LDA a -78°C , seguido da interceptação do amideto de lítio resultante com dicarbonato de di-*t*-butila $(\text{Boc})_2\text{O}$, para a preparação da lactama protegida **102a** ou com cianoformiato de etila (NCCO_2Et) para a preparação de **102b**, que foram facilmente purificados por coluna cromatográfica em sílica-gel.¹⁰⁴ Um método alternativo e que fornece a lactama protegida **102a** em bons rendimentos envolve o tratamento de **101** com Et_3N , DMAP e $(\text{Boc})_2\text{O}$ em CH_2Cl_2 a 25°C , por 8 horas.¹⁰⁵

Interessante salientar que NaH ou KH foram bases menos efetivas para esta reação de *N*-acilação, fornecendo os produtos desejados apenas em baixos rendimentos.⁷⁹

A redução seletiva da carbonila da lactama em **102a,b** foi realizada com a utilização de excesso de NaBH_4 em EtOH , a -23°C , por 4 horas. Adição de solução de HCl 2N em EtOH até pH3,0 forneceu os α -etoxicarbamatos (+/-)-**103a,b** em 90-95% de rendimento, após coluna cromatográfica em sílica-gel (*n*-hexano: $\text{AcOEt}:\text{Et}_3\text{N}=94:5:1$).⁷⁹ (ESQUEMA XXIV)



A. i. LDA, THF, -78°C; ii. NCCO₂Et, -78°C, 2h (67%) ou

i. LDA, THF, -78°C; ii. ClCO₂Et, -78°C, 2h (62%)

B. i. BOC₂O (2,0 eq.), Et₃N, DMAP (1,0 eq.), CH₂Cl₂, 25°C, 7h (83%) ou

i. LDA, THF, -78°C; ii. Boc-ON (1,0 eq.), THF, -78°C (80%) ou

i. LDA, THF, -78°C; ii. (Boc)₂O (1,0 eq.), -78°C, 2h (93%)

C. i. NaBH₄, EtOH, -23°C, 3h; ii. HCl 2N/EtOH, pH 3,0, 1h;

iii. KOH 1%/EtOH, pH 7,0 (90-95%) ou

i. LiEt₃BH, THF, -78°C; ii. HCl 2N/EtOH, pH 3,0, 1h;

iii. KOH 1%/EtOH, pH 7,0 (92%)

ESQUEMA XXIV

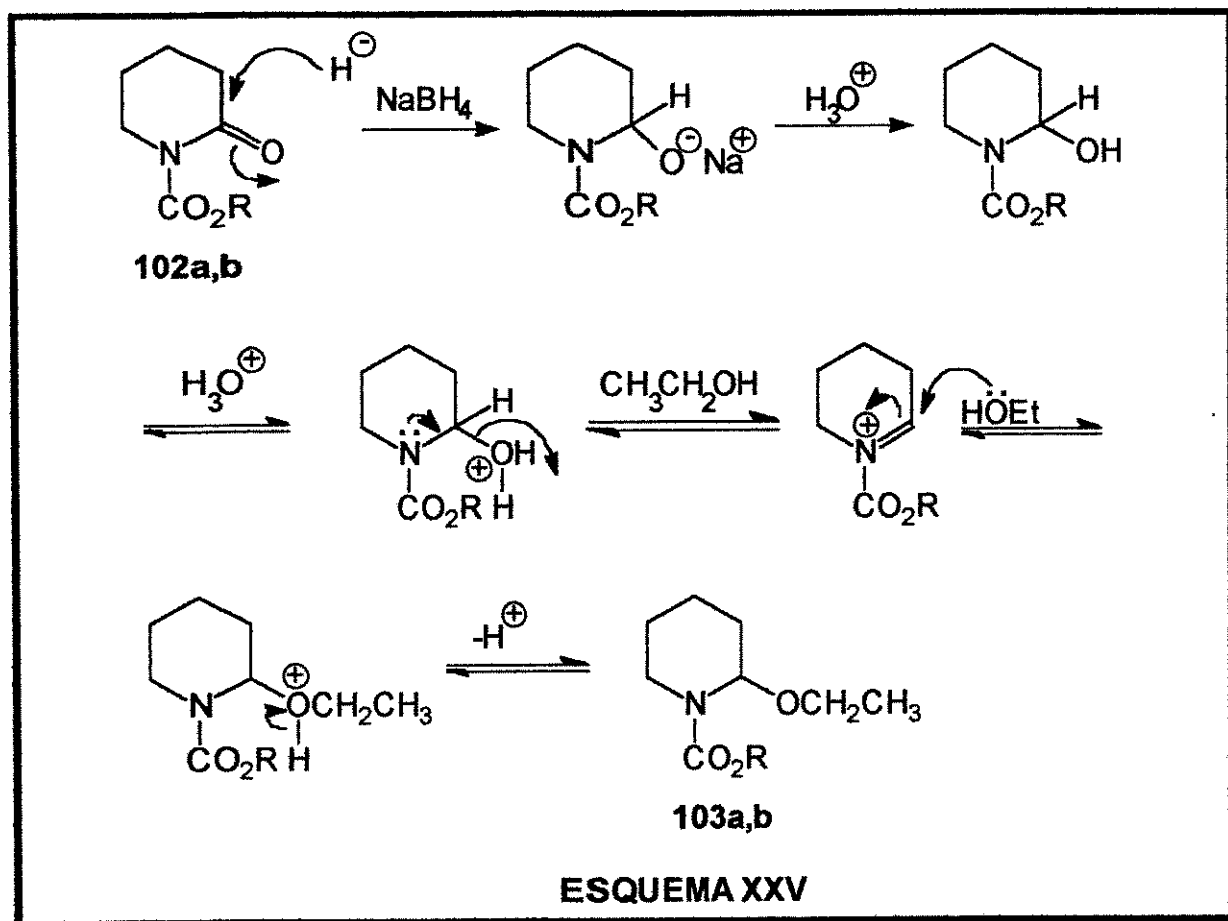
A adição de HCl/EtOH a intervalos regulares de tempo é necessária para evitar que o meio torne-se muito básico, resultando na abertura do anel.⁷⁸ O mecanismo provável para esta reação está mostrado no ESQUEMA XXV.

A eficiência deste método é muito alta, visto que não se observa formação de produtos de clivagem da lactama ou produtos de eliminação do grupo α-etóxi, nem de eliminação do grupo protetor do nitrogênio, que é bastante estável nas condições utilizadas.

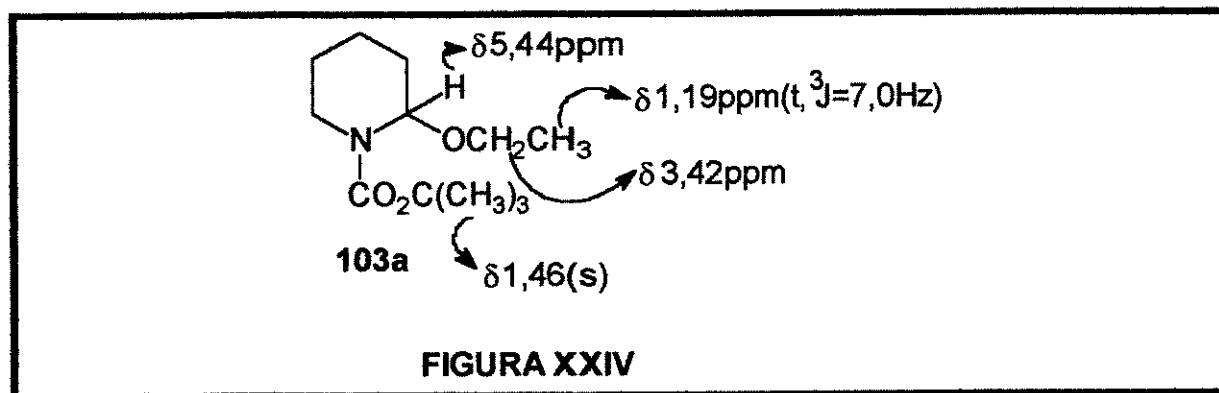
Vale a pena salientar que a utilização de trietilborohidreto de lítio (LiEt₃BH), em THF, a -78°C e posterior adição de HCl 2N em EtOH até pH 3,0, também conduziu a excelentes rendimentos dos α-etoxicarbamatos (+/-)-103a,b.

Em contrapartida, a utilização de DIBAL como agente redutor conduziu à formação de (+/-)-103a apenas em baixos rendimentos.^{78,79}

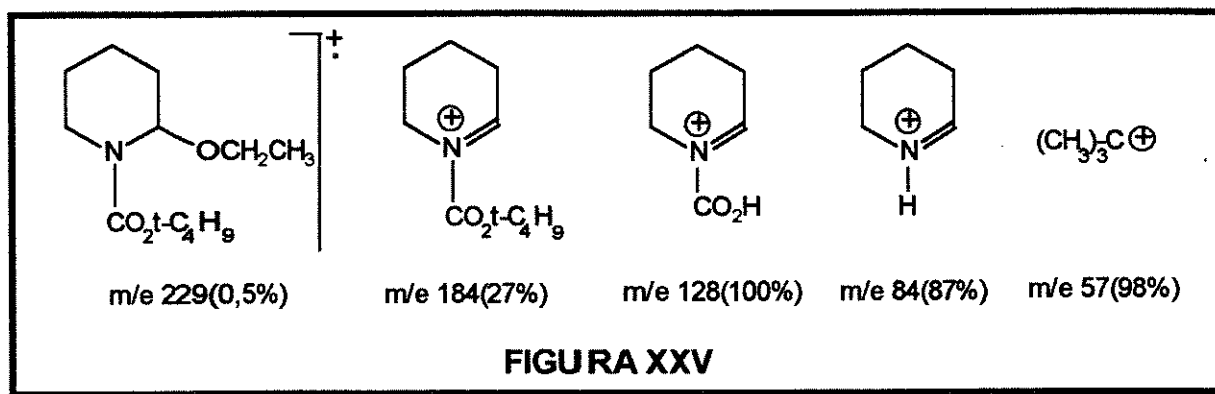
A caracterização de (+/-)-103a,b foi realizada com base nos seus espectros de ¹H-RMN, ¹³C-RMN, I.V. e massa.



Para o α -etoxicarbamato (+/-)-**103a**, o espectro de ^1H -RMN(E-121) mostra a metila do grupo α -etóxi como um tripleto, com $^3J=7,0\text{Hz}$ em $\delta 1,19\text{ppm}$, e o metileno, também do grupo α -etóxi aparece como um multipeto em $\delta 3,42\text{ppm}$. O singlete referente ao grupo t-butila aparece em $\delta 1,46\text{ppm}$ e o sinal do próton ligado ao carbono α ao nitrogênio apresenta-se como um multipeto em $\delta 5,44\text{ppm}$. (FIGURA XXIV)



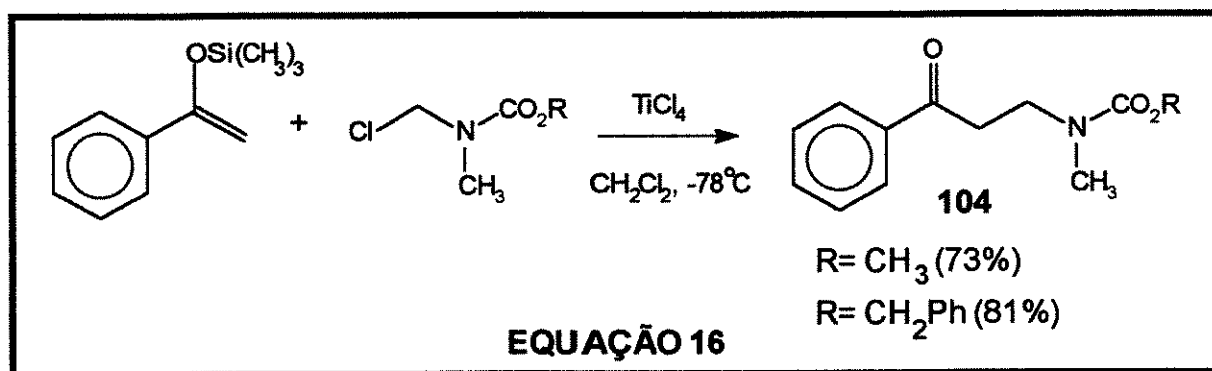
O espectro de infravermelho(E-123), mostra uma banda intensa em 1701cm^{-1} , correspondente ao estiramento da carbonila da uretana e o espectro de massa, mostra o pico do íon molecular a m/e 229 e fragmentos a m/e 184, 128, 84 e 57, originados da perda do grupo α -etóxi e do grupo carbo t-butóxi ligado ao nitrogênio. (FIGURA XXV)



Os dados de ^{13}C -RMN mostram o carbono carbonílico em $\delta 155,23\text{ppm}$ e três sinais correspondentes aos três carbonos carbinólicos em $\delta 80,41$, $79,70$ e $61,75\text{ppm}$.

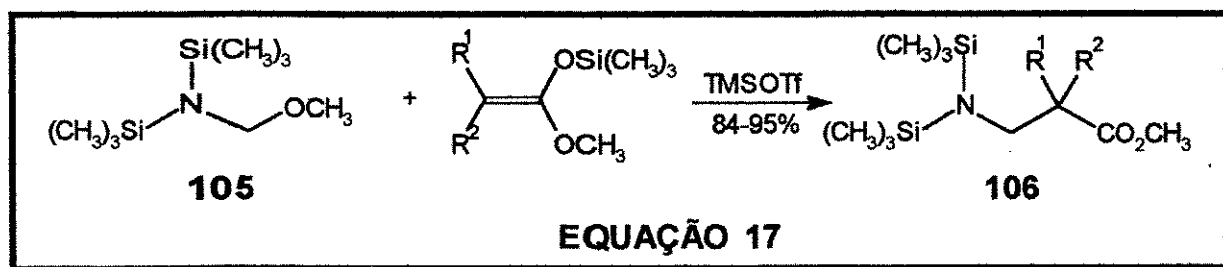
Com o precursor do íon N-acilimínio em mãos, o próximo passo foi encontrar condições que permitissem a condensação entre este íon e o sililenoléter da acetofenona. Esta reação de acoplamento entre sililenoléteres e íons N-acilimínio já era bem conhecida na literatura.

Em 1980, Danishefsky relatou a ureidoalquilação de sililenoléteres sob a influência de quantidades equivalentes de TiCl_4 a -78°C .¹⁰⁶ (EQUAÇÃO 16)



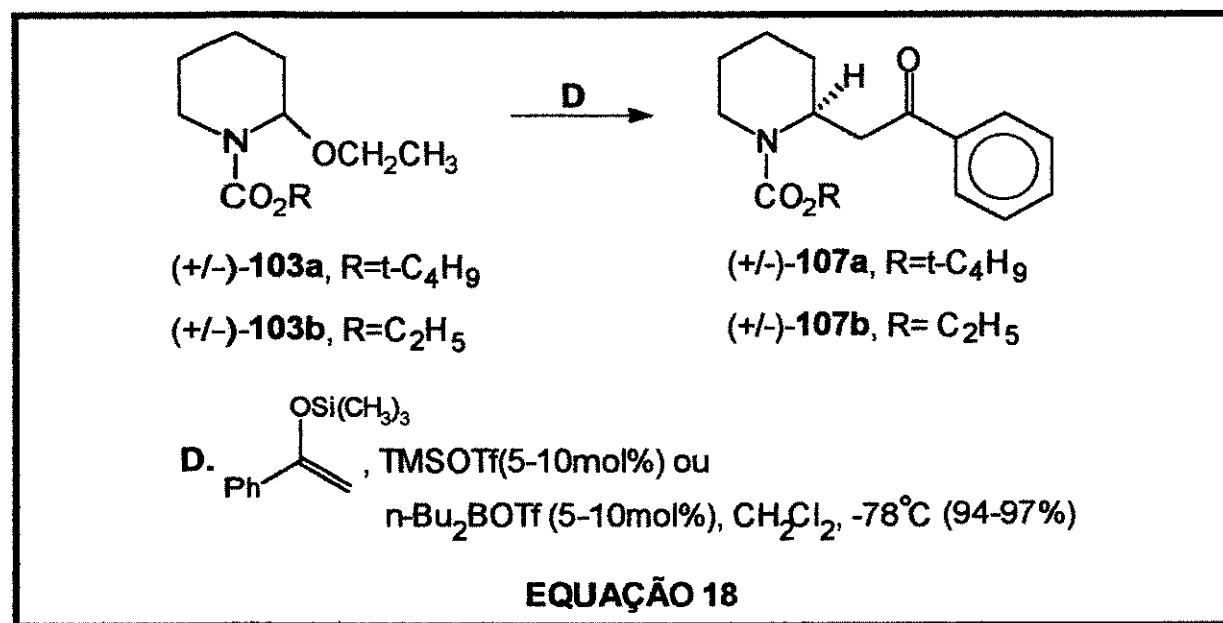
Shono mostrou a reação entre sililenoléteres e α -etoxicarbamatos na presença de quantidades estequiométricas de TiCl_4 ou $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ e a aplicação desta metodologia na síntese de alcalóides pirrolidínicos e piperidínicos.⁹⁴ (ESQUEMA XVI, página 48)

Em 1984, Sekiya e colaboradores relataram a preparação de sais de N,N-bis-sililimínio *in situ* a partir da N,N-bis-(trimetilsilil)-metoximetilamina **105** e quantidades catalíticas de TMSOTf, que reagiram com sililcetenos-acetais para fornecer N,N-bis-(trimetilsilil)-β-amino-ésteres **106** em altos rendimentos.¹⁰⁷ (EQUAÇÃO 17)



Motivados por estes estudos e pelos bons resultados obtidos em nosso laboratório na adição de sililenoléteres á iminas, catalisada por TMSOTf ou n-Bu₂BOTf, nós decidimos estudar a reação entre os α-etoxicarbamatos (+/-)-**103a,b** com o sililenoléter derivado da acetofenona na presença de quantidades catalíticas de TMSOTf ou n-Bu₂BOTf.

Após otimização dos resultados experimentais, os melhores rendimentos dos produtos de condensação (+/-)-**107a** e (+/-)-**107b** foram obtidos quando 5-10 mol% de TMSOTf ou n-Bu₂BOTf foram adicionados a uma mistura dos α-etoxicarbamatos (+/-)-**103a** ou (+/-)-**103b**, respectivamente, e 1-trimetilsilóxi-1-fenil-eteno em CH₂Cl₂, a -78°C.¹⁰⁸ (EQUAÇÃO 18)



Uma reação rápida, em condições bastante suaves ocorreu e após tratamento com solução saturada de NaHCO_3 , o resíduo bruto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica-gel (n-hexano:AcOEt/90:10) fornecendo os cetocarbamatos (+/-)-107a ou (+/-)-107b, em rendimentos na faixa de 94-97%.

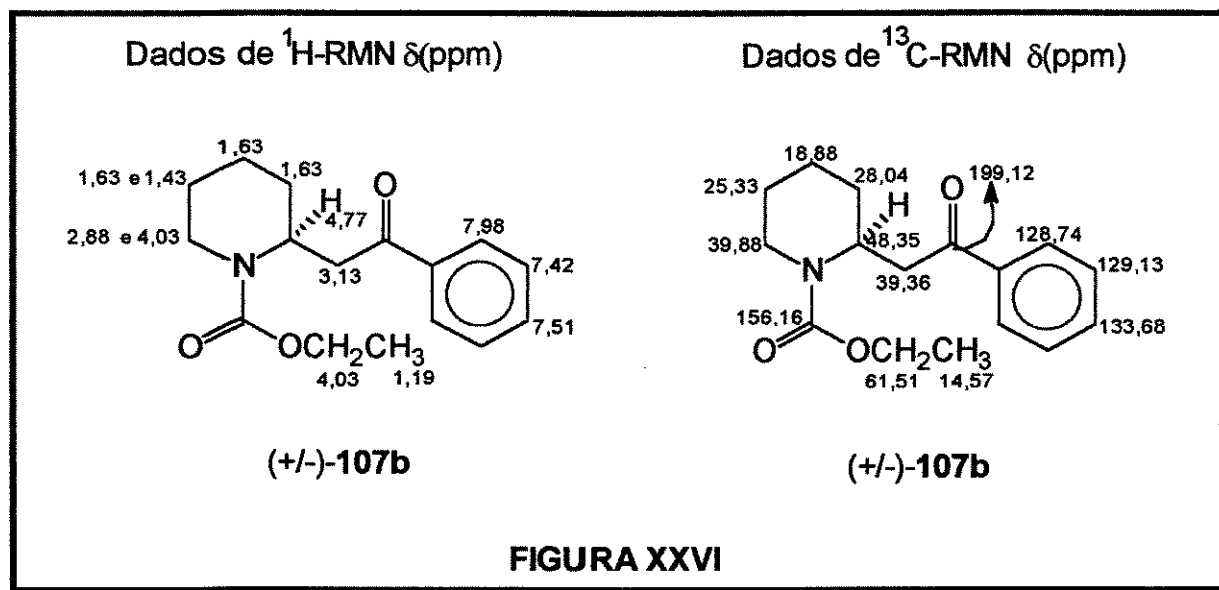
Os altos rendimentos e condições suaves empregadas na α -amidoalquilação catalisada por TMSOTf ou n-Bu₂BOTf parecem ser apropriados para nucleófilos sensíveis a ácidos.

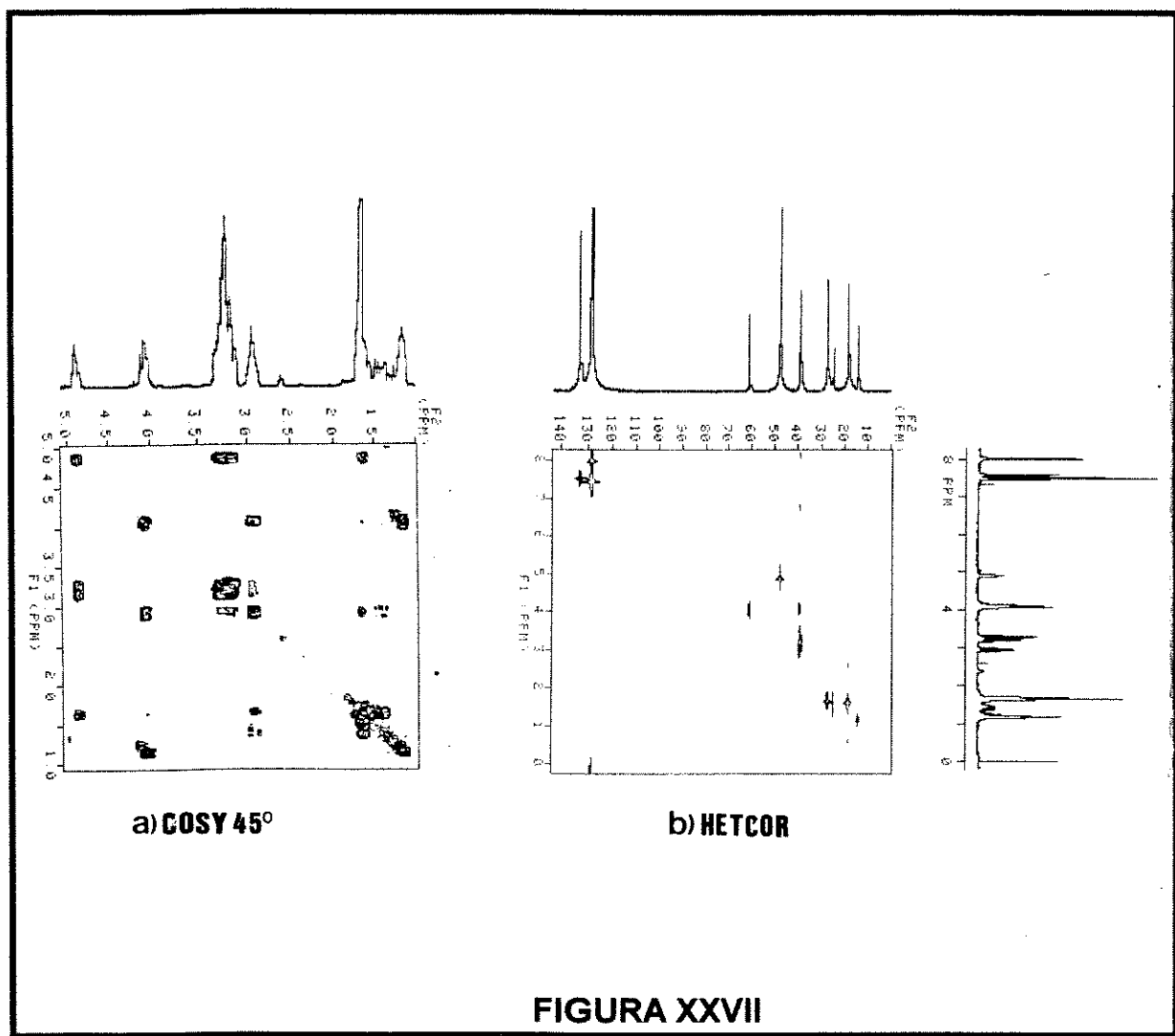
A caracterização dos cetocarbamatos (+/-)-107a e (+/-)-107b foi feita com base em seus respectivos espectros de ¹H-RMN, ¹³C-RMN, I.V., massa e também pelos dados de análise elementar.

Para o composto (+/-)-107b, o espectro de I.V.(E-131) mostrou uma absorção bastante larga e intensa, característica de carbonila, centrada em 1690 cm^{-1} . O espectro de ¹H-RMN(E-129), mostrou o próton metínico α ao nitrogênio em δ 4,77ppm, como um sinal largo. (FIGURA XXVI)

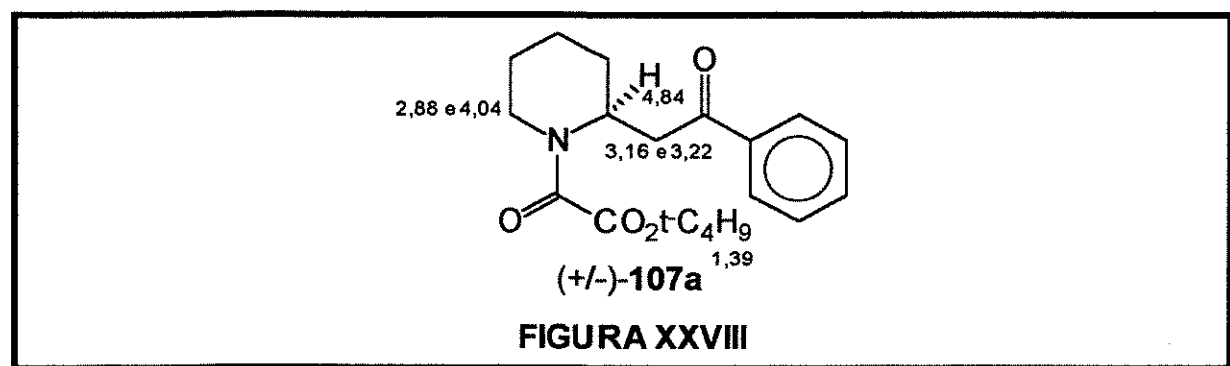
A análise elementar encontrada para a fórmula $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ (C-69,4%; H-7,66%; N-5,04%) está bastante próxima da análise esperada (C-69,81%; H-7,64%; N-5,09%).

Embora a análise do espectro de ¹H-RMN combinada com a análise elementar e o restante dos dados espectroscópicos confirmasse a estrutura proposta, o emprego do espectro de correlação homonuclear (COSY) e também do espectro de correlação heteronuclear (HETCOR) permitiram que se atribuisse o deslocamento químico de todos os prótons e carbonos para o composto (+/-)-107b. (FIGURAS XXVI e XXVII)



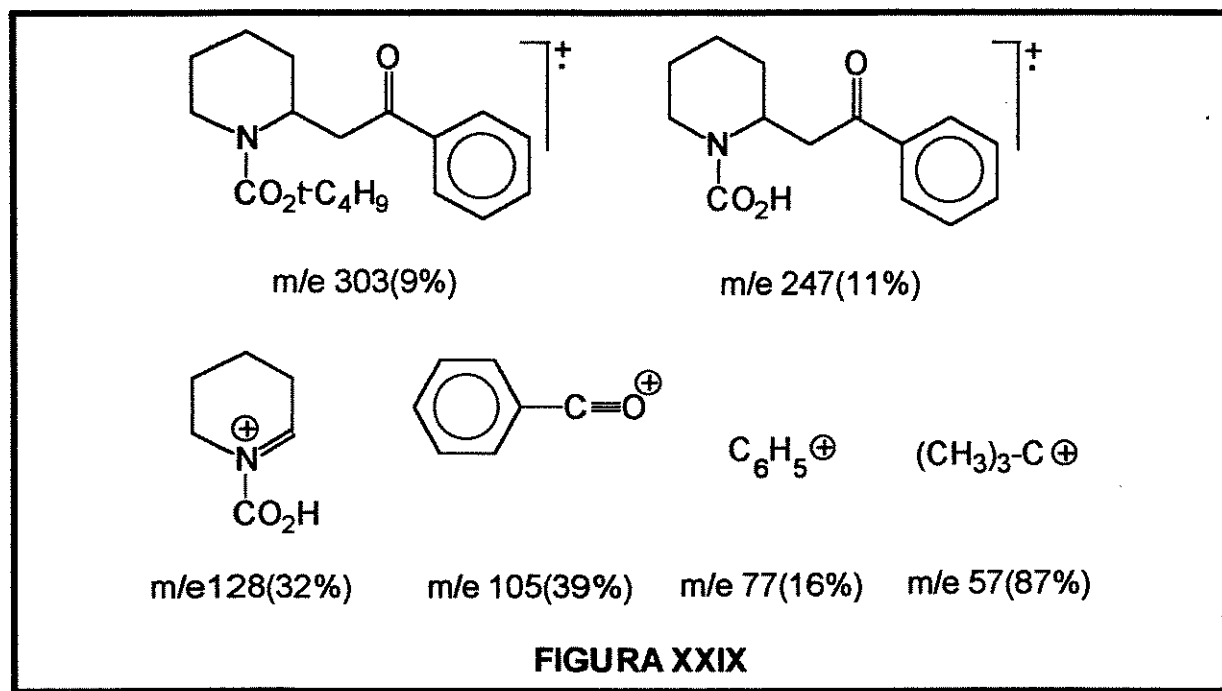


Para o cetocarbamato (+/-)-107a, o espectro de ^1H -RMN(E-126) apresentou um singlete em $\delta 1,39\text{ppm}$ devido aos prótons do grupo $t\text{-C}_4\text{H}_9$ enquanto o próton metínico α ao nitrogênio apareceu como um multipeto em $\delta 4,84\text{ppm}$. (FIGURA XXVIII)



O espectro de I.V.(E-128) apresentou duas absorções de carbonila, uma em 1770 cm^{-1} e a outra em 1715 cm^{-1} .

A estrutura proposta para (+/-)-107a baseou-se também na análise de seu espectro de massa, que contém o íon molecular a m/e 303 e fragmentos a m/e 247, 128, 105, 84, 77 e 57, que correspondem às estruturas mostradas na FIGURA XXIX.

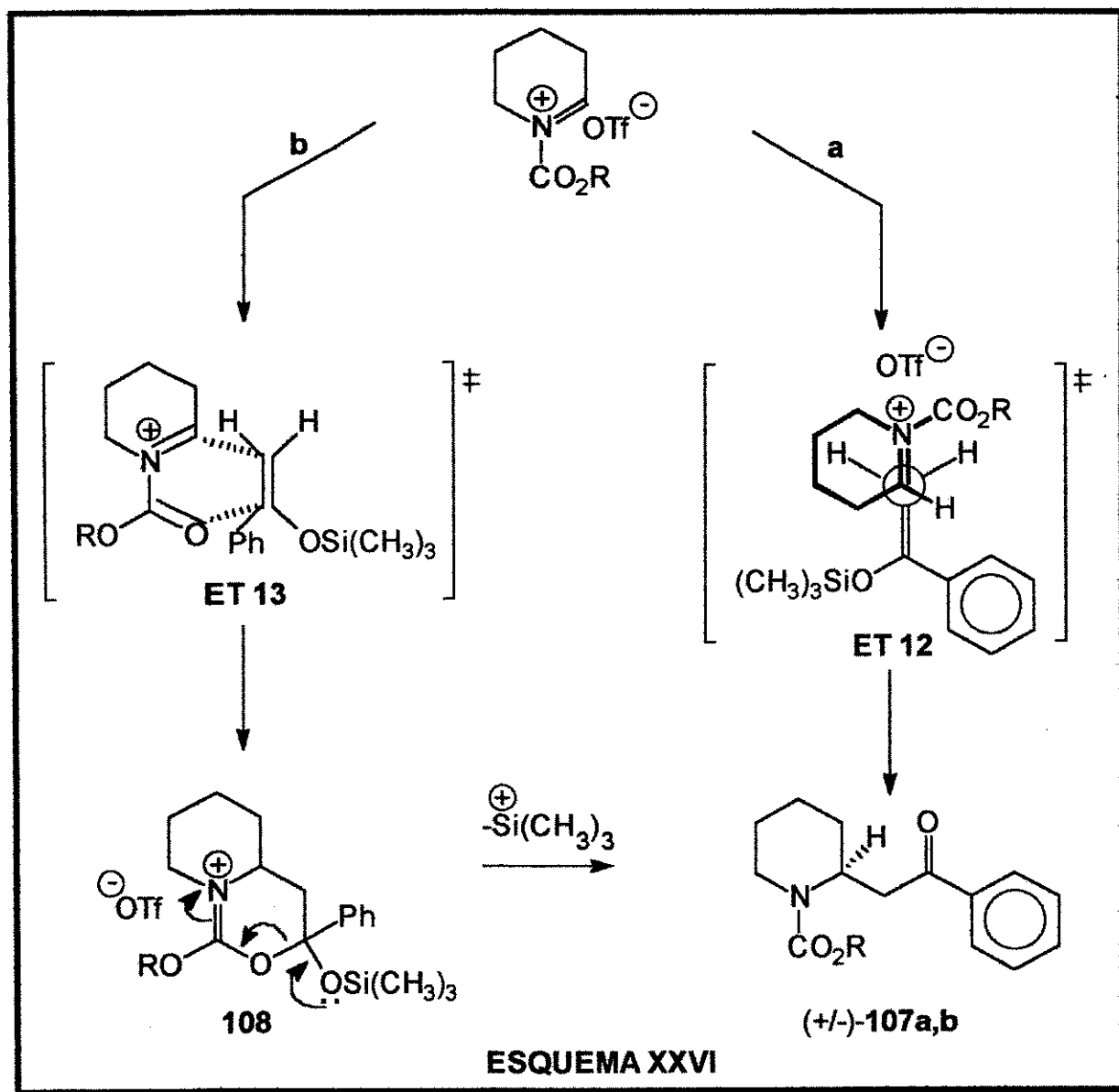


O mecanismo para esta condensação pode envolver o ataque direto do sililenoléter ao íon N-acilimínio (caminho a, via ET 12) ou passar por um intermediário 5,6-dihidro-oxazínio 108 (caminho b, via ET 13) formado através de cicloadição com demanda reversa de elétrons. (ESQUEMA XXVI)

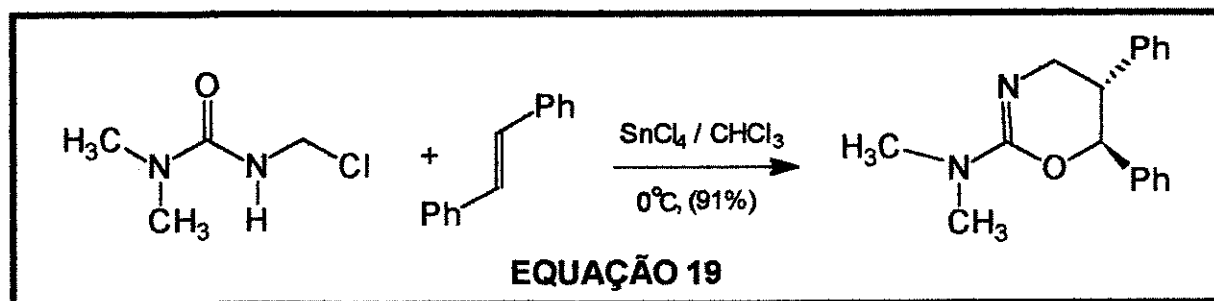
Esta cicloadição [4+2] pode ocorrer via o estado de transição (ET 13), envolvendo formação de ligação concertada, mas provavelmente não sincronizada, fornecendo o intermediário dihidro-oxazínio 108, que sofre abertura sob as condições de reação com saída do grupo $+\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, levando ao produto de abertura de anel.

Em termos da teoria de orbitais moleculares de fronteira, a interação dominante é entre o LUMO do dieno (íon N-acilimínio) e HOMO do dienófilo (sililenoléter).

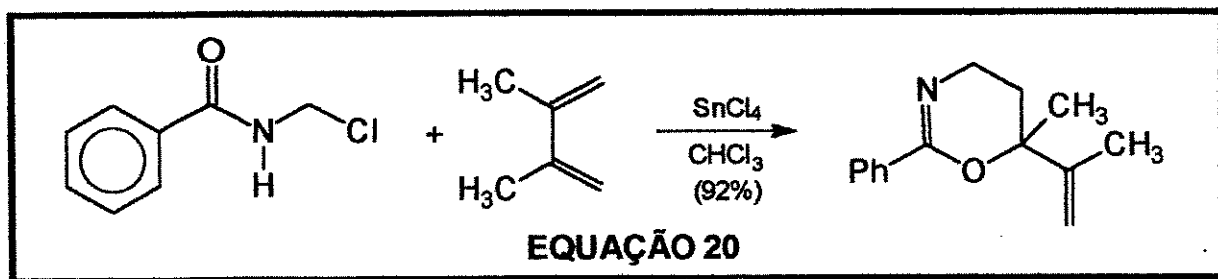
O carbono com coeficiente maior no HOMO do sililenoléter é o carbono metilênico enquanto o carbono com maior coeficiente no LUMO do íon N-acilimínio é o carbono imínico, o que explica a regioquímica observada.



Em 1989, Weinreb e Scola publicaram um artigo de revisão bastante interessante sob reações de cicloadição envolvendo N-aciliminas e íons N-acilimínio com olefinas.¹⁰⁹ (EQUAÇÃO 19)



Vários exemplos mostram a excelente regioseletividade e estereosseletividade SYN deste processo.^{110,111} Outra característica interessante destas cicloadições é mostrada na EQUAÇÃO 20.



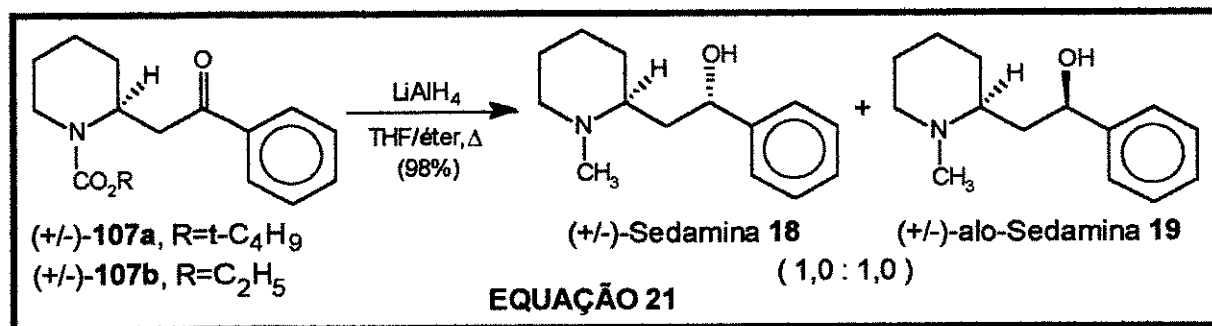
Schimidt demonstrou que íons N-acilimínio preferem reagir como componentes de 4 elétrons π até mesmo com dienos conjugados.¹¹² Em nenhum dos casos foi detectada qualquer evidência da formação da tetrahidropiridina em que o dieno rico em elétrons atuaria como componente de 4 elétrons π com o íon N-acilimínio atuando como dienófilo.

Estudos paralelos encontram-se em andamento visando esclarecer o mecanismo de formação de (+/-)-107a,b.

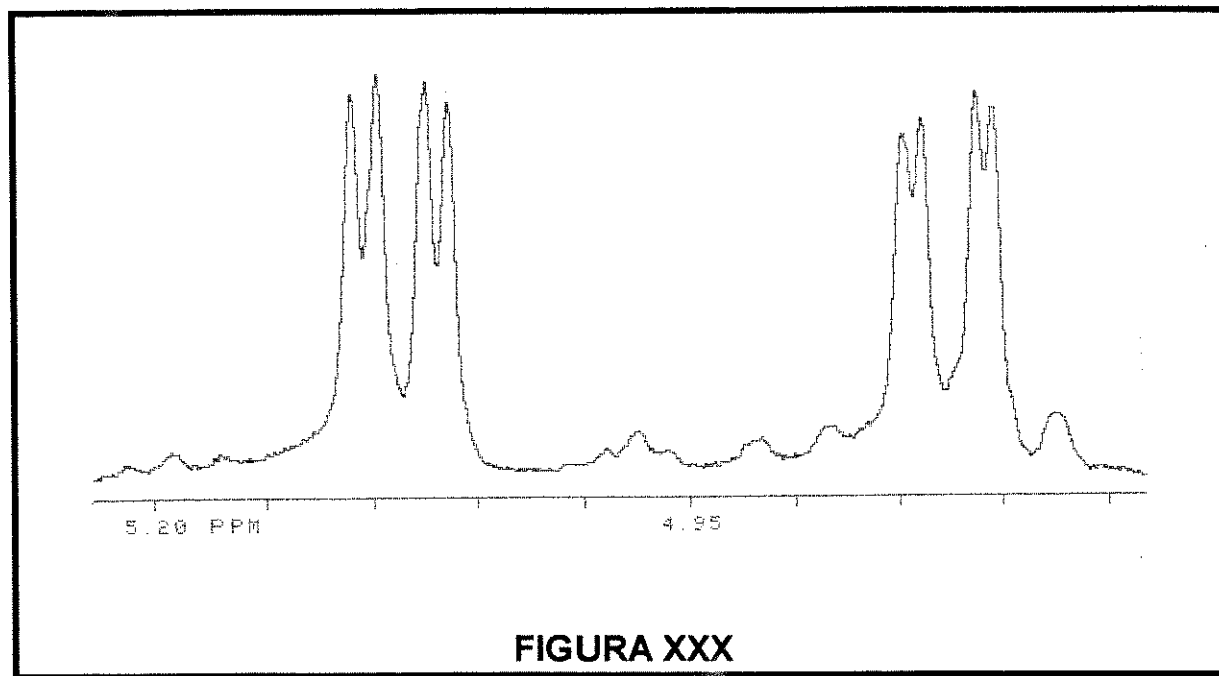
Os compostos (+/-)-107a,b possuem todos os átomos de carbono necessários para concluir a síntese da (+/-)-Sedamina. Os próximos passos são reduzir a carbonila de cetona e transformar o grupo alcóxi ligado ao nitrogênio em uma metila, ou por redução direta com LiAlH_4 ou por desproteção do nitrogênio seguida de metilação redutiva utilizando formaldeído/ciano borohidreto de sódio (NaBH_3CN).

Shono e colaboradores observaram que a redução do cetocarbamato (+/-)-89 com LiAlH_4 em THF/éter sob refluxo, conduziu a uma mistura 1,0 : 1,0 de (+/-)-Sedamina 18 e (+/-)-Alo-sedamina 19.⁹⁴ (ESQUEMA XVI, página 48)

No nosso caso, o tratamento dos cetocarbamatos (+/-)-107a,b com LiAlH_4 em THF/éter sob refluxo, também conduziu a uma mistura aproximadamente 1,0 : 1,0 de (+/-)-Sedamina (CHOH; dd; δ 4,90ppm; $^3J=10,6$ e $2,8\text{Hz}$) e (+/-)-alo-Sedamina (CHOH; dd; δ 5,13ppm; $^3J=10,5$ e $3,3\text{Hz}$), respectivamente, em 98% de rendimento. (EQUAÇÃO 21)



A proporção diastereoisomérica foi determinada pela intensidade dos sinais correspondentes aos prótons carbinólicos dos dois isômeros no espectro de ^1H -RMN(300MHz) da mistura bruta. (FIGURA XXX)

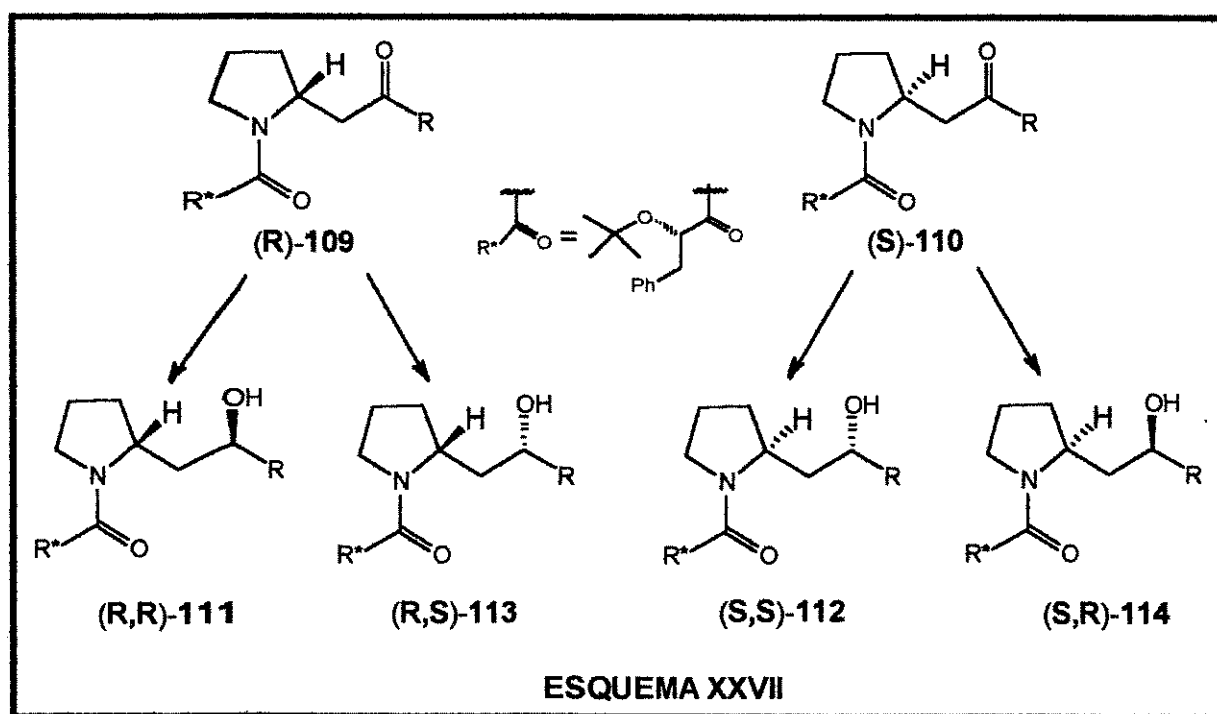


Como a utilização de LiAlH_4 não forneceu nenhuma seletividade, a alternativa foi testar a redução dos cetocarbamatos (+/-)-107a,b com outros agentes redutores em condições mais brandas, de modo a reduzir, em uma primeira etapa apenas a carbonila da cetona, mantendo o grupo protetor intacto no nitrogênio.

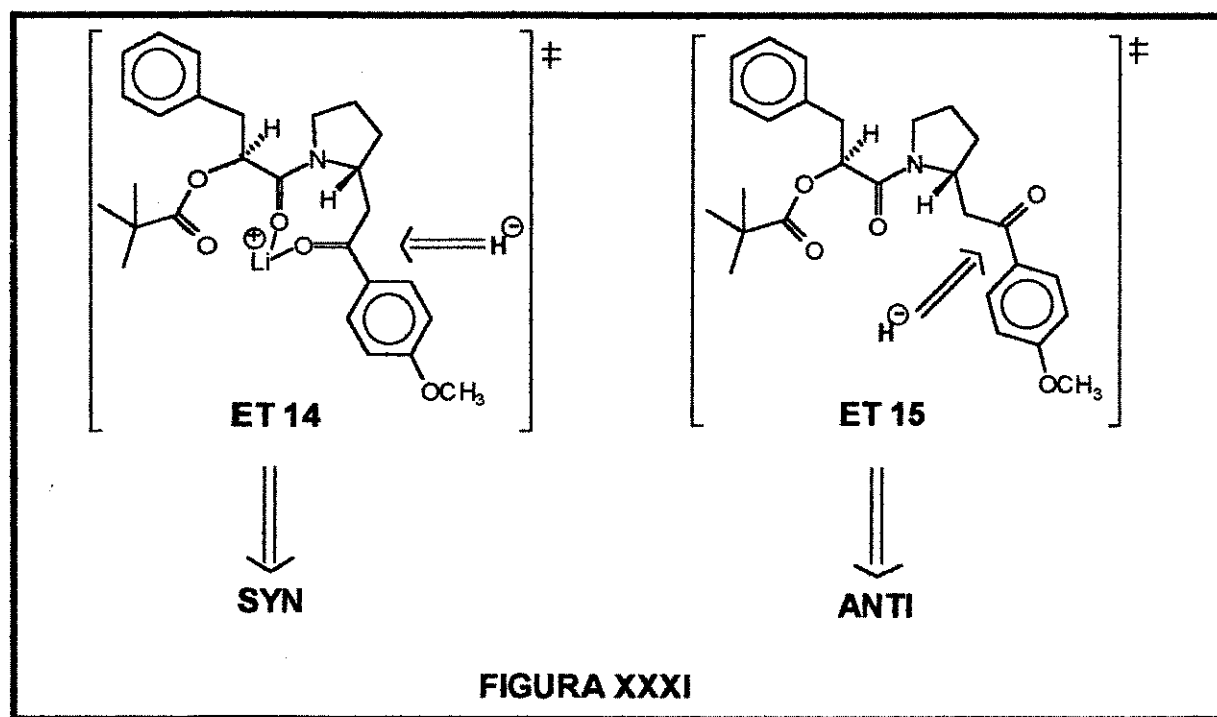
Em 1991, Wanner e Hofner relataram a redução de β -amidoacetonas (R)-109 e (S)-110 de uma maneira estereocontrolada, produzindo tanto o γ -amidoálcool SYN ou ANTI dependendo do agente redutor empregado.¹¹³ Com $\text{Li}(\text{Ot-Bu})_3\text{AlH}$, os γ -amido-álcoois (R,R)-111 e (S,S)-112 foram os diastereoisômeros majoritários enquanto com $\text{K}(\text{s-Bu})_3\text{BH}$, os γ -amidoálcoois (R,S)-113 e (S,R)-114 predominaram. (TABELA XII, ESQUEMA XXVII)

TABELA XII : Diastereosseletividade observada na redução de (R)-109a-c e (S)-110a-c.¹¹³

	-R	(R,R)-111 : (R,S)-113			(S,S)-112 : (S,R)-114		
		NaBH_4	$\text{Li}(\text{Ot-Bu})_3\text{AlH}$	$\text{K}(\text{s-Bu})_3\text{BH}$	NaBH_4	$\text{Li}(\text{Ot-Bu})_3\text{AlH}$	$\text{K}(\text{s-Bu})_3\text{BH}$
a	$-\text{C}_6\text{H}_5$	59 : 41	85 : 15	03 : 97	64 : 36	98 : 02	21 : 79
b	$-\text{p-ClC}_6\text{H}_4$	66 : 34	73 : 27	08 : 92	58 : 42	95 : 05	21 : 79
c	$-\text{p-MeOC}_6\text{H}_4$	61 : 39	78 : 22	02 : 98	65 : 35	95 : 05	20 : 80



Dois modelos de estado de transição, um quelado (ET 14), e outro aberto (ET 15), foram propostos pelos autores para explicar a mudança na direção da indução assimétrica. (FIGURA XXXI)



Quando incluíram o composto **115** racêmico, tendo um grupo protetor não quiral no nitrogênio, os autores observaram baixos níveis de seletividade, o que mostra que o auxiliar quiral em (**R**)-**109** e (**S**)-**110** é essencial para a alta indução assimétrica observada.¹¹³ (ESQUEMA XXVIII, TABELA XIII)

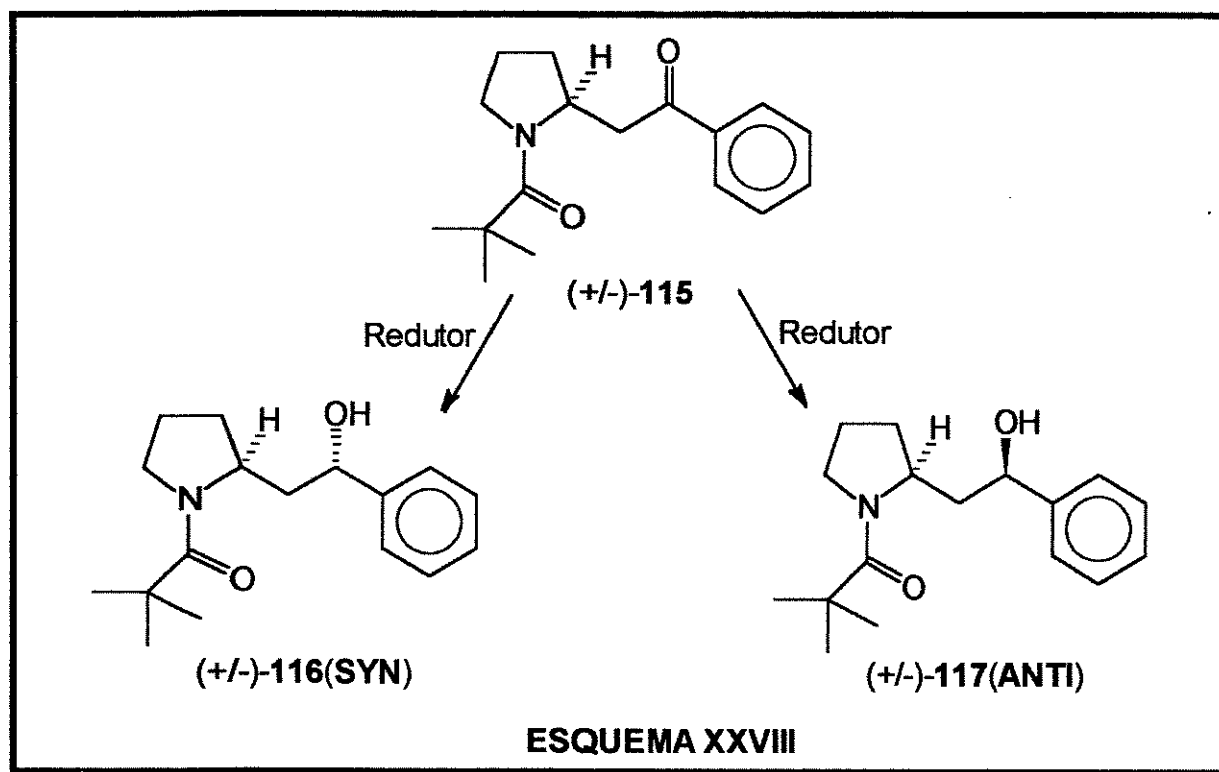


TABELA XIII : Redução de (+/-)-**115**.¹¹³

Condição	(+/-)- 116 (SYN) : (+/-)- 117 (ANTI)
NaBH ₄ /EtOH, 25 °C	46 : 54
Li(Ot-Bu) ₃ AlH/THF, 0 °C	60 : 40
LiEt ₃ BH/THF, -78 °C	45 : 55
K(s-Bu) ₃ BH/THF, -78 °C	19 : 81

Apesar dos resultados publicados por Wanner e Hofnner com o composto racêmico **115** não serem muito animadores, nós resolvemos estudar o comportamento dos cetocarbamatos (+/-)-**107a,b** nas reduções com Zn(BH₄)₂, KEt₃BH, LiEt₃BH e L-Selectride.

Para o cetocarbamato (+/-)-**107b**, a utilização de Zn(BH₄)₂ e KEt₃BH não forneceu seletividade alguma, isolando-se quantidades iguais dos γ-aminoálcoois (+/-)-**118b**(ANTI) e (+/-)-**119b**(SYN), com o grupo carbo-etóxi ainda ligado ao nitrogênio. A utilização de LiEt₃BH conduziu a uma diastereosseletividade modesta a favor do isômero (+/-)-**119b**(SYN). (EQUAÇÃO 22, TABELA XIV)

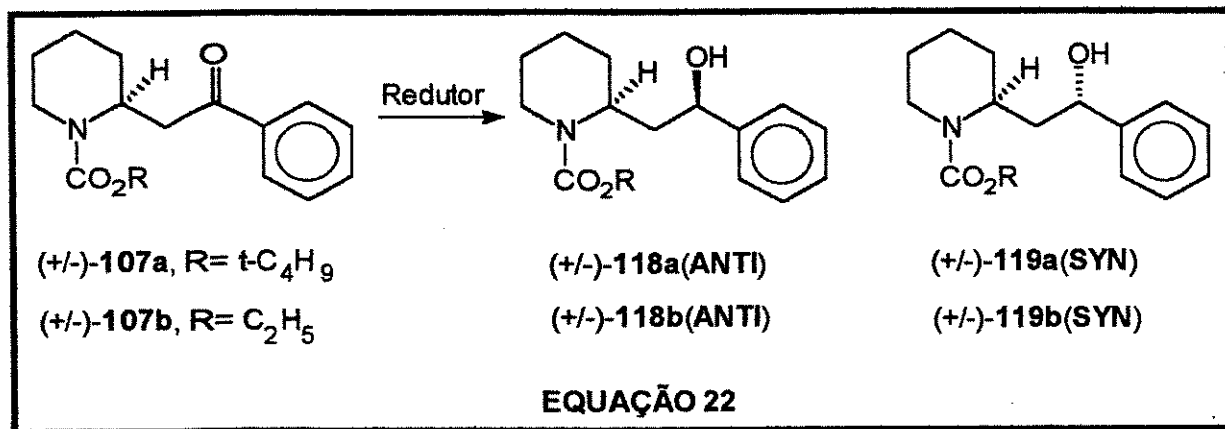


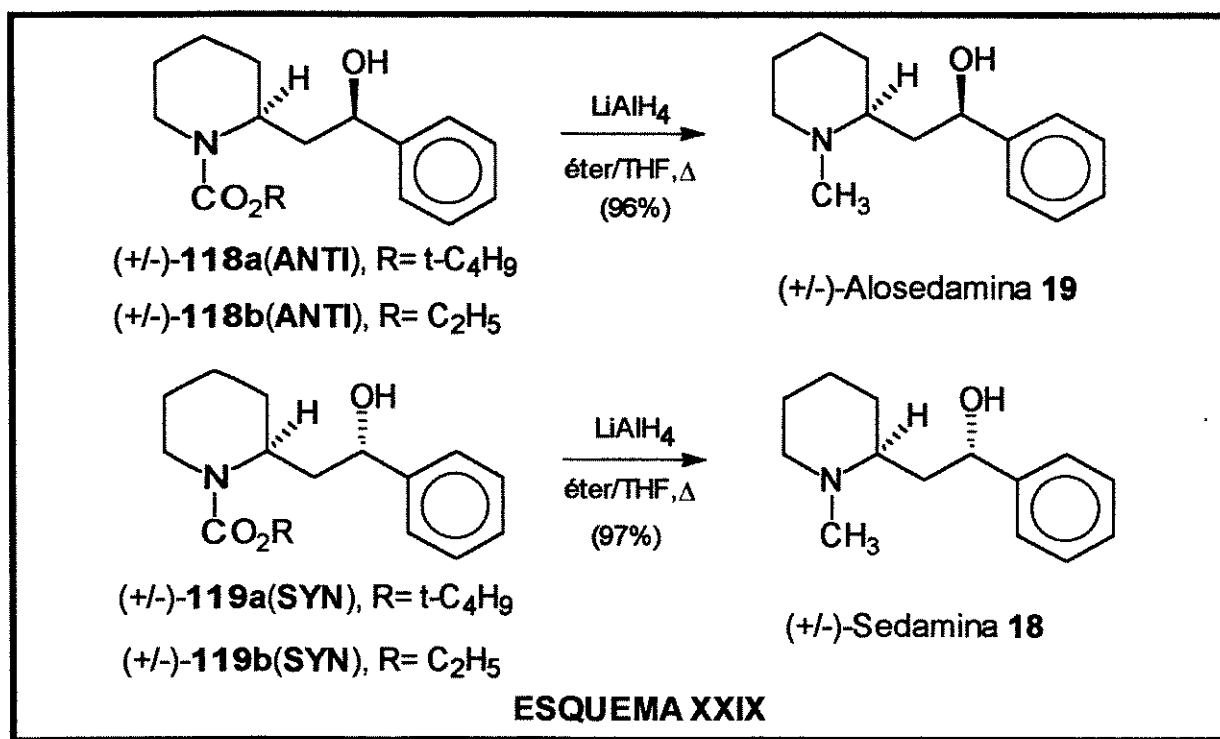
TABELA XIV : Redução do cetocarbamato (+/-)-107b

Redutor / Condições	(+/-)-118b(ANTI) : (+/-)-119b(SYN)	Rendimento(%)
Zn(BH ₄) ₂ , THF, 25°C	1,0 : 1,0	97
Zn(BH ₄) ₂ , THF, 0°C	1,0 : 1,0	96
KEt ₃ BH, THF, -78°C	1,0 : 1,0	97
LiEt ₃ BH, THF, -78°C	1,0 : 3,0	98

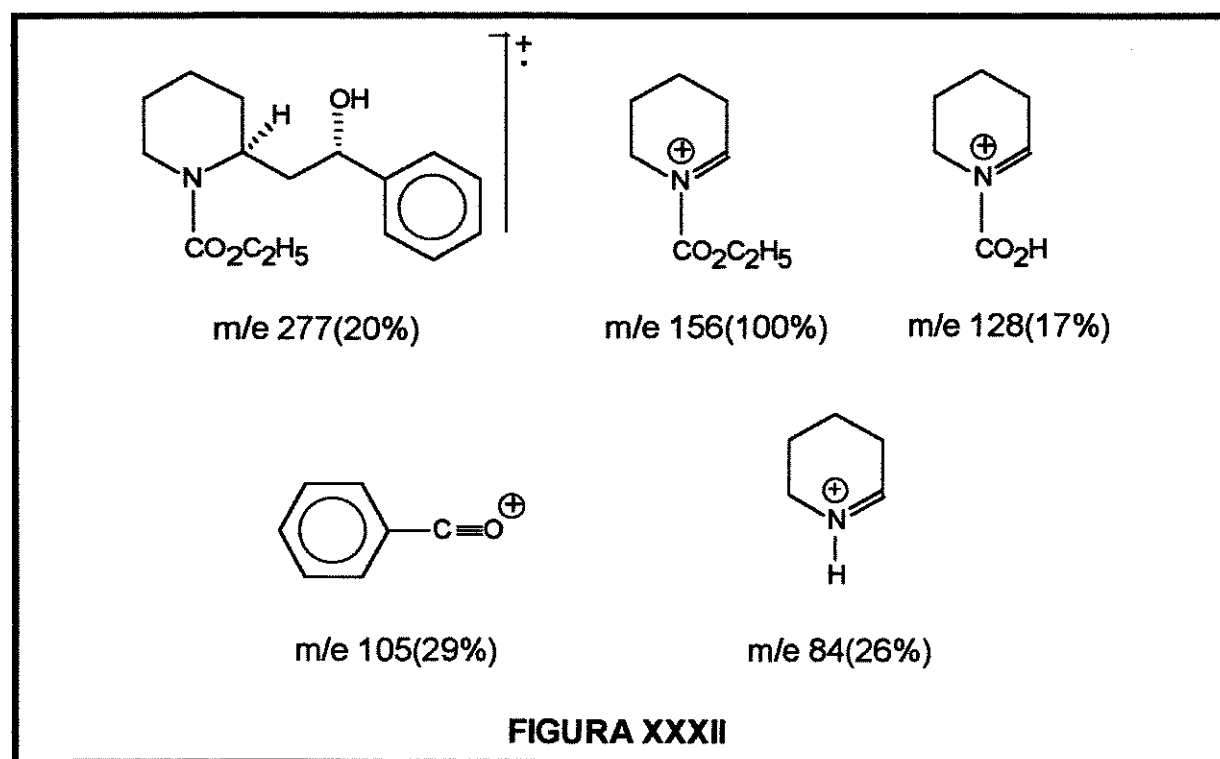
As proporções diastereoisoméricas foram determinadas pela comparação das massas relativas após cromatografia em coluna de sílica-gel, usando como eluente uma mistura de hexano:AcOEt(85:15).

A primeira fração da coluna correspondeu ao isômero (+/-)-118b(ANTI) e a segunda fração ao isômero (+/-)-119b(SYN), sendo que a estereoquímica relativa foi confirmada após redução de cada um deles separadamente com LiAlH₄ em éter/THF, sob refluxo, fornecendo os alcalóides piperidínicos (+/-)-alo-Sedamina 19 e (+/-)-Sedamina 18, respectivamente, em altos rendimentos.^{95,114} (ESQUEMA XXIX)

Os dados de análise elementar obtidos para o composto (+/-)-119b(SYN) são coerentes com a análise esperada para a fórmula C₁₆H₂₃O₃N (valores esperados: C-69,31%; H-8,30%; N-5,05%; valores observados: C-68,66%; H-8,32%; N-4,80%).

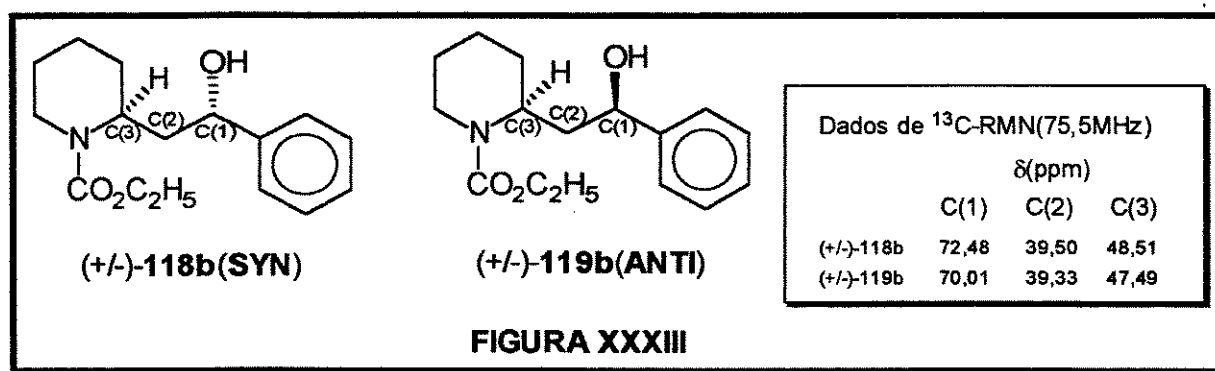


O espectro de massa de (+/-)-**119b** mostrou o pico do íon molecular a m/e 277 e picos a m/e 156, 128, 105 e 84, que confirmam a estrutura proposta. (FIGURA XXXII)



O espectro de I.V.(E-136) mostra banda de absorção larga entre 3600 e 3200cm⁻¹, além de absorção característica da carbonila do grupo carbo-t-butóxi em torno de 1650cm⁻¹.

Os espectros de ¹³C-RMN(E-135 e E-133) mostram que os sinais correspondentes aos carbonos carbinólico e amínico para este isômero são mais DESPROTEGIDOS que os mesmos sinais para o isômero (+/-)-118b(ANTI). Este resultado é coerente com a estereoquímica relativa 1,3-SYN para (+/-)-119b, baseada nos argumentos discutidos no CAPÍTULO I (seção I.7.2., página 31). (FIGURA XXXIII)



Para o cetocarbamato (+/-)-107a, a redução com Zn(BH₄)₂ forneceu uma mistura 1,0 : 1,0 dos γ-aminoálcoois (+/-)-118a(ANTI) e (+/-)-119a(SYN), enquanto o tratamento com LiEt₃BH e L-Selectride conduziu a uma mistura 3,0:1,0 em favor do isômero (+/-)-119a(SYN). (EQUAÇÃO 22; página 67; TABELA XV)

TABELA XV : Redução do cetocarbamato (+/-)-107a.

Redutor / Condições	(+/-)-118a(ANTI) : (+/-)-119a(SYN)	Rendimento(%)
Zn(BH ₄) ₂ , THF, -78°C	1,0 : 1,0	97
LiEt ₃ BH, THF, -78°C	1,0 : 3,0	95
L-Selectride, THF, -78°C	1,0 : 3,0	95

As proporções diastereoisoméricas foram determinadas por coluna cromatográfica em sílica-gel usando como eluente uma mistura de hexano:AcOEt(90:10) e também pela integração dos singletos correspondentes aos prótons do grupo t-C₄H₉ dos dois isômeros no espectro de ¹H-RMN. (FIGURA XXXIV)

Redução de (+/-)-107a (¹H-RMN)

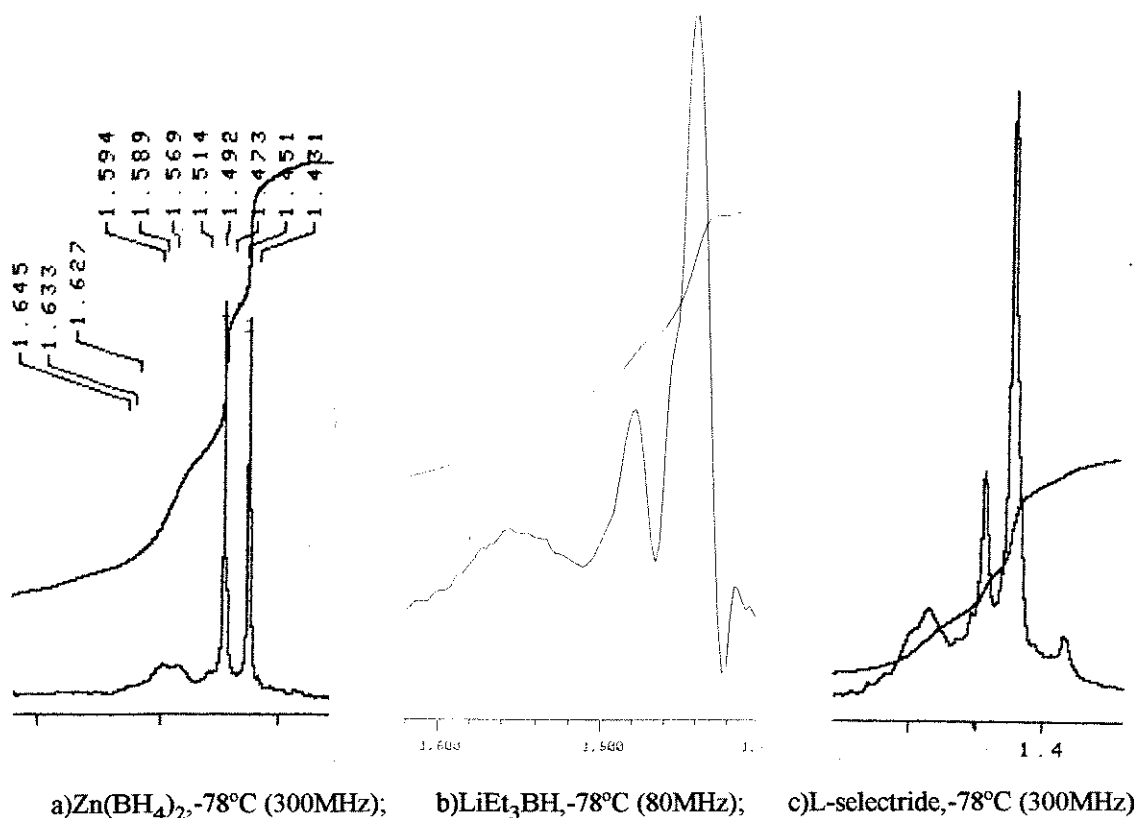


FIGURA XXXIV

A análise dos espectros de ¹H-RMN, combinada com o restante dos dados espectrais e de análise elementar confirmaram as estruturas propostas para (+/-)-118a e (+/-)-119a. A análise elementar esperada para a fórmula $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_3$ (C-70,82%; H-8,85%; N-4,59%) é bastante coerente com a análise observada para os compostos (+/-)-118a (C-70,70%; H-9,08%; N-4,24%) e (+/-)-119a (C-70,79%; H-9,52%; N-4,42%).

Os fragmentos correspondentes aos picos a m/e 305, 184, 128, 84 e 57, comuns aos dois isômeros estão mostrados na FIGURA XXXV, com as respectivas intensidades relativas.

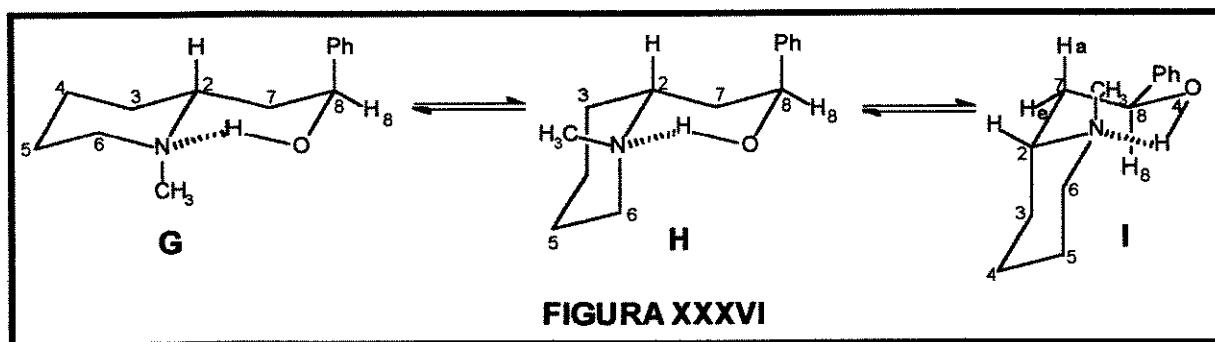
m/e 305	m/e 184	m/e 128	m/e 84	m/e 57 $(\text{CH}_3)_3\text{C}^+$
(+/-)-118a 12% (+/-)-119a 6%	20% 10%	100% 94%	98% 86%	97% 100%

FIGURA XXXV

A estereoquímica relativa 1,3 foi confirmada através do tratamento de (+/-)-118a e (+/-)-119a, separadamente, com LiAlH_4 .

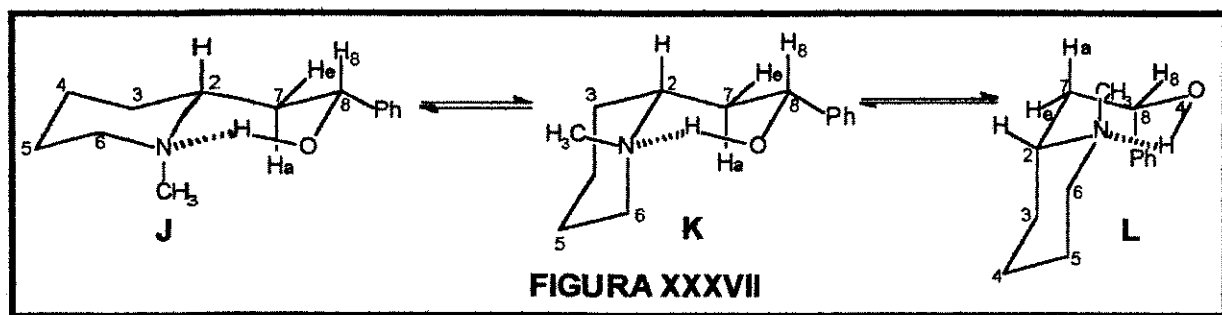
Desta maneira, o composto (+/-)-118a forneceu a (+/-)-alo-Sedamina 19 ($\delta_{\text{C}} 55,13\text{ppm}$; dd; $^3J = 3,3$ e $10,5\text{Hz}$; literatura: $\delta_{\text{C}} 55,12\text{ppm}$; dd; $^3J = 3,5$ e $10,6\text{Hz}$), após redução com LiAlH_4 em éter, sob refluxo, enquanto o composto (+/-)-119a conduziu à (+/-)-Sedamina 18 ($\delta_{\text{C}} 54,90\text{ppm}$; dd; $^3J = 2,8$ e $10,6\text{Hz}$; literatura: $\delta_{\text{C}} 54,90\text{ppm}$; dd; $^3J = 2,8$ e $10,5\text{Hz}$) em excelentes rendimentos.^{95,114} (ESQUEMA XXIX, página 68)

A priori, a alo-Sedamina 19 pode existir em 3 conformações em cadeira interconvertíveis, G, H e I, com ponte de hidrogênio intramolecular. (FIGURA XXXVI)



Pela análise das conformações G, H e I, podemos perceber que a conformação I deve ser a preferível para a alo-Sedamina, pois mantém o grupo fenila ligado ao carbono C(8), em posição equatorial. As constantes de acoplamento vicinal entre $\text{H}_8\text{-H}_{7a}$ ($^3J = 10,5\text{Hz}$) e $\text{H}_8\text{-H}_{7e}$ ($^3J = 3,3\text{Hz}$) comprovam que H_8 ocupa posição axial, com o grupo fenila em posição equatorial.

A Sedamina também pode existir em três conformações em cadeira interconvertíveis J, K e L. (FIGURA XXXVII)



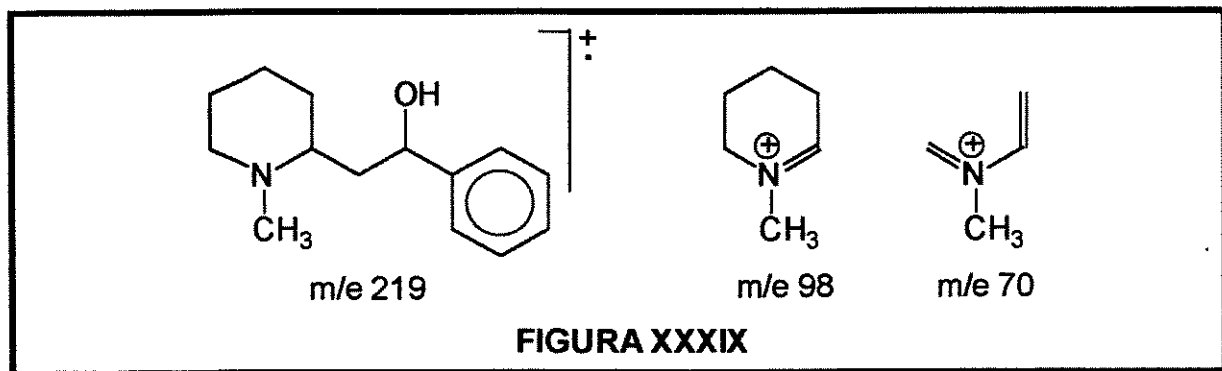
A constante de acoplamento vicinal ($^3J=10,6\text{Hz}$) para o próton H_8 estabelece a orientação axial para este próton acoplando com H_{7a} e a orientação equatorial para o grupo fenila.

Os deslocamentos químicos de ^{13}C -RMN observados para a (+/-)-alo-Sedamina 19 e para a (+/-)-Sedamina 18 estão mostrados na FIGURA XXXVIII, comparados com os dados extraídos da literatura e mostram que o carbono C(4) encontra-se em $\delta 20,54\text{ppm}$ na Sedamina e em $\delta 24,28\text{ppm}$ na alo-Sedamina. Esta proteção pode estar relacionada com uma interação γ -gauche entre C(4) e C(7), presente na conformação K e ausente na conformação J, mostrando que K deve ser a conformação preferida para a Sedamina.

		Dados de ^{13}C -RMN-75,5MHz $\delta(\text{ppm})$		
		Carbono	literatura ^{95,114}	observado
(+/-)-alo-Sedamina 19		C(2)	62,60	62,60
		C(3)	29,30	29,22
		C(4)	24,30	24,28
		C(5)	25,40	25,42
		C(6)	56,90	56,90
		C(7)	39,60	39,43
		C(8)	72,00	71,88
		-NCH ₃	43,80	43,85
		Dados de ^{13}C -RMN-75,5MHz $\delta(\text{ppm})$		
		Carbono	literatura ^{95,114}	observado
(+/-)-Sedamina 18		C(2)	61,00	61,14
		C(3)	26,10	25,84
		C(4)	20,80	20,54
		C(5)	22,60	22,45
		C(6)	51,70	51,44
		C(7)	40,00	40,09
		C(8)	74,60	75,01
		-NCH ₃	40,10	40,09

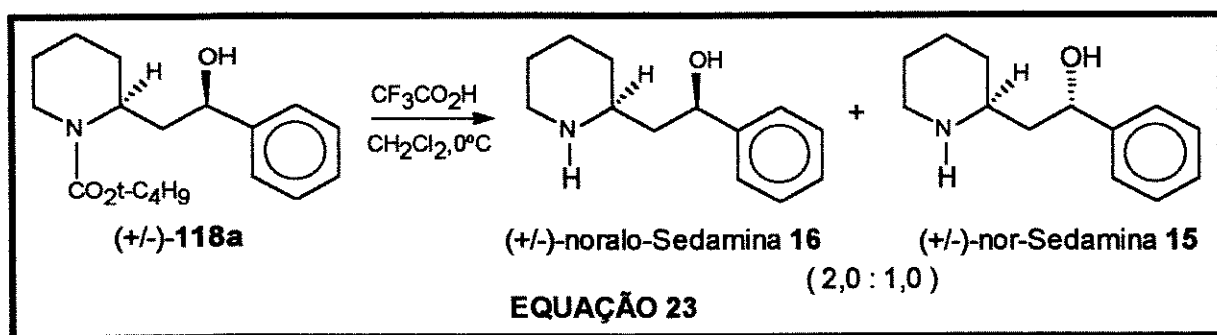
FIGURA XXXVIII

Os espectros de massa da (+/-)-alo-Sedamina e da (+/-)-Sedamina mostram, além do pico do íon molecular a m/e 219, o pico base a m/e 98 e outro com m/e 70, proveniente da fragmentação do anel piperidínico. (FIGURA XXXIX)



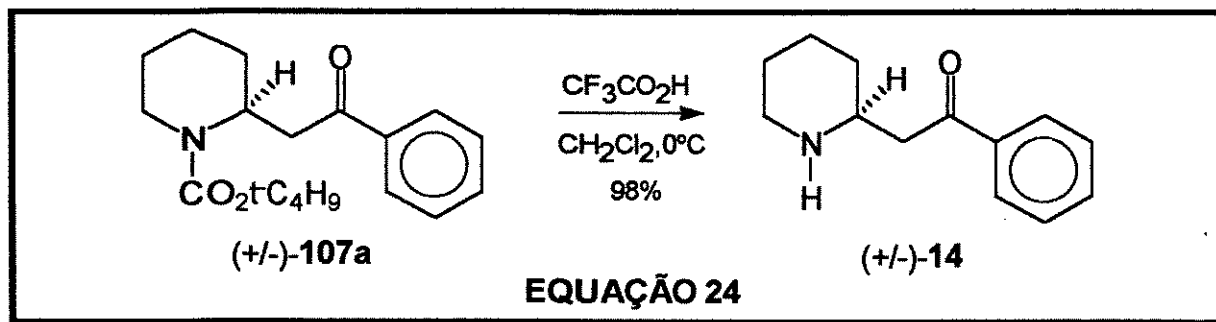
Uma outra maneira de determinar a estereoquímica relativa de (+/-)-118a e (+/-)-119a seria fazer a desproteção do nitrogênio com ácido trifluoro-acético ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$), que tem sido bastante utilizado para promover a desproteção de carbamatos t-butilicos.

Infelizmente, o tratamento de (+/-)-118a com $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ em CH_2Cl_2 , a 0°C , levou a uma mistura 2,0 : 1,0 de (+/-)-noralo-Sedamina 16 ($\delta 5,04\text{ppm}$; dd; $^3J = 7,5$ e $3,9\text{Hz}$; literatura ^{95,114}: $\delta 5,05\text{ppm}$; dd; $^3J = 7,4$ e $3,8\text{Hz}$) e (+/-)-nor-Sedamina 15 ($\delta 4,92\text{ppm}$; dd; $^3J = 10,8$ e $2,7\text{Hz}$; literatura ^{95,114}: $\delta 4,92\text{ppm}$; dd; $^3J = 10,5$ e $2,7\text{Hz}$), formada provavelmente por equilibração via íon carbônio no meio fortemente ácido. (EQUAÇÃO 23)



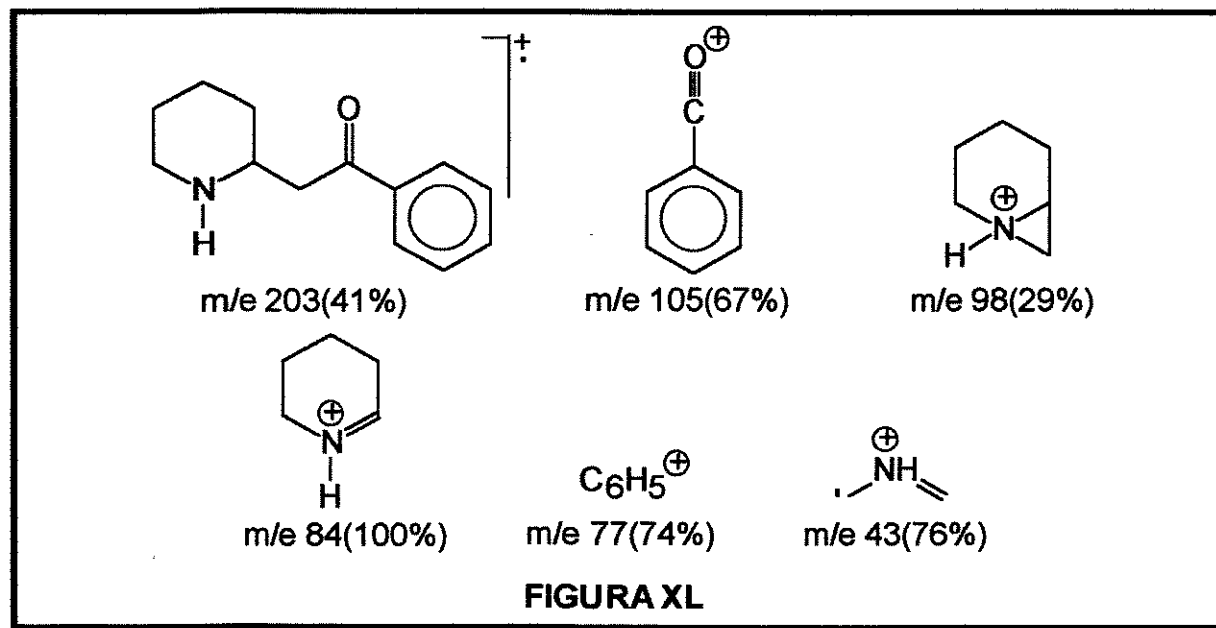
Como as reduções dos cetocarbamatos (+/-)-107a,b não forneceram boa seletividade a favor do isômero SYN, e motivados pelos bons resultados obtidos anteriormente (CAPÍTULO I) na redução de β -aminocetonas acíclicas com $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ e LiEt_3BH , nós acreditávamos que níveis de seletividade mais altos poderiam ser alcançados se a redução da carbonila da cetona fosse realizada com a 2-fenacilpiperidina (+/-)-14.

O tratamento do cetocarbamato (+/-)-107a com $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ em CH_2Cl_2 , a 0°C , forneceu a correspondente β -aminocetona secundária (+/-)-14 em 98% de rendimento. (EQUAÇÃO 24)



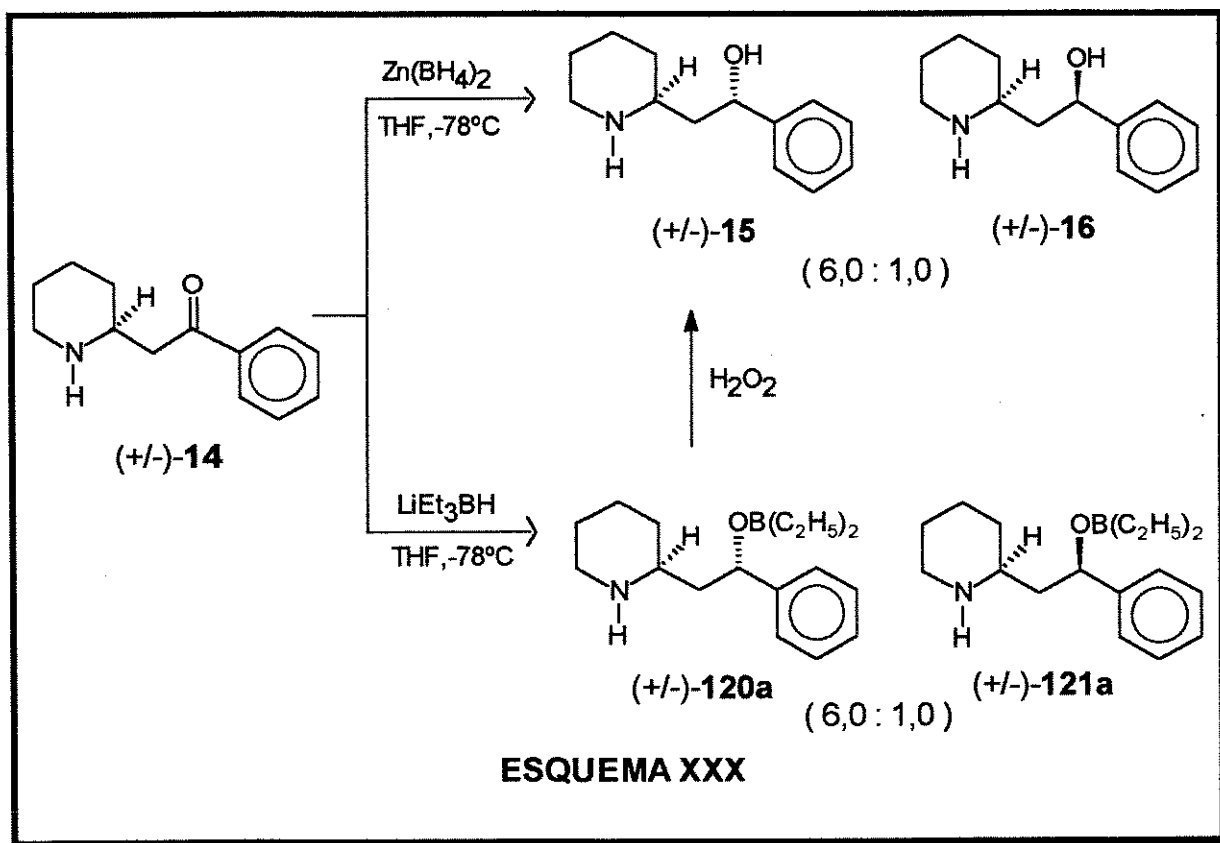
A análise dos espectros de ^1H -RMN(E-143), ^{13}C -RMN(E-144), I.V.(E-145) e massa confirmaram a estrutura da 2-fenacilpiperidina (+/-)-14.

O espectro de massa apresentou o pico do íon molecular a m/e 203 e fragmentos a m/e 105, 98, 84,77 e 43. (FIGURA XL)

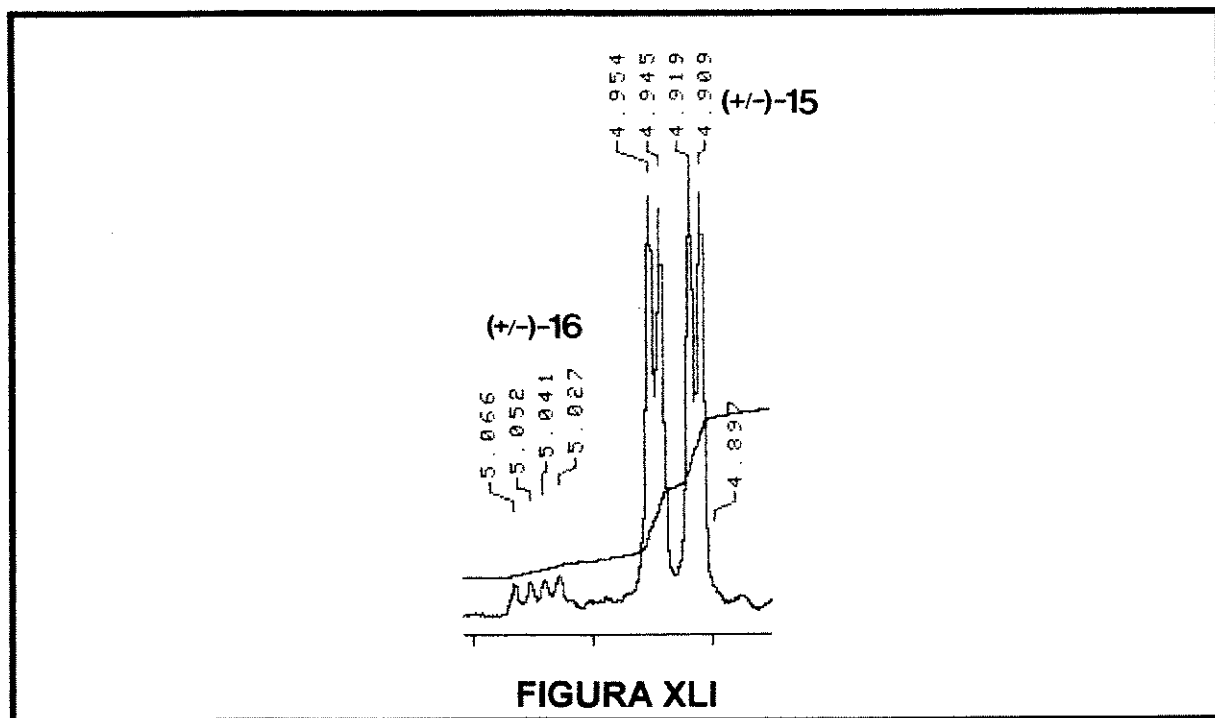


O espectro de I.V. mostra bandas em 3326 , 3056 , 3026 e 1686cm^{-1} , confirmando a presença de $-\text{NH}$, de anel aromático e carbonila de cetona conjugada com anel aromático.

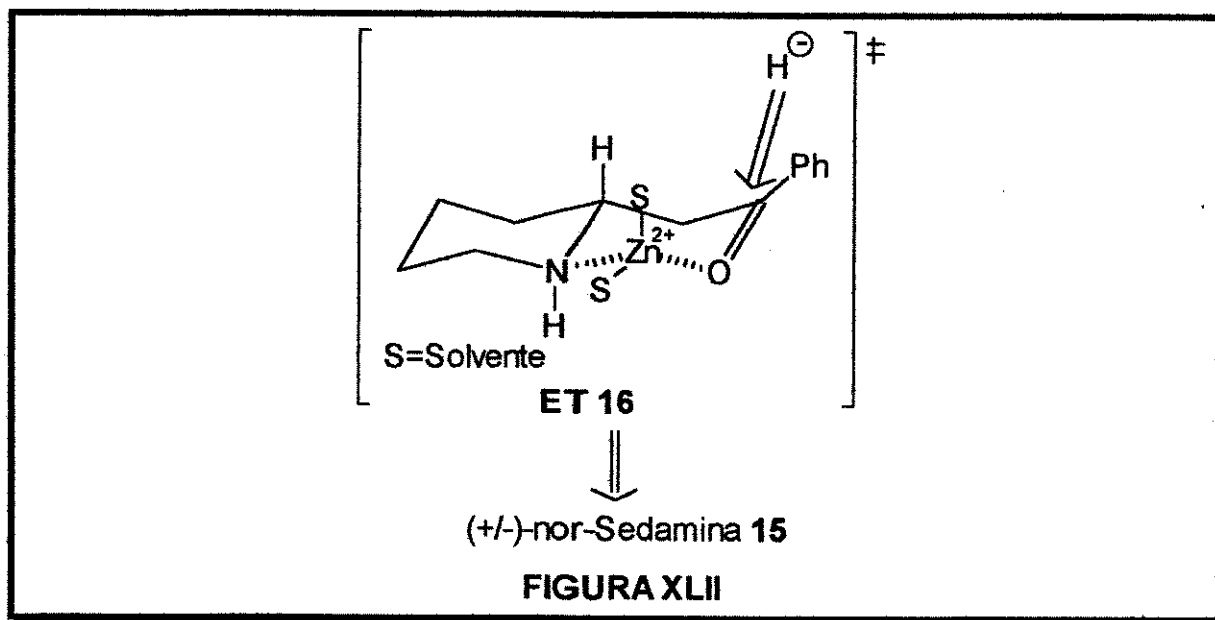
O tratamento de (+/-)-14 com $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ em THF, a -78°C , levou a uma mistura 6,0:1,0 dos γ -aminoálcoois (+/-)-nor-Sedamina 15 e (+/-)-noralo-Sedamina 16, respectivamente, em 95% de rendimento.^{95,114} (ESQUEMA XXX)



A proporção diastereoisomérica foi determinada pela integração dos prótons carbinólicos no espectro de ^1H -RMN(CDCl_3 ;300MHz). (FIGURA XLI)



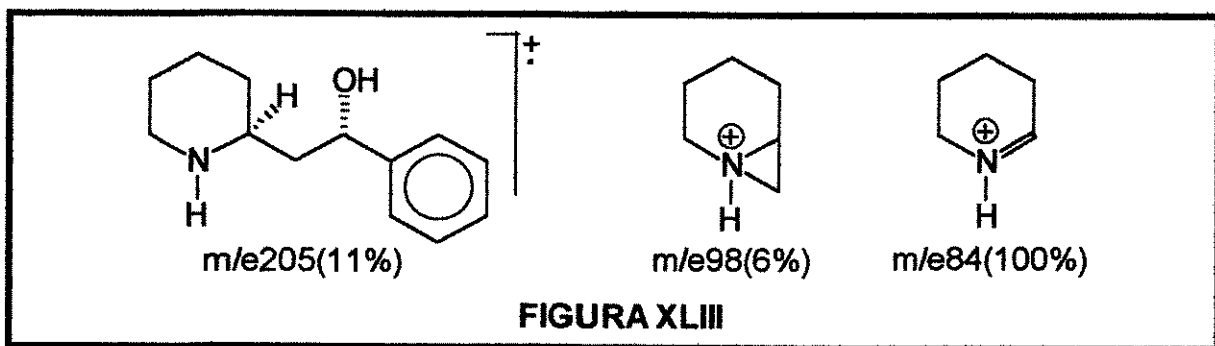
Como observado anteriormente para o caso de β -aminocetonas, a redução deve passar por um estado de transição cíclico quelado de seis membros (ET 16), com o íon Zn^{2+} coordenando-se ao nitrogênio e ao oxigênio carbonílico. (FIGURA XLII)



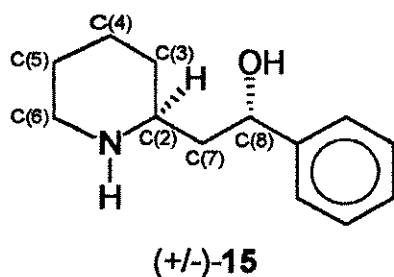
O ataque axial do hidreto é favorecido por efeitos estéricos e estereoeletrônicos, levando à formação majoritária do γ -aminoálcool (+/-)-nor-Sedamina 15, com estereoquímica relativa 1,3-SYN.

Os dados obtidos dos espectros de 1H -RMN(E-146), ^{13}C -RMN(E-147) e massa para a (+/-)-nor-Sedamina sintética estão de pleno acordo com os dados descritos na literatura.¹¹⁴

O espectro de massa mostra o pico do íon molecular a m/e 205 e o pico base a m/e 84, além de outros fragmentos importantes. (FIGURA XLIII)



Os deslocamentos químicos de ^{13}C -RMN estão mostrados na FIGURA XLIV, comparados com os dados extraídos da literatura.¹¹⁴



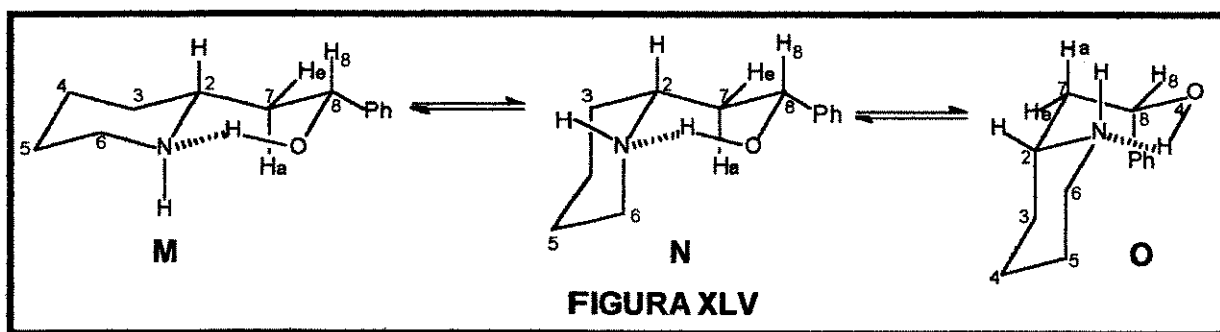
Dados de ^{13}C -RMN

$\delta(\text{ppm})$
observado literatura

C(2)	58,25	58,20
C(3)	34,26	34,30
C(4)	24,48	24,50
C(5)	27,32	27,40
C(6)	46,00	46,00
C(7)	45,19	45,30
C(8)	75,45	75,40

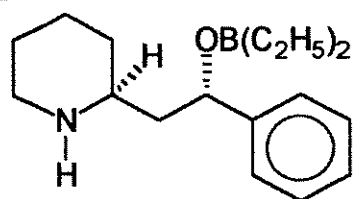
FIGURA XLIV

O espectro de ^1H -RMN(E-146) mostra o próton carbinólico H8 em $\delta 4,92\text{ppm}$ (dd; $^3J=10,8$ e $2,7\text{Hz}$; literatura: $\delta 4,92\text{ppm}$ (dd; $^3J=10,5$ e $2,7\text{Hz}$) e o próton amínico H2 em $\delta 2,88\text{ppm}$ (dt; $^3J=10,6$ e $2,5\text{Hz}$; literatura: $\delta 2,87\text{ppm}$ (dt; $^3J=10,5$ e $2,6\text{Hz}$).¹¹⁴ Estes dados são bastante coerentes com as conformações em cadeira mostradas abaixo, reforçadas pelo fato do espectro de I.V.(E-148) mostrar uma banda larga de absorção de -OH em ligação de ponte hidrogênio intramolecular entre 3500 e 3100cm^{-1} e uma banda fina devido ao estiramento da ligação -NH em 3300cm^{-1} . (FIGURA XLV)

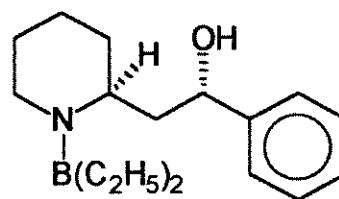


A conformação M, com fusão de anel "trans", orientação axial da ligação -N-H e o grupo fenila em posição equatorial deve ser favorecida. As constantes de acoplamento axiais entre H8 e H7(axial) e entre H2 com H7(axial) e H3(axial) estão de acordo com esta proposta.

Surpreendentemente, na redução da 2-fenacilpiperidina (+/-)-14 com LiEt_3BH (2.0 equivalentes), uma mistura 6,0 : 1,0 de produtos diastereoisoméricos foi obtida, com as estruturas (+/-)-120a ou (+/-)-120b sendo propostas para o isômero majoritário, que recristaliza facilmente a partir de $n\text{-hexano}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (ponto de fusão: $93,5\text{-}96,0^\circ\text{C}$). (FIGURA XLVI) e (ESQUEMA XXX, página 75)



(+/-)-120a



(+/-)-120b

FIGURA XLVI

A incorporação do resíduo $-B(C_2H_5)_2$ ficou evidente a partir da análise dos espectros de 1H -RMN (dois tripletes a δ 0,79 e 0,88ppm), de massa (M^+ ; m/e 273) e análise elementar (esperado para a fórmula $C_{17}H_{28}BNO$: C-74,72%, H-10,26%, N-5,13%; observado: C-74,55%, H-10,65%, N-4,98%).

A configuração relativa 1,3-SYN do isômero majoritário foi confirmada após tratamento com H_2O_2 , levando à (+/-)-nor-Sedamina 15 em 70% de rendimento total a partir de (+/-)-14 e também pela análise por difração de Raios-X, que não só comprovou a estereoquímica relativa 1,3-SYN para o isômero majoritário, como ainda mostrou que o resíduo de boro está ligado covalentemente ao átomo de oxigênio (distância O-B= 1,401 Å) embora esteja interagindo fortemente com o nitrogênio (distância N-B= 1,679 Å), como pode ser visto na estrutura (+/-)-120a.¹¹⁵ (FIGURA XLVI)

A molécula cristaliza no sistema monoclinico. Os dados são apresentados na TABELA XVI.

TABELA XVI: Dados cristalográficos para o composto (+/-)-120a

Fórmula molecular	$C_{17}H_{28}NOB$
Parâmetros de rede	$a=15,2589(25)\text{Å}$ $b=12,5740(20)\text{Å}$ $c=17,4132(49)\text{Å}$ $\alpha=90^\circ$ $\beta=94,44^\circ$ $\gamma=90^\circ$
Volume da cela	$V=3331,45\text{Å}^3$
Grupo espacial	C2/c
Densidade calculada	$D_x=1,089\text{g/cm}^3$
Número de moléculas por cela unitária	Z=8
Comprimento de onda da radiação utilizada	$\lambda=0,7093\text{Å}$ (molibdênio)

A estrutura é mostrada abaixo através do programa ORTEP.
(FIGURA XLVII)

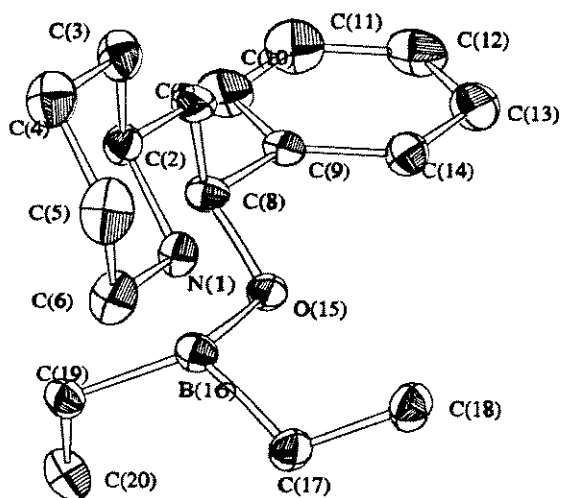
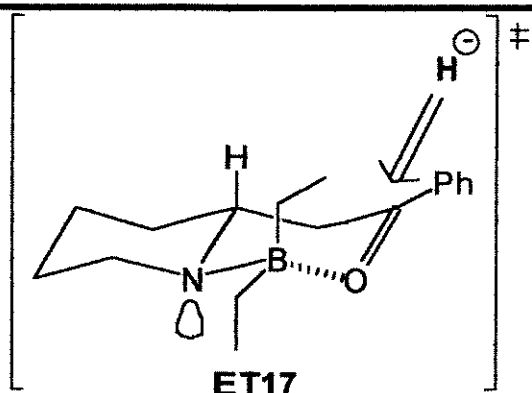


FIGURA XLVII

O fato de se obter o aminoálcool com estereoquímica relativa 1,3-SYN na redução com LiEt_3BH pode ser explicado também pela adição do hidreto à face Si da carbonila, através de um intermediário cíclico quelado de seis membros (ET 17). (FIGURA XLVIII)

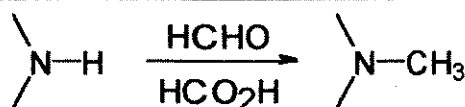


ET17

(+/-)-nor-Sedamina **15**

FIGURA XLVIII

A última etapa na síntese da (+/-)-Sedamina consiste na introdução do grupo -CH₃ no nitrogênio secundário da (+/-)-nor-Sedamina. A preparação de amins terciárias metiladas a partir de amins primárias e secundárias por metilação redutiva (método de Eschweiler-Clarke) é uma reação bastante útil do ponto de vista sintético.¹¹⁶ (EQUAÇÃO 25)



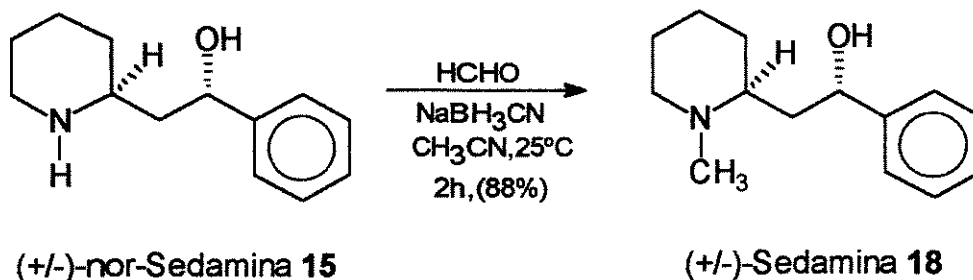
EQUAÇÃO 25

Em alguns casos, contudo, misturas complexas resultam devido à multiplicidade de reações laterais que podem ocorrer.

Uma maneira mais branda, rápida e eficiente envolve a preparação de amins terciárias metiladas usando uma modificação do método de Eschweiler-Clarke. Este método baseia-se na reação de amins alifáticas ou aromáticas com solução aquosa de formaldeído em acetonitrila, na presença de NaBH₃CN.¹¹⁷

Em 1988, Wanner e Kartner utilizaram esta mesma metodologia para promover a metilação do alcalóide (2R,8R)-nor-Sedamina, na síntese do isômero não natural da Sedamina.^{98b} (ESQUEMA XX, página 51)

No nosso caso, a (+/-)-Sedamina 18 foi preparada em 88% de rendimento por metilação redutiva da (+/-)-nor-Sedamina 15.¹¹⁸ (EQUAÇÃO 26)



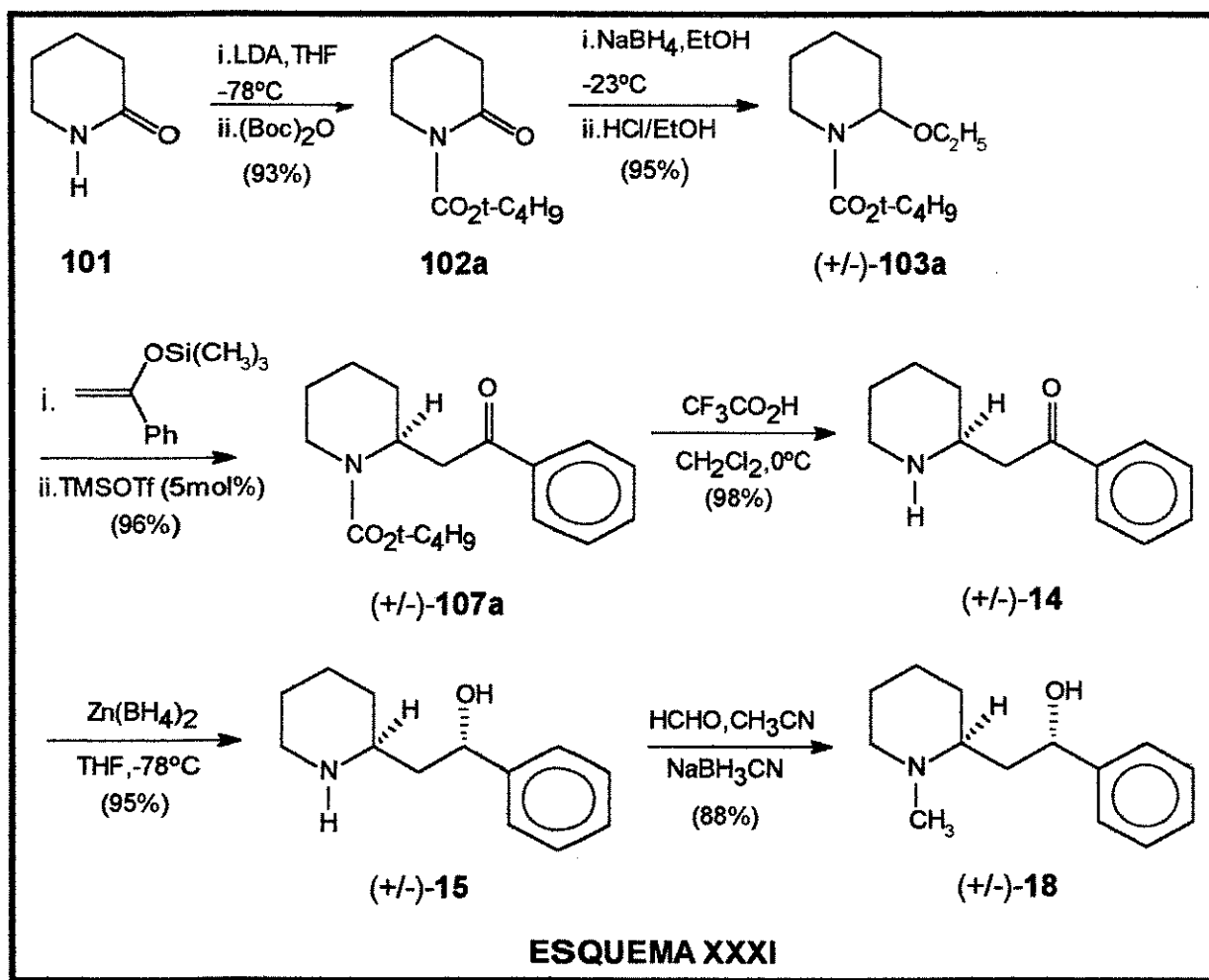
EQUAÇÃO 26

II.7. Conclusão:

O alcalóide piperidínico (+/-)-Sedamina foi preparado em 6 etapas, a partir de δ-valerolactama 101 com um rendimento total de 69% e cerca de 85% de excesso diastereoisomérico.¹¹⁸

A rota empregada envolveu a adição de 1-trimetil-silóxi-1-fenil-eteno a N-terc-butóxi-carbonil-2-etóxi-piperidina (+/-)-103a, catalisada por TMSOTf ou

$n\text{-Bu}_2\text{BOTf}$, levando à formação do cetocarbamato (+/-)-107a. (ESQUEMA XXXI)



Redução da 2-fenacilpiperidina (+/-)-14 (obtida por desproteção do cetocarbamato (+/-)-107a), com $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ conduziu ao aminoálcool (+/-)-nor-Sedamina 15. Metilação redutiva da (+/-)-nor-Sedamina usando o procedimento com formaldeído/ NaBH_3CN levou ao alcalóide (+/-)-Sedamina 18.

Neste ponto vale a pena salientar a importância da reação de condensação entre sililenoléteres e α -etoxicarbamatos "catalisada" por TMSOTf ou $n\text{-Bu}_2\text{BOTf}$, que permitirá acesso a uma gama extensa de alcalóides pirrolidínicos e piperidínicos, complementando os métodos já existentes na literatura para a síntese destas classes de alcalóides.

CAPÍTULO III

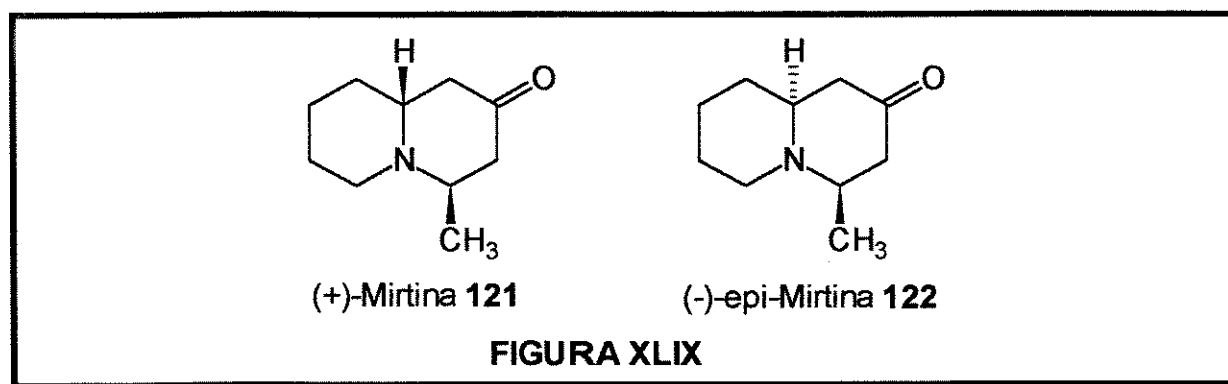
SÍNTESE DOS ALCALÓIDES QUINOLIZIDÍNICOS (+/-)-MIRTINA E (+/-)-LASUBINA II

III.1. Síntese do alcalóide quinolizidínico (+/-)-Mirtina

III.1.1. Introdução

O esqueleto quinolizidínico é parte integrante de vários produtos naturais biologicamente importantes e que possuem considerável interesse farmacológico.¹¹⁹

Os alcalóides quinolizidínicos (+)-Mirtina **121** e (-)-epi-Mirtina **122** foram isolados das partes aéreas de *Vaccinium myrtillus* (Ericaceae), em 1978, por Slosse e Hootelé.^{120,121} (FIGURA XLIX)



A (+)-Mirtina, $[\alpha]^{20}_D = +3,1^\circ$ (c 2,1; CHCl_3) e (-)-epi-Mirtina $[\alpha]^{20}_D = -2,5^\circ$ (c 1,2; CHCl_3) foram isoladas como óleos incolores em quantidades de 20 e 5 ppm, respectivamente, a partir da planta fresca.

III.1.2. Determinação da estrutura e da estereoquímica relativa dos alcalóides quinolizidínicos (+)-Mirtina e (-)-epi-Mirtina

As estruturas destes alcalóides foram determinadas também por Slosse e Hootelé em 1978, baseados em evidências químicas e espectroscópicas, e confirmadas por síntese.^{120,121}

A fórmula empírica $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}$ foi estabelecida para a Mirtina por espectrometria de massa de alta resolução. No espectro de massa, o íon molecular aparecia a m/e 167 e o pico base a m/e 152, correspondendo à perda do radical metila ($\cdot\text{CH}_3$) a partir do íon molecular. O espectro de infravermelho (CCl_4)

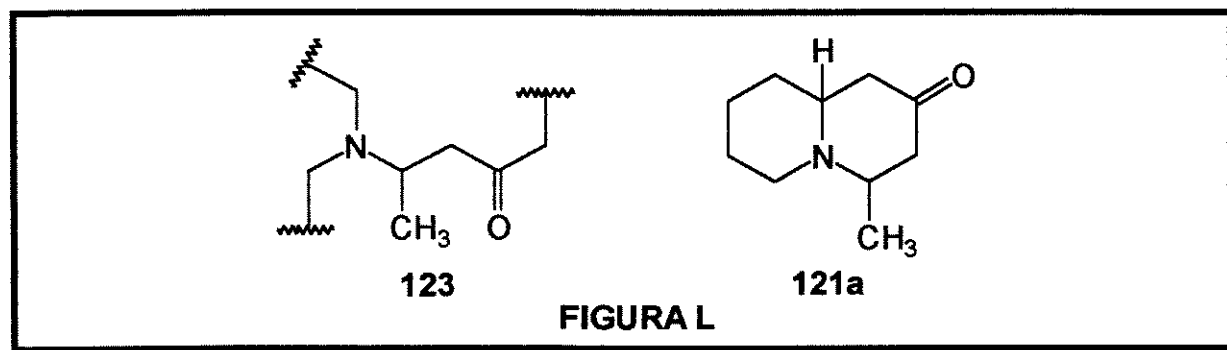
indicava a ausência de funções -NH e -OH, mas mostrava uma banda intensa a 1715 cm^{-1} atribuída ao grupo carbonila em anel de 6 membros (ou maior).

Redução da base com NaBH_4 em MeOH levou a uma mistura de álcoois epiméricos (M^+ a m/e 169), deslocado para m/e 211 após acetilação. Troca de deutério em D_2O alcalina à temperatura ambiente resultou na introdução de 4 átomos de deutério em 121 (tetra-deutério-Mirtina: M^+ a m/e 171). Como não havia $-\text{COCH}_3$ na Mirtina (^1H -RMN), este resultado indicou que o grupo carbonila estava flanqueado por dois grupos $-\text{CH}_2-$.^{120,121}

O espectro de ^1H -RMN mostrou que o átomo de nitrogênio terciário (Mirtina não sofria acetilação) não estava ligado a nenhum grupo alquila simples. Este espectro mostrou ainda um dubleto ($^3J=6,75\text{ Hz}$) em $\delta 0,97\text{ ppm}$, integrando para 3 hidrogênios (que se desloca para $\delta 1,30\text{ ppm}$ após adição de $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$), atribuído ao grupo $-\text{CH}_3$ em posição β com relação ao átomo de nitrogênio.

Experimentos de dupla irradiação estabeleceram que o grupo $-\text{CH}_3$ estava acoplado com o próton metínico, que aparece em $\delta 3,40\text{ ppm}$ como um duplo quinteto. Este próton também acoplava com dois prótons metilênicos ($^3J=6,75$ e $2,60\text{ Hz}$) adjacentes à função carbonila.

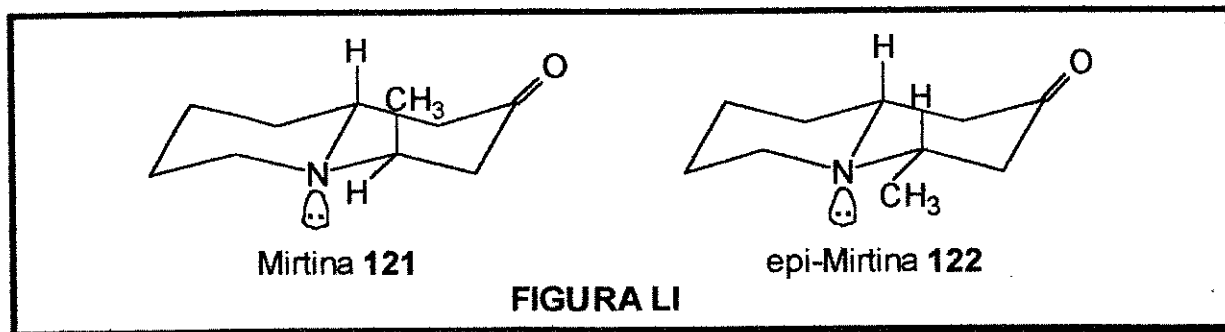
Os autores chegaram à conclusão de que a unidade estrutural 123 estava presente na Mirtina e a estrutura plana de 4-metilquinolizidino-2-ona 121a foi escolhida como a mais provável para este alcalóide.¹²¹ (FIGURA L)



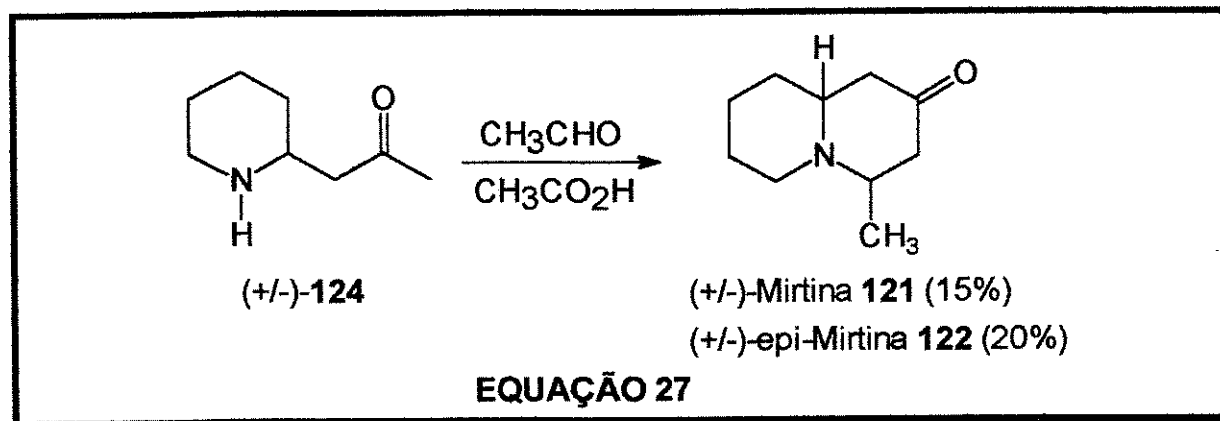
O segundo alcalóide isolado de *Vaccinium myrtillus* (epi-Mirtina), apresentou espectro de massa idêntico ao da Mirtina. O espectro de I.V. (CCl_4) exibiu bandas de Bohlmann intensas em 2790 e 2745 cm^{-1} e absorção de carbonila em 1720 cm^{-1} . Uma mistura de álcoois epiméricos (M^+ a m/e 169) foi obtida após tratamento com NaBH_4 em MeOH. Como no caso da Mirtina, 4 átomos de deutério foram incorporados por troca com D_2O alcalina a 25°C . O espectro de ^1H -RMN apresentou um dubleto ($^3J=5,7\text{ Hz}$, baixa resolução) em $\delta 1,18\text{ ppm}$, deslocado para $\delta 1,55\text{ ppm}$ após tratamento com $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$.

Tratamento alcalino (K_2CO_3 , H_2O , dioxano, refluxo) de (+/-)-121 ou (+/-)-122 conduziu à mesma mistura 3,0:7,0 de (+/-)-121 e (+/-)-122, respectivamente, mostrando que a (+/-)-Mirtina é termodinamicamente menos

estável e provavelmente possuía grupo $-CH_3$ no carbono C(4), com orientação axial. (FIGURA LI)



Estas conclusões foram confirmadas por síntese. Condensação de Mannich da (+/-)-peletierina 124 com acetaldeído em CH_3CO_2H , forneceu uma mistura em que os dois constituintes principais foram (+/-)-Mirtina 121 (cloreto; ponto de fusão: $196-198^\circ C$) e (+/-)-epi-Mirtina 122 (cloreto; ponto de fusão: $200-201^\circ C$), idênticos (E. Massa, I.V., 1H -RMN) aos compostos naturais. (EQUAÇÃO 27)



III.1.3. Determinação da configuração absoluta da (+)-Mirtina e (-)-epi-Mirtina

Também em 1978, Slosse e Hootelé determinaram a configuração absoluta da (+)-Mirtina pela reação de condensação de Mannich entre a (R)-(-)-peletierina 124 e acetaldeído em ácido acético.¹²⁰ Esta reação forneceu a (+)-Mirtina 121, $[\alpha]^{20}_D = +5,1^\circ$ (c7,0; $CHCl_3$) e (+)-epi-Mirtina 122, $[\alpha]^{20}_D = +10,2^\circ$ (c5,7; $CHCl_3$).

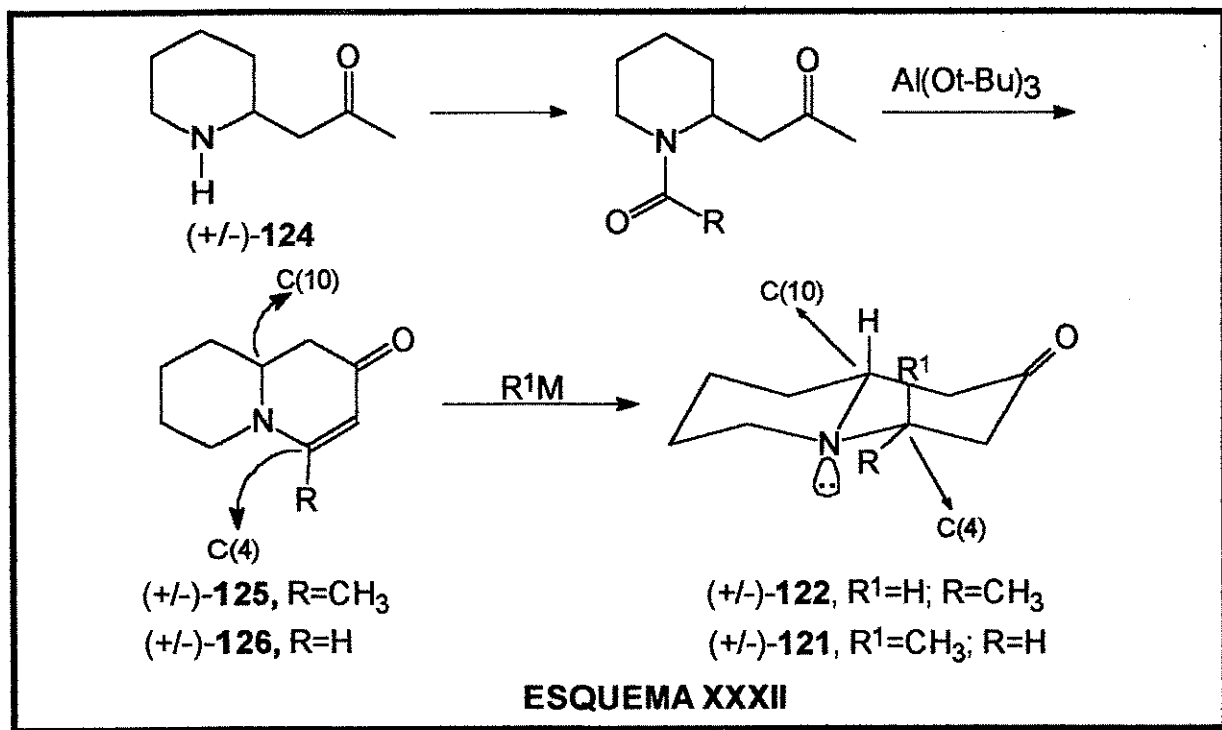
A (+)-Mirtina é, então, (4R,10R)-4-metil-quinolizidin-2-ona e (+)-epi-Mirtina é (4S,10R)-4-metil-quinolizidin-2-ona.

Como a epi-Mirtina foi isolada em sua forma levorrotatória, a (-)-epi-Mirtina possui a configuração absoluta (4R,10S)-4-metil-quinolizidin-2-ona 122. (FIGURA XLIX, página 82)

III.1.4. Sínteses racêmicas da Mirtina

Muitas rotas sintéticas diferentes foram utilizadas para a preparação da (+/-)-Mirtina e (+/-)-epi-Mirtina.

Em 1979, Slosse e Hootelé relataram uma síntese estereoespecífica da (+/-)-Mirtina **121** e seu epímero em C(4) através de adição 1,4 às enaminonas (+/-)-**125** e (+/-)-**126**, preparadas a partir da (+/-)-peletierina **124**.^{120,121} (ESQUEMA XXXII)

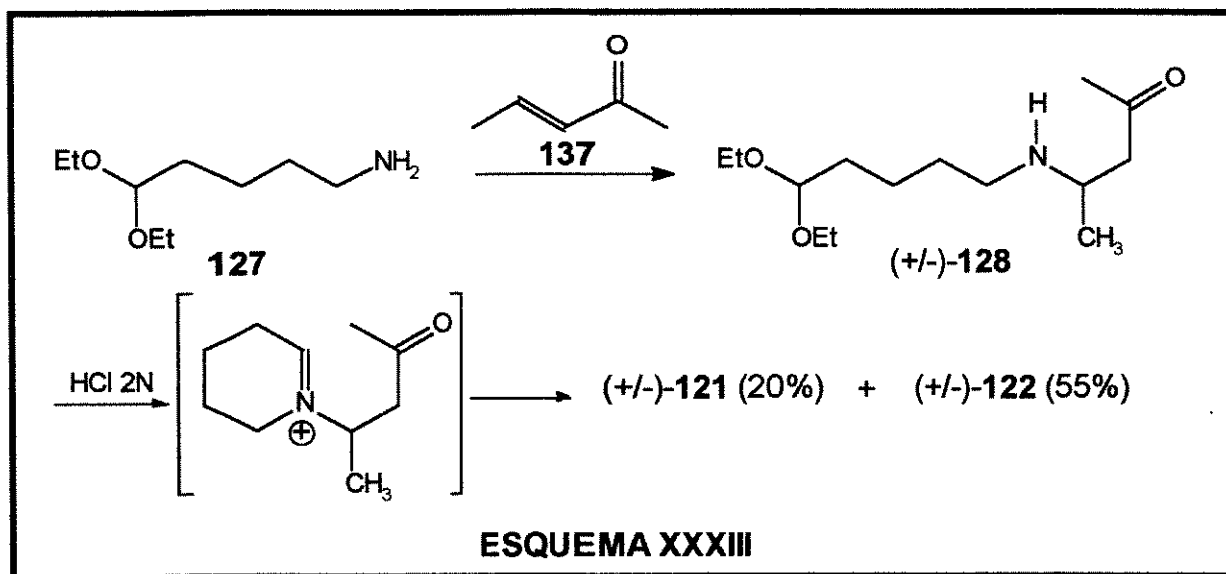


A aproximação do nucleófilo foi baseada na relação "cis" entre este nucleófilo e o hidrogênio em C(10).

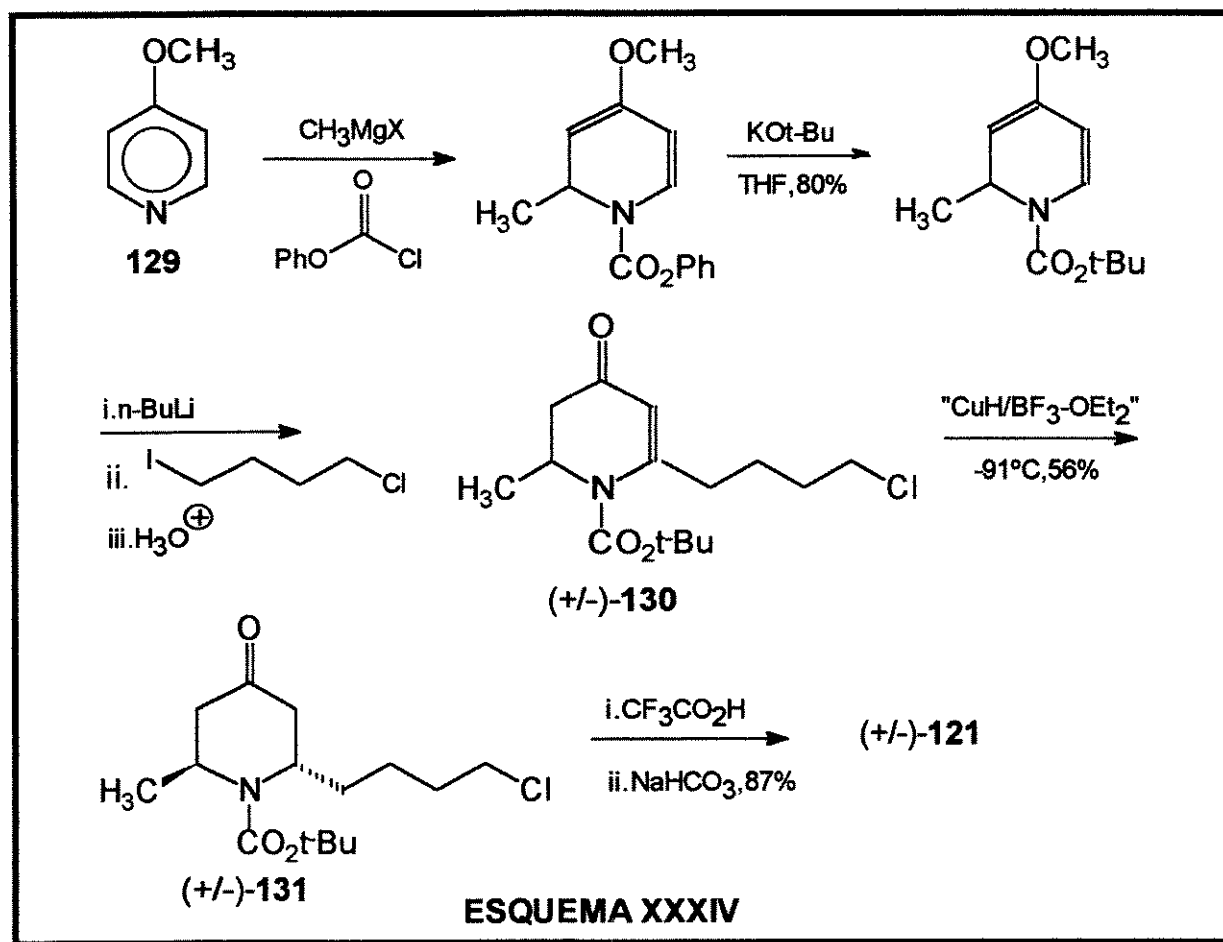
O tratamento de (+/-)-**125** com LiAlH_4 levou à introdução estereoespecífica do hidreto no carbono C(4), em posição axial, fornecendo a (+/-)-epi-Mirtina **122** em 50% de rendimento.

Tratamento da enaminona (+/-)-**126** com iodeto de metilmagnésio em benzeno levou à introdução do grupo $-\text{CH}_3$ na posição axial do carbono C(4), fornecendo a (+/-)-Mirtina **121**, em 70% de rendimento.¹²¹

Em 1986, King e colaboradores utilizaram uma reação de Mannich intramolecular para a síntese da (+/-)-Mirtina e (+/-)-epi-Mirtina.¹²² O produto (+/-)-**128**, obtido da reação de condensação entre o dietil acetal do 5-aminopentanal **127** e a 3-penteno-2-ona **137**, quando colocado em meio ácido, forneceu os alcalóides (+/-)-**121** e (+/-)-**122**, em 20% e 55% de rendimento, respectivamente. (ESQUEMA XXXIII)

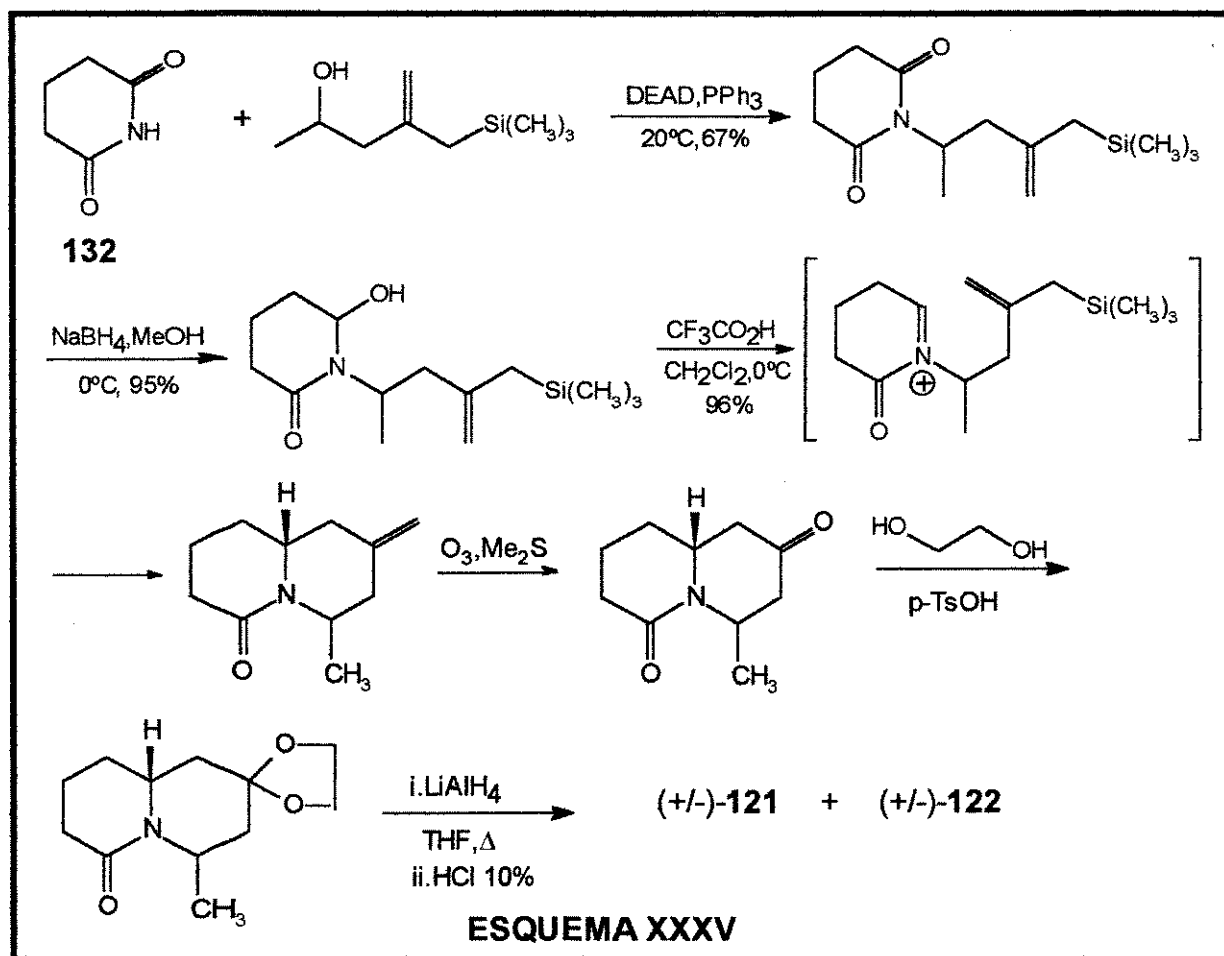


Em 1989, Comins e LaMunyon relataram uma síntese estereosseletiva da (+/-)-Mirtina em 5 etapas a partir da 4-metoxipiridina **129** com rendimento total de 25%.¹²³ (ESQUEMA XXXIV)



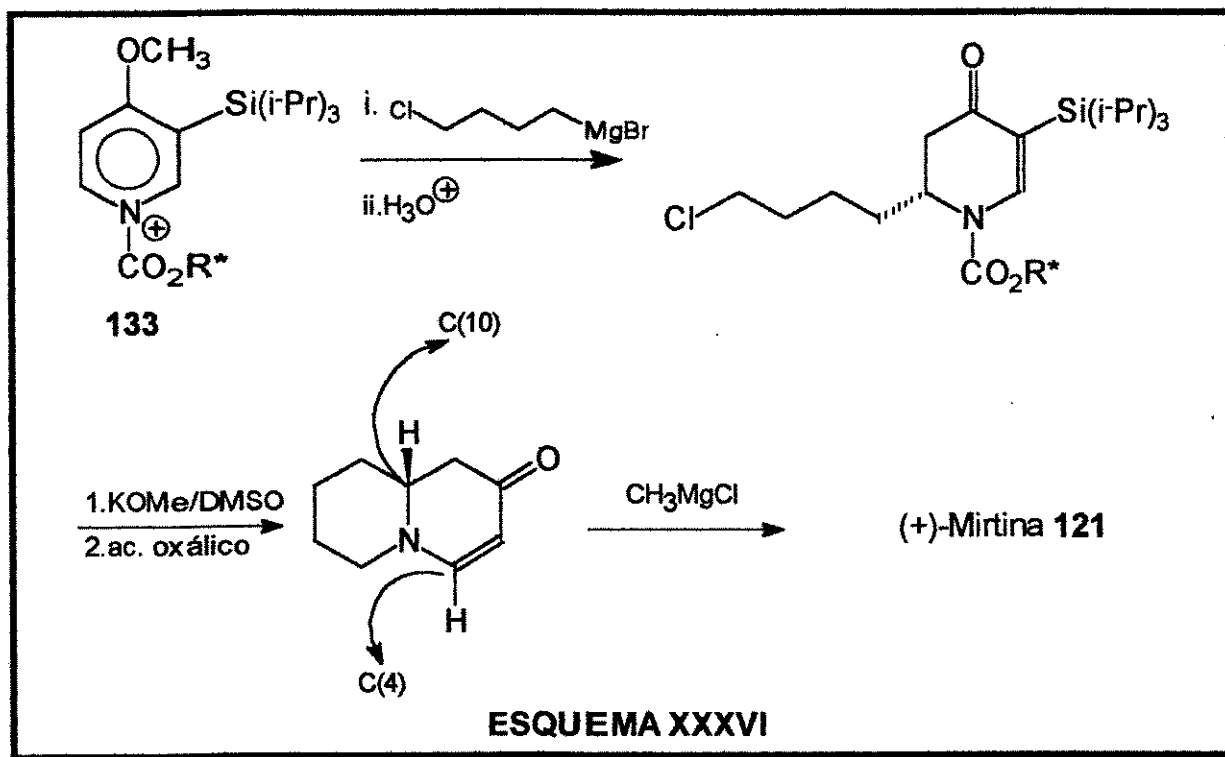
Na etapa chave, a enona (+/-)-**130** foi reduzida usando um complexo de $\text{CuH/BF}_3\text{-OEt}_2$ preparado a partir de $\text{LiAlH}_2(\text{OMe})_2/\text{CuBr.Me}_2\text{S}$ (2,0:1,0) em THF (0°C ; 30min) e tratada com $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$, fornecendo a trans-2,6-dialquilpiridona (+/-)-**131**, facilmente transformada na (+/-)-Mirtina **121**.

Em 1992, Gramain e colaboradores publicaram uma síntese da (+/-)-Mirtina e (+/-)-epi-Mirtina em 7 etapas a partir da glutarimida **132**, com rendimento total de 20%, utilizando ciclização intramolecular envolvendo alilsilano / íon N-acilimínio.¹²⁴ (ESQUEMA XXXV)



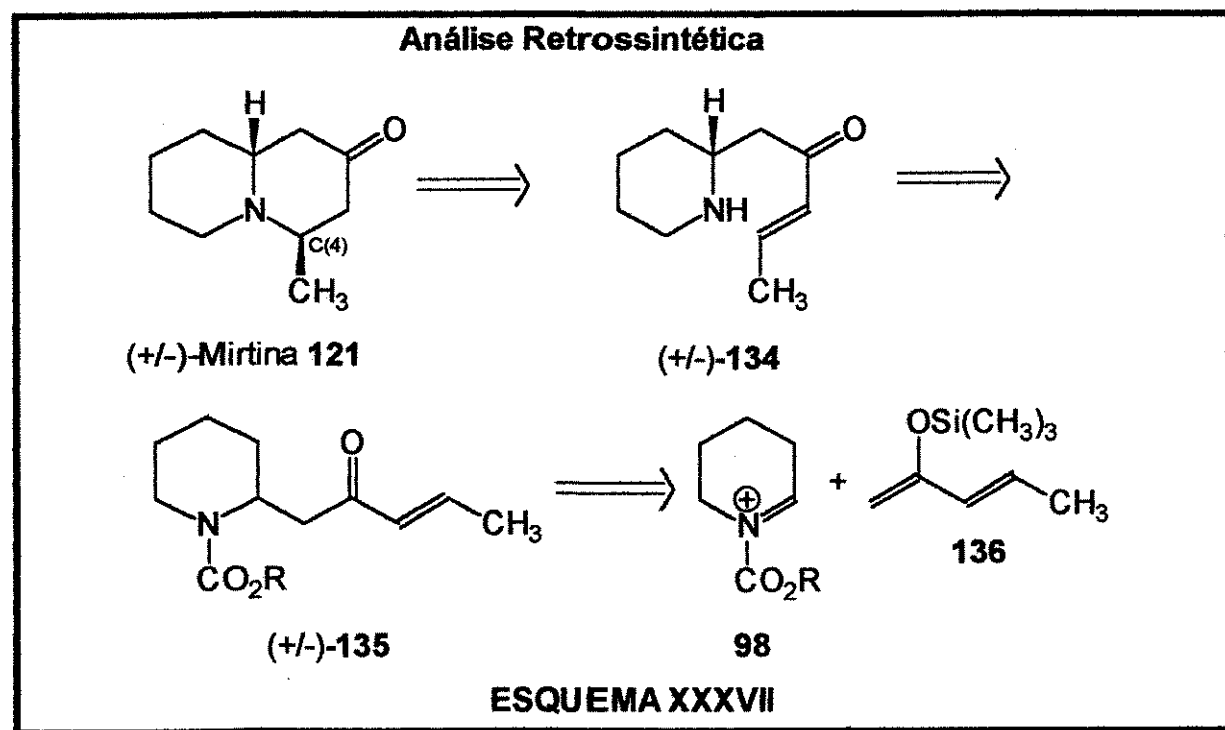
III.1.5. Síntese quiral da Mirtina

Em 1992, Comins e La Munyon publicaram a segunda síntese assimétrica do alcalóide quinolizidínico (+)-Mirtina.¹²⁵ Esta síntese foi realizada com alto grau de stereocontrole a partir do sal de acilpiridínio quiral **133** (preparado *in situ* a partir do tratamento da 4-metóxi-3-(tri-isopropilsilil)-piridina com o cloroformiato do (-)-8-fenilmentol), em três etapas, com rendimento químico de 35%. (ESQUEMA XXXVI)



III.1.6. Objetivos

A análise retrossintética para o alcalóide quinolizidínico (+/-)-Mirtina está mostrada no ESQUEMA XXXVII.



Desconexão da ligação nitrogênio-carbono C(4) na (+/-)-Mirtina 121 leva aos intermediários (+/-)-134 e (+/-)-135..

Nossa rota baseia-se na reação de condensação entre o íon N-acilimínio 98 (utilizado anteriormente na síntese da (+/-)-Sedamina)¹¹⁸ e o sililenoléter α,β -insaturado 136 (preparado a partir da 3-penteno-2-ona 137), com posterior desproteção do nitrogênio, seguida de reação de Michael intramolecular da β -amino-cetona α,β -insaturada (+/-)-134. Nenhuma das rotas descritas na literatura para a síntese da Mirtina emprega a formação da ligação nitrogênio-carbono C(4) como última etapa na formação do sistema quinolizidínico, o que permite, em princípio, a conjugação de várias transformações em uma mesma etapa operacional (geração do sililenoléter 136 e do íon N-acilimínio 98, acoplamento, desproteção e reação de Michael intramolecular).

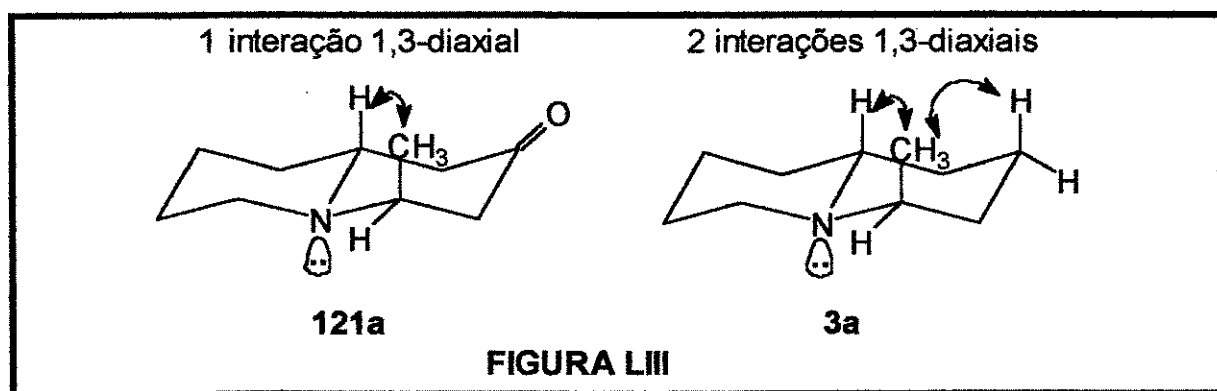
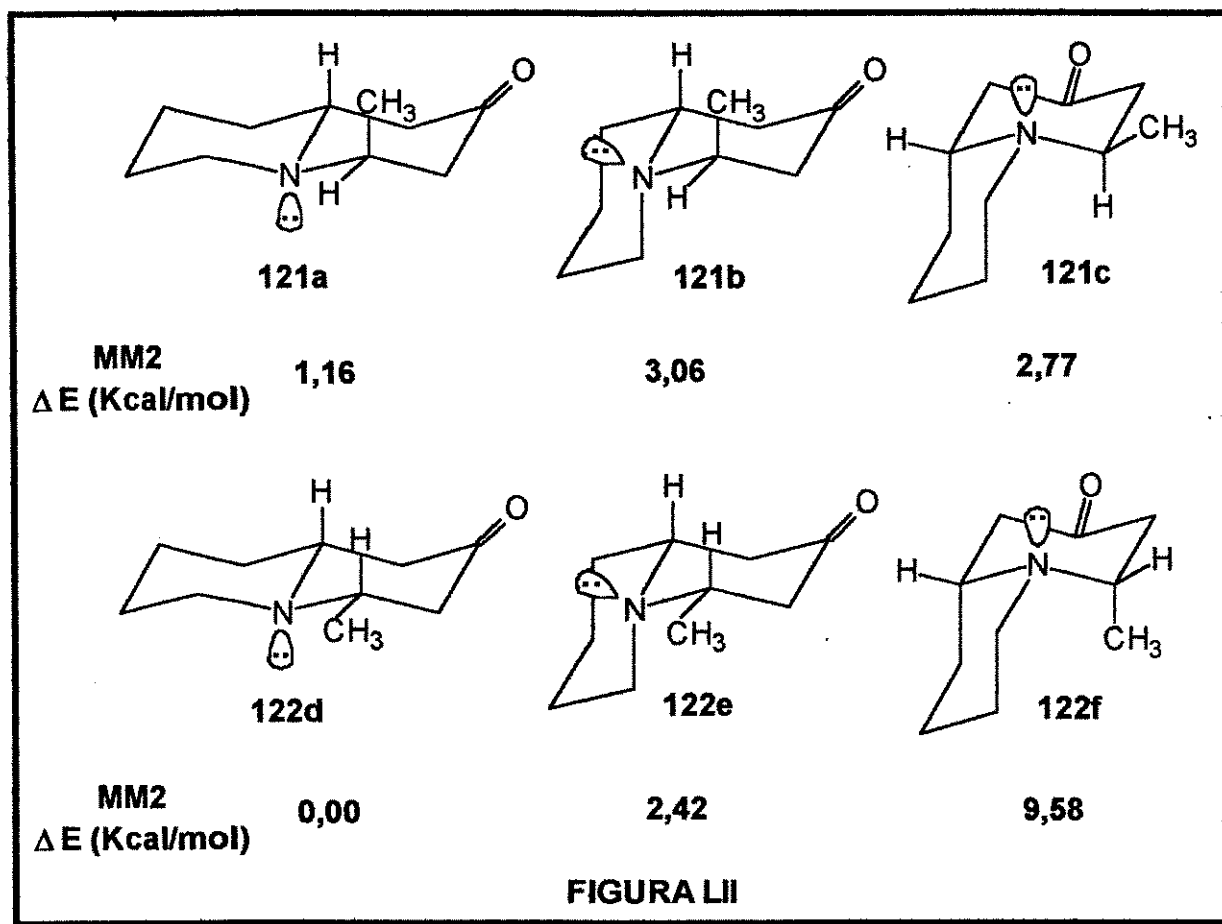
Uma dificuldade aparente nesta rota é o controle estereoquímico do carbono C(4), que apresenta o grupo -CH₃ em posição axial na Mirtina, e em posição equatorial na epi-Mirtina. A epi-Mirtina é, então, o isômero termodinâmico. (FIGURA LI, página 84)

Isto foi confirmado pelo cálculo das estabilidades relativas dos 3 possíveis isômeros conformacionais da Mirtina e da epi-Mirtina, utilizando cálculos de Mecânica Molecular(MM2), que utiliza a teoria de campo de força de Allinger.¹²⁶

Este programa computacional é baseado em parâmetros torsionais, de compressão, deformação angular, estiramento e de interações de dipolo-dipolo entre todos os átomos, o que permite estimar com certa precisão as diferenças de energia livre relativas entre as possíveis conformações.¹²⁶

Foi possível estimar que a conformação mais estável para a epi-Mirtina, conformação 122d, é cerca de 1,2 Kcal/mol(MM2) mais estável que a conformação 121a, preferida para a Mirtina. (FIGURA LII)

Para a mirtina, é razoável supor que a conformação 121a, com fusão de anel "trans", deve ser mais estável que a conformação 121c, com fusão de anel "cis" (conformação 121b pode ser desprezada, pois possui fusão de anel "cis" e substituinte axial). Estas observações são comparadas com o fato de que é conhecido que a 4-metilquinolizidina 3a existe, à temperatura ambiente, predominantemente em uma conformação com fusão de anel "trans" e o grupo -CH₃ em posição axial. (FIGURA LIII)



No caso da Mirtina, a conformação **121a** deve ser favorecida com relação a **3a** porque em **121a** há uma interação 1,3-diaxial entre $\text{CH}_3\text{-H}$ a menos que em **3a**.

