

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

INSTITUTO DE QUÍMICA



**ADIÇÃO DE NUCLEÓFILOS DE CARBONO A ÍONS N-ACILIMÍNIOS  
PERIDROAZEPÍNICOS. ESTUDO COMPARATIVO COM ÍONS N-ACILIMÍNIOS  
PIRROLIDÍNICOS E PIPERIDÍNICOS.**

TESE DE DOUTORADO

ALUNA: MARIA DA CONCEIÇÃO FERREIRA DE OLIVEIRA

ORIENTADOR: PROF. DR. RONALDO ALOISE PILLI

Dedico este trabalho a três pessoas muito especiais:

À amiga de todas as horas, **minha mãe**

Ao meu amigo e companheiro de tantos anos, **Jair**

Ao mais recente membro da família, meu filho **Guilherme**

## AGRADECIMENTOS

Ao final deste trabalho me dou conta de que estou em débito com muitas pessoas, as quais, cada uma a seu modo, deram contribuições valorosas para o andamento do trabalho e para meu enriquecimento humano. A estas pessoas registro aqui meus sinceros agradecimentos:

Prof. Pilli, pela orientação exemplar e, principalmente, por sua paciência e humildade no ensino da síntese orgânica. Agradeço ainda por sua compreensão nas horas em que não pude corresponder as suas expectativas.

Minha amiga e xará Conceição, por ter me ensinado os primeiros passos no laboratório, me “co-orientando” na execução das primeiras reações.

Meu companheiro de laboratório, que se tornou meu grande amigo e posteriormente compadre, Adão, pelos momentos de descontração, críticas (muitas vezes árduas) e pelo ensino da arte da paciência (confesso que não aprendi os ensinamentos). Obrigada ainda por ter me permitido conhecer a Gi, pessoa tão especial que se tornou a madrinha do meu bebê.

Meus amigos de laboratório, Maurício, Valéria, Léo, Fernando, Ângelo (Batatinha), Gustavo (Betinho) e Nilton pela agradável convivência e por terem “quebrado o galho” nos momentos que eu mais precisei.

Demais colegas do Laboratório (Denise, Wanda, Carlão, Alice, Marcelo, Clécio, Adriano, Cristina, Ivan, Giovanni, Paulo e Patrícia), pela troca de experiências. Particularmente, Clécio e Ivan pela obtenção de alguns espectros de massa de alta resolução e de RMN, respectivamente.

Amigos e colegas do último andar, alunos dos professores Carlos Roque e Fernando Coelho, pela agradável convivência e constante troca de reagentes, solventes, vidraria, etc. Em particular, ao Ítalo pela ajuda no cálculo da barreira rotacional.

Aos técnicos do laboratório, D. Cida, Vandinha e, mais recentemente, Rinaldo, pela constante colaboração.

Alunos da Profa. Anita (Paulo, Cláudio, Gelson, Luiz Antônio, Sérgio, Denise, Laverde, Samísia, Regina, Marizinha e André), pela agradável convivência e ajuda mútua.

Professores Carlos Roque, Fernando Coelho e Lúcia Baptistela, pelas sugestões e questionamentos durante o exame de qualificação de área.

Técnicos do RMN (Sônia (s) e Paula) e Massa (Zelinda e Cidão), pela disponibilidade na obtenção dos espectros.

Bel e André, funcionários da CPG, por estarem sempre bem humorados e dispostos a esclarecer as mais diversas dúvidas, principalmente na fase final.

Meus amigos Márcio, Rute, Loló e Suzanne, por terem sido minha segunda família, me ajudando nos momentos mais difíceis.

Paulo (cabra Paul) e Valéria, grandes amigos, pelo companheirismo e constante disponibilidade em ajudar. Agradeço ainda pelas inúmeras vezes que “adotaram” o Guilherme para que eu pudesse terminar este trabalho.

Meu amigo e compadre Josué (dindinho), pelos maravilhosos momentos nos finais de semana em “Sanca”, Brotas, Ribeirão e Campinas. Sua constante alegria, tranquilidade inabalável e criatividade culinária (sempre um problema para minha dieta) deixam saudade.

Minhas companheiras e amigas de moradia (Leila, Iva, Polly, Kátia, Márcia, Dani(s), Iza, Raquel, Camila, Amanda, Cris, Bete, Malí e Mariana), pelos maravilhosos momentos de convivência no pensionato.

Meu esposo Jair, por me ajudar a vencer mais esta batalha. A ti não só agradeço, mas também peço desculpas pelos inúmeros momentos de estresse.

Minha mãe e irmãos, pelo eterno amor.

Ao Prof. Ivo Vencato (Universidade Federal de Santa Catarina) pela obtenção dos desenhos cristalográficos, os quais foram fundamentais para a determinação da configuração relativa de alguns produtos de acoplamento.

Fapesp, pelo financiamento do projeto de pesquisa, através da bolsa de estudo e da reserva técnica.

## RESUMO

Este trabalho descreve o estudo da adição de nucleófilos de carbono a íons N-acilimínio cíclicos de 7 membros. Como nucleófilos foram empregados sililenoléteres derivados de cetonas aromáticas (**95a-d**), sililcetenacetel (**103a**), sililcetenotioacetais (**103b-c**), enolatos de boro e titânio da propioniloxazolidinona aquiral **81** e quiral **82**, além do sililoxidieno **115b**. O estudo envolvendo o nucleófilo **114b** foi ainda estendido aos íons N-acilimínio de 5 e 6 membros.

A adição dos sililenoléteres **95a-d** ao íon N-acilimínio derivado de **91a** (N-Boc) forneceu produtos de acoplamento (**96-99a/96-99b**) em bons rendimentos e variada seletividade, com os produtos majoritários apresentando a configuração relativa  $2R^*,1'S^*$ . Rendimentos e seletividades inferiores foram obtidos no emprego do sililcetenacetel **103a** e sililcetenotioacetais (**103b-c**) como nucleófilo. A estereoquímica relativa  $2R^*,1'R^*$  foi encontrada no produto majoritário derivado do éster (**104a/104b**).

A adição do enolato de boro da propioniloxazolidinona **81** ao íon N-acilimínio derivado de **91a** (N-Boc) não levou à formação do produto de acoplamento esperado. Os produtos de acoplamento **109-111a/109-111b** foram obtidos, embora em baixo rendimento e seletividade, quando o enolato de titânio de **81** foi adicionado aos íons N-acilimínios derivados de **91a** (N-Boc), **91b** (N-CBz) e **91c** (N-CO<sub>2</sub>Me). Resultados semelhantes foram encontrados no emprego do enolato de titânio de **82** como nucleófilo.

Produtos de acoplamento (**141-149a/141-149b**) foram obtidos na adição do sililoxidieno **115b** aos íons N-acilimínios de 5, 6 e 7 membros protegidos com os grupos Boc, CBz e CO<sub>2</sub>Me. O volume do grupo de proteção do íon N-acilimínio mostrou-se importante na diastereosseletividade da reação. A estereoseletividade relativa  $2R^*,1'R^*$  foi encontrada nos produtos de acoplamento majoritários.

## ABSTRACT

This work describes the stereochemical course of the addition of carbon nucleophiles to cyclic 7-membered N-acyliminium ions. Silylenolethers from aromatic ketones (**95a-d**), silylketeneacetal (**103a**), silylketenethioacetal (**103b-c**), boron and titanium enolates of both achiral (**81**) and chiral (**82**) N-propionyl-2-oxazolidinone, as well as silyloxydiene **114b**, were used as nucleophiles. Study involving the nucleophile **115b** was also extended to 5- and 6-membered N-acyliminium ions.

The addition of silylenolethers **95a-d** to the N-acyliminium ion from **91a** (N-Boc) provided coupling products (**96-99a/96-99b**) in good yields and varied selectivity, with the major products showing  $2R^*,1'S^*$  relative configuration. Low yield and selectivity was found when silylketeneacetal (**103a**) and silylketenethioacetals (**103b-c**) were used as nucleophiles. The relative stereochemistry of the major product derived from ester (**104a/104b**) was established as  $2R^*,1'R^*$ .

No reaction was observed in the addition of the boron enolate of N-propionyl-2-oxazolidinone **81** to the N-acyliminium ion from **91a** (N-Boc). Coupling products (**109-111a/109-111b**) were obtained, although in low yield and selectivity, when titanium enolate of **81** was added to N-acyliminium ions from **91a** (N-Boc), **91b** (N-CBz) and **91c** (N-CO<sub>2</sub>Me). Similar results were found in the addition of titanium enolate of **82** to N-acyliminium ions from **91a** (N-Boc) and **91c** (N-CO<sub>2</sub>Me).

Coupling products (**141-149a/141-149b**) were obtained through the addition of silyloxydiene **115b** to 5-, 6- and 7-membered N-acyliminium ions protected with Boc, CBz and CO<sub>2</sub>Me groups. The protecting group size showed to be relevant to the reaction diastereoselectivity, and  $2R^*,1'R^*$  relative stereochemistry was found for the major isomers.

## *Curriculum vitae*

**Maria da Conceição Ferreira de Oliveira**

### **1. Formação Acadêmica**

#### **1.1. Doutorado em Química: 2001**

Área de Concentração: Química Orgânica/Síntese Orgânica

Título: Adição de Nucleófilos de Carbono a Íons *N*-acilimínios Peridroazepínicos. Estudo Comparativo com Íons *N*-acilimínios Pirrolidínicos e Piperidínicos.

Orientador: Prof. Dr. Ronaldo Aloise Pilli

Instituição: Universidade Estadual de Campinas-UNICAMP  
Campinas-SP

#### **1.2. Mestrado em Química: 1996**

Área de Concentração: Química Orgânica/Produtos Naturais

Título: Contribuição ao Conhecimento Químico de Plantas do Nordeste do Brasil: *Bredemeyera brevifolia* Klotzsch e *Psidium spp.*

Orientador: Prof. Dr. Edilberto Rocha Silveira

Instituição: Universidade Federal do Ceará-UFC  
Fortaleza-CE

#### **1.3. Bacharelado em Química: 1992**

Instituição: Universidade Regional de Blumenau-FURB  
Blumenau-SC

### **2. Publicações:**

#### **2.1. Título: Diastereoselection of the Addition of Silyloxyfurans to 6- and 7-Membered *N*-Acyliminium Ions**

Autores: Maria da Conceição Ferreira de Oliveira, Leonardo Silva Santos and Ronaldo Aloise Pilli

Revista: *Tetrahedron Letters*, 2001 (no prelo)

- 2.2. **Título:** Recent Progress in the Chemistry of the *Stemona* Alkaloids - Reviewing the Literature published between 1975 and 1998  
**Autores:** Ronaldo Aloise Pilli and Maria da Conceição Ferreira de Oliveira  
**Revista:** *Natural Product Reports*, 2000, 17 (1), 117-127
- 2.3. **Título:** Fatty Acids and Pentaoxygenated Xanthenes from *Bredemeyera brevifolia* Klotzsch  
**Autores:** Maria da Conceição Ferreira de Oliveira and Edilberto Rocha Silveira  
**Revista:** *Phytochemistry*, 2000, 55, 847-851

### **3. Participação em Congressos e Simpósios**

- 3.1. Adição Nucleofílica de Sililoxifuranos a Íons N-acilimínio Cíclicos  
23<sup>a</sup> Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química-2000
- 3.2. The Intermolecular Addition of 2-OTBS-Silyloxyfuran to N-Acyltetrahydroazepinium Ions  
8<sup>th</sup> Brazilian Meeting on Organic Synthesis-1998
- 3.3. The Intermolecular Addition of Silylenoethers, Silylketeneacetals and Silylketenethioacetals to N-Boc-tetrahydroazepinium Ions  
8<sup>th</sup> Brazilian Meeting on Organic Synthesis-1998
- 3.4. Addition of Achiral and Chiral Titanium Enolates to Cyclic N-acyliminium Ions. The influence of the Carbamate Group on the Stereochemistry of the Reaction  
8<sup>th</sup> Brazilian Meeting on Organic Synthesis-1998

## ABREVIATURAS

- A<sup>1,3</sup>** – interação alílica do tipo 1,3
- Boc** – *terc*-butoxicarbonil
- Boc<sub>2</sub>O** – anidrido de *terc*-butoxicarbonil
- <sup>n</sup>Bu<sub>2</sub>BOTf** – trifluorometano sulfonato de dibutilborana
- CCD** – cromatografia em camada delgada
- CBz** - benziloxicarbonil
- CG** – cromatografia gasosa
- Cosy <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H** – correlação homonuclear de hidrogênio
- δ** - deslocamento químico
- DIPEA** – diisopropiletilamina
- DMAP** – 4-dimetilaminopiridina
- DMPU** – 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetraidro-2(1H)-pirimidinona
- DMSO** – dimetilsulfóxido
- EM** – espectrometria de massa
- EMAR** - espectro de massa de alta resolução
- HETCOR** - correlação heteronuclear
- HMPA** – hexametilfosforamida
- HPLC** – cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE)
- HSQC (<sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C)** - correlação heteronuclear
- IV** – infravermelho
- LDA** – diisopropilamideto de lítio
- M<sup>+</sup>** - pico ion molecular
- m/z** - razão massa/carga
- NOE** – Efeito Nuclear Overhauser
- RMN <sup>1</sup>H**– ressonância magnética nuclear de hidrogênio
- RMN <sup>13</sup>C** – ressonância magnética nuclear de carbono-13
- TBS** – *terc*-butildimetilsilila
- TBSCI** – cloreto de *terc*-butildimetilsilila

**TBSOTf** – trifluorometano sulfonato de *tert*-butildimetilsilila

**THF** – tetraidrofurano

**TIPSOTf** – trifluorometano sulfonato de triisopropilsilila

**TMEDA** - tetrametiletilenodiamina

**TMSCl** – cloreto de trimetilsilila

**TMSOTf** – trifluorometano sulfonato detrimetilsilila

## SUMÁRIO

1.	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	1
1.1.	Íons N-acilimínios: Aspéctos Gerais.....	1
1.1.1.	Estrutura e Reatividade.....	5
1.2.	Adição de Nucleófilos de Carbono a Íons N-acilimínio Cíclicos.....	7
1.2.1	Adição Intramolecular.....	7
1.2.2	Adição Intermolecular.....	10
2.	<b>OBJETIVO</b> .....	17
3.	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	18
3.1.	Emprego de Sililenoléter, Sililcetenacetato e Sililcetenotioacetato como nucleófilos.....	22
3.1.1.	Sililenoléteres.....	22
3.1.2.	Sililcetenacetato e Sililcetenotioacetato.....	31
3.2.	Emprego de enolatos de boro e titânio de N-propil-2-oxazolidinona como nucleófilos.....	37
3.2.1.	Enolato de Boro.....	37
3.2.2.	Enolato de Titânio.....	39
3.3.	Emprego de 2-trialquilsiloxidieno como nucleófilo.....	50
3.3.1.	Determinação da barreira rotacional dos derivados 141a, 144a e 147a.....	71
3.4.	Estudos preliminares visando a síntese do núcleo <i>Estemona</i> tuberoestemospironina.....	75
3.4.1	Alcalóides <i>Estemona</i> .....	76
3.4.1.1	Aspéctos Gerais.....	76
3.4.1.2	Sínteses Totais.....	80
3.4.2	Estudos visando a síntese de 136a.....	84
4.	<b>CONCLUSÃO</b> .....	90
5.	<b>EXPERIMENTAL</b> .....	92
5.1.	Preparação dos reagentes.....	92
5.2.	Métodos cromatográficos.....	92
5.3.	Métodos espectrométricos.....	93

5.4.	Análise cristalográfica.....	93
5.5.	Pontos de fusão.....	93
5.6.	Nomenclatura dos produtos.....	94
5.7.	Preparação dos produtos.....	94
<b>ESPECTROS.....</b>		<b>124</b>

## 1. INTRODUÇÃO

Os compostos orgânicos nitrogenados (amino ácidos, alcalóides, aminas, purinas, etc) constituem um vasto e importante grupo de metabólitos de origem natural. Embora os amino ácidos sejam particularmente importantes por estarem envolvidos na biossíntese de praticamente todos os compostos orgânicos nitrogenados, os alcalóides representam a maior classe desses compostos, correspondendo cerca de 20% de todas as substâncias naturais isoladas.<sup>1, 2</sup> Normalmente isolados de plantas superiores, os alcalóides apresentam elevada atividade biológica e diversidade estrutural, incluindo desde estruturas simples como a da coniina (1) até estruturas mais complexas como a da estricnina (2)<sup>1</sup> (Figura 1), o que justifica o constante interesse pela síntese total dessa classe.

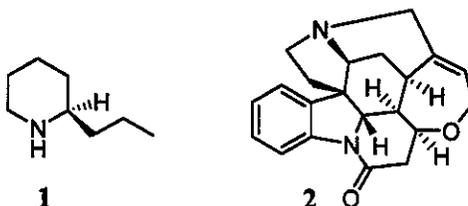


FIGURA 1

Dentre as várias metodologias empregadas na síntese de alcalóides, o emprego da química de íons N-acilimínios<sup>3</sup> é de particular interesse por tratar-se de uma poderosa ferramenta na formação de ligações C-C na posição  $\alpha$  ao átomo de nitrogênio.

### 1.1. Íons N-acilimínios: Aspectos Gerais

A presença do grupo acila ligado ao nitrogênio nos íons N-acilimínios (3) torna-os espécies mais eletrofílicas que os íons imínios correspondentes (4) e, como consequência, sofrem reações de condensação com uma maior variedade de nucleófilos (Figura 2).

<sup>1</sup> Harbone, J. B., *Phytochemical Methods*, Chapman and Hall, second edition, 1991, p.176.

<sup>2</sup> Simões, C. M. O. *et al.*, *Farmacognosia, da planta ao medicamento*, Editora da UFSC, 1999, p.641.

<sup>3</sup> Para completa revisão ver: a) Speckamp, W. N., Moolenaar, M. J., *Tetrahedron*, 2000, 56, 3817; b) Pilli, R. A., Russowsky, D., *Trends in Organic Chemistry*, 1997, 6, 101; c) Hiemstra, H., Speckamp, W. N., "Comprehensive Organic Synthesis", v.2, p 1047; d) Koning, H., Speckamp, W. N., "Stereo selective Synthesis", v.3, p.1953, Ed.: Helmchen, G., Hoffmann, R. W., Mulzer, J., Schaumann, E.; e) Speckamp, W. N, Hiemstra, H., *Tetrahedron*, 1985, 41, 4367.



FIGURA 2

O maior caráter eletrofílico de 3 em relação a 4 foi exemplificado através do estudo de RMN  $^{13}\text{C}$  dos sais de antimônio das espécies 5 e 6 (Figura 3). A presença do grupo carbamato em 5 torna o carbono eletrofílico mais deficiente de elétrons, registrando para esse um deslocamento químico na ordem de 6 ppm maior que o encontrado para 6.<sup>3e</sup>

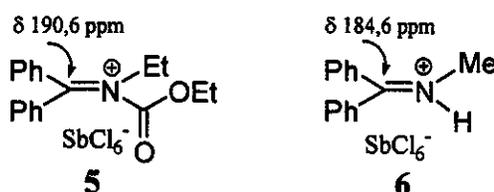
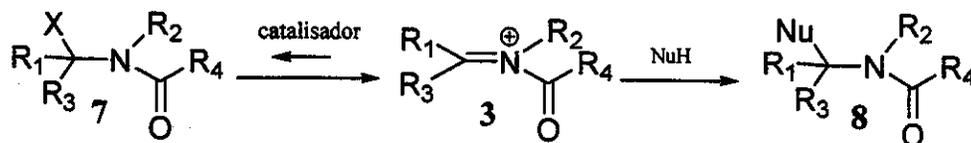


FIGURA 3

Por serem espécies extremamente reativas, os íons N-acylimínios são gerados *in situ*, de forma reversível, a partir do tratamento de 7 com um catalisador adequado (ácido de Lewis ou ácido de Brönsted). A natureza do grupo de saída X, do catalisador e também do solvente da reação tem influência direta na formação do íon N-acylimínio. Uma vez formado, este pode ser capturado por um nucleófilo presente no meio gerando, de forma irreversível, produtos de condensação (8) contendo uma nova ligação C-Nu na posição  $\alpha$  ao átomo de nitrogênio (Esquema 1).<sup>3d</sup>

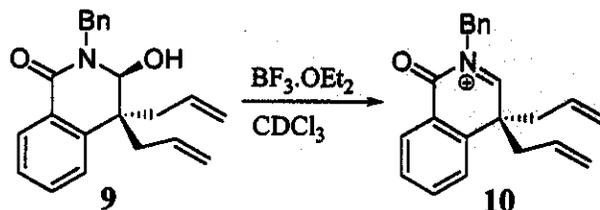


ESQUEMA 1

Apesar dos íons N-acylimínios serem espécies muito reativas, sua formação no meio reacional foi comprovada por estudos de RMN  $^{4,5a}$  e análise cristalográfica.<sup>5</sup>

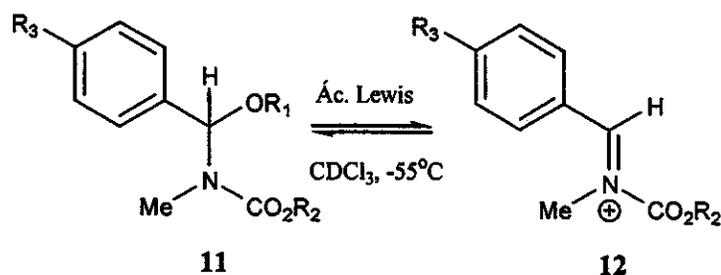
<sup>4</sup> a) Heaney, H., Taha, M. O., *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39, 3341; b) Yamamoto, Y, Nakada, T., Nemoto, H., *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, 114, 121.

O tratamento da carbinolamida bis(homoalilada) **9** com  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  levou à formação do intermediário **10**, suficientemente estável para ser detectado através da análise de RMN  $^{13}\text{C}$  (Esquema 2).<sup>4a</sup>



ESQUEMA 2

Em estudo similar, Yamamoto e colaboradores<sup>4b</sup> detectaram a formação de uma série de íons N-acilimínios (**12**) via RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , formados a partir do tratamento dos alcóxicarbamatos **11** com ácidos de Lewis variados (Esquema 3).

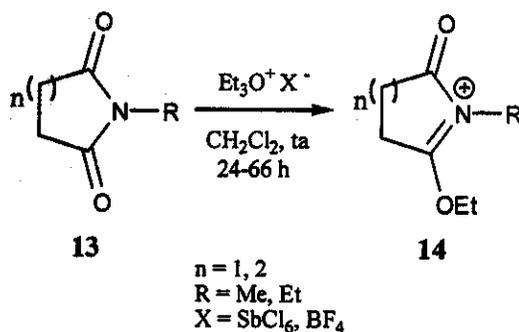


Ac. Lewis =  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ , TMSOTf,  $\text{Tf}_2\text{O}$

ESQUEMA 3

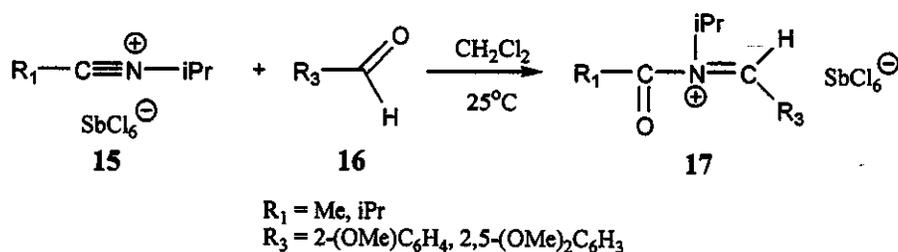
O tratamento das imidas cíclicas **13** com sais de oxônio levou ao isolamento de cristais dos íons N-acilimínios etoxilados **14**, os quais tiveram suas estruturas confirmadas através de análise cristalográfica, estudos de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  e IV (Esquema 4).<sup>5a</sup>

<sup>5</sup> a) Funke, W., Horning, K., Moller, M. H., Wurthwein, E., *Chem. Ber.*, 1993, 126, 2069; b) Jochims, J. C., Glocker, M. O., Hofmann, J., Fischer, H., *Tetrahedron*, 1991, 47, 205.



ESQUEMA 4

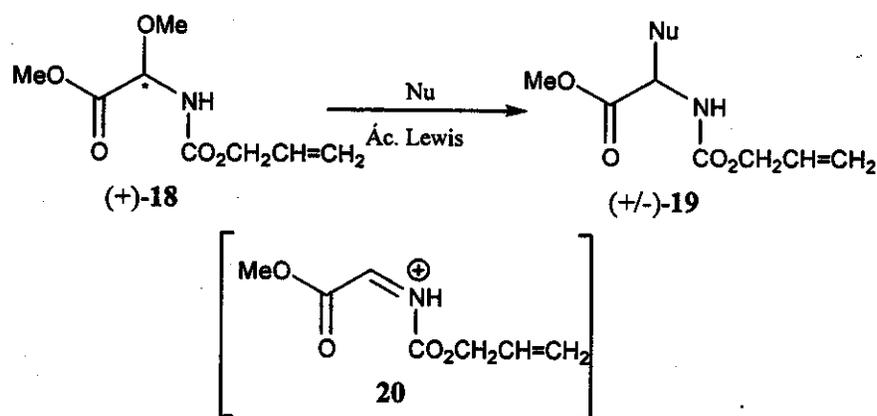
Os íons N-acilimínios derivados de 17, obtidos pelo tratamento de íons nitrílio 15 com os aldeídos aromáticos 16, foram estudados por Jochims e colaboradores<sup>5b</sup> através de análise cristalográfica (Esquema 5).



ESQUEMA 5

A formação de um íon N-acilimínio em reações de  $\alpha$ -amidoalquilações foi indiretamente comprovada por Roos e colaboradores<sup>6</sup> em estudos visando a síntese de  $\alpha$ -amino ácidos. Empregando-se o derivado  $\alpha$ -metoxiglicina opticamente ativo 18 como material de partida, este foi submetido a reações de condensação com diferentes nucleófilos e ácidos de Lewis (Esquema 6). Em todos os casos os produtos de acoplamento 19 foram obtidos na forma de racematos, indicando a participação do íon N-acilimínio 20 e um mecanismo reacional do tipo  $S_N1$ .

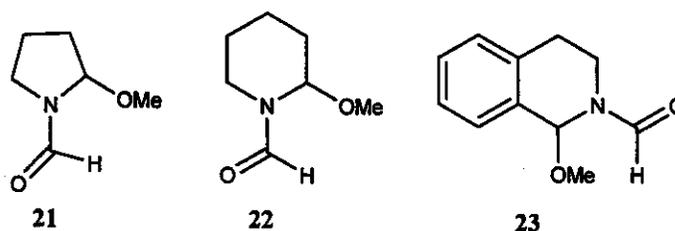
<sup>6</sup> Roos, E. C., Mooiweer, H. H., Hiemstra, H., Speckamp, W. N., *J. Org. Chem.*, 1992, 57, 6769.



ESQUEMA 6

### 1.1.1. Estrutura e Reatividade

A relação direta entre a estrutura do íon N-acilimínio e sua reatividade foi demonstrada por Malmberg e Nyberg<sup>7</sup> através da reação competitiva das metoxiamidas **21-23** (Figura 4) com 1,3,5-trimetoxibenzeno, catalisada por AlCl<sub>3</sub>. Nesse estudo, a maior reatividade foi encontrada para **23** uma vez que o íon N-acilimínio formado é estabilizado pelo anel aromático através de conjugação. Para **21** e **22**, os quais distinguem-se apenas pelo tamanho do anel, a maior reatividade foi verificada em **21** uma vez que a ligação dupla endocíclica formada é mais favorecida em anéis de 5 membros.



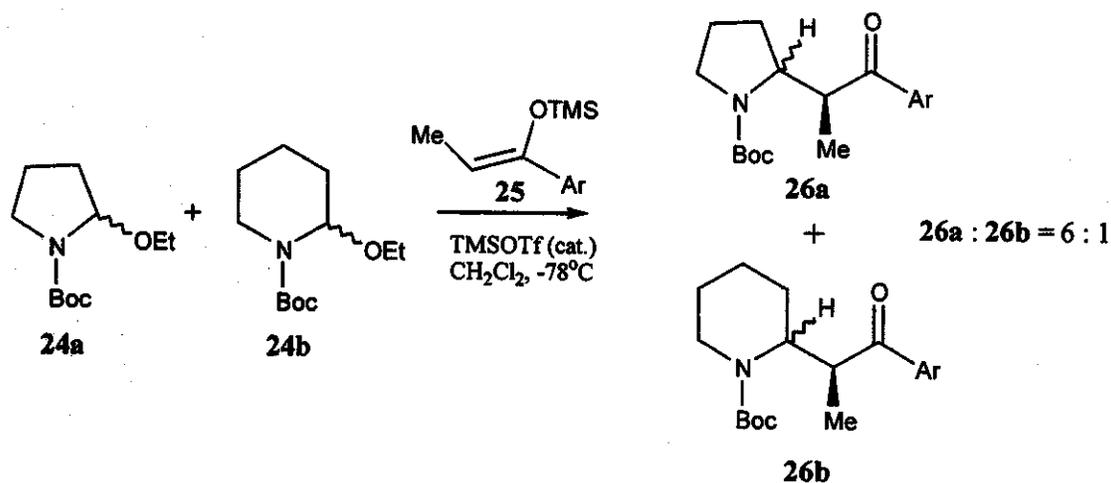
21 : 22 : 23 = 1,5 : 1 : 200

FIGURA 4

A maior reatividade dos íons N-acilimínios pirrolidínicos em relação aos seus análogos piperidínicos foi também verificada em nosso grupo através da reação competitiva entre os  $\alpha$ -alcoxicarbamatos **24a** e **24b** e o sililenoléter **25**, na presença de TMSOTf. Os produtos de

<sup>7</sup> Malmberg, M., Nyberg, K., *Acta Chem. Scand.*, 1981, B35, 411

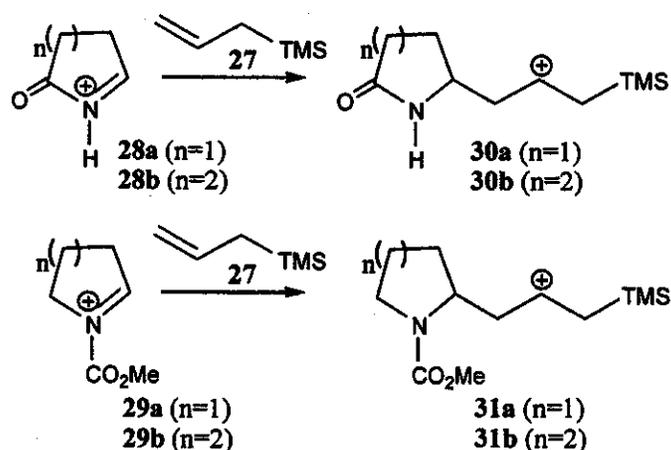
acoplamento **26a** e **26b** foram obtidos numa proporção de 6:1 em favor do derivado pirrolidínico (Esquema 7).<sup>8</sup>



Estudos em fase gasosa envolvendo a adição de aliltrimetilsilano (**27**) a íons N-acilimínios cíclicos de 5 e 6 membros, derivados de lactamas (**28**) e carbamatos (**29**), foram recentemente realizados em nosso grupo, em colaboração com o grupo do Prof. Marcos Eberlin-IQ/Unicamp (Esquema 8).<sup>9</sup> Os espectros de EM<sup>2</sup>, obtidos em aparelho pentaquadrupolo, apresentaram uma maior abundância dos picos referentes aos cátions **30a** e **31a**, revelando novamente uma maior reatividade para o íon N-acilimínio pirrolidínico em fase gasosa.

<sup>8</sup> Alves, C. F., Tese de Doutorado, 1998, Instituto de Química, Unicamp, Campinas-SP.

<sup>9</sup> a) D'Oca, M. G. M., Tese de Doutorado, 2000, Instituto de Química, Unicamp, Campinas-SP; b) D'Oca, M. G. M., Moraes, L. A. B., Pilli, R. A., Eberlin, M. N., *J. Org. Chem.*, 2001 (no prelo).



ESQUEMA 8

## 1.2. Adição de nucleófilos de carbono a íons N-acylimínios cíclicos

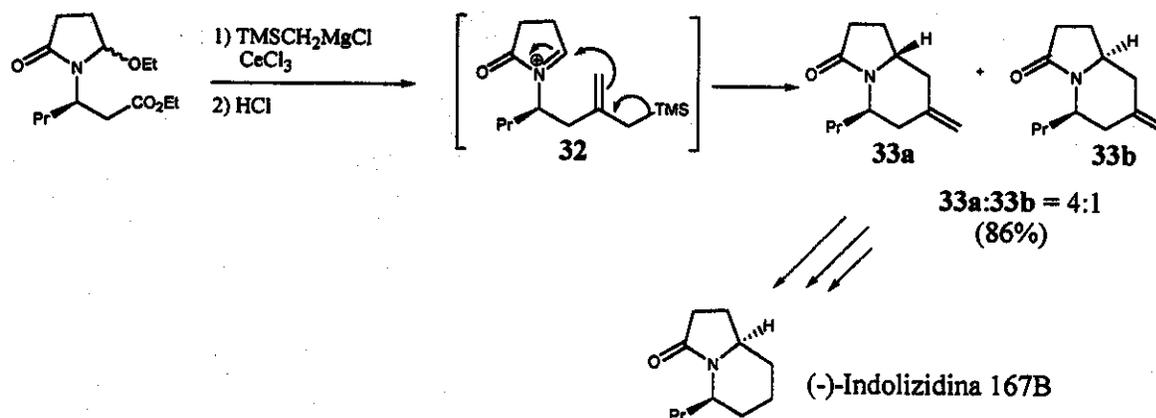
A adição intra- e intermolecular de nucleófilos de carbono a íons N-acylimínios cíclicos constitui uma valiosa metodologia na síntese de compostos orgânicos nitrogenados, com vários exemplos descritos na literatura.<sup>3</sup>

### 1.2.1. Adição Intramolecular

A versão intramolecular envolve reações de ciclização por meio da adição do sistema  $\pi$  de um nucleófilo ao íon N-acylimínio. Essa metodologia culminou na síntese parcial e total de vários heterocíclios de interesse biológico.<sup>3,10</sup>

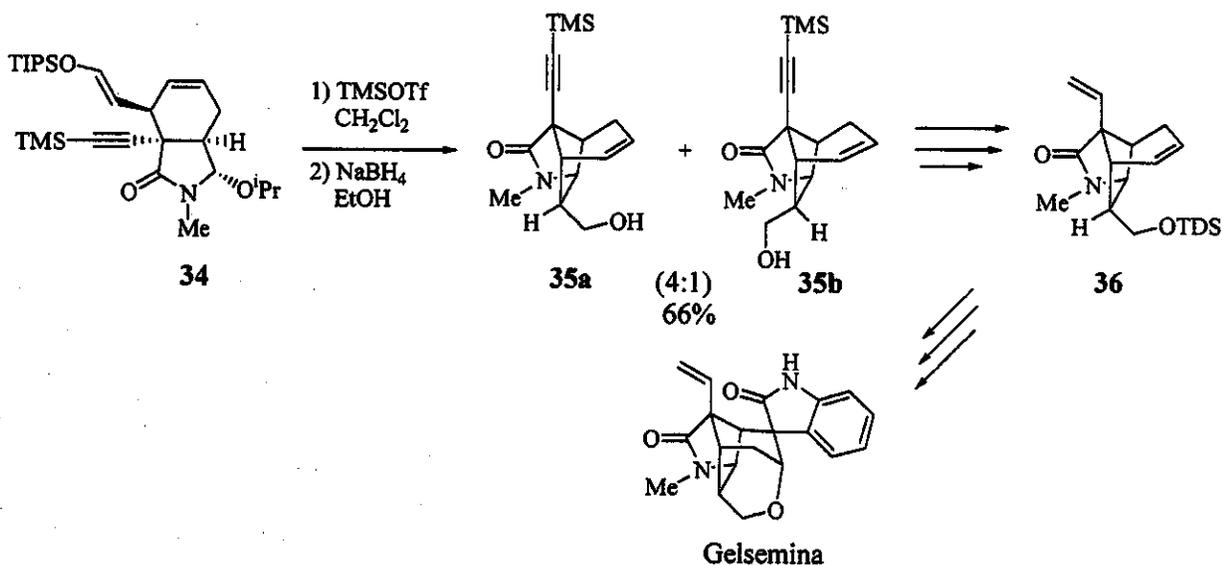
A síntese do alcalóide (-)-indolizidina 167B<sup>10a</sup> envolveu a ciclização intramolecular do íon N-acylimínio substituído por um alilsilano na cadeia lateral (32), o qual atuou como nucleófilo da reação (Esquema 9). Os bicíclios 33a e 33b foram obtidos em 86% de rendimento e numa proporção diastereoisomérica de 4:1 em favor de 33a. A seletividade da reação em favor do isômero 33a foi justificada através de um modelo de aproximação no qual o grupo propila deve adotar uma posição axial para minimizar possíveis interações do tipo A<sup>1,3</sup>.

<sup>10</sup> a) Chalard, P., Remuson, R., Gelas-Mialhe, Y., Gramain, J., Canet, I., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 1661; b) Dijkink, J., Cintrat, J., Speckamp, W. N., Hiemstra, H., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 5919; c) Karstens, W. F. J., Moolenaar, M. J., Rutjes, P. J. T., Grabowska, U., Speckamp, W. N., Hiemstra, H., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 8629; d) Sánchez, J. D., Ramos, M. T., Avendaño, C., *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 2745; e) Padwa, A., Waterson, A. G., *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 235.



ESQUEMA 9

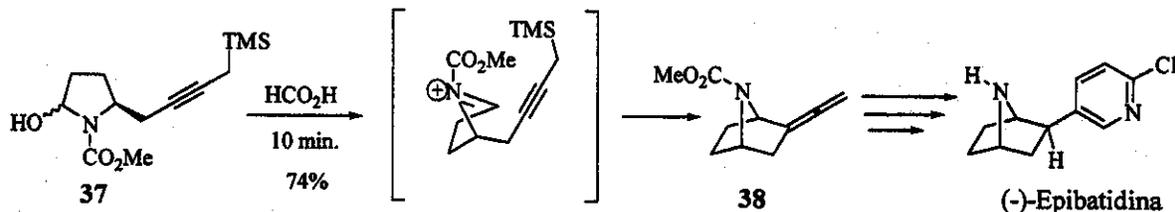
Na síntese do núcleo tricíclico **36**, intermediário avançado para a síntese do alcalóide oxindólico gelsemina, Dijkink e colaboradores<sup>10b</sup> empregaram a ciclização intramolecular de **34** via íon N-acilímínio. O tratamento de **34** com 1,5 equivalentes de TMSOTf levou à formação de uma mistura diastereoisomérica 4:1 de aldeídos, os quais foram imediatamente reduzidos com NaBH<sub>4</sub> para formar os álcoois **35a** e **35b** em 66% de rendimento, mantendo-se a mesma proporção inicial (Esquema 10).



ESQUEMA 10

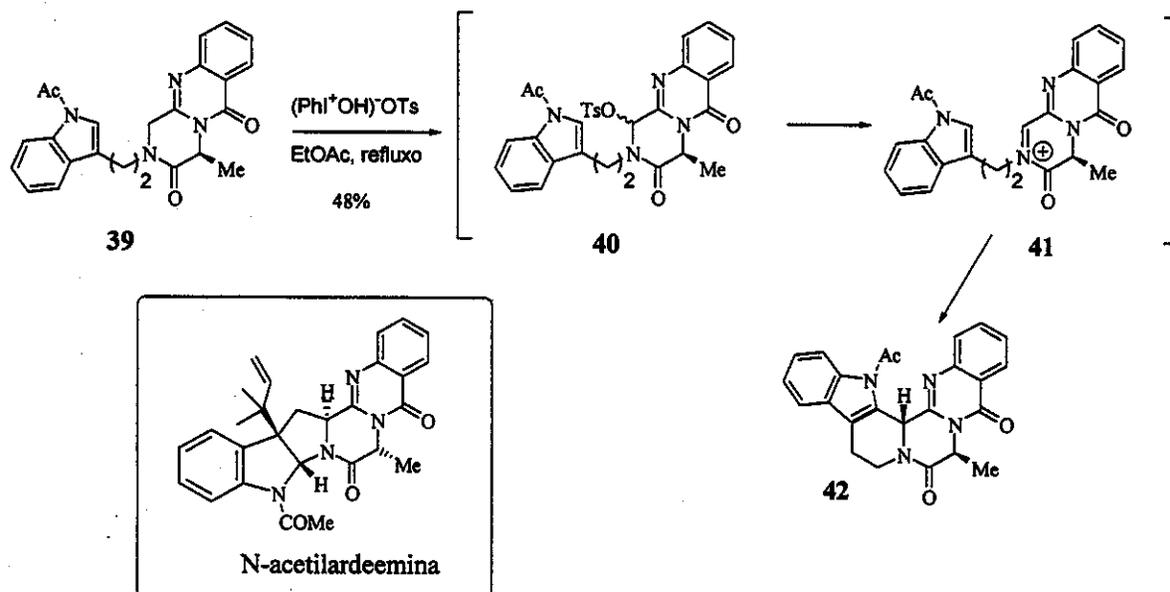
De maneira análoga, Kartens e colaboradores<sup>10c</sup> empregaram a ciclização intramolecular do hidroxicarbamato sililado **37** na síntese formal do alcalóide (-)-epibatidina, um potente analgésico e receptor nicotínico isolado da espécie de sapo *Epipedobates*

*tricolor* (Esquema 11). O biciclo alênico **38** foi obtido em 74% de rendimento a partir do tratamento de **37** com ácido fórmico. O emprego do grupo Boc em substituição ao grupo  $\text{CO}_2\text{Me}$  em **37** levou a uma diminuição do rendimento reacional.



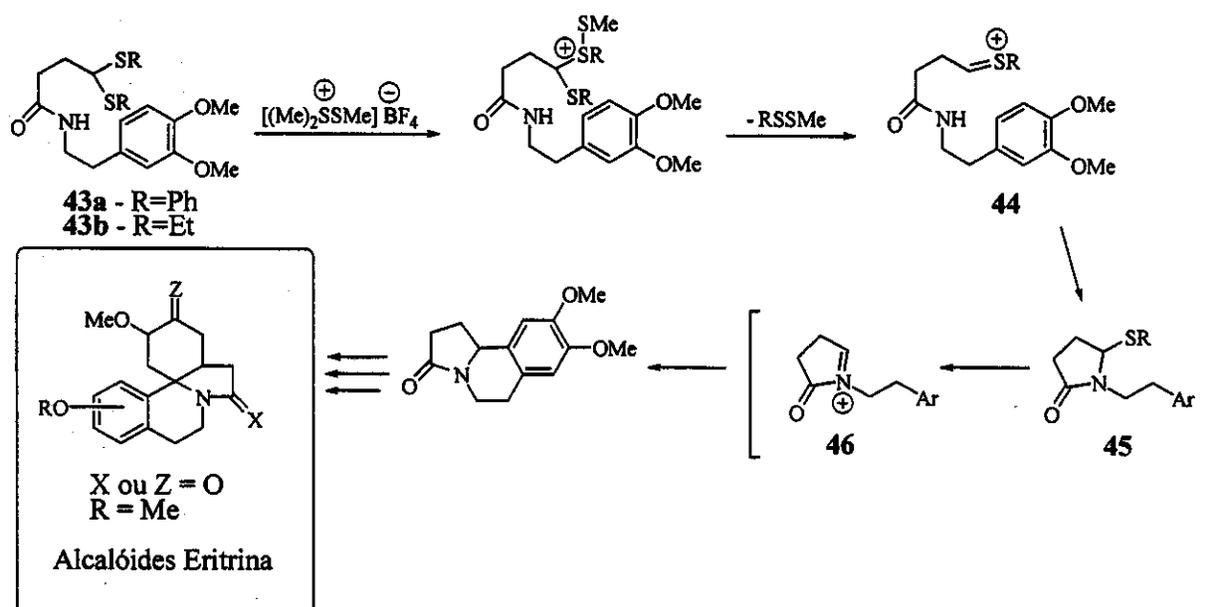
ESQUEMA 11

Sánchez e colaboradores<sup>10d</sup> aplicaram a química de íons N-acilimínios na síntese de **42**, um análogo do metabólito N-acetilardeemina, mais potente inibidor da resistência múltipla a drogas desenvolvida por células tumorais (Esquema 12). O tratamento de **39** com  $(\text{PhI}^+\text{OH})^-\text{OTs}$  forneceu diretamente o produto ciclizado **42** em 48% de rendimento, proveniente da adição intramolecular do grupo indólico ao íon N-acilimínio **41** formado a partir de **40**. A diastereosseletividade obtida na formação de **42** foi justificada pelo efeito do grupo metila direcionando a aproximação do nucleófilo pela face menos impedida do eletrófilo.



ESQUEMA 12

Recentemente, Padwa e Waterson<sup>10e</sup> descreveram a síntese de sistemas azapolicíclicos (47a e 47b) presentes nos alcalóides eritina, através do tratamento de alquiltiolactamas (43a e 43b) com DMTSF (tetrafluorborato de dimetil(metiltio)sulfônio) (Esquema 13). O processo envolve a formação de um íon tiónio (44), que é em seguida atacado pelo nitrogênio para formar uma lactama  $\alpha$ -alquiltio substituída (45). Na presença de DMTSF esta espécie gera um íon N-acilimínio (46), o qual sofre o ataque nucleofílico do sistema aromático para formar 47a e 47b em uma única etapa a partir de 43.



ESQUEMA 13

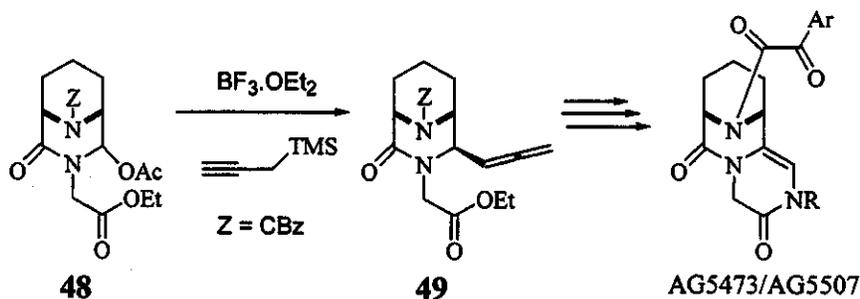
### 1.2.2. Adição Intermolecular

Empregando-se diferentes classes de nucleófilos de carbono, uma série de compostos orgânicos nitrogenados foram sintetizados através da adição intermolecular a íons N-acilimínio cíclicos.<sup>3,11</sup>

Na síntese das azamidas policíclicas AG5473 e AG5507, potentes imunossupressores, Guo e colaboradores<sup>11a</sup> empregaram a adição do propargiltrimetilsilano ao íon

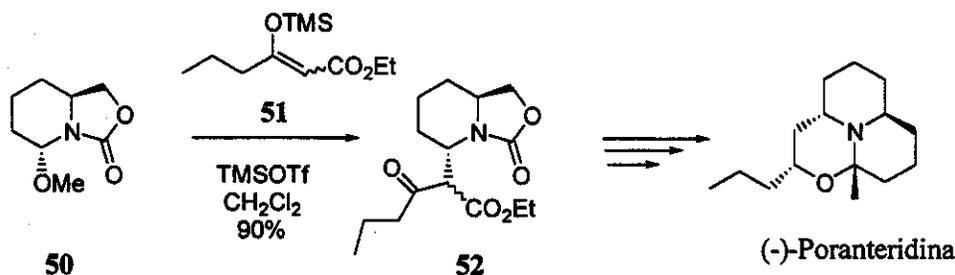
<sup>11</sup> a) Guo, C., Reich, S., Showalter, R., Villafranca, E., Dong, L., *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41, 5307; b) David, M., Dhimane, H., Vanucci-Bacqué, C., Lhomme, G., *J. Org. Chem.*, 1999, 64, 8402; c) Collado, I., Ezquerro, J., Mateo, A. I., Pedregal, C., Rubio, A., *J. Org. Chem.*, 1999, 64, 4304; d) Veerman, J. J. N., Rutjes, F. P. J. T., Maarseveen, J. H., Hiemstra, H., *Tetrah. Lett.*, 1999, 40, 6079; e) Godfrey, C. R. A., Simpkins, N. S., Walker, M. D., *Synlett*, 2000, 3, 388.

N-acilimínio formado a partir do tratamento da acetoxiamida **48** com  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ , levando à produção do aleno **49** (Esquema 14).



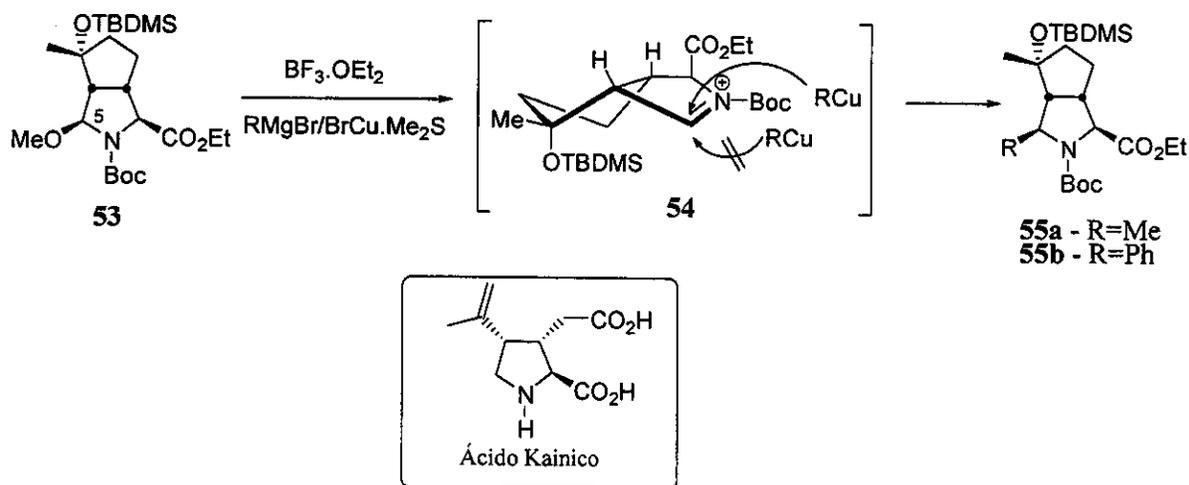
ESQUEMA 14

A síntese do alcalóide tricíclico (-)-poranteridina envolveu a adição do sililenoléter **51** ao íon N-acilimínio formado pelo tratamento do biciclo **50** com TMSOTf. O produto de acoplamento **52** foi obtido em excelente rendimento (90%) e com total controle da estereoquímica, formando exclusivamente a piperidina *trans* 2,6-disubstituída (Esquema 15).<sup>11b</sup>



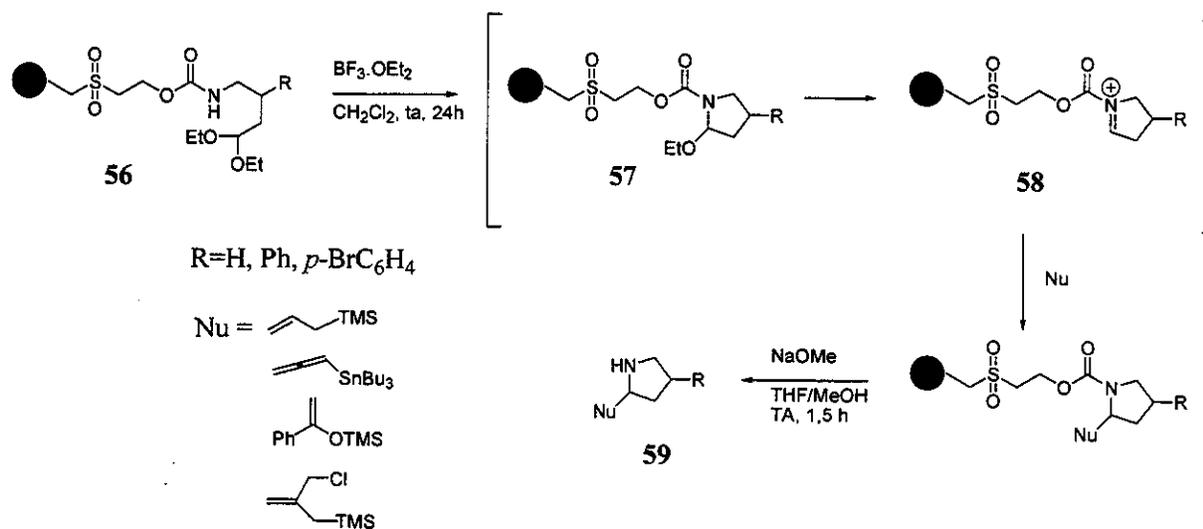
ESQUEMA 15

Na síntese de análogos do ácido Kainico, importante por sua potente atividade neuroexcitatória em receptores glutamatos, Collado e colaboradores<sup>11c</sup> fizeram uso da química de íons N-acilimínios através da adição de organocupratos ao intermediário **54** (Esquema 16). O tratamento do carbamato bicíclico **53** com  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  e na presença de  $\text{RCu} \cdot \text{MgBr}_2$  forneceu os produtos de adição **55a** e **55b** em excelentes rendimentos (92% e 88%, respectivamente, a partir do precursor de **53**, oxidado em C-5), como único diastereoisômero. Nesse caso, o controle estereoquímico da adição do nucleófilo foi direcionado pelo congestionamento estérico imposto pelo sistema bicíclico e pelo grupo OTBDMS.



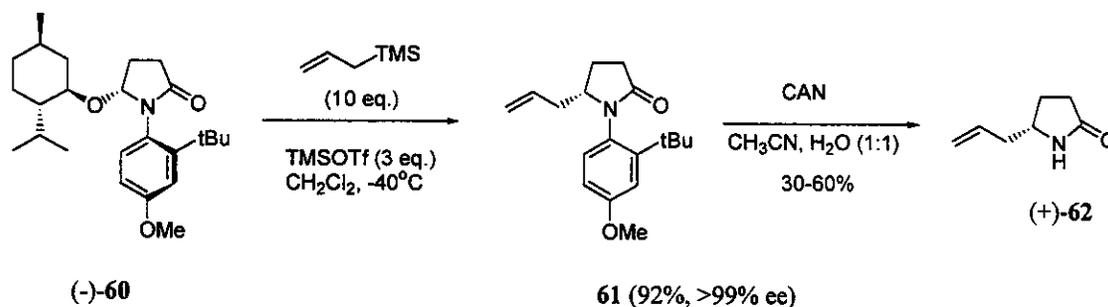
ESQUEMA 16

Recentemente, Veerman e colaboradores<sup>11d</sup> aplicaram a química de íons N-acilimínios em fase sólida na construção de pirrolidinas  $\alpha$ -substituídas (Esquema 17). A adição de  $\text{BF}_3.\text{OEt}_2$  ao amino-acetal **56**, ligado a uma resina de poliestireno, formou o N,O-acetal **57** e em seguida o íon N-acilimínio **58**. Este último foi capturado por diversos nucleófilos, levando à formação dos produtos **59** em rendimentos variados (36-98%), após liberação da resina. O emprego de **56** quiral levou à formação exclusiva de pirrolidinas *trans* 2,4-disubstituídas.



ESQUEMA 17

A síntese de lactamas quirais  $\alpha$ -substituídas empregando-se um eixo de simetria quiral C-N como elemento de controle estereoquímico foi recentemente relatado na literatura.<sup>11c</sup> O tratamento do atropoisômero **60** com TMSOTf e na presença de aliltrimetilsilano levou à formação do produto de adição **61** em 92% de rendimento e excesso enantiomérico (ee) >99% (Esquema 18). A lactama  $\alpha$ -alilada **62** foi obtida em 30-60% após a retirada do grupo arila do nitrogênio.

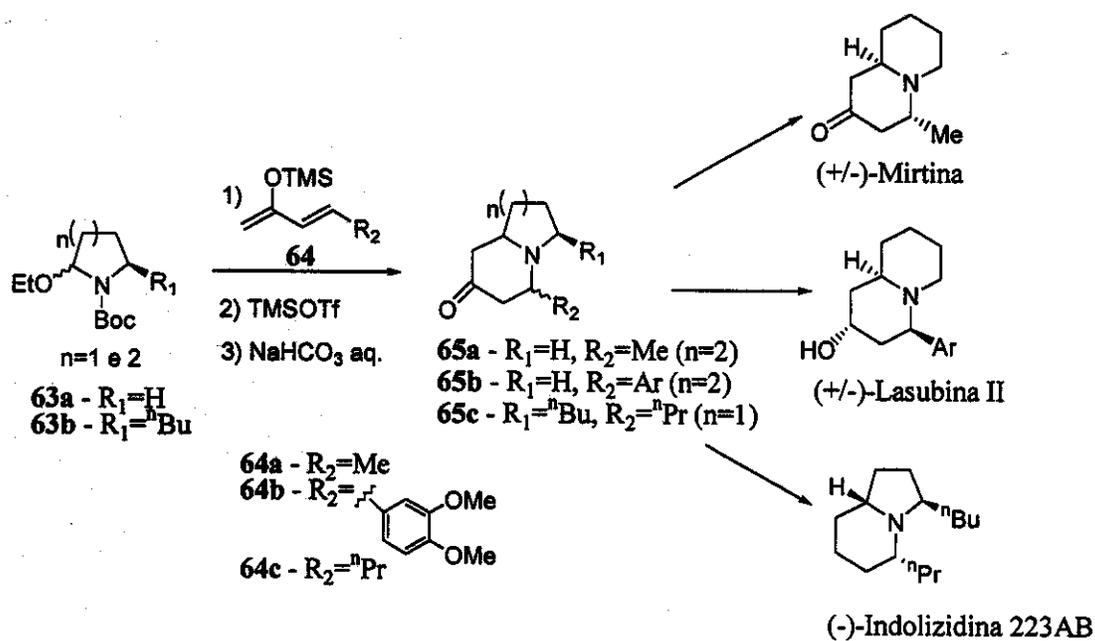


ESQUEMA 18

Nos últimos anos, a versão intermolecular da adição de nucleófilos de carbono a íons N-acilimínios vem sendo bastante explorada no nosso grupo de pesquisa, levando a síntese total de alguns alcalóides.<sup>12</sup>

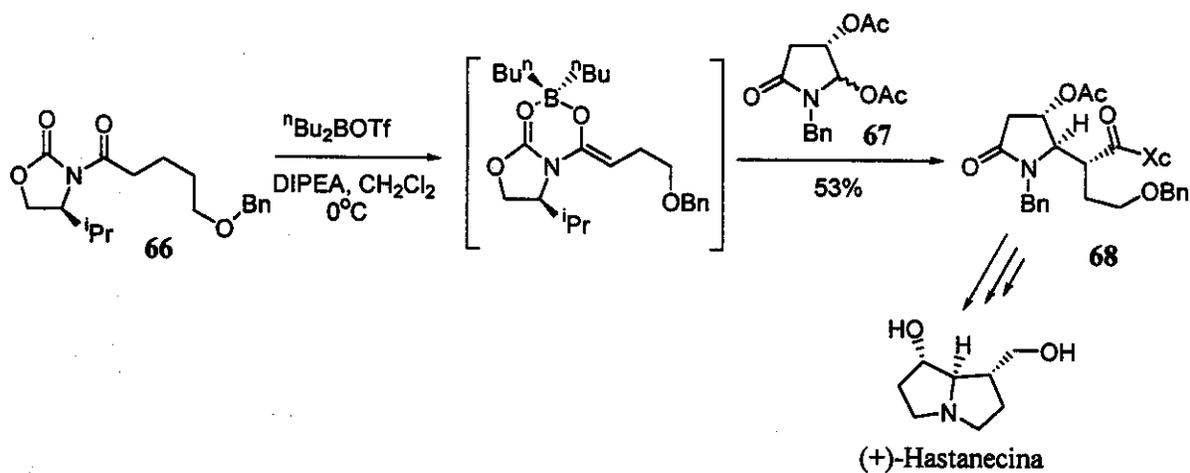
Os alcalóides quinolizidínicos (+/-)-Mirtina e (+/-)-Lasubina II, bem como o alcalóide indolizidínico (-)-Indolizidina 223AB foram sintetizados a partir da adição de 2-((trimetilsilil)oxi)-1,3-dienos **64a-c** aos íons N-acilimínios oriundos do tratamento de **63a** e **63b** com TMSOTf, seguido de adição conjugada (adição de Michael) em uma única etapa para formação dos bicíclios **65a-c** (Esquema 19).<sup>12a, 12b</sup>

<sup>12</sup> a) Pilli, R. A., Dias, L. C., Maldaner, A. O., *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 2729; b) Pilli, R. A., Dias, L. C., Maldaner, A. O., *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 717; c) Pilli, R. A., Russowsky, D., *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 3187; d) Boeckmann, M. A., Tese de Doutorado (em andamento), Instituto de Química, Unicamp, Campinas-SP.



ESQUEMA 19

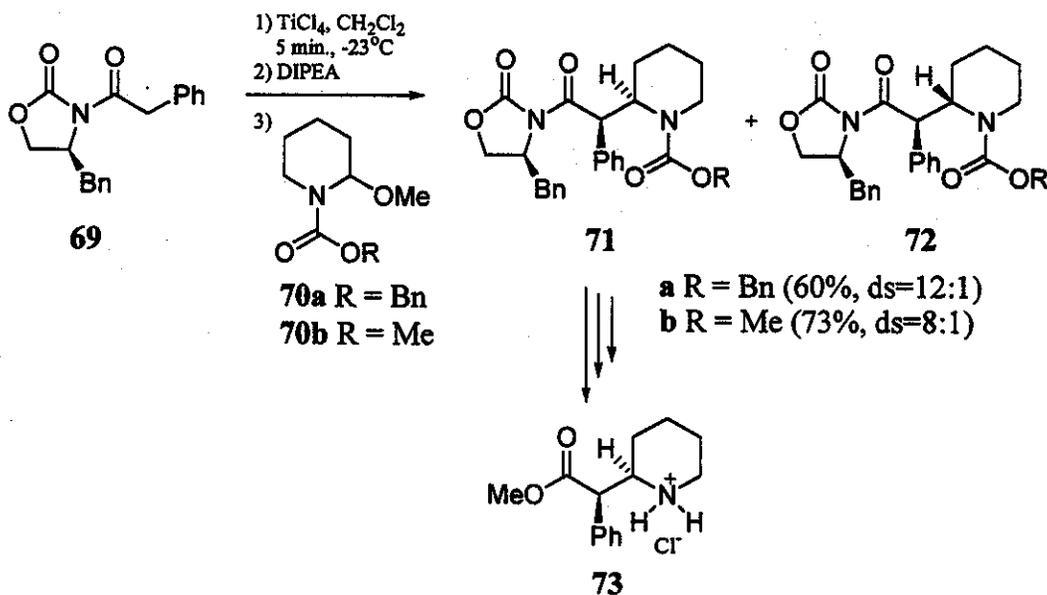
Posteriormente, o alcalóide pirrolizidínico (+)-Hastanecina foi preparado pela adição do enolato de boro da oxazolidinona quiral **66** ao íon N-acilimínio quiral proveniente de **67**. O produto de acoplamento **68** foi obtido em 53%, como único isômero (Esquema 20).<sup>12c</sup>



ESQUEMA 20

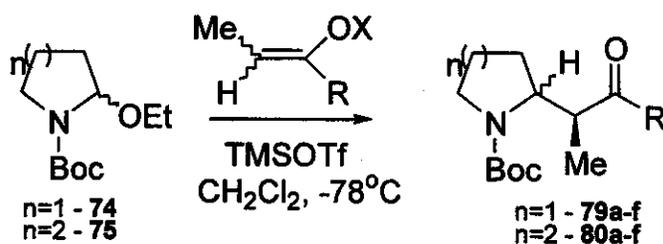
Metilfenidato, um psicoestimulante, foi recentemente sintetizado<sup>12d</sup> na forma de seu cloridrato (**73**), envolvendo a adição do enolato de titânio da oxazolidinona quiral **69** aos íons N-acilimínios derivados de **70a** e **70b** (Esquema 21). Os produtos de acoplamento **71a/71b** e

**72a/72b** foram obtidos em bons rendimentos e diastereosseletividade em favor de **71a/71b**.



ESQUEMA 21

Estudos de adição de nucleófilos de carbono aos íons N-acilimínios cíclicos de 5 e 6 membros realizados em nosso laboratório, revelaram que a adição de sililenoléteres (**76**), obtidos a partir de cetonas aromáticas, sililcetenacetals (**77**) e sililcetenotioacetals (**78**) a íons N-acilimínios derivados da pirrolidina (**74**) e piperidina (**75**) levaram a produtos de condensação (**79** e **80**) em bons rendimentos (50-75%) e variada seletividade (Esquema 22).<sup>8</sup>



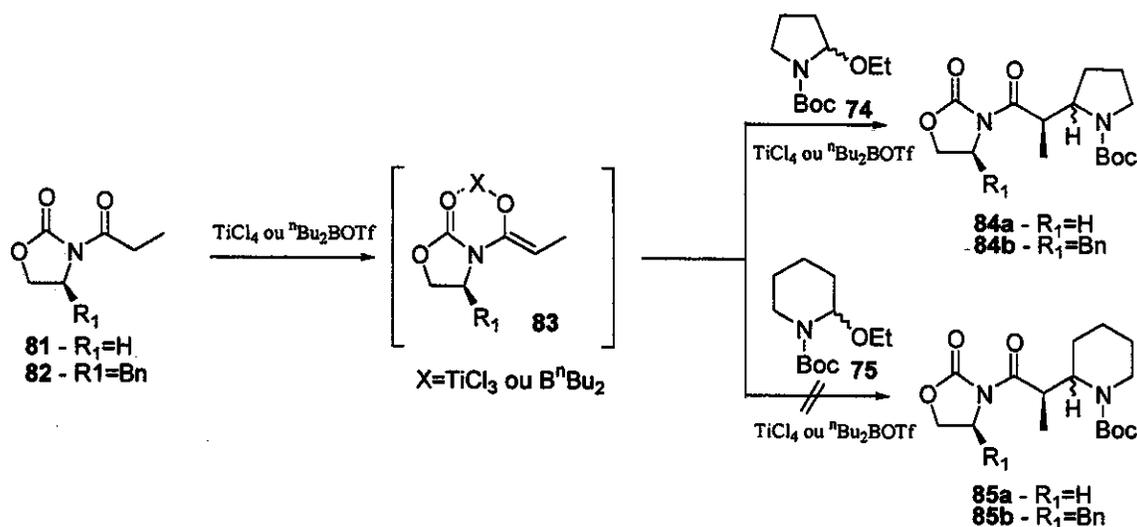
Sililenoléteres (**76**) - X=TMS, R=Ph (a), pCl-Ph (b), pF-Ph (c)

Sililcetenocetal (**77**) - X=TBS, R=O<sup>t</sup>Bu (d)

Sililcetenotioacetal (**78**) - X=TBS, R=SPh (e), S<sup>t</sup>Bu (f)

ESQUEMA 22

Visando uma possível aplicação sintética dos produtos de acoplamento na preparação de alcalóides pirrolizidínicos e indolizidínicos, foi ainda investigada a adição de um nucleófilo (aquiral e quiral) derivado da oxazolidinona de Evans aos íons N-acilimínios de 5 e 6 membros (Esquema 23).<sup>13</sup> O emprego de enolatos de boro e de titânio da oxazolidinona propionilada quiral e aquiral (**83**) forneceu produtos de acoplamento em bons rendimentos e elevada diastereosseletividade nas reações de condensação com o íon N-acilimínio derivado da N-Boc-pirrolidina (**84**). Por outro lado, não foi observada reação quando o derivado piperidínico correspondente (**75**) foi empregado, mesmo quando realizada a temperatura mais elevada. As configurações absoluta e relativa dos produtos formados foram determinadas como 2*S*, 1'*S*.



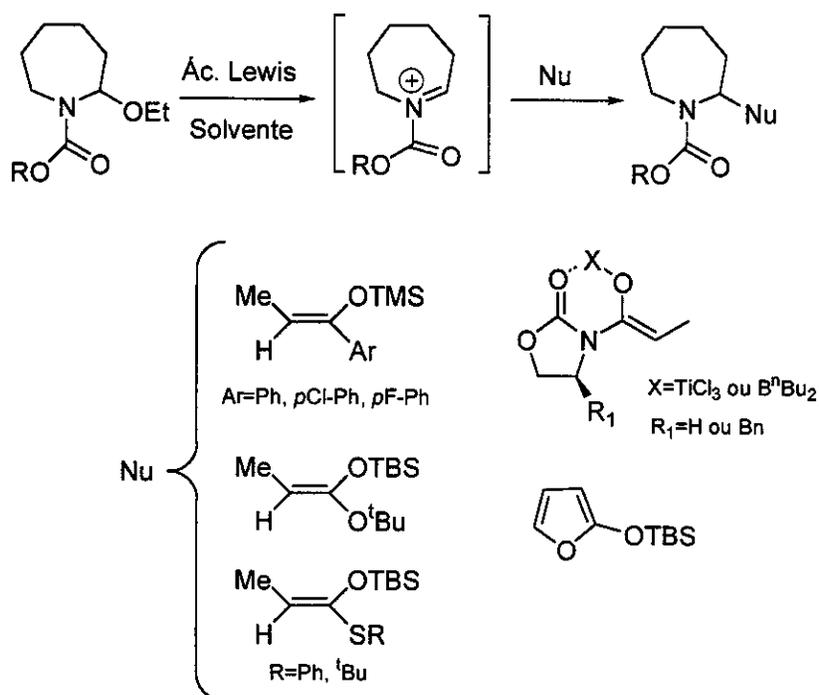
ESQUEMA 23

A partir dos resultados obtidos do estudo da adição intermolecular de nucleófilos de carbono a íons N-acilimínio de 5 e 6 membros, resolveu-se dar continuidade ao estudo envolvendo a adição desses nucleófilos a íons N-acilimínios de 7 membros, com o objetivo de verificar a influência do tamanho do anel do íon N-acilimínio na diastereosseletividade das reações e buscar subsídios para a proposição de um modelo de estado de transição atuante na formação dos produtos de acoplamento.

<sup>13</sup> Pilli, R.A.; Alves, C.F.; Bockelmann, M.A.; Mascarenhas, Y.P.; Nery, J.G.; Vencato, I., *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40, 2891.

## 2. OBJETIVO

Este trabalho tem como objetivo investigar o curso estereoquímico da adição de nucleófilos de carbono pró-quirais ao íon N-acilimínio cíclico peridroazepínico, empregando-se os mesmos nucleófilos (sililenoléteres, sililcetenacetals, sililcetenotioacetals e enolatos de boro e titânio da N-propiloxazolidinona) envolvidos no estudo com os análogos de 5 e 6 membros, além do 2-(*terc*-butildimetilsililoxi)furano (Esquema 24). Os resultados obtidos permitirão verificar a influência do tamanho do anel do íon N-acilimínio na diastereosseletividade da reação e especular sobre os possíveis modelos de aproximação envolvidos na formação dos produtos de acoplamento.



ESQUEMA 24

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

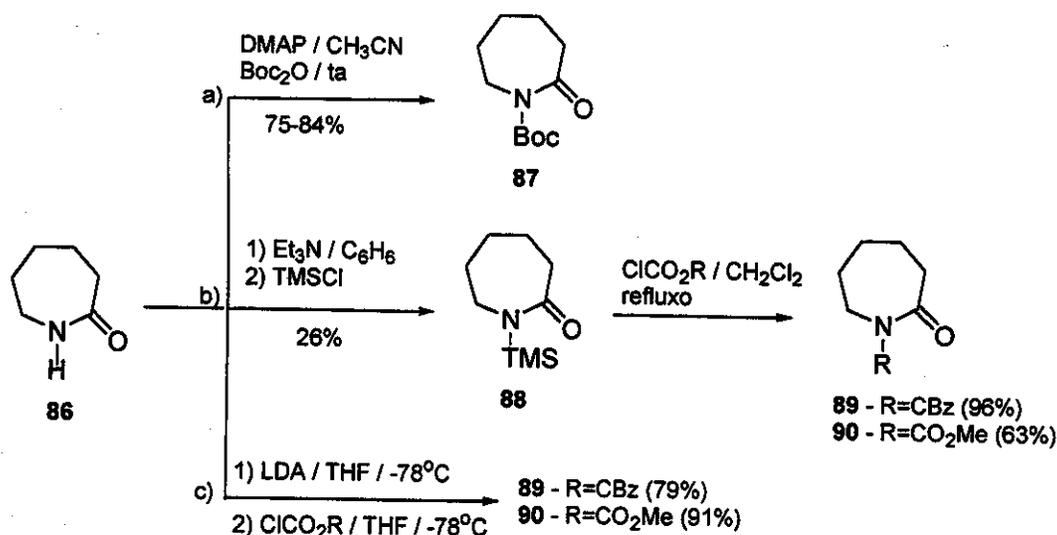
Os alcóxicarbamatos de 7 membros utilizados nesse estudo como precursores dos íons N-acilimínios foram preparados a partir da  $\epsilon$ -caprolactama (**86**) conforme representado nos Esquemas 25 e 26, seguindo procedimentos descritos na literatura.<sup>14</sup>

A primeira etapa do trabalho consistiu na reação de proteção da  $\epsilon$ -caprolactama (**86**) com Boc<sub>2</sub>O para gerar o 2-oxo-1-azepanocarboxilato de *tert*-butila (**87**). A introdução do grupo Boc na  $\epsilon$ -caprolactama seguiu o método já adotado pelo grupo<sup>8</sup> na proteção da  $\delta$ -valerolactama e da  $\gamma$ -butirolactama, o qual utiliza diisopropilamideto de lítio (LDA) em THF, a -78 °C. No entanto, a reação levou à formação de diversos produtos, dos quais só foi possível isolar e caracterizar o produto de abertura do anel peridroazepínico (2% de rendimento) pela diisopropilamina e dupla proteção do átomo de nitrogênio com o grupo Boc. A abertura do anel da  $\epsilon$ -caprolactama pelo ataque nucleofílico da diisopropilamina ao carbono carbonílico já havia sido observado por Hagen.<sup>15</sup>

Esse resultado negativo nos levou a tentar usar hidreto de sódio como base em substituição ao LDA. Embora a reação tenha levado à formação do produto desejado **87**, o baixo rendimento obtido (56%) nos motivou a tentar o método de proteção da  $\epsilon$ -caprolactama (**86**) com Boc<sub>2</sub>O descrito por Moody e Taylor<sup>14b</sup>, o qual emprega dimetilaminopiridina (DMAP) como catalisador e acetonitrila como solvente. Nesse caso a reação levou à formação do produto desejado com rendimentos que variaram entre 75-84% (Esquema 25a).

<sup>14</sup>a) Rigo, B., Lespagnol, C., Pauly, M., *J. Heterocyclic Chem.*, 1988, 25, 59; b) Moody, C. J., Taylor, R. J., *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, 1989, 721; c) Speckamp, W. N., Hubert, J. C., Wunberg, J. B. P. A., *Tetrahedron*, 1975, 31, 1437; d) Nagasaka, T., Tamano, H., Hamaguchi, F., *Heterocycles*, 1986, 24, 1231; e) Fisher, M. J., Overman, L. E., *J. Org. Chem.*, 1990, 55, 1447; f) Keul, H., Vahlenkamp, T., Hocker, H., *Eur. Polym. J.*, 1992, 28, 611; g) Rothe, M., Tóth, T., *Chem. Berich.*, 1966, 99, 3820.

<sup>15</sup>Hagen, T. J., *Synlett*, 1990, 63.



ESQUEMA 25

A caracterização estrutural de **87** baseou-se nas análises dos seus espectros de RMN <sup>13</sup>C e <sup>1</sup>H e espectro na região do I.V. O espectro de RMN <sup>13</sup>C apresentou nove sinais, dos quais um foi associado a carbono metílico (CH<sub>3</sub>), cinco associados a carbonos metilênicos (CH<sub>2</sub>) e três associados a carbonos não hidrogenados (C). O espectro de RMN <sup>1</sup>H apresentou três sinais não resolvidos, associados aos dez átomos de hidrogênio do anel e um sinal simples associado aos nove átomos de hidrogênio das três metila do Boc. O espectro de infravermelho (I.V.) mostrou, dentre outras, duas absorções (1767 e 1712 cm<sup>-1</sup>) associadas às duas carbonilas presentes em **87**.

Para a formação dos carbamatos **89** e **90**, protegidos com os grupos benziloxicarbonil (CBz) e metoxicarbonil (CO<sub>2</sub>Me), respectivamente, resolveu-se empregar a metodologia descrita por Keul e colaboradores<sup>14f</sup>, a qual emprega o derivado siliado **88** como material de partida. O intermediário **88** foi obtido em 26% de rendimento seguindo o procedimento descrito na literatura (Esquema 4b).<sup>14g</sup> Tratamento de **88** com os respectivos agentes acilantes levou a formação dos produtos desejados em bons rendimentos (Esquema 25b).

Uma vez que o intermediário **88** era facilmente hidrolisado, justificando o baixo rendimento na sua obtenção, e sua preparação era bastante laboriosa, resolveu-se tentar obter os produtos **89** e **90** a partir de **86** empregando-se LDA como base. Ao contrário do que havia sido observado na formação de **87**, o emprego dessa metodologia levou à formação dos produtos desejados em bons rendimentos (**89**, 79% e **90**, 91%) e em uma única etapa

(Esquema 25c). A confirmação da formação de **89** e **90** se deu pela análise dos seus espectros de IV, massa e RMN  $^{13}\text{C}$  e  $^1\text{H}$ .

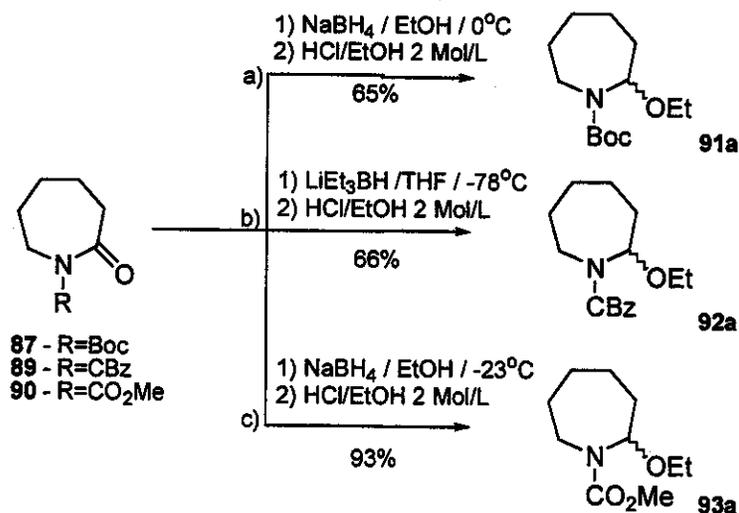
O espectro na região do IV de **89** apresentou, dentre outras, as bandas em 1770 e 1712  $\text{cm}^{-1}$  associadas às duas carbonilas presentes na estrutura. Seu espectro de massa registrou o pico íon molecular com razão massa/carga igual a 247 daltons. O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de **89** mostrou 12 sinais relacionados a seis carbonos metilênicos ( $\text{CH}_2$ ), três carbonos metínicos ( $\text{CH}$ ), atribuídos aos cinco carbonos hidrogenados do anel aromático, e três carbonos não hidrogenados ( $\text{C}$ ), dois dos quais situados na região de carbonilas. No espectro de RMN  $^1\text{H}$  foi possível observar o sinal simples em  $\delta$  5,28 ppm e o multipeto em  $\delta$  7,31-7,45 ppm indicativos da presença do grupo benziloxi.

O espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **90** mostrou um sinal simples largo em  $\delta$  1,70 ppm (6H) relacionado aos hidrogênios do anel peridrozepínico, um multipeto largo em  $\delta$  2,62-2,65 ppm (2H) atribuído aos dois hidrogênios do anel  $\alpha$  a carbonila e um sinal simples em  $\delta$  3,81 ppm (5H) relacionado aos hidrogênios metoxílicos e aos hidrogênios  $\alpha$  ao nitrogênio. O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de **90** registrou 8 sinais relacionados a cinco carbonos metilênicos ( $\text{CH}_2$ ), um carbono metílico ( $\text{CH}_3$ ) e dois carbonos não hidrogenados ( $\text{C}$ ) situados na região de carbonilas. O espectro na região do IV apresentou as bandas em 1772 e 1718  $\text{cm}^{-1}$  associadas as duas carbonilas presentes na molécula. O espectro de massa de **90** apresentou o pico íon molecular com  $m/z=171$  daltons.

Os etoxicarbamatos **91-93** foram obtidos a partir da redução dos respectivos carbamatos, seguido de etoxilação com  $\text{HCl}/\text{EtOH}$  (Esquema 5). O tratamento de **87** com  $\text{NaBH}_4$  em etanol a  $0^\circ\text{C}$ , seguido de etoxilação levou à formação de **91** em 65% de rendimento (Esquema 5a).<sup>14c-d</sup> No entanto, o emprego dessa mesma metodologia para formação de **92** a partir de **89** não levou à formação do produto desejado, levando à formação de subprodutos quando a reação foi realizada a  $0^\circ\text{C}$  e à recuperação total do material de partida quando realizada a  $-23^\circ\text{C}$ . Estes resultados nos levaram a tentar a redução de **89** pelo emprego de  $\text{LiBEt}_3\text{H}$  (Superidreto®) descrito na literatura.<sup>14e</sup> Neste caso, o produto desejado foi obtido em 66% de rendimento (Esquema 26b).

O tratamento de **90** com  $\text{NaBH}_4$ , seguindo o mesmo procedimento empregado na formação de **91**, levou à formação de **93** em 49% de rendimento quando a reação foi realizada a  $0^\circ\text{C}$ , aumentando-se o rendimento reacional para 93% pelo abaixamento da temperatura

para  $-23^{\circ}\text{C}$  (Esquema 26c).



ESQUEMA 26

Apesar do espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **91a** mostrar-se de difícil análise devido a presença do grupo Boc, o qual resulta na presença de rotâmeros, foi possível confirmar a presença do grupamento etoxila ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ) na molécula através do tripleto em  $\delta$  1,06 ppm referente aos prótons metílicos. O quarteto referente aos prótons metilênicos encontra-se embutido no multipletto em  $\delta$  3,20-3,70 ppm. A influência do grupo Boc na formação de rotâmeros foi claramente verificada no espectro de RMN  $^1\text{H}$  obtido a temperatura ambiente, através da presença de dois duplos dubletos (proporção de 2:1) na região de  $\delta$  5,00-5,50 ppm, associados a cada um dos átomos de hidrogênios presentes no C-2 (etoxilado) dos dois rotâmeros. Seu espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ , apesar de também revelar a presença de rotâmeros através de alguns sinais duplicados, registrou onze sinais principais, sendo dois metílicos ( $\text{CH}_3$ ), seis metilênicos ( $\text{CH}_2$ ), um metínico ( $\text{CH}$ ) e dois não hidrogenados ( $\text{C}$ ). O espectro na região do infravermelho de **91a** apresentou apenas uma absorção carbonílica ( $1699 \text{ cm}^{-1}$ ), confirmando a redução da carbonila endocíclica em **87**.

