

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

INSTITUTO DE QUÍMICA

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÂNICA

Este exemplar corresponde à redação final da tese de doutorado de Maria Inês Nogueira de Camargo Harris, apresentada neste instituto aos 13 de junho de 1994 e aprovada pela comissão julgadora.

Prof. Dr. Antonio Claudio Herrera Braga

Tese de Doutorado

*"Alguns estudos sobre reduções de β -enaminocetonas.
Síntese de γ -aminoálcoois e β -aminocetonas.
Ensaio sobre a utilização de fermento de pão
(*Saccharomyces cerevisiae*)."*

candidata: Maria Inês Nogueira de Camargo [Harris/n/242/n.c.

*orientador: Prof. Dr. Antonio Claudio Herrera [Braga n/CM0003032,
t. 4109BC
B72 n*

Campinas, São Paulo

*este trabalho é dedicado à memória da
Irmã Maria Inês do Calvário*

e a tantos outros que entregaram suas vidas em busca de seus sonhos...

Agradecimentos

Este trabalho não teria sido realizado sem a ajuda de muitas pessoas, mas em especial gostaria de manifestar meus sinceros agradecimentos pelo apoio direto e indireto

-ao Nico, pelas lindas e maravilhosas manhãs em que pude despertar a seu lado, e pelo conforto de seus braços que em tantos momentos difíceis aceitaram meu maior amor;

-ao Prof. Dr. Antonio Claudio Herrera Braga, pela orientação deste trabalho;

-ao Prof. Dr. Ronaldo Aloise Pilli, cujo exemplo de competência e profissionalismo foram essenciais ao meu desenvolvimento profissional;

-a meus pais, William Moffitt Harris e Maria Lúcia Nogueira de Camargo Harris, por todo apoio logístico e incentivo;

-a minhas filhas, Maria Carolina Harris Agostini e Sabrina Harris Agostini, pela compreensão e paciência;

-a minhas tias Edith Audrey Harris e Anna Maria Nogueira de Camargo, minhas irmãs Ana Lúcia Nogueira de Camargo Harris, Ângela Isabel Harris Aguiar, Maria Cecília Harris Araújo e meus cunhados Ubirajara Araújo e Danilo Rolim Dias de Aguiar, pelo carinho, amizade e incentivo;

-a Nilda (Hilda Donizete Cândido), que ao longo de todos estes anos me substituiu como mãe e sempre procurou manter a minha bagunça em ordem;

-a Maria Aparecida Ferreira Agostini e Marisa Agostini, que tanto fizeram por mim;

-aos pediatras Dr. André Augusto Martins de Moraes e Dr. José Espin Neto, pela amizade e por zelarem pelos maiores bens de minha vida;

-aos amigos do laboratório B-218 e também às amigas Marcia Walquíria, Maria José e Edi;

-a Maria do Carmo Hespanhol, pelo auxílio na síntese das dicetonas e pelas palavras de esperança;

-às Professoras Connie, Lúcia e Luzia pela concessão do uso de reagentes e equipamentos;

-aos técnicos e funcionários do instituto em geral, em especial à Ilza, Joecy, Beth, Sônia (IV), Sônia (RMN), Zelinda e Cidão (MASSA), aos funcionários do xerox, à Ledenice e todo o pessoal da Biblioteca, Fontana e Sr. Arlindo (Vidraria);

-ao CNPq e FAEP pelas bolsas de estudo concedidas.

Agradecimento Especial

*Gostaria também de agradecer ao Serviço de Apoio ao Estudante da Universidade Estadual de Campinas, em especial a **Elisabete Alves Mergulhão**, por toda a atenção, carinho, apoio e competência colocados à minha disposição.*

Glossário de siglas utilizadas no texto

RMN	ressonância magnética nuclear
^{13}C -RMN.....	ressonância magnética nuclear de C-13
^1H -RMN	ressonância magnética nuclear de prótons
DFL.....	espectro de ^{13}C -RMN desacoplado em faixa larga
DEPT	espectro de ^{13}C -RMN intensificado sem distorção por transferência de polarização (<i>distortionless enhancement by polarization transfer</i>)
HETCOR.....	espectro de RMN com correlação heteronuclear (<i>RELAY - two dimensional relayed coherence transfer</i>)
COSY.....	espectro de RMN de correlação homonuclear (<i>correlation spectroscopy</i>)
CG.....	cromatografia gasosa
CG-MS.....	cromatografia gasosa com detecção por espectrometria de massas
IV	infravermelho
EM	espectrometria de massas
AE	análise elementar
ν	estiramento
δ	deformação de ligação (IV) ou deslocamento químico (RMN)
$\Delta\delta$	variação de deslocamento químico
J.....	constante de acoplamento (^1H -RMN)

m	multiplete (^1H -RMN)
d	dublete (^1H -RMN)
dd	duplo-dublete (^1H -RMN)
ddd	duplo-duplo-dublete (^1H -RMN)
dt	duplo-triplete (^1H -RMN)
dqd	duplo-quádruplo-dublete (^1H -RMN)
t	triplete (^1H -RMN)
td	triplo-dublete (^1H -RMN)
q	quarteto (^1H -RMN)
quint	quintuplete (^1H -RMN)
s	singleto (^1H -RMN)
sext	sexteto (^1H -RMN)
l	largo (IV ou ^1H -RMN)
hept	hepteto (^1H -RMN)
η	rendimento químico
ee	excesso enantiomérico
ed	excesso diastereomérico
t	tempo
t_R'	tempo de retenção ajustado com relação ao sinal do CH_2Cl_2 (CG)
T	temperatura

T.A.	temperatura ambiente
ΔT	variação de temperatura (CG)
θ	ângulo diedro
AM1	modelo de mecânica molecular parametrizado de Austin (<i>Austin Model 1</i>)
PM3	método de parametrização 3 (<i>MNDO-PM3</i>)
MOPAC	programa utilizado para realização dos cálculos por AM1 e PM3
Me	metil
Bn	benzil
Ph	fenil
iPr	isopropil
^t Bu	tercbutil
DIBAL	di-isobutil-alumínio-hidreto

Resumo

O trabalho apresenta alguns estudos sobre a síntese de β -aminocetonas e γ -aminoálcoois.

A redução de β -enaminocetonas com boro-hidreto de sódio, utilizando ácido acético como solvente, num processo inédito até então, levou à obtenção de γ -aminoálcoois em bons rendimentos (70 a 98 %) com excessos diastereoméricos também muito bons observando-se a formação preferencial do isômero *syn* (75-95%), obtendo-se assim γ -aminoálcoois inéditos (**1 b,c, d e e**).

Para a determinação do excesso diastereomérico promoveu-se a ciclização destes γ -aminoálcoois com formol em éter etílico em rendimentos quantitativos, o que permitiu a obtenção de derivados 3,4,6-tri-substituídos de tetraidro-1,3-oxazinas, também inéditos na sua maioria (**4b,c, d e f**).

Os compostos 4-(N-benzilaamino)-pentan-2-ol, **1b** e 3-benzilamino-4,6-dimetil-tetraidro-1,3-oxazinas **4b**, inéditos e que apresentaram aparente atividade anestésica, estão sendo alvo de estudos no Instituto de Biologia da Universidade Estadual de Campinas, sob a orientação da Profa. Dra. Maria Edwirges Hoffmann.

Estudos complementares sobre a conformação de γ -aminoálcoois e tetraidro-1,3-oxazinas, foram realizados usando-se métodos computacionais do pacote de programas MOPAC 6.

Embora tentativas iniciais de interromper a redução das β -enaminocetonas fornecessem a β -aminocetona correspondente, o rendimento deste processo foi muito pequeno, fornecendo uma mistura de produtos de difícil separação. Este fato, conduziu à utilização do

método de planejamento fatorial na tentativa de obtenção de condições seletivas de redução das β -enaminocetonas visando a produção da β -aminocetona.

A utilização do método de planejamento fatorial no processo de redução de 4-(N-fenilamino)-3-penteno-2-ona com NaBH_4 , utilizando-se como solvente uma mistura de ácido acético e H_2CCl_2 , permitiu uma melhora no processo, passando-se a obter 4-(N-fenilamino)-pentano-2-ona como único produto, em aproximadamente 36%, rendimento este que embora relativamente pequeno, mostra a aplicabilidade do método de planejamento fatorial em processos de Síntese Orgânica.

Como método de introdução do centro quiral nestas moléculas, procurou-se investigar a possibilidade de utilização de processos fermentativos com *Saccharomyces cerevisiae* (fermento de pão).

Procurou-se inicialmente estabelecer condições ótimas de redução de β -dicetonas, estudando-se o comportamento do processo frente a alterações de tempo, relação entre massa de fermento adicionada por milimol de substrato, temperatura, e outras alterações como imobilização em crisotila e adição de compostos de cobre (II).

A adição de óxido de cobre mostrou-se eficiente no sentido de acelerar a velocidade de redução destas dicetonas, passando-se a obter em apenas 1 dia o mesmo resultado antes obtido em 2 dias no laboratório, ou em até 6 dias conforme citado na literatura.

O cetoálcool (S)-(+)-4-hidroxi-pentano-2-ona ($ee > 90\%$) assim obtido foi então utilizado como precursor na síntese de β -aminocetonas através da reação de substituição com a amina em benzeno, catalizada por meio ácido, observando-se porém racemização durante o processo.

Abstract

This work presents some studies on the synthesis of β -amino-ketones and γ -amino-alcohols.

The reduction of β -enamino-ketones with sodium boro-hydride employing acetic acid as solvent in a new process resulted in γ -amino-alcohols at good yields (70 to 98%) with very good diastereomeric surpluses, a preferential generation of the syn isomer (75-95%) being observed. Some of these compounds were not previously described (**1b**, **c**, **d**, **e**).

So as to be able to ascertain the diastereomeric surplus, the γ -amino-alcohols were cyclized with formaldehyde in ethyl ether in quantitative yield, giving 3,4,6-tri-substituted derivatives of tetra-hydro-1,3-oxazines, which were also in the majority, not previously described (**4b**, **c**, **d** and **f**).

Research on 4-(N-benzilamine)-pentan-2-ol, **1b**, and 3-benzilamine-4,6-dimethyl-tetrahydro-1,3-oxazine, **4b**, which were not previously described and exhibited apparent anesthetic activity is being performed at the Institute of Biology of the Campinas State University under the responsibility of Prof. Dr. Maria Edwirges Hoffmann.

Complementary studies regarding the conformation of the γ -amino-alcohols and the tetra-hydro-1,3-oxazines were undertaken by using computing methods belonging to the MOPAC 6 Programme Package.

Although inicial trials to interrupt the reduction of β -enamino-ketones furnished the corresponding β -amino-ketone, the yields of this process were low and a mixture of products, very hard to separate, resulted. This fact led to the use of a factorial planning method in an effort to obtain selective β -enamino-ketone reduction conditions aiming at the production of the β -amino-ketone.

The utilization of a factorial planning method in the reduction process of 4-(N-phenylamino)-3-penteno-2-one with NaBH_4 , using a mixture of acetic acid and H_2CCl_2 as a solvent, improved the process, giving 4-(N-phenylamino)-pentan-2-one as product in approximately 52%; this yield, although small, points out to the applicability of the factorial planning method in Organic Synthesis.

As an method to introduce chiral centres in these molecules, research was undertaken regarding the possibility of making use of fermentation processes by means of *Saccharomyces cerevisiae* (baker's yeast).

Firstly, optimal β -diketone reduction conditions were established by studying the behavior of the process as functions of time changes, ratio between yeast mass added per milimol of substract, temperature and other alterations such as immobilization in chrysotile and addition of copper compounds.

The addition of copper oxide proved to be efficient in speeding up the reduction of these diketones thus obtaining in 1 day results obtained earlier in 2 days in the laboratory or, even in 6 days as mentioned in the specialized literature.

The keto-alcohol (S)-(+)-4-hydroxi-pentano-2-ona (ee > 90%) thus obtained was then employed as a precursor in the synthesis of β -amino-ketones through reduction with amine in benzene catalysed by an acid medium, however racemization was observed during the process.

Prólogo

Este trabalho envolve estudos referentes a β -enaminocetonas e seus derivados (γ -aminoálcoois, β -aminocetonas e tetraidro-1,3-oxazinas). Para facilitar a compreensão do texto, o mesmo foi dividido em partes, cada qual compondo um dos temas estudados.

A primeira parte, trata dos estudos sobre a síntese de γ -aminoálcoois; a segunda, dos estudos sobre a síntese de β -aminocetonas envolvendo o método de planejamento fatorial, e na terceira parte dos estudos realizados sobre processos fermentativos.

Na quarta parte, apresenta-se as conclusões gerais do trabalho, na quinta parte descreve-se a parte experimental dos processos desenvolvidos e na sexta e última parte a relação das obras consultadas (bibliografia).

Há ainda dois apêndices, o primeiro contendo os espectros dos compostos sintetizados e o segundo contendo os arquivos utilizados para os cálculos realizados via MOPAC 6.

Índice dos Espectros

Espectro.....	pg.
1. Espectro de IV : 4-(N-fenilamino)-pentano-2-ol, <u>1a</u>	137
2. Espectro de ^1H -RMN : 4-(N-fenilamino)-pentano-2-ol, <u>1a - syn</u>	137
3. Espectro de ^{13}C -RMN : 4-(N-fenilamino)-pentano-2-ol, <u>1a-syn</u>	139
4. Espectro DEPT : 4-(N-fenilamino)-pentano-2-ol, <u>1a-syn</u>	139
5. Espectro HETCOR: 4-(N-fenilamino)-pentano-2-ol, <u>1a-syn</u>	140
6. Espectro COSY: 4-(N-fenilamino)-pentano-2-ol, <u>1a-syn</u>	141
7. Espectro ^1H -RMN : 4-(N-fenilamino)-pentano-2-ol, <u>1a-anti</u>	142
8. Espectro ^{13}C -RMN : 4-(N-fenilamino)-pentano-2-ol, <u>1a-anti</u>	143
9. Espectro DEPT : 4-(N-fenilamino)-pentano-2-ol, <u>1a-anti</u>	143
10. Espectro IV : 4-(N-benzilamino)-pentano-2-ol, <u>1b-syn</u>	144
11. Espectro ^1H -RMN : 4-(N-benzilamino)-pentano-2-ol, <u>1b-syn</u>	144
12. Espectro ^{13}C -RMN : 4-(N-benzilamino)-pentano-2-ol, <u>1b-syn</u>	145
13. Espectro DEPT: 4-(N-benzilamino)-pentano-2-ol, <u>1b-syn</u>	146
14. Espectro HETCOR : 4-(N-benzilamino)-pentano-2-ol, <u>1b-syn</u>	147
15. Espectro ^1H -RMN : 4-(N-benzilamino)-pentano-2-ol, <u>1b-anti</u>	148
16. Espectro ^{13}C -RMN : 4-(N-benzilamino)-pentano-2-ol, <u>1b-anti</u>	149
17. Espectro DEPT : 4-(N-benzilamino)-pentano-2-ol, <u>1b-anti</u>	150
18. Espectro IV : 4-(N-isopropilamino)-pentano-2-ol, <u>1c</u> (bruto).....	150
19. Espectro ^1H -RMN : 4-(N-isopropilamino)-pentano-2-ol, <u>1c</u> (bruto).....	151
20. Espectro ^{13}C -RMN: 4-(N-isopropilamino)-pentano-2-ol, <u>1c</u> (bruto).....	154
21. Espectro DEPT : 4-(N-isopropilamino)-pentano-2-ol, <u>1c</u> (bruto).....	155
22. Espectro IV : 1-fenil-4-(N-isopropilamino)-butan-1-ol, <u>1d</u>	156
23. Espectro ^1H -RMN : 1-fenil-4-(N-isopropilamino)-butan-1-ol, <u>1d-syn</u>	157

24. Espectro ^{13}C -RMN: 1-fenil-4-(N-isopropilamino)-butan-1-ol, <u>1d-syn</u>	158
25. Espectro DEPT : 1-fenil-4-(N-isopropilamino)-butan-1-ol, <u>1d-syn</u>	158
26. Espectro COSY: 1-fenil-4-(N-isopropilamino)-butan-1-ol, <u>1d-syn</u>	159
27. Espectro HETCOR: 1-fenil-4-(N-isopropilamino)-butan-1-ol, <u>1d-syn</u>	160
28. Espectro ^1H -RMN : 1-fenil-4-(N-isopropilamino)-butan-1-ol, <u>1d-anti</u>	161
29. Espectro ^{13}C -RMN: 1-fenil-4-(N-isopropilamino)-butan-1-ol, <u>1d-anti</u>	163
30. Espectro DEPT: 1-fenil-4-(N-isopropilamino)-butan-1-ol, <u>1d-anti</u>	163
31. Espectro COSY: 1-fenil-4-(N-isopropilamino)-butan-1-ol, <u>1d-anti</u>	134
32. Espectro HETCOR: 1-fenil-4-(N-isopropilamino)-butan-1-ol, <u>1d-anti</u>	165
33. Espectro IV : 4-pirrolidinil-pentano-2-ol, <u>1e</u>	166
34. Espectro ^1H -RMN : 4-pirrolidinil-pentano-2-ol, <u>1e</u> (bruto)	167
35. Espectro ^{13}C -RMN : 4-pirrolidinil-pentano-2-ol, <u>1e</u> (bruto)	168
36. Espectro DEPT : 4-pirrolidinil-pentano-2-ol, <u>1e</u> (bruto)	169
37. Espectro COSY : 4-pirrolidinil-pentano-2-ol, <u>1e</u> (bruto)	169
38. Espectro ^1H -RMN : 4-pirrolidinil-pentano-2-ol, <u>1e-anti</u>	170
39. Espectro ^{13}C -RMN: 4-pirrolidinil-pentano-2-ol, <u>1e-anti</u>	171
40. Espectro IV: 1-fenil-3-(N,N-dimetilamino)-propan-1-ol, <u>1i</u>	171
41. Espectro ^1H -RMN : 3-(N,N-dimetilamino)-propan-1-ol, <u>1i</u>	172
42. Espectro ^{13}C -RMN : 3-(N,N-dimetilamino)-propan-1-ol, <u>1i</u>	173
43. Espectro DEPT 3-(N,N-dimetilamino)-propan-1-ol, <u>1i</u>	174
44. Espectro IV : 4-(N-fenilamino)-pentano-2-ona, <u>2a</u>	174
45. Espectro ^1H -RMN : 4-(N-fenilamino)-pentano-2-ona, <u>2a</u>	175
46. Espectro ^{13}C -RMN: 4-(N-fenilamino)-pentano-2-ona, <u>2a</u>	175
47. Espectro DEPT: 4-(N-fenilamino)-pentano-2-ona, <u>2a</u>	176
48. Espectro IV : 3-fenil-4,6-dimetil-tetraidro-1,3-oxazina, <u>4a</u>	177
49. Espectro ^1H -RMN : 3-fenil-4,6-dimetil-tetraidro-1,3-oxazina, <u>4a-syn</u>	177
50. Espectro ^{13}C -RMN : 3-fenil-4,6-dimetil-tetraidro-1,3-oxazina, <u>4a-syn</u>	179
51. Espectro DEPT : 3-fenil-4,6-dimetil-tetraidro-1,3-oxazina, <u>4a-syn</u>	179
52. Espectro ^1H -RMN : 3-fenil-4,6-dimetil-tetraidro-1,3-oxazina, <u>4a-anti</u>	180
53. Espectro ^{13}C -RMN : 3-fenil-4,6-dimetil-tetraidro-1,3-oxazina, <u>4a-anti</u>	181

54. Espectro DEPT : 3-fenil-4,6-dimetil-tetraidro-1,3-oxazina, <u>4a-anti</u>	181
55. Espectro ^{13}C -RMN : 3-fenil-4,6-dimetil-tetraidro-1,3-oxazina, <u>4a</u> (bruto)	182
56. Espectro IV : 3-benzil-4,6-dimetil-tetraidro-1,3-oxazina, <u>4b</u>	183
57. Espectro ^1H -RMN : 3-benzil-4,6-dimetil-tetraidro-1,3-oxazina, <u>4b-syn</u>	183
58. Espectro ^{13}C -RMN : 3-benzil-4,6-dimetil-tetraidro-1,3-oxazina, <u>4b-syn</u>	185
59. Espectro DEPT : 3-benzil-4,6-dimetil-tetraidro-1,3-oxazina, <u>4b-syn</u>	185
60. Espectro ^1H -RMN : 3-benzil-4,6-dimetil-tetraidro-1,3-oxazina, <u>4b-anti</u>	186
61. Espectro ^{13}C -RMN : 3-benzil-4,6-dimetil-tetraidro-1,3-oxazina, <u>4b-anti</u>	187
62. Espectro DEPT : 3-benzil-4,6-dimetil-tetraidro-1,3-oxazina, <u>4b-anti</u>	187
63. Espectro COSY : 3-benzil-4,6-dimetil-tetraidro-1,3-oxazina, <u>4b-anti</u>	188
64. Espectro HETCOR : 3-benzil-4,6-dimetil-tetraidro-1,3-oxazina, <u>4b-anti</u>	189
65. Espectro ^{13}C -RMN : 3-benzil-4,6-tetraidro-1,3-oxazina, <u>4b</u> (bruto)	191
66. Espectro ^1H -RMN : 3-isopropil-4,6-dimetil-tetraidro-1,3-oxazina, <u>4c</u>	191
67. Espectro ^{13}C -RMN : 3-isopropil-4,6-dimetil-tetraidro-1,3-oxazina, <u>4c</u>	193
68. Espectro DEPT : 3-isopropil-4,6-dimetil-tetraidro-1,3-oxazina, <u>4c</u>	193
69. Espectro IV : 6-fenil-3-isopropil-4-metil-tetraidro-1,3-oxazina, <u>4d</u>	194
70. Espectro ^1H -RMN: 6-fenil-3-isopropil-4-metil-tetraidro-1,3-oxazina, <u>4d-syn</u>	194
71. Espectro ^{13}C -RMN: 6-fenil-3-isopropil-4-metil-tetraidro-1,3-oxazina, <u>4d-syn</u>	195
72. Espectro DEPT : 6-fenil-3-isopropil-4-metil-tetraidro-1,3-oxazina, <u>4d-syn</u>	196
73. Espectro ^1H -RMN : 6-fenil-3-isopropil-4-metil-tetraidro-1,3-oxazina, <u>4d-anti</u>	196
74. Espectro ^{13}C -RMN : 6-fenil-3-isopropil-4-metil-tetraidro-1,3-oxazina, <u>4d-anti</u>	197
75. Espectro DEPT : 6-fenil-3-isopropil-4-metil-tetraidro-1,3-oxazina, <u>4d-anti</u>	198
76. Espectro HETCOR : 6-fenil-3-isopropil-4-metil-tetraidro-1,3-oxazina, <u>4d-anti</u>	199
77. Espectro COSY : 6-fenil-3-isopropil-4-metil-tetraidro-1,3-oxazina, <u>4d-anti</u>	200
78. Espectro ^{13}C -RMN : 6-fenil-3-isopropil-4-metil-tetraidro-1,3-oxazina, <u>4d</u> (bruto)... ..	201
79. Espectro IV : 3-benzil-4-metil-6-tercbutil-tetraidro-1,3-oxazina, <u>4f-syn</u>	202
80. Espectro ^1H -RMN : 3-benzil-4-metil-6-tercbutil-tetraidro-1,3-oxazina, <u>4f-syn</u>	202
81. Espectro ^{13}C -RMN : 3-benzil-4-metil-6-tercbutil-tetraidro-1,3-oxazina, <u>4f-syn</u>	204
82. Espectro ^{13}C -RMN: 3-benzil-4-metil-6-tercbutil-tetraidro-1,3-oxazina, <u>4f syn</u> (bruto).. ..	204
83. Espectro DEPT : 3-benzil-4-metil-6-tercbutil-tetraidro-1,3-oxazina, <u>4f-syn</u>	205

84. Espectro HETCOR : 3-benzil-4-metil-6-tercbutil-tetraidro-1,3-oxazina, <u>4f-syn</u>	206
85. Espectro COSY : 3-benzil-4-metil-6-tercbutil-tetraidro-1,3-oxazina, <u>4f-syn</u>	207
86. Espectro IV : 4-hidroxi-pentano-2-ona, <u>8a</u>	208
87. Espectro ¹ H-RMN : 4-hidroxi-pentano-2-ona, <u>8a</u>	209
88. Espectro IV : 1-fenil-3-hidroxi-butan-1-ona, <u>8b</u>	210
89. Espectro ¹ H-RMN : 1-fenil-3-hidroxi-butan-1-ona, <u>8b</u>	210

Índice de figuras

Figura	pg
figura 1- Parte da síntese da Lasubina II	3
figura 2- Síntese da Negamicina	3
figura 3: γ -aminoálcoois (1) e derivados úteis como fármacos.....	4
figura 4 : Redução de β -aminocetonas (2).....	5
figura 5 : Aspectos mecanísticos da redução de β -aminocetonas	6
figura 6: Redução de β -enaminocetonas (3)	7
figura 7 : Estudo da Atividade de Possíveis Agentes Serotonérgicos	8
figura 8 : Reduções de 4-(N-fenilamino)-3-penteno-2-ona, 3a.	10
figura 9 : Redução de 4-pirrolidinil-3-penteno-2-ona, 3e.	10
figura 10 : Redução de β -enaminocetonas (3) com NaBH ₄ / HOAc.....	12
figura 11 : 3-(N-benzilamino)-ciclo-2-hexen-1-ona (3 g)	13
figura 12 : Sugestão de mecanismo da redução de β -enaminocetonas (3) em HOAc .	13
figura 13 : Síntese de Tetraidro-1,3-oxazinas (4).	14
figura 14 : Conformações favorecidas para as tetraidro-oxazinas (4).....	15
figura 15 : Controle estereoeletrônico na redução de β -enaminocetonas (3)	15

figura 16 : determinação da proporção diastereomérica.....	17
figura 17 : Conformações dos diastereoisômeros do composto 4 a.....	18
figura 18 : Deslocamento químico dos átomos de carbono do composto 4a (ppm)....	19
figura 19 : Conformações propostas para os isômeros do composto 4 b.....	21
figura 20 : Dados de ^{13}C -RMN para os diastereoisômeros de 4b	22
figura 21 : Conformações para os diastereoisômeros do composto 4 c.	25
figura 22 : Deslocamento químico dos carbonos dos diastereoisômeros de 4 c (ppm)	25
figura 23 : Conformação dos diastereoisômeros do composto 4 d.	26
figura 24 : Deslocamento químico dos átomos de carbono do composto 4 d(ppm)....	27
figura 25 : Comparação dos dados de ^1H -RMN para os compostos 4b e 4f	28
figura 26 : Comparação dos dados de ^{13}C -RMN entre os compostos 4f e 4b (ppm)	29
figura 27 : Atribuição das bandas de absorção no infravermelho dos γ -aminoálcoois (1).....	31
figura 28 : Padrão de fragmentação dos γ -aminoálcoois (1).....	32
figura 29 : Estrutura em ponte de Hidrogênio para o composto 1- syn	33
figura 30 : Valores de Deslocamento Químico no espectro de ^{13}C -RMN para os diastereoisômeros 1a-syn e 1a-anti (ppm)	34
figura 31 : Supostas estruturas em ponte de hidrogênio e constantes de acoplamento esperadas	36
figura 33 : Conformação s-trans de 4-pirrolidinil-3-penteno-2-ona, 3e.....	40
figura 34 : Dados de RMN para os diastereoisômeros de 1e.....	41

figura 35 : Dados de RMN para os γ -aminoálcoois 1a-1e.....	42
figura 36 : Relação entre constante de acoplamento e ângulos diedros	44
figura 37 : Conformações atribuídas aos diastereoisômeros dos γ -aminoálcoois.....	45
figura 38 : Comparação de resultados de cálculos de mecânica molecular	47
figura 39 : Comparação entre ângulos diedros avaliados e calculados	49
Figura 40 : Classificação das Bases de Mannich	53
figura 41 : Reação de Mannich	54
Figura 42 : Bases de Mannich Úteis como Fármacos	55
figura 43 : Ativação de Substratos carbonílicos para Reação de Mannich	56
figura 44 : Métodos de Obtenção de β -aminocetonas (2).....	58
figura 45 : Redução de β -enaminocetonas.....	60
figura 46: Condições Estudadas na Aplicação do Planejamento Fatorial	63
figura 47- - Planejamento Fatorial 2 ⁴⁻¹	63
figura 48 - Coeficientes das respostas para fatorial 2 ⁴⁻¹	64
figura 49 - Coeficiente de sinais para um fatorial fracionário 2 ⁴⁻¹ _{III}	67
figura 50 - Resultados iniciais obtidos na redução de 4-(N-fenilamino)-3-penteno-2-ona, 3a.....	70
figura 51 -Planejamento fatorial realizado e resultados obtidos.....	71
figura 52 - Análise das respostas para o fatorial fracionário 2 ⁴⁻¹ _{III}	72
figura 53 - Resultados obtidos após Planejamento Fatorial	73

figura 54 : Reação de substituição com (+)-8a	74
figura 55 : Síntese de esteróides pelo uso de fermento de pão	77
figura 56 : Redução de α e β -benziloxi-cetonas utilizando-se fermento de pão	79
figura 57 - Redução de α -metileno- β -hidroxi-cetonas com fermento de pão	79
figura 58 - Redução de compostos α -(dimetiltiocarbamoiltio)-carbonílicos com fermento de pão	80
figura 59 - Redução de 3-metil-oxo-propionatos com fermento de pão	81
figura 60 : Redução de β -dicetonas com fermento de pão	82
figura 61 : Uso de aditivos em processos fermentativos com fermento de pão.....	83
figura 62 : Mecanismo proposto para as reduções microbiológicas	84
figura 63 : Definição dos hidrogênios ligados a C-4 dos nucleotídeos com base piridina reduzidos [NAD(P)H]	85
figura 64 : Esquematização da etapa de transferência de hidreto	85
figura 65 : Regra de Prelog	86
figura 66 : Proposta inicial do trabalho	87
figura 67 : Redução de β -dicetonas (7) com fermento de pão.....	88
figura 68: Efeito do tempo sobre a redução fermentativa de acetil-acetona.....	89
figura 69 : Espectros de ^1H -RMN dos extratos brutos de fermentações de acetil-acetona.....	91
figura 70 : produtos da redução de acetil-acetofenona , 7b, com fermento de pão	92
figura 71: Efeito da agitação sobre a redução de acetofenona, 10.....	93

figura 72 - Esquema do Extrator Soxhlet modificado	94
figura 73 : Montagem utilizada na avaliação da atividade do fermento.....	97
figura 74 : Efeito da relação fermento/substrato sobre a redução de dicetonas	99
figura 75 - Efeito da adição de CuO ao meio fermentativo	100
figura 76 - Uso de fermento de pão imobilizado sobre crisotila.....	101
figura 77 -Hidrólise das β -enaminocetonas em meio fermentativo	102

Sumário

Dedicatória	ii
Agradecimentos	iii
Glossário das siglas utilizadas no texto	v
Resumo	viii
Abstract	x
Prólogo	xii
Índice dos Espectros	xiii
Índice de Figuras	xvii
Parte 1	
Síntese de γ-aminoálcoois.....	1
Capítulo 1	
Introdução.....	2
Capítulo 2	
Síntese de γ -aminoálcoois através da redução de β -enaminocetonas	
Resultados e Discussão.....	9
Capítulo 3	
Caracterização dos derivados de tetra-hidro 1,3-oxazinas e determinação do excesso diastereomérico da redução	16
Capítulo 4	
Caracterização dos γ -aminoálcoois	30
Análise por cálculos teóricos	46

Parte 2**Síntese de β -aminocetonas.....51****Capítulo 1****Introdução**

Bases de Mannich.....52

Síntese de β -aminocetonas pela
redução seletiva de
 β -enaminocetonas.....59

Capítulo 2

Planejamento fatorial fracionário.....61

Capítulo 3**Resultados e discussão**

Redução seletiva de
 β -enamino cetonas.....69

β -aminocetonas a partir
do β -cetoálcool quiral.....74

Parte 3**Reduções microbiológicas.....75****Capítulo 1**

Introdução.....76

Capítulo 2**Resultados e discussão**Reduções de β -dicetonas.....87

Ensaio sobre a metodologia
de trabalho.....90

Estudos sobre processos
fermentativos... ..98

Tentativas de redução de outros
sistemas.....102

Parte 4	
Conclusões gerais.....	103

Parte 5	
Descrição experimental	107

Capítulo 1

Procedimentos gerais

Reduções de β -enaminocetonas com LiAlH_4	109
Reduções de β -enaminocetonas com NaBH_4	110
Síntese de tetraidro-1,3-oxazinas	112
Planejamento fatorial fracionário para a redução de 4-(N-fenilamino)-3-penteno-2-ona, 3a	113
Síntese de 4-(N-fenilamino)-pentano-2-ona, 2a	116
Ensaio sobre a redução de β -dicetonas com fermento de pão	117

Capítulo 2

Dados espectroscópicos dos compostos obtidos	121
---	-----

Parte 6	
Referências bibliográficas.....	128

Apêndice 1	
Espectros.....	137

Apêndice 2	
Representações das estruturas minimizadas	210

Parte 1

Síntese de γ -aminoálcoois

Capítulo 1

Introdução

Os γ -aminoálcoois (1) têm recebido grande atenção.

Esta atenção deve-se principalmente a dois fatores:

a- são úteis como intermediários sintéticos

b- são úteis, assim como seus derivados, na indústria farmacêutica.

Estes compostos vêm sendo preparados tradicionalmente na sua forma racêmica ou através do uso de compostos quirais de alto custo²³.

Dentre suas aplicações como intermediários sintéticos, destacam-se a síntese de produtos naturais, como por exemplo a Lasubina II⁴⁶ (figura 1) ou a (+)-Negamicina ³⁴ (figura 2), ou ainda aquelas onde podem ser usados como indutores assimétricos em reduções feitas com complexos derivados de hidretos metálicos ⁶⁸.

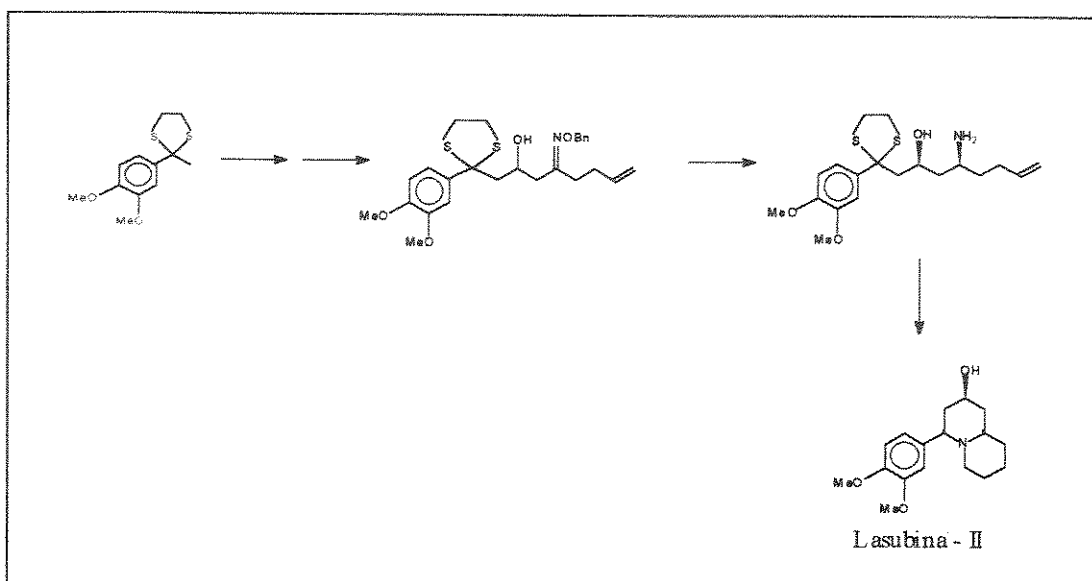


figura 1- Parte da síntese da Lasubina II
(Narasaka et alli, 1985)⁴⁶

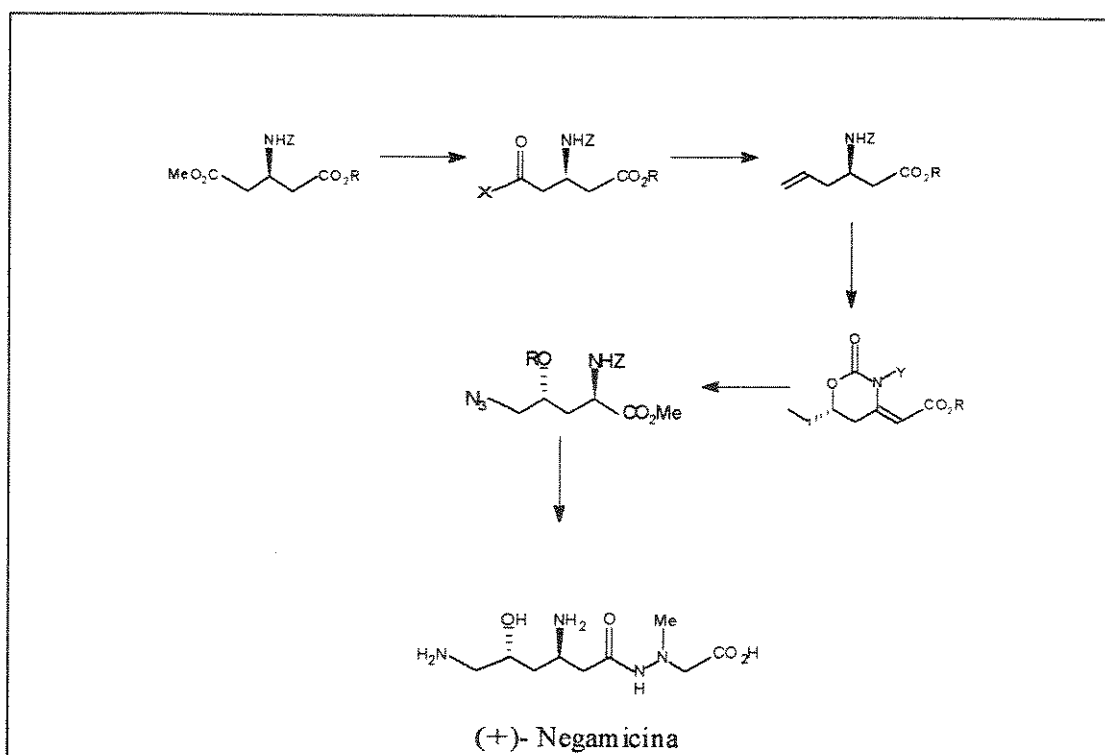


figura 2- Síntese da Negamicina
(Ohno et alli, 1982)⁷⁴

Outra aplicação direta dos γ -aminoálcoois (1) é devida ao fato que seu grupo funcional é característica de diversos fármacos ³⁰, tanto na forma livre como na forma de derivados. Alguns exemplos ilustrativos estão colocados na figura 3.

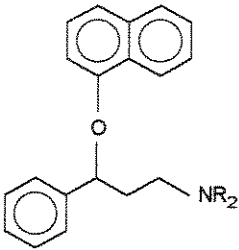
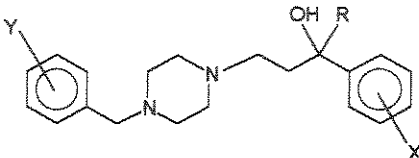
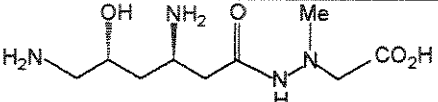
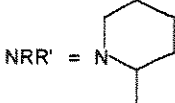
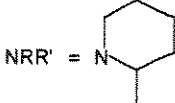
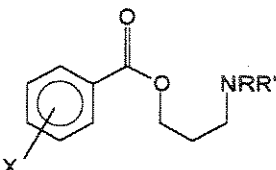
COMPOSTO	ESTRUTURA	FUNÇÃO	REF. nº
3-naftoxi-3-aryl-propanamidas		inibidores da serotonina (tratamento da depressão, obesidade, alcoolismo).	18
1-benzil-4-(3-hidroxi-3-fenilpentil)-piperazinas		vasodilatador cerebral	49
Negamicina		inibidor de bactérias Gram-negativas	74
 NRR' =  Piperocaína X=H; Ciclometicaína X=OC ₆ H ₁₁ ; Butacaína X=NH ₂ ; R=R'=nBu		Anestésicos locais	32

figura 3: γ -aminoálcoois (1) e derivados úteis como fármacos

Para a síntese destes compostos, tem-se utilizado as mais diversas rotas sintéticas partindo-se de uma grande variedade de reagentes como por exemplo dióis ⁷⁶, hidroxazóis ⁷⁰, lactamas ⁸ e lactonas ².

Porém, os métodos mais importantes são aqueles onde se obtém os γ -aminoálcoois (1) pela redução de compostos insaturados contendo nitrogênio e oxigênio em posição relativa 1,3, como por exemplo pela redução de β -hidroxioximas ⁴⁷,

β -enaminocetonas (3) (figura 6)^{34,77} e muito mais freqüentemente pela redução de β -aminocetonas (2), também conhecidas como Bases de Mannich^{5,23,31,52,68} (figura 4).

A reação de redução de β -aminocetonas (2) com hidretos metálicos consiste em um ataque do agente redutor ao carbono carbonílico, com a formação do γ -aminoálcool (1) (para uma revisão sobre o assunto consultar referência 4).

Dependendo da estrutura da β -aminocetona (2) e do método empregado, pode-se obter o γ -aminoálcool (1) desejado com controle diastereosseletivo^{7,31,52} e também enantiosseletivo⁴, conforme esquematizado na figura 4.

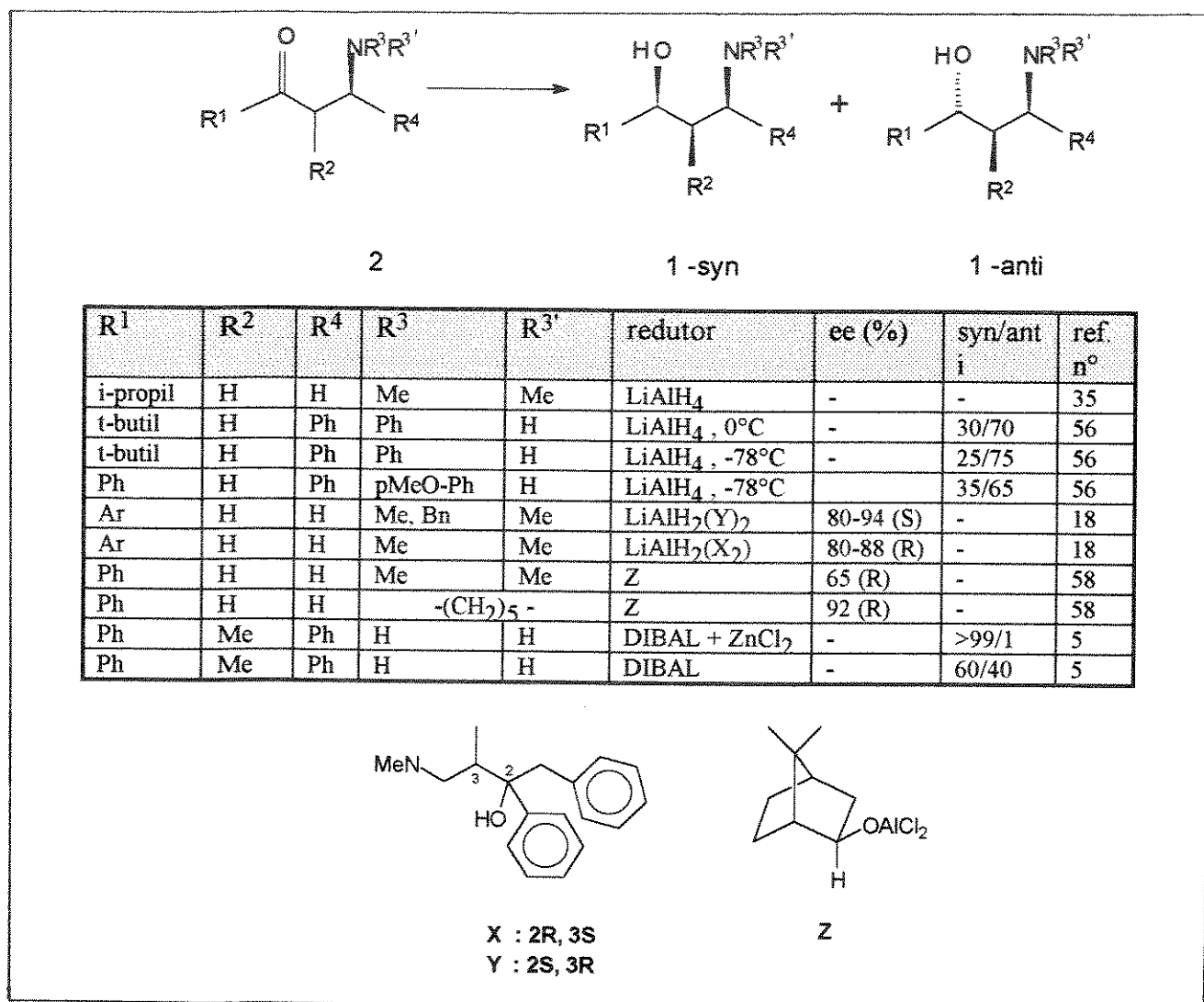


figura 4 : Redução de β -aminocetonas (2)

O controle estereoquímico é possível devido à competição entre dois processos distintos ⁶ onde, no primeiro, cíclico, tem-se a formação de um complexo quelado (esquema A - figura 5) e no segundo, acíclico (esquema B - figura 5) segue-se o modelo de indução assimétrica de Cram ¹⁵.

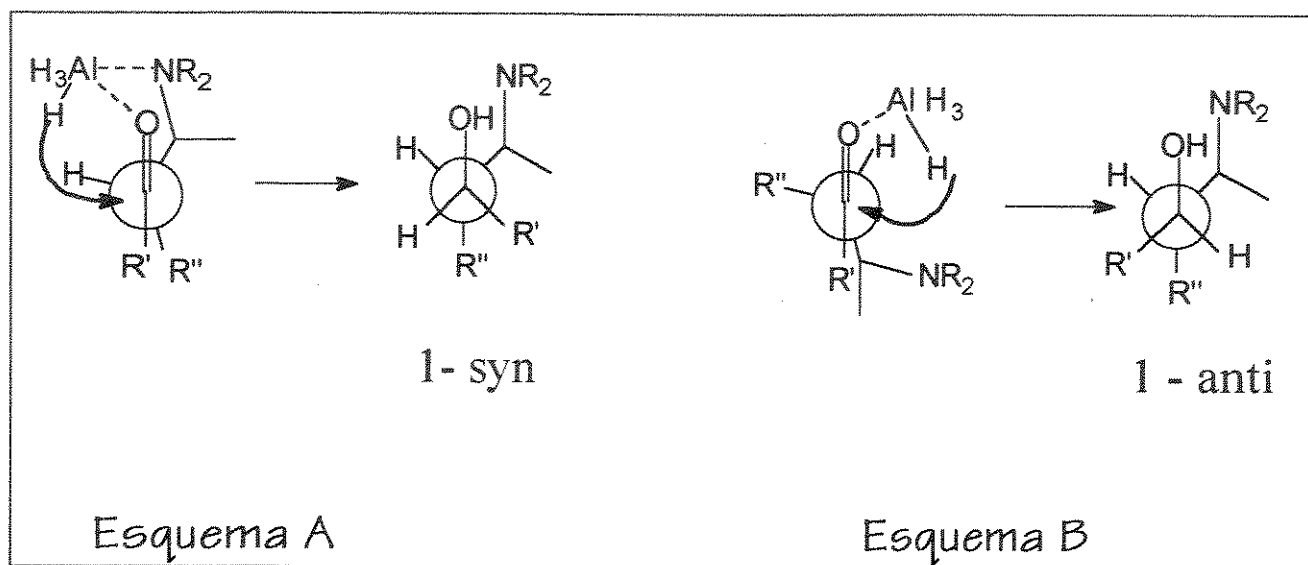


figura 5 : Aspectos mecanísticos da redução de β-aminocetonas (Barluenga et alii,1985)⁶

Um outro método para a obtenção de tais compostos é através da redução de β-enaminocetonas (3).

Embora saiba-se que a redução destas ocorre com dificuldades ²⁷, há alguns exemplos na literatura onde estes compostos foram reduzidos com complexos de hidretos metálicos como por exemplo LiAlH₄ ⁶⁰ ou NaBH₄ ³⁴.

Como se sabe, as β-enaminocetonas (3) são suscetíveis a apresentar tautômeros ceto-enólico e imino-enamino, apresentando-se, no geral, na forma enamino - carbonílica. As funções imina e cetona são facilmente reduzidas por hidreto de lítio e alumínio ou boro-hidreto de sódio. Desta forma, β-enaminocetonas (3) cuja estrutura tautomérica principal seja aquela onde as insaturações não estão conjugadas, são facilmente reduzidas ³⁴.

A redução destes sistemas estudada por Maroni e colaboradores³⁴, realizada com boro-hidreto de sódio foi testada inicialmente com uma série de solventes, sendo que a melhor técnica encontrada foi a utilização de solvente aquoso tamponado a pH 10,2, condição esta que inibe a hidrólise do reagente e fornece o γ -aminoálcool (1) correspondente.

Deve-se observar contudo que todos os métodos até aqui apresentados para reduções com hidretos metálicos limitam-se à redução de β -enaminocetonas (3) com substituinte aromático no nitrogênio, ou então, como os exemplos citados abaixo, à redução de β -enaminocetonas (3) com substituinte alifático no nitrogênio mas com estrutura tal que seu tautômero mais importante seja o β -imino - enol (figura 6).

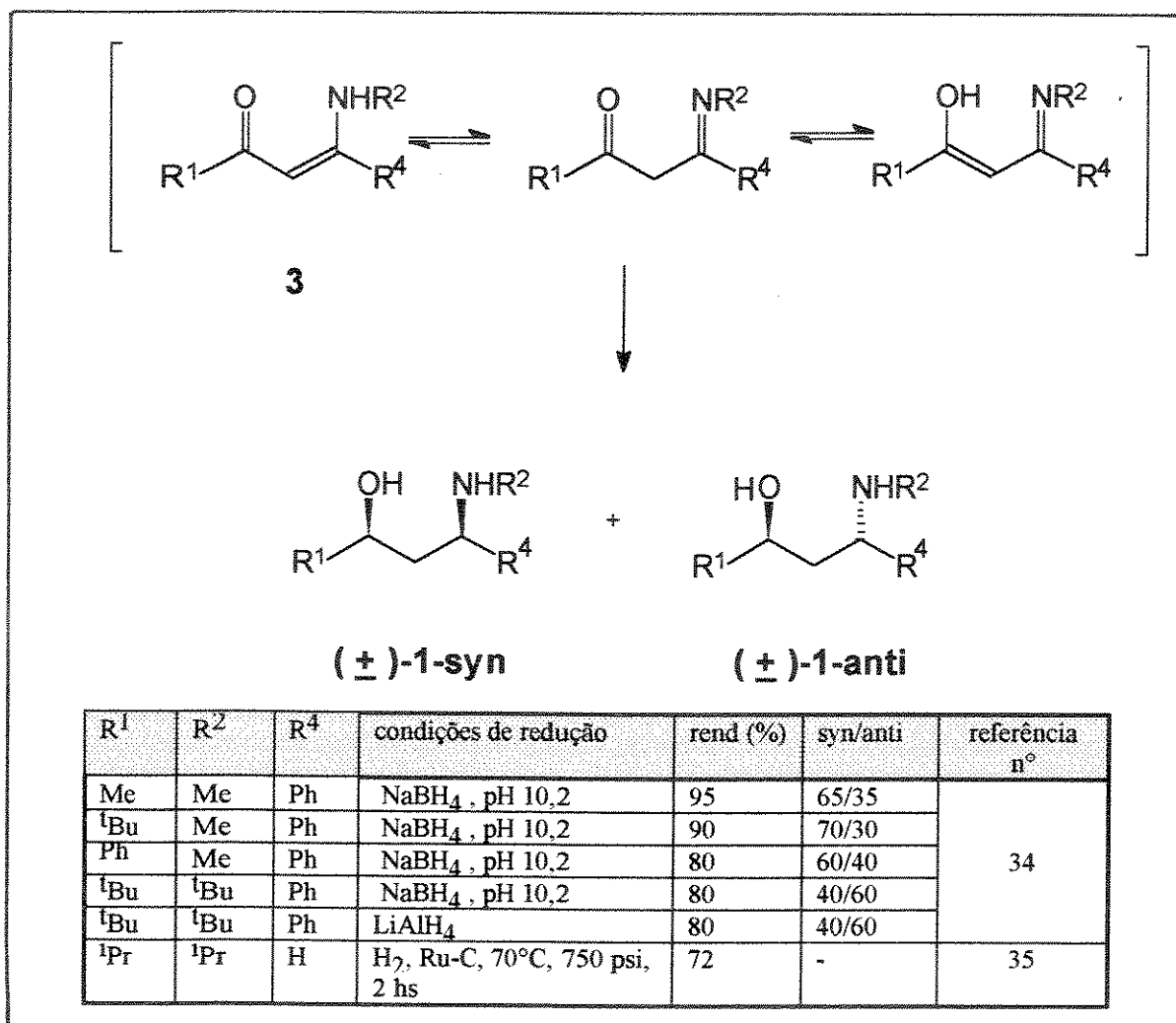


figura 6: Redução de β -enaminocetonas (3)

A importância na obtenção de γ -aminoálcoois (**1**) com controle estereoseletivo deve-se principalmente a seu potencial farmacológico, pois sabe-se que muitos centros receptores são estereosseletivos a drogas, não sendo raros os casos onde isômeros óticos apresentem ação farmacológica em diversos graus, como observado por Lin e colaboradores ³⁷ durante seus estudos sobre agentes serotoninérgicos ("*centrally acting serotonergic agents*") derivados de 8-hidroxi-2-(di-n-propilamino)-tetralinas, onde enquanto o isômero 1h-syn apresenta potente atividade para ligar-se a receptores 5-HT1A, o isômero 1h-anti mostra-se inativo (Figura 7).

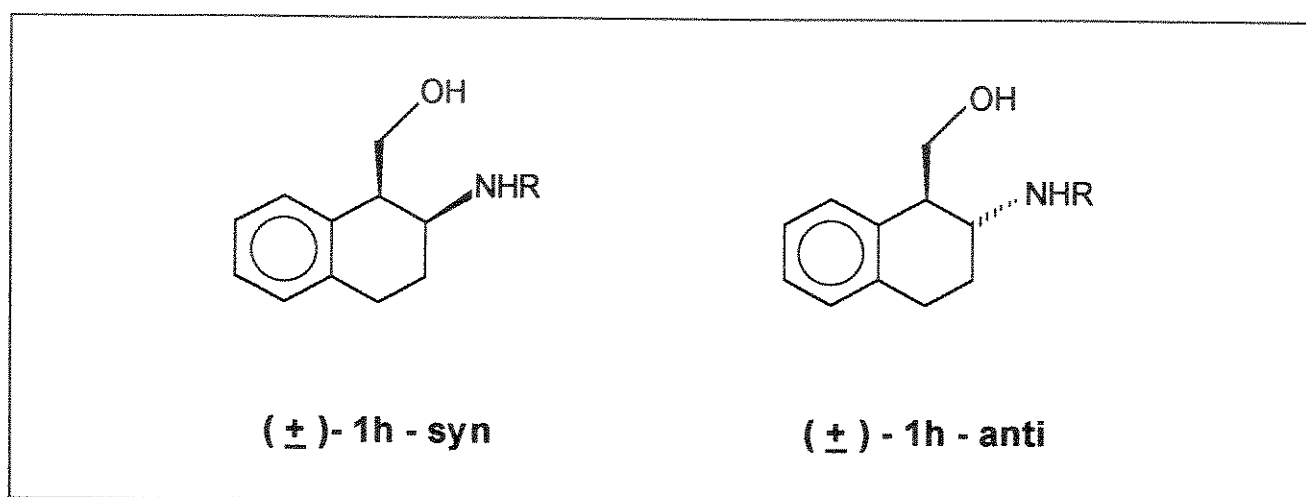


figura 7 :Possíveis Agentes Serotoninérgicos
(Lin et alli, 1993)³³

Além da diferença de atividade de diastereoisômeros, observa-se que também enantiômeros apresentam atividades diversificadas, raramente observando -se antagonismo entre eles ³².

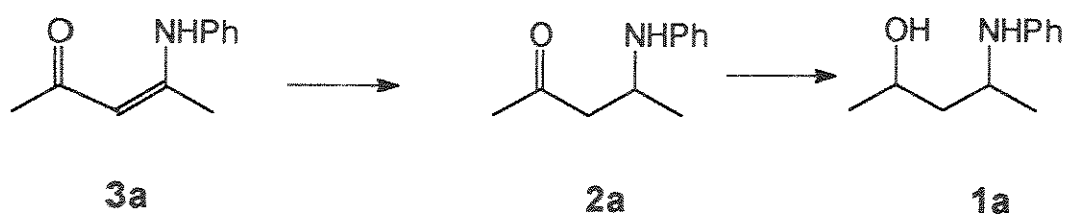
Capítulo 2

Síntese de γ -aminoálcoois através da redução de β -enaminocetonas

Resultados e Discussão

Embora já fosse conhecida a dificuldade com que β -enaminocetonas (**3**) são reduzidas ²⁷, procurou-se testar em laboratório o comportamento deste sistema quando submetido a outras condições de redução com hidretos metálicos, como por exemplo ao aumento de temperatura e período de reação e também a da adição de grande excesso do agente redutor.

Investigou-se o comportamento de 4-(N-fenilamino)-3-penteno-2-ona (**3a**) e também de 4-pirrolidinil-3-penteno-2-ona (**3e**), sob a ação de LiAlH_4 ou NaBH_4 em diferentes condições, conforme mostrado nas figuras 8 e 9.

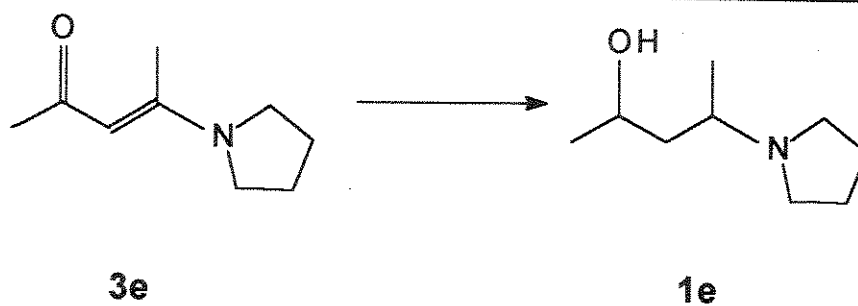


Ensaio	Agente Redutor	rel. molar *	solvente	Temp. (°C)	tempo (hs)	η 2a (%)	η 1a (%)
1	LiAlH ₄	0,7	éter etílico	10-15°C	5 min	0	0 ³⁵
2		1	éter etílico	0°C	30 min	0	70
3	NaBH ₄	4	HOAc	T.A.	3 hs	0	98 ⁵⁴
4		1	HOAc	T.A.	3 hs	0	82
5		1	HOAc+hexano	0-5	4 hs	0	98
6		1	HOAc+hexano	0-5	3 min.	20	70
7		1	HOAc + CH ₂ Cl ₂	T.A.	3 hs	0	98
8		3	H ₃ CCN	refluxo	24 hs	0	98
9		15	MeOH	refluxo	24 hs	0	70

*- relação molar: mmol do agente redutor por mmol de β -enaminocetona

figura 8 : Reduções de 4-(N-fenilamino)-3-penteno-2-ona, 3a.

(Braga e Harris, 1990)¹¹



Ensaio	Agente Redutor	relação molar	solvente	T (°C)	tempo (horas)	η 1e (%)
1	LiAlH ₄	1,1	Et ₂ O	T.A.	2,5	68,5
2	LiAlH ₄	0,7	Et ₂ O	T.A.	4	90,4 ³⁵
3	NaBH ₄	4	HOAc glacial	T.A.	3	98,5 ⁵⁴

*- relação molar: mmol do agente redutor por mmol de β -enaminocetona

figura 9 : Redução de 4-pirrolidinil-3-penteno-2-ona, 3e.

Embora estejam descritos na literatura procedimentos segundo os quais seria possível a obtenção de β -aminocetonas (2) pela redução de β -enaminocetonas (3) com LiAlH_4 ^{35,60} os experimentos realizados com este redutor levaram à formação apenas do γ -aminoálcool (1) e/ou à recuperação da β -enaminocetona (3) (ensaios 1 e 2 - figura 8 e ensaios 1 e 2 - figura 9).

Procurou-se então realizar a redução com NaBH_4 , na esperança de maior seletividade, ainda que fosse conhecida a dificuldade na redução de β -enaminocetonas (3) com este redutor ³⁴.

Observou-se que um grande excesso de NaBH_4 e aumento do período reacional favorecem a redução, mesmo utilizando-se solventes comuns como acetonitrila ou metanol, observando-se porém apenas a produção do γ -aminoálcool (1) .

A substituição dos solventes comumente empregados por ácido acético glacial permitiu a diminuição do tempo de redução para apenas três horas, obtendo-se o γ -aminoálcool (1) em excelentes rendimentos.

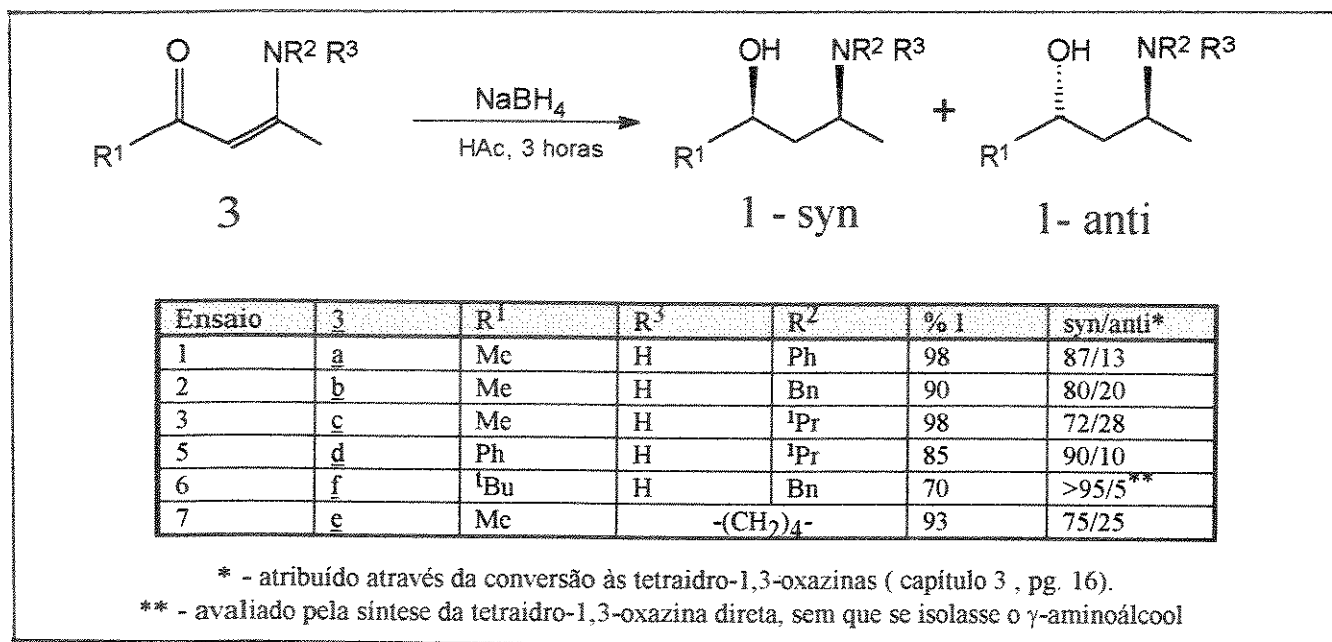
Observou-se também que o uso de hexano como co-solvente permite o abaixamento da temperatura de redução.

Desta forma, interrompendo-se o processo após apenas alguns minutos de reação, pode-se obter a β -aminocetona (2) derivada, embora em baixo rendimento.

Ainda que estejam descritos processos para a redução de β -enaminocetonas (3), a maior parte prende-se a situações onde o substituinte no nitrogênio é aromático.

Em vista destes primeiros resultados, procurou-se verificar o comportamento de uma série de β -enaminocetonas (3) frente à redução com NaBH_4 em ácido acético.

Escolheu-se então uma série onde se pudesse estudar a influência dos grupos R1 e R2 sobre a redução, estando os resultados sumariados na figura 10.



**figura 10 : Redução de β-enaminocetonas (3) com NaBH₄ / HOAc
(Braga e Harris, 1990)¹²**

Mesmo que o método empregado conduza diretamente aos γ-aminoálcoois (1), este mostra-se bastante interessante, tendo permitido em uma única etapa a partir da β-enaminocetona (3), a síntese de vários γ-aminoálcoois (1b-e) inéditos até então, em bons rendimentos e bons excessos diastereoméricos.

Como pode haver superaquecimento durante o tratamento do bruto de reação, a adição de hidróxido de sódio deve ser feita sob rígido controle de temperatura (T < 20 °C).

Tentou-se ainda promover a redução, pelo mesmo método, da β-enaminocetona 3g (figura 11), porém esta mostrou-se muito resistente à redução.

Em alguns ensaios, onde este controle não foi efetuado, observou-se a formação da cetona α,β-insaturada (6) (figura 12).

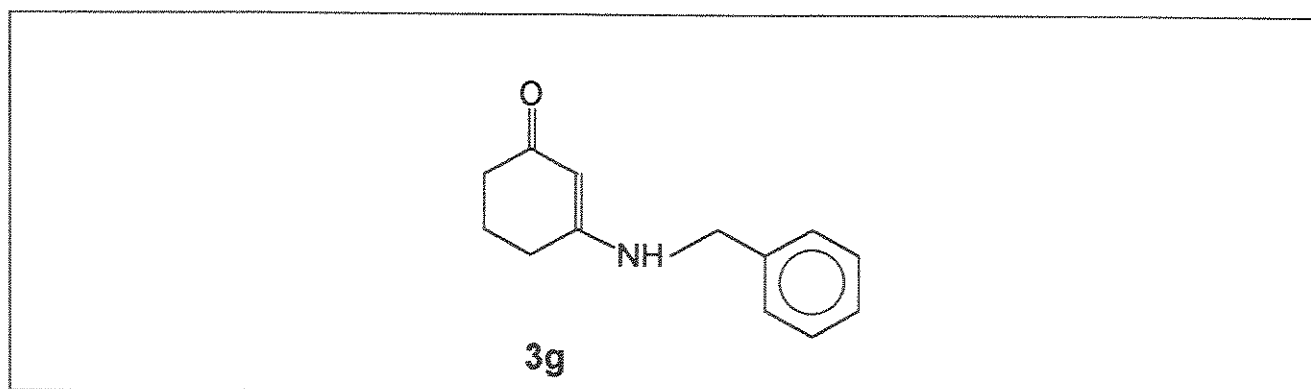


figura 11 :3-(N-benzilamino)-ciclo-2-hexen-1-ona (3 g)

Estas informações, aliadas à observação de que o abaixamento da temperatura de reação leva à obtenção de β -aminocetonas, leva-nos a sugerir um mecanismo onde obtém-se um intermediário quelado (**5**) que é então reduzido imediatamente ao γ -aminoálcool (**1**) ou então pode ser isolado na forma da β -aminocetona (**2**) antes que a redução se complete (figura 12).

O ácido acético se torna importante pois, promovendo a protonação da molécula induz o sistema ao tautômero imino-enol, que pode então ser mais facilmente reduzido ³⁴.

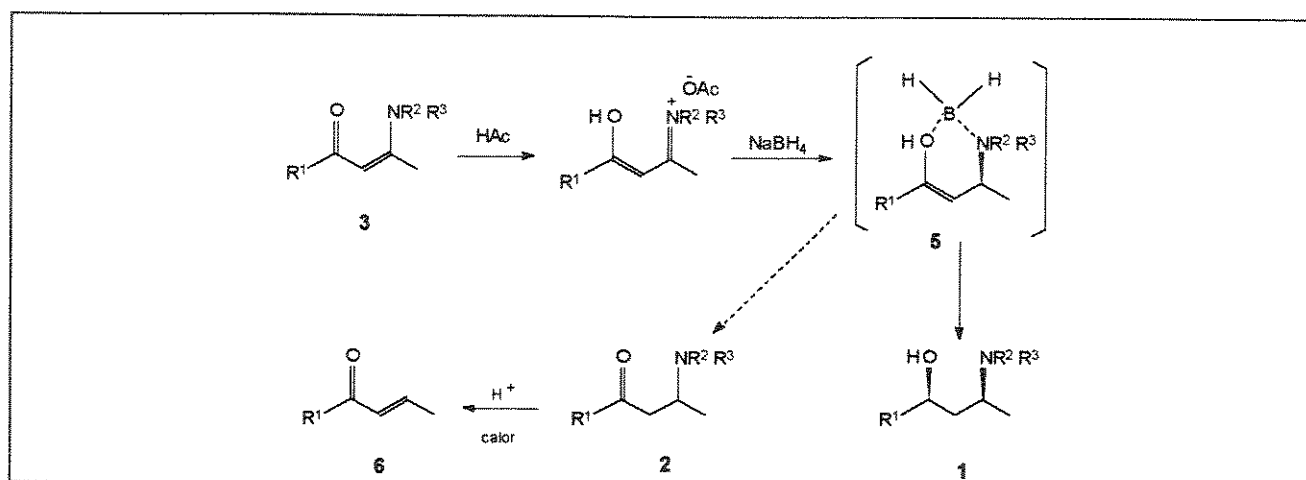


figura 12 :Sugestão de mecanismo da redução de β -enaminocetonas (3) em HOAc

Ainda que se obtenha uma mistura dos diastereoisômeros syn e anti, sua separação é muito difícil, obtendo-se na maior parte misturas enriquecidas em um ou outro isômero.

Como a caracterização e atribuição das configurações relativas dos dois centros assimétricos bem como a determinação da estereosseletividade da redução ficassem desta forma dificultadas, converteu-se os γ -aminoálcoois (1) às tetraidro-1,3-oxazinas (4), pela reação com formol em éter etílico, dispondo-se agora de um sistema cíclico, mais fácil de ser analisado (figura 13).

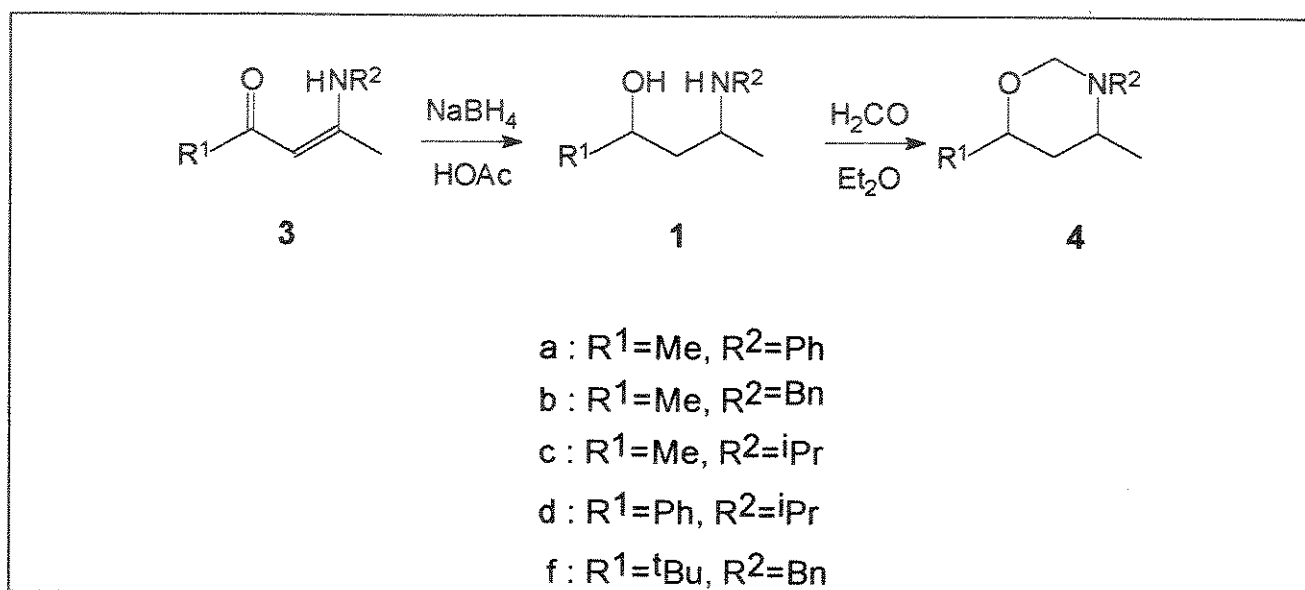


figura 13 : Síntese de Tetraidro-1,3-oxazinas (4).

A análise de ^{13}C -RMN do produto bruto da reação permite então uma determinação direta do excesso diastereomérico, devido às diferenças de deslocamento químico nos carbonos do anel provocadas pelas diferentes posições dos substituintes no mesmo (axial ou equatorial). Da mesma forma pode-se então atribuir com maior segurança a conformação relativa dos centros assimétricos ⁵⁶ (figura 14).

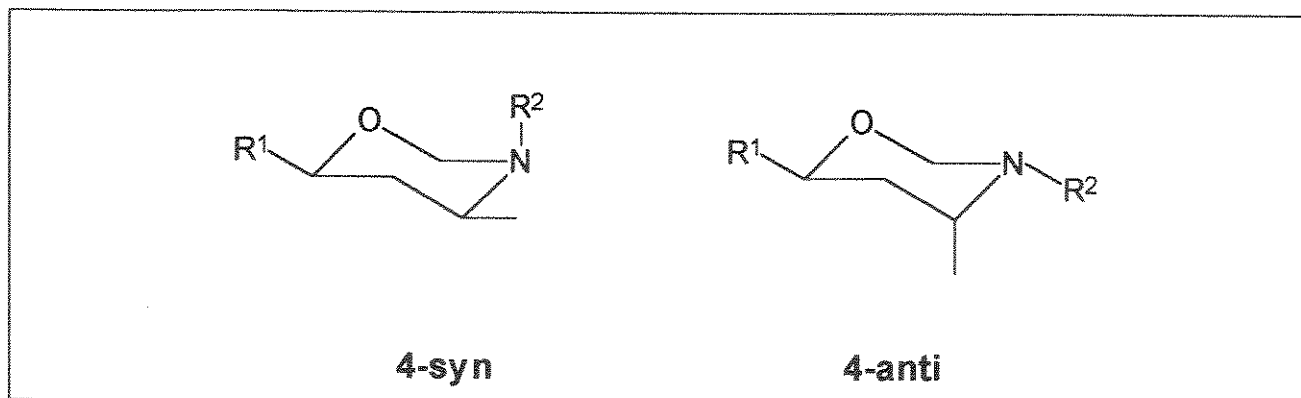


figura 14 : Conformações favorecidas para as tetraidro-oxazinas (4)*

Após estas análises, observou-se que há grande favorecimento para a formação do isômero syn, e conforme pode-se observar, o tamanho dos grupos R1 e R2 exercem influência sobre o curso stereoquímico da reação.

Observa-se que o aumento de volume destes grupos promove um aumento na estereosseletividade da reação, em favor do isômero syn, o que provavelmente se deve a um controle estereoeletrônico no intermediário, onde a entrada de hidreto via uma situação pseudo-axial, dá origem a um intermediário cíclico favorável tipo cadeira (figura 15).

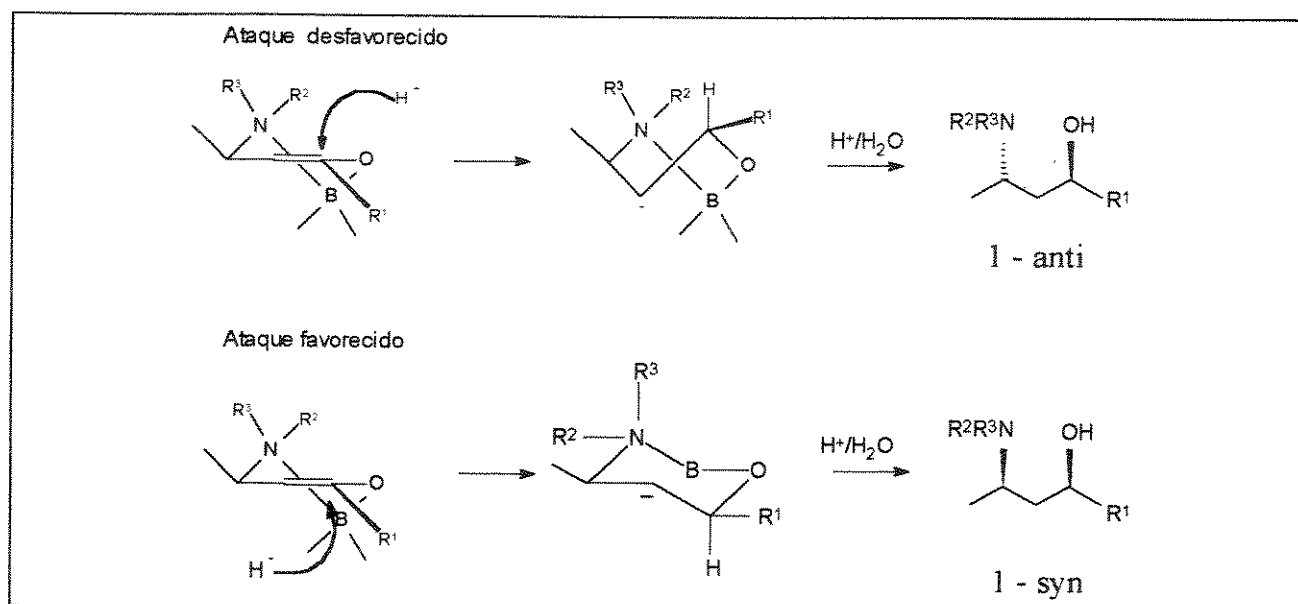


figura 15 : Controle estereoeletrônico na redução de β -enaminocetonas (3)

* Utiliza-se aqui a denominação syn e anti ao invés de cis e trans pois permitirá uma comparação direta com os γ -aminoálcoois, porém deve-se notar que onde se denomina syn corresponde a tetra-hidro-1,3-oxazina cis-dissubstituída e anti à trans substituída.

Capítulo 3

Caracterização dos derivados de tetraidro-1,3-oxazinas (4) e determinação do excesso diastereomérico da redução

Como já foi mencionado, a mistura bruta dos γ -aminoálcoois (1) sintetizados pela redução de β -enaminocetonas (3) foi convertida ao derivado de tetraidro-1,3-oxazina (4) pela condensação com formaldeído em éter etílico, obtendo-se em todos os casos conversão quantitativa do γ -aminoálcool (1) à tetraidro-1,3-oxazina (4) (ver figura 13).

A análise dos espectros de ^{13}C -RMN dos produtos brutos revela a existência de dois conjuntos de sinais em diferentes proporções que permitiram a determinação da proporção relativa dos diastereoisômeros.

Como é possível observar pelos espectros de ^{13}C -RMN da mistura bruta de redução da β -enaminocetona **3a** (espectro 55), a proporção média entre os sinais relativos ao diastereoisômero majoritário e a mistura total é de $82 \pm 2,5 \%$ (figura 16).

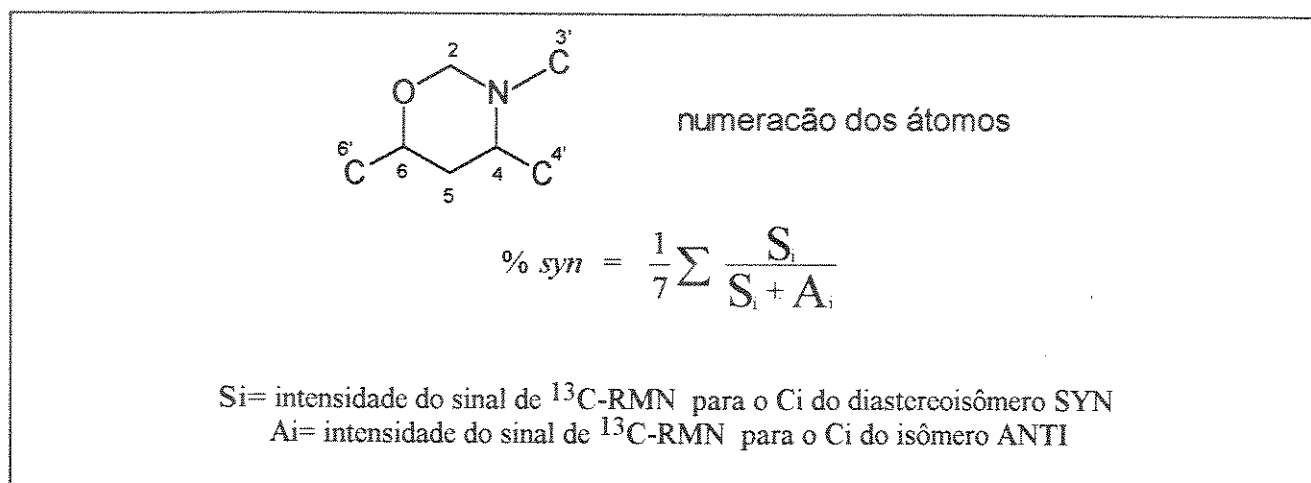


figura 16 : determinação da proporção diastereomérica

Conforme pode-se observar no espectro de ^1H -RMN correspondente ao diastereoisômero majoritário (espectro 49), os hidrogênios ligados aos carbonos C-4 e C-6 apresentam-se ambos como duplo-quádruplo-dubleto, respectivamente em 3,27 ppm ($J_1 = 3,3 \text{ Hz}$; $J_2 = 6,3 \text{ Hz}$; $J_3 = 11,1 \text{ Hz}$) e 3,68 ppm ($J_1 = 2,7 \text{ Hz}$; $J_2 = 6,3 \text{ Hz}$; $J_3 = 12,3 \text{ Hz}$).

Apenas esta informação seria suficiente para confirmar a configuração relativa dos dois centros assimétricos como sendo syn, ou seja , com os hidrogênios voltados para o mesmo lado.

Isto porque, nesta configuração, espera-se que a conformação mais estável seja aquela onde os substituintes do anel estejam numa situação equatorial, com menor impedimento espacial.

Nesta situação, os hidrogênios H-4 e H-6, ambos em situação axial, devido à rotação livre do grupamento metila vicinal, apresentam uma constante de acoplamento média de 6,3 Hz.

Com relação ao hidrogênio H-5e, H-4 e H-6 encontram-se numa situação de interação tipo axial-equatorial ($\theta \sim 60^\circ$), fato este responsável pela menor constante de acoplamento ($J_{H-4-H-5e}=2,7$ Hz e $J_{H-6-H-5e}=3,3$ Hz). Já com relação ao hidrogênio H-5a, ambos estão formando um ângulo diedro de aproximadamente 180° (interação axial-axial), que leva à maior constante de acoplamento ($J_{H-4-H-5a}=11,1$ Hz e $J_{H-6-H-5a}=12,5$ Hz) (figura 17).

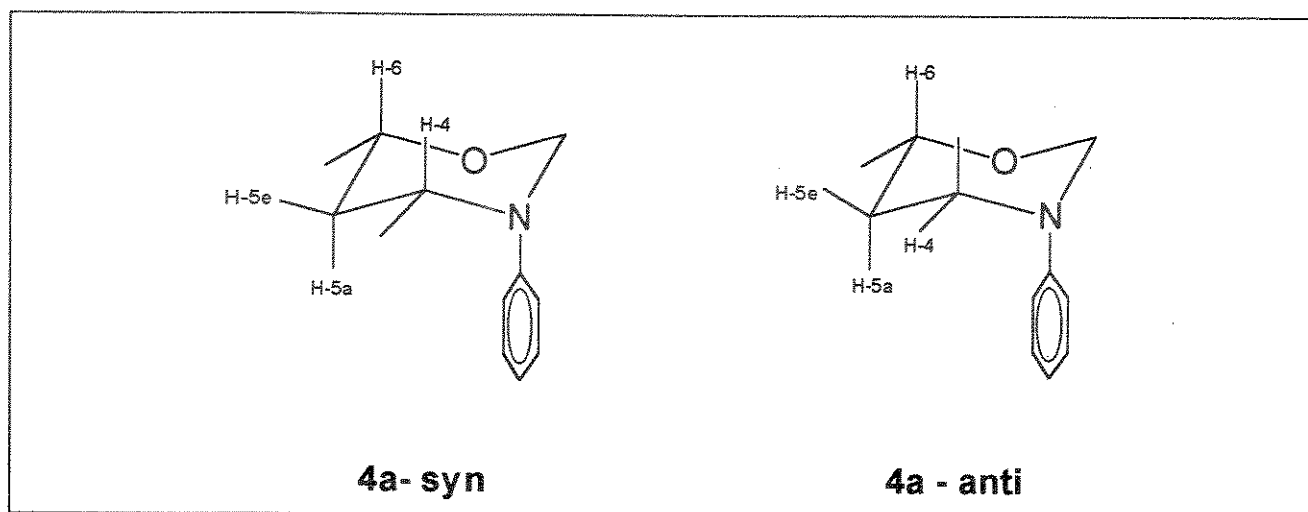


figura 17 : Conformações dos diastereoisômeros do composto 4 a.

Além disso, pode-se observar também que os sinais correspondentes a H-5e e H-5a apresentam-se como duplo-tripletes respectivamente em 1,57 ppm ($J_1 = 2,7$ Hz, $J_2 = 13,5$ Hz) e 1,42 ppm ($J_1 = 11,1$ Hz e $J_2 = 13,0$ Hz), multiplicidade esta também compatível tanto com a conformação quanto com a configuração propostas.

A atribuição dos sinais de ^{13}C -RMN é quase imediata, analisando-se conjuntamente os sinais dos espectros DFL (espectro 50) e DEPT (espectro 51).

Observa-se pelo espectro DEPT a existência de dois carbonos secundários: o mais protegido, a 40,03 ppm corresponde ao C-5 do anel e o mais desprotegido, a 85,76 ppm, ao C-2, ligado aos dois heteroátomos.

Os sinais correspondentes aos carbonos terciários C-4 e C-6 são bem distintos, devido à grande diferença de eletronegatividade dos heteroátomos. Desta forma o C-4 encontra-se mais protegido que o C-6 (53,90 ppm e 73,43 ppm, respectivamente).

Os sinais correspondentes às metilas foram atribuídos principalmente com base no efeito anisotrópico de proteção causado pela presença do anel aromático próximo à metila em C-4.

Como o anel deve causar uma pequena proteção sobre a metila, atribui-se o sinal a 20,04 ppm como sendo o da metila em C-4 e o sinal a 21,70 ppm como sendo da metila em C-6.

Embora o padrão de multiplicidade observado no espectro de ^1H -RMN para os hidrogênios aromáticos pudesse sugerir uma falta de liberdade de rotação do anel, o espectro de ^{13}C -RMN deixa claro que há tal liberdade, de modo que os dois átomos de carbono orto e os dois meta são equivalentes.

Devido à presença do efeito doador por ressonância do nitrogênio, os carbonos orto e para encontram-se mais protegidos que os carbonos meta, sendo que os sinais correspondentes aos carbonos orto e meta possuem o dobro da intensidade dos sinais para o carbono para.

Esta atribuição foi confirmada analisando-se também o espectro de ^{13}C -RMN do diastereoisômero anti. (figura 18).

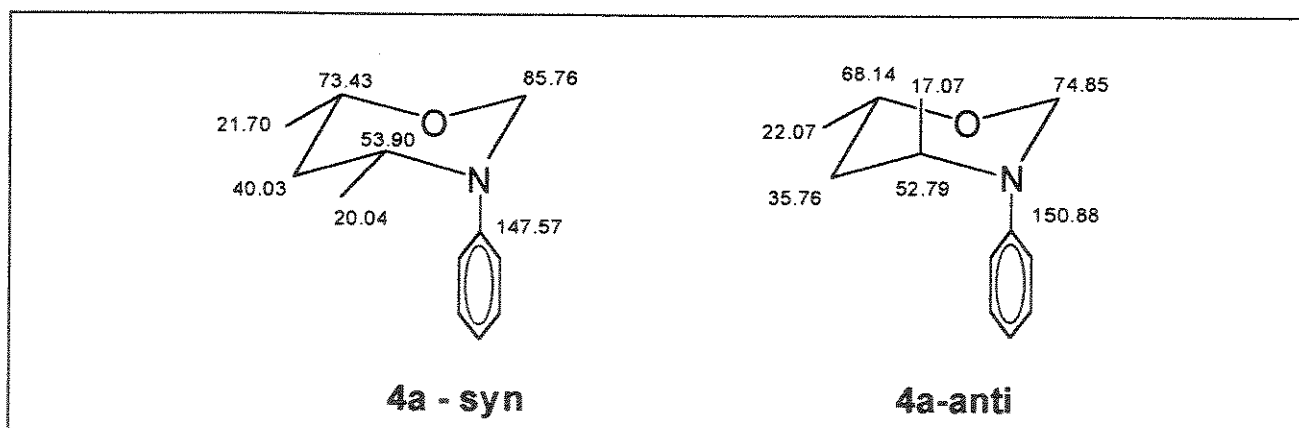


figura 18 : Deslocamento químico dos átomos de carbono do composto 4a (ppm)

Observa-se no diastereoisômero *syn* as duas metilas em 21,70 ppm e 20,40 ppm, enquanto que no diastereoisômero *anti* estes sinais se situam em 22,07 ppm e 17,07 ppm (espectros 53 e 54).

Outro fato observado no diastereoisômero *anti* é a proteção causada sobre o carbono C-6, da ordem de 5 ppm, compatível com uma proteção esperada para uma interação γ -gauche exocíclica enquanto que o carbono C-4 sofre apenas uma pequena proteção.

Isto evidencia a situação axial da metila em C-4, que deve ser resultado de um impedimento espacial entre esta metila e o grupo ligado ao nitrogênio.

Na análise dos espectros correspondentes ao composto **4b**, o espectro de ^{13}C -RMN (espectro 65), indica que neste caso houve um enriquecimento em favor do diastereoisômero predominante, passando-se agora a uma mistura 9:1.