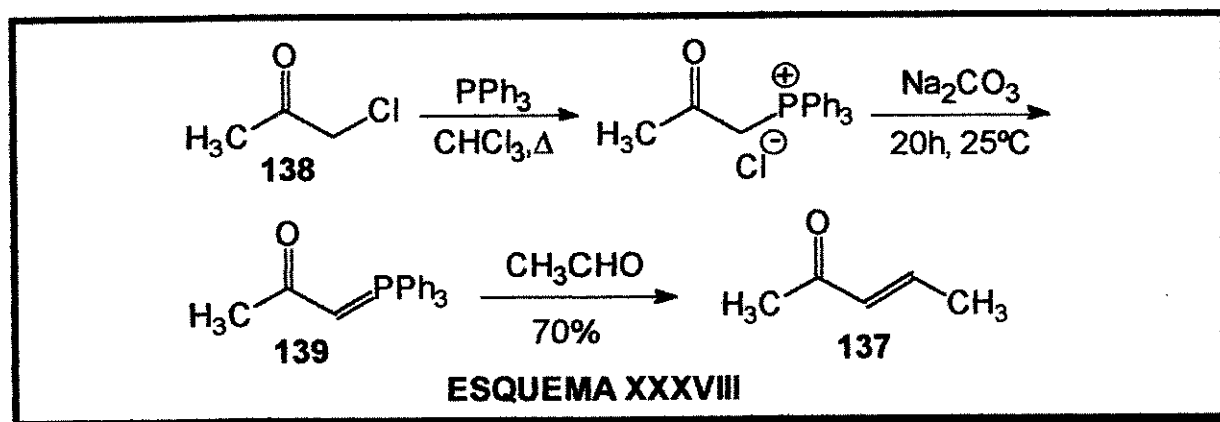
É possível, mesmo sem o auxílio de cálculo teórico, prever que **122d** é mais estável que **121a**, pois possui fusão de anel "trans" e o grupo -CH_3 em posição equatorial, enquanto **121a** possui fusão de anel "trans", mas o grupo -CH_3 ocupa posição axial, possuindo uma interação 1,3-diaxial com o hidrogênio no carbono C(10), responsável pela diminuição da estabilidade relativa.

É bem claro que a epi-Mirtina deve ser termodinamicamente mais estável que a Mirtina, independente das conformações em cadeira que esta possa adotar como a mais estável.

A partir dos resultados observados por Quick e Meltz na condensação entre benzaldeído e peletierina, que forneceu preferencialmente o sistema cis-quinolizidínico em solventes apróticos, podemos sugerir que, sob controle cinético, o produto majoritário na reação de Michael intramolecular apresentará a relação "cis" entre o hidrogênio no carbono C(10) e o grupo -CH₃ no carbono C(4).¹²⁷

III.1.7. Resultados e discussão

A 3-penteno-2-ona **137**, necessária para a obtenção do sililenoléter **136** foi preparada a partir da cloroacetona **138**, em duas etapas, através da reação entre a fosforana ativada **139** e acetaldeído, com rendimento total de 70%.^{40,41} (ESQUEMA XXXVIII)

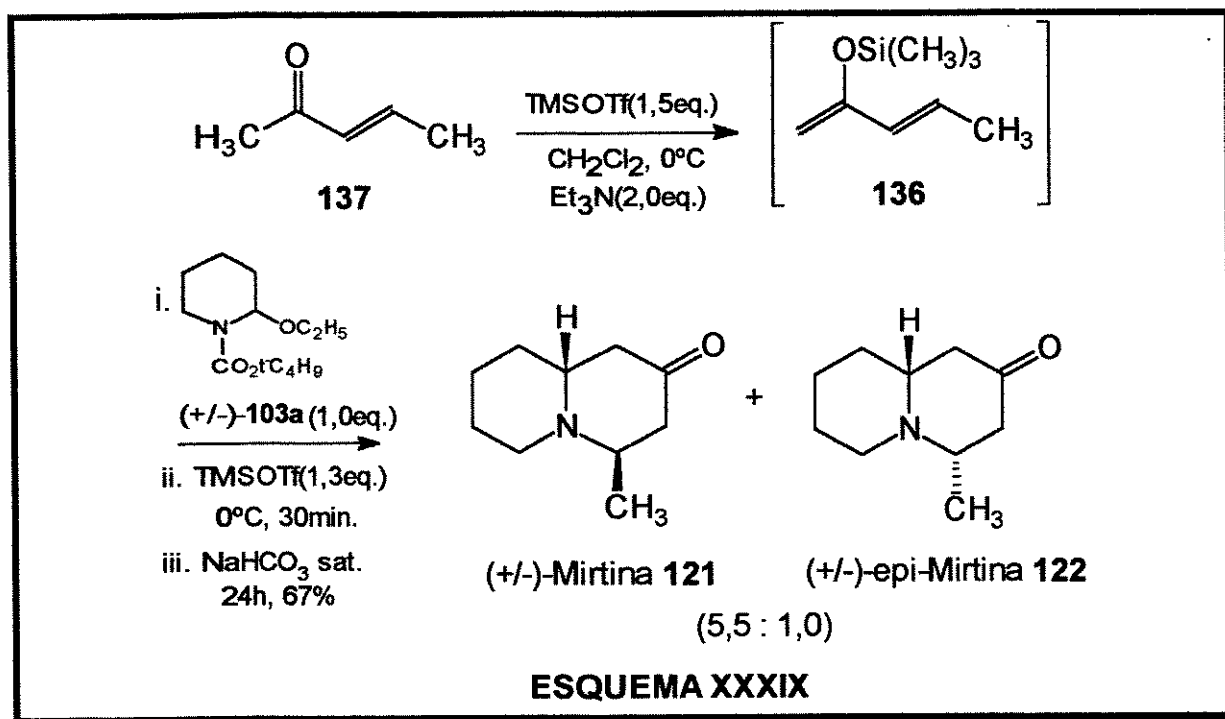


O método escolhido inicialmente para a preparação do sililenoléter **136** foi o mesmo utilizado anteriormente na obtenção do sililenoléter da acetofenona. A análise da placa cromatográfica e do espectro de ¹H-RMN da mistura bruta, obtidos imediatamente após tratamento da reação com solução saturada de NaHCO₃, permitiu supor que o sililenoléter estava se formando, mas que sofria decomposição rapidamente para originar a cetona de partida. Todas as tentativas de se isolar **136** foram infrutíferas, recuperando-se sempre a 3-penteno-2-ona **137** ao final do tratamento.

Como o isolamento de **136** mostrou ser problemático, a alternativa foi prepará-lo e empregá-lo na reação, *in situ*.

A condição escolhida para a preparação de **136** foi a utilização de TMSOTf (destilado imediatamente antes da reação) na presença de trietilamina, em CH₂Cl₂, a 0°C. Após 0,5h podíamos observar pela placa cromatográfica, a mancha característica do sililenoléter e o desaparecimento do reagente.

Após um estudo bastante exaustivo, verificamos que a adição de TMSOTf (1,2 mmol) a uma solução contendo a cetona α,β -insaturada **137** (1,0 mmol) e trietilamina (2,0 mmol), em CH_2Cl_2 a 0°C (30 minutos), seguida da adição do etoxicarbamato (+/-)-**103a** (1,0 mmol) em CH_2Cl_2 , a 0°C , e mais TMSOTf (1,1 mmol), conduziu, após tratamento com solução saturada de NaHCO_3 à temperatura ambiente, por 24 horas, a uma mistura 5,5:1,0 de (+/-)-Mirtina **121** e (+/-)-epi-Mirtina **122**, respectivamente, em 67% de rendimento após purificação cromatográfica em alumina neutra. (ESQUEMA XXXIX)



O resultado desta sequência de reações é notável do ponto de vista sintético, pois permitiu o isolamento do alcalóide quinolizidínico (+/-)-Mirtina, a partir da cetona α,β -insaturada **137** e do etoxicarbamato (+/-)-**103a** após uma sequência reacional conduzida em um único frasco de reação.

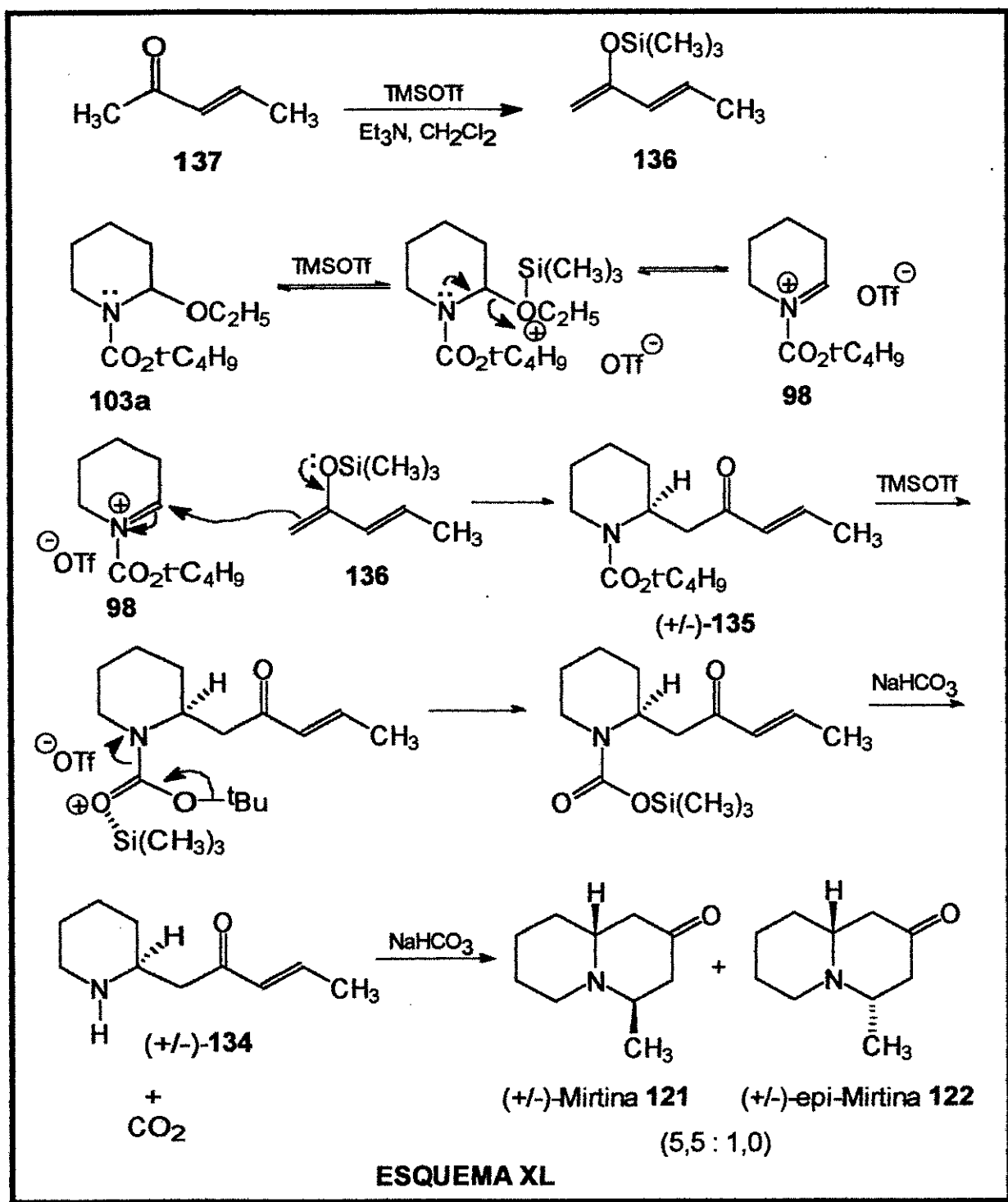
O ESQUEMA XL mostra a sequência de 5 processos diferentes em "um único frasco de reação", que ocorreu nesta síntese:

- geração do sililenoléter **136**;
- formação do íon N-acilimínio **98**;
- condensação entre o sililenoléter **136** e o íon N-acilimínio **98**, levando ao cetocarbamato (+/-)-**135**;
- desproteção do nitrogênio do cetocarbamato (+/-)-**135**;
- reação de Michael intramolecular da β -amino-cetona α,β -insaturada (+/-)-**134**.

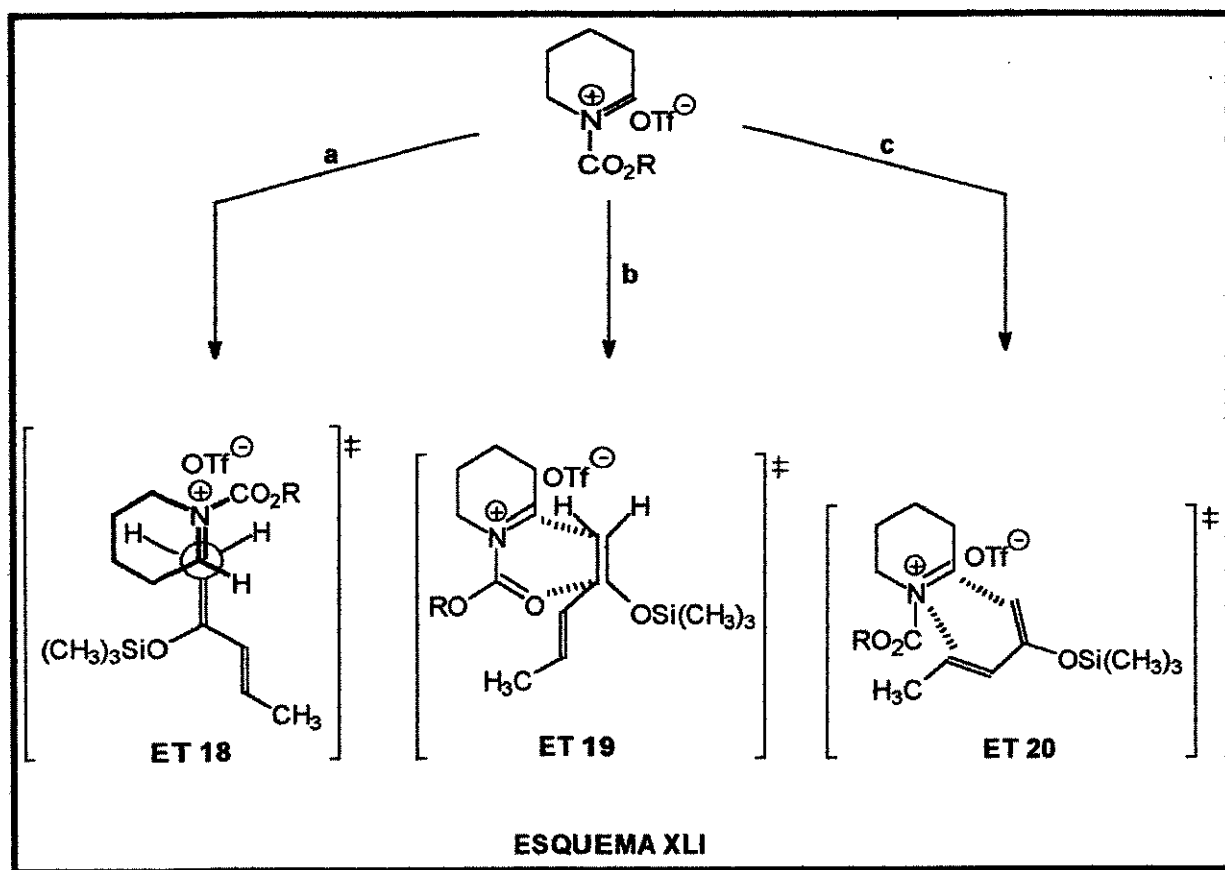
Primeiramente, a adição de TMSOTf à solução da 3-penteno-2-ona **137** em CH_2Cl_2 , na presença de Et_3N , conduz à geração do sililenoléter **136** *in situ*.

Após 30 minutos, adicionou-se o etoxicarbamato (+/-)-**103a** seguido de TMSOTf gota a gota. À medida que vai sendo adicionado, o TMSOTf silila o

oxigênio do grupo etóxi no α -etoxicarbamato (+/-)-103a, levando à formação do íon N-acilimínio **98** *in situ*, que é imediatamente interceptado pelo sililenoléter **136** presente, conduzindo à formação da β -aminocetona α,β -insaturada (+/-)-135, com o grupo protetor ainda ligado ao nitrogênio.



O mecanismo para esta reação pode envolver o ataque direto do sililenoléter **136** ao íon N-aciliminio **98**, passando por um estado de transição aberto, com aproximação antiperiplanar (caminho a, via ET 18); ou então envolver uma reação de cicloadição [4+2] em que o íon N-aciliminio pode participar como o componente de 4 elétrons π (caminho b, via ET 19) ou com o sililenoléter participando como o componente de 4 elétrons π (caminho c, via ET 20). (ESQUEMA XLI)

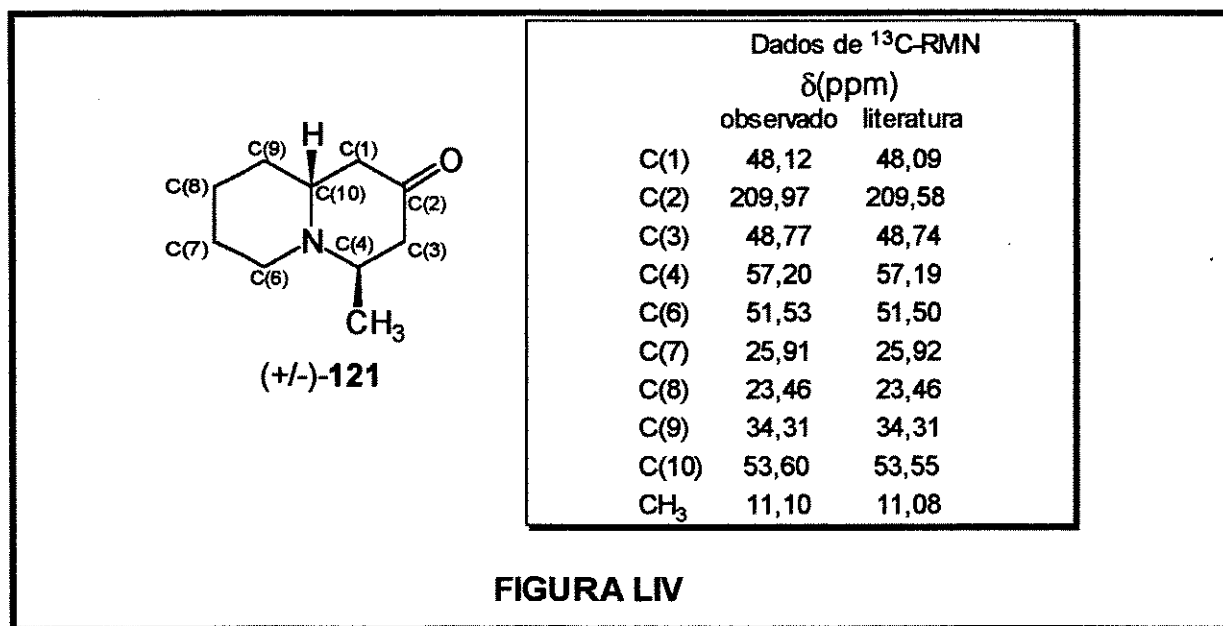


A seguir, o TMSOTf presente no meio reacional silila o oxigênio do grupo protetor do nitrogênio e provoca a desproteção, com liberação de CO_2 e isobutileno, fornecendo a β -aminocetona α,β -insaturada (+/-)-**134**.

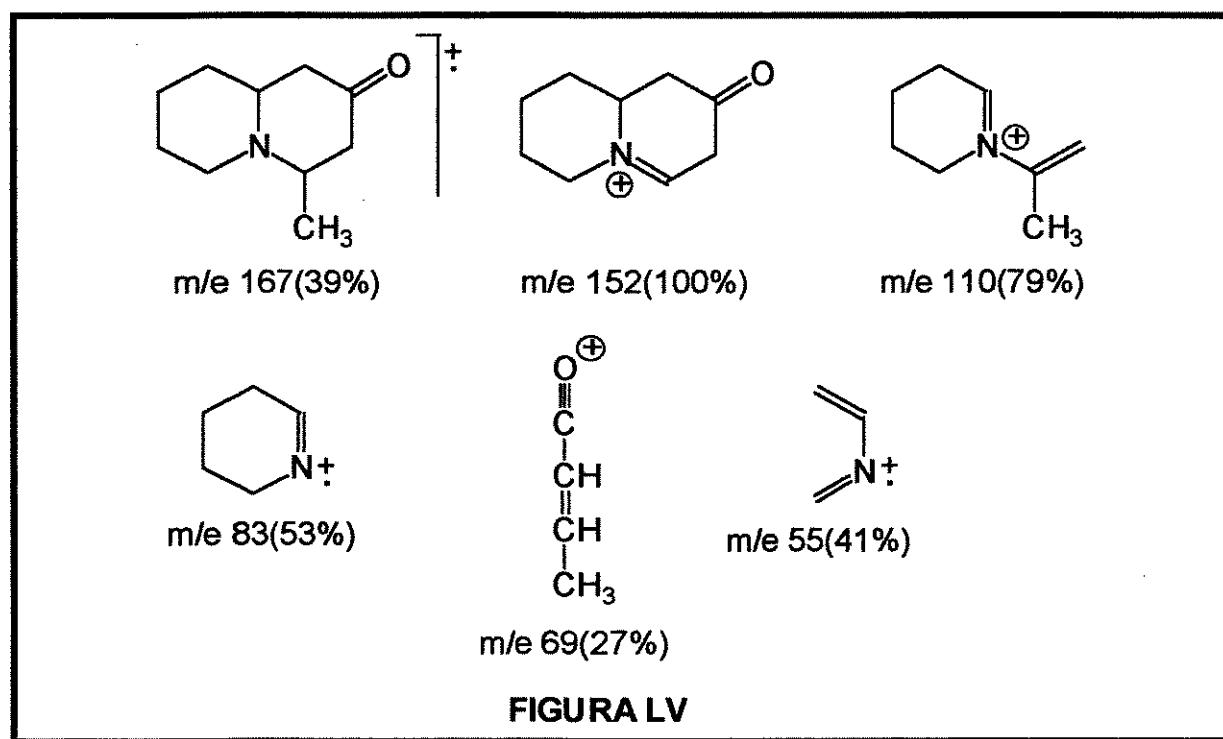
A mistura bruta é mantida sob agitação com solução saturada de NaHCO_3 por 24 horas, conduzindo à formação majoritária do alcalóide quinolizidínico (+/-)-Mirtina **121** (produto majoritário de uma reação controlada cineticamente), via reação de Michael intramolecular do intermediário (+/-)-**134**.

A proporção diastereoisomérica foi determinada através da integração relativa dos dubletos correspondentes ao grupo $-\text{CH}_3$ ligado ao carbono C(4), que na (+/-)-Mirtina encontra-se em δ 0,97 ppm (d; $^3J = 6,3$ Hz) e na epi-Mirtina a δ 1,20 ppm (d; $^3J = 5,7$ Hz).¹²⁹(E-158)

Os deslocamentos químicos observados no espectro de ^{13}C -RMN(E-159) para o material sintético estão de pleno acordo com os dados descritos na literatura. (FIGURA LIV)^{121,123,128}



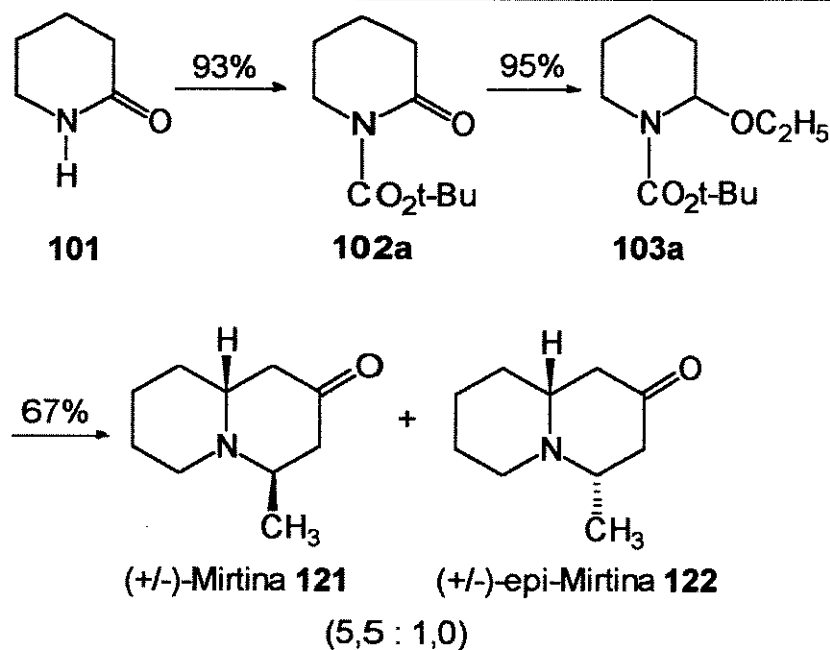
O espectro de massa mostra o pico do íon molecular a m/e 167 e fragmentos a m/e 152(pico base), 134,110, 83, 69 e 55. (FIGURA LV)



III.1.8: Conclusão

Dessa maneira, o alcalóide quinolizidínico (+/-)-Mirtina foi preparado em três etapas a partir da δ -valerolactama **101** com um rendimento total de 59%.¹²⁹ (ESQUEMA XLII)

Esta sequência de reações: adição a íon N-acilimínio / descarboxilação / adição de Michael; é uma rota bastante eficiente para a obtenção de sistemas quinolizidínicos, sendo potencialmente útil para aplicação na síntese de alcalóides quinolizidínicos biologicamente ativos.



ESQUEMA XLII

III.2. Síntese do alcalóide quinolizidínico (+/-)-Lasubina II

III.2.1. Introdução

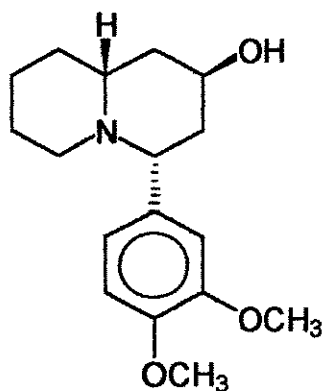
As plantas da família *Lythraceae* são encontradas em diferentes regiões do mundo, desde os trópicos até as zonas temperadas e são especialmente abundantes na América Latina. Esta família consiste de 22 gêneros compostos de aproximadamente 500 espécies, incluindo várias economicamente importantes do gênero *Woodfordia*, *Lafoensia*, *Lythrum*, *Cuphea*, *Ammannia*, *Lagerstroemia* e *Lawsonia*.¹³⁰

Uma razão para as primeiras investigações de plantas da família *Lythraceae* foi a pronunciada atividade biológica demonstrada pela espécie *Heimia*. Por séculos, os índios americanos usaram plantas da espécie *Heimia Salicifolia* para preparar bebidas que eram conhecidas pelo fato de produzirem efeito psicomimético brando. Esta planta foi utilizada com sucesso na cura de doenças que variavam desde uma indigestão comum até sífilis. *Heimia Salicifolia* foi bastante utilizada como estimulante do apetite, remédio para bronquite, disenteria, inflamações do útero e na cura de úlceras. As partes aéreas da planta são diuréticas, purgativas e mostram ação emética, hemostática e adstringente.¹³¹

Vários estudos demonstraram que alcalóides da família *Lythraceae* também apresentam atividade anti-inflamatória, sedativa e diurética.¹³¹

Desde o primeiro isolamento de um alcalóide da família *Lythraceae* (a partir de *Decodon verticillatus*), por Ferris¹³², em 1962, mais de 40 alcalóides já foram isolados desta família.

Um destes alcalóides, (-)-Lasubina II (29 mg/Kg da planta fresca), foi isolada em 1978 por Fuji e colaboradores a partir do extrato metanólico das folhas secas de *Lagerstroemia subcostata* Koehne, coletadas antes da florescência.¹³³ (FIGURA LVI)



(-)-Lasubina II

FIGURA LVI

III.2.2. Determinação da estrutura e da estereoquímica relativa do alcalóide quinolizidínico Lasubina II

Através de investigações espectroscópicas, Fuji e colaboradores concluíram que o alcalóide (-)-Lasubina II ($C_{17}H_{25}NO_3$), $[\alpha]^{23}_D = -34,70$ (c 0,32; MeOH), possuía um grupo hidroxila e um anel aromático.¹³³ O espectro de massa apresentou fragmentos que suportavam a presença de um anel quinolizidínico.

O espectro de 1H -RMN (100 MHz) mostrava dois grupos metoxila ligados a anel aromático. (TABELA XVII)

TABELA XVII: Dados de 1H -RMN para o alcalóide Lasubina II ¹³³

-OCH ₃ (ppm)	C-4H(ppm)	C-2H(ppm)	aromáticos(ppm)
δ 3,88(s;3H)	δ 3,33	δ 4,14(m)	δ 6,92(s;1H)
δ 3,86(s;3H)	(dd; $^3J=9,5$ e $5,6$ Hz)	(W1/2=8,0Hz)	δ 6,84(s;2H)

A Lasubina II então, foi considerada um derivado dimetoxifenil-quinolizidínico. O espectro de ^{13}C -RMN esclareceu o padrão de substituição dos grupos metoxilas no anel aromático pela comparação dos dados de deslocamento químico observados para a Lasubina II com os dados calculados para os seis possíveis padrões de substituição da dimetoxi-benzilamina, usando parâmetros para benzilamina e dimetoxibenzeno, o que levou a boa coincidência entre o alcalóide e a 3,4-dimetoxi-benzilamina, como mostrado na TABELA XVIII.¹³⁴

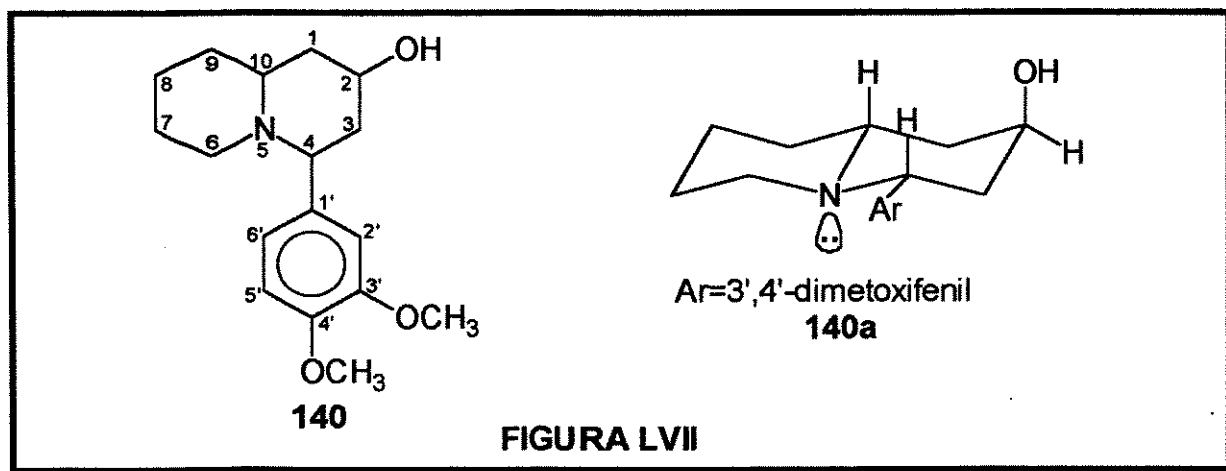
TABELA XVIII: Dados de ^{13}C -RMN para os carbonos aromáticos da Lasubina II ¹³⁴

	(C-OCH ₃)x2		C-CH-N	(C-H)x3		
Lasubina II	148,90	147,60	137,10	119,60	110,90	110,50
3,4-dimetoxi-benzilamina	149,00	147,20	135,80	119,30	111,40	110,00

No espectro de 1H -RMN da Lasubina II, um sinal apareceu a δ 3,33 ppm, atribuído ao hidrogênio ligado ao átomo de carbono entre o nitrogênio e o anel aromático. (TABELA XVII)

Então, o anel aromático devia estar ligado ao carbono C(4) do anel quinolizidínico. (FIGURA LVII)

Com base nas estruturas conhecidas para os alcalóides da família *Lythraceae*, o grupo hidroxila devia estar ligado ao átomo de carbono C(2). Então, a estrutura **140**, 2-hidróxi-4-(3',4'-dimetoxifenil-quinolizidina) foi atribuída para a Lasubina II. (FIGURA LVII)



Schwarting e colaboradores sintetizaram vários derivados 2-hidróxi-4-fenilquinolizidínicos para esclarecer as estruturas destes alcalóides.¹³⁵ Eles observaram que no espectro de ^1H -RMN em CDCl_3 , o próton ligado ao carbono C(4) aparecia em δ 4,00-4,20 ppm para os compostos cujo anel quinolizidínico apresentava a relação trans entre os hidrogênios ligados aos carbonos C(4) e C(10) e a δ 3,00-3,40 ppm para o sistema que apresentava a relação cis entre estes hidrogênios.

Na Lasubina II, este próton aparece em δ 3,33 ppm, assegurando a relação cis entre os hidrogênios em C(4) e C(10). Os valores das constantes de acoplamento ($^3J = 5,6$ e $9,5$ Hz) para o próton ligado ao carbono C(4), eram coerentes com a orientação axial para este próton, com o grupo aromático ocupando posição equatorial. O valor da constante de acoplamento, estimada pela largura à meia altura ($W_{1/2} = 8,0$ Hz) para o próton ligado ao carbono C(2) e a comparação dos dados espectroscópicos com compostos relacionados assegurou a estrutura 2-hidróxi-trans-4-(3',4'-dimetoxifenil-quinolizidina) **140a** para a Lasubina II. (FIGURA LVII)

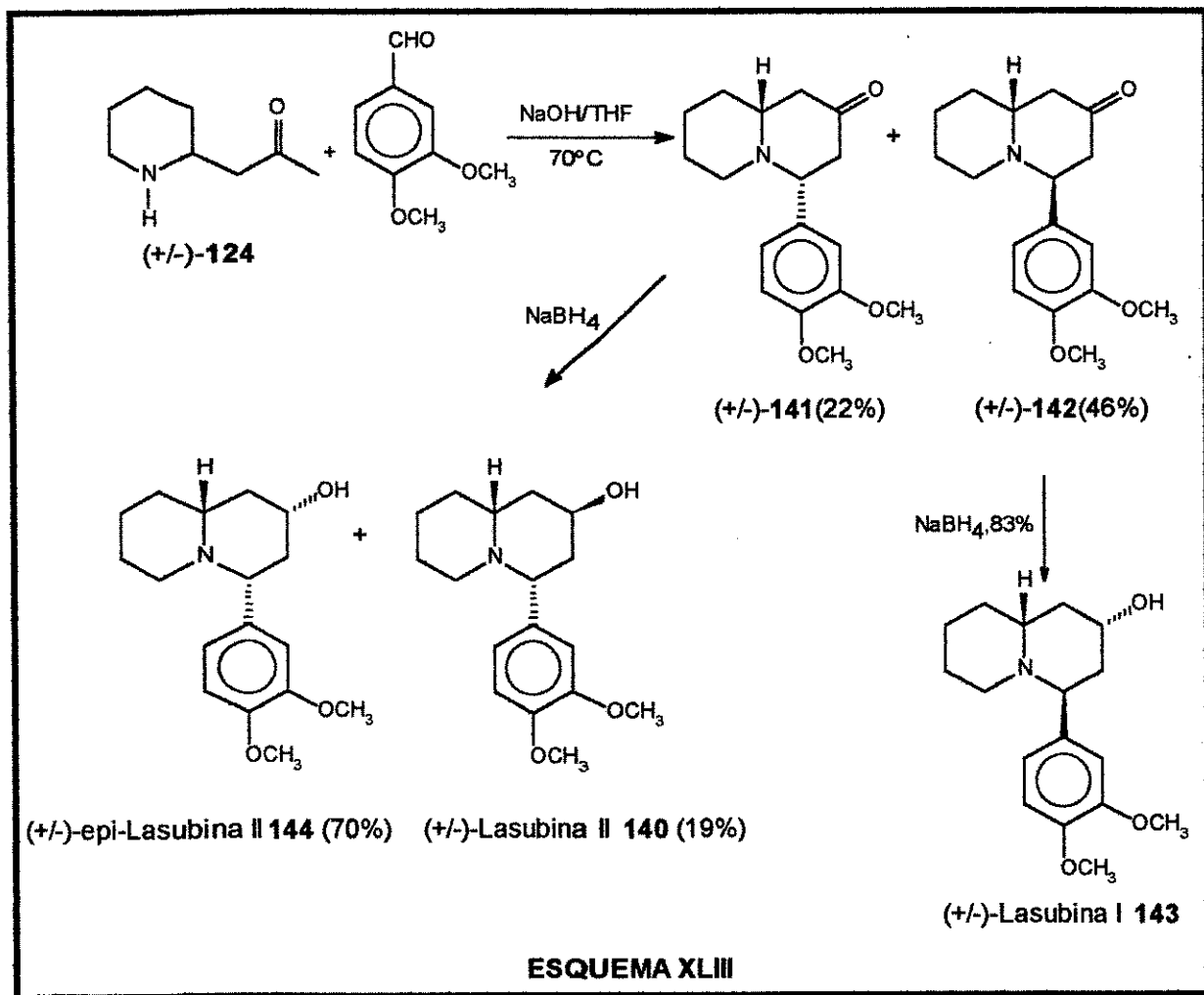
III.2.3. Sínteses racêmicas da Lasubina II

Sínteses da (+/-)-Lasubina II e alcalóides relacionados foram primeiramente realizadas pela utilização da reação de Mannich da (+/-)-peletierina **124** com benzaldeídos substituídos, sob condições alcalinas.^{131,136} (ESQUEMA XLIII)

Os compostos (+/-)-**141** e (+/-)-**142** são obtidos em 22% e 46% de rendimento, respectivamente.

Redução de (+/-)-**142** com NaBH_4 em MeOH, forneceu a (+/-)-Lasubina I **143**, estereosseletivamente, em 83% de rendimento.

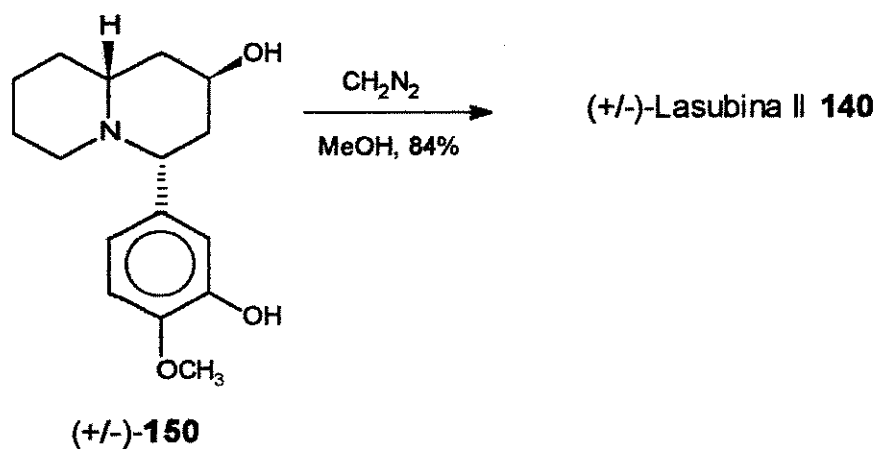
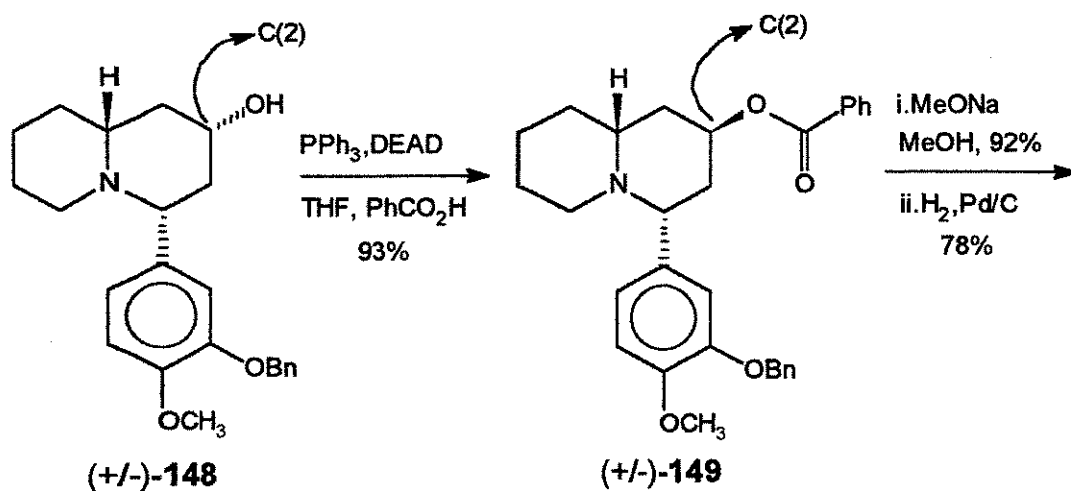
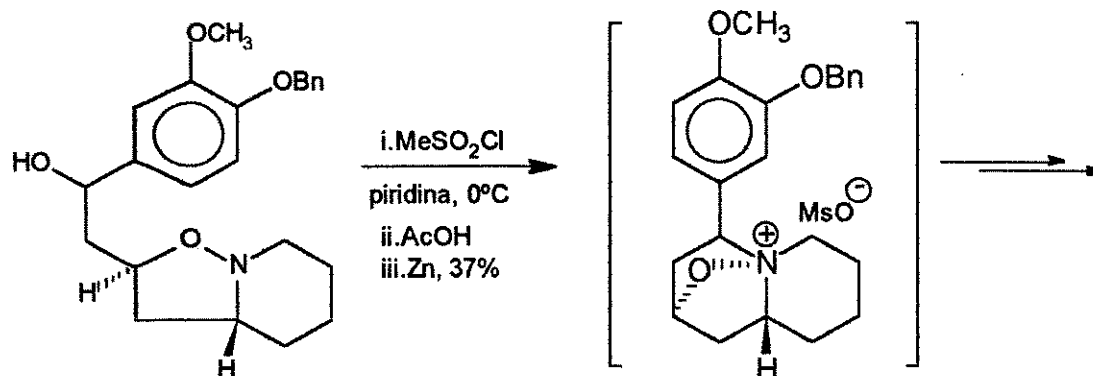
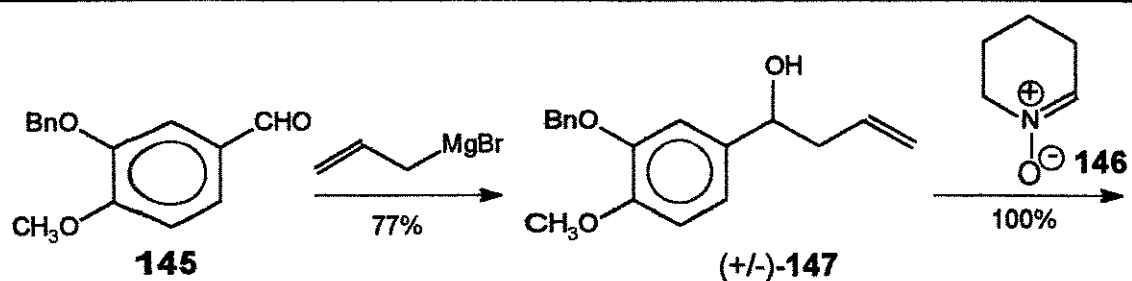
Redução de (+/-)-**141** com NaBH_4 levou à formação dos alcalóides (+/-)-epi-Lasubina II **144** e (+/-)-Lasubina II **140** em 70% e 19% de rendimento, respectivamente.¹³⁶



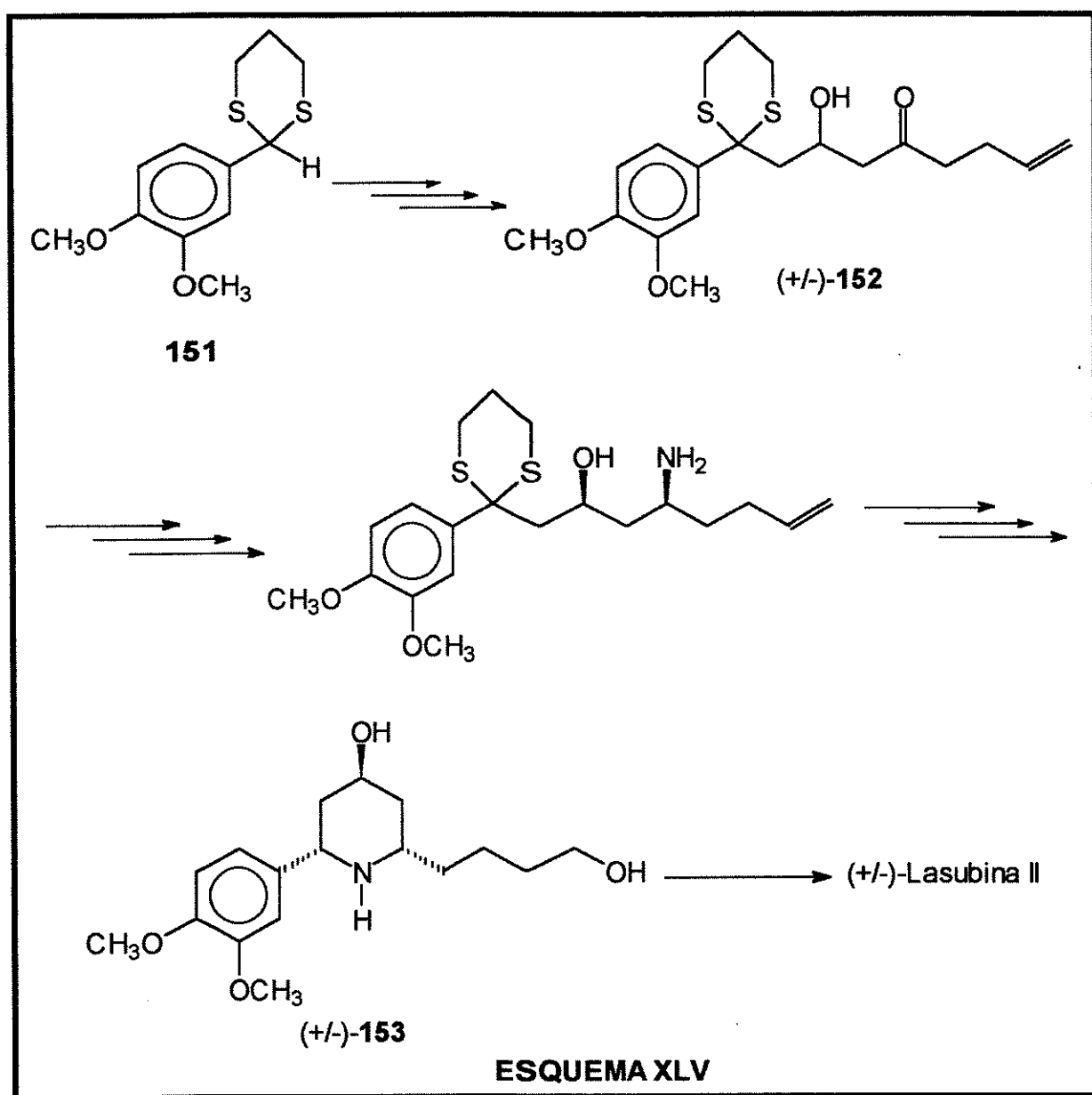
Em 1984, Takano e Shishido relataram uma síntese da (+/-)-Lasubina II em 8 etapas, a partir do aldeído 145, com rendimento total de 16,7%, baseada na reação de cicloadição [3+2] da nitrona 146 com a olefina (+/-)-147.¹³⁷ (ESQUEMA XLIV)

Nesta síntese, foi necessária a inversão da configuração no carbono C(2) do intermediário (+/-)-148 por meio da reação de Mitsunobu.

Narasaka e colaboradores publicaram uma síntese da (+/-)-Lasubina II em 11 etapas, a partir da 2-(3',4'-dimetoxifenil)-1,3-ditiana 151, com rendimento total de 6,8% e alto grau de estereosseletividade.¹³⁸ (ESQUEMA XLV)

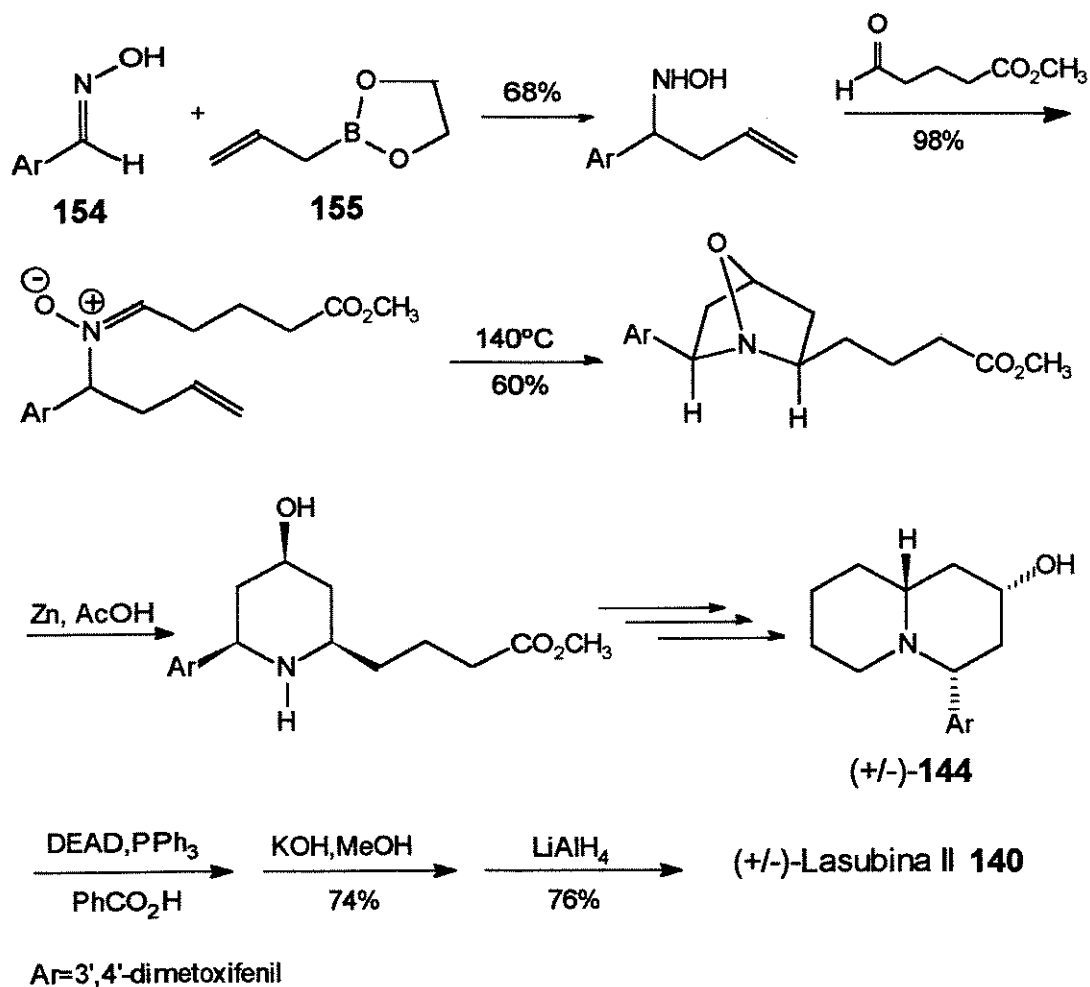


ESQUEMA XLIV



Em 1986, Hoffmann e Endesfelder utilizaram uma cicloadição intramolecular de nitrona na síntese da Lasubina II.¹³⁹

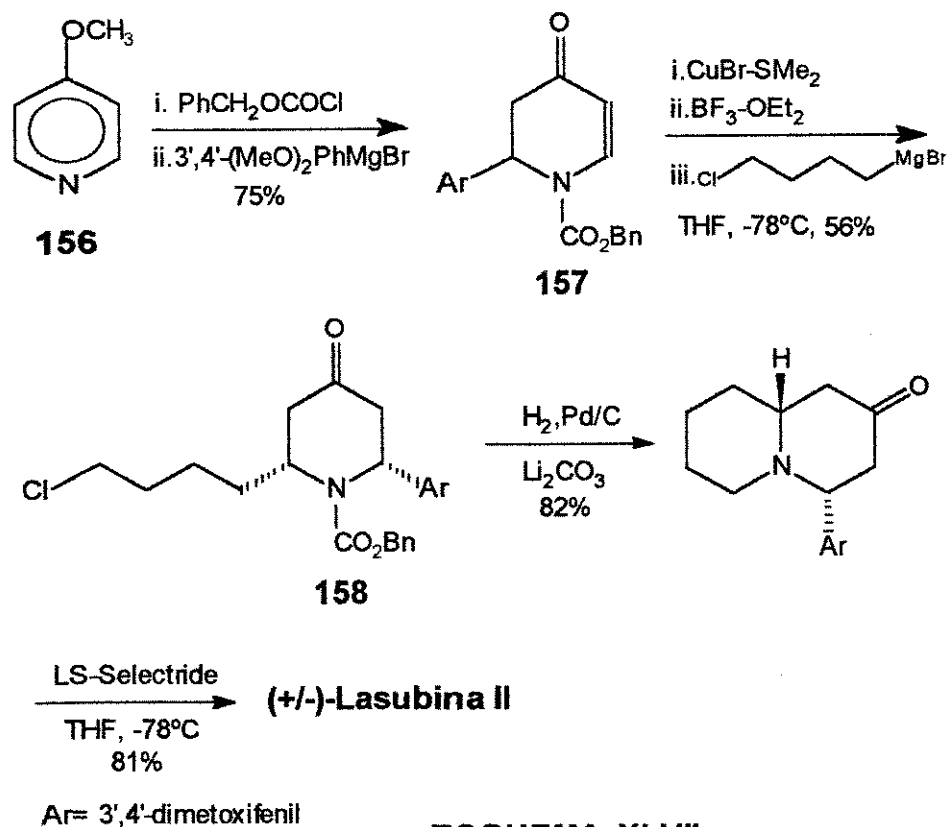
Esta síntese apresentou um grau de estereosseletividade maior que a versão intermolecular de Takano e Shishido, permitindo o isolamento da Lasubina II em 10 etapas a partir de **154**, com rendimento total de 11%.¹³⁹ (ESQUEMA XLVI)



ESQUEMA XLVI

Nesta síntese, houve novamente a necessidade de inversão do centro assimétrico no carbono C(2) do intermediário (+/-)-144, utilizando-se a reação de Mitsunobu.

Comins e colaboradores relataram, em 1988, uma síntese bastante eficiente em 4 etapas, a partir da 4-metoxipiridina 156, com rendimento total de 28%.¹⁴⁰ (ESQUEMA XLVII)



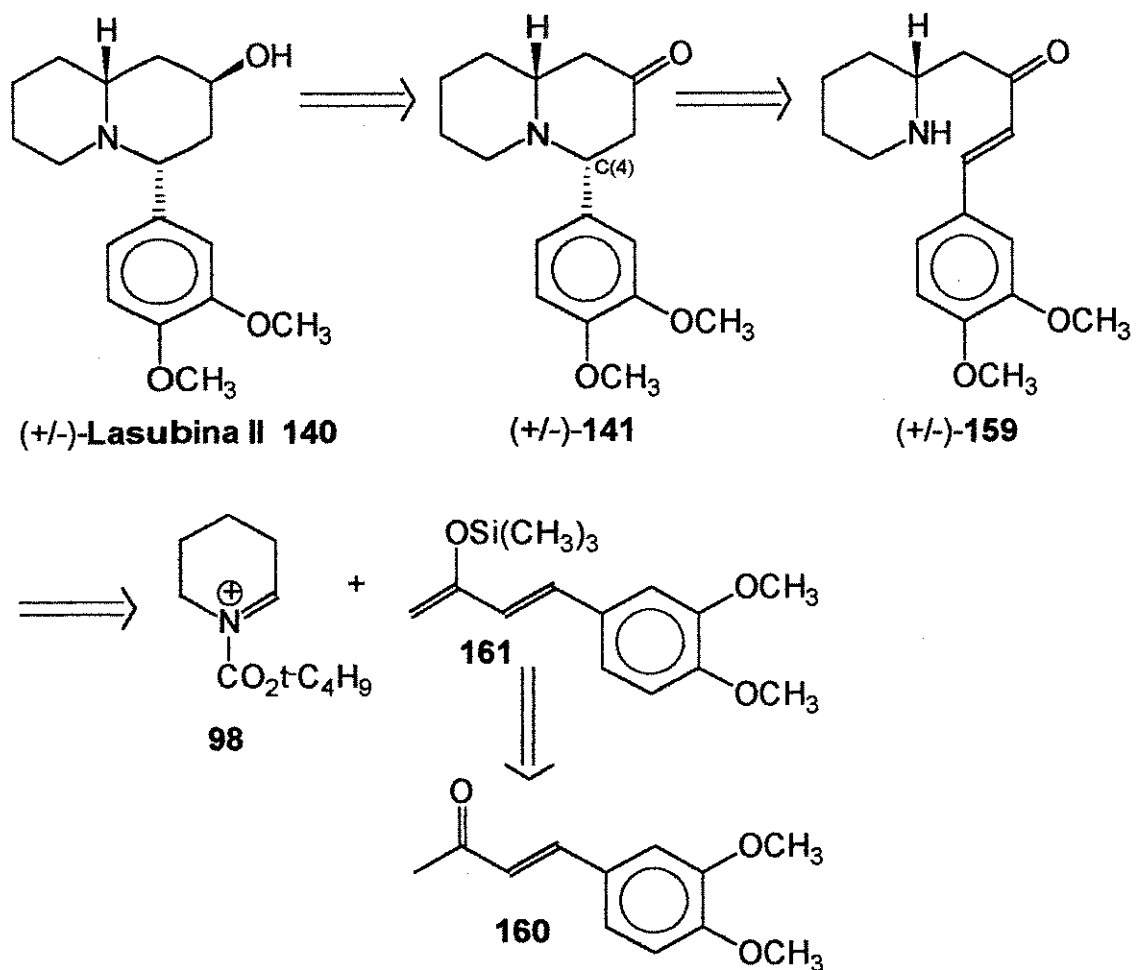
ESQUEMA XLVII

III.2.4. Objetivos

A análise retrossintética para o alcalóide quinolizidínico Lasubina II está mostrada no esquema XLVIII.

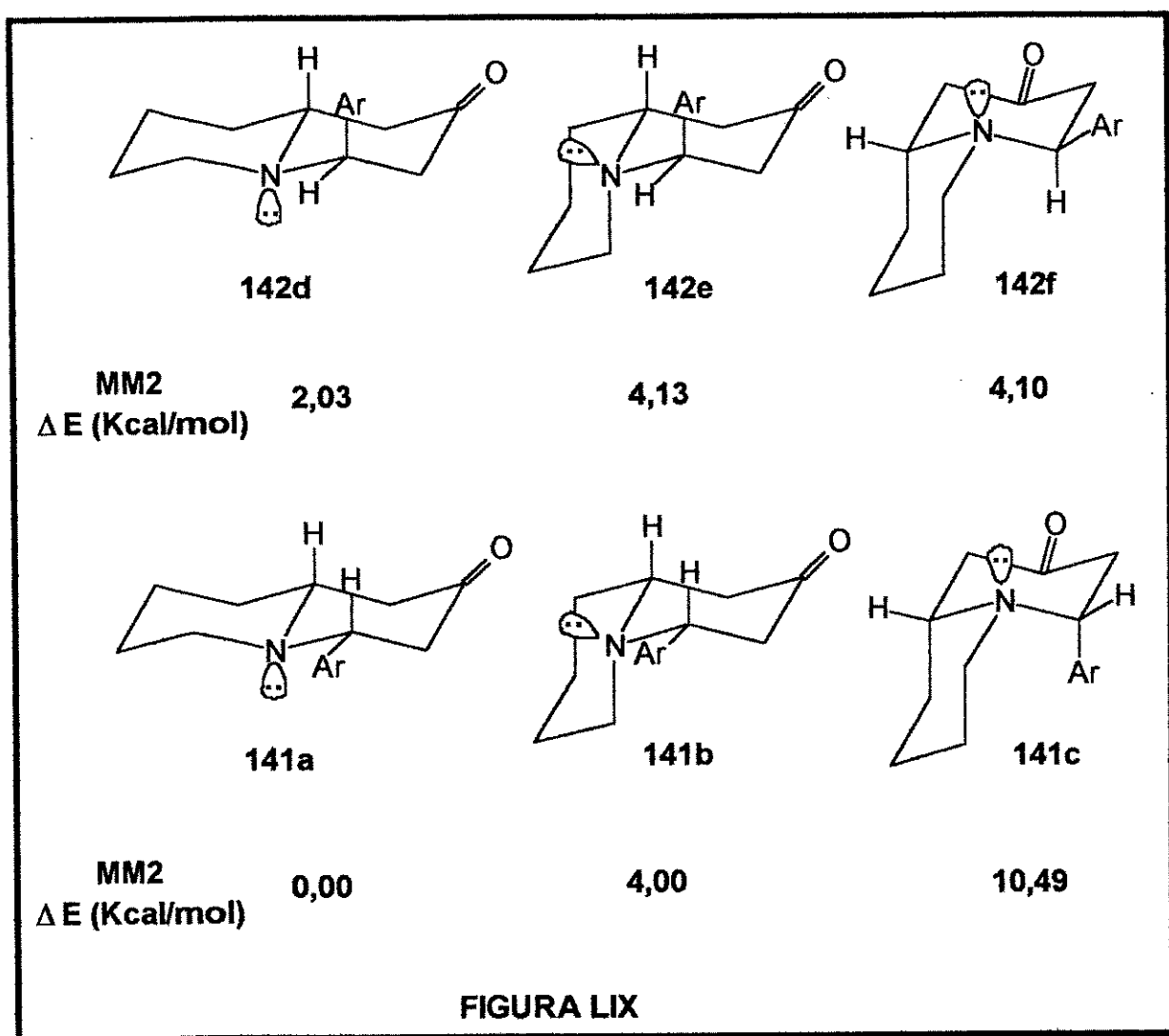
Desconexão da ligação nitrogênio-carbono C(4) na quinolizidin-2-ona 141 leva à β -aminocetona α,β -insaturada 159, que pode ser preparada a partir da condensação entre o sililenoléter 161 e o íon N-acilimínio 98.

Análise Retrossintética



ESQUEMA XLVIII

As conformações mais estáveis para as quinolizidin-2-onas (+/-)-141 e (+/-)-142 estão mostradas na FIGURA LIX.



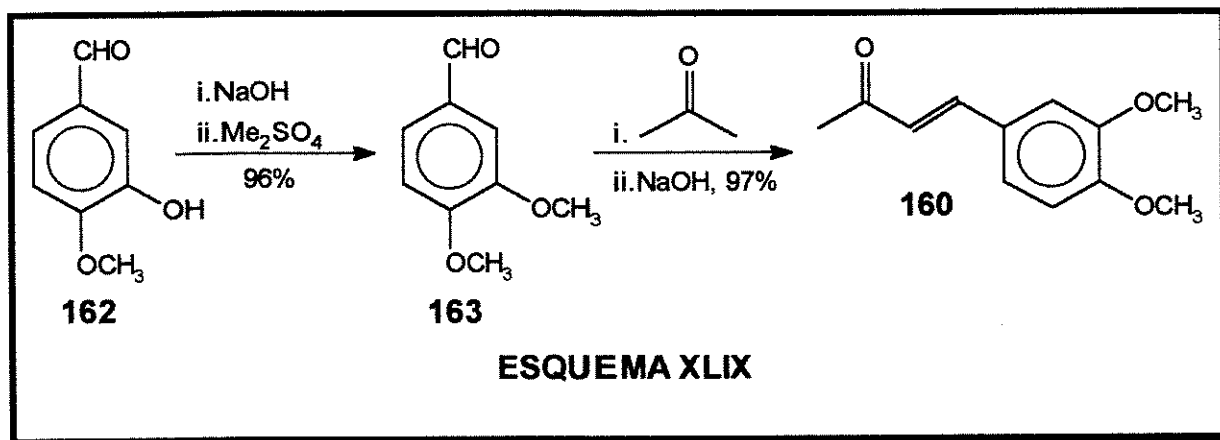
A conformação **141a**, com o grupo aromático em posição equatorial e fusão de anel trans, é cerca de 2,00 Kcal/mol mais estável que a conformação **142d**, com fusão de anel trans e o grupo aromático na posição axial. As energias relativas para as conformações foram obtidas utilizando-se o método de Mecânica Molecular (MM2).¹²⁶ Estes resultados permitem supor que, mesmo que se obtenha misturas dos isômeros (+/-)-**141** e (+/-)-**142** após reação de Michael intramolecular, é possível epimerizar o isômero (+/-)-**142**, com o objetivo de se obter apenas o isômero (+/-)-**141**, termodinamicamente mais estável. A isomerização de sistemas análogos em condições ácidas e básicas foi observada por vários grupos e fornece apenas o isômero com fusão de anel trans e o substituinte na posição equatorial.¹⁴¹

A redução da carbonila na quinolizidinona (+/-)-**141** deve ocorrer com o ataque equatorial do hidreto, fornecendo o álcool axial, desde que se use um redutor bastante volumoso.

Nossa proposta, que consiste na adição de sililenoléteres ou enolatos de boro ao íon N-aciliminio **98**, gerado através do tratamento do α -etoxicarbamato (+/-)-**103a** com TMSOTf ou $n\text{-Bu}_2\text{BOTf}$, e posterior reação de Michael intramolecular representa uma rota sintética ainda inexplorada no contexto da síntese destes alcalóides.

III.2.5. Resultados e discussão

A rota sintética proposta para o alcalóide (+/-)-Lasubina II inicia com a preparação da cetona α,β -insaturada **160**. Tratamento da vanilina **162** com solução de NaOH 10% em água, seguida da adição de sulfato de dimetila, leva à formação do veratraldeído **163** em 96% de rendimento. Reação de condensação aldólica do veratraldeído com acetona, em meio básico, permitiu o isolamento da cetona α,β -insaturada **160** em 97% de rendimento, após destilação no Kugelrohr. (ESQUEMA XLIX)



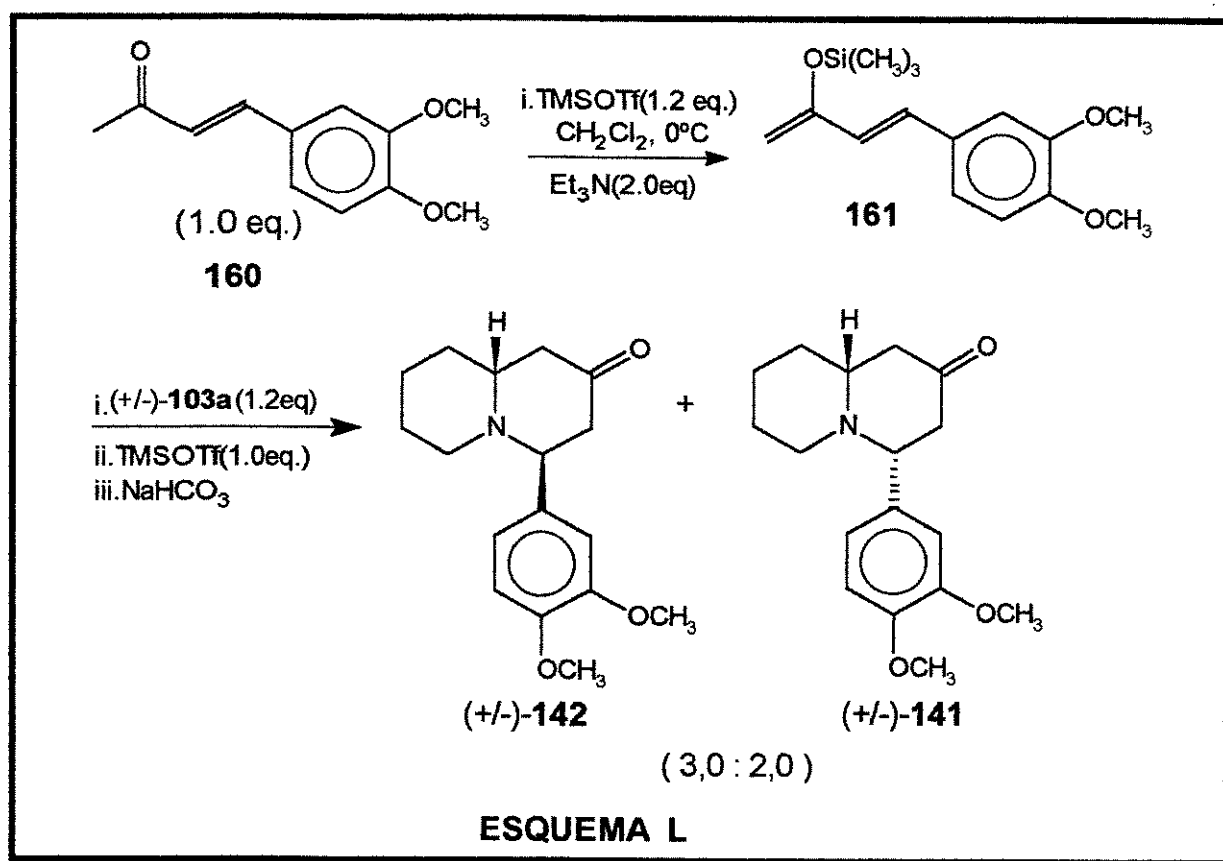
Todas as tentativas de isolamento do sililenoléter **161** foram frustradas, isolando-se sempre a cetona α,β -insaturada de partida, embora pudéssemos observar os sinais correspondentes ao sililenoléter no espectro de ^1H -RMN e também a mancha correspondente ao mesmo na placa cromatográfica.

O resultado notável obtido na síntese da (+/-)-Mirtina, que conduziu à obtenção deste alcalóide quinolizidínico através da combinação de várias transformações químicas em um mesmo frasco de reação, a partir do α -etoxicarbamato (+/-)-**103a** e do correspondente sililenoléter, nos incentivou a estudar a reação de **161** com o (+/-)-**103a** nas mesmas condições, com o objetivo de preparar a 4-aryl-quinolizidin-2-ona (+/-)-**141**, necessária para a síntese do alcalóide quinolizidínico (+/-)-Lasubina II.

A preparação do sililenoléter **161** *in situ* foi feita pela adição de TMSOTf (1,2 mmol; destilado imediatamente antes de ser usado) a uma solução contendo a cetona α,β -insaturada **160** (1,0 mmol) e Et_3N (2,0 mmol) em CH_2Cl_2 , a 0°C .

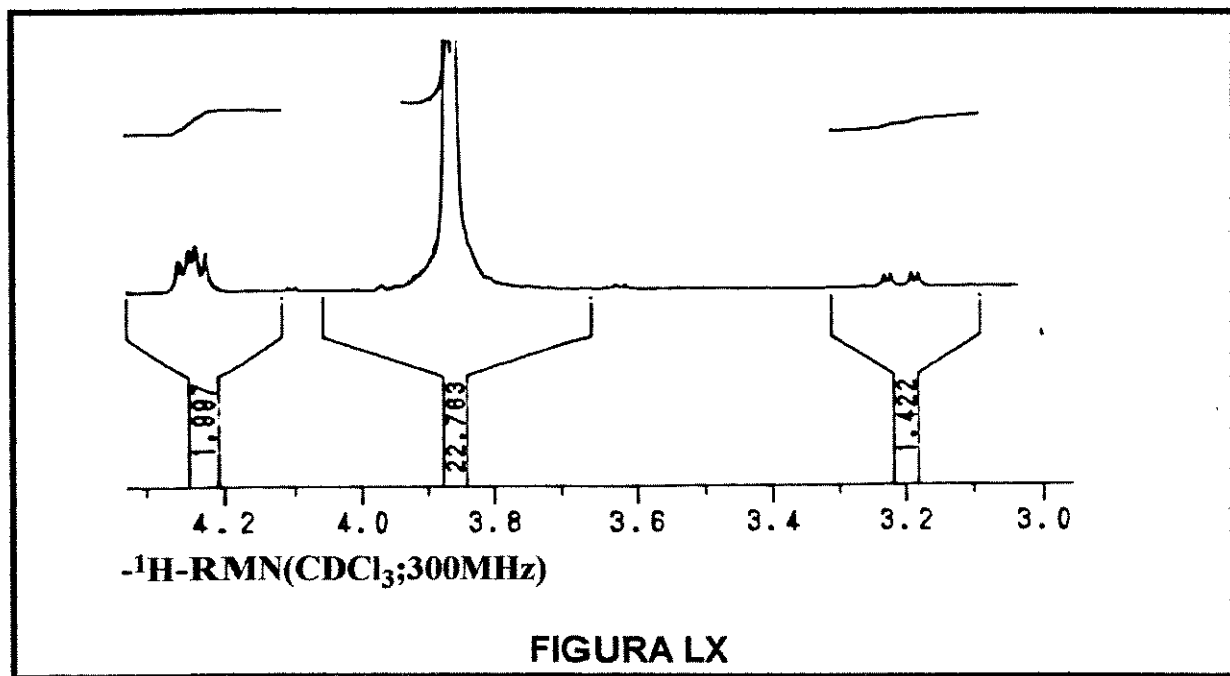
Depois de 45 minutos, foi possível observar pela placa cromatográfica (U.V. e iodo), a mancha característica do sililenoléter e o desaparecimento do reagente **160**.

Neste momento, adicionamos lentamente uma solução do etoxicarbamato (+/-)-**103a** (1,0 mmol) em CH_2Cl_2 a 0°C , seguida da adição de mais TMSOTf (1,0 mmol), mantendo-se sob agitação durante 30 minutos. O tratamento da mistura reacional com solução saturada de NaHCO_3 conduziu à formação de uma mistura 3,0:2,0 das quinolizidinonas (+/-)-**142** e (+/-)-**141**, respectivamente, em 90% de rendimento. (ESQUEMA L)



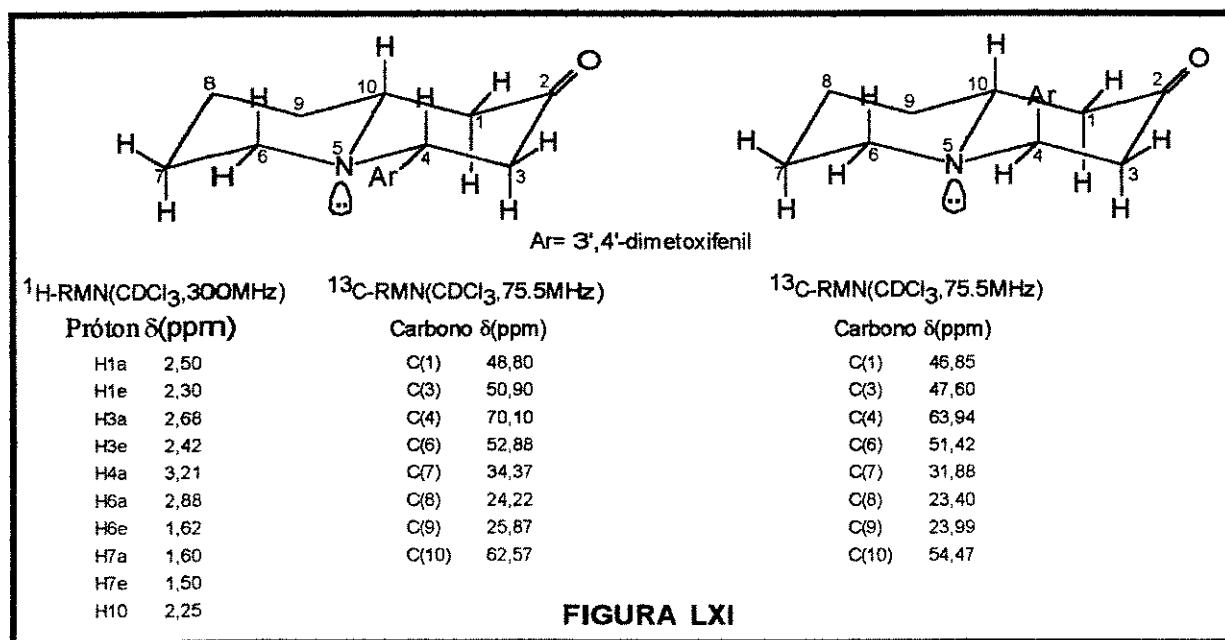
O produto (+/-)-**142** é obtido em maior proporção, numa reação controlada cineticamente. A estimativa da proporção diastereoisomérica foi feita com base na análise do espectro de ^1H -RMN da mistura bruta, pela integração relativa dos sinais correspondentes aos prótons metínicos ligados ao carbono C(4) nos dois isômeros. (FIGURA LX)

Para o isômero (+/-)-**142** (majoritário), este próton aparece em δ 4,25 ppm na forma de um duplo dubleto, com $^3J = 6,3$ e $4,2$ Hz, coerentes com orientação equatorial, enquanto para o isômero (+/-)-**141**, o mesmo próton aparece em δ 3,21 ppm, também como um duplo dubleto, com valores de $^3J = 12,07$ e $3,19$ Hz, como esperado para orientação axial.



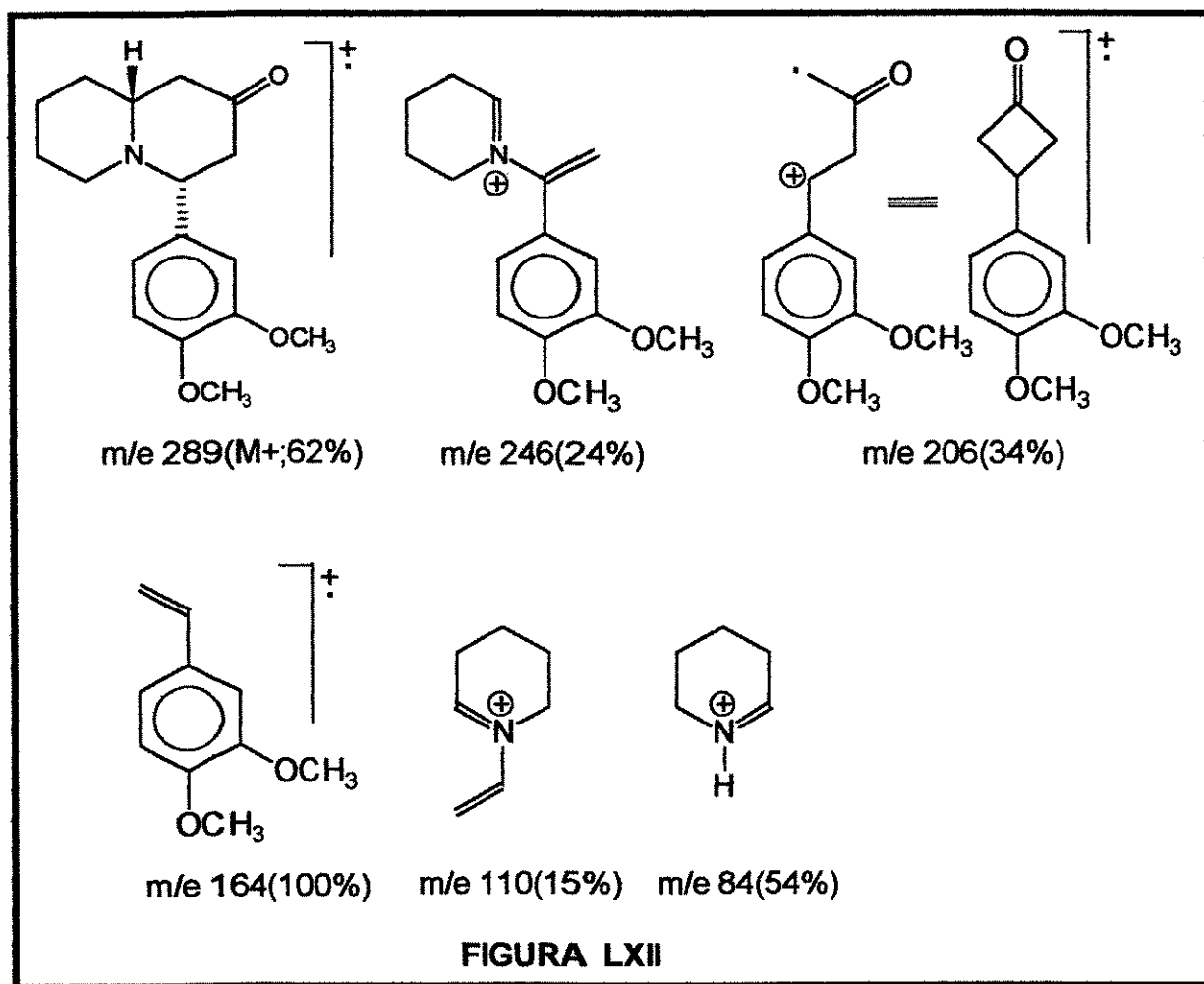
Os deslocamentos químicos observados nos espectros de ^1H -RMN, ^{13}C -RMN, DEPT e os fragmentos obtidos do espectro de massa para as quinolizidinonas (+/-)-141 e (+/-)-142 estão em pleno acordo com os dados descritos na literatura para estes isômeros.^{136,140}

O emprego do espectro de correlação homonuclear (COSY 45°) e também do espectro de correlação heteronuclear (HETCOR) permitiu que se atribuisse o deslocamento químico dos prótons e carbonos para o anel quinolizidínico do isômero (+/-)-141. (FIGURA LXI)



Como pode-se observar pela comparação dos deslocamentos químicos nos espectros de ^{13}C -RMN, os sinais dos carbonos do isômero (+/-)-142 são sempre mais protegidos do que os mesmos carbonos no isômero (+/-)-141, o que está relacionado com o fato de que no isômero (+/-)-142, o grupo aromático ocupa posição axial. Os fatores responsáveis por esta proteção observada provavelmente são de natureza estérica.

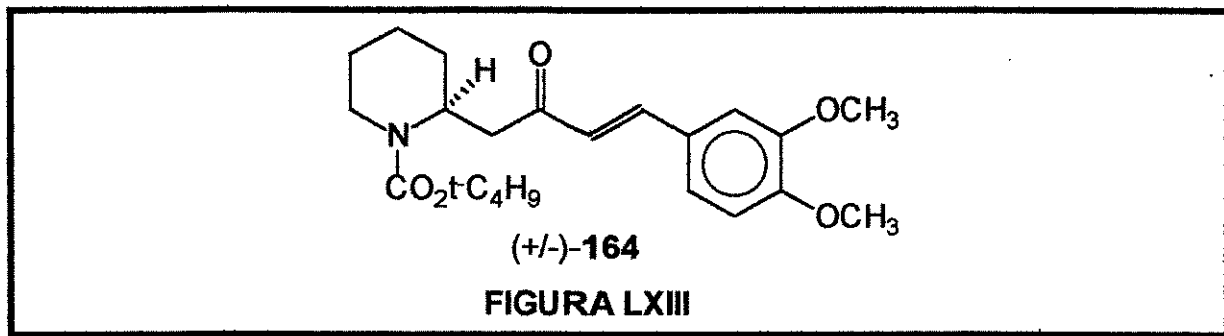
Os espectros de massa dos isômeros (+/-)-141 e (+/-)-142 mostraram o pico do íon molecular a m/e 289 e fragmentos característicos a m/e 246, 206, 191, 175, 164, 110, 97 e 84.¹⁴² (FIGURA LXII)



Como proposto anteriormente na síntese da (+/-)-Mirtina, a formação do sistema quinolizidínico ocorre após uma sequência de 5 processos diferentes no mesmo frasco reacional.¹²⁹

Em primeiro lugar, a adição de TMSOTf à solução da cetona α,β -insaturada 160 em CH_2Cl_2 , a 0°C , na presença de Et_3N , conduz à formação do sililenoléter 161. Após 30 minutos, adicionou-se o etoxycarbamato (+/-)-103a,

seguido da adição de mais 1,0 equivalente de TMSOTf, gota a gota, promovendo a formação do íon N-acilimínio **98**. O íon N-acilimínio **98** e o sililenoléter **161**, ambos formados *in situ*, reagem entre si para fornecer o cetocarbamato (+/-)-**164** (FIGURA LXIII). Este cetocarbamato sofre desproteção no nitrogênio pelo excesso de TMSOTf presente no meio levando ao intermediário α,β -insaturado (+/-)-**159**. Neste momento, observa-se claramente a liberação de CO₂ e, provavelmente, de isobutileno.



A mistura bruta é mantida, então, sob forte agitação com solução saturada de NaHCO₃ por 36 horas, levando ao isolamento das quinolizidinonas (+/-)-**141** e (+/-)-**142**, após reação de Michael intramolecular do intermediário (+/-)-**159**.

Vários autores observaram que a condensação de Mannich entre a peletierina e aldeídos aromáticos fornecia sempre uma mistura de quinolizidinonas em que predominava o isômero com orientação *cis* entre o hidrogênio no carbono C(10) e o grupo arila no carbono C(4).^{124,136} Eles observaram que a proporção diastereoisomérica dependia do solvente utilizado, da temperatura, da solubilidade dos reagentes e produtos e do tempo de reação.¹⁴¹

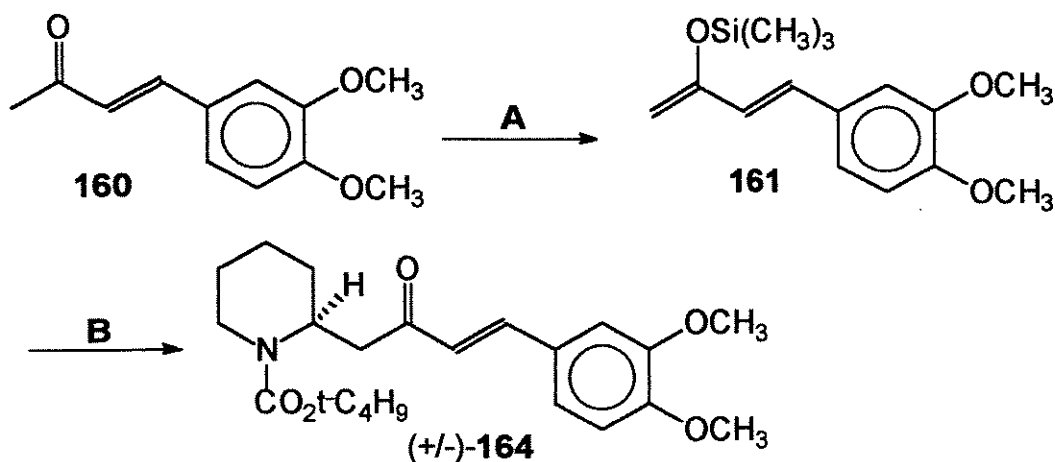
Neste ponto, nós decidimos estudar o envolvimento do intermediário (+/-)-**159** e observar o comportamento do mesmo sob as condições básicas utilizadas para promover a ciclização.

Após um estudo bastante exaustivo, o composto (+/-)-**164** foi isolado em 87% de rendimento utilizando-se o sililenoléter **161** e em 48% de rendimento utilizando-se o enolato de boro da correspondente cetona α,β -insaturada **160**. (ESQUEMA LI)

Na rota utilizando o sililenoléter **161**, o composto (+/-)-**164** é isolado em 87% de rendimento se aproximadamente 0,5 equivalente de TMSOTf é adicionado à solução contendo o sililenoléter e o etoxicarbamato. A utilização de mais TMSOTf leva a misturas de (+/-)-**164** e das quinolizidinonas (+/-)-**141** e (+/-)-**142**.

Na rota utilizando o enolato de boro observou-se a necessidade de se adicionar quantidades equivalentes de n-Bu₂BOTf após a adição do etoxicarbamato (+/-)-**103a** com o objetivo de formar o íon N-acilimínio **98** *in situ*.

Após tratamento oxidativo, o cetocarbamato (+/-)-164 foi isolado em 48% de rendimento, após coluna cromatográfica em sílica-gel usando como eluente uma mistura de hexano:AcOEt (85:15).¹⁴³



Condição 1 (sililenoléter):

A) TMSOTf(1.2eq.), CH₂Cl₂, 0°C, Et₃N(2.0eq.), 45 min.;

B) i. (+/-)-103a(1.0eq.);

ii. TMSOTf(0.5eq.), 0°C, 30min., 87%

Condição 2 (enolato de boro):

A) i. i-Pr₂NEt(1.2eq.), CH₂Cl₂, -78°C;

ii. n-Bu₂BOTf(1.2eq.), 1 h;

B) i. (+/-)-103a(1.2eq.), CH₂Cl₂;

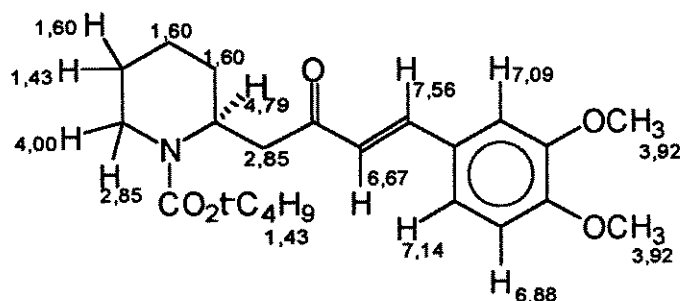
ii. n-Bu₂BOTf(1.2eq.);

iii. H₂O₂, MeOH, 0°C, 1h, 48%.

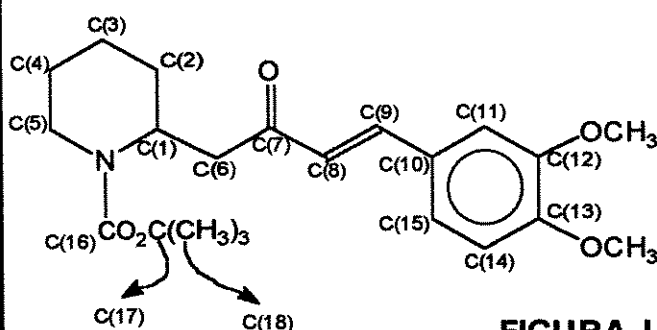
ESQUEMA LI

A estrutura de (+/-)-164 foi confirmada pela análise dos espectros de ¹H-RMN(E-164), I.V.(E-166), ¹³C-RMN(E-165) e também por análise elemental. A geometria trans, esperada para a ligação dupla, foi confirmada pela constante de acoplamento dos prótons olefinicos. O próton olefinico α à carbonila aparece em δ 6,67 ppm (d; ³J= 16,05 Hz), e o próton ligado ao carbono β aparece em δ 7,56 ppm (d; ³J = 16,05 Hz). A utilização do espectro de correlação homonuclear (COSY) e de correlação heteronuclear (HETCOR), permitiu que se atribuisse os deslocamentos químicos para os prótons e carbonos no composto (+/-)-164. (FIGURA LXIV)

Dados de ^1H -RMN(CDCl_3 , 300MHz)



Dados de ^{13}C -RMN(CDCl_3 , 75.5MHz)

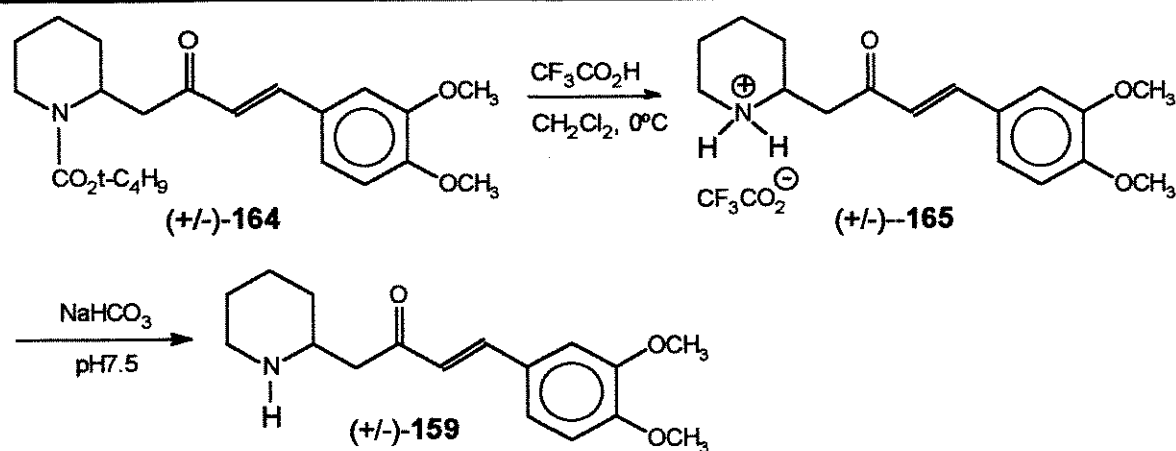


Carbono(δ , ppm)

C(1)	47,96	C(10)	143,15
C(2)	28,15	C(11)	109,82
C(3)	18,90	C(12)	149,27
C(4)	25,34	C(13)	151,40
C(5)	39,49	C(14)	111,11
C(6)	41,51	C(15)	123,20
C(7)	198,32	C(16)	154,80
C(8)	124,11	C(17)	79,56
C(9)	127,46	C(18)	28,42

FIGURA LXIV

A remoção do grupo protetor foi realizada com muita facilidade pelo tratamento de (+/-)-164 com $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ em CH_2Cl_2 , a 0°C . Este método forneceu o sal de amônio (+/-)-165 como um sólido cristalino (ponto de fusão: $144,8$ - $146,3^\circ\text{C}$), em 83% de rendimento, após remoção do solvente e recristalização de CH_2Cl_2 /Hexano. (ESQUEMA LII)



ESQUEMA LII

Este sal de amônio (+/-)-165 também foi obtido após adição de solução saturada de NaHCO_3 até pH 6,0 e extração com CH_2Cl_2 . No entanto, adição de NaHCO_3 até pH 7,5 permitiu o isolamento da sua base conjugada em 85% de rendimento, após extração imediata com CH_2Cl_2 .

O sal (+/-)-165 foi caracterizado com base nos espectros de I.V.(E-169), ^1H -RMN(E-167), ^{13}C -RMN(E-168), DEPT, Massa e também por análise de combustão. O espectro de ^1H -RMN mostrou os singletos correspondentes às metoxilas em δ 3,90 ppm e δ 3,91 ppm; os prótons olefinicos em δ 6,57 ppm (d; $^3J=16,0$ Hz) e δ 7,54 (d; $^3J=16,0$ Hz), e os prótons ligados ao nitrogênio em δ 8,93 ppm e δ 9,60 ppm, ambos com aparência de singletos largos.

O espectro de I.V. mostra uma absorção larga em 3456 cm^{-1} e outra absorção larga que se estende desde 3100 cm^{-1} até 2400 cm^{-1} , além do estiramento de carbonila conjugada em 1690 cm^{-1} e estiramento de ligação dupla conjugada com carbonila e anel aromático em 1609 cm^{-1} .

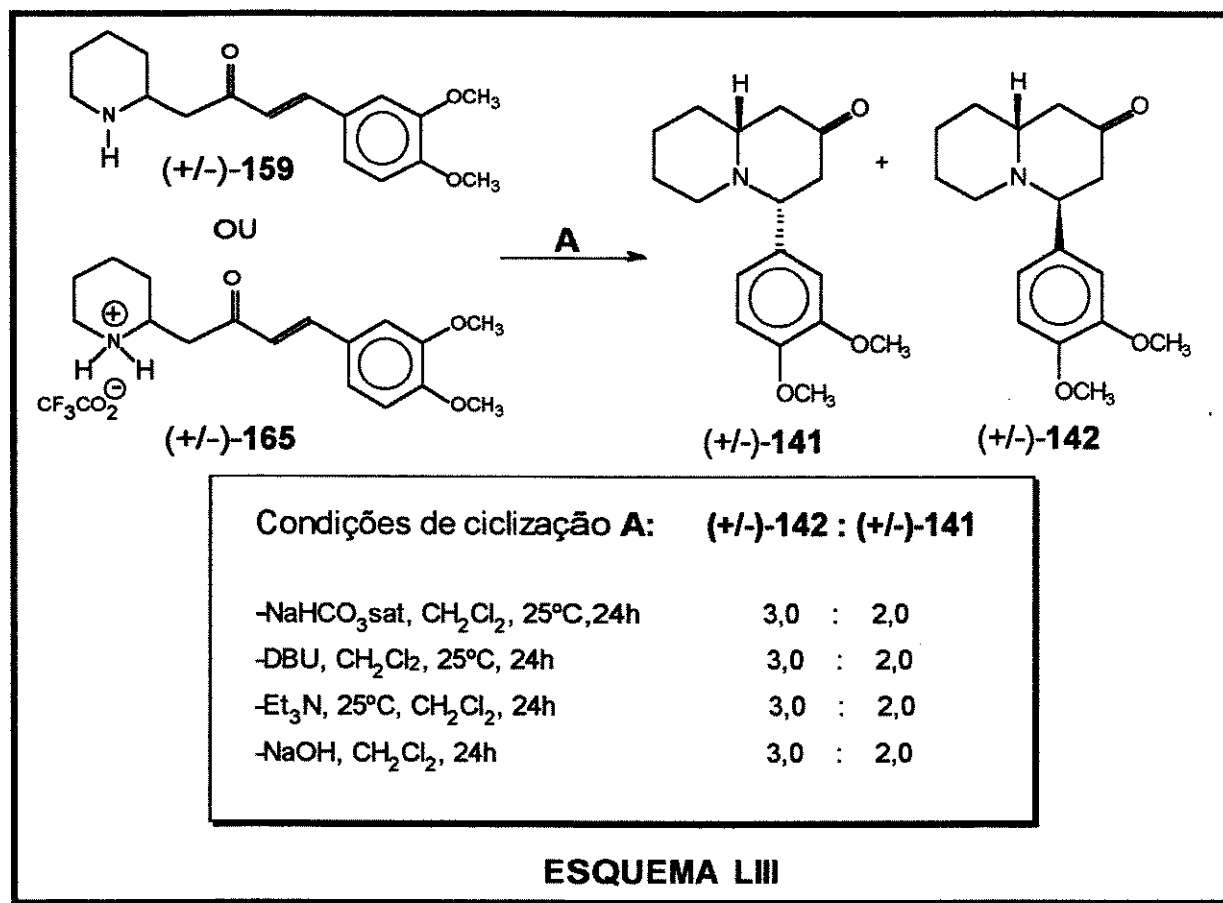
O espectro de ^1H -RMN da β -aminocetona α,β -insaturada livre (+/-)-159, feito imediatamente após a extração já mostrava os sinais correspondentes aos produtos de ciclização (+/-)-141 e (+/-)-142. Esta ciclização é bem lenta a temperatura ambiente e pode ser monitorada por ^1H -RMN (CDCl_3). O aumento na intensidade dos sinais em δ 3,21 ppm e δ 4,27 ppm foram acompanhados por uma diminuição dos dubletos em δ 6,57 ppm e δ 6,85 ppm no composto (+/-)-159.

Após 4 dias, os sinais correspondentes à enona (+/-)-159 desapareceram e o espectro era de uma mistura aproximadamente 3,0:2,0 de (+/-)-142 e (+/-)-141, respectivamente.

III.2.6. Estudo de ciclização de (+/-)-165 e (+/-)-159.

Os resultados obtidos quando o sal (+/-)-165 ou a aminocetona (+/-)-159 são colocados em condições que favorecem a ciclização estão mostrados abaixo. (ESQUEMA LIII)

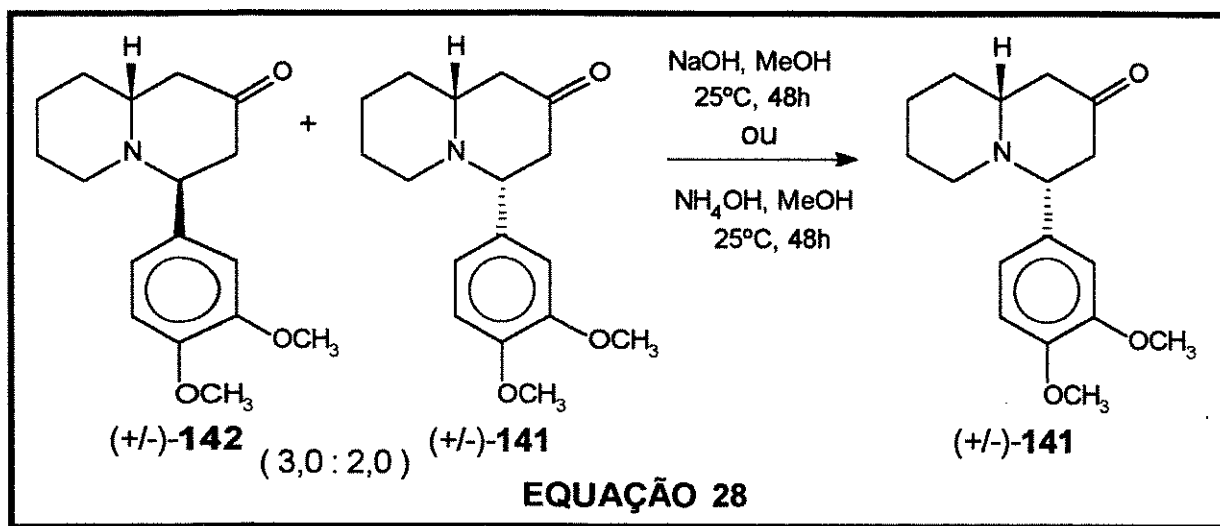
As proporções diastereoisoméricas foram determinadas pela integração relativa dos sinais (duplo-dubletos) em δ 3,27 ppm para o isômero (+/-)-141 e em δ 4,27 ppm para o isômero (+/-)-142. Estes resultados são compatíveis com (+/-)-159 como intermediário na condensação e ciclização.



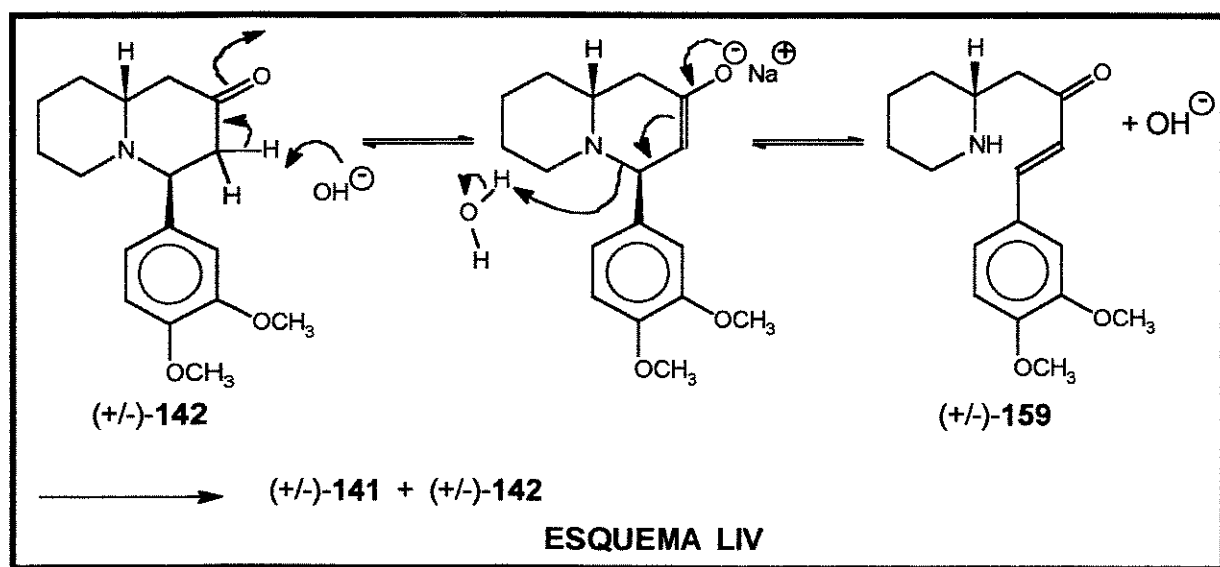
III.2.7. Isomerização das 4-aryl-quinolizidin-2-onas (+/-)-141 e (+/-)-142.

A isomerização ocorre facilmente em condições básicas, fornecendo a quinolizidinona (+/-)-141, que é o isômero termodinâmico, com os melhores resultados tendo sido observados quando se utilizou solução 2N de NaOH ou solução 2N de NH₄OH em MeOH, a temperatura ambiente, por 48 horas. (EQUAÇÃO 28)

O rendimento de material recuperado foi sempre superior a 90% após coluna cromatográfica. Nestas isomerizações, o isômero (+/-)-142 não desaparece completamente, com a reação alcançando um equilíbrio deslocado quase que totalmente para o isômero (+/-)-141.



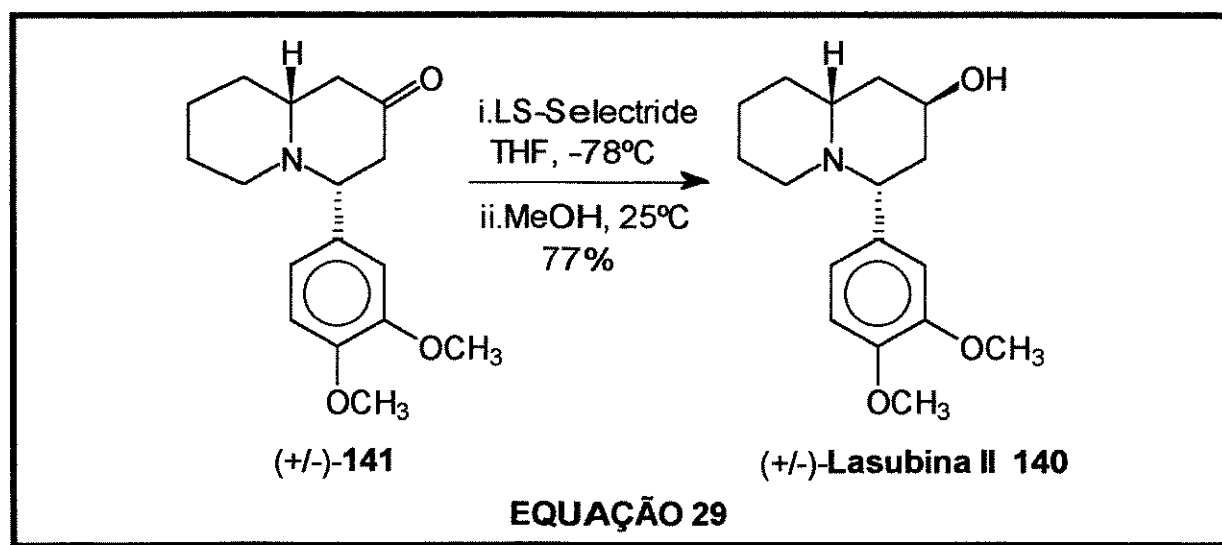
O mecanismo mais provável para esta isomerização deve envolver uma reação de retro-Michael da quinolizidin-2-ona (+/-)-142 para regenerar a β -aminocetona α,β -insaturada (+/-)-159, que sofre reciclagem formando nova mistura das quinolizidinonas (+/-)-141 e (+/-)-142. A quinolizidinona (+/-)-141, termodinamicamente mais estável, permanece inalterada, enquanto a quinolizidinona (+/-)-142 vai sofrendo isomerização à medida que vai sendo formada. (ESQUEMA LIV)



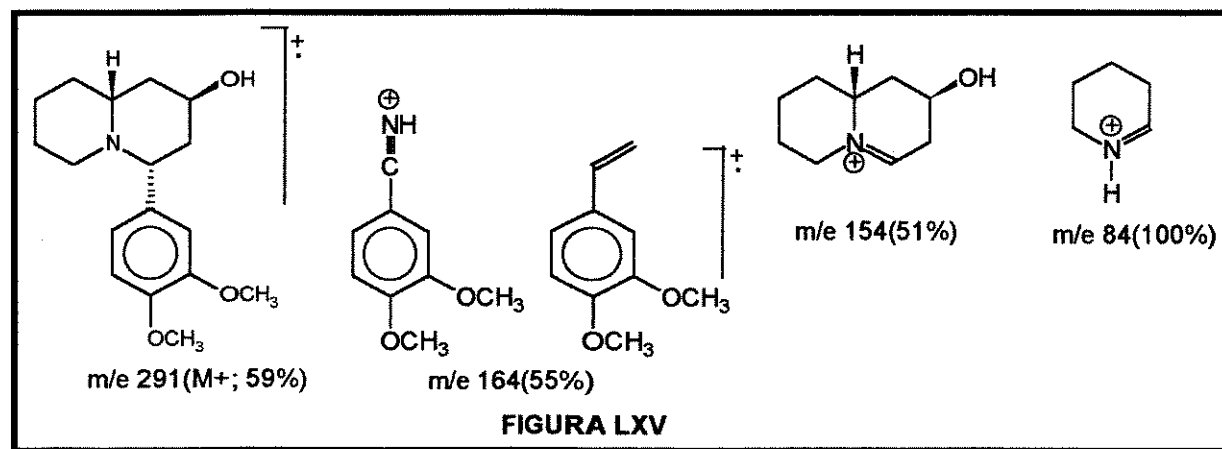
Um solvente prótico deve ajudar a reação de retro-Michael, pois pode protonar o nitrogênio à medida que este é eliminado. Importante salientar que a isomerização é bem mais lenta à temperatura ambiente do que a altas temperaturas, mas que o rendimento da quinolizidinona (+/-)-141 à temperatura ambiente é bem maior.

III.2.8. Redução da quinolizidinona (+/-)-141

A última etapa na síntese da Lasubina II consiste na redução da carbonila de (+/-)-141. Com uma pequena modificação do método descrito em 1988, por Comins e colaboradores,¹⁴⁰ a redução de (+/-)-141 com LS-Selectride (reductor volumoso, que favorece ataque equatorial do hidreto), em THF, a -78°C, seguido de extração com CH₂Cl₂ e submetido a agitação com MeOH a temperatura ambiente, por 10 horas, conduziu à formação majoritária do alcalóide quinolizidínico (+/-)-Lasubina II em 77% de rendimento após coluna cromatográfica em sílica-gel.^{129,140} (EQUAÇÃO 29)

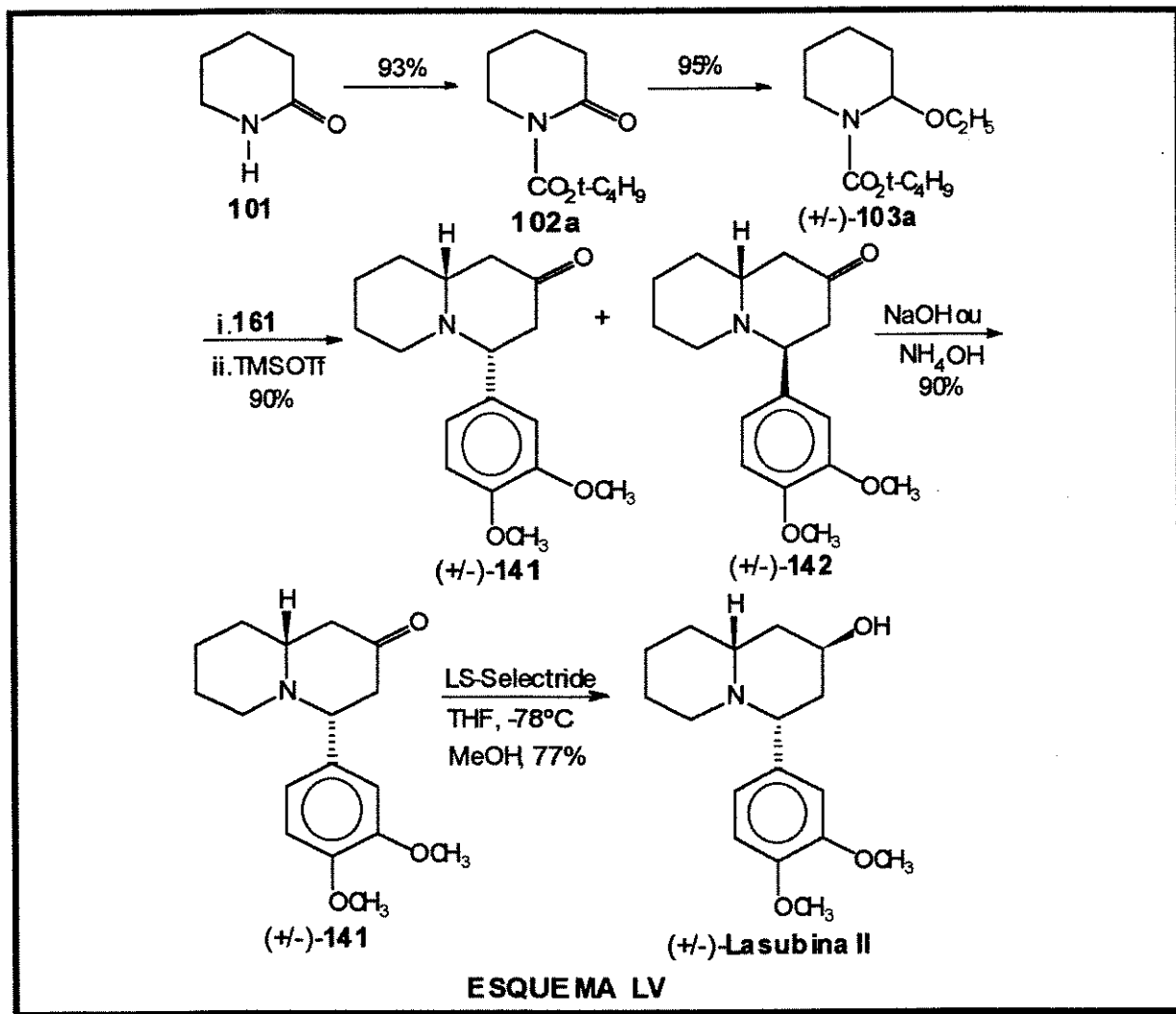


Os espectros de I.V.(E-177), ¹H-RMN(E-175), ¹³C-RMN(E-176) e Massa para o material sintético estão de pleno acordo com os dados extraídos da literatura. O espectro de massa mostra, além do pico do íon molecular a m/e 291, fragmentos característicos a m/e 164, 154 e 84. (FIGURA LXV)



III.2.9. Conclusão

O alcalóide quinolizidínico (+/-)-Lasubina II foi preparado em 5 etapas a partir da δ -valerolactama **101** (disponível comercialmente), com rendimento total de 55%. (ESQUEMA LV)



A etapa chave nesta síntese é a reação de condensação entre o silienoléter **161** e o íon N-aciliminio **98**, formado através da adição de TMSOTf ao α -etoxicarbamato (+/-)-**103a**. Esta condensação fornece, em "um único pote", após desproteção do nitrogênio e reação de Michael intramolecular, uma mistura das quinolizidinonas (+/-)-**142** e (+/-)-**141** na proporção de 3,0:2,0, respectivamente, que foi isomerizada para o isômero (+/-)-**141**, termodinamicamente mais estável. Redução da quinolizidin-2-ona (+/-)-**141** com LS-Selectride forneceu a (+/-)-Lasubina II em 96% de excesso diastereoisomérico.¹²⁹

CAPÍTULO IV

SÍNTESE DAS FORMAS RACÊMICA E QUIRAL DO ALCALÓIDE INDOLIZIDINA 223AB

IV.1. Introdução

Os alcalóides secretados pela pele de sapos tropicais da família *Dendrobatidae*, encontrados na América Central e América do Sul têm sido intensamente estudados nos últimos anos.¹⁴⁴ Estes sapos desenvolveram uma grande variedade de alcalóides tóxicos em sua pele que aparentemente são utilizados como defesa química contra predadores.¹⁴⁵ Esta função defensiva é suportada pelas seguintes observações:

1. As toxinas são liberadas em secreções, seguida de leves danos na pele dos sapos;
2. Cobras e camudongos libertam os sapos rapidamente, assim que os tocam;
3. As secreções da pele são desagradáveis também para o ser humano, causando desconforto na garganta.

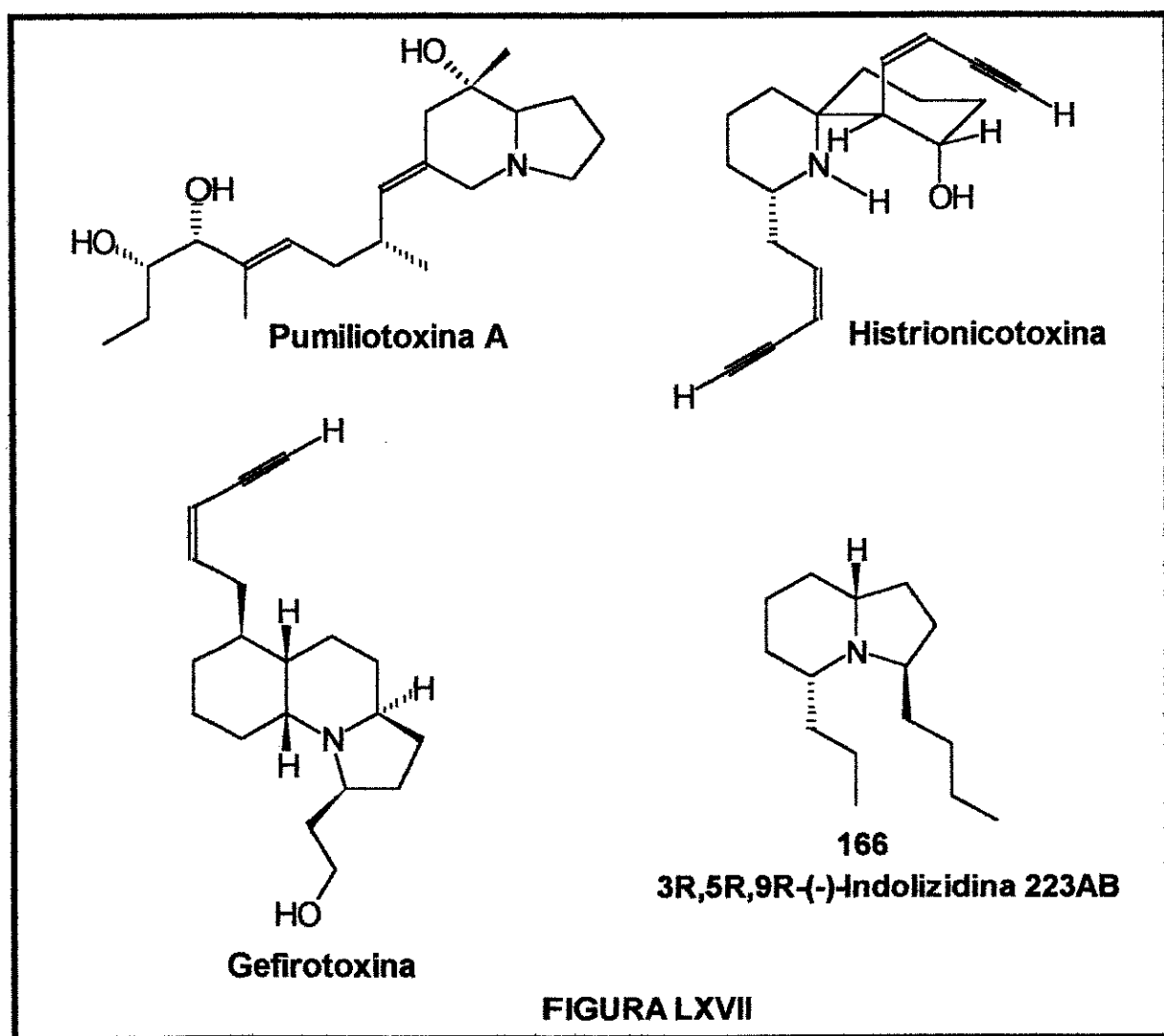
Estes sapos são muito coloridos e os padrões de cores de algumas espécies os tornam facilmente reconhecíveis até para predadores com pouco sentido de visão para cores.¹⁴⁶ (FIGURA LXVI)



FIGURA LXVI

Algumas espécies exibem variabilidade nas toxinas da pele, além de coloração e comportamento de fuga extraordinários, que sugerem uma capacidade pouco usual para ajustar-se rapidamente a diferentes tipos de predadores em ecossistemas tropicais complexos. Esta capacidade para elaborar toxinas na pele é a responsável pela evolução e adaptação de espécies da família *Dendrobatidae*.

Mais de 200 alcalóides desta família foram isolados e a maioria deles apresenta atividade farmacológica intensa nos nervos e músculos. A família *Dendrobatidae* é dividida em três gêneros: *Phyllobates*, *Dendrobates* e *Colostethus*, sendo que sapos do gênero *Dendrobates* possuem alcalóides mais simples e menos tóxicos que os do gênero *Phyllobates*. Entre estes alcalóides estão a Pumiliotoxina A, a Histrionicotoxina, a Gefirotóxina e a Indolizidina 223AB 166.^{147,148} (FIGURA LXVII)



O composto bicíclico 3R,5R,9R-(-)-Indolizidina 223AB 166 foi isolado em 1978 por Daly e colaboradores.^{144,145} (FIGURA LXVII)

A partir do extrato metanólico obtido de aproximadamente 640 peles de sapos coloridos (com padrão preto, vermelho e laranja), da família *Dendrobatidae* (*Dendrobates histrionicus*), isolou-se 39 mg deste alcalóide que pertence a uma classe de compostos que apresentam propriedades de bloqueadores não competitivos da transmissão neuromuscular.

Em virtude do grande número de alcalóides encontrados no extrato das peles de sapos da família *Dendrobatidae*, um sistema de nomenclatura em código foi introduzido em 1978.¹⁴⁴⁻¹⁴⁸ Estes alcalóides são designados pelo nome trivial, seguido do peso molecular e de letras adicionais, que identificam os alcalóides de mesmo peso molecular. Os primeiros alcalóides detectados na pele de sapos da família *Dendrobatidae*, com peso molecular 223, possuíam um sistema de anéis quinolizidínicos substituídos.¹⁴⁹ Então receberam os nomes de 223A, 223B, 223C. Os alcalóides com o mesmo peso molecular 223, mas com sistemas de anéis diferentes, receberam uma segunda letra, como é o caso da indolizidina 223AB.¹⁴⁹

IV.2. Determinação da estrutura e da estereoquímica relativa da Indolizidina 223AB

Em 1978, quando isolaram a Indolizidina 223AB, Daly e colaboradores observaram que tratava-se de uma amina terciária, pois este alcalóide não sofria acetilação e propuseram a fórmula molecular $C_{15}H_{29}N$, baseados na análise de combustão.^{144,148}

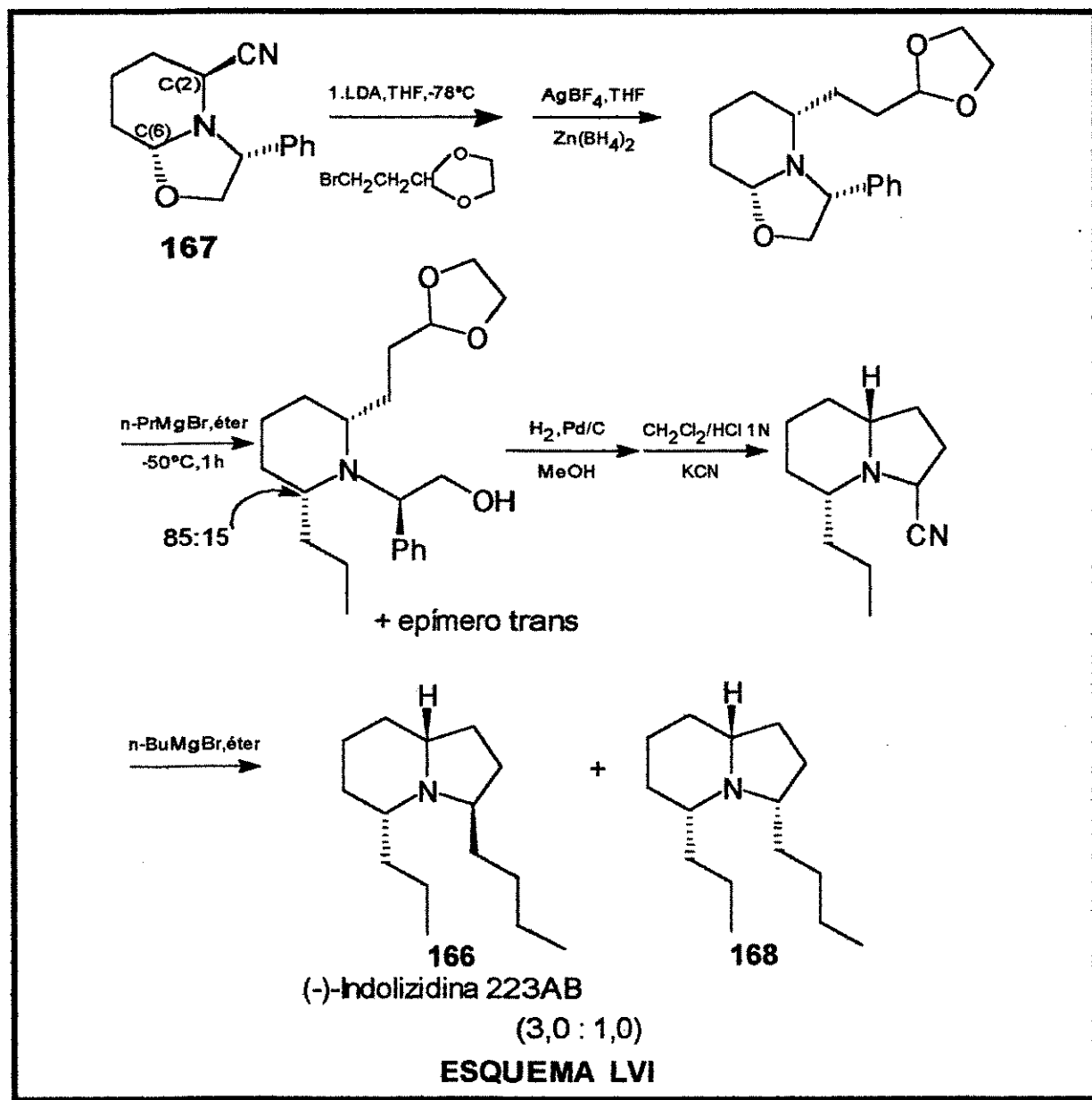
Baseados no espectro de massa e na probabilidade da formação biossintética a partir da cadeia de piperidina 2,6-dissubstituída com um substituinte n-propil, a estrutura plana 3-n-butil-5-n-propil-indolizidina foi proposta. Em 1981, Daly e colaboradores confirmaram a estrutura proposta e determinaram a estereoquímica relativa, como sendo 3RS, 5RS, 9RS. A elucidação da estereoquímica relativa foi conseguida após uma série intensa de investigações sintéticas, por comparação dos espectros de massa, 1H -RMN, e ^{13}C -RMN além da comparação do comportamento em cromatografia gasosa dos 4 possíveis diastereoisômeros, com o material isolado dos sapos.¹⁵⁰

IV.3. Determinação da configuração absoluta da Indolizidina 223AB

A configuração absoluta da Indolizidina 223AB foi determinada através de síntese, em 1985, por Husson e Royer a partir da 2-ciano-6-oxazolopiperidina quiral 167.¹⁵¹ (ESQUEMA LVI)

O passo chave nesta metodologia foi a introdução estereosseletiva de substituintes nos carbonos C(2) e C(6) de 167, fixando a configuração absoluta nos carbonos C(5) e C(9), (numeração do anel indolizidínico), respectivamente.

O material sintético apresentou o mesmo sinal de rotação ótica que o produto natural, o que permitiu concluir que a configuração absoluta da Indolizidina 223AB é 3R,5R,9R.

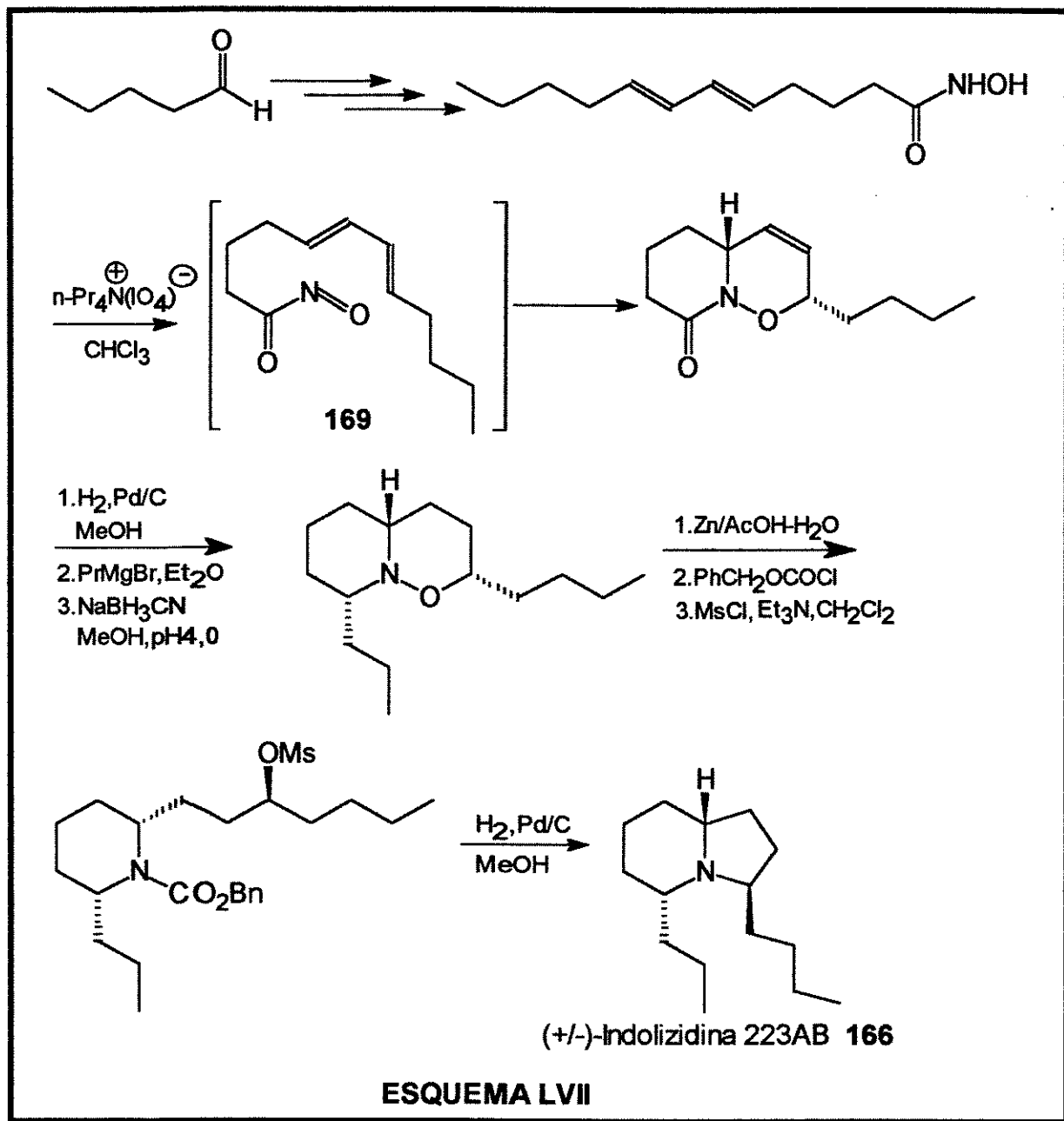


IV.4. Sínteses racêmicas da Indolizidina 223AB

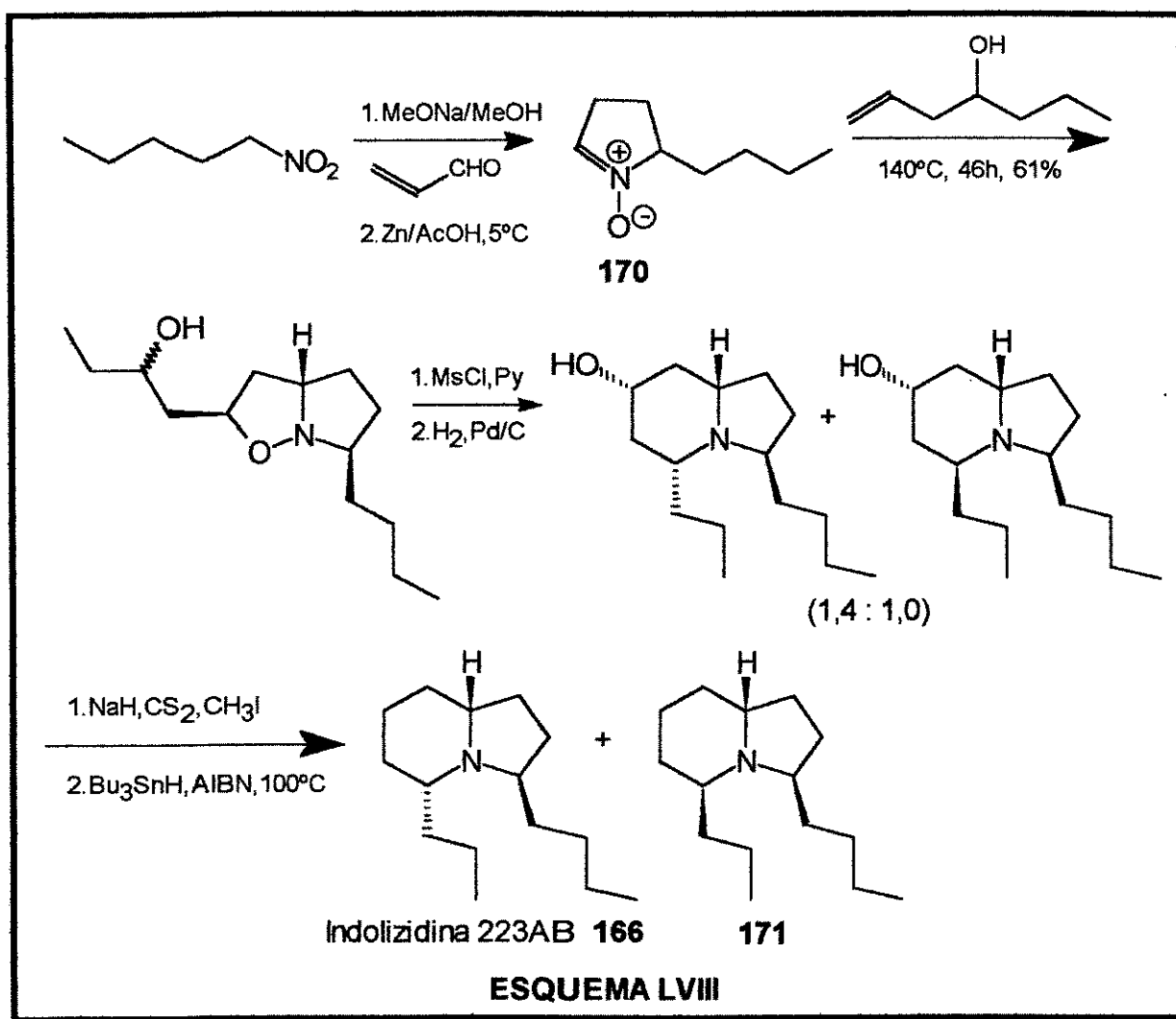
Esta indolizidina e alcalóides relacionados têm despertado o interesse de muitos grupos voltados para a síntese orgânica, o que resultou em algumas sínteses racêmicas de **166** e de seus estereoisômeros.^{152,153}

Em 1985, Kibayashi e colaboradores relataram uma síntese da Indolizidina 223AB em 13 etapas a partir do pentanal, com rendimento total de 7%.¹⁵⁴

A estratégia sintética utilizada nesta aproximação foi baseada em cicloadição de Diels-Alder intramolecular do intermediário acil-nitroso **169**. (ESQUEMA LVII)

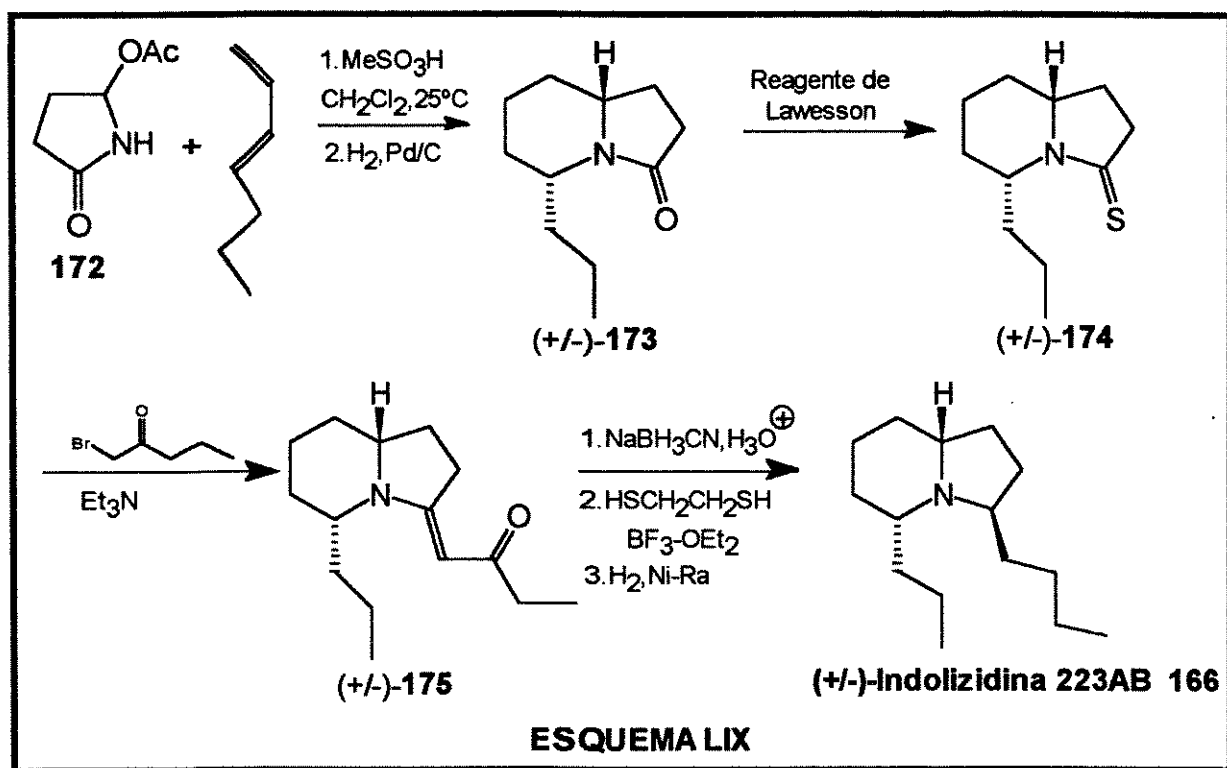


Em 1989, Brandi e colaboradores sintetizaram a Indolizidina 223AB em 6 etapas com rendimento total de 4%, baseada em uma cicloadição 1,3-dipolar da nitrona cíclica **170**.¹⁵⁵ (ESQUEMA LVIII)



Em 1988, Edwards e colaboradores publicaram nova síntese da Indolizidina 223AB 166 em 7 etapas, a partir de 5-acetóxi-2-pirrolidinona 172, com rendimento total de 4%.¹⁵⁶ (ESQUEMA LIX)

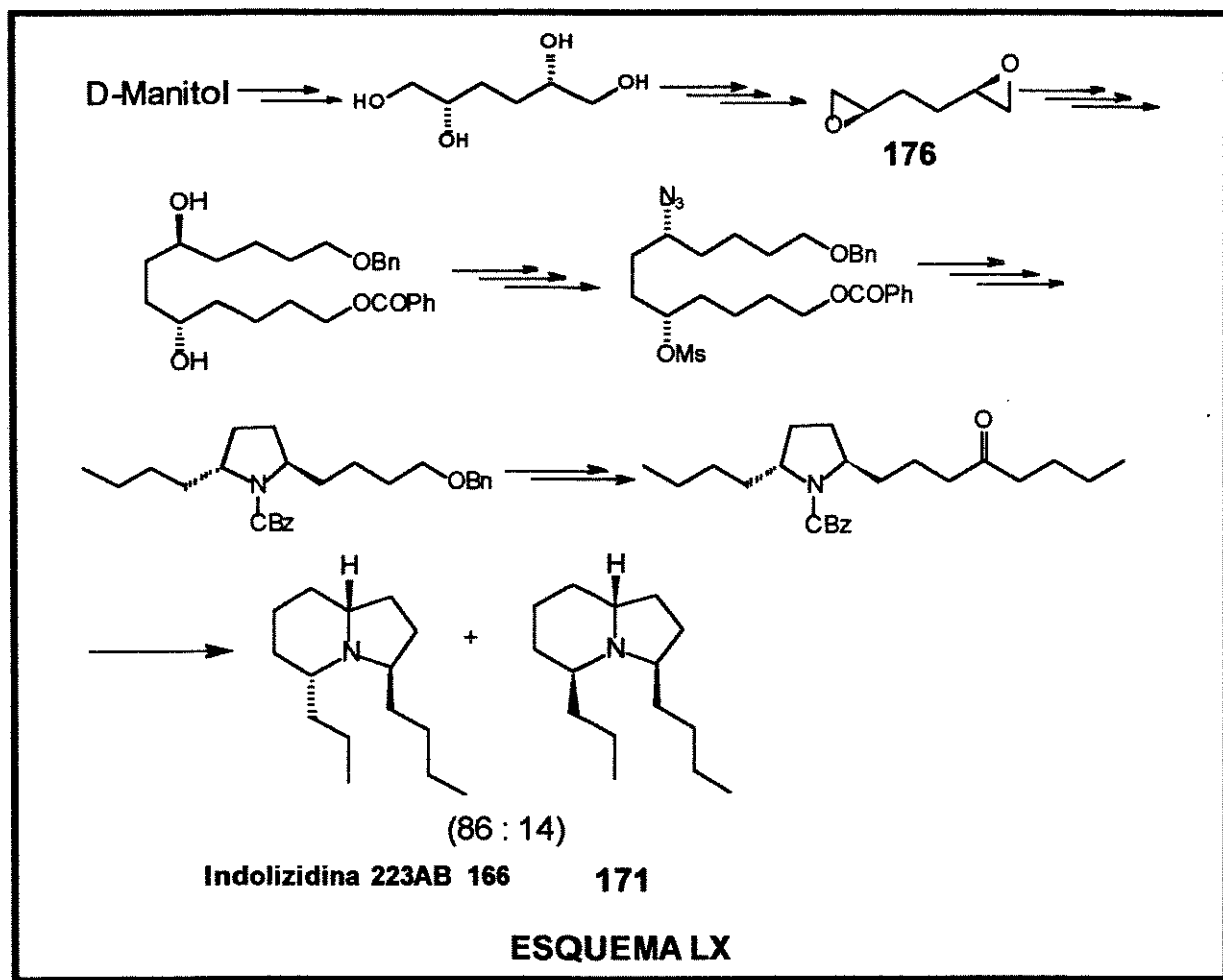
A reação de Diels-Alder entre o 1,3-heptadieno e o sal de N-acilimínio derivado da 5-acetóxi-2-pirrolidinona 172 foi utilizada para preparar o esqueleto da Indolizidinona 173. A cadeia de 4 átomos foi adicionada através da reação da tiolactama 174 com 1-bromo-butanona-2 seguida da redução da cetona α,β -insaturada 175 com NaBH₃CN/HCl.



IV.5. Sínteses quirais da Indolizidina 223AB

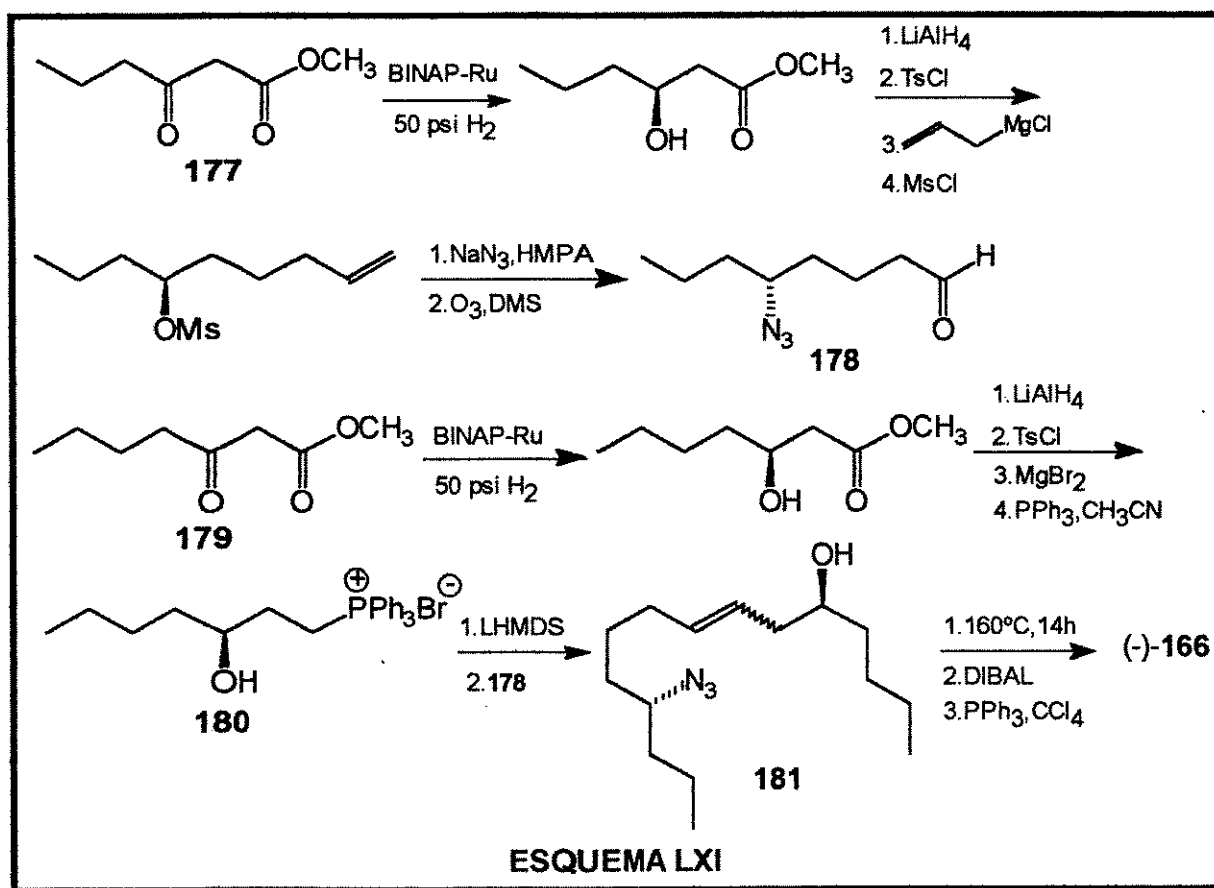
A primeira síntese da (-)-Indolizidina 223AB 166 foi relatada em 1985 por Husson e Royer, que por comparação do sinal de rotação ótica do material sintético com o produto natural, estabeleceram a configuração absoluta da (-)-Indolizidina 223AB 166, como sendo 3R,5R,9R.¹⁵¹ (ESQUEMA LVI, página 122)

Em 1992, Kibayashi e Mashinaga¹⁵⁷ descreveram uma síntese da (-)-Indolizidina 223AB a partir do D-manitol, via (2R,5R)-di-epoxihexano 176. Esta síntese envolve cerca de 30 etapas a partir do D-manitol, fornecendo uma mistura da Indolizidina 223AB e seu epímero no carbono C(5) na proporção de 86:14, respectivamente. (ESQUEMA LX)



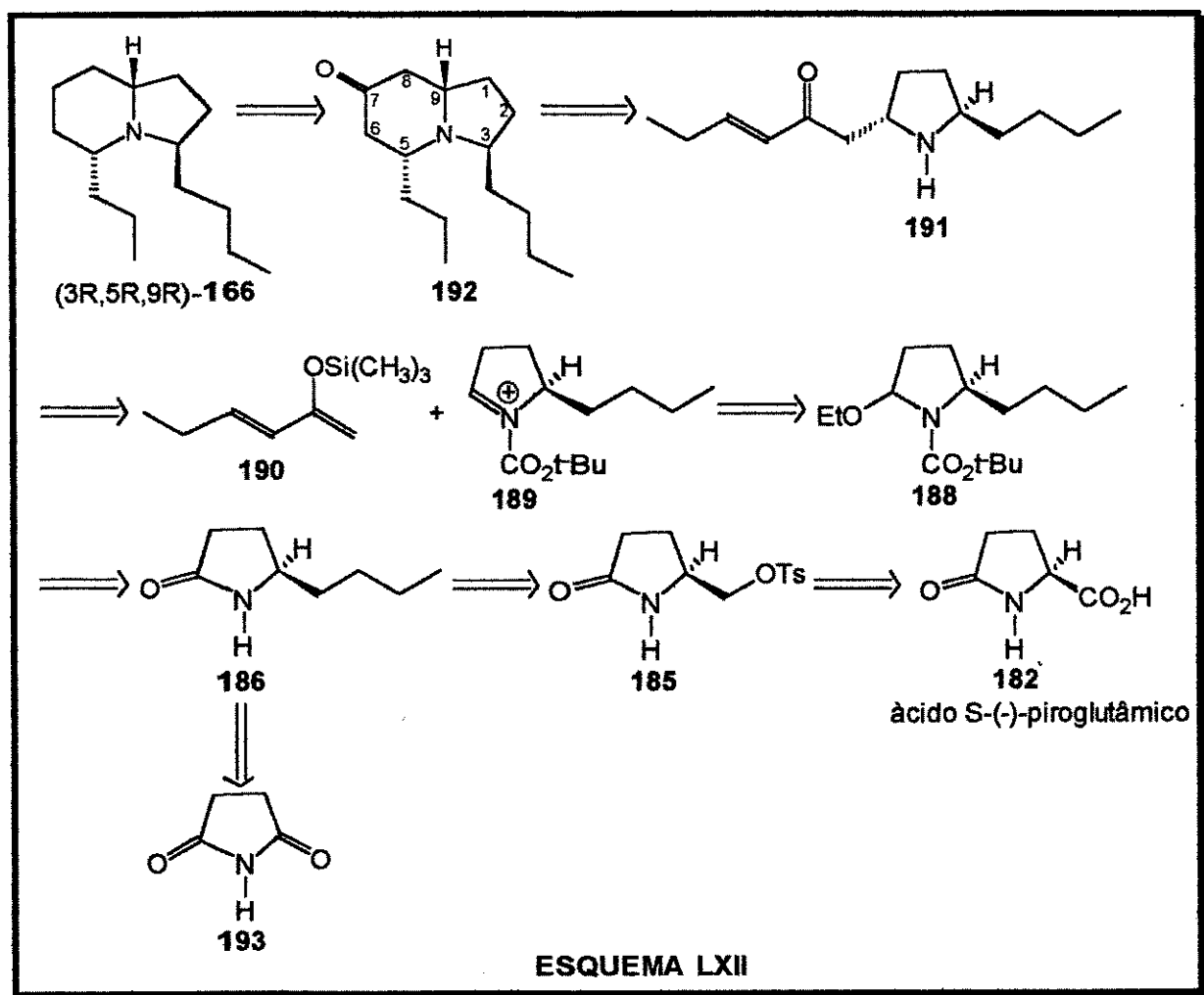
Finalmente, a última síntese do isômero natural da Indolizidina 223AB 166 foi publicada em 1992 por Taber e colaboradores. O passo chave nesta síntese foi a redução enantiosseletiva dos β -cetoésteres 177 e 179 utilizando $\text{RuCl}_2/\text{BINAP}$.¹⁵⁸ (ESQUEMA LXI)

O aldeído quiral 178 e o sal de fosfônio 180, precursores da azida 181 foram preparados pela hidrogenação dos correspondentes β -cetoésteres mediada por BINAP/Ru^* em 37% e 35,0% de rendimento total, respectivamente. Termólise da azida 181, seguida de redução da imina intermediária com DIBAL e ciclização na presença de $\text{PPh}_3/\text{CCl}_4$, forneceu a Indolizidina 223AB em 11,0% de rendimento total.



IV.6. Objetivos

A estratégia sintética para a (-)-Indolizidina 223AB está ilustrada no ESQUEMA LXII. A análise retrossintética sugere que este alcalóide pode ser preparado a partir da indolizidinona **192** por redução da carbonila no carbono C(7), como demonstrado por Brandi e colaboradores.¹⁷³ A desconexão da ligação nitrogênio/carbono C(5) mostra que a etapa chave é a preparação do esqueleto bicíclico da indolizidinona **192** a partir da condensação entre o sililenoléter **190** e o íon N-acilimínio **189**, passando pelo intermediário pirrolidina 2,5-trans-dissubstituída **191**.

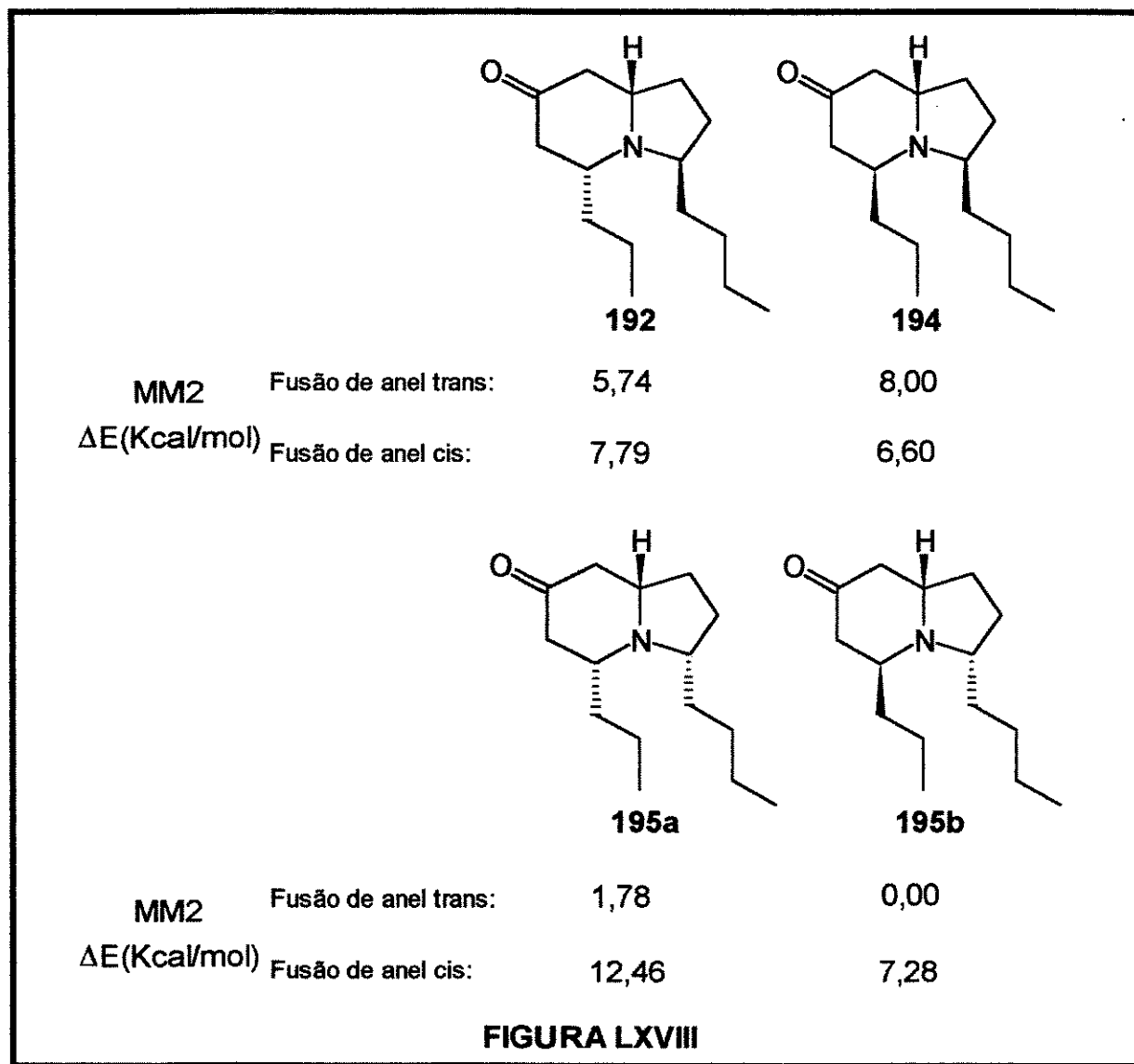


O etoxicarbamato quiral 188, precursor do íon N-acilimínio 189, pode ser obtido a partir da 5R-n-butil-pirrolidona 186, preparada a partir do ácido (S)-(-)-piroglutâmico 182, por uma sequência de extensão de cadeia. A lactama 186 pode ser obtida também em sua forma racêmica, através da adição de brometo de n-butil magnésio à succinimida 193.

Esta proposta foi fortalecida pela experiência adquirida na síntese dos alcalóides (+/-)-Mirtina e (+/-)-Lasubina II, onde observamos a formação do sistema quinolizidínico a partir da adição de sililenoléteres ao correspondente íon N-acilimínio 98, gerado em anel de 6 membros (CAPÍTULO II).¹²⁹

O íon N-acilimínio 189, gerado em anel de 5 membros, deve levar, após condensação, desproteção do nitrogênio e reação de Michael intramolecular, à formação do esqueleto indolizidínico. É bastante coerente supor, também, que o ataque do sililenoléter deve ocorrer preferencialmente pela face oposta à que se encontra o grupo n-butila no íon N-acilimínio 189, levando à pirrolidina 2,5-trans-dissubstituída 191.

As estabilidades relativas para os quatro possíveis diastereoisômeros da indolizidinona **192**, calculadas através do método MM2, estão mostrados na FIGURA LXVIII. Como pode ser observado, estes cálculos mostram que, dos dois possíveis diastereoisômeros formados por adição trans do sililenoléter **190** ao íon N-acilimínio **189**, o isômero **192** (fusão de anel trans), é cerca de 0,9 Kcal/mol mais estável que **194** (fusão de anel cis), seu epímero no carbono C(5).