O espectro na região do IV de **92a** apresentou, dentre outras, uma banda em  $1699 \text{ cm}^{-1}$  associada a presença da carbonila do grupo CBz. Embora os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  de **92a** apresentassem vários sinais devido a presença de rotâmeros, foi possível observar no espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  a presença de quatorze sinais principais associados a um carbono metílico ( $\text{CH}_3$ ), sete carbonos metilênicos ( $\text{CH}_2$ ), quatro carbonos metínicos ( $\text{CH}$ ) e dois

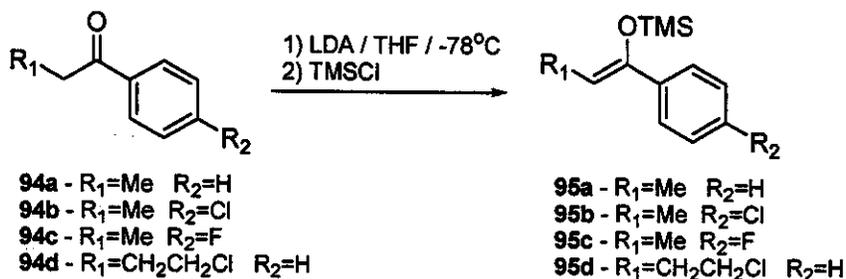
carbonos não hidrogenados (C).

A confirmação da formação de **93a** se deu através da análise do seu espectro na região do IV, o qual apresentou uma banda em  $1705\text{ cm}^{-1}$  referente a presença de somente uma carbonila na molécula. O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de **93a** apresentou dez sinais principais, sendo referentes a dois carbonos metílicos ( $\text{CH}_3$ ), seis carbonos metilênicos ( $\text{CH}_2$ ), um carbono metínico ( $\text{CH}$ ) e um carbonos não hidrogenados (C). Da mesma forma que para os compostos **91a** e **92a**, o espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **93a** mostrou-se difícil de ser analisado devido a presença de rotâmeros.

### 3.1 Emprego de sililenoléter, silicetenoacetal e silicetenotioacetal como nucleófilos

#### 3.1.1 Sililenoléteres

As reações de preparação dos (Z)-sililenoléteres **95a**, **95b** e **95d** seguiram o procedimento descrito na literatura<sup>16</sup>, onde são empregados LDA em THF seco a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  para geração do enolato de lítio de geometria Z, seguido de captura com cloreto de trimetilsilila (TMSCl) (Esquema 27). O sililenoléter **95c** encontrava-se disponível no grupo, dispensando sua preparação. Inicialmente tentou-se purificar os sililenoléteres obtidos através de fracionamento cromatográfico em gel de sílica e posteriormente em alumina, mas em todos os casos houve decomposição dos produtos com recuperação da cetona correspondente. Com isso, os produtos **95a-d** foram empregados nas reação de acoplamento seguintes sem prévia purificação. Embora não tenham sido purificados e suas geometrias analisadas, a formação exclusiva dos sililenoléteres de geometria Z já havia sido anteriormente confirmada no grupo.<sup>8</sup>



ESQUEMA 27

<sup>16</sup> Heathcock, C. H., Davidsen, S. K., Hug, K. T., Flippin, L. A., *J. Org. Chem.* 1986, 51, 3027.

A formação exclusiva de sililenoléteres de geometria *Z* a partir de cetonas aromáticas pode ser justificada através dos modelos de estado de transição **I** e **II** propostos por Ireland<sup>17a</sup> para a formação estereosseletiva de enolatos de lítio pelo tratamento de cetonas aromáticas com amidetos de lítio (Figura 5). A presença do anel aromático na molécula desestabiliza o estado de transição **I** uma vez que gera uma interação estérica desfavorável com o grupo metila. No modelo **II** esta interação é minimizada justificando a formação exclusiva do produto de geometria *Z*. Os descritores estereoquímicos *E* e *Z* dos enolatos de lítio e dos sililenoléteres (e também sililcetenacetais e sililcetenotioacetais) foram atribuídos de acordo com a regra de prioridade de Cahn-Ingold-Prelog.<sup>17b</sup> A literatura<sup>17c</sup> apresenta ainda outra notação, a qual considera o grupo OLi como prioritário na atribuição da estereoquímica do enolato de lítio.

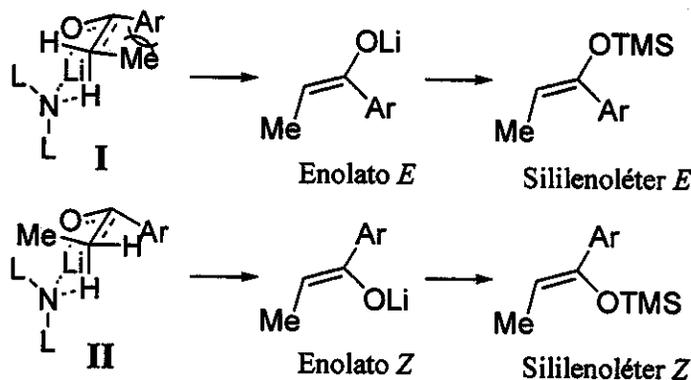


FIGURA 5

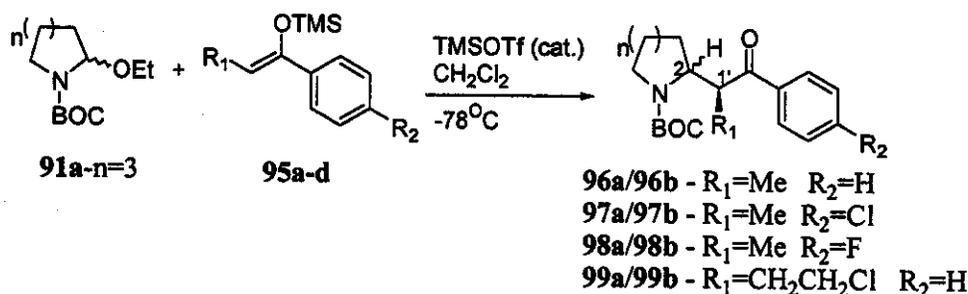
O emprego do sililenoléter **95d**, derivado da 4-Cl-butiropfenona (**94d**) teve como objetivo auxiliar na determinação da configuração relativa dos dois centros estereogênicos formados na reação de acoplamento com o íon N-acilimínio, uma vez que a posterior desproteção e ciclização do produto levaria à formação de um novo anel de 5 membros, tornando o sistema conformacionalmente rígido e adequado a análise através de técnicas de RMN.

As reações de acoplamento entre os sililenoléteres **95a-d** e o etoxicarbamato **91a** foram realizadas empregando quantidade catalítica de TMSOTf como ácido de Lewis para a

<sup>17</sup> a) Ireland, R. E., Wipf, P., Armstrong, J. D., *J. Org. Chem.*, 1991, 56, 650; b) Buxton, S. R., Roberts, S. M., *Guide to Organic Stereochemistry*, Longman, 1996, 252p; c) Corey, E. J., Gross, A. W., *Tetrah. Lett.*, 1984, 25, 495.

formação do íon N-aciliminio.<sup>18</sup> Os produtos de acoplamento **96a/96b-99a/99b** foram obtidos em bons rendimentos e variada seletividade (Esquema 28 e Tabela 1, n=3).

As reações de acoplamento só foram realizadas com o etoxicarbamato **91a**, uma vez que os testes realizados com os anéis de 5 e 6 membros<sup>8</sup> só haviam sido realizados com o grupo de proteção Boc no nitrogênio dos íons N-acilimínios.



ESQUEMA 28

TABELA 1

Produto	Proporção			Rend. (%)
	n=1 <sup>a</sup>	n=2 <sup>a</sup>	n=3	
<b>96a : 96b</b>	13 : 1	21 : 1	<b>15,6 : 1<sup>b</sup> (14,0 : 1)<sup>c</sup></b>	<b>78</b>
<b>97a : 97b</b>	7 : 1	12 : 1	<b>6,7 : 1<sup>b</sup> (7,3 : 1)<sup>c</sup></b>	<b>62</b>
<b>98a : 98b</b>	6 : 1	22 : 1	<b>7,7 : 1<sup>b</sup></b>	<b>70</b>
<b>99a : 99b</b>	-	-	<b>39 : 1<sup>c</sup></b>	<b>54</b>

a) Proporções determinadas por RMN <sup>1</sup>H e CG (Ref. 8); b) Proporção diastereoisomérica determinada por CG; c) Proporção diastereoisomérica determinada por HPLC

A comparação dos resultados obtidos com os anteriormente observados nos estudos com íons N-acilimínios pirrolidínico (n=1) e piperidínico (n=2), revelou para o anel de 7 membros um comportamento semelhante ao encontrado para o anel de 5 membros (Tabela 1). Dos nucleófilos empregados, o derivado da 4-Cl-butirofenona (**95d**) foi o que apresentou maior seletividade (39:1), seguido do derivado da propiofenona (**95a**, 15,6:1) e dos análogos **95b** e **95c**, para os quais uma seletividade semelhante, porém inferior aos dois casos anteriores, foi observada.

<sup>18</sup> Pilli, R. A., Russowsky, D., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1987, 1053

Através de análise cristalográfica foi possível determinar a configuração relativa do produto de acoplamento majoritário **99a** como sendo  $2R^*,1'S^*$  (Figura 6), semelhante a observada para as séries pirrolidínica e piperidínica.<sup>8</sup>

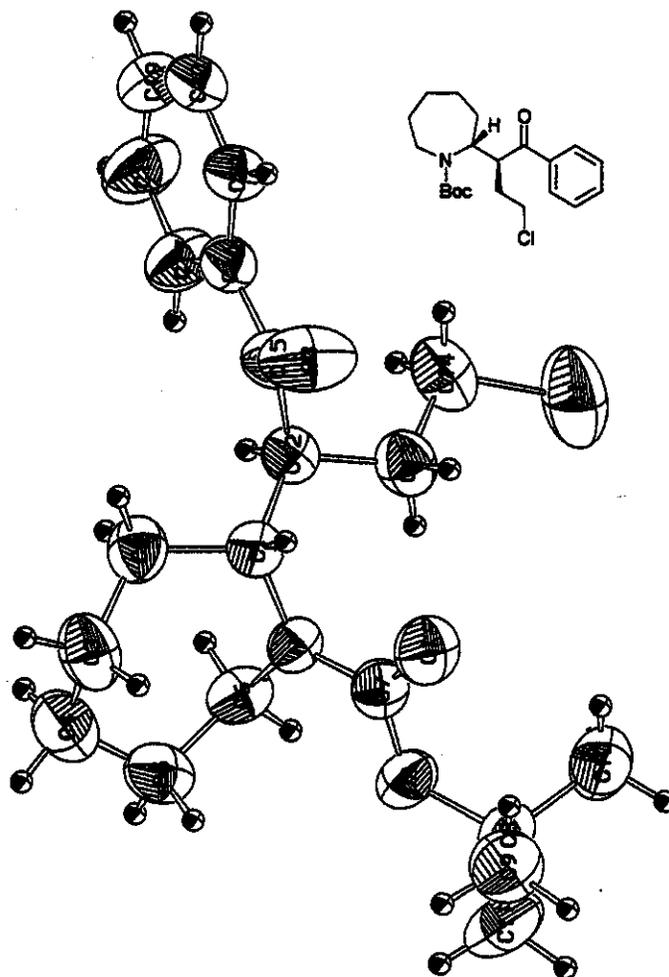
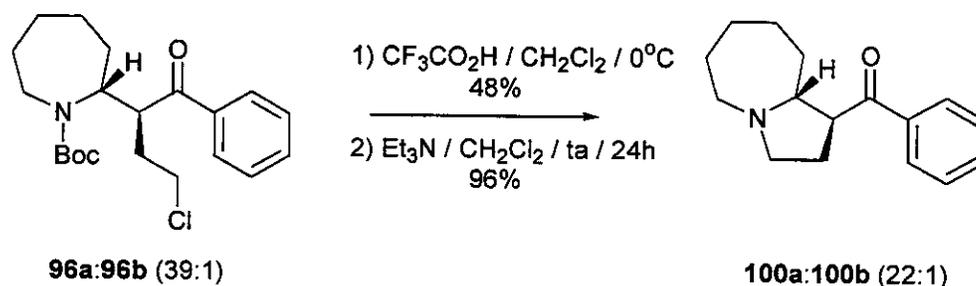


FIGURA 6: Desenho cristalográfico do produto de acoplamento (majoritário) **99a**.

Com o objetivo de se obter um sistema bicíclico conformacionalmente rígido para permitir a realização de um estudo de RMN, a mistura **99a/99b** foi submetida a reação de desproteção e posterior ciclização para formar o **100a/100b** em 96% de rendimento (Esquema 29), mas com diminuição na proporção diastereoisomérica inicialmente encontrada para **99a/99b**. Entretanto, como a configuração relativa do produto majoritário em **99a/99b** já havia sido determinada por raio-X, os estudos de NOE em **100a/100b** não foram realizados.



ESQUEMA 29

A comparação dos valores de  $\delta$  dos hidrogênios metílicos registrados nos espectros de RMN  $^1\text{H}$  de **96a/96b-98a/98b** com os dos seus análogos pirrolidínicos (Tabela 2), permitiu sugerir para os produtos majoritários a mesma estereoquímica relativa  $2R^*$ ,  $1'S^*$ . Nos produtos majoritários, os hidrogênios metílicos, representados na forma de um dubleto, encontram-se mais deslocados na ordem de 0,1 ppm. Surpreendentemente, na série piperidínica observa-se uma inversão nos valores de  $\delta$ , com os menores valores sendo associados aos isômeros majoritários (Tabela 2).

TABELA 2: Deslocamento químico ( $\delta$ ) dos hidrogênios metílicos da série **96a/96b-98a/98b**.

	R	n	$\delta\text{Me}^a$ (ppm)	R	n	$\delta\text{Me}^a$ (ppm)	R	n	$\delta\text{Me}^a$ (ppm)
	H		1	<b>1,00/1,14</b>	Cl	1	<b>1,07/1,18</b>	F	1
		2	<b>1,13/1,17</b>	2		<b>1,12/1,17</b>	2		<b>1,13/1,16</b>
		3	<b>1,18</b>	3		<b>1,17</b>	3		<b>1,18</b>

a) valores em negrito referentes aos isômeros majoritários

A formação dos diastereoisômeros da reação pode ser explicada através de seis modelos de aproximação (A-F, Figura 7), dos quais os modelos **A** e **B** apresentam uma topologia do tipo antiperiplanar (ângulo de torção entre as ligações duplas  $\sim 180^\circ$ ), e **C-F** adotam uma topologia do tipo sinclinal (ângulo de torção entre as ligações duplas  $\sim 45^\circ$ ). Os modelos de aproximação **A**, **C** e **E** levam aos produtos de acoplamento de configuração relativa  $R^*$ ,  $S^*$ , ao passo que os modelos **B**, **D** e **F** geram os produtos de configuração  $S^*$ ,  $S^*$ . Analisando esses seis modelos é possível verificar em todos os casos interações estéricas consideráveis. Entretanto, os modelos **E** e **F** parecem ser os menos favoráveis uma vez que

apresentam mais de uma interação. Embora neste estudo não se tenha variado o volume do grupo de proteção do nitrogênio para verificar a influência deste na seletividade da reação, o aumento do volume de  $R^1$  (de  $CH_3$  para  $CH_2CH_2Cl$ ) levou a um significativo aumento na diastereosseletividade da reação. Desta forma, pode-se sugerir que os modelos **A** e **B**, os quais acomodam interações estéricas envolvendo o grupo  $R^1$ , devam estar operando nesse caso. Assim, considerando que as reações de acoplamento entre **95(a-d)** e o íon N-acilimínio derivado de **91a** se processam através dos modelos de aproximação **A** e **B** (Figura 7) é possível sugerir que a maior diastereosseletividade observada no produto derivado da 4-Cl-butirofenona (**99a/99b**) deve-se ao aumento no tamanho de  $R_1$ , o que gera uma maior interação estérica com os hidrogênios do anel N-acilimínio no modelo **B**, favorecendo ainda mais a aproximação **A**.

Através da análise do desenho cristalográfico de **99a** (Figura 6) foi possível verificar uma conformação preferencial do grupo Boc, a qual coloca o grupo *terc*-butila em oposição ao grupo  $-CH_2CH_2Cl$  ligado ao carbono C-12, bem como a relação *anti* entre os hidrogênios em C-1 e C-12. Ainda que efeitos de empacotamento de cristais possam estar operando, pode-se especular que essa conformação também esteja presente em solução durante o acoplamento (modelo **A**, Figura 7), uma vez que a barreira de interconversão de rotâmeros em torno da ligação  $N-C=O$  é elevada (18-22 Kcal/mol).<sup>19</sup> Essa configuração minimizaria a interação estérica entre o grupo *terc*-butila do íon N-acilimínio e o grupo R do nucleófilo. É também interessante notar a conformação tipo cadeira adotada pelo anel peridroazepínico e a disposição do anel aromático, mantendo-se o mais afastado possível do restante da molécula.

<sup>19</sup> Eliel, E. L., Wilen, S. H., Mander, L. N. "Stereochemistry of Organic Compounds". New York: John Wiley & Sons, Inc., 1994, 1267p.

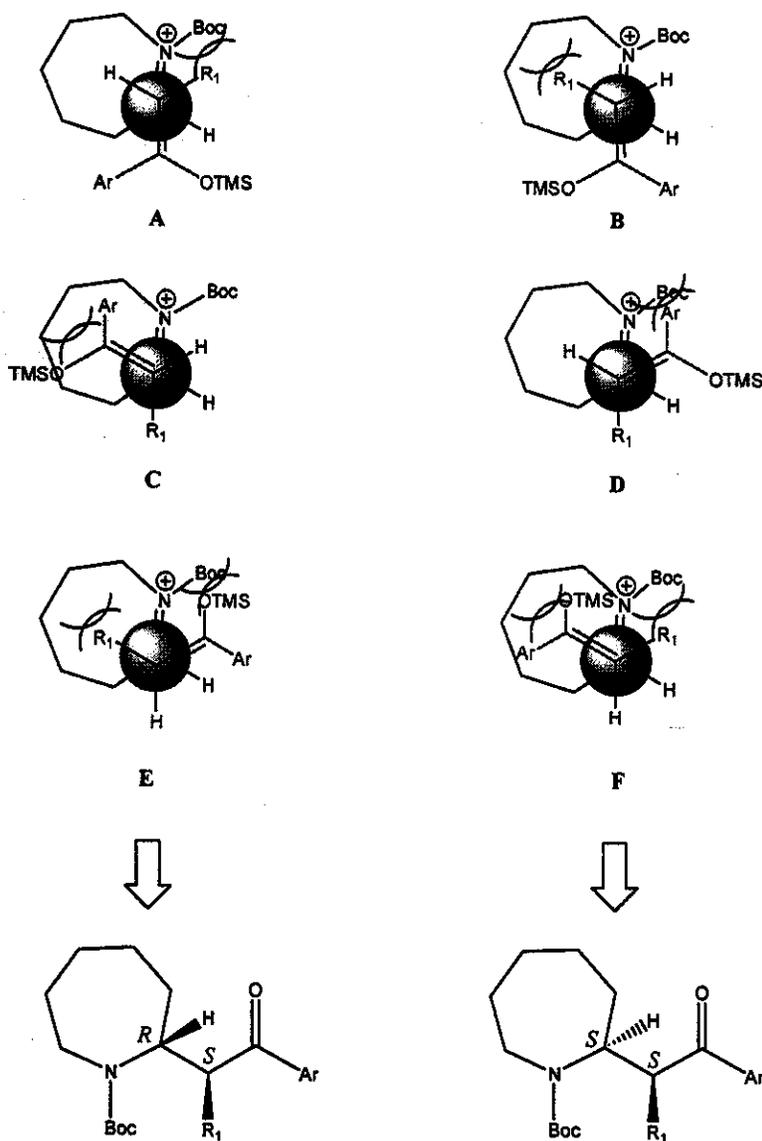
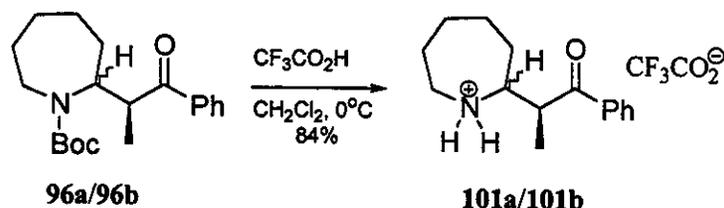


FIGURA 7

A maior seletividade obtida para os derivados piperidínicos em relação aos pirrolidínicos havia sido justificada pela conformação preferencial do tipo meia-cadeira adotada pelo íon N-acilímínio de 6 membros, a qual provocaria uma maior interação estérica entre os hidrogênios *pseudo*-axiais do anel do íon N-acilímínio e o grupo  $R_1$  do nucleófilo no modelo de aproximação B.<sup>8</sup> Devido ao caráter mais planar do anel de 5 membros esta interação estérica não seria tão significativa. O anel de 7 membros, por apresentar uma maior liberdade conformacional do que seu análogo de 6 membros, deve adotar conformações que minimizem a interação estérica apresentada no modelo B, justificando seu comportamento semelhante ao anel de 5 membros.

A confirmação da formação do produto de acoplamento **96a/96b** se deu através da análise de seus espectros de IV, massa, e RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , estes dois últimos revelando a presença de rotâmeros na molécula. O espectro na região do IV mostrou, dentre outras, as bandas em  $1679$  e  $1687\text{ cm}^{-1}$  associadas as duas carbonilas presentes na molécula. Embora o espectro de massa de **96a/96b** não tenha apresentado o pico íon molecular, este registrou o pico de  $m/z$  258 daltons referente a perda do radical  $\text{O}^t\text{Bu}$  do grupo Boc na molécula. O espectro de RMN  $^1\text{H}$  registrou um dubleto em  $\delta$  1,18 ppm ( $J=7,0$  Hz, 3H) associado ao grupo metila presente no centro estereogênico formado durante o acoplamento, um sinal simples principal em  $\delta$  1,48 ppm (9H) associado ao grupo Boc, sinais na região de  $\delta$  7,40-8,50 ppm associado aos hidrogênios do anel aromático, além de outros sinais não resolvidos referentes aos hidrogênios restantes na molécula. Seu espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  apresentou dezesseis sinais principais compatíveis com a estrutura proposta para **96a/96b**.

A presença de rotâmeros em **96a/96b** foi ainda confirmada através da remoção do grupo Boc na molécula, levando à obtenção de **101a/101b** (Esquema 30) com espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  mais resolvidos e facilmente analisáveis.



ESQUEMA 30

A formação de **101a/101b** foi confirmada principalmente através da análise de seu espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ , o qual apresentou 15 sinais relacionados a um carbono metílico ( $\text{CH}_3$ ), cinco carbonos metilênicos ( $\text{CH}_2$ ), cinco carbonos metínicos ( $\text{CH}$ ) e quatro carbonos não hidrogenados ( $\text{C}$ ). A presença do ânion trifluoroacetato na molécula foi confirmada através dos quartetos centrados em  $\delta$  116,67 ppm ( $J=290$  Hz) e  $\delta$  162,78 ppm ( $J=35$  Hz).

O espectro de massa de alta resolução (EMAR) de **97a/97b** apresentou o fragmento com razão massa/carga igual a 292,11230 daltons (calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{Cl}$  [ $\text{M}^+ - \text{O}^t\text{Bu}$ ], 292,11043) compatível com a perda do radical *tert*-butoxila na molécula. Seu espectro na região do infravermelho apresentou, dentre outras, as bandas em  $1688$  e  $1680\text{ cm}^{-1}$

evidenciando a presença das duas carbonilas na molécula. O espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **97a/97b**, embora mal resolvido pela presença de rotâmeros, apresentou um dubleto em  $\delta$  1,17 ppm ( $J=7,0$  Hz, 3H) referente aos hidrogênios do grupo metila presente no centro estereogênico formado no acoplamento. Os sinais em  $\delta$  7,42 e 7,45 ppm (2d,  $J=8,5$  Hz, 2H) e  $\delta$  7,98 (d,  $J=8,5$  Hz, 2H) evidenciam a presença do anel aromático *para*-substituído na molécula. A presença do grupo Boc foi verificada através do singlete em  $\delta$  1,48 ppm.

O espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **98a/98b** mostrou-se semelhante ao de **97a/97b**. A presença do grupo metila do centro estereogênico formado no acoplamento foi verificada através do dubleto em  $\delta$  1,18 ppm ( $J=7,0$  Hz, 3H). O singlete em  $\delta$  1,48 ppm foi atribuído aos hidrogênios do grupo Boc e os sinais em  $\delta$  7,13 ppm (d,  $J=8,6$  Hz, 2H) e  $\delta$  7,98/8,00 (2d,  $J=8,9$  Hz, 2H) indicam a presença do sistema aromático *para*-substituído. O espectro de massa de alta resolução (EMAR) de **98a/98b** apresentou o pico íon molecular  $[\text{M}^+]$  com razão massa/carga igual a 349,20532 daltons (calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{NO}_3\text{F}$ , 349,20517).

A caracterização de **99a/99b** se deu através de seu espectro de massa, análise elementar e análise cristalográfica. O espectro de massa registrou o pico de  $m/z=343$  daltons associado a perda de HCl na molécula. A análise elementar do produto revelou os teores experimentais de C (66,48%), H (7,71%) e N (3,66%) compatíveis com os calculados (C=66,5%, H=7,9% e N=3,6%). O desenho cristalográfico do produto majoritário em **99a/99d** confirmou ainda a estrutura proposta (Figura 6).

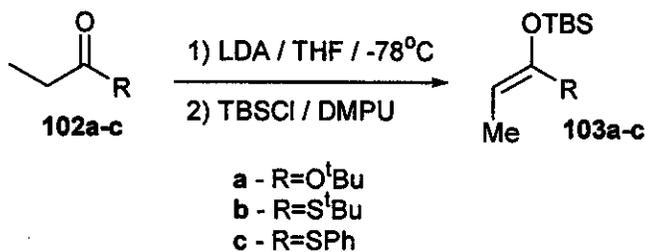
A formação do biciclo **100a/100b** baseou-se na análise de seus espectros de massa e de RMN  $^{13}\text{C}$ . O espectro de massa apresentou o pico íon molecular de  $m/z=243$  daltons. O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  apresentou 14 sinais atribuídos a sete carbonos metilênicos ( $\text{CH}_2$ ), cinco carbonos metínicos (CH) e dois carbonos não hidrogenados (C). Através dos espectros de RMN (Cosy  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  e HETCOR) de **100a/100b** foi possível atribuir as correlações  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  e  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  mostradas na Tabela 3.

TABELA 3: Correlações homo- ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ) e heteronucleares ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ) de 100a/100b.

HETCOR		COSY $\text{H}^1$ - $\text{H}^1$
C ( $\delta$ ppm)	H ( $\delta$ ppm)	
133,3 (CH)	7,50	
128,7 (CH)	7,87	
128,9 (CH)	7,40	
67,8 (CH) $\rightarrow$ C-2	2,92	
56,5 ( $\text{CH}_2$ ) $\rightarrow$ C-8	3,09	
	2,50	
55,0 ( $\text{CH}_2$ ) $\rightarrow$ C-7	3,02	
	2,33	
53,1 (CH) $\rightarrow$ C-10	3,60	
34,0 ( $\text{CH}_2$ )	1,70	
28,8 ( $\text{CH}_2$ ) $\rightarrow$ C-9	2,24	
	1,76	
27,8 ( $\text{CH}_2$ )	1,65	
25,2 ( $\text{CH}_2$ )	1,66	
25,8 ( $\text{CH}_2$ )		

### 3.1.2 Sililcetenacetel e sililcetenotioacetel

A etapa seguinte consistiu no emprego de sililcetenacetel (103a) e sililcetenotioacetel (103b-c) de geometria *E* como nucleófilos, os quais foram preparados a partir do éster 102a e tioésteres 102b-c correspondentes, empregando-se a metodologia descrita por Ireland e colaboradores<sup>17</sup> (Esquema 31). Da mesma forma que para os sililenoléteres, os produtos 103a-c foram empregados nas reações seguintes sem purificação prévia uma vez que o fracionamento cromatográfico dos mesmos em gel de sílica e em alumina neutra levava à recuperação do éster e tioésteres correspondentes.



ESQUEMA 31

Novamente a seletividade na formação dos produtos de geometria *E* pode ser explicada pelos modelos de estado de transição I e II propostos por Ireland (Figura 8).<sup>17</sup>

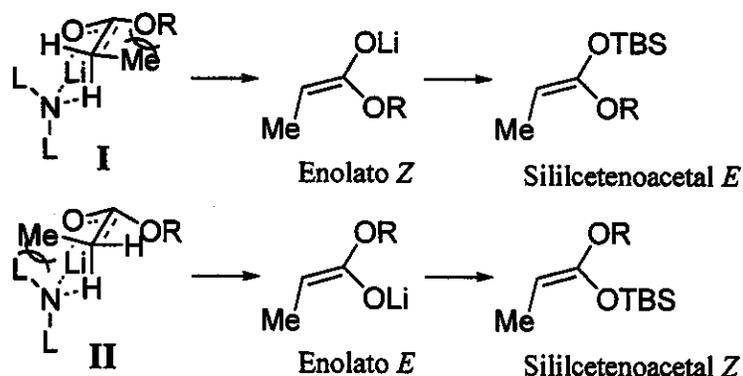
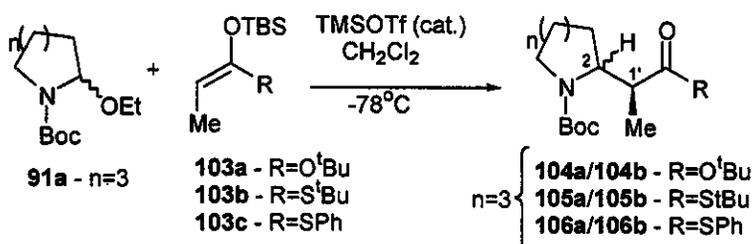


FIGURA 8

Na ausência de aditivos (DMPU ou HMPA), o tratamento de ésteres com amidetos de lítio leva à formação preferencial de enolatos de lítio de geometria *Z*, uma vez que é no modelo de estado de transição I que ocorre uma maior interação entre o cátion de lítio, o oxigênio carbonílico e a base. Nesse mesmo modelo, a interação estérica entre os grupos Me e OR são menos significativas que no caso das cetonas aromáticas uma vez que o átomo de oxigênio atua como um espaçador. Na presença de aditivos, a solvatação do  $\text{Li}^+$  faz com que a reação se processe por um modelo acíclico, o qual será influenciado pelas conformações dos ésteres no estado fundamental.

As reações de acoplamento entre os nucleófilos **103a-c** e o íon N-aciliminio derivado de **91a** foram realizadas seguindo o mesmo procedimento adotado para os sililenoléteres (Esquema 32). Os produtos de acoplamento **104a/104b-106a/106b** foram obtidos com seletividades inferiores as obtidas nas reações com sililenoléteres (Tabela 4,  $n=3$ ), e um baixo rendimento foi obtido para o derivado de éster (**104a/104b**).



ESQUEMA 32

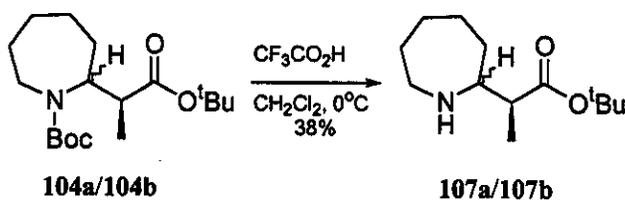
Exceto no caso do análogo piperidínico derivado do tiofenol, onde foi observada a formação de um único diastereoisômero, as proporções diastereoisoméricas obtidas para o anel de 7 membros mostraram-se semelhantes às encontradas para os análogos de 5 e 6 membros<sup>8</sup> (Tabela 4).

TABELA 4

Produto	Proporção			Rend. (%)
	n=1 <sup>a</sup>	n=2 <sup>a</sup>	n=3	
<b>104a : 104b</b>	2 : 1	1,9 : 1	<b>5,0 : 1</b>	<b>30</b>
<b>105a : 105b</b>	2 : 1	5 : 1	<b>1 : 1</b>	<b>61</b>
<b>106a : 106b</b>	3,7 : 1	> 99 : 1	<b>1,6 : 1</b>	<b>46</b>

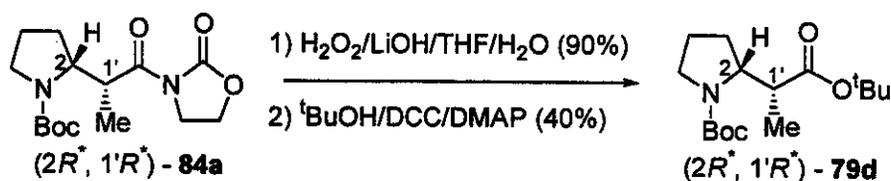
a) Proporções determinadas por RMN <sup>1</sup>H (Ref.8)

As proporções diastereoisoméricas de **104a/104b-106a/106b** foram determinadas por análise em cromatografia gasosa. Como no caso de **104a/104b** não foi possível verificar a separação dos sinais no cromatograma, a proporção diastereoisomérica foi determinada a partir do produto desprotegido **107a/107b** (Esquema 33) após análise em CG e RMN <sup>1</sup>H.



ESQUEMA 33

A configuração relativa para o derivado do tiofenol de 6 membros (**80e**) havia sido determinada como sendo  $2R^*,1'S^*$ , análoga a encontrada para os derivados de cetonas.<sup>8</sup> Entretanto, para os análogos pirrolidínicos (n=1) encontrou-se a configuração relativa  $2R^*,1'R^*$ , através da conversão do produto de acoplamento **84a**, de configuração relativa conhecida, no derivado pirrolidínico **79d** (Esquema 34).<sup>8</sup>



ESQUEMA 34

A comparação dos valores de deslocamento químicos encontrados para o carbono metílico nos espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  dos derivados pirrolidínicos  $(2R^*, 1'R^*)$ -84a,  $(2R^*, 1'R^*)$ -79d e da mistura diastereoisomérica de 79d, revelou para os isômeros majoritários os menores valores de  $\delta$ .<sup>8</sup> A partir desta informação, foi possível determinar a configuração relativa do produto majoritário 104a ( $n=3$ ) como sendo a mesma encontrada para o análogo pirrolidínico  $(2R^*, 1'R^*)$ , através da comparação dos deslocamentos químicos do grupo metila no espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (Figura 9). No espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  dos derivados peridroazepínicos observa-se a duplicação dos sinais devido à presença de rotâmeros na mistura 104a/104b. O mesmo não é observado para os derivados pirrolidínicos, o que sugere para estes uma menor barreira. Um estudo sobre a barreira rotacional de derivados de 5, 6 e 7 membros será discutido no Item 3.3.1.

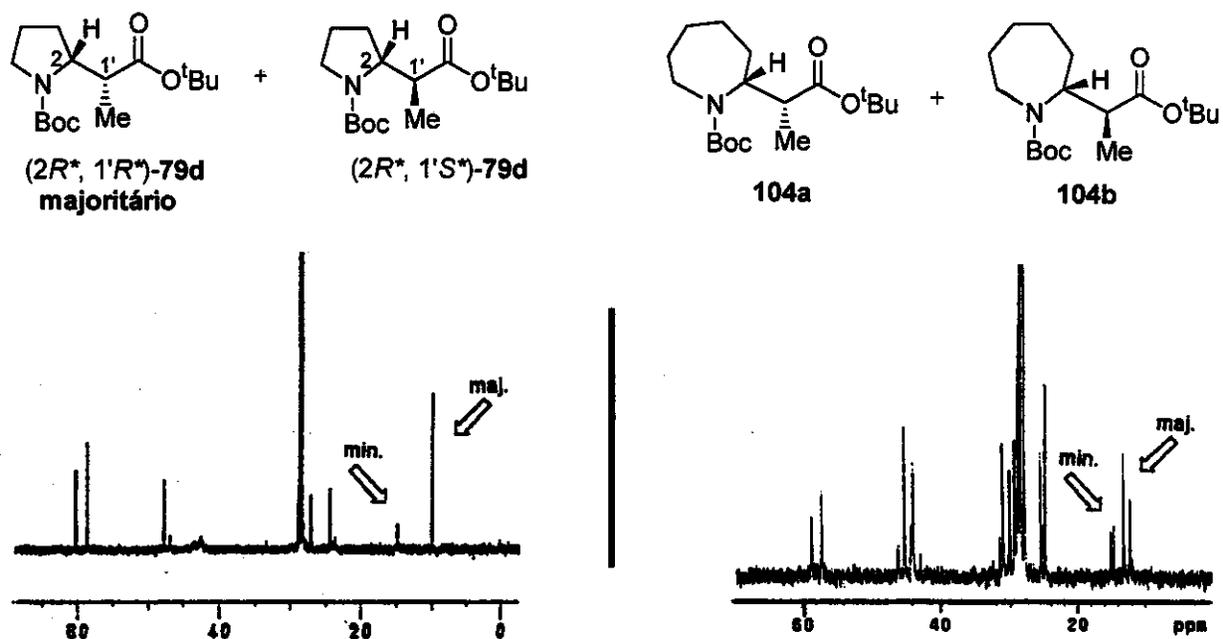


FIGURA 9

A estereoquímica relativa  $2R^*,1'R^*$  atribuída ao produto majoritário **104a** ( $n=3$ ) pode ser justificada através do modelo de aproximação **B** (Figura 10). No modelo **A**, além da interação estérica Boc-Me, o volume do grupo TBSO deve provocar uma interação adicional com o anel do íon N-acilimínio. O caráter planar do anel de 5 membros, bem como a maior flexibilidade conformacional adotada pelo anel de 7 membros devem minimizar a interação estérica entre o grupo metila e o anel do íon N-acilimínio apresentada no modelo **B**.

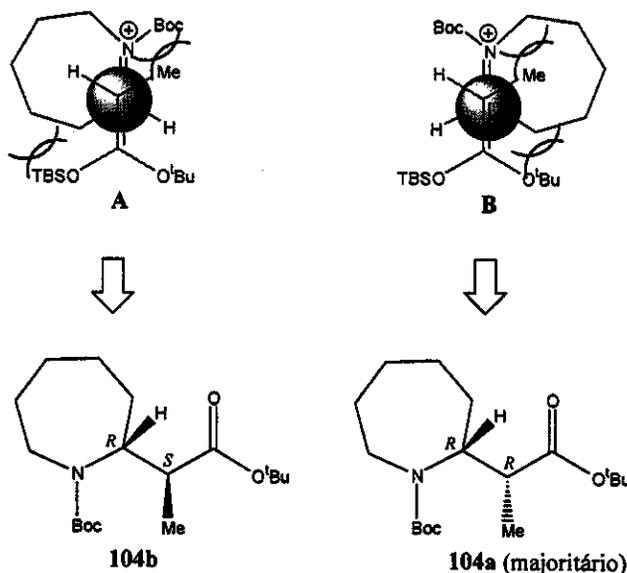
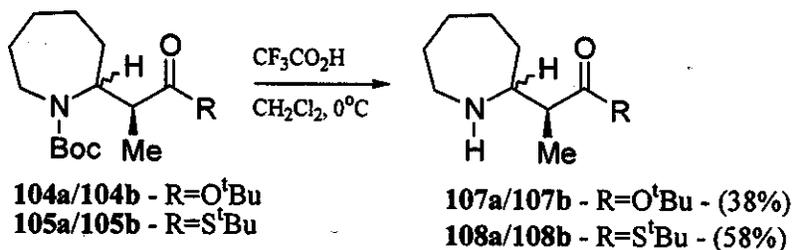


FIGURA 10

Após os produtos **104a/104b** e **105a/105b** serem formados, estes foram submetidos às reações de desproteção com ácido trifluoroacético para fins de caracterização, uma vez que a análise de seus espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  apresentava-se dificultada pela presença de rotâmeros (Esquema 35).



ESQUEMA 35

O espectro de massa de alta resolução de **105a/105b** registrou o pico íon molecular com  $m/z=343,21840$  daltons (calculado: 343,21812), compatível com a fórmula molecular  $C_{18}H_{33}NO_3S$ .

A identificação do produto de acoplamento **106a/106b** baseou-se, principalmente, na análise do seu espectro de RMN  $^1H$ , obtido a alta temperatura (100°C, DMSO- $d_6$ ), na análise de seu espectro na região do IV, e de seu espectro de massa de alta resolução. O espectro na região do infravermelho mostrou a presença de duas carbonilas ( $\nu_{C=O}$  1699 e 1687  $cm^{-1}$ ) associadas ao grupo Boc e ao tioéster. O espectro de RMN  $^1H$  de **106a/106b** apresentou, dentre outros, um dubleto centrado em  $\delta$  1,74 ppm ( $J=7,0$  Hz) atribuído ao grupo metila  $\alpha$  a carbonila e dois singletos em  $\delta$  1,44 e 1,47 ppm, associados aos grupos Boc da mistura diastereoisomérica. O espectro de massa de alta resolução de **106a/106b** apresentou o fragmento de  $m/z=290,12129$  daltons (calculado: 290,12148), relacionado a perda do radical  $^{\circ}O^tBu$  na molécula.

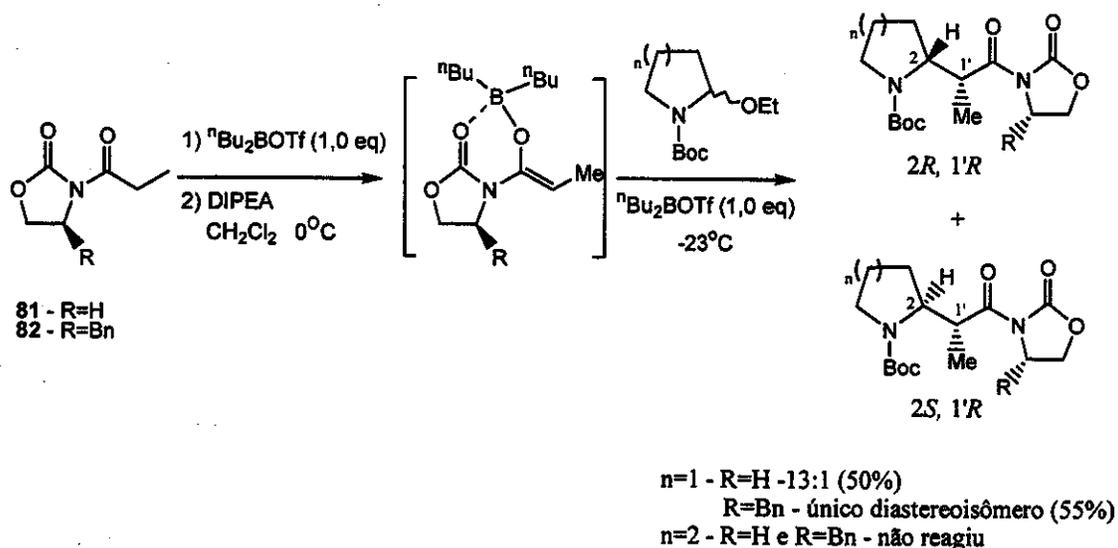
O espectro de RMN  $^{13}C$  de **107a/107b** apresentou onze sinais, dos quais dois foram associados a carbonos metílicos ( $CH_3$ ), cinco associados a carbonos metilênicos ( $CH_2$ ), dois associados a carbonos metínicos ( $CH$ ) e dois a carbonos não hidrogenados ( $C$ ). O espectro de RMN  $^1H$  dessa mesma molécula mostrou, dentre outros, dois dubletos ( $\delta$  1,10 e 1,13 ppm) relacionados às metilas dos dois diastereoisômeros, as quais guardam entre si uma relação de intensidade 1:5 e um sinal simples em  $\delta$  1,44 ppm associado aos hidrogênios do grupo *terc*-butoxi. Seu espectro de massa apresentou o pico íon molecular com  $m/z$  igual a 227 daltons, compatível com a fórmula molecular  $C_{13}H_{25}O_2N$ .

O espectro de RMN  $^{13}C$  de **108a/108b** apresentou 22 sinais associados à mistura dos diastereoisômeros. Desses sinais quatro foram associados a carbonos metílicos ( $CH_3$ ), dez a carbonos metilênicos ( $CH_2$ ), quatro associados a carbonos metínicos ( $CH$ ) e quatro a carbonos não hidrogenados ( $C$ ). O espectro de RMN  $^1H$  também mostrou sinais dobrados confirmando a presença dos diastereoisômeros. A proporção diastereoisomérica de 1:1 também pode ser confirmada pela integração dos dois dubletos em  $\delta$  1,12 ( $J=7,0$  Hz, 3H) e 1,17 ( $J=7,0$  Hz, 3H) ppm referentes aos grupos metilas presentes no centro estereogênico formado em cada um dos diastereoisômeros. A presença do grupo  $S^tBu$  na molécula foi verificada através do sinal simples em  $\delta$  1,46 ppm (9H). Embora o espectro de massa de **108a/108b** não apresente o pico íon molecular, todas os fragmentos são compatíveis com a estrutura proposta.

### 3.2 Emprego de enolatos de boro e titânio de N-propil-2-oxazolidinona como nucleófilos

#### 3.2.1 Enolato de Boro

O estudo da adição de enolatos de boro derivado da oxazolidinona propionilada aquiral (**81**) ao íon N-acilimínio de 5 membros protegido com o grupo Boc, levou a formação do produto desejado em moderado rendimento e diastereosseletividade (13:1) (Esquema 36).<sup>8</sup> Entretanto, não foi observada a formação do produto de acoplamento na reação desse mesmo nucleófilo com o íon N-acilimínio de 6 membros.<sup>8</sup> Da mesma forma, o emprego da oxazolidinona propionilada quiral (**82**) levou a formação de um único diastereoisômero em 55% de rendimento para o derivado pirrolidínico, ao passo que novamente não houve formação do produto desejado quando o íon N-acilimínio de 6 membros foi empregado. Este resultado foi justificado pela maior dificuldade de aproximação do enolato de boro ao íon N-acilimínio de 6 membros uma vez que este apresenta uma conformação preferencial do tipo meia-cadeira que resulta em interações estéricas desfavoráveis entre o nucleófilo e os hidrogênios *pseudo*-axiais do anel. No íon N-acilimínio de 5 membros essas interações estéricas são minimizadas devido ao caráter planar do anel, permitindo a aproximação do nucleófilo para formação do produto de acoplamento.



ESQUEMA 36

A configuração absoluta do diastereoisômero pirrolidínico obtido na série quirál foi determinada como sendo  $2R, 1'R$  através de difração de raio-X.<sup>8</sup> A comparação dos espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  deste produto com os espectros do produto majoritário obtido na série aquiral, permitiu estabelecer a configuração relativa  $2R^*, 1'R^*$  para esse isômero. O modelo de aproximação **A** (Figura 11) foi empregado para explicar a estereoquímica absoluta (e relativa) obtida nos produtos de acoplamento.<sup>8</sup> Nesse modelo, embora o grupo Me do nucleófilo esteja posicionado sobre o anel do íon imínio, as interações estéricas entre o anel da oxazolidinona e o do eletrófilo, bem como do grupo Me do nucleófilo com o grupo protetor do nitrogênio presentes no modelo **B** tornam a aproximação do tipo **A** mais favorável.

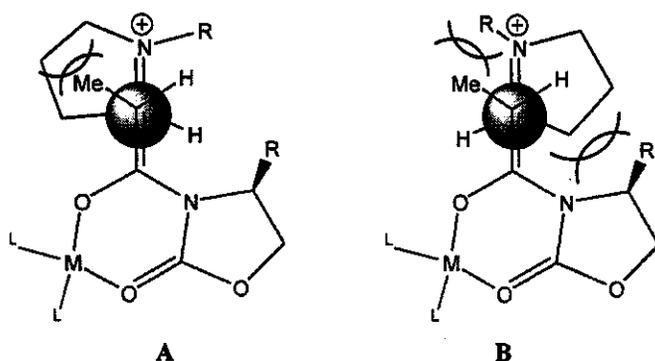
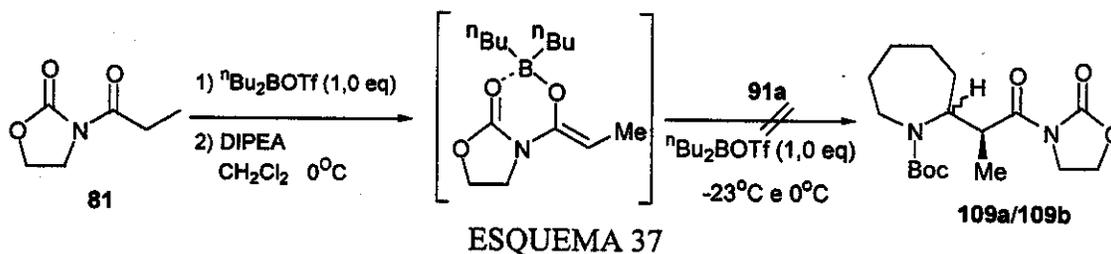


FIGURA 11

A oxazolidinona propionilada aquiral **81** a ser empregada no estudo envolvendo o íon N-acilimínio de 7 membros foi preparada a partir da reação da oxazolidinona correspondente com anidrido propiônico, utilizando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como solvente e  $\text{Et}_3\text{N}$  e DMAP (catalítico) como bases.<sup>20</sup> A confirmação da sua formação se deu por comparação em CCD e CG com amostra padrão. A oxazolidinona quirál **82** foi fornecida por membros do grupo, dispensando sua preparação.

Iniciando o estudo pela versão aquiral, a reação de acoplamento do enolato de boro de **81** com o íon N-acilimínio de 7 membros derivado do etoxicarbamato **91a** não levou a formação do produto de acoplamento, mesmo após várias tentativas realizando-se a reação a  $-23^\circ\text{C}$  e também a  $0^\circ\text{C}$  (Esquema 37).

<sup>20</sup> Ager, D. J., Allen, D. R., Schaad, D. R., *Synthesis*, 1996, 1283



Com o objetivo de verificar se o problema estava na formação do enolato de boro, resolveu-se realizar uma condensação aldólica empregando benzaldeído como eletrófilo. Neste caso o produto foi obtido em 65% de rendimento.

Com esse resultado, foi possível concluir que o íon N-acilimínio de 7 membros apresentava um comportamento semelhante ao seu análogo de 6 membros, possivelmente por também apresentar dificuldade na aproximação do enolato de boro ao íon N-acilimínio, não levando a formação do produto de acoplamento.

Uma vez que o produto de acoplamento piperidínico não havia sido formado tanto no emprego da oxazolidinona aquiral **81** como da quiral **82**, resolveu-se não investigar a adição de **82** ao íon N-acilimínio de 7 membros.

### 3.2.2 Enolato de Titânio

Estudos visando a adição de enolatos de titânio derivados de **81** e **82** aos íons N-acilimínio de 5 e 6 membros protegidos com os grupos Boc, CBz e CO<sub>2</sub>Me foram ainda realizados pelo grupo.<sup>12d, 13</sup>

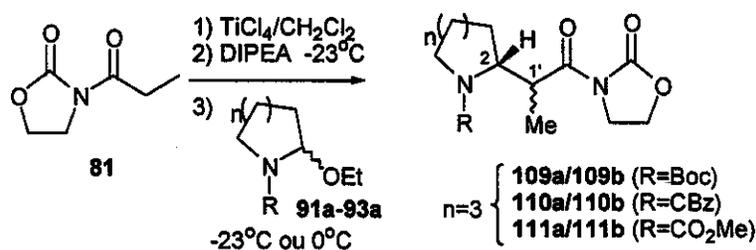
O emprego de enolatos de titânio em substituição aos enolatos de boro apresentava como vantagem a maior reprodutibilidade das reações, menor custo, bem como o mais fácil manuseio do TiCl<sub>4</sub> em relação ao <sup>n</sup>Bu<sub>2</sub>BOTf, sendo que este último necessita ser preparado imediatamente antes do uso para garantir a reprodutibilidade dos resultados.

A variação do grupo de proteção do íon imínio tinha como objetivo verificar sua influência na diastereosseletividade da reação e avaliar a possibilidade de participação de um intermediário envolvendo coordenação do grupo carbamato do eletrófilo ao titânio do nucleófilo, como sugerido por Matsumura e colaboradores<sup>21</sup> para as reações de enolatos de titânio de oxazolidinonas derivadas do ácido fenilacético. Desta forma, as reações de acoplamento entre o enolato de titânio de **81** e **82** e os íons N-acilimínios de 7 membros

<sup>21</sup> Y. Matsumura, Y. Kanda, K. Shirai *et al.*, *Tetrahedron*, 2000, 56, 7411

derivados de **91a** (R=Boc), **92a** (R=CBz) e **93a** (R=CO<sub>2</sub>Me) foram realizadas seguindo o mesmo procedimento empregado para os análogos pirrolidínicos (n=1) e piperidínicos (n=2)<sup>12d, 13</sup> (Esquema 38).

Ao contrário do que havia sido observado na adição do enolato de boro de **81** ao íon imínio derivado de **91a** (R=Boc), o produto de acoplamento **109a/109b** foi obtido, embora em baixa diastereosseletividade, quando as reações de acoplamento foram realizadas a 0°C e -23°C (Tabela 5, n=3). A mesma reação empregando os carbamatos **92a** (R=CBz) e **93a** (R=CO<sub>2</sub>Me) também levou a formação dos produtos desejados, mas com seletividades semelhantes as encontradas para **109a/109b**.



ESQUEMA 38

TABELA 5

	R	Temp. (°C)	Proporção			Rend. <sup>c</sup> (%)	Conversão <sup>d</sup> (%)
			n=1 <sup>a</sup>	n=2 <sup>a</sup>	n=3 <sup>b</sup>		
<b>109a : 109b</b>	Boc	-23	14 : 1	reagente	2,6 : 1	nd	17
	Boc	0	reagente	reagente	1,5 : 1	81	nd
<b>110a : 110b</b>	CBz	-23	10 : 1	1,6 : 1	2,3 : 1	nd	46
	CBz	0	-	-	2,0 : 1	87	nd
<b>111a : 111b</b>	CO <sub>2</sub> Me	-23	10 : 1	1,2 : 1	1,5 : 1	67	nd
	CO <sub>2</sub> Me	0	-	-	1,6 : 1	nd	82

a) Proporções determinadas por RMN <sup>1</sup>H (Ref.12d e 13); b) Proporção determinada por análise em cromatografia gasosa; c) Rendimento após purificação; d) Conversão de reagente em produto baseado em análise por cromatografia gasosa; nd = não determinado

Baixa diastereosseletividade foi obtida nos três casos, não havendo variação significativa em função do volume do grupo de proteção (R=Boc, CBz e CO<sub>2</sub>Me) e da temperatura da reação de acoplamento. Os resultados apresentados na Tabela 3 revelaram para o íon N-acilimínio de 7 membros protegidos com CBz e CO<sub>2</sub>Me um comportamento semelhante aos análogos de 6 membros, uma vez que elevadas diastereosseletividades foram obtidas para os análogos pirrolidínicos (n=1). A formação do produto de acoplamento **109a/109b**, protegido com o grupo Boc, pode ser justificada pela maior flexibilidade conformacional do anel de 7 membros em relação ao seu análogo piperidínico, aliviando as interações estéricas durante a aproximação do nucleófilo. Aliado a isso, o menor comprimento da ligação B-O (1,38 Å)<sup>22</sup> em relação a ligação Ti-O (~1,7 Å)<sup>23</sup>, bem como o maior volume dos ligantes (L) ligados ao átomo de boro no enolato de boro da oxazolidinona **81**, deve gerar para este nucleófilo um maior impedimento estérico na aproximação ao íon imínio para formação do produto **109a/109b**. No entanto, esse impedimento estérico deve ser menor no enolato de titânio, o que justifica a formação do produto desejado.

O desenho cristalográfico do produto majoritário **111a** (R=CO<sub>2</sub>Me) (Figura 12), bem como do produto minoritário **109b** (R=Boc) (Figura 13) permitiu o estabelecimento de suas configurações relativas como sendo 2*R*\*,1'*R*\* e 2*R*\*,1'*S*\*, respectivamente. Em ambos observa-se uma conformação que coloca os hidrogênios dos novos centros formados (C-1 e C-12 para **109b** e C-1 e C-9 para **111a**) numa relação *anti*, de forma a manter o anel da oxazolidinona o mais afastado possível do anel peridroazepínico. Uma vez que o grupo Boc em **109b** é mais volumoso que o grupo CO<sub>2</sub>Me em **111a**, este encontra-se o mais afastado possível do restante da molécula, forçando ainda um maior afastamento do anel da oxazolidinona.

<sup>22</sup> H. Steinberg, "Organoboron Chemistry", v.1, 1964, John Wiley & Sons Inc.

<sup>23</sup> M. Schlosser (Ed.), "Organometallics in Synthesis. A Manual", 1994, John Wiley & Sons Inc.

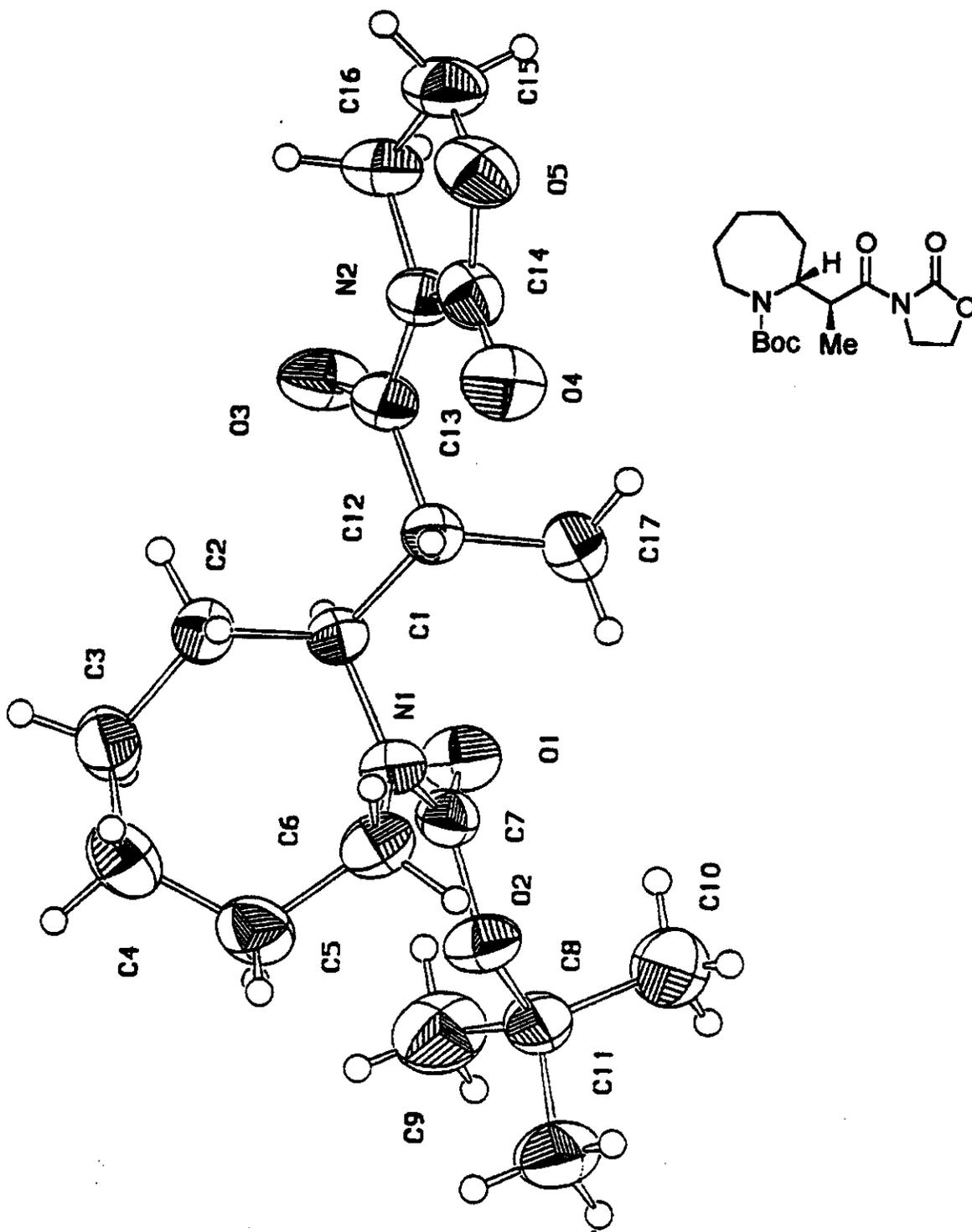


FIGURA 12: Desenho cristalográfico do produto de acoplamento (minoritário) 109b.

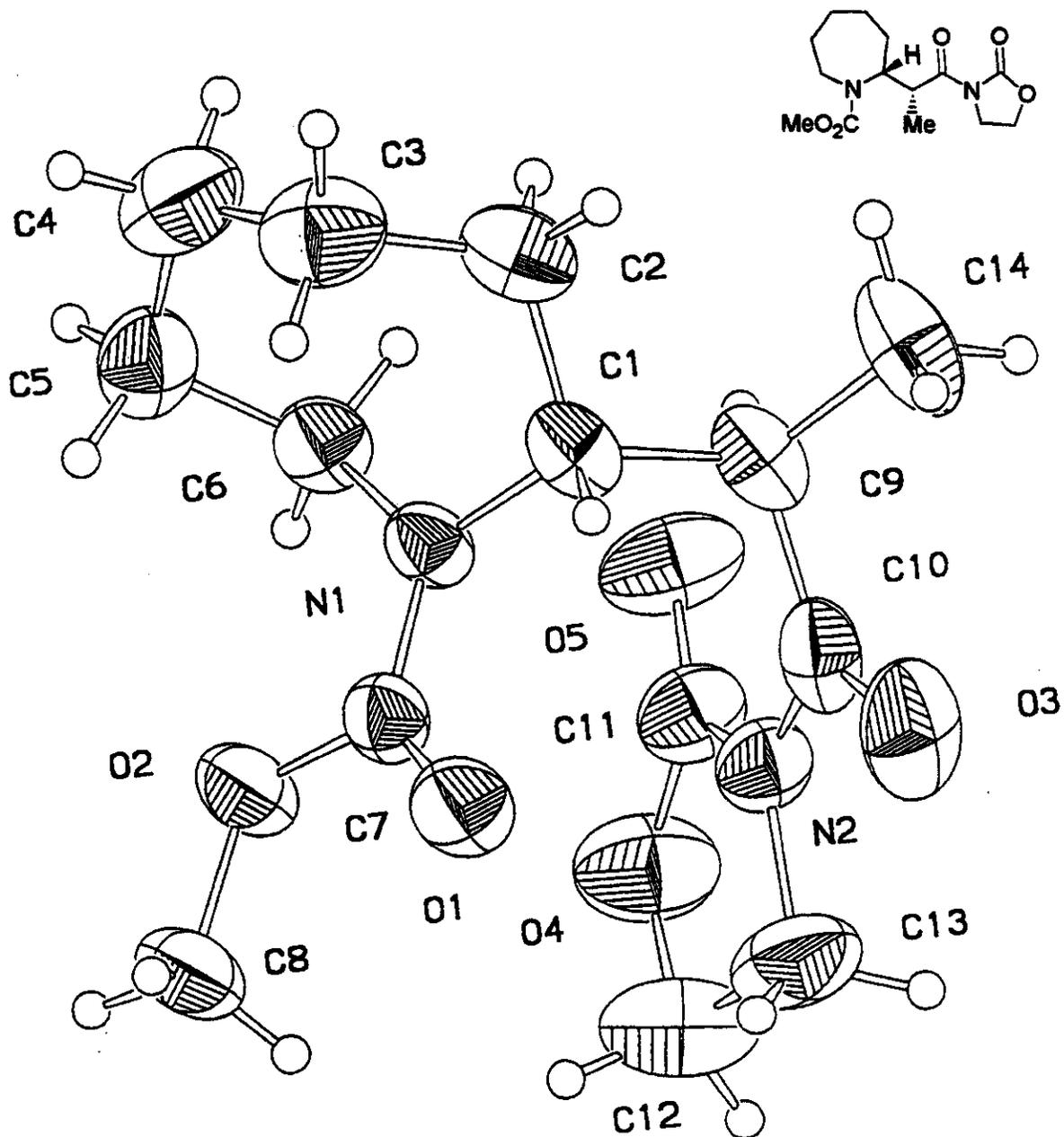
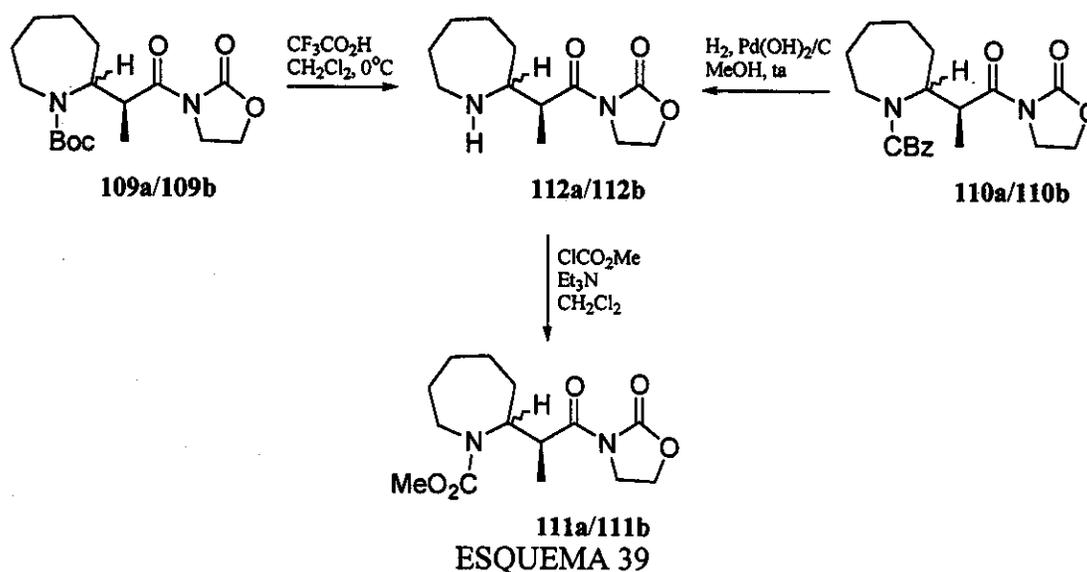


FIGURA 13: Desenho cristalográfico do produto de acoplamento (majoritário) 111a.

Com o objetivo de verificar se a configuração relativa do produto majoritário **111a** era a mesma dos análogos **109a** e **110a**, as misturas diastereoisoméricas **109a/109b** e **110a/110b** foram submetidas a reações de retirada do grupo de proteção do nitrogênio levando a formação de **112a/112b**, seguido da reação de proteção com MeOCOCl para formar o produto **111a/111b** (Esquema 39). A comparação dos tempos de retenção em cromatógrafo gasoso revelou para todos os produtos majoritários a mesma estereoquímica relativa, independente da natureza do grupo de proteção do nitrogênio. Esse resultado e a pequena influência na proporção diastereoisomérica exercida pelo grupo de proteção não permitem apoiar a participação de um intermediário com aproximação sinclinal do nucleófilo coordenado ao grupo do carbamato do íon N-acilimínio (Figura 14), como sugerido por Matsumura e colaboradores.<sup>21</sup> Adicionalmente, a proposição desses autores também não é consistente com a obtenção da mesma estereoquímica relativa quando os enolatos de boro e de titânio da oxazolidinona **81** foram empregados.



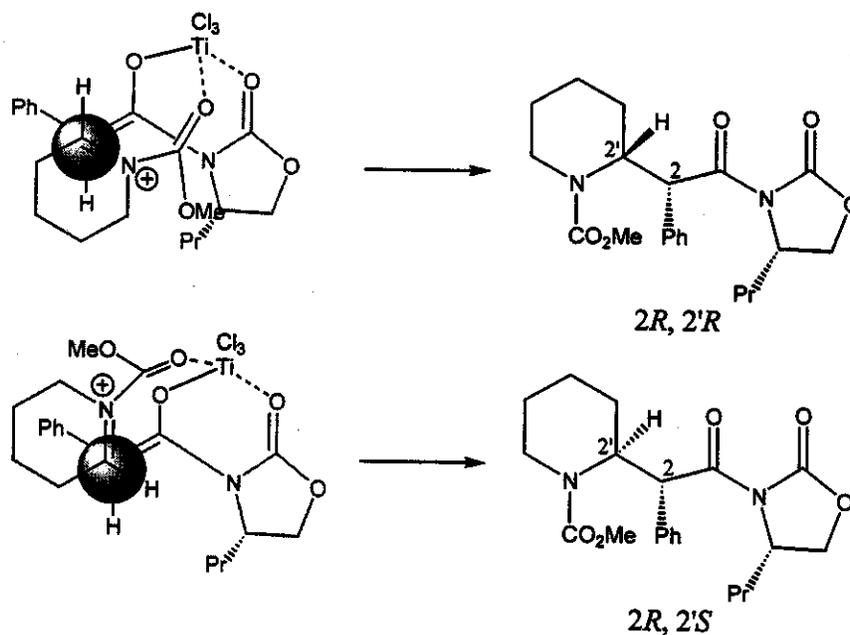


FIGURA 14

A estereoquímica relativa  $2R^*, 1'R^*$  observada para o produto majoritário está de acordo com a obtida para os análogos de 5 e 6 membros, a qual foi justificada pelo modelo de aproximação antiperiplanar **A** (Figura 15). O modelo de aproximação **B** justifica a configuração relativa  $2R^*, 1'S^*$  do isômero minoritário. No entanto, não se pode desconsiderar os modelos de aproximação **C-F** os quais também justificam a estereoquímica relativa dos produtos de acoplamento. Dos seis modelos de aproximação apresentados na Figura 15, os modelos sinclinais **C** e **D** parecem ser desfavorecidos em relação aos demais por apresentarem um maior congestionamento estérico na aproximação do nucleófilo ao íon N-acilimínio. Os modelos **E** e **F** parecem envolver um maior impedimento estérico entre o anel da oxazolidinona e o eletrófilo, tornando-os menos favorecidos que **A** e **B**.

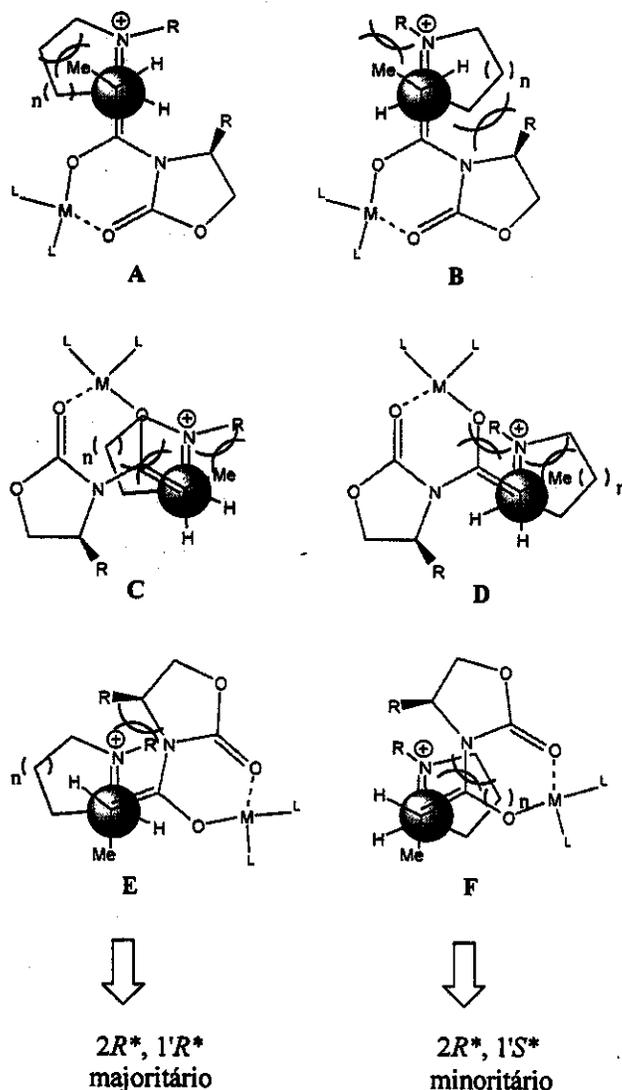


FIGURA 15

A formação do produto de acoplamento **109a/109b** foi confirmada pelo seu espectro de massa de alta resolução, o qual apresentou o pico íon molecular de razão  $m/z$  igual a 340,19968 daltons (calculado: 340,19982) compatível com a fórmula molecular ( $C_{17}H_{28}N_2O_5$ ) do produto. O espectro na região do IV registrou as bandas carbonílicas em 1778, 1705 e 1684  $cm^{-1}$ . Seu espectro de RMN  $^1H$  do isômero majoritário, apesar de revelar a presença de rotâmeros através de duplos sinais, permitiu identificar dois dupletos em  $\delta$  1,15 e 1,19 ppm ( $J=6,9$  e  $7,2$  Hz, respectivamente, 3H) e dois singletos em  $\delta$  1,43 e 1,45 ppm (9H), associados ao grupo metila  $\alpha$  a carbonila e ao grupo Boc, respectivamente.

O espectro na região do IV de **110a/110b** apresentou, dentre outras, as bandas carbonílicas em 1772 e 1689  $\text{cm}^{-1}$ . O espectro de RMN  $^1\text{H}$  (mistura de rotâmeros) do isômero majoritário apresentou os sinais em  $\delta$  1,14 e 1,15 ppm (d,  $J=6,3$  e 6,6 Hz, respectivamente, 3H) associados aos hidrogênios do grupo metila  $\alpha$  a carbonila. A presença do grupo CBz na molécula foi verificada através do multiplete em 7,20-7,60 ppm (5H). O espectro de massa de alta resolução (EMAR) de **110a/110b** apresentou o fragmento de razão massa/carga igual a 283,13100 daltons (calculado: 283,12940) associado à fórmula molecular  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_5$  [ $\text{M}^+ - \text{Bn}$ ], proveniente da perda do radical benzila.

O espectro de massa de alta resolução (EMAR) de **111a/111b** registrou o fragmento de razão massa/carga igual a 267,14048 daltons (calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4$ : 267,13448) proveniente da perda do radical metoxila na molécula ( $\text{M}^+ - \text{OMe}$ ). Seu espectro na região do infravermelho apresentou as bandas carbonílicas 1780 e 1696  $\text{cm}^{-1}$ . O espectro de RMN  $^1\text{H}$  (mistura de rotâmeros) do produto majoritário registrou os dubletos em  $\delta$  1,15 e 1,17 ppm ( $J=6,2$  e 6,6 Hz, respectivamente, 3H) evidenciando a presença do grupo metila  $\alpha$  a carbonila. A presença do grupo de proteção  $\text{CO}_2\text{Me}$  foi verificada através dos singletos em  $\delta$  3,67 e 3,68 ppm (3H).

A formação do produto **112a/112b** foi confirmada através de seu espectro de massa de alta resolução, o qual apresentou o pico íon molecular com  $m/z=240,14753$  daltons (calculado: 240,14739) compatível com a fórmula molecular ( $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ ) do produto. Seu espectro na região do infravermelho registrou as bandas carbonílicas em 1705 e 1662  $\text{cm}^{-1}$ . O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  registrou doze sinais associados a um carbono metílico ( $\text{CH}_3$ ), sete carbonos metilênicos ( $\text{CH}_2$ ), dois carbonos metínicos ( $\text{CH}$ ) e dois carbonos não hidrogenados (C).

A adição do enolato de titânio da oxazolidinona quiral **82** ao íon N-acilimínio de 5 membros protegido com Boc, CBz e  $\text{CO}_2\text{Me}$  levou à formação do produto de acoplamento em moderada seletividade, sem variação significativa em função do volume do grupo protetor (Esquema 40).<sup>12d, 13</sup> Da mesma forma que para a série aquiral, não foi observada a formação do produto desejado com o íon N-acilimínio de 6 membros protegido com Boc, mas somente na presença de grupos menos volumosos (CBz e  $\text{CO}_2\text{Me}$ ).<sup>12d, 13</sup> A configuração absoluta de todos os membros da série pirrolidínica e piperidínica foram determinadas como sendo 2*S*,1'*S* quando a oxazolidinona de configuração *R* foi empregada, novamente justificada pelo modelo de aproximação A (Figura 15).<sup>12d, 13</sup>

Assim como para a série aquiral, a reação de acoplamento do enolato de titânio de **82** com o íon N-acilimínio de 7 membros derivado de **91a** (R=Boc) levou à formação do produto **113a/113b** numa proporção diastereoisomérica de 2:1 quando a reação de acoplamento foi realizada a  $-23\text{ }^{\circ}\text{C}$  e  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  (Tabela 6, n=3). A adição desse mesmo nucleófilo ao íon N-acilimínio derivado de **93a** (R=CO<sub>2</sub>Me) levou ao produto esperado **114a/114b**, mas em baixa seletividade nas duas temperaturas de acoplamento testadas. Neste caso, observou-se uma inversão dos sinais dos produtos majoritário/minoritário na análise em cromatógrafo gasoso em função da temperatura de acoplamento da reação (Figuras 16a e 16b). O produto bruto obtido a  $-23^{\circ}\text{C}$  foi submetido às condições de reação empregadas (TiCl<sub>4</sub>/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/DIPEA) a temperatura ambiente por 24 horas. Como resultado, observou-se uma inversão na proporção dos produtos (Figura 16c), indicando que o produto majoritário obtido na reação realizada a  $-23^{\circ}\text{C}$  trata-se do produto cinético da reação, ao passo que a proporção obtida a  $0^{\circ}\text{C}$  é resultado do controle termodinâmico. A reação de acoplamento entre o enolato de titânio de **82** e o íon N-acilimínio derivado de **92a** (R=CBz) não foi realizada.

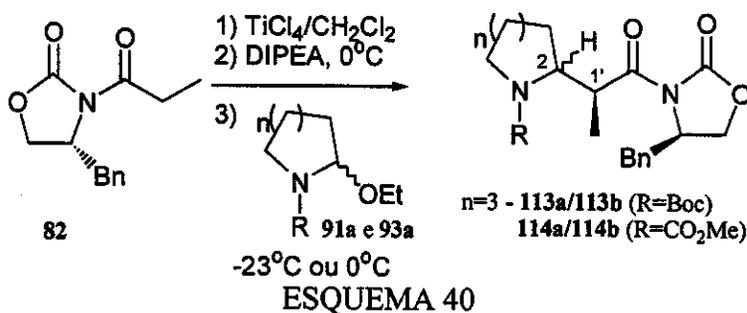


TABELA 6

	R	Temp. ( $^{\circ}\text{C}$ )	Proporção			Rendimento (%) n=3
			n=1 <sup>a</sup>	n=2 <sup>a</sup>	n=3	
<b>113a : 113b</b>	Boc	-23	9,0 : 1	reagente	2 : 1 <sup>b</sup>	48 <sup>d</sup>
	Boc	0	6,0 : 1	reagente	2 : 1 <sup>b</sup>	34
<b>114a : 114b</b>	CO <sub>2</sub> Me	-23	6,0 : 1	1,9 : 1	1,2 : 1 <sup>c</sup>	23 <sup>c</sup>
	CO <sub>2</sub> Me	0	-	1,8 : 1	1 : 1,3 <sup>c</sup>	61

a) Proporções determinadas por RMN <sup>1</sup>H (Ref.12d e 13); b) Proporção determinada por RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 $^{\circ}\text{C}$ ); c) Proporção determinada por cromatografia gasosa; d) Conversão de reagente em produto baseado em análise por HPLC; e) Conversão de reagente em produto baseado em análise por cromatografia gasosa; mp=materia de partida

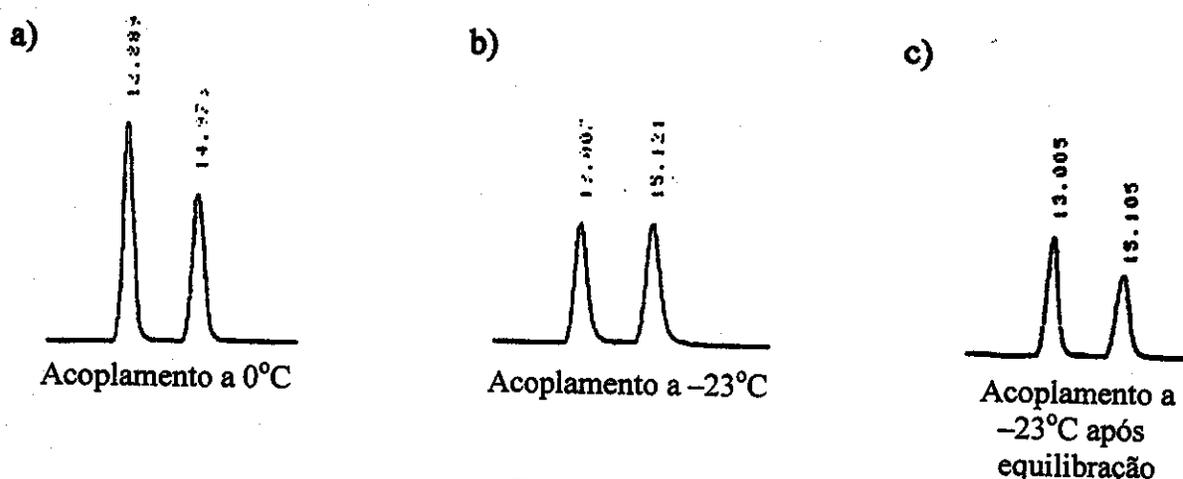


FIGURA 16

A formação de **113a/113b** foi confirmada através de seu espectro de massa de alta resolução, o qual apresentou o pico íon molecular de  $m/z=430,24677$  (calculado:430,24655) compatível com a fórmula molecular  $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5$  do composto. Seu espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ , apesar de apresentar alguns sinais dobrados devido à mistura de rotâmeros e diastereoisômeros, permitiu identificar a presença de vinte sinais associados a dois carbonos metílicos ( $\text{CH}_3$ ), sete carbonos metilênicos ( $\text{CH}_2$ ), seis carbonos metínicos ( $\text{CH}$ ) e cinco carbonos não hidrogenados ( $\text{C}$ ).

O espectro na região do infravermelho de **114a/114b** apresentou as bandas carbonílicas em 1778 e 1699  $\text{cm}^{-1}$ . Seu espectro de massa de alta resolução registrou o fragmento de  $m/z=329,18431$  (calculado: 329,18652) compatível com a fórmula molecular  $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3$  proveniente da perda do radical metoxicarbonil ( $\text{M}^{\ddagger} - \text{CO}_2\text{Me}$ ). O espectro de RMN  $^1\text{H}$  da mistura diastereoisomérica **114a/114b** apresentou, dentre outros, dois dubletos centrados em  $\delta$  1,08 ppm ( $J=6,9\text{Hz}$ ) e 1,11 ppm ( $J=6,6\text{Hz}$ ) atribuídos aos grupos metilas  $\alpha$  à carbonila, quatros singletos em  $\delta$  3,55, 3,57, 3,60 e 3,64 ppm associados ao grupo metoxila do carbamato, além do multiplete em  $\delta$  7,10-7,32 ppm referente ao grupo fenila do auxiliar quiral.

### 3.3 Emprego de 2-trialquilsililoxidieno como nucleófilo

Nos últimos anos 2-trialquilsililoxidienos (115) vem sendo usados como reagentes versáteis na preparação de compostos enantiomericamente puros e de interesse biológico,<sup>24</sup> uma vez que são equivalentes sintéticos de butirolactonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas e são capazes de reagir com uma grande variedade de eletrófilos (Figura 17).