Pela análise do espectro de ^1H -RMN (espectro 57) do diastereoisômero majoritário, pode-se constatar que H-4 e H-6 já não possuem os mesmos padrões de multiplicidade que os encontrados para o composto **4a**.

O mesmo fato ocorre para os hidrogênios ligados a C-5, que apresentam-se como um multiplete em 1,20 ppm.

Este fato só é possível se tivermos uma conformação onde as duas metilas sejam forçadas a uma situação pseudo-axial, de tal forma que H-4 e H-6 assumam uma posição pseudo-equatorial, o que poderia ser atribuído ao impedimento espacial do grupamento benzila, que quando em situação axial sofre uma interação do tipo π -Stacking com o oxigênio, estabilizando-se nesta situação, o que provocaria uma distorção no anel para a forma barco (figura 19).

Já no espectro obtido para o diastereoisômero minoritário (espectro 60), pode-se observar com clareza que enquanto H-6 apresenta-se como um duplo-quádruplo-dubleto a 3,81 ppm ($J_1 = 2,4$ Hz; $J_2 = 6,3$ Hz; $J_3 = 12,6$ Hz), o hidrogênio ligado a C-4

apresenta-se como um quintupletto a 2,90 ppm ($J_1 = 6,3$ Hz), o que é compatível com o diastereoisômero anti, que teria a metila em C-4 na posição axial.

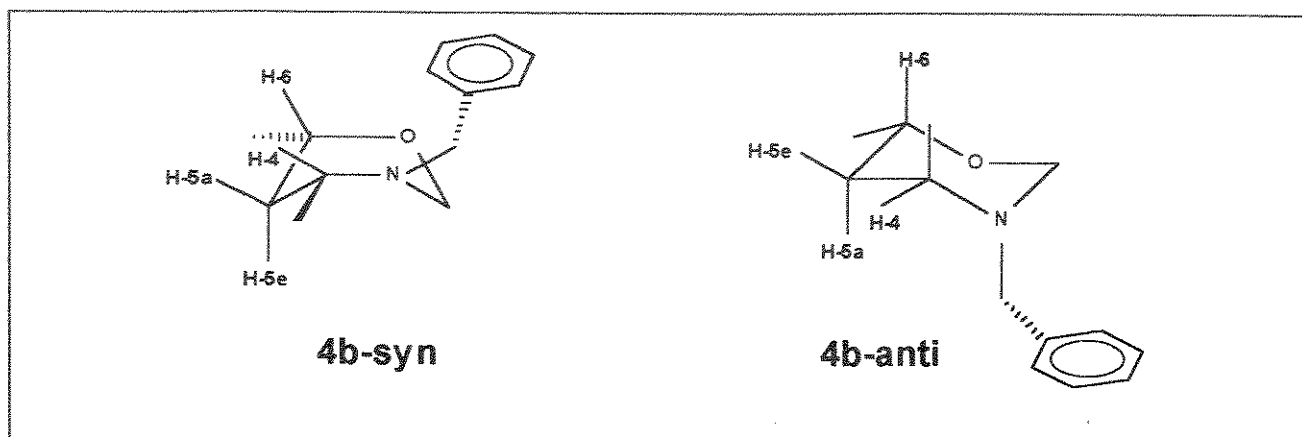


figura 19 : Conformações propostas para os isômeros do composto 4 b.

O espectro HETCOR (espectro 64) obtido para o diastereoisômero minoritário mostra ainda que o C-5 está relacionado a dois hidrogênios, um deles apresentando-se como um duplo-duplo-dublete (1,88 ppm, $J_1 = 5,2$ Hz; $J_2 = 11,7$ Hz; $J_3 = 13,4$ Hz) e o outro como um multipletto encoberto pelos dubletos das metilas, em 1,4 ppm.

Desta forma, enquanto que um dos hidrogênios, o mais desprotegido, deve estar rodeado por três outros átomos não equivalentes, um geminal, e os demais a aproximadamente 180° e 60° , o outro átomo mais protegido, deve ser ladeado por hidrogênios a ângulos mais semelhantes.

Estas evidências são compatíveis com a estrutura anti proposta para este diastereoisômero.

A análise do espectro bidimensional HETCOR (espectro 64) mostra ainda que o carbono entre os dois heteroátomos (C-2) é mais desprotegido que o carbono entre o nitrogênio e o anel aromático (C-3').

É interessante notar a grande diferença de multiplicidade dos hidrogênios ligados ao carbono C-3', de um para outro diastereoisômero.

Enquanto que no diastereoisômero syn estes se apresentam como dois dubletos a 3,79 ppm e 3,92 ppm ($J=10,2$ Hz), no diastereoisômero anti apresentam-se como um sinal de segunda ordem centrado a 3,96 ppm.

Este fato pode ser atribuído à maior semelhança entre estes dois hidrogênios quando a metila próxima deixa de interagir com os mesmos.

Outra evidência para a proposição a respeito da posição da benzila seria o deslocamento químico do C-3', que no diastereoisômero syn está em 49,01 ppm e no diastereoisômero anti está em 57,07 ppm (espectros 58 e 61).

Pelo espectro bidimensional COSY do diastereoisômero anti (espectro 63), pode-se observar que o dubleto correspondente à metila mais protegida relaciona-se ao carbono C-6 e o da metila mais desprotegida, a C-4.

Contudo, no espectro ^1H -RMN do diastereoisômero syn (espectro 57) pode-se observar que os hidrogênios das duas metilas são equivalentes, inclusive com os mesmos valores para as constantes de acoplamento com H-4 e H-6, o que mais uma vez reforça a idéia de que estes dois últimos ocupam o mesmo lugar geométrico relativo (figura 20).

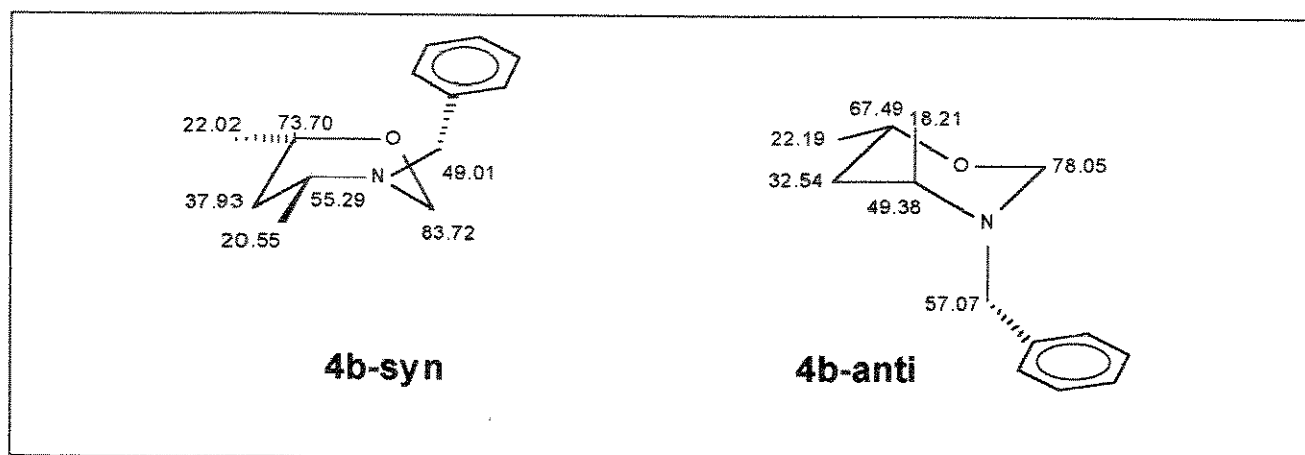


figura 20 : Dados de ^{13}C -RMN para os diastereoisômeros de 4b .

A introdução do grupo isopropila como substituinte no nitrogênio (4c) levou a uma sensível perda de diastereosseletividade, com a proporção do isômero syn calculada agora através do espectro de ^{13}C -RMN (espectro 67) do bruto de redução e condensação em $72,5 \pm 2,5 \%$, considerando-se os sinais relativos aos C-2, C-4, C-6 e C-3'.

Como não foi possível a separação dos diastereoisômeros, apesar de várias tentativas, procedeu-se a caracterização dos mesmos na própria mistura reacional bruta, já que a análise por CG-MS revela serem os únicos componentes da amostra.

Deve-se notar também que a proporção obtida através da análise do cromatograma de íons totais é de 69,9 %, muito próxima portanto do resultado obtido por ^{13}C -RMN.

Pode-se observar no espectro de ^1H -RMN (espectro 66) da mistura a existência de dois grupos distintos de sinais de intensidade relativa aproximada de 2:1, coerente com os resultados anteriores.

Pode-se observar também a diferença de comportamento dos hidrogênios em C-2, que enquanto no diastereoisômero majoritário apresentam-se como dois dubletos, com constante de acoplamento de 9 Hz (4,49 ppm e 3,82 ppm), no isômero minoritário apresentam-se como um sistema AA' em 4,36 ppm.

Neste composto, tal qual observado para o composto 4a, os hidrogênios ligados a C-4 e C-6 no diastereoisômero majoritário apresentam-se como duplo-quádruplo-dublete a 2,75 ppm ($J_1 = 3$ Hz, $J_2 = 6$ Hz e $J_3 = 12$ Hz) e a 3,39 ppm ($J_1 = 3$ Hz, $J_2 = 6$ Hz e $J_3 = 12$ Hz), caracterizando-se deste modo a configuração syn dos substituintes.

No outro diastereoisômero pode-se observar claramente o sinal também duplo-quádruplo-dublete referente ao hidrogênio em C-6 (3,65 ppm, $J_1 = 3$ Hz, $J_2 = 6$ Hz e $J_3 = 12$ Hz), porém o sinal relativo ao hidrogênio em C-4 apresenta-se como um quintupletto, parcialmente encoberto pelo sinal da isopropila do diastereoisômero syn a

3.15 ppm ($J=6$ Hz), o que novamente caracteriza a estrutura anti como a correspondente ao diastereoisômero minoritário, pois apenas nesta situação pode-se esperar este padrão de multiplicidade.

Pelo espectro de ^{13}C -RMN pode-se notar a proteção sobre os carbonos C-2 e C-6, que absorvem a 78,47 ppm e 72,65 ppm no diastereoisômero syn e a 75,72 ppm e 67,20 ppm no diastereoisômero anti.

A exemplo do que ocorre no composto **4b**, pode-se notar que no diastereoisômero syn o grupamento substituinte no nitrogênio é forçado a uma situação pseudo-axial, estando o carbono em C-3' mais protegido no diastereoisômero syn (45,03 ppm) que no diastereoisômero anti (51,07 ppm).

Pode-se notar ainda que o C-4 sofre uma proteção, apresentando-se a 52,55 ppm no isômero syn e a 46,92 ppm no isômero anti.

As quatro metilas, ligadas aos C-4, C-6 e C-3'(duas), também apresentam comportamento muito distinto, observando-se que a metila em 17.18 ppm (**4c-syn**) passa a absorver em 21.82 ppm (**4c-anti**), enquanto que a metila em 19.63 ppm (**4c-syn**) passa a 18.87 ppm (**4c-anti**).

Estas observações também estão de acordo com as estruturas propostas.

No caso do diastereoisômero syn, o grupo ligado ao nitrogênio deve assumir uma situação axial de modo a minimizar a interação espacial entre uma de suas metilas e a metila em C-4, mas ainda assim deve haver um efeito de deslocamento por compressão estérica⁶³ (figura 21).

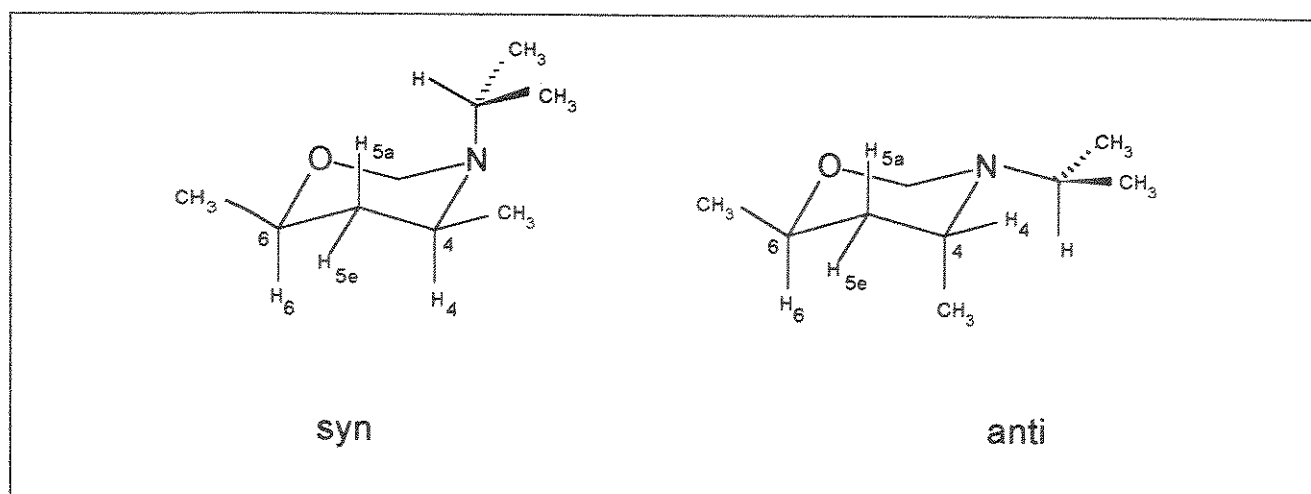


figura 21 : Conformações para os diastereoisômeros do composto 4 c.

No diastereoisômero anti, como a metila em C-4 passa a uma situação axial, o grupo isopropila pode assumir uma situação equatorial.

Desta forma a metila em C-3' não sente mais o efeito de campo da metila em C-4, estando mais desprotegida, embora a metila em C-4 passe a ser mais protegida, por assumir agora uma situação axial (figura 22).

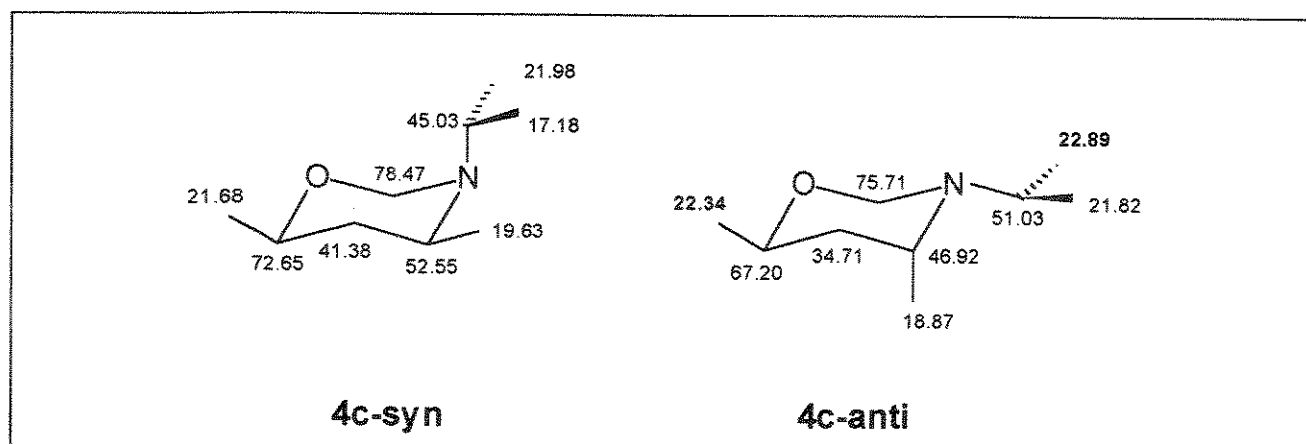


figura 22 : Deslocamento químico dos carbonos dos diastereoisômeros de 4 c (ppm)

Através da análise do espectro de ¹³C-RMN da tetraidro-1,3-oxazina 4d, obtida a partir do bruto de redução da β-enaminocetona 3d (espectro 78), pode-se constatar que a introdução do grupamento fenila em C-6 permitiu uma melhora na diastereosseletividade do processo (% syn = 80,3 ± 2,5 %).

Várias tentativas foram feitas no sentido de separar-se os diastereoisômeros, contudo os melhores resultados constituíram-se de misturas enriquecidas em um ou outro diastereoisômero.

No espectro de ^1H -RMN (espectro 70) da mistura enriquecida no diastereoisômero majoritário, pode-se observar o duplo-dublete correspondente ao hidrogênio em C-6 (4,45 ppm, $J_1 = 3,7$ Hz e $J_2 = 10,6$ Hz), assim como o duplo-quádruplo-dublete correspondente ao hidrogênio em C-4 (2,99 ppm, $J_1 = 3,2$ Hz, $J_2 = 6,4$ Hz e $J_3 = 10,7$ Hz), caracterizando-se portanto o diastereoisômero majoritário como sendo o diastereoisômero syn, a exemplo dos demais (figura 23).

Pode-se observar também neste espectro o sinal correspondente aos dois hidrogênios em C-5 como um multipeto (sistema ABXY, 1,7 ppm).

Analizando-se agora o espectro de ^1H -RMN (espectro 73) para o diastereoisômero anti, pode-se observar o hidrogênio em 4,59 ppm como um duplo-dublete ($J_1 = 3,2$ Hz e $J_2 = 9,7$ Hz), enquanto que o hidrogênio no C-4 apresenta-se como um quintupeto a 3,15 ppm ($J = 6,55$ Hz).

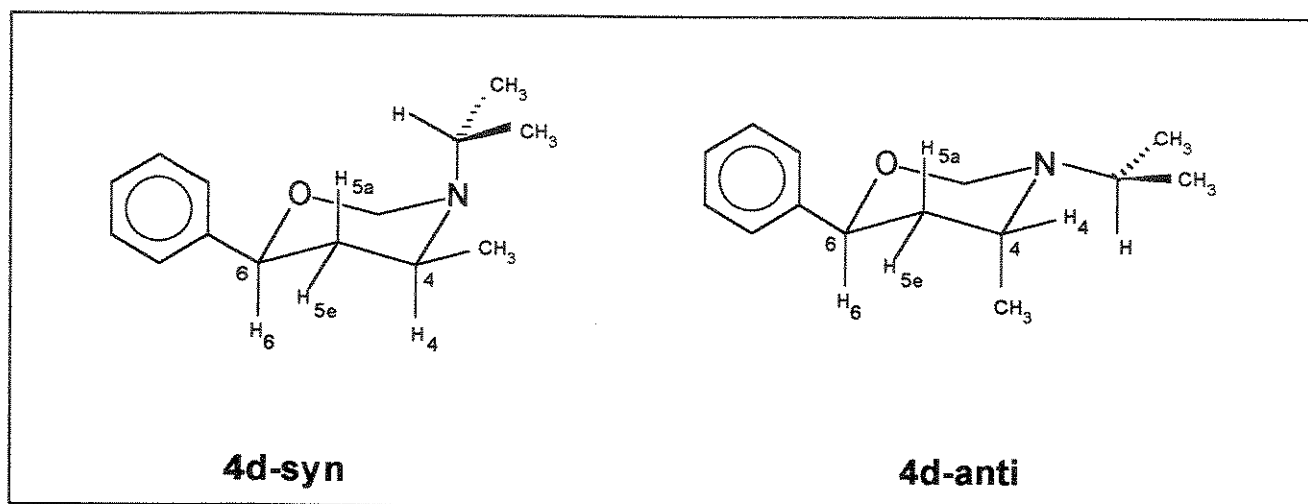


figura 23 : Conformação dos diastereoisômeros do composto 4 d.

Analizando-se os espectro de ^{13}C -RMN (espectros 71 e 74) para os dois compostos, pode-se observar efeitos semelhantes aos encontrados para o composto 4c (figura 24).

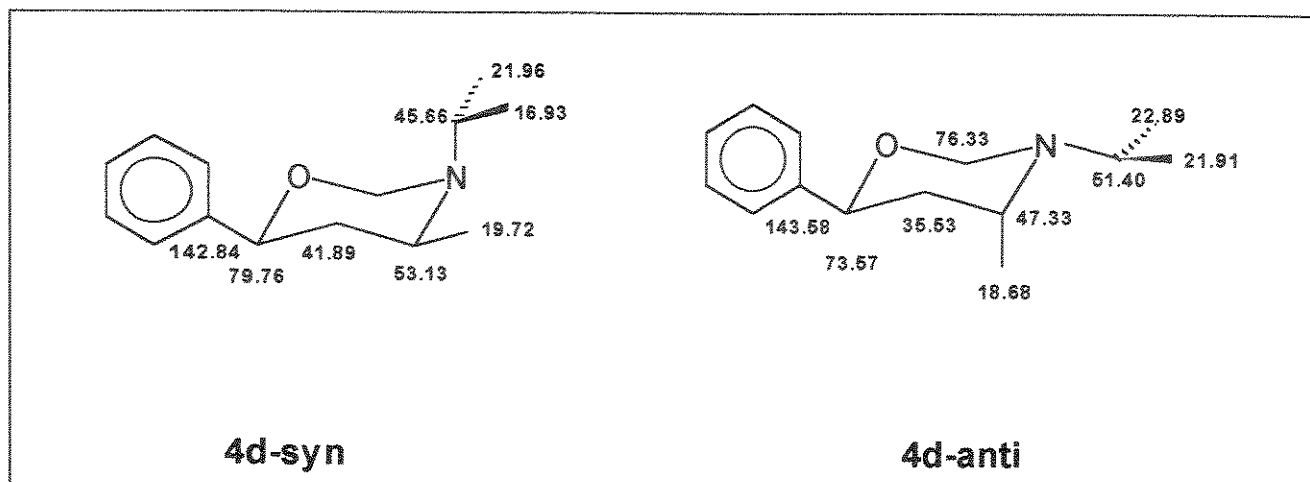


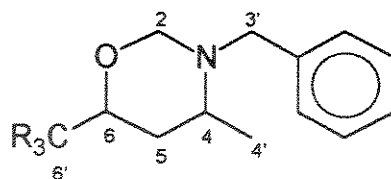
figura 24 : Deslocamento químico dos átomos de carbono do composto 4 d(ppm)

A análise dos espectros de ^{13}C -RMN do produto bruto 4f (espectro 82), obtido pelo processo em um só pote (sem purificação dos intermediários), após condensação da β -dicetona 7c (acetil-pinacolona) e benzilamina, seguida por redução e ciclização, revela a formação predominante de apenas um diastereoisômero.

O espectro de ^1H -RMN (espectro 80) deste isômero apresenta um duplo-dublete em 2,87 ppm ($J_1 = 2,6$ Hz; $J_2 = 11,3$ Hz) correspondente a H-6 e um duplo-quádruplo-dublete em 2,79 ppm ($J_1 = 3,0$ Hz; $J_2 = 6,6$ Hz; $J_3 = 11,3$ Hz), correspondente a H-4, dados estes também compatíveis com o diastereoisômero syn, a exemplo dos demais compostos.

Como pode-se observar, os hidrogênios ligados a C-4 e C-6 apresentam agora um padrão claro de multiplicidade se comparados aos mesmos hidrogênios do composto 4b, o que é devido à presença do grupamento terc-butila que ancora o anel apesar das interações de repulsão entre a metila e o grupamento benzila vizinho.

Ainda assim, a semelhança observada entre os espectros de ^1H -RMN dos compostos 4b (espectro 57) e 4f (espectro 80), reforçam a proposta de configuração syn (ver figura 25).



H	deslocamento químico - ppm (multiplicidade e acoplamento)	
	4b (R = H)	4f (R = Me)
H-2	4,21 (d, $J_1 = 10,2$ Hz)	4,20 (d, $J_1 = 9,8$ Hz)
	3,92 (d, $J_1 = 10,2$ Hz)	3,83 (d, $J_1 = 9,8$ Hz)
H-3'	3,79 (d, $J_1 = 13,5$ Hz)	3,65 (d, $J_1 = 13,5$ Hz)
	3,48 (d, $J_1 = 13,5$ Hz)	3,35 (d, $J_1 = 13,5$ Hz)
H-4	2,94 (m)	2,79 (dq, $J_1 = 3,0$ Hz; $J_2 = 6,6$ Hz; $J_3 = 11,3$ Hz)
H-6	3,40 (m)	2,87 (dd, $J_1 = 2,6$ Hz; $J_2 = 11,3$ Hz)

figura 25 : Comparação dos dados de ^1H -RMN para os compostos 4b e 4f

Os dados obtidos a partir do espectro de ^{13}C -RMN (espectro 81) também são concordantes com a proposição, conforme pode-se observar na figura 26 .

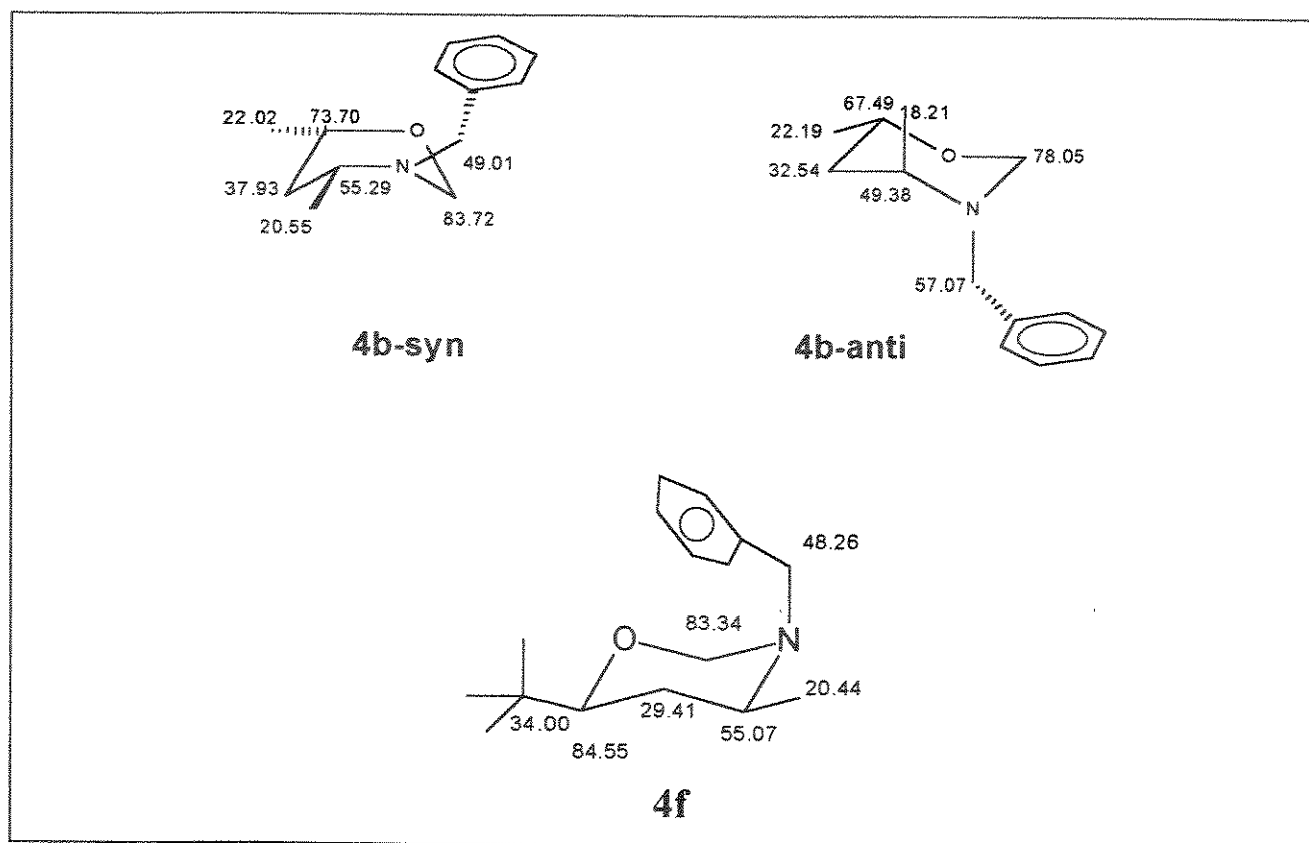


figura 26 : Comparação dos dados de ^{13}C -RMN entre os compostos 4f e 4b (ppm)

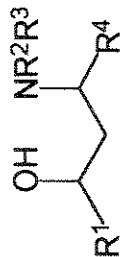
De uma maneira geral, pode-se agora estabelecer que para o isômero syn, há preferencialmente o deslocamento do grupo ligado ao nitrogênio para uma situação axial, devido à interação com a metila vicinal. No caso do substituinte ser o grupamento benzila, devido ao efeito de π -Stacking entre o anel e o átomo de oxigênio, haveria um aumento na interação espacial o que levaria o anel a uma conformação tipo bote no composto 4b que contudo não pode ser alcançada no composto 4f devido à presença da terc-butila.

Capítulo 4

Caracterização dos γ -aminoálcoois

Os γ -aminoálcoois sintetizados (1) foram isolados na forma de óleos viscosos que se decompõem rapidamente à temperatura ambiente, mantendo-se relativamente estáveis em solução de diclorometano, armazenados sob refrigeração a -10°C .

Seus espectros de absorção no infravermelho apresentam bandas características do estiramento da ligação O-H e N-H entre 3.400 e 3.300 cm^{-1} , além das bandas de estiramento das ligações C-N e C-O, conforme pode-se observar pelos dados sumariados na figura 27.



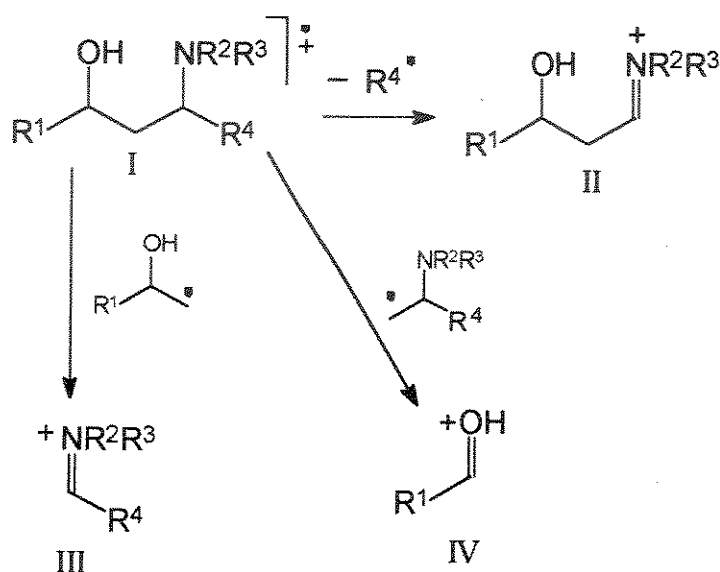
1

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	freq. de absorção (cm ⁻¹)	atribuição	freq. de absorção (cm ⁻¹)	atribuição	freq. de absorção (cm ⁻¹)	atribuição
Me	Ph	H	Me	3350 (l)	v O-H, v N-H	3050, 3025	v C-H (Csp ²)	2970, 2925	v C-H (Csp ³)
				1600, 1500	v C=C anel aromático	1320	v C-N (C aromático)	1250	v C-N (C alifático)
				1130	v C-O	750, 690	δ C-H anel arom. 5H adj.		
Me	Bn	H	Me	3346 (l)	v O-H,	3286	v N-H	3076, 3020	v C-H (Csp ²)
				2964, 2925	v C-H (Csp ³)	1452	δ C-H assim. ou δ O-H	1374	δ C-H sim. ou δ O-H
				1165	v C-N	1088	v C-O	742, 698	δ C-H anel arom. 5H adj.
Me	ⁱ Pr	H	Me	3340 (l)	v O-H	3274	v N-H	2965, 2927	v C-H (Csp ³)
				1560	δ O-H	1461	δ O-H	1382 (duplete)	δ C-H metilas geminais
				1163	v C-H met. gem.	1133	v C-N	1084	v C-O
Ph	ⁱ Pr	H	Me	3200 (l)	v O-H	3270	v N-H	3040, 3020	v C-H (Csp ³)
				2980, 2920	v CH ₃ assim.	2880	v CH ₃ sim.	1380, 1330	δ CH ₃ metilas geminais
				1100	v C-O	1070	v C-N	750, 700	δ C-H anel arom. 5H adj.
Me	-(CH ₂) ₄ -		Me	3400 (l)	v O-H	2980, 2940	v C-H	2880	v CH ₃ assim.
				2830	v -CH ₂ - sim.	1455	δ CH ₂ sim	1160	v C-O
				1150	v C-N				
Ph	Me	Me	H	3383	v O-H	3020	v CH (Csp ²)	2962	v CH (Csp ³)
				1676	v C=C anel aromático	1451	δ C-H assim. ou δ O-H	1063	v C-O
				761, 703	δ C-H anel arom. 5H adj.				

figura 27 : Atribuição das bandas de absorção no infravermelho dos γ-aminoálcoois (1)

Através da análise dos espectros de massa destes compostos, pode-se observar a existência de fragmentos comuns a todos.

Além do pico correspondente ao íon molecular, presente na maior parte dos casos, observa-se ainda sinais correspondentes à perda de metila e à ruptura da cadeia carbônica. Este padrão de fragmentação observado para todos os γ -aminoálcoois (1) estudados, está esquematizado na figura 28.



					sinais relativos às estruturas I - V			
1	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	I m/z (%)	II m/z (%)	III m/z (%)	IV m/z (%)
a	Me	Ph	H	Me	179(37)	164(15)	120(100)	45(24)
b	Me	Bn	H	Me	193(5.2)	178(15)	134(83)	45(30)
c	Me	ⁱ Pr	H	Me	145(<0.2)	130(15)	86(65)	45(25)
d	Ph	ⁱ Pr	H	Me	207(4.6)	192(2)	86(100)	107(5)
e	Me	-(CH ₂) ₄ -		Me	157(4.2)	142(9)	98(100)	45(24)

figura 28 : Padrão de fragmentação dos γ -aminoálcoois (1)

A análise dos espectros de ressonância magnética nuclear de próton e carbono-13 destes compostos mostrou a existência de dois diferentes diastereoisômeros, em diferentes proporções.

Conforme previamente mencionado, várias tentativas foram feitas no sentido de se obter os diastereoisômeros isolados para cada γ -aminoálcool sintetizado, porém os melhores resultados foram misturas enriquecidas em um ou outro isômero.

Através da conversão aos derivados de tetraidro-1,3-oxazina pode-se comprovar a configuração syn como sendo a conformação do isômero majoritário nos casos dos γ -aminoálcoois **1a**, **1b**, **1c** e **1d**.

Pelos dados disponíveis na literatura seria de se esperar que γ -aminoálcoois se apresentassem na conformação de ligação de hidrogênio (figura 29).

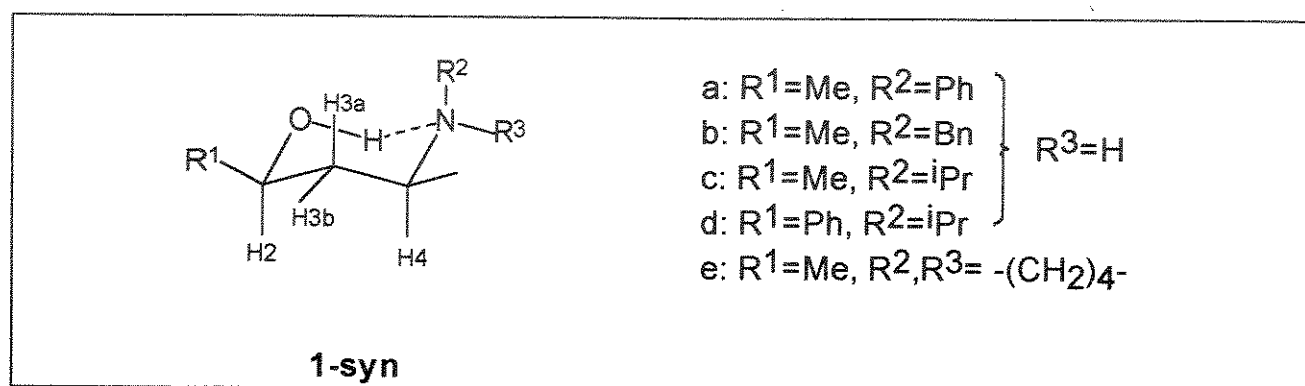


figura 29 : Estrutura em ligação de hidrogênio para o composto 1- syn

Contudo, como por exemplo pode-se observar pelo espectro de ¹H-RMN do composto **1a-syn** (espectro 2) os hidrogênios carbinólico e aminólico apresentam-se como sextetos a 4,01 ppm (J=6,1 Hz) e 3,66 ppm (J=6,5 Hz) respectivamente.

Além disso, o baixo deslocamento químico dos hidrogênios ligados aos heteroátomos (3,4 ppm) indica que tal conformação em ponte não deve ser tão favorecida.

Já no espectro do composto **1a-anti** (espectro 7 - mistura enriquecida no isômero anti) pode-se observar que embora ainda seja conservado o baixo deslocamento químico dos hidrogênios ligados aos heteroátomos (3,2 ppm) e que o hidrogênio aminólico conserve-se como um sexteto (3,76 ppm, J= 6 Hz), agora o hidrogênio

carbinólico apresenta-se como um multiplete a 3,9 ppm, o que não é um padrão de multiplicidade esperado para conformações pseudo-cíclicas tipo cadeira.

A comparação dos dados de ^{13}C -RMN (espectros 3 e 8) para os dois diastereoisômeros (figura 30) também fornece informações úteis na elucidação desta conformação.

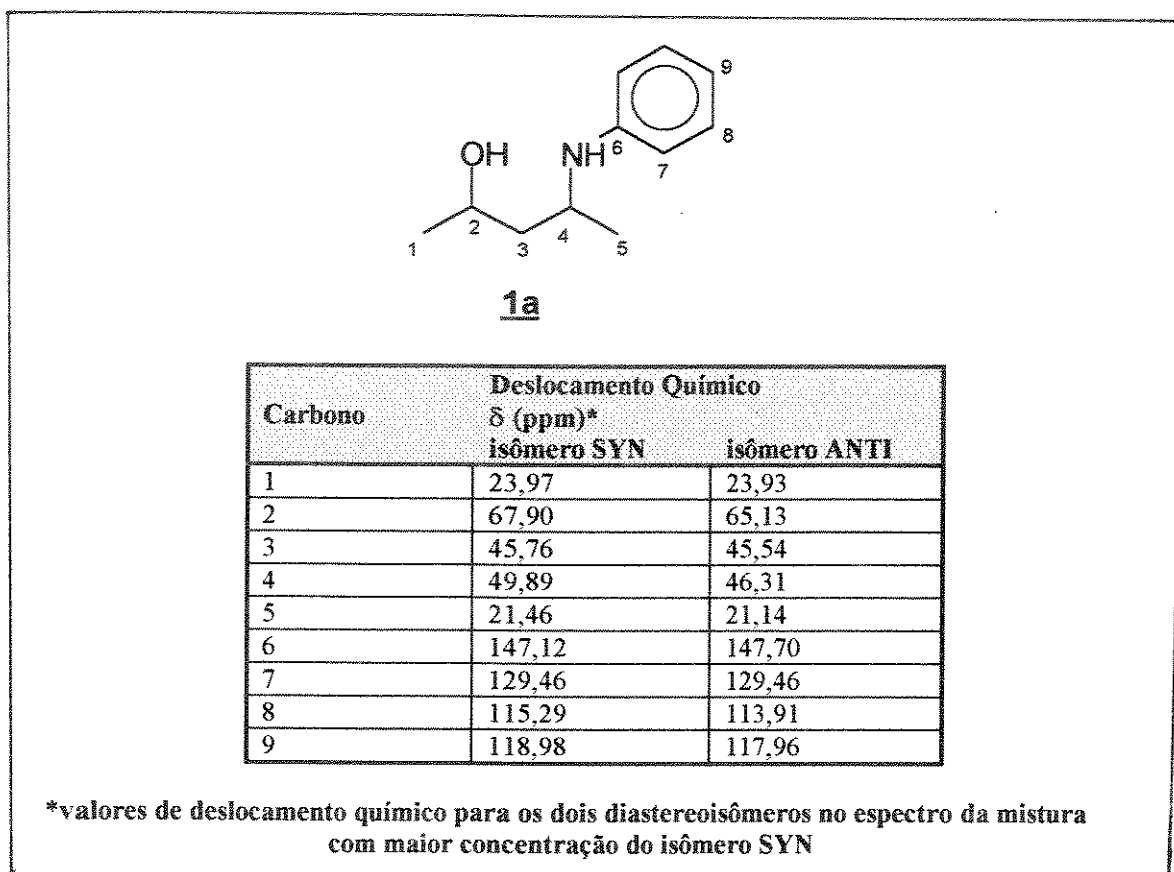


figura 30 : Valores de Deslocamento Químico no espectro de ^{13}C -RMN para os diastereoisômeros 1a- syn e 1a-anti (ppm).

Dentre as principais observações, destacam-se:

- o C-1 encontra-se praticamente no mesmo ambiente nos dois diastereoisômeros, ao passo que o C-5 encontra-se mais protegido no isômero anti, embora a diferença de ambiente no segundo caso deva ser muito pequena ($\Delta \delta \cong 0,5$ ppm), o mesmo sendo observado para o carbono secundário C-3 ($\Delta \delta \cong 0,2$ ppm).

-os carbonos carbinólico (C-2) e aminólico (C-4) sofrem proteção no isômero anti de $\Delta \delta \cong 2,8$ ppm e $\Delta \delta \cong 3,6$ ppm, respectivamente.

- o carbono C-6 sofre uma pequena desproteção no isômero anti ($\Delta \delta \cong - 0,6$ ppm) .

Sabe-se que, havendo a formação de uma estrutura cíclica, a exemplo das tetraidro-1,3-oxazinas, seria possível observar os diferentes acoplamentos entre os hidrogênios carbinólico (e aminólico) e seus vizinhos, com padrão de multiplicidade semelhante às tetraidro-1,3-oxazinas.

Além deste padrão de multiplicidade não ter sido observado neste caso, observou-se também que o deslocamento químico dos hidrogênios ligados aos heteroátomos é muito pequeno, em relação a hidrogênios pertencentes a pontes de hidrogênio.

Analisando-se agora o espectro de ^1H -RMN dos compostos **1b-syn** (espectro 11) e **1b-anti** (espectro 15) pode-se observar uma situação bem diferente do caso anterior.

No espectro de ^1H -RMN (espectro 11) da mistura enriquecida no isômero syn (majoritário), pode-se observar agora um claro padrão de multiplicidade do tipo duplo-quádruplo-dubleto para os hidrogênios carbinólico e aminólico a 3,94 ppm ($J_1 = 2,3$ Hz; $J_2 = 5,8$ Hz; $J_3 = 17$ Hz) e a 2,92 ppm ($J_1 = 2,66$ Hz; $J_2 = 6,3$ Hz; $J_3 = 10,6$ Hz), respectivamente.

O mesmo padrão de multiplicidade (duplo-quádruplo-dubleto) é encontrado para os hidrogênios carbinólico e aminólico do isômero anti, no espectro da mistura enriquecida neste (espectro 15).

O hidrogênio carbinólico apresenta-se como um duplo-quádruplo-dubleto a 4,15 ppm ($J_1 = 3,0$ Hz; $J_2 = 6,2$ Hz; $J_3 = 9,0$ Hz) e o hidrogênio aminólico como um duplo-duplo-quarteto ($J_1 = 3,2$ Hz; $J_2 = 3,9$ Hz; $J_3 = 6,6$ Hz).

Aparentemente então, seria de se esperar que houvesse formação de uma estrutura pseudo-cíclica, onde os grupamentos metila terminais assumissem uma situação pseudo-equatorial.

Nesta situação, se deveria esperar as constantes de acoplamento observadas, conforme pode-se notar na figura 31 .

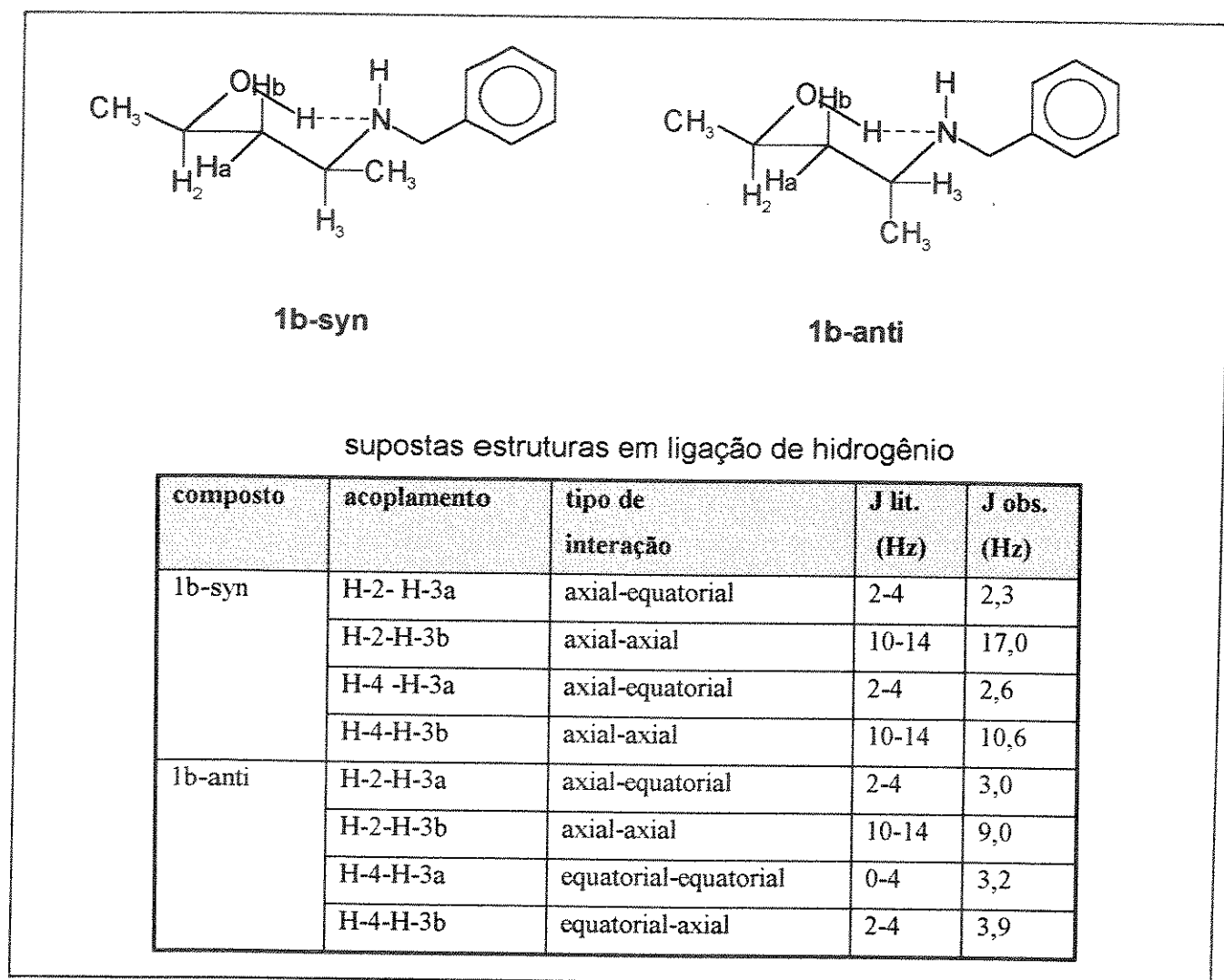


figura 31 : Supostas estruturas em ligação de hidrogênio e constantes de acoplamento esperadas

Contudo, como foi possível notar pelos dados espectroscópicos do derivado tetraidro-1,3-oxazina (4b) , a situação equatorial para as metilas não é favorecida.

Além disso, o baixo deslocamento químico dos hidrogênio ligados aos heteroátomos (3.5- 4.0 ppm) é contraditório à estrutura em ligação de hidrogênio, onde deveríamos esperar um deslocamento químico bem maior para estes hidrogênios.

A exemplo dos compostos anteriormente citados, a redução de 4-(N-isopropilamino)-3-penteno-2-ona (**3c**), fornecendo **1c** (ver figura 29), também favorece a formação do diastereoisômero *syn*, conforme pode-se observar pela derivação à tetraidro-1,3-oxazina correspondente.

Várias tentativas foram feitas no sentido de se separar os diastereoisômeros, contudo isto não foi possível.

Da análise dos espectros de ^1H -RMN da mistura diastereomérica (espectro 19) observa-se que o hidrogênio carbinólico apresenta-se como um duplo-quádruplo-dubleto nos dois diastereoisômeros, estando mais protegido no isômero *syn* (3,97 ppm; $J_1 = 1,8 \text{ Hz}$; $J_2 = 6,2 \text{ Hz}$; $J_3 = 10,7 \text{ Hz}$) que no isômero *anti* (4,15 ppm; $J_1 = 3,2 \text{ Hz}$; $J_2 = 5,9 \text{ Hz}$; $J_3 = 8,4 \text{ Hz}$).

Embora o sinal correspondente ao hidrogênio aminólico do isômero *syn* apresente-se como um multipletto a 3,0 ppm, encoberto pelos sinais dos hidrogênios das isopropilas dos dois diastereoisômeros, a análise do sinal do hidrogênio H-3a, que apresenta-se como um duplo-duplo-dubleto (sinal de 2ª ordem - J_1 aparente = 1,8 Hz ; J_2 aparente = 2,8 Hz; J_3 aparente = 13,9 Hz), pode-se concluir que o ângulo entre H4 e H-3a seja o mesmo de H-2 - H-3a.

Já no isômero *anti*, o hidrogênio aminólico apresenta-se como um duplo-quádruplo-dubleto a 3,26 ppm ($J_1 = 3,5 \text{ Hz}$; $J_2 = 6,2 \text{ Hz}$; $J_3 = 6,7 \text{ Hz}$ - acoplamento com a metila adjacente).

O baixo deslocamento químico dos hidrogênios ligados aos heteroátomos (4,4 ppm) indica também a inexistência de ligação de hidrogênio.

A introdução do grupamento fenila na cadeia da β -enaminocetona (1-fenil-(3-N-isopropilamino)-2-penteno-1-ona), **3d**, permitiu, como já apresentado, uma melhora na diastereosseletividade do processo (% **1d-syn** = 80.3 ± 2.5 %).

A análise dos espectros de RMN dos diastereoisômeros obtidos pela redução de **3d** (espectros 24 a 32), indica também algumas diferenças na conformação, provavelmente introduzidas pela presença do grupamento fenila.

Ainda se observa nos espectros de ^{13}C -RMN uma equivalência das metilas do grupo isopropila no isômero syn (espectro 24 - 21,93 ppm e 21,38 ppm) que se mantém no isômero anti (espectro 29 - 22,47 ppm e 24,47 ppm), enquanto que a metila da cadeia carbônica sofre uma proteção do isômero syn para o anti (24,39 ppm e 20,5 ppm , respectivamente, atribuídos pela análise do espectro HETCOR -espectros 27 e 32).

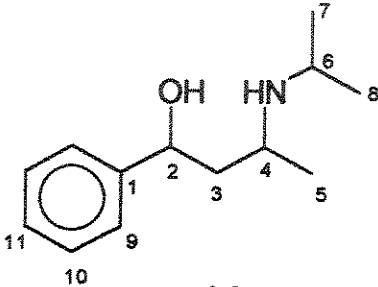
Neste composto pode-se notar que o hidrogênio carbinólico apresenta-se como um duplo-dublete nos dois diastereoisômeros, contudo com constantes de acoplamento bem diferentes [**1d - syn** : 5,07 ppm ($J_1 = 1,5$ Hz; $J_2 = 6,7$ Hz); **1d - anti** : 3,30 ppm ($J_1 = 3,7$ Hz ; $J_2 = 6,7$ Hz)].

O hidrogênio aminólico, que no espectro do isômero syn pode ser facilmente distinguido como um duplo-quádruplo-dublete (3,30 ppm ; $J_1 = 2,6$ Hz; $J_2 = 5,8$ Hz; $J_3 = 7,0$ Hz) já no espectro do isômero anti apresenta-se como um multiplete a 2,9 ppm. Através da observação do sinal correspondente aos hidrogênios do carbono secundário no isômero anti, pode-se porém avaliar as constantes de acoplamento destes hidrogênios com o hidrogênio aminólico.

Os sinais dos hidrogênios do carbono secundário (H-3a e H-3b) apresentam -se como dois duplo-dublete de segunda ordem centrados a 1,74 ppm (J_1 aparente = 3,6 Hz; J_2 aparente = 6,0 Hz; J_3 aparente = 15 Hz) e a 1,65 ppm (J_1 aparente = 3,9 Hz; J_2 aparente = 7,0 Hz; J_3 aparente = 14 Hz), respectivamente.

Sabendo-se que os acoplamentos H-2-H-3a e H-2-H-3b são de 3,7 Hz e 6,7 Hz, respectivamente, e que o acoplamento H-3a - H-3b é de aproximadamente 15 Hz, então pode-se atribuir as demais constantes aos acoplamentos H-3a - H-4 (6 Hz) e H-3b - H-4 (3,9 Hz). Devido aos baixos deslocamentos químicos dos sinais correspondentes aos hidrogênios ligados aos heteroátomos nos dois diastereoisômeros (syn = 4,4 ppm e anti = 3,8 ppm), propõe-se, a exemplo dos demais compostos a inexistência de ponte de hidrogênio.

Como é possível notar, há grande semelhança entre os carbonos da cadeia, observando-se desproteção apenas no carbono secundário da isopropila e no carbono quaternário do anel aromático (figura 32).



1d

C	δ ¹³ C-RMN (ppm)	
	syn	anti
1	145.55	150.09
2	75.08	75.19
3	46.38	46.70
4	51.68	51.90
5	24.39	20.50
6	45.30	49.30
7	21.38	22.47
8	21.93	23.47
9	125.53	129.70
10	126.79	131.9
11	128.11	130.30

figura 32 : Deslocamento Químico dos átomos de carbono para os diastereoisômeros 1d-syn e 1d-anti

Com a finalidade de se confirmar o controle diastereomérico através da formação de um intermediário cíclico, efetuou-se a redução de 4-pirrolidinil-3-penteno-2-ona (**3e**), sob as mesmas condições.

Esta β -enaminocetona (**3e**), por ter o nitrogênio terciário, tem como confôrmero principal a geometria *s-trans* (figura 33).

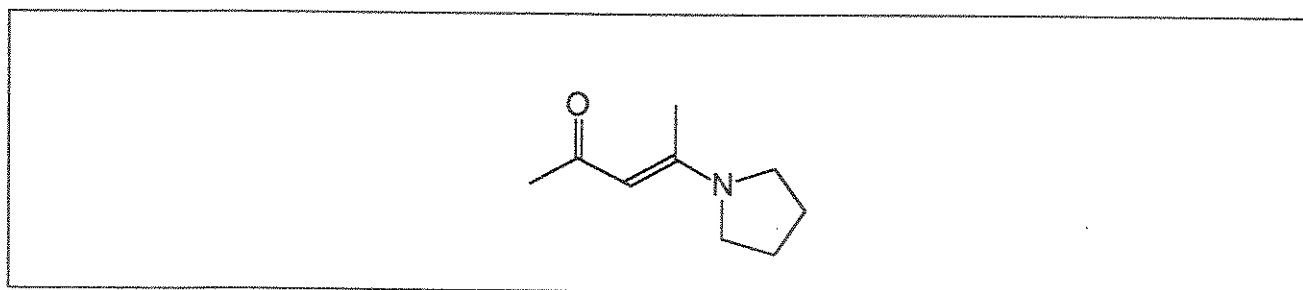


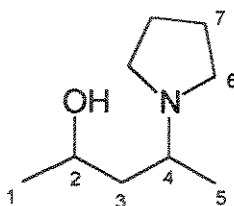
figura 33 : Conformação *s-trans* de 4-pirrolidinil-3-penteno-2-ona, **3e**.

Obteve-se da redução pelo método já descrito (NaBH_4 em HOAc) uma mistura bruta contendo dois componentes principais, sendo o componente majoritário $74 \pm 5\%$ desta mistura.

Após separação e caracterização do componente minoritário pode-se, por diferença, fazer a caracterização do composto majoritário, estando os dados de RMN (espectros 34 a 39) para os dois componentes sumariados na figura 34 .

Para a determinação da configuração relativa dos centros assimétricos em cada componente (majoritário e minoritário) foi necessário que se lançasse mão da comparação entre as diferenças entre os deslocamentos químicos dos átomos de carbono e também da comparação entre as constantes de acoplamento dos hidrogênios carbinólico e aminólico no outros pares de diastereoisômeros isolados.

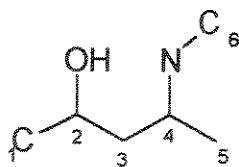
Através destas comparações (figura 35) pode-se chegar a algumas observações importantes.



δ ^1H -RMN em ppm [multiplicidade e constantes de acoplamento]		
H	majoritário	minoritário
1	0,97 [d, $J_1 = 6,55$ Hz]	1,23 [d, $J_1 = 6,15$ Hz]
2	3,96 [dqd, $J_1 = 2,0$ Hz; $J_2 = 6,2$ Hz; $J_3 = 10,3$ Hz]	3,90 [dqd, $J_1 = 1,8$ Hz; $J_2 = 5,6$ Hz; $J_3 = 11$ Hz]
3a	1,34[ddd, $J_1 = 1,8$ Hz; $J_2 = 3,6$ Hz; $J_3 = 14,5$ Hz]	1,55 [ddd, $J_1 = 2,6$ Hz; $J_2 = 7,0$ Hz; $J_3 = 14,0$ Hz]
3b	1,51 [td, $J_1 = 10,9$ Hz; $J_2 = 14$ Hz]	1,83 [ddd, $J_1 = 6,1$ Hz; $J_2 = 10,6$ Hz; $J_3 = 14,0$ Hz]
4	3,17 [dqd, $J_1 = 3,3$ Hz; $J_2 = 6,9$ Hz; $J_3 = 10,5$ Hz]	3,50 [sext, $J_1 = 6,6$ Hz]
5	1,13 [d, $J_1 = 6,2$ Hz]	1,25 [d, $J_1 = 6,6$ Hz]
6	2,57-2,80 [AA'B2]	3,09 [t, $J_1 = 6,5$ Hz]
7	1,70-1,85 [A2A'2B4]	1,92-2,20 [m]
8	6,2 [s, l]	5,2 [s, l]

δ ^{13}C -RMN em ppm		
H	majoritário	minoritário
1	23,67	23,52
2	69,08	64,43
3	41,94	41,054
4	55,56	57,62
5	12,43	17,28
6	46,70	51,48
7	23,23	23,28

figura 34 : Dados de RMN para os diastereoisômeros de 1e



$\Delta \delta \text{ (ppm)} = \delta \text{ Cx syn} - \delta \text{ Cx anti}$						
1	C1	C2	C3	C4	C5	C6
a	+0,04	+2,83	+0,22	+3,58	+0,32	-0,58
b	+0,31	+3,94	-0,15	+2,60	+1,60	-1,33
c	+1,528	+4,04	+3,80	-9,42	-0,58	+3,44
d	-4,54	-0,11	-0,32	-0,22	+3,84	-4,03
e*	0,15	+4,65	+0,89	-2,06	-4,86	-4,78

* $\Delta \delta \text{ (ppm)} = \delta \text{ Cx majoritário} - \delta \text{ Cx minoritário}$

Constantes de acoplamento (Hz)					
1		H2-H3a	H2-H3b	H4-H3a	H4-H3b
a	syn	6,1	6,1	6,5	6,5
	anti	*	*	6,0	6,0
b	syn	2,3	17,0	2,6	10,6
	anti	3,0	9,0	3,2	3,9
c	syn	2,8	10,7	2,8	*
	anti	3,2	8,4	3,5	6,7
d	syn	1,50	10,6	2,6	7,0
	anti	6,7	3,7	3,9	6,0
e	majoritário	2,0	10,3	3,3	10,9
	minoritário	1,8	11,0	6,6	6,6

* - não foi possível a medida

figura 35 : Dados de RMN para os γ -aminoálcoois 1a-1e

Atribuiu-se a configuração syn ao componente majoritário pois nesta situação observa-se maior concordância na relação de multiplicidade observada, comparando-se com os pares 1a, 1b, e 1d.

A exemplo do observado nos pares 1a, 1b e 1c, ocorre uma maior proteção do carbono 2 no isômero anti.

O carbono 6, assim como ocorre nos pares 1a, 1b, e 1d, está mais desprotegido no isômero anti.

Nota-se contudo que em C-4 ocorre uma desproteção maior no isômero anti, fato este observado apenas nos pares 1c e 1d, observando-se que em 1a e 1b observa-se exatamente o oposto, ou seja, C-4 está mais protegido no isômero anti, seno esta inversão também observada no C5.

Porém, considerando-se que os efeitos de interação espacial do grupamento pirrolidina deve se assemelhar ao da isopropila (se comparado à fenila e benzila), pode-se explicar esta discrepância.

Assim, propõe-se para os compostos 1e-syn (majoritário) e 1e-anti (minoritário) conformações preferenciais, semelhantes a 1c (syn e anti).

Resumidamente, pode-se então avaliar a configuração relativa dos γ -aminoálcoois através das constantes de acoplamento dos hidrogênios carbinólico e aminólico, tendo-se observado que embora não haja formação de ligação de hidrogênio nos compostos estudados ainda há preferência para que os heteroátomos sejam voltados para o mesmo lado.

Nesta situação, a cadeia carbônica mantém seus átomos em situação butano-anti, minimizando as interações espaciais.

Contudo, para evitar interações entre o substituinte no nitrogênio e a cadeia carbônica há uma pequena distorção, que impede portanto a formação da ligação de hidrogênio.

Como é possível notar na figura 36, os ângulos diedros entre os hidrogênios H-2 e H-4 e seus vizinhos H-3a e H-3b mantém-se dentro de uma faixa previsível ao longo da série de compostos estudados.

isôm.	com- posto	H ₂ -H _{3a}		H ₂ -H _{3b}		H ₄ -H _{3a}		H ₄ -H _{3b}	
		J (Hz)	θ**	J (Hz)	θ**	J (Hz)	θ**	J (Hz)	θ**
syn	1a	6	120-140 ou 40-50	6	120-140 ou 40-50	6	120-140 ou 40-50	6	120-140 ou 40-50
	1b	2,3	90	17	180 ou 0	2,6	90	10,6	150 ou 10
	1c	2,8	70 ou 100-110	10,7	150 ou 10	2,8	70 ou 100-110	*	*
	1d	1,5	90	10,6	150 ou 10	2,6	70 ou 100-110	7,0	120-140
	1e	2,0	90	10,3	150 ou 10	3,3	60-70 ou 110	10,9	150 ou 10
anti	1a	*	*	*	*	6	120-140 ou 40-50	6	120-140 ou 40-50
	1b	3,0	100-110 ou 60-70	9,0	140-150 ou 20-30	3,2	100-110 ou 60-70	3,9	60 ou 110- 120
	1c	3,2	100-110 ou 60-70	8,4	110 ou 30-40	3,5	60-70 ou 110	6,7	130 ou 30- 40
	1d	6,7	40 ou 130	3,7	110-120 ou 60	3,9	60 ou 110-120	6,0	120-140 ou 40-50
	1e	1,8	90	11,0	180 ou 0	6,0	120-140 ou 40-50	6,6	130 ou 50- 40

*- não pode ser avaliado

** -θ = ângulo diedro entre os hidrogênios em questão,
calculados pela equação de Karplus modificada (Bothmer - By)⁵⁰

$$^3J = 7 - \cos\theta + 5\cos 2\theta$$

figura 36 : Relação entre constante de acoplamento e ângulos diedros

Avaliando-se dentre as combinações de valores dos ângulos diedros as que fornecem conformações com o mínimo de interações espaciais, pode-se chegar a uma conformação básica para cada um dos diastereoisômeros, onde em função das interações entre o grupamento substituinte no nitrogênio e a cadeia pode haver distorção da ligação, conforme representado na figura 37:

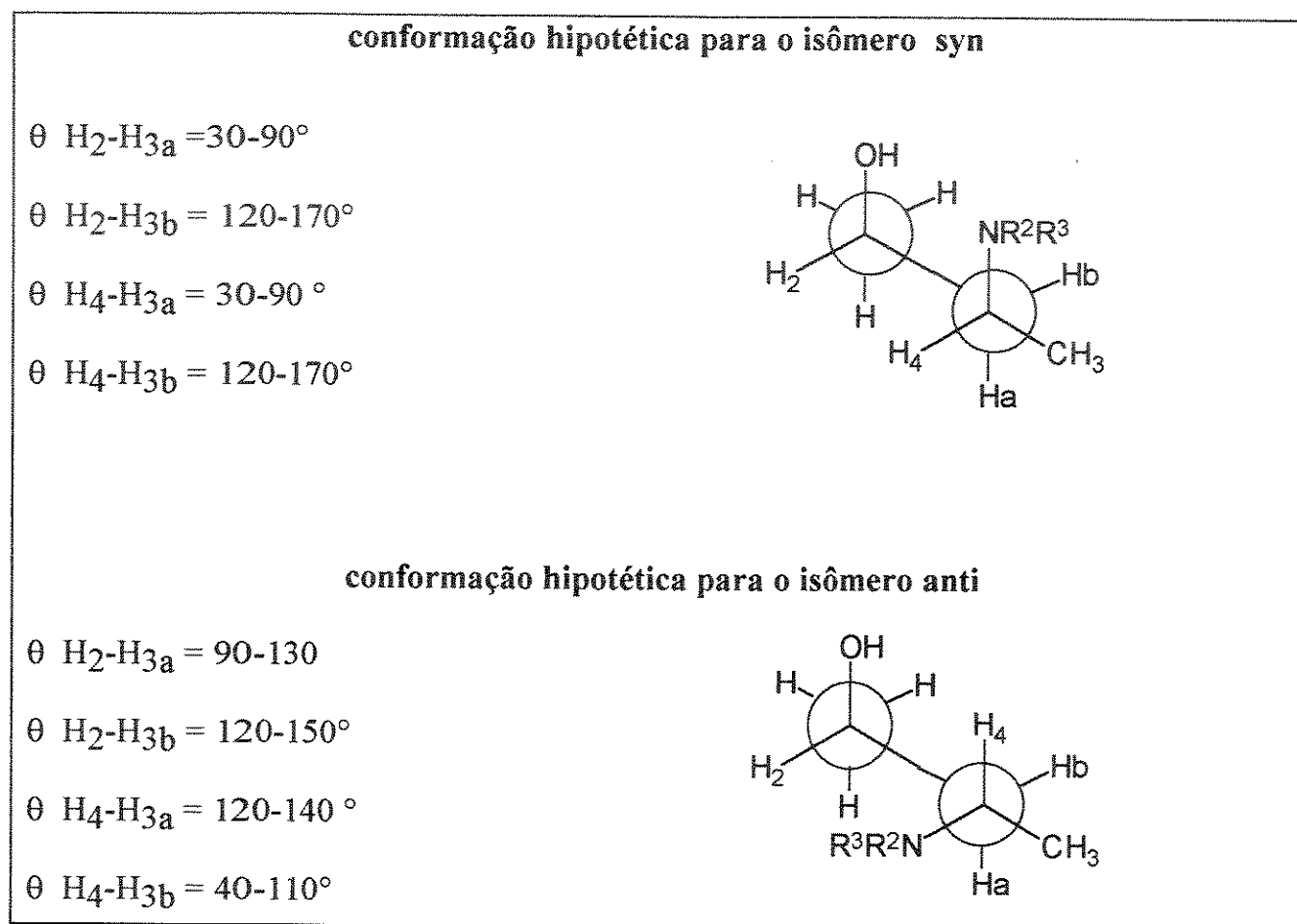


figura 37 : Conformações atribuídas aos diastereoisômeros dos γ -aminoálcoois

Análises por cálculos teóricos

Numa tentativa de se confirmar as conformações propostas, procurou-se utilizar métodos computacionais de minimização.

Um problema enfrentado ao se efetuar cálculos de mecânica molecular para sistemas contendo tantos graus de liberdade é a possibilidade de se chegar a geometrias minimizadas que, contudo, representam apenas mínimos locais.

Assim, procurou-se fazer a minimização por quatro diferentes métodos.

-introduzindo-se uma geometria pré-minimizada nos cálculos por AM1¹⁹ e PM3⁶⁴, utilizando-se o pacote de programas MOPAC 6,

-introduzindo-se geometrias iniciais construídas aleatoriamente, sem pré-minimização,

-utilizando-se minimização por gradiente, onde o sistema calcula o calor de formação para cada geometria, variando um dado ângulo diedro,

-introdução da geometria hipotética (baseada nas conclusões das análises dos dados espectroscópicos) para a minimização.

Alguns dos resultados obtidos estão sumariados na figura 38 , para exemplificação.

composto	Geom. inicial	MÉTODO	ΔH_f (Kcal)
1a-syn	pré-minimizada	AM1	-40,387
		PM3	-37,360
	aleatória -a	AM1	-38,392
		PM3	-41,535
	aleatória - b	AM1	-40,360
		PM3	-39,008
	aleatória - c	AM1	-34,129
		PM3	-37,850
	hipotética	AM1	-42,150
		PM3	-40,220
1c- syn	pré-minimizada	AM1	-81,905
	aleatória- a	AM1	-80,770
		PM3	-80,233
	aleatória - b	AM1	-46,220
	hipotética	AM1	-83,073
1e - syn	pré-minimizada	AM1	-70,562
		PM3	-75,562
	pré-minimizada, variando ângulodiedro	PM3	-75,519

figura 38 : Comparação de resultados de cálculos de mecânica molecular

Como pode-se notar, a minimização por gradiente, embora apresentando uma idéia melhor do efeito da rotação da ligação escolhida sobre a estabilidade da conformação, não garante por si só a minimização total.

Da mesma maneira, para os compostos estudados, observou-se que tanto os métodos AM1 como PM3 apresentam algumas dificuldades de aplicação sobre sistemas muito complexos, mas o método AM1 pareceu mais adequado ao estudo destes compostos, embora deva-se notar que para cada sistema procurou-se realizar os cálculos pelos dois métodos .

Pode-se observar também que a introdução da geometria hipotética, avaliada com base nos dados espectroscópicos dos compostos, aparentemente é o melhor caminho para se chegar a conformações reconhecidas pelo programa como mais estáveis (de menor calor de formação).

Contudo, mesmo este procedimento provocou algumas discordâncias entre a geometria hipotética e a geometria mínima avaliada pelo sistema computacional, conforme pode-se verificar na figura 39.

Contudo, deve-se salientar que apenas o cálculo realizado para o composto 1d fornece uma conformação minimizada em que há formação de ligação de hidrogênio, sendo que em todos os cálculos realizados para os demais compostos não se observa a formação de ligação de hidrogênio, resultado este compatível com o avaliado a partir dos dados espectroscópicos.

isom.	comp	H-2-H-3a		H-2-H-3h		H-4-H-3a		H-4-H-3b	
		c	θ^{**}	c	θ^{**}	c	θ^{**}	c	θ^{**}
syn	1a	79	40-50	163	120-140 ou 40-50	65	120-140 ou 40-50	177	120-140 ou 40-50
	1b	66	90	178	180 ou 0	138	90	105	150 ou 10
	1c	62	70	179	150 ou 10	81	70 ou 100-110	159	*
	1d	90	90	152	150 ou 10	66	70 ou 100-110	175	120-140
	1e	68	90	176	150 ou 10	169	60-70 ou 110	75	150 ou 10
anti	1a	95	*	147	*	67	120-140 ou 40-50	48	120-140 ou 40-50
	1b	101	100-110	141	140-150	174	100-110 ou 60-70	68	60 ou 110-120
	1c	75	100-110 (ou 60- 70)	170	110	132	60-70 ou 110	111	130 ou 30-40
	1d	92	130	152	110-120	153	60 ou 110-120	90	120-140 ou 40-50
	1e	82	90	161	180	53	120-140 ou 40-50	60	130 ou 50-40

*- não pode ser avaliado

** - θ = ângulo diedro avaliado, c = ângulo diedro calculado (MOPAC6)

figura 39 : Comparação entre ângulos diedros avaliados e calculados

Pode-se observar que nos isômeros anti dos compostos 1a-e, à medida que o grupamento substituinte no nitrogênio aumenta, há uma tendência do sistema em afastar este grupamento da cadeia carbônica, e apenas no caso do composto 1b-syn, devido a uma interação do tipo " π -Stacking", este grupamento se aproxima novamente.

Justamente neste caso, observa-se uma discrepância acentuada entre o valor calculado para o ângulo diedro e o valor avaliado pelos dados espectrais, contudo deve-se notar que há uma coerência entre os valores avaliados por dados espectrais dos ângulos diedros, coerência esta nem sempre presente na série de valores obtidos pelos métodos computacionais.

Nos isômeros anti, pode-se observar os mesmos efeitos de interações estereoeletrônicas.

Pode-se concluir portanto que as estruturas hipotéticas avaliadas em base nos espectros de RMN são de certo modo compatíveis com os resultados dos cálculos realizados, embora estes cálculos ainda sejam limitados em recursos no referente a efeitos de solvente, compensação de efeitos espaciais por efeitos eletrônicos e, principalmente, por não poderem ainda avaliar conjuntamente cada uma das variáveis completamente, chegando-se a situações de mínimos locais e não absolutos.

Parte 2

Síntese de β -aminocetonas

Capítulo 1

Introdução

Bases de Mannich

Conhecidas desde o início do século, muitos trabalhos têm sido publicados ressaltando a versatilidade das Bases de Mannich (2) e suas aplicações na síntese orgânica e na indústria farmacêutica.

Recentemente, Tramontini e Angiolini ⁶⁶ publicaram uma revisão a respeito destes compostos, incluindo principalmente síntese e reatividade dos mesmos.

O método clássico para a obtenção de Bases de Mannich (2) baseia-se na reação de uma amina, um aldeído e um substrato com um hidrogênio "ativado" e, em função da natureza deste substrato, as Bases de Mannich (2) são classificadas em Bases de Mannich C, Bases de Mannich N e Bases de Mannich O, S, P, As, devido ao hidrogênio "ativado" estar ligado no substrato a um átomo de carbono, ou a um átomo de

nitrogênio ou ainda a átomos de oxigênio, enxofre, fósforo ou arsênio, respectivamente (figura 40).

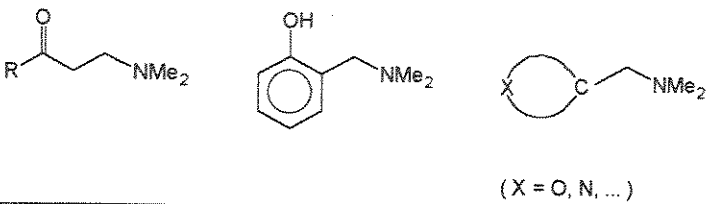
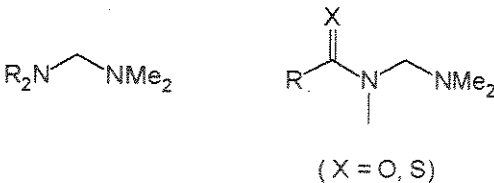
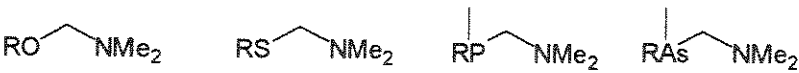
	exemplos
Bases de Mannich - C	 (X = O, N, ...)
Bases de Mannich - N	 (X = O, S)
Bases de Mannich - O, S, P, As	

Figura 40 : Classificação das Bases de Mannich (Tramontini e Angiolini, 1990)⁶⁶

O mecanismo usualmente preferido (mecanismo A- figura 41) envolve a formação de um íon carbênio intermediário, estabilizado por ressonância, que é então atacado por uma espécie nucleofílica RH, embora a possibilidade de formação inicial de um álcool que então seria deslocado pela amina não possa ser completamente descartada (mecanismo B - figura 41).

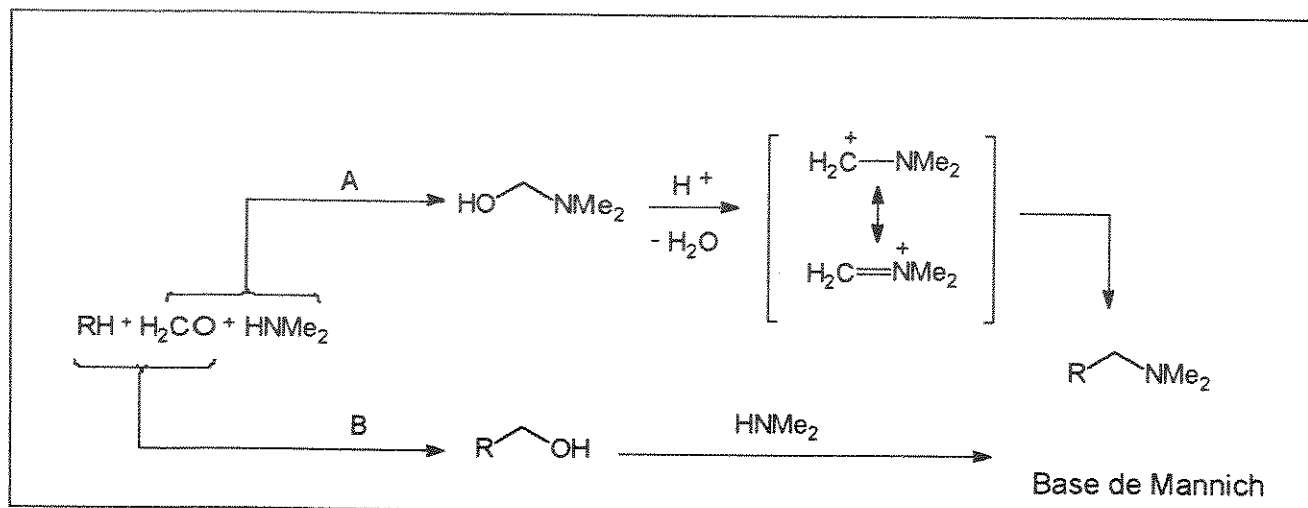


figura 41 : Reação de Mannich
(Tramontini e Angiolini, 1990)⁶⁶

As β -aminocetonas (2), Bases de Mannich - C, vêm sendo empregadas tanto como precursores para a síntese de γ -aminoálcoois (1) (vide capítulo 1), cetonas α,β -insaturadas (6), e outros, como também como fármacos propriamente ditos, conforme a figura 42.

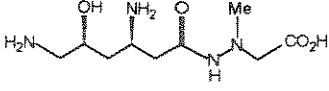
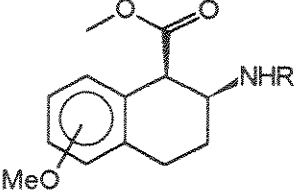
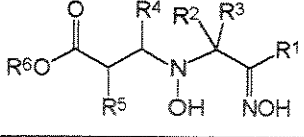
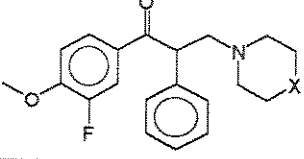
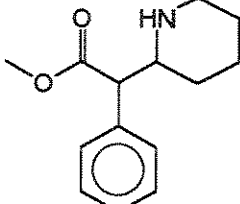
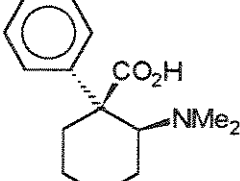
composto	estrutura	atividade	ref. n°
Negamicina		inibidor de bactérias Gram-negativas, incluindo <i>Pseudomonas</i> de baixa toxicidade	74
Derivados de 8-hidroxi-2-(di-N-propilamino)-tetralina		Ligam-se a estruturas receptoras de serotonina, tipo 5-HT _{1A} , embora com potência menor que o γ -aminoálcool derivado	33
Derivados de β -N-(hidroxi)-amino ésteres		ativos contra vírus de estomatite vesicular, herpes simplex e ECHO-6 (que provoca infecções intestinais)	67
Derivados de 3-amino-propiofenonas		anestésicos locais	24
Metilfenidato (éster metílico do ácido α -fenil-2-piperidino-acético)		tratamento da depressão suave,, crianças com distúrbios hipercinéticos, controle da obesidade	32
Tilidina		Analgésico efetivo em casos de dores severas	75

Figura 42 : Bases de Mannich Úteis como Fármacos

Embora a questão da regioseletividade do ataque a substratos carbonílicos possa ser contornada pela pré-enolização (figura 43), este método ainda é limitado ao uso de formaldeído ou benzaldeído, produzindo substratos não substituídos na posição β à carbonila ou com um anel benzênico nesta posição.

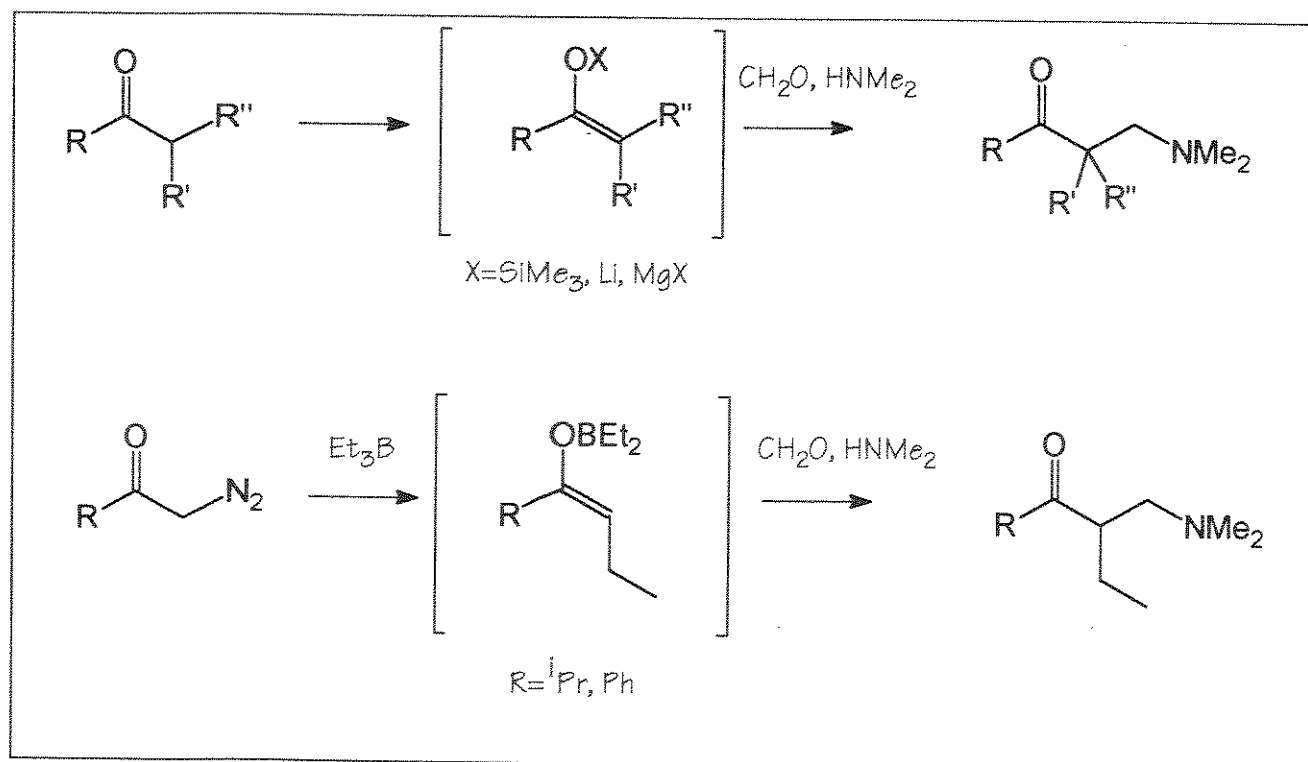


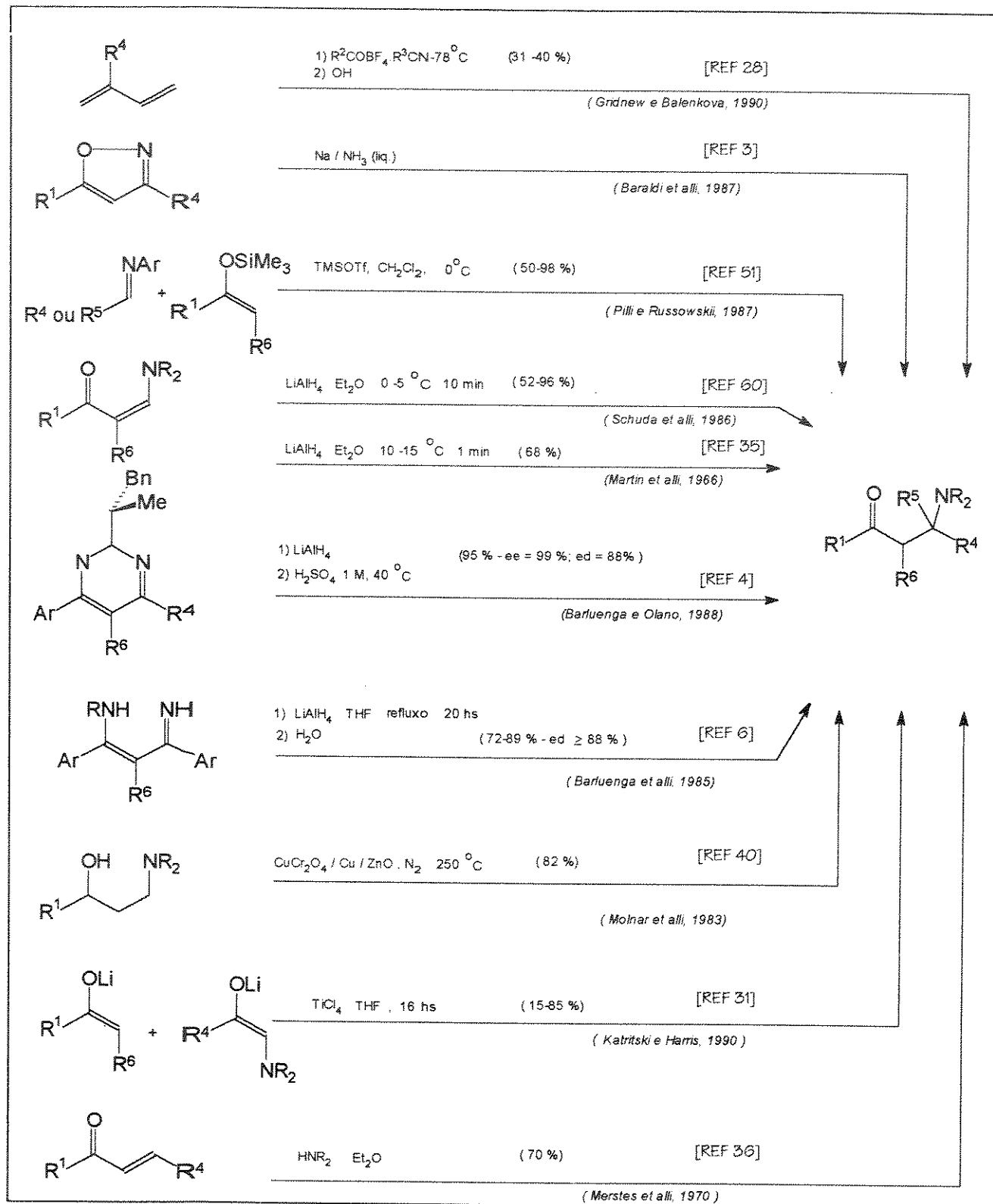
figura 43 : Ativação de Substratos carbonílicos para Reação de Mannich
(Tramontini e Angiolini, 1990).⁶⁶

Síntese de β -aminocetonas (2)

Baseados na Síntese de Mannich, vários trabalhos foram publicados nos últimos anos ^{1,38}, mas seus resultados mostraram-se pouco interessantes, principalmente por limitarem-se ainda à preparação de β -aminocetonas (2) não substituídas na posição β à carbonila ou com um anel benzênico nesta posição.

No intuito de se melhorar a obtenção de β -aminocetonas (2), vários novos métodos vêm sendo investigados, grande parte deles oferecendo, além dos excelentes rendimentos obtidos, a possibilidade de controle estereosseletivo do produto formado, conforme sumariado na figura 44.

Contudo, ainda observamos que, da mesma maneira que a síntese tradicional, estes métodos não fornecem bons resultados para a síntese de Bases de Mannich com substituintes alifáticos no carbono β à carbonila.


 figura 44 : Métodos de Obtenção de β -aminocetonas (2)

Síntese de β -aminocetonas pela redução seletiva de β -enaminocetonas

Embora esteja citado na literatura ²⁷ que técnicas padrões de redução não funcionam para β -enaminocetonas (3), seriam estas ainda uma boa fonte de β -aminocetonas (2).

Segundo o mesmo autor, tentativas de hidrogenação catalítica, utilizando-se platina ou paládio falharam, levando sempre à obtenção da cetona correspondente com cadeia saturada sendo que o uso de ródio ou rutênio, como catalisadores na hidrogenação permitiu a obtenção dos γ -aminoálcoois (1) correspondentes.

O uso de LiAlH_4 como redutor seletivo potencial para estas β -enaminocetonas (3) foi descrito como sendo vantajoso, apresentando rendimentos de moderados a ótimos (52 a 99%) na obtenção das β -aminocetonas (2) desejadas ^{35,60}, contudo em nenhum momento estes resultados puderam ser reproduzidos em nosso laboratório, fornecendo sempre o γ -aminoálcool (1), motivando assim a busca de um método que empregasse redutores mais suaves.

A redução de β -enaminocetonas (3) também tem sido efetuada através da utilização de NaBH_4 ; quando realizada em meio tamponado a pH 10,2, forneceu os melhores resultados, levando porém também à redução completa do composto obtendo-se γ -aminoálcoois (1) ⁷⁷.

Deve-se observar contudo que estes métodos redutivos restringem-se àquelas situações onde o substituinte no nitrogênio é aromático ou onde o substituinte no carbono β à carbonila é aromático.