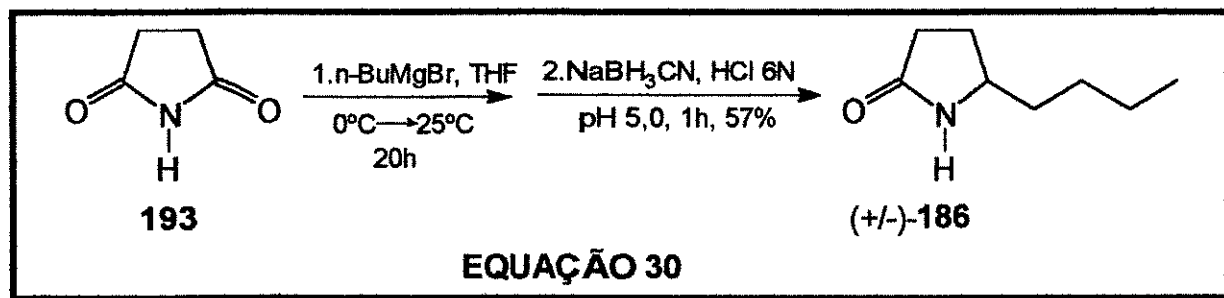
No caso de adição cis, o isômero **195b** (fusão de anel trans), é cerca de 1,8 Kcal/mol mais estável que **195a** (fusão de anel trans), seu epímero no carbono C(5). Apesar de o isômero **195b** ser o mais estável entre os quatro possíveis é bastante razoável supor que **192** seja formado preferencialmente, visto que a adição do sililenoléter **190** ao íon N-acilimínio **189** deve ocorrer sob controle cinético, fornecendo o produto de adição trans, **191**. Na reação de Michael

intramolecular, o composto 191 deve fornecer preferencialmente o isômero 192, em uma reação controlada termodinamicamente, o que reforça a proposta apresentada no ESQUEMA LXII.

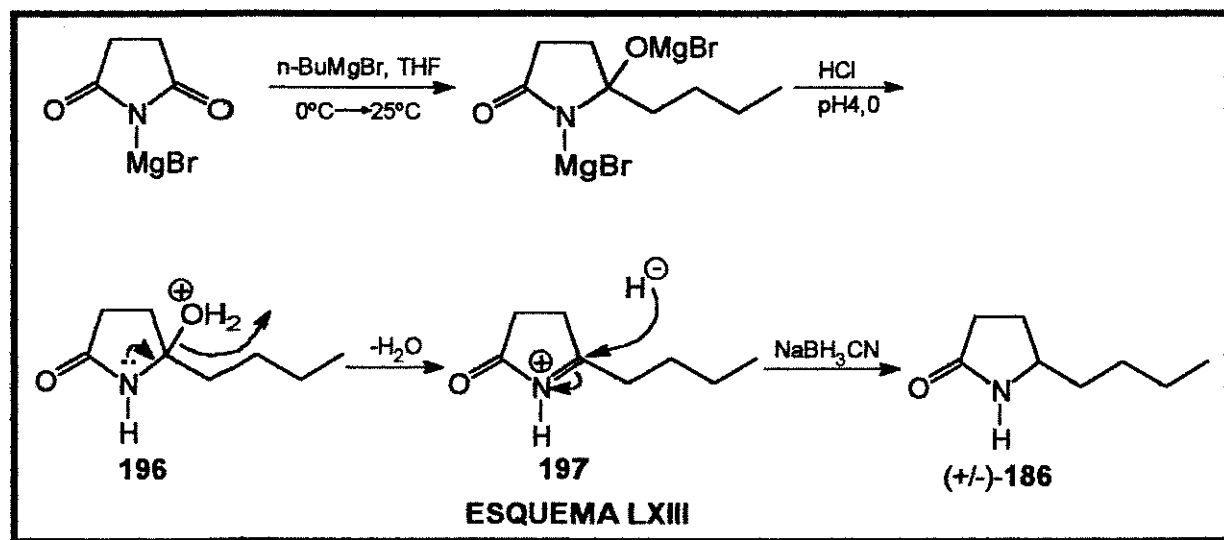
IV.7. Resultados e discussão

Antes de partirmos para a síntese quiral, realizamos um estudo que envolvia a preparação da (+/-)-Indolizidina 223AB 166, tendo como intermediário a lactama 186 em sua forma racêmica.

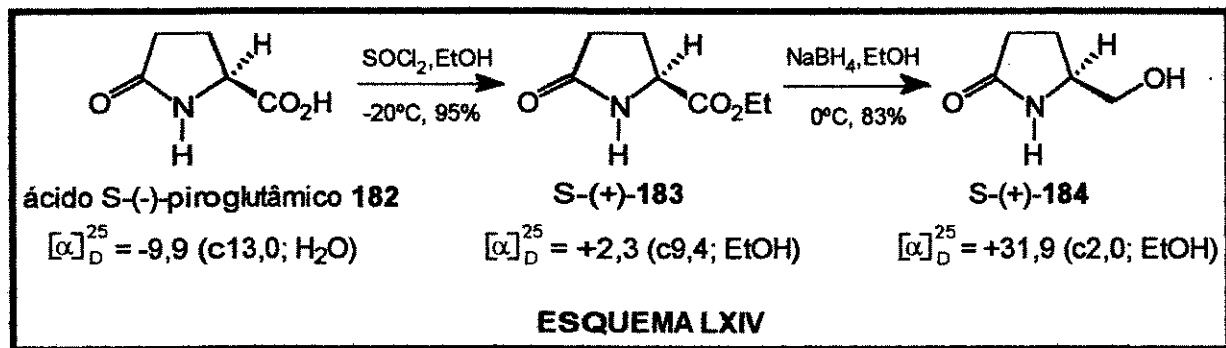
A incorporação da cadeia de quatro átomos de carbono foi realizada através da adição de brometo de n-butil magnésio à succinimida 193, em THF, por 20 horas, a 25°C. À mistura resultante, foi adicionado NaBH₃CN (1,0mmol), seguido da adição de solução de HCl 6N até pH4,0. Tratamento usual forneceu a lactama (+/-)-186, em 57% de rendimento total a partir da succinimida 193.^{159,160} (EQUAÇÃO 30)



O papel do NaBH₃CN é reduzir o íon N-acilimínio 197 formado após eliminação de água do intermediário 196. (ESQUEMA LXIII)



A preparação desta mesma lactama em sua forma quiral, com estereoquímica absoluta **R** no carbono C(5), inicia-se com a conversão do ácido S-(-)-piroglutâmico **182** na (S)-(+)-5-carboetóxi-2-pirrolidinona **183**. Esterificação de (S)-(-)-**182** com SOCl₂ em EtOH forneceu o éster etílico (S)-(+)-**183**, como um sólido branco (ponto de fusão: 48,2-50,1°C; literatura¹⁶¹: 48,0-50,0°C), em 95% de rendimento, com rotação ótica $[\alpha]^{25}_D = +2,3^\circ$ (c 9,1; EtOH); literatura¹⁶¹: $[\alpha]^{20}_D = +2,4^\circ$ (c 10,0; EtOH). (ESQUEMA LXIV)



Os deslocamentos químicos observados nos espectros de ¹H-RMN (**E-181**) e ¹³C-RMN (**E-182**) para o éster S-(+)-**183** estão em pleno acordo com os dados descritos na literatura.¹⁶¹ O espectro de I.V.(**E-184**) apresentou bandas intensas em 3383, 1728, 1700, 1267 e 1204cm⁻¹. O espectro de massa mostrou o pico do íon molecular a m/e 157(6%) e o pico base a m/e 84.

A redução seletiva da carbonila de éster em (S)-(+)-**183**, com NaBH₄ em EtOH, a 0°C, forneceu a (S)-(+)-5-(hidroximetil)-2-pirrolidona **184**, como um sólido branco (ponto de fusão: 66,0-68,5°C; literatura: 67,0-69,0°C), em 83% de rendimento, após coluna cromatográfica em sílica-gel, com rotação ótica $[\alpha]^{25}_D = +31,9$ (c 1,8; EtOH); literatura: $[\alpha]^{20}_D = +29$ (c 5,0; EtOH).^{161,162,163} (ESQUEMA LXIV)

O espectro de I.V.(**E-186**) mostrou absorções intensas e largas em 3346 e 1681cm⁻¹. O espectro de massa mostrou o pico do íon molecular a m/e 115(6%) e o pico base a m/e 84.

É bem conhecido que NaBH₄ não é utilizado para a redução de ésteres. No nosso caso, é provável que ocorra uma coordenação do cátion sódio com o nitrogênio e o oxigênio da carbonila do éster. Este tipo de coordenação forma um anel de 5 membros e, neste complexo, a carbonila de éster torna-se mais eletrofílica e, portanto, mais reativa. (FIGURA LXIX)

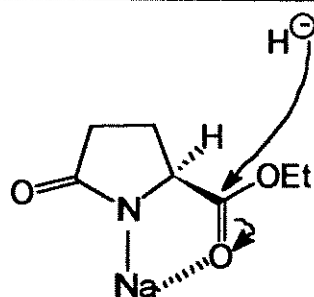
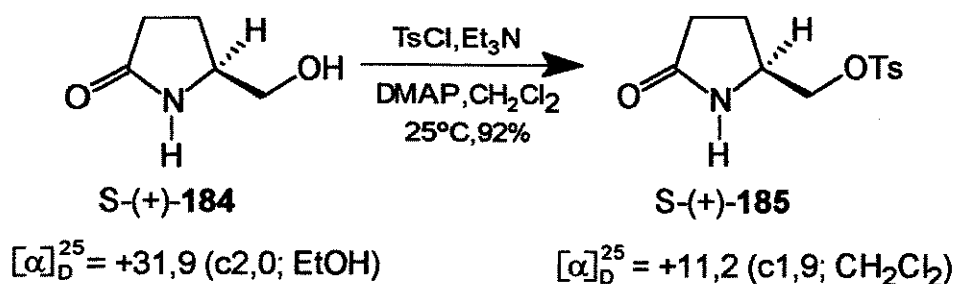


FIGURA LXIX

A etapa seguinte foi a reação de tosilatação do álcool S-(+)-184 utilizando-se cloreto de p-tolueno sulfonila na presença de trietilamina e DMAP. Desta maneira, o tosilato S-(+)-185 foi isolado em 92% de rendimento, como um sólido branco (ponto de fusão: 124,4-126,1°C; literatura¹⁶⁶: 125,0-126,0°C), obtido após recristalização do material bruto com n-hexano/AcOEt, e apresentando rotação ótica $[\alpha]_D^{25} = +11,2$ (c 1,9; CH₂Cl₂); literatura¹⁶⁶: $[\alpha]_D^{20} = +10,8$ (c 1,88; CH₂Cl₂). (EQUAÇÃO 31)



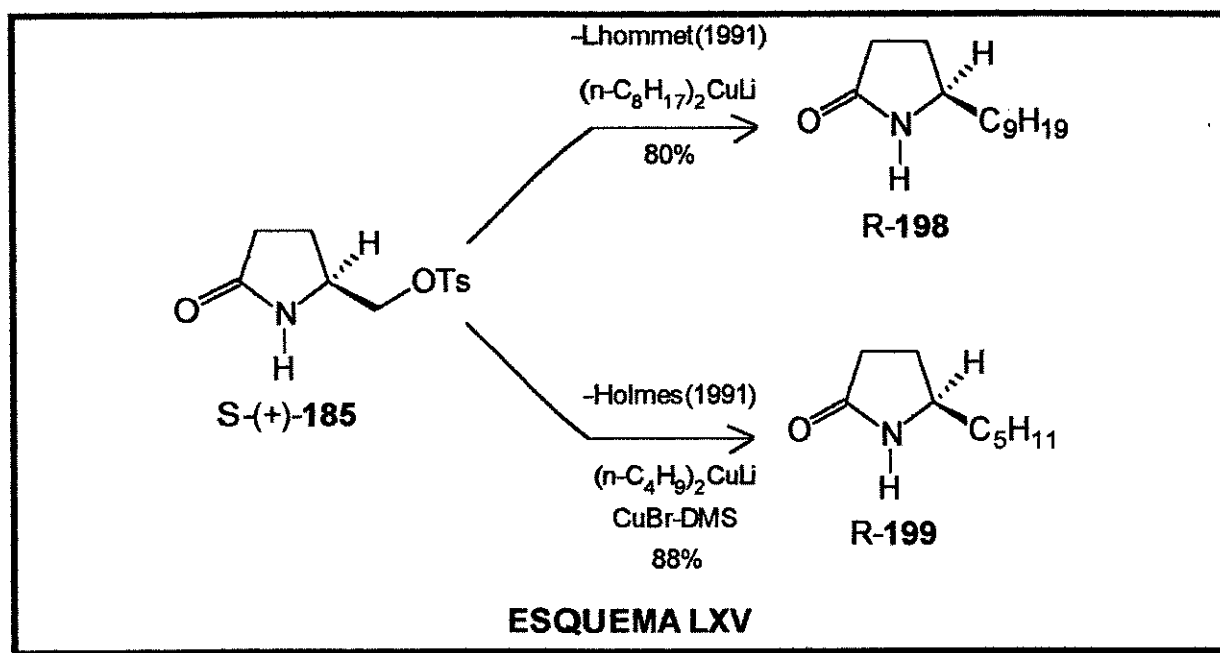
EQUAÇÃO 31

Os dados extraídos dos espectros de ¹H-RMN (E-) e ¹³C-RMN (E-) estão de pleno acordo com os dados descritos na literatura¹⁶⁶ para S-(+)-185. O espectro de I.V.(E-189) mostrou bandas de absorção em 3300, 1702, 1657, 1355 e 1170 cm⁻¹. O espectro de massa apresentou o pico do íon molecular a m/e 269(1%) e fragmentos a m/e 239(9%), 91(15%) e 84(100%).

Com o tosilato S-(+)-185 em mãos, o objetivo foi promover a homologação da cadeia lateral a fim de se obter a lactama 186 na sua forma opticamente ativa, com configuração absoluta R no carbono C(5). Dentre as várias metodologias disponíveis para a construção de ligações carbono-carbono, uma das mais populares é aquela que emprega reagentes organo-cobre. Reações com reagentes derivados de sais de cobre são bastante eficientes e podem ser realizadas em condições bastante suaves.¹⁶⁴

Em 1991, Lhommet e colaboradores relataram uma reação de acoplamento entre o tosilato S-(+)-185 e di-n-octil-cuprato de lítio, fornecendo a 5R-nonil-2-pirrolidinona **198** em 80% de rendimento.¹⁶⁵ (ESQUEMA LXV)

Também em 1991, Holmes e colaboradores relataram o acoplamento entre o tosilato S-(+)-185 e o cuprato $(n\text{-C}_4\text{H}_9)_2\text{CuLi}$ (derivado do n-butil lítio e do complexo CuBr-DMS) em 88% de rendimento.¹⁶⁶ (ESQUEMA LXV)

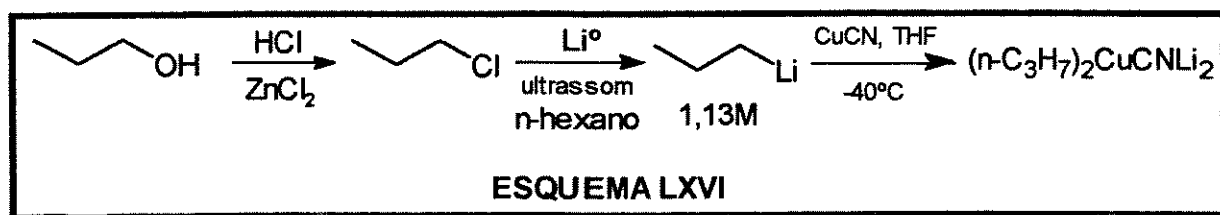


No nosso caso, todas as tentativas iniciais de promover a extensão da cadeia lateral com a utilização dos cupratos preparados a partir da adição de n-propil lítio a CuI, CuBr-DMS e 2-tienil-cianocuprato de lítio foram infrutíferas.^{167,168}

Recentemente, o conceito de reagentes de cobre de alta ordem foi introduzido, onde sais di-litiados de cobre (I) são formados em um solvente etéreo (éter, THF), a partir de 1 equivalente de cianeto de cobre (CuCN) e 2 equivalentes do organolítio.¹⁶⁴

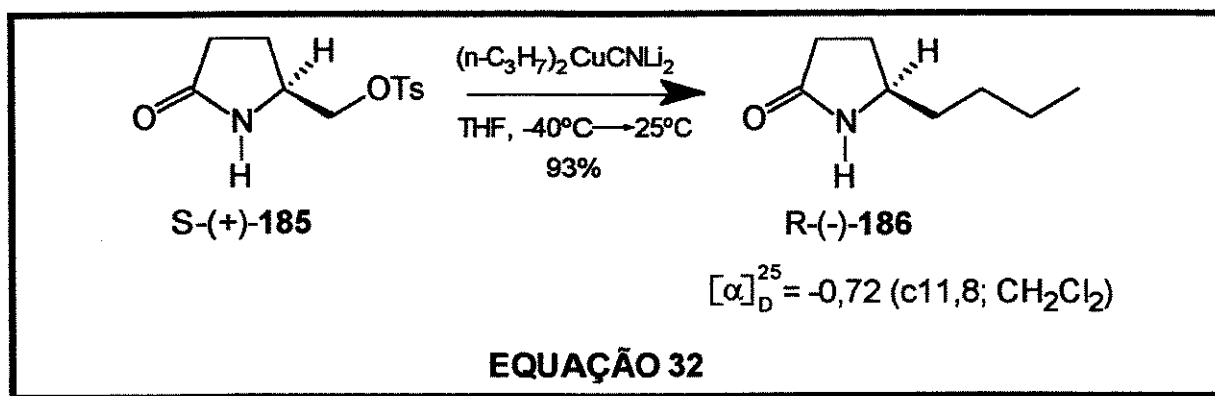
No nosso caso, o reagente foi preparado *in situ* empregando-se n-propil lítio e CuCN (obtido comercialmente, com alto grau de pureza).

Neste ponto, vale a pena salientar que o n-propil lítio, gerado a partir da reação entre lítio metálico e cloreto de n-propila em n-hexano, empregando-se ultrassom, teve seu título determinado como sendo 1,13M, através da análise de ¹H-RMN, em que utilizou-se quantidade conhecida de benzeno como padrão interno para a integração do tripleto correspondente ao -CH₂ terminal do n-propil lítio ($\delta \text{CH}_2\text{Li} = -1,0 \text{ ppm}$).^{169,170} (ESQUEMA LXVI)



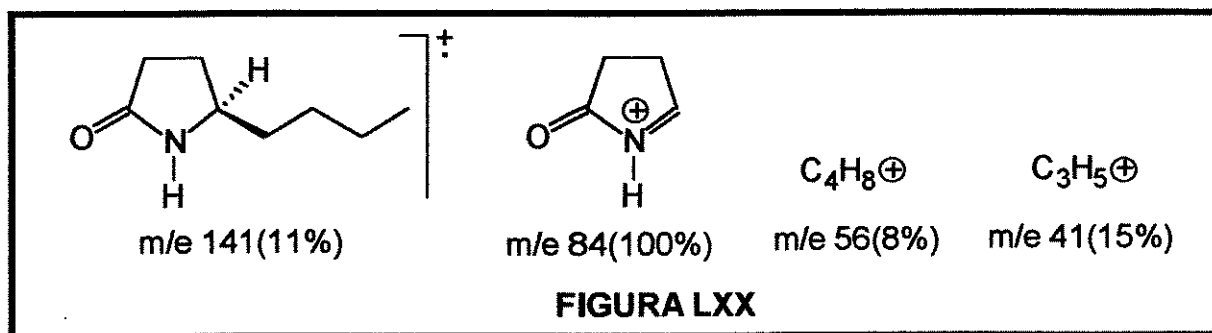
O cuprato de alta ordem, $(n\text{-C}_3\text{H}_7)_2\text{CuCNLi}_2$, foi preparado *in situ*, adicionando-se n-propil lítio(10,0mmol) lentamente, a uma suspensão do CuCN(5,0mmol) em THF, a -40°C . A solução marrom resultante foi mantida sob agitação durante 30 minutos, quando adicionou-se o tosilato S-(+)-185(1,0mmol).

Esta mistura foi mantida a -40°C por 3 horas e foi deixada atingir a temperatura ambiente, quando foi mantida sob agitação até o desaparecimento da mancha correspondente ao tosilato na placa cromatográfica.¹⁶⁴ (EQUAÇÃO 32)



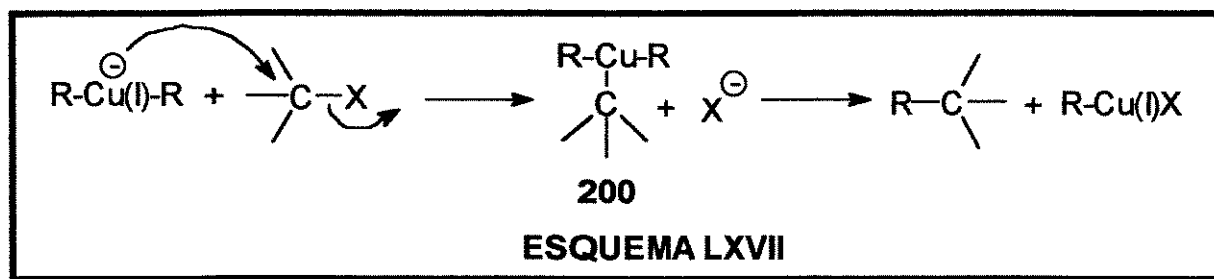
Depois de 10 horas, a lactama R-(-)-186 foi isolada como um óleo incolor, em 93% de rendimento, após coluna cromatográfica em sílica-gel, apresentando rotação ótica $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -0,72$ (c11,8; CH_2Cl_2). A lactama R-(-)-186 foi identificada pela análise de combustão e pelos dados de ^1H -RMN, I.V. e Massa. Análise elementar calculada para $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}$: C-68,08%; H-10,64%; N-9,93%; observado: C-67,25%; H-10,94%; N-9,96%.

O espectro de massa mostrou o pico do íon molecular a m/e 141 e fragmentos a m/e 84, 56 e 41. (FIGURA LXX)

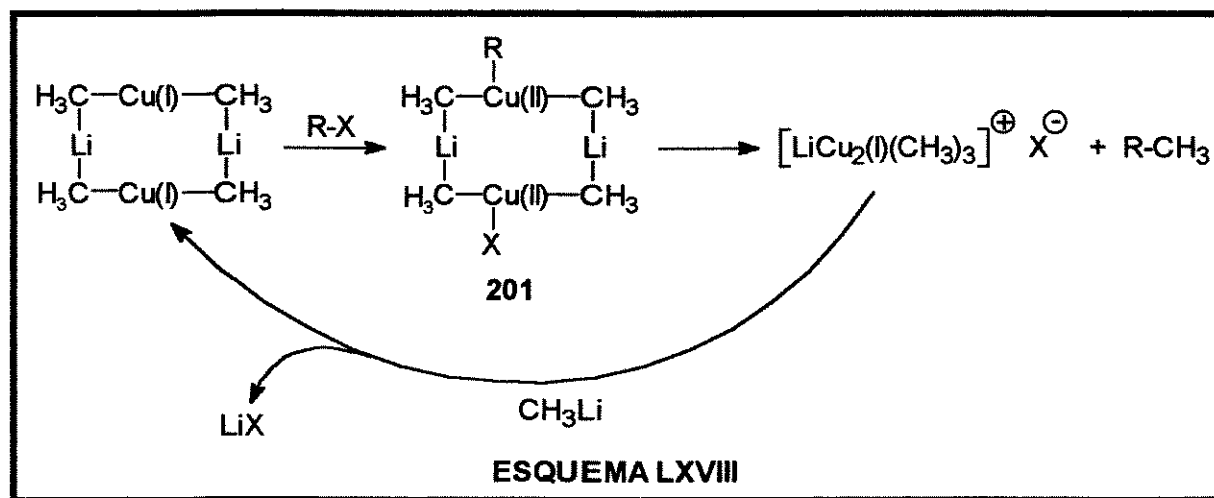


O espectro de I.V. (E-192) mostra absorção larga e bastante intensa em 3280cm^{-1} , atribuída ao estiramento da ligação -NH e absorção de carbonila de lactama em anel de 5 membros em 1685cm^{-1} . O espectro de ^1H -RMN (E-190) mostrou o tripleto referente ao grupo $-\text{CH}_3$ da cadeia lateral em $\delta 0,91$ ppm, o quinteto do próton metínico α ao nitrogênio em $\delta 3,63$ ppm e a absorção atribuída ao hidrogênio ligado ao nitrogênio da lactama em $\delta 7,18$ ppm, como um singleto largo.

Ainda hoje, existe muita controvérsia com relação ao mecanismo envolvido nestas reações de acoplamento, mas um estudo empregando o acoplamento de organocupratos com tosilatos foi desenvolvido por Johnson e Dutra, indicando uma adição oxidativa tipo $\text{S}_{\text{N}}2$, ou seja, um ataque nucleofílico feito pelo cobre, resultando na espécie Cu(III) **200** como intermediário.¹⁷¹ (ESQUEMA LXVII)

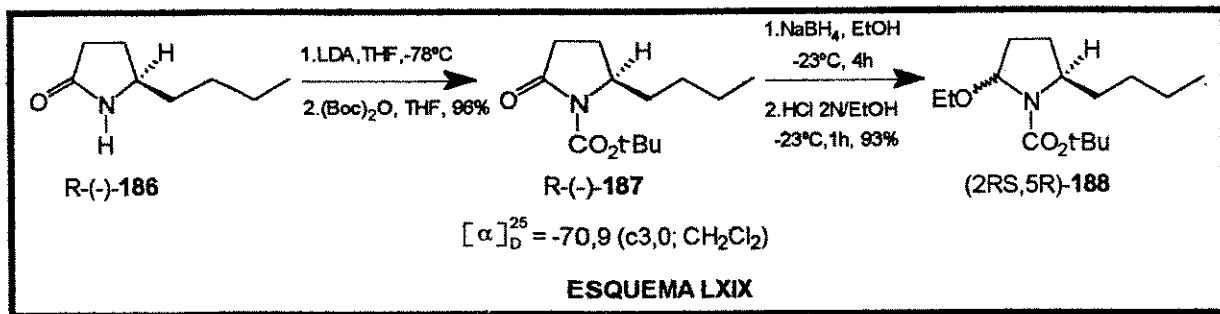


Mais recentemente, foi proposto um mecanismo alternativo, envolvendo o complexo dimérico **201**, no qual cada cobre contribui com um único elétron para o processo de adição oxidativa, resultando na formação de dois centros contendo Cu(II) , onde os grupos alquila tanto do cuprato quanto do substrato são distinguíveis, conduzindo a um acoplamento seletivo.¹⁷² (ESQUEMA LXVIII)



A partir deste ponto, a rota a ser descrita foi executada com as formas racêmica e quiral da lactama 186. Por razões de espaço, relataremos apenas os resultados alcançados quando (R)-(-)-186 foi empregada.

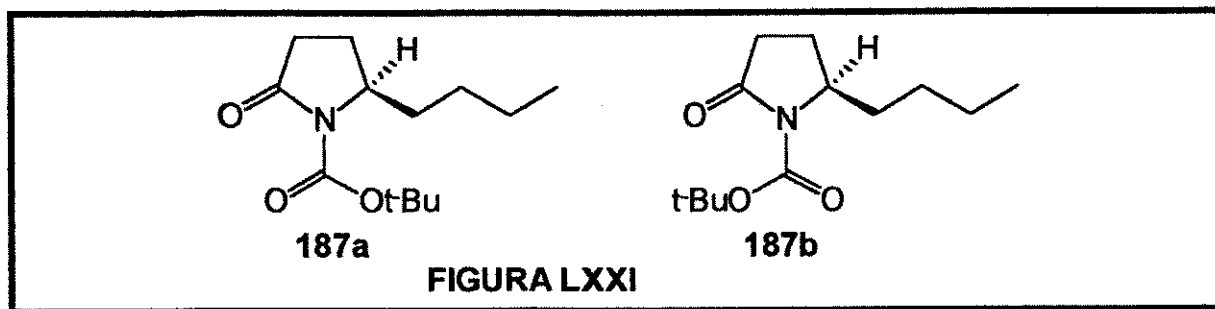
A próxima etapa é a preparação do cetocarbamato R-187. Reação do sal de lítio de R-(-)-186 com dicarbonato de di-t-butila, forneceu R-(-)-187, $[\alpha]_D^{25} = -70,9$ (c3,0; CH₂Cl₂), como um óleo incolor, em 96% de rendimento após coluna cromatográfica em sílica-gel.^{78,79,104} (ESQUEMA LXIX)



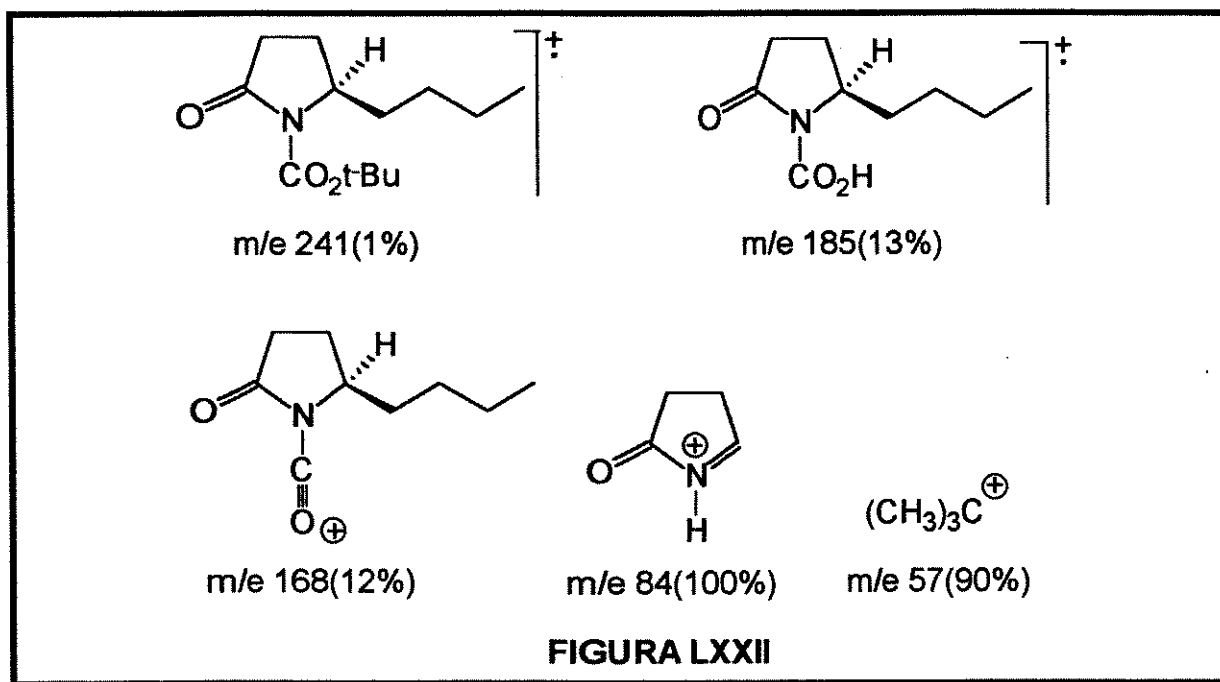
A estrutura proposta para R-(-)-187 foi confirmada pela análise de combustão (calculado para C₁₃H₂₃NO₃: C-64,73%; H-9,54%; N-5,81%; observado: C-64,92%; H-9,71%; N-5,88%) e pelos dados espectroscópicos.

O espectro de ¹H-RMN (E-193) mostrou o tripleto referente ao grupo -CH₃ em 80,92 ppm, o singlete do grupo t-C₄H₉ em 81,53 ppm e o próton metínico α ao nitrogênio apareceu como um multipeto em 84,10 ppm, deslocado cerca de 0,5 ppm para campo baixo, quando comparado com o mesmo próton na lactama R-(-)-186, devido à presença do grupo protetor retirador de elétrons no nitrogênio.

O espectro de I.V.(E-195) apresentou estiramentos de carbonila em 1785, 1750 e 1715cm⁻¹, além dos estiramentos de ligação C-O em 1305 e 1155cm⁻¹. As três absorções intensas na região de carbonila podem estar relacionadas com a possibilidade de existência dos isômeros rotacionais 187a e 187b. (FIGURA LXXI)



O espectro de massa mostra o pico do íon molecular a m/e 241 e fragmentos a m/e 185, 168, 84 e 57. (FIGURA LXXII)

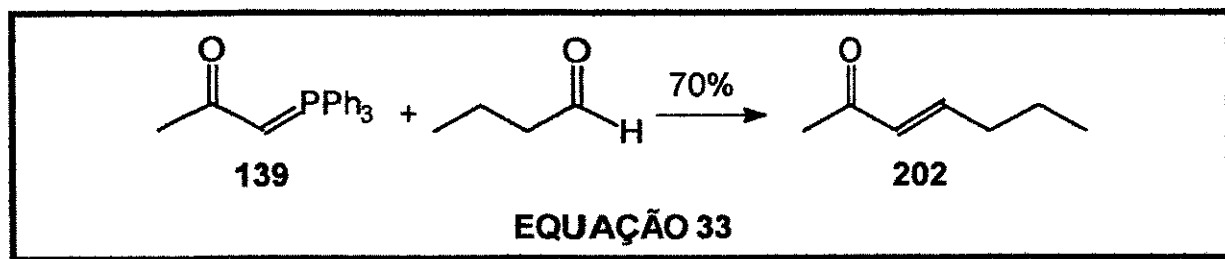


O próximo passo foi reduzir a carbonila da lactama, com o objetivo de preparar o precursor do íon N-acilimínio 189. A redução de R-(-)-187 com NaBH₄ em EtOH, a -23°C, seguido de etanólise *in situ*, forneceu o α-etoxicarbamato (2RS,5R)-188 em 96% de rendimento após coluna cromatográfica, como uma mistura de isômeros.^{78,79} (ESQUEMA LXIX, página 136)

Análise elementar calculada para C₁₅H₂₉NO₃: C-66,42%; H-10,70%; N-5,17%; observado: C-66,24%; H-10,75%; N-5,11%.

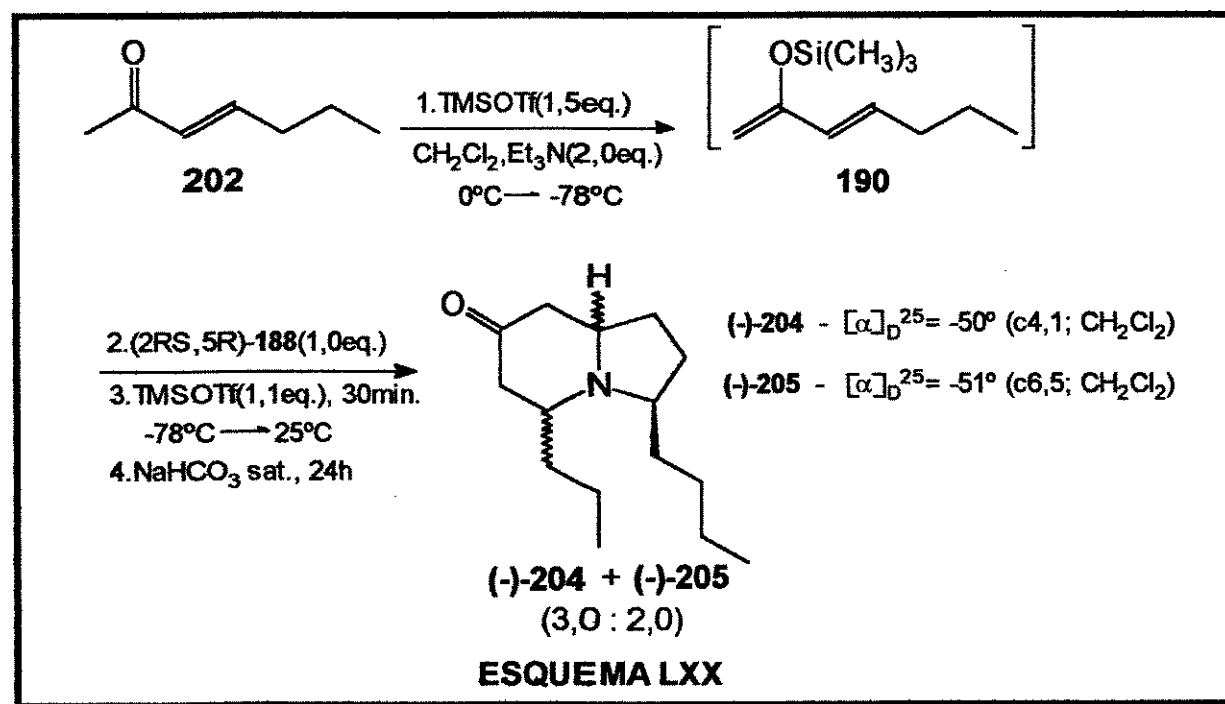
O espectro de I.V. (E-198), mostrou absorção de carbonila da uretana em 1700cm⁻¹, e estiramentos da ligação C-O em 1075, 1105 e 1175cm⁻¹. O espectro de ¹H-RMN (E-196), apresentou dois tripletos, a δ0,90 e δ1,18ppm, correspondentes ao grupo -CH₃ da cadeia lateral n-butilica e ao -CH₃ do grupo etóxi, respectivamente. O singlete do grupo t-C₄H₉ aparece em δ1,48 ppm, enquanto os prótons metínicos α ao nitrogênio absorvem em δ3,45 - 3,83 ppm e δ5,30 ppm.

Com o precursor do íon N-acilimínio 189 em mãos, o próximo passo foi preparar a cetona α,β-insaturada 202. Esta cetona foi obtida em 70% de rendimento, a partir da reação entre a fosforana ativada 139 e o n-butiraldeído.^{40,41} (EQUAÇÃO 33)



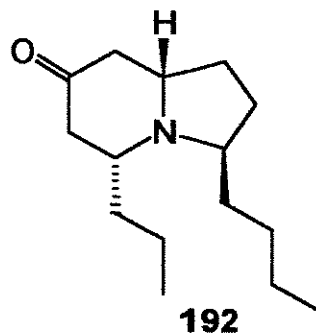
Seguindo o mesmo procedimento utilizado anteriormente nas sínteses dos alcalóides (+/-)-Mirtina **121** e (+/-)-Lasubina II **140**, nós estudamos a reação de condensação entre o sililenoléter **190** e o íon N-acilimínio **189**, ambos gerados *in situ*.¹²⁹

Quando o α -etoxicarbamato **188** foi adicionado à solução do sililenoléter **190** em CH_2Cl_2 , a -78°C , seguido da adição de mais 1,0 equivalente de TMSOTf, isolou-se uma mistura aproximadamente 3,0:2,0 das indolizidinonas **204** e **205**, após tratamento com solução saturada de NaHCO_3 por 24 horas. (ESQUEMA LXX)



As indolizidinonas foram separadas por coluna cromatográfica em sílica-gel, sendo o isômero (-)-**204**, obtido em 50% de rendimento ($[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -50^\circ$ (c 4,1; CH_2Cl_2), enquanto o isômero (-)-**205** foi isolado em 19% de rendimento ($[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -51^\circ$ (c 6,5; CH_2Cl_2). A comparação das massas relativas não pode ser utilizada para a determinação da proporção diastereoisomérica, pois há perda considerável de material durante purificação cromatográfica.

Os dados extraídos dos espectros de ^1H -RMN (E-199) e ^{13}C -RMN (E-200) da indolizidinona (-)-204 coincidem perfeitamente com os dados descritos por Brandi e colaboradores¹⁷³ para a indolizidinona 192. (FIGURA LXXIII)

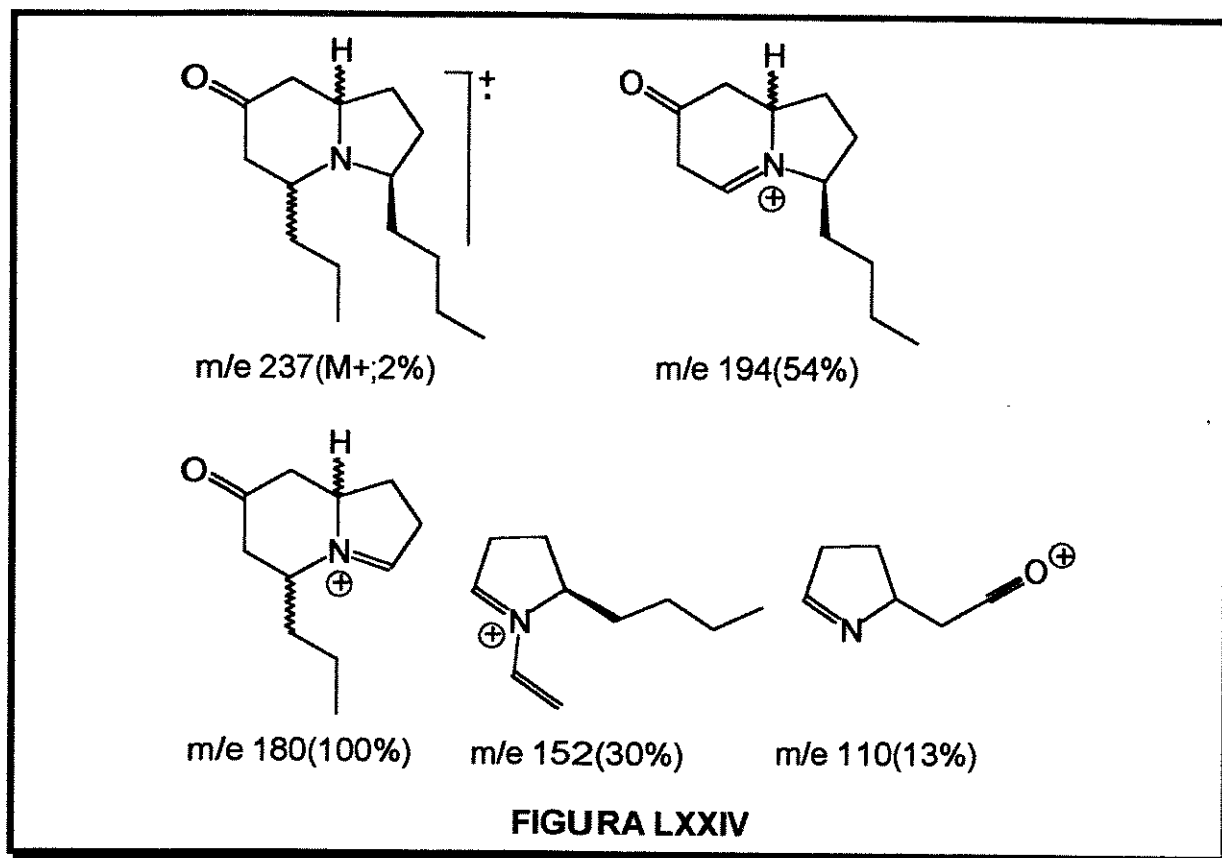


Dados de ^1H -RMN $\delta(\text{ppm})$	
(192) Literatura ¹⁷³	(-)-204 Observado
2,66(dd; $^3J=13,1$ e $6,0\text{Hz}$; 1H)	2,66(dd; $^3J=13,05$ e $6,12\text{Hz}$; 1H)
3,58(qt; $^3J=5,3\text{Hz}$; 1H)	3,58(qt; $^3J=5,34\text{Hz}$; 1H)
3,03(m; 1H)	3,03(m; 1H)
3,37(m; 1H)	3,37(m; 1H)

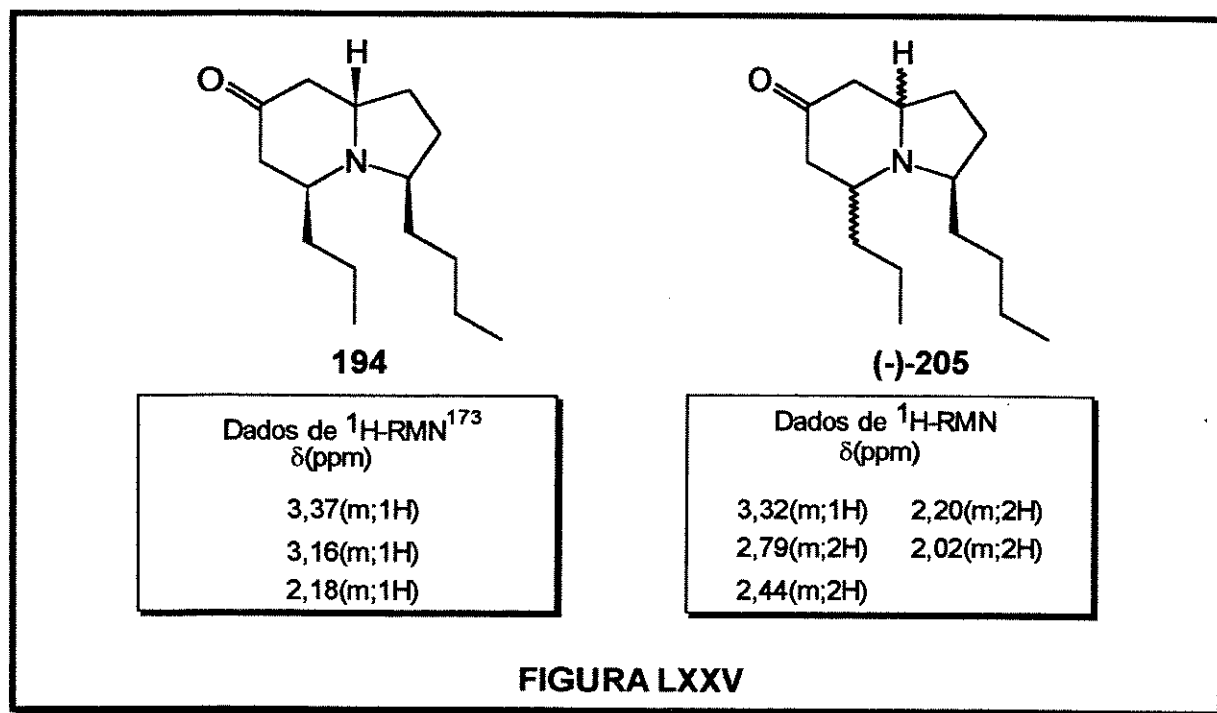
Dados de ^{13}C -RMN $\delta(\text{ppm})$	
(192) Literatura ¹⁷³	(-)-204 Observado
58,21	58,61
57,81	58,08
56,12	56,42
44,67	44,92
40,89	41,19
36,40	36,66
35,36	35,59

FIGURA LXXIII

O espectro de I.V.(E-201), apresenta a banda de carbonila em 1700cm^{-1} , e o espectro de massa mostra o pico do íon molecular a m/e 237 e fragmentos a m/e 194, 180, 152 e 110. (FIGURA LXXIV)



Os dados de ^1H -RMN(E-202) para a indolizidinona (-)-205 não coincidem com os dados relatados na literatura¹⁷³ para o isômero 194, epímero de (-)-204 no carbono C(5). (FIGURA LXXV)



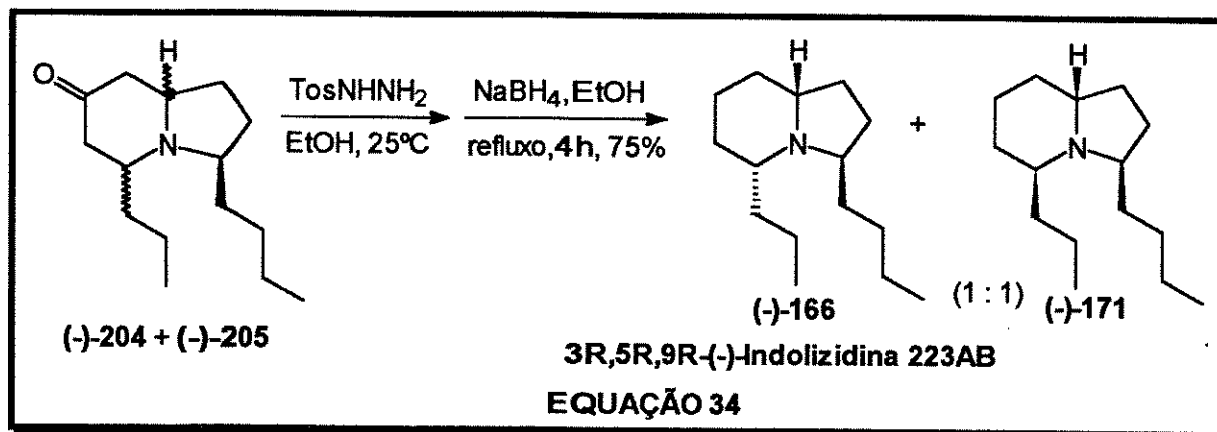
Este isômero mostrou a banda de estiramento da carbonila em 1720cm^{-1} e bandas de Bohlmann, características de fusão de anel trans, em torno de 2720 e 2801cm^{-1} , no espectro de I.V.(E-204), além dos mesmos fragmentos observados para a indolizidinona (-)-204, porém, com intensidades relativas diferentes, no espectro de massa.

Com base nestes resultados, chegamos à conclusão que este isômero poderia ter sido formado através de adição cis do silienoléter 190 ao íon N-acilimínio 189, podendo ser, portanto, um dos dois possíveis diastereoisômeros, 195a ou 195b, mostrados na FIGURA LXIX (página 129).

A estereoquímica relativa para o isômero (-)-205 seria confirmada após a redução do mesmo à correspondente indolizidina pela comparação de seus dados de ^1H e ^{13}C -RMN com os dos 4 possíveis isômeros descritos na literatura.¹⁵⁰

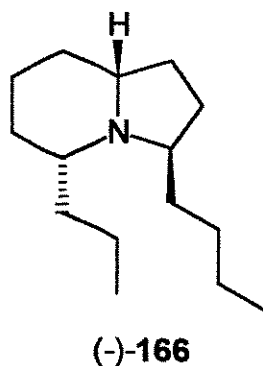
Em 1990, Brandi e colaboradores publicaram uma síntese da Indolizidina 223AB 166 em que a última etapa consistia na redução da carbonila de uma mistura das indolizidinonas 192 e 194, através das correspondentes tosíl-hidrazonas com NaBH_4 , em refluxo de EtOH.¹⁷³ Tentativas iniciais de reproduzir esta reação no laboratório não levaram ao isolamento da Indolizidina 223AB 166.

Após uma modificação no procedimento descrito por Brandi e colaboradores, a mistura de tosíl-hidrazonas correspondentes às indolizidinonas (-)-204 e (-)-205, preparada pela simples agitação de (-)-204 e (-)-205 com tosíl-hidrazina, em EtOH, à temperatura ambiente durante 6 horas, foi reduzida *in situ*, com NaBH_4 em EtOH, sob refluxo durante 3,5 horas, conduzindo à formação de uma mistura aproximadamente 1,0:1,0 das indolizidinas 166 e 171, em 75% de rendimento. (EQUAÇÃO 34)



Após coluna cromatográfica em sílica-gel, usando como eluente uma mistura de AcOEt:Et₃N(99:1), foi possível isolar a (-)-3R,5R,9R-Indolizidina 223AB 166 ($[\alpha]_D^{25} = -88^\circ$ (c0,6;MeOH); literatura¹⁵⁷: $[\alpha]_D^{25} = -89,2^\circ$ (c0,25; MeOH) em cerca de 20% de rendimento total a partir da mistura de (-)-204 e (-)-205 e também uma mistura aproximadamente 1,0:1,0 das indolizidinas 166 e 171 em cerca de 25% de rendimento.

A confirmação da estrutura da (-)-Indolizidina 223AB 166 foi baseada na análise e comparação dos espectros de ¹H-RMN e ¹³C-RMN do material sintético com os dados descritos na literatura.(FIGURA LXXVI)



Dados de ^1H -RMN e ^{13}C -RMN
 $\delta(\text{ppm})$

^1H -RMN

Literatura ¹⁵⁷	Observado
3,30(tl; $^3J=8,7\text{Hz}$;1H)	3,30(tl; $^3J=8,7\text{Hz}$;1H)
2,34-2,40(m;2H)	2,36-2,42(m;2H)

^{13}C -RMN

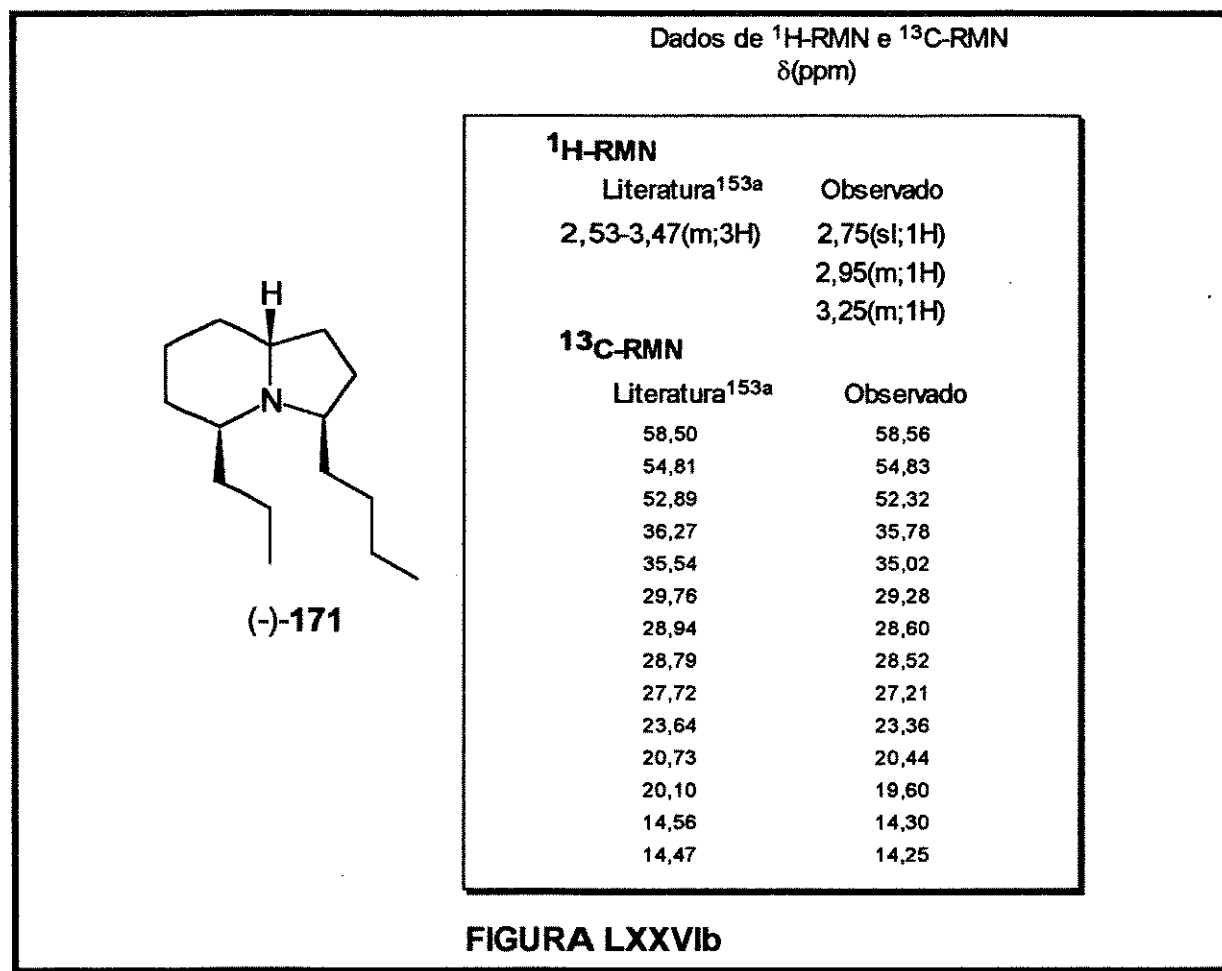
Literatura ¹⁵⁷	Observado
59,06	59,15
58,57	58,58
56,66	56,73
35,95	35,83
32,47	32,31
31,04	30,89
30,13	30,03
29,19	29,13
26,44	26,37
25,03	24,95
24,73	24,62
23,00	22,98
19,03	18,96
14,57	14,49
14,20	14,12

FIGURA LXXVI

Com o objetivo de isolar e caracterizar o isômero (-)-171, obtido até então apenas sob forma de mistura submeteu-se as indolizidinonas (-)-204 e (-)-205, separadamente, às mesmas condições de redução utilizadas anteriormente.

Surpreendentemente, a redução da tosil-hidrazona correspondente à indolizidinona (-)-204 não forneceu a Indolizidina 223AB 166, mas sim seu epímero em C(5), como ficou comprovado pela análise comparada de seus espectros de ^1H e ^{13}C -RMN com os descritos na literatura para o isômero 171. (FIGURA LXXVIIb)

O isômero (-)-171 foi isolado com um rendimento de 65% após purificação cromatográfica em sílica-gel, usando como eluente uma mistura de AcOEt/Et₃N 99:1 ($[\alpha]_D^{25} = -8^\circ$ (c 0,566; MeOH).



Este resultado contrariava frontalmente aqueles relatados por Brandi e colaboradores, que afirmavam ter convertido a indolizidinona 192 (espectroscopicamente idêntica à (-)-204) na Indolizidina 223AB 166.¹⁷³

Considerando-se os resultados descritos acima e que as conclusões de Brandi e colaboradores baseiam-se na conversão de uma mistura de indolizidinonas à Indolizidina 223AB 166 e seu epímero em C(5), decidiu-se ampliar a análise espectroscópica das indolizidinonas (-)-204 e (-)-205 a fim de determinar inequivocamente as configurações relativas.

Pela análise do espectro de correlação heteronuclear(HETCOR) da indolizidinona (-)-204, pode-se observar que os sinais em δ 3,58; 3,37 e 3,03ppm,

estão correlacionados com os carbonos metínicos em δ 58,08; 56,42 e 58,61 ppm, respectivamente. (FIGURA LXXVII)

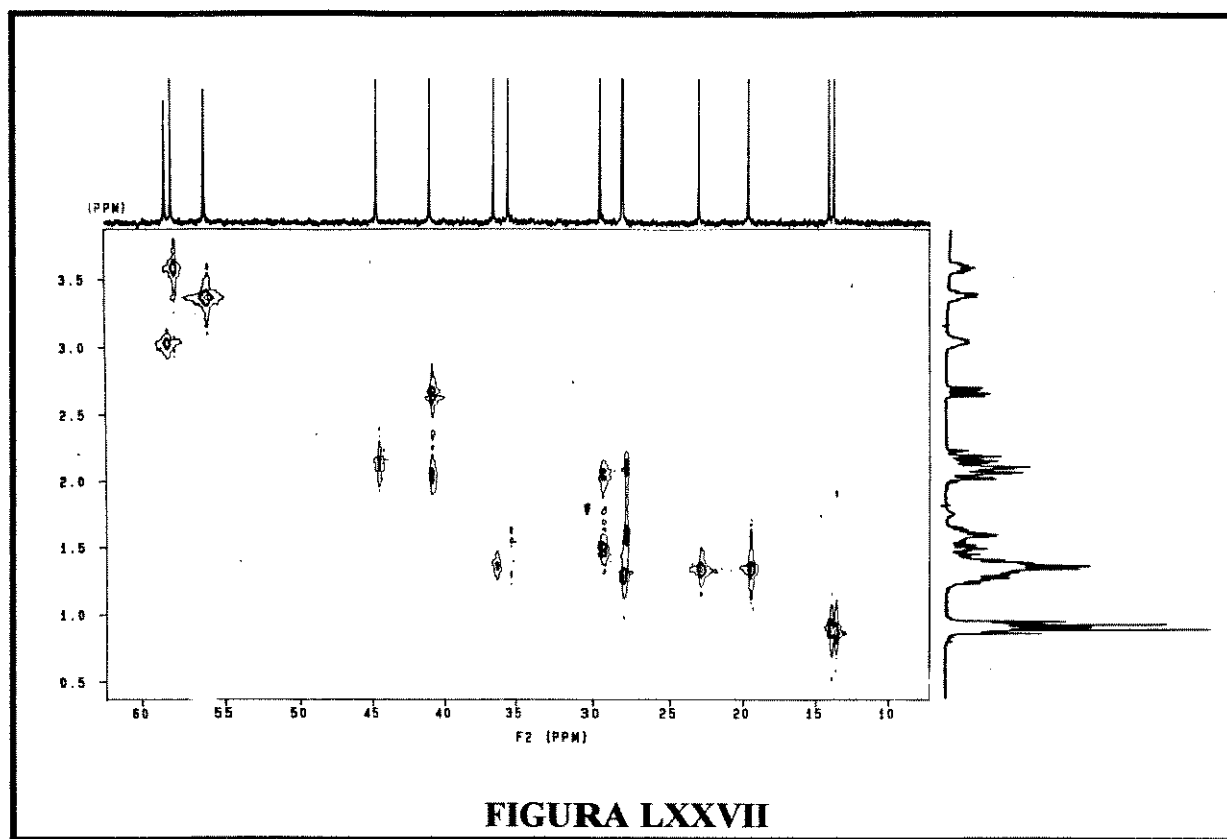


FIGURA LXXVII

O duplo dubleto centrado em δ 2,66ppm ($^3J=13,05$ 6,12Hz), foi atribuído a um dos prótons α à carbonila de (-)-204, ligado ao carbono localizado em δ 41,19ppm. O outro próton ligado a este carbono encontra-se em torno de δ 2,0ppm e os outros dois prótons ligados a carbono carbonílico em δ 44,92 encontram-se em torno de δ 2,1ppm.

No espectro de correlação homonuclear(COSY 45°), podemos observar claramente que o próton localizado em δ 3,58ppm apresenta correlação com os prótons ligados na posição α à carbonila, localizados em torno de δ 2,0 ppm, mas não apresenta nenhuma correlação com prótons da cadeia lateral, localizados na região entre δ 1,3 - 1,6ppm. Concluimos, portanto que este sinal corresponde ao próton H(9) na fusão de anéis. (FIGURA LXXVIII)

A análise do sinal em δ 3,37ppm mostra que este próton possui uma forte correlação com o sinal localizado em δ 2,66ppm, atribuído a um próton α à carbonila e também com prótons localizados em δ 2,1(α à carbonila) e 1,4ppm (que pertencem à cadeia lateral), sendo, portanto, atribuído ao próton H(5), no anel de seis membros.

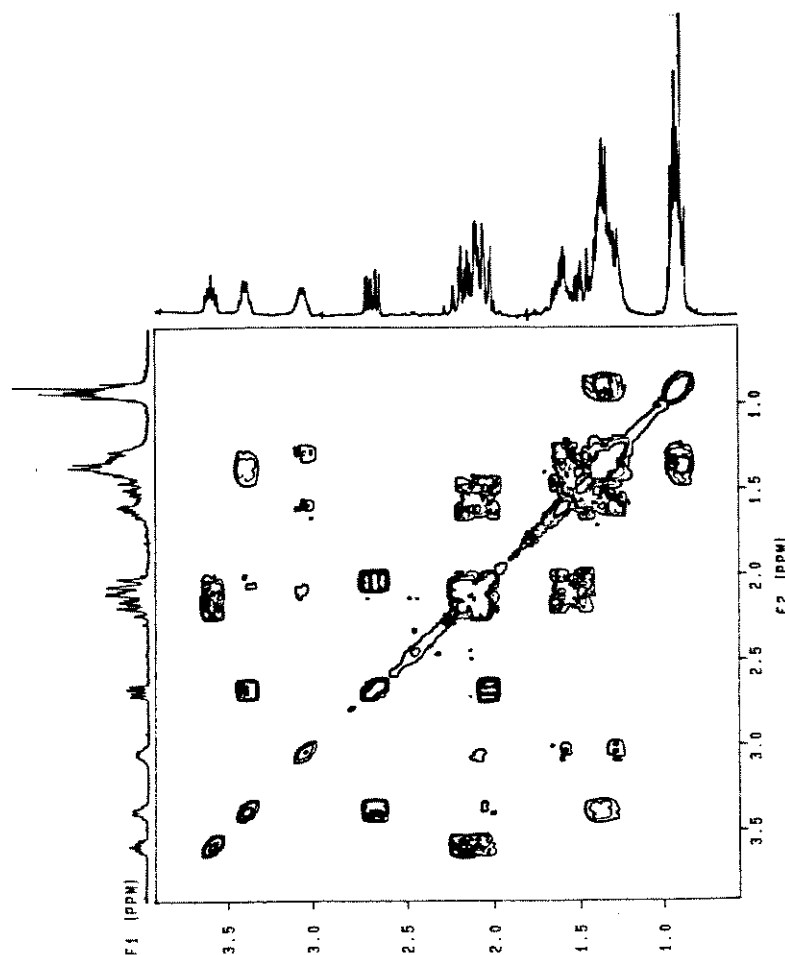


FIGURA LXXVIII

O próton localizado em δ 3,03ppm apresenta correlação fraca com os prótons localizados em torno de δ 2,1ppm e mostra forte interação com prótons situados em torno de δ 1,3 e 1,6 ppm, atribuídos à cadeia lateral. Este próton deve, portanto, corresponder ao próton H(3) do anel de 5 membros.

De posse destas informações, dos resultados obtidos dos cálculos das estabilidades relativas mostrados na FIGURA LXVIII (página 129), que mostram que a conformação preferida para o isômero 194 é a que possui fusão de anel cis, e das distâncias internucleares entre os hidrogênios H(3), H(5) e H(9), para os 4 possíveis isômeros (FIGURA LXXIX), realizamos um estudo de NOE diferencial para confirmar a estereoquímica relativa de (-)-204.

Distâncias internucleares entre os prótons H(3), H(5) e H(9)

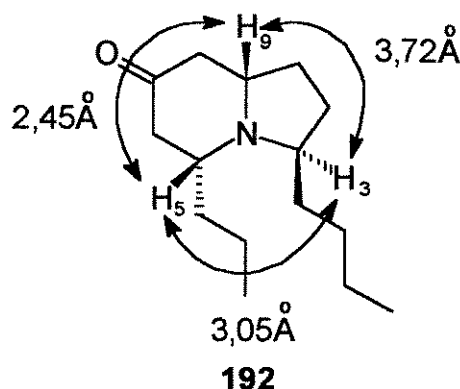
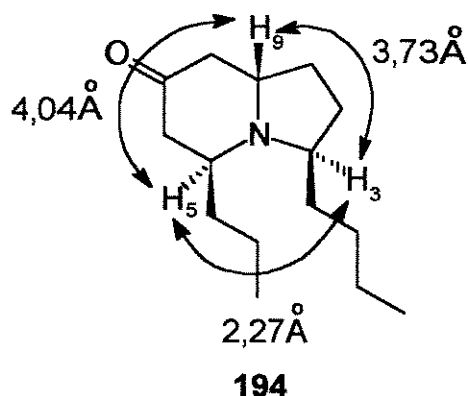
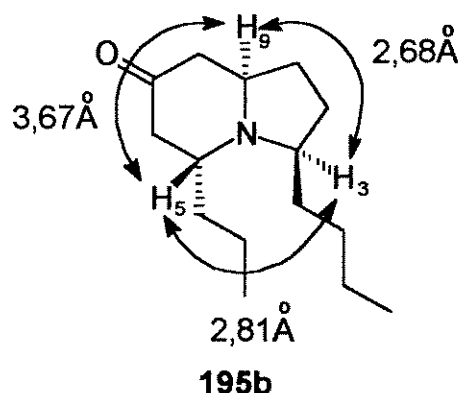
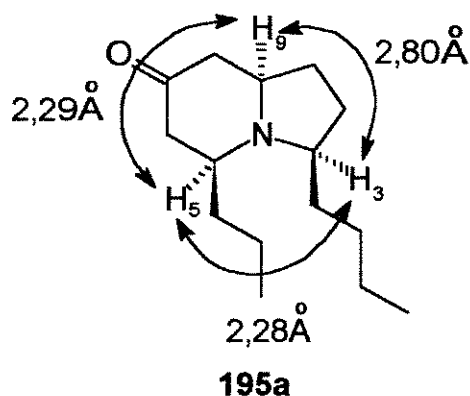
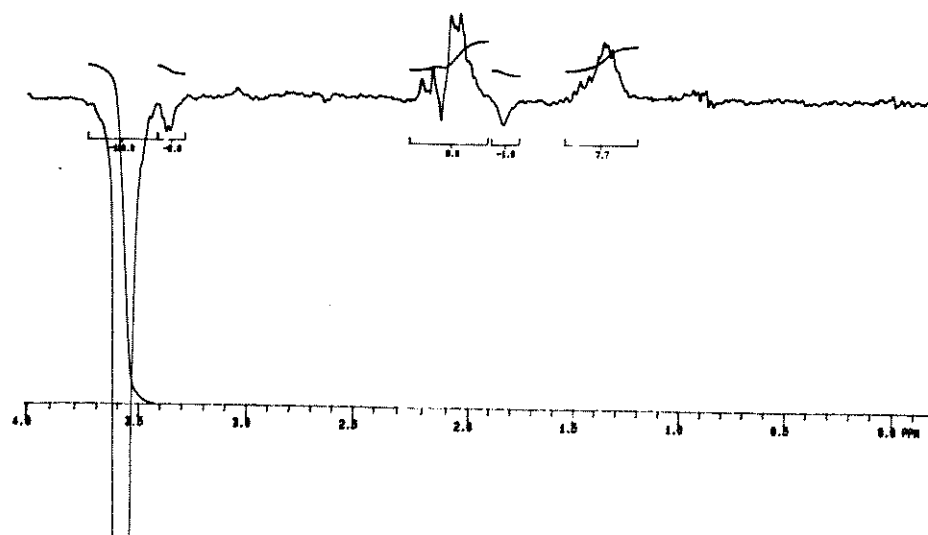


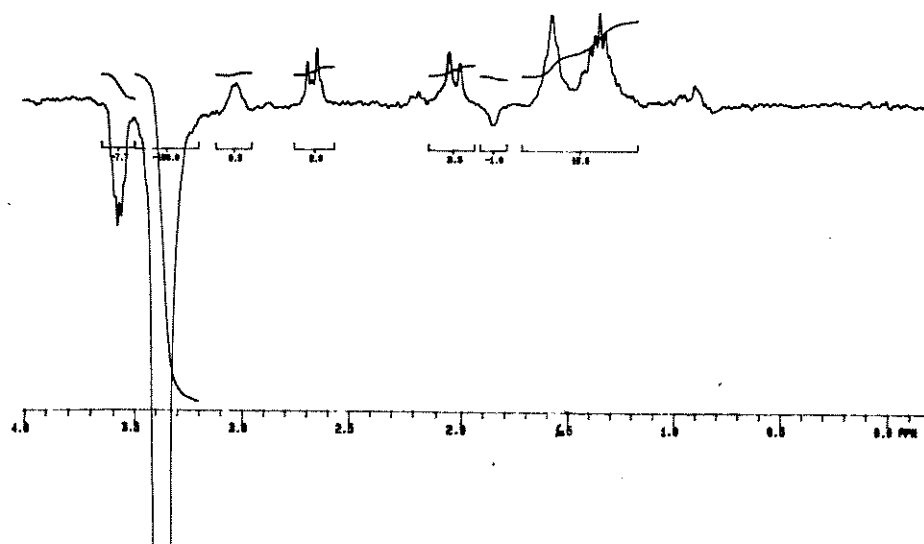
FIGURA LXXIX

Com a irradiação do próton H(9), localizado em δ 3,58ppm, não observou-se efeito algum nos sinais em δ 3,37 e 3,03ppm (distância H(9)-H(5)=4,04Å; H(9)-H(3)= 3,73Å, coerente com a relação trans entre estes hidrogênios. Com a irradiação do próton localizado em δ 3,37ppm, observamos um pequeno incremento(0,5%) no sinal do próton localizado em δ 3,03ppm, que pode ser devido a proximidade espacial entre os mesmos (distância H(3)-H(5)=2,27Å). (FIGURA LXXX)

A irradiação do próton localizado em δ 3,03 ppm apresenta um aumento de 1% no sinal localizado em δ 3,37ppm e um aumento significativo(5%) no sinal do próton α à carbonila em δ 2,66ppm, atribuído ao próton em posição axial. A irradiação deste sinal em δ 2,66ppm, confirma a proximidade espacial entre os mesmos, sendo consistente apenas para o isômero 3R,5S,9S-194.

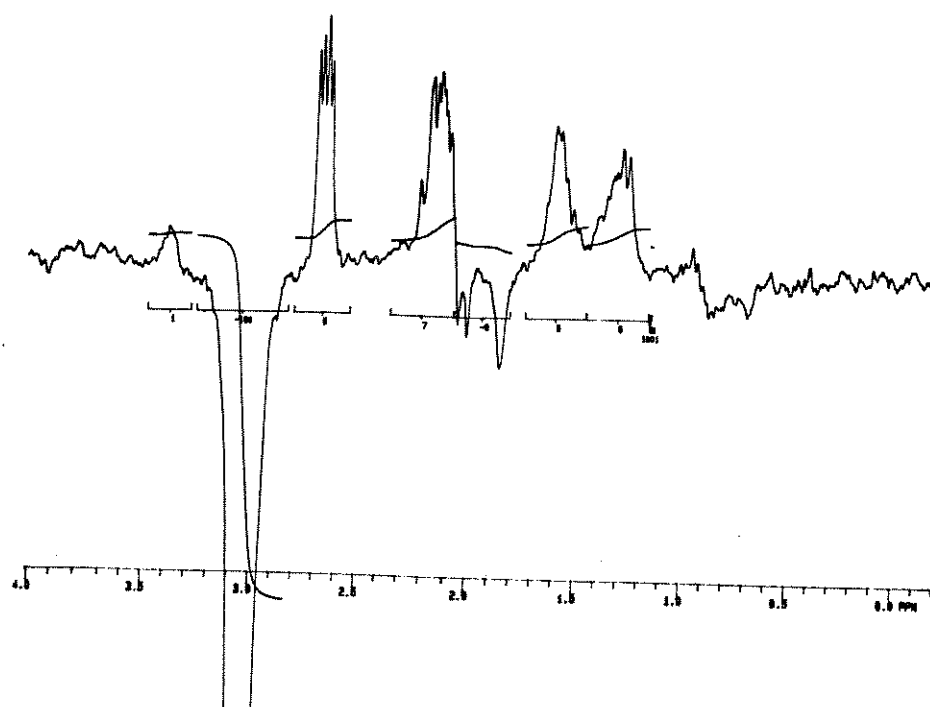


a) Irradiação do próton H(9) - δ 3,58 ppm

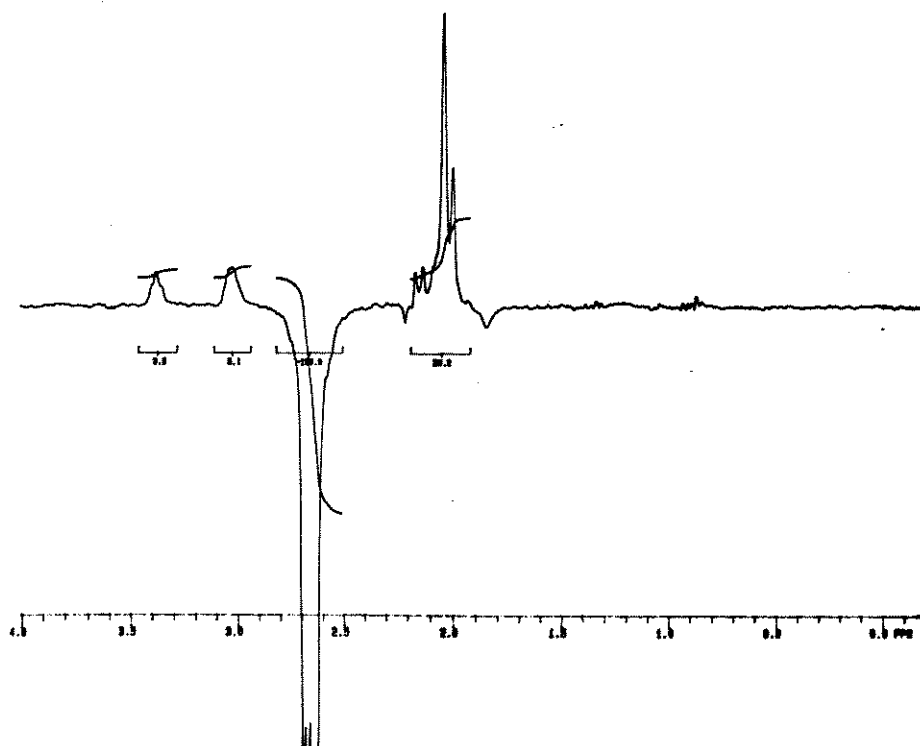


b) Irradiação do próton H(5) - δ 3,37 ppm

FIGURA LXXXa



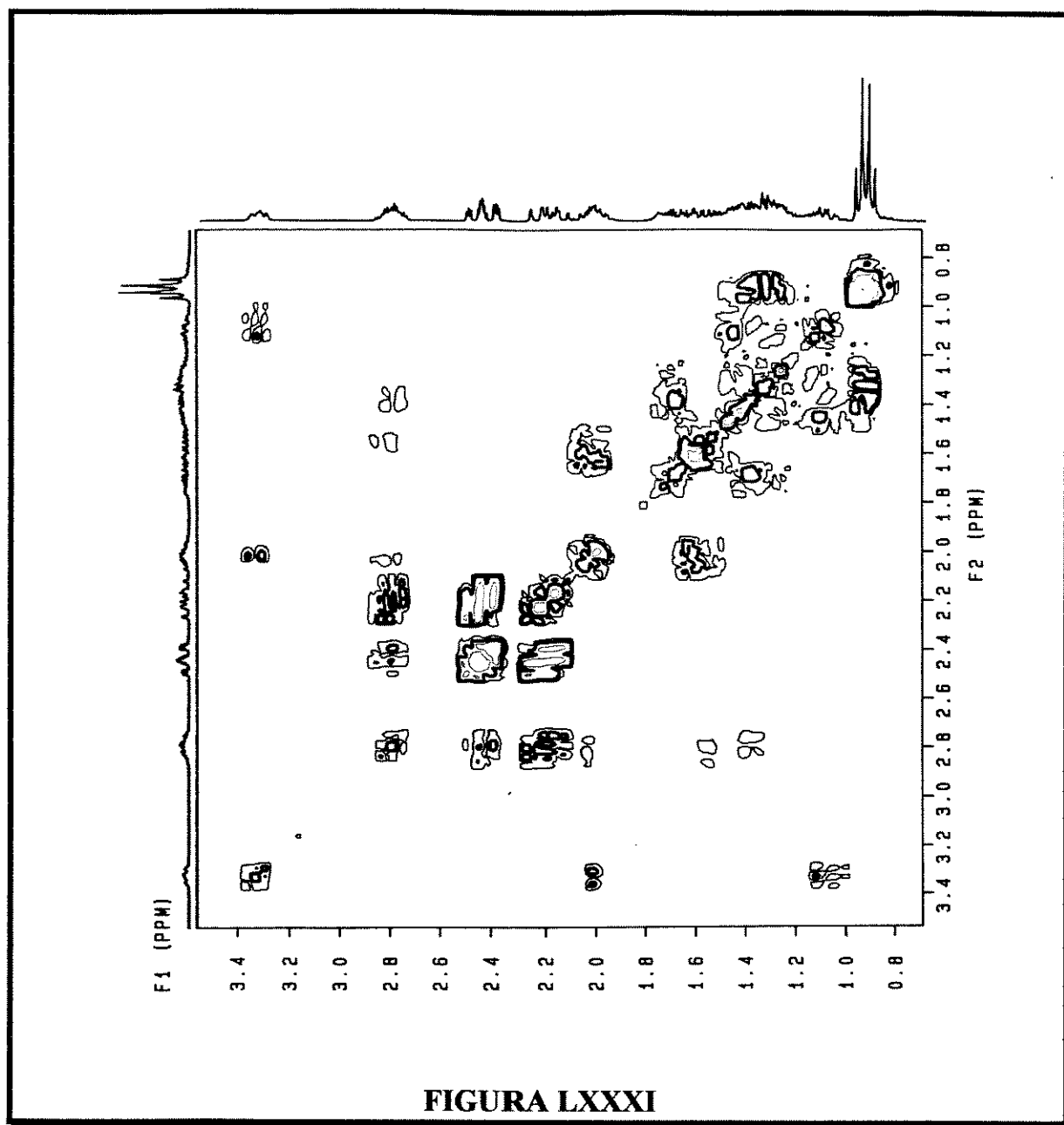
c) Irradiação do próton H(3) - δ 3,03 ppm



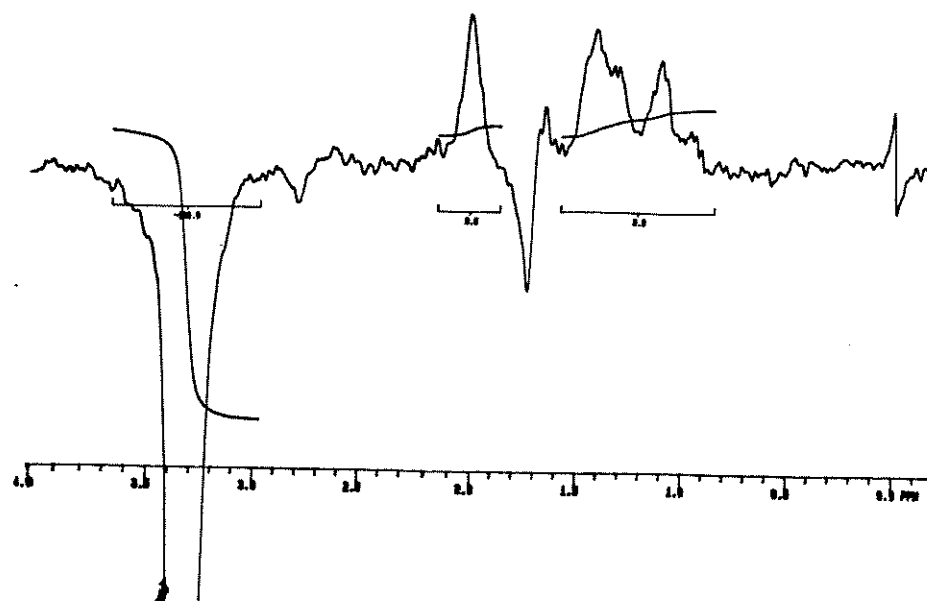
d) Irradiação do próton α à carbonila - δ 2,66 ppm

FIGURA LXXXb

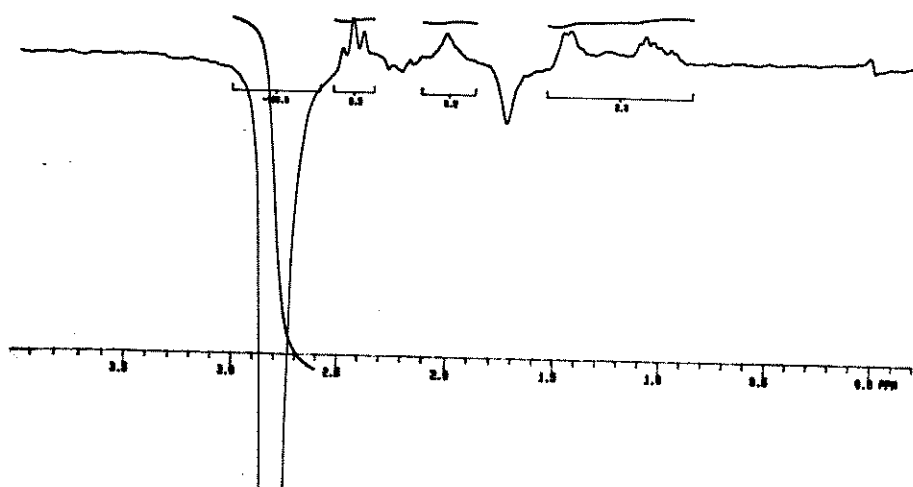
O espectro de correlação homonuclear(COSY 45°) do isômero (-)-205 mostra que o sinal localizado em δ 3,32ppm não apresenta nenhuma correlação com prótons α à carbonila, sendo atribuído ao próton do anel de 5 membros. Os outros dois prótons, portanto, estão localizados em δ 2,79ppm.(FIGURA LXXXI)



No espectro de NOE diferencial, a irradiação do próton H(3), localizado em δ 3,32ppm não apresenta efeito algum no sinal em δ 2,79ppm, onde estão localizados os prótons H(5) e H(9), o que é bastante coerente com a estrutura da indolizidinona 192.(FIGURA LXXXII)



a) Irradiação do próton H(3) - δ 3,32 ppm



d) Irradiação dos prótons H(5) e H(9) - δ 2,79 ppm

FIGURA LXXXb

Como corolário da revisão da estrutura proposta por Brandi e colaboradores para a indolizidinona majoritária isolada em nosso trabalho, a redução de (-)-205(minoritária), nas mesmas condições descritas anteriormente por (-)-204, resultou no isolamento da Indolizidina 223AB em 70% de rendimento, após cromatografia em sílica-gel (AcOEt/Et₃N 99:1). A identidade entre a amostra da Indolizidina 223AB 166 obtida ($[\alpha]_D^{25} = -88^\circ$ (c 0,6; MeOH); literatura¹⁵⁷:

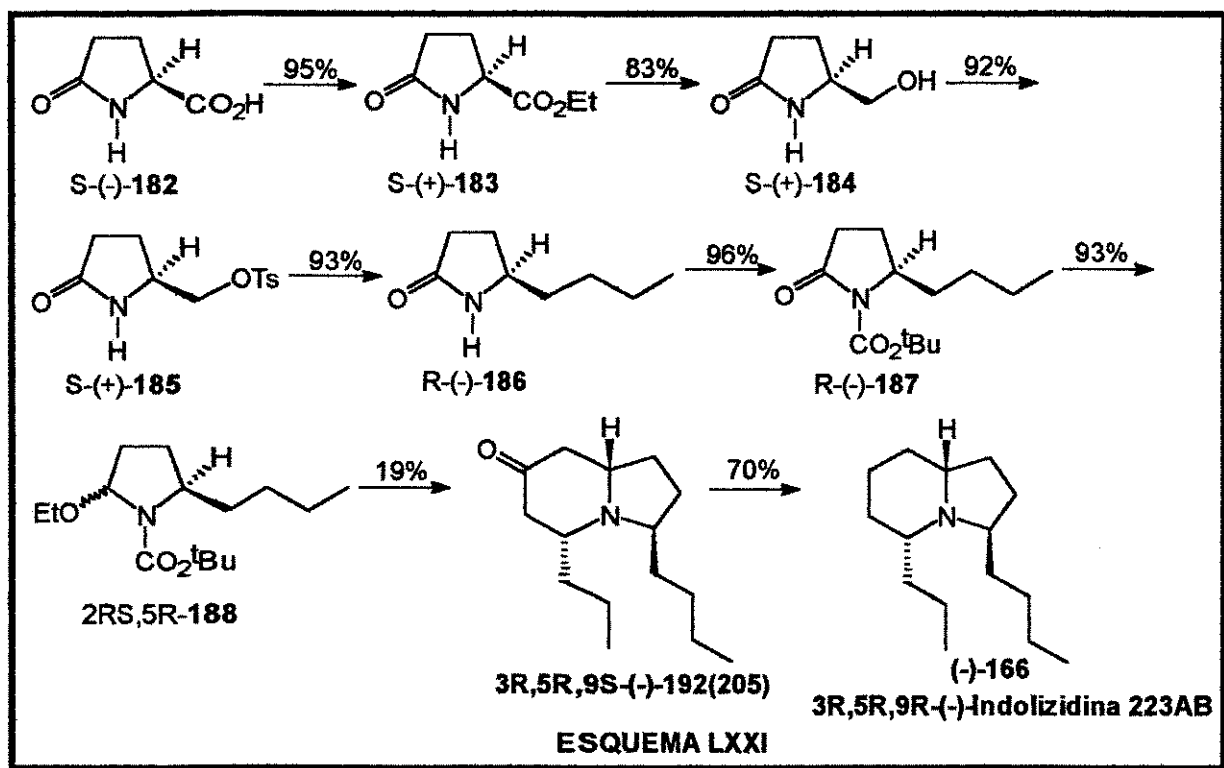
$[\alpha]_D^{25} = -89,2^\circ$ (c 0,25; MeOH) foi confirmada por comparação de seus dados espectroscópicos (^1H e ^{13}C -RMN) com aqueles descritos na literatura.¹⁵⁰

Baseados nestes resultados foi possível chegar à conclusão que (-)-192(205) é o isômero minoritário obtido nesta síntese.

Estes resultados levam a crer que o controle cinético predomina na reação de condensação, fornecendo o produto de adição trans, e também na reação de Michael intramolecular, fornecendo o produto (-)-204, termodinamicamente menos estável.

IV.8. Conclusão

O alcalóide 3R,5R,9R-(-)-Indolizidina 223-AB 166 foi preparado em 8 etapas, a partir do ácido (S)-(-)-Piroglutâmico 182, em 8% de rendimento total, enquanto o isômero (-)-171, epímero de (-)-166 no carbono C(5), foi obtido em 21% de rendimento total. (ESQUEMA LXXI)



A etapa chave nesta síntese foi a reação de condensação entre o silenoléter 190 e o íon N-acilimínio 189, fornecendo as indolizidinonas (-)-192(205) e (-)-194(204), na proporção de 1,5:1,0, respectivamente. Após purificação de (-)-192 por coluna cromatográfica, a tosil-hidrazona correspondente à (-)-192 foi reduzida *in situ* com NaBH_4 em EtOH, a temperatura ambiente, fornecendo o alcalóide 3R,5R,9R-(-)-Indolizidina 223AB 166.

PARTE EXPERIMENTAL

Preparação de reagentes e aparelhos utilizados

As reações com diisopropilamideto de lítio (LDA), TMSOTf, $n\text{-Bu}_2\text{BOTf}$, LiEt_3BH , $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$, LS-Selectride, n -propil lítio e todos os reagentes organometálicos foram realizadas sob atmosfera de argônio ou de nitrogênio, em balão previamente flambado. Éter etílico e tetraidrofurano foram tratados com Sódio/benzofenona e destilados imediatamente antes do uso. Diclorometano, diisopropilamina, trietilamina e benzeno foram tratados com hidreto de cálcio e cloreto de tionila, cloro formiato de etila e cloro trimetil silano foram destilados imediatamente antes de sua utilização. Os demais reagentes foram obtidos de fornecedores e utilizados sem purificação prévia.

Sílica-gel Aldrich (70-230mesh e 230-400mesh) e Alumina neutra Aldrich (150 mesh, 58A) foram utilizadas para cromatografia em coluna.

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

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

CAPÍTULO I

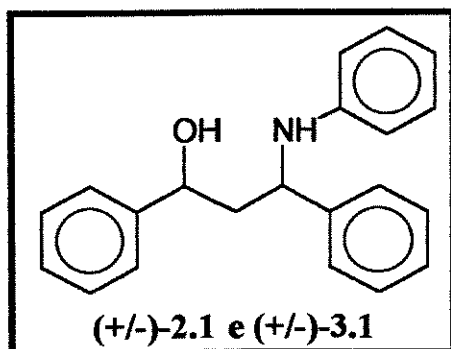
Procedimento geral para a redução das β -aminocetonas (+/-)-1.1 a (+/-)-1.37 com LiEt_3BH .

A uma solução da β -aminocetona (0,5mmol) dissolvida em THF seco (3,0ml), sob atmosfera de argônio e a -78°C , foi adicionada gota a gota, uma solução 1,0M de LiEt_3BH (1,0ml, 1,0mmol) em THF, observando-se evolução de H_2 . A reação permaneceu por 2 horas a -78°C e foi interrompida pela adição de solução saturada de NH_4Cl (2ml), deixando-se atingir a temperatura ambiente. A mistura reacional foi extraída com éter etílico (3x3ml) e lavada com salmoura (2x3ml). As fases orgânicas combinadas foram secadas com MgSO_4 , filtradas e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica usando como eluente uma mistura de n-hexano:éter etílico (95:05), fornecendo uma mistura dos γ -aminoálcoois SYN e ANTI.

Procedimento geral para a redução das β -aminocetonas (+/-)-1.1 a (+/-)-1.37 com $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$.

A uma solução da β -aminocetona (0,5mmol) em THF seco (3,0ml), a 0°C e sob atmosfera de argônio, foi adicionada gota a gota, uma solução 0,16M de $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ em éter etílico (6,25ml, 1,0mmol). Após 2 horas a 0°C , a reação foi interrompida pela adição de solução saturada de NH_4Cl (2ml), deixando-se atingir a temperatura ambiente. Após extração com éter etílico (3x3ml), as fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (2x3ml), secadas com MgSO_4 e evaporadas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica em sílica-gel usando como eluente uma mistura de n-hexano:éter etílico (95:05), fornecendo uma mistura dos γ -aminoálcoois SYN e ANTI.

(+/-)-2.1 e (+/-)-3.1: 1,3-di-Fenil-3-fenilamino-1-propanol



Mistura SYN : ANTI (17 : 83)

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3; 80\text{MHz})$: δ 2,17(m; 2H); 3,43(sl; 2H, troca com D_2O); 4,57(dd; $^3J=8,0$ e 4,6; 1H); 4,80(dd; $J=6,6$ e 4,6; 1H); 6,51(m; 3H); 7,07(m; 2H); 7,30(s; 10H). (E-1)

$^{13}\text{C-RMN}(\text{CHCl}_3; 25,2\text{MHz})$: δ 46,53; (47,23); 55,15; (57,51); 71,56; (73,39); 113,45; (114,10); 117,28; 125,19; 125,57; 126,73; 126,75; 127,42;

128,91; 143,20; 143,51; 144,10; 144,25; 147,01 ppm. (E-2)

I.V.(KBr): 3560; 3360; 3220; 2870; 2940; 2900; 1600; 1520; 3030; 3050; 3080cm⁻¹. **(E-3)**

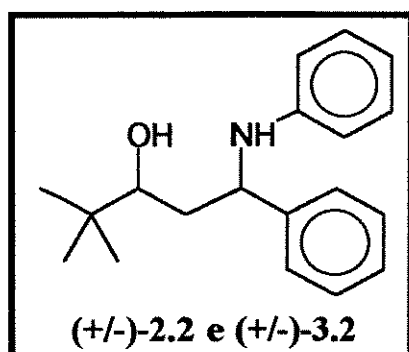
E. Massa (70eV): m/e 304(M+1; 2%); 303(M+; 8%); 210(8%); 183(15%); 182(100%); 120(9%); 107(24%); 105(46%); 104(47%); 103(14%); 94(18%); 93(41%); 91(16%); 79(55%); 78(23%); 77(96%).

Rendimento: 90%

Mistura SYN : ANTI (83 : 17)

Rendimento: 94%

(+/-)-2.2 e (+/-)-3.2: 1-Fenil-1-fenilamino-4,4-dimetil-3-pentanol



Mistura SYN : ANTI (18 : 82)

¹H-RMN(CDCl₃/D₂O;80MHz): δ 0,82(s;9H); 1,82(m; 2H); 3,37(m; 1H); [4,42(dd; ³J=8,6 e 5,3) e 4,67(m; 1H]; 6,40-7,40(m; 10H). **(E-4)**

¹³C-RMN(CHCl₃;25,2MHz): δ 25,48; 33,83; 40,12; 55,21; (59,45); 76,20; (79,49); 113,18; 114,26; 117,00; 118,44; 126,17; 126,66; 128,46; 129,03; 143,76; 147,28ppm. **(E-5)**

I.V.(KBr): 3560; 3380; 3280; 3050; 3020; 2960; 2920; 2860; 1600; 1520; 750cm⁻¹. **(E-6)**

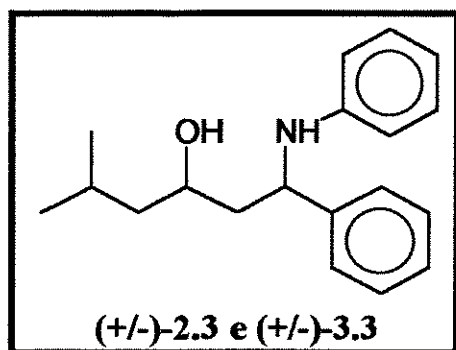
E.Massa (70eV): m/e 284(M+1, 4%); 283(M+, 13%); 183(23%); 182(100%); 105(18%); 104(20%); 94(11%); 93(33%); 77(28%); 57(18%).

Rendimento: 82%

Mistura SYN : ANTI (82 : 18)

Rendimento: 91%

(+/-)-2.3 e (+/-)-3.3: 1-Fenil-1-fenilamino-5-metil-3-hexanol



Mistura SYN : ANTI (86 : 14)

¹H-RMN(CDCl₃;80MHz): δ 0,87(d; ³J=7,2; 6H); 1,30(m; 2H); 1,62(m; 1H); 1,82(t; ³J=7,2; 2H); 2,90(sl; 2H); 3,87(m; 1H); [4,53(t; ³J=6,8) e 4,66(t; ³J=6,4), 1H]; 6,42-6,77(m; 3H); 6,93-7,11(m; 2H); 7,30(s; 5H).

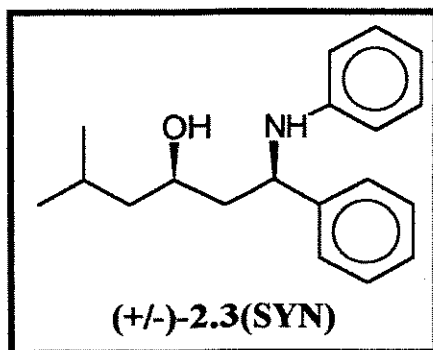
¹³C-RMN(CDCl₃;50,3MHz): δ 22,09; (23,16); 23,21; 24,36; (24,60); (45,68); 46,00; 47,43; (55,14); 58,49; (67,11); 69,69; 113,51; 114,39; 117,96; 126,09; 127,01; 128,58; 128,64; 129,01; 143,95; 147,16ppm. **(E-7)**

Rendimento: 95%

Mistura SYN : ANTI (34 : 66)

Rendimento: 93%

(+/-)-2.3(SYN)



^1H -RMN($\text{CDCl}_3/\text{D}_2\text{O}$;300MHz): δ 0,87(d; $^3\text{J}=7,2$; 6H); 1,30(m; 2H); 1,62(m; 1H); 1,82(t; $^3\text{J}=7,2$;2H); 3,87(m;1H); 4,53(t; $^3\text{J}=6,8$;1H); 6,42-6,77(m;3H); 6,93-7,10(m;2H); 7,30(s; 5H). (E-8)

I.V.(KBr): 3420; 3275; 3095; 3050; 3020; 2940; 2860; 1600; 1505; 1490; 1450; 1305; 750 cm^{-1} . (E-9)

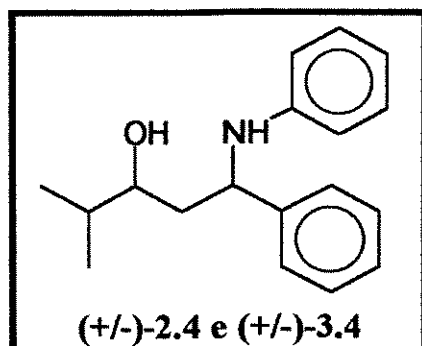
E. Massa (70eV): m/e 283 (M^+ ; 29%);

183(100%); 104(10%); 93(17%); 77(11%);72(13%); 58(29%); 43(68%).

Aspecto: sólido branco

Ponto de fusão: 141,5-142,3°C

(+/-)-2.4 e (+/-)-3.4: 1-Fenil-1-fenilamino-4-metil-3-pentanol

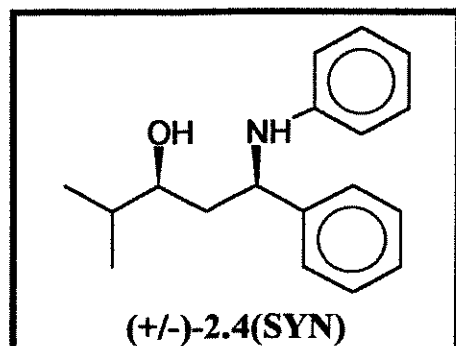


Mistura SYN : ANTI (83 : 17)

^{13}C -RMN(CDCl_3 ;50,3MHz): δ 17,04; 17,48; 18,31; 18,56; 33,89; 34,33; 42,23; 42,27; (55,09); 58,84; (73,58); 76,30; 113,32; 114,29; 117,11; 117,87; 126,14; 126,77; 127,03; 128,57; 128,87; 129,01; 129,07; 144,08; 147,25ppm. (E-10)

Rendimento: 96%

(+/-)-2.4(SYN):



^1H -RMN(CDCl_3 ;80MHz): δ 0,90 (d; $^3\text{J}=7,6$; 6H); 1,63 (m; 1H); 1,82 (t; $^3\text{J}=7,2$; 2H); 3,56(m;3H; 2H trocam com D_2O); 4,50(t; $^3\text{J}=7,2$; 1H); 6,60(m;3H); 7,10(m;2H); 7,26(s;6H). (E-11)

I.V.(KBr): 3380; 3280; 3100; 3060; 3020; 2957; 2910; 2860; 1600; 1510; 1493; 1255; 1045; 750; 700 cm^{-1} . (E-12)

E. Massa (70eV): m/e 269(M⁺, 8%); 183(6%); 182(100%); 133(2%); 105(7%); 93(6%).

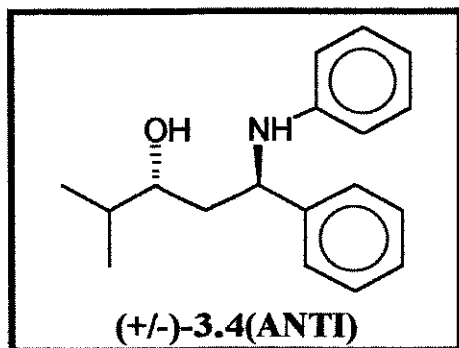
Aspecto: sólido branco

Ponto de fusão: 140-142°C

Mistura SYN : ANTI (17 : 83)

Rendimento: 93%

(+/-)-3.4(ANTI):

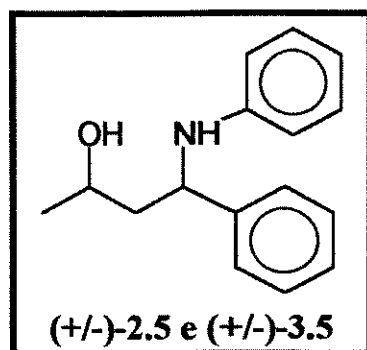


¹H-RMN(CDCl₃;80MHz): δ 0,90(d; ³J=7,60; 6H); 1,65(m; 1H); 1,90(t; ³J=6,0; 2H); 3,10(sl; 2H trocam com D₂O); 3,52(m; 1H); 4,67(t; ³J=6,0; 1H); 6,50(m; 3H); 7,05(m; 2H); 7,25(s; 5H). (E-13)

I.V.(KBr): 3550; 3400; 3080; 3045; 3020; 2958; 2920; 2870; 1600; 1500; 1315; 750; 700cm⁻¹. (E-14)

E. Massa (70eV): m/e 269(20%); 183(6%); 182(100%); 181(5%); 105(7%); 93(6%); 55(5%).

(+/-)-2.5 e (+/-)-3.5: 4-Fenil-4-fenilamino-2-butanol



Mistura SYN : ANTI (25 : 75)

¹H-RMN(CDCl₃;80MHz): δ 1,18 (d; ³J=7,2; 3H); 1,90(t; ³J=7,0; 2H); 3,37(sl; 2H); 3,90(m; 1H); [4,40(t; ³J=6,8) e 4,65(t; ³J=6,6); 1H]; 6,40-6,72(m; 3H); 7,00(m; 2H); 7,22(s; 5H). (E-15)

¹³C-RMN(CHCl₃;25,2MHz): δ 23,90; 46,82; 55,28; (58,09); 65,12; (67,47); 113,43; (114,34); 117,19; (117,96); 126,17; 126,77; (126,95); 128,53; 129,00;

(129,38); 143,65; (143,75); 147,23ppm. (E-16)

I.V.(KBr): 3378; 3270; 3022; 2956; 2933; 1604; 1494; 1454; 1266; 1138; 1076; 754; 701cm⁻¹. (E-17)

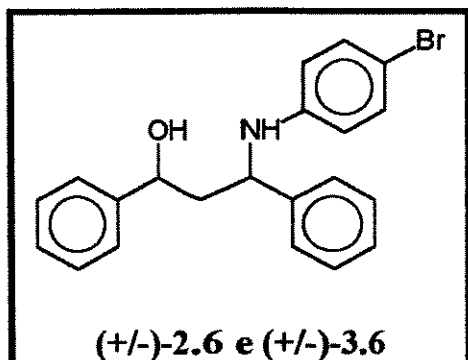
E. Massa (70eV): m/e 241(M⁺; 15%); 196(2%); 182(100%); 180(5%); 152(1%); 120(2%); 105(17%); 104(17%); 93(20%); 77(33%); 65(5%); 51(6%);

Rendimento: 92%

Mistura SYN : ANTI (70 : 30)

Rendimento: 96%

(+/-)-2.6 e (+/-)-3.6: 1,3-Difenil-3-(p-bromo-fenilamino)-1-propanol

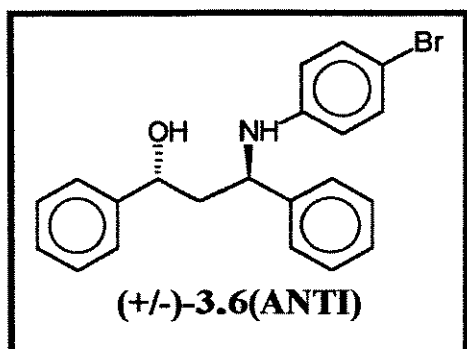


Mistura SYN : ANTI (12 : 88)

¹³C-RMN(CHCl₃;25,2MHz): δ 46,29; (47,11); 55,30; (57,51); 71,62; (73,22); 108,70; (109,19); 114,95; 115,45; 125,51; 126,09; 126,93; 127,58; 128,43; 131,58; 142,60; 143,05; 143,91; 146,06ppm. **(E-18)**

Rendimento: 81%

(+/-)-3.6(ANTI):



¹H-RMN(CDCl₃/D₂O;80MHz): δ 2,25(m; 2H); 4,52(dd;³J=8,0 e 5,0;1H); 4,80(dd; ³J=8,0 e 4,0; 1H); 6,35(d; ³J=10,0; 2H); 7,17(d; ³J=10,0; 2H); 7,25(s; 10H). **(E-19)**

¹³C-RMN(CHCl₃,25.2MHz): δ 46,46; 55,28; 71,72; 108,82; 115,01; 125,57; 126,16; 127,01; 127,70; 128,56; 131,65; 142,60; 143,92; 146,07ppm. **(E-20)**

I.V.(KBr): 3560; 3380; 3080; 3060; 3030; 2940; 2920; 2880; 1600; 1490cm⁻¹. **(E-21)**

E. Massa (70eV): m/e 383(M+2, 11%); 381(M+,11%); 263(15%); 262(70%); 261(19%); 260(74%); 183(30%); 173(30%); 171(30%); 107(82%); 105(70%); 104(56%); 79(100%); 59(59%).

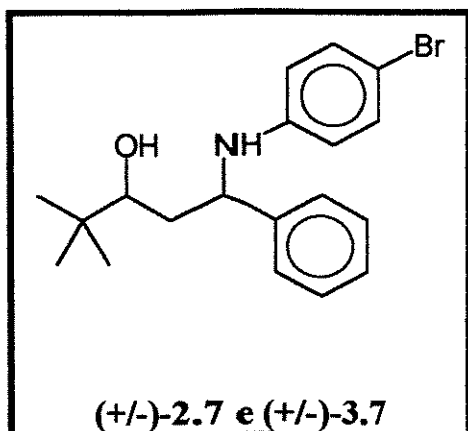
Aspecto: sólido marrom

Ponto de fusão: 104,0-106,0 °C

Mistura SYN : ANTI (87 : 13)

Rendimento: 93%

(+/-)-2.7 e (+/-)-3.7: 1-Fenil-1-(p-bromo-fenilamino)-4,4-dimetil-3-pentanol



Mistura SYN:ANTI(15:85)

¹H-RMN(CDCl₃/D₂O;80MHz): δ 0,80(s; 9H); 1,87(m; 2H); 3,35(m; 2H); [4,36(dd; ³J=9,0 e 6,0) e 4,67(m); 1H]; 6,30(d; ³J=8,4; 2H); 7,10(d; ³J=8,4; 2H); 7,25(s; 9H). (E-22)

¹³C-RMN(CHCl₃;25,2MHz): δ 25,50; 34,64; 34,83; 39,90; 55,39; (59,26); 76,24; (78,39); 114,69; 117,54; 126,13; 126,81; (127,14); 128,52; 131,68; 143,00, (143,66); 146,24ppm. (E-23)

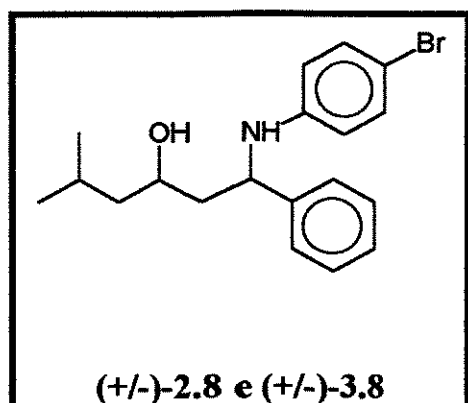
I.V.(KBr): 3580; 3400; 3080; 3060; 3030; 2960; 2880; 1600; 1500; 1320; 1060; 780; 750; 700cm⁻¹. (E-24)

Rendimento: 92%

Mistura SYN : ANTI (86 : 14)

Rendimento: 94%

(+/-)-2.8 e (+/-)-3.8: 1-Fenil-1-(p-bromo-fenilamino)-5-metil-hexanol-3



Mistura SYN : ANTI (90 : 10)

¹H-RMN(CDCl₃;80MHz): δ 0,87(d; ³J=7,2; 6H); 1,30(m; 2H); 1,62(m; 1H); 1,82(t; ³J=6,4; 2H); 3,10(sl; 2H trocam com D₂O); 3,80(m; 1H); [4,45 (t; ³J=7,14) e 4,61(t; ³J=6,0; 1H)]; 6,38(d; ³J=9,0; 2H); 7,10(d; ³J=9,0; 2H); 7,30(s; 5H). (E-25)

¹³C-RMN(CDCl₃;50,3MHz): δ 22,06; (23,09); 23,18; 24,36; (45,26); 45,89; (46,74);

47,47; (55,29); 58,44; (67,11); 69,57; 109,47; 114,99; 115,75; 126,06; (126,97); 127,18; (128,64); 128,73; 131,70; 143,47; 146,25ppm. (E-26)

I.V.(KBr): 3400; 3270; 3090; 3070; 3020; 2960; 2910; 2870; 1590; 1485; 1255; 1075; 810; 700cm⁻¹. (E-27)

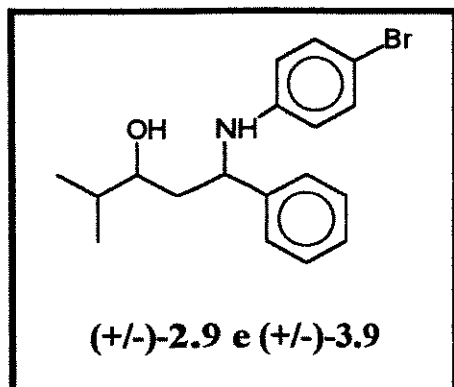
E. Massa (70eV): m/e 363(M+1; 10%); 361(M-1; 10%); 262(96%); 261(8%); 260(100%); 182(3%); 173(5%); 171(6%); 105(9%); 77(3%); 43(9%).

Rendimento: 98%

Mistura SYN : ANTI (23 : 77)

Rendimento: 97%

(+/-)-2.9 e (+/-)-3.9: 1-Fenil-1-(p-bromo-fenilamino)-4-metil-3-pentanol



Mistura SYN : ANTI (87 : 13)

¹H-RMN(CDCl₃/D₂O;80MHz): δ 0,85(d; ³J=7,2; 6H); 1,57(m; 1H); 1,79(t; ³J=7,2; 2H); 3,50(q; ³J=5,5; 1H); [4,38(t; ³J=7,2) e 4,60(t; ³J=6,0); 1H); 6,38(d; ³J=10,0; 2H); 7,10(d; ³J=10,0; 2H); 7,14(s; 5H). (E-28)

¹³C-RMN(CDCl₃;25,2MHz): δ 16,99; 18,34; (33,95); 34,42; 42,23; (55,28); 58,75; (73,53); 76,06; 109,21; 114,77; 115,54; 126,01;

127,06; 128,63; 131,56; 143,49; 146,23ppm. (E-29)

I.V.(KBr): 3600-3320; 3277; 3075; 3060; 3020; 2990; 2950; 2910; 2870; 1590; 1500; 1483; 1395; 1310; 1260; 1000; 810; 755; 690cm⁻¹. (E-30)

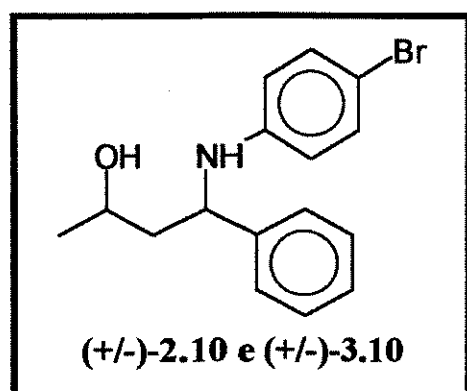
E.Massa (70eV): m/e 349 (M⁺, 27%); 348(8%); 347(22%); 281(4%); 279(6%); 269(5%); 263(13%); 262(99%); 261(16%); 260(100%); 182(13%); 173(13%); 171(11%); 149(6%); 133(5%); 105(32%); 92(6%); 77(60%); 73(12%); 57(7%).

Rendimento: 94%

Mistura SYN : ANTI (16 : 84)

Rendimento: 92%

(+/-)-2.10 e (+/-)-3.10: 4-Fenil-4-(p-bromo-fenilamino)-2-butanol



Mistura SYN : ANTI (14 : 86)

¹H-RMN(CDCl₃;80MHz): δ 1,17(d; ³J=7,2; 3H); 1,90(t; ³J=6,4; 2H); 3,19(sl; 2H, trocam com D₂O); 3,83(m; 1H); [4,45(t; ³J=7,2) e 4,56(t; ³J=6,2); 1H); 6,35(d; ³J=8,2; 2H); 7,15(d; ³J=8,2; 2H); 7,28(s; 5H). (E-31)

¹³C-RMN(CHCl₃;25,2MHz): δ 24,03; 24,60; 46,39; 47,15; 55,42; 58,26; 65,24; 67,57; 108,60; 114,86; 115,67; 126,08; 126,58; 126,91;

128,00; 128,57; 131,62; 142,89; 146,13ppm. (E-32)

I.V.(KBr): 3389; 3264; 2956; 2922; 1594; 1488; 1453; 1264; 1135; 1075; 811; 702cm⁻¹. (E-33)

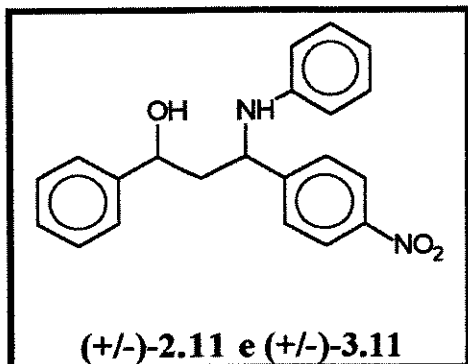
E. Massa (70eV): m/e 321(M⁺;26%); 320(12%); 319(30%); 255(2%); 223(18%); 221(10%); 182(10%); 176(14%); 173(16%); 171(18%); 154(16%); 105(100%).

Rendimento: 93%

Mistura SYN : ANTI (66 : 33)

Rendimento: 96%

(+/-)-2.11 e (+/-)-3.11: 3-Fenilamino-3-(p-nitrofenil)-1-fenil-1-propanol



Mistura SYN : ANTI (83 : 17)

¹H-RMN(CDCl₃;80MHz): δ 2,10(m;2H); 3,72(sl; 2H, trocam com D₂O); 4,60(dd; ³J=8,4 e 4,8; 1H); 4,78(dd, ³J=8,4 e 3,6; 1H); 6,40(d; ³J=7,8; 2H); 6,70(d; ³J=7,8; 1H); 6,90-7,20(m; 2H); 7,22(s; 5H); 7,43(d; ³J=8,0; 2H); 8,08(d; ³J=8,0; 2H). **(E-34)**

¹³C-RMN(CDCl₃;25,2MHz): δ (46,33);

47,04; (54,91); 57,46, (71,68); 73,32; 113,34; 113,81; 118,12; 118,85; 123,85; 125,49; 127,04; 127,89; 128,57; 129,04; 143,88; 146,58; 151,75ppm. **(E-35)**

I.V.(KBr): 3560; 3400, 3220; 1600; 1540; 1450; 1345, 1190, 855; 750; 700cm⁻¹. **(E-36)**

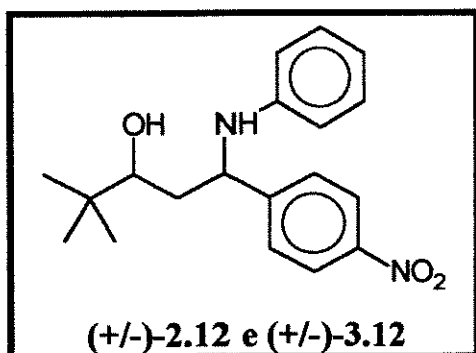
E. Massa (70eV): m/e 349(M+1, 6%); 34(M+,14%); 228(21%); 227(100%); 181(31%); 107(17%); 105(50%); 94(49%); 93(33%); 86(36%); 84(61%); 83(23%); 79(36%); 77(36%); 49(94%).

Rendimento: 89%

Mistura SYN : ANTI (17 : 83)

Rendimento: 80%

(+/-)-2.12 e (+/-)-3.12: 1-Fenilamino-1-(p-nitrofenil)-4,4-dimetil-3-pentanol



Mistura SYN:ANTI(17:83)

¹H-RMN(CDCl₃/D₂O;80MHz): δ 0,87(s; 9H); 1,87(m; 2H); 3,37(t; ³J=6,0; 1H); [4,35 (m) e 4,80(t; ³J=6,0); 1H); 6,37-6,70(m; 3H); 6,85-7,15(m; 2H); 7,42(d; ³J=8,0; 2H); 8,11(d; ³J=8,0; 2H). **(E-37)**

¹³C-RMN(CHCl₃;25,2MHz): δ 25,47, 34,87; 39,48; (39,78); 55,09; (58,91); 76,13;

(78,31); 113,02; 113,79; 117,56; 118,06; 123,02; 123,83; 127,13; 127,66; 127,89; 128,83; 129,18; 146,56; 146,86; (147,05); 151,92; (152,29) ppm. **(E-38)**

I.V.(KBr): 3580; 3400; 3060; 3020; 2960; 2870; 1600; 1545; 1350; 750cm⁻¹. **(E-39)**

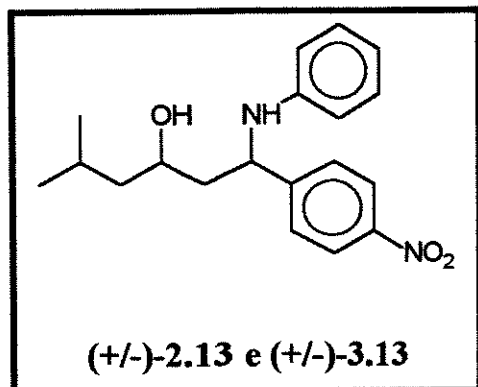
E. Massa (70eV): m/e 329(M+1, 0,5%); 328(M+, 1%); 227(13%); 87(11%); 85(68%); 83(100%); 58(27%); 49(25%); 48(25%); 47(55%); 43(86%).

Rendimento: 93%

Mistura SYN : ANTI (84 : 16)

Rendimento: 91%

(+/-)-2.13 e (+/-)-3.13: 1-Fenilamino-1-(p-nitrofenil)-5-metil-3-hexanol

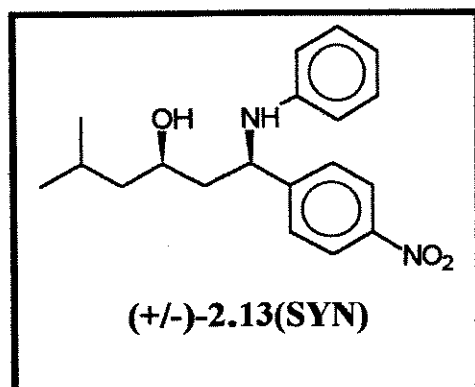


Mistura SYN:ANTI(83:17)

¹³C-RMN(CDCl₃;50,3MHz): δ 21,97; (22,12); 23,18; 24,34; (24,58); (45,10); 45,62; (46,71); 47,52; (54,91); 58,08; (66,90); 69,45; 113,29; 113,94; 117,71; 118,18; 123,90; 124,00; 127,07; 128,11; 129,17; (146,59); 146,73; 147,00; 152,16ppm. **(E-40)**

Rendimento: 98%

(+/-)-2.13(SYN):



¹H-RMN(CDCl₃;80MHz): δ 0,87(d; ³J=7,2; 6H); 1,30(m; 2H); 1,60-1,91(m; 4H; 1H troca com D₂O); 3,80(m; 2H; 1H troca com D₂O); 4,58(t; ³J=7,3; 1H); 6,41(d; ³J=8,0; 2H); 6,62(d; ³J=7,6; 1H); 7,08(m; 2H); 7,50(d; ³J=8,8; 2H); 8,15(d; ³J=8,8; 2H). **(E-41)**

I.V.(KBr): 3670; 3400; 3280; 3100; 3050; 3030; 2960; 2920; 2860; 1600; 1540; 1345; 1255; 1090; 850; 745; 700cm⁻¹. **(E-42)**

E. Massa (70eV): m/e 328(M+, 29%); 228(22%); 227(100%); 181(15%); 156(4%); 104(5%); 94(18%); 93(27%); 72(12%); 59(17%); 58(20%); 45(35%); 43(44%).

Análise elementar: calculado para C₁₉H₂₄N₂O₃: C-69,51%; H-7,31%; N-8,54%; observado: C-69,59%; H-7,28%; N-8,52%.

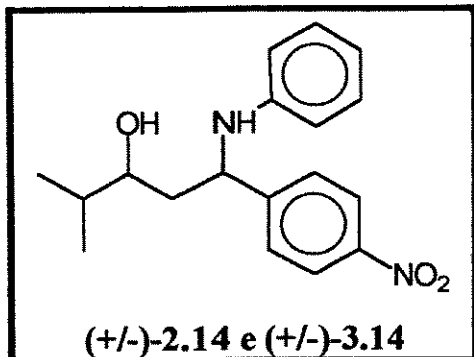
Aspecto: sólido amarelo

Ponto de fusão: 116,4-116,8 °C

Mistura SYN : ANTI (34 : 66)

Rendimento: 97%

(+/-)-2.14 e (+/-)-3.14: 1-Fenilamino-1-(p-nitrofenil)-4-metil-3-pentanol

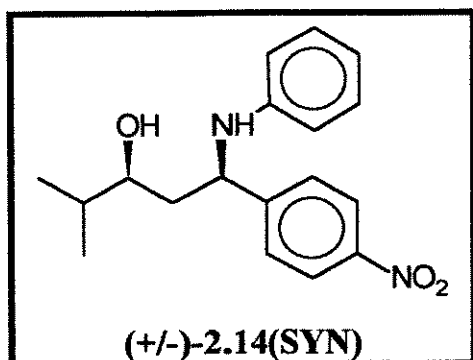


Mistura SYN:ANTI(86:14)

¹³C-RMN(CHCl₃;25,2MHz): δ 16,94; 18,81; 34,50; 42,02; (54,72); 58,42; (73,32); 75,93; 113,12; 113,83; 118,06; 123,94; 127,04; 129,03; 146,73; 146,92; 152,16ppm. **(E-43)**

Rendimento: 94%

(+/-)-2.14(SYN):



¹H-RMN(CDCl₃/D₂O;80MHz): δ 0,90(d; ³J=6,0; 6H); 1,72(m; 3H); 3,52(m; 1H); 4,55(t; ³J=7,0; 1H); 6,55(m; 3H); 7,10(m; 2H); 7,54(d; ³J=8,0; 2H); 8,17(d; ³J=8,0; 2H). **(E-44)**

I.V.(KBr): 3420; 3280; 2970; 2920; 1595; 1520; 1340; 1260; 1000; 850; 750; 700cm⁻¹. **(E-45)**

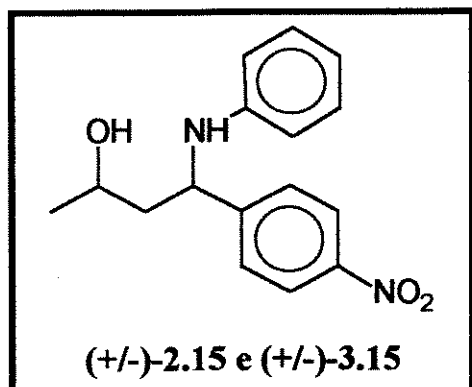
Aspecto: sólido amarelo

Ponto de fusão: 111,0-111,9 °C

Mistura SYN : ANTI (20 : 80)

Rendimento: 91%

(+/-)-2.15 e (+/-)-3.15: 4-Fenilamino-4-(p-nitrofenil)-2-butanol



Mistura SYN : ANTI (75 : 25)

¹H-RMN(CDCl₃;80MHz): δ 1,11(d; ³J=7,2; 3H); 1,89(m; 2H); 2,98(sl; 2H, trocam com D₂O); 3,97(m; 1H); [4,60(t; ³J=6,4) e 4,74(m); 1H); 6,30-8,22(m; 9H).

¹³C-RMN(CDCl₃;50,3MHz): δ 23,28; 24,64; 46,09; 46,71; (54,95); 57,81; (64,93); 67,32; 113,17; 113,90; 117,63; 118,19; 123,92; 124,00; 127,05; 127,13; 129,10; 129,17; 138,37;

143,30; 146,63; 146,97; 151,98; 152,05ppm.

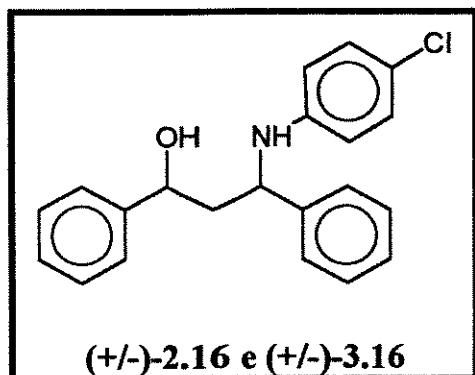
I.V.(filme): 3396; 2922; 2855; 1600; 1518; 1346; 1316; 1265; 1109; 857; 750; 737; 700cm⁻¹.

Rendimento: 83%

Mistura SYN : ANTI (20 : 80)

Rendimento: 80%

(+/-)-2.16 e (+/-)-3.16: 1,3-di-Fenil-3-(p-clorofenilamino)-1-propanol



Mistura SYN : ANTI (86 : 14)

¹H-RMN(CDCl₃;80MHz): δ 2,18(M;2H); 3,50(sl; 2H); 4,48(dd; ³J=8,65 e 5.76; 1H); 4,80(dd; ³J=8,65 e 4,03; 1H]; 6,41(d; ³J=8,80; 2H); 7,00(d; ³J=8,80; 2H); 7,30(s; 10H). **(E-46)**

¹³C-RMN(CHCl₃;25,2MHz): δ (46,36); 47,30; (55,32); 57,91; (71,79); 73,47; 114,52; 115,07; 122,21; 125,55; 126,04; 127,15; 127,70;

128,05; 128,66; 128,75; 143,12; 144,14; 145,65ppm. **(E-47)**

I.V.(KBr): 3600-3120; 3270; 3080; 3060; 3030; 2940; 2920; 1600; 1495; 1455; 1405; 1280; 1250; 1010; 820; 750; 700cm⁻¹. **(E-48)**

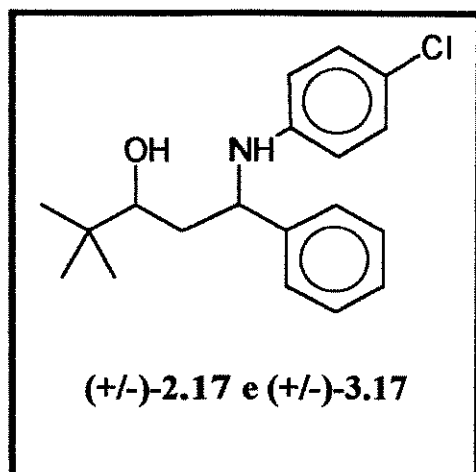
E. Massa (70eV): m/e 319(M+1; 3%); 317(M+; 11%); 219(5%); 218(27%); 216(100%); 127(35%); 111(22%); 105(29%); 104(12%); 92(11%); 87(28%); 77(20%); 69(21%); 57(49%).

Rendimento: 96%

Mistura SYN : ANTI (13 : 87)

Rendimento: 97%

(+/-)-2.17 e (+/-)-3.17: 1-Fenil-1-(p-clorofenilamino)-4,4-dimetil-3-pentanol



Mistura SYN : ANTI (17 : 83)

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3/\text{D}_2\text{O}; 100\text{MHz})$: δ 0,83 e 0,87(s; 9H); 1,83(t; $^3J=6,2$; 2H); 3,31(t; $^3J=6,0$; 1H); [4,33(dd; $^3J=8,0$ e 6,0) e 4,57(t; $^3J=6,0$; 1H); 6,42(d; $^3J=8,0$; 2H); 6,98(d; $^3J=8,0$; 2H); 7,30(s; 5H). (E-49)

$^{13}\text{C-RMN}(\text{CHCl}_3; 25,2\text{MHz})$: δ 25,52; 34,82; 39,76; 55,44; (59,35); 76,29; (79,52); 114,19; 115,09; 121,39; 126,11; 126,81; 128,52; 128,80; 143,09; 145,85ppm. (E-50)

I.V.(KBr): 3580; 3380; 3280; 3080; 3030; 2960; 2950; 2920; 2870; 1600; 1505; 1490; 1455; 1010; 820; 700 cm^{-1} . (E-51)

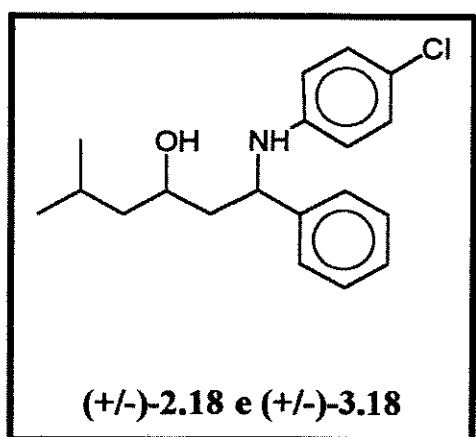
E. Massa (70eV): m/e 319(M+1; 3%); 317(M+; 10%); 219(5%); 218(34%); 217(18%); 216(100%); 140(8%); 138(22%); 133(17%); 129(12%); 127(35%); 111(22%); 105(43%); 104(12%); 103(7%); 91(11%); 87(28%); 77(20%); 69(21%); 57(49%).

Rendimento: 94%

Mistura SYN : ANTI (83 : 17)

Rendimento: 94%

(+/-)-2.18 e (+/-)-3.18: 1-Fenil-1-(p-clorofenilamino)-5-metil-3-hexanol



Mistura SYN : ANTI (86 : 14)

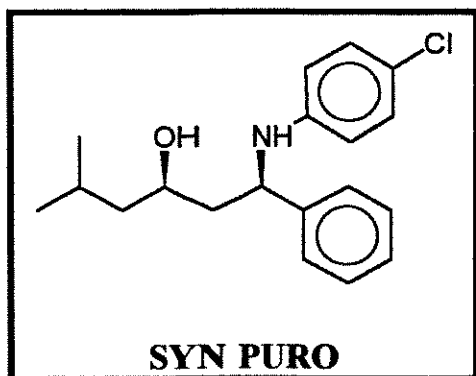
$^{13}\text{C-RMN}(\text{CHCl}_3; 25,2\text{MHz})$: δ 22,26; 23,34; 24,58; 46,08; 47,65; (55,61); 58,69; (67,30); 69,72; 115,30; 122,45; 126,09; 127,01; 128,82; 143,56; 145,86ppm. (E-52)

Rendimento: 93%

Mistura SYN : ANTI (34 : 66)

Rendimento: 96%

(+/-)-2.18(SYN):



¹H-RMN(CDCl₃;300MHz): δ 0,88(d; ³J=7,2; 6H); 1,26(m; 2H; 1H troca com D₂O); 1,43(m; 1H); 1,73(m; 1H); 1,85(m; 2H; 1H troca com D₂O); 3,86(m; 1H); 4,74(t; ³J=7,05; 1H); 6,47(d; ³J=8,7; 2H); 7,01(d; ³J=8,7; 2H); 7,24(m; 1H); 7,32(d; ³J=3,6; 4H). (E-53)

¹³C-RMN(CDCl₃;75,5MHz): δ 22,19; 23,32; 24,53; 46,18; 47,74; 58,87; 69,97; 115,73;

122,92; 126,57; 127,70; 129,26; 129,35; 141,11, 146,39ppm. (E-54)

I.V.(KBr): 3420; 3260; 3060; 3020; 2950; 2900; 2860; 1590; 1485; 1400; 1255; 1040; 980; 810; 700cm⁻¹. (E-55)

E. Massa (70eV): m/e 319(M+2; 5%); 318(5%); 317(M+; 15%); 259(2%); 230(2%); 219(5%); 218(32%); 217(14%); 216(100%); 138(10%); 129(7%); 127(18%); 111(10%); 105(19%); 104(8%); 77(7%); 69(7%); 57(5%); 43(22%).

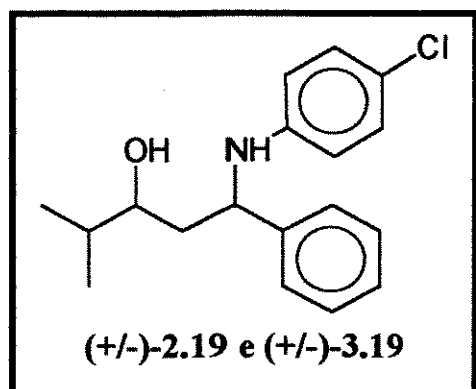
Aspecto: sólido branco

Ponto de fusão: 119,9-122,1 °C

Mistura SYN : ANTI (34 : 66)

Rendimento: 96%

(+/-)-2.19 e (+/-)-3.19: 1-Fenil-1-(p-clorofenilamino)-4-metil-3-pentanol



Mistura SYN : ANTI (20 : 80)

¹H-RMN(CDCl₃;80MHz): δ 0,85(d; ³J=7,2; 6H); 1,65(m; 1H); 1,88(t; ³J=6,0; 2H); 3,10(sl; 2H, trocam com D₂O); 3,48(m; 1H); [4,40(t; ³J=7,2) e 4,62(t; ³J=6,0); 1H]; 6,38(d; ³J=10,0; 2H); 6,96(d; ³J=10,0; 2H); 7,26(s; 5H). (E-56)

¹³C-RMN(CHCl₃;25,2MHz): δ 17,46; 18,54; 33,98; (34,49); 41,98; (55,43); (58,94);

73,61; (76,15); 114,30; (115,18); 121,36; 126,08; 126,83; 127,06; 128,55; 128,77; 143,15; 145,84ppm. (E-57)

I.V.(filme): 3580; 3400; 3080; 3050; 3020; 2960; 2920; 2870; 1600; 1495; 1310; 810; 750; 700cm⁻¹. E-63

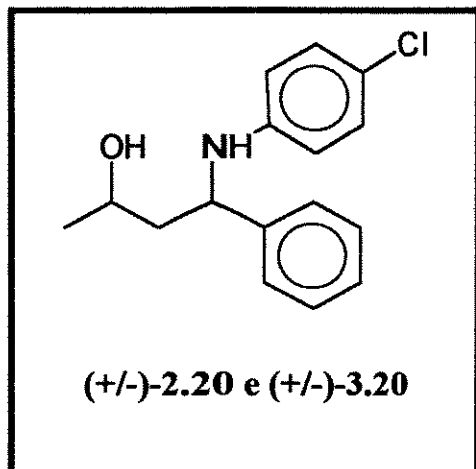
E. Massa (70eV): m/e 304(M+1; 10%); 303(M+; 20%), 301(3%); 262(4%); 260(4%); 219(31%); 218(22%); 216(100%); 215(5%); 182(4%); 181(4%); 138(8%); 129(6%); 127(14%); 105(20%); 91(4%); 73(11%); 55(8%).

Rendimento: 96%

Mistura SYN : ANTI (83 : 17)

Rendimento: 97%

(+/-)-2.20 e (+/-)-3.20: 4-Fenil-4-(p-clorofenilamino)-2-butanol



Mistura SYN : ANTI (14 : 86)

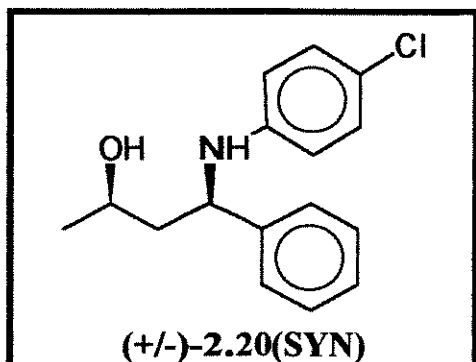
^{13}C -RMN(CHCl_3 ;25,2MHz): δ 23,91; (24,44); 46,92; (49,01); 56,38; (59,73); 65,21; (67,50); 115,21; 117,11; 122,66; 126,29; 127,15; 127,67; 128,66; 128,87; 142,29; 144,76ppm.
(E-59)

Rendimento: 93%

Mistura SYN : ANTI (66 : 34)

Rendimento: 94%

(+/-)-2.20(SYN)



^1H -RMN(CDCl_3 ;80MHz): δ 1,20(d; $^3J=6,0$;3H); 1,89(m; 2H); 3,04(sl; 2H, trocam com D_2O); 4,00(m; 1H); 4,44(t; $^3J=6,6$; 1H); 6,43(d; $^3J=9,0$; 2H); 7,00(d; $^3J=9,0$; 2H); 7,30(s, 5H).
(E-60)

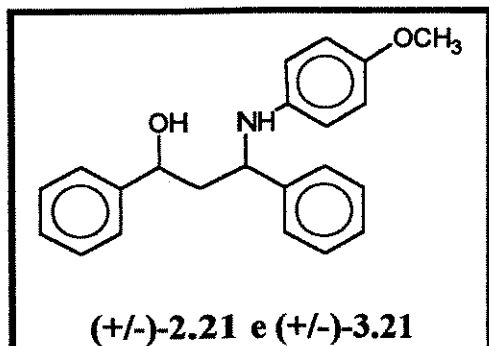
I.V.(KBr): 3580; 3400; 3100; 3080; 3060; 3020; 1600; 1510; 1495; 1080; 810; 700 cm^{-1} .
(E-67)

E. Massa (70eV): m/e 276(M+1; 2%); 275(M+; 13%); 219(13%); 217(100%); 127(8%); 105(15%).

Aspecto: sólido branco

Ponto de fusão: 120,2-122,1°C

(+/-)-2.21 e (+/-)-3.21: 1,3-di-Fenil-3-(p-metóxfenilamino)-1-propanol



Mistura SYN : ANTI (89 : 11)

¹H-RMN(CDCl₃;80MHz): δ 2,10(m; 2H); 3,40(s; 2H, trocam com D₂O); 3,65(s; 3H); 4,52(dd; ³J=8,8 e 5,6; 1H); 4,92(dd; ³J=9,2 e 4,0; 1H); 6,60(m; 4H); 7,22-7,30(s; 10H). **(E-62)**

¹³C-RMN(CDCl₃;75,5MHz): δ (46,41); 47,18; 55,54; (56,22); 59,49; (71,85); 74,05; 114,79; 115,50; 116,39; 125,81; 126,33; 126,43; 127,27; 127,75; 128,66; 128,77; 128,82; 141,15; (141,30); (143,70); 143,89; (144,56); 144,74; 145,11; (152,51); 152,97ppm. **(E-63)**

I.V.(KBr): 3520; 3400; 3100; 3060; 3020; 2955; 2920; 2840; 1600; 1515; 1470; 1450; 1230; 1050; 1025; 830; 760; 700cm⁻¹. **(E-64)**

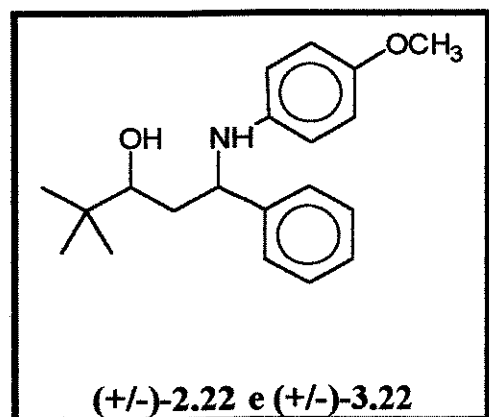
E. Massa (70eV): m/e 334(M+1; 2%); 333(M+; 6%); 332(17%); 213(17%); 212(100%); 197(5%); 196(6%); 168(8%); 167(4%); 129(17%); 123(35%); 122(16%); 108(29%); 107(36%); 105(22%); 104(10%); 103(9%); 77(32%).

Rendimento: 94%

Mistura SYN : ANTI (16 : 84)

Rendimento: 96%

(+/-)-2.22 e (+/-)-3.22: 1-Fenil-1-(p-metóxfenilamino)-4,4-dimetil-3-pentanol



Mistura SYN : ANTI (82 : 18)

¹H-RMN(CDCl₃/D₂O;300MHz): δ 0,86 e 0,89(s; 9H); 1,70-1,95(m; 2H); 3,46(dd; ³J=9,7 e 1,5; 1H); 3,68(s; 3H); [4,39(dd; ³J=9,3 e 4,5) e 4,64(dd; ³J=7,5 e 4,5); 1H]; 6,55(d; ³J=9,0; 2H); 6,68(d; ³J=9,0; 2H); 7,23(m; 1H); 7,28-7,36(m; 4H). **(E-65)**

¹³C-RMN(CDCl₃;75,5MHz): δ 25,52; (34,77); 34,99; 39,63; (40,22); 55,63; (55,73);

(56,12); 60,70; (76,22); 79,95; 114,64; 114,81; 116,34; 126,19; 126,29; 126,73; 127,07; 128,54; 128,67; 140,98; 144,13; 152,73ppm. **(E-66)**

I.V.(KBr): 3400; 3230; 3020; 3000; 2950; 2910; 2850; 1605; 1240; 1075; 820cm⁻¹. **(E-67)**

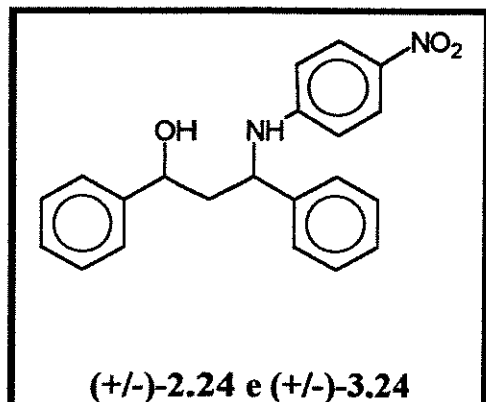
E. Massa (70eV): m/e (M+; 13%); 213(7%); 212(100%); 168(3%); 123(6%); 108(4%); 105(3%); 69(2%); 57(8%); 41(6%).

Rendimento: 95%

Mistura SYN : ANTI (15 : 85)

Rendimento: 96%

(+/-)-2.24 e (+/-)-3.24: 1,3-di-Fenil-3-(p-nitrofenilamino)-1-propanol



Mistura SYN : ANTI (33 : 67)

¹H-RMN(CDCl₃;80MHz): δ 2,0(m; 3H); 4,52(m;3H); 6,21(³J=8,0; 2H); 7,10(s; 10H); 7,76(d; ³J=8,0; 2H). (E-68)

¹³C-RMN(CHCl₃;25,2MHz): δ (47,06); 55,64; (57,44); 71,73; (73,16); 111,71; 112,13; 113,28; 125,54; 126,84; 126,90; 127,45; 127,88; 128,64; 128,88; 137,60; 141,33; 142,16; 143,77; 144,02; 152,71ppm. (E-69)

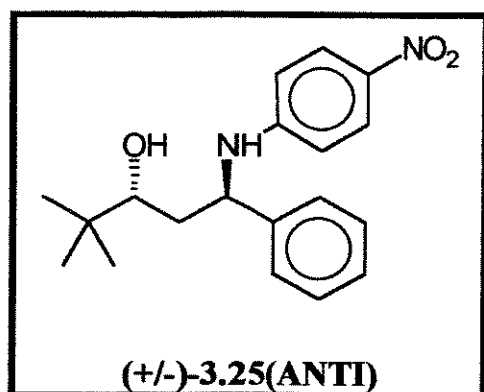
I.V.(KBr): 3420; 3060; 3050; 2930; 2920; 1600; 1530; 1340; 1310; 850; 750; 700cm⁻¹. (E-70)

Rendimento: 84%

Mistura SYN : ANTI (11 : 89)

Rendimento: 83%

(+/-)-3.25(ANTI): 1-Fenil-1-(p-nitrofenilamino)-4,4-dimetil-3-pentanol



Mistura SYN : ANTI (12 : 88)

Rendimento: 74%

¹H-RMN(CDCl₃;300MHz): δ 0,83(s;9H); 1,99(m; 3H); 3,32(sl; 1H); 4,85(m; 1H); 6,25(dl; ³J=6,6; 1H); 6,43(d; ³J=9,3; 2H); 7,30(m; 5H); 7,96(d; ³J=9,3; 2H). (E-71)

¹³C-RMN(CDCl₃;75,5MHz): δ 25,41; 34,93; 38,31; 55,69; 76,65; 111,98; 126,58;

126,77; 127,73; 129,26; 138,06; 141,87; 153,34ppm. (E-72)

I.V.(KBr): 3460; 3320; 3080; 3050; 3020; 2960; 1600; 1535; 1470; 1360; 1320; 1300; 1280; 1110cm⁻¹. (E-73)

E. Massa (70eV): m/e 328(M+; 17%); 237(100%); 181(14%); 133(8%); 105(17%); 87(13%); 72(26%); 59(47%); 58(48%); 45(85%); 43(84%).

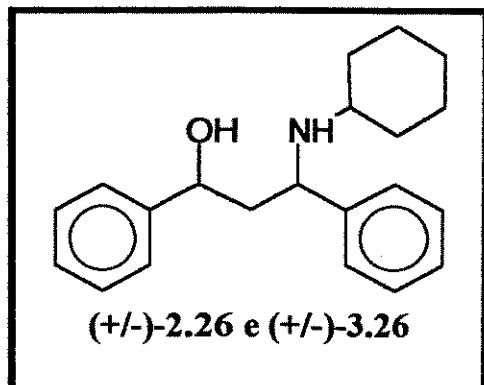
Aspecto: sólido amarelo

Ponto de fusão: 154,5-155,5 °C

Mistura SYN:ANTI(50:50)

Rendimento: 64%

(+/-)-2.26 e (+/-)-3.26: 1,3-di-Fenil-3-ciclo-hexilamino-1-propanol



Mistura SYN : ANTI (78 : 22)

¹H-RMN(CDCl₃;80MHz): δ 0,98-2,50(m; 13H); 4,10(m; 3H; 2H trocam com D₂O); 5,00(dd; ³J=7,8 e 4,8); 7,24(m; 10H). (E-74)

¹³C-RMN(CDCl₃;50,3MHz): δ 24,13; (24,47); 24,62; (24,83); 25,88; 31,98; (32,45); (34,33); 34,54; (43,93); 46,56; 52,91; (53,11); (55,98); 60,23; (72,21); 75,28; 125,42; 125,54; 126,00; 126,16; 126,53; 126,88; 127,07; 127,22;

128,04; 128,12; 128,58; 128,69; 143,57; 144,98ppm. (E-75)

I.V.(KBr): 3400; 3240; 3040; 3010; 2920; 2840; 1590; 1490; 1440; 1360; 1100; 1040; 1000; 905; 760; 740; 690cm⁻¹. (E-76)

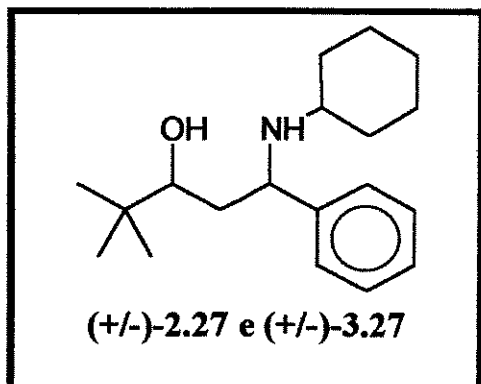
E. Massa (70eV): m/e 310(M+1; 11%); 210(11%); 208(20%); 189(17%); 177(3%); 131(8%); 105(35%); 77(19%); 56(3%); 43(2%).

Rendimento: 92%

Mistura SYN : ANTI (50 : 50)

Rendimento: 90%

(+/-)-2.27 e (+/-)-3.27: 1-Fenil-1-ciclo-hexilamino-4,4-dimetil-3-pentanol



Mistura SYN : ANTI (78 : 22)

¹H-RMN(CDCl₃;80MHz): δ 0,82 e 0,85(s; 9H); 1,00-2,21(m; 12H); 3,28-4,37(m; 5H; 2H trocam com D₂O); 7,21(m; 5H). (E-77)

¹³C-RMN(CDCl₃;25,2MHz): δ 24,31; 24,83; 25,14; 25,83; 32,12; (33,16); (34,05); 34,68; 36,92; 38,54; 53,03; (53,23); (57,42); 60,31; (75,90); 80,88; 125,96; 126,68; 127,04; 128,41; 128,64; 144,17ppm. (E-78)

I.V.(filme): 3260; 3080; 3060; 3020; 2920; 2850; 1490; 1470; 1455; 1355; 1100; 1020; 755; 700cm⁻¹. (E-79)

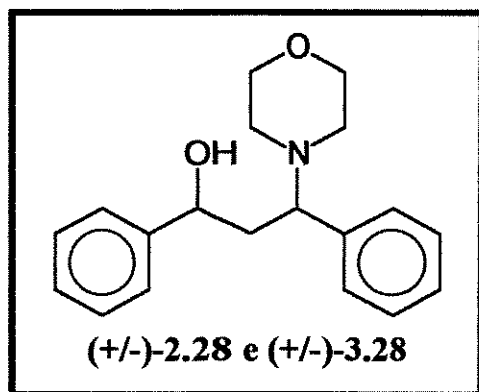
E. Massa (70eV): m/e 289(M⁺;0,4%); 274(1%); 246(2%); 232(8%); 189(15%); 144(2%); 133(4%); 132(3%); 120(2%); 106(47%); 105(20%); 100(7%); 98(3%); 91(9%); 87(8%); 79(10%); 77(6%); 69(7%); 56(18%); 41(18%).

Rendimento: 94%

Mistura SYN : ANTI (69 : 31)

Rendimento: 93%

(+/-)-2.28 e (+/-)-3.28: 1,3-di-Fenil-3-morfolino-1-propanol



Mistura SYN : ANTI (95 : 05)

¹H-RMN(CDCl₃/D₂O;300MHz): δ 1,80(d; ³J=14,7; 1H); 2,42(m; 3H); 2,70(m; 2H); 3,71(sl; 4H); 3,98(dd; ³J=11,55 e 2,55; 1H); 4,98(d; ³J=10,2; 1H); 7,10-7,41(m; 10H). **(E-80)**

¹³C-RMN(CDCl₃;75,5MHz): δ 38,76; 49,27; (49,31); (66,19); 67,09; 70,09; (72,40); 75,29; 125,43; 127,09; 127,85; 128,08; 128,25; 128,76; 135,58; 144,88ppm. **(E-81)**

I.V.(KBr): 3400; 3200; 3080; 3060; 3025; 2950; 2910; 2890; 2850; 1600; 1490; 1450; 1350; 1280; 1260; 1200; 1115; 1060; 1040; 940; 890; 755; 740; 700cm⁻¹. **(E-82)**

E. massa (70eV): m/e 218(M⁺; 0,5%); 210(5%); 177(5%); 176(100%); 105(1%); 43(1%).

Rendimento: 90%

Mistura SYN : ANTI (80 : 20)

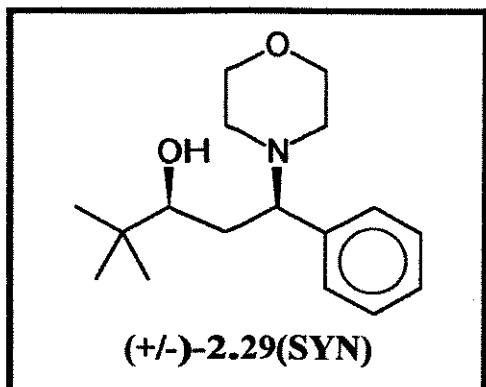
Rendimento: 87%

(+/-)-2.29 e (+/-)-3.29: 1-Fenil-1-morfolino-4,4-dimetil-3-pentanol

Mistura SYN : ANTI (94 : 06)

Rendimento: 91%

(+/-)-2.29(SYN)



¹H-RMN(CDCl₃/D₂O;300MHz): δ 0,93 (s; 9H); 1,61(dt; ³J=14,1 e 2,25; 1H); 2,16(dt; ³J=14,1 e 11,1; 1H); 2,32(m; 2H); 2,65(m; 2H); 3,56(dd; ³J=10,35 e 1,65; 1H); 3,68(m; 4H); 3,81(dd; ³J=11,4 e 2,4; 1H); 7,15(m; 2H); 7,28-7,40(m; 3H). (E-83)

¹³C-RMN(CDCl₃;75,5MHz): δ 25,73; 30,08; 34,84; 49,33; 67,26; 70,65; 81,46; 128,17; 128,47; 129,22; 136,41ppm. (E-84)

I.V.(KBr): 3600-3100; 3070; 3010; 2950; 2900; 2880; 2840; 1480; 1460; 1440; 1240; 1110; 1030; 1005; 915; 875; 760; 700cm⁻¹. (E-85)

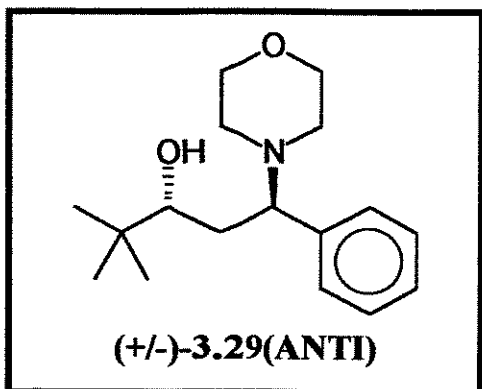
E. Massa (70eV): m/e 277(M⁺; 2%); 220(9%); 177(9%); 176(100%); 133(3%); 105(6%); 88(7%).

