

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
INSTITUTO DE QUÍMICA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÂNICA**

**"ADIÇÃO DIASTEREOSSELETIVA DE ENOLATOS DE TITÂNIO A
ÍONS *N*-ACILIMÍNIO CÍCLICOS.
ESTUDOS VISANDO A SÍNTESE DE ALCALÓIDES E A SÍNTESE
ASSIMÉTRICA DO FÁRMACO CLORIDRATO DE (+)-FENIDATO
DE METILA"**

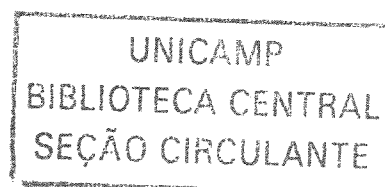
MARIA ALICE BÖCKELMANN

Tese de doutorado

RONALDO ALOISE PILLI

Orientador

Campinas, 2004.



UNIDADE	BC
Nº CHAMADA	UNICAMP
	B631a
V	EX
TOMBO BC/	61792
PROC.	16.86.05
C	☐
D	☒
PREÇO	11.00
DATA	10.2.05
Nº CPD	

1211. id 349497

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE QUÍMICA
UNICAMP

B631a

Böckelmann, Maria Alice.

Adição diatereosseletiva de enolatos de titânio a íons N-acilimínios cíclicos. Estudos visando à síntese de alcalóides e a síntese assimétrica do fármaco cloridrato de (+)-fenidato de metila / Maria Alice Böckelmann.—Campinas, SP: [s.n], 2004.

Orientador: Ronaldo Aloise Pilli.

Tese (Doutorado) - Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química.

1. Pirrolidinas substituídas. 2. Piperidinas substituídas. 3. Estereosseletiva. 4. β -aminoácidos. I. Pilli, Ronaldo Aloise.

II. Universidade Estadual de Campinas. III. Título.

AGRADECIMENTOS

Todo projeto de vida tem uma história cronológica e uma cumplicidade em sua realização, inicialmente o grande investimento de nossos pais, confiando, educando e fornecendo todos os meios para essa realização. Por isso agradeço especialmente à minha mãe, Maria Alda de Oliveira, pelo apoio e torcida no começo, meio e fim.

Outro cúmplice na realização deste trabalho e que agradeço pelos mais de dez anos de convivência, troca de idéias e amizade não poderia ser outro senão meu orientador Ronaldo Aloise Pilli.

Aos amigos Cris, Clécio, Adriano, Ítalo, Marcelo, Vandinha agradeço o apoio e a grande troca de “figurinhas”.

Agradeço a todos os colegas de laboratório e o trabalho, a dedicação e a cumplicidade de todos os profissionais do Instituto de Química da Unicamp, especialmente o pessoal do RMN (Paula, Soninha e Sonia) e da biblioteca.

Curriculo

Dados Pessoais

Maria Alice Böckelmann

Solteira, brasileira, 35 anos.

✉ Condomínio Residencial São Marcos-Rua Nhambiquara de Tupã, 273

Rua 3 Casa 59, Jardim Macucos, Itapira-SP

CEP 1973-043

Telefone residencial: (019) 38432751

e-mail: mabock@terra.com.br

Pesquisador Químico

Formação

✎ **Bacharelado** Química, *Unicamp*, 1992.

✎ **Mestrado** Química Orgânica, *Unicamp*, 1995. Título: "Síntese diastereosseletiva de δ -lactonas. Identificação da configuração Relativa do feromônio de formigas da espécie *Calomyrmex sp*" Orientador: Prof. Dr. Ronaldo A. Pilli.

✎ **Doutorado** Química Orgânica, *Unicamp*, 2004. Título: "Adição diastereosseletiva de enolatos de titânio a íons N-acilimínios. Aplicação na síntese de alcalóides e do fármaco (+)-fenidato de metila", Orientador: Prof. Dr. Ronaldo Aloise Pilli.

Iniciação Científica

✎ **Serviço de Apoio ao Estudante-SAE-Unicamp** **Bolsa Pesquisa 1990-1991**, "Síntese total de ($\pm$)-Sitofilure, feromônio de agregação do caruncho do arroz (*Sitophilus orizae*) e do caruncho do milho (*Sitophilus zeamais*)"

✎ **Serviço de Apoio ao Estudante-SAE-Unicamp** **Bolsa Pesquisa 1991-1992**, "Síntese diastereosseletiva de δ -lactonas."

Apresentações em Congressos

✎ "Enantioselective formal synthesis of serricornine. Chemical and enzymatic approaches" V Brazilian Meeting on Organic Synthesis (BMOS) 6-9 de setembro 1992 em Campinas-SP Abstracts PS-027

✎ "Structural elucidation of δ -lactone isolated from *Calomyrmex sp*" V Brazilian Meeting on Organic Synthesis (BMOS) 6-9 de setembro 1992 em Campinas-SP Abstracts PS-028

✎ "Addition of chiral nucleophiles to cyclic N-acyliminium ions" VII Brazilian Meeting on Organic Synthesis (BMOS) 8-12 de setembro 1996 no Rio de Janeiro-RJ-Abstract PS-84

✎ "Addition of chiral boron and titanium enolates to cyclic N-acyliminium ions" 11th International Conference on Organic Synthesis (ICOS-11) 30 de junho-4 de julho, 1996, Amsterdam- The Netherlands, Book of Abstracts-OC-34

☞ “Addition of achiral and chiral titanium enolates to cyclic N-acyliminium ions. The influence of the carbamate group on the stereochemistry of the reaction” VIII Brazilian Meeting on Organic Synthesis (BMOS) 7-11 de setembro 1998 em São Pedro-SP-Abstract PS-195

Participação em Congressos & Cursos Complementares

- ☞ V Brazilian Meeting on Organic Synthesis (BMOS) 6-9 de setembro de 1992 em Campinas-SP.
- ☞ VII Brazilian Meeting on Organic Synthesis (BMOS) 8-12 de setembro de 1996 no Rio de Janeiro-RJ.
- ☞ VIII Brazilian Meeting on Organic Synthesis (BMOS) 7-11 de setembro de 1998 em São Pedro-SP.
- ☞ “Aplicação de métodos computacionais no estudo de reações orgânicas” Escola de Verão em Química Orgânica UFSM, março de 1992.
- ☞ “Cromatografia gasosa capilar quiral com ciclodextrinas modificadas”, UFSM, 6-8 junho, 1994.
- ☞ IX Brazilian Meeting on Organic Synthesis (BMOS) 20-24 de agosto de 2001 em Curitiba-PR.

Publicações em Revistas Científicas

- ☞ R. A. Pilli, M. M. Murta, D. Russowsk, M. A. Böckelmann, “Total Synthesis of (4SR, 5RS)-5- Hydroxy-4-Methyl-3-Heptanone, The Racemic Form of the Aggregation Pheromone of *S. orizae* and *S. zeamais*” *J. Braz. Chem. Soc.* **1991**, 2, 121.
- ☞ R. A. Pilli, M. A. Böckelmann and A. Del Corso, “The relative configuration of a δ -lactone isolated from the mandibular gland secretion of *Calomyrmex* sp males” *J. Chem. Ecol.* **1999**, 25, 355.
- ☞ R. A. Pilli, C. F. Alves, M. A. Böckelmann, Y. P. Mascarenhas, J. G. Nery and I. Vencato, “The Stereochemistry of the Addition of Titanium Enolates of N-Propionyl-Oxazolindin-2-ones to 5- and 6-Membered N-Acyliminium Ions” *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2891.
- ☞ R. A. Pilli, C. F. Alves, M. A. Böckelmann, “The Stereochemistry of the Addition of Chlorotitanium Enolates of N-Acyl Oxazolindin-2-ones to 5- and 6- Membered N-Acyliminium Ions” *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, 12, 634.
- ☞ R. A. Pilli, P. R. Zanotto, M. A. Böckelmann, “A short synthesis of (1S,8aR)-1-aminomethyl indolizidine. The heterocyclic core of stelletamides” *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 7003.

Patente

- ☞ Pedido de Patente de Invenção PI9900417-8: “Processo de síntese da forma ativa do fármaco (+)-(R,R)-fenidato de Metila e seus derivados”

Experiência

Período de maio/00 até o presente momento trabalhando como pesquisadora química na Divisão Fardoquímica-CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS LTDA.

RESUMO

Reações de adição do tipo Mannich de enolatos de titânio quirais e aquirais derivados da *N*-propionil oxazolidin-2-ona com íons *N*-acilimínios cíclicos de 5- e 6-membros forneceram pirrolidinas 2-substituídas com moderada a boa diastereosseletividade (5:1-14:1) e piperidinas 2-substituídas com baixa diastereosseletividade (~2:1). Por outro lado, melhor diastereosseletividade foi obtida com os íons *N*-acilimínios de 6 membros nas reações com o enolato quiral derivado da *N*-acetil oxazolidin-2-ona (para 6-membros 3,5:1; para 5-membros 1,1:1).

Observamos que o caminho estereoquímico destas reações é modulado pela natureza do íon *N*-acilimínio (5 ou 6 membros), do carbamato (*N*-Boc, Cbz, COOMe) e do grupo acil do enolato (R=H, Me). Um único isômero foi obtido nas reações dos enolatos quirais de titânio derivados da *N*-fenilacetil e 4-clorobutanoil oxazolidin-2-ona com os íons *N*-acilimínios de 5 membros e a mesma reação com os íons de 6 membros forneceram piperidinas 2-substituídas com melhor diastereosseletividade (8-12:1 e 5:1, respectivamente).

O modelo de estado de transição mostrou que a aproximação do tipo *lk* é a preferida pela minimização das interações entre o grupo *N*-acil no enolato de titânio com os grupos carbamato e metileno do íon *N*-acilimínio cíclico. A adição do enolato quiral de titânio derivado da (4*R*)-*N*-acil oxazolidin-2-ona levou ao isômero majoritário de configuração absoluta (1'*S*, 2*S*) e ao isômero minoritário de configuração absoluta (1'*S*, 2*R*).

Finalmente, os adutos quirais foram usados na síntese dos esqueletos de alcalóides (iso-retronecenol, 8-epi-tashiromina e lupinina) e na síntese total do fármaco cloridrato de (2*R*, 2'*R*)-fenidato de metila.

ABSTRACT

The Mannich-like addition of chiral and achiral titanium enolates derived from *N*-propionyl oxazolidin-2-ones to 5- and 6- membered *N*-acyliminium ions afforded 2-substituted pyrrolidines in moderate to good diastereoisomeric ratio (5:1 to 14:1) while lower diastereoselection was generally observed in the formation of the corresponding 2-substituted piperidines (~2:1). On the other hand, better selectivity was achieved with 6-membered *N*-acyliminium ions in the addition of chiral titanium enolate derived from the corresponding *N*-acetyl oxazolidin-2-ones (for 6-membered ring 3.5:1; and for 5-membered ring 1.1:1).

The stereochemical outcome was found to be modulated by the nature of the cyclic *N*-acyliminium ion (5 or 6-membered), of the carbamate (*N*-Boc, Cbz, COOMe) and *N*-acyl groups in the enolate (R=H, Me). Only one isomer of 2-substituted pyrrolidines was obtained in the addition of chiral enolates derived from *N*-phenylacetyl and 4-chlorobutanoyl-oxazolidin-2-ones and better selectivity was observed with 6-membered *N*-acyliminium ion (8-12:1 and 5:1, respectively).

The preferential *lk* approach seems to be dictated mainly by the minimization of non-bonding interactions between the *N*-acyl group in the chlorotitanium (IV) enolate and the carbamate and methylene groups in the cyclic *N*-acyliminium ion. In the addition of the chiral enolate derived from (4*R*)-*N*-acyl oxazolidin-2-ones the major isomer displayed (1'*S*, 2*S*) absolute configuration and the minor (1'*S*, 2*R*).

Finally, the chiral adducts were used in the studies of the syntheses of alkaloids (isoretronecanol, 8-epitashiromine and lupinine) and in the asymmetric synthesis of (2*R*, 2'*R*)-methyl-fenidate hydrochloride.

ÍNDICE

Objetivos	1
-----------------	---

CAPÍTULO I

Estudo metodológico da adição de enolatos de titânio a íons N-acilimínios.....	3
1.1 Introdução.....	3
1.1.1 Reações envolvendo enolatos de titânio	3
1.1.2 Enolatos na síntese de compostos β -amino carbonílicos.....	16
1.2 Resultados e discussão.....	27
1.2.1 Considerações Gerais	27
1.2.2 Preparação dos reagentes.....	27
1.2.3 Adição de enolatos de titânio aquirais a íons N-acilimínios cíclicos.....	31
1.2.4 Adição de enolatos de titânio quirais a íons N-acilimínios cíclicos	44
1.2.5 Ampliação do estudo metodológico usando enolatos de titânio volumosos.....	66
1.3 Conclusões	79

CAPÍTULO II

Estudos visando a síntese do alcalóide indolizidínico 209B	81
2.1 Introdução.....	81
2.1.1 Introdução e Definição Geral de alcalóides.....	81
2.1.2 Introdução às reações de metilenação.....	84
2.1.3 Sínteses Assimétricas do alcalóide (-)-209B.	86
2.2 Estudo metodológico da reação de metilenação	92

CAPÍTULO III

Estudos visando a síntese de alcalóides pirrolizidínico, indolizidínico e quinolizidínico.	97
3.1 Introdução.....	97
3.2 Sínteses Assimétricas	98
3.2.1 Sínteses do alcalóide pirrolizidínico (-)-isoretronecanol.	99
3.2.2 Sínteses do alcalóide indolizidínico (8R, 8aR)-Epi-tashiromina.	101
2.2.3 Sínteses do alcalóide quinolizidínico Lupinina.	103
3.3 Estudos visando à obtenção destes alcalóides	104

CAPÍTULO IV

Aplicação na síntese do fármaco cloridrato de (+)-(2R,2'R)-fenidato de metila.....	117
4.1 Introdução.....	117
4.1.1 Psico-estimulantes	117

4.1.2 Sínteses assimétricas.	120
4.2 Conversão dos adutos no Cloridrato de (+)-(2R, 2'R)-Fenidato de Metila.	123
4.3 Conclusão	129

CAPÍTULO V

Parte experimental	130
5.1 Considerações gerais	130
5.2 Índice de compostos	132
5.3 Produtos obtidos durante o estudo metodológico descrito no capítulo I	136
5.3.1 Preparação dos reagentes.....	136
5.3.2 Lactamas protegidas e α -etoxi-carbamatos.	136
5.3.3 Aminas cíclicas protegidas e α -metoxi-carbamatos	173
5.3.4 N-acil-oxazolan-2-onas.	197
5.3.5 Produtos de adição.....	221
5.4 Estudos visando à síntese do alcalóide indolizidínico 209B	449
5.4.1 Reagentes	449
5.4.2 Estudo Modelo e aplicação ao substrato de interesse	450
5.4.3 Rota Alternativa	452
5.5 Estudos visando a síntese dos alcalóides (-)-isoretronecanol; 8-epitsanhiromina e lupinina	458
5.6 Aplicação na síntese do fármaco cloridrato de (+)-(2R, 2'R)- fenidato de metila.....	504
5.7 Anexo: Numeração dos compostos envolvidos no estudo metodológico e derivados.....	518

LISTA DE ABREVIACÕES

AIBN- azaisobutironitrila.
BINAP-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftila.
Bn- benzil.
Boc- *terc*-butoxicarbonil.
*t*Bu- *terc*-butil.
Cbz- benziloxicarbonil.
CG-cromatografia gasosa
CLAE-cromatografia líquida de alta eficiência
DCC-di-ciclohexil-carbodiimida.
DIBAH-hidreto de diisobutilaluminio.
DIPEA- di-isopropiletilamina.
DMAP-4-*N,N*-dimetil-amino-piridina.
DME- dimetoxietano.
DMSO-dimetilsulfóxido.
e.e.-excesso enantiomérico
EMAR-espectrometria de massa de alta resolução
EM-espectro de massas
Hetcor-Heteronuclear Chemical Shift Correlation
HSQC-Heteronuclear Single Quantum Correlation
LDA-di-isopropilamideto de lítio.
LHMDS-hexametildisilazida de lítio.
MsCl-cloreto de metanosulfonila.
PDC-dicromato de piridínio.
pi/py- piridina.
r.d.-Razão diastereoisomérica
TBAF-fluoreto de tetrabutylamônio.
TBSOTf- triflato de *terc*-butildimetilsilila.
TBDMSCl-cloreto de *terc*-butildimetilsilila.
TEBA-cloreto de benzil-trietil-amônio.
TFA- ácido trifluoroacético.

THF- Tetraidrofurano.

TIPS-tri-isopropilsilil.

TMSOTf-triflato de trimetilsilila

TMSCl-cloreto de trimetilsilila.

TMS-I- iodeto de trimetilsilila.

TsCl- cloreto de p-toluenosulfonila.

Xc- representação genérica do auxiliar quiral.

LISTA DE TABELAS

Tabela I Condensações dos enolatos de titânio derivados da <i>N</i> -propionil oxazolidinona, oxazolidintiona e tioxazolidintiona com vários aldeídos para a obtenção seletiva do aldol “Evans” XI.....	8
Tabela II Condensações dos enolatos de titânio derivados da <i>N</i> -propionil oxazolidintiona e tioxazolidintiona com vários aldeídos para a obtenção seletiva do aldol “não-Evans” XII.	9
Tabela III	23
Tabela IV	24
Tabela V Condições experimentais para a preparação de 7-10.	29
Tabela VI Reações entre os enolatos aquirais derivados de 21 e 22 com os <i>N</i> -acilimínios cíclicos de 5 membros derivados de 7, 9/17 e 11/19.	32
Tabela VII Sinais característicos nos espectros de RMN- ¹ H e ¹³ C ^{a,b}	34
Tabela VIII Reações entre os enolatos de titânio aquirais derivados de 21 ou 22 com os íons <i>N</i> -acilimínios cíclicos de 6 membros.	38
Tabela IX Sinais característicos nos espectros de RMN- ¹ H e ¹³ C ^a	40
Tabela X Reações entre os enolatos de titânio quirais e os <i>N</i> -acilimínios cíclicos de 5 membros.	44
Tabela XI Dados de RMN- ¹ H para os isômeros 49 e 50 ^{a,b,c}	46
Tabela XII Dados de RMN- ¹³ C para os isômeros 49 e 50 ^{a,b,c}	47
Tabela XIII Sinais característicos nos espectros de RMN- ¹ H e ¹³ C ^{a,b}	48
Tabela XIV Sinais característicos no espectro de RMN- ¹ H dos compostos 49, 50 e 59 ^{a,b,c}	54
Tabela XV Sinais característicos no espectro de RMN- ¹³ C dos compostos 49, 50 e 59 ^{a,b,c}	54
Tabela XVI Reações entre os enolatos quirais e os íons <i>N</i> -acilimínios 8, 10/18 e 12/20. ...	57
Tabela XVII Sinais característicos nos espectros de ¹ H- e ¹³ C-RMN ^{a,b,c}	58
Tabela XVIII Reações entre os enolatos de titânio derivados de 25, 27 e 28 e os <i>N</i> -acilimínios cíclicos de 5 e 6 membros.....	67
Tabela XIX Dados de RMN- ¹ H e ¹³ C para os derivados da pirrolidina ^{a,b,c}	69
Tabela XX Dados de RMN- ¹ H e ¹³ C para os derivados da piperidina ^{a,b,c}	69
Tabela XXI Dados de RMN- ¹ H e ¹³ C para os bicíclis 91 (n=0) e 93/94 (n=1) ^a	72
Tabela XXII	93

Tabela XXIII Dados de RMN- ¹ H e ¹³ C para os álcoois 188 e 189^a	106
Tabela XXIV Dados de RMN- ¹ H para os compostos 192 e 193^a	107
Tabela XXV	113
Tabela XXVI Dados característicos de RMN- ¹ H e ¹³ C para o biciclo 155^a	114
Tabela XXVII Dados característicos de RMN- ¹ H e ¹³ C para o biciclo 156^a	115
Tabela XXVIII Dados de RMN- ¹ H para os álcoois 219/220 e 221	125
Tabela XXIX	129
Tabela XXX . Dados experimentais para ent-49	273
Tabela XXXI Coordenadas fracionadas dos átomos e Parâmetros de transferência isotrópica equivalente ($\text{\AA}^2$) para ent-49	274
Tabela XXXII Coordenadas para os átomos de Hidrogênio para ent-49	275
Tabela XXXIII Parâmetros de transferência anisotrópica para ent-49	276
Tabela XXXIV Parâmetros geométricos: Comprimento de ligações (Angstrom) para ent-49 ...	277
Tabela XXXV Parâmetros geométricos: ângulos (Graus) para ent-49	278
Tabela XXXVI . Parâmetros geométricos: ângulos de Torção/Diedros (Graus) para ent-49	279
Tabela XXXVII Dados cristalinos e estrutura refinada para 67	308
Tabela XXXVIII Coordenadas para os átomos (x 10 ⁴) e parâmetros de troca isotrópica equivalente (A ² x 10 ³) para 67 . U(eq) foi definido como 1/3 do traço do tensor ortogonal U _{ij}	309
Tabela XXXIX Comprimento de ligações (Å) para 67	310
Tabela XL Ângulos [graus] para 67	311
Tabela XLI Parâmetros de troca anisotrópica (A ² x 10 ³) para 67 . O fator expoente de troca anisotrópica tem a forma: -2π ² [h ² a ² U ₁₁ +.....+2hka*b*U ₁₂].	312
Tabela XLII Ângulos de Torção para [graus] 67	313
Tabela XLIII Dados cristalinos e estrutura refinada para 79	334
Tabela XLIV Coordenadas atômicas (x 10 ⁴) e parâmetros de troca isotropica equivalente (A ² x 10 ³) para 79 . U(eq) foi definido como 1/3 do traço do tensor ortogonal U _{ij}	335
Tabela XLV Comprimento de ligações [A] e ângulos [graus] para 79	336
Tabela XLVI Parâmetros de troca anisotrópica (A ² x 10 ³) para 79 . O fator expoente de troca anisotrópica tem a forma:: -2 π ² [h ² a ² U ₁₁ + ... + 2 h k a* b* U ₁₂].....	337

Tabela XLVII Coordenadas para os hidrogênios ($\times 10^4$) e parâmetros de troca isotrópica ($A^2 \times 10^3$) para 79	338
Tabela XLVIII Ângulos de Torção [graus] para 79	339
Tabela XLIX Crystal data and structure refinement for (+)- 55	402
Tabela L Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($A^2 \times 10^3$) for (+)- 55 . U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized Uij tensor.	403
Tabela LI Bond lengths [Å] and angles [deg] for (+)- 55	404
Tabela LII Anisotropic displacement parameters ($A^2 \times 10^3$) for (+)- 55 . The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$	405
Tabela LIII Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($A^2 \times 10^3$) for (+)- 55	406
Tabela LIV Torsion angles [deg] for (+)- 55	407

LISTA DE ESQUEMAS

ESQUEMA I	1
ESQUEMA II	2
ESQUEMA III	3
ESQUEMA IV	4
ESQUEMA V	5
ESQUEMA VI	5
ESQUEMA VII	6
ESQUEMA VIII	7
ESQUEMA IX	8
ESQUEMA X	9
ESQUEMA XI	10
ESQUEMA XII	10
ESQUEMA XIII	11
ESQUEMA XIV	12
ESQUEMA XV	13
ESQUEMA XVI	13
ESQUEMA XVII	14
ESQUEMA XVIII	15
ESQUEMA XIX	16
ESQUEMA XX	17
ESQUEMA XXI	17
ESQUEMA XXII	18
ESQUEMA XXIII	18
ESQUEMA XXIV	19
ESQUEMA XXV	20
ESQUEMA XXVI	21
ESQUEMA XXVII	22
ESQUEMA XXVIII	24
ESQUEMA XXIX	25

ESQUEMA XXX	25
ESQUEMA XXXI	26
ESQUEMA XXXII	28
ESQUEMA XXXIII	28
ESQUEMA XXXIV	29
ESQUEMA XXXV	30
ESQUEMA XXXVI	31
ESQUEMA XXXVII	33
ESQUEMA XXXVIII	35
ESQUEMA XXXIX	36
ESQUEMA XL	37
ESQUEMA XLI	37
ESQUEMA XLII	38
ESQUEMA XLIII	42
ESQUEMA XLIV	43
ESQUEMA XLV	44
ESQUEMA XLVI	45
ESQUEMA XLVII	47
ESQUEMA XLVIII	51
ESQUEMA XLIX	52
ESQUEMA L	53
ESQUEMA LI	55
ESQUEMA LII	56
ESQUEMA LIII	57
ESQUEMA LIV	59
ESQUEMA LV	60
ESQUEMA LVI	61
ESQUEMA LVII	63
ESQUEMA LVIII	63
ESQUEMA LIX	64
ESQUEMA LX	65

ESQUEMA LXI.....	67
ESQUEMA LXII.....	71
ESQUEMA LXIII.....	72
ESQUEMA LXIV.....	73
ESQUEMA LXV.....	73
ESQUEMA LXVI.....	74
ESQUEMA LXVII.....	75
ESQUEMA LXVIII.....	75
ESQUEMA LXIX.....	76
ESQUEMA LXX.....	77
ESQUEMA LXXI.....	77
ESQUEMA LXXII.....	78
ESQUEMA LXXIII.....	85
ESQUEMA LXXIV.....	85
ESQUEMA LXXV.....	86
ESQUEMA LXXVI.....	88
ESQUEMA LXXVII.....	88
ESQUEMA LXXVIII.....	89
ESQUEMA LXXIX.....	89
ESQUEMA LXXX.....	90
ESQUEMA LXXXI.....	91
ESQUEMA LXXXII.....	92
ESQUEMA LXXXIII.....	92
ESQUEMA LXXXIV.....	93
ESQUEMA LXXXV.....	93
ESQUEMA LXXXVI.....	94
ESQUEMA LXXXVII.....	95
ESQUEMA LXXXVIII.....	95
ESQUEMA LXXXIX.....	96
ESQUEMA XC.....	96
ESQUEMA XCI.....	98

ESQUEMA XCII.....	100
ESQUEMA XCIII.....	101
ESQUEMA XCIV.....	102
ESQUEMA XCV.....	103
ESQUEMA XCVI.....	103
ESQUEMA XCVII.....	104
ESQUEMA XCVIII.....	104
ESQUEMA XCIX.....	105
ESQUEMA C.....	107
ESQUEMA CI.....	108
ESQUEMA CII.....	109
ESQUEMA CIII.....	110
ESQUEMA CIV.....	110
ESQUEMA CV.....	111
ESQUEMA CVI.....	111
ESQUEMA CVII.....	112
ESQUEMA CVIII.....	113
ESQUEMA CIX.....	116
ESQUEMA CX.....	116
ESQUEMA CXI.....	120
ESQUEMA CXII.....	122
ESQUEMA CXIII.....	123
ESQUEMA CXIV.....	123
ESQUEMA CXV.....	124
ESQUEMA CXVI.....	124
ESQUEMA CXVII.....	125
ESQUEMA CXVIII.....	126
ESQUEMA CXIX.....	126
ESQUEMA CXX.....	127
ESQUEMA CXXI.....	128
ESQUEMA CXXII.....	128

LISTA DE FIGURAS

FIGURA I	2
FIGURA II	2
FIGURA III	2
FIGURA IV Cromatograma da mistura 32:33 (coluna Hypersil; fluxo: 1,5 ml/min; eluente: 30% acetato de etila: hexano; λ 270 nm).....	33
FIGURA V. Duas visões da conformação preferida para o aduto 30 obtidas no cálculo por mecânica molecular (C-marrom, O-azul, N-vermelho, H-branco).	35
FIGURA VI Análise por CG: a. bruto da reação; b. isômero minoritário 44 ; c. isômero majoritário 43 . (coluna: HP-5; temp. inicial: 120°C, tempo inicial: 1', velocidade de aquecimento: 10°C/min, temp. final: 230°C, tempo final: 5', temp. detector= temp. do injetor: 250°C, gás de arraste: nitrogênio).....	39
FIGURA VII Duas visões da conformação preferida para o aduto 43 obtidas no cálculo por mecânica molecular (Carbono-marrom, oxigênio-azul, nitrogênio-vermelho, hidrogênio-branco).	41
FIGURA VIII Diagrama de Ortep para (+)- 49	45
FIGURA IX	46
FIGURA X. Espectros de RMN- ¹ H e ¹³ C (CDCl ₃) a 0 °C para o composto 49	49
FIGURA XI. Espectros de RMN- ¹ H (CDCl ₃) a -30°C para o composto 49	50
FIGURA XII Expansão da região da metila nos espectros de RMN- ¹ H, para o composto 49 , a diferentes temperaturas: a. +10°C; b. +5°C; c. 0°C; d. -10°C; e. -20°C; f. -50°C.	50
FIGURA XIII Diagrama de Ortep para o ácido (+)- 55 . (Carbono-azul; oxigênio-vermelho; nitrogênio-verde, hidrogênio-preto).	51
FIGURA XIV Dados espectroscópicos de RMN- ¹ H e ¹³ C para o composto 60 (CDCl ₃ , 55°C, ppm).	53
FIGURA XV Valores de rotação ótica para os compostos 49 , 50 e 59	54
FIGURA XVI Análise por CLAP, onde a. refere-se à mistura 53/54 ; b. refere-se à mistura B, obtida a partir de 49:50 ; c. refere-se ao ponto misto. (coluna: Hypersil; Eluente: 35%Acet/Hex; fluxo: 1,5ml/min; λ :270nm).	56
FIGURA XVII	58

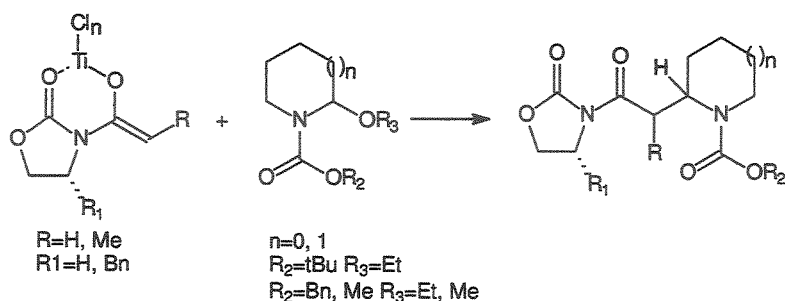
FIGURA XVIII Diagrama de Ortep para 67 . (Carbono-azul; oxigênio-vermelho; nitrogênio-verde, hidrogênio-preto).	59
FIGURA XIX	61
FIGURA XX Análise por CLAP de 74 , onde: a. refere-se a (-)- 74 , b. refere-se a (+)- 74 e c. Co-injeção de (-)- e (+)- 74 . (Coluna: Chiralcel OD, fluxo: 0,5 ml/min., eluente: Hexano, λ : 270 nm)	62
FIGURA XXI Cromatogramas para os seguintes adutos: a. bruto 79:80 ; b. 79 purificado; c. mistura enriquecida no minoritário 80 ; d. bruto 85:86 ; e. minoritário 86 ; f. majoritário 85 . (79:80 , análise por CG; 85:86 , análise por CLAE).	68
FIGURA XXII Diagrama de Ortep para o aduto 79	70
FIGURA XXIII Subgrupos da classe de alcalóides.	82
FIGURA XXIV	82
FIGURA XXV	82
FIGURA XXVI	83
FIGURA XXVII	84
FIGURA XXVIII Alcalóide (-)- 209B	86
FIGURA XXIX	97
FIGURA XXX	97
FIGURA XXXI Alcalóides: (-)-isoretronecanol, (8R, 8aR)-epi-tashiromina e (-)-lupinina.	97
FIGURA XXXII Derivados pirrolidínicos 81 , 83 , 87 e 89 e piperidínico 85	105
FIGURA XXXIII	117
FIGURA XXXIV	119
FIGURA XXXV	122
FIGURA XXXVI Análise por CGMS da mistura 222:223 (12:1).	125

OBJETIVOS

A tese está dividida em cinco capítulos e os objetivos de cada um está descrito abaixo de forma resumida:

Capítulo I: Estudo metodológico sobre a adição de enolatos de titânio aquirais e quirais a íons *N*-acilimínios cíclicos de 5 e 6 membros^{37, 1}:

- ❖ Estudo variando: a natureza do grupo protetor no nitrogênio (R_2 =Boc, Cbz e COOMe), o volume dos substituintes na *N*-acil-oxazolidin-2-ona (R =H, Me) e as condições experimentais, em particular, a temperatura reacional visando a melhor seletividade. (ESQUEMA I).



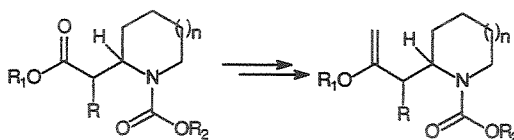
ESQUEMA I

- ❖ Determinar a estereoquímica relativa e/ou absoluta dos centros estereogênicos formados nestas reações e propor um modelo de estado de transição para estas reações.
- ❖ Com base nos resultados obtidos acima variar o volume dos substituintes na *N*-acil-oxazolidinona (R) e estudar sua influência na seletividade da reação com os íons *N*-acilimínios de 5 e 6 membros.

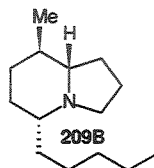
Capítulo II: Estudos visando à síntese do álcoolídeo indolizidínico **209B**.

- ❖ Otimização da metilenação dos ésteres correspondentes aos produtos de adição obtidos no capítulo I utilizando o reagente de Tebbe ou Petasis (ESQUEMA II).

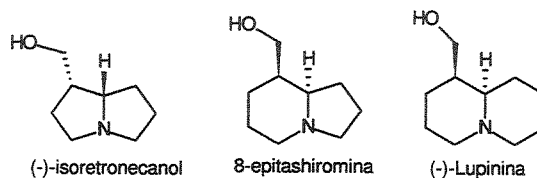
¹ R. A. Pilli, M. A. Böckelmann, C. F. Alves *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, *12*, 634.

**ESQUEMA II**

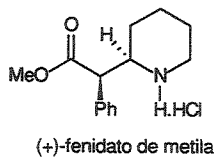
- ❖ Estudos visando à aplicação das duas metodologias na síntese de biciclos, especialmente o alcalóide indolizidínico 209B (FIGURA I).

**FIGURA I**

Capítulo III: Estudos visando a aplicação da metodologia de adição de enolatos de titânio quirais a íons *N*-acilimínios cíclicos de 5 e 6 membros à síntese dos alcalóides (-)-isoretronecanol, (R, R)- 8- epi- tashiromina e (-)-lupinina (FIGURA II).

**FIGURA II**

Capítulo IV: Aplicação da metodologia de adição de enolatos de titânio quirais a íons *N*-acilimínios cíclicos na síntese assimétrica do fármaco cloridrato de (+)-(2R, 2'R)- fenidato de metila (FIGURA III).

**FIGURA III**

Capítulo V: Parte experimental com a descrição das reações e caracterização dos produtos dos capítulos I-IV.

CAPÍTULO I:

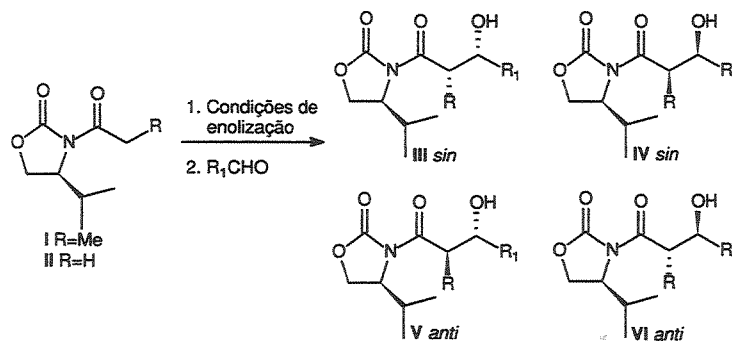
ESTUDO METODOLOGICO DA ADIÇÃO DE ENOLATOS DE TITÂNIO A ÍONS *N*-ACILIMÍNIOS

1.1 Introdução

1.1.1 Reações envolvendo enolatos de titânio.

O uso de enolatos de titânio de vários substratos, em reações para a formação seletiva de intermediários na síntese de moléculas de interesse, têm sido bem exploradas nos últimos anos. Especialmente, para reações envolvendo os enolatos derivados de *N*-aciloxazolidin-2-onas, a seletividade obtida foi explicada por diferentes modelos de estados de transição dependendo das condições reacionais.

O avanço inicial se deu em condensações aldólicas diastereosseletivas com o trabalho de Thornton e colaboradores² que reportaram as condensações de enolatos de titânio de *N*-aciloxazolidinonas com vários aldeídos para a formação seletiva do aldol *sin* **IV**. Os enolatos foram gerados pela transmetalração dos enolatos de lítio correspondentes com ClTi(OiPr)₃. Isto representa uma inversão na seletividade quando comparado com o enolato de boro correspondente que fornece o aldol **III** *sin*³, permitindo a obtenção dos ácidos β-hidroxi-α-metil carboxílicos enantioméricos a partir de um único substrato pela troca do metal (ESQUEMA III).

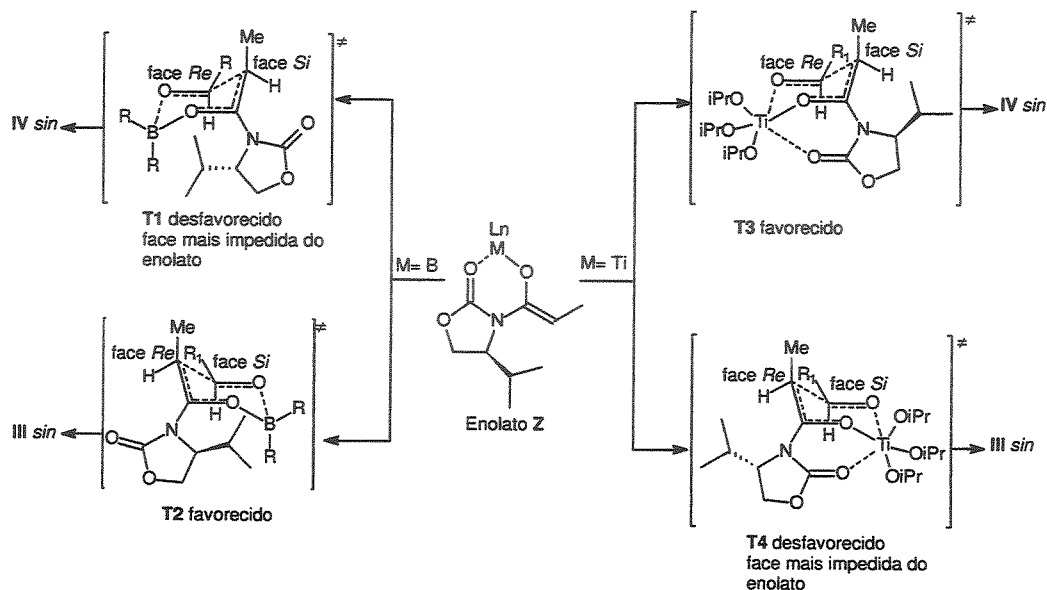


ESQUEMA III

² M. Nerz-Stormes, E. R. Thornton *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2489.

³ D. A. Evans, J. Bartroli, T. Shih *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127.

As reações forneceram os aldóis com boa seletividade (85-92%) quando R=Me (I) pela reação com os aldeídos benzílico, butílico e isopropílico. Os autores explicaram esta seletividade partindo da formação seletiva do enolato de geometria Z^4 através de um estado de transição quelado do tipo Zimmerman-Traxler, sendo que o titânio ao contrário do boro é capaz de se coordenar também ao oxigênio da oxazolidinona e o ataque preferencial do aldeído será à face *Si* do enolato, menos impedida, diferente das reações com enolatos de boro onde o ataque se dá pela face *Re* (ESQUEMA IV).



ESQUEMA IV

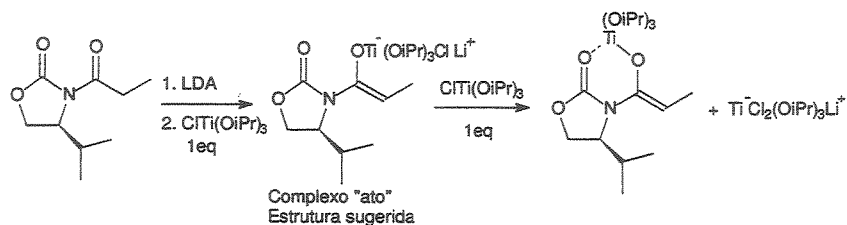
Os autores determinaram a necessidade do uso de no mínimo 2 equivalentes de $ClTi(OiPr)_3$, pois observaram que o lítio interfere na seletividade da reação pela formação do complexo “titanato” correspondente o que impede a quelação do titânio⁵ devido à carga negativa extra no titânio (ESQUEMA V) e o uso de éter etílico como solvente em vez de THF, pois devido ao grande poder de solvatação do THF, este compete pela coordenação com o titânio diminuindo a seletividade da reação⁶. Pelo uso de mais de um equivalente de

⁴ Comprovaram a geometria do enolato interceptando-o com TMS-Cl e compararam os dados de RMN- 1H do *N,O*-silylacetenoacetal obtido com os descritos na literatura.

⁵ a) C. Siegel, E. R. Thornton *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5722; b) M. Nerz-Stormes, E. R. Thornton *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 897.

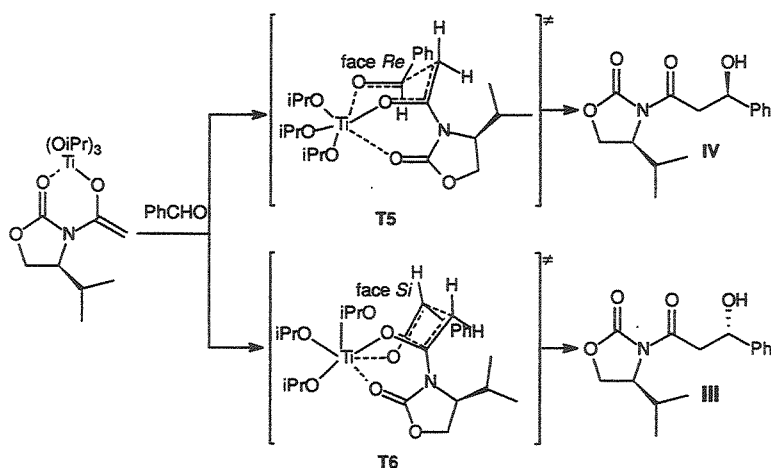
⁶ S Shirodkar, M. Nerz-Stormes, E. R. Thornton *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4699.

$\text{ClTi}(\text{OiPr})_3$ temos a liberação do enolato de titânio e a formação de outros complexos no meio reacional.



ESQUEMA V

Para a *N*-acetil oxazolidin-2-ona **II**, Thornton e colaboradores² obtiveram o aldol, em bons rendimentos, pela reação do enolato de titânio correspondente com benzaldeído. Quando empregaram três equivalentes de $\text{ClTi}(\text{OiPr})_3$ e Et_2O como solvente, a melhor condição experimental, obtiveram uma mistura dos isômeros **III:IV** (25:75). A mesma condensação utilizando enolato de boro forneceu a mesma mistura de isômeros **III:IV**, mas como esperado em uma proporção inversa (62:38)³. A ausência da metila no enolato explica a baixa seletividade nestes dois casos. Especialmente para o enolato de titânio a formação de **III** pode ser explicada pela contribuição de um estado de transição do tipo barco quelado (**T6**, ESQUEMA VI). A presença de uma metila desfavorece este estado de transição pelo aparecimento de uma repulsão entre a metila do enolato e os ligantes do titânio.

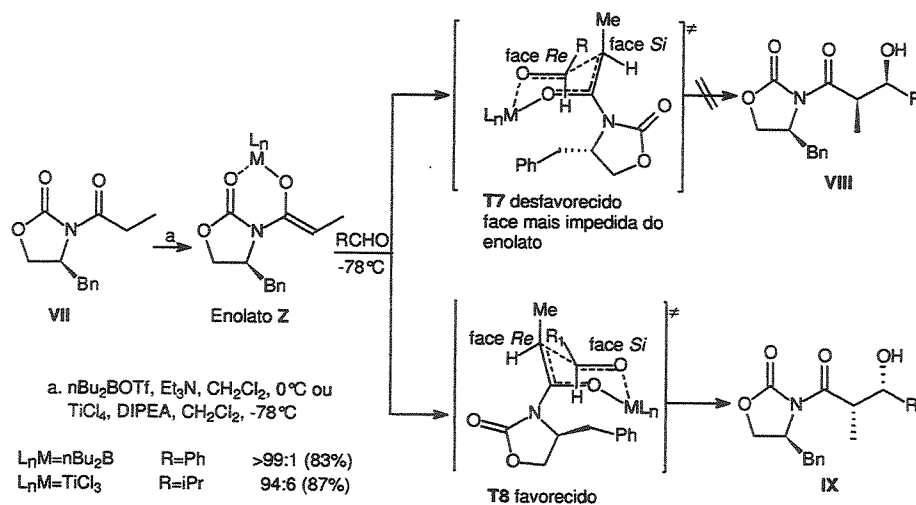


ESQUEMA VI

Neste momento é importante ressaltar que a literatura de forma geral chama os estados de transição **T3**, **T4**, **T5** e **T6** de mecanismo quelado e/ou estado de transição

quelado levando em consideração apenas a quelação do oxigênio da carbonila da oxazolidinona ao metal e, em consequência, então os demais estados de transição foram chamados de não-quelados.

Por outro lado, Evans e colaboradores⁷ estudaram a reação aldólica de enolatos de titânio de vários substratos gerados diretamente de $\text{TiCl}_4/\text{DIPEA}$ em CH_2Cl_2 e compararam os resultados com os obtidos com o enolato de boro correspondente, observando a formação do mesmo aldol *sin* **IX** com seletividade um pouco menor para o titânio, mas em melhores rendimentos (ESQUEMA VII). Observa-se que o mesmo mecanismo deve estar envolvido nas reações com os enolatos de titânio e de boro: um estado de transição não quelado pela aproximação do aldeído pela face menos impedida do enolato (**T8**). Os autores⁸ comentaram que a espécie presente nas reações com titânio é o complexo ato correspondente que não deve ser capaz de se quelar na carbonila da oxazolidinona. É importante ressaltar que os autores empregaram apenas isobutiraldeído para as reações com os enolatos derivados da *N*-acil-oxazolidinona, sendo que para aldeídos menos impedidos a melhor seletividade é obtida apenas com os enolatos de boro. A menor seletividade obtida nas reações com enolatos de titânio seria atribuída, portanto, a uma contribuição parcial do estado de transição totalmente quelado.



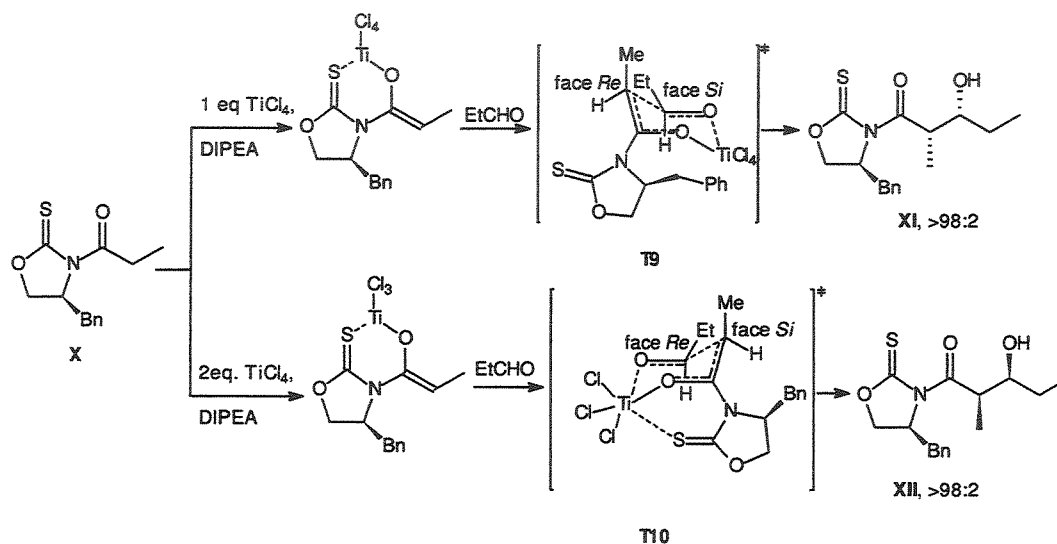
ESQUEMA VII

⁷ D. A. Evans, D. L. Rieger, M. T. Bilodeau, F. Urpi *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1047.

⁸ D. A. Evans, F. Urpi, T. C. Somers, J. S. Clark, M. T. Bilodeau *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8215.

Este fato foi explorado por Crimmins e colaboradores⁹ durante o estudo da condensação aldólica de *N*-acil-oxazolidin-2-tiona **X** onde a variação do número de equivalentes de TiCl_4 empregado na reação levou à obtenção dos produtos diastereoisoméricos **XI** e **XII** (ESQUEMA VIII). A presença de um único enolato foi confirmada por RMN- ^1H , quando o mesmo foi preparado com um equivalente de TiCl_4 , seguida da adição de um segundo equivalente de TiCl_4 , produziu uma nova espécie distinta da original. A adição de AgSbF_6 , no lugar do segundo equivalente de TiCl_4 , levou à formação do mesmo aldol **XII** (>98:2) confirmando que a abstração de um cloreto do complexo ato de titânio favorece o estado de transição quelado envolvendo o enxofre da tioxazolidinona e os oxigênios do aldeído e do enolato.

É importante ressaltar neste momento que a literatura generalizou os aldóis obtidos como o aldol *sin* “Evans” **XI** e o aldol *sin* “não-Evans” **XII**, dependendo do produto obtido.



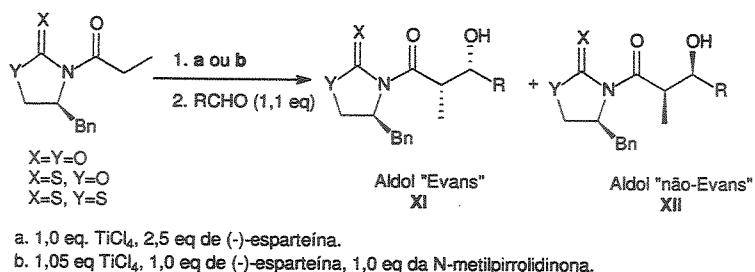
ESQUEMA VIII

Em um segundo momento, os autores¹⁰ exploraram esta reação para a obtenção dos aldóis *sin* “Evans” e “não-Evans” diastereosseletivamente. Observaram que a reação é sensível não somente a estequiometria do ácido de Lewis, mas também à do aldeído, da amina e do tipo de amina empregada. Após um estudo metodológico exaustivo obtiveram o

⁹ M. T. Crimmins, B. W. King, E. A. Tabet *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7883.

¹⁰ M. T. Crimmins, B. W. King, E. A. Tabet, K. Chaudhary *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 894.

aldol *sin* “Evans” em bons rendimentos e ótima diastereosseletividade, quando empregaram 2 eq de (-)-esparteína como base. A adição deste excesso da amina aumentou a velocidade e o rendimento da reação sem a necessidade da adição de 2 equivalentes do aldeído. Propuseram que o excesso da amina e/ou aldeído seria necessário, pois funcionariam como ligantes do metal. Para comprovar adicionaram ao meio reacional a *N*-metil-pirrolidinona (1eq), 1 eq de TiCl_4 , 1 eq da (-)-esparteína e 1 eq do aldeído e obtiveram o aldol *sin* “Evans” em bons rendimentos e ótima diastereosseletividade, utilizando os enolatos derivados da *N*-propil-oxazolidinona, tioxazolidinona e tioxazoliditiona (ESQUEMA IX, Tabela I).



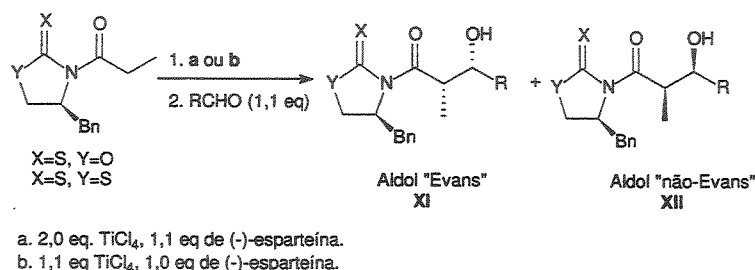
ESQUEMA IX

Tabela I Condensações dos enolatos de titânio derivados da *N*-propionil oxazolidinona, oxazolidintiona e tioxazolidintiona com vários aldeídos para a obtenção seletiva do aldol “Evans” XI.

X,Y	MÉTODO ^a	TEMPERATURA (°C)	R	RENDIMENTO (%)	XI:XII
O,O	a	0	Me_2CH	79	98:2
O,O	b	-78	Me_2CH	98	98:2
S,O	a	0	Me_2CH	90	97,0:3,0
S,O	b	-78	Me_2CH	98	99,3:0,7
S,S	a	0	Me_2CH	75	97:3
S,S	b	0	Me_2CH	79	98,2:1,8
O,O	a	0	MeCHCH	89	97:3
S,O	a	0	MeCHCH	65	97,4:2,6
S,O	b	-78	MeCHCH	89	96,8:3,2
S,S	a	0	MeCHCH	64	>99:1
S,S	b	0	MeCHCH	84	98,1:1,9

^a Método: a) 1,0 eq TiCl_4 , 2,5 eq, de (-)-esparteína; b) 1,05 eq. TiCl_4 , 1,0 eq. (-)-esparteína, 1,0 eq. *N*-metil-pirrolidinona.

Como descrito acima, uma variação na estequiometria do ácido de Lewis levou ao aldol *sin* “não-Evans” **XII** favorecido pelo estado de transição totalmente quelado. Os autores empregaram 2 equivalentes de TiCl_4 para a *N*-acil-oxazolidintiona e 1,1 equivalente para a *N*-acil-tioxazolidintiona e obtiveram o aldol *sin* “não-Evans” **XII** em ótimos rendimentos e diastereosseletividade para uma grande variedade de aldeídos (ESQUEMA X, Tabela II).



ESQUEMA X

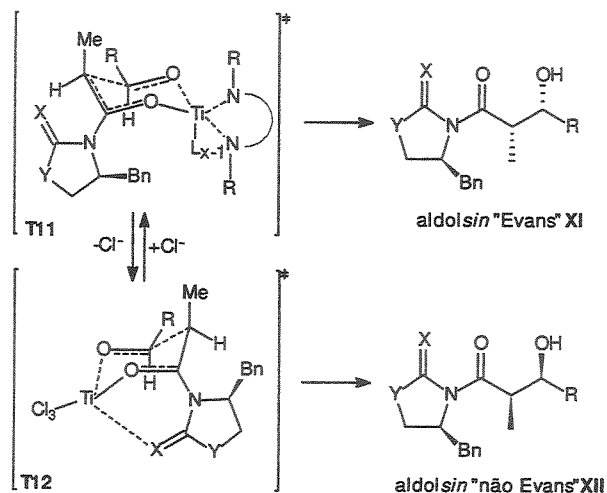
Tabela II Condensações dos enolatos de titânio derivados da *N*-propionil oxazolidintiona e tioxazolidintiona com vários aldeídos para a obtenção seletiva do aldol “não-Evans” **XII**.

X,Y	MÉTODO	RCHO	RENDIMENTO (%)	XII:XI:ANTI
S,O	a	Et	72	93,6:6,4:0,0
S,O	a	MeCH=CH	80	92,9:0,0:7,1
S,O	a	CH ₂ =CH	55	95,3:0,0:4,7
S,O	a	Me ₂ CH	79	94,1:0,0:5,9
S,O	a	Me ₂ CHCH ₂	84	95,5:0,0:4,5
S,S	b	PhCH=CH	58	97:3
S,S	b	MeCH=CH	45	>99:1
S,S	b	CH ₂ =CH	49	>99:1
S,S	b	Me ₂ CH	60	>98:1
S,S	b	Ph	52	>99:1
S,S	b	Me ₂ CHCH ₂	57	>98:1

* Método: a) 2,0 eq TiCl_4 , 1,1 eq, de (-)-esparteína; b) 1,1 eq. TiCl_4 , 1,0 eq. (-)-esparteína.

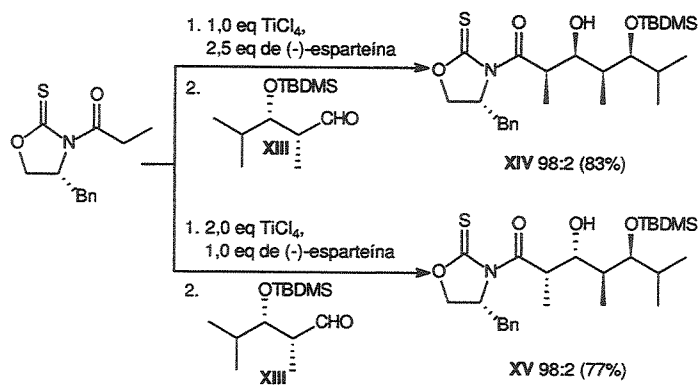
A formação seletiva do aldol *sin* “Evans” **XI** foi explicado, neste momento, através de um estado de transição não-quelado devido à coordenação do segundo equivalente da amina ou do aldeído ao metal estabilizando o complexo ato e impedindo a coordenação do metal a carbonila ou tiocarbonila do auxiliar quiral. Com a adição do segundo equivalente

de TiCl_4 , em presença de um equivalente da base, o complexo ato é convertido no segundo enolato de titânio, já citado anteriormente que através de um modelo de estado de transição totalmente quelado levou ao aldol sin “não-Evans” (ESQUEMA XI). A boa seletividade obtida com as oxazolidintionas se deve à maior nucleofilicidade da tiocarbonila levando a um estado de transição mais ordenado.



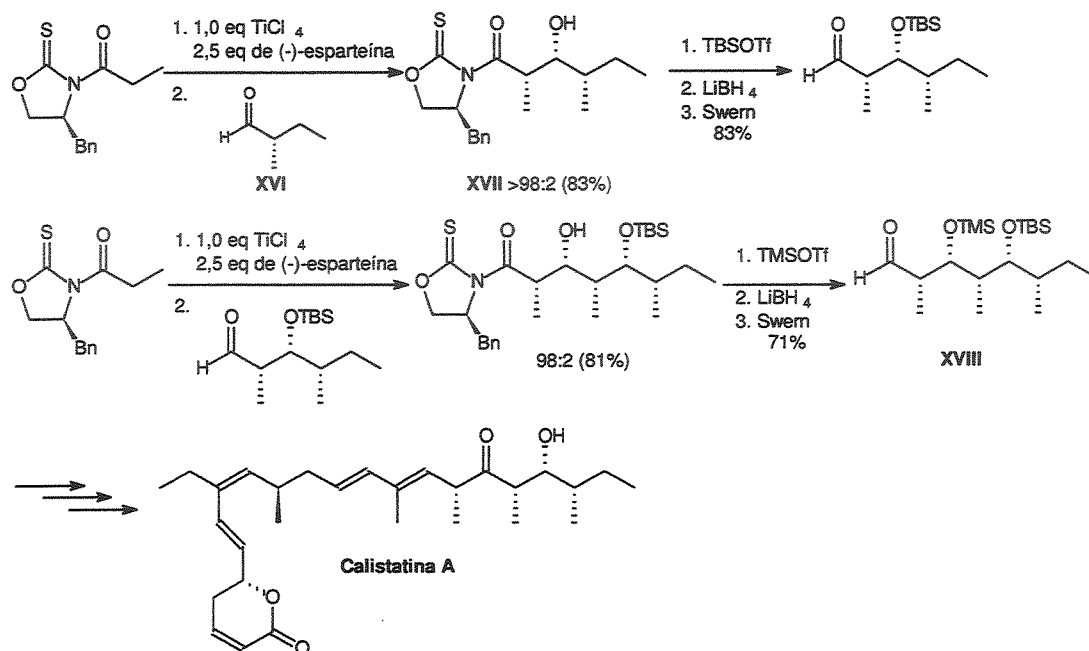
ESQUEMA XI

Para provar a importância deste estudo metodológico, os autores estenderam o estudo e empregaram um aldeído quiral para a obtenção de aldóis diastereoisoméricos. Como exemplo temos a reação do enolato de titânio da *N*-propionil-oxazolidintiona com o aldeído **XIII** para a obtenção dos aldóis diastereoisoméricos **XIV** e **XV** dependendo das condições reacionais empregadas (ESQUEMA XII).



ESQUEMA XII

Os autores¹¹ aplicaram a metodologia nas sínteses da Calistatina A que mostrou atividade citotóxica *in vitro* e na Espongistatina que mostrou atividade contra câncer de colo e cérebro. Especialmente, para a síntese da Calistatina A, os autores partiram da condensação do enolato de titânio derivado da *N*-propionil-oxazolidintiona com o aldeído quiral **XVI** e obtiveram o aldol **XVII**, que foi convertido no aldeído correspondente e um novo ciclo de condensação seguida de conversão ao aldeído forneceu o intermediário **XVIII** que possui quatro dos seis centros assimétricos presentes no produto final (ESQUEMA XIII).



ESQUEMA XIII

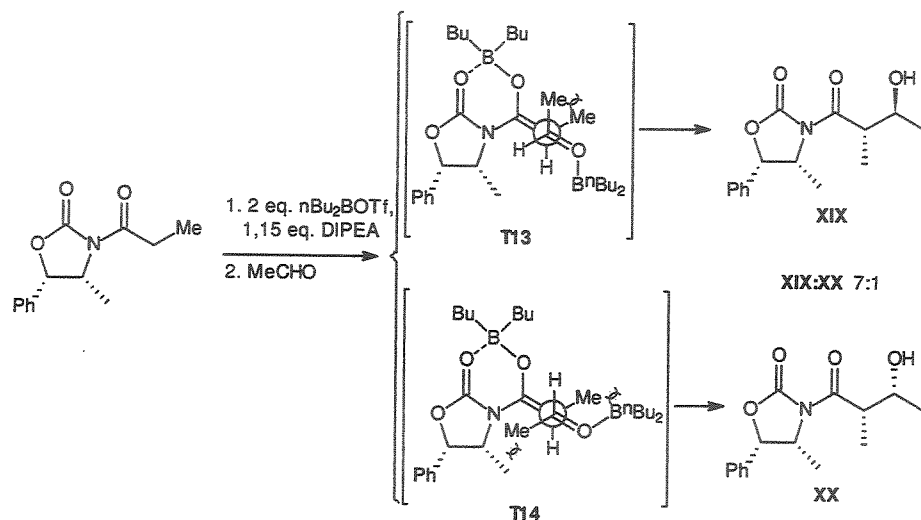
Heathcock e Raimundo reportaram que um segundo equivalente de nBu_2BOTf ¹² ou outro ácido de Lewis¹³ leva a formação preferencial do aldol *anti* e explicaram este resultado através de um estado de transição quelado aberto pela aproximação antiperiplanar

¹¹ **Calistatina A**: M. T. Crimmins, B. W. King, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9084. **Espongistatina**: M. T. Crimmins, J. D. Katz, L. C. McAtee, E. A. Tabet, S. J. Kirincich, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 949.

¹² B. C. Raimundo, C. H. Heathcock *Synlett* **1995**, 1213.

¹³ M. A. Walker, C. H. Heathcock *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5747.

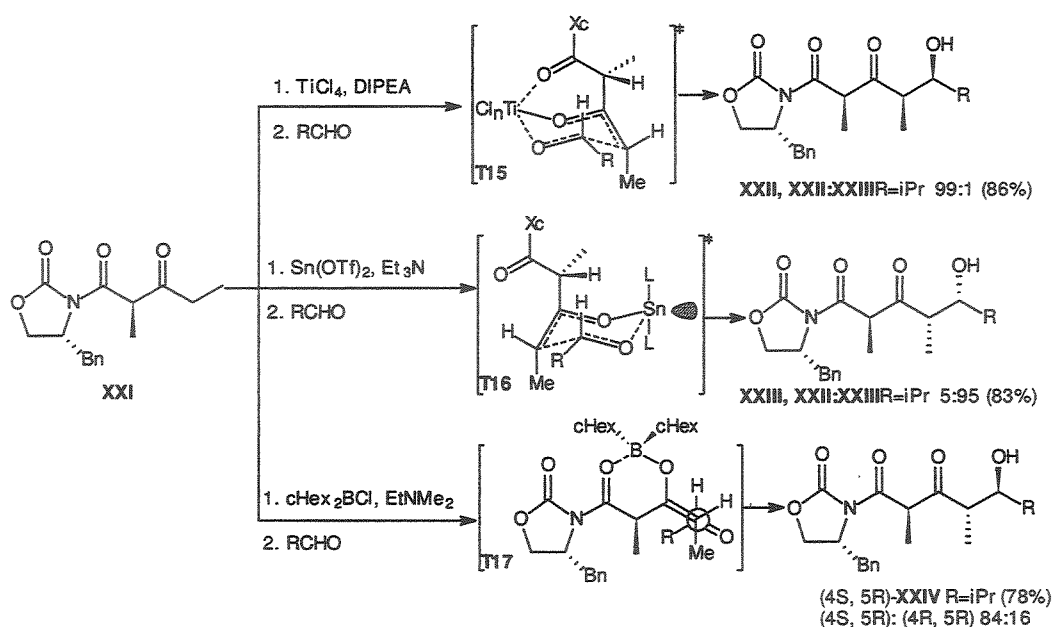
do aldeído (ESQUEMA XIV). Obtiveram o aldol **XIX** em 81% de rendimento, como uma mistura **XIX**: **XX** (11:1), após recristalização.