Como mencionado anteriormente, no processo desenvolvido para a redução de β -enaminocetonas (**3**) ^{11,12}, obteve-se o produto da redução completa destas, os γ -aminoálcoois (**1**) correspondentes (figura 45):

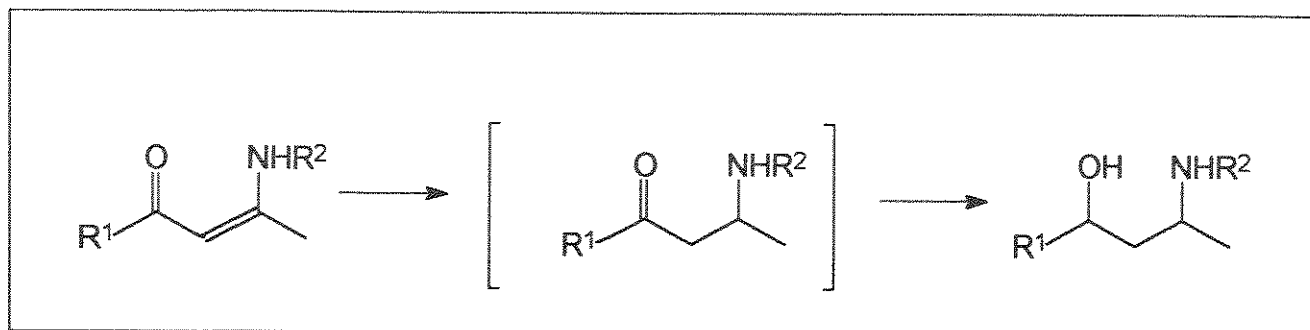


figura 45 : Redução de β -enaminocetonas
(Braga e Harris, 1990)¹¹

Embora em alguns ensaios tenha sido possível isolar pequenas quantidades da β -aminocetona (**2**) intermediária ou da cetona α,β - insaturada derivada, a maior parte dos reagentes, nas condições desenvolvidas, é totalmente convertida ao amino-álcool.

Desejava-se, no entanto, que a redução fosse interrompida na β -aminocetona (**3**) intermediária, para posterior uso no laboratório.

Na tentativa de otimizar-se a produção de β -aminocetonas (**2**) pela redução de β -enaminocetonas (**3**) , fez-se uso de um planejamento fatorial fracionário.

Capítulo 2

Planejamento Fatorial Fracionário

O planejamento experimental utilizando métodos estatísticos visa principalmente minimizar os custos operacionais através da redução do número de experimentos, sendo útil também para a obtenção de informações com maior grau de confiabilidade. Dentre os vários métodos disponíveis, dois métodos úteis são o planejamento fatorial e o planejamento fatorial fracionário que permitem a análise do efeito de diversos fatores experimentais sobre um determinado processo. Nestes, pode-se planejar uma série de experimentos onde obtém-se uma ou mais respostas, incluindo-se todos os fatores experimentais considerados relevantes. Desta forma, pode-se "arranjar" os fatores experimentais em um padrão que produza o máximo de informações de modo que os efeitos realmente importantes são descobertos e os demais eliminados.

Uma outra possibilidade seria a utilização de um método univariado (investigando-se isoladamente cada fator experimental); porém este nem sempre é

aconselhável pois não leva-se em consideração possíveis efeitos sinérgicos ou antagônicos que prejudicam este modelo aditivo ⁹.

Desta forma procurou-se então melhorar a obtenção da β -aminocetona (2), controlando-se a redução desta ao mesmo tempo.

Num planejamento fatorial assume-se um número fixo de níveis para cada fator experimental, sendo especialmente eficiente dois níveis para cada fator e um bom método para obter-se uma estimativa do erro experimental é a execução de ensaios em duplicata.

Em experimentos iniciais pode-se observar qualitativamente que o tempo de reação, temperatura e quantidade de NaBH_4 parecem exercer influência direta sobre o resultado da reação. Contudo, devido ao alto ponto de fusão do ácido acético glacial (16°C), para que procedessem-se reações a temperaturas inferiores foi necessário trabalhar-se com uma mistura de ácido acético e diclorometano. Esta mistura de solventes foi testada para o método já desenvolvido para a redução completa, observando-se os mesmos efeitos que quando trabalhou-se com o ácido acético puro.

Uma primeira alternativa para avaliar-se melhor os efeitos destes fatores experimentais seria o desenvolvimento de uma série de experimentos num planejamento fatorial, realizados a baixa temperatura, envolvendo os fatores considerados até então mais importantes, como a quantidade relativa de NaBH_4 , o tempo de reação e a composição do solvente utilizado.

Assim, teríamos agora quatro fatores experimentais a serem estudados em dois níveis e duas respostas, conforme a figura 46.

fatores experimentais	respostas	temperatura
quantidade de NaBH ₄ / mmol de <u>1</u>	quantidade de <u>2</u> produzido(%)	0° C
tempo de reação	quantidade de <u>3</u> produzido(%)	
volume de CH ₂ Cl ₂ /mmol de <u>1</u>		
volume de HOAc / mmol de <u>1</u>		

figura 46: Condições Estudadas na Aplicação do Planejamento Fatorial

De acordo com estes dados, deveriam ser realizados um total de dezesseis ensaios em duplicata (equação 1), que permitiriam a análise de todos os efeitos (principais e de interação entre fatores experimentais) de acordo com a figura 47 .

equação 1

$$n = N^v \Rightarrow n = 2^4 = 16 \text{ ensaios}$$

onde :
 n = n° de ensaios em duplicata
 v = n° de fatores experimentais estudados
 N = n° de níveis para cada fator experimental

N° DO ENSAIO	FATORES EXPERIMENTAIS				RESPOSTA
	A	B	C	D	
1	-	-	-	-	R1
2	+	-	-	-	R2
3	-	+	-	-	R3
4	+	+	-	-	R4
5	-	-	+	-	R5
6	+	-	+	-	R6
7	-	+	+	-	R7
8	+	+	+	-	R8
9	-	-	-	+	R9
10	+	-	-	+	R10
11	-	+	-	+	R11
12	+	+	-	+	R12
13	-	-	+	+	R13
14	+	-	+	+	R14
15	-	+	+	+	R15
16	+	+	+	+	R16

onde : (+) - nível superior para cada fator experimental
 (-) - nível inferior para cada fator experimental

figura 47- - Planejamento Fatorial 2⁴

O efeito principal* de um fator experimental, que pode ser traduzido como a média das mudanças na resposta provocada pela modificação deste fator, pode ser então calculado pela somatória dos resultados obtidos pela multiplicação da coluna deste fator experimental com a coluna das respostas obtidas (equação 2).

equação 2 - Cálculo do efeito principal do fator experimental A

$$A = 1/8[-R_1 + R_2 - R_3 + R_4 - R_5 + R_6 - R_7 + R_8 - R_9 + R_{10} - R_{11} + R_{12} - R_{13} + R_{14} - R_{15} + R_{16}]$$

De forma semelhante pode-se calcular a interação entre 2 e 3 fatores, sendo útil para tal a construção de uma tabela de sinais ou coeficientes das respostas (figura 48).

I	A	B	C	D	BA	AC	AD	BC	BD	CD	ABC	ABD	ACD	BCD	ABCD
+	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+
+	+	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	-	-
+	-	+	-	-	-	+	+	-	-	+	+	+	-	+	-
+	+	+	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	+	+	+
+	-	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	+	-
+	+	-	+	-	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	+
+	-	+	+	-	-	-	+	+	-	-	+	+	+	-	+
+	+	+	+	-	+	+	-	+	-	-	+	-	-	-	-
+	-	-	-	+	+	+	-	+	-	-	-	+	+	+	-
+	+	-	-	+	-	-	+	+	-	-	+	-	-	+	+
+	-	+	-	+	-	+	-	-	+	-	+	-	+	-	+
+	+	+	-	+	+	-	+	-	+	-	-	+	-	-	-
+	-	-	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	-	-	+
+	+	-	+	+	-	+	+	-	-	+	-	-	+	-	-
+	-	+	+	+	-	-	-	+	+	+	-	-	-	+	-
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
divisor:															
16	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8

figura 48 - Coeficientes das respostas para fatorial 2⁴
(Sinais para cálculos dos efeitos num fatorial 2⁴)

* Este tipo de fatorial fracionário é denominado de resolução III pois uma das colunas que no planejamento completo era independente, agora passa a ser na realidade a combinação das demais variáveis. A resolução é, portanto, a diferença entre o número de variáveis independentes reais e o número de variáveis tornadas dependentes, ou seja, os efeitos principais estão agora misturados com efeitos de interação das outras três variáveis.

Desta forma, nota-se que com este tipo de planejamento não há informação ociosa, ou seja, tanto os efeitos principais quanto os efeitos de interação são calculados utilizando-se todas as respostas observadas.

A realização de ensaios em duplicata permite-nos estimar o erro experimental, a partir do qual pode-se avaliar a significância estatística dos efeitos.

Como neste caso trabalha-se apenas com 1 grau de liberdade em cada medida, para obter uma estimativa conjunta dos 16 ensaios com 16 graus de liberdade pode-se utilizar a média ponderada de todas as variâncias (equações 3 a 6).

equação 3 - Cálculo do valor médio, $\bar{y}$

$$\bar{y} = \frac{\sum_{i=1}^n y_i}{n}$$

onde y_i = valor obtido na i ésima replicata
 n = número de replicata

equação 4 - Cálculo da variância, S^2

$$S^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}{n - 1}$$

equação 5 - Cálculo da variância para duplicatas (n=2)

$$S^2 = \frac{(y_1 - y_2)^2}{2}$$

equação 6 - Cálculo da variância ponderada, Sp^2 .

$$Sp^2 = \frac{\sum_{i=1}^k (n_i - 1) S_i^2}{\sum_{i=1}^k (n_i - 1)}$$

onde k = número de ensaios
 S_i = variância no i ésimo ensaio
 $(n_i - 1)$ = número de graus de liberdade para o i ésimo ensaio

equação 7 - Cálculo da estimativa do desvio padrão ponderado, Sp .

$$Sp = \sqrt{Sp^2}$$

Em cada cálculo de efeito teríamos porém uma combinação linear de valores $\bar{y}_i$, com coeficientes iguais a (+1) e (-1). Portanto, a variância no efeito (γ_{efeito}) deve vir de uma combinação de variâncias nos dois níveis que podemos assumir como independentes e de mesma variância $S_{\bar{y}}^2$ (equação 8).

equação 8 - Cálculo da variância no efeito (γ_{efeito}).

$$\gamma_{\text{efeito}} = S_{R+}^2 + S_{R-}^2 = \frac{1}{n} Sp^2 + \frac{1}{n} Sp^2$$

$$\gamma_{\text{efeito}} = \frac{2}{n} Sp^2$$

onde S_{R+}^2 = variância nos efeitos onde o fator experimental está no nível (+1)
 S_{R-}^2 = variância nos efeitos onde o fator experimental está no nível (-1)

Contudo, na maior parte dos casos, efeitos de 2ª, 3ª ou 4ª ordem (interações entre 2, 3 ou 4 fatores experimentais) são de menor importância e não é necessário, a princípio, determinar todos os parâmetros do planejamento completo. Pode-se apenas

realizar uma parcela deste planejamento, diminuindo-se o número de ensaios mas ainda permitindo-se a determinação dos efeitos principais mais importantes.

Desta forma, desejando-se executar o estudo sobre quatro fatores experimentais, um fatorial completo exigiria a realização de 16 ensaios em duplicata, para fornecer informações sobre efeitos principais e os efeitos de interação de 2, 3 e 4 componentes, ao passo que fazendo-se um fatorial fracionário com metade dos ensaios, obtém-se contrastes que na maior parte representam bem os efeitos principais e de interação de dois componentes (figura 49).

ensaio	A	B	C	D= ABC	AB= CD	AC= BD	AD= BC	resposta
1	-	-	-	-	+	+	+	R1
2	+	-	-	+	-	-	+	R2
3	-	+	-	+	-	+	-	R3
4	+	+	-	-	+	-	-	R4
5	-	-	+	+	+	-	-	R5
6	+	-	+	-	-	+	-	R6
7	-	+	+	-	-	-	+	R7
8	+	+	+	+	+	+	+	R8

figura 49 - Coeficiente de sinais para um fatorial fracionário 2^{4-1}_{III}

Deste planejamento fatorial fracionário, podemos então calcular os contrastes para avaliação dos efeitos principais* (equação 9):

equação 9

$$\ell A = \underline{A} + \underline{BCD} = -R1 + R2 - R3 + R4 - R5 + R6 - R7 + R8$$

onde ℓA = efeito avaliado do fator experimental A
 $\underline{A}$ = efeito principal do fator experimental A
 $\underline{BCD}$ = efeito de interação entre os fatores experimentais B, C e D.

* efeito avaliado: calculado pelo fatorial fracionário
 efeito principal: calculado utilizando-se o fatorial completo

Embora ofereçam informações incompletas, planejamentos fatoriais fracionários são vantajosos pois podem indicar os fatores experimentais mais importantes que afetam o resultado e a direção preferencial para os próximos ensaios com um número reduzido de experimentos.

Além disso, no caso de encontrar-se efeitos de interação entre dois ou mais componentes importantes, desejando-se avaliá-los isoladamente, podemos simplesmente executar a outra metade do fatorial e então teremos um fatorial completo nos quatro fatores experimentais.

Capítulo 3

Discussão dos resultados obtidos

Redução seletiva de β -enaminocetonas

Desejando-se obter a β -aminocetona (2) a partir da β -enaminocetona (3) para posterior uso, procurou-se interromper a redução desta última enquanto ainda não ocorresse a redução de 2 ao γ -aminoálcool (1).

Em dois ensaios iniciais, procedendo-se a redução com uma mistura de ácido acético glacial e diclorometano a 0°C, obteve-se a β -aminocetona (2a) desejada, mas com resultados que ainda deixavam a desejar (figura 50).

3a		2a		1a			
relação NaBH ₄ / <u>1</u> (mmol/mmol <u>1</u>)	tempo de adição (minutos)	tempo de reação (minutos)	solvente	Temp. (°C)	<u>2</u> (%)	<u>1</u> (%)	<u>2</u> - <u>1</u> (%)
4	30	150	HOAc	20	0	98	-98
1	2	5	CH ₂ Cl ₂ + HOAc	0	20,0	0	20,0
0,5	1	60	CH ₂ Cl ₂ + HOAc	0	15,6	2,2	13,4

figura 50 - Resultados iniciais obtidos na redução de
4-(N-fenilamino)-3-penteno-2-ona, 3a

Como pode-se observar, a simples diminuição da temperatura e a redução na quantidade de NaBH₄ empregados não são suficientes para garantir a seletividade do processo em questão, pois aumentando-se o tempo reacional começa-se a obter novamente o γ -aminoálcool (1).

Desta forma, considerou-se a possibilidade de um planejamento fatorial fracionário no sentido de se otimizar a produção da β -aminocetona (2), seletivamente. Executou-se então o planejamento fatorial fracionário de resolução III, para os quatro fatores experimentais que foram consideradas importantes em primeira instância, estabelecendo-se os níveis a estudar, conforme sumariado na figura 51.

Ensaio	A	B	C	D	% extração	$\bar{2}^*$ (%)	$\bar{1}^*$ (%)	$\bar{2} - \bar{1}^*$ (%)	médias**	variância***	desvio padrão#
1	-	-	-	-	96,5	34,1	3,6	30,5	31,9	3,6	1,91
					95,2	37,5	4,3	33,2			
2	+	-	-	+	94,7	31,7	3,5	28,2	25,1	19,2	4,38
					96,4	24,5	2,5	22,0			
3	-	+	-	+	97,6	40,7	4,4	36,3	36,0	0,12	0,35
					98,2	39,6	4,4	35,8			
4	+	+	-	-	91,2	35,9	5,4	30,5	30,7	0,08	0,28
					86,5	36,2	5,3	30,9			
5	-	-	+	+	98,8	34,7	3,6	31,1	30,4	0,98	0,99
					98,9	33,0	3,3	29,7			
6	+	-	+	-	94,7	42,2	6,3	35,9	35,9	0,01	0,07
					95,4	42,0	6,2	35,8			
7	-	+	+	-	94,6	38,9	4,4	34,5	34,4	0,02	0,14
					98,1	38,7	4,4	34,3			
8	+	+	+	+	97,9	34,6	3,7	30,9	30,0	1,62	1,27
					99,9	32,8	3,7	29,1			

fator experimental	nível (+)	nível (-)
A= NaBH ₄	1.0 mmol / mmol de <u>3</u>	0.5 mmol / mmol de <u>3</u>
B= tempo de reação	15 minutos	5 minutos
C=volume de HOAc	6 mL / mmol de <u>3</u>	1 mL / mmol de <u>3</u>
D=CH ₂ Cl ₂	60 mL / mmol de <u>3</u>	6 mL / mmol de <u>3</u>

$$\sum Sp^2 = 29,23$$

$$\overline{Sp^2} = \frac{\sum Sp^2}{8} = 3,65$$

desvio estimativo no efeito :

$$d = \frac{Sp^2}{4} = \pm 0,91$$

figura 51 -Planejamento fatorial realizado e resultados obtidos.

No sentido de minimizar e avaliar os erros experimentais, realizou-se os ensaios aleatoriamente, ou seja, sorteando-se a ordem de execução, incluindo-se duplicata.

* obtidas por análise de CG-MS, após construção da curva de calibração.

** ver equação 3 - pg.66.

*** ver equação 5 - pg.66

ver equação 7 -pg. 67.

Como desejava-se maximizar a produção de 2 e minimizar a produção de 1, uma alternativa para a análise dos resultados seria procurar maximizar a diferença entre ambos (figura 52).

ℓ_A	=	<u>A</u>	+	<u>B.C.D</u>	=	-2,70
ℓ_B	=	<u>B</u>	+	<u>A.C.D</u>	=	+1,90
ℓ_C	=	<u>C</u>	+	<u>A.B.D</u>	=	+1,80
ℓ_D	=	<u>D</u>	+	<u>A.B.C</u>	=	-2,90
$\ell_{A.B}$	=	<u>A.B</u>	+	<u>C.D</u>	=	-2,05
$\ell_{A.C}$	=	<u>A.C</u>	+	<u>B.D</u>	=	+3,25
$\ell_{A.D}$	=	<u>A.D</u>	+	<u>A.C</u>	=	-2,85

figura 52 - Análise das respostas para o fatorial fracionário 2^{4-1}_{III}

Pode-se notar portanto, que o aumento na quantidade de NaBH_4 e a diluição com diclorometano, isoladamente têm efeito negativo sobre o processo, ou seja, diminuem a diferença entre os dois produtos, enquanto que os efeitos principais do tempo de reação e da quantidade de ácido acético são positivos.

Contudo, as interações secundárias mostram-se interessantes neste caso, pois assumem valores importantes observando-se que a combinação dos efeitos de segunda ordem $AC+BD$ [$(\text{NaBH}_4).(\text{HOAc}) + (\text{tempo}).(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$] beneficia fortemente a reação enquanto que se esperava um valor negativo para este caso, já que nas duas parcelas os valores dos efeitos negativos são maiores em módulo que os efeitos positivos, caracterizando-se assim um efeito antagônico.

Trabalhando-se agora com valores para os fatores experimentais A (NaBH_4), B (tempo de reação) e D (CH_2Cl_2) de modo a se procurar maximizar a diferença entre 2 e 1 obteve-se os resultados sumariados na figura 53.

Ensaio	A NaBH ₄	B tempo	C HOAc	D CH ₂ Cl ₂	2 (%)	1(%)	3(%)
9	-1	+12	+1	+2	33,3	2,4	30,9*
10	-1	+12	+1	+2	37,8	4,0	33,8
11	0	+12	+1	+1	39,3	4,9	34,4
12	0	+12	+1	+2	51,9	3,8	48,1*

figura 53 - Resultados obtidos após Planejamento Fatorial

Pode-se observar então que, mesmo que não tenha sido possível a otimização completa do processo foi possível chegar-se a uma situação com muito maior seletividade do processo, obtendo-se apenas a β -aminocetona **2a**, como único produto.

Este resultado indica ainda que provavelmente, a execução da outra metade do fatorial para que se obtivesse todos os valores dos efeitos principais levaria a uma otimização completa do processo.

* analisado diretamente por CG-FID.

β -aminocetona a partir do β -cetoálcool quiral

Uma segunda alternativa para a síntese de β -aminocetonas seria a utilização do β -cetoálcool quiral (**8**), obtido através da redução fermentativa da β -dicetona (**7**) com fermento de pão (*Saccharomyces cerevisiae*) . (vide parte 3 - Reduções fermentativas).

Tendo-se verificado que o cetoálcool **8a** mantém sua atividade ótica em meio ácido, sob refluxo, procurou-se inicialmente realizar a substituição do grupo OH diretamente.

Deixando-se este cetoálcool reagir com anilina em benzeno, observou-se a formação da β -aminocetona **2a**, em rendimento moderado, porém sem que esta apresentasse atividade óptica.

Embora o cetoálcool **8a** fosse estável nas condições experimentais, o produto **2a** provavelmente não o era, de forma a ter havido racemização do produto, durante o processo.

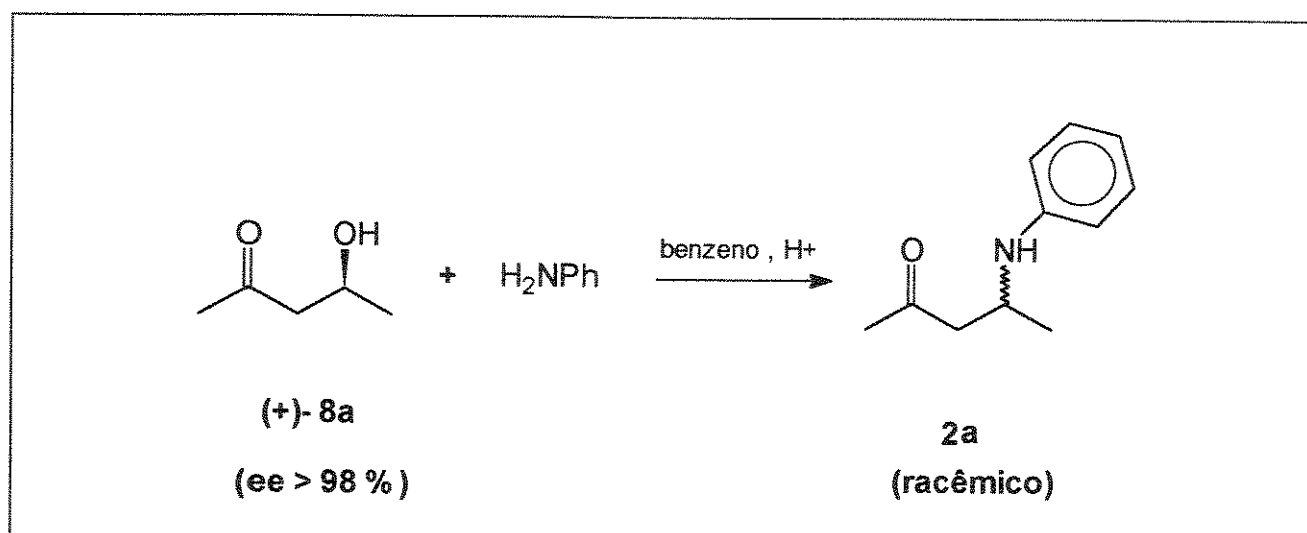


figura 54 : Reação de substituição com (+)-8a

Parte 3

Reduções Microbiológicas

Capítulo 1

Introdução

O emprego de enzimas ou microrganismos como catalisadores na preparação de moléculas orgânicas, que inicialmente estava restrito a poucos laboratórios, vem se expandindo consideravelmente à medida que se vão conhecendo as vantagens destes catalisadores naturais.

Dentre as principais vantagens do emprego de enzimas e microrganismos em sínteses orgânicas, estão a habilidade destes em promover reações sob condições muito suaves de temperatura, pH e pressão, e de serem catalisadores quirais, produzindo freqüentemente moléculas opticamente ativas, que podem ser utilizadas como grupos construtores (*synthons*) de compostos quirais.

Deve-se ainda considerar que reações de difícil realização por métodos orgânicos tradicionais podem muitas vezes ser realizadas pelo emprego de bio-transformadores⁵⁵, como por exemplo na síntese de esteróides¹³ (figura 55).

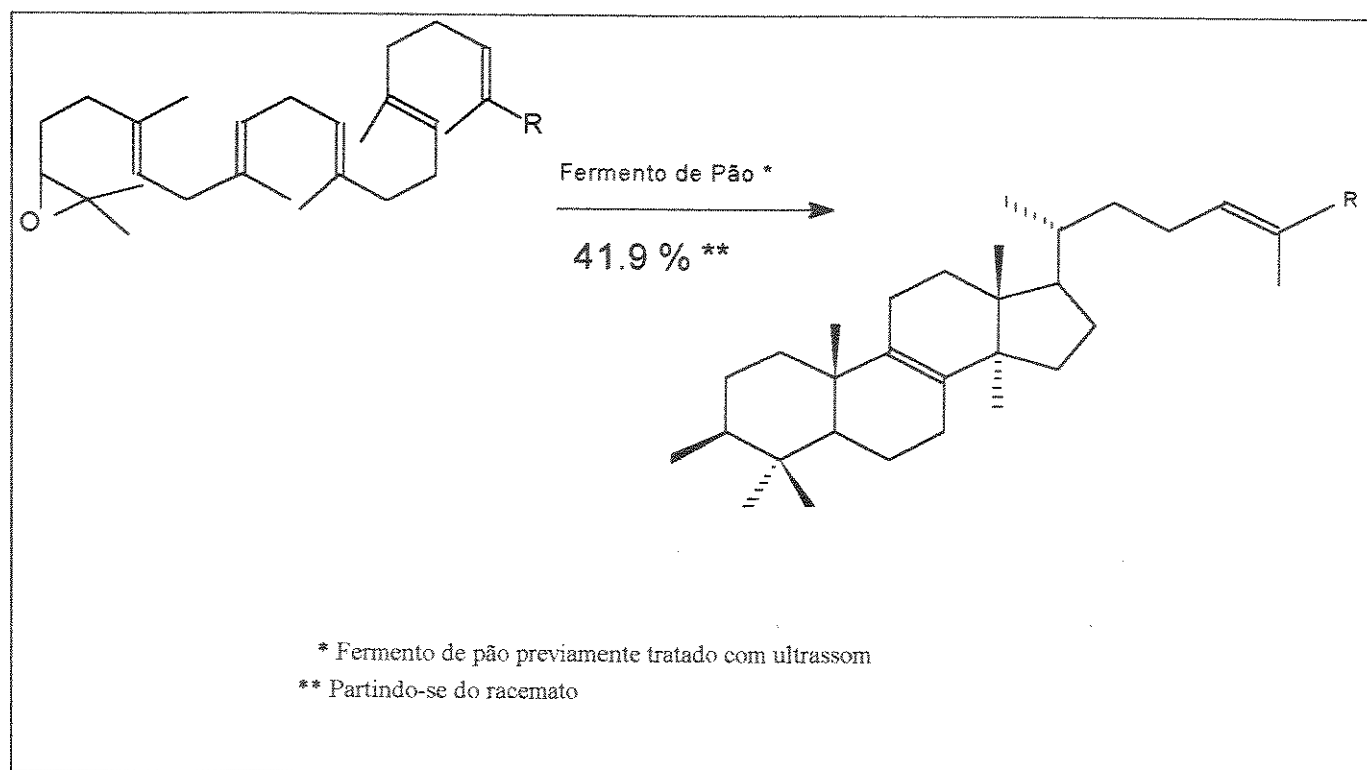


figura 55 : Síntese de esteróides pelo uso de fermento de pão
 (Kyler et alli, 1988)¹³

Uma fração importante dos estudos sobre métodos enzimáticos em sínteses orgânicas concentra-se sobre processos envolvendo reações de óxido-redução, ou seja, onde se utiliza enzimas do tipo óxido-redutases.

O emprego de enzimas purificadas ou de sistemas com células íntegras (como por exemplo, *Saccharomyces cerevisiae*) para a redução de compostos carbonílicos vem sendo muito estudado, principalmente por permitir a formação de álcoois quirais ¹⁷.

O uso de *Saccharomyces cerevisiae* (fermento de pão) como biocatalisador nestes processos é vantajoso, não só por seu baixo custo como também pela alta estereosseletividade alcançada.

Difícilmente porém ¹⁷, dispõe-se de um substrato "ideal" no trabalho com microrganismos, isto é, um substrato que:

- dê alta regio e estereosseletividade,
- seja solúvel no meio fermentativo (geralmente aquoso),
- não seja nocivo à atividade do microrganismo,
- seja capaz de permear pela membrana celular,
- e, finalmente, permita uma alta taxa de reciclagem (*turnover*).

Como pode-se observar pelos exemplos das figuras 56 a 60, o tamanho da cadeia carbônica e seus substituintes, assim como a presença de outros grupos funcionais exercem grande influência sobre o curso da reação, alterando não somente a velocidade com que esta se processa como também sua seletividade.

Tais diferenças são atribuídas à competição existente entre as diferentes enzimas presentes ⁴⁴.

Nos casos onde se observa baixa seletividade como no exemplo da figura 58 ($R^1=H$, $R^2=i\text{Propil}$: ee=32 %) esta seria atribuída à atuação competitiva de mais de uma enzima; o aumento do grupo R^1 e a diminuição do grupo R^2 inibiriam a atividade de uma destas enzimas, observando-se agora uma maior seletividade ($R^1= n\text{-Pentil}$, $R^2=H$: ee>96%).

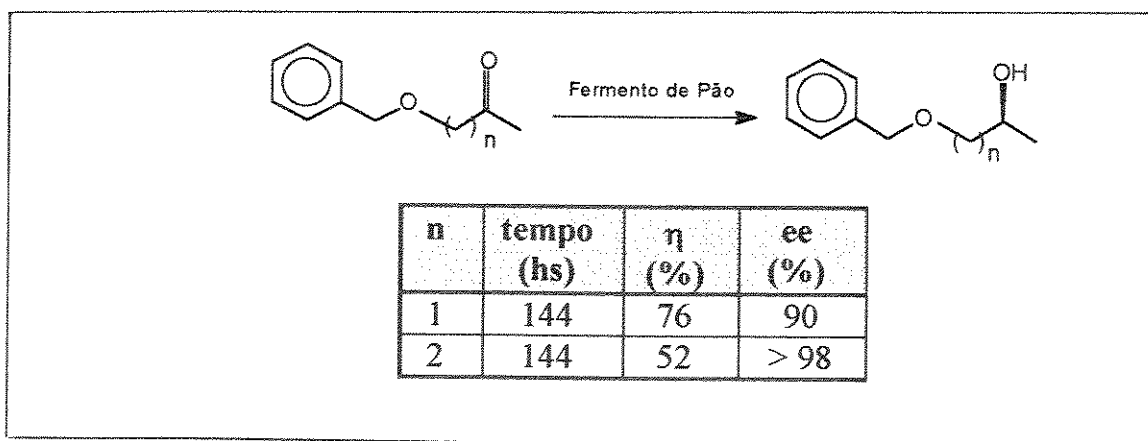


figura 56 : Redução de α e β -benziloxi-cetonas utilizando-se fermento de pão (Santaniello et alli,1987)⁵⁹

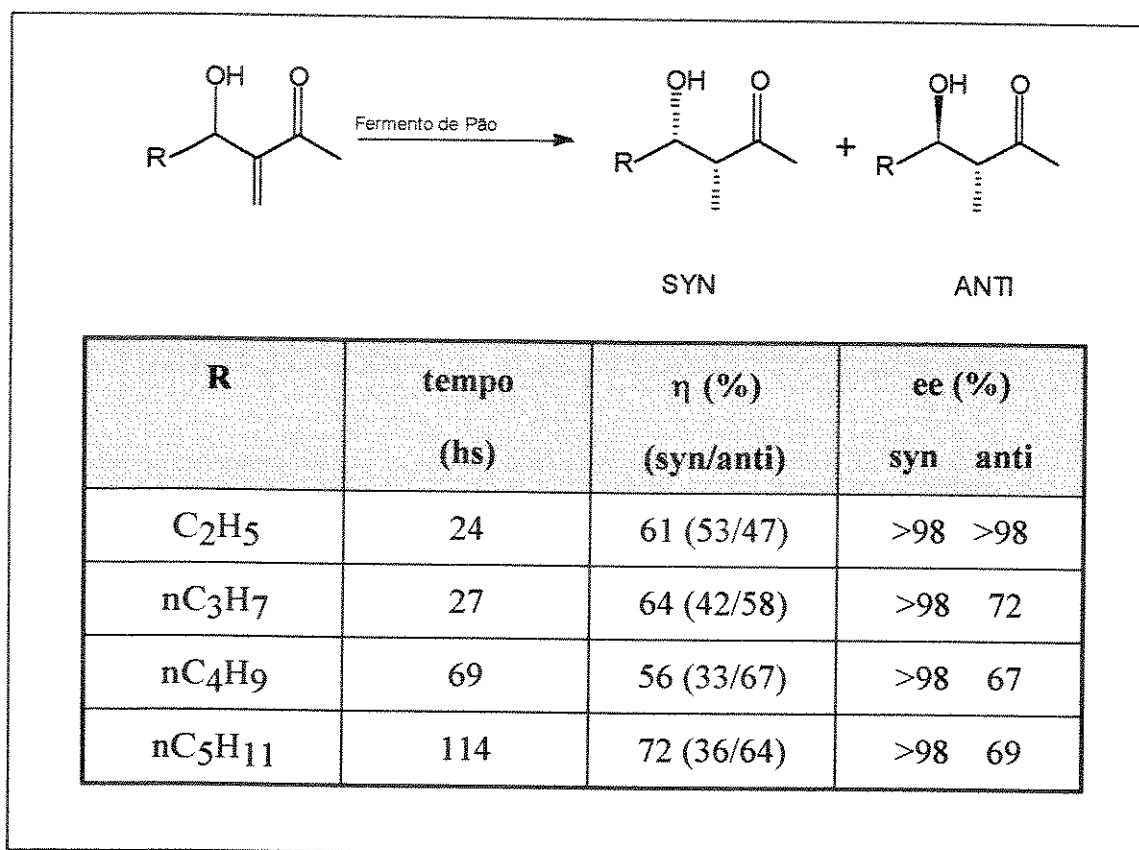
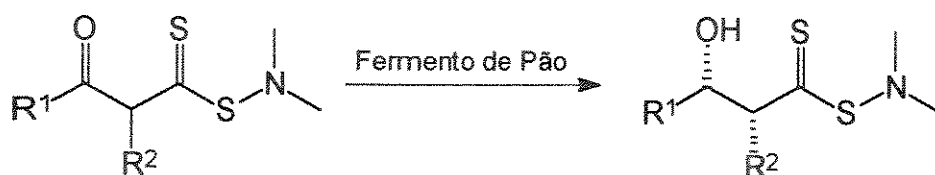


figura 57 - Redução de α -metileno- β -hidroxi-cetonas com fermento de pão (Utaka et alli, 1987)⁷¹



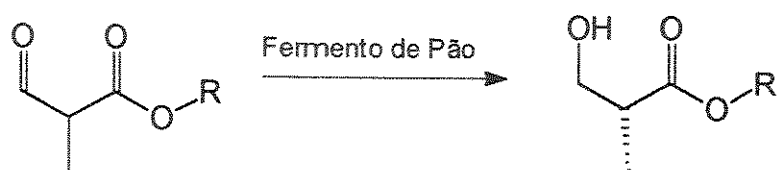
R ¹	R ²	tempo (hs)	η (%)	ee (%)
H	n- propil	120	92*	55
H	i-propil	216	69*	32
H	n-butil	240	78*	46
H	n-pentil	216	75*	63
metil	H	144	91*	>96
n-pentil	H	96	39*	>96
metil	metil	120	82**	>96***

* - produz-se apenas o isômero syn

** - mistura dos diastereoisômeros syn:anti = 72:28.

***- em cada diastereoisômero.

figura 58 - Redução de compostos α-(dimetiltiocarbamoilto)-
carbonílicos com fermento de pão
(Tsuboi et alli,1988)⁶⁹



R	η (%)	ee (%)
etil	94	45
n-propil	73	53
n-hexil	41	60
i-propil	49	19
i-butil	84	64
i-pentil	83	81
etilenil	58	48
t-butil	78	90
c-hexil	70	74
CH ₂ OEt	73	29
CH ₂ OMe	59	47
CH ₂ OSiMe ₃	70	79

figura 59 - Redução de 3-metil-oxo-propionatos com fermento de pão
(Nakamura et alli, 1988)⁴⁵

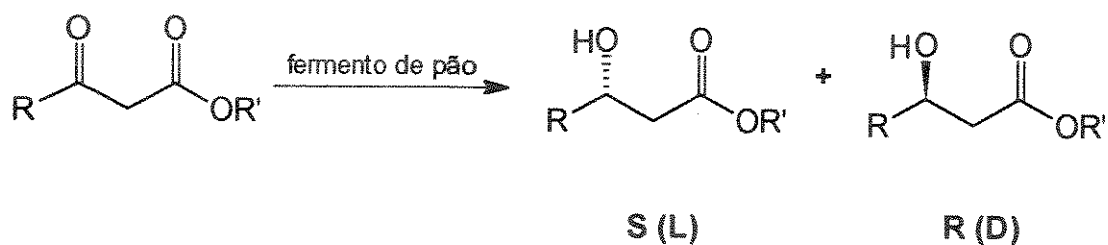
R ¹	R ²	tempo (hs)	η (%)	ee (%)	ref. n°
Me	Me	144	90	>99 - S	72
Et	Et	72	100	30 - R	
Et	Me	72	100	>99 - S	
Ph	Me	72	90*	98 - S	22

*-mistura de 4-hidroxi e 2-hidroxi cetonas (85:15).

figura 60 : Redução de β-dicetonas com fermento de pão

Assim, alterações no substrato (modificações no volume das cadeias laterais) apresentam-se como método de controle estereoquímico eficaz .

O uso de aditivos em processos fermentativos, que provavelmente atuam sobre a "competição enzimática" anteriormente mencionada, inibindo ou acelerando processos⁴¹, tem permitido alterar a velocidade relativa destes, chegando-se até mesmo a alterar o curso estereoquímico da redução, como pode ser observado na figura 61.



substrato R R'		fermento utilizado	aditivo	config.	η (%)	ee (%)	ref. n°
Et	Me	A	nenhum	R	46	12	42
Et	Me	A	3-penteno-2-ona	R	51	68	45
Et	Me	A	3-bromo-propionato de etila	S	55	19	42
Et	Me	A	KCl 4M	S	41	45	41
Et	Me	A	MgCl ₂ 2 M	S	20	80	41
Et	Me	A	álcool alílico 0.5 g/mL	R	54	59	43
Et	Me	A	álcool alílico 1.0 g/mL	R	54	89	43
Me	Et	B	nenhum	S	66	77	41
Me	Et	B	MgCl ₂ 3M	S	65	99	41

fermento utilizado:

A- fermento seco

B - fermento imobilizado sobre alginato

figura 61 : Uso de aditivos em processos fermentativos com fermento de pão

Além da questão da estereosseletividade, a solubilidade do substrato no meio fermentativo também deve ser considerada.

Desta forma, tem-se muitas vezes que se trabalhar sobre as condições experimentais de modo a se otimizar o processo ⁴⁴.

Estas alterações, que vão desde a microfragmentação (pulverização dos substratos cristalinos insolúveis) até mesmo à alteração genética, têm permitido avanços no uso de microrganismos em sínteses orgânicas ¹⁷ e também inorgânicas ⁵⁷.

Através de estudos cinéticos ⁶² propõe-se o mecanismo descrito na figura 62 para as reduções microbiológicas.

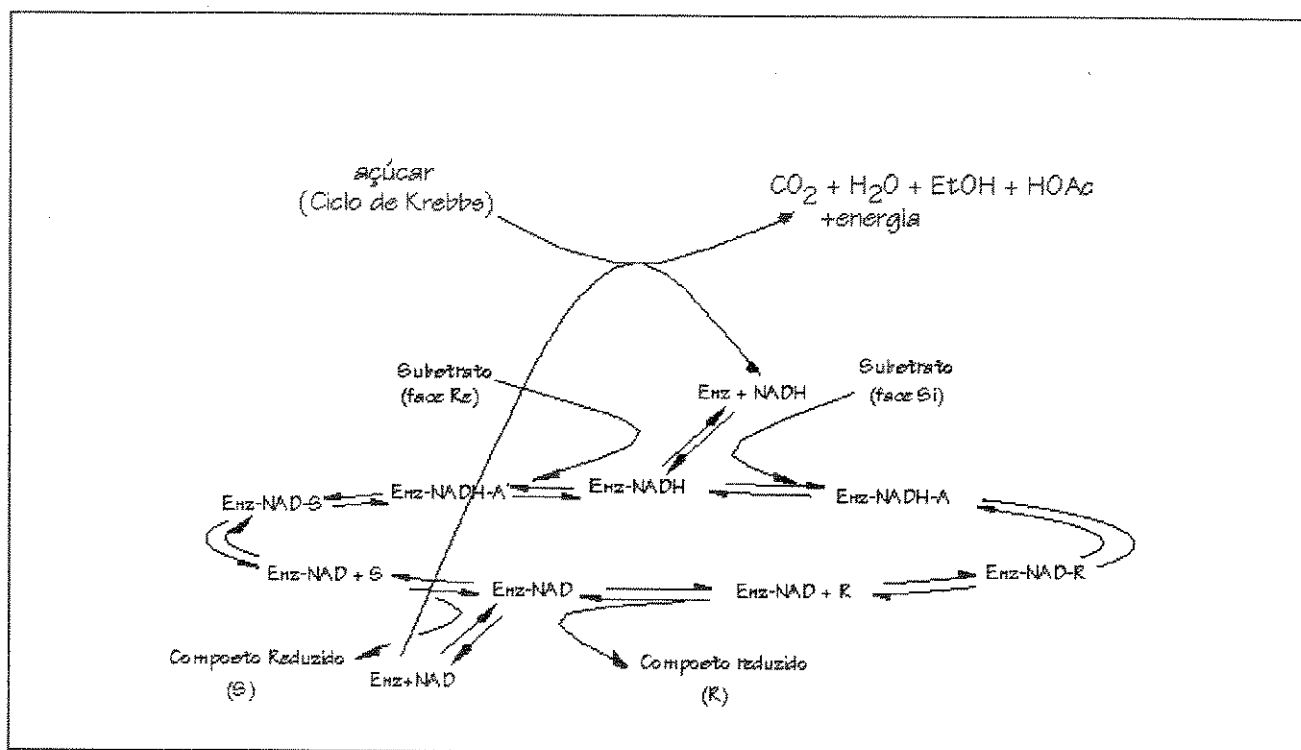
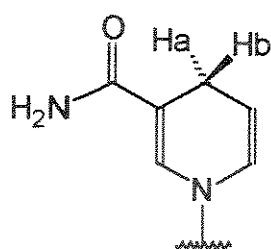


figura 62 : Mecanismo proposto para as reduções microbiológicas
(Sih e Chen, 1984)⁶²

A transferência de hidreto ocorre através do C-4 do núcleo piridina do NAD(P)H e é específica não só em relação à enzima, que ocupa um dos lados do cofator, mas também em relação ao substrato (figura .63.).



Núcleo Piridina do NAD(P)H

Hidrogênios Ha e Hb

figura 63 : Definição dos hidrogênios ligados a C-4 dos nucleotídeos com base piridina reduzidos [NAD(P)H]

(Prelog, 1964)⁵³

Para que haja maior eficiência na transferência, durante a aproximação do substrato deve haver a maior sobreposição dos orbitais e o menor número de interações espaciais, o que ocorre quando o oxigênio é colocado em direção ao nitrogênio do anel piridina e o grupo mais volumoso em oposição à carbonila⁵³ (figura 64).

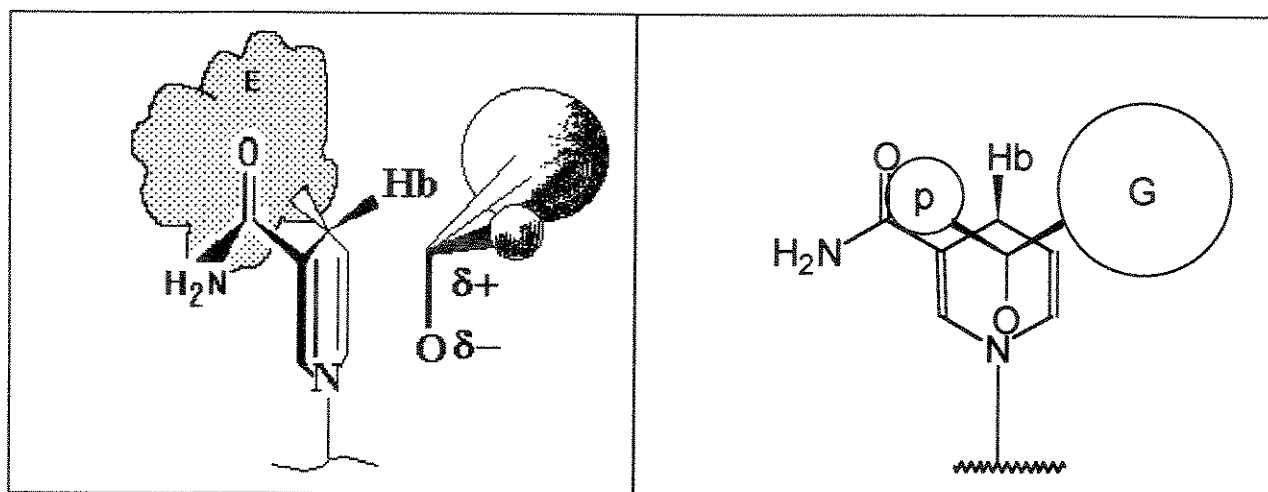


figura 64 : Esquematização da etapa de transferência de hidreto

(Prelog, 1964)⁵³

Estes resultados, provenientes de estudos conduzidos por Prelog⁵³ para reduções de decalinas com *Curvulária falcata*, são geralmente aplicados a quaisquer processos onde estejam presentes enzimas do tipo "a-oxido-redutases", isto é, enzimas que ocupam

a face correspondente ao hidrogênio Ha do núcleo piridina do NAD(P)H e promovem a transferência de Hb, como esquematizado na figura 64.

Para estes casos, portanto, aplica-se a chamada "Regra de Prelog"(figura 65), embora deva ser observado que ao se utilizar enzimas do tipo "b-oxido-redutases" (como por exemplo LAD- *Liver alcohol dehidrogenase*) também é possível prever o resultado pois neste caso a enzima deve se ligar à face correspondente a Hb do cofator, observando-se a transferência do hidrogênio Ha, de modo que os requerimentos espaciais devem ser inversos .

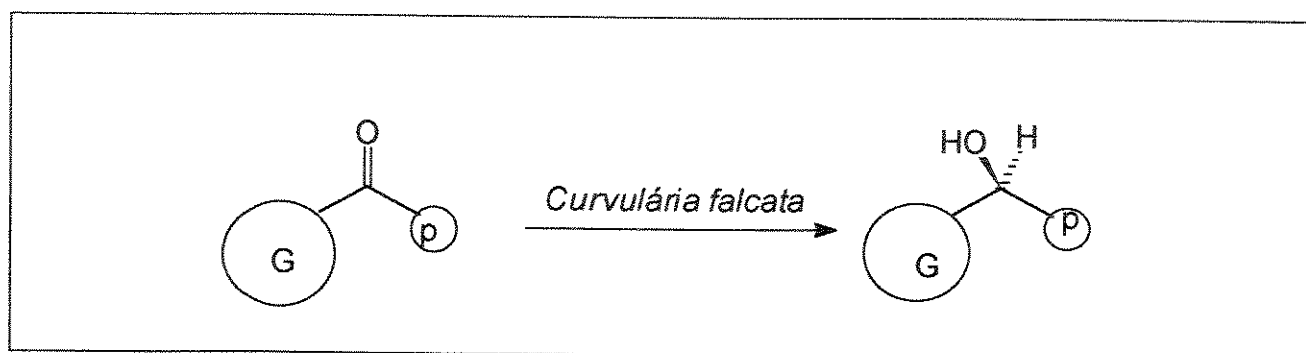


figura 65 : Regra de Prelog
(Prelog, 1964)⁵³

Além da redução de compostos carbonílicos, fermento de pão tem sido utilizado para:

- redução de olefinas^{21,26,48};
- resolução de racematos ^{20,25,29,39};
- redução de nitrocompostos aromáticos⁶⁵;
- e outras aplicações ¹⁷.

Capítulo 2

Resultados e discussão

Reduções de β -dicetonas

Pretendia-se inicialmente obter β -aminocetonas (2) e γ -aminoálcoois (1) a partir de β -enaminocetonas (3), utilizando-se fermento de pão como agente redutor (figura 66)

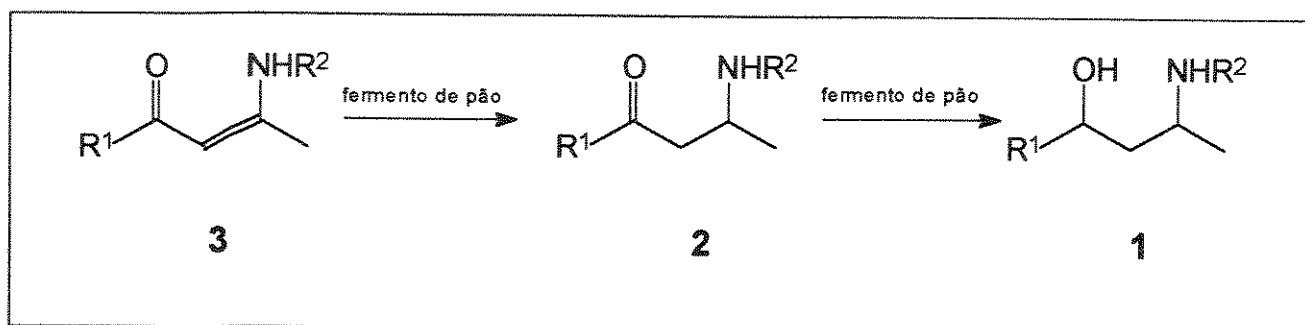


figura 66 : Proposta inicial do trabalho

Como o sistema β -enaminocetona (3) é conhecido por sofrer hidrólise em meio ácido aquoso, e sabendo-se que normalmente processos fermentativos levam a uma diminuição do pH do meio reacional, procurou-se inicialmente trabalhar as condições da fermentação no sentido de acelerar o processo tendo-se em mente que a redução do período de exposição das β -enaminocetonas (3) ao meio minimizaria a hidrólise das mesmas, permitindo a obtenção das β -aminocetonas (2).

Como os procedimentos indicados na literatura para a redução de β -dicetonas (7) exigissem longos períodos reacionais, geralmente superiores a três dias de incubação (veja figura 60), resolveu-se investigar a possibilidade da redução deste período para acetil-acetona, 7a, e também acetil-acetofenona, 7b (figura 67).

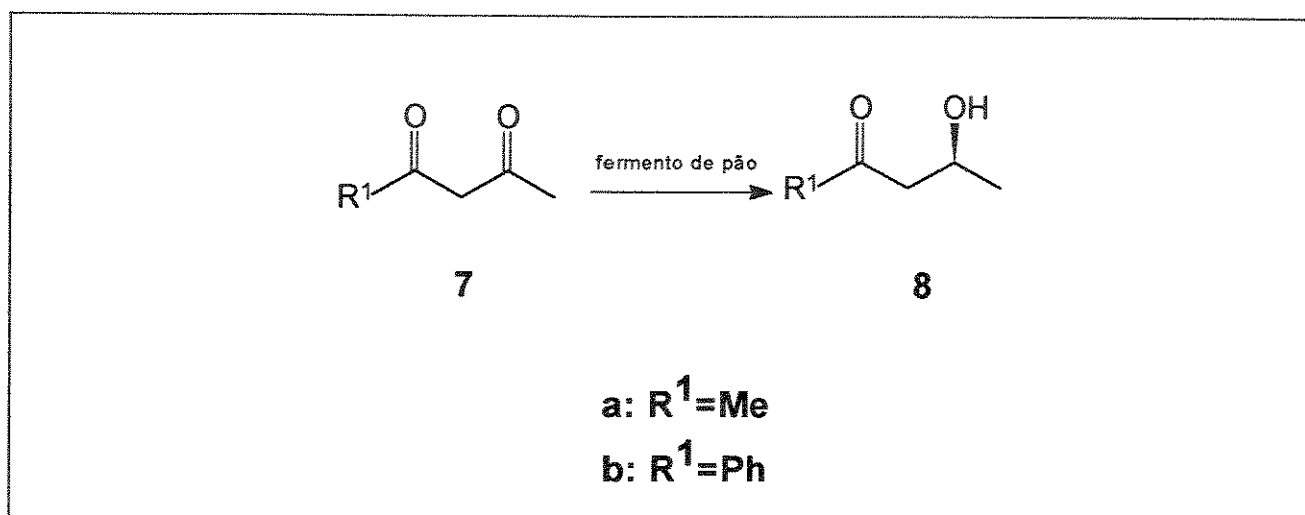


figura 67 : Redução de β -dicetonas (7) com fermento de pão

Inicialmente, investigou-se o comportamento da redução de 7a com o passar do tempo, tendo-se observado, como pode-se notar na figura 68, que o processo fermentativo é efetivo somente por 48 horas, ou seja, depois deste tempo, ou por morte do microrganismo ou por outros fatores, a fermentação é improdutiva.

Pode-se observar também que o ensaio realizado com uma cepa purificada de *Saccharomyces cerevisiae* não mostrou grande compensação em termos de rendimento e, considerando-se as dificuldades em se cultivar e manter cepas purificadas de microrganismos em nosso laboratório, optou-se então pelo uso de fermento de pão

comercial, procurando-se otimizar as condições de trabalho de modo a proceder-se as fermentações em apenas 48 horas, ou menos ainda, se assim fosse possível.

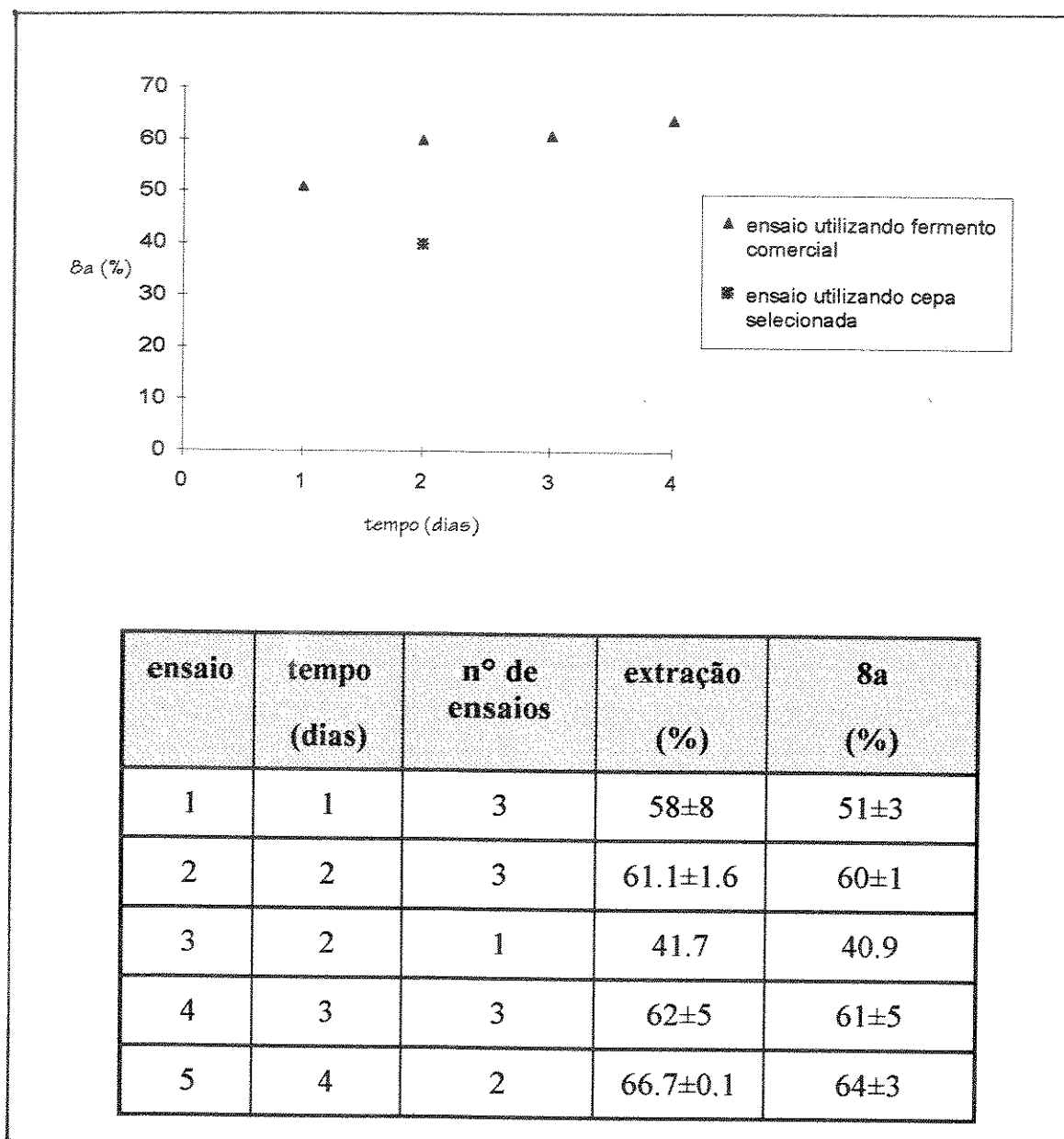


figura 68: Efeito do tempo sobre a redução fermentativa de acetil-acetona

Ensaio sobre a metodologia de trabalho

Algumas das observações feitas sobre as condições de reação e tratamento merecem ser citadas pois, embora raramente presentes na literatura, são essenciais ao sucesso e aplicação sintética destes processos.

a - Temperatura

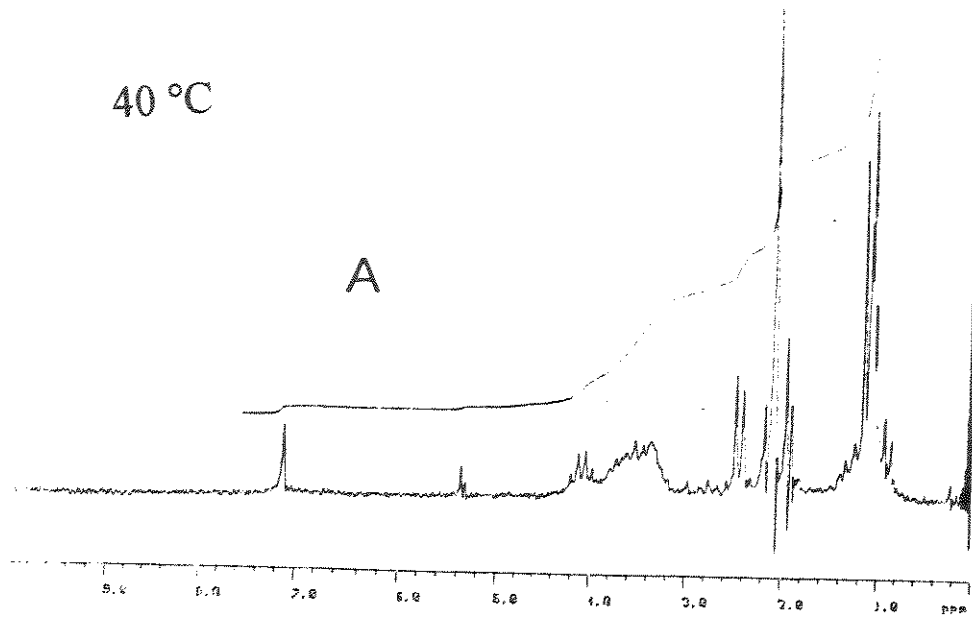
Embora o controle da temperatura possa levar a um melhor rendimento, seu principal efeito é o de manter a constância e reprodutibilidade dos resultados.

Além disso, observou-se que em experimentos realizados a temperaturas mais elevadas, o produto bruto obtido apresenta maior quantidade de impurezas, implicando em necessidade de purificações nem sempre simples.

Isto pode ser claramente notado pela comparação entre os espectros de ^1H -RMN A e B da figura 69 e o espectro de ^1H -RMN do β -cetoálcool **8a** puro (espectro C).

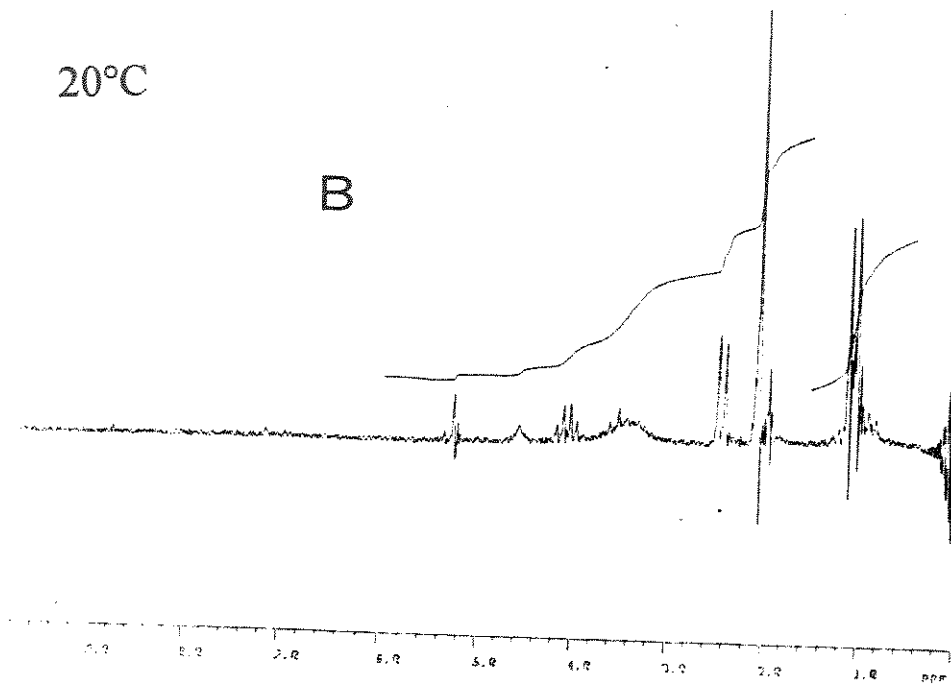
40 °C

A



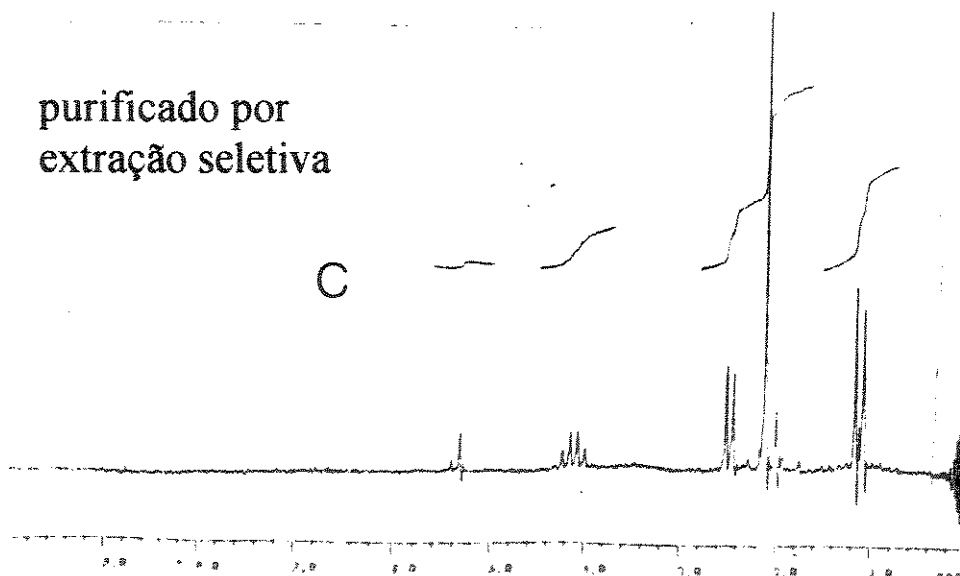
20 °C

B



purificado por
extração seletiva

C



Como é possível observar, o produto bruto isolado do processo realizado a 20°C compõe-se quase que exclusivamente de **8a**, enquanto que o espectro de ^1H -RMN do produto bruto isolado no processo realizado a 40°C acusa sinais estranhos a **8a** em intensidades relativas significativas, além da massa correspondente ultrapassar freqüentemente a massa esperada para 100 % de rendimento.

Outro efeito importante a ser mencionado é a observação de que o controle da temperatura pode levar a uma maior seletividade na redução.

Enquanto que ensaios realizados sem controle de temperatura, sobre a redução de **7b** forneceram uma mistura dos β -cetoálcoois **8b** e **9** (figura 70), numa proporção média de 85:15, observou-se que ensaios conduzidos a 20°C levaram à mistura em proporções estimadas em 95:5, uma vez que os sinais de ^1H -RMN para o composto, embora possam ser visualizados no espectro do bruto de reação possuem integração ínfima.

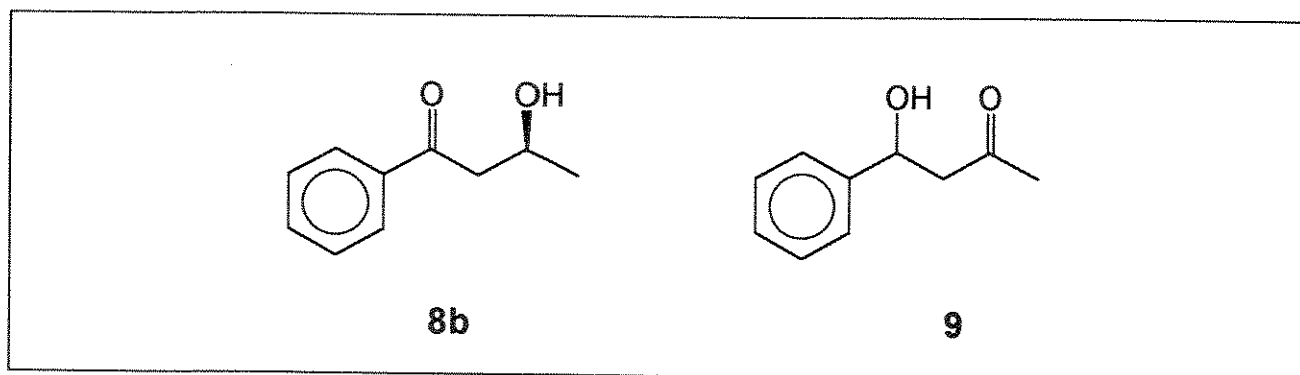


figura 70 : produtos da redução de acetil-acetofenona, **7b**, com fermento de pão

b- Agitação

A aeração do meio reacional (agitação vigorosa) também produz efeitos semelhantes ao aumento da temperatura. Durante testes realizados com acetofenona (10), observou-se que ao se aumentar a aeração do meio reacional chega a haver até interrupção da atividade redutora do fermento de pão, de modo a não mais se isolar o álcool desejado (11), conforme pode-se observar na figura 71.

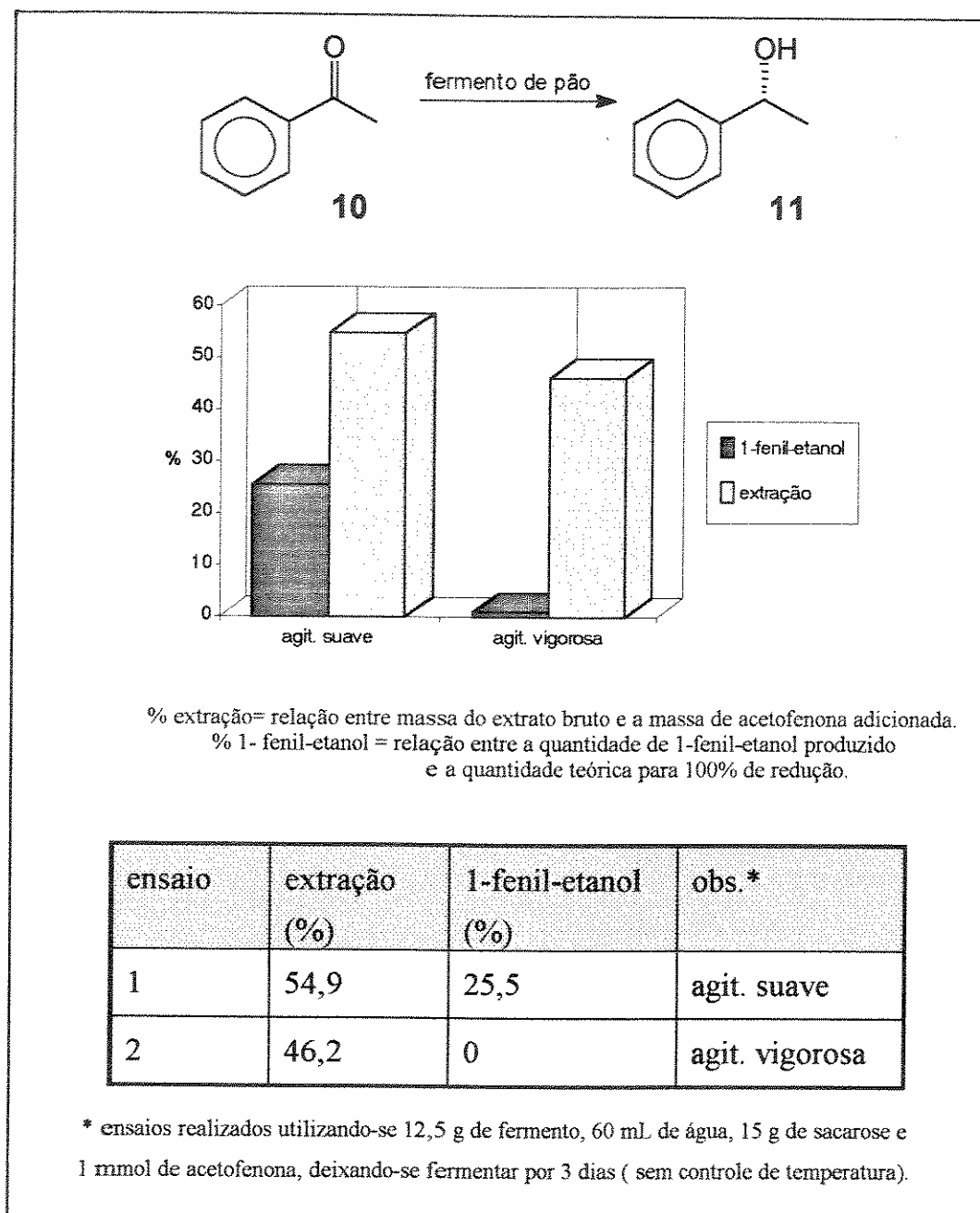


figura 71: Efeito da agitação sobre a redução de acetofenona, 10.

c- Método de extração

Outro fator importante a ser considerado é a escolha do melhor método de extração. Inicialmente utilizou-se extrações múltiplas em etapas, tendo-se testado os solventes: éter etílico, acetato de etila e diclorometano.

Destes, o que apresentou melhores resultados foi o diclorometano, principalmente por extrair material do bruto de fermentação de uma maneira mais seletiva (menor quantidade de impurezas) e também por levar a um menor grau de emulsificação.

Tratando-se de compostos muito solúveis em água e com grande capacidade de formar emulsões, as extrações contínuas (em sistema Soxhlet³⁷ modificado - figura 72) mostraram-se vantajosas não só pela maior facilidade de trabalho como também pela grande economia de tempo e solvente.

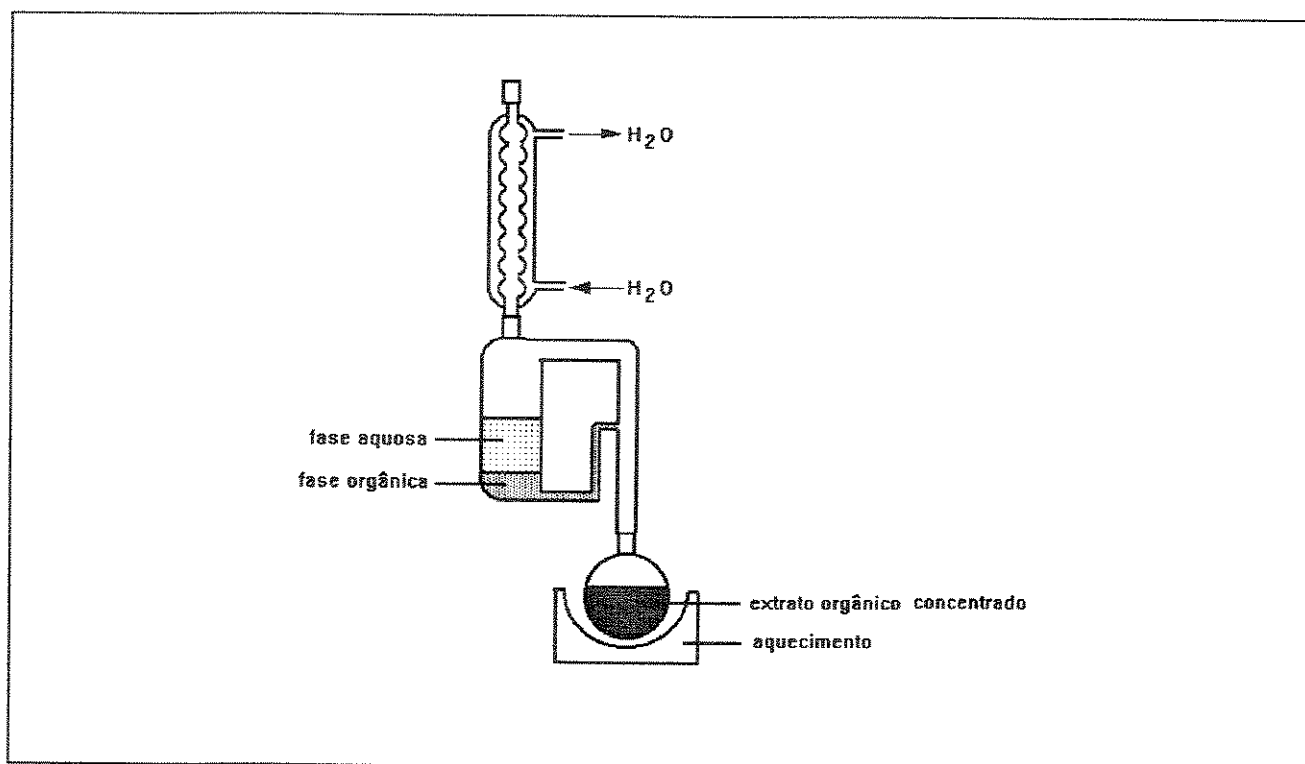


figura 72 - Esquema do Extrator Soxhlet modificado
(Miller, 1975)³⁷

Como tem-se no meio reacional compostos com diferentes características, procurou-se escolher também as melhores condições para, se possível, separa-los durante a extração.

Um dos meios para fazê-lo é através de extração seletiva³⁷ a diferentes pHs da fase aquosa já que, no caso, tentava-se separar uma dicetona de um cetoálcool (solúveis em meio ácido).

Observou-se que no caso da redução de **7a**, ao se fazer a extração do produto bruto em pH ácido, obtinha-se baixos rendimentos, isolando-se uma mistura do reagente e do produto de redução, o β -cetoálcool **8a**. Porém, a neutralização do produto bruto com solução de NaOH 0.5% antes da extração, permitiu a extração seletiva do β -cetoálcool produzido.

Mesmo nos casos onde isolou-se pequena quantidade do β -cetoálcool **8a**, ao proceder-se a extração da fase aquosa acidulada ou alcalinizada, recuperou-se o restante da β -dicetona inicialmente adicionada.

Para o caso da redução de acetil-acetofenona, **7b**, não observou-se vantagem na neutralização do meio reacional, uma vez que o cetoálcool dela derivado é pouco solúvel no meio ácido, sendo facilmente extraído nestas condições.

Mesmo assim, tentou-se proceder a extração seletiva do álcool a diversos pHs da fase aquosa, porém em nenhuma situação isso foi possível, obtendo-se sempre a mistura de **8b** com o reagente.

d-tipo de fermento utilizado

Observa-se na literatura, que enquanto alguns grupos de pesquisa dedicados a estudos de processos fermentativos com *Saccharomyces cerevisiae* faz uso

de cepas selecionadas e puras comercializadas por companhias fornecedoras de produtos químicos, outros grupos fazem uso de fermento de pão comercial, mantendo-se porém fiéis a uma determinada marca de fermento.

Da mesma maneira, tem sido utilizado fermento de pão imobilizado sobre diferentes suportes¹⁴, em alguns casos, promovendo-se melhora dos resultados.

Em nosso laboratório, a princípio, procuramos desenvolver condições ideais não só de redução como também de reprodutibilidade, visto que em ensaios iniciais observou-se grande flutuação dos dados obtidos.

Por não dispormos de condições, na época, para a aquisição e manutenção de cepas selecionadas de *Saccharomyces cerevisiae*, iniciamos uma pequena série de estudos com os vários tipos de fermentos de pão comercializados na região:

- fermento Fleishmann® em tabletes de 15g

- fermento fresco Fleishmann® em barras de 500g

- fermento fresco Itaiquara® em barras de 500g

- fermento seco Fleishmann®.

Dentre estes, selecionou-se o fermento Fleishmann® em barras de 500g por ter apresentado maior constância nos resultados e permitir um extrato com menor grau de contaminação.

Procurou-se então avaliar o grau de atividade do fermento sob diferentes condições.

Para tal, acoplou-se um contador de bolhas a um balão onde foram adicionados fermento, água e açúcar. De tempos em tempos, mediu-se a produção de CO₂ e pôde-se observar então que o aumento no número de bolhas por minuto era

gradativo até aproximadamente 1 hora, a partir de quando se mantinha constante (figura 73).

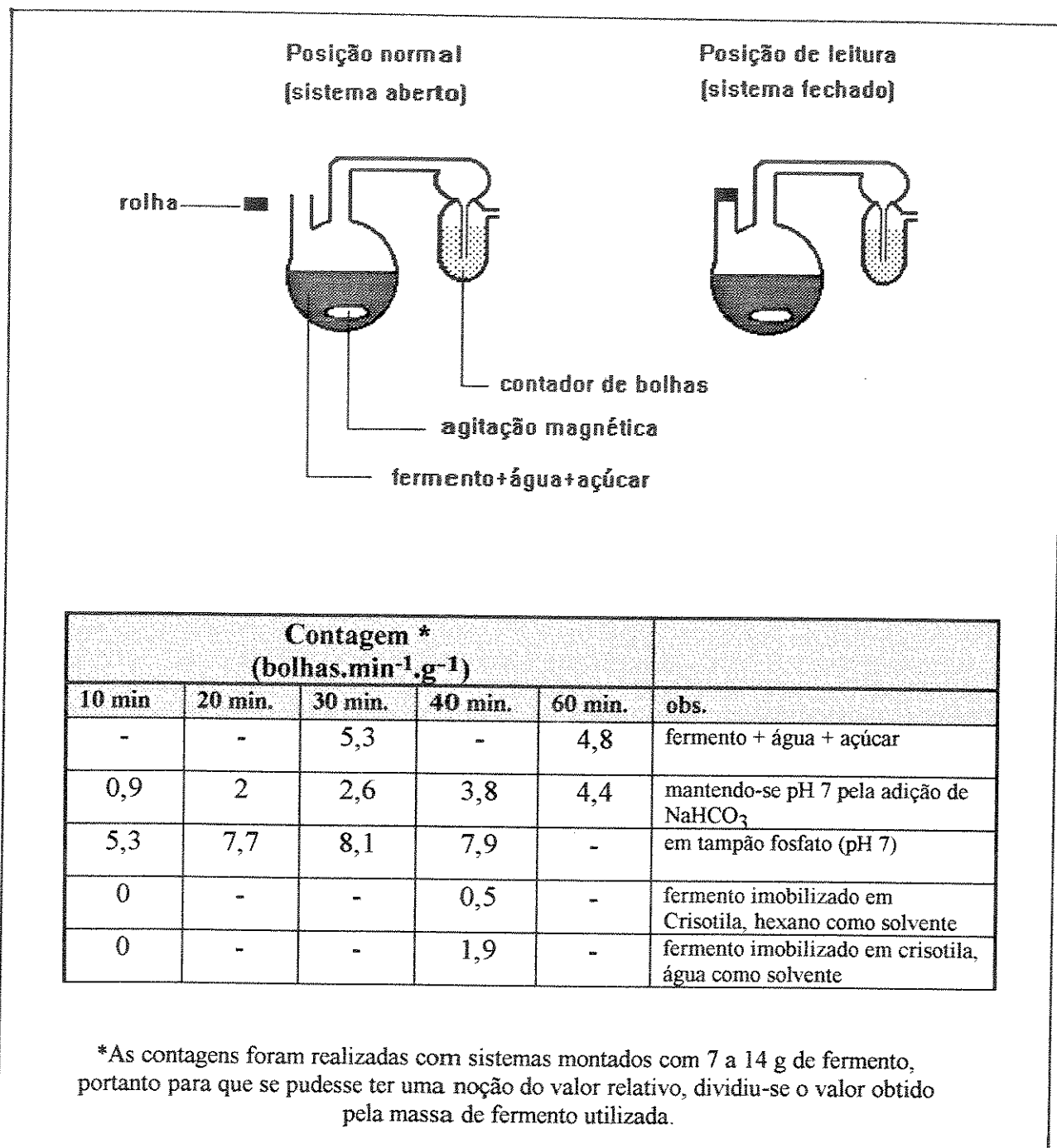


figura 73 : Montagem utilizada na avaliação da atividade do fermento

Estudos sobre os processos fermentativos

Uma vez tendo-se conseguido realizar ensaios com bom nível de reprodutibilidade (desvios de $\pm 6\%$), prosseguiu-se os estudos sobre a otimização destes processos fermentativos.

Desta forma, modificando-se gradativamente a relação fermento/substrato (g/mmol) observou-se a possibilidade de melhorar os rendimentos obtidos.

Trabalhando-se com acetil-acetona, **7a**, e acetil-acetofenona, **7b**, pode-se notar também comportamentos diferenciados destas dicetonas em relação à quantidade de fermento presente.

Como é possível observar na figura 74, **7a** é muito mais sensível que **7b** ao aumento da quantidade de fermento, tendo sido possível obter sua redução em aproximadamente 1/3 do período descrito na literatura ⁷², que era de 144 horas (ver figura 60).

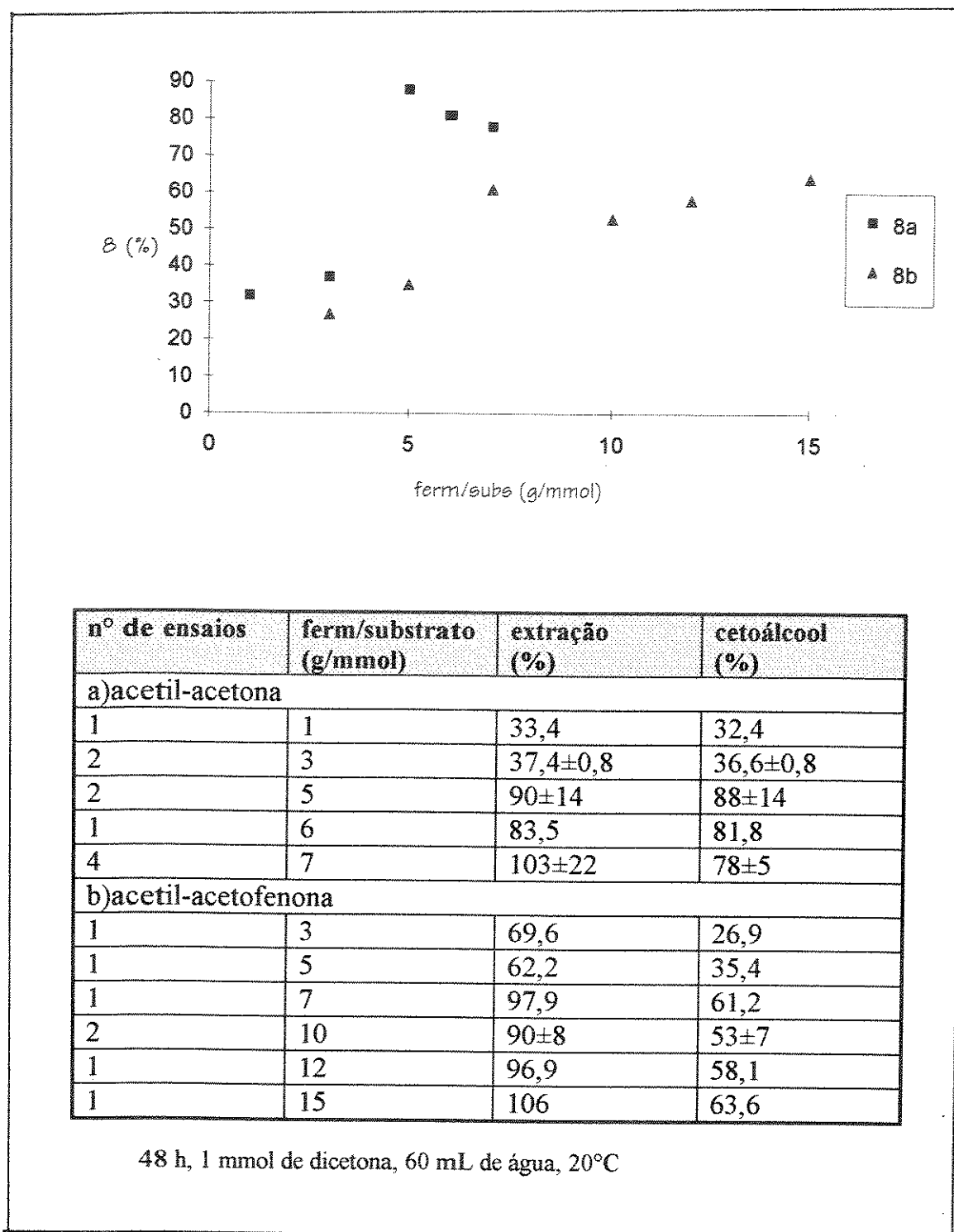


figura 74 : Efeito da relação fermento/substrato sobre a redução de dicetonas

Sabendo-se que cátions metálicos muitas vezes colaboram no transporte bioquímico de substratos⁶¹, investigou-se a possibilidade do uso de compostos de cobre (II) para acelerar o processo.

O uso de cloreto de cobre levou à morte do fermento sem que se processasse a redução.

Porém, o uso de óxido de cobre (em suspensão) adicionado ao meio fermentativo ofereceu a oportunidade de redução em aproximadamente metade do tempo real necessário, observando-se que o efeito do CuO varia em função da relação CuO/dicetona, como pode-se observar na figura 75.

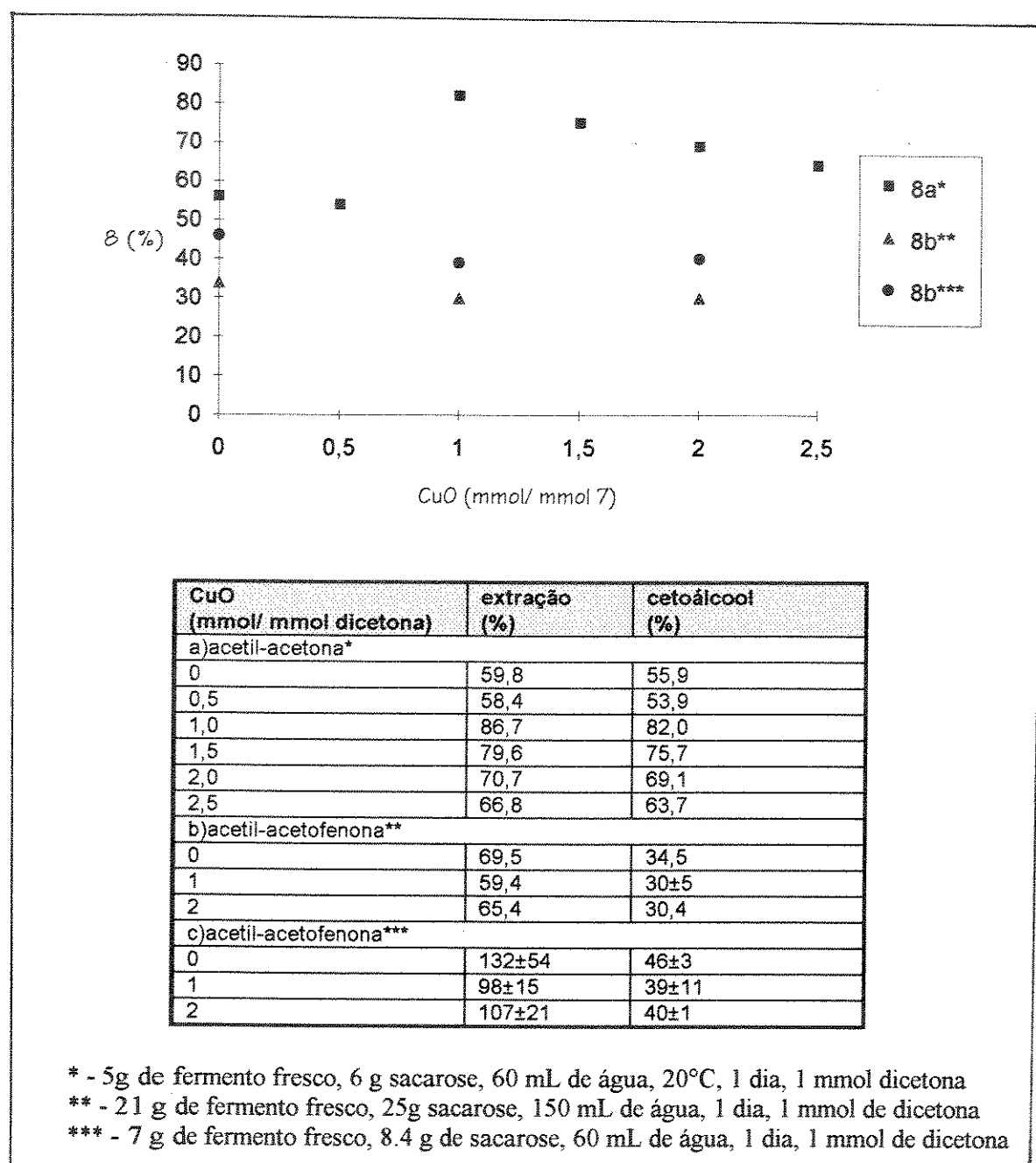


figura 75 - Efeito da adição de CuO ao meio fermentativo

Investigou-se também a possibilidade do uso de fermento de pão imobilizado em crisotila brasileira ^{1*} observando-se porém que há queda na velocidade do processo (figura 76), e queda no excesso enantiomérico do produto obtido, podendo esta última ser devida tanto à participação de outras óxido-redutases que em condições normais reagiriam apenas lentamente com o substrato (Nakamura et alli, 1988), como também à exposição prolongada do cetoálcool ao meio ácido, ocorrendo então epimerização.