Ponto de fusão: 69,9-70,5 °C

Mistura SYN : ANTI (80 : 20)

Rendimento: 87%

(+/-)-3.29(ANTI):



¹H-RMN(CDCl₃;300MHz): δ 0,87(s;9H); 1,26(sl; 1H); 1,79(ddd;³J=14,85; 6,52 e 3,0; 1H); 1,98(ddd; ³J=14,7;10,42 e 4,50; 1H); 2,50(sl; 4H); 3,49(dd; ³J=10,35 e 3,15; 1H); 3,70(m; 4H); 3,80(sl; 1H, troca com D₂O); 7,25-7,40(m;5H). (E-86)

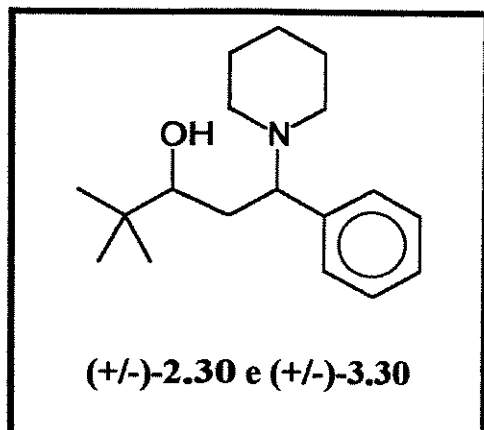
¹³C-RMN(CDCl₃;75,5MHz): δ 25,80; 31,71; 34,81; 51,50; 67,29; 69,04; 76,24; 127,86; 128,73; 129,03; 139,17ppm. (E-87)

I.V.(KBr): 3400; 3080; 3050; 3020; 2950; 2920; 2900; 2840; 2800; 1485; 1445; 1355; 1110; 1060; 1005; 845; 760; 695cm⁻¹. (E-88)

E. Massa (70eV): m/e 277(M⁺;3%); 220(5%); 177(9%); 176(100%); 133(3%); 105(4%); 88(6%).

Ponto de fusão: 65,0-65,6 °C

(+/-)-2.30 e (+/-)-3.30: 1-Fenil-1-piperidino-4,4-dimetil-3-pentanol



Mistura SYN : ANTI (92 : 08)

¹H-RMN(CDCl₃/D₂O;300MHz): δ 0,89 e 0,93(s; 9H); 1,27(m; 2H); 1,56(m; 5H); [1,90(t; ³J=6,6) e 2,16(m; 3H)]; 2,35-2,72(m; 2H); 3,57(dd; ³J=10,5 e 1,80; 1H); 3,80(dd; ³J=12,0 e 2,10; 1H); 7,13-7,41(m; 5H). **(E-89)**

¹³C-RMN(CDCl₃;75,5MHz): δ 24,26; (24,49); 25,75; (25,85); 26,26; 29,94; (31,47); (34,81); 39,57; 50,30; 51,51; (68,32); 70,82;

71,82; (76,22); 81,55; 125,91; 127,52; 127,79; 128,20; 128,35;129,06; 129,17; 136,98ppm. **(E-90)**

I.V.(KBr): 3600-3100; 3070; 3020; 2930; 2880; 2850; 2810; 1470; 1440; 1350; 1145; 1100; 1080; 1005; 910; 760; 695cm⁻¹. **(E-91)**

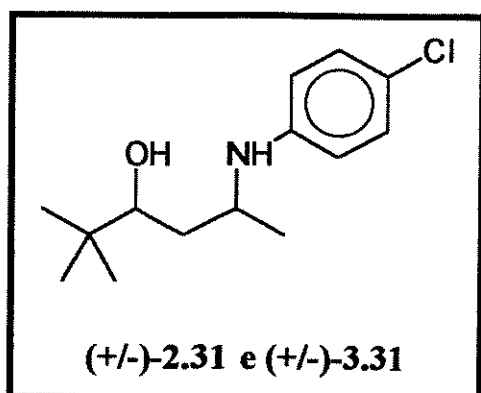
E. Massa (70eV): m/e 275(M⁺;2%); 261(1%); 218(10%); 185(18%); 184(100%); 160(2%); 133(5%); 105(9%); 91(8%); 86(8%); 84(7%); 57(6%); 41(10%).

Rendimento: 94%

Mistura SYN : ANTI (77 : 23)

Rendimento: 92%

(+/-)-2.31 e (+/-)-3.31: 2,2-dimetil-5-(p-cloro-fenilamino)-3-hexanol



Mistura SYN : ANTI (73 : 27)

¹H-RMN(CDCl₃/D₂O;80MHz): δ 0,84(s; 9H); [1,13(d; ³J=6,5) e 1,16(d; ³J=6,6); 3H]; 1,23-1,62(m; 2H); 3,27-3,85(m; 2H); 6,57(m; 2H); 7,08(m; 2H). **(E-92)**

¹³C-RMN(CDCl₃;25,2MHz): δ 21,29; 25,62; 34,84; 38,09; 38,40; 46,76; 49,98; 76,20; 79,36; 114,78; 115,77; 122,85; 128,99; 145,55; 146,39ppm. **(E-93)**

I.V.(filme): 3400; 2960; 2900; 2860; 1595; 1500; 1490; 1310; 1170; 1090; 810cm⁻¹. **(E-94)**

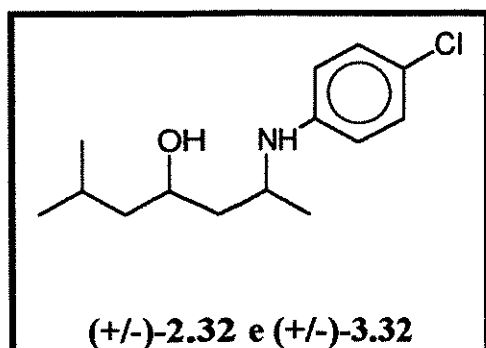
E. Massa (70eV): m/e 255(M⁺;8%); 240(1%); 154(100%); 119(1%); 69(2%); 57(28%); 43(2%).

Rendimento: 90%

Mistura SYN : ANTI (50 : 50)

Rendimento: 87%

(+/-)-2.32 e (+/-)-3.32: 2-(p-cloro-fenilamino)-6-metil-4-heptanol



Rendimento: 85%

Mistura SYN : ANTI (79 : 21)

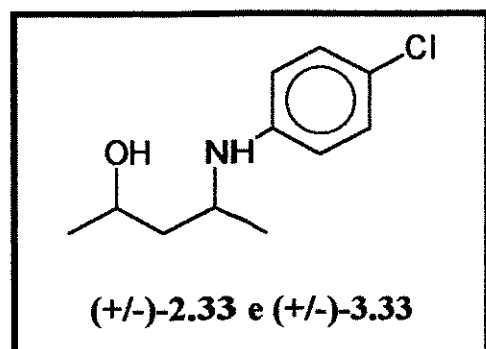
¹H-RMN(CDCl₃/D₂O;80MHz): δ 0,87(d; ³J=7,2; 6H); [1,15(d; ³J=6,4) e 1,16(d; ³J=6,4); 3H]; 1,21-2,00(m; 5H); 3,00-4,00(m; 2H); 6,38-6,61(m; 2H); 6,94-7,24(m; 2H). **(E-95)**

I.V.(filme): 3400; 3246; 2958; 2911; 2870; 1600; 1494; 1312; 1094; 816; 739; 671cm⁻¹. **(E-96)**

Mistura SYN : ANTI (45 : 55)

Rendimento: 89%

(+/-)-2.33 e (+/-)-3.33: 4-(p-cloro-fenilamino)-2-pentanol



Mistura SYN : ANTI (83 : 17)

¹H-RMN(CDCl₃/D₂O;80MHz): δ 1,10(d; ³J=4,15; 3H); 1,16(d; ³J=3,40; 3H); 1,55(m; 2H); 3,35(sl; 2H, trocam com D₂O); 3,57(st; 1H); 3,96(st; 1H); 6,57(d; ³J=8,4; 2H); 7,04(d; ³J=8,4; 2H). **(E-97)**

¹³C-RMN(CHCl₃;25,2MHz): δ (21,02); 21,25; 24,16; (45,59); 45,73; (46,51); 49,38; (65,10); 67,55; 114,62; 115,77; 116,18; 122,86; 129,05; 145,62ppm. **(E-98)**

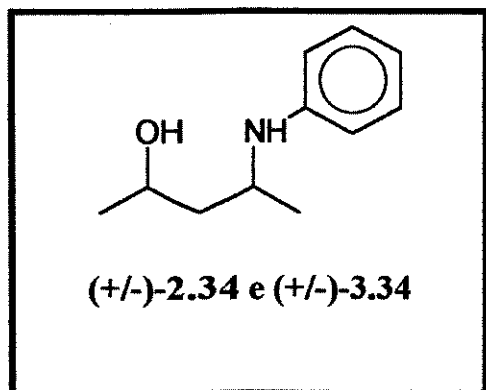
I.V.(filme): 3377; 2965; 2930; 1600; 1495; 1450; 1375; 1318; 1180; 1132; 1095; 817cm⁻¹. **(E-99)**

Rendimento: 91%

Mistura SYN : ANTI (36 : 64)

Rendimento: 90%

(+/-)-2.34 e (+/-)-3.34: 4-Fenilamino-2-pentanol



Mistura SYN : ANTI (66 : 34)

¹H-RMN(CDCl₃;80MHz): δ 1,15(d; ³J=7,2; 3H); 1,20(d; ³J=7,2; 3H); 1,58(t; ³J=0; 2H); 3,05(sl; 2H; trocam com D₂O); 3,50-4,20(m; 2H); 6,50-6,80(m; 3H); 7,00-7,15(m; 2H). **(E-100)**

¹³C-RMN(CHCl₃;25,2MHz): δ 21,18; 23,96; 45,63; (46,17); 48,91; (64,87); 67,20; 113,63; 114,76; 117,20; 118,22; 129,17; 147,06; 147,59ppm. **(E-101)**

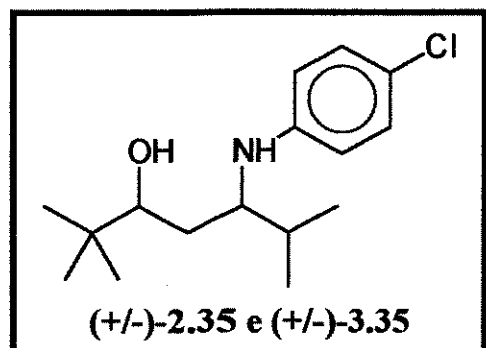
I.V.(filme): 3380; 3050; 2966; 2930; 1602; 1505; 1375; 1320; 1155; 1135; 750; 695cm⁻¹. **(E-102)**

Rendimento: 91%

Mistura SYN : ANTI (35 : 65)

Rendimento: 87%

(+/-)-2.35 e (+/-)-3.35: 2,2,6-trimetil-5-(p-cloro-fenilamino)-3-heptanol



Mistura SYN : ANTI (95 : 05)

¹H-RMN(CDCl₃;200MHz): δ 0,85 e 0,91(d; ³J=6,8; 6H); 0,91(s; 9H); 1,10-2,00(m; 4H; 1H troca com D₂O); 3,39-3,45(m; 2H); 3,65(sl; 1H, troca com D₂O); 6,63(d; ³J=8,9; 2H); 7,11(d; ³J=8,9; 2H). **(E-103)**

¹³C-RMN(CDCl₃;50,3MHz): δ 17,06; 18,53; 25,52; 30,60; (32,10); (33,48); (34,75);

34,96; (55,56); 60,15; (76,16); 80,31; 113,89; 116,08; 123,02; 129,08; 145,89ppm. **(E-104)**

I.V.(KBr): 3345; 2960; 2870; 1600; 1500; 1470; 1090; 820cm⁻¹. **(E-105)**

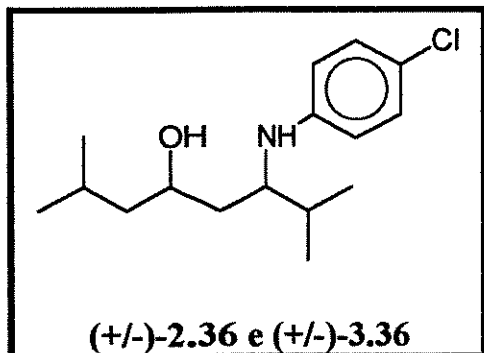
E. Massa (70eV): m/e 285(M+2; 4%); 283(M+; 13%); 242(26%); 241(11%); 240(74%); 226(5%); 184(12%); 182(46%); 167(5%); 166(7%); 156(33%); 155(10%); 154(100%); 140(8%); 130(6%); 127(11%); 111(7%); 87(24%); 69(12%); 57(40%); 43(20%); 41(840%).

Rendimento: 87%

Mistura SYN : ANTI (30 : 70)

Rendimento: 85%

(+/-)-2.36 e (+/-)-3.36: 2,7-dimetil-6-(p-cloro-fenilamino)-4-octanol



Mistura SYN : ANTI (89 : 11)

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3/\text{D}_2\text{O}; 80\text{MHz})$: δ 0,91(m; 12H); 1,01-2,22(m; 6H); 3,35(m; 1H); 3,80(m; 1H); 6,58(d; $^3J=8,8$; 2H); 7,08(d; $^3J=8,8$; 2H). **(E-106)**

$^{13}\text{C-RMN}(\text{CHCl}_3; 25,2\text{MHz})$: δ 17,19; 18,65; 22,15; 23,47; 24,42; 30,78; 31,63; 37,67; 39,04; 47,33; (55,13); 59,10; (68,31); 70,86;

114,26; 115,71; 122,59; 129,01; 146,04ppm. **(E-107)**

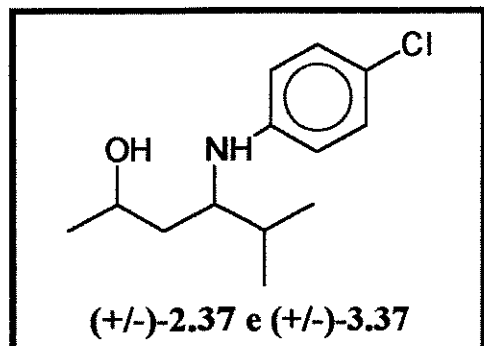
I.V.(filme): 3380; 3080; 3020; 2950; 2920; 2870; 1595; 1490; 1460; 1380; 1360; 1310; 1250; 1170; 1090; 810 cm^{-1} . **(E-108)**

Rendimento: 91%

Mistura SYN : ANTI (44 : 56)

Rendimento: 87%

(+/-)-2.37 e (+/-)-3.37: 4-(p-cloro-fenilamino)-5-metil-2-hexanol



Mistura SYN : ANTI (83 : 17)

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3/\text{D}_2\text{O}; 80\text{MHz})$: δ 0,83(t; $^3J=6,8$; 6H); 1,19(d; $^3J=6,1$; 3H); 1,31-2,19(m; 3H); 3,37(m; 1H); 3,98(m; 1H); 6,57(m; 2H); 7,07(m; 2H). **(E-109)**

$^{13}\text{C-RMN}(\text{CDCl}_3; 50,3\text{MHz})$: δ 16,76; (18,02); (18,55); 18,81; 23,67; (24,23); 30,57; (31,55); 38,35; (40,45); (55,18); 59,38; (64,98);

68,39; 114,16; 115,99; 121,03; 123,03; 129,15; 129,62; 145,88; 147,06ppm. **(E-110)**

I.V.(filme): 3375; 2960; 2920; 2880; 1600; 1495; 1320; 1260; 1095; 816; 740 cm^{-1} . **(E-111)**

Rendimento: 93%

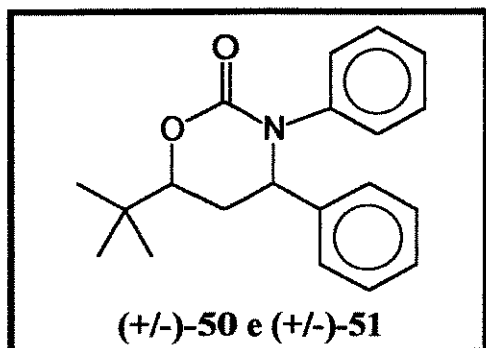
E. Massa (70eV): m/e 243(M+2; 6%); 241(M+; 14%); 228(3%); 210(13%); 200(24%); 198(89%); 182(18%); 180(10%); 166(14%); 156(26%); 154(100%); 138(16%); 127(17%); 111(14%); 91(8%); 77(5%); 75(8%); 55(10%); 45(42%); 43(34%); 41(23%).

Mistura SYN : ANTI (50 : 50)

Rendimento: 89%

Preparação das uretanas cíclicas (+/-)-50(SYN) e (+/-)-51(ANTI).

A uma solução de 0,424g(1,5mmol) dos γ -aminoálcoois (+/-)-2.2 e (+/-)-3.2 em carbonato de dietila (2,0ml), foram adicionados 0,064g (2mmol) de metanol anidro e 0,004g (0,2mmol) de sódio metálico. A solução permaneceu sob refluxo durante 20 horas e foi hidrolizada pela adição de uma solução de KOH 3N, extraída com éter etílico (3x15ml), secada com MgSO_4 e o filtrado, evaporado sob pressão reduzida. O produto bruto foi recristalizado de éter etílico:n-hexano para fornecer 0,431g (1,39mmol) da mistura das uretanas (+/-)-50(SYN) e (+/-)-51(ANTI), em 93% de rendimento.



$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3; 100\text{MHz})$: δ 0,95 e 1,03(s; 9H); 1,97-2,70(m; 2H); 4,05 e 4,20(dd; $^3J=3,0/12,0$ e $1,8/11,7$ respectivamente; 1H); 4,95 e 5,15(dd; $^3J=5,4/11,4$ e $2,0/5,0$ respectivamente; 1H); 6,93-7,46(m; 10H). (E-112)

$^{13}\text{C-RMN}(\text{CDCl}_3; 25,2\text{MHz})$: δ 25,57; 30,82; 33,70; 61,22; (63,14); 80,58; (83,46); 108,06; 126,10; 126,39; 127,13; 127,59; 127,79;

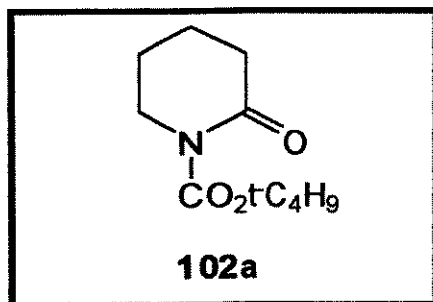
128,32; 128,62; 128,74; 129,13; 140,42; 142,34; 153,38; 156,26ppm. (E-113)

I.V.(nujol): 1690; 1600; 1495; 1465; 1460, 1380; 1300 cm^{-1} . (E-114)

E. Massa (70eV): m/e 310(M+1; 16%); 309(M+; 75%); 260(34%); 208(18%); 182(100%); 181(25%); 104(18%); 72(44%); 69(50%); 59(63%); 58(83%).

CAPÍTULO II

102a: N-t-butoxicarbonil-2-piperidona



A uma solução de di-isopropilamina (1,40ml; 10mmol) em THF (3,0ml) a -78°C e sob atmosfera de argônio, foi adicionado n-butil lítio (6,55ml; 10,15mmol) em solução 1,55M em n-hexano. Após 15 minutos foi adicionada, lentamente, uma solução da δ -valerolactama 101 (0,900g; 9,1mmol) em THF (3,0ml).

A solução resultante foi mantida a -78°C por 15 minutos e então adicionou-se o dicarbonato de di-t-butila (2,18g; 10mmol) em uma única porção. Após 2 horas a -78°C , deixou-se atingir a temperatura ambiente, adicionou-se solução saturada de NH_4Cl (10ml) e extraiu-se com éter etílico (3x15ml). As fases orgânicas foram combinadas, lavadas com água (10ml), salmoura (10ml), secadas com MgSO_4 e concentradas em evaporador rotatório. A mistura bruta foi submetida à coluna cromatográfica em sílica-gel, usando como eluente uma mistura de n-hexano:AcOEt (90:10), fornecendo 1,68g (8,46mmol; 93%) de 102a como um óleo esverdeado.

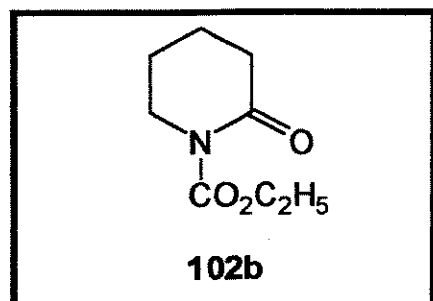
$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3; 300\text{MHz})$: δ 1,53(s; 9H); 1,83(m; 4H); 2,50(m; 2H); 3,66(m; 2H). (E-115)

$^{13}\text{C-RMN}(\text{CDCl}_3; 75,5\text{MHz})$: δ 20,55; 22,85; 28,09; 34,98; 46,47; 82,89; 153,18; 171,84ppm. (E-116)

I.V.(filme): 2965; 2950; 1765; 1710; 1361; 1290; 1242; 1150; 1138 cm^{-1} . (E-117)

E. Massa (70eV): m/e 199(M^+ ; 3%); 184(2%); 144(91%); 127(59%); 112(14%); 100(84%); 98(52%); 82(41%); 57(100%); 56(56%); 55(75%); 43(34%); 41(86%).

102b: N-etoxicarbonil-2-piperidona



A uma solução de di-isopropilamina (1,40ml; 10mmol) em THF (3,0ml) a -78°C e sob atmosfera de argônio, foi adicionado n-butil lítio (6,55ml; 10,15mmol) em solução 1,55M em n-hexano. Após 15 minutos foi adicionada, lentamente, uma solução da δ -valerolactama 101 (0,900g; 9,1mmol) em THF(3,0ml).

A solução resultante foi mantida a -78°C por 15 minutos e então adicionou-se cloroformiato de etila (0,95ml; 10mmol), gota a gota, durante 5 minutos. Após

2 horas a -78°C , deixou-se a mistura reacional atingir a temperatura ambiente, adicionou-se solução saturada de NH_4Cl (10ml) e extraiu-se com éter etílico (3x10ml). As fases orgânicas foram combinadas, lavadas com água (10ml), salmoura (10ml), secadas com MgSO_4 e concentradas em evaporador rotatório. A mistura bruta foi submetida à coluna cromatográfica em sílica-gel, usando como eluente uma mistura de n-hexano:AcOEt (85:15), fornecendo 0,965g (5,64mmol; 62%) de **102b** como um óleo esverdeado.

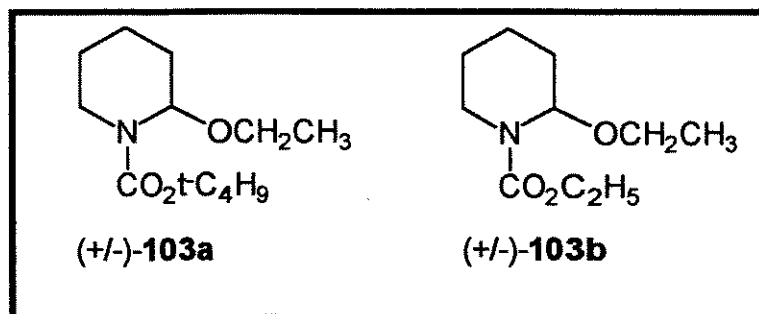
^1H -RMN(CDCl_3 ;300MHz): δ 1,34(t; $^3\text{J}=7,2$; 3H); 1,85(m; 4H); 2,53(m; 2H); 3,73(m; 2H); 4,30(q; $^3\text{J}=7,2$; 2H). (E-118)

^{13}C -RMN(CDCl_3 ;75,5MHz): δ 13,99; 20,15; 22,45; 34,64; 46,32; 62,95; 154,49; 171,70ppm. (E-119)

I.V.(filme): 2950; 2905; 1770; 1715; 1460; 1385; 1365; 1280; 1245; 1140; 1090; 1055 cm^{-1} . (E-120)

E. Massa (70eV): m/e 171(M $^{+}$;20%); 99(27%); 98(37%); 71(27%); 70(22%); 55(34%); 43(35%); 29(100%).

(+/-)-**103a,b**: N-t-butoxicarbonil-2-etoxipiperidina (+/-)-**103a** e N-etoxicarbonil-2-etoxipiperidina (+/-)-**103b**.



A uma solução de **102a** (0,995g; 5mmol) ou **102b** (0,855g; 5mmol) em etanol absoluto 30ml), foi adicionado NaBH_4 (0,760g; 20mmol) em uma única porção a -23°C .

Esta solução foi mantida a -23°C por 3 horas, quando adicionou-se uma solução 2N de HCl em etanol até pH3.0. Esta mistura foi agitada por mais 1 hora a -23°C , neutralizada com solução etanólica de KOH 1%, colocada em água (50ml) e extraída com CH_2Cl_2 (3x30ml). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água (15ml), salmoura (15ml), secadas com MgSO_4 , filtradas e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica-gel usando como eluente uma mistura de n-hexano:AcOEt:Et $_3\text{N}$ (90:9:1), fornecendo 1,088g (4,75mmol; 95%) de (+/-)-**103a** ou 0,945g (4,7mmol; 94%) de (+/-)-**103b** como óleos incolores.

(+/-)-**103a**:

^1H -RMN(CDCl_3 ;300MHz): δ 1,19(t; $^3\text{J}=7,0$; 3H); 1,35-1,65(m; 4H); 1,46(s;9H); 1,80(m;2H); 2,92(sl;1H); 3,42(m;2H); 3,80(m;1H); 5,44(m;1H). (E-121)

^{13}C -RMN(CDCl_3 ;75,5MHz): δ 15,00; 18,49; 25,13; 28,34; 30,44; 37,95; 61,75; 79,70; 80,41; 155,23ppm. (E-122)

I.V.(filme): 2969; 2868; 1701; 1414; 1261; 1166; 1091; 1076cm⁻¹.(E-123)

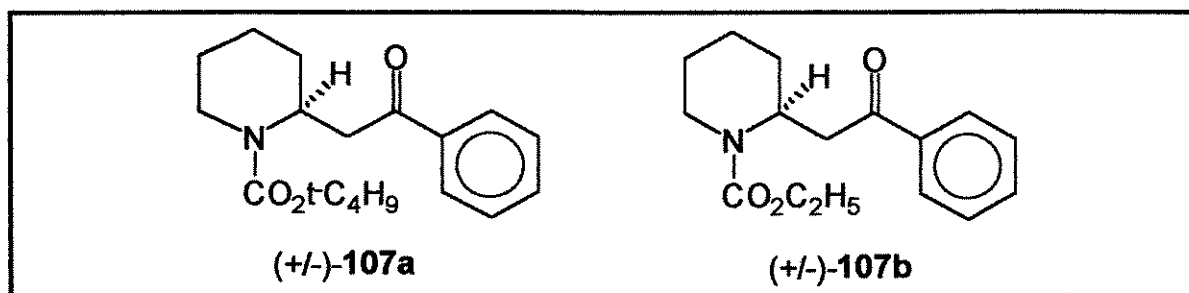
E. Massa (70eV): m/e 229(M⁺;0,5%); 184(27%); 144(17%); 128(100%); 100(16%); 84(87%); 83(31%); 59(25%); 57(98%); 45(36%); 43(55%); 41(45%).

(+/-)-103b:

¹H-RMN(CDCl₃;300MHz): δ 1,18(t; ³J=6,9; 3H); 1,27(t; ³J=6,9; 3H); 1,4-1,9(m; 6H); 3,0(sl; 1H); 3,42(m; 2H); 3,95(sl; 1H); 4,0-4,3(m; 2H); 5,6(m; 1H). (E-124)

¹³C-RMN(CDCl₃;75,5MHz): δ 14,55; 14,65; 25,11; 30,47; 39,25; 60,64; 61,26; 66,49; 80,36; 155,36ppm. (E-125)

(+/-)-107a,b: N-t-butoxicarbonil-2-fenacilpiperidina (+/-)-107a e N-etoxicarbonil-2-fenacilpiperidina (+/-)-107b



A uma solução de (+/-)-103a (0,229g; 1mmol) ou (+/-)-103b (0,201g;1mmol) e 1-trimetil-sililóxi-1-fenil-eteno (0,222g; 1,15mmol) em CH₂Cl₂ (2,0ml) a -78°C e sob atmosfera de argônio, foi adicionado trifluorometanossulfonato de trimetilsilila (TMSOTf; 0,010ml; 0,011g; 0,05mmol). A mistura reacional foi agitada por 1 hora a -78°C e interrompida pela adição de solução saturada de NH₄Cl (10ml). A mistura resultante foi deixada atingir a temperatura ambiente, extraída com CH₂Cl₂ (3x10ml) e os extratos orgânicos foram combinados e secados com MgSO₄. O solvente orgânico foi removido sob pressão reduzida e o material bruto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica-gel usando como eluente uma mistura de n-hexano:éter etílico (10:1) fornecendo 0,294g (0,97mmol; 97%) de (+/-)-107a como um sólido branco (ponto de fusão: 81-82°C) e 0,258g (0,94mmol; 94%) de (+/-)-107b, como um óleo incolor.

(+/-)-107a:

¹H-RMN(CDCl₃;300MHz): δ 1,37(s; 9H); 1,48-1,70(m; 6H); 2,89(ddd; ³J=13,2; 12,6 e 2,7;1H); 3,16(dd; ³J=14,4 e 6,1; 1H); 3,22(dd; ³J=14,4 e 8,4; 1H); 4,05(dl;³J=12,6; 1H); 4,84(m;1H); 7,48(m;2H); 7,58(m;1H); 8,0(d; ³J=7,2;2H). (E-126)

¹³C-RMN(CDCl₃;75,5MHz): δ 18,90; 25,34; 28,36; 28,55; 39,29; 39,49; 48,34; 79,84; 128,73; 129,08; 133,57; 137,29; 155,24; 199,13ppm. (E-127)

I.V.(KBr): 2975; 2945; 2875; 1770; 1715; 1297; 1250; 1160; 1145cm⁻¹. **(E-128)**

E. Massa (70eV): m/e 303(M⁺;9%); 247(11%); 191(62%); 128(32%); 105(39%); 84(100%); 77(16%); 57(87%).

(+/-)-107b:

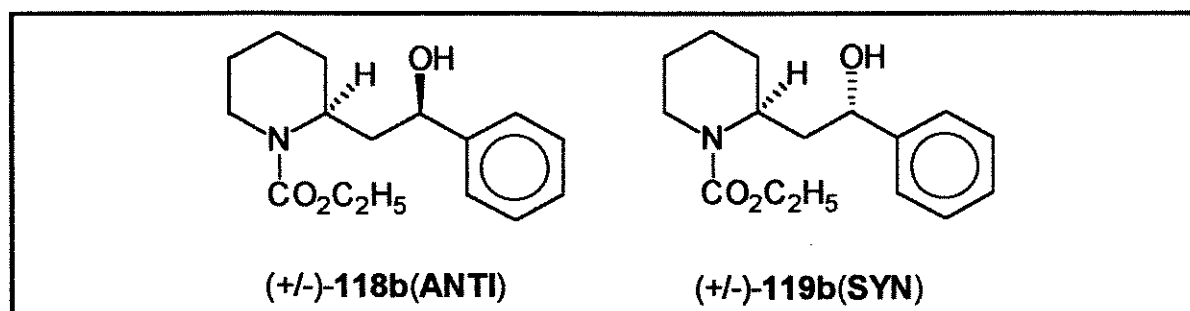
¹H-RMN(CDCl₃;300MHz): δ 1,19(t; ³J=6,7; 3H); 1,43(m; 1H); 1,63(m; 5H); 2,88(t; ³J=13,0; 1H); 3,13(m; 2H); 4,03(m; 3H); 4,77(sl; 1H); 7,42(m; 2H); 7,51(m; 1H); 7,98(d; ³J=7,8; 2H). **(E-129)**

¹³C-RMN(CDCl₃;75,5MHz): δ 14,57; 18,88; 25,33; 28,04; 39,36; 39,88; 48,35; 61,51; 128,74; 129,13; 133,68; 137,26; 156,16; 199,12ppm. **(E-130)**

I.V.(filme): 2980; 2940; 2860; 1690; 1420; 1260cm⁻¹. **(E-131)**

Análise elementar: calculado para C₁₆H₂₁NO₃: C-69,81%; H-7,64%; N-5,09%; observado: C-69,44%; H-7,66%; N-5,04%.

(+/-)-118b(ANTI) e (+/-)-119b(SYN): N-etoxicarbonil-2-(β-hidróxi-β-feniletil)-piperidina (+/-)-118b(ANTI) e (+/-)-119b(SYN).



a) Redução com Zn(BH₄)₂ a 0°C

A uma solução de (+/-)-107b (0,137g; 0,5mmol) em THF (3,0ml) a 0°C e sob atmosfera de argônio, foi adicionada, gota a gota, uma solução 0,16M de Zn(BH₄)₂ em éter etílico (6,12ml; 0,98mmol). Após 2 horas a 0°C, a reação foi interrompida pela adição de solução saturada de NH₄Cl (2ml). Após extração com éter etílico (3x5ml), as fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (2x5ml), secadas com MgSO₄ e evaporadas sob pressão reduzida. Coluna cromatográfica em sílica-gel usando como eluente uma mistura de n-hexano:éter etílico(70:30) forneceu 0,069g (0,25mmol; 50%) de (+/-)-118b(ANTI) (1ª fração da coluna) e 0,064g (0,23mmol; 46%) de (+/-)-119b(SYN) (2ª fração da coluna), como óleos incolores.

b) Redução com LiEt₃BH a -78°C

A uma solução de (+/-)-107b (0,137g; 0,5mmol) em THF (3,0ml) a -78°C e sob atmosfera de argônio, foi adicionada, gota a gota, uma solução de LiEt₃BH em

THF (0,7ml, 0,7mmol). Após 2 horas a -78°C , a reação foi interrompida pela adição de água(2ml) e deixada atingir a temperatura ambiente. Após extração com éter etílico (3x5ml), as fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (2x5ml), secadas com MgSO_4 e evaporadas sob pressão reduzida. Coluna cromatográfica em sílica-gel usando como eluente uma mistura de n-hexano:éter etílico (70:30) forneceu 0,037g (0,12mmol; 24%) de (+/-)-118b(ANTI) e 0,102g (0,37mmol; 74%) de (+/-)-119b(SYN), como óleos incolores.

(+/-)-118b(ANTI):

^1H -RMN(CDCl_3 ;300MHz): δ 1,29(t; $^3\text{J}=7,2$; 3H); 1,40-1,70(m; 6H); 1,70-1,83(m; 1H); 2,22(dt; $^3\text{J}=13,2$ e 2,4; 1H); 2,84(dt; $^3\text{J}=13,2$ e 2,4; 1H); 4,09(dl; $^3\text{J}=13,2$; 1H); 4,18(q; $^3\text{J}=7,2$; 2H); 4,60-4,80(m; 3H); 7,20-7,40(m; 5H). (E-132)

^{13}C -RMN(CDCl_3 ;75,5MHz): δ 14,61; 19,14; 25,46; 29,33; 39,33; 40,32; 47,49; 61,99; 70,01; 125,97; 127,48; 128,69; 144,48; 157,79ppm. (E-133)

(+/-)-119b(SYN):

^1H -RMN(CDCl_3 ;300MHz): δ 1,21(t; $^3\text{J}=7,2$;3H); 1,38(m; 2H); 1,59(sl; 5H); 1,89(dt; $^3\text{J}=14,1$ e 5,5; 1H); 2,16(m; 1H); 2,85(m;1H); 3,89(sl; 1H); 4,09(q; $^3\text{J}=7,2$; 2H); 4,42(sl; 1H); 4,73(sl; 1H); 7,2-7,4(m; 5H). (E-134)

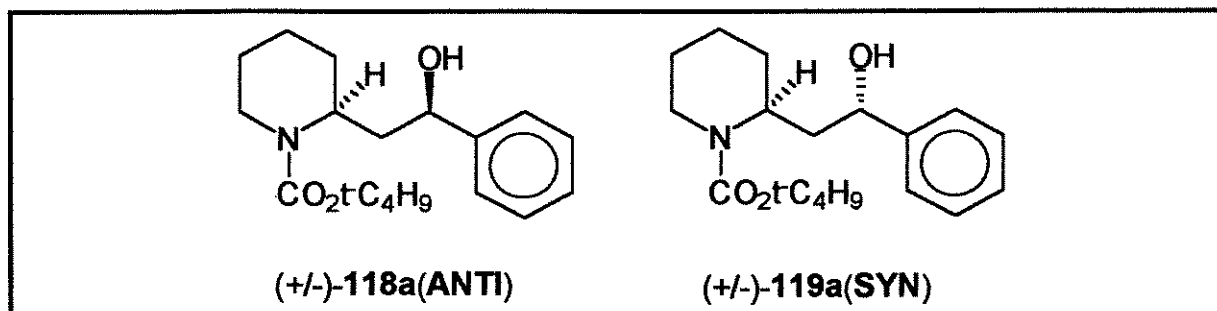
^{13}C -RMN(CDCl_3 ;75,5MHz): δ 14,58; 19,01; 25,39; 29,06; 39,50; 39,98; 48,51; 61,55; 72,48; 126,09; 127,65; 128,69; 145,04; 156,65ppm. (E-135)

I.V.(filme): 3424; 3100; 3077; 3063; 3031; 2986; 2942; 2880; 1650; 1430; 1265; 1170 cm^{-1} . (E-136)

E. Massa (70eV): m/e 277(M^+ ;20%); 202(5%); 156(100%); 128(17%); 105(29%); 84(26%); 45(22%).

Análise elementar: calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_3$: C-69,31%; H-8,30%; N-5,05%; observado: C-68,66%; H-8,32%; N-4,80%.

(+/-)-118a(ANTI) e (+/-)-119a(SYN): N-t-butoxicarbonil-2-(β -hidróxi- β -feniletil)-piperidina (+/-)-118a(ANTI) e (+/-)-119a(SYN).



a) Redução com $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ a -78°C

O mesmo procedimento descrito anteriormente para a redução de (+/-)-107b com $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ forneceu 0,070g (0,23mmol; 46%) de

(+/-)-118a(ANTI) (1ª fração da coluna) como um sólido incolor (ponto de fusão: 74,4-75,7°C) e 0,078g (0,255mmol; 51%) de (+/-)-119a(SYN) (2ª fração da coluna), como um óleo incolor, a partir de 0,151g (0,5mmol) de (+/-)-107a.

b) Redução com LiEt₃BH a -78°C

O mesmo procedimento descrito anteriormente para a redução de (+/-)-107b com LiEt₃BH forneceu 0,037g (0,12mmol; 24%) de (+/-)-118a(ANTI) e 0,113g (0,37mmol; 74%) de (+/-)-119a(SYN) a partir de 0,151g (0,5mmol) de (+/-)-107a.

(+/-)-118a(ANTI):

¹H-RMN(CDCl₃;300MHz): δ 1,49(s; 9H); 1,50-1,80(m; 7H); 2,21(m; 1H); 2,80(m; 1H); 4,05(sl; 1H); 4,44(sl; 1H); 4,58(sl; 1H); 4,75(sl; 1H); 7,20-7,50(m; 5H). (E-137)

¹³C-RMN(CDCl₃;75,5MHz): δ 19,20; 25,52; 28,44; 29,29; 39,54; 40,36; 46,80; 69,11; 80,38; 125,57; 127,04; 128,29; 128,65; 144,11ppm. (E-138)

I.V.(filme): 3435; 3070; 3020; 2970; 2930; 2870; 2850; 1652; 1645; 1415; 1360; 1280; 1160cm⁻¹. (E-139)

E. Massa (70eV): m/e 305(M⁺; 12%); 249(15%); 205(16%); 184(20%); 128(100%); 104(32%); 84(98%); 77(25%); 57(97%); 43(24%); 41(54%).

Análise elementar: calculado para C₁₈H₂₇NO₃: C-70,82%; H-8,85%; N-4,59%; observado: C-70,70%; H-9,08%; N-4,24%.

(+/-)-119a(SYN):

¹H-RMN(CDCl₃;300MHz): δ 1,44(s; 9H); 1,50-1,64(sl; 6H); 1,86(dt; ³J=14,1 e 5,3; 1H); 2,00-2,17(m; 1H); 2,79(m; 1H); 3,80-4,00(sl; 2H); 4,39(sl; 1H); 4,73(sl; 1H); 7,20-7,40(m; 5H). (E-140)

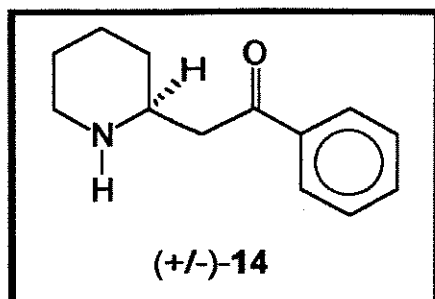
¹³C-RMN(CDCl₃;75,5MHz): δ 19,09; 25,44; 28,48; 29,18; 39,55; 40,37; 48,56; 72,62; 79,77; 125,75; 127,24; 128,33; 144,73; 155,54ppm. (E-141)

I.V.(filme): 3400; 3085; 3064; 3029; 2980; 2940; 2925; 1690; 1665; 1420; 1364; 1274; 1160cm⁻¹. (E-142)

E. Massa (70eV): m/e 305(M⁺; 6%); 249(6%); 205(7%); 184(10%); 128(94%); 84(86%); 57(100%).

Análise elementar: calculado para C₁₈H₂₇NO₃: C-70,82%; H-8,85%; N-4,59%; observado: C-70,54%; H-9,27%; N-4,55%.

(+/-)-14: 2-Fenacilpiperidina



Uma solução de (+/-)-107a (0,210g; 0,69mmol) em ácido trifluoroacético (1,5ml) foi agitada por 30 minutos à temperatura ambiente. A mistura foi diluída com CH₂Cl₂ (5,0ml), neutralizada com solução saturada de NaHCO₃ e lavada com água. A fase orgânica foi secada com MgSO₄ e o solvente orgânico foi removido sob pressão reduzida

para fornecer 0,199g (0,67mmol; 98%) da 2-fenacilpiperidina (+/-)-14 como um óleo amarelo.

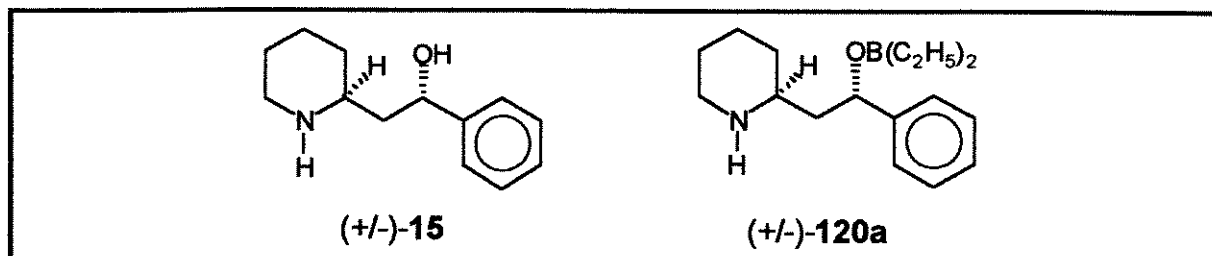
¹H-RMN(CDCl₃/D₂O;300MHz): δ 1,20-1,50(m; 4H); 1,58-1,68(m; 2H); 1,75-1,85(m; 1H); 2,53-2,80(m; 1H); 3,00-3,15(m; 3H); 7,50-7,80(m; 3H); 7,95(d; ³J=7,0; 2H). (E-143)

¹³C-RMN(CDCl₃;75,5MHz): δ 24,76; 25,96; 32,66; 45,53; 46,87; 52,96; 128,14; 128,69; 133,28; 137,14; 199,55ppm. (E-144)

I.V.(filme): 3326; 3056; 3026; 2926; 2848; 1686; 1448; 1206; 1176; 1136cm⁻¹. (E-145)

E. Massa (70eV): m/e 203(M⁺; 41%); 173(23%); 105(67%); 98(29%); 91(41%); 84(100%); 77(74%); 59(96%); 43(76%).

(+/-)-Norsedamina 15 e (+/-)-120a : 2-(β-hidróxi-β-feniletil)-piperidina (+/-)-15 e (1RS,2RS)-2-(β-O-dietilborinil-β-feniletil)-piperidina (+/-)-120a.



a) Redução com Zn(BH₄)₂

A uma solução da 2-fenacilpiperidina (+/-)-14 (0,099g; 0,49mmol) em THF (2,0ml), a -78°C e sob atmosfera de argônio, foi adicionada gota a gota, uma solução 0,16M de Zn(BH₄)₂ em éter etílico (0,12ml; 0,98mmol). Após 2 horas a -78°C a reação foi interrompida pela adição de solução saturada de NH₄Cl (2ml). Após extração com éter etílico (3x5ml), as fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (2x5ml), secadas com MgSO₄ e evaporadas sob pressão reduzida para fornecer 0,095g (0,46mmol; 95%) de uma mistura 6,0 : 1,0 dos γ-aminoálcoois (+/-)-Norsedamina 15 (ponto de fusão: 91,0-93,0°C; literatura: 92,0-93,0°C) e (+/-)-alo-Norsedamina 16, respectivamente.

¹H-RMN(CDCl₃/D₂O;300MHz): δ 1,10(m; 1H); 1,31(m; 2H); 1,46-1,71(m; 5H); 1,82(m; 1H); 2,63(m; 1H); 2,88(dt; ³J=10,6 e 2,50; 1H); 3,06(m; 1H); [4,92(dd;³J=10,8 e 2,7) e 5,04(dd;³J=7,5 e 3,9);1H]; 7,22(m;1H); 7,34(m;4H). (E-146)

¹³C-RMN(CDCl₃;75,5MHz): δ 24,48; (24,55); (26,37); 27,32; (32,22); 34,26; (44,31); 45,19; 46,00; (46,41); (54,34); 58,25; (71,68); 75,45; 125,54; 126,94; 128,15; 145,27ppm. (E-147)

I.V.(KBr): 3400; 3301; 3140; 3064; 3023; 1450; 1382; 1300; 1212; 1176; 1157; 742cm⁻¹. (E-148)

E. Massa (70eV): m/e 205(M+; 11%); 149(6%); 98(6%); 85(7%); 84(100%); 77(4%); 56(10%).

b) Redução com LiEt₃BH

A uma solução de 2-fenacilpiperidina (+/-)-14(0,099g; 0,49mmol) em THF (3,0ml), a -78°C e sob atmosfera de argônio, foi adicionada gota a gota, uma solução 1,0M de LiEt₃BH em THF (1,0ml; 1,0mmol). Após 2 horas a -78°C, a reação foi interrompida pela adição de uma solução saturada de NH₄Cl (3ml) e extraída com CH₂Cl₂ (3x5ml). Os extratos orgânicos combinados foram secados com MgSO₄ e o solvente foi removido sob pressão reduzida para fornecer 0,103g (0,38mmol; 77%) de (+/-)-120a como um sólido incolor (ponto de fusão: 93,5-96,0°C), após recristalização a partir de CH₂Cl₂/n-hexano.

(+/-)-120a:

¹H-RMN(CDCl₃;300MHz): δ 0,21(m; 2H); 0,57(m; 1H); 0,69(m; 1H); 0,79(t; ³J=7,8; 3H); 0,88(t; ³J=7,8; 3H); 1,25(m; 2H); 1,45(m; 2H); 1,84(m; 4H); 2,37(m; 2H); 3,12(m; 2H); 4,73(d; ³J=11,1; 1H); 7,18(m; 1H); 7,29(t; ³J=7,2; 2H); 7,41(d; ³J=6,6; 2H).(E-149)

¹³C-RMN(CDCl₃;75,5MHz): δ 8,31; 8,83; 23,36; 26,10; 33,74; 44,07; 45,24; 55,82; 69,80; 125,75; 126,54; 128,10; 146,51ppm. (E-150)

I.V.(KBr): 3226; 3086; 3064; 3024; 2946; 2926; 2896; 2826; 1446; 1126; 1111cm⁻¹. (E-151)

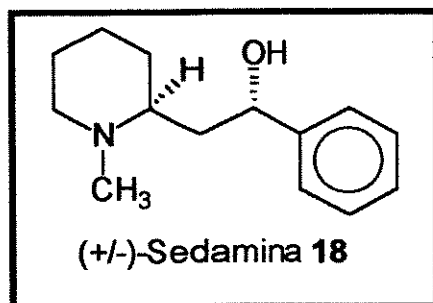
E. Massa(70eV): m/e 273(M+; 1%); 245(16%); 244(87%); 243(23%); 104(11%); 91(7%); 84(81%); 72(22%); 59(34%); 45(100%).

Análise elementar: calculado para C₁₇H₂₈BNO: C-74,72%; H-10,26%; N-5,13%; observado: C-74,55%; H-10,65%; N-4,98%.

O composto (+/-)-120a (0,103g; 0,38mmol) foi dissolvido em metanol (8,0ml) e a esta solução foi adicionado uma solução contendo H₂O₂ 30% (2,5ml) e tampão de fosfato pH7,0 (5,0ml). Esta mistura foi agitada por 30 minutos à temperatura ambiente e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi extraído com CH₂Cl₂ (3x5ml), as fases orgânicas combinadas foram secadas com MgSO₄ e o solvente foi removido sob pressão reduzida para fornecer, após

recristalização a partir de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{n-hexano}$, 0,070g (0,34mmol;70%) da (+/-)-Norsedamina 15

(+/-)-Sedamina 18: (1RS,2RS)-1-metil-2-(β -hidróxi- β -feniletil)-piperidina



a) Redução de (+/-)-119a,b(SYN)

Uma solução de 0,138g (0,5mmol) de (+/-)-119b(SYN) ou 0,1525g (0,5mmol) de (+/-)-119a(SYN) em THF (5,0ml) foi adicionada lentamente a uma suspensão de 0,030g (0,79mmol) de LiAlH_4 em éter etílico (5,0ml). A mistura reacional foi refluxada por 20 horas e interrompida pela adição de água (0,1ml), solução de NaOH 15% (0,1ml) e água (0,3ml), respectivamente. A mistura resultante foi extraída com éter etílico (3x5ml), as fases orgânicas combinadas foram secadas com MgSO_4 e o solvente orgânico foi evaporado sob pressão reduzida. O material foi recristalizado a partir de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{n-hexano}$ para fornecer 0,105g (0,48mmol; 96%) de (+/-)-18 como um sólido incolor (ponto de fusão: 89,6-90,1°C; literatura: 90°C) a partir de (+/-)-119b ou 0,106g (0,485mmol; 97%) a partir de (+/-)-119a.

b) Metilação redutiva da (+/-)-Norsedamina 15

A uma solução de (+/-)-Norsedamina 15 (0,205g; 1,0mmol) e formaldeído aquoso a 37% (0,4ml; 5,0mmol) em acetonitrila (3,0ml) foi adicionado NaBH_3CN (0,156g; 2,5mmol). A mistura reacional foi agitada por 45 minutos à temperatura ambiente e então adicionou-se ácido acético glacial gota a gota até pH5,0. A agitação foi mantida por mais 20 minutos, quando adicionou-se solução aquosa de KOH 1% até pH7,0. A mistura resultante foi extraída com éter etílico (3x5ml), as fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (2x3ml), secadas com MgSO_4 e evaporadas sob pressão reduzida para fornecer um óleo que foi purificado por coluna cromatográfica em sílica-gel usando como eluente uma mistura de $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ (92:08) para fornecer 0,193g (0,88mmol; 88%) da (+/-)-Sedamina 18.

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3/\text{D}_2\text{O}; 300\text{MHz})$: δ 1,20-1,80(m; 7H); 2,12(m; 1H); 2,50(s; 3H); 2,40-2,70(m; 1H); 2,82(m; 1H); 3,04(m; 1H); 4,90(dd; $^3J=10,6$ e 2,8; 1H); 7,20-7,40(m; 5H). (E-152)

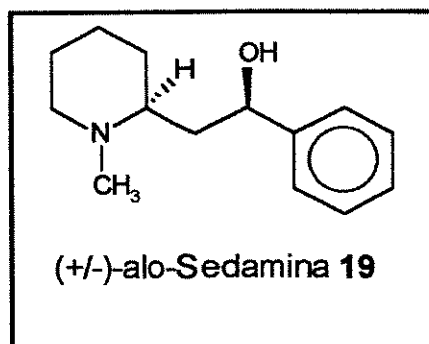
$^{13}\text{C-RMN}(\text{CDCl}_3; 75,5\text{MHz})$: δ 20,54; 22,45; 25,84; 39,90; 40,09; 51,44; 61,14; 75,01; 125,99; 127,46; 128,72; 146,15ppm. (E-153)

I.V. (KBr): 3396; 3166; 3076; 2985; 2945; 2925; 2915; 2846; 2814; 2786; 1456; 1376; 1196; 1075; 1058 cm^{-1} . (E-154)

E. Massa (70eV): m/e 219(M⁺; 11%); 112(3%); 99(13%); 98(100%); 84(2%); 79(5%); 77(5%); 70(11%).

Análise elementar: calculado para C₁₁H₂₁NO: C-76,71%; H-9,59%; N-6,39%; observado: C-76,45%; H-9,97%; N-5,94%.

(+/-)-alo-Sedamina 19 : (1RS,2SR)-1-metil-2-(β-hidróxi-β-feniletil)-piperidina



O mesmo procedimento descrito anteriormente para a redução de (+/-)-119a,b fornece 0,018g (0,081mmol; 81%) de (+/-)-19 (ponto de fusão: 68,2-70,0 °C; literatura: 68,0-69,0 °C) a partir de 0,038g (0,1mmol) de (+/-)-118a(ANTI), ou 0,023g (0,085mmol; 85%) de (+/-)-19 a partir de 0,038g (0,1mmol) de (+/-)-118b(ANTI).

¹H-RMN(CDCl₃/D₂O;300MHz): δ 1,25-1,32(m; 1H); 1,56-1,75(m; 4H); 1,80-1,92(m; 2H); 2,00-2,30(m; 3H); 2,54(s; 3H); 2,98(m; 1H); 5,13(dd; ³J=10,5 e 3,3; 1H); 7,20-7,40(m; 5H). (E-155)

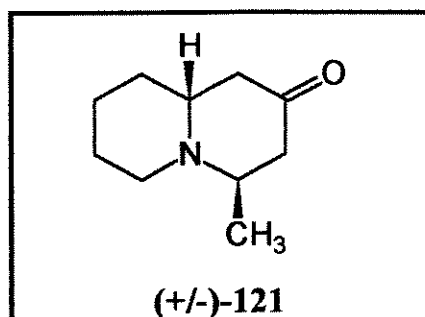
¹³C-RMN(CDCl₃;75,5MHz): δ 24,28; 25,42; 29,22; 39,43; 43,85; 56,90; 62,60; 71,88; 125,58; 126,85; 128,20; 145,48ppm. (E-156)

I.V.(KBr): 3263; 3084; 3062; 3025; 2990; 2941; 2859; 2800; 1601; 1491; 1463; 1378; 1061cm⁻¹. (E-157)

E. Massa (70eV): m/e 219(M⁺; 12%); 113(5%); 99(11%); 98(100%); 70(9%).

CAPÍTULO III

(+/-)-Mirtina 121 : (4RS,10RS)-4-metil-quinolizidino-2-ona



A uma solução da 3-penten-2-ona 137 (0,209g; 2,49mmol) em CH₂Cl₂ (5,0 ml) a 0°C e sob atmosfera de argônio, foi adicionada trietilamina (0,635 ml; 4,55 mmol), seguida da adição lenta de trifluorometanossulfonato de trimetilsilila (TMSOTf; 0,830g; 3,73 mmol), destilado imediatamente antes de ser utilizado.

Após agitação por 45 minutos a 0°C, uma solução de N-terc-butoxicarbonil-2-etoxipiperidina (+/-)-103a (0,417g; 2,07 mmol) em CH₂Cl₂ (4,0 ml) foi adicionada durante um período de 3,0 minutos, seguida da adição de mais

TMSOTf (0,467g; 2,10 mmol) a 0°C. A solução amarelada resultante foi agitada por 30 minutos a 25°C, quando adicionou-se solução saturada de NaHCO₃ até pH10,0. A mistura resultante foi agitada vigorosamente a 25°C por 36 horas e extraída com CH₂Cl₂ (3x5ml). Os extratos orgânicos combinados foram secados com MgSO₄ e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica em alumina neutra, usando como eluente uma mistura de n-hexano:AcOEt (90:10), fornecendo 0,232g (1,38 mmol; 67%) de uma mistura aproximadamente 6,0:1,0 dos alcalóides (+/-)-Mirtina 121 e (+/-)-epi-Mirtina 122, respectivamente.

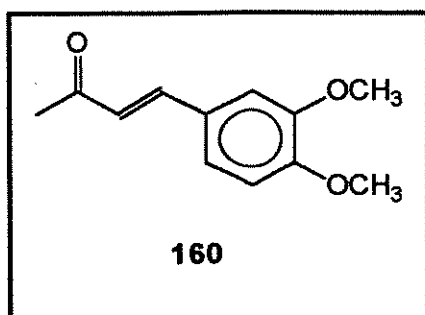
¹H-RMN (CDCl₃;300MHz): δ [0,97 (d; ³J=6,3) e 1,20(d; ³J=5,7); 3H]; 1,15-1,45 (m; 2H); 1,55-1,90(m; 4H); 2,18-2,40(m; 3H); 2,49(dt; ³J=11,5 e 3,0; 1H); 2,62-2,72(m; 1H); 2,74-2,90(m; 2H); 3,39(dqt; ³J=6,3 e 2,4Hz; 1H). (E-158)

¹³C-RMN(CDCl₃;75,5MHz): δ 11,10; (20,81); 23,46; (24,02); 25,91; (26,02); 34,31; 48,12; 48,77; (48,89); (49,89); 51,53; 53,60; 57,20; (59,41); (62,17); 209,97ppm. (E-159)

I.V.(filme): 2932; 1714; 1636; 1457; 1378; 1344; 1280; 1242; 1173; 1115; 1081; 726cm⁻¹. (E-160)

E. Massa (70eV): m/e 167(M⁺;39%); 152(100%); 134(37%); 110(79%); 83(53%); 69(27%); 55(41%).

160: 4-(3',4'-dimetoxifenil)-3-buten-2-ona



Em um balão de 100ml equipado com agitador mecânico foram adicionados 6,35g de acetona (8,0ml; 110mmol), 6,64g de veratraldeído (40mmol) e água (4,0ml). A esta mistura, adicionou-se solução de NaOH 10% (1,0ml) lentamente, durante 1 hora, através de um funil de adição, enquanto a solução era agitada e resfriada com um banho de gelo.

Após a adição de NaOH, a mistura foi mantida sob forte agitação por 2,5 horas à temperatura ambiente, quando adicionou-se solução de HCl 2% até pH5,0. As duas fases foram separadas com auxílio de um funil de separação. A fase aquosa foi extraída com éter etílico (3x20ml) e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com água (2x10ml), salmoura (10ml), secadas com MgSO₄, filtradas e o solvente removido sob pressão reduzida. O material bruto foi submetido à destilação no kugelrohr, fornecendo 0,880g (38,8mmol, 97%) da cetona α,β-insaturada 160 como um sólido amarelo (ponto de fusão: 83,3-85,2°C; literatura: 84,0-85,0°C).

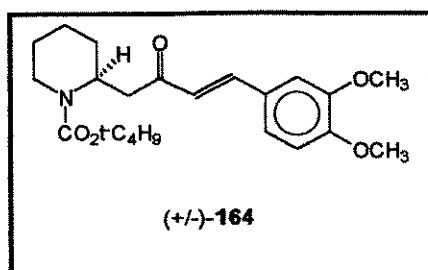
¹H-RMN(CDCl₃;300MHz): δ 2,36(s; 3H); 3,90(s; 6H); 6,60(d; ³J=16,3; 1H); 6,87(d; ³J=8,31; 1H); 7,07(d; ³J=1,98; 1H); 7,11(d; ³J=8,31 e 1,98; 1H); 7,45(d; ³J=16,3; 1H). (E-161)

¹³C-RMN(CDCl₃;75,5MHz): δ 27,31; 55,84; 55,92; 109,65; 111,08; 122,98; 125,15; 127,28; 143,46; 149,23; 151,31; 198,19ppm. (E-162)

I.V.(KBr): 3011; 2963; 2841; 1667; 1643; 1620; 1595; 1516; 1422; 1266; 1255; 1225; 1161; 1138; 1019; 978; 807cm⁻¹.(E-163)

E. Massa (70eV): m/e 206(M⁺; 81%); 191(100%); 175(14%); 163(13%); 148(5%); 77(8%); 43(15%); 91(6%).

(+/-)-164: 1-(N-t-butoxicarbonil-2-piperidil)-4-(3',4'-dimetoxifenil)-3-buten-2-ona



a) Procedimento utilizando sililenoléter

A uma solução da cetona α,β -insaturada **160** (0,206g; 1,0 mmol) em CH₂Cl₂ (3,0 ml), a 0°C e sob atmosfera de argônio, foi adicionado trietilamina (0,202g; 2,0 mmol) seguido da adição gota a gota de

TMSOTf (0,355g; 1,6 mmol), destilado imediatamente antes de usar. Após agitação a 0°C por 5 minutos, uma solução da N-terc-butoxicarbonil-2-etoxipiperidina (+/-)-**103a** (0,252g; 1,1ml) em CH₂Cl₂ (2,0 ml), foi adicionada durante um período de 5,0 minutos, seguido da adição, gota a gota, de mais TMSOTf (0,133g; 0,6 mmol). A mistura resultante foi agitada por 30 minutos a 0°C e após a adição de solução saturada de NH₄Cl (10ml), foi extraída com CH₂Cl₂ (3x10ml). Os extratos orgânicos foram combinados, secados com MgSO₄ e o solvente removido sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica-gel usando como eluente uma mistura de n-Hexano:AcOEt (90:10) para fornecer 0,338g (0,87 mmol; 87%) de (+/-)-**164** como um óleo esverdeado viscoso.

b) Procedimento utilizando enolato de boro

A uma solução de di-isopropilamina (0,155g; 1,2 mmol) em CH₂Cl₂ (2,0 ml), a -78°C e sob atmosfera de argônio, foi adicionada uma solução 1,0M de borotriflato de di-n-butila (n-Bu₂BOTf; 1,2 ml; 1,1 mmol) em CH₂Cl₂.

Após agitação a -78°C por 5 minutos, uma solução da cetona α,β -insaturada **160** (0,206g; 1,0mmol) em CH₂Cl₂ (2,0ml) foi adicionada, gota a gota, durante 5 minutos. Após agitação por 45 minutos, uma solução do α -etoxicarbamato (+/-)-**103a** (0,252g; 1,1 mmol) em CH₂Cl₂ (2,0 ml) foi adicionada, gota a gota, durante 2 minutos, seguido da adição de uma solução 1,0M de borotriflato de di-n-butila (n-Bu₂BOTf; 1,1ml; 1,1mmol) em CH₂Cl₂. A solução amarela resultante foi agitada a -78°C por 2 horas e a reação foi interrompida pela adição de tampão de fosfato pH7,0 (5ml). A mistura resultante foi deixada atingir a temperatura ambiente, extraída com CH₂Cl₂ (3x10ml) e as fases orgânicas combinadas foram

secadas com MgSO_4 . O solvente foi removido sob pressão reduzida e o material bruto foi dissolvido em metanol (2,0 ml). Esta solução foi levada a 0°C e uma solução de H_2O_2 30% (2,5ml) foi adicionada gota a gota durante 10 minutos. Após agitação por 1 hora a 0°C , a mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em água e extraído com CH_2Cl_2 (3x10 ml). As fases orgânicas foram combinadas, secadas com MgSO_4 e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O óleo resultante foi purificado por coluna cromatográfica em sílica-gel usando como eluente uma mistura de n-hexano:AcOEt (90:10), para fornecer 0,183g (0,47 mmol; 47%) de (+/-)-164 como um óleo viscoso esverdeado.

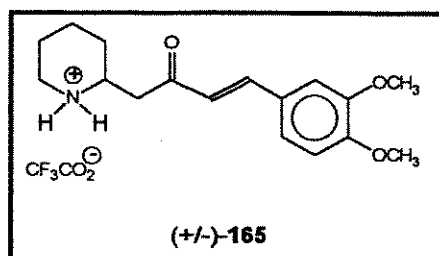
^1H -RMN(CDCl_3 ;300MHz): δ 1,43(s; 10H); 1,63(sl; 5H); 2,80-2,90(m; 3H); 3,92(s; 6H); 4,0(m; 1H); 4,79(m; 1H); 6,67(d; $^3J=16,0$; 1H); 6,88(d; $^3J=8,3$; 1H); 7,09(d; $^3J=1,7$; 1H); 7,14(dd; $^3J=8,3$ e $1,9$; 1H); 7,56(d; $^3J=16,0$; 1H). (E-164)

^{13}C -RMN(CDCl_3 ;75,5MHz): δ 18,90; 25,34; 28,15; 28,42; 39,49; 41,51; 47,96; 55,89; 55,98; 79,56; 109,82; 111,11; 123,20; 124,11; 127,46; 143,15; 149,27; 151,40; 154,80; 198,32ppm. (E-165)

I.V.(filme): 3055; 2935; 2859; 1682; 1596; 1513; 1415; 1265; 1161; 1140; 1026; 735cm^{-1} . (E-166)

Análise elementar: calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{NO}_5$: C-67,86%; H-7,97%; N-3,60%; observado: C-67,78%; H-8,14%; N-3,32%

(+/-)-165: Trifluoroacetato de 1-(2-piperidínio)-4-(3',4'-dimetoxifenil)-3-buten-2-ona



A uma solução de (+/-)-164 (0,389g; 1,0mmol) em CH_2Cl_2 (3,0ml) a 0°C , sob atmosfera de argônio, foi adicionado ácido trifluoroacético (4,0ml), gota a gota, durante 5 minutos. Após 1 hora a 0°C , a mistura reacional foi neutralizada com solução saturada de NaHCO_3 até pH6,5.

Após extração com CH_2Cl_2 (3x10ml), as fases orgânicas combinadas foram lavadas com água(5ml), secadas com MgSO_4 e evaporadas sob pressão reduzida. Cristalização fracional do resíduo em CH_2Cl_2 /n-hexano forneceu 0,334g (0,83mmol; 83%) de (+/-)-165, como um sólido incolor(ponto de fusão: $144,8-146,3^\circ\text{C}$).

^1H -RMN(CDCl_3 ;300MHz): δ 1,40-1,60(m; 1H); 1,70-2,00(m; 5H); 2,80-3,00(m; 1H); 3,03(dd; $^3J=17,6$ e $6,2$; 1H); 3,27(dd; $^3J=17,6$ e $6,2$; 1H); 3,40-3,60(m; 2H); 3,90(s; 3H); 3,91(s; 3H); 6,57(d; $^3J=16,0$; 1H); 6,85(d; $^3J=8,3$; 1H); 7,04(d; $^3J=1,9$; 1H); 7,11(dd; $^3J=8,4$ e $1,9$; 1H); 7,54(d; $^3J=16,0$; 1H); 8,93(sl; 1H); 9,60(sl; 1H). (E-167)

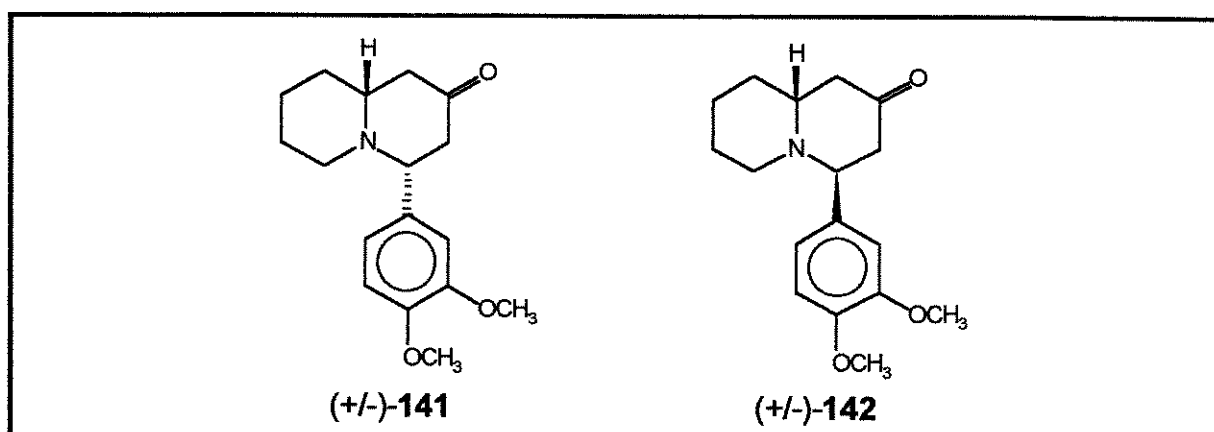
^{13}C -RMN(CDCl_3 ;75,5MHz): δ 22,25; 22,40; 28,48; 42,62; 45,07; 53,73; 56,03; 56,10; 110,27; 111,36; 123,57; 123,78; 127,11; 145,22; 149,65; 152,20; 162,42; 197,10ppm. (E-168)

I.V.(KBr): 3456; 3078; 2948; 2856; 1690; 1608; 1593; 1576; 1513; 1422; 1268; 1204; 1180; 1115; 1018, 830; 798; 721 cm^{-1} . (E-169)

E. Massa (70eV): m/e 289(M⁺; 36%); 246(8%); 232(4%); 206(16%); 191(16%); 175(3%); 164(46%); 124(6%); 110(8%); 97(39%); 84(100%); 69(20%); 55(14%).

Análise elementar: calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{NO}_5$: C-56,57%; H-5,99%; N-3,47%; observado: C-56,70%; H-6,05%; N-3,14%.

(+/-)-141 e (+/-)-142: 4-(3',4'-dimetoxifenil)-quinolizidino-2-ona



A uma solução da cetona α,β -insaturada **160** (0,206g;1,0mmol) em CH_2Cl_2 (3,0ml) a 0°C e sob atmosfera de argônio, foi adicionada trietilamina (0,202g; 2,0mmol) seguida da adição, gota a gota, de TMSOTf (0,355g; 1,6mmol), destilado imediatamente antes de ser usado. Após agitação por 1 hora a 0°C, uma solução da N-t-butoxicarbonil-2-etoxipiperidina (+/-)-**103a** (0,252g; 1,1mmol) em CH_2Cl_2 (2,0ml) foi adicionada durante um período de 3,0 minutos, seguida da adição de mais TMSOTf (0,244g; 1,1mmol). A solução vermelha resultante foi agitada por 30 minutos a 25°C, quando adicionou-se uma solução saturada de NaHCO_3 até pH10,0. A mistura resultante foi agitada vigorosamente a 25°C por 36 horas e extraída com CH_2Cl_2 (3x10ml). Os extratos orgânicos foram secados com MgSO_4 e o solvente foi removido sob pressão reduzida, fornecendo 0,300g do material bruto. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica em sílica-gel utilizando CHCl_3 :MeOH (30:01) como eluente. Eluição do primeiro componente forneceu 0,108g (0,037mmol; 37%) da 4-(3',4'-dimetoxifenil)-quinolizidino-2-ona (+/-)-**141**, como um sólido levemente amarelado(ponto de fusão: 81,7-83,2°C; literatura: 82,0-84,0°C). Eluição do segundo componente forneceu 0,096g (0,033mmol; 33%) da 4-(3',4'-dimetoxifenil)-quinolizidino-2-ona (+/-)-**142** como um óleo amarelado (ocorre perda de material na coluna cromatográfica).

(+/-)-141:

¹H-RMN(CDCl₃;300MHz): δ 1,27(m; 1H); 1,40-1,78(m; 6H); 2,22-2,55(m; 4H); 2,68(t; ³J=13,0; 1H); 2,79(dl; ³J=10,6; 1H); 3,21(dd; ³J=12,07 e 3,19; 1H); 3,87(s; 3H); 3,90(s; 3H); 6,83(m; 2H); 6,92(sl; 1H). (E-170)

¹³C-RMN(CDCl₃;75,5MHz): δ 24,22; 25,87; 34,37; 48,80; 50,90; 52,88; 55,97; 56,08; 62,57; 70,10; 109,98; 111,27; 119,75; 135,34; 148,61; 149,61; 208,27ppm. (E-171)

E. Massa (70eV): m/e 289(M⁺; 62%); 246(24%); 206(34%); 191(15%); 175(18%); 164(100%); 110(15%); 84(54%); 97(16%).

(+/-)-142:

¹H-RMN(CDCl₃;300MHz): δ 1,15-1,77(m; 6H); 2,20(dt; ³J=11,7 e 3,3; 1H); 2,38(dd; ³J=14,5 e 8,7; 1H); 2,61(m; 2H); 2,90(m; 3H); 3,86(s; 3H); 3,87(s; 3H); 4,25(dd; ³J=6,3 e 4,2; 1H); 6,68(m; 2H); 6,81(d; ³J=8,7; 1H). (E-172)

¹³C-RMN(CDCl₃;75,5MHz): δ 23,40; 23,99; 31,88; 46,85; 47,60; 51,42; 54,47; 55,95; 56,02; 63,94; 110,86; 111,97; 121,16; 131,57; 148,72; 148,99; 209,85ppm. (E-173)

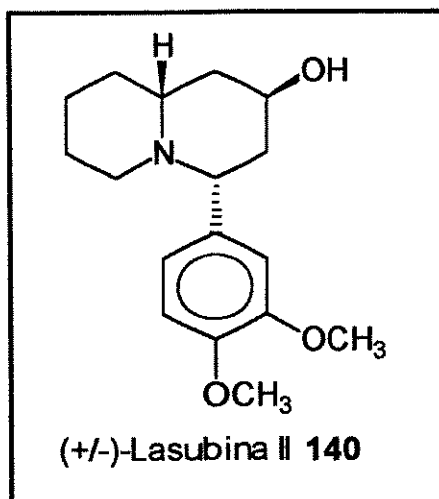
I.V.(filme): 3058; 2934; 2850; 1713; 1594; 1515; 1464; 1263; 1142; 1026; 807; 734cm⁻¹. (E-174)

E. Massa (70eV): m/e 289(M⁺; 68%); 246(16%); 206(31%); 191(13%); 164(100%); 110(17%); 97(29%); 84(50%); 55(15%).

Isomerização de (+/-)-141 e (+/-)-142:

0,300g da mistura bruta obtida no procedimento anterior foram dissolvidas em MeOH (2,0ml) e uma solução 2N de NaOH (2,0ml) ou NH₄OH (2,0ml) foi adicionada. A mistura foi mantida sob forte agitação por 48 horas à temperatura ambiente e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com água (1ml), extraído com CH₂Cl₂ (3x10ml) e os extratos orgânicos combinados foram secados com MgSO₄. O solvente orgânico foi removido sob pressão reduzida e o material bruto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica-gel, utilizando CHCl₃:MeOH (30:01) para fornecer 0,275g (0,95mmol; 95%) de (+/-)-141, como um sólido levemente amarelado.

(+/-)-Lasubina II 140: (2SR,4RS,10RS)-2-hidróxi-4-(3',4'-dimetoxifenil)-quinolizidino-2-ona



A uma solução de LS-Selectride (0,31ml; 0,31mmol) em THF (2,0ml) a -78°C e sob atmosfera de argônio, foi adicionada lentamente, via cânula, uma solução de (+/-)-141 (0,073g; 0,25mmol) em THF (1,0ml) também a -78°C . Após 30 minutos, adicionou-se tampão de fosfato pH7,0 (1,0ml) e a solução foi deixada atingir a temperatura ambiente. A mistura reacional foi extraída com éter etílico (2x25ml) e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (15ml). A solução foi concentrada sob pressão reduzida para fornecer o boronato bruto.

Este material foi dissolvido em MeOH (2,0ml) e mantido sob agitação à temperatura ambiente por 12 horas. Após este período, a mistura foi vertida em solução aquosa de NaHCO_3 5% (5ml) e agitada por mais 10 minutos. O metanol foi removido sob pressão reduzida e a fase aquosa foi extraída com éter etílico (2x25ml). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (10ml) e secados com MgSO_4 . A solução foi filtrada e concentrada para fornecer o produto bruto que foi submetido à purificação por coluna cromatográfica em sílica-gel, utilizando CHCl_3 :MeOH (30:01) e fornecendo 0,055g (0,19mmol; 77%) da (+/-)-Lasubina II, como um óleo viscoso.

^1H -RMN(CDCl_3 ;300MHz): δ 1,22-1,96(m; 12H); 2,37-2,50(dl; 1H); 2,70(dl; $^3J=11,7$; 1H); 3,35(dd; $^3J=11,7$ e 2,29; 1H); 3,86(s; 3H); 3,89(s; 3H); 4,16(t; $^3J=2,7$; 1H); 6,78-6,94(m; 3H). (E-175)

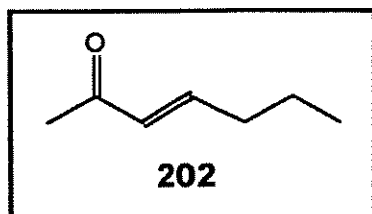
^{13}C -RMN(CDCl_3 ,75,5MHz): δ 24,69; 25,94; 33,42; 40,16; 42,56; 53,11; 55,77; 55,88; 56,49; 63,44; 64,93; 110,49; 110,93; 119,78; 137,07; 147,94; 149,11ppm. (E-176)

I.V.(filme): 3404; 2932; 2836; 1593; 1516; 1464; 1261; 1233; 1137; 1028; 768; 734 cm^{-1} . (E-177)

E. Massa (70eV): m/e 291(M^+ ; 59%); 246(13%); 232(8%); 191(11%); 190(11%); 165(22%); 164(55%); 154(51%); 126(18%); 110(21%); 86(60%); 84(100%); 55(20%); 49(68%); 47(48%).

CAPÍTULO IV

202: 3-Hepteno-2-ona



Dissolveu-se a fosforana 139 (10,0g; 31,13mmol) em butiraldeído (93,0ml; 34,4mmol), à temperatura ambiente e manteve-se esta mistura sob agitação vigorosa durante 5 horas. Após este período, destilou-se o excesso de butiraldeído e adicionou-se éter de petróleo

até precipitar o óxido de trifenilfosfina. Filtrou-se, evaporou-se o solvente e submeteu-se a mistura bruta à destilação no Kugelrohr, fornecendo 2,44g (22,00mmol; 70%) da 3-hepteno-2-ona 202, como um óleo esverdeado.

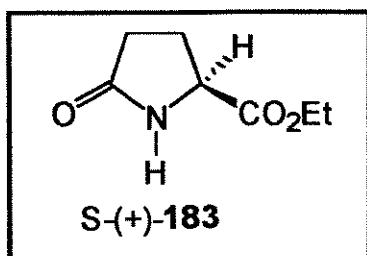
$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3; 300\text{MHz})$: δ 0,95(t; $^3J=7,5$; 3H); 1,51(st; $^3J=7,5$; 2H); 2,20(dt; $^3J=7,5$ e 1,5; 2H); 2,55(s; 3H); 6,08(dt; $^4J=1,5$ e $^3J=15,9$; 1H); 6,81(dt; $^3J=15,9$ e 6,9; 1H).(E-178)

$^{13}\text{C-RMN}(\text{CDCl}_3; 75,5\text{MHz})$: δ 13,50; 21,14; 26,60; 34,28; 131,42; 148,42; 198,91ppm.(E-179)

I.V.(filme): 2965; 2935; 2875; 1675; 1630; 1460; 1425; 1360; 1255; 1180; 980 cm^{-1} .(E-180)

E. Massa (70eV): m/e 112(M⁺; 17%); 97(43%); 71(11%); 69(14%); 60(13%); 55(100%); 44(98%).

S-(+)-183: 5-carboetóxi-pirrolidino-2-ona



A uma solução do ácido S-(-)-piroglutâmico 182(2,58g; 20mmol) em EtOH (24ml), a -20°C, foi adicionado cloreto de tionila (1,78g; 15mmol), durante um período de 30 minutos. A mistura foi mantida sob agitação por mais 1 hora a -20°C e por 3 horas a temperatura ambiente. Remoção do solvente sob pressão

reduzida forneceu um óleo que foi destilado no Kugelrohr para fornecer 2,98g (19,0mmol; 95%) da S-(+)-5-carboetóxi-pirrolidino-2-ona 183, como um sólido branco(ponto de fusão: 48,2-50,1°C; literatura: 48,0-50,0°C); $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = +2,3$ (c9,4; EtOH); literatura: $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +2,4$ (c10,0; EtOH).

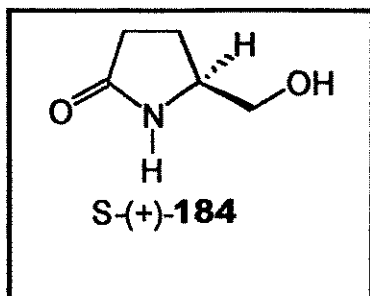
$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3; 300\text{MHz})$: δ 1,30(t; $^3J=7,2$; 3H); 2,22(m; 1H); 2,30-2,54(m; 3H); 4,23(q; $^3J=7,2$; 2H); 4,26(m; 1H); 7,20(sl; 1H).(E-181)

$^{13}\text{C-RMN}(\text{CDCl}_3; 75,5\text{MHz})$: δ 14,17; 24,87; 29,40; 55,75; 61,72; 172,43; 178,65ppm.(E-182)

I.V.(KBr): 3390; 2990; 2935; 1735; 1700; 1280; 1220; 1210 cm^{-1} .(E-183)

E. Massa (70eV): m/e 157(M⁺; 6%); 84(100%); 56(8%); 41(15%).

S-(+)-184: S-(+)-5-(hidroximetil)-pirrolidino-2-ona



A uma solução da S-(+)-5-carboetóxi-2-pirrolidinona **183** (2,145g; 15mmol) em EtOH (20ml), a 0°C, foi adicionado NaBH₄ em pó (0,568g; 15mmol), lentamente, com agitação vigorosa. Após agitação constante por 2 horas a temperatura ambiente, a mistura foi acidificada com HClconc. em banho de gelo. Remoção do EtOH levou a um óleo que foi purificado por coluna cromatográfica em sílica-gel(AcOEt/MeOH 3:1), fornecendo 1,43g (12,45mmol; 83%) da S-(+)-5-(hidroximetil)-pirrolidino-2-ona **184** como um óleo incolor, que solidificou no freezer (ponto de fusão: 66,0-68,5°C; literatura: 67,0-69,0°C); [α]_D²⁵=+31,9(c 1,8; EtOH); literatura: [α]_D²⁰= +29 (c 5; EtOH)

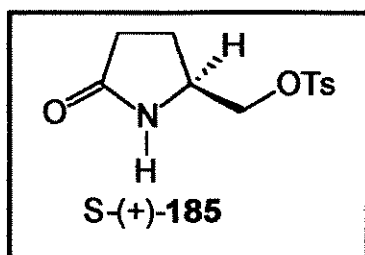
¹H-RMN(CDCl₃;300MHz): δ 1,80(m; 1H); 2,15(m; 1H); 2,34(dd; ³J=7,2 e 3,72; 1H); 2,37(dd; ³J=7,27 e 4,46; 1H); 3,45(dd; ³J=11,43 e 6,94; 1H); 3,66(dd; ³J=11,45 e 3,10; 1H); 3,80(m; 1H); 4,72(sl; 1H); 7,55(sl; 1H).(E-184)

¹³C-RMN(CDCl₃;75,5MHz): δ 22,60; 30,36; 56,59; 65,67; 179,61ppm. (E-185)

I.V.(filme): 3345; 2930; 1680; 1422; 1283; 1091; 1060; 975; 650cm⁻¹. (E-186)

E. Massa (70eV): m/e 115(M⁺; 6%); 84(100%); 56(14%); 41(29%).

S-(+)-185: S-(+)-5-[(p-tolilsulfonil)oxi]metil]-pirrolidino-2-ona



Uma solução do álcool S-(+)-**184** (1,76g;15,3mmol) em CH₂Cl₂ seco (100ml) à temperatura ambiente e sob atmosfera de argônio, foi tratada com Et₃N (20,0ml; 144mmol), DMAP (0,200g; 1,53mmol) e cloreto de p-tolueno sulfonila (4,0g; 21,4mmol). A solução resultante foi agitada a temperatura ambiente por 16 horas, colocada em água destilada (100ml), acidificada com HCl concentrado e extraída com CH₂Cl₂ (3x20ml). As fases orgânicas combinadas foram secadas com MgSO₄ e evaporadas sob pressão reduzida para fornecer o tosilato bruto, como um sólido levemente amarelado. Recristalização de n-hexano/AcOEt forneceu o tosilato S-(+)-**185** (3,79g; 14,1mmol; 92%), como um sólido branco (ponto de fusão: 124,4-126,1 °C; literatura: 125,0-126,0 °C); [α]_D²⁵= +11,2 (c 1,9; CH₂Cl₂); literatura: [α]_D²⁰= +10,8 (c 1,88; CH₂Cl₂).

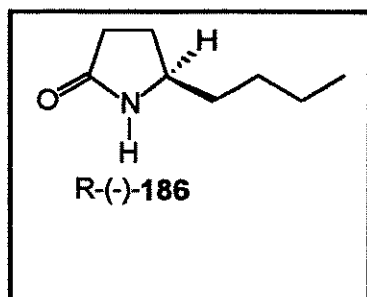
¹H-RMN(CDCl₃;300MHz): δ 1,70-1,82(m;1H); 2,20-2,38(m;3H); 2,46(s;3H); 3,83-3,96(m;2H); 4,06(dd;³J= 8,85 e 3,15Hz); 6,28(sl;1H); 7,37(d;³J=8,3Hz); 7,79(d;³J=8,3Hz). (E-187)

^{13}C -RMN(CDCl_3 ;75,5MHz): δ 21,72; 22,90; 29,23; 52,70; 72,16; 128,17; 130,33; 132,81; 145,64; 177,89ppm. (E-188)

I.V.(KBr): 3300; 2925; 1700; 1595; 1355; 1190; 1170; 1100; 947; 880; 820; 554 cm^{-1} .(E-189)

E. Massa (70eV): m/e 269(M^+ ;1%); 239(9%); 174(0,5%); 155(2%); 97(7%); 91(15%); 84(100%); 65(7%); 56(4%); 41(8%).

R-(-)-186 e (+/-)-186: 5-n-butil-pirrolidino-2-ona



A uma suspensão de CuCN (1,88g; 21,0mmol) em THF (10,0ml), a -40°C e sob atmosfera de argônio, foi adicionada uma solução 1,13M de n-propil lítio em n-hexano (38,0ml; 42,0mmol), durante 1 hora, com auxílio de uma bomba de seringa. Após este período, adicionou-se, lentamente, uma solução do tosilato S-(+)-185 (1,13g; 4,2mmol) em THF (10ml), deixando

a reação sob forte agitação por 4 horas a -40°C , e deixando-se atingir a temperatura ambiente por mais 12 horas, até o desaparecimento da mancha correspondente ao tosilato na placa cromatográfica. Adicionou-se, então, solução saturada de NH_4Cl (20ml), deixou-se agitando à temperatura ambiente por mais 1 hora e as fases foram separadas. A fase superior foi lavada com solução saturada de NH_4Cl e o extrato aquoso foi extraído com CH_2Cl_2 (2x20ml). Os extratos orgânicos combinados foram secados com MgSO_4 e concentrados sob pressão reduzida, para fornecer um óleo amarelo. Purificação por coluna cromatográfica, usando como eluente uma mistura de n-hexano:AcOEt (85:15), forneceu 0,551g (3,91mmol; 93%) do produto alquilado R-(-)-186, como um óleo incolor. $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = -0,72$ (c 11,8; CH_2Cl_2).

^1H -RMN(CDCl_3 ;300MHz): δ 0,91(t; $^3\text{J}=6,75$; 3H); 1,33(m; 4H); 1,50(m; 2H); 1,68(m; 1H); 2,20(m; 1H); 2,33(m; 2H); 3,63(q; $^3\text{J}=6,6$; 1H); 7,18(sl; 1H).(E-190)

^{13}C -RMN(CDCl_3 ;75,5MHz): δ 13,96; 22,64; 27,34; 28,01; 30,48; 36,54; 54,93; 179,00ppm.(E-191)

I.V.(filme): 3240; 2955; 2930; 2860; 1685; 1463; 1425; 1270; 755 cm^{-1} . (E-192)

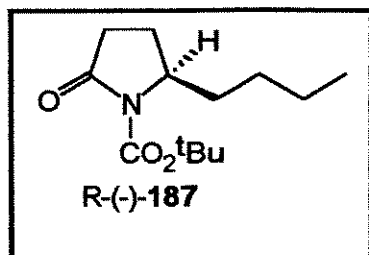
E. Massa (70eV): m/e 141(M^+ ;11%); 85(12%); 84(100%); 56(8%); 55(5%); 41(15%).

Análise elementar: calculado para $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}$: C-68,08%; -H-10,64%; N-9,93%; observado: C-67,25%; H-10,94%; N-9,96%.

(+/-)-186:

Uma solução de brometo de n-butila (11,2ml; 102,5mmol) em THF (55,0ml), foi adicionada lentamente, através de um funil de adição, a um balão equipado com um condensador de refluxo, contendo magnésio metálico (3,0g; 122,5mmol), em THF (65,0ml), a 0°C. Após a adição de todo o brometo de n-butila, deixou-se a reação sob forte agitação durante 30 minutos, e adicionou-se lentamente, através de um funil de adição, a succinimida 193 (3,198g; 32,31mmol), dissolvida em THF (55,0ml). Manteve-se a mistura reacional sob forte agitação durante 18 horas à temperatura ambiente. Após este período, adicionou-se NaBH₃CN (2,44g; 38,77mmol), seguido de solução aquosa de HCl 6N, até pH3,0. Após 30 minutos, adicionou-se solução aquosa 6N de NaOH até pH7,0 e as fases foram separadas. A fase superior foi lavada com solução saturada de NH₄Cl (30ml) e o extrato aquoso foi extraído com éter etílico (3x30ml). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (20ml), secados com MgSO₄, filtrados, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. Purificação por coluna cromatográfica em sílica-gel, usando como eluente uma mistura de n-hexano:AcOEt (85:15), forneceu 2,60g (18,42mmol; 57%) do produto alquilado (+/-)-186, como um óleo incolor.

R-(-)-187: N-terc-butoxicarbonil-5-(R)-n-butil-pirrolidino-2-ona



A uma solução de diisopropilamina (1,32ml; 9,40mmol) em THF(10,0ml) a -78°C e sob atmosfera de argônio, foi adicionado n-BuLi(3,76ml; 9,40mmol) em solução 2,5M em hexano. Após 15 minutos, adicionou-se lentamente, uma solução da (R)-(-)-5-n-butil-2-pirrolidinona 186(1,325g; 9,40mmol) em THF(5,0ml).

A solução resultante foi mantida a -78°C por 15 minutos, e então, adicionou-se o dicarbonato de di-terc-butila(2,26g;10,34mmol) em uma única porção. Após 2 horas a -78°C, deixou-se atingir a temperatura ambiente, adicionou-se solução saturada de NH₄Cl (10ml) e extraiu-se com éter etílico (3x15ml). As fases orgânicas foram combinadas, lavadas com água (10ml), salmoura (10ml), secadas com MgSO₄ e concentradas sob pressão reduzida. A mistura bruta foi submetida à coluna cromatográfica em sílica-gel, usando como eluente uma mistura de n-hexano:AcOEt(90:10), fornecendo 2,175g (9,02mmol; 96%) de R-(-)-187 como um óleo incolor. $[\alpha]^{25}_D = -70,9$ (c 3,0; CH₂Cl₂).

¹H-RMN(CDCl₃;300MHz): δ 0,92(t; ³J=6,9; 3H); 1,34(m; 4H); 1,47-1,59(m; 1H); 1,53(s; 9H); 1,75(m; 2H); 2,10(m; 1H); 2,58(ddd; ³J=17,7; 11,0 e 9,1; 1H); 2,42(ddd; ³J=17,7; 9,3 e 2,7; 1H); 4,11(tdd; ³J=8,83; 3,12 e 1,94; 1H).(E-193)

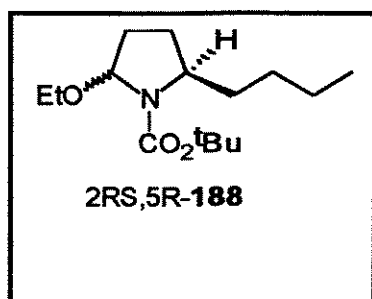
^{13}C -RMN(CDCl_3 ;75,5MHz): δ 14,06; 22,55; 22,58; 27,83; 28,11; 31,48; 33,46; 58,20; 82,73; 150,33; 174,63ppm.(E-194)

I.V.(filme): 2960; 2870; 1785; 1750; 1713; 1460; 1367; 1350; 1307; 1255; 1230; 1155; 1147; 1045; 1020; 850; 780; 735 cm^{-1} .(E-195)

E. Massa (70eV): m/e 241(M $^{+}$;1%); 226(1%); 185(13%); 168(12%); 142(16%); 125(4%); 97(3%); 84(100%); 57(90%); 55(12%); 41(23%).

Análise elementar: calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}_3$: C-64,73%; H-9,54%; N-5,81%; observado: C-64,92%; H-9,71%; N-5,88%.

(2RS,5R)-188: N-terc-butoxicarbonil-2-(RS)-etóxi-5-(R)-n-butil-pirrolidino-2-ona



A uma solução da N-terc-butoxicarbonil-5R-(n-butil)-pirrolidino-2-ona (-)-187 (2,20g; 9,13mmol), em EtOH absoluto (70ml), foi adicionado NaBH_4 (1,38g; 36,51mmol) em uma única porção, a -23°C . Esta solução foi mantida a -23°C por 3 horas, quando adicionou-se uma solução de HCl 2N em EtOH, até pH 3,0.

Esta mistura foi agitada por mais 1 hora a -23°C , neutralizada com solução de KOH 1% em EtOH, colocada em água (50ml), e extraída com CH_2Cl_2 (3x30ml). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água(15ml), secadas com MgSO_4 , filtradas e o solvente removido sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica-gel, usando como eluente uma mistura de n-hexano:AcOEt:Et $_3\text{N}$ (90:10:1), fornecendo 2,30g (8,49mmol; 93%) de 188, como uma mistura de isômeros, como um óleo incolor.

^1H -RMN(CDCl_3 ;300MHz): δ 0,91(t; ^3J =6,9; 3H); 1,17(t; ^3J =7,05; 3H); 1,30(m; 5H); 1,47(s; 9H); 1,83(m;4H); 2,03(m;1H); 3,40-3,82(m;3H); 5,30(m;1H).(E-196)

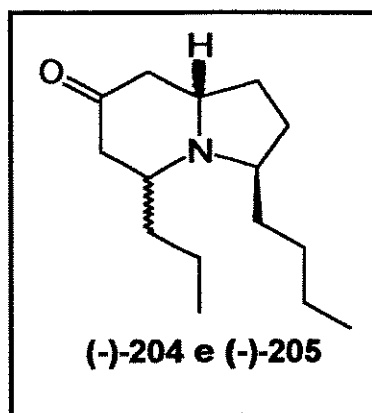
^{13}C -RMN(CDCl_3 ;75,5MHz): δ 14,18; 15,33; 15,65; 22,77; 28,00; 28,46; 28,71; 28,93; 29,44; 30,43; 32,01; 32,39; 33,23; 36,12; 53,43; 57,40; 58,04; 62,25; 62,75; 63,74; 64,47; 79,54; 154,80ppm.(E-197)

I.V.(filme): 2973; 2934; 2872; 1700; 1458; 1385; 1320; 1175; 1105; 1075 cm^{-1} .(E-198)

E. Massa (70eV): m/e 231(12%); 218(4%); 174(33%); 162(12%); 129(20%); 117(70%); 70(33%); 59(100%); 42(23%).

Análise elementar: calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{29}\text{NO}_3$: C-66,42%; H-10,70%; N-5,17%; observado: C-66,22%; H-10,38%; N-4,97%.

3R,5R,9S-Heptaidro-3-n-butil-5-n-propil-indolizidino-7-ona (-)-204 e 3R,5R,9R-heptaidro-3-n-butil-5-n-propil-indolizidino-7-ona (-)-205



A uma solução da cetona α,β -insaturada **202** (0,292g; 2,61mmol) em CH_2Cl_2 (5,0ml), a 0°C e sob atmosfera de argônio, foi adicionada Et_3N (0,73ml; 0,528g; 5,22mmol), seguido da adição gota a gota de TMSOTf (0,76ml; 0,87g; 3,91mmol), destilado imediatamente antes de ser usado. Após agitação por 1 hora a 0°C , trocou-se o banho para -78°C e adicionou-se uma solução do α -etoxicarbamato quiral (0,596g; 2,20mmol), durante um período de 3,0 minutos, seguido da adição

de mais TMSOTf (0,488g; 0,425ml; 2,2mmol), a -78°C . A solução vermelha resultante foi agitada por 1 hora a -78°C , quando adicionou-se uma solução saturada de NaHCO_3 até pH10,0, deixando-se alcançar a temperatura ambiente. A mistura resultante foi agitada vigorosamente a 25°C por 24 horas e extraída com CH_2Cl_2 (3x10,0ml). Os extratos orgânicos combinados foram secados com MgSO_4 e o solvente foi removido sob pressão reduzida, fornecendo 0,514g de material bruto. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica em sílica-gel, usando como eluente uma mistura de n-hexano:AcOEt (70:30). Eluição do primeiro componente forneceu a indolizidinona (-)-**204** (0,260g; 1,097mmol; 50%), como um óleo levemente amarelado, $[\alpha]_D^{25} = -53^\circ$ (c 4,1; CH_2Cl_2). Eluição do segundo componente forneceu a indolizidinona (-)-**205** (0,099g; 0,417mmol; 19%), $[\alpha]_D^{25} = -51^\circ$ (c 6,5; CH_2Cl_2) como um óleo levemente amarelado (ocorre perda de material na coluna cromatográfica).

(3R,5R,9S)-Indolizidinona (-)-204

^1H -RMN(CDCl_3 ;300MHz): δ 0,88(t; $^3J=7,20$; 3H); 0,92(t, $^3J=6,90$; 3H); 1,20-1,65(m; 12H); 1,98-2,22(m; 5H); 2,66(dd; $^3J=6,12$ e 13,05; 1H); 3,03(m; 1H); 3,33(M; 1H); 3,58(qt; $^3J=5,34$; 1H). (E-199)

^{13}C -RMN(CDCl_3 ;75,5MHz): δ 13,87; 14,19; 18,75; 23,16; 28,25; 28,65; 29,70; 35,59; 36,66; 41,19; 44,92; 56,42; 58,08; 58,61; 211,23 ppm. (E-200)

I.V.(filme): 2956; 2871; 1710; 1466; 1210 cm^{-1} . (E-201)

E.Massa (70eV): m/e 237(2%); 194(54%); 180(100%); 152(30%); 110(13%); 68(29%); 41(24%).

3R,5R,9R-Indolizidinona (-)-205

¹H-RMN(CDCl₃;300MHz): δ 0,91(t; ³J=7,10; 3H); 0,94(t; ³J=7,20; 3H); 1,05-1,80(m; 12H); 2,02(m; 2H); 2,20(m; 2H); 2,44(m; 2H); 2,79(m; 2H); 3,32(m; 1H).(E-202)

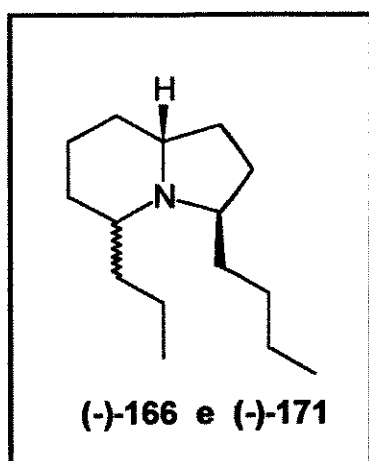
¹³C-RMN(CDCl₃;75,5MHz): δ 14,18; 14,33; 18,32; 22,91; 25,67; 27,15; 29,12; 29,99; 36,36; 45,88; 48,47; 54,95; 57,99; 58,91; 210,40 ppm.(E-203)

I.V.(filme): 2957; 2801; 1721; 1466; 1378; 1346; 1182 cm⁻¹.(E-204)

E.M.(70eV): m/e 237(M⁺;5%); 194(100%); 180(84%); 152(26%); 110(11%); 82(13%); 68(32%); 55(17%); 41(22%).

3R,5R,9R-(-)-Indolizidina 223AB 166 e 3R,5S,9R-(-)-Indolizidina 223AB 171

Procedimento geral para a redução das indolizidinonas (-)-204 e (-)-205



A uma solução da indolizidinona (-)-205 ou (-)-204 (0,092g; 0,388mmol) em EtOH (5ml), foi adicionada a tosildrazina (0,106g; 0,56mmol), a temperatura ambiente. Após 5 horas, colocou-se um banho de gelo e adicionou-se NaBH₄ (0,303g; 9,95mmol) em pequenas porções, durante 1 hora. Após este período, a mistura reacional foi ainda refluxada por mais 3 horas, tratada com solução saturada de NH₄Cl e extraída com CH₂Cl₂ (3x15ml). Os extratos orgânicos combinados foram secados com MgSO₄, filtrados e evaporados sob pressão reduzida.

Purificação por coluna cromatográfica em sílica-gel usando como eluente uma mistura de AcOEt/Et₃N forneceu 0,086g(70%) de (-)-204 [α]_D²⁵= -88° (c; 0,56; MeOH), como um óleo levemente amarelado ou 0,087g de (-)-205 [α]_D²⁵= -8°(c0,56; MeOH), também como um óleo levemente amarelado

3R,5R,9R-(-)-166

¹H-RMN(CDCl₃;300MHz): δ 0,91(t;³J=7,3Hz;3H); 0,93(t;³J=7,0Hz;3H); 1,00-1,98(m;14H); 1,60-1,93(m;6H); 2,36-2,42(m;2H); 3,30(tl;³J=8,7Hz;1H).

E-205

¹³C-RMN(CDCl₃;75,5MHz): δ 14,12; 14,49; 18,96; 22,98; 24,62; 24,95; 26,37; 29,13; 30,03; 30,89; 32,31; 35,83; 56,73; 58,58; 59,15ppm.E-206

3R,5S,9R-(-)-171

^1H -RMN(C_6D_6 ;300MHz): δ 0,97(t; ^3J =6,9Hz;3H); 0,99(t ^3J =6,9Hz;3H); 1,121,70(m;16H); 1,80-2,00(m;4H); 2,75(sl;1H); 2,95(m;1H); 3,25(m;1H).**E-207**

^{13}C -RMN(C_6D_6 ;75,5MHz): δ 14,25; 14,30; 19,60; 20,44; 23,36; 27,21; 28,52; 28,60; 29,28; 35,02; 35,78; 52,32; 54,83; 58,56ppm.**E-208**

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.a.Jager, V.; Schwab, W.; Buss, V.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1981**, *20*, 601;
b.Pierdet, A.; Nédélec, L.; Delaroff, V.; Allais, A.; *Tetrahedron* **1980**, *36*, 1763.
- 2.a.Noorzad, H.M.; Gross, P.H.; *Carbohydride Res.* **1973**, *31*, 229; b.Pasquet, G.;
Boucherot, D.; Pilgrim, W.R.; *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 931; c.Smith, A.B.;
Salvatore, B.A.; Hull, K.G.; Duan, J.J.W.; *Tetrahedron Lett* **1991**, *31*, 4859.
- 3.a.Wang, Y.F.; Izawa, T.; Kobayashi, S.; Ohno, M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1982**,
104, 6455; b.Hamada, Y.; Tanada, Y.; Yokokawa, F.; Shioiri, T.; *Tetrahedron*
Lett. **1991**, *32*, 5983.
- 4.a.Pohland, A.; Sullivan, H.R.; *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 4458; b.ibid, **1955**,
77, 3400.
- 5.Koechel, D.A.; Rankin, G.O.; *J. Med. Chem.* **1978**, *21*, 764; b.Denton, J.J.;
Lawson, V.A.; Neier, W.B. e Turner, R.J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 2050.
- 6.Dimmock, J.R.; Kowal, D.K.; Turner, W.A.; Smith, P.J.; Noble, L.M.;
Pannekoek, W.J.; *J. Pharm. Sci.* **1978**, *67*, 401.
- 7.Greenhill, J.V.; *Chem. Soc. Rev.* **1977**, *6*, 277.
- 8.Maroni, P.; Cazaux, L.; Tisnes, P.; Zambeti, M.; *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1980**, 179.
- 9.Perold, G.W.; von Rieche, F.V.K. ; *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 465.
- 10.Cicchi, S.; Goti, A.; Brandi, A.; Gwarna, A.; De Sarlo, F.; *Tetrahedron Lett.*
1990, *31*, 3351.
- 11.Overly, K.R.; Willians, J.M.; McGarvey, G.J.; *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*,
4573.
- 12.Tamayo, M.L.; Madroñero, R.; Munõz, G.G.; Leipprand, H.; *Chem. Ber.* **1964**,
97, 2234.
- 13.a.Samaddar, A.K.; Konar, S.K.; Nasipuri, D.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*
1983, 1449; b.Barluenga, J.; Olano, B.; Fustero, S.; *J. Org. Chem.* **1985**, *50*,
4052; c.Tramontini, M.; *Synthesis* **1973**, 703; d.Gevorgyan, G.A.; Agababyan,
A.G.; Mndzhoyan, O.L.; *Russian Chem. Rev.* **1985**, *54*, 495.
- 14.Andrisano, R.; Angeloni, A.S.; Marzocchi, S.; *Tetrahedron* **1973**, *29*, 913.
- 15.Yamaguchi, S.; Kabuto, K.; *Bull. Chim. Soc. Jpn.* **1977**, *50*, 3033.
- 16.Angiolini, L.; Gottarelli, G.; *Tetrahedron* **1970**, *26*, 421.
- 17.Lyapova, M.J.; Kurtev, B.J.; *Chem. Ber.* **1969**, *102*, 3739.
- 18.Barluenga, J.; Aguilar, E.; Olano, B.; Fustero, S.; *Synlett* **1990**, 463.
- 19.Lyapova, M.J.; Kurtev, B.J.; *Chem. Ber.* **1971**, *104*, 131.
- 20.McGarvey, G.J.; Willians, J.M.; Hiner, R.N.; Matsubara, Y.; Oh, T.; *J. Am.*
Chem. Soc. **1986**, *108*, 4943.
- 21.Lukes, R.; Bláha, K.; Kovár, J.; *Coll. Czech. Chem. Commun.* **1958**, *23*, 306.
- 22.Beyerman, H.C.; Eveleens, W.; Muller, Y.M.F.; *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas.*
1956, *75*, 63.
- 23.Lukes, R.; Kovár, J.; Bláha, K.; *Coll. Czech. Chem. Commun.* **1956**, *21*, 1475.

- 24.a.Brienne, M.J.; Fouquey, C.; Jacques, J.; *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1969, 2395;
b.Fouquey, C.; Jacques, J.; Angiolini, L.; Tramontini, M.; *Tetrahedron* 1974, 30, 2801.
- 25.Hamano, H.; Okuda, S.; *Chem. Pharm. Bull.* 1974, 22, 1348.
- 26.Boiko, I.P.; Malina, Y.F.; Zhuk, O.I.; Samitov, Y.Y.; Unkovskii, B.V.; *Zh. Organ. Khim.* 1976, 12, 80.
- 27.Narasaka, K.; Yamazaki, S.; Ukaji, Y.; *Chem. Lett.* 1985, 1177.
- 28.Narasaka, K.; Ukaji, Y.; Yamazaki, S.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1986, 59, 525.
- 29.a.Cavalla, J.F.; Marshall, J.P.; Selway, R.A.; *J. Med. Chem.* 1964, 7, 716;
b.Magarian, R.A.; Sorenson, W.G.; *J. Med. Chem.* 1976, 19, 186.
- 30.a.Chawla, H.P.S.; Gautam, B.C.; Kapil, R.S.; Anand, N.; Patnaik, G.K.; Vohra, M.M.; Shrivastava, O.P.; *J. Med. Chem.* 1970, 13, 480; b.Tambor, J.; Wildi, F.; *Ber.* 1898, 31, 349.
- 31.House, H.O.; Czuba, L.; Gall, M.; Olmstead, H.D., *J. Org. Chem.* 1969, 34, 2324.
- 32.a.Wada, M.; Aiura, H.; Akiba, K.Y.; *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 3377;
b.Matsumura, Y.; Fujiwara, J.; Maruoka, K.; Yamamoto, H.; *J. Am. Chem. Soc.* 1983, 105, 6312; c.Ojima, I.; Inaba, S.; Yoshida, K.; *Tetrahedron Lett.* 1977, 3643.
- 33.a.Cazeau, P.; Moulines, F.; Laporte, O.; Duboudin, F.; *J. Organomet. Chem.* 1980, 201, C-9; b.Heathcock, C. H.; Buse, C.T.; Kleschick, N. A.; Pirrung, M. C.; Sohn, J. E.; Lampe, J.; *J. Org. Chem.* 1980, 45, 1066.
- 34.a.Norton, D. G.; Haury, V. E.; Davis, F. C.; Mitchell, L. J.; Ballard, S.A.; *J. Org. Chem.* 1954, 19, 1054; b.Nasiruddin, E. W.; Lattif, M.; *Chem. Ind. (London)* 1969, 51; c.Echevarria, A; Miller, J.; Nascimento, M. G.; *Mag. Res. Chem.* 1985, 23, 809.
- 35.Russowsky, D.; Tese de Mestrado - IQ - UNICAMP - 1989.
- 36.a.Pilli, R.A.; Russowsky, D.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1987, 1953;
b. Pilli, R.A.; Dias, L.C.; 41^a Reunião Anual da SBPC - 1989; Livro de Resumos: 100-D.2.3.
- 37.Cromwell, N.H.; *Chem. Rev.* 1946, 38, 83;
- 38.a.Cromwell, N.H.; Wiles, Q.T.; Schroeder, O.C.; *J. Am. Chem. Soc.* 1942, 64, 2432; b.Snyder, H.R.; Kornberg, H.A.; Romig, J.R.; *J. Am. Chem. Soc.* 1939, 61, 3556.
- 39.Hill, G.A.; Braman, G.M.; *Org. Synt. Coll. Vol. I*, 81, 1941, Wiley, New York.
- 40.Oare, D.A.; Henderson, M.A.; Sanner, M.A.; Heathcock, C.H.; *J. Org. Chem.* 1990, 55, 132.
- 41.a.Ingham, C.F.; Westropp, R.A.M.; Reynolds, G.D.; Thorpe, W.D.; *Aust. J. Chem.* 1975, 28, 2499; b.Ramirez, F.; Dershowitz, S.; *J. Org. Chem.* 1957, 22, 41.
- 42.Tramontini, M.; *Synthesis* 1982, 605.

43. Brown, H.C.; Krishnamurthy, S.; *Tetrahedron* **1979**, *35*, 567.
44. a. Pilli, R.A.; Russowsky, D.; *Supl. Ciência e Cultura* **1988**, *40*, 502; b. Pilli, R.A.; Russowsky, D.; Livotto, P.R.; 3rd BMOS; Livro de Resumos: PS.3.22.
45. Pilli, R.A.; Russowsky, D.; Dias, L.C.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1990**, 1213.
46. Pilli, R.A.; Dias, L.C.; 13a. Reunião Anual SBQ - 1990; Livro de Resumos: QO-057.
47. Pilli, R.A.; Dias, L.C.; 4th BMOS - 1990; Livro de Resumos: P-071.
48. Gensler, W.J.; Johnson, F.; Sloan, A.D.B.; *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 6074.
49. Nakata, T.; Tani, Y.; Oishi, T.; Hatozaki, M.; *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, *32*(4), 1411.
50. Ito, Y.; Yamaguchi, M.; *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5385.
51. Pilli, R.A.; Russowsky, D.; Dias, L.C.; Fifth IUPAC - Symposium on Organometallic Chemistry - Florence - Italy - 1989; Livro de Resumos: PS1-17.
52. Jager, V.; Buss, V.; *Liebigs Ann. Chem.* **1980**, 101.
53. a. Breitmaier, E.; Voelter, W. in "*Carbon-13-NMR Spectroscopy*", Ed. H.F. Hebel, VHC Verlagsgesellschaft mbh, Weinheim, Germany, 1987; b. Giel, V.M.S.; Gerald, C.F.G.C. in "*Ressonância Magnética Nuclear*", Ed. Fundação Calouste Gulbenkian, Lisboa, 1987.
54. Narasaka, K.; Pai, F.C.; *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2233.
55. Hamaro, H.; Okuda, S.; *Chem. Pharm. Bull.* **1974**, *22*, 1348.
56. a. Vencato, I.; Mascarenhas, Y.P.; Pilli, R.A.; Dias, L.C.; *J. Braz. Chem. Soc.* **1991**, *2*, 93; b. Vencato, I.; Mascarenhas, Y.P.; Pilli, R.A.; Dias, L.C.; 13a. Reunião Anual da SBQ - 1990; Livro de Resumos: FQ-098.
57. a. Hellmann, H.; *Angew. Chem.* **1957**, *69*, 463; b. Hiemstra, H.; Speckamp, W.N.; *Comprehensive Organic Synthesis*, vol. 2, parte 2, cap. 4.5, 1047 - 1082, 1a. Ed., 1991, Pergamon Press; c. Overman, L.E.; Ricca, D.J.; *Comprehensive Organic Synthesis*, vol. 2, parte 2, cap. 4.4, 1007-1046, 1a. Ed. 1991, Pergamon Press.
58. a. Zaugg, H.E.; *Synthesis* **1970**, 49; b. *ibid* **1984**, 85; c. *ibid* **1984**, 181.
59. a. Shono, T.; *Tetrahedron* **1984**, *40*, 811; b. Martin, S.F.; Corbett, J.W.; *Synthesis* **1992**, 55; c. Fodor, G.; Dharanipragada, K.; *Natural Product Reports* **1990**, *7*(6), 539.
60. a. Speckamp, W.N.; Hiemstra, H.; *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4367; b. Speckamp, W.N.; *Rec. Trav. chim. Pays-Bas* **1981**, *100*(10), 345; c. Esch, P.M.; Boska, I.M.; Hiemstra, H.; de Boer, R.F.; Speckamp, W.N.; *Tetrahedron* **1991**, *47*, 4039.
61. a. Wurthwein, E.U.; Kupfer, R.; Kaliba, C.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 252; b. Lamatsch, B.; Seebach, D.; Ha, T.K.; *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 1095.
62. Yamamoto, Y.; Nakada, T.; Nemoto, H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 121.

- 63.a.Kupfer, P.; Meier, S.; Wurthwein, E.U.; *Synthesis* **1984**, 688; b.Krow, G.R., Pyun, C.; Leitz, C.; Marakowski, J.; *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 2449.
- 64.a.Belleau, B.; *Can. J. Chem.* **1957**, 35, 663; b.Boekelheide, V.; Muller, M.; Jack, J.; Grossnickle, T.T.; Chang, M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 3955.
- 65.Grob, C.A.; *Angew. Chem.* **1969**, 81, 543.
- 66.Zaugg, H.E.; Martin, W.B.; *Org. React.* **1965**, 14, 52.
- 67.Malmberg, M.; Nyberg, K.; *Acta Chem. Scand.* **1981**, B35, 411.
- 68.Clauss, K.; Grimm, D.; Prossel, G.; *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1974**, 539.
- 69.Wijnberg, J.B.P.A.; de Boer, J.J.J.; Speckamp, W.N.; *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **1978**, 97, 227.
- 70.a.Shono, T.; Terauchi, J.; Ohki, Y.; Matsumura, Y.; *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 6385; b.Shono, T.; Matsumura, Y.; Tsubata, K.; Sugihara, Y.; Yamane, S.; Kanazawa, T.; Aoki, T.; *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 6697.
71. Schoemaker, H.E.; Boer-Terpstra, T.; Dijkink, J.; Speckamp, W.N.; *Tetrahedron* **1980**, 36, 143.
- 72.a.Brown, D.S.; Charreau, P.; Hansson, T.; Ley, S.V.; *Tetrahedron* **1991**, 47, 1311; b.Polniaszek, R.P.; Belmont, S.E.; Alvarez, R.; *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 215.
- 73.a.Danishefsky, S.; Guingant, A.; Prisbylla, M.; *Tetrahedron Lett.* **1980**, 2033; b.Mooiweer, H.H.; Ettema, K.W.A.; Hiemstra, H.; Speckamp, W.N.; *Tetrahedron* **1990**, 46, 2991.
- 74.Shono, T.; Hamaguchi, H.; Matsumura, Y.; *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 4264.
- 75.Thaning, M.; Wistrand, L.G.; *Helv. Chim. Acta* **1986**, 69, 1711.
- 76.a.Thaning, M.; Wistrand, L.G.; *Acta Chem. Scand.* **1989**, 43, 290; b. Thaning, M.; Wistrand, L.G.; *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1406.
- 77.a.Skrinjar, M.; Wistrand, L.G.; *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 1775; b.Ludwig, C.; Wistrand, L.G.; *Acta Chem. Scand.* **1990**, 44, 707.
- 78.a.Hubert, J.C.; Wijnberg, J.B.P.A.; Speckamp, W.N.; *Tetrahedron* **1975**, 31, 1437; b.Winterfeldt, E.; *Synthesis* **1975**, 617.
- 79.Fisher, M.J.; Overman, L.E.; *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1447.
- 80.Mylius, E.; *Archiv. Pharm.* **1892**, 201, 97.
- 81.Kolesnikow, D.G.; Schwarstmann, A.G.; *Zh. Obshch. Khim. (URSS)* **1939**, 9, 2156; *C.A.* **1940**, 34, 4072.
- 82.Marion, L.; *Can. J. Research* **1945**, B23, 165
- 83.Marion, L.; Lavigne, R.; Lemay, L.; *Can. J. Chem.* **1951**, 29, 347;
- 84.a.Beyerman, H.C.; Eveleens, W.; Muller, Y.M.F.; *Rec. Trav. chim. Pays-Bas* **1956**, 75, 63; b.Liguori, A.; Ottana, R.; Romeo, G.; Sindona, G.; Uccella, N.; *Chem. Ber.* **1989**, 122, 2019.
- 85.Schopf, C.; Dummer, G.; Wust, W.; *Liebs. Ann. Chem. Bd* **1959**, 626, 134.

- 86.a.Franck, B.; *Chem. Ber.* 1960, 93, 2360; b. Durant, A.; Hootelé, C.; *Can. J. Chem.* 1992, 70, 2722; c.Uyehara, T.; Chiba, N.; Suzuki, I.; Yamamoto, Y.; *Tetrahedron Lett.* 1991, 32, 4371.
- 87.a.Schopf, C.; Unger, R.; *Experientia* 1952, 12, 19; b.Bieganowska, S.; Soczewinski, E.; Bieganowska, M.; *Chromatographia* 1977, 10, 240.
- 88.Gupta, R.N.; Spencer, I.D.; *Chem. Comm.* 1966, 24, 893.
- 89.Gupta, R.N.; Spencer, I.D.; *Can. J. Chem.* 1967, 45, 1275.
- 90.Leete, E.; Chedekel, M.R.; *Phytochemistry* 1972, 11, 2751.
- 91.Korzan, P.; Gilbertson, T.J.; *Phytochemistry* 1974, 13, 435.
- 92.Gerders, H.J.; Leistner, E.; *Phytochemistry* 1979, 18, 771.
- 93.a.Tufariello, J.J.; *Acc. Chem. Res.* 1979, 396; b.Tufariello, J.J.; Ali, S.A.; *Tetrahedron Lett.* 1978, 4647.
- 94.Shono, T.; Matsumura, Y.; Tsubata, K.; *J. Am. Chem. Soc.* 1981, 103, 1172.
- 95.Tirel, P.J.; Vaultier, M.; Carrié, R.; *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 1947.
- 96.Ozawa, N.; Nakajima, S.; Zaoya, K.; *Heterocycles* 1991, 32, 889.
- 97.Wakabayashi, T.; Watanabe, K.; Kato, Y.; Saito, M.; *Chem. Lett.* 1977, 223.
- 98.a.Wanner, K.T.; Kartner, A.; *Heterocycles* 1987, 26, 921; b.Wanner, K.T.; Kartner, A.; Wadenstorfer, E.; *Heterocycles* 1988, 27, 2549.
- 99.Pyne, S.G.; Bloem, P.; Chapman, S.L.; Dixon, C.E.; Griffith, R.; *J. Org. Chem.* 1990, 55, 1086.
- 100.a.Olah, G.A.; Fung, A.P.; *Synthesis* 1979, 537; b.Scott, P.T.; Pearson, D.E.; Bircher, L.J.; *J. Org. Chem.* 1954, 19, 1815.
- 101.a.Itoh, M.; Hagiwara, D.; Kamiya, T.; *Tetrahedron Lett.* 1975, 4393; b.Giovannini, A.; Savoia, D.; Ronchi, A.U.; *J. Org. Chem.* 1989, 54, 228.
- 102.Savoia, D.; Concialini, V.; Roffia, S.; Tarsi, L.; *J. Org. Chem.* 1991, 56, 1822.
- 103.a.Fukuyama, T.; Yang, L.; Ajeck, R.L.; Sachleben, R.A.; *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 3712; b.Olah, G.A.; Narang, S.C.; Gupta, B.G.B.; Malhotra, R.; *J. Org. Chem.* 1979, 44, 1247; c.Carpino, L.A.; *J. Am. Chem. Soc.* 1957, 79, 98.
- 104.a.Mander, L.N.; Sethi, S.P.; *Tetrahedron Lett.* 1983, 24, 5425; b.Children, M.E.; Weber, W.P.; *J. Org. Chem.* 1976, 41, 3486.
- 105.Flynn, D.L.; Zelle, R.E.; Grieco, P.A.; *J. Org. Chem.* 1983, 48, 2424.
- 106.Danishefsky, S.; Guingaut, A.; Prisbylla, M.; *Tetrahedron Lett.* 1980, 21, 2033.
- 107.Okano, K.; Morimoto, T.; Sekiya, M.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1984, 883.
- 108.Pilli, R.A.; Dias, L.C.; 14a. Reunião Anual SBQ - 1991; Livro de Resumos: QO-006
- 109.Weinreb, S.M.; Scola, P.M.; *Chem. Rev.* 1989, 89, 1525.
- 110.Ben-Ishai, D.; Hirsch, S.; *Tetrahedron Lett.* 1983, 24, 955.
- 111.a.Altman, J.; Moshberg, R.; Ben-Ishai, D.; *Tetrahedron Lett.* 1975, 3737; b.Ben-Ishai, D.; Hirsch, S.; *Tetrahedron* 1988, 44, 5441.

112. Schmidt, R.R.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1969, 8, 602.
113. Wanner, K.T.; Hofner, G.; *Tetrahedron* 1991, 47, 1895.
114. a. Hootelé, C.; Halin, F.; Thomas, S.; *Tetrahedron* 1985, 41, 5563;
b. Mancuso, V.; Hootelé, C.; *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 5917.
115. a. Nonato, M.C.; Mascarenhas, Y.P.; Pilli, R.A.; Russowsky, D.; Dias, L.C.; Hase, Y.; XII Reunião Da Sociedade Brasileira de Cristalografia - 1992- São Paulo, SP, Livro de Resumos: P5; b. Nonato, M.C.; Tese de Mestrado -1993- Instituto de Física e Química de São Carlos.
116. Moore, M.L.; *Org. React.* 1949, 5, 301.
117. a. Borch, R.F.; Hassid, A.I.; *J. Org. Chem.* 1972, 37, 1673; b. Sondengam, B.L.; Hémo, J.H.; Charles, G.; *Tetrahedron Lett.* 1973, 261.
118. Pilli, R.A.; Dias, L.C.; *Synthetic Commun.* 1991, 21, 2213.
119. a. Grundon, M.F.; *Natural Product Reports* 1985, 235; b. Michael, J.P.; *Natural Product Reports* 1990, 485.
120. a. Slosse, P. Hootelé, C.; *Tetrahedron Lett.* 1978, 399. b. ibid, 1979, 4587.
121. Slosse, P.; Hootelé, C.; *Tetrahedron* 1981, 22, 4287.
122. a. King, F.D.; *Tetrahedron Lett.* 1983, 24, 3281; b. King, F.D.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* 1986, 447.
123. Comins, D.L.; LaMunyon, D.H.; *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 5053.
124. Gelas-Mialhe, Y.; Gramain, J.C.; Louvet, A.; Remuson, R.; *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 73.
125. Comins, D.L.; LaMunyon, D.H.; *J. Org. Chem.* 1992, 57, 5807.
126. Allinger, N. L. e Burket, U.; "Molecular Mechanics", Washington, D.C. : ACS, 1987- (ACS monography : 177)
127. Quick, J.; Meltz, C.; *J. Org. Chem.* 1979, 44, 573.
128. a. Comins, D.L.; Brown, J.D.; *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 4549; b. Comins, D.L.; Weglarz, M.A.; O'Connor, S.; *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 1751
129. Pilli, R.A.; Dias, L.C.; Maldaner, A.O.; *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 2729.
130. Blomster, R.N.; Schawarting, A.E.; Bobbit, J.M.; *Lloydia* 1964, 27, 15.
131. a. Golebiewski, W.M.; Wróbel, J.T.; *The Alkaloids*, Vol. 18, cap. 4, 263 e referências citadas, R.G.A. Rodrigo, Ed. Academic, New York, 1981;
b. Matsunaga, T.; Kawasaki, I.; Kaneko, T.; *Tetrahedron Lett.* 1967, 2471.
132. Ferris, J.P.; *J. Org. Chem.* 1962, 27, 2985.
133. Fuji, K.; Yamada, T.; Fujita, E.; Murata, H.; *Chem. Pharm. Bull.* 1978, 26, 2515.
134. Lauterbur, P.C.; *J. Am. Chem. Soc.* 1961, 83, 1846.
135. Rother, A.; Schwarting, A.E.; *Lloydia* 1975, 38, 477.
136. Iida, H.; Tanaka, M.; Kibayashi, C.; *J. Org. Chem.* 1984, 49, 1909.
137. Takano, S.; Shishido, K.; *Chem. Pharm. Bull.* 1984, 32, 3892.
138. Narasaka, K.; Yamazaki, S.; Ukaji, Y.; *Chem. Lett.* 1985, 1177.
139. Hoffmann, R.W.; Endesfelder, A.; *Liebigs. Ann. Chem.* 1986, 1823.

140. Brown, J.D.; Foley, M.A.; Comins, D.L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7445.
141. a. Hanaoka, M.; Ogawa, N.; Shimizu, K.; Arata, Y.; *Chem. Pharm. Bull.* **1975**, *23*, 1573. b. Tufariello, J.J.; Gatrone, R.C.; *Tetrahedron Lett.* **1978**, 2753.
142. Golebiewski, W.M.; *Org. Mass. Spectrometry* **1982**, *17*, 601.
143. Pilli, R.A.; LDias, L.C.; Alves, C.F.; 15a Reunião Anual da SBQ - 1992- Livro de Resumos: QO-068.
144. a. Daly, J.W.; Brown, G.B.; Dwumah, M.M.; *Toxicon* **1978**, *16*, 163; b. Dwumah, M.M.; Daly, J.W.; *Toxicon* **1978**, *16*, 189.
145. Tokuyama, T.; Daly, J.W.; Highet, R.J.; *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1183.
146. Daly, J.W.; Spande, T.F.; Whittaker, N.; Highet, R.J.; Feigl, D.; Nishimori, N.; Tokuyama, T.; Myers, C.W.; *Journal of Natural Products* **1986**, *49*, 265.
147. Daly, J.W.; Myers, C.W.; *Science* **1967**, *156*, 970.
148. a. Daly, J.W.; Witkop, B.; Tokuyama, T.; Nishikawa, T.; Karle, I.L.; *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 1128; b. Daly, J.W.; Tokuyama, T.; Fujiwara, T.; Highet, R.J.; Karle, I.L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 830.
149. Tokuyama, T.; Nishimori, N.; Karle, I.L.; Edwards, M.W.; Daly, J.W.; *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3453.
150. Spande, Th.F.; Daly, J.W.; Hart, D.J.; Tsai, Y.M.; MacDonald, T.L.; *Experientia* **1981**, *37*, 1242.
151. Royer, J.; Husson, H.P.; *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1515.
152. MacDonald, T.L.; *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 193.
153. a. Hart, D.J.; Tsai, Y.-M.; *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4403; b. Stevens, R.V.; Lee, A.W.M.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 103.
154. a. Iida, H.; Watanabe, Y.; Kibayashi, C.; *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5534; b. Watanabe, Y.; Iida, H.; Kibayashi, C.; *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4088.
155. Brandi, A.; Cordero, F.; Querci, C.; *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1748.
156. Edwards, O.E.; Greaves, A.M.; Sy, W.-W.; *Can. J. Chem.* **1988**, *66*, 1163.
157. Machinaga, N.; Kibayashi, C.; *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5178.
158. Taber, D.F.; Dekker, P.B.; Silverberg, L.J.; *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5990.
159. Drage, J.S.; Earl, R.A.; Vollhardt, K.P.C.; *J. Heterocycl. Chem.* **1982**, *19*, 701.
160. a. Melching, K.H.; Hiemstra, H.; Klaver, W.J.; Speckamp, W.N.; *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4799; b. Esch, P.M.; Hiemstra, H.; Klaver, W.J.; Speckamp, W.N.; *Heterocycles* **1987**, *26*, 75.
161. Silverman, R.B.; Levy, M.A.; *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 815.
162. Saijo, S.; Wada, M.; Himizu, J.; Ishida, A.; *Chem. Pharm. Bull.* **1980**, *28*, 1449.
163. a. Thottathil, K.; Moniot, J.L.; Mueller, R.H.; Wong, M.K.Y.; Kissick, T.P.; *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3140; b. Provot, O.; Célrier, J.P.; Petit, H.; Lhommet, G.; *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2163.

- 164.a.Lipshutz, B.H.; Wilhelm, R.S.; Kozlowski, J.A.; Parker, D.; *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3928; b.Lipshutz, B.H.; *Synlett* **1990**, 119.
- 165.Rosset, S.; Célérier, J.P.; Lhommet, G.; *Tetrahedron Lett.* **1991**, *33*, 7521.
- 166.Holmer, A.B.; Smith, A.L.; Williams, S.F.; *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1393.
- 167.a.Normant, J.F.; Villieras, J.; Scott, F.; *Tetrahedron Lett.* **1977**, 3263; b.House, H.O.; Chu, C.Y.; Wilkies, J.M.; Umen, M.J.; *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1460.
- 168.Lipshutz, B.H.; Koerner, M.; Parker, D.A.; *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 945.
- 169.a.Copenhaver, J.E.; Whaley, A.M.; *Org. Synth. Coll. Vol. I*, 142, **1942**, Wiley, New York; b.Luche, J.L.; Damiano, J.C.; *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7927.
- 170.Watson, S.C.; Easthan, J.F.; *J. Organomet. Chem.* **1967**, *9*, 165.
- 171.Johnson, C.R.; Dutra, G.A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7783.
- 172.Collman, J.P.; Hegedus, L.S.; Norton, J.R.; Finke, R.G.; in *"Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry"*, Mill Valley, CA, **1987**.
- 173.Cordero, F.M.; Brandi, A.; Querci, C.; Goti, A.; De Saulo, F.; Guama, A.; *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1762.

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

INSTITUTO DE QUÍMICA

*Este exemplar corresponde a redação final da Tese, defendida
m LUIZ CARLOS DIAS, e aprovada pela Comissão Julgadora*

Carol Hill
p/ Prof. Dr. Ronaldo Aloise Pilli
ORIENTADOR

**"DIASTEREOOSSELETIVIDADE 1,3 NA REDUÇÃO
DE β -AMINOCETONAS ACÍCLICAS.
APLICAÇÃO DE ÍONS N-ACILIMÍNIO NA
SÍNTESE DE ALCALÓIDES PIPERIDÍNICOS,
QUINOLIZIDÍNICOS E INDOLIZIDÍNICOS"**

LUIZ CARLOS DIAS
Tese de Doutorado

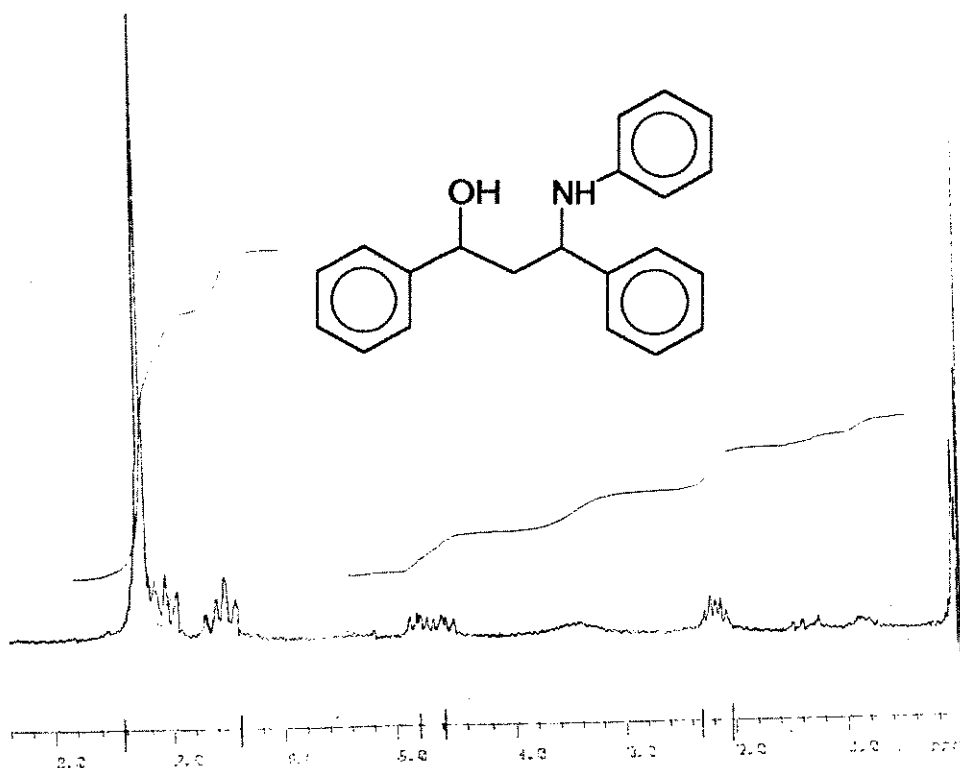
011.000.83552

Orientador: Prof. Dr. Ronaldo A. Pilli

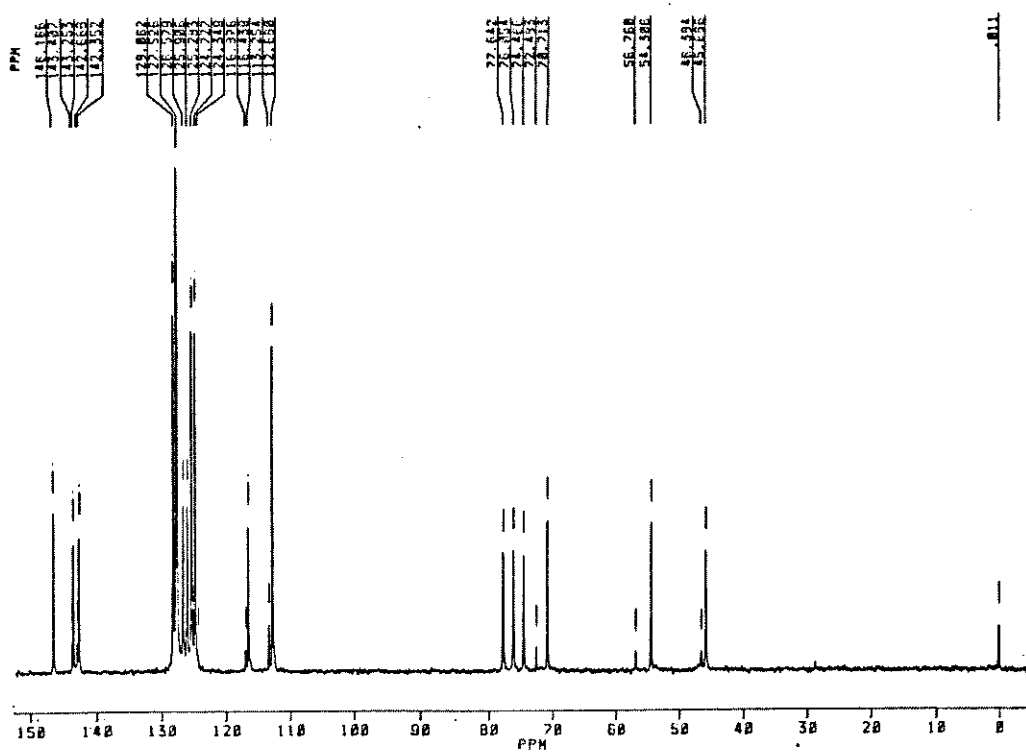
VOLUME II

ESPECTROS

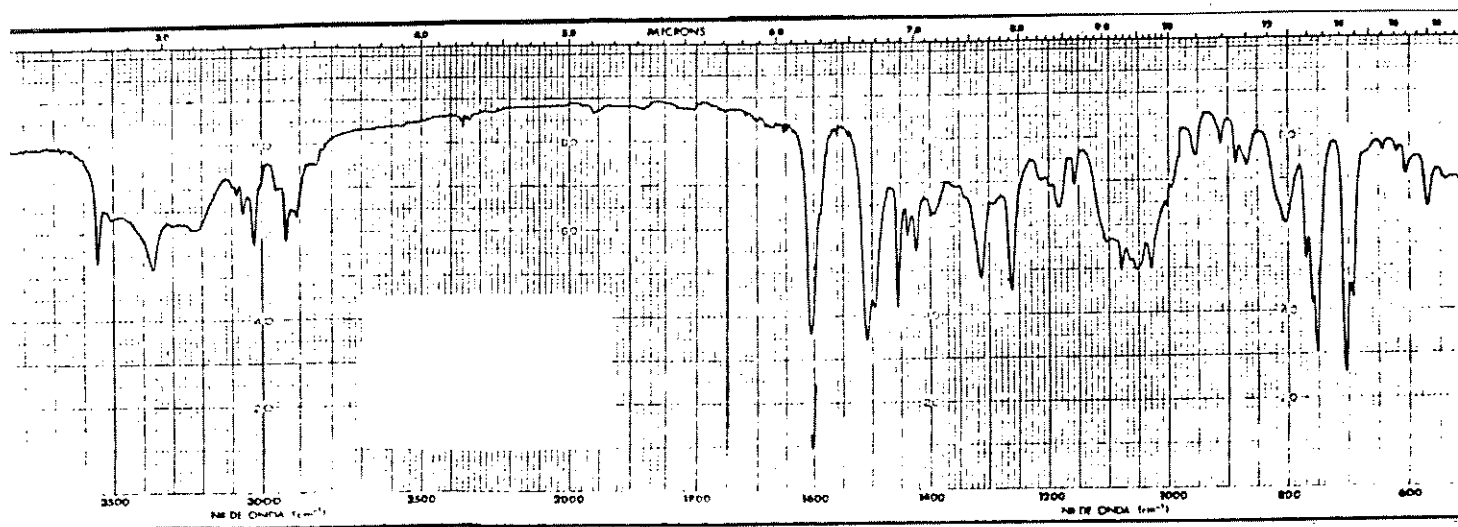
CAPÍTULO I



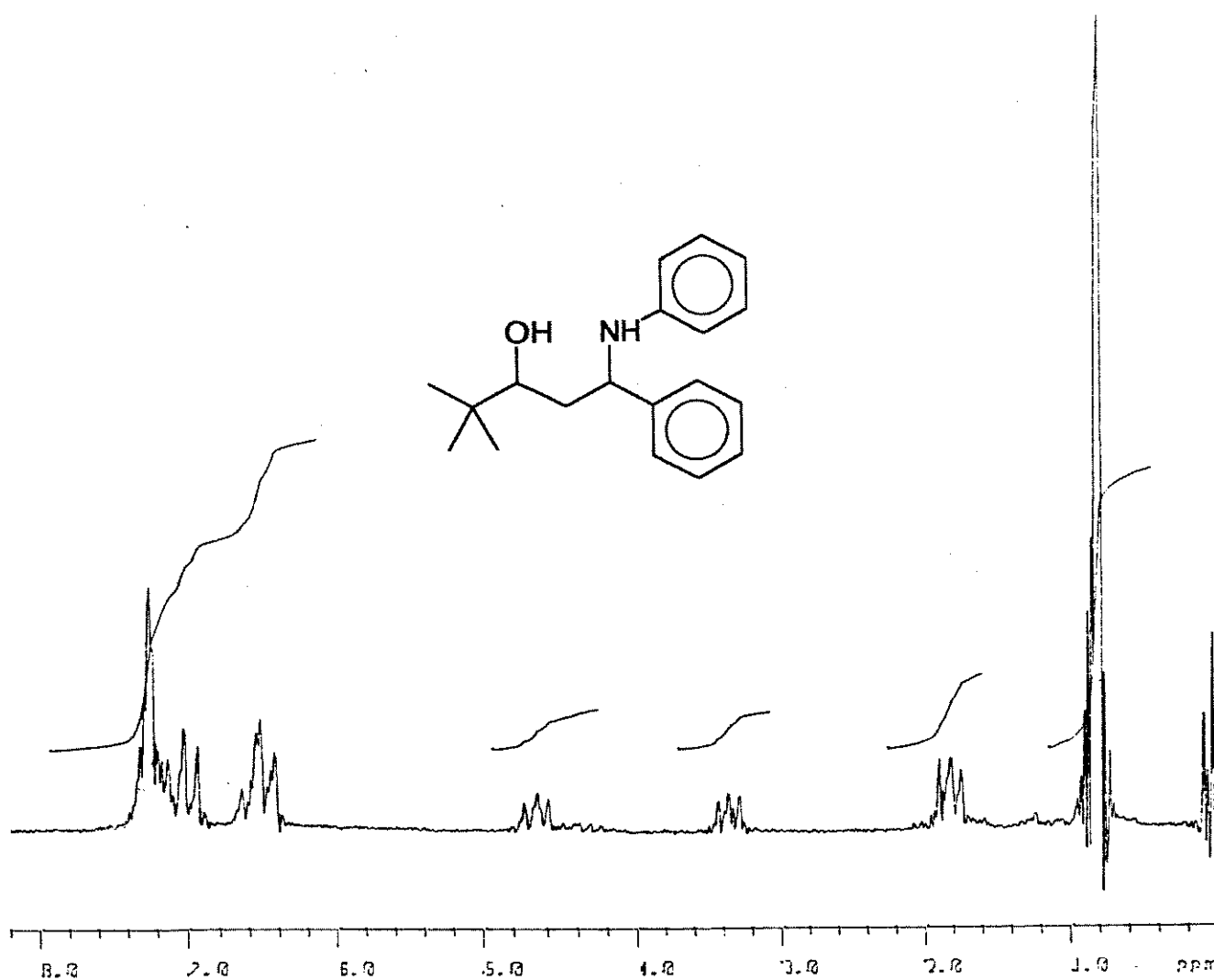
(E-1) - ¹H-RMN(CDCl₃;80MHz) - (+/-)-2.1 e (+/-)-3.1



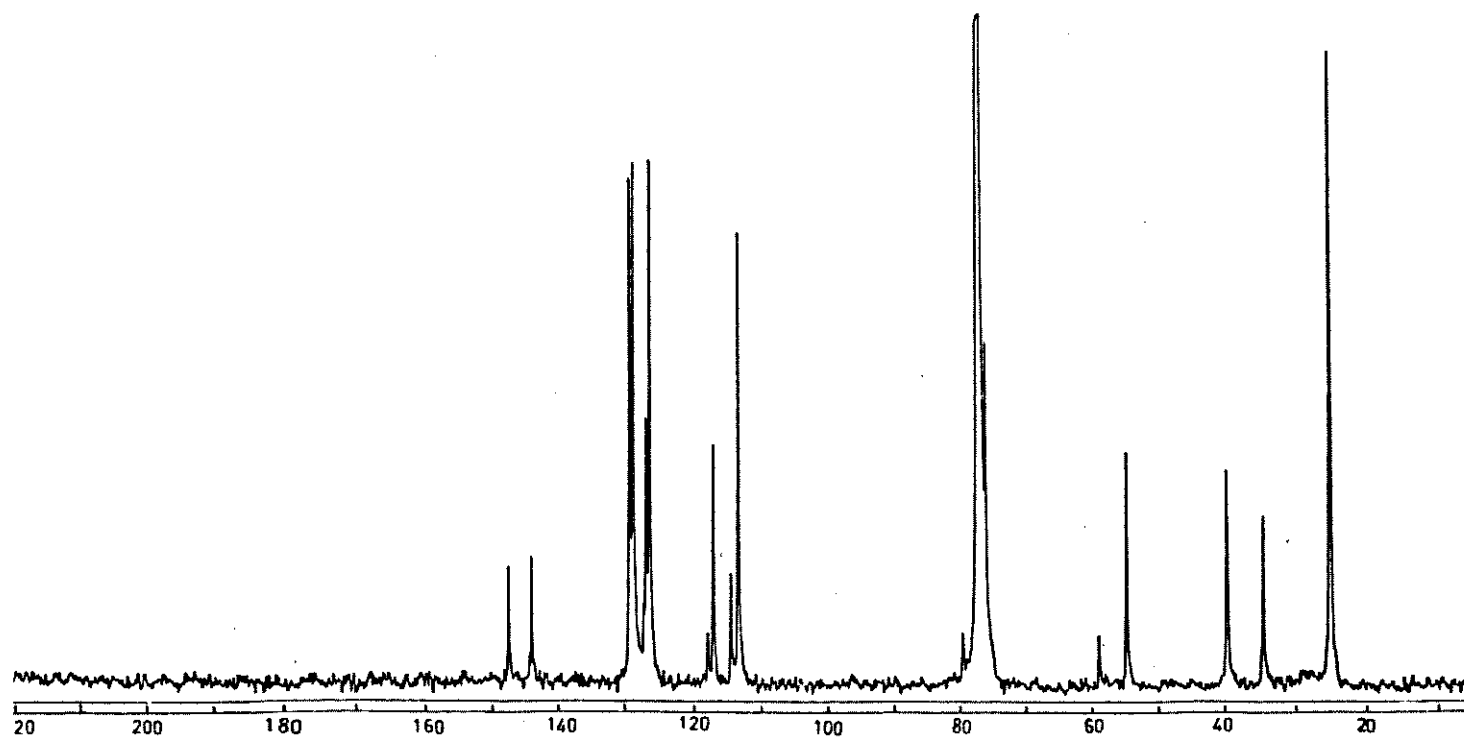
(E-2) - ¹³C-RMN(CHCl₃;25,2MHz) - (+/-)-2.1 e (+/-)-3.1



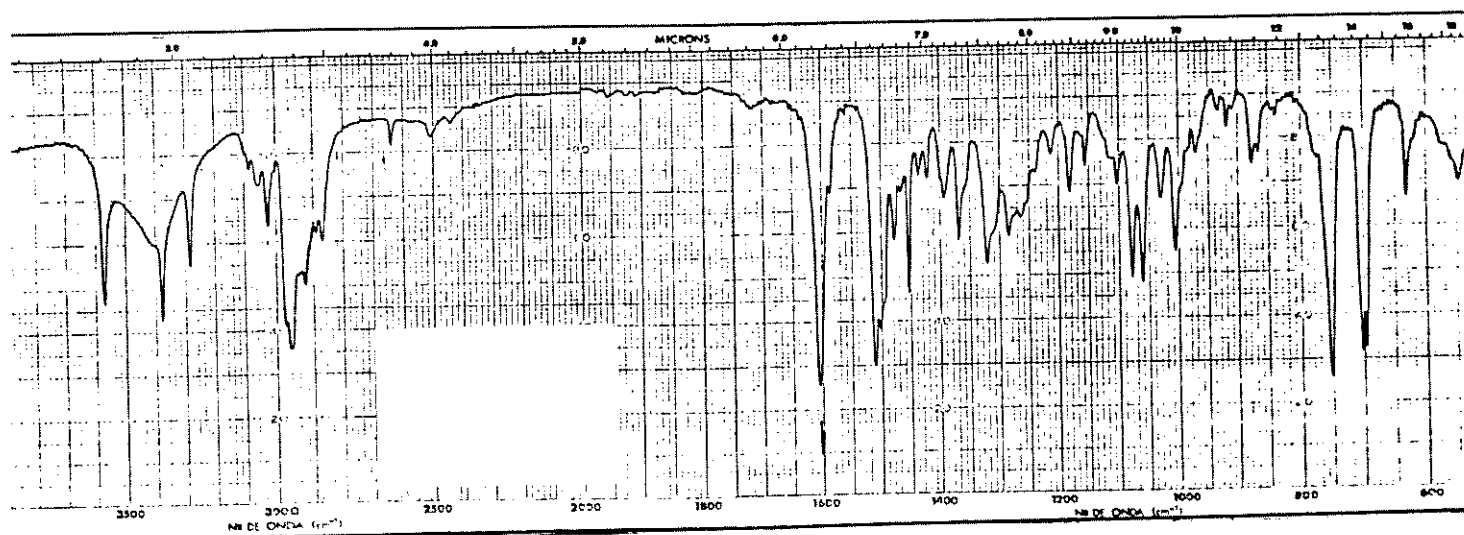
(E-3) - I.V. (KBr) - (+/-)-2.1 e (+/-)-3.1



(E-4) - ¹H-RMN(CDCl₃/D₂O;80MHz) - (+/-)-2.2 e (+/-)-3.2



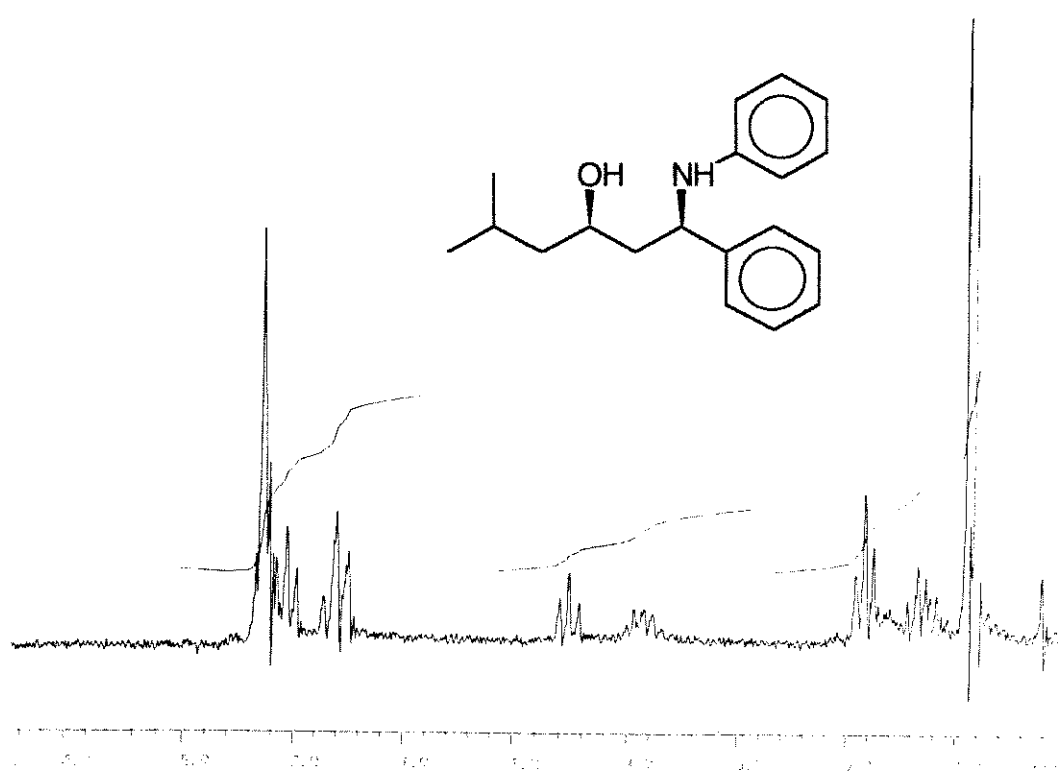
(E-5) - ^{13}C -RMN(CHCl_3 ;25,2MHz) - (+/-)-2.2 e (+/-)-3.2



(E-6) - I.V. (KBr) - (+/-)-2.2 e (+/-)-3.2



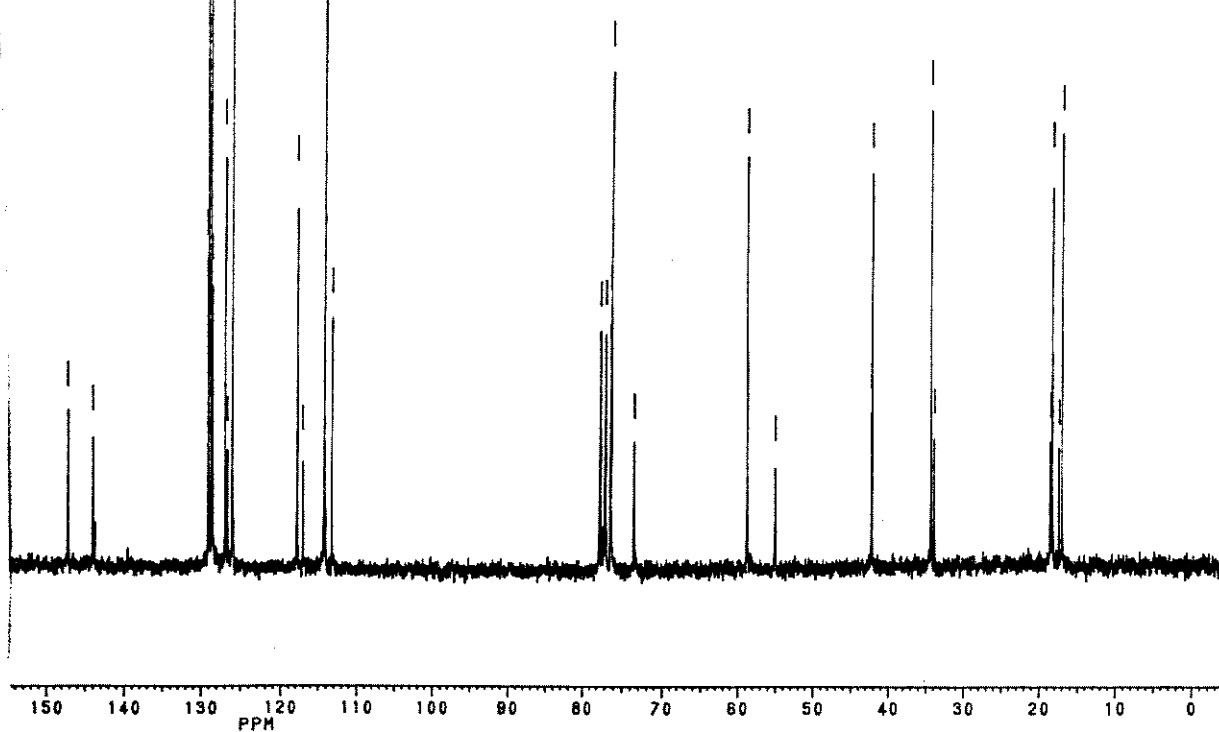
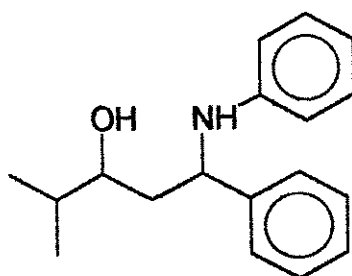
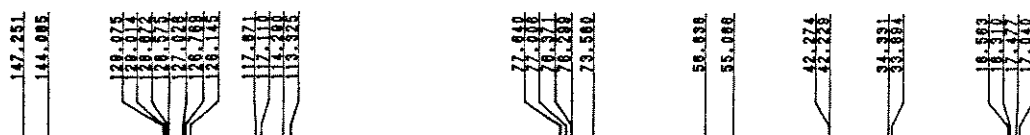
(E-7) - ¹³C-RMN(CDCl₃;50,3MHz) - (+/-)-2.3 e (+/-)-3.3



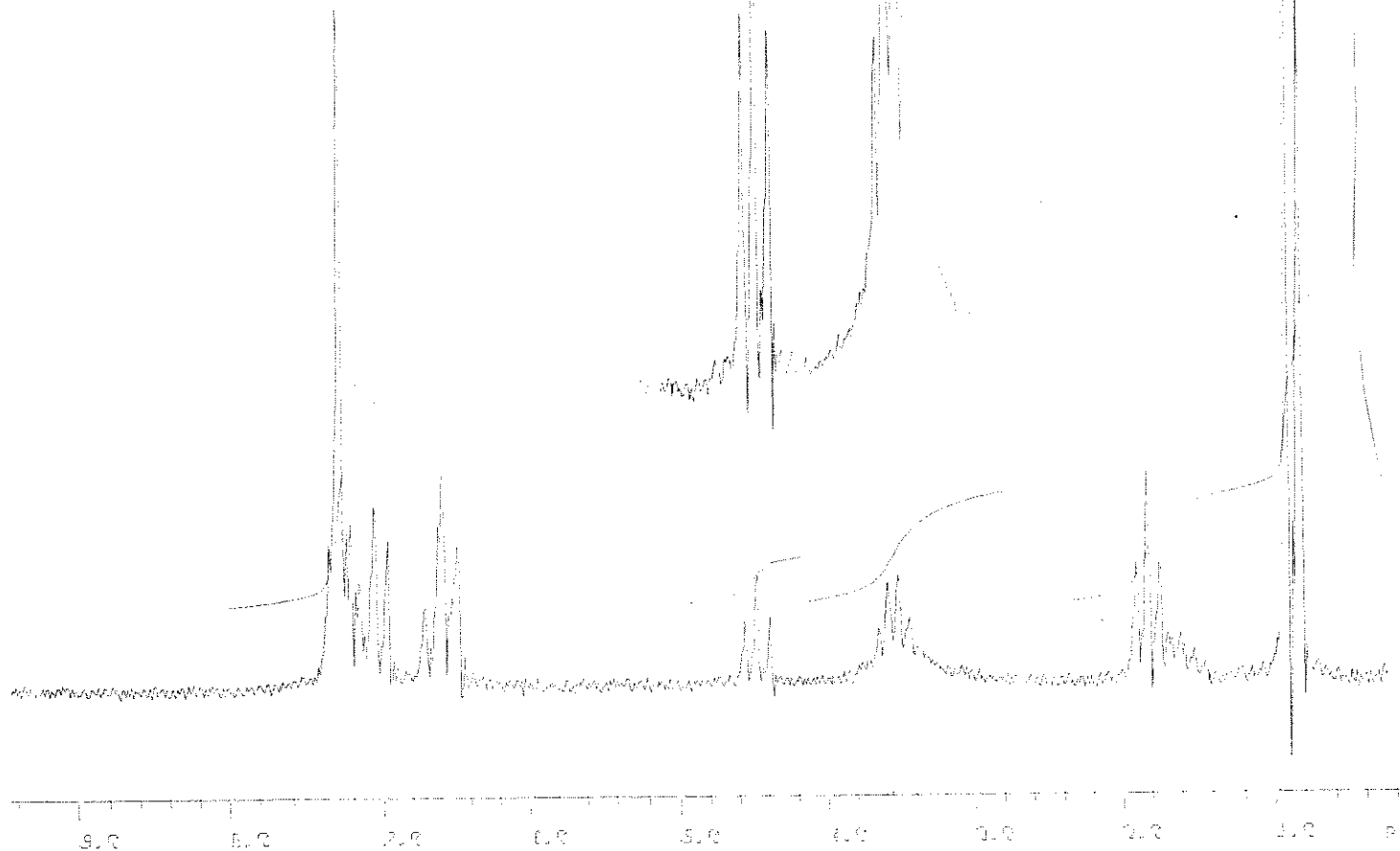
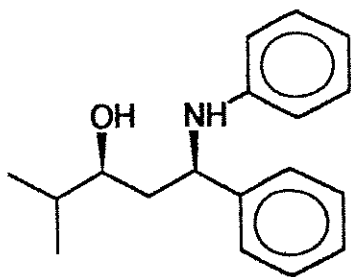
(E-8) - ¹H-RMN(CDCl₃/D₂O;300MHz) - (+/-)-2.3(SYN)