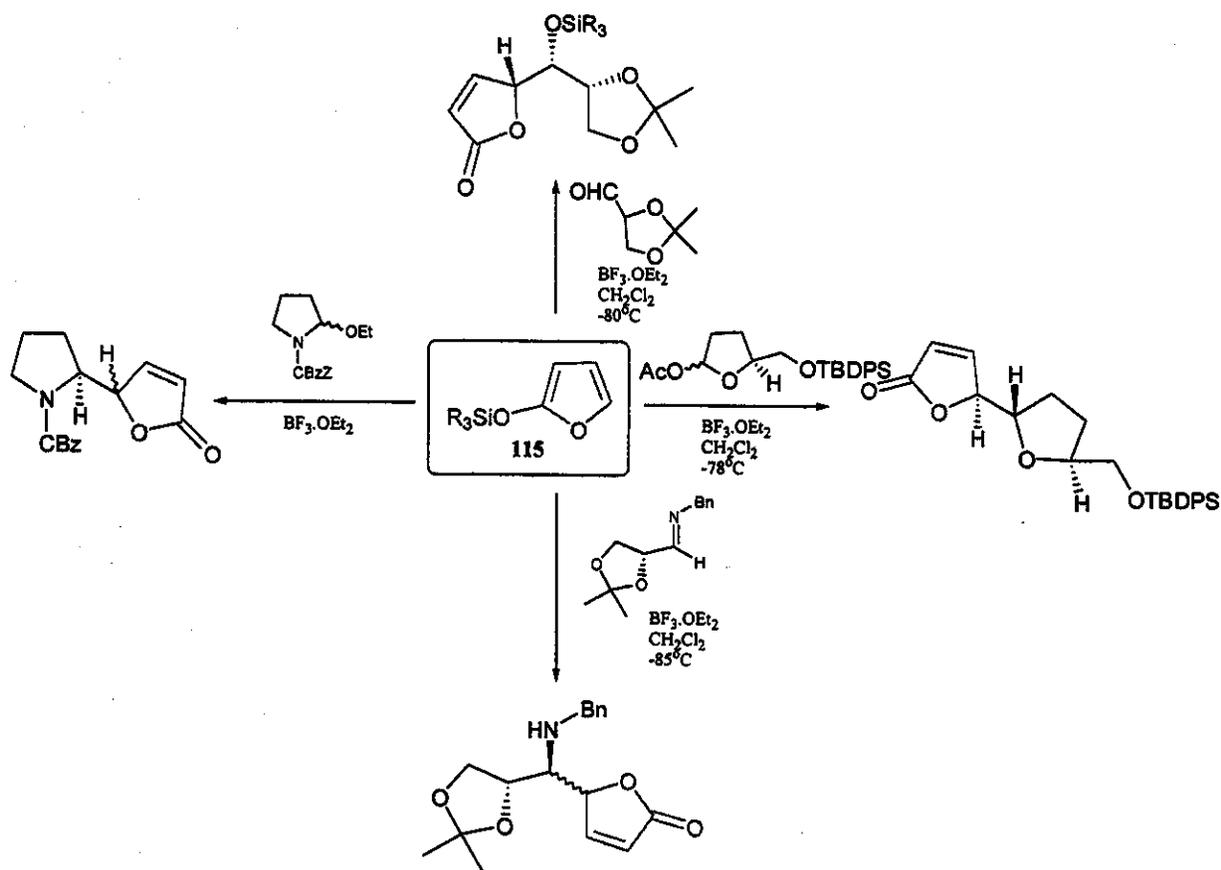


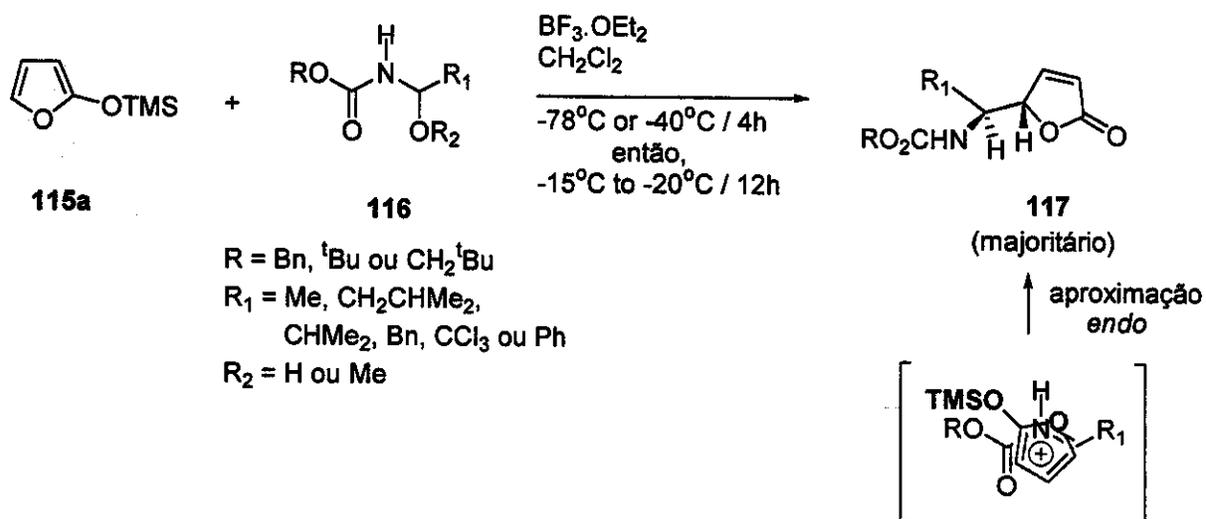
FIGURA 17

A aplicação de 2-trialquilsililoxidienos (115) em reações intermoleculares de  $\alpha$ -amidoalquilação de íons N-acilimínios vem crescendo na literatura. Harding e colaboradores<sup>25</sup> demonstraram que a adição do 2-trimetilsililoxidieno 115a ao íon N-acilimínio acíclico 116 fornece produtos de acoplamento (117) com significativa seletividade em favor do isômero *syn* (Esquema 41). Nesse caso, a seletividade mostrou-se dependente da natureza de

<sup>24</sup> Para uma revisão ver: a) Rasso, G., Zanardi, F., Battistini, L., Casiraghi, G., *Chem. Soc. Rev.*, 2000, 29, 109; b) Casiraghi, G., Rasso, G., *Synthesis*, 1995, 607

<sup>25</sup> Harding, K. E., Coleman, M. T., Liu, L. T., *Tetrahedron Letters*, 1991, 32, 3795

R<sub>1</sub>, da quantidade de ácido de Lewis empregada e da temperatura. A geometria adotada pelo íon N-acilimínio (*s-cis/E*, *s-cis/Z*, *s-trans/E*, *s-trans/Z*) durante a etapa de adição do nucleófilo também foi considerada como um fator importante na seletividade obtida. A estereoquímica do isômero majoritário **117** foi explicada através de uma aproximação tipo *endo* de **115a** ao íon N-acilimínio de geometria *s-cis/E*.

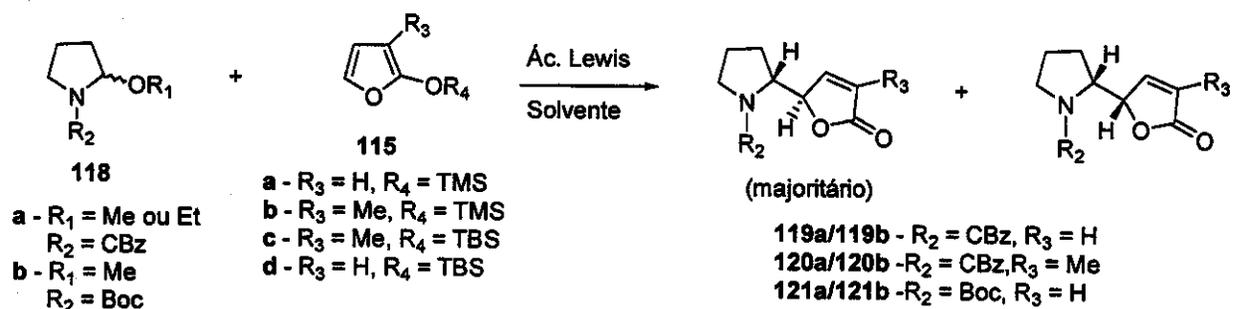


ESQUEMA 41

A adição nucleofílica de 2-trialquilxiloxifuranos (**115**) a íons N-acilimínio cíclicos foi investigada como um caminho útil para a síntese de alguns alcalóides.<sup>26</sup> Martin<sup>26a</sup> e Morimoto<sup>26b</sup> demonstraram, quase simultaneamente, que os sililoxidienos **115a-c** são adicionados a **118a** para formar os produtos de acoplamento **119a/119b-121a/121b** em rendimento (21-97%) e seletividade (**119-120a:119-120b** = 2:1-9:1) variados, de acordo com as condições reacionais empregadas (Esquema 42). Em todos os casos o produto majoritário (**119a** e **120a**) da reação apresentou a configuração relativa *S*<sup>\*</sup>, *S*<sup>\*</sup>. Em estudo similar, Pichon<sup>26c</sup> encontrou baixa seletividade (1,3:1) na formação dos produtos **121a/121b**,

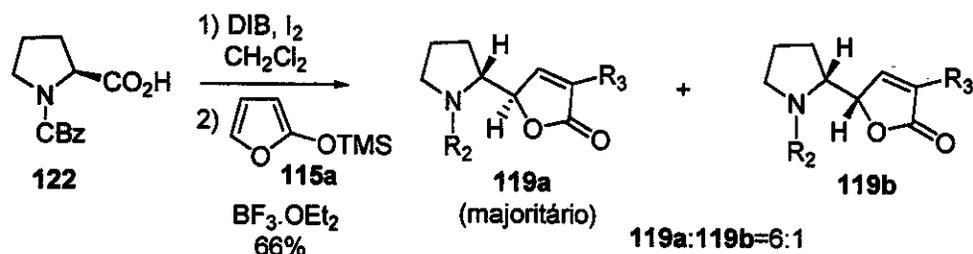
<sup>26</sup> a) Martin, S. F., Corbett, J. W., *Synthesis*, 1992, 55; b) Morimoto, Y., Nishida, K., Hayashi, Y., Shirahama, H., *Tetrahedron Lett.*, 1993, 34, 5773; c) Pichon, M., Figadère, B., Cavé, A., *Tetrahedron Letters*, 1996, 37, 7963; d) Boto, A., Hernández, R., Suárez, E., *Tetrahedron Letters*, 2000, 41, 2899; e) Morimoto, Y., Iwahashi, M., *Synlett*, 1995, 1221; f) Martin, S. F., Barr, K. J., *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, 118, 3299; g) Martin, S. F., Barr, K. J., Sminth, D. W., Bur, S. K., *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, 121, 6990; h) Zanardi, F., Battistini, L., Rasso, G., Pinna, L., Mor, M., Culeddu, N., Casiraghi, G., *J. Org. Chem.*, 1998, 63, 1368; i) Hanessian, S., McNaughton-Smith, G., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1996, 6, 1567; j) Hanessian, S., Raghavan, S., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1994, 4, 1697; k) D'Oca, M. G. M., Pilli, R. A., Vencato, I., *Tetrahedron Lett.*, 2000, 32, 3795; l) Martin, S. F., Bur, S. K., *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38, 7641

empregando o carbamato **118b** como precursor do íon N-acilimínio e o sililoxidieno **115d** como nucleófilo (Esquema 42).



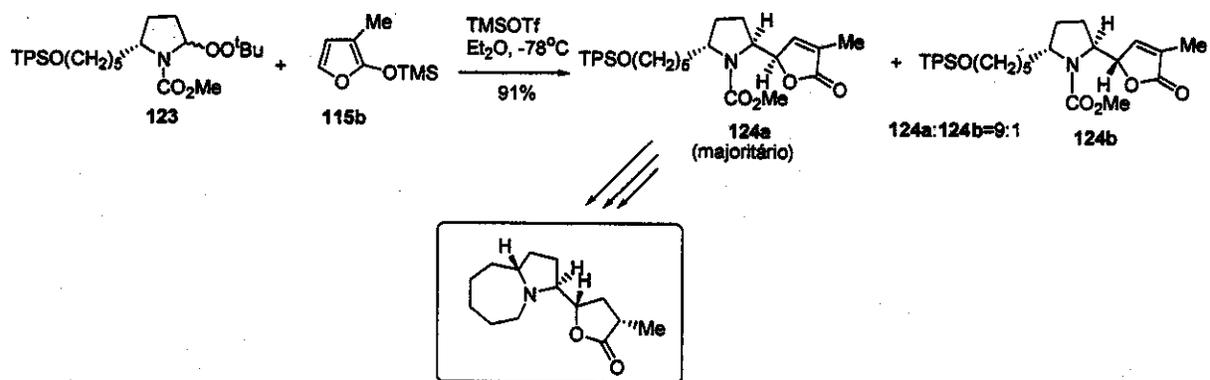
ESQUEMA 42

Recentemente, Boto<sup>26d</sup> obteve os adutos de acoplamento **119a/119b** em 66% de rendimento e proporção de 6:1, através da adição de **115a** ao íon N-acilimínio formado pela descarboxilação radicalar da N-benziloxicarbonil-L-prolina (**122**) (Esquema 43).



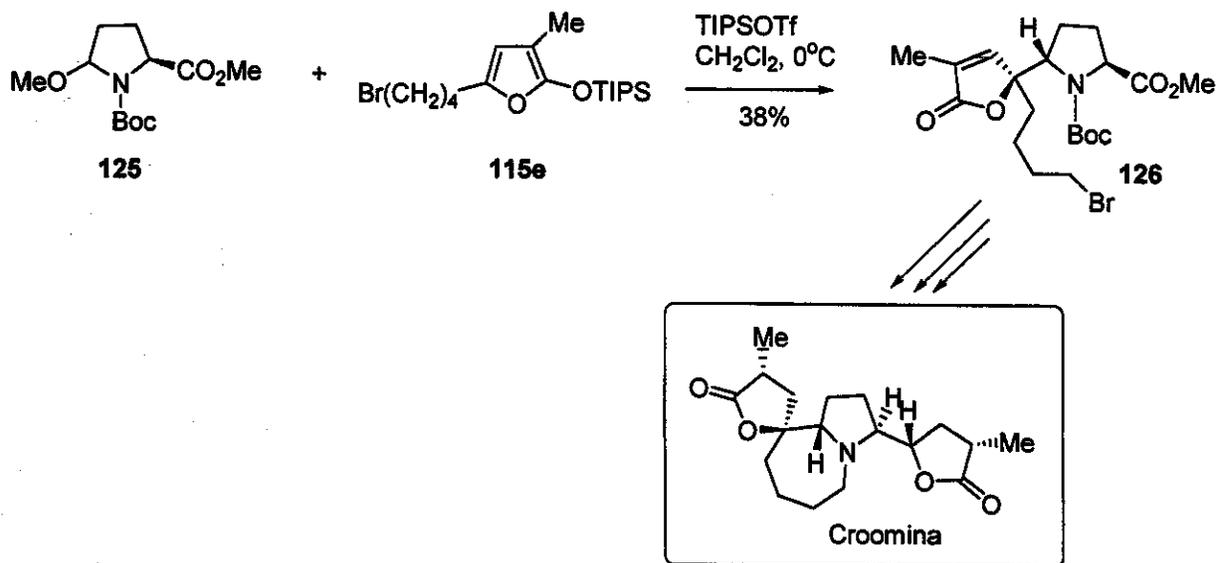
ESQUEMA 43

Posteriormente, a versão quiral dessa metodologia foi investigada empregando-se íons N-acilimínios  $\alpha$ -substituídos. Morimoto<sup>26e</sup> demonstrou que a adição nucleofílica de **115b** ao íon N-acilimínio quiral formado a partir do tratamento de **123** com TMSOTf/Et<sub>2</sub>O fornece **124a/124b** em boa diastereosseletividade (**124a:124b**=9:1) e rendimento (91%) (Esquema 44). O produto majoritário **124a** foi empregado na construção do núcleo 4-azaazuleno, substituído com o anel lactônico, comum nos alcalóides do tipo *Estemona*.<sup>26e</sup>



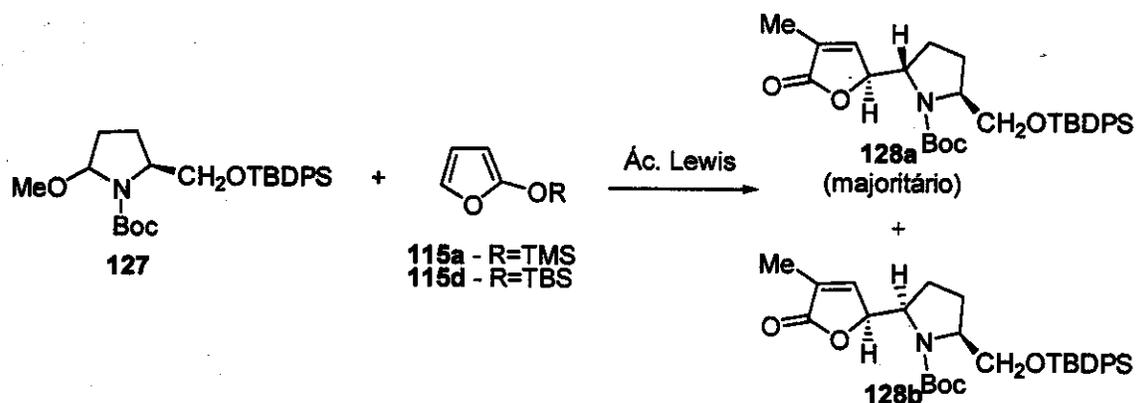
ESQUEMA 44

A adição do sililoxidieno 115e ao íon N-acilimínio formado pelo tratamento de 125 com TIPSOTf foi empregado por Martin<sup>26f, 26g</sup> na síntese do alcalóide *Estemona* Croomina (Esquema 45). O produto de acoplamento 126 foi obtido em 32% de rendimento, não sendo detectada a presença de outros isômeros.



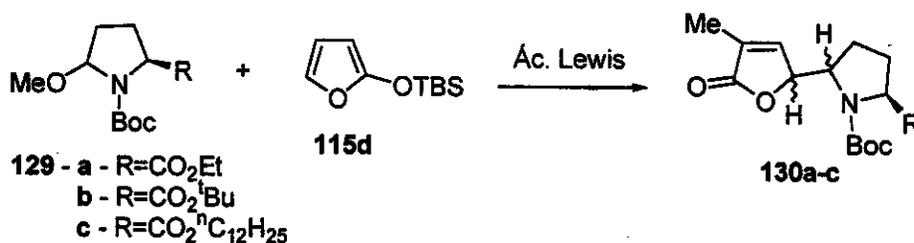
ESQUEMA 45

Empregando TBSOTf como ácido de Lewis, Zanardi<sup>26h</sup> observou a formação de um único diastereoisômero (128a), em 74% de rendimento, na adição de 115d ao íon N-acilimínio derivado de 127. Entretanto, uma mistura 10:1 de 128a:128b foi encontrada por Hanessian<sup>26i</sup> na adição de 115a ao mesmo íon N-acilimínio, empregando BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub> como ácido de Lewis (Esquema 46).



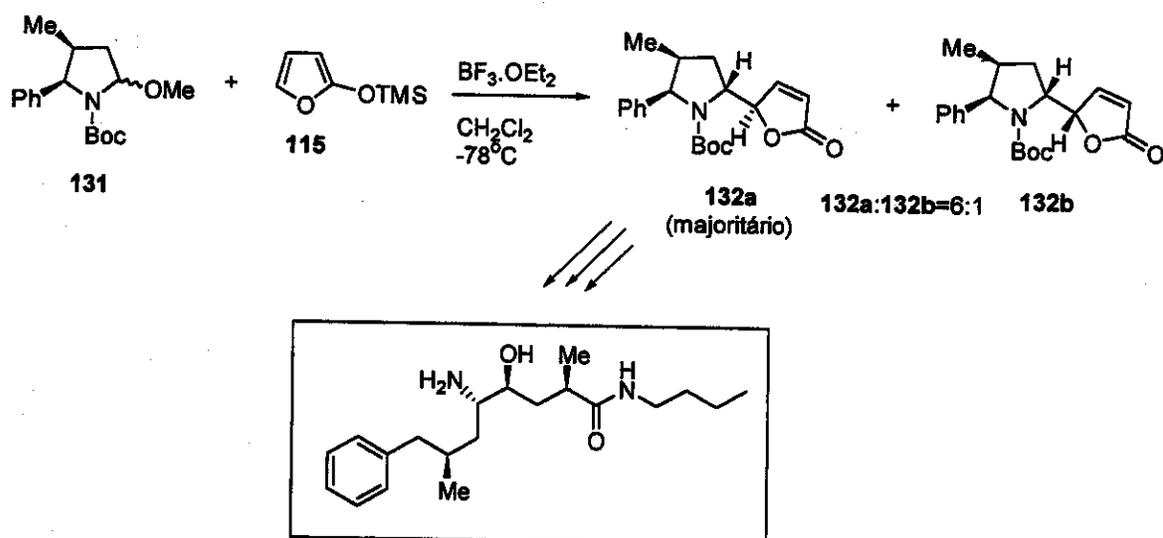
ESQUEMA 46

Baixa diastereosseletividade foi observada por Pichon<sup>26c</sup> na formação de **130a-c**. A adição de **115d** aos íons N-acilimínios derivados de **129a-c**, empregando-se ácidos de Lewis variados, levou à formação de uma mistura inseparável dos quatro estereoisômeros de **130a-c** (Esquema 47).



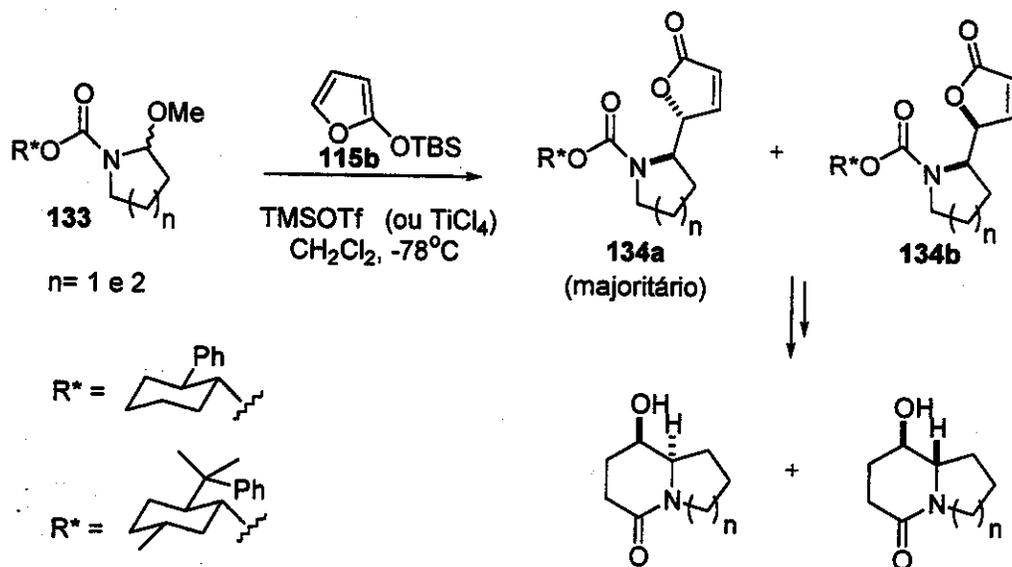
ESQUEMA 47

A adição de sililoxídios a íons N-acilimínios quirais contendo dois centros estereogênicos foi empregada por Hanessian na síntese de um modelo não peptídico, inibidor da enzima renina.<sup>26j</sup> A adição de **115a** ao íon N-acilimínio derivado da N-Boc-5-metoxi-3-metil-2-fenilpirrolidina (**131**) forneceu os produtos de acoplamento **132a** e **132b** em bons rendimentos (98%) e moderada diastereosseletividade (**132a:132b=6:1**) (Esquema 48).



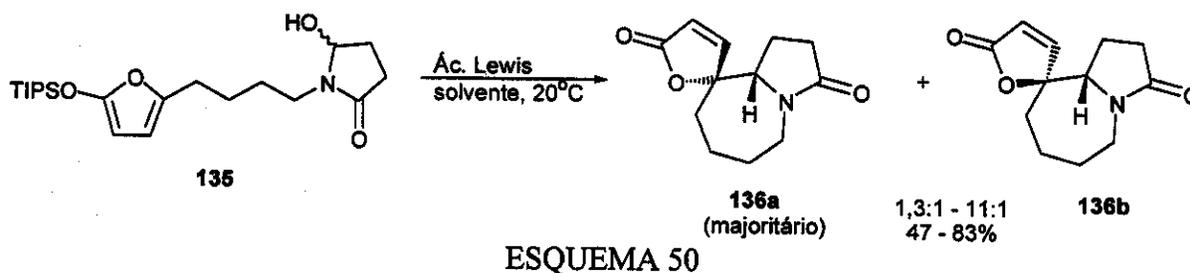
ESQUEMA 48

Recentemente, o curso estereoquímico da adição de 115d a íons N-acilimínios quirais foi investigada em nosso grupo,<sup>26k</sup> empregando-se o carbamato 133 como material de partida. Os produtos de acoplamento 134a e 134b foram obtidos numa proporção diastereoisomérica entre 2:1-7:1, em favor de 134a. Hidrogenação catalítica, seguida de metanólise levou à formação das respectivas lactamas bicíclicas em bons rendimentos e com recuperação do auxiliar quiral (Esquema 49)



ESQUEMA 49

Embora a maioria dos exemplos descritos na literatura envolva adições intermoleculares de siloxidienos a íons N-acilimínios cíclicos, Martin<sup>26i</sup> investigou a versão intramolecular dessas reações, obtendo os núcleos tricíclicos **136a** e **136b** em variadas diastereosseletividade e rendimento, a partir da ciclização de **135** (Esquema 50).



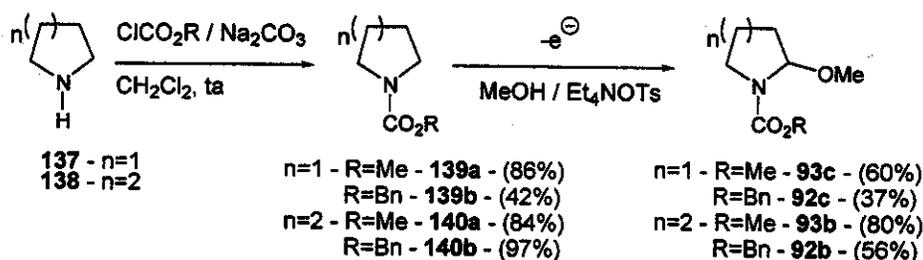
Uma vez que os estudos envolvendo a adição intermolecular de 2-trialquilsiloxidienos a íons N-acilimínio cíclicos encontravam-se restritos a anéis de 5 membros, resolveu-se investigar a influência do tamanho do anel do íon N-acilimínio, bem como do volume do grupo de proteção, na seletividade da reação. Neste caso resolveu-se estender o estudo aos íons N-acilimínio de 7, 6 e 5 membros, todos protegidos com os grupos Boc, CBz e CO<sub>2</sub>Me.

O 2-(terbutildimetilsililoxi)furanó (115d) a ser empregado nesse estudo foi preparado em 72% de rendimento a partir do tratamento da (5H)-furanona com trietilamina e TBSOTf, empregando diclorometano como solvente.<sup>27</sup> Sua formação foi confirmada por comparação em CCD e CG com amostra padrão disponível no grupo.

Os etoxicarbamatos de 5 e 6 membros protegidos com os grupos Boc (**91c** e **91b**, respectivamente) foram obtidos seguindo a mesma metodologia empregada na formação do análogo de 7 membros. No entanto, para a obtenção dos alcóxicarbamatos protegidos com os grupos CBz e CO<sub>2</sub>Me empregou-se a pirrolidina (**137**) e piperidina (**138**) como material de partida. As aminas foram protegidas com os respectivos cloroformiatos para formação dos carbamatos **139a-b** e **140a-b**. Posterior processo de oxidação anódica levou à formação dos metoxicarbamatos (**92b-c** e **93b-c**) em rendimentos variados (Esquemas 51).<sup>28</sup>

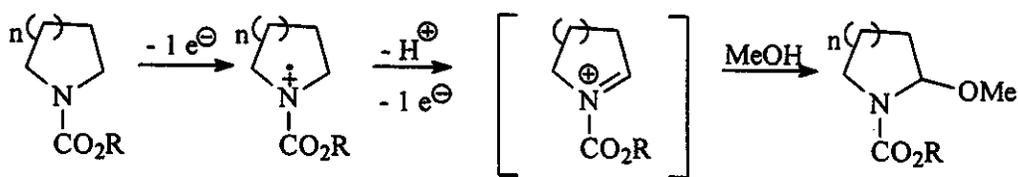
<sup>27</sup> Rassa, G., Zanardi, F., Battistini, L., Gaetani, L., Casiraghi, G., *J. Med. Chem.*, 1997, 40, 168

<sup>28</sup> Shono, T., Reymond, G., Toome, V., Saucy, G., *Organic Syntheses*, 1985, 63, 206.



ESQUEMA 51

O mecanismo de formação de metoxicarbamatos a partir da oxidação anódica de carbamatos pode ser explicado pela perda inicial de um elétron formando um cátion-radical, o qual em seguida perde  $\text{H}^+$  e mais um elétron para formar um íon N-acilimínio no meio. Posteriormente o metanol é adicionado ao íon N-acilimínio formando o metoxicarbamato (Esquema 52).<sup>9</sup>



ESQUEMA 52

A presença do grupo alcoxi na posição 2 do carbamato leva à formação de rotâmeros tornando difícil a análise de seus espectros de RMN  $^1\text{H}$ . Desta forma, a confirmação da formação dos metoxicarbamatos (**92b**, **93b**, **92c** e **93c**) se deu através da análise de seus espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  e espectro de massa.

O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de **93c** apresentou 7 sinais, dos quais os sinais em  $\delta$  51,80 e 55,57 ppm foram associados aos dois grupos metoxila presentes na molécula, o sinal em  $\delta$  88,45 atribuído ao carbono metínico e o sinal em  $\delta$  155,23 ppm relacionado ao carbono carbonílico. Seu espectro de massa registrou o pico com  $m/z = 144$  (100%) referente ao íon N-acilimínio formado pela perda do radical metoxila [ $\text{M}^{\dot{+}} - 31$ ].

O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de **92c** registrou 11 sinais. Destes, os sinais em  $\delta$  66,3, 127,55, 127,70, 128,09, 136,77 e 154,67 ppm foram associados aos carbonos do grupo CBz, o sinal em  $\delta$  55,71 ppm relacionado ao grupo metoxila e os sinais em  $\delta$  22,65 ( $\text{CH}_2$ ), 32,21 ( $\text{CH}_2$ ), 45,32 ( $\text{CH}_2$ ) e 88,48 ( $\text{CH}$ ) ppm atribuídos aos carbonos do anel pirrolidínico. Embora seu

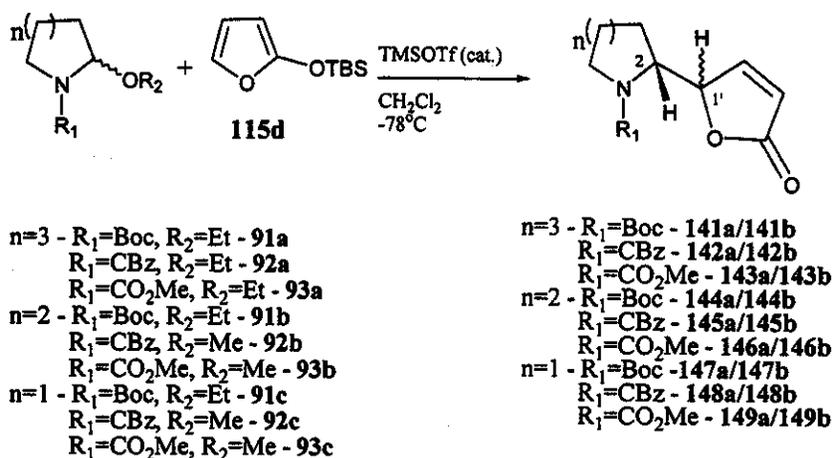
espectro de massa não tenha apresentado o pico íon molecular, os fragmentos registrados estão compatíveis com a estrutura de **92c**.

A formação de **93b** foi verificada através da análise de seu espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ , o qual apresentou 8 sinais. Os sinais em  $\delta$  18,18 ( $\text{CH}_2$ ), 24,79 ( $\text{CH}_2$ ), 29,89 ( $\text{CH}_2$ ), 38,67 ( $\text{CH}_2$ ) e 81,81 ( $\text{CH}$ ) ppm foram atribuídos aos carbonos do anel piperidínico, os sinais em  $\delta$  52,34 e 54,33 ppm relacionados ao grupos metoxila e o sinal em  $\delta$  156,33 ppm associado ao carbono carbonílico.

O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de **92b** apresentou 12 sinais, dos quais os sinais em  $\delta$  66,42, 127,66, 127,80, 128,16, 136,76 e 154,61 ppm foram associados aos carbonos do grupo CBz, o sinal em  $\delta$  54,13 ppm relacionado ao grupo metoxila e os sinais em  $\delta$  18,22 ( $\text{CH}_2$ ), 25,04 ( $\text{CH}_2$ ), 29,87 ( $\text{CH}_2$ ), 38,48 ( $\text{CH}_2$ ) e 81,39 ( $\text{CH}$ ) ppm atribuídos aos carbonos do anel piperidínico. O espectro de massa apresentou o pico íon molecular com  $m/z = 249$ , compatível com a fórmula molecular  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ .

De posse do sililoxifurano **115d** e dos alcoxicarbamatos, o estudo foi iniciado pela reação dos etoxicarbamatos de 7 membros protegidos com os grupos Boc (**91a**), CBz (**92a**) e  $\text{CO}_2\text{Me}$  (**93a**) com **115d** (Esquema 53), adotando as mesmas condições empregadas anteriormente nos estudos com sililenoléteres, sililcetenacetala e sililcetenotioacetais.

Os produtos de acoplamento **141a/141b-143a/143b** foram obtidos em bom rendimento (83%) e seletividade (12,6:1) para o derivado protegido com Boc (**141a:141b**), mas moderada seletividade (6:1 e 4:1) e rendimento (49% e 46%) para os derivados protegidos com CBz (**142a:142b**) e  $\text{CO}_2\text{Me}$  (**143a:143b**) (Tabela 7,  $n=3$ ).



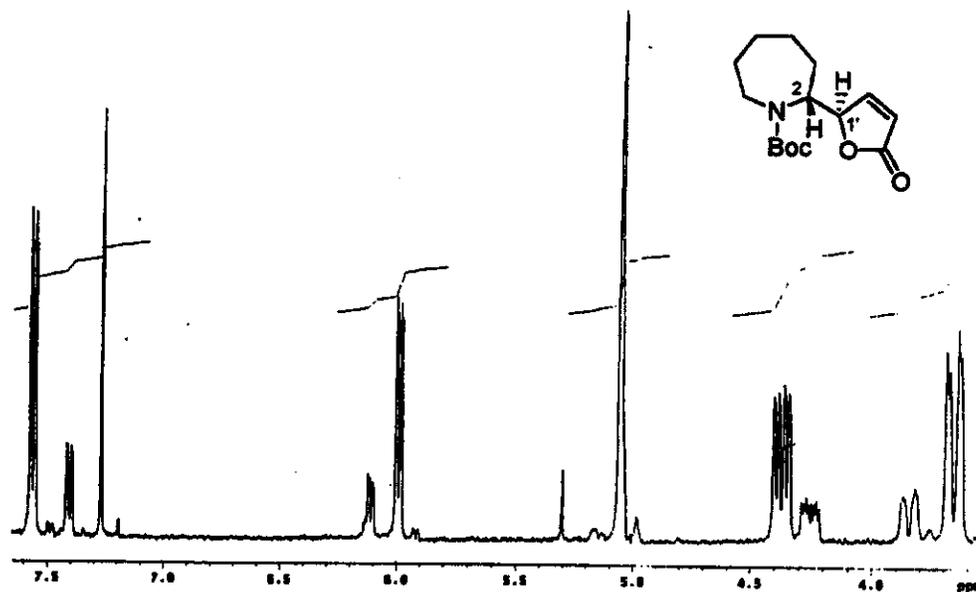
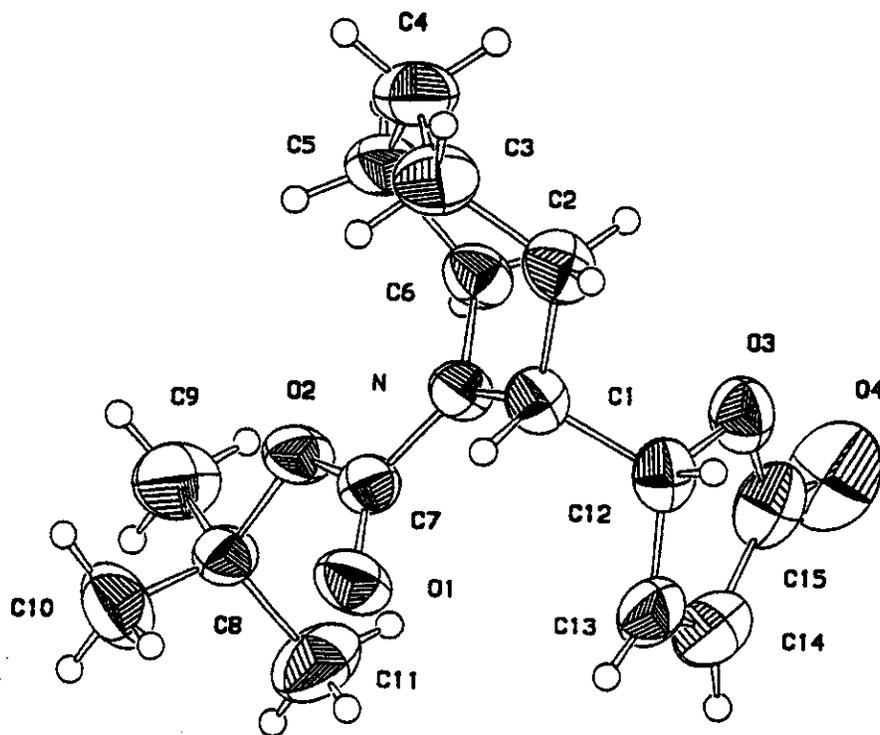
ESQUEMA 53

TABELA 7

	R	Produto de acoplamento	Proporção diastereoisomérica	Rend. (%)
n=3	Boc	<b>141a:141b</b>	12,6 : 1	83
	CBz	<b>142a:142b</b>	6 : 1	46
	CO <sub>2</sub> Me	<b>143a:143b</b>	4 : 1	49
n=2	Boc	<b>144a:144b</b>	7,5 : 1	58
	CBz	<b>145a:145b</b>	2 : 1	63
	CO <sub>2</sub> Me	<b>146a:146b</b>	3 : 1 <sup>b</sup>	74
n=1	Boc	<b>147a:147b</b>	19 : 1	82
	CBz	<b>148a:148b</b>	4 : 1	76
	CO <sub>2</sub> Me	<b>149a:149b</b>	5 : 1	70

a) Proporções diastereoisoméricas determinadas por análise em cromatógrafo gasoso; b) Proporção diastereoisomérica obtida por análise em cromatógrafo gasoso e por RMN <sup>1</sup>H.

As proporções diastereoisoméricas encontradas para os produtos de acoplamento foram determinadas através de cromatografia gasosa. Surpreendentemente, os espectros de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C (solvente: CDCl<sub>3</sub>) de uma fração contendo quase que exclusivamente o isômero majoritário (>90%) da mistura **141a/141b** apresentaram todos os sinais dobrados (Figura 18), numa proporção aproximada de 3:1. A divergência de resultados entre CG (12,6:1) e RMN <sup>1</sup>H (3:1) nos levou inicialmente a imaginar que o sinal majoritário observado no cromatograma corresponderia aos dois diastereoisômeros, nesse caso não resolvidos. Como a mesma amostra utilizada na obtenção dos espectros de RMN forneceu um cristal de faces bem definidas, este foi enviado para análise de raio-X revelando, através de seu desenho cristalográfico (Figura 19), a presença de um único diastereoisômero de configuração relativa 2*R*<sup>\*</sup>,1'*R*<sup>\*</sup>. Com base nesse resultado, concluiu-se que os sinais duplos observados nos espectros de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C correspondiam à mistura de dois rotâmeros em 2*R*<sup>\*</sup>,1'*R*<sup>\*</sup>-(**141a**), com barreiras rotacionais suficientemente altas ao ponto de serem detectados no tempo de análise do aparelho.

FIGURA 18: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  parcial de **141a** em  $\text{CDCl}_3$ .FIGURA 19: Desenho cristalográfico do produto majoritário **141a**.

A variação na seletividade encontrada na formação de **141a/141b-143a/143b** evidenciou a influência do volume do grupo de proteção na seletividade da reação. Assim, a etapa seguinte envolveu o emprego dos alcóxicarbamatos de 5 e 6 membros.

Da mesma forma que para os derivados azepínicos, as reações de acoplamento envolvendo os íons N-acilimínios de 5 e 6 membros, forneceram os produtos esperados em bons rendimentos e variada seletividade (Tabela 7,  $n=1$  e  $n=2$ ). Embora as reações de acoplamento entre **115d** e os alcóxicarbamatos pirrolidínicos protegidos com os grupos Boc (**92a**) e CBz (**92c**) já tivessem sido realizadas por Pichon<sup>26c</sup> e Martin<sup>26a</sup>, respectivamente, estas foram repetidas para fins de comparação com os dados da literatura. Ao contrário do que havia sido observado por Pichon, uma excelente diastereosseletividade (19:1) foi obtida na formação de **147a/147b**, o que pode ser atribuído à diferente condição reacional empregada por esse autor. Por outro lado, uma seletividade semelhante à obtida por Martin (~5:1) foi observada na formação de **148a/148b**.

A proporção diastereoisomérica obtida por CG (3:1) para **146a/146b** foi confirmada através da integração dos sinais dos hidrogênios vinílicos (posição  $\beta$ ) dos dois isômeros (3,5:1) registrados no espectro de RMN <sup>1</sup>H (Figura 20).

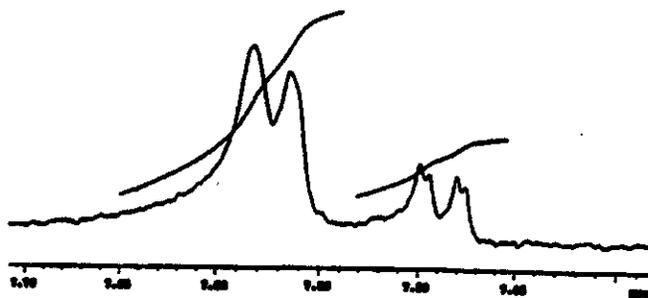


FIGURA 20: Espectro de RMN <sup>1</sup>H parcial da mistura **146a/146b**

Assim como para **141a**, os espectros de RMN <sup>1</sup>H dos produtos majoritários **144a** e **147a**, protegidos com o grupo Boc, revelaram a presença de rotâmeros na molécula. No entanto, para esses dois produtos a barreira rotacional parece ser menor que a de **141a**, uma vez que em **147a** (Figura 21) observa-se uma menor definição no desdobramento dos sinais e em **144a** (Figura 22) observa-se apenas sinais simples largos. Um estudo da barreira rotacional



FIGURA 21: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  parcial do produto majoritário 147a

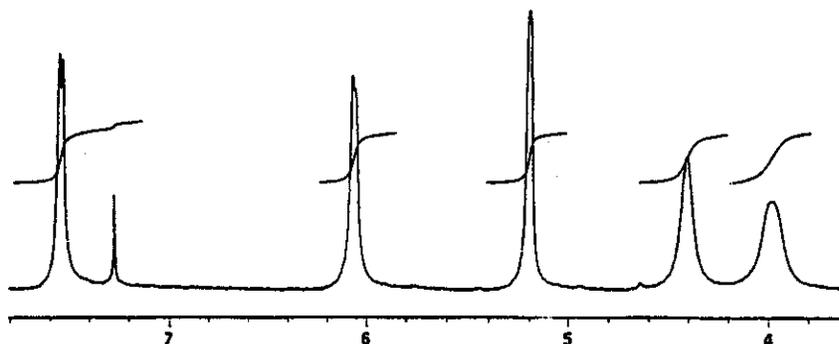


FIGURA 22: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  parcial do produto majoritário 144a

Posteriormente, a obtenção de monocristais dos produtos majoritários 144a e 147a permitiu, através de análise cristalográfica (Figuras 23 e 24, respectivamente), estabelecer a mesma configuração relativa  $2R^*,1'R^*$  encontrada anteriormente para 141a, a qual está de acordo com os resultados obtidos inicialmente por Martin<sup>26a</sup> e Morimoto.<sup>26b</sup>

A comparação dos resultados apresentados na Tabela 7 mostra que as maiores seletividades foram obtidas quando os íons N-acilimínios de 5, 6 e 7 membros encontravam-se protegidos com o grupo Boc. A diminuição do volume do grupo de proteção levou, em todos os casos, a uma diminuição da seletividade. Isso indica que o volume do grupo de proteção do íon N-acilimínio tem influência direta na diastereosseletividade da reação. A influência do tamanho do anel do íon N-acilimínio só mostrou-se significativa quando este encontrou-se protegido com o grupo Boc, observando-se a maior seletividade para o derivado pirrolidínico (19:1), seguido dos derivados azepínico (12,6:1) e piperidínico (7,5:1). Para os derivados protegidos com os grupos CBz e  $\text{CO}_2\text{Me}$ , pouca alteração na seletividade foi observada, embora as menores seletividades novamente estivessem presentes nos derivados piperidínicos.

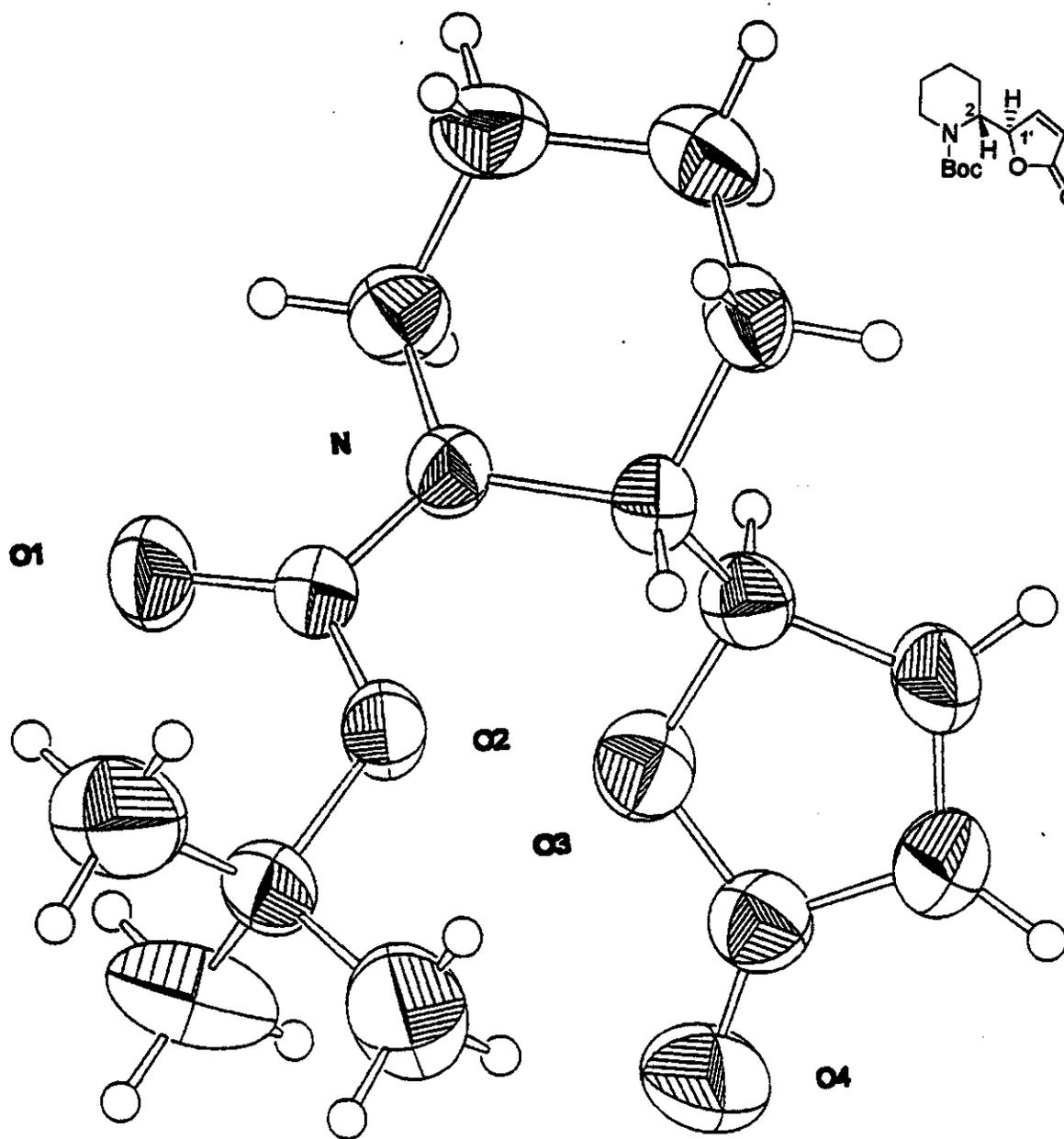


FIGURA 23: Desenho cristalográfico de 144a

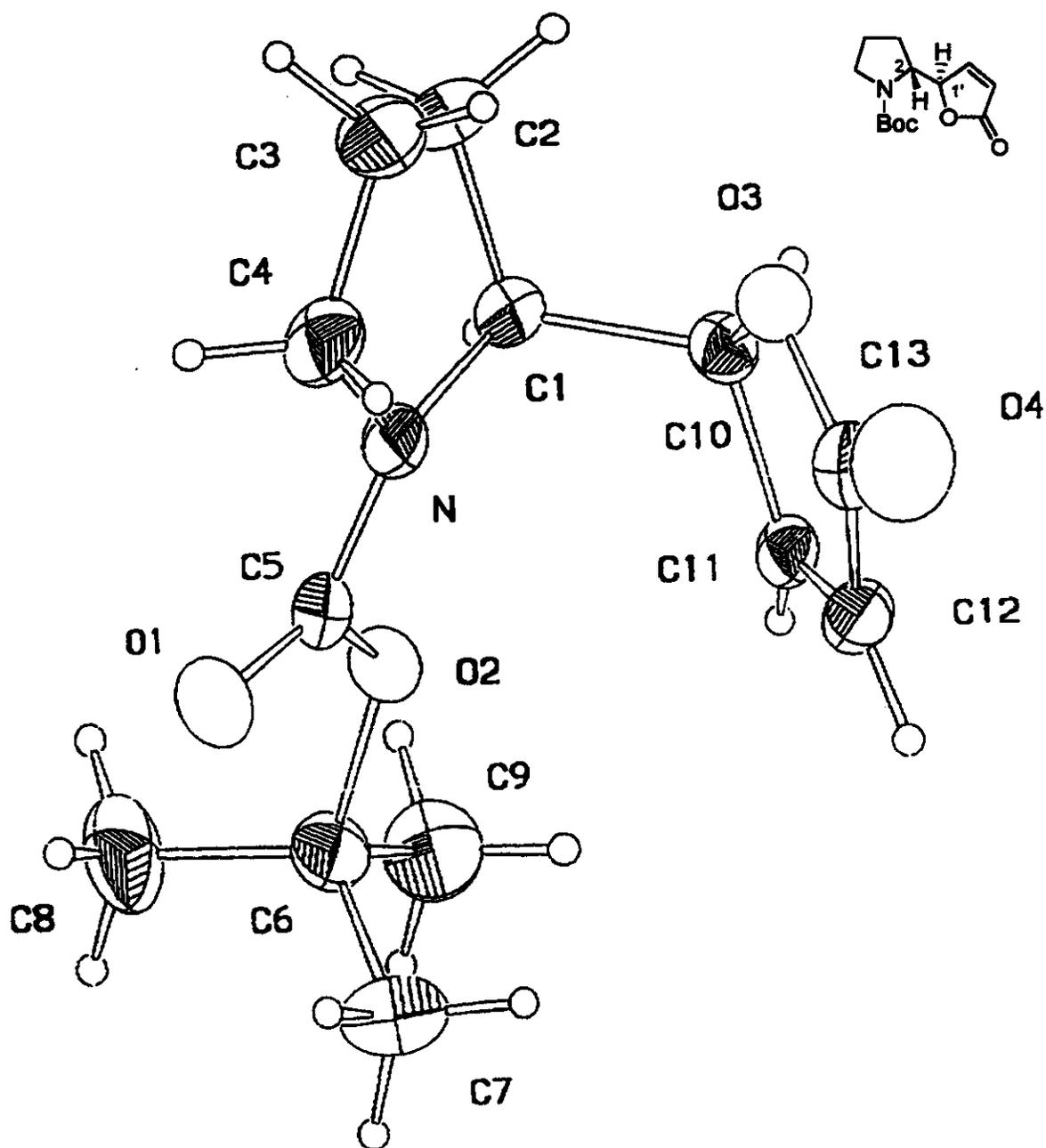
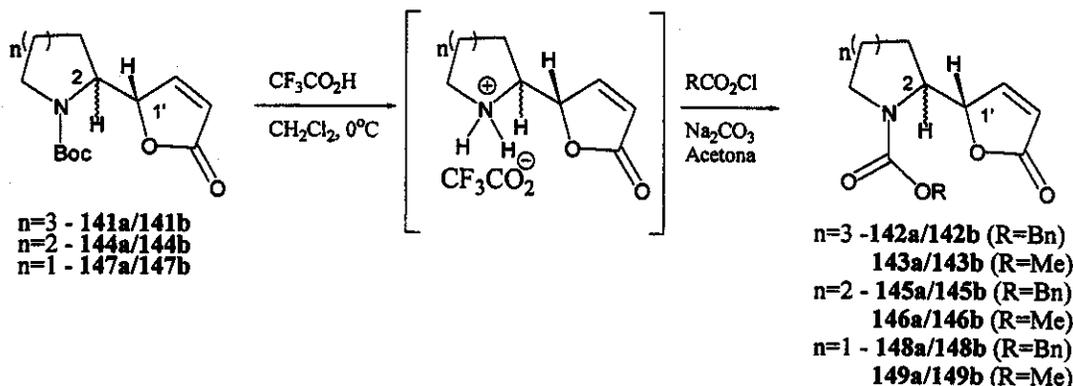


FIGURA 24: Desenho cristalográfico de 147a

Com o objetivo de verificar se a estereoquímica relativa  $2R^*, 1'R^*$  encontrada para os produtos majoritários protegidos com o grupo Boc era a mesma dos demais compostos, estes foram submetidos a reação de remoção do grupo protetor seguido de proteção com os grupos CBz e  $\text{CO}_2\text{Me}$  (Esquema 54). A comparação dos tempos de retenção dos produtos 142a/142b-143a/143b, 145a/145b-146a/146b e 148a/148b-149a/149b obtidos a partir dos

análogos protegidos com Boc com aqueles obtidos via reação de acoplamento, revelaram para o isômero majoritário o mesmo tempo de retenção em todos os casos. Assim, é possível afirmar que a estereoquímica relativa encontrada na série protegida com CBz e CO<sub>2</sub>Me é a mesma encontrada para os análogos protegidos com Boc.



ESQUEMA 54

A estereoquímica relativa encontrada nos produtos de acoplamento pode ser explicada através dos modelos de aproximação A-F (Figura 25). Os modelos A, C e E levam à formação dos produtos majoritários ao passo que os modelos B, D e F justificam a estereoquímica relativa dos produtos minoritários.

A partir dos resultados apresentados na Tabela 7 e dos modelos de aproximação da Figura 25, é possível especular que os modelos de aproximação sinclinais E e F são os que melhor justificam os resultados obtidos nesse estudo, uma vez que através desses modelos pode-se explicar a maior seletividade encontrada para o anel de 5 membros e a influência do volume do grupo de proteção na seletividade da reação. A presença do grupo Boc aumenta o impedimento estérico apresentado em F, favorecendo o modelo E. Neste caso, o caráter planar do anel de 5 membros acomoda melhor a interação estérica apresentada em E. Se os modelos A-D estivessem operando esperar-se-ia a estereoquímica relativa  $R^*,S^*$  para os produtos majoritários da reação, uma vez que a maior interação estérica entre grupo protetor-nucleófilo encontra-se em A e C, e a melhor acomodação para o anel de 5 membros encontra-se em C e D. Recentemente, Bur e Martin<sup>29</sup> realizaram estudos teóricos para investigar as energias dos estados de transição envolvidos na adição de 2-metoxifurano ao íon N-acilimínio pirrolidínico derivado de 93c. Empregando cálculos *ab initio* (nível RHF/3-21G\*) aos modelos de

aproximação **A**, **C**, **B** e **F**, o estudo sugeriu a menor energia relativa para o modelo **A** (rel  $\Delta H=0$  kcal/mol), seguido dos modelos **F** (rel  $\Delta H=0,9$  kcal/mol), **B** (rel  $\Delta H=1,3$  kcal/mol) e **C** (rel  $\Delta H=1,8$  kcal/mol). A segunda menor energia relativa encontrada para o modelo **F** está de acordo com nossa proposição de participação desse modelo na formação dos produtos minoritários. Embora a menor energia relativa tenha sido encontrada para o modelo **A**, vale ressaltar que os autores não envolveram o modelo de aproximação **E** em seus estudos, o qual leva a formação dos produtos majoritários.

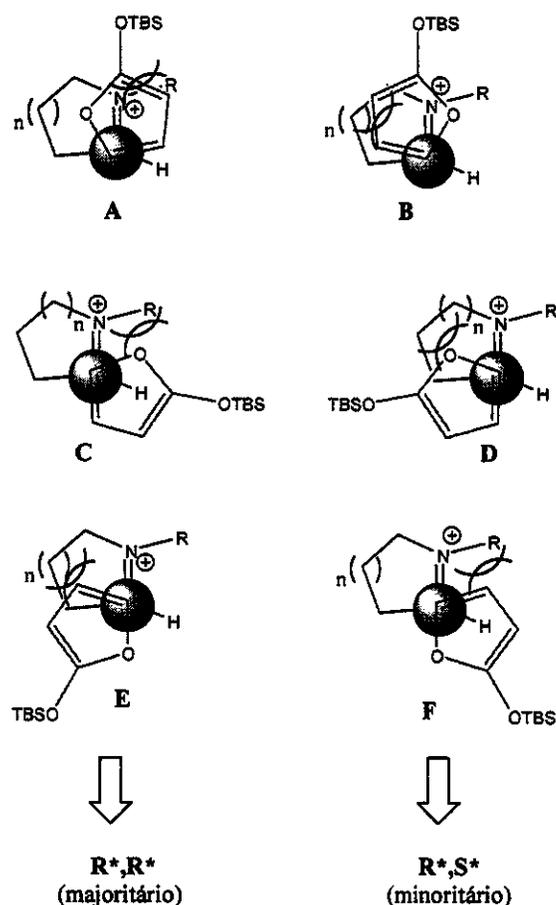


FIGURA 25

A análise dos desenhos cristalográficos dos produtos majoritários (**141a**, **144a** e **147a**, Figuras 19, 23 e 24, respectivamente) permite fazer algumas considerações a respeito das conformações adotadas pelos mesmos. A conformação preferencial observada em **141a** (Figura 19) coloca o anel lactônico o mais afastado possível do grupo Boc, em direção ao anel

peridroazepínico, e os hidrogênios em C-2 e C-1' numa relação sinclinal (Tabela 8, n=3). Observa-se ainda uma conformação do tipo cadeira para o anel peridroazepínico. Uma disposição antiperiplanar dos hidrogênios em C-2 e C-1' e uma conformação tipo cadeira no anel piperidínico são observadas em **144a** (Figura 23, Tabela 8, n=2). A menor flexibilidade conformacional do anel piperidínico, comparado com o anel peridroazepínico, parece provocar o distanciamento do anel lactônico, colocando-o mais próximo do grupo Boc. Embora observa-se para **147a** uma relação sinclinal entre os hidrogênios em C-2 e C-1' (Tabela 8, n=1), ao contrário do observado para o análogo peridroazepínico (**141a**), o anel lactônico encontra-se voltado para o grupo Boc (Figura 24).

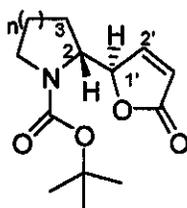


TABELA 8

Ligação	Ângulos de Ligação ( $\alpha$ ) em graus		
	n=1 ( <b>147a</b> )	n=2 ( <b>144a</b> )	n=3 ( <b>141a</b> )
H-C2-C1'-H	56,0	-172,4	-68,1
N-C2-C1'-C2'	54,7	-167,4	-62,2
O-C1'-C2-C3	52,9	-174,3	-71,0

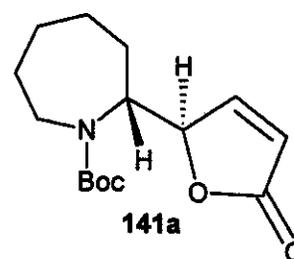
A determinação estrutural dos produtos de acoplamento majoritários **141a**, **144a** e **147a**, bem como das misturas diastereoisoméricas **142a/142b-143a/143b**, **145a/145b-146a/146b** e **148a/148b-149a/149b** baseou-se principalmente na análise de seus espectros de massa e RMN  $^{13}\text{C}$ , embora esses últimos apresentem sinais dobrados devido a presença de diastereoisômeros e/ou rotâmeros.

O espectro de massa de **141a**, obtido via ionização química, apresentou o pico de  $m/z=282$  daltons [ $M^+ + 1$ ], compatível com a fórmula molecular  $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{NO}_4$ . O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de **141a** registrou treze sinais principais associados a um carbono metílico ( $\text{CH}_3$ ), cinco carbonos metilênicos ( $\text{CH}_2$ ), quatro carbonos metínicos ( $\text{CH}$ ) e tres carbonos não hidrogenados (C). A presença do grupo Boc na molécula foi confirmada através dos sinais  $\delta$  28,09/28,29 ppm ( $\text{CH}_3$ ),  $\delta$  79,71/80,34 ppm (C) e  $\delta$  156,29 ppm (C), registrados no espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ . A introdução do nucleófilo na molécula foi confirmada através dos sinais em  $\delta$  120,40/122,04 (CH), 154,10/155,52 (CH) e 172,96/173,77 (C) ppm. A obtenção dos espectros

de COSY ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ) e HSQC ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ) de **141a** permitiu estabelecer as correlações homo- e heteronucleares apresentadas na Tabela 9.

TABELA 9: Correlações homo- ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ) e heteronucleares ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ) de **141a**.

HSQC ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ )		COSY ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ) <sup>a</sup>
25,32 (CH <sub>2</sub> )	1,20-1,30 (m) 1,90 (ml)	
<b>28,09</b> (CH <sub>3</sub> )	<b>1,40</b> (s)	
<b>29,29</b> (CH <sub>3</sub> )	<b>1,47</b> (s)	
29,19 (CH <sub>2</sub> )	1,70-1,86 (m)	
29,49 (CH <sub>2</sub> )	1,60-1,70 (m)	
31,07 (CH <sub>2</sub> )	1,86-2,02 (m) 2,02-2,20 (m)	
43,31 (CH <sub>2</sub> )	3,85 (dl, J=14,6 Hz)	
<b>43,88</b> (CH <sub>2</sub> )	<b>2,81</b> (dd, J=14,6 Hz) <b>3,66</b> (d, J=14,8 Hz) <b>2,88</b> (dd, J=14,7 e 11,0 Hz)	
<b>55,95</b> (CH)	<b>4,37</b> (dd, J=12,6 e 6,0 Hz)	
56,86 (CH)	4,20-4,30 (m)	
85,52 (CH)	5,06 (d, J=1,5 Hz)	
<b>85,58</b> (CH)		
<b>120,40</b> (CH)	<b>5,99</b> (dd, J=5,9 e 1,8 Hz)	
122,04 (CH)	6,11 (dd, J=5,7 e 2,0 Hz)	
154,10 (CH)	7,41 (d, J=5,9 Hz)	
<b>155,52</b> (CH)	<b>7,56</b> (dd, J=5,9 e 1,5 Hz)	



a) Correlação somente dos sinais majoritários (em negrito)

O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  da mistura diastereoisomérica **142a/142b** registrou, dentre outros, os sinais em  $\delta$  120,54/121,56 (CH),  $\delta$  153,85/154,73 (CH) e  $\delta$  172,39/172,96 (C) ppm, indicativos da presença do anel lactônico na molécula. A presença do grupo CBz foi verificada através dos sinais em  $\delta$  127,34/127,82/128,34 (CH),  $\delta$  136,14/136,48 (C) e  $\delta$  155,33/156,57 (C) ppm.

O espectro de massa de alta resolução de **143a/143b** apresentou o pico íon molecular  $[\text{M}^+]$  com  $m/z=239,115460$  daltons (calculado: 239,115758), compatível com a fórmula molecular  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ . A presença do grupo  $\text{CO}_2\text{Me}$  na molécula foi verificada através dos sinais em  $\delta$  52,57/52,72 (CH<sub>3</sub>) e 157,41 (C) ppm, registrados no espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ . Os sinais em  $\delta$  85,28/85,45/86,16 (CH),  $\delta$  120,75/121,77/121,91 (CH),  $\delta$  153,59/154,16/154,78 (CH) e 171,07/173,07 (C) ppm, foram associados aos carbonos do anel lactônico.

A formação do derivado piperidínico **144a** foi verificada através da presença de doze carbonos no seu espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ , sendo um metílico ( $\text{CH}_3$ ), quatro metilênicos ( $\text{CH}_2$ ), quatro metínicos ( $\text{CH}$ ) e tres não hidrogenados ( $\text{C}$ ). O sinal em  $\delta$  154,95 ppm foi atribuído ao carbono  $\alpha$  insaturado do anel lactônico e à carbonila do grupo BOC. O espectro de massa de alta resolução de **144a** apresentou o pico de  $m/z=211,08752$  daltons (calculado: 211,084458) compatível com a fórmula molecular  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_4$  [ $\text{M}^+$  -  $^t\text{Bu}$ ].

O pico íon molecular [ $\text{M}^+$ ] com  $m/z=301,132286$  daltons (calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ : 301,131408), foi verificado no espectro de massa de alta resolução do derivado piperidínico **145a/145b** protegido com o grupo CBz. Seu espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  registrou a presença de cinco carbonos metilênicos ( $\text{CH}_2$ ), sete carbonos metínicos ( $\text{CH}$ ) e tres carbonos não hidrogenados ( $\text{C}$ ). Desses, os carbonos em  $\delta$  87,18 ( $\text{CH}$ ), 121,61 ( $\text{CH}$ ),  $\delta$  154,73 ( $\text{CH}$ ) e  $\delta$  172,67 ( $\text{C}$ ) ppm foram associados a presença da  $\gamma$ -butirolactona na molécula e os sinais em  $\delta$  127,87 ( $\text{CH}$ ), 128,05 ( $\text{CH}$ ), 128,45 ( $\text{CH}$ ), 136,36 ( $\text{C}$ ) e 155,58 ( $\text{C}$ ) ppm foram atribuídos ao grupo CBz.

A formação de **146a/146b** foi confirmada pela análise de seu espectro de massa de alta resolução, o qual apresentou o pico íon molecular [ $\text{M}^+$ ] de  $m/z=225,100130$  daltons (calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ : 225,100108). O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  da mistura diastereoisomérica mostrou a presença de um carbono metílico ( $\text{CH}_3$ ), quatro carbonos metilênicos ( $\text{CH}_2$ ), quatro carbonos metínicos ( $\text{CH}$ ) e dois carbonos não hidrogenados ( $\text{C}$ ). Os carbonos em  $\delta$  52,47/52,60 ( $\text{CH}_3$ ) e 156,20 ( $\text{C}$ ) ppm evidenciaram a presença do grupo  $\text{CO}_2\text{Me}$  na molécula e os carbonos em  $\delta$  81,56/86,00 ( $\text{CH}$ ), 121,48 ( $\text{CH}$ ), 154,78/155,36 ( $\text{CH}$ ) e 172,70 ( $\text{C}$ ) ppm foram associados ao anel lactônico.

O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do derivado pirrolidínico **147a** registrou onze sinais, os quais foram associados a um carbono metílico ( $\text{CH}_3$ ), três carbonos metilênicos ( $\text{CH}_2$ ), quatro carbonos metínicos ( $\text{CH}$ ) e três carbonos não hidrogenados ( $\text{C}$ ). A presença do anel lactônico na molécula foi verificada através dos sinais em  $\delta$  84,05/85,36 ( $\text{CH}$ ), 120,20/121,43/122,05 ( $\text{CH}$ ), 153,72/155,04 ( $\text{CH}$ ) e 173,14 ( $\text{C}$ ) ppm. Os sinais em 28,09/28,20 ( $\text{CH}_3$ ), 79,60/80,30 ( $\text{C}$ ) e 154,78 ( $\text{C}$ ) ppm foram associados aos carbonos do grupo Boc. O espectro de massa de alta resolução de **147a** registrou o pico de  $m/z=238,10617$  daltons (calculado: 238,10793) compatível com a fórmula molecular  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_4$  [ $\text{M}^+$  - Me].

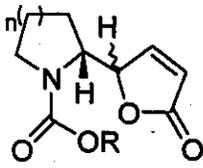
A formação do derivado pirrolidínico protegido com o grupo CBz, **148a/148b**, foi

confirmada pelo registro de quatorze sinais principais no espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ , os quais foram associados a quatro carbonos metilênicos ( $\text{CH}_2$ ), sete carbonos metínicos ( $\text{CH}$ ) e três carbonos não hidrogenados ( $\text{C}$ ). Os carbonos em  $\delta$  84,09/85,23 ( $\text{CH}$ ), 120,92/122,00/122,11 ( $\text{CH}$ ),  $\delta$  153,66/154,66 ( $\text{CH}$ ) e  $\delta$  173,06 ( $\text{C}$ ) ppm foram associados ao anel lactônico e os sinais em  $\delta$  127,65 ( $\text{CH}$ ), 128,03 ( $\text{CH}$ ), 128,47/128,66 ( $\text{CH}$ ), 136,41 ( $\text{C}$ ) e 155,52 ( $\text{C}$ ) ppm foram atribuídos ao grupo CBz. Os dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  de **148a/148b** estão compatíveis com os descritos na literatura<sup>26a</sup> para esse produto.

O espectro de massa de alta resolução de **149a/149b** registrou o pico íon molecular  $[\text{M}^+]$  de  $m/z=211,08593$  daltons (calculado: 211,084458) compatível com a fórmula molecular  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_4$ . O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  da mistura diastereoisomérica mostrou a presença de um carbono metílico ( $\text{CH}_3$ ), três carbonos metilênicos ( $\text{CH}_2$ ), quatro carbonos metínicos ( $\text{CH}$ ) e dois carbonos não hidrogenados ( $\text{C}$ ). Os carbonos em  $\delta$  52,56 ( $\text{CH}_3$ ) e 156,24 ( $\text{C}$ ) ppm evidenciaram a presença do grupo  $\text{CO}_2\text{Me}$  na molécula e os carbonos em  $\delta$  83,87/85,19 ( $\text{CH}$ ), 121,00/122,38 ( $\text{CH}$ ), 153,42/154,65 ( $\text{CH}$ ) e 173,07 ( $\text{C}$ ) ppm foram associados ao anel lactônico.

A comparação dos valores de  $\delta$  registrados no espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para os carbonos  $\alpha$ -nitrogenados ( $\text{CH}$  e  $\text{CH}_2$ ) de **141a**, **144a**, e **147a** e das misturas **142a/142b-143a/143b**, **145a/145b-146a/146b** e **148a/148b-149a/149b** (Tabela 10) revela para os derivados pirrolidínicos os maiores valores de deslocamento químico, seguido dos derivados peridrozepínicos e piperidínicos. Essa variação nos valores de  $\delta$  reflete as diferenças conformacionais adotadas pelos anéis nitrogenados, o que gera diferentes compressões estéricas nesses carbonos.

TABELA 10



	n=3			n=2			n=1		
	141a	142a/ 142b	143a/ 143b	144a	145a/ 145b	146a/ 146b	147a	148a/ 148b	149a/ 149b
$\text{CH}_2$ ( $\alpha$ -N)	43,31 43,88	43,78 44,09	43,38 43,80 44,06	41,19	41,32	40,86	46,80 47,11	47,20 47,60	47,15 47,54
$\text{CH}$ ( $\alpha$ -N)	55,95 56,86	56,45 56,70	56,60 56,70 57,36	51,12	51,49	51,41	57,28	57,38 58,01	57,41 57,99 58,37

### 3.3.1. Determinação da barreira rotacional dos derivados 141a, 144a e 147a

Um estudo de RMN  $^1\text{H}$  dinâmica foi realizado com o objetivo de determinar as barreiras rotacionais de 141a, 144a e 147a. Espectros de RMN  $^1\text{H}$  foram obtidos a temperaturas variadas, com intervalos de  $5^\circ\text{C}$  (Figuras 26-28), em espectrômetro Gemini 2000 (Varian), com campo de 7,05T e em sonda de 5mm. A temperatura foi calibrada empregando-se metanol como padrão.<sup>30</sup> Os cálculos das barreiras rotacionais foram realizados considerando-se as temperaturas de coalescência dos hidrogênios H-1 ( $\beta$  a carbonila), H-2 ( $\alpha$  a carbonila) e do grupo Boc, empregando-se a metodologia de Shanan-Atidi e Bar-Eli<sup>31</sup>, através das Equações 1 e 2.<sup>32</sup>

$$\Delta G^\ddagger_{A \rightarrow B} = RT \ln[(kb/h\pi)(Tc/\Delta\nu)(X/(1+\Delta P))] \quad \text{Equação 1}$$

$$\Delta G^\ddagger_{B \rightarrow A} = RT \ln[(kb/h\pi)(Tc/\Delta\nu)(X/(1-\Delta P))] \quad \text{Equação 2}$$

onde:  $\Delta G^\ddagger_{A \rightarrow B}$  = energia livre de ativação para conversão do rotâmero A em B

$\Delta G^\ddagger_{B \rightarrow A}$  = energia livre de ativação para conversão do rotâmero B em A

R = constante dos gases ideais (8,314 J/K mol)

Tc = temperatura de coalescência (kelvin)

kb = constante de Boltzmann ( $1,38 \times 10^{-23}$  J/K)

h = constante de Planck ( $6,62196 \times 10^{-27}$  erg x s)

$\Delta\nu$  = diferença de deslocamento químico (em Hertz) dos rotâmeros

$\Delta P$  = diferença de população dos rotâmero

X = parâmetro obtido através da equação:  $\Delta P = [(X^2 - 2)/3]^{3/2} 1/X$

Os dados de  $\Delta\nu$  e  $\Delta P$  foram obtidos a partir dos espectros de RMN  $^1\text{H}$  registrados a  $20^\circ\text{C}$  para 141a,  $-40^\circ\text{C}$  para 144a e  $-10^\circ\text{C}$  para 147a. Embora os espectros de 141a tenham sido obtidos em DMSO- $d_6$  e os de 144a e 147a em  $\text{CDCl}_3$ , estudos semelhantes realizados com prolilcarbamatos,<sup>33a</sup> *N,N*-dimetilcarbamato de metila<sup>33b</sup> e enecarbamatos<sup>32</sup> mostraram que, ao contrário de amidas, a natureza de solvente exerce pouca influência na barreira rotacional.

<sup>30</sup> Wilberg, K. B., Rablen, P. R., Rush, D. J., Keith, T. A., *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, 117, 4261

<sup>31</sup> Shanan-Atidi, H., Bar-Eli, K. H., *J. Phys. Chem.*, 1970, 74 (4), 961

<sup>32</sup> Correia, C. R. D., Fontoura, L. A. M., Rigotti, I. J. C., *An. Ressonância Magn. Nucl.*, 1999, 6, 115

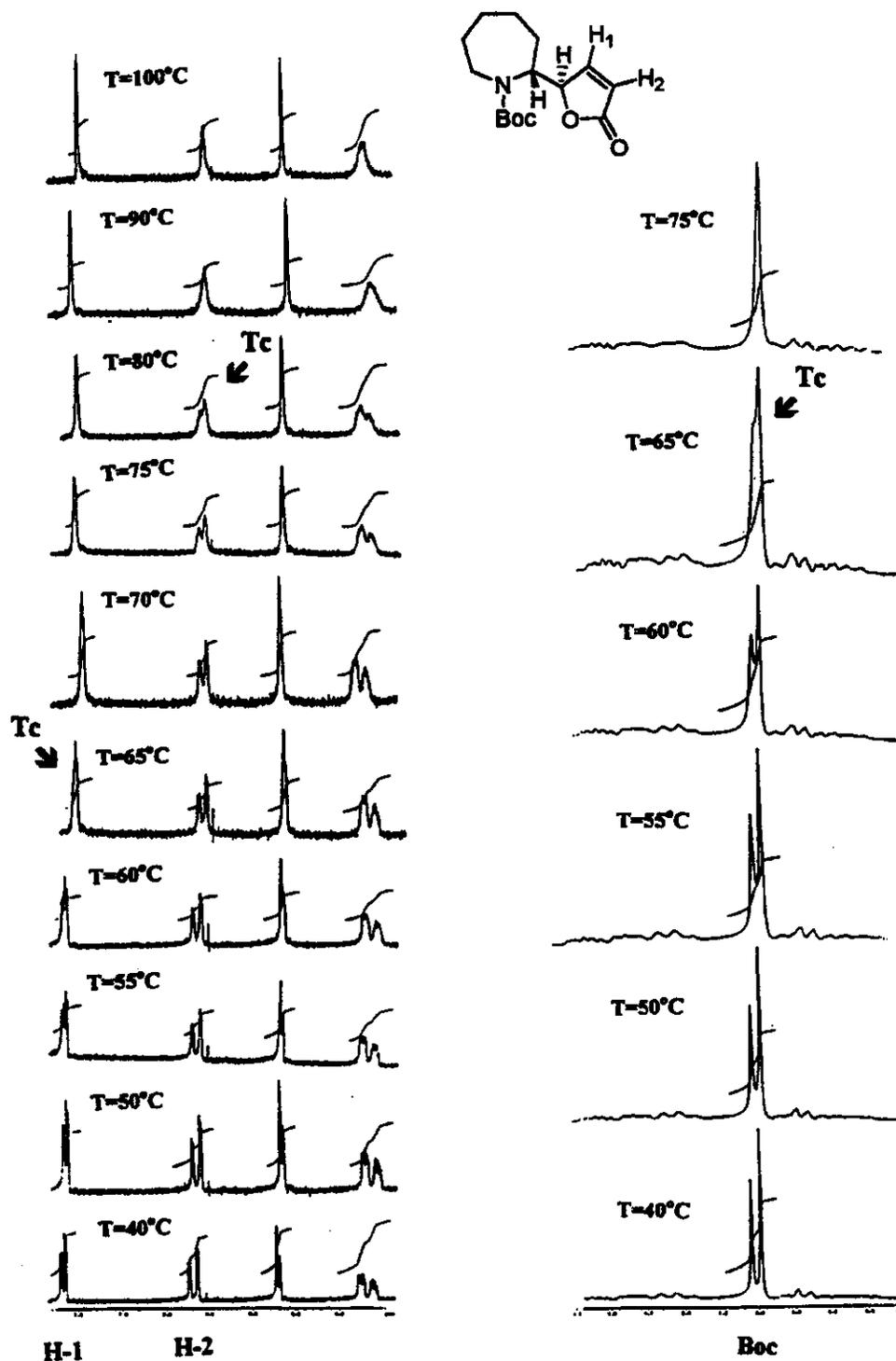


FIGURA 26: Espectros de RMN  $^1\text{H}$  parciais de 141a em  $\text{DMSO-d}_6$  registrados a temperaturas variadas.

<sup>33</sup> a) Cox, C., Lectka, T. *J. Org. Chem.*, 1998, 63, 2426; b) Rablen, P. R., *J. Org. Chem.*, 2000, 65, 7930.

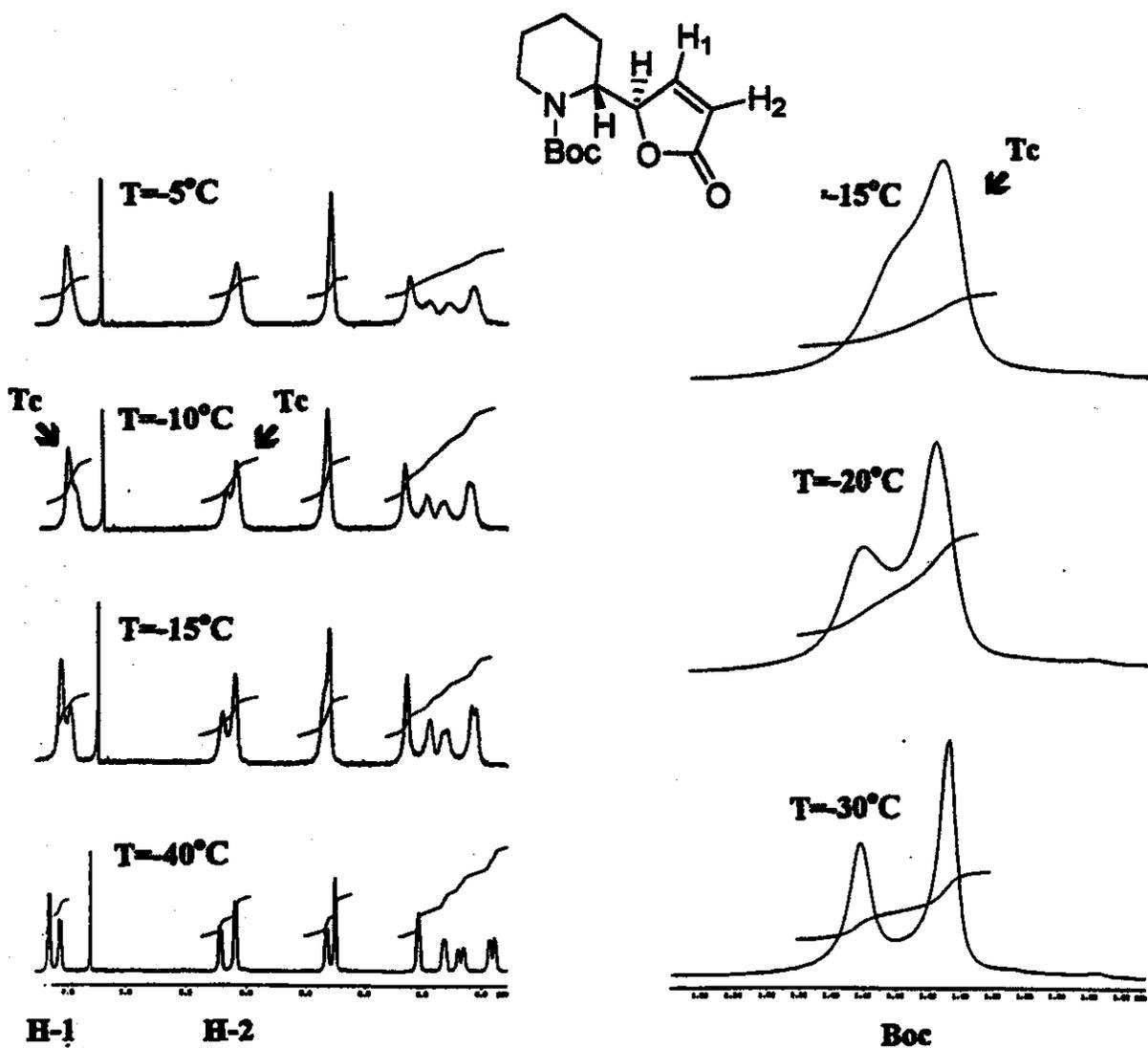


FIGURA 27: Espectros de RMN <sup>1</sup>H parciais de 144a em CDCl<sub>3</sub> registrados a temperaturas variadas.