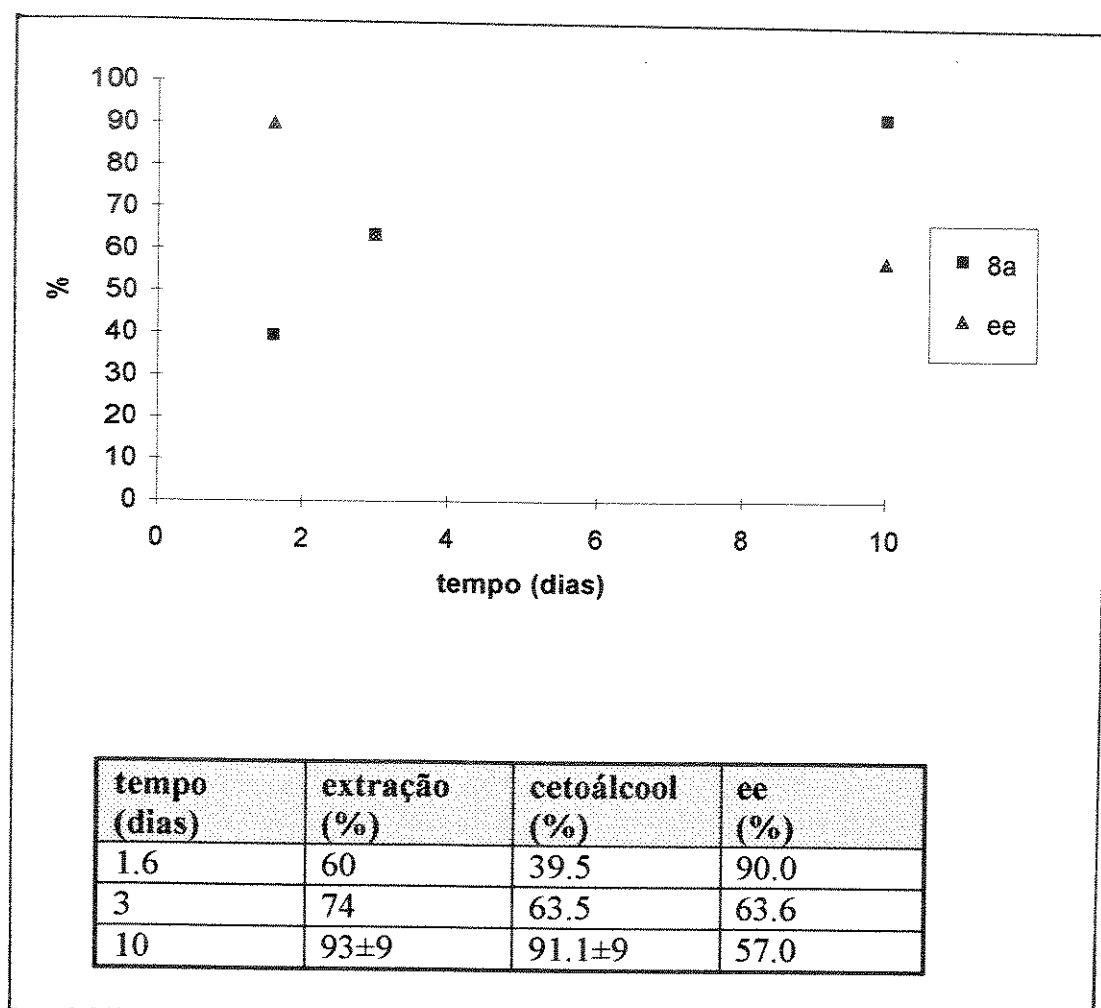


figura 76 - Uso de fermento de pão imobilizado sobre crisotila

^{1*} crisotila: fornecida pela Profa. Dra. Inés Joeckes, aos cuidados de Roberto M. Zucchetti.

Tentativas de redução de outros sistemas

Procurou-se efetuar a redução das β -enaminocetonas (3) inicialmente sob as condições desenvolvidas para a redução de β -dicetonas (7), isolando-se contudo a β -dicetona (7) e o β -cetoálcool (8) correspondentes (figura 77).

Procurou-se ainda efetuar a redução das β -enaminocetonas nas seguintes condições :

-fermento de pão em meio aquoso tamponado,

-fermento de pão em meio aquoso neutro (neutralizado pela adição contínua ou em porções, de solução de NaHCO_3),

-fermento de pão imobilizado em solventes não aquosos (ácido acético e hexano).

Infelizmente, contudo, não se obteve as bases de Mannich ou os γ -aminoálcoois desejados, recuperando-se apenas o reagente ou a β -dicetona e o cetoálcool correspondentes.

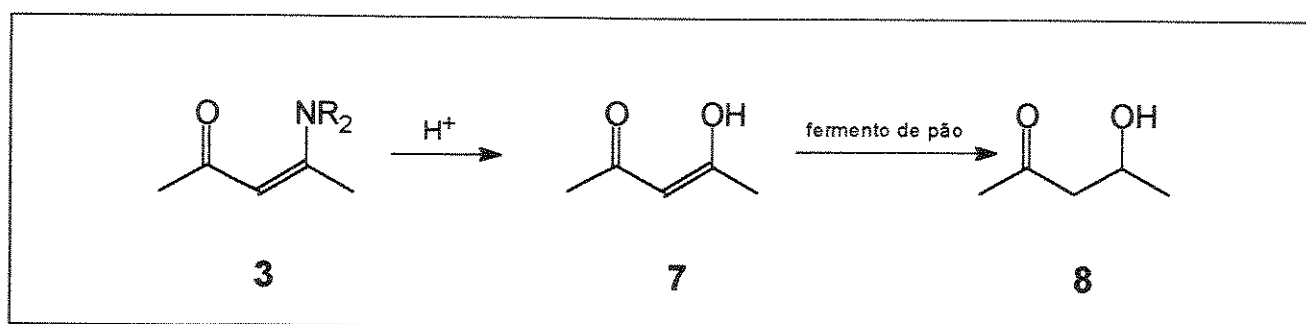


figura 77 -Hidrólise das β -enaminocetonas em meio fermentativo

Parte 4

Conclusões Gerais

Das principais inovações introduzidas por este trabalho destacam-se o desenvolvimento de um novo método para a redução de β -enamino-cetonas (3), que mostrou-se de grande valia na obtenção de γ -amino-álcoois (1), com excelentes rendimentos e boa diastereosseletividade.

Este método torna-se importante pois permite a obtenção de compostos que até então não foram possíveis de se obter, devido à resistência destas β -enamino-cetonas (3) a outros métodos de redução.

Como vantagem principal do uso de NaBH_4 sobre as reduções realizadas com LiAlH_4 está a facilidade de execução, não havendo exigências de solventes secos, tendo-se utilizado ácido acético glacial comercial sem prévia purificação.

Além disso, deve-se também levar em conta o custo mais elevado do LiAlH_4 , que também apresenta-se como desvantagem em relação às reduções com NaBH_4 em ácido acético.

Por se tratar de um procedimento simples e limpo, apresenta grande potencial de aplicação em escala industrial, uma vez que a separação diastereomérica não seja necessária.

Através da obtenção destes γ -amino-álcoois (1), foi possível a obtenção de uma série de (3,4,6-trissubstituídas)-tetra-hidro-1,3-oxazinas (4), padrão este de substituição não muito freqüente na literatura, sendo algumas delas inéditas.

Curioso notar também que os γ -amino-álcoois sintetizados apresentam conformações diferentes daquelas previstas, embora deva-se considerar que a grande maioria dos trabalhos realizados sobre estes compostos envolve derivados com substituintes aromáticos tanto na cadeia carbônica quanto no nitrogênio.

Este mesmo contraste pode ser notado na separação diastereomérica, tão difícil e em alguns casos impossível de ser alcançada, em nosso laboratório.

A utilização de métodos computacionais para confirmação das estruturas se não foi plenamente concordante com as conclusões a respeito da conformação proposta, ao menos indicaram também que para estes compostos, com substituintes alifáticos tanto na cadeia como no nitrogênio, não há formação preferencial de estrutura em ponte de hidrogênio.

Deve-se lembrar contudo que tais cálculos não consideram efeitos de solvente, sendo parametrizados para substâncias no estado gasoso.

Os ensaios realizados com planejamento fatorial mostraram-se interessantes, embora no caso em que foram aplicados não se tenha obtido uma otimização completa.

Pela experiência adquirida, pode-se avaliar que a aplicação destes métodos de planejamento experimental sobre estudos similares aos que foram realizados nos ensaios sobre os processos fermentativos permitiriam uma redução drástica no número de ensaios, podendo-se chegar a otimizações de processos tão delicados em um período de tempo muitas vezes inferior ao exigido durante a realização deste trabalho.

Através da implementação das técnicas de trabalho com processos fermentativos, hoje é possível utilizá-los como metodologia rotineira em nosso laboratório, na síntese de álcoois quirais, dispondo-se não somente de conhecimento e experiência mas também de toda uma infra-estrutura exigida para o trabalho com microrganismos, de certo modo diferente da comumente existente em laboratórios de síntese orgânica.

O uso de aditivos em processos fermentativos tem normalmente levado a situações de alteração na pureza ótica dos produtos ou perdas de rendimento., porém o uso de óxido de cobre na redução de acetil-acetona permitiu uma grande aceleração do

processo, podendo-se produzir em o β -ceto-álcool 8a em um período de tempo inferior ao descrito na literatura, tendo-se chegado a uma metodologia de trabalho de boa reprodutibilidade, nem sempre acessível em se tratando de processos envolvendo microrganismos.

Parte 5

Descrição Experimental

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear foram obtidos nos espectrômetros GEMINI - 300 MHz e Bruker AW 80 MHz, usando-se como solvente CDCl_3 e TMS como referência interna. Os espectros de Infravermelho (filme em cela de NaCl) foram obtidos nos espectrômetros Perkin Elmer 1600 - FTIR e Perkin Elmer 1430. As análises elementares foram feitas em um Analisador Elementar Perkin Elmer 2400 CNH.

As análises cromatográficas obtidas foram feitas em cromatógrafos HP 5890 com Detecção por Ionização em Chama (FID) ou utilizando-se o Sistema de Detecção por Espectrometria de Massas HP 5988 A. Nos dois casos utilizou-se coluna Ultra-2 (fenil-metil-silicone) - HP, 25 m, 0,25 mm, 0,33 μm .

As β -dicetonas, β -enaminocetonas¹⁰ e a β -aminocetona **2b**⁶⁶ foram preparadas e purificadas no laboratório através de métodos convencionais, à excessão de acetil-acetona, comercial.

Os processos foram acompanhados por cromatografia em camada delgada (SiO_2), utilizando-se como eluentes CH_2Cl_2 , hexano, éter etílico, acetona, metanol ou misturas dos mesmos.

Os produtos brutos foram purificados por cromatografia em coluna, clássica ou *flash*, ou por cromatografia em camada delgada preparativa com desenvolvimento múltiplo, utilizando-se SiO_2 como fase estacionária e os mesmos eluentes que os utilizados para o acompanhamento dos processos¹⁶.

Os demais reagentes e solventes foram utilizados na sua forma comercial quando P.A. ou purificados por recristalização ou secagem seguida por destilação, com cloreto de cálcio (CH_2Cl_2 , CHCl_3) ou sódio metálico (éter etílico)⁷³.

Capítulo 1

Procedimentos Gerais

Reduções de β -enaminocetonas com LiAlH_4

Método I

Adiciona-se uma solução da β -enaminocetona (**3**) (5 mmol) em éter etílico (2 mL) a uma suspensão de LiAlH_4 (0,1134 g, 3,5 mmol) em éter etílico, lentamente. Verte-se então sobre acetato de etila (3 mL). A esta mistura adiciona-se água (10 mL), NaOH 5% (2 mL) e éter etílico (50 mL). Separa-se as fases e extrai-se a fase aquosa com éter etílico (3x 10 mL). Seca-se os extratos orgânicos combinados sobre MgSO_4 , filtra-se e evapora-se.

Método II

Adiciona-se uma solução da β -enaminocetona (**3**) (3,3 mmol) em éter etílico (2 mL) a uma suspensão de LiAlH_4 (0,134 g, 3,5 mmol) em éter etílico, lentamente.

Trata-se como no método I.

3	método	Temp. (°C)	tempo	produto isolado	η (%)
3a	I	10-15	5 min,	3a	89
	II	0	30 min,	1a	70
3e	I	T,A,	4 hs	1e	90,4
	II	T,A,	2,5 hs	1e	68,5

figura 78 - Sumário dos resultados obtidos na redução de β -enaminocetonas com LiAlH_4

Reduções de β -enaminocetonas com NaBH_4

Método I

A uma solução da β -enaminocetona (**3**) (3 mmol) em metanol (40 mL), sob banho de gelo, adiciona-se aos poucos NaBH_4 (1,65 g, 45 mmol). Deixa-se sob agitação por 24 horas e então verte-se sobre 60 mL de água e gelo. Adiciona-se ácido acético até pH 7 e extrai-se com CH_2Cl_2 (3 x 50 mL). Seca-se os extratos orgânicos com MgSO_4 , filtra-se e evapora-se.

Método II

A uma solução da β -enaminocetona (**3**) (1 mmol) em acetonitrila (3 mL), adiciona-se NaBH_4 (0,113 g, 3 mmol). Deixa-se em refluxo por 12 horas e então verte-se sobre água (10 mL). Adiciona-se ácido acético até pH 7 e extrai-se com CH_2Cl_2 (3x5 mL). Seca-se os extratos orgânicos combinados sobre MgSO_4 , filtra-se e evapora-se.

Método III

A uma solução da β -enaminocetona (**3**) (1 mmol) em ácido acético (6 mL), adiciona-se NaBH_4 (0,151 g, 4 mmol) lentamente, mantendo-se a temperatura entre 18-20°C. Deixa-se sob agitação e então neutraliza-se com uma solução aquosa de NaOH 30 % (~12 mL), sob banho de gelo. Extrai-se continuamente com CH_2Cl_2 por 24 horas. Separa-se as fases, seca-se a fase orgânica sobre MgSO_4 , filtra-se e evapora-se.

Método IV

A uma solução da β -enaminocetona (**3**) (1 mmol) em ácido acético (6 mL)(puro ou adicionando-se CH_2Cl_2 ou hexano 1:1), adiciona-se NaBH_4 (0,04 g, 1 mmol) lentamente, mantendo-se a temperatura entre 18-20°C. Deixa-se sob agitação e então neutraliza-se com uma solução aquosa de NaOH 30 % (~12 mL), sob banho de gelo. Extrai-se continuamente com CH_2Cl_2 por 24 horas. Separa-se as fases, seca-se a fase orgânica sobre MgSO_4 , filtra-se e evapora-se

	método	solvente	temp. (°C)	tempo	1 (%)	2 (%)
3a	I	MeOH	refluxo	24 hs	70	0
	II	CH_3CN	refluxo	24 hs	98	0
	III	HOAc	T.A.	3 hs	98	0
	IV	HOAc	T.A.	3 hs	82	0
	IV	HOAc + Hexano	0-5	4 hs	98	0
	IV	HOAc + Hexano	0-5	30 min	70	20
	IV	HOAc + Hexano	T.A.	3 hs	98	0
3b	III	HOAc	T.A.	3 hs	90	0
3c	III	HOAc	T.A.	3 hs	98	0
3d	III	HOAc	T.A.	3 hs	85	0
3e	III	HOAc	T.A.	3 hs	93	0
3g	III	HOAc	T.A.	3 hs	0	0
	III	HOAc	refluxo	24 hs	decomp.	-
2b	III	HOAc	3 Hs	T.A.	68	-

figura 79 : Sumário dos resultados obtidos por reduções com NaBH_4

Síntese de tetraidro-1,3-oxazinas

Síntese geral

A uma solução do γ -aminoálcool (**1**) (1 mmol) em éter etílico (1 mL) adiciona-se solução de formaldeído 40% (0,1 mL). deixa-se agitando por 16-20 hs a T.A., dilui-se com éter etílico, seca-se sobre MgSO_4 , filtra-se e evapora-se, obtendo-se a tetraidro-1,3-oxazina em rendimento quantitativo.

*Síntese de 3-(isopropil)-4-metil-6-terc-butil-tetraidro-1,3-oxazina), **4f***

A uma solução de acetilpinacolona, **7c** (0,3 g, 2 mmol) em benzeno (10 mL), adicionou-se benzilamina (0,21 g, 0,22 mL, 2 mmol), deixando-se sob agitação a 50 °C até que toda dicetona fosse consumida. Evaporou-se o solvente e adicionou-se HOAc (12 mL), resfriando-se a 18-20 °C. Adicionou-se então lentamente NaBH_4 (0,302 g, 8 mmol). Deixou-se sob agitação por 3 horas e adicionou-se solução de NaOH 30 % até pH 7. Extraiu-se o extrato aquoso com CH_2Cl_2 (5x 30 mL), secou-se sobre MgSO_4 e filtrou-se. Evaporou-se e imediatamente adicionou-se éter etílico (2 mL) e solução aquosa de formaldeído 40 % (0,2 mL), deixando-se sob agitação por 16 horas à temperatura ambiente. Diluiu-se com éter etílico (20 mL), secou-se novamente com MgSO_4 , filtrou-se e evaporou-se obtendo-se 0,506 g de produto bruto que foi purificado por cromatografia em coluna *flash*, obtendo-se então 0,274 g de 3-(isopropil)-4-metil-6-terc-butil-tetraidro-1,3-oxazina, **4f-syn**, como um óleo amarelo viscoso (55 % rendimento total após as três etapas - 82% em média em cada etapa).

Planejamento Fatorial Fracionário para a redução de 4-(N-fenilamino)-3-penteno-2-ona, 3a

Procedimento Geral

A uma solução de **3a** (1 mmol, 175 mg) em uma mistura de HAc glacial e diclorometano, resfriada a 0°C, adicionou-se o NaBH₄. Deixou-se sob agitação a 0°C e então neutralizou-se com solução de NaOH 20 %, mantendo-se a temperatura inferior a 15°C. Extraiu-se com CH₂Cl₂ (8 X 20 mL), secou-se os extratos orgânicos combinados com MgSO₄, filtrou-se e evaporou-se, obtendo-se uma mistura de **3a**, 4-(N-fenilamino)-pentano-2-ona (**2a**) e 4-(N-fenilamino)-pentano-2-ol (**1a**).

Análise das misturas obtidas nas reduções pelo planejamento fatorial

Para uso quantitativo de análises por CG-MS (cromatografia gasosa com detecção por espectrometria de massas), há a necessidade de se conhecer os fatores de resposta de cada um dos componentes da mistura, visto que tratando-se de compostos orgânicos de diferentes funções, suas fragmentações são bem distintas, levando a diferentes proporções no CIT (*Cromatograma de Ions Totais*), o que acarreta em fatores de resposta diferentes para cada um dos compostos.

Para tal, preparou-se uma solução de concentração conhecida da mistura (*Cm*), e analisou-se a composição desta mistura via CG-FID (cromatografia gasosa com detecção por ionização em chama), onde a magnitude do sinal é proporcional ao número de átomos de carbono ionizáveis¹⁶.

Uma vez conhecida a composição desta mistura, fez-se uma série de análises por CG-MS desta, com injeções de diferentes volumes, correspondendo a diferentes massas adicionadas de cada composto, de modo que se cobrisse uma grande faixa de absorvância, podendo-se agora conhecer a curva de calibração para cada componente.

Os valores obtidos de abundância para cada componente nas análises do planejamento fatorial fracionário foram então locados nesta curva, passando-se a conhecer as proporções exatas entre as massas dos componentes, que foram então utilizadas para os cálculos do planejamento fatorial.

coluna: Ultra-2

gás de arraste: hidrogênio vazão: 1 mL/min

Temperatura do injetor: 180°C

Temperatura do Detector (FID): 320°C

Programação de Temperatura da coluna

método	T ₁ (°C)	t ₁ (min)	taxa (°C/min)	T ₂ (°C)	t ₂ (min)	taxa (°C/min)	T ₃ (°C)	t ₃ (min)
CG-FID	100	0,89	20,0	150	5	2,5	180	10
CG-MS	150	0	10	250	5	-	-	-

Tempo de Retenção dos compostos (min):

	<u>β-enaminocetona</u> <u>(3a)</u>	<u>β-aminocetona</u> <u>(2a)</u>	<u>γ-aminoálcool</u> <u>(1a)</u>
CG-FID	8,6	6,7	7,4
CG-MS	5,7	4,8	5,1

figura 80 - Condições das análises

Cam (g/L)	Vol.inj (μ L)	Massa adicionada			Abundância (CIT)		
		2a(μ g)	1a (μ g)	3a (μ g)	2a	1a	3a
243,3	0,30	24	1,77	46,89	3167214	472488	8070101
	0,45	36,5	2,66	70,33	8210925	165854	19090389
	0,60	48,7	3,55	93,78	14480327	3410872	29936326
	0,90	73,0	5,32	140,67	25893200	8874338	50633941
	1,10	89,2	6,51	171,92	32837506	11651296	58580713

figura 81 - Resultados obtidos para as curvas de Calibração

composto	2a	1a	3a
coef. de correlação linear (r)	0,9996	0,9817	0,9957
intersecção com y (b)	17,6734	2,1431	24,664
declividade (a)	$2,16 \times 10^{-6}$	$3,70 \times 10^{-7}$	$2,40 \times 10^{-6}$

figura 82 - Análise das curvas de calibração obtidas

Ensaio	Abundância			Massa real					
	2a	1a	3a	2a(μ g)	1a (μ g)	3a (μ g)	2a (%)	1a(%)	3a (%)
1a	3223670	1241532	8434967	24,6	2,6	45,0	34,1	3,6	62,3
b	1097382	408571	2645150	20,0	2,3	31,0	37,5	4,3	58,2
2a	769937	0	6346370	19,3	2,1	40,0	31,7	3,5	35,7
b	1281324	0	15069530	20,4	2,1	60,9	24,5	2,5	73,0
3a	789989	0	623295	19,4	2,1	26,2	40,7	4,4	54,9
b	464593	0	753366	18,7	2,1	26,5	39,6	4,4	56,0
4a	1859815	1168185	1748742	17,7	2,7	28,9	35,9	5,4	58,6
b	1680028	1247111	1607262	17,7	2,6	28,5	36,2	5,3	58,4
5a	1582078	218374	5343068	21,2	2,2	37,5	34,7	3,6	61,7
b	1986772	212001	7362873	22,0	2,2	42,4	33,0	3,3	63,7
6a	4445846	5275890	3561450	27,3	4,1	33,2	42,2	6,3	51,4
b	3973578	4890226	3211455	26,3	3,9	32,4	42,0	6,2	51,7
7a	1877467	835014	2957181	21,7	2,5	31,8	38,9	4,4	56,9
b	2040728	956977	3286033	22,1	2,5	32,6	38,7	4,4	57,0
8a	978920	0	4445625	19,8	2,1	35,4	34,6	3,7	61,8
b	531864	0	4909292	18,8	2,1	36,5	32,8	3,7	63,6

figura 83 - Resultados obtidos do Planejamento Fatorial Fracionário

Síntese de 4-(N-fenilamino)-pentano-2-ona, 2a.

A uma solução de (S)-(+)-4-hidroxi-pentano-2-ona **8a**, (ee>95%) (3 mmol) em benzeno (30 mL), adicionou-se anilina (3 mmol) e amberlite IR-120 (préviamente tratado com HCl e seco a vácuo). Deixou-se sob agitação. Diluiu-se com CH₂Cl₂ , lavou-se com soluções de HCl 0.01 N, NaHCO₃ 10%, secou-se sob MgSO₄, filtrou-se e evaporou-se, obtendo-se uma massa bruta que foi purificada por cromatografia em coluna, fornecendo 4-(N-fenilamino)-pentano-2-ona, porém sem atividade ótica (mistura racêmica).

Ensaio	temp. (°C)	tempo	2a (%)	ee (%)
1	T.A.	168 hs	60	0
2	refluxo (Dean-Stark)	24 hs	18	0

figura 84 : Sumário dos resultados obtidos nos ensaios

Ensaio sobre a redução de β -dicetonas frente a fermento de pão

Estudo da velocidade de reação (Procedimento Geral)

Adicionou-se sacarose (8,5g) a uma suspensão de fermento de pão fresco (7g) em água (60 mL), deixando-se sob agitação por 1 hora. Adicionou-se acetil-acetona **7a** (1 mmol, 100 mg). Deixou-se sob agitação pelo tempo necessário (figura 85). Adicionou-se celite (0,5 g) e deixou-se sob agitação por mais 5 minutos. Filtrou-se, neutralizou-se com solução de NaOH 5,0 N, saturou-se com NaCl e extraiu-se com diclorometano em extrator Soxhlet modificado, por 24 horas. Separou-se as fases e secou-se a fase orgânica sobre MgSO₄. Filtrou-se e evaporou-se.

O produto bruto foi então analisado por ¹H-RMN e cromatografia gasosa. (coluna SE30 sobre Cromosorb 20% - 80-100 mesh, 2,0 m X 1/8", t_R' **7a** = 4,4 min, t_R' **8a** = 3,0 min; T_i coluna = 100°C (1,5 min), ΔT = 15°C/min, T_f coluna = 130 °C (2,0 min), T injetor = 180°C; T detector = 220°C; detecção por condutividade térmica) e o **8a** por coluna cromatográfica (Sílicagel 75-230 mesh, CH₂Cl₂/acetona = 2 : 1).

O excesso enantiomérico foi então calculado medindo-se a rotação ótica de uma amostra diluída em clorofórmio anidro e comparando-se o valor obtido de [α]_D com o valor de [α]_D do isômero S puro⁶², aplicando-se a fórmula abaixo:

$$ee = \frac{[\alpha]_{\text{exp}}}{[\alpha]_{\text{lit}}}$$

Ensaio	n° de ensaios	tempo (dias)	Extração (%)	cetoálcool obtido (%)
1	3	1	58 ± 8	51 ± 3
2	5	2	102 ± 24	68 ± 5
2	1	2	41,7	40,9
3	3	3	62±5	61±5
4	2	4	66,7±0,1	64±3

condições: 7 g de fermento fresco, 8.4 g de sacarose, 60 mL de água e 1 mmol de acetil-acetona 7a (sem controle de temperatura).

figura 85 - Efeito do tempo sobre a redução de acetil-acetona

Estudo da relação Fermento/substrato

Os ensaios foram realizados segundo o procedimento geral, alterando-se apenas a relação entre fermento e dicetona.

Ensaio	n° de ensaios	substrato	ferm./subs (g/mmol)	Extração (%)	cetoálcool obtido (%)
1	1	7a	1	33,4	32,4
2	2	7a	3	37,4 ± 0,8	36,6 ± 0,8
3	2	7a	5	90 ± 14	88 ± 14
4	1	7a	6	83,5	81,8
5	4	7a	7	103 ± 22	78 ± 5
6	1	7b	3	69,6	26,9
7	1	7b	5	62,2	35,4
8	1	7b	7	97,9	61,2
9	2	7b	10	90 ± 8	53 ± 7
10	1	7b	12	96,9	58,1
15	1	7b	15	106	63,6

condições: 1 mmol de dicetona, 60 mL de água, 2 dias de fermentação, T= 20 °C.

figura 86 - Estudo da relação fermento/substrato

Estudo do efeito da adição de óxido de cobre (II) ao meio fermentativo

A uma suspensão de fermento de pão fresco em água, adicionou-se sacarose, deixando-se sob agitação por 1 hora. Adiciona-se então o óxido de cobre (II) e a dicetona (1 mmol), deixando-se sob agitação a 20°C. O produto bruto foi tratado e analisado conforme descrito no procedimento geral.

Ensaio	n° de ensaios	substrato	Método	CuO/subst. (mmol/mmol)	Extração (%)	cetoálcool obtido (%)
1	1	7a	1	0	59,8	55,9
2	1	7a	1	0.5	58,4	53,9
3	2	7a	1	1.0	134 ± 60	87 ± 7
4	1	7a	1	1.5	79,2	75,7
5	1	7a	1	2.0	70,7	69,1
6	1	7a	1	2.5	66,8	63,7
7	1	7b	2	0	69,1	34,5
8	3	7b	2	1	61,5 ± 4	30 ± 5
9	1	7b	2	2	65,5	30,1
10	2	7b	3	0	97,4 ± 0,6	60 ± 2
11	1	7b	3	1	112	67,4

método 1 - 5 g de fermento, 6 g de sacarose, 60 mL de água, 20 °C, 1 dia.

método 2 - 7 g de fermento, 8.5 g de sacarose, 60 mL de água, 20 °C, 1 dia.

método 3 - 7 g de fermento, 8.5 g de sacarose, 60 mL de água, 20°C, 2 dias.

figura 87 - Efeito da Adição de CuO ao meio fermentativo

Uso de fermento imobilizado sobre crisotila

Imobilização do fermento

A um bécker de 2 L, equipado com agitação mecânica, adicionou-se 1 L de água e 7 g de crisotila. Deixou-se agitando por 1 hora e então adicionou-se 7 g de fermento fresco, prosseguindo-se a agitação por mais 1 hora.

Filtrou-se a vácuo, deixando-se secar bem.

Redução com fermento imobilizado

Adicionou-se o fermento imobilizado a um balão de 2 bocas equipado com agitação mecânica., contendo 120 mL de água. Adicionou-se sacarose (8,5 g) e deixou-se agitando por 1 hora. Adicionou-se então acetilacetona (1 mmol, 100 mg), deixando-se sob agitação pelo período necessário.

Filtrou-se a vácuo e saturou-se o filtrado com NaCl, após neutralização com solução de NaOH 0,5 N. Extraiu-se continuamente com diclorometano por 24 horas em extrator Soxhlet modificado. Separou-se as fases e secou-se o extrato orgânico com MgSO₄, filtrou-se e evaporou-se. O produto bruto foi analisado conforme descrito no procedimento geral.

Ensaio	nº de ensaios	tempo (dias)	Extração (%)	8a (%)	ee (%)
1	1	1,6	60	39,5	90
2	1	3	74	85,9	63,6
3	2	10	93 ± 7	91 ± 9	57

figura 88 - Uso de Fermento de pão imobilizado sobre Crisotila

Capítulo 2

Dados espectroscópicos dos compostos obtidos

4-(N-fenilamino)pentano-2-ol, 1a

IV	(cm ⁻¹)	3350, 3,05, 3025, 2970, 2925, 1600, 1500, 1320, 1250, 1130, 750, 690.				
A.E.	calc.	C(%)	73,70	H(%)	9,56	N(%) 7,82
	exp.	C(%)	73,91	H(%)	9,56	N(%) 7,62
E.M.	m/z [%]	179 [37], 164 [15], 120 [100], 104 [7,6], 93 [24], 77 [22], 45 [24].				
syn	¹ H-RMN (CDCL ₃ + TMS) δ (ppm)	1,14 (d, 6,2 Hz, 3H), 1,18 (d, 6,2 Hz, 3H), 1,57 (sist, AA'XY, 2H), 3,4 (s,1,2H), 3,66 (sext, 6,5 Hz, 1H), 4,01 (sext, 6,0 Hz, 1H), 6,5-6,8 (m, 3H), 7,1-7,3 (m, 2H).				
	¹³ C-RMN (CDCL ₃ + TMS) δ (ppm)	147,13 , 129,46, 118,98, 115,29, 67,97, 49,89, 45,76, 23,98, 21,46.				
anti	¹ H-RMN (CDCL ₃ + TMS) δ (ppm)	1,17 (2 d, 6H), 1,4-1,7 (m, 2H), 3,2 (s,1, 2H), 3,76 (m, 1H), 4,0 (m, 1H), 6,4-6,7 (m, 3H), 7,0-7,1 (m, 2H).				
	¹³ C-RMN (CDCL ₃ + TMS) δ (ppm)	147,73, 129,37, 117,61, 113,73, 46,05, 45,7.				

4-(N-benzilamino)-pentano-2-ol, 1b

IV	(cm ⁻¹)	3346, 3286, 3076, 2964, 2925, 1452, 1374, 1165, 1129, 1088, 742, 698.				
A.E.	calc.	C(%)	74,55	H(%)	9,91	N(%) 7,25
	exp.	C(%)	74,48	H(%)	10,17	N(%) 7,31
E.M.	m/z [%]	193 [5,], 178 [15], 134 [83], 106 [28], 91 [100].				
syn	¹ H-RMN (CDCL ₃ + TMS) δ (ppm)	1,12 (d, 6,3 Hz, 3H), 1,17 (d, 8,1 Hz, 3H), 1,2 - 1,6 (m, 2H), 2,92 (dq, 2,66 Hz, 6,3 Hz, 10,6 Hz, 1H), 3,71 (d, 13 Hz, 1H), 3,93 (d, 13 Hz, 1H), 3,94 (dq, 2,3 Hz, 5,8 Hz, 17 Hz, 1H), 3,9 (l, 1H), 7,2-7,4 (m, 5H).				
	¹³ C-RMN (CDCL ₃ + TMS) δ (ppm)	139,24, 128,72, 128,49, 127,48, 68,94, 54,08, 50,64, 44,91, 23,87, 20,82 .				
anti	¹ H-RMN (CDCL ₃ + TMS) δ (ppm)	1,15 (d, 8,1 Hz, 3H), 1,21 (d, 6,6 Hz, 3H), 1,43 m(ddd, 2,7 Hz, 5,1 Hz, 14,4 Hz, 1H), 1,703 (ddd, 3,3 Hz, 9 Hz, 14,4 Hz, 1H), 3,12 (dq, 3,2 Hz, 3,9 Hz, 6,6 Hz, 1H), 3,50 (s, 1, 2H), 3,74 (d, 12,6 Hz, 1H), 3,86 (d, 12,6 Hz, 1H), 4,15 (dq, 3,0 Hz, 6,2 Hz, 9,0 Hz, 1H), 7,2-7,3 (m, 5H).				
	¹³ C-RMN (CDCL ₃ + TMS) δ (ppm)	139,51, 128,73, 128,43, 127,45, 65,03, 51,48, 51,97, 45,06, 23,56, 19,76 .				

4-(N-isopropilamino)-pentano-2-ol, 1c

IV	(cm ⁻¹)	3340, 3274, 2965, 2927, 1560, 1461, 1382, 1163, 1133, 1084.				
E,M	m/z [%]	145 [<0,2], 130 [15], 86 [65], 45 [25].				
syn	¹ H-RMN (CDCL ₃ + TMS) δ (ppm)	1,077 (d, 6H, 3H), 1,096 (d, 5,6 HZ, 3H), 1,110 (d, 6,2 Hz, 3H), 1,140 (d, 6,2 Hz, 3H), 1,2-1,4 (m, 1H), 1,53 (ddd, 2,2 Hz, 2,8 Hz, 14,0 Hz, 1H), 3,000 (hept, 6,4 Hz, 1H), 3,005 (m, 1H), 3,968 (dq, 1,8 Hz, 6,2 Hz, 10,7 Hz, 1H), 4,3 (s, L, 2H).				
	¹³ C-RMN (CDCL ₃ + TMS) δ (ppm)	69,07, 51,68, 45,355, 45,03, 24,23, 24,01, 21,715, 21,13.				
anti	¹ H-RMN (CDCL ₃ + TMS) δ (ppm)	1,10 (d, 6,2 Hz, 3H), 1,13 (d, 6,3 Hz, 3H), 1,18 (d, 6,3 Hz, 3H), 1,20 (d, 6,6 Hz, 3H), 1,2-1,4 (m, 1H), 1,65 (ddd, 3,3 Hz, 8,1 Hz, 13,0 Hz, 1H), 3,00 (hept, 6,4 Hz, 1H), 3,262 (dq, 3,75 Hz, 6,3 Hz, 6,7 Hz, 1H), 4,155 (dq, 3,2 Hz, 5,9 Hz, 8,4 Hz, 1H), 4,3 (s, l, 2H).				
	¹³ C-RMN (CDCL ₃ + TMS) δ (ppm)	65,03, 48,25, 45,77, 41,23, 23,51, 22,70, 22,05, 19,51.				

1-fenil -3-(N-isopropilamino)-butan-1-ol, 1d

IV	(cm ⁻¹)	3200, 3270, 3040, 3020, 2980, 2880, 1470, 1380, 1330, 1100, 1070, 750, 700.					
A.E.	calc.	C(%)	75,32	H(%)	10,21	N(%)	6,75
	exp.	C(%)	75,10	H(%)	10,22	N(%)	6,26
E.M.m/z [%]		207 [4,6], 192 [2], 107 [4,6], 105 [6,9], 86 [100], 77 [20], 70 [37].					
syn	¹ H-RMN (CDCL ₃ + TMS) δ (ppm)		1,30-1,35 (3d, 9H), 1,67 (td, 10,7 Hz, 14,5 Hz, 1H), 1,92 (td, 2,5 Hz, 14,5 Hz, 1H), 3,21 (hept, 6,2 Hz, 1H), 3,3 (dq, 2,6 Hz, 5,8 Hz, 7,0 Hz, 1H), 4,4 (s, 1, 2H), 5,07 (dd, 1,5Hz, 10,6 Hz, 1H), 7,3-7,6 (m, 5H).				
	¹³ C-RMN (CDCL ₃ + TMS) δ (ppm)		145,55, 128,11, 126,79, 125,53, 75,08, 51,63, 46,38, 45,30, 24,39, 21,93, 21,83 .				
anti	¹ H-RMN (CDCL ₃ + TMS) δ (ppm)		1,00 (d, 6,3 Hz, 3H), 1,03 (d, 6,3 Hz, 3H), 1,07 (d, 6,3 Hz, 3H), 1,647 (sist, ABMX, 3,9 Hz, 7,0 Hz, 14,0 Hz, 1H), 1,736 (sist, ABMX, 3,6 Hz, 6,0 Hz, 15 Hz, 1H), 2,8 (hept, 6,3 Hz, 1H), 2,9 (m, 1H), 3,8 (s, 1, 2H), 4,88 (dd, 3,7 Hz, 6,7 Hz, 1H), 7-7,6 (m, 5H).				
	¹³ C-RMN (CDCL ₃ + TMS) δ (ppm)		150,09, 131,91, 130,34, 129,71, 75,19, 51,93, 49,63, 47,58, 27,83, 26,82, 24,70.				

4-pirrolidinil-pentano-2-ol, 1e

IV	(cm ⁻¹)	3400, 2980, 2940, 2880, 2830, 1455, 1160, 1150.
E.M.	m/z [%]	157 [4,2], 142 [9], 96 [100], 70 [24], 56 [20], 45 [24].
syn	¹ H-RMN (CDCL ₃ + TMS) δ (ppm)	0,97 (d, 6,55 Hz, 3H), 1,13 (d, 6,2 Hz, 3H), 1,34 (ddd, 1,8 Hz, 3,6 Hz, 14,5 Hz, 1 H), 1,52 (td, 10,9 Hz, 14 Hz, 1H), 1,7-1,8 (sist, AA'B ₂ , 4 H), 2,57-2,80 (sist, AA'B ₂ , 4H), 3,17 (dq, 3,3 Hz, 6,9 Hz, 10,5 Hz, 1H), 3,96 (dq, 2,0 Hz, 6,2 Hz, 10,3 Hz, 1H), 6,2 (s, 1, 1H).
	¹³ C-RMN (CDCL ₃ + TMS) δ (ppm)	69,08, 55,56, 46,70, 41,94, 23,67, 23,23, 12,43 .
anti	¹ H-RMN (CDCL ₃ + TMS) δ (ppm)	1,21 (d, 6,15 Hz, 3H), 1,25 (d, 6,6 Hz, 3H), 1,55 (ddd, 2,6 Hz, 7,0 Hz, 14,0 Hz, 1H), 1,83 (ddd, 6,1 Hz, 10,6 Hz, 14,0 Hz, 1H), 1,94-2,20 (m, 4H), 3,09 (t, 6,5 Hz, 4H), 3,50 (sext, 6,6 Hz, 1H), 3,90 (dq, 1,8 Hz, 5,6 Hz, 11 Hz, 1H), 5,2 Hz, s, 1, 1H).
	¹³ C-RMN (CDCL ₃ + TMS) δ (ppm)	64,43, 57,62, 51,48, 41,05, 23,52, 23,28, 17,28 .

1-fenil-3-(N,N-dimetilamino)propan-1-ol, 1i

IV	(cm ⁻¹)	3383, 3028, 2962, 1676, 1451, 1063, 761, 703.
E.M.	m/z [%]	180 [1,7], 179 [12,1], 133 [1,2], 117 [1,6], 105 [3,2], 91 [1], 77 [4,6], 58 [100].
¹ H-RMN (CDCl ₃ + TMS) δ (ppm)		1,81 (m, 2H), 2,28 (s, 6H), 2,4-2,80 (sist AA'X ₂ , 2H), 4,87 (dd, 4,4 Hz, 6,9 Hz, 1H), 6,1 (s, 1, 1H), 7,2-8,0 (m, 5H).
¹³ C-RMN (CDCl ₃ + TMS) δ (ppm)		145,06, 128,11, 126,80, 125,51, 75,43, 58,25, 45,23, 34,62.

4-(N-fenilamino)pentano-2-ona, 2a

IV	(cm ⁻¹)	3376 (l), 3,52, 2967, 2927, 1708, 1602, 1502, 1365, 751, 649.
E.M.	m/z [%]	177 [20], 162 [7], 134 [2], 120 [100], 93 [9], 77 [14].
syn ¹ H-RMN (CDCl ₃ + TMS) δ (ppm)		1,23 (d, 6,4 Hz, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,49 (dd, 7,24 Hz, 16,0 Hz, 1H), 2,71 (dd, 4,76 Hz, 16,0 Hz, 1H), 3,45 (s, 1, 1H), 3,91 (dq, 4,8 Hz, 6,4 Hz, 1H), 6,5-6,7 (m, 3H), 7,05-7,15 (m, 2H).
¹³ C-RMN (CDCl ₃ + TMS) δ (ppm)		206,82, 146,76, 129,37, 117,84, 113,61, 49,35, 45,22, 30,51, 20,69.

3-fenil-4,6-dimetil-tetraidro-1,3-oxazina, 4a

IV	(cm ⁻¹)	2960, 2920, 1600, 1485, 1370, 1250, 1240, 1175, 1100, 1000, 700.
A.E.	calc.	C(%) 75,35 H(%) 8,96 N(%) 7,32
	exp.	C(%) 74,80 H(%) 8,80 N(%) 7,37
E.M.	m/z [%]	192 [7], 191 [50], 190 [11], 176 [58], 132 [83], 120 [50], 119 [83], 118 [22], 106 [33], 105 [83], 104 [91], 91 [14], 77 [100].
syn ¹ H-RMN (CDCl ₃ + TMS) δ (ppm)		1,02 (d, 6,3 Hz, 3H), 1,26 (d, 6,3 Hz, 3H), 4,2 (dt, 11,1 Hz, 13,0 Hz, 1H), 1,57 (dt, 2,7 Hz, 13,5 Hz, 1H), 3,727 (ddq, 3,3 Hz, 6,3 Hz, 11,1 Hz, 1H), 3,68 (ddq, 2,7 Hz, 6,3 Hz, 12,3 Hz, 1H), 4,39 (d, 9,3 Hz, 1H), 4,73 (d, 9,3 Hz, 1H), 7,0-7,3 (m, 5H).
¹³ C-RMN (CDCl ₃ + TMS) δ (ppm)		147,57, 129,02, 126,32, 124,83, 85,76, 73,43, 53,90, 40,03, 21,70, 20,04.
anti ¹ H-RMN (CDCl ₃ + TMS) δ (ppm)		1,16 (d, 6,3 Hz, 3H), 1,25 (dt, 2,0 Hz, 13,0 Hz, 1H), 1,41 (d, 6,9 Hz, 3H), 1,75 (ddd, 5,4 Hz, 12,0 Hz, 13,8 Hz, 1H), 3,95(m, 2H), 4,83 (d, 11,1 Hz, 1H), 4,98 (d, 11,4 Hz, 1H), 6,85 (t, 8,4 Hz, 1H), 7,03 (d, 7,8 Hz, 2H), 7,22 (dd, 7,2 Hz, 8,7 Hz, 2H).
¹³ C-RMN (CDCl ₃ + TMS) δ (ppm)		150,88, 129,35, 120,65, 119,08, 74,85, 68,14, 52,79, 35,76, 22,07, 17,07.

3-benzil-4,6-dimetil-tetraidro-1,3-oxazina, 4b

IV	(cm ⁻¹)	2980, 2940, 1450, 1370, 1200, 1050, 740, 700 .				
A.E.	calc.	C(%)	76,06	H(%)	9,33	N(%) 6,82
	exp.	C(%)	76,58	H(%)	9,23	N(%) 6,60
E.M.	m/z [%]	206 [3], 205 [17], 204 [8], 190 [38], 146 [14], 92 [42], 91 [100] .				
syn	¹ H-RMN (CDCL ₃ + TMS) δ (ppm)	1,13 (d, 6 Hz, 6H), 1,2-1,4 (m, 2H), 2,95 (m, 1H), 3,47 (d, 13,5 Hz, 1H), 3,5 (m, 1H), 3,79 (d, 13,5 Hz, 1H), 3,92 (d, 10,2 Hz, 1H), 4,2 (d, 10,2 Hz, 1H), 7,2-7,4 (sist, AA'BBC, 5H) .				
	¹³ C-RMN (CDCL ₃ + TMS) δ (ppm)	139,43, 128,39, 127,74, 126,32, 83,00, 72,79, 48,92, 37,29, 21,74, 20,16 .				
anti	¹ H-RMN (CDCL ₃ + TMS) δ (ppm)	1,17 (d, 6 Hz, 3H), 1,25 (d, 6 Hz, 3H), 1,1-1,2 (sist, AXYZ, 1H), 1,88 (sist AXYZ, 1H), 2,98 (q, 6 Hz, 1H), 3,81 (dq, 1H), 3,96 (sist, AA', 2H), 4,25 (d, 11,0 Hz, 1H), 4,65 (d, 11,0 Hz, 1H), 7,4-7,2 (m, 5H).				
	¹³ C-RMN (CDCL ₃ + TMS) δ (ppm)	139,67, 128,50, 128,23, 126,89, 78,47, 67,80, 56,92, 49,28, 32,58, 22,20, 18,10 .				

3-isopropil-4,6-dimetil-tetraidro-1,3-oxazina, 4c

E.M.	m/z [%]	157 [20], 142 [100], 114 [9], 100 [14], 98 [45], 56 [81].				
syn	¹ H-RMN (CDCL ₃ + TMS) δ (ppm)	0,92 (d, 6,6 Hz, 3H), 1,09 (d, 6,6 Hz, 6H), 1,15 (d, 6,9 Hz, 3H), 1,0-1,2 (m, 1H), 2,75 (dq, 3,0 Hz, 12 Hz, 1H), 3,22 (hept, 6,0 Hz, 1H), 3,39 (dq, 3,0 Hz, 6,0 Hz, 12 Hz, 1H), 3,82 (d, 8,7 Hz, 1H), 4,49 (d, 9,0 Hz, 1H).				
	¹³ C-RMN (CDCL ₃ + TMS) δ (ppm)	78,47, 72,65, 52,55, 45,03, 41,38, 21,98, 21,68, 19,63, 17,18 .				
anti	¹ H-RMN (CDCL ₃ + TMS) δ (ppm)	1,2-1,0 (m, 1H), 1,09 (d, 6,6 Hz, 6H), 1,27 (d, 6,3 Hz, 3H), 1,99 (d, 7,2 Hz, 3H), 1,62 (m, 1H), 3,03 (hept, 6,0 Hz, 1H), 3,15 (quint, 6,0 Hz, 1H), 3,65 (dq, 3,0 Hz, 6 Hz, 10,5 Hz, 1H), 4,36 (sist, AA', 2H).				
	¹³ C-RMN (CDCL ₃ + TMS) δ (ppm)	75,72, 67,20, 51,07, 46,92, 34,72, 22,81, 22,33, 21,82, 18,87 .				

6-fenil-3-isopropil-4-metil-tetraidro-1,3-oxazina, 4d

IV	(cm ⁻¹)	2967, 2922, 2871, 1604, 1495, 1452, 1383, 1210, 1079 .					
A.E.	calc.	C(%)	76,06	H(%)	9,33	N(%)	6,82
	exp.	C(%)	76,58	H(%)	9,23	N(%)	6,60
E.M.	m/z [%]	220 [4,3], 219 [26,5], 205 [10,6], 204 [67,4], 174 [5,6], 140 [5,2].					
syn	¹ H-RMN (CDCl ₃ + TMS) δ (ppm)	1,26 (d, 6,7 Hz, 3H), 1,69 (sist AA'Y, 2H), 2,99 (dq, 3,2 Hz, 6,4 Hz, 10,7 Hz, 1H), 3,36 (hept, 6,6 Hz, 1H), 4,45 (dd, 3,7 Hz, 10,6 Hz, 1H), 4,84 (d, 8,9 Hz, 1H), 7,2-7,4 (m, 5H).					
	¹³ C-RMN (CDCl ₃ + TMS) δ (ppm)	142,63, 128,42, 127,51, 125,96, 79,76, 79,68, 53,13, 45,67, 41,89, 21,96, 19,72, 16,93.					
anti	¹ H-RMN (CDCl ₃ + TMS) δ (ppm)	1,14 (d, 6,4 Hz, 3H), 1,18 (d, 6,5 Hz, 3H), 1,34 (d, 7,2 Hz, 3H), 1,6 (m, 1H), 1,93 (ddd, 6,0 Hz, 11,8 Hz, 13,4 Hz, 1H), 3,15 (quint, 6,6 Hz, 1H), 3,25 (m, 6,3 Hz, 1H), 4,59 (AA', 2H), 4,60 (dd, 3,2 Hz, 9,7 Hz, 1H), 7,20 (m, 5H) .					
	¹³ C-RMN (CDCl ₃ + TMS) δ (ppm)	143,57, 127,91, 126,78, 125,38, 76,33, 73,57, 51,68, 47,31, 35,55, 22,86, 21,95, 18,80 .					

3-benzil-4-metil-6-terc-butil-tetraidro-1,3-oxazina, 4f

IV	(cm ⁻¹)	2956, 2869, 1188, 1105, 1027, 734, 698 .					
A.E.	calc.	C(%)	77,68	H(%)	10,19	N(%)	5,66
	exp.	C(%)	77,91	H(%)	10,23	N(%)	5,78
E.M.	m/z [%]	232 [9], 190 [12], 146 [15], 118 [4], 91 [100].					
syn	¹ H-RMN (CDCL ₃ + TMS) δ (ppm)	0,71 (s, 9H), 1,02 (d, 6,6 Hz, 3H), 1,12 (dt, 2,8 Hz, 11,3 Hz, 1H), 1,3 (sist AXYZ, 1H), 2,79 (dq, 3,0 Hz, 6,6 Hz, 11,3 Hz), 2,87 (dd, 11,3 Hz, 2,6 Hz, 1 H), 3,35 (d, 13,5 Hz, 1H), 3,65 (d, 13,5 Hz, 1H), 3,83 (dd, 0,9 Hz, 9,8 Hz, 1H), 4,20 (d, 9,8 Hz 1H), 7,0-7,2 (m, 5H) .					
	¹³ C-RMN (CDCL ₃ + TMS) δ (ppm)	139,34, 128,74, 127,95, 126,56, 84,55, 83,34, 55,07, 48,26, 34,01, 29,41, 26,38, 25,64, 20,44.					

(S)-(+)-4-hidroxi-pentano-2-ona, 8a

IV (cm⁻¹) 3450, 2980, 2940, 1720.
 + 54,94° CHCl₃ (c 27,1)
 [α]_D
¹H-RMN (CDCl₃ + TMS) δ (ppm) 1,19 (d, 6,3Hz, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,5-2,6 (sist AA'X, 2H), 4,2 (m, 1H).

(S)-(+)-1-fenil-3-hidroxi-butan-1-ona, 8b

IV (cm⁻¹) 3421, 2970, 2930, 1601, 1213, 754, 690.
 + 127,7° CHCl₃ (c 84,1)
 [α]_D
¹H-RMN (CDCl₃ + TMS) δ (ppm) 1,29 (d, 6,3 Hz, 3H), 2,9-3,2 (sist AA'X, 2H), 4,4 (m, 1H), 7,5 (sist AA'XY, 2H), 7,94 (sist AA'BB'X, 3H).

Parte 6

Referências Bibliográficas

- 1- Ahmer, F.A.K; Afsah,E.S.; Etman,H.; "Condensation of 2-acetyl-1,3-indandione with amines and diazonium salts".; *Z.N atursf.B Anorg. Chem. Org. Chem.*, 34B, 867 (1979).
- 2- Arisa,J.; Font,J.; Ortuño,R.M.; "Enantioselective synthesis of hydroxy- α -aminoacids (-)-eritro and (-)-treo- γ -hydroxy-novalines"; *Tetrahedron* , 46 , 1931 (1990).
- 3- Baraldi,P.; Barco,A.; Benetti,S.; Pollini,G.P.; Simoni,D.; "Synthesis of natural products via isoxazols"; *Synthesis* 10, 857 (1987).
- 4- Barluenga ,J.; Olano,B.; "Diastereo- and enantioselective synthesis of dihydro- and tetrahydro-pyrimidines. A new strategy for the asymmetric synthesis of β -aminoketones and γ -aminoalcohols"; *J.Chem.Soc.Chem.Comm.* , 410 (1988).
- 5- Barluenga,J.; Aguilar,E.; Fustero,S.; Olano,B.; Viado,A.; "Stereoselective synthesis of 1,3-amino-alcohols and 1,3-amino-ketones"; *J.Org.Chem.*, 57, 1219 (1992).
- 6- Barluenga,J.; Olano,B.; Fustero,S.; "Diastereoselective synthesis of γ -amino-alcohols with three chiral centers by reduction of β -aminoketones and derivatives"; *J.Org.Chem.* 50, 4052 (1985).
- 7- Boiko,Y.P.; Malina,Y.-F.; Zhuck,,O.I.; Samitov,Y.; Unkovskii,B.V.; "Stereochemistry of hydride reduction of α - and β -substituted methyl and phenyl β -amino ethyl ketones. Synthesis of the stereoisomers of C-2 and C-3methyl substituted 3-amino-1-methyl- and 3-amino-1-phenyl-1-propanols"; *J.Org.Chem.USSR* 12 , 76 (1976).
- 8- Bongini,A.; "Synthesis of aminoalcohols via perihydro-1,3-oxazin-2-ones and absolute configuration assignment throught MM2 calculations"; *Chem.Lett.*, 87 (1988).
- 9- Box, G.P.E.; Hunter,W.G.; Hunter, J.S.; "Statistics for Experimenters", John Wiley Co., New York, 1978.
- 10- Braga, A.C.H.; "Reações de difenilciclopropenona com β -enaminonas", *Tese de Doutorado, Instituto de Química, UNICAMP*, 1987.
- 11- Braga, A.C.H.; Harris,M.I.; "Obtenção de γ -amino-álcoois via redução de β -enaminocetonas com NaBH_4 ", *9º Encontro Regional de Química - SBQ; USP-São Carlos*, 1990.

- 12- Braga, A.C.H.; Harris, M.I.; "Estudos sobre a diastereosseletividade da redução de β -enamino-cetonas com NaBH_4 . Síntese de derivados tetra-hidro-1,3-oxazinas"; XIV - Reunião Anual da SBQ, Caxambú, MG, 1990.
- 13- Bujons, J.; Guajardo, R.; Kyler, K.S.; "Enantioselective enzymatic sterol synthesis by ultrasonically stimulated Baker's yeast", *J. Am. Chem. Soc.*, 110, 604 (1988).
- 14- Butsugan, Y.; Kawai, M.; Tajima, K.; Mizuno, S.; Niimi, K.; Sugioka, H.; Kozawa, A.; Asano, T.; Imai, Y.; "Yeast-mediated reduction of N-substituted acetoacetamides. Improvement of conversion by immobilization", *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 61, 3014 (1988).
- 15- Chérest, M.; Felkin, H.; Prudent, N.; "Torsional strain involving partial bonds. The stereochemistry of the lithium aluminium hydride reduction of some simple open-chain ketones"; *Tetrahedron Lett.*, 18, 2199 (1968).
- 16- Collins, C.H.; Braga, G.L.; "Introdução a métodos cromatográficos", Ed. UNICAMP Campinas, 1988.
- 17- Czuk, R.; Glanzer, B.V.; "Baker's yeast mediated transformations in organic chemistry"; *Chem. Rev.*, 91, 49 (1991).
- 18- Deeter, J.; Frazier, J.; Staten, G.; Staszak, M.; Weigel, L.; "Asymmetric Synthesis and absolute Stereochemistry of LY 248686"; *Tetrahedron Lett.*, 31, 7101 (1990).
- 19- Dewar, M.J.S.; Zebish, E.G.; Healy, E.F.; Stewart, J.P.P.; "AM1 : A new general purpose quantum mechanical molecular model", *J. Am. Chem. Soc.*, 107, 3902 (1985).
- 20- Fadnavis, N.W.; Reddy, P.N.; Bhalerao, U.T.; "Reverse micelles, an alternative to aqueous medium for microbial reactions: yeast mediated resolution of α -amino acids in reverse micelles"; *J. Org. Chem.* 54, 3218 (1989).
- 21- Fuganti, C.; Grasseli, P.; Servi, S.; Hogberg, H.E.; "Baker's yeast mediated preparation of (S)-3-(2-furyl)-methylpropan-1-ol, a bifunctional chiral C-5 isoprenoid synthon: synthesis of (4-R, 8-R)-4,8- dimethyldecanal, a pheromone of *Tribolium cataneum*", *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 3061 (1988).
- 22- Fuganti, C.; Hogberg, H.; Pedrocchi-Fantoni, G.; Fronza, G.; Servi, S.; "Chiral α -methyl-homoallylic alcohols from yeast-generated precursors. Synthesis of (4R, 5S)-sitophilure (1)"; *Chem. Lett.*, 385 (1988).

- 23- Gevorgyan, G.A.; Agababian, G.; "Advances in the chemistry of β -amino-ketones"; *Russ. Chem. Rev.*, 53, 581 (1984).
- 24- Gevorgyan, G.A.; Gabrielyan, S.A.; Vlasenko, E.V.; Durgaryan, L.K.; Mndzhoyan, O.L.; "Synthesis and biological activity of the 3-amine-propionophenone derivatives"; *Khim.-Farm.Zh.*, 21 (4), 419 (1987). *Chem. Abstracts* 107, 127109a.
- 25- Glanzer, H.; Faber, K.; Griengl, H.; "Enantioselective hydrolysis by Baker's yeast", *Tetrahedron Lett.* 27, 4293 (1986).
- 26- Gramatica, P.; Manitto, P.; Speranza, G.; Monti, D.; "Regio- and stereoselective hydrogenation of methyl substituted pentadien-1-ols by Baker's yeast"; *Tetrahedron* 44 (4), 1299 (1988).
- 27- Greenhill, J.V.; "Enaminones"; *Chem. Soc. Rev.*, 6, 277 (1977).
- 28- Gridnev, I.D.; Balenkova, E.S.; "Acylamidation of conjugated dienes"; *J. Org. Chem.* 26, 46 (1990).
- 29- Griengl, H.; "Enantioselective hydrolysis by Baker's yeast. II. Esters of N-acetyl amino-acids"; *Tetrahedron* 43, 771 (1987).
- 30- Jäger, V.; Buß, V.; "1,3- Asymmetrische Induktion bei der Reduktion 3,5-disubstituierter 2-Isoxazoline; diastereoselektive Synthese und Konfigurationszuordnung von γ -aminoalkoholen"; *Liebigs Ann. Chem.*, 101 (1980).
- 31- Katritzky, A.; Harris, P.A.; "Benzothiazole-assisted synthesis of novel Mannich bases from ketones and diverse aldehydes"; *Tetrahedron* 46, 987 (1990).
- 32- Korolkovas, A.; Burckhalter, J.H.; "Química Farmacêutica"; Rio de Janeiro, Guanabara Dois, 1982.
- 33- Lin, C.H.; Svenson, S.R.; Lahti, R.A.; MacCall, R.B.; Piercey, M.F.; Schereur, P.J.K.D.; Von Voigtlander, P.F.; Chiderster, C.G.; "Centrally Acting Serotonergic Agents. Synthesis and Structure -Activity Relationships of C-1 or C-3 substituted derivatives of 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin"; *J. Med. Chem.*, 36, 671 (1993).
- 34- Maroni, P.; Cazaux, L.; Tisnes, P.; Zambetti, M.; "Synthesis d'aminoalcools-1,3- ou d'aminophénols-1,3 par réduction d'énaminones ou d'aminophénols par les hydrures métalliques. Étude structurale par infrarouge et RMN des aminoalcools - 1,3-disécondaires diastéromériques"; *Bull. Soc. Chim. Fr. PII*, 179 (1980).

- 35- Martin, J.C.; Barton, K.R.; Gott, P.G.; Meen, R.H.; "Ketenes. III. Some recent reactions of 1 - (dimethylamino)-4-methyl-1-penten-3-one (DMPN)"; *J.Org. Chem.*, 31, 943 (1966).
- 36- Mertes, M.; Hanna, P.; Ramsey, A.A.; "Synthesis of γ -dimethylamino- α -phenylcycloalkyl propionates as potential analgetics", *J.Med.Chem.*, 13, 125 (1970).
- 37- Miller, J.M.; "Separation Methods in Chemical Analysis", Wiley, New York, 1975.
- 38- Miyano, S.; Mori, A.; Hokari, H.; Hashimoto, H.; "Carbon-carbon bond formation by the use of chloriodomethane as a C₁ unit. IV. The Mannich reaction of ketones by means of dihalomethanes and secondary amines", *Bull.Chem.Soc.Jpn.* 55, 1331 (1982).
- 39- Miyano, S.; Kawahara, K.; Matsumoto, M.; Hashimoto, H.; "Kinetic resolution of 2-formyl-1,1'-binaphtyls by Baker's yeast reduction of the formyl functions"; *Chem. Lett.*, 1163 (1988).
- 40- Molnar, A.; Sirokman, G.; Bartok, M.; "Transformation of compounds containing C-N bonds on heterogeneous catalysts. III. Transformations of 1,3-aminoalcohols on copper-based catalysts"; *J.Mol.Cat.*, 19, 25 (1983).
- 41- Nakamura, K.; Kawai, Y.; Oka, S.; Ohno, A.; "A new method for stereochemical control of microbial reduction. Reduction of β -keto-esters with Baker's yeast immobilized by magnesium alginate", *Tetrahedron Lett.*, 30, 2245 (1989).
- 42- Nakamura, K.; Kawai, Y.; Ohno, A.; "A novel method to synthesize (L)- β -hydroxy-esters by the reduction with Baker's yeast"; *Tetrahedron Lett.* 31, 267 (1990).
- 43- Nakamura, K.; Inoue, K.; Ushio, K.; Oka, S.; "Effect of allyl alcohol on the reduction of β -ketoesters by Baker's yeast", *Chem. Lett.*, 679 (1987).
- 44- Nakamura, K.; Inoue, K.; Ushio, K.; Ohno, A.; "Stereochemical control on yeast reduction of α -keto-esters. Reduction by immobilized Baker's yeast in hexane"; *J.Org.Chem.*, 53, 2589 (1988).
- 45- Nakamura, S.; Miyai, T.; Ushio, K.; Ohno, A.; "Enantioselective reduction of 2-methyl-3-oxopropionate by Baker's yeast"; *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 61, 2089 (1988).
- 46- Narasaka, K.; Yamazaki, S.; Ukaji, Y.; "A new approach to the synthesis of a Lythraceae Alkaloid, Lisubine II"; *Chem. Lett.*, 1177 (1985).

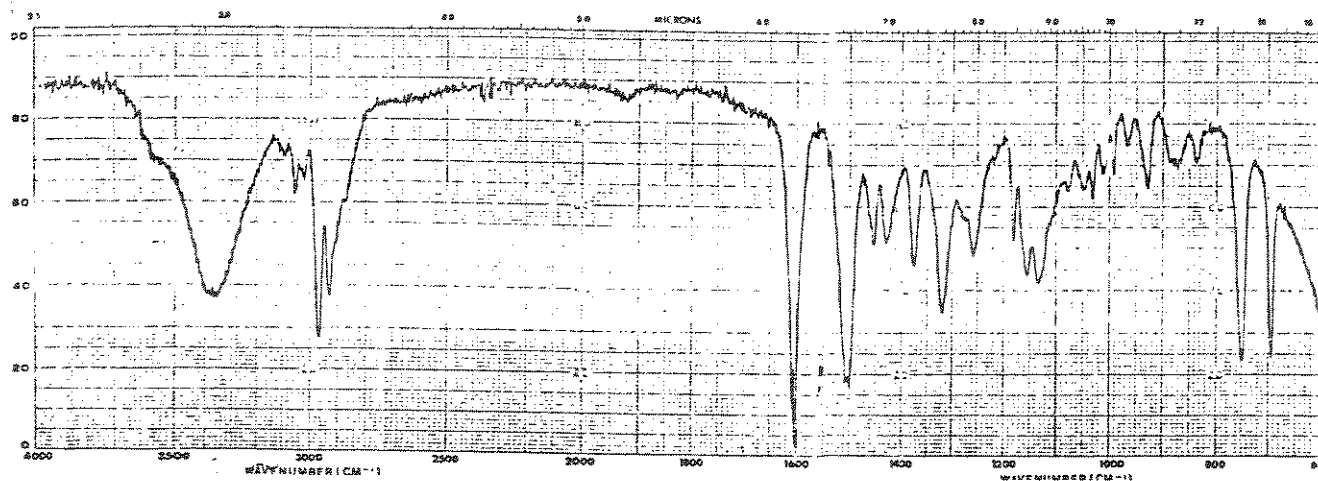
- 47- Narasaka, K.; Ukaji, S.; Yamazaki, S.; "Stereoselective preparation of acyclic syn- β -amino-alcohols from β -hydroxyketones via the corresponding o-benzyl-oximes"; *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 59, 525 (1986).
- 48- Ohta, H.; Kobayashi, N.; Ozaki, K.; "Asymmetric reduction of nitroolefins by fermenting Baker's yeast"; *J. Org. Chem.* 54, 1802 (1989).
- 49- Ohtaka, H.; Tsukamoto, G.; "Benzylpiperazine Derivatives III. Quantitative Structure-Cerebral Vasodilating Activity Relationships of 1-benzyl-4-(3-hydroxy-3-phenylpentyl)-piperazine Derivatives"; *Chem. Pharm. Bull.*, 35, 2792 (1987).
- 50- Parikh, V.M.; "Absorption spectroscopy of organic molecules", Addison-Wesley Publishing Co. Inc., New York, 1974.
- 51- Pilli, R.A.; Russowsky, D.; "Secondary Mannich bases via trimethylsilyl trifluoromethanesulphonate promoted additions of silylenolethers to Schiff bases"; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1054 (1987).
- 52- Pilli, R.A.; Russowsky, D.; Dias, L.C.; "Dioastereoselective reduction of acyclic N-aryl- β -amino-ketones"; *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, 1213 (1990).
- 53- Prelog, V.; "Specification of the stereospecificity of some oxidoreductases by diamond lattice sections", *Pure & Appl. Chem.*, 9, 119 (1964).
- 54- Rao, C.S.; Chakrasali, R.T.; Ila, H.; Junpapa, H.; "Regio and chemoselective conjugate 1,4-reduction of 2-oxo-ketene dithio acetals with sodium borohydride and sodium cyanoborohydride", *Tetrahedron*, 46 (6) 2195 (1990).
- 55- Roberts, S.M.; Turner, N.J.; "Some recent developments in the use of enzyme catalysed reactions in organic chemistry"; *J. Biotechnol.*, 22, 227 (1990).
- 56- Russowsky, D.; "Adição de sililenoleters à aldiminas aromáticas ativadas. Síntese, C-metilação e redução estereosseletiva de β -amino-cetonas secundárias N-aril substituídas"; *Tese de Mestrado apresentada no Instituto de Química, UNICAMP*, 1989.
- 57- Ryabov, A.; "The biochemical reactions of organometalics with enzymes and proteins"; *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, 30, 931 (1991).
- 58- Sammadar, A.; Konar, S.K.; Nasipuri, D.; "Asymmetric Synthesis. Part 6. Asymmetric reduction of aminoketones with (-)-Bornan-2-exo-yloxyalamonium dicloride", *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, 1449 (1983).

- 59- Santaniello, E.; Fiecchi, A.; Manzocchi, A.; "Stereochemically controlled Baker's yeast mediated reductions : Synthesis of (S)-(+)-1,2-propanediol and (S)-(+)-1,3-butanediol, 1-benzyl ethers", *Synthesis*, 11, 1007 (1987).
- 60- Schuda, P.F.; Ebner, C.B.; Morgan, T.M.; "The synthesis of Mannich Bases from ketones and esters via enaminones"; *Tetrahedron Lett.*, 27, 2567 (1986).
- 61- Siegel, H.; "Metal ions in biological systems"; Marcel Dekker, Inc.; New York, 1981, vols 12 e 13
- 62- Sih, C.; Chen, C.S.; "Microbial asymmetric catalysis. Enantioselective reductions of ketones", *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, 23, 570 (1984).
- 63- Sohár, P.; "Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy", Florida, CRC Press, 1984, v.II, p. 154.
- 64- Stewart, J.P.P.; "Optimization of parameters for semiempirical methods", *J.Comput.Chem.*, 10, 209 (1989).
- 65- Takeshita, M.; Yoshida, S.; Kiya, R.; Higuchi, N.; Kobayashi, Y.; "Reduction of aromatic nitrocompounds with baker's yeast"; *Chem. Pharm. Bull.* 37, 615 (1989).
- 66- Tamontini, M.; Angiolini, L.; "Further Advances in the Chemistry of Mannich Bases" *Tetrahedron*, 46, 1791 (1990).
- 67- Tikhonov, A.Ya.; Voinova, N.N.; Reznikova, T.I.; Volodarkii, L.B.; Vladuko, G.V.; Boreko, E.I.; Korobchenko, L.V.; "Synthesis and antiviral activity of N-(2-hydroxyiminoalkyl)-, N-(2-oxoalkyl)- and N-(hydroxyalkyl))- β -hydroxyaminoacid esters", *Pharm.Chem.Journal*, 26 (5), 419 (1992).
- 68- Tramontini, M.; "Setereoselective Synthesis of Diastereomeric Amino Alcohols from Chiral Aminocarbonyl Compounds by Reduction or by Addition of Organometallic Reagents"; *Synthesis*, 607 (1982).
- 69- Tsuboi, S.; Kohara, N.; Dot, K.; Utaka, M.; Takeda, A.; "Asymmetric reductions of α -(dimethylthiocarbamoylthio)-carbonyl compounds with Baker's yeast"; *Bull.Chem.Soc.Jpn.*, 61, 3205 (1988).
- 70- Ucella, N.; "Novel aproach to the ring-opening reaction of isoxazolidinium salts to 1,3-aminoalcohols"; *Chem.Ber.*, 121, 105 (1988).

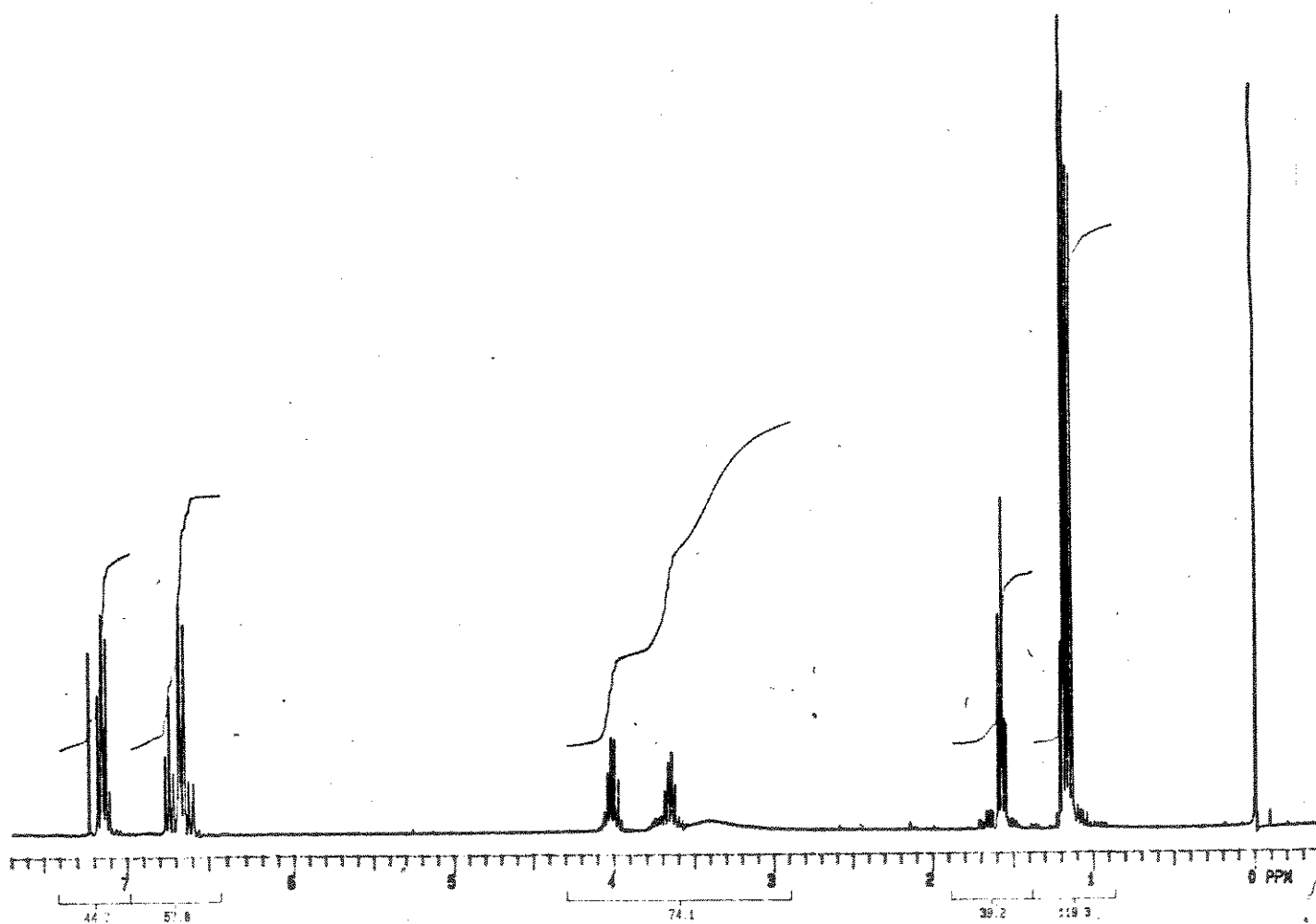
- 71- Utaka, M.; Onoue, S.; Takeda, A.; "Asymmetric reduction of α -methylene ketones by using fermenting Baker's yeast. Preparation of optically active β -hydroxy- α -methyl-ketones", *Chem. Lett.*, 971 (1987).
- 72- Veschambre, H.; Bolte, J.; Gopurcy, J.; "Utilization des methodes pour la preparation se synthons chiraux: 1- reduction de β -diketones acycliques par *Saccharomyces cerevisiae* (levedure de boulanger)"; *Tetrahedron Lett.*, 27, 565 (1986).
- 73- Vogel, A.I.; "Química Orgânica - Análise Orgânica Qualitativa", 3ª ed., Rio de Janeiro, Guanabara Dois, 1981, volume 1, 435 p.
- 74- Wang, Y.F.; Izawa, T.; Kobayashi, S.; Ohno, M.; "Stereocontrolled Synthesis of (+)-Negamycin from an Acyclic Homoallylamine by 1,3-Asymmetric Induction"; *J. Am. Chem. Soc.*, 104, 6465 (1982).
- 75- Warren, S.; "Organic Synthesis: The Disconnection Approach", John Wiley & Sons, Avon, 1983.
- 76- White, D.W.; Gibbs, D.E.; Verkade, J.G.; "Solution stereochemistry of cyclophosphamide and rigid models analogues"; *J. Am. Chem. Soc.*, 101, 1937 (1979).
- 77- Yamamoto, H.; "Carbon-carbon bond formation by selective coupling of enol silyl ethers with oximes sulfonates"; *J. Am. Chem. Soc.* 105, 6312 (1983).

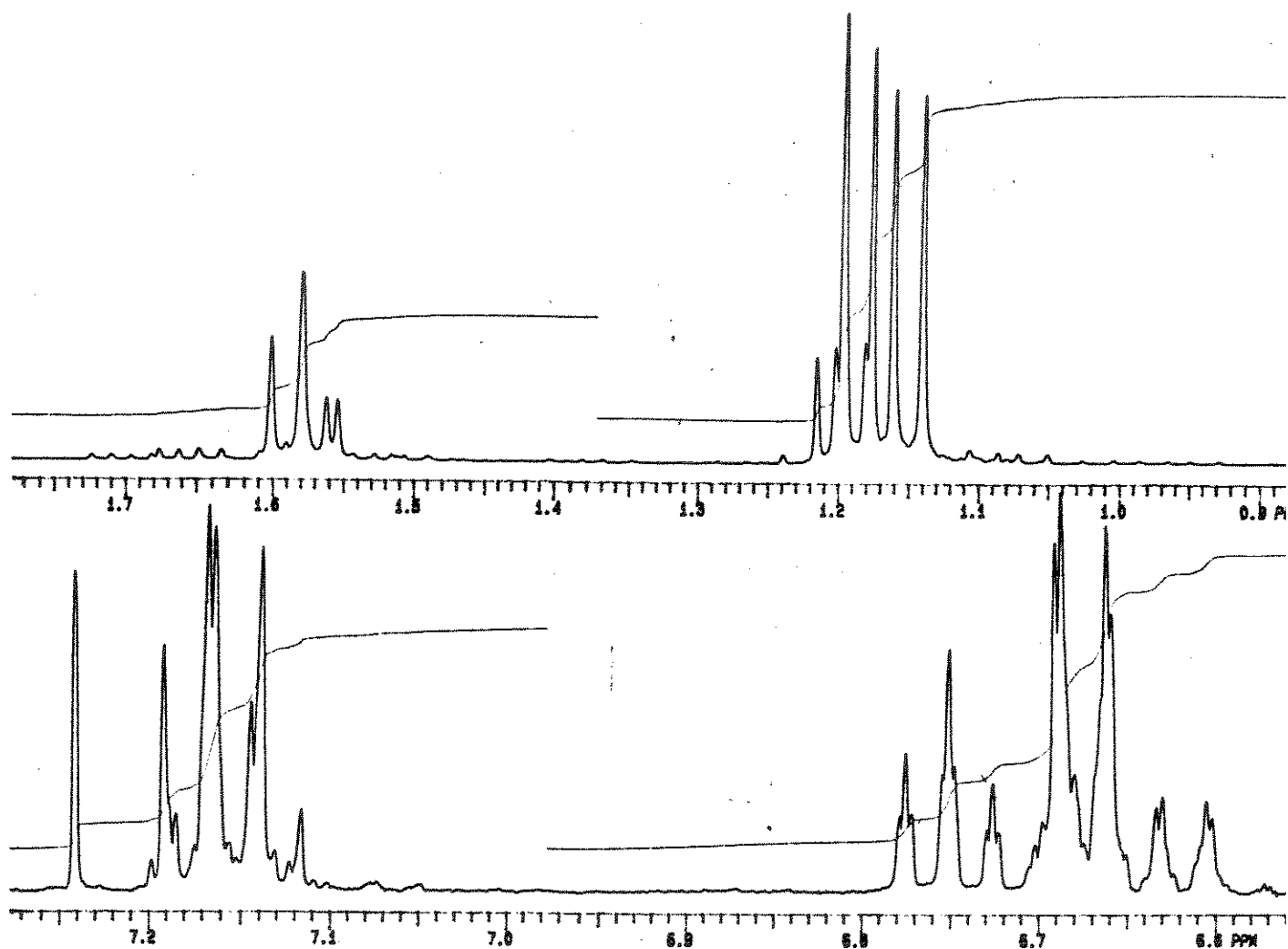
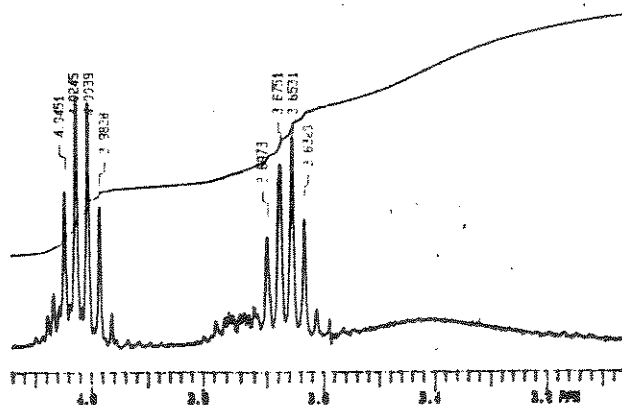
Apêndice 1

Espectros

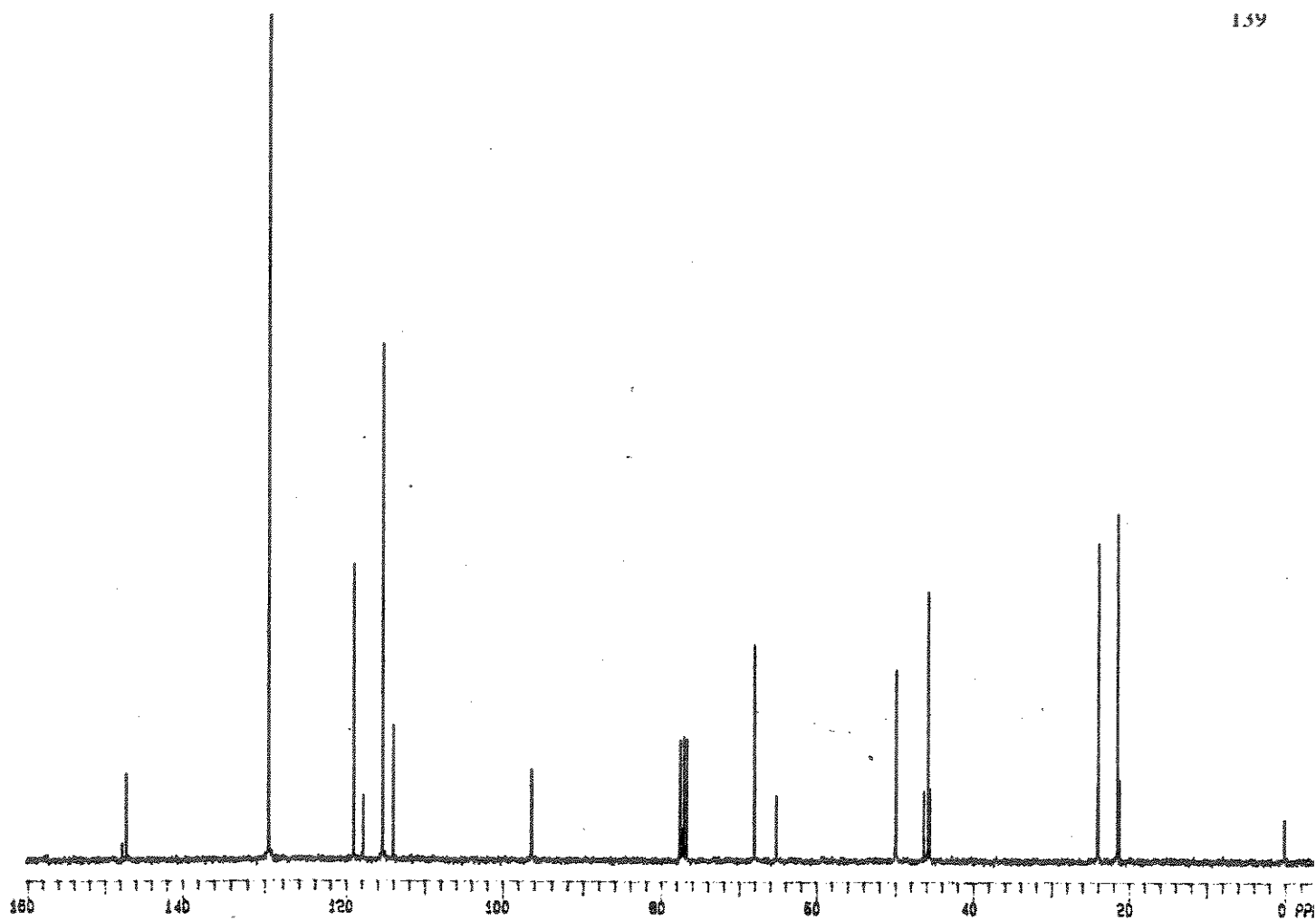


1. Espectro de IV : 4-(N-fenilamino)-pentan-2-ol, 1a

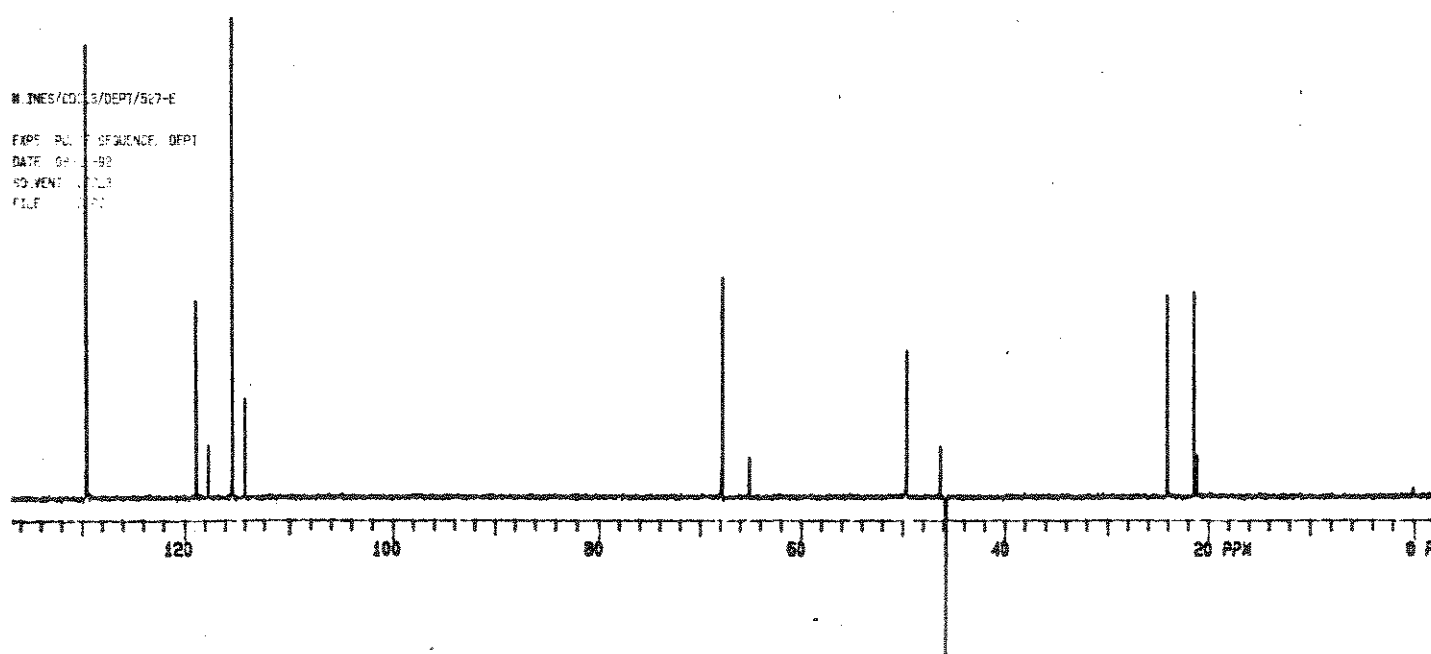




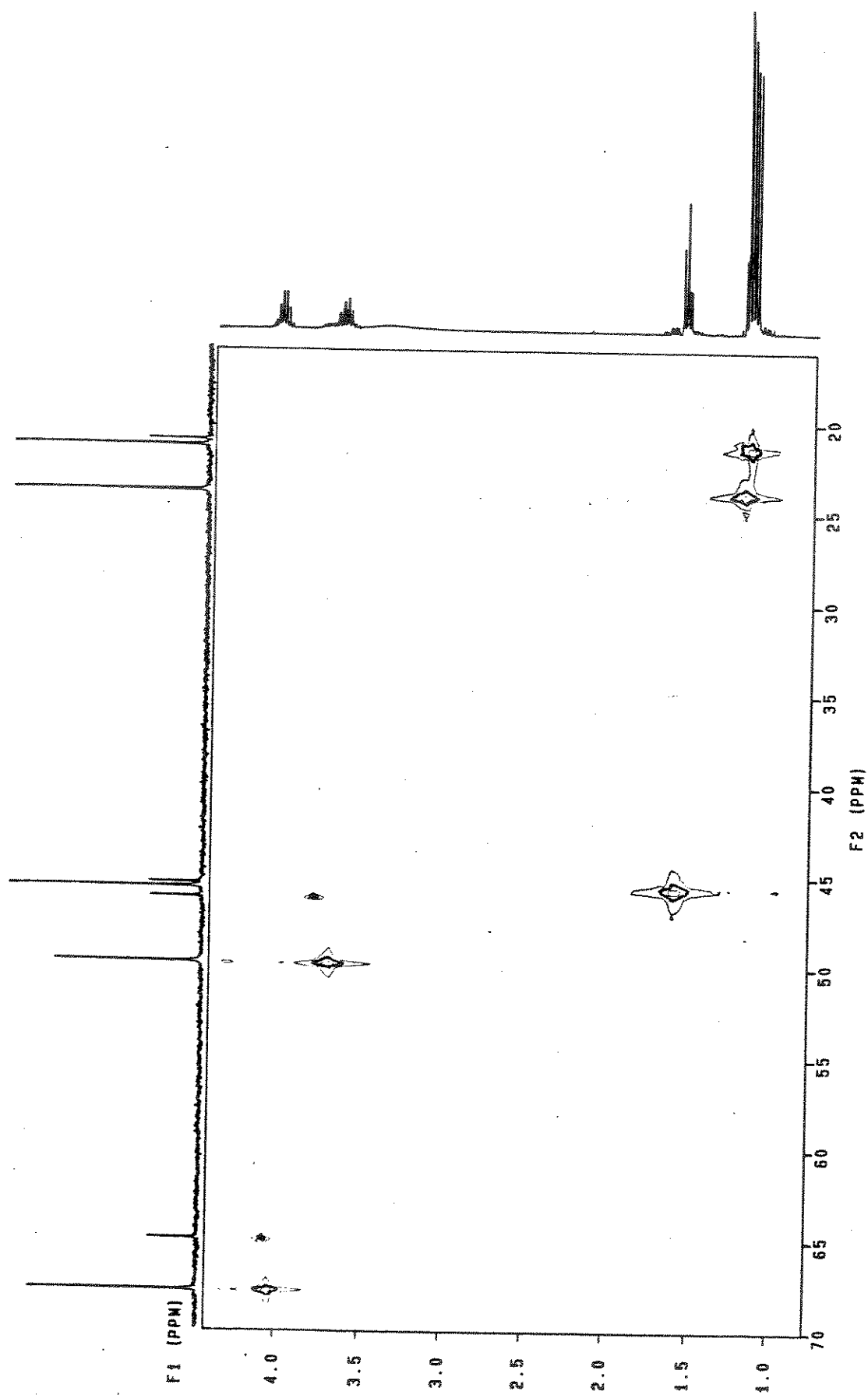
Ampliações do espectro 2



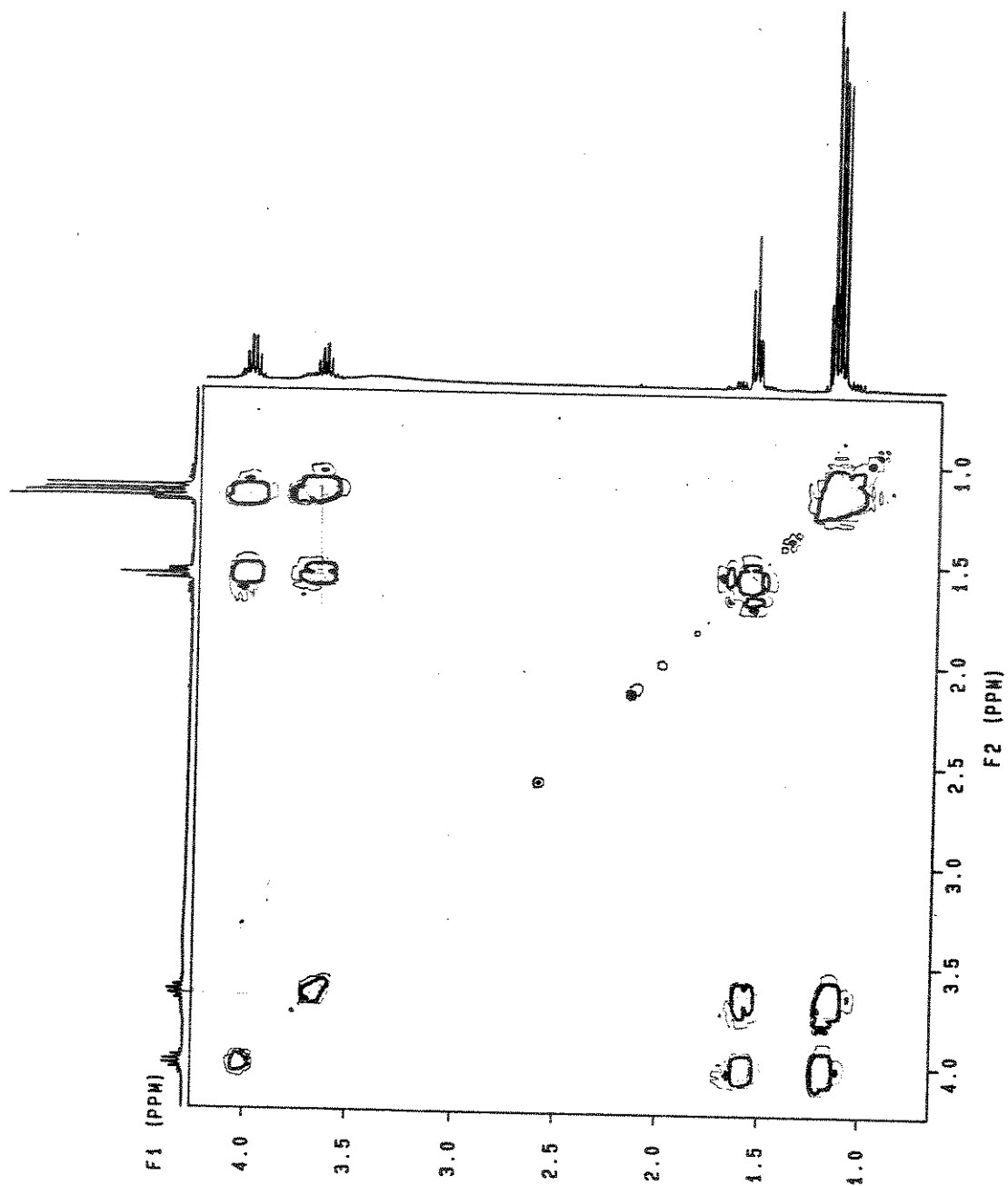
3. Espectro de ^{13}C -RMN : 4-(N-fenilamino)-pentan-2-ol, 1a-syn