ESQUEMA XIV

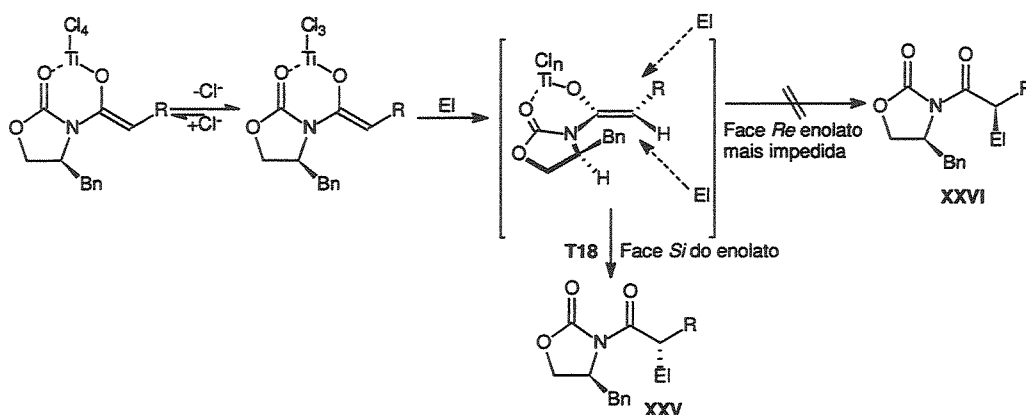
Evans e colaboradores¹⁴ reportaram também os resultados obtidos para a condensação de vários enolatos metálicos derivados da β -cetoimida **XXI** com aldeídos (ESQUEMA XV). Observa-se que cada reação leva a um diastereoisômero e sua formação foi explicada através de estados de transição quelado para o titânio e para o boro e não quelado para o estanho; para a reação com o enolato E de boro o produto formado pode ser explicado apenas por um estado de transição aberto pela aproximação antiperiplanar e/ou sinclinal do aldeído. A aproximação preferencial do aldeído se dá em todos os casos pela face menos impedida do enolato contrária à metila α carbonila.

¹⁴ a. D. A. Evans, J. S. Clark, R. Metternich, V. J. Novack, G. S. Sheppard *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 866;
b. D. A. Evans, H. P. Ng, J. S. Clark, D. L. Rieger *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2127.



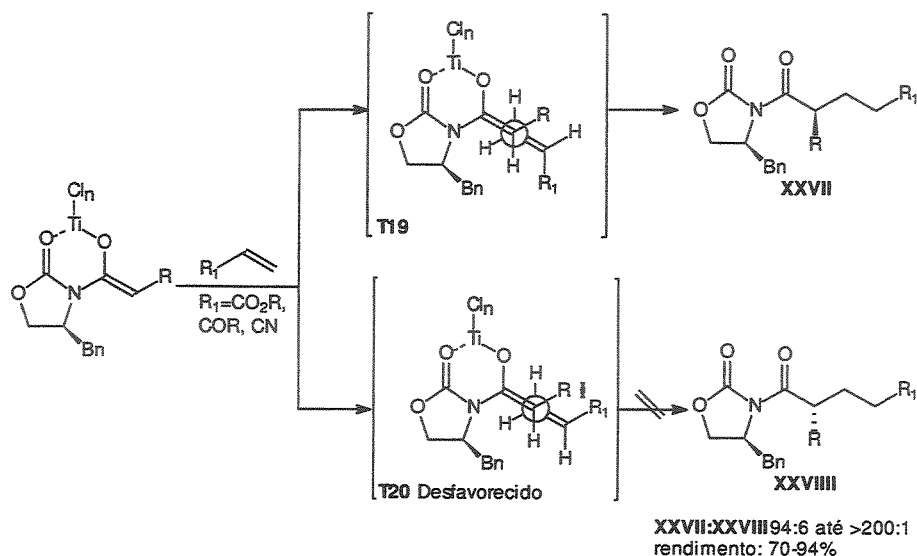
ESQUEMA XV

A adição direta de eletrófilos a enolatos de titânio foi desenvolvida por Evans e colaboradores⁷ que obtiveram os diferentes adutos em bons rendimentos (70-99%) e ótima diastereosseletividade (XXV:XXVI 100:1-96:4). A seletividade foi explicada através de um estado de transição quelado onde a aproximação do eletrófilo se dá pela face menos impedida do enolato (ESQUEMA XVI).



ESQUEMA XVI

Os mesmos autores estudaram a adição diastereosseletiva de enolatos de titânio a eletrófilos α,β -insaturados (reação de Michael)^{15,16} e da mesma forma explicaram seus resultados através de um estado de transição quelado pela aproximação antiperiplanar do composto α,β -insaturado à face menos impedida do enolato (ESQUEMA XVII).



ESQUEMA XVII

Seebach e Brenner¹⁷ reportaram a adição de nitro-olefinas ativadas à enolatos de titânio para a preparação de γ -amino ácidos e γ -lactamas farmacologicamente ativos. Para o estudo metodológico utilizaram como auxiliar quiral a difeniloxazolidinona **XXIX** para demonstrar sua superioridade pela obtenção de produtos com altos pontos de fusão e pela facilidade na retirada e recuperação do auxiliar quiral^{18,19}. Os autores demonstraram que a

¹⁵ D. A. Evans, M. T. Bilodeau, T. C. Somers, J. Clardy, D. Cherry, Y. Kato *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5750.

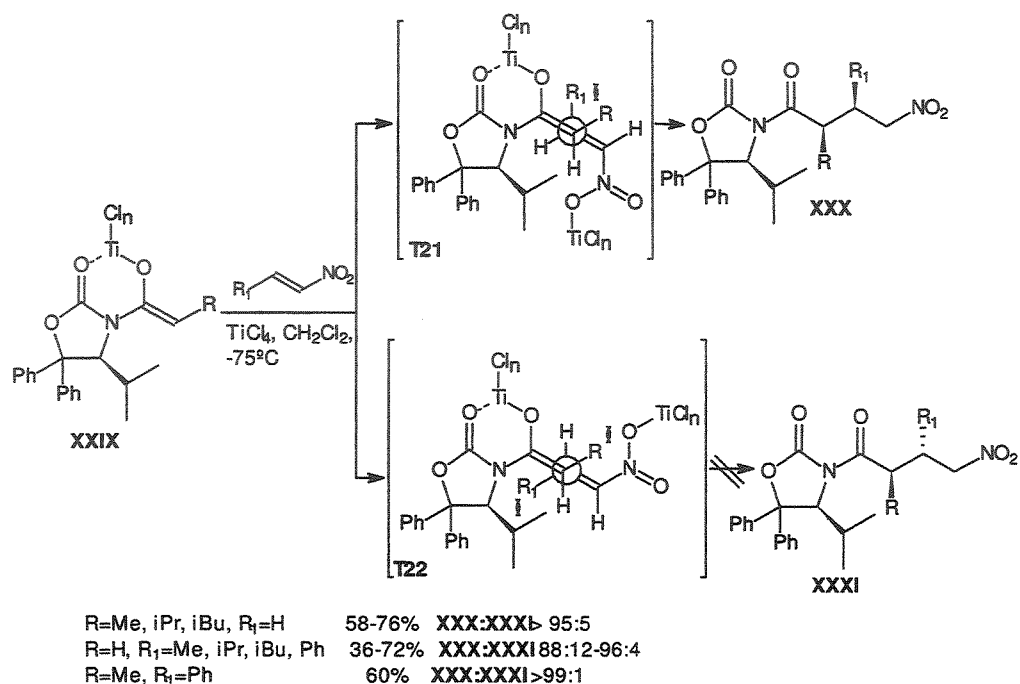
¹⁶ Para enolatos de titânio de outros substratos envolvidos em reações de Michael ver: L. Z. Viteva, T. S. Gospodova e Y. N. Stefanovsky *Tetrahedron* **1994**, *50*, 7193.

¹⁷ M. Brenner, D. Seebach *Helv. Chim. Acta* **1999**, *82*, 2365.

¹⁸ T. Hintermann, D. Seebach *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 2093.

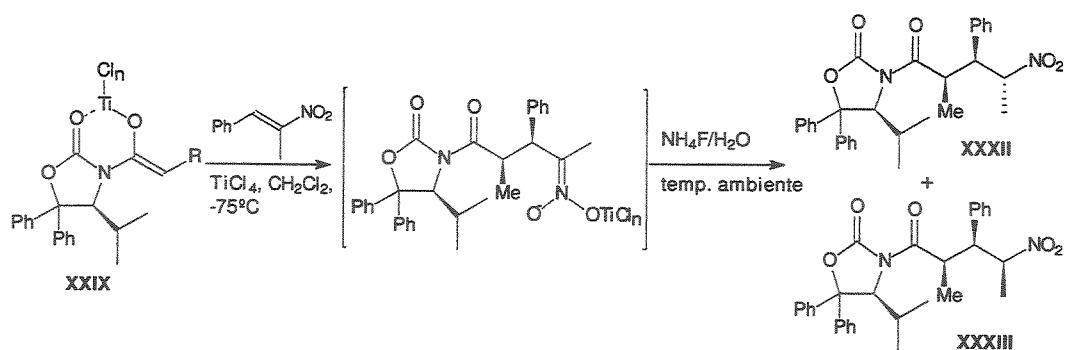
¹⁹ a. P. Delair, C. Einhorn, J. L. Luke *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4680; b. R. E. Gawley, P. Zhang *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8103; c. C. L. Gibson, K. Gillon *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6733; d. D. Bull, S. G. Davies, S. Jones, H. J. Sanganeer *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1999**, 387; e. S. T. Davies, H. J. Sanganeer, P. Szolcsanyi *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3337.

adição de Michael de várias *N*-acil-oxazolidinonas a nitro-olefinas alifáticas e aromáticas forneceram os derivados de γ -nitroácidos correspondentes com alta diastereosseletividade. O mesmo modelo de estado de transição foi proposto pelos autores, ou seja, quelado com a aproximação antiperiplanar da nitro-olefina pela face *Si* menos impedida do enolato. A face *Si* da nitro-olefina será a preferencial para o ataque devido à minimização das interações estéricas observadas em T22 (ESQUEMA XVIII).



ESQUEMA XVIII

Os autores aplicaram a metodologia na preparação de derivados com três centros assimétricos pelo uso de uma nitro-olefina 1,2-dissubstituída. Neste processo, os centros α e β foram formados pela diferenciação das faces do enolato e da nitro-olefina e o terceiro centro foi formado pela protonação diastereosseletiva do intermediário nitronato. A adição do enolato **XXIX** (R=Me), gerado pela reação com TiCl₄/DIPEA, a (E)-2-nitropropenilbenzeno forneceu o intermediário Ti-nitronato que após protonação com NH₄F/H₂O forneceu o aduto desejado como uma mistura de isômeros **XXXII:XXXIII** (4:1) no centro em C4 (ESQUEMA XIX).



ESQUEMA XIX

1.1.2 Enolatos na síntese de compostos β -amino carbonílicos.

O grande avanço no desenvolvimento de metodologias para a preparação de compostos β -amino-carbonílicos se deve à sua presença em compostos biologicamente ativos e por serem intermediários na síntese de vários compostos, entre eles alcalóides, antibióticos²⁰, β -lactamas e peptídeos modificados com grande estabilidade *in vivo*. Várias são as metodologias²¹ empregadas na sua obtenção, estando entre elas a adição de nucleófilos de carbono a íons imínios e *N*-acilimínios²², sendo a versão intermolecular²³ a mais explorada nos últimos anos.

Em nosso grupo os alcalóides²⁴ (+/-)-Lasubina II e (+/-)-Mirtina foram obtidos empregando como etapa chave a adição de sililenoléteres **XXXIV** derivados de cetonas ao

²⁰ O. W. Griffith *Ann. Rev. Biochem.* **1986**, 55, 855.

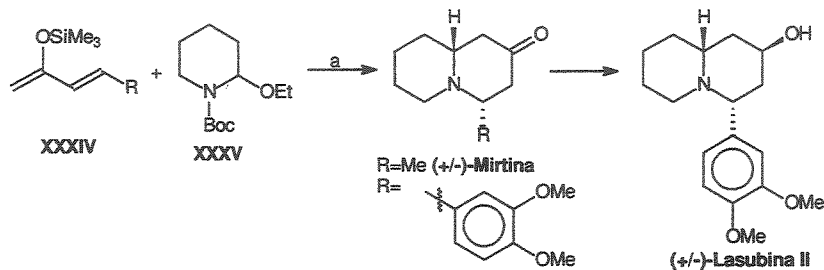
²¹ a. E. Juaristi, D. Quintana, J. Escalante *Aldrichim. Acta* **1994**, 27, 3. b. D. C. Cole *Tetrahedron* **1994**, 50, 9517. c. G. Cardilho, C. Tomasini *Chem. Soc. Rev.* **1996**, 25, 117.

²² **Revisões de imínios:** a. E. F. Kleinman, R. A. Volkmann in *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost, I. Fleming, C. H. Heathcock, Eds, Pergamon Press: New York, **1991**, vol 2, 975; b. L. E. Overmann, D. J. Ricca in *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost, I. Fleming, C. H. Heathcock, Eds, Pergamon Press: New York, **1991**, vol 2, 1007. **Revisões de N-acilimínios:** c. W. N. Speckamp, M. J. Moolenaar *Tetrahedron* **2000**, 56, 3817; d. H. Koning, W. N. Speckamp in Houben-Weyl *Stereoselective Synthesis*, G. Helmchen, R. W. Hoffmann, J. Mulzer, E. Schaumann, , Eds, Thieme Stuttgart: New York, **1996**, vol 3, 1953; e. H. Hiemstra, N. Speckamp in *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost, I. Fleming, C. H. Heathcock, Eds, Pergamon Press: New York, **1991**, vol 2, 1047.

²³ R. A. Pilli, D. Russowsky *Trends in Organic Chemistry* **1997**, 6, 101.

²⁴ R. A. Pilli, L. C. Dias, A. O. Maldaner *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 717.

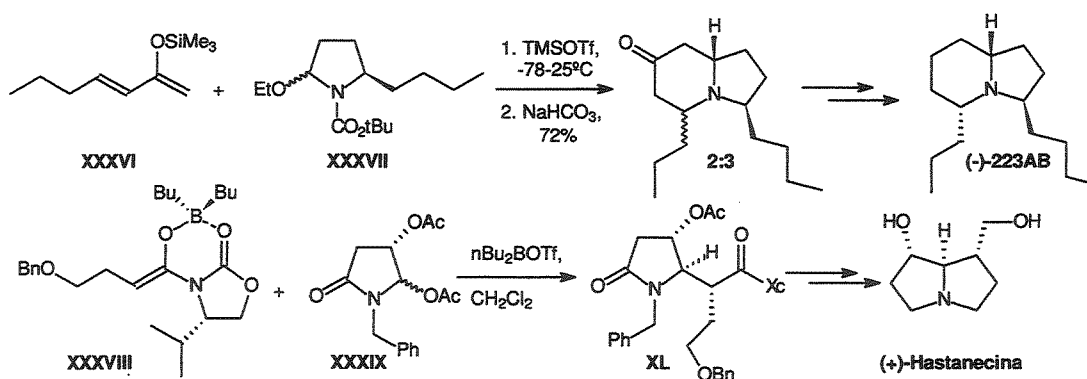
íon *N*-acilimínio derivado do etoxicarbamato **XXXV**²⁵ catalisada por TMSOTf^{26,27}, seguida de uma reação de Michael intramolecular pelo tratamento com base (ESQUEMA XX).



a. 1. TMSOTf, CH₂Cl₂, 0°C; 2. NaHCO₃ aq.

ESQUEMA XX

O controle assimétrico nestas reações pode ser obtido pelo emprego de nucleófilos e/ou eletrofílos quirais, exemplificado em nosso grupo na preparação dos alcalóides quirais (-)-Indolizidina 223AB²⁴ e (+)-Hastanecina²⁸. Na síntese da (-)-indolizidina 223AB foi empregada como etapa chave a adição do sililenoléter **XXXVI** ao íon *N*-acilimínio quiral derivado de **XXXVII** e da (+)-hastanecina a adição duplamente diastereosseletiva do enolato de boro quiral **XXXVIII** ao íon *N*-acilimínio quiral derivado de **XXXIX** (ESQUEMA XXI).



ESQUEMA XXI

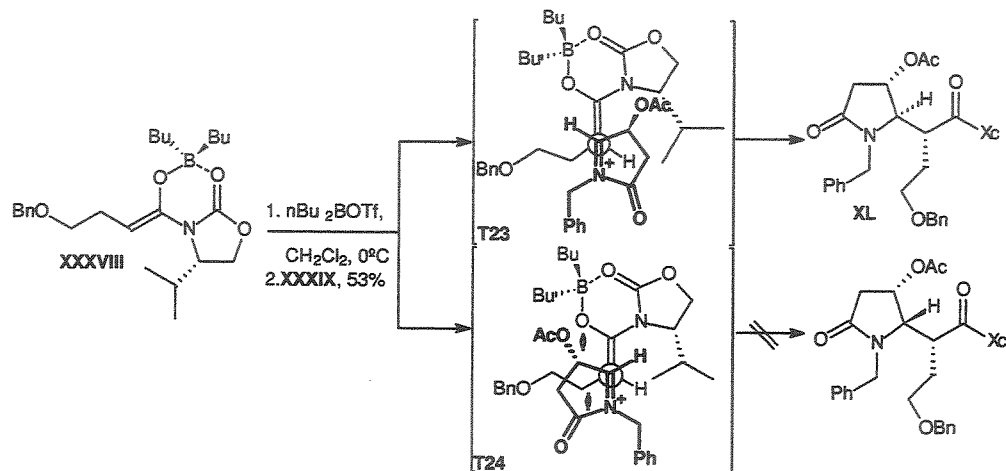
²⁵ R. A. Pilli, L. C. Dias, A. O. Maldaner *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2729.

²⁶ R. A. Pilli, L. C. Dias *Synth. Commun.* **1991**, 21, 2213.

²⁷ A metodologia foi recentemente aplicada para piperidinas 3-substituídas: O. Okitsu, R. Suzuki, S. Kobayashi, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 809.

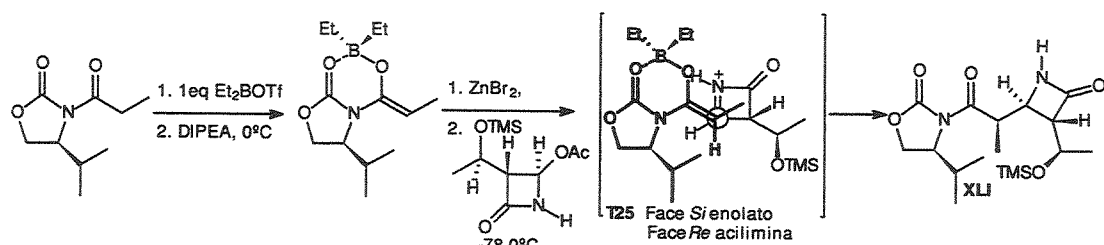
²⁸ R. A. Pilli, D. Russowsky *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3187.

A formação seletiva do diastereoisômero **XL** foi explicada através de um mecanismo quelado onde a seleção das faces do enolato e do íon *N*-acilimínio é determinada por fatores estéricos (ESQUEMA XXII).



ESQUEMA XXII

Esta topologia lembra a proposta para a alquilação de enolatos metálicos descrita anteriormente e proposta também por Fuentes²⁹ durante seu estudo da adição de enolatos de boro a aciliminas. A única diferença é a aproximação sinclinal em vez de antiperiplanar para a formação seletiva de **XLI** (>99:1, **T25**, ESQUEMA XXIII).



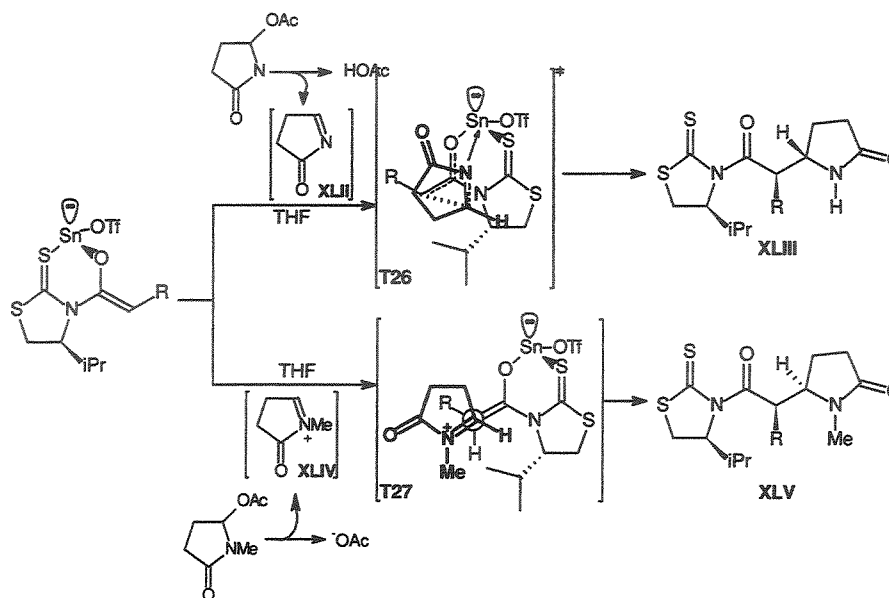
ESQUEMA XXIII

Nagao e colaboradores reportaram a adição diastereosseletiva de enolatos de estanho quirais a aciliminas³⁰ e íons acilimínios cíclicos³¹ de cinco membros, para a

²⁹ L. M. Fuentes, I. Shinkai, T. N. Salzmann *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 4675.

³⁰ a. Y. Nagao, T. Kumagai, S. Tamai, T. Abe, Y. Kuramoto, T. Taga, S. Aoyagi, Y. Nagasi, M. Ochiai, Y. Inoue, E. Fujita *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 4673; b. Y. Nagao, T. Kumagai, T. Abe, M. Ochiai, T. Taga, K.

formação de dois centros estereogênicos. Quando empregaram a acilimina **XLII** obtiveram diastereosseletivamente o aduto **XLIII** (2S, 2'R; >91% ed), no entanto a reação envolvendo o íon acilimínio **XLIV** forneceu uma mistura de isômeros sendo o majoritário **XLV** de configuração (2R, 2'R; >61:39). Explicaram a formação seletiva destes isômeros, pelo estado de transição quelado, fechado (**T26**) para as reações envolvendo a acilimina e aberto (**T27**) para o íon acilimínio (ESQUEMA XXIV).

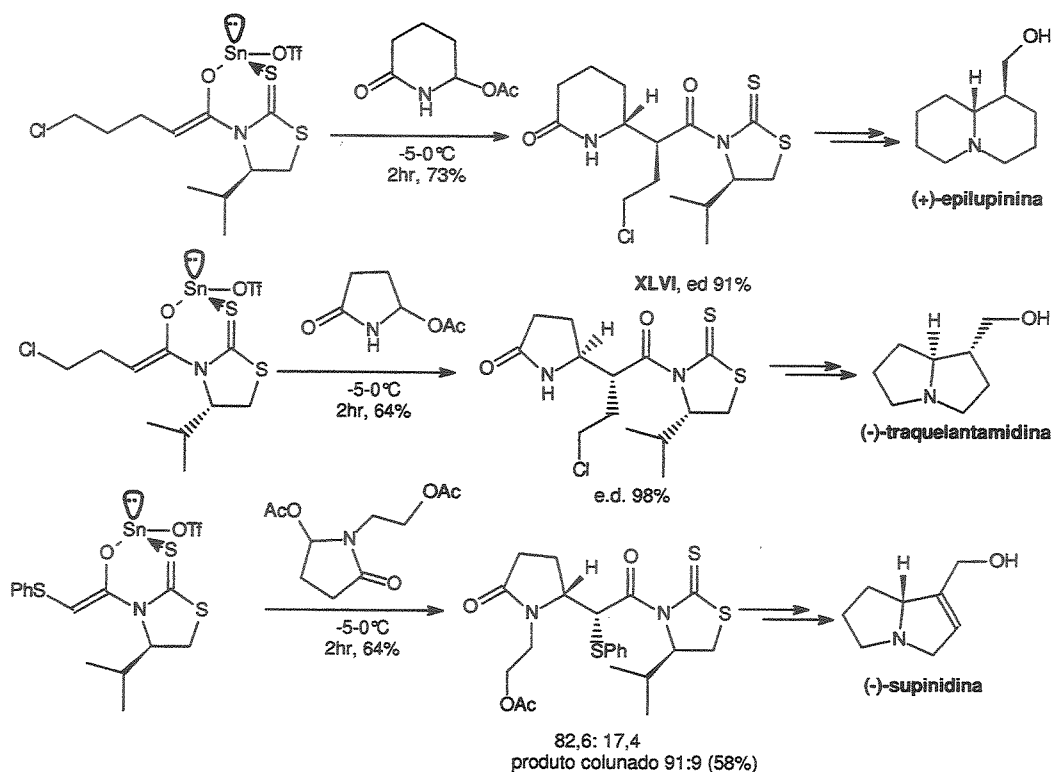


ESQUEMA XXIV

Os autores, com base no ótimo resultado obtido com a acilimina de cinco membros, estenderam a metodologia para acilamina de seis membros. Obtiveram o aduto (2R, 2'S)-**XLVI** em bom rendimento e alto excesso diastereoisomérico (>91% ed). Finalizando, os autores aplicaram as duas metodologias na síntese assimétrica dos alcalóides traquelantamidina, dos dois enantiômeros da epilupinina^{30d} e da (-)-supinidina³¹ (ESQUEMA XXV).

Machida, Y. Inoue, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 602; c. Y. Nagao, W.-M. Dai, M. Ochiai, S. Tsu Kagoshi, E. Fujita *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 289; d. Y. Nagao, W.-M. Dai, M. Ochiai, S. Tsukagoshi, E. Fujita *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1148.

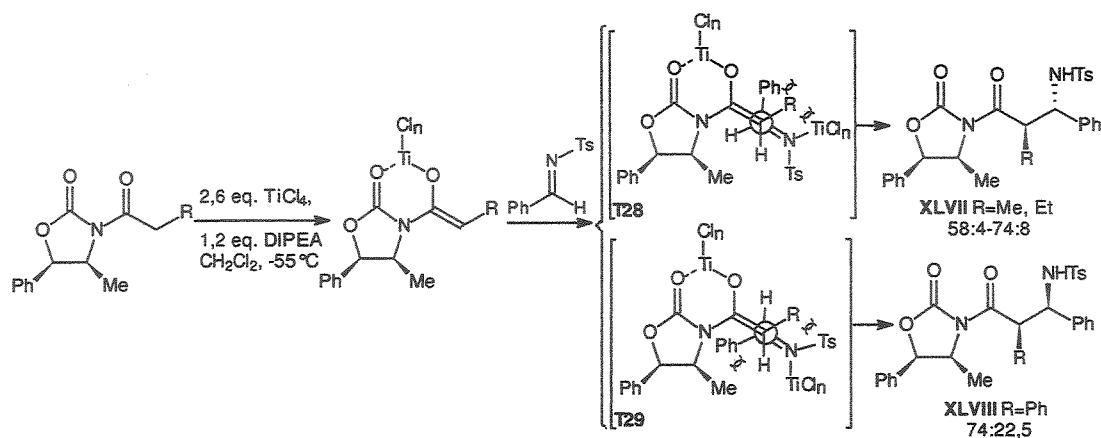
³¹ Y. Nagao, W.-M. Dai, M. Ochiai *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6133.



ESQUEMA XXV

Wyatt e colaboradores³² descreveram a metodologia da adição de benziliminas ativadas a enolatos derivados de *N*-acil-oxazolidin-2-onas (ESQUEMA XXVI). Da mesma forma, os autores propuseram um estado de transição quelado pela aproximação da benzilimina à face *Si* do enolato. A face da benzilimina envolvida na reação dependeu do tamanho do grupo R do enolato: para R=Me, Et a face *Si* foi a preferida (**XLVII:XLVIII** 58:4 e 74:8, respectivamente, **T28**), para R=Ph a interação estérica entre os grupos do enolato e da benzilimina se tornou importante e favoreceu a face *Re* da benzilimina levando a uma inversão na seletividade da reação [**T29**, **XLVII:XLVIII** (22,5:74)].

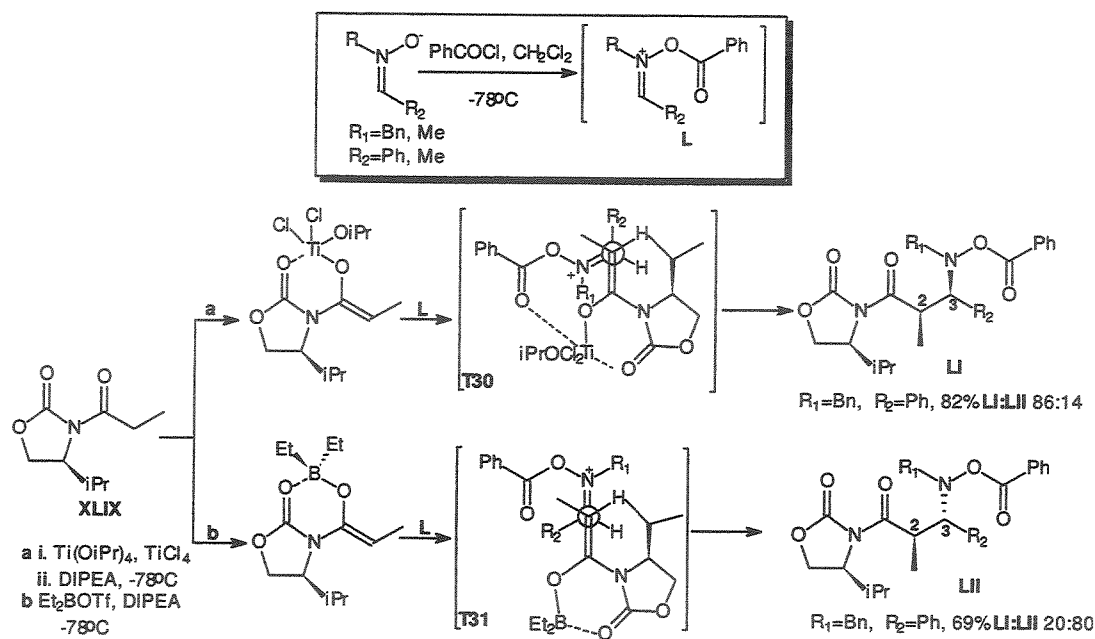
³² I. Abrahams, M. Motevalli, A. J. Robinson, P. B. Wyatt *Tetrahedron* **1994**, *50*, 12755.



ESQUEMA XXVI

Kawakami e colaboradores³³ descreveram a adição do enolato de titânio e de boro derivado da oxazolidin-2-ona quiral **XLIX** ao íon *N*-aciloxi-imínio **L**, preparado a partir da respectiva nitrona pela reação com o cloreto de benzoila. Observaram diastereosseletividade inversa para os enolatos de titânio e boro (ESQUEMA XXVII). Para o enolato de titânio derivado de **XLIX** obtiveram o aduto **LI** com alta diastereosseletividade e explicaram a seletividade obtida por um modelo de estado de transição totalmente quelado (**T30**), permitido por uma aproximação sinclinal do enolato ao íon *N*-aciloxi-imínio. Para o enolato de boro derivado de **XLIX**, obtiveram o aduto **LII** e explicaram essa seletividade através de um estado de transição quelado pela aproximação antiperiplanar do íon *N*-aciloxi-imínio (**T31**).

³³ T. Kawakami, H. Ohtake, H. Arakawa, T. Okachi, Y. Tmada, S-I. Murahashi *Chem. Lett.* **1999**, 795.

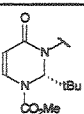


ESQUEMA XXVII

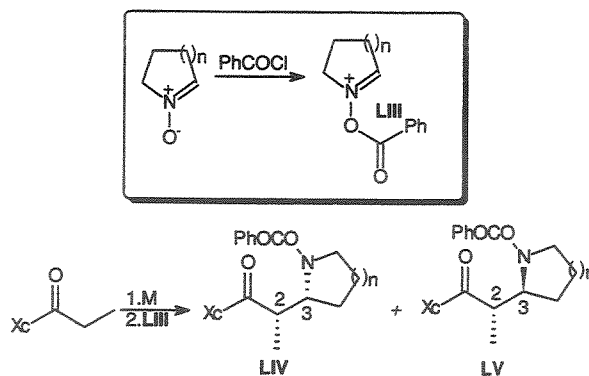
Em um segundo momento, os autores³⁴ estenderam este estudo variando o auxiliar quiral empregado e os grupos R₁ e R₂ do precursor do íon *N*-aciloxi-imínio. Com R₁=Bn e R₂=Me o mesmo isômero, ent-LII, foi obtido com os dois enolatos e os autores explicaram este resultado pela presença de uma metila no íon *N*-aciloxi-imínio, grupo pouco volumoso levando a este isômero pelo ataque a face *Si* deste íon no caso do enolato de titânio (Tabela III).

³⁴ T. Kawakami, H. Ohtake, H. Arakawa, T. Okachi, Y. Imada, S-I Murahashi *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, *73*, 2423.

Tabela III

R ₁ , R ₂	Xc	M	Produto	%	LI:LII
Bn, Ph		BEt ₂	ent-LII	81	7:93
Bn, Ph		TiCl ₂ (OiPr)	ent-LI	79	98:2
Bn, Me		BEt ₂	ent-LII	79	5:95
Bn, Me		TiCl ₂ (OiPr)	ent-LII	68	16:84
Me, Ph		BEt ₂	LII	84	17:83
Me, Ph		TiCl ₂ (OiPr)	LI	76	87:13

No entanto, as reações envolvendo os íons N-aciloxi-imínio cíclicos **LIII**, preparados a partir da respectiva nitrona pela reação com o cloreto de benzoila, comportaram-se de forma diferente, para o íon de 5 membros, obtiveram com boro e titânio o mesmo aduto (2S, 3S)-**LV** e para o de 6 membros o enolato de boro forneceu o aduto esperado (2S, 3S) e o enolato de titânio forneceu o aduto (2S, 3R)-**LIV**, mas com baixa diastereosseletividade (Tabela IV). Estes experimentos indicam que a diastereosseletividade é dependente do tamanho dos substituintes no carbono das nitronas, como descrito acima, quando este grupo era grande o suficiente observou-se distereosseletividade inversa. Para o íon de 6 membros temos uma situação intermediária e por isso a diastereosseletividade foi baixa para o enolato de titânio (ESQUEMA XXVIII).



ESQUEMA XXVIII

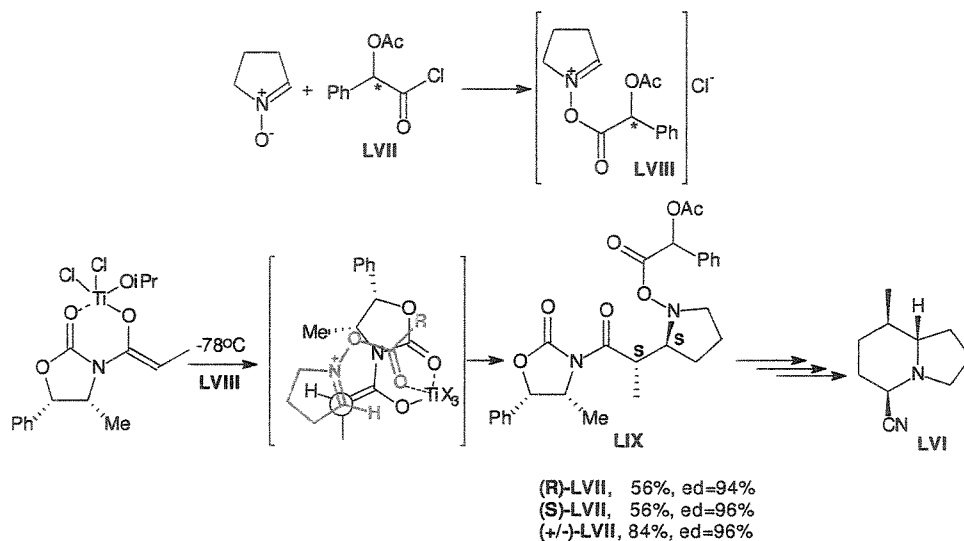
Tabela IV

n	Xc	M	Produto	%	LIV:LV
1		BEt ₂	LV	85	12:88
1		TiCl ₂ (OiPr)	ent- LV	16	28:72
2		BEt ₂	ent- LV	78	11:89
2		TiCl ₂ (OiPr)	ent- LIV	76	58:42

Os autores³⁵ aplicaram esta metodologia na síntese assimétrica do (5R, 8R, 8aS)-5-ciano-8-metilindolizidina **LVI**, intermediário comum na síntese de uma série de alcalóides indolizidínicos 5,8-di-substituídos (ESQUEMA XXIX). Para a preparação do íon *N*-aciloxi-imínio **LVIII** empregaram um cloreto de ácido quirais, derivado do ácido O-acetil mandélico **LVII**, para aumentar a diastereosseletividade da reação com os enolatos de titânio, já que propuseram que esta reação ocorre através de um estado de transição totalmente quelado. Mesmo quando os autores empregaram o ácido O-acetil mandélico em

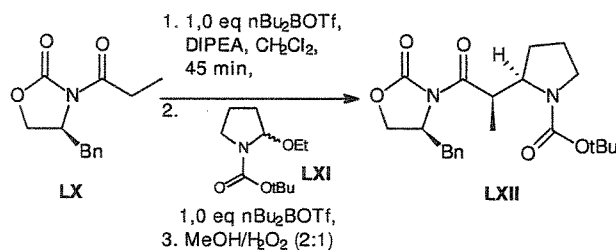
³⁵ T. Kawakami, H. Ohtake, H. Arakawa, T. Okachi, Y. Imada, S-I Murahashi *Org. Lett.* **1999**, 1, 107

sua forma racêmica obtiveram o aduto (2S, 2'S)-**LIX** em 84 % de rendimento e 96% de excesso diastereoisômérico.



ESQUEMA XXIX

Em nosso grupo, a adição de enolatos de boro quirais a íons *N*-acilimínios³⁶ cíclicos, para a formação de dois centros estereogênicos, se mostrou altamente seletiva. Especialmente, a adição do enolato de boro derivado da oxazolidinona propionilada **LX** ao íon *N*-acilimínio cíclico derivado de **LXI**, forneceu apenas um diastereoisômero **LXII**, sendo a estereoquímica absoluta (R, R) nos novos centros estereogênicos determinada por difração de raio-X (ESQUEMA XXX).



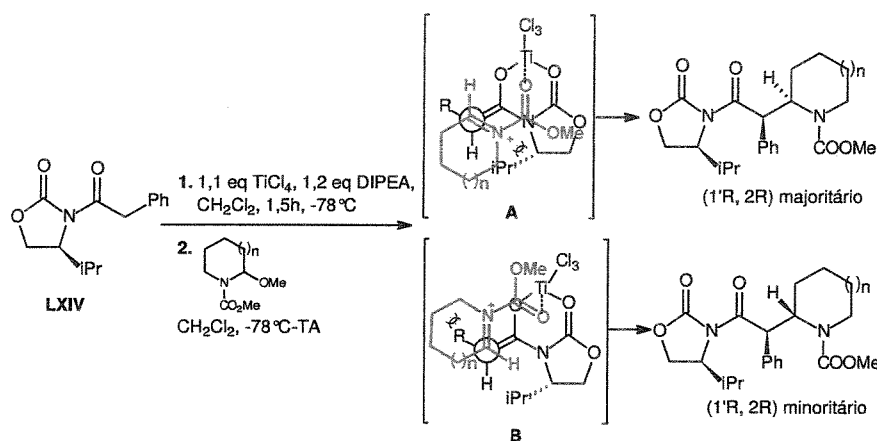
ESQUEMA XXX

³⁶C. F. Alves *Tese de doutorado*, Instituto de Química, UNICAMP (1998).

Infelizmente o emprego de enolatos de boro para a obtenção destes adutos não se mostrou reprodutível, levando muitas vezes a obtenção do aduto com o nitrogênio desprotegido e em baixos rendimentos. Isso foi atribuído à presença de ácido trifílico no meio reacional, apesar de todas as precauções para excluir a umidade do mesmo.

Optamos pelo estudo destas reações pela adição de enolatos de titânio no lugar dos de boro.

Posteriormente, a nossa publicação inicial³⁷ sobre a reação de adição de enolatos de titânio de *N*-acil-oxazolidinonas a íons *N*-acilimínios e já quase ao final deste trabalho, Matsumura e colaboradores³⁸ relataram a mesma adição envolvendo o íon *N*-acilimínios protegido com carbometoxi no nitrogênio e propuseram um modelo de estado de transição totalmente quelado, ou seja, com a quelação do titânio a carbonila do grupo protetor do íon *N*-acilimínio envolvendo um anel de oito membros (ESQUEMA XXXI).



ESQUEMA XXXI

³⁷ R. A Pilli, C. F. Alves, M. A. Böckelmann, Y. P. Mascarenhas, J. G. Nery, I. Vencato, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2891.

³⁸ a. Y. Matsumura, Y. Kanda, K. Shirai, O. Onomura, T. Maki *Org. Lett.* **1999**, 1, 175.; b. Y. Matsumura, Y. Kanda, K. Shirai, O. Onomura, T. Maki *Tetrahedron* **2000**, 56, 7411.

1.2 Resultados e discussão

1.2.1 Considerações Gerais

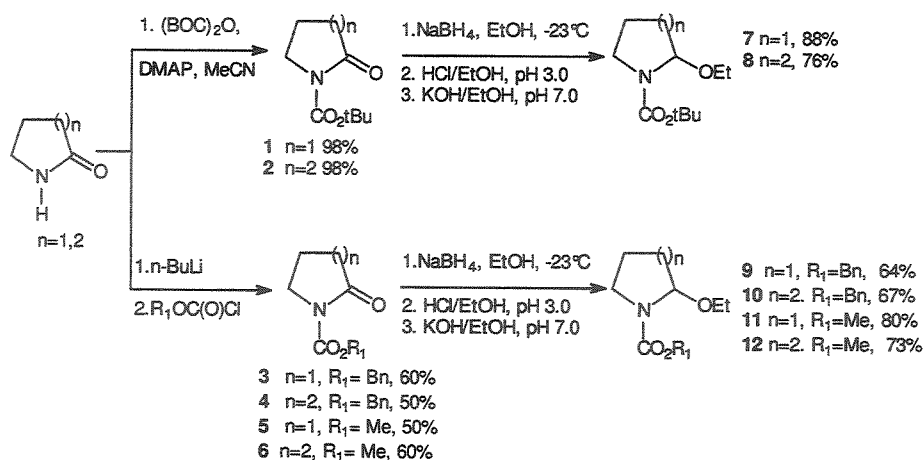
1. Para a melhor visualização do trabalho metodológico realizado inserimos, no final, um anexo com o esquema geral contendo a numeração de todos os produtos.
2. Todos os compostos tiveram sua estrutura confirmada por espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C , infravermelho, análise elementar ou espectrometria massa de alta resolução (EMAR) ou por análise simples de seus espectros de massas de baixa resolução (CG/EM).
3. Todos os compostos quirais diastereoisoméricamente puros tiveram seus valores de rotação ótica determinados.
4. As proporções diastereoisoméricas foram determinadas quando possível por CG, CLAE (Cromatografia líquida de alta eficiência) e/ou RMN- ^1H . As proporções foram determinadas sobre o produto bruto para evitar erros devido ao enriquecimento de um dos isômeros durante sua purificação.

1.2.2 Preparação dos reagentes

Os diferentes α -etoxicarbamatos foram preparados, inicialmente, à partir da δ -valerolactama ($n=2$) e da 2-pirrolidinona ($n=1$) pela acilação do nitrogênio³⁹ e posterior redução com NaBH_4 ⁴⁰ (ESQUEMA XXXII).

³⁹ a. Prot. BOC: C. J. Moody, R. J. Taylor *Chem. Soc. Perkin Trans.* **1989**, 721. b. Prot. Cbz e COOMe: A. Giovannini, D. Savoia and A. Umami-Ronchi *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 228. c. Preparação via *N*-TMS: H. Kuel, T. Vahlenkamp, H. Höcker *Eur. Polym. J.* **1992**, 28, 611.

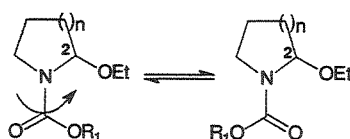
⁴⁰ J. C. Hubert, J. B. P. A. Wijnberg and W. N. Speckamp *Tetrahedron* **1975**, 31, 1437.



ESQUEMA XXXII

As diferentes *N*-aciloxi-lactamas **1-6** foram caracterizadas por RMN-¹H e ¹³C mostrando no espectro de ¹³C a presença de mais uma carbonila entre 150-155 ppm e no espectro de ¹H os sinais: a) para as *N*-Boc, o singlete em 1,53 ppm atribuído a *terc*-butila; b) para as com *N*-Cbz pelos sinais em torno de 5,25 ppm (singlete, 2H) e 7,20-7,40 ppm (multiplete, 5H) característico do grupo benzila (CH₂Ph); c) para as com *N*-CO₂Me, o singlete em torno de 3,80 ppm atribuído a metila.

Os diferentes α-etoxicarbamatos **7-12** mostraram espectros de RMN-¹H e ¹³C com sinais largos e/ou duplicados devido à presença de isômeros rotacionais, explicada pela alta barreira de energia necessária para a rotação da ligação *N*-C(O)OR₁ (ESQUEMA XXXIII).



ESQUEMA XXXIII

Estes compostos foram caracterizados pelo multiplete em torno de 5,10-5,62 ppm atribuído ao hidrogênio carbinólico H-2 e pelo multiplete e tripleto em torno de 3,0-3,5 e 1,0-1,2 ppm respectivamente, característico do grupo etila (OEt).

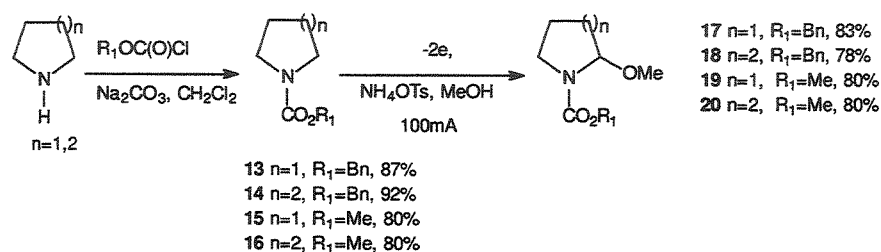
Infelizmente as reações para a preparação das lactamas **3-6** (n= 1,2; R₁=Bn ou Me) não se mostraram reprodutíveis, levando muitas vezes a uma mistura complexa de

produtos. As condições experimentais foram alteradas no intuito de obter estes produtos em bons rendimentos, o que não foi alcançado em nenhum momento e muitas vezes levou ao isolamento da lactama de partida (Tabela V).

Tabela V Condições experimentais para a preparação de 7-10.

Condições	Resultado	Referência
ROC(O)Cl, DMAP, CH ₃ CN	Lactama de partida	39a
ROC(O)Cl, DMAP, Et ₃ N, CH ₂ Cl ₂	Lactama de partida	—
TMS-Cl, Et ₃ N, benzeno ROC(O)Cl, CH ₂ Cl ₂	Lactamas protegidas (50% nas duas etapas)	39c

Com base nestes resultados optou-se pela preparação dos α -metoxicarbamatos correspondentes pela proteção da pirrolidina e piperidina seguida de oxidação anódica^{41,42} (ESQUEMA XXXIV).



ESQUEMA XXXIV

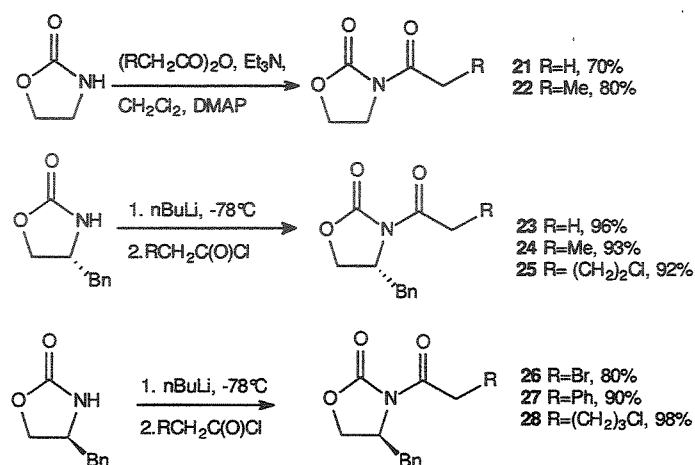
As *N*-acloxi-aminas 13-16 foram caracterizadas por RMN-¹H e ¹³C pelos sinais atribuídos aos grupos Cbz (CO₂Bn) e CO₂Me. A presença de uma carbonila no espectro de ¹³C (~153-157 ppm) e no espectro de ¹H: a) *N*-CO₂Me: um singlete em torno de 3,65 ppm atribuído a metila; b) *N*-Cbz: singlete em 5,02 ppm atribuído ao CH₂Ph e pelo multiplete em 7,10-7,40 ppm, característico de compostos aromáticos (Ph). No infravermelho, pela presença de uma carbonila em torno de 1700 cm⁻¹.

⁴¹ T. Shono, Y. Matsumura, K. Tsubata *Org. Synth.* **1985**, *63*, 206.

⁴² M. D'oca Tese de Doutorado, **2000**.

Os α -metoxicarbamatos **17-20** também mostraram espectros de ^1H e ^{13}C com sinais largos ou duplicados devido à presença de isômeros rotacionais e sinais nos espectros de RMN- ^{13}C em torno de 88 ppm para $n=1$ e 81 ppm para $n=2$ (CH-2) e entre 53-56 ppm (OMe, $n=1,2$). No espectro de RMN- ^1H , a presença de um singlete em torno de 3,20 ppm (OMe, $n=1,2$) e de um multipeto entre 4,8-5,3 ppm atribuído ao hidrogênio carbinólico (H2).

As *N*-aciloxazolidin-2-onas aquirais **21** e **22** foram preparadas pela reação das oxazolidin-2-onas com anidrido acético ou propiônico, e as quirais **23-29** pela reação do sal de lítio da oxazolidin-2-ona correspondente com o cloreto de ácido desejado⁴³ (ESQUEMA XXXV).



ESQUEMA XXXV

As *N*-aciloxazolidin-2-onas **21-24**^{43a,b}, **26**^{43c}, **27**^{43d} mostraram propriedades físicas e químicas concordantes com as descritas na literatura.

As *N*-aciloxazolidin-2-onas **25** e **28** foram caracterizadas por RMN- ^1H pelos multipletos em ~3,0 e ~3,6 ppm atribuídos aos grupos metilênico α -carbonila e α -cloro, respectivamente. No espectro de RMN- ^{13}C , a presença de duas carbonilas (~153 e ~172 ppm) e do sinal em torno de 44 ppm, característico de grupo metilênico α -cloro, confirmaram a presença do grupo clorometilênico.

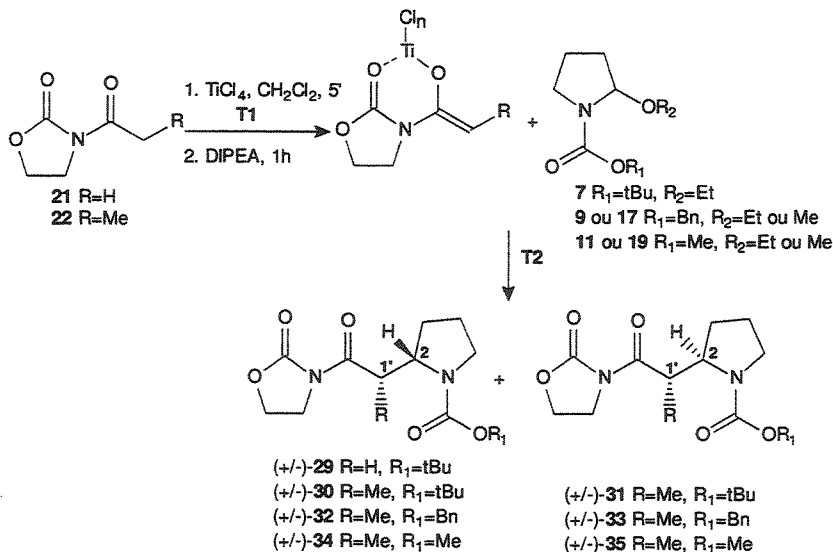
⁴³ a. Oxazolidinonas aquirais: D. J. Ager, D. R. Allen, D. R. Schaad *Synthesis* **1996**, 1283; b. Quirais: J. R. Gage, D. A. Evans *Org. Synth.* **1990**, 68, 83; c. D. A. Evans, A. E. Weber *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 7151; d. D. A. Evans, T. C. Britton, R. L. Dorow, J. F. Dellaria Jr *Tetrahedron* **1988**, 44, 5525.

1.2.3 Adição de enolatos de titânio aquirais a íons *N*-acilimínios cíclicos.

Os resultados obtidos pela condensação dos enolatos de titânio derivados da *N*-acetil e *N*-propionil- oxazolidin-2-ona **21** e **22** com os íons *N*-acilimínios derivado da pirrolidina **7** ($R_1=tBu$), **9/17** ($R_1=Bn$) e **11/19** ($R_1=Me$), gerados *in situ*, estão apresentados na Tabela VI (ESQUEMA XXXVI).

A temperatura da reação foi o único parâmetro reacional modificado visando obter melhor seletividade e rendimento. Para isso a reação entre o enolato de titânio derivado da *N*-propionil oxazolidin-2-ona **22** e o íon *N*-acilimínio derivado da pirrolidina **7** ($R_1=tBu$) foi realizada à três temperaturas diferentes (0, -23 e -78°C). A melhor razão seletividade/rendimento foi obtida mantendo-se a temperatura em -23°C e, portanto, foi a escolhida para as reações envolvendo os α -alcoxi-carbamatos **9** ou **17** ($R_1=Bn$) e **11** ou **19** ($R_1=Me$). (Tabela VI, entradas 2,3,4)

De acordo com o discutido na introdução podemos ter no meio reacional a formação do complexo titanato, como não realizamos nenhum teste para a identificação da espécie presente optamos por uma notação geral para o número de átomos de cloro ligados ao titânio no enolato formado.



ESQUEMA XXXVI

Tabela VI Reações entre os enolatos aquirais derivados de **21** e **22** com os *N*-acilimínios cíclicos de 5 membros derivados de **7**, **9/17** e **11/19**.

Entrada	R	R ₁	T1=T2 (°C) ^a	PRODUTO	PROPORÇÃO	RENDIMENTO
1	H	<i>t</i> Bu	-23	29	—	46% ^e
2	Me	<i>t</i> Bu	0	22	—	—
3	Me	<i>t</i> Bu	-23	30:31	14:1 ^b	72%
4	Me	<i>t</i> Bu	-78	30:31	14:1 ^b	10%
5	Me	Bn	-23	32:33	10:1 ^c	67%
6	Me	Me	-23	34:35	10:1 ^d	33% ^e

a. T1= temperatura na qual foi gerado o enolato, T2= temperatura no momento da adição dos α -etoxicarbamatos e mantida até o final da reação; b. Proporção determinada por RMN-¹H; c. Proporção determinada por cromatografia líquida; d. Proporção determinada por cromatografia gasosa; e. rendimento não otimizado.

É importante ressaltar aqui a sensibilidade dos enolatos de titânio, necessitando de cuidados especiais: destilação do TiCl₄ antes do uso, eliminar qualquer fonte de umidade e oxigênio, e manter uma agitação constante. A formação do enolato é facilmente confirmada pela cor roxa escura da solução quando as oxalodidinonas **22/24** são empregadas e marrom avermelhado para as **21/23**.

A proporção de isômeros mostrada na Tabela VI foi determinada sobre o produto bruto das reações para evitar o enriquecimento da amostra em um de seus isômeros durante a purificação por cromatografia em coluna. A análise foi confirmada com o produto purificado, como exemplo, na FIGURA IV, temos o cromatograma obtido da análise por CLAE da mistura **32:33** (R₁=Bn). Essa rotina de trabalho se mostrou importante, pois vários adutos tiveram seus isômeros separados durante a purificação.

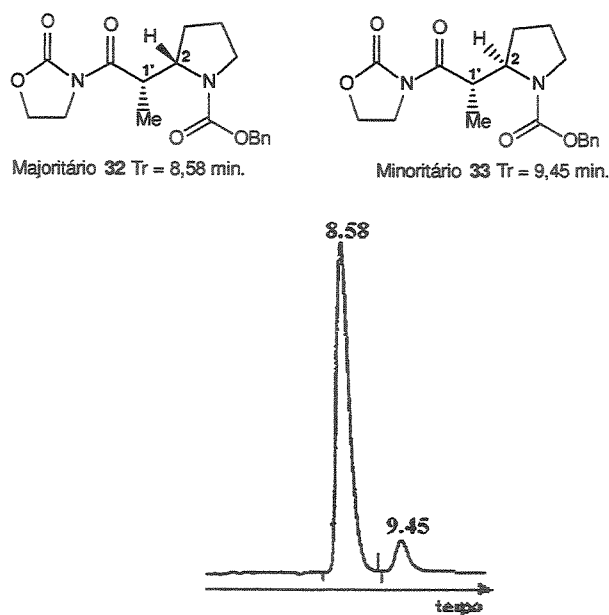
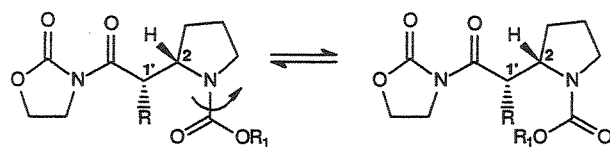


FIGURA IV Cromatograma da mistura 32:33 (coluna Hypersil; fluxo: 1,5 ml/min; eluente: 30% acetato de etila: hexano; λ 270 nm).

Como comentado anteriormente, a rotação sobre a ligação C(O)-N nestes compostos tem uma alta barreira de energia levando ao aparecimento de isômeros rotacionais⁴⁴, o que acarreta em um alargamento e/ou na duplicação de sinais nos espectros de RMN- ^1H e ^{13}C (ESQUEMA XXXVII).



ESQUEMA XXXVII

Esse problema é quase sempre contornado pela obtenção dos espectros à temperatura elevada (50-60°C), onde os sinais coalescem pelo aumento da velocidade de interconversão mostrada acima. Os sinais característicos nos espectros de RMN- ^1H e ^{13}C para esses adutos estão resumidos na Tabela VII.

⁴⁴ H. Günther, "NMR SPECTROSCOPY: Basic principles, concepts in chemistry", 2ed., 1995, John Wiley & Sons, pg. 336 e 353.

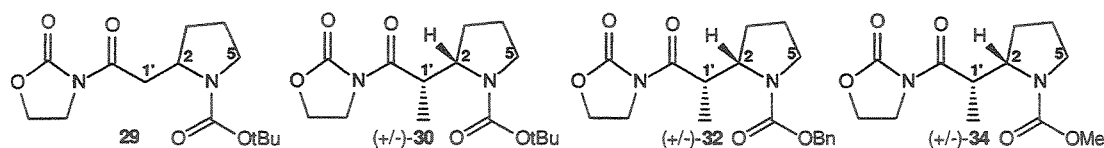


Tabela VII Sinais característicos nos espectros de RMN- ^1H e $^{13}\text{C}^{\text{a,b}}$.

	29	30/31	32/33 ^c	34/35
Me	_____	1,13/1,14(d)	1,11(d)	1,12/1,20 (d)
CH-1'	3,05 (dd, 1H), 3,18-3,42 (m, 1H)	4,09-4,20 (m)	4,14-4,28 (m)	4,14 (qt)
H-2eq	4,25-4,46 (m)	3,98-4,09 (m)	3,90-4,03 (m)	4,02-4,10 (m)
H-5eq	3,18-3,42(m)	3,42-3,52(m)	3,42-3,54(m)	3,37-3,51(m)
H-5ax	3,18-3,42(m)	3,21-3,31(m)	3,30-3,42(m)	3,24-3,37(m)
C-1	40,0	40,0	39,8	39,9/40,0
C-2	53,9	60,5	60,4	60,2/59,7
C-5		47,0	46,9	47,0/47,1
C(Me)	_____	13,4	13,2	13,0/13,1

a. Espectros obtidos a partir de uma solução em CDCl_3 , onde os dados estão expressos em ppm e onde m= multiplete, d=dublete, dd=duplodublete; qt=quinteto; b. espectros obtidos a alta temperatura (29, 30/31, 50°C; 32/33, 55°C; 34/35, 60°C); c. Sinais atribuídos ao isômero minoritário mascarado pelos do majoritário.

É conhecida que a conformação preferida para carbamatos cíclicos é aquela que coloca os substituintes volumosos vizinhos ao nitrogênio em uma orientação pseudo-axial para minimizar as interações estéricas⁴⁵ com o grupo $N\text{-C(O)OR}_1$, como consequência o hidrogênio-H2 fica em uma posição pseudo-equatorial, e com isso observa-se no espectro de RMN- ^1H a desproteção dos hidrogênios pseudo-equatoriais H(2) e H(5) quando comparado com o H(5) pseudo-axial. A FIGURA V mostra a conformação preferida obtida no cálculo por mecânica molecular para o aduto ($\pm$)-30 (MM2) e mostra a preferência pelo substituinte na orientação pseudo-axial. Este efeito será pronunciado nos sistemas piperidínicos devido à melhor definição conformacional.

⁴⁵ a. T. R. Hoye, M. K. Renner *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2056; b. C. Herdeis, W. A. Held, A. Kirfel, F. Schwabenländer *Tetrahedron* **1996**, *52*, 6409.

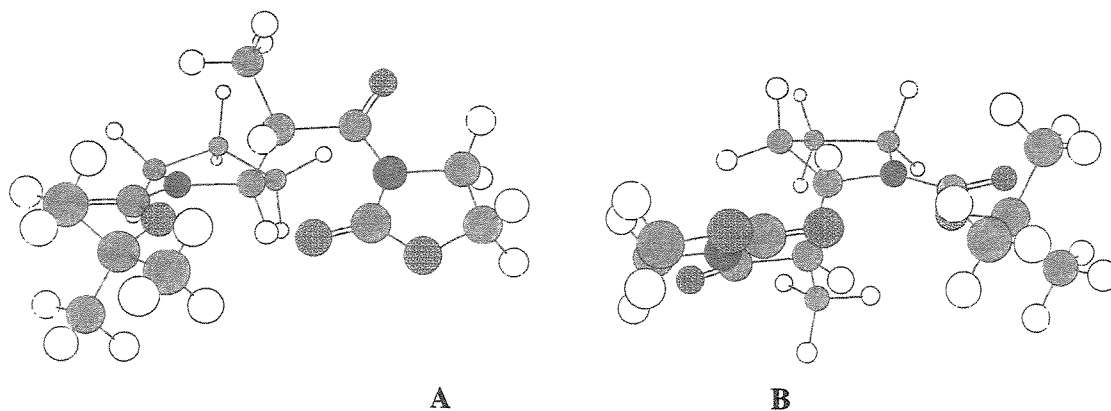
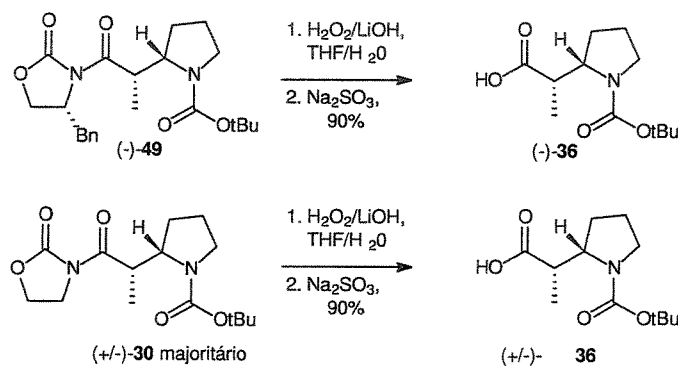


FIGURA V. Duas visões da conformação preferida para o aduto **30** obtidas no cálculo por mecânica molecular (C-marrom, O-azul, N-vermelho, H-branco).

A configuração relativa de ($\pm$)-**30** foi determinada pela comparação dos dados espectroscópicos do ácido ($\pm$)-**36** correspondente com o ácido (-)-**36** (ESQUEMA XXXVIII), derivado do aduto quiral (-)-**49** cuja configuração absoluta é conhecida.⁴⁶ (FIGURA VIII, pág. 56).



ESQUEMA XXXVIII

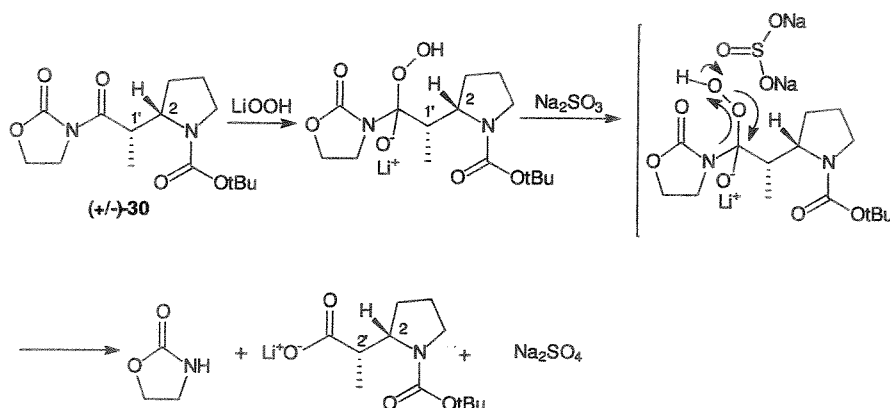
Na literatura⁴⁷ estão descritas varias reações para a retirada seletiva da oxazolidinona visando sempre à recuperação/reciclagem do indutor quiral. A clivagem do composto ($\pm$)-**30** levou ao isolamento da respectiva oxazolidin-2-ona aquiral em 50% de rendimento e ao ácido ($\pm$)-**36** em 90% de rendimento. O mecanismo⁴⁸ descrito para esta

⁴⁶ Configuração absoluta determinada para o enantiômero de (-)-**49** por difração de raio-X.

⁴⁷ D. J. Ager, I. Prakash, D. R. Schaad *Chem.Rev.* **1996**, 96, 835.

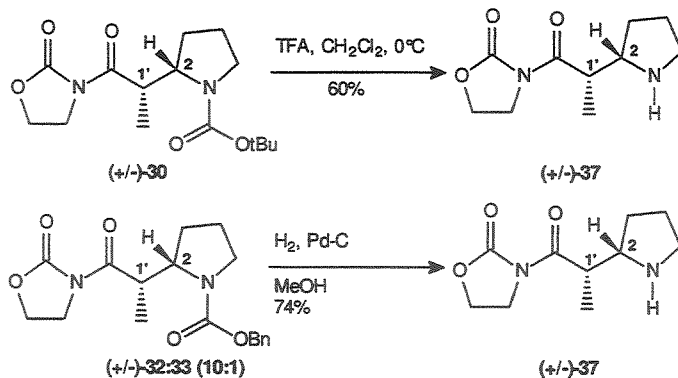
⁴⁸ G. R. Pettit, D. D. Burkett, J. Barkóczy, G. L. Breneman, W. E. Pettit *Synthesis* **1996**, 719.

reação envolve o ataque do peróxido de lítio formado *in situ* à carbonila exocíclica e posterior redução do perácido (ou seu sal de lítio) pelo sulfito de sódio (ESQUEMA XXXIX). Pela extração inicial com CH_2Cl_2 retira-se seletivamente do meio a oxazolidin-2-ona e, após tratamento ácido da fase aquosa e extração com acetato de etila, obtém-se o ácido carboxílico desejado.