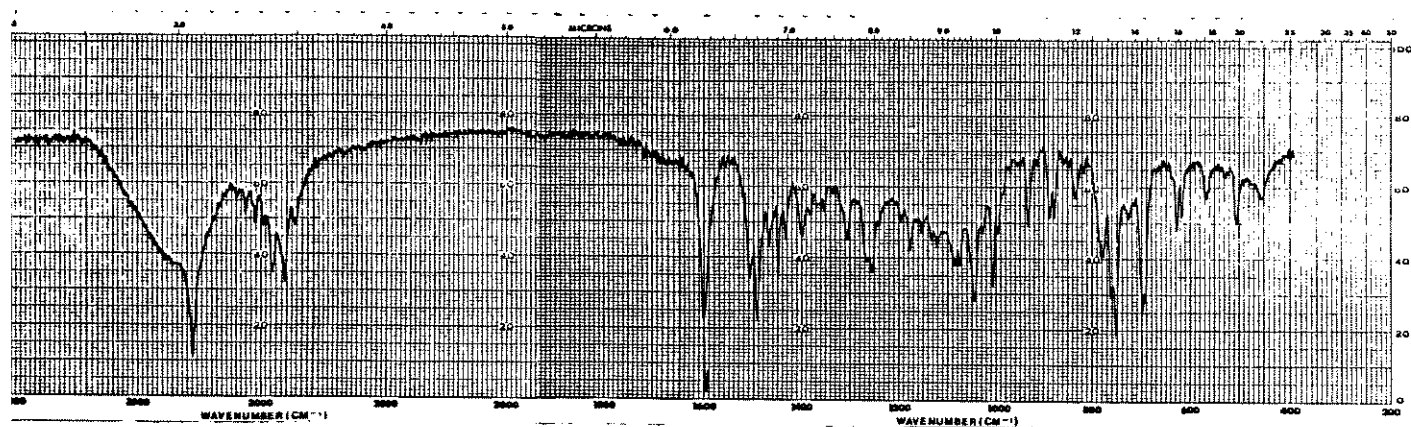
(E-9) - I.V. (KBr) - (+/-)-2.3(SYN)



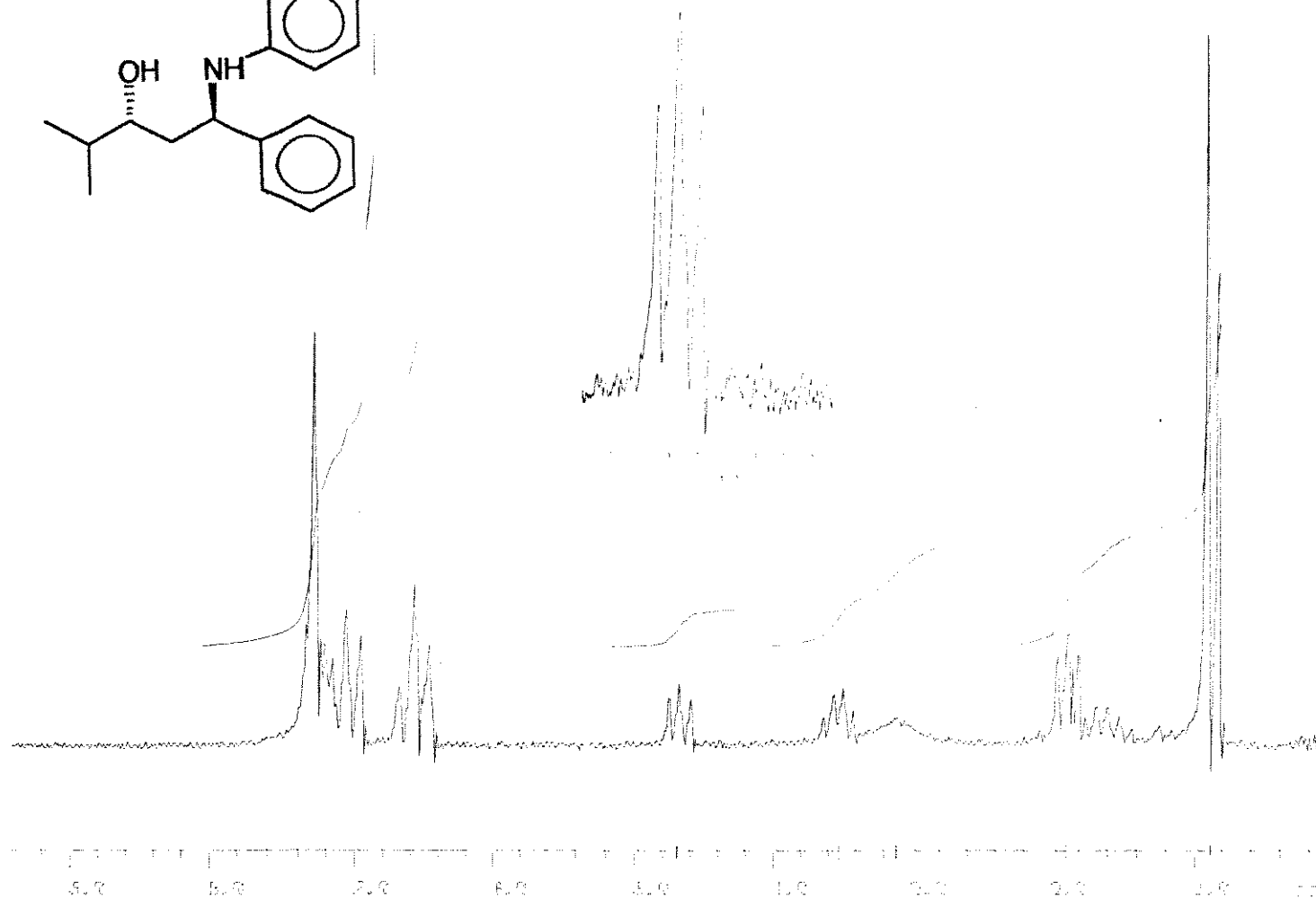
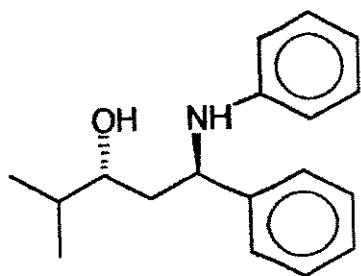
(E-10) - ¹³C-RMN(CDCl₃;50,3MHz) - (+/-)-2.4 e (+/-)-3.4



(E-11) - ^1H -RMN(CDCl_3 ;80MHz) - (+/-)-2.4(SYN)



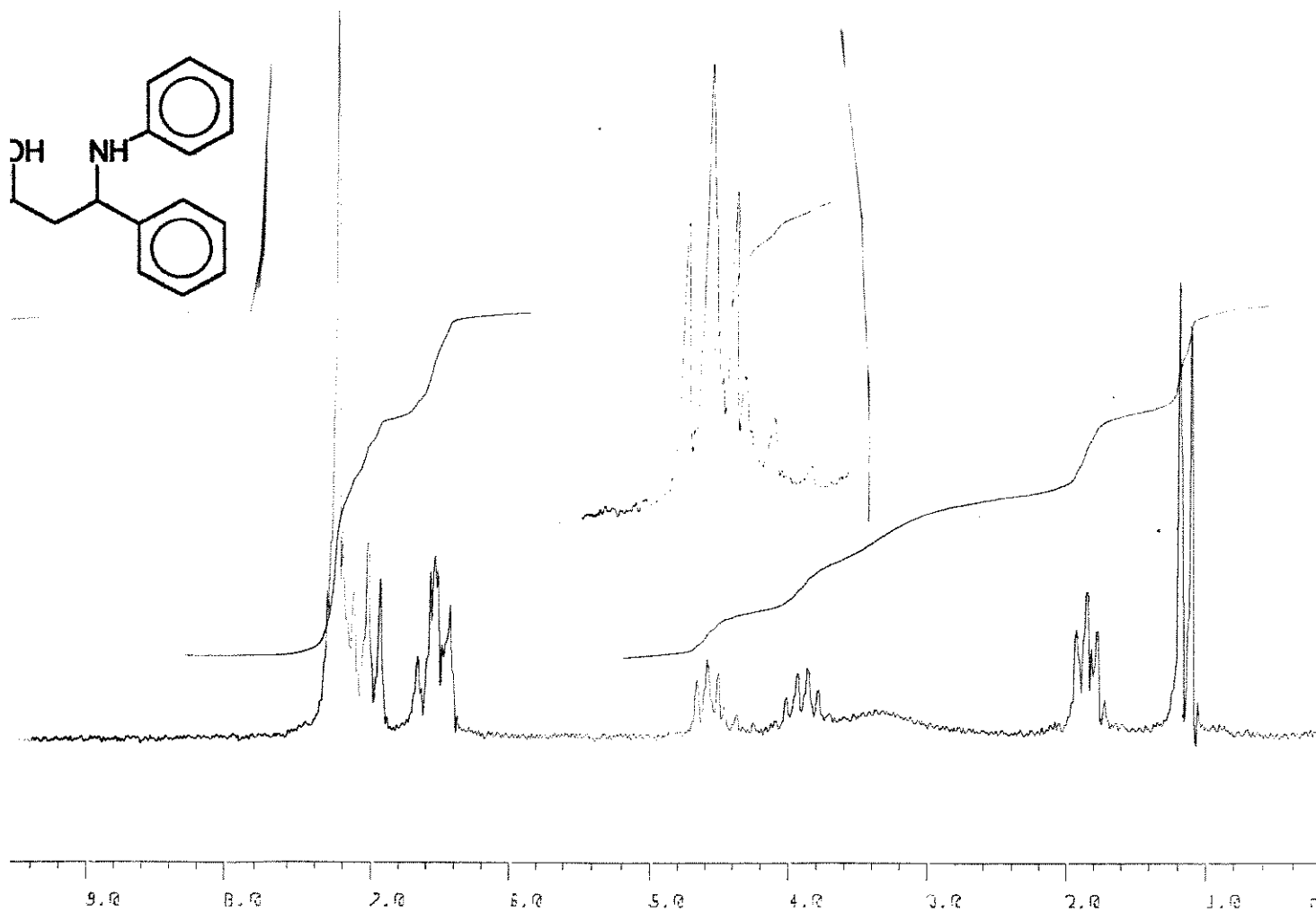
(E-12) - I.V. (KBr) - (+/-)-2.4(SYN)



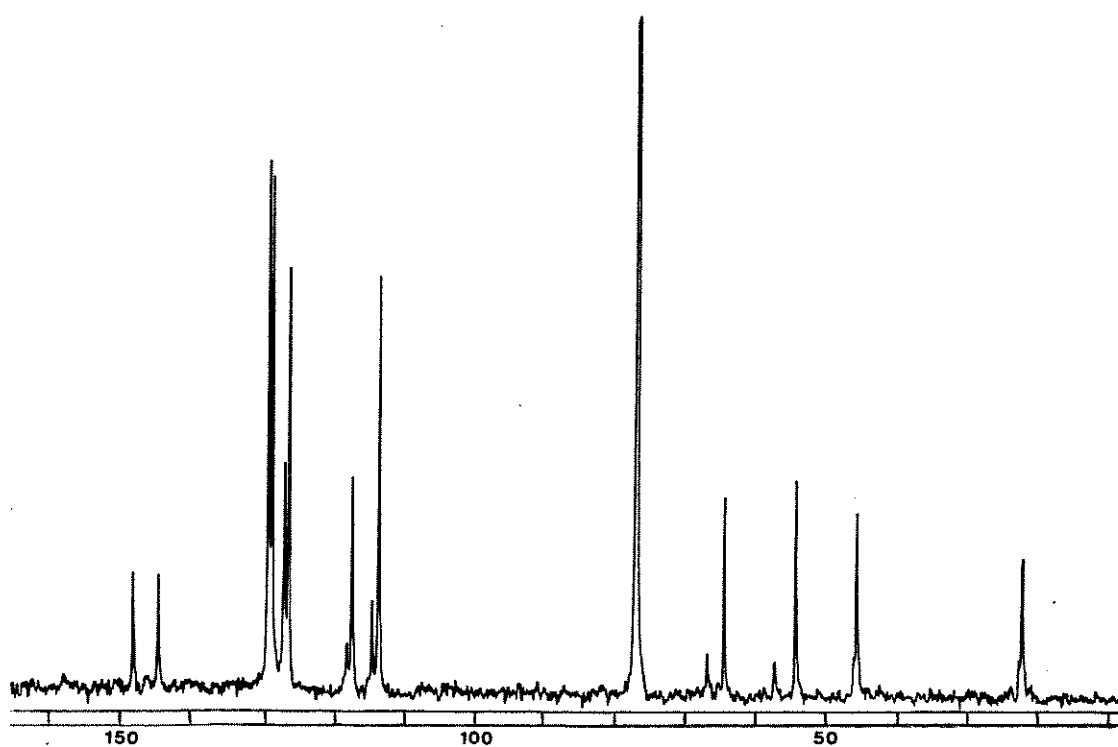
(E-13) - ^1H -RMN(CDCl_3 ;80MHz) - (+/-)-3.4(ANTI)



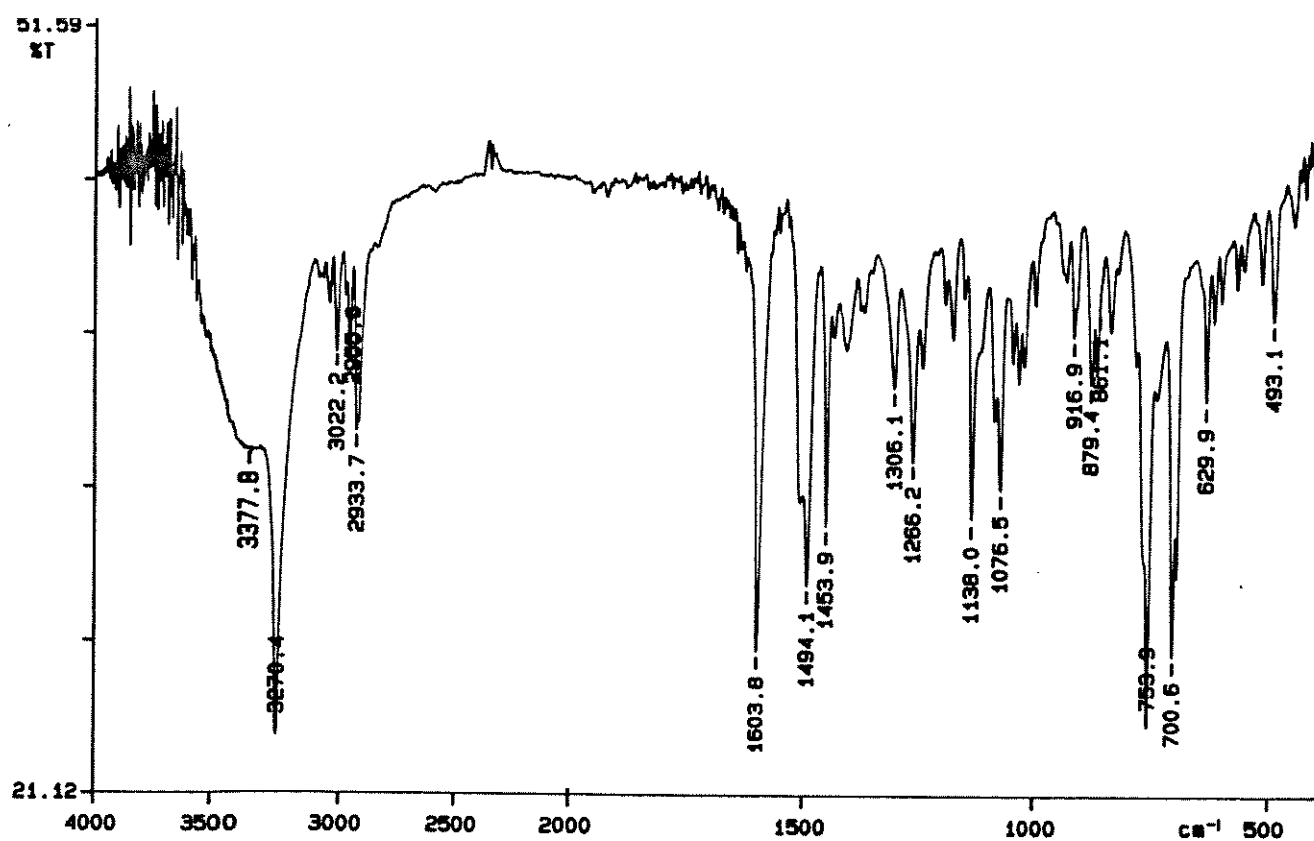
(E-14) - I.V. (KBr) - (+/-)-3.4(ANTI)



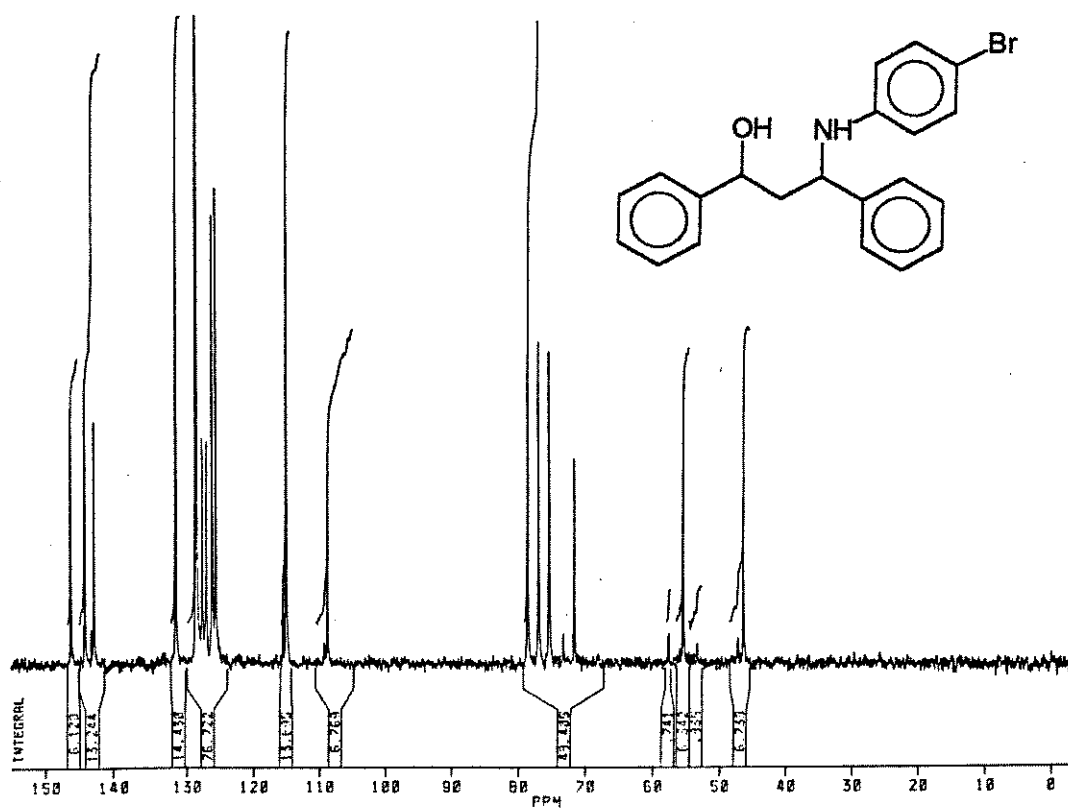
(E-15) - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃;80MHz) - (+/-)-2.5 e (+/-)-3.5



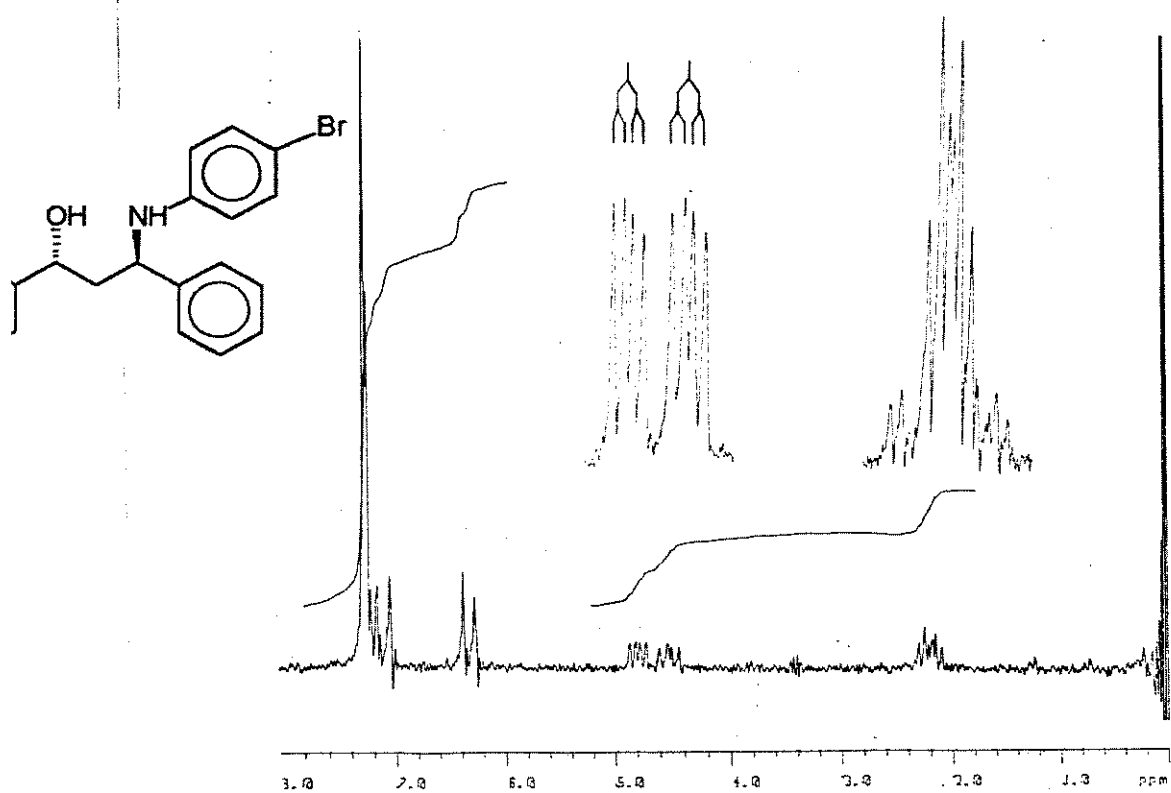
(E-16) - $^{13}\text{C-NMR}$ (CHCl₃;25,2MHz) - (+/-)-2.5 e (+/-)-3.5



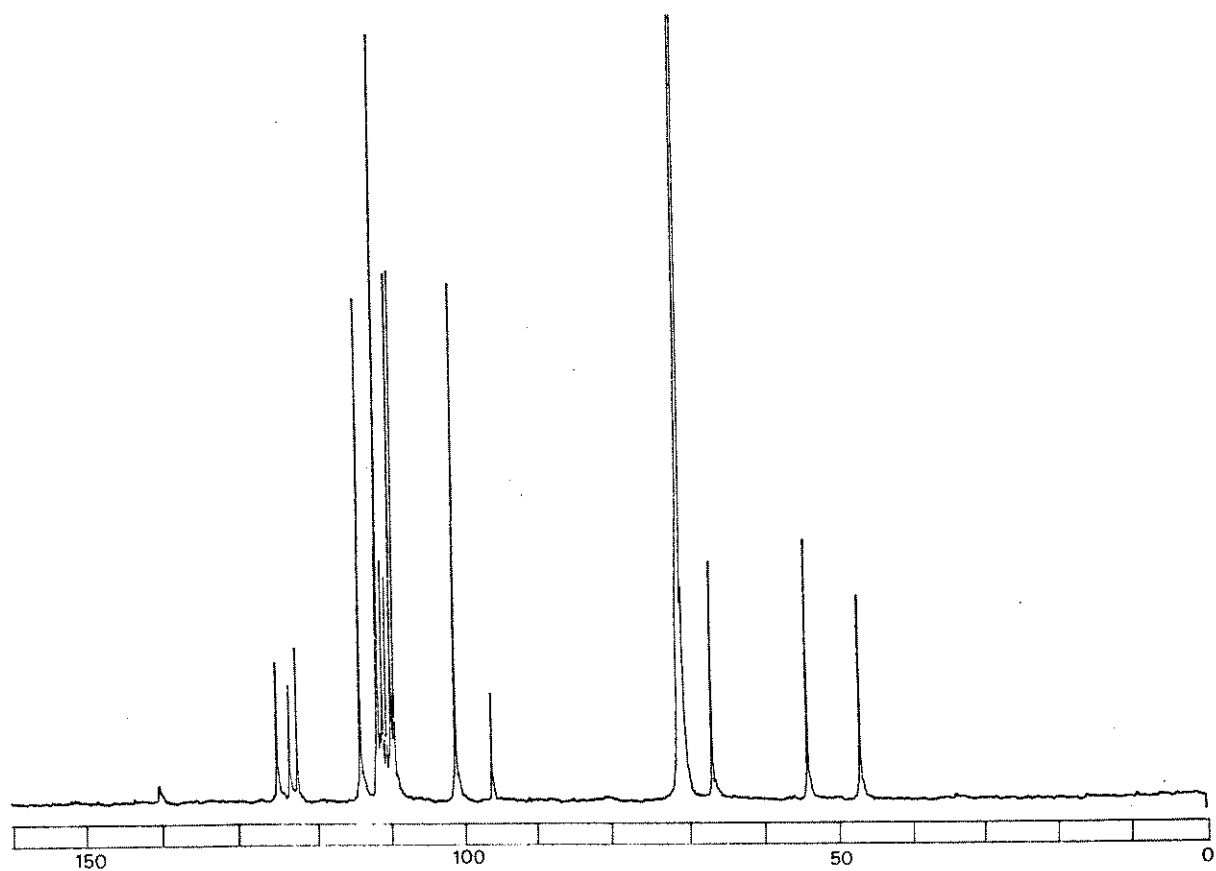
(E-17) - I.V. (KBr) - (+/-)-2.5 e (+/-)-3.5



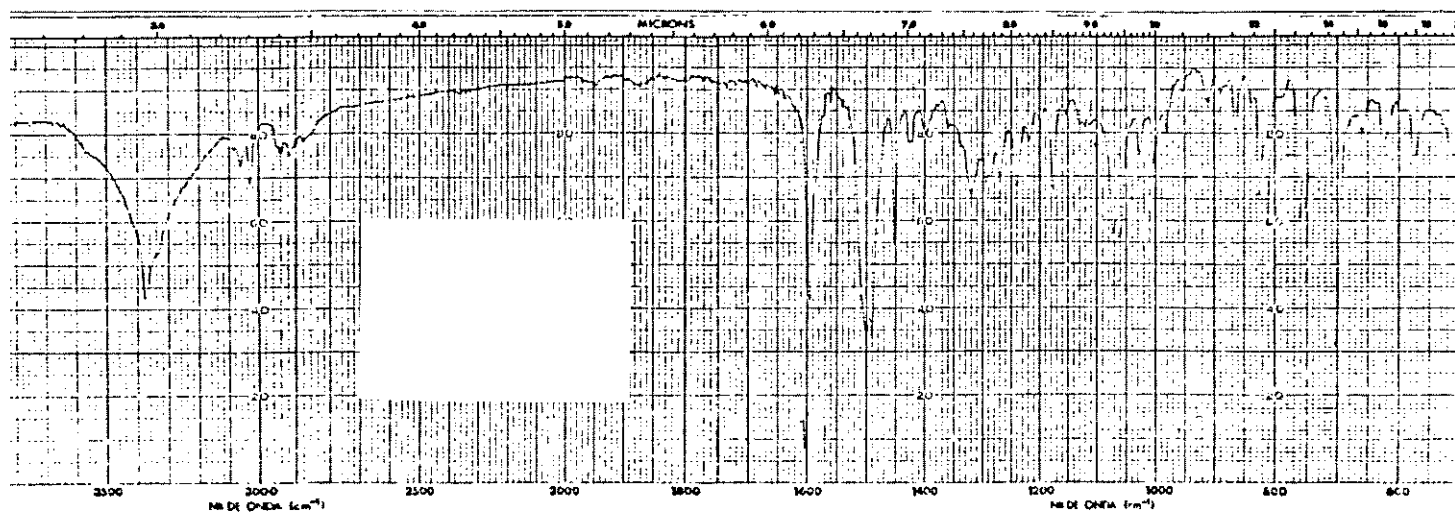
(E-18) - ¹³C-RMN(CHCl_3 ;25,2MHz) - (+/-)-2.6 e (+/-)-3.6



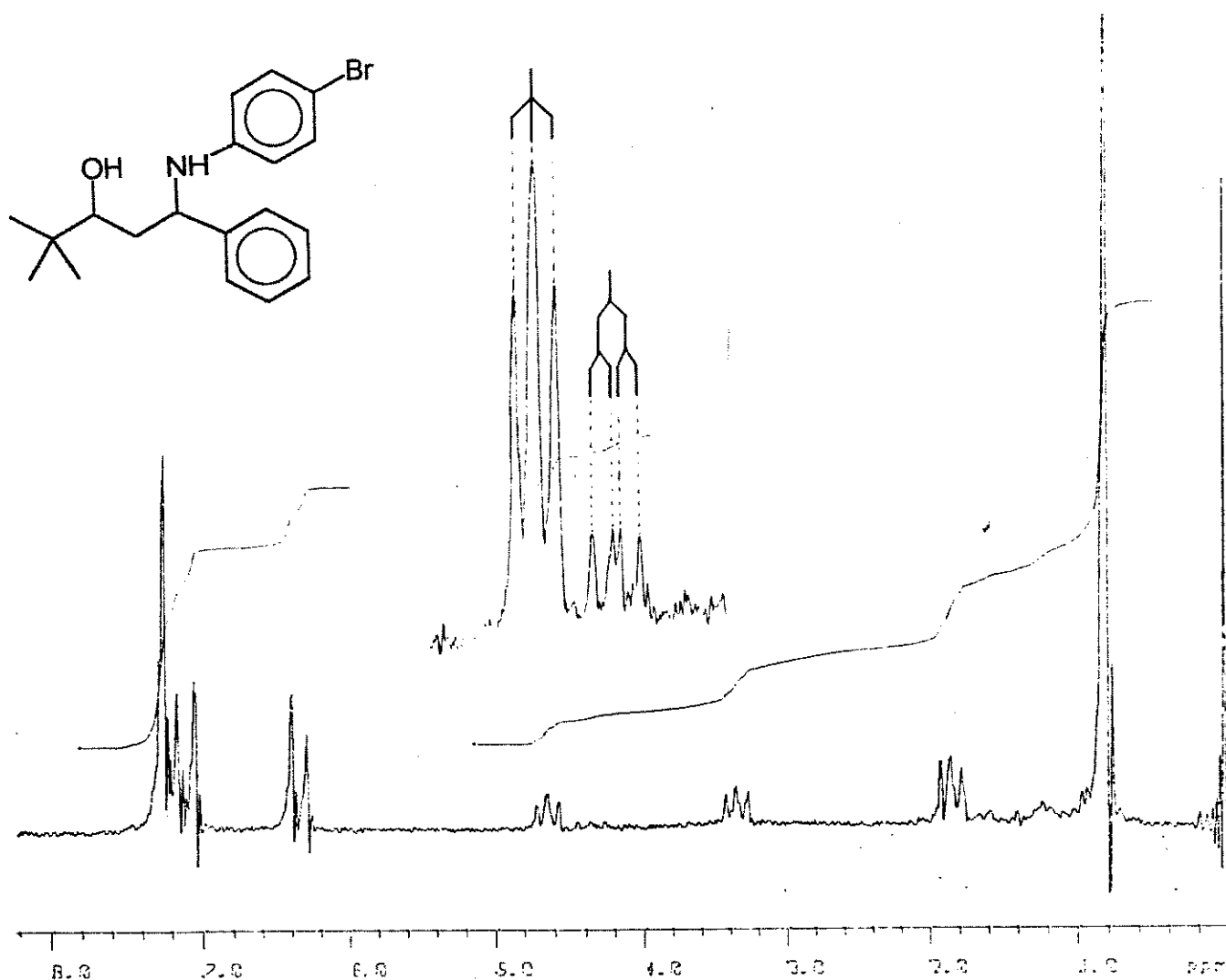
(E-19) - ¹H-RMN(CDCl₃/D₂O;80MHz) - (+/-)-3.6(ANTI)



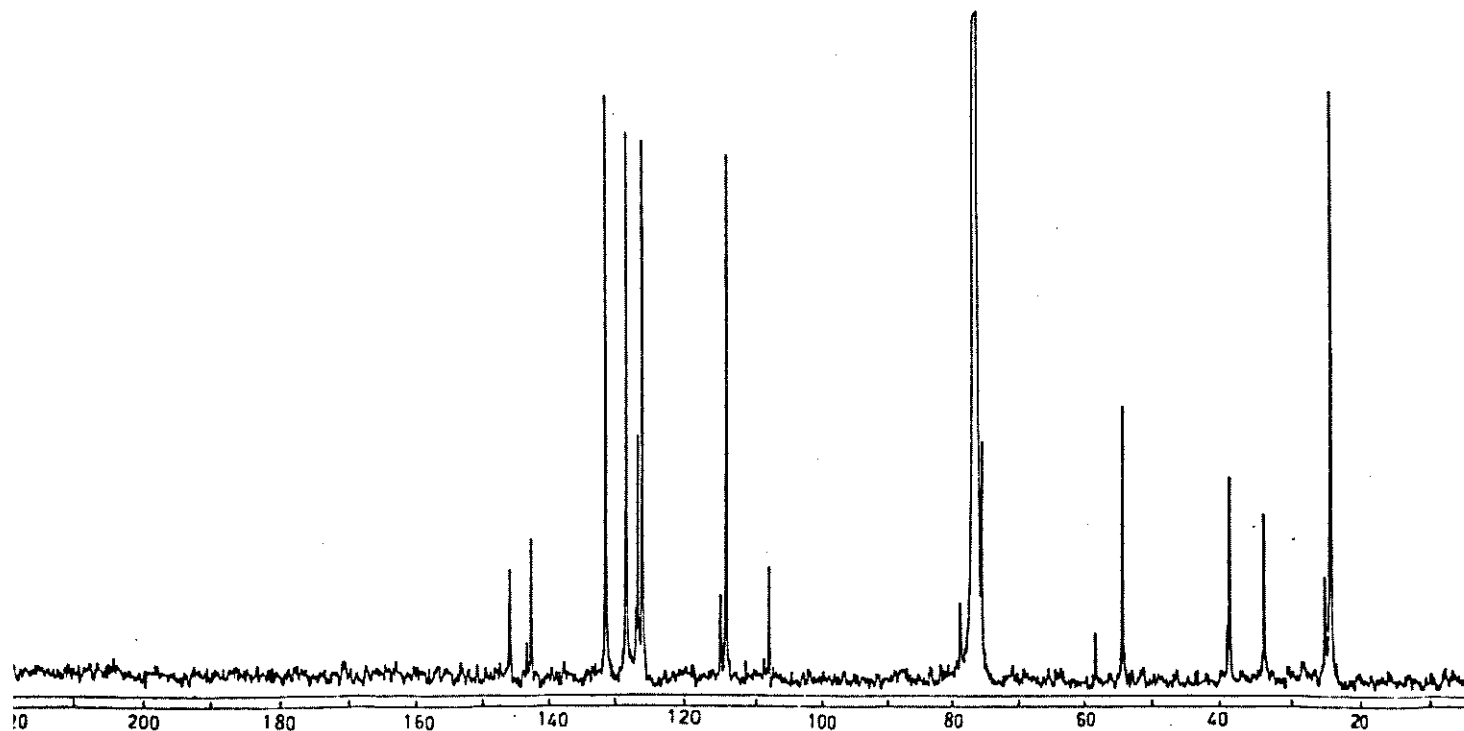
(E-20) - ¹³C-RMN(CHCl₃;25,2MHz) - (+/-)-3.6(ANTI)



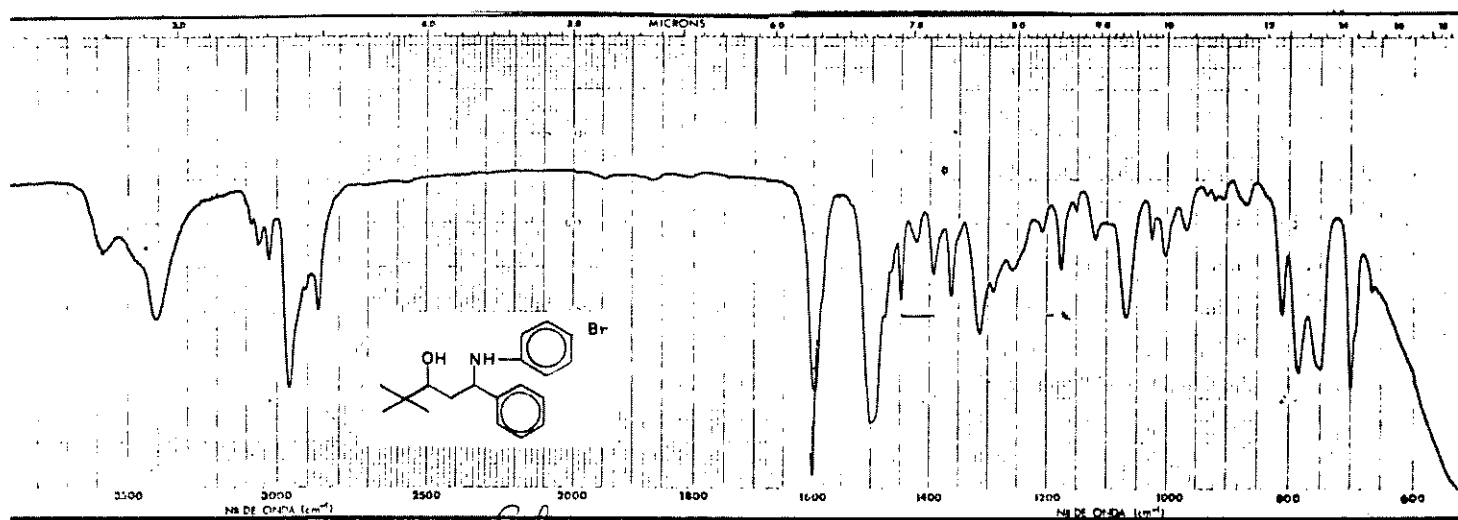
(E-21) - I.V. (KBr) - (+/-)-3.6(ANTI)



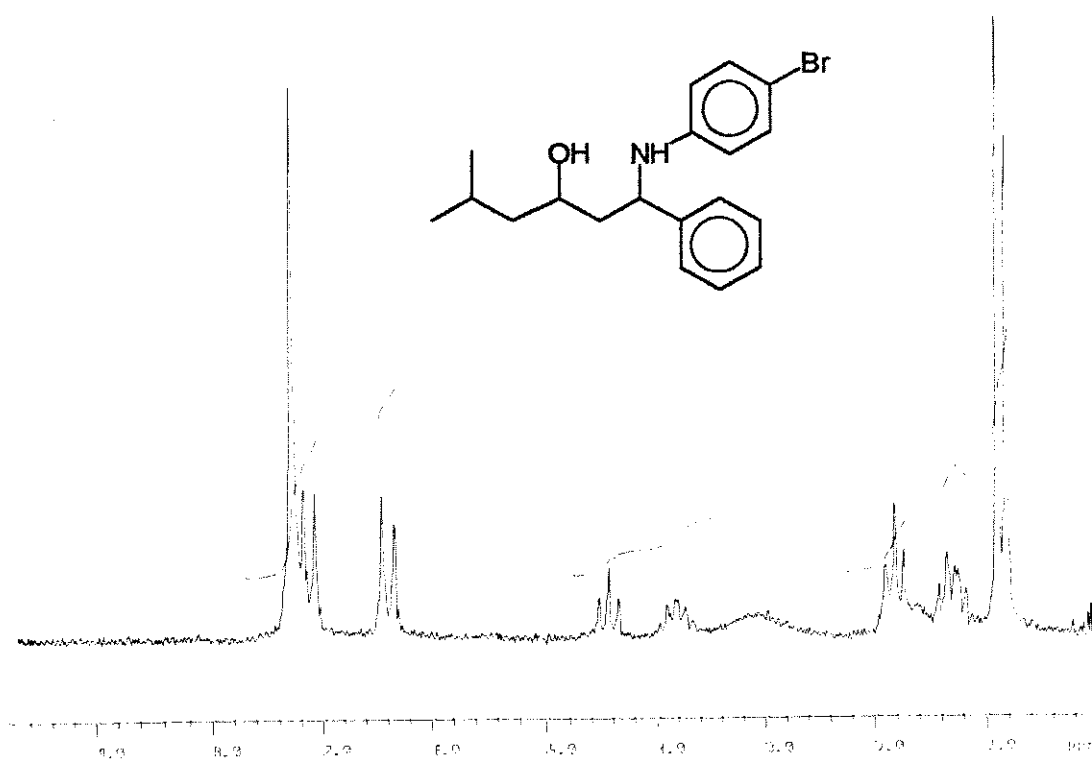
(E-22) - ^1H -RMN($\text{CDCl}_3/\text{D}_2\text{O}$; 80MHz) - (+/-)-2.7 e (+/-)-3.7



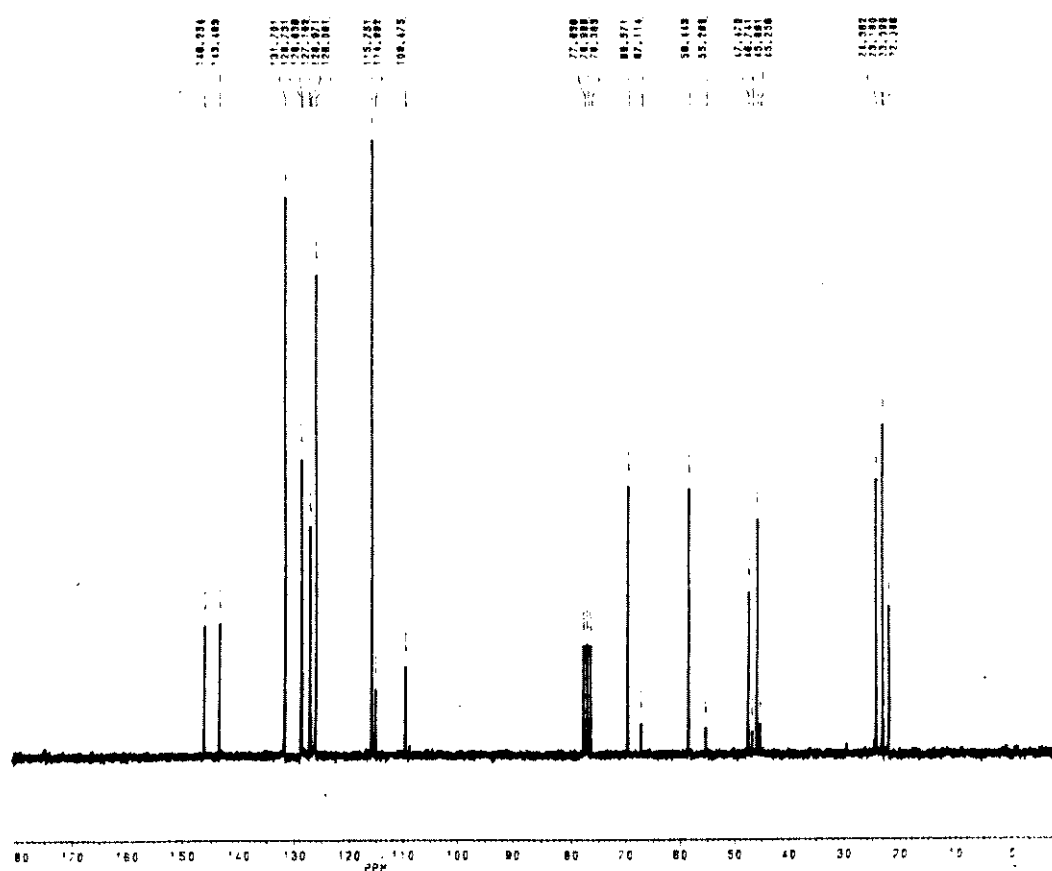
(E-23) - ^{13}C -RMN(CHCl_3 ; 25,2MHz) - (+/-)-2.7 e (+/-)-3.7



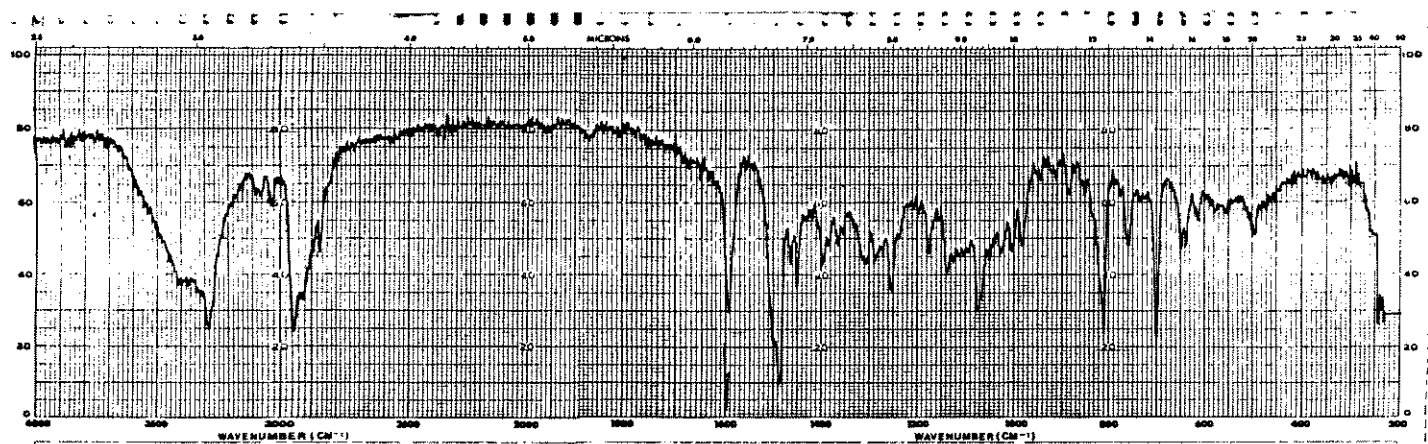
(E-24) - I.V. (KBr) - (+/-)-2.7 e (+/-)-3.7



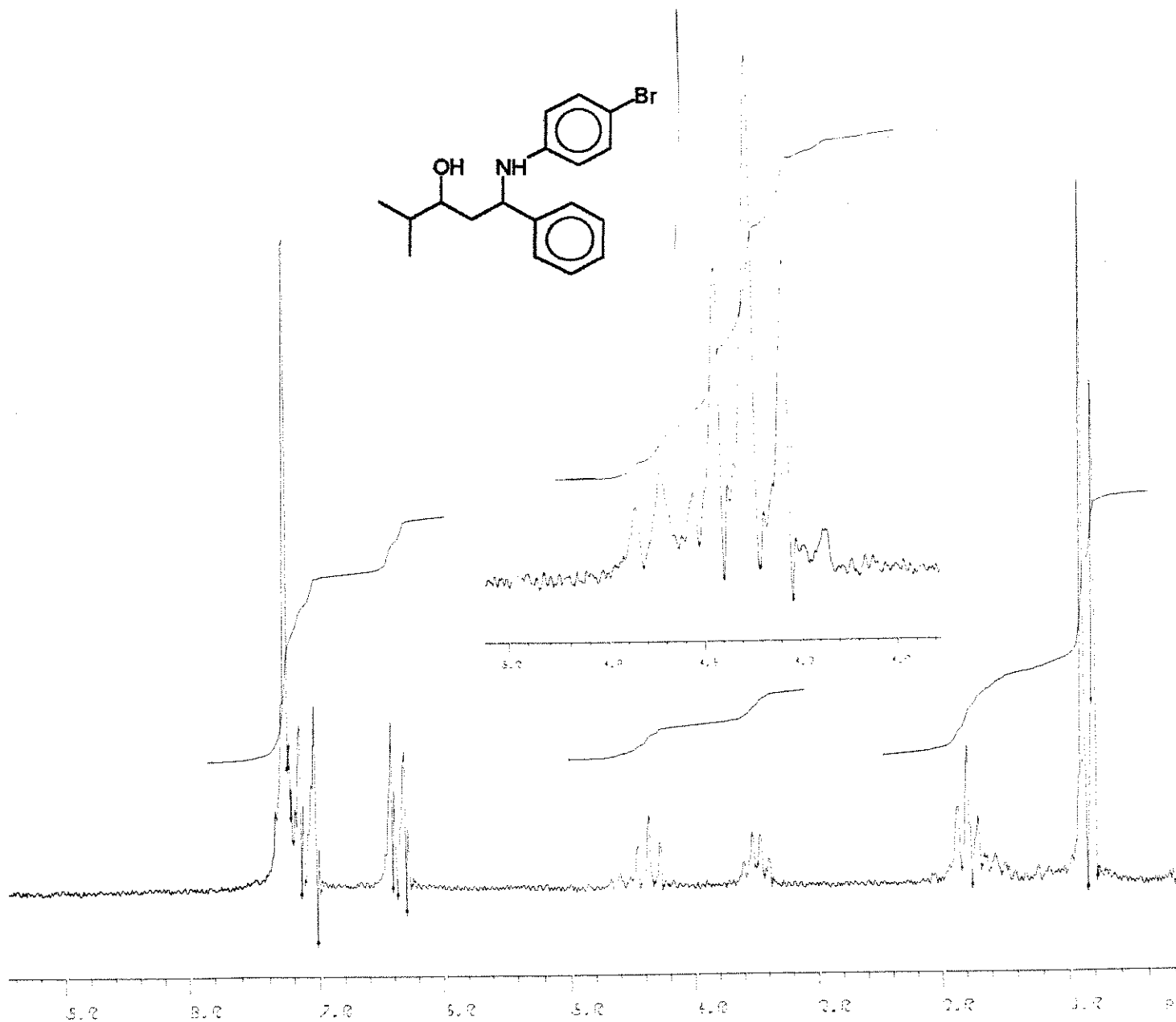
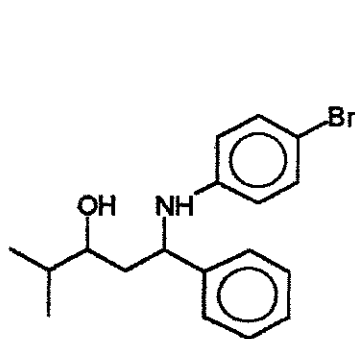
(E-25) - ¹H-RMN(CDCl₃;80MHz) - (+/-)-2.8 e (+/-)-3.8



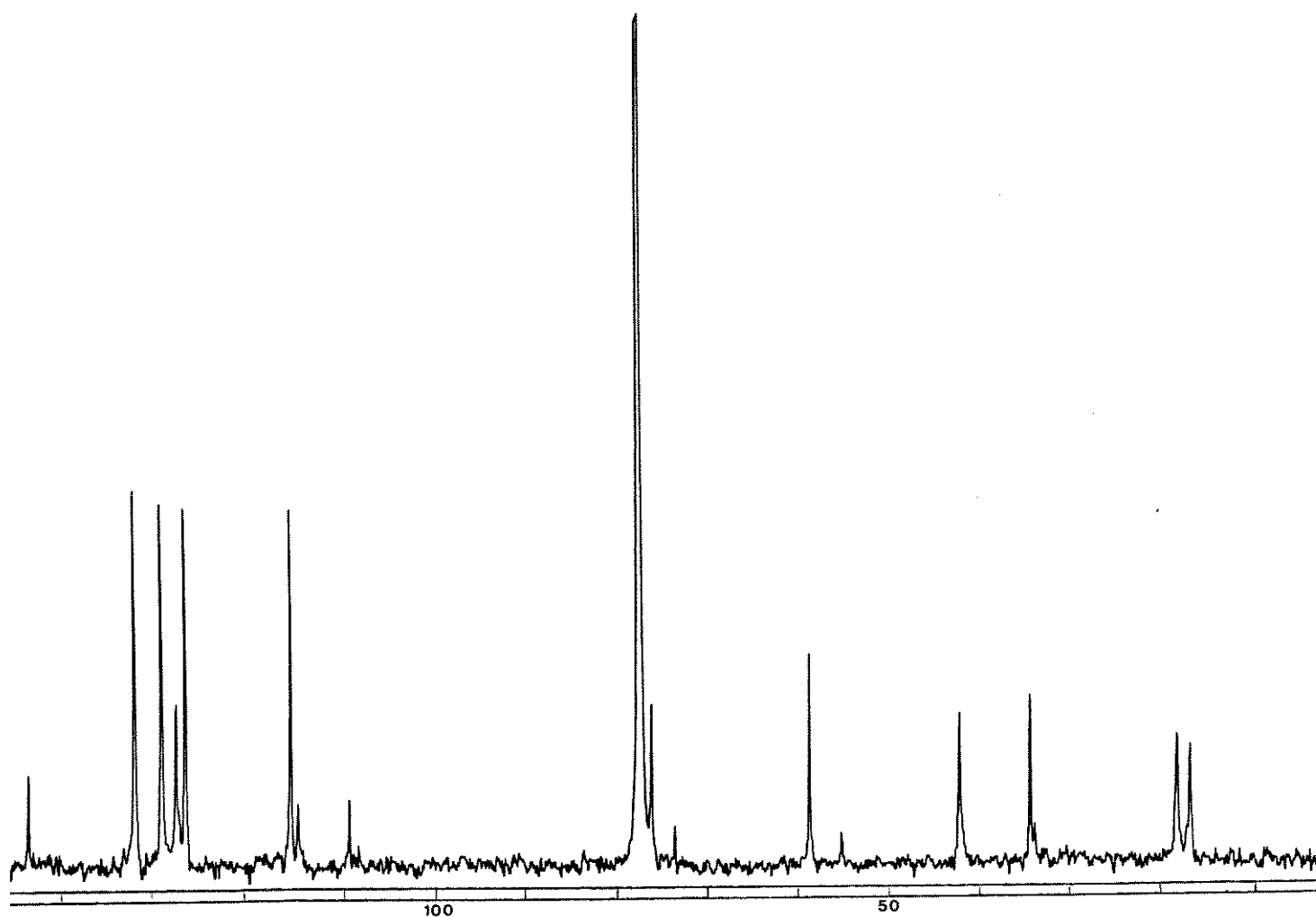
(E-26) - ¹³C-RMN(CDCl₃;50,3MHz) - (+/-)-2.8 e (+/-)-3.8



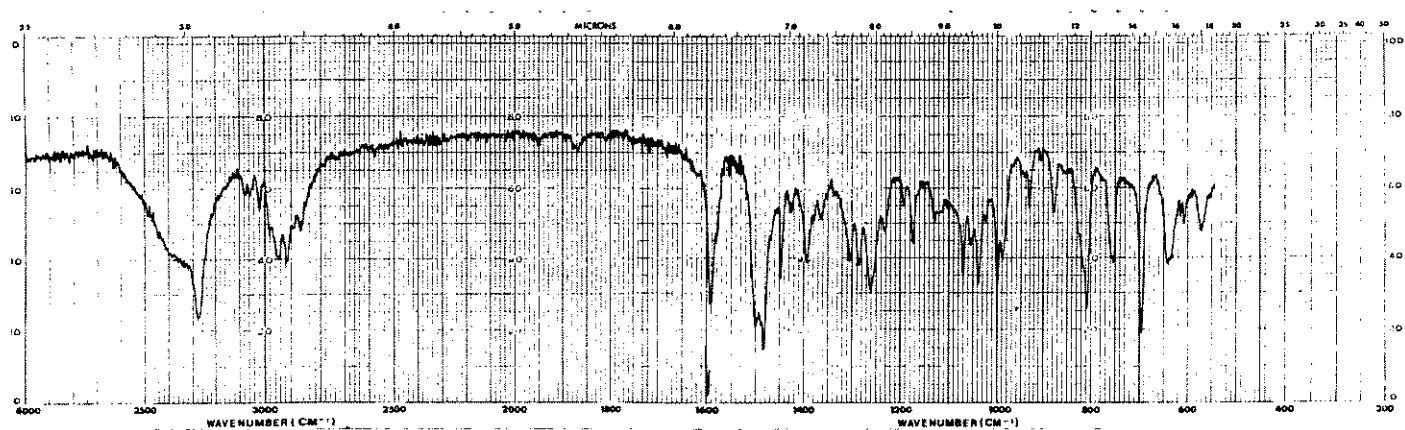
(E-27) - I.V. (KBr) - (+/-)-2.8 e (+/-)-3.8



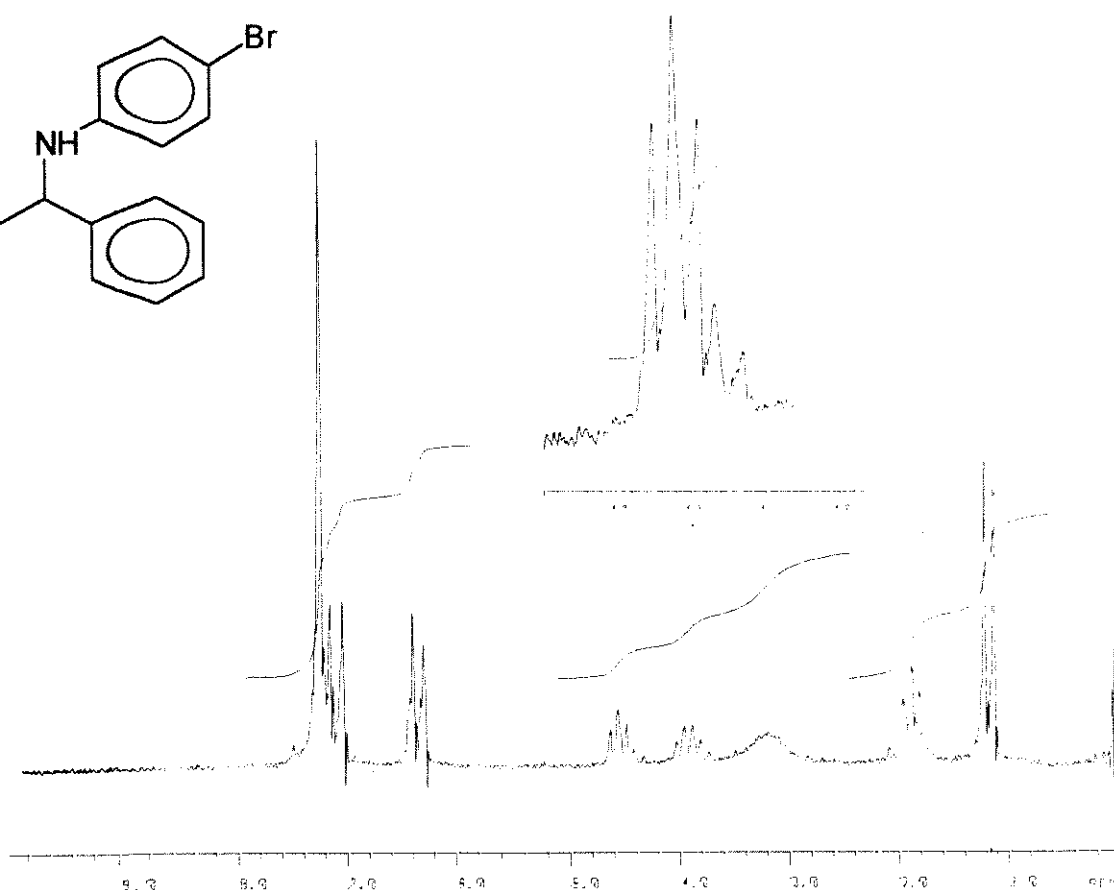
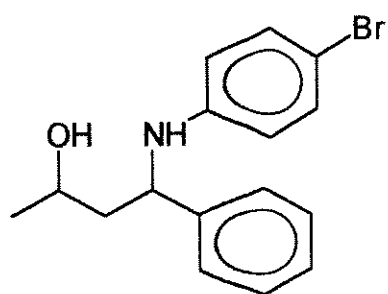
(E-28) - ^1H -RMN($\text{CDCl}_3/\text{D}_2\text{O}$; 80MHz) - (+/-)-2.9 e (+/-)-3.9



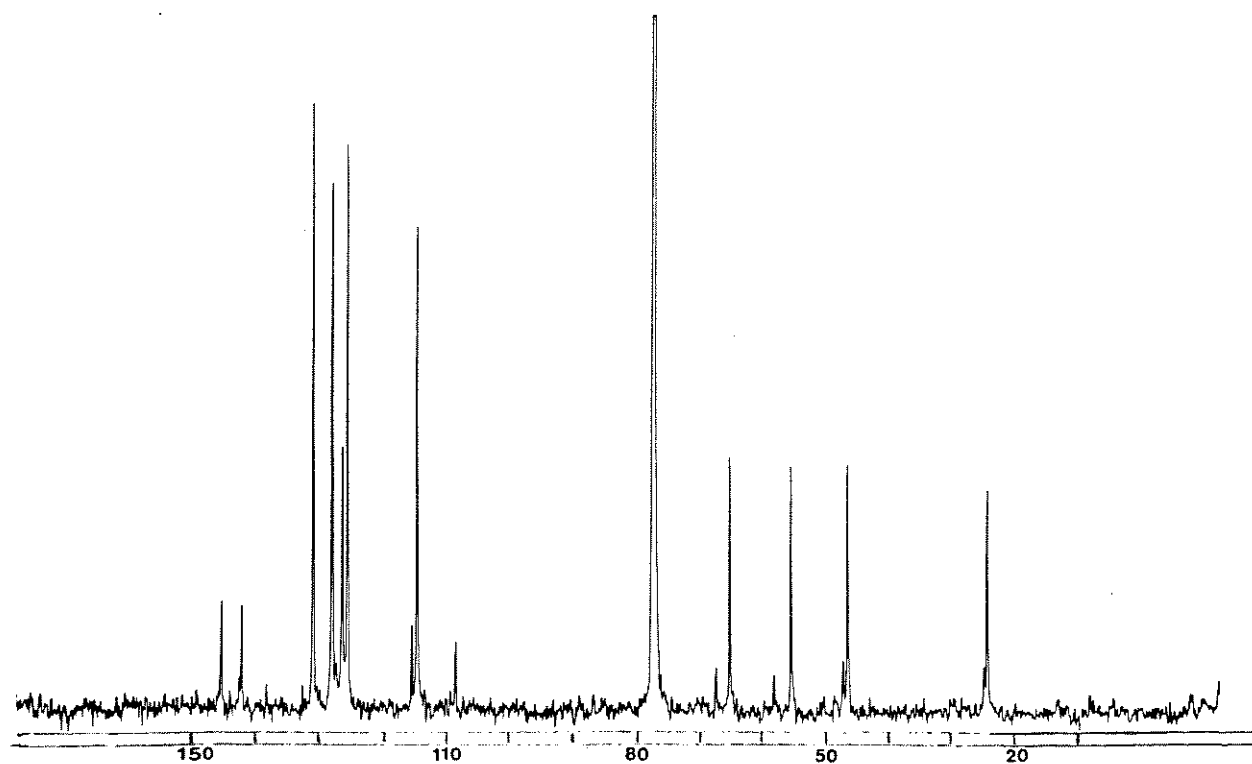
(E-29) - ^{13}C -RMN(CDCl_3 ;25,2MHz) - (+/-)-2.9 e (+/-)-3.9



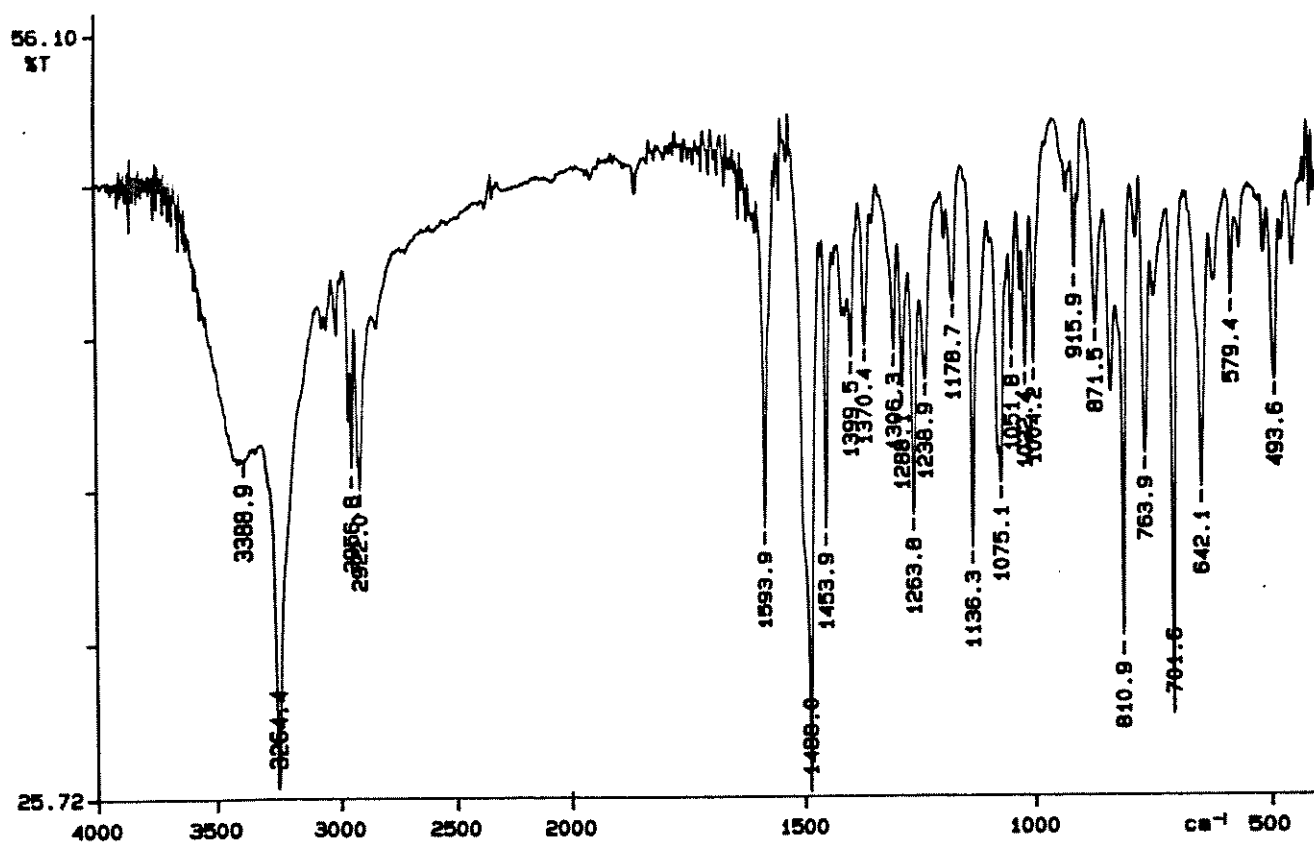
(E-30) - I.V. (KBr) - (+/-)-2.9 e (+/-)-3.9



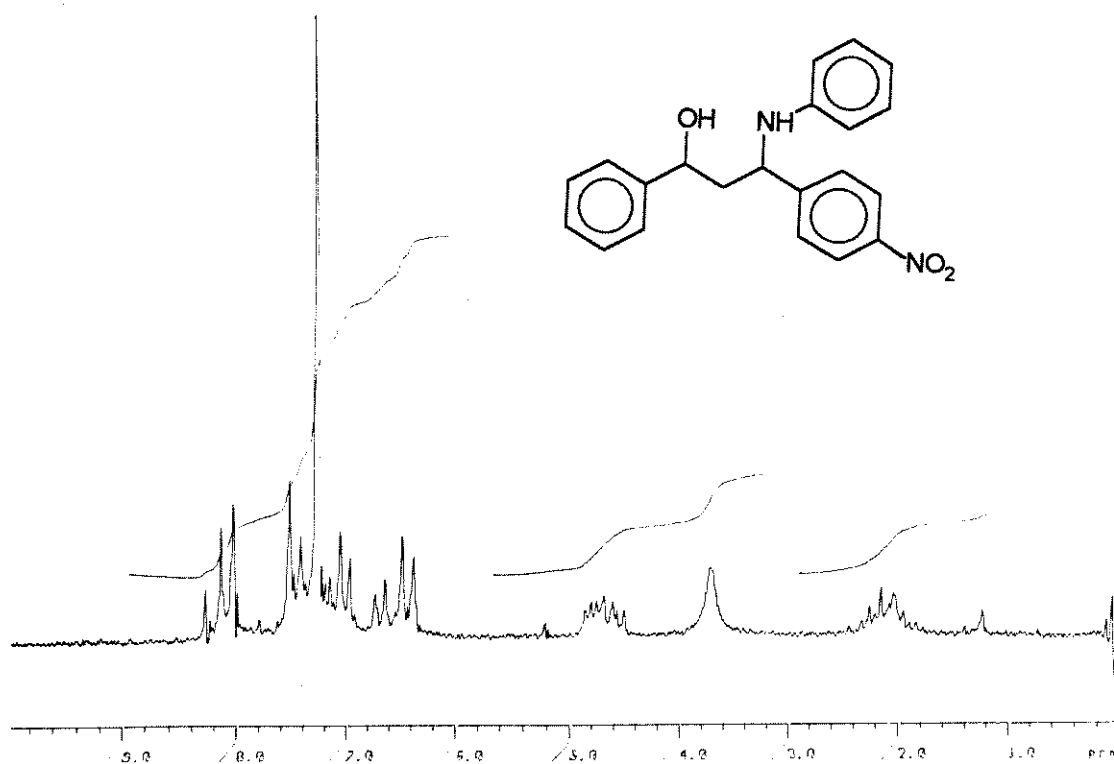
(E-31) - ^1H -RMN(CDCl_3 ;80MHz) - (+/-)-2.10 e (+/-)-3.10



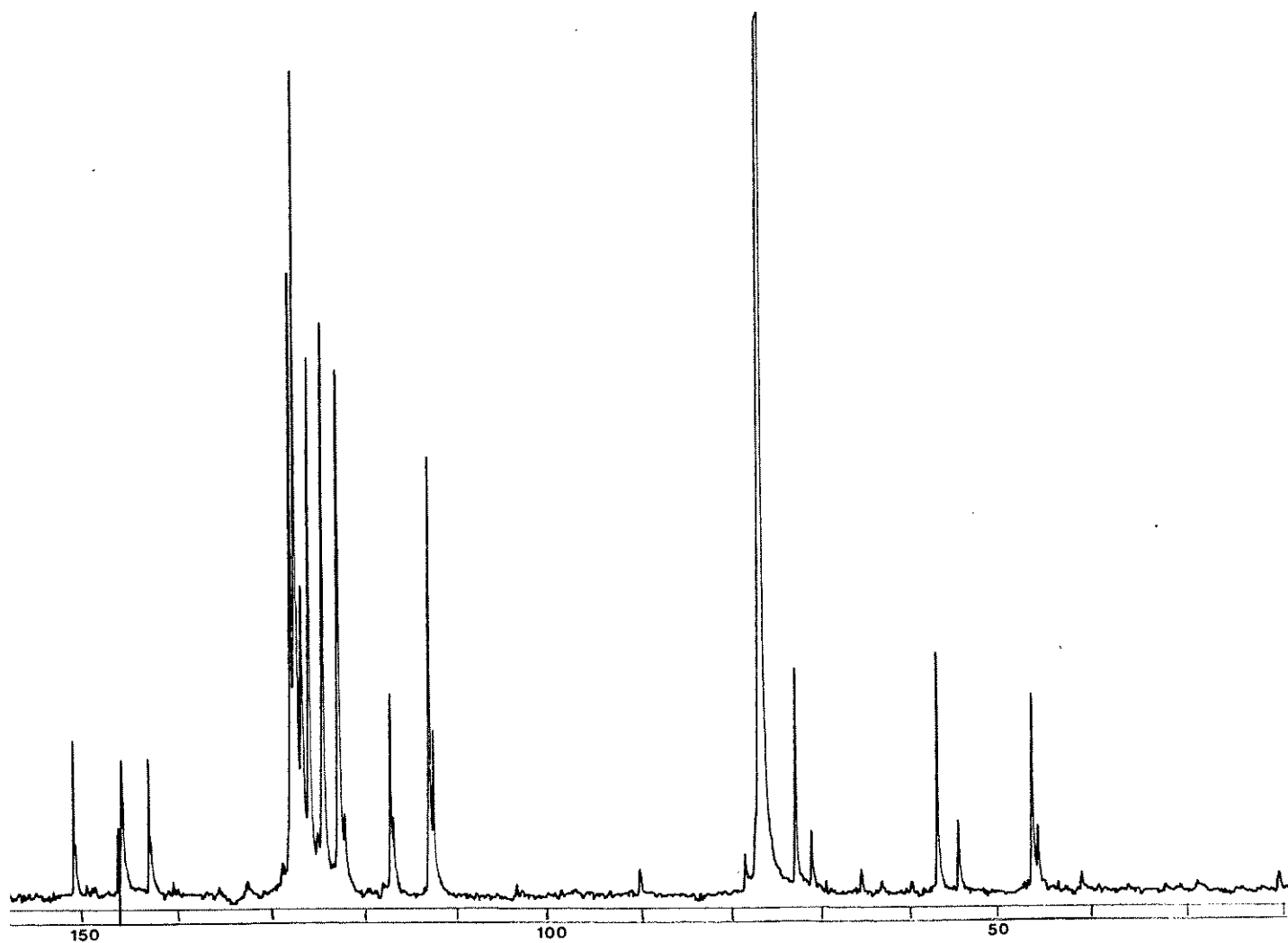
(E-32) - ^{13}C -RMN(CHCl_3 ;25,2MHz) - (+/-)-2.10 e (+/-)-3.10



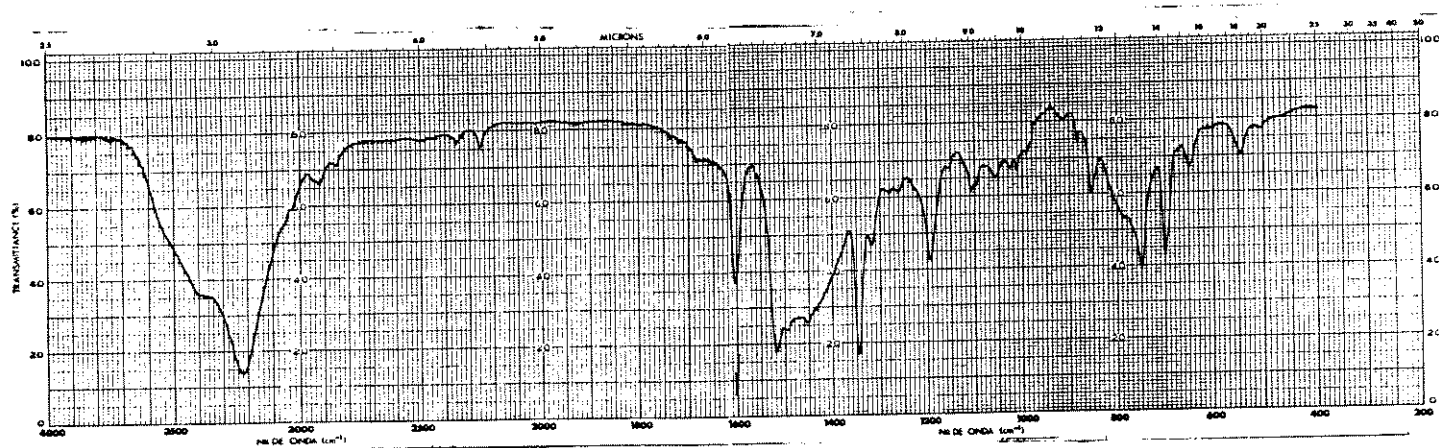
(E-33) - I.V. (KBr) - (+/-)-2.10 e (+/-)-3.10



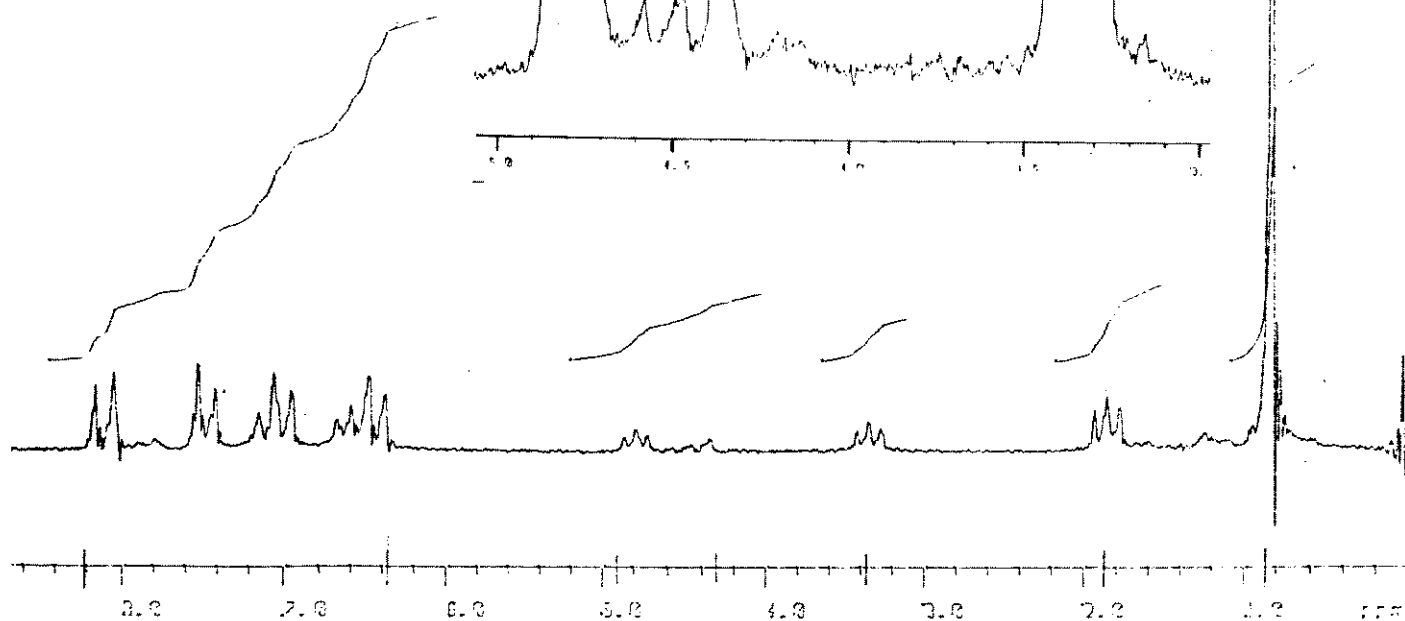
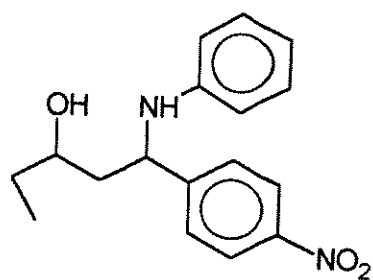
(E-34) - ^1H -RMN(CDCl_3 ;80MHz) - (+/-)-2.11 e (+/-)-3.11



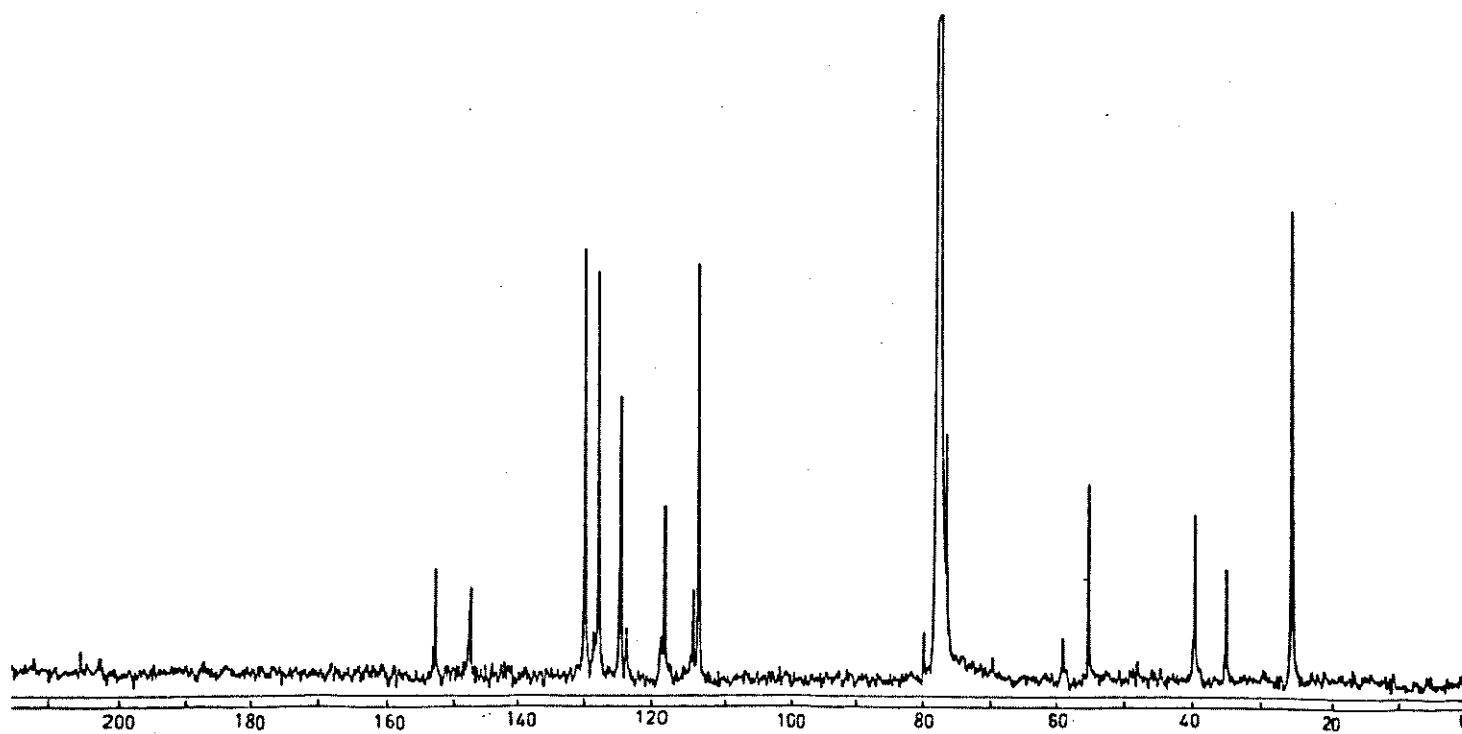
(E-35) - ^{13}C -RMN(CDCl_3 ; 25,2MHz) - (+/-)-2.11 e (+/-)-3.11



(E-36) - I.V. (KBr) - (+/-)-2.11 e (+/-)-3.11

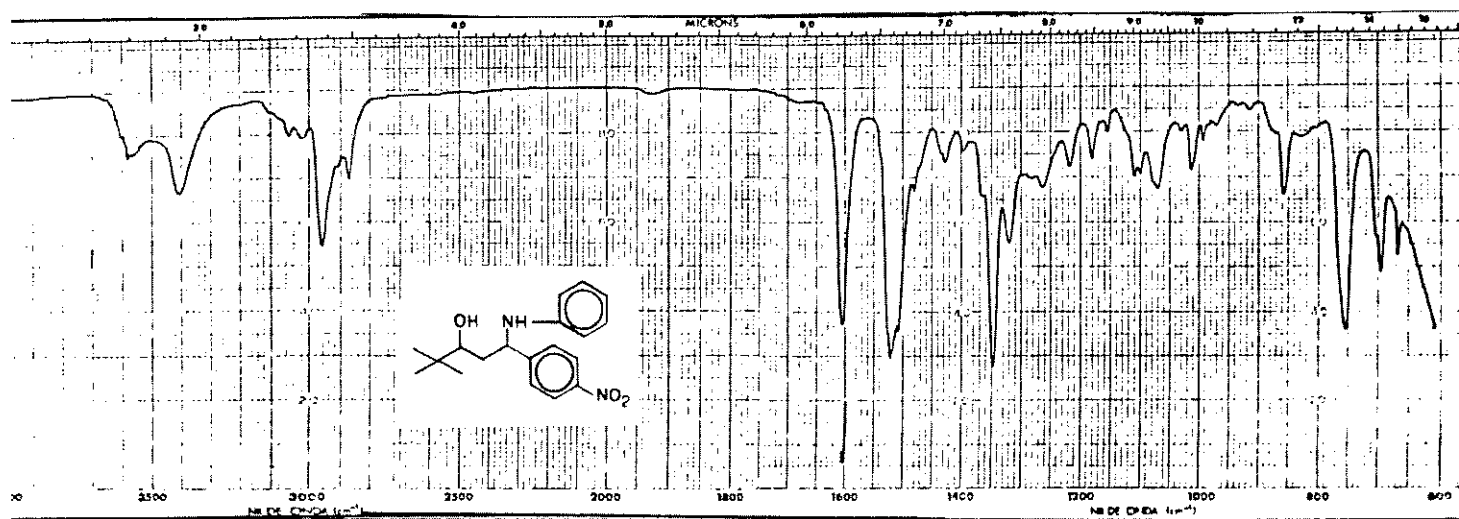


(E-37) - ^1H -RMN($\text{CDCl}_3/\text{D}_2\text{O}$;80MHz) - (+/-)-2.12 e (+/-)-3.12

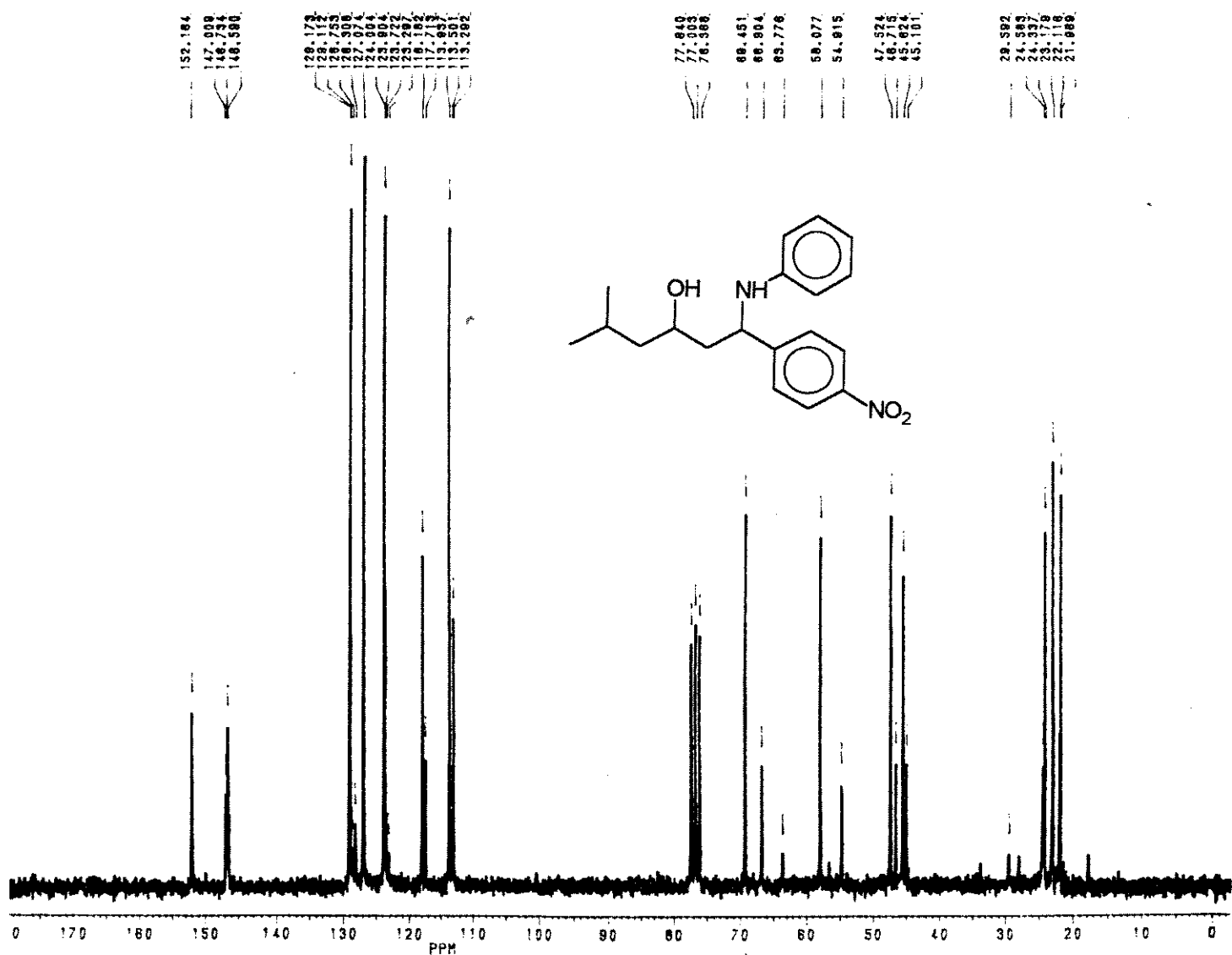


(E-38) - ^{13}C -RMN(CHCl_3 ;25,2MHz) - (+/-)-2.12 e (+/-)-3.12

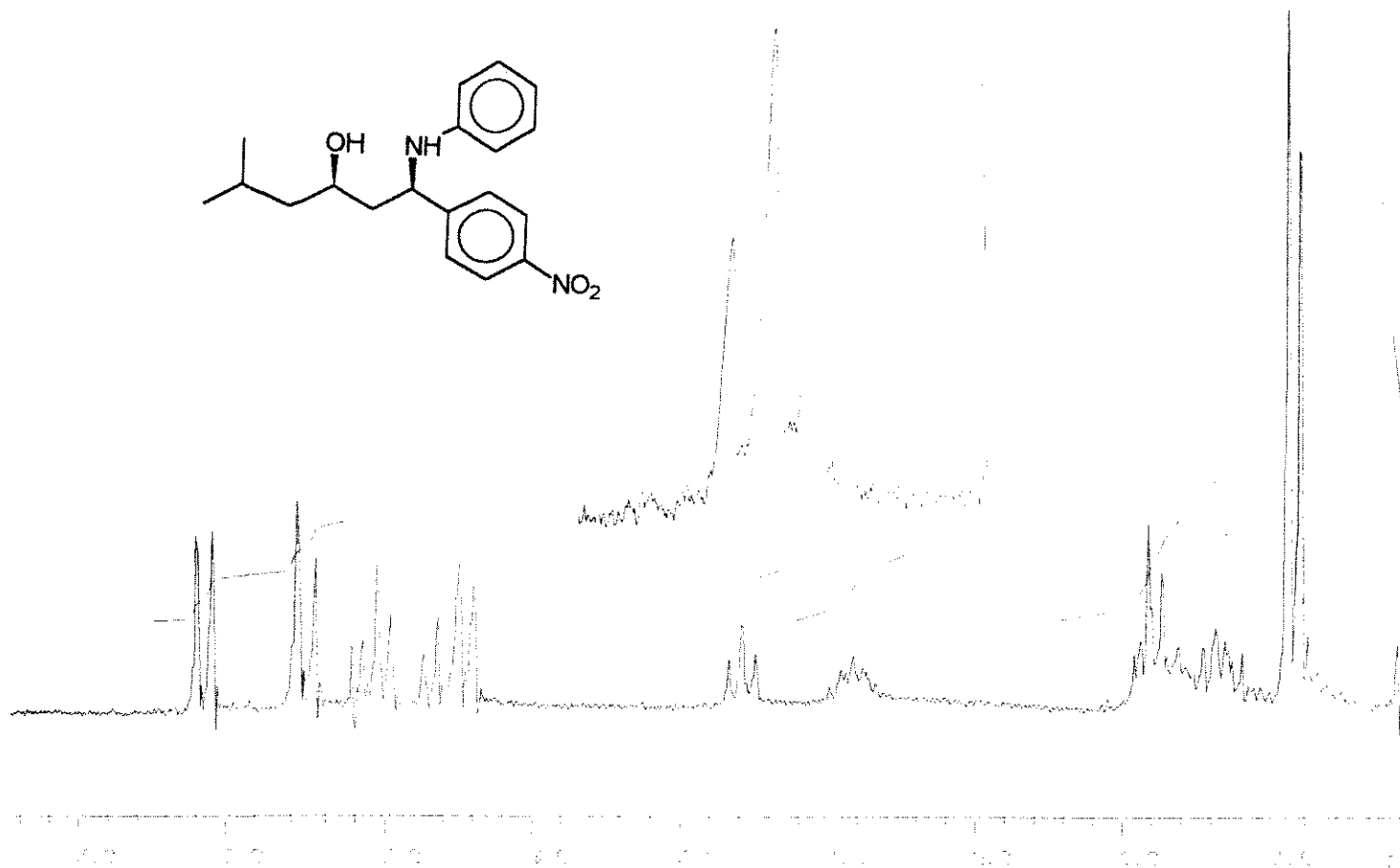
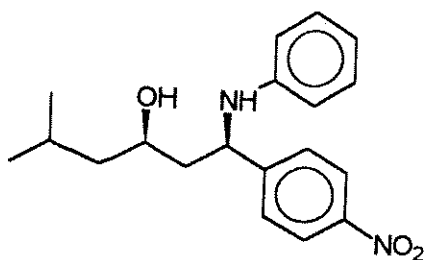
1



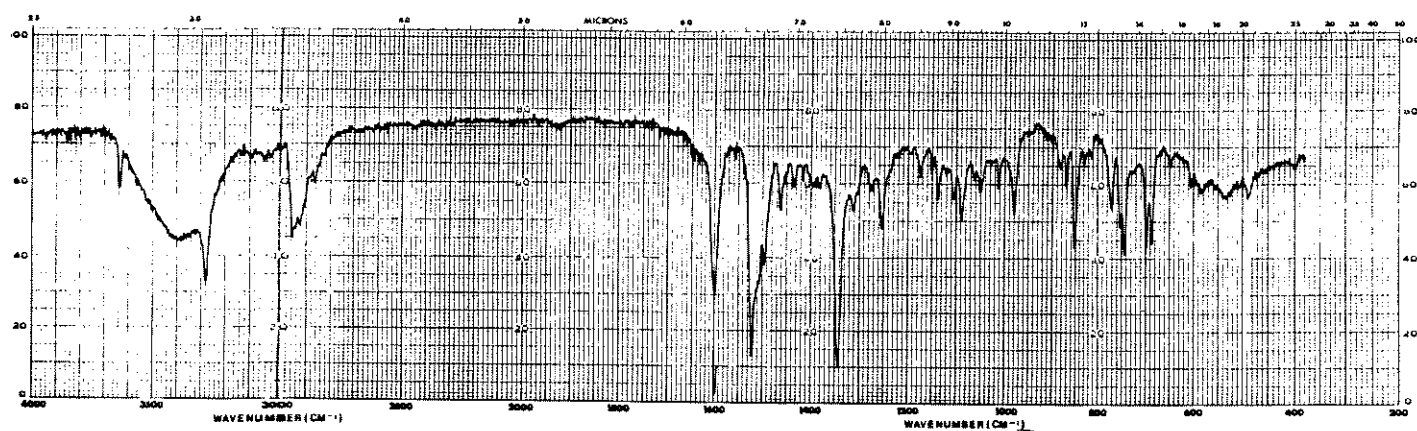
(E-39) - I.V. (KBr) - (+/-)-2.12 e (+/-)-3.12



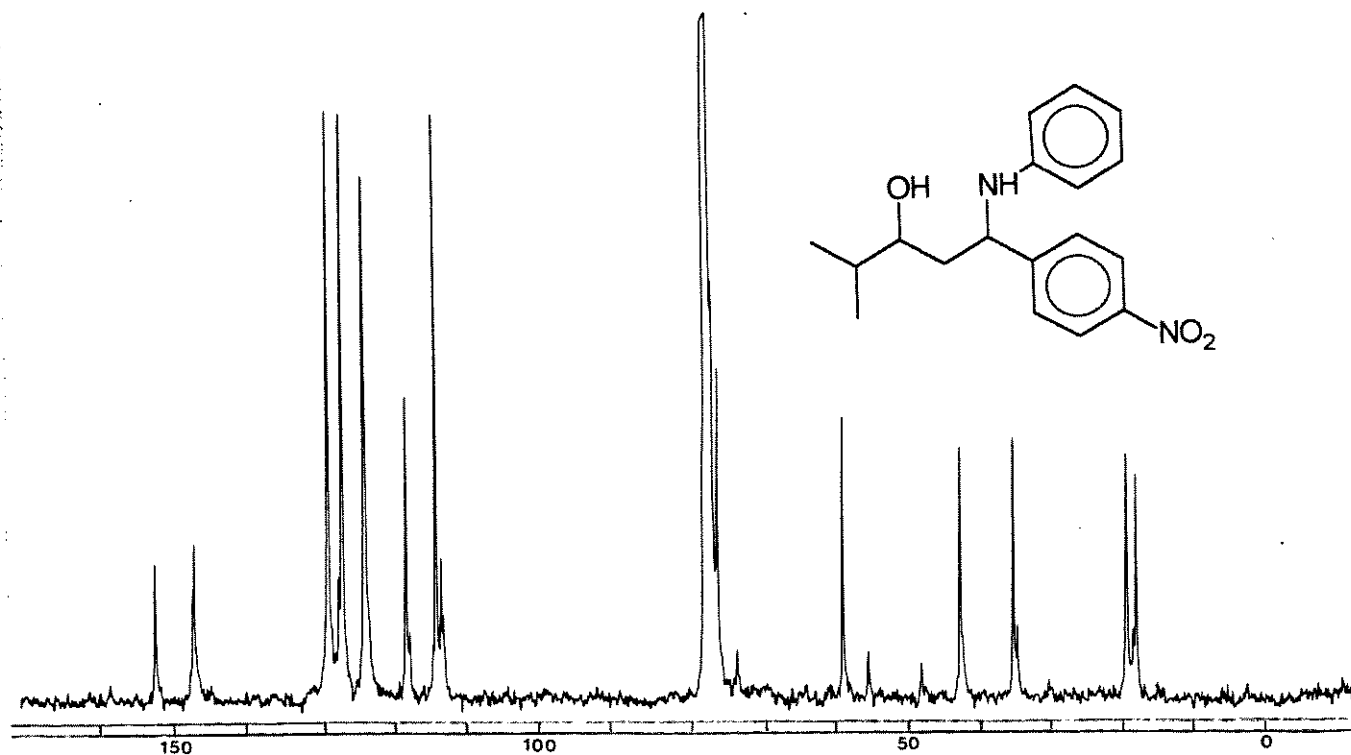
(E-40) - ^{13}C -RMN(CDCl_3 ; 50,3MHz) - (+/-)-2.13 e (+/-)-3.13



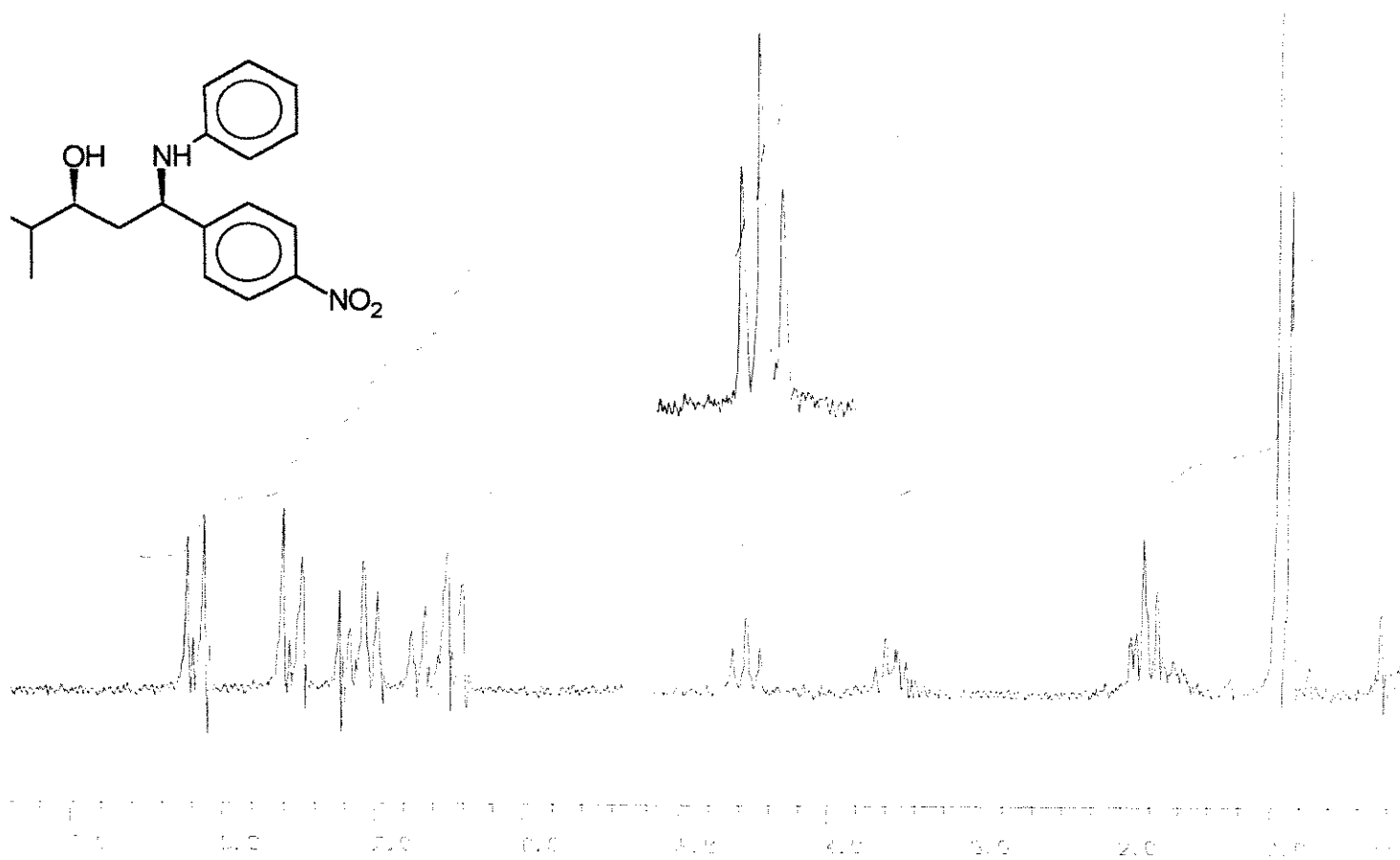
(E-41) - ^1H -RMN(CDCl_3 ;80MHz) - (+/-)-2.13(SYN)



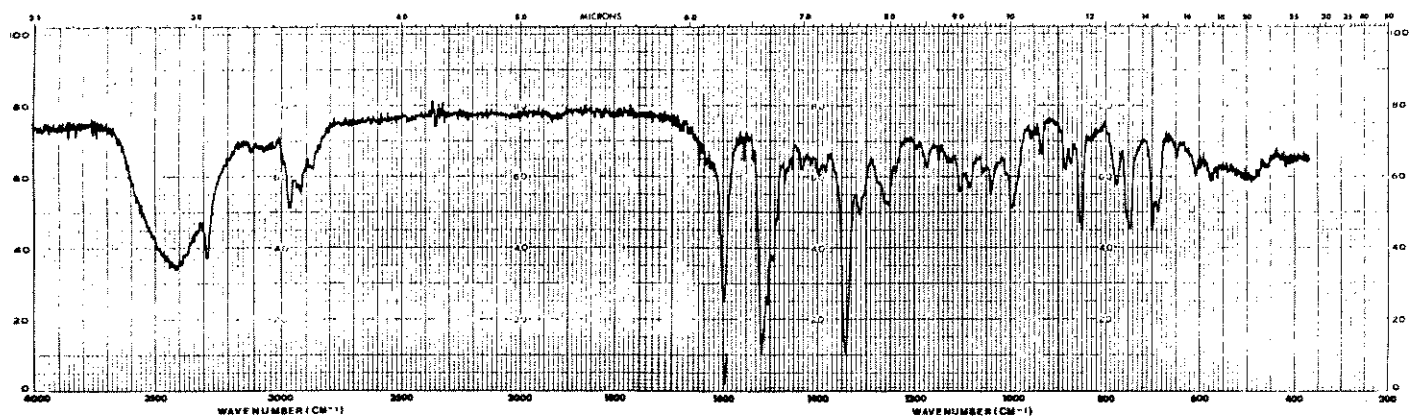
(E-42) - I.V. (KBr) - (+/-)-2.13(SYN)



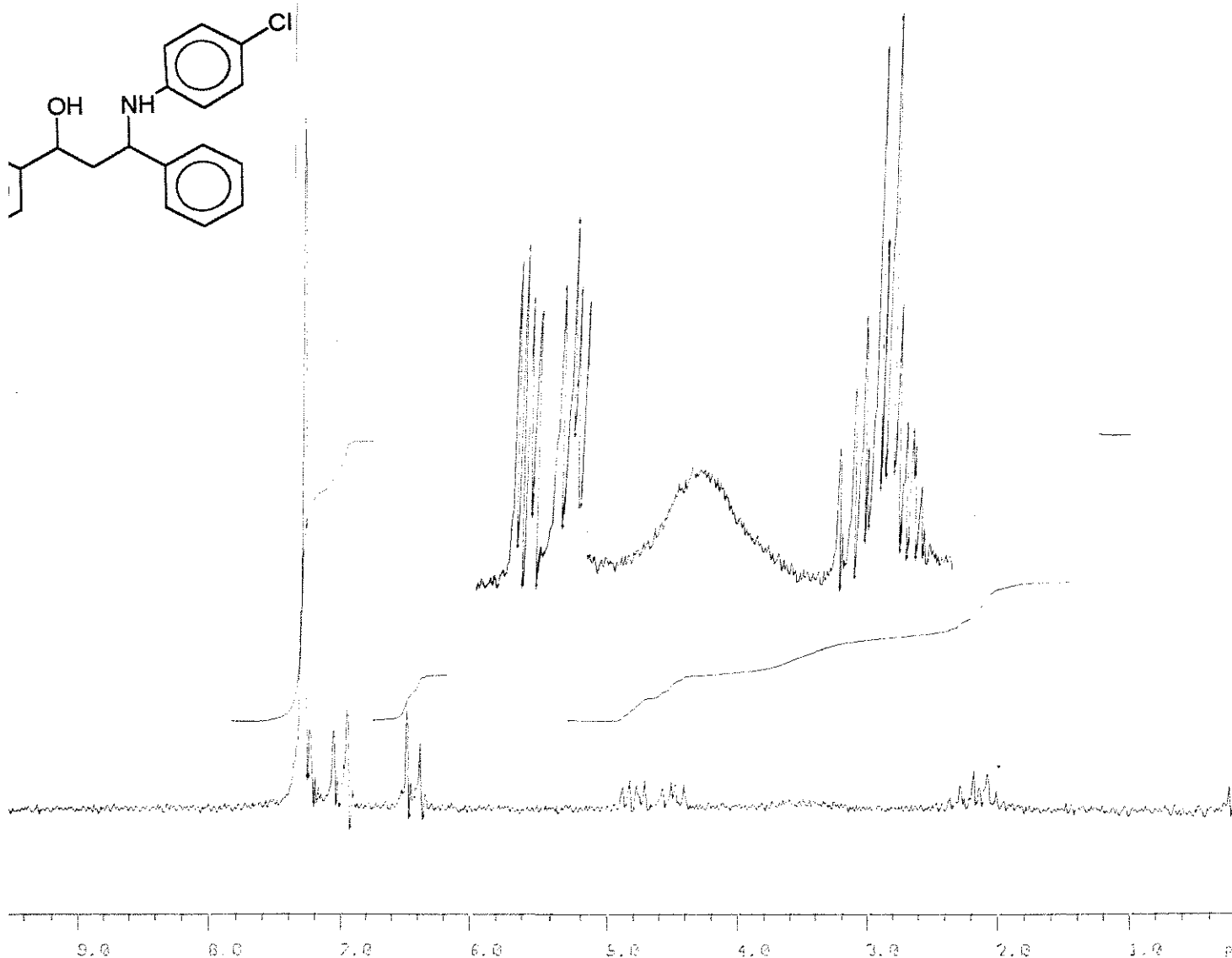
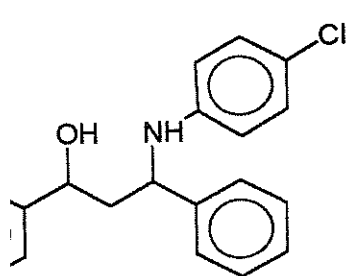
(E-43) - ¹³C-RMN(CHCl₃;25,2MHz) - (+/-)-2.14 e (+/-)-3.14



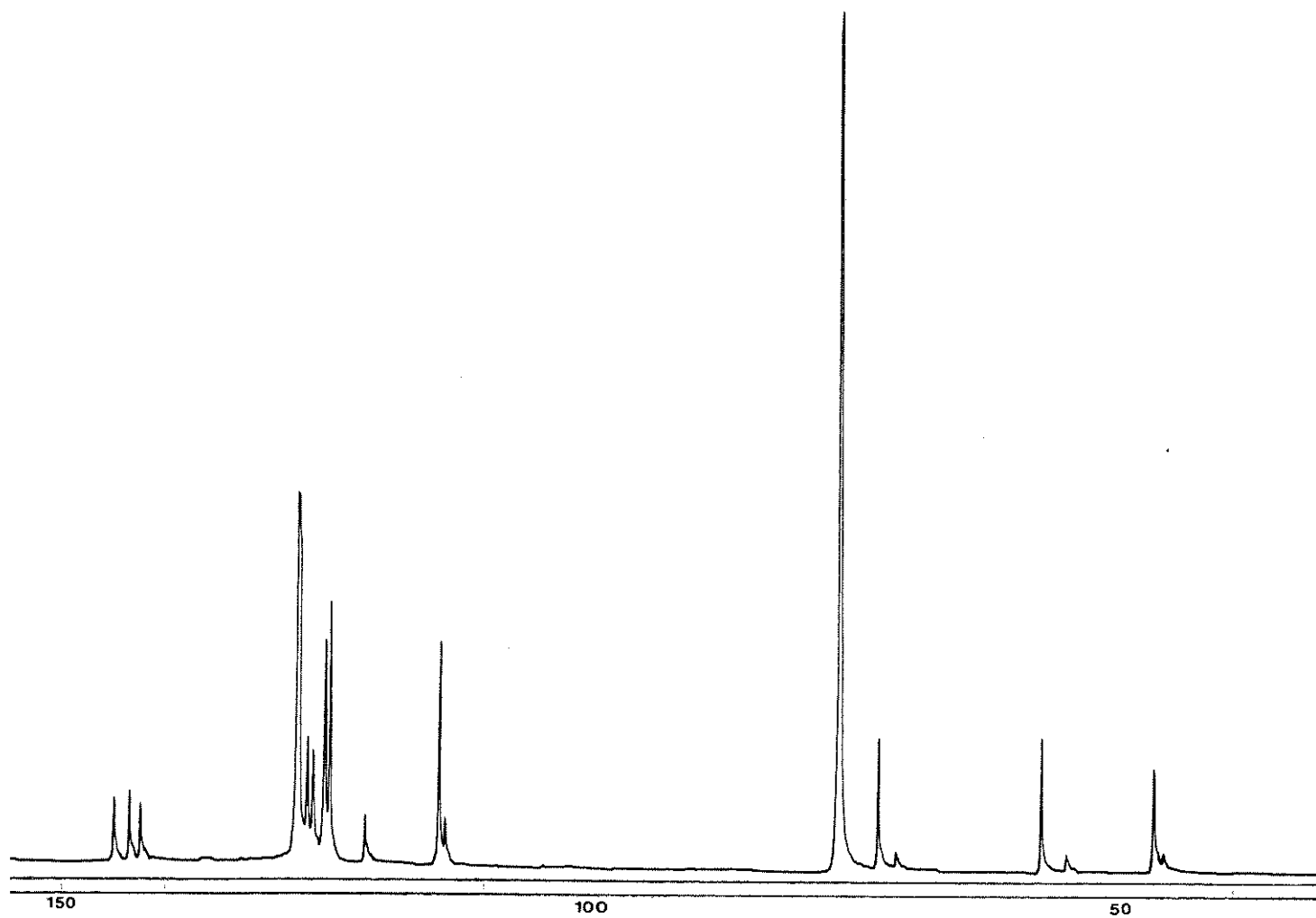
(E-44) - ¹H-RMN(CDCl₃/D₂O;80MHz) - (+/-)-2.14(SYN)



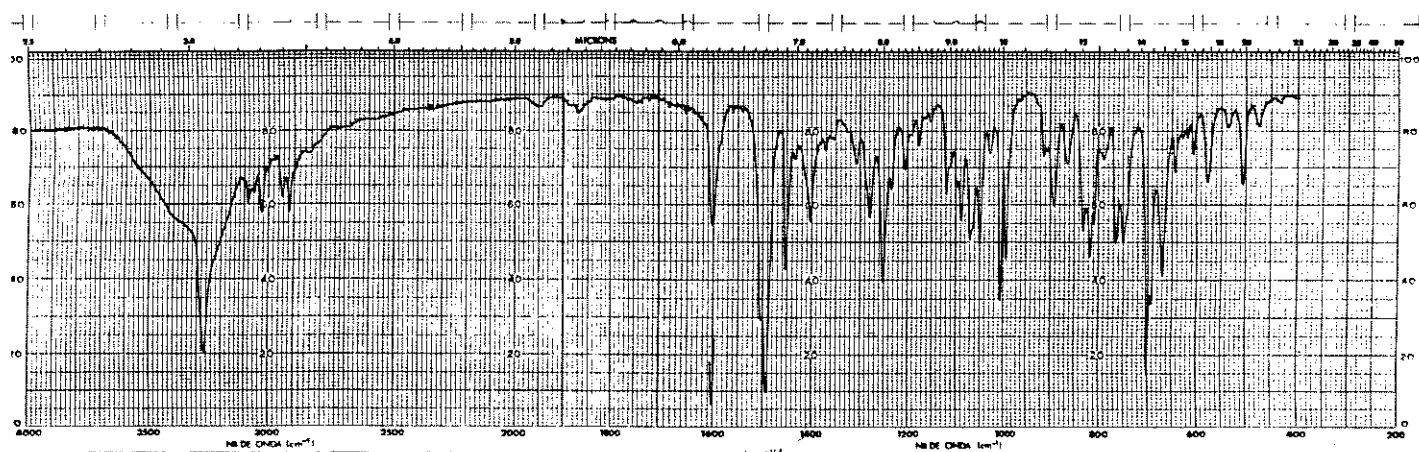
(E-45) - I.V. (KBr) - (+/-)-2.14(SYN)



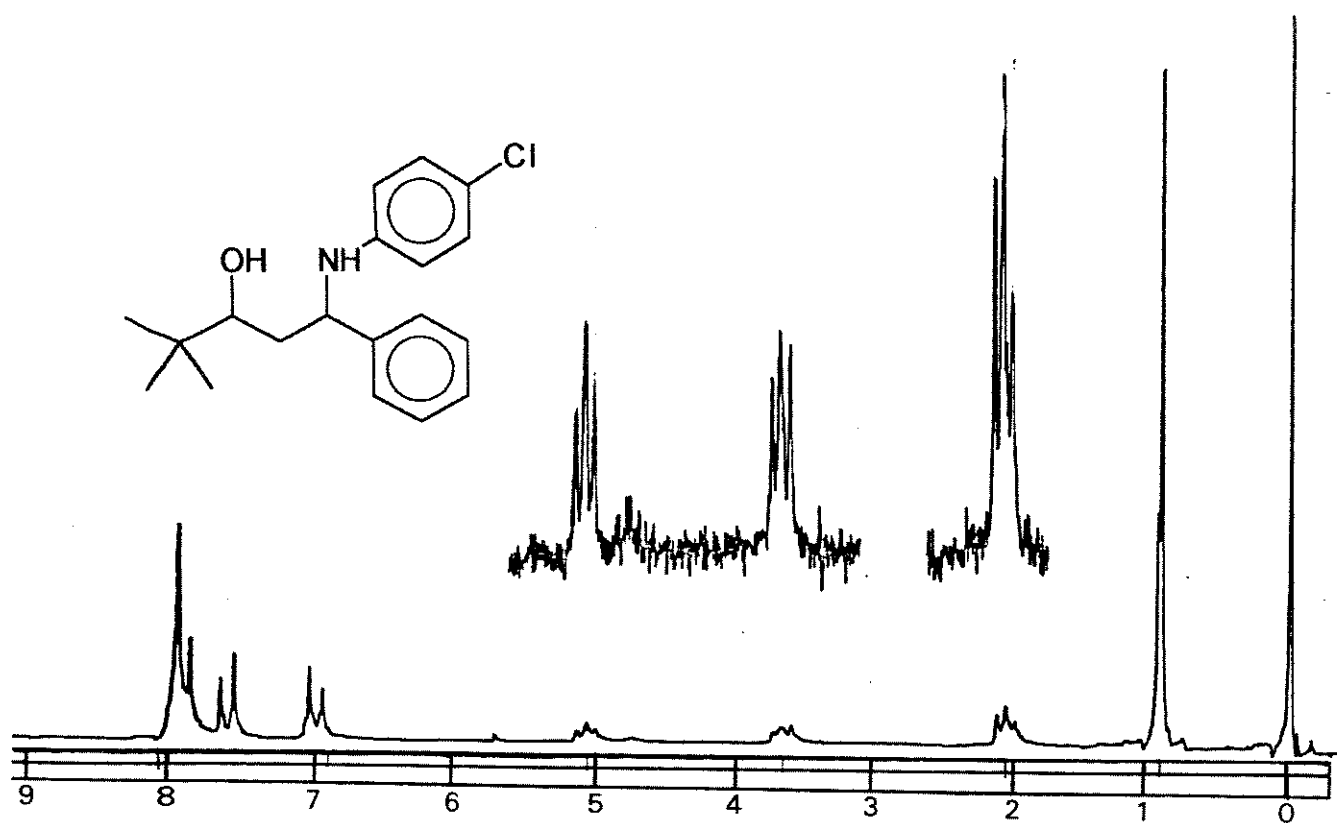
(E-46) - ¹H-RMN(CDCl₃;80MHz) - (+/-)-2.16 e (+/-)-3.16



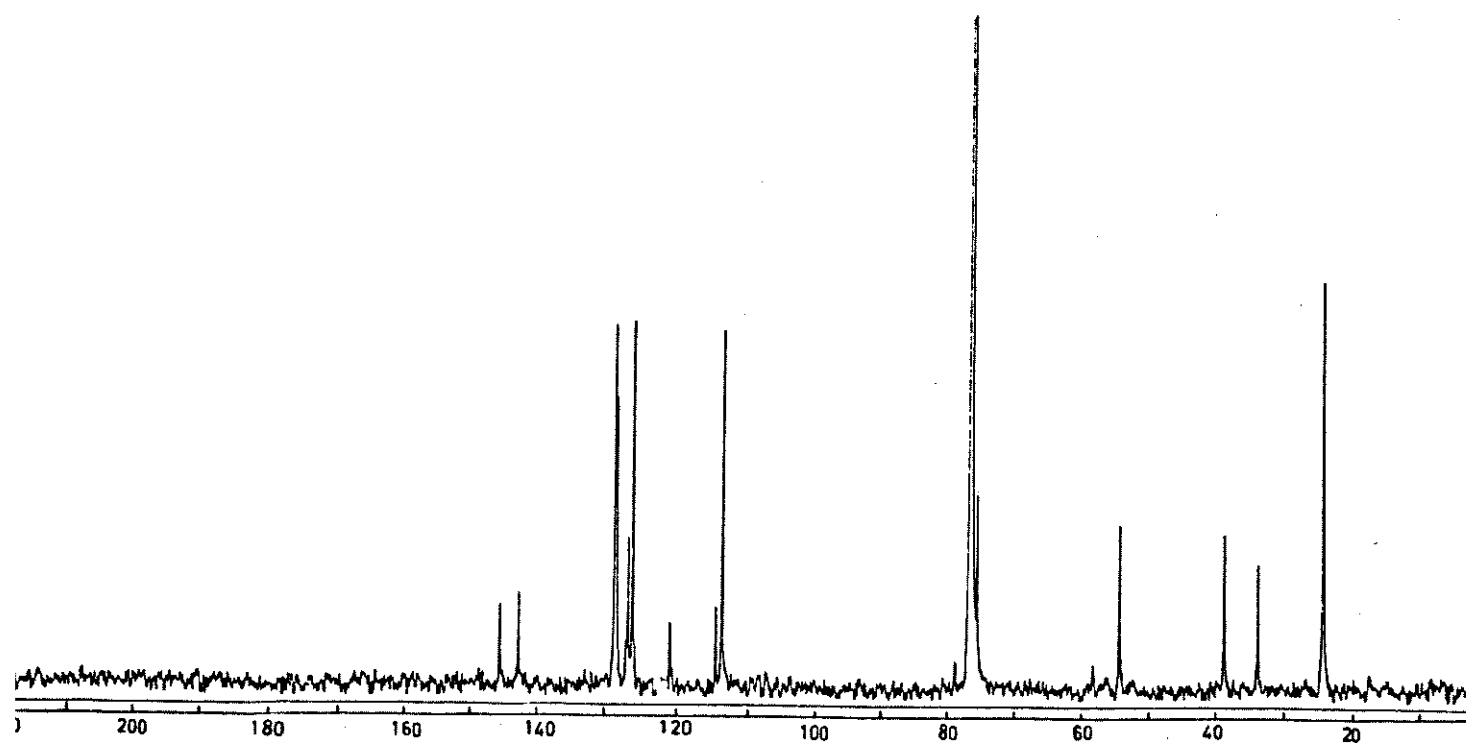
(E-47) - ^{13}C -RMN(CHCl_3 ; 25,2MHz) - (+/-)-2.16 e (+/-)-3.16



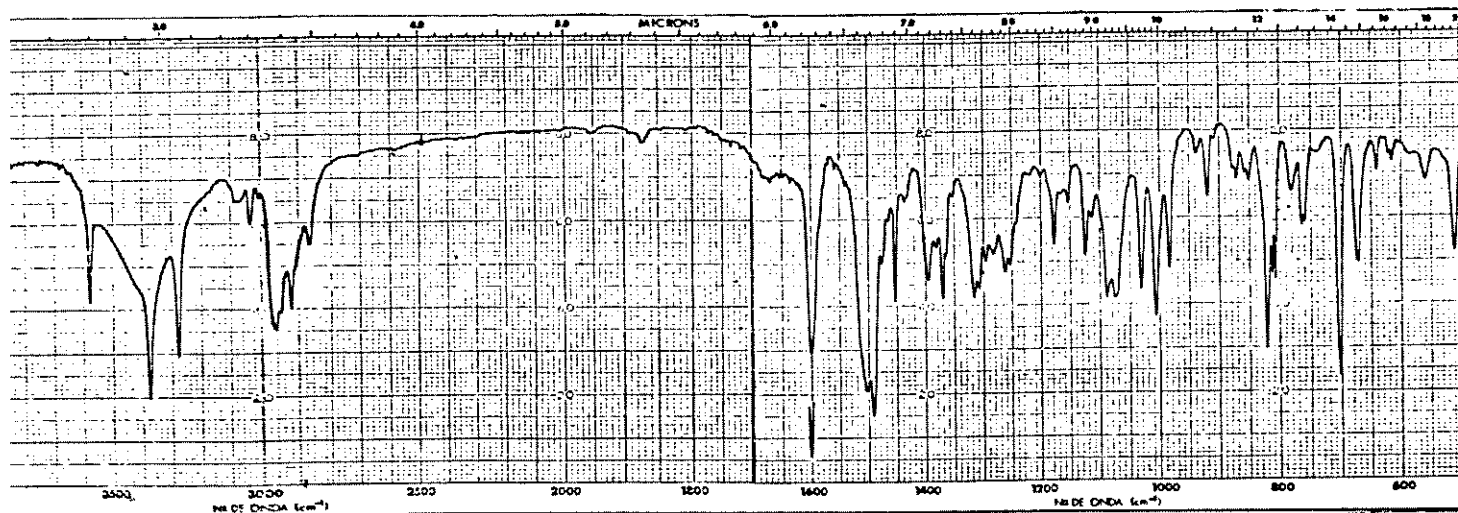
(E-48) - I.V. (KBr) - (+/-)-2.16 e (+/-)-3.16



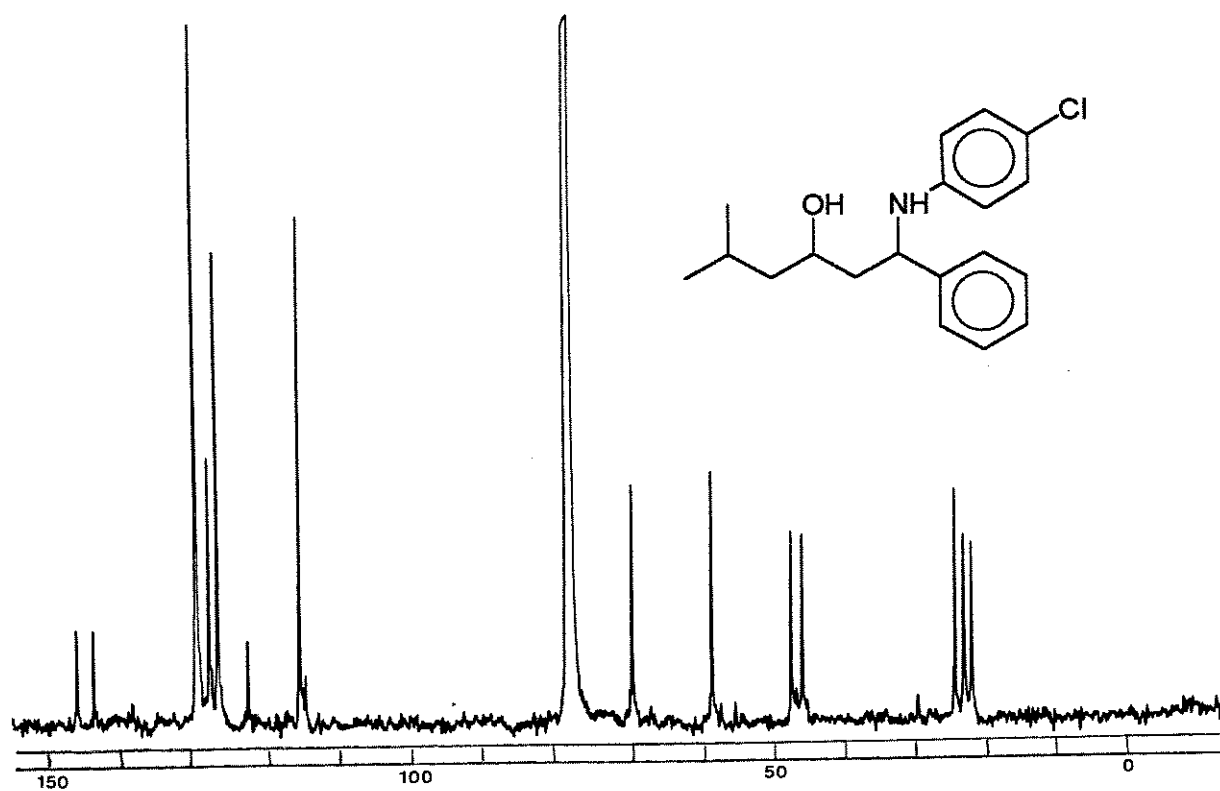
(E-49) - ¹H-RMN(CDCl₃/D₂O;100MHz) - (+/-)-2.17 e (+/-)-3.17



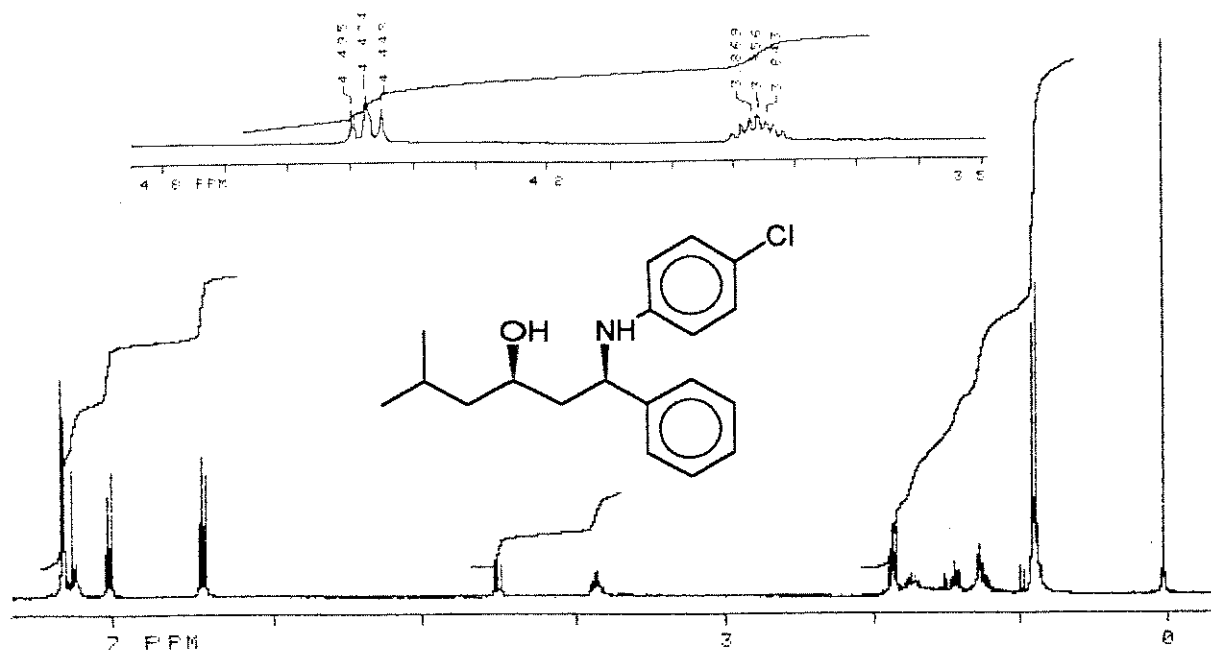
(E-50) - ¹³C-RMN(CHCl₃;25,2MHz) - (+/-)-2.17 e (+/-)-3.17



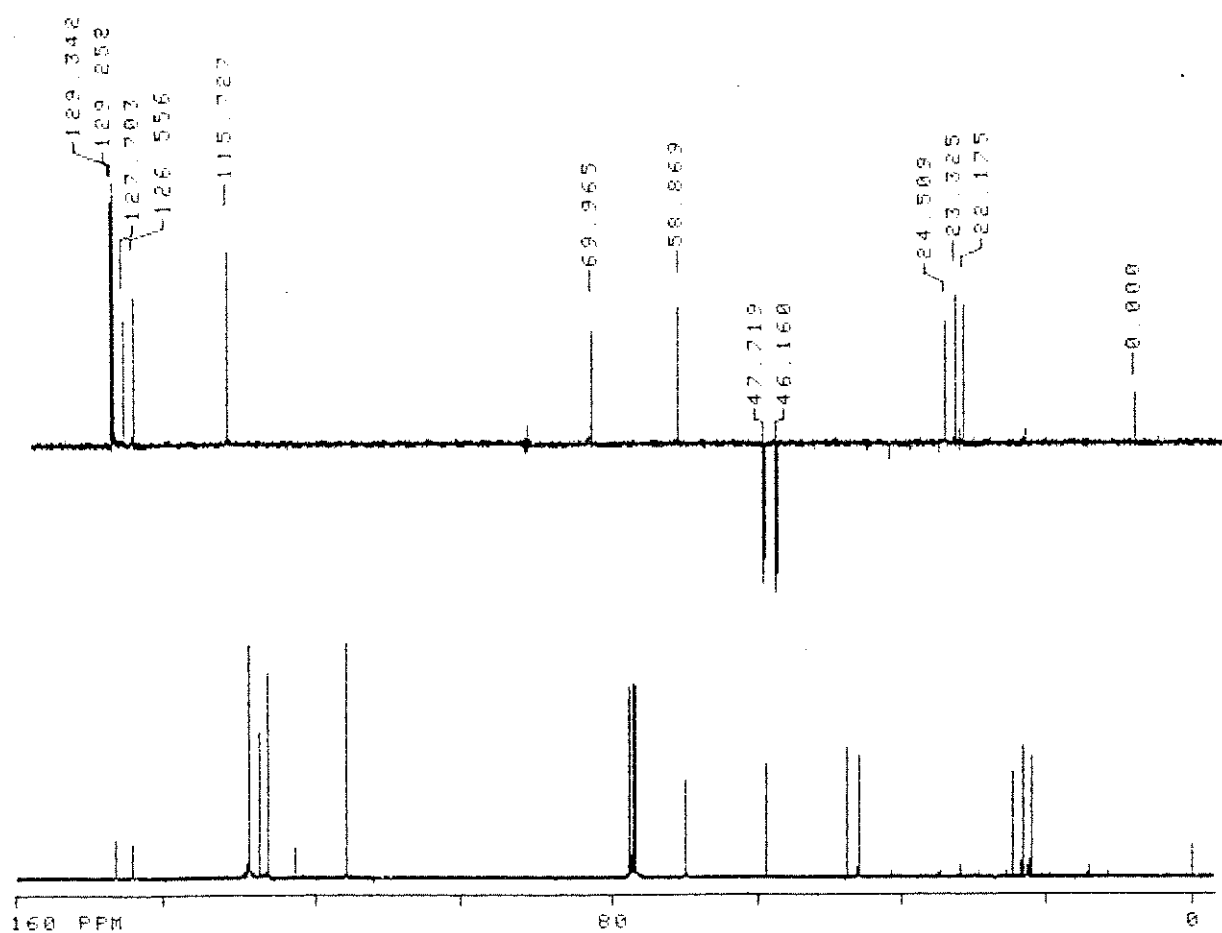
(E-51) - I.V. (KBr) - (+/-)-2.17 e (+/-)-3.17



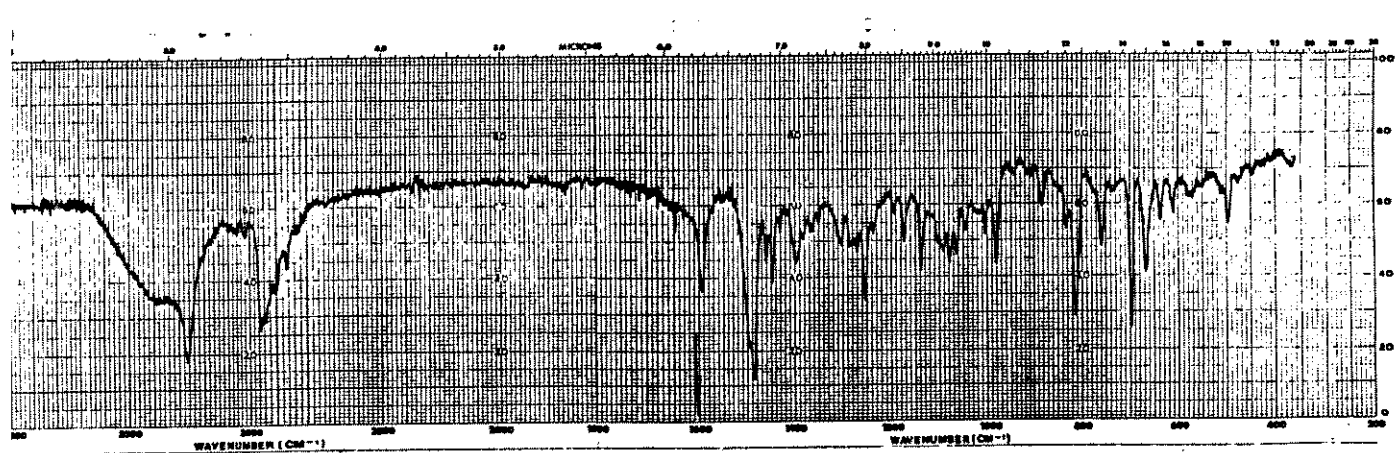
(E-52) - ^{13}C -RMN(CHCl_3 ; 25,2MHz) - (+/-)-2.18 e (+/-)-3.18



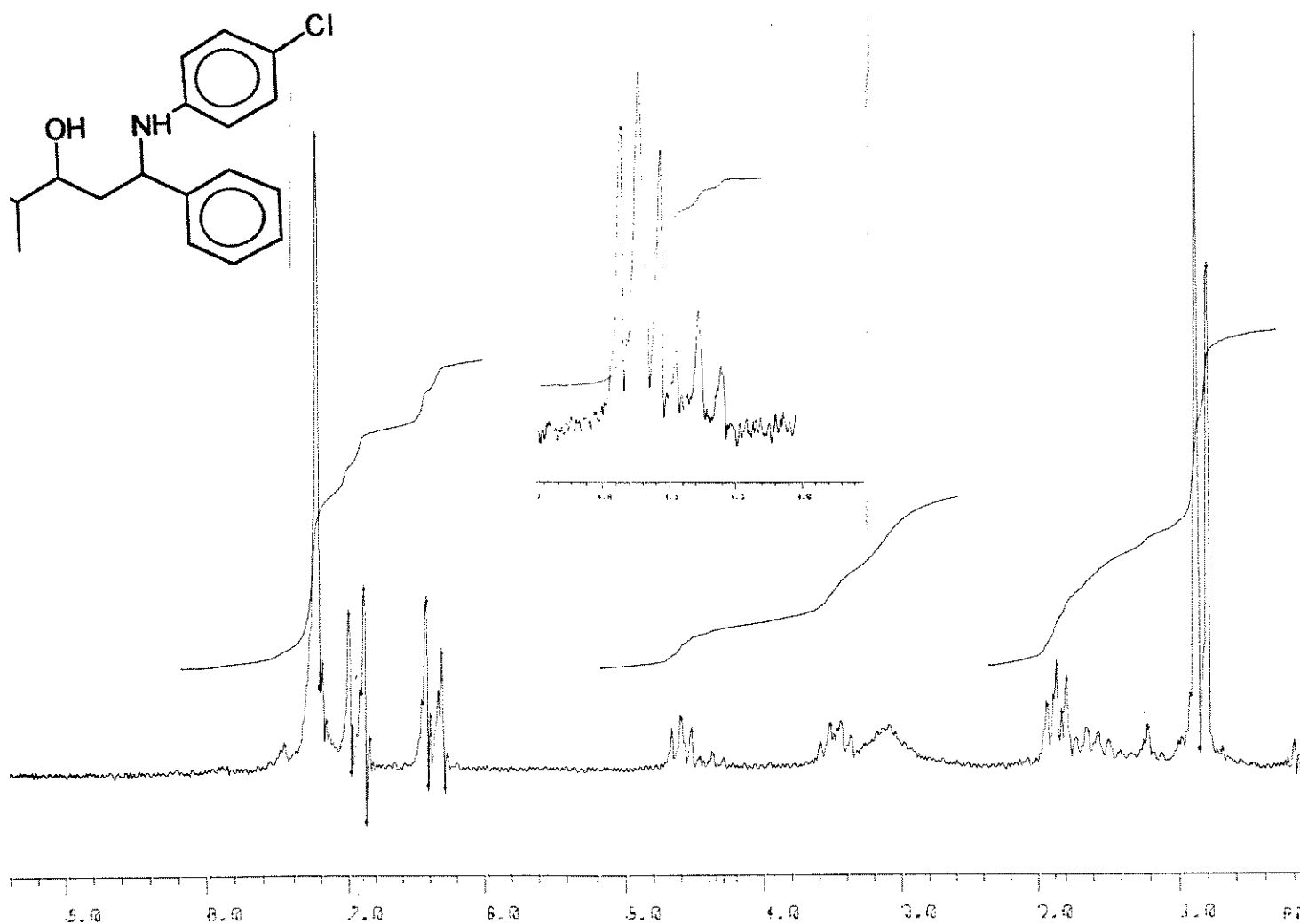
(E-53) - ¹H-RMN(CDCl₃;300MHz) - (+/-)-2.18(SYN)



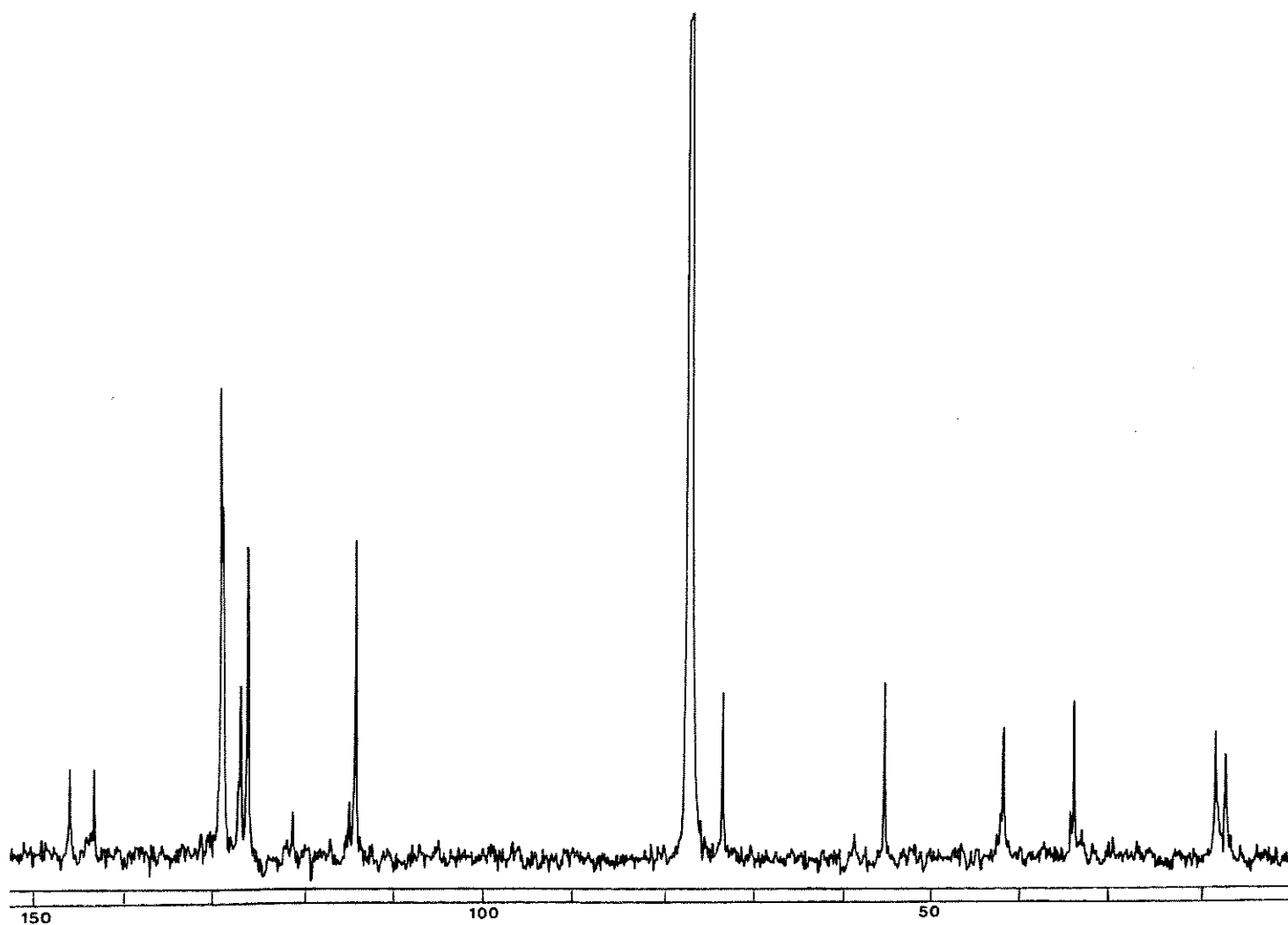
(E-54) - ¹³C-RMN(CDCl₃;75,5MHz) - (+/-)-2.18(SYN)



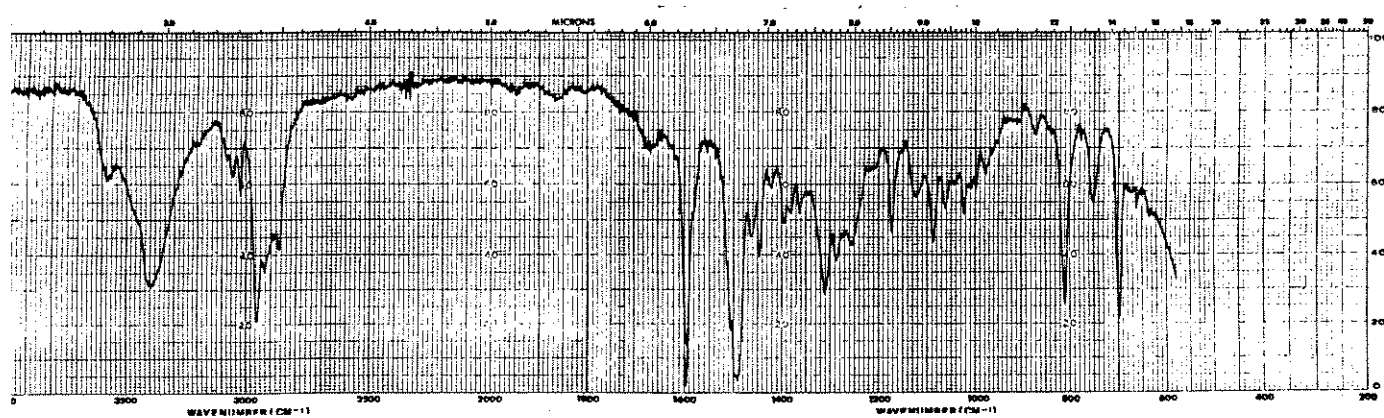
(E-55) - I.V. (KBr) - (+/-)-2.18(SYN)



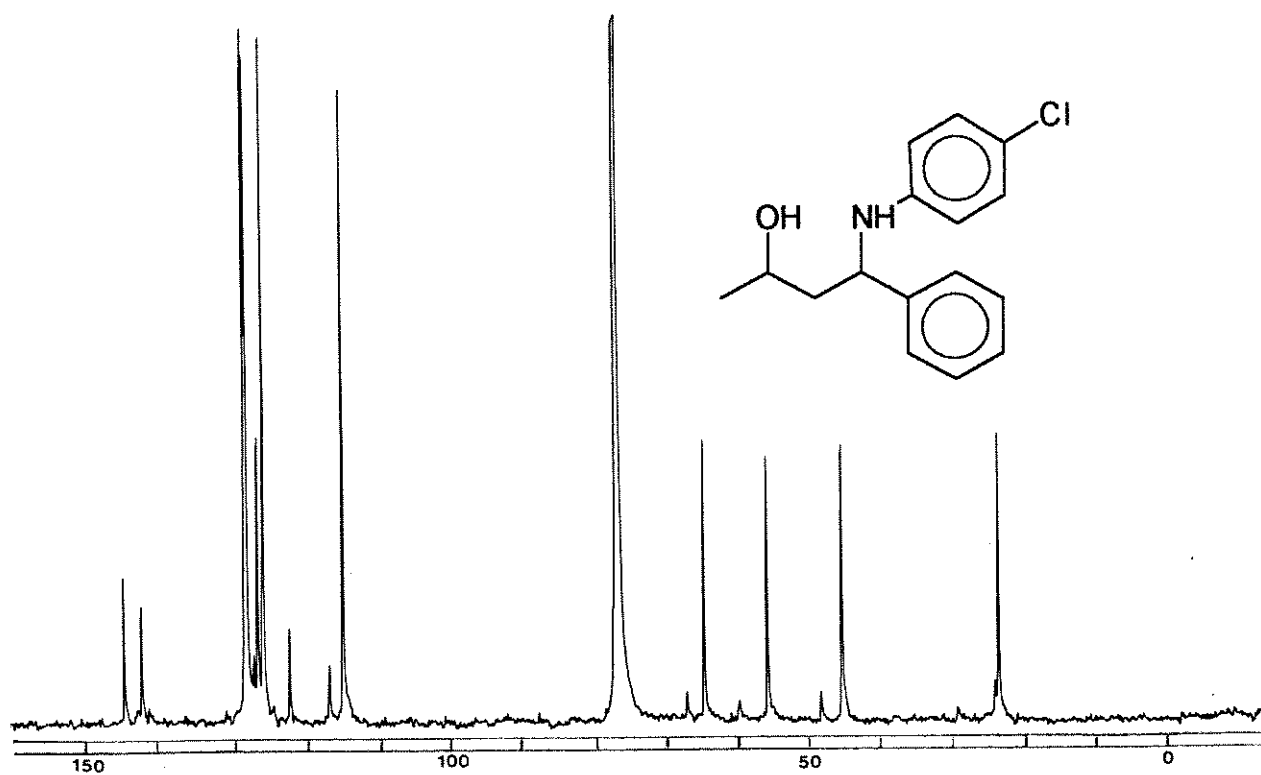
(E-56) - ^1H -RMN(CDCl_3 ;80MHz) - (+/-)-2.19 e (+/-)-3.19



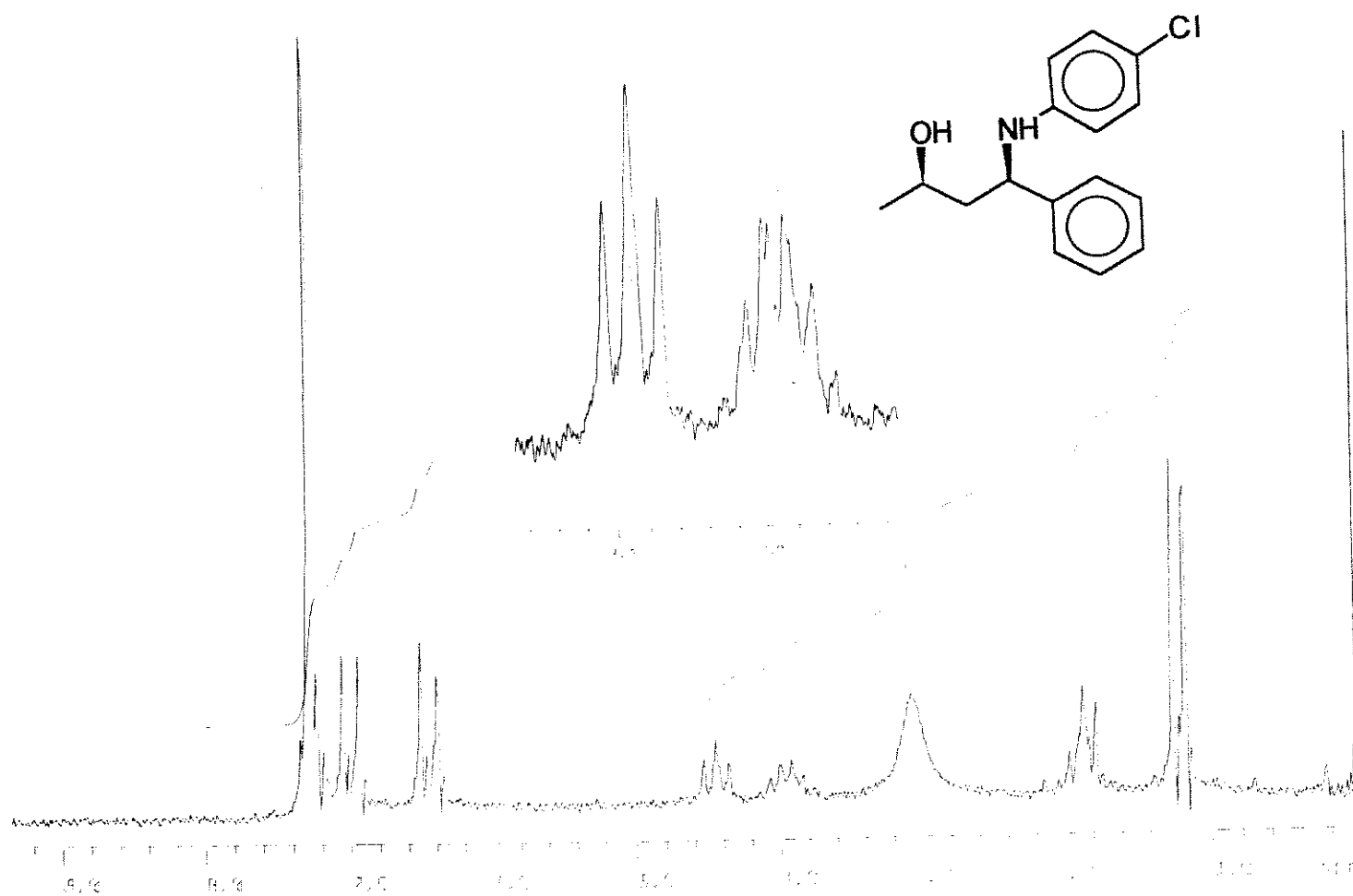
(E-57) - ^{13}C -RMN(CHCl_3 ; 25,2MHz) - (+/-)-2.19 e (+/-)-3.19



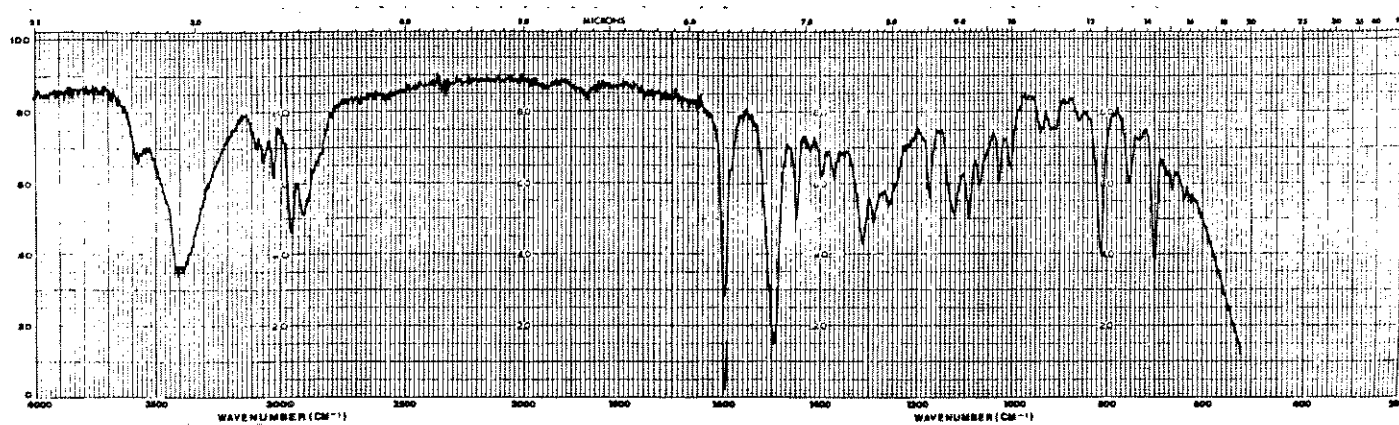
(E-58) - I.V. (filme) - (+/-)-2.19 e (+/-)-3.19