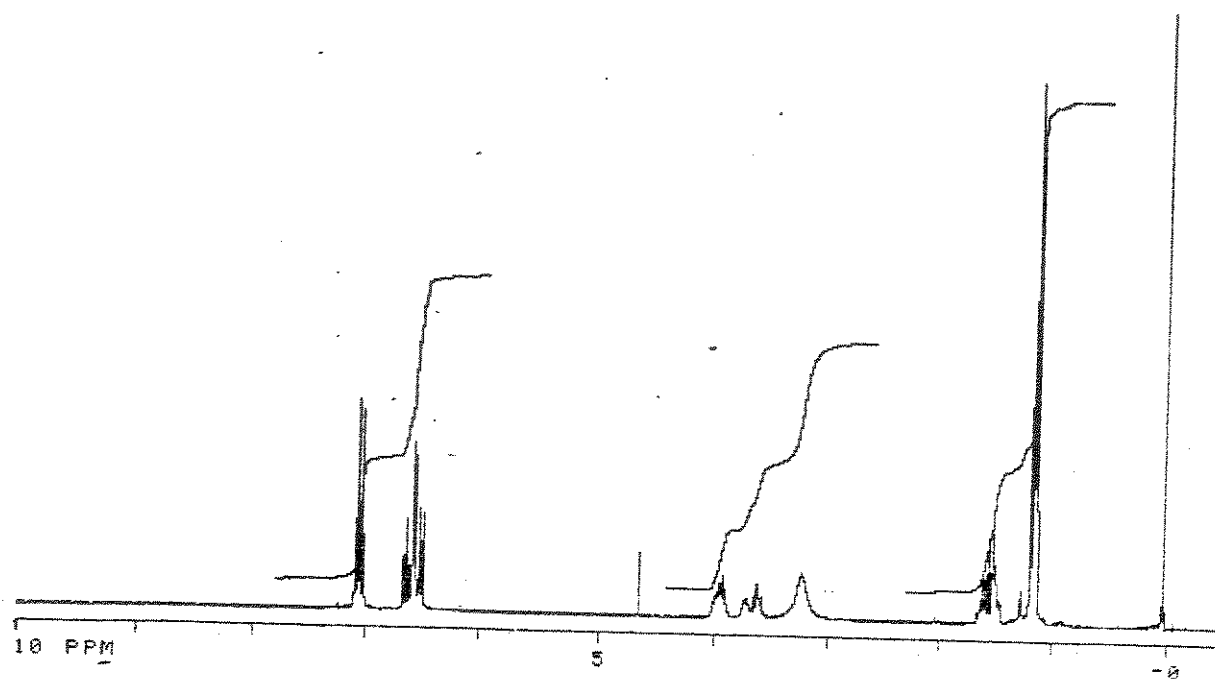
4. Espectro DEPT : 4-(N-fenilamino)-pentan-2-ol, 1a-syn



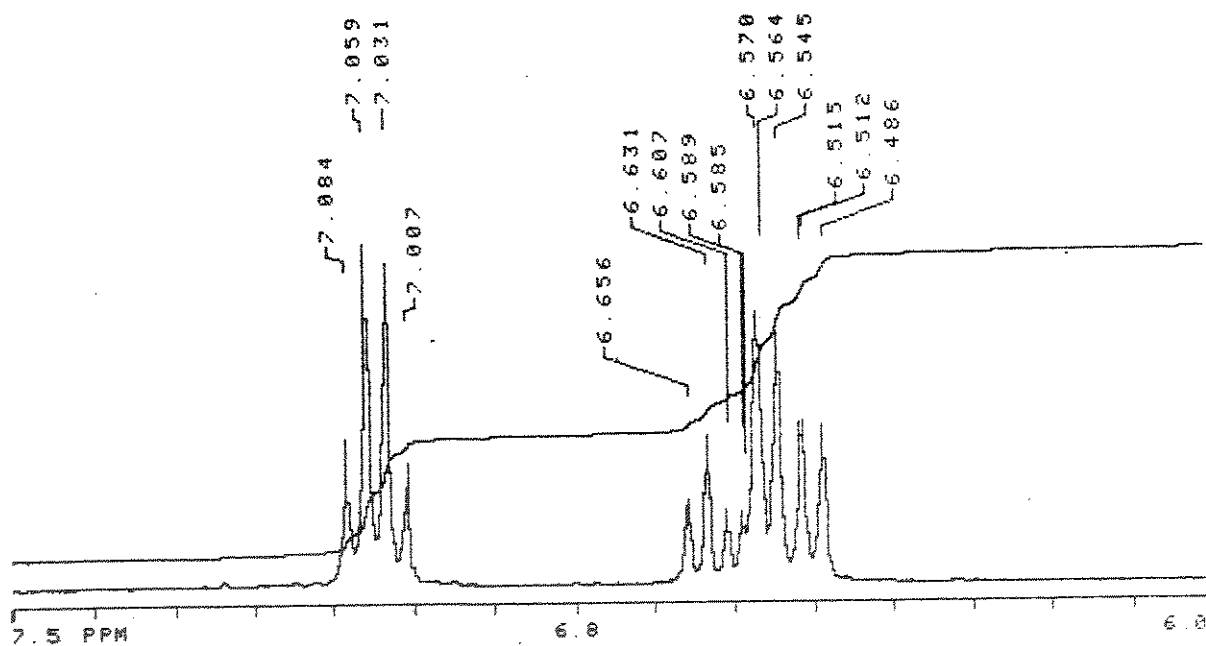
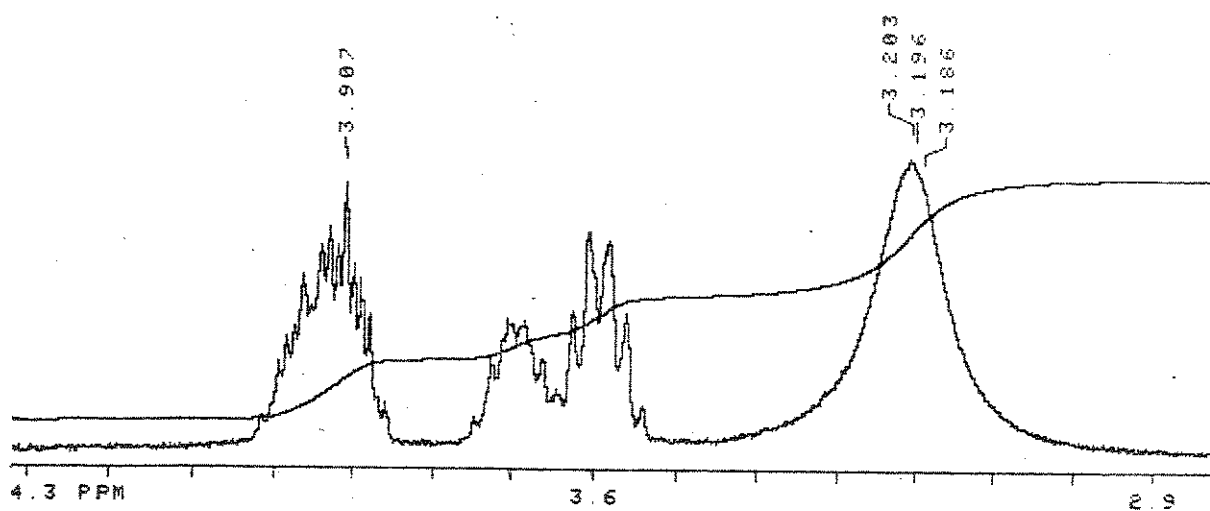
5. Espectro HETCOR: 4-(N-fenilamino)-pentan-2-ol, 1a-syn



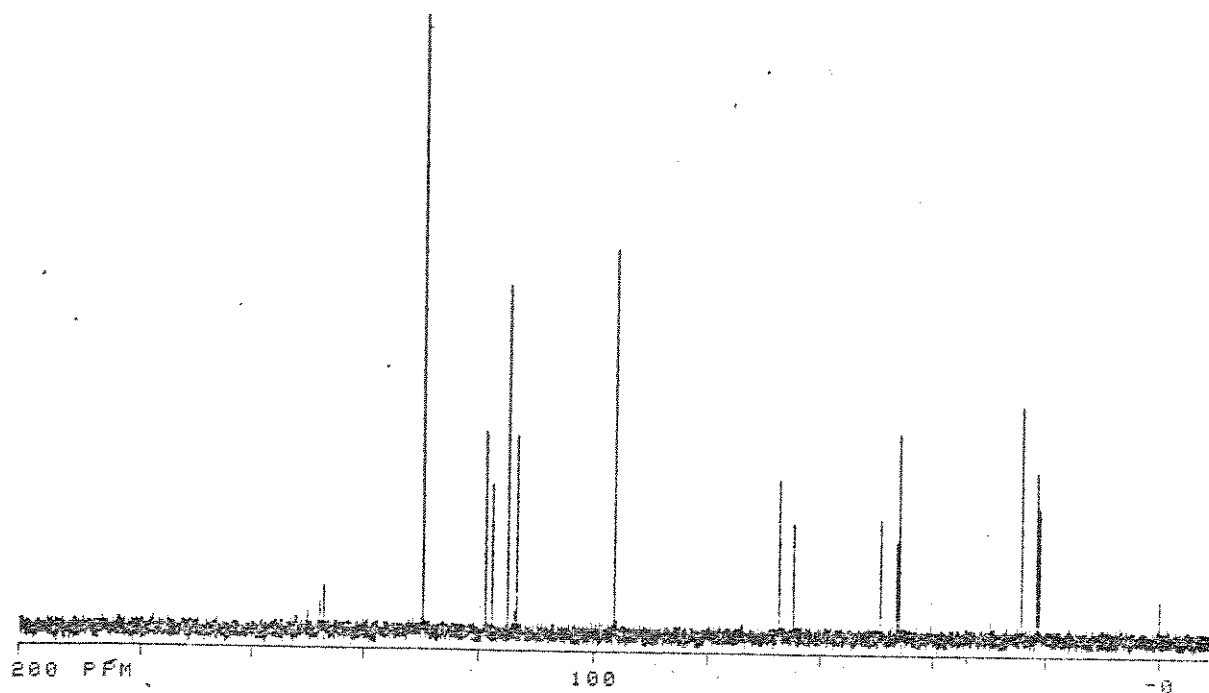
6. Espectro COSY: 4-(N-fenilamino)-pentan-2-ol, 1a-syn



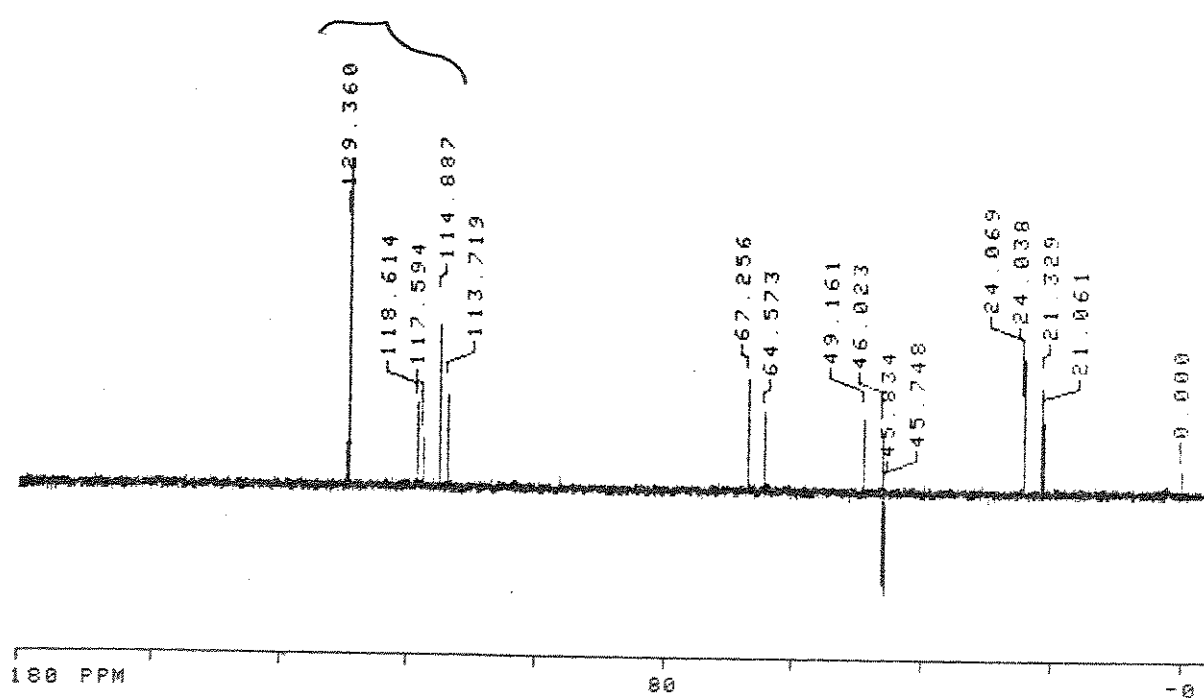
7. Espectro ^1H -RMN :4-(N-fenilamino)-pentan-2-ol, 1a-anti



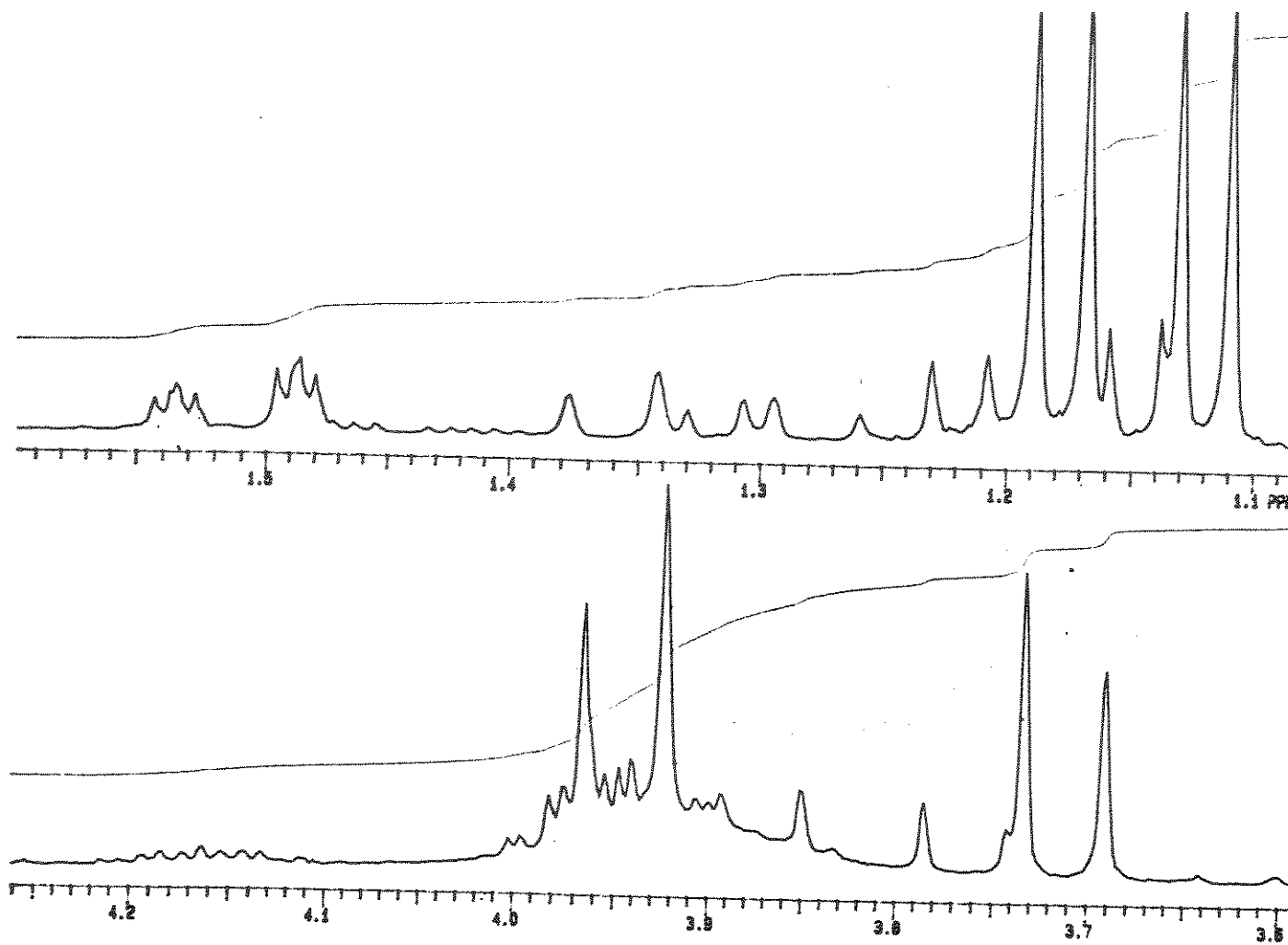
Ampliações do espectro 7



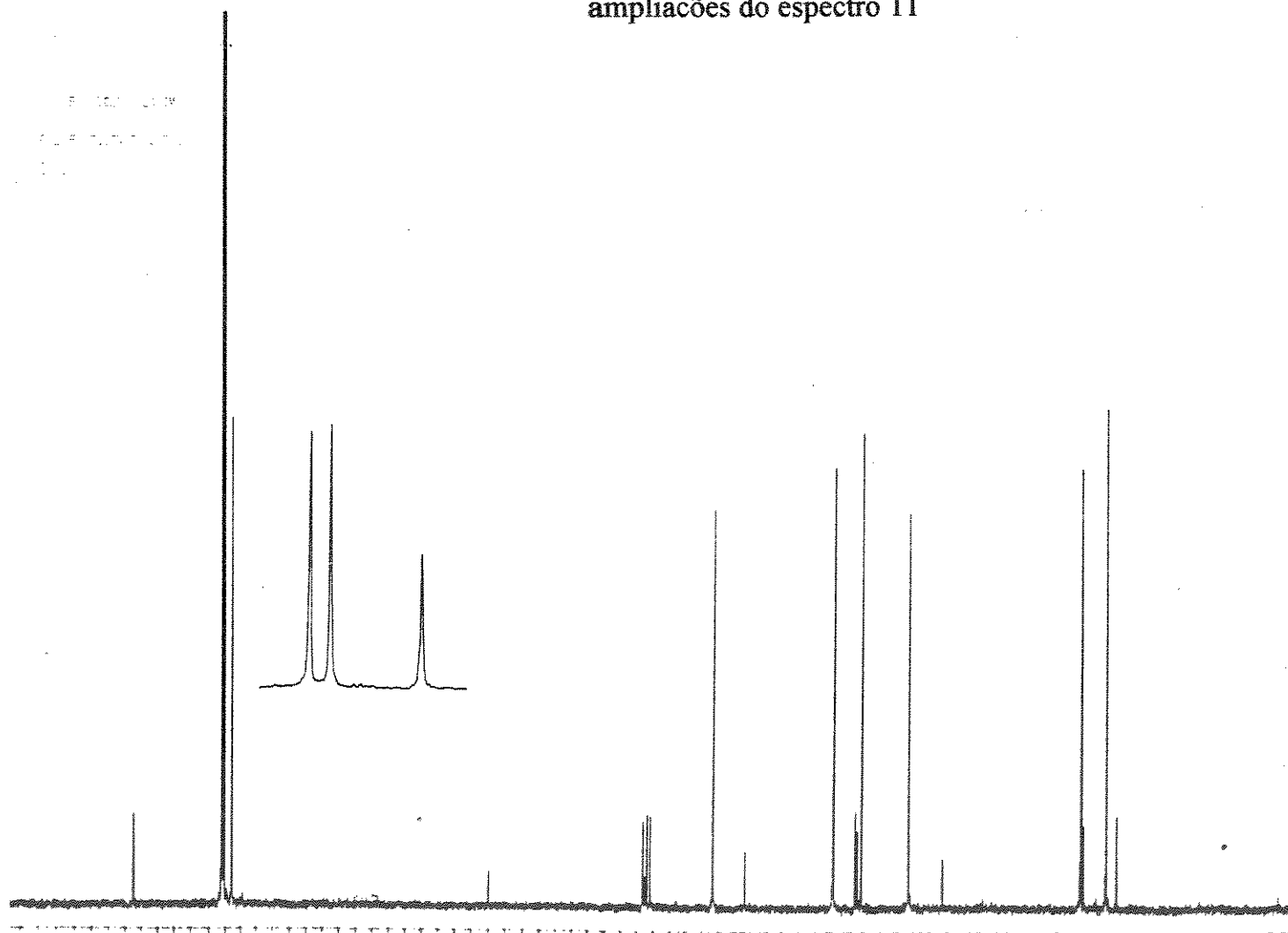
8. Espectro ^{13}C -RMN : 4-(N-fenilamino)-pentan-2-ol, 1a-anti

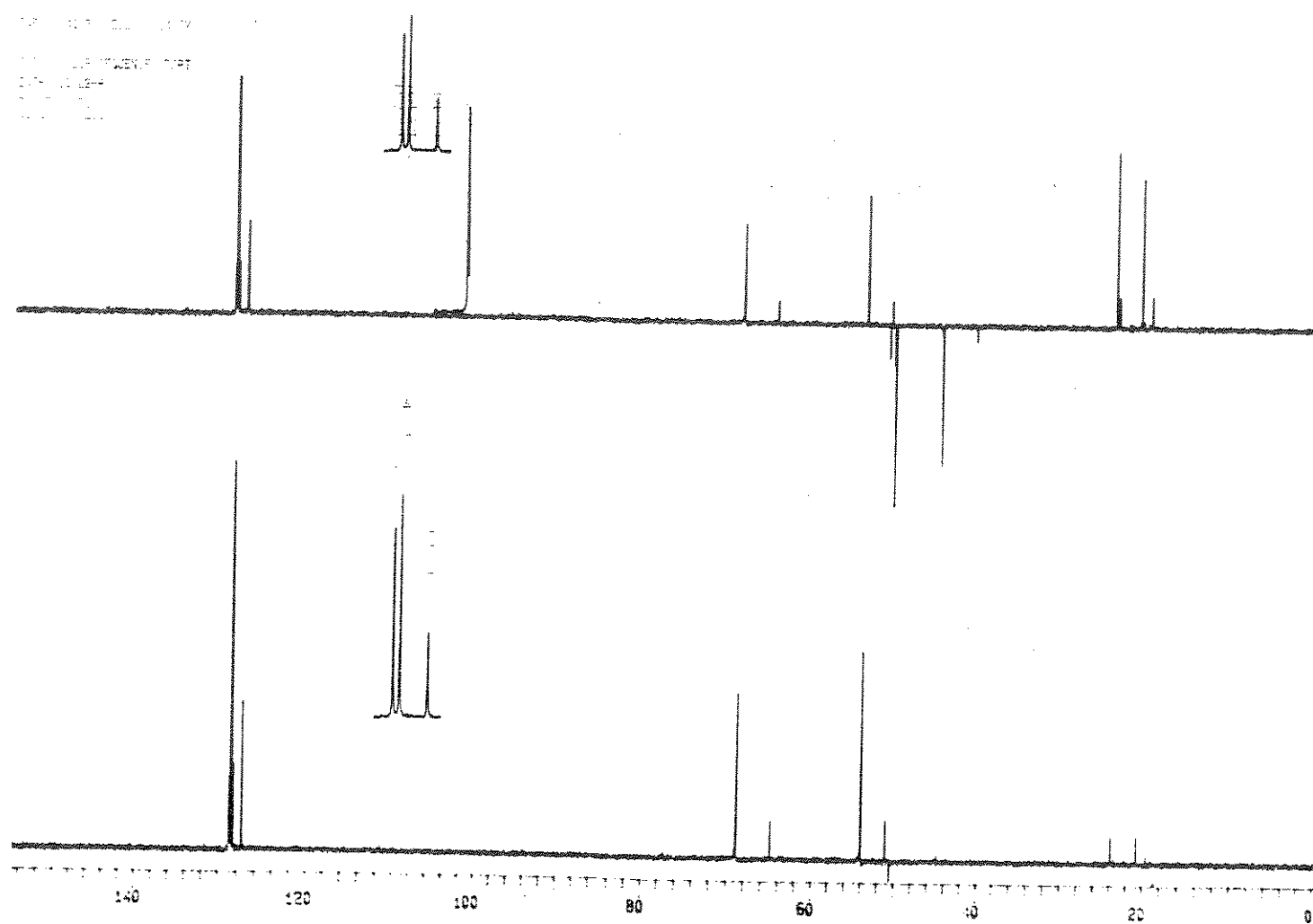


9. Espectro DEPT : 4-(N-fenilamino)-pentan-2-ol 1a-anti

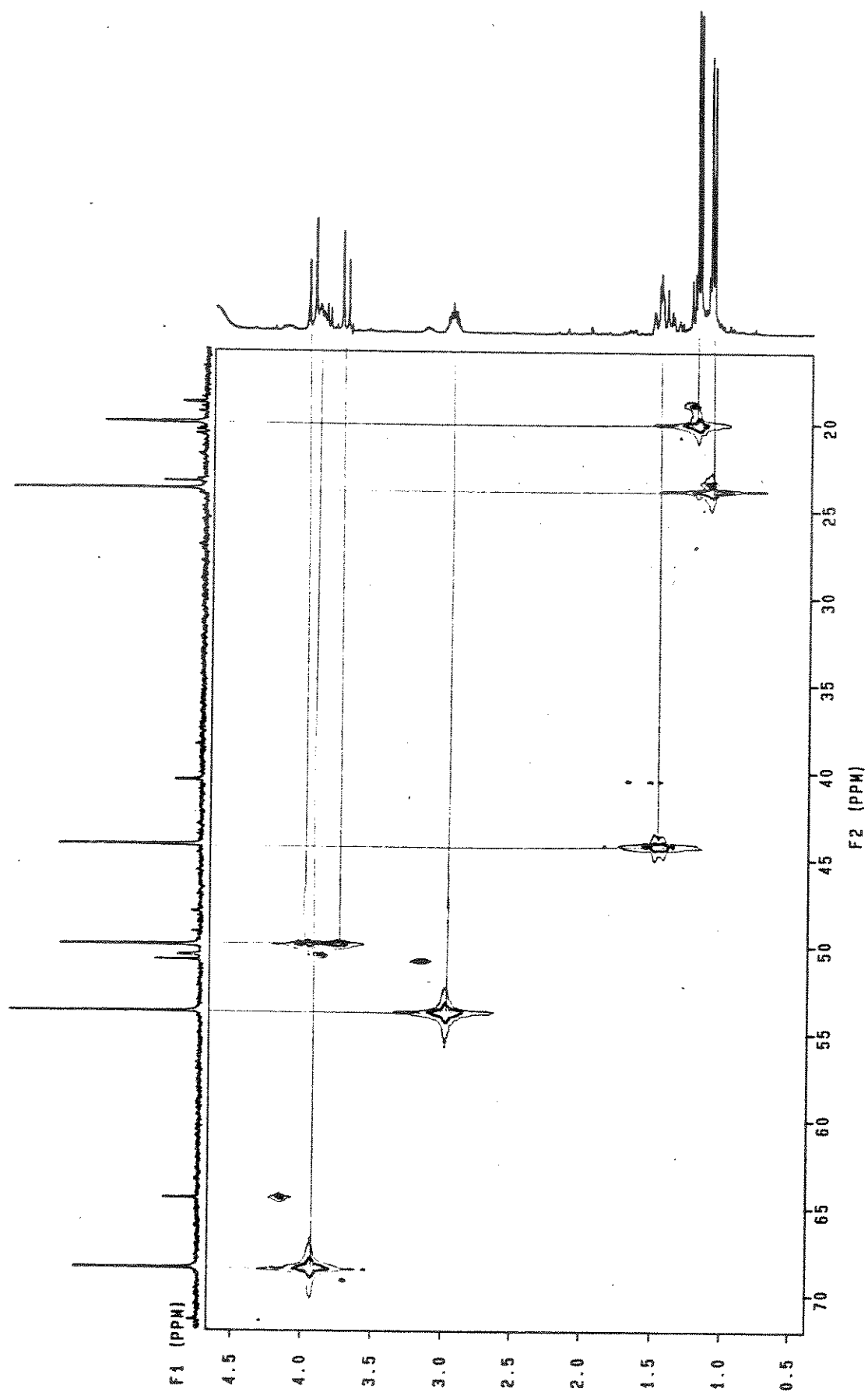


ampliações do espectro 11

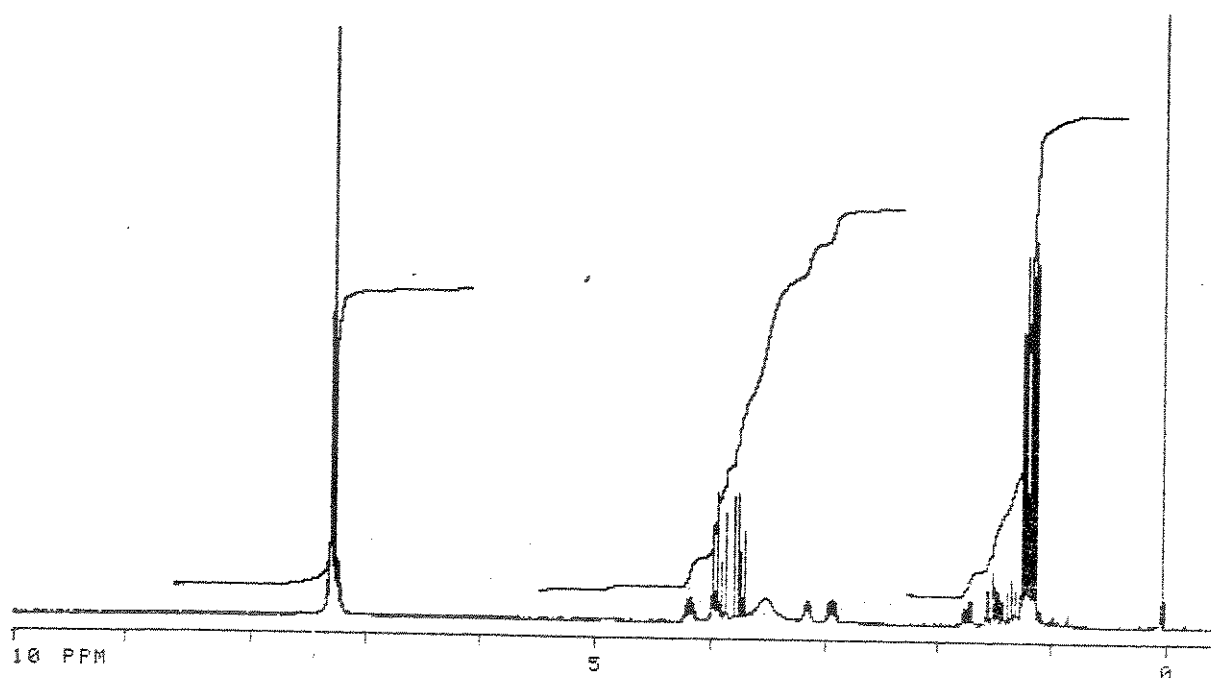




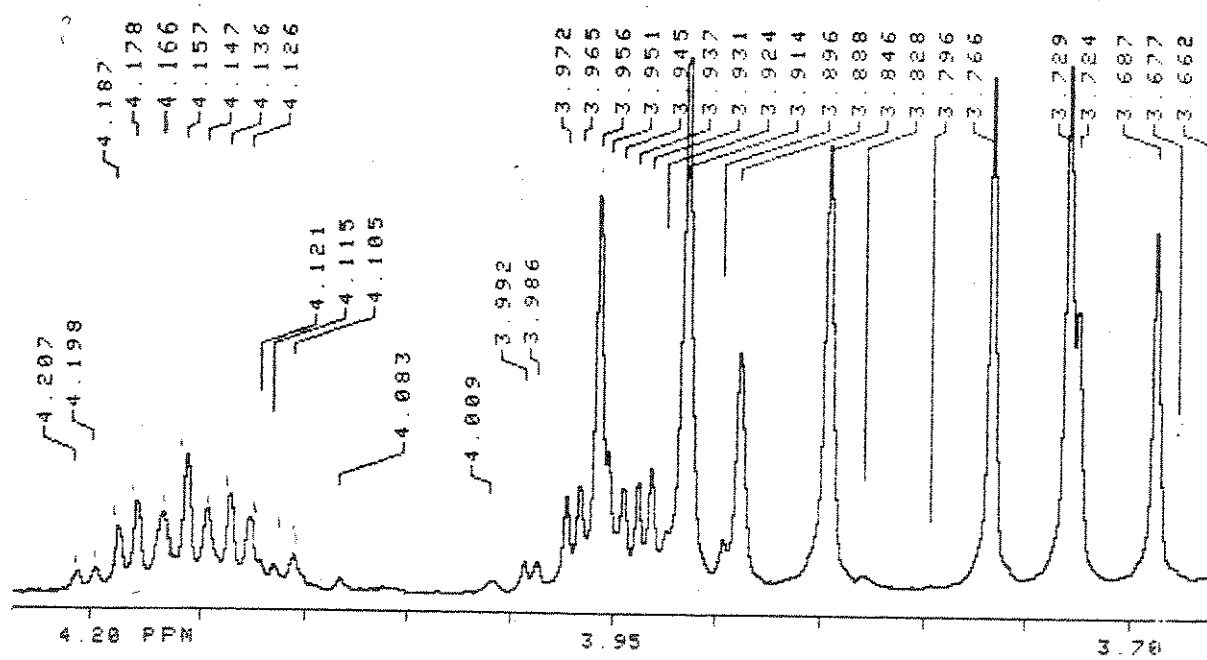
13. Espectro DEPT: 4-(N-benzilamino)-pentan-2-ol, **1b-syn**



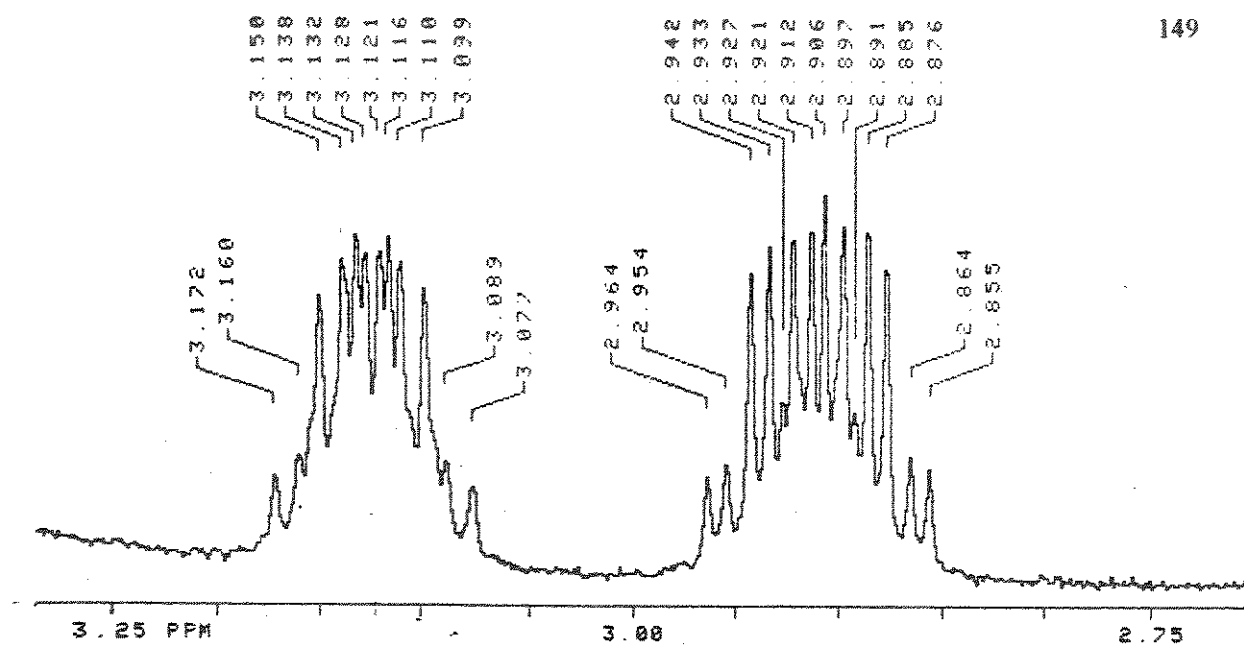
14. Espectro HETCOR : 4-(N-benzilamino)-pentan-2-ol, 1b-syn



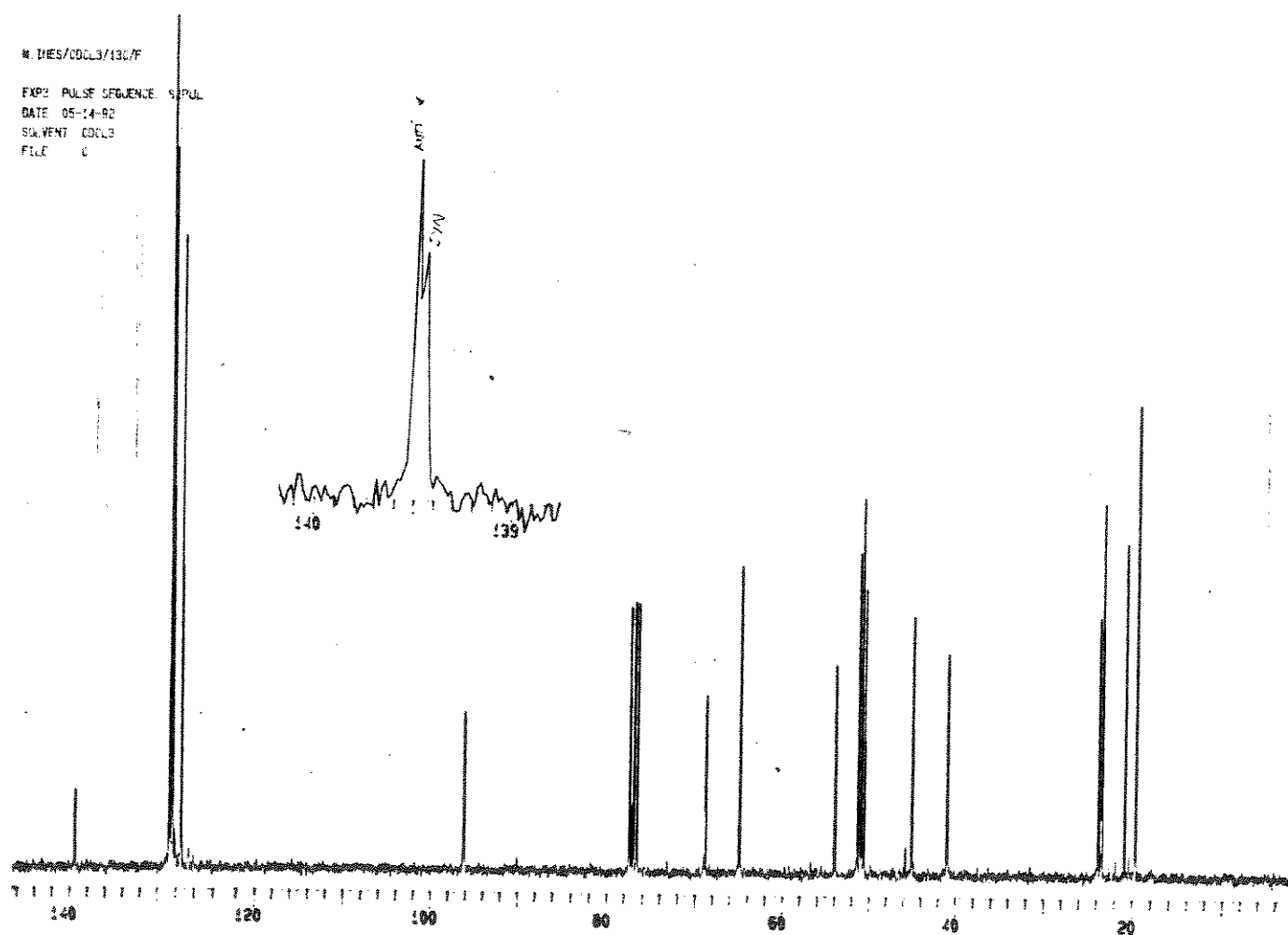
15. Espectro ^1H -RMN : 4-(N-benzilamino)-pentan-2-ol, **1b-anti**

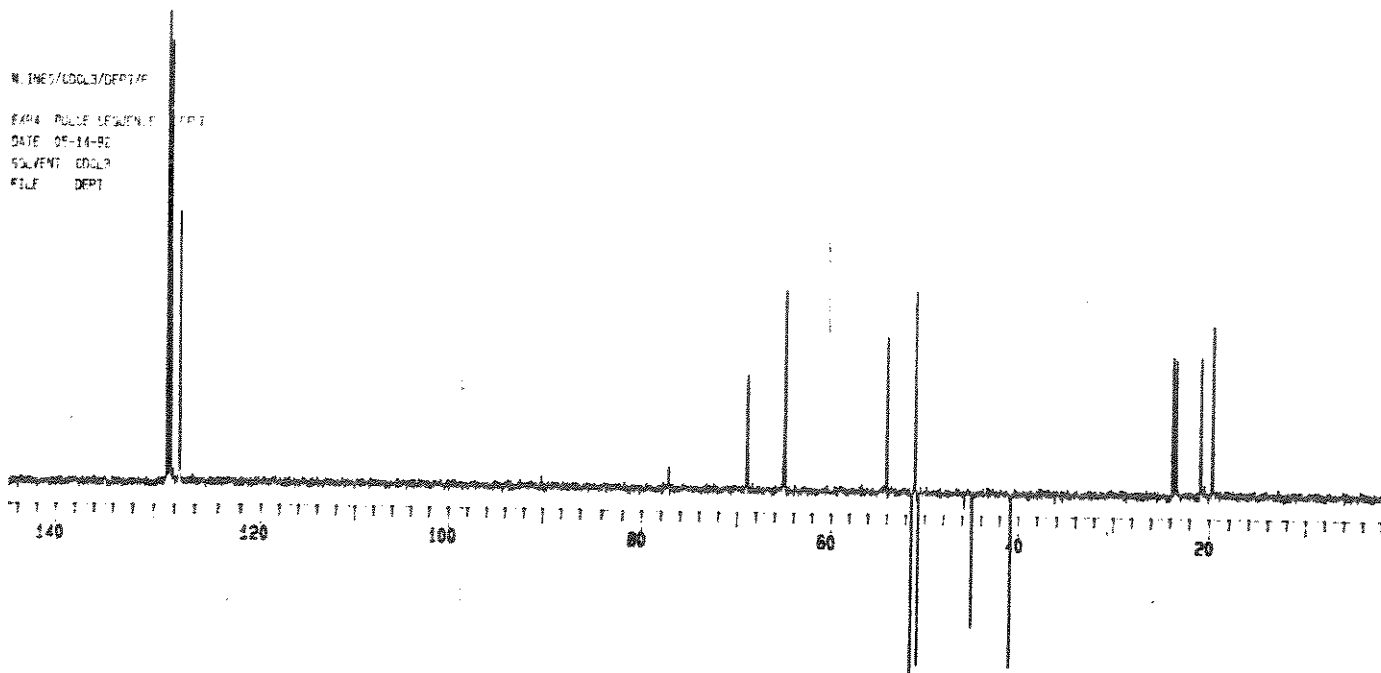


ampliação do espectro 15

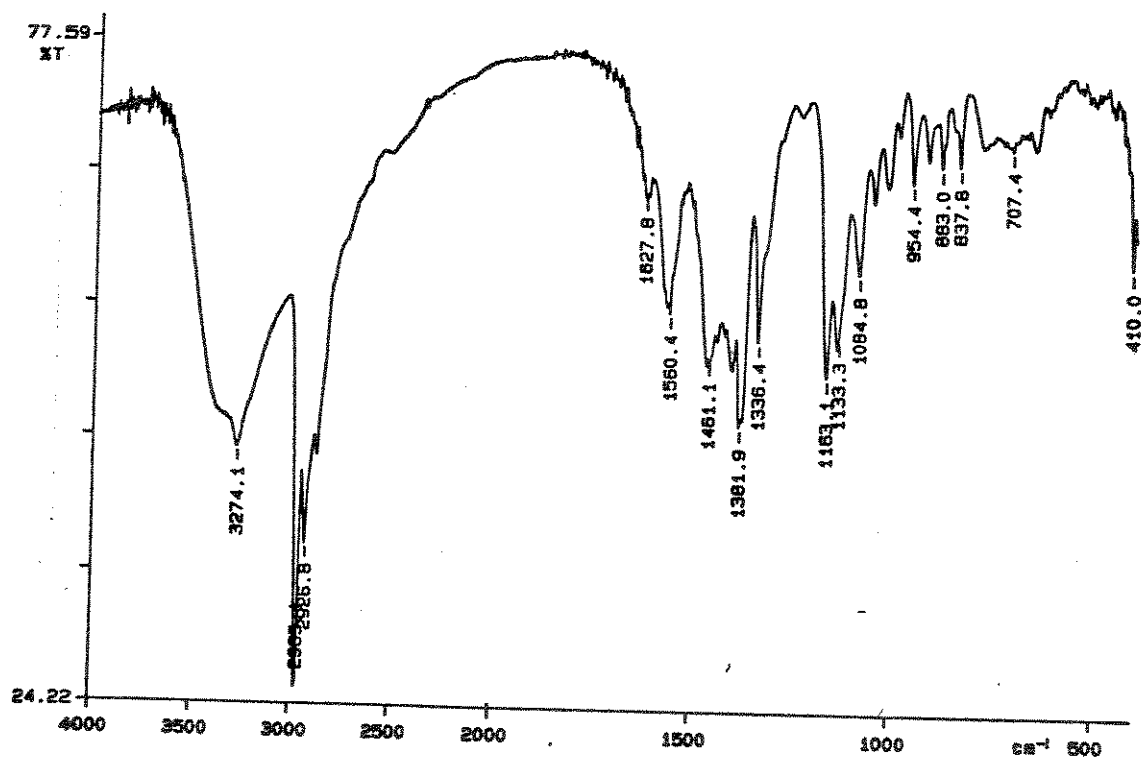


ampliação do espectro 15

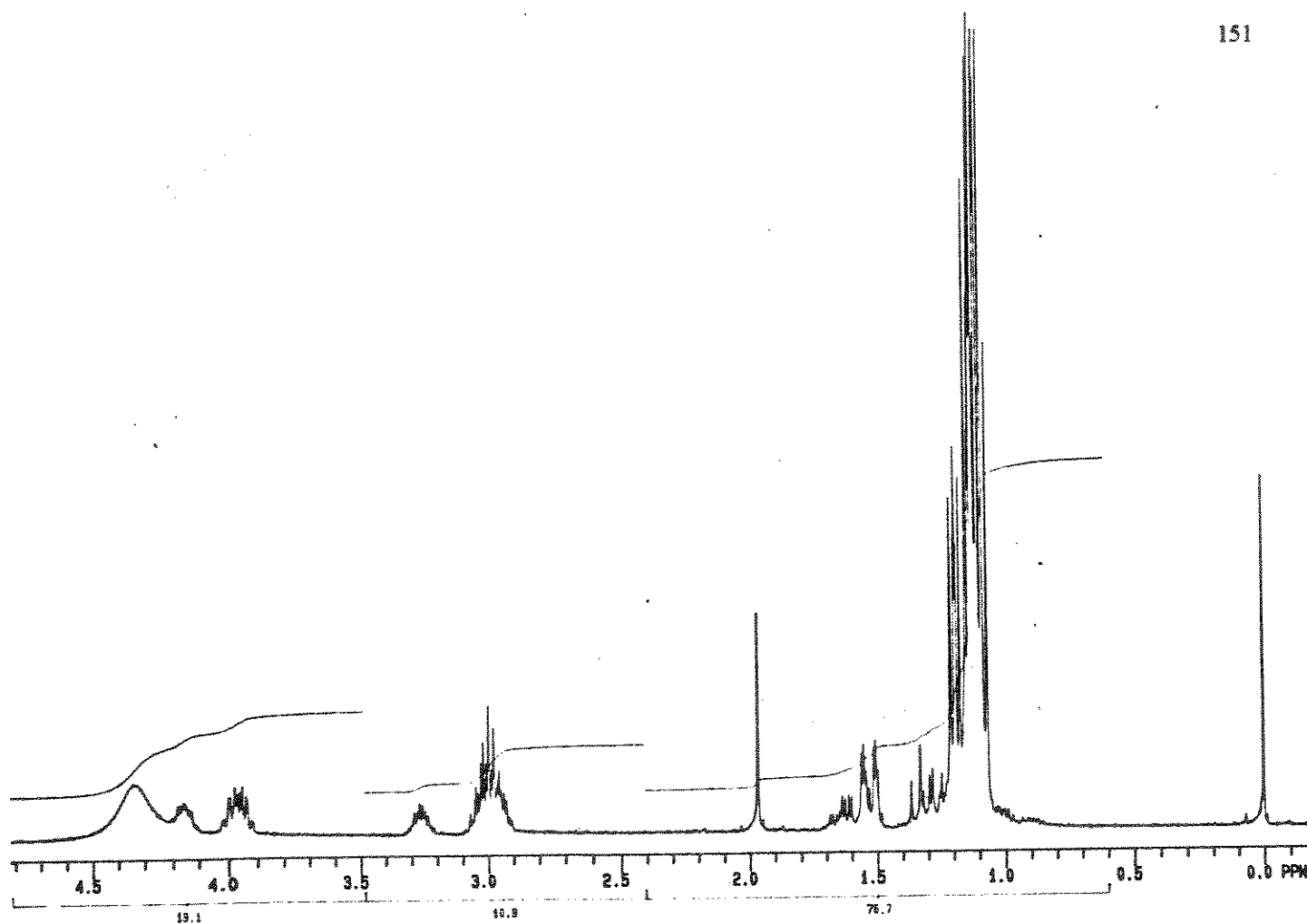
16. Espectro ^{13}C -RMN : 4-(N-benzilamino)-pentan-2-ol, 1b-anti



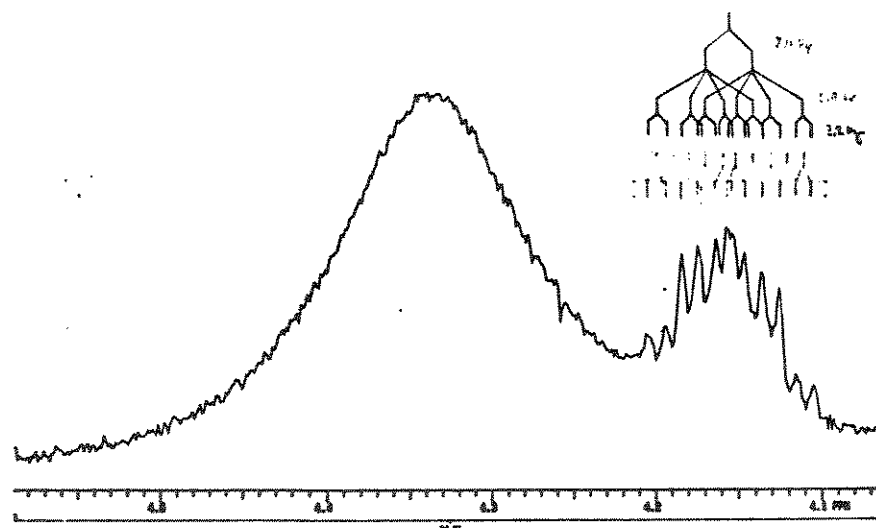
17. Espectro DEPT : 4-(N-benzilamino)-pentan-2-ol, 1b-anti



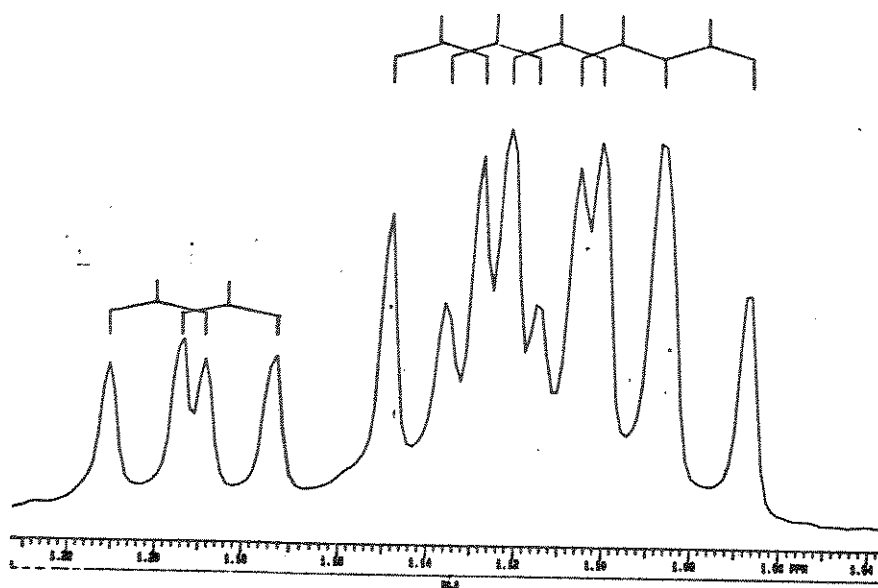
18. Espectro IV :4-(N-isopropilamino)-pentan-2-ol, 1c (bruto)



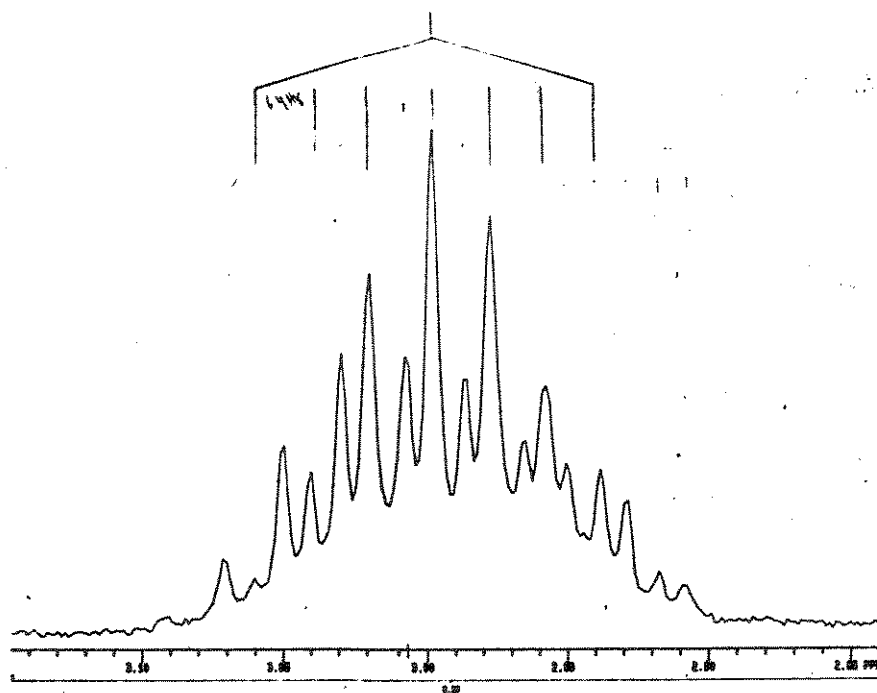
19. Espectro ^1H -RMN :4-(N-isopropilamino)-pentan-2-ol, **1c** (bruto)



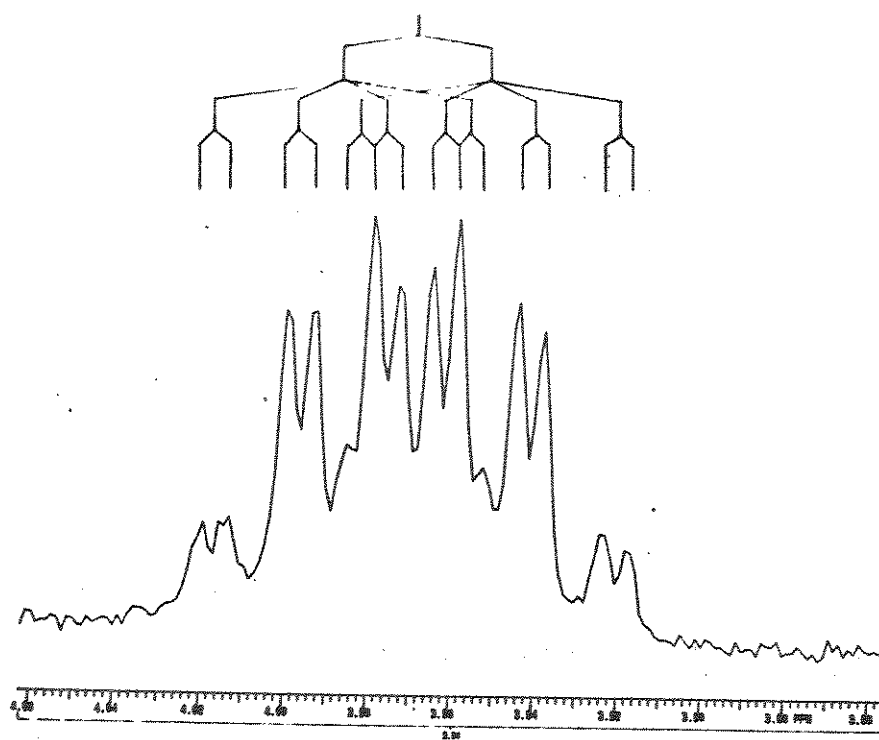
ampliação do espectro 19



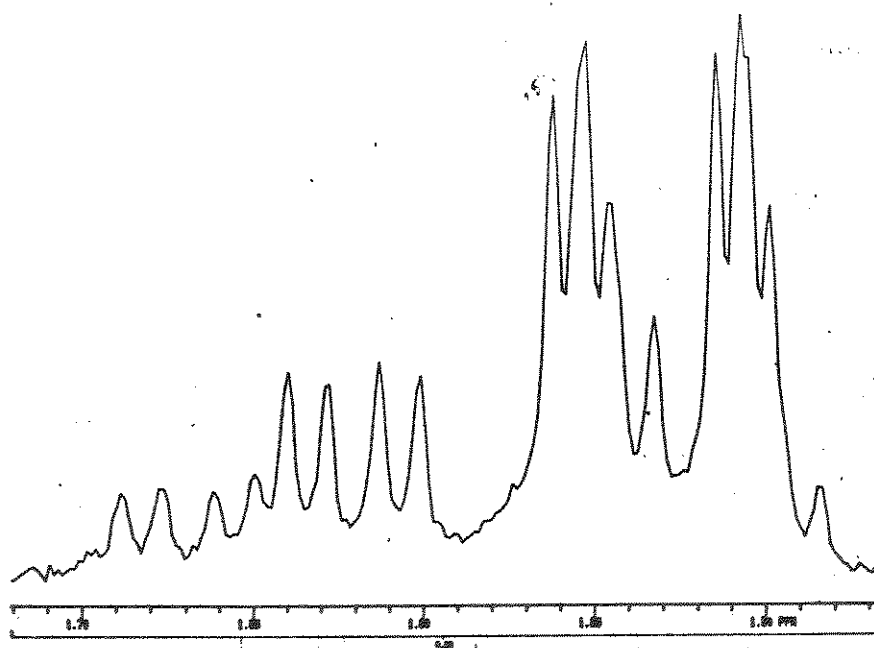
ampliação do espectro 19

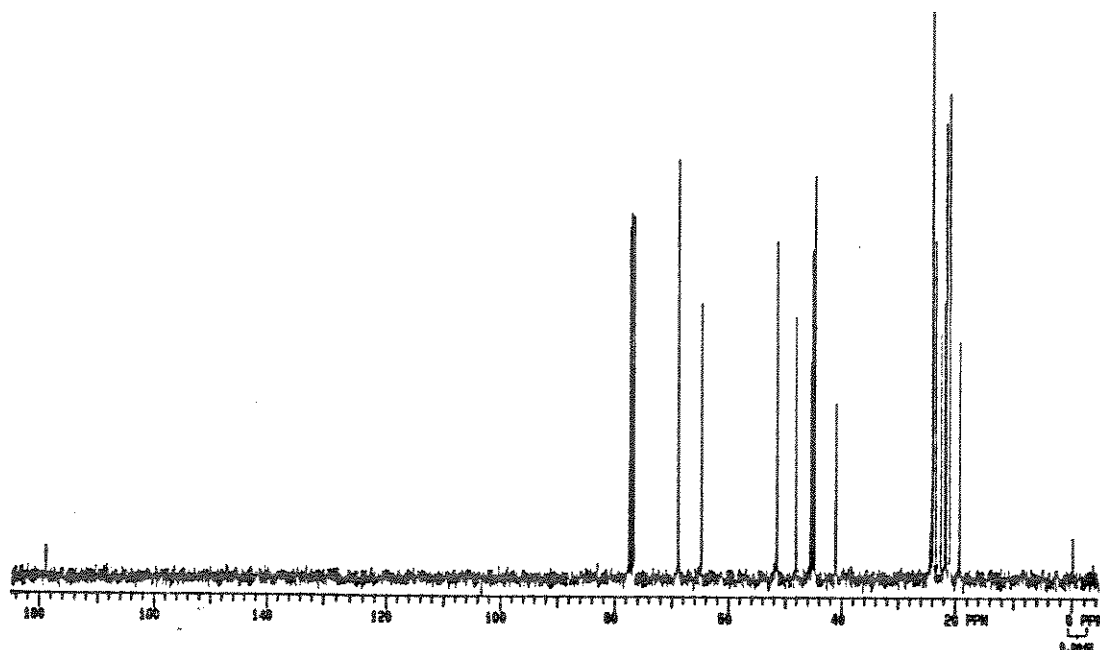


ampliação do espectro 19

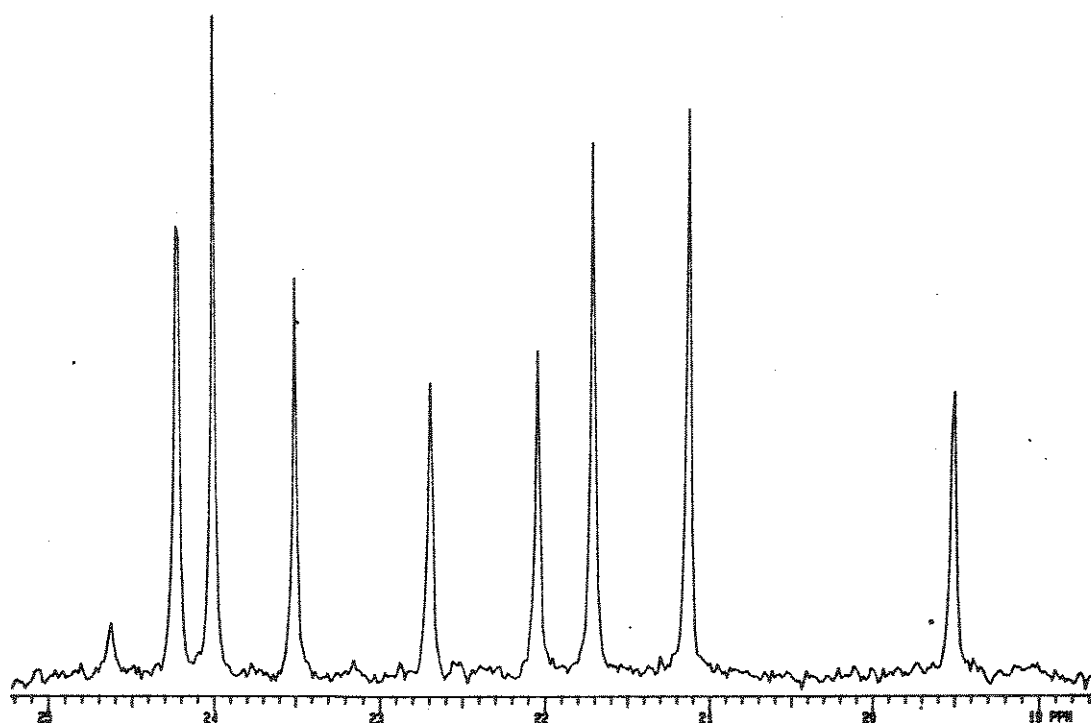


ampliação do espectro 19

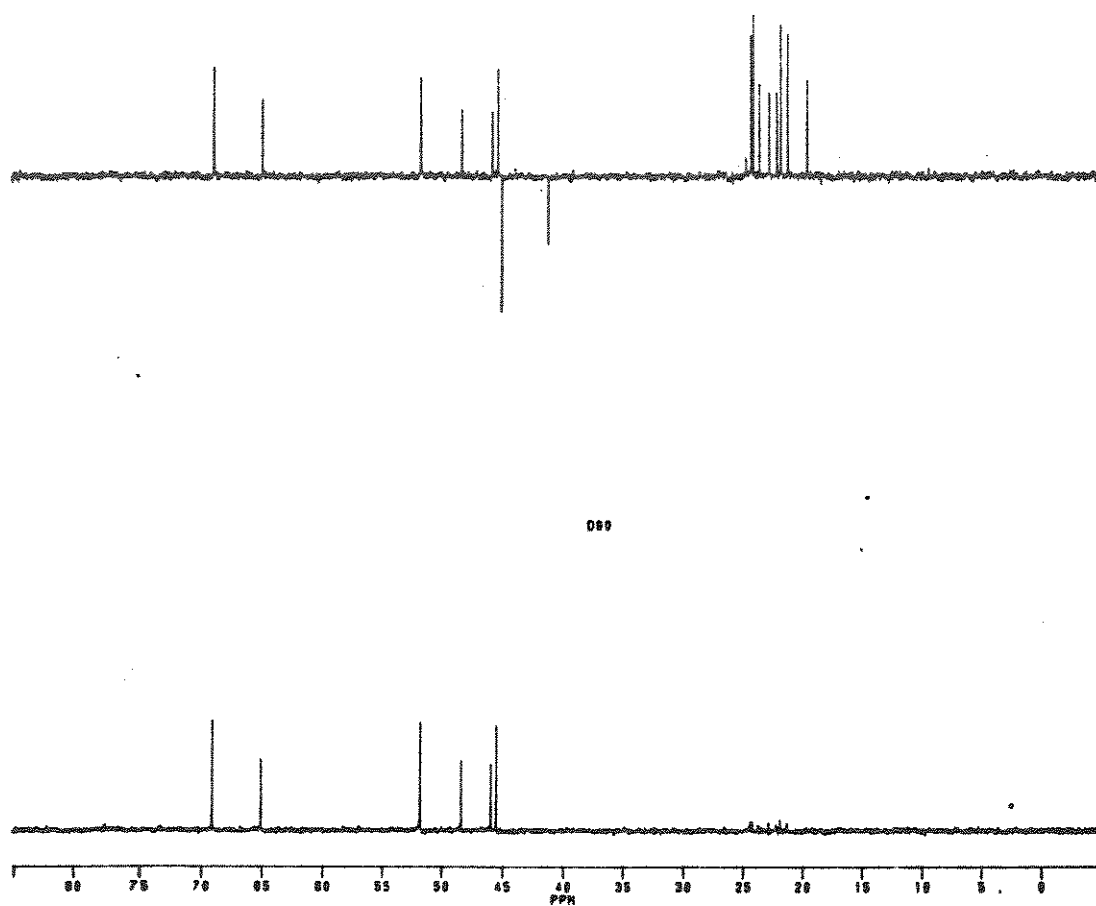




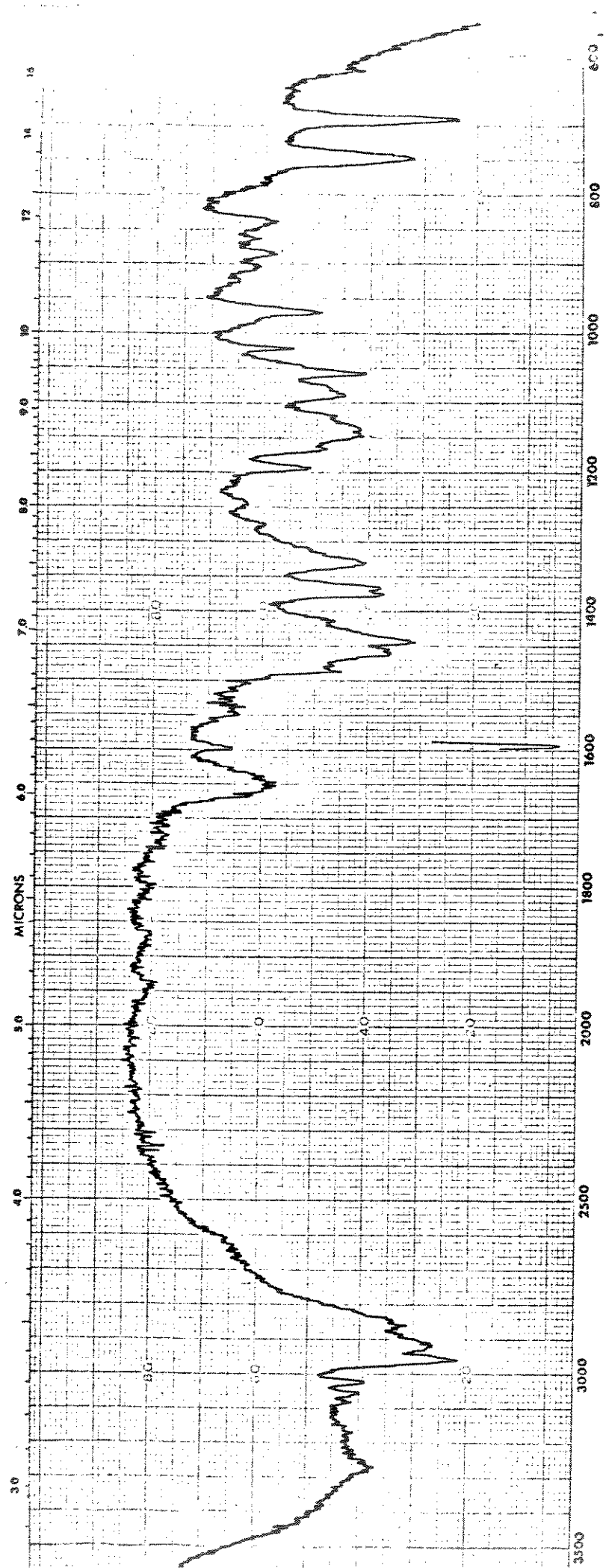
20. Espectro ^{13}C -RMN:4-(N-isopropilamino)-pentan-2-ol, **1c** (bruto)



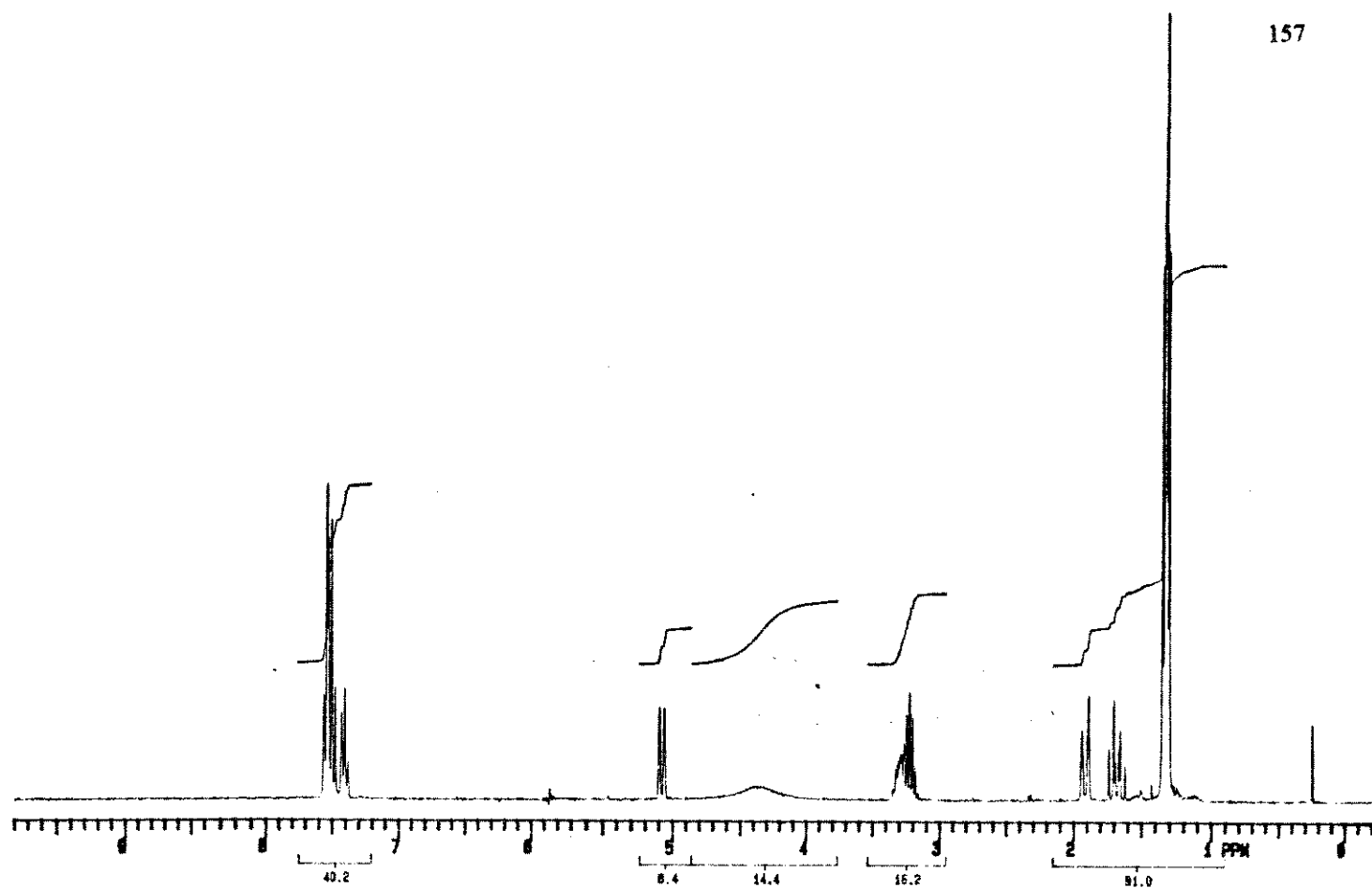
ampliação do espectro 20



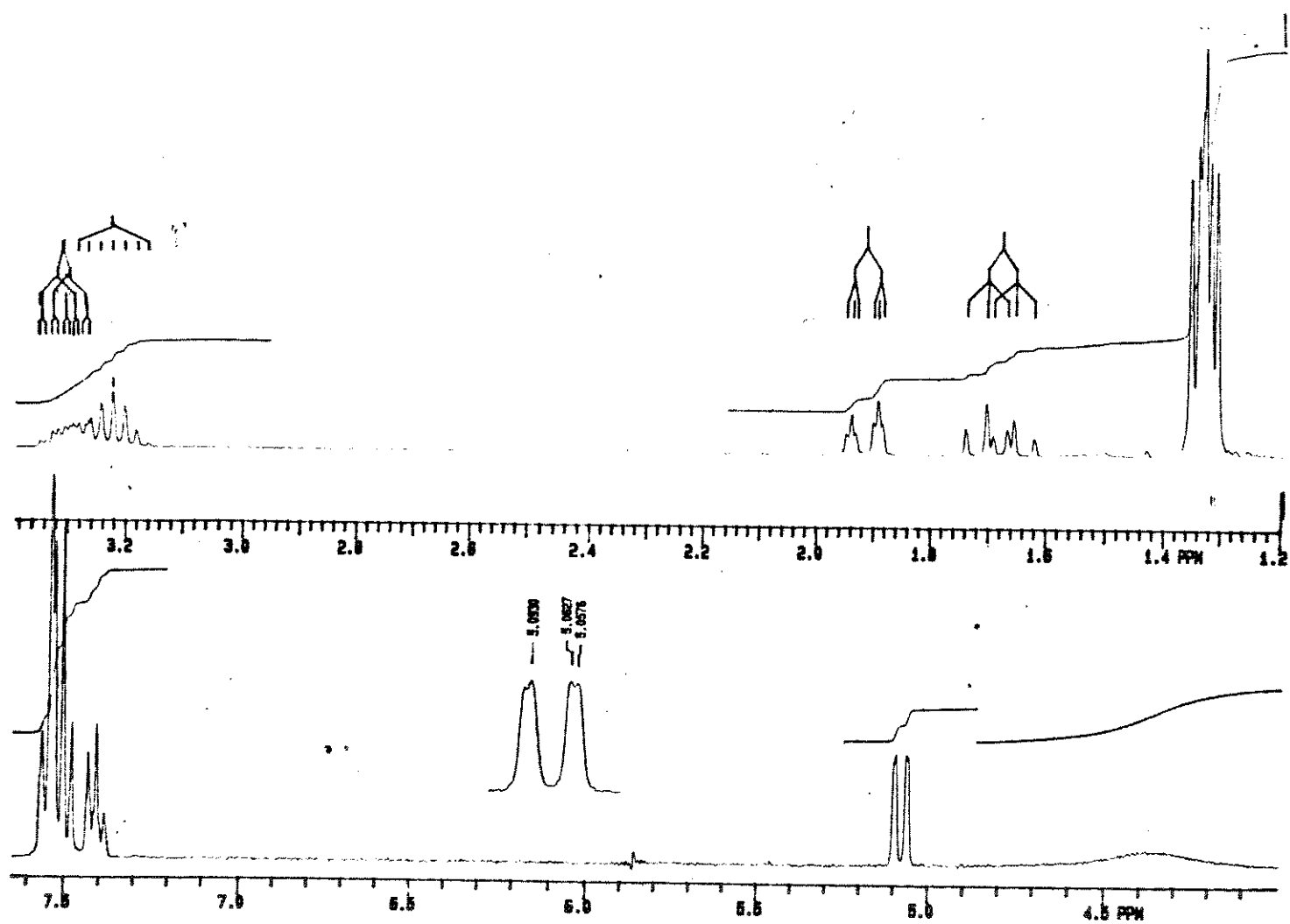
21. Espectro DEPT : 4-(N-isopropilamino)-pentan-2-ol, **1c** (bruto)



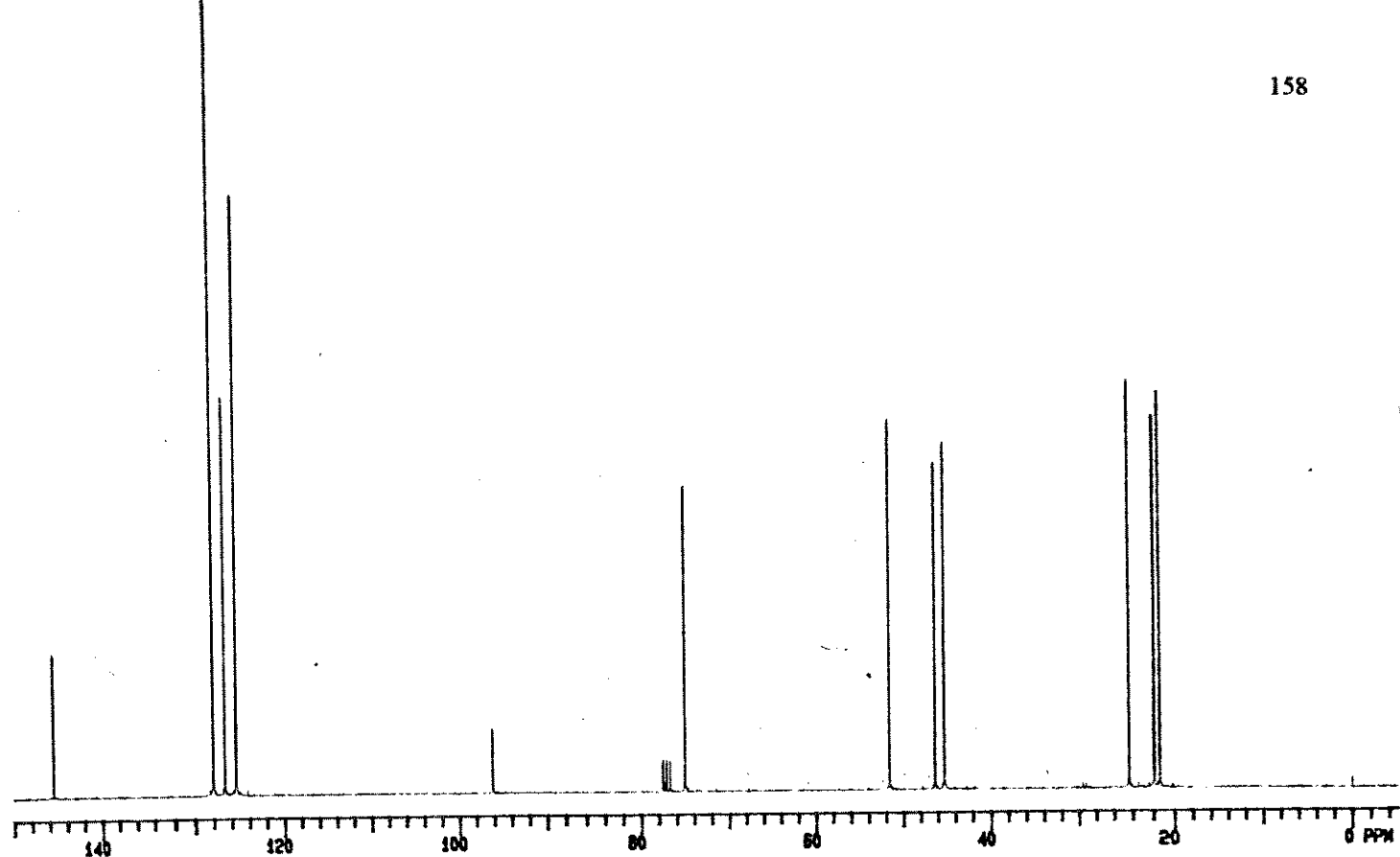
22. Espectro IV : 1-fenil-4-(N-isopropilamino)-butan-1-ol, 1d



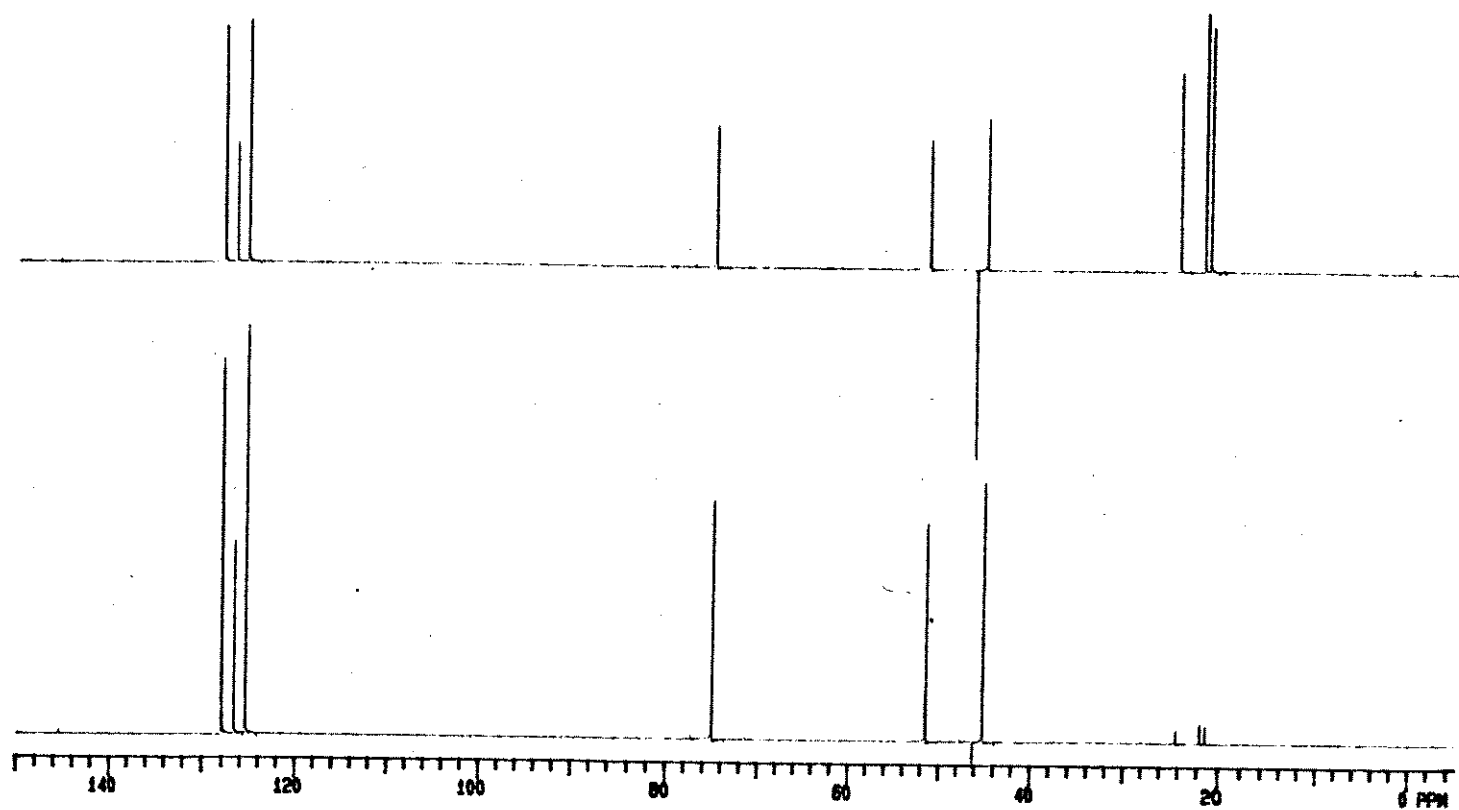
23. Espectro ^1H -RMN : 1-fenil-4-(N-isopropilamino)-butan-1-ol, **1d-syn**