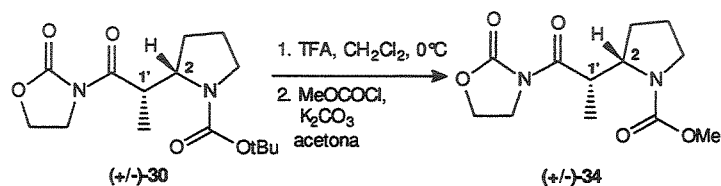
O ácido ($\pm$)-36 foi facilmente caracterizado por espectroscopia de infravermelho pelas bandas em 3483 (larga, OH) e 1732 (CO) cm^{-1} , atribuídas à função ácida (COOH). Nos espectros de RMN- ^1H e ^{13}C pelos sinais em 7,30-7,80 e 179,5 ppm atribuídos ao OH e CO de ácido, respectivamente. Os espectros de RMN- ^1H e ^{13}C dos ácidos (-)-36 e ($\pm$)-36 se mostraram idênticos, possibilitando a atribuição da configuração relativa de ($\pm$)-30 como sendo (1'SR, 2SR).

A mesma configuração relativa foi atribuída para o composto 32 ($\text{R}_1=\text{Bn}$) após comparação por análise por cromatografia gasosa do produto desprotegido correspondente 37 com o obtido a partir de 30 de configuração relativa conhecida (ESQUEMA XL). O composto 37 foi caracterizado por RMN- ^1H e ^{13}C mostrando a presença de um multipletto em 3,20-3,31 ppm atribuído ao grupo NH e duas carbonilas em 153,0 e 172,9 ppm.



ESQUEMA XL

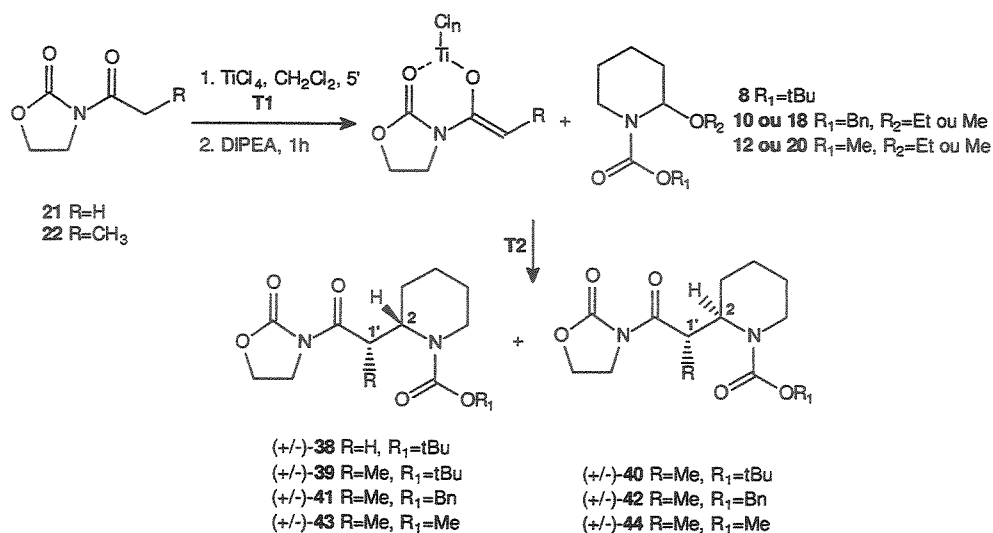
Para a determinação da configuração relativa de **34** ($R_1=Me$), o composto **30** foi convertido neste pela remoção do grupo BOC e *N*-proteção com MeOCOCl e a análise comparativa foi realizada por cromatografia gasosa (ESQUEMA XLI).



ESQUEMA XLI

Em resumo, a configuração relativa de todos os isômeros majoritários **30/32/34** é (1'SR, 2SR) e para os minoritários **31/33/35** é (1'SR, 2RS).

Os resultados obtidos na condensação dos enolatos de titânio de **21** e **22** com os íons *N*-acilimínios derivados das piperidinas **8**, **10/18** e **12/20**, gerados *in situ*, estão apresentados na Tabela VIII (ESQUEMA XLII). As reações foram realizadas à -23°C como para a série derivada da pirrolidina.



ESQUEMA XLII

Tabela VIII Reações entre os enolatos de titânio aquirais derivados de **21** ou **22** com os íons *N*-acilimínios cíclicos de 6 membros.

Entrada	R	R ₁	T1=T2 (°C) ^a	PRODUTO	PROPORÇÃO	RENDIMENTO
1	H	<i>t</i> Bu	-23	38	—	40% ^e
2	Me	<i>t</i> Bu	0	39:40^f	—	—
3	Me	<i>t</i> Bu	-23	39:40^f	—	—
4	Me	Bn	-23	41:42	1,6:1 ^d	50%
5	Me	Me	-23	43:44^b	1,2:1 ^c	70%

a. T1= temperatura na qual foi gerado o enolato, T2= temperatura no momento da adição dos α-etoxicarbamatos b. Separados por cromatografia em coluna; c. Proporção determinada por cromatografia gasosa; d. Proporção determinada por cromatografia líquida. e. Rendimento não otimizado. f. Reagente recuperado.

Como explicado anteriormente, a proporção de isômeros mostrada na Tabela VIII foi determinada sobre o produto bruto da reação e após purificação, ressaltando aqui que os isômeros **43/44** foram separados por cromatografia em coluna. Como exemplo, na FIGURA VI temos os cromatogramas obtido da análise por CG desta mistura no bruto e após coluna.

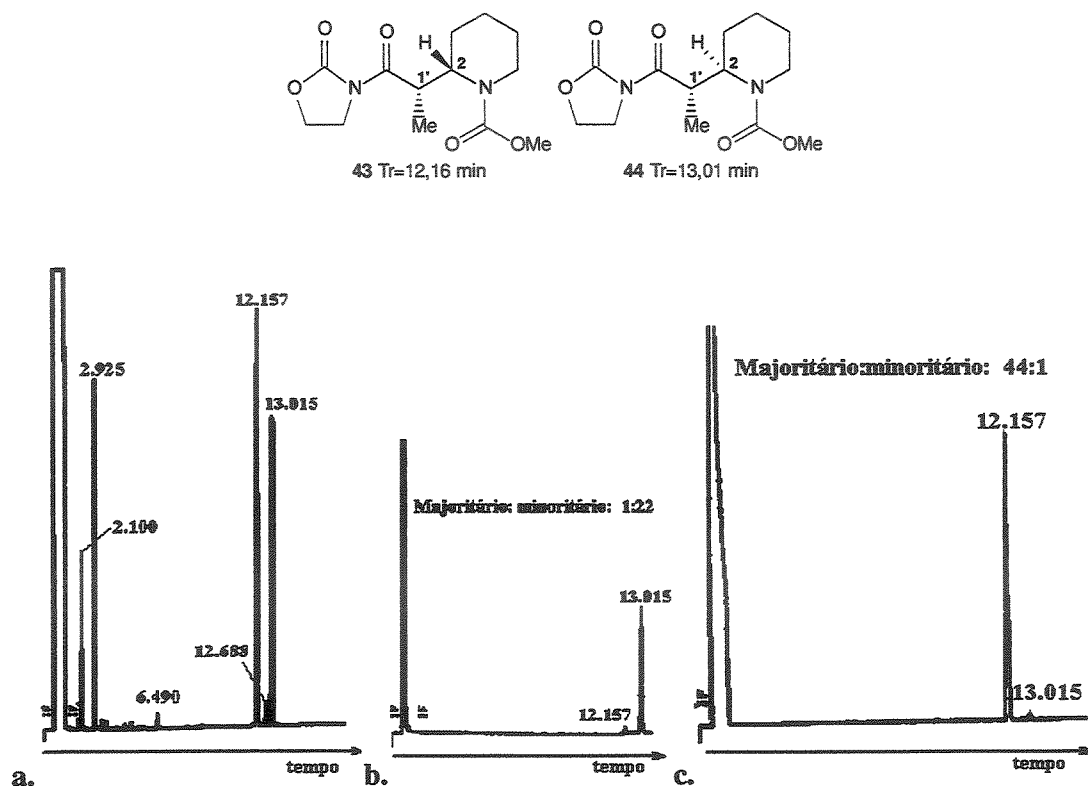


FIGURA VI Análise por CG: a. bruto da reação; b. isômero minoritário 44; c. isômero majoritário 43. (coluna: HP-5; temp. inicial: 120°C, tempo inicial: 1', velocidade de aquecimento: 10°C/min, temp. final: 230°C, tempo final: 5', temp. detector= temp. do injetor: 250°C, gás de arraste: nitrogênio)

A reação do enolato de titânio derivado de **22** com o α -etoxicarbamato **8** ($R_1 = t\text{Bu}$) não forneceu o produto desejado mesmo quando a reação foi realizada à 0°C (Tabela VIII, entradas 2, 3). As reações com os α -etoxi ou metoxi carbamatos **10/18** ($R_1 = \text{Bn}$) e **12/20** ($R_1 = \text{Me}$) forneceram os produtos desejados, no entanto, com baixa seletividade (Tabela VIII, entradas 4,5).

Os sinais característicos para esses adutos nos espectros de RMN- ^1H e ^{13}C estão resumidos na Tabela IX.

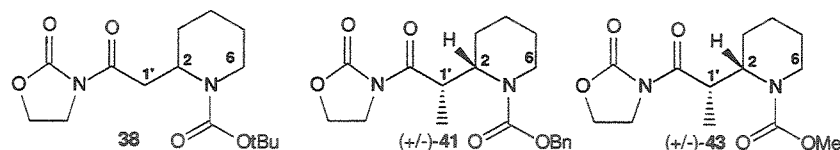


Tabela IX Sinais característicos nos espectros de RMN- ^1H e ^{13}C ^a.

	38^b	41^b	42^b	43^b	44^b
Me	—	1,11 (d)	1,09 (d)	1,16 (d)	1,10 (d)
CH-1'	3,05 (dd,1H) 3,29 (dd,1H)	4,54-4,64 (m)	4,73 (dl)	4,50-4,65 (m)	4,60-4,72 (m)
Heq-2	4,77-4,85 (m)	4,54-4,64 (m)	4,43 (ddd)	4,50-4,65 (m)	4,45 (qt)
Heq-6	3,87-4,03 (m)	3,88-4,01 (m)	3,88-4,01 (m)	3,90-4,07 (m)	4,05-4,15 (m)
Hax-6	2,92 (t)	2,95 (t)	2,70 (t)	2,98 (dt)	2,74 (t)
C-1'	35,9	35,9	36,5	35,9	36,3
C-2	47,9	54,6	52,9	54,3	52,7
C-6	—	43,0	42,8	42,9	42,8
C(Me)	—	15,1	14,7	15,3	14,7

a. Espectros obtidos a alta temperatura (**38**, **41**:**42**, 60°C; **43**, **44**, 50°C); b. Espectros obtidos a partir de uma solução em CDCl_3 , onde os dados estão expressos em ppm e onde m= multipletto, d=dubletto, ddd=duploduplodubletto, qt=quinteto.

Como explicado, anteriormente, a conformação preferida para estes compostos, principalmente para os de 6 membros, é a cadeira colocando os substituintes em axial para minimizar as interações estéricas⁴⁵ com o grupo $N\text{-C(O)OR}_1$. Como esperado temos a desproteção dos hidrogênios equatoriais H2 e H6 quando comparado ao H6 axial. A FIGURA VII mostra a conformação preferida obtida no cálculo por mecânica molecular (MM2) para ($\pm$)-**43** e mostra claramente a preferência pelo substituinte em axial. Esse efeito é mais pronunciado nos derivados piperidínicos, pois a conformação preferida é a cadeira levando a uma melhor definição dos hidrogênios equatoriais e axiais quando comparado aos derivados pirrolidínicos.

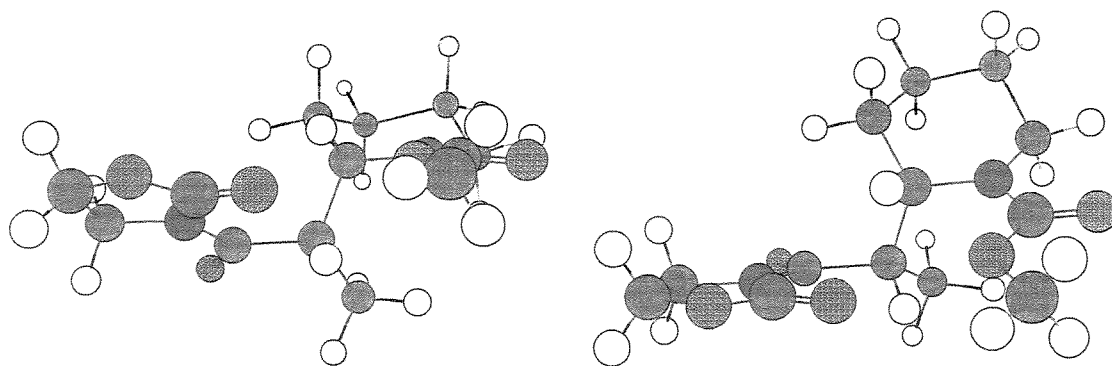
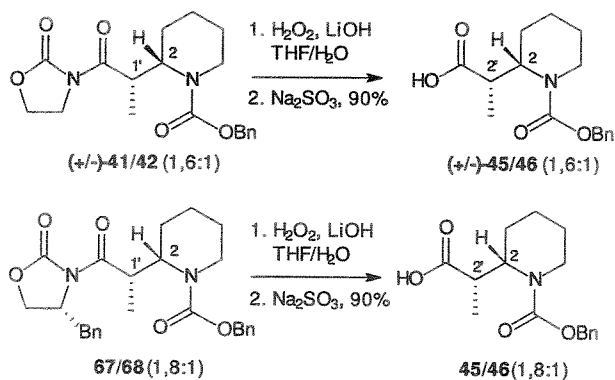


FIGURA VII Duas visões da conformação preferida para o aduto **43** obtidas no cálculo por mecânica molecular (Carbono-marrom, oxigênio-azul, nitrogênio-vermelho, hidrogênio-branco).

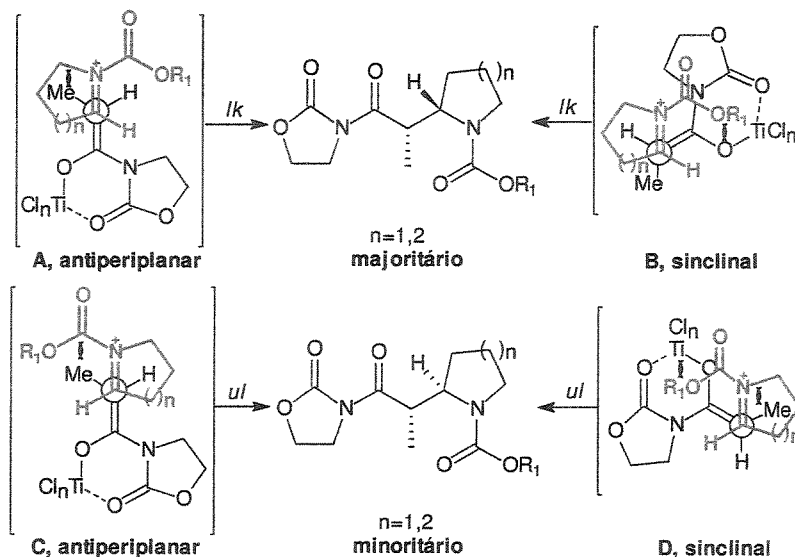
Observou-se ainda que no espectro de RMN- ^{13}C que C-2 nos isômeros majoritários **41** e **43** aparece em campo mais baixo que os minoritários **42** e **44** ($\Delta\delta \sim 1,7$ ppm, Tabela IX), o que deve refletir uma diferença conformacional dos dois diastereoisômeros (**41/42** e **43/44**).

A configuração relativa do diastereoisômero majoritário **41** ($R_1=\text{Bn}$) foi determinada pela conversão da mistura **41/42** nos ácidos correspondentes (+/-)-**45/46** e comparação com os dados espectroscópicos dos ácidos derivados de **67/68** (ESQUEMA XLIII), cuja configuração do isômero majoritário **67** foi determinada por difração de raio X (FIGURA XVIII, 70). A configuração relativa para o isômero **41** foi atribuída como (1'SR, 2SR) e para **42** como (1'SR, 2RS), pois os espectros de RMN- ^1H e ^{13}C dos ácidos obtidos mostraram-se idênticos.



ESQUEMA XLIII

Como descrito, na introdução, a literatura chama de estado de transição quelado quando temos a quelação do metal com a carbonila do auxiliar quiral e, então, o modelo de estado de transição pode ser aberto ou fechado com relação a quelação ou não com o eletrófilo. O modelo proposto para essas reações envolve um estado de transição quelado, aberto que poderia envolver duas aproximações entre o enolato de titânio e o íon *N*-acilimínio: antiperiplanar ou sinclinal (ESQUEMA XLIV). A aproximação sinclinal (B e D) é desfavorecida devido à interação estérica entre o grupo protetor do nitrogênio do íon *N*-acilimínio e o anel da oxazolidinona. A boa seletividade obtida pode ser explicada pela aproximação antiperiplanar para a série da pirrolidina: a participação da aproximação C é desfavorecida devido à presença de interação estérica entre o grupo Me-enolato e o grupo protetor do nitrogênio-imínio, portanto a formação dos produtos **30/32/34** pode ser explicada pela aproximação A.



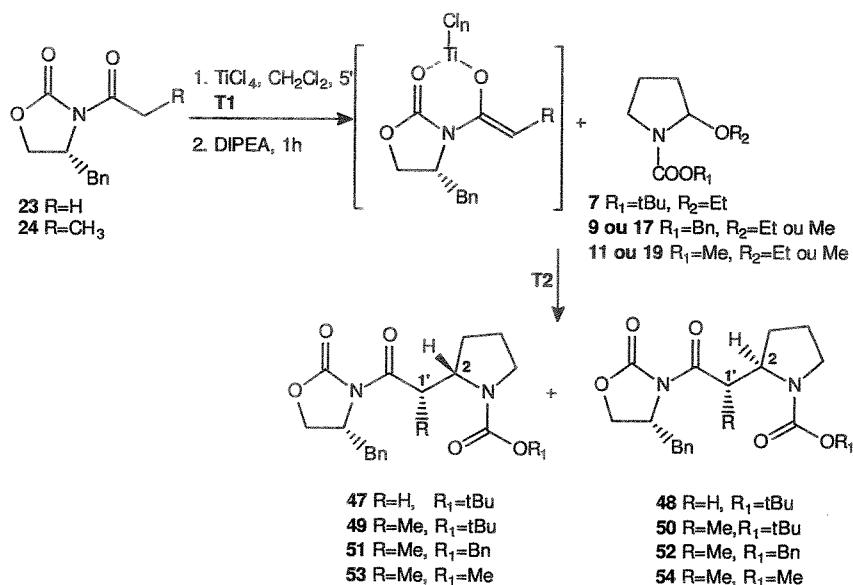
ESQUEMA XLIV

Para a série da piperidina a ausência de reação entre **22** e **8** ($R_1=tBu$) pode ser explicada pela presença de um íon *N*-acilimínio de 6 membros com conformação não planar, ao contrário do íon *N*-acilimínio pirrolidínico derivado de **7** ($R_1=tBu$). A provável conformação meia cadeira do íon *N*-acilimínio derivado de **8** acarreta uma interação estérica entre os prótons do anel e a metila do enolato na aproximação do tipo A (ESQUEMA XLIV) e mantém a interação desfavorável entre a metila e o grupo *t*-butóxi-carbonil na aproximação C. Dessa maneira, não surpreende o fato de não haver sido isolado o produto de adição do enolato de titânio de **22** ao α -etoxicarbamato **8**. A obtenção dos produtos de acoplamento foi restaurada com a diminuição do volume do grupo protetor do nitrogênio ($R_1=Bn$ e Me) e os respectivos adutos foram obtidos em bons rendimentos.

Como esperado a diminuição do grupo protetor no nitrogênio ($Boc \rightarrow Cbz \rightarrow CO_2Me$) foi acompanhada de uma diminuição na seletividade da reação, mais acentuada na série da piperidina devido à competição das aproximações A e C, devido à não planaridade do anel de seis membros, como citado acima.

1.2.4 Adição de enolatos de titânio quirais a íons *N*-acilimínios cíclicos.

Para a série das oxazolidinonas quirais, os resultados das condensações de **23** e **24** com os α -alcoxicarbamatos derivados da pirrolidina **7**, **9/17** e **11/19** estão resumidos na Tabela X (ESQUEMA XLV).



ESQUEMA XLV

Tabela X Reações entre os enolatos de titânio quirais e os *N*-acilimínios cíclicos de 5 membros.

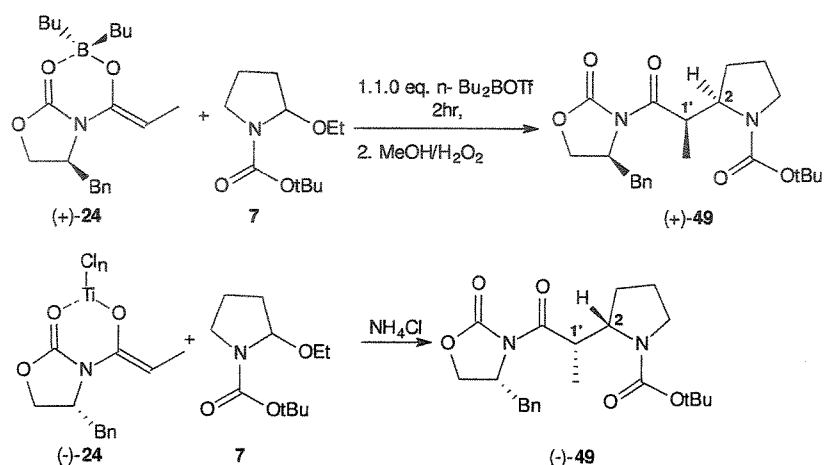
Entrada	R, R ₁	T1(°C) ^a	T2(°C) ^a	PRODUTO	PROPORÇÃO	RENDIMENTO
1	H, tBu	0	-23	47:48	1,1:1 ^b	70%
2	Me, tBu	0	0	49:50	6:1 ^{b,c}	70%
3	Me, tBu	0	-23	49:50	9:1 ^{b,c}	85%
4	Me, tBu	0	-78	49:50	9:1 ^{b,c}	13%
5	Me, Bn	0	-23	51:52	5:1 ^{b,d}	57%
6	Me, Me	0	-23	53:54	6:1 ^b	50%

a. T1=temperatura na qual foi gerado o enolato, T2=temperatura no momento da adição do α -alcoxicarbamato; b. Proporção de diastereoisômeros determinada por cromatografia líquida; c. Diastereoisômeros separados por cromatografia em coluna. d. Proporção determinada por cromatografia gasosa.

Observa-se o efeito da temperatura da reação na seletividade e no rendimento obtidos: a melhor condição encontrada foi gerar o enolato à 0°C e diminuir a temperatura para -23°C antes da adição do α -alcoxicarbamato.

Como explicado, anteriormente, a proporção de isômeros mostrada na Tabela X foi determinada sobre o produto bruto da reação e após a purificação, ressaltando aqui que os isômeros **49/50** (R=tBu) foram separados por cromatografia flash.

O composto (-)-**49** mostrou espectros de RMN- ^1H e ^{13}C iguais ao do composto (+)-**49** obtido da reação com enolato de boro^{36,37}, no entanto, com valor de rotação ótica de sinal contrário (ESQUEMA XLVI).



ESQUEMA XLVI

Como a configuração absoluta para (+)-**49** foi determinada por difração de raio-X (FIGURA VIII) como sendo (1'R, 2R)³⁶, o composto (-)-**49** seu enantiômero possui configuração absoluta (1'S, 2S).

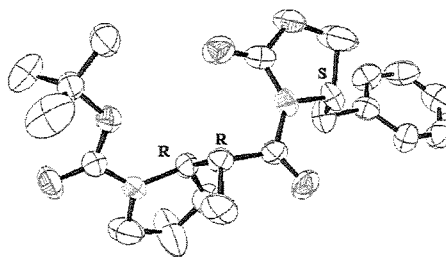
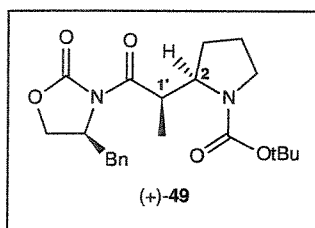


FIGURA VIII Diagrama de Ortep para (+)-**49**.

A atribuição completa dos sinais de RMN- ^1H e ^{13}C para o aduto **49** foi alcançada com o auxílio dos experimentos bidimensionais COSY e HETCOR e, com base nestes dados foi possível a atribuição dos sinais para o isômero minoritário **50** discriminados em conjunto com os do majoritário **49** na Tabela XI e Tabela XII (FIGURA IX).

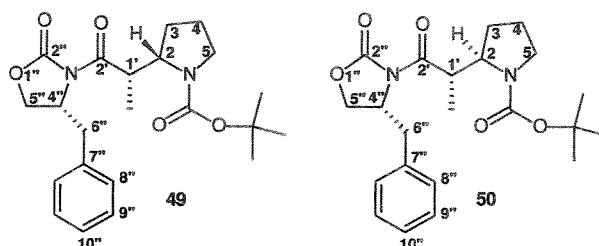


FIGURA IX

Tabela XI Dados de RMN- ^1H para os isômeros **49** e **50**^{a,b,c}.

Núcleo	MAJORITÁRIO 49	MINORITÁRIO 50
2	4,20-4,38 (m, 1H)	3,92-4,08 (m, 1H)
3	1,88-1,98(m, 2H)	1,74-2,12 (m, 2H)
4	1,77-1,88(m, 1H); 1,88-1,98(m,1H)	1,74-2,12 (m, 2H)
5 pseudo-axial	3,26-3,32(m, 1H)	3,20-3,38(m, 1H);
5 pseudo-equatorial	3,40-3,60(m,1H)	3,38-3,62(m,1H)
tBu	1,45 (s, 9H)	1,47 (s, 9H)
1'	4,23-4,37 (m, 1H)	4,22-4,42 (m, 1H)
Me	1,13 (d, 3H)	1,21 (d, 3H)
4''	4,60-4,70 (m, 1H)	4,62-4,74 (m, 1H)
5''	4,05-4,20 (m, 2H)	4,08-4,22 (m, 2H)
6''	2,63 (dd, 1H); 3,40-3,60 (m, 1H)	2,69 (dd, 1H); 3,38-3,62 (m, 1H)
8'', 9'', 10''	7,29-7,35 (m, 5H)	7,16-7,40 (m, 5H)

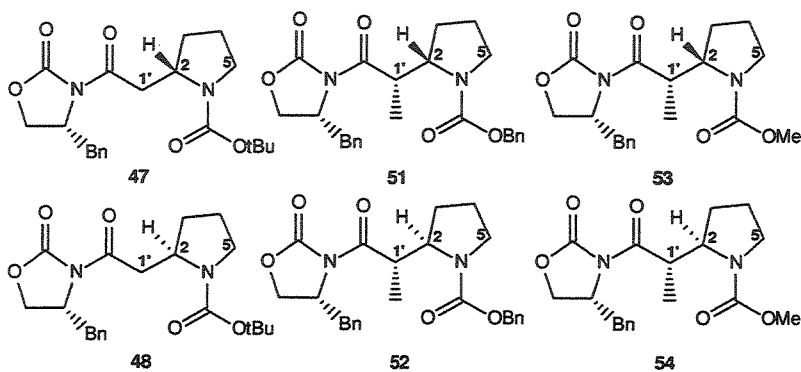
a. espectros obtidos a partir de uma solução em CDCl_3 , onde os dados estão expressos em ppm e onde s=singlete, d=dublete, dd=duplodublete, m=multiplete; b. em negrito os dados característicos de cada diastereoisômero; c. espectros obtidos à alta temperatura (**49**, 60°C; **50**, 50°C).

Tabela XII Dados de RMN- ^{13}C para os isômeros **49** e **50**^{a,b,c}.

NÚCLEO	MAJORITÁRIO 49	MINORITÁRIO 50
2	58,9	59,5
3	28,4	29,7
4	24,0	23,3
5	47,3	45,7
tBu-Me (C°)	28,7 (79,6)	28,3 (79,4)
1'	40,7	41,4
Me	12,4	13,9
4''	55,8	55,4
5''	66,2	66,1
6''	38,7	38,0
7''	136,2	136,0
8'', 9'', 10''	129,0, 129,4; 127,3	129,1; 129,6; 127,4
CO-Boc (2'',2')	154,1 (154,9, 175,5)	155,5 (153,5, 176,2)

a. espectros obtidos a partir de uma solução em CDCl_3 , onde os dados estão expressos em ppm; b. em negrito os dados característicos de cada diastereoisômero; c. espectros obtidos à alta temperatura (**49**, 60°C; **50**, 50°C)

Os sinais característicos para os adutos **47/48**, **51/52** e **53/54** nos espectros de RMN- ^1H e ^{13}C estão listados na Tabela XIII (ESQUEMA XLVII). Observa-se novamente uma pequena proteção do H5 pseudo-axial quando comparado com os pseudo-equatoriais H2 e H5.



ESQUEMA XLVII

Tabela XIII Sinais característicos nos espectros de RMN- ^1H e ^{13}C ^{a,b}.

	47	48	51	52	53	54
Me	—	—	1,14 (d)	1,19 (d)	1,16 (d)	1,21 (d)
H-1'	3,25-3,45 (m, 2H)	3,25-3,45 (m, 2H)	4,20-4,35 (m)	4,35-4,46 (m)	4,22-4,40 (m)	4,22-4,40 (m)
H-2 pseudo-equatorial	4,25-4,41 (m)	4,25-4,41 (m)	4,20-4,35 (m)	4,20-4,35 (m)	4,22-4,40 (m)	4,22-4,40 (m)
H-5 pseudo-equatorial	2,91-3,08 (m)	3,08-3,25 (m)	3,50-3,70 (m)	3,50-3,70 (m)	3,50-3,62 (m)	3,50-3,62 (m)
H-5 pseudo-axial	2,77 (dd)	2,76 (dd)	3,29-3,50 (m)	3,29-3,50 (m)	3,30-3,50 (m)	3,30-3,50 (m)
C-1'	40,2	40,2	40,5	40,5	40,4	40,4
C-2	53,8	54,2	59,9	59,7	59,7	59,8
C-5	46,4	46,5	47,1	46,9	47,2	47,0
C(Me)	—	—	13,1	13,8	12,9	12,9

a. espectros obtidos a partir de uma solução em CDCl_3 , onde os dados estão expressos em ppm e onde s-singlete, d-dublete, dd-duplodublete e m-multiplete; b. espectros obtidos à alta temperatura (48 e 49, 60°C; 51 e 52, ^1H 60°C e ^{13}C 50°C; 53 e 54, 55°C)

Todos os espectros de RMN- ^1H e ^{13}C foram obtidos à alta temperatura 50-60°C devido à presença de rotâmeros que dificultam a análise devido ao alargamento e/ou duplicação dos sinais à temperatura ambiente. Para demonstrar este efeito obtivemos, para o aduto 49, os espectros de RMN- ^1H à varias temperaturas (0 e -30°C; FIGURA X e FIGURA XI) e de ^{13}C à 0°C (FIGURA X). Observou-se a duplicação de vários sinais no espectro de RMN- ^1H , entre eles, o sinal atribuído à metila e pela extensão do estudo foi possível observar a coalescência do mesmo em torno de +10°C (FIGURA XII).

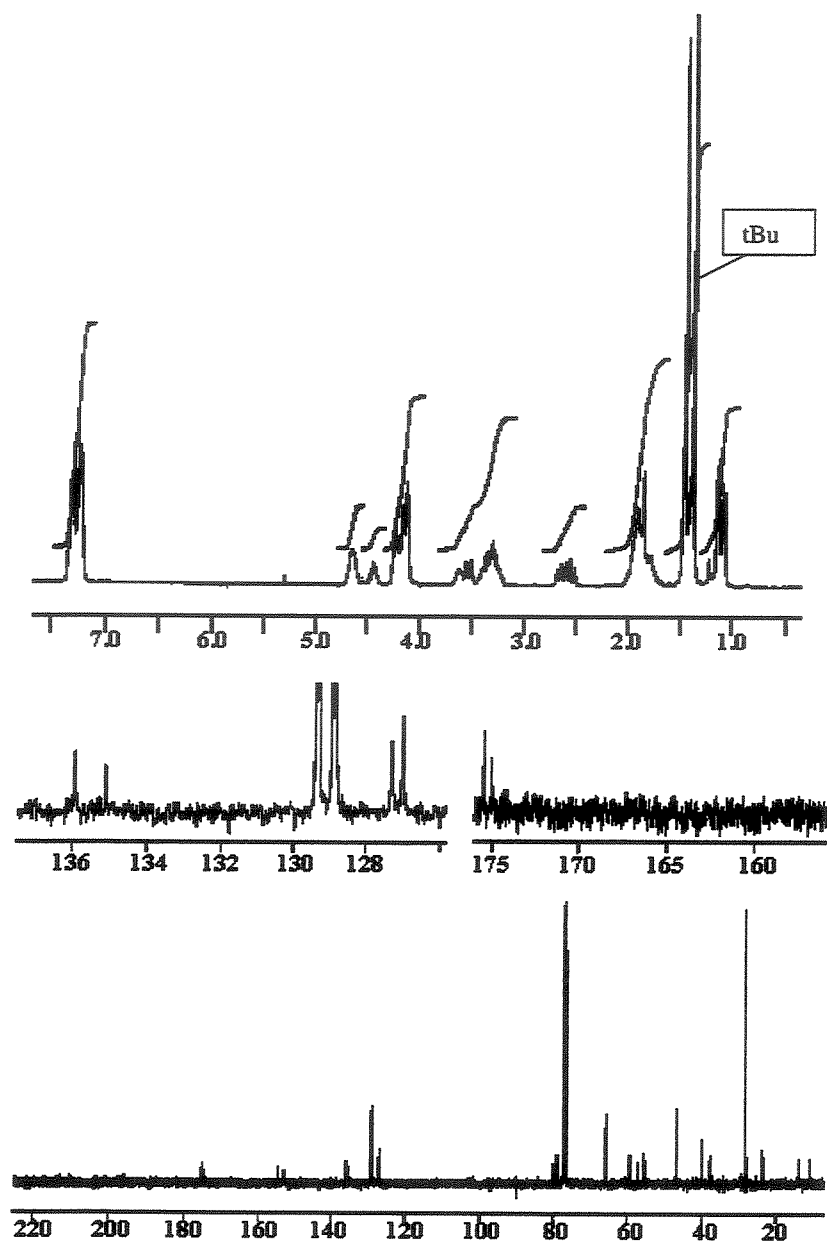


FIGURA X. Espectros de RMN- ^1H e ^{13}C (CDCl_3) a 0 °C para o composto 49.

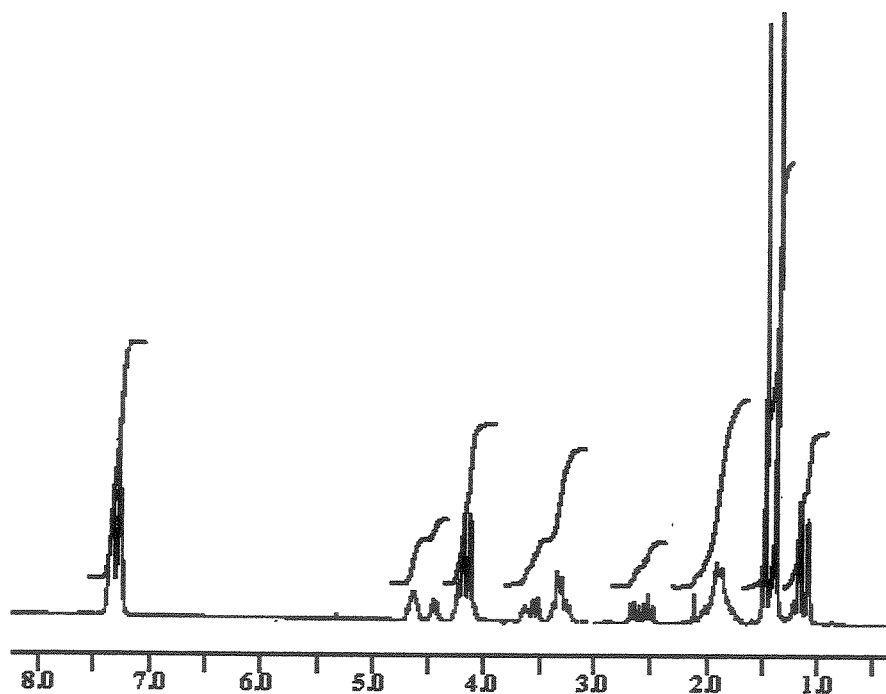


FIGURA XI. Espectros de RMN- ^1H (CDCl_3) a -30°C para o composto 49.

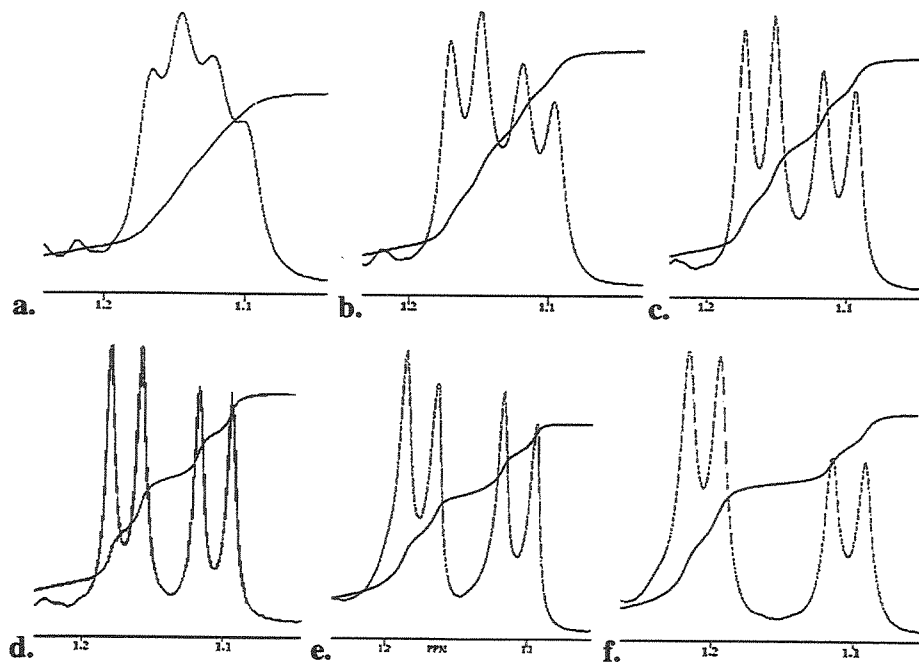
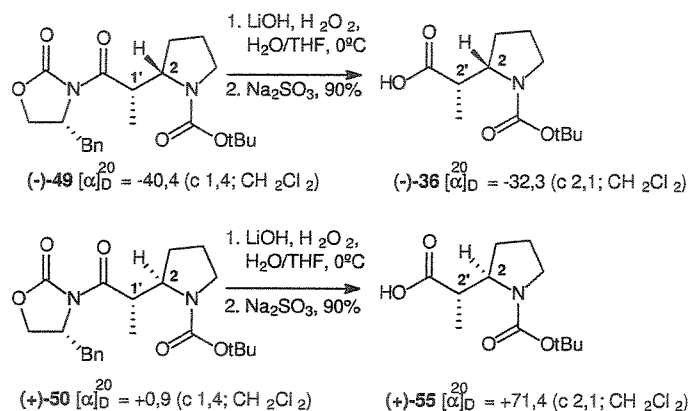


FIGURA XII Expansão da região da metila nos espectros de RMN- ^1H , para o composto 49, a diferentes temperaturas: a. $+10^\circ\text{C}$; b. $+5^\circ\text{C}$; c. 0°C ; d. -10°C ; e. -20°C ; f. -50°C .

Temos conhecimento que o isômero minoritário **50** é um diastereoisômero de **49** pela conversão dos isômeros em separado nos ácidos correspondentes **36** e **55** e análise por RMN-¹H e ¹³C (ESQUEMA XLVIII). Os ácidos foram obtidos em 90% de rendimento com recuperação da (4R)-benzil-oxazolidin-2-ona em 95% de rendimento.



ESQUEMA XLVIII

A configuração relativa (2'SR, 2RS) do ácido (+)-**55** foi confirmada por difração de Raio-X⁴⁹ (FIGURA XIII).

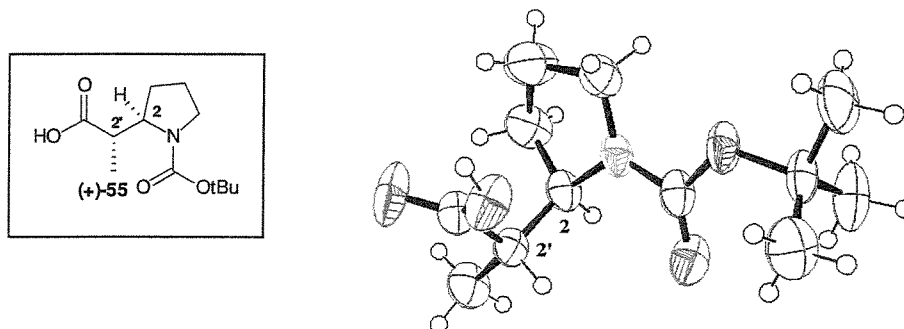
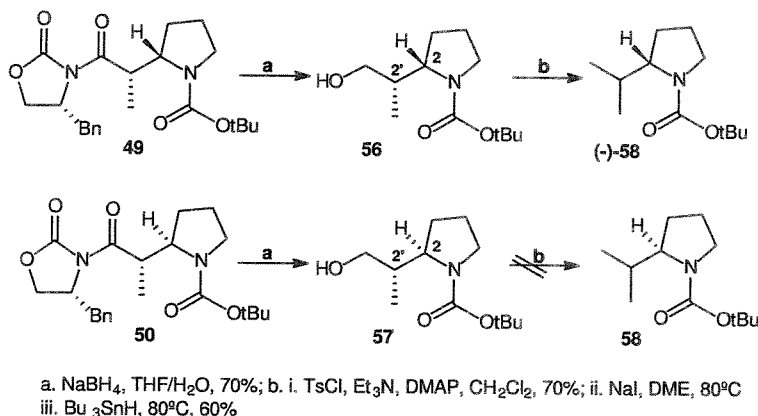


FIGURA XIII Diagrama de Ortep para o ácido (+)-**55**.(Carbono-azul; oxigênio-vermelho; nitrogênio-verde, hidrogênio-preto).

A atribuição da configuração absoluta (1'S, 2R) para o isômero minoritário **50** é consistente com o modelo de estado de transição proposto para essas reações pela aproximação *ul* mostrada no ESQUEMA LIX (pg 75). A primeira aproximação escolhida para a confirmação desta configuração foi a conversão em separado dos diastereoisômeros **49** e **50** no composto **58** em suas duas formas enantioméricas e pela comparação dos

⁴⁹ Análise por difração de raio-X realizado pelo Prof. Ivo Vencato, Universidade Federal de Santa Catarina.

valores de rotação ótica determinar a configuração absoluta do centro estereogênico α -nitrogênio de **50**, já que conhecemos a configuração absoluta deste centro de **49** (ESQUEMA XLIX). Os isômeros **49** e **50** foram convertidos nos álcoois⁵⁰ **56** e **57** em 70% de rendimento e recuperação da (4''R)-benzil-oxazolidin-2-ona em 92% de rendimento. Os álcoois foram caracterizados por espectroscopia de infravermelho pela banda em ~ 3440 cm^{-1} (OH) e pelos sinais atribuídos ao grupo metilênico α -OH nos espectros de RMN- ^1H e ^{13}C : a. para o álcool **56** um dubleto em 3,65 ppm e um duplo dubleto em 3,79 ppm integrando cada sinal para 1 próton ($\text{CH}_2\text{-1}'$) e um CH_2 em 64,0 ppm ($\text{C-1}'$), b. para o álcool **57** um multiplete em 3,30-3,42 ppm integrando para dois prótons ($\text{CH}_2\text{-1}'$) e um CH_2 em 65,4 ppm ($\text{C-1}'$). O álcool **56** foi convertido no composto **58** em duas etapas e 42% de rendimento total envolvendo: a tosilação da hidroxila primária, a conversão ao iodeto e finalmente a desalogenação radicalar. Surpreendentemente, todas as tentativas de tosilação do álcool minoritário **57** levaram a uma mistura complexa, provavelmente pela desproteção do nitrogênio e/ou pela formação preferencial de uma uretana. A tentativa de obter o iodeto direto do álcool, pela reação com I_2 , Ph_3P , imidazol⁵¹, levou à mesma mistura complexa.



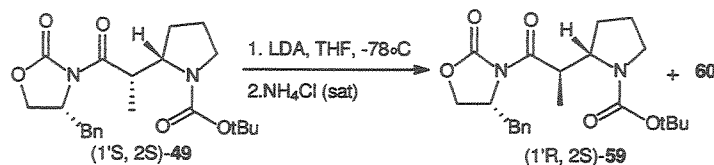
ESQUEMA XLIX

A alternativa encontrada foi a de epimerizar o centro α -carbonila do isômero majoritário **49** e comparar os dados espectroscópicos e de rotação ótica deste epímero com os do isômero minoritário **50**. Essa epimerização foi obtida pelo tratamento de **49** com uma

⁵⁰ M. Prashad, D. Har, H.-Y. Kim, O. Repic *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7067.

⁵¹ P. S. Garegg, R. Johansson, C. Ortega, B. Samuelson *J. Chem. Perkin Trans.1* **1981**, 681.

base, no caso LDA, fornecendo uma mistura de **49**, o epímero desejado **59** e um composto mais polar **60** em uma proporção de 2:2:1 (determinada por ^1H -RMN, ESQUEMA L).



ESQUEMA L

Os diastereoisômeros **49/59** e o composto **60** foram separados por cromatografia flash. Pela análise dos dados espectroscópicos⁵² (^1H , ^{13}C -RMN e experimentos de COSY e HETCOR, FIGURA XIV), pelas bandas características no infravermelho (3325 , 1693 cm^{-1}) e pelo resultado obtido pela análise do espectro de massa de alta resolução foi possível identificar o composto **60**, como sendo o produto de ataque do LDA à carbonila endocíclica da oxazolidinona, com a posterior abertura do anel e conseqüente regeneração da carbonila.

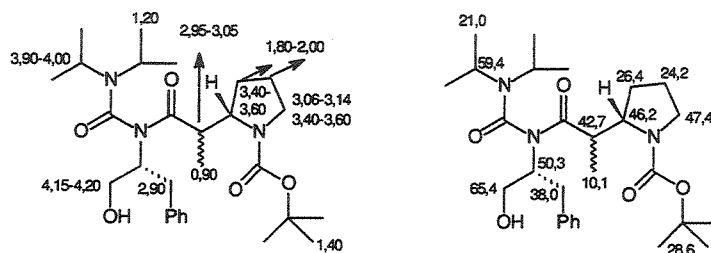
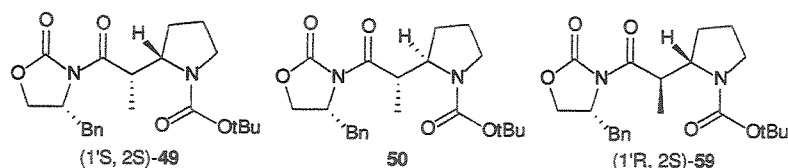


FIGURA XIV Dados espectroscópicos de RMN- ^1H e ^{13}C para o composto **60** (CDCl_3 , 55°C , ppm).

Pela comparação dos dados espectroscópicos e de rotação ótica de **49** e **50** com o epímero obtido **59** confirmou-se a natureza diastereoisomérica destes três compostos (FIGURA XV, Tabela XIV, Tabela XV).

⁵² O composto **61** foi isolado como um único isômero, no entanto, a configuração do centro α -carbonila é desconhecida e por isso não foi indicada na FIGURA XIV.



$$49 [\alpha]_D^{20} = -42,7 (1,4; \text{CH}_2\text{Cl}_2)$$

$$50 [\alpha]_D^{20} = +0,90 (1,4 \text{ CH}_2\text{Cl}_2)$$

$$59 [\alpha]_D^{20} = -94,8 (1,4; \text{CH}_2\text{Cl}_2)$$

FIGURA XV Valores de rotação ótica para os compostos 49, 50 e 59.

Tabela XIV Sinais característicos no espectro de RMN- ^1H dos compostos 49, 50 e 59^{a,b,c}.

	49	50	59
CH ₃	1,13 (d, J=6,5)	1,21 (d, J=6,6)	1,23 (d, J=7,0)
CHHPPh	2,63 (dd, J=10,2 e 13,4)	2,69 (dd, J=10,0 e 13,4)	2,78 (dd, J=9,5 e 13,2)
CHHPPh	3,40-3,60 (m, 1H)	3,38-3,62 (m, 1H)	3,27 (dd, J=3,3 e 13,2)
H-2pseudoeq.	4,26 (qt, J=5,6)	3,92-4,08 (m, 1H)	3,90-4,08 (m, J=6,6)
H-5 pseudoeq.	3,40-3,60 (m)	3,38-3,62 (m)	3,38-3,64 (m)
H5 pseudoax.	3,26-3,32 (m)	3,20-3,38 (m)	3,16-3,38 (m)
CH-1'	4,23-4,37 (m, 1H)	4,22-4,42 (m, 1H)	4,22-4,40 (m, 1H)

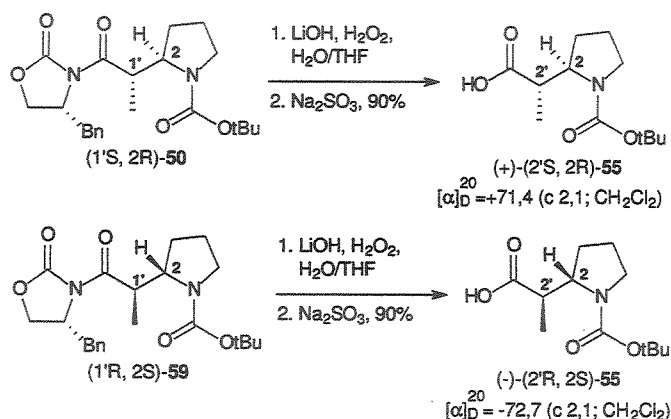
a. espectros obtidos a partir de uma solução em CDCl_3 , onde os dados estão expressos em ppm e onde s-singlete, d-dublete, dd-duplodublete, qt-quinteto, m-multipeto e l-largo; b. em negrito os dados característicos de cada diastereoisômero; c. espectros obtidos à alta temperatura (49, 60°C; 50, 50°C e 59, 55°C).

Tabela XV Sinais característicos no espectro de RMN- ^{13}C dos compostos 49, 50 e 59^{a,b,c}.

	49	50	59
CH ₃	12,4	13,9	14,0
CH-1	40,7	41,4	41,8
CH ₂ -5	47,3	45,7	47,0
CH-2	55,8	55,4	55,7
CHN	58,9	59,5	59,1

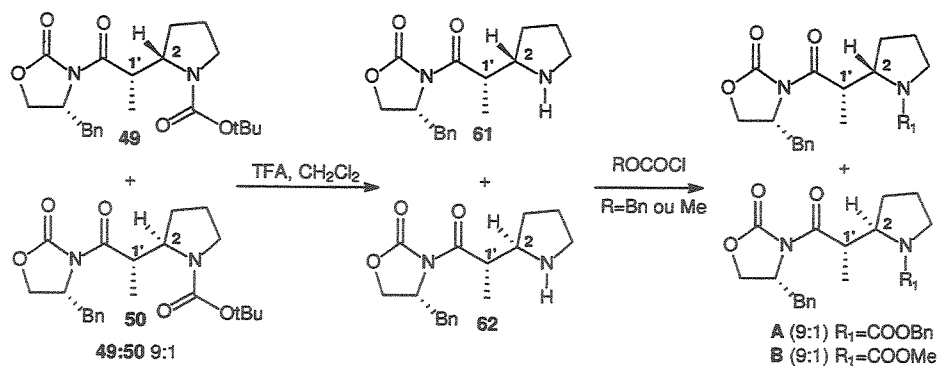
a. espectros obtidos a partir de uma solução em CDCl_3 , onde os dados estão expressos em ppm e onde s-singlete, d-dublete, dd-duplodublete, qt-quinteto, m-multipeto e l-largo; b. em negrito os dados característicos de cada diastereoisômero; c. espectros obtidos à alta temperatura (49, 60°C; 50, 50°C e 59, 55°C).

Para a atribuição inequívoca da configuração absoluta do isômero minoritário **50** como sendo (1'S, 2R), o diastereoisômero **59** foi convertido no ácido correspondente (-)-**55** e comparado com aquele obtido à partir de **50** (ESQUEMA LI). Como esperado os ácidos se mostraram enantioméricos apresentando aproximadamente o mesmo valor em modulo de rotação ótica.



ESQUEMA LI

Como descrito anteriormente, para a serie aquiral, sabemos que os mesmos diastereoisômeros são formados nas reações de adição para os adutos com diferentes grupos de proteção ligados ao nitrogênio (Boc, Cbz, Me): a configuração absoluta é (1'S, 2S) para os produtos majoritários (**49**, **51** e **53**) e (1'S, 2R) para os minoritários (**50**, **52** e **54**). Os resultados foram obtidos após conversão química da mistura **49:50** (R₂=tBu) nos análogos com N-Cbz e N-CO₂Me (misturas A e B) e análise comparativa por cromatografia liquida de alta eficiência com amostras autênticas de **51/52** e **53/54** (ESQUEMA LII). A análise comparativa foi realizada por cromatografia liquida de alta eficiência que mostrou o mesmo tempo de retenção para os isômeros majoritários e minoritários. A análise por CLAE está exemplificada na FIGURA XVI para a comparação da mistura **53/54** com a mistura B, obtida a partir de **49:50**.



ESQUEMA LII

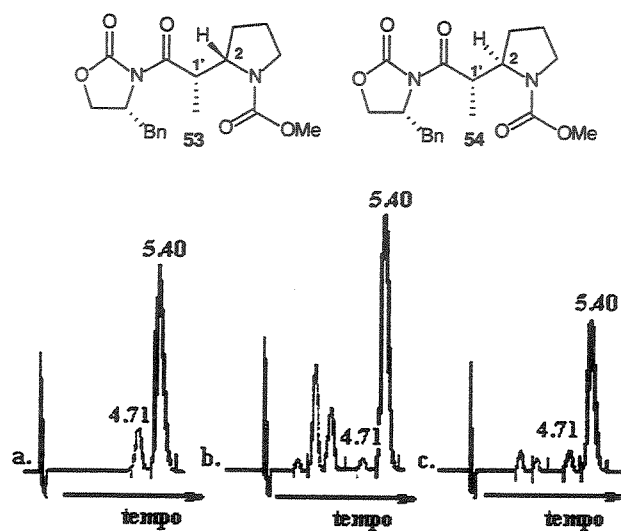
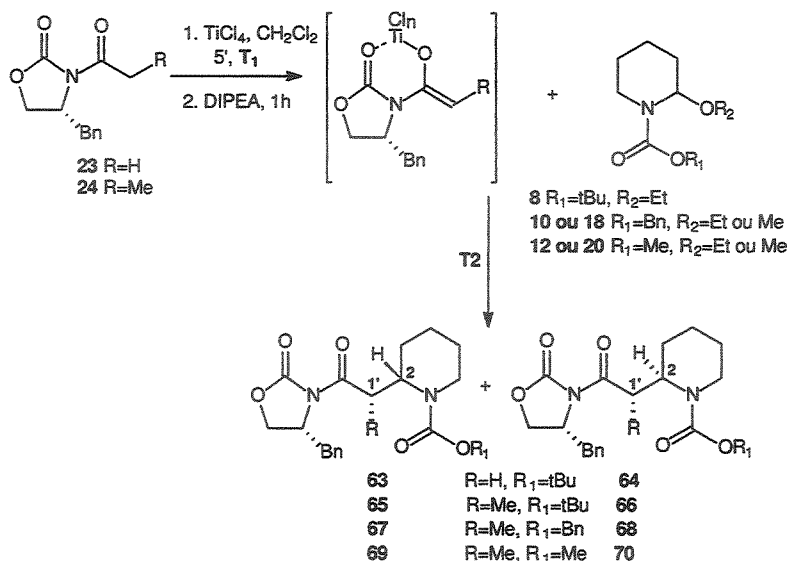


FIGURA XVI Análise por CLAE, onde a. refere-se à mistura **53/54**; b. refere-se à mistura B, obtida a partir de **49:50**; c. refere-se ao ponto misto. (coluna: Hypersil; Eluente: 35%Acet/Hex; fluxo: 1,5ml/min; λ :270nm).

Os resultados das adições dos enolatos de titânio derivados de **23** e **24** aos α -alcoxi-carbamatos derivados da piperidina **8**, **10/18** e **12/20** estão resumidos na Tabela XVI (ESQUEMA LIII). Quando $R = \text{Me}$ e $R_1 = \text{tBu}$ a adição não ocorreu mesmo a 0°C , da mesma forma que para a série aquiral.



ESQUEMA LIII

Tabela XVI Reações entre os enolatos quirais e os íons *N*-acilimínios 8, 10/18 e 12/20.

Entrada	R, R_1	$T_1(^{\circ}\text{C})^a$	$T_2(^{\circ}\text{C})^a$	PRODUTO	PROPORÇÃO	RENDIMENTO
1	H, tBu	-23	-23	63:64 ^d	3,5:1 ^c	90%
2	Me, tBu	0	0	65:66	— ^e	—
3	Me, tBu	0	-23	65:66	— ^e	—
4	Me, Bn	0	-23	65:66	— ^e	—
5	Me, Bn	0	0	67:68 ^d	1,8:1 ^{b,c}	50%
6	Me, Me	0	0	69:70	1,8:1 ^b	20%
7	Me, Me	0	-23	69:70	1,9:1 ^b	61%
8	Me, Me	0	-78	24 ^e	—	—

a. T_1 = temperatura na qual foi gerado o enolato, T_2 = temperatura no momento da adição dos α -alcoxi-carbamatos; b. Proporção determinada por CLAE; c. Proporção determinada por RMN- ^1H . d. Diastereoisômeros separados por cromatografia em coluna. e. Reagente recuperado.

Como explicado anteriormente, a proporção de isômeros mostrada na Tabela XVI foi determinada sobre o produto bruto da reação e após purificação, ressaltando aqui que os isômeros 63/64 e 67/68 foram separados por cromatografia em coluna.

Os sinais característicos para esses adutos nos espectros de ^1H - e ^{13}C -RMN estão listados na Tabela XVII (FIGURA XVII). Observou-se novamente que o carbono C-2 nos isômeros majoritários α -substituídos 67 e 69 aparece mais protegido que os minoritários 68 e 70 ($\Delta\delta \sim 1,7$ ppm) no espectro de RMN- ^{13}C .

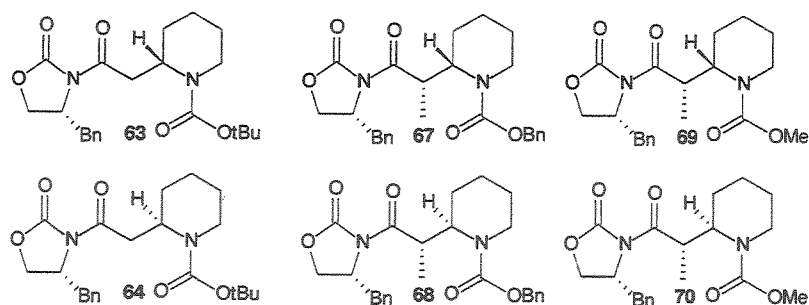


FIGURA XVII

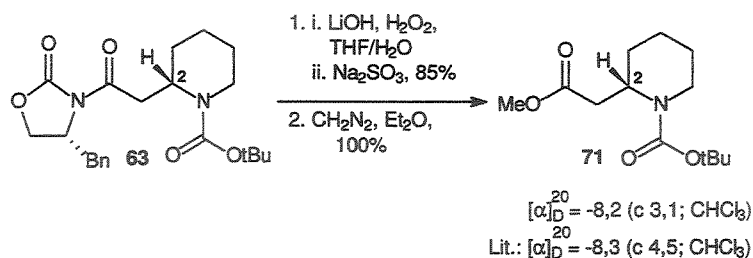
Tabela XVII Sinais característicos nos espectros de ^1H - e ^{13}C -RMN^{a,b,c}.

	63	64	67	68	69	70
Me	—	—	1,19 (d)	1,09 (d)	1,18 (d)	1,11 (d)
CH-1'	3,07 (dd) 3,32 (dd)	3,07 (dd) 3,33 (dd)	4,58-4,78 (m)	4,50 (dq)	4,60-4,78 (m)	4,60-4,78 (m)
Heq-2	4,52-4,64 (m)	4,52-4,62 (m)	4,58-4,78 (m)	4,65-4,80 (m)	4,60-4,78 (m)	4,60-4,78 (m)
Hax-6	2,94 (tl)	2,94 (tl)	3,08-3,20 (m)	2,70-2,86 (m)	3,09 (dd)	2,70-2,80(m)
Heq-6	3,98 (dl)	3,98 (tl)	4,02-4,22(m)	4,04-4,28(m)	4,00-4,20(m)	4,00-4,20(m)
C-1	36,2	36,2	36,0	36,3	36,0	36,3
C-2	47,7	47,6	54,7	53,1	54,7	53,0
C(Me)	—	—	15,2	14,8	15,2	14,6

a. espectros obtidos a partir de uma solução em CDCl_3 , onde os dados estão expressos em ppm e onde s-singlete, d-dublete, dd-duplodublete, dq-duploquinteto, m-multiplete e l-largo; b. em negrito os dados característicos de cada diastereoisômero; c. espectros obtidos à alta temperatura (63, 60°C; 64, 67, 68, 69/70 50°C).

A estereoquímica absoluta do isômero majoritário 63 foi determinada como (2S) pela conversão no éster metílico correspondente 71 e comparação do valor de rotação ótica deste com o descrito na literatura⁵³ (ESQUEMA LIV). Em consequência o isômero minoritário 64 possui configuração (2R).

⁵³ C. Morley, D. W. Knight, A. C. Share *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1994, 2903.



ESQUEMA LIV

A estereoquímica absoluta (1'S, 2S) para o isômero majoritário **67** foi determinada por difração de raio-X⁵⁴, representado pelo diagrama do Ortep na FIGURA XVIII. Fica claro pelo diagrama do ORTEP a coplanaridade do grupo NC(O)OR e a conseqüente preferência axial do substituinte em C-2^{45b}.

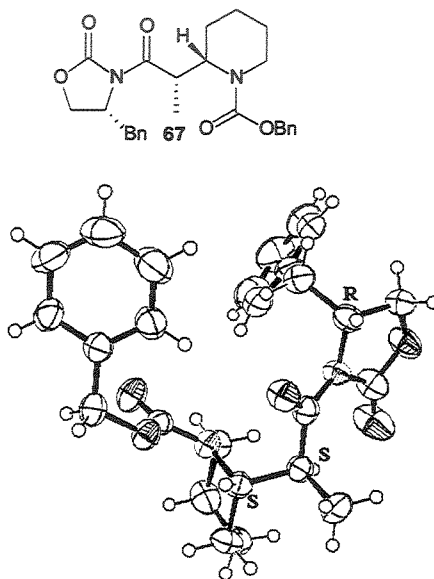


FIGURA XVIII Diagrama de Ortep para **67**. (Carbono-azul; oxigênio-vermelho; nitrogênio-verde, hidrogênio-preto).

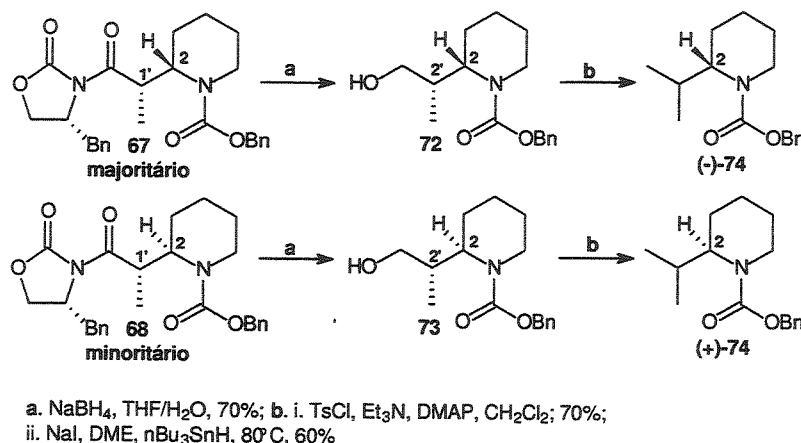
Da mesma forma que para a série da pirrolidina, sabemos que o isômero minoritário **68** guarda relação diastereoisomérica com **67**, no que se refere aos dois centros

⁵⁴ Análise por difração de raio-X realizado pelo Prof. Ivo Vencato, Universidade Federal de Santa Catarina.

estereogênicos formados pela conversão nos ácidos correspondentes **45/46** (ESQUEMA XLIII, pg 53).

A configuração inicial (1'S, 2R) atribuída a **68** basea-se inicialmente no modelo de estado de transição proposto para essas reações e a confirmação da configuração absoluta do isômero minoritário **68** foi alcançada pela conversão em separado dos diastereoisômeros **67/68** nos compostos enantiomérico (-)-**74** e (+)-**74**, respectivamente (ESQUEMA LV). O processo envolveu três etapas: a. remoção reductiva⁵⁰ do auxiliar quiral para obtenção dos respectivos álcoois **72** e **73**, b. tosilação da hidróxila primária e c. conversão do tosionato no iodeto correspondente e desalogenação radicalar em condições brandas⁵⁵.