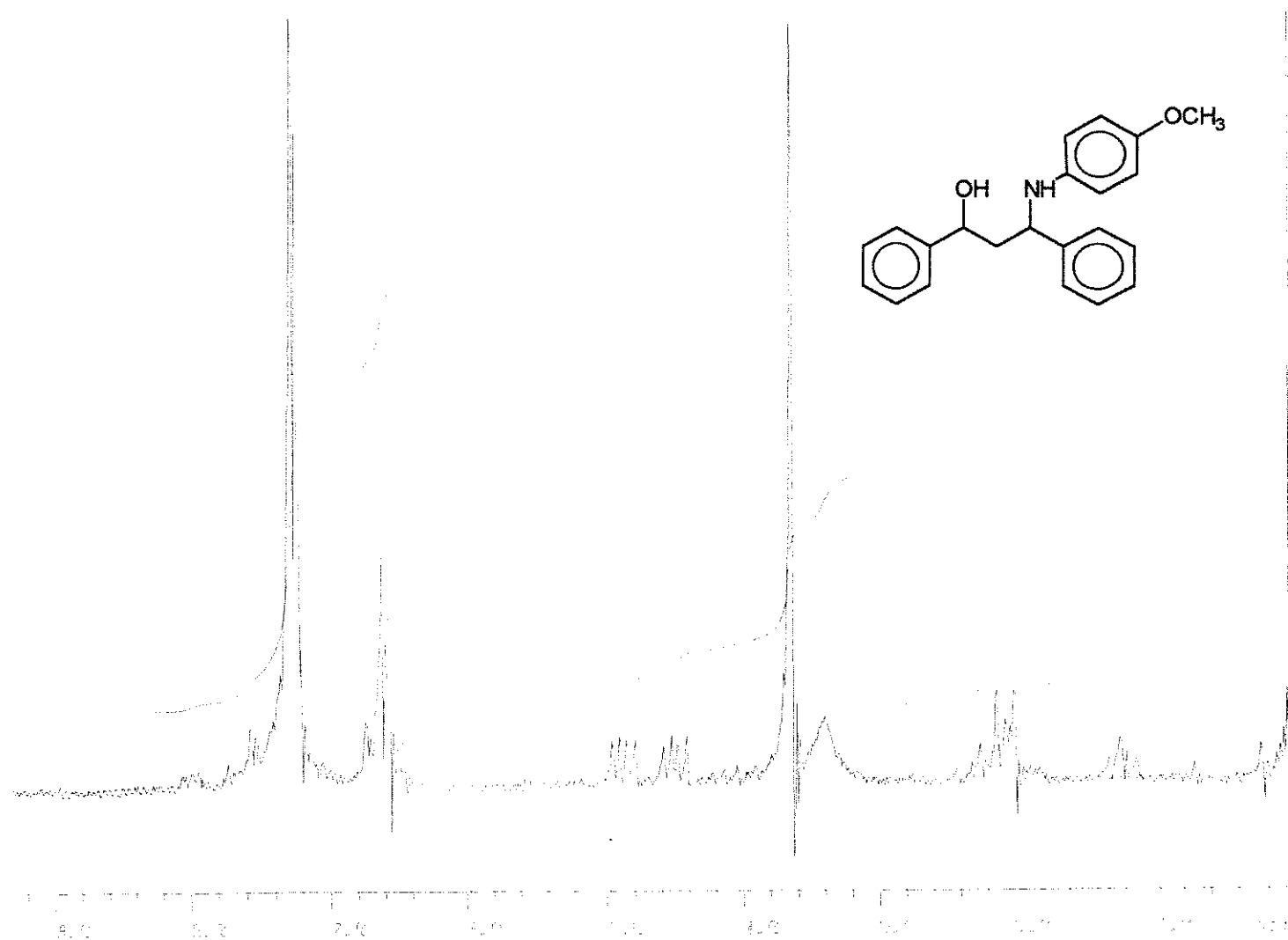
(E-59) - ^{13}C -RMN(CHCl_3 ;25,2MHz) - (+/-)-2.20 e (+/-)-3.20



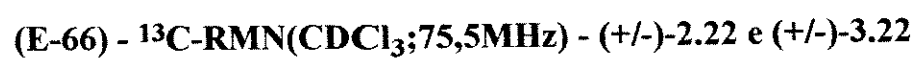
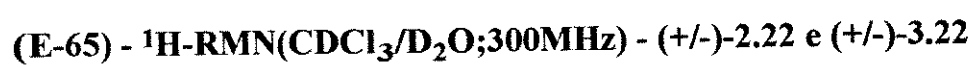
(E-60) - ^1H -RMN(CDCl_3 ;80MHz) - (+/-)-2.20(SYN)

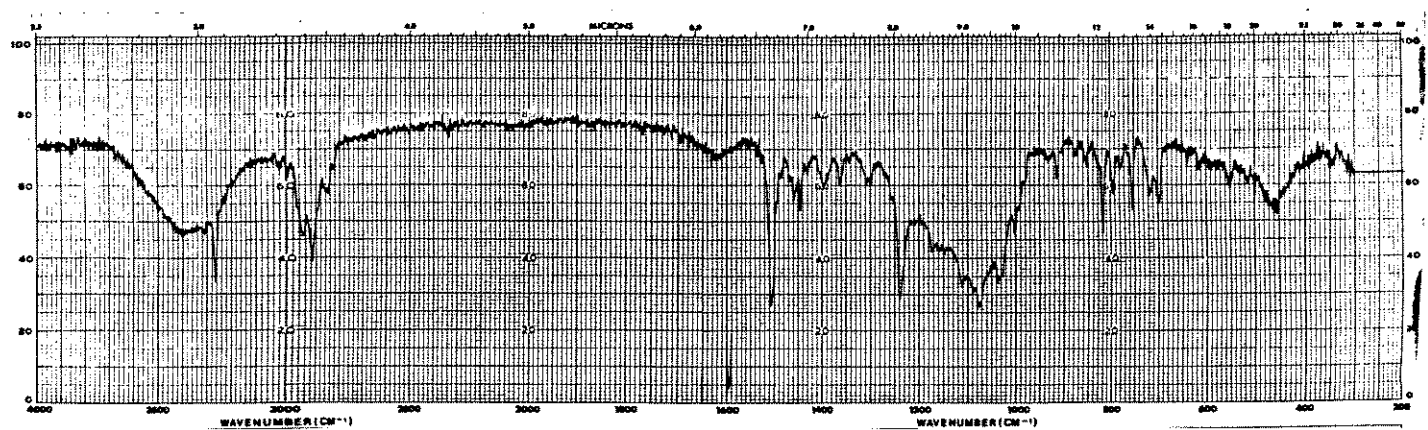


(E-61) - I.V. (KBr) - (+/-)-2.20(SYN)

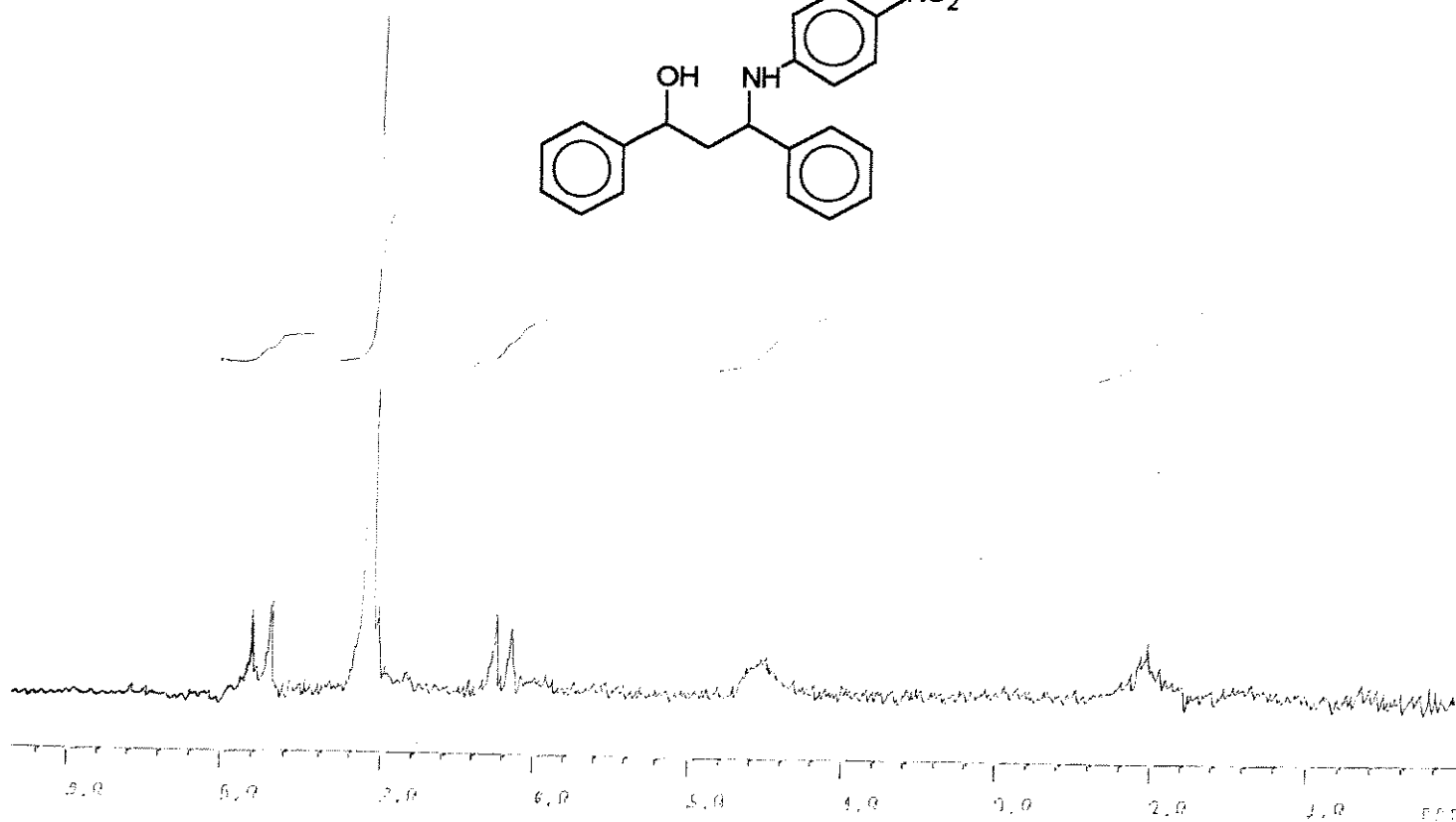
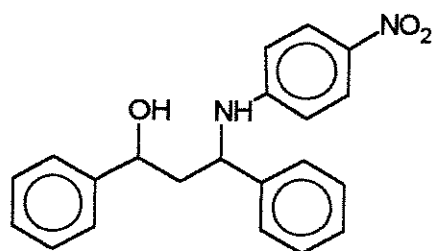


(E-62) - ^1H -RMN(CDCl_3 ;80MHz) - (+/-)-2.21 e (+/-)-3.21

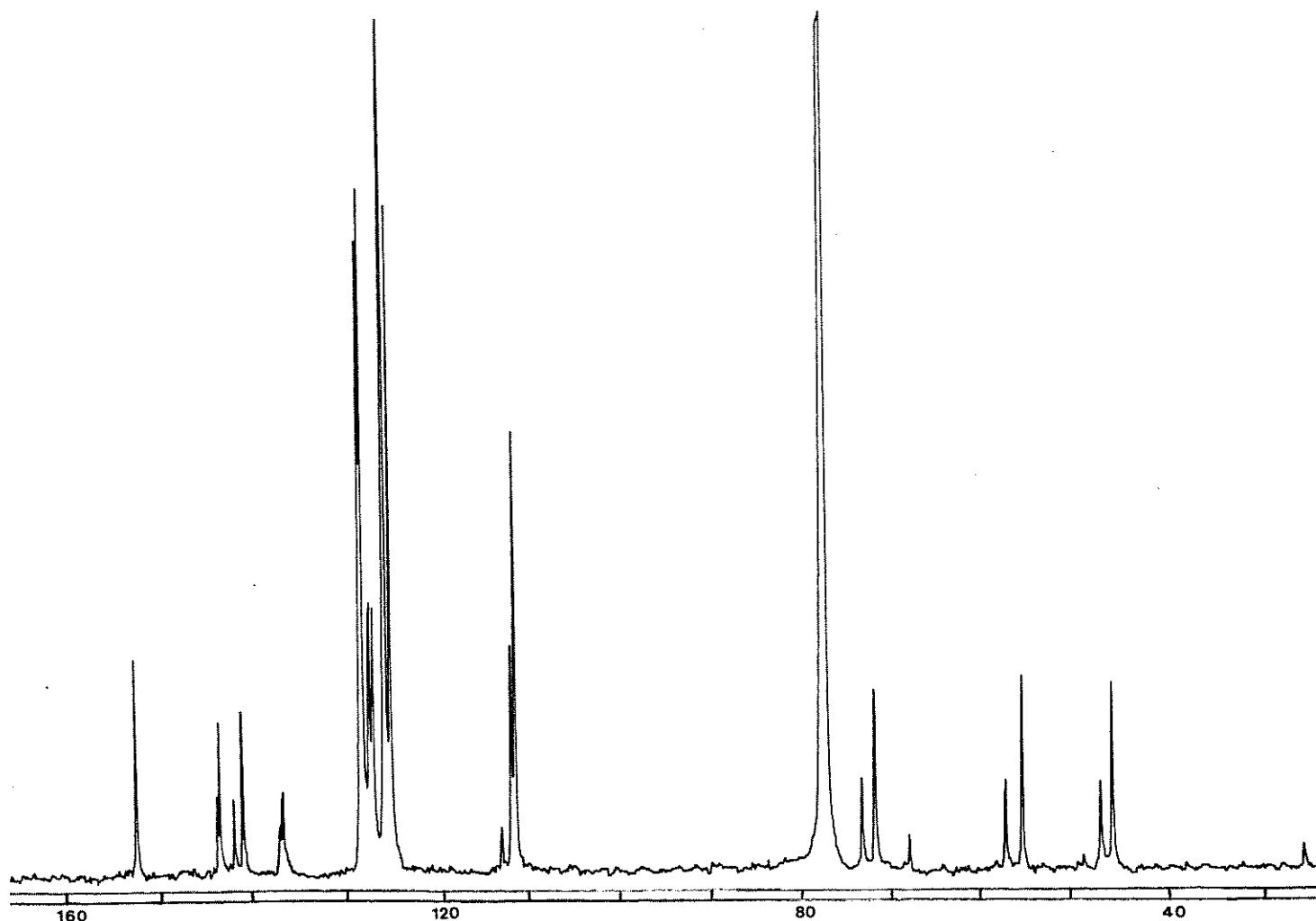




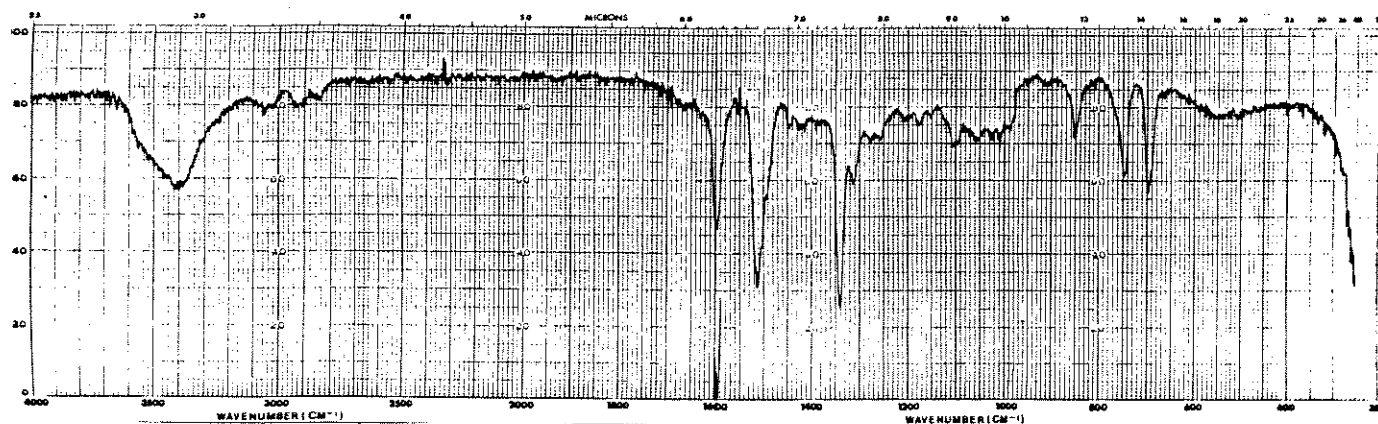
(E-67) - I.V. (KBr) - (+/-)-2.22 e (+/-)-3.22



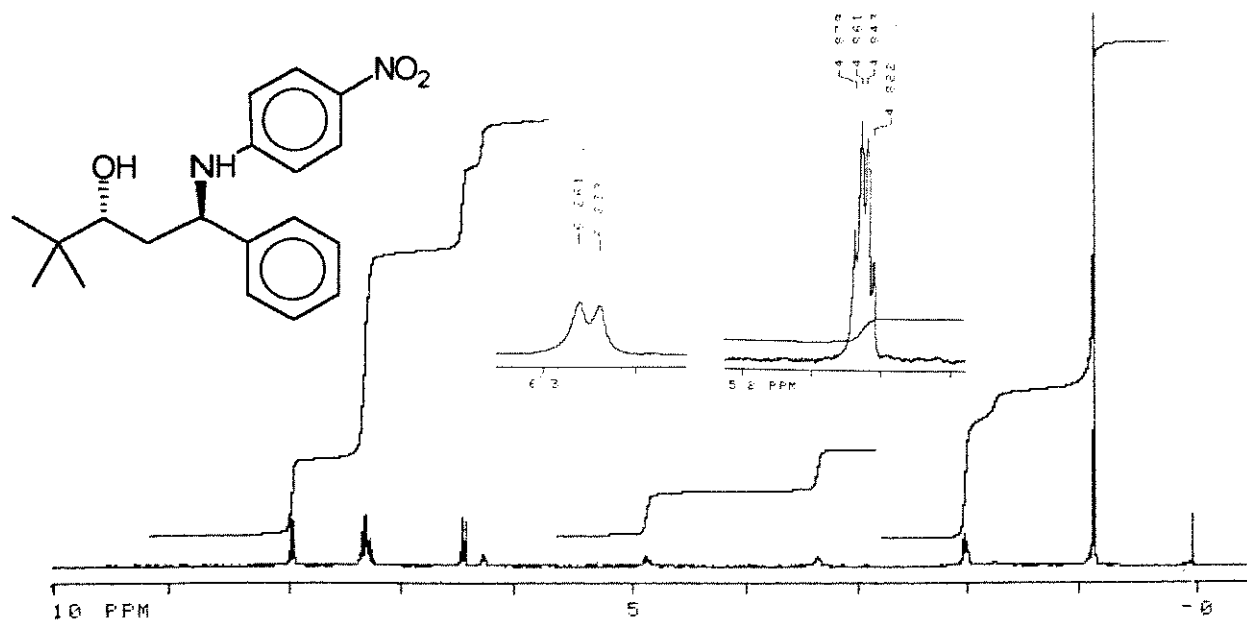
(E-68) - ^1H -RMN(CDCl_3 ;80MHz) - (+/-)-2.24 e (+/-)-3.24



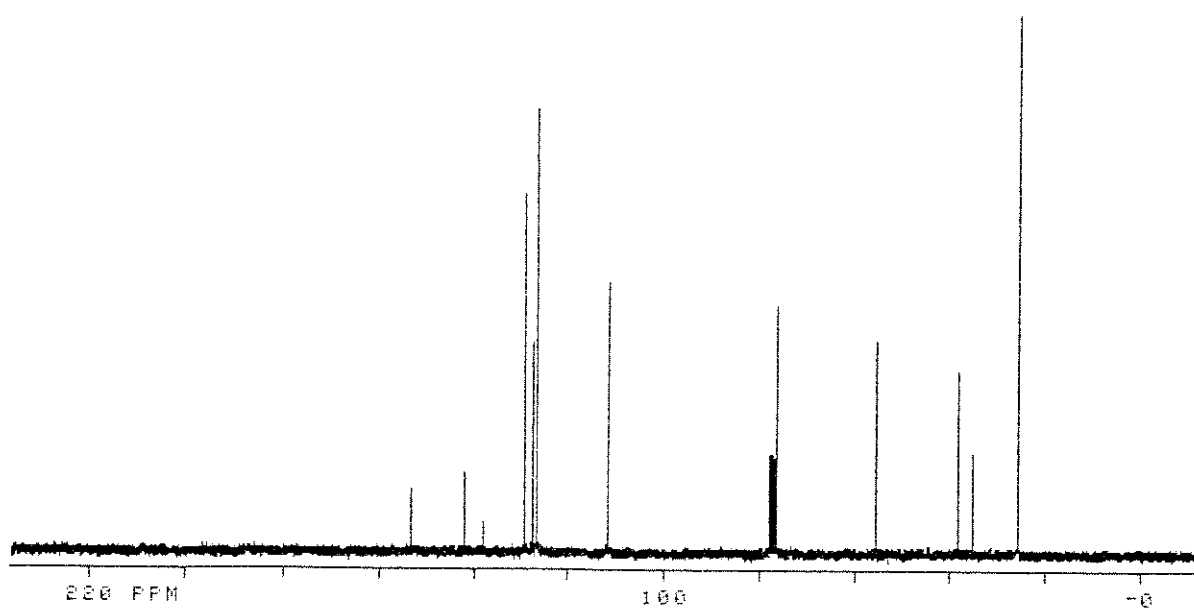
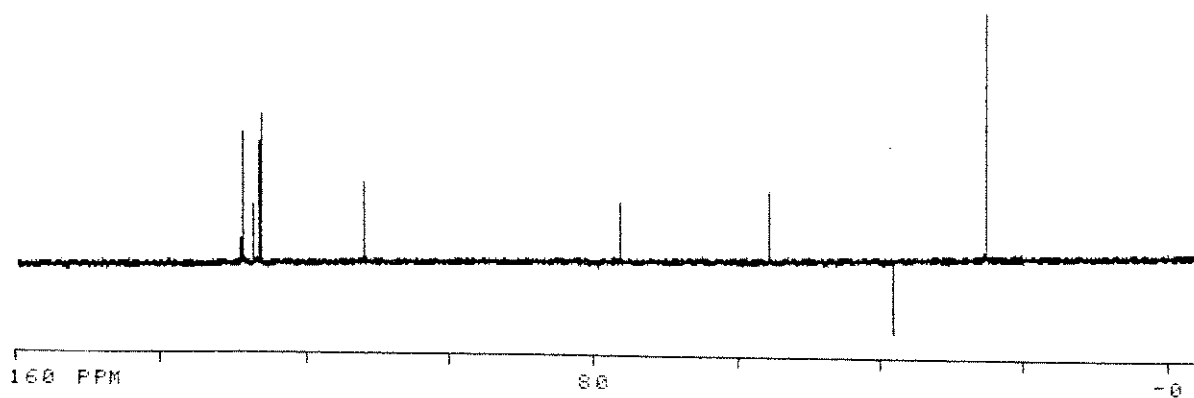
(E-69) - ^{13}C -RMN(CHCl_3 ; 25,2MHz) - (+/-)-2.24 e (+/-)-3.24



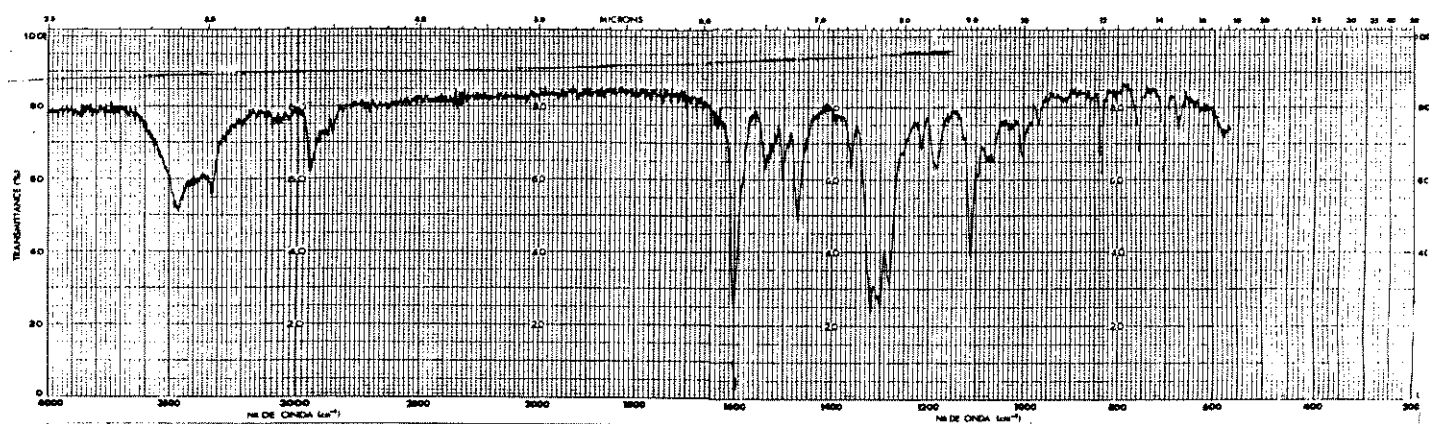
(E-70) - I.V. (KBr) - (+/-)-2.24 e (+/-)-3.24



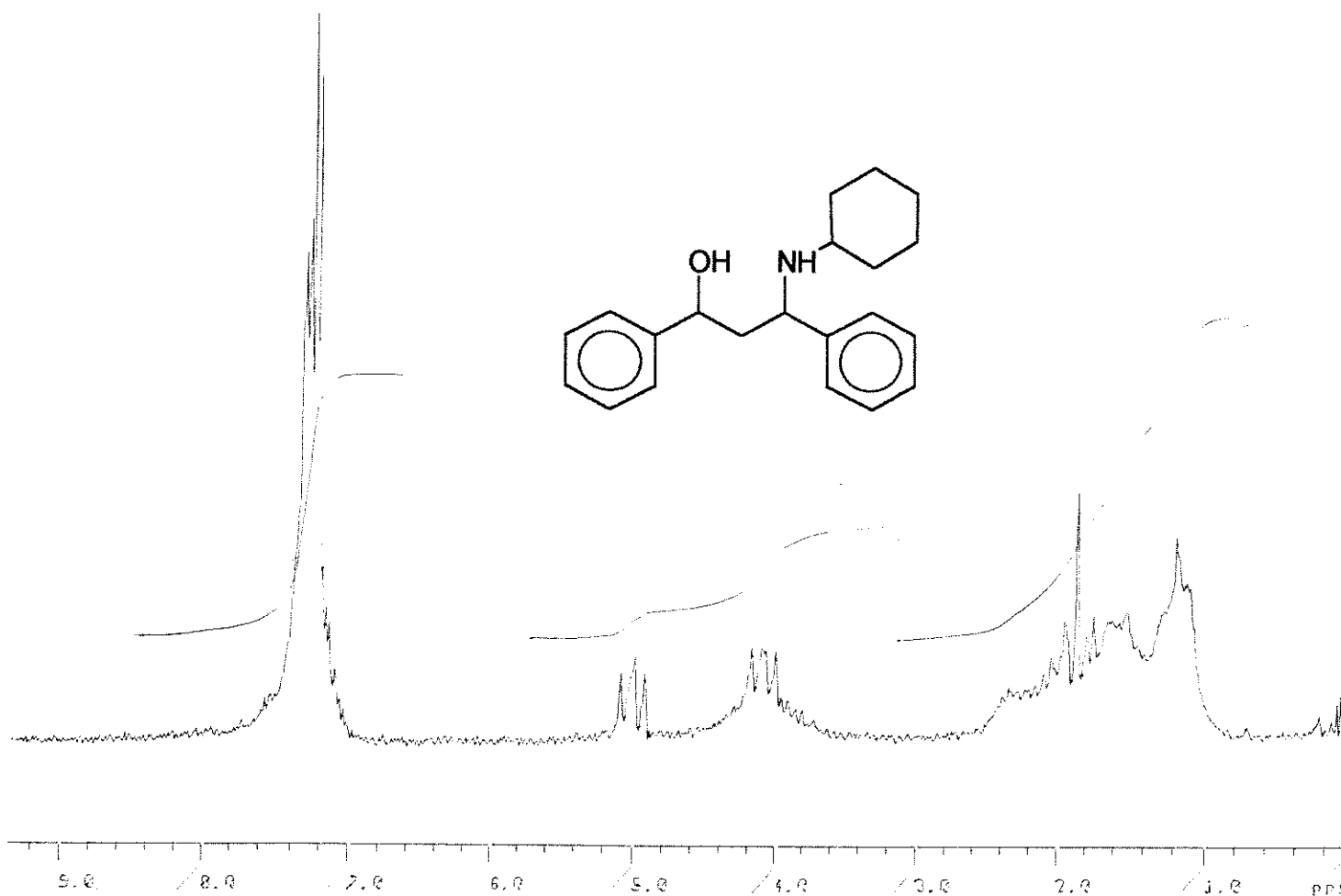
(E-71) - $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3; 300\text{MHz})$ - (+/-)-3.25(ANTI)



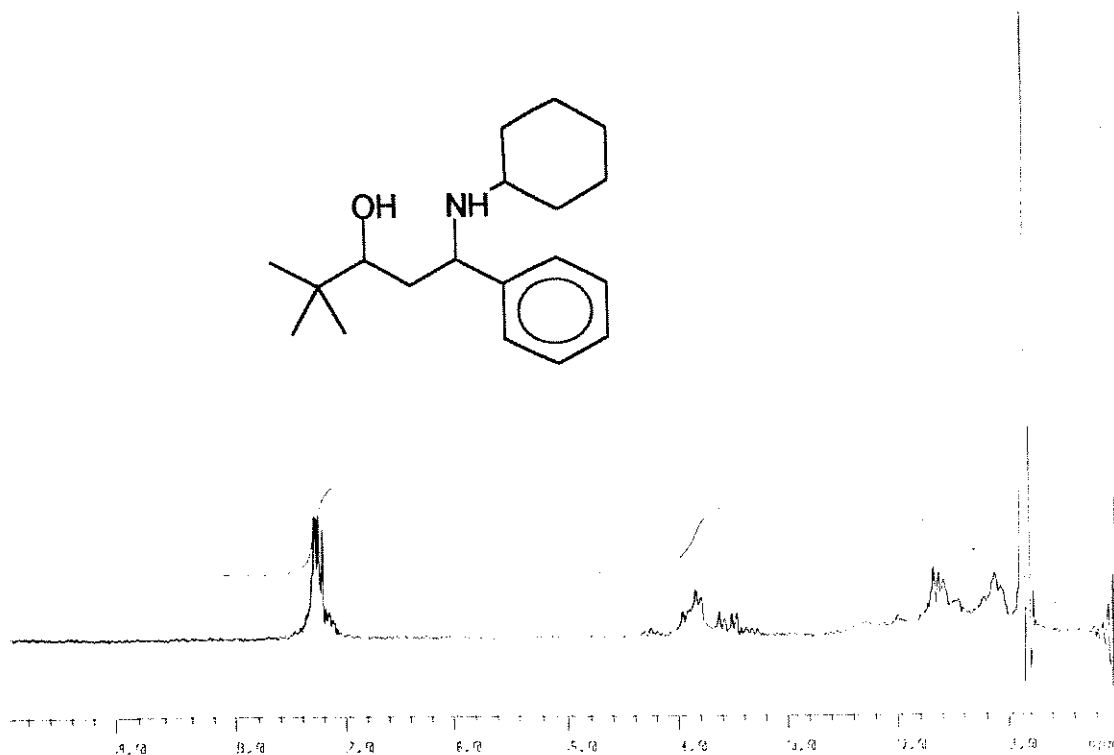
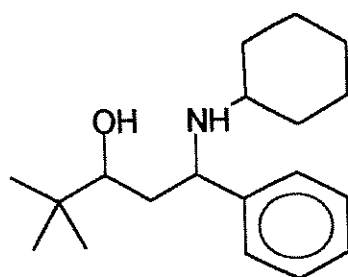
(E-72) - $^{13}\text{C-RMN}(\text{CDCl}_3; 75.5\text{MHz})$ - (+/-)-3.25(ANTI)



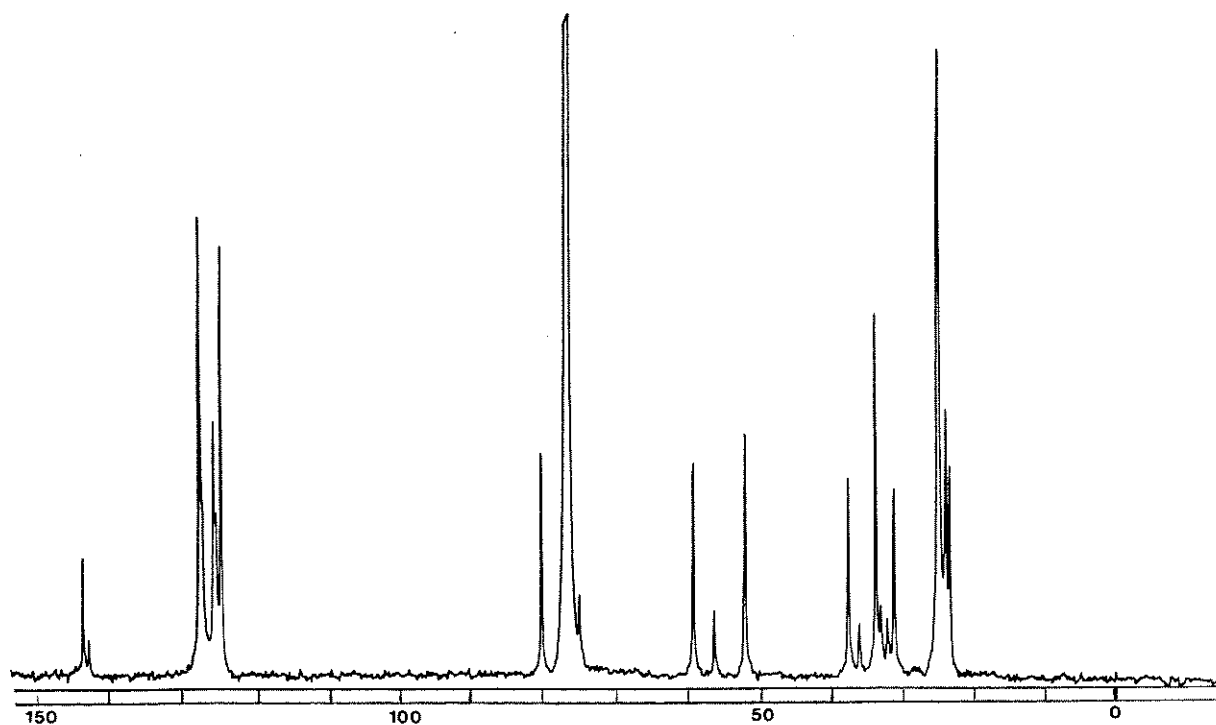
(E-73) - I.V. (KBr) - (+/-)-3.25(ANTI)



(E-74) - ^1H -RMN(CDCl_3 ;80MHz) - (+/-)-2.26 e (+/-)-3.26



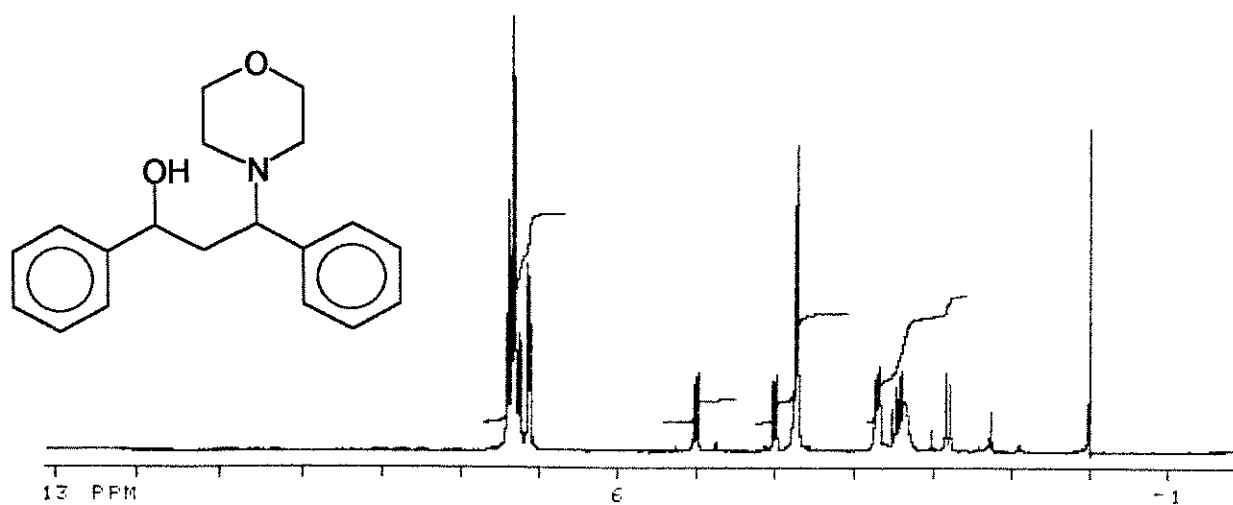
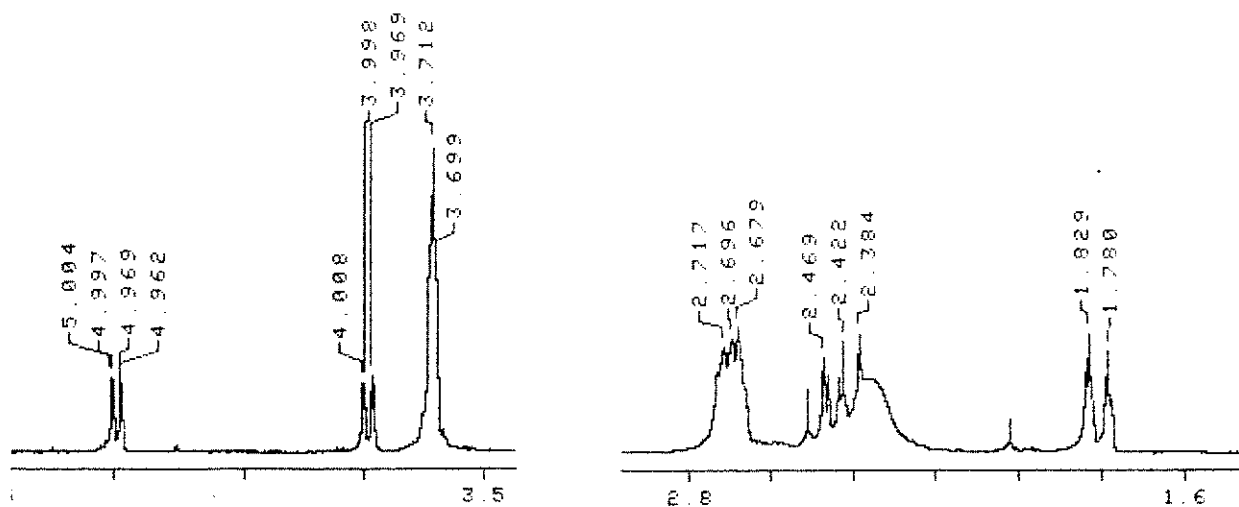
(E-77) - ^1H -RMN(CDCl_3 ;80MHz) - (+/-)-2.27 e (+/-)-3.27



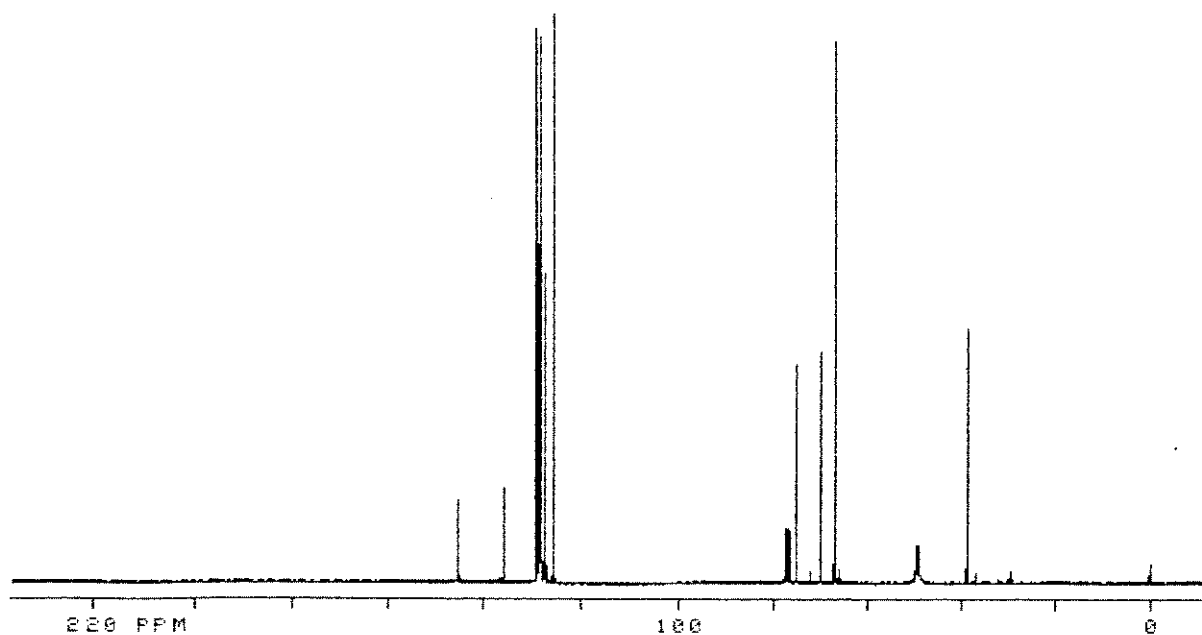
(E-78) - ^{13}C -RMN(CDCl_3 ;25,2MHz) - (+/-)-2.27 e (+/-)-3.27



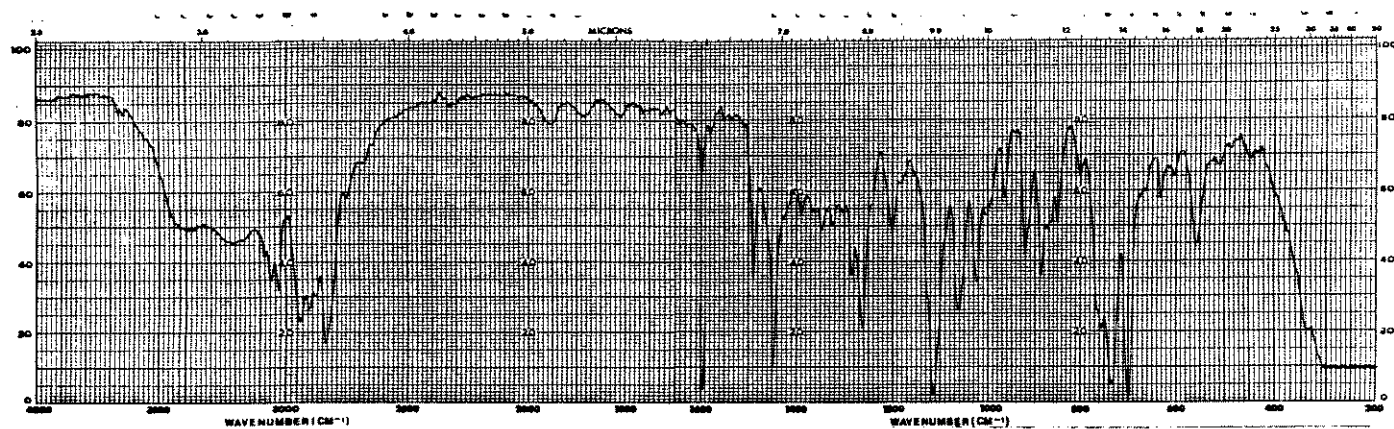
(E-79) - I.V. (filme) - (+/-)-2.27 e (+/-)-3.27



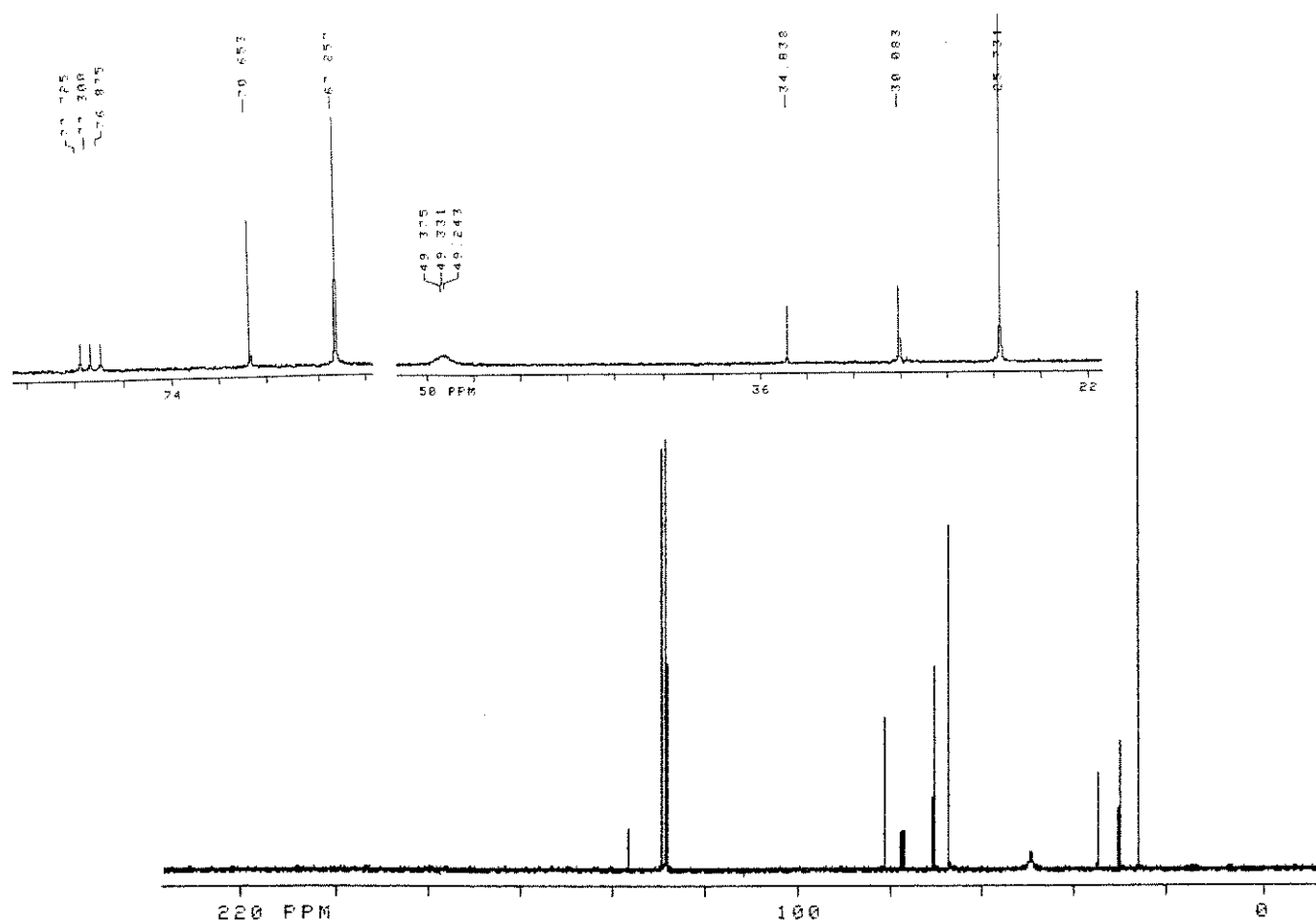
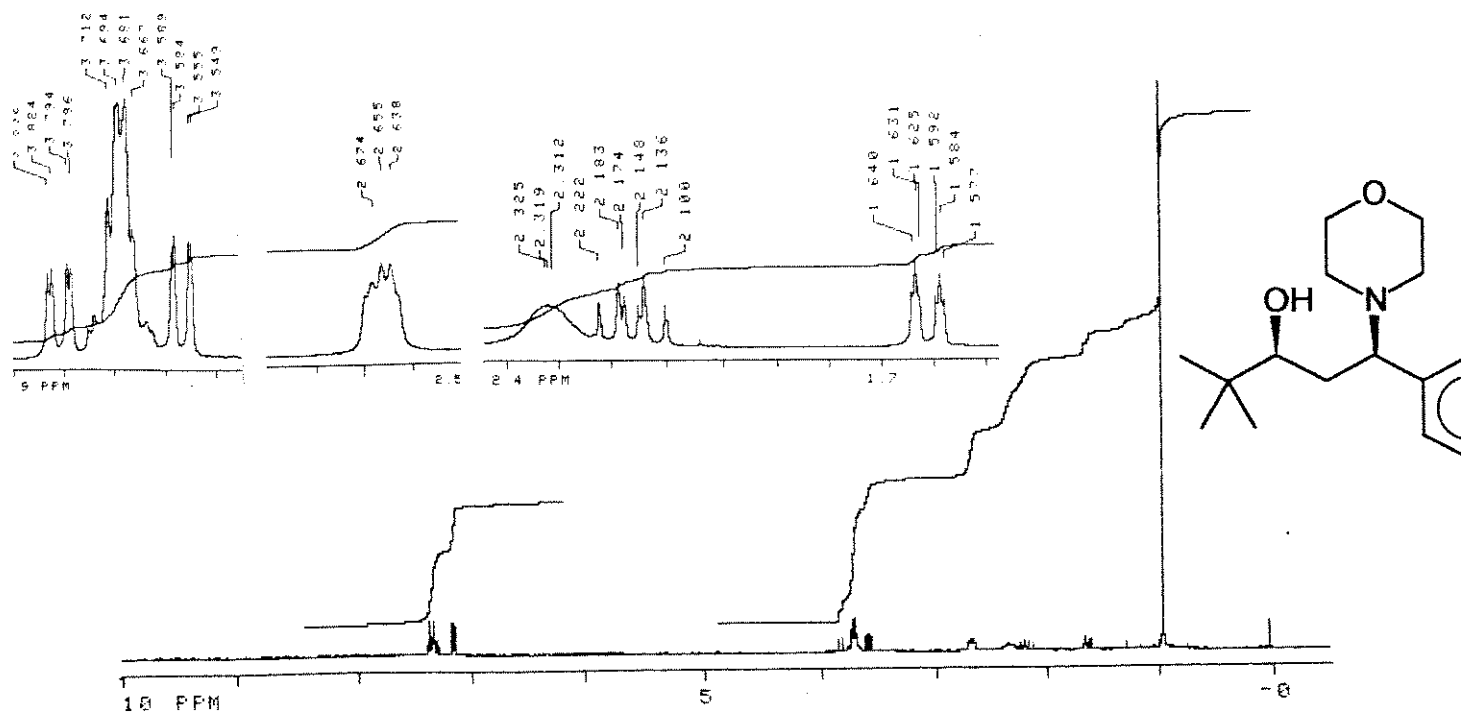
(E-80) - ¹H-RMN(CDCl₃/D₂O;300MHz) - (+/-)-2.28 e (+/-)-3.28

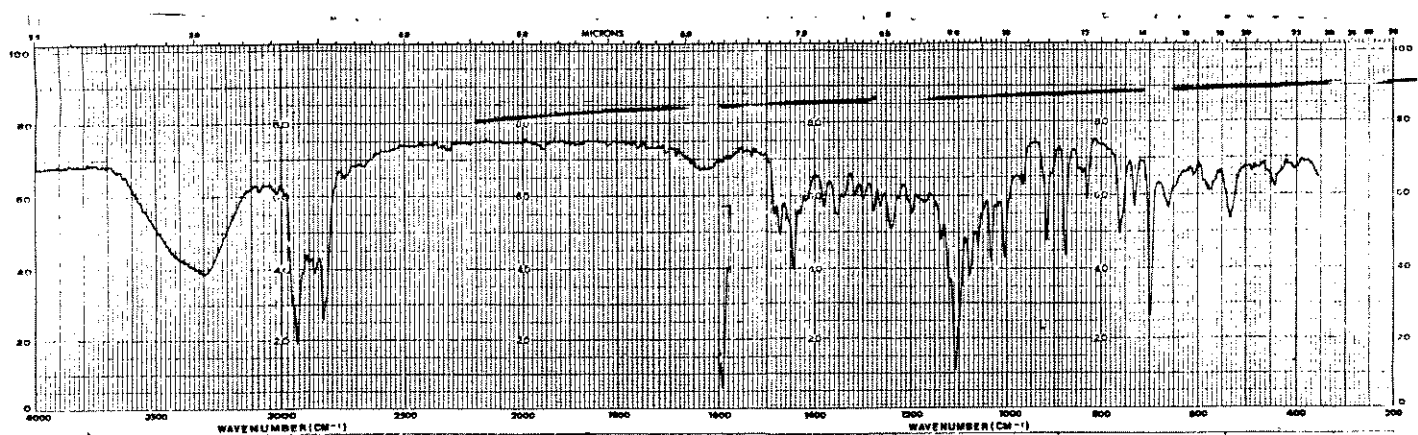


(E-81) - ^{13}C -RMN(CDCl_3 ;75,5MHz) - (+/-)-2.28 e (+/-)-3.28

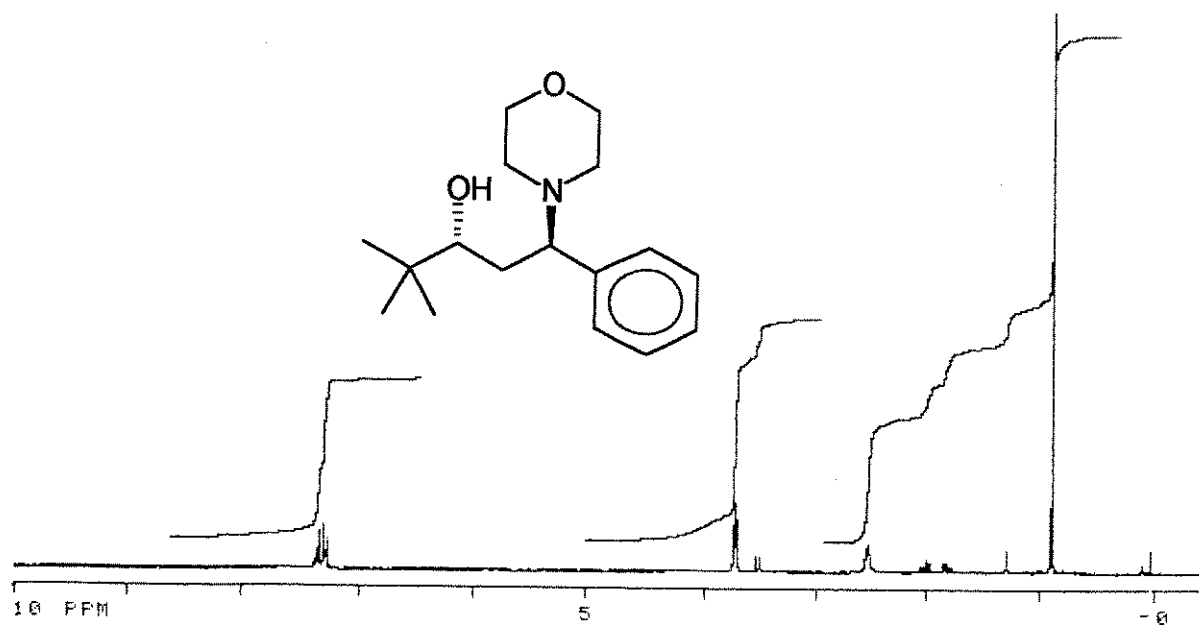
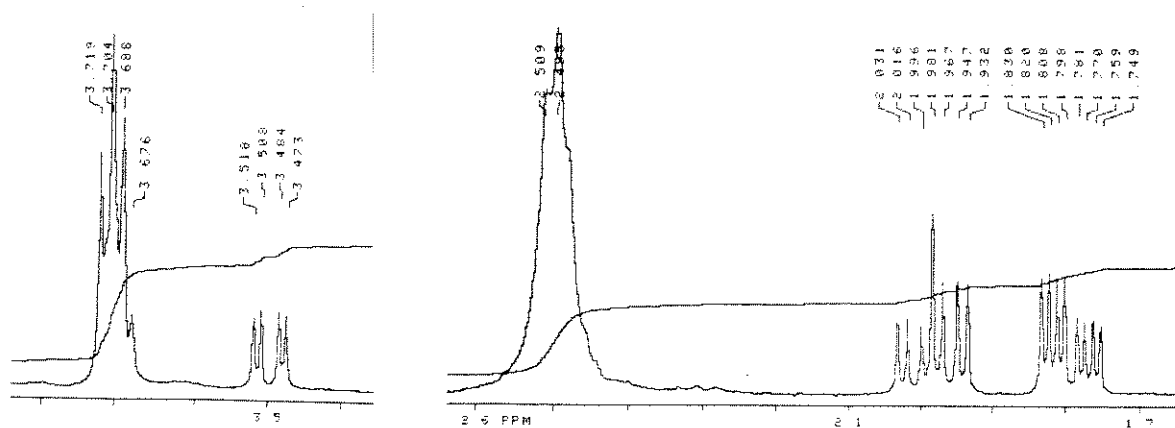


(E-82) - I.V. (KBr) - (+/-)-2.28 e (+/-)-3.28

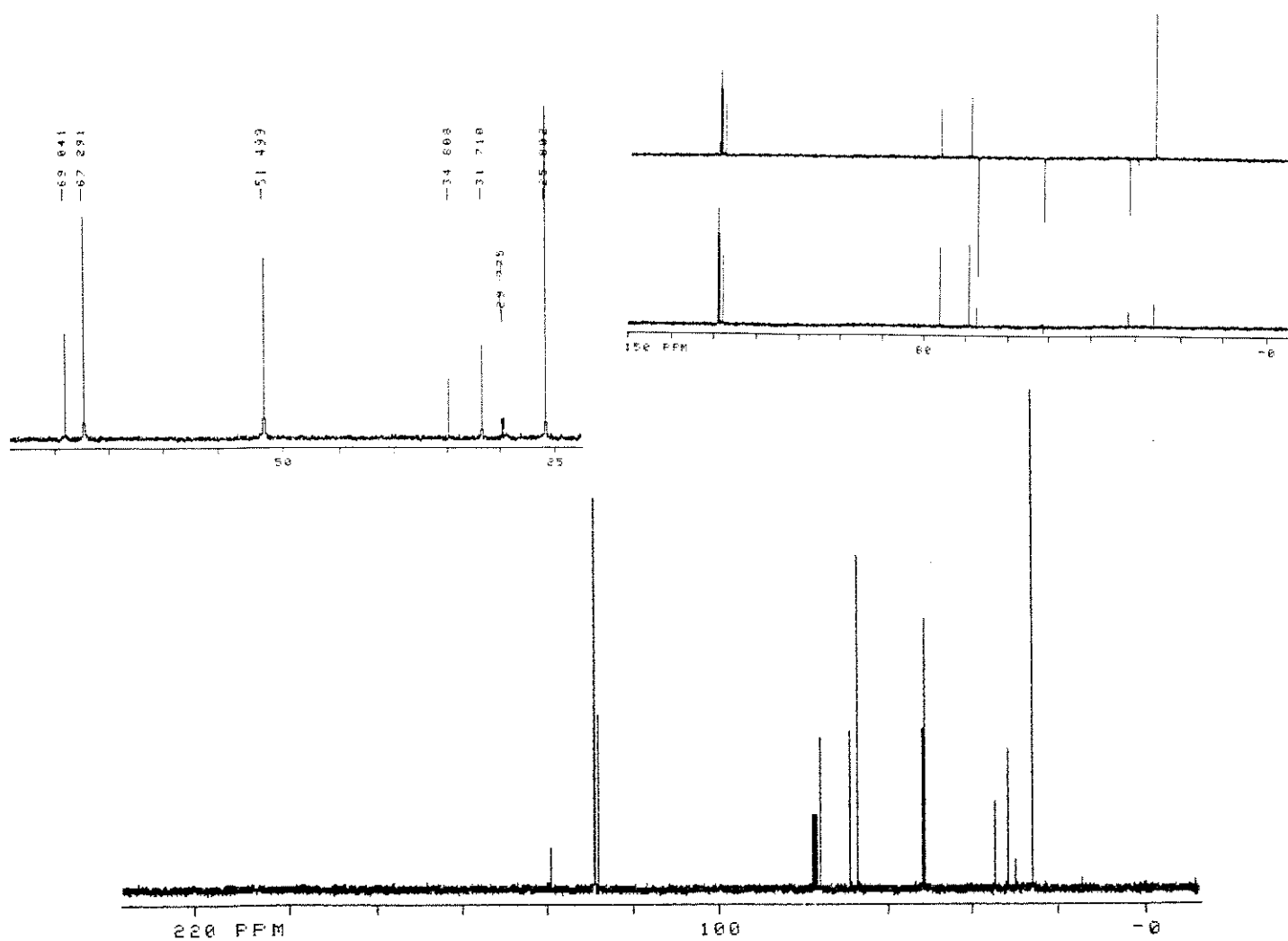




(E-85) - I.V. (KBr) - (+/-)-2.29(SYN)



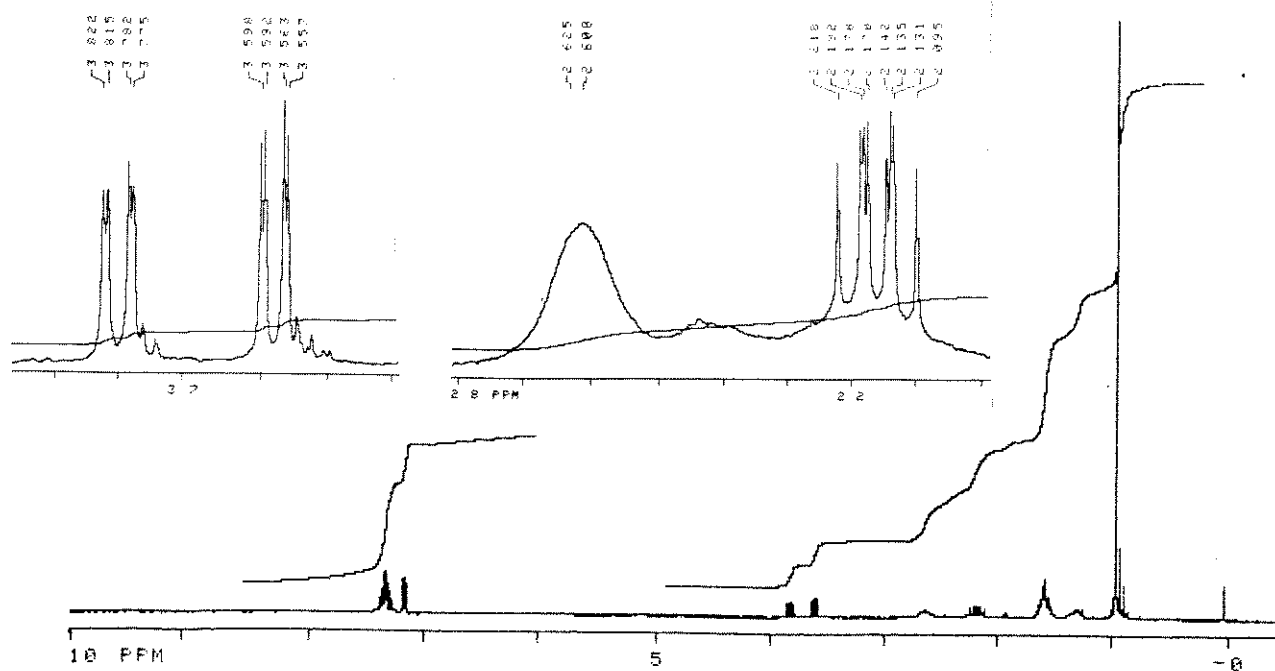
(E-86) - ^1H -RMN(CDCl_3 ;300MHz) - (+/-)-3.29(ANTI)



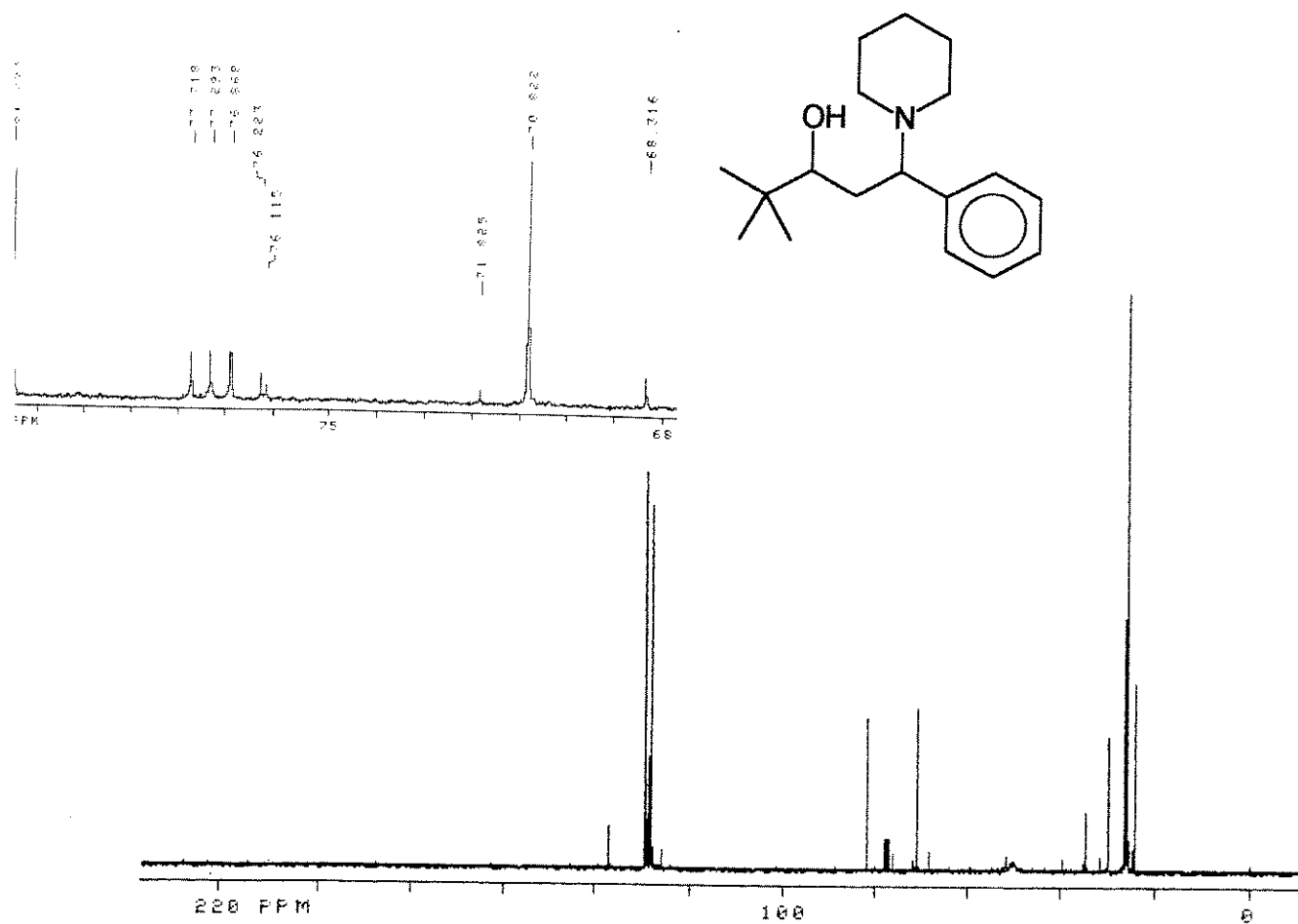
(E-87) - ^{13}C -RMN(CDCl_3 ;75,5MHz) - (+/-)-3.29(ANTI)



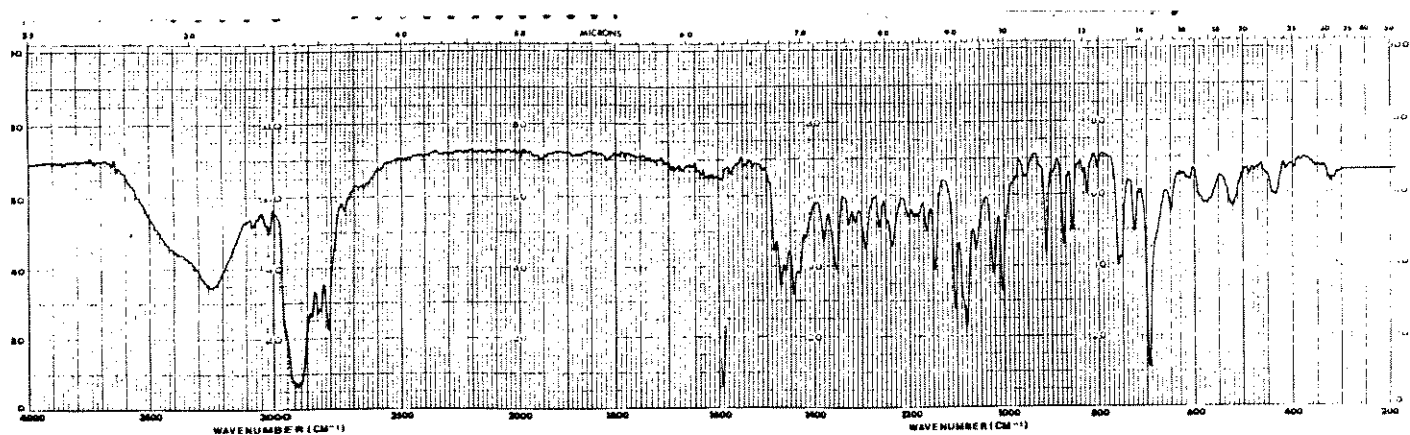
(E-88) - I.V. (KBr) - (+/-)-3.29(ANTI)



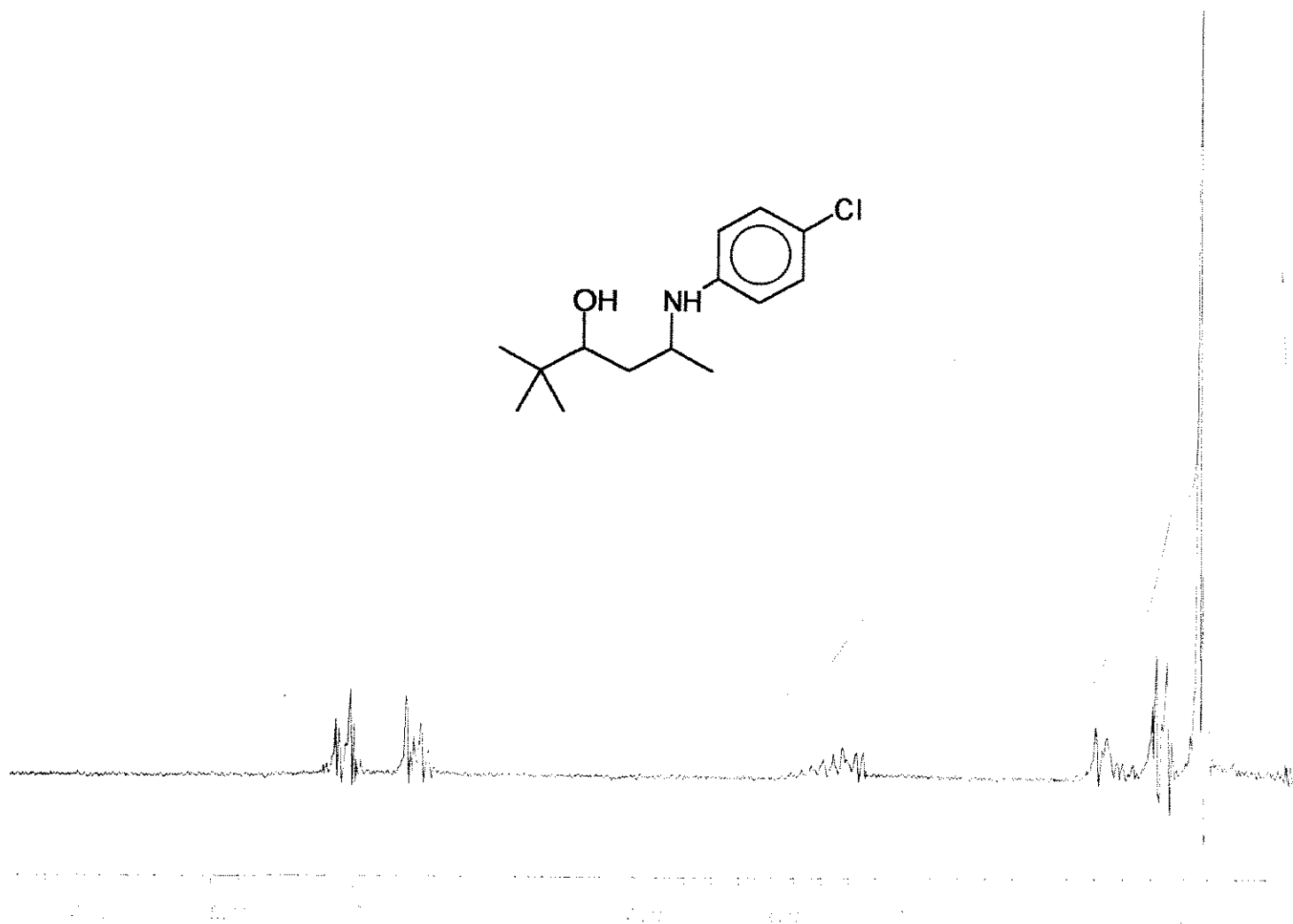
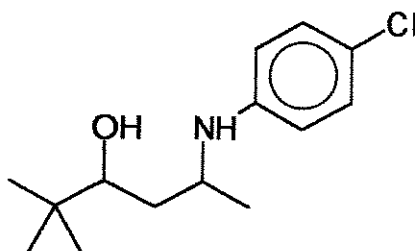
(E-89) - ^1H -RMN($\text{CDCl}_3/\text{D}_2\text{O}$;300MHz) - (+/-)-2.30 e (+/-)-3.30



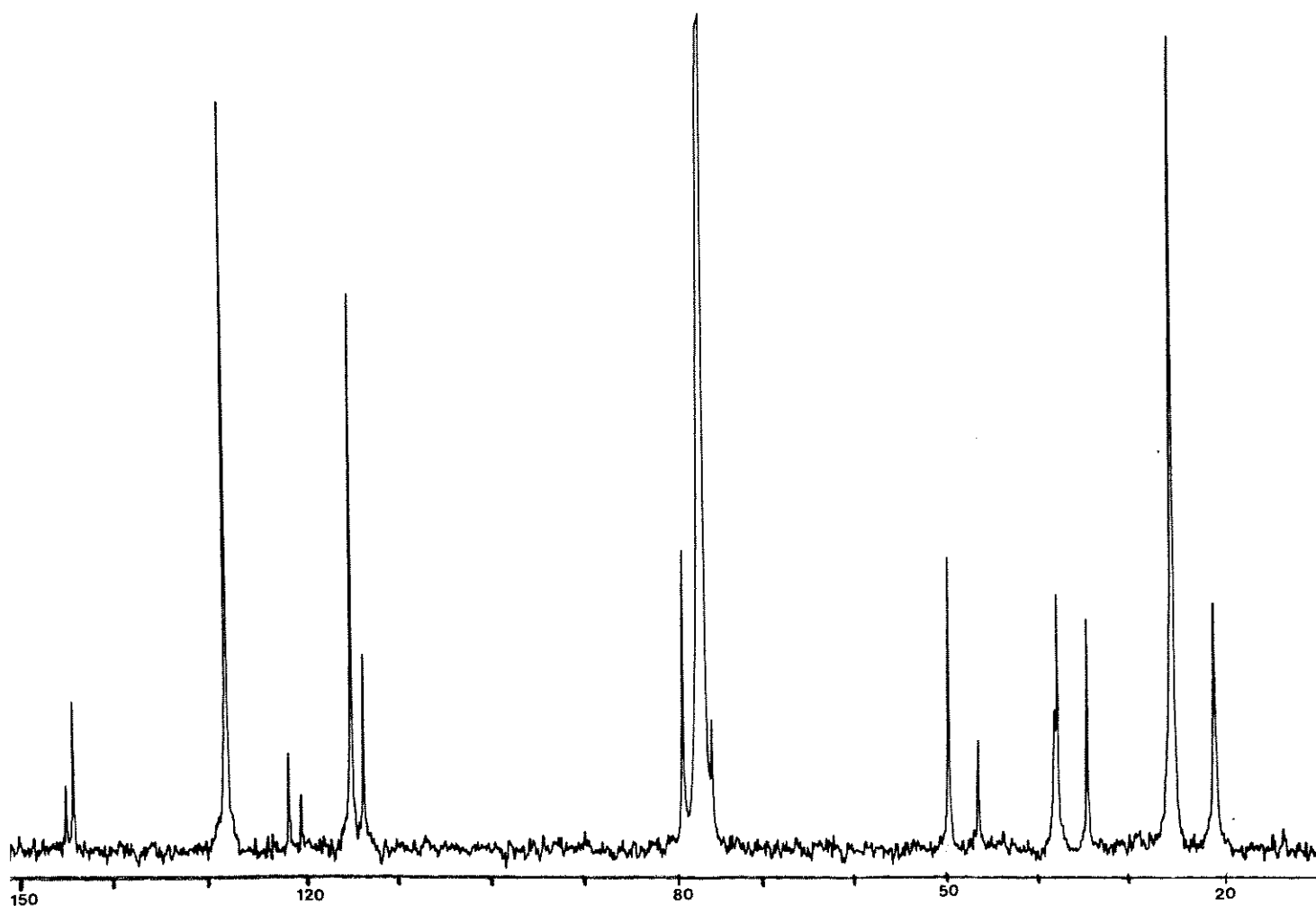
(E-90) - ^{13}C -RMN(CDCl_3 ;75,5MHz) - (+/-)-2.30 e (+/-)-3.30



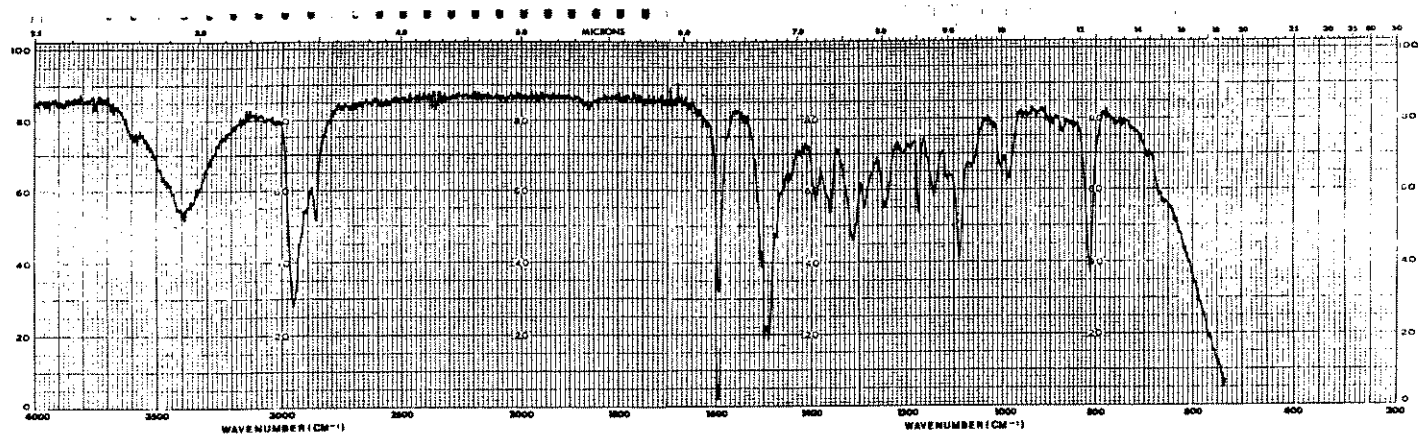
(E-91) - I.V. (KBr) - (+/-)-2.30 e (+/-)-3.30



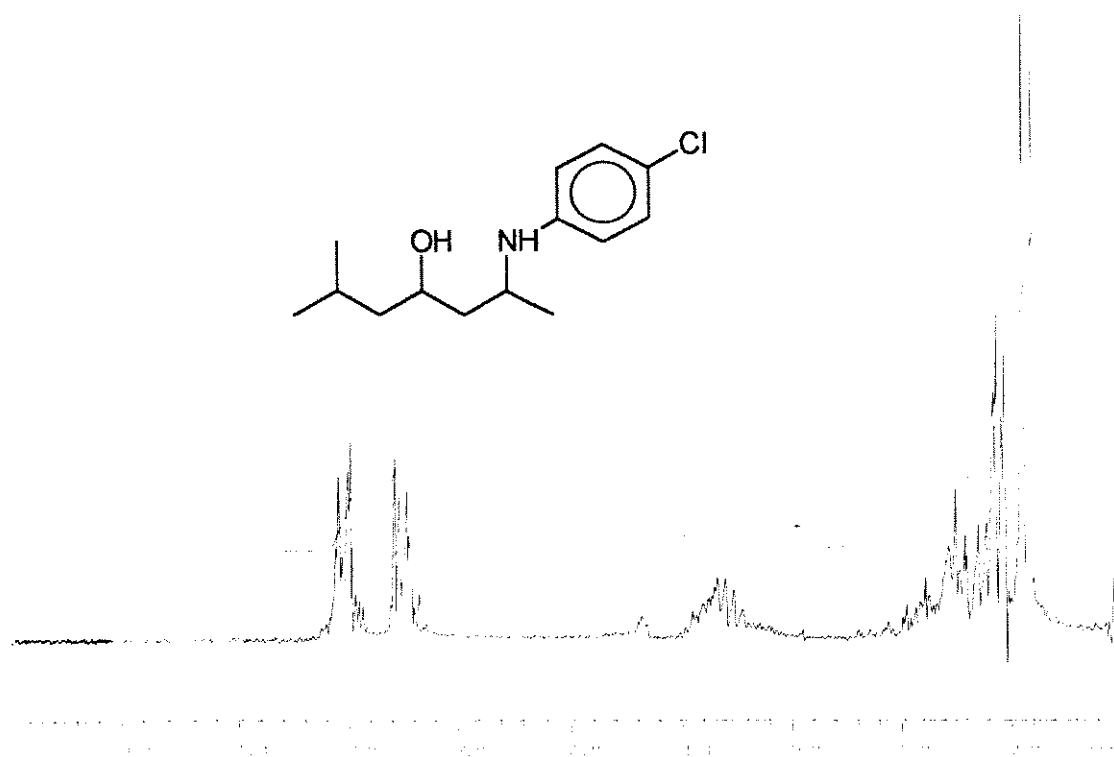
(E-92) - ¹H-RMN(CDCl₃/D₂O;80MHz) - (+/-)-2.31 e (+/-)-3.31



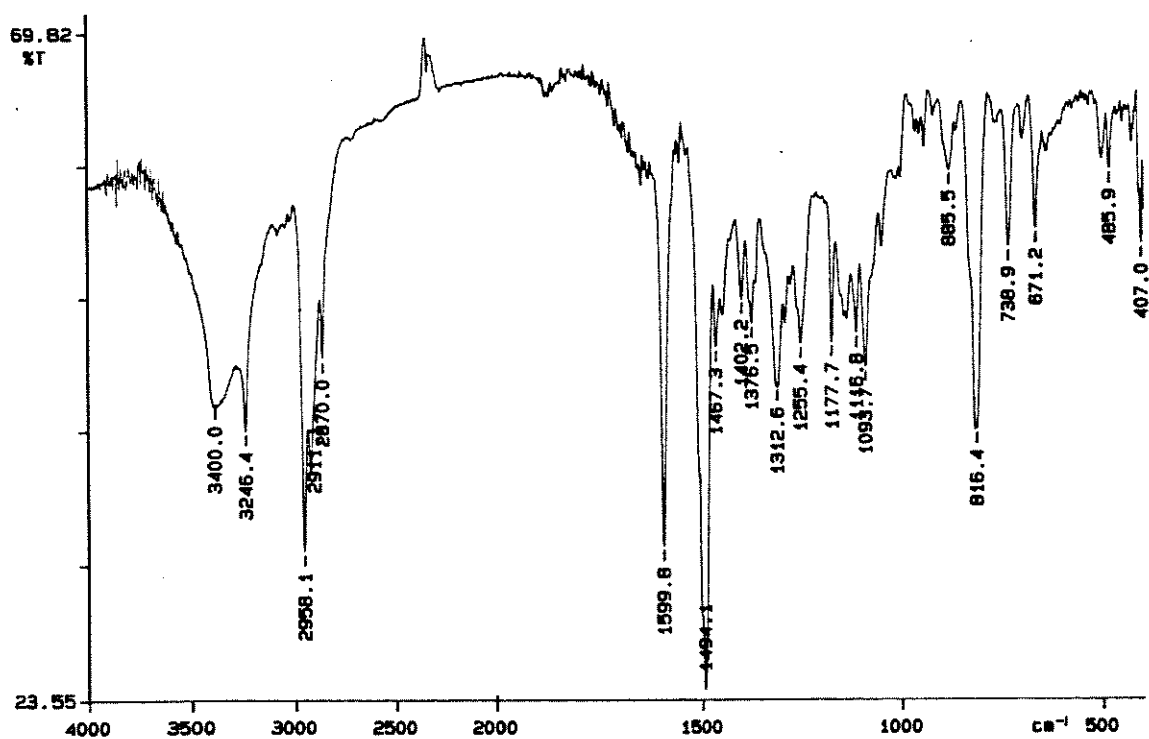
(E-93) - ^{13}C -RMN(CDCl_3 ; 25,2 MHz) - (+/-)-2.31 e (+/-)-3.31



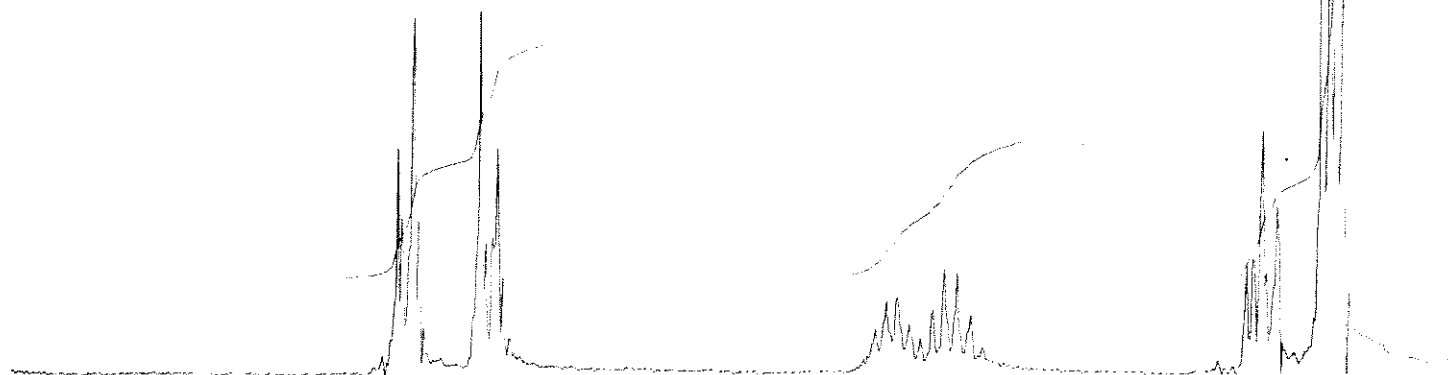
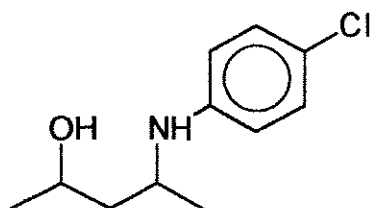
(E-94) - I.V. (filme) - (+/-)-2.31 e (+/-)-3.31



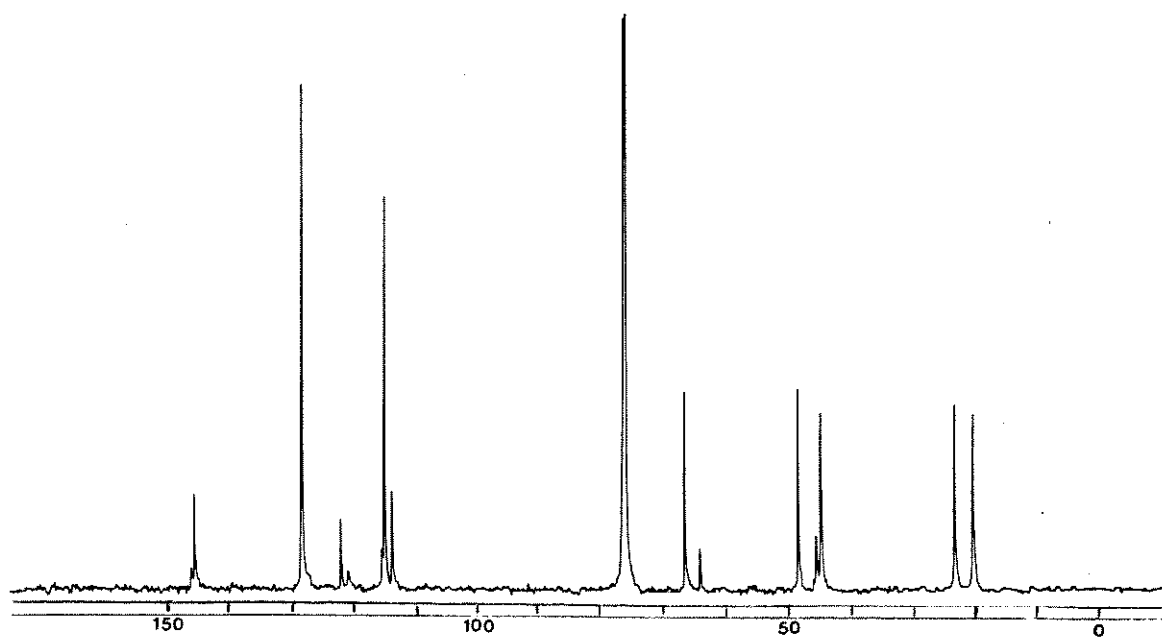
(E-95) - ¹H-RMN(CDCl₃/D₂O;80MHz) - (+/-)-2.32 e (+/-)-3.32



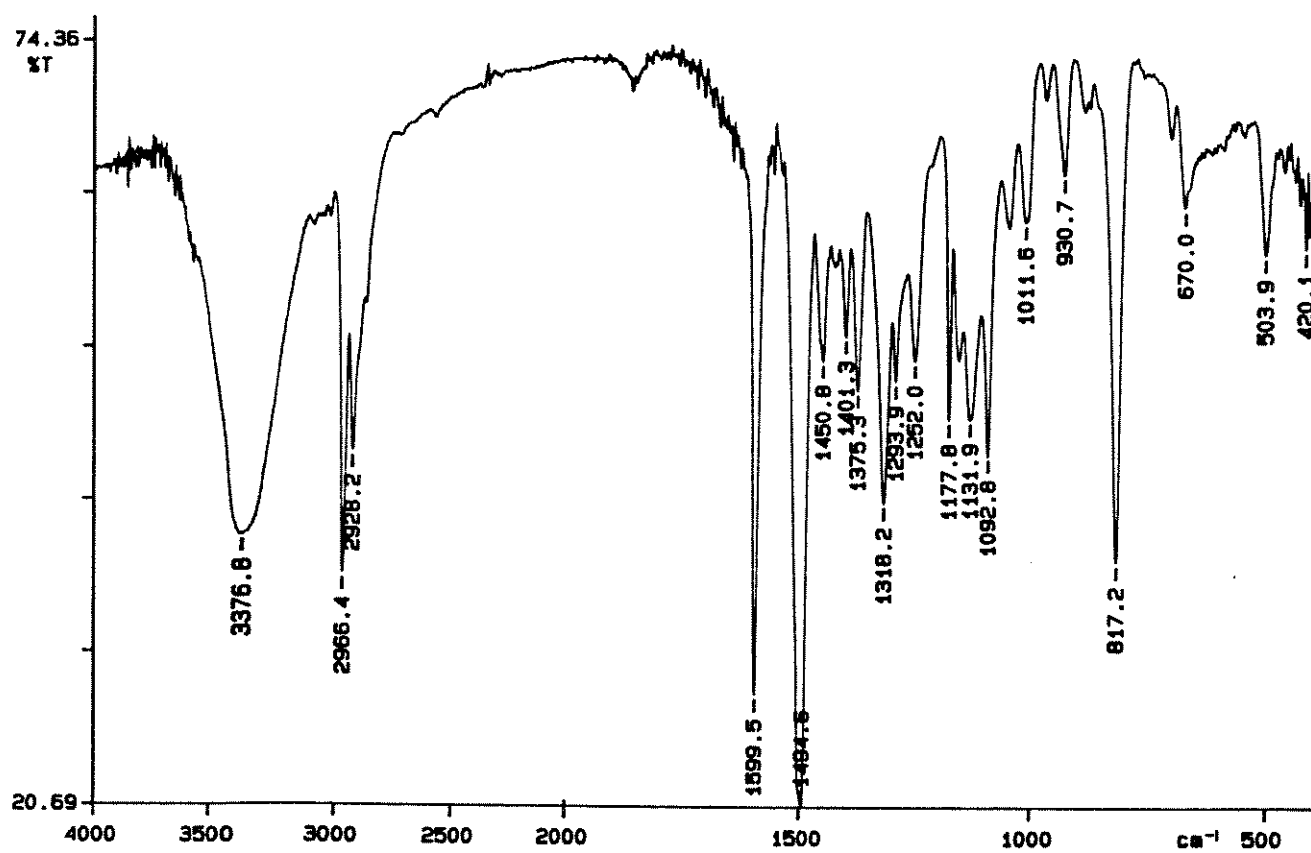
(E-96) - I.V. (filme) - (+/-)-2.32 e (+/-)-3.32



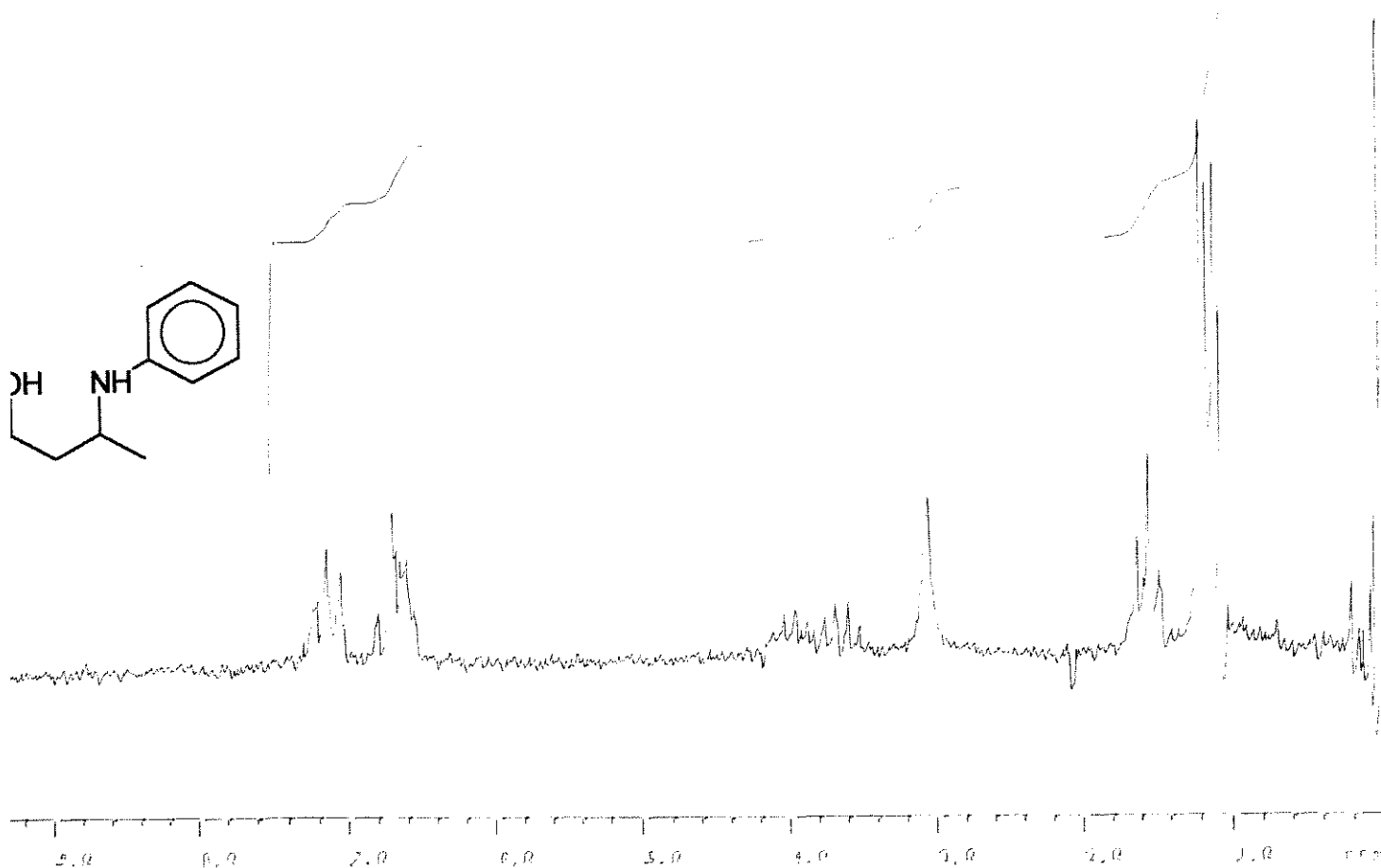
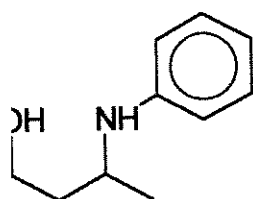
(E-97) - ¹H-RMN(CDCl₃/D₂O;80MHz) - (+/-)-2.33 e (+/-)-3.33



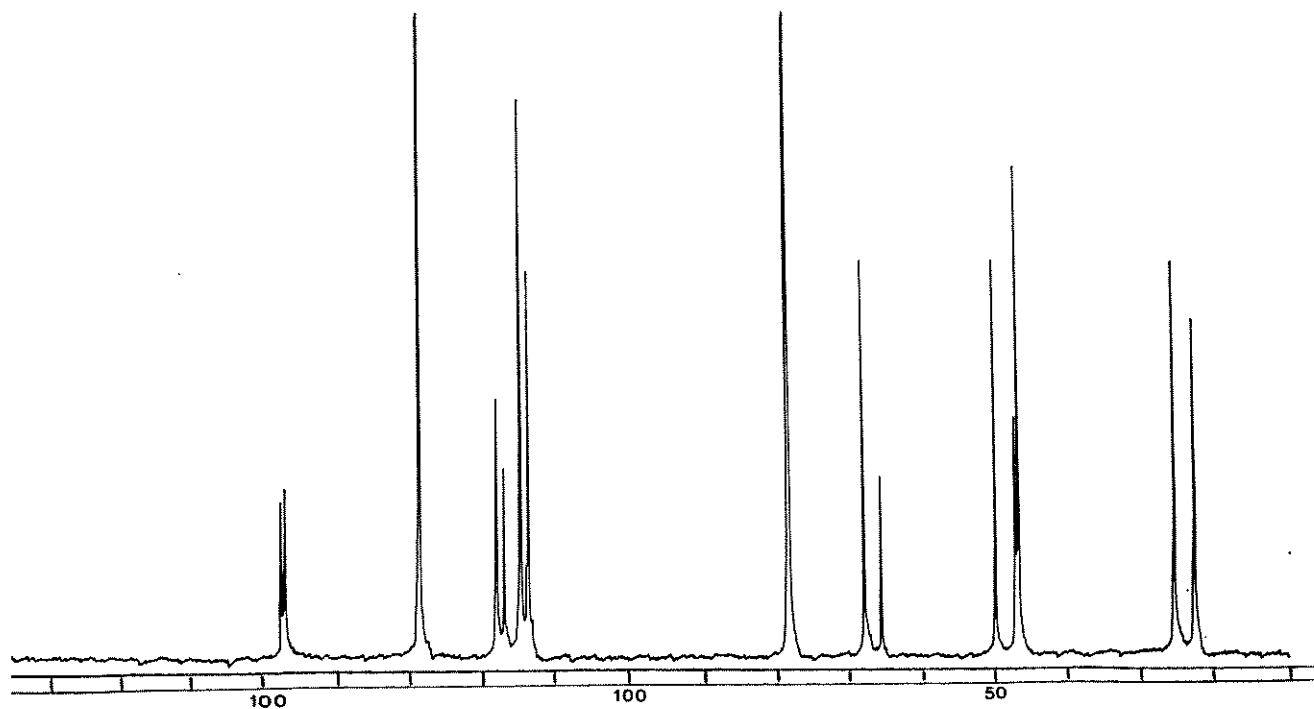
(E-98) - ¹³C-RMN(CDCl₃;25,2MHz) - (+/-)-2.33 e (+/-)-3.33



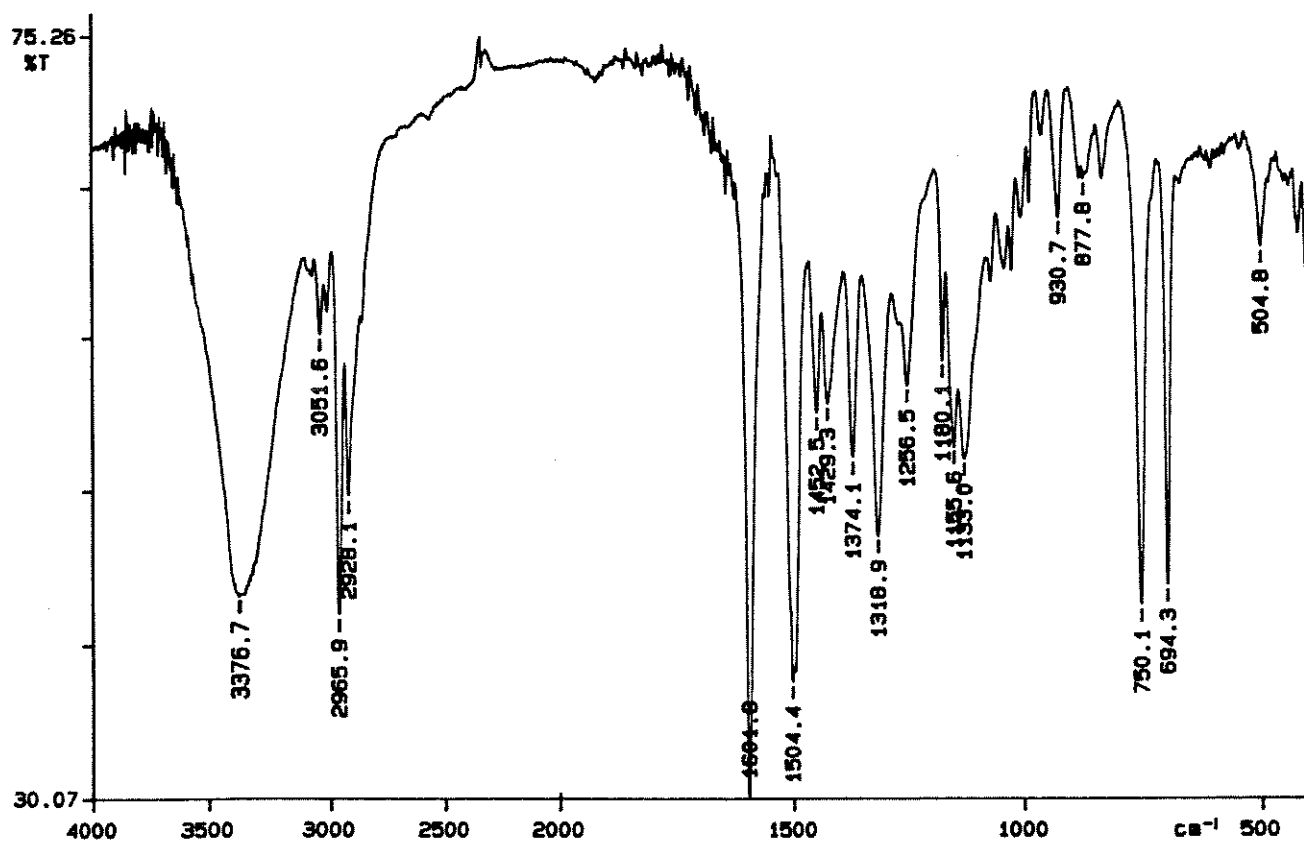
(E-99) - I.V. (filme) - (+/-)-2.33 e (+/-)-3.33



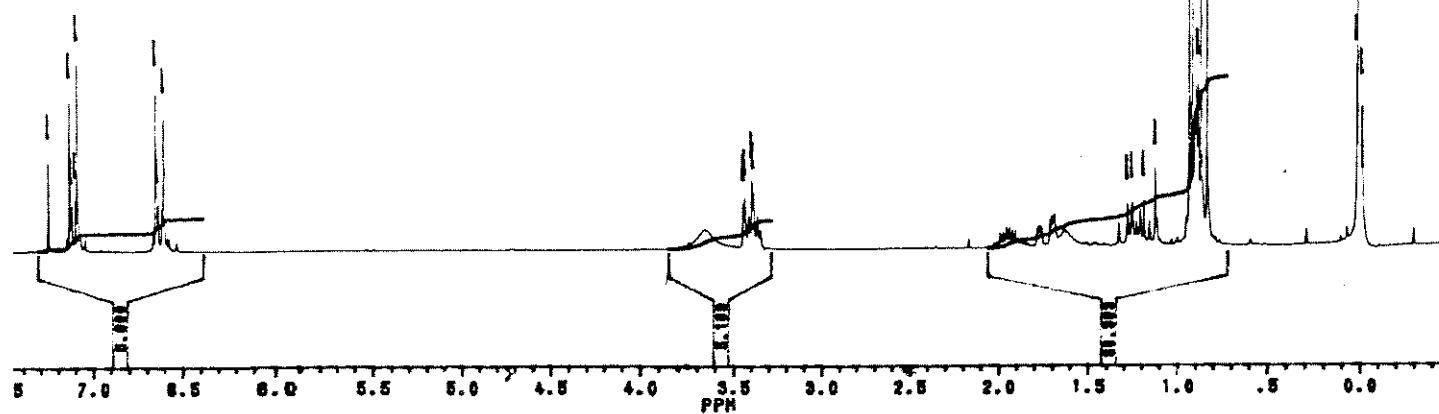
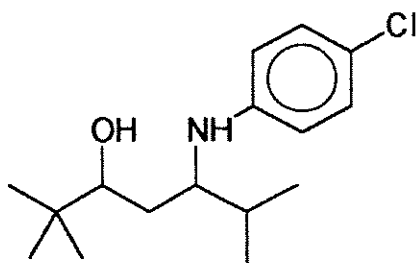
(E-100) - ¹H-RMN(CDCl₃;80MHz) - (+/-)-2.34 e (+/-)-3.34



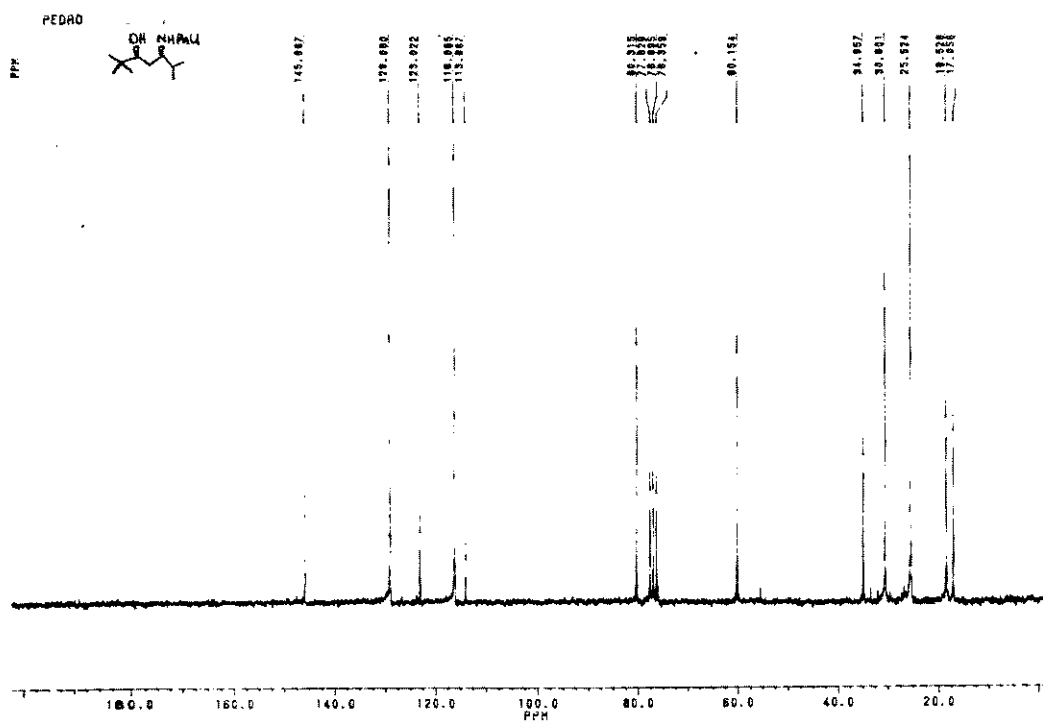
(E-101) - ^{13}C -RMN(CHCl_3 ; 25,2MHz) - (+/-)-2.34 e (+/-)-3.34



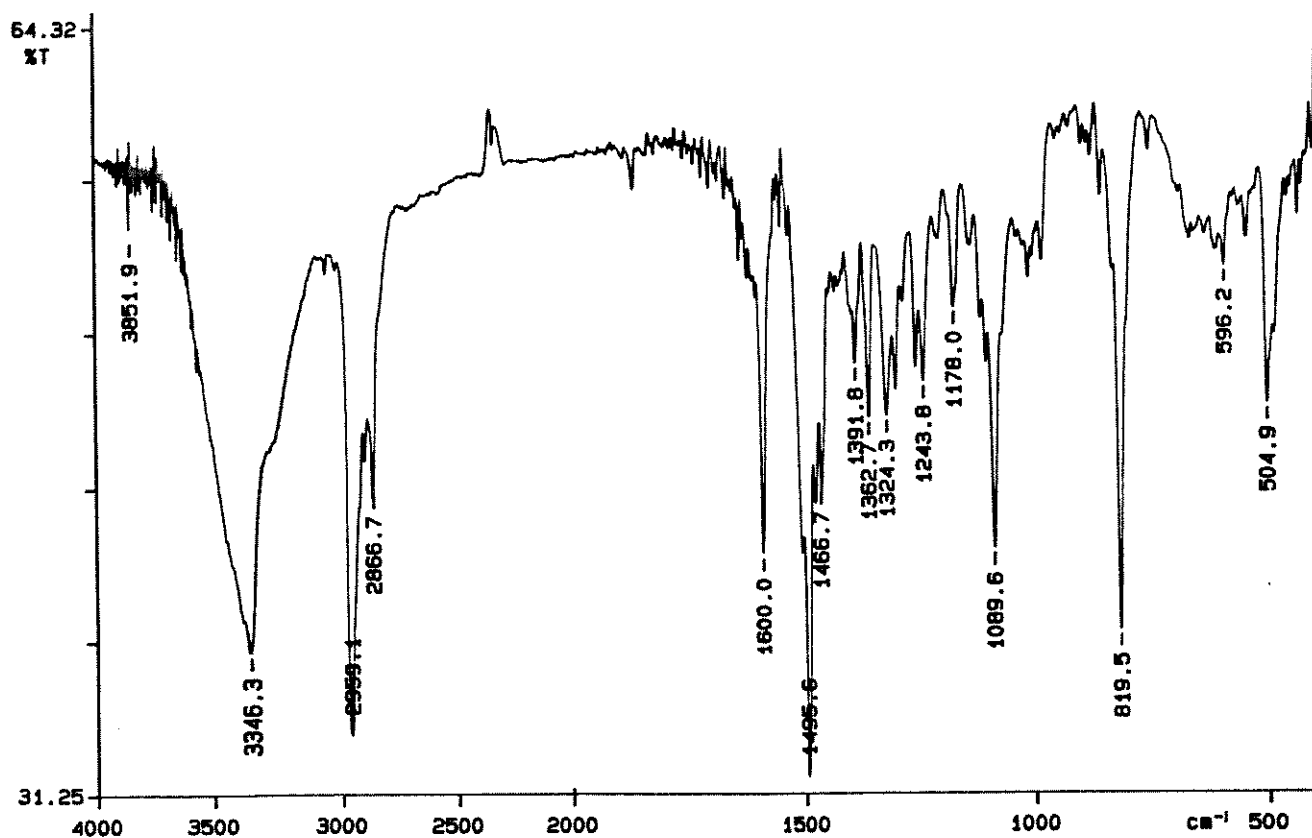
(E-102) - I.V. (filme) - (+/-)-2.34 e (+/-)-3.34



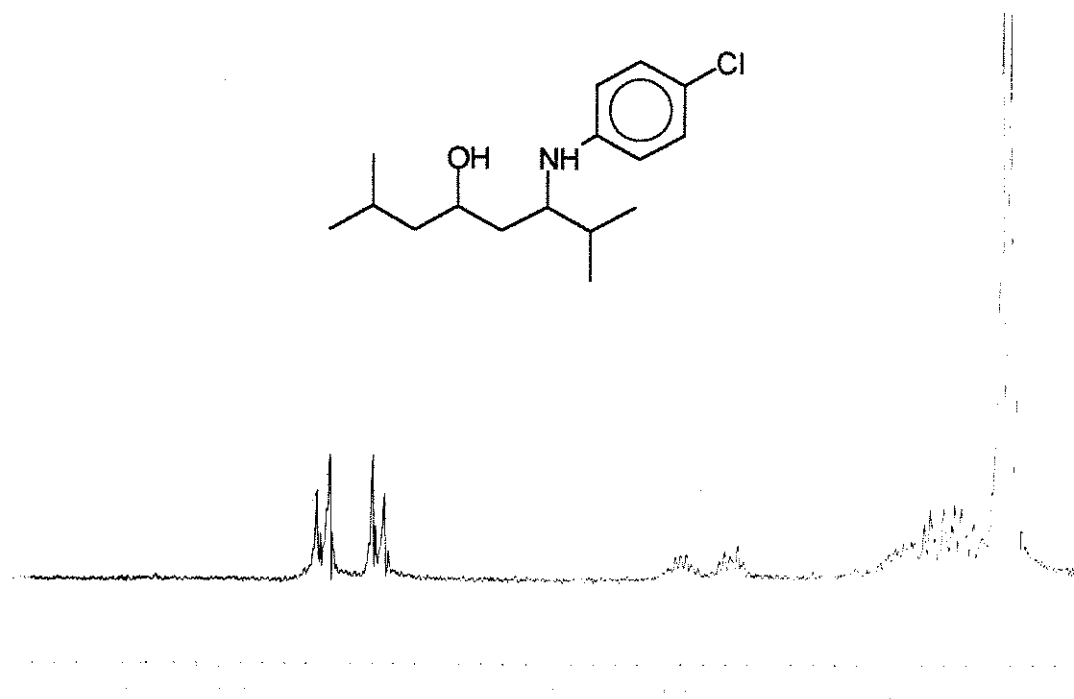
(E-103) - ^1H -RMN(CDCl_3 ;200MHz) - (+/-)-2.35 e (+/-)-3.35



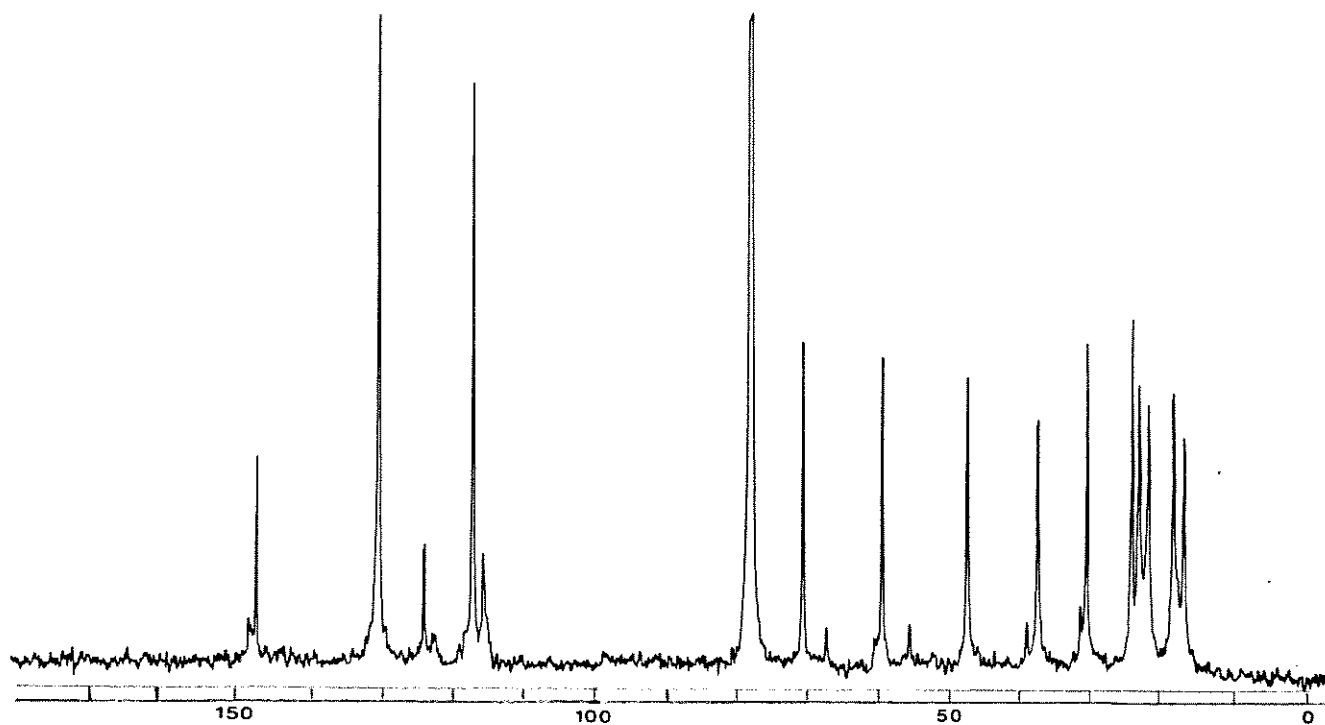
(E-104) - ^{13}C -RMN(CDCl_3 ;50,3MHz) - (+/-)-2.35 e (+/-)-3.35



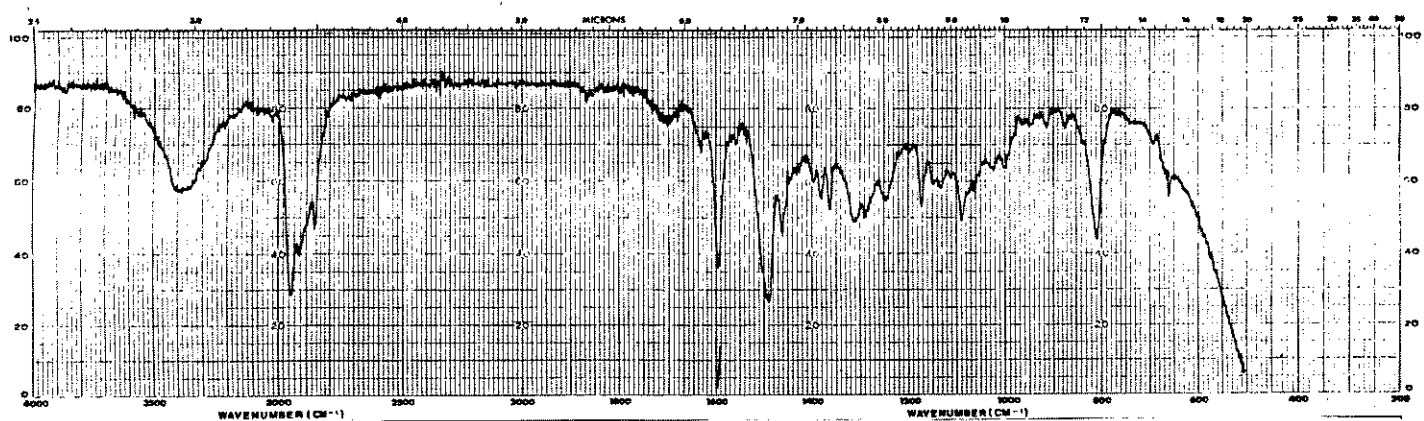
(E-105) - I.V. (KBr) - (+/-)-2.35 e (+/-)-3.35



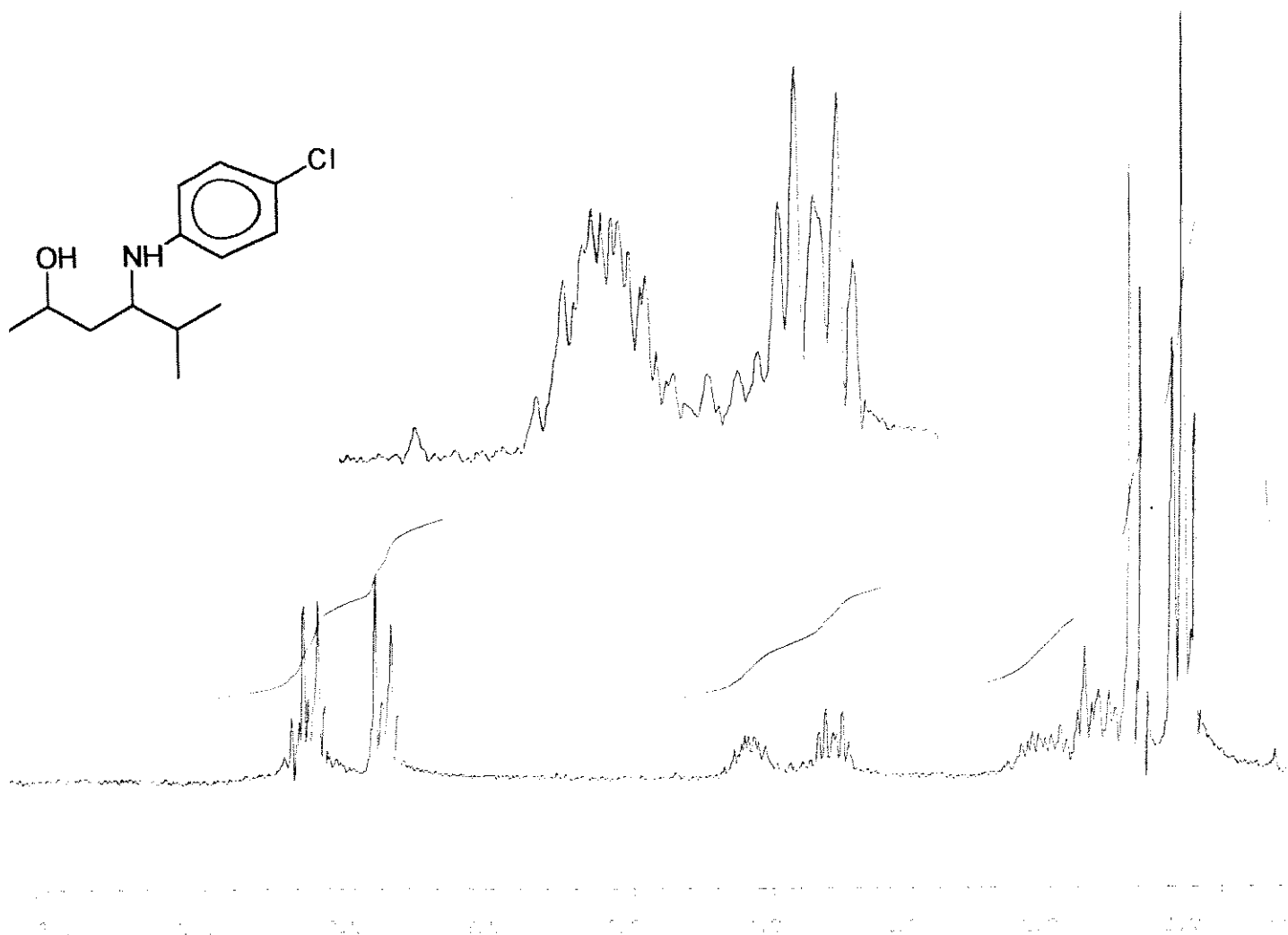
(E-106) - ¹H-RMN(CDCl₃/D₂O;80MHz) - (+/-)-2.36 e (+/-)-3.36



(E-107) - ^{13}C -RMN(CHCl_3 ; 25,2MHz) - (+/-)-2.36 e (+/-)-3.36



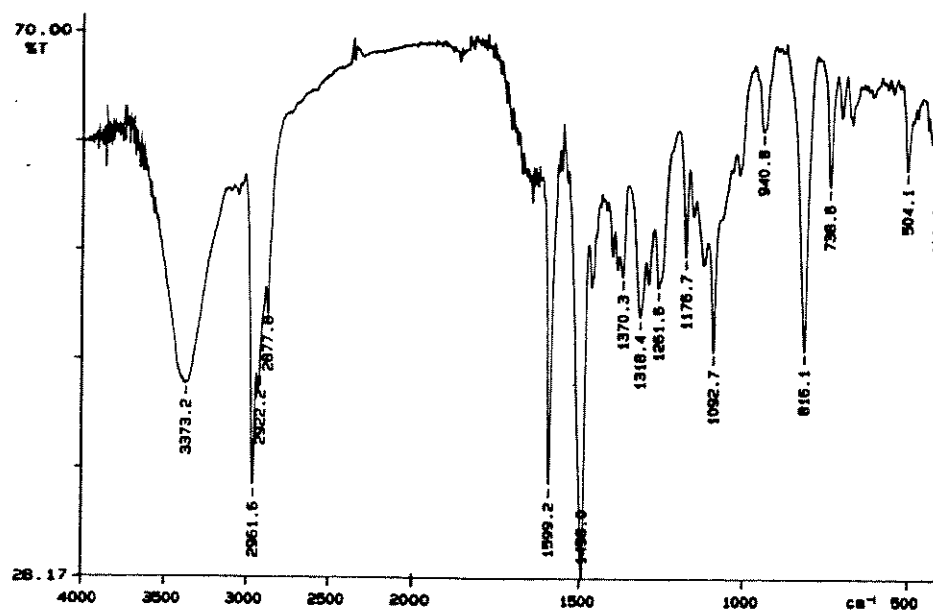
(E-108) - I.V. (filme) - (+/-)-2.36 e (+/-)-3.36



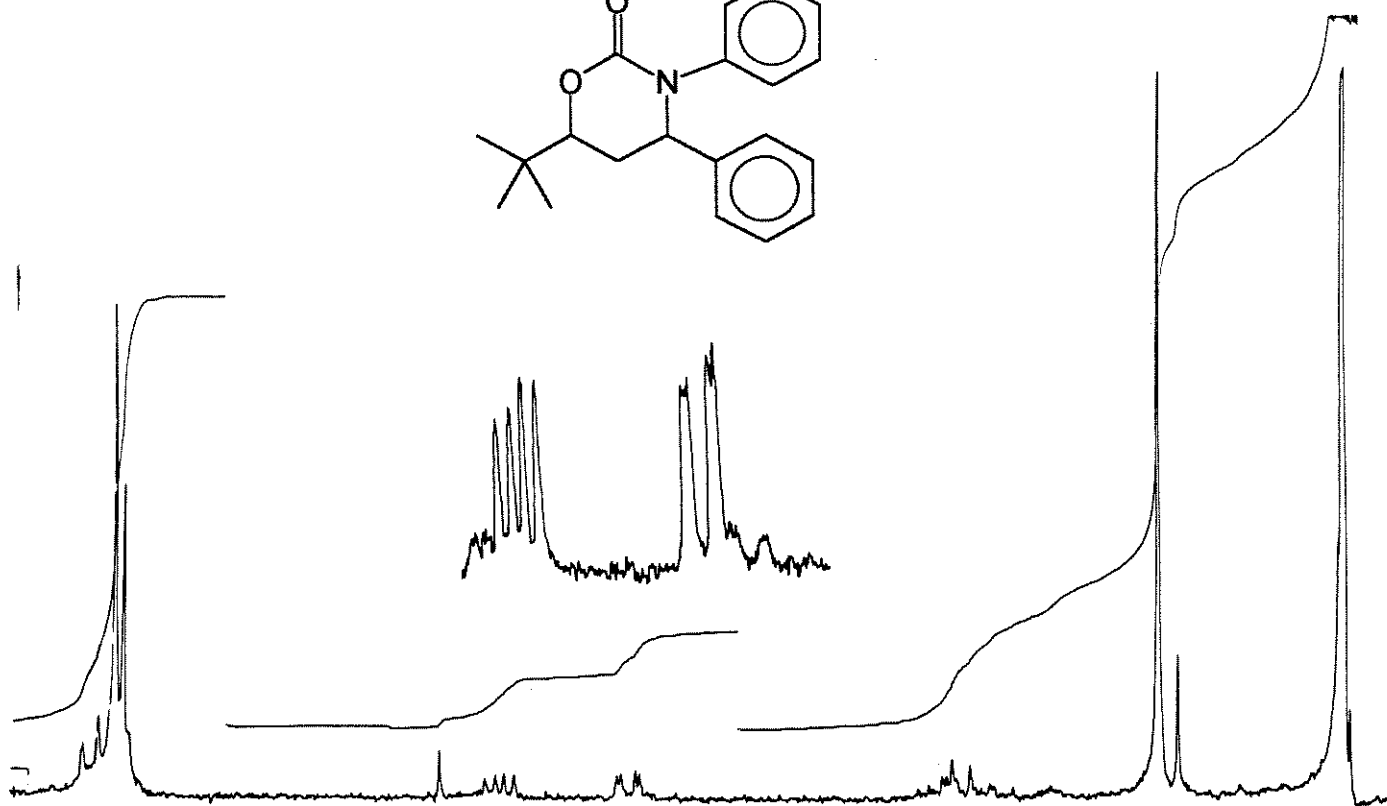
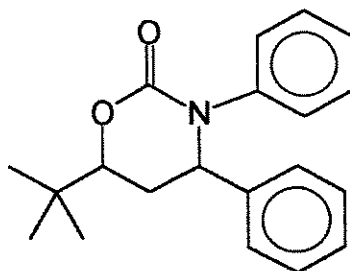
150.00
149.99
149.98
130.01
129.97
129.96
119.99
119.98
77.00
76.99
76.98
66.99
66.98
56.99
56.98
40.00
39.99
30.00
29.99
20.00
19.99

PPM

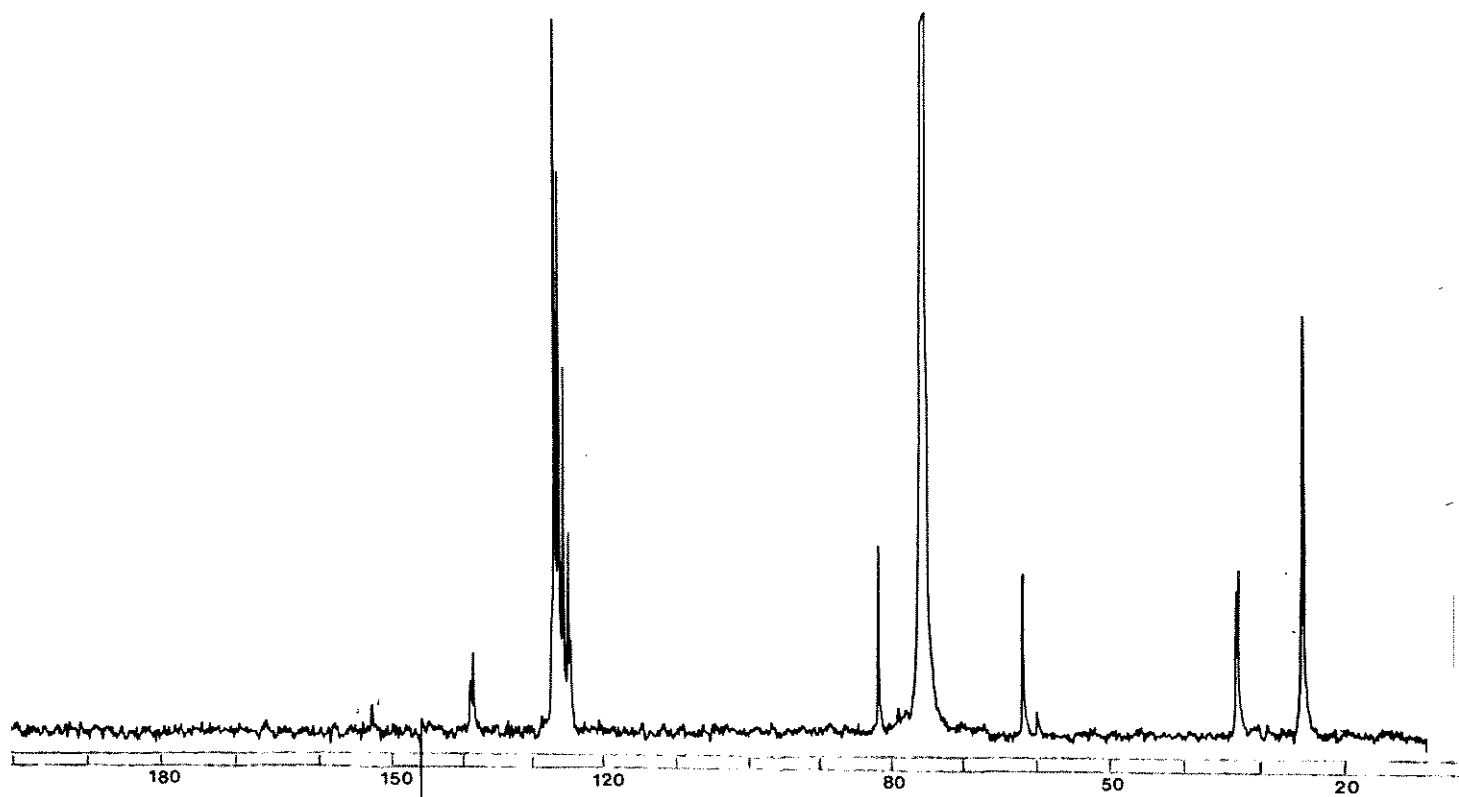
265



(E-111) - I.V. (filme) - (+/-)-2.37 e (+/-)-3.37



(E-112) - ^1H -RMN(CDCl_3 ;300MHz) - (+/-)-50 e (+/-)-51

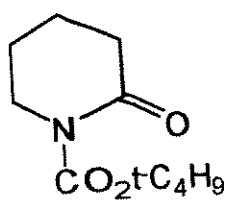


(E-113) - ^{13}C -RMN(CDCl_3 ;25,2MHz) - (+/-)-50 e (+/-)-51

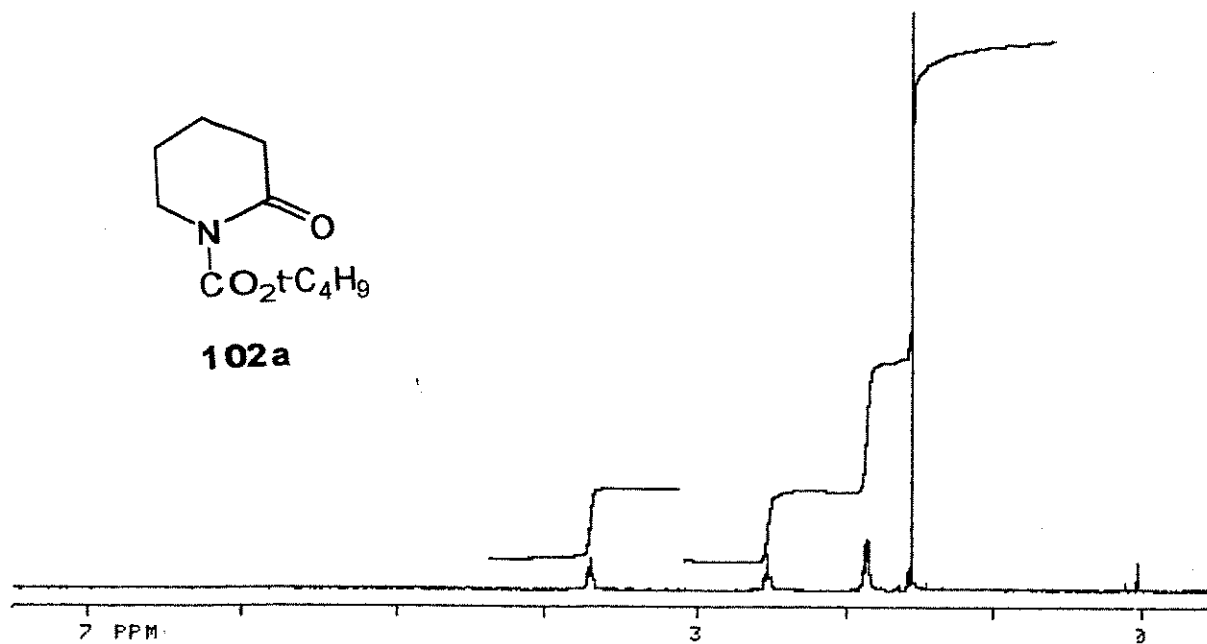


(E-114) - I.V. (nujol) - (+/-)-50 e (+/-)-51

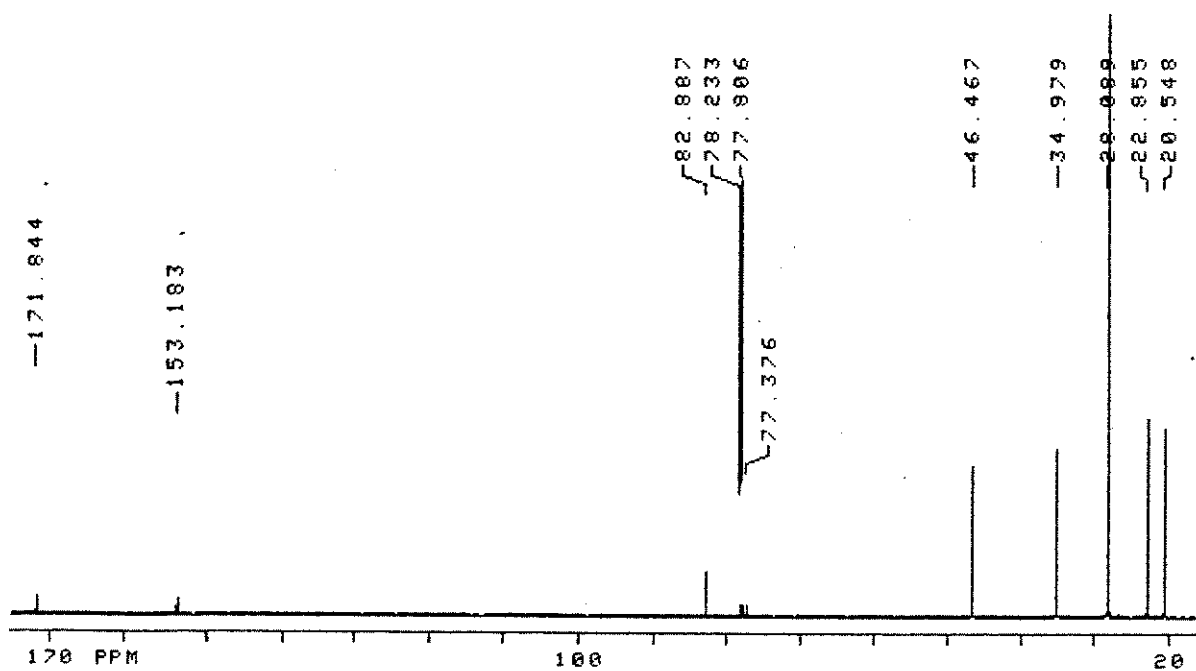
ESPECTROS
CAPÍTULO II



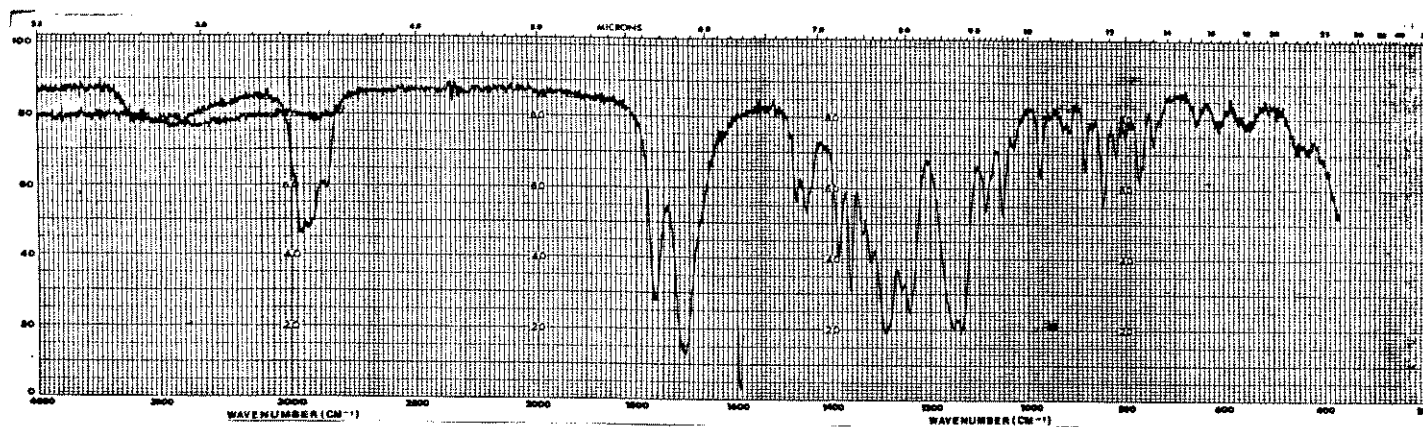
102a



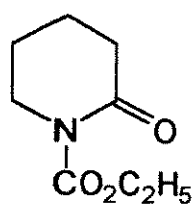
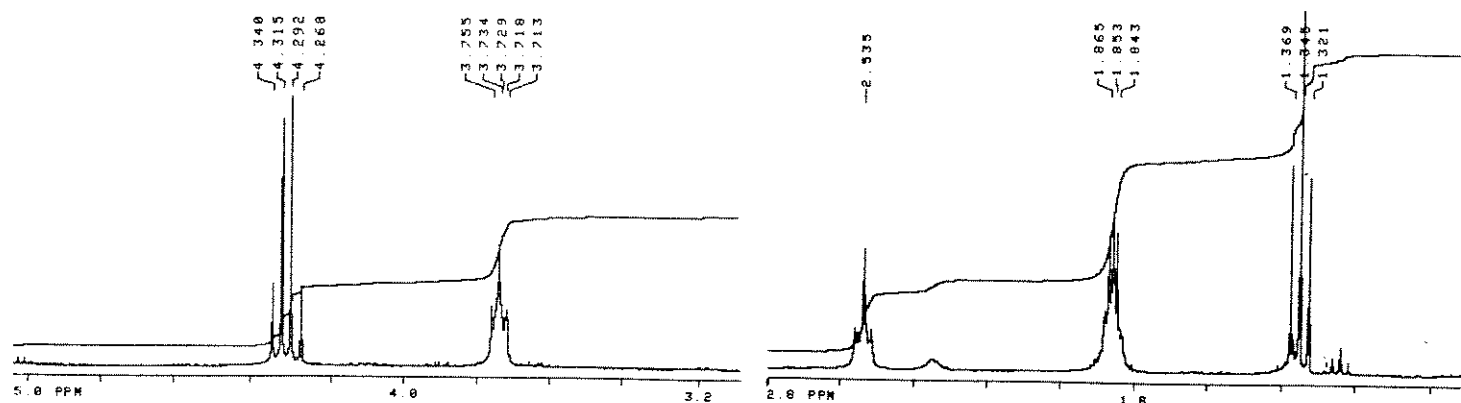
(E-115) - ¹H-RMN(CDCl₃;300MHz) - 102a



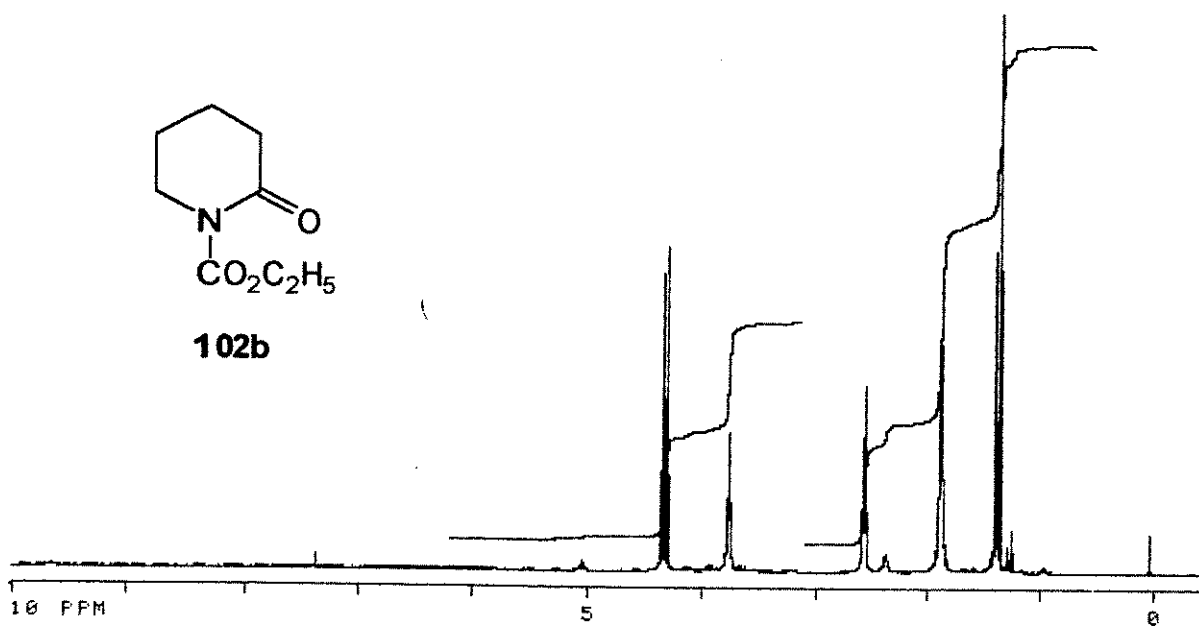
(E-116) - ¹³C-RMN(CDCl₃;75,5MHz) - 102a



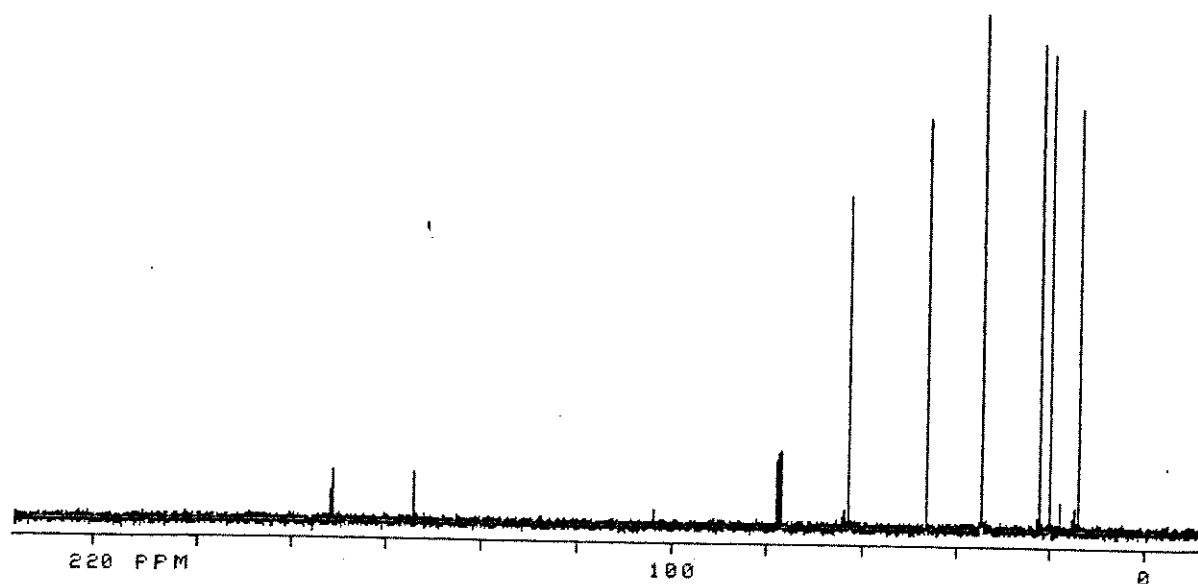
(E-117) - I.V. (filme) - 102a



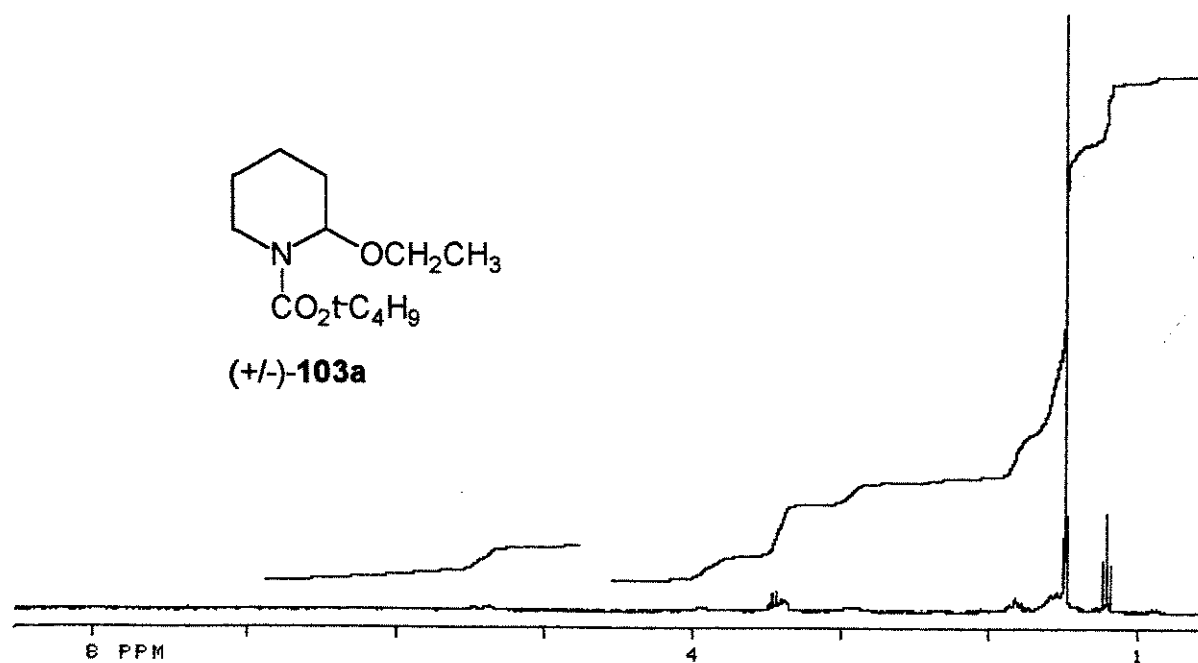
102b



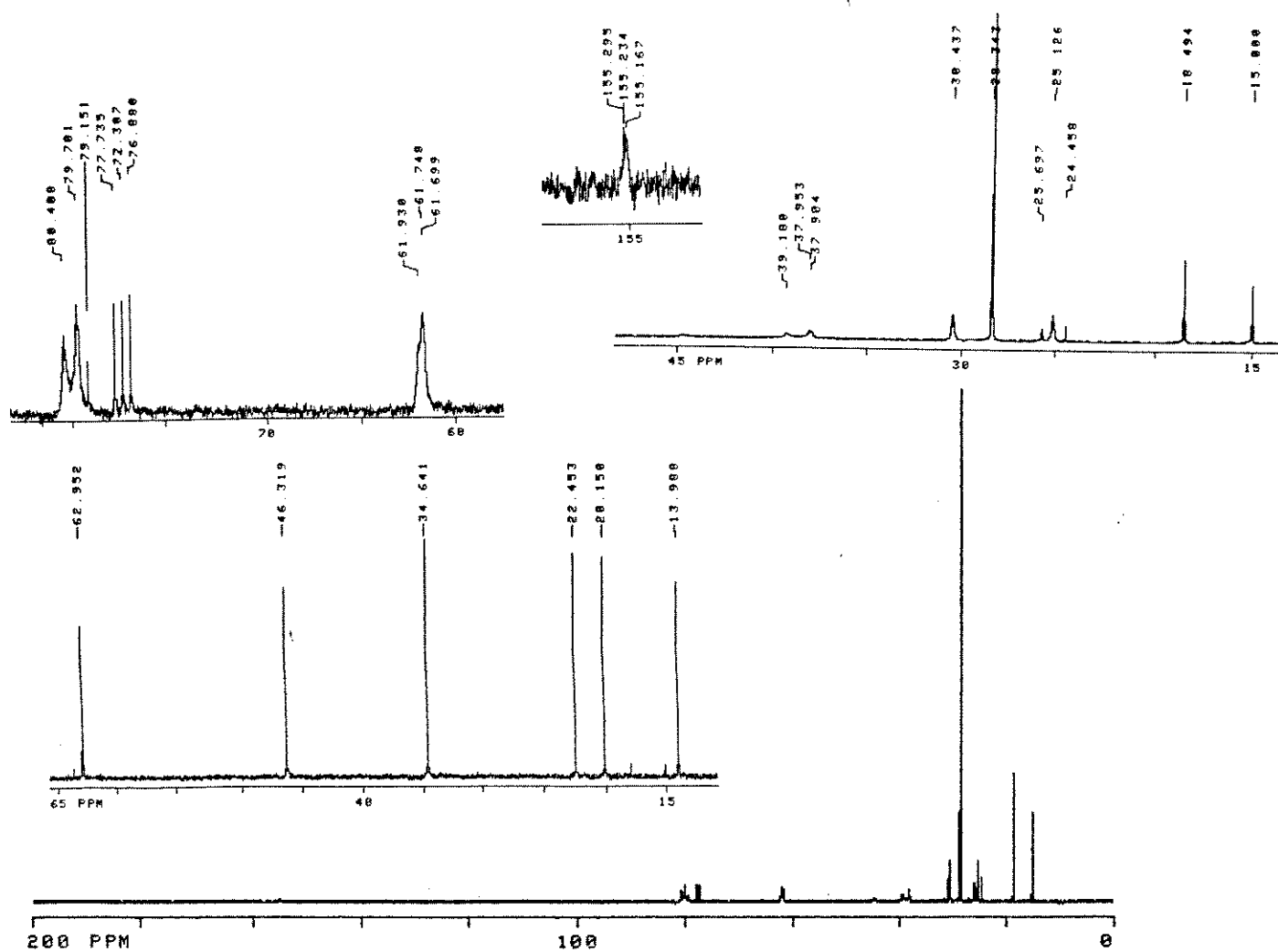
(E-118) - ^1H -RMN(CDCl_3 ;300MHz) - 102b



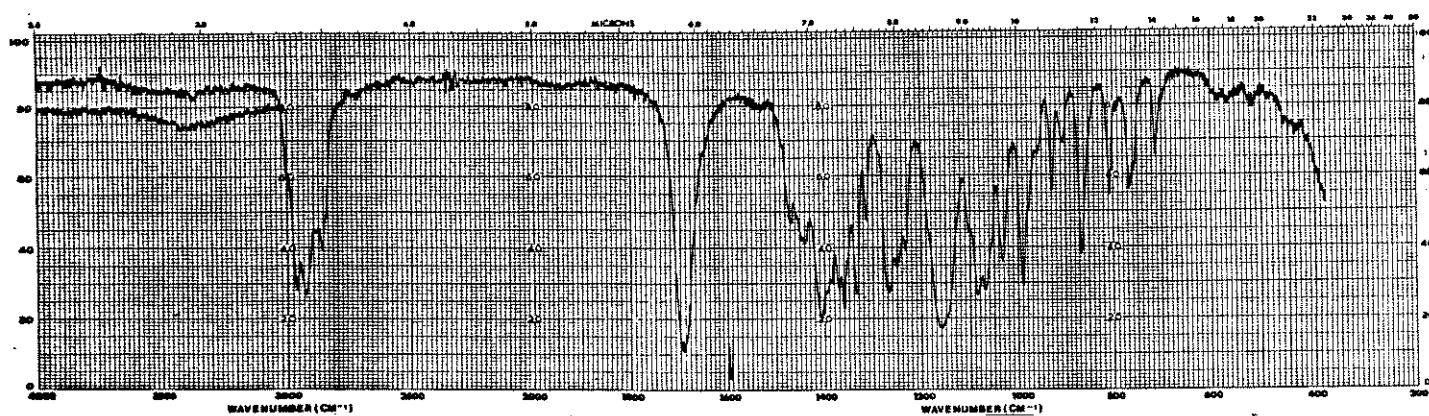
(E-119) - ^{13}C -RMN(CDCl_3 ;75,5MHz) - 102b



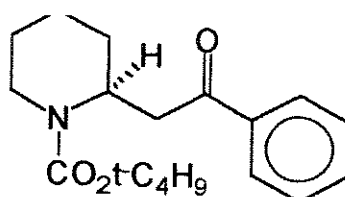
(E-121) - ^1H -RMN(CDCl_3 ;300MHz) - (+/-)-103a