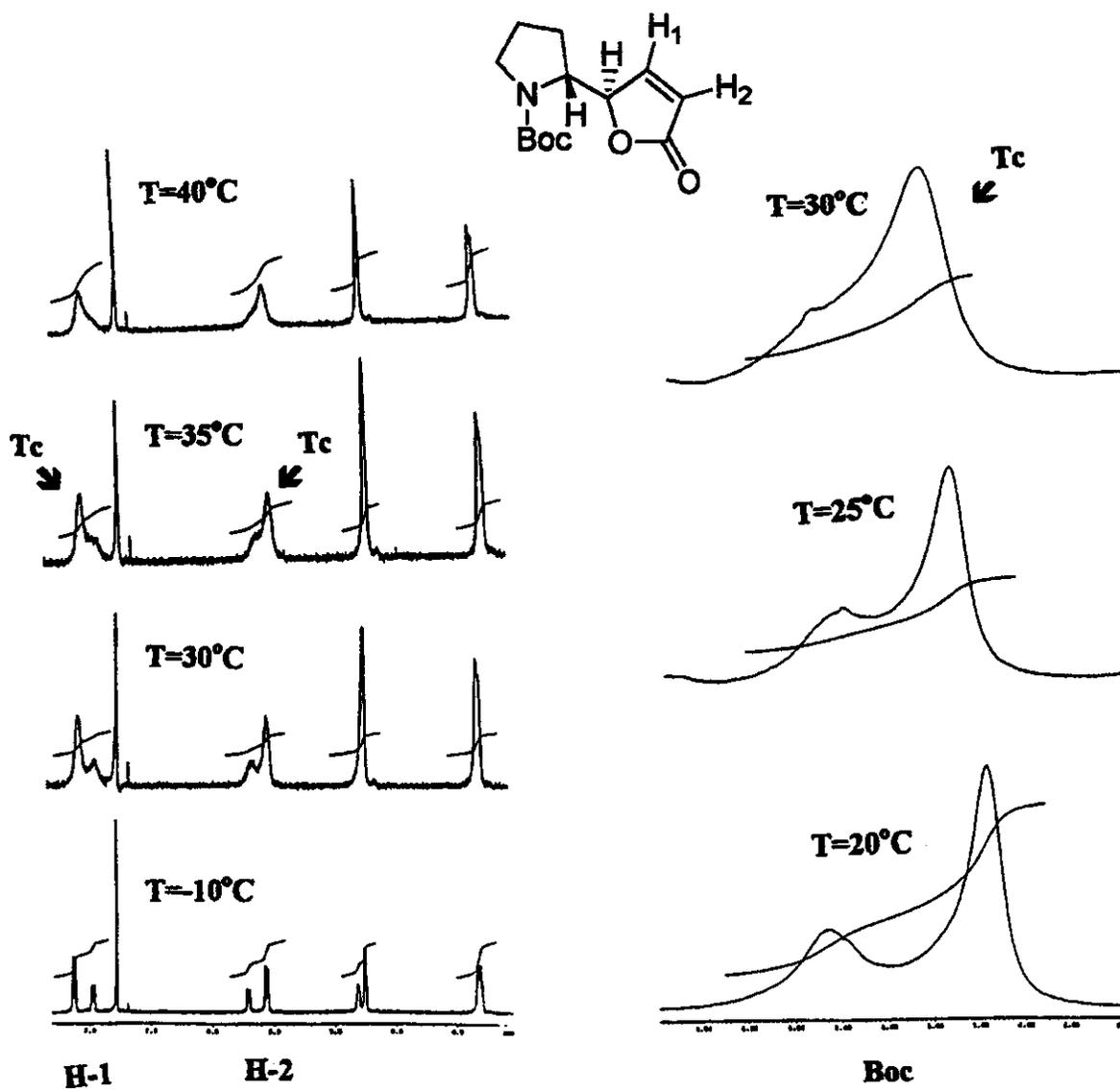
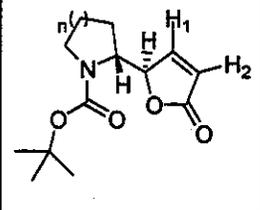


FIGURA 28: Espectros de RMN  $^1\text{H}$  parciais de **147a** em  $\text{CDCl}_3$  registrados a temperaturas variadas.

Os maiores valores de  $\Delta G^\ddagger$  foram encontrados para o derivado peridrozepínico (**141a**,  $\Delta G^\ddagger=17,5-18,2$  Kcal/mol), seguido dos derivados pirrolidínico (**147a**,  $\Delta G^\ddagger=15,3-15,8$  Kcal/mol) e piperidínico (**144a**,  $\Delta G^\ddagger=13,0-13,4$  Kcal/mol) (Tabela 11). É interessante notar que a diferença de energia entre **141a** e **147a** e entre **144a** e **147a** é da ordem de 2,0 Kcal/mol, com uma diferença significativa de 4,2-5,3 Kcal/mol entre os derivados peridrozepínico (**141a**) e piperidínico (**144a**). Os valores de energia livre de ativação encontrados para **147a** estão de acordo com os descritos na literatura ( $\Delta G^\ddagger=15,5-16,5$  Kcal/mol) para encarbamatos pirrolidínicos substituídos em C-5.<sup>32</sup>

A menor barreira rotacional encontrada para o derivado piperidínico (**144a**) pode estar associada à preferência conformacional tipo cadeira do anel de 6 membros, a qual coloca o anel butirolactona na posição *pseudo*-axial, afim de minimizar interações alílicas do tipo A<sup>1,3</sup>. Essa preferência conformacional de **144a** já havia sido observada em seu desenho cristalográfico (Figura 23).

Tabela 11: Parâmetros experimentais e energias livres de ativação ( $\Delta G^\ddagger$ ) calculados para **141a**, **144a** e **147a**.

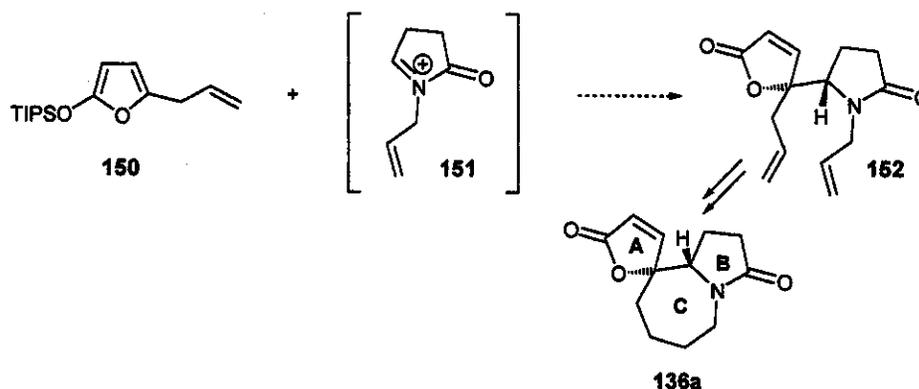
		Tc (K)	$\Delta\nu$ (Hz) <sup>a</sup>	$\Delta P$ <sup>a</sup>	X	$\Delta G^\ddagger_{A \rightarrow B}$	$\Delta G^\ddagger_{B \rightarrow A}$	
	<b>141a</b> <sup>b</sup> (n=3)	H-1	338	16,2	0,09	1,699	17,6	17,5
		H-2	353	29,3	0,15	1,804	18,1	17,9
		Boc	338	7,8	0,13	1,759	18,2	18,0
	<b>144a</b> <sup>c</sup> (n=2)	H-1	263	28,5	0,13	1,770	13,2	13,3
		H-2	263	37,5	0,16	1,823	13,0	13,2
		Boc	258	16,8	0,16	1,823	13,2	13,4
	<b>147a</b> <sup>c</sup> (n=1)	H-1	308	45,6	0,33	2,083	15,3	15,7
		H-2	308	39,9	0,33	2,083	15,3	15,8
		Boc	303	23,1	0,33	2,083	15,4	15,8

a) Valores de  $\Delta\nu$  e  $\Delta P$  obtidos a partir dos espectros de RMN <sup>1</sup>H registrados a 20°C para **141a**, -40°C para **144a** e -10°C para **147a**; b) Espectros de RMN <sup>1</sup>H registrados em DMSO-d<sub>6</sub>; c) Espectros de RMN <sup>1</sup>H registrados em CDCl<sub>3</sub>.

### 3.4. Estudos preliminares visando a síntese do núcleo *Estemona* tuberoestemospironina

A partir dos resultados encontrados no estudo da adição do sililoxidieno **115d** aos íons N-acilimínios de 5, 6 e 7-membros, resolveu-se investigar a adição intermolecular do sililoxidieno alilado **150** ao íon N-acilimínio cíclico **151**, visando uma possível aplicação na

síntese do núcleo tricíclico **136a** presente nos alcalóides *Estemona* tipo tuberoestemospironina (Esquema 55). O produto de acoplamento **152** seria posteriormente submetido à reação de metátese de olefinas, seguido de redução da dupla ligação do anel peridroazepínico para formação de **136a**.



ESQUEMA 55

### 3.4.1. Alcalóides *Estemona*

#### 3.4.1.1. Aspectos Gerais

Extratos de espécies da família Stemonaceae são utilizados na China e Japão no tratamento de doenças respiratórias e como vermífugos e inseticidas. A acentuada atividade biológica encontrada nesses extratos motivou o estudo fitoquímico dessa família, o qual culminou no isolamento de 42 alcalóides de estruturas policíclicas relativamente complexas, em sua maioria caracterizados pela presença do núcleo 4-azaazuleno (pirrolo[1,2-a]azepino ou peridroazaazuleno) (A, Figura 29).<sup>34</sup>

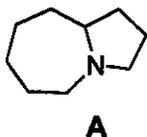


FIGURA 29

Os alcalóides *Estemona* foram recentemente classificados em 5 grupos de acordo com suas características estruturais:<sup>34</sup> estenina (I), estemoamida (II), tuberoestemospironina (III),

estemonamina (IV), tuberoestemoamida (V). A denominação adotada para cada grupo baseou-se no nome de seu representante de estrutura mais simples (Figura 30).

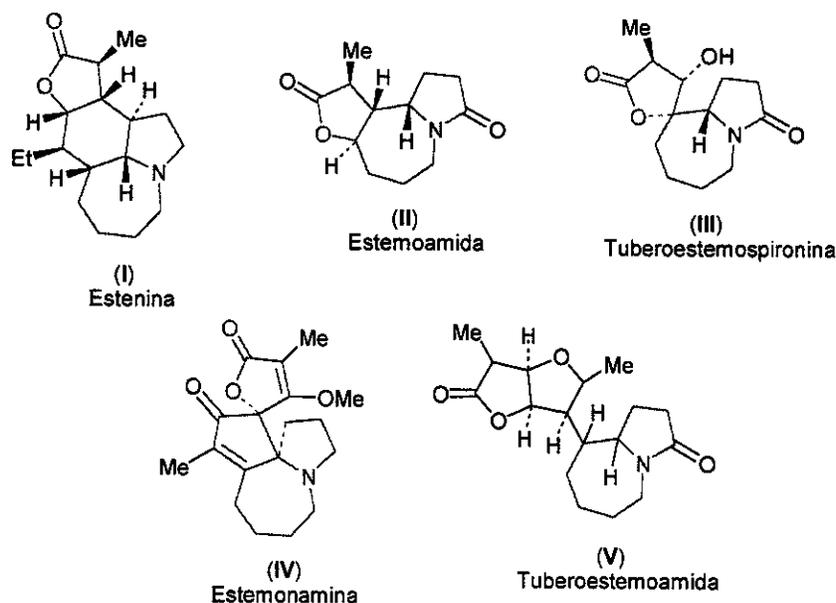


FIGURA 30

O grupo tuberoestemospironina III caracteriza-se pela presença do núcleo tricíclico espiro[furan-2 (5H),9'[9H]pirrolo[1,2-a]azepin]-5-ona e está representado por sete alcalóides: tuberoestemospironina (153), croomina (154), estemospironina (155), estemotina (156), isoestemotina (157), estemonidina (158) e didehidrocroomina (159) (Figura 31). Destes, somente o alcalóide 154 possui sua síntese total descrita na literatura.<sup>34</sup>

<sup>34</sup> Pilli, R.A., Oliveira, M.C.F, *Nat. Prod. Rep.*, 2000, 17, 117.

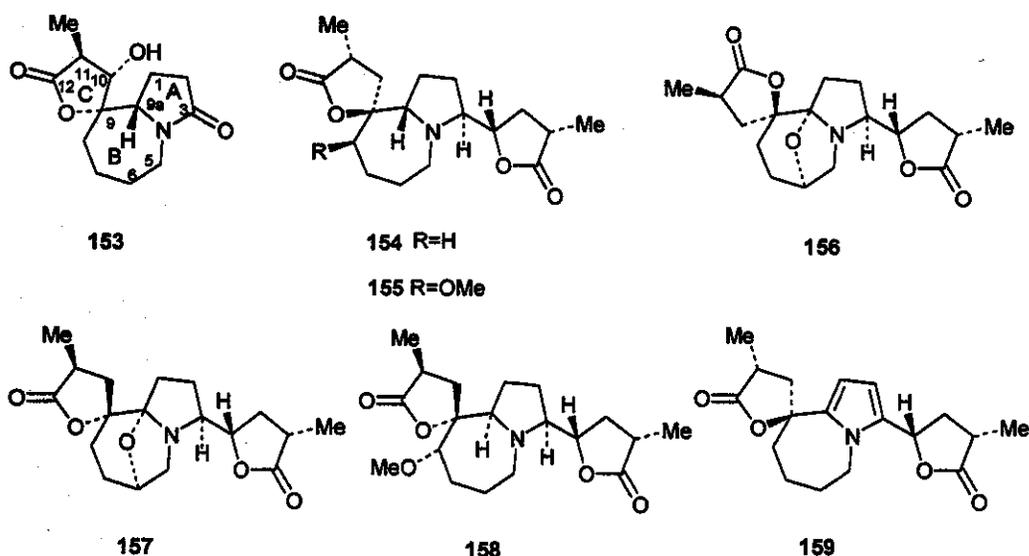


FIGURA 31

Alguns alcalóides *Estemona* não apresentam o núcleo 4-azaazuleno (A) em suas estruturas (Figura 32). O alcalóide isoestemofolina (165), o qual distingui-se do alcalóide estemofolina (160a) por apresentar a geometria *E* na dupla ligação, foi recentemente isolado de várias espécies de *Estemona*.<sup>35</sup> Embora não possuam o núcleo A, estes alcalóides guardam direta relação com alguns alcalóides dos outros grupos. Por exemplo, o alcalóide tuberoestemonona (162) pode ser associado aos membros do grupo estenina (I), embora a estereoquímica de alguns centros seja oposta, através da clivagem oxidativa da ligação C1-C9a desse grupo (Figura 33a). Da mesma forma, é possível associar o alcalóide parviestemoamida (164) ao alcalóide estemoamida (166) através do ataque do nitrogênio à forma oxidada em C-9a (Figura 33b).

<sup>35</sup> Kende, A. S., Smalley, T. L., Huang, H., *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, 121, 7431.

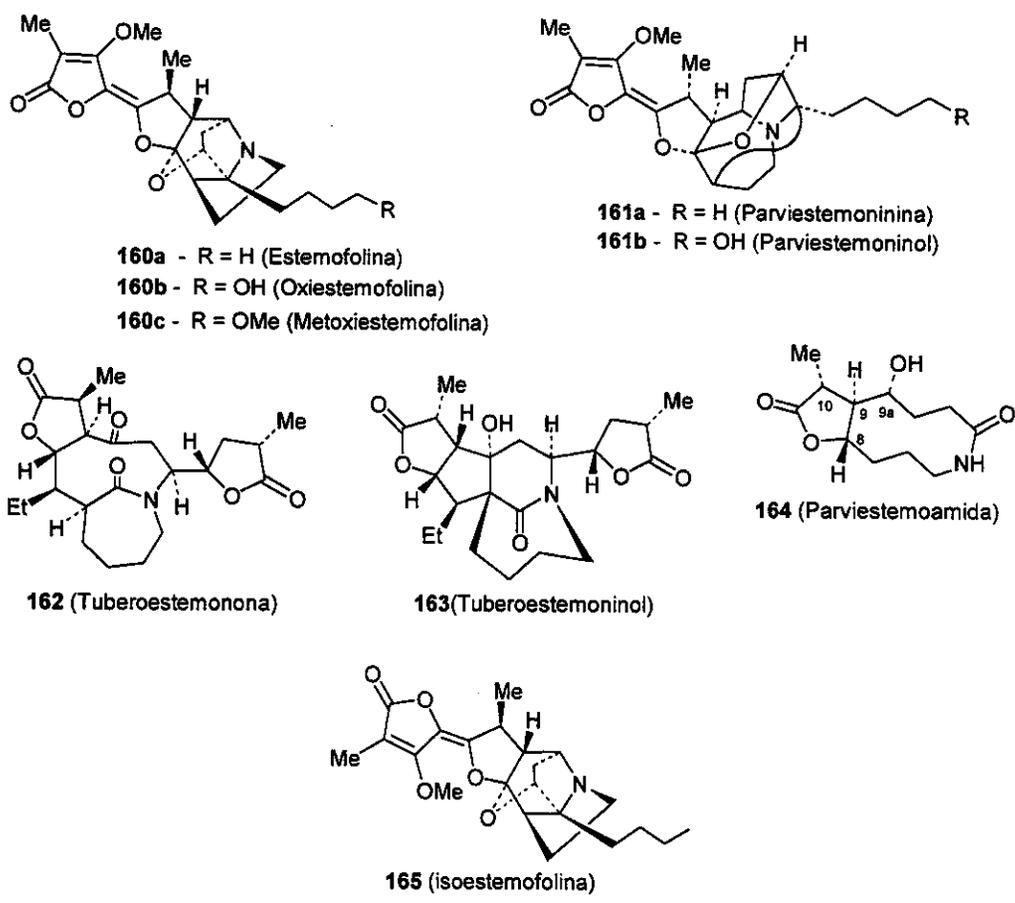


FIGURA 32

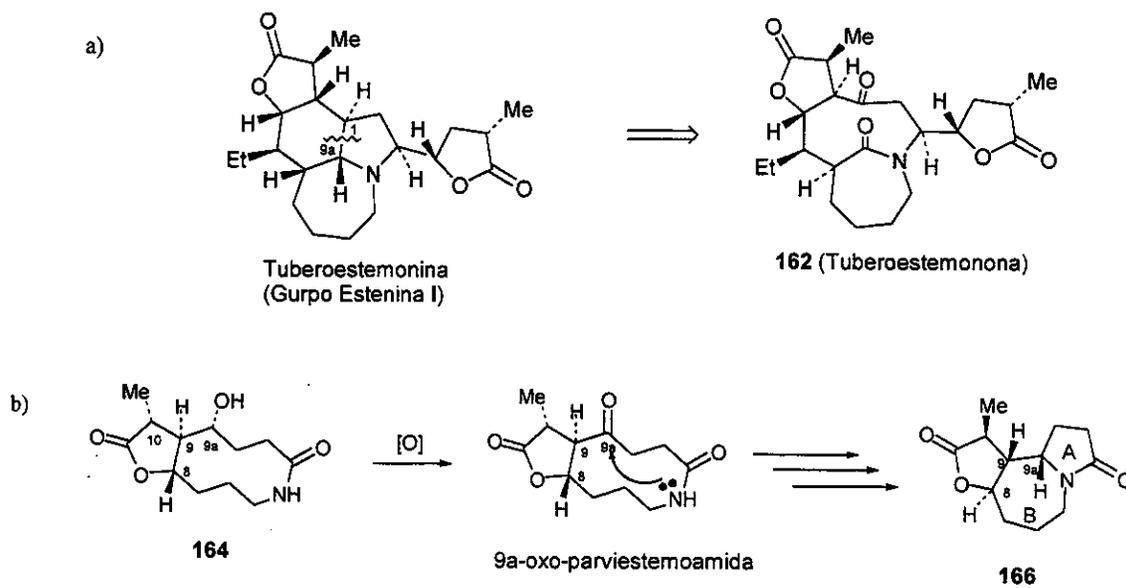
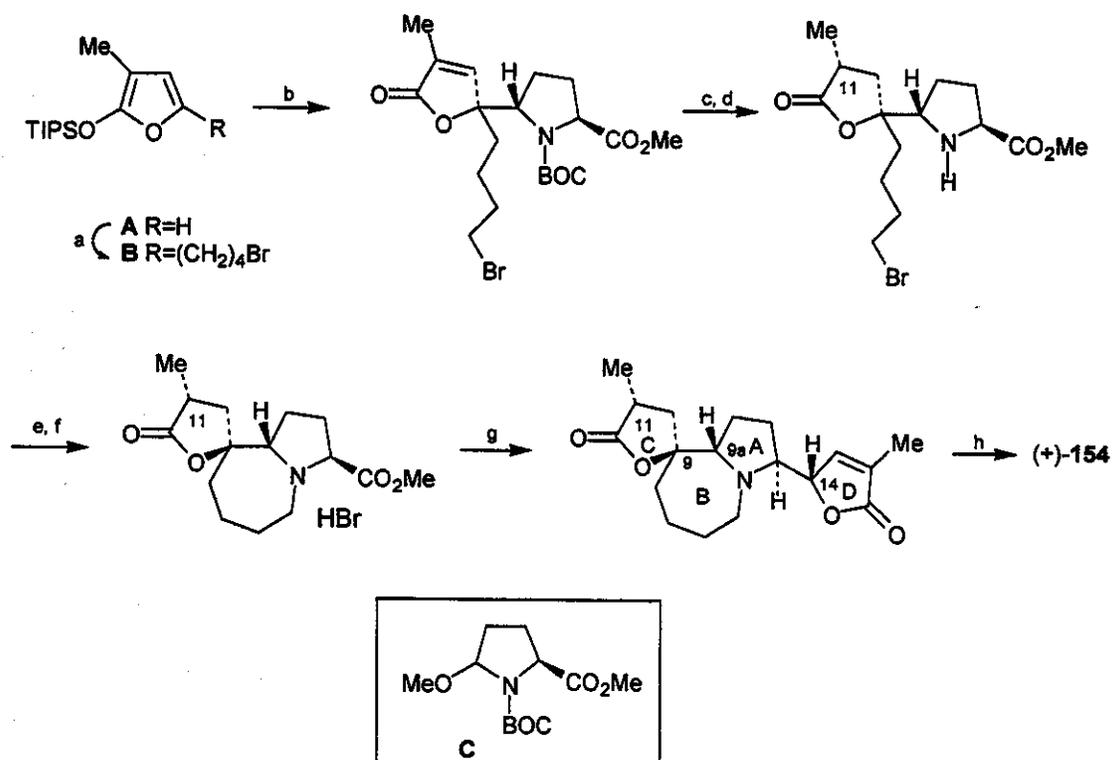


FIGURA 33

## 3.4.1.2. Sínteses Totais

A complexidade estrutural dos membros dessa classe de alcalóides tem motivado estudos visando a construção de seus núcleos,<sup>36</sup> levando a síntese total dos alcalóides croomina<sup>34</sup> (154), estemoamida<sup>34</sup> (166), estenina<sup>34</sup> (167) e recentemente do alcalóide Isoestemofolina<sup>35</sup> (165).

Primeiro alcalóide *Estemona* a ser sintetizado, a croomina (154) possui duas sínteses totais descritas na literatura,<sup>34, 37</sup> ambas assimétricas. Empregando a adição intramolecular de sililoxidienos a íons N-acilimínio cíclicos, Martin e Barr<sup>37b</sup> sintetizaram (+)-154 em nove etapas e aproximadamente 5% de rendimento total (Esquema 56).



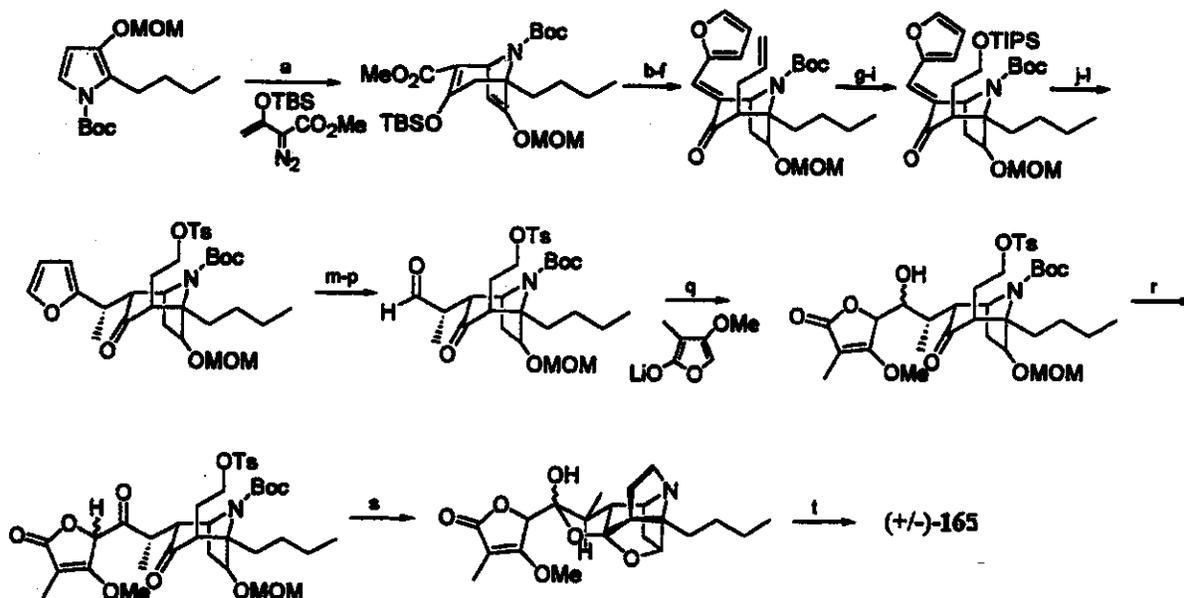
**Reagentes:** a) *s*-BuLi, TMEDA, THF, 0°C; então, BrCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br (83%); b) C, 5% TIPSOTf, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C (32%); c) CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ta; d) 3% Rh/C, H<sub>2</sub>, EtOAc, EtOH (>96%, 2 etapas); e) N-metilmorfolina, DMF, refluxo; f) Sol. aq. HBr 3M, 60°C (74%, 2 etapas); g) POCl<sub>3</sub>, DMF, ta; então, A (32%); h) 10% Pd-C, H<sub>2</sub>, 10% HCl/EtOAc (85%).

ESQUEMA 56

<sup>36</sup> a) Xiang, L., Kozikowski, A. P., *Synlett*, 1990, 279; b) Beddoes, R. L., Davies, M. P. H., Thomas, E. J., *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* 1992, 538; c) Wipf, P., Kim, Y., *Tetrahedron Lett.*, 1992, 33, 5477; d) Morimoto, Y., Nishida, K., Hayashi, Y., Shirahama, H., *Tetrahedron Lett.*, 1993, 34, 5773; e) Martin, S., *J. Heterocyclic Chem.*, 1994, 31, 679; f) Morimoto, Y., Iwahashi, M., *Synlett*, 1995, 1221; g) Goldstein, D. M., Wipf, P., *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37, 739; h) Rigby, J. H., Laurent, S., Cavezza, A., Heeg, M. J., *J. Org. Chem.*, 1998, 63, 5587; i) Wipf, P., Li, W., *J. Org. Chem.*, 1999, 64, 4576.

<sup>37</sup> a) Williams, D. R., Brown, D. L., Benbow, J. W., *J. Am. Chem. Soc.*, 1989, 111, 1923; b) Martin, S. F., Barr, K. J., *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, 118, 3299.

A síntese total da (+/-)-isoestemofolina (165) foi recentemente desenvolvida por Kende,<sup>35</sup> tratando-se da primeira síntese total de um alcalóide *Estemona* que não apresenta o núcleo 4-azaazuleno em sua estrutura. Uma tripla ciclização *tandem* foi empregada para a formação do núcleo pentacíclico presente em 165 e a síntese envolveu 20 etapas e 7 % de rendimento total (Esquema 57).



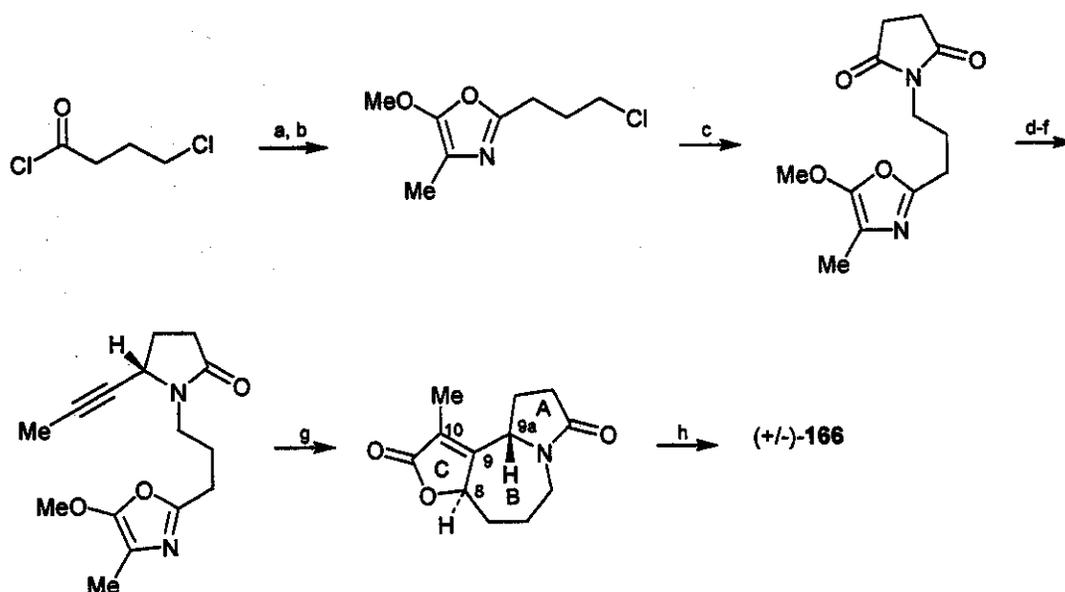
*Reagentes:* a) octanoato de ródio dimérico, pentano, refluxo, 90%; b) Bu<sub>4</sub>NF, THF, 65%; c) H<sub>2</sub>, Pd/C 5%, MeOH, 90%; d) H<sub>2</sub>O, DMSO, 150°C, 90%; e) furfural, NaOH, MeOH, H<sub>2</sub>O, refluxo, 90%; f) LiHMDS, 1,1 eq. DMPU, THF, 0°C, então, iodeto de alila, ta, 91%; g) K<sub>2</sub>OsO<sub>4</sub>, NaIO<sub>4</sub>, Et<sub>2</sub>O, H<sub>2</sub>O, ta; h) Zn(BH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, THF, -10°C, 52%; i) TIPSCl, imidazol, DMF, 93%; j) MeLi, DMPU, Et<sub>2</sub>O, -40°C, 85%; k) Bu<sub>4</sub>NF, THF, 90%; l) TsCl, Py, CHCl<sub>3</sub>, 90%; m) O<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Me<sub>2</sub>S, 65%; n) <sup>t</sup>BuOCOCl, N-metil-morfolina, THF, 0°C; o) NaBH<sub>4</sub>, MeOH; p) periodinana Dess-Martin, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 30% total; q) THF, -78°C, 56%; r) periodinana Dess-Martin, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 61%; s) 1) CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H; 2) sol. aq. sat. NaHCO<sub>3</sub>, 67%; t) Tf<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 12%.

### ESQUEMA 57

Dentre as sínteses totais descritas na literatura para o alcalóide estemoamida (166),<sup>34, 38</sup> a mais eficiente foi desenvolvida por Jacobi e Lee.<sup>38e</sup> O emprego de ciclização intramolecular do tipo Diels-Alder-retro Diels-Alder entre os grupo acetileno e 2-metoxioxazola, seguido de hidrólise, levou à construção dos anéis B e C e ao estabelecimento da estereoquímica dos centros C-9 e C-9a. A síntese total de (+/-)-166 foi realizada em sete etapas e 20% de

<sup>38</sup> a) Williams, D. R., Reddy, J. P., Amato, G. S., *Tetrahedron Lett.*, 1994, 35, 6417; b) Kohno, Y., Narasaka, K., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1996, 69, 2063; c) Kinoshita, A., Mori, M., *J. Org. Chem.*, 1996, 61, 8356; d) Kinoshita, A., Mori, M., *Heterocycles*, 1997, 46, 287; e) Jacobi, P. A., Lee, K., *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, 119, 3409; f) Jacobi, P. A., Lee, K., *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, 122, 4295.

rendimento total (Esquema 58). Recentemente, essa metodologia foi empregada pelos mesmos autores na síntese assimétrica de (-)-166.<sup>38f</sup>



Reagentes: a)  $\text{CH}_3\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{Me}$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5\text{N}$ ; b)  $\text{P}_2\text{O}_5$  (80%, 2 etapas); c) succinimida (97%); d)  $\text{NaBH}_4$ ; e)  $\text{MeOH}$ ,  $\text{H}^+$ ; f)  $\text{CH}_3\text{C}\equiv\text{CSnBu}_3$ ,  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$  (92%, 3 etapas); g) dietilbenzeno, refluxo (50-55%); h)  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{NiCl}_2$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $-30^\circ\text{C}$  (73%).

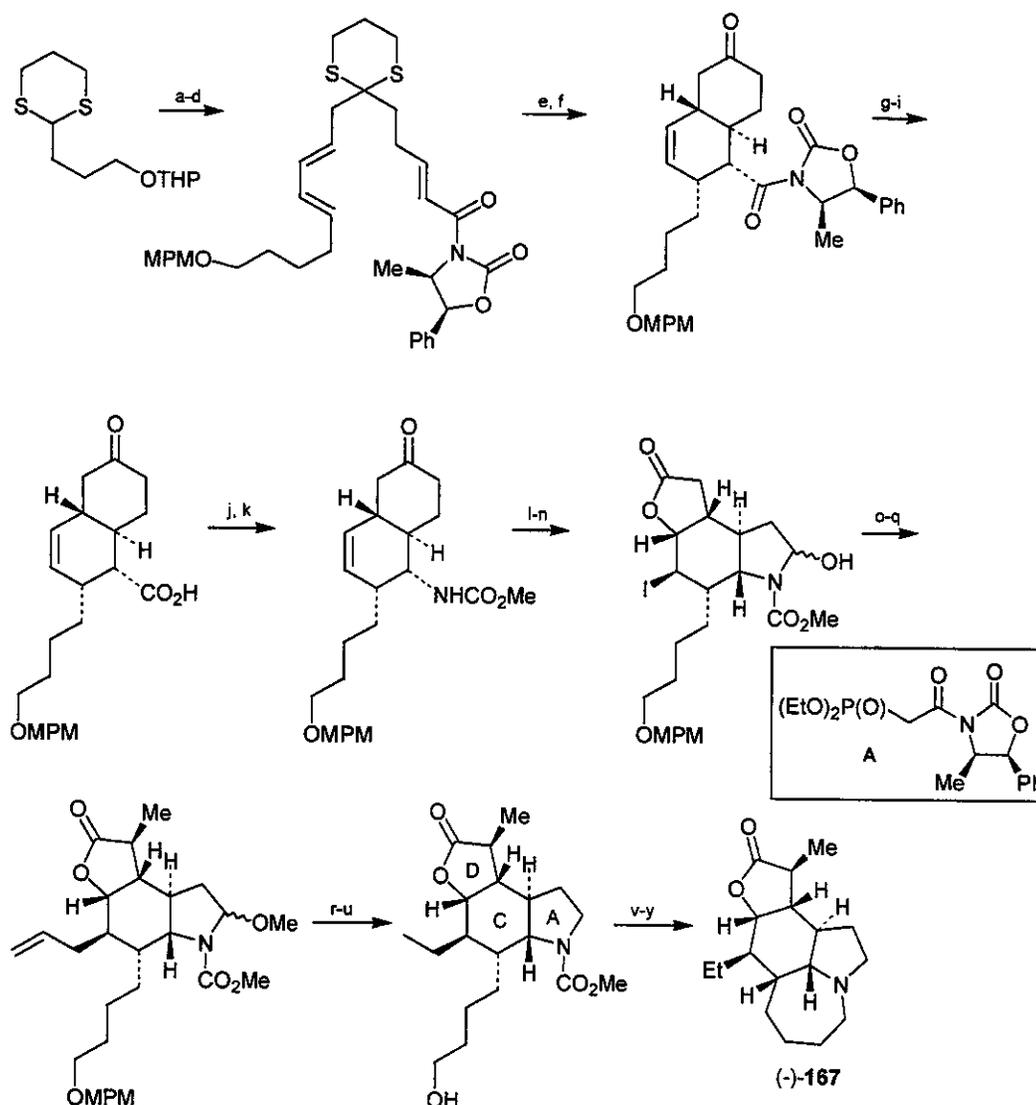
#### ESQUEMA 58

O alcalóide estenina (167) foi sintetizado pela primeira vez na sua forma racêmica por Chen e Hart.<sup>34, 39</sup> Posteriormente, Wipf<sup>34, 40</sup> e Morimoto<sup>34, 41</sup> descreveram a síntese assimétrica desse alcalóide. A síntese total descrita por Morimoto destaca-se pelo emprego de uma reação de Diels-Alder intramolecular para estabelecer a correta estereoquímica de quatro dos sete centros estereogênicos presentes em (-)-167. Essa síntese foi completada em 24 etapas e 2% de rendimento total (Esquema 59).

<sup>39</sup> a) Chen, C., Hart, D. J., *J. Org. Chem.*, 1990, 55, 6236; b) Chen, C-Y., Hart, D. J., *J. Org. Chem.*, 1993, 58, 3840.

<sup>40</sup> Wipf, P., Kim, Y., Goldstein, D. M., *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, 117, 11106.

<sup>41</sup> Morimoto, Y., Iwahashi, M., Nishida, K., Hayashi, Y., Shirahama, H., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1996, 35, 904.



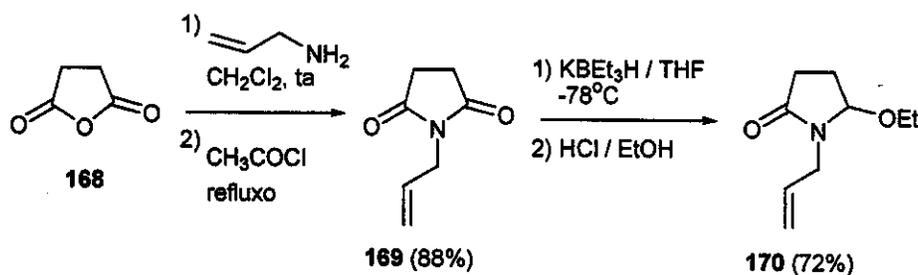
**Reagentes:** a) nBuLi, THF, -25°C; então, (E, E)-MPMO(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH=CH-CH=CH-CH<sub>2</sub>Cl, HMPA, -78°C→ta; b) pTsOH, H<sub>2</sub>O, MeOH, THF, ta (68%, 2 etapas); c) pyr.SO<sub>3</sub>, DMSO, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C→ta (85%); d) A, Et<sub>3</sub>N, LiCl, THF, 0°C→rt (90%); e) Me<sub>2</sub>AlCl, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -20°C (85%); f) AgNO<sub>3</sub>, N-clorosuccinimida, CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O, 0°C (80%); g) LiSEt, THF, 0°C (91%); h) Et<sub>3</sub>SiH, 10% Pd-C, acetona, 0°C→ta (100%); i) NaClO<sub>2</sub>, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 2-metil-2-butenol, *tert*-BuOH, H<sub>2</sub>O, 0°C→ta (100%); j) (PhO)<sub>2</sub>P(O)N<sub>3</sub>, DMF, Et<sub>3</sub>N, 60°C; k) MeOH, CuCl (cat.), ta (82%, 2 etapas); l) TMSCl, NaI, CH<sub>3</sub>CN, Et<sub>3</sub>N, 50°C; m) MCPBA, hexano, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -15°C→ta; n) H<sub>5</sub>IO<sub>6</sub>, THF, H<sub>2</sub>O, ta; então, I<sub>2</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, ta (50%, 3 etapas); o) CSA, CH(OMe)<sub>3</sub>, MeOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ta (90%); p) CH<sub>2</sub>=CHCH<sub>2</sub>SnBu<sub>3</sub>, AIBN (cat.), tolueno, 80°C (80%); q) LDA, THF, HMPA, -78°C; então, MeI, -78°C (73%); r) Et<sub>3</sub>SiH, BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>CN, 0°C (82%); s) OsO<sub>4</sub> (cat.), NaIO<sub>4</sub>, THF, H<sub>2</sub>O, ta (75%); t) HSCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SH, BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -15°C (81%); u) W2-Raney-Ni, EtOH, reflux (85%); v) MsCl, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C (88%); w) NaI, acetona, refluxo (98%); x) TMSI, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ta; y) CH<sub>3</sub>CN, refluxo (70%, 2 etapas).

## ESQUEMA 59

### 3.4.2. Estudos visando a síntese de **136a**

O núcleo tricíclico **136a** foi sintetizado por Martin<sup>261</sup> a partir da adição intramolecular de **135** (Esquema 50). Visando explorar a versão intermolecular da adição de sililoxidienos a íons N-acilimínios cíclicos, imaginou-se a adição do sililoxidieno alilado **150** ao íon N-acilimínio cíclico **151** para formação do produto de acoplamento **152**. Reação de metátese de olefinas seguido de redução seletiva da dupla ligação levaria à formação de **136a** (Esquema 55).

Iniciando pela síntese do precursor do íon N-acilimínio **151**, a primeira etapa consistiu na preparação da succinimida alilada **169** a partir do tratamento do anidrido succínico **168** com alilamina e posteriormente com cloreto de acetila<sup>42</sup> (Esquema 60). Obtida em 88% de rendimento, a succinimida **169** foi submetida ao tratamento de redução com  $\text{KBET}_3\text{H}$ , seguido de etoxilação com  $\text{EtOH}/\text{HCl}$ <sup>42</sup> para formação da etoxilactama **170** em 72% de rendimento (Esquema 60).



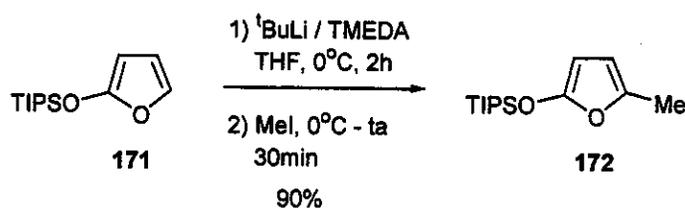
ESQUEMA 60

O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de **169** apresentou 5 sinais, dos quais o sinal em  $\delta$  175,36 ppm foi associado as duas carbonilas da imida, os sinais em  $\delta$  131,03 e 118,05 ppm atribuídos aos carbonos vinflicos do grupo alila, o sinal em  $\delta$  40,44 ppm associado ao carbono metilênico do grupo alila e o sinal em  $\delta$  27,84 ppm relacionado aos dois carbonos metilênicos do anel.

A caracterização de **170** se deu através do seu espectro de massa o qual apresentou o pico íon molecular com  $m/z$  igual a 169, compatível com a fórmula molecular  $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_2$ . Seu espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  apresentou 9 sinais, dentre os quais o sinal em  $\delta$  88,32 ppm foi atribuído ao carbono 5 (etoxilado), e os sinais em  $\delta$  61,66 e 15,32 ppm relacionados aos carbonos do grupo etoxila.

<sup>42</sup> Klitzke, C. F., Tese de Doutorado (em andamento), Instituto de Química, Unicamp.

Após a formação da etoxilactama **170**, a etapa seguinte consistiu na preparação do sililoxifurano alilado **150**. A literatura<sup>26f, 26g</sup> descreve o emprego de *sec*-BuLi como reagente de litiação de sililoxifuranos. Entretanto, como não se dispunha desse reagente, resolveu-se testar o emprego de *tert*-BuLi, utilizando-se inicialmente iodeto de metila como agente alquilante. Para os testes, optou-se pelo uso do sililoxifurano **171** contendo o grupo TIPS, já disponível no grupo, por ser mais estável que seu análogo protegido com TBS. O primeiro teste levou a formação quase que exclusiva do produto metilado **172** (Esquema 61).



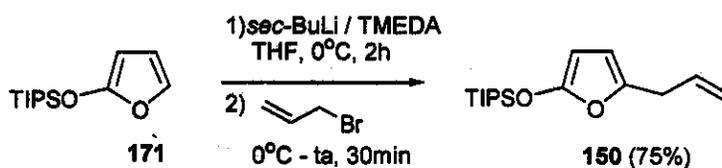
ESQUEMA 61

Com esse resultado, o teste seguinte consistiu na substituição do iodeto de metila por brometo de alila para formar o sililoxidieno **150**. No entanto, embora o produto desejado tenha sido formado, o acompanhamento reacional por CG revelou a presença de uma grande quantidade do sililoxifurano de partida no meio (171:150=3:1). Outros testes foram realizados aumentando-se o número de equivalentes de  $t\text{-BuLi}$ /TMEDA e o tempo de litiação, mas sem alteração do resultado inicial. Como produto e reagente apresentavam o mesmo tempo de retenção na coluna cromatográfica nos solventes (hexano, pentano e éter de petróleo) e suportes (gel de sílica e alumina neutra) testados, estes não puderam ser separados para dar continuidade aos testes de acoplamento.

Uma vez que o *sec*-BuLi é um agente de litiação mais eficiente que o *tert*-BuLi, resolveu-se tentar prepará-lo no laboratório empregando-se diferentes metodologias descritas na literatura,<sup>43</sup> mas todas sem sucesso. A obtenção desse reagente através de doação,<sup>44</sup> permitiu a realização de um novo teste, o qual levou à formação do sililoxifurano alilado **150** em 75% de rendimento (Esquema 62).

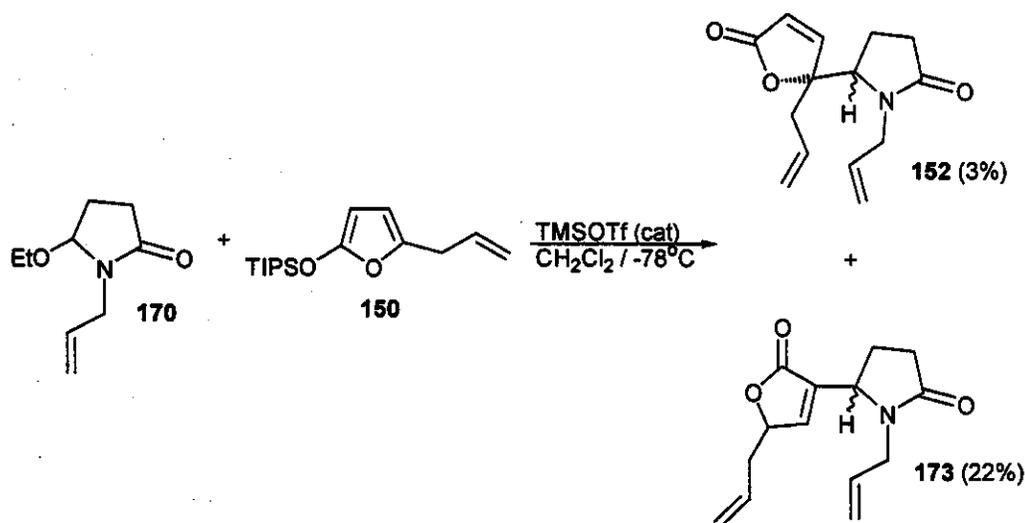
<sup>43</sup> a) Einhorn, J., Luche, J. L., *J. Org. Chem.*, 1987, 52, 4124; b) Hay, D. R., Song, Z., Smith, S. G., Beak, P., *J. Am. Chem. Soc.*, 1988, 110, 8145; c) Paquette, L. A., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, vol.2, p.907, John Wiley & Sons, New York, 1995.

<sup>44</sup> Agradecemos ao Prof. João Valdir Comasseto (IQ/USP-SP) pela doação de uma solução 1,3 M de *sec*-BuLi em ciclo-hexano.



ESQUEMA 62

De posse dos reagentes **150** e **170**, deu-se início aos testes de acoplamento para formação do aduto **152**. O primeiro teste foi realizado empregando-se TMSOTf (catalítico) como ácido de Lewis, nas mesmas condições empregadas no estudo da adição de sililoxifurano **115d** aos íons N-acilimínios de 5, 6 e 7 membros derivados de carbamatos. Análise do bruto reacional em CCD e CG revelou o total consumo do sililoxifurano **150**, mas a presença da lactama **170** e o surgimento de uma série de subprodutos. Fracionamento cromatográfico permitiu o isolamento do produto desejado (**152**) em somente 3% de rendimento e também de seu regioisômero (**173**) em 22% de rendimento, ambos com proporções diastereoisoméricas não definidas (Esquema 63).



ESQUEMA 63

A determinação estrutural dos regioisômeros **152** e **173** baseou-se na análise de seus espectros de RMN  $^1\text{H}$ . Embora com sinais muito semelhantes, a região de  $\delta$  7,50-6,10 ppm, referente aos hidrogênios vinílicos do anel lactônico, revelou a diferença entre esses dois

compostos. O isômero **152** apresentou dois dubletos ( $J=5,5$  Hz) centrados em  $\delta 7,30$  e  $6,21$  ppm, ao passo que para **173** só foi observado um dublete em  $\delta 7,11$  ppm ( $J=4,5$  Hz), referente ao hidrogênio  $\beta$  a carbonila.

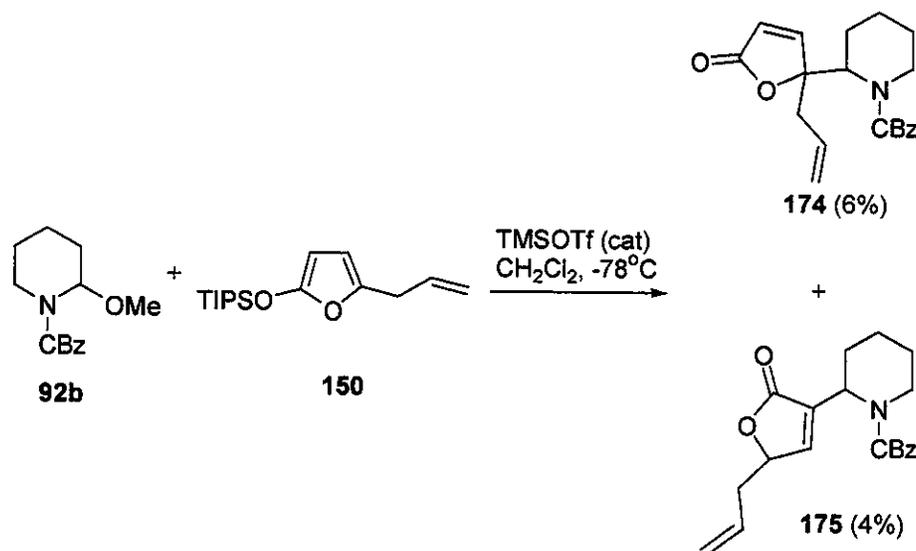
Outros testes foram realizados variando-se o ácido de Lewis de TMSOTf para  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ ,  $\text{TiCl}_4$  e  $\text{ZnCl}_2$ . Análise do bruto reacional por CG revelou para todos o mesmo resultado observado anteriormente com TMSOTf. No caso do teste com  $\text{ZnCl}_2$ , a reação foi realizada a temperatura ambiente uma vez que o tratamento a  $-78^\circ\text{C}$  não levou ao consumo dos reagentes.

Nesta etapa, estava claro que a formação do regioisômero **173** estava associada ao maior impedimento estérico em C-5 no sililoxifurano **150**, tornando C-3 mais reativo. Entretanto, não estava claro o baixo rendimento observado, já no bruto reacional.

Novos testes foram realizados, empregando-se  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$  como ácido de Lewis e os sililoxifuranos **171** e **172** como nucleófilos, com o objetivo de verificar se o baixo rendimento poderia estar associado a uma baixa reatividade de **150**, por ser mais impedido estericamente. Empregando-se inicialmente quantidades equivalentes dos reagentes, os dois produtos de acoplamento foram formados, mas em baixo rendimento, repetindo-se os resultados anteriores. Como nos estudos da adição de nucleófilos de carbono ao íon N-acilimínio quiral derivado de lactama N-alilada realizado pelo grupo<sup>42</sup> os melhores resultados haviam sido obtidos pelo emprego de excesso  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$  e de nucleófilo, resolveu-se repetir a reação aplicando 5 equivalentes de  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$  e 6 equivalentes do nucleófilo **171**. Embora a análise do bruto reacional por CG revelasse o total consumo da lactama **170**, novamente a recuperação de massa foi insatisfatória.

Com esse resultado tornou-se evidente que o íon N-acilimínio proveniente da lactama **166** apresenta um comportamento diferente dos provenientes de carbamatos, uma vez que a adição do sililoxifurano **115d**, não alquilado em C-5, havia levado a formação de produtos de acoplamento em bons rendimentos.

Com o objetivo de verificar o comportamento do sililoxifurano **150** frente a outro íon N-acilimínio, resolveu-se testar sua adição ao íon N-acilimínio derivado do carbamato **92b**. Empregando-se quantidade catalítica de TMSOTf como ácido de Lewis, novamente foi observada a formação de dois regioisômeros (**174** e **175**), ambos em baixo rendimento (Esquema 64).

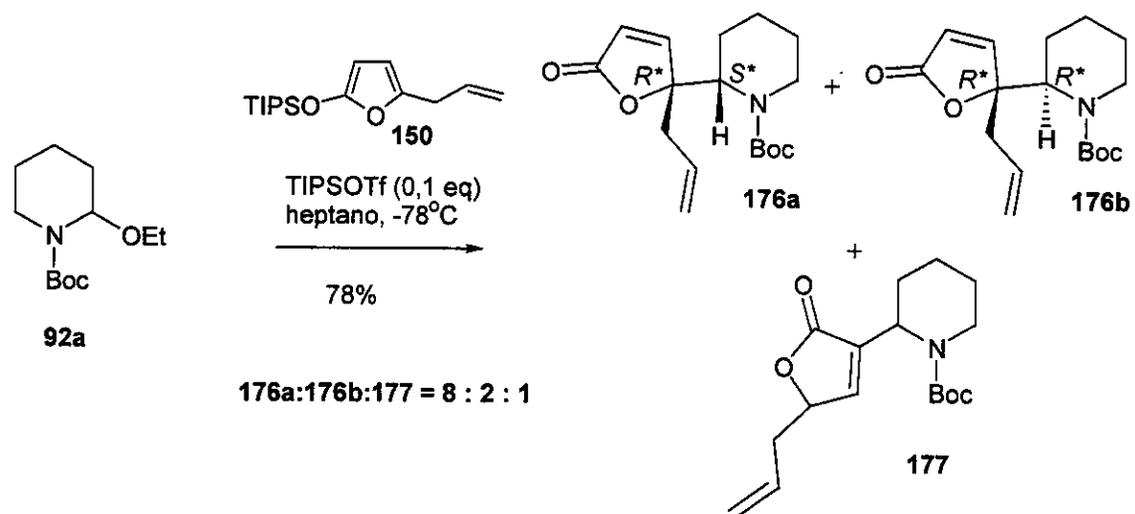


ESQUEMA 64

A partir desses resultados, foi possível concluir que o sililoxifurano **150**, além de ser menos reativo que seu análogo não alquilado em C-5, leva sempre a geração de dois regioisômeros. Da mesma forma, o íon N-acilimínio derivado da N-alil lactama **170** mostrou-se menos reativo que os derivados de carbamatos, inviabilizando o emprego da rota sintética proposta para a síntese do núcleo tuberoestemospironina **136a**.

Recentemente, Liras e colaboradores<sup>45</sup> também verificaram a formação de regioisômero na adição de **150** ao íon N-acilimínio derivado de **92a** (Esquema 65). Os melhores resultados na formação do produto desejado **176a/176b** foram obtidos empregando-se TIPSOTf como ácido de Lewis e heptano como solvente, e o produto majoritário da reação (**176a**) apresentou a estereoquímica relativa *R\**, *S\**.

<sup>45</sup> Liras, S., Davoren, J. E., Bordner, J., *Org. Lett.* 2001 (no prelo)



ESQUEMA 65

#### 4. CONCLUSÃO

O emprego de sililenoléteres (**95a-d**), sililcetenacetato (**103a**) e sililcetenotioacetato (**103b-c**) como nucleófilos nas reações de acoplamento com o íon N-acilímínio peridroazepínico derivado do etoxicarbamato **91a**, levou a formação de produtos de adição (**96-99a/96-99b**, **104a/104b** e **105-106a/105-106**, respectivamente). Os melhores rendimentos e seletividades foram encontrados para os derivados de cetonas (**96-97a/96-97b**). Para os derivados de éster e tioéster a melhor seletividade (5:1) foi obtida no emprego do sililcetenacetato **103a**. Esses resultados revelaram para o íon N-acilímínio peridroazepínico um comportamento semelhante ao seu análogo pirrolidínico. A configuração relativa  $2R^*$ ,  $1'S^*$  encontrada, através de análise cristalográfica, para o produto majoritário **99a**, está em concordância com a estereoquímica anteriormente obtida para os análogos de 5 e 6 membros. A configuração relativa do produto majoritário em **104a/104b** (derivado de éster) foi determinada como sendo  $2R^*$ ,  $1'R^*$  através da comparação do seu espectro de RMN  $^1H$  com o espectro de seu análogo pirrolidínico.

O emprego do enolato de boro da oxazolidinona propionilada **81** como nucleófilo na reação de acoplamento com o etoxicarbamato **91a** (R=Boc) não levou à formação do produto esperado, repetindo-se o mesmo resultado obtido para o análogo piperidínico. A substituição do enolato de boro pelo enolato de titânio de **81** gerou o produto de acoplamento **109a/109b**, embora em baixos rendimento e seletividade. O rendimento da reação foi otimizado quando os etoxicarbomatos **92a** (R=CBz) e **93a** (R=CO<sub>2</sub>Me) foram empregados na reação com esse mesmo nucleófilo, mas sem alteração na proporção diastereoisomérica obtida inicialmente pelo emprego de **91a** (R=Boc). A pequena influência na proporção diastereoisomérica exercida pelo volume do grupo de proteção descarta a participação de um intermediário com aproximação sinclinal do nucleófilo coordenado ao grupo do carbamato do íon N-acilímínio, como sugerido por Matsumura e colaboradores.<sup>21</sup> A configuração relativa dos produtos majoritários (R=Boc, CBz e CO<sub>2</sub>Me) foi determinada como  $2R^*$ ,  $1'R^*$ , estando de acordo com a anteriormente determinada para os derivados pirrolidínicos e piperidínicos (R=CBz e CO<sub>2</sub>Me).

Resultados semelhantes foram obtidos pelo emprego da oxazolidinona quiral **82**. A reação de acoplamento desse nucleófilo com **91a** (R=Boc) e **93a** (R=CO<sub>2</sub>Me) levou à

formação dos produtos esperados (113-114a/113-114b), mas novamente em baixa diastereosseletividade.

Ao contrário do que havia sido observado no emprego de sililenoléteres, sililcetenacetato e sililcetenotioacetato como nucleófilos, o emprego dos enolatos de titânio das oxazolidinonas propioniladas **81** e **82** revelou para o íon N-acilimínio peridroazepínico um comportamento mais semelhante ao do derivado piperidínico.

A adição de 2-(*terc*-butildimetilsililoxi)furano **115d** aos íons N-acilimínios de 5, 6 e 7 membros protegidos com Boc, CBz e CO<sub>2</sub>Me, levou à formação de produtos de acoplamento (**141-149a/141-149b**) em bons rendimentos e seletividade variada. As maiores seletividades foram obtidas quando os íons N-acilimínios de 5, 6 e 7 membros encontravam-se protegidos com o grupo Boc. A diminuição do volume do grupo de proteção levou, em todos os casos, a uma diminuição da seletividade, indicando a influência direta do grupo de proteção do íon N-acilimínio na diastereosseletividade da reação. A influência do tamanho do anel do íon N-acilimínio só mostrou-se significativa quando este se encontrava protegido com o grupo Boc, observando-se a maior seletividade para o derivado pirrolidínico (19:1), seguido dos derivados azepínico (12,6:1) e piperidínico (7,5:1). Para os derivados protegidos com os grupos CBz e CO<sub>2</sub>Me pouca alteração na seletividade foi observada, embora as menores seletividades novamente estivessem presentes nos derivados piperidínicos. A estereoquímica relativa dos produtos de acoplamento majoritários de 5, 6 e 7 membros foi determinada como 2*R*\*,1'*R*\*, de acordo com a estereoquímica anteriormente obtida por S. Martin<sup>26a</sup> e Y. Morimoto<sup>26b</sup> para o composto **148a/148b**.

Um estudo visando a construção do núcleo tricíclico **136a**, presente nos alcalóides *Estemona* tipo tuberoestemospironina, foi realizado empregando-se a adição intermolecular do sililoxifurano alilado **150** ao íon N-acilimínio derivado de **170**. O produto de acoplamento **152** e seu regioisômero **173** foram obtidos em baixo rendimento, inviabilizando a construção de **136a** através da rota proposta.

## 5. EXPERIMENTAL

5.1 **Preparação dos reagentes** - Diisopropilamina (DIPA), trietilamina, acetonitrila, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidro-2(1H)-pirimidinona (DMPU),  $\text{TiCl}_4$ , Diisopropiletilamina (DIPEA), benzeno e diclorometano foram tratados com hidreto de cálcio e destilados antes do uso. Tetraidrofurano (THF) foi tratado com sódio e benzofenona e destilado antes do uso. Cloreto de trimetilsilano (TMSCl), ácido trifluoracético (TFA) e propiofenona foram destilados imediatamente antes do uso.

Trifluormetanosulfonato de dibutilborano ( ${}^n\text{Bu}_2\text{BOTf}$ ) - Em um balão contendo 44,0 mmol de  ${}^n\text{Bu}_3\text{B}$  em atmosfera de argônio foram adicionados (gota a gota) 44,0 mmol de  $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ . A mistura foi aquecida a  $50^\circ\text{C}$  e mantida sob agitação por 30 minutos. Ao final da reação o produto foi destilado a  $60^\circ\text{C}$  (2 mmHg). Os demais reagentes foram utilizados sem tratamento prévio.

Trifluormetanosulfonato de trimetilsilano (TMSOTf) - Em um balão contendo 20,0 mmol de  $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$  em atmosfera de argônio foram adicionados (gota a gota) 30,0 mmol de TMSCl. O sistema foi mantido sob agitação a temperatura ambiente até total liberação de HCl e em seguida colocado sob refluxo a  $110^\circ\text{C}$  por 12 horas. O TMSOTf foi destilado a  $140^\circ\text{C}$  (760 mmHg).

5.2 **Métodos cromatográficos** - As cromatografias de adsorção em coluna foram realizadas utilizando-se gel de sílica Aldrich (70-230 mesh e 230-400 mesh) como suporte. O comprimento e diâmetro das colunas variaram de acordo com as quantidades de amostra a serem cromatografadas. Os eluentes utilizados foram: hexano, acetato de etila, éter de petróleo, clorofórmio e metanol, puros ou em misturas binárias.

As análises em cromatografia gasosa (CG) foram realizadas no aparelho Vandew-HP5890A, empregando-se uma coluna HP5.

Os cromatogramas de CG/EM foram obtidos nos aparelhos CG HP 5890, acoplado ao MS HP 5970, e CG/MS HP 5899A. Para a obtenção dos espectros de massa utilizou-se a técnica de impacto eletrônico a 70 e.V e ionização química.

Os espectros de massa de alta resolução (EMAR) foram obtidos no aparelho VG Autospec (Fisons Instruments), empregando-se a técnica de impacto eletrônico a 40 e 70 e.V.

Análises em HPLC foram realizadas nos aparelhos Varian 9050 e HP1050.

**5.3 Métodos espectrométricos** - Os espectros na região do infravermelho (IV) foram obtidos em espectrofotômetro Nicolet impact 410, utilizando-se pastilhas de KBr e filme em NaCl. As frequências de absorção foram expressas em  $\text{cm}^{-1}$ .

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN  $^1\text{H}$ ) e de carbono (RMN  $^{13}\text{C}$ ) foram obtidos nos aparelhos Bruker AW-80 (80 MHz), Bruker AC 300/P (300 MHz), Varian Gemini 300 (300 MHz) e Varian Inova 500 (500 MHz). Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) foram expressos em partes por milhão (ppm) e referenciados pelos sinais do tetrametilsilano, no caso dos espectros de RMN  $^1\text{H}$ , e pelos sinais do clorofórmio deuterado, nos espectros de RMN  $^{13}\text{C}$ . A multiplicidade das bandas de absorção dos prótons nos espectros de RMN  $^1\text{H}$  foram indicadas segundo a convenção: s (singleto), sl (singleto largo), d (dubleto), dl (dubleto largo), t (tripleto), q (quarteto), qt (quinteto), dd (duplo dubleto), ddd (duplo duplo dubleto), dt (duplo tripleto), dq (duplo quarteto), m (multiplete) e ml (multiplete largo)

A técnica DEPT (*Distortionless Enhancement by Polarization Transfer*, com ângulos de nutação de  $90^\circ$  e  $135^\circ$ ) foi utilizada na determinação do padrão de hidrogenação dos carbonos nos espectros de RMN  $^{13}\text{C}$ , descrito segundo a convenção: C (carbono não hidrogenado), CH (carbono metínico),  $\text{CH}_2$  (carbono metilênico) e  $\text{CH}_3$  (carbono metílico). Os carbonos não hidrogenados foram caracterizados pela subtração do espectro DEPT  $135^\circ$  do espectro PND (Proton Noise Decoupled).

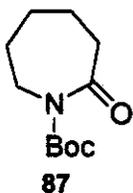
**5.4 Análise cristalográfica** - As análises cristalográficas por difração de raio-X foram realizadas pelo Prof. Dr. Ivo Vencato, Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina.

**5.5 Pontos de fusão** - Os valores de pontos de fusão, não corrigidos, foram medidos no aparelho Electrothermal-9100.

**5.6 Nomenclatura dos produtos** - A nomenclatura dos produtos de acoplamento foram obtidas através do programa (versão DEMO) de nomenclatura da ACD (Advanced Chemistry Development Inc.), o qual baseia-se nas regras da IUPAC.

### 5.7 Preparação dos produtos:

2-oxo-1-azepanocarboxilato de terc-butila (87) - A um balão contendo 14,0 mmol da



$\epsilon$ -caprolactama (86) dissolvida em 6,0 mL de acetonitrila e sob atmosfera de argônio foram adicionados 16,0 mmol de  $\text{BOC}_2\text{O}$ , seguido de 1,0 mmol de DMAP. O material foi mantido sob agitação a temperatura ambiente por 18 horas. Ao final da reação a acetonitrila foi removida sob pressão reduzida e o

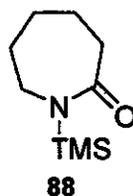
material restante purificado em uma pequena camada de gel de sílica. Eluição com éter de petróleo forneceu 11,8 mmol (84 %) de um óleo levemente amarelado identificado como o produto protegido 87.

I.V. (filme em NaCl,  $\text{cm}^{-1}$ ) - 2978, 2936, 2865, 1767, 1712, 1159.

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) - 23,25 ( $\text{CH}_2$ ), 27,76 ( $\text{CH}_3$ ), 28,39 ( $\text{CH}_2$ ), 28,93 ( $\text{CH}_2$ ), 39,21 ( $\text{CH}_2$ ), 45,88 ( $\text{CH}_2$ ), 82,41 (C), 152,59 (C), 175,49 (C).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) - 1,44 (s, 9H), 1,66 (sl, 6H), 2,57 (m, 2H), 3,68 (ml, 2H).

1-trimetilsilil-2-azepanona (88) - A um balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio, foram

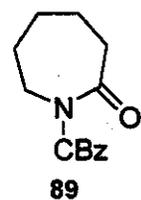


adicionados 9,0 mmol de  $\epsilon$ -caprolactama (86), 35,4 mL de benzeno e 9,0 mmol de trietilamina. Após total dissolução de 86 foram adicionados, ao longo de duas horas, 89,0 mmol de TMS-Cl. Em seguida o sistema foi colocado sob refluxo por 4 horas. O material foi filtrado em um tubo de Schlenk com placa porosa, sob

atmosfera inerte, seguido da destilação do benzeno. O produto sililado foi destilado em Kugelrohr ( $90^\circ\text{C}$ , 1,5 mmHg) fornecendo 2,0 mmol (26%) de um líquido incolor identificado como 88.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 80 MHz) - 0,05 (s, 9H), 1,50 (sl, 6H), 2,30 (sl, 2H), 2,95 (sl, 2H)

2-oxo-azepanocarboxilato de benzila (89) - Procedimento A: 13,0 mmol de cloroformiato de



benzila foram adicionados a um balão contendo 9,0 mmol de 1-trimetilsilil-2-azepanona (88) dissolvidos em 4,5 mL de diclorometano, mantidos a  $0^\circ\text{C}$  e sob atmosfera inerte. O sistema foi colocado sob refluxo por 1h seguido da destilação do solvente sob pressão reduzida. Fracionamento cromatográfico em gel de sílica,

empregando hexano/acetato de etila 30% como eluente, forneceu 8,6 mmol (96%) de um

líquido levemente amarelado identificado como (**89**); Procedimento B: Em um balão flambado e sob atmosfera de argônio foram adicionados 20,0 mL de THF seco e 22,0 mmol de DIPA. O sistema foi resfriado a  $-78^{\circ}\text{C}$ , seguido da adição de 22,0 mmol de uma solução 2,6 M de  $^n\text{BuLi}$  em THF. Após 15 minutos sob agitação foram adicionados, via cânula, 20,0 mmol de  $\epsilon$ -caprolactama (**86**) previamente dissolvida em 20,0 mL de THF. Após 40 minutos de reação foram adicionados 20,0 mmol de cloroformiato de benzila e deixado sob agitação por 3 horas. Ao final foram adicionados 120,0 mL de solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , deixando-se o sistema atingir a temperatura ambiente. Extração com acetato de etila seguido de secagem com  $\text{MgSO}_4$  anidro, filtração e concentração sob pressão reduzida forneceu o bruto reacional, o qual sofreu processo de fracionamento cromatográfico em gel de sílica (hexano/ $\text{AcOEt}$  40%) para fornecer 16,0 mmol (79%) de **89**.

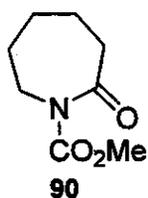
I.V. (filme em  $\text{NaCl}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) - 3064, 3033, 2931, 2858, 1770, 1712, 1379, 1294, 1267, 1213, 1165, 773, 737, 698;

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) - 1,74 (*sl*, 6H), 2,66-2,70 (*m*, 2H), 3,85 (*sl*, 2H), 5,28 (*s*, 2H), 7,31-7,45 (*m*, 5H);

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) - 23,19 ( $\text{CH}_2$ ), 28,33 ( $\text{CH}_2$ ), 28,84 ( $\text{CH}_2$ ), 39,19 ( $\text{CH}_2$ ), 46,16 ( $\text{CH}_2$ ), 68,37 ( $\text{CH}_2$ ), 127,99 (CH), 128,28 (CH), 128,65 (CH), 135,68 (C), 154,49 (C), 175,89 (C).

E.M. (I.E, 70 eV) - 247 [ $\text{M}^+$ ], 146, 141, 114, 91 (100%).

2-oxo-1-azepanocarboxilato de metila (90) – Procedimento A: 3,0 mmol de cloroformato de



metila foram adicionados a um balão contendo 1,2 mL de diclorometano e 2,0 mmol de **88**, a  $0^{\circ}\text{C}$  e sob atmosfera inerte. O sistema foi colocado sob refluxo por 1 hora seguido da destilação do solvente. Fracionamento cromatográfico em gel de sílica, utilizando hexano/acetato de etila 40% como eluente, forneceu 1,3

mmol (63%) de um líquido incolor identificado como **90**. Procedimento B: Em um balão flambado e sob atmosfera de argônio foram adicionados 20,0 mL de THF seco e 22,0 mmol de DIPA. O sistema foi resfriado a  $-78^{\circ}\text{C}$ , seguido da adição de 22,0 mmol de uma solução 2,6 M de  $^n\text{BuLi}$  em THF. Após 15 minutos sob agitação foram adicionados, via cânula, 20,0 mmol de  $\epsilon$ -caprolactama (**86**) previamente dissolvida em 20,0 mL de THF. Após 40 minutos de reação foram adicionados 20,0 mmol de cloroformiato de metila e deixado sob agitação

por 3 horas. Ao final foram adicionados 120,0 mL de solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , deixando-se o sistema atingir a temperatura ambiente. Extração com acetato de etila seguido de secagem com  $\text{MgSO}_4$  anidro, filtração e concentração sob pressão reduzida forneceu o bruto reacional, o qual sofreu processo de fracionamento cromatográfico em gel de sílica (hexano/AcOEt 40%) para fornecer 18,0 mmol (91%) de **90**.

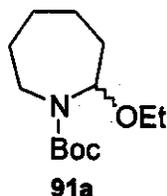
I.V. (filme em  $\text{NaCl}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) - 2931, 2858, 1772, 1718, 1435, 1335, 1296, 1269, 1215, 1182, 1020, 962.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) - 1,70 (*sl*, 6H), 2,62-2,65 (*ml*, 2H), 3,81 (*sl*, 5H)

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) - 23,06 ( $\text{CH}_2$ ), 28,14 ( $\text{CH}_2$ ), 28,69 ( $\text{CH}_2$ ), 39,03 ( $\text{CH}_2$ ), 46,03 ( $\text{CH}_2$ ), 53,58 ( $\text{CH}_3$ ), 155,11 (C), 175,81 (C).

E.M. (I.E, 70 eV) - 171 [ $\text{M}^+$ ], 143, 127, 114, 88 (100%), 84, 59, 55

2-etoxi-1-azepanocarboxilato de terc-butila (91a). - A um balão contendo 9,0 mmol de **87**



dissolvidos em 37,6 mL de etanol e mantidos a  $0^\circ\text{C}$  foram lentamente adicionados 38,0 mmol de  $\text{NaBH}_4$ . Após 4,5 horas de reação a mistura foi acidificada com solução etanólica de  $\text{HCl}$  2N até  $\text{pH}=3$ , permanecendo sob agitação por mais 3 horas. Em seguida a mistura reacional foi neutralizada com solução etanólica de  $\text{KOH}$  10%. Após adição de água à mistura, o material foi

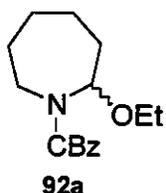
extraído com clorofórmio, seco com  $\text{MgSO}_4$  anidro, filtrado e concentrado sob pressão reduzida. O material bruto obtido foi purificado em coluna cromatográfica de gel de sílica tipo flash utilizando-se hexano/acetato de etila 10% como eluente. Foram adicionadas algumas gotas de trietilamina à mistura gel de sílica/eluente. O produto obtido do fracionamento cromatográfico (5,9 mmol - 65 %) apresentou-se na forma de um óleo levemente amarelado, identificado como **91a**.

I.V. (filme em  $\text{NaCl}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) - 2972, 2930, 2853, 1699, 1415, 1366, 1163, 1085, 1072, 982.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz,  $50^\circ\text{C}$ ) - *mistura de rotâmeros*: 1,06 (*t*,  $J=7,0$  Hz, 3H), 1,39 (*s*, 9H), 1,20-1,45 (*m*, 2H), 1,45-1,75 (*m*, 5H), 2,11 (*m*, 1H), 2,86 (*m*, 1H), 3,20-3,70 (*m*, 3H), 5,26/5,36 (2 x *m*, 1H).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) - *mistura de rotâmeros*: 15,15/15,22 ( $\text{CH}_3$ ), 22,54/22,71 ( $\text{CH}_2$ ), 27,44/28,08 ( $\text{CH}_2$ ), 28,38/28,43 ( $\text{CH}_3$ ), 29,92/30,01 ( $\text{CH}_2$ ), 34,75/35,04 ( $\text{CH}_2$ ), 40,29/40,75 ( $\text{CH}_2$ ), 62,07/62,55 ( $\text{CH}_2$ ), 79,40/79,77/79,95 (C), 83,63/84,26 (CH), 155,21 (C), 156,23 (C).

2-etoxi-azepanocarboxilato de benzila (92a) - A um balão contendo 5,0 mmol de **89**



dissolvidos em 13,6 mL de THF seco, mantido sob atmosfera inerte e a  $-78^{\circ}\text{C}$ , foram adicionados 7,0 mmol de uma solução 1,0 M de superidreto<sup>®</sup> ( $\text{LiBEt}_3\text{H}$ ) em THF. Após 30 minutos de reação foi adicionada uma solução etanólica de HCl 1,0 mol/L até pH 3,0. A formação do produto foi acompanhada por CCD.

A reação foi interrompida pela adição de solução etanólica de KOH até pH 7,0. O material foi extraído com éter de petróleo, seguido de secagem da fração etérea com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtração e concentração. Fracionamento cromatográfico em gel de sílica forneceu, por eluição com hexano/acetato de etila 40% com gotas de  $\text{Et}_3\text{N}$ , 3,3 mmol (66%) de um líquido levemente amarelado identificado como **92a**.

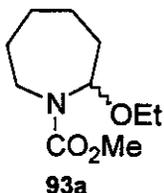
I.V. (filme em NaCl,  $\text{cm}^{-1}$ ) - 3089, 3064, 3033, 2972, 2929, 2856, 1699, 1471, 1419, 1336, 1205, 1080, 997, 972.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) - *mistura de rotâmeros*: [1,09/1,16/1,23 (3 x t,  $J=7,0$  Hz), 1,20-1,90 (m); 10H], 2,14-2,34 (2 x m, 1H), 2,90-3,90 (5 x m, 4H), 5,06-5,26 (m, 2H), 5,51/5,38 (2 x t,  $J=7,30$  Hz, 1H), 7,20-7,60 (m, 5H).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) - *mistura de rotâmeros*: 14,77/14,86 ( $\text{CH}_3$ ), 22,17/22,30 ( $\text{CH}_2$ ), 27,11/27,98 ( $\text{CH}_2$ ), 29,58/29,65 ( $\text{CH}_2$ ), 34,45/34,71 ( $\text{CH}_2$ ), 40,46/40,73 ( $\text{CH}_2$ ), 62,19/62,65 ( $\text{CH}_2$ ), 66,86/67,02 ( $\text{CH}_2$ ), 84,19/84,46 (CH), 127,74 (CH), 128,03/128,12/128,17 (CH), 128,60 (CH), 136,75/136,93 (C), 156,08/153,34 (C).

E.M. (I.E, 70 eV) - 232, 188, 142, 91 (100%), 65.

2-etoxi-1-azepanocarboxilato de metila (93a) - A um balão contendo 1,0 mmol de **90**



dissolvidos em 4,7 mL de etanol e mantidos a  $-23^{\circ}\text{C}$  foram adicionados 5,0 mmol de  $\text{NaBH}_4$ , permanecendo sob agitação por 4,0 horas. Em seguida a mistura foi acidificada com solução etanólica de HCl 1,0 mol/L até pH=3. Ao final de 2 horas a mistura reacional foi neutralizada com solução etanólica de

KOH 10%, seguido da adição de água, extração com clorofórmio, secagem com  $\text{MgSO}_4$  anidro, filtração e concentrado sob pressão reduzida. O material bruto obtido foi purificado em coluna cromatográfica de gel de sílica tipo flash utilizando-se hexano/acetato de etila 10% como eluente. Foram adicionadas algumas gotas de trietilamina à mistura gel de sílica/eluente.

O produto obtido 0,9 mmol (93%) apresentou-se na forma de um líquido levemente amarelado, identificado como **93a**.

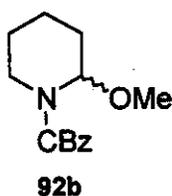
I.V. (filme em NaCl,  $\text{cm}^{-1}$ ) - 2929, 2856, 1705, 1439, 1414, 1377, 1338, 1209, 1074, 1007, 972.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) - *mistura de rotâmeros*: [1,16 (*t*,  $J=7,0$  Hz), 1,20-1,90 (*m*); 10H], 2,10-2,60 (2 x *m*, 1H), 2,90-3,30 (2 x *m*, 1H), 3,30-3,80 (*m*, 3H), 3,73/3,74 (2 x *s*, 3H), 5,32/5,48 (2 x *t*,  $J=7,3$ Hz, 1H).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) - *mistura de rotâmeros*: 14,73/14,80 ( $\text{CH}_3$ ), 22,11/22,25 ( $\text{CH}_2$ ), 27,08/27,88 ( $\text{CH}_2$ ), 29,55/29,61 ( $\text{CH}_2$ ), 34,41/34,70 ( $\text{CH}_2$ ), 40,33/40,58 ( $\text{CH}_2$ ), 52,22/52,31 ( $\text{CH}_3$ ), 62,08/62,52 ( $\text{CH}_2$ ), 84,18/84,34 ( $\text{CH}$ ), 156,73/157,98 (C).

E.M. (I.E, 70 eV) - 172, 156 (100%), 128, 102, 88, 57.

2-metoxi-1-piperidenocarboxilato de benzila (92b) - A uma cela eletrolítica não dividida



contendo 3,0 mmol do carbamato **140b** e 17,6 mL de metanol seco, foram adicionados 2,0 mmol de  $\text{Et}_4\text{NOTs}$ . A eletrólise foi conduzida empregando-se uma corrente constante de 0,1A, placa de platina ( $A=4 \text{ cm}^2$ ) como anodo e fio de tungstênio como catodo. Após a passagem de 8F/mol de corrente, a eletrólise foi interrompida, seguindo-se da destilação do solvente sob pressão

reduzida. Fracionamento cromatográfico do produto em gel de sílica (tipo flash) utilizando a mistura hexano/acetato de etila 10% como eluente, forneceu 2,0 mmol (65%) de um líquido volátil, levemente amarelado identificado como **92b**.

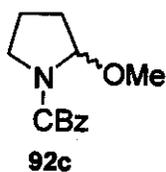
I.V. (filme em NaCl,  $\text{cm}^{-1}$ ) - 3070, 3037, 3008, 2941, 2868, 1705, 1444, 1417, 1338, 1265, 1169, 1086, 1040, 953, 908, 879.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 300 MHz) - *mistura de rotâmeros*: 1,30-2,00 (*m*, 6H), [2,80-3,04 (*m*), 3,08/3,18 (2 x *s*); 4H], 3,80-4,00 (*m*, 1H), 4,90-5,40 (*m*, 3H), 7,10-7,40 (*m*, 5H).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CCl}_4$ , 75 MHz) - *mistura de rotâmeros*: 18,22, 24,80/25,04, 29,87/30,12, 38,16/38,48, 53,66/54,13, 66,27/66,42, 81,39, 127,66/127,80, 128,01/128,08/128,16, 136,76/137,14, 154,61.

E.M. (I.E, 70 eV) - 249 [ $\text{M}^+$ ], 217, 174, 114, 91(100%), 65.