Os álcoois **72** e **73** foram caracterizados por espectroscopia no infravermelho pela banda em $\sim 3460\text{ cm}^{-1}$ (OH) e pelos sinais atribuídos ao grupo metilênico α -OH no espectro de RMN- ^1H e ^{13}C : a. para o álcool **72**, um multiplete 3,30-3,48 ppm integrando para 2 prótons (CH_2 -1') e um CH_2 em 64,1 ppm (C-1'), b. para o álcool **73**, dois duplo dubletos em 3,49 e 3,61 ppm integrando cada um para um próton (CH_2 -1') e um CH_2 em 65,6 ppm (C-1').

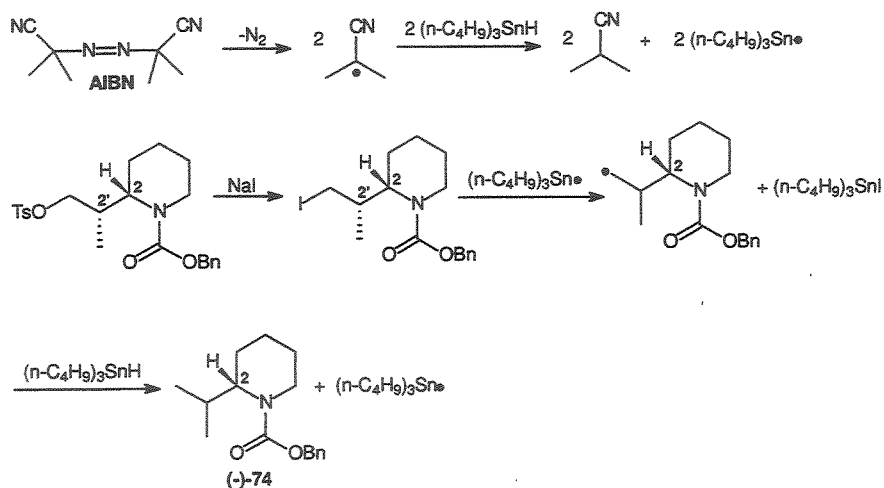


ESQUEMA LV

O mecanismo desta última etapa comumente chamada de desoxigenação radicalar envolve, *in situ*, as seguintes etapas: a. a formação inicial do iodeto correspondente ao tosionato, via substituição nucleofílica, b. a formação do radical derivado do hidreto de tri-n-butilestanho catalisada pelo iniciador azabisobutironitrila (AIBN) c. a reação deste radical

⁵⁵ Y. Ueno, C. Tanaka, M. Okawara *Chem. Lett.* **1983**, 795.

com o iodeto para a formação do radical correspondente e do iodeto de tri-n-butilestanho, **d.** e finalmente a redução do radical para a formação **74** e regeneração do radical tri-n-butilestanho. (ESQUEMA LVI).



ESQUEMA LVI

Como esperado, os enantiômeros de **74** mostraram-se idênticos por RMN- ^1H e ^{13}C e com valores de rotação ótica com sinais contrários; confirmando a configuração R para o centro estereogênico α nitrogênio de (+)-**74** e a configuração (1'S, 2R) para o isômero minoritário **68**, já que a configuração absoluta 2S de (-)-**74** é conhecida, pois a configuração absoluta (1'S, 2S) de **67** foi determinada por raio-X. A atribuição completa dos dados de RMN- ^1H de **74** foi realizada com o auxílio do experimento bidimensional COSY (FIGURA XIX).

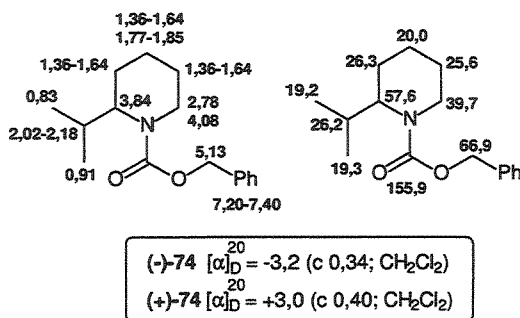


FIGURA XIX

Para corroborar o resultado acima, os compostos enantioméricos (-)- e (+)- **74** foram submetidos à análise por CLAE utilizando uma coluna com fase estacionária quiral⁵⁶. Como esperado (-)- e (+)- **74** possuem tempos de retenção diferentes, o que foi confirmado pela co-injeção (FIGURA XX).

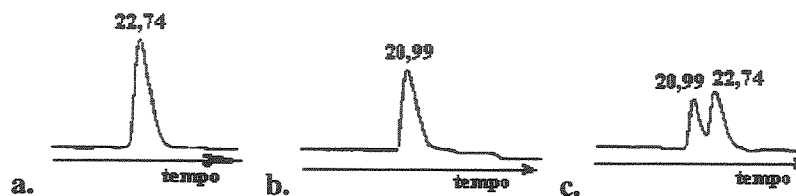
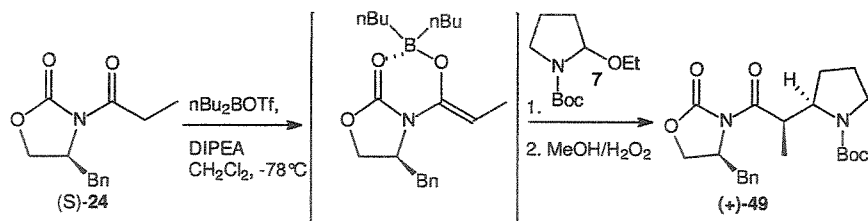


FIGURA XX Análise por CLAE de **74**, onde: a. refere-se a (-)-**74**, b. refere-se a (+)-**74** e c. Co-injeção de (-)- e (+)- **74**. (Coluna: Chiralcel OD, fluxo: 0,5 ml/min., eluente: Hexano, λ : 270 nm)

Para a determinação da configuração absoluta do composto **69/70** ($R_1=Me$, r.d.=1,9:1), a mistura **67/68** ($R_1=Bn$, r.d.=1,8:1) foi transformada na mistura **69/70** pela remoção do Cbz seguida da proteção do nitrogênio com MeOCOCI. A análise comparativa foi realizada por CLAE que mostrou o mesmo tempo de retenção para os isômeros majoritários e minoritários; atribuindo-se a configuração absoluta (1'S, 2S) para o isômero **69** e (1'S, 2R) para **70**.

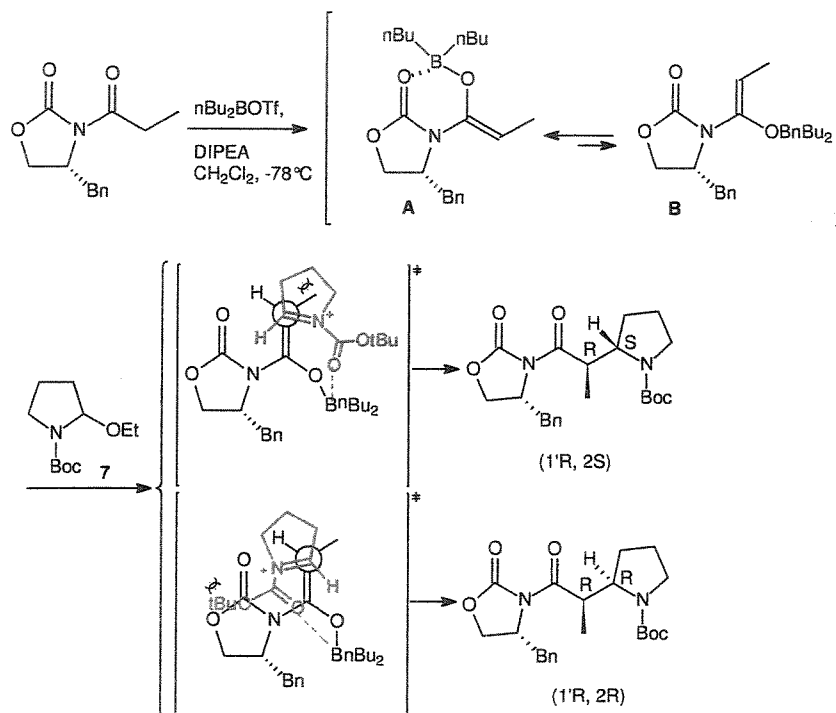
A proposta de um modelo de estado de transição aberto para estas reações se deve ao fato de que a mesma reação envolvendo o enolato de boro derivado de (S)-**24** ter fornecido o isômero majoritário (1'R, 2R)^{36,37}. Se o mecanismo com os enolatos de titânio, fosse quelado na carbonila do íon *N*-acilimínio, como proposto por Matsumura e colaboradores³⁸, não se esperaria o mesmo resultado estereoquímico para os enolato de boro e titânio, uma vez que o enolato de boro não apresenta a capacidade de coordenar-se ao grupo protetor do nitrogênio e ao oxigênio da carbonila da oxazolidinona (ESQUEMA LVII).

⁵⁶ HPLC com coluna CHIRACEL® OD (250X4.6 mm(LxI.D.)), Celulose tris-(3,5-dimetilfenil carbamato) em 10 μ m sílica gel.



ESQUEMA LVII

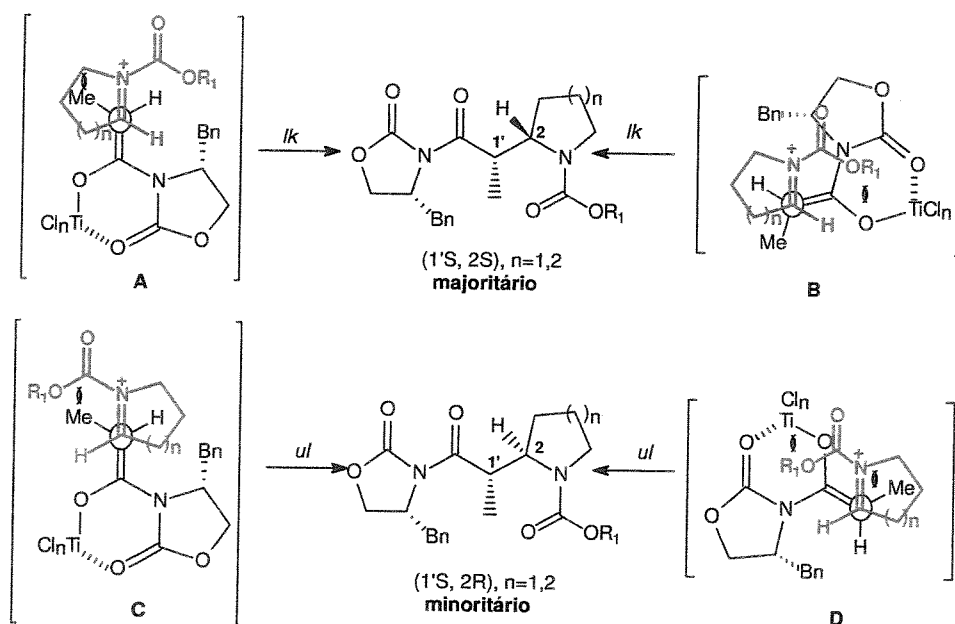
Como descrito anteriormente, em reações aldólicas³ envolvendo enolatos de boro a conformação mais estável do enolato é a **A**, no entanto, a conformação reativa é a **B** que permite a quelação do boro com a carbonila do aldeído oferecendo a face *Si* para a reação, o que aplicado à reação com **7** levaria a uma mistura dos isômeros de configuração (1'*R*, 2*S*) e (1'*R*, 2*R*) (ESQUEMA LVIII).



ESQUEMA LVIII

Portanto, como descrito na série aquiral o modelo de estado de transição proposto para a formação dos produtos envolve preferencialmente uma aproximação antiperiplanar entre o enolato de titânio (face *Re*) ao íon *N*-acilimínio (face *Re*), levando em consideração

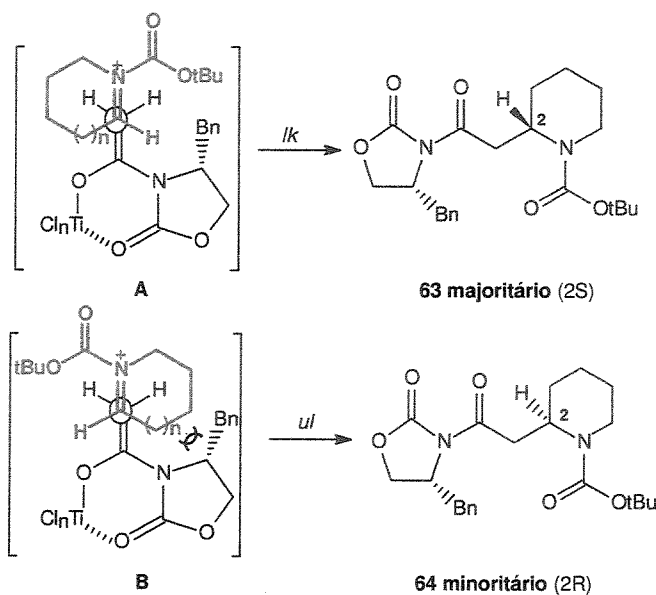
que nesta aproximação teremos a maior sobreposição dos orbitais envolvidos na formação da nova ligação C-C (ESQUEMA LIX, modelos de estados de transição A e C). A aproximação pela face *Re* do enolato será a preferida, devido ao impedimento estérico provocado pelo grupo benzil (Bn) na face *Si* e, da mesma forma que para a série aquiral, a aproximação preferida ao íon *N*-acilimínio é aquela que coloca a Me-enolato o mais distante possível do grupo protetor do nitrogênio no imínio (modelo estado de transição A). Essa preferência pela aproximação A explica a formação dos adutos (1'S, 2S) tanto na série da pirrolidina quanto na da piperidina. O ataque preferencial pela face *Re* do enolato também explica a formação dos isômeros minoritários (1'S, 2R) pela aproximação C. Da mesma forma a diminuição do volume do grupo protetor no nitrogênio leva a uma queda na seletividade da reação. A baixa seletividade obtida na série da piperidina se deve à competição entre as aproximações A e C, devido à natureza não-planar deste íon *N*-acilimínio.



ESQUEMA LIX

A melhor seletividade obtida para o derivado **63/64** (R=H e R₁=tBu; r.d.=3,5:1; ESQUEMA LIII, pg 68) quando comparada a da série da pirrolidina, onde o análogo **47/48**

foi obtido como uma mistura 1:1, é mais uma indicação de que a não-planaridade do anel piperidínico influencia na seletividade destas reações. A aproximação **A** é favorecida, pois em **B** temos uma interação estérica desfavorável entre os anéis da oxazolidin-2-ona e da piperidina (ESQUEMA LX).



ESQUEMA LX

Resumindo, pelo estudo metodológico da adição de enolatos de titânio à íons *N*-acilimínios chegamos às seguintes conclusões:

1. Ocorre uma diminuição na seletividade da reação com a diminuição do volume de grupo protetor do nitrogênio no íon *N*-acilimínio ($\text{tBu} \Rightarrow \text{Bn} \Rightarrow \text{Me}$), pela diminuição da interação estérica entre Me-enolato X protetor do *N*-acilimínio na aproximação **C** que leva à formação do isômero minoritário (ESQUEMA LIX).
2. O aumento do tamanho do anel (pirrolidina $\Rightarrow$ piperidina) da mesma maneira leva à uma diminuição na seletividade da reação devido à mudança na conformação do anel do íon *N*-acilimínio envolvido. A competição entre as aproximações **A** e **C**, em razão da não-planaridade do anel piperidínico, acarreta uma interação estérica entre a Me-enolato e os grupos metilênicos do íon *N*-acilimínio de 6 membros.
3. Pelo modelo de estado de transição proposto ficou claro que a seletividade obtida varia com a mudança do volume do grupo ligado ao enolato ($\text{R}=\text{Me}$, H). No caso da pirrolidina alta seletividade (9-5:1) foi obtida com $\text{R}=\text{Me}$ no enolato e baixa para $\text{R}=\text{H}$

(1:1), já para a série da piperidina ocorre uma melhora discreta da seletividade quando se passa de R=Me (1,8-1,9:1) para R=H (3,5-4:1).

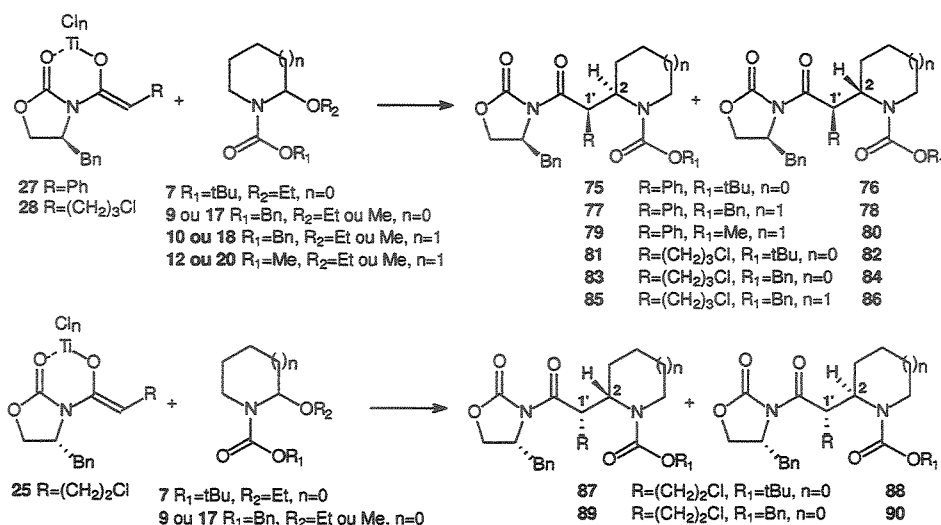
4. Obteve-se a melhor seletividade para a série de pirrolidina quando temos Boc no nitrogênio e para a da piperidina quando temos Cbz.

1.2.5 Ampliação do estudo metodológico usando enolatos de titânio volumosos.

Neste momento foi necessário ampliar o estudo metodológico e estudar o efeito do aumento do volume estérico do grupo R ligado ao enolato na seletividade da reação, esperando uma melhora na seletividade da reação tanto para a série da pirrolidina quanto para a da piperidina. Como descrito anteriormente, sabe-se que a melhor seletividade é obtida com grupos volumosos ligados ao nitrogênio do íon *N*-acilimínio e por isso, para a maioria das reações descritas a seguir empregou-se os íons *N*-acilimínios com Boc no nitrogênio para a série da pirrolidina e Cbz para a série da piperidina. As *N*-aciloxazolidin-2-onas empregadas para este estudo foram:

1. R=(CH₂)₂Cl (**25**, ESQUEMA LXI), pois o aduto derivado da pirrolidina é o intermediário na síntese do alcalóide isoretronecanol (FIGURA II, pg 13).
2. R=Br (**26**, ESQUEMA LXI), visando à obtenção do aduto derivado da pirrolidina que mediante desalogenação poderia fornecer o produto equivalente à adição do enolato da *N*-acetil-oxazolidin-2-ona cuja obtenção direta forneceu uma mistura 1:1 dos diastereoisômeros (Tabela X, 55).
3. R=Ph (**27**, ESQUEMA LXI), pois o aduto derivado da piperidina é o intermediário chave da síntese do fármaco (+)-fenidato de metila (FIGURA III, pg 13).
4. R=(CH₂)₃Cl (**28**, ESQUEMA LXI), pois o aduto derivado da pirrolidina é o intermediário na síntese do alcalóide epi-tashiromina e, o aduto derivado da piperidina é o do alcalóide lupinina (FIGURA II, pg 13).

Os resultados das adições dos enolatos de titânio derivado de **25**, **27** e **28** com os α -alcoxicarbamatos derivados da pirrolidina e piperidina estão resumidos na Tabela XVIII (ESQUEMA LXI).



ESQUEMA LXI

Tabela XVIII Reações entre os enolatos de titânio derivados de **25**, **27** e **28** e os *N*-acilimínios cíclicos de 5 e 6 membros

Entrada	n, R, R ₁	Produto	Proporção	Rendimento
1	0, Ph, <i>t</i> Bu	75:76	>95:5 ^a	70%
2	1, Ph, Bn	77:78	12:1 ^{a,b}	60%
3	1, Ph, Me	79:80	8:1 ^{c,d}	73%
4	0, (CH ₂) ₃ Cl, <i>t</i> Bu	81:82	>95:5 ^a	81%
5	0, (CH ₂) ₃ Cl, Bn	83:84	>95:5 ^a	73%
6	1, (CH ₂) ₃ Cl, Bn	85:86	4:1 ^{a,b,e}	60%
7	0, (CH ₂) ₂ Cl, <i>t</i> Bu	87:88	>95:5 ^a	82%
8	0, (CH ₂) ₂ Cl, Bn	89:90	>95:5 ^a	63%

a. Proporção determinada pela análise do espectro de ¹H-RMN. b. proporção determinada por cromatografia líquida. c. proporção determinada por cromatografia gasosa. d. isômeros separados por recristalização. e. isômeros separados por cromatografia flash.

A proporção diastereoisomérica foi determinada inicialmente por RMN-¹H do bruto e do produto purificado, seguida da análise por cromatografia gasosa e/ou líquida (FIGURA XXI). Apenas um único isômero foi detectado para a série da pirrolidina, tanto por RMN como por cromatografia líquida.

Como exemplo a FIGURA XXI, mostra os diferentes cromatogramas obtidos para os adutos derivados da piperidina que tiveram os isômeros separados durante a purificação.

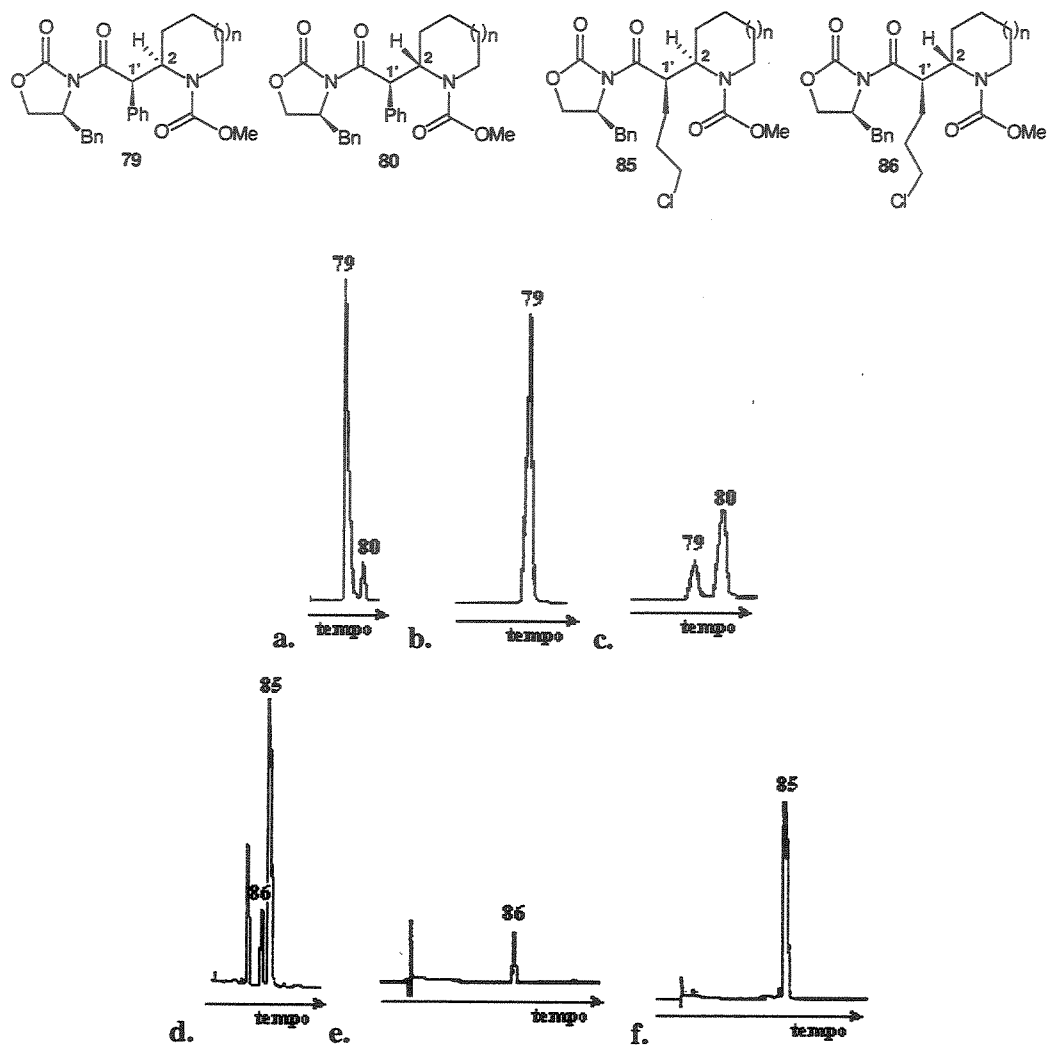


FIGURA XXI Cromatogramas para os seguintes adutos: a. bruto 79:80; b. 79 purificado; c. mistura enriquecida no minoritário 80; d. bruto 85:86; e. minoritário 86; f. majoritário 85. (79:80, análise por CG; 85:86, análise por CLAE).

Os dados característicos de RMN- ^1H e ^{13}C para os adutos derivados da pirrolidina 75, 81, 83, 87 e 89 e da piperidina 77/78, 79, 85 e 86 estão relacionados nas Tabela XIX e Tabela XX, respectivamente.

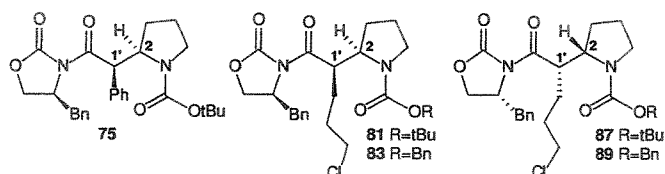


Tabela XIX Dados de RMN-¹H e ¹³C para os derivados da pirrolidina^{a,b}.

	75	81	83	87	89
CH-1'	5,53 (d)	4,20-4,35(m)	4,24-4,40 (m)	4,40-4,60 (m)	4,39-4,52 (m)
CH-2	4,52-4,72 (m)	4,20-4,35(m)	4,24-4,40 (m)	4,20-4,40 (m)	4,33 (ddd)
H _{ax} -5	3,03-3,22 (m)	3,20-3,40(m)	3,34-3,52 (m)	3,20-3,35 (m)	3,34-3,65 (m)
H _{eq} -5	3,50 (d)	3,40-3,65(m)	3,52-3,69 (m)	3,50-3,65 (m)	3,34-3,65 (m)
CH ₂ Cl	—	3,50 (t)	3,45 (t)	3,35-3,50 (m) 3,50-3,65 (m)	3,34-3,65 (m)
C-1'	51,8	45,7	45,7	44,5	44,4
C-2	59,6	58,7	59,6	58,4	59,3
CH ₂ -5	46,6	47,1	47,2	47,4	47,3
CH ₂ Cl	—	44,5	44,5	43,1	42,9

a. Solução em CDCl₃, onde os dados estão expressos em ppm e onde d-dubeto, ddd-duploduplodubeto e m-multipeto; b. espectros obtidos à alta temperatura (75, 60°C; 81 e 87, 50°C; 83 e 89, 55°C).

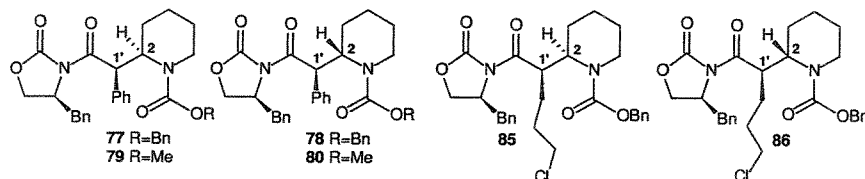


Tabela XX Dados de RMN-¹H e ¹³C para os derivados da piperidina^{a,b,c}.

	77/78	79	80 ^d	85	86
CH-1'	6,03/5,86 (d)	6,01 (d)	5,82 (d)	4,60-4,82 (m)	4,58-4,77 (m)
CH-2	4,52-4,66 (m)	4,54-4,66 (m)	4,54-4,66 (m)	4,60-4,82 (m)	4,58-4,77 (m)
H _{ax} -6	3,12-3,32 (m)	3,12-3,27 (m)	3,12-3,27 (m)	3,11 (t)	2,78 (t)
H _{eq} -6	4,14-4,32 (m)	4,10-4,24 (m)	4,10-4,24 (m)	4,00-4,20 (m)	4,00-4,20 (m)
CH ₂ Cl	—	—	—	3,46-3,60 (m)	3,27-3,40 (m)
C-1'	47,3	47,2	47,3	40,9	40,9
C-2	54,9	54,8	55,5	54,5	53,1
CH ₂ -6	40,3	40,1	39,7	44,4	44,4
CH ₂ Cl	—	—	—	40,4	39,9

a. Solução em CDCl₃, onde os dados estão expressos em ppm e onde d-dubeto, t-tripeto e m-multipeto; b. em negrito os dados característicos de cada diastereoisômero; c. espectros obtidos à alta temperatura (77/78, 79/80, 50°C; 85 e 86, 55°C); d. Dados para o isômero minoritário obtidos a partir de uma amostra enriquecida com este isômero após re-cristalização.

A configuração absoluta (1'R, 2R) para os adutos **75**, **81** e **83** e (1'S, 2S) para **87** e **89** derivados da pirrolidina é baseada no estudo metodológico descrito acima onde *N*-acil oxazolidin-2-onas de configuração *S* geram adutos de configuração (1'R, 2R) e as de configuração *R* adutos de configuração (1'S, 2S). A configuração absoluta (1'S, 2S) para o aduto **87** foi confirmada por difração de raio-X³⁶. Para os adutos derivados da piperidina a desproteção característica do carbono C-2 para o isômero majoritário **85** quando comparado ao minoritário **86** no espectro de RMN-¹³C confirmou a configuração absoluta (1'R, 2R) para o isômero **85** e (1'R, 2S) para o minoritário **86**. Para os adutos **77** e **79** derivados da reação entre a *N*-fenilacetil (4''*S*)-benzil oxazolidin-2-ona **27** e o íon *N*-acilímínio de 6 membros não foi possível observar esta tendência no espectro de RMN-¹³C. No entanto, a configuração do isômero majoritário **79**, separado por recristalização, foi determinada por difração de raio-X⁵⁷ (FIGURA XXII) como sendo (1'R, 2R). Observa-se no diagrama do ORTEP a preferência axial do substituinte e a coplanaridade do sistemas NC(O)OR^{45b}.

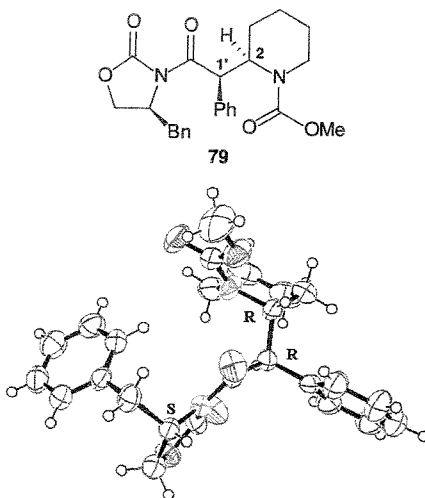


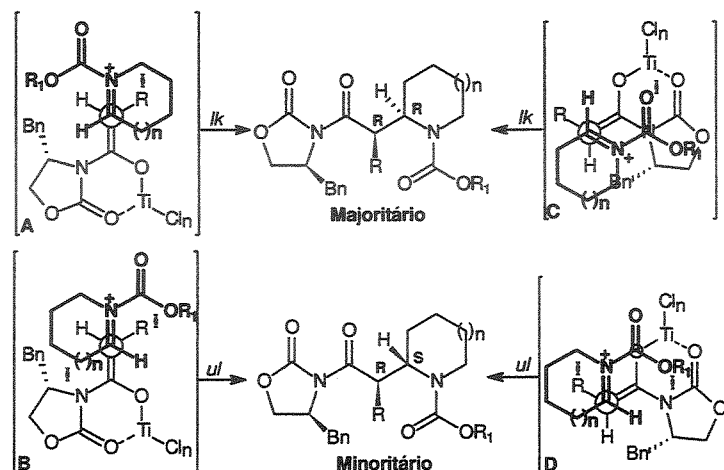
FIGURA XXII Diagrama de Ortep para o aduto **79**.

Com esta configuração absoluta determinada em um primeiro momento⁵⁸ a configuração (1'R, 2R) foi atribuída ao isômero majoritário **77** e (1'R, 2S) para os minoritários **78** e **80**.

⁵⁷ Análise por difração de raio-X realizado pelo Prof. Ivo Vencato, Universidade Federal de Santa Catarina.

⁵⁸ Os adutos serão empregados na síntese do fármaco fenidato de metila, permitindo a confirmação de sua configuração absoluta.

Com o aumento do grupo R ($\text{Me} \Rightarrow (\text{CH}_2)_4\text{Cl}$) observou-se um incremento significativo na seletividade da reação, tanto para a série da pirrolidina ($n=0$) quanto para a da piperidina ($n=1$). Pela análise do modelo de estado de transição verifica-se que o aumento deste grupo torna a aproximação **B** mais desfavorecida, devido ao incremento na interação estérica entre o grupo do enolato e o grupo protetor do nitrogênio no imínio, levando à formação majoritária do isômero (1'R, 2R) pela aproximação **A**. No entanto, nestes experimentos, não podemos descartar a contribuição da aproximação sinclinal **C** no aumento da seletividade da reação, com o aumento do grupo R (ESQUEMA LXII).

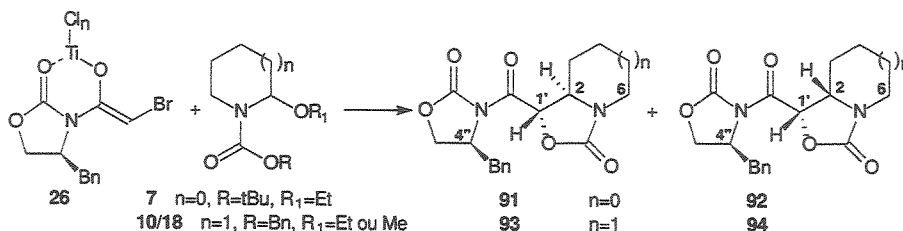


ESQUEMA LXII

Para os adutos com $\text{R}=\text{Ph}$ derivados de piperidina [77/78; 79/80 ($n=1$)] a ótima seletividade obtida é explicada pela planaridade do enolato de titânio devido à conjugação com a fenila favorecendo a aproximação **A** pela minimização do impedimento estérico com o grupo metileno do anel de 6 membros (ESQUEMA LXI). Observa-se também que como esperado o aumento do grupo protetor do imínio também melhora a seletividade obtida (Cbz 12:1 e COOMe 8:1), pois favorece o estado de transição **A**.

Surpreendentemente, a reação entre o enolato de titânio derivado de **26** ($\text{R}=\text{Br}$) com os α-alcoxicarbamatos **7** ($n=0$, $\text{R}_1=\text{tBu}$) e **10/18** ($n=1$, $\text{R}_1=\text{Bn}$) levou à um produto polar, que após cuidadosa análise de seus dados espectroscópicos foi identificado como os biciclos **91/92** e **93/94**, respectivamente (ESQUEMA LXIII). Pela análise do bruto reacional por RMN-¹H observou-se a formação de um único isômero para o biciclo

derivado da pirrolidina (**91**) e uma mistura 2,5:1 para o derivado da piperidina (**93/94**). Após cromatografia em coluna da mistura **93/94** observou-se um enriquecimento do isômero minoritário passando à uma mistura 1:1.



ESQUEMA LXIII

Com o auxílio de experimentos de COSY e HSQC foi possível a atribuição completa dos dados espectroscópicos para os dois biciclos e, os sinais característicos estão resumidos na Tabela XXI.

Tabela XXI Dados de RMN- 1H e ^{13}C para os biciclos **91** ($n=0$) e **93/94** ($n=1$)^a.

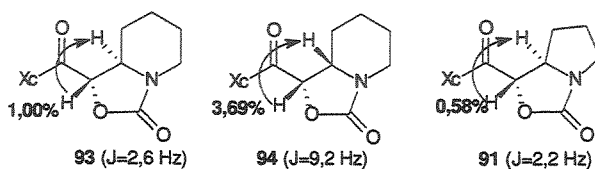
	91	93	94
CH-1'	5,64 (d, J=2,2)	5,51 (d, J=2,6)	5,99 (d, J=9,2)
CH-2	3,56-3,70 (m)	3,61-3,69 (m)	4,06 (ddd, J= 3,2; 8,9 e 11,8)
H_{ax}-5/6	3,09 (ddd)	2,80-2,94 (m)	2,80-2,94 (m)
H_{eq}-5/6	3,56-3,70 (m)	3,85-3,95 (m)	3,85-3,95 (m)
C-1'	76,0	75,3	74,6
C-2'	63,5	59,0	55,6

a. Dados obtidos a partir de uma solução em $CDCl_3$, onde as constantes de acoplamento estão em Hz, os deslocamentos químicos em ppm e onde d=dublete, ddd=duplodublete, m=multiplète.

Carretero e colaboradores⁵⁹ observaram para pirrolidinas e indolizidinas uma constante de acoplamento *cis* maior que para a *trans*, durante a síntese de indolizidinas poli-hidroxiladas. Para a confirmação da configuração destes isômeros foram realizados dois experimentos de NOESY 1D da mistura **93:94** pela irradiação dos respectivos prótons

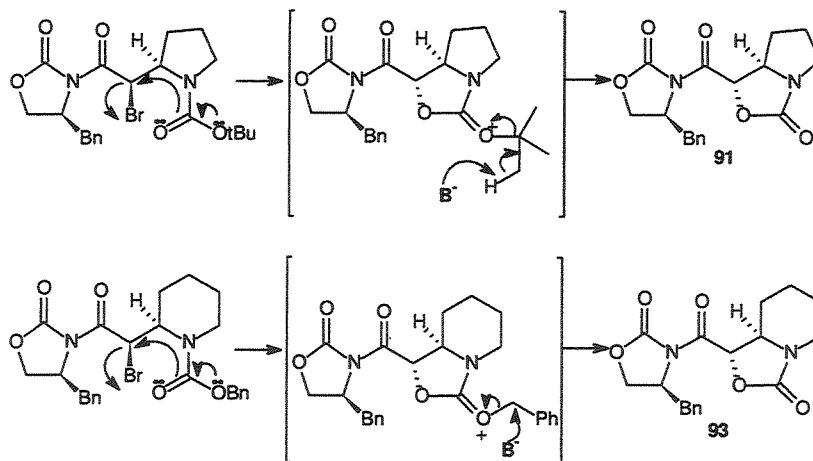
⁵⁹ J. C. Carretero, R. G. Arrayás *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2993.

H-1' (5,51 e 5,99 ppm). Observou-se um maior incremento para o próton H-2 do isômero minoritário **94** (3,69%), levando à atribuição de uma relação *cis* entre estes dois prótons e uma relação *trans* para o majoritário **93**. O mesmo experimento de NOESY 1D foi realizado para o biciclo **91** e como esperado foi observado um pequeno incremento para o próton H-2 (ESQUEMA LXIV).



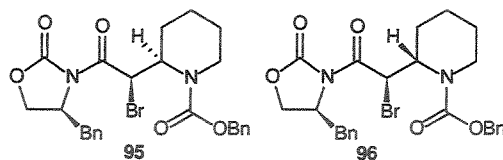
ESQUEMA LXIV

Essa relação *trans* para os isômeros majoritários **91** e **93** está de acordo com a proposta mecanística para a formação dos mesmos. Ocorre a formação do aduto majoritário (1'R, 2R) e, em seguida, o ataque do oxigênio do carbamato através de uma reação do tipo S_N2 ao C-1' deslocando o bromo e a carbonila é regenerada pela saída de isobutileno no caso de **91** e brometo ou cloreto de benzila para **93**. (ESQUEMA LXV).



ESQUEMA LXV

A obtenção de uma mistura de 2,5:1 de **93:94** reflete a formação de uma mistura diastereoisomérica do aduto bromado **95:96** intermediário que mostrou-se instável nas condições reacionais em que foi formado (ESQUEMA LXVI).



ESQUEMA LXVI

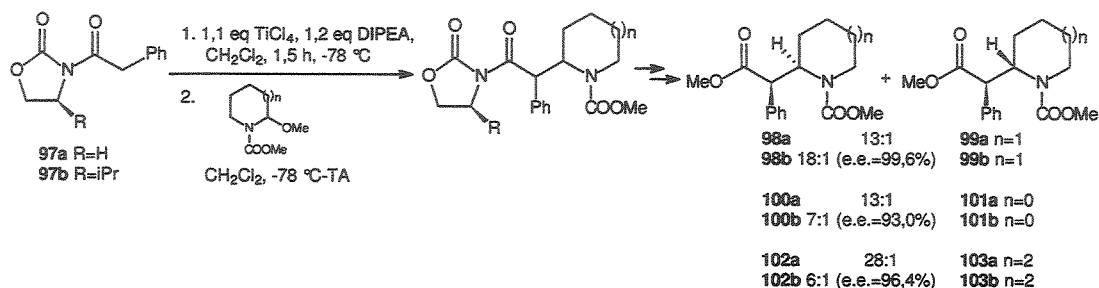
Resumindo, pelo estudo metodológico complementar, chegamos as seguintes conclusões:

1. Os diferentes adutos foram obtidos em 60-80% de rendimento.
2. Com o aumento do grupo do enolato, observamos uma melhora na diastereosseletividade da reação passando de 1:1 até >95:5 para a série da pirrolidina ($H \Rightarrow Me \Rightarrow Ph$, $(CH_2)_nCl$) e, para a série da piperidina de 2:1 até 5:1 ($Me \Rightarrow (CH_2)_3Cl$). Especificamente para a série da piperidina a melhor seletividade foi encontrada para grupos menos impedidos como $R=H$ (3,5:1) e especialmente para $R=Ph$ (8:1 $\Rightarrow$ 12:1) devido a sua coplanaridade atribuída à conjugação com o enolato.

Estes resultados foram explicados por um modelo de estado de transição aberto pela aproximação antiperiplanar do íon *N*-acilimínio pela face menos impedida do enolato, levando em consideração os seguintes fatores: **a.** aberto, pois os enolatos de boro e titânio forneceram o mesmo isômero; **b.** aproximação antiperiplanar para a maior sobreposição dos orbitais e também devido ao impedimento estérico que aparece entre o grupo no nitrogênio do íon *N*-acilimínio e a oxazolidinona na aproximação sinclinal; **c.** a maior planaridade do anel de 5 membros versus o de 6 membros.

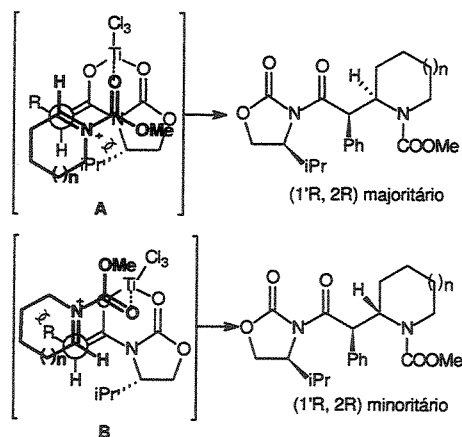
Como descrito na introdução, Matsumura e colaboradores^{38b} reportaram um estudo metodológico parecido com o nosso, as únicas diferenças estão no centro da oxazolidin-2-ona, no uso exclusivo do grupo COOMe como protetor do nitrogênio dos íons *N*-acilimínios e na explicação de seus resultados, a partir de um modelo de estado de transição cíclico, fechado. Iniciaram seus estudos pelo acoplamento do enolato de titânio da *N*-fenilacetil-oxazolidin-2-ona **97** e do íon *N*-acilimínio de seis membros visando à preparação

do fármaco fenidato de metila. Determinaram a proporção diastereoisomérica e descreveram o excesso enantiomérico⁶⁰, para os diferentes adutos após a conversão no éster metílico correspondente (ESQUEMA LXVII).



ESQUEMA LXVII

Os autores explicaram a seletividade obtida através de um estado de transição quelado, fechado pela quelação com a carbonila do grupo protetor do nitrogênio e comentaram que o aduto obtido seria o não-Evans fazendo uma alusão às condensações aldólicas, como descrito na introdução, onde enolatos de boro forneceriam aldóis *sin* do tipo Evans e enolatos de titânio dependendo das condições reacionais levariam ao aldol *sin* não-Evans (ESQUEMA LXVIII).

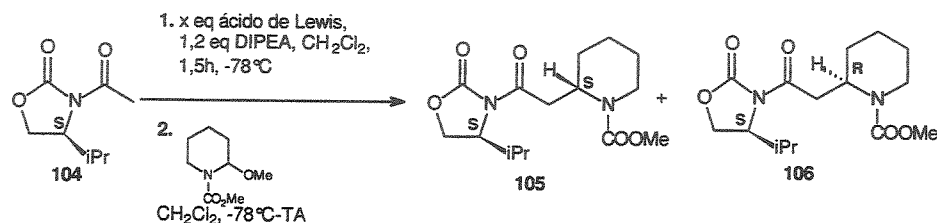


ESQUEMA LXVIII

Os autores testaram a reação com vários ácidos Lewis, entre eles ZnCl_2 , SnCl_4 , TiCl_4 e Bu_2BOTf e obtiveram o respectivo aduto **105:106** apenas com TiCl_4 e Bu_2BOTf . A

⁶⁰ A determinação do e.e. foi alcançada pela análise por CLAE usando uma coluna com fase estacionária quiral.

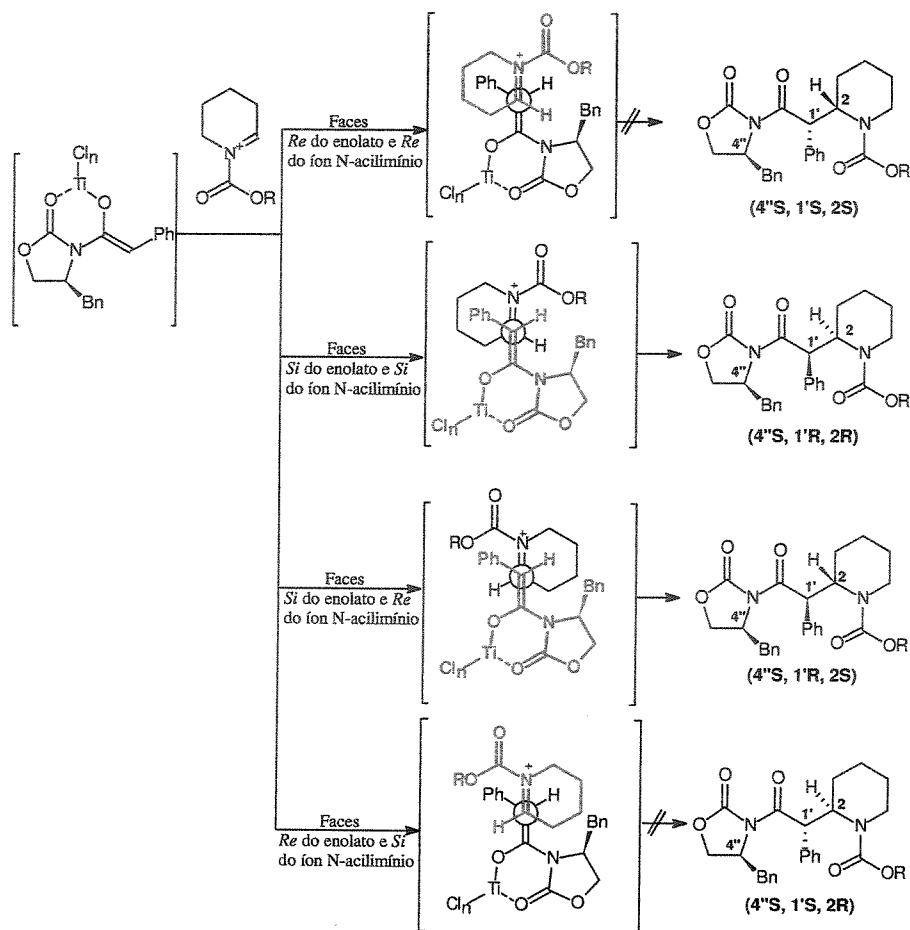
proporção diastereoisomérica foi obtida por análise por CLAE da mistura **105:106** e o aduto majoritário **105** possui configuração *S* no centro α ao nitrogênio (ESQUEMA LXIX). Explicaram a formação majoritária de **105** pelo favorecimento da aproximação **B** com a diminuição do grupo ligado ao enolato (ESQUEMA LXVIII).



Ácido de Lewis: 1,2 ou 5,0 eq de Bu ₂ BOTf	12%	105:106	70:30
1,2 ou 5,0 eq de TiCl ₄	47% ou 78%	105:106	70:30

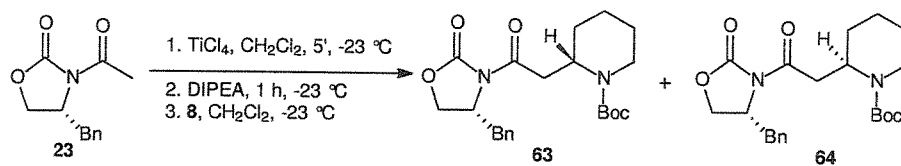
ESQUEMA LXIX

Em nosso estudo, em nenhum momento, foi observada a formação de mais de dois produtos diastereoisoméricos na adição dos enolatos de titânio a íons *N*-acilimínios, pois em um primeiro momento a adição poderia fornecer até quatro diastereoisômeros pelo ataque também na face mais impedida do enolato (ESQUEMA LXX). Lembrando que a proporção diastereoisomérica foi determinada sobre o produto bruto da reação para evitar erros com o enriquecimento e/ou epimerização. Um exemplo de epimerização ocorreu quando o aduto **77** foi convertido no ácido correspondente e a purificação por coluna cromatográfica provocou a epimerização parcial deste ácido e por isso passamos a purificá-lo por recristalização.



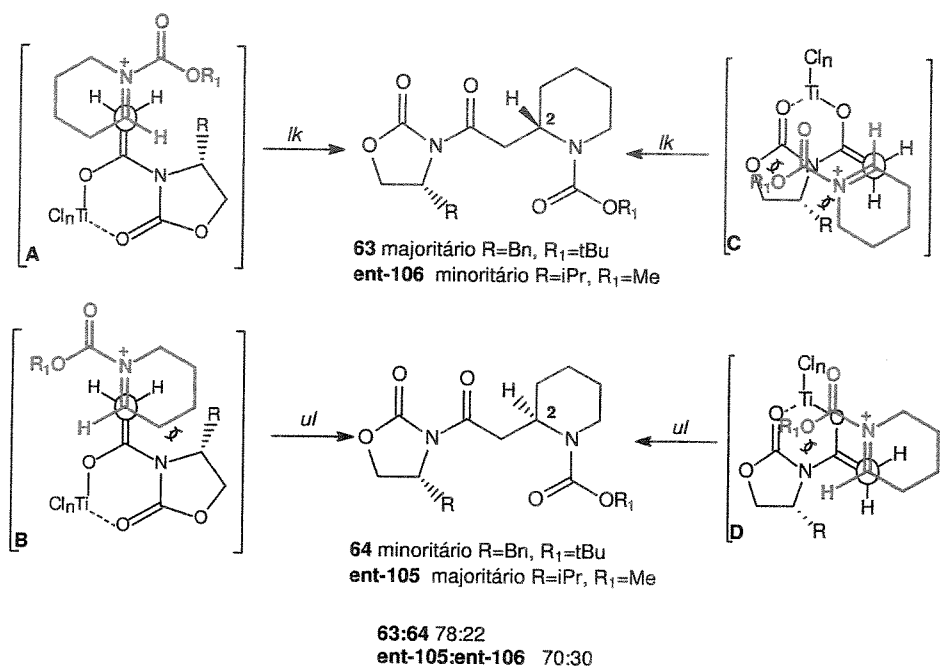
ESQUEMA LXX

Pelo modelo de estado de transição proposto por Matsumura e colaboradores, não podemos explicar a formação majoritária de **63** (ESQUEMA LXXI), que em uma primeira análise deveria fornecer o aduto com a mesma configuração relativa de **105**, ou seja, **64**. No entanto, pelo modelo de estado de transição aberto, proposto em nosso estudo metodológico podemos explicar os dois resultados.



ESQUEMA LXXI

Pela análise do modelo de estado de transição explicamos a formação majoritária do isômero **63** devido à interação estérica desfavorável entre os anéis da oxazolidin-2-ona e da piperidina na aproximação **B**. No entanto, pela diminuição do grupo protetor do nitrogênio ($R_1=tBu \Rightarrow Me$) a aproximação sinclinal **D** torna-se viável, minimizando a interação estérica entre os anéis e favorecendo agora a aproximação **D** que leva ao isômero majoritário de configuração R no centro α ao nitrogênio, ou seja, a inversão do curso stereoquímico desta reação, como já esperado, é governado pelo volume do grupo protetor no nitrogênio do íon N-acilimínio (ESQUEMA LXXII).



ESQUEMA LXXII

O mecanismo por nós proposto leva em consideração que enolatos de boro e titânio forneceram o mesmo isômero majoritário e, portanto, como já discutido exaustivamente o estado de transição não pode ser quelado, lembrando na realidade as reações de alquilação.

1.3 Conclusões

Na primeira etapa do estudo metodológico, os diferentes adutos aquirais e quirais, derivados da pirrolidina e piperidina, foram obtidos entre 50-90% de rendimento, com exceção das misturas aquirais ($\pm$)-**29** ($n=0$, $R_1=OtBu$, 46%); ($\pm$)-**34**: ($\pm$)-**35** ($n=0$, $R_1=OMe$, 33%); ($\pm$)-**38** ($n=1$, $R_1=OtBu$, 40%), cujas reações não foram otimizadas. Ocorreu uma diminuição na seletividade da reação com a diminuição do volume de grupo protetor do nitrogênio no íon *N*-acilimínio ($tBu \Rightarrow Bn \Rightarrow Me$) e com o aumento do tamanho do anel (pirrolidina $\Rightarrow$ piperidina) devido à mudança na conformação do anel do íon *N*-acilimínio envolvido.

Pelo estudo ficou claro que a seletividade obtida varia com a mudança do volume do grupo ligado ao enolato ($R=Me$, H) e do grupo protetor do nitrogênio nos íons *N*-acilimínios. No caso da pirrolidina alta seletividade (9-5:1) foi obtida com $R=Me$ no enolato e baixa para $R=H$ (1:1), já para a série da piperidina ocorre uma melhora discreta da seletividade quando se passa de $R=Me$ (1,8-1,9:1) para $R=H$ (3,5-4:1). Obteve-se a melhor seletividade para a série de pirrolidina quando temos no nitrogênio o grupo volumoso Boc e para a da piperidina quando temos Cbz.

Na segunda etapa do estudo metodológico, ou seja, quando variamos o volume do grupo ligado ao enolato, obtivemos os diferentes adutos entre 60-80% de rendimento. Com o aumento do grupo do enolato, observamos uma melhora na diastereosseletividade da reação passando de 1:1 até >95:5 para a série da pirrolidina ($H \Rightarrow Me \Rightarrow Ph$, $(CH_2)_nCl$) e, para a série da piperidina de 2:1 até 5:1 ($Me \Rightarrow (CH_2)_3Cl$). Especificamente para a série da piperidina a melhor seletividade foi encontrada para grupos menos impedidos como $R=H$ (3,5:1) e especialmente para $R=Ph$ (8:1 $\Rightarrow$ 12:1) devido a sua coplanaridade atribuída à conjugação com o enolato.

A configuração absoluta e/ou relativa dos diferentes adutos foi determinada através da análise por difração de Raio-X, pela interconversão química dos diferentes adutos e ainda na conversão em um composto já descrito na literatura. Para a série aquiral os adutos majoritários mostraram configuração relativa (1'SR, 2SR) e os minoritários (1'SR, 2RS). Para a série quiral, quando empregamos a oxazilidin-2-ona de configuração (4''R), obtivemos os adutos majoritários de configuração (1'S, 2S) e os minoritários de configuração absoluta (1'S, 2R).

Estes resultados foram explicados por um modelo de estado de transição aberto pela aproximação antiperiplanar do íon *N*-acilimínio pela face menos impedida do enolato levando em consideração os seguintes fatores:

1. Quelação entre o titânio e o oxigênio da carbonila da oxazolidin-2-ona.
2. Aberto, pois os enolatos de boro e titânio forneceram o mesmo isômero;
3. Aproximação antiperiplanar para a maior sobreposição dos orbitais e por outro lado, devido ao impedimento estérico que aparece entre o grupo no nitrogênio do íon *N*-acilimínio e a oxazolidinona na aproximação sinclinal;
4. A maior planaridade do anel de 5 membros versus o de 6 membros.

CAPÍTULO II

ESTUDOS VISANDO A SÍNTESE DO ALCALÓIDE INDOLIZIDÍNICO 209B

2.1 Introdução

2.1.1 Definição Geral de alcalóides

Alcalóides (termo derivado da palavra árabe *al-quali*, denominação vulgar da planta da qual a soda foi originalmente obtida) são compostos nitrogenados farmacologicamente ativos, que são encontrados predominantemente nas plantas e em alguns organismos vivos como salamandras, sapos, rãs, insetos, fungo, bactérias e organismos marinhos⁶¹. Uma definição para essa classe de substâncias apresenta certas dificuldades devido à ausência de uma separação precisa entre alcalóides propriamente ditos e aminas complexas de ocorrência natural e pelo fato de nenhuma outra classe de compostos possuir uma variedade estrutural tão grande uma vez que mais de 10.000 alcalóides já foram reportados. Para contornar este problema Pelletier⁶¹ formulou a seguinte definição: “Um alcalóide seria uma substância orgânica cíclica contendo um nitrogênio em um estado de oxidação negativo e cuja distribuição é limitada entre os organismos vivos”. O fato de um alcalóide ter distribuição limitada entre os organismos vivos exclui corretamente os aminoácidos, amino açúcares, peptídeos, proteínas, ácidos nucleicos, porfirinas e vitaminas. O estado de oxidação negativo inclui aminas (-3), *N*-óxidos (-1), amidas (-3) e sais de aminas quaternárias (-3), excluindo as funções nitro (+3) e nitroso (+1).

Os alcalóides contendo um nitrogênio em um anel heterocíclico são chamados de alcalóides verdadeiros e são classificados de acordo com o sistema anelar presente na molécula e aqueles com o nitrogênio fora do sistema anelar são denominados protoalcalóides⁶². Compostos nitrogenados com ou sem anéis heterocíclicos que não são derivados de aminoácidos são chamados de pseudoalcalóides. Para maior clareza os alcalóides foram então subdivididos nos seguintes grupos⁶³: pirrolizidínicos 107⁶⁴,

⁶¹ S. W. Pelletier, *Alkaloids Chem. Biol. Perspective* **1983**, *1*, 1-31.

⁶² A. T. Henriques, V. A. Kerber, P. R. H. Moreno em *Pharmacognosia da planta ao medicamento*, organizadores C. M. Simões, E. P. Schenkel, G. Gosmann, J. C. P. De Mello, L. A. Mentz, P. R. Petrovick, Eds UFSC e UFRGS, **1999**, Cap. 29, 641.

⁶³ M. Hesse in *Alkaloid Chemistry*, John Wiley & Sons, Inc., 1981.

⁶⁴ J T. Wróbel, *The Alkaloids*, Academic Press, **1985**, *26*, 327.

indólicos **108**⁶⁵, piperidínicos **109**, pirrolidínico **110**, piridínicos **111**, tropanicos **112**⁶⁶, isoquinolínicos **113**, indolizidínicos **114**⁶⁷, quinolizidínicos **115**⁶⁷ (FIGURA XXIII).

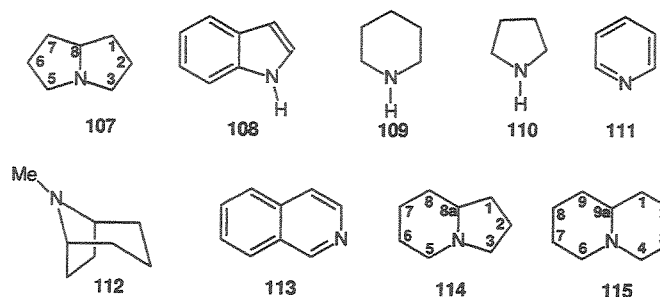
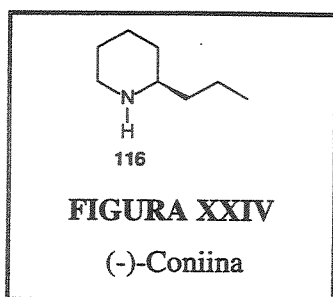
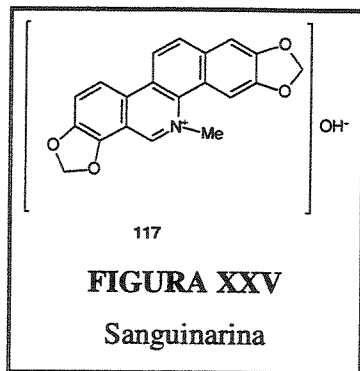


FIGURA XXIII Subgrupos da classe de alcalóides.



O uso de extratos vegetais contendo alcalóides como medicamentos, venenos e poções mágicas, pode ser traçado desde os primórdios da civilização. Como exemplo podemos citar a execução do filósofo Sócrates pela ingestão de uma bebida preparada à base de cicuta contendo o alcalóide (-)-coniina **116**⁶². (FIGURA XXIV)

Nas plantas a função destes metabólitos secundários não é bem definida, podendo



servir como defesa contra herbívoros devido a seu amargor e toxicidade, reserva de nitrogênio, hormônios reguladores, na manutenção do equilíbrio iônico, proteção contra irradiação UV, sendo que a única função já comprovada é a de defesa contra microorganismos e vírus. Um exemplo é o aumento na produção de sanguinarina **117**, um alcalóide com elevada atividade antimicrobiana, em culturas celulares de *Eschscholzia californica* Cham., após o tratamento com

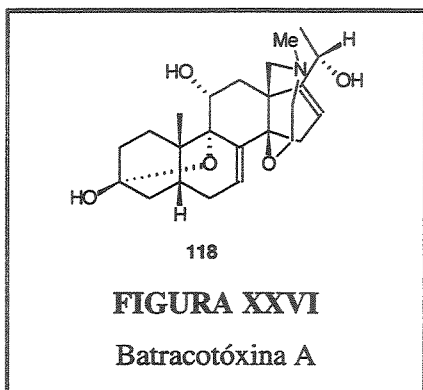
filtrados derivados de fungos⁶² (FIGURA XXV).

⁶⁵ J. Schripsema, D. Dagnino, G. Gosmann em *Pharmacognosia da planta ao medicamento*, organizadores C. M. Simões, E. P. Schenkel, G. Gosmann, J. C. P. De Mello, L. A. Mentz, P. R. Petrovick, Eds UFSC e UFRGS, **1999**, cap 31, 679.

⁶⁶ E. M. Bacchi em *Pharmacognosia da planta ao medicamento*, organizadores C. M. Simões, E. P. Schenkel, G. Gosmann, J. C. P. De Mello, L. A. Mentz, P. R. Petrovick, Eds UFSC e UFRGS, **1999**, cap30, 657.

⁶⁷ A. S. Howard, J. P. Michael in *The Alkaloids*, Academic Press, Inc, **1986**, 28, 183.

Alcalóides pirrolizidínicos são utilizados por determinado grupo de borboletas para defesa contra predadores como as aranhas⁶⁸. Outros são usados para a síntese de feromônios necessários ao acasalamento e provém de plantas que servem de alimento às lagartas. Por outro lado, algumas espécies são tóxicas para o homem, como, por exemplo, a beladona que serve de alimento para coelhos, os quais possuem sistema enzimático passível de hidrolizar a atropina em produtos desprovidos de toxicidade^{62,66}.



Alcalóides possuem alta atividade farmacológica como exemplo temos a atropina, hiosciamina e escopolamina (anticolinérgicos), a reserpina e a protoveratrina A (anti-hipertensivos), a quinina (anti-malária), camptotecina, vinblastina e vincristina (antitumorais), codeína e noscapina (antitussígenos), morfina (hipnoanalgésico), cafeína (estimulante do sistema nervoso central), a castanospermina (antiviral),

entre muitos outros⁶².

Daly e colaboradores⁶⁹ isolaram uma grande quantidade de alcalóides de glândulas da pele de sapos e rãs, incluindo as batracotóxin, que são ativadores potentes e seletivos dos canais de sódio, as histrionicotóxin, que são bloqueadores não competitivos dos canais receptores de nicotina, as alo- e homo- pumiliotóxin, que possuem atividades cardiotônicas, epibatidina que possui atividade agonista aos receptores de nicotina. Uma nova classe inclui alcalóides pirrolidínicos, piperidínicos, decahidroquinolinas, pirrolizidínicos, indolizidínicos e quinolizidínicos. A maioria destes alcalóides é obtida pela dieta alimentar. A função destes alcalóides é a de defesa contra predadores, pelo gosto amargo e/ou por sua alta toxicidade. Por exemplo: a injeção intravenosa de 200 ng de batracotóxina A 118 em um rato é o suficiente para matá-lo em apenas 8 minutos (FIGURA XXVI).

⁶⁸ J. R. Trigo, *J. Braz. Chem. Soc* **2000**, *11*, 551.

⁶⁹ a. J. W. Daly, *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 162; b. H. M. Garraffo, J. Caceres, J. W. Daly, T. F. Spande, *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 1016; c. H. M. Garraffo, T. F. Spande, J. W. Daly, *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 357.

2.1.2 Introdução às reações de metilenação de ésteres.

A conversão de grupos carbonílicos em um grupo vinil exocíclico (metilenação) é uma transformação de grande utilidade em síntese orgânica. A utilização de reagentes de metilenação (Tebbe **119**⁷⁰; Nysted **120**^{71,72}; Dicloreto de Zirconoceno **121**⁷³ ou Petasis **122**⁷⁴ (FIGURA XXVII)) pode levar, pela otimização das condições de reação, à altas seletividade e bons rendimentos para uma grande variedade de substratos, entre eles ésteres, lactonas, cetonas, aldeídos e amidas⁷⁵, ao contrário da reação de Wittig⁷⁶ que é limitada para aldeídos e cetonas, por ser sensível à impedimentos estéricos em torno da carbonila envolvida na reação.