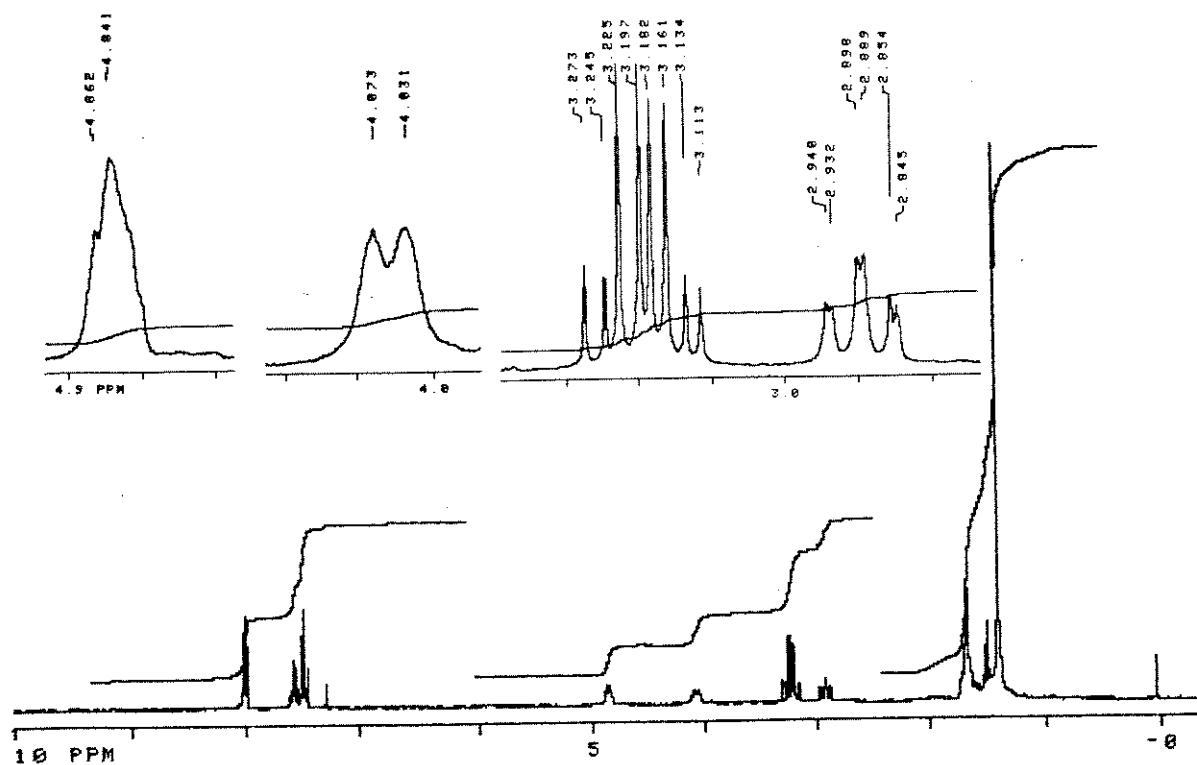
(E-122) - ¹³C-RMN(CDCl₃;75,5MHz) - (+/-)-103a



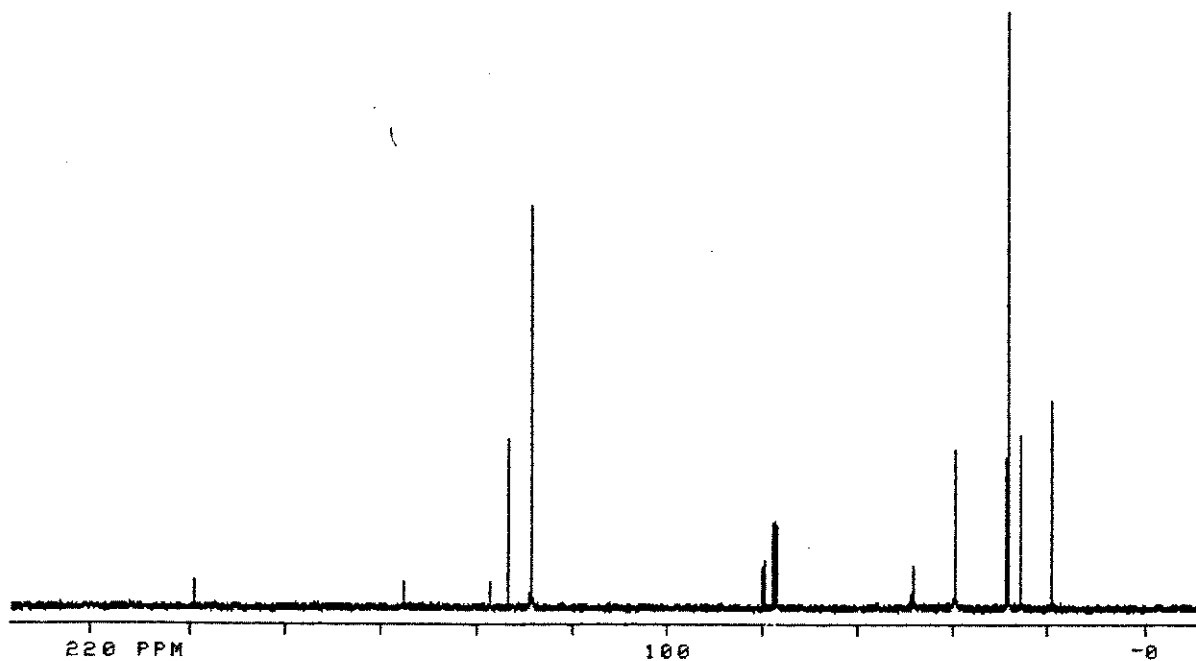
(E-123) - I.V. (filme) - (+/-)-103a



(+/-)-107a



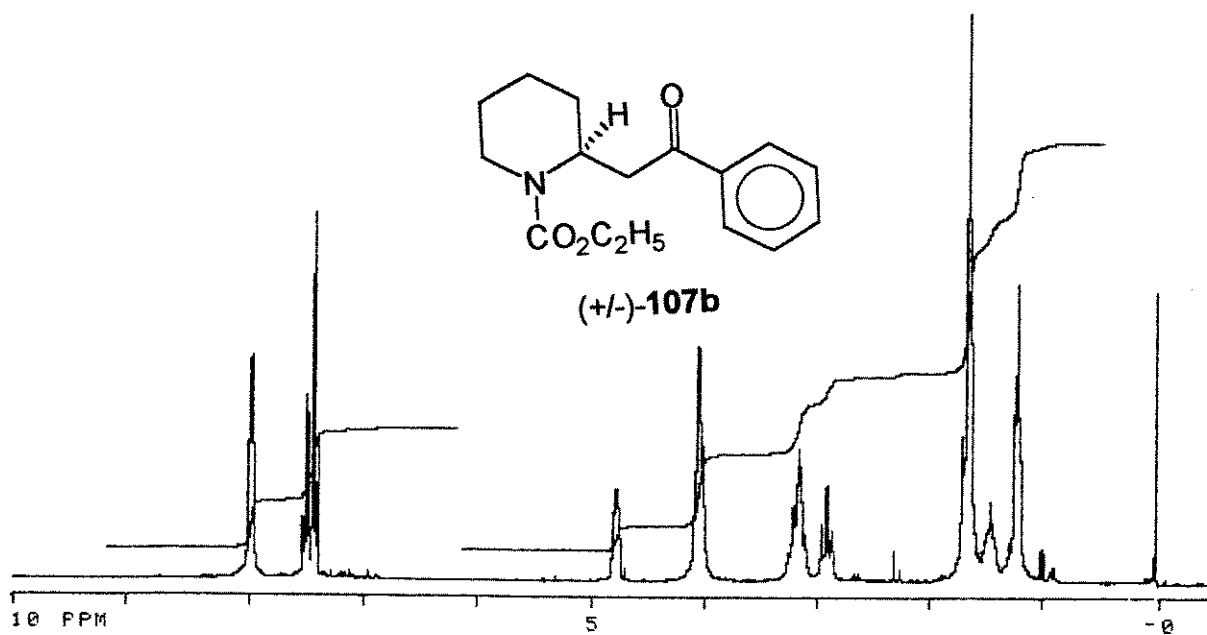
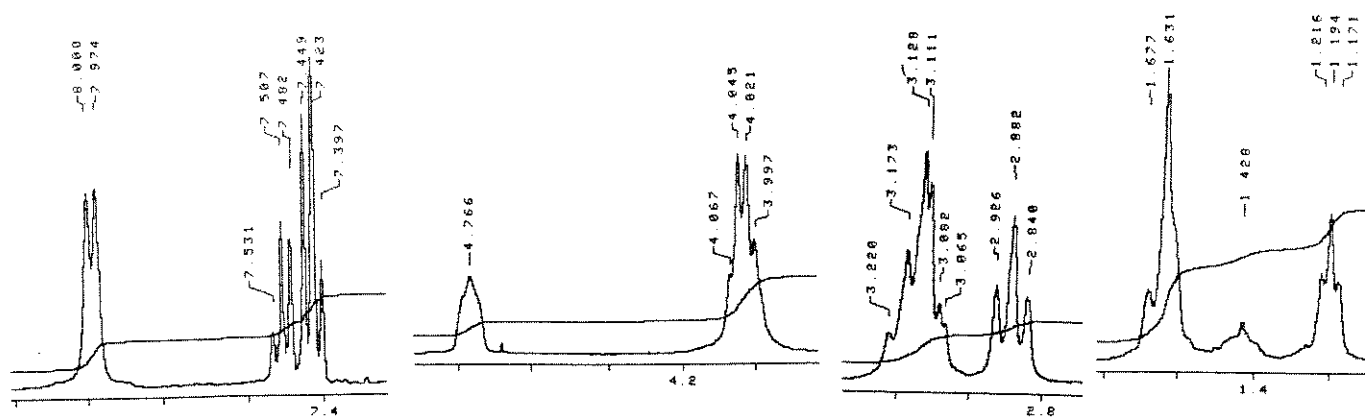
(E-126) - ^1H -RMN(CDCl_3 ;300MHz) - (+/-)-107a



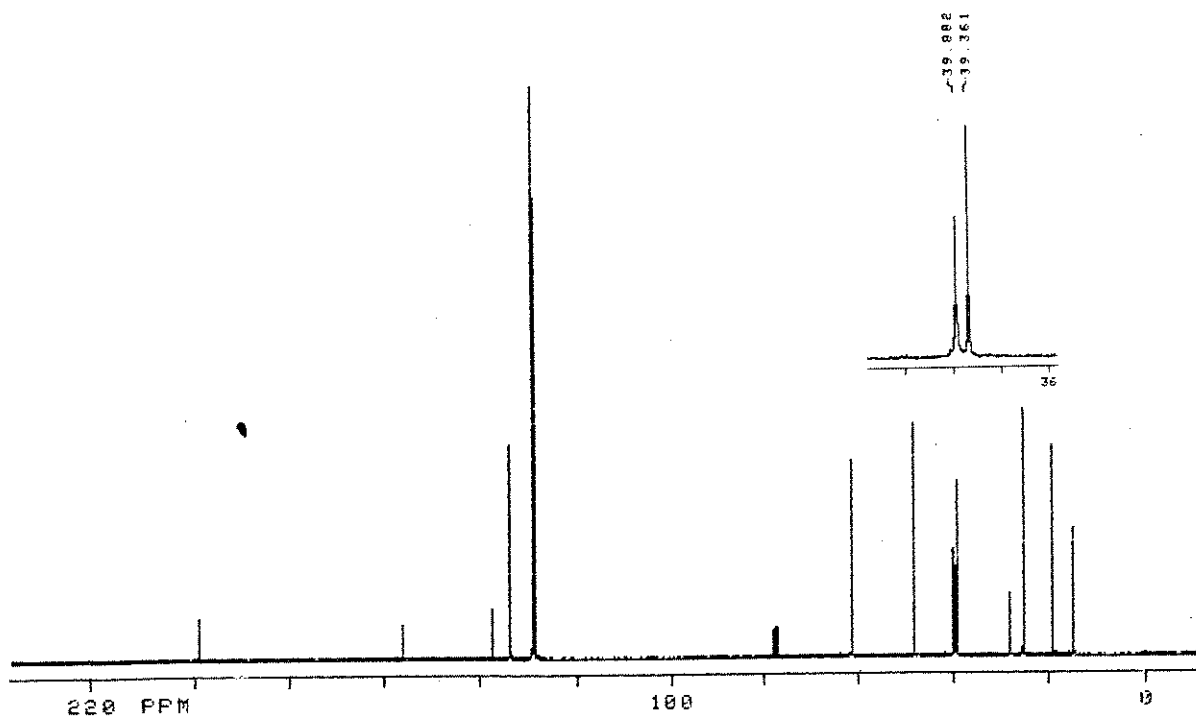
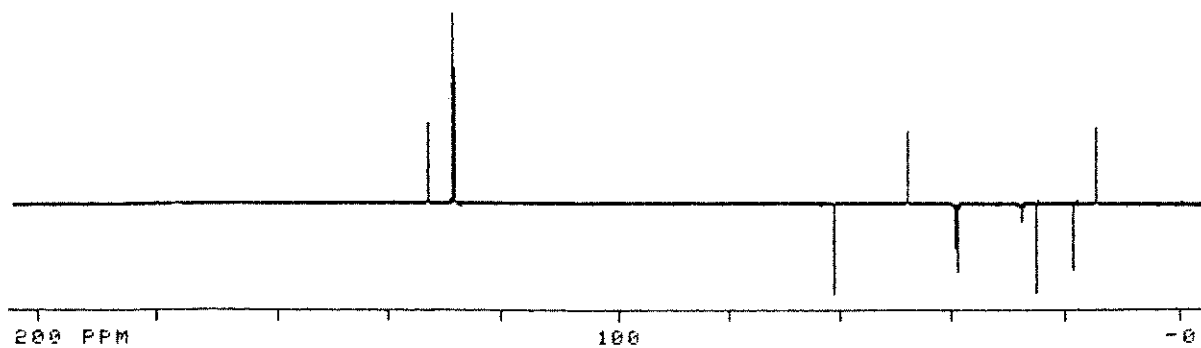
(E-127) - ^{13}C -RMN(CDCl_3 ;75,5MHz) - (+/-)-107a



(E-128) - I.V. (KBr) - (+/-)-107a



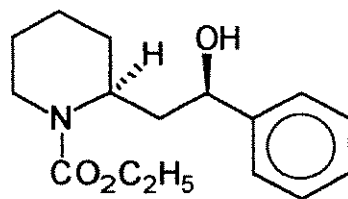
(E-129) - ^1H -RMN(CDCl_3 ;300MHz) - (+/-)-107b



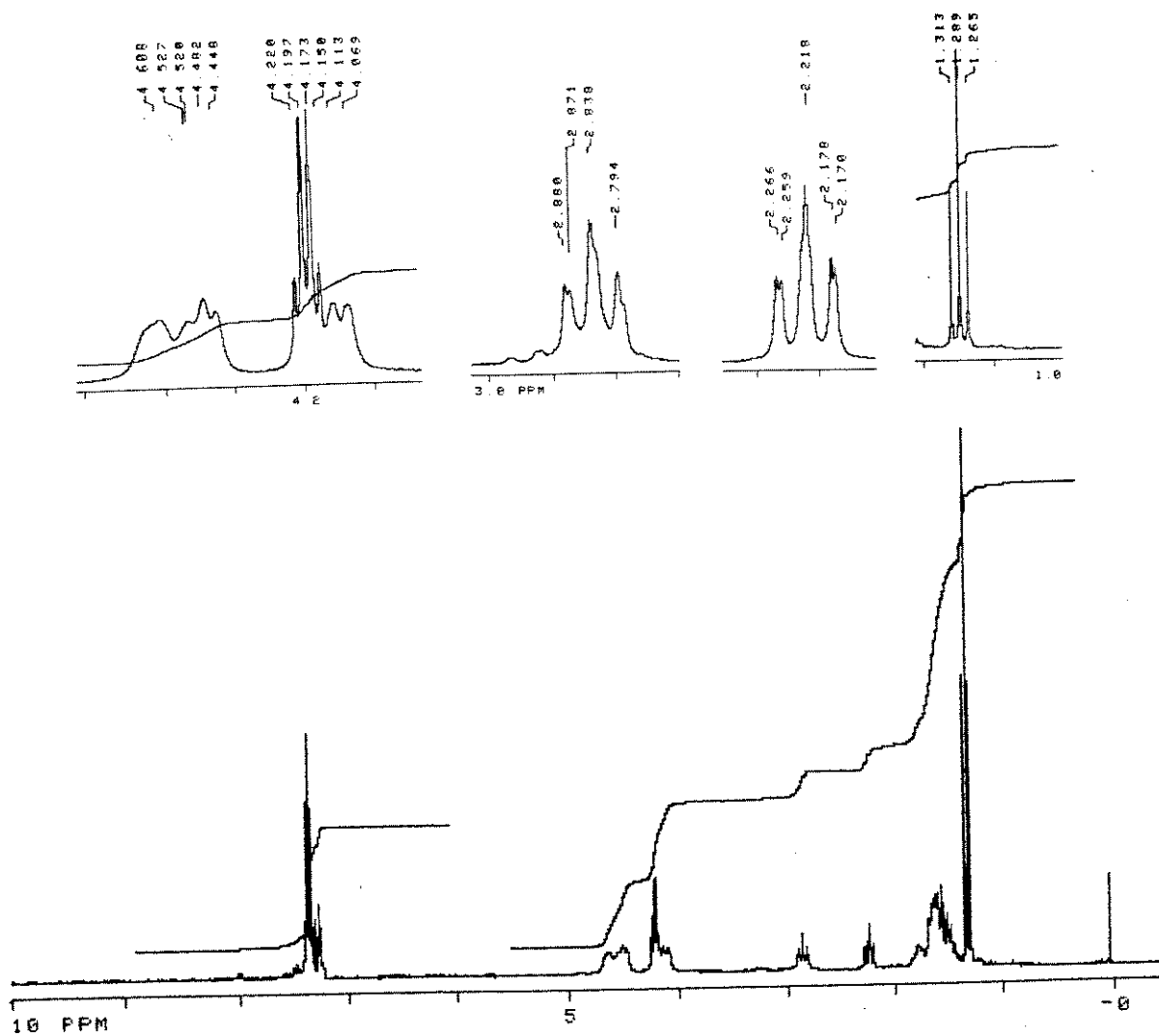
(E-130) - ^{13}C -RMN(CDCl_3 ; 75,5MHz) - (+/-)-107b



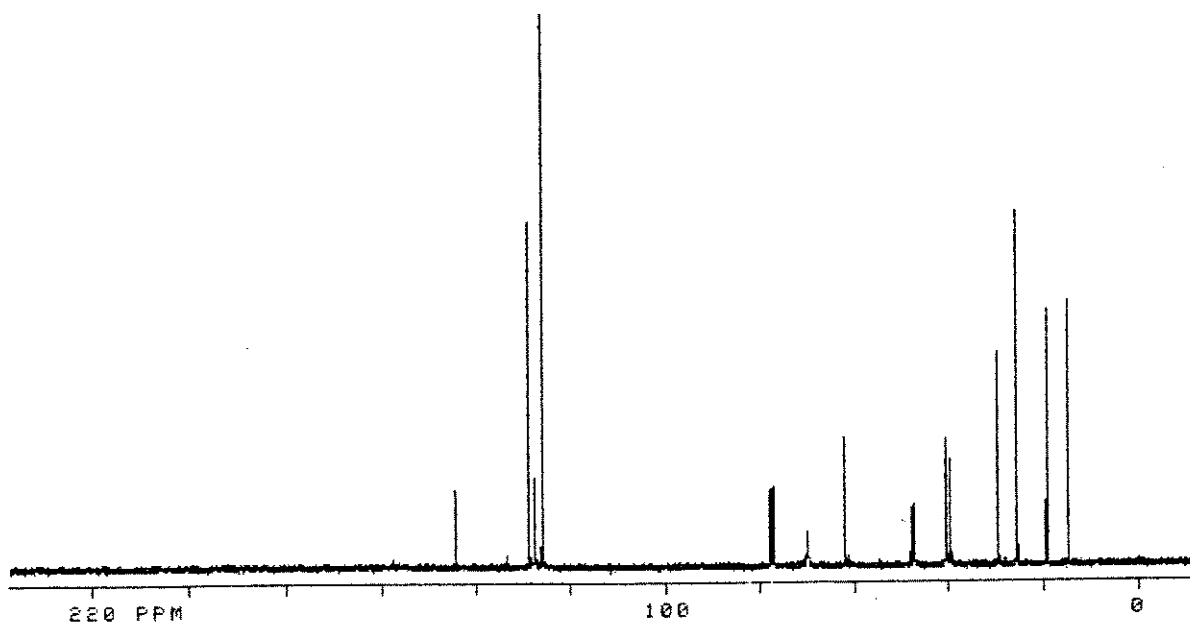
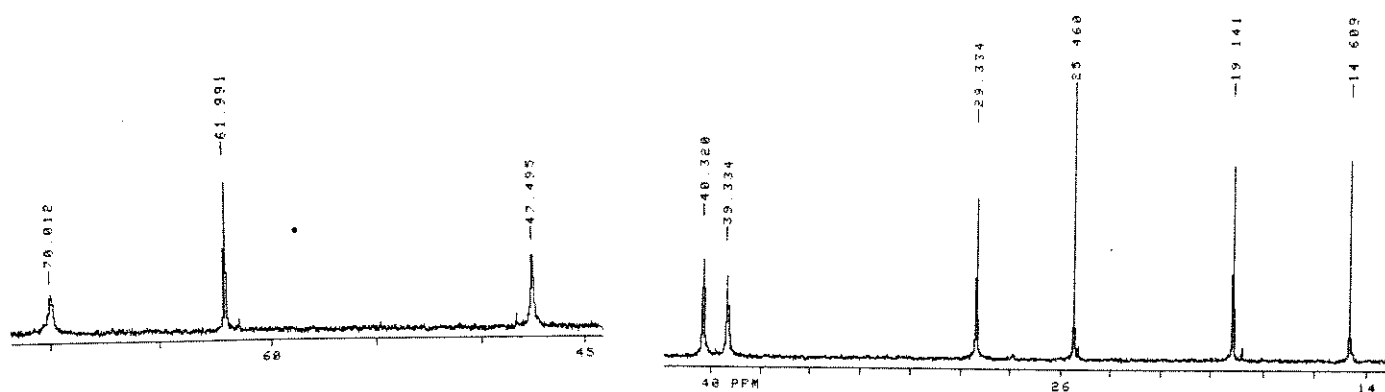
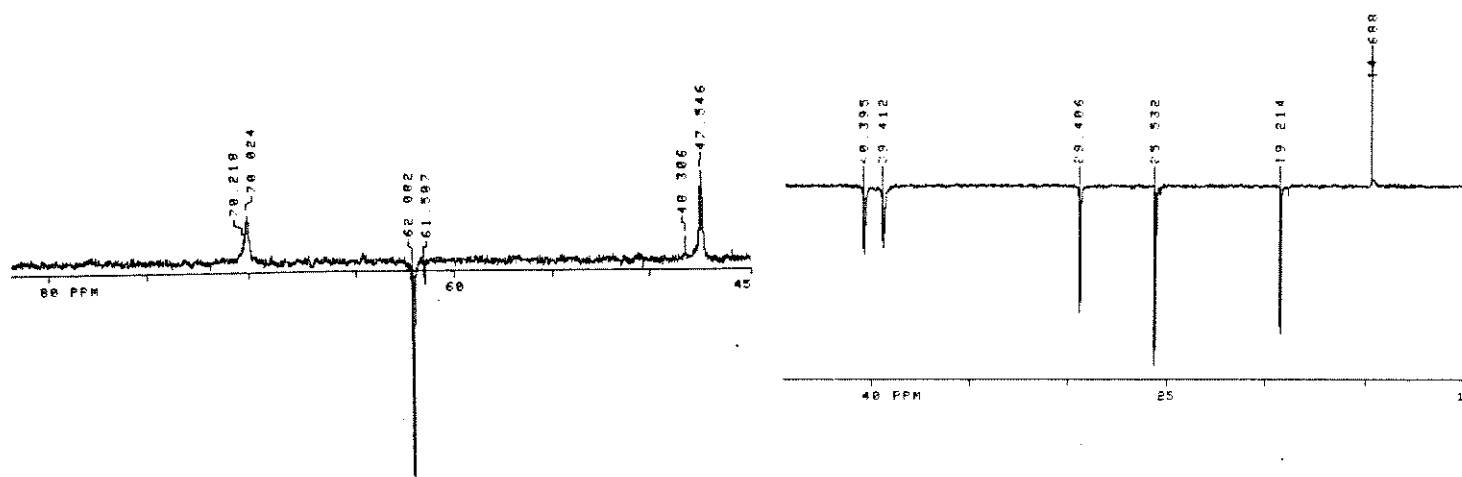
(E-131) - I.V. (filme) - (+/-)-107b



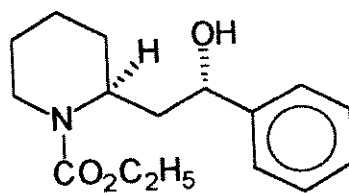
(+/-)-118b(ANTI)



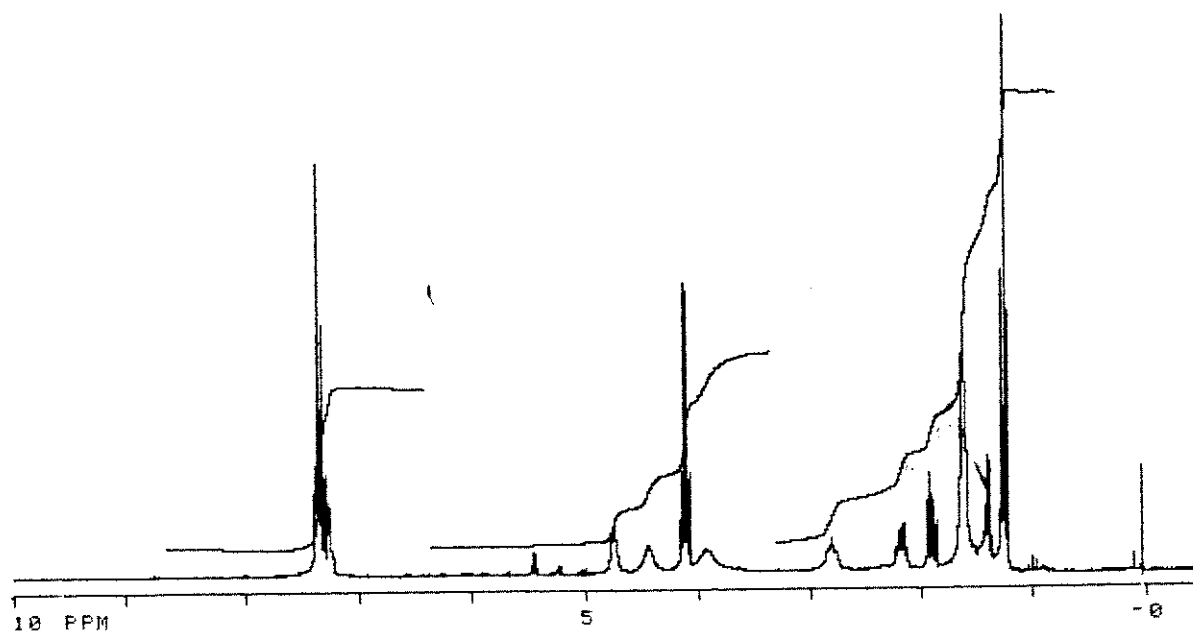
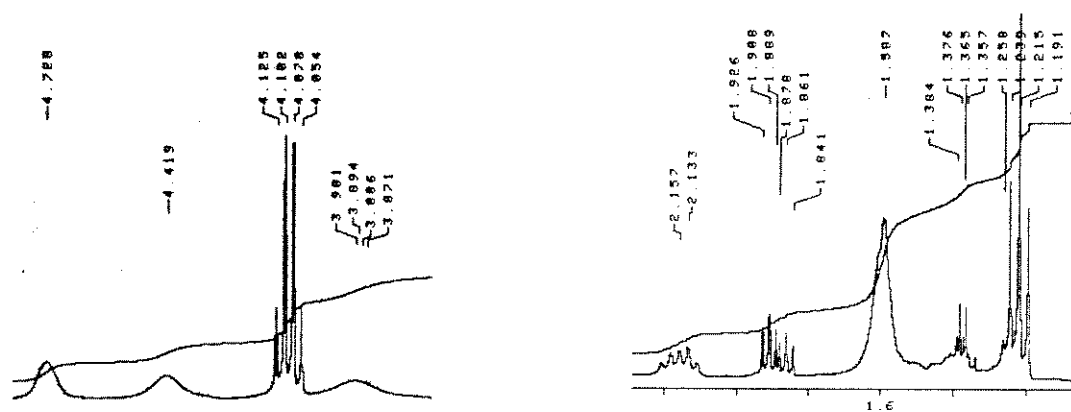
(E-132) - ^1H -RMN(CDCl_3 ;300MHz) - (+/-)-118b(ANTI)



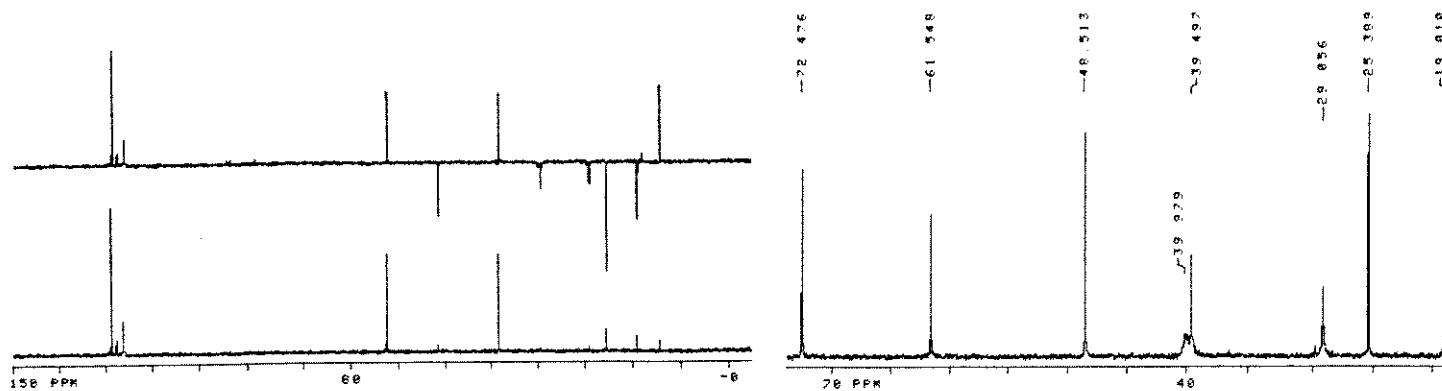
(E-133) - ^{13}C -RMN(CDCl_3 ;75,5MHz) - (+/-)-118b(ANTI)



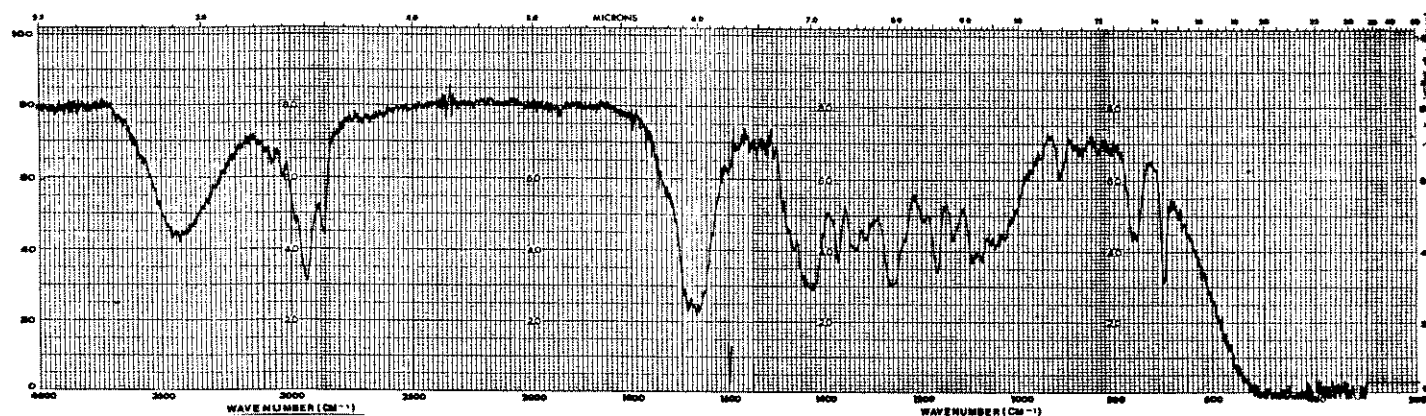
(+/-)-119b(SYN)



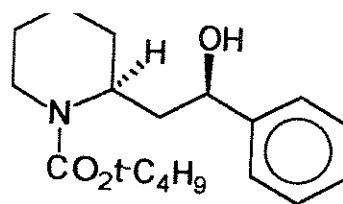
(E-134) - ^1H -RMN(CDCl_3 ;300MHz) - (+/-)-119b(SYN)



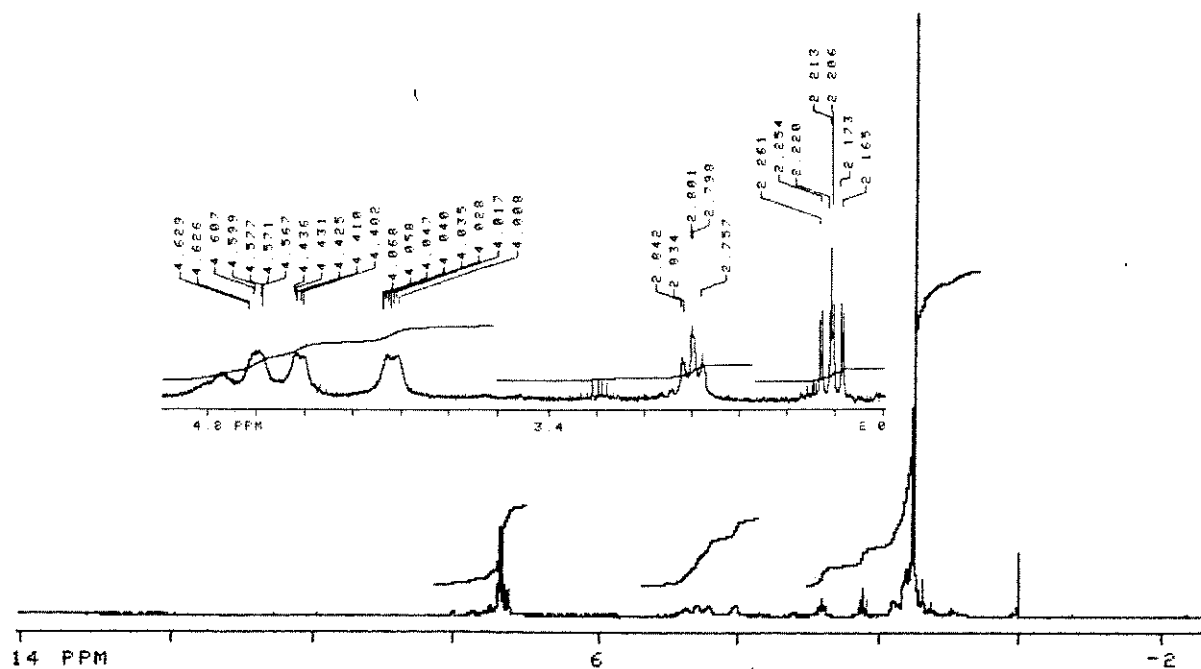
(E-135) - ^{13}C -RMN(CDCl_3 ; 75,5MHz) - (+/-)-119b(SYN)



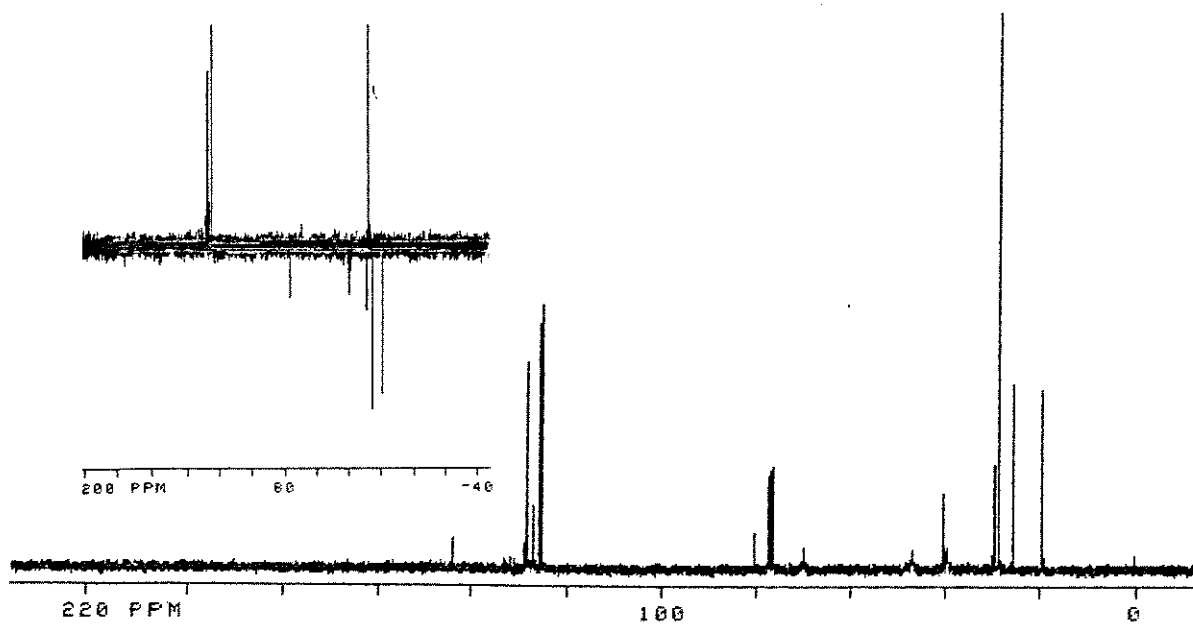
(E-136) - I.V. (filme) - (+/-)-119b(SYN)



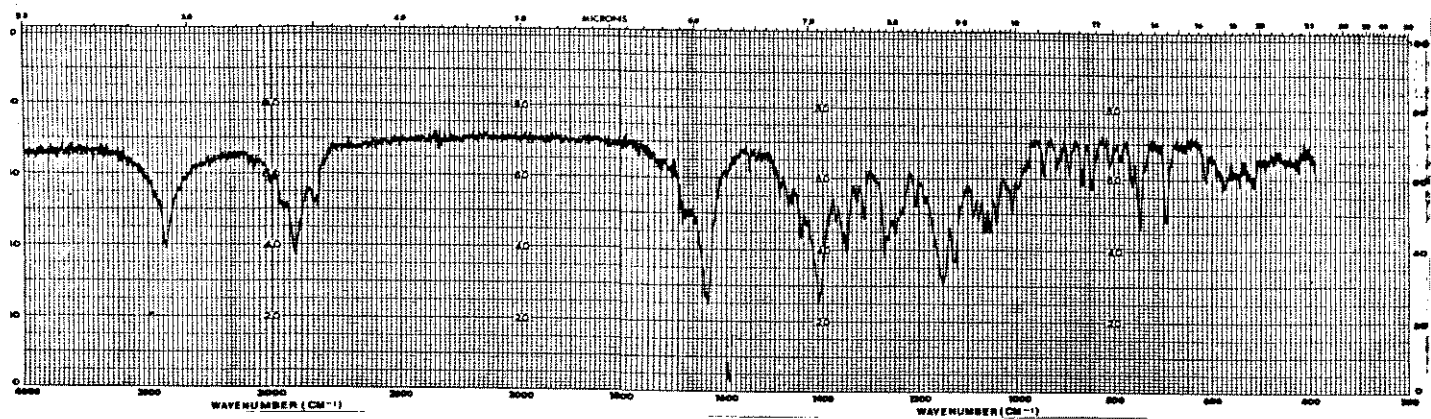
(+/-)-118a(ANTI)



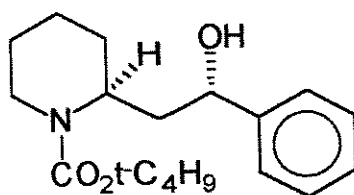
(E-137) - ¹H-RMN(CDCl₃;300MHz) - (+/-)-118a(ANTI)



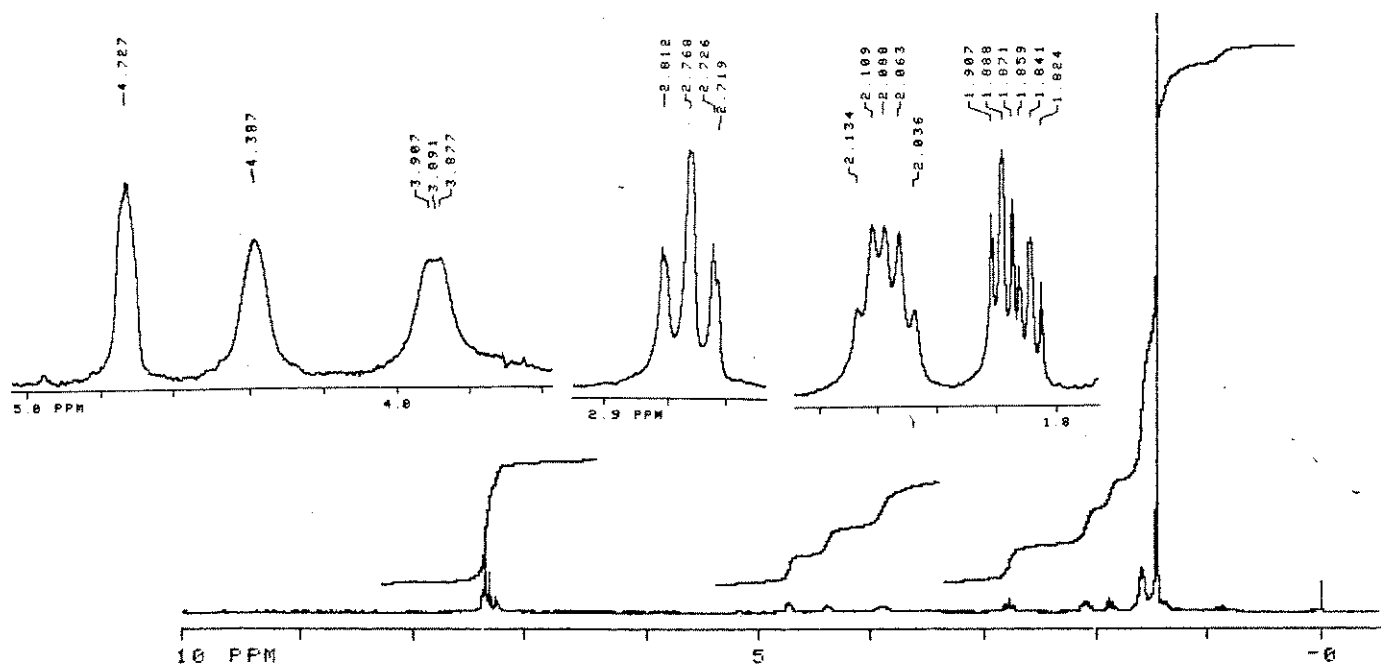
(E-138) - ¹³C-RMN(CDCl₃;75,5MHz) - (+/-)-118a(ANTI)



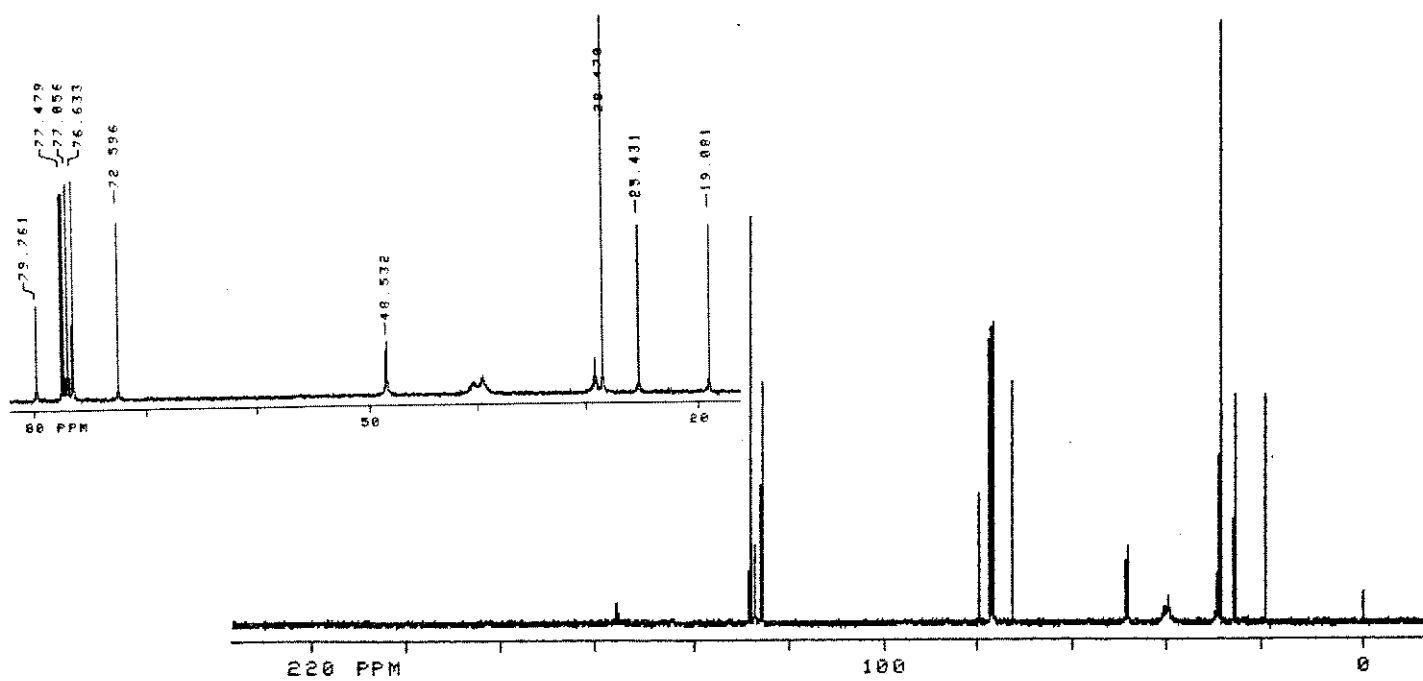
(E-139) - I.V. (filme) - (+/-)-118a(ANTI)



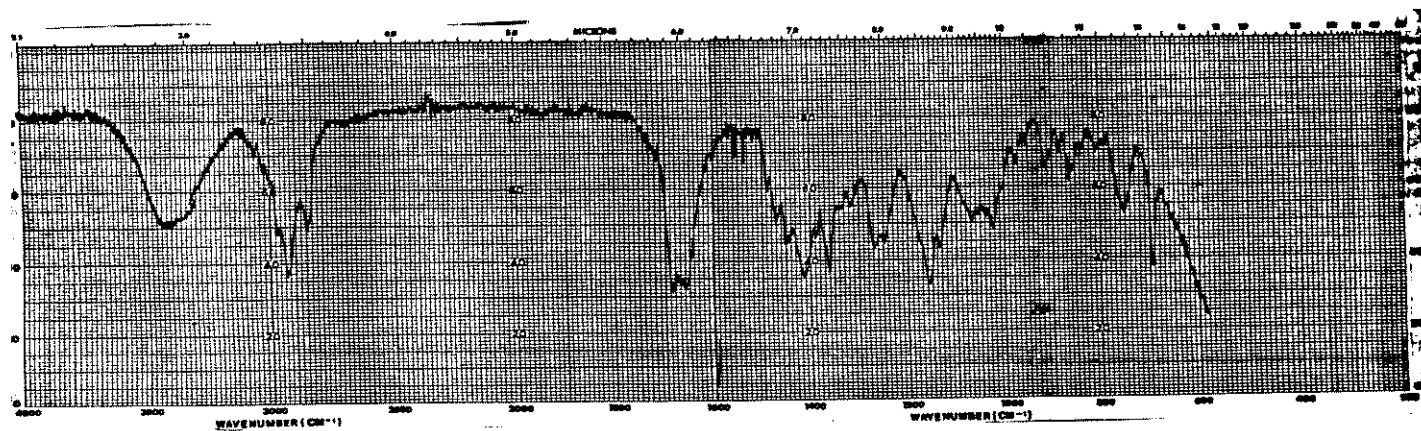
(+/-)-119a(SYN)



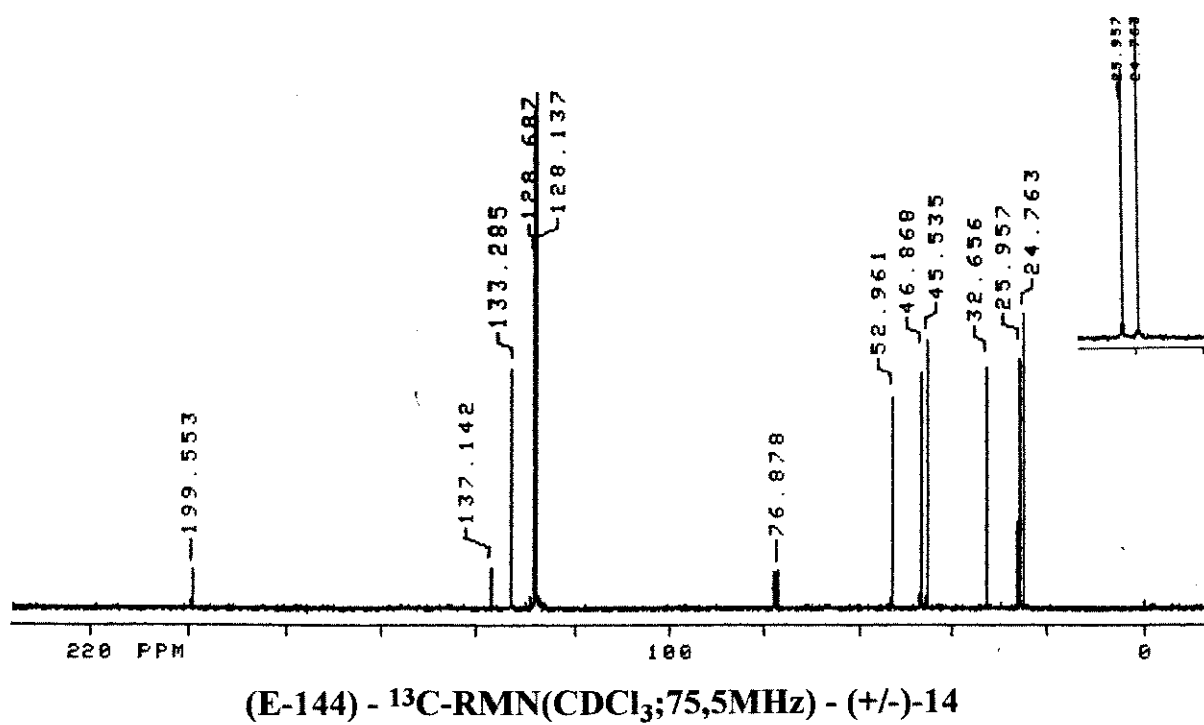
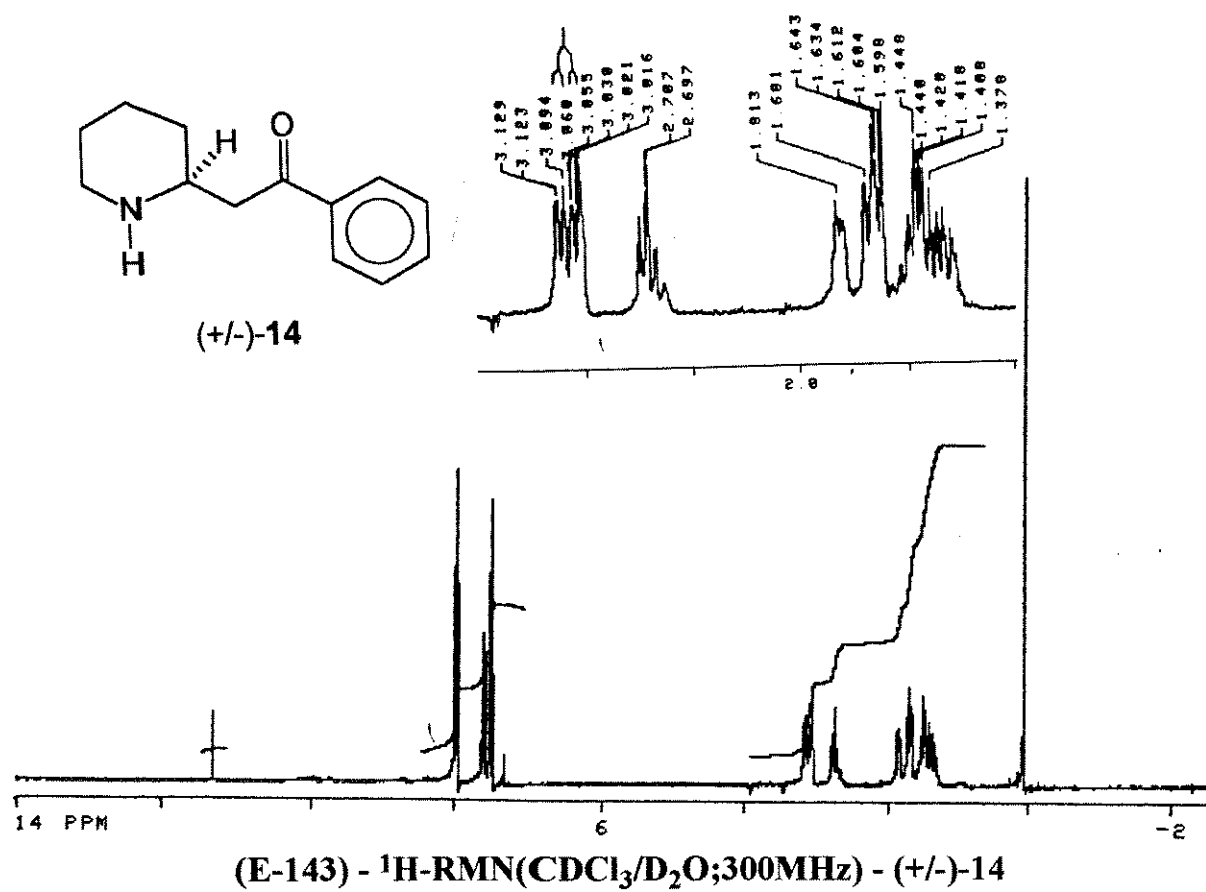
(E-140) - ¹H-RMN(CDCl₃;300MHz) - (+/-)-119a(SYN)

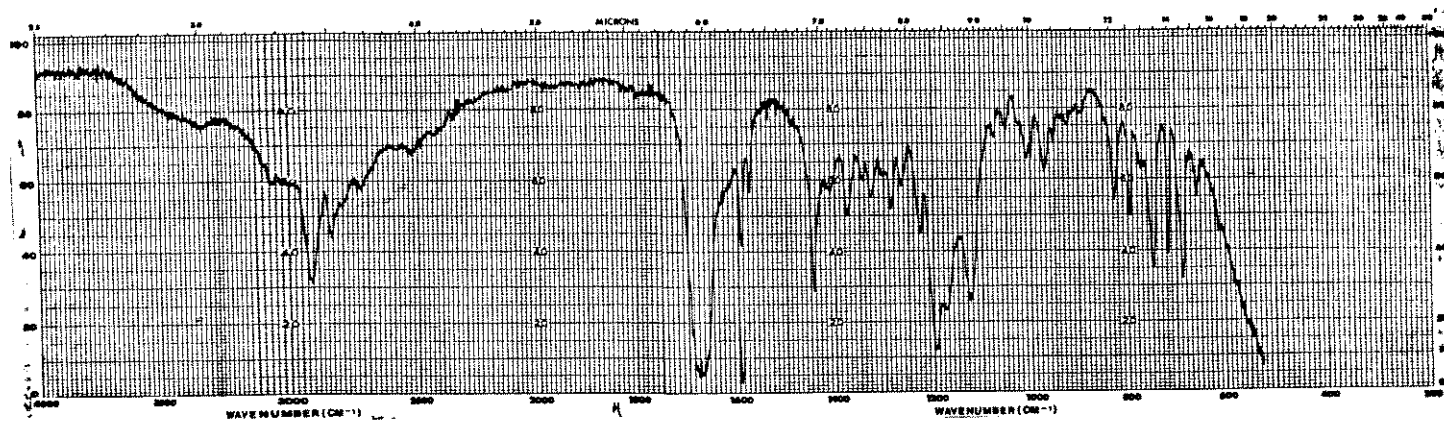


(E-141) - ^{13}C -RMN(CDCl_3 ;75,5MHz) - (+/-)-119a(SYN)

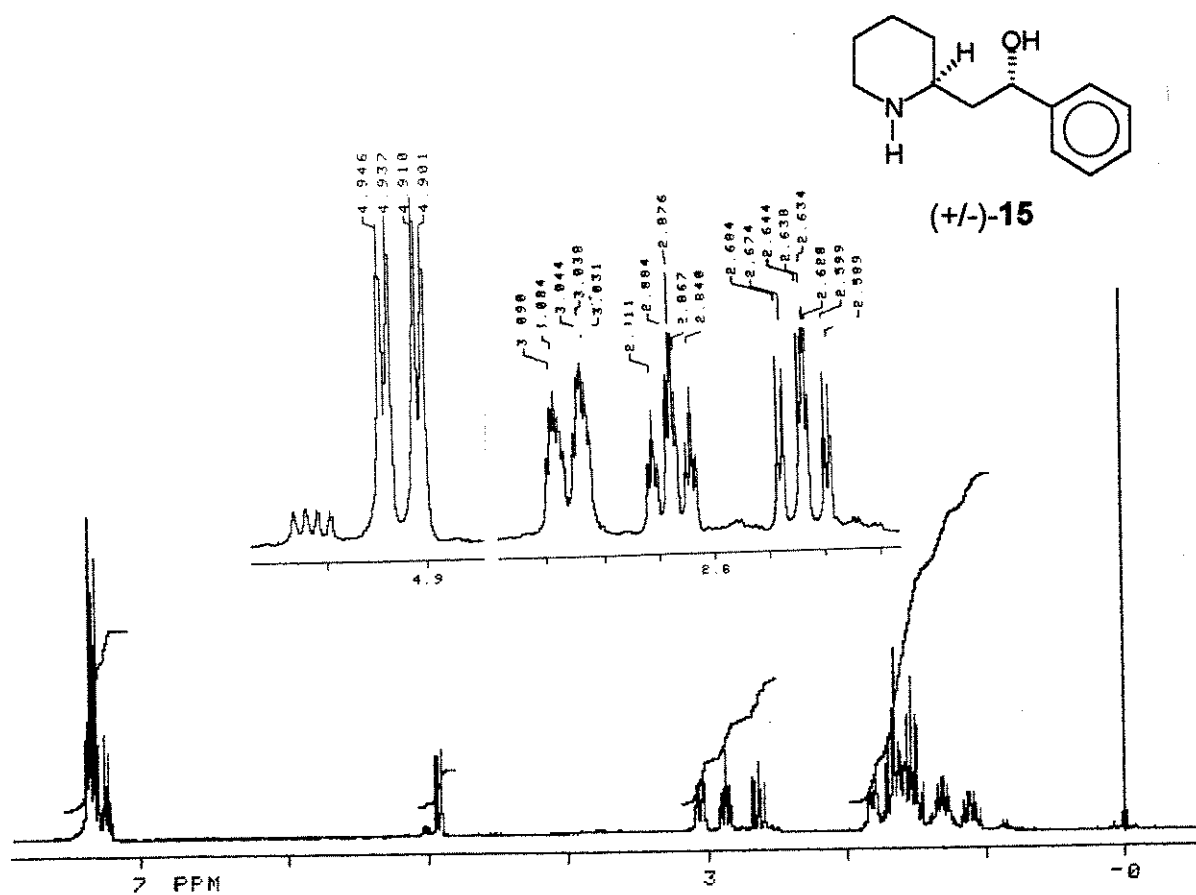


(E-142) - I.V. (filme) - (+/-)-119a(SYN)

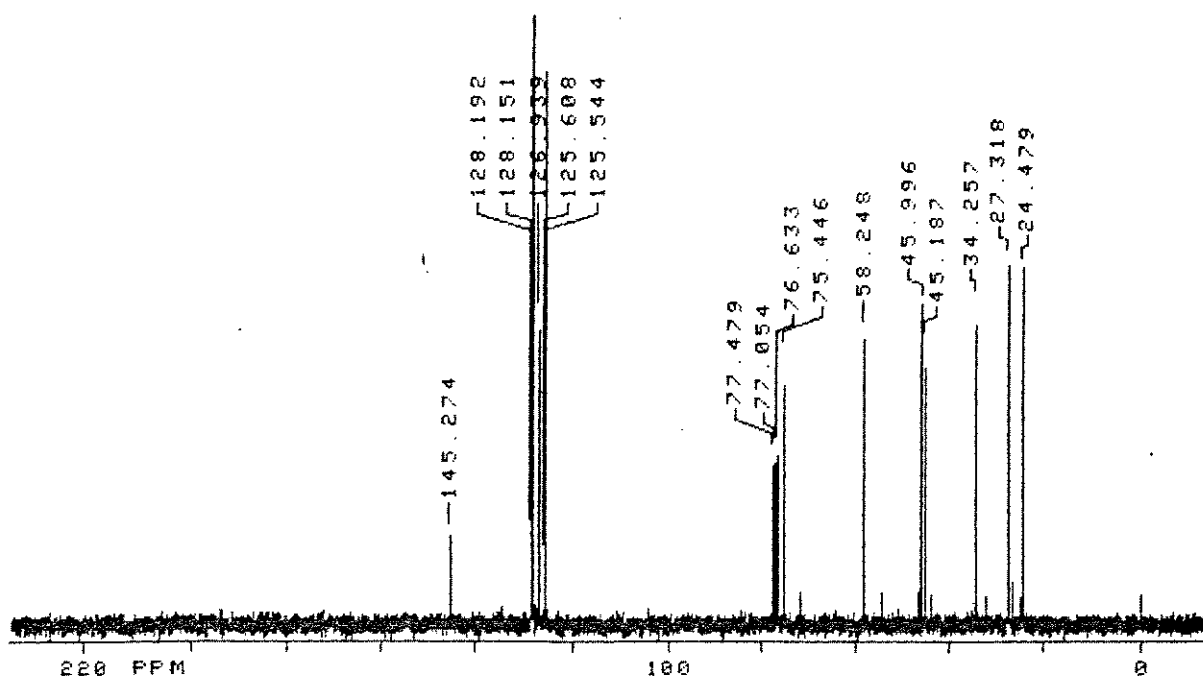




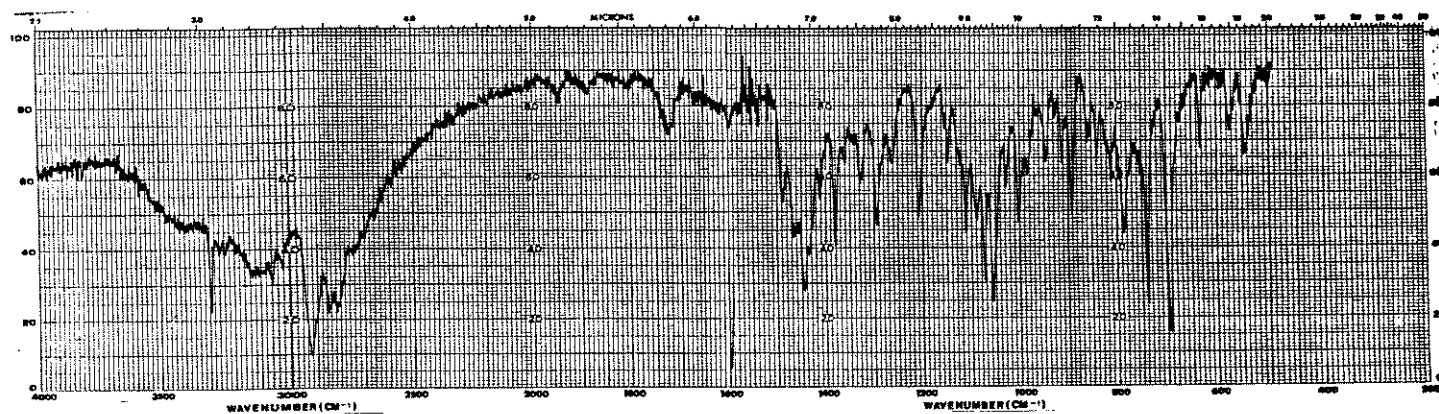
(E-145) - I.V. (filme) - (+/-)-14



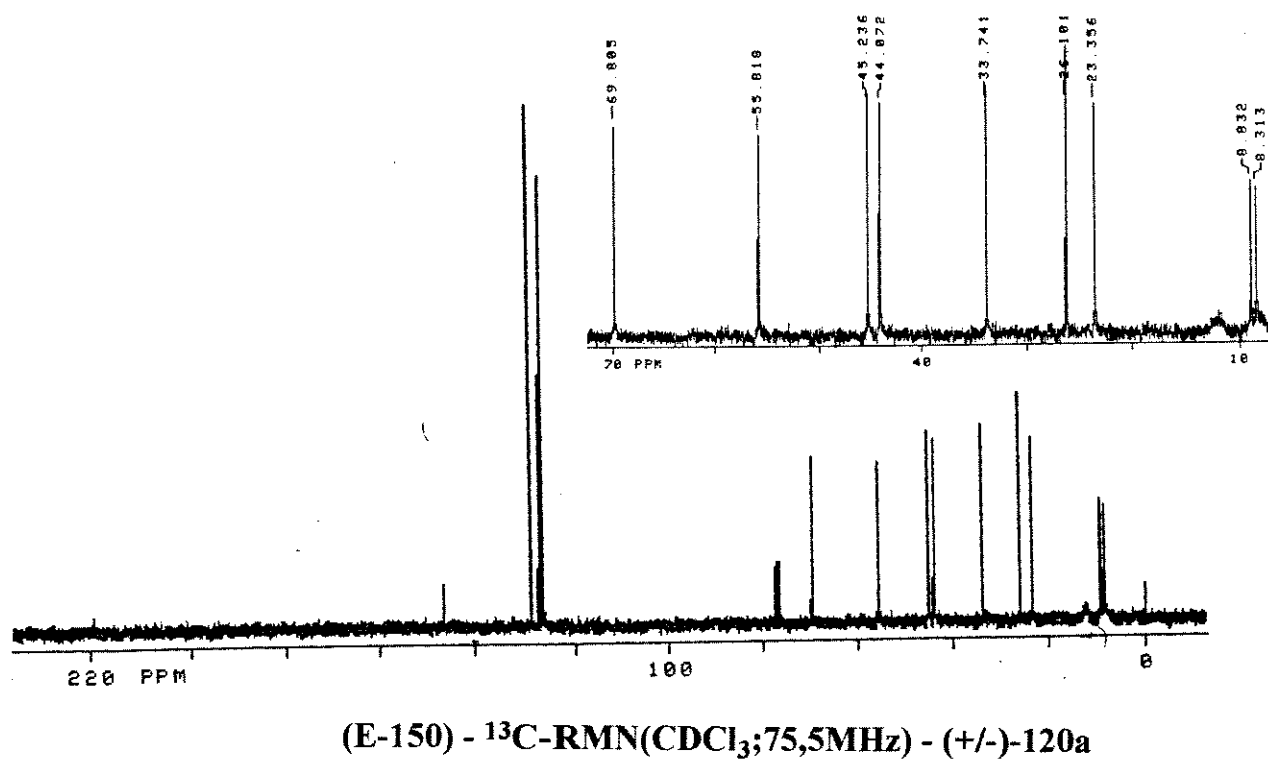
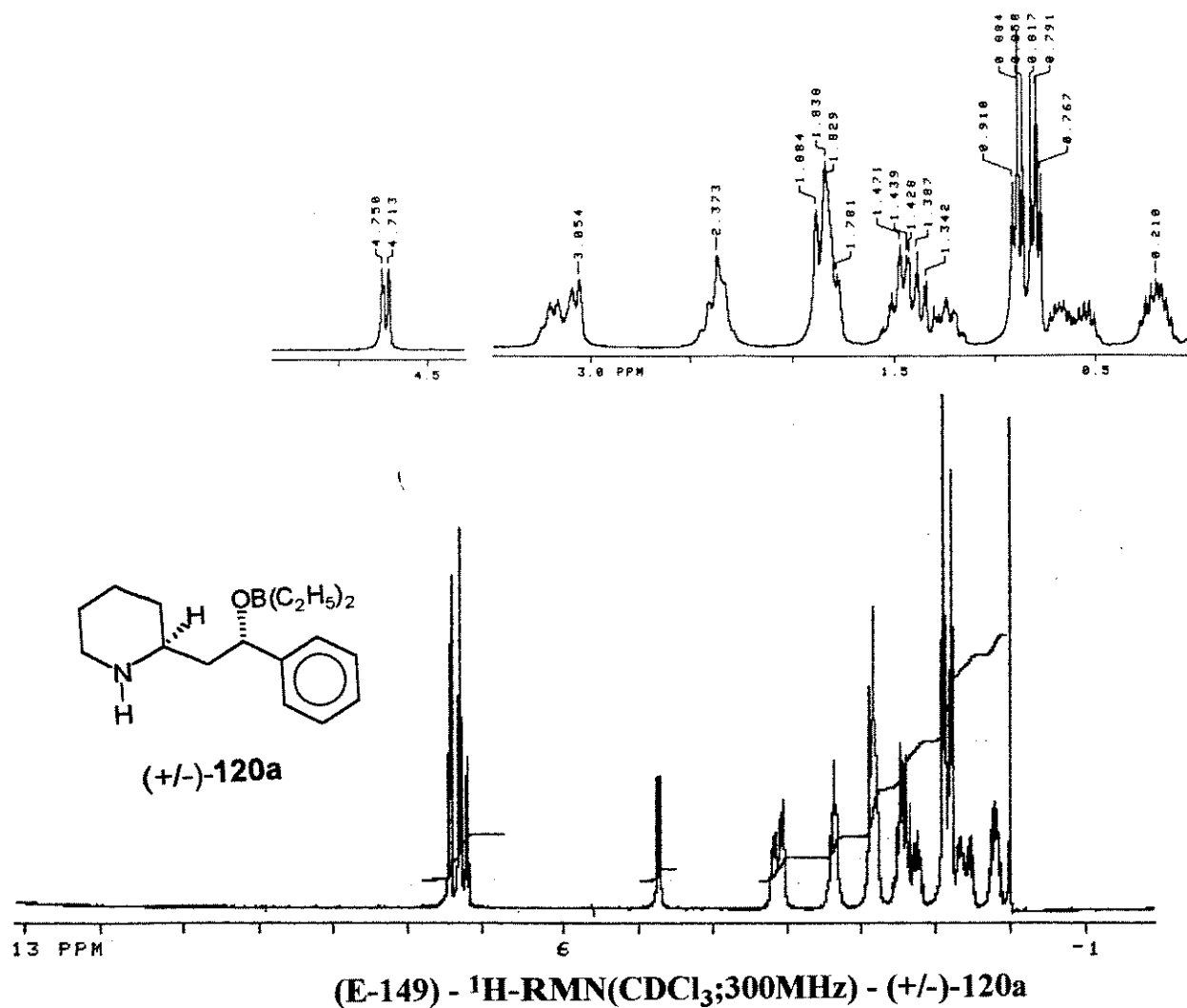
(E-146) - ¹H-RMN(CDCl₃/D₂O;300MHz) - (+/-)-15 e (+/-)-16

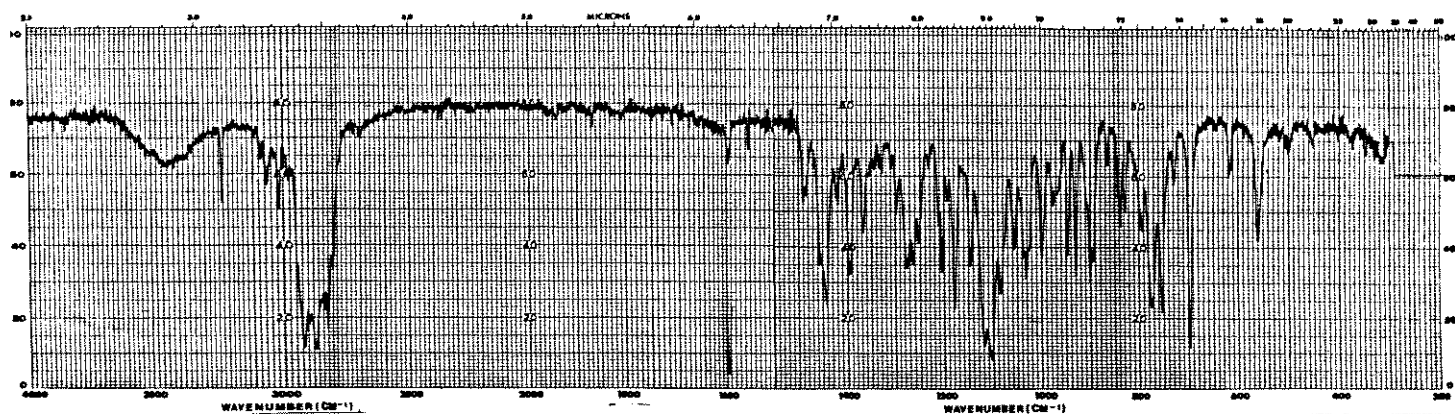


(E-147) - ^{13}C -RMN(CDCl_3 ;75,5MHz) - (+/-)-15 e (+/-)-16

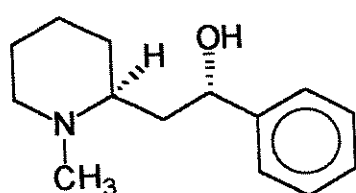
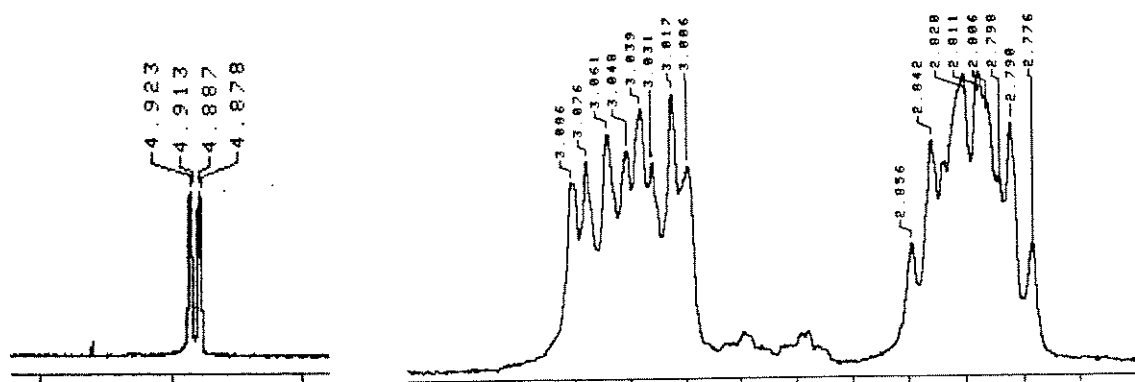


(E-148) - I.V. (KBr) - (+/-)-15 e (+/-)-16

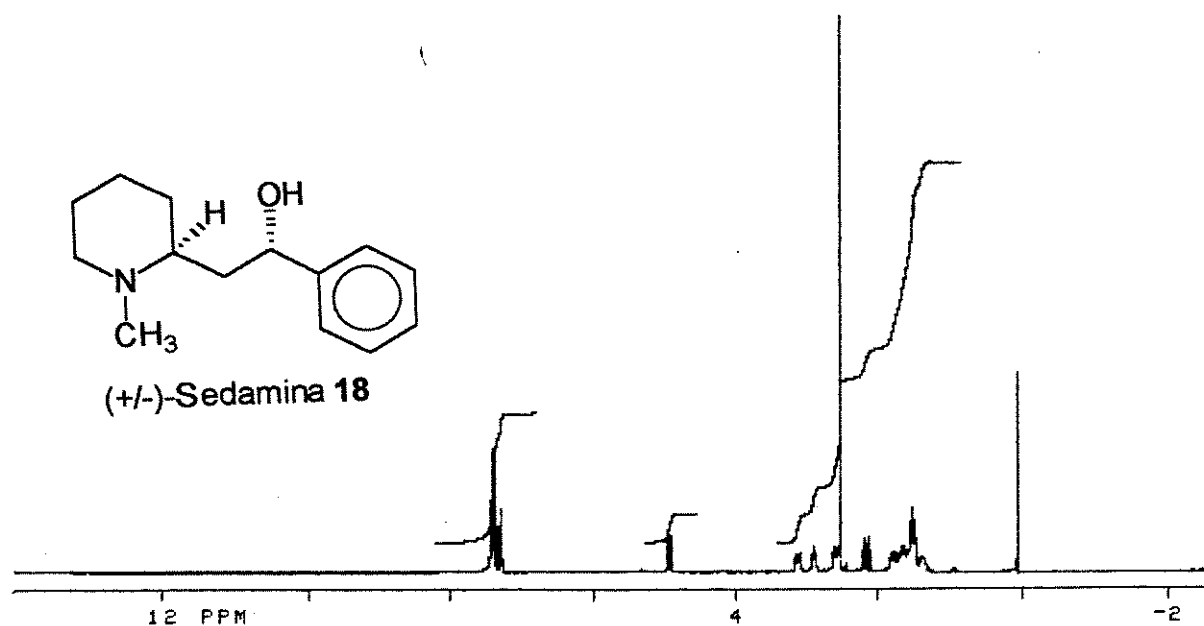




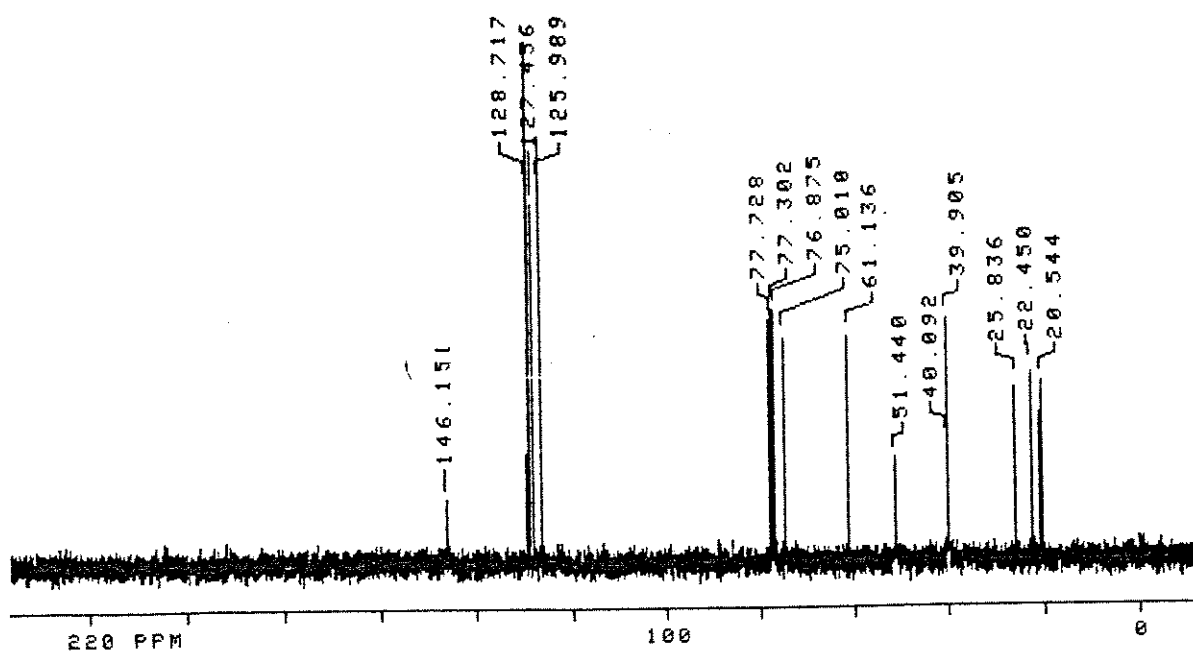
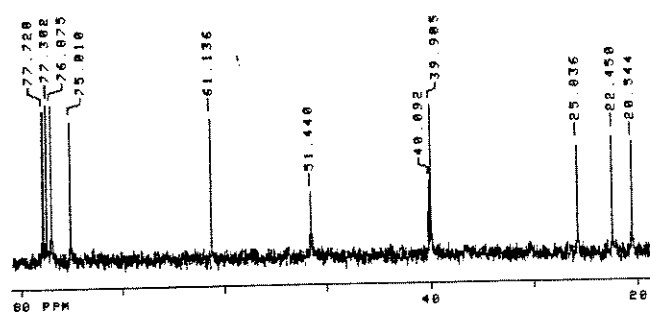
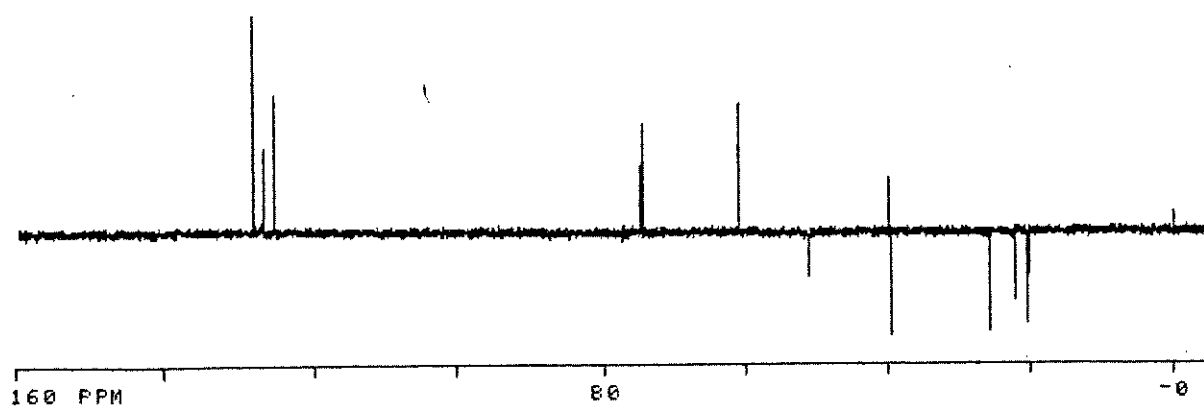
(E-151) - I.V. (KBr) - (+/-)-120a



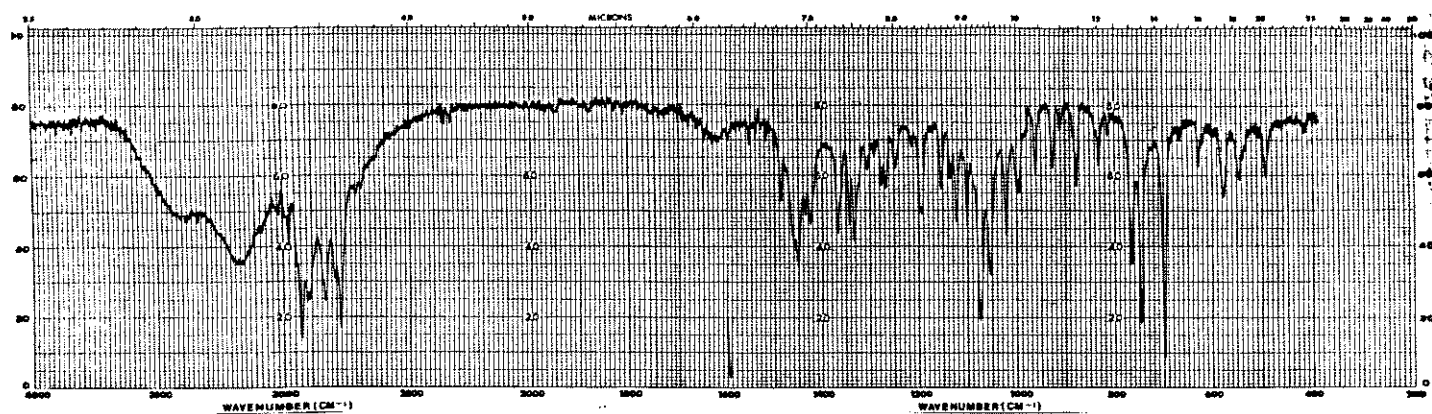
(+/-)-Sedamina 18



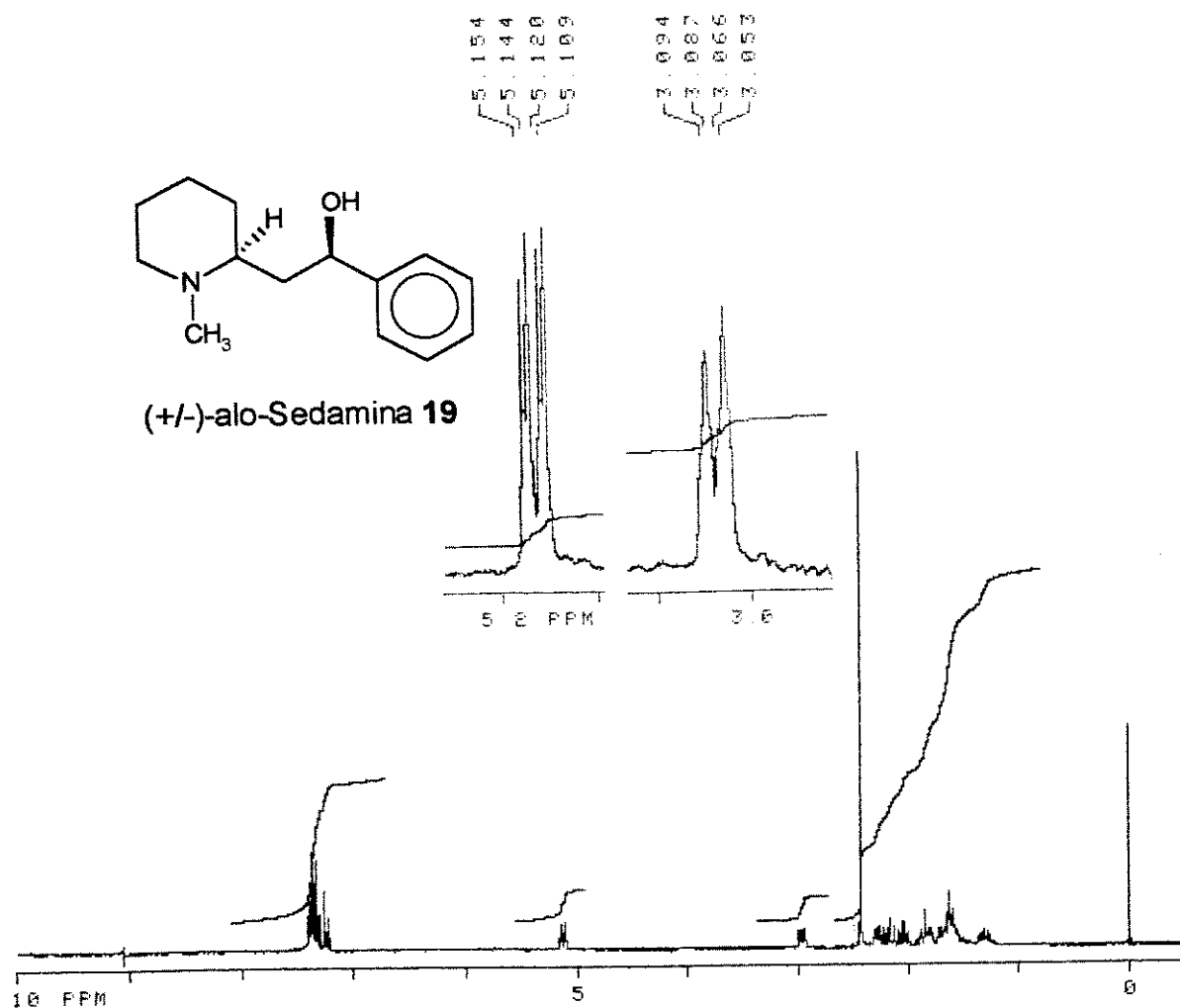
(E-152) - ^1H -RMN($\text{CDCl}_3/\text{D}_2\text{O}$;300MHz) - (+/-)-Sedamina 18



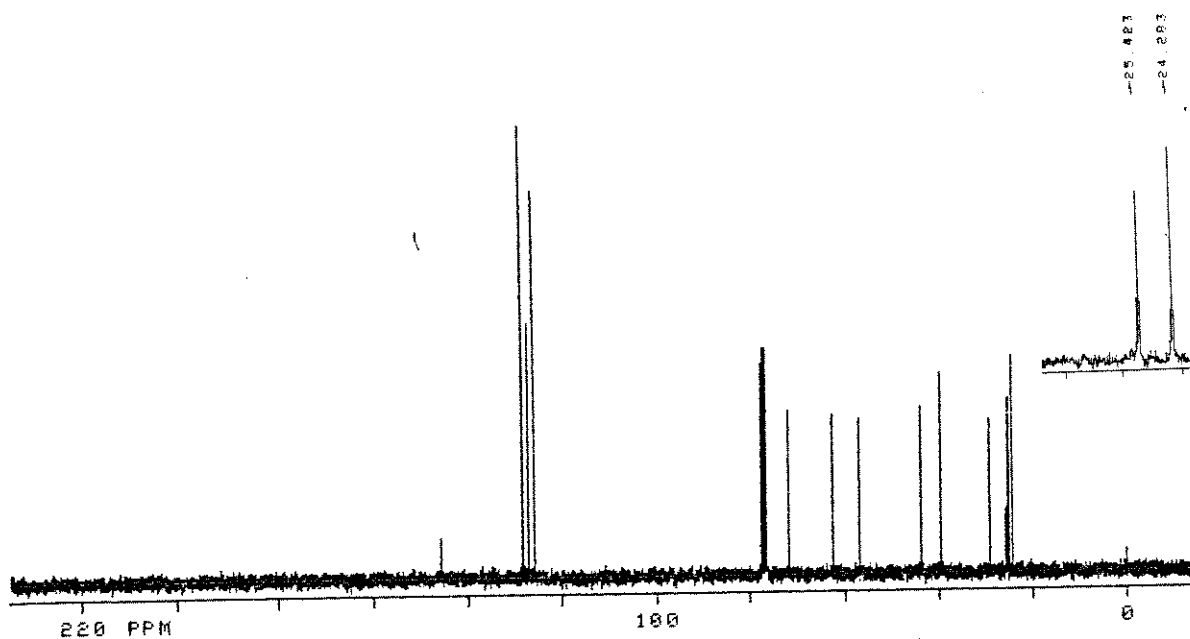
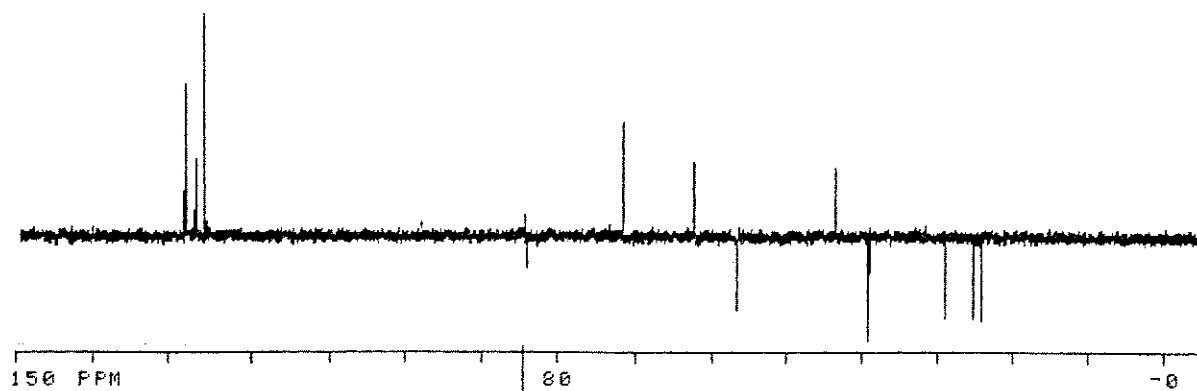
(E-153) - ^{13}C -RMN(CDCl_3 ;75,5MHz) - (+/-)-Sedamina 18



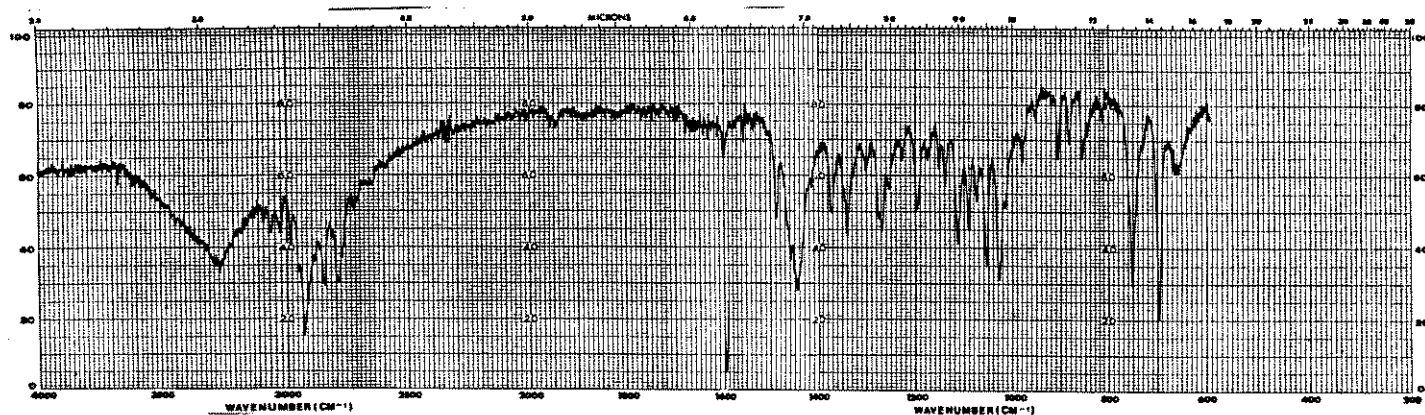
(E-154) - I.V. (KBr) - (+/-)-Sedamina 18



(E-155) - ^1H -RMN($\text{CDCl}_3/\text{D}_2\text{O}$;300MHz) - (+/-)-alo-Sedamina 19

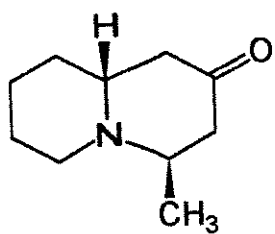


(E-156) - ^{13}C -RMN(CDCl_3 ;75,5MHz) - (+/-)-alo-Sedamina 19

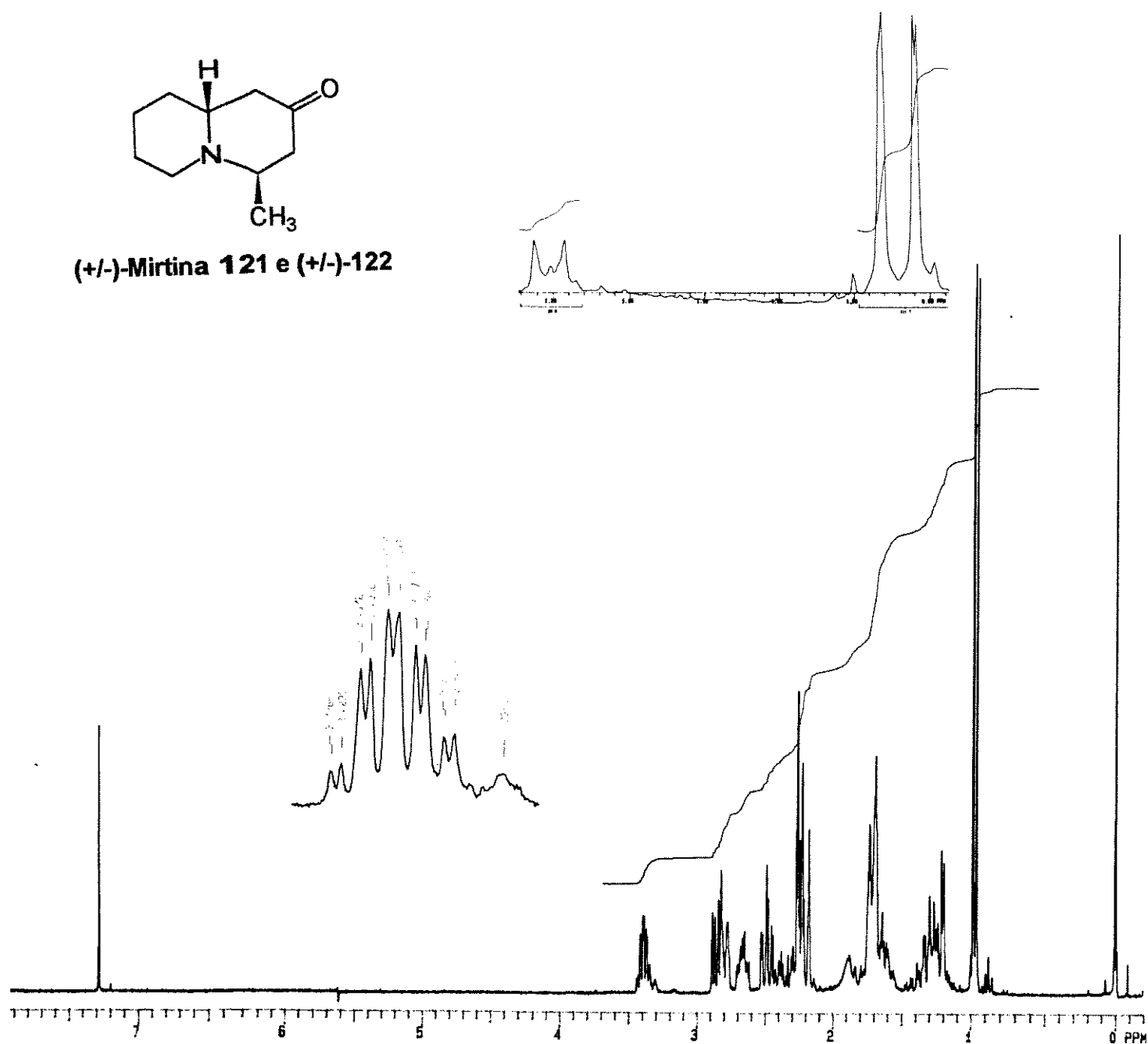


(E-157) - I.V. (KBr) - (+/-)-alo-Sedamina 19

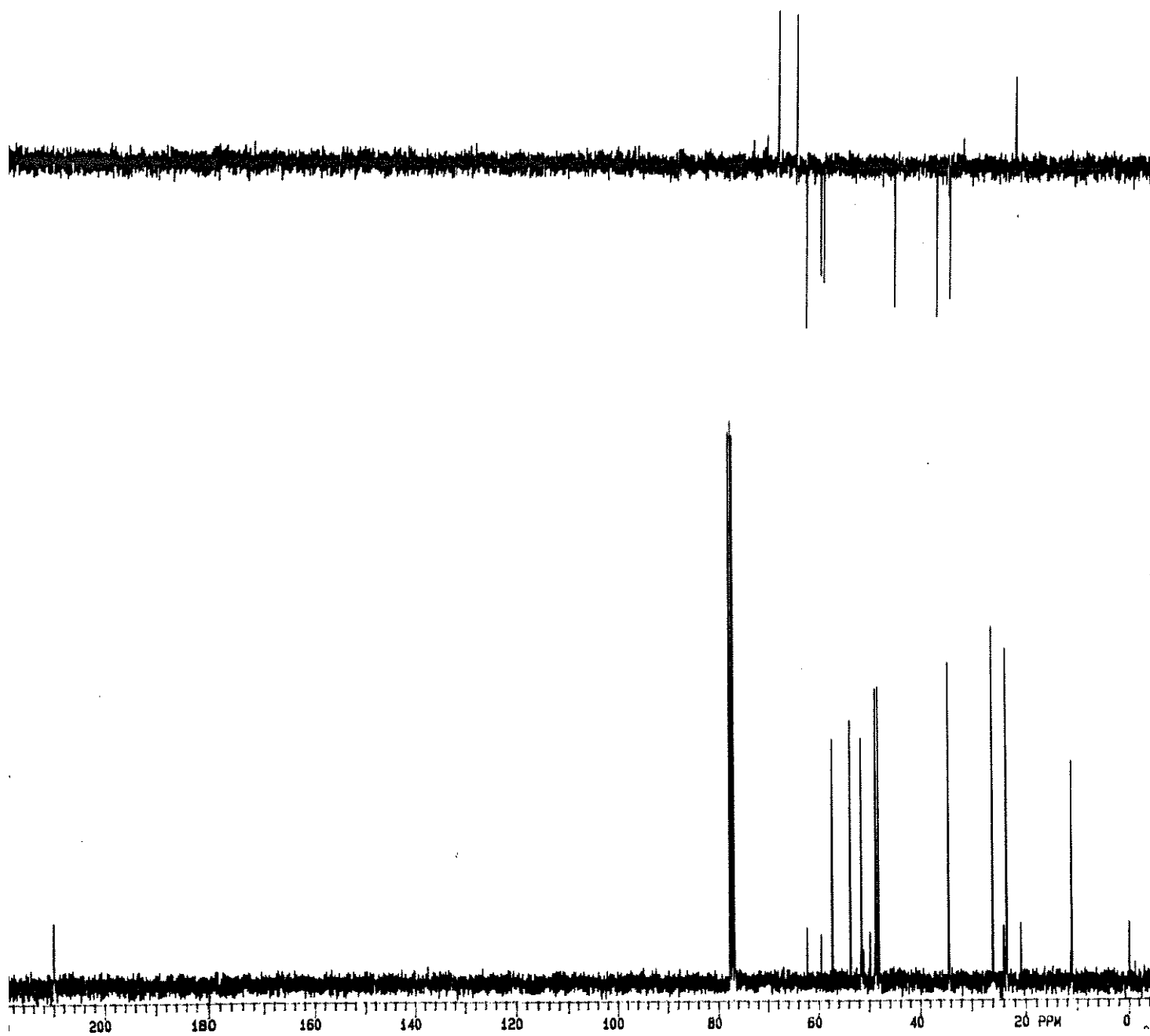
ESPECTROS
CAPÍTULO III



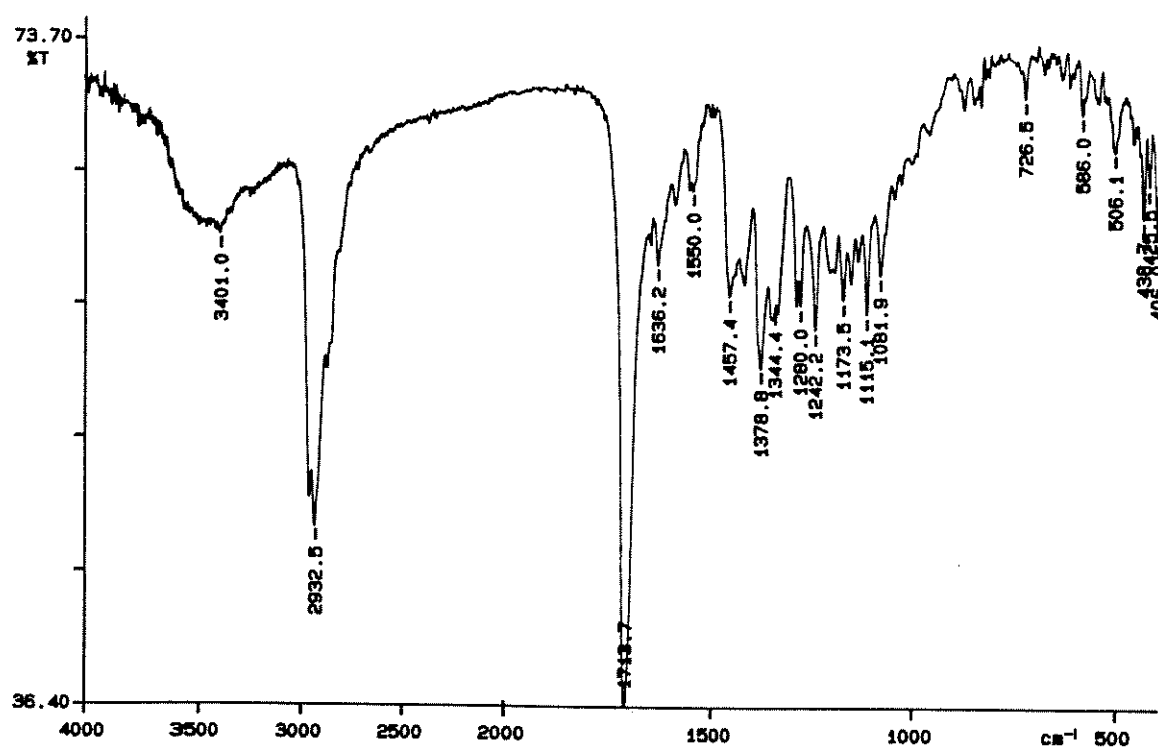
(+/-)-Mirtina 121 e (+/-)-122



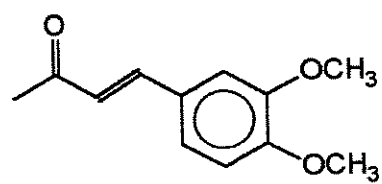
(E-158) - ¹H-RMN(CDCl₃;300MHz) - (+/-)-Mirtina 121 e (+/-)-122



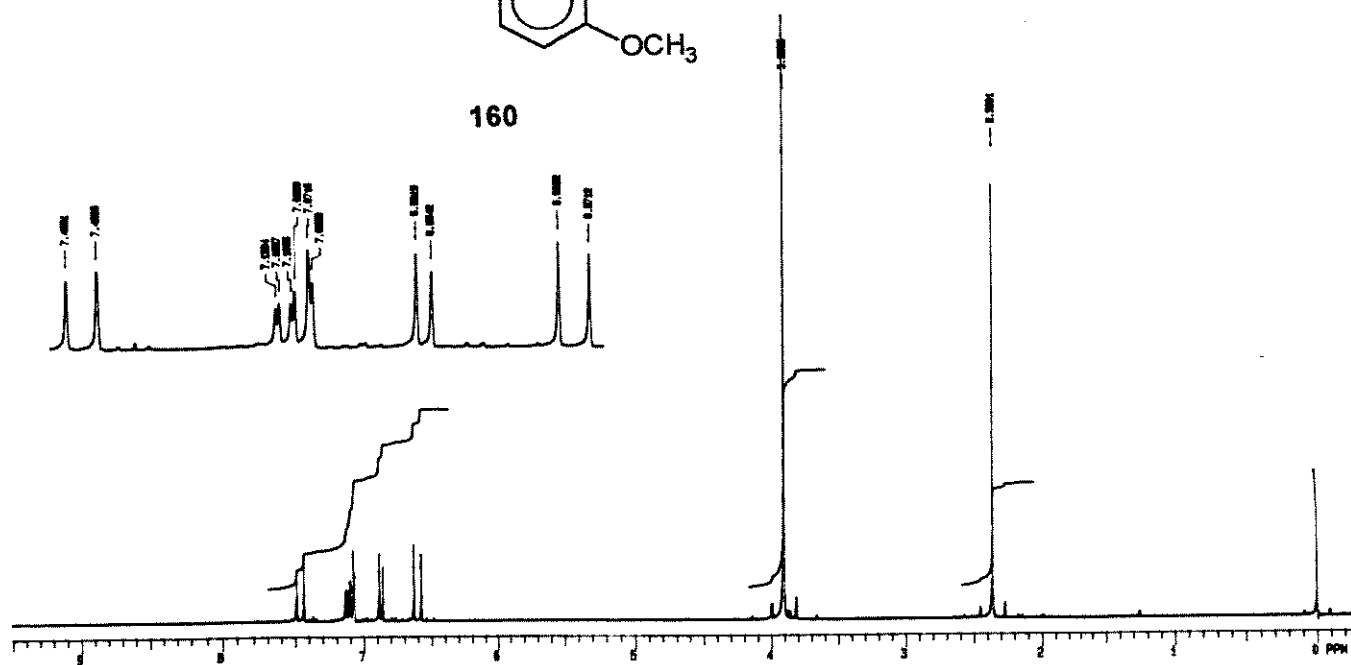
(E-159) - ^{13}C -RMN(CDCl_3 ;75,5MHz) - (+/-)-Mirtina 121 e (+/-)-122



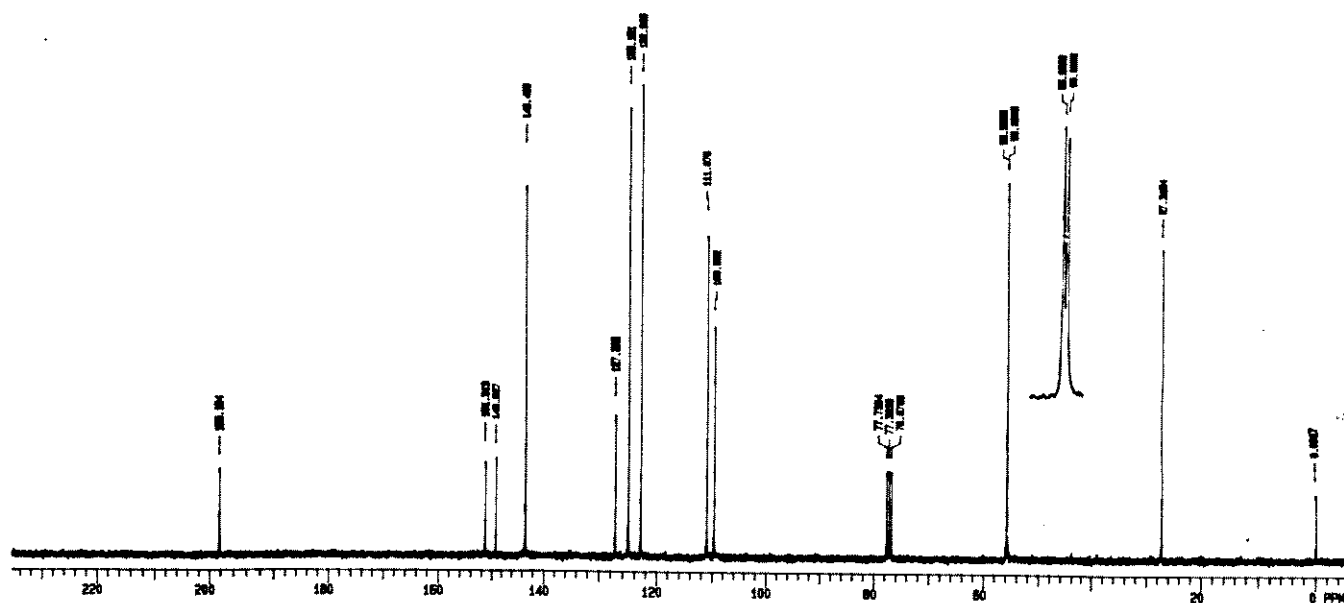
(E-160) - I.V. (filme) - (+/-)-Mirtina 121 e (+/-)-122



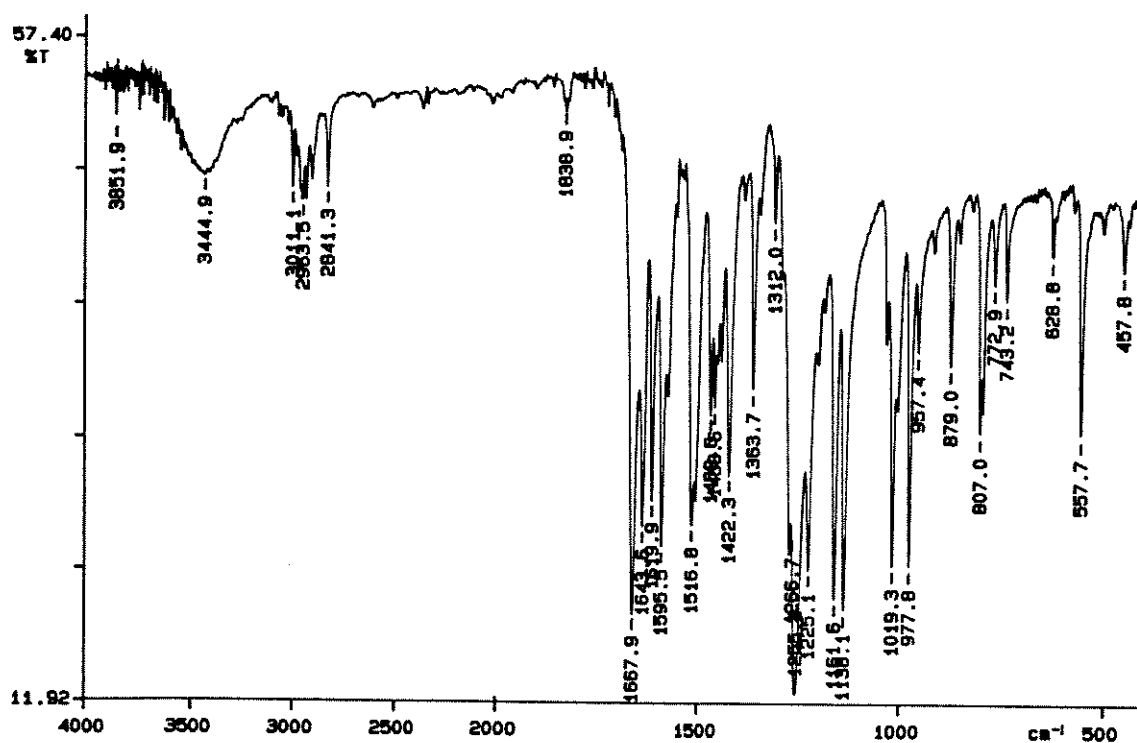
160



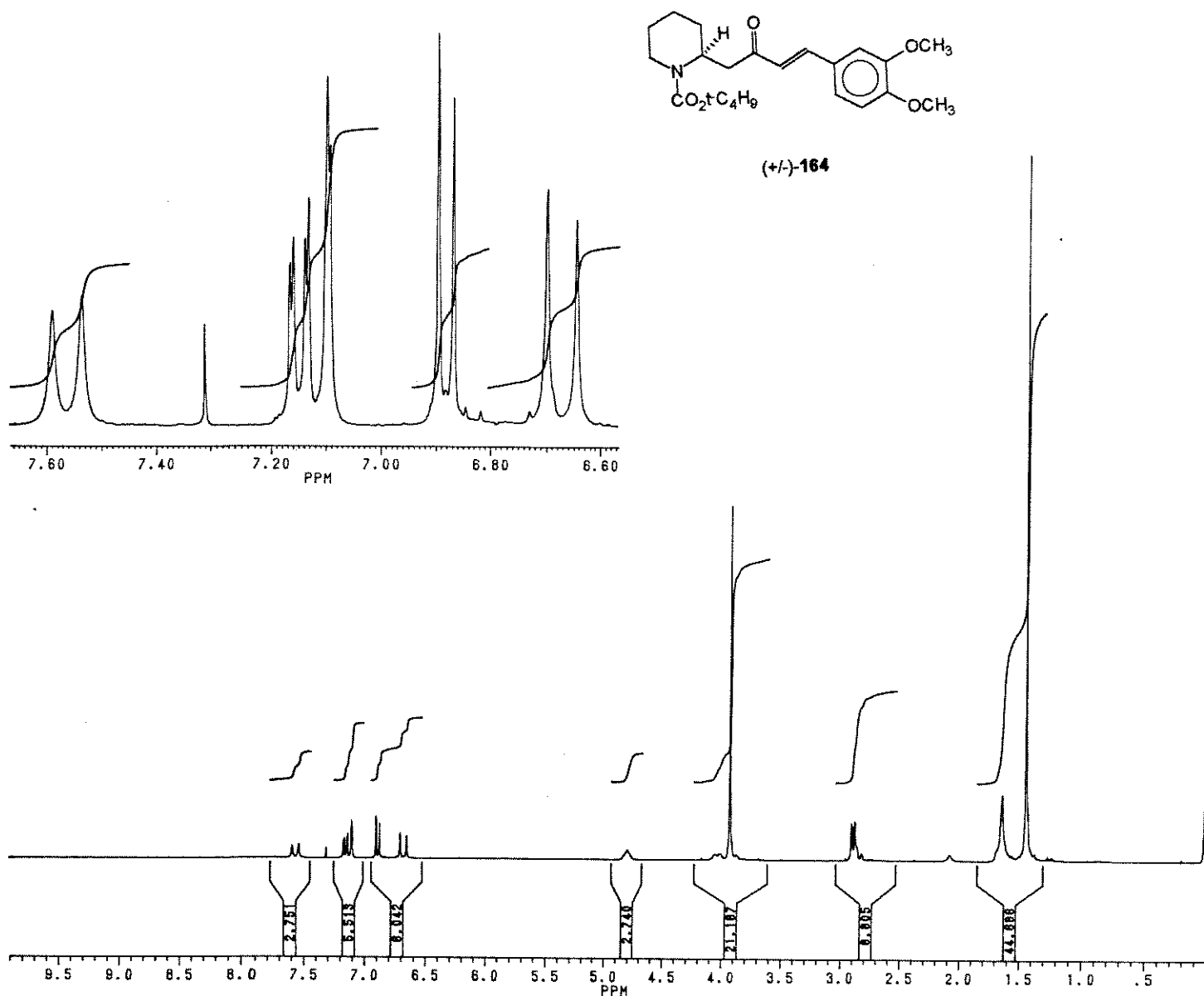
(E-161) - ¹H-RMN(CDCl₃;300MHz) - 160



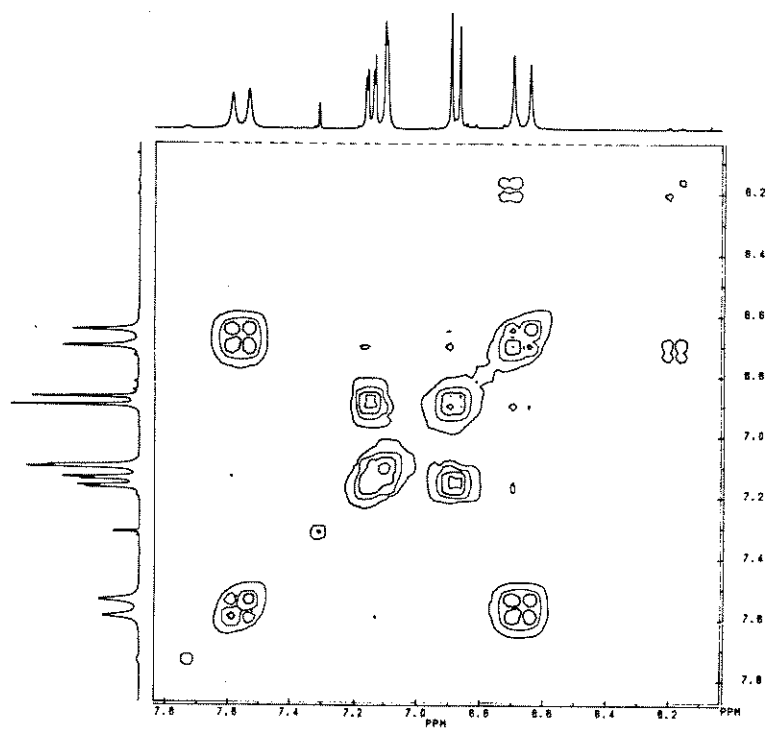
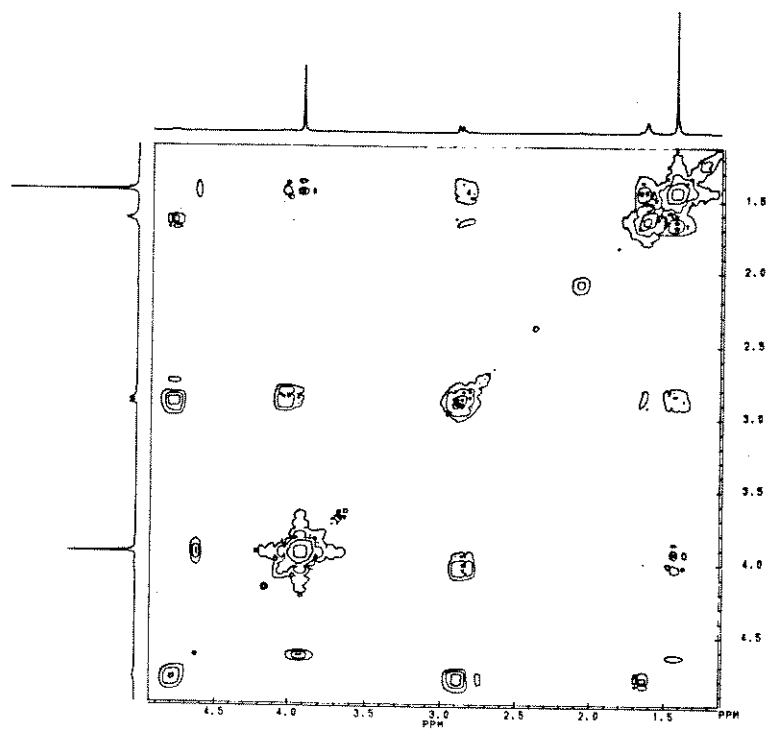
(E-162) - ¹³C-RMN(CDCl₃;75,5MHz) - 160



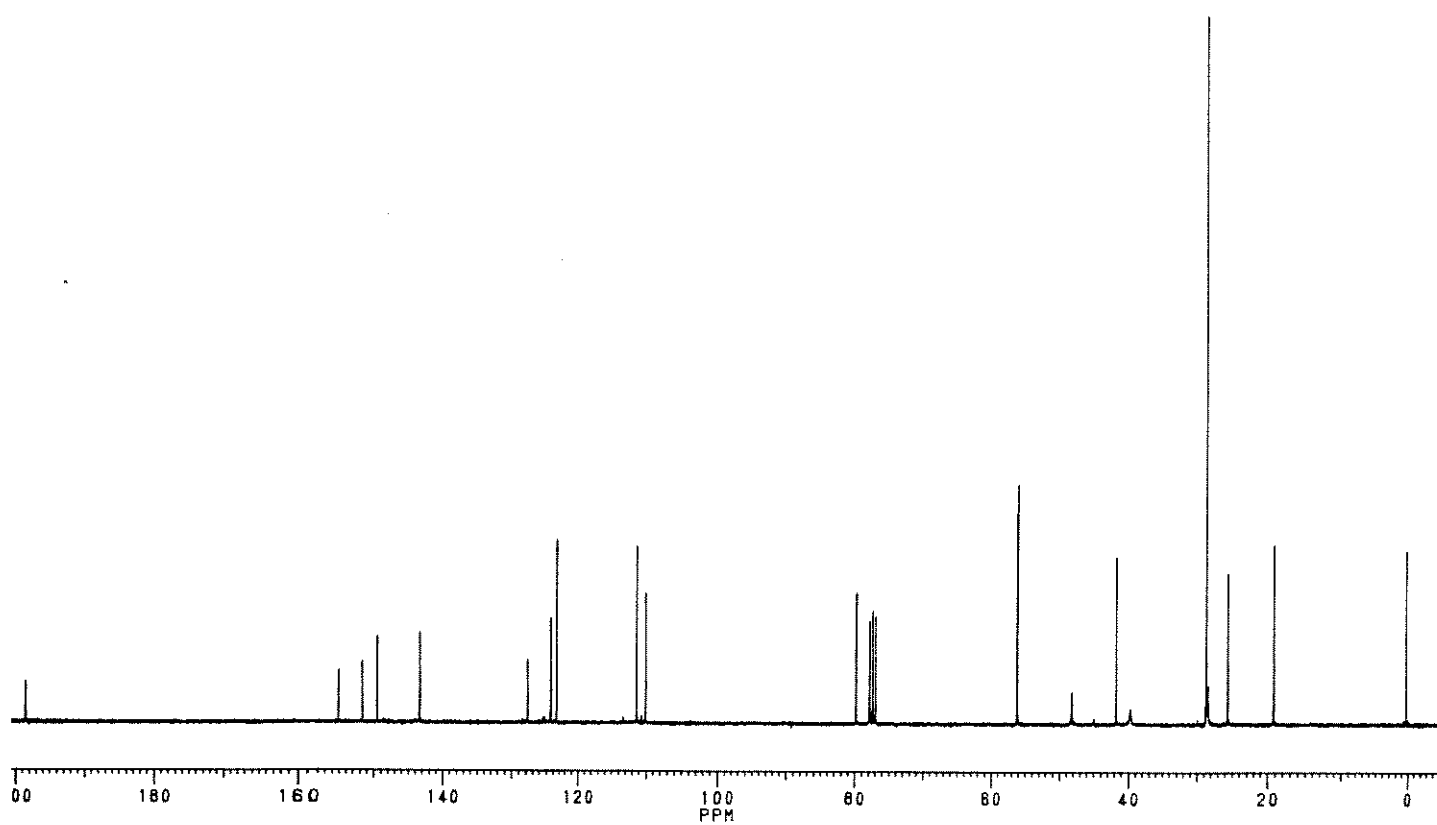
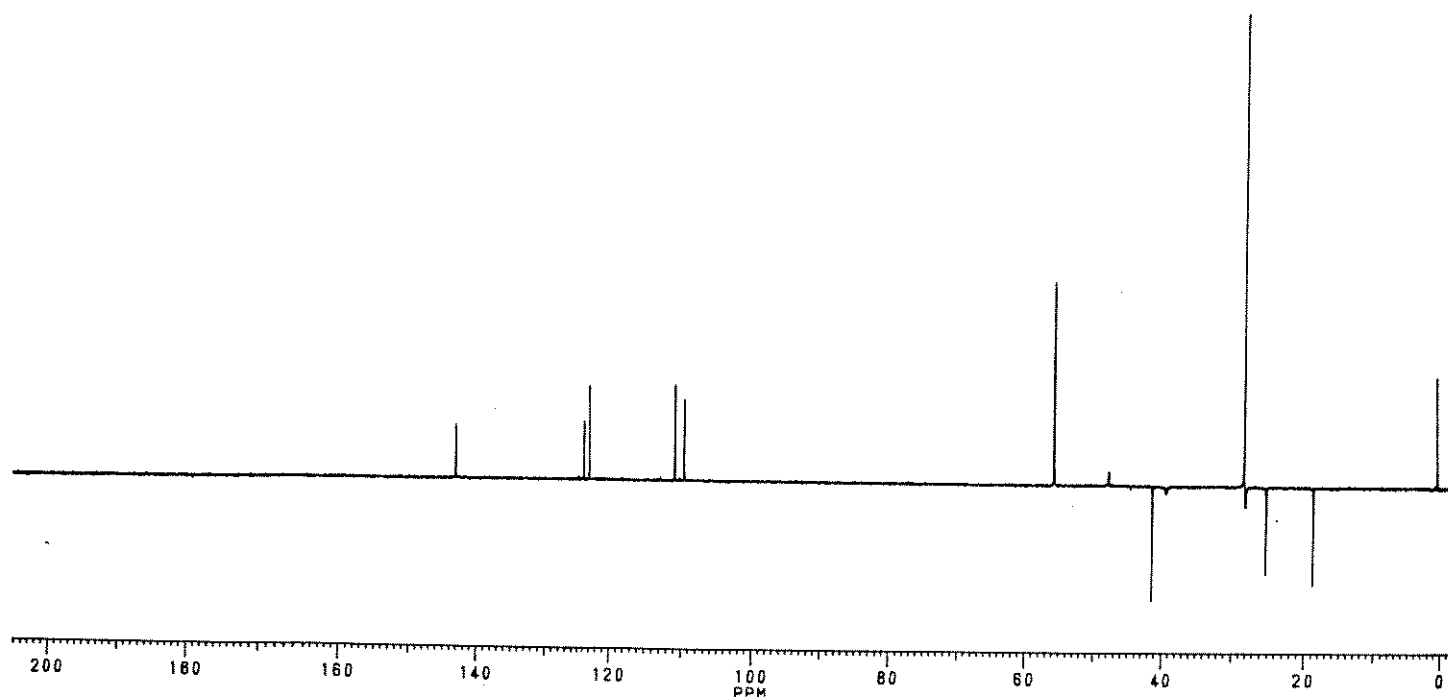
(E-163) - I.V. (KBr) - 160



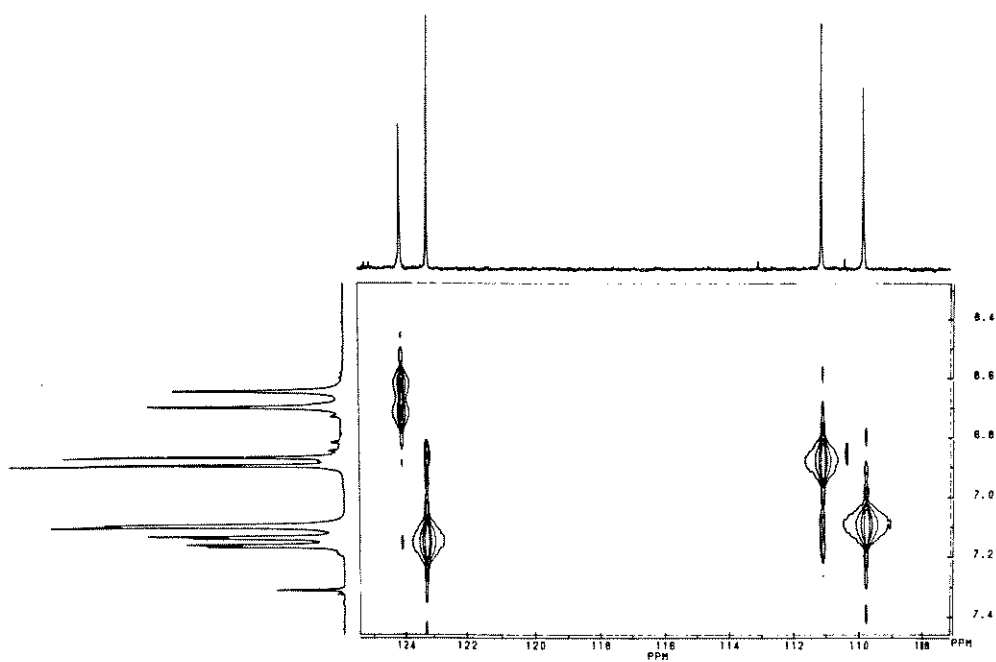
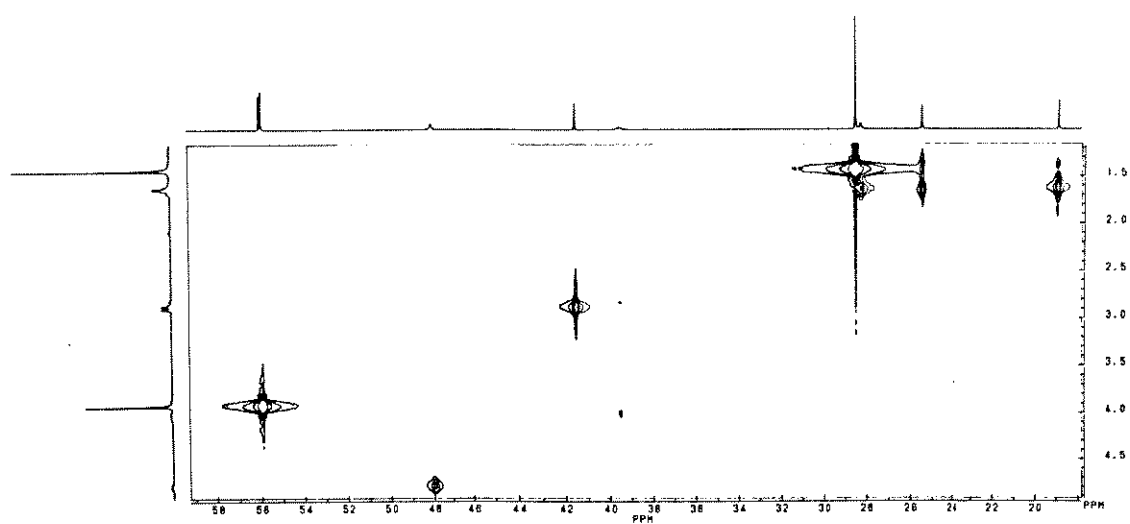
(E-164) - ^1H -RMN(CDCl_3 ;300MHz) - (+/-)-164



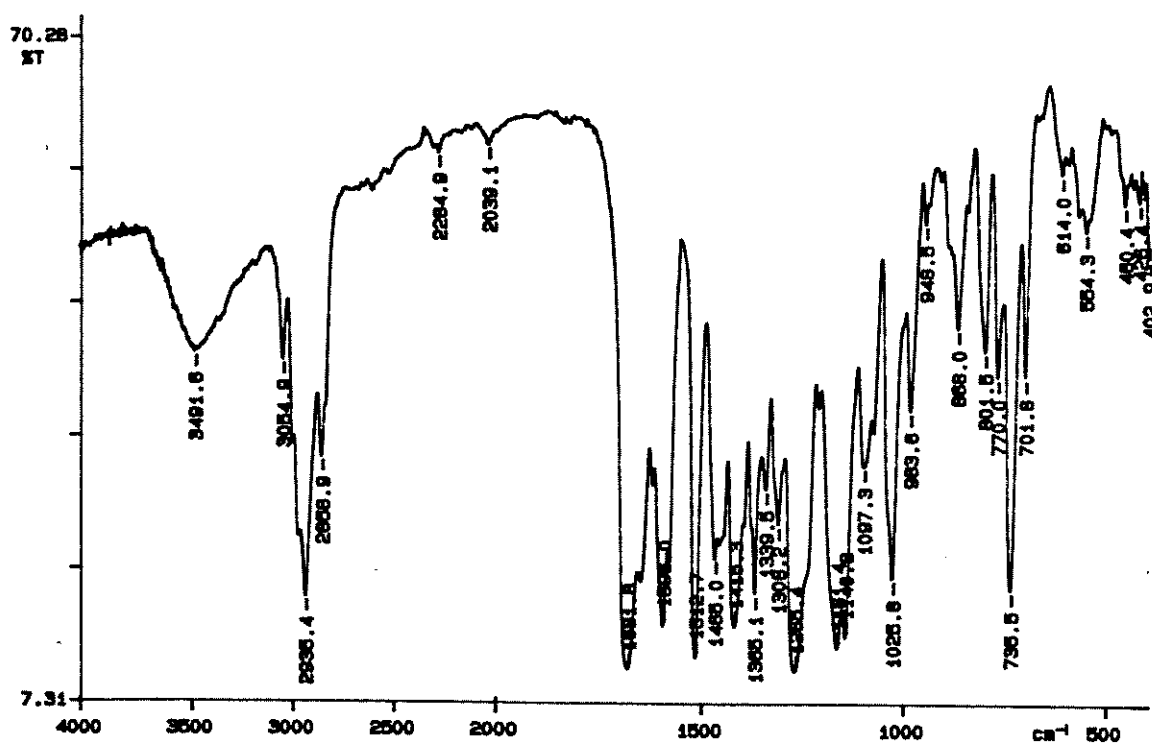
E-164a - Espectro de correlação homonuclear (COSY 45°) - (+/-)-164



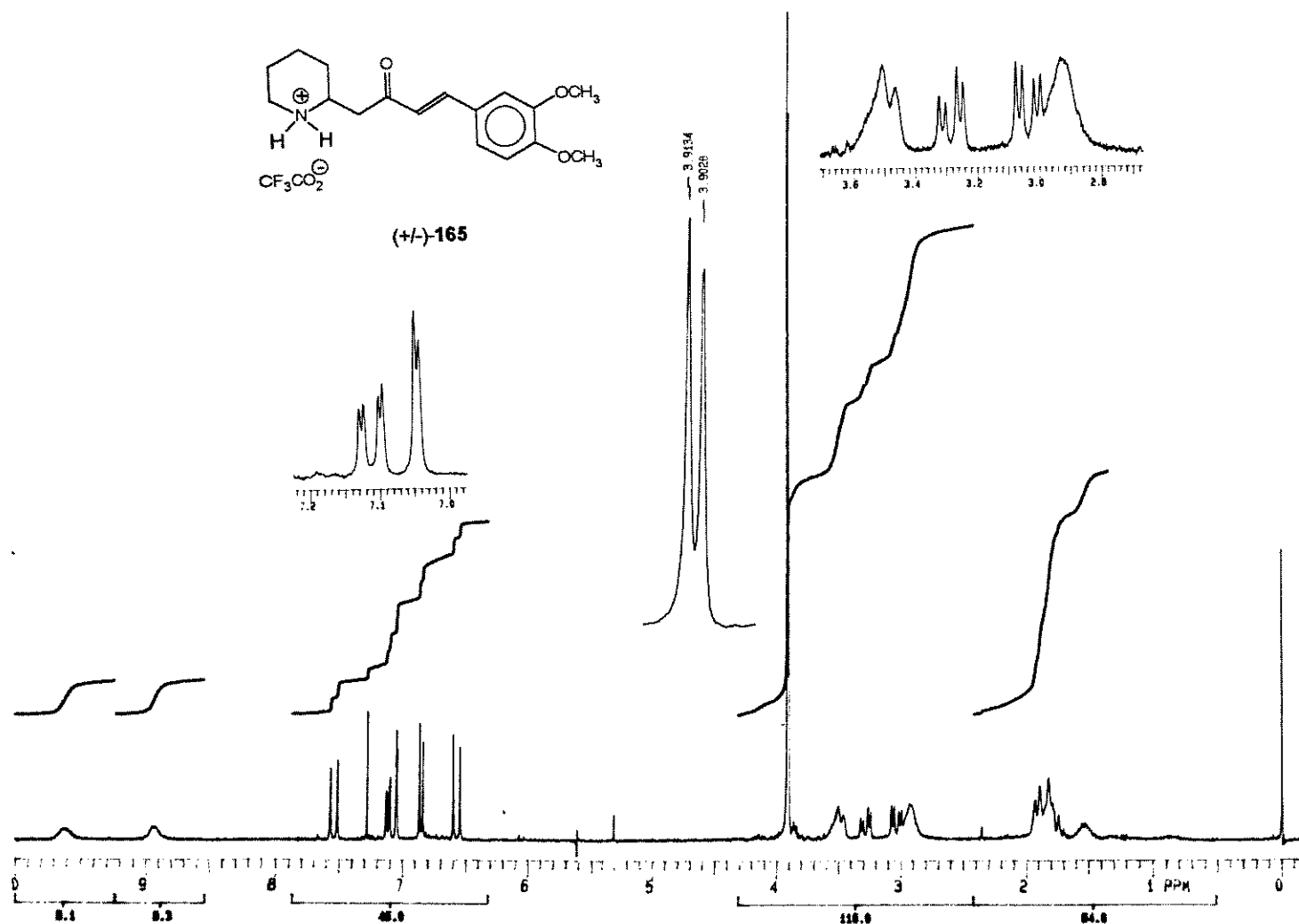
(E-165) - ^{13}C -RMN(CDCl_3 ; 75,5MHz) - (+/-)-164



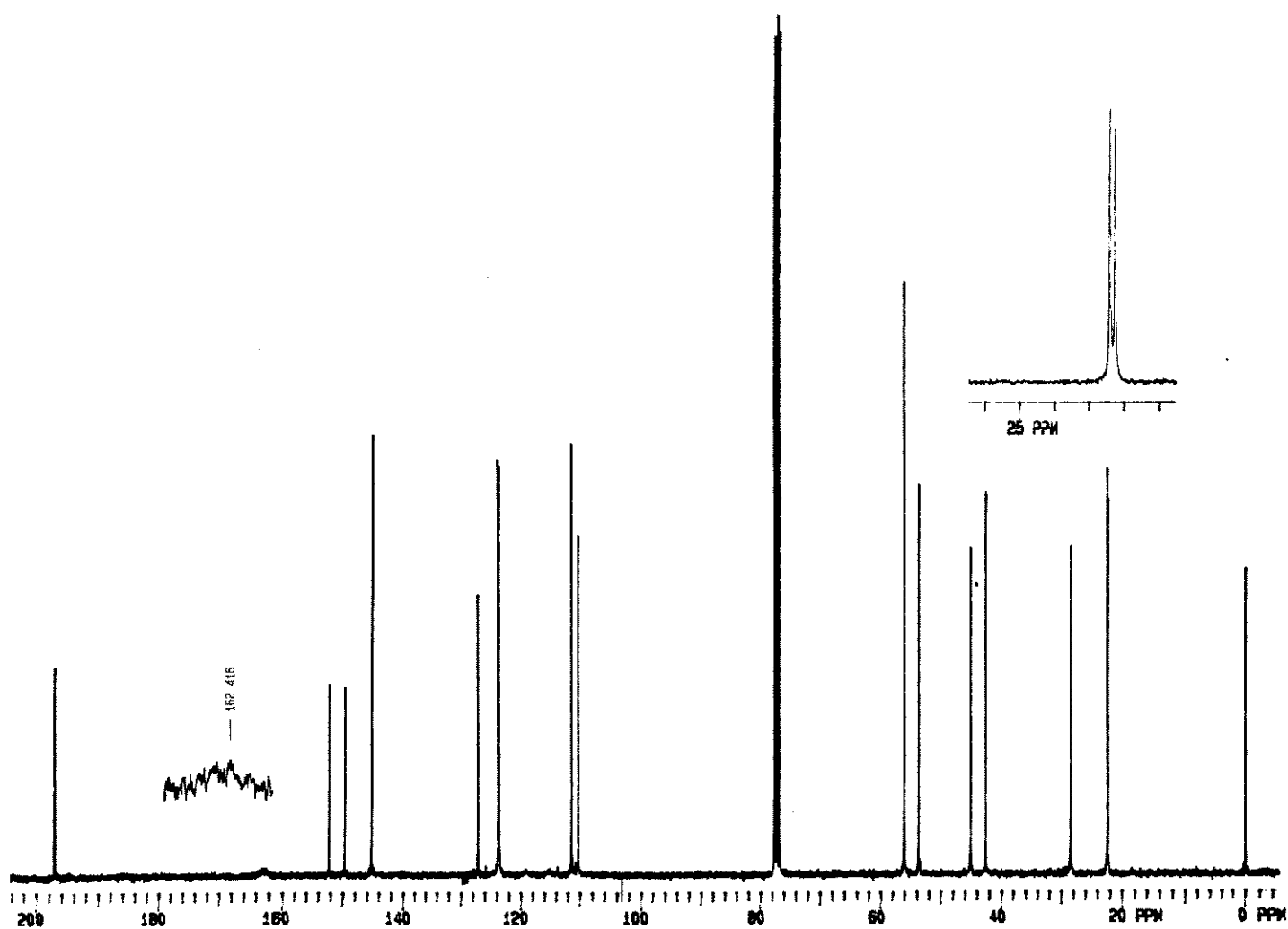
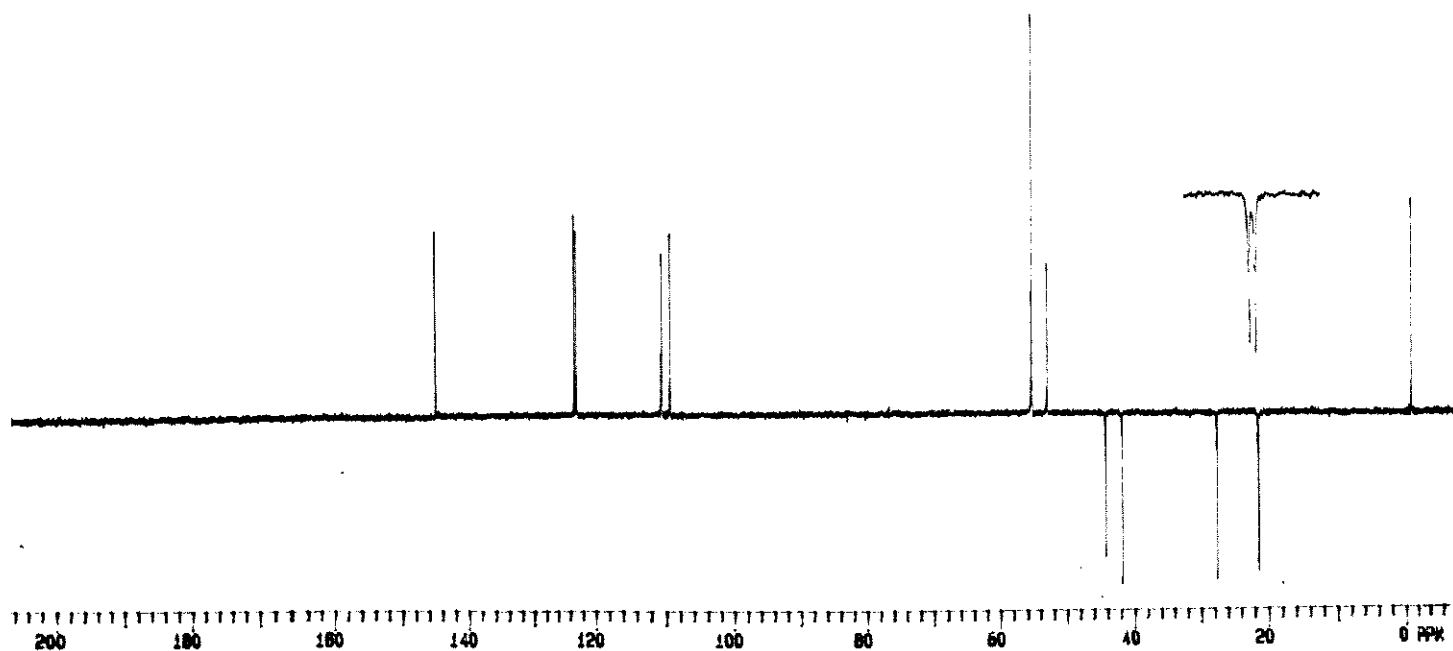
E-165a - Espectro de correlação heteronuclear (HETCOR) - (+/-)-164



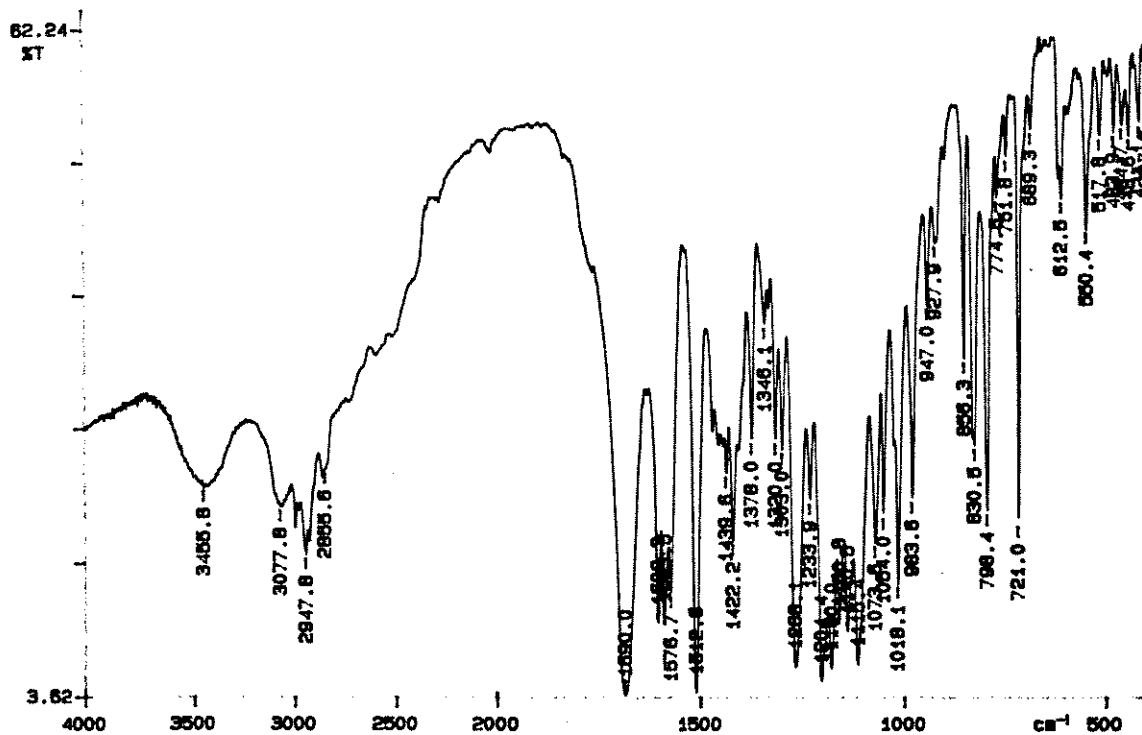
(E-166) - I.V. (filme) - (+/-)-164



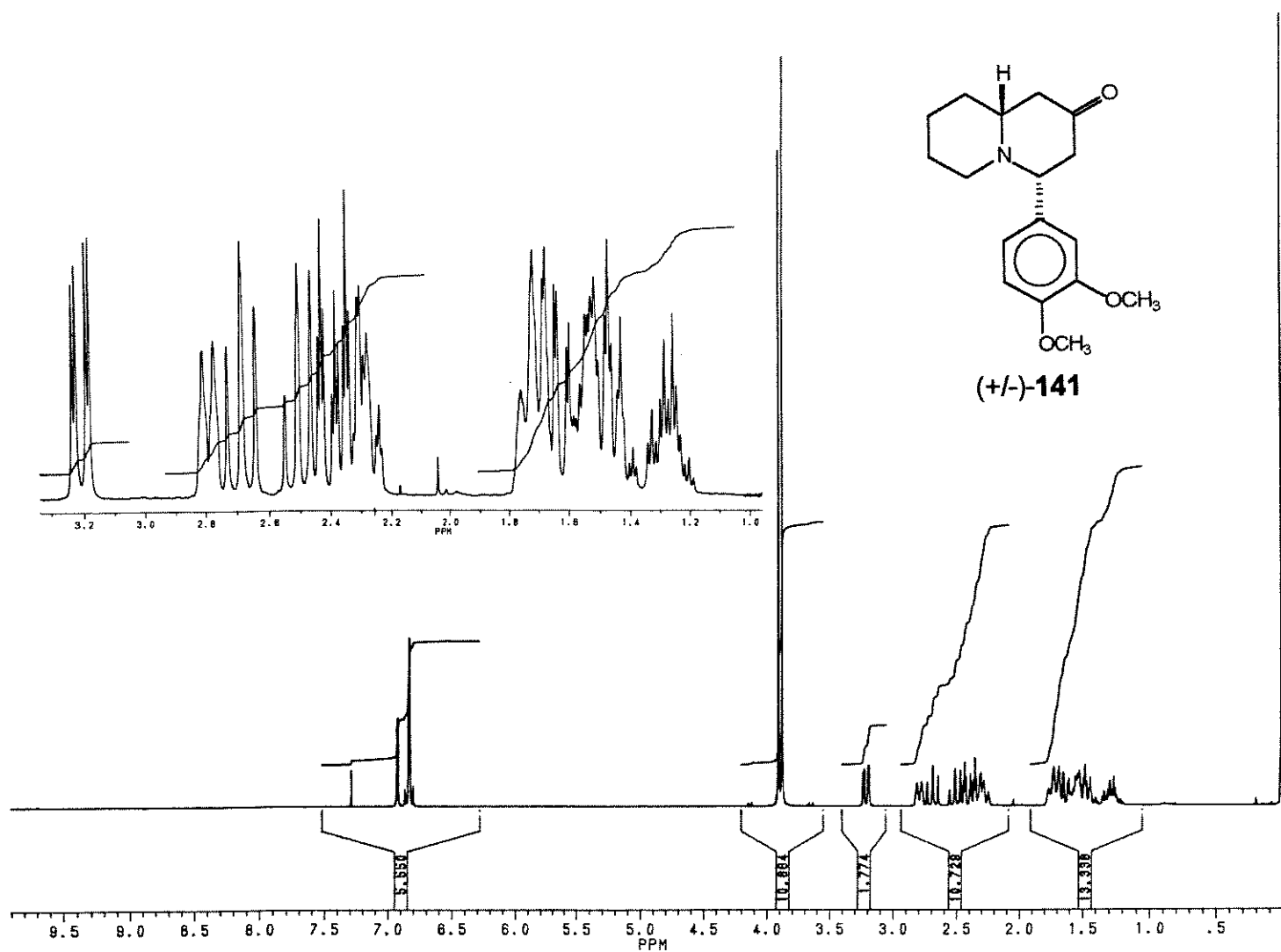
(E-167) - ¹H-RMN(CDCl₃;300MHz) - (+/-)-165



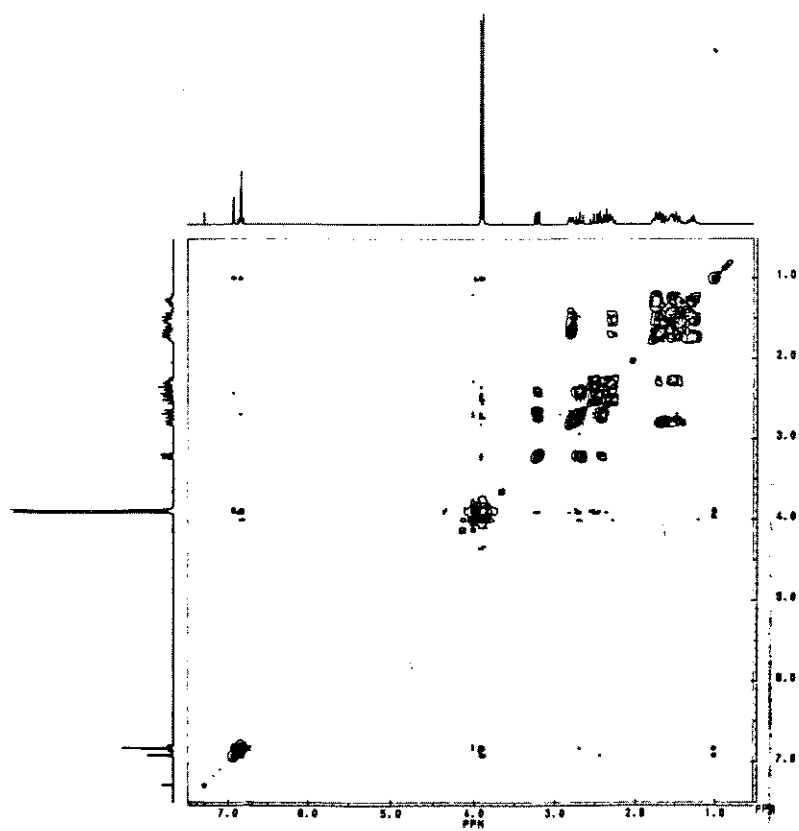
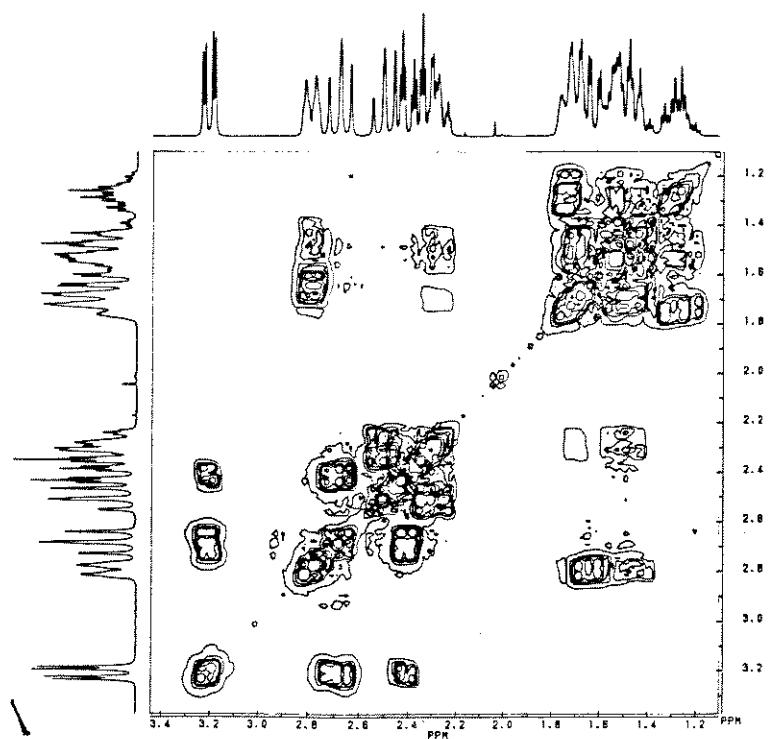
(E-168) - ¹³C-RMN(CDCl₃;75,5MHz) - (+/-)-165