2-metoxiazolanocarboxilato de benzila (92c) - A uma cela eletrolítica não dividida contendo



3,0 mmol do carbamato **139b** e 15,0 mL de metanol seco, foram adicionados 2,0 mmol de Et<sub>4</sub>NOTs. A eletrólise foi conduzida empregando-se uma corrente constante de 0,1A, placa de platina (A=4 cm<sup>2</sup>) como anodo e fio de tungstênio como catodo. Após a passagem de 7F/mol de corrente, a eletrólise foi interrompida, seguindo-se da destilação do solvente sob pressão reduzida. Fracionamento cromatográfico do produto em gel de sílica utilizando a mistura hexano/acetato de etila 5% como eluente, forneceu 1,1 mmol (37%) de um líquido volátil, levemente amarelado identificado como **92c**.

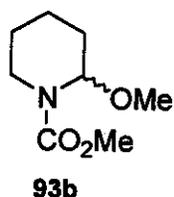
I.V. (filme em NaCl, cm<sup>-1</sup>) - 3062, 3035, 2985, 2941, 2892, 2829, 1707, 1450, 1406, 1358, 1185, 1084.

RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, 300 MHz) - *mistura de rotâmeros*: 1,60-2,20 (*m*, 4H), [3,16/3,30 (2 x *s*), 3,20-3,70 (*m*); 5H], 4,90-5,20 (*m*, 3H), 7,20-7,40 (*m*, 5H).

RMN <sup>13</sup>C (CCl<sub>4</sub>, 125 MHz) - *mistura de rotâmeros*: 21,55/22,65, 32,21/32,71, 45,32/45,57, 54,80/55,71, 66,26/66,48, 87,85/88,48, 127,55/127,70, 128,09, 136,77, 154,49/154,67.

E.M. (I.E, 70 eV) - 203, 160, 146, 114, 91(100%), 65.

2-metoxi-1-piperidenocarboxilato de metila (93b) - A uma cela eletrolítica não dividida



contendo 3,0 mmol do carbamato **140a** e 17,6 mL de metanol seco, foram adicionados 2,0 mmol de Et<sub>4</sub>NOTs. A eletrólise foi conduzida empregando-se uma corrente constante de 0,1A, placa de platina (A=4 cm<sup>2</sup>) como anodo e fio de tungstênio como catodo. Após a passagem de 6F/mol de corrente, a eletrólise foi interrompida, seguindo-se da destilação do solvente sob pressão reduzida. Fracionamento cromatográfico do produto em gel de sílica (tipo flash) utilizando a mistura hexano/acetato de etila 10% como eluente, forneceu 2,4 mmol (80%) de um líquido volátil, levemente amarelado identificado como **93b**.

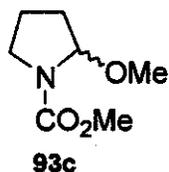
I.V. (filme em NaCl, cm<sup>-1</sup>) - 2942, 2871, 2829, 1705, 1444, 1408, 1373, 1340, 1269, 1171, 1087, 955.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) - *mistura de rotâmeros*: 1,34-1,94 (*m*, 6H), 2,86-3,08 (*ml*, 1H), 3,24 (*sl*, 3H), 3,72 (*s*, 3H), 3,80-4,08 (*ml*, 1H), 5,24-5,50 (2 x *ml*, 1H).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) - *mistura de rotâmeros*: 18,18, 24,79, 29,89, 38,67/44,59, 52,34, 54,33, 81,81, 156,33.

E.M. (I.E, 70 eV) - 173 [ $\text{M}^+$ ], 158, 142(100%), 126, 114, 82, 70, 58, 42.

2-metoxi-1-azolanocarboxilato de metila (93c) - A uma cela eletrolítica não dividida contendo 3,0 mmol do carbamato **139a** e 17,6 mL de metanol seco, foram adicionados 2,0 mmol de  $\text{Et}_4\text{NOTs}$ . A eletrólise foi conduzida empregando-se uma corrente constante de 0,1A, placa de platina ( $A=4\text{ cm}^2$ ) como anodo e fio de tungstênio como catodo. Após a passagem de 6F/mol de corrente, a eletrólise foi interrompida, seguindo-se da destilação do solvente sob pressão reduzida. Fracionamento cromatográfico do produto em gel de sílica (tipo flash) utilizando a mistura hexano/acetato de etila 10% como eluente, forneceu 1,8 mmol (60%) de um líquido volátil, levemente amarelado identificado como **93c**.



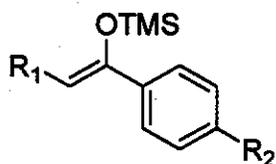
I.V. (filme em  $\text{NaCl}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) - 2981, 2952, 2895, 2833, 1709, 1448, 1381, 1334, 1190, 1084, 955.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 300 MHz) - *mistura de rotâmeros*: 1,62-1,78 (*ml*, 1H), 1,80-1,94 (*ml*, 2H), 1,96-2,18 (*ml*, 1H), 3,18-3,44 (*m*, 5H), 3,65 (*s*, 3H), 4,98-5,18 (2 x *m*, 1H).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CCl}_4$ , 125 MHz) - *mistura de rotâmeros*: 21,54/22,70/22,79, 32,21/32,48/32,65, 45,24/45,54, 51,57/51,80, 54,61/55,62, 87,85/88,45, 155,23.

E.M. (I.E, 70 eV) - 144 (100%), 128, 112, 88, 59, 41.

Procedimento geral para preparação dos sililenoléteres (95a, 95b e 95d): Em um balão



**95a** -  $\text{R}_1=\text{Me}$   $\text{R}_2=\text{H}$

**95b** -  $\text{R}_1=\text{Me}$   $\text{R}_2=\text{Cl}$

**95d** -  $\text{R}_1=\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$   $\text{R}_2=\text{H}$

contendo 7,4 mL de THF seco, mantido a  $0^\circ\text{C}$  e sob atmosfera de argônio foram adicionados 4,0 mmol de DIPA, seguidos de 4,0 mmol de uma solução 0,7 M de  $^n\text{BuLi}$  em THF. Após 30 minutos de reação o banho foi resfriado a  $-78^\circ\text{C}$ , seguido da adição de 4,0 mmol da cetona (**94a**, **94b** e **94d**), deixando-se reagir por 60 minutos. Em seguida foram adicionados 4,0 mmol de  $\text{TMSCl}$ , deixando-se reagir 5 min. a  $-78^\circ\text{C}$  e 30 min. a temperatura ambiente. Ao final da reação adicionou-se solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , seguido da extração com éter de petróleo. A fração orgânica foi seca com  $\text{MgSO}_4$  anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida.

Fracionamento cromatográfico (tipo filtrante) em gel de sílica e trietilamina, utilizando éter de petróleo como eluente, forneceu os respectivos sililenoléteres.

(Z)-1-fenil-1-[(trimetilsilil)oxi]-1-propeno (95a) - 49% de rendimento

RMN <sup>1</sup>H (CCl<sub>4</sub>, 80 MHz) - 0,13 (s, 9H), 1,70 (d, J=8,0 Hz, 3H), 5,30 (q, J=8,0 Hz, 1H), 7,00-8,20 (m, 5H).

(Z)-1-(4-clorofenil)-1-[(trimetilsilil)oxi]-1-propeno (95b) - 58% de rendimento.

RMN <sup>1</sup>H (CCl<sub>4</sub>, 80 MHz) - 0,13 (s, 9H), 1,70 (d, J=7,6 Hz, 3H), 5,30 (q, J=7,6 Hz, 1H), 7,00-7,60 (dd, J=8,0 Hz, 5H).

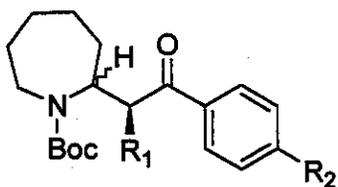
(Z)-1-fenil-1-[(trimetilsilil)oxi]-1-(4-clorobuteno) (95d) - 83% de rendimento.

I.V. (filme em NaCl, cm<sup>-1</sup>) - 3055, 2956, 1647, 1493, 1446, 1350, 1313, 1252, 1099, 1049, 881, 845, 758, 698.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) - 0,19 (s, 9H), 2,69 (q, J=7,1 Hz, 2H), 3,60 (t, J=7,1 Hz, 2H), 5,28 (t, J=7,1 Hz, 1H), 7,20-7,40 (m, 3H), 7,48 (dd, J=8,0 e 1,8 Hz, 2H).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) - 0,40 (CH<sub>3</sub>), 29,64 (CH<sub>2</sub>), 44,13 (CH<sub>2</sub>), 106,44 (CH), 125,68 (CH), 127,99 (CH), 128,18 (CH), 138,77 (C), 151,51 (C).

Procedimento geral para preparação dos produtos (96-99a/96-99b): 0,5 mmol do



96a/96b - R<sub>1</sub>=Me R<sub>2</sub>=H

97a/97b - R<sub>1</sub>=Me R<sub>2</sub>=Cl

98a/98b - R<sub>1</sub>=Me R<sub>2</sub>=F

99a/99b - R<sub>1</sub>=CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl R<sub>2</sub>=H

etoxicarbamato **91a**, previamente dissolvido em 1,0 mL de diclorometano, foi adicionado a um balão contendo 0,7 mmol do sililenoléter **95a-d** e 1,7 mL de diclorometano, a -78 °C e sob atmosfera de argônio. Em seguida foram adicionadas 4 gotas de TMS-OTf ao meio deixando-se reagir por 60 minutos. Ao final da reação o material foi tratado com solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl, seguido de extração com diclorometano, secagem com MgSO<sub>4</sub> anidro, filtração e concentração sob pressão reduzida. Fracionamento cromatográfico em gel de sílica forneceu os respectivos produtos de acoplamento após eluição com hexano/acetato de etila 20%.

2-(1-metil-2-oxo-2-feniletíl)-azepanocarboxilato de terc-butíla (96a/96b) - 78% de rendimento - mistura diastereoisomérica de 14:1 (HPLC) e 15,6:1 (CG).

I.V. (filme em NaCl,  $\text{cm}^{-1}$ ) - 2978, 2930, 2859, 1687, 1679, 1449, 1408, 1164, 967, 710.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) - *mistura de rotâmeros*: 1,18 (*d*,  $J=7,0$  Hz, 3H), [1,48/1,50 (2 x *s*), 1,35-1,90 (*m*); 16H], 1,90-2,20 (*ml*, 1H), 2,40-2,70 (*ml*, 1H), [3,24 (*dl*,  $J=15,0$  Hz), 3,59 (*dd*,  $J=8,2$  Hz), 3,73 (*dl*,  $J=15,0$  Hz), 3,93 (*ml*), 4,27 (*ml*), 4,39 (*dd*,  $J=8,2$  Hz); 3H], 7,40-7,66 (*m*, 3H), 7,94-8,40 (*d*,  $J=7,2$  Hz, 2H).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) - *mistura de rotâmeros*: 15,27/15,81, 25,05/25,38, 28,09/28,48/28,56, 29,26/29,79/29,91, 32,79, 42,08, 43,93, 45,56, 58,05, 79,16/79,64, 128,44/128,54/128,74, 132,96/133,21, 137,14/137,61, 155,85, 203,60.

E.M. (I.E, 70 eV) - 258, 230, 198, 170, 142 (100%), 105, 98, 77, 57.

2-[2-(4-clorofenil)-1-metil-2-oxoetil]-1-azepanocarboxilato de terc-butíla (97a/97b) - 62% de rendimento - mistura diastereoisomérica de 7,3:1 (HPLC) e 6,7:1 (CG).

I.V. (filme em NaCl,  $\text{cm}^{-1}$ ) - 2972, 2930, 2859, 1688, 1680, 1588, 1408, 1364, 1165, 970.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz): *mistura de diastereoisômeros/mistura de rotâmeros* - 1,17 (*d*,  $J=7,0$  Hz, 3H), [1,46/1,48/1,50 (3 x *s*), 1,30-1,90 (*m*); 16H], [1,90-2,14 (*m*), 2,40-2,60 (*m*), 3,25 (*dl*,  $J=15$  Hz), 3,54 (*dd*,  $J=8,2$  Hz), 3,72 (*dl*,  $J=15,0$  Hz), 3,80-3,98 (*ml*), 4,14-4,30 (*ml*), 4,30-4,40 (*m*); 5H], 7,43/7,45 (2 x *d*,  $J=8,5$  Hz, 2H), 7,98/8,60 (2 x *d*,  $J=8,5$  Hz, 2H).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz): *mistura de diastereoisômeros/mistura de rotâmeros* - 14,92/15,58 ( $\text{CH}_3$ ), 24,97/25,32/25,71 ( $\text{CH}_2$ ), 28,35 ( $\text{CH}_2$ ), 28,43 ( $\text{CH}_3$ ), 29,19/29,63 ( $\text{CH}_2$ ), 32,51 ( $\text{CH}_2$ ), 42,03 ( $\text{CH}_2$ ), 43,87 ( $\text{CH}$ ), 45,46 ( $\text{CH}$ ), 58,01 ( $\text{CH}$ ), 79,16/79,59 ( $\text{C}$ ), 128,73/128,94 ( $\text{CH}$ ), 129,60/129,75 ( $\text{CH}$ ), 135,34/135,84 ( $\text{C}$ ), 139,32/139,62 ( $\text{C}$ ), 155,64/155,96 ( $\text{C}$ ), 201,95/202,18 ( $\text{C}$ ).

EMAR (IE, 40eV): calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{Cl}$  [ $\text{M}^+$  -  $\text{O}^t\text{Bu}$ ], 292,11043, encontrado: 292,11230.

2-[2-(4-fluorfenil)-1-metil-2-oxoetil]-1-azepanocarboxilato de terc-butíla (98a/98b) - 70% de rendimento - mistura diastereoisomérica de 7,7:1 (CG).

I.V. (filme em NaCl,  $\text{cm}^{-1}$ ) - 3070, 2970, 2929, 2856, 1685, 1597, 1410, 1223, 1161, 966.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz): *mistura de diastereoisômeros/mistura de rotâmeros* - 1,18

(*d*,  $J=7,0$  Hz, 3H), [1,41/1,43 (2 x *s*), 1,48/1,50 (2 x *s*), 1,30-1,90 (*m*); 16H], [2,40-2,70 (*ml*), 3,24 (*dl*,  $J=15,0$  Hz), 3,56 (*dd*,  $J=8,2$  Hz), 3,72 (*dl*,  $J=15,0$  Hz), 3,80-4,00 (*ml*), 4,12-4,32 (*ml*), 4,37 (*m*); 5H], 7,10/7,16 (2 x *d*,  $J=8,6$  Hz, 2H), [7,98/8,00 (2 x *d*,  $J=8,9$  Hz), 8,20/8,23 (2 x *d*,  $J=8,9$  Hz); 2H].

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz): *mistura de diastereoisômeros/mistura de rotâmeros* - 15,08/15,71, 25,01/25,36/, 28,05/28,50, 29,24/29,52/29,68/29,83, 32,58, 42,07/43,75/43,85/45,44, 58,04, 79,22/79,66, 115,56 (*d*,  $J=21$  Hz)/115,81 (*d*,  $J=22$  Hz), 128,25/128,40/128,50/128,69, 130,85/130,93/131,00/131,07, 132,93/133,18/133,50/134,01, 155,75/156,04, 165,70 (*d*,  $J=253$  Hz)/165,82 (*d*,  $J=254$  Hz), 201,70/201,94.

**EMAR** (IE, 40eV): calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{NO}_3\text{F}$  [ $\text{M}^+$ ], 349,20517, encontrado: 349,20532.

*2-(1-benzoil-3-cloropropil)-1-azepanocarboxilato de terc-butila (99a/99b)* - 54% de rendimento - *mistura diastereoisomérica* de 39:1 (HPLC).

pf: 126,0-127,4 °C.

**I.V.** ( $\text{KBr}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) - 3066, 2970, 2924, 2858, 1674, 1589, 1473, 1452, 1414, 1365, 1338, 1288, 1232, 1167, 980, 777, 752, 714.

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) - *mistura de rotâmeros*: [1,00-1,80 (*m*), 1,47/1,53 (2 x *s*); 17H], [1,84-2,08 (*m*), 2,30-2,45 (*m*); 3H], [3,15-3,40 (*m*), 3,48/3,63 (*m*); 3H], 4,02-4,30 (*m*, 2H), 7,46/7,49 (2 x *t*,  $J=7,2$  Hz/ $J=7,5$  Hz, 2H), 7,54-7,64 (*m*, 1H), 8,00 (*d*,  $J=7,2$  Hz, 2H).

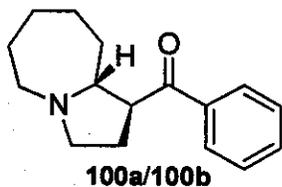
**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) - *mistura de rotâmeros*: 25,15 ( $\text{CH}_2$ ), 28,12 ( $\text{CH}_2$ ), 28,46/28,51 ( $\text{CH}_3$ ), 29,04/29,55 ( $\text{CH}_2$ ), 30,05 ( $\text{CH}_2$ ), 33,06/33,27 ( $\text{CH}_2$ ), 42,23/43,22 ( $\text{CH}_2$ ), 46,58/47,34 ( $\text{CH}$ ), 58,62 ( $\text{CH}$ ), 79,38/79,97 (C), 128,40/128,48 ( $\text{CH}$ ), 128,61/128,77 ( $\text{CH}$ ), 133,26/133,56 ( $\text{CH}$ ), 138,05/138,22 (C), 155,39/155,99 (C), 202,75 (C).

**E.M.** (IE, 70 eV) - 306, 278, 242, 214, 180, 142 (100%), 105, 98, 77, 57.

**CHN**: obtido - C (66,48%), H (7,71%) e N (3,66%)

calculado C (66,50%), H (7,90%) e N (3,60%).

*Peridrazolo [1,2-*a*] azepen-1-il-fenilmetanona (100a/100b)* - A um balão contendo 0,5 mmol



de **99a/99b** e 2,7 mL de diclorometano, mantido a 0°C, foram adicionados 5,0 mmol de  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ . Após 2 horas de reação, o solvente foi extraído sob pressão reduzida e o bruto reacional

fracionado (tipo filtrante) em gel de sílica, empregando-se as misturas hexano/acetato de etila (20%) e  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  (20%) como eluente. A fração mais polar (188,0 mg) foi neutralizada com solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , seca e concentrada sob pressão reduzida. O produto de desproteção (100,0 mg, 48%) foi dissolvido em 3,0 mL de diclorometano e submetido a reação de ciclização pela adição de 0,65 mmol de trietilamina a temperatura ambiente. Após 24 horas de reação, o material foi concentrado sob pressão reduzida e cromatografado em gel de sílica, utilizando-se inicialmente hexano/acetato de etila (1:1) e posteriormente clorofórmio/metanol 10% (com gotas de  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) como eluentes. A fração mais polar forneceu 0,38 mmol (96%) de um óleo amarelo identificado como **100a/100b**.

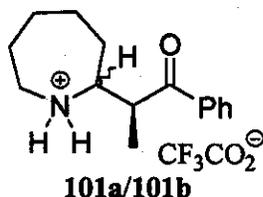
I.V. (filme em  $\text{NaCl}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) – 3060, 2927, 2856, 2804, 1680, 1591, 1448, 1360, 1221, 1011, 798, 702.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) - 1,50-1,90 (*m*, 9H), 2,24-2,48 (*m*, 2H), 2,56 (*dd*,  $J=9,6$  e 7,7 Hz, 1H), 2,80-3,20 (*m*, 3H), 3,67 (*ddd*,  $J=10,8$ , 7,7 e 5,3 Hz, 1H), 7,42-7,60 (*m*, 3H), 7,93 (*dd*,  $J=8,2$  e 1,3 Hz, 2H).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) - 25,21 ( $\text{CH}_2$ ), 25,64 ( $\text{CH}_2$ ), 27,55 ( $\text{CH}_2$ ), 28,56 ( $\text{CH}_2$ ), 34,09 ( $\text{CH}_2$ ), 53,19 (CH), 55,06 ( $\text{CH}_2$ ), 56,55 ( $\text{CH}_2$ ), 67,65 (CH), 128,61 (CH), 128,80 (CH), 133,30 (CH), 136,78 (C), 201,61 (C).

E.M. (I.E., 70eV) - 243 [ $\text{M}^+$ ], 200, 138 (100%), 105, 83.

2-(2-azepanil)-1-fenil-1-propanona (101a/101b) – 4,0 mmol de  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$  foram adicionados



a um balão contendo 0,5 mmol de **96a/96b** dissolvidos em 2,5 mL de diclorometano, num banho a  $0^\circ\text{C}$ . Após duas horas de reação foi adicionado mais 1,0 mmol de  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ . O desenvolvimento da reação foi acompanhado por cromatografia em camada delgada (CCD). Ao

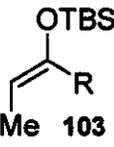
final foram efetuados os processos de extração com diclorometano (sem prévia neutralização), secagem com  $\text{MgSO}_4$  anidro, filtração e concentração sob pressão reduzida. Fracionamento cromatográfico em gel de sílica, utilizando inicialmente hexano/acetato de etila (1:1) e posteriormente clorofórmio/metanol 20% (com gotas de  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) como eluentes forneceu, na fração mais polar, 0,4 mmol (84%) de um óleo incolor identificado como **101a/101b** na forma de seu sal.

I.V. (filme em NaCl,  $\text{cm}^{-1}$ ) - 3396, 3060, 2941, 2866, 1678, 1599, 1450, 1207, 1138, 976, 839, 798, 719.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) - 1,33 (*d*,  $J=7,0$  Hz, 3H), 1,40-2,20 (2 x *m*, 8H), 3,10-3,50 (2 x *m*, 2H), 3,50-3,85 (*m*, 1H), 3,90 (*qt*,  $J=7,3$  Hz, 1H), 7,48 (*t*,  $J=7,3$  Hz, 2H), 7,59 (*t*,  $J=7,3$  Hz, 1H), 7,93 (*d*,  $J=7,7$  Hz, 2H), 9,00 (*sl*, 1H), 9,21 (*sl*, 1H).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) - 14,57 ( $\text{CH}_3$ ), 24,43 ( $\text{CH}_2$ ), 25,71 ( $\text{CH}_2$ ), 27,03 ( $\text{CH}_2$ ), 29,82 ( $\text{CH}_2$ ), 43,92 ( $\text{CH}$ ), 46,41 ( $\text{CH}_2$ ), 60,54 ( $\text{CH}$ ), 116,67(*q*,  $J=290$  Hz, C), 128,81 ( $\text{CH}$ ), 129,23 ( $\text{CH}$ ), 134,23 ( $\text{CH}$ ), 135,44 (C), 162,78 (*q*,  $J=35$  Hz, C), 202,31 (C).

Procedimento geral para preparação do sililcetenacetato (103a) e sililcetenotioacetato (103c):


 Em um balão contendo 3,0 mL de THF seco e 3,0 mmol de DIPA, a  $0^\circ\text{C}$  e sob atmosfera inerte, foram adicionados 3,0 mmol de uma solução 1,99M de  $^n\text{BuLi}$  em THF. Após 3 minutos de reação o banho foi resfriado a  $-78^\circ\text{C}$  permanecendo sob agitação por mais 15 minutos. Em seguida foram adicionados 3,0 mmol do éster (102a) ou tioéster (102c) dissolvidos em 1,0 mL de THF seco. Após 20 minutos de reação foram adicionados 3,0 mmol de TBDMSCl dissolvidos em 1,0 mL de THF seco e 1,3 mL de DMPU. Após 5 minutos de reação o banho de gelo foi retirado, permanecendo sob agitação por 45 minutos a temperatura ambiente. Ao final da reação adicionou-se solução saturada de bicarbonato de sódio e éter de petróleo, seguido da extração com água. A fração orgânica foi seca com  $\text{MgSO}_4$  anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O material bruto foi utilizado na preparação de 104a/104b e 106a/106b sem purificação prévia.

a -  $\text{R}=\text{O}^t\text{Bu}$   
 c -  $\text{R}=\text{SPh}$

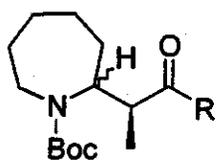
(E)-1-terc-butoxi-1-[(dimetilterc-butilsilil)oxi]-1-propeno (103a) - 73% de rendimento bruto.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CCl}_4$ , 80 MHz) - 0,10 (*s*, 6H), 0,95 (*s*, 9H), 1,35 (*s*, 9H), 1,45 (*d*, 3H), 3,9 (*q*, 1H).

(E)-1-fenilsulfanil-1-[(dimetilterc-butilsilil)oxi]-1-propeno (103c) - 91% de rendimento bruto.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CCl}_4$ , 80 MHz) - 0,73 (*s*, 6H), 0,80 (*s*, 9H), 1,50 (*d*, 3H), 5,05 (*q*, 1H), 6,80-7,40 (*m*, 5H).

**Procedimento geral para preparação dos produtos (104-106a/104-106b):** 1,5 mmol do



104a/104b - R=O<sup>t</sup>Bu

105a/105b - R=S<sup>t</sup>Bu

106a/106b - R=SPh

etoxicarbamato **91a** foram dissolvidos em 1,0 mL de diclorometano e transferidos para um balão contendo 1,5 mmol do nucleófilo **103a-c** e 6,4 mL de diclorometano, a  $-78^{\circ}\text{C}$  e sob atmosfera inerte. Posteriormente foram adicionadas 4 gotas de TMS-OTf ao meio reacional, deixando-se reagir por 60 minutos. Ao final da reação adicionou-se solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , seguido da extração com diclorometano, secagem com  $\text{MgSO}_4$  anidro, filtração e concentração sob pressão reduzida. O produto reacional sofreu um processo de fracionamento cromatográfico em gel de sílica, utilizando-se éter de petróleo/acetato de etila (10%) como eluente, fornecendo os respectivos produtos de acoplamento.

**2-[1-(terc-butiloxicarbonil)etil]-1-azepanocarboxilato de terc-butila (104a/104b)** – 30,0 % de rendimento – proporção diastereoisomérica indefinida.

**I.V.** (filme em NaCl,  $\text{cm}^{-1}$ ) - 2974, 2927, 2854, 1726, 1687, 1460, 1410, 1365, 1165.

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz): *mistura de diastereoisômeros/mistura de rotâmeros* - 1,02/1,04/1,05 (3 x d,  $J=7,0$  Hz, 3H), 1,10-1,30 (m, 2H), 1,39/1,40/1,42/1,44 (4 x s, 18H), 1,40-2,10 (m, 6H), 2,50-3,00 (m, 2H), [3,57 (dl,  $J=14,7$  Hz), 3,64-3,80 (ml); 1H], [3,94-4,12 (ml), 4,14-4,30 (m); 1H].

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz): *mistura de diastereoisômeros/mistura de rotâmeros* - 12,16/13,80/14,58/14,98 ( $\text{CH}_3$ ), 24,78/25,44 ( $\text{CH}_2$ ), 27,84/28,31 ( $\text{CH}_3$ ), 28,50/28,75/29,23 ( $\text{CH}_2$ ), 29,95 ( $\text{CH}_2$ ), 30,96/31,40 ( $\text{CH}_2$ ), 43,81/44,07 (CH), 57,13/58,65 (CH), 78,90/79,39/79,89 (C), 174,07 (C).

**E.M.** (I.E, 70 eV) - 327 [ $\text{M}^{\ddagger}$ ], 198, 170, 142 (100%), 98, 57.

**2-[1-(terc-butilsulfanilcarbonil)etil]-1-azepanocarboxilato de terc-butila (105a/105b)** – 61,0 % de rendimento – mistura 1:1 de diastereoisômero (CG).

**I.V.** (filme em NaCl,  $\text{cm}^{-1}$ ) – 2966, 2929, 2856, 1695, 1684, 1456, 1410, 1365, 1165, 951.

**E.M.** (I.E, 70 eV) - 343 [ $\text{M}^{\ddagger}$ ], 198, 142 (100%), 98, 57.

**EMAR** (IE, 40eV): calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{NO}_3\text{S}$  [ $\text{M}^{\ddagger}$ ], 343,21812, encontrado: 343,21840.

2-(1-fenilsulfanilcarboniletil)-1-azepanocarboxilato de terc-butila (106a/106b) – 46,0 % de rendimento – mistura 1,6:1 de diastereoisômeros (CG).

I.V. (filme em NaCl,  $\text{cm}^{-1}$ ) - 3059, 2972, 2927, 2852, 1699, 1687, 1408, 1365, 1163, 945, 746.

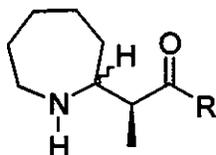
RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz,  $100^\circ\text{C}$ ): *mistura de diastereoisômeros* – 1,74 (*d*,  $J=7,0$  Hz, 3H), 1,20-1,40 (*m*, 1H), [1,44/1,47 (2 x *s*), 1,40-1,80 (*m*); 15H], 1,90-2,18 (*m*, 1H), 2,70-3,20 (*m*), 3,62 (*dl*,  $J=15,0$  Hz, 1H), 4,18 (*ml*, 1H), 7,35-7,50 (*m*, 5H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ , 75 MHz): *mistura de diastereoisômeros/mistura de rotâmeros* – 12,12/13,69/14,26 ( $\text{CH}_3$ ), 23,34/23,43/23,69 ( $\text{CH}_2$ ), 26,96/27,02 ( $\text{CH}_3$ ), 27,36/27,69 ( $\text{CH}_2$ ), 30,10/30,66 ( $\text{CH}_2$ ), 41,12/41,78 ( $\text{CH}_2$ ), 50,32/50,81/51,39/51,73 ( $\text{CH}$ ), 55,58/56,00 ( $\text{CH}$ ), 77,29/77,49/77,73 (C), 126,27/126,40/126,54/126,77 (C), 128,10/128,19/128,24/128,34 ( $\text{CH}$ ), 133,12/133,31 ( $\text{CH}$ ), 153,35/153,68/154,00/154,53 (C), 197,23/198,34 (C).

E.M. (I.E, 70 eV) - 198, 142 (100%), 98, 57.

EMAR (IE, 40eV): calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}_2\text{S}$  [ $\text{M}^+$  -  $^t\text{O}^t\text{Bu}$ ], 290,12148, encontrado: 290,12129.

Procedimento geral para formação dos produtos 107-108a/107-108b: A um balão contendo 0,4



**107a/107b** -  $\text{R}=\text{O}^t\text{Bu}$   
**108a/108b** -  $\text{R}=\text{S}^t\text{Bu}$

mmol de **104-105a/104-105b** dissolvido em 1,9 mL de diclorometano e mantido a  $0^\circ\text{C}$ , foram adicionados 4,0 mmol de  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ . A reação foi acompanhada por análise em cromatografia de camada delgada (CCD).

Ao final da reação, adicionou-se uma pequena quantidade de água ao sistema, seguido da extração com diclorometano, secagem com  $\text{MgSO}_4$  anidro, filtração e concentração sob pressão reduzida. Fracionamento cromatográfico em gel de sílica forneceu os respectivos produtos de desproteção após eluição com clorofórmio/metanol 20% (com gotas de  $\text{NH}_4\text{OH}$ ).

2-(2-azepanil)propanoato de terc-butila (107a/107b) – 38% de rendimento – mistura 5:1 de diastereoisômeros (CG).

I.V. (filme em NaCl,  $\text{cm}^{-1}$ ) - 3348, 2976, 2927, 2852, 1724, 1456, 1373, 1151.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz): *mistura de diastereoisômeros* - 1,10/1,13 (2 x *d*,  $J=6,9$  Hz, 3H), 1,44 (*s*, 9H), 1,20-1,90 (*m*, 7H), 2,39 (*dq*,  $J=7,3$  e  $7,0$  Hz, 1H), 2,71-3,10 (*m*, 5H).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz): *mistura de diastereoisômeros* - 13,55 ( $\text{CH}_3$ ), 26,15 ( $\text{CH}_2$ ),

26,87 (CH<sub>2</sub>), 27,96 (CH<sub>3</sub>), 30,67 (CH<sub>2</sub>), 32,46 (CH<sub>2</sub>), 46,96 (CH), 47,24 (CH<sub>2</sub>), 60,58 (CH), 80,19 (C), 175,09 (C).

E.M. (I.E., 70eV) - 227 [M<sup>+</sup>], 170, 154, 126, 98 (100%), 57.

2-(2-azepanil)propanoato de terc-butila (108a/108b) - 58% de rendimento - mistura diastereoisomérica de 1,3:1 (CG) e 1:1 (RMN <sup>1</sup>H).

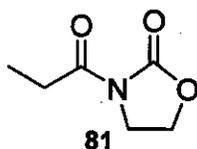
I.V. (filme em NaCl, cm<sup>-1</sup>) - 3348, 2962, 2924, 2852, 1674, 1454, 1363, 1159, 955.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): *mistura de diastereoisômeros* - 1,12/1,17 (2 x d, J=7,0 Hz, 3H), 1,20-1,45 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,50-1,90 (m, 6H), 2,50/2,54 (2 x dq, J=7,3 e 7,0 Hz, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,90 (m, 2H).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): *mistura de diastereoisômeros* - 13,69/14,79 (CH<sub>3</sub>), 26,26 /26,40 (CH<sub>2</sub>), 27,29/27,32 (CH<sub>2</sub>), 29,89/29,93 (CH<sub>3</sub>), 31,75 (CH<sub>2</sub>), 31,80 (CH<sub>2</sub>), 33,35/34,57 (CH<sub>2</sub>), 47,36/47,47 (CH<sub>2</sub>), 47,98/48,01 (C), 55,07/55,58 (CH), 61,04/61,29 (CH), 204,93/205,01 (C).

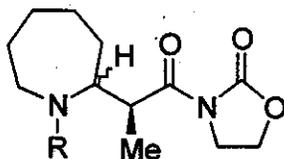
E.M. (I.E., 70eV) - 186, 154, 126, 98 (100%), 57.

3-propionil-1,3-oxazolan-2-ona (81) - Em um balão foram adicionados 26,0 mmol de 1,3-oxazolan-2-ona e 45,0 mL de diclorometano. Após total dissolução do material foram adicionados 31,0 mmol de trietilamina e quantidade catalítica de dimetilaminopiridina (DMAP). Por último foram adicionados (gota a gota) 39,0 mmol de anidrido propanóico. Após 3 dias de reação o material foi concentrado sob pressão reduzida e cromatografado em coluna filtrante, utilizando diclorometano como eluente. O produto reacional (26,0 mmol, 100%) foi recristalizado em hexano e acetato de etila e identificado como **81**.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 80 MHz) - 1,12 (t, 3H), 2,90 (q, 2H), 3,97 (t, 2H), 4,37 (t, 2H).

Procedimento geral para preparação de 109-111a/109-111b: Procedimento A: A um balão



109a/109b - R=Boc

110a/110b - R=CBz

111a/111b - R=CO<sub>2</sub>Me

contendo 2,0 mL de diclorometano, sob atmosfera de argônio, foi adicionado 1,0 mmol de TiCl<sub>4</sub>. A mistura foi resfriada a -23°C, seguido da adição de 1,0 mmol de **81** previamente dissolvidos em 2,0 mL de diclorometano. Após 5 minutos sob agitação adicionou-se 1,0 mmol de diisopropiletilamina (DIPEA),

permanecendo sob agitação por 60 minutos. Posteriormente a temperatura do sistema foi elevada para 0°C e foram adicionados 1,0 mmol do etoxicarbamato (**91a**, **92a** ou **93a**) dissolvido em 4,0 mL de diclorometano. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada e encerrada pela adição de solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl, seguido da extração com diclorometano, secagem com MgSO<sub>4</sub> anidro, filtração e concentração sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado em gel de sílica tipo flash empregando-se a mistura hexano/AcOEt 1:1 como eluente.

**Procedimento B:** Idem procedimento A com toda a reação sendo realizada a -23°C.

2-[1-metil-2-oxo-2-(2-oxo-1,3-oxazolan-3-il)etil]-1-azepanocarboxilato de terc-butila (109a/109b): **Procedimento A:** 81% de rendimento - mistura 1,5:1 de diastereoisômeros; **Procedimento B:** 17% de conversão de **81** em **109a/109b** (análise em CG) - mistura 2,6:1 de diastereoisômeros.

pf: 117,4-120,2 °C (isômero minoritário)

IV (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2972, 2927, 2854, 1778, 1705, 1684, 1410, 1389, 1363, 1161.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) - *isômero majoritário/mistura de rotâmeros*: 1,15/1,19 (2 x *d*, *J*=6,9 e 7,2 Hz, 3H), 1,22-1,40 (*m*, 4H), 1,43/1,45 (2 x *s*, 9H), 1,55-1,85 (*m*, 4H), 2,05-2,30 (*m*, 1H), 2,75-3,00 (*m*, 1H), 3,52 (*dl*, *J*=14,7Hz, 1H), 3,90-4,12 (*m*, 3H), 4,14-4,50 (*m*, 2H); *isômero minoritário/mistura de rotâmeros*: [1,12/1,15 (2 x *d*, *J*=6,9 Hz), 1,10-1,30 (*ml*); 6H], 1,43/1,48 (2 x *s*, 9H), 1,55-1,85 (*m*, 4H), 2,09 (*ddd*, *J*=14,7, 8,7 e 6,0 Hz, 1H), 2,73 (*dd*, *J*=14,7 e 11,7 Hz, 1H), 3,74 (*dl*, *J*=14,7 Hz, 1H), 3,80-4,10 (*m*, 3H), 4,30-4,60 (*m*, 3H).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz) - *isômero majoritário/mistura de rotâmeros*: 13,93 (CH<sub>3</sub>), 24,42 (CH<sub>2</sub>), 28,14 (CH<sub>3</sub>), 28,48 (CH<sub>2</sub>), 29,38 (CH<sub>2</sub>), 31,70 (CH<sub>2</sub>), 40,30/40,83 (CH), 42,89/43,00 (CH<sub>2</sub>), 43,32 (CH<sub>2</sub>), 57,90 (CH), 61,59/61,72 (CH<sub>2</sub>), 78,94/79,61 (C), 153,67 (C), 155,70/156,17 (C), 176,20 (C); *isômero minoritário/mistura de rotâmeros*: 11,62/15,08 (CH<sub>3</sub>), 24,82/25,45 (CH<sub>2</sub>), 28,41 (CH<sub>3</sub>), 29,42 (CH<sub>2</sub>), 29,61 (CH<sub>2</sub>), 32,23/32,64 (CH<sub>2</sub>), 41,78/41,89 (CH), 42,80/43,06 (CH<sub>2</sub>), 43,65 (CH<sub>2</sub>), 56,45/57,26 (CH), 61,69/61,99 (CH<sub>2</sub>), 79,07/79,54 (C), 153,87 (C), 155,73/156,30 (C), 175,11/175,99 (C).

EMAR (IE, 70eV): calculado para C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> [M<sup>+</sup>], 340,19982, encontrado: 340,19968.

2-[1-metil-2-oxo-2-(2-oxo-1,3-oxazolan-3-il)etil]-1-azepanocarboxilato de benzila (110a/110b): Procedimento A: 87% de rendimento - mistura 2:1 de diastereoisômeros; Procedimento B: 46% de conversão de **81** em **110a/110b** (análise em CG) - mistura 2,3:1 de diastereoisômeros.

IV (filme em NaCl,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3062, 3032, 2927, 2856, 1772, 1689, 1454, 1417, 1387, 1203, 1111, 1080.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) - *isômero majoritário/mistura de rotâmeros*: 1,14/1,15 (2 x *d*,  $J=6,3$  e  $6,6\text{Hz}$ , 3H), 1,18-1,90 (*m*, 8H), 2,00-2,30 (*m*, 1H), 2,80-3,30 (*m*, 1H), 3,40-4,60 (*m*, 6H), 4,90-5,40 (*m*, 2H), 7,20-7,60 (*m*, 5H).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75MHz) - *isômero majoritário/mistura de rotâmeros*: 14,13/14,26 ( $\text{CH}_3$ ), 24,51/24,59 ( $\text{CH}_2$ ), 27,67 ( $\text{CH}_2$ ), 28,84/29,48 ( $\text{CH}_2$ ), 31,80/32,02 ( $\text{CH}_2$ ), 40,53/40,97/41,88 (CH), 42,79/43,02/43,41 ( $\text{CH}_2$ ), 58,42/58,80 (CH), 61,64/61,81/62,03 ( $\text{CH}_2$ ), 66,67/67,09 ( $\text{CH}_2$ ), 127,90/127,92/127,96 (CH), 128,34 (CH), 128,45/128,48 (CH), 136,80/137,15 (C), 153,27/153,36 (C), 156,00/156,49 (C), 175,41/175,45 (C).

EM (IE, 70eV): *m/z* (intensidade relativa): 232 (51), 188 (73), 91 (100).

EMAR (IE, 40eV): calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_5$  [ $\text{M}^{\ddagger}$  - Bn], 283,12940, encontrado: 283,13100.

2-[1-metil-2-oxo-2-(2-oxo-1,3-oxazolan-3-il)etil]-1-azepanocarboxilato de metila (111a/111b): Procedimento A: 82% de conversão de **81** em **111a/111b** (análise em CG) - mistura 1,6:1 de diastereoisômeros; Procedimento B: 67% de rendimento - mistura 1,5:1 de diastereoisômeros.

pf: 132,1-133,3  $^{\circ}\text{C}$  (*isômero majoritário*)

IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2933, 2862, 1780, 1696, 1473, 1387, 1252, 1201, 1111, 1041.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) - *isômero minoritário/mistura de rotâmeros*: 1,09/1,10 (2 x *d*,  $J=7,0$  e  $6,6\text{Hz}$ , 3H), 1,15-1,90 (*m*, 8H), 2,00-2,20 (*m*, 1H), 2,76 (*dd*,  $J=13,5$  e  $11,9\text{Hz}$ , 1H), 3,64/3,66 (2 x *s*, 3H), 3,70-4,18 (*m*, 3H), 4,20-4,60 (*m*, 3H); *isômero majoritário/mistura de rotâmeros*: 1,15/1,17 (2 x *d*,  $J=6,2$  e  $6,6\text{Hz}$ , 3H), 1,18-1,90 (*m*, 8H), 2,10-2,30 (*m*, 1H), 2,80-3,05 (*m*, 1H), 3,67/3,68 (2 x *s*, 3H), 3,80-4,50 (*m*, 6H).

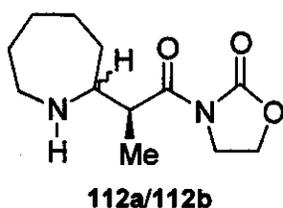
RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75MHz) - *isômero minoritário/mistura de rotâmeros*: 11,39/13,57 ( $\text{CH}_3$ ), 24,68/25,10 ( $\text{CH}_2$ ), 27,80 ( $\text{CH}_2$ ), 29,16/29,28/29,41 ( $\text{CH}_2$ ), 32,02/32,21 ( $\text{CH}_2$ ), 41,50/41,66 (CH), 42,65/42,83/43,30 ( $\text{CH}_2$ ), 52,22/52,38 ( $\text{CH}_3$ ), 57,17/57,39 (CH), 61,70/61,93 ( $\text{CH}_2$ ),

153,58/154,09 (C), 157,16/157,99 (C), 175,41/175,86 (C); *isômero majoritário/mistura de rotâmeros*: 11,85/13,95 (CH<sub>3</sub>), 24,30/24,42 (CH<sub>2</sub>), 27,63 (CH<sub>2</sub>), 28,64/29,14/29,18 (CH<sub>2</sub>), 31,49/31,71 (CH<sub>2</sub>), 40,51/40,80 (CH), 42,87/43,04/43,17 (CH<sub>2</sub>), 52,27/52,37 (CH<sub>3</sub>), 58,39 (CH), 61,75/61,77 (CH<sub>2</sub>), 153,65 (C), 156,97/157,61 (C), 175,93 (C).

**EM** (Ionização química, isobutano): *m/z* (intensidade relativa): 299 (100) [M<sup>+</sup> + 1], 156 (11).

**EMAR** (IE, 40eV): calculado para C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M<sup>+</sup> - OMe], 267,13448, encontrado: 267,14048.

**3-[2-(2-azepanil)propanoil]-1,3-oxazolan-2-ona (112a/112b) - Procedimento A:** 0,06 mmol



de **109a/109b** (isômero majoritário) foram adicionados a um balão e dissolvidos em 0,3 mL de diclorometano. Após o sistema ser resfriado a 0°C foram adicionados 0,6 mmol de CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H. O desenvolvimento da reação foi verificado através de análise em cromatografia de camada delgada. Ao final adicionou-se solução

saturada de NaHCO<sub>3</sub>, seguido de extração com diclorometano, secagem com MgSO<sub>4</sub> anidro, filtração e destilação do solvente sob pressão reduzida. Fracionamento cromatográfico do produto em gel de sílica, eluindo-se inicialmente com hexano/acetato de etila 1:1 seguido de clorofórmio/metanol 20%, forneceu, na fração mais polar, 0,02 mmol (30%) de um líquido incolor identificado como **112a/112b** como um único isômero.

**Procedimento B:** A uma solução de 0,4 mmol de **110a/110b** (mistura 2:1 de diastereoisômeros) em 9,4 mL de metanol foram adicionados 0,1 mmol de Pd(OH)<sub>2</sub>/C. O sistema foi saturado com atmosfera de H<sub>2</sub> e mantido sob agitação por 6 horas. Filtração em celite® 521, seguido de evaporação do solvente sob pressão reduzida, forneceu 83,0 mg de bruto reacional, o qual sofreu processo de fracionamento cromatográfico em gel de sílica (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 20%) para fornecer 0,23 mmol (58%) de uma mistura 2:1 de **112a/112b**.

**I.V.** (filme em NaCl, cm<sup>-1</sup>) - 3460, 2931, 2858, 1705, 1662, 1471, 1394, 1225

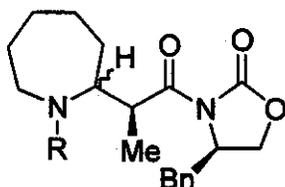
**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): *único diastereoisômero* - 1,30 (*d*, *J*=7,3 Hz, 3H), 1,40-1,80 (*m*, 8H), 1,99 (*sl*), 2,62 (*qd*, *J*=7,3 e 2,9 Hz, 1H), 2,93 (*ddd*, *J*=14,1, 8,7 e 5,5 Hz, 1H), 3,18-3,23 (*m*, 1H), 3,68-3,82 (*m*, 2H), 3,94 (*ddd*, *J*=14,4, 7,0 e 3,7 Hz, 1H), 4,14 (*ddd*, *J*=14,2, 5,8 e 3,7 Hz, 1H), 4,34 (*dt*, *J*=13,7 e 5,7 Hz, 1H).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): *único diastereoisômero* - 15,57 (CH<sub>3</sub>), 25,33 (CH<sub>2</sub>),

25,94 (CH<sub>2</sub>), 27,54 (CH<sub>2</sub>), 33,15 (CH<sub>2</sub>), 41,60 (CH), 43,04 (CH<sub>2</sub>), 47,54 (CH<sub>2</sub>), 59,50 (CH), 62,27 (CH<sub>2</sub>), 153,60 (C), 173,74 (C)

**EMAR** (IE, 70eV): calculado para C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M<sup>+</sup>], 240,14739, encontrado: 240,14753.

**Procedimento geral para preparação de 113-114a/113-114b:** **Procedimento A:** A um balão



**113a/113b** - R=Boc  
**114a/114b** - R=CO<sub>2</sub>Me

contendo 2,0 mL de diclorometano, sob atmosfera de argônio, foi adicionado 1,1 mmol de TiCl<sub>4</sub>. A mistura foi resfriada a 0°C, seguido da adição de 1,0 mmol de **82** previamente dissolvidos em 2,0 mL de diclorometano. Após 5 minutos sob agitação adicionou-se 1,1 mmol de diisopropiletilamina (DIPEA), permanecendo sob agitação por 60 minutos. Posteriormente a temperatura do sistema foi abaixada para -

23°C e foram adicionados 1,1 mmol do etoxicarbamato (**91a** ou **93a**) dissolvido em 4,0 mL de diclorometano. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada e encerrada pela adição de solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl, seguido da extração com diclorometano, secagem com MgSO<sub>4</sub> anidro, filtração e concentração sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado em gel de sílica tipo flash empregando-se a mistura hexano/AcOEt 20% como eluente.

**Procedimento B:** Idem procedimento A com toda a reação sendo realizada a 0°C.

**2-[(2-[(4R)-4-benzil-2-oxo-1,3-oxazolan-3-il]-1-metil-2-oxoetil]-1-azepanocarboxilato de tert-butila (113a/113b) - Procedimento A:** 48% de conversão de **82** em **113a/113b** (análise em HPLC); **Procedimento B:** 34% de rendimento - mistura 2:1 de diastereoisômeros.

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) - *mistura de diastereoisômeros/mistura de rotâmeros*: [1,19 (*d*, *J*=6,8 Hz), 1,37/1,46 (2 x *s*), 1,20-2,20 (*m*); 21H], 2,70-3,30 (*m*, 4H), 4,05-4,25 (*m*, 3H), 4,00-4,50 (2 x *m*, 3H), 4,60-4,80 (*m*, 1H), 7,10-7,40 (*m*, 5H).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) - *mistura de diastereoisômeros/mistura de rotâmeros*: 14,85 (CH<sub>3</sub>), 24,35 (CH<sub>2</sub>), 28,34 (CH<sub>2</sub>), 28,40 (CH<sub>3</sub>), 29,80 (CH<sub>2</sub>), 32,45 (CH<sub>2</sub>), 38,05 (CH<sub>2</sub>), 41,48/41,64 (CH), 43,35 (CH<sub>2</sub>), 55,31/55,37 (CH), 57,12 (CH), 65,74/65,90 (CH<sub>2</sub>), 79,14/79,68 (C), 127,16 (CH), 128,90 (CH), 129,35 (CH), 135,52 (C), 153,37 (C), 155,84 (C), 175,31 (C).

**EM** (IE, 70eV): 430 [M<sup>+</sup>], 357, 329, 198, 142 (100%), 98, 57.

**EMAR** (IE, 70eV): calculado para C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> [M<sup>+</sup>], 430,24655, encontrado: 430,24677.

2-{2-[(4R)-4-benzil-2-oxo-1,3-oxazolan-3-il]-1-metil-2-oxoetil}-1-azepanocarboxilato de metila (114a/114b) - Procedimento A: 23% de conversão de **82** em **114a/114b** (análise em CG) - mistura 1,2:1 de diastereoisômeros; Procedimento B: 61% de rendimento - mistura 1,3:1 de diastereoisômeros.

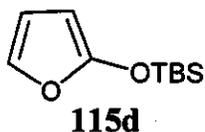
I.V. (filme em NaCl,  $\text{cm}^{-1}$ ) - 3018, 2927, 2856, 1778, 1699, 1452, 1383, 1281, 1201, 1107, 1009, 968, 758.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) - *mistura de diastereoisômeros/mistura de rotâmeros*: [1,08 (*d*,  $J=6,9$  Hz), 1,11 (*d*,  $J=6,6$  Hz), 1,20-1,90 (*m*); 12H], [1,90-2,30 (*m*), 2,41 (*dd*,  $J=13,2$  e 10,3 Hz), 2,47 (*dd*,  $J=13,6$  e 10,6 Hz), 2,57 (*dd*,  $J=13,2$  e 10,3 Hz), 2,64 (*dd*,  $J=13,6$  e 10,6 Hz), 2,70 (*tl*,  $J=12,5$  Hz), 2,91 (*tl*,  $J=12,5$  Hz), 3,18 (*dd*,  $J=13,2$  e 2,9 Hz), 3,22-3,34 (*m*), 3,42 (*dd*,  $J=13,8$  e 3,1 Hz), 3,55/3,57/3,60/3,64 (4 x *s*), 3,60-3,80 (*m*); 7H], [3,96-4,18 (*m*), 4,18-4,35 (*ml*), 4,35-4,66 (*m*); 4H], 7,10-7,32 (*m*, 5H).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) - *mistura de diastereoisômeros/mistura de rotâmeros*: 12,97/14,41/14,48/14,70 ( $\text{CH}_3$ ), 24,22/24,40/24,61/24,96 ( $\text{CH}_2$ ), 27,27/27,60 ( $\text{CH}_2$ ), 28,49/29,02 ( $\text{CH}_2$ ), 29,47/29,51 ( $\text{CH}_2$ ), 31,98/32,10/32,35 ( $\text{CH}_2$ ), 37,56/37,64/37,71/37,89 ( $\text{CH}_2$ ), 41,12/41,25/41,56/41,98 ( $\text{CH}$ ), 42,98/43,18 ( $\text{CH}_2$ ), 52,27/52,30/52,41 ( $\text{CH}_3$ ), 55,19/55,47/55,58 ( $\text{CH}$ ), 57,36/58,16 ( $\text{CH}$ ), 65,68/65,74/65,86/66,08 ( $\text{CH}_2$ ), 126,97/127,08/127,23 ( $\text{CH}$ ), 128,75/128,81/128,86 ( $\text{CH}$ ), 129,12/129,17/129,27 ( $\text{CH}$ ), 135,17/135,36/135,51/135,93 (C), 153,11/153,21/153,37 (C), 156,36/156,90/157,02/157,61 (C), 174,93/173,03/175,40/175,58 (C).

EMAR (IE, 40eV): calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3$  [ $\text{M}^+$  -  $\text{CO}_2\text{Me}$ ], 329,18652, encontrado: 329,18431.

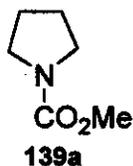
2-(tert-butil-dimetilsililoxi)furano (115d) - A um balão contendo 31,0 mmol de



2-(5H)-furanona dissolvidos em 20,8 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e mantidos a  $0^\circ\text{C}$  e sob atmosfera de argônio, foram adicionados 44,0 mmol de  $\text{Et}_3\text{N}$  e 34,0 mmol de TBSOTf. Em seguida, o banho de gelo foi retirado e o sistema foi

mantido sob agitação por 2 horas a temperatura ambiente. Ao final da reação o solvente foi removido sob pressão reduzida e o material purificado em coluna de gel de sílica utilizando-se hexano/acetato de etila (9:1) como eluentes. O produto obtido (22,3 mmol - 72,0 %) foi identificado como **115d** após co-injeção com amostra padrão em cromatógrafo a gás.

**azolancarboxilato de metila (139a)** - A um balão de 15,0 mL foram adicionados 27,0 mmol de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , 5,6 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e 14,0 mmol de pirrolidina. O sistema foi resfriado a  $0^\circ\text{C}$  para posterior adição (gota a gota) de 15,0 mmol de  $\text{ClCO}_2\text{Me}$  (recém destilado). O sistema permaneceu sob agitação por 12 horas a temperatura ambiente. Ao final, o material foi filtrado em funil de Buchner, lavado com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e destilado sob pressão reduzida. Fracionamento cromatográfico (tipo filtrante) em gel de sílica, empregando-se  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como eluente, forneceu 12,0 mmol (86%) do carbamato **139a**.



**I.V.** (filme em  $\text{NaCl}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) - 2954, 2875, 1703, 1452, 1390, 1196, 1130, 1107, 771.

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CCl}_4/\text{D}_2\text{O}$ , 300 MHz) - 1,80-1,90 (*m*, 4H), 3,31 (*dd*,  $J=14,7$  e  $6,6$  Hz, 4H), 3,60 (*s*, 3H).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CCl}_4$ , 125 MHz) - 24,83, 25,78, 45,3, 45,88, 51,57, 154,06.

**E.M.** (I.E, 70 eV) - 129 [ $\text{M}^+$ ], 114, 98, 70, 56, 42(100%).

**azolancarboxilato de benzila (139b)** - A um balão de 15,0 mL foram adicionados 27,0 mmol de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , 5,6 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e 14,0 mmol de pirrolidina. O sistema foi resfriado a  $0^\circ\text{C}$  para posterior adição (gota a gota) de 15,0 mmol de  $\text{ClCO}_2\text{Bn}$  (recém destilado). O sistema permaneceu sob agitação por 12 horas a temperatura ambiente. Ao final, o material foi filtrado em funil de Buchner, lavado com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e destilado sob pressão reduzida. Fracionamento cromatográfico (tipo filtrante) em gel de sílica, empregando-se acetato de etila como eluente, forneceu 5,9 mmol (42%) do carbamato **139b**.



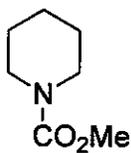
**I.V.** (filme em  $\text{NaCl}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) - 3062, 3032, 2974, 2952, 2875, 1707, 1419, 1360, 1176, 1101, 766, 739, 698.

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CCl}_4/\text{D}_2\text{O}$ , 300 MHz) - 1,86 (*m*, 4H), 3,36 (*dd*,  $J=6,8$  Hz, 4H), 5,02 (*s*, 2H), 7,1-7,4 (*m*, 5H).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CCl}_4$ , 125 MHz) - 24,84, 25,74, 45,36, 45,91, 65,96, 127,38, 127,79, 128,00, 137,19, 153,44.

**E.M.** (I.E, 70 eV) - 205 [ $\text{M}^+$ ], 160, 114, 91(100%), 65.

*l*-piperidenocarboxilato de metila (140a) - A um balão de 15,0 mL foram adicionados 22,0 mmol de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 4,7 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e 12,0 mmol de piperidina. O sistema foi resfriado a 0°C para posterior adição (gota a gota) de 13,0 mmol de ClCO<sub>2</sub>Me (recém destilado). O sistema permaneceu sob agitação por 12 horas a temperatura ambiente. Ao final, o material foi filtrado em funil de Buchner, lavado com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e destilado sob pressão reduzida. Fracionamento cromatográfico (tipo filtrante) em gel de sílica, empregando-se CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluente, forneceu 10,0 mmol (84%) do carbamato **140a**.



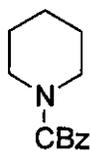
I.V. (filme em NaCl, cm<sup>-1</sup>) - 2993, 2937, 2859, 1700, 1473, 1450, 1410, 1266, 1238, 1190, 1151, 1093, 1028, 766.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) - 1,30-1,60 (*m*, 6H), 3,41 (*sl*, 4H), 3,68 (*s*, 3H).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) - 24,16, 25,47, 44,63, 52,24, 156,05.

E.M. (I.E, 70 eV) - 143 [M<sup>+</sup>], 128(100%), 84, 56. 42.

*l*-piperidenocarboxilato de benzila (140b) - A um balão de 15,0 mL foram adicionados 22,0 mmol de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 4,7 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e 12,0 mmol de piperidina. O sistema foi resfriado a 0°C para posterior adição (gota a gota) de 13,0 mmol de ClCO<sub>2</sub>Bn (recém destilado). O sistema permaneceu sob agitação por 12 horas a temperatura ambiente. Ao final, o material foi filtrado em funil de Buchner, lavado com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e destilado sob pressão reduzida. Fracionamento cromatográfico (tipo filtrante) em gel de sílica, empregando-se CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluente, forneceu 11,6 mmol (97%) do carbamato **140b**.



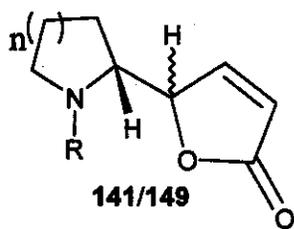
I.V. (filme em NaCl, cm<sup>-1</sup>) - 3087, 3070, 3037, 2937, 2853, 1695, 1429, 1263, 1234, 1147, 1088, 1026, 764, 701.

RMN <sup>1</sup>H (CCl<sub>4</sub>, 300 MHz) - 1,51 (*ml*, 6H), 3,38 (*dd*, *J*=5,4 e 4,8 Hz, 4H), 5,02 (*s*, 2H), 7,00-7,40 (*m*, 5H).

RMN <sup>13</sup>C (CCl<sub>4</sub>, 125 MHz) - 24,46, 44,58, 66,32, 127,44, 127,73, 128,04, 137,05, 154,00.

E.M. (I.E, 70 eV) - 219 [M<sup>+</sup>], 174, 128, 91(100%), 65.

Procedimento geral para preparação dos produtos 141-149a/141-149b – 1,0 mmol do



etoxicarbamato (91a-93a, 91b-93b, 91c-93c) dissolvidos em 2,0 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  foi adicionado a um balão contendo 1,0 mmol do sililoxifurano 115d dissolvidos em 2,0 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e mantidos a -78 °C, sob atmosfera inerte. Em seguida foram adicionadas 2 gotas de TMSOTf. Após 1 hora, a reação foi encerrada com a adição de

solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . O material foi extraído com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , seco com  $\text{MgSO}_4$  anidro, filtrado e concentrado sob pressão reduzida.

2-(5-oxo-2,5-diidro-2-furanil)-1-azepanocarboxilato de tert-butila (141a/141b, n=3, R=Boc) – 83,0 % de rendimento (éter de petróleo/acetato de etila (8:2) – gel de sílica tipo flash) - mistura diastereoisomérica de 12,6:1.

I.V. (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) –3093, 2976, 2929, 2858, 1749, 1678, 1599, 1475, 1410, 1365, 1284, 1246, 1165, 1105, 1032, 993, 903, 820.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz): *isômero majoritário/mistura de rotâmeros* - 1,40/1,47 (2 x s, 9H), 1,16-1,36 (m, 2H), 1,60-2,20 (m, 6H), 2,74-2,82 (2 x m, 1H), 2,80/2,88 (2 x dd,  $J=14,7$  e 11,0 Hz, 1H), [3,66 (dd,  $J=14,8$  e 4,2 Hz), 3,85 (dl,  $J=14,6$  Hz); 1H], [4,20-4,30 (m), 4,37 (dd,  $J=12,6$  e 6,0 Hz); 1H], 5,06 (d,  $J=1,5$  Hz, 1H), [5,99 (dd,  $J=5,9$  e 1,8 Hz), 6,11 (dd,  $J=5,7$  e 2,0 Hz); 1H], [7,41 (d,  $J=5,9$  Hz), 7,56 (dd,  $J=5,9$  e 1,5 Hz); 1H].

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz): *isômero majoritário/mistura de rotâmeros* - 25,32 ( $\text{CH}_2$ ), 28,09/28,29 ( $\text{CH}_3$ ), 28,79/29,19 ( $\text{CH}_2$ ), 29,30/29,49 ( $\text{CH}_2$ ), 30,44/31,07 ( $\text{CH}_2$ ), 43,31/43,88 ( $\text{CH}_2$ ), 55,95/56,86 (CH), 79,71/80,34 (C), 85,52/86,58 (CH), 120,40/122,04 (CH), 154,10/155,52 (CH), 156,29 (C), 172,96/173,77 (C).

E.M. (ionização química, isobutano) - 282 [ $\text{M}^{\ddagger} + 1$ ], 226 (100%), 198, 182, 142, 138, 98.

CHN: obtido - C (64,45%), H (8,20%) e N (5,11%)

calculado C (64,03%), H (8,24%) e N (4,98%).

2-(5-oxo-2,5-diidro-2-furanil)-1-azepanocarboxilato de benzila (142a/142b, n=3, R=CBz) - 46,0 % de rendimento (hexano/acetato de etila 40% – gel de sílica tipo flash) - mistura diastereoisomérica de 6:1.

I.V. (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) –3093, 3033, 2927, 2856, 1757, 1689, 1601, 1415, 1340, 1277, 1205, 1165, 1105, 1003, 899, 818.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) - *mistura de diastereoisômeros/mistura de rotâmeros*: [1,10-1,55 (m), 1,60-2,30 (m); 8H], 2,94 (dd,  $J=14,6$  e  $12,0$  Hz, 1H), 3,78/3,88 (dl,  $J=14,7$  Hz, 1H), [4,31 (ddd,  $J=12,8$ ,  $6,2$  e  $3,0$  Hz), 4,39 (ddd,  $J=12,9$ ,  $6,2$  e  $1,7$  Hz); 1H], 5,05/5,08 (2 x d,  $J=1,8$  Hz), 4,95-5,29 (m); 3H], 5,89 (dd,  $J=6,0$  e  $2,0$  Hz), 5,92 (dd,  $J=6,0$  e  $1,8$  Hz); 1H], [7,13 (dd,  $J=5,6$  e  $1,4$  Hz), 7,25-7,41 (m), 7,49 (dd,  $J=6,0$  e  $1,8$  Hz); 6H].

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) - *mistura de diastereoisômeros/mistura de rotâmeros*: 25,21/25,29 ( $\text{CH}_2$ ), 28,75/29,19/29,32 ( $\text{CH}_2$ ), 29,68 ( $\text{CH}_2$ ), 30,69/30,95 ( $\text{CH}_2$ ), 43,78/44,09 ( $\text{CH}_2$ ), 56,45/56,70 (CH), 67,03/67,30 ( $\text{CH}_2$ ), 85,22/86,04 (CH), 120,54/121,56 (CH), 127,34/127,82/128,34 (CH), 136,14/136,48 (C), 153,85/154,73 (CH), 155,33/156,57 (C), 172,39/172,96 (C).

E.M. (I.E, 70 eV) - 232, 188, 91 (100%).

CHN: obtido - C (68,60%), H (6,92%) e N (4,66%)

calculado C (68,55%), H (6,71%) e N (4,44%).

2-(5-oxo-2,5-diidro-2-furanil)-1-azepanocarboxilato de metila (143a/143b, n=3, R=CO<sub>2</sub>Me) - 49,0 % de rendimento (hexano/acetato de etila 40% – gel de sílica tipo flash) - mistura diastereoisomérica de 4:1.

I.V. (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) –3097, 2929, 2858, 1759, 1693, 1601, 1533, 1444, 1404, 1348, 1281, 1205, 1165, 1107, 1034, 1011, 899, 818, 775.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) - *mistura de diastereoisômeros/mistura de rotâmeros*: [1,10-1,60 (m), 1,60-2,20 (m); 8H], 2,80-3,10 (m, 1H), [3,64/3,69/3,73 (3 x s), 3,70-4,00 (m); 4H], [4,23-4,34 (m), 4,38 (ddd,  $J=12,9$ ,  $6,0$  e  $1,8$  Hz); 1H], [5,06 (qd,  $J=3,9$  e  $1,8$  Hz), 5,17-5,20 (m); 1H], [6,00 (dd,  $J=5,9$  e  $2,0$  Hz), 6,07-6,16 (m); 1H], [7,35-7,44 (m), 7,53 (dd,  $J=5,9$  e  $1,4$  Hz); 1H].

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) - *mistura de diastereoisômeros/mistura de rotâmeros*: 24,66/25,24/25,36 ( $\text{CH}_2$ ), 29,29/29,38 ( $\text{CH}_2$ ), 29,51/29,64 ( $\text{CH}_2$ ), 30,47/31,08 ( $\text{CH}_2$ ), 43,38/43,80/44,06 ( $\text{CH}_2$ ), 52,57/52,72 ( $\text{CH}_3$ ), 56,60/56,70/57,36 (CH), 85,28/85,45/86,16 (CH), 120,75/121,77/121,91 (CH), 153,59/154,16/154,78 (CH), 157,41 (C), 171,07/173,07 (C).

E.M. (I.E, 70 eV) - 239 [M<sup>+</sup>], 156 (100%), 102, 55.

EMAR (IE, 40eV): calculado para  $C_{12}H_{17}NO_4$  [ $M^+$ ], 239,115758, encontrado: 239,115460.

2-(5-oxo-2,5-diidro-2-furanil)-1-piperidinocarboxilato de tert-butila (144a/144b, n=2, R=Boc) - 58,0 % de rendimento (hexano/acetato de etila 20% - gel de sílica tipo flash) - mistura diastereoisomérica de 7,5:1.

I.V. (KBr,  $cm^{-1}$ ) - 3190, 3097, 2979, 2951, 2860, 1743, 1685, 1597, 1454, 1414, 1371, 1279, 1250, 1167, 1039, 868, 883.

RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 300 MHz): *isômero majoritário/mistura de rotâmeros* - 1,41 (s, 9H), 1,64/1,82 (2 x ml, 6H), 2,83 (dd,  $J=13,1$  Hz, 1H), 4,00 (sl, 1H), 4,41 (sl, 1H), 5,19 (sl, 1H), 6,07 (sl, 1H), 7,54 (dl,  $J=4,9$  Hz, 1H).

RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 75 MHz): *isômero majoritário/mistura de rotâmeros* - 24,50, 27,00, 27,94, 28,22, 41,19, 51,12, 79,98, 87,11, 121,13, 154,95, 172,79.

E.M. (IE, 70 eV) - 184, 150, 128 (100%), 84, 57.

EMAR (IE, 40eV): calculado para  $C_{10}H_{13}NO_4$ , 211,084458, encontrado: 211,08752.

2-(5-oxo-2,5-diidro-2-furanil)-1-piperidinocarboxilato de benzila (145a/145b, n=2, R=CBz) - 63,0 % de rendimento (hexano/acetato de etila 30% - gel de sílica tipo flash) - mistura diastereoisomérica de 2:1.

I.V. (filme em NaCl,  $cm^{-1}$ ) - 3089, 3032, 2943, 2866, 1755, 1693, 1419, 1254, 1159, 1036, 889, 820, 700.

RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 300 MHz): *mistura de rotâmeros* - 1,30-2,00 (3 x ml, 6H), 2,92 (td,  $J=13,2$  e 2,7 Hz, 1H), 4,11 (sl, 1H), 4,49 (sl, 1H), 5,09 (s, 2H), 5,20 (m, 1H), 5,99 (dd,  $J=5,7$  e 1,2 Hz, 1H), 7,20-7,60 (m, 6H).

RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 75 MHz): *mistura de rotâmeros* - 19,58 ( $CH_2$ ), 24,42 ( $CH_2$ ), 27,09 ( $CH_2$ ), 41,32 ( $CH_2$ ), 51,49 (CH), 67,29 ( $CH_2$ ), 87,18 (CH), 121,61 (CH), 127,87 (CH), 128,05 (CH), 128,45 (CH), 136,36 (C), 154,73 (CH), 155,58 (C), 172,67 (C).

E.M. (IE, 70 eV) - 218, 174, 91 (100%), 55.

EMAR (IE, 40eV): calculado para  $C_{17}H_{19}NO_4$  [ $M^+$ ], 301,131408, encontrado: 301,132286.

2-(5-oxo-2,5-diidro-2-furanil)-1-piperidinocarboxilato de metila (146a/146b, n=2, R=CO<sub>2</sub>Me)

- 74,0 % de rendimento (hexano/acetato de etila 40% – gel de sílica tipo flash) - mistura diastereoisomérica de 3:1.

I.V. (KBr, cm<sup>-1</sup>) –3084, 3010, 2956, 2866, 1747, 1682, 1597, 1414, 1371, 1346, 1273, 1250, 1173, 1140, 1043, 953, 891, 835, 766.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): *mistura de rotâmeros* - 1,30-2,20 (*ml*, 6H), 2,91 (*td*, *J*=13,3 e 3,0 Hz, 1H), 3,72/3,67 (2 x *s*, 3H), 3,90-4,35 (2 x *ml*, 1H), 4,40-4,60 (*sl*, 1H), [5,26 (*dt*, *J*=4,2 e 1,8 Hz), 5,32 (*dt*, *J*=8,1 e 1,8 Hz); 1H], [6,11 (*dd*, *J*=5,7 e 2,1 Hz), 6,17 (*dd*, *J*=5,7 e 1,8 Hz); 1H], [7,49 (*dd*, *J*=5,7 e 1,5 Hz), 7,58 (*d*, *J*=5,9 Hz); 1H].

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): *mistura de rotâmeros* – 18,97/19,30 (CH<sub>2</sub>), 24,16/24,43 (CH<sub>2</sub>), 26,59 (CH<sub>2</sub>), 40,86 (CH<sub>2</sub>), 51,41 (CH), 52,47/52,60 (CH<sub>3</sub>), 81,56/86,00 (CH), 121,48 (CH), 154,78/155,36 (CH), 156,20 (C), 172,70 (C).

E.M. (I.E, 70 eV) - 142 (100%), 70, 55.

EMAR (IE, 40eV): calculado para C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub> [M<sup>-</sup>], 225,100108, encontrado: 225,100130.

2-(5-oxo-2,5-diidro-2-furanil)-1-azolanocarboxilato de tert-butila (147a/147b, n=1, R=Boc) -

82,0 % de rendimento (hexano/acetato de etila 40% – gel de sílica tipo flash) - mistura diastereoisomérica de 19:1.

I.V. (KBr, cm<sup>-1</sup>) –3095, 2976, 2937, 2891, 1751, 1691, 1601, 1400, 1302, 1255, 1169, 1105, 1113, 1028, 912, 835, 769.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): *isômero majoritário/mistura de rotâmeros* - 1,42/1,48 (2 x *s*, 9H), 1,60-2,20 (*ml*, 4H), 3,20-3,60 (*ml*, 2H), 4,32 (*sl*, 1H), 5,27 (*sl*, 1H), [6,05 (*sl*), 6,17 (*sl*); 1H], [7,49 (*m*), 7,60 (*m*); 1H].

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): *isômero majoritário/mistura de rotâmeros* – 23,17/23,98 (CH<sub>2</sub>), 26,73/27,18 (CH<sub>2</sub>), 28,09/28,20 (CH<sub>3</sub>), 46,80/47,11 (CH<sub>2</sub>), 57,28 (CH), 79,60/80,30 (C), 84,05/85,36 (CH), 120,20/121,43/122,05 (CH), 153,72/155,04 (CH), 154,78 (C), 173,14 (C).

E.M. (I.E, 70 eV) - 170, 136, 114, 84, 70 (100%), 57.

EMAR (IE, 40eV): calculado para C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>4</sub>, 238,107933, encontrado: 238,10617.

2-(5-oxo-2,5-diidro-2-furanil)-1-azolanecarboxilato de benzila (148a/148b, n=1, R=CBz) - 76,0 % de rendimento (hexano/acetato de etila 40% – gel de sílica tipo flash) - mistura diastereoisomérica de 4:1.

I.V. (filme em NaCl,  $\text{cm}^{-1}$ ) - 3091, 3033, 2956, 2887, 1757, 1701, 1410, 1352, 1161, 1109, 1032, 910, 820, 764.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz): *mistura de rotâmeros* - 1,70-2,15 (*m*, 4H), [3,39 (*ddd*,  $J=11,0$ , 7,5 e 4,0 Hz), 3,42-3,62 (*m*); 2H], 4,37 (*dd*,  $J=5,5$  e 2,5 Hz, 1H), 5,04-5,30 (*m*, 3H), 6,01 (*dd*,  $J=5,8$  e 2,0 Hz, 1H), [7,22-7,40 (*m*), 7,56 (*d*,  $J=5,5$  Hz); 6H].

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz): *mistura de rotâmeros* - 23,36/24,15 ( $\text{CH}_2$ ), 27,20/27,45 ( $\text{CH}_2$ ), 47,20/47,60 ( $\text{CH}_2$ ), 57,38/58,01 ( $\text{CH}$ ), 67,00/67,43 ( $\text{CH}_2$ ), 84,09/85,23 ( $\text{CH}$ ), 120,92/122,00/122,11 ( $\text{CH}$ ), 127,65 ( $\text{CH}$ ), 128,03 ( $\text{CH}$ ), 128,47/128,66 ( $\text{CH}$ ), 136,41 ( $\text{C}$ ), 153,66/154,66 ( $\text{CH}$ ), 155,52 ( $\text{C}$ ), 173,06 ( $\text{C}$ ).

E.M. (I.E, 70 eV) - 204, 160, 91(100%), 65.

2-(5-oxo-2,5-diidro-2-furanil)-1-azolanecarboxilato de metila (149a/149b, n=1, R=CO<sub>2</sub>Me) - 70,0 % de rendimento (hexano/acetato de etila 40% – gel de sílica tipo flash) - mistura diastereoisomérica de 5:1.

I.V. (filme em NaCl,  $\text{cm}^{-1}$ ) - 3095, 2956, 2887, 1759, 1701, 1450, 1383, 1200, 1163, 1117, 1034, 906, 882, 773.

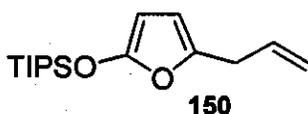
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) - 1,64-2,14 (*m*, 4H), 3,26-3,60 (*m*, 2H), 3,65/3,72 (2 x *s*, 3H), 4,34 (*d*,  $J=7,6$  Hz, 1H), 5,26 (*sl*, 1H), [6,05 (*d*,  $J=4,5$  Hz), 6,15 (*sl*); 1H], [7,41 (*sl*), 7,48 (*sl*), 7,56 (*d*,  $J=5,5$  Hz); 1H].

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) - 23,41/24,22 ( $\text{CH}_2$ ), 26,82/27,40 ( $\text{CH}_2$ ), 47,15/47,54 ( $\text{CH}_2$ ), 52,56 ( $\text{CH}_3$ ), 57,41/57,99/58,37 ( $\text{CH}$ ), 83,87/85,19 ( $\text{CH}$ ), 121,00/122,38 ( $\text{CH}$ ), 153,42/154,65 ( $\text{CH}$ ), 156,24 ( $\text{C}$ ), 173,07 ( $\text{C}$ ).

E.M. (I.E, 70 eV) - 128 (100%), 82, 59, 42.

EMAR (IE, 40eV): calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_4$  [ $\text{M}^+$ ], 211,084458, encontrado: 211,08593.

5-*alil*-2-(*triisopropilsililoxi*)furano (150) – A um balão flambado e sob atmosfera inerte foram adicionados 1,0 mmol de 2-(*triisopropilsililoxi*)furano **171** e 6,0 mL de THF. O sistema foi resfriado a 0°C, seguido da adição de 2,0



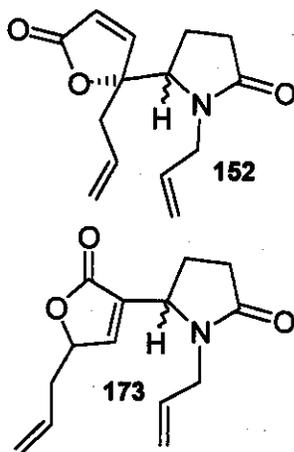
mmol de TMEDA e 2,0 mmol de uma solução 1,0 M de *sec*-BuLi em cicloexano (gota a gota). Após 2 h sob agitação a 0°C, adicionou-se 5,0 mmol de brometo de alila, deixando-se sob agitação por 30 min. a temperatura ambiente. A reação foi encerrada pela adição de solução saturada de NaHCO<sub>3</sub>, seguido da separação das duas fases e extração da fase aquosa com éter etílico. As frações orgânicas foram agrupadas e lavadas com solução saturada de CuSO<sub>4</sub>. Após secagem com MgSO<sub>4</sub> anidro, filtração e concentração sob pressão reduzida, o bruto reacional foi cromatografado (tipo filtrante) em alumina neutra, eluindo-se com hexano, para fornecer 0,75 mmol (75%) de **150**.

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) – 1,10 (*d*, *J*=7,5 Hz, 18H), 1,20-1,30 (*m*, 3H), 3,26 (*d*, *J*=6,5 Hz, 2H), 5,02 (*d*, *J*=2,5 Hz, 1H), 5,07 (*dd*, *J*=10,0 e 1,5 Hz, 1H), 5,12 (*dd*, *J*=17,0 e 1,5 Hz, 1H), 5,82 (*d*, *J*=1,5 Hz, 1H), 5,89 (*ddt*, *J*=17,0, 10,5 e 6,5 Hz, 1H).

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) – 12,17, 17,52, 32,62, 83,60, 106,33, 116,30, 134,42, 142,61, 155,73.

**EM** (IE, 70eV) – 280 [M<sup>+</sup>], 209, 157, 115, 101, 87, 73, 59 (100%), 45.

*1*-alil-5-(2-alil-5-oxo-2,5-diidro-2-furanil)-2-azolanona (152) e *1*-alil-5-(5-alil-2-oxo-2,5-diidro-3-furanil)-2-azolanona (173) – A um balão flambado e sob



atmosfera inerte contendo 0,2 mmol da lactama **170** dissolvidos em 0,5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, mantido a -78°C, foram adicionados 0,2 mmol do sililoxifurano **150** previamente dissolvido em 0,5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e duas gotas de TMSOTf. O sistema foi mantido sob agitação por 1 hora a -78°C e a reação encerrada pela adição de solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl. Após extração com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, secagem com MgSO<sub>4</sub> anidro, filtração e concentração sob pressão reduzida, o bruto reacional foi cromatografado em gel de sílica tipo flash com CHCl<sub>3</sub>/MeOH 2% para fornecer 29,0 mg de uma nova fração. Fracionamento

cromatográfico desta fração em gel de sílica tipo flash com CHCl<sub>3</sub>/MeOH 3% permitiu o isolamento de 1,5 mg (3%) de **152** e 11,0 mg (22%) de **173**.

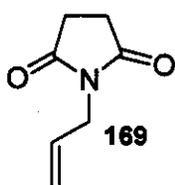
**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) – (**152**): 1,90-2,80 (*m*, 6H), 3,53 (*dd*, *J*= 15,0 e 7,5 Hz, 1H)/3,77 (*dd*, *J*= 15,5 e 7,0 Hz), 3,93 (*dd*, *J*=8,5 e 3,5 Hz)/4,00 (*dd*, *J*=9,0 e 2,0 Hz, 1H), 4,38 (*dd*, *J*= 15,5 e 5,0 Hz)/4,46 (*dd*, *J*=15,5 e 5,0 Hz, 1H), 5,0-5,40 (*m*, 4H), 5,40-5,90 (*m*, 2H), 6,21 (*d*,

$J=5,5$  Hz, 1H)/6,31 (*d*,  $J=6,0$  Hz), 7,30 (*d*,  $J=5,5$  Hz, 1H)/7,35 (*d*,  $J=5,5$  Hz); (173): 2,30-2,70 (*m*, 6H), 3,34 (*dddd*,  $J=7,0$  Hz, 1H); 3,48 (*dddd*,  $J=7,0, 7,0, 7,0$  e 1,0 Hz, 1H), 3,61 (*dddd*,  $J=7,5, 7,5, 7,5$  e 1,0 Hz, 1H); 4,28 (*dd*,  $J=15,5$  e 5,0 Hz)/4,38 (*ddd*,  $J=16,0, 16,0$  e 5,0 Hz, 1H); 4,52 (*dd*,  $J=9,0$  e 2,5 Hz, 1H), 4,90-5,30 (*m*, 4H), 5,60-5,90 (*m*, 2H), 7,11 (*d*,  $J=4,5$  Hz, 1H).

RMN<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) – (152): 21,18, 29,75, 38,70, 45,72, 60,94, 93,44, 118,74, 120,87, 124,87, 129,41, 131,69, 154,03, 155,76, 175,29.

EM (IE, 70eV): (152) – 247 [M<sup>+</sup>], 232, 218, 206, 191, 178, 160, 150, 136, 124, 109, 97, 84, 69, 55, 41 (100%).

1-alil-2,5-azolanodiona (169) – A um balão contendo 20,0 mmol de anidrido succínico



dissolvidos em 52,0 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e mantido a 0°C, adicionou-se, gota a gota, 20,0 mmol de alilamina. Após 12h a temperatura ambiente, o solvente foi extraído sob pressão reduzida e 30,0 mL de cloreto de acetila foram adicionados ao sistema, o qual foi mantido sob refluxo por 3 horas. Ao final, o

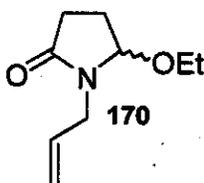
cloreto de acetila foi removido sob pressão reduzida e o bruto reacional fracionado (tipo filtrante) em gel de sílica empregando-se CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluente. A succinimida alilada 169 foi obtida em 88% de rendimento.

I.V. (KBr, cm<sup>-1</sup>) – 3084, 2987, 2934, 1711, 1699, 1647, 1429, 1396, 1333, 1174, 1130, 997, 930, 822.

RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) – 3,27 (*sl*, 4H), 4,62 (*sl*, 2H), 5,76 (*d*,  $J=11,4$  Hz, 1H), 5,81 (*d*,  $J=18,3$  Hz, 1H), 6,30-6,42 (*ml*, 1H).

RMN<sup>13</sup>C (CCl<sub>4</sub>, 75 MHz) – 27,84, 40,44, 118,05, 131,03, 175,36.

1-alil-5-etoxi-2-azolanono (170) – A um balão, previamente flambado, sob atmosfera inerte e



mantido a -78°C, contendo a succinimida 169 (5,5 mmol) e o THF seco (13,8 mL) adicionou-se gota a gota 7,0 mmol de uma solução 1 M de KBET<sub>3</sub>H em THF. Após 30 min sob agitação a -78°C adicionou-se uma solução etanólica de HCl 1,0 mmol/mL até pH 3,0. A reação foi

acompanhada por CCD e encerrada pela neutralização com solução etanólica de KOH 10%. Em seguida o sistema foi extraído com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, seco com MgSO<sub>4</sub> anidro, filtrado e concentrado sob pressão reduzida. O bruto reacional foi cromatografado em gel de sílica

tipo flash empregando-se a mistura hexano/acetato de etila 1:2 como eluente, para fornecer 4,0 mmol (72%) de **170**.

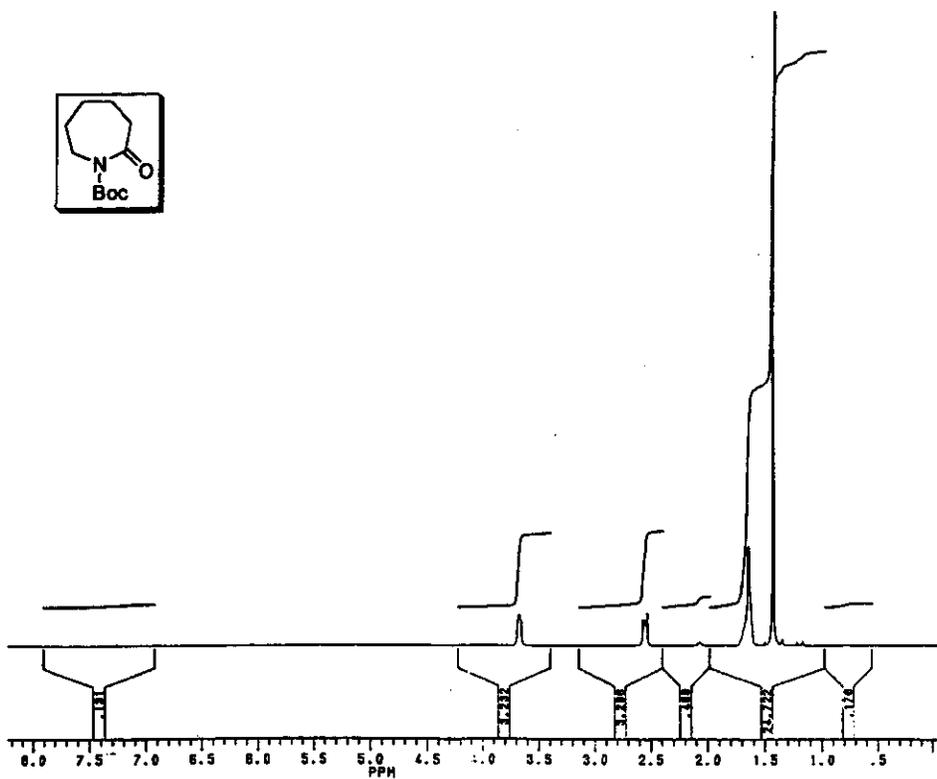
I.V. (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) – 3082, 2978, 2931, 2877, 1701, 1448, 1415, 1350, 1279, 1174, 1074, 987, 930.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) – 1,22 (*t*,  $J=7,0$  Hz, 3H), 1,90-2,10 (*m*, 1H), 2,10-2,25 (*m*, 1H), 2,33 (*ddd*,  $J=17,2$ , 10,0 e 2,9 Hz, 1H), 2,50-2,70 (*m*, 1H), 3,48 (*q*,  $J=7,0$  Hz, 2H), 3,61 (*dd*,  $J=15,5$  e 7,5 Hz, 1H), 4,26 (*dd*,  $J=15,5$  e 4,5 Hz, 1H), 4,94 (*dd*,  $J=6,5$  e 1,0 Hz, 1H), 5,19 (*dd*,  $J=9,5$  e 1,5 Hz, 1H), 5,20 (*dd*,  $J=18,0$  e 1,5 Hz, 1H), 5,71-5,81 (*m*, 1H).

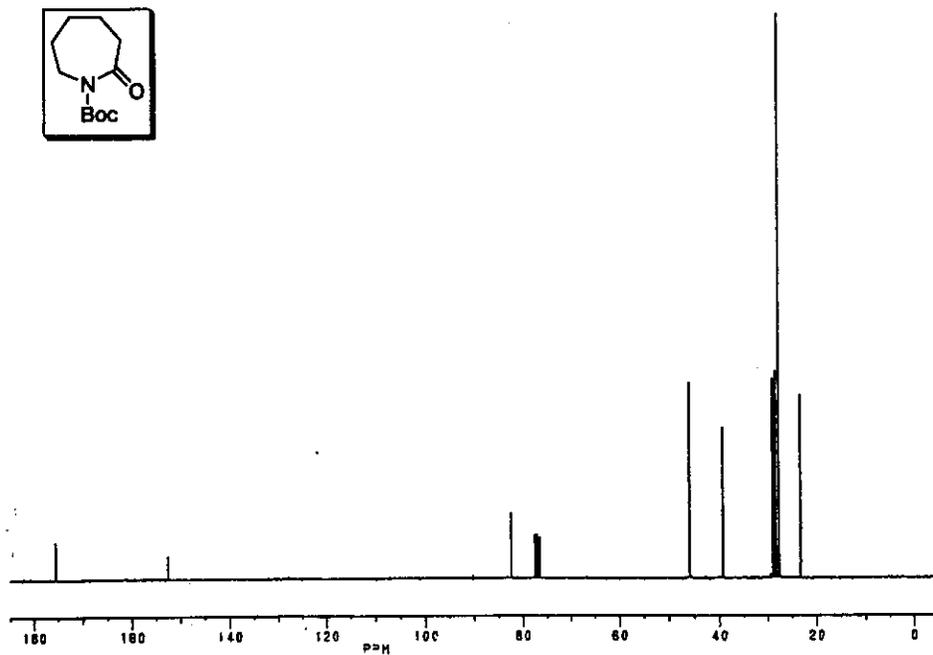
RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) – 15,12, 27,92, 28,82, 42,63, 61,66, 88,32, 117,61, 132,41, 174,58.

EM (IE, 70eV) – 169 [ $\text{M}^+$ ], 140, 124 (100%), 84, 57.

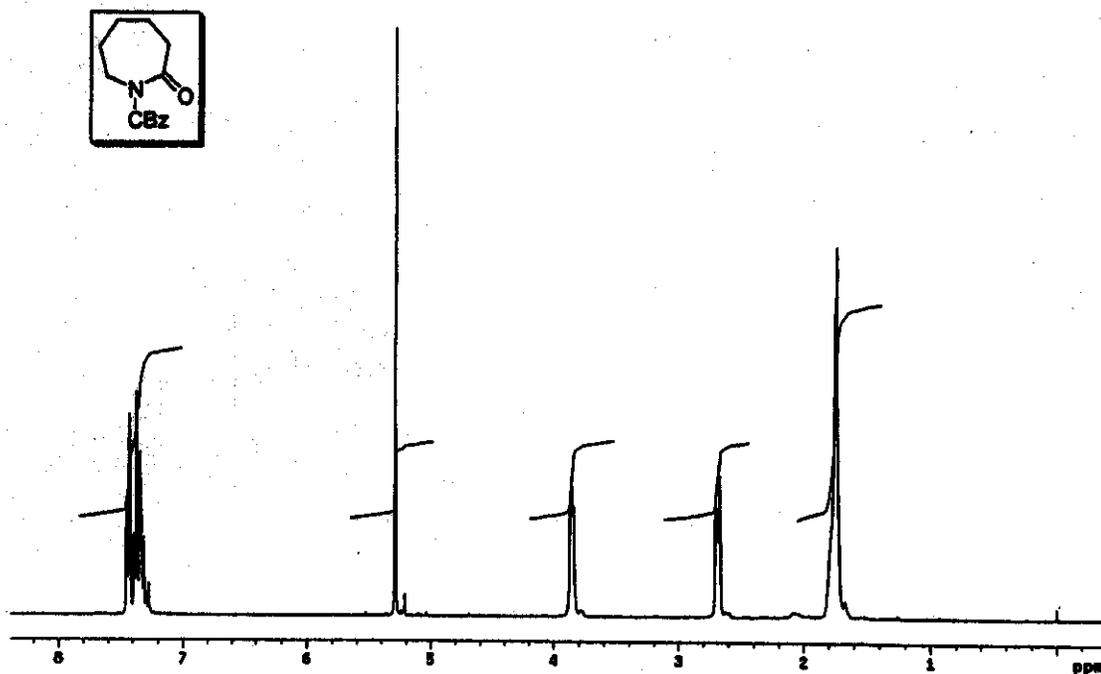
SPORTS



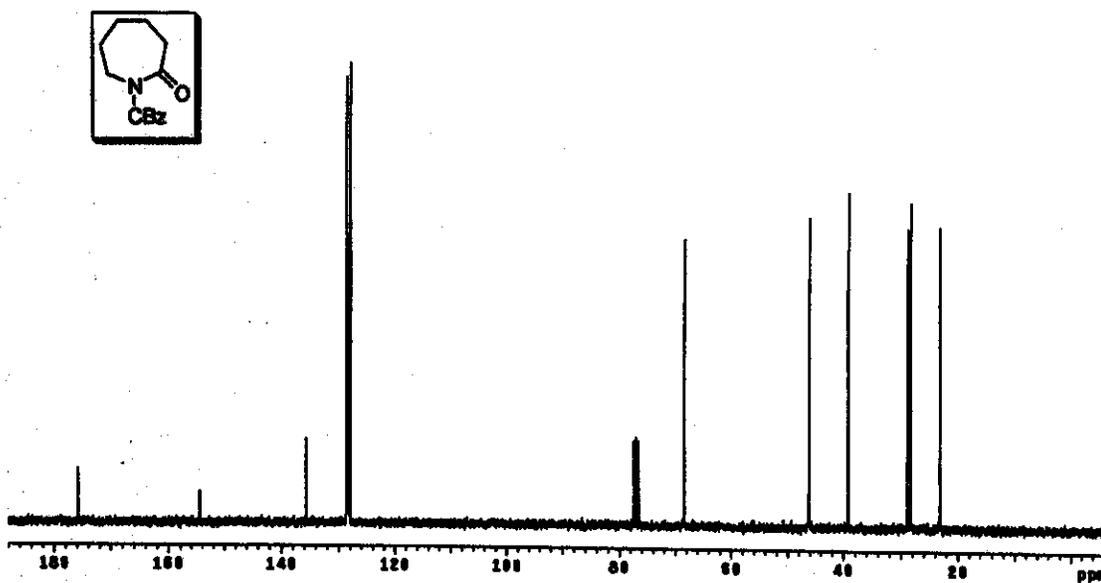
ESPECTRO 01 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) de 87



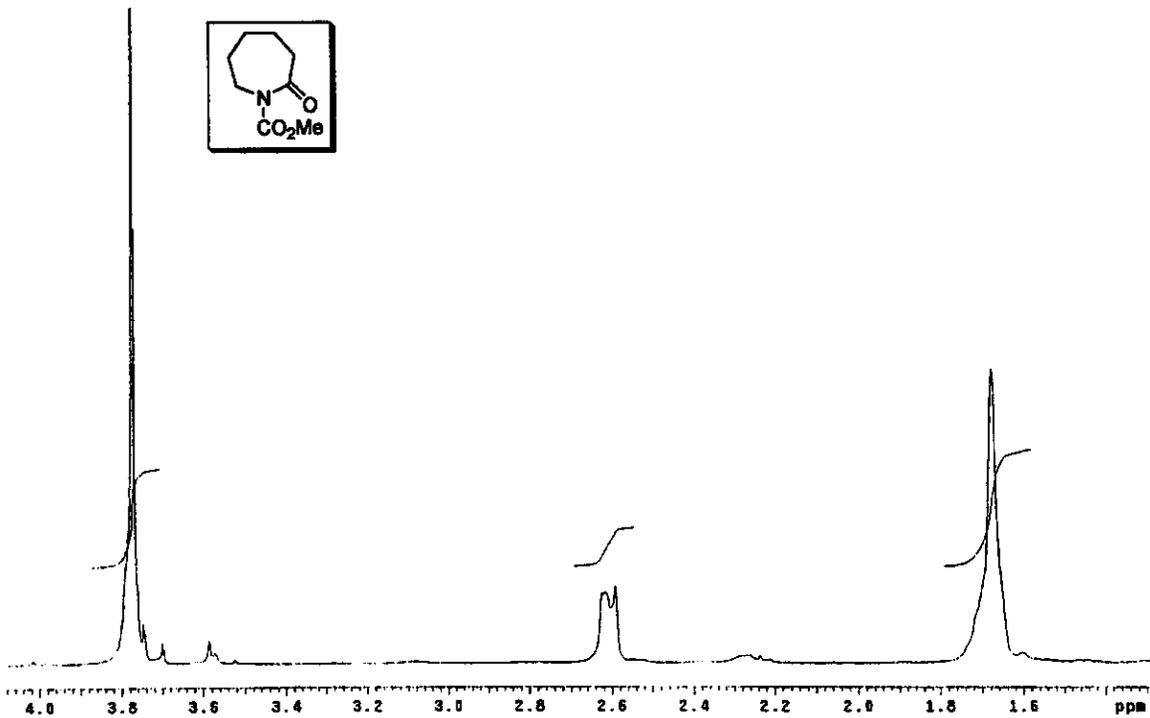
ESPECTRO 02 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) de 87



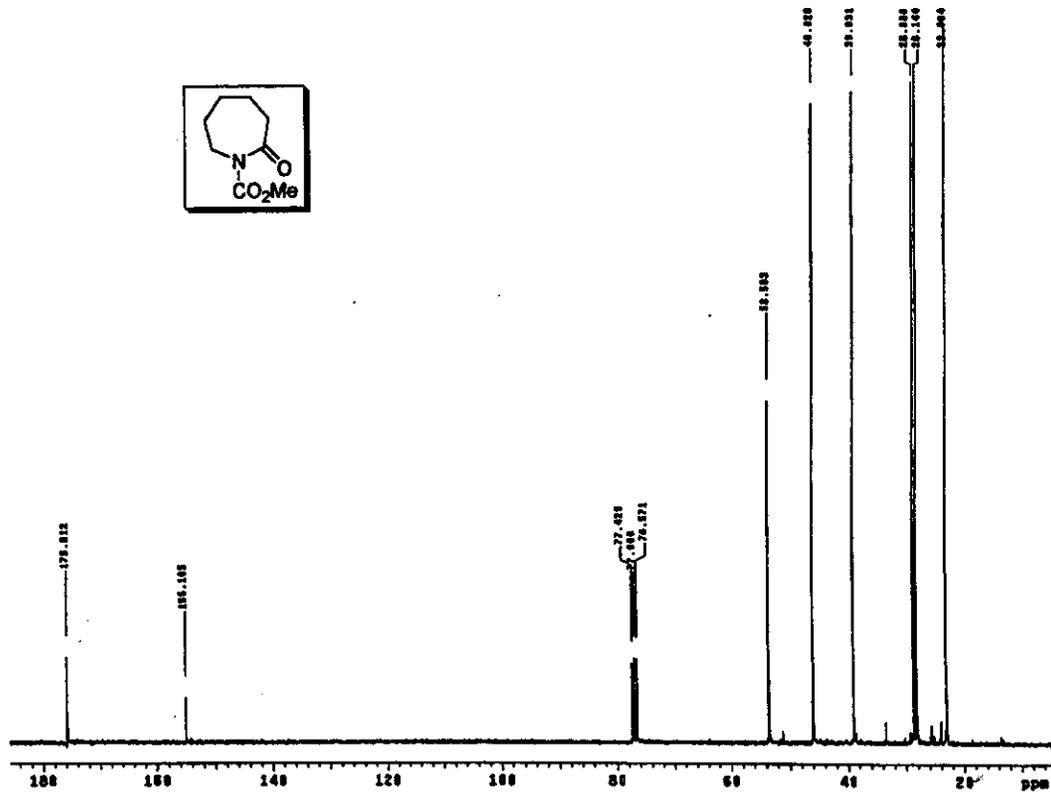
**ESPECTRO 03** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) de 89



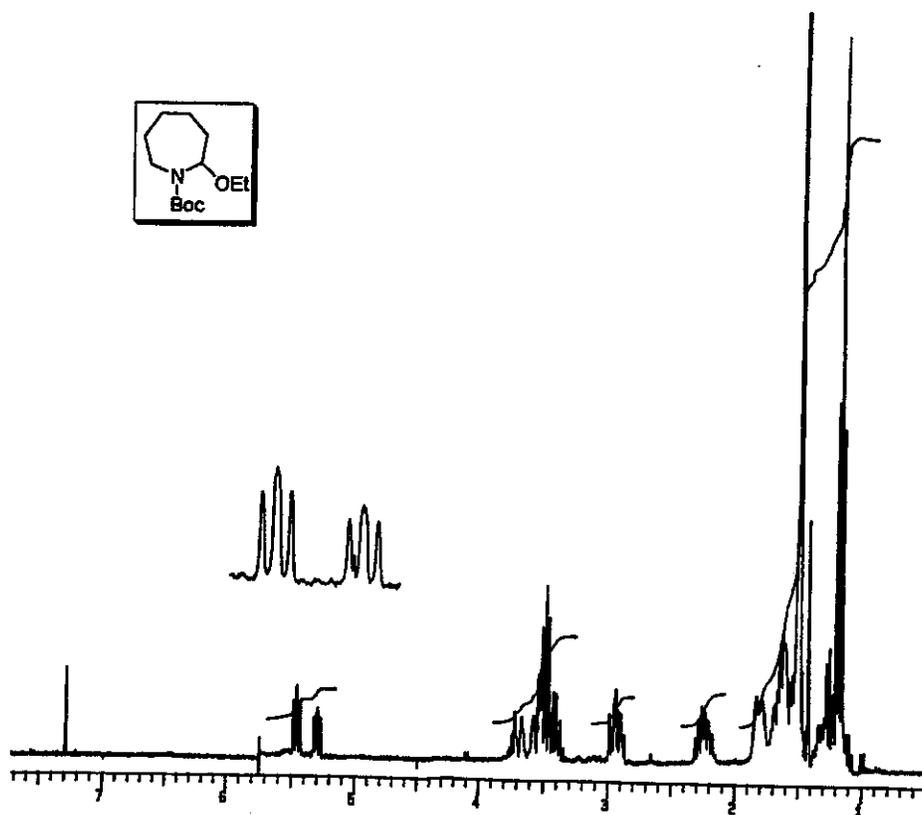
**ESPECTRO 04** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) de 89



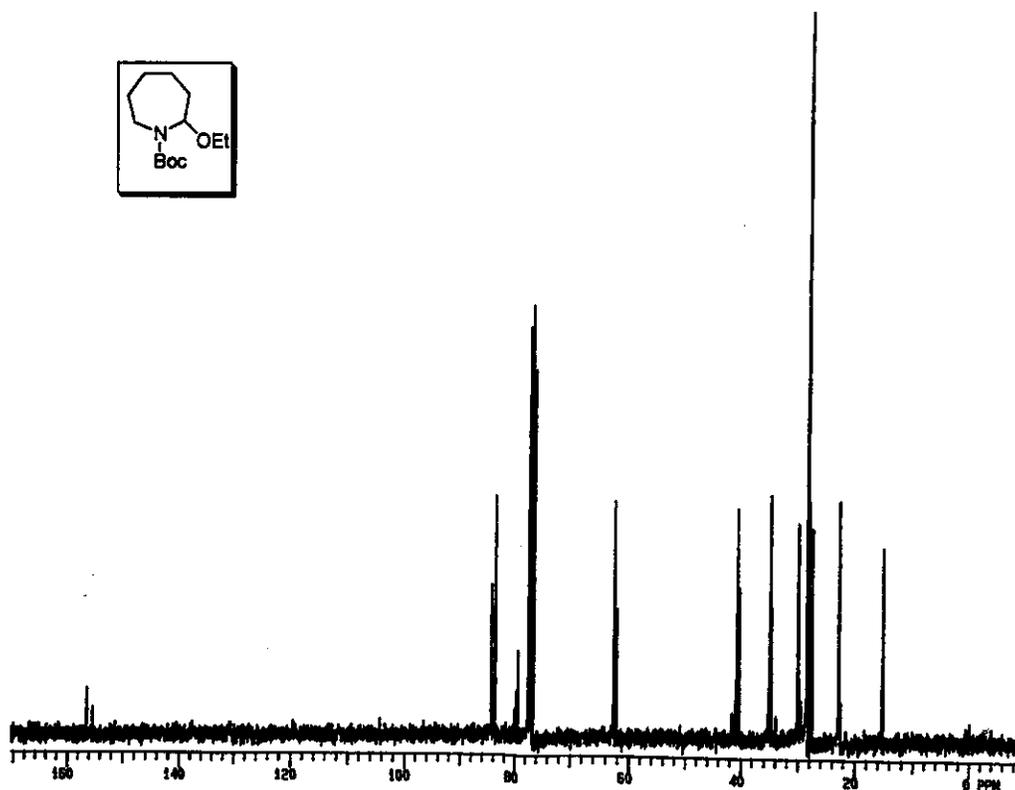
ESPECTRO 05 – Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) de 90



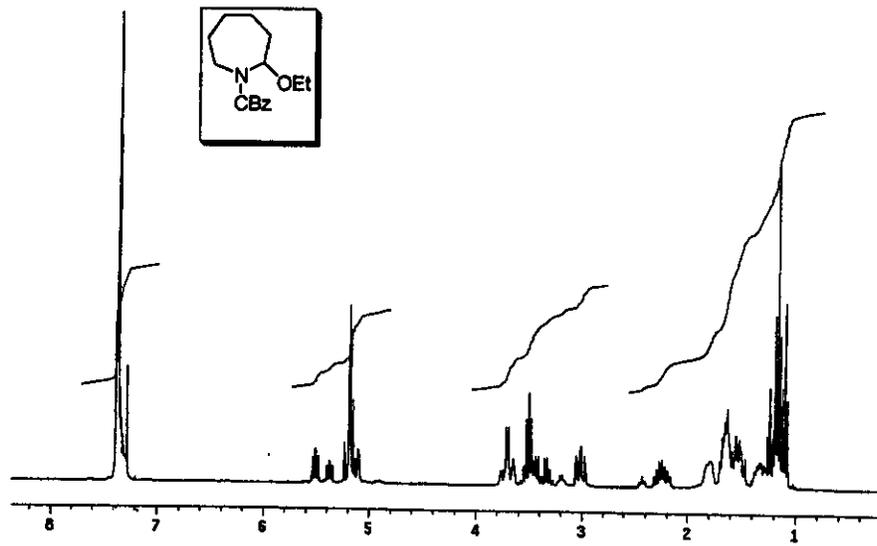
ESPECTRO 06 – Espectro de RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz) de 90



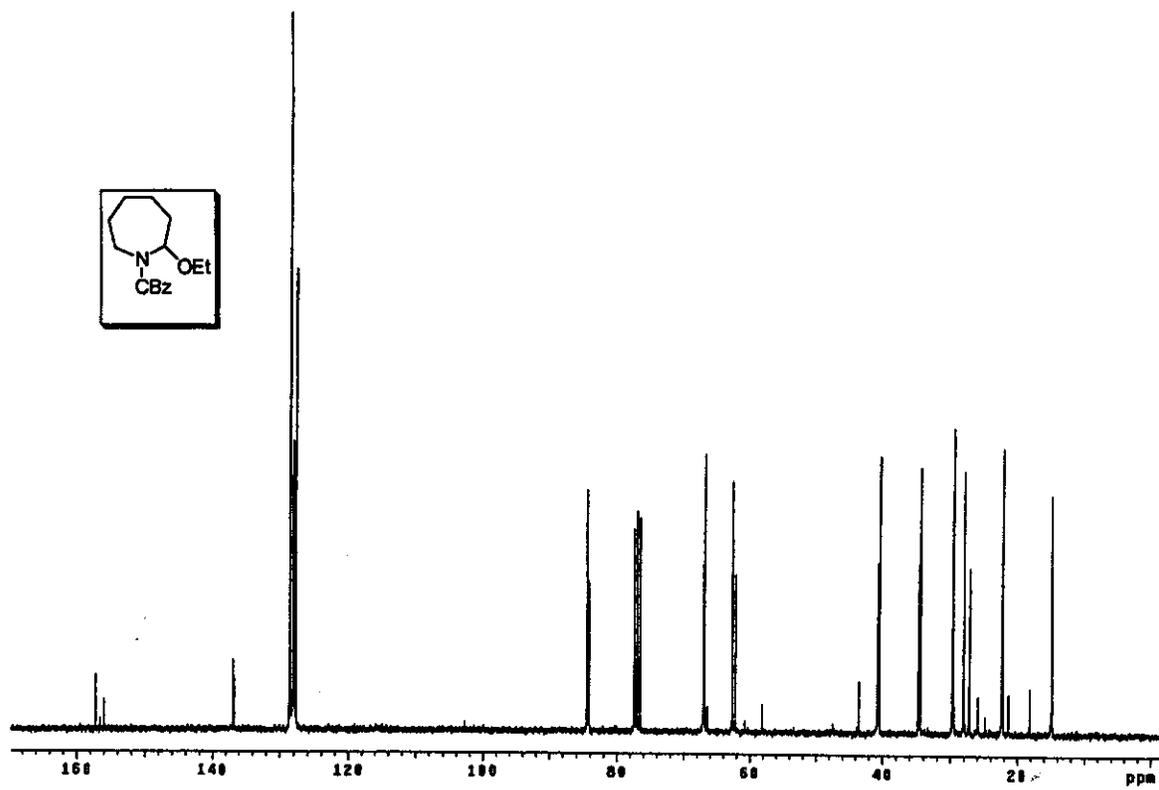
ESPECTRO 07 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz, 50°C) de 91a



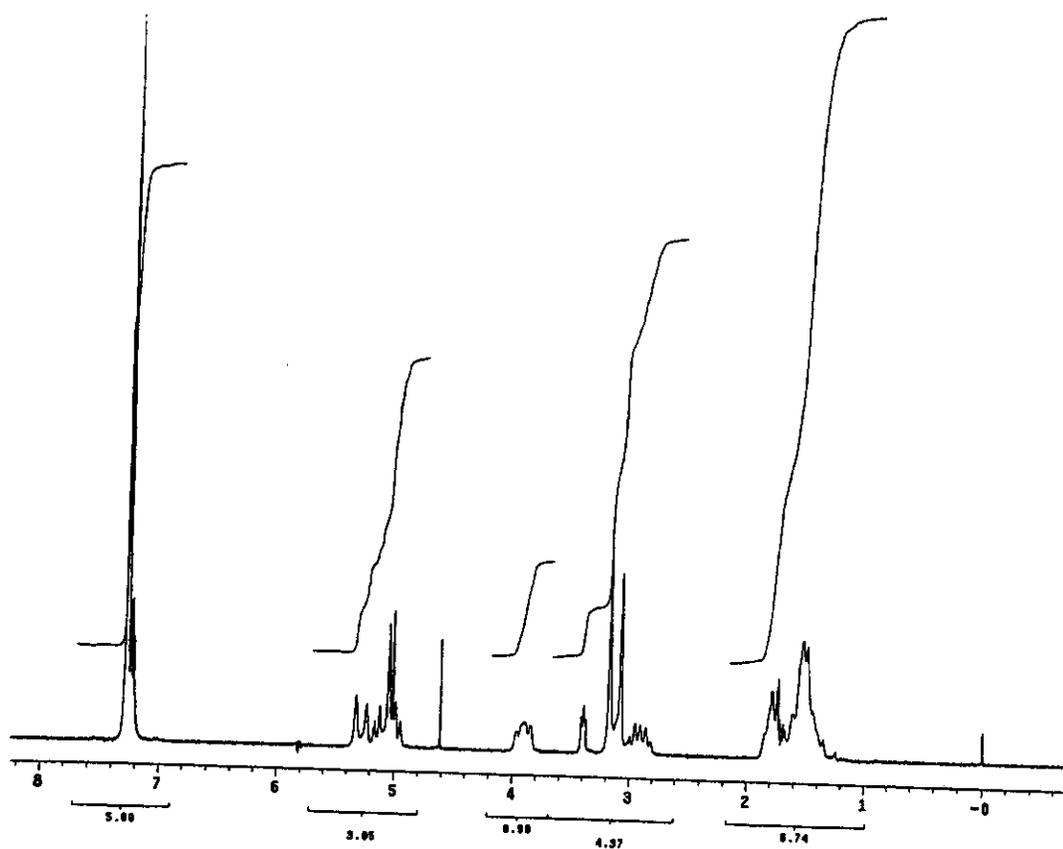
ESPECTRO 08 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) de 91a



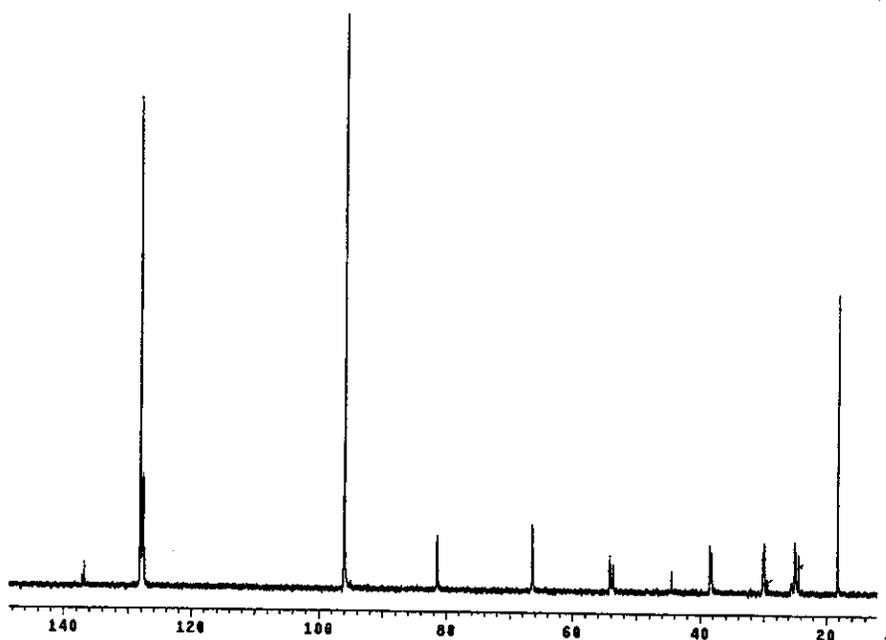
ESPECTRO 09 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) de 92a



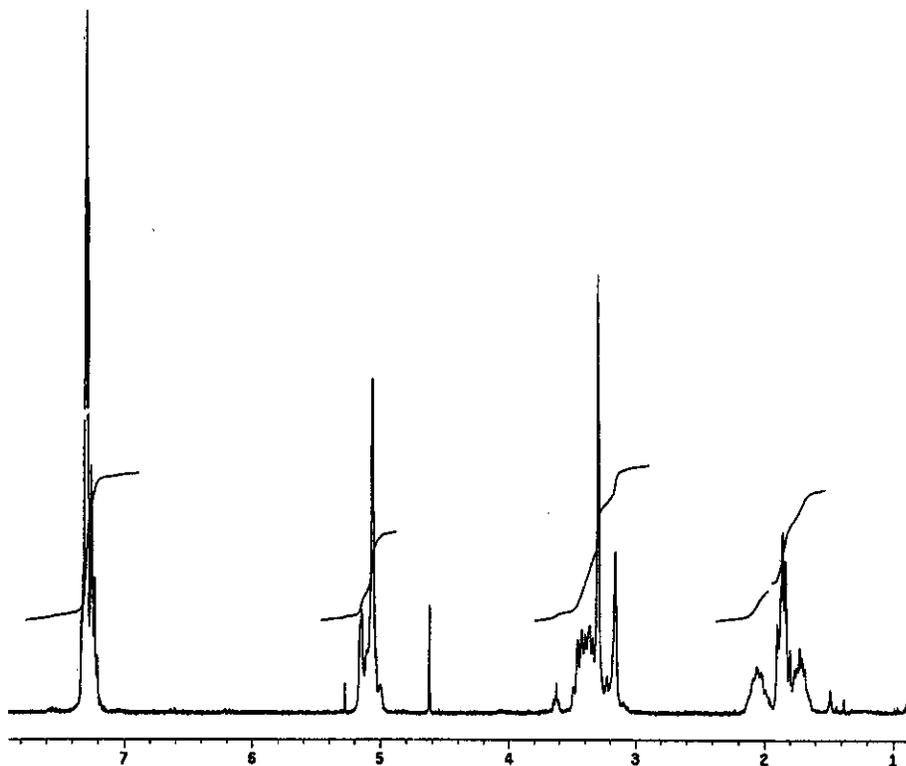
ESPECTRO 10 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75MHz) de 92a



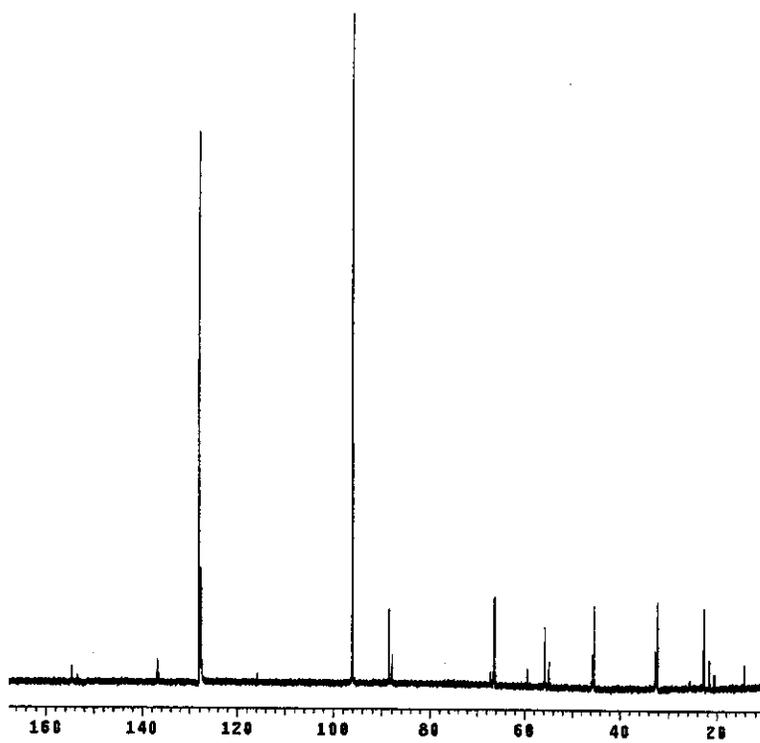
**ESPECTRO 11** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 300MHz) de **92b**



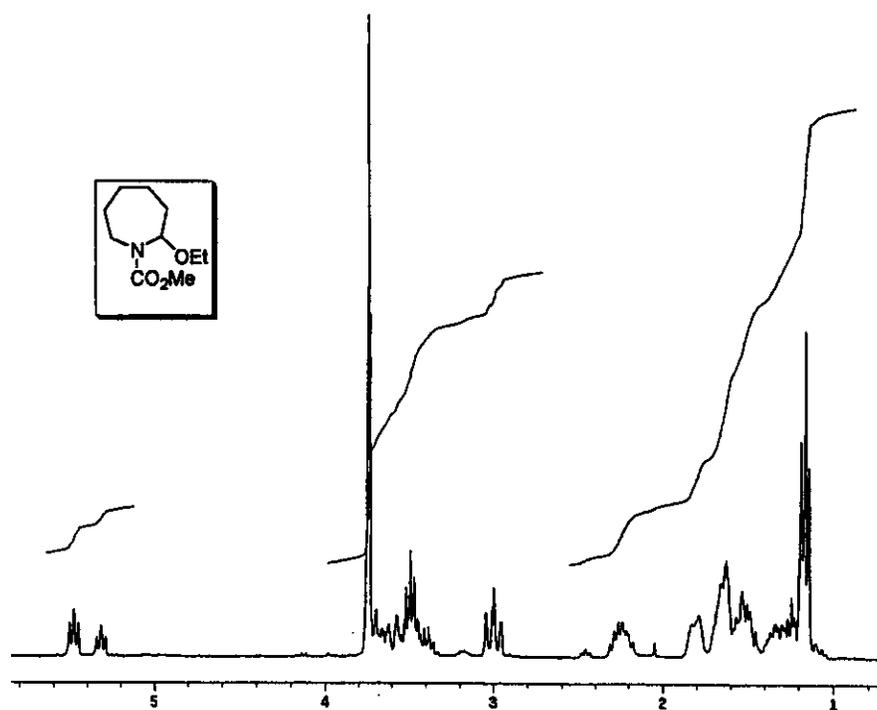
**ESPECTRO 12** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CCl}_4$ , 75 MHz) de **92b**



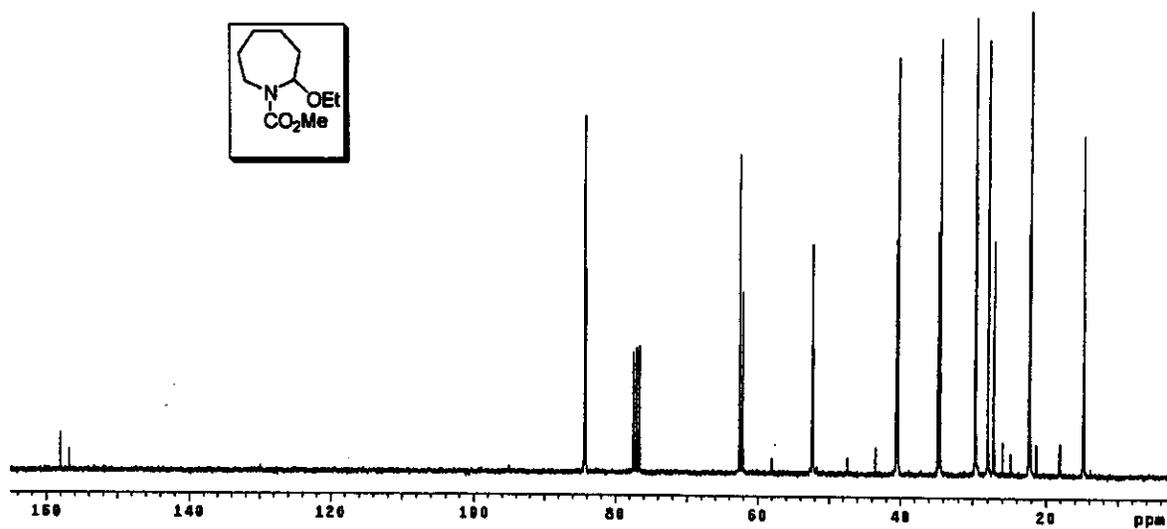
**ESPECTRO 13** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 300MHz) de **92c**



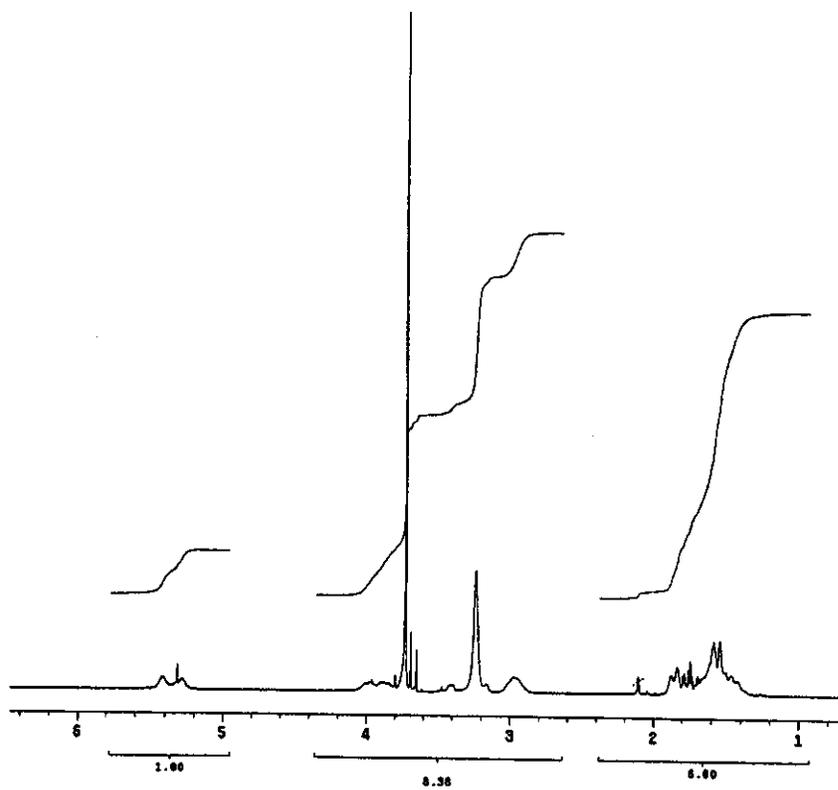
**ESPECTRO 14** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CCl}_4$ , 125MHz) de **92c**



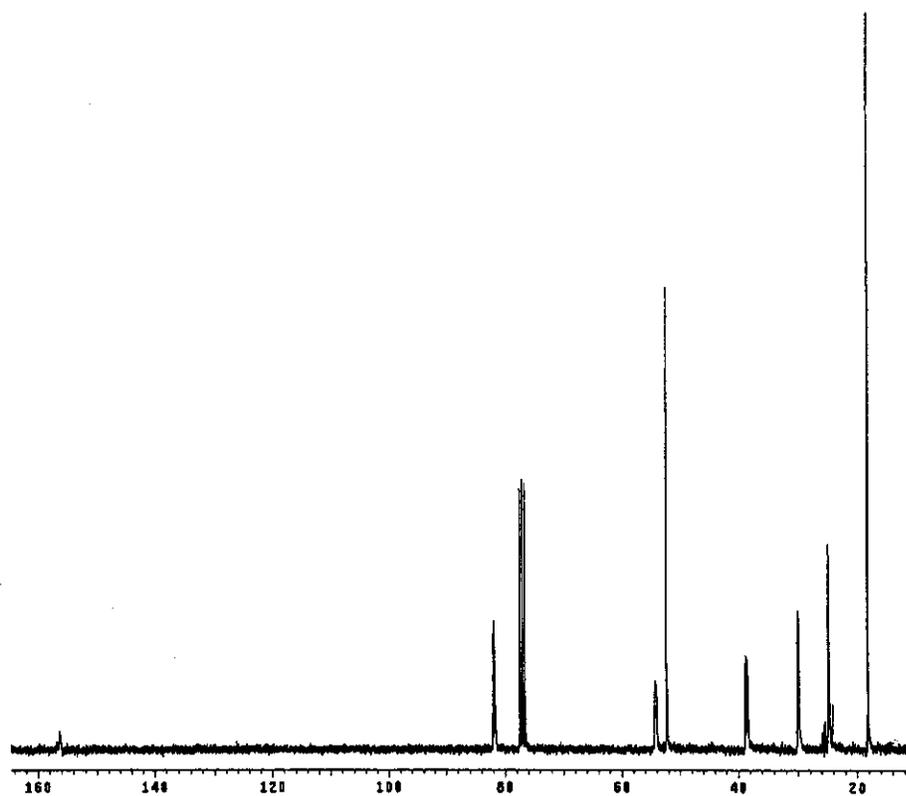
ESPECTRO 15 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) de 93a



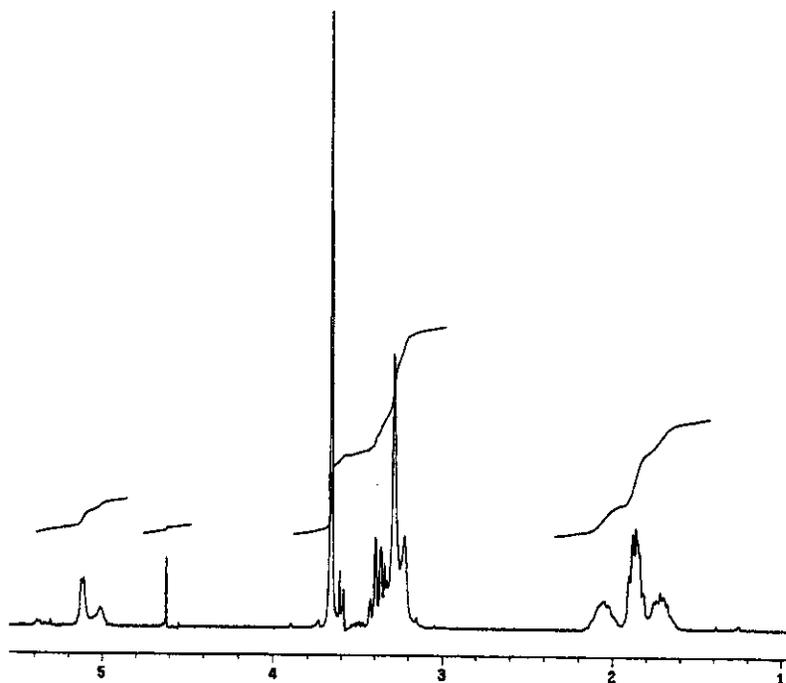
ESPECTRO 16 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) de 93a



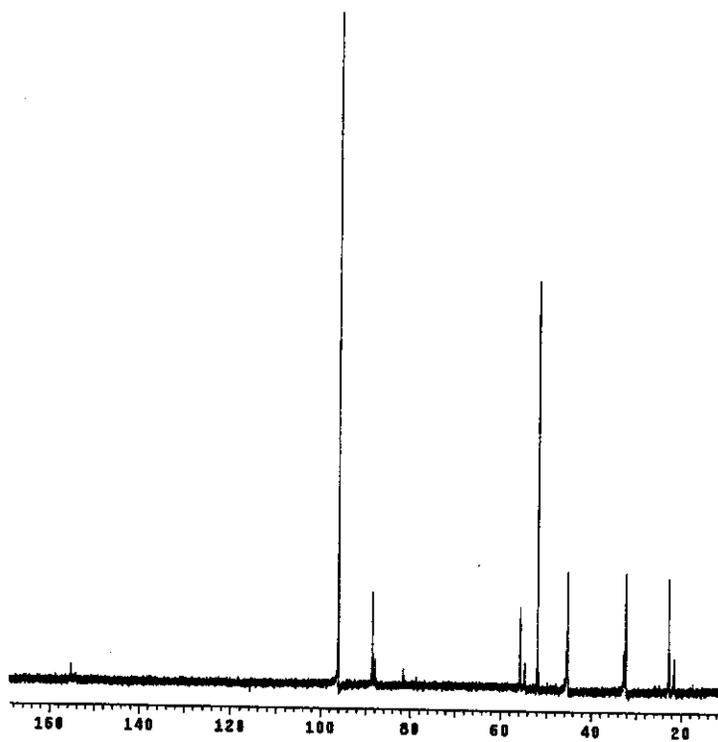
**ESPECTRO 17** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) de 93b



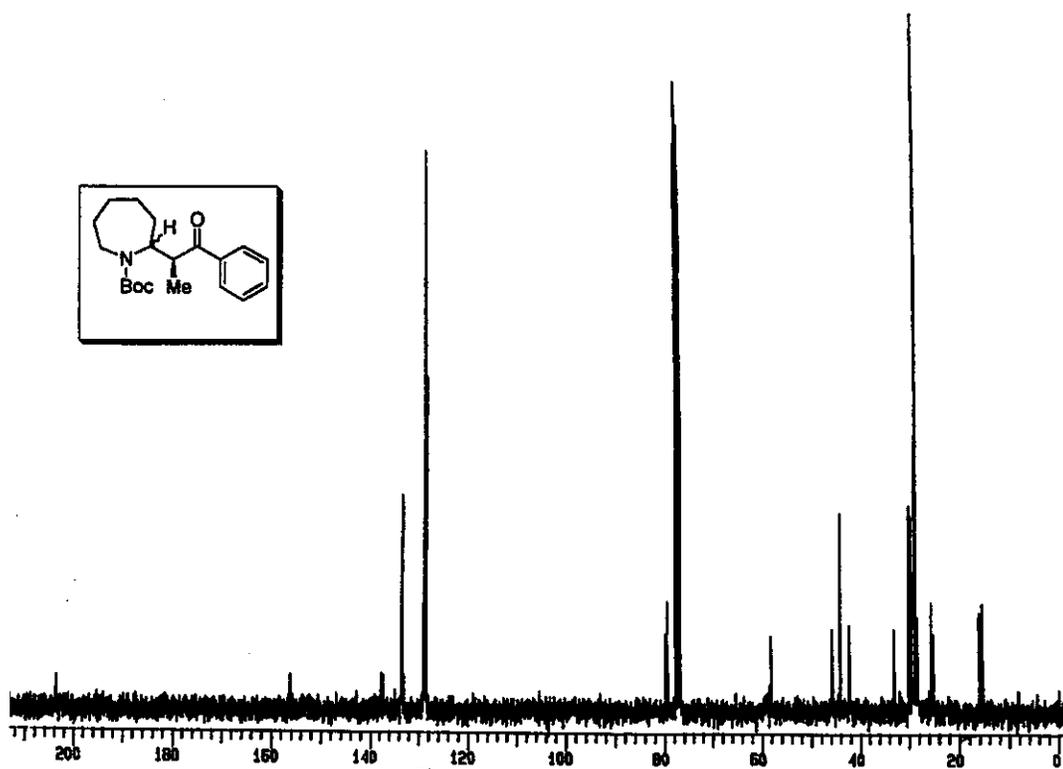
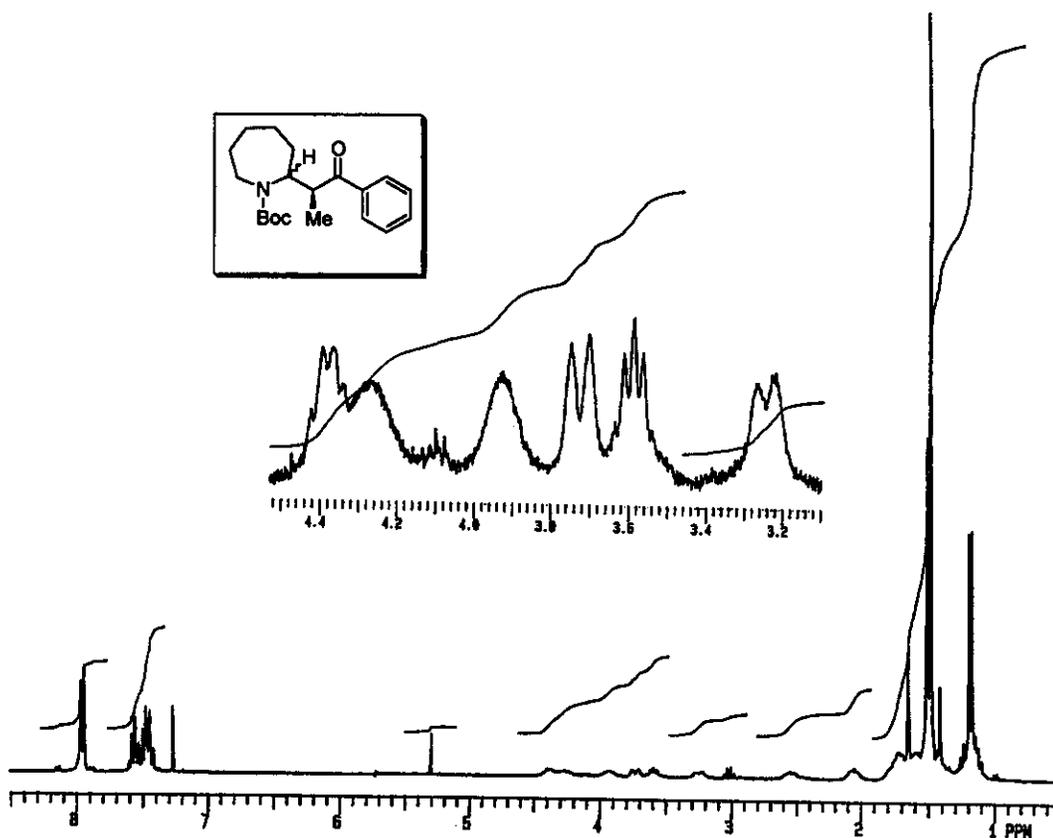
**ESPECTRO 18** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) de 93b

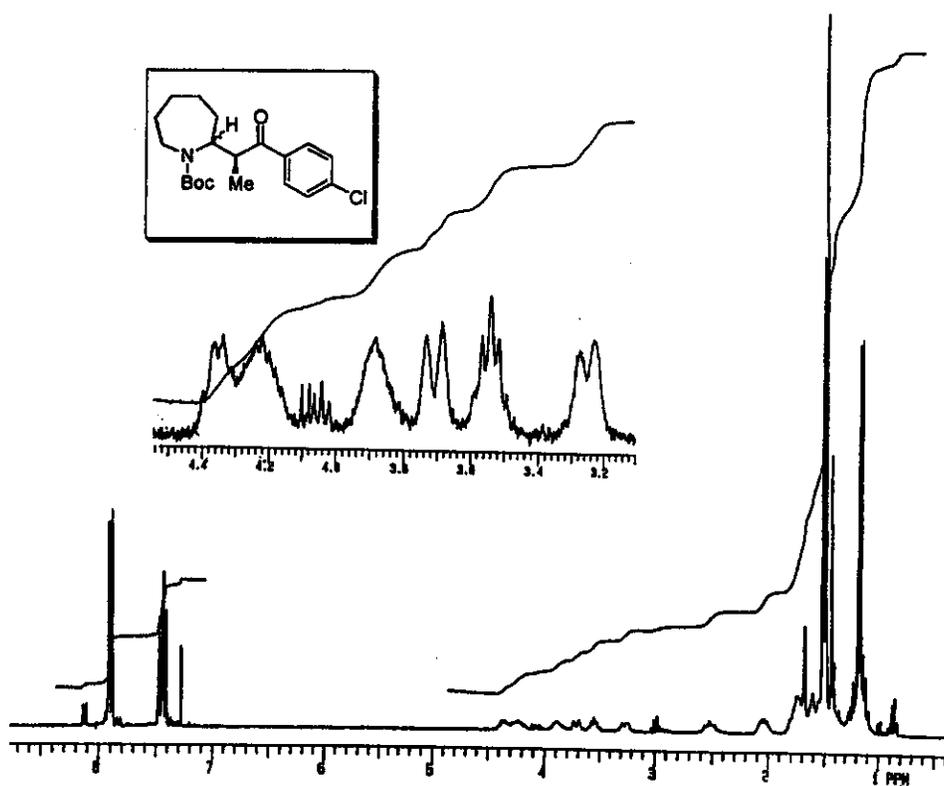


**ESPECTRO 19** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 300MHz) de **93c**

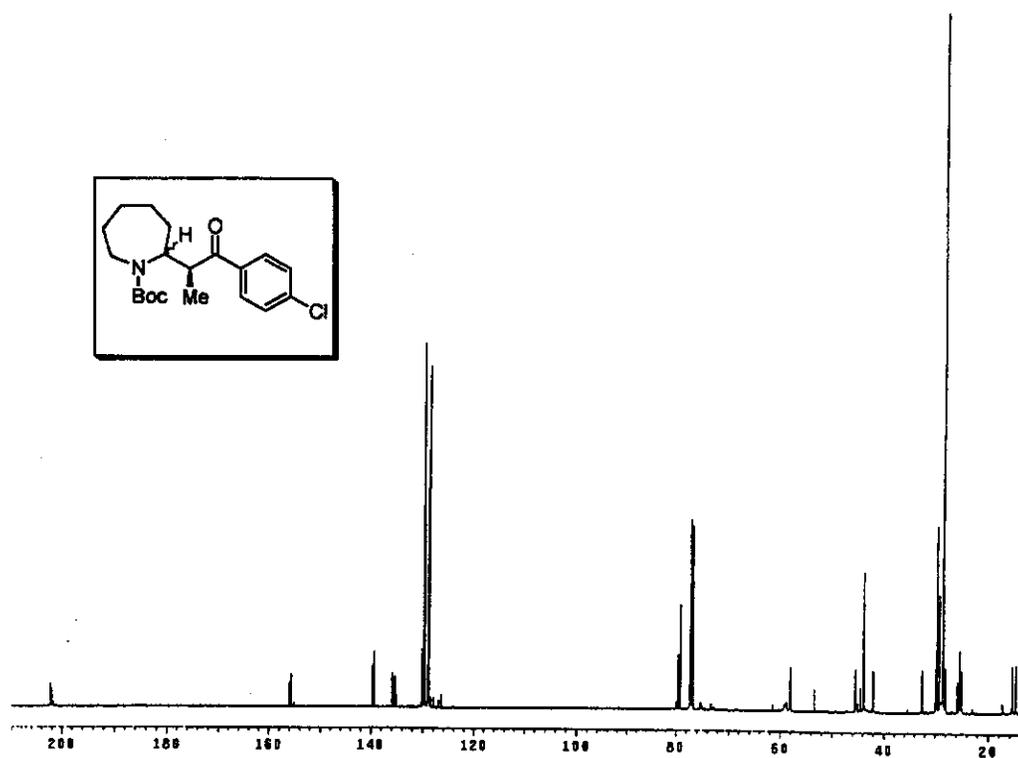


**ESPECTRO 20** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CCl}_4$ , 125 MHz) de **93c**

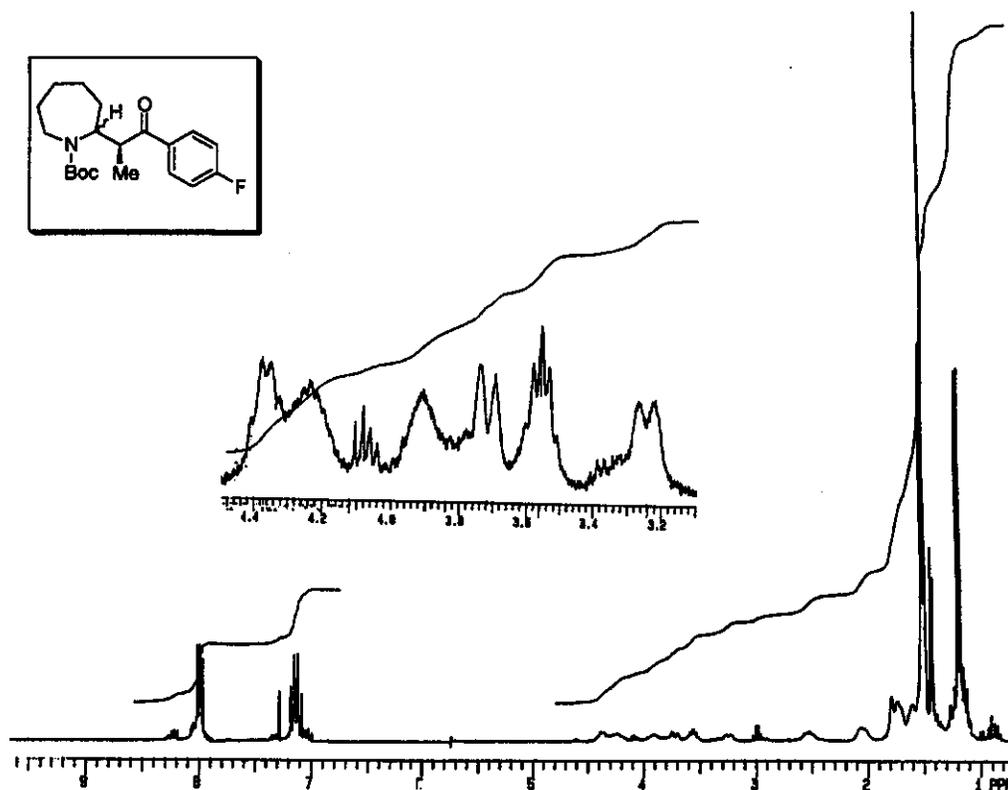




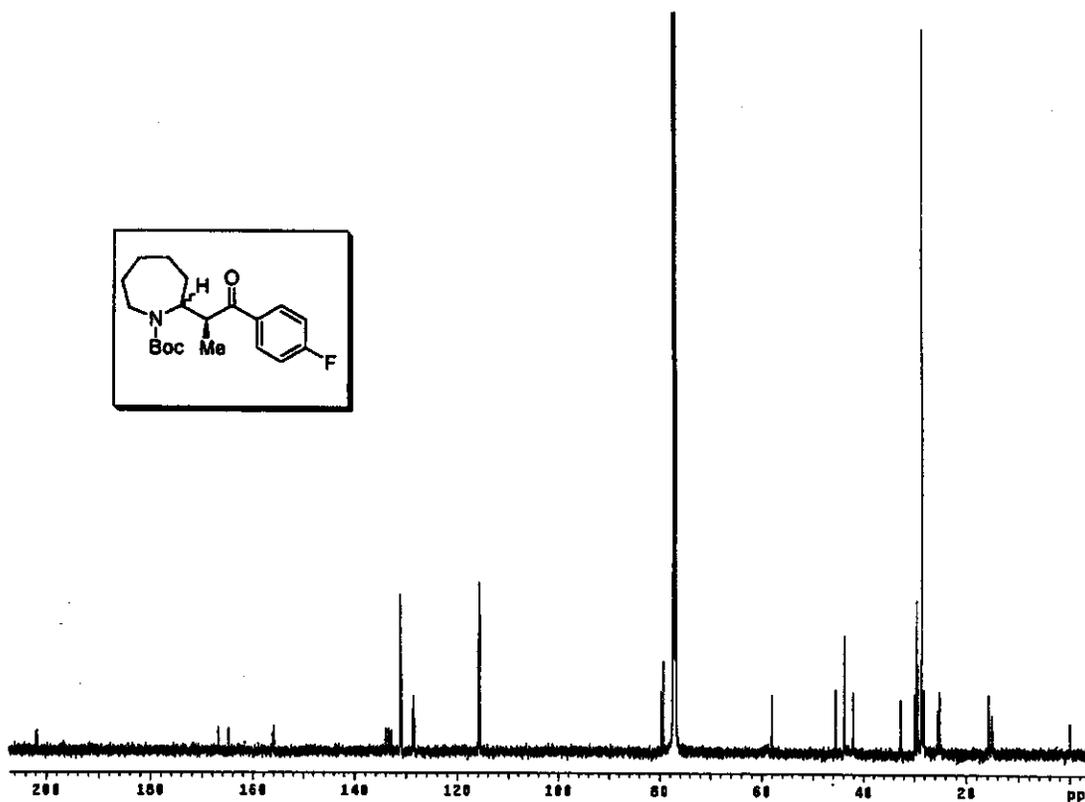
**ESPECTRO 23** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) de 97a/97b



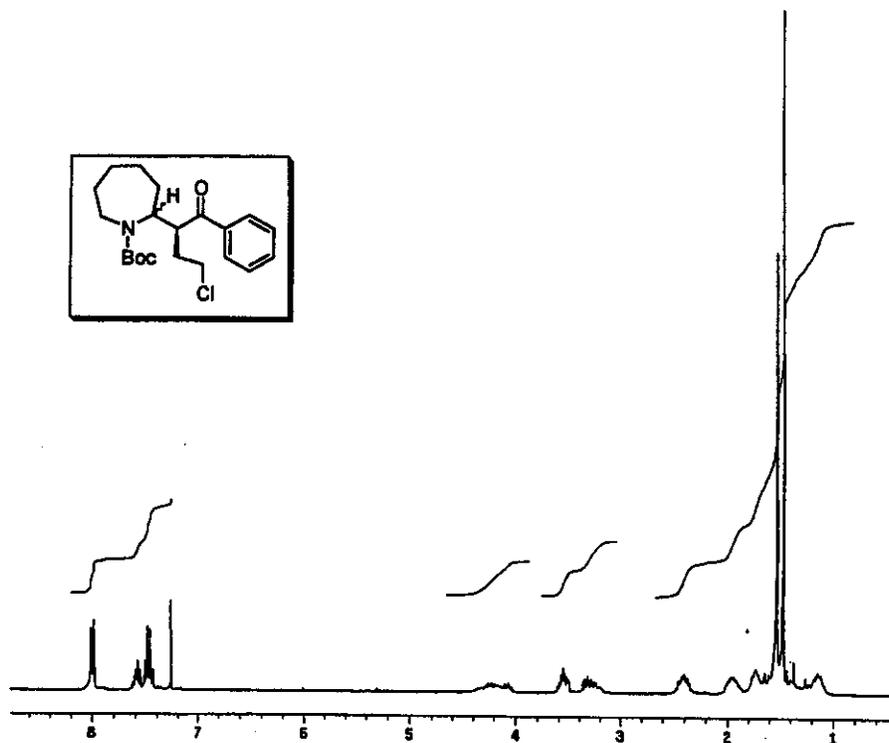
**ESPECTRO 24** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) de 97a/97b



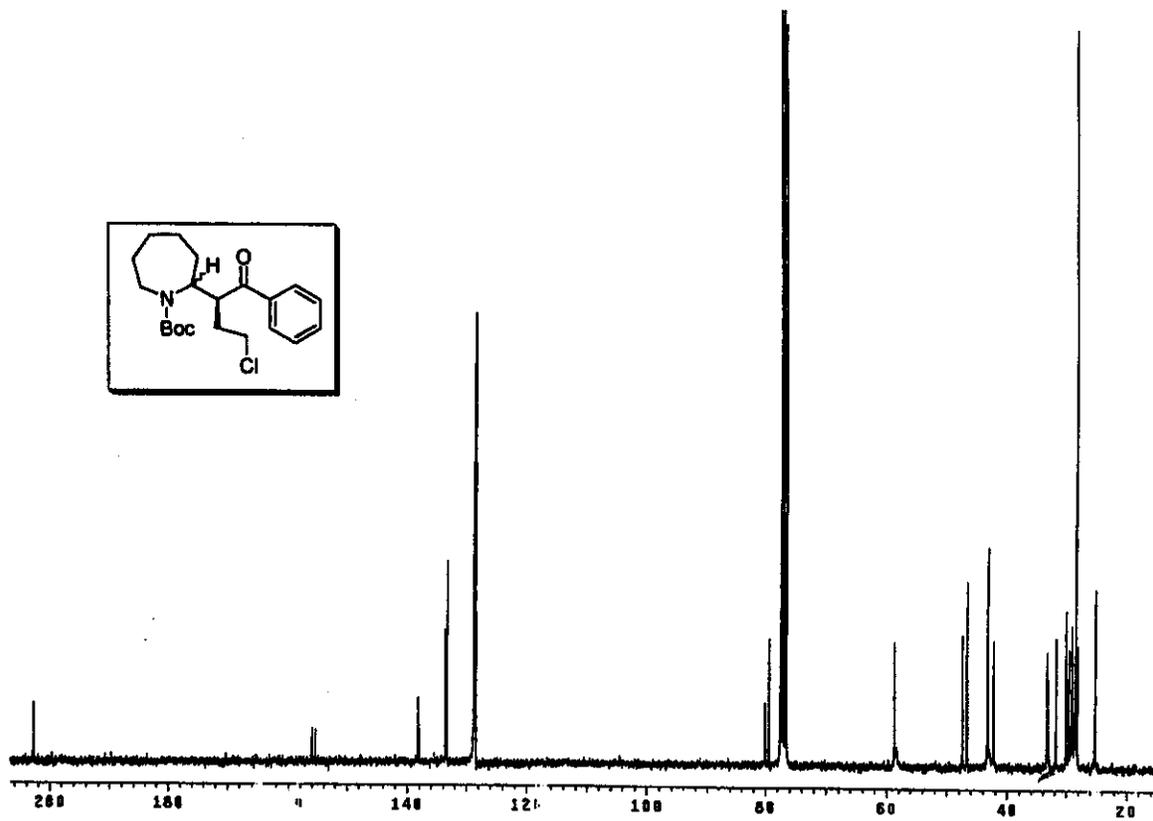
ESPECTRO 25 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) de 98a/98b



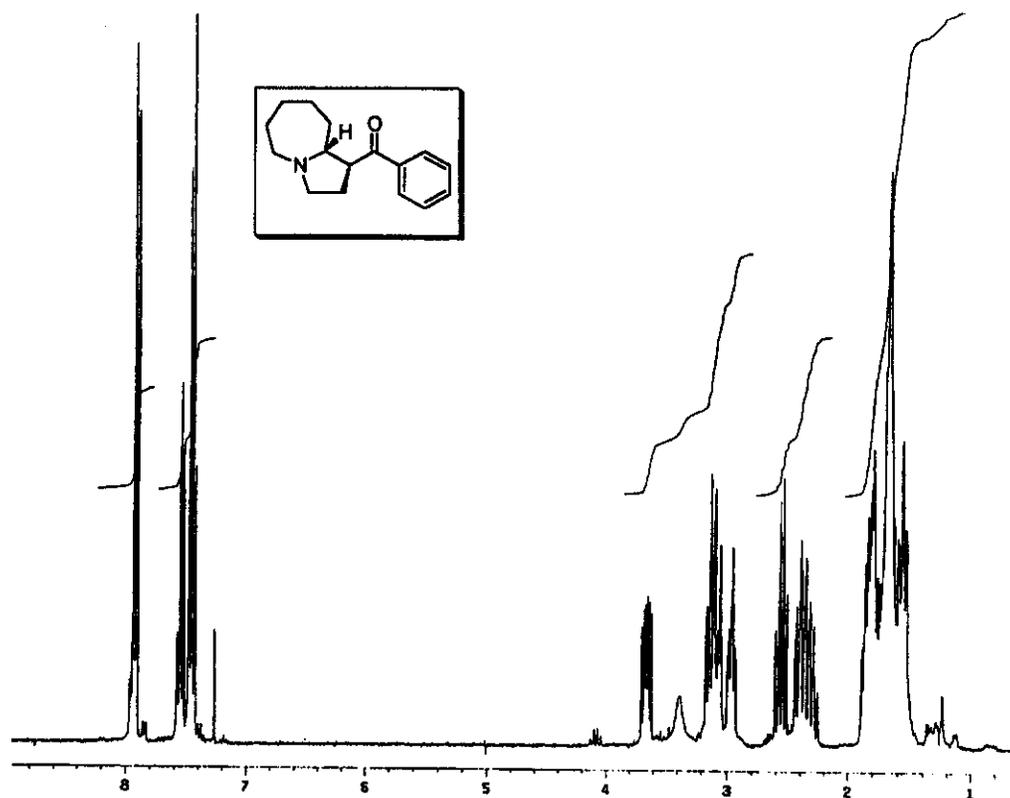
ESPECTRO 26 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) de 98a/98b



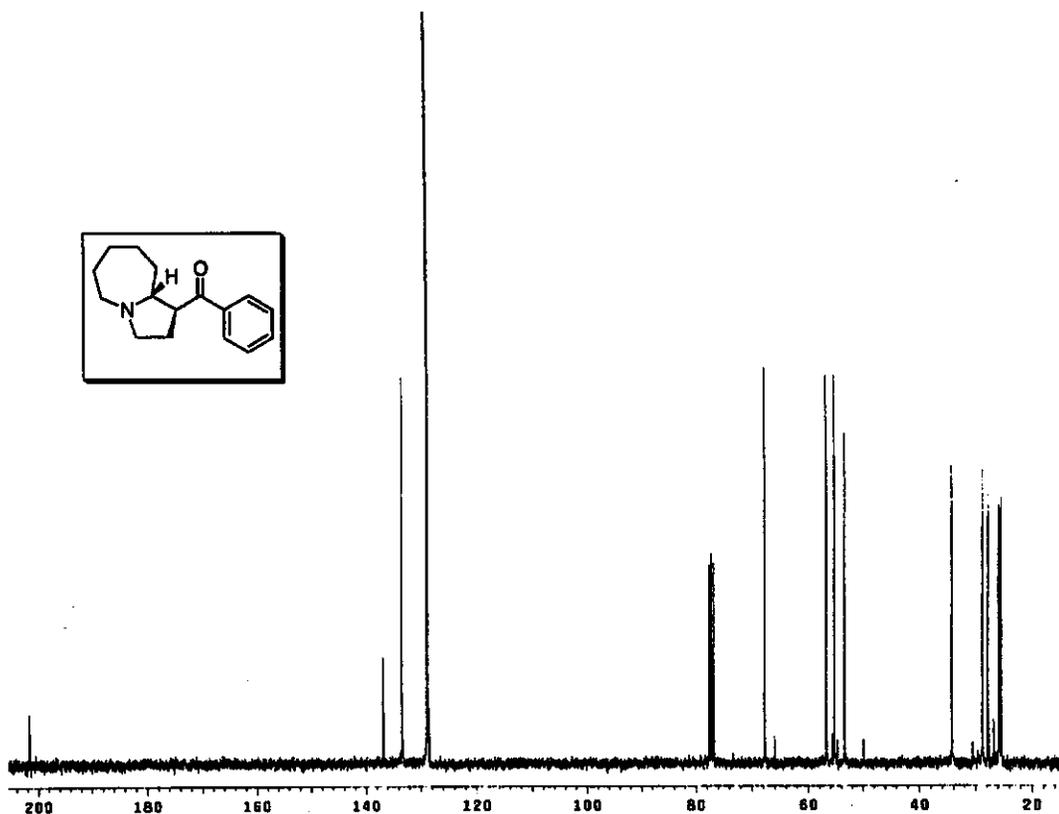
**ESPECTRO 27** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) de **99a/99b**



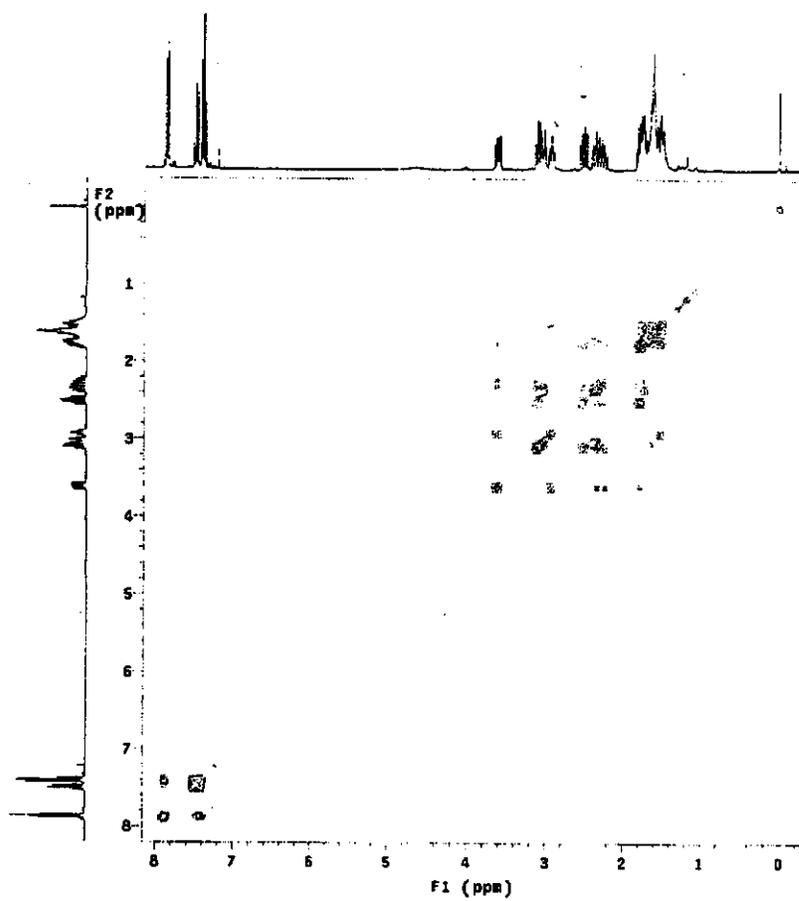
**ESPECTRO 28** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) de **99a/99b**



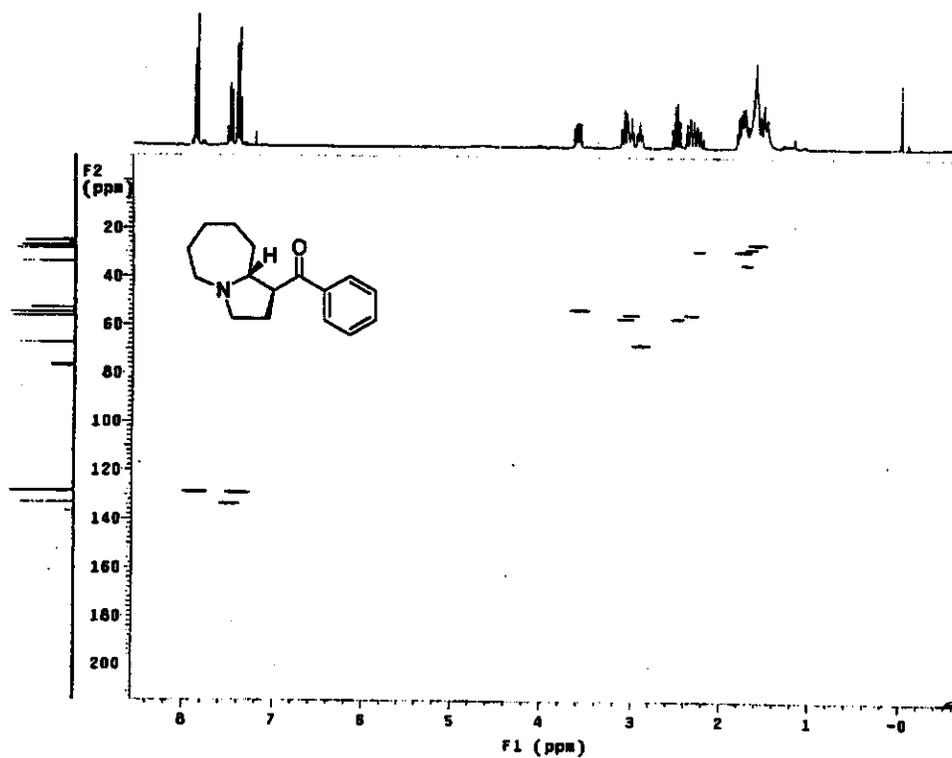
**ESPECTRO 29** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) de **100a/100b**



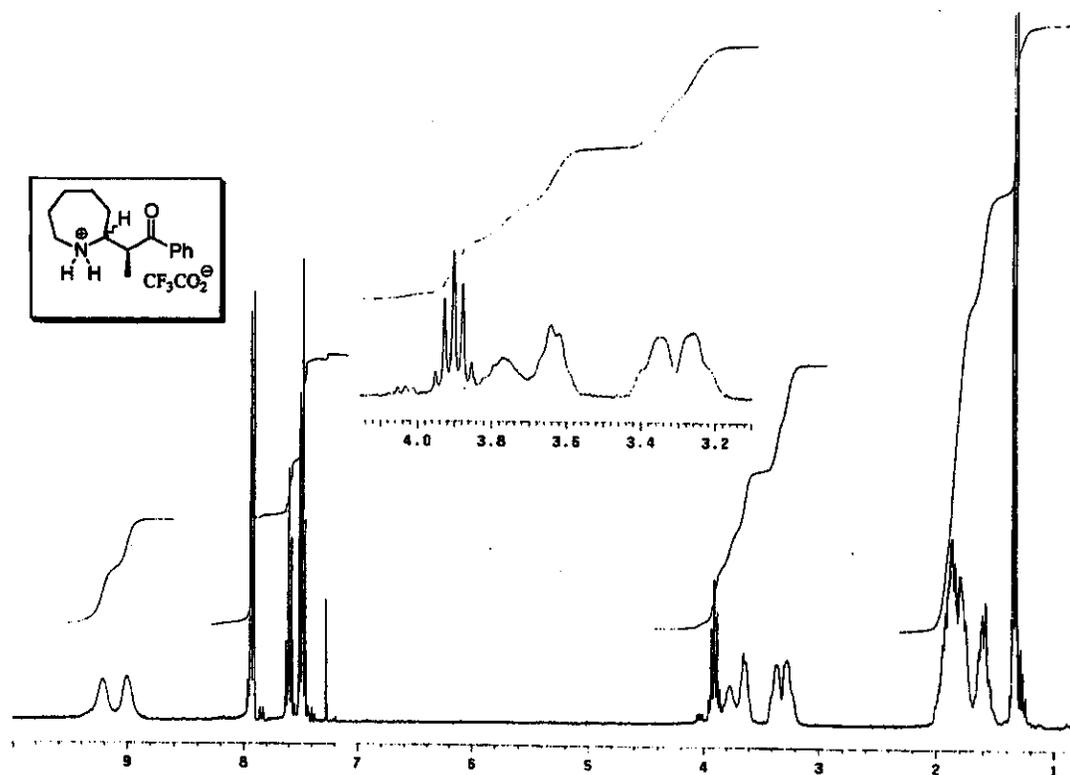
**ESPECTRO 30** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) de **100a/100b**



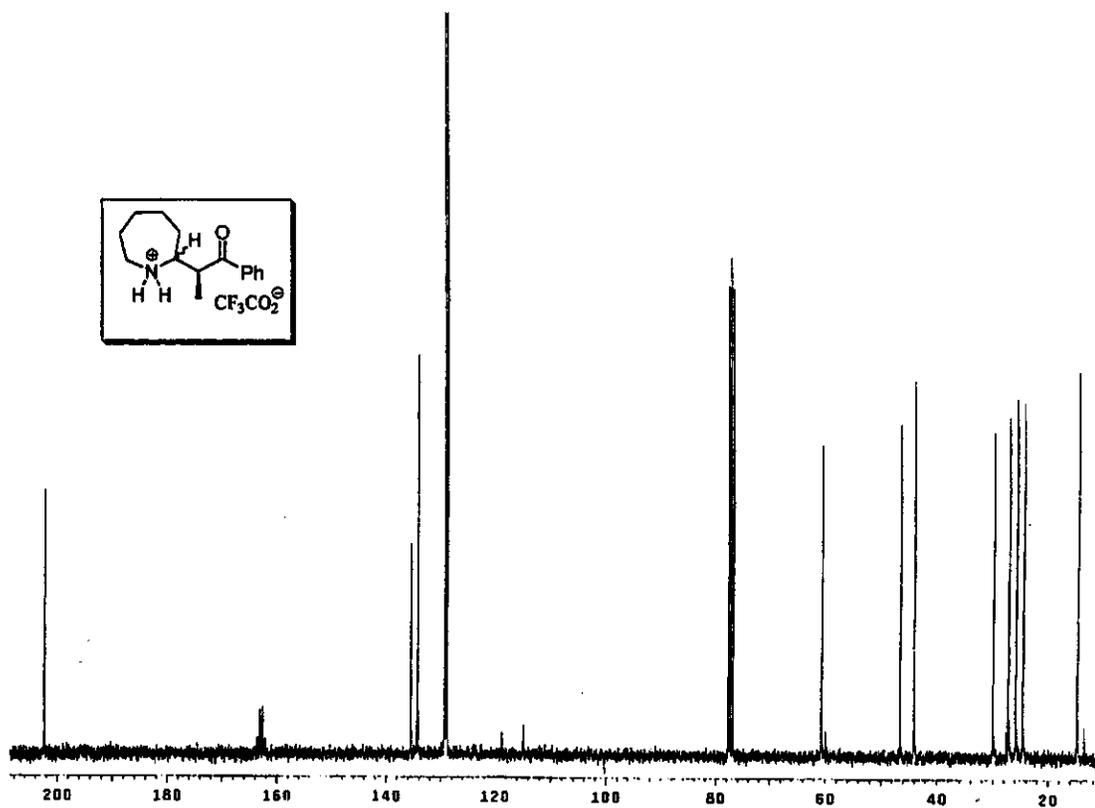
ESPECTRO 31 – Correlação Homonuclear (Cosy  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ) de 100a/100b