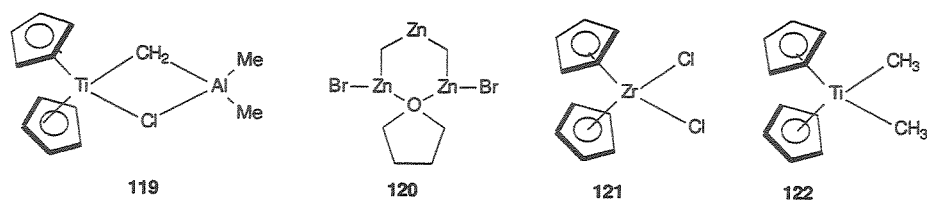


FIGURA XXVII

⁷⁰S. H. Pine, R. J. Pettit, G. D. Geib, S. G. Cruz, C. H. Gallego, T. Tijerina and R. D. Pine *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1212.

⁷¹L. N. Nysted US PATENT 3 865 848, **1975**.

⁷²L. N. Nysted US PATENT 3 960 904, **1976**.

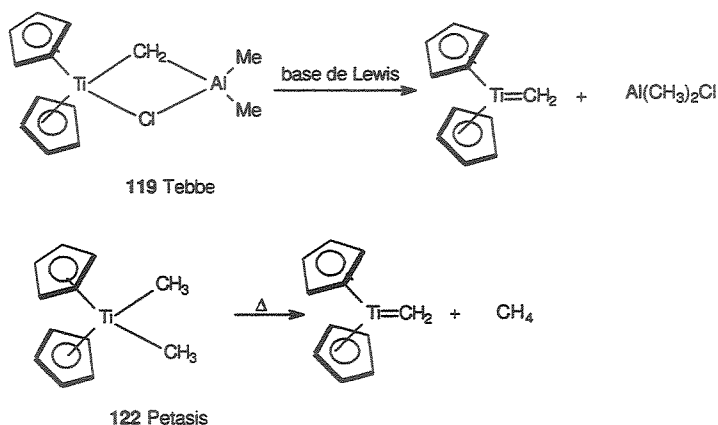
⁷³a. J. M. Tour, P. V. Bedworth, R. Wu *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3927; b. Análogo: J. M. Cliff, J. Schwartz, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 8300.

⁷⁴a. N.A. Petasis, S. Lu *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2393. b. N. A. Petasis, S. Lu, E. I. Bzowej, D. Fu, S. P. Staszewski, I. Akritopoulou-Zanze, M. A. Patane, and Y. Hu *Pure & Appl. Chem.* **1996**, *68*, 667.

⁷⁵a. S. H. Pine, R. Zahler, D. A. Evans, R. H. Grubbs *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3270; b. L. Clawson, S. L. Buchwald, R. H. Grubbs, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5733; c. J. W. S. Stevenson, T. A. Bryson, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3143.

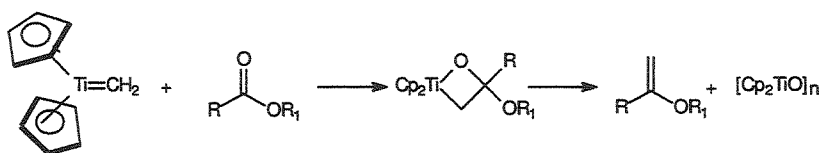
⁷⁶a. H. J. Bestman, O. Vostrowsky *Top. Curr. Chem.* **1983**, *109*, 85. b. B. E. Maryanoff, A. B. Reitz *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863.

A espécie reativa envolvida na reação com os reagentes de Tebbe e Petasis é um carbeno de titânio formado pela ação de uma base de Lewis ou pela decomposição térmica do reagente inicial^{74,77} (ESQUEMA LXXIII).



ESQUEMA LXXIII

O mecanismo⁷⁸ da reação com ésteres para a formação de enol éteres envolve a formação de um ciclo oxametálico intermediário que, após clivagem, fornece o enol éter desejado e polímeros estáveis de titânio (ESQUEMA LXXIV).

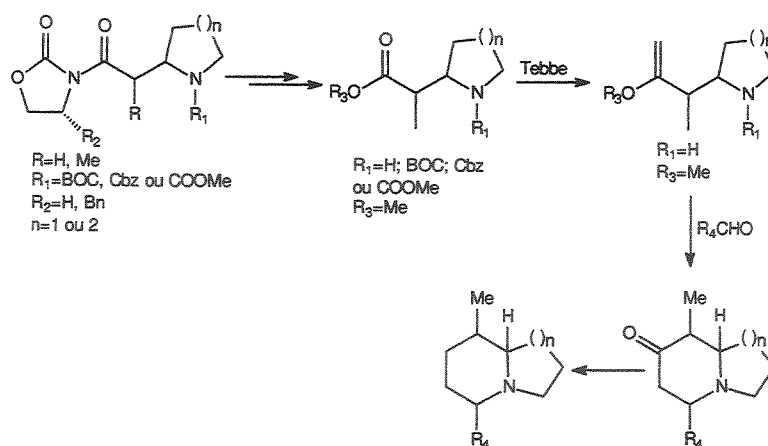


ESQUEMA LXXIV

Pela otimização da metilenação dos ésteres provenientes dos produtos de adição já citados, pretendíamos aplicar as duas metodologias visando à síntese de biclos através de uma reação de Mannich intramolecular. (ESQUEMA LXXV).

⁷⁷ K. A. Brown_Wensley, S. L. Buchwald, L. Cannizzo, L. Clawson, S. Ho, D. Meinhardt, J. R. Stille, D. Straus, R. H. Grubbs, *Pure & Appl. Chem.* **1983**, 55, 1733.

⁷⁸ D. L. Hughes, J. F. Payack, D. Cai, T. R. Verhoeven e P. J. Reider, *Organometallics* **1996**, 15, 663.



ESQUEMA LXXV

E finalmente, variando o aldeído (R_4) empregado estudar a seletividade da reação de Mannich intramolecular e aplicar essa metodologia na síntese assimétrica do alcalóide indolizidínico⁷⁹ (-)-209B isolado de rãs *Dendrobates specious*, por Daly e colaboradores⁸⁰ (FIGURA XXVIII).

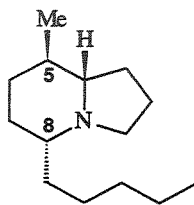


FIGURA XXVIII Alcalóide (-)-209B

2.1.3 Sínteses Assimétricas do alcalóide (-)-209B.

Os alcalóides indolizidínicos 5,8-di-substituídos tem sido alvo de várias sínteses^{81,82} devido à alta atividade biológica destes compostos, sua habilidade de funcionar como

⁷⁹J. P. Michael *Nat. Prod. Rep.* **1994**, *11*, 639.

⁸⁰J. W. Daly, C. W. Myers, N. Whittaker *Toxicon* **1987**, *25*, 1023.

⁸¹ Sínteses racêmicas: **a.** J. P. Michael, D. Gravestock *Synlett* **1996**, 981; **b.** D. L. Comins, E. Zeller *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5889.

⁸² Sínteses enantiosseletivas: **a. i.** T. Momose, N. Toyooka *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 943; **ii.** T. Momose, N. Toyooka, K. Tanaka, J. W. Daly, H. M. Garraffo *Tetrahedron* **1997**, *53*, 9553; **iii.** T. Momose, N. Toyooka, M. Jin *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5389; **b.** A. B. Holmes, A. L. Smith, S. F. Williams *J. Org. Chem.* **1991**,

bloqueadores não-competitivos da transmissão neuromuscular, em conjunto com sua estrutura intrigante e a pequena abundância natural que dificulta a sua caracterização completa e a realização de testes biológicos.

Em especial a indolizidina (-)-209B tem sido o alvo de várias sínteses, envolvendo uma grande variedade de estratégias e metodologias⁸³. Lhommet e colaboradores⁸⁴ reportaram a síntese da indolizidina (-)-209B baseada no acesso fácil e eficiente à um β -enamino-éster cíclico por alquilação diastereosseletiva. Os autores⁸⁵ prepararam este éster em várias etapas usando como indutor quirál a (R)-2-metil-benzil-amina que, pela acilação com cloreto de 4-cloro-butila e ciclização da amida resultante em condições de transferência de fase, forneceu a pirrolidinona **123**. A pirrolidinona **123** foi convertida na tiolactama **124** pela reação com P_2S_5 ou pela reação com o reagente de Lawesson em refluxo de tolueno. A S-alquilação de **124** com bromoacetato seguida da reação de contração de sulfeto com $(EtO)_3P$ e Et_3N forneceu o enamino-éster **125**⁸⁶ (reação de Eschenmoser). A redução diastereosseletiva da dupla pro-quirál de **125** foi estudada usando diferentes agentes redutores⁸⁷ e a melhor condição encontrada foi a hidrogenação catalisada por PtO_2 que forneceu o amino-éster **126** em bons rendimentos e com excesso diastereoisomérico maior que 95% (ESQUEMA LXXVI).

56, 1393; c. R. P. Polniaszeck, S. E. Belmont *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4868; d. Y. Shishido, C. Kibayashi *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2876; e. A. Satake, I. Shimizu *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 1405.; f. J. Aubé, P. S. Rafferty, G. L. Milligan *Heterocycles* **1993**, 35, 1141; g. i. D. Gnecco, C. Marazano, B. C. Das *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 625; ii. Y-S. Wong, D. Gnecco, C. Marazano, A. Chiaroni, C. Riche, A. Billion, B. C. Das *Tetrahedron* **1998**, 54, 9357.

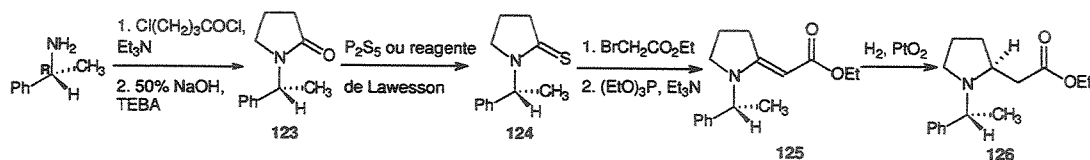
⁸³ C. W. Jefford, *Curr. Org. Chem.* **2000**, 4, 205.

⁸⁴ A. Bardou, J-P. Célériér, G. Lhommet *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5189.

⁸⁵ T. Nikiforov, S. Stanchev, B. Milenkov, V. Dimitrov *Heterocycles* **1986**, 24, 1825.

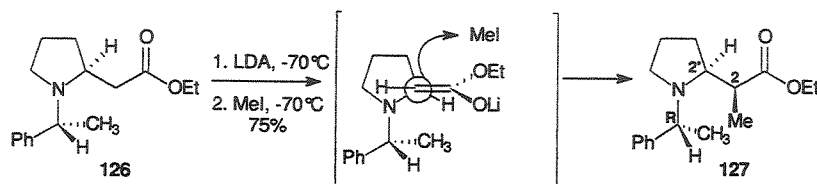
⁸⁶ a. P. Marchand, M.-C. Fargeau-Bellassoued, C. Bellec, G. Lhommet *Synthesis* **1994**, 1118; b. P. Marchand, M.-C. Fargeau-Bellassoued, C. Bellec, G. Lhommet *Synth. Comm.* **1994**, 24, 2577.

⁸⁷ J. Blot, A. Bardou, C. Bellec, M.-C. Fargeau-Bellassoued, J-P. Célériér, G. Lhommet, D. Gardette, J.-C. Gramain *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8511.



ESQUEMA LXXVI

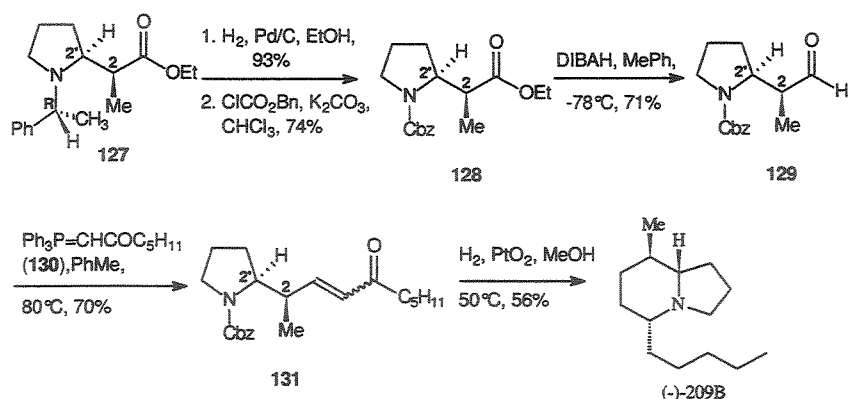
A alquilação diastereosseletiva do amino éster **126** foi realizada gerando o enolato com LDA a -70°C , seguida da adição de iodeto de metila, fornecendo o aduto **127** como um único isômero em 75% de rendimento. A alta diastereosseletividade obtida pode ser explicada considerando o enolato *E* de lítio e a conformação na qual as interações 1,3-alílicas estão minimizadas (ESQUEMA LXXVII). O impedimento estérico do grupo metilbenzil induz a discriminação facial para a aproximação do haleto de alquila levando à formação seletiva do diastereoisômero (2'S, 2S)⁸⁸.



ESQUEMA LXXVII

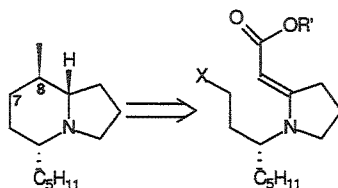
A hidrogenólise do aduto **127**, seguida da proteção do nitrogênio forneceu o aduto **128** em 69% de rendimento nas duas etapas. A redução da carbonila com DIBAL-H forneceu o aldeído **129** em 71% de rendimento, que reagiu com o ilídeo estabilizado **130** para fornecer a amino enona **131** como uma mistura de isômeros *E/Z* (80:20), em 90% de rendimento. A hidrogenação da dupla, a desproteção do nitrogênio, a ciclização e, finalmente a redução do íon imínio intermediário forneceu a indolizidina (-)-209B em 56% de rendimento (ESQUEMA LXXVIII). Os autores realizaram a síntese diastereosseletiva da indolizidina (-)-209B em 10 etapas e 8% de rendimento total a partir da (R)-2-metilbenzil-amina.

⁸⁸ A. Bardou, J-P. Célériér, G. Lhomme *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8507.



ESQUEMA LXXVIII

Michael e Gravestock⁸⁹ sintetizaram a indolizidina (-)-209B através de uma estratégia não convencional envolvendo a formação da ligação C7-C8 como passo determinante da síntese (ESQUEMA LXXIX). Aplicaram essa estratégia primeiramente na síntese da forma racêmica e, em seguida, na síntese enantiosseletiva da indolizidina (-)-209B.



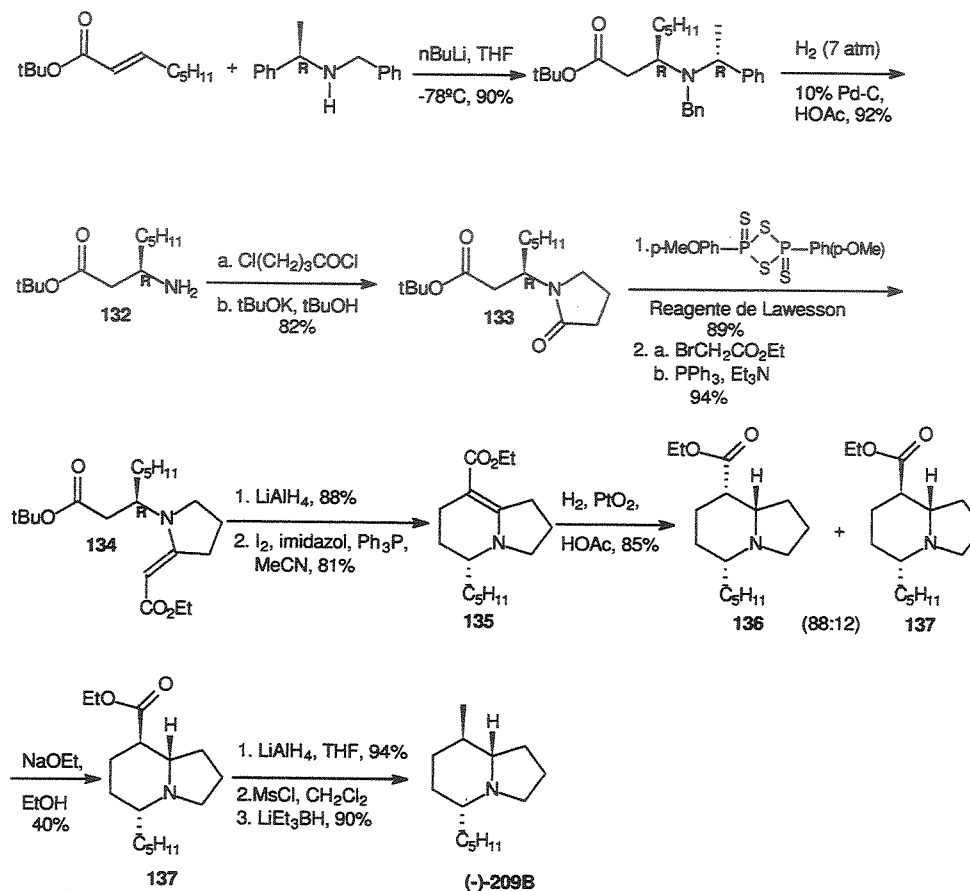
ESQUEMA LXXIX

Para a síntese enantiosseletiva partiram do β -amino éster quiral **132** e pela reação com cloreto de 4-cloro butirila, seguida da ciclização com *ter*-butóxido de potássio obtiveram o aduto **133** em 82% de rendimento. O aduto **134** foi obtido em duas etapas pela reação com o reagente de Lawesson para a obtenção da tiolactama correspondente seguida da contração de sulfeto, em 84% de rendimento. A redução do aduto **134** com hidreto de lítio e alumínio forneceu o álcool correspondente, em 88% de rendimento. Pela conversão deste álcool no iodeto seguido da cicloalquilação obtiveram o aduto **135** em 81% de

⁸⁹ J. P. Michael, D. Gravestock *Pure & Appl. Chem.* **1997**, *69*, 583.

rendimento. A hidrogenação catalisada por PtO_2 forneceu os biciclos **136/137** desejados como uma mistura de isômeros (88:12), em 85% de rendimento.

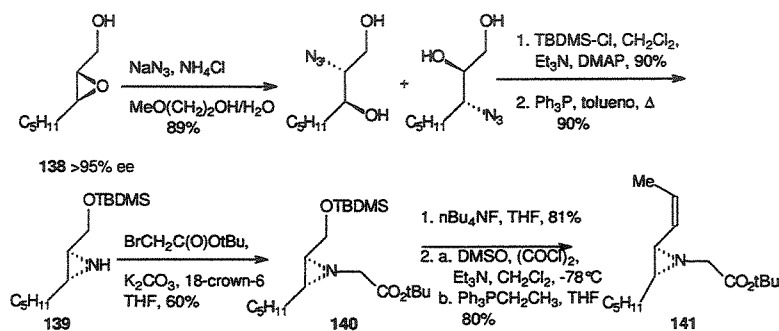
A formação majoritária do isômero **136** de configuração contrária em C-8 foi contornada pela epimerização deste centro em EtOH/EtONa . O éster **137**⁹⁰ foi reduzido com LiAlH_4 , a hidroxila foi mesilada e pela redução com super hidreto obtiveram a indolizidina (-)-209B em 90% de rendimento (ESQUEMA LXXX).



ESQUEMA LXXX

⁹⁰ Estas etapas foram descritas por Holmes e colaboradores (ref 82b) e repetidas pelos autores nesta síntese.

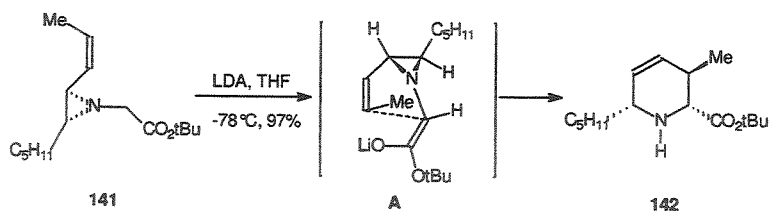
Uma outra metodologia aplicada na síntese da indolizidina (-)-209B foi a desenvolvida por Somfai e Åhman⁹¹ que consistiu no rearranjo aza[2,3]Wittig de vinilaziridinas em tetraidropiperidinas. A aziridina necessária foi preparada em várias etapas a partir do epóxido comercial **138**, iniciando pela reação com azida de sódio que forneceu uma mistura de regioisômeros em 89% de rendimento. A hidroxila primária foi protegida com TBS-Cl e a mistura destes éteres de silício foi submetida à reação com tri-fenilfosfina em refluxo de tolueno para fornecer a aziridina desejada **139** em 90% de rendimento. Observa-se que a aziridina **139** possui configuração absoluta contrária a do epóxido de partida. Pela reação desta aziridina com tert-butil bromoacetato obtiveram o aduto **140** em 60% de rendimento. A introdução deste grupo no nitrogênio foi necessária para o rearranjo subsequente e serão os carbonos C-1 e C-8a da indolizidina final. O composto **140** foi convertido na vinilaziridina **141** em três etapas: desproteção da hidroxila (89%), oxidação de Swern para a obtenção do aldeído correspondente e finalmente a reação de Wittig (82%, nas duas etapas; ESQUEMA LXXXI).



ESQUEMA LXXXI

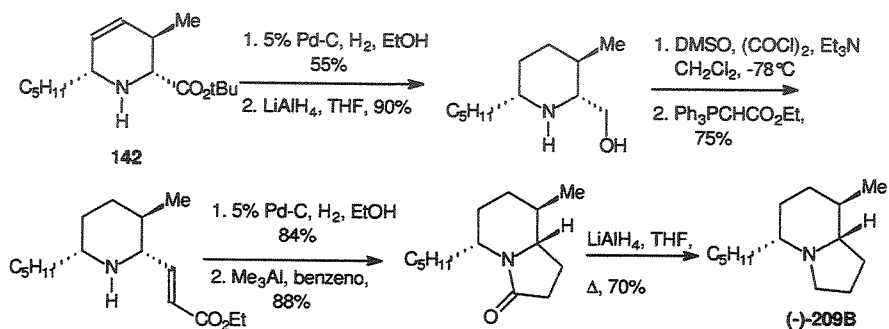
O rearranjo aza[2,3]Wittig desta vinilaziridina foi realizada pela reação com LDA à baixa temperatura e forneceu a tetraidropiperidina **142** como um único isômero em 97% de rendimento. A alta seletividade deste rearranjo foi explicada pelos autores com base no estado de transição A, onde: a. o enolato e o grupo vinil estão *cis* para facilitar a formação da nova ligação; b. o grupo vinil adota a conformação *endo* e c. por razões estéricas e/ou eletrônicas o enolato está orientado *exo* (ESQUEMA LXXXII).

⁹¹ J. Åhman, P. Somfai *Tetrahedron* **1995**, *51*, 9747.



ESQUEMA LXXXII

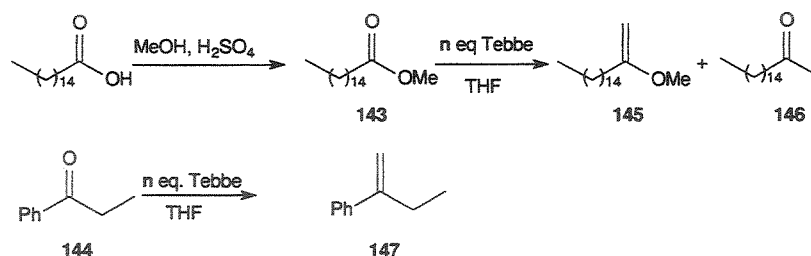
A partir desta piperidina com todos os centros definidos os autores sintetizaram a indolizidina (-)-209B em 6 etapas, a seguir: **a.** Hidrogenação da dupla ligação; **b.** a redução do éster para o álcool correspondente; **c.** oxidação de Swern e reação de Wittig para homologação da cadeia lateral; **d.** hidrogenação da dupla; **e.** ciclização para a obtenção da lactama e finalmente **f.** redução com LiAlH_4 (ESQUEMA LXXXIII). A indolizidina (-)-209B foi preparada em 14 etapas e 5% de rendimento total.



ESQUEMA LXXXIII

2.2 Estudo metodológico da reação de metilenação.

No sentido de otimizar primeiramente as condições experimentais da reação de metilenação com o reagente de Tebbe, disponível no laboratório, optou-se por utilizar compostos como o éster metílico derivado do ácido palmítico **143** e a propiofenona **144** como modelos (ESQUEMA LXXXIV). Os resultados obtidos estão listados na Tabela XXII.



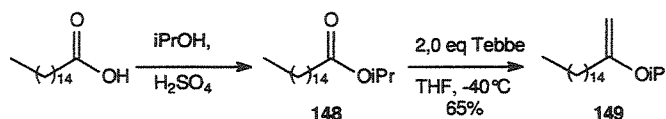
ESQUEMA LXXXIV

Tabela XXII⁹²

Substrato	n. eq. Tebbe	Temperatura	Resultado	Rendimento(%)
143	2,0	-40°C	146	80
143	1,1	-40°C	146	33
144	2,0	-40°C	147	67

Com esses dois substratos determinou-se a necessidade de utilizar dois equivalentes do reagente de Tebbe e evitar a utilização de ésteres metílicos cujos enol éteres sofrem hidrólise muito facilmente durante o tratamento da reação.

Resolvemos preparar então o éster isopropílico da ácido palmítico 148 e submetê-lo às condições de reação (ESQUEMA LXXXV) sendo obtido então o enol éter 149 desejado em 65% de rendimento.

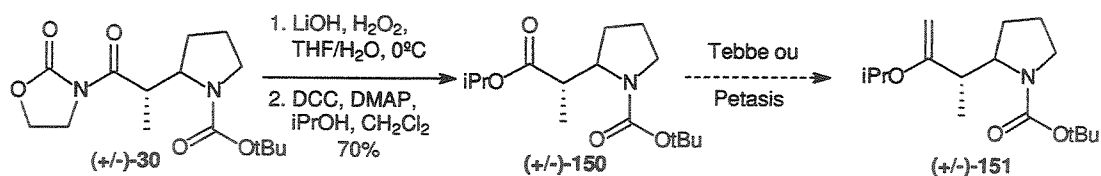


ESQUEMA LXXXV

O composto (+/-)-30 foi convertido no éster isopropílico 150 correspondente pela transformação no ácido (+/-)-37^{48,93} e posterior esterificação⁹⁴, em 70% de rendimento (ESQUEMA LXXXVI).

⁹² Durante todo o estudo os compostos foram caracterizados por RMN-¹H no aparelho Bruker AW-80 (80MHz).

⁹³ D. A. Evans, T. C. Britton, J. A. Ellman *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 6141.



ESQUEMA LXXXVI

O reagente de Tebbe utilizado nas reações descritas acima foi àquele disponível comercialmente (Aldrich, solução 0,5 M em tolueno), mas após os testes iniciais tornou-se necessária a preparação do mesmo em nosso laboratório, a partir de Cp_2TiCl_2 e AlMe_3 , como descrito na literatura⁹⁵.

No entanto, apesar de a formação do reagente de Tebbe ter sido facilmente observada pela coloração vermelha escura da solução em tolueno, a reação com o substrato modelo **148** não forneceu o enol éter **149**, mas sim a metilcetona correspondente. O mesmo comportamento foi observado para o substrato de interesse **150**, isolando-se a metilcetona correspondente em baixo rendimento e recuperando-se o éster isopropílico de partida.

A alternativa foi a preparação do reagente de Petasis⁹⁶ (Cp_2TiMe_2)⁹⁷, a partir de Cp_2TiCl_2 e MeLi , o que foi alcançado em 98% de rendimento. Esse reagente é instável e deve ser estocado como uma solução em THF ou tolueno. O substrato modelo **148** foi submetido à reação com o reagente de Petasis, sob refluxo e com proteção da luz para evitar a decomposição do reagente. A reação forneceu o enol éter desejado em 53% de rendimento; no entanto esse produto se converteu na metilcetona após 24 horas na geladeira, transformação facilmente acompanhada por cromatografia gasosa. A reação com o substrato de interesse **150** foi acompanhada por cromatografia gasosa onde foi observada apenas 10% de conversão, mesmo após 3 dias sob refluxo; o enol éter **151** foi isolado e da mesma forma que para o substrato modelo observou-se, após 24 horas, a presença da metilcetona. A dificuldade em obter os enois éteres por essa metodologia já foi descrita na literatura⁹⁸ e nos levou a desistir desta proposta.

⁹⁴ A. Hassner and V. Alexanian *Tetrahedron Lett.* **1978**, 46, 4475.

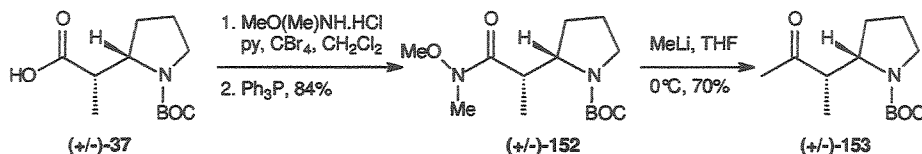
⁹⁵ S. H. Pine, G Kim and V. Lee *Org. Synth* **1990**, 69, 72.

⁹⁶ Condições brandas de reação para evitar a hidrólise do enol éter formado.

⁹⁷ K. Clauss and H. Bestian *Liebigs Ann. Chem.* **1962**, 654, 8.

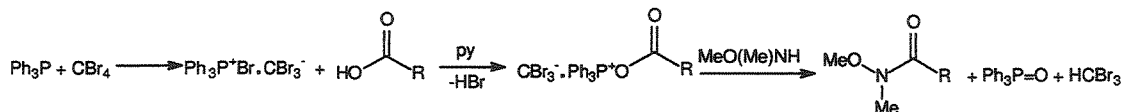
⁹⁸ L. M. Dollinger, A. R. Howell *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 7248.

Com base nos trabalhos de Overman e colaboradores⁹⁹ e Stevens¹⁰⁰ que durante a síntese de alcalóides estudaram a reação de Mannich intramolecular a partir de cetonas, optamos por empregar a mesma estratégia na obtenção do biciclo desejado (ESQUEMA LXXIV). O ácido (+/-)-37 foi convertido na amida de Weinreb¹⁰¹ 152 e esta na metilcetona¹⁰² 153 (ESQUEMA LXXXVII).



ESQUEMA LXXXVII

O mecanismo de formação da amida de Weinreb envolve as seguintes etapas: ^a a reação da trietilfosfina com tetra-brometo de carbono para a formação do sal correspondente, ^b o ataque deste sal ao ácido em presença de base (piridina) para a formação do sal de fosfônio correspondente, ^c a base presente no meio libera a N, O-dimetil- hidroxi- amina e esta ataca a carbonila do sal de fosfônio liberando a amida desejada e o óxido de tri-fenil fosfina (ESQUEMA LXXXVIII).



ESQUEMA LXXXVIII

É conhecido que o uso de amidas de Weinreb para a obtenção de cetonas envolve um intermediário metálico-quelado estável que evita a segunda adição do reagente organometálico a qual levaria ao isolamento do álcool terciário correspondente e previne também problemas devido à enolização do substrato (ESQUEMA LXXXIX)^{102, 103}.

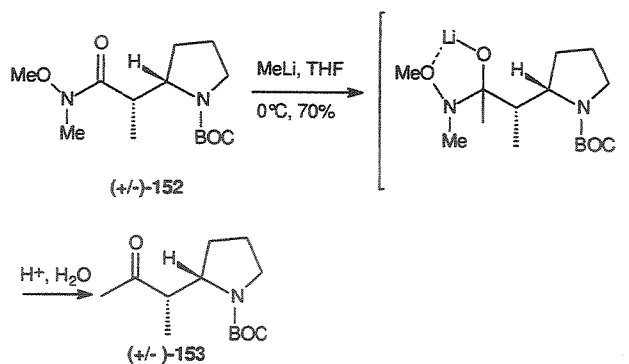
⁹⁹ A. S. Franklin, L. E. Overman, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 505.

¹⁰⁰ R. V. Stevens, *Acc. Chem. Res.* **1984**, 17, 289.

¹⁰¹ S. Nahm, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3815.

¹⁰² J. Einhorn, C. Einhorn e J-L. Luche, *Synth. Commun.* **1990**, 20, 1105.

¹⁰³ B. T. O'Neill, *Comprehensive Organic Synthesis*, edited by B. M. Trost and I. Fleming, Pergamon Press, Oxford, **1993**, vol 1, cap 1.13, 397.

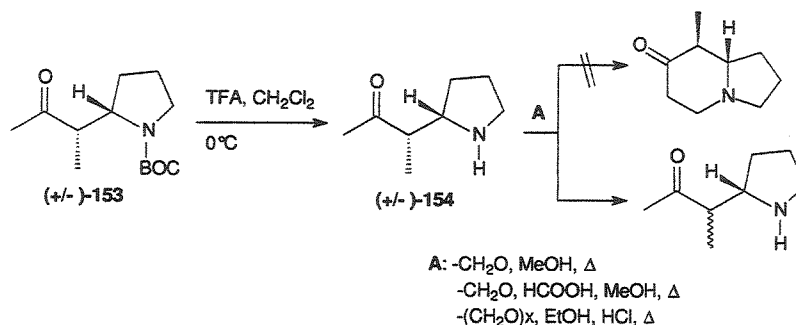


ESQUEMA LXXXIX

A amida **152** foi caracterizada por RMN pelos singletes em 3,20 e 3,43 ppm no espectro de hidrogênio e pelos sinais em 32,2 e 61,5 ppm no espectro de carbono-13 atribuídos as metilas (*N*-Me e Ome). No infravermelho observamos a presença de duas carbonilas em 1694 e 1664 cm^{-1} .

A metilcetona **153** foi caracterizada pelo singlete em 2,19 ppm característico de metila α -carbonila no espectro de RMN- ^1H .

Pela desproteção do nitrogênio catalisada por TFA obteve-se o intermediário que foi submetido às condições da reação de Mannich. No entanto em nenhuma das tentativas foi isolado o biciclo desejado e sim o substrato epimerizado, provavelmente pela formação do enol correspondente mais estável (ESQUEMA XC). Com base nestes resultados esta aproximação para a síntese da indolizidina (-)-209B também foi abandonada. Novas estratégias para a síntese da indolizidina 209B estão em andamento no grupo.

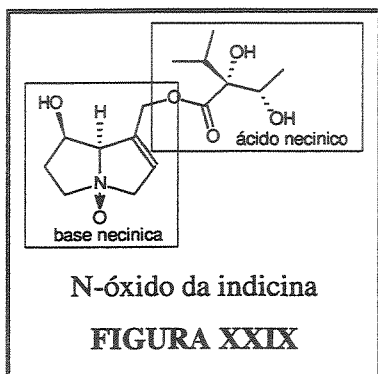


ESQUEMA XC

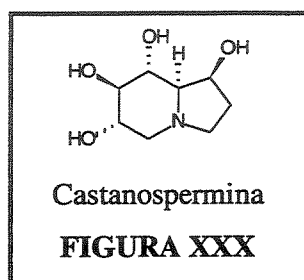
CAPÍTULO III

ESTUDOS VISANDO A SÍNTESE DE ALCALÓIDES PIRROLIZIDÍNICO, INDOLIZIDÍNICO E QUINOLIZIDÍNICO.

3.1 Introdução.



Alcalóides pirrolizidínicos são encontrados como ésteres de uma base necínica, representado pelo bicyclo pirrolizidínico, com um ácido necínico, como exemplo, o N-óxido da indicina testado clinicamente contra câncer gastrointestinal¹⁰⁴ (FIGURA XXIX). Geralmente são encontrados em espécies do gênero Asteracea, Borinacea, Fabacea, Apocinacea e Orquidacea.



O esqueleto indolizidínico está presente, em vários alcalóides isolados de plantas, fungos e animais. A castanospermina é um exemplo poli-hidroxilado desta classe de alcalóides, um potente inibidor das enzimas que processam carboidratos (FIGURA XXX).

Por último temos os alcalóides quinolizidínicos derivados da lisina dispersos na família Fabacea. A lupinina é um exemplo desta classe de alcalóides e seu derivado aminobenzoato apresenta ação anestésica local.

A metodologia descrita anteriormente forneceu adutos com a configuração correta para a síntese de alcalóides dos três subgrupos: (-)-isoretronecanol (pirrolizidínico); 8-Epi-tashiromina (indolizidínico) e (-)-lupinina (quinolizidínico). (FIGURA XXXI)

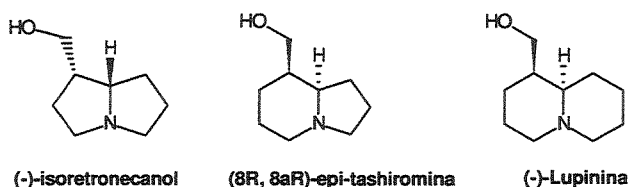
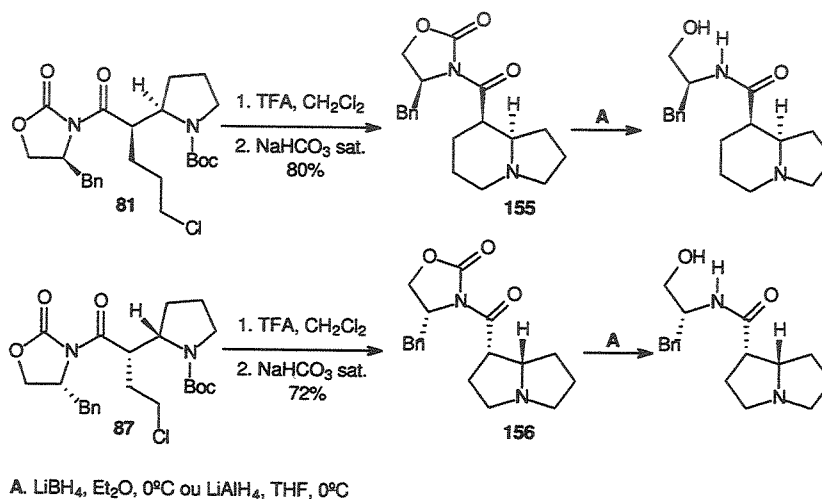


FIGURA XXXI Alcalóides: (-)-isoretronecanol, (8R, 8aR)-epi-tashiromina e (-)-lupinina.

¹⁰⁴ J. S. Kovach, M. M. Ames, G. Powis, C. G. Maertel, R. G. Hann, E. T. Creagan, *Cancer Research*, **1979**, 39, 4540.

O alcalóide pirrolizidínico (-)-isoretronecanol foi isolado inicialmente de plantas da espécie *Planchonella*¹⁰⁵ e depois da *Phalaenopsis equestris* uma orquídea encontrada nas Filipinas¹⁰⁶.

Trabalhos anteriores em nosso grupo³⁶ visaram à síntese dos alcalóides (-)-isoretronecanol e 8-epi-tashiromina utilizando as metodologias aqui descritas, usando inicialmente enolato de boro para a obtenção dos derivados pirrolidínicos **81** e **87**. Estes foram convertidos nos respectivos bicíclicos **155** e **156** pela desproteção do nitrogênio com TFA, seguida de ciclização por tratamento com base, em 71 e 80% de rendimento, respectivamente. No entanto, a última etapa que consistia na retirada do auxiliar quiral mostrou-se de difícil execução, levando à uma mistura complexa de produtos decorrentes em parte da abertura do anel da oxazolidinona (ESQUEMA XCI). Esses resultados foram explicados pelo impedimento da carbonila exocíclica que se encontra na concavidade do bicíclico, suficiente para direcionar o ataque do hidreto a carbonila menos impedida.



ESQUEMA XCI

3.2 Sínteses Assimétricas.

A maioria das sínteses descritas para estes alcalóides envolve a aplicação de alguma metodologia desenvolvida pelos próprios autores, pois devido à baixa complexidade

¹⁰⁵ N. K. Hart, S. R. Johns, J. A. Lamberton *Aust. J. Chem.* **1968**, *21*, 1393.

¹⁰⁶ S. Brandänge, B. Luning, C. Moberg, E. Sjöstrand *Acta Chem. Scand.* **1972**, *26*, 2558.

estrutural destes alcalóides, tornaram-se excelentes “campos de prova” para novas metodologias sintéticas.

3.2.1 Sínteses do alcalóide pirrolizidínico (-)-isoretronecanol.

Entre as inúmeras sínteses quirais^{107,108} deste alcalóide temos a síntese desenvolvida por Lhommet e colaboradores¹⁰⁹ baseada na redução de enamino ésteres¹¹⁰. Os autores iniciaram a síntese pela reação do ciclopropano **157** com (S)- α -metilbenzilamina em refluxo de tolueno e obtiveram o β -enamino éster **158** em 83% de rendimento (ESQUEMA XCII). A hidrogenação catalisada por PtO₂ forneceu uma mistura dos isômeros **159:160** (9:1), em 87% de rendimento. Hidrogenólise catalisada por Pd/C, seguida de refluxo em tolueno forneceu os biciclos **161/162** desejados, em 90% de rendimento. A transformação na tiolactama correspondente pela reação com o reagente de Lawesson seguida de recristalização forneceu o aduto **163** opticamente puro, em 46% de rendimento. Redução

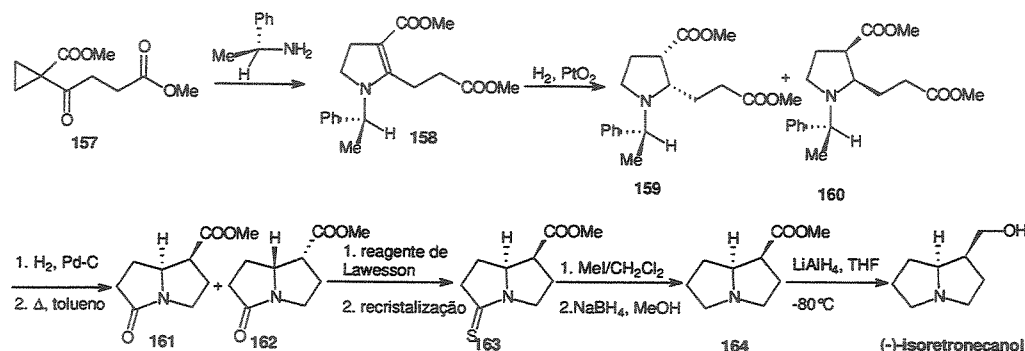
¹⁰⁷ Revisões da química dos alcalóides pirrolizidínicos: a. F. Warren, *The Alkaloids*, vol XII, ed por R. F. Manske, Academic Press, New York, 1970, 245; b. M. Ikeda, T. Sato, H. Ishibashi *Heterocycles* 1988, 27, 1465; c. D. J. Robins *Nat. Prod. Rep.* 1989, 577; d. T. Hudlicky, G. Seoane, J. D. Price, K. G. Gadamasetti *Synlett* 1990, 433; e. W.-M. Dai, Y. Nagao *Heterocycles* 1990, 30, 1231; f. D. J. Robins *Nat. Prod. Rep.* 1993, 487; g. J. R. Liddell *Nat. Prod. Rep.* 1996, 13, 187; h. D. J. Robins, J. R. Liddell *Nat. Prod. Rep.* 2000, 17, 455.

¹⁰⁸ Sínteses quirais do alcalóide (-)-isoretronecanol: a. D. J. Robins, S. Sakdarat, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1979, 1181; b. D. J. Robins, S. Sakdarat, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* 1981, 909; c. H. Rüeger, M. Benn, *Heterocycles* 1982, 19, 1677; d. K. Tatsuta, H. Takahashi, Y. Amemiya, M. Kinoshita *J. Am. Chem. Soc.* 1983, 105, 4096; e. T. Moriwake, S. Hamano, S. Saito *Heterocycles* 1988, 27, 1135; f. Y. Nagao, W.-M. Dai, M. Ochiai, M. Saito *Tetrahedron* 1990, 46, 6361; g. J. G. Knight, S. V. Ley *Tetrahedron Lett.* 1991, 32, 7119; h. D. W. Knight, A. C. Share, P. T. Gallagher, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* 1991, 1615; i. G. Haviari, J. P. Célérier, H. Petit, G. Lhommet *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 1599; j. S. L. Coz, A. Mann, F. Thureau, M. Taddei *Heterocycles* 1993, 36, 2073; k. M. Eguchi, Q. Zeng, A. Korda, I. Ojima *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 915; l. E. S. Alverenga, J. Mann *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* 1993, 2141; m. P. F. Keusenkothen, M. B. Smith *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* 1994, 2485; n. D. W. Knight, A. C. Share, P. T. Gallagher *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* 1997, 2089

¹⁰⁹ O. David, J. Blot, C. Bellec, M.-C. Fargeau-Bellassoued, G. Haviari, J.-P. Célérier, G. Lhommet, J.C. Gramain, D. Gardette *J. Org. Chem.* 1999, 64, 3122.

¹¹⁰ Para maiores detalhes veja as referências 85 e 87.

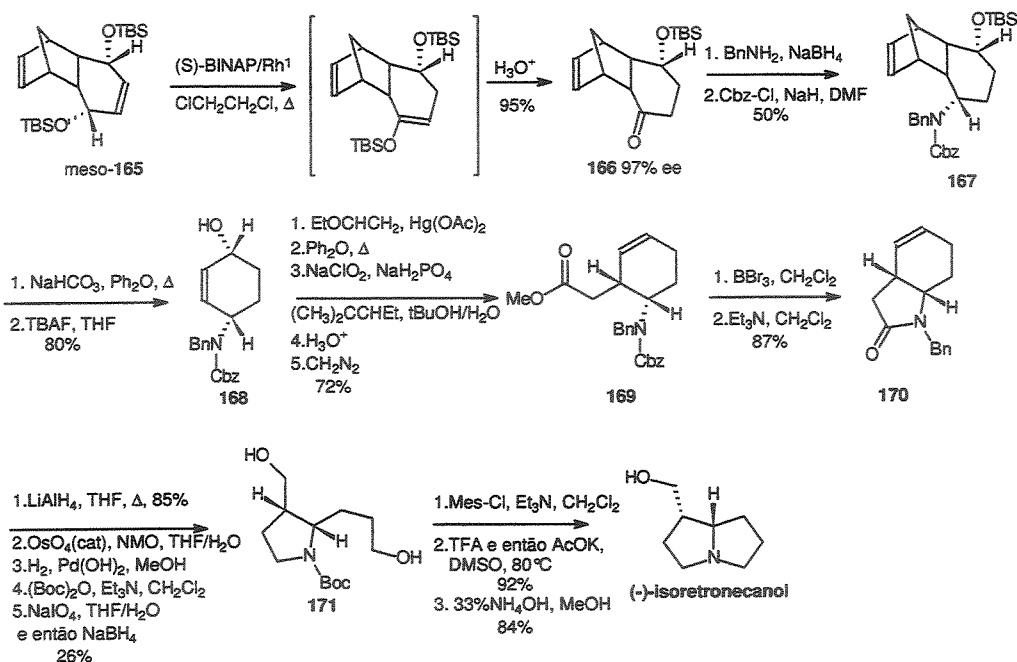
seletiva da tiolactama **163** foi alcançada pela reação com MeI que forneceu o sal tioimínio correspondente que foi reduzido com NaBH₄/MeOH. Finalmente a função éster de **164** foi reduzida com LiAlH₄ em THF à -80°C para fornecer o alcalóide (-)-isoretronecanol em 83% de rendimento.



ESQUEMA XCII

Outra síntese interessante foi desenvolvida por Ogasawara e colaboradores¹¹¹, que aplicaram a assimetrização catalisada por ródio (Rh-(1S)-BINAP) do composto meso **165** na preparação do alcalóide (-)-isoretronecanol (ESQUEMA XCIII). A rota sintética é bem longa começando com a transformação de **166** em **167** através da formação da imina correspondente e redução, seguida da carbomoilação. Termólise e desililação de **167** forneceu o ciclohexenol **168**. Os autores obtiveram o aduto **169** em 72% de rendimento após a formação do vinil éter de **168**, seguido do rearranjo de Claisen, da oxidação e da esterificação. Pelo tratamento de **169** com BBr₃, seguida de Et₃N obtiveram o biciclo **170**, em 87% de rendimento. Di-hidroxilação da dupla ligação, troca do grupo protetor do nitrogênio e clivagem redutiva do diol forneceu o aduto **171** em 26% de rendimento. Finalmente, o aduto **171** foi convertido no alcalóide pela mesilação das hidroxilas, remoção do grupo protetor do nitrogênio, ciclização em presença de acetato de potássio e tratamento com amônia.

¹¹¹ H. Konno, M. Kishi, K. Hiroya, K. Ogasawara *Heterocycles* **1998**, 49, 33.



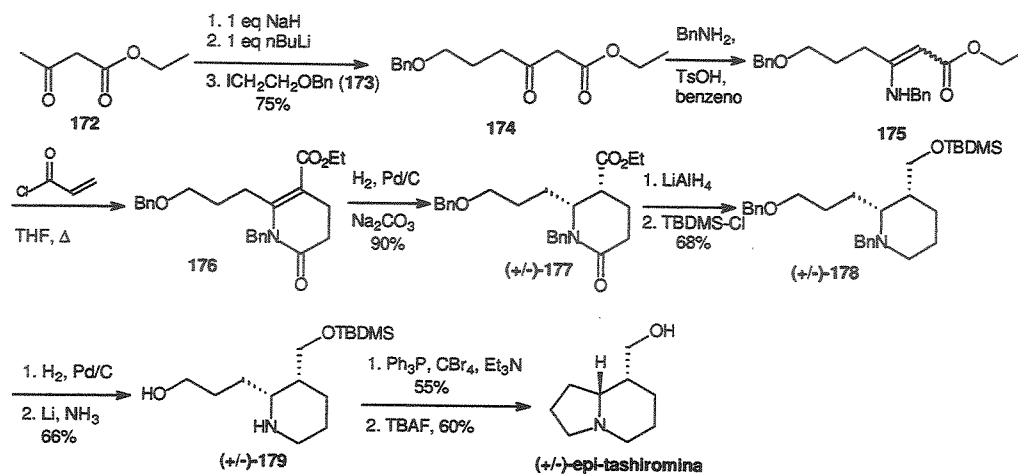
ESQUEMA XCIII

3.2.2 Sínteses do alcalóide indolizidínico (8R, 8aR)-Epi-tashiromina.

A maioria das sínteses reportadas na literatura diz respeito à forma natural deste alcalóide, a tashiromina. Na literatura, temos apenas duas sínteses racêmicas específicas para a epi-tashiromina. A primeira foi desenvolvida por Stille e Paulvannan¹¹² que empregaram a metodologia de aza-anulação regioseletiva de *N*-alquil-enaminas com cloreto de acrilóila para a construção de heterociclos de seis membros (ESQUEMA XCIV). Partindo do β-ceto éster 172 promoveram a alquilação do di-anion correspondente com o iodeto 173 para a obtenção do β-ceto éster 174 desejado em 75% de rendimento. A condensação deste com benzilamina, catalisada por ácido, foi acompanhada da remoção azeotrópica de água para fornecer o enamino-éster 175. Este após a evaporação do solvente foi dissolvido em THF e tratado com cloreto de acrilóila para gerar o primeiro anel da epi-tashiromina no aduto 176 em 82% de rendimento a partir de 174. Hidrogenação estereosseletiva de 176 em presença de Na₂CO₃ forneceu 177 (95:5) com a configuração

¹¹² K. Paulvannan, J. R. Stille *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1613.

relativa correta entre os dois centros formados. O aduto **178** foi obtido após a redução da amida e do éster seguida da proteção com TBDMS. A remoção do grupo protetor do nitrogênio foi realizada por hidrogenação, seguida de tratamento com Li/NH₃ para a remoção do grupo benzil no oxigênio fornecendo o amino álcool **179**. O fechamento do anel foi realizado pela reação com PPh₃/CBr₄/Et₃N e pela desproteção da hidroxila os autores obtiveram a (±)-*epi*-tashiromina em 8% de rendimento total.

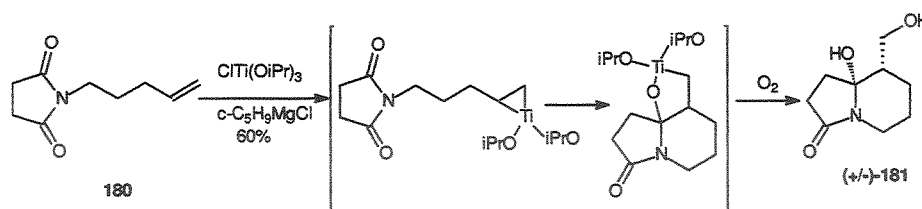


ESQUEMA XCIV

A segunda síntese descrita foi desenvolvida por Cha¹¹³ e colaboradores que aplicaram a ciclização catalisada por titânio de ω -vinil imidas¹¹⁴. Partiram da ω -vinil imida **180** e pela reação com 1,1 equivalente de Ti(OiPr)₃ e 2,5 equivalentes de cloreto de ciclopentilmagnésio, seguida de oxidação obtiveram o aduto **181** em 60% de rendimento. O mecanismo descrito pelos autores para essa reação envolve a formação de um dialcoxitanociclopropano que em seguida ataca a carbonila endocíclica (ESQUEMA XCV).

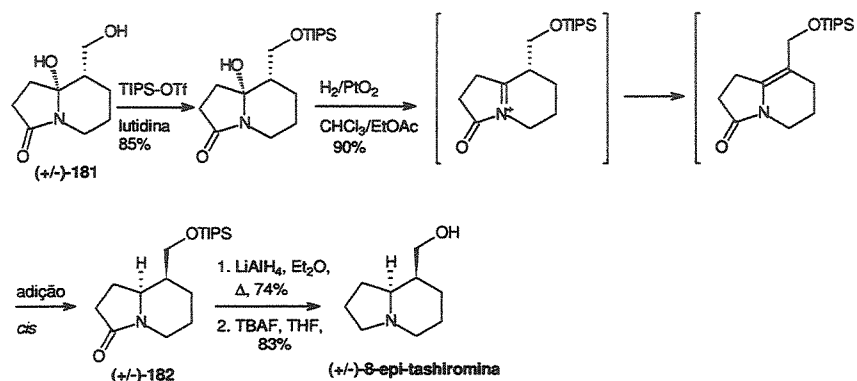
¹¹³ S.-H Kim, S.-I Kim, S. Lai, J. K. Cha *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6771.

¹¹⁴ J. Lee, J. D. Ha, J. K. Cha *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8127.



ESQUEMA XCV

A proteção da hidroxila primária com TIPS, seguida de redução pela reação com $H_2/PtO_2/CHCl_3/EtOAc$ forneceu a indolizidina **182** em 77% de rendimento. O mecanismo descrito para essa redução envolve várias etapas: 1. formação do íon imínio; 2. rearranjo para a formação da dupla endocíclica; 3. hidrogenação *cis* da dupla. O aduto **182** foi convertido na ($\pm$)-8-epi-tashiromina após redução da carbonila e desproteção da hidroxila (ESQUEMA XCVI)



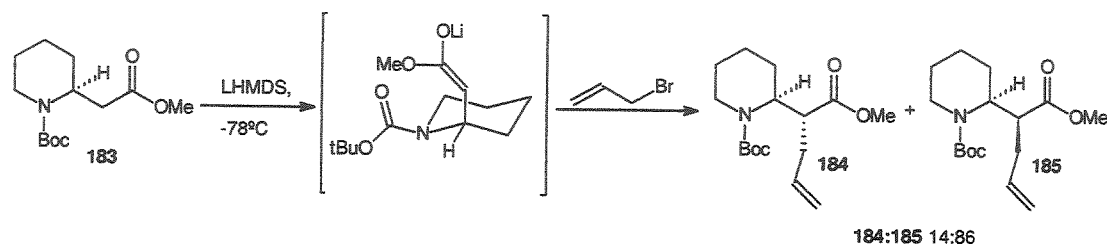
ESQUEMA XCVI

3.2.3 Sínteses do alcalóide quinolizidínico Lupinina.

Entre as várias sínteses descritas para este alcalóide temos o trabalho de Knight e colaboradores^{53,115}. Partindo do éster quiral **183** promoveram a alquilação diastereosseletiva do enolato de lítio correspondente com brometo de alila. A mistura **184:185** (14:86) foi obtida em 84% de rendimento e os autores separaram o isômero **185** em 71% de rendimento após cuidadosa cromatografia em coluna. O mecanismo para esta reação

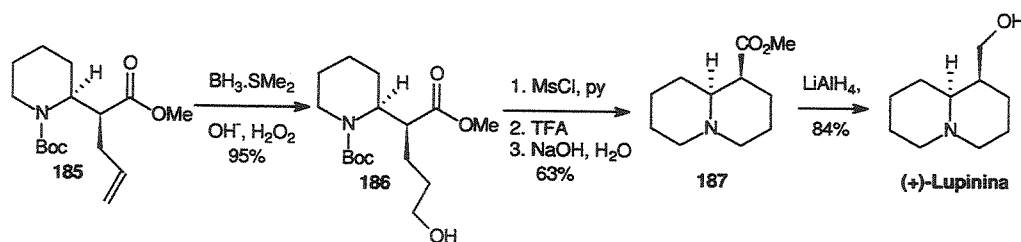
¹¹⁵ C. Morley, D. W. Knight, A. C. Share *Tetrahedron:Asymmetry* **1990**, *1*, 147.

envolve a formação do enolato **E**, que prefere adotar uma posição axial para diminuir a interação estérica com o grupo Boc do nitrogênio. Portanto, a aproximação do nucleófilo será preferencialmente pela face *Si* levando ao isômero (2*S*, 2'*S*)-**185**, majoritariamente (ESQUEMA XCVII).



ESQUEMA XCVII

Pela hidroboração-oxidação da dupla obtiveram o álcool **186** em 95% de rendimento. Para fechar o anel optaram pela mesilação da hidroxila, seguidas da desproteção do nitrogênio e tratamento básico, o que forneceu a quinolizidina **187** em 63% de rendimento. Para finalizar a síntese da (+)-lupinina promoveram a redução do éster com LiAlH_4 , em 84% de rendimento (ESQUEMA XCVIII).



ESQUEMA XCVIII

3.3 Estudos visando à obtenção destes alcalóides.

Os adutos **81/83**, **85** e **87/89**, com a configuração absoluta correta nos dois centros formados¹¹⁶, foram utilizados na síntese dos alcalóides já discutidos (FIGURA XXXII).

¹¹⁶ Item 1.2.5 (pág. 77).

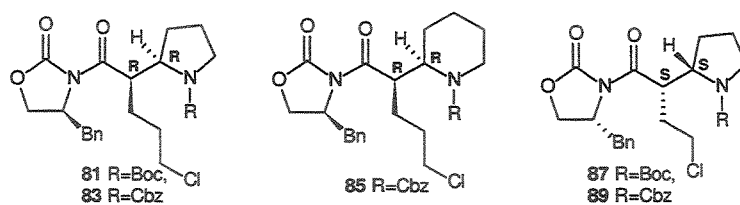
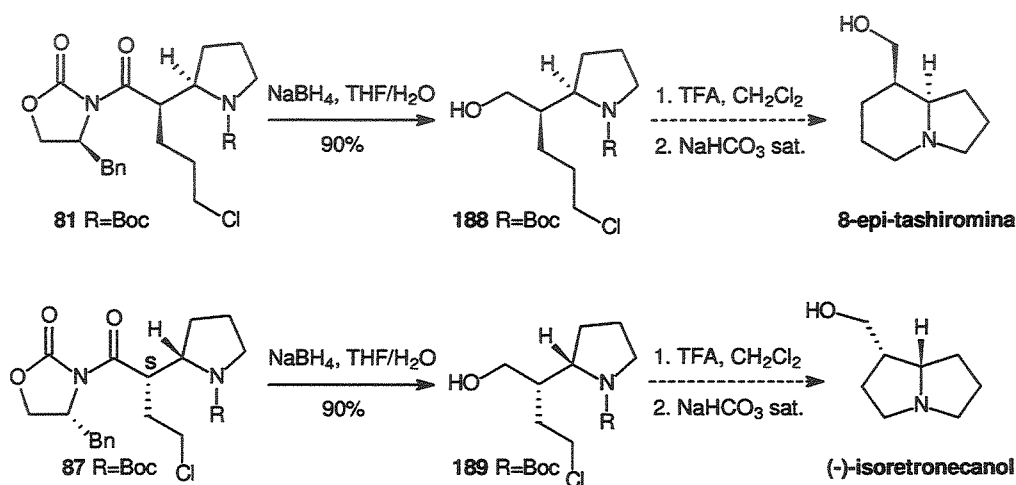


FIGURA XXXII Derivados pirrolidínicos **81**, **83**, **87** e **89** e piperidínico **85**.

Baseado nos resultados preliminares, discutidos anteriormente, optou-se pela retirada do auxiliar quiral antes do fechamento do biciclo, que foi realizado para os adutos **81** e **87** pela reação com NaBH_4 fornecendo os álcoois⁵⁰ **188** e **189** em 90% de rendimento. A partir destes álcoois planejava-se para o término da síntese dos alcalóides (-)-isoretronecanol e (8R, 8aR)-8-epitashiromina, a desproteção do nitrogênio, seguida do fechamento do anel (ESQUEMA XCIX).



ESQUEMA XCIX

Os álcoois **188** e **189** foram caracterizados por RMN- ^1H , ^{13}C e infravermelho, onde a atribuição inequívoca dos dados de ressonância foi alcançada com os experimentos bidimensionais COSY e HSQC (Tabela XXIII).

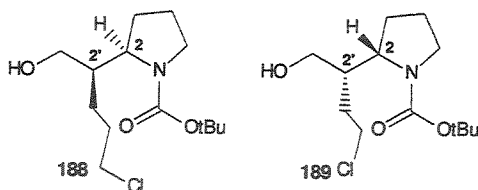


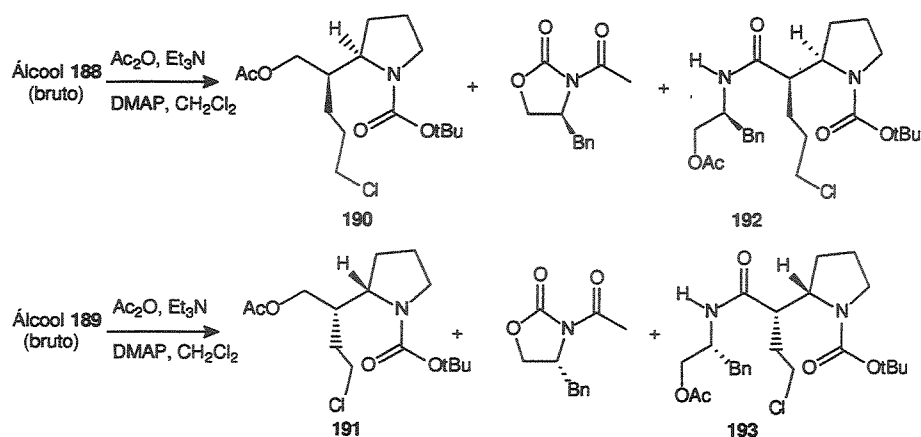
Tabela XXIII Dados de RMN- ^1H e ^{13}C para os álcoois **188** e **189**^a.

	188	189
CH-2'	1,08-1,20 (m, largo, 1H)	1,40-1,50 (m, 1H)
CH₂-γCl	1,40-1,60 (m, largo, 1H) 1,62-2,08 (m, 1H)	
-C(CH₃)₃	1,47 (s, 9H)	1,47 (s, 9H)
CH₂-βCl	1,62-2,08 (m, 2H)	1,58-1,68 (m, 1H) 2,12-2,26 (m, 1H)
CH₂-3,4	1,62-2,08 (m, 4H)	1,78-1,94 (m, 4H)
CH₂-5	3,20-3,30 (m, 1H) 3,36-3,44 (m, 1H)	3,20-3,30 (m, 1H) 3,35-3,45 (m, 1H)
CH₂-OH	3,40-3,49 (m, 1H) 3,50-3,64 (m, 1H).	3,46 (d, largo, 1H, J=12,5) 3,57 (d, largo, 1H, J=12,7).
CH₂-Cl	3,50-3,64 (m, 2H)	3,60 (dt, 1H, J=5,1 e 11,0) 3,72 (ddd, 1H, J=4,0; 5,9 e 11,0)
CH-2	3,81 (dd, 1H, J=6,9 e 10,4)	3,81 (dd, 1H, J=6,7 e 10,4)
OH	4,26-4,42 (m, largo, 1H)	4,32-4,48 (m, largo, 1H)
C-2	58,2	57,8
C-2'	43,8	41,4
C-αCl	45,1	43,4

a. Análise realizada a partir de uma solução em CDCl_3 , onde os dados estão expressos em ppm e onde, s=singlete, d=dublete, dt=duplotriplete, dd=duplodublete, ddd=duploduplodublete, m=multiplete.

No entanto, este rendimento para a obtenção dos álcoois **188** e **189** foi alcançado apenas uma vez quando a reação foi realizada em pequena escala (0,05mmol). Em escalas maiores (0,2-0,4 mmol), os respectivos álcoois foram obtidos em apenas 40-50% de rendimento, sendo que a fração contendo a oxazolidinona sempre apresentava uma massa

maior que a esperada. Procedeu-se então à acetilação dos brutos de reação o que levou à separação de três produtos: os respectivos álcoois acetilados **190** e **191**, as oxazolidinonas acetiladas e um produto de polaridade intermediária **192** (a partir de **188**) e **193** (a partir de **189**), em uma proporção aproximada de 4:4:2. Esses produtos **192** e **193** foram identificados pela análise espectroscópica como sendo o produto de abertura do anel da oxazolidinona de **81** e **87**, respectivamente, seguida da acetilação do álcool primário (ESQUEMA C, Tabela XXIV).



ESQUEMA C

Tabela XXIV Dados de RMN- ^1H para os compostos **192** e **193**^a.

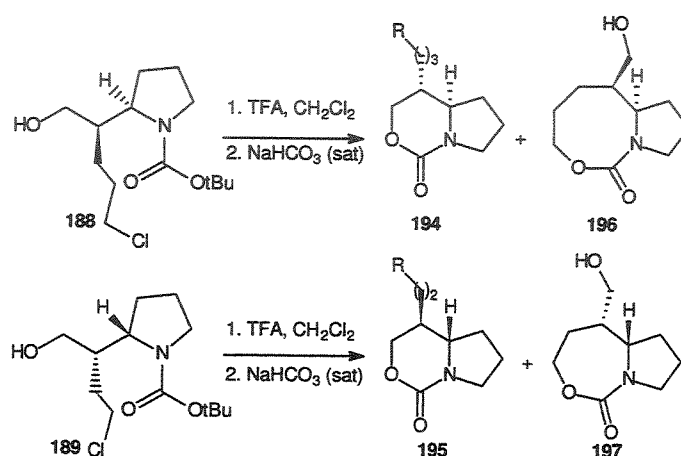
	192	193
CH-1'	2,78-2,92 (m, 1H)	3,10-3,30 (m, 1H)
CH-2	3,45 (dt, 1H, J=2,0 e 6.4)	3,70 (qt, 1H, J=4,3)
CHBn	4,40-4,56 (m, 1H)	4,40-4,56 (m, 1H)
Me	2,07 (s, 3H)	2,02 (s, 3H)
NH	5,80-6,10 (m, largo, 1H)	5,90-6,10 (m, largo, 1H)

a. Análise realizada a partir de uma solução em CDCl_3 , onde os dados estão expressos em ppm e onde s=singlete, dt=duplotripleto, qt=quinteto, m=multipeto.