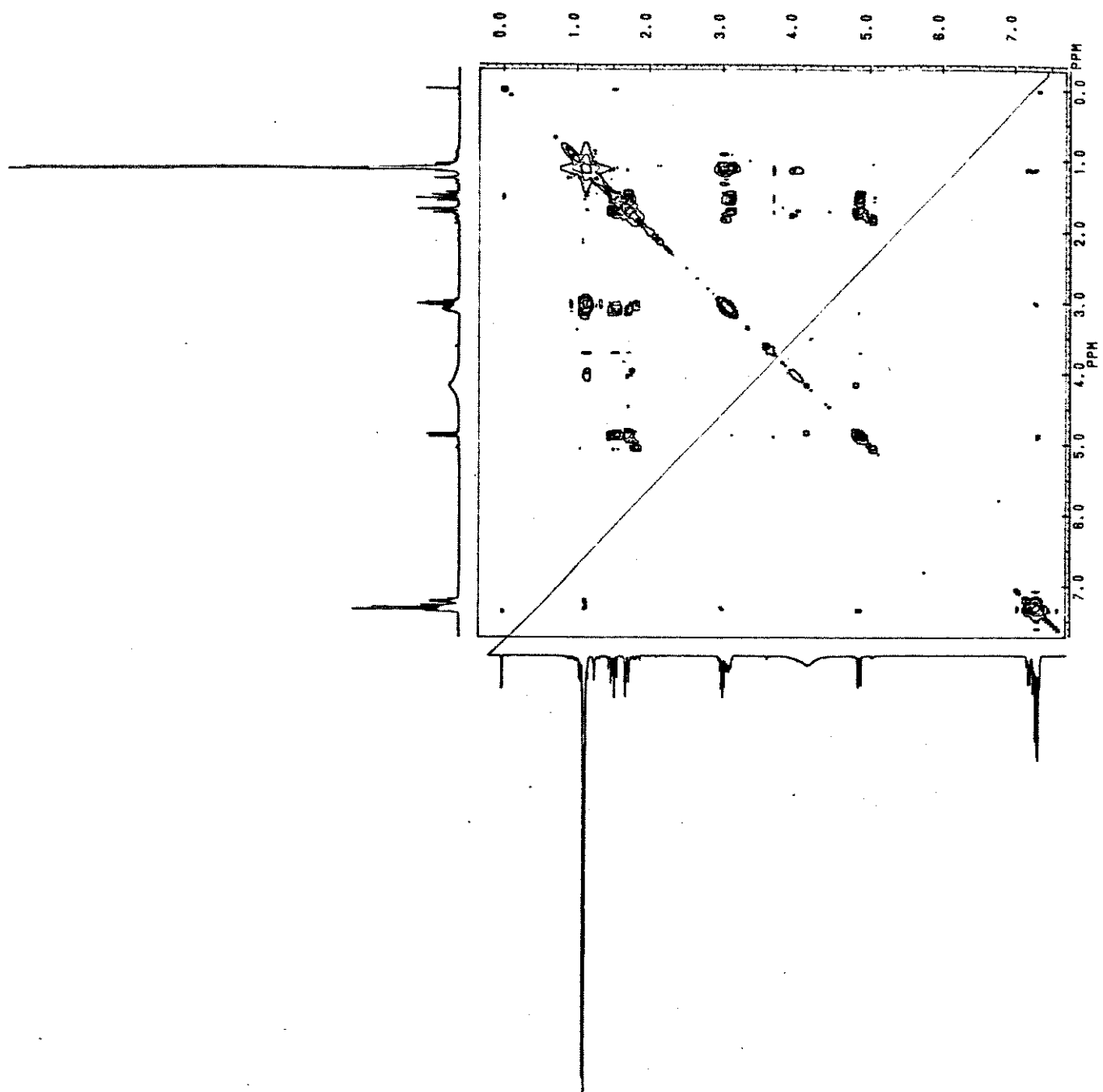
ampliação do espectro 23



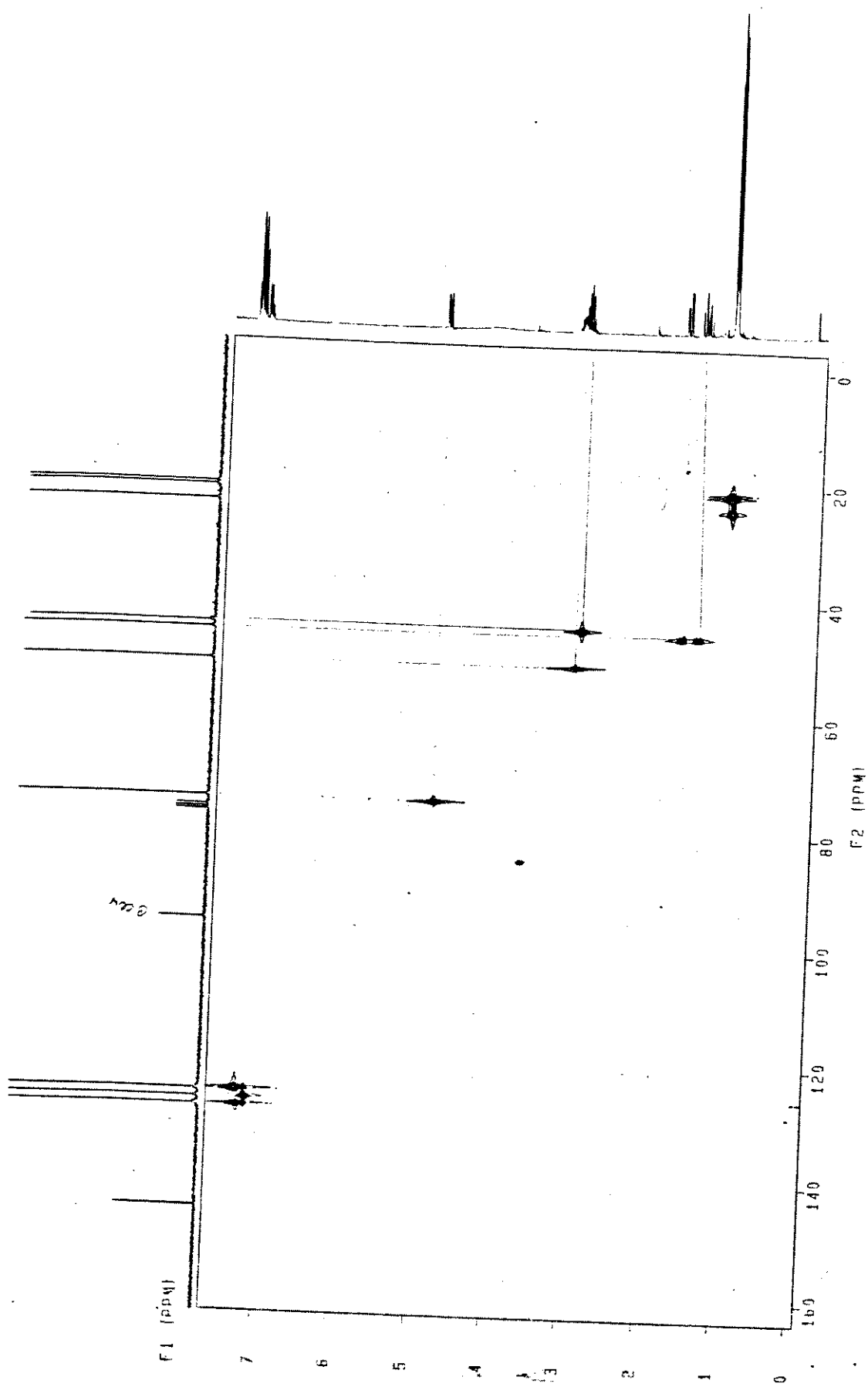
24. Espectro ^{13}C -RMN:1-fenil-4-(N-isopropilamino)-butan-1-ol, **1d-syn**



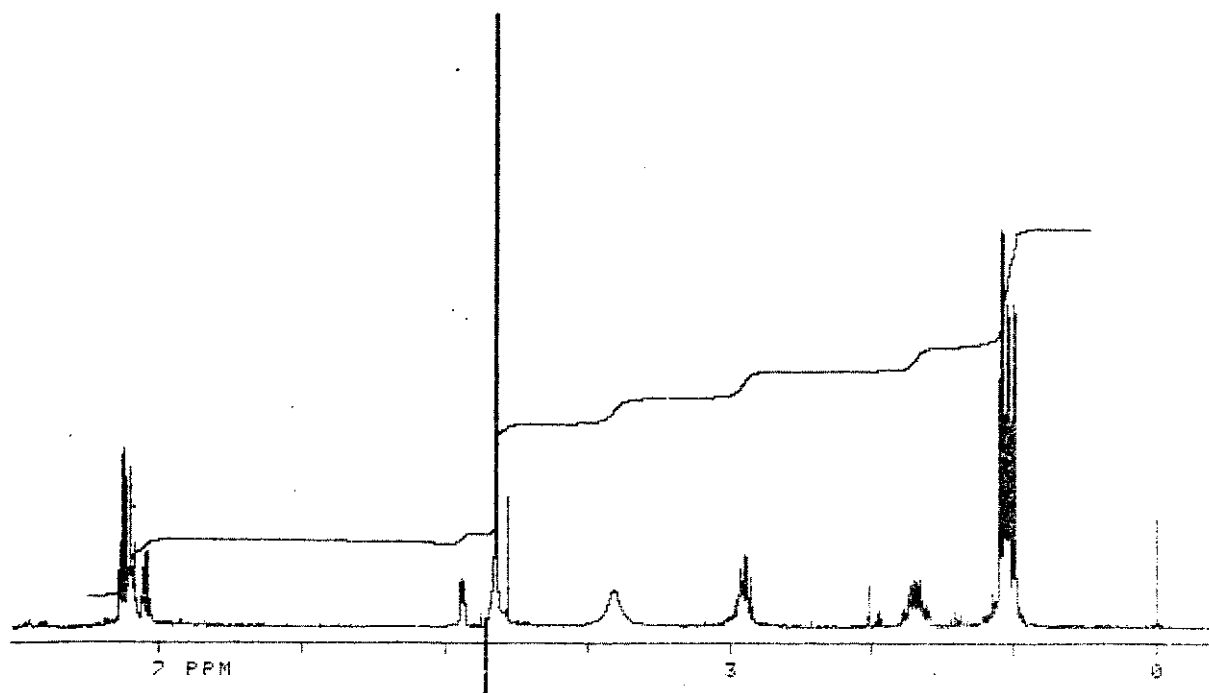
25. Espectro DEPT :1-fenil-4-(N-isopropilamino)-butan-1-ol, **1d-syn**



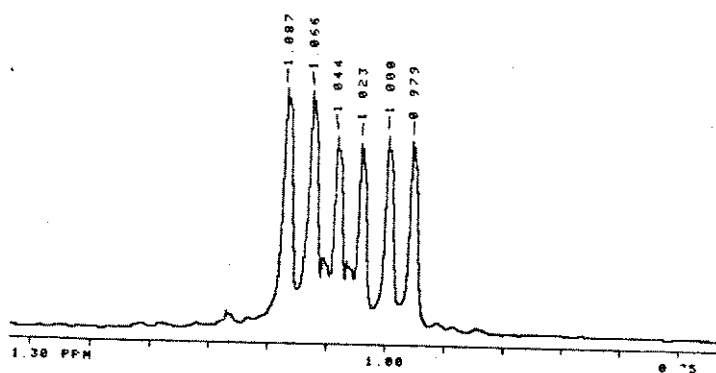
26. Espectro COSY: 1-fenil-4-(N-isopropilamino)-butan-1-ol, **1d-syn**



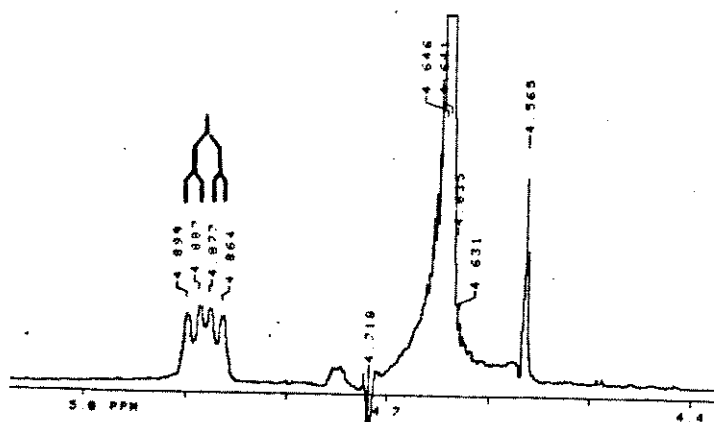
27. Espectro HETCOR: 1-fenil-4-(N-isopropilamino)-butan-1-ol, **1d-syn**



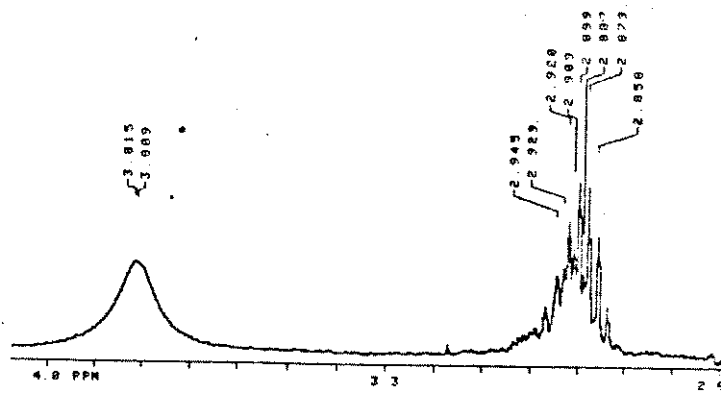
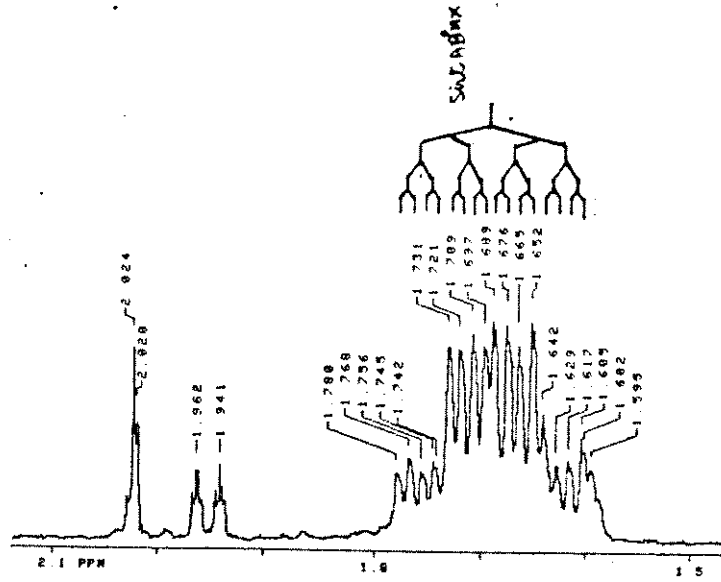
28. Espectro ^1H -RMN : 1-fenil-4-(N-isopropilamino)-butan-1-ol, **1d-anti**



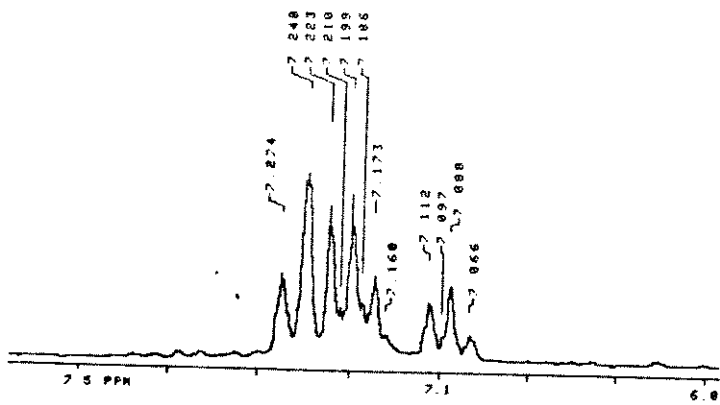
ampliação do espectro 28



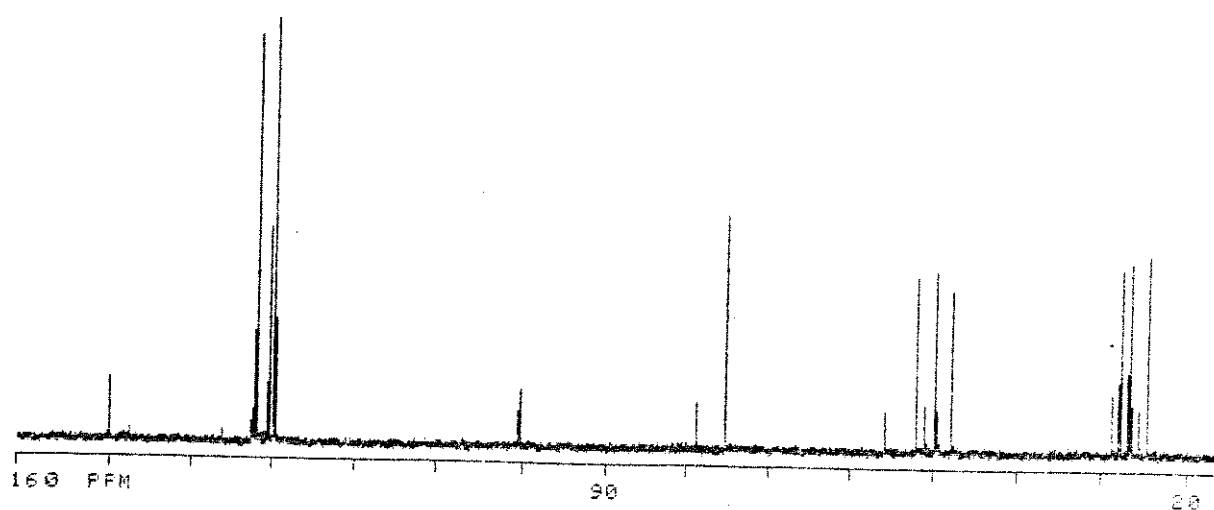
ampliação do espectro 28



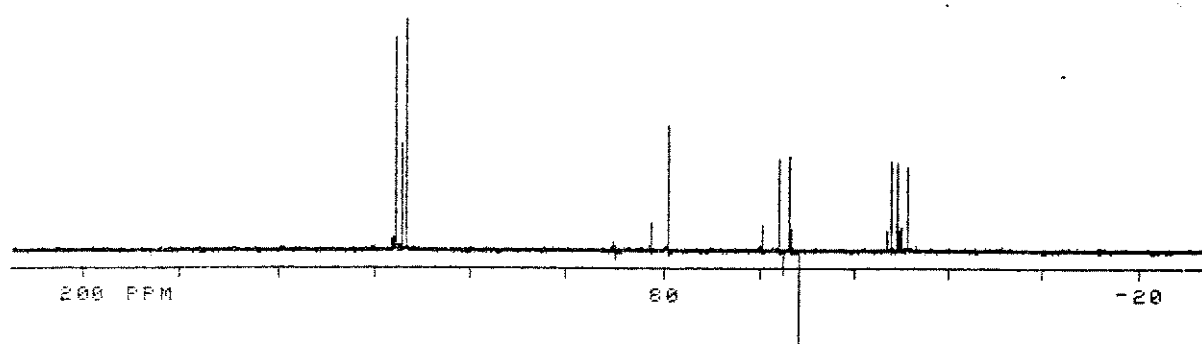
ampliações do espectro 28



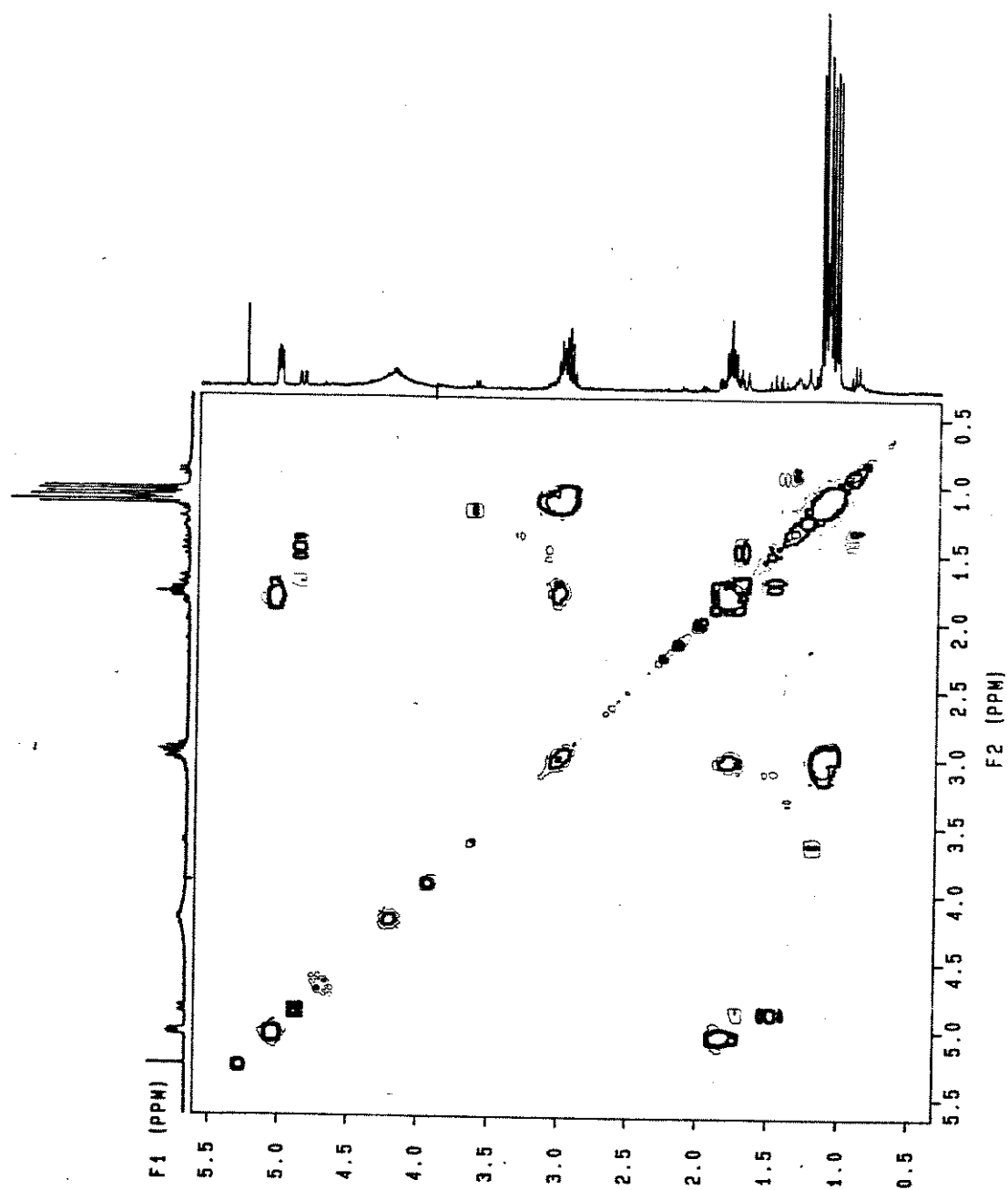
ampliação do espectro 28



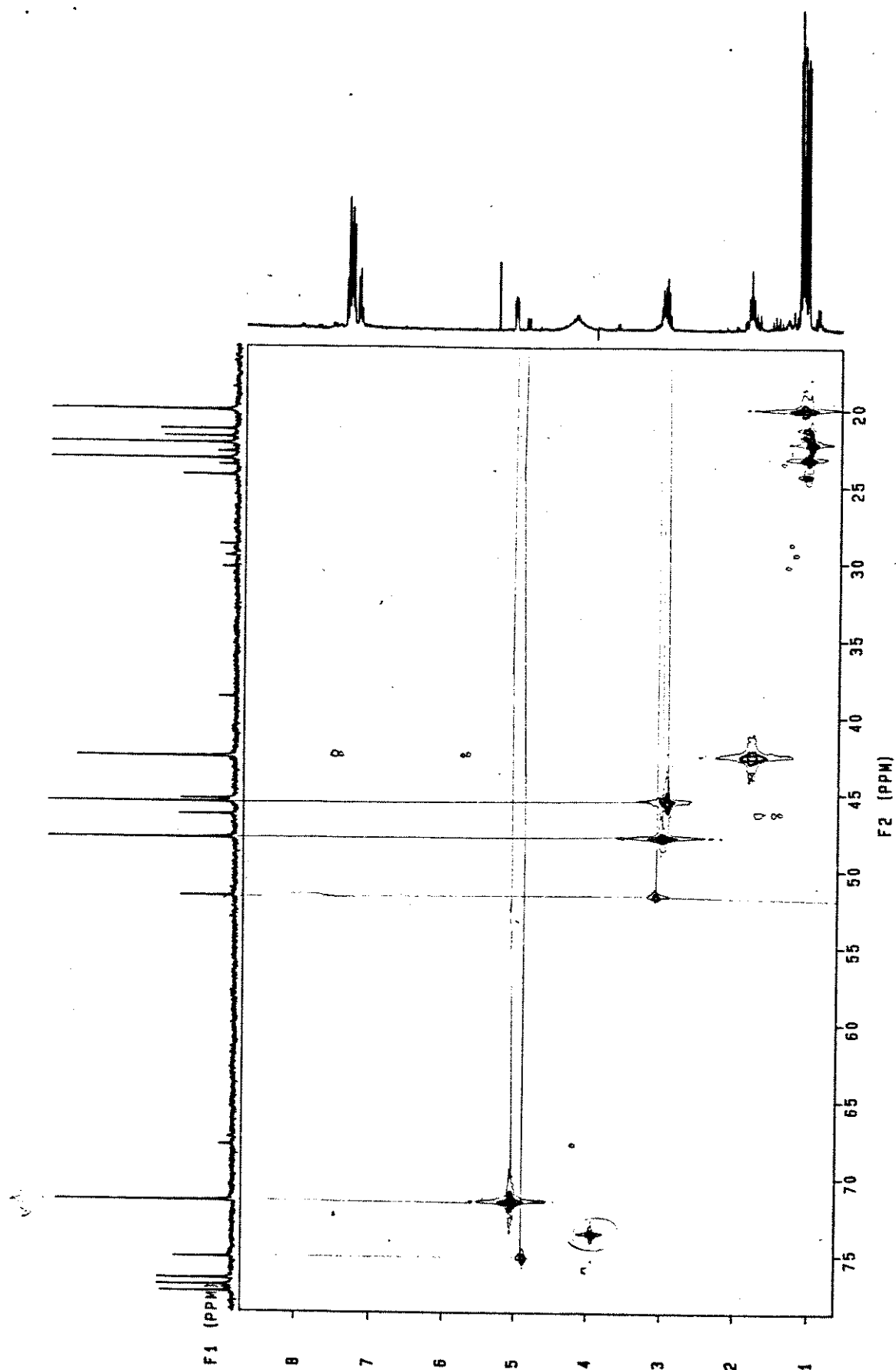
29. Espectro ^{13}C -RMN: 1-fenil-4-(N-isopropilamino)-butan-1-ol, **1d-anti**



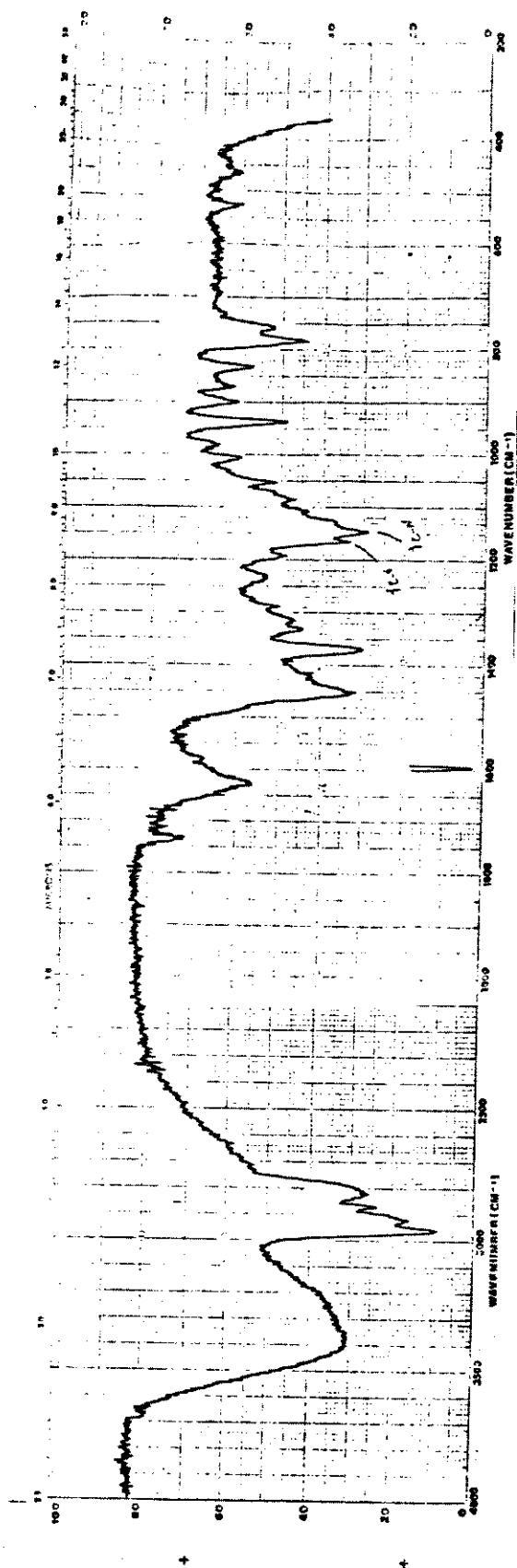
30. Espectro DEPT: 1-fenil-4-(N-isopropilamino)-butan-1-ol, **1d-anti**



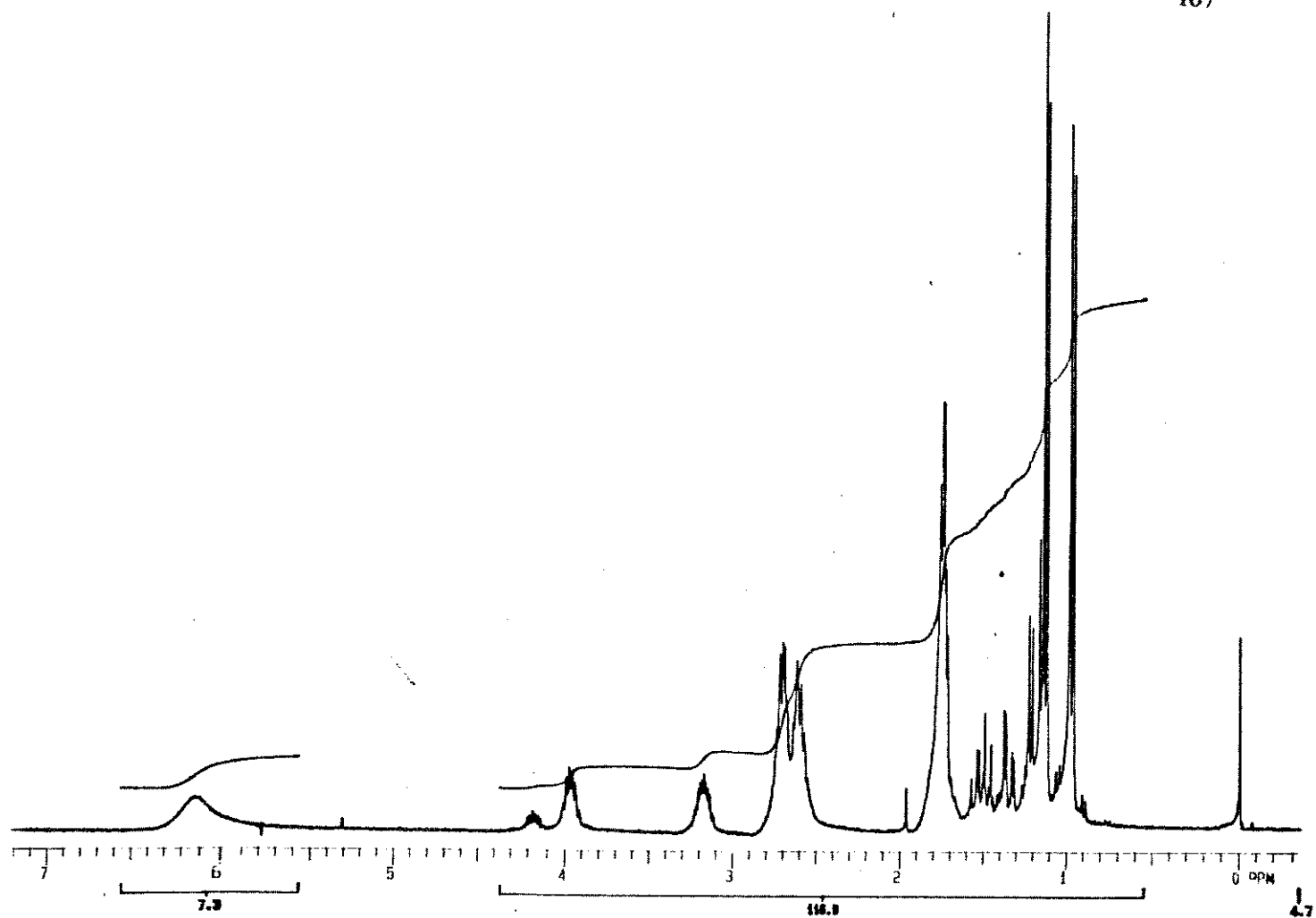
31. Espectro COSY: 1-fenil-4-(N-isopropilamino)-butan-1-ol, **1d-anti**



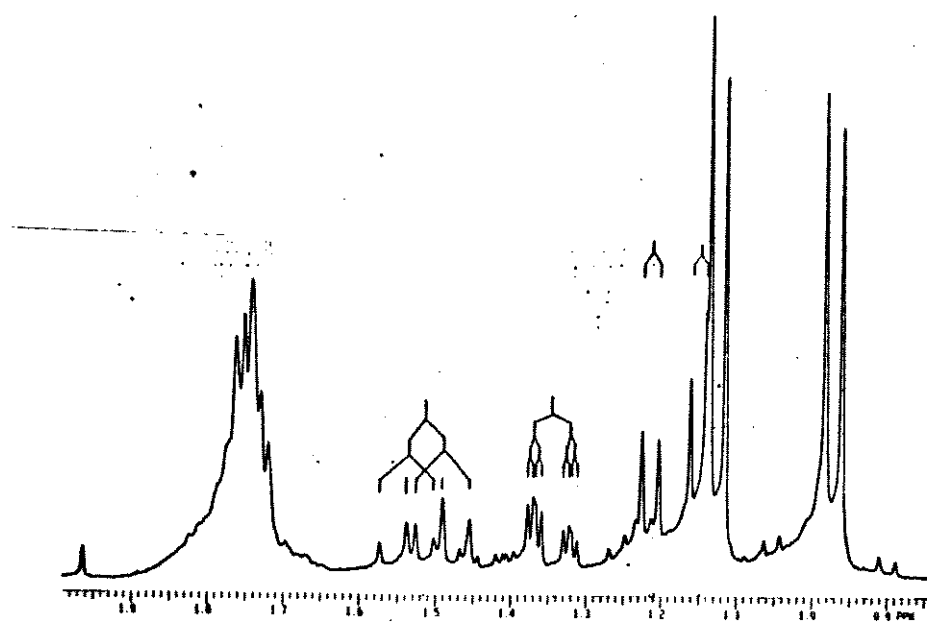
32. Espectro HETCOR: 1-fenil-4-(N-isopropilamino)-butan-1-ol, **1d-anti**



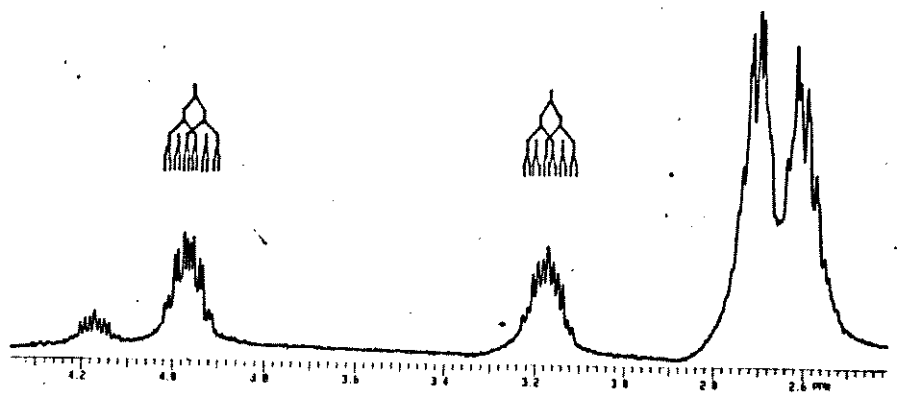
33. Espectro IV : 4-pirrolidinil-pentan-2-ol, 1e



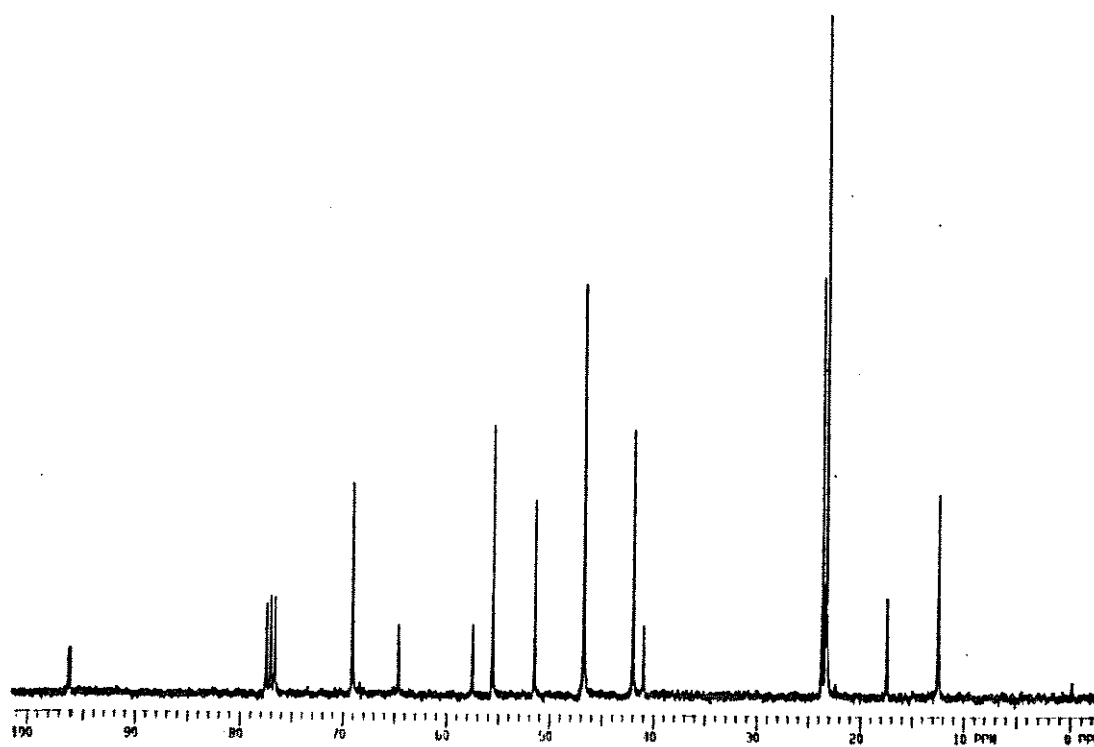
34. Espectro ^1H -RMN : 4-pirrolidinil-pentan-2-ol, 1e (bruto)

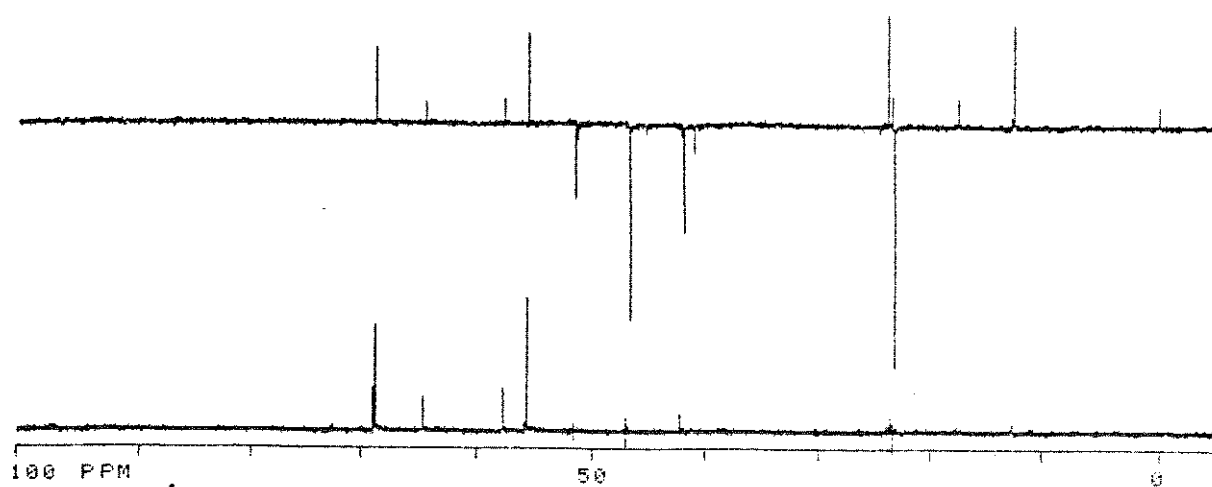


ampliação do espectro 34

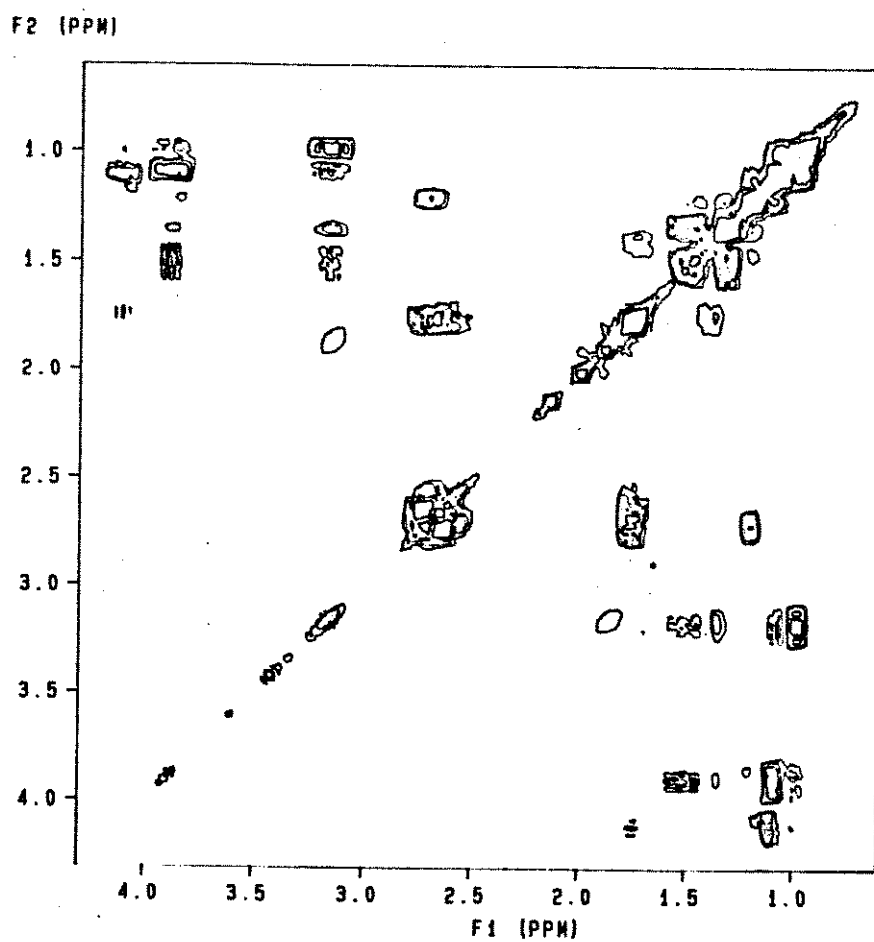


ampliação do espectro 34

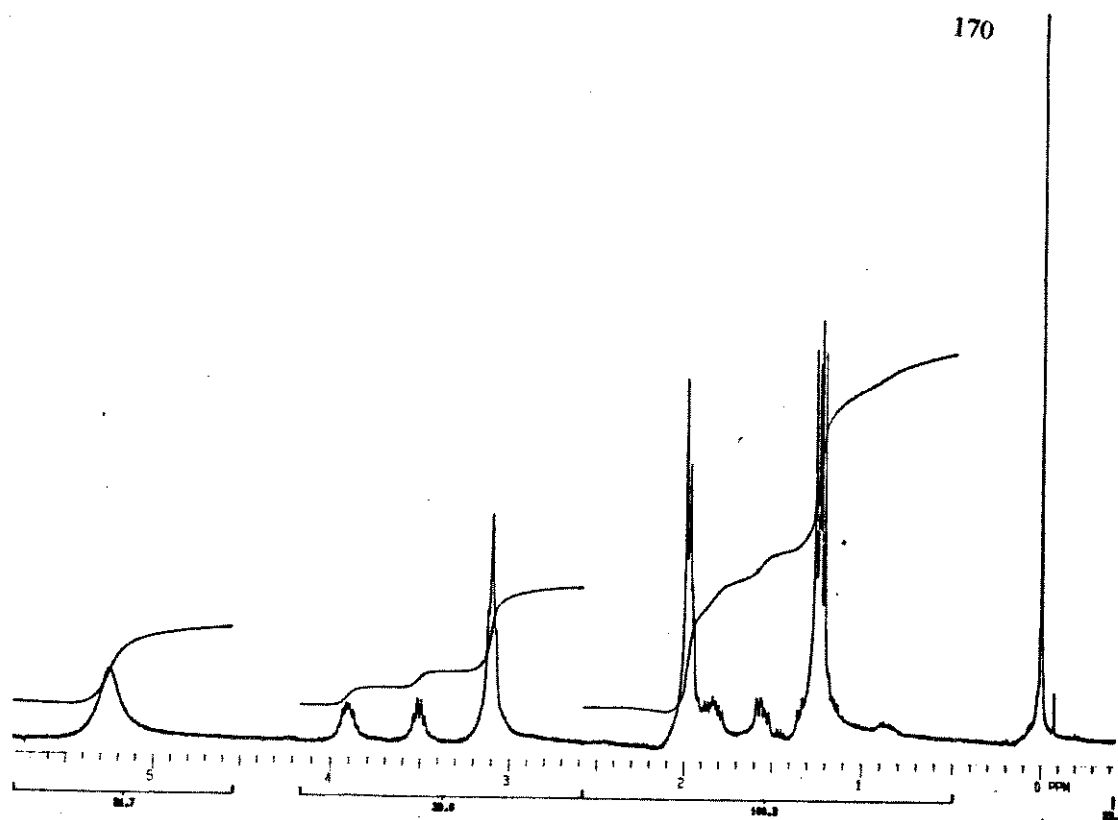
35. Espectro ^{13}C -RMN : 4-pirrolidinil-pentan-2-ol, 1e (bruto)



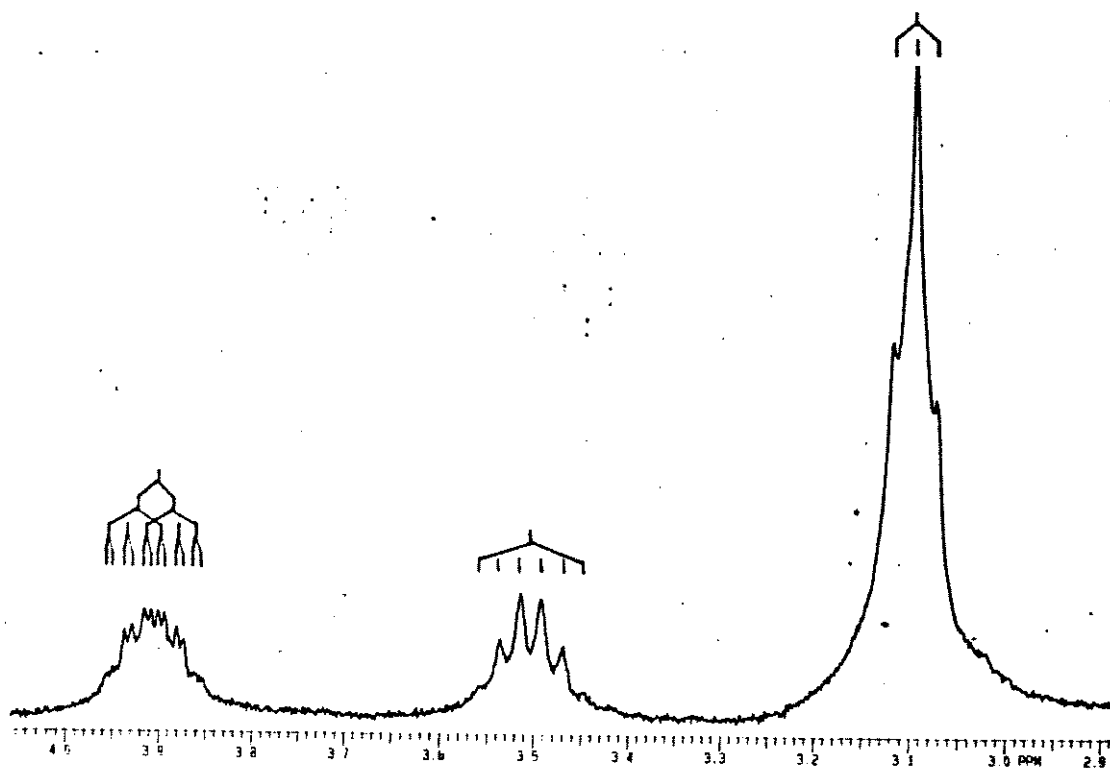
36. Espectro DEPT : 4-pirrolidinil-pentan-2-ol, 1e (bruto)



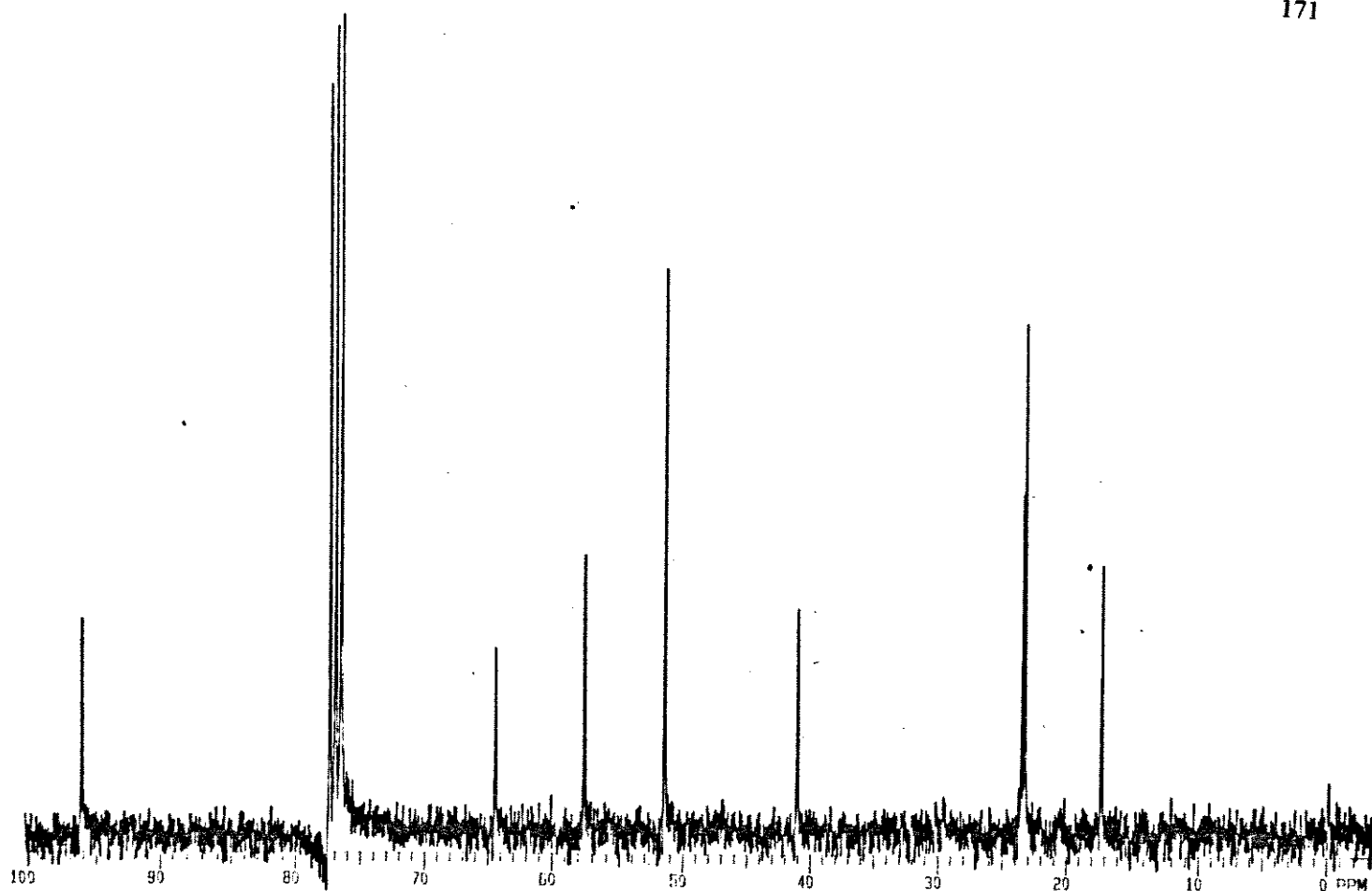
37. Espectro COSY : 4-pirrolidinil-pentan-2-ol, 1e (bruto)



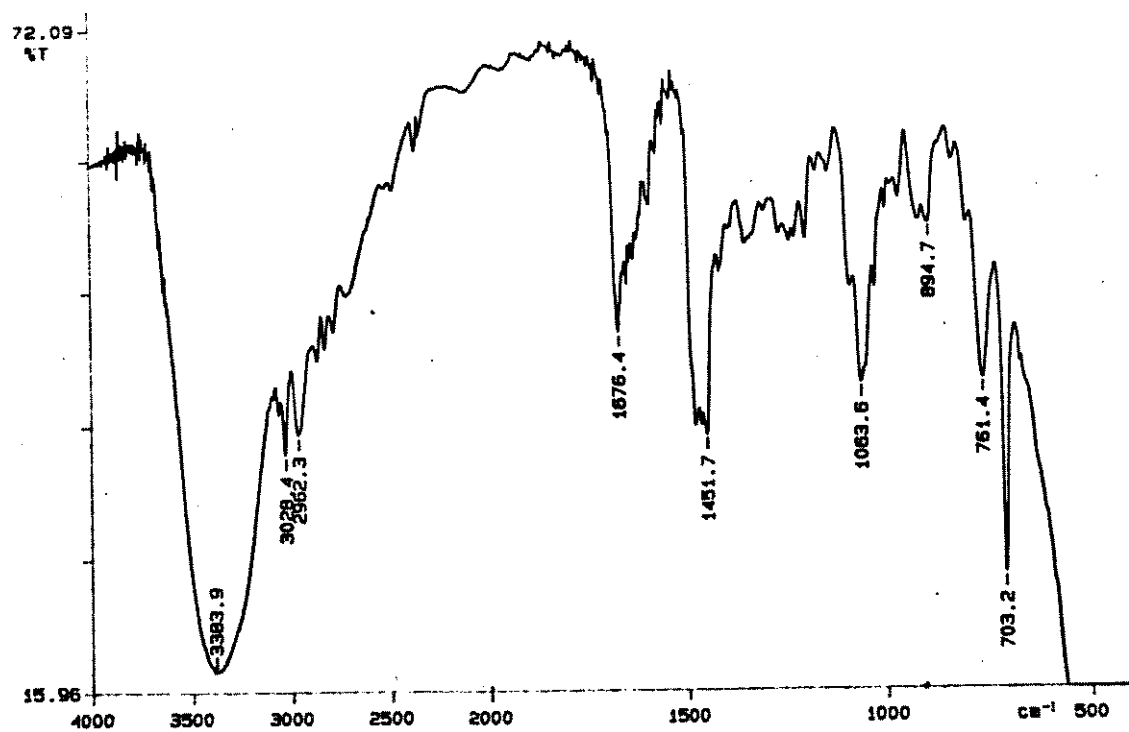
38. Espectro ^1H -RMN : 4-pirrolidinil-pentan-2-ol, 1e-anti



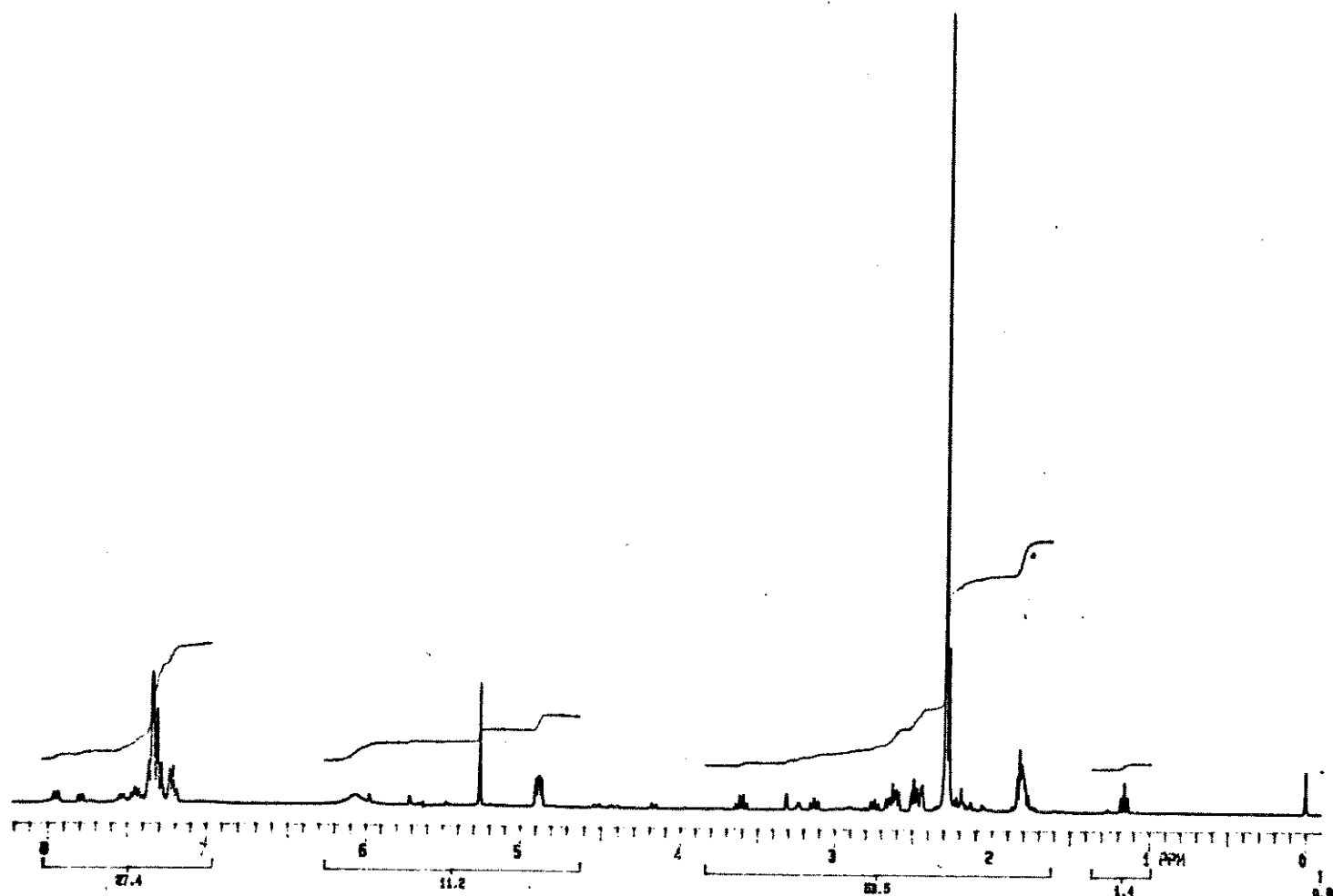
ampliação do espectro 38



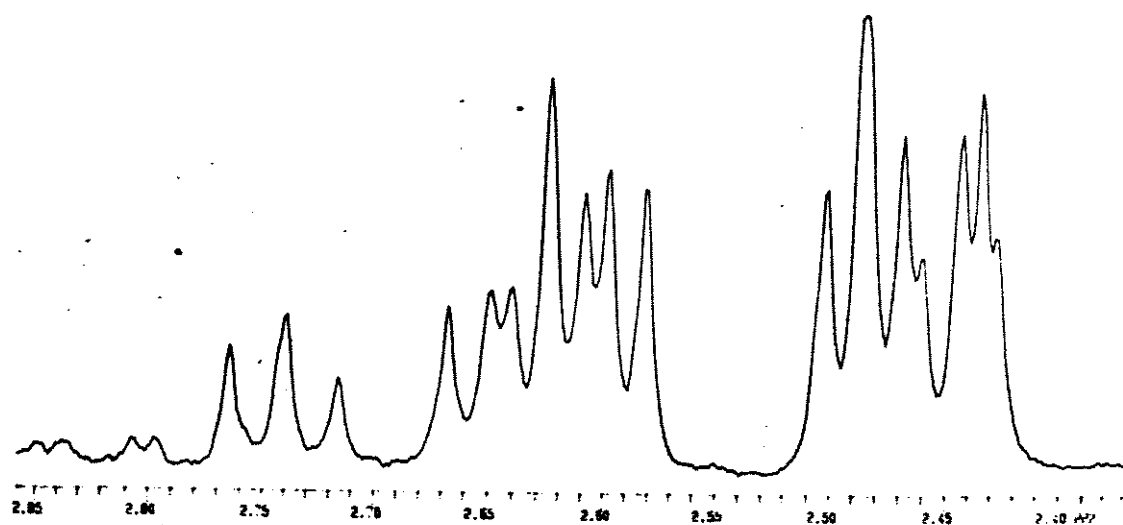
39. Espectro ^{13}C -RMN: 4-pirrolidinil-pentan-2-ol, 1e-anti



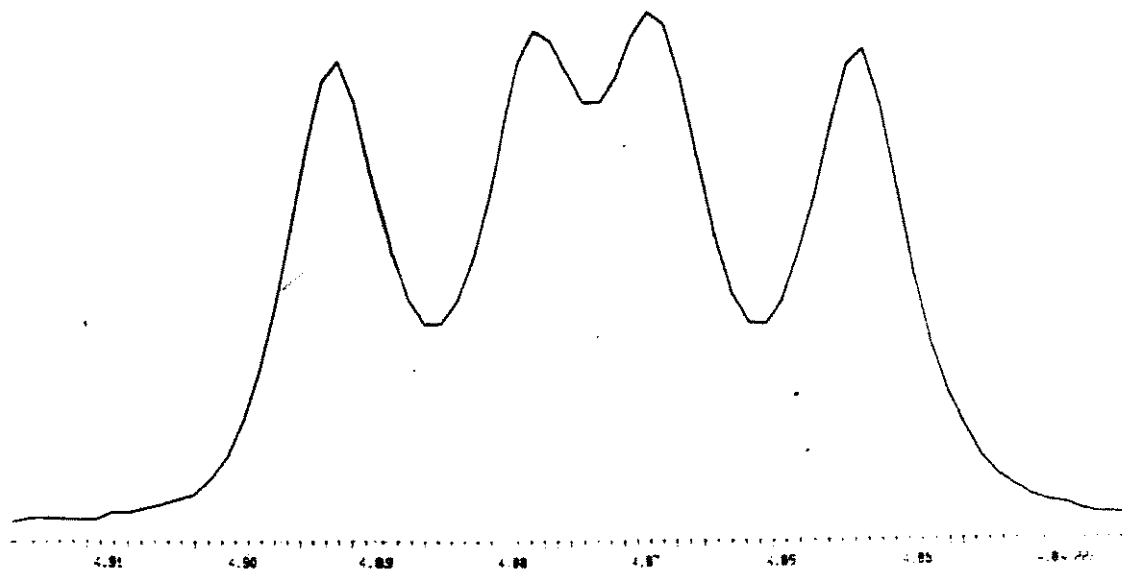
40. Espectro IV: 1-fenil-3-(N,N-dimetilamino)-propan-1-ol, 1i



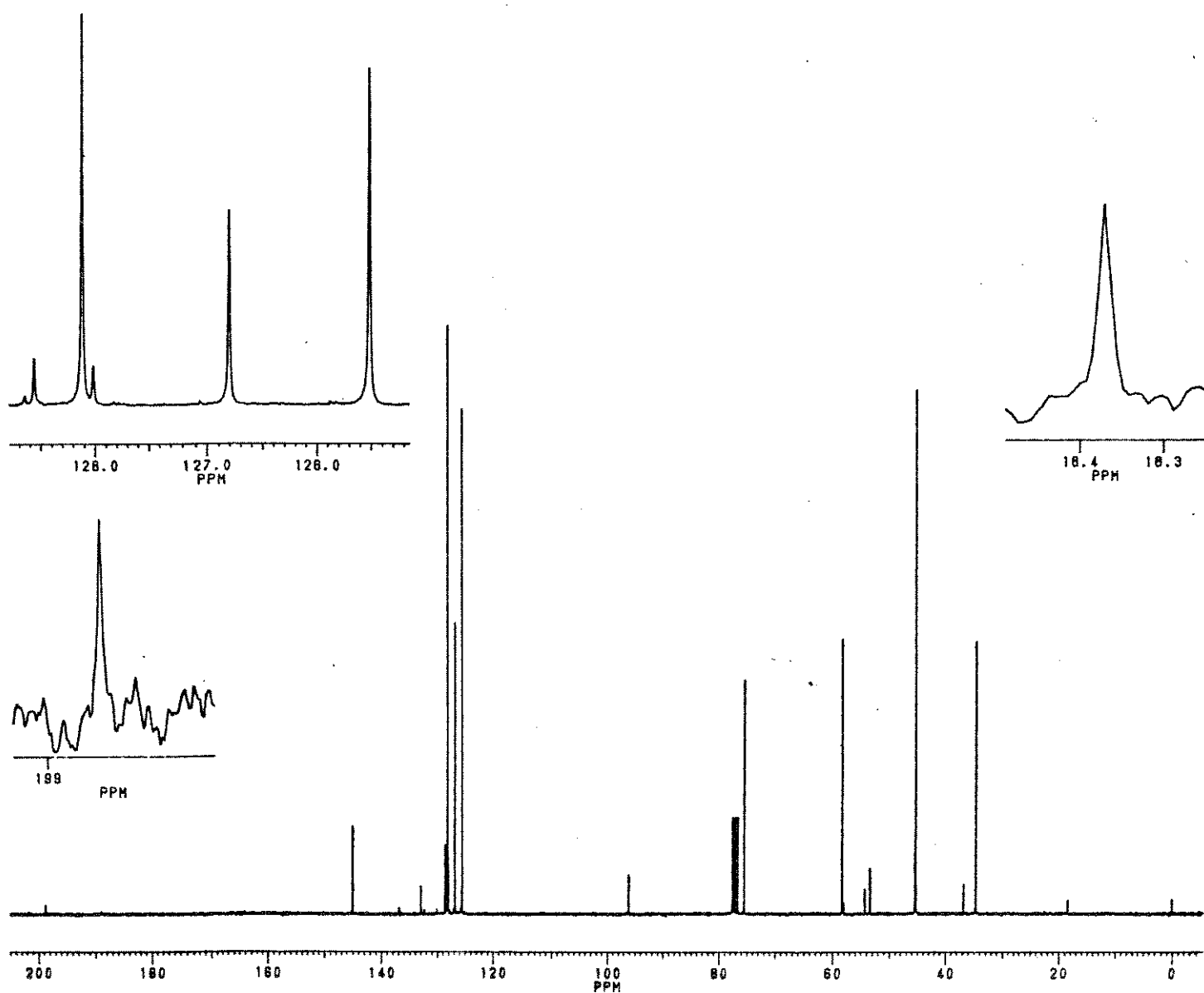
41. Espectro ^1H -RMN : 3-(N,N-dimetilamino)-propan-1-ol, 1i

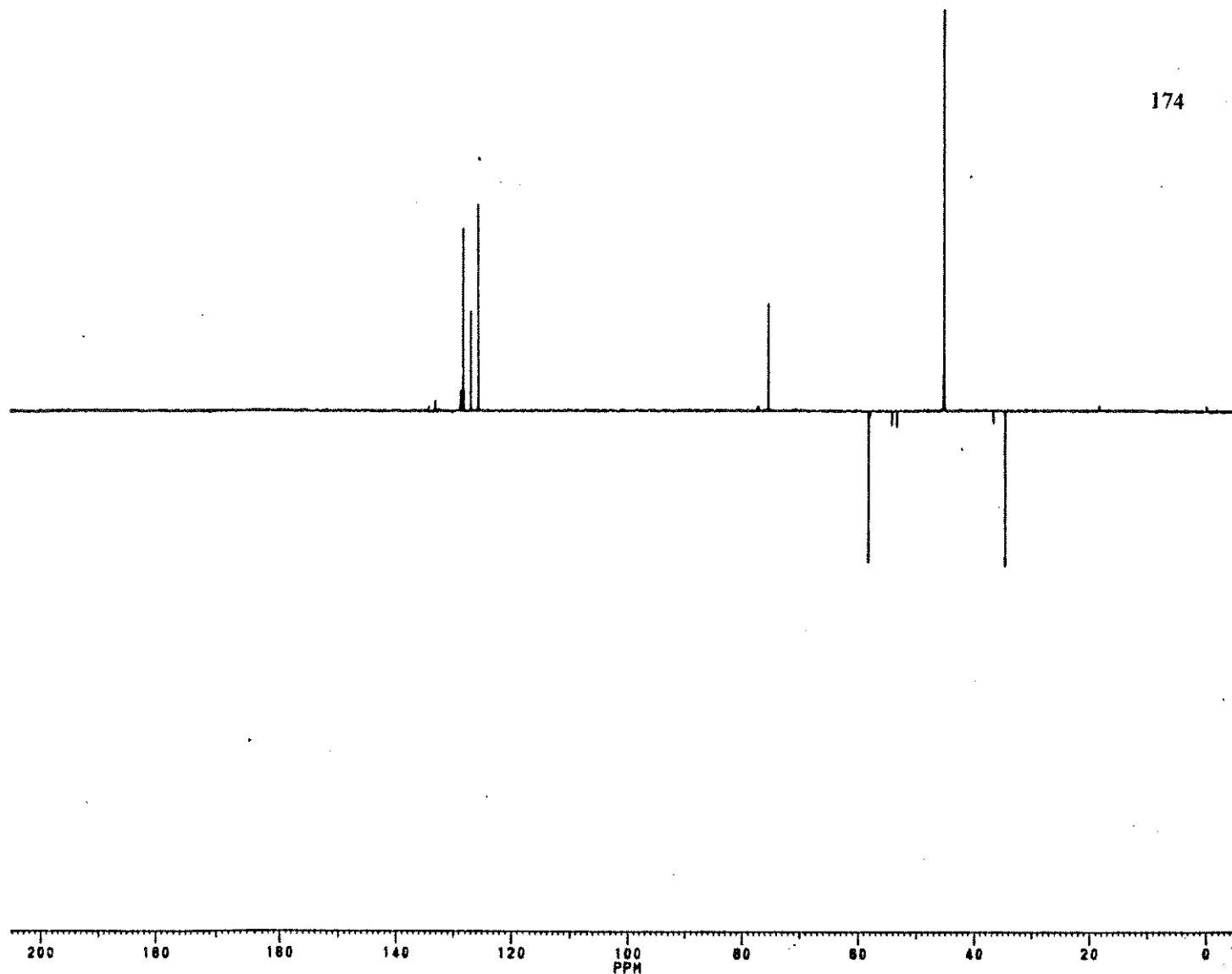
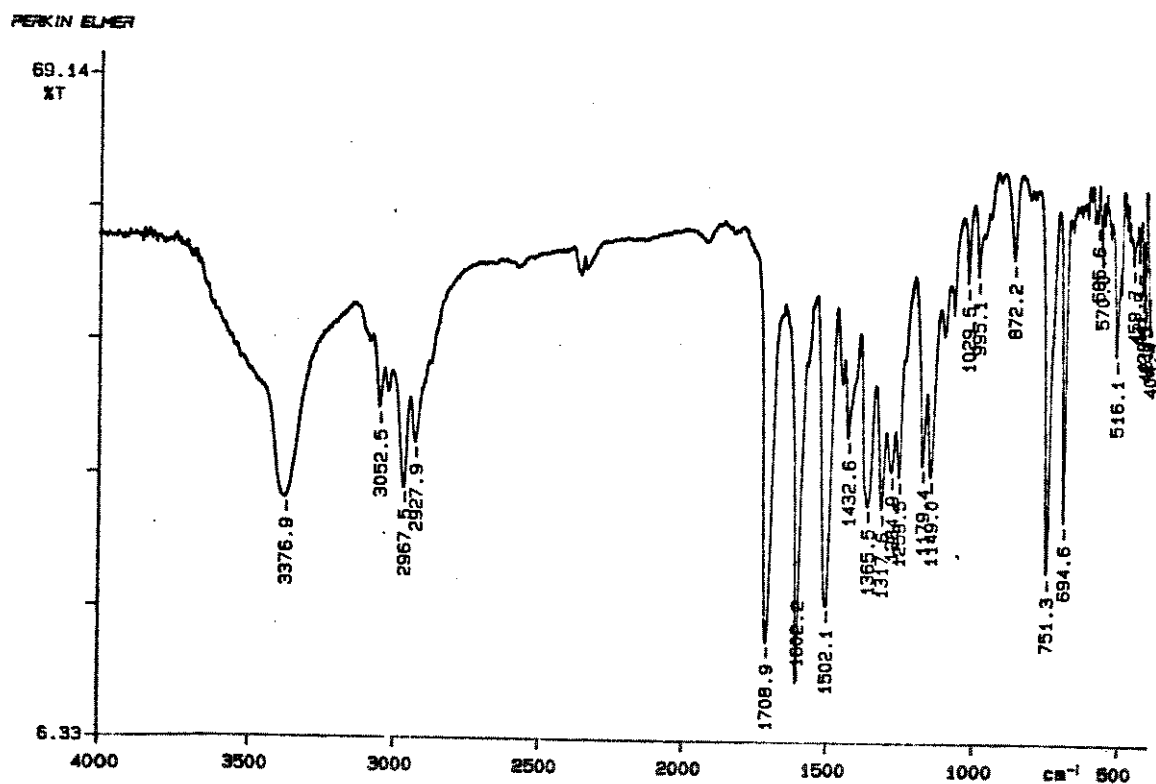


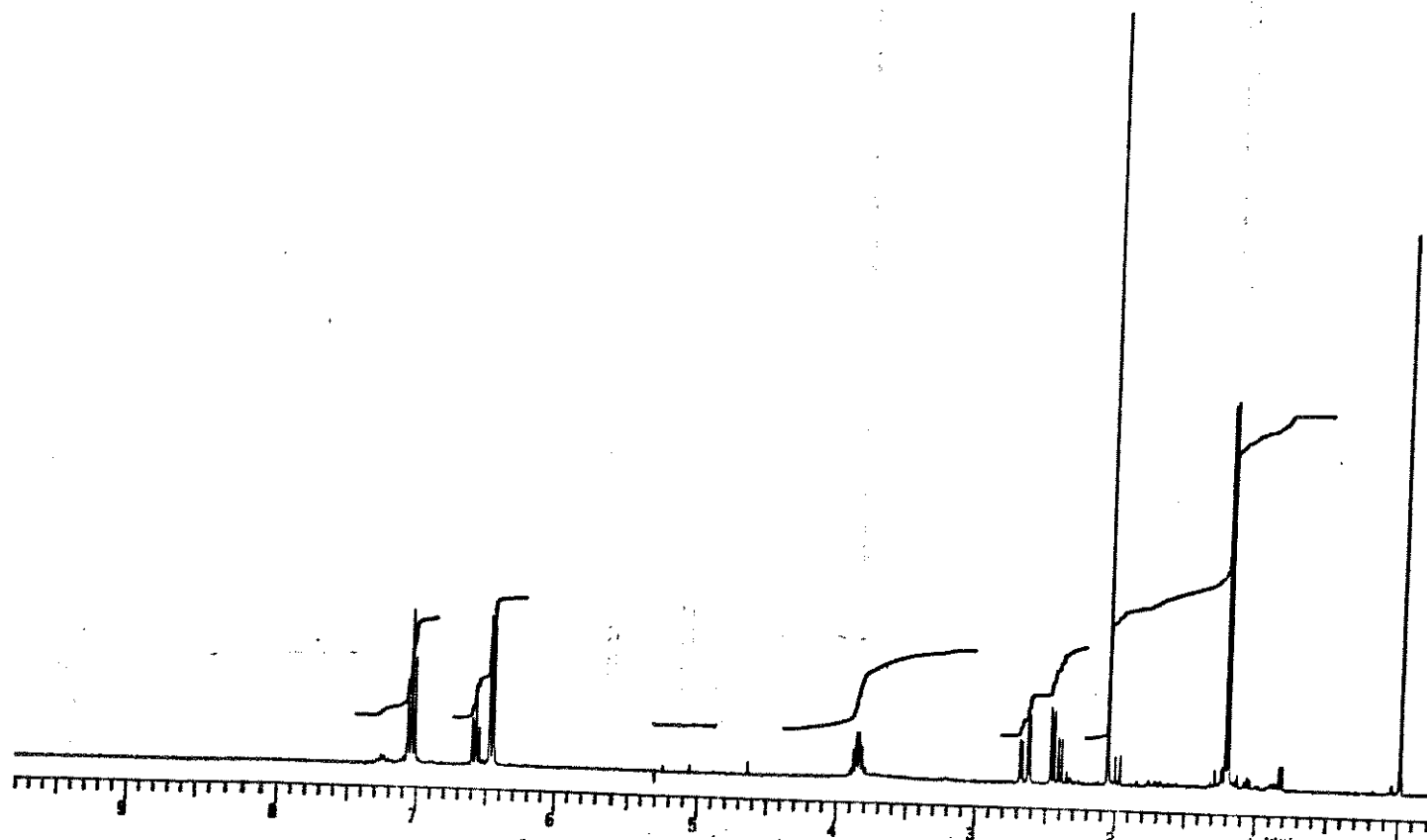
ampliação do espectro 41



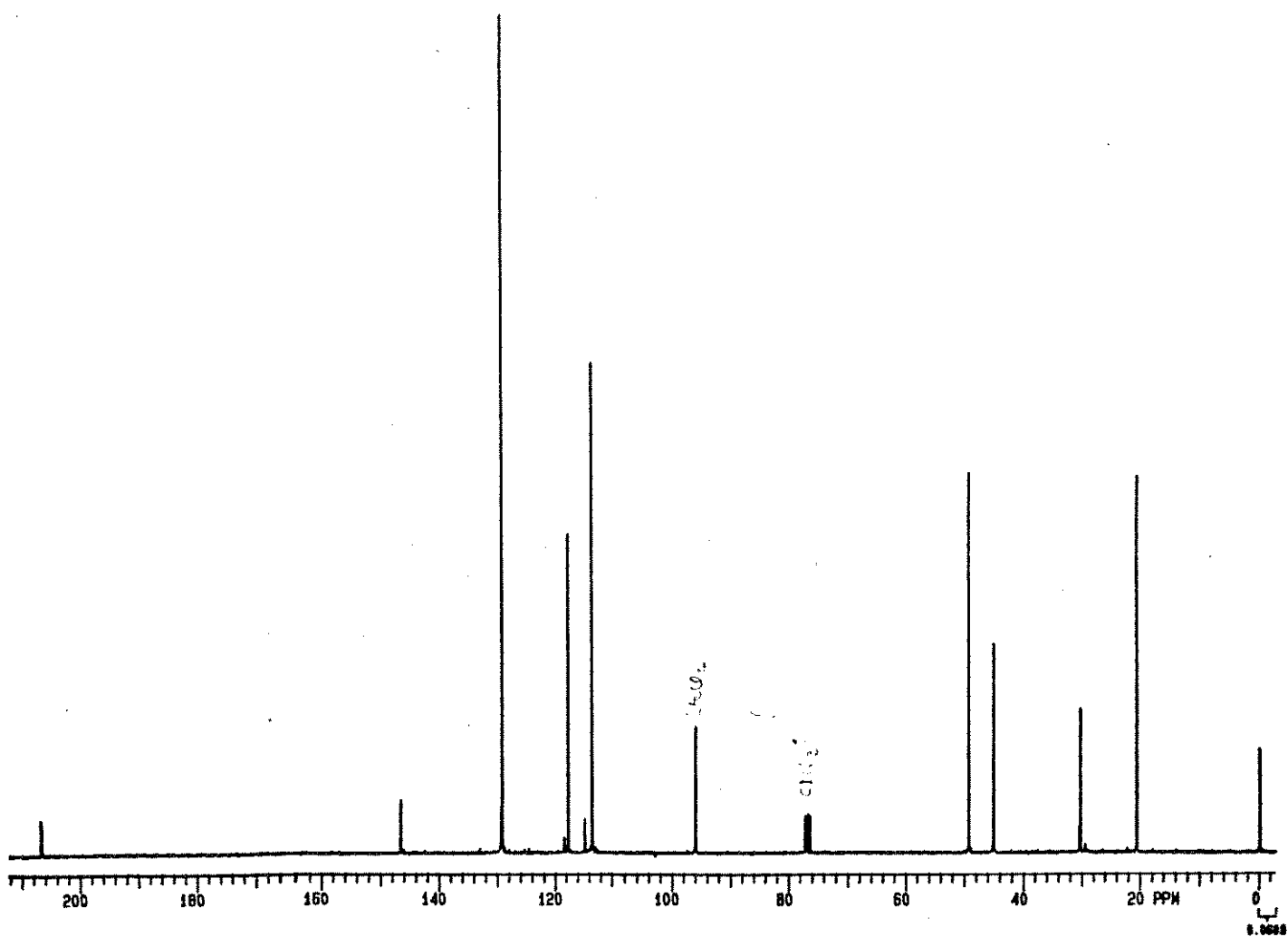
ampliação do espectro 41

42. Espectro ^{13}C -RMN : 3-(N,N-dimetilamino)-propan-1-ol, 1i

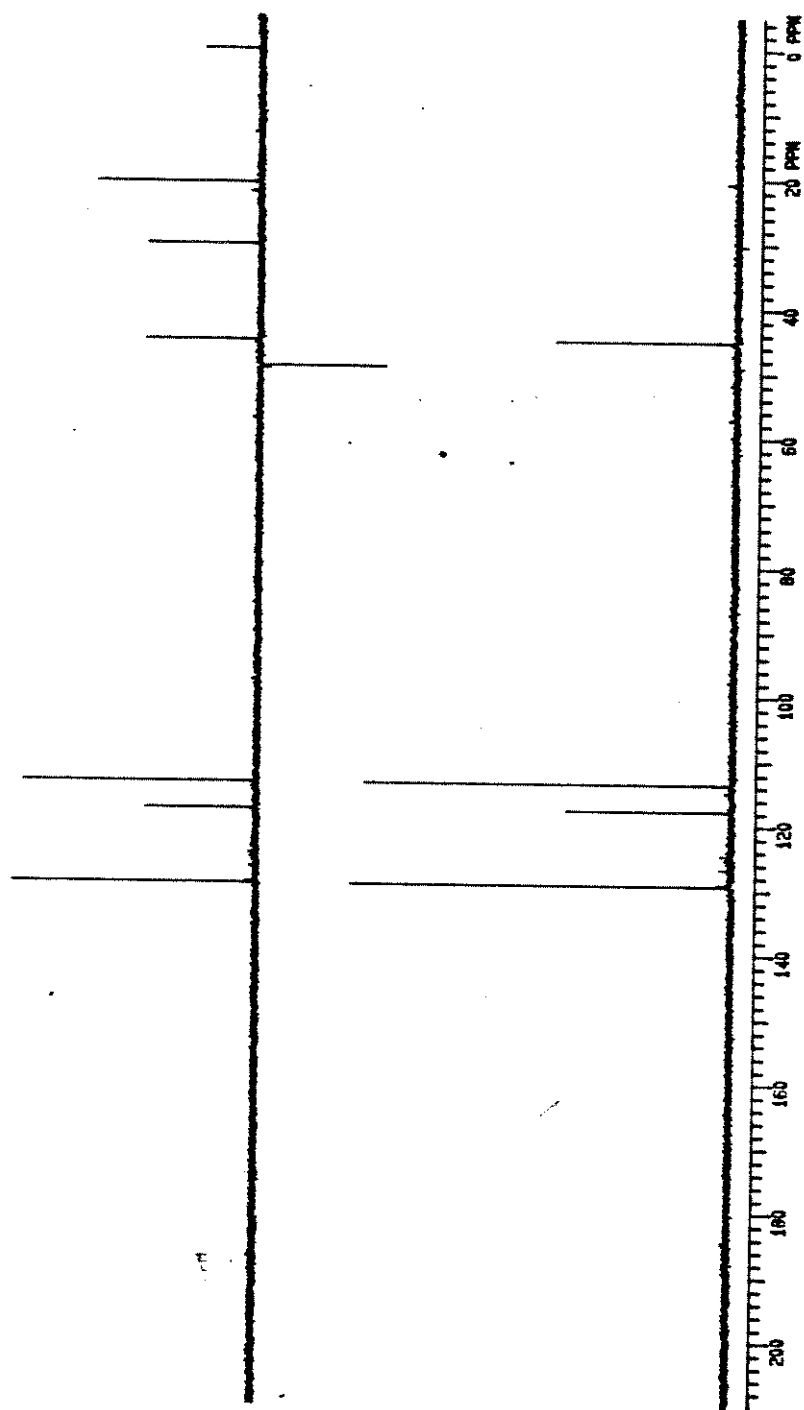
43. Espectro DEPT 3-(N,N-dimetilamino)-propan-1-ol, 1i



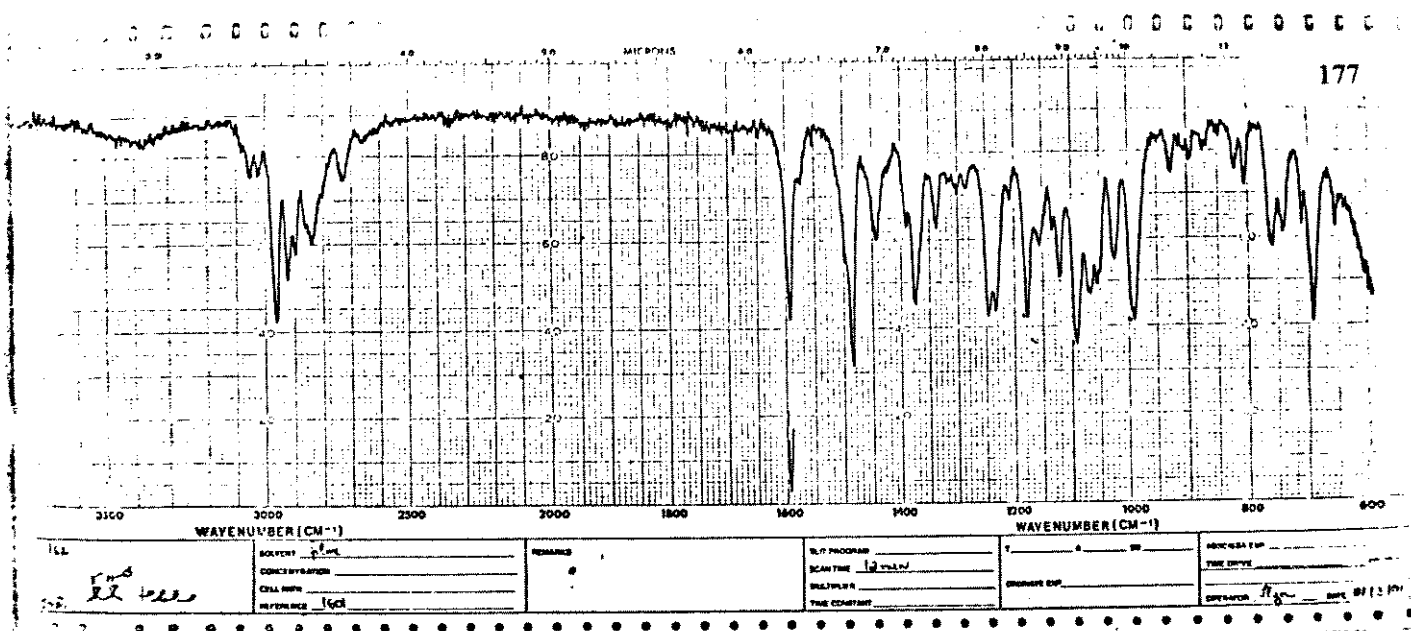
45. Espectro ^1H -RMN : 4-(N-fenilamino)-pentan-2-ona, **2a**