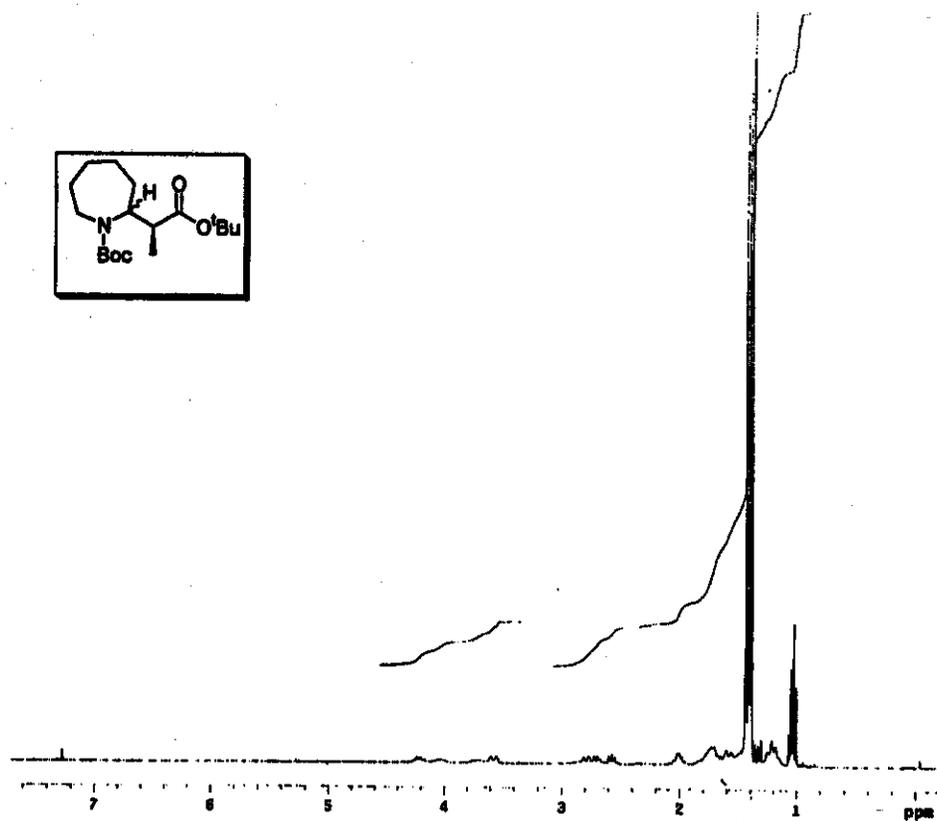
ESPECTRO 32 – Correlação Heteronuclear (HETCOR  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ) de 100a/100b



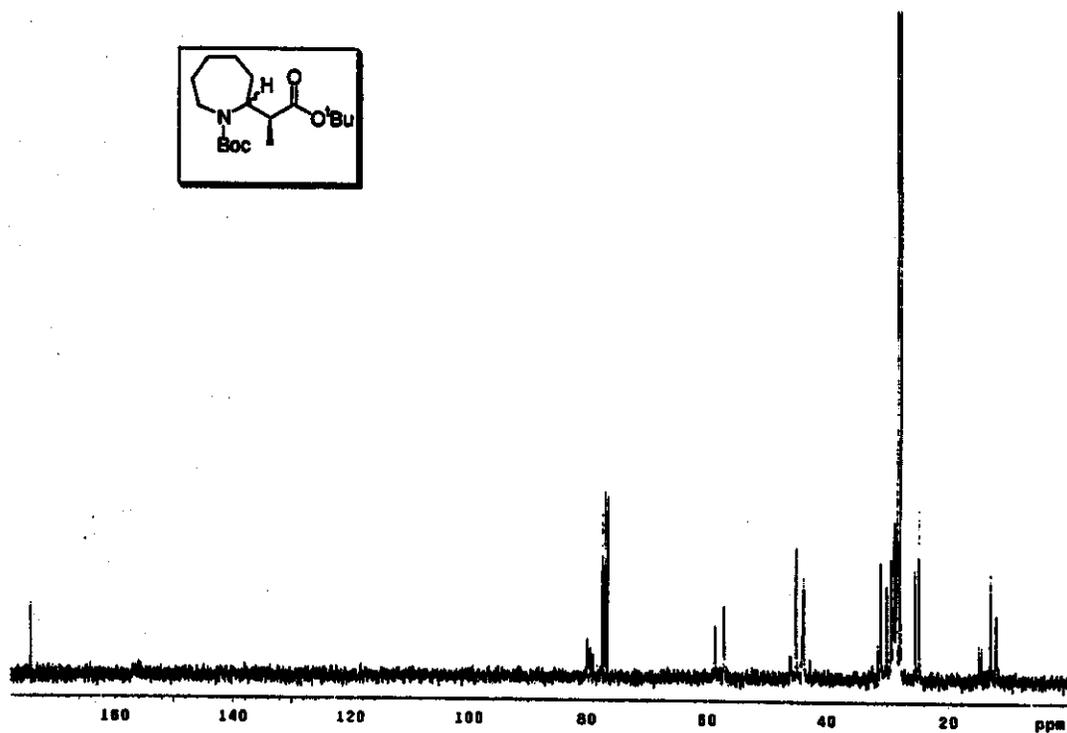
**ESPECTRO 33** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) de **101a/101b**



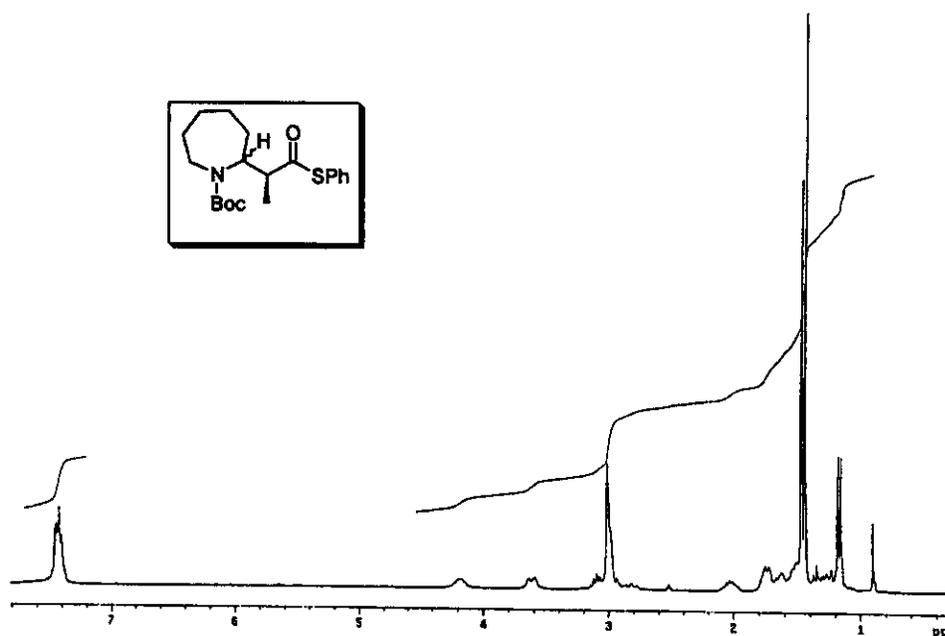
**ESPECTRO 34** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75MHz) de **101a/101b**



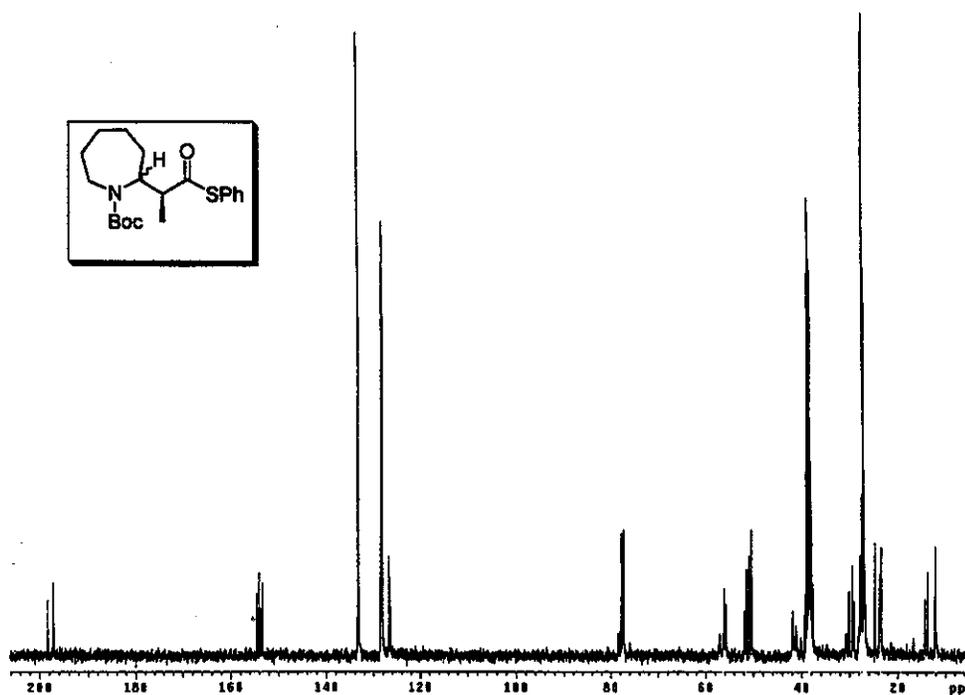
**ESPECTRO 35** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) de **104a/104b**



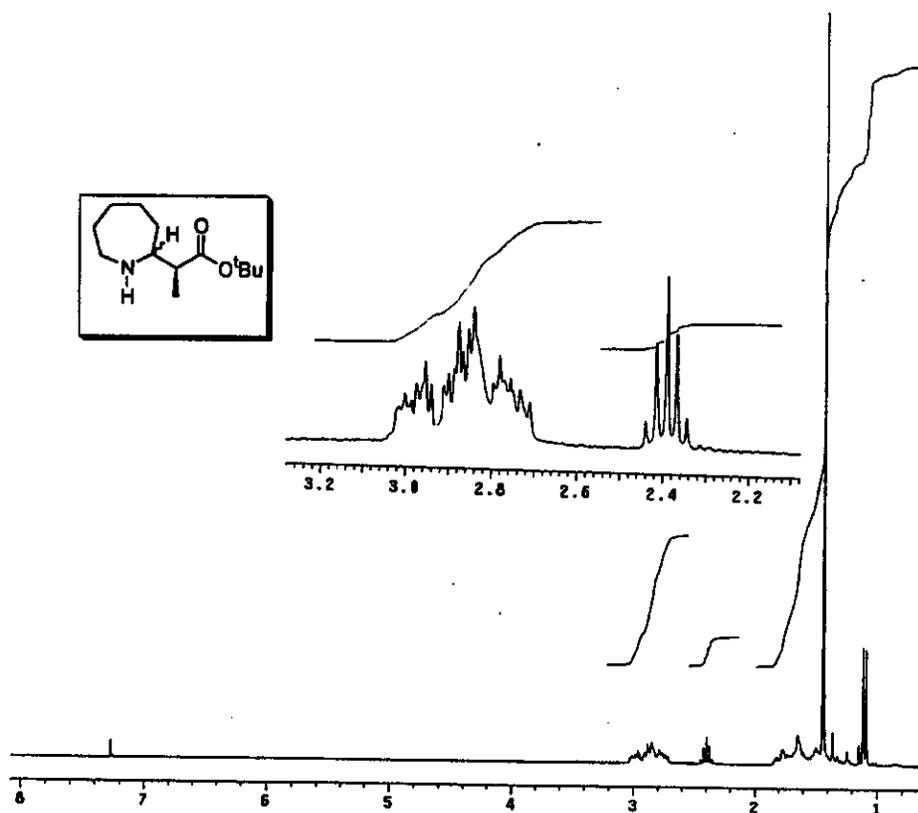
**ESPECTRO 36** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) de **104a/104b**



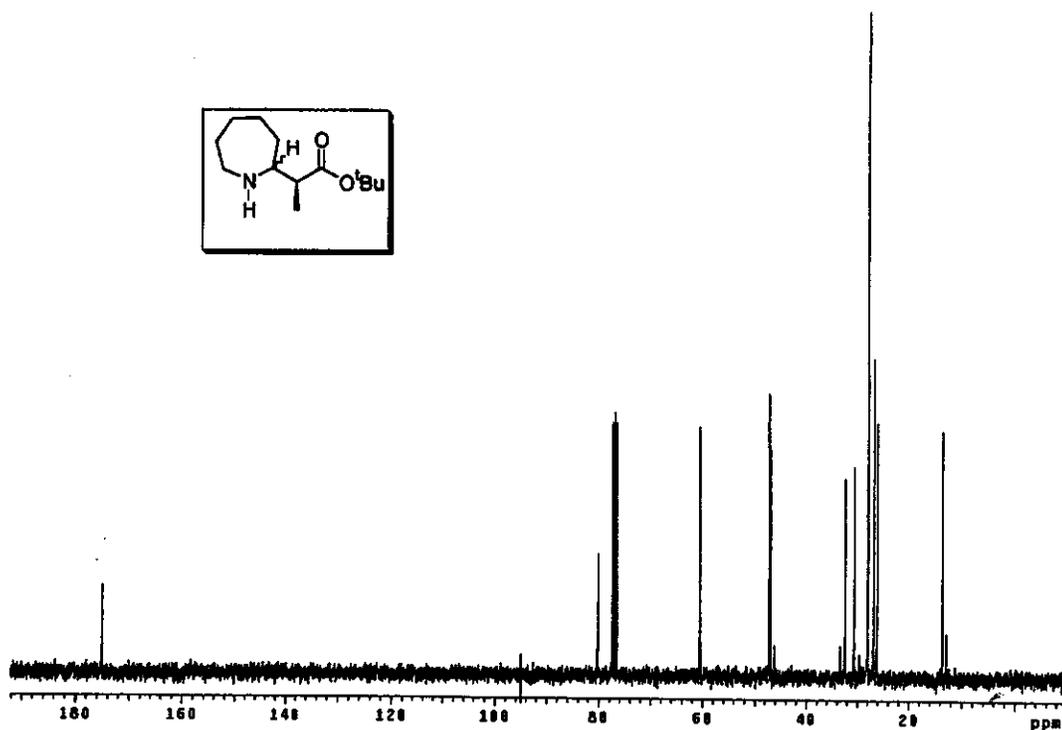
**ESPECTRO 37** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz, 100°C) de **106a/106b**



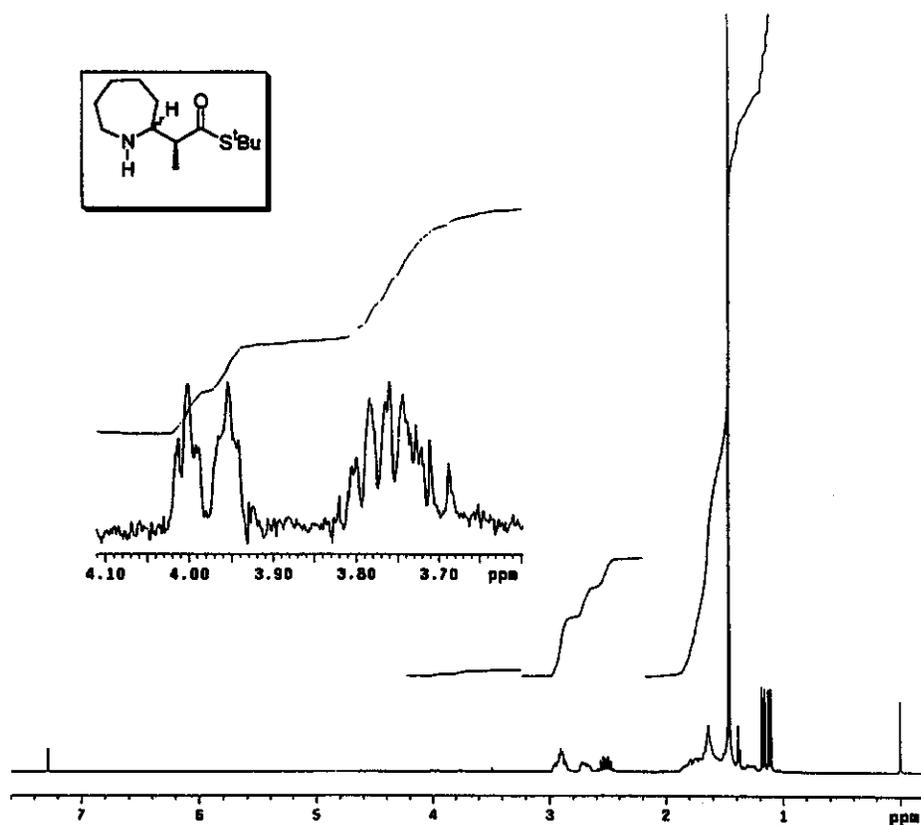
**ESPECTRO 38** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) de **106a/106b**



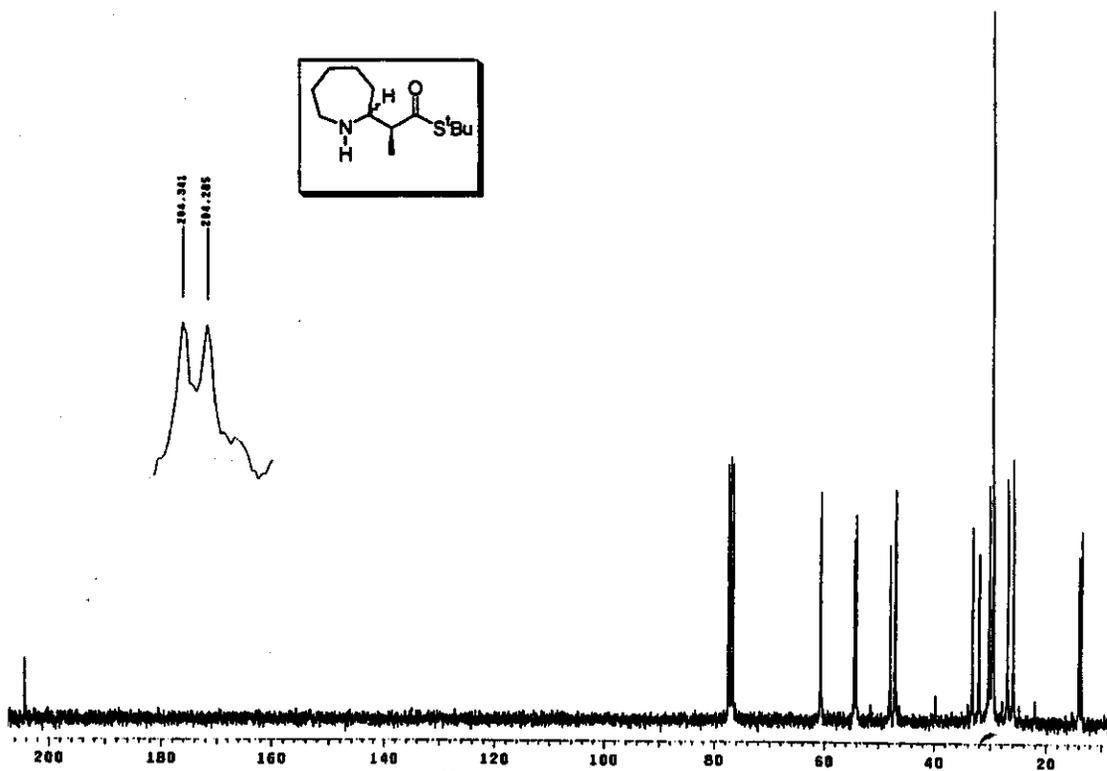
ESPECTRO 39 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) de 107a/107b



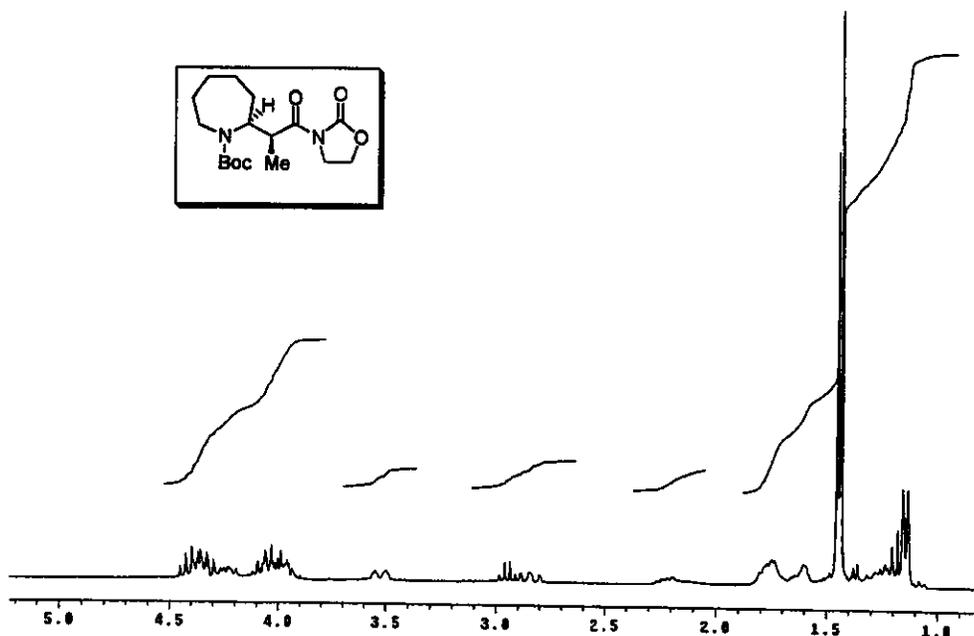
ESPECTRO 40 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) de 107a/107b



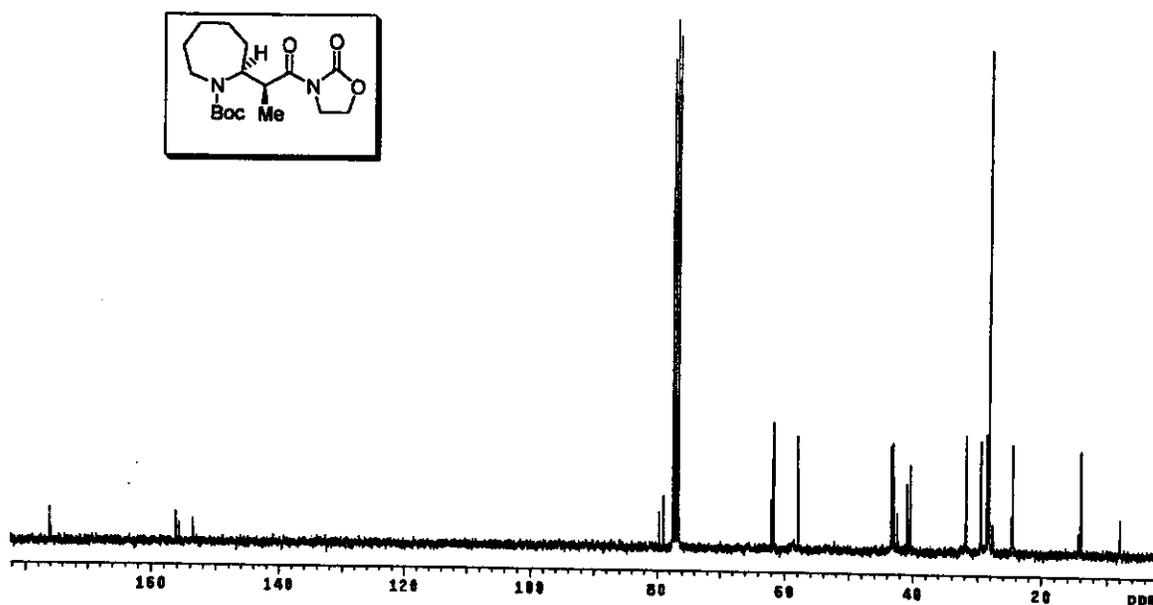
ESPECTRO 41 – Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) de 108a/108b



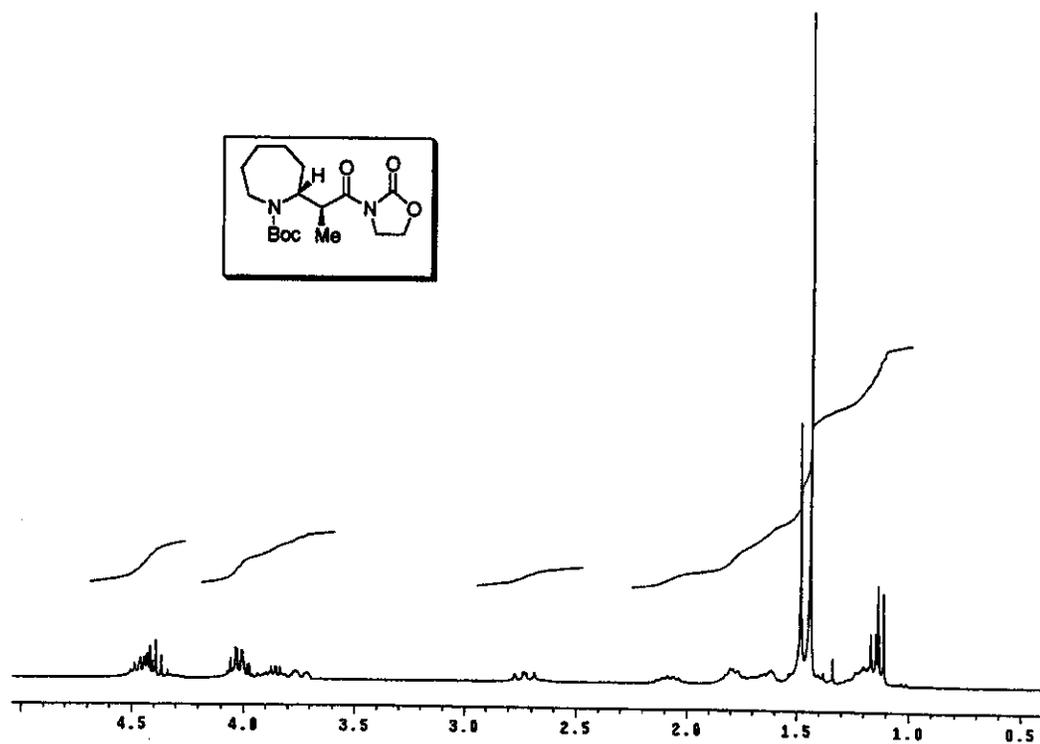
ESPECTRO 42 – Espectro de RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) de 108a/108b



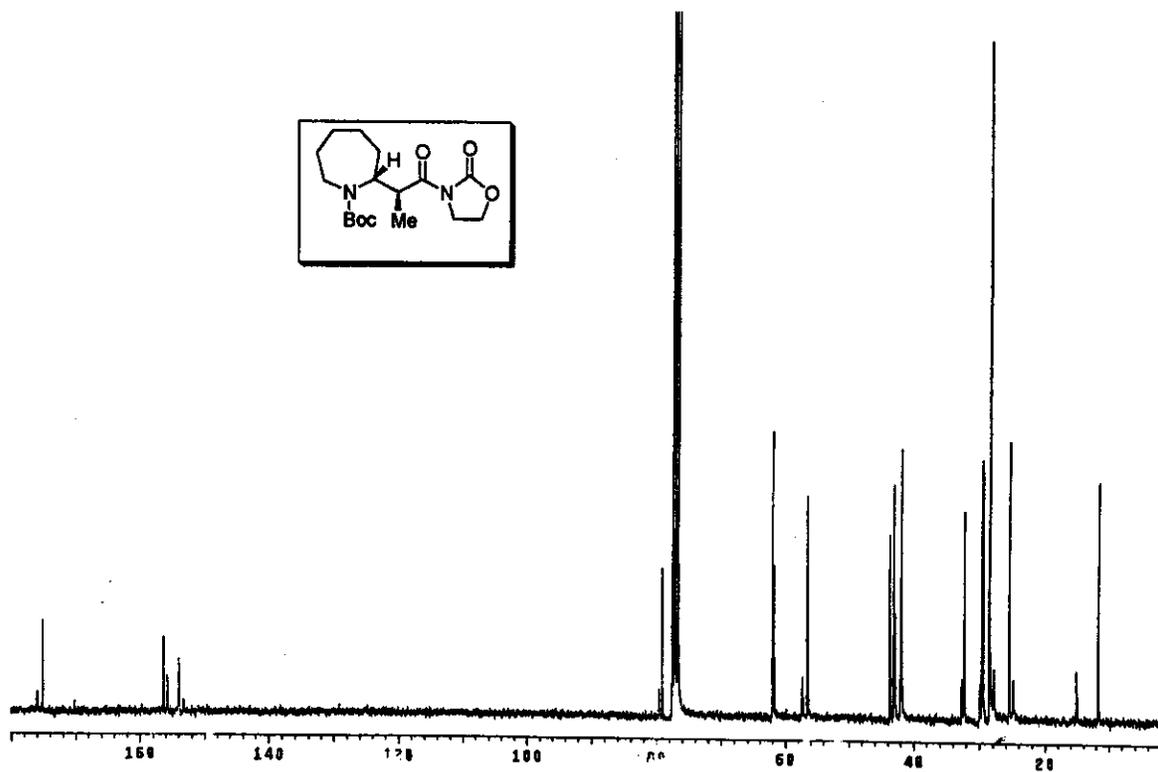
ESPECTRO 43 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) de **109a** (majoritário)



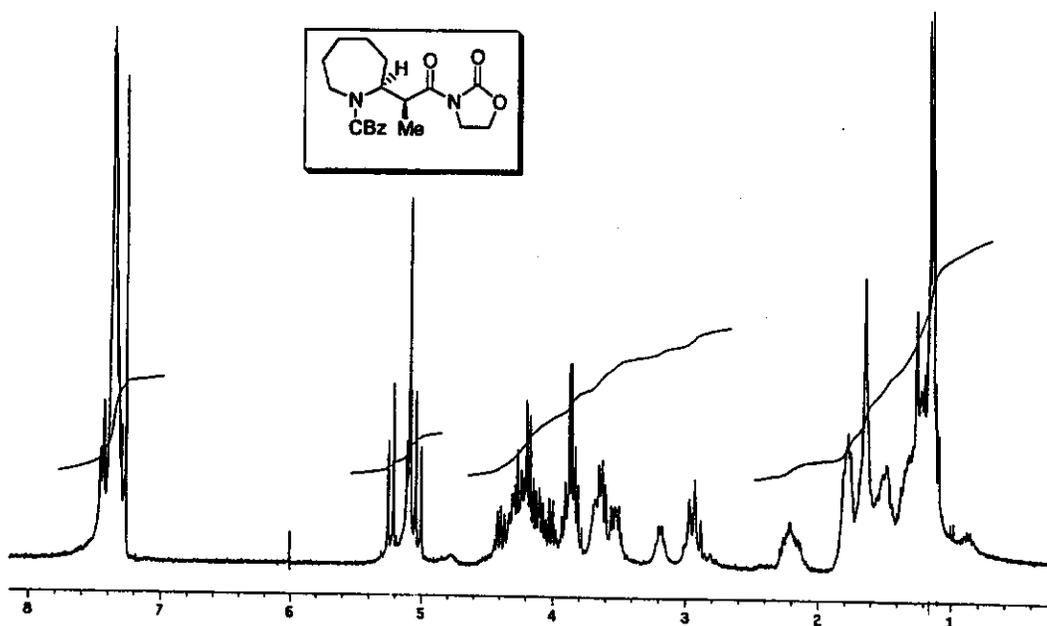
ESPECTRO 44 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) de **109a** (majoritário)



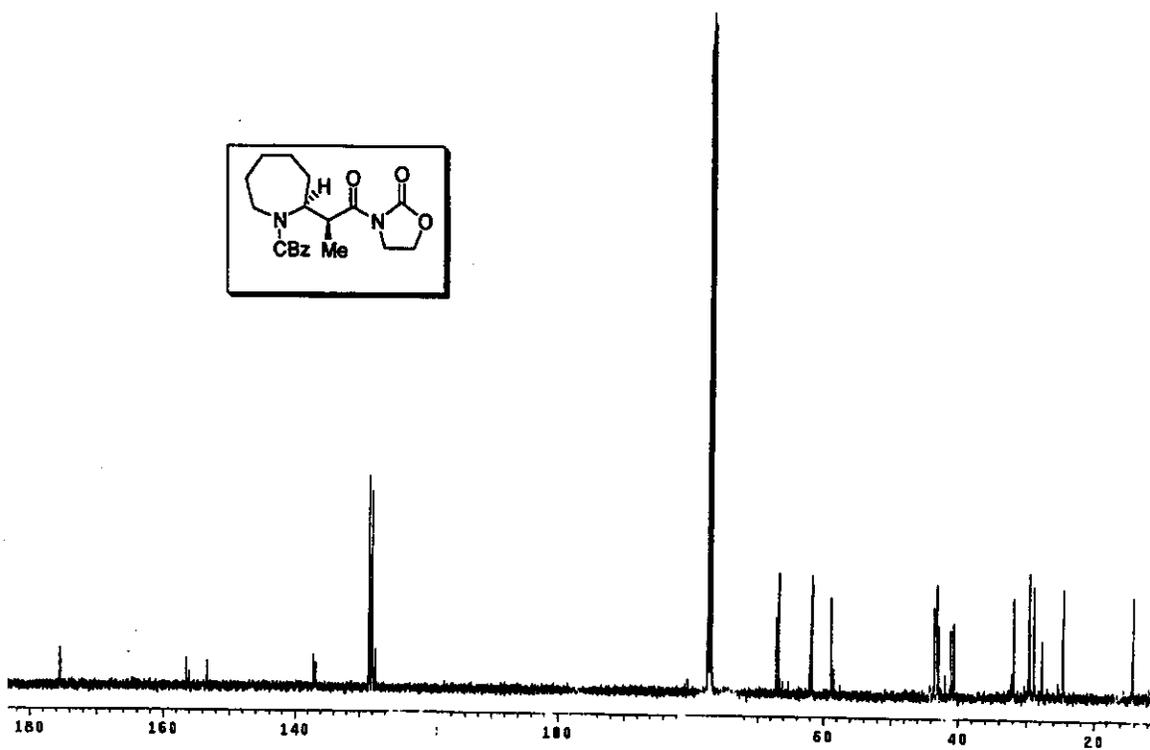
**ESPECTRO 45** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) de **109b** (minoritário)



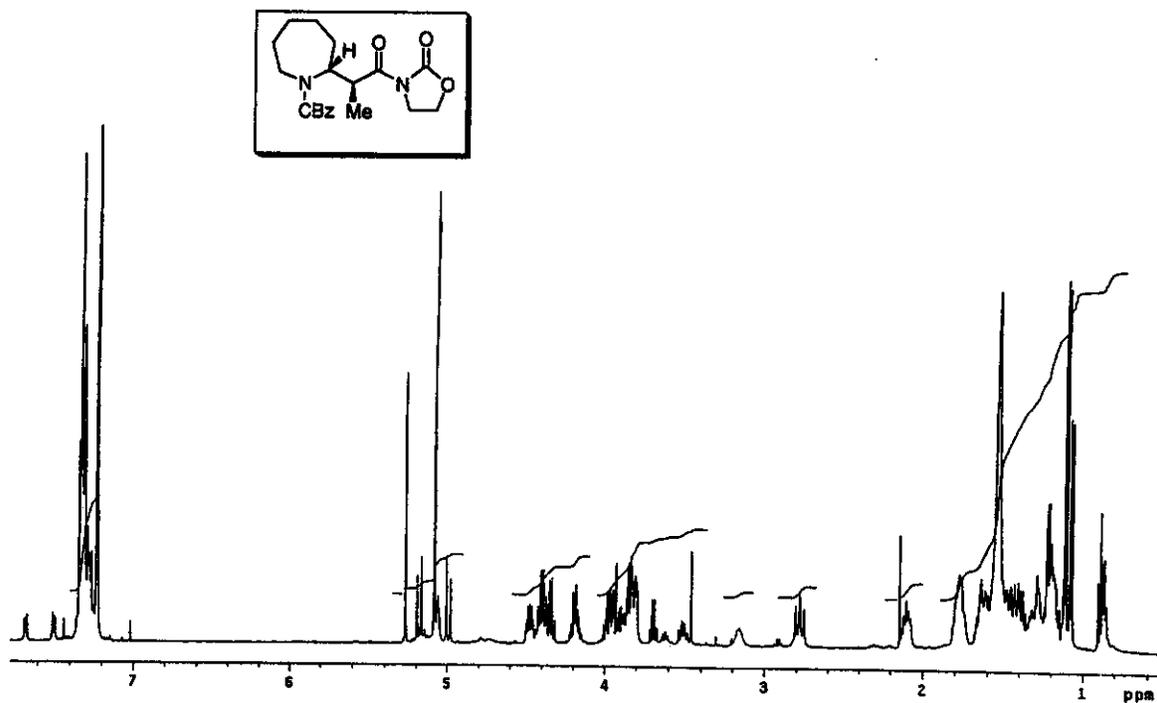
**ESPECTRO 46** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) de **109b** (minoritário)



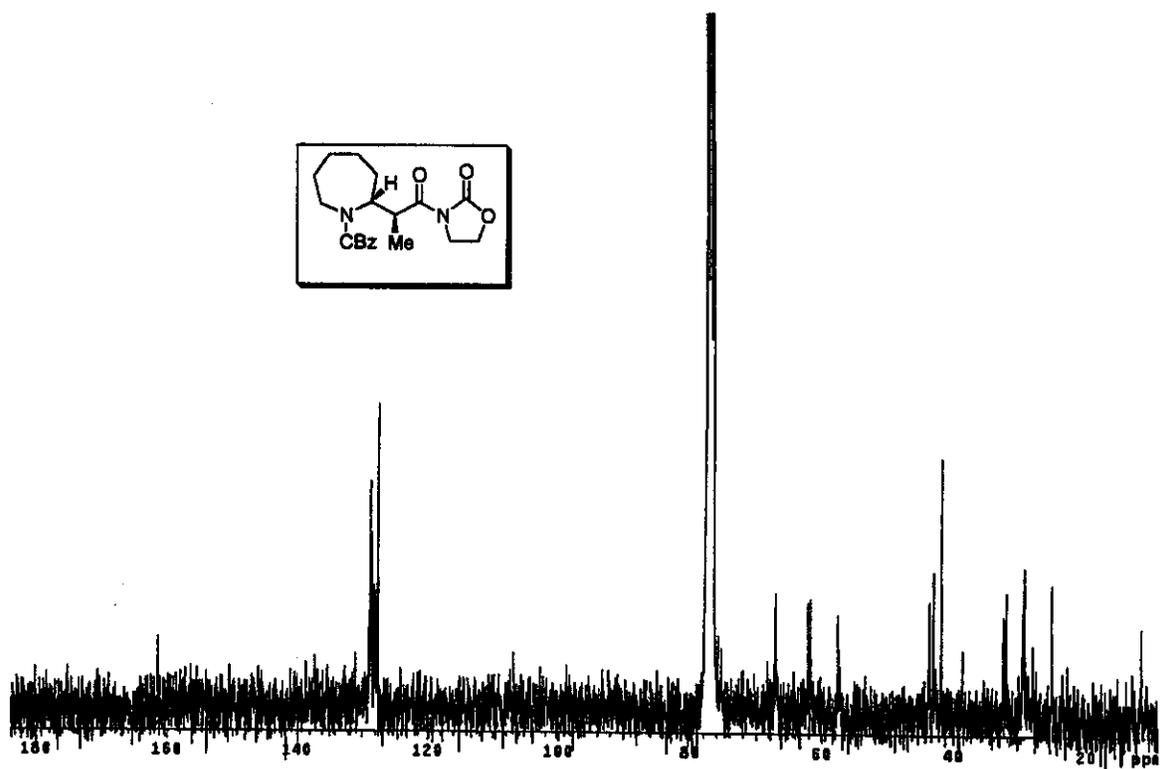
**ESPECTRO 47** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) de **110a** (majoritário)



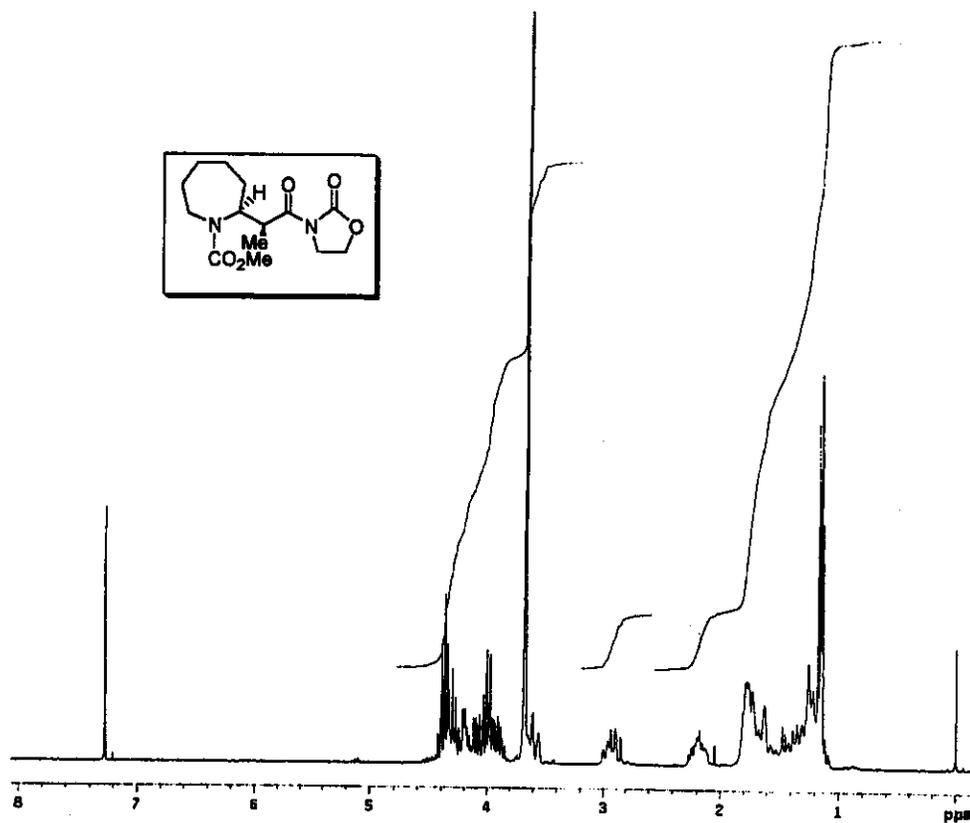
**ESPECTRO 48** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) de **110a** (majoritário)



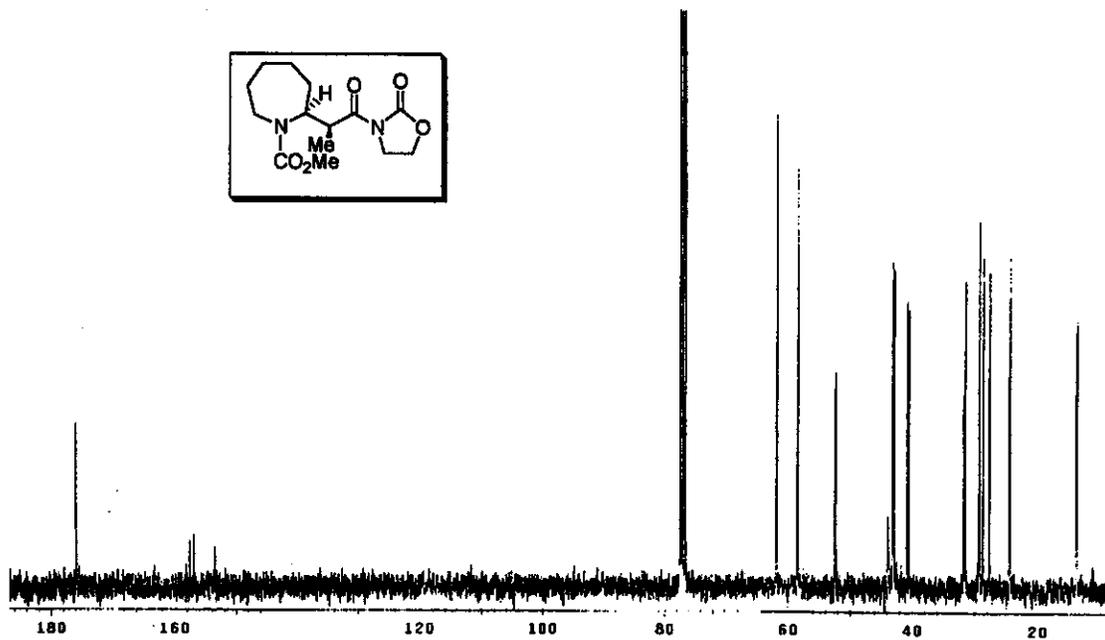
**ESPECTRO 49** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) de **110b** (minoritário)



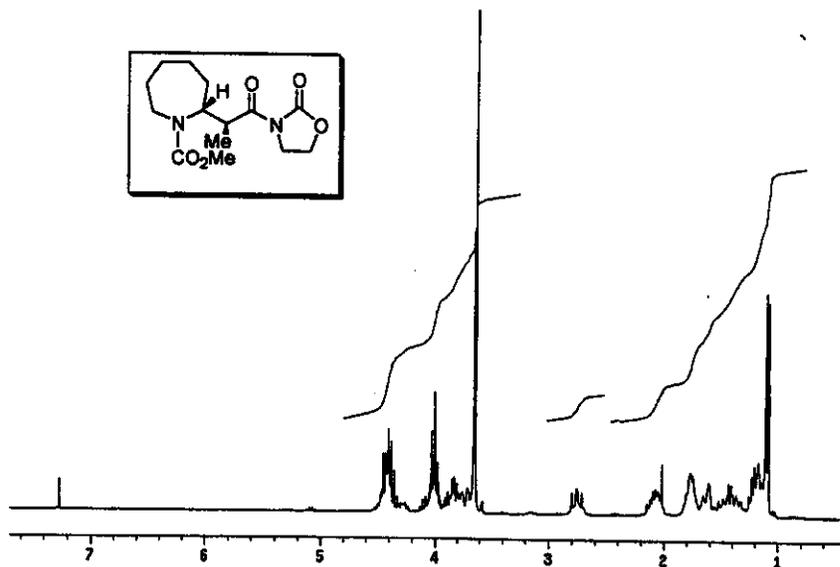
**ESPECTRO 50** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) de **110b** (minoritário)



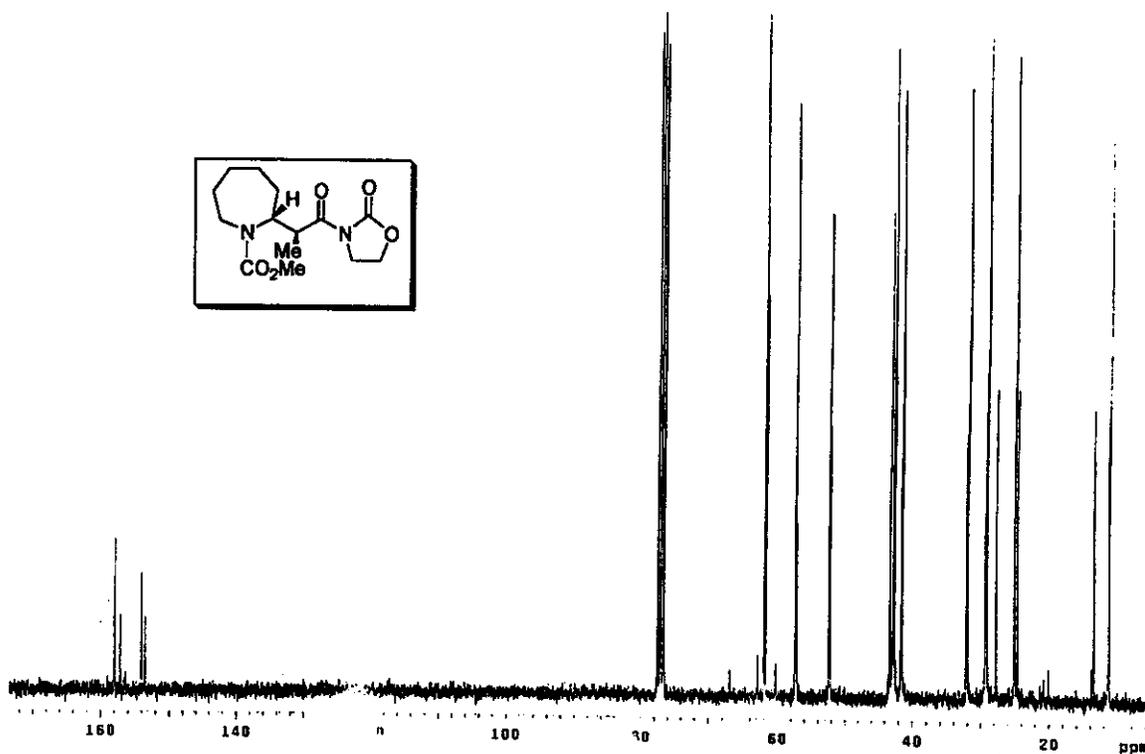
**ESPECTRO 51** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) de **111a** (majoritário)



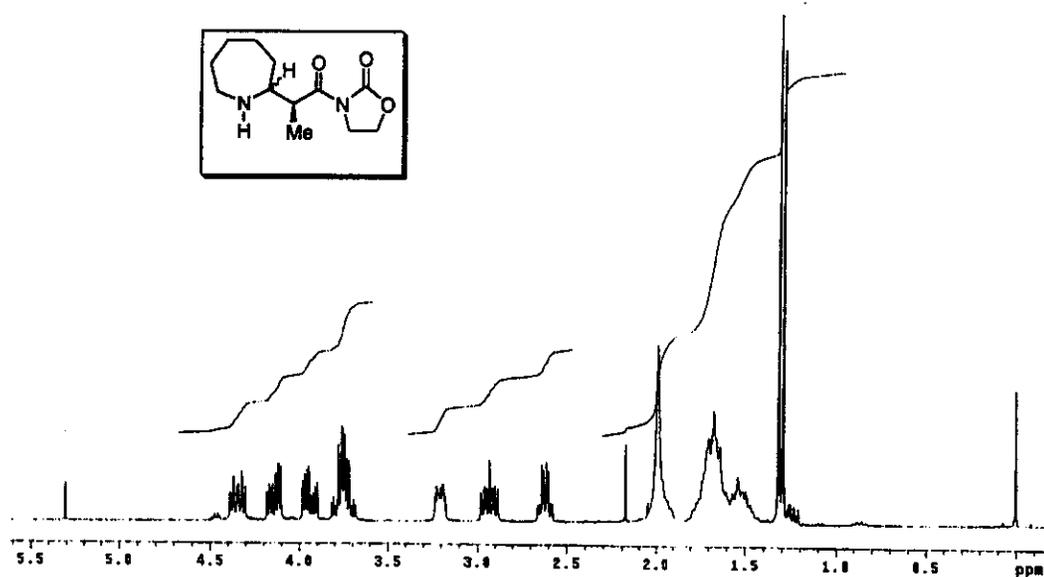
**ESPECTRO 52** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) de **111a** (majoritário)



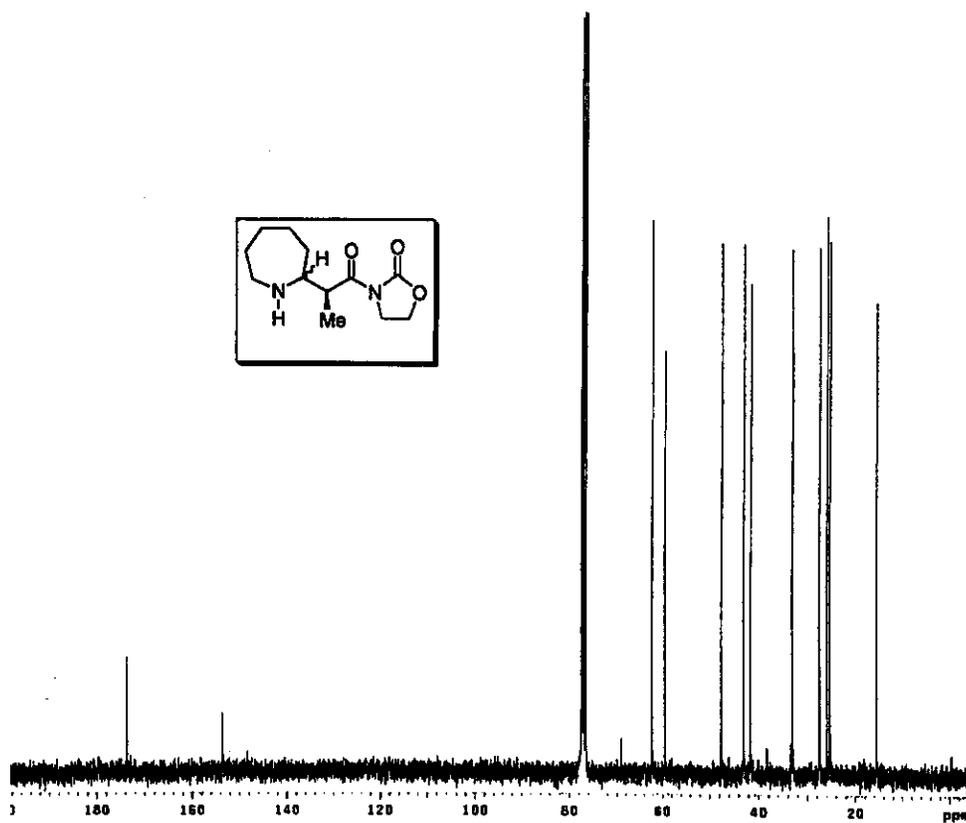
**ESPECTRO 53** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) de **111b** (minoritário)



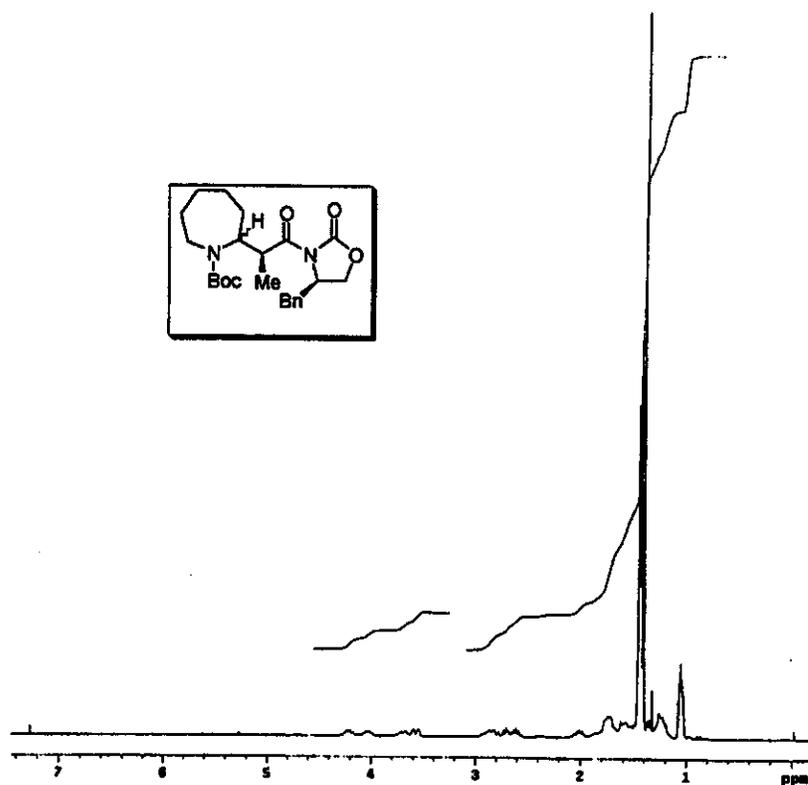
**ESPECTRO 54** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) de **111b** (minoritário)



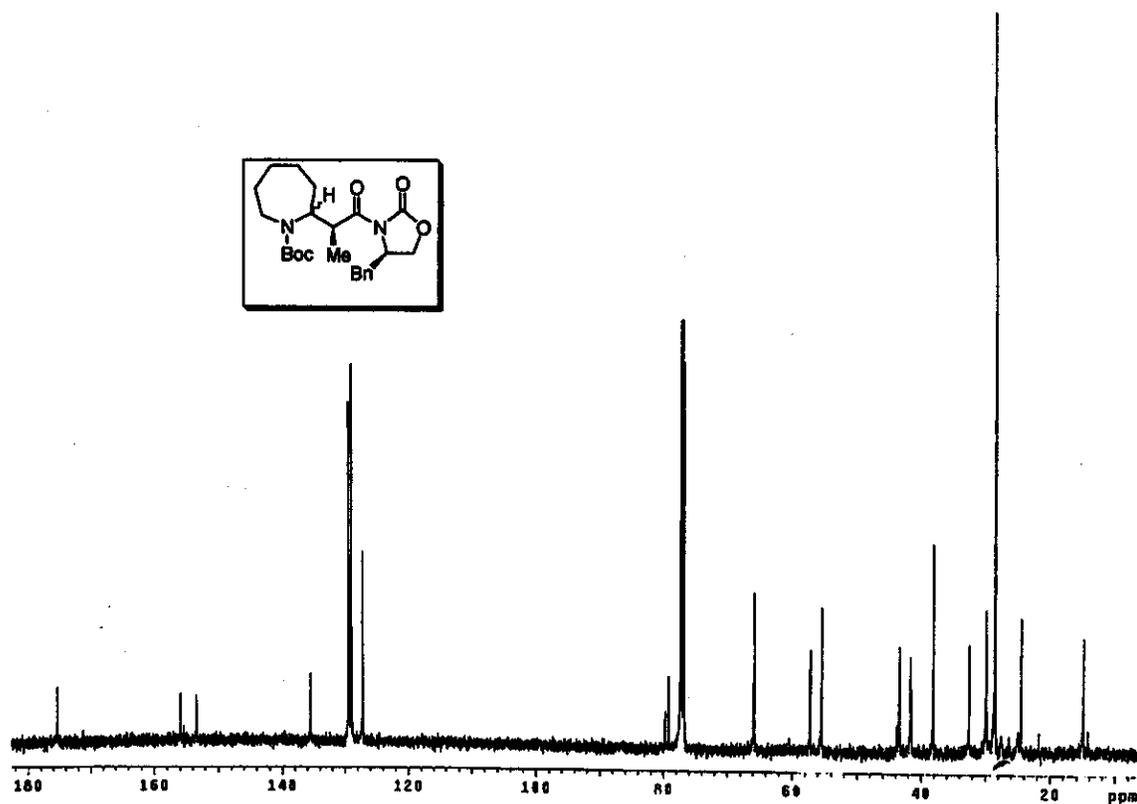
**ESPECTRO 55** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) de **112a/112b**



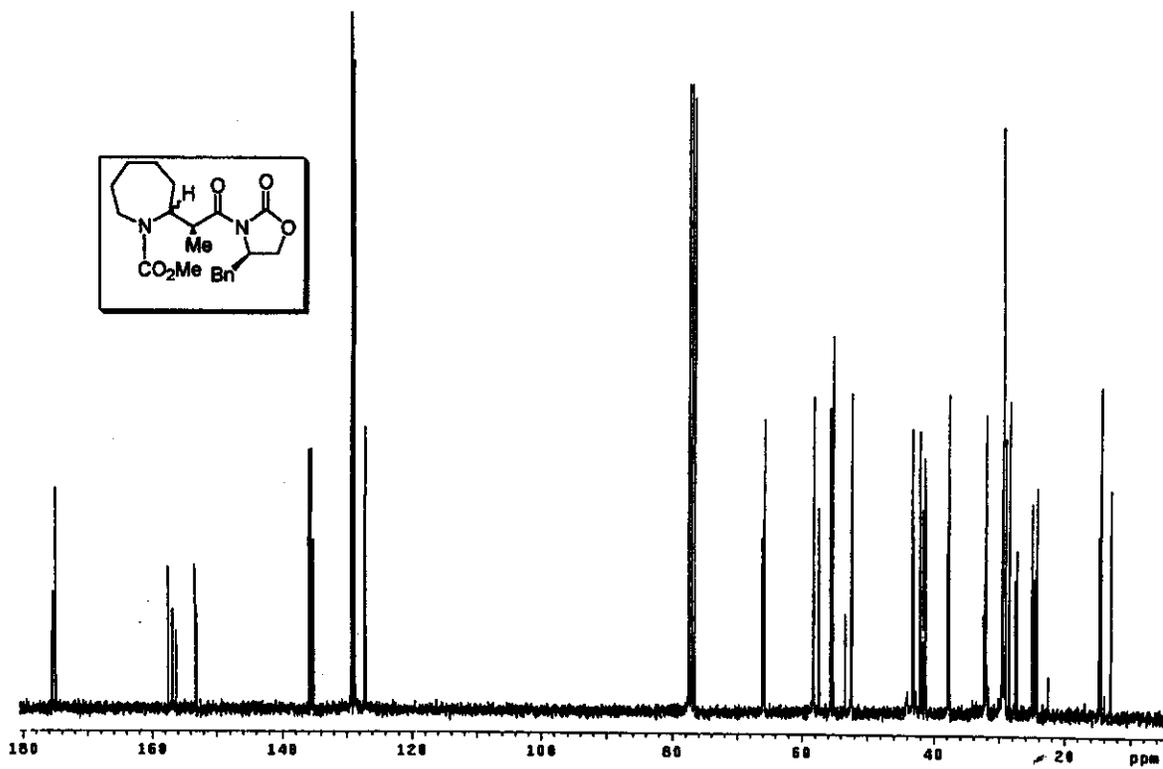
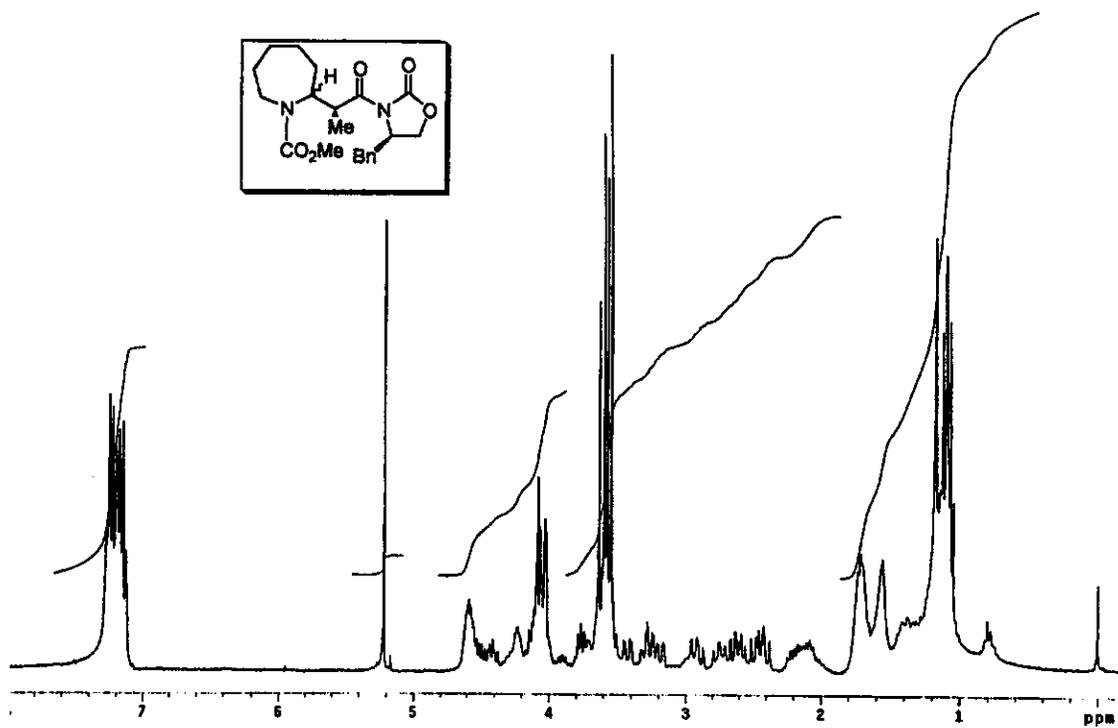
**ESPECTRO 56** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) de **112a/112b**

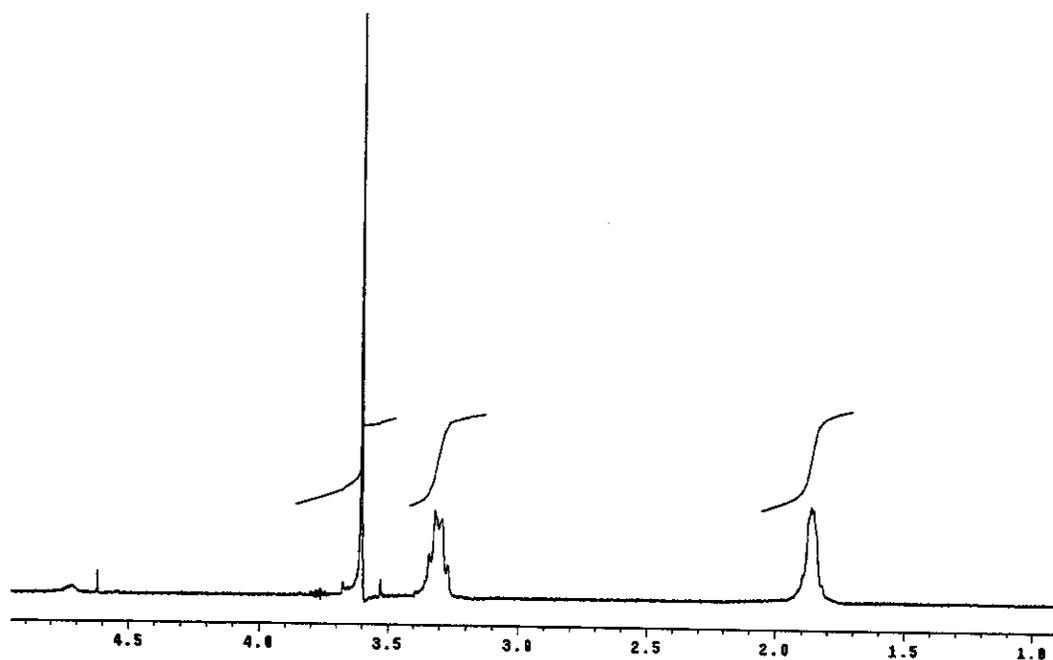


ESPECTRO 57 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) de 113a/113b

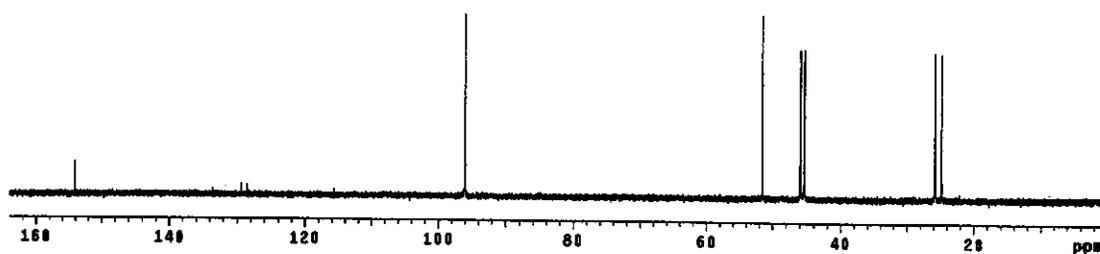


ESPECTRO 58 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) de 113a/113b

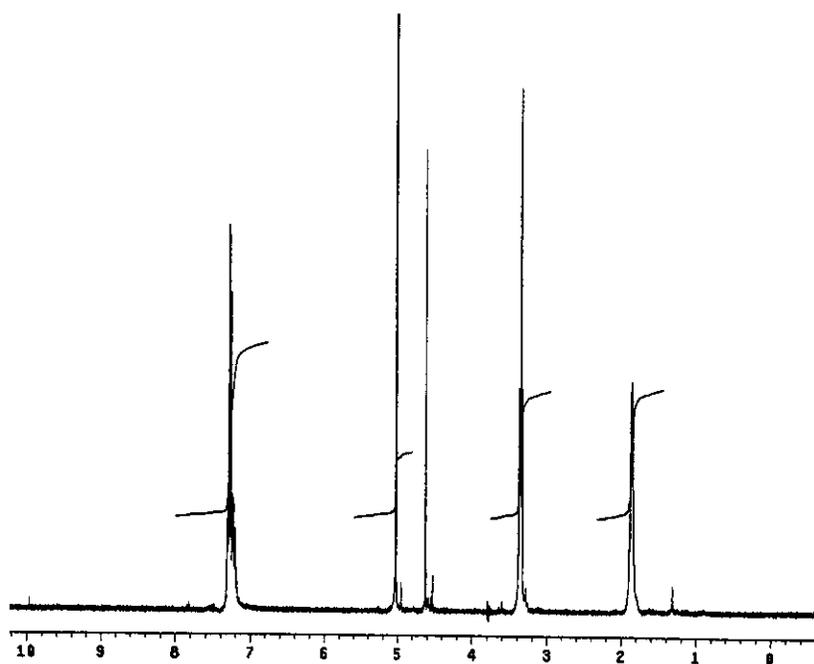




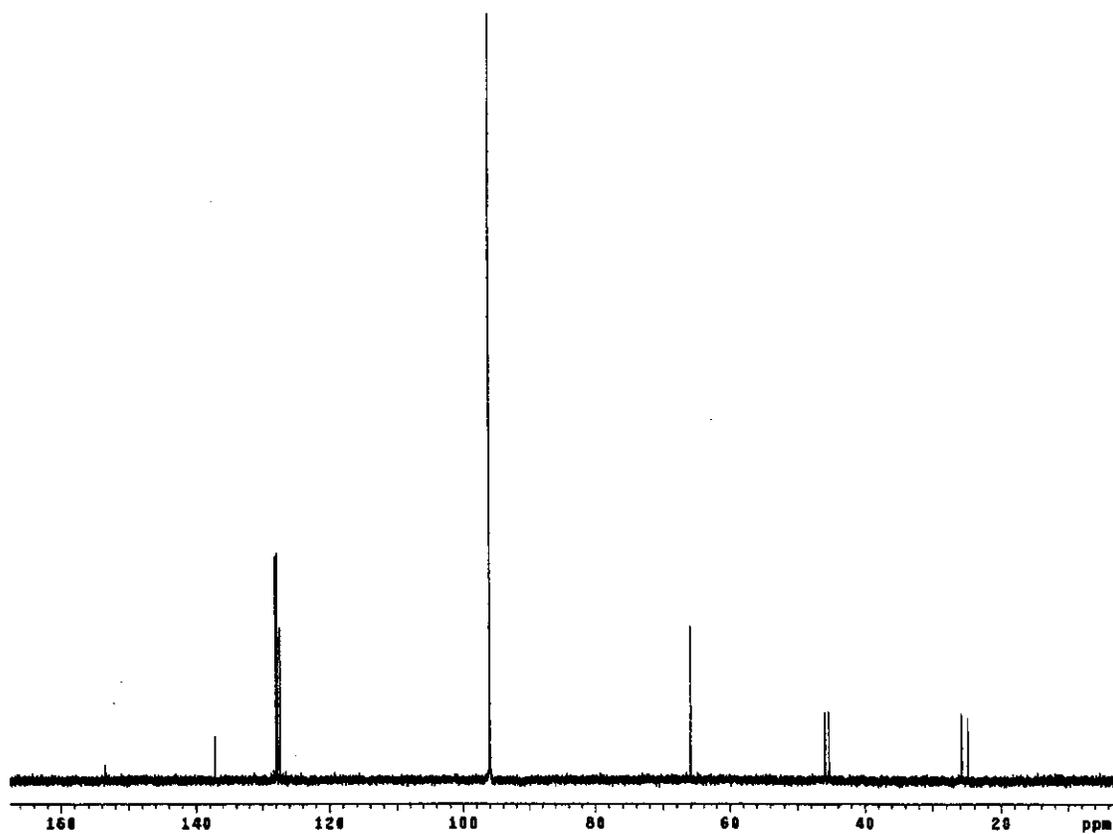
**ESPECTRO 61** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 300 MHz) de **139a**



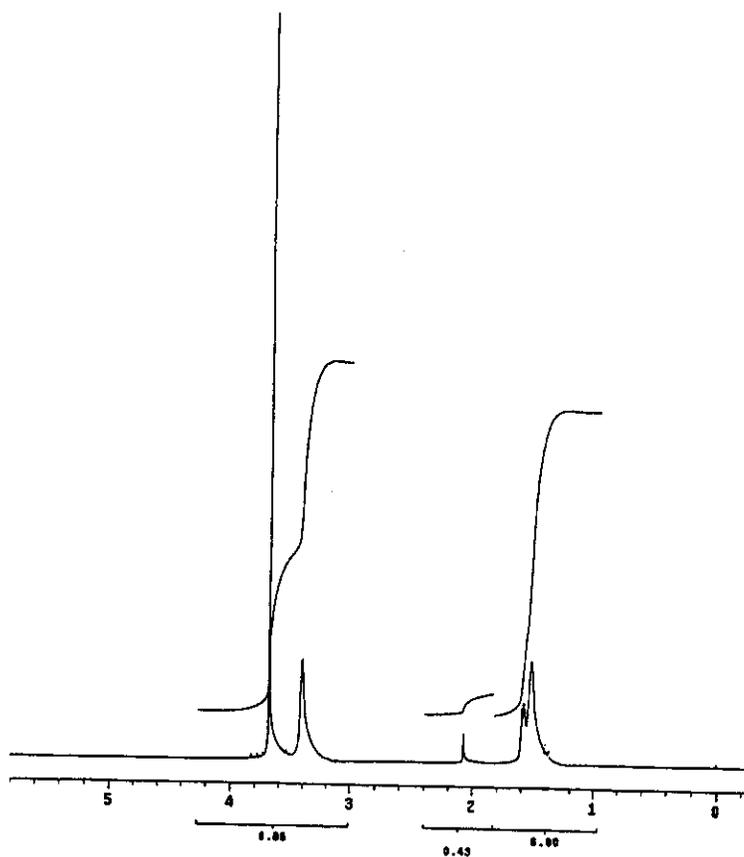
**ESPECTRO 62** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CCl}_4$ , 125 MHz) de **139a**



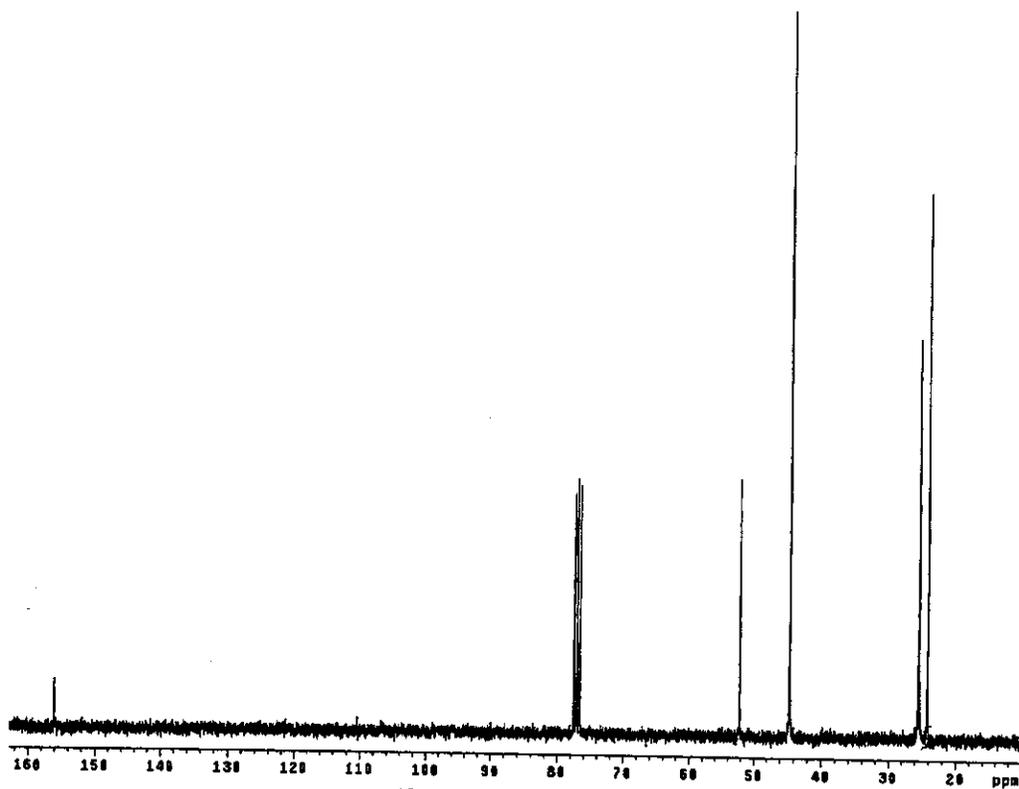
**ESPECTRO 63** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 300 MHz) de **139b**



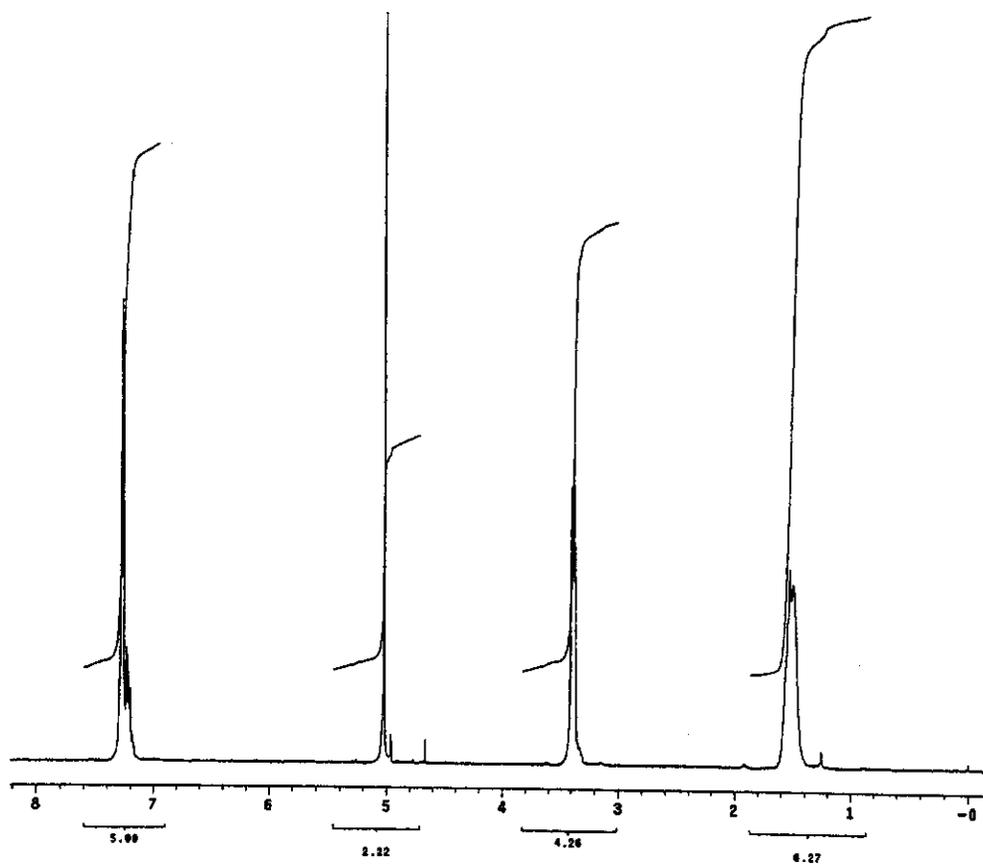
**ESPECTRO 64** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CCl}_4$ , 125 MHz) de **139b**



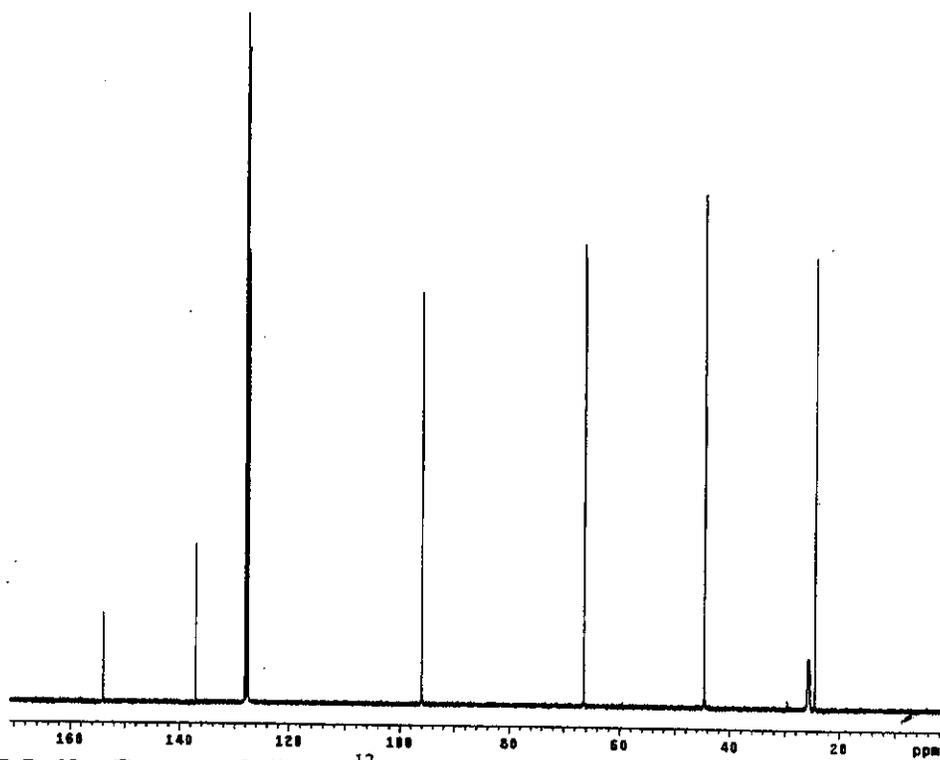
**ESPECTRO 65** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de **140a**



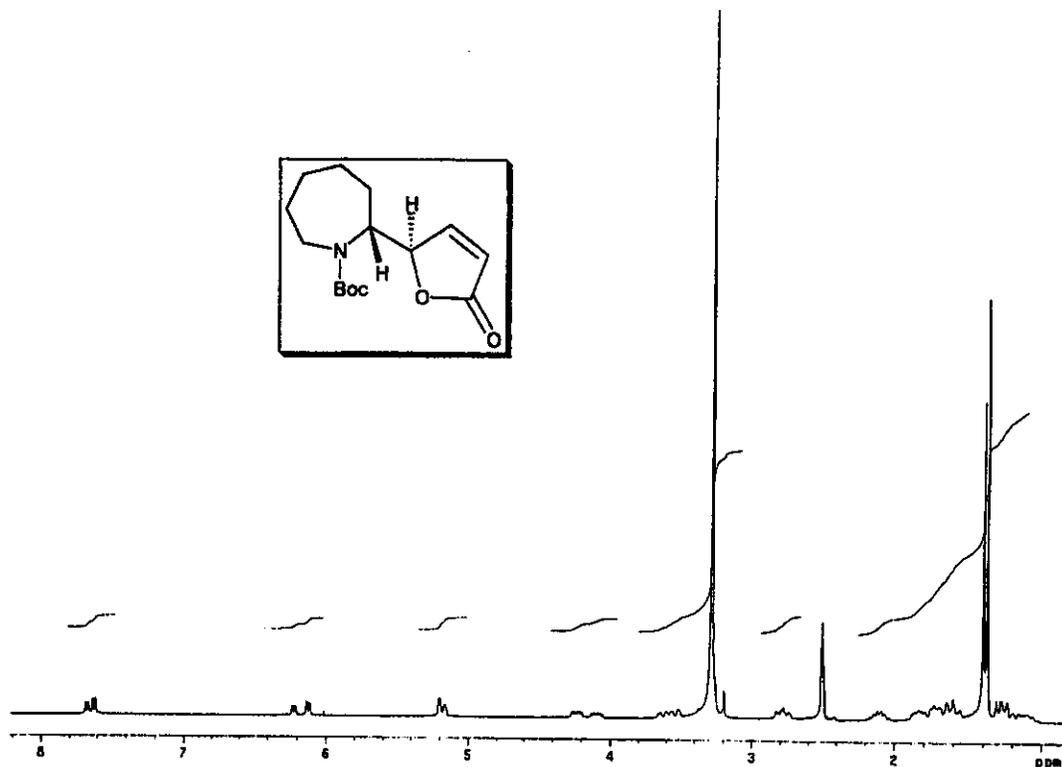
**ESPECTRO 66** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) de **140a**