Os álcoois acetilados **190** e **191** foram caracterizados pela presença de um singlete 2,05 e 2,06 ppm, respectivamente, atribuídos à metila do grupo acetil no espectro de RMN-

^1H e também pela presença de duas carbonilas no infravermelho ($1739/1694\text{ cm}^{-1}$ para **190** e $1741/1693\text{ cm}^{-1}$ para **191**).

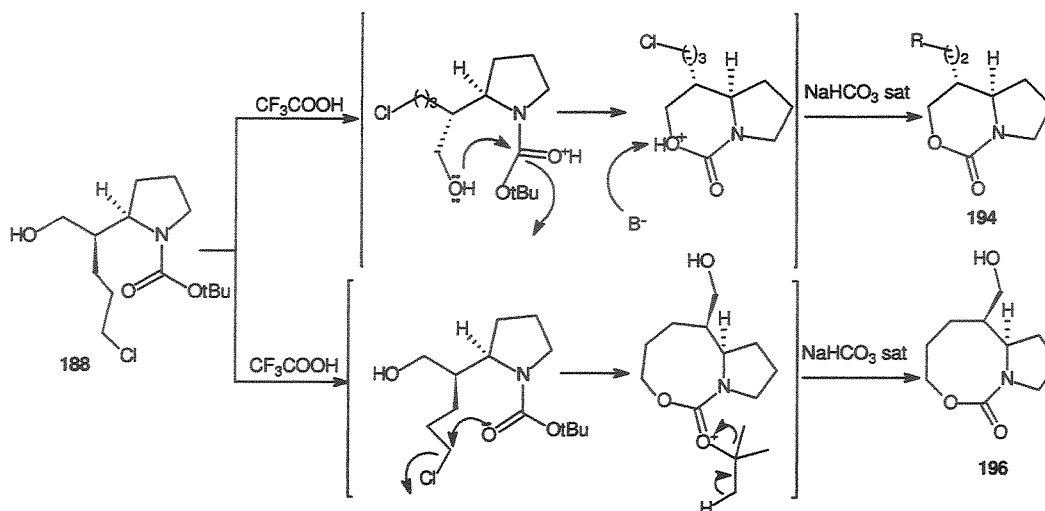
Apesar deste resultado optou-se por continuar com a síntese dos alcalóides como descrita no início. Ao submeter-se os álcoois **188** e **189** às condições de desproteção do nitrogênio com TFA em CH_2Cl_2 , seguida de tratamento básico, foi isolado uma mistura complexa de compostos. Entre estes a possível presença das uretanas **194** e/ou **196** (a partir de **188**) e **195** e/ou **197** (a partir de **189**) foi detectada pela presença de carbonila no infravermelho e ausência do grupo protetor do nitrogênio por RMN- ^1H ¹¹⁷ ($\sim 1740\text{ cm}^{-1}$, ESQUEMA CI).



ESQUEMA CI

A obtenção das uretanas **194** ou **195** é facilmente explicada pela assistência do álcool na saída do grupo HOtBu , e ainda a **196** ou **197** pelo ataque da carbonila do grupo protetor do nitrogênio ao carbono ligado ao cloro (ESQUEMA CII).

¹¹⁷ Não foi possível a caracterização inequívoca por RMN- ^1H devido à mistura complexa obtida.



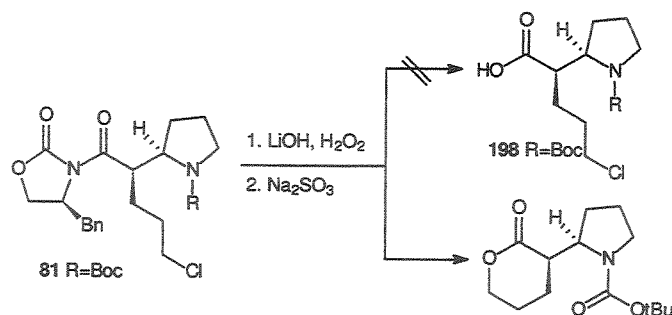
ESQUEMA CII

Optamos em repetir a reação com os álcoois acetilados **190** e **191** que também forneceu uma mistura complexa, onde foi observada no espectro de RMN-¹H a presença da uretana e do produto de migração do grupo acetato para o nitrogênio.

Na tentativa, de evitar a participação do grupo hidroxila, optou-se pela sua proteção na forma do éter *terc*-butildimetilsilício. Ao submeter o derivado OTBS às mesmas condições de reação descritas para **188** e **189**, observamos que a desproteção da hidroxila é mais rápida que a desproteção do nitrogênio sendo facilmente acompanhada por cromatografia gasosa, levando novamente à mesma mistura complexa de produtos. Tentativas de benzilação da hidroxila primária de **188** e **189**, utilizando acetimidato de benzila e ácido triflúico catalítico, levaram a uma mistura complexa de produtos, entre eles o produto de desproteção do nitrogênio.

O último teste realizado foi a conversão do aduto **81** no ácido correspondente **198** pela reação com LiOH/H₂O₂ que após a desproteção do nitrogênio, fechamento do anel e redução da função ácida levaria ao alcolóide desejado. No entanto, isolou-se a respectiva lactona¹¹⁸, inviabilizando a proposta de síntese (ESQUEMA CIII).

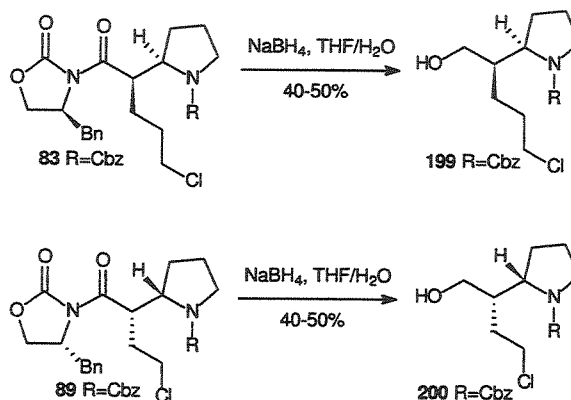
¹¹⁸ Identificada após a obtenção do espectro de RMN-¹H (Bruker AW-80, 80MHz).



ESQUEMA CIII

Frente à dualidade intrínseca destes substratos: condições ácidas levam à desproteção do nitrogênio e condições básicas à possível perda do grupo Cl, optamos em obter os mesmos álcoois com Cbz no nitrogênio, o qual é facilmente retirado por hidrogenólise.

Os álcoois **199** e **200** foram preparados pela reação dos adutos **83** e **89** com NaBH_4 , respectivamente; O rendimento das reações ficou entre 40-50%, devido à formação dos produtos de abertura da oxazolidinona (ESQUEMA CIV).

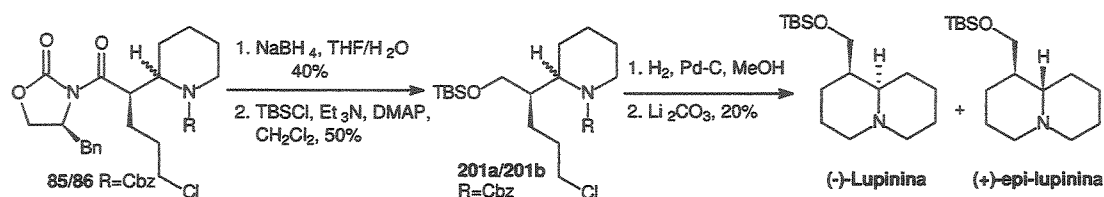


ESQUEMA CIV

O álcool **199** foi submetido às condições descritas por Comins¹¹⁹ e colaboradores para a hidrogenólise e fechamento do biciclo desejado: 1. H_2 , Pd-C, acetato de etila, 12 horas, 2. LiCO_3 , refluxo por duas horas; sendo isolada novamente uma mistura complexa de produtos, onde foi detectada a presença de uretana por infravermelho.

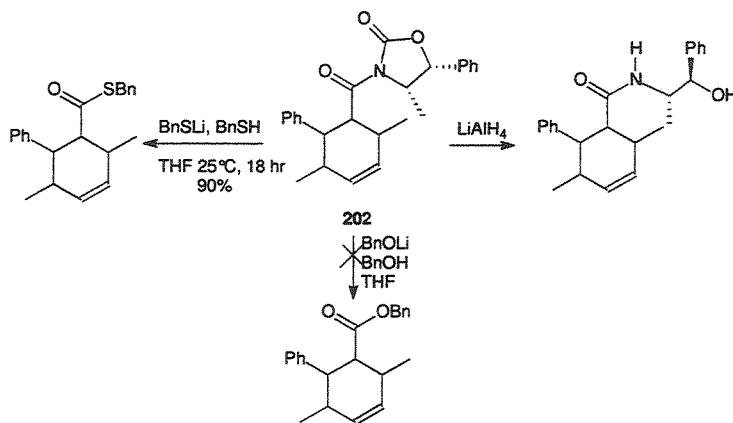
¹¹⁹ a. J. D. Brown, M. A. Foley, D. L. Comins, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7445. b. D. L. Comins, D. H. LaMunyon, X. Chen, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8182.

Em paralelo, uma mistura dos adutos **85:86** também foi reduzida com NaBH_4 e pela proteção da hidroxila com TBS¹²⁰ seguida da hidrogenólise e fechamento do anel, obteve-se uma mistura dos éteres de terc-butil dimetilsilício dos alcalóides lupinina e epi-lupinina O-TBS em apenas 20% de rendimento (ESQUEMA CV).



ESQUEMA CV

Neste momento, uma nova estratégia foi enfocada com base no trabalho de Damon e Coppola¹²¹ que procede a clivagem de oxazolidinonas impedidas com benzilmercaptana de lítio. Como exemplo da metodologia desenvolvida pelos autores temos a tentativa de derivatização do intermediário **202**: a. redução com LiAlH_4 forneceu o produto de abertura da oxazolidinona; b. a tentativa de realizar uma transesterificação com benzilóxido de lítio não forneceu o produto desejado; c. a reação com benzilmercaptana de lítio forneceu o tioéster derivado em ótimo rendimento (ESQUEMA CVI).

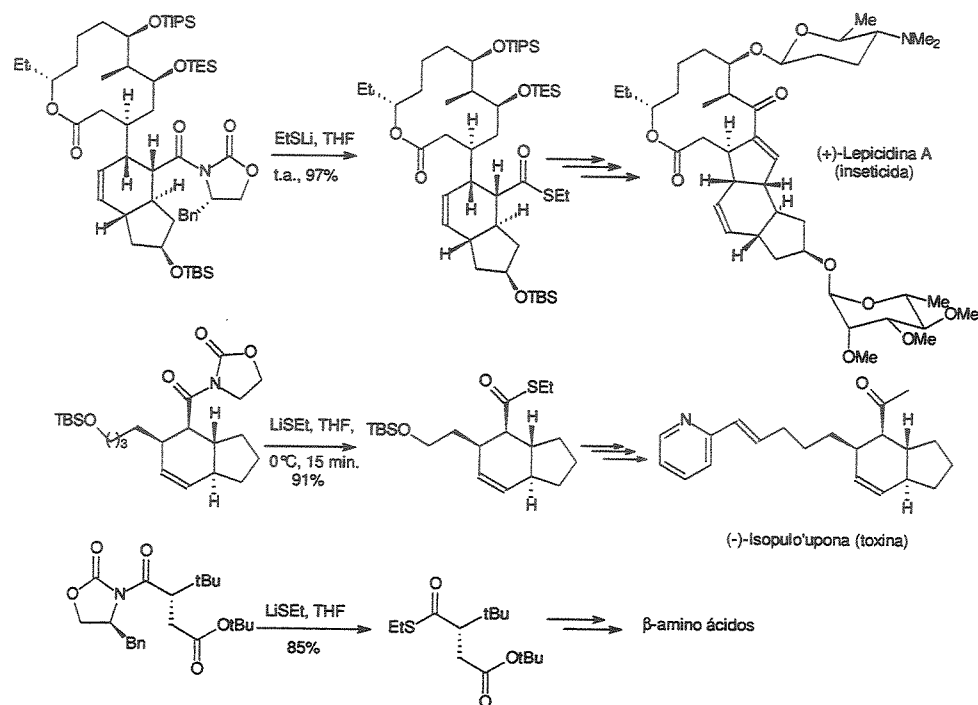


ESQUEMA CVI

¹²⁰ A desproteção da hidroxila com TBAF já foi realizada por K. Paulvannan, J. R. Stille (ref 112)

¹²¹ R. E. Damon e G. M. Coppola *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2849.

Evans e colaboradores utilizaram esta estratégia durante as sínteses da (+)-lepicidina A¹²², da (-)-Isopulo'upona¹²³ e de β -amino-ácidos¹²⁴. (ESQUEMA CVII).



ESQUEMA CVII

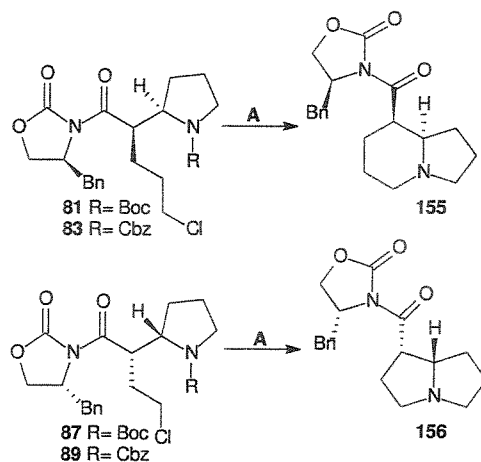
Com base nestes trabalhos optou-se por aplicar a mesma estratégia para a obtenção dos alcalóides (-)-isoretronecanol, 8-epi-tashiromina e (-)-lupinina. Como descrito anteriormente, os adutos **81** e **87** foram transformados nos bicíclcos **155** e **156**, após a desproteção do nitrogênio com TFA e fechamento de anel por tratamento básico. Infelizmente o rendimento descrito para esta reação não se mostrou reprodutível fornecendo o bicíclco desejado em 40-50% de rendimento e produtos de abertura da oxazolidinona e/ou perda do cloro. Novamente empregamos os adutos **83** e **89** com Cbz no

¹²² D. A. Evans e W. C. Black *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4497.

¹²³ D. A. Evans e J. S. Johnson *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 786.

¹²⁴ D. A. Evans, L. D. Wu, J. J. M. Wiener, J. S. Johnson, D. H. B. Ripin e J. S. Tedrow, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6411.

nitrogênio esperando contornar estes problemas pelo uso da reação de hidrogenólise (ESQUEMA CVIII). Vários testes foram realizados para o aduto **83** como mostra a Tabela XXV; no entanto, novamente obteve-se o biciclo desejado em rendimentos de 40-50% e produtos de abertura da oxazolidinona. Não fica claro o mecanismo de formação destes produtos de abertura da oxazolidinona, na literatura tem-se conhecimento da dificuldade da retirada da mesma em várias condições reacionais, no entanto, nenhum exemplo para a reação de hidrogenólise.



A. Para **81** e **87**: 1. TFA, CH₂Cl₂; 2. NaHCO₃ sat., 40-50%
Para **83** e **89**: 1. Hidrogenólise (tabela XXV); 2. Ciclização.

ESQUEMA CVIII

Tabela XXV

ADUTO	REAÇÃO	PRODUTO
83	1. H ₂ , Pd(OH) ₂ , EtOH 2. Na ₂ CO ₃	Biciclo 155 (40-50%)
83	1. H ₂ , Pd-C, MeOH	83 (material de partida)
83	1. H ₂ , Pd(OH) ₂ , Acetato de Etila	Biciclo 155 (40-50%)
83	1. H ₂ , Pd-C, acetato de etila	83 (material de partida)

Os biciclos **155** e **156** foram caracterizados inicialmente a partir do espectro de massas de alta resolução, que apresentou o íon molecular esperado e, por infravermelho pela presença de duas carbonilas (~1770 e 1700 cm⁻¹). Os dados característicos de RMN-¹H

e ^{13}C para estes biclos estão resumidos na Tabela XXVI e Tabela XXVII, respectivamente.

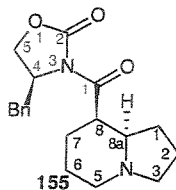


Tabela XXVI Dados característicos de RMN- ^1H e ^{13}C para o biclo **155**^a.

Atribuição	155
<i>CHH-5β</i>	2,10-2,30 (m, 1H)
<i>CHHPh</i>	2,62 (dd, 1H, J=12,8 e 10,6)
<i>CH-8a e CHH-5α</i>	3,10-3,25 (m, 2H,)
<i>CHHPh</i>	3,47 (dd, 1H, J=13,2 e 3,3)
<i>CH₂-5</i>	4,13 (d, 2H)
<i>CH-8</i>	4,20-4,50 (m, 1H)
<i>CH-4</i>	4,60-4,75 (m, 1H)
<i>CH₂Ph</i>	38,1
<i>C-8</i>	38,5
<i>C-3</i>	52,8
<i>C-5</i>	54,1
<i>C-4</i>	55,9
<i>C-8a</i>	64,3
<i>C-5</i>	65,8
<i>C-2</i>	153,5
<i>C-1</i>	173,5

a. Dados obtidos a partir de uma solução em CDCl_3 (^1H -300, ^{13}C -75,5 MHz); os dados estão expressos em ppm, onde: d=dubeto, dd=dulpodubeto, m=multipeto.

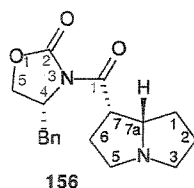


Tabela XXVII Dados característicos de RMN- ^1H e ^{13}C para o bicyclo **156**^a.

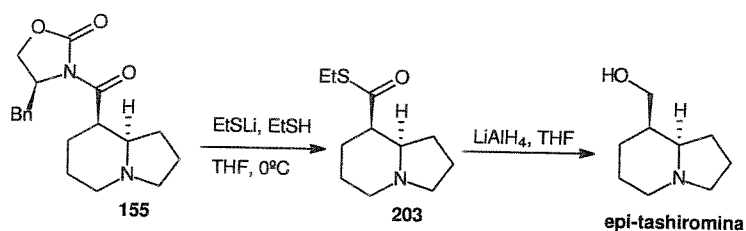
Atribuição	156
<i>CHHPh</i> e <i>CHH-3α</i>	2,60 (dd, 2H, $J=13,1$ e $10,8$)
<i>CHH-3β</i>	2,80-3,00 (m, 1H)
<i>CHH-5α</i>	3,00-3,15 (m, 1H)
<i>CHH-5β</i>	3,15-3,30 (m, 1H)
<i>CHHPh</i>	3,42 (dd, 1H, $J=13,1$ e $3,2$)
<i>CH-7a</i>	3,80-4,00 (s, l, 1H)
<i>CH-7</i> e <i>CH₂-5</i>	4,05-4,30 (m, 3H)
<i>CH-4</i>	4,60-4,76 (m, 1H)
<i>CH₂Bn</i>	38,2
<i>C-7</i>	46,8
<i>C-3</i>	53,3
<i>C-5</i>	54,9
<i>C-4</i>	55,6
<i>C-7a</i>	65,6
<i>C-5</i>	66,3
<i>C-2</i>	153,1
<i>C-1</i>	172,8

a. Dados obtidos a partir de uma solução em CDCl_3 (^1H -300, ^{13}C -75,5 MHz); os dados estão expressos em ppm, onde: d=dubeto, dd=dubodubeto, m=multipto.

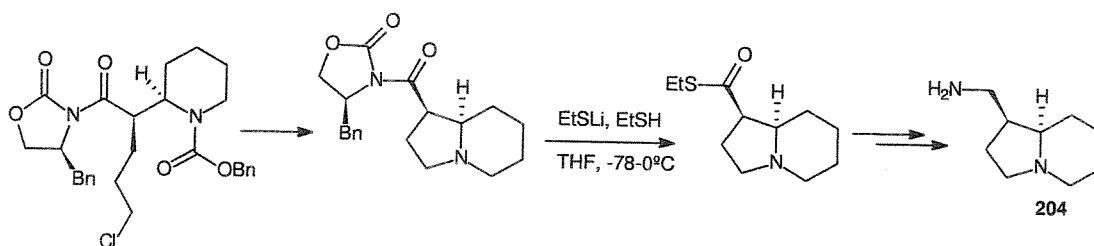
Neste ponto, observou-se que a dificuldade de derivatizar estes adutos não se deve apenas a impedimento estérico como também pela presença do grupo cloro que pode ser reduzido e pela natureza do protetor no nitrogênio; pois todas as condições empregadas levaram aos adutos desejados em baixo rendimento como uma mistura complexa de produtos onde apenas dois produtos foram identificados.

A reação do biciclo **155** com etil-tiolato de lítio forneceu o tioéster **203** desejado em 50% de rendimento e a oxazolidinona recuperada em 50% de rendimento (ESQUEMA CIX). O tioéster foi facilmente identificado por RMN- ^1H pela presença de um multipletto em 2,03-2,11 ppm integrando para dois hidrogênios e um tripleto 1,24 ppm para três hidrogênios característico do grupo etila ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}-$).

Para finalizar a síntese do alcalóide epi-tashiromina procedeu-se a redução do tioéster **203** com LiAlH_4 : a reação foi mantida por 12 horas à temperatura ambiente fornecendo o alcalóide em 50% de rendimento; no entanto como uma mistura de diastereoisômeros devido à epimerização do centro α carbonila (ESQUEMA CIX). Esta epimerização já foi descrita por Lhommet e colaboradores¹²⁵ para o derivado éster e, para evitá-la os autores usaram 1 eq do redutor e a reação foi realizada à baixa temperatura (-80°C) por 24 hr. Neste momento a síntese dos alcalóides foi interrompida e a metodologia foi aplicada com sucesso pelo grupo na síntese do núcleo heterocíclico da steletamida **204**¹²⁶ (ESQUEMA CX).



ESQUEMA CIX



ESQUEMA CX

¹²⁵ Epimerização descrita, pelos autores, durante a síntese do (-)-isoretronecanol (ref. 109)

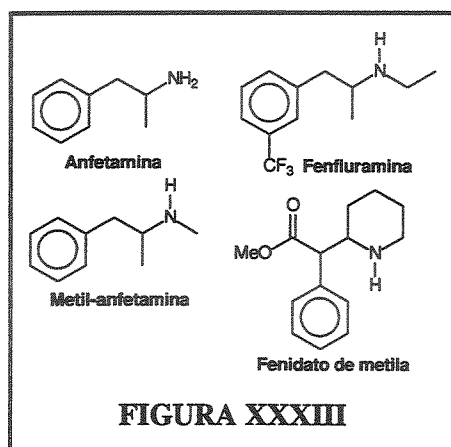
¹²⁶ R. A. Pilli, P. R. Zanotto, M. A. Böckelmann *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 7003.

CAPÍTULO IV

APLICAÇÃO NA SÍNTESE DO FÁRMACO CLORIDRATO DE (+)-(2R,2'R)- FENIDATO DE METILA.

4.1 Introdução

4.1.1 Psico-estimulantes



Propriedades farmacológicas¹²⁷ similares são encontradas em um grupo de drogas das quais fazem parte a anfetamina, a metil-anfetamina, a fenfluramina e o fenidato de metila (FIGURA XXXIII). Em conjunto com efeitos periféricos que produzem o aumento da pressão arterial e a inibição dos movimentos gastrointestinais, os principais efeitos destas drogas no cérebro são:

- Estimulação motora: experimentos com ratos mostraram que os animais ficam agitados e desatentos.
- Euforia/excitação.
- Comportamento estereotipado: Em altas doses as anfetaminas provocam em ratos o aparecimento de comportamentos estereotipados que consistem em ações repetitivas como, por exemplo, lambrar, roer ou movimentos repetitivos da cabeça e dos lábios.
- Anorexia provocada no início da administração decaindo em alguns dias quando a alimentação volta ao seu normal. Apenas a dexfenfluramina mostrou efeito significativo no tratamento da obesidade.

No homem, causam euforia quando administradas por via intravenosa e o efeito pode ser tão intenso que as pessoas o descrevem como “orgástico”. As drogas fazem com que a pessoa se sinta confiante, hiperativa e falante e com o impulso sexual aumentado. A fadiga física e mental diminui com as anfetaminas e por isso foram usadas em pessoas que necessitam estar alerta em situações limítrofes como soldados, pilotos e outros. A

¹²⁷ H.P. Rang, M. M. Dale, J. M. Ritter, P. Gardner *Pharmacology*, 1995, 1ª ed, Churchill livingstone Inc., New York, p.636.

performance de atletas aumenta um pouco com o uso de anfetaminas, particularmente em eventos de resistência. No entanto, se as anfetaminas forem consumidas repetidamente ao longo de alguns dias para manter o nível de euforia apenas uma nova dose pode provocar um estado de psicose aguda, alucinações visuais e auditivas sempre acompanhado de comportamento agressivo e estereotipado e de sintomas paranóicos. Quando o uso da droga é interrompido após alguns dias temos um período de sono profundo com o sujeito se sentindo letárgico ao acordar, deprimido e ansioso, muitas vezes de forma suicida. A dependência de anfetaminas é mais uma consequência da sensação desagradável que ocorre após o uso da droga que leva o sujeito a desejar novamente o estado de euforia e por isso recorre a uma nova dose.

O uso das anfetaminas na medicina é restrito devido aos efeitos colaterais como hipertensão, insônia, tremores e os riscos de esquizofrenia exacerbada e de dependência.

A anfetamina e, em particular, o fenidato de metila são utilizados no tratamento da hiperatividade e falta de concentração em crianças.¹²⁸ Estas drogas ajudam também no tratamento de narcolepsia e depressão em adultos¹²⁹.

Sam e Michael Goldstein¹³⁰ utilizam o seguinte exemplo para mostrar o que consiste a hiperatividade:

“George, um menino de nove anos, está na terceira série do primeiro grau, tem uma energia ilimitada e sempre age sem pensar. Seu comportamento impulsivo e desatento leva-o a criar situações arriscadas e resulta em múltiplos problemas em casa e na escola. Os irmãos e irmãs de George sofrem com seu comportamento em relação a eles, a suas coisas e a seus amigos. Seus pais não são capazes de lidar com aquilo que lhes parece ser uma resistência ao comportamento responsável. Os professores de George também se sentem frustrados com o seu estilo impulsivo e desatento, que muitas vezes resulta em mau comportamento e desempenho escolar insatisfatório. No recreio, embora George tenha alguns amigos, não consegue seguir as regras do jogo e tem pouca habilidade para

¹²⁸ R. A. Barkley *Scientific American*, 1998, 44.

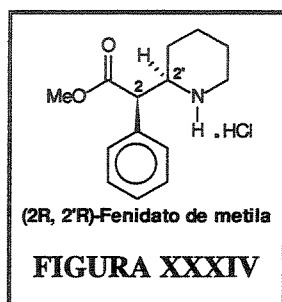
¹²⁹ R. G. Klein *Arch. Gen. Psychiatry* 1995, 52, 429.

¹³⁰ S. Goldstein, M. Goldstein, *Hiperatividade*- “Como desenvolver a capacidade de atenção da criança”, 3ª ed, Editora Papirus, São Paulo, 1998.

resolver problemas. Seus companheiros sempre o procuram quando é preciso fazer alguma coisa perigosa como trepar num telhado ou atravessar uma rua movimentada para pegar a bola, pois sabem que ele vai fundo neste tipo de atividade”.

Resumindo a criança hiperativa apresenta as dificuldades mais comuns da infância, porém de forma exagerada. A hiperatividade atinge até 5% das crianças em idade escolar e é um problema persistente ou crônico porque não há cura e muitos problemas apresentados pela criança hiperativa devem ser administrados, dia a dia, durante a infância e a adolescência. Para o senso comum a hiperatividade se manifesta a partir de quatro características de comportamento:

- Desatenção e distração.
- Superexcitação e atividade excessiva.
- Impulsividade.
- Dificuldade com frustrações.



Esse efeito paradoxal de um psico-estimulante agindo como calmante parece depender do neurotransmissor serotonina¹³¹. No caso específico do fenidato de metila o medicamento é fornecido aos pacientes na forma do cloridrato correspondente, como uma mistura racêmica dos isômeros treó- (2'S,2S)- e (2'R, 2R)- fenidato de metila (Ritalin®), sendo que o isômero dextrorrotatório (2'R, 2R) é mais ativo que o isômero levorrotatório (2'S, 2S)¹³² (FIGURA XXXIV).

Na literatura estão descritas varias sínteses para a forma racêmica¹³³ deste fármaco, no entanto, nossos esforços foram concentrados no desenvolvimento da síntese assimétrica, devido á maior atividade do enantiômero dextrorrotatório.

Ao iniciarmos os trabalhos visando à síntese deste fármaco, no início de 1998, a literatura registrava apenas a resolução do racemato desenvolvida por Prashad e

¹³¹ R. R. Gainetdinov, W. C. Wetsel, S. R. Jones, E. D. Levin, M. Jaber, M. G. Caron, *Science*, **1999**, 283, 397.

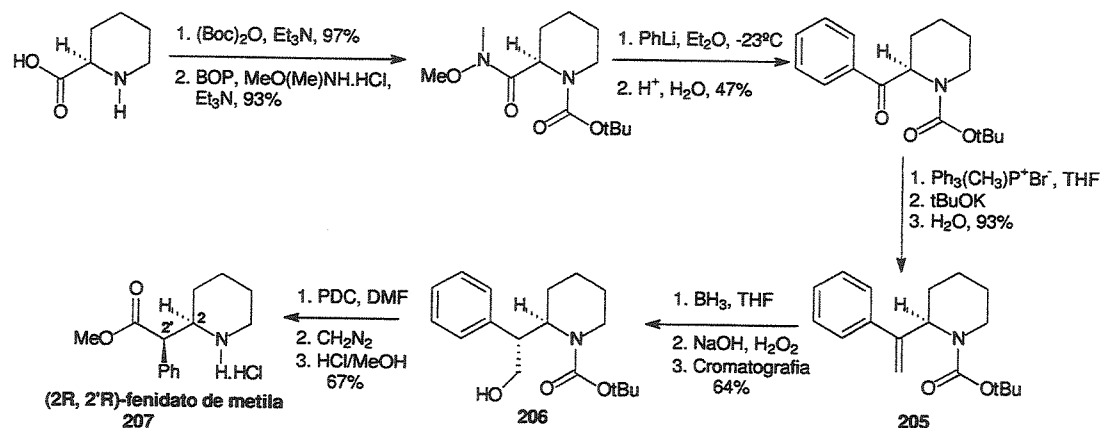
¹³² K. S. Patrick, R. W. Caldwell, R. M. Ferris, G. R. Breese *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1987**, 241, 152.

¹³³ Sínteses racêmicas: a. J. M. Axten, L. Krim, H. F. Kung, J. D. Winkler *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 9628; b. L. C. Dias, A. M. P. Fernandes *Synthetic Commun.* **2000**, 30, 1311.

colaboradores¹³⁴ e a síntese a partir da resolução do ácido pipecólico desenvolvida por Thai e colaboradores¹³⁵.

4.1.2 Sínteses assimétricas.

Thai e colaboradores¹³⁵ desenvolveram a primeira síntese assimétrica da forma ativa do (+)-fenidato de metila que parte da resolução química do ácido pipecólico, pela recristalização dos tartaratos correspondentes, tendo como etapa chave a hidroboração da olefina **205** para a obtenção seletiva do isômero (2R, 2'R)-**206**. Pela reação com $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ obtiveram o amino-álcool **206** como uma mistura de isômeros (2,6:1) em favor do isômero (2R, 2'R). Após a separação dos isômeros por cromatografia em coluna, oxidação da hidroxila, esterificação, desproteção do nitrogênio e formação do cloridrato correspondente obtiveram o cloridrato do (+)-(2R, 2'R)-fenidato de metila **207**. A síntese envolveu 8 etapas e 27% de rendimento total fornecendo o enantiômero (2'R, 2R) desejado com 99% de pureza ótica (ESQUEMA CXI).



ESQUEMA CXI

A primeira síntese enantiosseletiva foi desenvolvida por Prashad e colaboradores¹³⁶ sendo a etapa chave a condensação aldólica entre o enolato de boro da *N*-feniacetil-(4R)-

¹³⁴ M. Prashad, D. Har, O. Repic, T. J. Blacklock, P. Giannousis *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 2133.

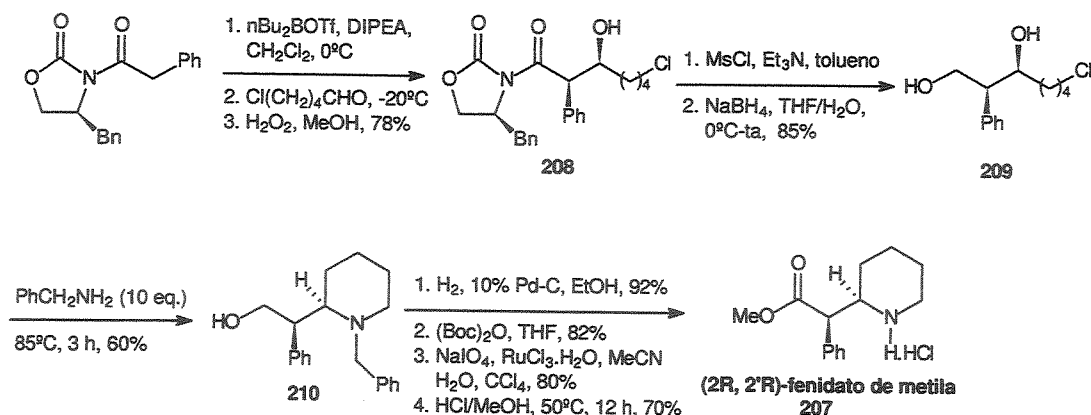
¹³⁵ D. L. Thai, M. T. Sapko, C. T. Reiter, D. E. Bierer, J. M. Perel *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 591.

oxazolidinona e o 5-cloropentanaldeído. O aldol **208** foi obtido como um único isômero e a próxima etapa foi a construção do anel piperidinico que envolveu a ciclização do mesilato correspondente. Várias estratégias foram empregadas pelos autores: **a.** Pela ciclização direta do mesilato obtiveram uma mistura complexa sem a presença do produto desejado; **b.** a ciclização do éster metílico correspondente pela reação com benzilamina levou ao intermediário desejado, mas como uma mistura racêmica do isômero eritro (2SR, 2'RS) devido à possibilidade de eliminação do mesilato e o éster α,β -insaturado intermediário sofreria uma adição de Michael da benzilamina seguida da ciclização e finalmente **c.** o mesilato correspondente foi transformado no álcool **209** pela redução com NaBH_4 e então a reação com benzilamina forneceu o amino álcool **210** desejado em 60% de rendimento. A oxidação direta do álcool **210** não foi possível devido à oxidação do grupo *N*-benzil; por isso os autores trocaram o protetor do nitrogênio por Boc e após oxidação, esterificação, desproteção do nitrogênio e formação do cloridrato obtiveram o (+)-(2R, 2'R)-fenidato de metila em 8 etapas, 17% de rendimento total e >99% de pureza ótica. Prashad e colaboradores desenvolveram várias metodologias para a resolução do racemato (2RS, 2'RS)-fenidato de metila, inicialmente, estudaram a resolução por hidrólise enzimática obtendo o (2R, 2'R)-fenidato de metila em 15% de rendimento e 98% de excesso enantiomérico (ESQUEMA CXII). Estudaram também a resolução pela formação dos sais derivados do ácido O, O'-di-benzoil-D-(+)-tartárico¹³⁷ e hidrogeno fosfato de (R)-(-)-binaftil-2,2'-dila¹³⁸ e obtiveram o (+)-(2R, 2'R)-fenidato de metila em 40 e 31% de rendimento, respectivamente e >99% de pureza ótica.

¹³⁶ M. Prashad, H.-Y. Kim, Y. Lu, Y. Liu, D. Har, O. Repic, T. J. Blacklock, P. Giannousis *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1750.

¹³⁷ M. Prashad, D. Har, O. Repic, T. J. Blacklock, P. Giannousis *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 3111.

¹³⁸ M. Prashad, B. Hu, O. Repic, T. J. Blacklock, P. Giannousis *Organic Process & Development* **2000**, *4*, 55.



ESQUEMA CXII

Uma segunda metodologia recentemente descrita na literatura para a preparação de compostos β -amino carbonílicos consiste na decomposição de arildiazoacetatos catalisada por complexos de rodio quirais resultando em uma inserção assimétrica na ligação C-H de *N*-BOC-aminas cíclicas reportado em separado por Davies e colaboradores¹³⁹ e por Winkler e colaboradores¹⁴⁰. Os dois grupos reportam a aplicação da metodologia na síntese do fármaco fenidato de metila. A única diferença entre os dois trabalhos é a natureza do ligante no catalisador de rodio utilizado (FIGURA XXXV).

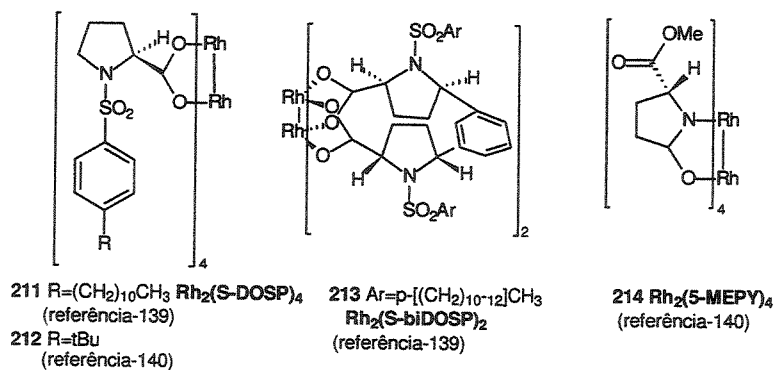
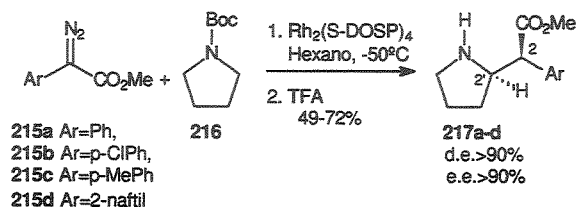


FIGURA XXXV

¹³⁹ H. M. L. Davies, T. Hansen, D. W. Hopper, S. A. Panaro *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6509.

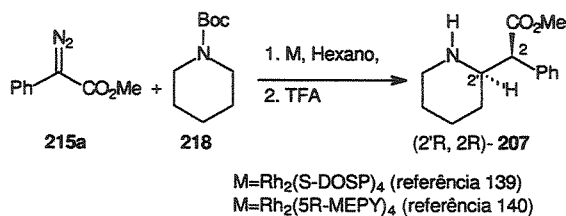
¹⁴⁰ J. M. Axten, R. Ivy, L. Krim, J. D. Winkler, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6511.

Pela reação de arildiazoacetato **215a** com *N*-BOC-pirrolidina **216** em presença do catalisador **211** (1%) obtiveram o aduto (2*S*, 2'*R*)-**217a** desejado em bons rendimentos (49-72%), altos excessos diastereoisoméricos (>90%), e enantioméricos (>90%)¹⁴⁰ (ESQUEMA CXIII).



ESQUEMA CXIII

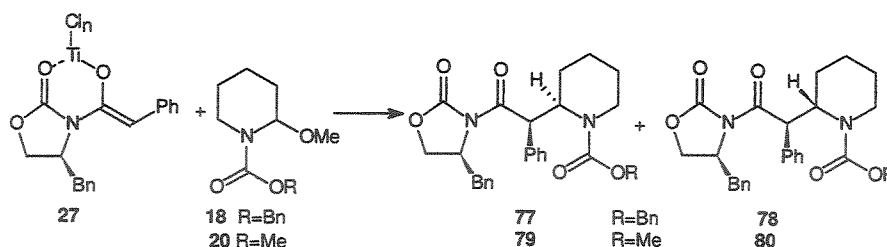
No entanto, a reação entre o metil fenildiazoacetato **215a** com a *N*-BOC-piperidina **218** se mostrou menos seletiva, levando ao fenidato de metila **207** em até 94% de excesso diastereoisomérico e 30-86% de excesso enantiomérico (ESQUEMA CXIV).



ESQUEMA CXIV

4.2 Conversão dos adutos no Cloridrato de (+)-(2*R*, 2'*R*)-Fenidato de Metila.

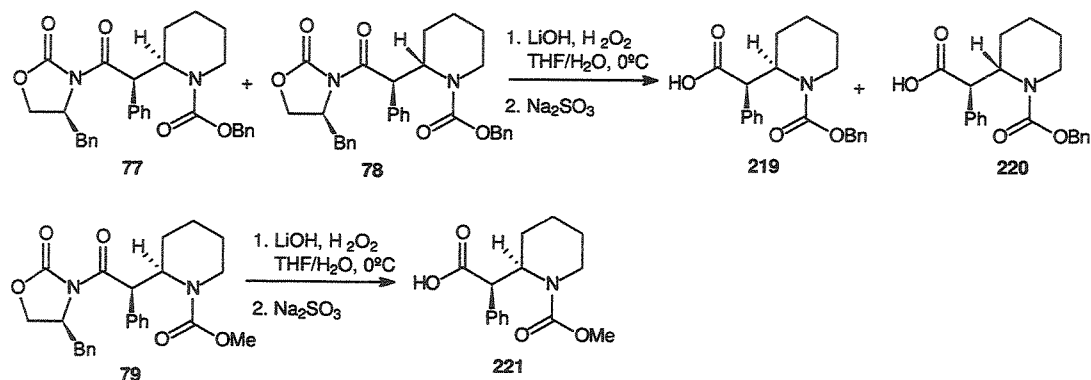
Como descrito anteriormente os adutos **77/78** e **79/80** derivados da piperidina foram obtidos com ótima seletividade e em bons rendimentos; especialmente o isômero majoritário **79** que foi separado por recristalização e teve sua configuração absoluta determinada por difração de raio-X (ESQUEMA CXV).



ESQUEMA CXV

A estratégia para a conversão destes adutos no fenidato de metila envolveu as seguintes etapas: conversão no ácido correspondente, esterificação, desproteção do nitrogênio e finalmente a conversão do cloridrato correspondente.

Os adutos **77/78** e **79** foram convertidos nos ácidos correspondente **219/220** e **221** pela reação com LiOH seguida de tratamento com Na₂SO₃ (ESQUEMA CXVI). Os ácidos foram purificados por recristalização, pois observamos epimerização parcial durante a purificação por cromatografia em coluna, principalmente para o ácido **219**.



ESQUEMA CXVI

Os ácidos **219/220** e **221** foram obtidos em 85 e 90% de rendimento, respectivamente, e foram caracterizados por RMN-¹H, ¹³C (Tabela XXVIII) e por infravermelho pelas bandas em torno de 3450 (OH), 1750 (CO) e 1700 (CO) cm⁻¹.

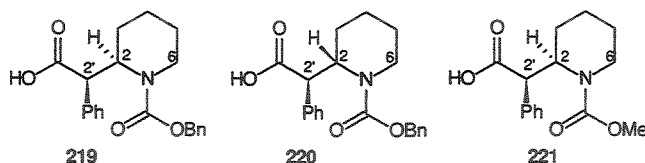
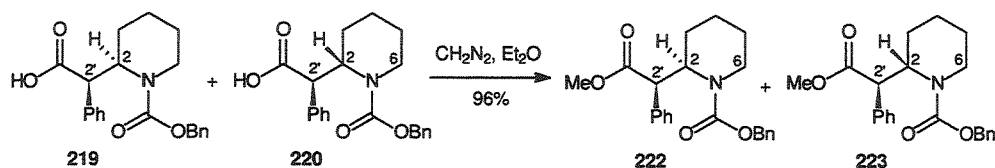


Tabela XXVIII Dados de RMN-¹H para os álcoois **219/220** e **221**.

	219/220	221
CH-2'	4,38 (d, J=11,7 Hz)	4,14 (d, J=11,4 Hz)
CH-2	5,10-5,25 (m, largo)	4,82-5,04 (m, largo)
CH-6ax	3,32(2,95) [tl(dt), 1H, J=12,5 (2,7 e 13,5 Hz)]	3,08 (t, largo, 1H, J=13,2 Hz)
CH-6eq	4,20-4,50 (m, 1H)	4,02-4,18 (m, 1H)

A mistura **219/220** foi esterificada com diazometano para fornecer a mistura de ésteres **222/223**, em 96% de rendimento (ESQUEMA CXVII). A mistura foi caracterizada por RMN-¹H pelo singlete em 3,44 ppm atribuído a metila. A mistura **222/223** foi analisada por CGMS confirmando a proporção 12:1 (**222:223**, FIGURA XXXVI).



ESQUEMA CXVII

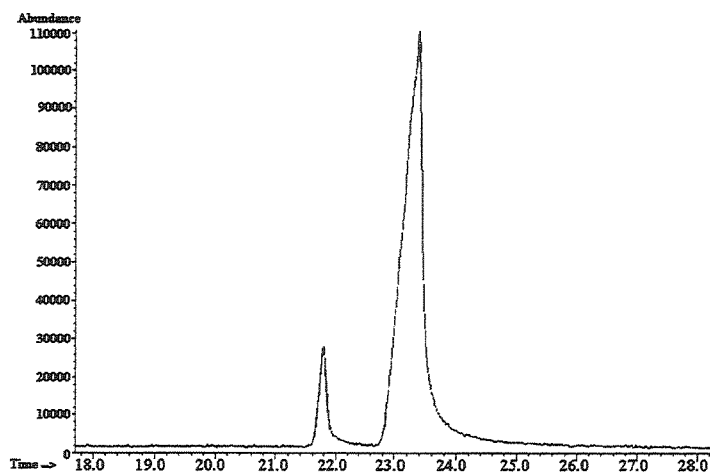
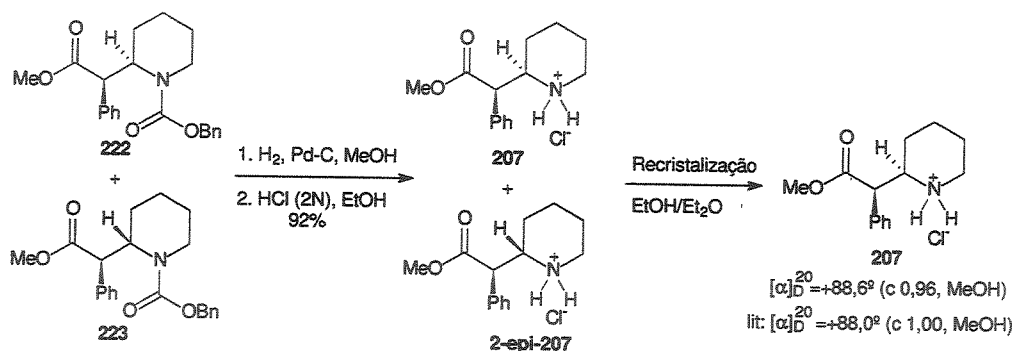
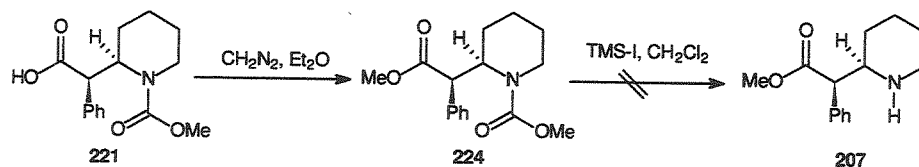


FIGURA XXXVI Análise por CGMS da mistura **222:223** (12:1).

A conversão da mistura **222/223** no (2R, 2'R)-fenidato de metila foi realizada pela retirada do grupo Cbz por hidrogenólise, seguida de tratamento com solução etanólica de ácido clorídrico 2N, obtendo-se o cloridrato correspondente **207** em 92% de rendimento (ESQUEMA CXVIII). Após uma recristalização cuidadosa (EtOH/Et₂O) obteve-se o cloridrato de (+)-(2R, 2'R)-fenidato de metila puro em 75% de rendimento, restando na água-mãe uma mistura equimolar deste e de seu epímero em C-2 em 15% de rendimento¹⁴¹.

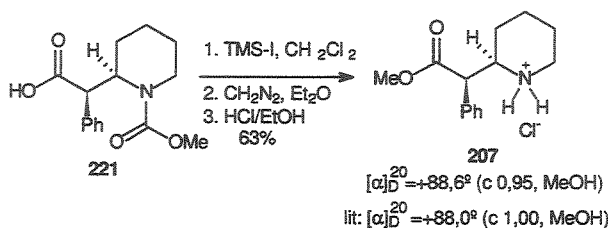


A primeira estratégia empregada para a conversão do ácido **221** no (+)-fenidato de metila foi a sua esterificação com diazometano para fornecer o éster **224**, seguida da desproteção do nitrogênio com TMS-I. No entanto, a reação com TMS-I forneceu uma mistura do éster de partida **224** e do ácido **221** (ESQUEMA CXIX).



¹⁴¹ a. Apresentado no pôster do VIII Brazilian Meeting on Organic Synthesis (BMOS) 7-11 de setembro de 1998 em São Pedro-SP; b. 22ª Reunião da Sociedade Brasileira de Química, 1999, painel QO 089; c. R. A. Pilli, M. A. Böckelmann, C. F. Alves *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, *12*, 634.

A alternativa foi promover a remoção do grupo COOMe pela reação com TMS-I¹⁴² antes da esterificação com CH₂N₂, e pela adição de solução etanólica de ácido clorídrico obteve-se o cloridrato do (+)- (2'R,2R)- fenidato de metila **207**, em 63% de rendimento¹⁴³ (ESQUEMA CXX).



ESQUEMA CXX

O (+)-fenidato de metila **207** foi caracterizado por RMN-¹H, ¹³C e infravermelho e seus dados estão de acordo com os descritos na literatura.

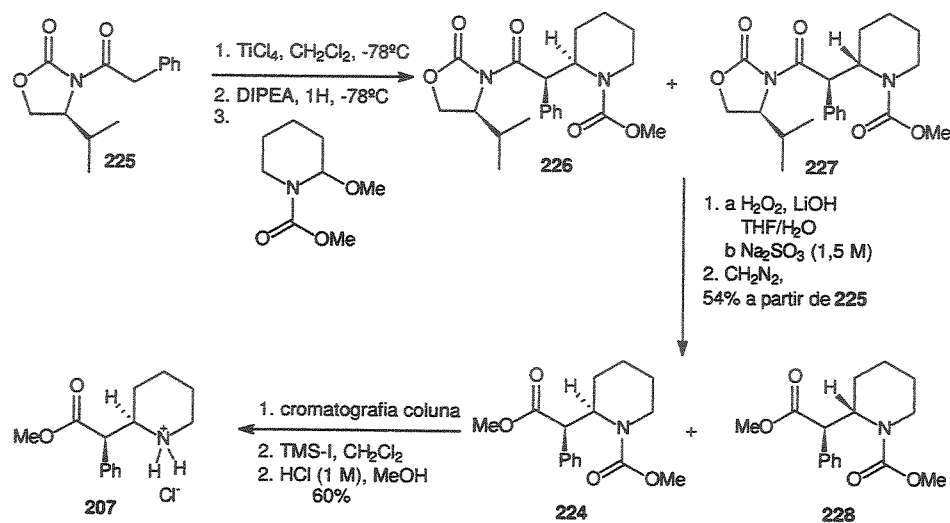
O (+)-fenidato de metila foi obtido em 32,3% de rendimento total, partindo do íon *N*-acilimínio com COOMe no nitrogênio e, 37% com Cbz no nitrogênio do íon *N*-acilimínio. Neste momento, solicitamos a patente junto ao INPI do processo desenvolvido.

Com o final da síntese deste fármaco confirmamos a configuração absoluta atribuída aos adutos majoritários **77** e **79**, no entanto a atribuição da configuração absoluta (1'R, 2S) para os isômeros minoritários **78** e **80** ainda se baseia no estudo metodológico e no modelo proposto de estado de transição. Pela comparação dos dados espectroscópicos de **2-epi-207** com os descritos na literatura¹³⁵ foi possível atribuir a configuração relativa (2'R*, 2S*, ESQUEMA CXVIII). Não foi possível a comparação dos valores de rotação ótica, pois em nenhum momento os epímeros foram obtidos em sua forma pura e sim como uma mistura de diastereoisômeros. A idéia era então a confirmação de sua configuração pela conversão em separado do isômero minoritário **80** no fenidato de metila e comparação do valor/sinal de rotação ótica com o descrito na literatura¹¹⁴ para o mesmo isômero.

¹⁴² Preparação in situ de TMS-I D. E. Seitz, L. Ferreira *Synth. Commun.* **1979**, 9, 931.

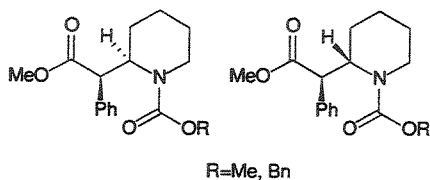
¹⁴³ a. Valor de rotação ótica do cloridrato de (+)-(2R, 2'R)- fenidato de Metila descrito pôr: R. Rometsch, U.S. Patent 2,957,880, October 25, 1960. b. Dados para o racemato: G. R. Padmanabhan *Analytical Profiles Of Drug Substances* **1981**, 10, 473.

Neste momento, fomos surpreendidos com a publicação de Matsumura e colaboradores³⁸ que reportam a síntese do (+)-fenidato de metila, em 32,4% de rendimento total, pela mesma estratégia por nós empregada. A única diferença é o emprego do enolato de titânio da oxazolidinona **225** na reação de adição ao *N*-carbometoxi α -metoxycarbamato¹⁴⁴ (ESQUEMA CXXI).



ESQUEMA CXXI

Os autores determinam a seletividade da reação de acoplamento pela análise por cromatografia líquida de alta eficiência do éster correspondente (**224:228**) e a configuração de ambos os diastereoisômeros **226** (2'R, 2R) e **227** (2'R, 2S) após conversão nos respectivos estereoisômeros do fenidato de metila e comparação com os dados descritos na literatura¹³⁵. Os dados comparativos entre o presente trabalho e o desenvolvido por nós estão resumidos na tabela IV (ESQUEMA CXXII).



ESQUEMA CXXII

¹⁴⁴ Preparado também pela proteção da amina correspondente, seguida de oxidação anódica.

Tabela XXIX

Entrada	Produto	R	Proporção (a:b)	Rendimento (%)
1 ³⁸	224:228	Me	94.7:5.3	54
2	224	Me	89:11 ^a	56
3	222:223	Bn	92:8	52

a. Proporção do aduto de adição pois como mostrado o isômero majoritário foi separado por recristalização.

A pequena diferença de seletividade se deve ao maior impedimento estérico provocado pelo grupo presente na oxazolidinona (iPr X Bn).

4.3 Conclusão

A grande gama de reações que podemos aplicar para a derivatização dos diferentes adutos obtidos no estudo metodológico foi bem visualizada na determinação da configuração relativa e/ou absoluta dos mesmos e, na síntese dos diferentes alcalóides e do fármaco (+)-fenidato de metila. As dificuldades na retirada do auxiliar quiral já foram descritas por vários autores, geralmente envolvendo produtos de condensação aldólica. A alternativa encontrada pelos autores e já indicada na introdução foi o uso de auxiliares quirais volumosos, que impedem a reação com a carbonila endocíclica da oxazolidin-2-ona.

A síntese total do fármaco cloridrato de (+)-fenidato de metila foi alcançada com sucesso e, com 32,3% de rendimento total partindo do íon *N*-acilimínio com COOMe no nitrogênio e 37% de rendimento total partindo do íon *N*-acilimínio com Cbz no nitrogênio.

CAPÍTULO V

PARTE EXPERIMENTAL

5.1 Considerações gerais.

Os solventes THF e éter etílico foram tratados com sódio/benzofenona e destilados antes do uso. Acetonitrila, diclorometano, dimetóxietano, benzeno, tolueno e tetracloreto de titânio foram tratados com CaH_2 e destilados antes do uso. As aminas utilizadas como trietilamina, diisopropilamina, diisopropiletilamina, trietilamina, foram tratadas com CaH_2 e destiladas antes do uso. Clorofôrmio foi tratado com pentóxido de fósforo e destilado. Anidrido acético e propiônico, cloreto de acetila, propionila e fenilacetila, piperidina, pirrolidina, cloroformato de benzila e metila foram destilados antes do uso. Os demais reagentes foram obtidos de fornecedores e empregados sem purificação prévia.

Todas as reações com solvente anidro foram realizadas sob atmosfera de argônio e em balão previamente flambado. Especialmente para as reações com tetracloreto de titânio em vez de um fluxo contínuo de argônio foi utilizada uma bexiga contendo argônio devido à sensibilidade extrema do mesmo a presença de umidade e oxigênio. Todas as reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada em placas de alumínio com 0,20 mm de sílica gel (Alugran® SIL G/UV254) e reveladas com solução de permanganato de potássio ou iodo. Todas as purificações por coluna cromatográfica foram realizadas utilizando sílica gel Aldrich (70-230 mesh) ou sílica gel 60 Merk (230-400 mesh) como fase estacionária.

Análise por cromatografia gasosa (CG) foi realizada em aparelho HP-5890; equipada com a coluna HP-5 (30m x 0,53mm x 0,33 μm), utilizando como gás de arraste nitrogênio e detetor de ionização em chama. As análises por cromatografia gasosa acoplada ao espectrometro de massas HP-5890-serie II acoplado ao HP-5988, equipado com a coluna HP-1 (25m x 0,20mm x 0,33 μm) ou Ultra 2 (25m x 0,20mm x 0,33 μm). As análises por CLAE foram realizadas em aparelho HP 1050 com coluna Hypersil (5 μm de sílica gel, 200 x 4,6mm) ou CHIRALCEL®OD [celulose tris-(3,5-dimetilfenil-carbamato) em 10 μm de sílica gel; 250 x 4.6 mm]

Os espectros de massa de alta resolução foram obtidos em aparelho VG Autospec/Fission's, onde o valor de S significa a região na qual foi obtido o íon de massa

desejado. Análise Elementar foi obtido em aparelho da Perkin Elmer 2400 series II CHNS/O analyser.

Os valores de rotação ótica específica foram medidos em um polarímetro Polamat A (Carl Zeiss) a 546 nm (lâmpada de mercúrio) e corrigidos a 589 nm (raia D de sódio) ou em um polarímetro digital Perkin Elmer 241.

Os espectros de RMN- ^1H e RMN- ^{13}C foram obtidos nos aparelhos Bruker AC-300MHz, VARIAN GEMINI-300MHz e INOVA-500MHz, onde os deslocamentos químicos estão expressos em ppm, com relação ao tetrametilsilano, indicando-se no espectro de RMN- ^1H a multiplicidade (s, singleto; d, dubleto; t, tripleto; q, quarteto; qt, quinteto; m, multiplete; l, largo), número de prótons e constante de acoplamento (Hz), respectivamente.

Os espectros de infravermelho foram obtidos em aparelho Nicolet Impact 410, aplicando a amostra diretamente sobre celas de NaCl (filme) ou pela obtenção da respectiva pastilha de KBr.