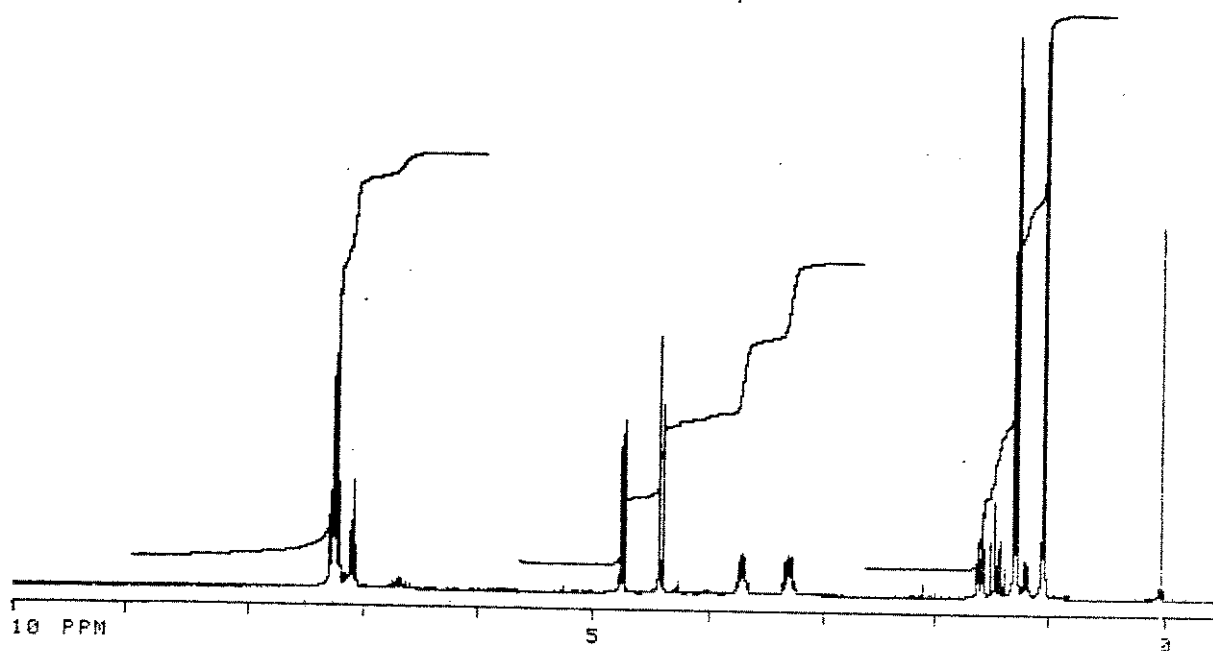
46. Espectro ^{13}C -RMN: 4-(N-fenilamino)-pentan-2-ona, **2a**



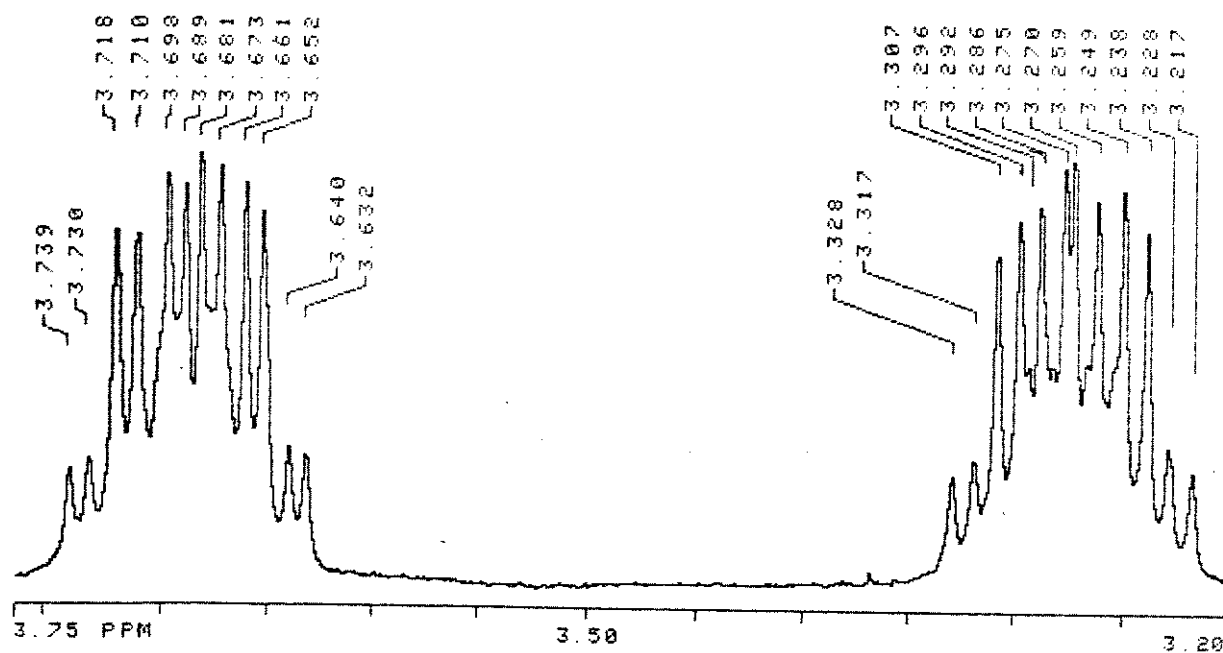
47. Espectro DEPT: 4-(N-fenilamino)-pentan-2-ona, 2a



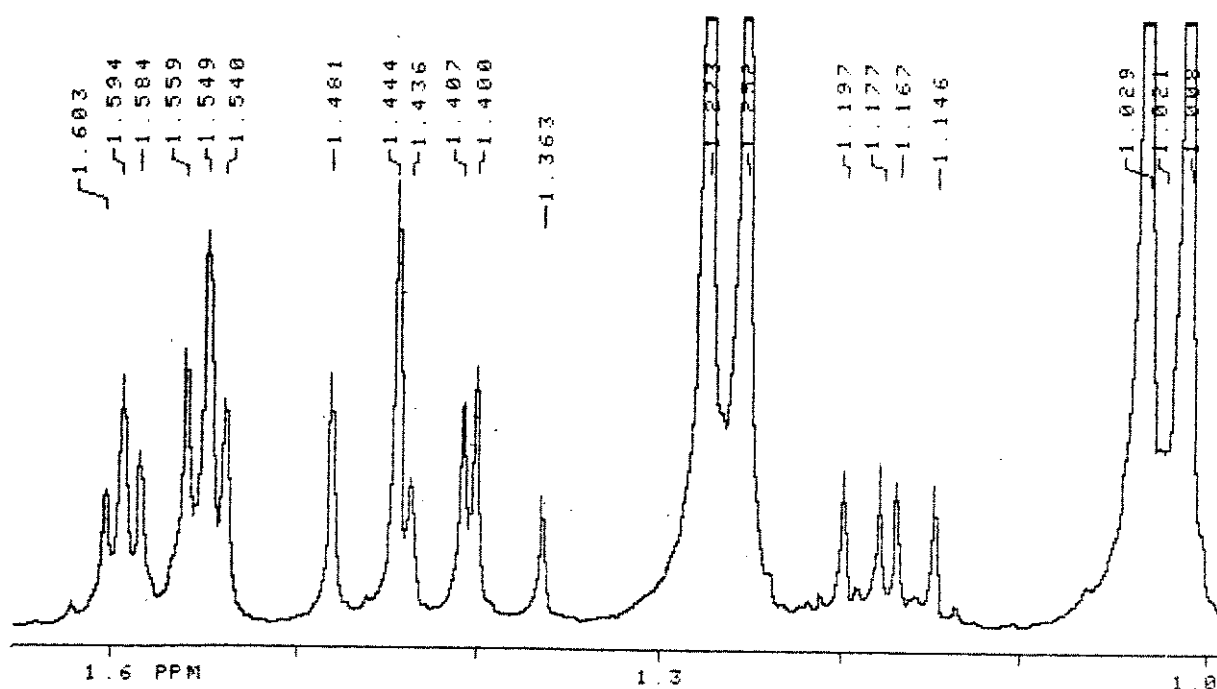
48. Espectro IV : 3-fenil-4,6-dimetil-tetra-hidro-1,3-oxazina, 4a



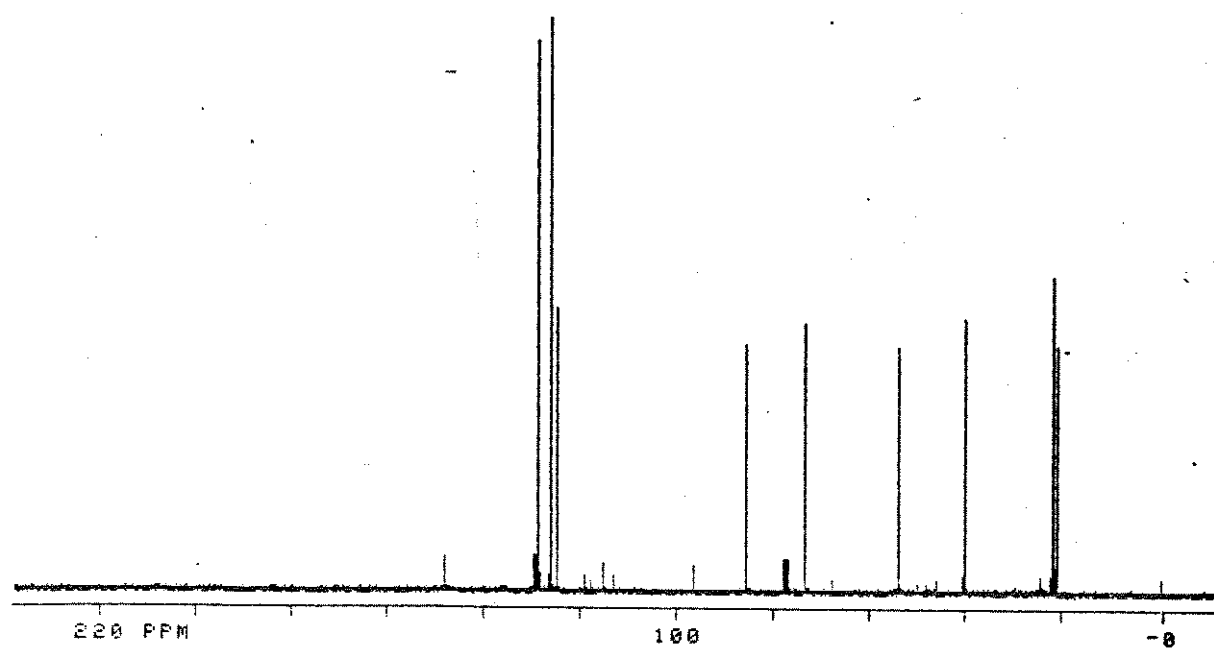
49. Espectro ¹H-RMN : 3-fenil-4,6-dimetil-tetra-hidro-1,3-oxazina, 4a-syn



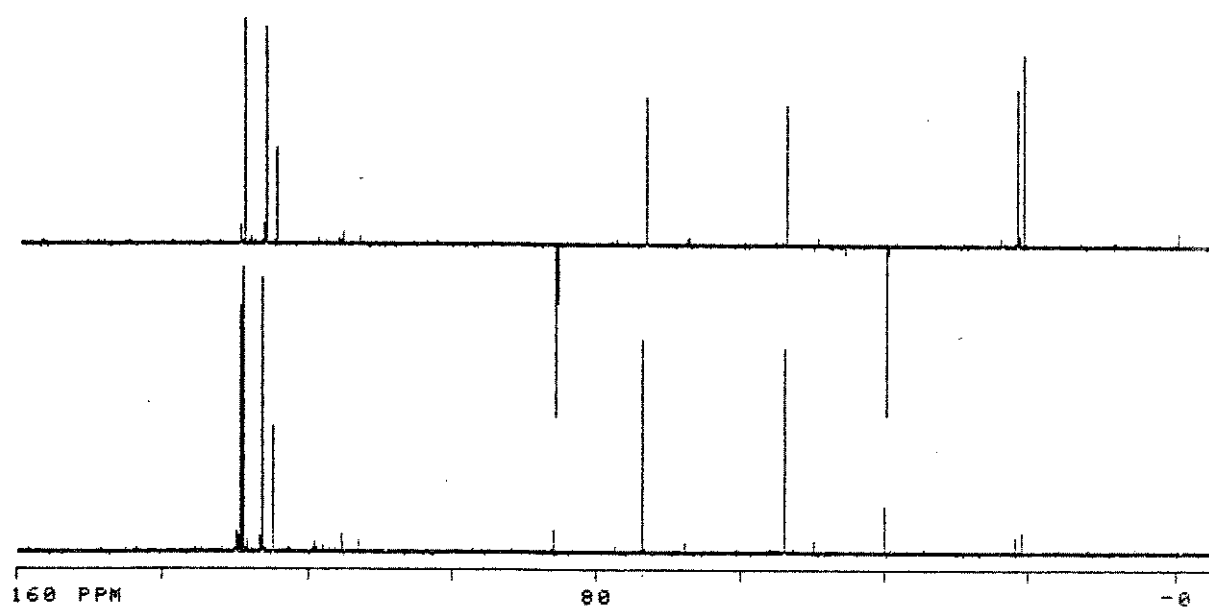
ampliação do espectro 49



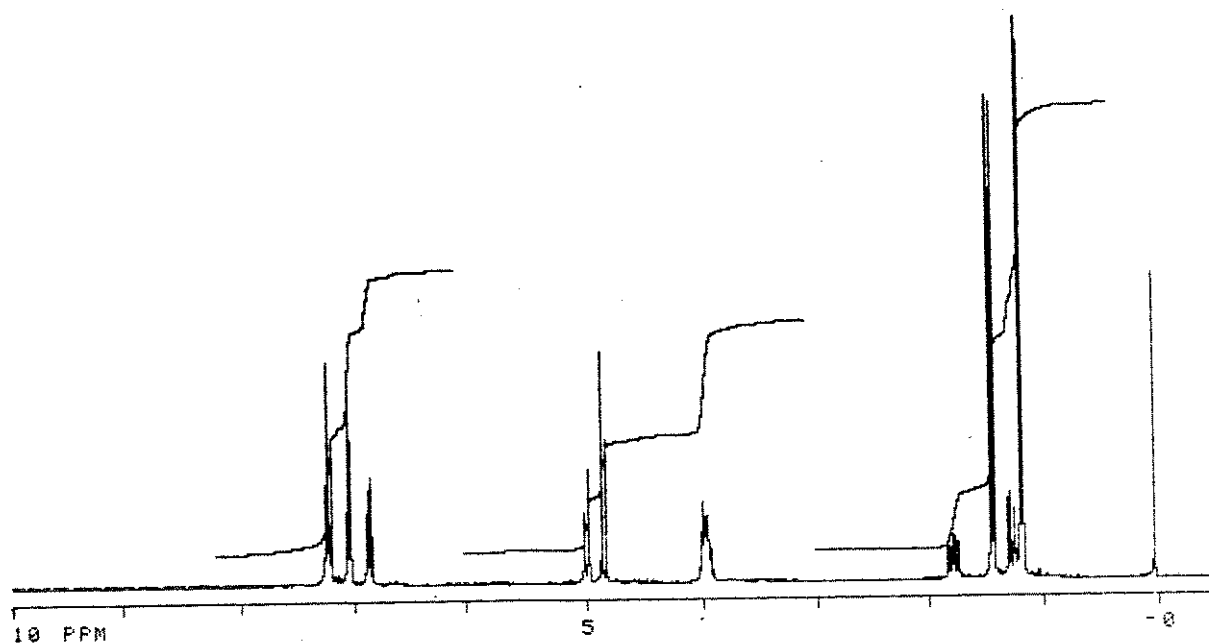
ampliação do espectro 49



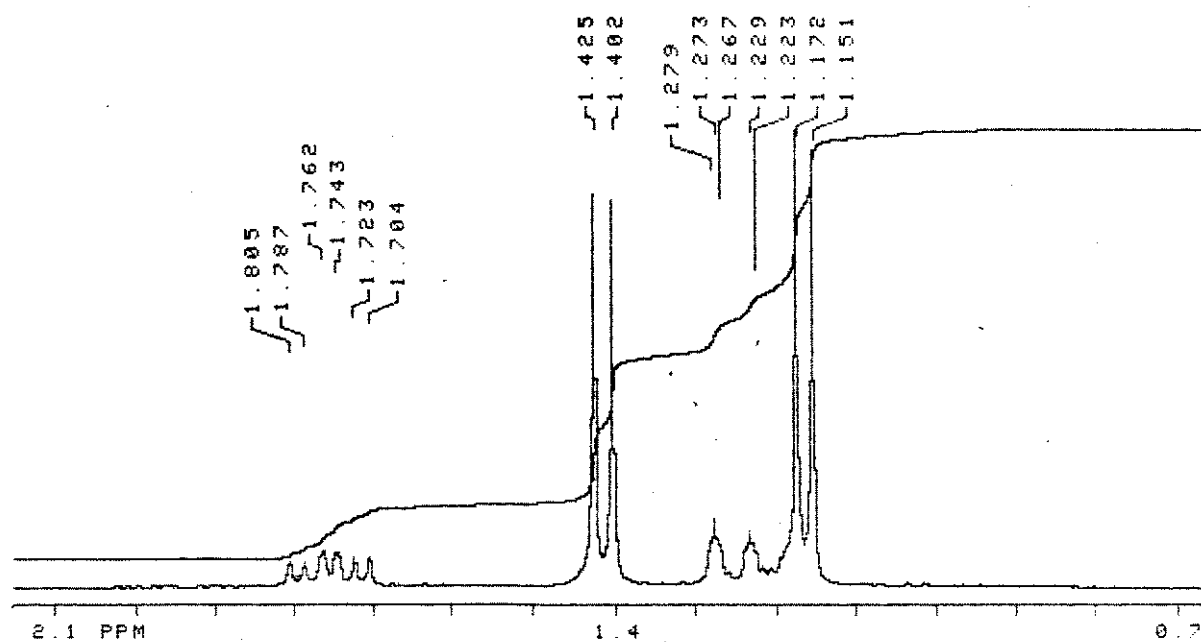
50. Espectro ^{13}C -RMN : 3-fenil-4,6-dimetil-tetra-hidro-1,3-oxazina, 4a-syn



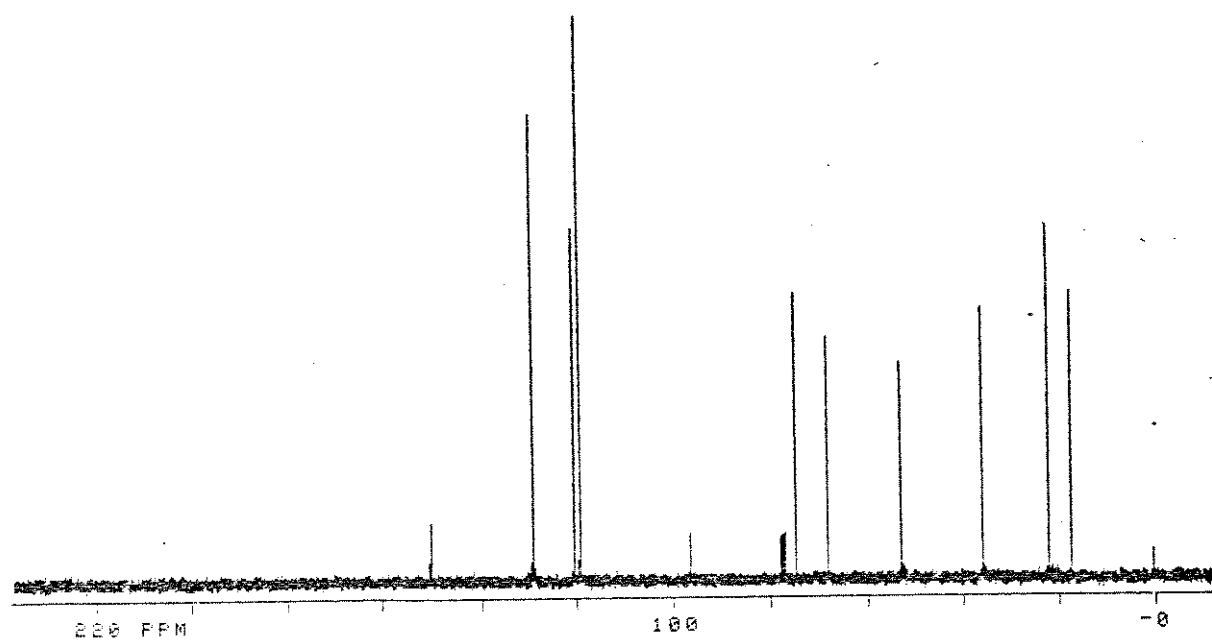
51. Espectro DEPT : 3-fenil-4,6-dimetil-tetra-hidro-1,3-oxazina, 4a-syn



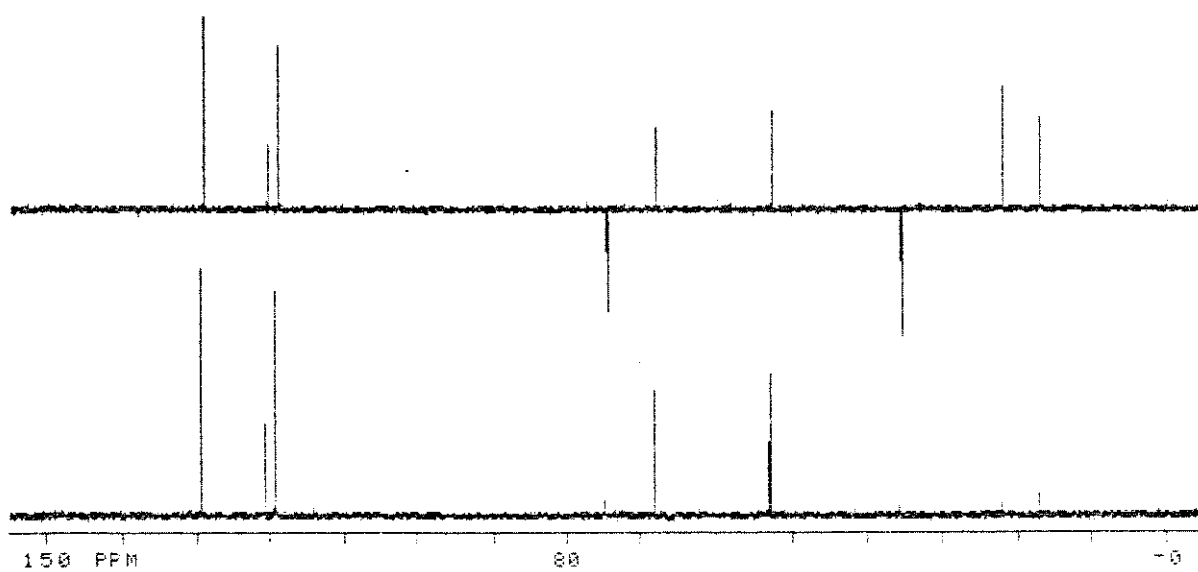
52. Espectro ^1H -RMN : 3-fenil-4,6-dimetil-tetra-hidro-1,3-oxazina, **4a-anti**



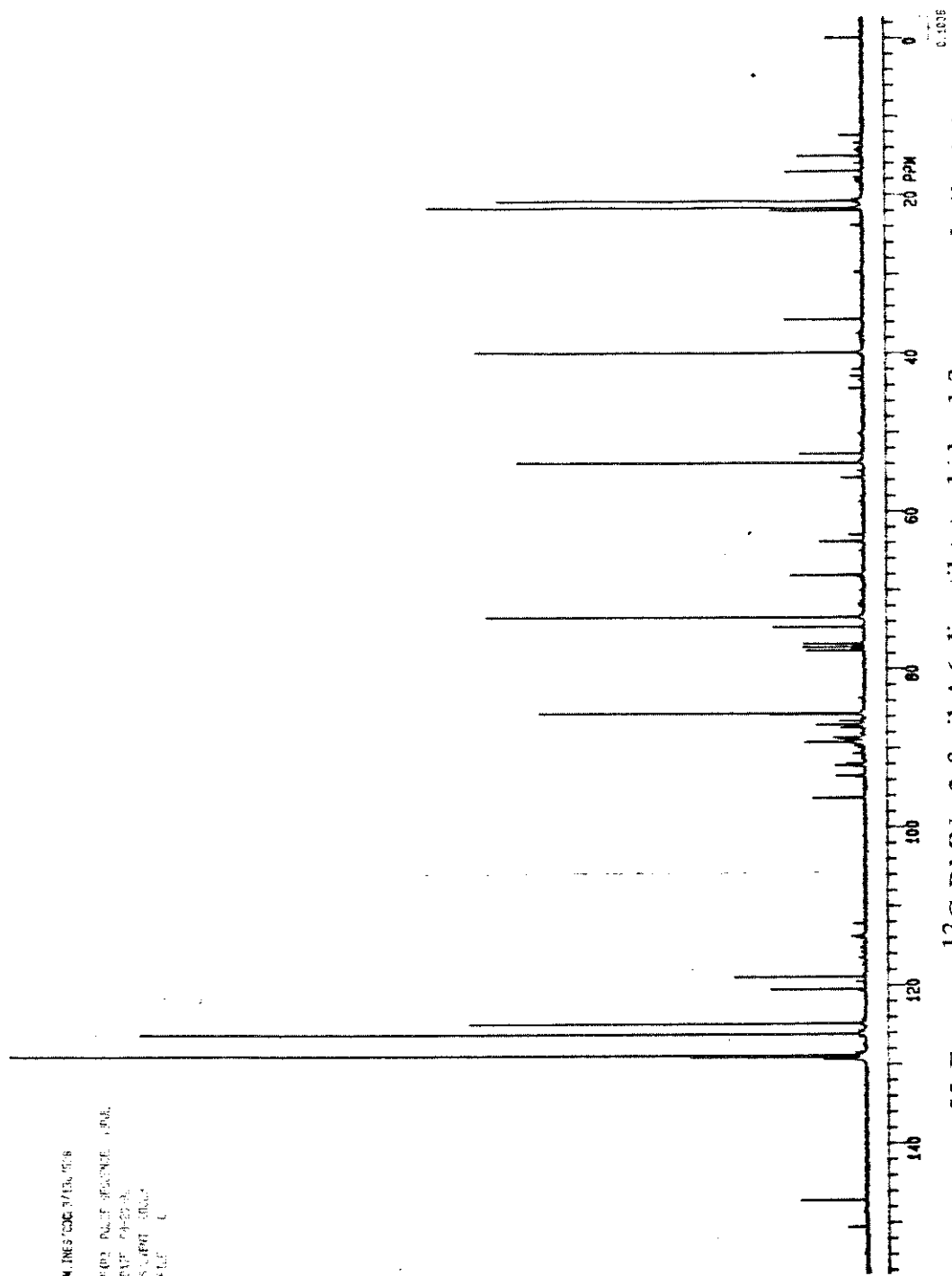
ampliação do espectro 52

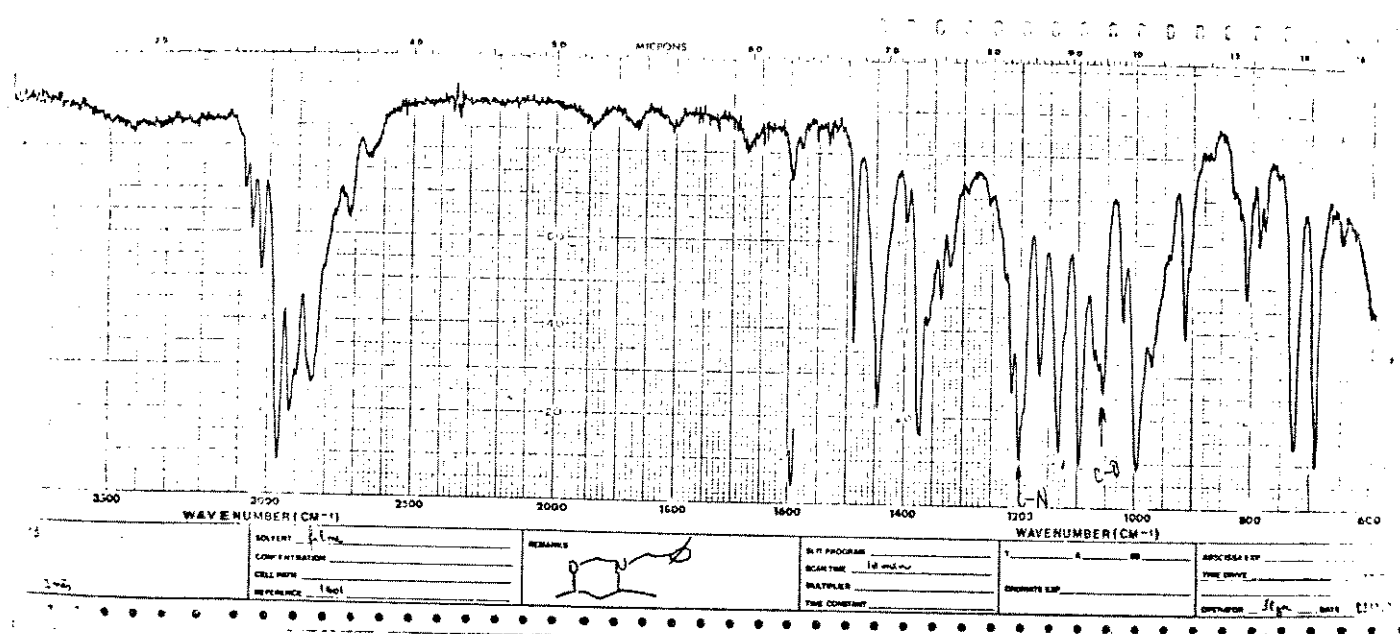


53. Espectro ^{13}C -RMN : 3-fenil-4,6-dimetil-tetra-hidro-1,3-oxazina, 4a-anti

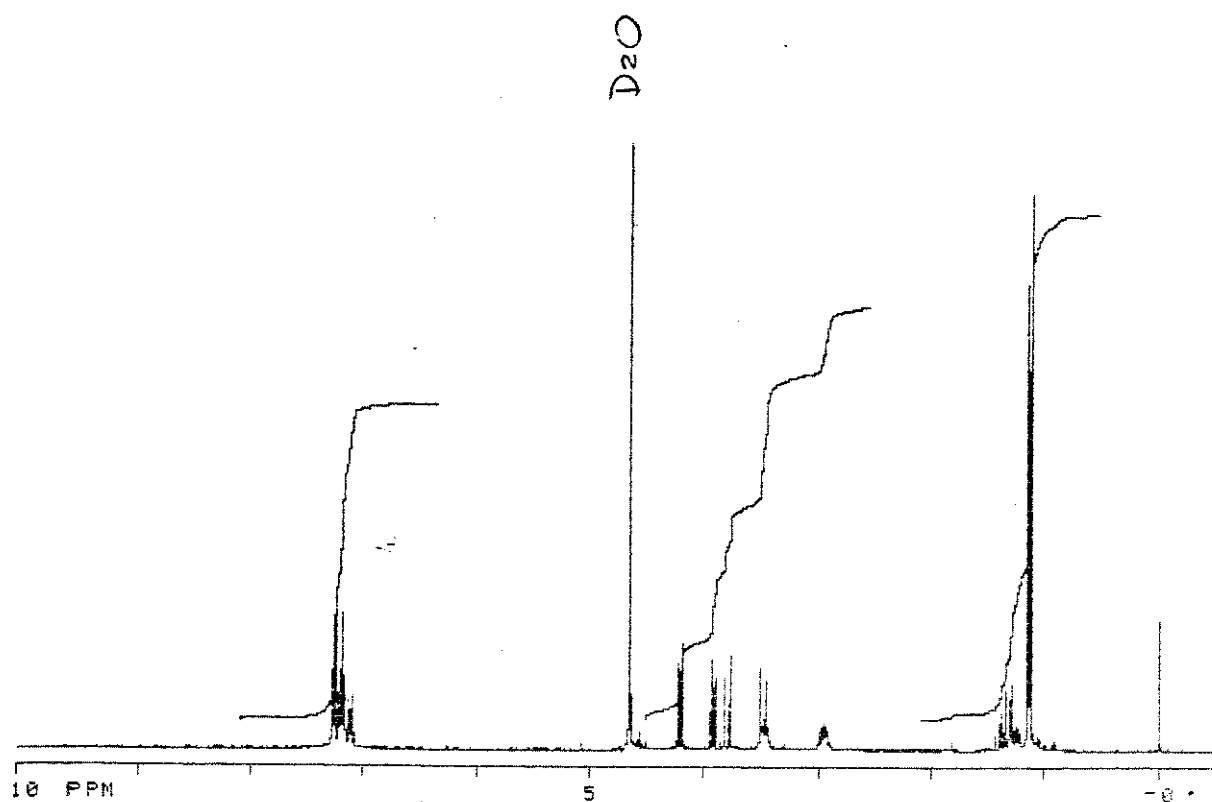


54. Espectro DEPT : 3-fenil-4,6-dimetil-tetra-hidro-1,3-oxazina, 4a-anti

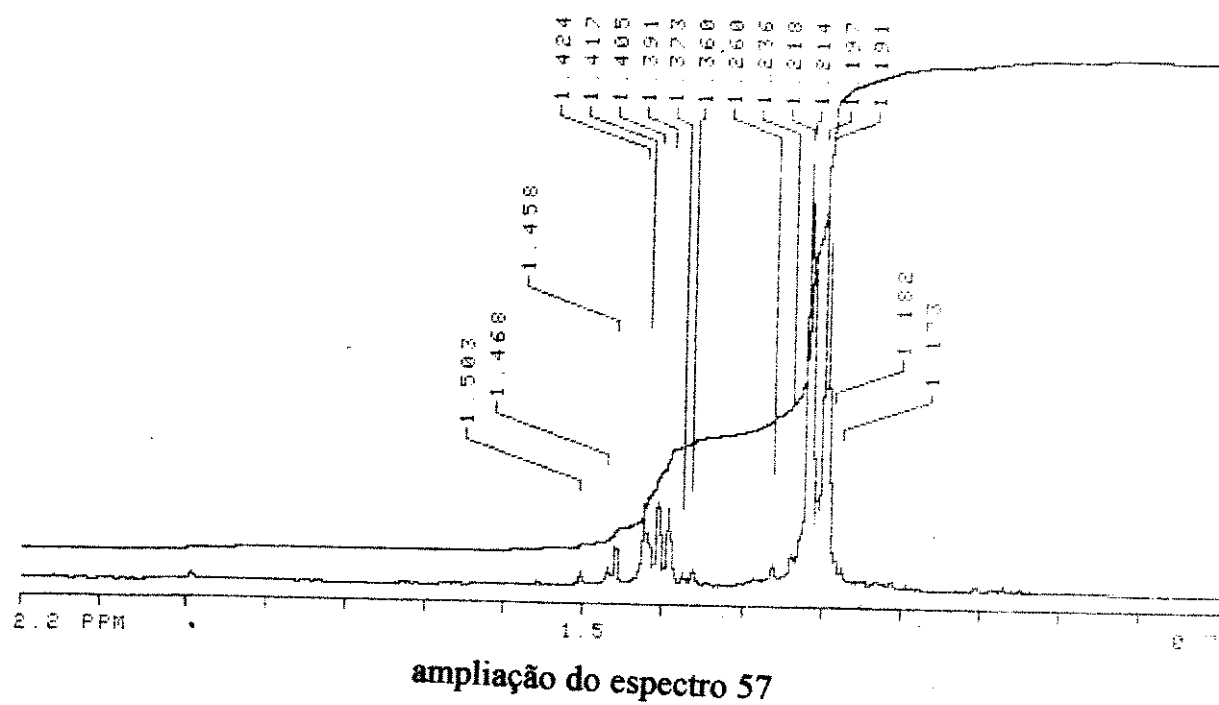
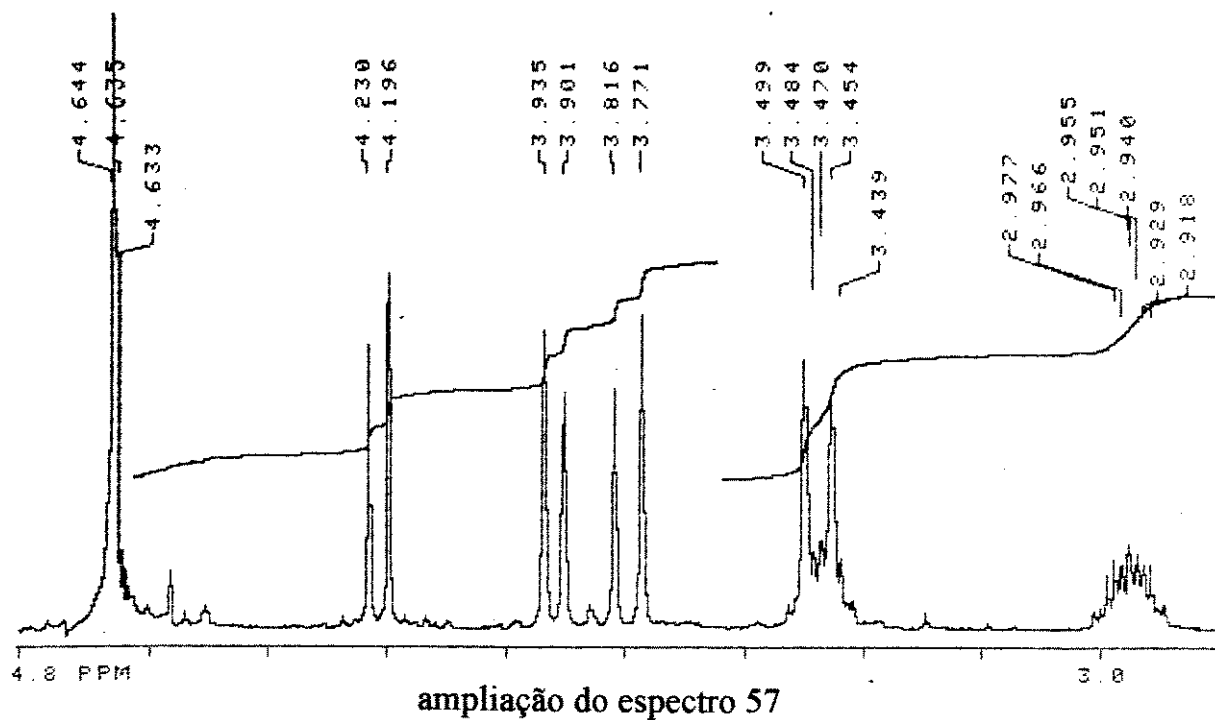
55. Espectro ¹³C-RMN : 3-fenil-4,6-dimetil-tetra-hidro-1,3-oxazina, **4a** (bruto)

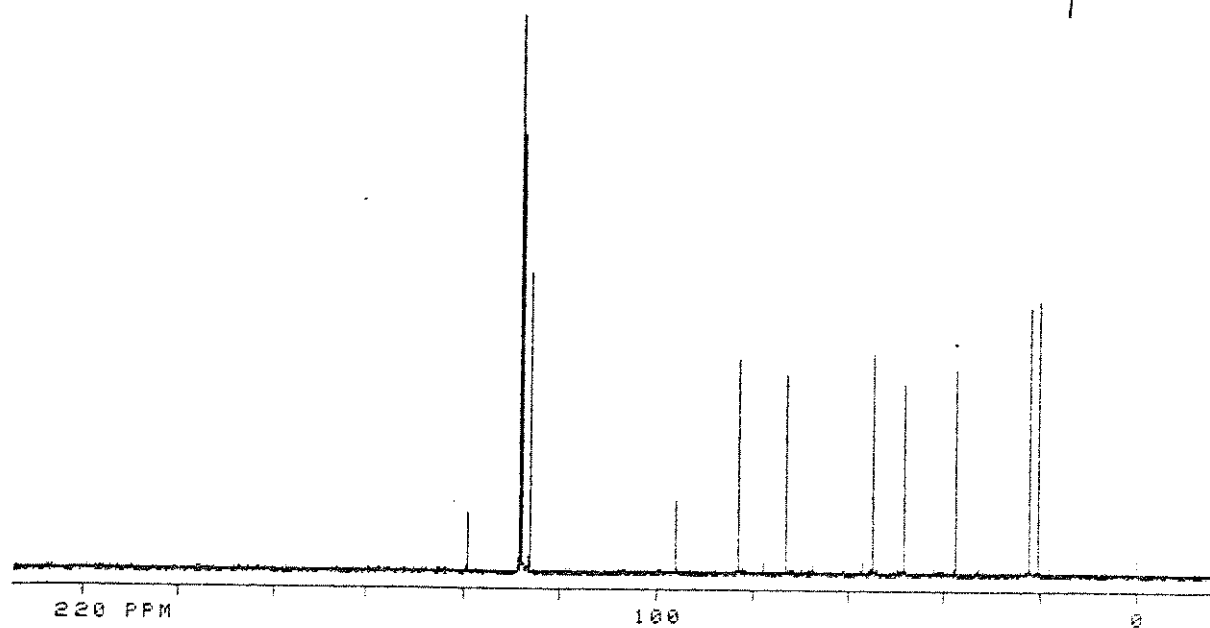


56. Espectro IV : 3-benzil-4,6-dimetil-tetra-hidro-1,3-oxazina, 4b

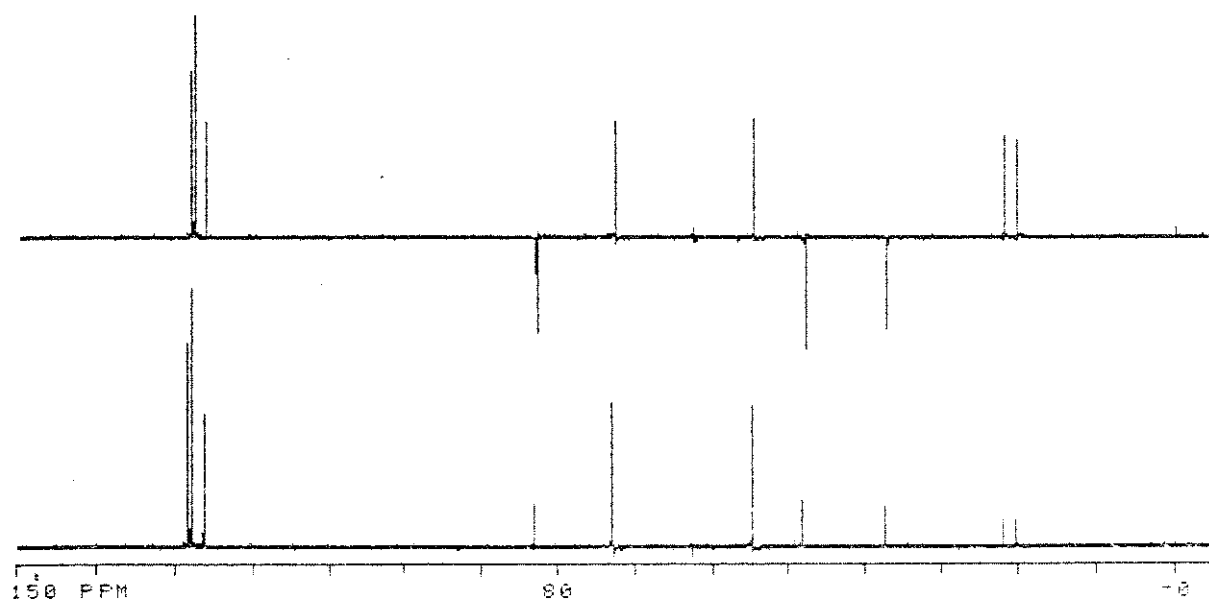


57. Espectro ^1H -RMN : 3-benzil-4,6-dimetil-tetra-hidro-1,3-oxazina, 4b-syn

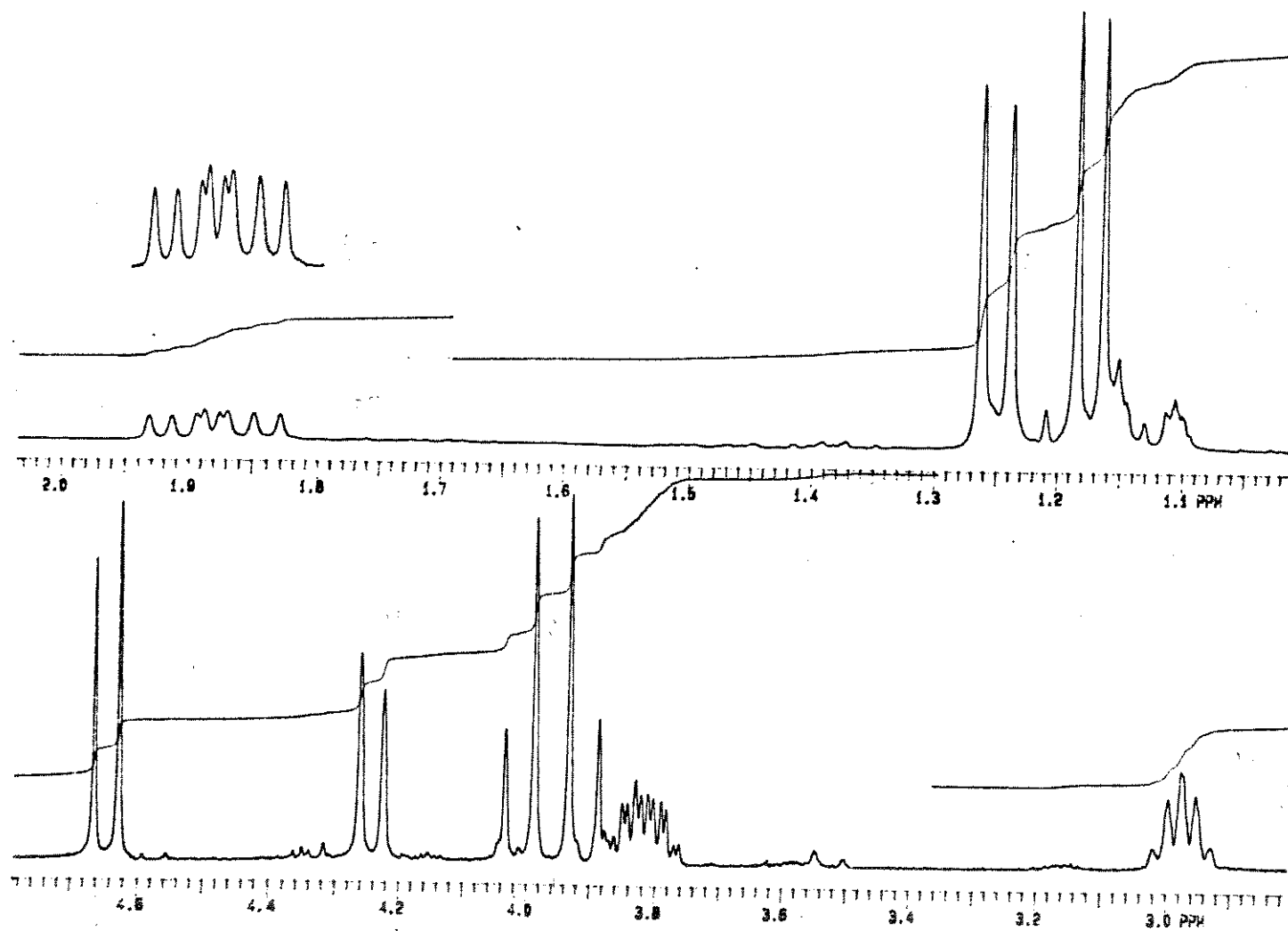
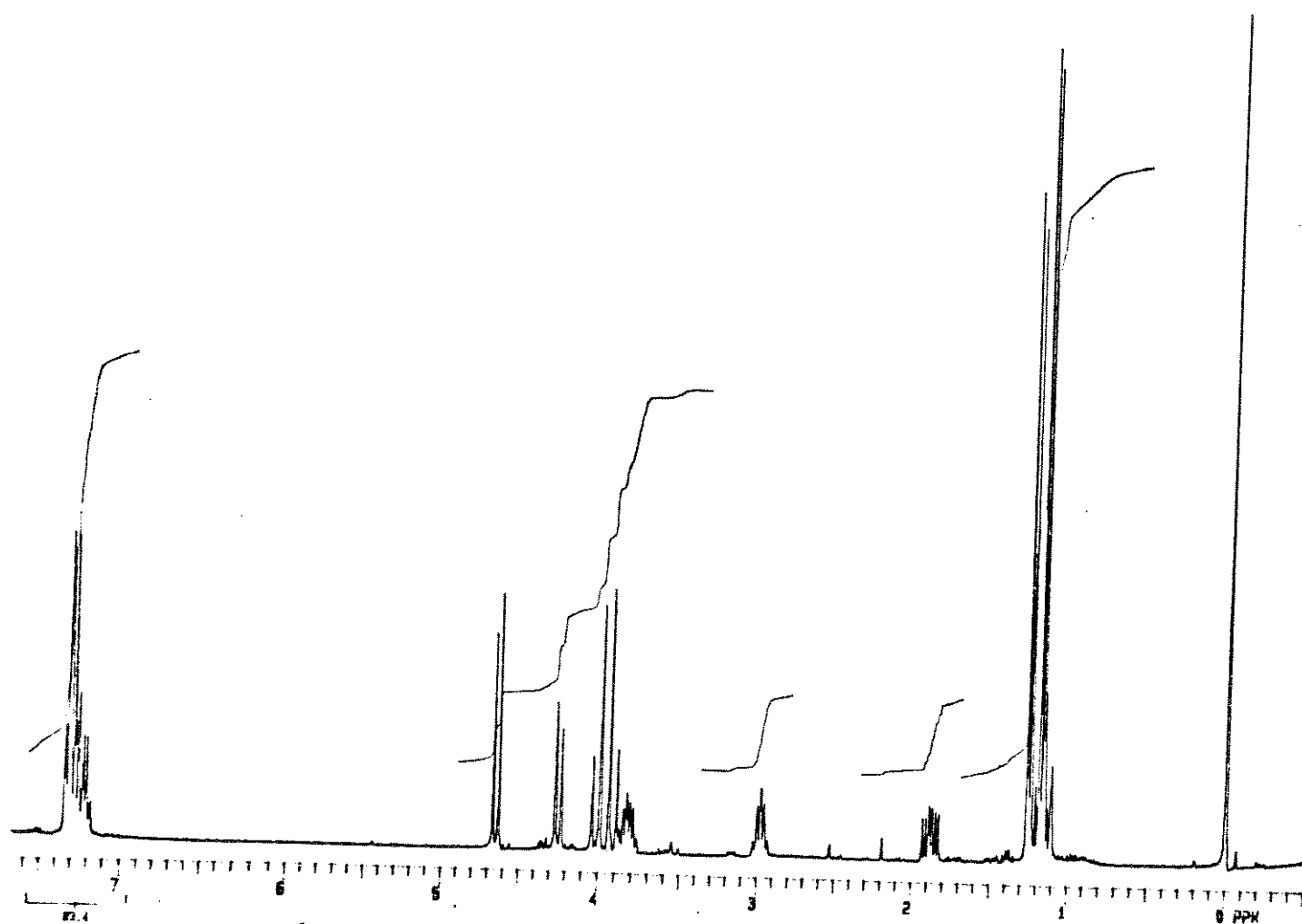




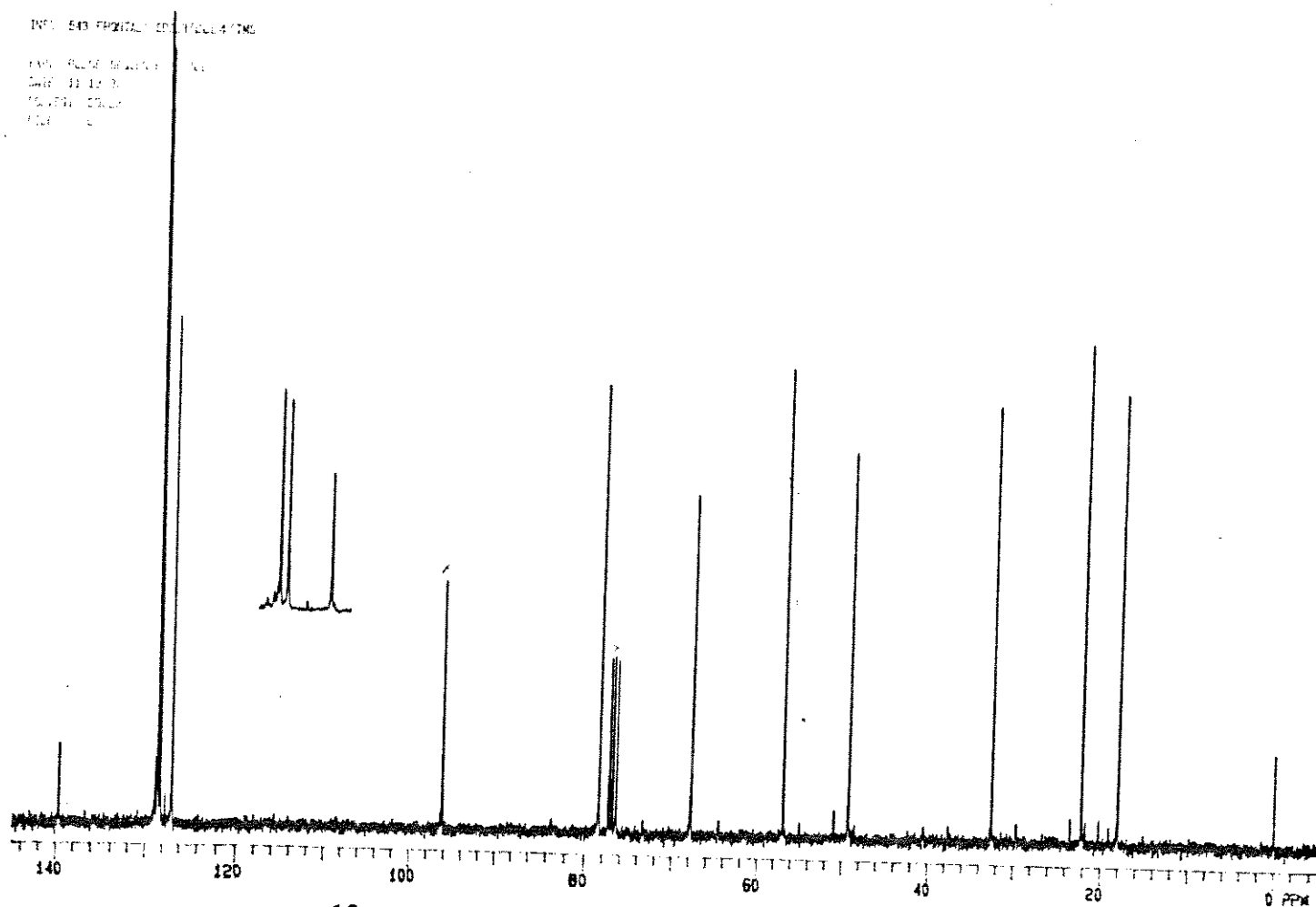
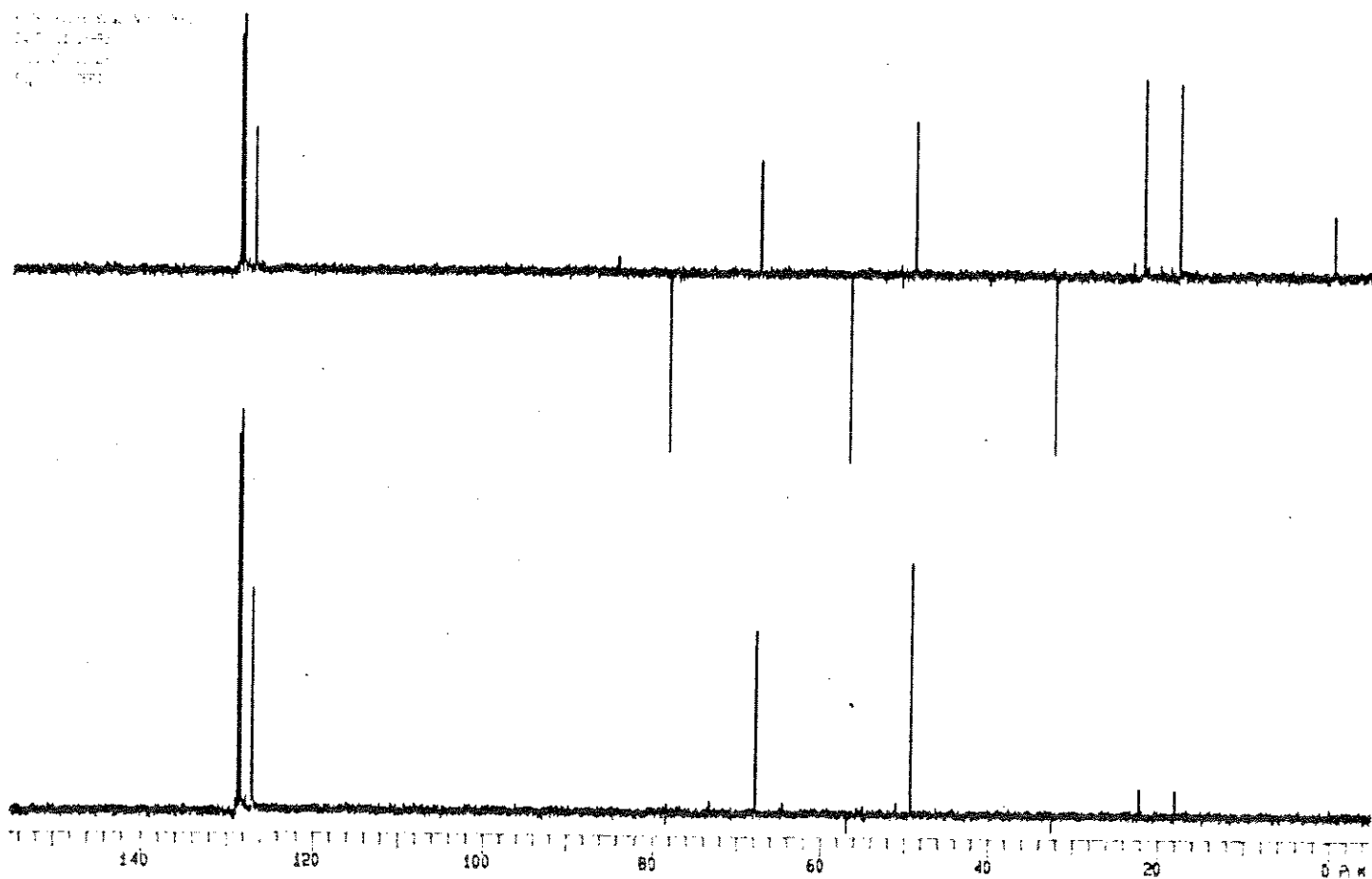
58. Espectro ^{13}C -RMN : 3-benzil-4,6-dimetil-tetra-hidro-1,3-oxazina, **4b-syn**



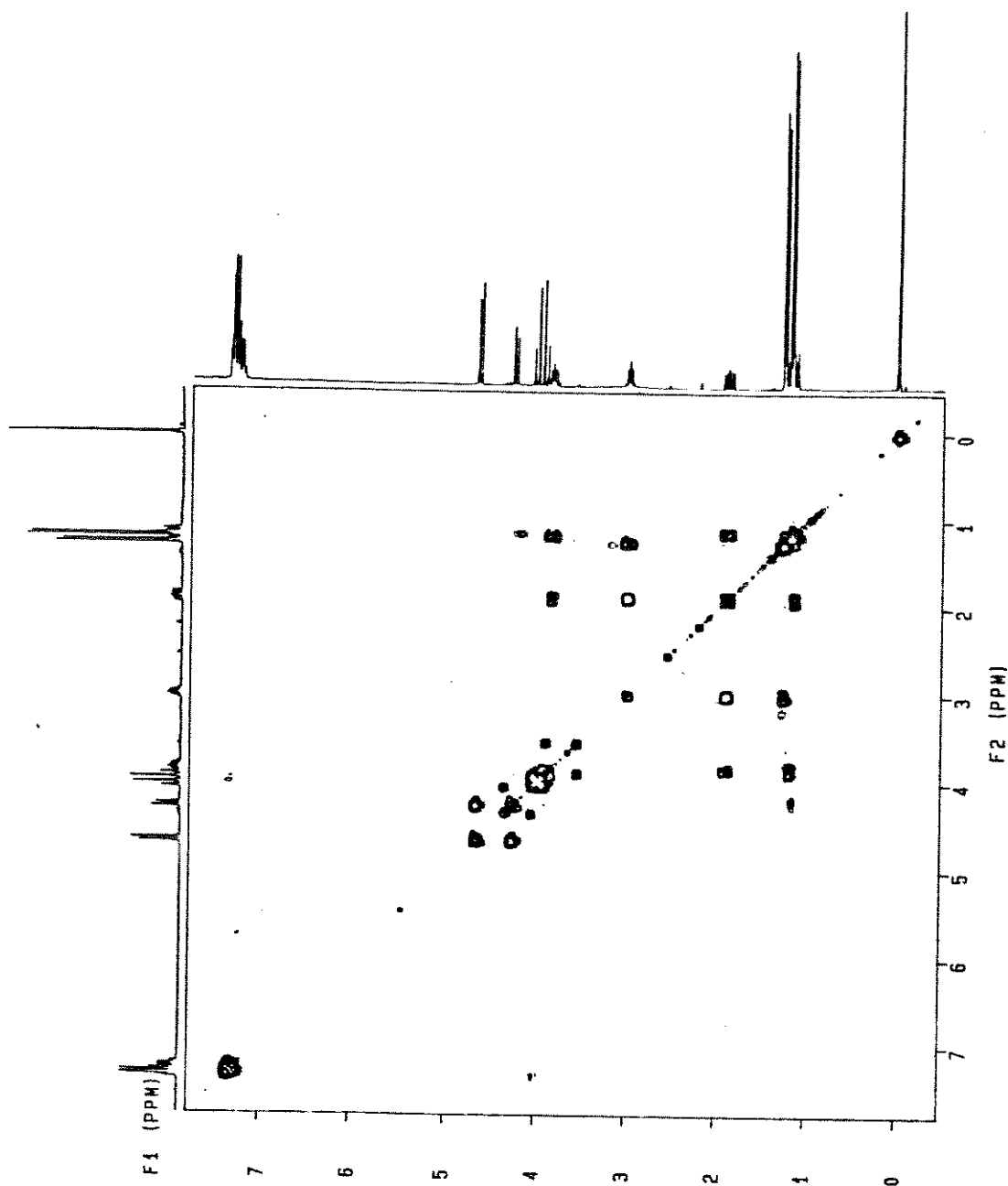
59. Espectro DEPT : 3-benzil-4,6-dimetil-tetra-hidro-1,3-oxazina, **4b-syn**



DATE: 06/06/2014
TIME: 11:12:31
LOCATION: 2000
USER: [redacted]


$$f(x) = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{f^{(n)}(x_0)}{n!} (x-x_0)^n$$
[illegible]

62. Espectro DEPT : 3-benzil-4.6-dimetil-tetra-hidro-1,3-oxazina **4h-anti**



INSTRUMENT: JEOL JNM-500
 DATE: 1997-08-15
 TIME: 10:00

COSY PULSE SEQUENCE:

PREPARE: 300.075 MHz

10 SPECTRAL WIDTH F2: 2478.3 HZ

20 SPECTRAL WIDTH F1: 2478.3 HZ

ACQ. TIME: 0.207 SEC

RELAXATION DELAY: 1.0 SEC

PULSE WIDTH: 90 DEGREES

FIRST PULSE: 90 DEGREES

AMBIENT TEMPERATURE

NO. REPEATS: 16

NO. INCREMENTS: 256

DATA PROCESSING

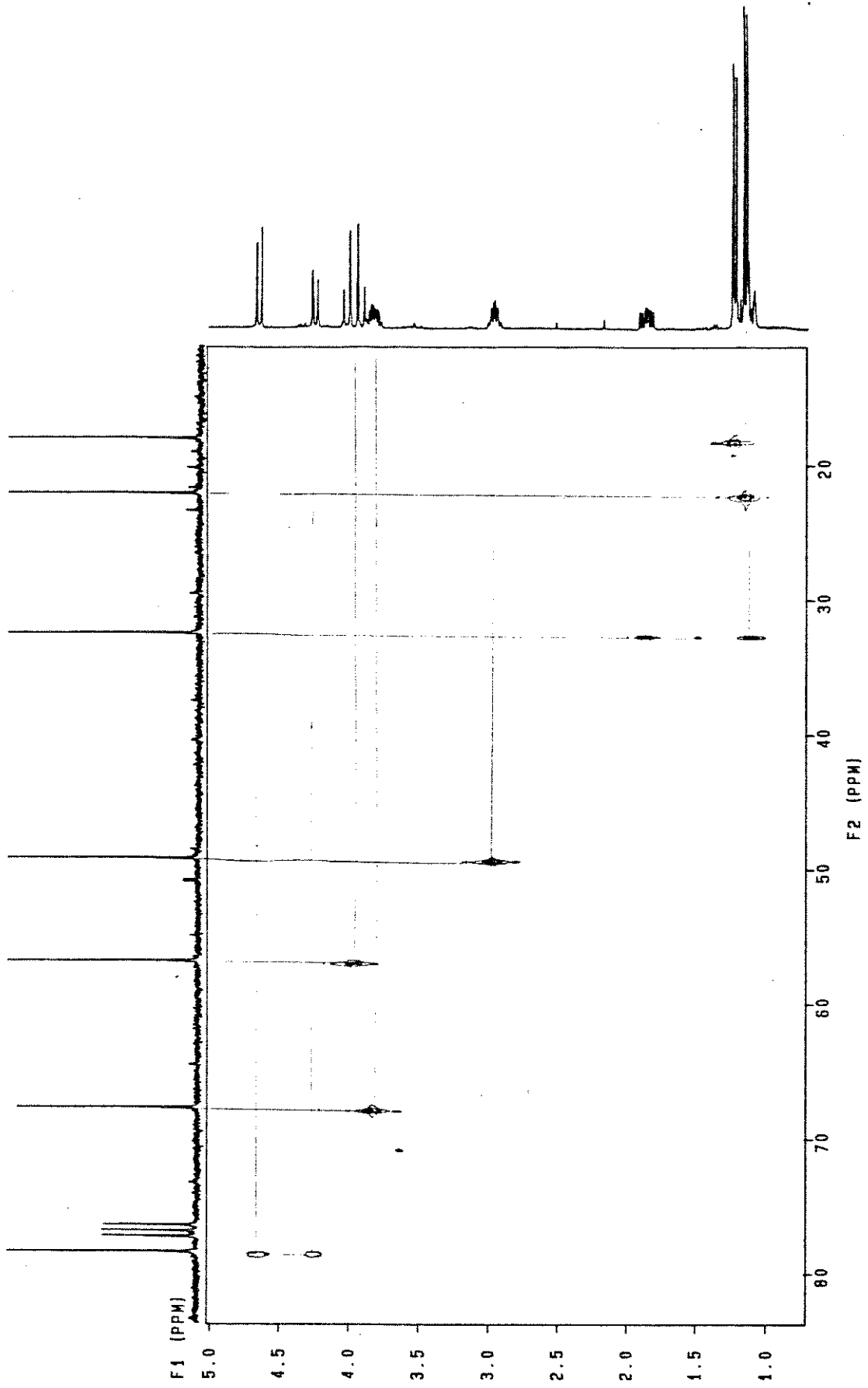
PROBHD: 5MM QNP

F1 SIZE: 1K X 1K

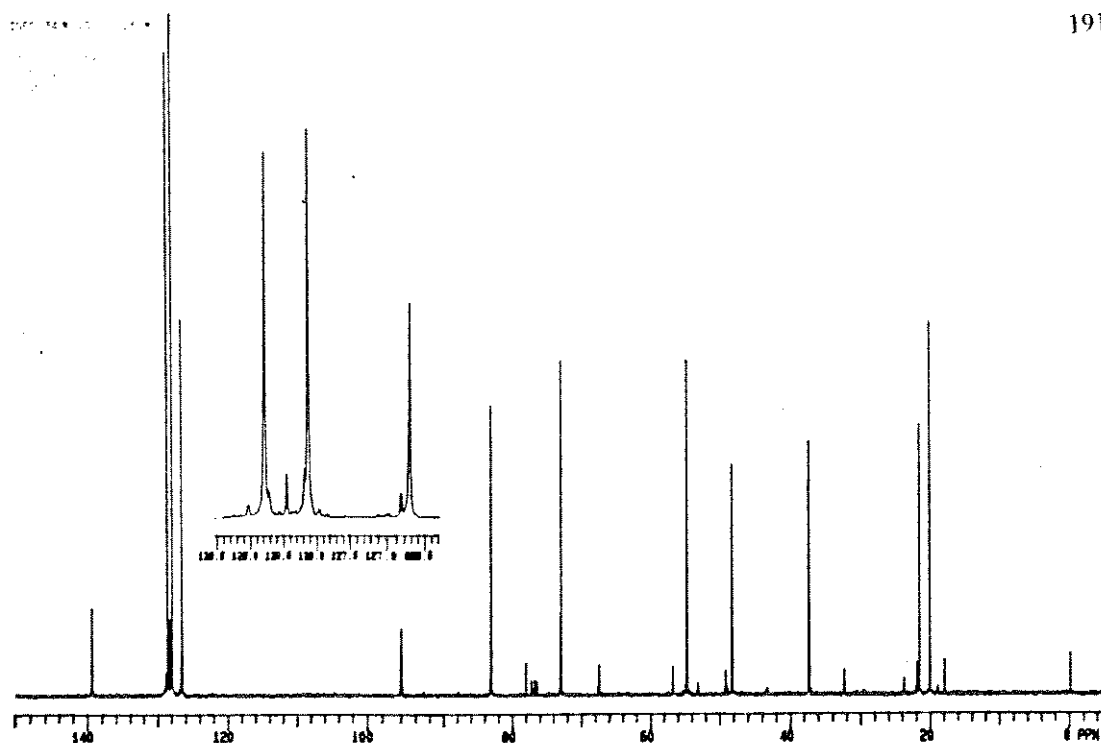
TOTAL TIME: 1 HOUR

36.8 MINUTES

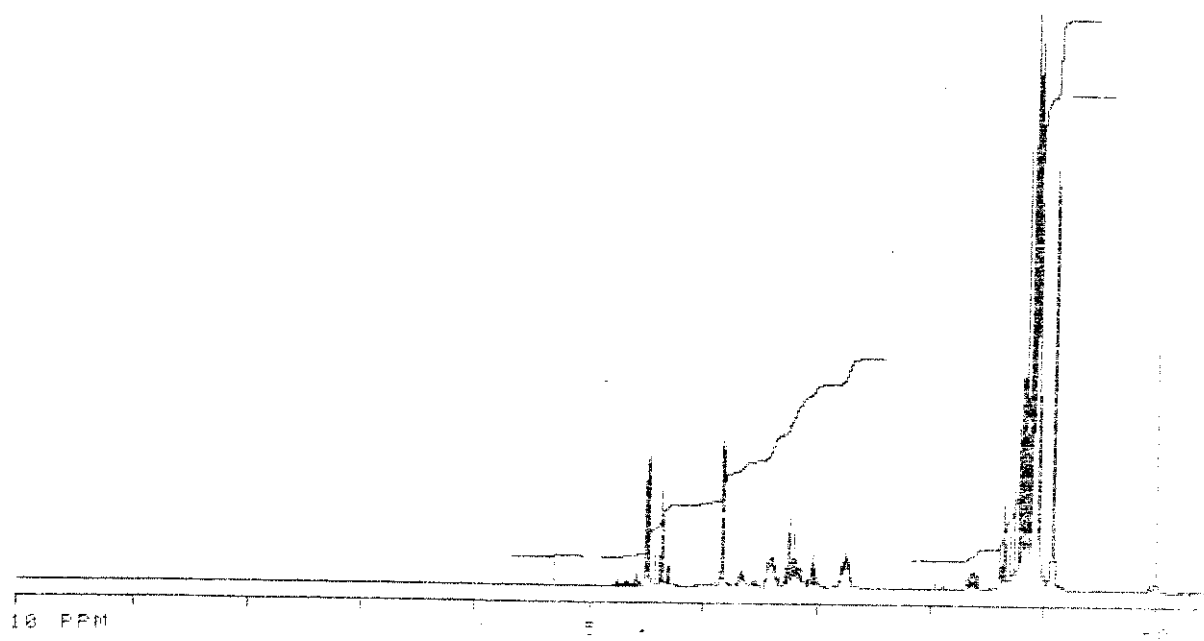
63. Espectro COSY : 3-benzil-4,6-dimetil-tetra-hidro-1,3-oxazina, 4b-anti



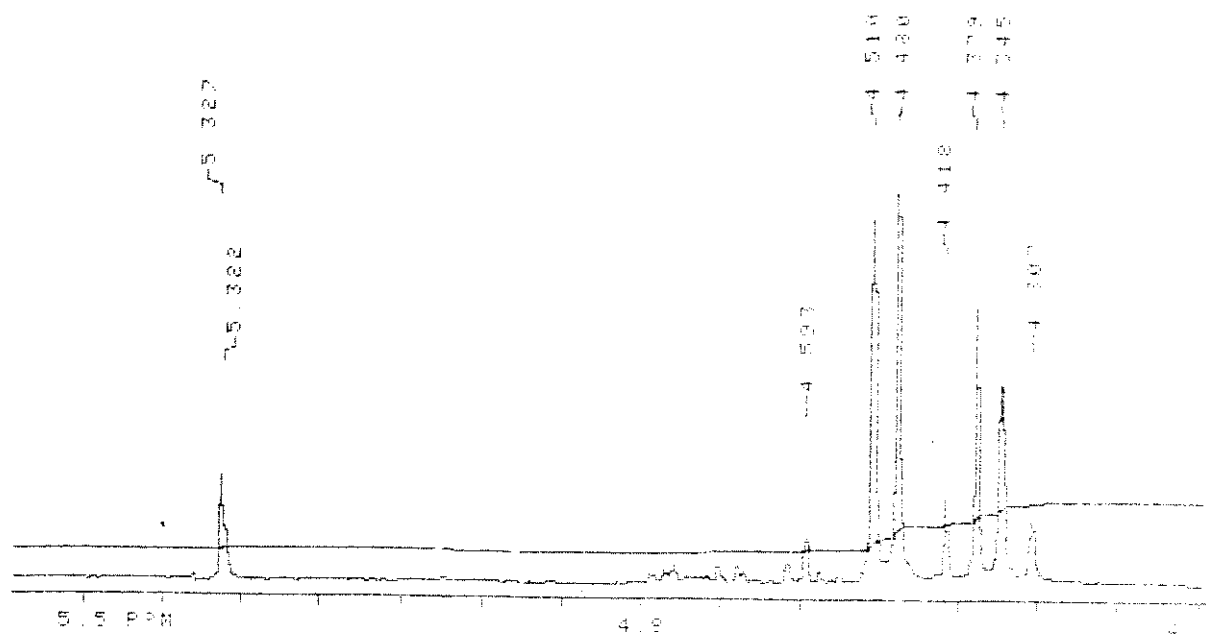
64. Espectro HETCOR : 3-benzil-4,6-dimetil-tetra-hidro-1,3-oxazina, **4b-anti**



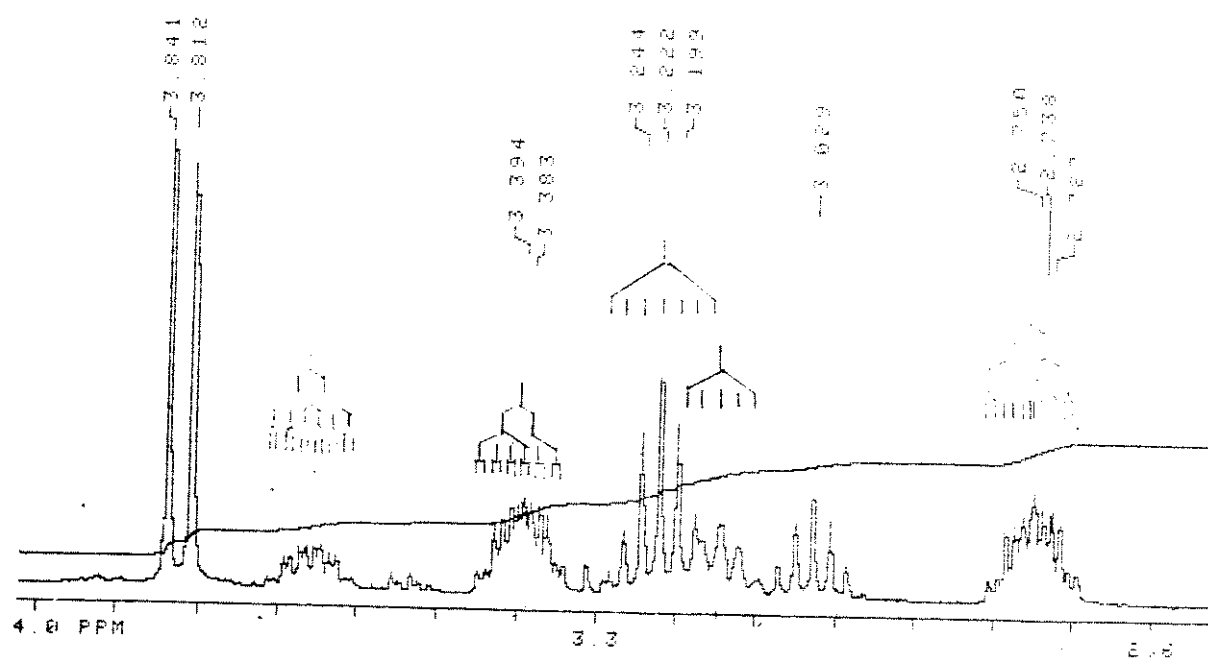
65. Espectro ^{13}C -RMN : 3-benzil-4,6-tetra-hidro-1,3-oxazina, **4b** (bruto)



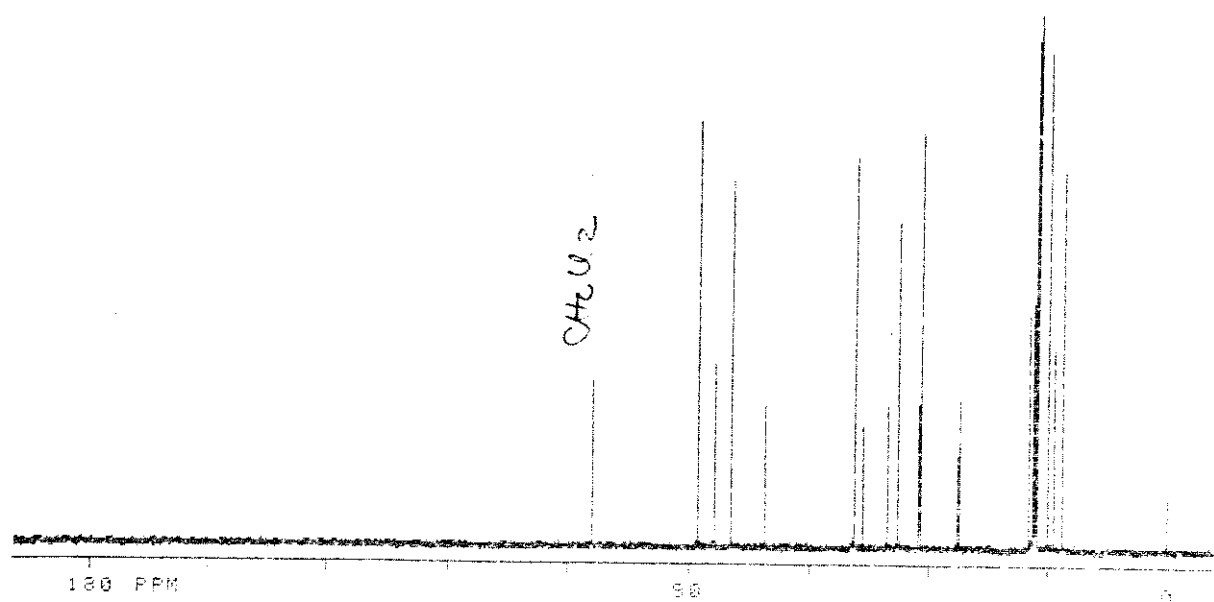
66. Espectro ^1H -RMN : 3-isopropil-4,6-dimetil-tetra-hidro-1,3-oxazina, **4c**



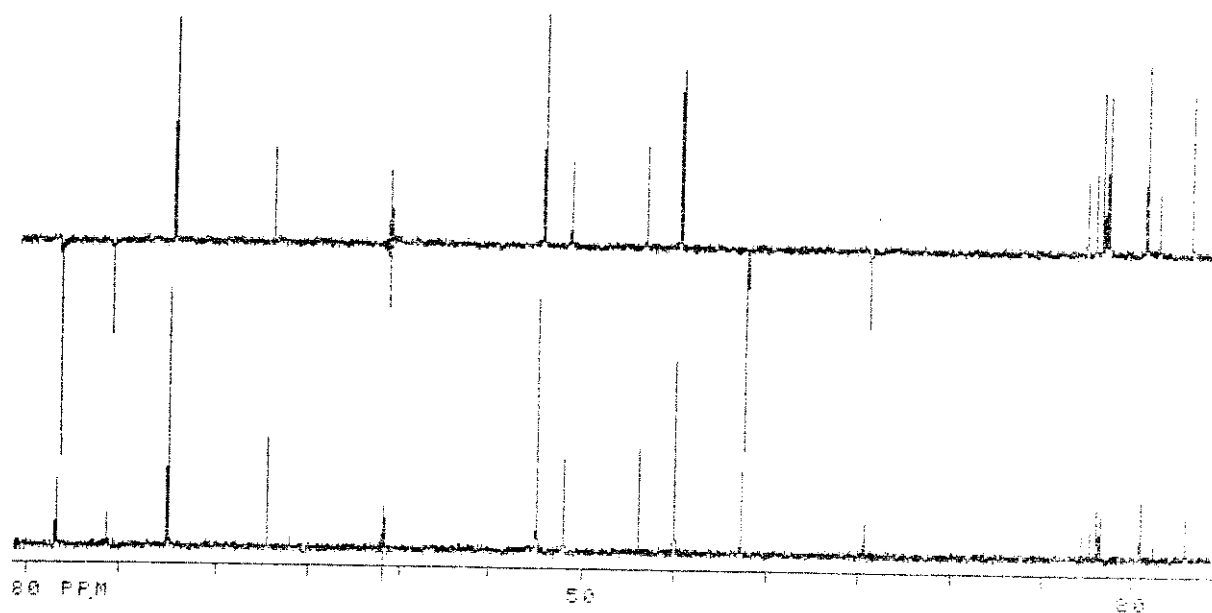
ampliação do espectro 66



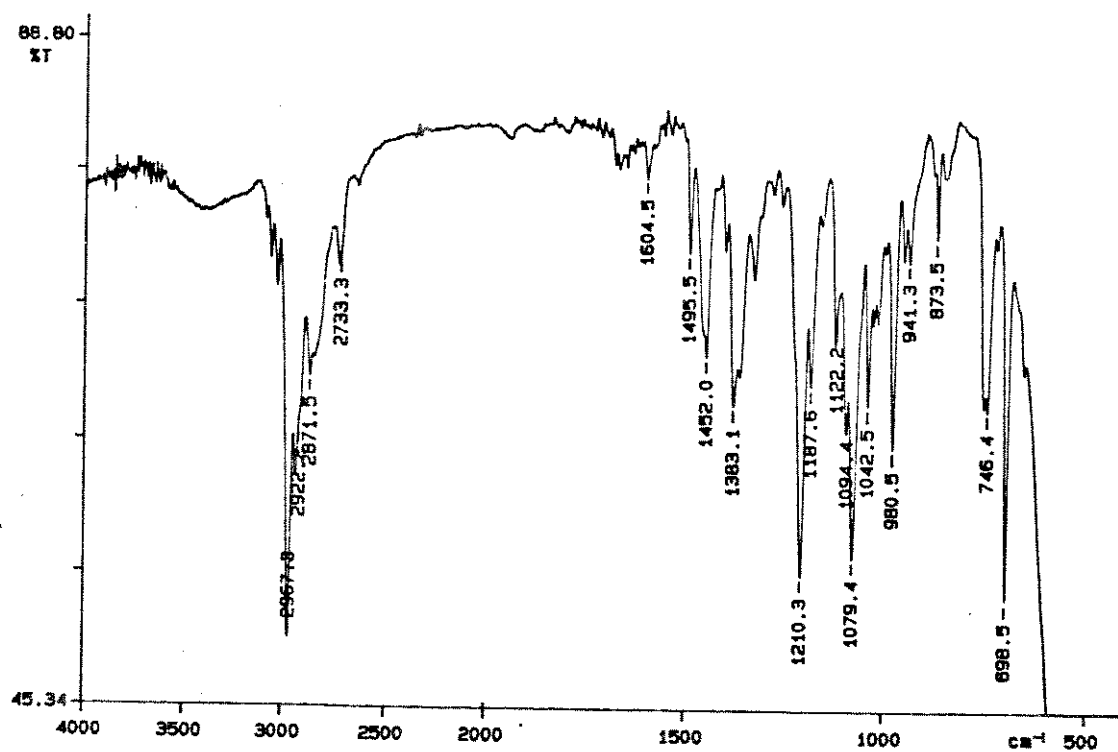
ampliação do espectro 66



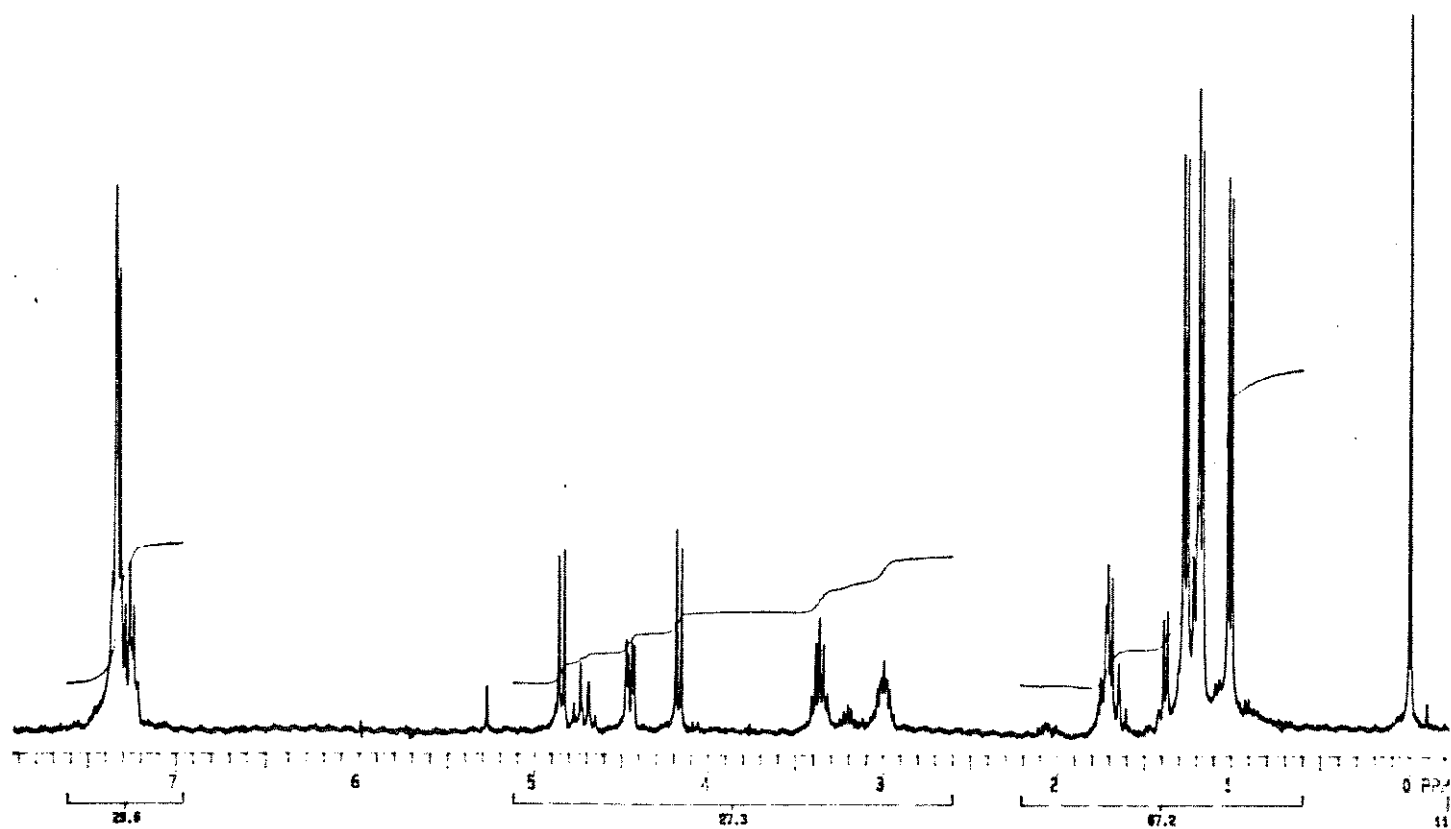
67. Espectro ^{13}C -RMN : 3-isopropil-4,6-dimetil-tetra-hidro-1,3-oxazina .4c



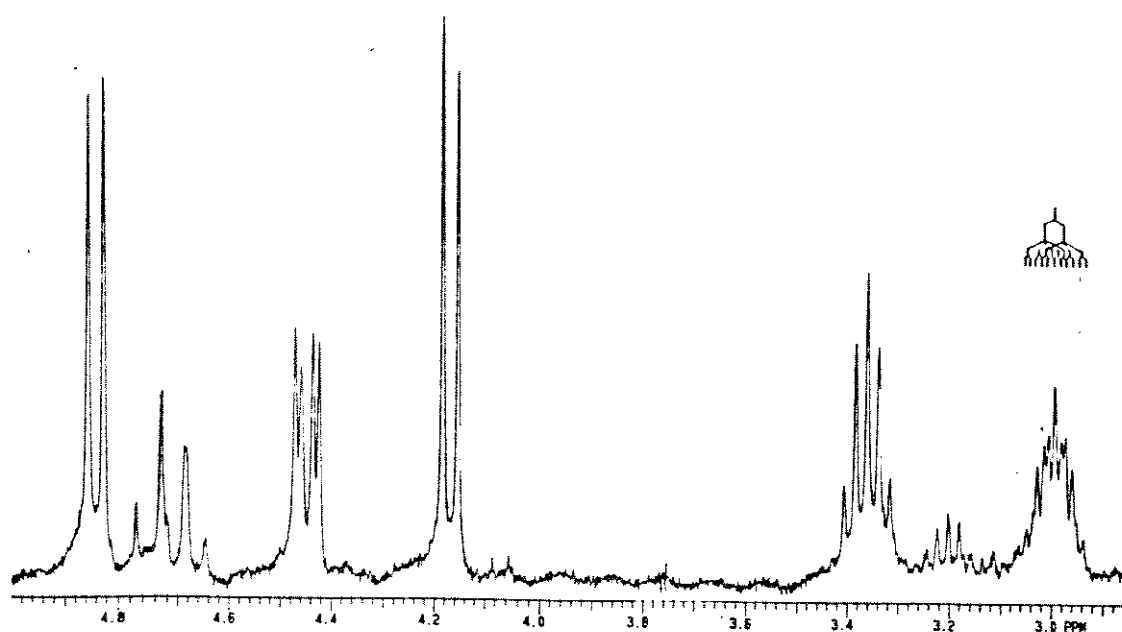
68. Espectro DEPT : 3-isopropil-4,6-dimetil-tetra-hidro-1,3-oxazina .4c