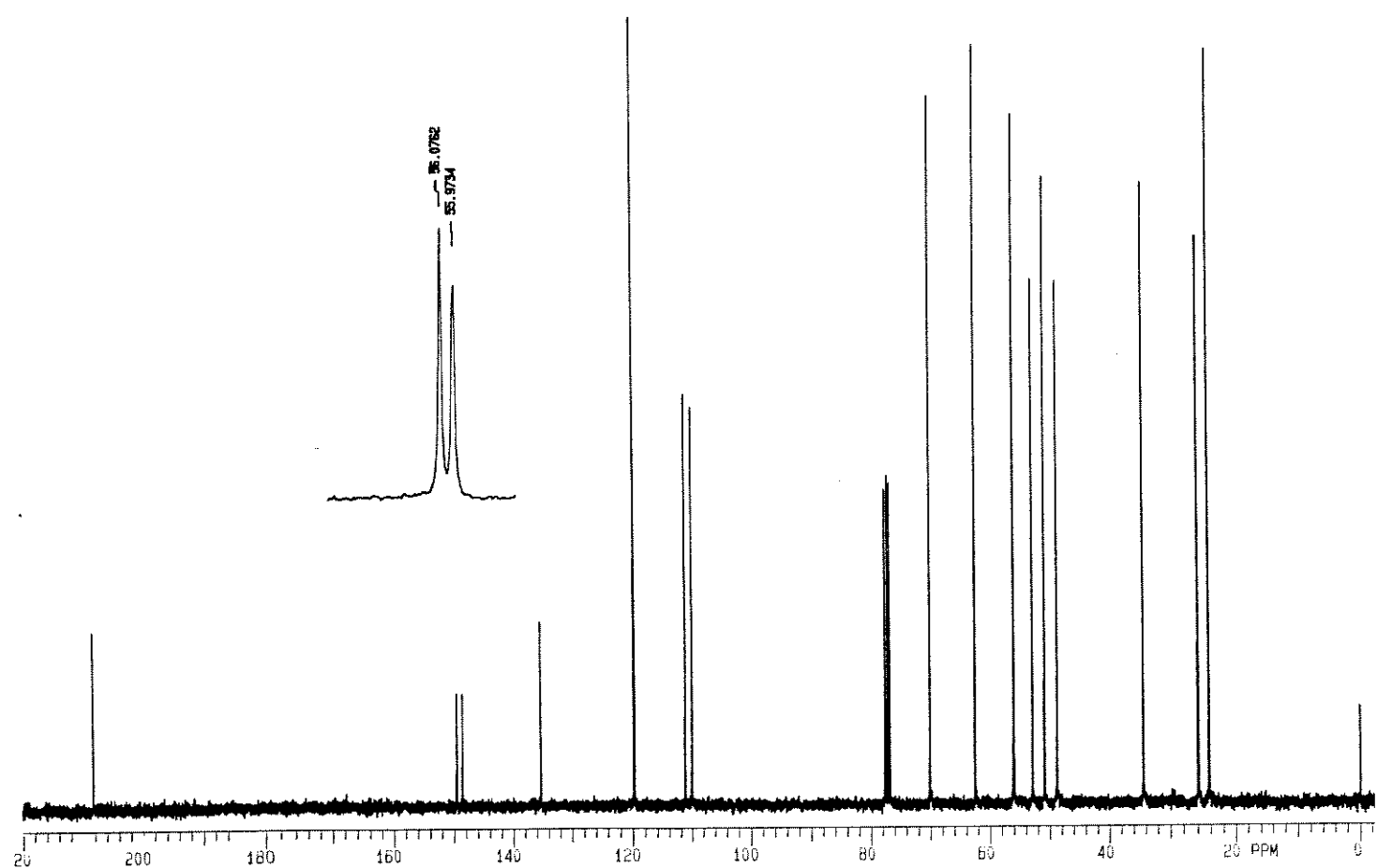
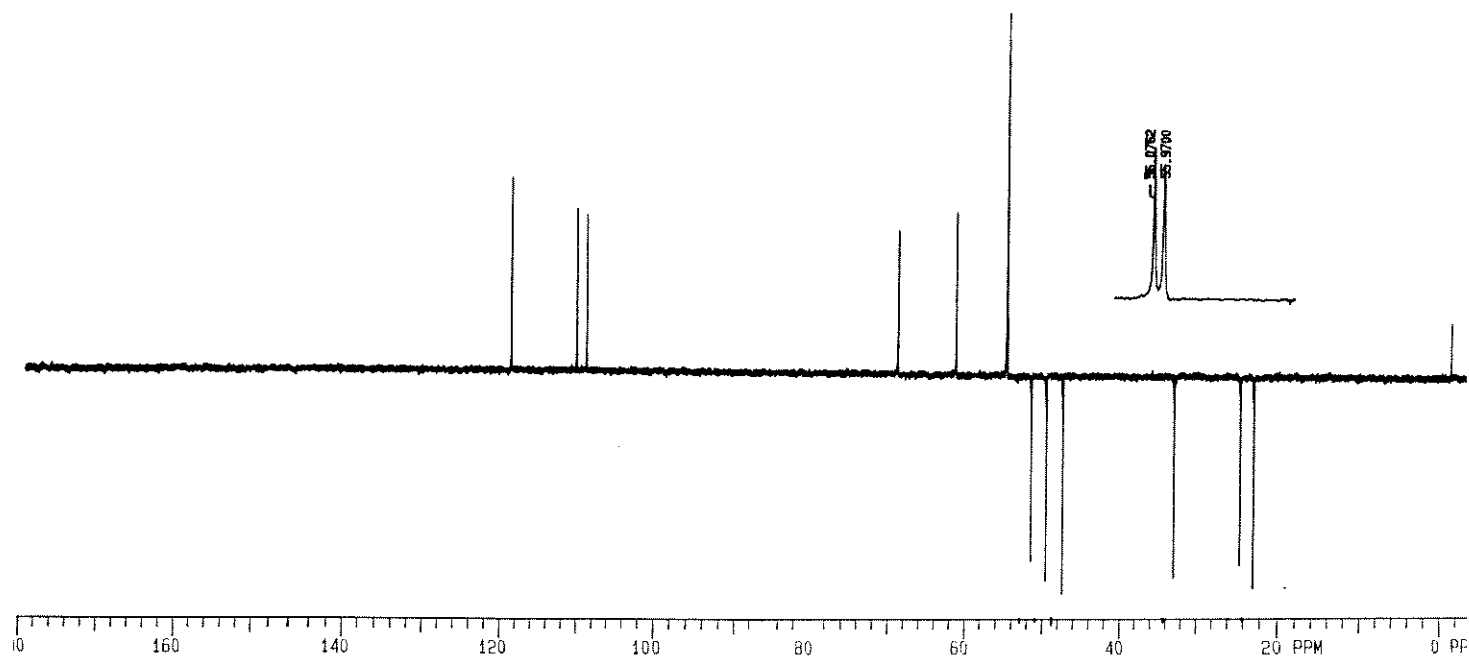
(E-169) - I.V. (KBr) - (+/-)-165



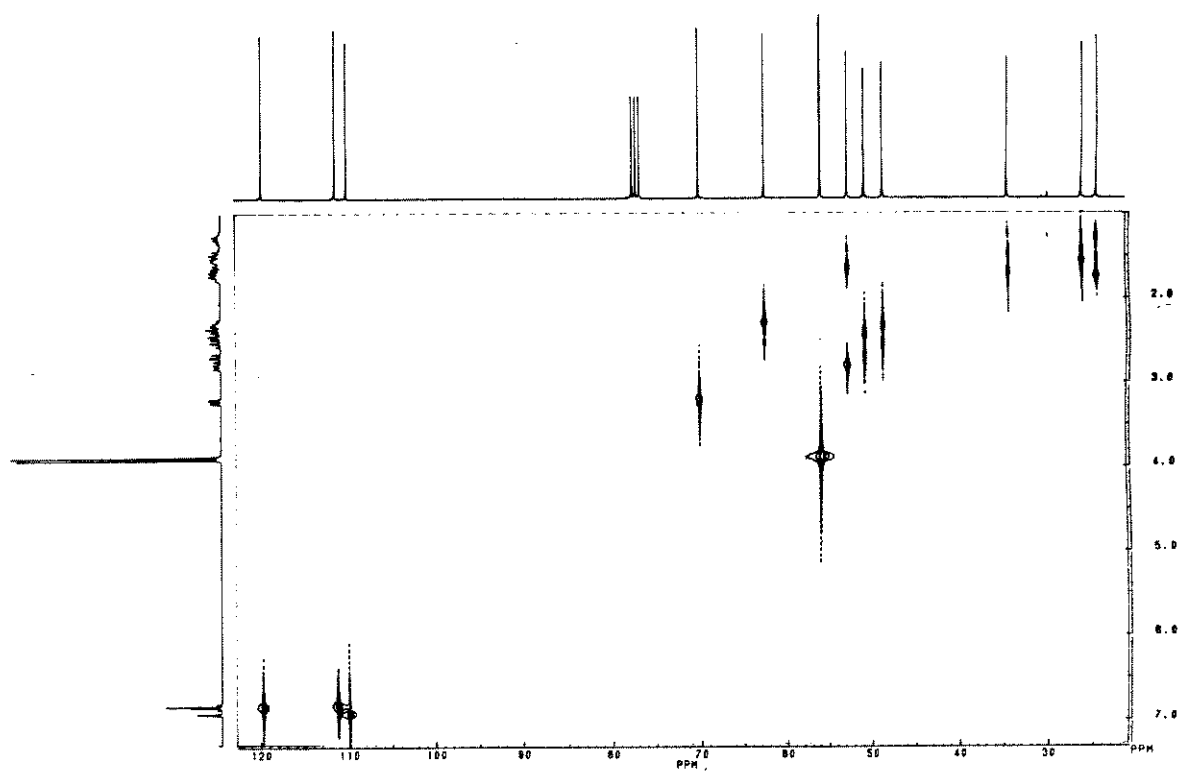
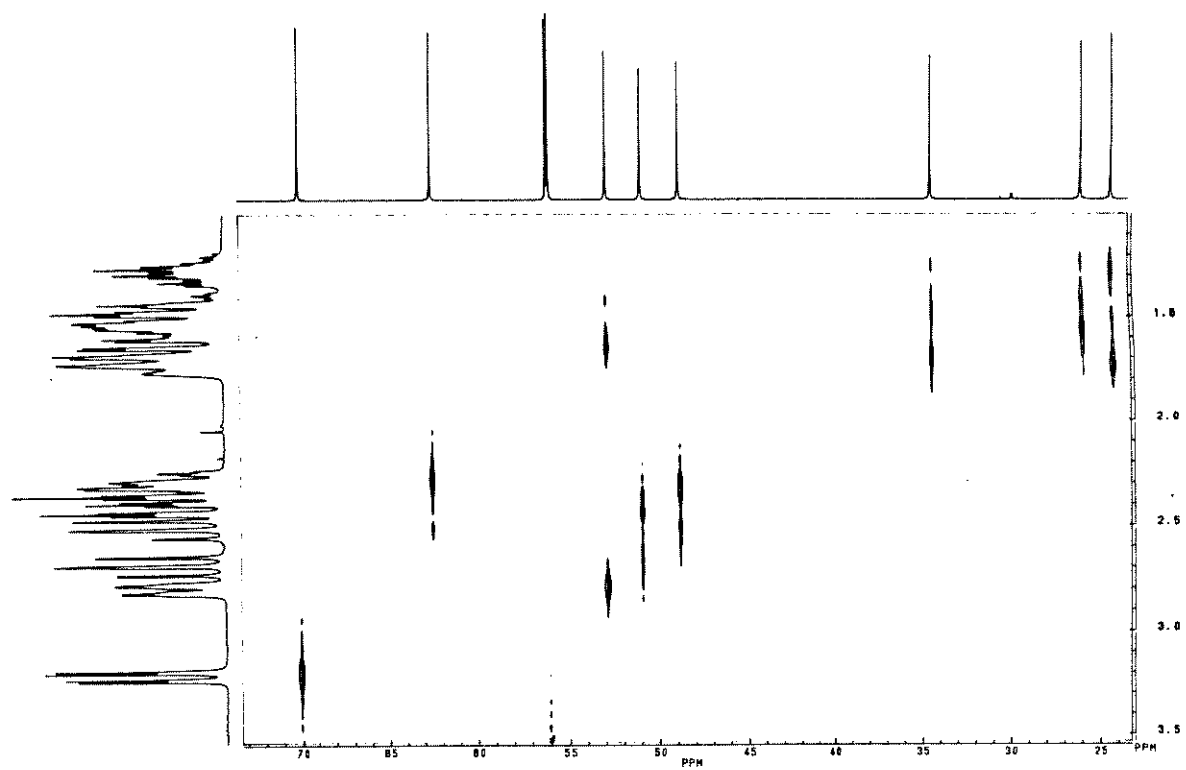
(E-170) - ^1H -RMN(CDCl_3 ;300MHz) - (+/-)-141



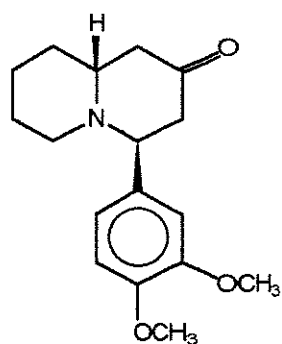
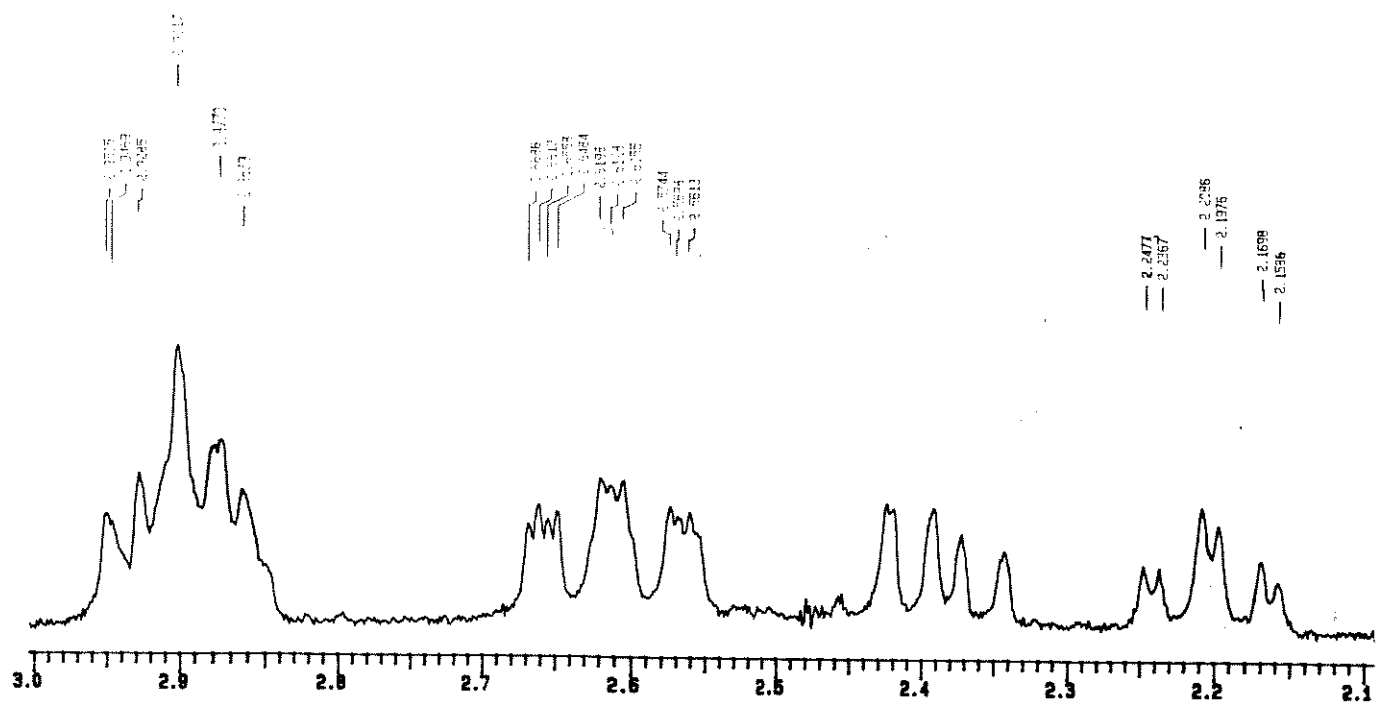
E-170a - Espectro de correlação homonuclear (COSY 45°) - (+/-)-141



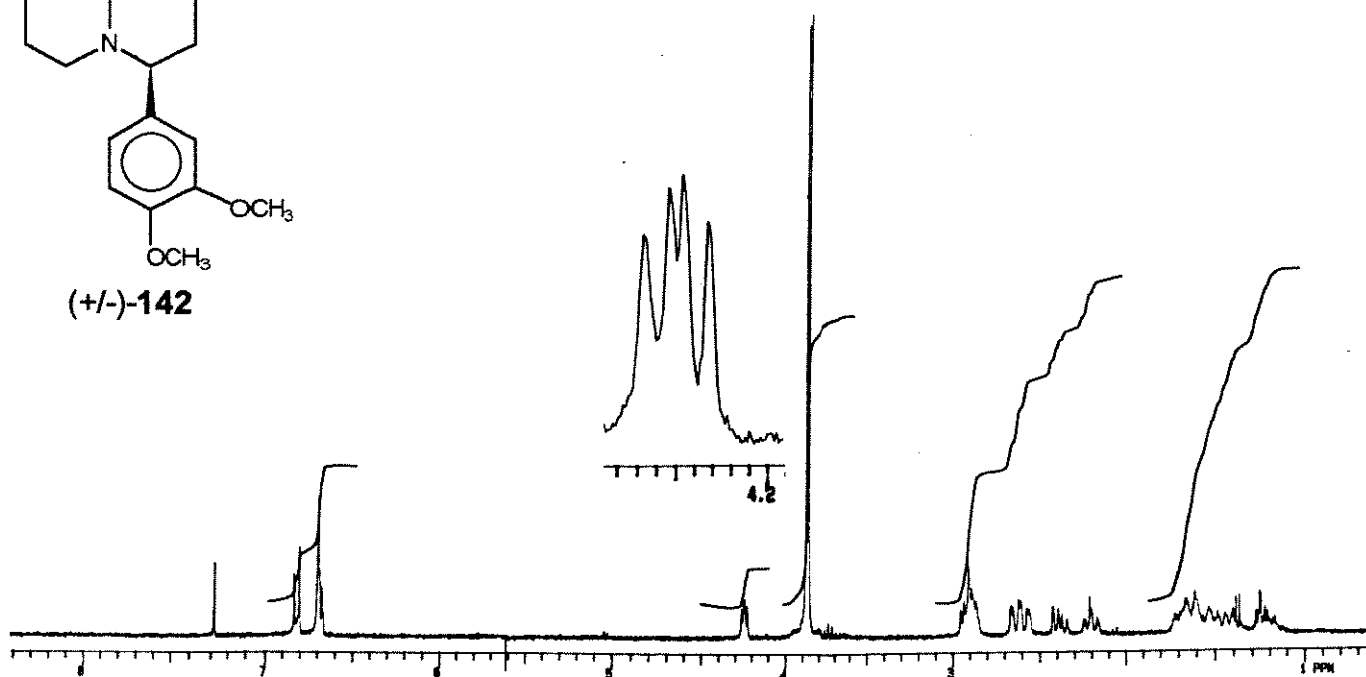
(E-171) - ^{13}C -RMN(CDCl_3 ;75,5MHz) - (+/-)-141



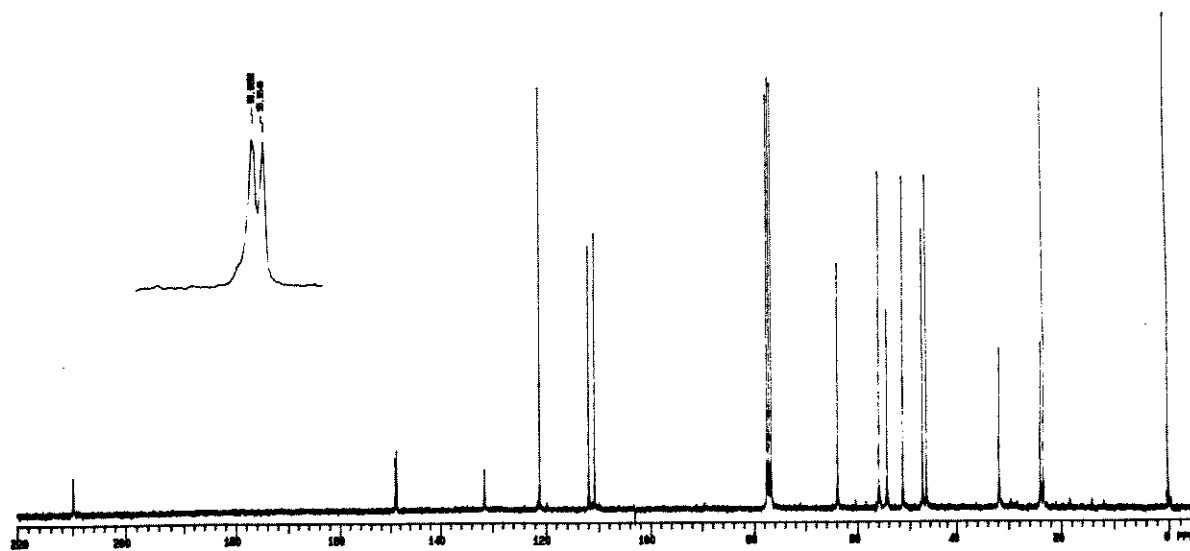
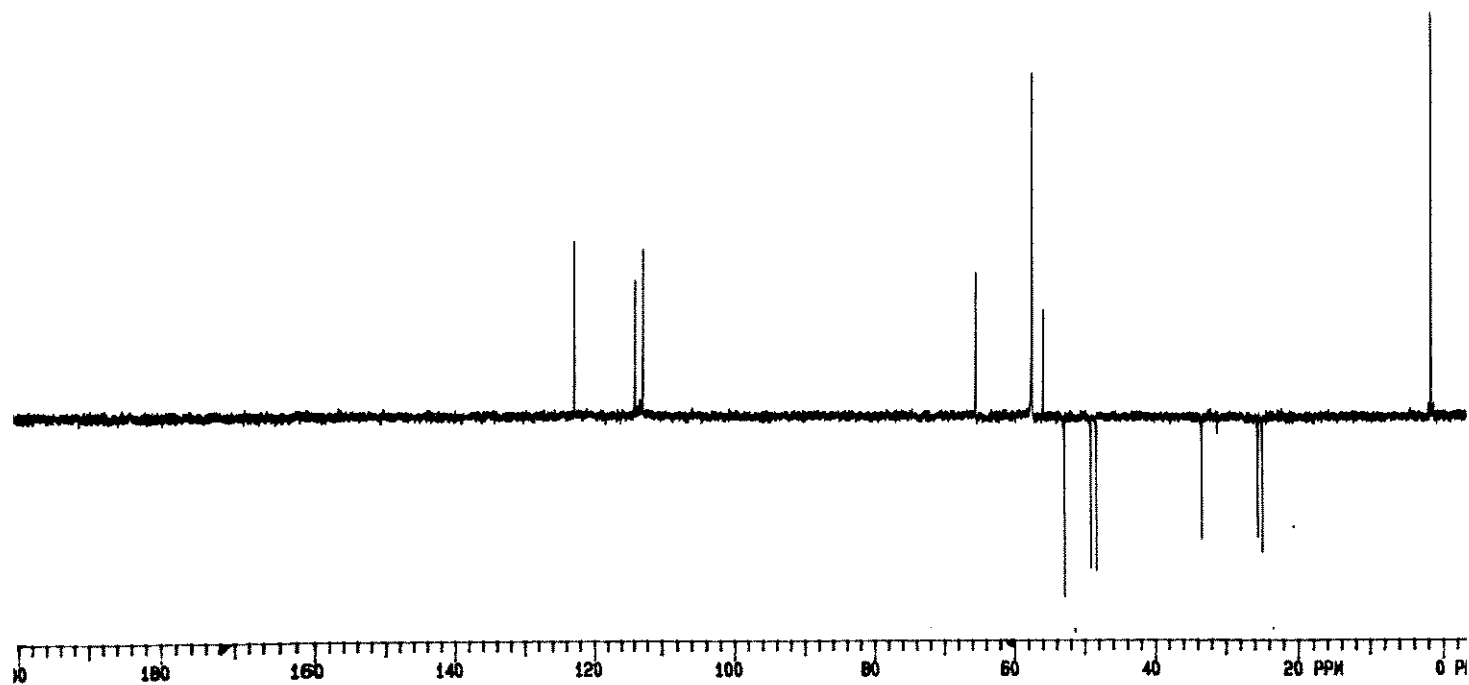
E-171 a - Espectro de correlação heteronuclear (HETCOR) - (+/-)-141



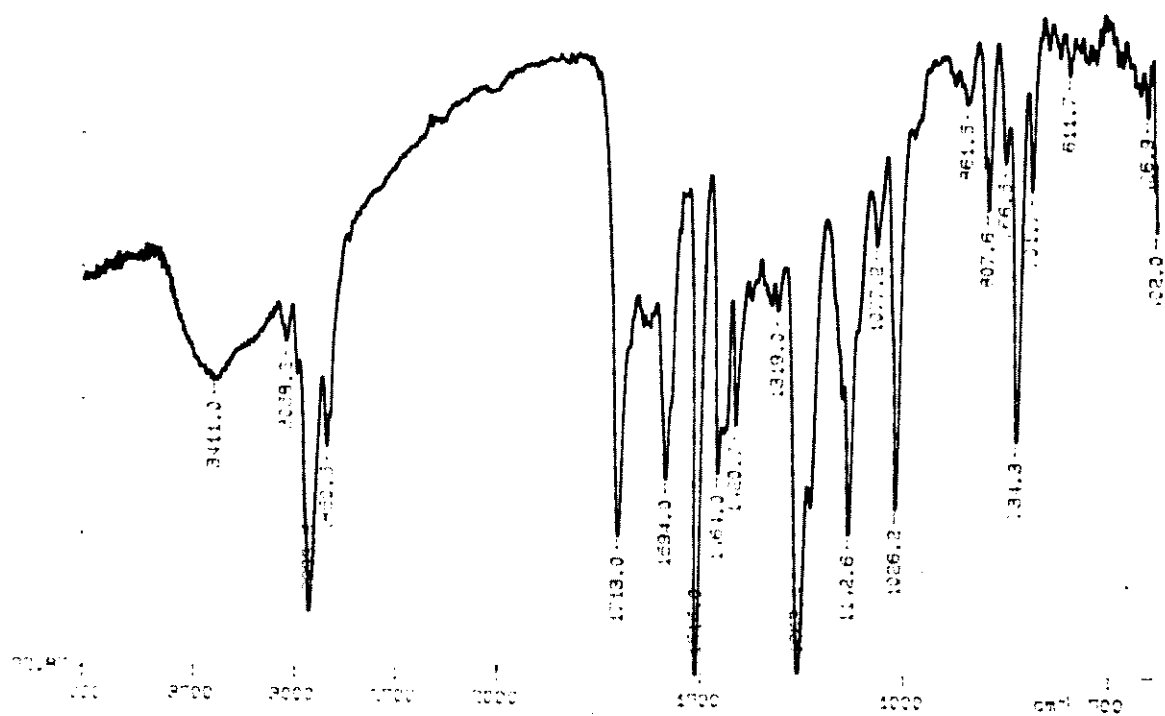
(+/-)-142



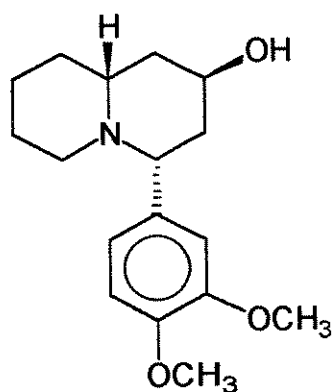
(E-172) - ^1H -RMN(CDCl_3 ;300MHz) - (+/-)-142



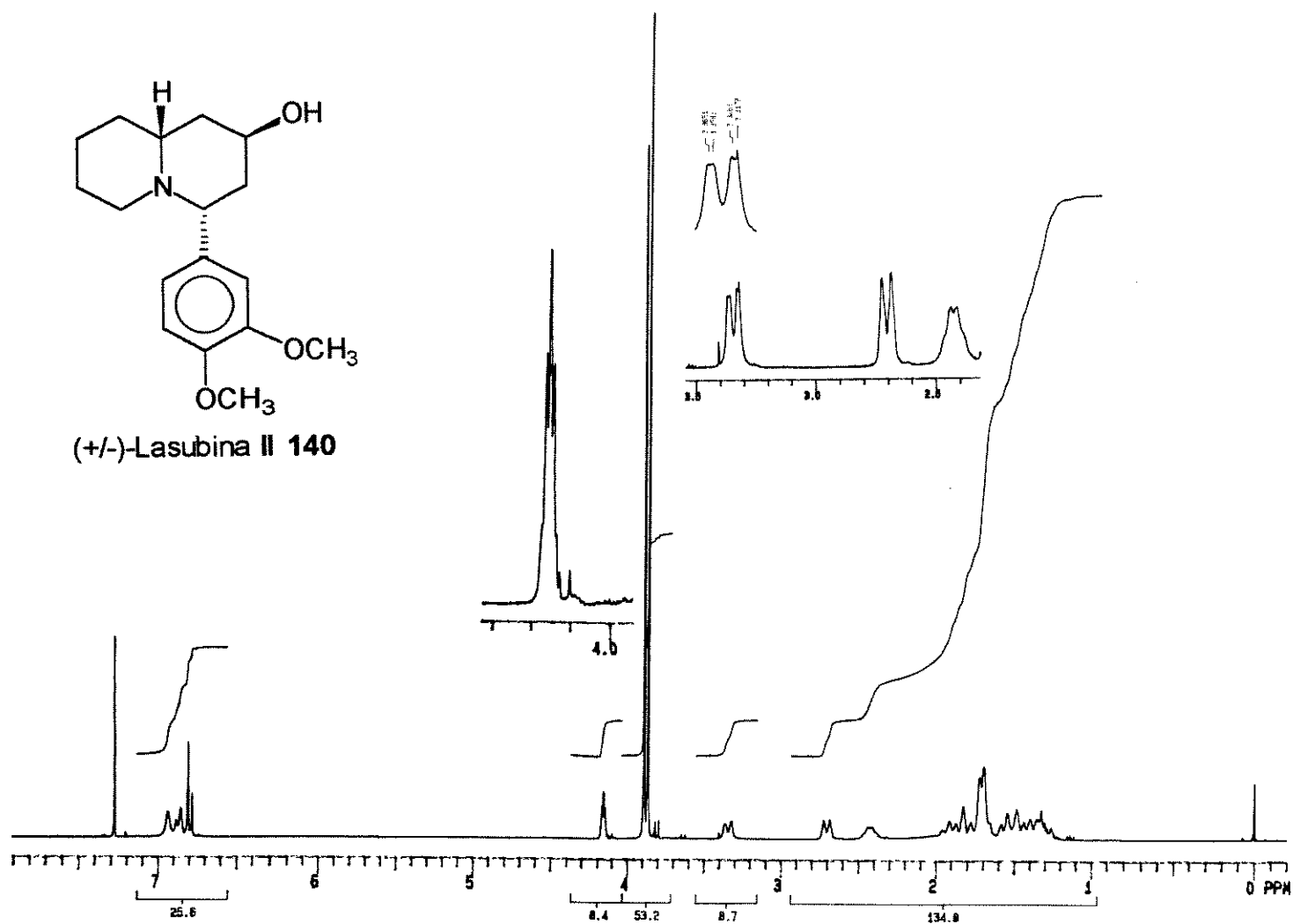
(E-173) - ^{13}C -RMN(CDCl_3 ;75,5MHz) - (+/-)-142



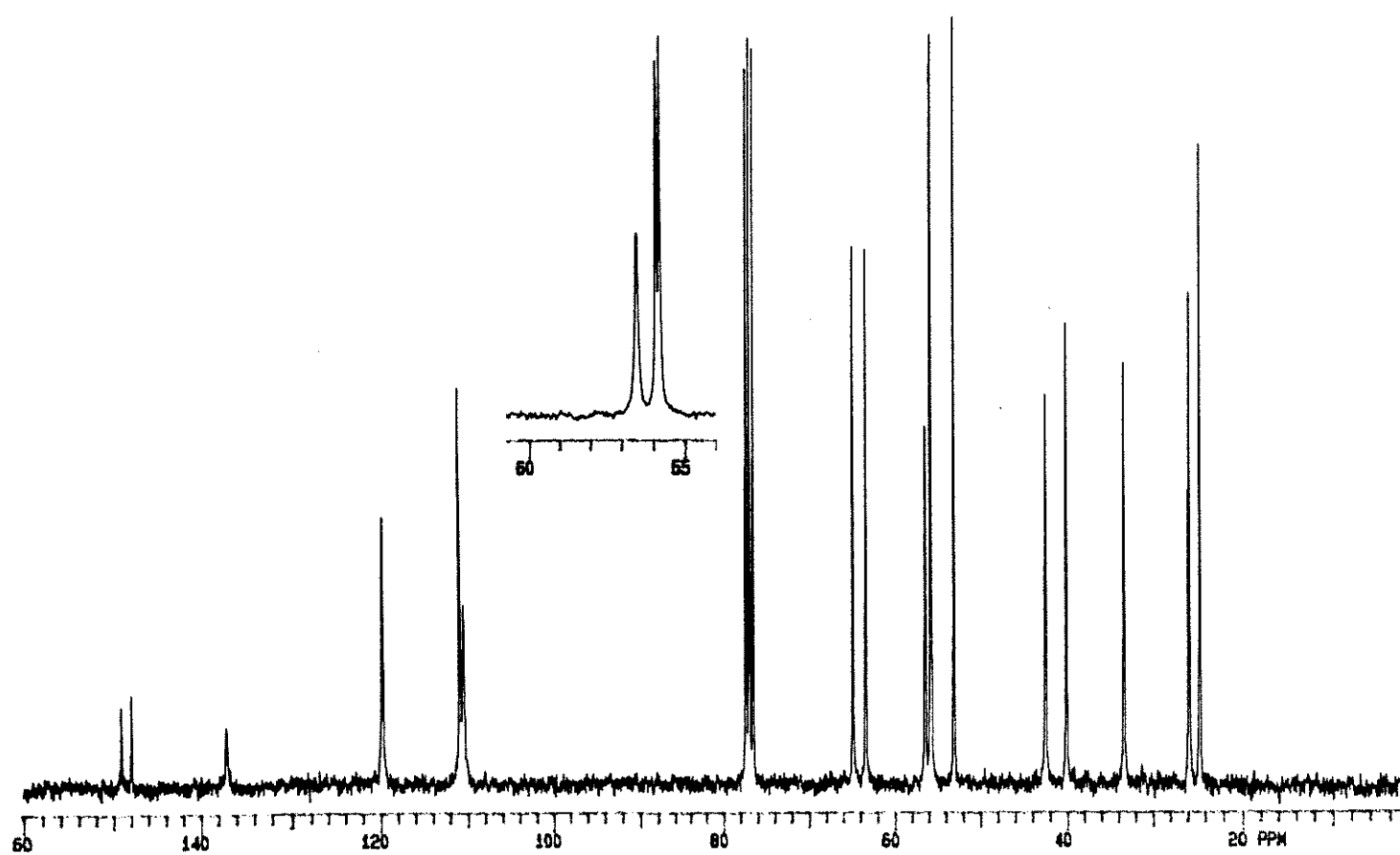
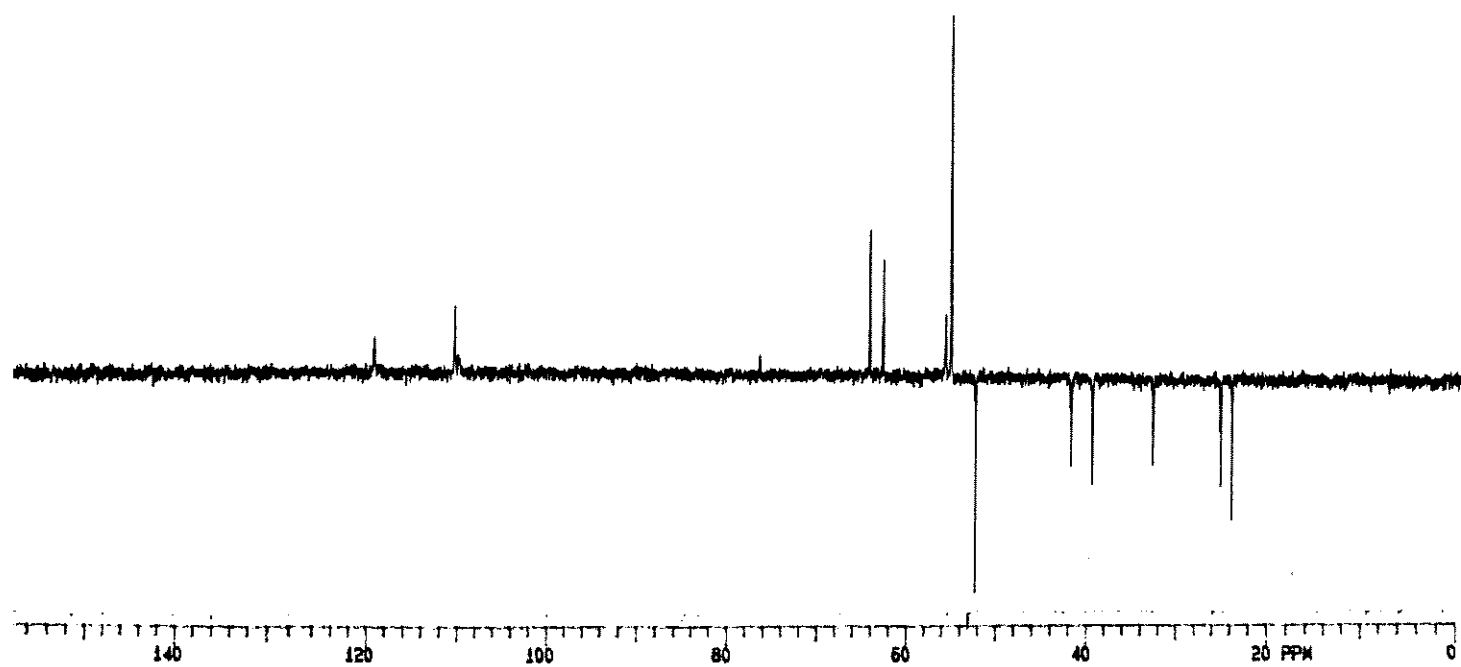
(E-174) - I.V. (filme) - (+/-)-142



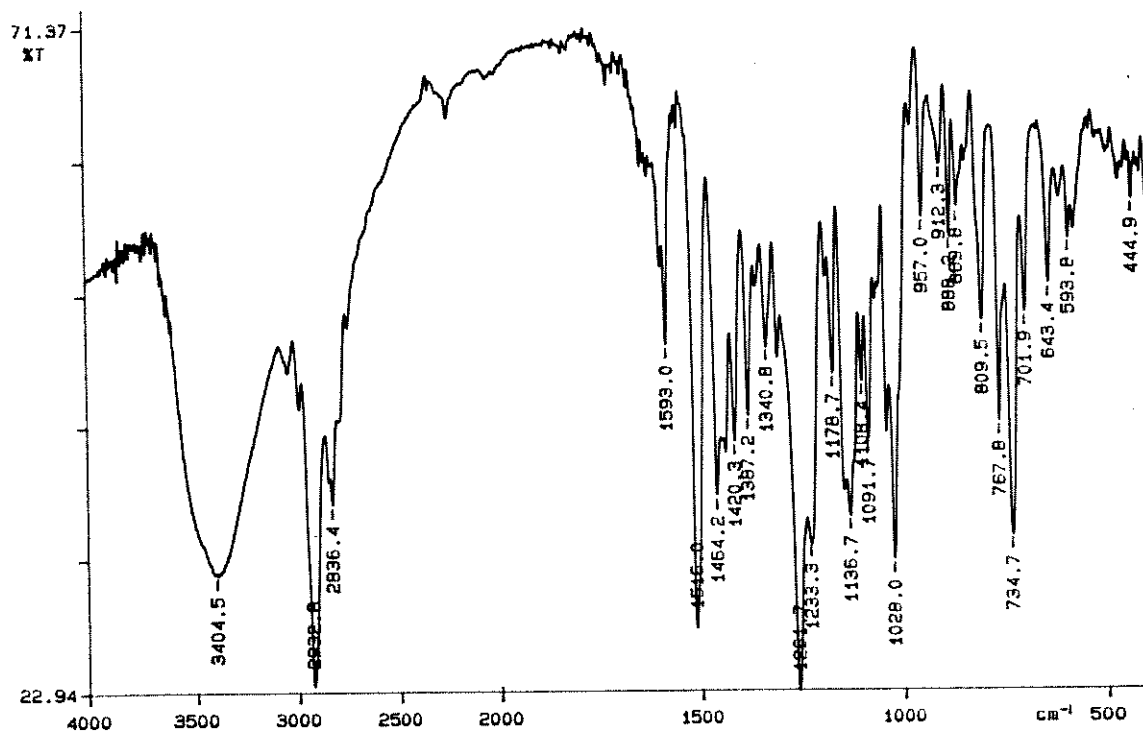
(+/-)-Lasubina II 140



(E-175) - ¹H-RMN(CDCl₃;300MHz) - (+/-)-Lasubina II (140)

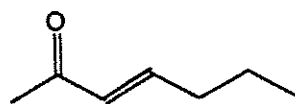


(E-176) - ^{13}C -RMN(CDCl_3 ; 75,5MHz) - (+/-)-Lasubina II (140)

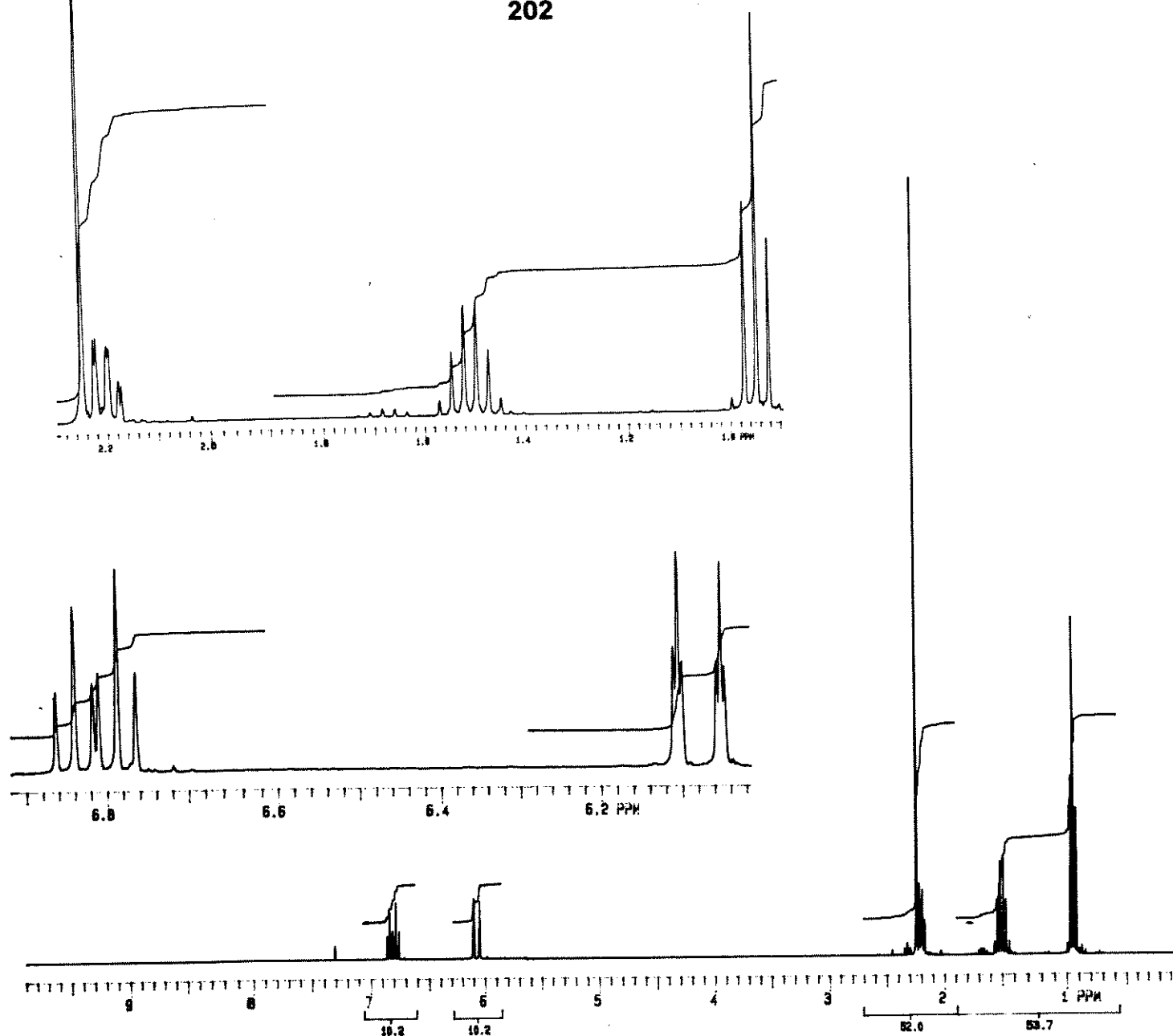


(E-177) - I.V. (filme) - (+/-)-Lasubina II (140)

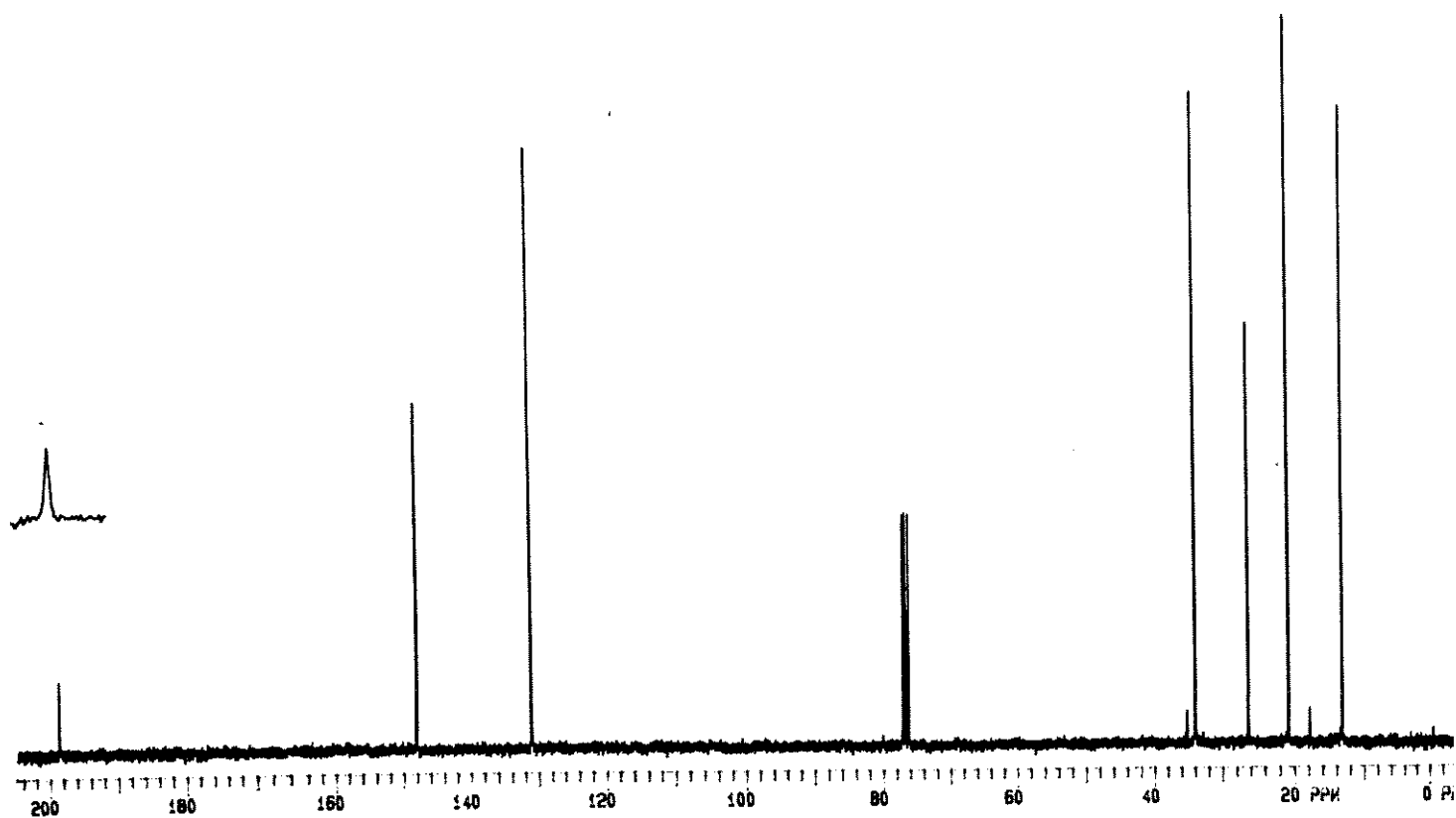
ESPECTROS
CAPÍTULO IV



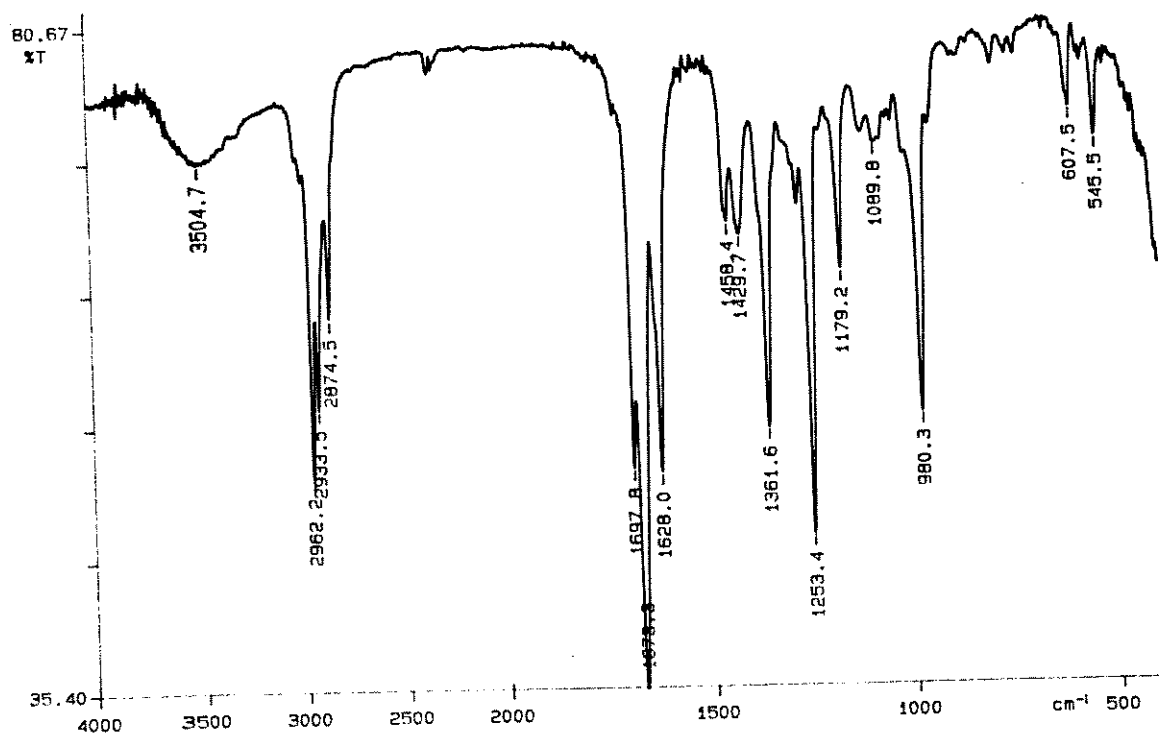
202



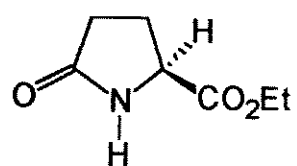
(E-178) - ^1H -RMN(CDCl_3 ;300MHz) - 202



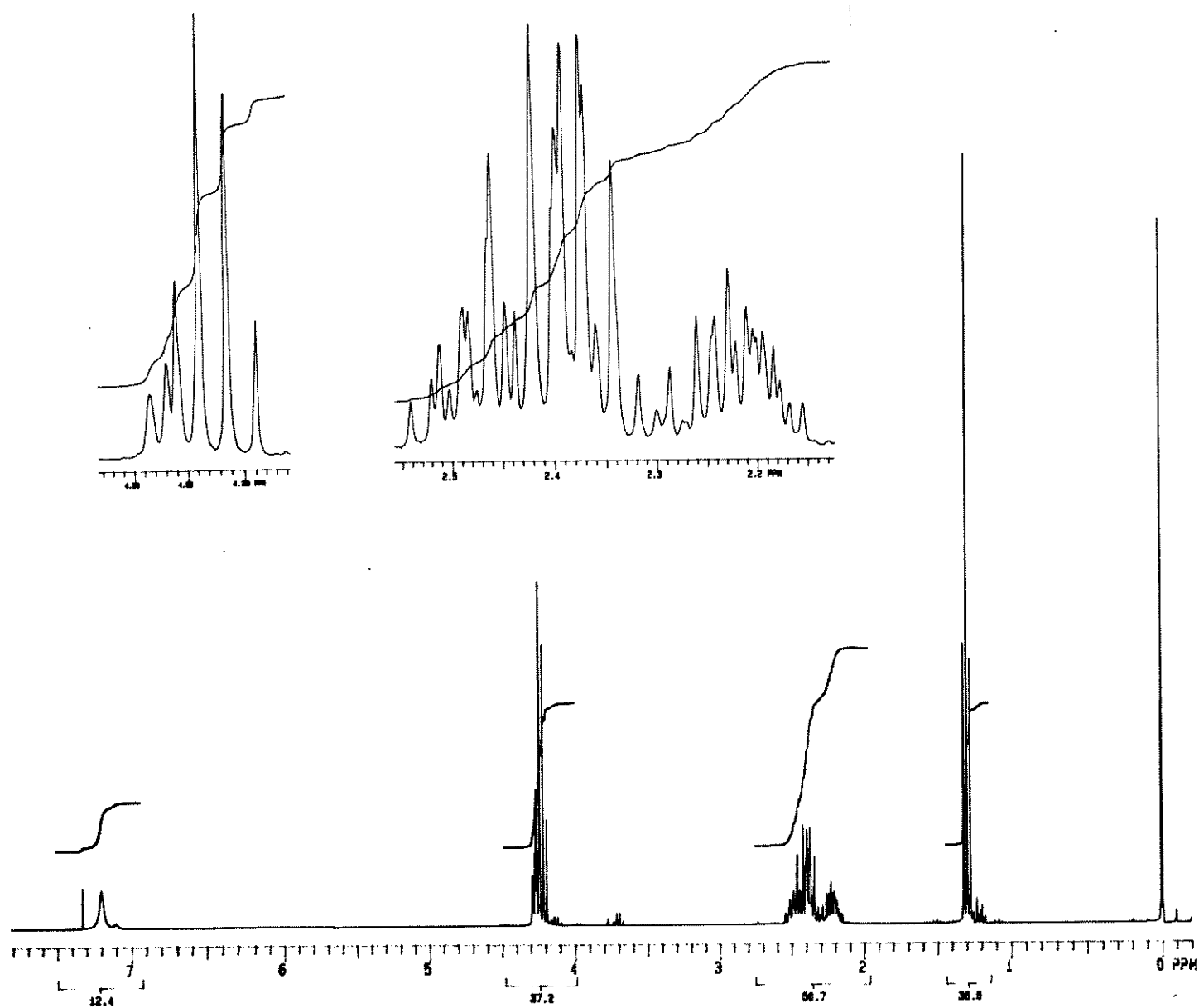
(E-179) - ^{13}C -RMN(CDCl_3 ; 75,5MHz) - 202



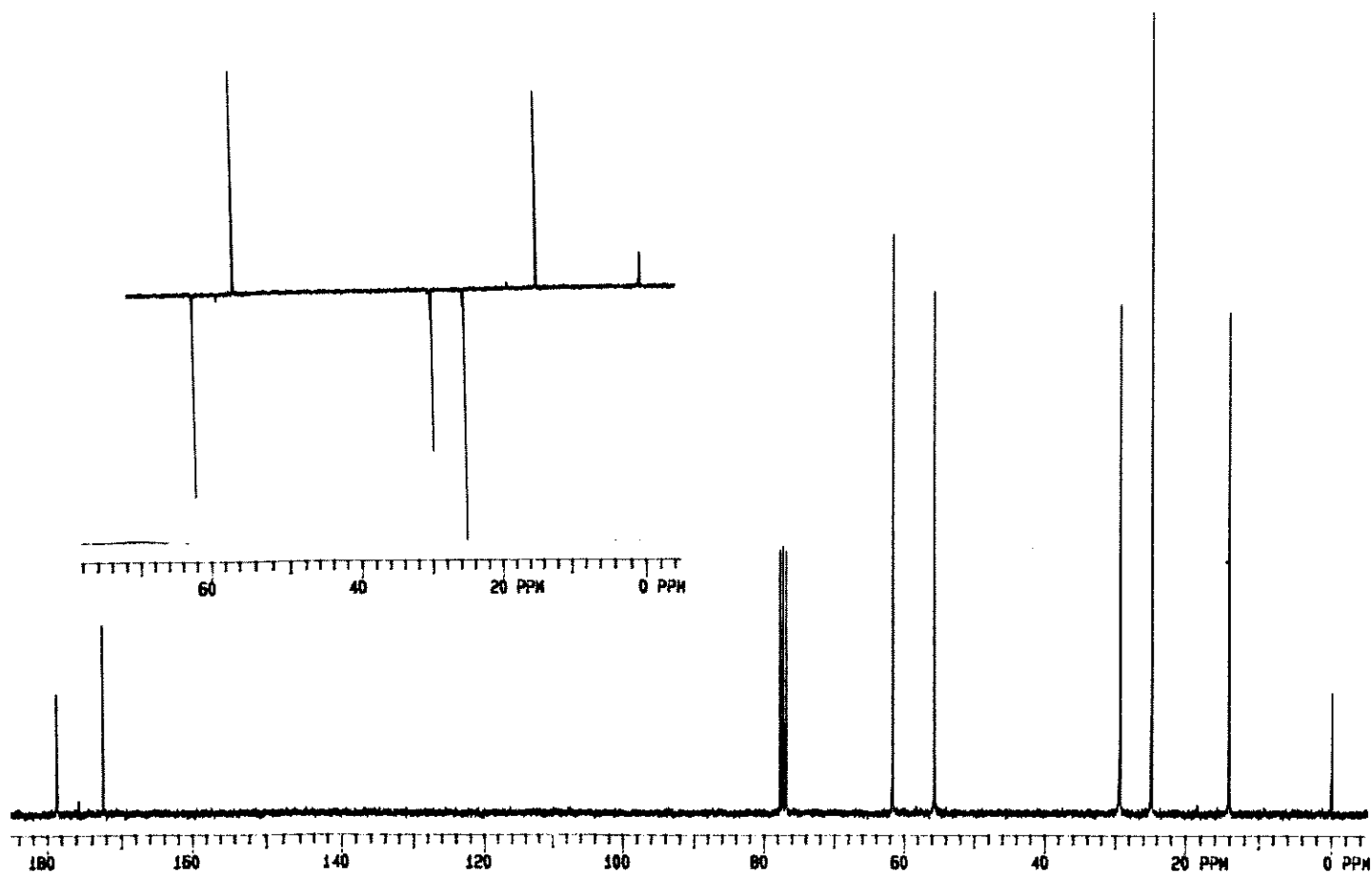
(E-180) - I.V. (filme) - 202



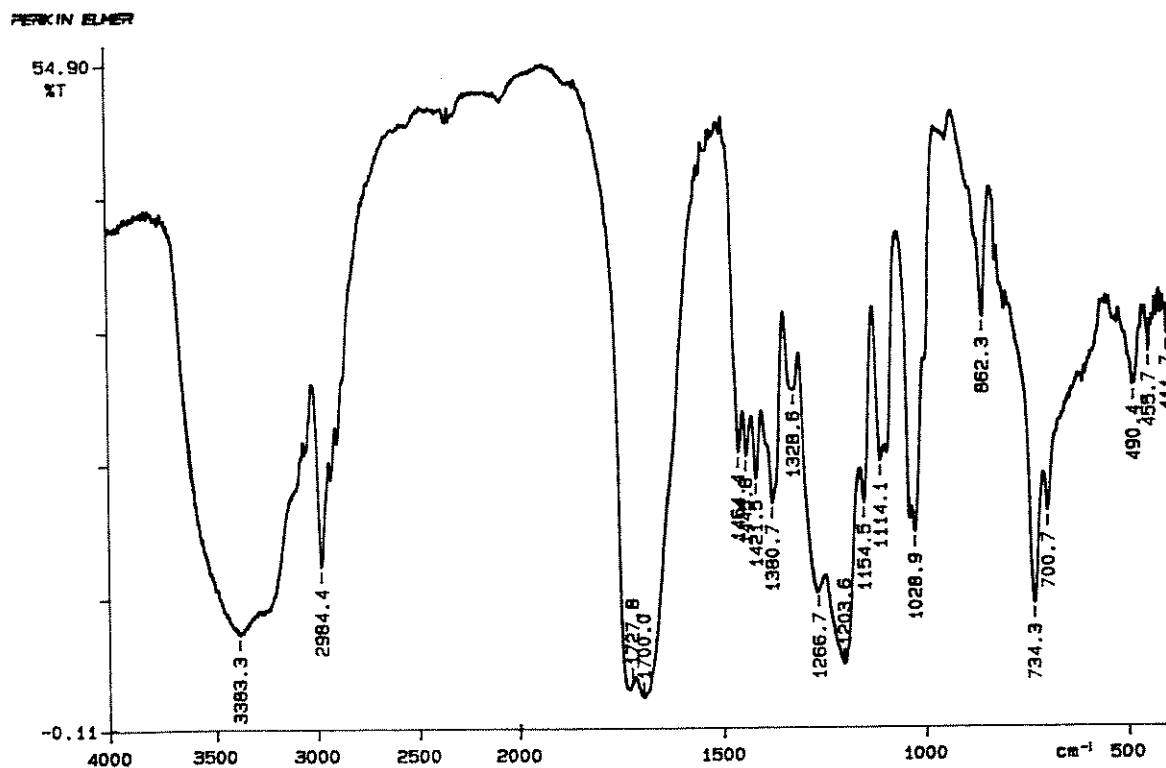
S-(+)-183



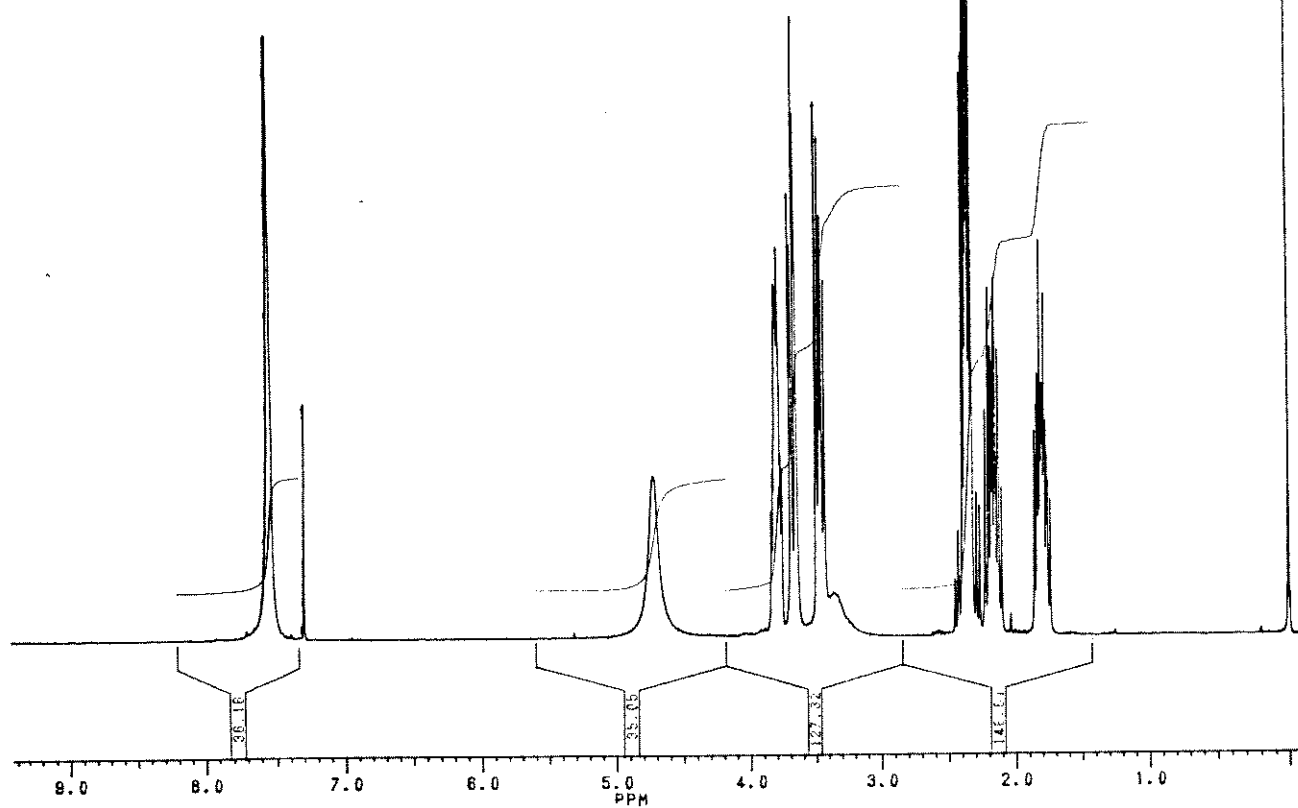
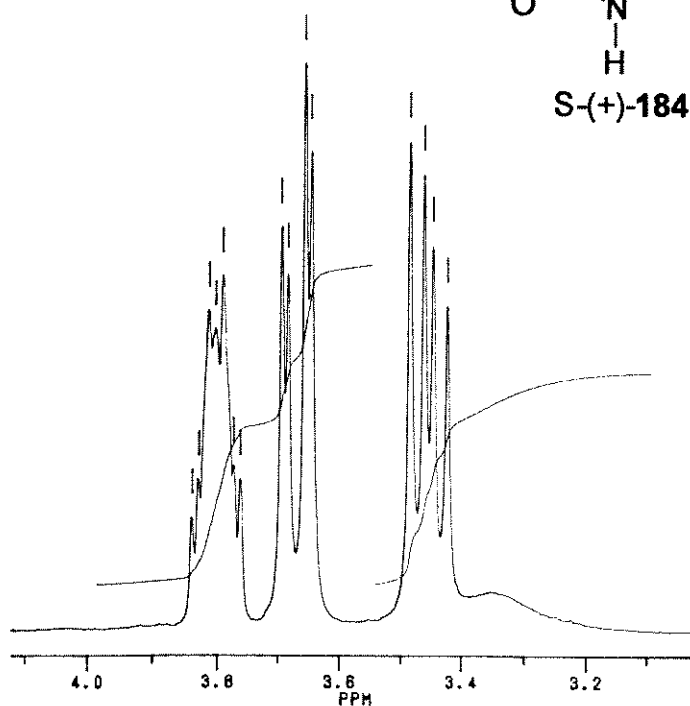
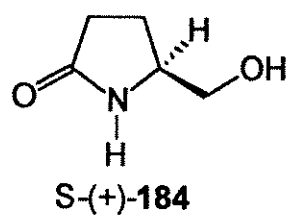
(E-181) - ^1H -RMN(CDCl_3 ;300MHz) - S-(+)-183



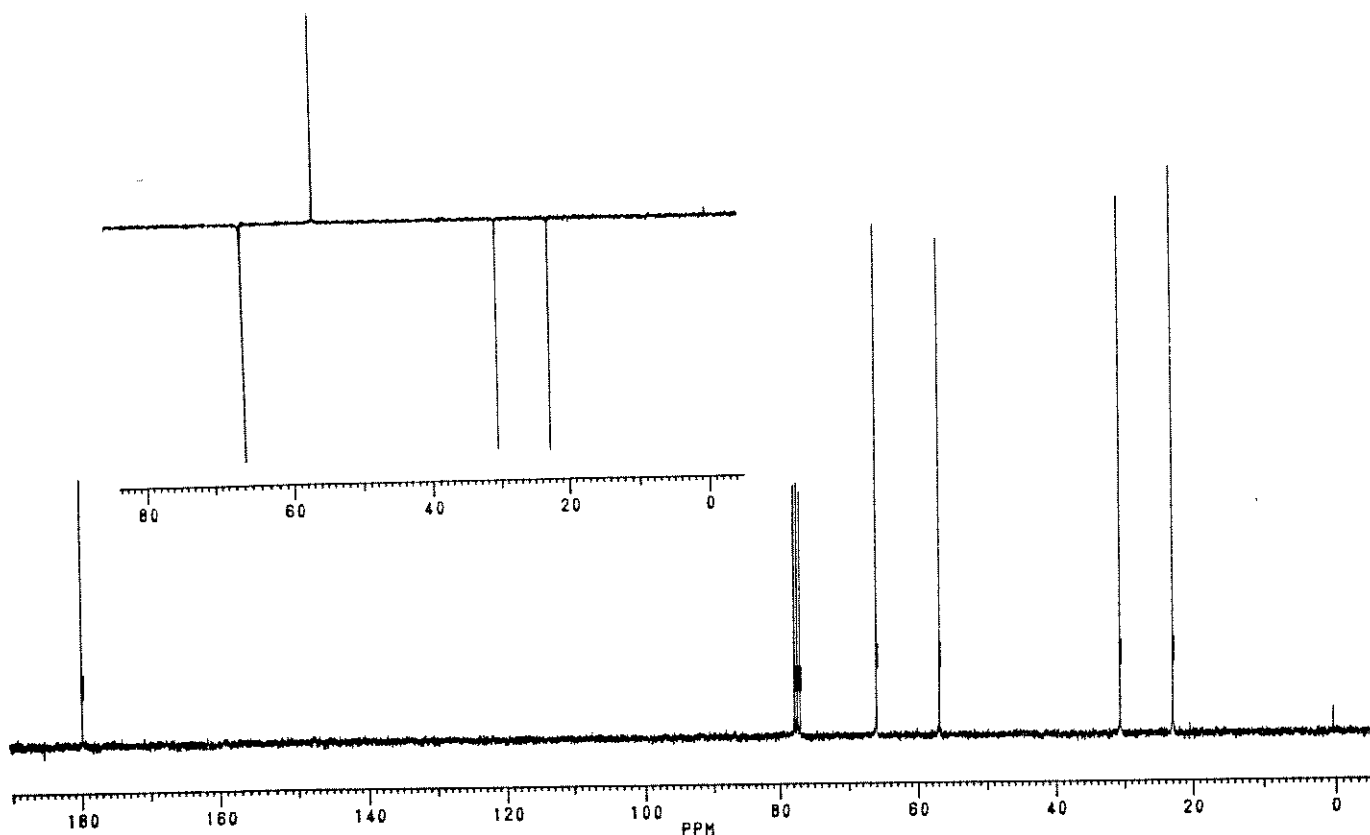
(E-182) - ^{13}C -RMN(CDCl_3 ; 75,5MHz) - S-(+)-183



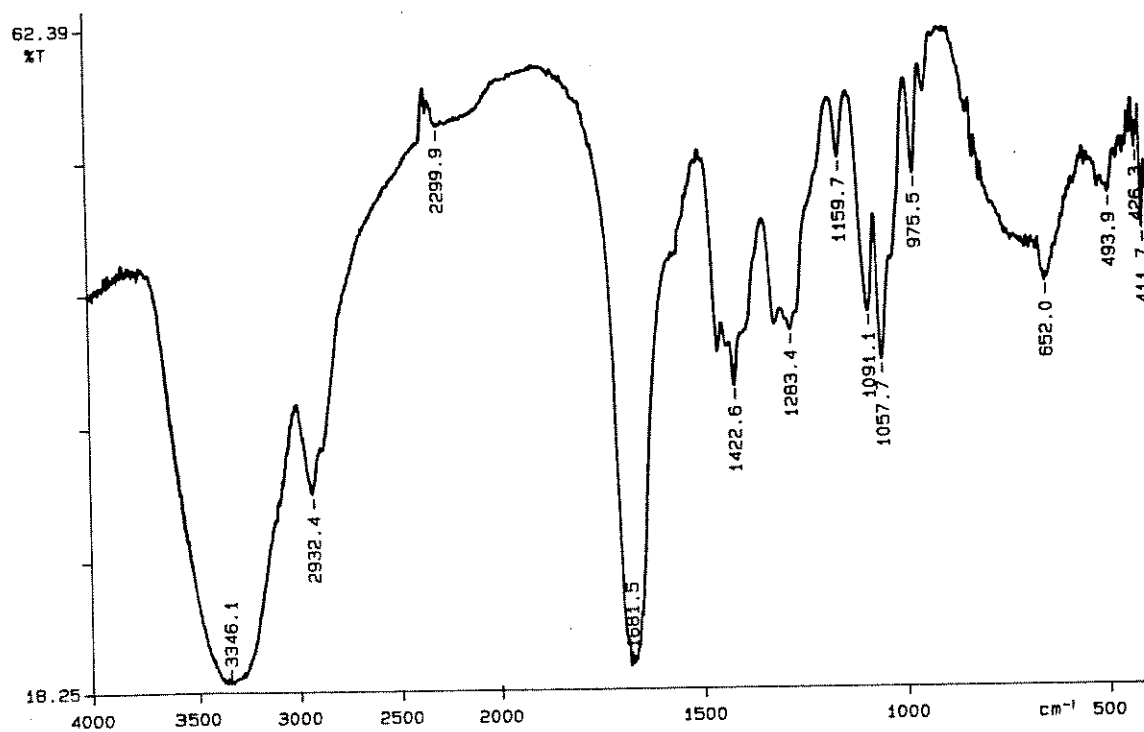
(E-183) - I.V. (KBr) - S-(+)-183



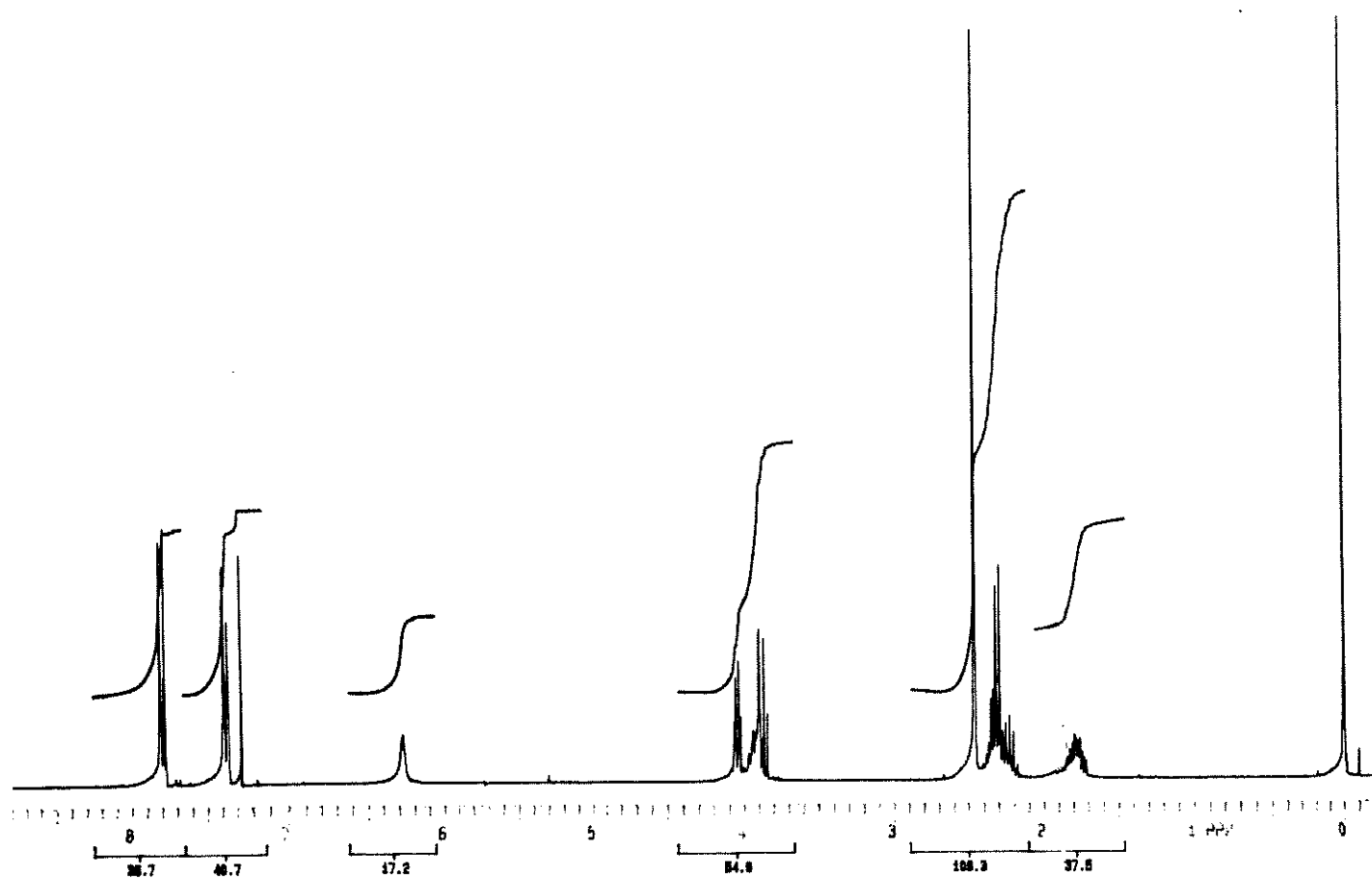
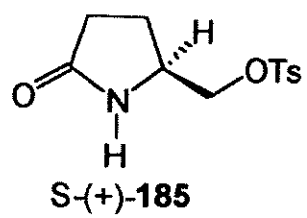
(E-184) - ¹H-RMN(CDCl₃;300MHz) - S-(+)-184



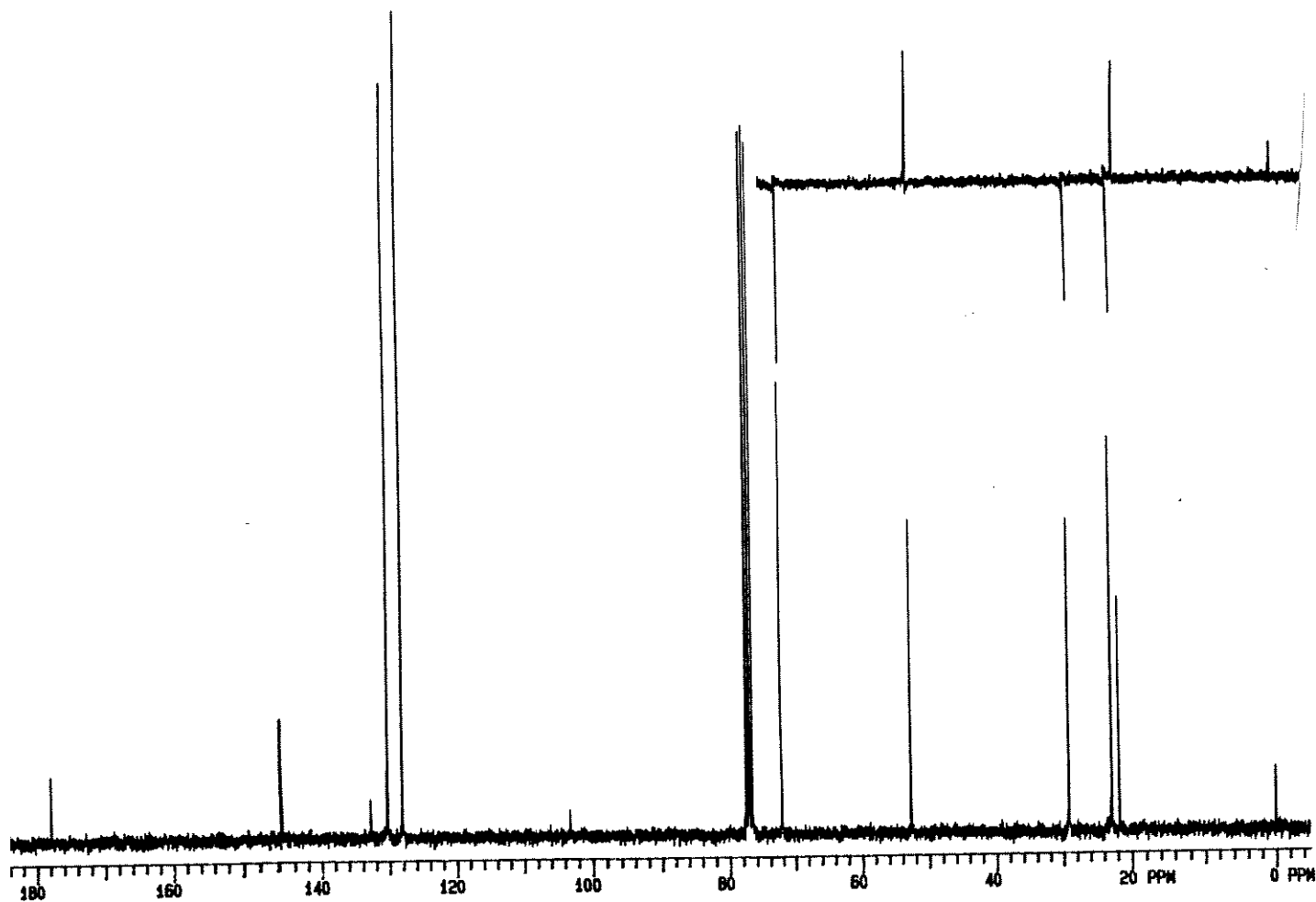
(E-185) - ^{13}C -RMN(CDCl_3 ; 75,5MHz) - S-(+)-184



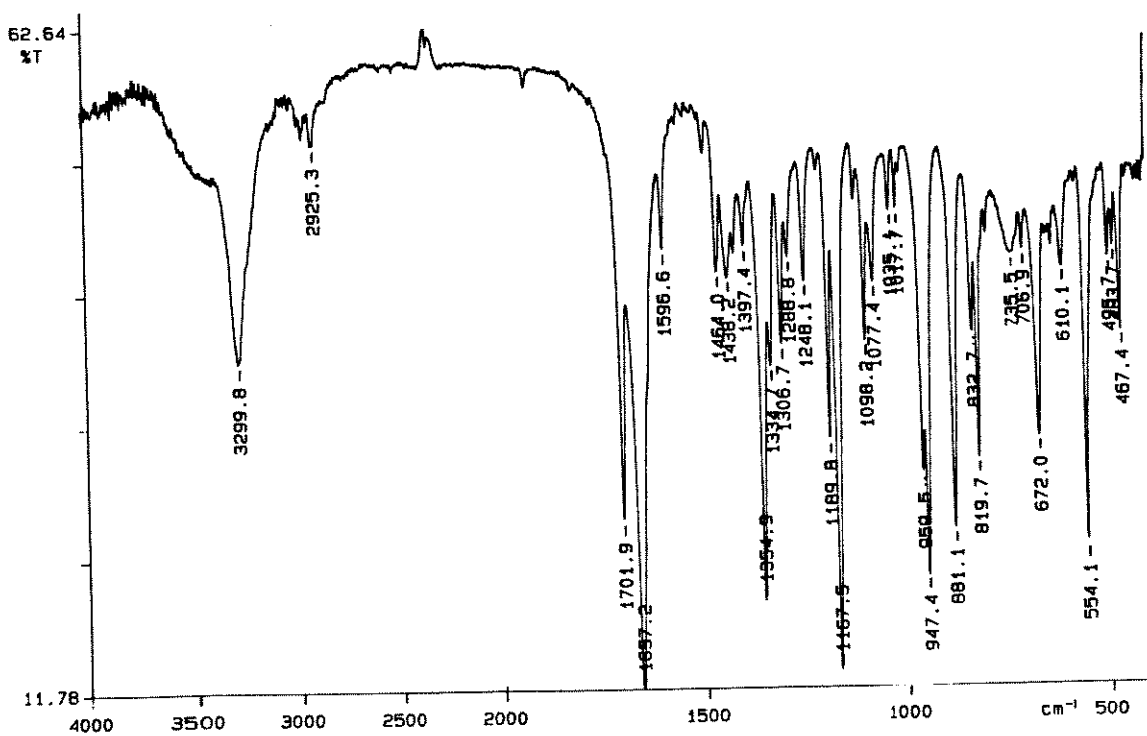
(E-186) - I.V. (filme) - S-(+)-184



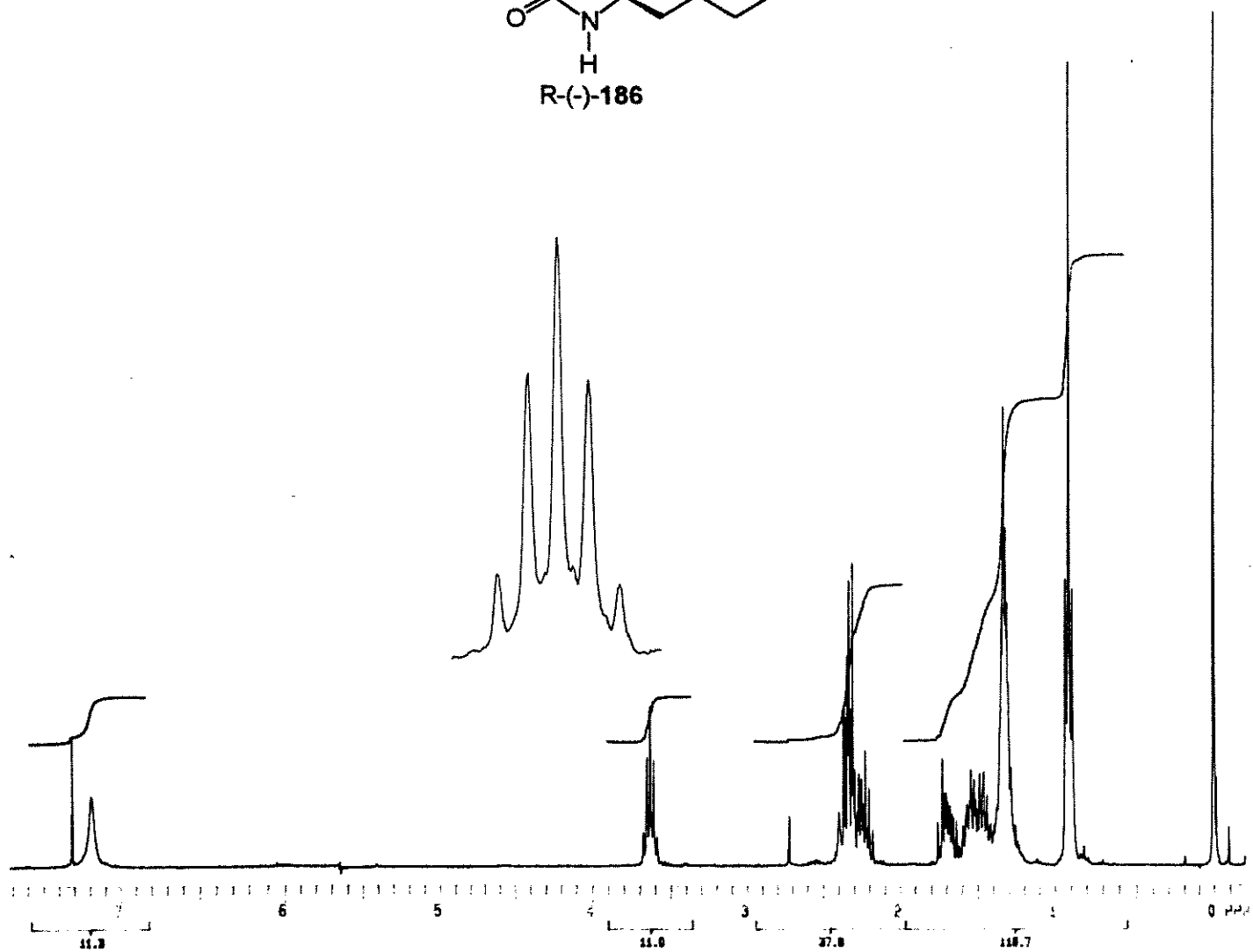
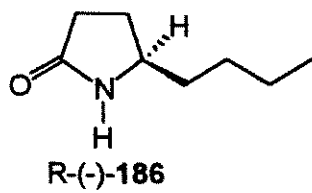
(E-187) - ^1H -RMN(CDCl_3 ;300MHz) - S-(+)-185



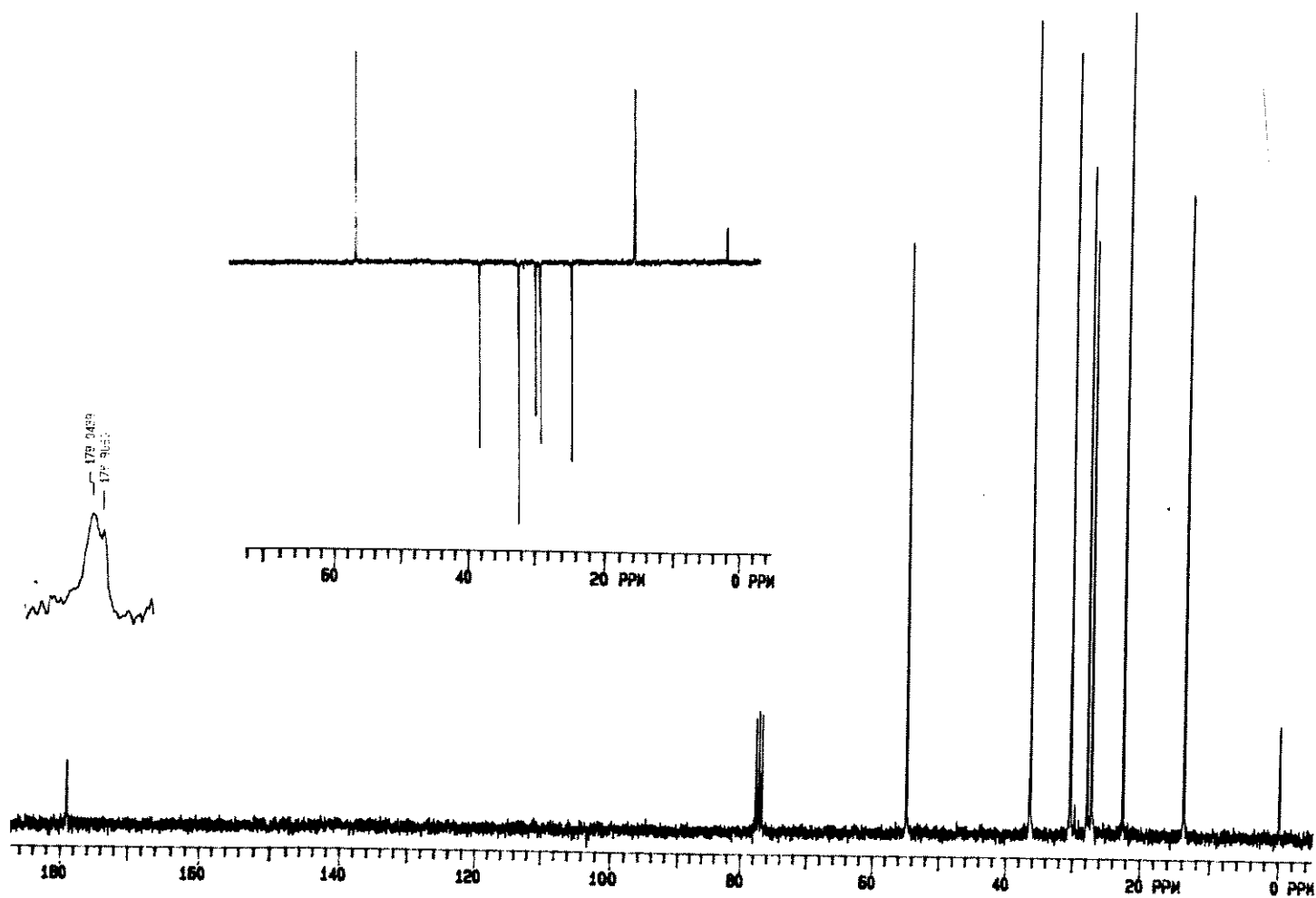
(E-188) - ^{13}C -RMN(CDCl_3 ; 75,5MHz) - S-(+)-185



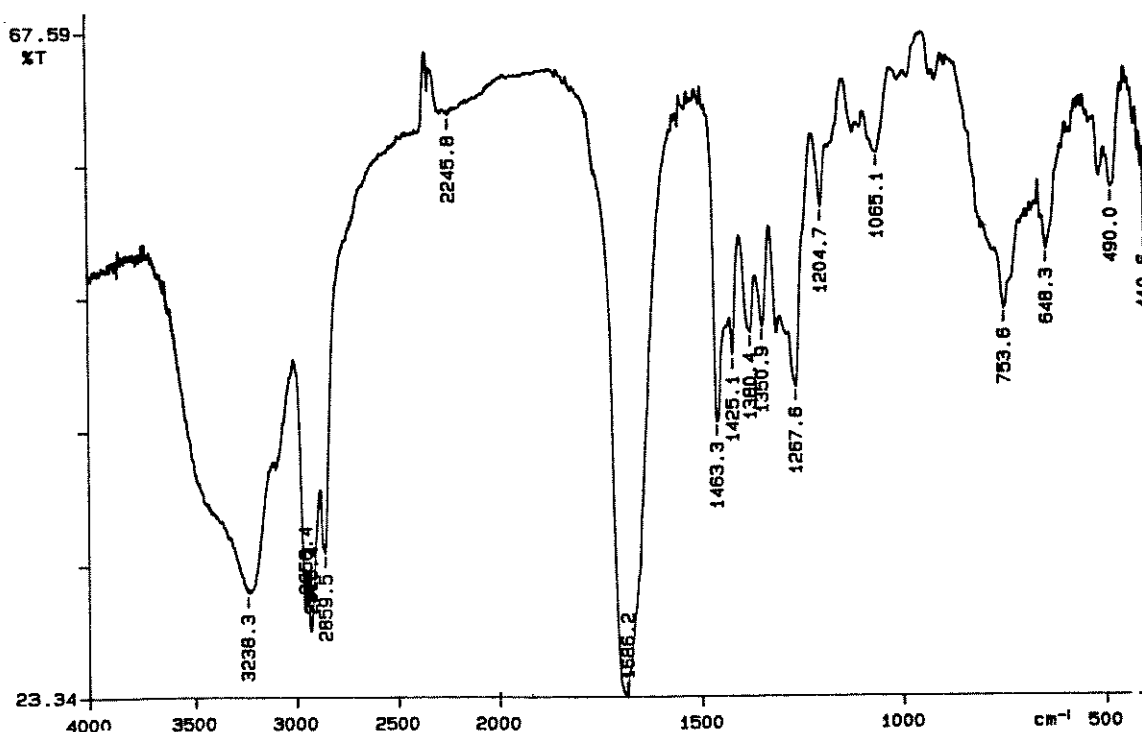
(E-189) - I.V. (KBr) - S-(+)-185



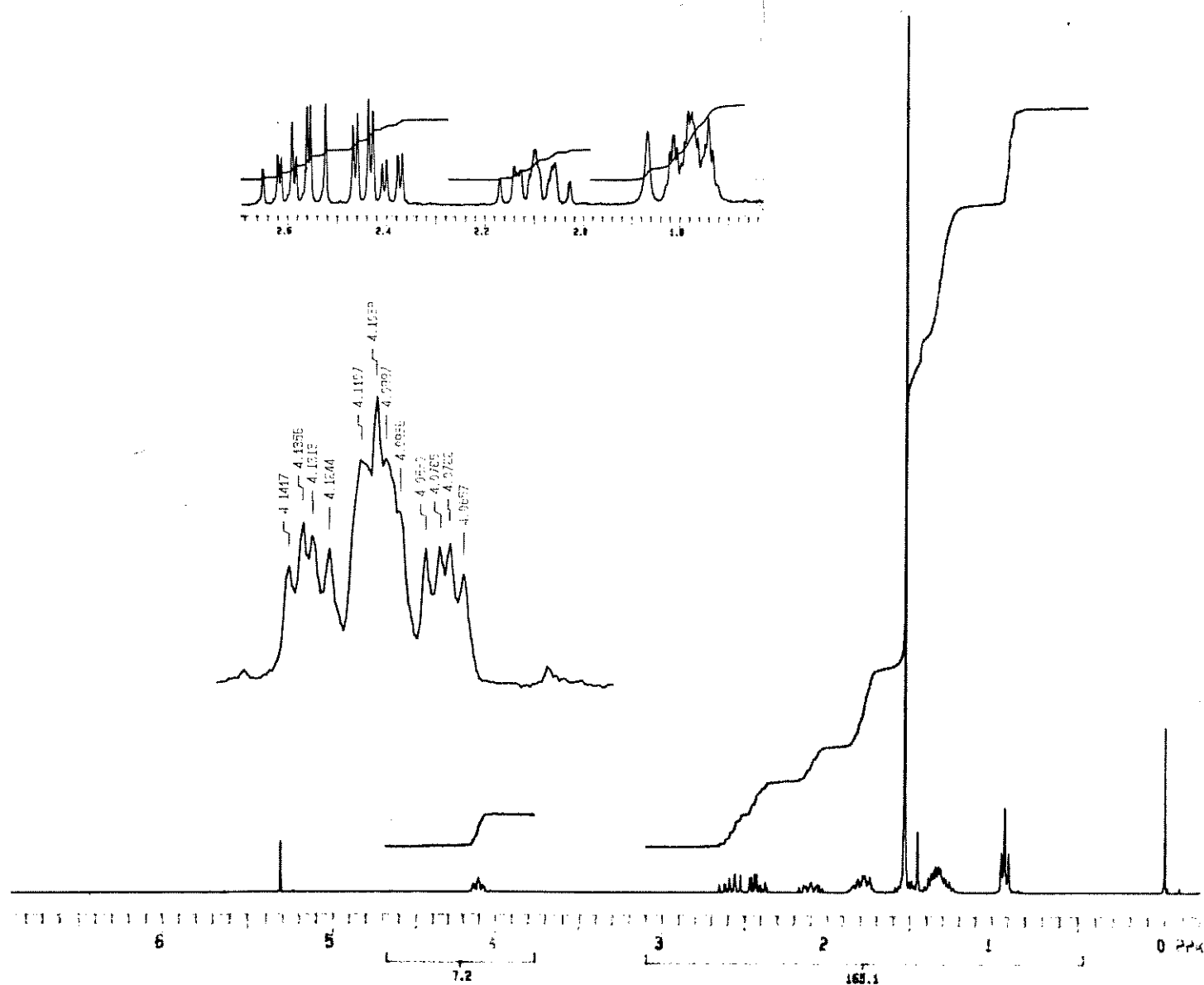
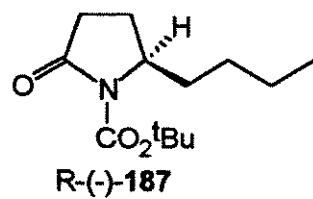
(E-190) - ¹H-RMN(CDCl₃;300MHz) - R-(-)-186



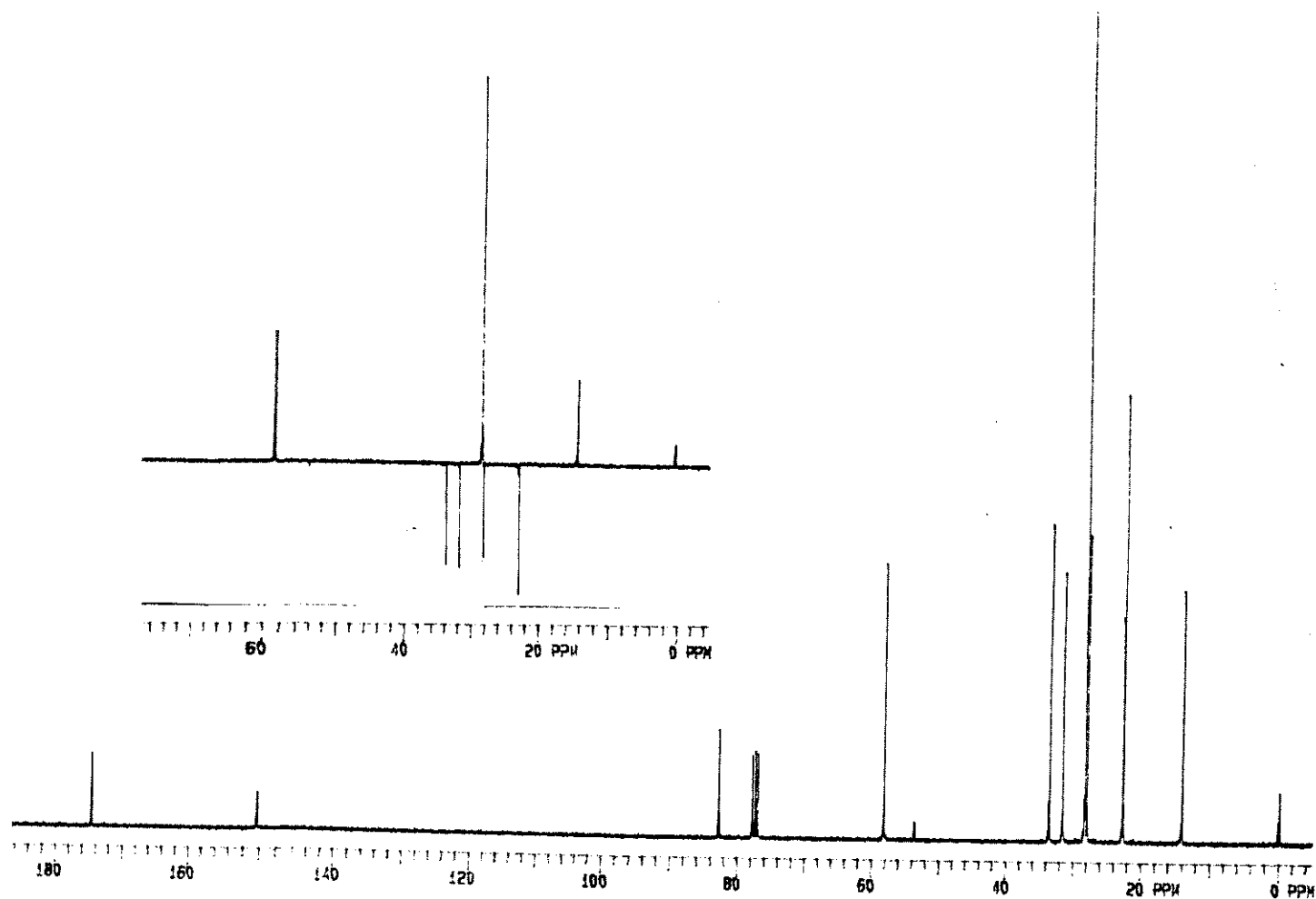
(E-191) - ^{13}C -RMN(CDCl_3 ;75,5MHz) - R-(-)-186



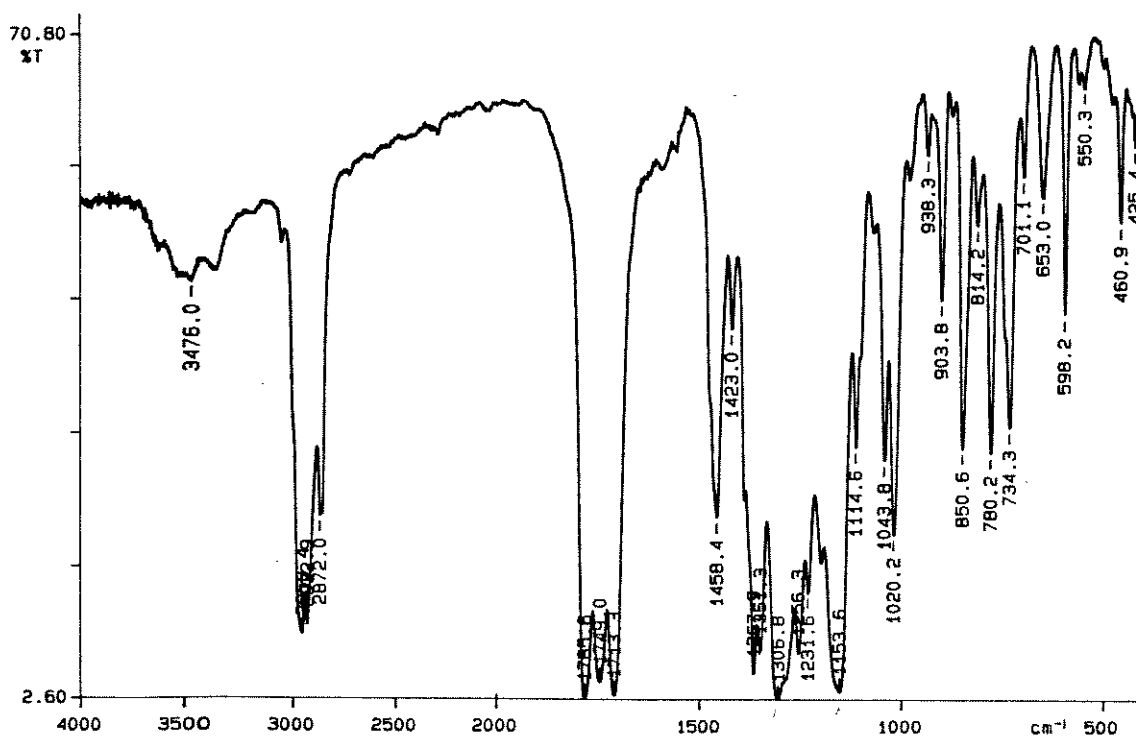
(E-192) - I.V. (filme) - R-(-)-186



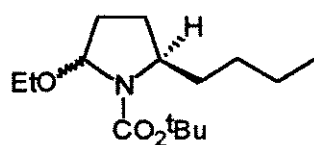
(E-193) - ^1H -RMN(CDCl_3 ;300MHz) - R-(-)-187



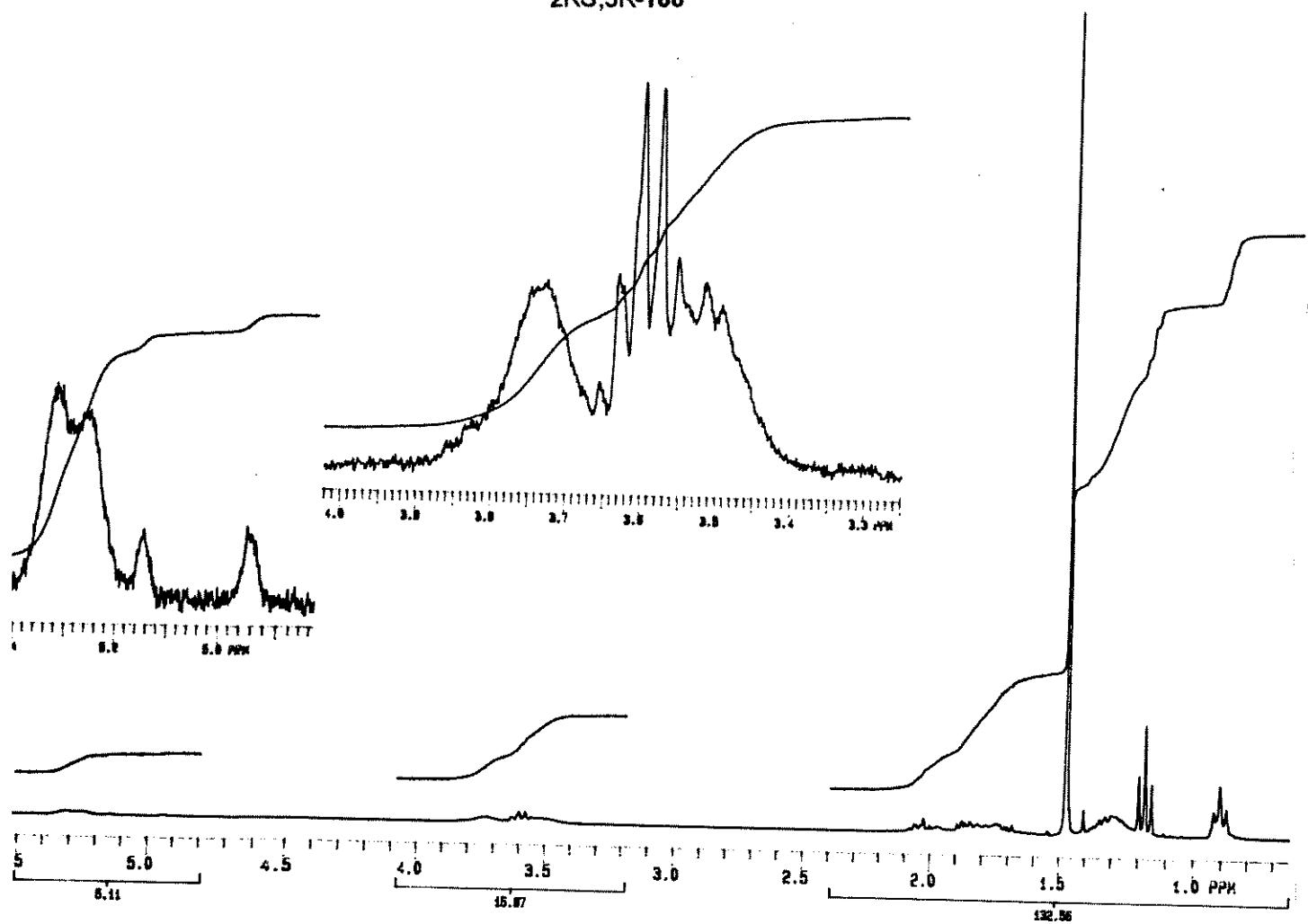
(E-194) - ^{13}C -RMN(CDCl_3 ;75,5MHz) - R-(-)-187



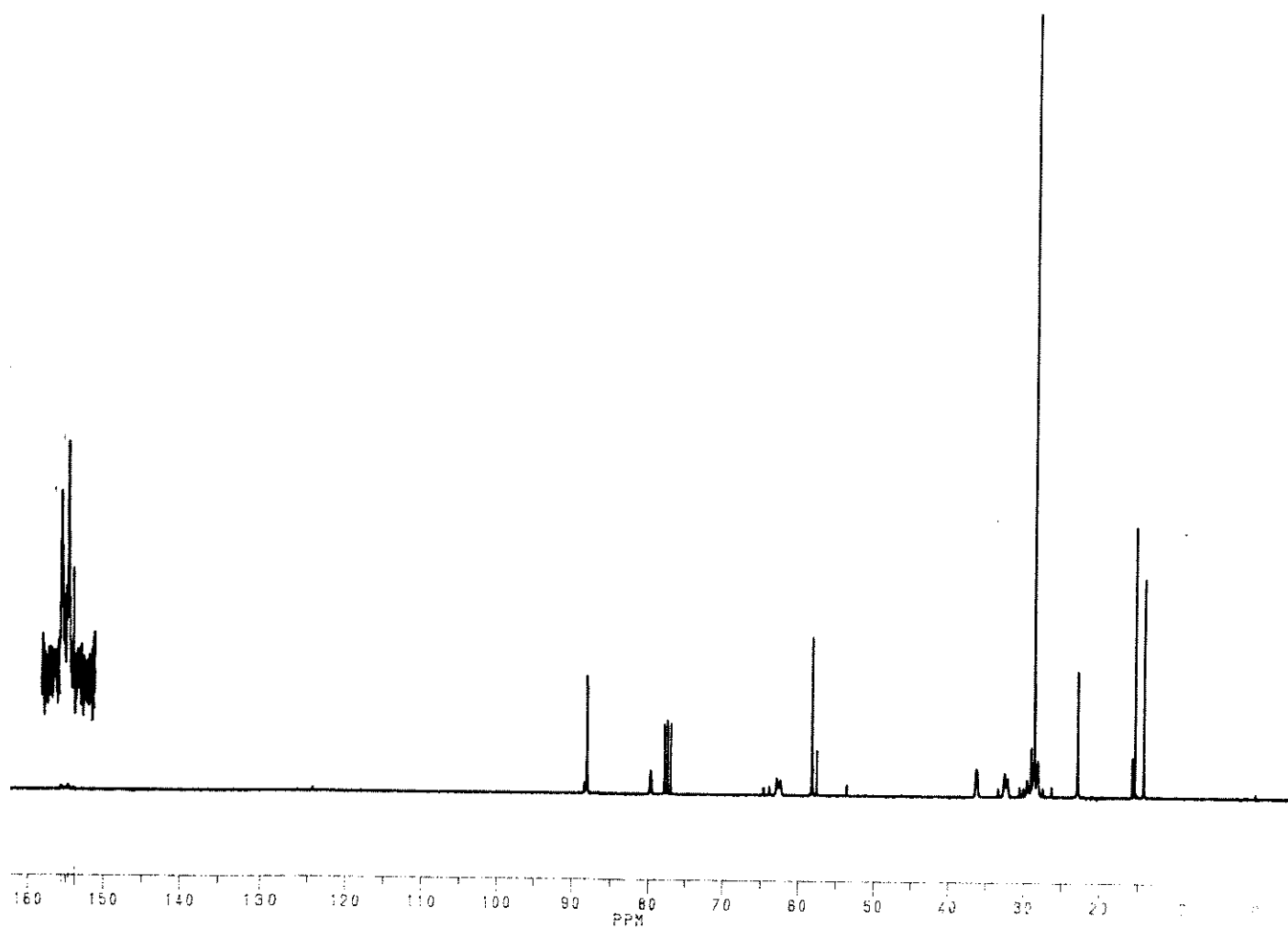
(E-195) - I.V. (filme) - R-(-)-187



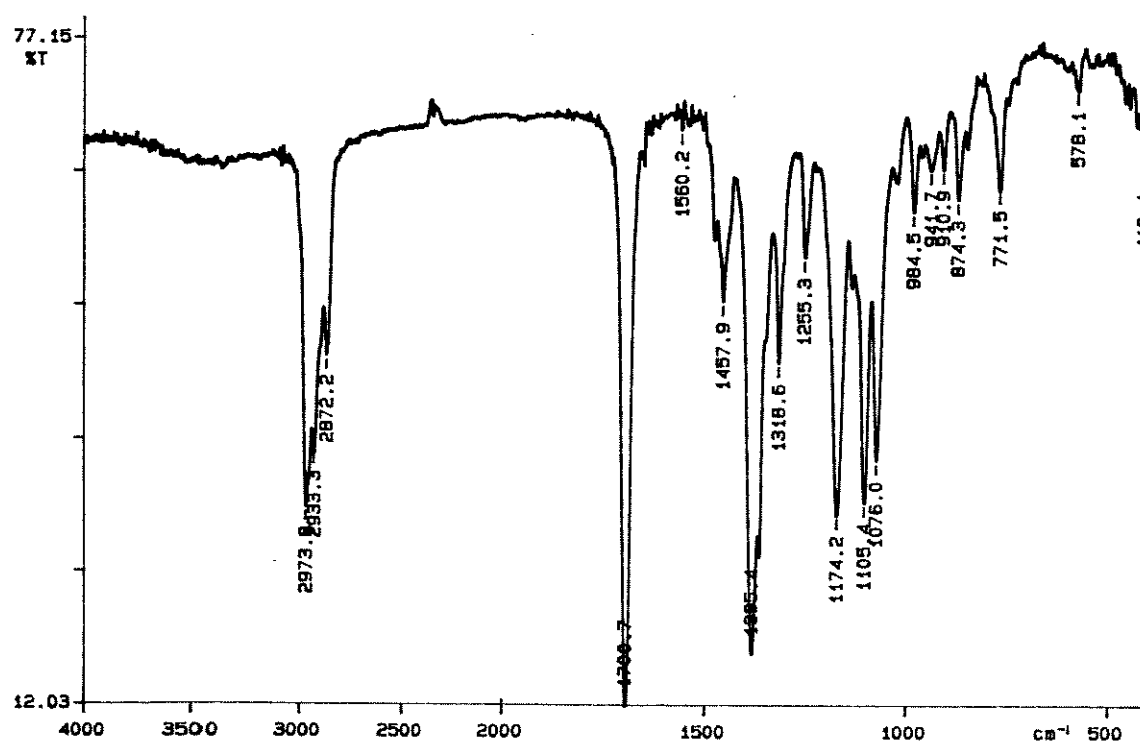
2RS,5R-188



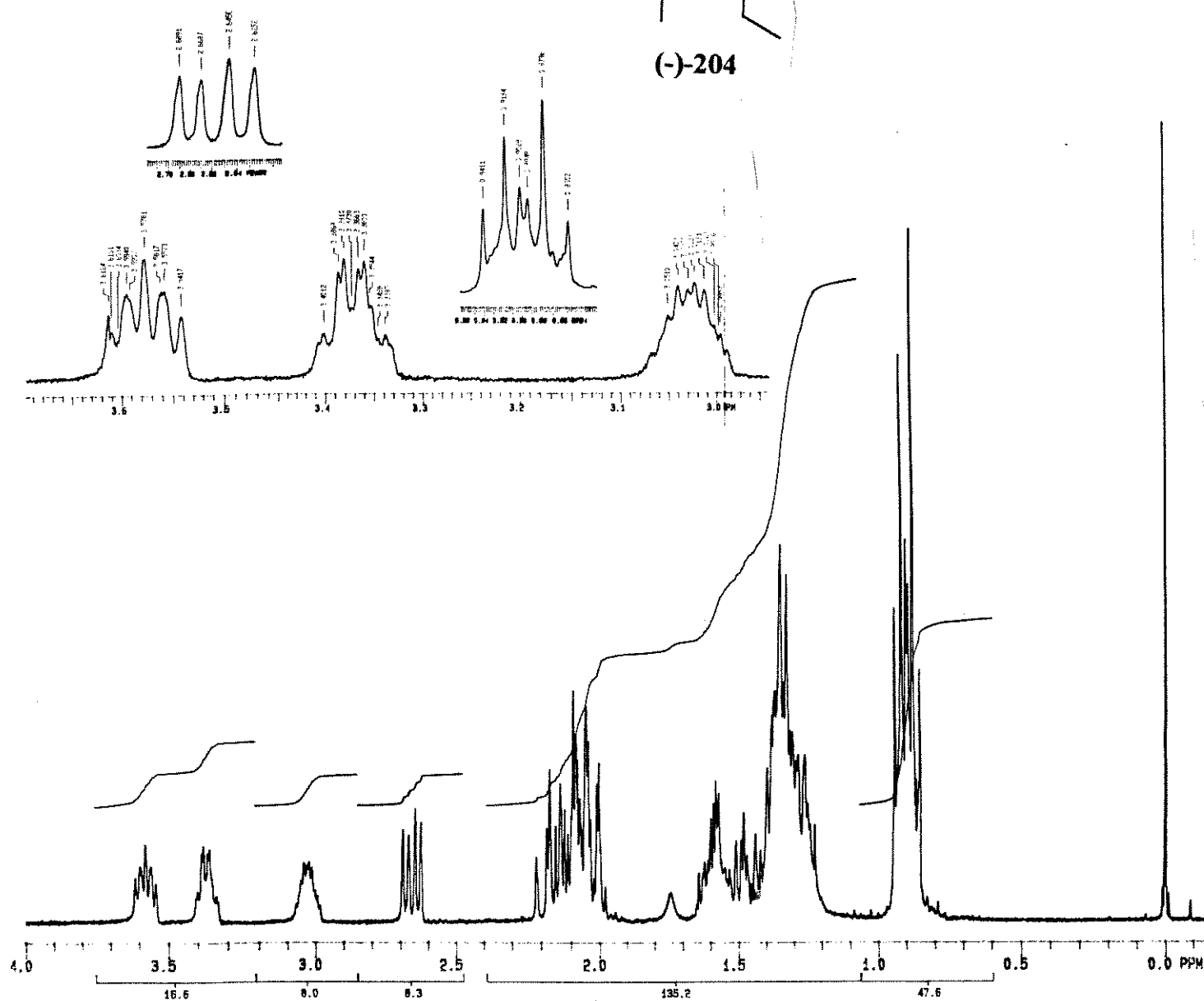
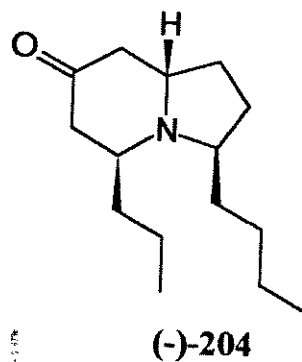
(E-196) - ¹H-RMN(CDCl₃;300MHz) - (2RS, 5R)-188



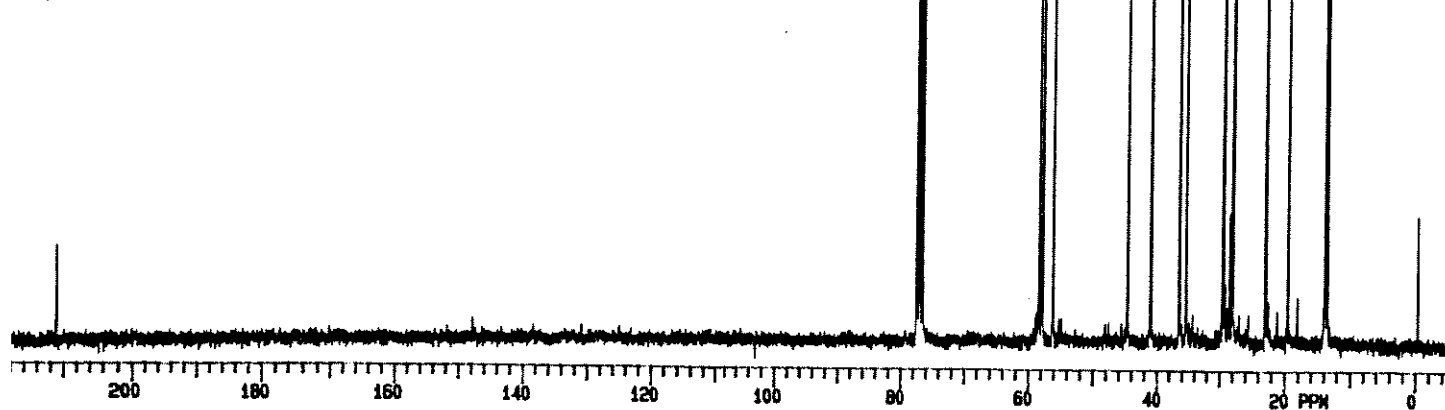
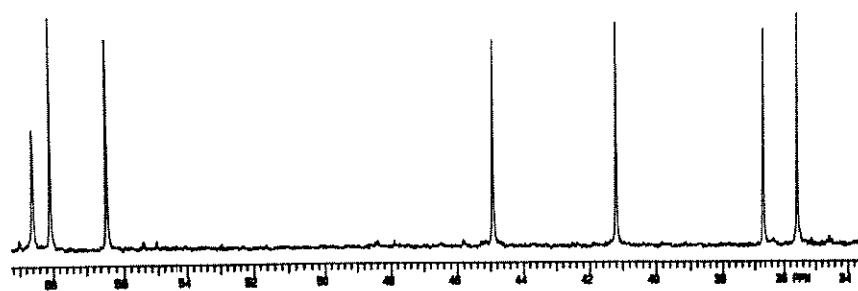
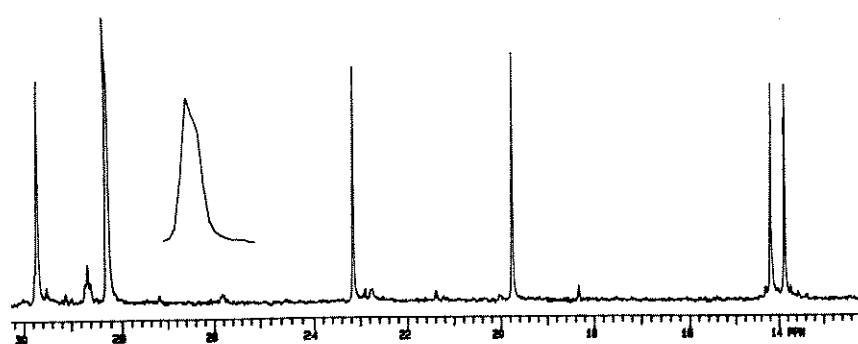
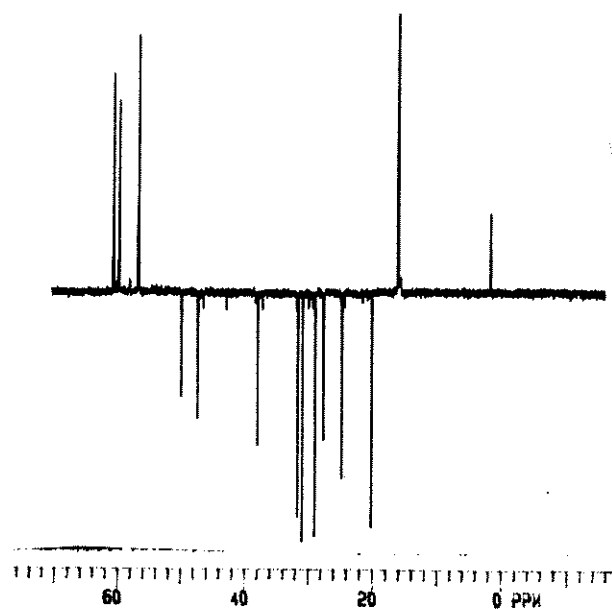
(E-197) - ^{13}C -RMN(CDCl_3 ; 75,5MHz) - (2RS, 5R) -188



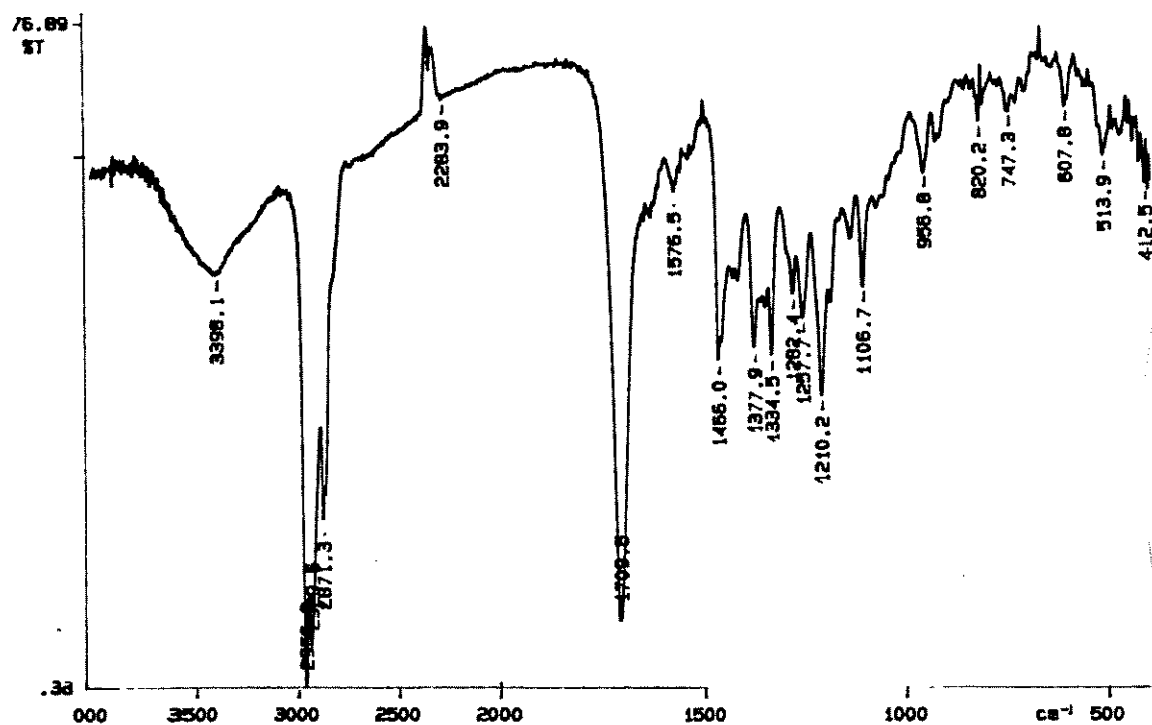
(E-198) - I.V. (filme) - (2RS, 5R)-188



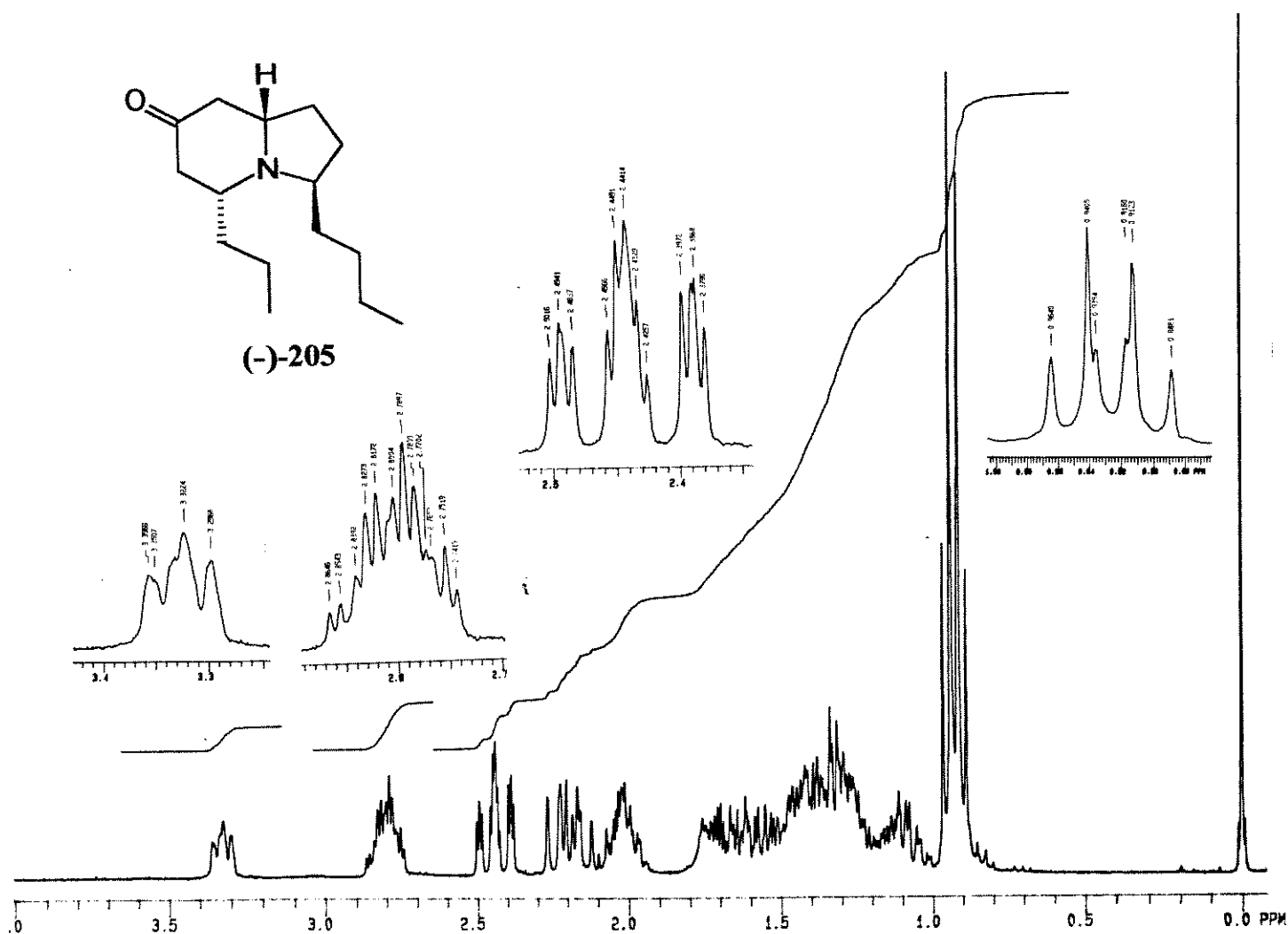
(E-199) - ¹H-RMN(CDCl₃;300MHz) - (3R, 5R, 9S)-(-)-204



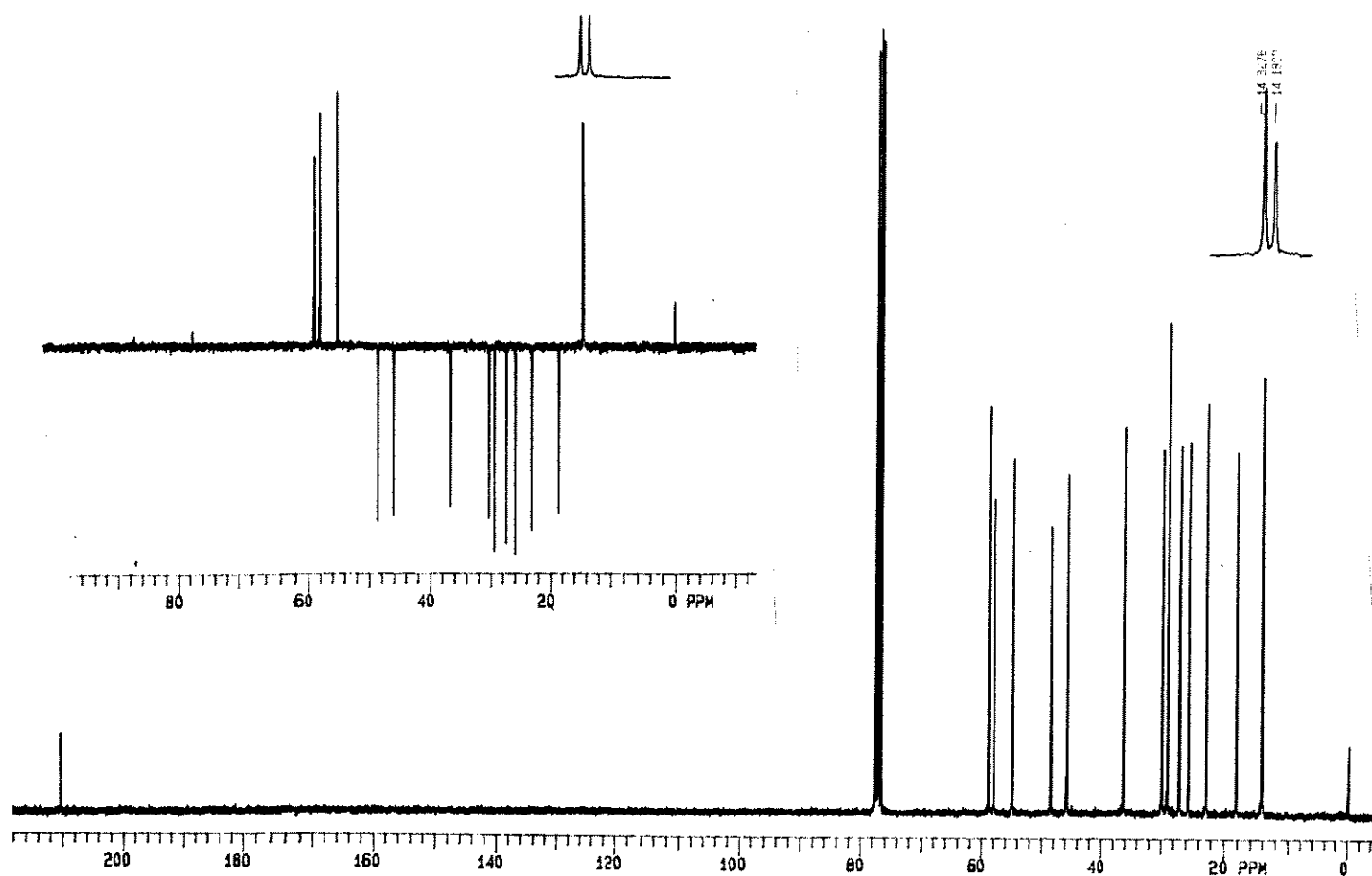
(E-200) - ^{13}C -RMN(CDCl_3 ; 75,5MHz) - (3R, 5R, 9S)-(-)-204



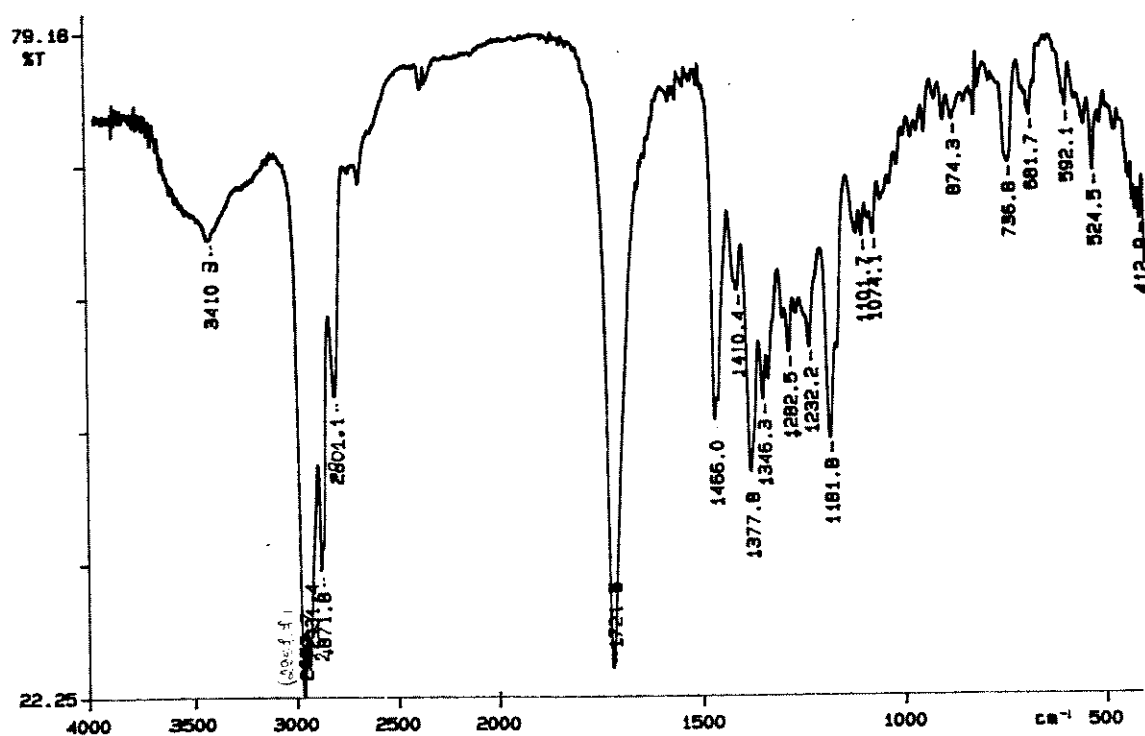
(E-201) - I.V. (filme) - (3R, 5R, 9S)-(-)-204



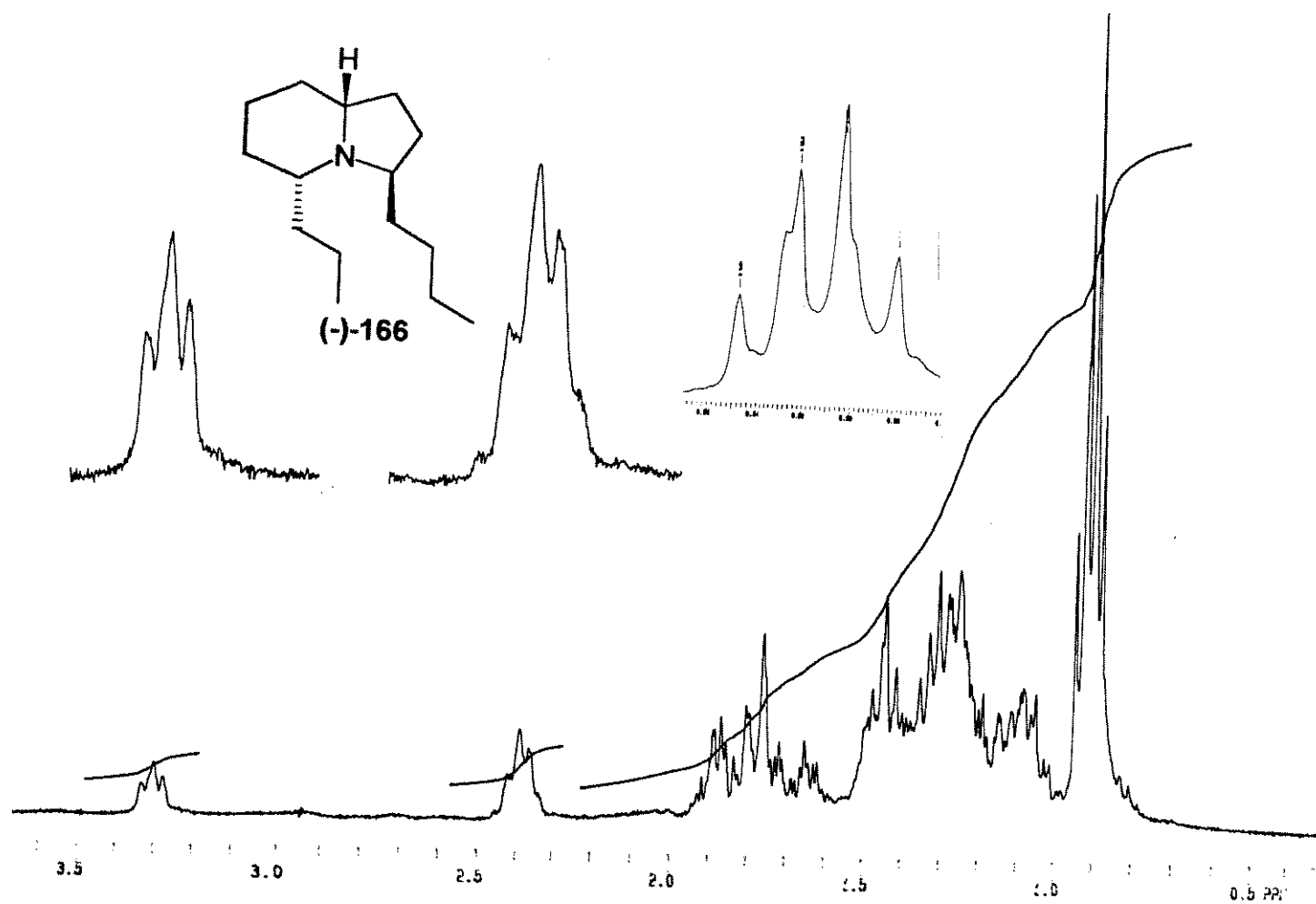
(E-202) - ¹H-RMN(CDCl₃;300MHz) - (3R, 5R, 9R)-(-)-205



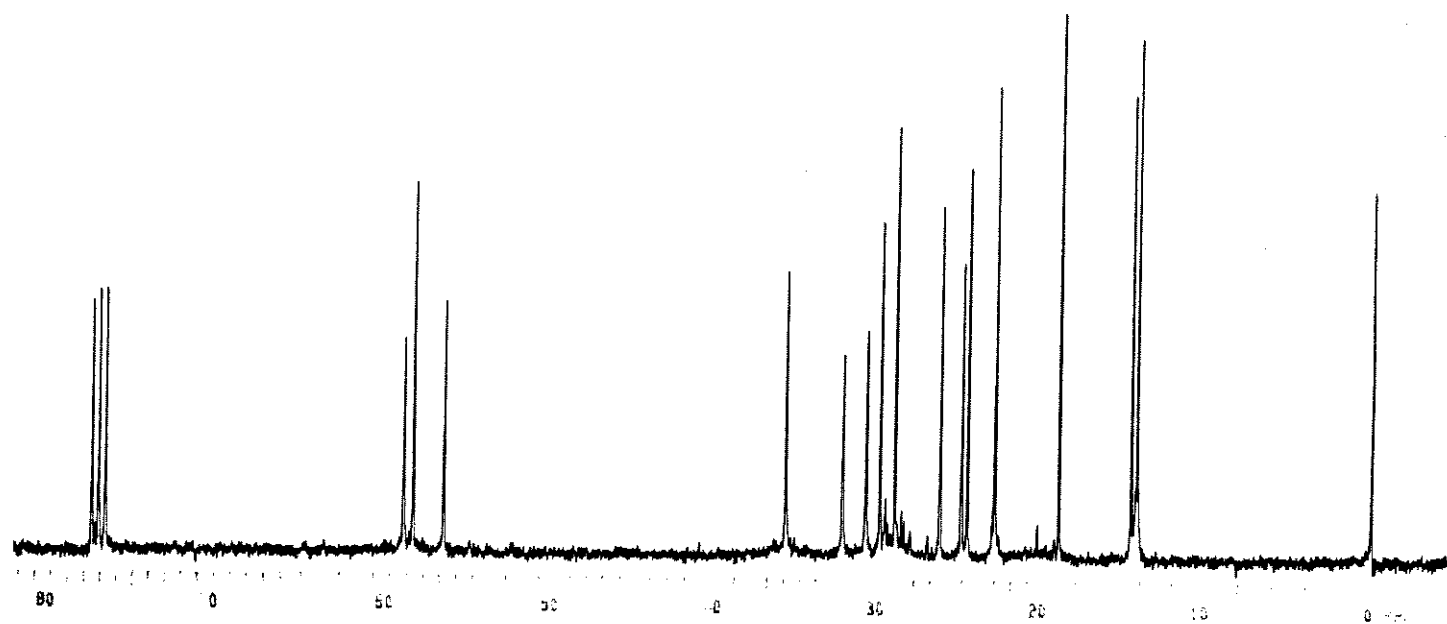
(E-203) - ¹³C-RMN(CDCl₃;75,5MHz) - (3R, 5R, 9R)-(-)-205



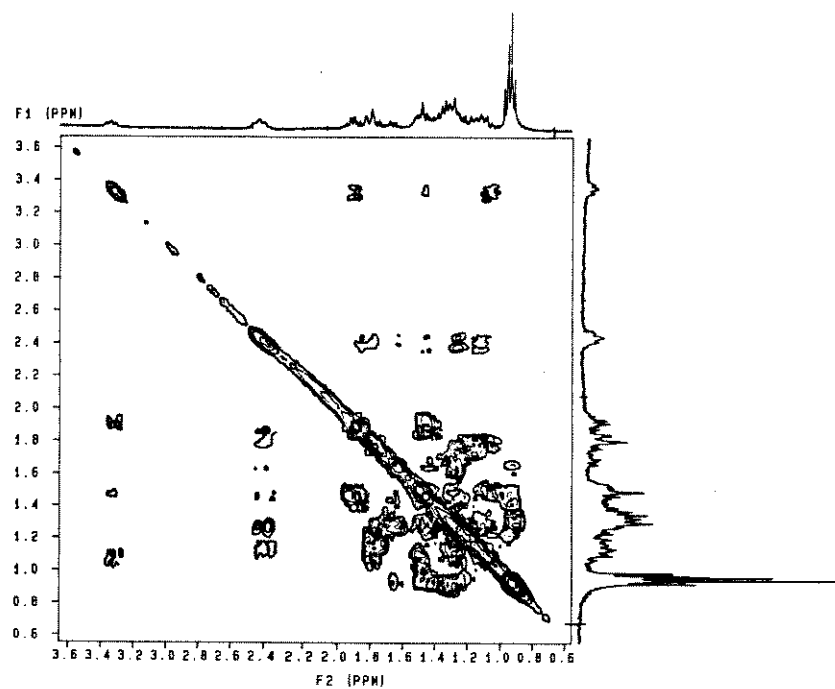
(E-204) - I.V. (filme) - (3R, 5R, 9R)-(-)-205



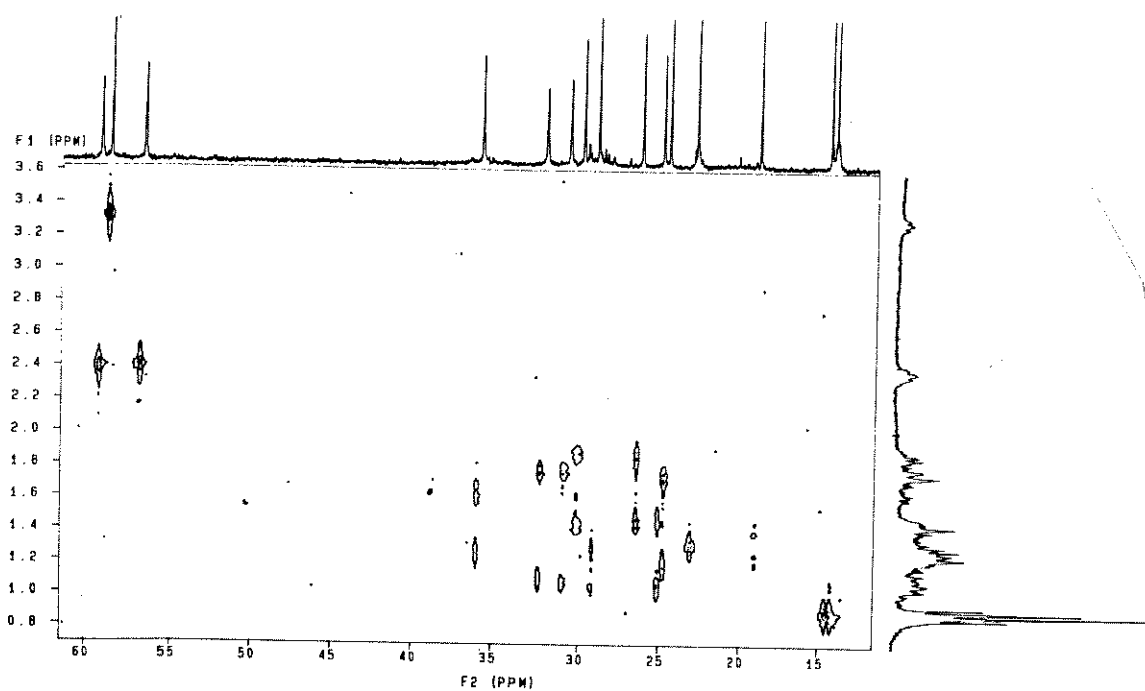
E-205 - ^1H -RMN(CDCl₃;300MHz) - 3R,5R,9R-(-)-166



E-206 - ^{13}C -RMN(CDCl₃;75,5MHz) - 3R,5R,9R-(-)-166



E-205a - Espectro de correlação homonuclear (COSY 45°) - 3R,5R,9R-(-)-166



E-206b - Espectro de correlação heteronuclear (HETCOR) - 3R,5R,9R-(-)-166

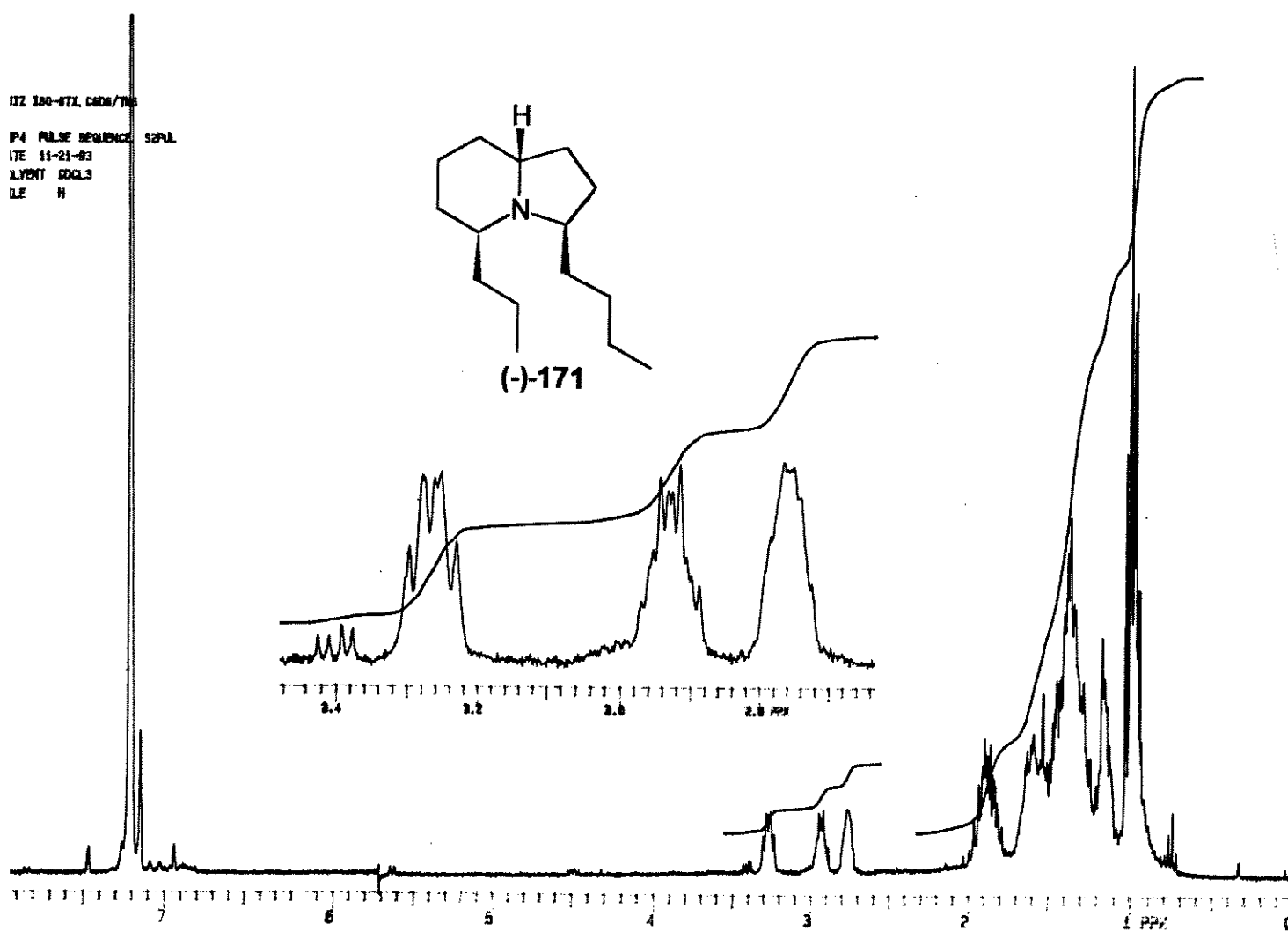
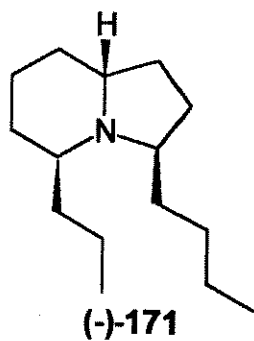
112 180-87X, C6D6/TMS

P4 PULSE SEQUENCE: zgpg30

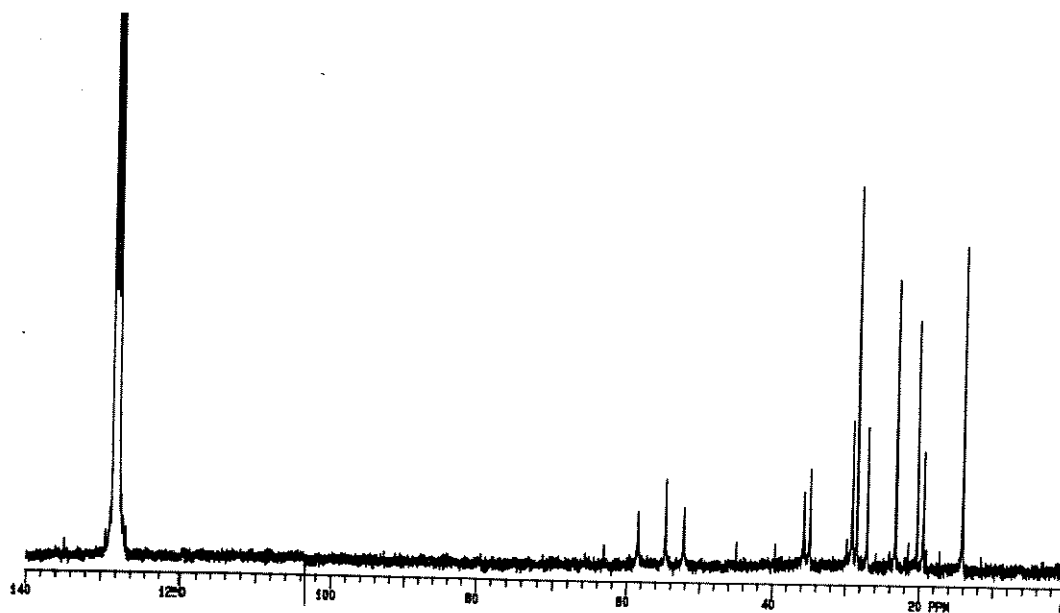
17E 11-21-93

SOLVENT: CDCL3

DE: H



E-207 - ^1H -RMN(C_6D_6 ;300MHz) - 3R,5S,9R-(-)-171



E-208 - ^{13}C -RMN(C_6D_6 ;75,5MHz) - 3R,5S,9R-(-)-171