5.2 Índice de compostos

2-Oxoazolano- 1- carboxilato de terc-butila 1.....	136
2-Oxopiperidino-1- carboxilato de terc-butila 2.....	139
2-Oxoazolano -1-carboxilato de benzila 3.....	142
2-Oxopiperidino -1-carboxilato de benzila 4.....	145
2-Oxoazolano -1-carboxilato de metila 5	148
2-Oxopiperidino -1-carboxilato de metila 6	151
2-Etoxiazolano -1-carboxilato de terc-butila 7	154
2-Etoxipiperidino -1-carboxilato de terc-butila 8	157
2-Etoxiazolano-1-carboxilato de benzila 9.....	160
2-Etoxipiperidino-1-carboxilato de benzila 10.....	164
2-Etoxiazolano -1-carboxilato de metila 11	167
2-Etoxipiperidino-1-carboxilato de metila 12	170
1-Pirrolidino carboxilato de benzila 13	173
1-Piperidino carboxilato de benzila 14	176
1-Pirrolidino carboxilato de metila 15.....	179
1-Piperidino carboxilato de metila 16.	182
2-Metoxiazolano -1-carboxilato de benzila 17.....	185
2-Metoxipiperidino -1-carboxilato de benzila 18.....	188
Carboxilato de 2-metoxi-1-azolano metila 19	191
2-Metoxipiperidino -1-carboxilato de metila 20	194
3-Acetil-1,3-oxazolan-2-ona 21	197
3-Propionil-1,3-oxazolan-2-ona 22	200
(4R)-4-Benzil-3-acetil-1,3-oxazolan-2-ona 23.....	203
(4R)-4-Benzil-3-propionil-1,3-oxazolan-2-ona 24.....	206
(4R)-4-Benzil-3-(4-clorobutanoil)-1,3-oxazolan-2-ona 25	209
(4S)- 4- Benzil-3- (2- bromoetanoil)- 1,3-oxazolan-2-ona 26.....	212
(4S)-4-Benzil-3-(fenilacetil)-1,3-oxazolan-2-ona 27	215
(4S)- 4- Benzil-3- (5- cloropentanoil)- 1,3-oxazolan-2-ona 28	218
{2'- oxo- 2'- [2- oxo- 1,3- oxazolan- 3- il]}- 2- etil azolano-1- carboxilato de terc-butila (±)-29	222
(2S*, 1'S*) e (2R*, 1'S*) - {2'- oxo- 2'- [2- oxo- 1,3- oxazolan- 3- il]- 1'- metil}- 2- etilazolano- 1-carboxilato de terc- butila (±)-30:(±)-31.....	226
(2S*,1'S*) e (2R*, 1'S*)- {2'-oxo- 2'- [2- oxo- 1,3- oxazolan- 3- il]- 1'- metil}- 2- etilazolano- 1-carboxilato de benzila (±)-32: (±)-33.	230
Dados para 32.....	230
(2S*,1'S*) e (2R*, 1'S*)- {2'- oxo- 2'- [2- oxo- 1,3- oxazolan- 3- il]- 1'- metil}-2-etilazolano- 1- carboxilato de metila (±)-34: (±)-35.....	234

{2'-oxo-2'-[2-oxo-1,3-oxazolan-3-il]} 2-etilpiperidino-1-carboxilato de tert-butila (±)-38.	238
(2S*, 1'S*) e (2R*, 1'S*)- {2'-oxo-2'-[2-oxo-1,3-oxazolan-3-il]-1'-metil} 2-etilpiperidina-1-carboxilato de benzila (±)-41: (±)-42.	242
2S*, 1'S*) e (2R*, 1'S*)- [2'-oxo-2'-(2-oxo-1,3-oxazolan-3-il)-1'-metil]-2-etilpiperidino-1-carboxilato de metila (±)-43: (±)-44.	246
Dados para 44.	248
Dados para 43.	252
(2S) e (2R)- {2'-oxo-2'-[(4R)-4-benzil-2-oxo-1,3-oxazolan-3-il]-2-etilazolano-1-carboxilato de terc-butila 47:48.	256
(2S, 1'S) e (2R, 1'S)- {2'-oxo-2'-[(4R)-4-benzil-2-oxo-1,3-oxazolan-3-il]-1'-metil}-2-etilazolano-1-carboxilato de terc-butila 49:50.	260
Dados para 50.	260
Dados para 49.	264
Dados cristalográficos para ent-49.	272
(2S, 1'S) e (2R, 1'S)- {2'-oxo-2'-[(4R)-4-benzil-2-oxo-1,3-oxazolan-3-il]-1'-metil}-2-etilazolano-1-carboxilato de benzila 51:52.	280
Dados para 51.	280
Dados para 52.	281
(2S, 1'S) e (2R, 1'S) 2-{2'-oxo-2'-[(4R)-4-benzil-2-oxo-1,3-oxazolan-3-il]-1'-metil}-2-etilazolano-1-carboxilato de metila 53:54.	286
(2S) e (2R) {2'-oxo-2'-[(4R)-4-benzil-2-oxo-1,3-oxazolan-3-il]}-2-etilpiperidina-1-carboxilato de terc-Butila 63:64.	290
Dados para 63.	291
Dados para 64.	295
(2S, 1'S) e (2R, 1'S) 2-{2'-oxo-2'-[(4R)-4-benzil-2-oxo-1,3-oxazolan-3-il]-1'-metil}-2-etilpiperidino-1-carboxilato de benzila 67:68.	299
Dados para 68.	301
Dados para 67.	304
Dados cristalográficos para 67.	307
(2S, 1'S) e (2R, 1'S)- {2'-oxo-2'-[(4R)-4-benzil-2-oxo-1,3-oxazolan-3-il]-1'-metil}-2-etilpiperidino-1-carboxilato de metila 69:70.	314
(2R, 1'R) {2'-oxo-2'-[(4S)-4-benzil-2-oxo-1,3-oxazolan-3-il]-1'-fenil}-2-etilazolano-1-carboxilato de terc-butila 75.	319
(2R, 1'R) e (2S, 1'R)- {2'-oxo-2'-[(4S)-4-benzil-2-oxo-1,3-oxazolan-3-il]-1'-fenil}-2-etilpiperidino-1-carboxilato de benzila 77:78.	323
(2R, 1'R) e (2S, 1'R)- {2'-oxo-2'-[(4S)-4-benzil-2-oxo-1,3-oxazolan-3-il]-1'-fenil}-2-etilpiperidino-1-carboxilato de metila 79:80.	328

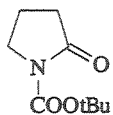
Dados para 79.....	328
Dados para 80.....	329
Dados cristalográficos para 79	333
(2R, 1'R)- {2'- oxo- 2'- [(4S)- 4- benzil- 2-oxo- 1,3- oxazolan- 3- il]- 1'- (3'- cloropropil)} 2- etilazolano- 1- carboxilato de tert-butila 81.....	340
(2R, 1'R)- {2'- oxo- 2'- [(4S)- 4- benzil- 2-oxo- 1,3- oxazolan- 3- il]- 1'- (3'- cloropropil) }-2- etilazolano- 1- carboxilato de benzila 83.....	343
(2R, 1'R) e (2S, 2'R) {2'- oxo- 2'- [(4S)- 4- benzil- 2-oxo- 1,3- oxazolan- 3- il]- 1'- (3'- cloropropil) }- 2- etilpiperidino- 1- carboxilato de benzila 85:86.....	347
Dados para 85.....	348
Dados para 86.....	352
(2S, 1'S)- {2'- oxo- 2'-[(4R)-4-Benzil-2-oxo-1,3-oxazolan-3-il]- 1'- (2- cloroetil)}- 2- etilazolano-1- carboxilato de tert- Butila 87.....	356
(2R, 1'R)- {2'- oxo- 2'- [(4S)- 4-benzil-2-oxo-1,3- oxazolan- 3- il]- 1'- (2- cloroetil)}- 2- etilazolano-1- carboxilato de benzila 89.....	359
(1S,7aR)- 1- {[(4S)- 4- benzil- 2- oxo- 1,3- oxazolidin- 3-il]- carbonil}-tetrahydro-1H-pirrolol[1,2- c][1,3]oxazol-3-ona 91	363
(1S, 8aR) e (1S, 8aS)- 1- {[(4S)- 4- benzil- 2- oxo- 1,3- oxazolidin- 3-il]- carbonil}- hexahidro[1,3]oxazolo[3,4-a]pyridin-3-ona 93:94	372
Dados para 94.....	372
Dados para 93.....	372
Ácido- (2S*, 2'S*)- 2'- [1- terc- butoxicarbonil- 2- azolanil]- propanóico (+/-)-36	382
(2S*, 2'S*)- 2'- [azolan- 2- il]- 1'- [2- oxo- 1,3- oxazolan- 3- il]- 1'-propanona (±)-37	383
Ácido (2S, 2'S) e (2R, 2'S) 2'- (1-benziloxicarbonil- 2- piperidinil)- propanóico 45:46	386
Ácido (2'S)- 2'- [(2S)- 1- (terc- butoxicarbonil)- azolan-2-il] propanóico (-)-36.	394
Ácido (2'S)- 2'- [(2R)- 1- (terc- butoxicarbonil)- azolan-2-il] propanóico (+)-55.....	398
Dados cristalográficos para o composto (+)-55.....	401
Ácido (2'R)- 2'- [(2S)- 1- (terc- butoxicarbonil)- azolan -2-il] propanóico (-)-55.....	408
(2S)- 2- [(2'S)- 1- hidroxil- 2- metiletil]- azolanil-1- carboxilato de terc-butila 56	410
(2R)- 2- [(2'S)- 1- hidroxil- 2- metiletil]- azolanil-1- carboxilato de terc-butila 57.....	414
(2S)- 2-isopropil-azolanil-1-carboxilato de terc-butila (-)-58	418
(2S, 1'R)- {2'- oxo- 2'- [(4R)- 4- benzil- 2-oxo- 1,3- oxazolan- 3- il]- 1'- metil}-2- etilazolano - 1-carboxilato de terc- butila 59.....	421
Dados para 59.....	421
Dados para 60.....	424
[(2S)- 1- ter- butoxicarbonil- 2- piperidinil]- 2'- etanoato- de metila 71	432
(2S)-2-[(2'S)-1'-hidroxil-2'-metiletil]-piperidinil-1-carboxilato de benzila 72	435

(2R)-2-[(2'S)-1'-hidroxi-2'-metiletil]-piperidinil-1-carboxilato de benzila 73	439
(2S) 2-isopropil-piperidino -1-carboxilato de benzila (-)- 74	442
(2R)-2-isopropil-piperidino-1-carboxilato de benzila (+)- 74	448
Preparação do reagente de Tebbe 119	449
Preparação do reagente de Petasis 122	449
2-fenil 1-butenos 147	450
2-isopropoxi 1-heptadeceno 149	450
(3SR, 2'SR) 3- (1'- terc- butoxicarbonil- 2'- azolanil)- 3- metil- 2-isopropoxi 1- propeno (+/-)- 151	451
N- metil- N- metoxi (2S*, 2'S*) 2- (1'-terc butoxicarbonil 2'-azolanil)-2-metil etanamida 152	452
(3S*, 2'S*) 3-(1'terc-butoxicarbonil-2'-azolanil)- 3-metil-2-propanona 153	455
(2R)- 2- [(2'R)- 2'- hidroxi- 1'-cloropropiletil]-azolanil-1-carboxilato de terc-butila 188	458
(2S)-2-[(2'S)-2'-hidroxi-1'-cloroetiletil]-azolanil-1-carboxilato de terc-butila 189	464
(2R)- 2- [(2'R)- 2'- acetoxi-1'-cloropropiletil]-azolanil-1-carboxilato de terc-butila 190	471
Dados para 190	471
Dados para 192	474
(2S)-2-[(2'S)-2'-acetoxi-1'-cloroetiletil]-azolanil-1-carboxilato de terc-butila 191	478
Dados para 191	478
Dados para 193	481
(2R)-2-[(2'R)-2'-hidroxi-1'-cloropropiletil]-azolanil-1-carboxilato de benzila 199	485
(2S)-2-[(2'S)-2'-hidroxi-1'-cloroetiletil]-azolanil-1-carboxilato de benzila 200	488
(2R)-2-[(2'R)-2'- terc-butildimetilsililoxi -1'-cloropropiletil]-piperidinil-1-carboxilato de benzila 201	491
(4S)- 3- [(8R, 8aR)- perhidro- 1- indolizinilcarbonil]- 4- benzil- 1,3- oxazolan- 2- ona 155	495
(4R)- 3- [(7S, 7aS)- perhidro- 1- pirrolizidinilcarbonil]- 4- benzil- 1,3- oxazolan- 2- ona 156	498
Etil (8R, 8aR)- perhidro- 1- indolizinilcarbonil- tioéster 203	501
Ácido (2R, 2'R) 2'- (1- metoxicarbonil- hexahidro- 2- piridinil)- 2'- feniletanóico 219	504
Ácido (2R, 2'R) e (2S, 2'R) 2'-(1-benziloxicarbonil- hexahidro- 2- piridinil) 2'- feniletanóico 220:221	507
Éster (2R, 2'R) 2'-(1-benziloxicarbonil- hexahidro- 2- piridinil) 2'- feniletanoato de metila 222/223	510
Cloridrato de (+)-(R,R)-fenidato de metila 207	514

5.3 Produtos obtidos durante o estudo metodológico descrito no capítulo I

5.3.1 Preparação dos reagentes

5.3.2 Lactamas protegidas e α -etoxi-carbamatos:



2-Oxoazolano- 1- carboxilato de *terc*-butila 1

A uma solução de 2- pirrolidinona (1,34 ml, 17,6 mmol) e DMAP (0,24 g, 2,0 mmol) em de acetonitrila (25,4 ml) foi adicionado anidrido *terc*-butílico (4,46 ml, 19,4 mmol), gota a gota. A reação foi mantida sob agitação durante 12 horas, observando-se o desenvolvimento de uma coloração avermelhada. O solvente foi evaporado e o produto bruto foi purificado por cromatografia flash (20% acetato de etila/hexano) para fornecer **1** (3,20 g, 17,3 mmol) em 98% de rendimento.

ASPECTO FÍSICO: óleo.

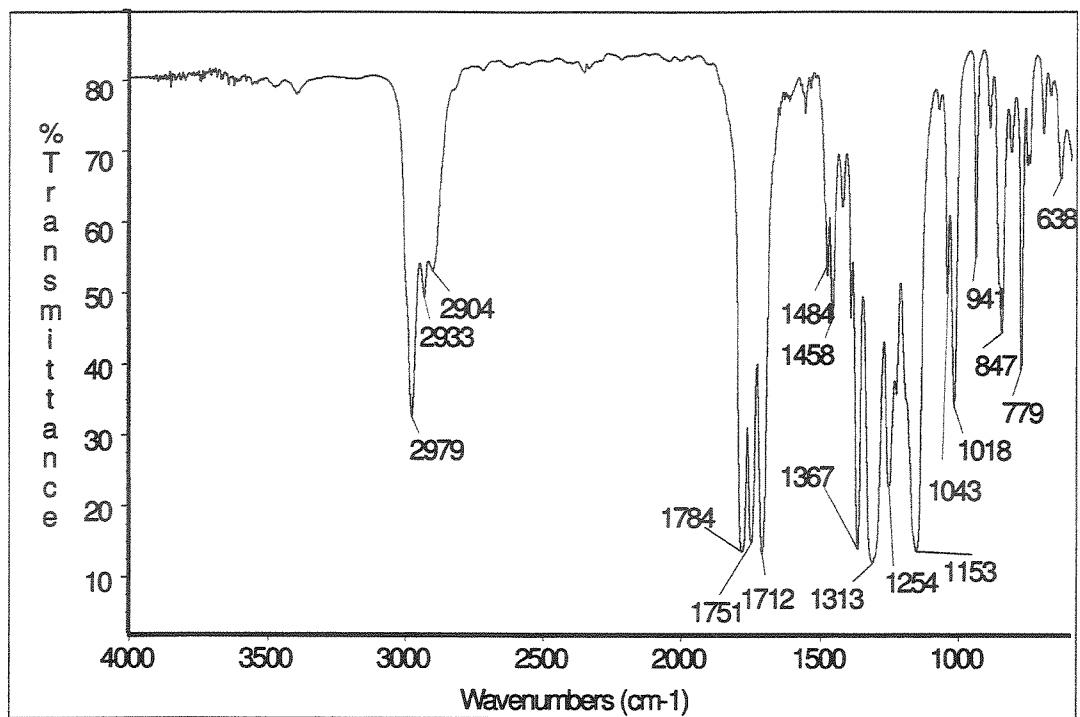
Massa (CG/EM, m/z, %): 170 (2), 130 (59), 112 (65), 98 (6), 86 (51), 69 (21), 57 (100), 56 (28).

IV (filme, cm^{-1}): 2979, 2933, 2904, 1784, 1751, 1712, 1484, 1458, 1367, 1313, 1254, 1153, 1043, 1018, 941, 847, 779, 638.

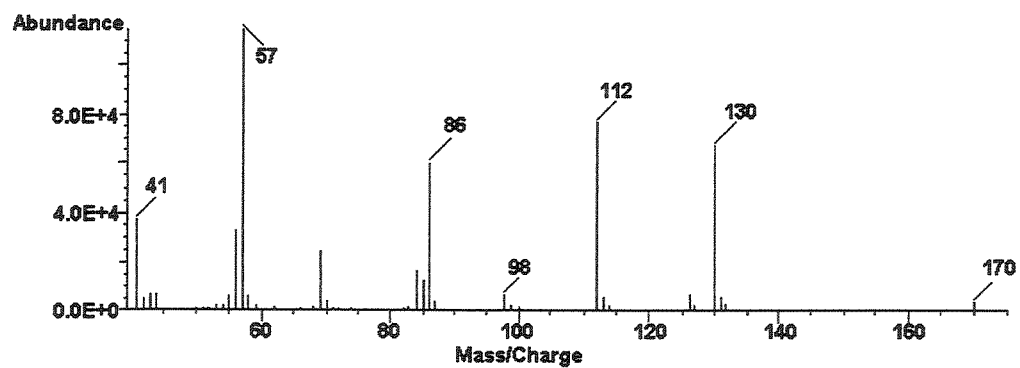
RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,53 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}-$); 1,94 (qt, 2H, $J=7,7$, CH_2-4); 2,44 (t, 2H, $J=6,6$, CH_2-3); 3,67 (t, 2H, $J=7,1$, CH_2-5).

RMN- ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3): δ 16,9 (CH_2); 27,6 (CH_3); 32,6 (CH_2); 46,2 (CH_2); 82,5 (C°); 150,3 (CO); 174,6 (CO).

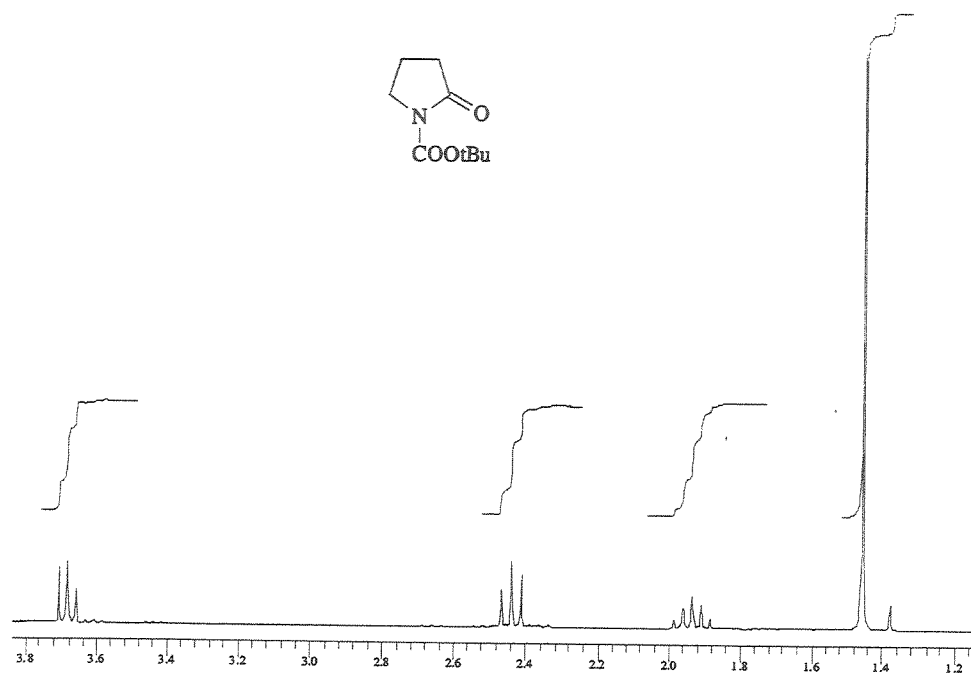
Infravermelho do composto 1 (filme, cm^{-1}):



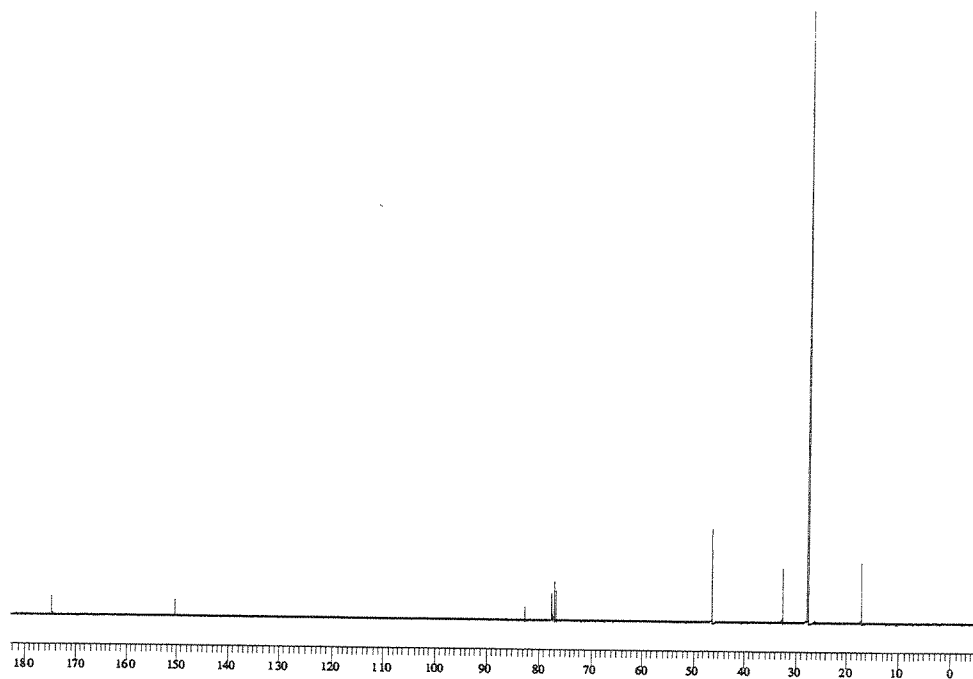
Espectro de Massas do composto 1 (CG/EM):

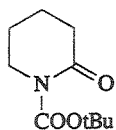


Espectro de RMN- ^1H do composto 1 (300 MHz, CDCl_3):



Espectro de RMN- ^{13}C do composto 1 (75,5 MHz, CDCl_3):





2-Oxopiperidino-1- carboxilato de terc-butila 2

O mesmo procedimento descrito para a preparação de 1 foi utilizado substituindo a 2-pirrolidinona pela δ -valerolactama. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash (20% acetato de etila/hexano) para fornecer 2 (3,44 g, 17,3 mmol) em 98% de rendimento.

ASPECTO FISICO: óleo.

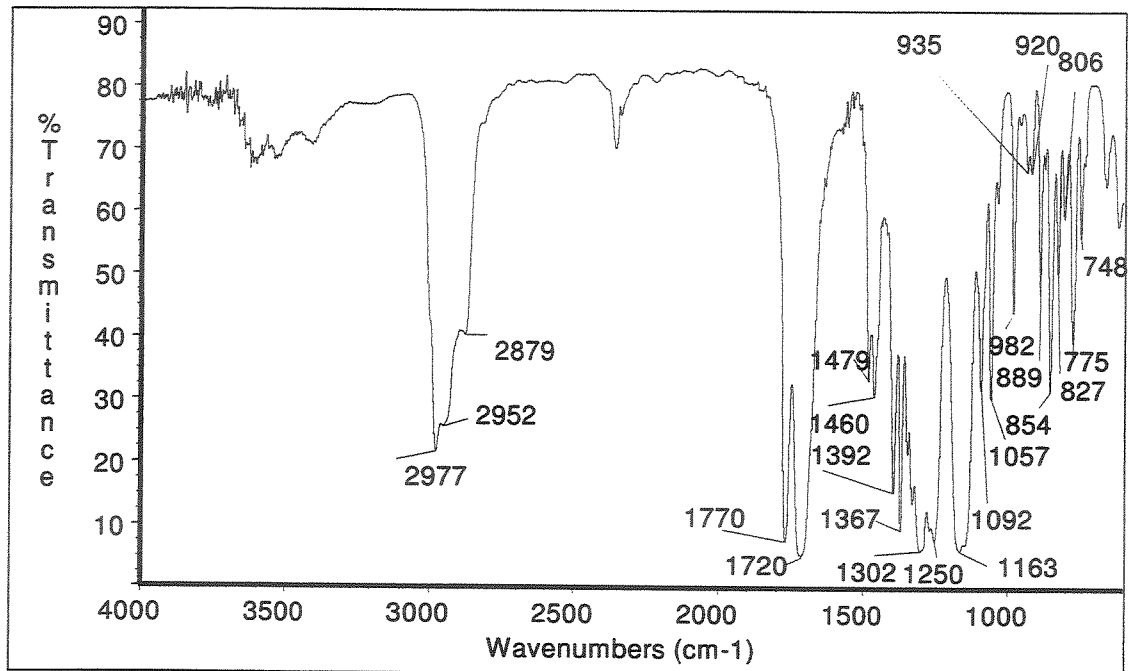
Massa (CG/EM, m/z, %): 199 (M, 1), 144 (81), 126 (31), 112 (7), 100 (49), 99 (28), 98 (37), 82 (21), 71 (9), 57 (100).

IV (filme, cm^{-1}): 2977, 2952, 2879, 1770, 1720, 1479, 1460, 1392, 1367, 1302, 1250, 1163, 1092, 1057, 982, 935, 920, 889, 854, 827, 806, 775, 748.

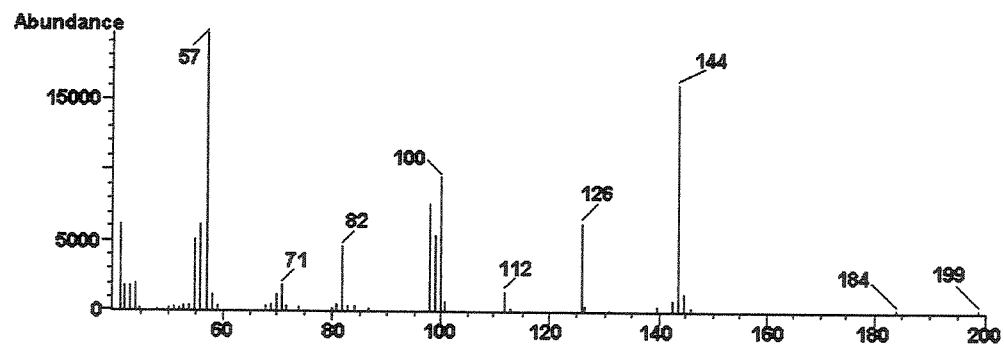
RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,53 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}-$); 1,80-1,85 (m, 4H, CH_2 -4,5); 2,49-2,53 (m, 2H, CH_2 -3); 3,64-3,68 (m, 2H, CH_2 -6).

RMN- ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3): δ 20,4 (CH_2); 22,7 (CH_2); 27,9 (CH_3); 34,8 (CH_2); 46,2 (CH_2); 82,7 (C°); 152,6 (CO); 171,3 (CO).

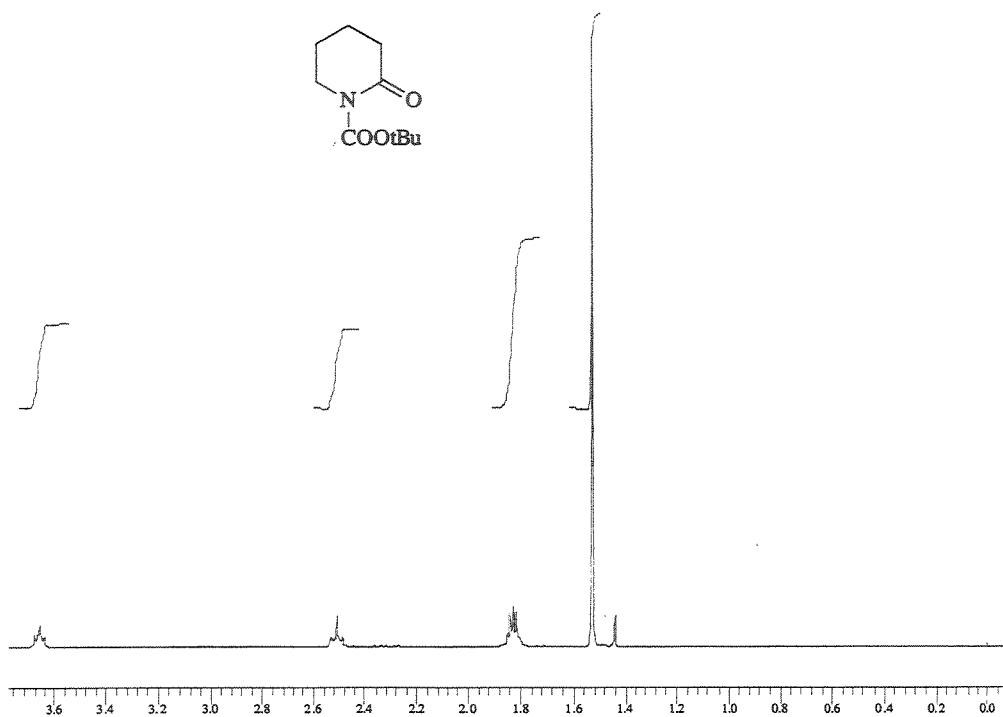
Infravermelho do composto 2 (filme, cm^{-1}):



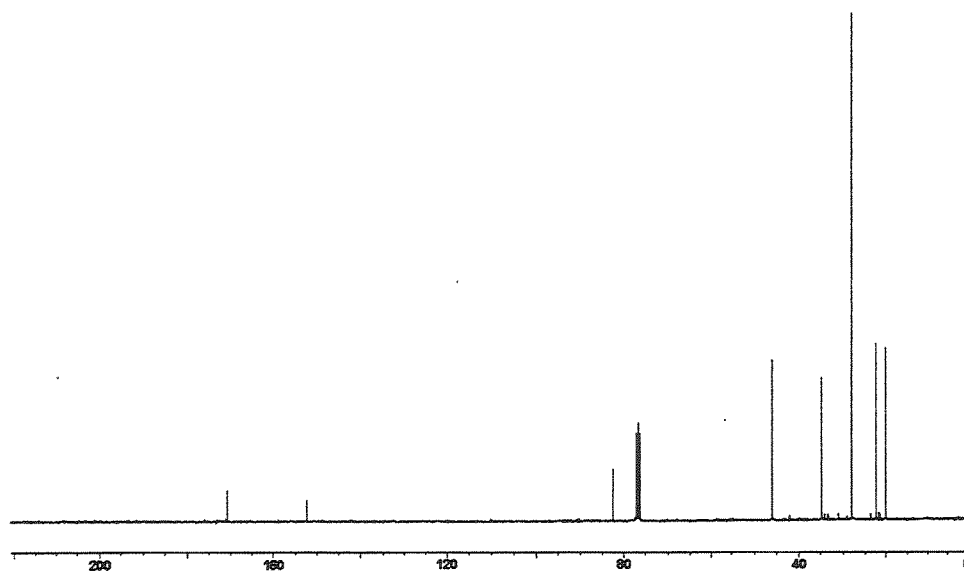
Espectro de Massas do composto 2 (CG/EM):

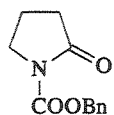


Espectro de RMN- ^1H do composto **2** (300 MHz, CDCl_3):



Espectro de RMN- ^{13}C do composto **2** (75,5 MHz, CDCl_3):





2-Oxoazolano -1-carboxilato de benzila 3.

A uma solução de 2-pirrolidinona (0,50 g, 5,9 mmol) em THF (20 ml), à -78°C , foi adicionado uma solução 2,50 M de n-butil-lítio (2,3 ml, 5,9 mmol) em hexano, gota a gota. A reação foi mantida sob agitação por 30 minutos e então foi adicionada uma solução de cloroformiato de benzila (0,84 ml, 5,9 mmol) em THF (5,9 ml), gota a gota. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada e ao final foi adicionada uma solução saturada de NH_4Cl (6,0 ml). A reação foi extraída com Et_2O (3 x 30 ml); e a fase orgânica combinada seca sob MgSO_4 . O solvente foi evaporado e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (40% Acetato de Etila/hexano) para fornecer **3** (0,77 g, 3,5 mmol) em 60% de rendimento.

ASPECTO FISICO: óleo.

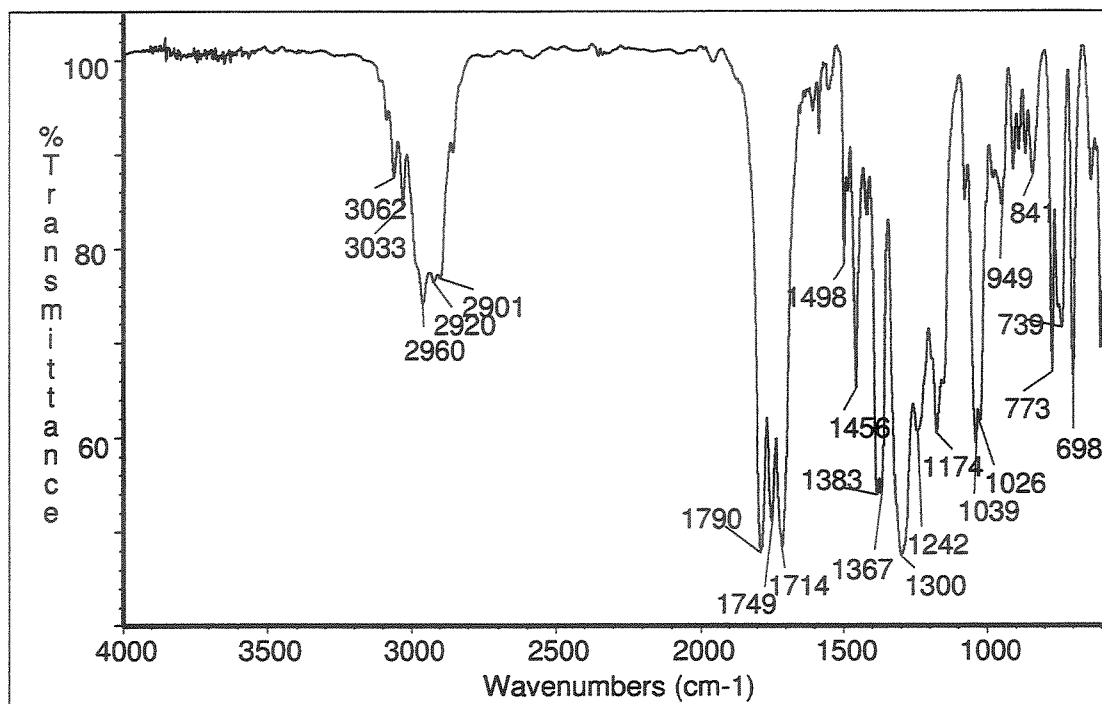
Massa (CG/EM, m/z, %): 219 (M, 8), 108 (12), 107 (47), 91 (100), 86 (77), 85 (49), 65 (21), 56 (9).

IV (filme, cm^{-1}): 3062, 3033, 2960, 2920, 2901, 1790, 1749, 1714, 1498, 1456, 1383, 1367, 1300, 1242, 1174, 1039, 1026, 949, 841, 773, 739, 698.

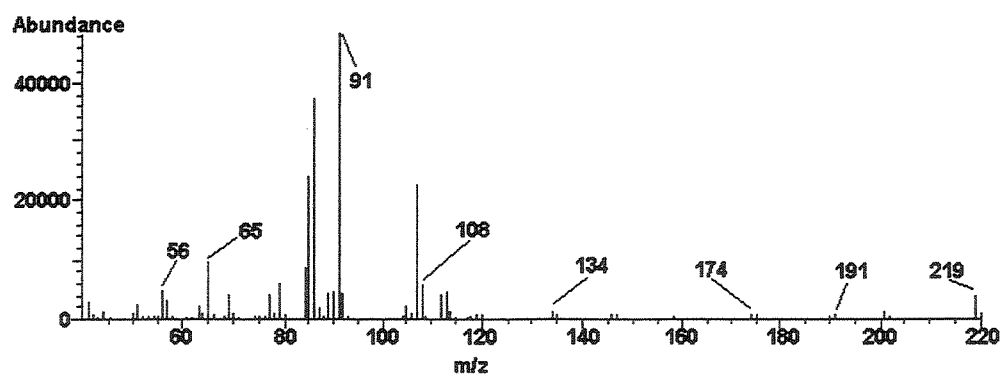
RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 2,02 (qt, 2H, $J=7,6$, CH_2-4); 2,52 (t, 2H, $J=8,1$, CH_2-3); 3,81 (t, 2H, $J=7,2$, CH_2-5); 5,27 (s, 2H, CH_2Ph); 7,20-7,55 (m, 5H, Ph).

RMN- ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3): δ 17,4 (CH_2); 32,7 (CH_2); 46,3 (CH_2); 67,9 (CH_2); 128,1 (CH); 128,3 (CH); 128,5 (CH); 135,3 (C°); 151,4 (CO); 174,0 (CO).

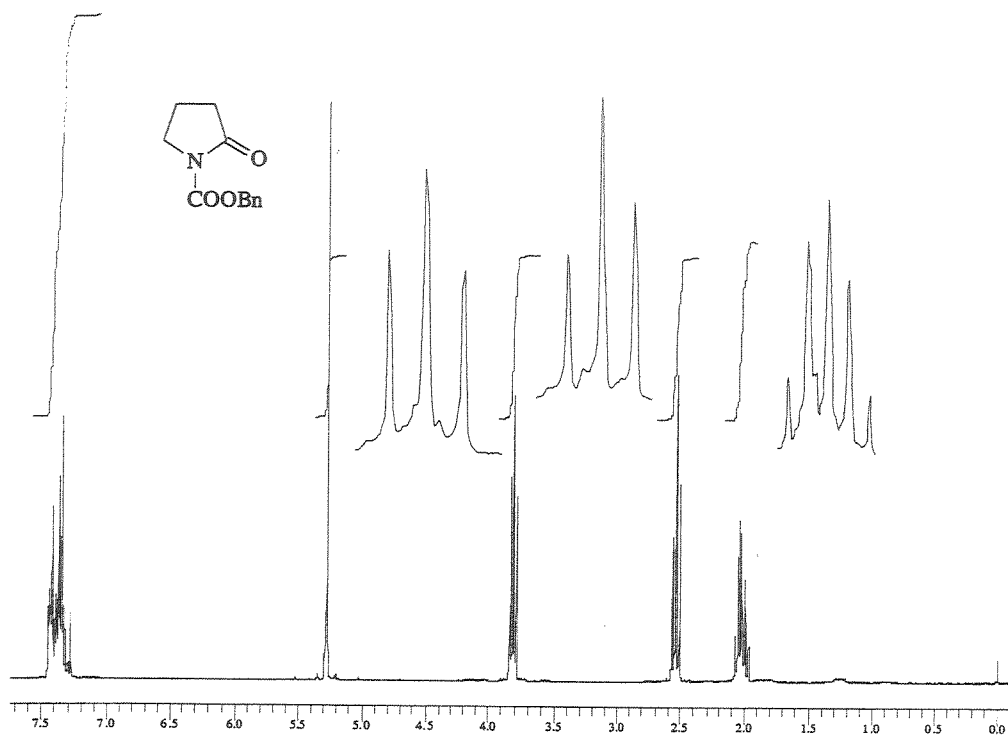
Infravermelho do composto **3** (filme, cm^{-1}):



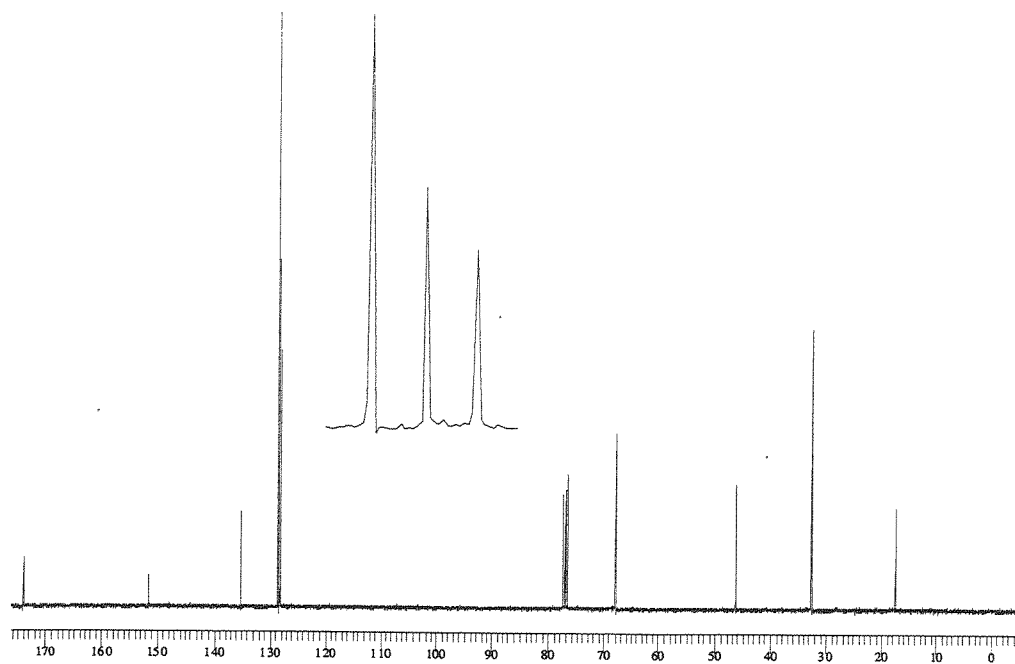
Espectro de Massas do composto **3** (CG/EM):

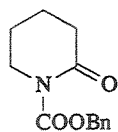


Espectro de RMN- ^1H do composto **3** (300 MHz, CDCl_3):



Espectro de RMN- ^{13}C do composto **3** (75,5 MHz, CDCl_3):





2-Oxopiperidino -1-carboxilato de benzila 4

Mesmo procedimento descrito para a preparação do benzil-2-oxo-1-azolanocarboxilato **3** foi utilizado, trocando a 2-pirrolidinona pela δ -valerolactama. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash (30% acetato de etila/hexano) para fornecer **4** (0,680 g, 2,92 mmol) em 50% de rendimento.

ASPECTO FISICO: óleo.

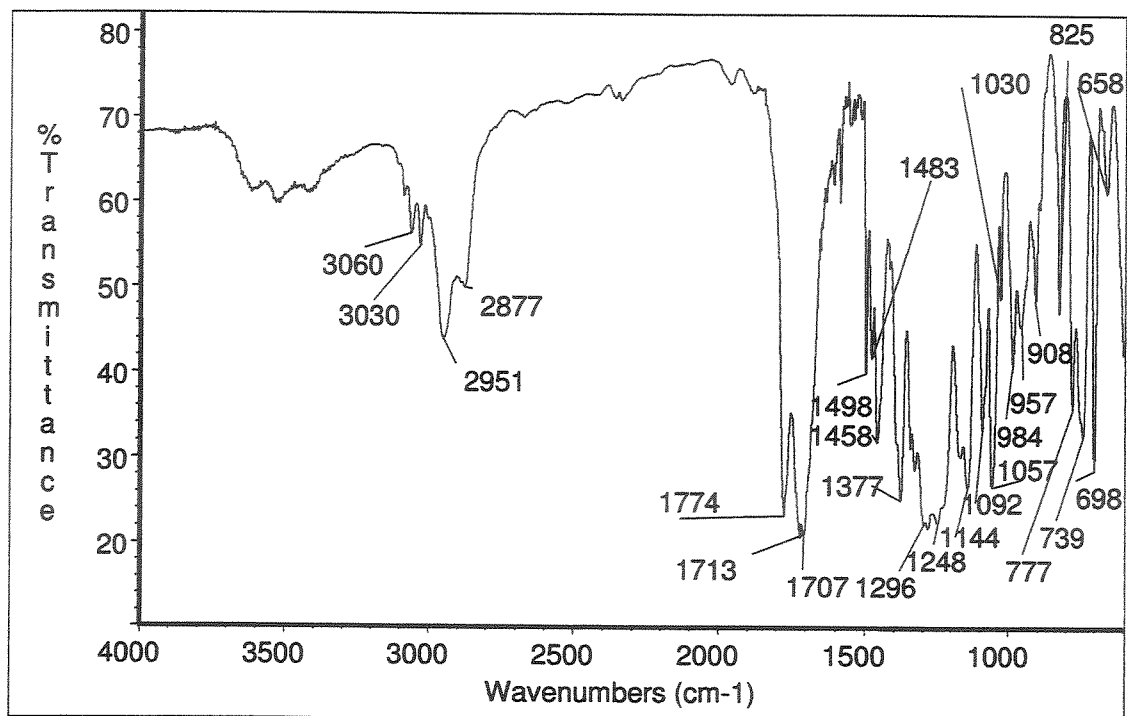
Massa (CG/EM, m/z, %): 233 (M, 3), 100 (62), 98 (61), 91 (100), 65 (14).

IV (filme, cm^{-1}): 3060, 3030, 2951, 2877, 1774, 1713, 1707, 1498, 1483, 1458, 1377, 1296, 1248, 1144, 1092, 1057, 1030, 984, 957, 908, 825, 777, 739, 698, 658.

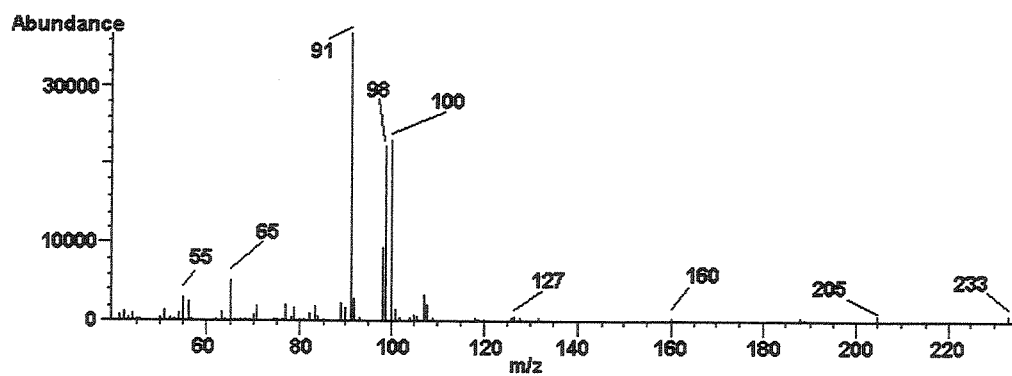
RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 1,77-1,83 (m, 4H, CH_2 -4,5); 2,48-2,53 (m, 2H, CH_2 -3); 3,68-3,77 (m, 2H, CH_2 -6); 5,26 (s, 2H, CH_2Ph); 7,25-7,50 (m, 5H, Ph).

RMN- ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3): δ 19,9 (CH_2); 22,2 (CH_2); 34,5 (CH_2); 46,2 (CH_2); 68,1 (CH_2); 127,4 (CH); 128,1 (CH); 128,3 (CH); 135,3 (C°); 153,9 (CO); 171,1 (CO).

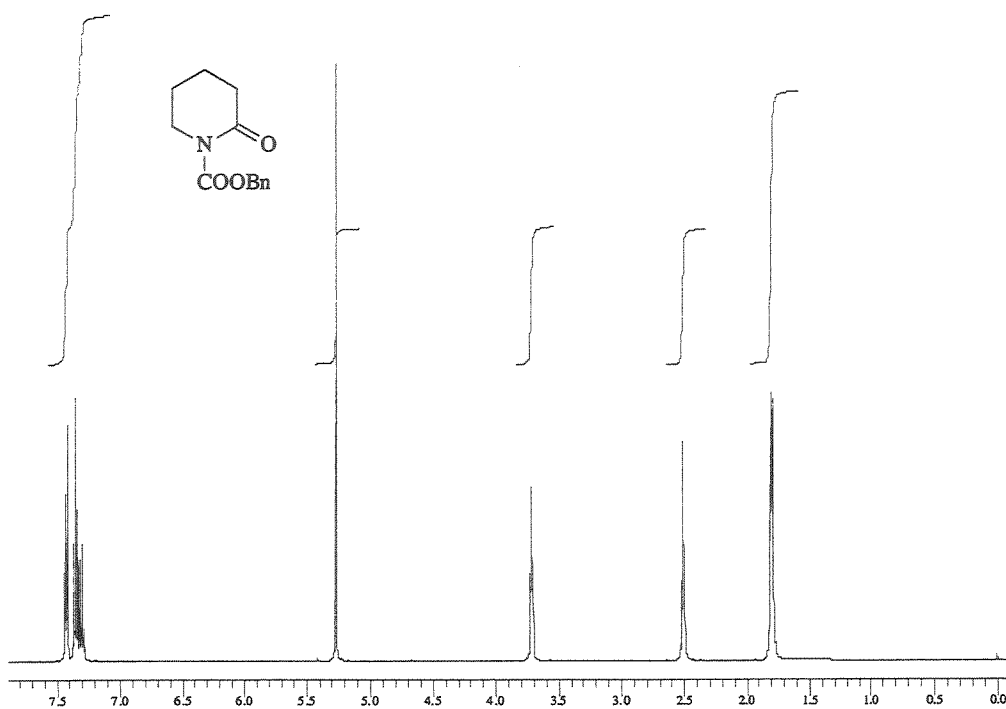
Infravermelho do composto 4 (filme, cm^{-1}):



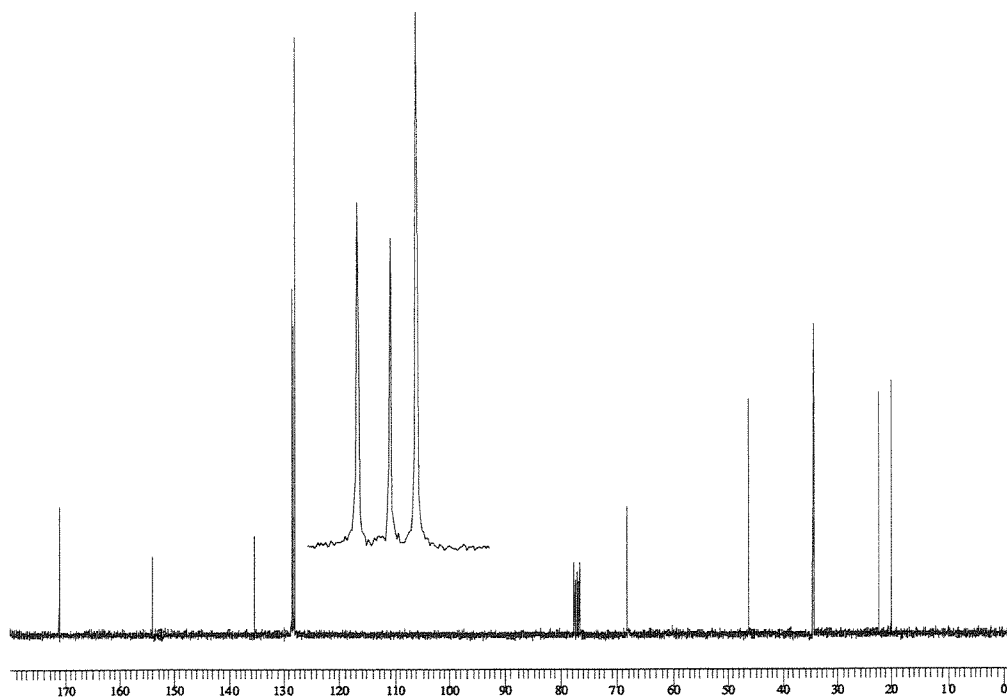
Espectro de massas do composto 4 (CG/EM):

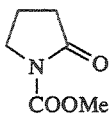


Espectro de RMN- ^1H do composto **4** (500 MHz, CDCl_3):



Espectro de RMN- ^{13}C do composto **4** (75,5 MHz, CDCl_3):





2-Oxoazolano -1-carboxilato de metila 5

Mesmo procedimento descrito para a preparação do benzil-2-oxo-1-azolanocarboxilato 3 foi utilizado, trocando cloroformiato de benzila pelo de metila. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash (50% acetato de etila/hexano) para fornecer 5 (0,420 g, 2,94 mmol) em 50% de rendimento.

ASPECTO FÍSICO: óleo.

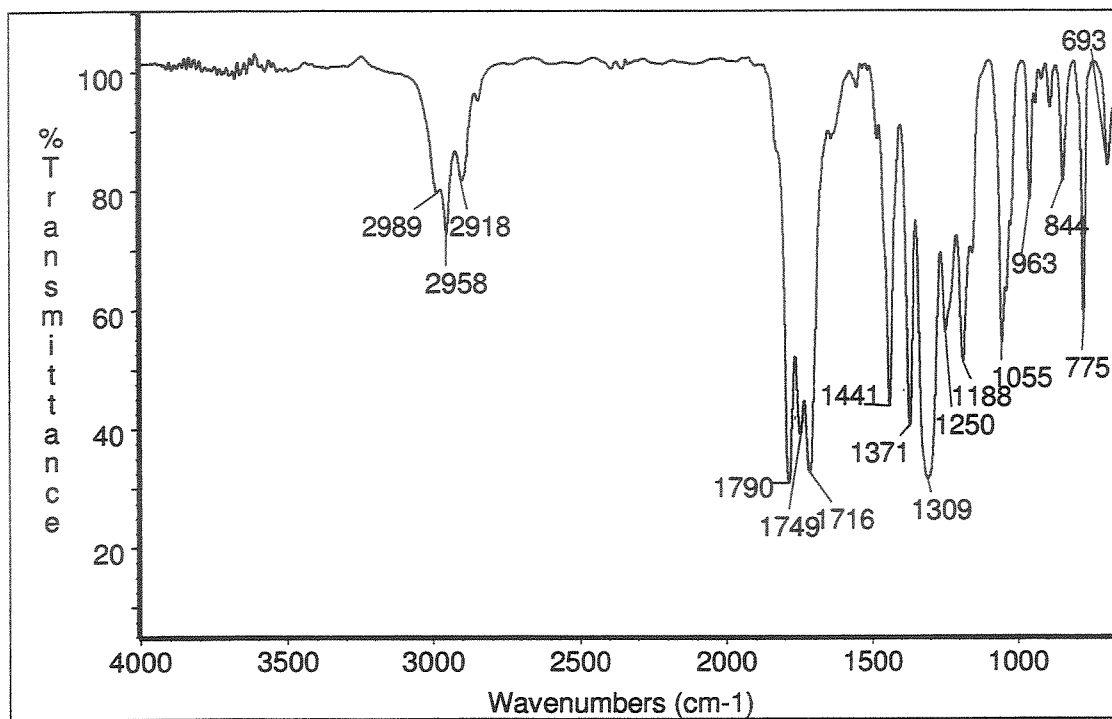
Massa (CG/EM, m/z, %): 143 (M, 100); 113 (37); 112 (44); 100 (20); 88 (28); 85 (30); 69 (27); 59 (60); 56 (63); 42 (28); 41 (33).

IV (filme, cm⁻¹): 2989, 2958, 2918, 1790, 1749, 1716, 1441, 1371, 1309, 1250, 1188, 1055, 963, 844, 775, 693.

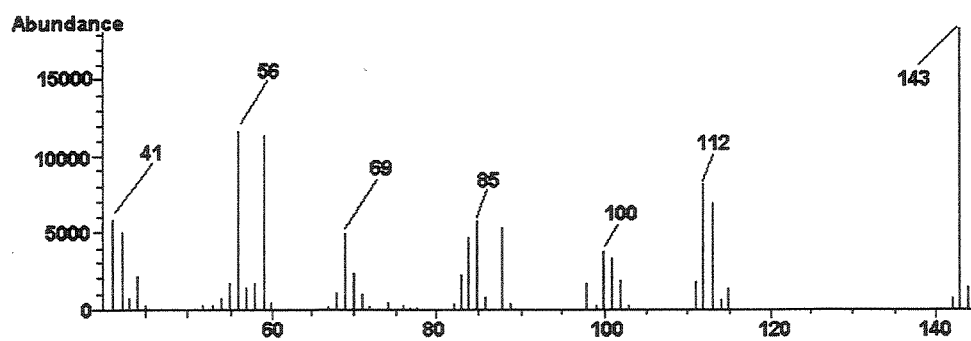
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,06 (qt, 2H, J=7,6, CH₂-4); 2,56 (t, 2H, J=8,1, CH₂-3); 3,82 (t, 2H, J=7,2, CH₂-5); 3,87 (s, 3H, COOCH₃).

RMN-¹³C (75,5 MHz, CDCl₃): δ 17,2 (CH₂); 32,6 (CH₂); 46,3 (CH₂); 53,3 (CH₃); 152,2 (CO); 174,3 (CO).

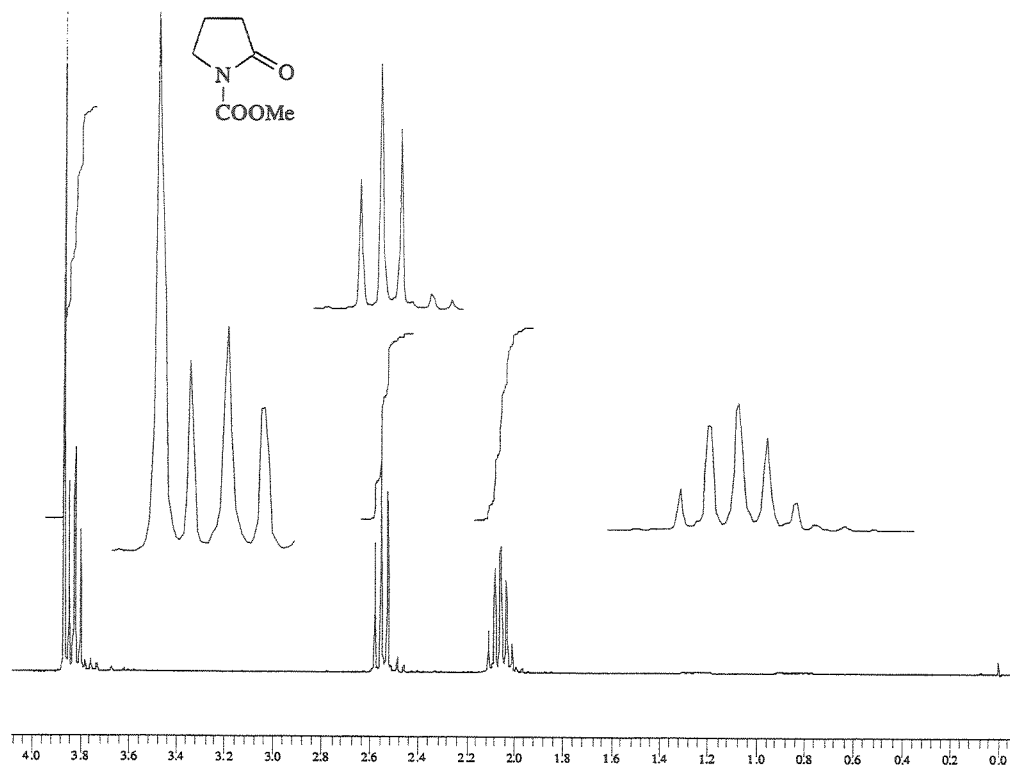
Infravermelho do composto **5** (filme, cm^{-1}):



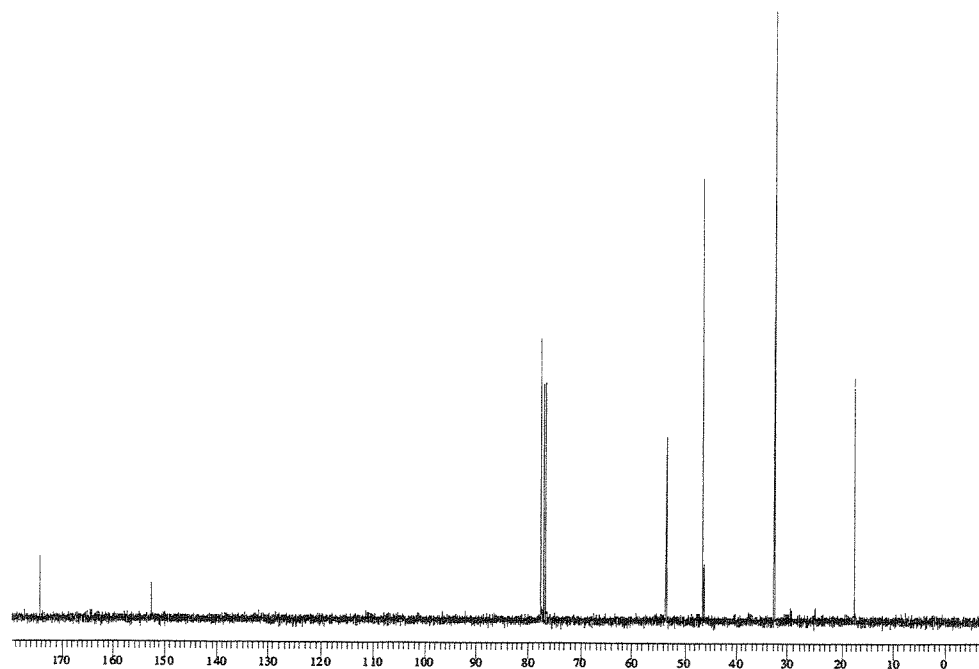
Espectro de massas do composto **5** (CG/EM):

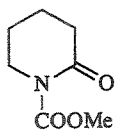


Espectro de RMN- ^1H do composto **5** (300 MHz, CDCl_3):



Espectro de RMN- ^{13}C do composto **5** (75,5 MHz, CDCl_3):





2-Oxopiperidino -1-carboxilato de metila 6

Mesmo procedimento descrito para a preparação do benzil-2-oxo-1-azolanocarboxilato 3 foi utilizado, trocando a 2-pirrolidinona pela δ -valerolactama e cloroformato de benzila pelo de metila. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash (30% acetato de etila/hexano) para fornecer 6 (0,550 g, 3,50 mmol) em 60% de rendimento.

ASPECTO FISICO: óleo.

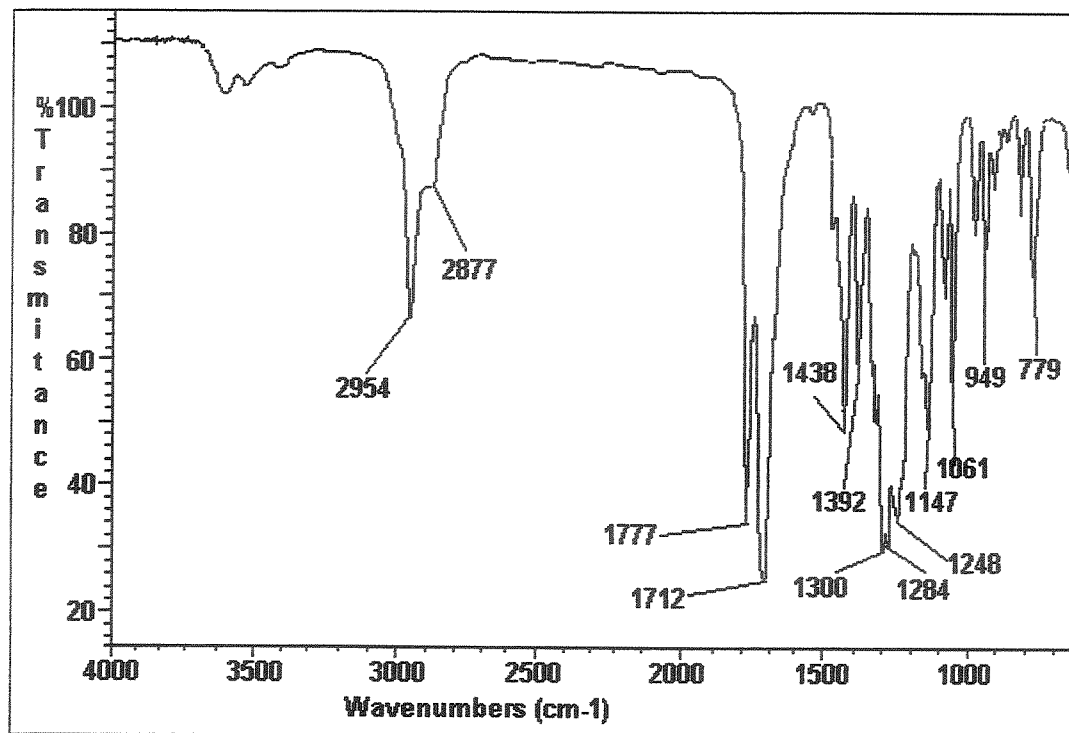
Massa (CG/EM, m/z, %): 157 (M, 75); 142 (2); 125 (8); 114 (15); 101 (64); 88 (60); 70 (64); 55 (77); 42 (100).

IV (filme, cm^{-1}): 2954, 2877, 1777, 1712, 1438, 1392, 1300, 1284, 1248, 1147, 1061, 949, 779.

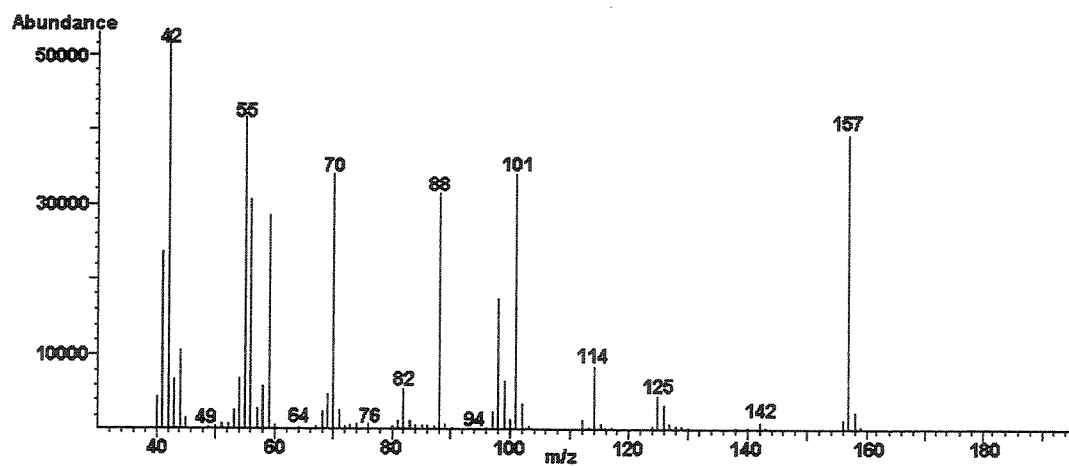
RMN- ^1H (300 MHz, CCl_4): δ 1,72-1,95 (m, 4H, CH_2 -4,5); 2,34-2,48 (m, 2H, CH_2 -3); 3,60-3,70 (m, 2H, CH_2 -6); 3,78 (s, 3H, OCH_3).

RMN- ^{13}C (75,5 MHz, CCl_4): δ 20,6 (CH_2); 22,7 (CH_2); 34,4 (CH_2); 45,9 (CH_2); 53,0 (CH_3); 155,1 (CO); 168,7 (CO).

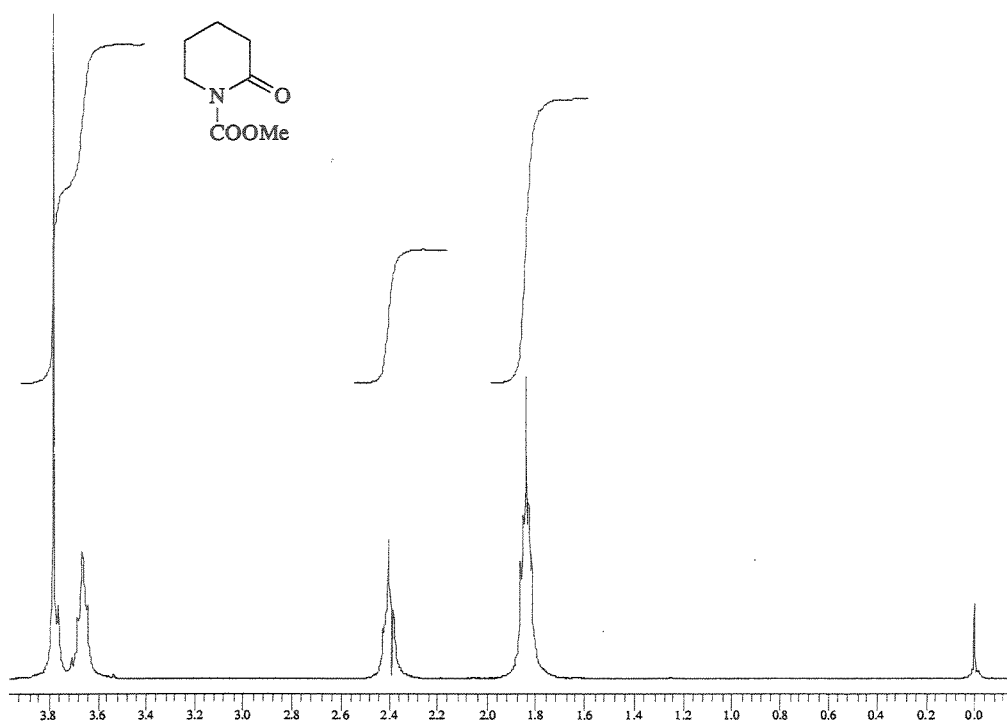
Infravermelho do composto 6 (filme, cm^{-1}):



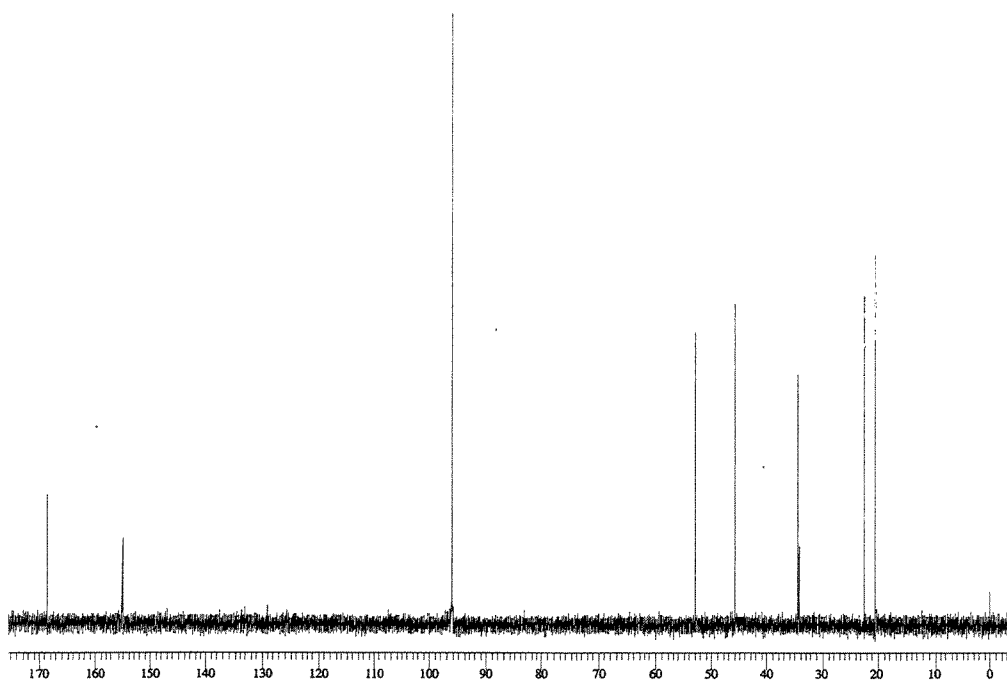
Espectro de massas do composto 6 (CG/EM):

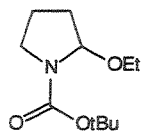


Espectro de RMN- ^1H do composto **6** (300 MHz, CCl_4):



Espectro de RMN- ^{13}C do composto **6** (75,5 MHz, CCl_4):





2-Etoxiazolano-1-carboxilato de *terc*-butila 7

A uma solução da lactama protegida **1** (3,0 g, 16 mmol) em EtOH (114 ml) à -23°C foi adicionado NaBH₄ (2,4 g, 64 mmol) em pequenas porções durante 1 hora. A reação foi mantida à -23°C por 3,5 horas. Foi adicionada uma solução etanólica de HCl 2,0 N, lentamente, até pH=3,0. A reação foi mantida sob agitação e à -23°C por mais 3,5 horas. Neutralizada com solução etanólica de KOH 10%, seguida de adição de H₂O destilada (30 ml). Deixou-se a mistura atingir a temperatura ambiente e então a reação foi extraída com CHCl₃ (3 x 50 ml). A fase orgânica combinada foi lavada com H₂O destilada (3x50ml) e seca sob MgSO₄. O solvente evaporado e o produto bruto purificado por cromatografia em coluna flash (impregnada com Et₃N, 2% Acetato de Etila/Hexano) para fornecer **7** (3,03 g, 14,1 mmol) em 88% de rendimento.