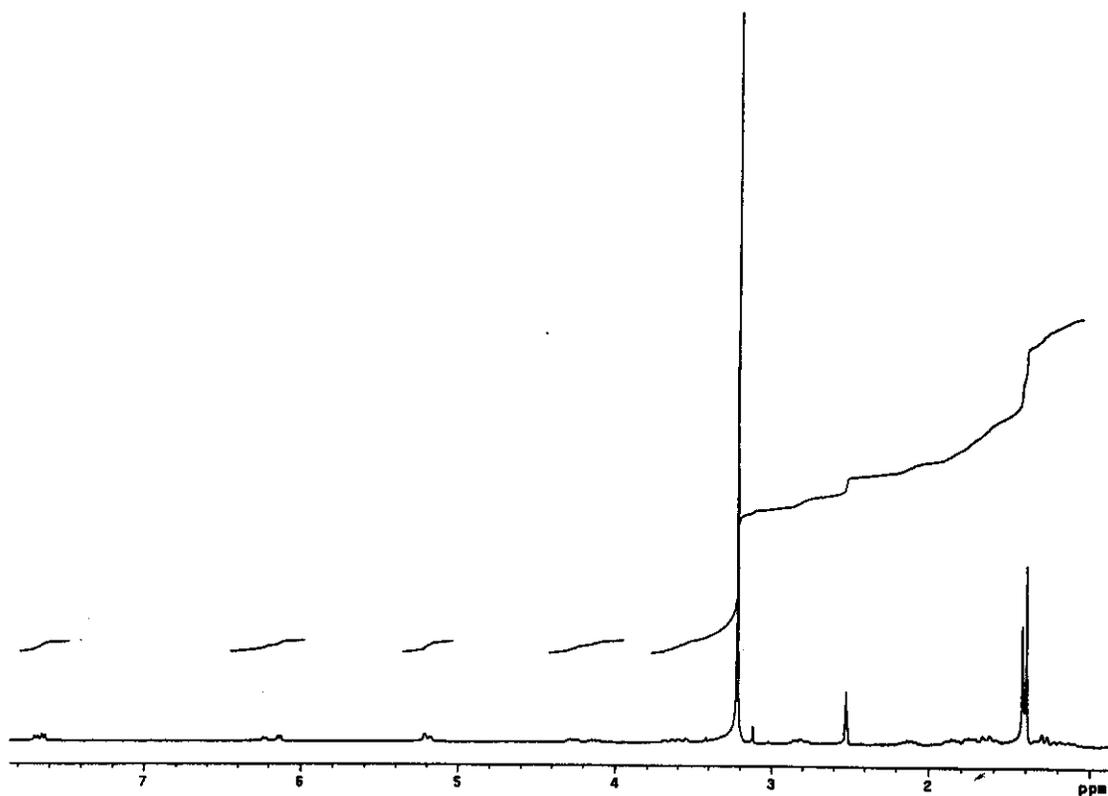
**ESPECTRO 67** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 300 MHz) de **140b**



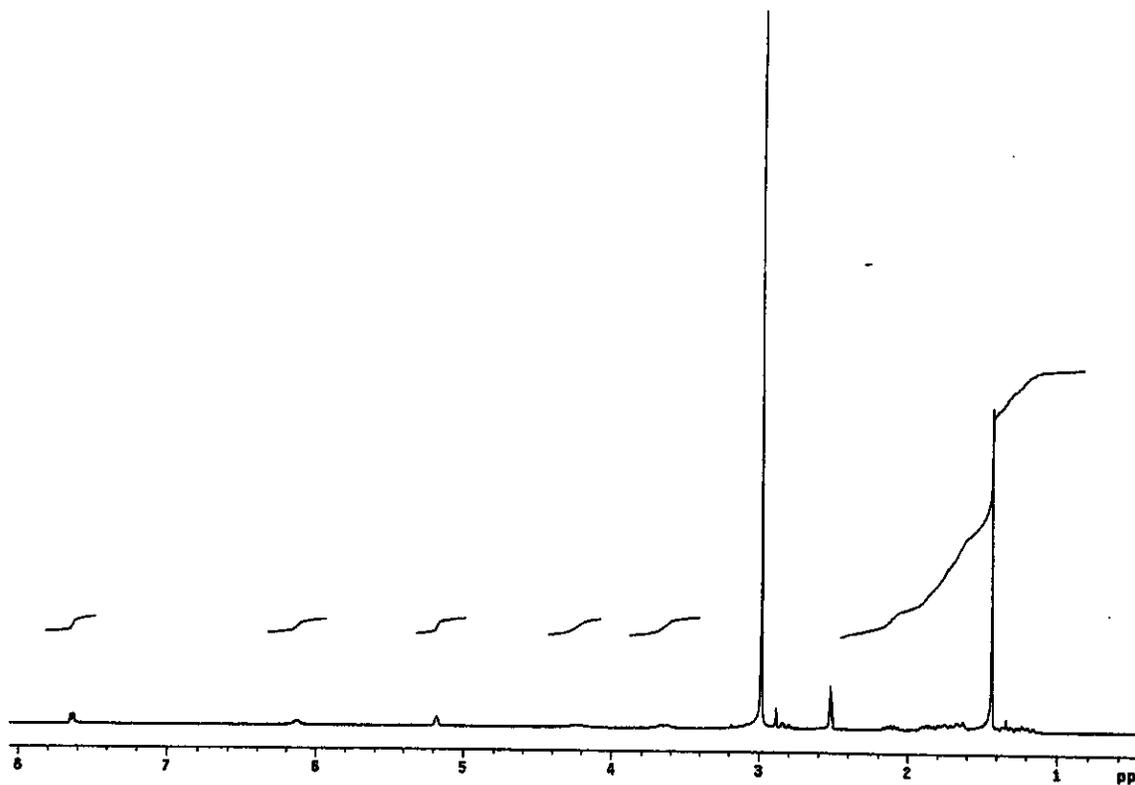
**ESPECTRO 68** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 125 MHz) de **140b**



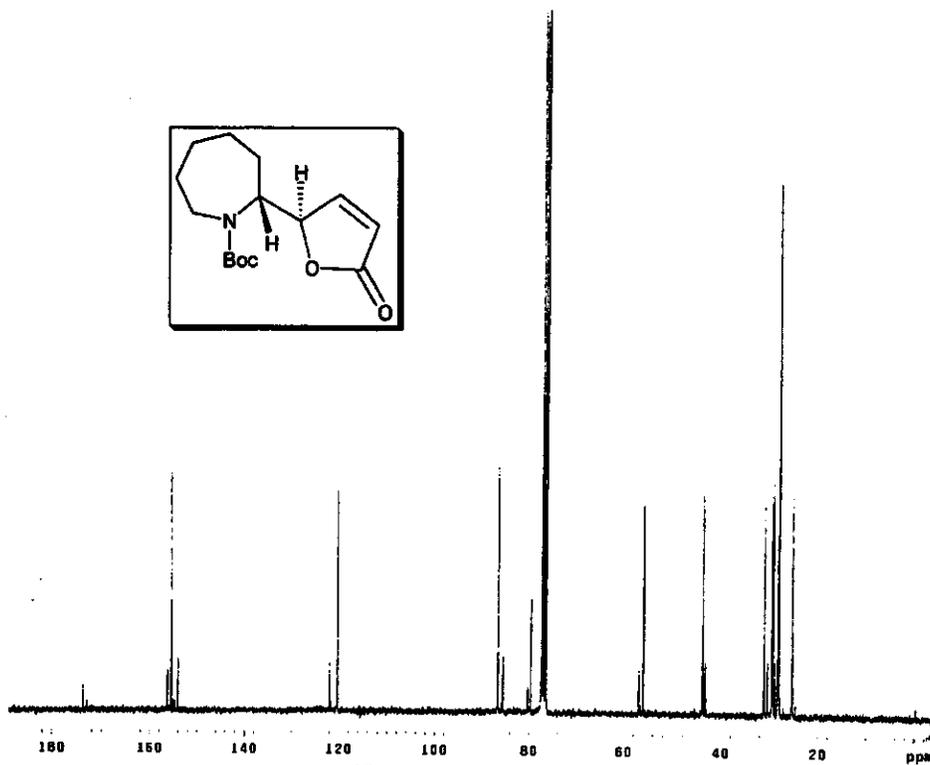
ESPECTRO 69 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz,  $30^\circ\text{C}$ ) de **141a** (majoritário)



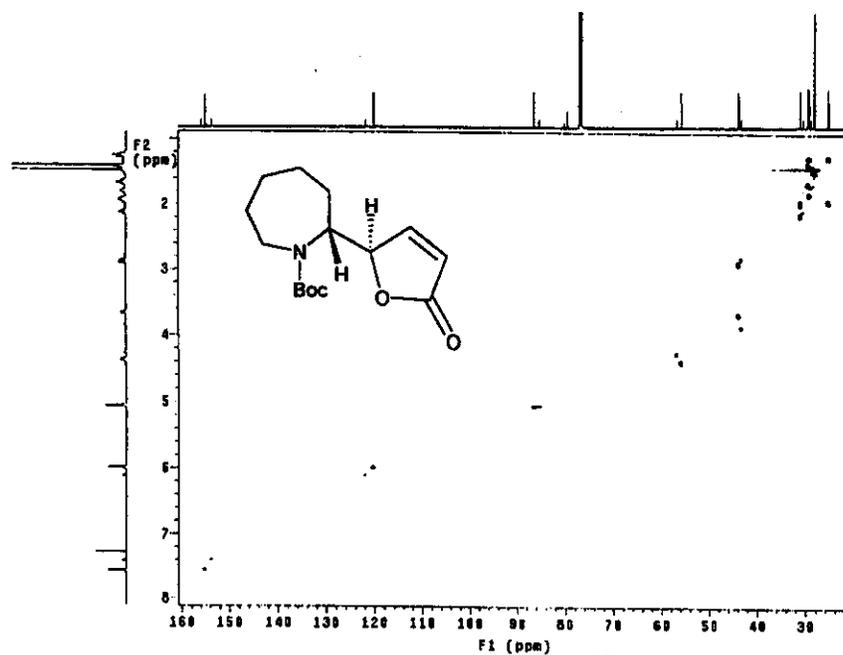
ESPECTRO 70 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 300 MHz,  $50^\circ\text{C}$ ) de **141a** (majoritário)



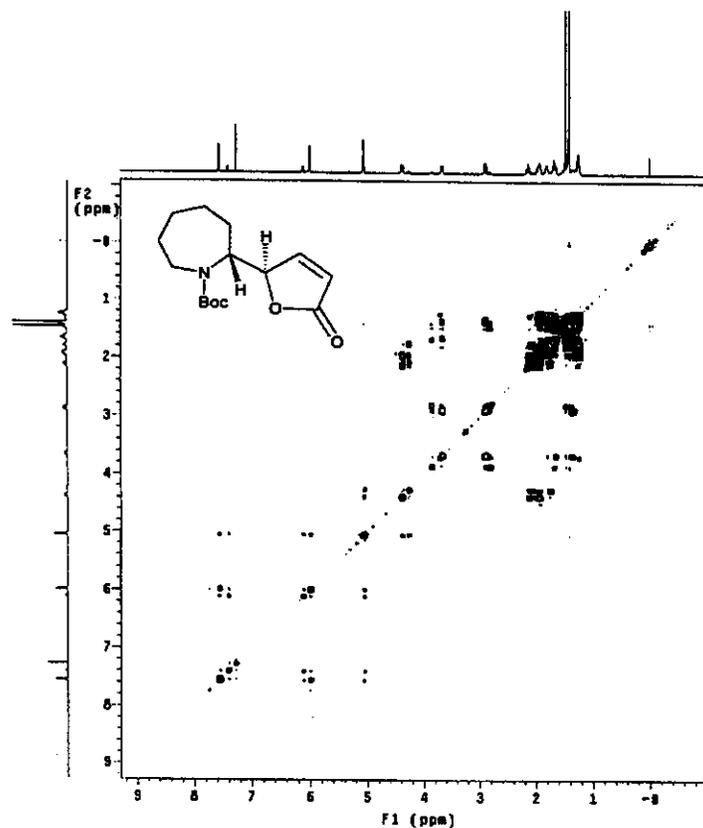
ESPECTRO 71 – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz, 100°C) de **141a** (majoritário)



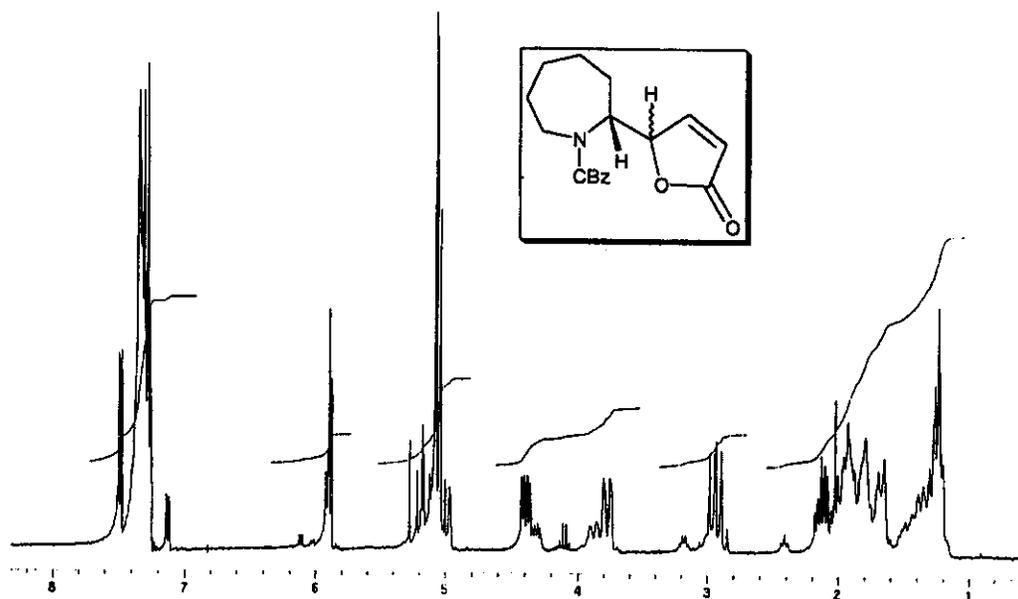
ESPECTRO 72 – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) de **141a** (majoritário)



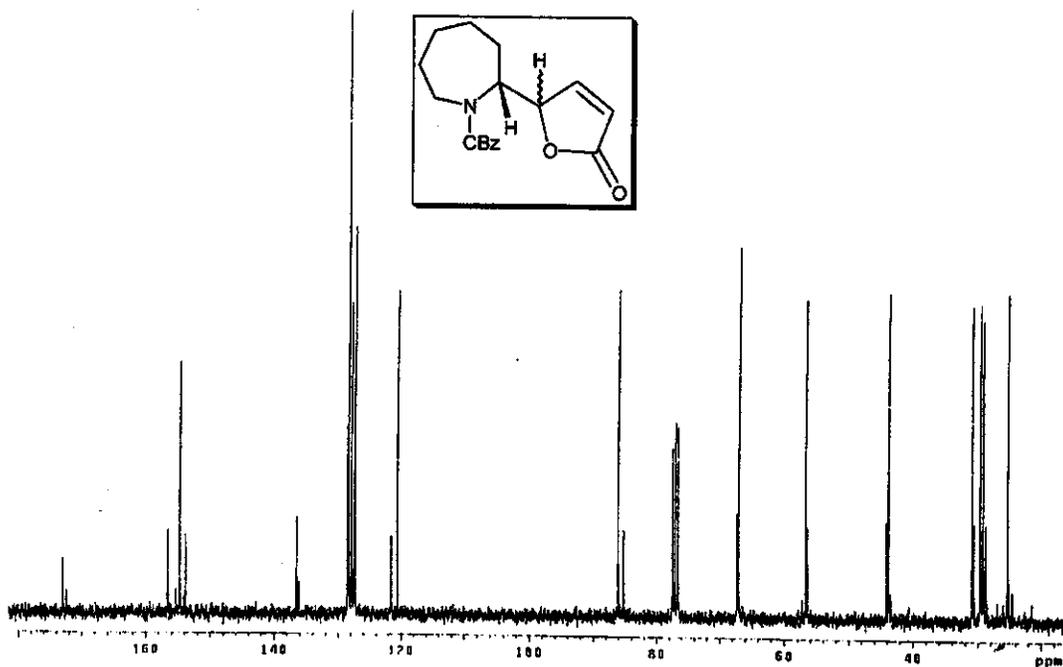
ESPECTRO 73 – Correlação Heteronuclear (HSQC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $^1\text{H}$ -500 MHz,  $^{13}\text{C}$ -75 MHz) de 141a (majoritário)



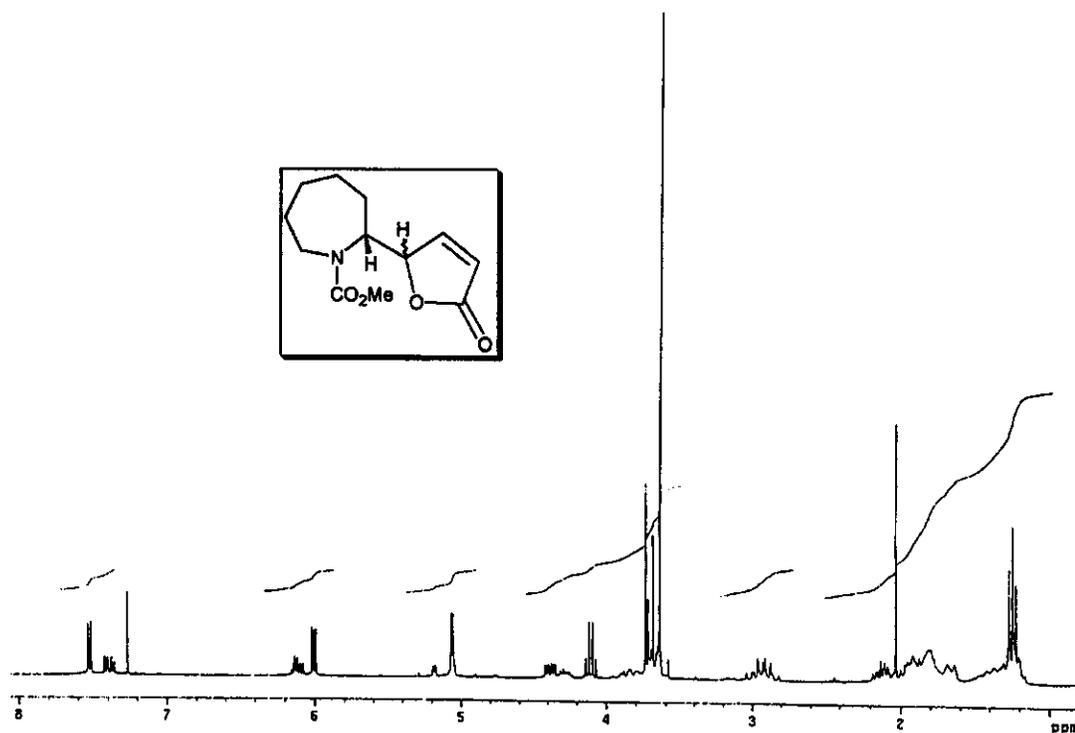
ESPECTRO 74 – Correlação Homonuclear (Cosy  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de 141a (majoritário)



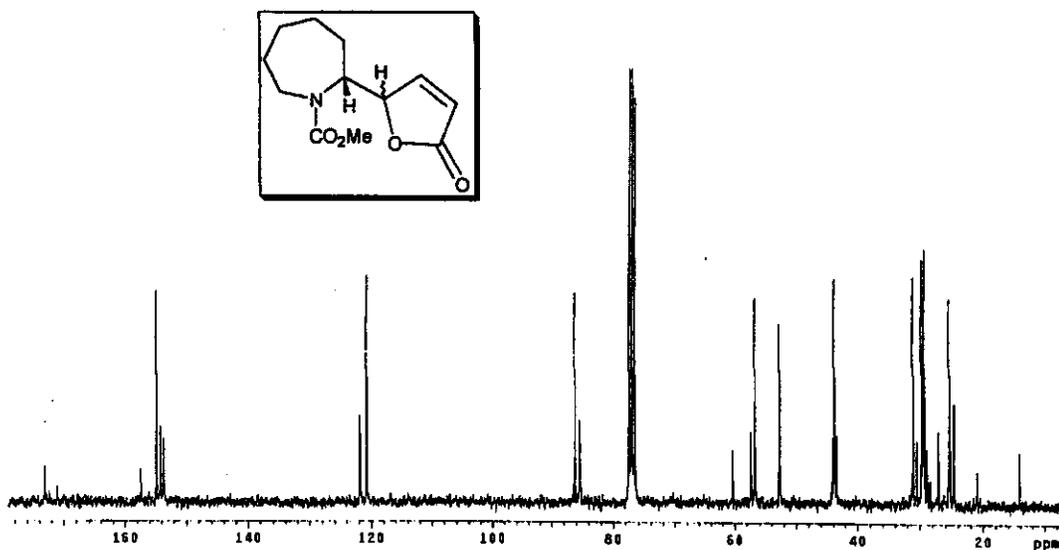
**ESPECTRO 75** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) de **142a/142b**



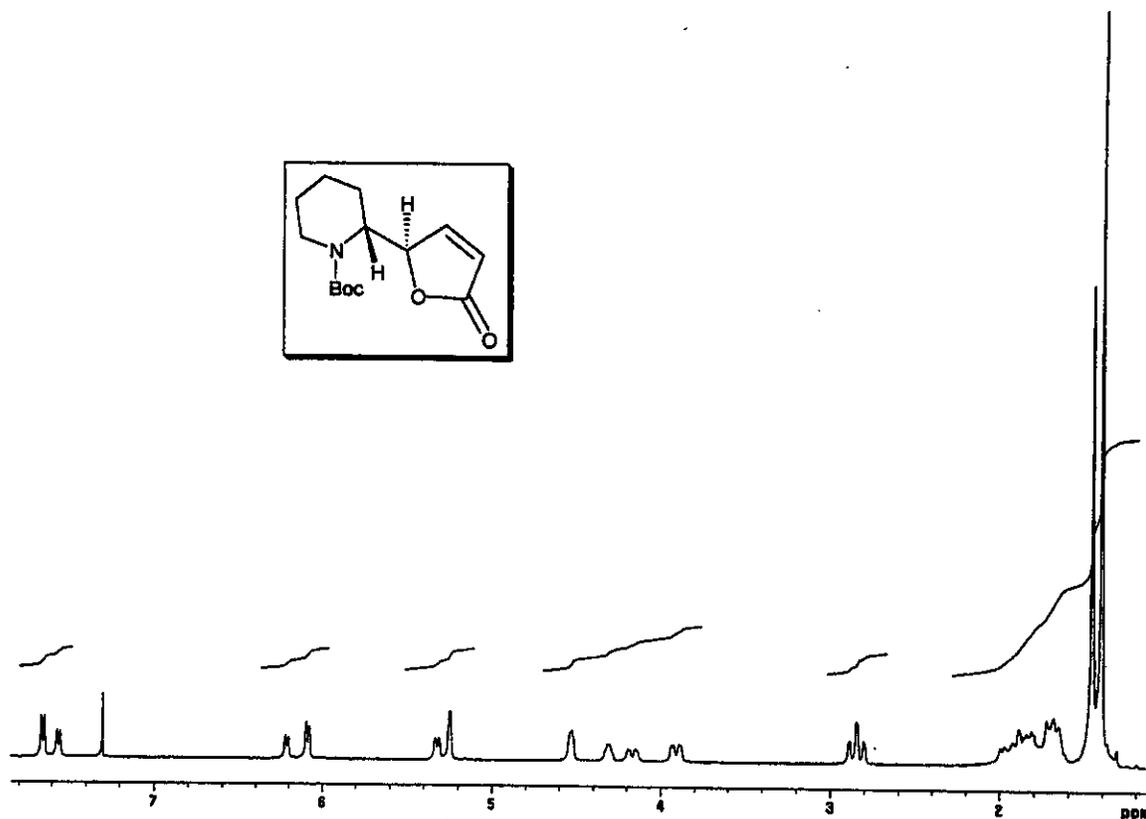
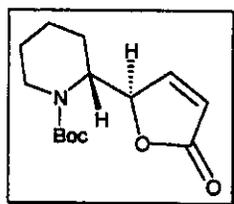
**ESPECTRO 76** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) de **142a/142b**



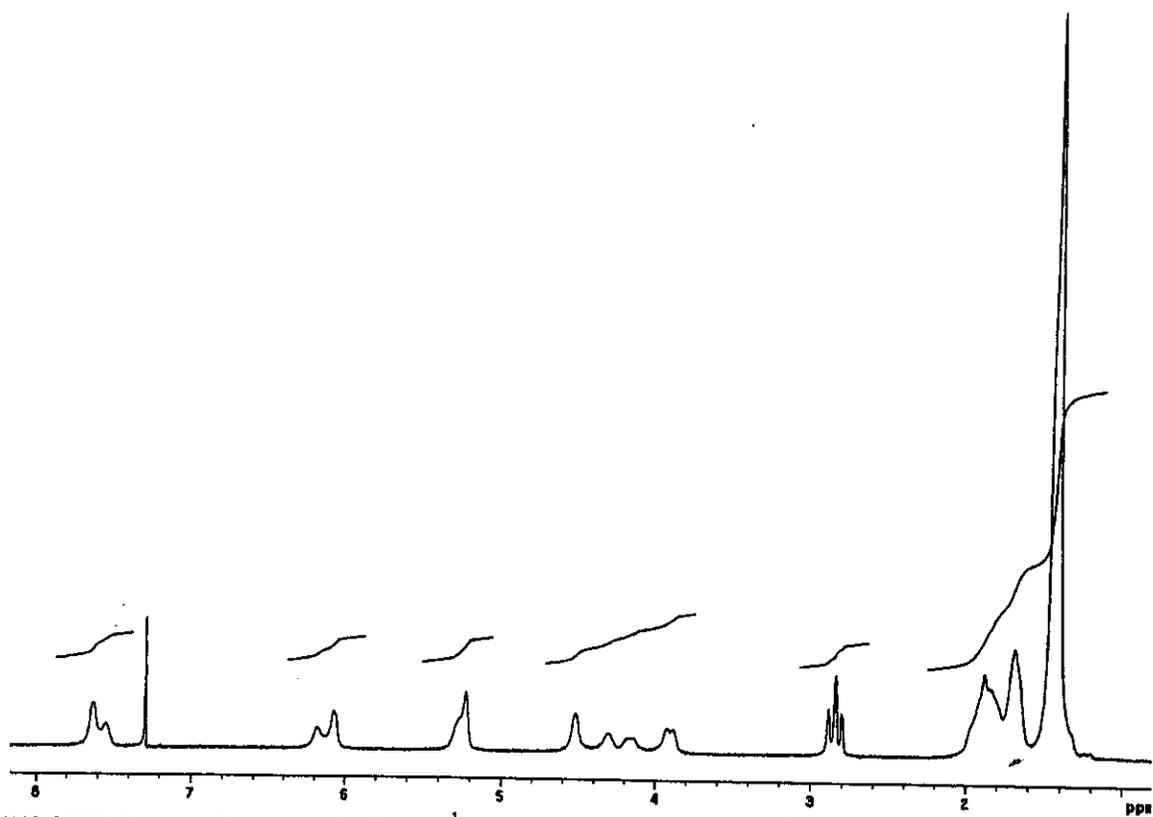
**ESPECTRO 77** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) de **143a/143b**



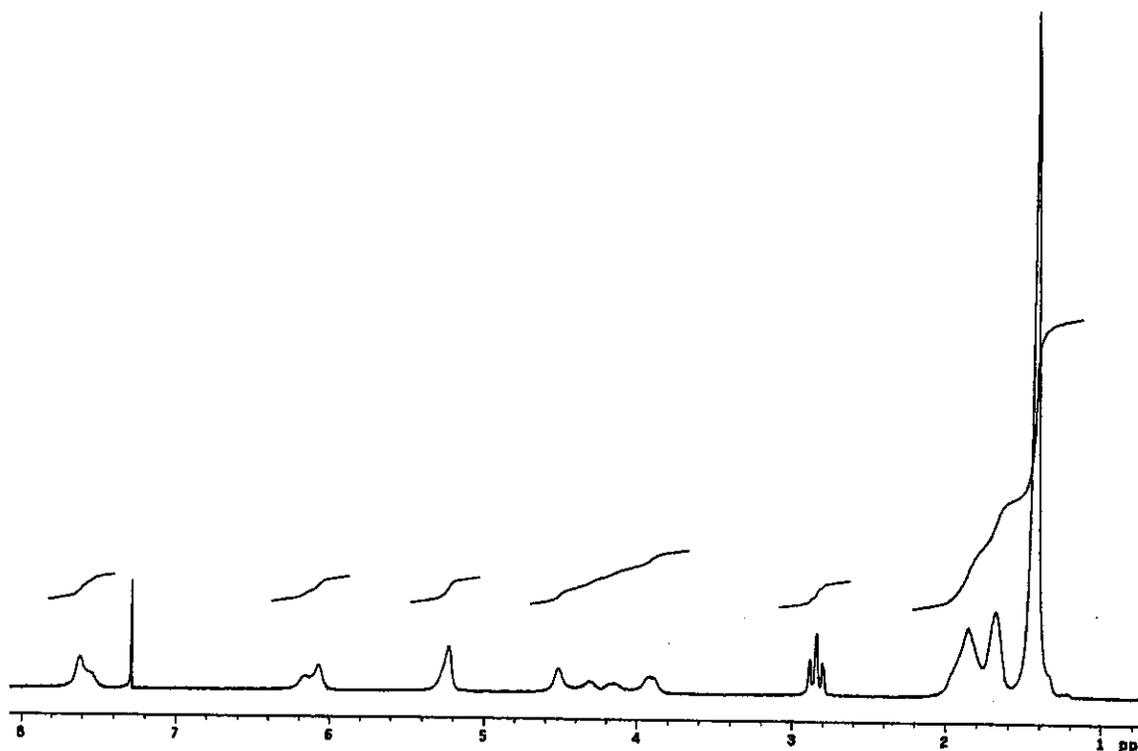
**ESPECTRO 78** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) de **143a/143b**



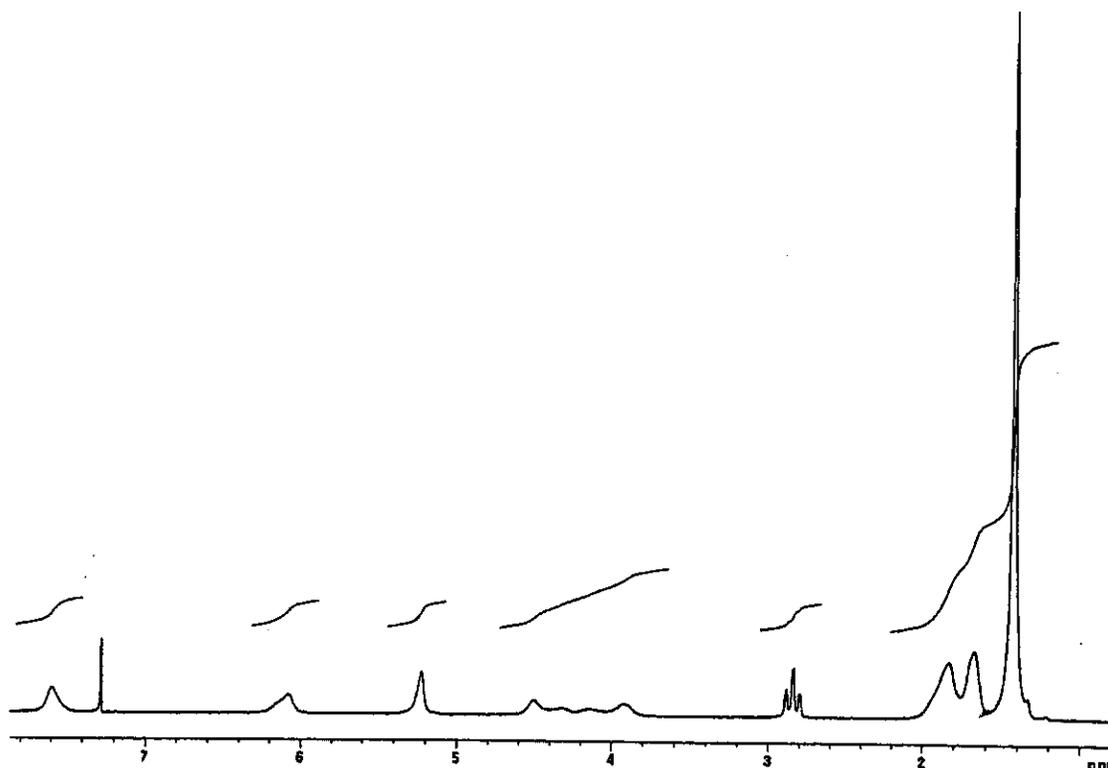
ESPECTRO 79 – Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, -40°C) de 144a (majoritário)



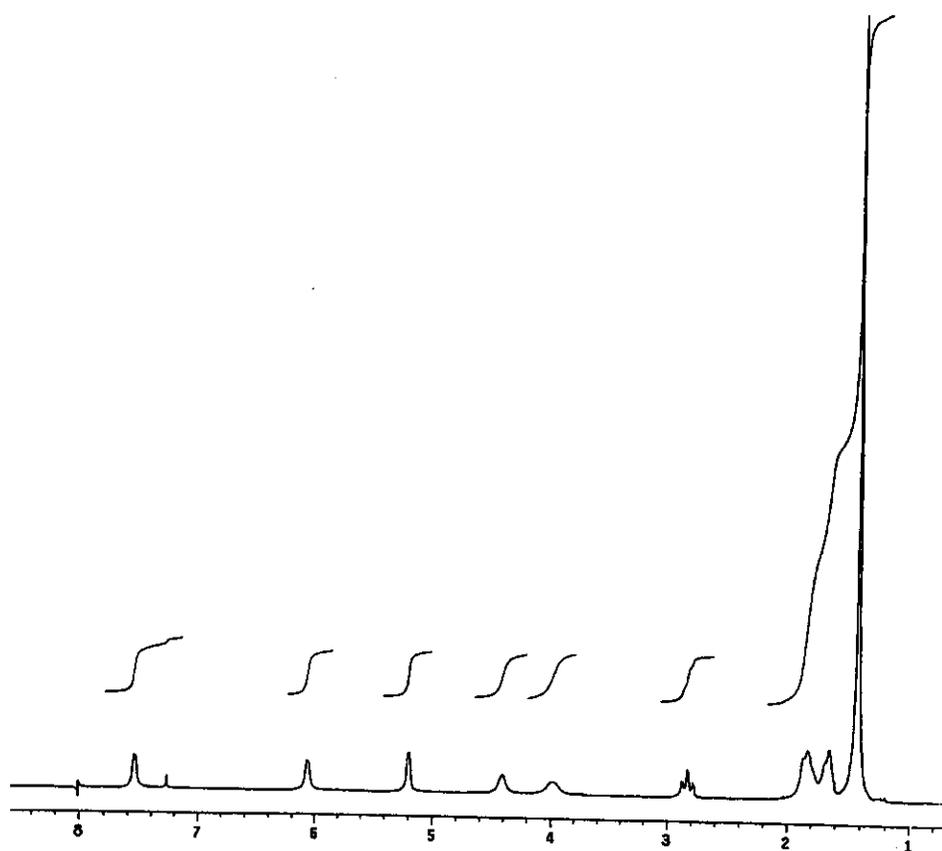
ESPECTRO 80 – Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, -15°C) de 144a (majoritário)



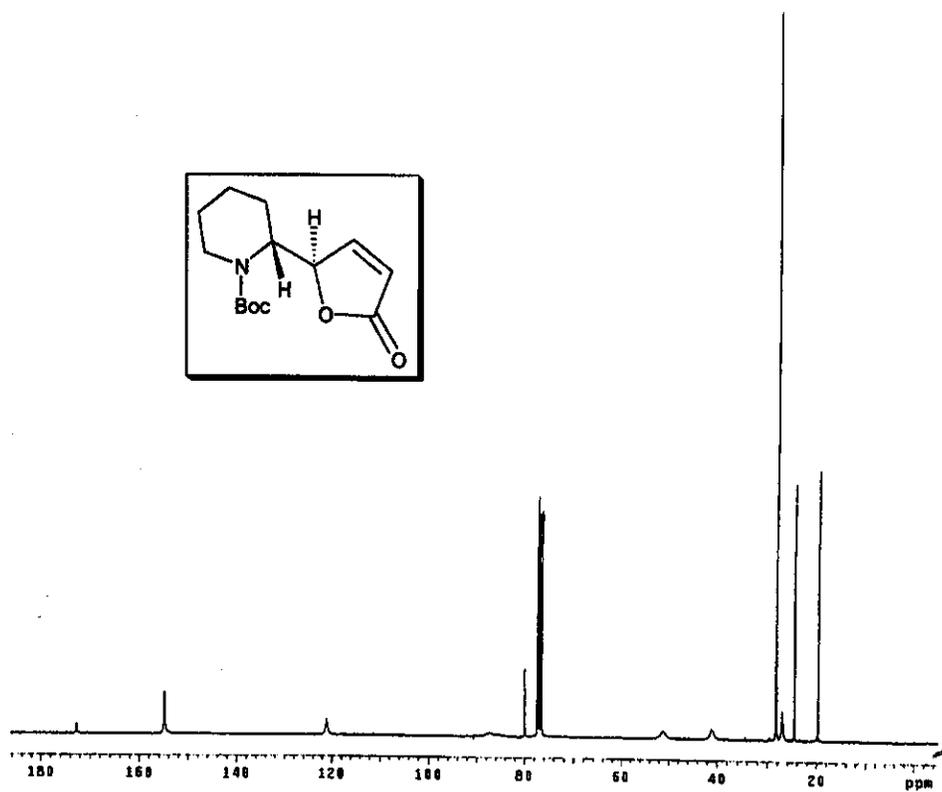
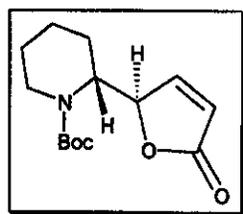
**ESPECTRO 81** – Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, -10°C) de **144a** (majoritário)



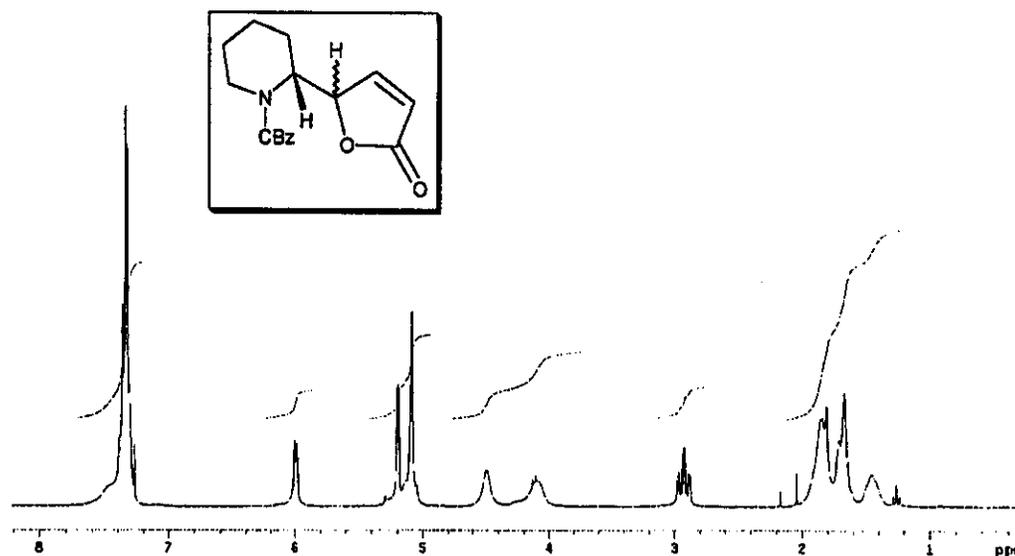
**ESPECTRO 82** – Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, -5°C) de **144a** (majoritário)



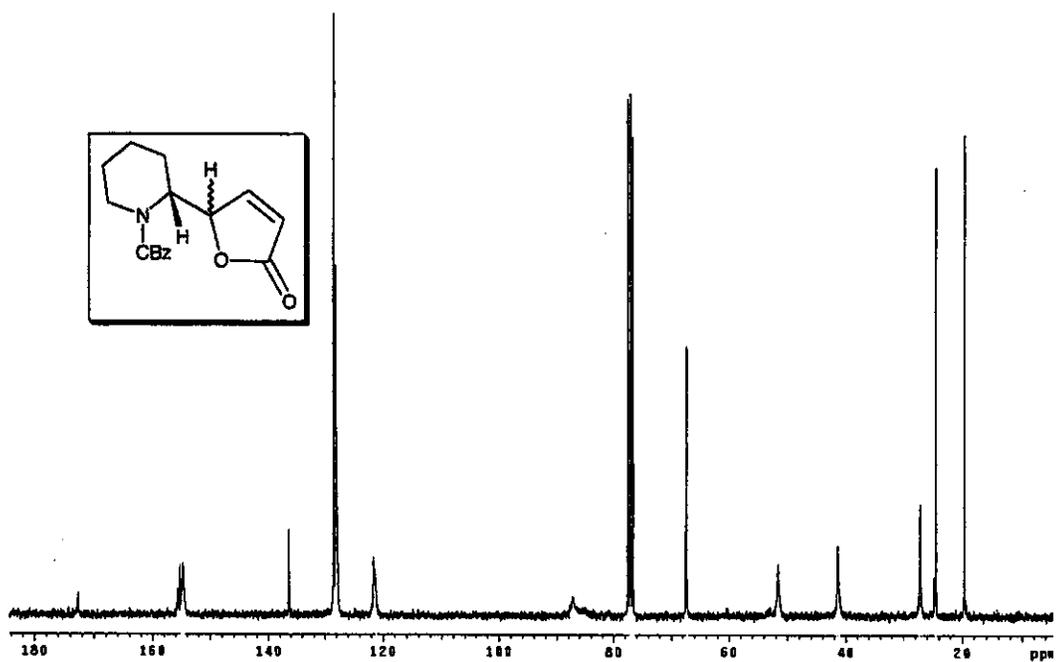
**ESPECTRO 83** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, 20°C) de **144a** (majoritário)



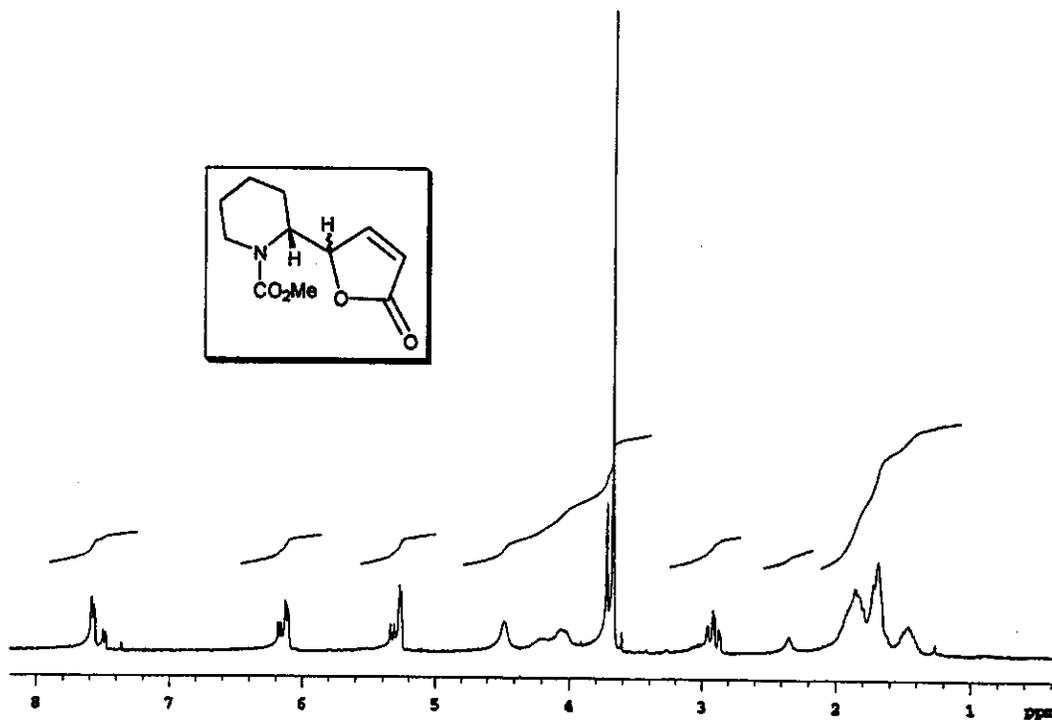
**ESPECTRO 84** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) de **144a** (majoritário)



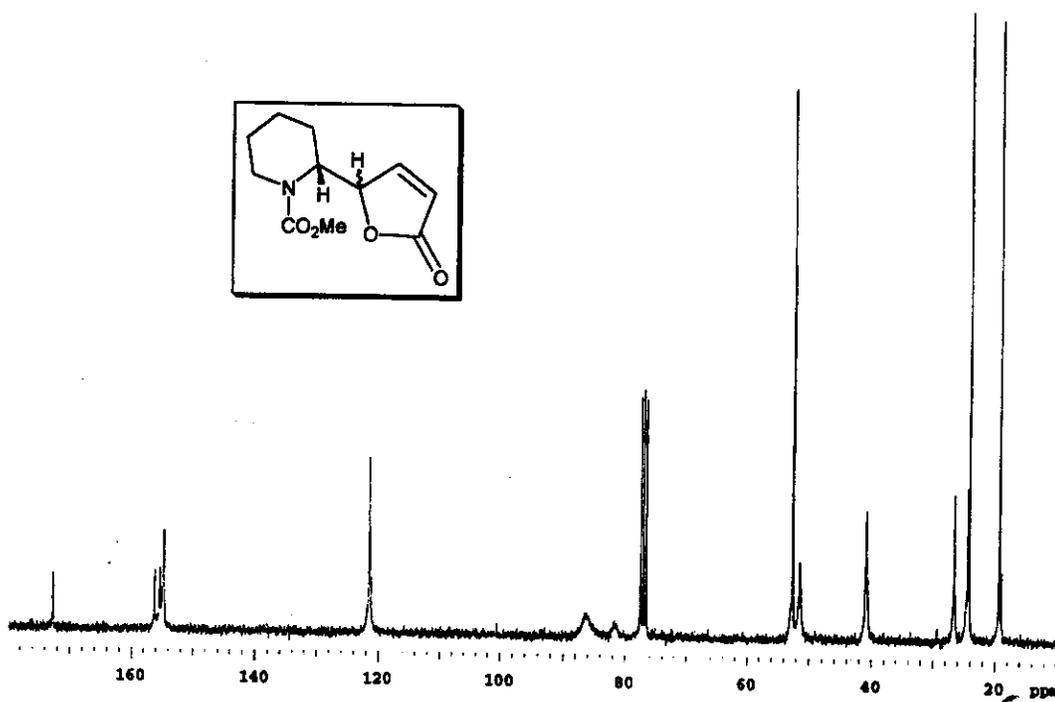
**ESPECTRO 85** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) de **145a/145b**



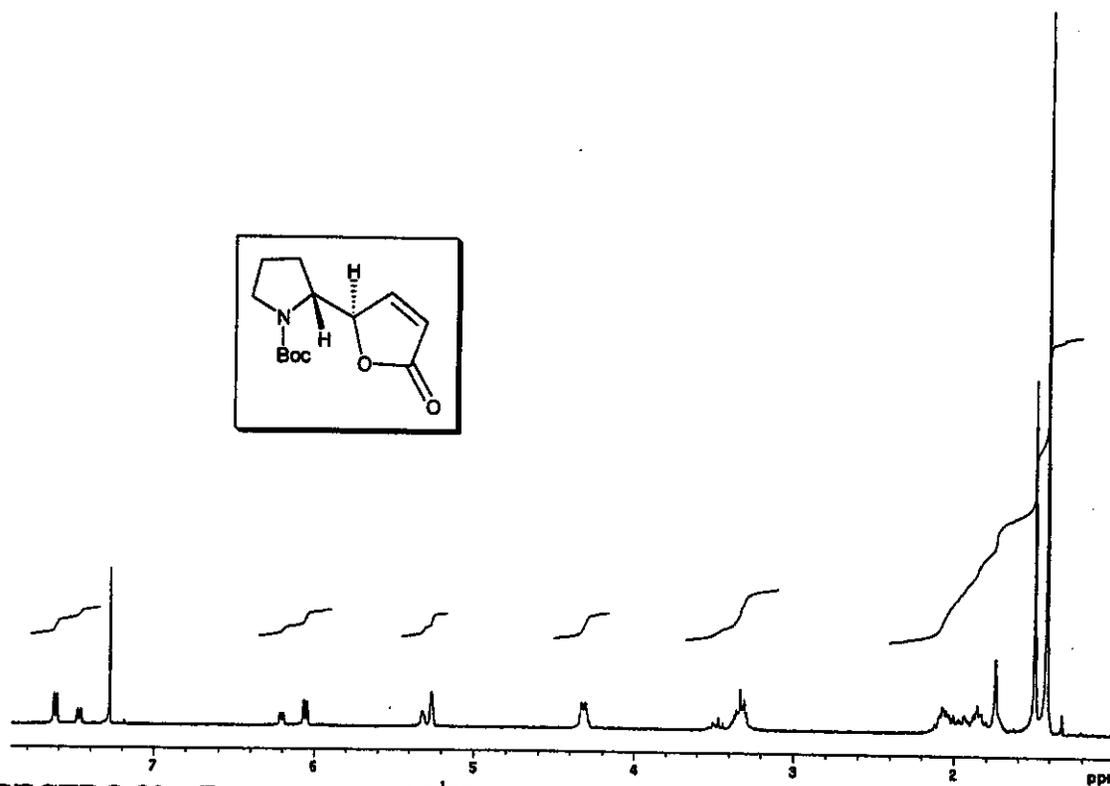
**ESPECTRO 86** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) de **145a/145b**



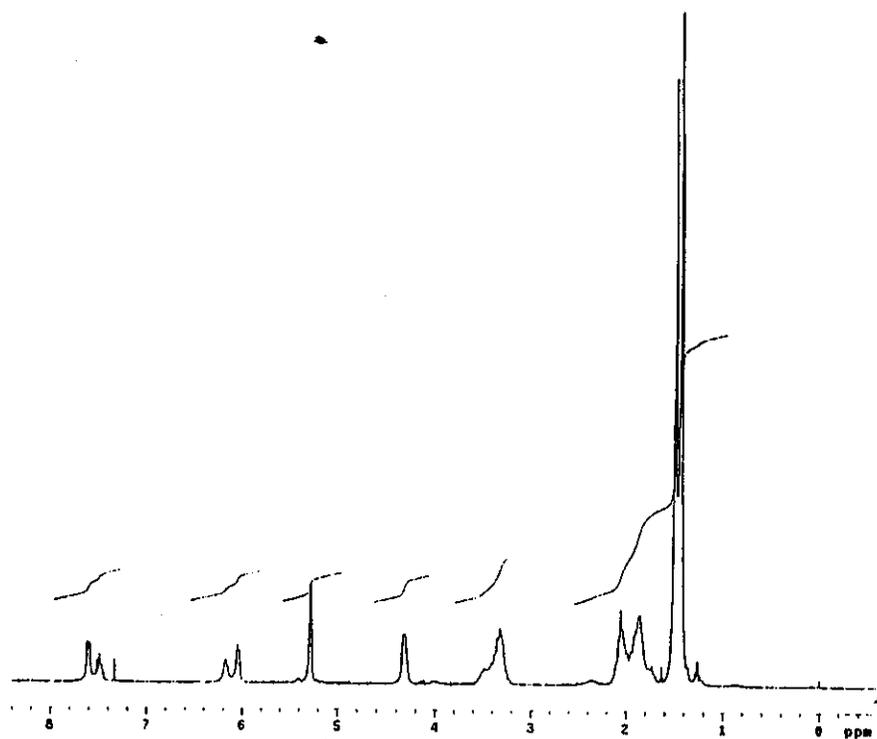
**ESPECTRO 87** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) de **146a/146b**



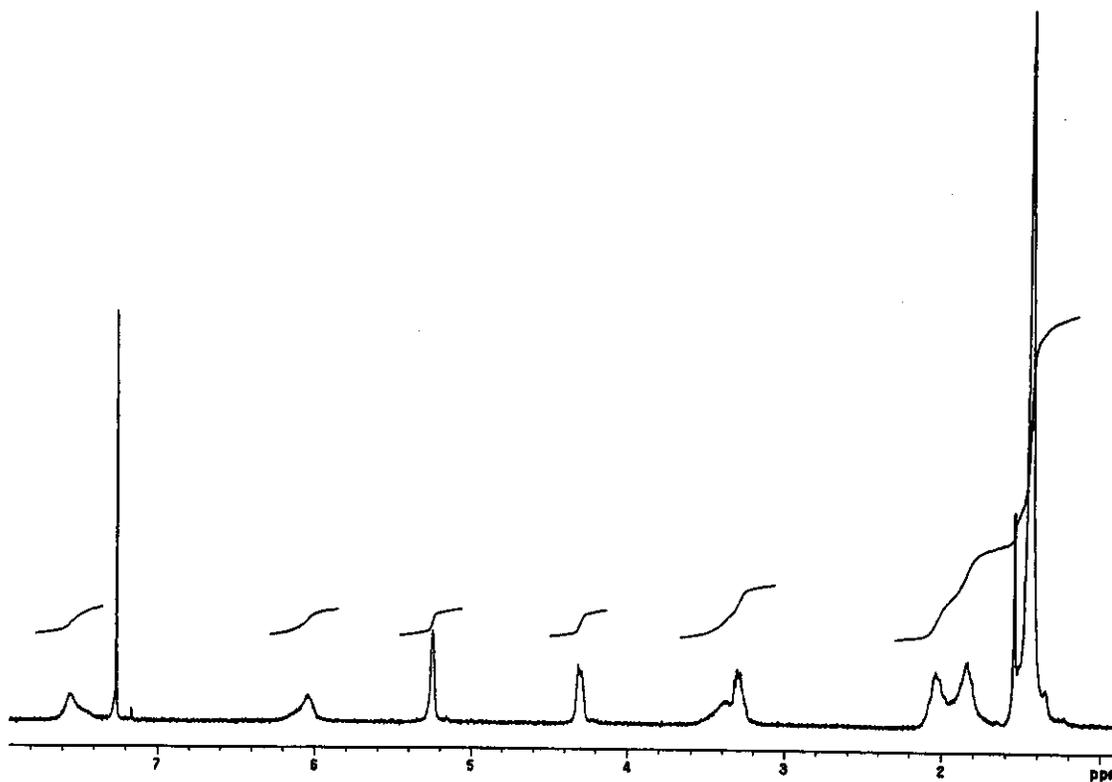
**ESPECTRO 88** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) de **146a/146b**



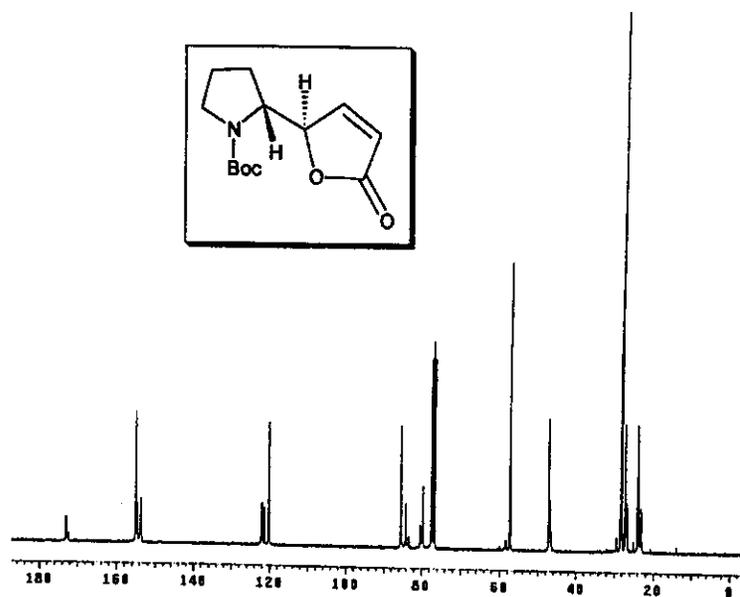
**ESPECTRO 89** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz,  $-10^\circ\text{C}$ ) de **147a** (majoritário)



**ESPECTRO 90** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz,  $30^\circ\text{C}$ ) de **147a** (majoritário)

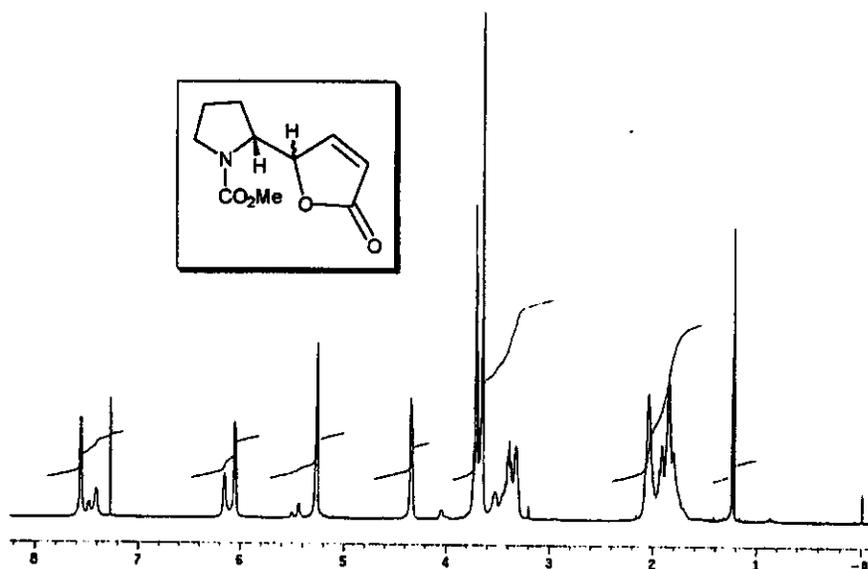


**ESPECTRO 91** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz,  $40^\circ\text{C}$ ) de **147a** (majoritário)

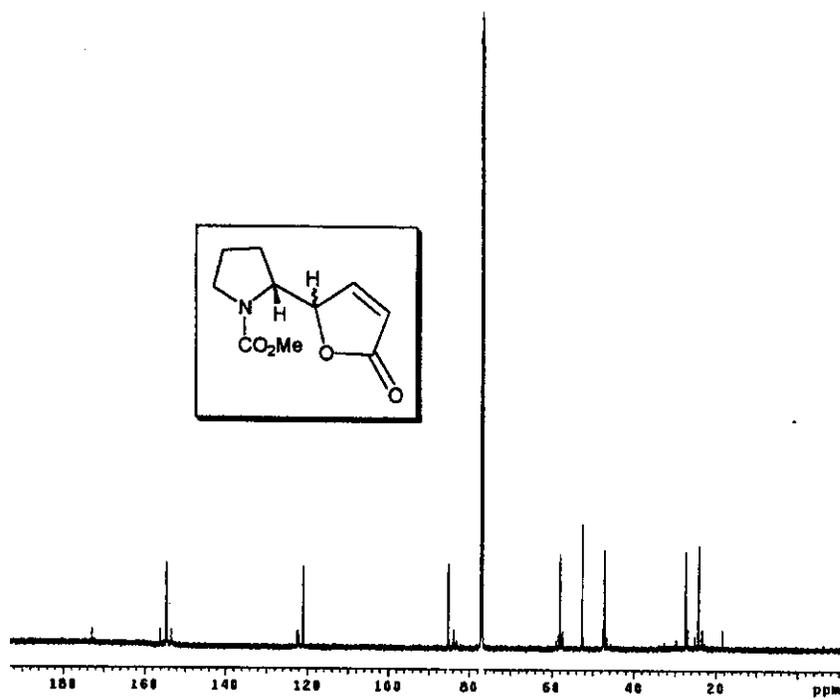


**ESPECTRO 92** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) de **147a** (majoritário)

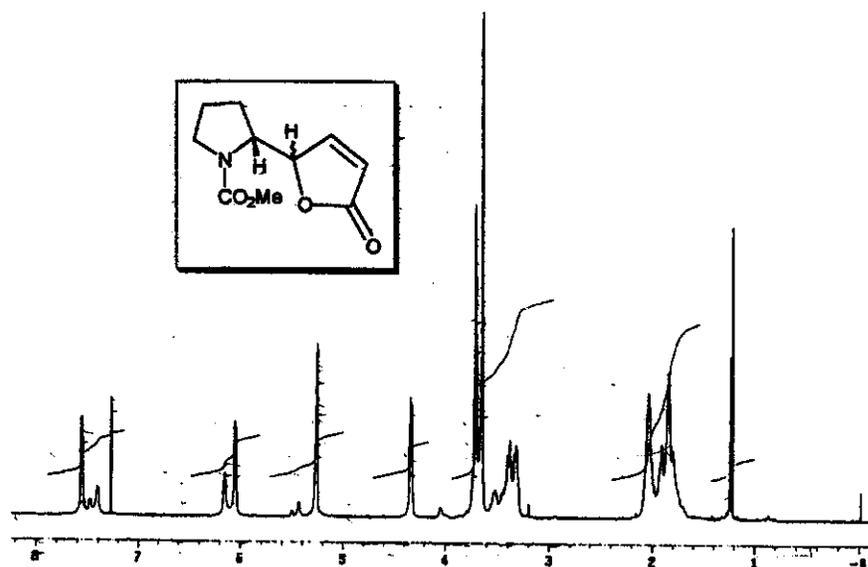




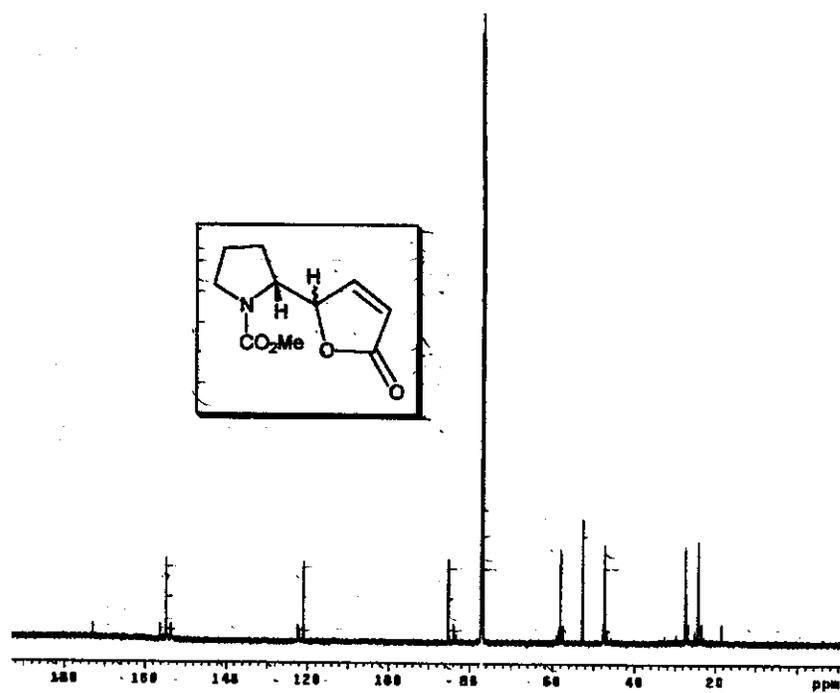
**ESPECTRO 95** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) de **149a/149b**



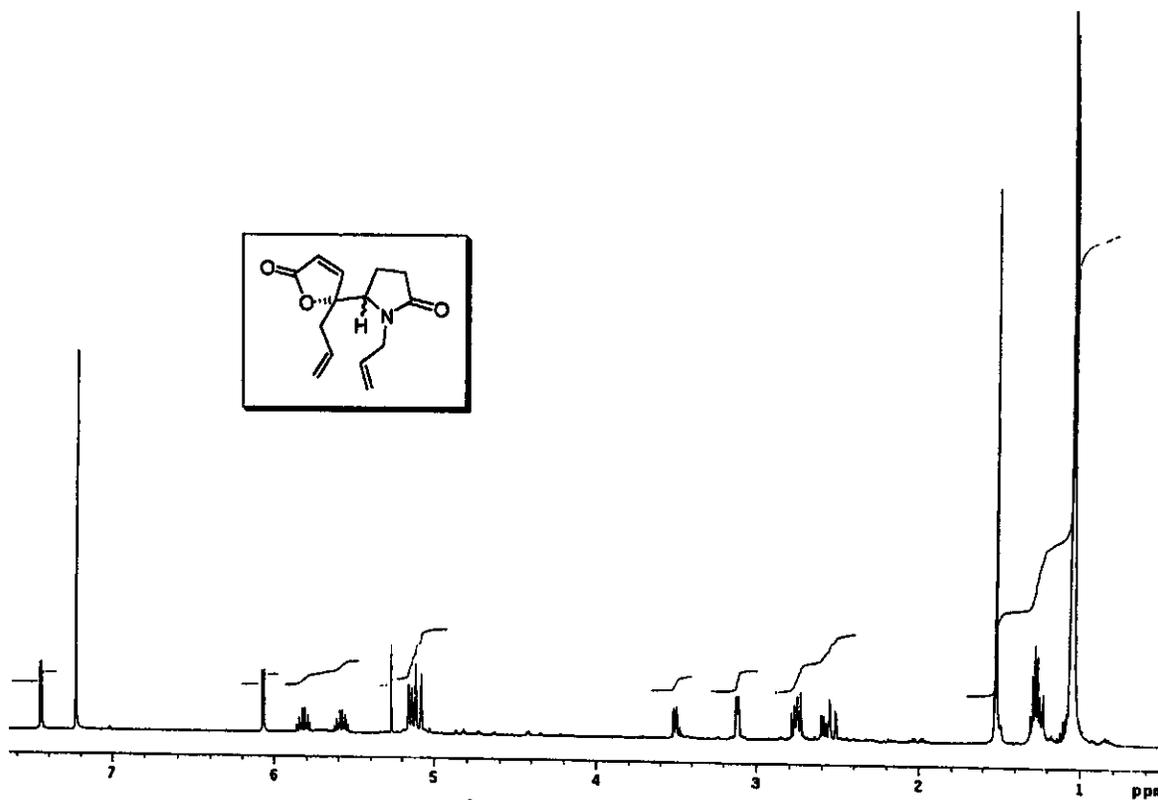
**ESPECTRO 96** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) de **149a/149b**



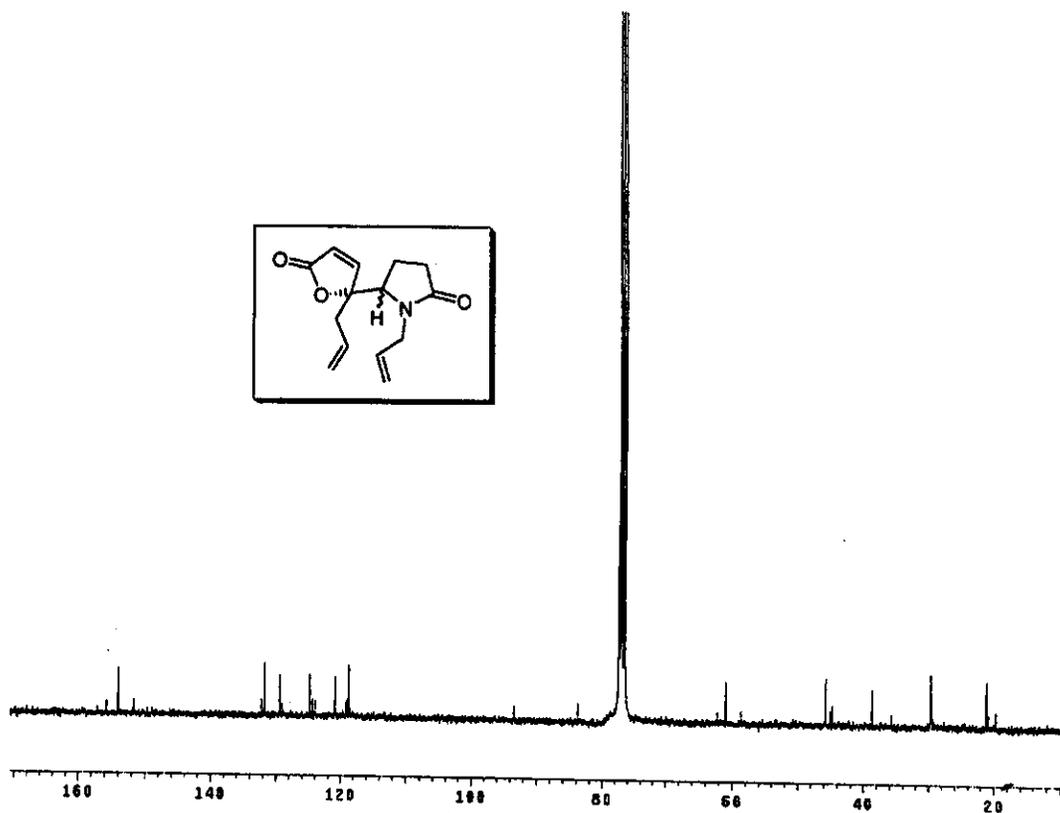
**ESPECTRO 95** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de 149a/149b



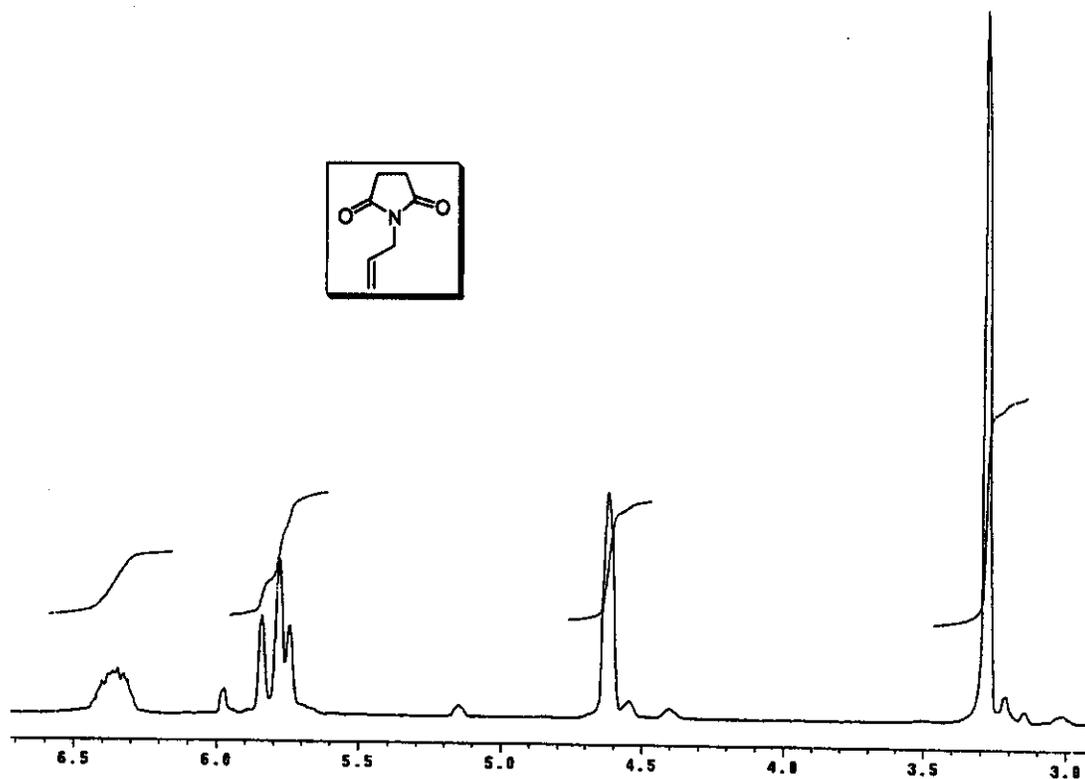
**ESPECTRO 96** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) de 149a/149b



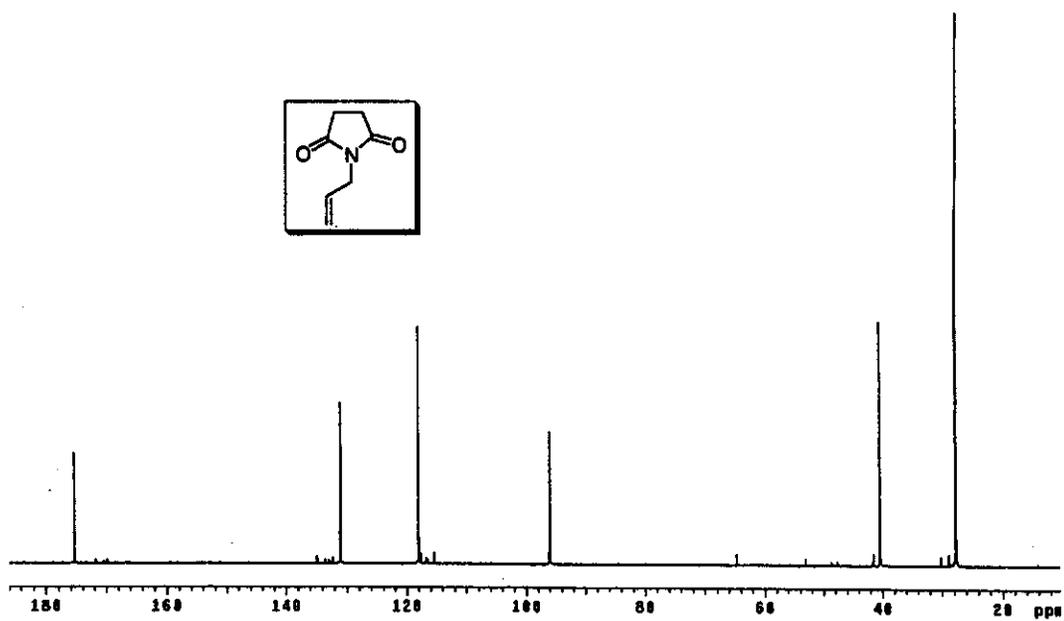
**ESPECTRO 99** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de **152**



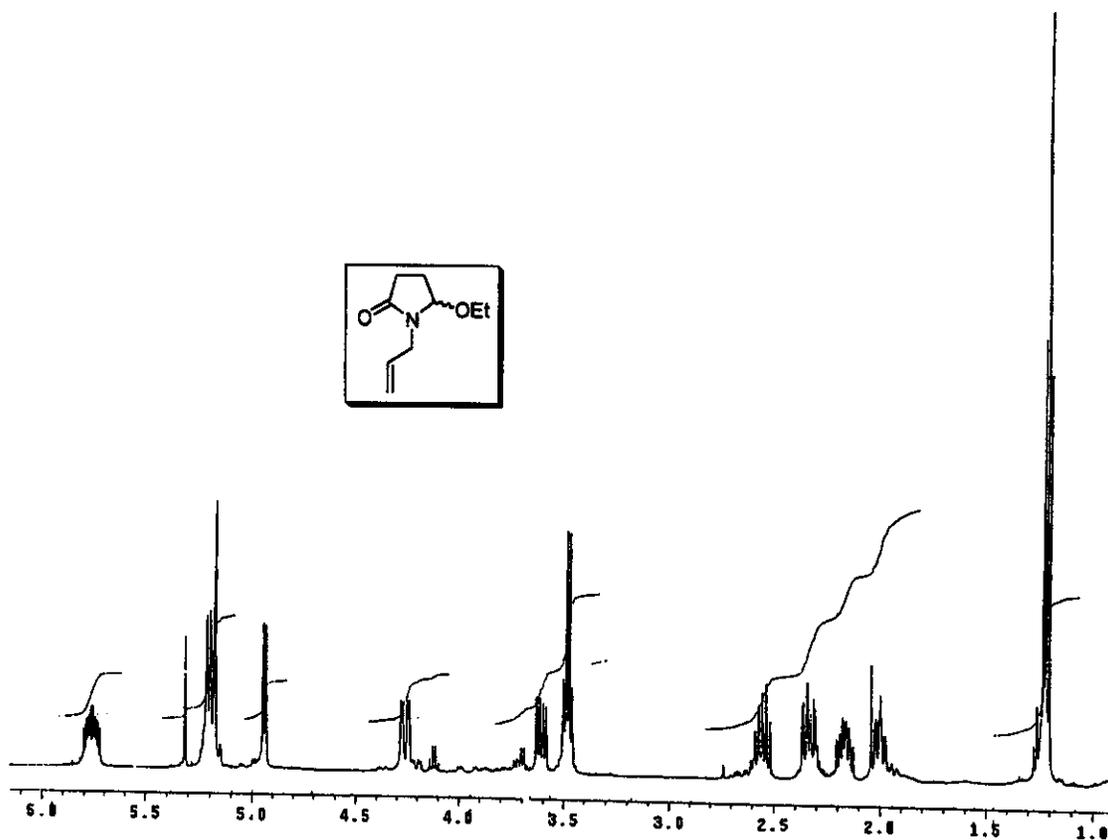
**ESPECTRO 100** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) de **152**



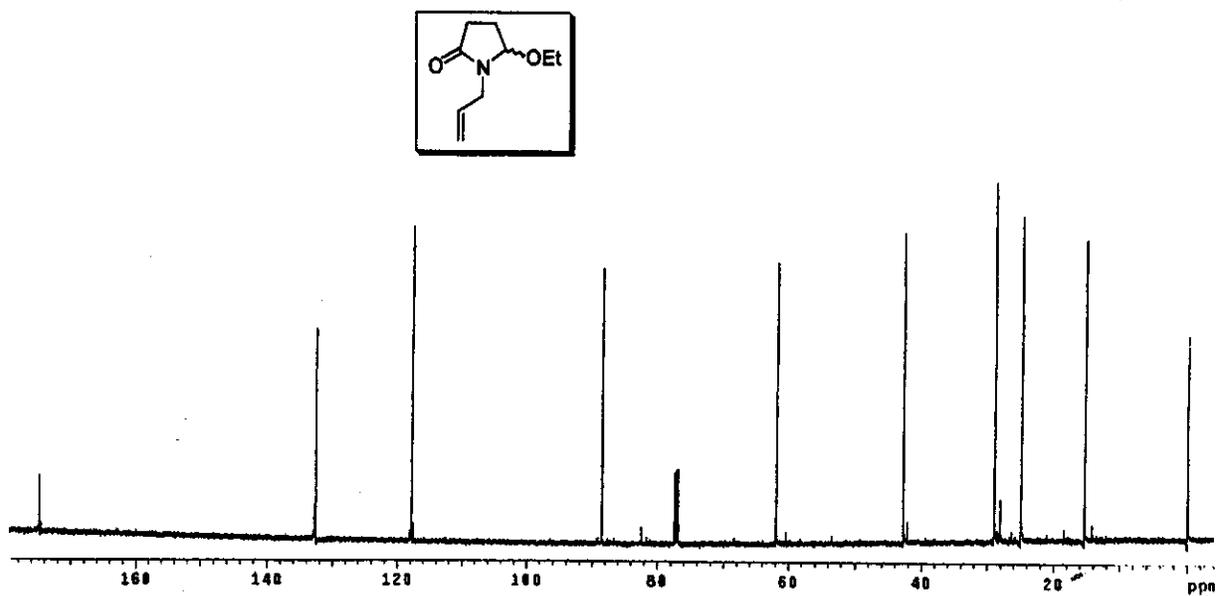
**ESPECTRO 101** – Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) de **169**



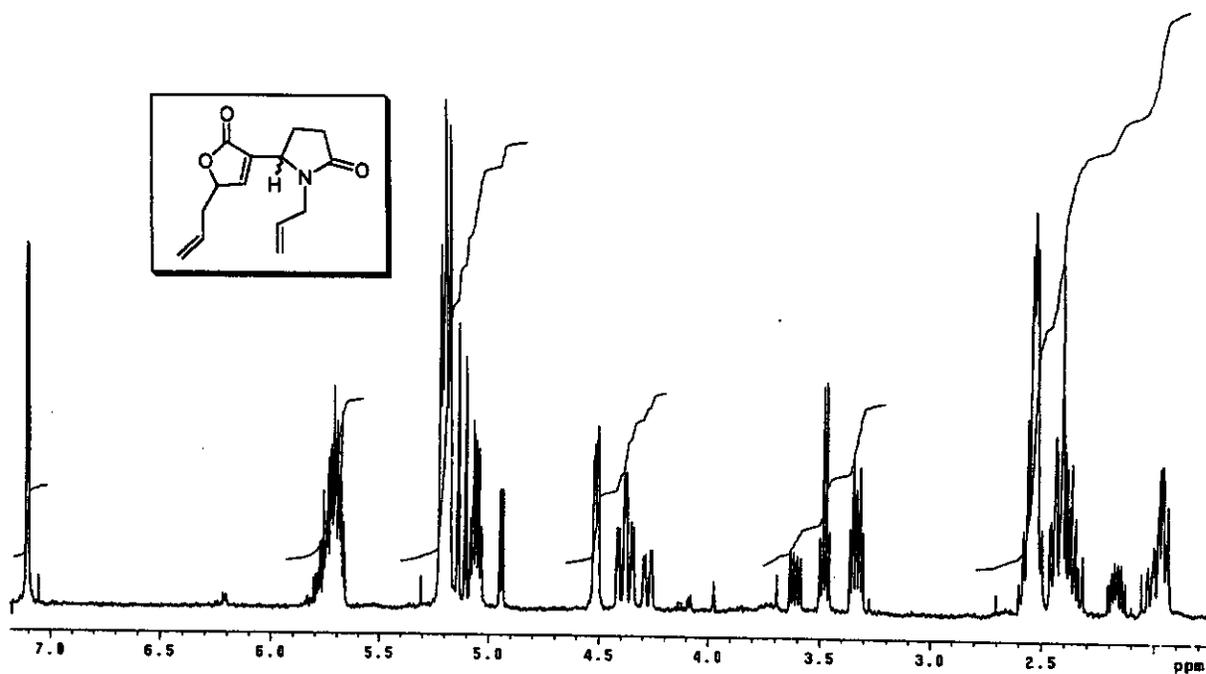
**ESPECTRO 102** – Espectro de RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) de **169**



**ESPECTRO 103** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) de 170



**ESPECTRO 104** – Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) de 170



**ESPECTRO 105** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de 173