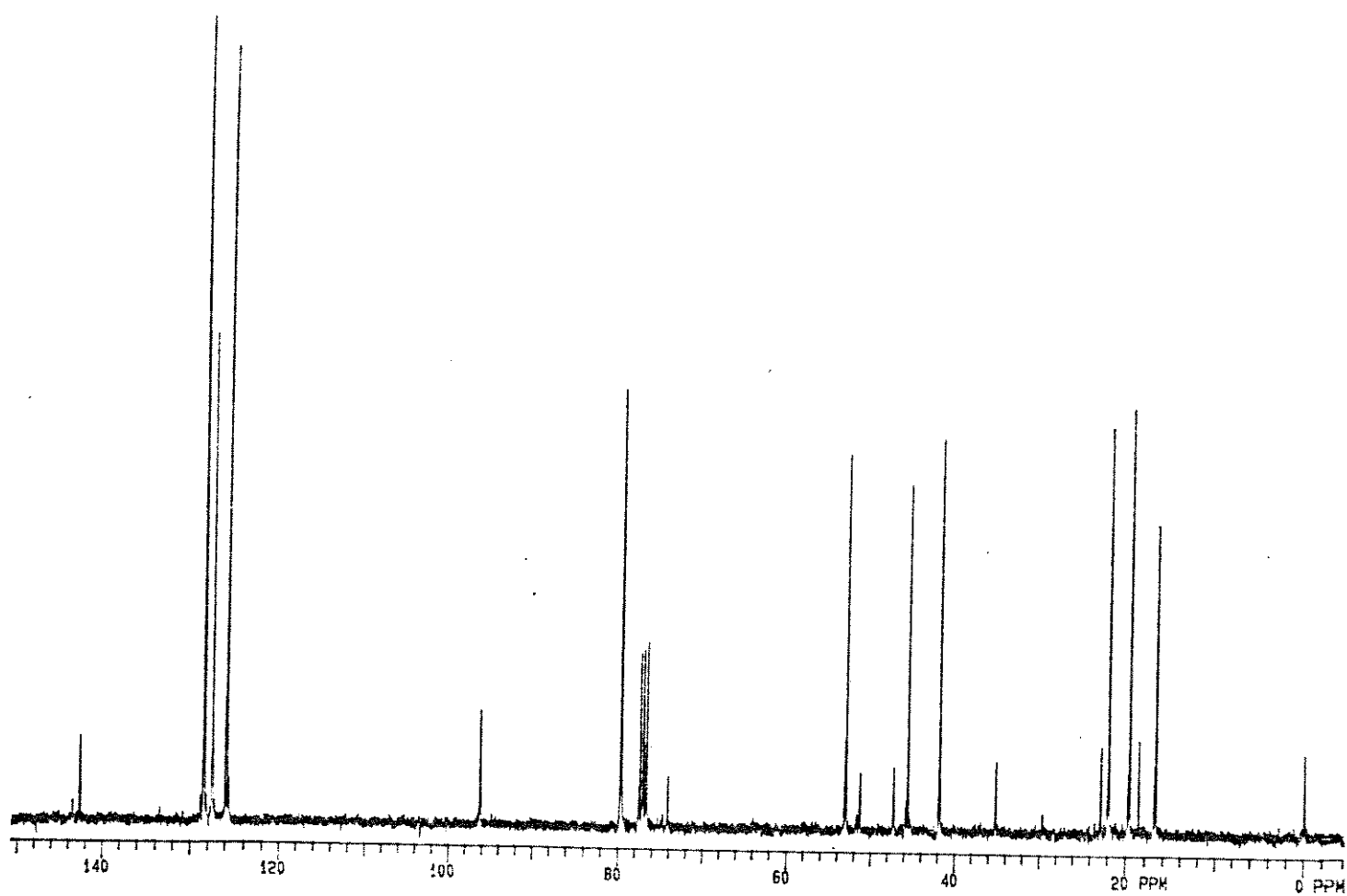
69. Espectro IV : 6-fenil-3-isopropil-4-metil-tetra-hidro-1,3-oxazina, 4d

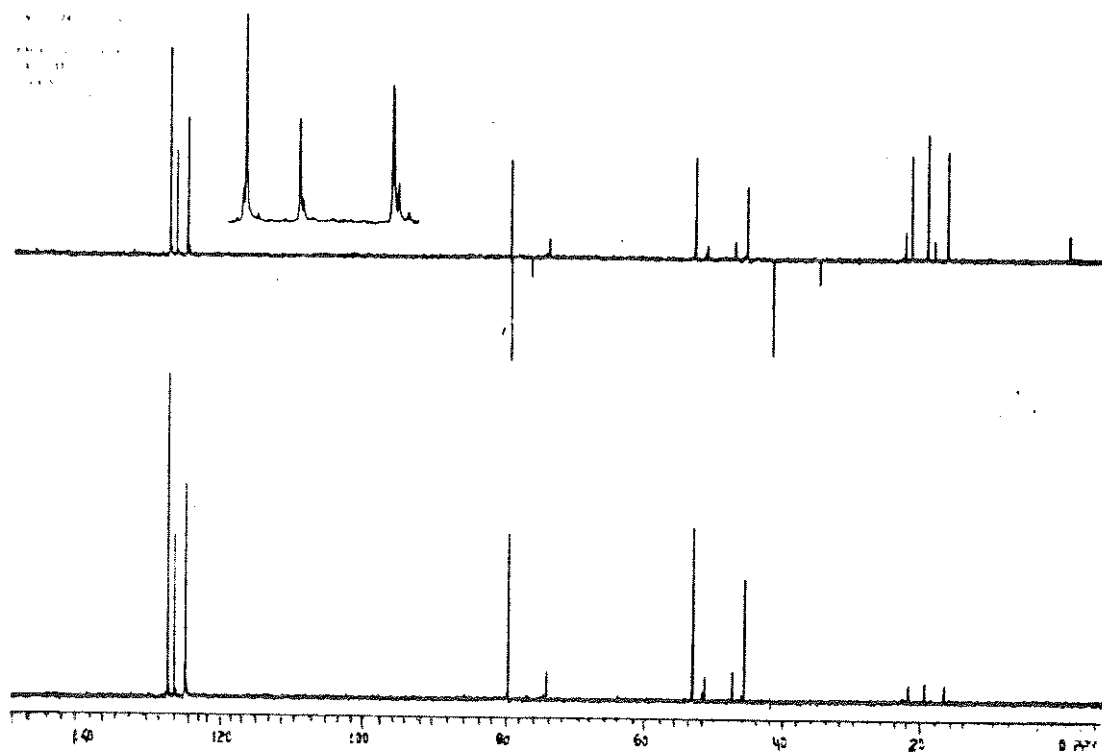


70. Espectro ^1H -RMN: 6-fenil-3-isopropil-4-metil-tetra-hidro-1,3-oxazina, 4d-syn

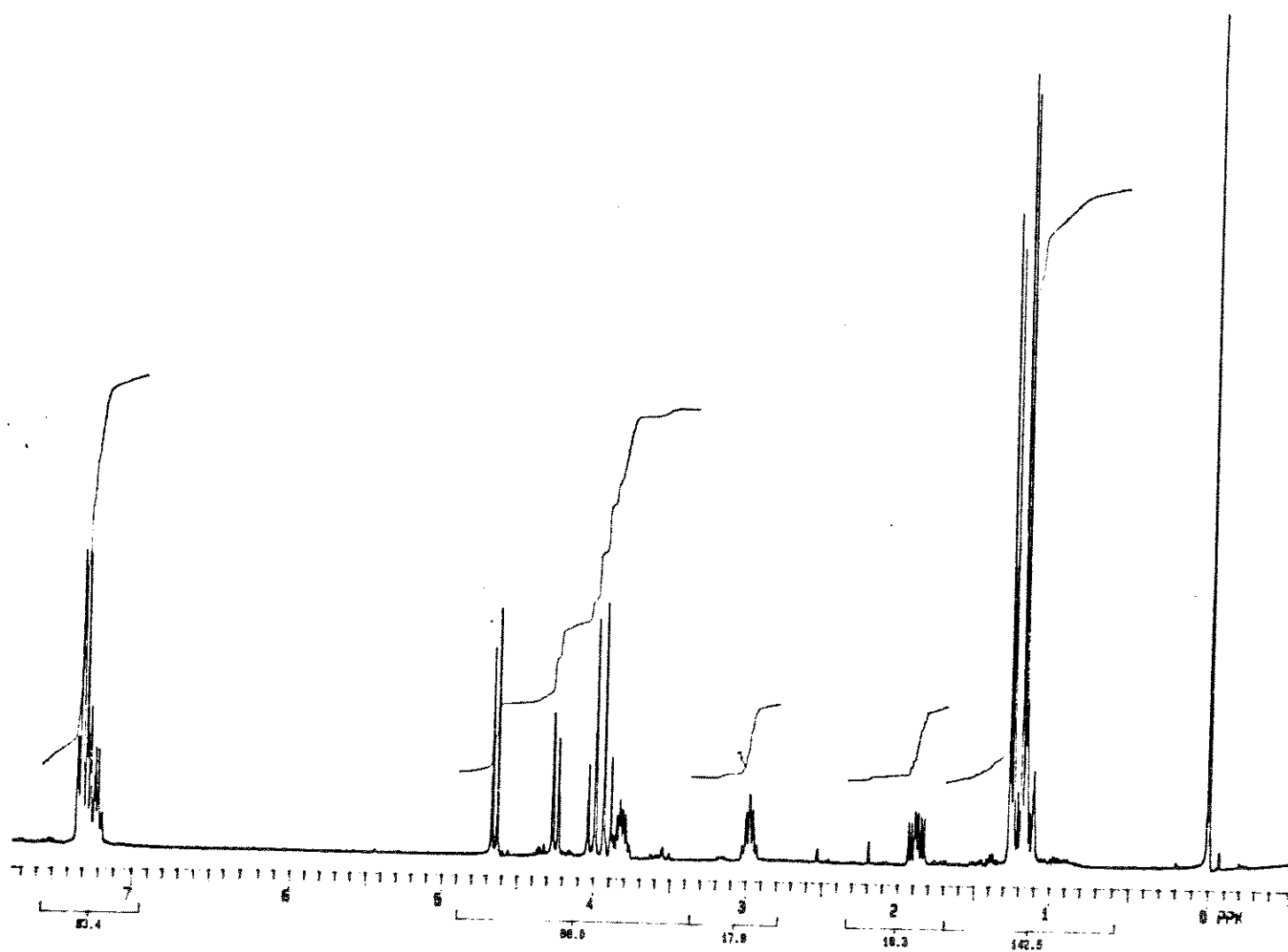


ampliação do espectro 70

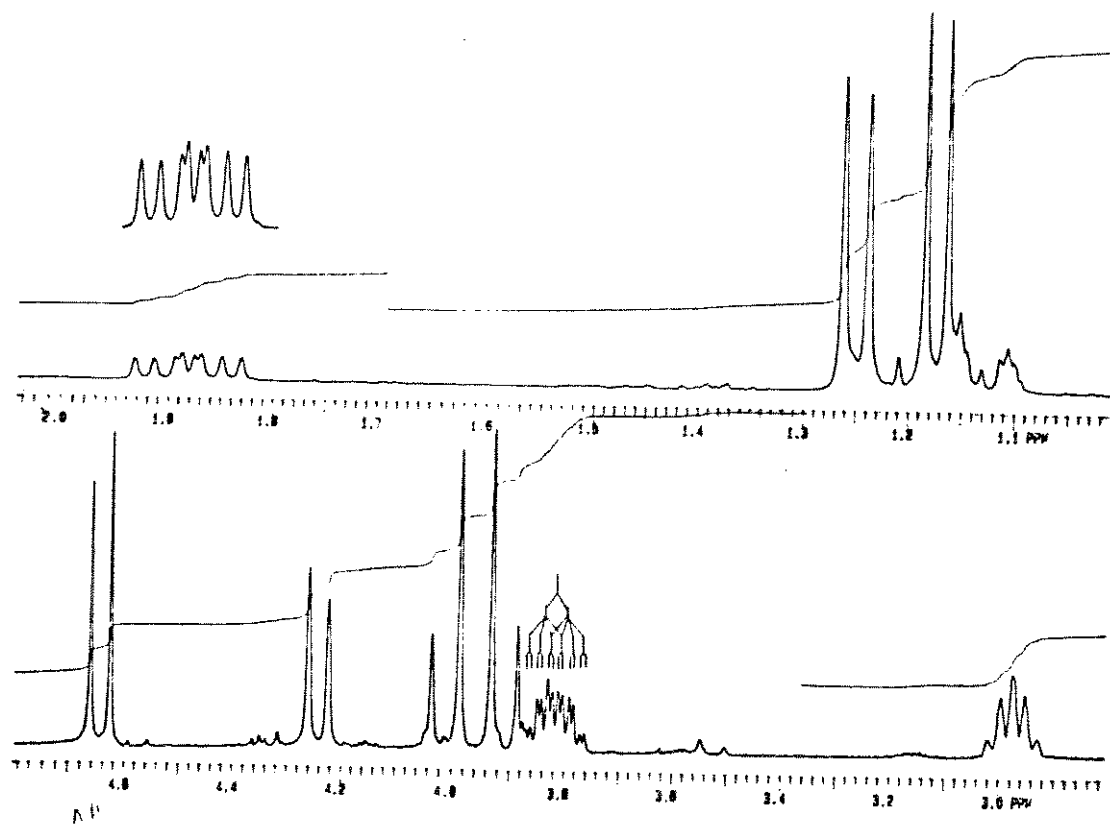
71. Espectro ¹³C-RMN: 6-fenil-3-isopropil-4-metil-tetra-hidro-1,3-oxazina, **4d-syn**



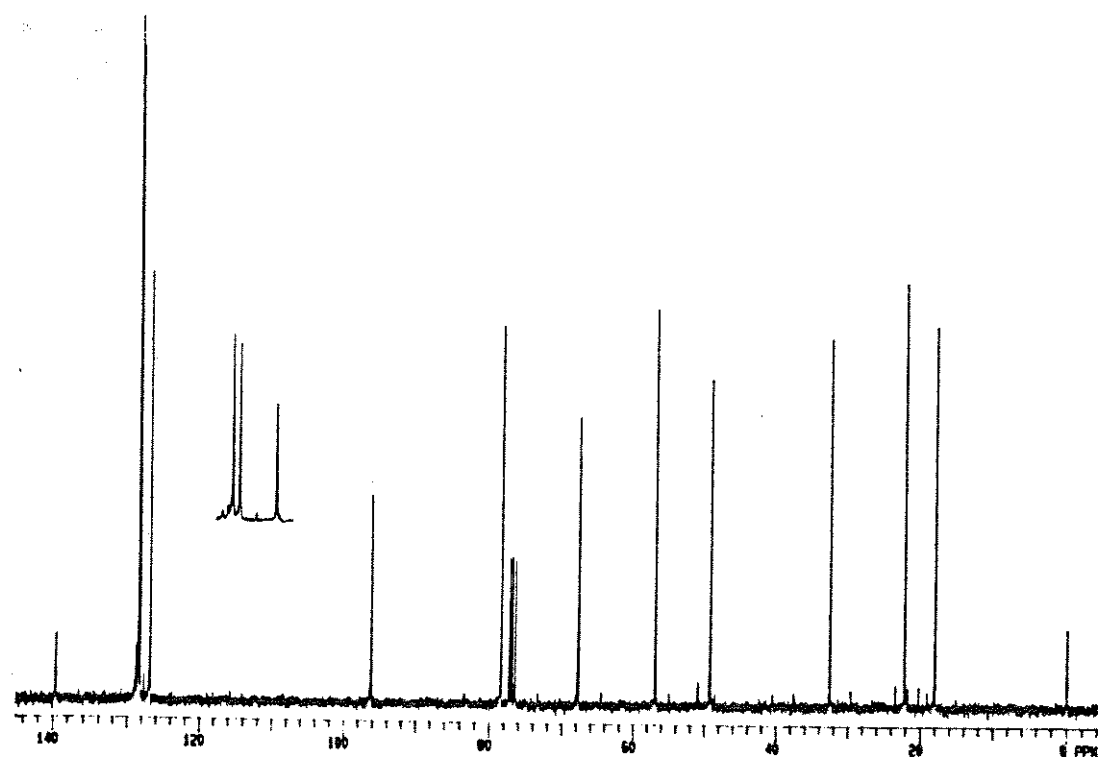
72. Espectro DEPT : 6-fenil-3-isopropil-4-metil-tetra-hidro-1,3-oxazina, **4d-syn**



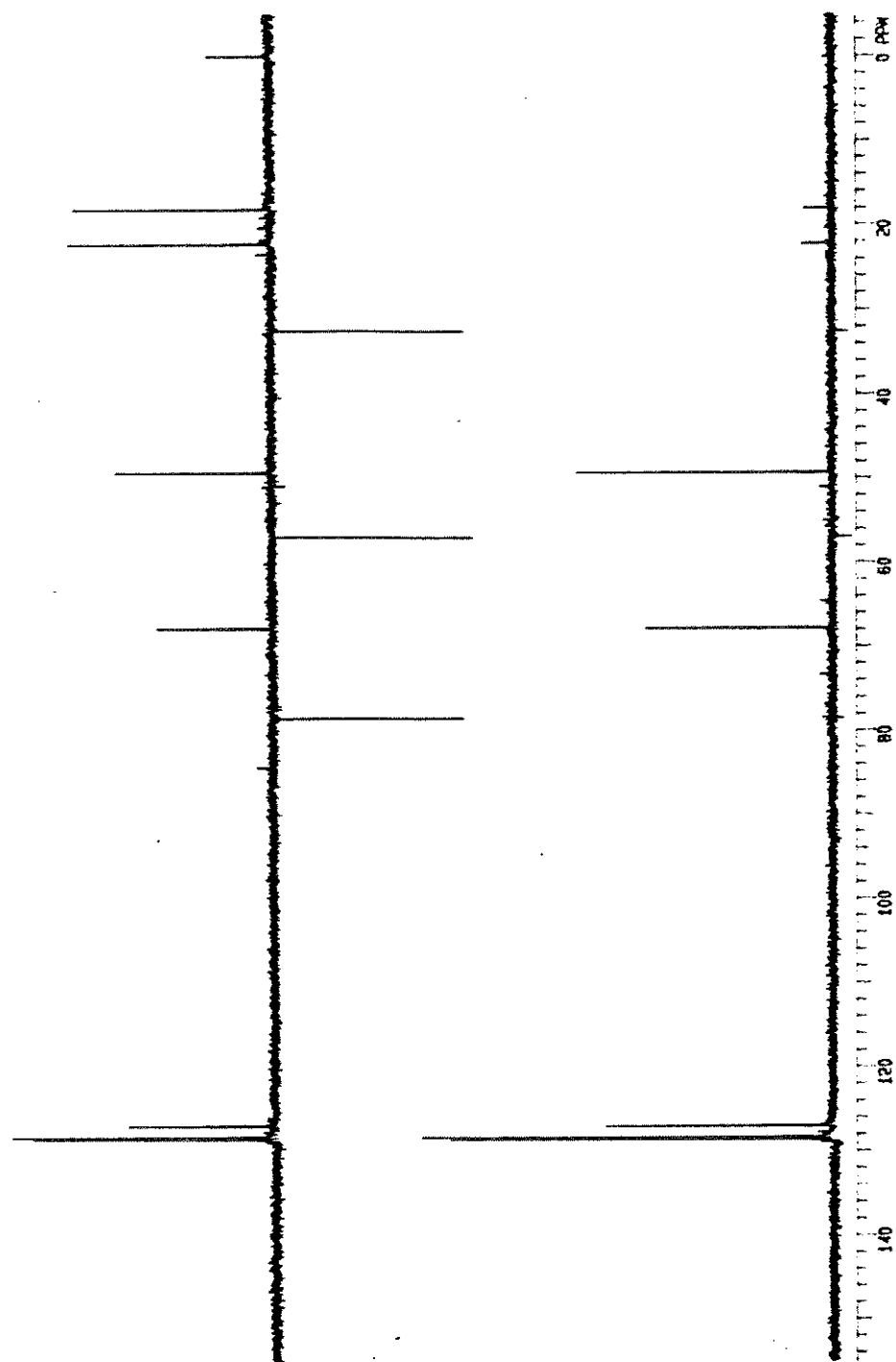
73. Espectro ^1H -RMN : 6-fenil-3-isopropil-4-metil-tetra-hidro-1,3-oxazina, **4d-syn**



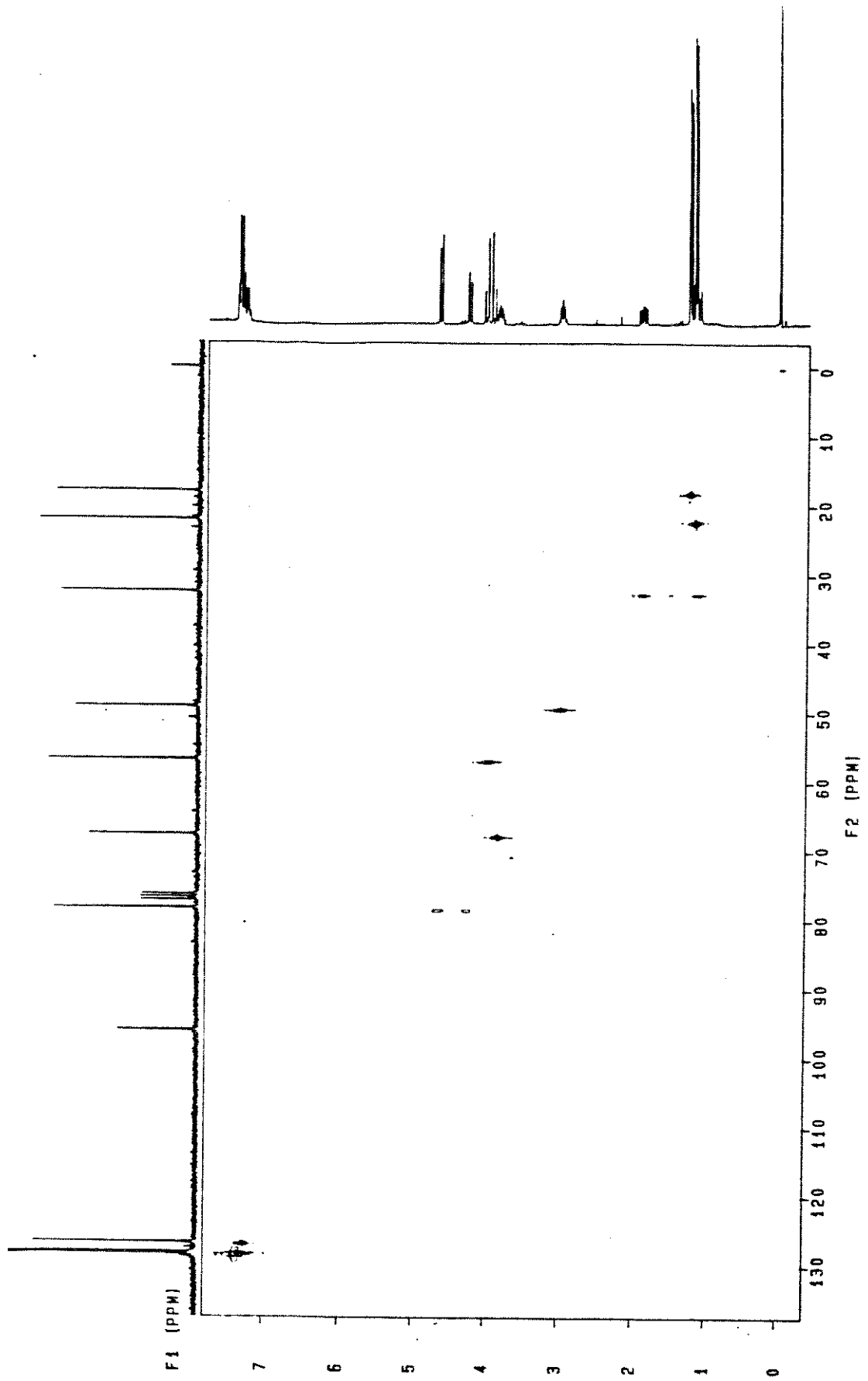
ampliações do espectro 73



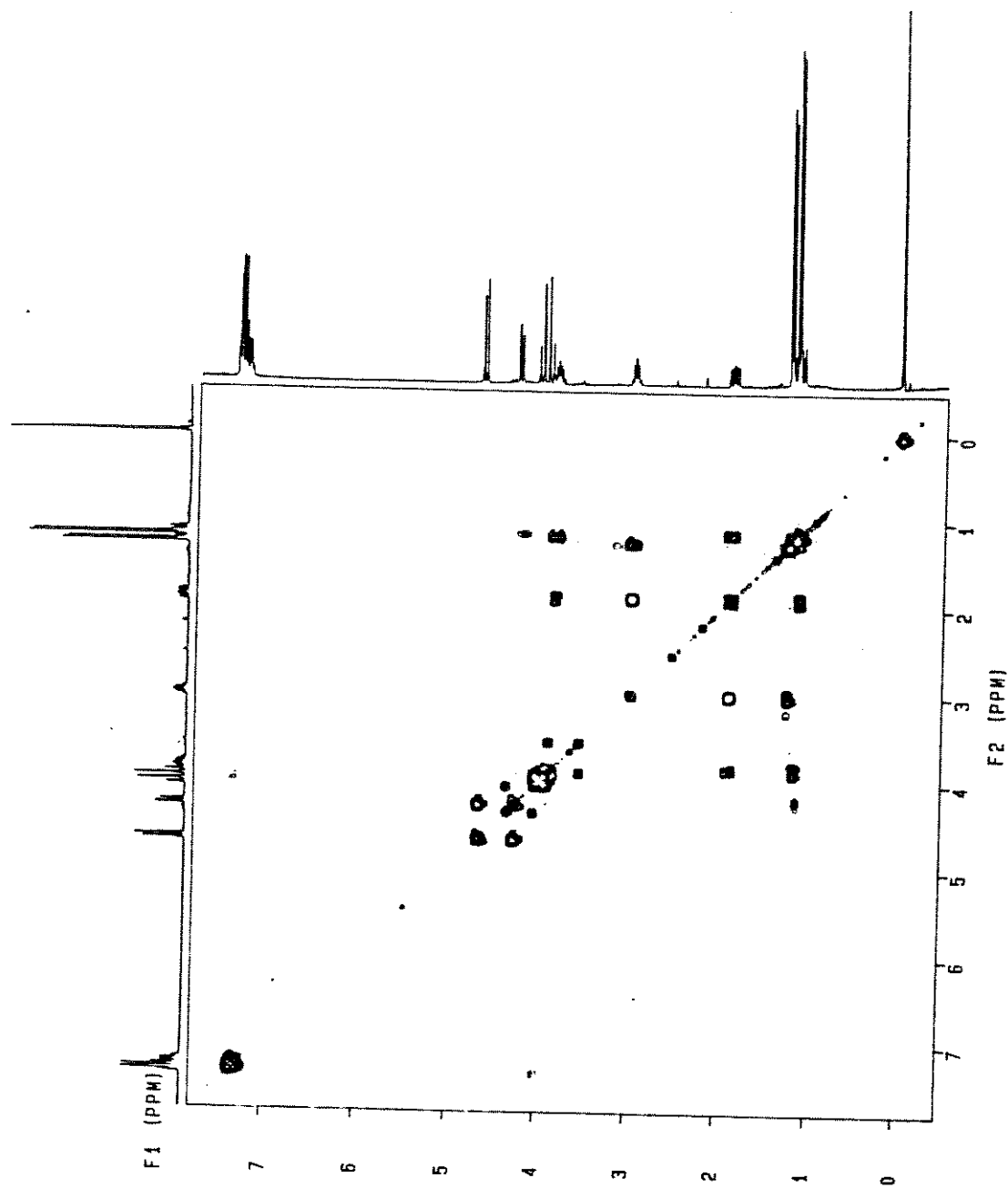
74. Espectro ^{13}C -RMN : 6-fenil-3-isopropil-4-metil-tetra-hidro-1,3-oxazina, **4d-anti**



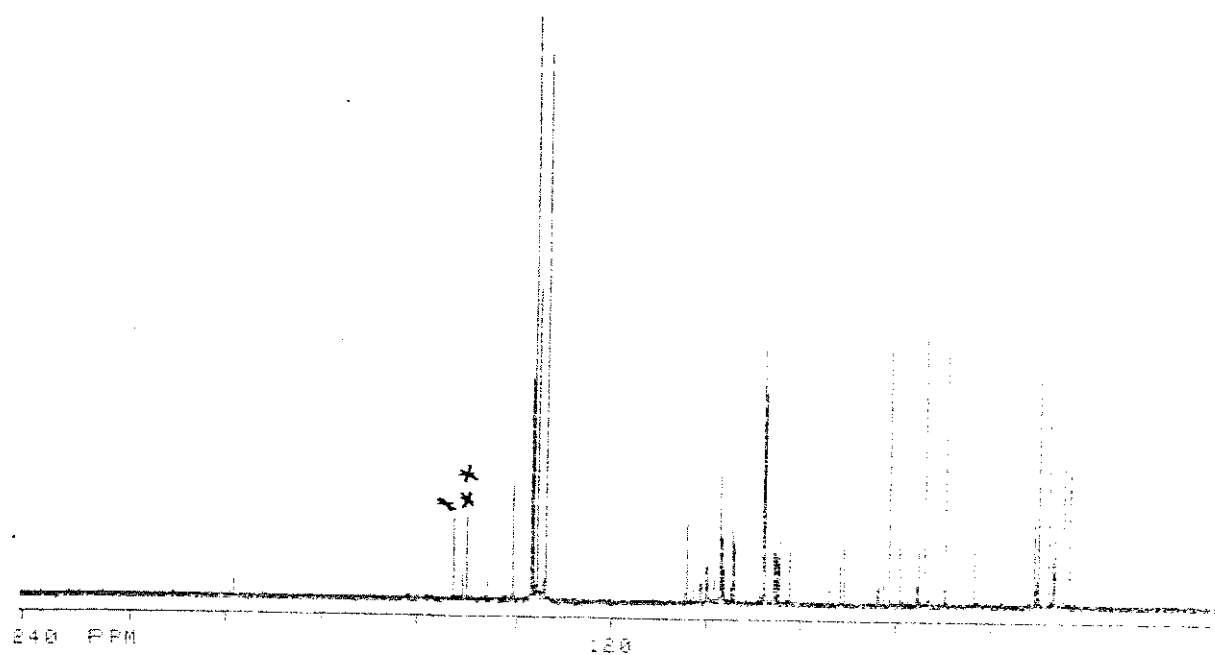
75. Espectro DEPT : 6-fenil-3-isopropil-4-metil-tetra-hidro-1,3-oxazina, **4d-anti**



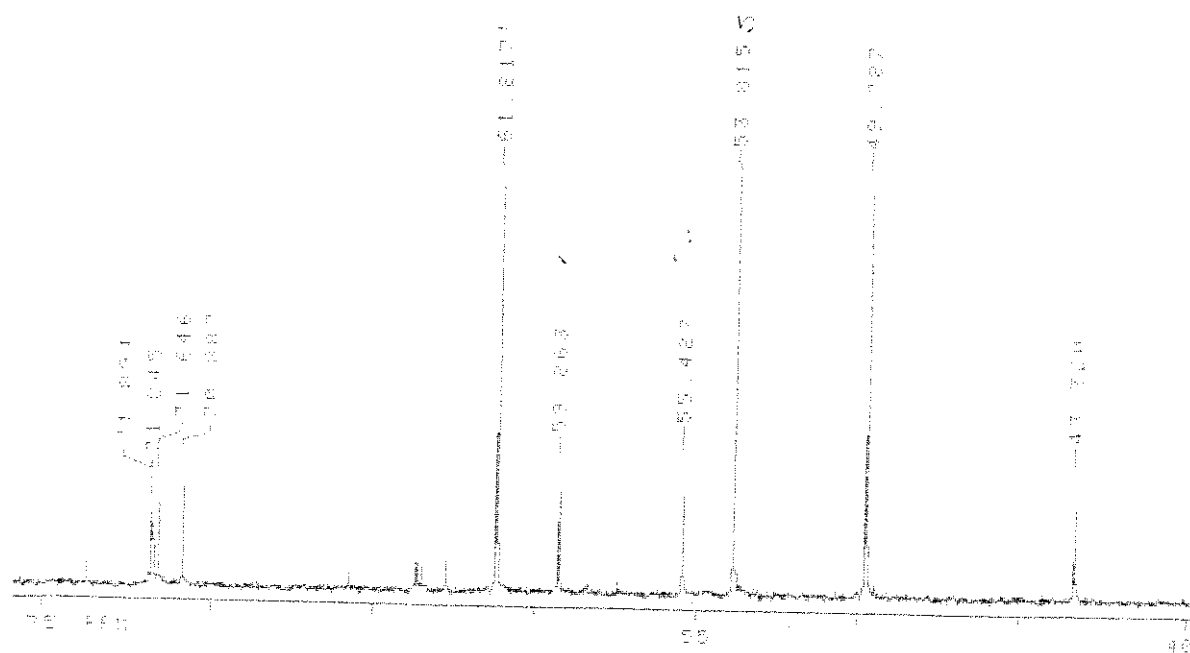
76. Espectro HETCOR : 6-fenil-3-isopropil-4-metil-tetra-hidro-1,3-oxazina, 4d-anti



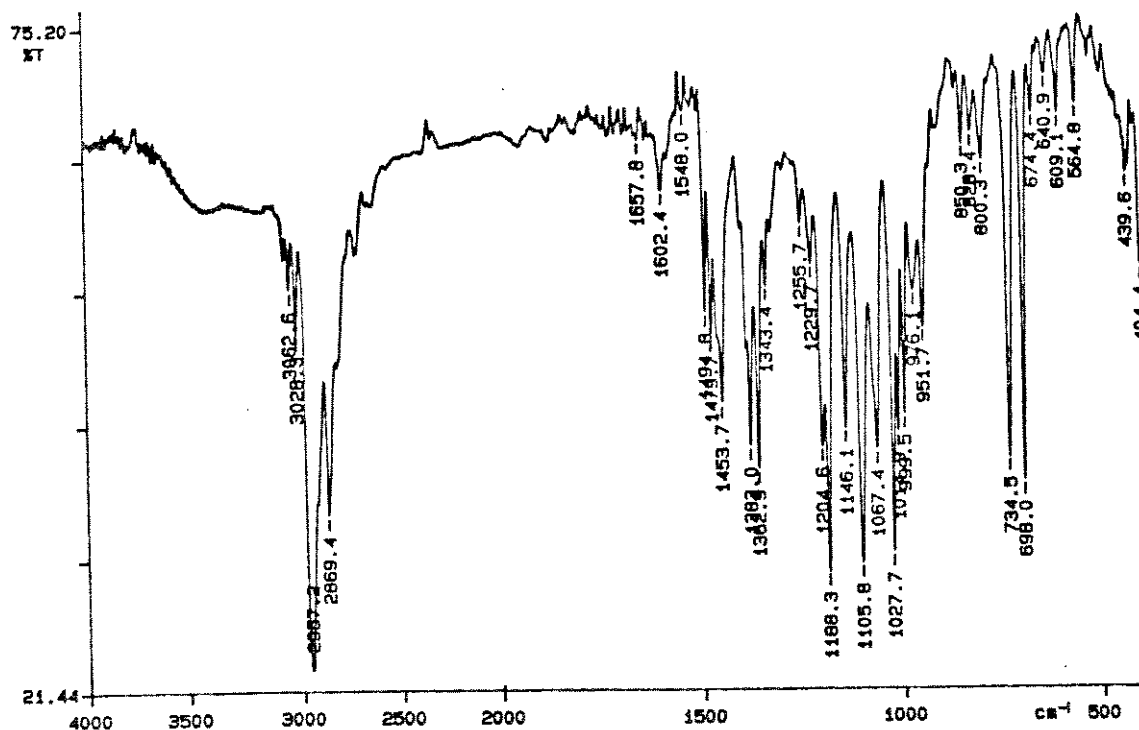
77. Espectro COSY : 6-fenil-3-isopropil-4-metil-tetra-hidro-1,3-oxazina, **4d-anti**



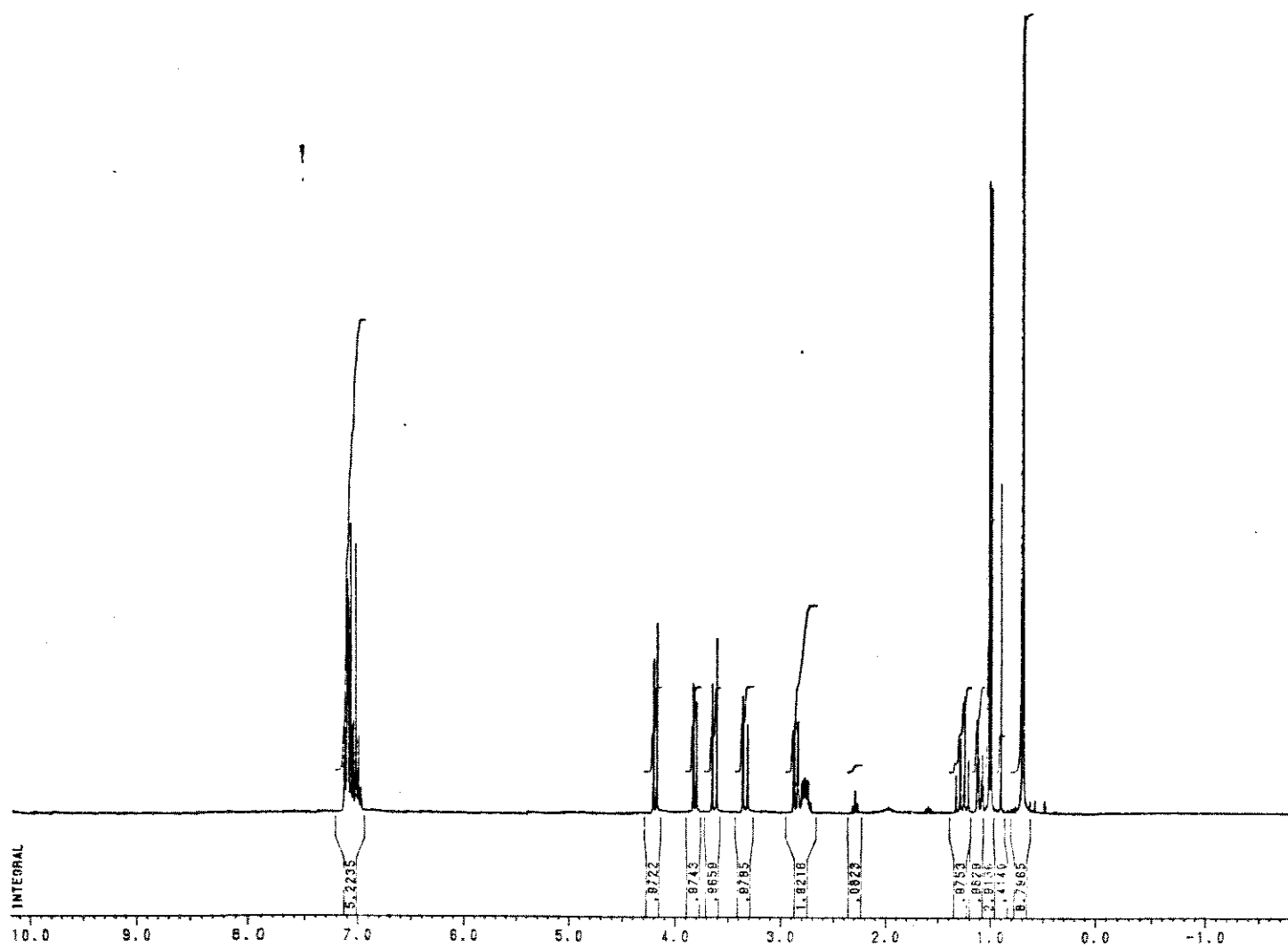
78. Espectro ^{13}C -RMN : 6-fenil-3-isopropil-4-metil-tetra-hidro-1,3-oxazina, **4d** (bruto).



ampliação do espectro 78

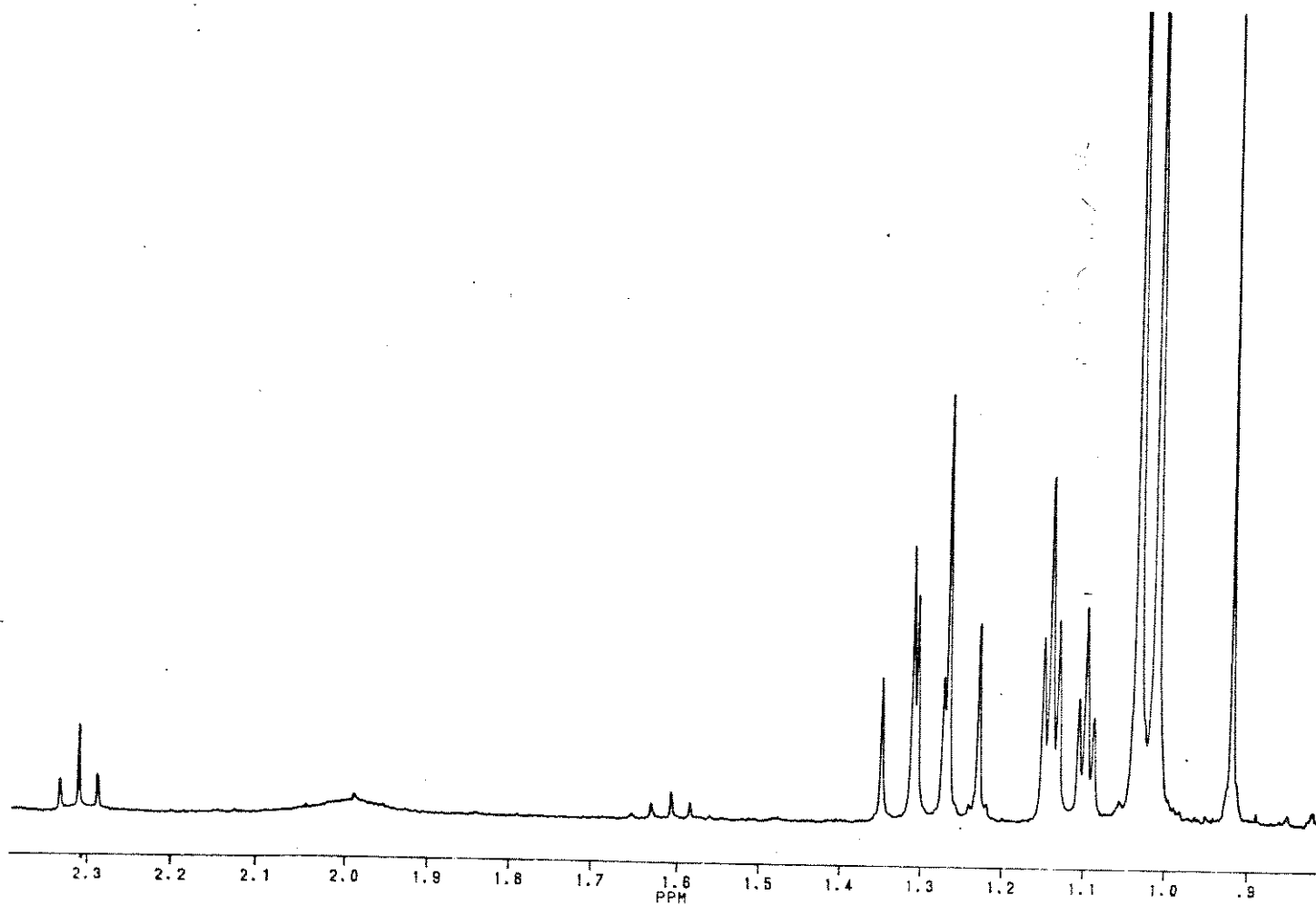


79. Espectro IV : 3-benzil-4-metil-6-tercbutil-tetra-hidro-1,3-oxazina, **4f-syn**

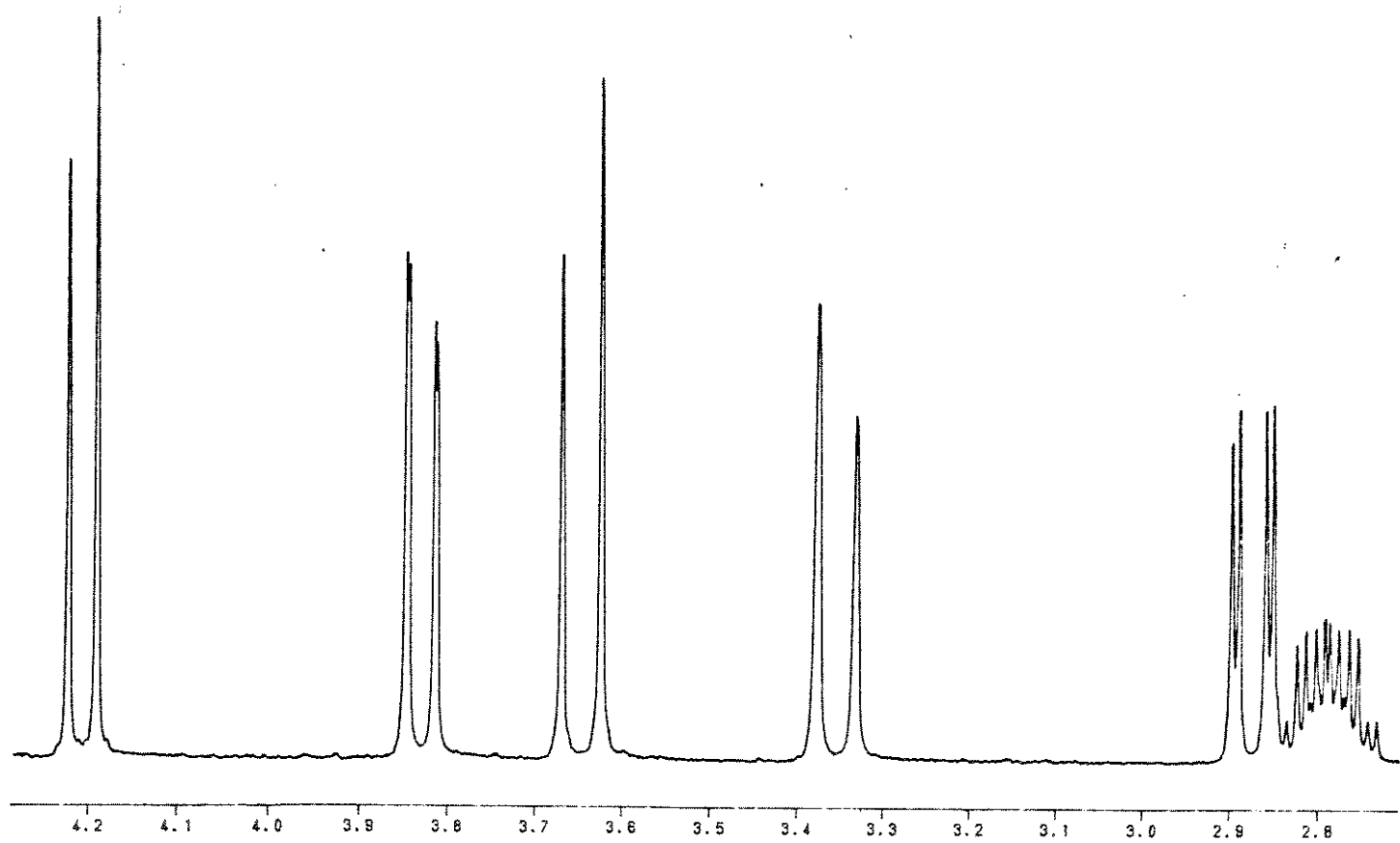


80. Espectro ¹H-RMN : 3-benzil-4-metil-6-tercbutil-tetra-hidro-1,3-oxazina, **4f-syn**

M. INES



ampliação do espectro 80



ampliação do espectro 80

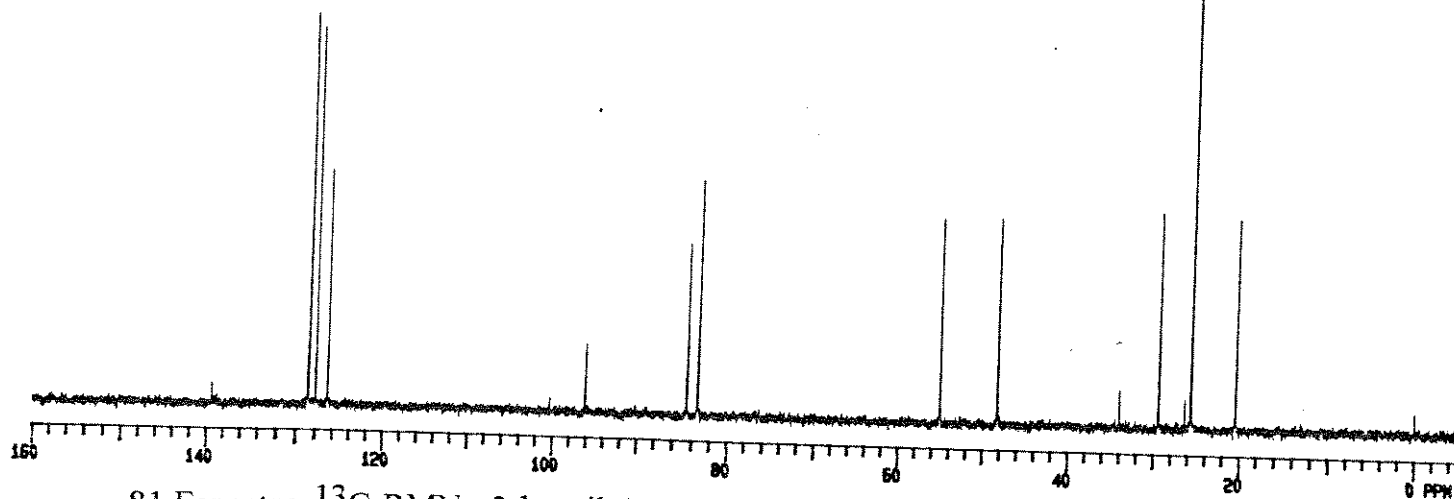
M.I.N.E.S CCL4/TMS/D2O
 EXPT. PULSE SEQUENCE: 52PUL
 DATE: 11-05-91
 SOLVENT: CCL4
 FILE: C

204

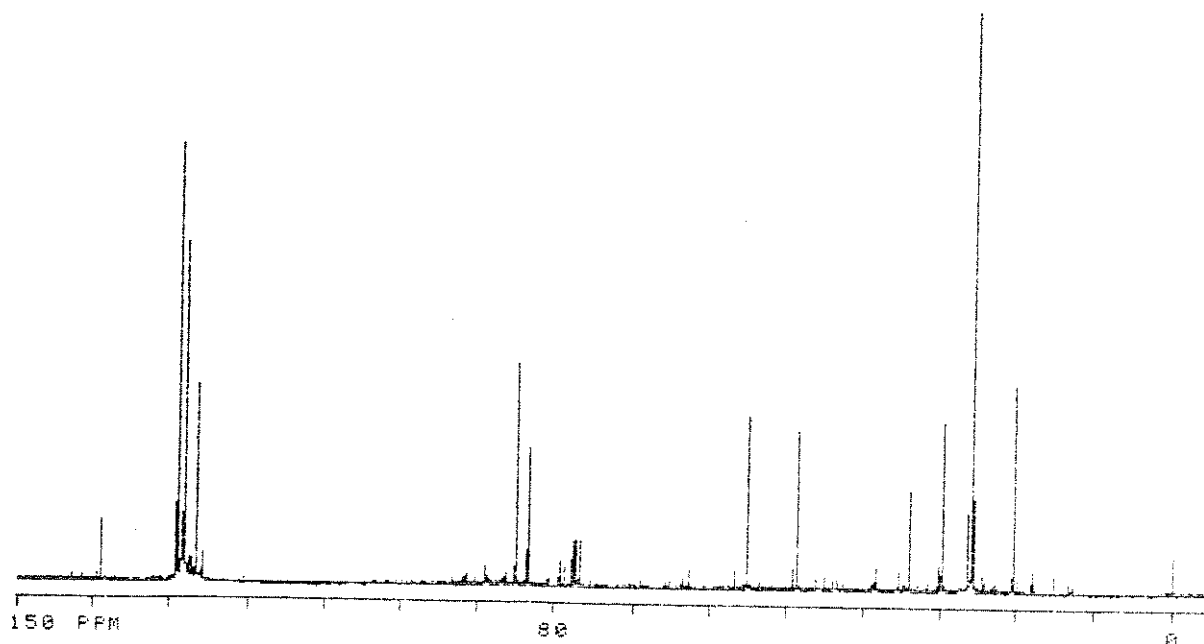
DECOUPLE CARBON
 FREQUENCY 75.462 MHZ
 SPECTRAL WIDTH 18761.7 HZ
 ACQ. TIME 0.9 SEC
 RELAXATION DELAY 1.0 SEC
 PULSE WIDTH 45 DEGREES
 FIRST PULSE 180 DEGREES
 AMBIENT TEMPERATURE
 NO. REPEATITIONS 1024
 DECOUPLE PROTON
 LOW POWER 20 DB
 WALTZ-16 MODULATED
 CONTINUOUS DECOUPLING
 DOUBLE PRECISION ACQUISITION
 DATA PROCESSING
 LINE BROADENING 1.0 HZ
 FT SIZE 32K
 DISPLAY
 WIDTH OF PLOT 165.01 PPM
 START OF PLOT -4.99 PPM
 TOTAL TIME 30.7 MINUTES

M.I.N.E.S CCL4/TMS/D2O
 SPECTRAL LINES FOR TH= 2.90
 RFL= 1009.4 RFF= 0

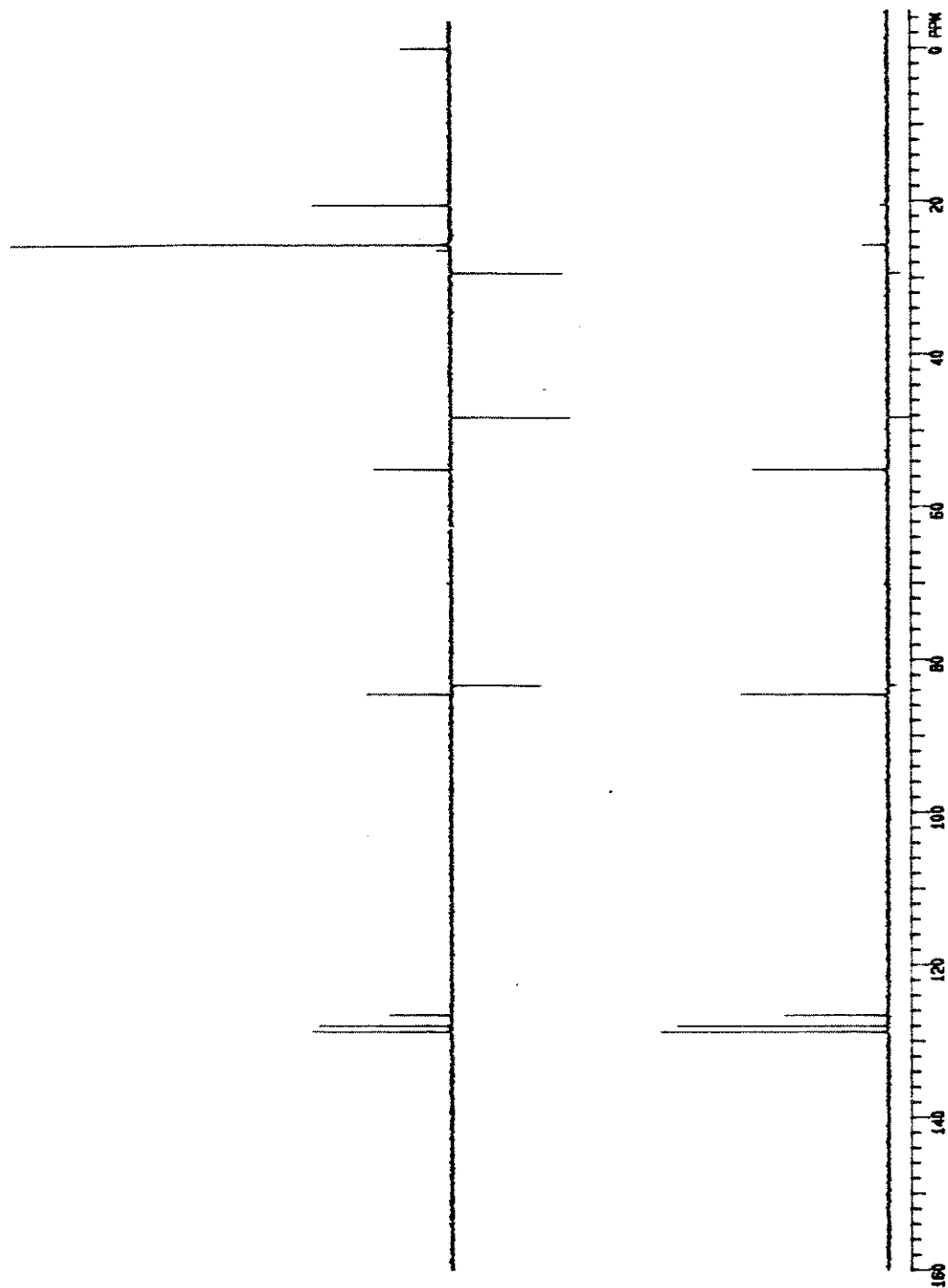
INDEX	FREQ.	PPM	INTENSITY
01	10514.9	139.341	4.564
02	9714.8	128.738	84.427
03	9655.3	127.949	80.879
04	9550.5	126.551	54.492
05	7570.6	100.224	3.112
06	7251.1	96.090	14.904
07	6380.9	84.553	42.373
08	6288.9	83.339	54.658
09	4155.8	55.071	43.749
10	3642.1	48.264	45.659
11	2566.3	34.007	8.325
12	2219.0	29.406	49.053
13	1990.3	26.376	6.472
14	1935.4	25.647	195.767
15	1542.1	20.435	51.477
16	0.1	0.002	4.807



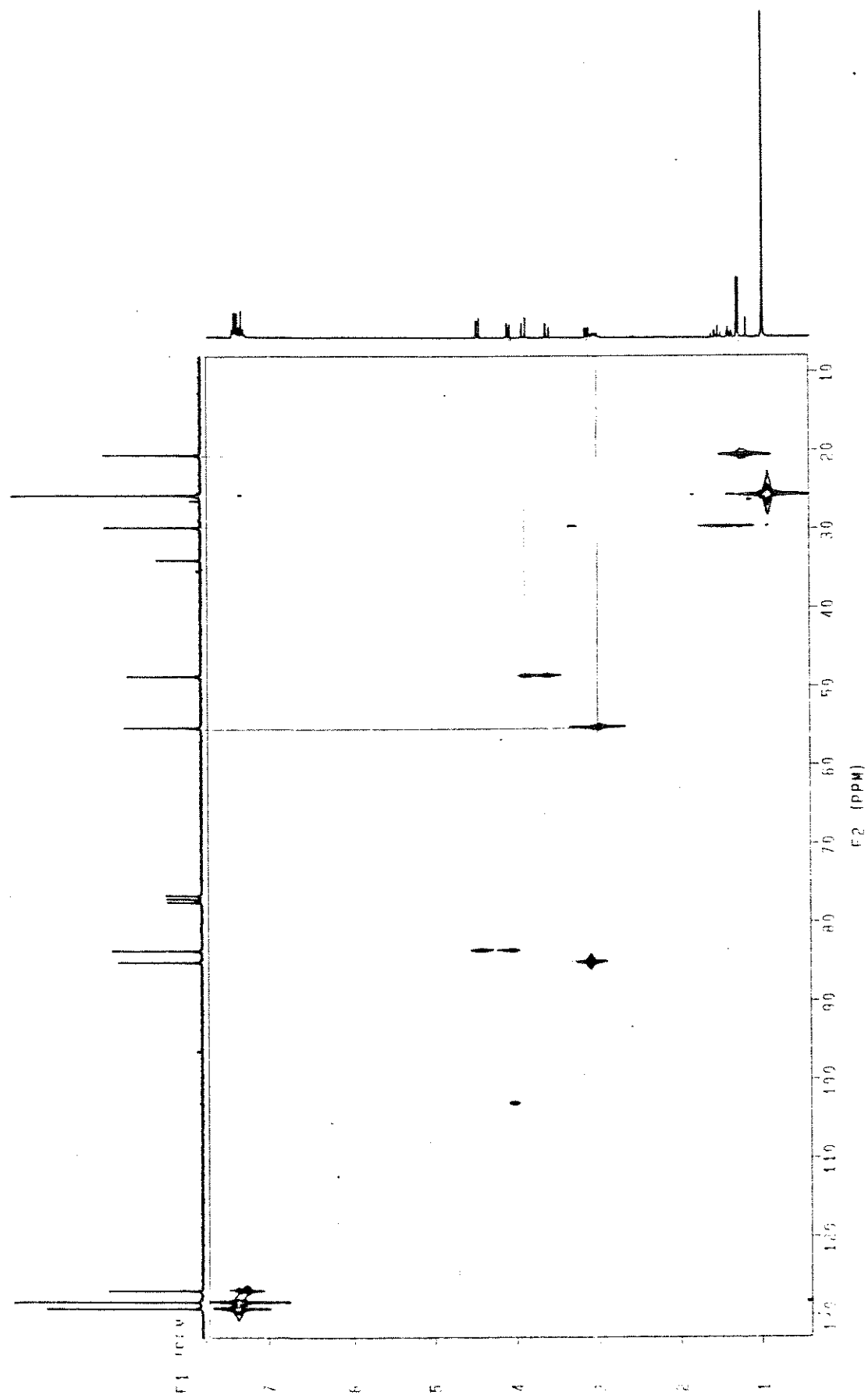
81. Espectro ^{13}C -RMN : 3-benzil-4-metil-6-tercbutil-tetra-hidro-1,3-oxazina, 4f-syn



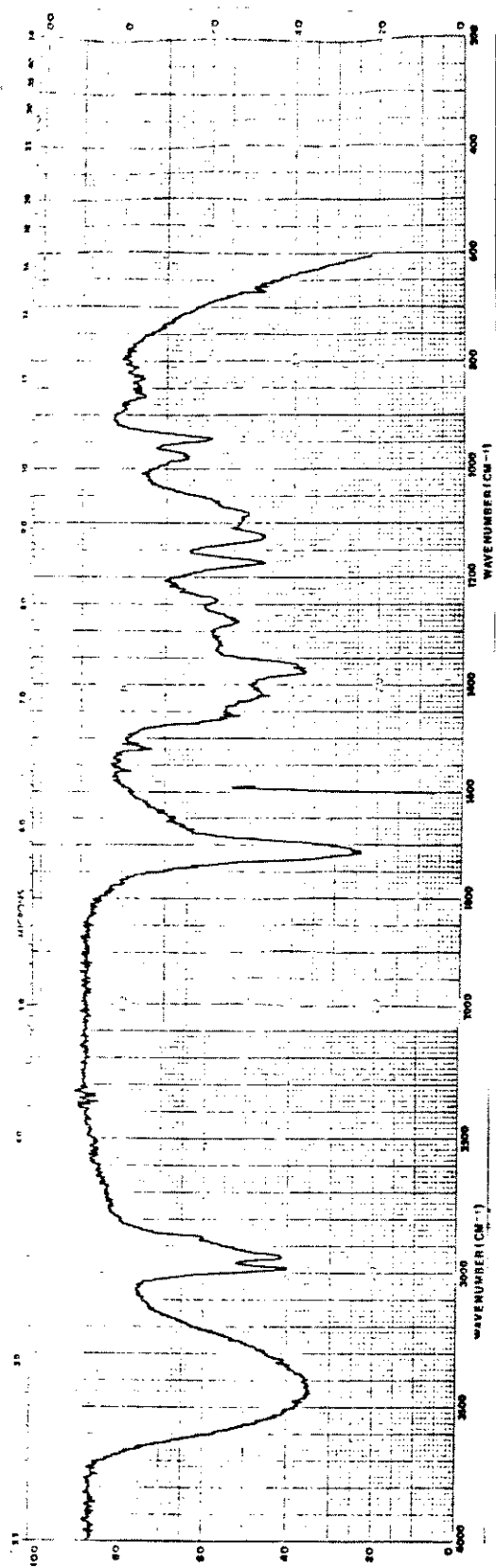
82. Espectro ^{13}C -RMN: 3-benzil-4-metil-6-tercbutil-tetra-hidro-1,3-oxazina, 4f syn
 (bruto)



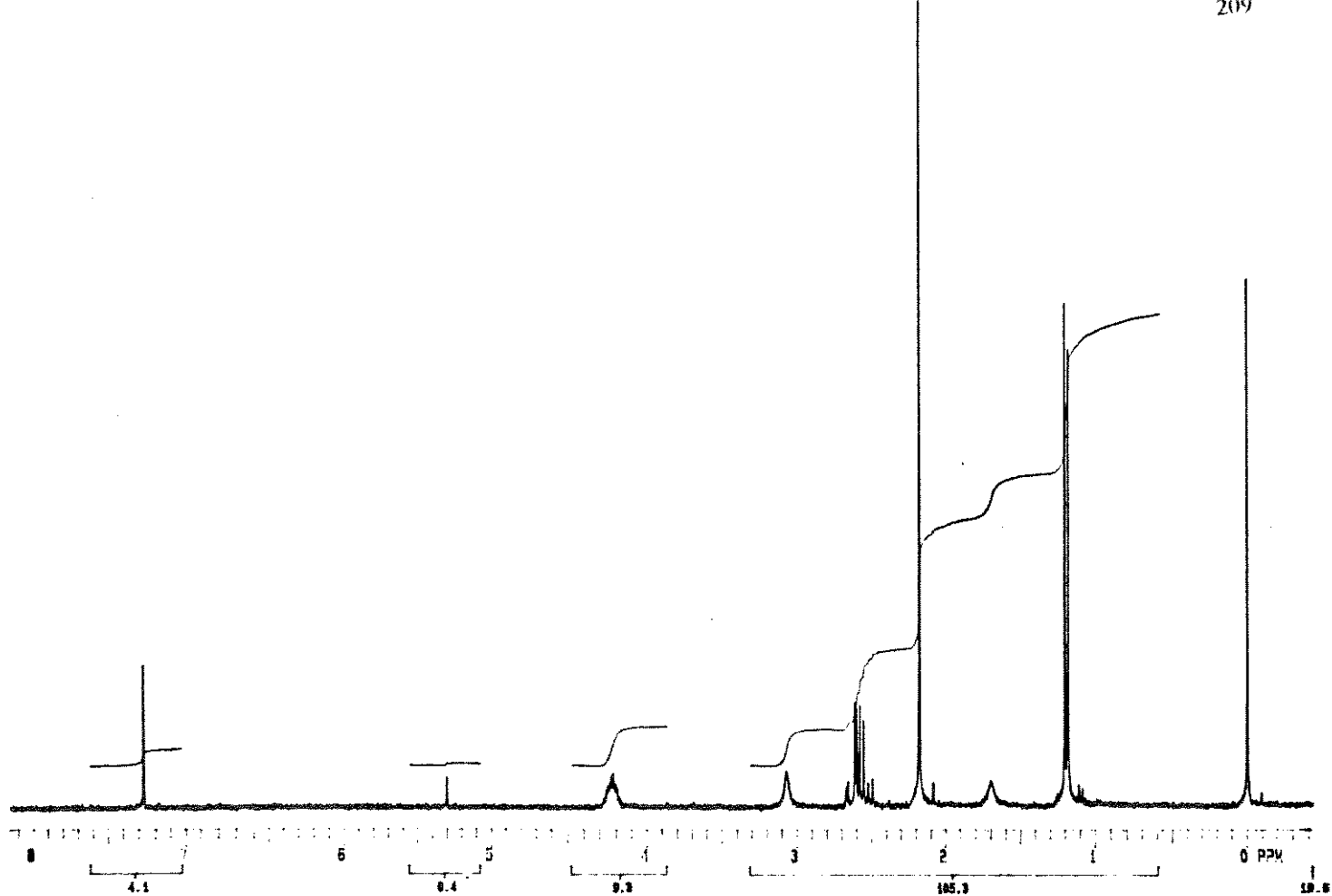
83. Espectro DEPT : 3-benzil-4-metil-6-tercbutil-tetra-hidro-1,3-oxazina,4f-syn



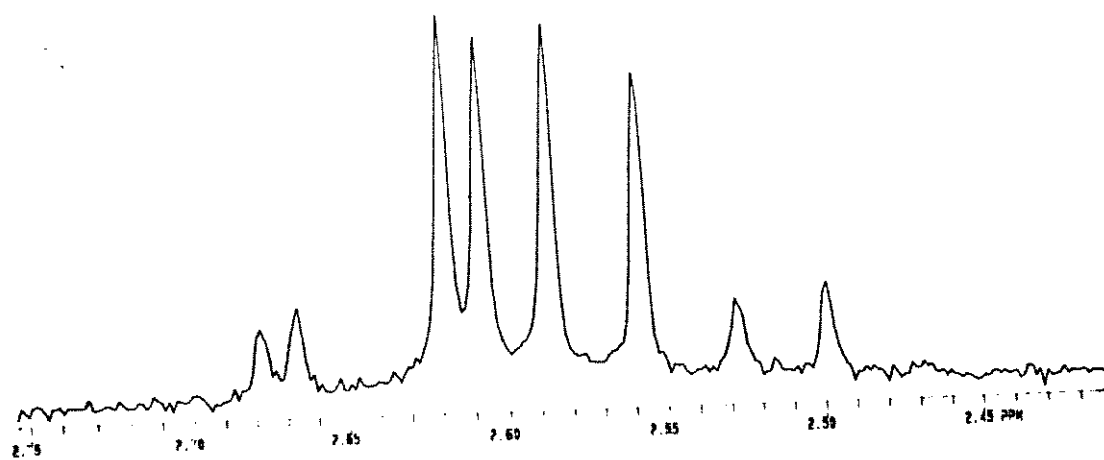
84. Espectro HETCOR : 3-benzil-4-metil-6-tercetil-tetra-hidro-1,3-oxazina, 4f-syn



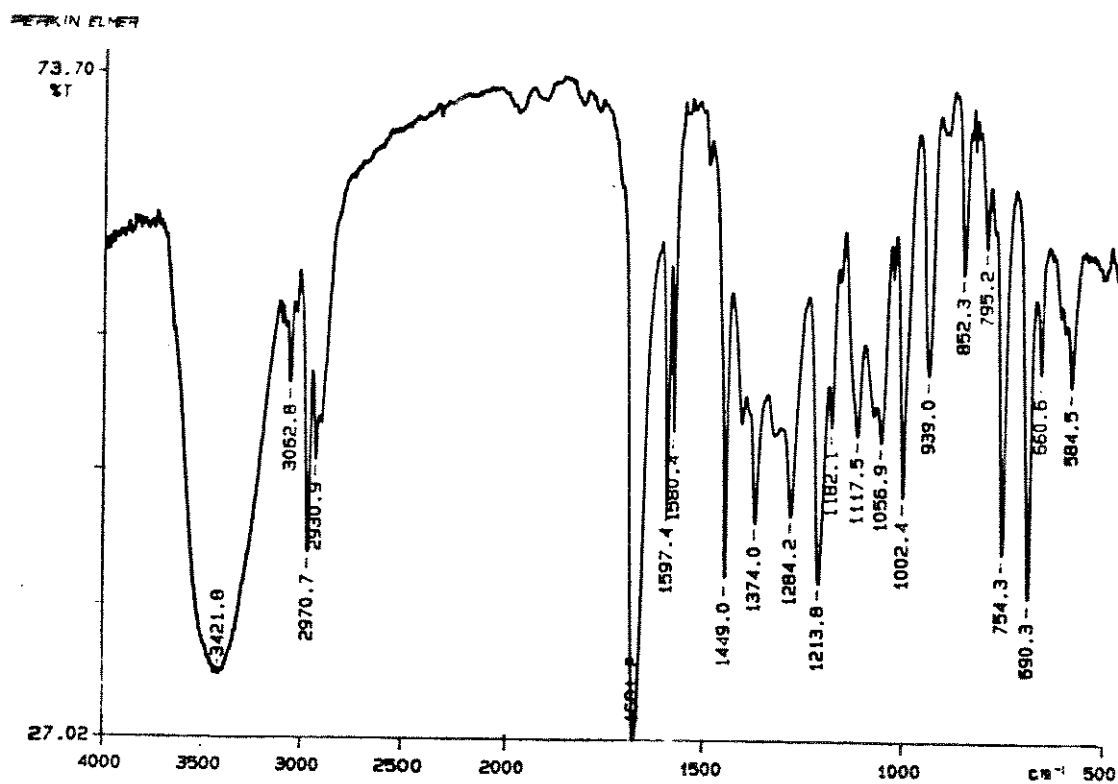
86-Espectro IV : 4-hidroxi-pentan-2-ona, 8a



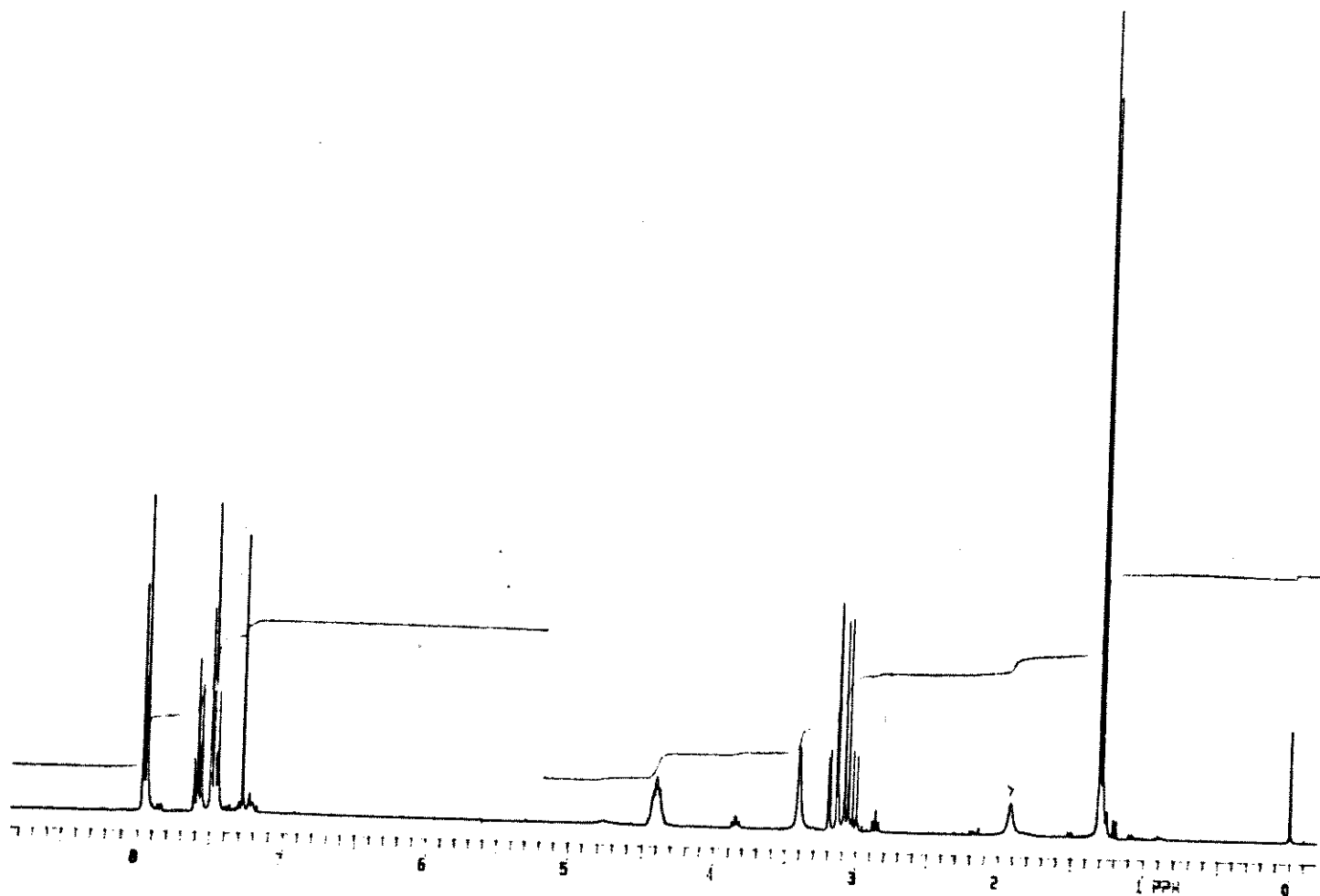
87. Espectro ^1H -RMN : 4-hidroxi-pentan-2-ona, 8a



ampliação do espectro 87



88. Espectro IV : 1-fenil-3-hidroxi-butan-1-ona, 8b



89. Espectro ^1H -RMN : 1-fenil-3-hidroxi-butan-1-ona, 8b

Apêndice 2

Representações das estruturas minimizadas

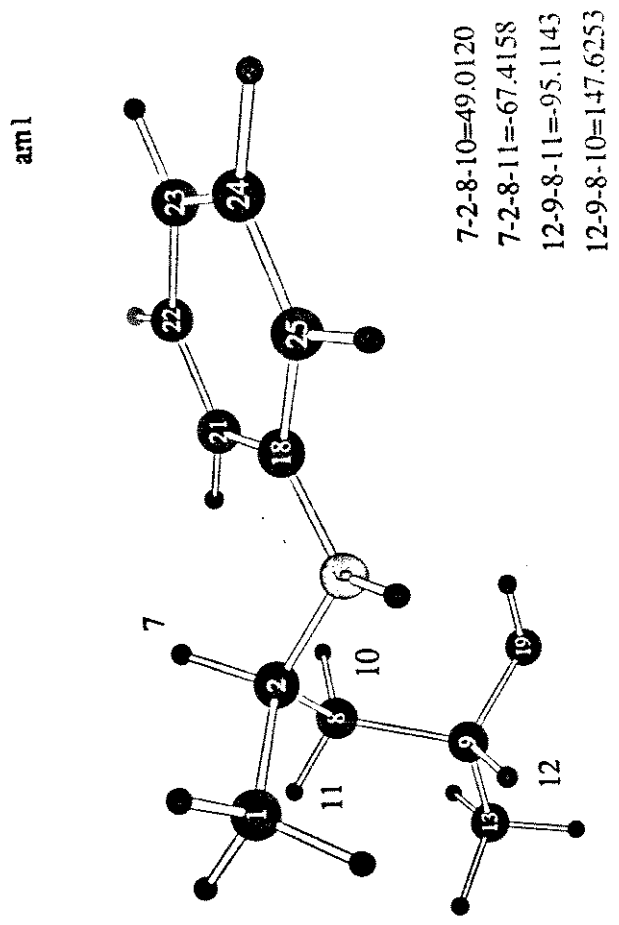


figura 89: geometria minimizada para 1a-syn

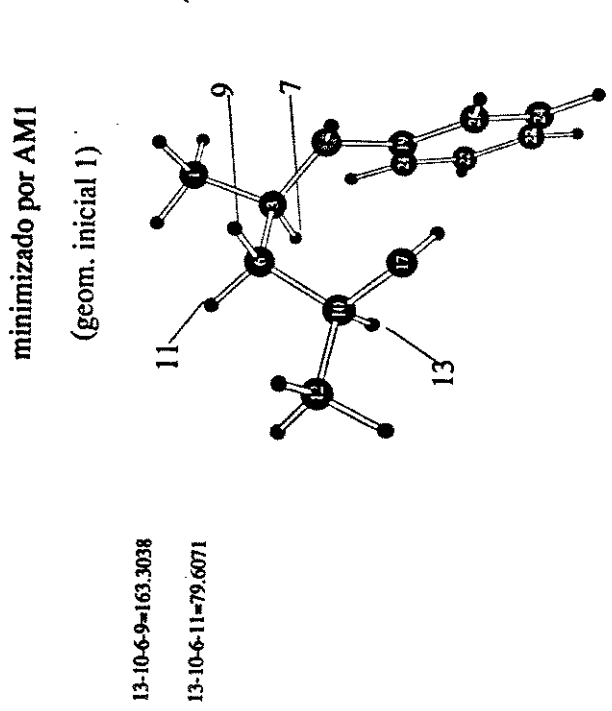
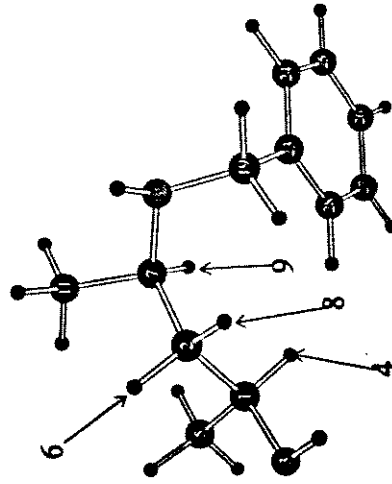


figura 90: geometria minimizada para 1a-anti

minimizado por PM3

4-1-2-8=66.6728

4-1-2-6=178.4934



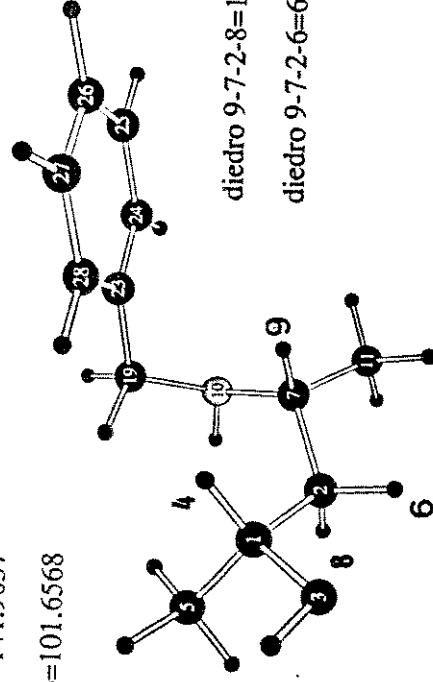
9-7-2-8=105.6419

9-7-2-6=138.2674

minimizado por AM1

diedro 4-1-2-8=141.9637

diedro 4-1-2-6=101.6568



diedro 9-7-2-8=174.4165

diedro 9-7-2-6=68.93077

figura 91: geometria minimizada para 1b-syn

figura 92: geometria minimizada para 1b-anti

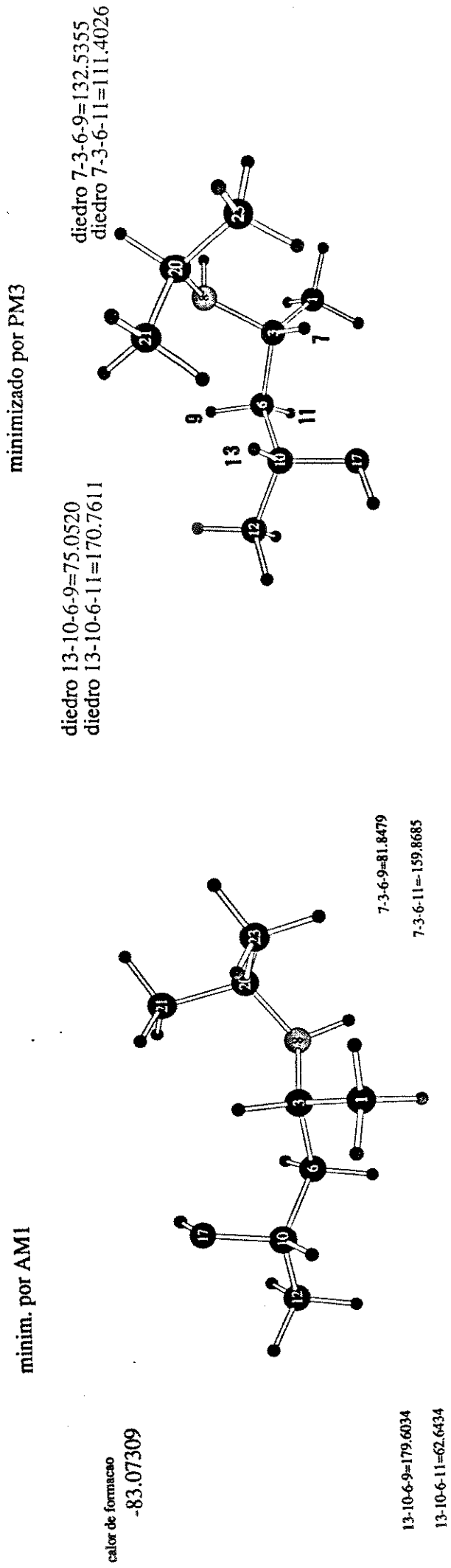


figura 93: geometria minimizada para 1c-syn

figura 94: geometria minimizada para 1c-anti

minimizado por PM3

diedro 12-10-6-11 = 152.16
diedro 7-3-6-11 = 90.63
diedro 12-10-6-9 = 92.79
diedro 7-3-6-9 = 153.63

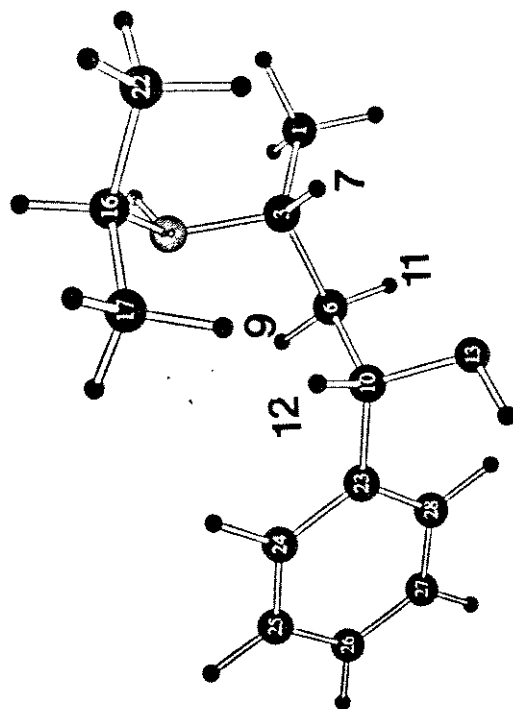
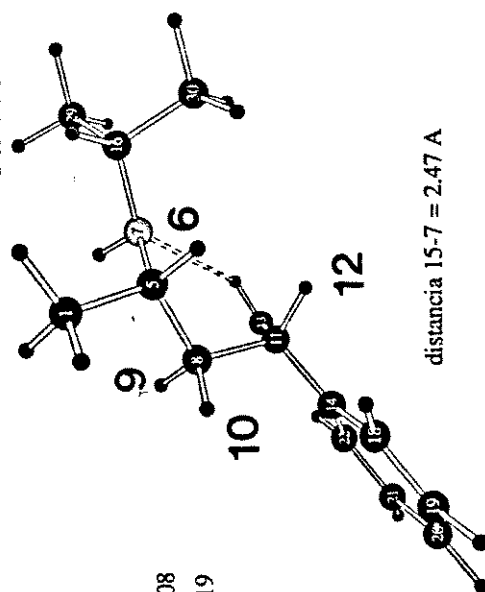


figura 96: geometria minimizada para 1d-anti

minimizado por AM1

diedro 6-5-8-10 = 66.46
diedro 6-5-8-9 = 175.97



diedro 12-11-8-9 = 152.08
diedro 12-11-8-10 = 90.19

figura 95: geometria minimizada para 1d-syn

minimizado por PM3

diedro 6-2-7-9=68.0646

diedro 11-8-7-9=169.0260

diedro 6-2-7-10=176.6203

diedro 11-8-7-10=75.5671

-pm3

diedro 8-4-7-10=82.4610

diedro 13-9-7-10=53.8846

diedro 8-4-7-11=161.9772

diedro 13-9-7-11=60.2608

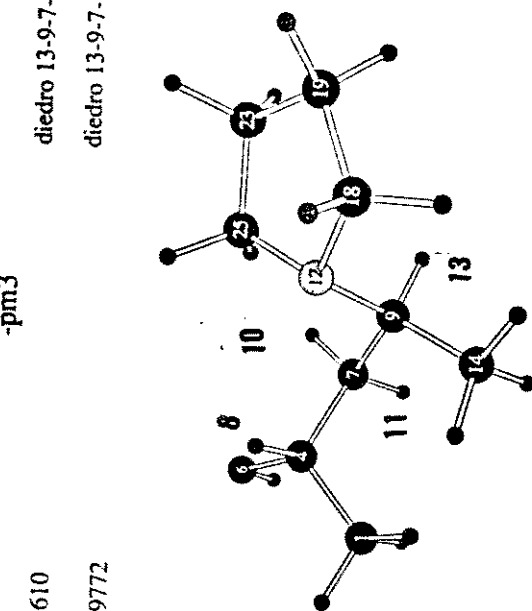


figura 97 : geometria minimizada para 1e-syn

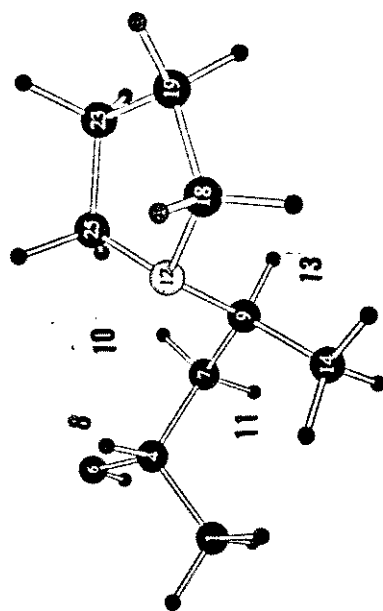


figura 98: geometria minimizada para 1e-anti