ASPECTO FÍSICO: óleo.

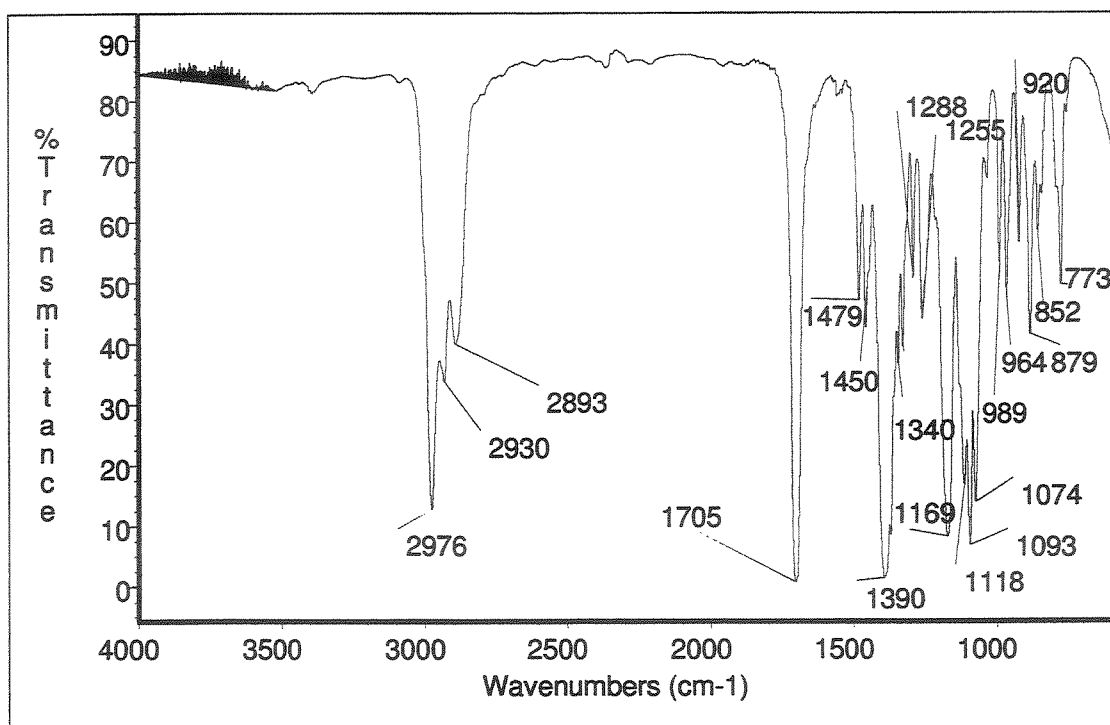
MASSA (CG/EM, m/z, %): 215 (M, 0,01), 170 (12), 142 (5), 114 (92), 87 (5), 70 (77), 57 (100), 41 (35).

IV (filme, cm⁻¹): 2976, 2930, 2893, 1705, 1479, 1450, 1390, 1340, 1288, 1255, 1169, 1118, 1093, 1074, 989, 964, 920, 879, 852, 773.

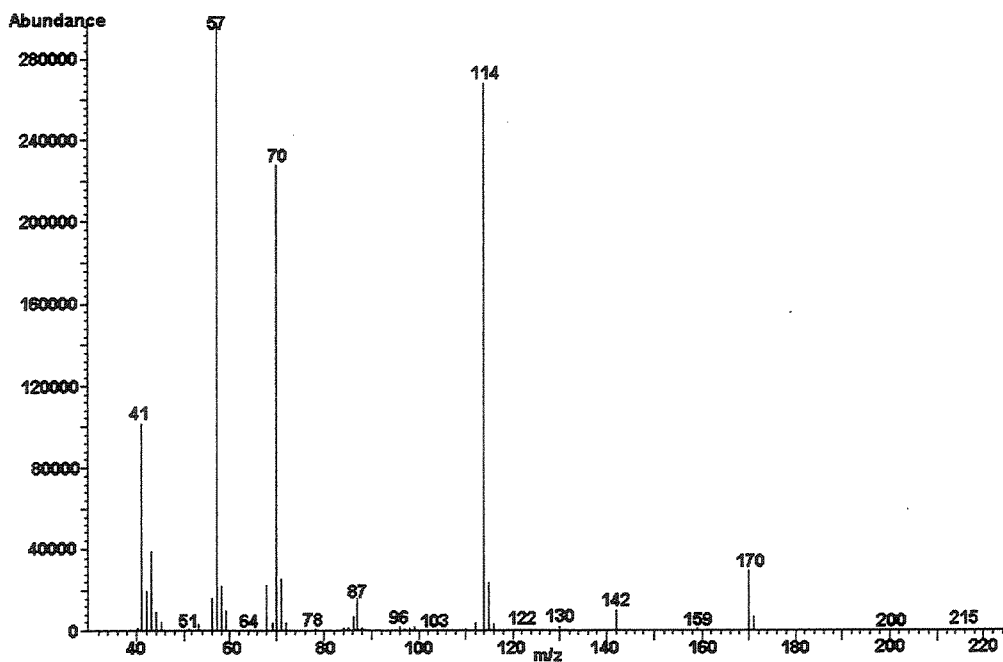
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃, mistura de rotâmeros): δ 1,19/1,24 (t, 3H, J=7,0, CH₃-OEt); 1,48 (s, 9H, (CH₃)₃C-); 1,66-2,14 (m, 1, 4H, CH₂-3,4); 3,20-3,80 (m, 1, 4H, CH₂-OEt e CH₂-5); 5,15/5,27 (m, 1, 1H, CH-2)

¹³C-RMN (75,5 MHz, CDCl₃, mistura de rotâmeros): δ 15,1 (CH₃); 22,5/21,5 (CH₂); 28,2 (CH₃); 32,8/32,1 (CH₂); 45,8/45,2 (CH₂); 63,0/63,5 (CH₂); 79,8/79,5 (C°); 87,1 (CH); 155,4/154,6 (CO).

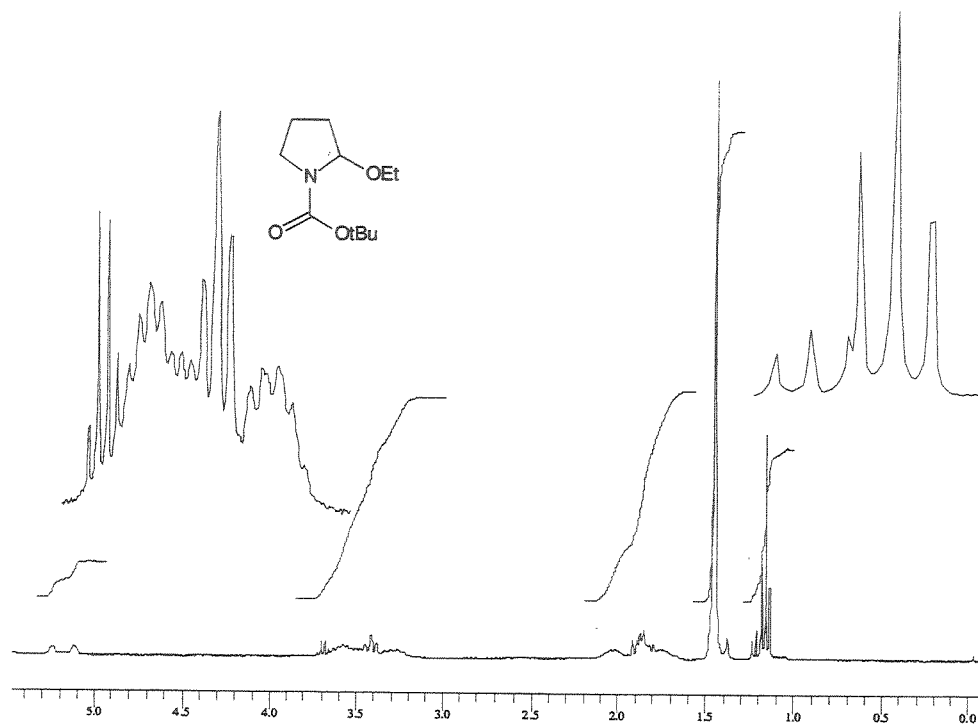
Infravermelho do composto **7** (filme, cm^{-1}):



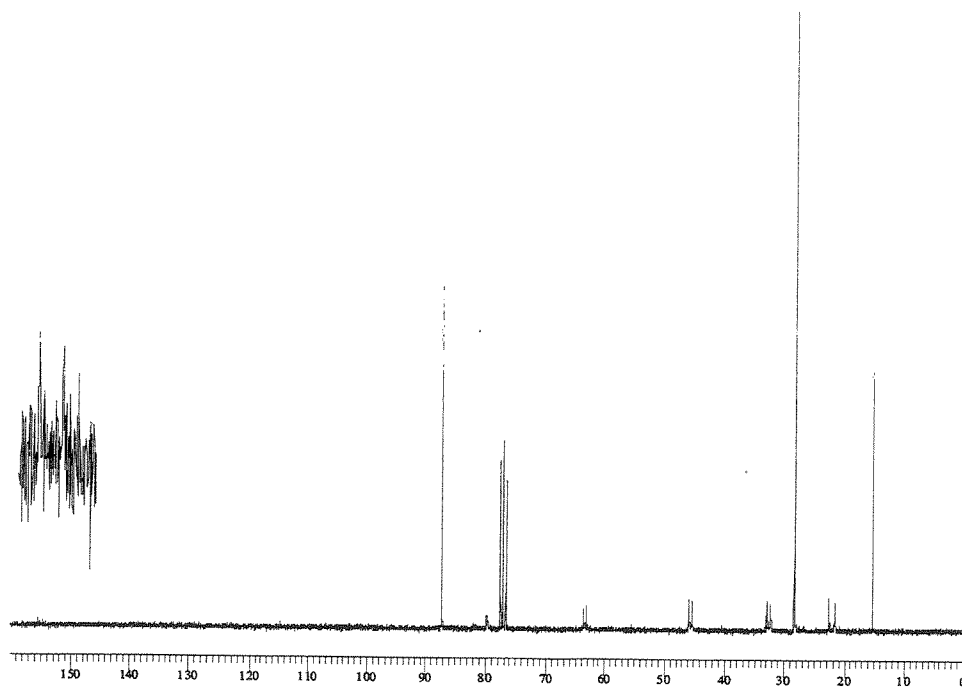
Espectro de massas do composto **7** (CG/EM):

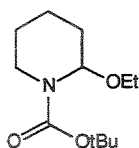


Espectro de RMN- ^1H do composto 7 (300 MHz, CDCl_3):



Espectro de RMN- ^{13}C do composto 7 (75,5 MHz, CDCl_3):





2-Etoxipiperidino -1-carboxilato de *terc*-butila 8

O mesmo procedimento para a preparação do α -etoxicarbamato 7 foi utilizado trocando a lactama protegida 1 pela 2. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (impregnada com Et_3N , 5% Acetato de Etila/Hexano) para fornecer 8 (2,79 g, 12,2 mmol) em 76% de rendimento.

ASPECTO FÍSICO: óleo.

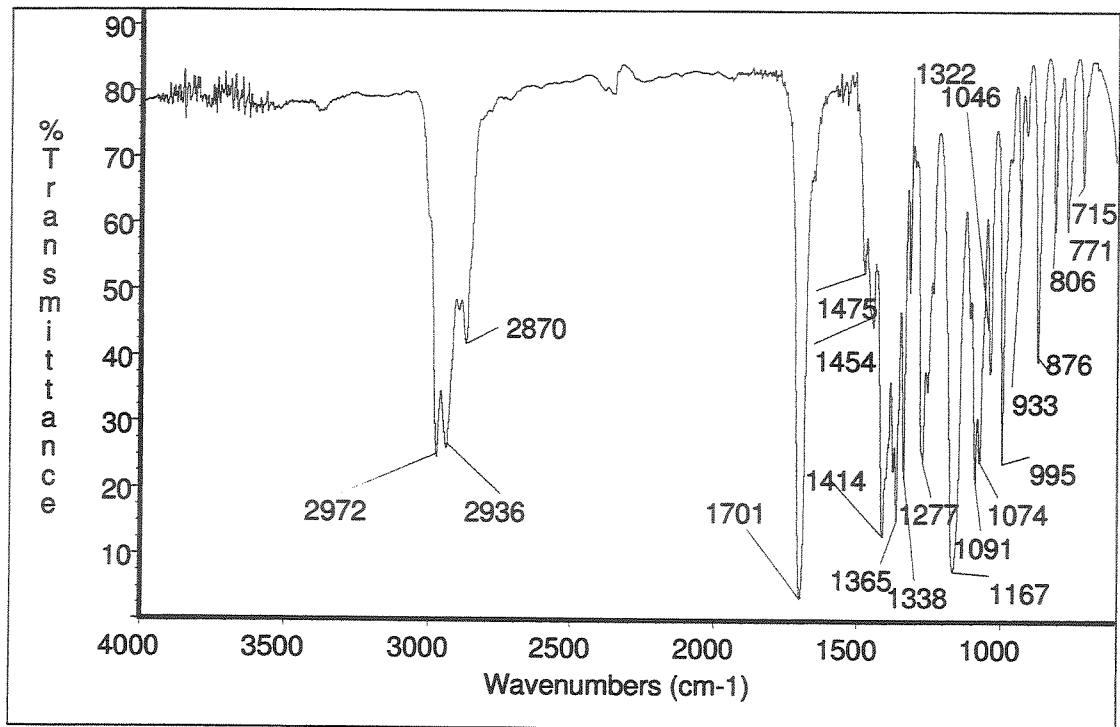
MASSA (CG/EM, m/z, %): 184 (9), 128 (100), 100 (9), 84 (44), 72 (7), 57 (51).

IV (filme, cm^{-1}): 2972, 2936, 2870, 1701, 1475, 1454, 1414, 1365, 1338, 1322, 1277, 1167, 1091, 1074, 1046, 995, 933, 876, 806, 771, 715.

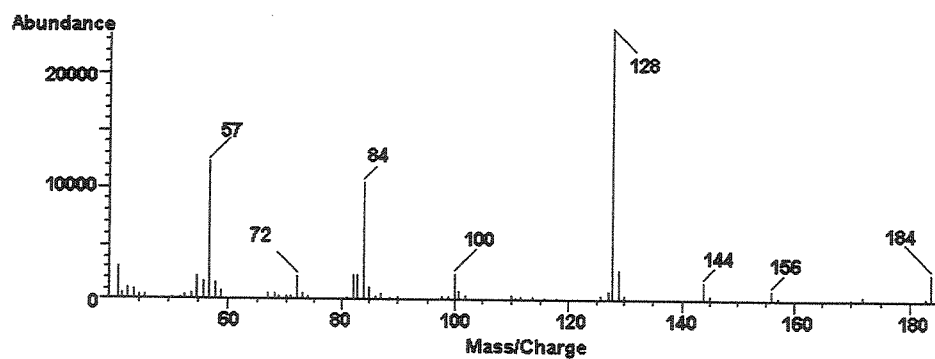
RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3 , mistura de rotameros): δ 1,19/1,11 (t, 3H, $J=7,0/7,0$, $\text{CH}_3\text{-OEt}$); 1,47 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C-BOC}$); 1,32-1,64 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-4,5}$); 1,64-1,90 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-3}$); 2,80-3,02 (m, 1H, CHH-6); 3,28-3,54 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-OEt}$); 3,74-4,02 (m, 1, 1H, CHH-6); 5,32-5,62 (m, 1H, CH-2).

RMN- ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3 , mistura de rotameros): δ 14,9 (CH_3); 18,4 (CH_2); 25,0 (CH_2); 28,2 (CH_3); 30,3 (CH_2); 37,8/39,0 (CH_2); 61,5 (CH_2); 79,6 (C°); 80,2 (CH); 154,6 (CO).

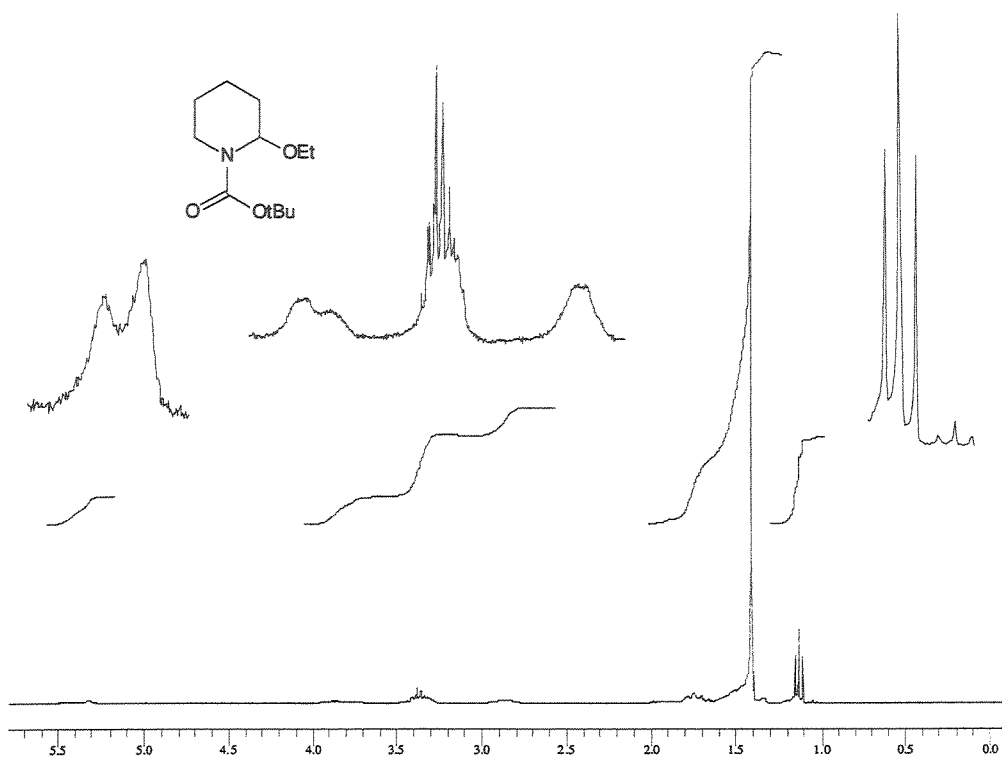
Infravermelho do composto **8** (filme, cm^{-1}):



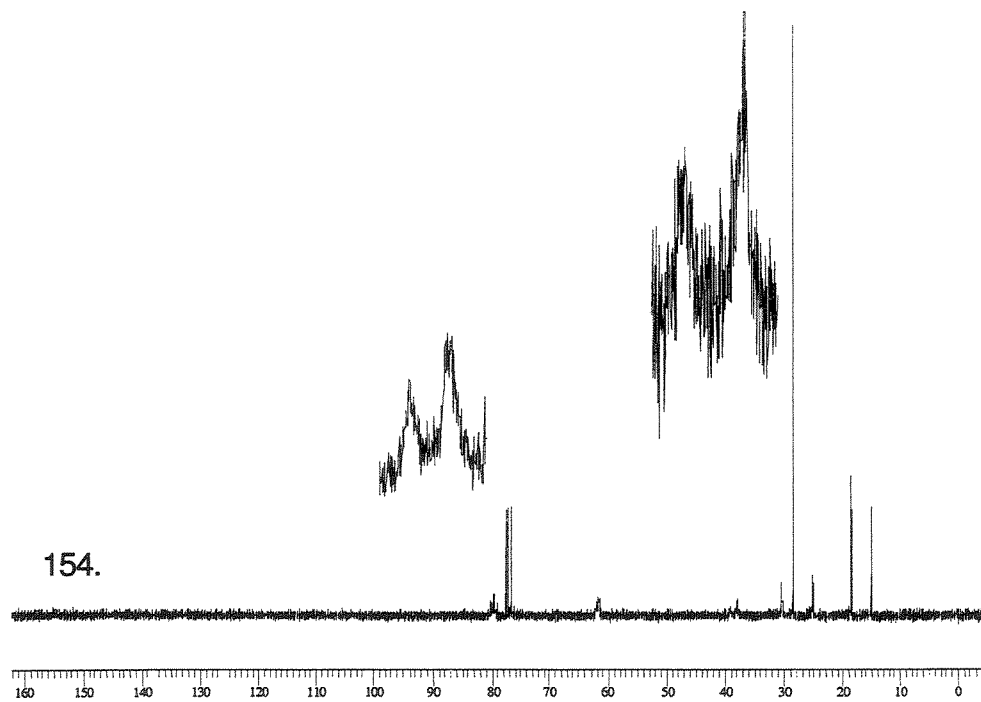
Espectro de massas do composto **8** (CG/EM):

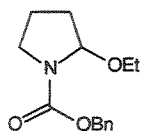


Espectro de RMN- ^1H do composto **8** (300 MHz, CDCl_3):



Espectro de RMN- ^{13}C do composto **8** (75,5 MHz, CDCl_3):





2-Etoxiazolano-1-carboxilato de benzila 9

O mesmo procedimento para a preparação do α -etoxicarbamato 7 foi utilizado trocando a lactama protegida 1 pela 3. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (impregnada com Et₃N, 10% Acetato de Etila/Hexano) para fornecer 9 (2,55 g, 10,2 mmol) em 64% de rendimento.

ASPECTO FISICO: óleo.

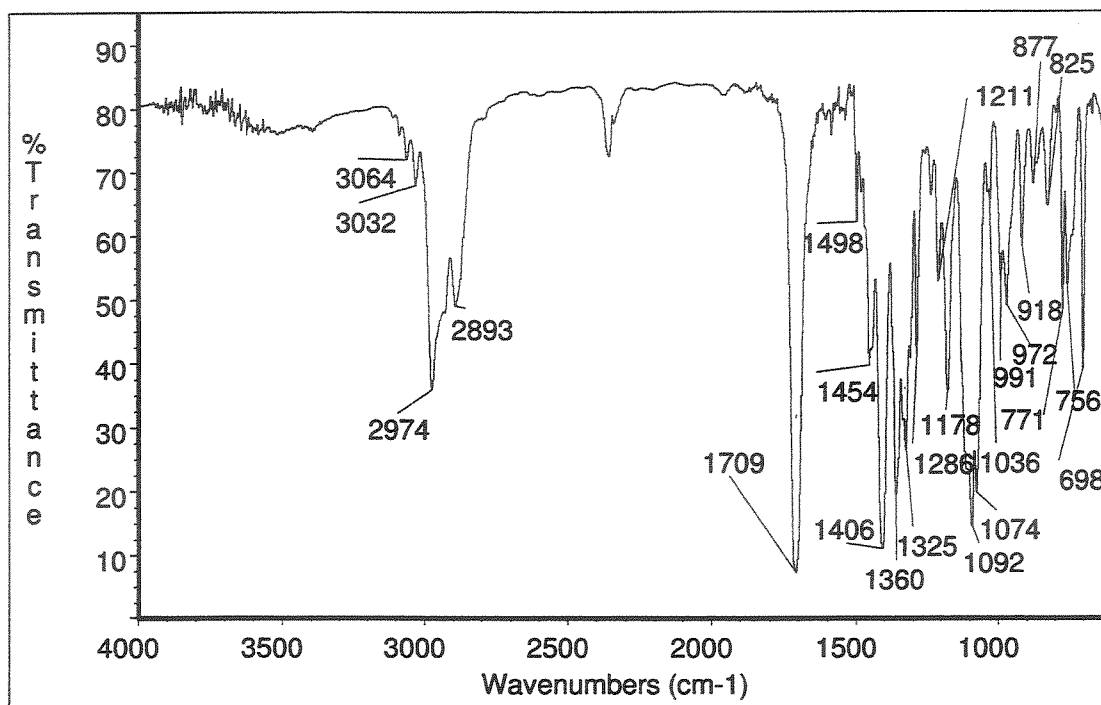
MASSA (CG/EM, m/z, %): 204 (14); 160 (16); 114 (13); 91 (100); 65 (7).

IV (filme, cm⁻¹): 3064, 3032, 2974, 2893, 1709, 1498, 1454, 1406, 1360, 1325, 1286, 1211, 1178, 1092, 1036, 991, 972, 918, 877, 825, 771, 756, 698.

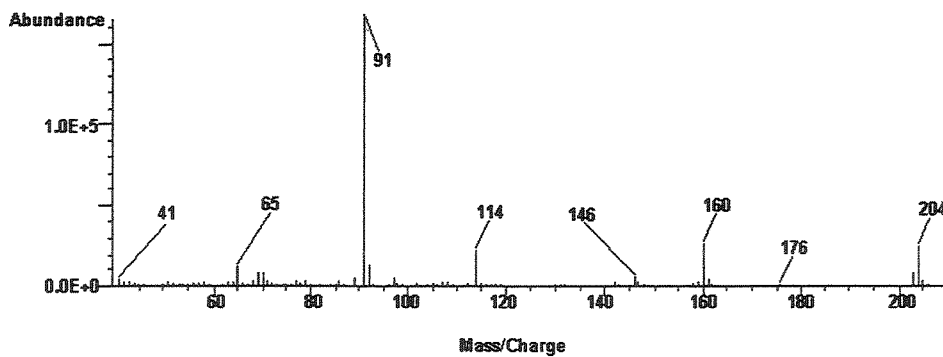
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃, mistura de rotâmeros): δ 1,02-1,30 (m, 3H, CH₃-OEt); 1,62-2,20 (m, 1, 4H, CH₂-3,4); 3,22-3,80 (m, 1, 4H, CH₂-OEt e CH₂-5); 5,14/5,15 (s, 2H, CH₂-Bn); 5,20/5,28 (m, 1, 1H, CH-2); 7,20-7,42 (m, 1, 5H, Ph).

RMN-¹³C (75,5 MHz, CDCl₃, mistura de rotâmeros): δ 15,1 (CH₃); 22,5/21,5 (CH₂); 32,1/32,7 (CH₂); 45,6/45,7 (CH₂); 63,7/63,0 (CH₂); 66,7/67,0 (CH₂); 87,7/87,1 (CH); 128,0 (CH); 128,1 (CH); 128,4 (CH); 136,9 (C^o); 156,0 (CO).

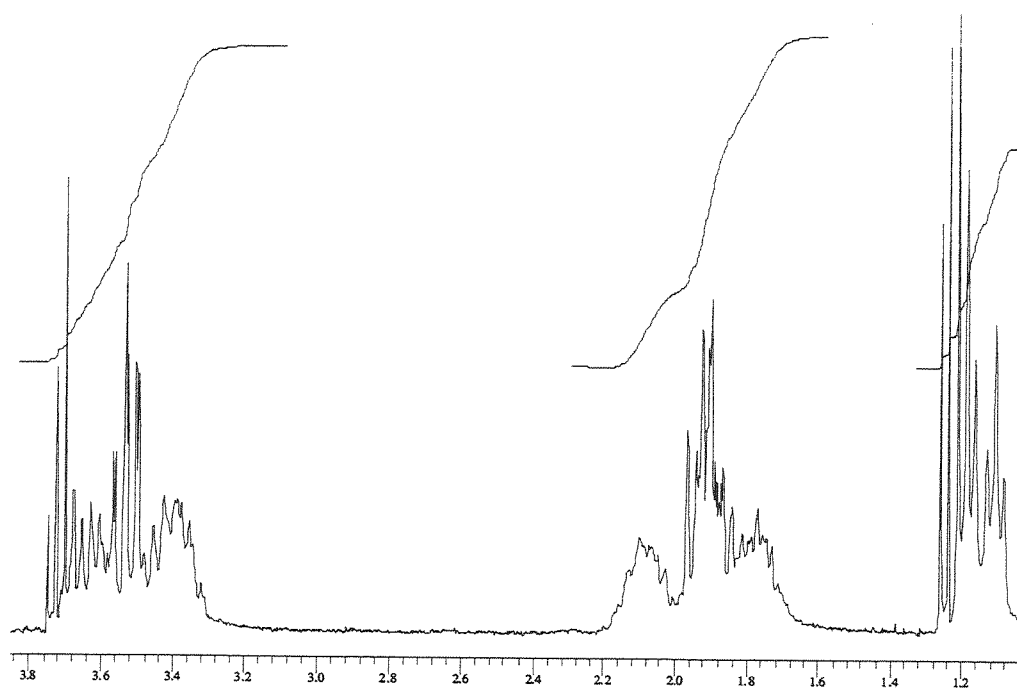
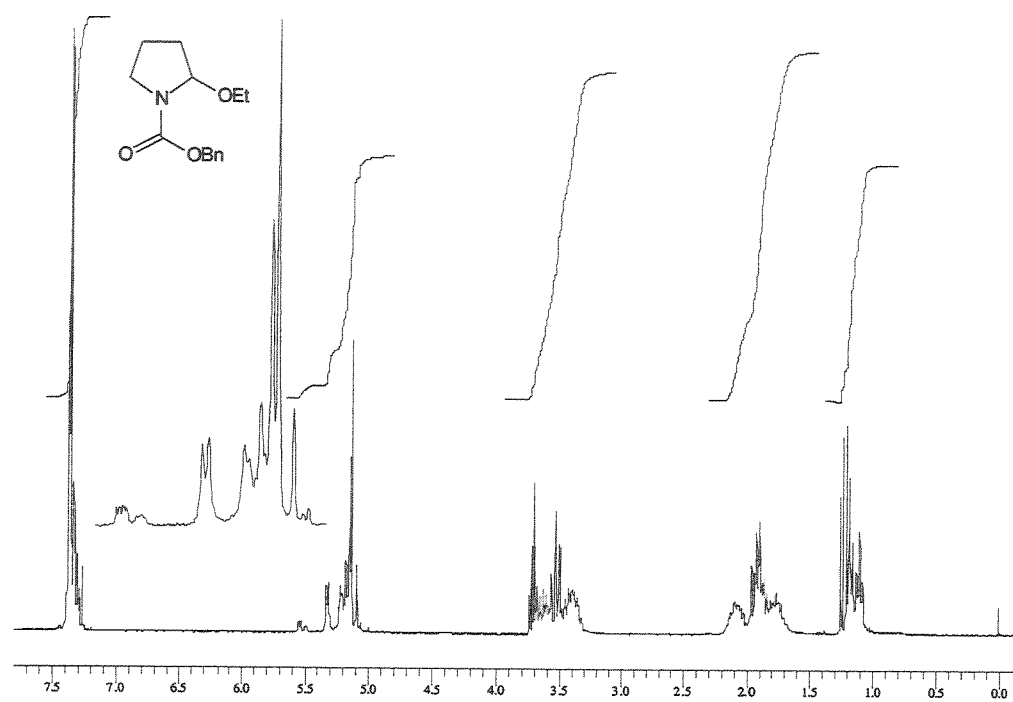
Infravermelho do composto **9** (filme, cm^{-1}):



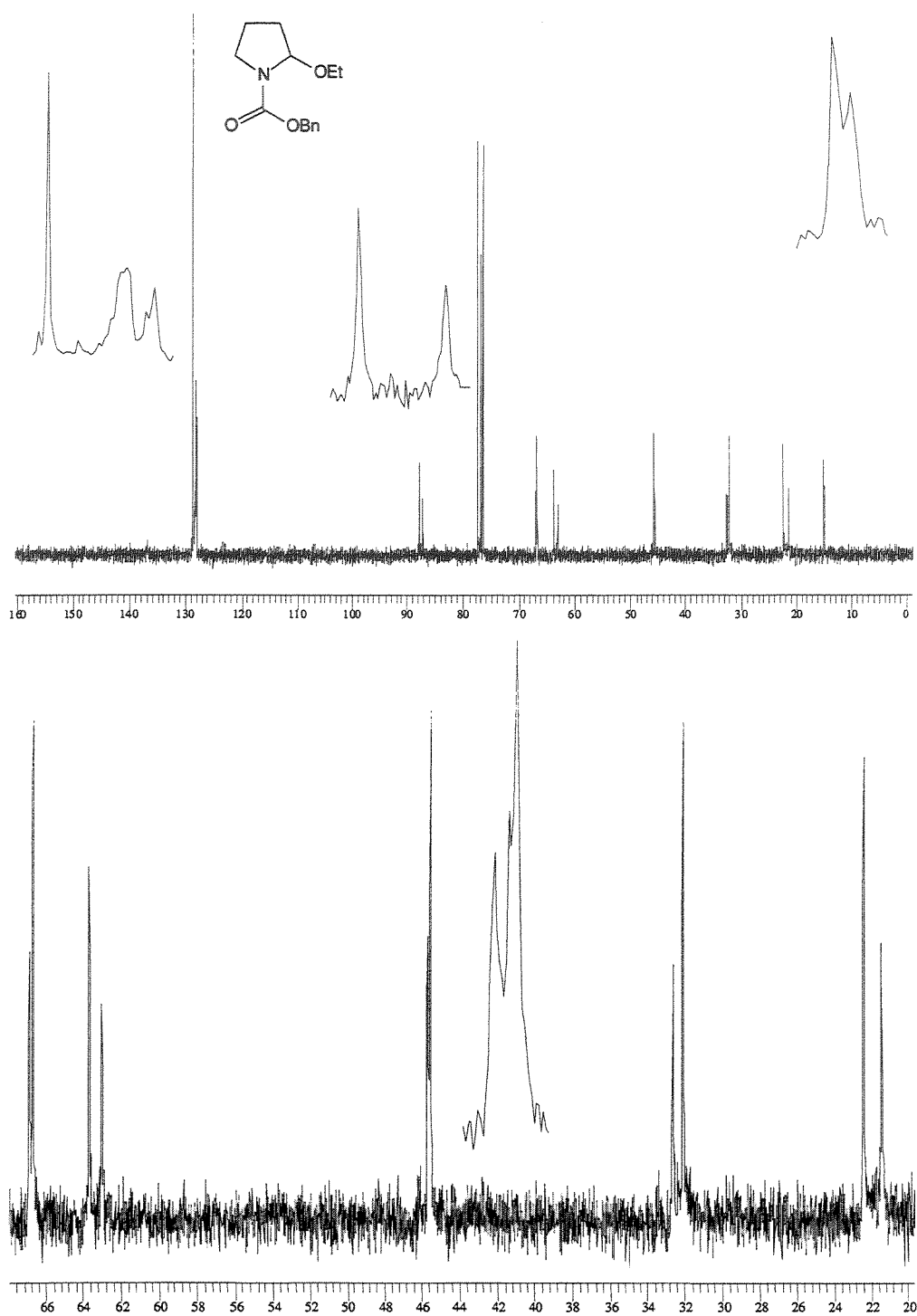
Espectro de massas do composto **9** (CG/EM):

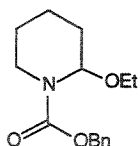


Espectro de RMN- ^1H do composto **9** (300 MHz, CDCl_3):



Espectro de RMN- ^{13}C do composto **9** (75,5 MHz, CDCl_3):





2-Etoxipiperidino-1-carboxilato de benzila 10

O mesmo procedimento para a preparação do α -etoxicarbamato 7 foi utilizado trocando a lactama protegida 1 pela 4. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (impregnada com Et₃N, 10% Acetato de Etila/Hexano) para fornecer 10 (2,82 g, 10,7 mmol) em 67% de rendimento.

ASPECTO FÍSICO: óleo.

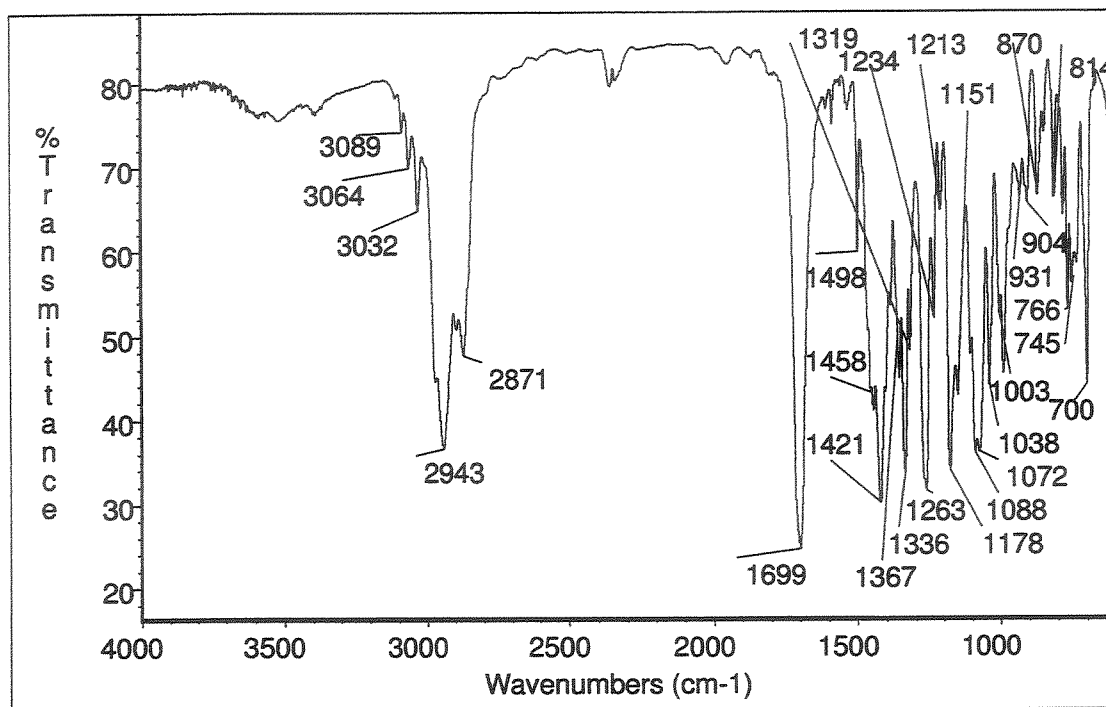
MASSA (CG/EM, m/z, %): 218 (19), 174 (28), 128 (9), 91 (100), 65 (9).

IV (filme, cm⁻¹): 3089, 3064, 3032, 2943, 2871, 1699, 1498, 1458, 1421, 1367, 1336, 1319, 1263, 1234, 1213, 1178, 1151, 1088, 1072, 1038, 1003, 931, 904, 870, 814, 766, 745, 700.

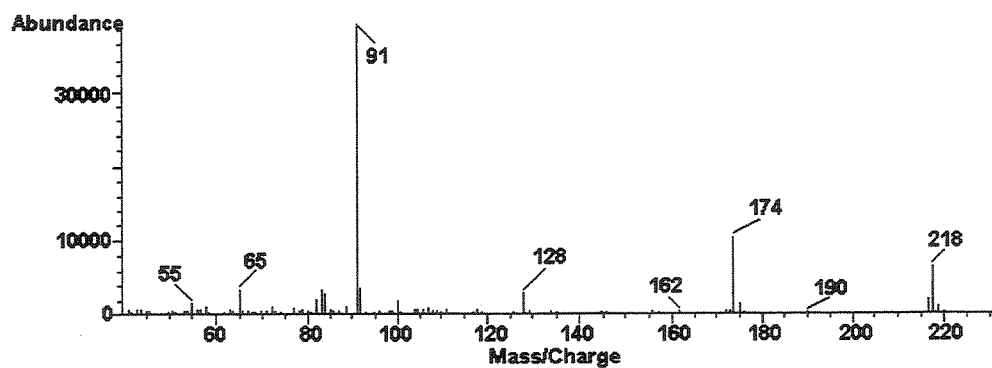
RMN-¹H (500 MHz, CCl₄, mistura de rotameros): δ 1,15/1,08 (t, 1, 3H, J=6,6, CH₃); 1,35-1,69 (m, 4H, CH₂-4,5); 1,72-1,87 (m, 2H, CH₂-3); 2,99/2,88 (t, 1, 1H, J=12,0, CHH-OEt); 3,30/3,19 (t, 1, 1H, J=7,4, CHH-OEt); 3,34-3,44 (m, 1H, CHH-6); 3,90/3,93 (d, 1, 1H, J=12,0, CHH-6); 4,92-5,18 (m, 2H, CH₂-Cbz); 5,43/5,33 (s, 1, 1H, CH-2); 7,19-7,38 (m, 5H, Ph-Cbz).

RMN-¹³C (125,7 MHz, CCl₄, mistura de rotameros): δ 15,5/15,4 (CH₃); 18,8 (CH₂); 25,7/25,4 (CH₂); 30,6/30,9 (CH₂); 39,1/38,7 (CH₂); 62,3/61,7 (CH₂); 66,8/66,9 (CH₂); 80,2/80,4 (CH); 127,9/128,0 (CH); 128,1/128,4 (CH); 128,5 (CH); 137,2/137,1 (C^o); 154,8/154,4 (CO).

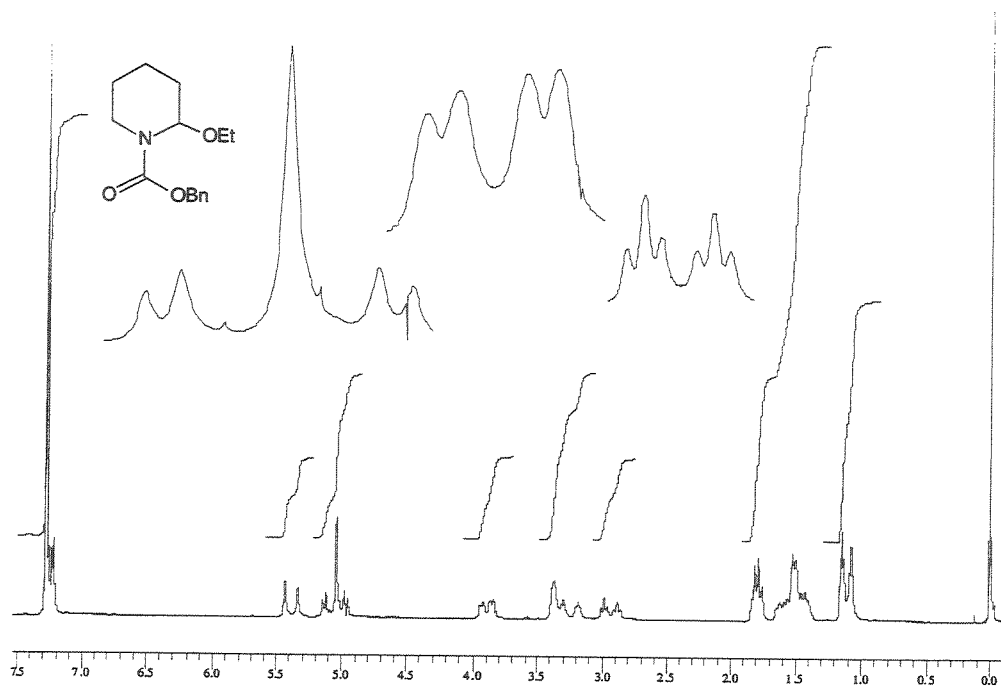
Infravermelho do composto **10** (filme, cm^{-1}):



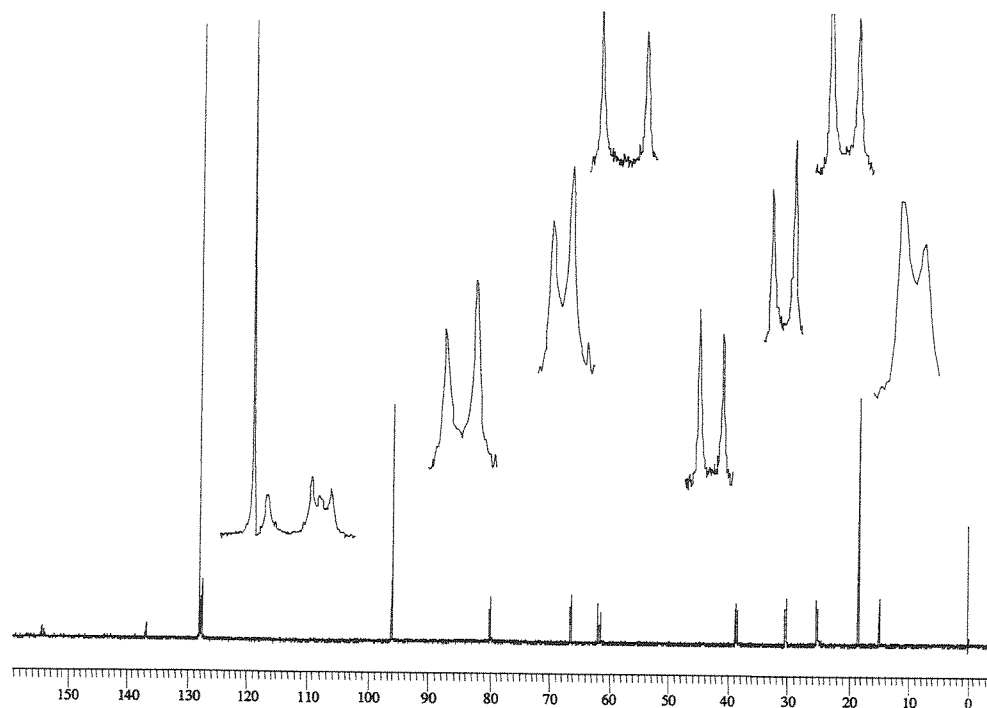
Espectro de massas do composto **10** (CG/EM):

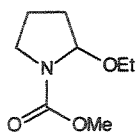


Espectro de RMN- ^1H do composto **10** (500 MHz, CDCl_3):



Espectro de RMN- ^{13}C do composto **10** (125,7 MHz, CDCl_3):





2-Etoxi-2-oxazolidinone-1-carboxylate methyl ester **11**

O mesmo procedimento para a preparação do α -etoxicarbamato **17** foi utilizado trocando a lactama protegida **1** pela **5**. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (impregnada com Et_3N , 20% Acetato de Etila/Hexano) para fornecer **11** (2,22 g, 12,8 mmol) em 80% de rendimento.

ASPECTO FÍSICO: óleo.

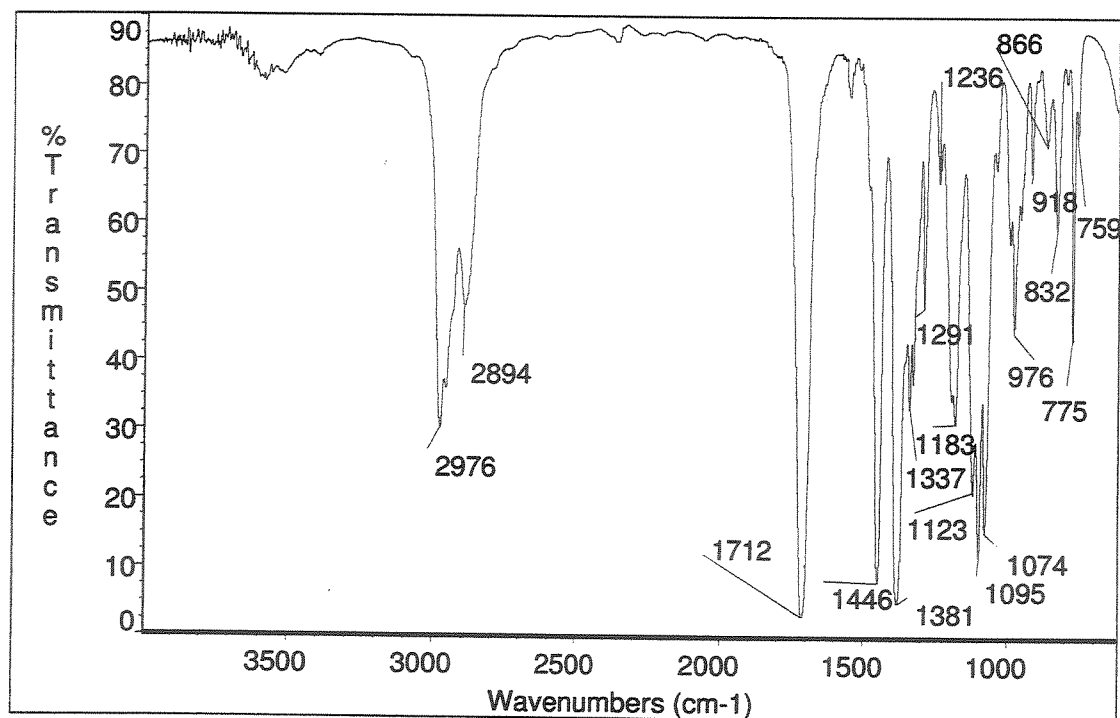
Massa (CG/EM, m/z, %): 173 (M, 0,01), 142 (2), 128 (100), 114 (6), 88 (4), 82 (11), 69 (4), 59 (11), 42 (28).

IV (filme, cm^{-1}): 2976, 2894, 1712, 1446, 1381, 1337, 1291, 1236, 1183, 1123, 1095, 1074, 976, 918, 866, 832, 775, 759.

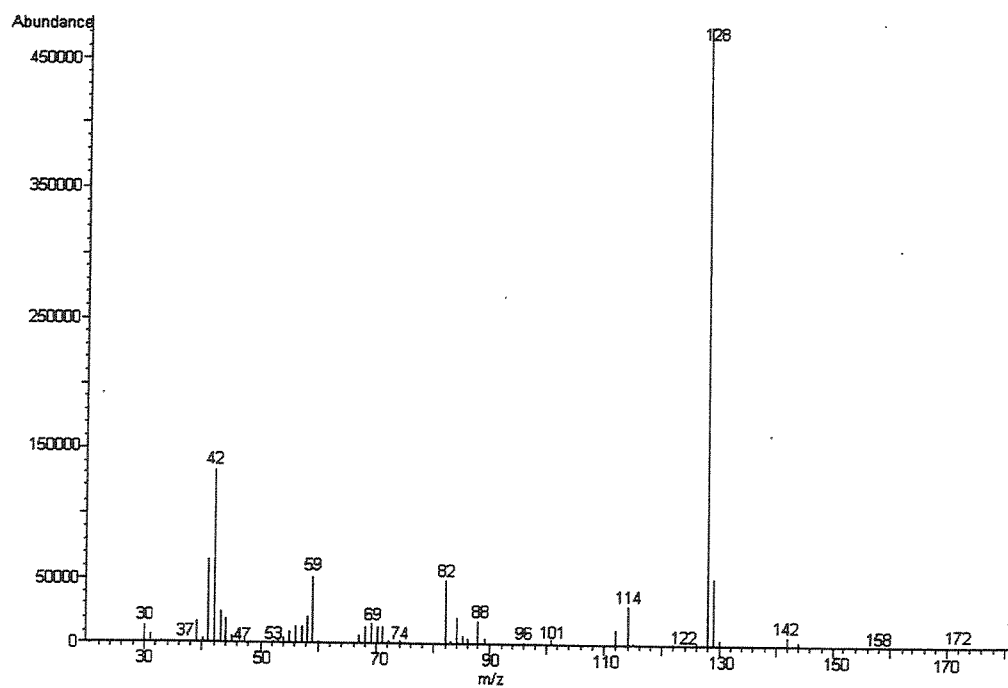
RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3 , mistura de rotâmeros): δ 1,15/1,20 (t, 3H, $J=7,0$, $\text{CH}_3\text{-OEt}$); 1,62-2,20 (m, 4H; $\text{CH}_2\text{-3,4}$); 3,20-3,8 (m, 4H; $\text{CH}_2\text{-OEt}$, $\text{CH}_2\text{-5}$); 3,68 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-COOMe}$); 5,14-5,16/5,26-5,28 (m, 1H, CH-2).

RMN- ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3 , mistura de rotâmeros): δ 15,2 (CH_3); 22,7/21,7 (CH_2); 32,2/32,8 (CH_2); 45,5/45,8 (CH_2); 52,3 (CH_3); 63,6/62,9 (CH_2); 87,6/87,0 (CH); 156,3/155,5 (CO).

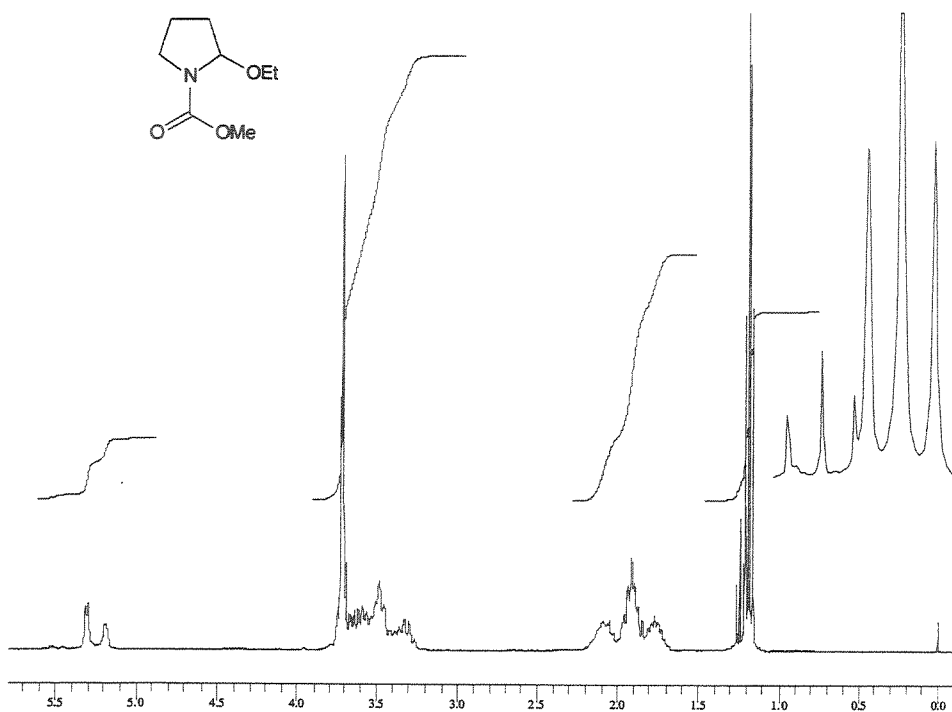
Infravermelho do composto **11** (filme, cm^{-1}):



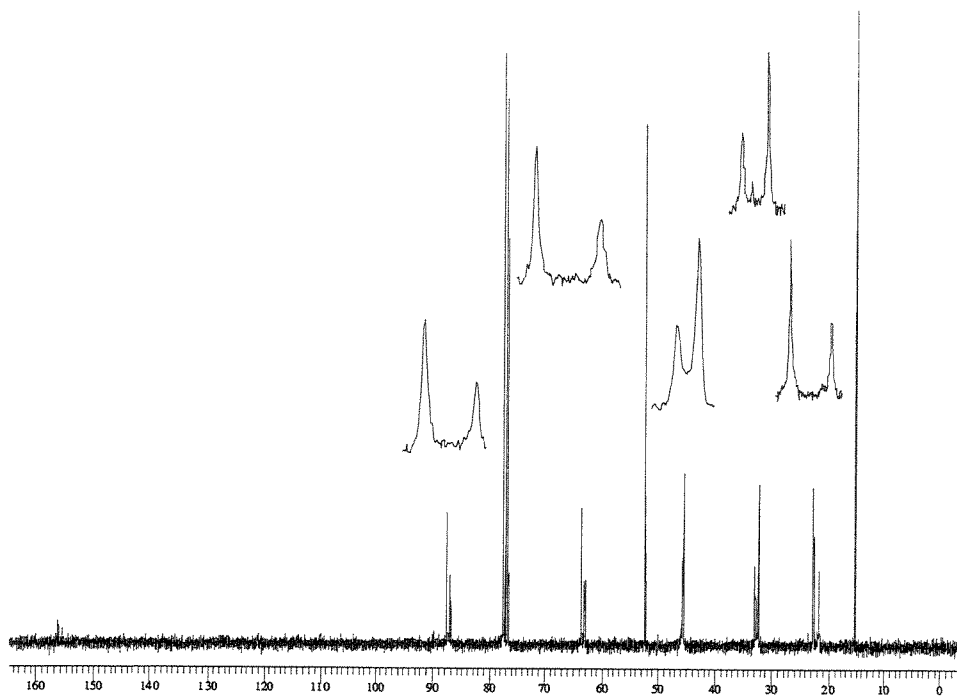
Espectro de massas do composto **11** (CG/EM):

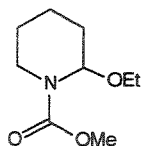


Espectro de RMN- ^1H do composto **11** (300 MHz, CDCl_3):



Espectro de RMN- ^{13}C do composto **11** (75,5 MHz, CDCl_3):





2-Etoxipiperidino-1-carboxilato de metila 12

O mesmo procedimento para a preparação do α -etoxicarbamato 7 foi utilizado trocando a lactama protegida 1 pela 6. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (impregnada com Et₃N, 20% Acetato de Etila/Hexano) para fornecer 12 (2,19 g, 11,7 mmol) em 73% de rendimento.

ASPECTO FÍSICO: óleo.

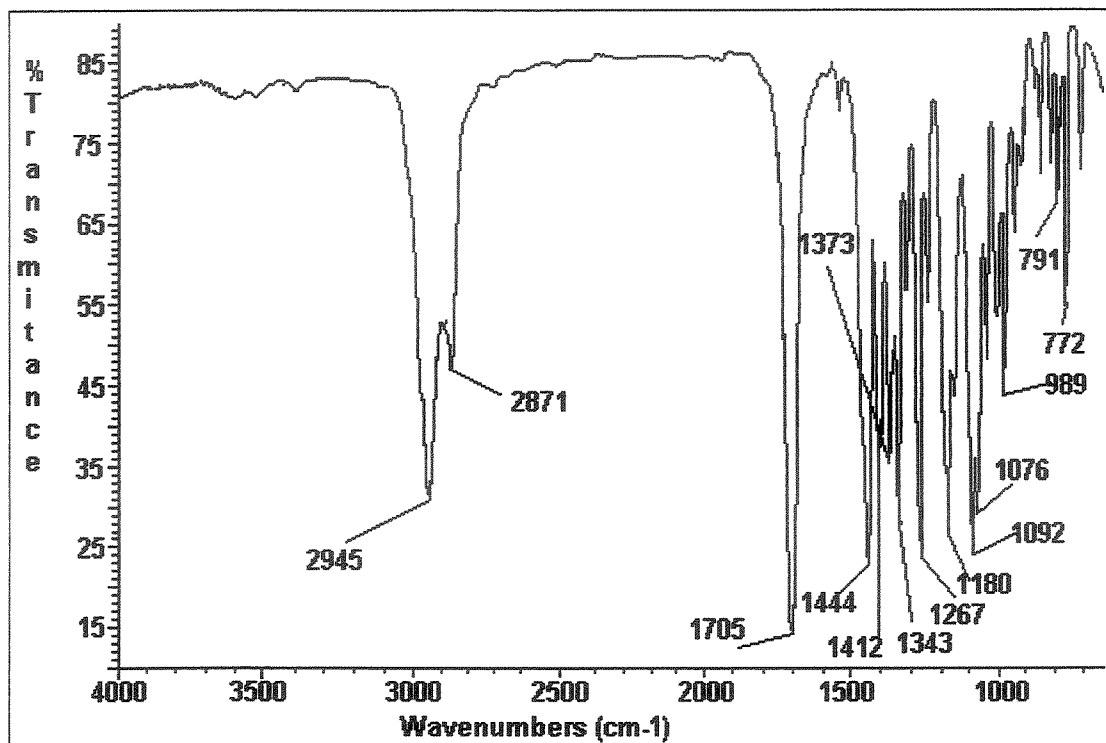
MASSA (CG/EM, m/z, %): 158 (5), 142 (100), 126 (6), 88 (4), 70 (5), 59 (5).

IV (filme, cm⁻¹): 2945, 2871, 1705, 1444, 1412, 1373, 1343, 1267, 1180, 1092, 1076, 989, 791, 772.

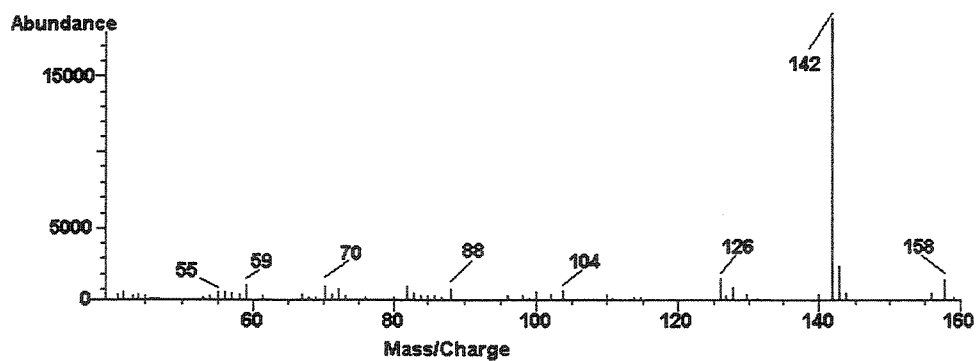
RMN-¹H (300 MHz, CCl₄, mistura de rotameros): δ 1,16 (t, 3H, J=7,0, CH₃-OEt); 1,32-1,70 (m, 4H, CH₂- 4,5); 1,70 -1,90 (m, 2H, CH₂-3); 2,8-3,2 (m, 1H, CHH-OEt); 3,2- 3,4 (m, 1H, CHH-OEt); 3,30-3,46 (m, 1H, CHH-6); 3,63 (s, 3H, OCH₃). 3,7-3,98 (m, 1H, CHH-6); 5,40/5,25 (m, 1H, CH-2).

RMN-¹³C (75,5 MHz, CCl₄, mistura de rotameros): δ 15,0 (CH₃); 18,4 (CH₂); 25,2/25,0 (CH₂); 30,2/30,3 (CH₂); 38,6/38,3 (CH₂); 51,9 (CH₃); 61,8/61,4 (CH₂); 79,8/80,1 (CH); 155,2/154,8 (CO).

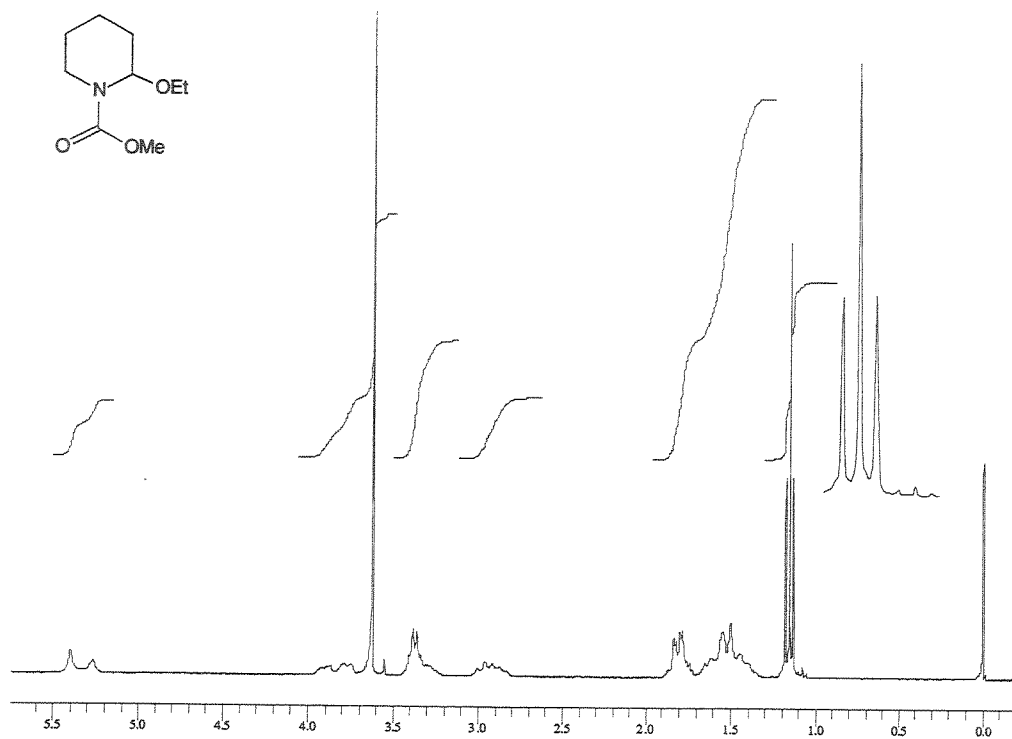
Infravermelho do composto **12** (filme, cm^{-1}):



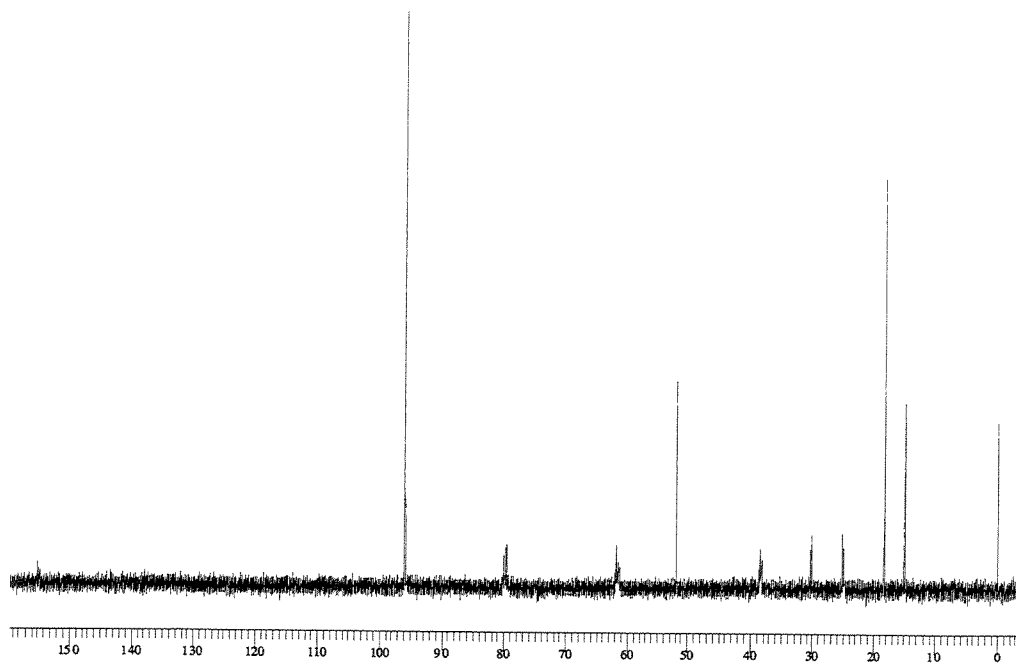
Espectro de massas do composto **12** (CG/EM):



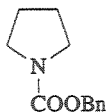
Espectro de RMN- ^1H do composto **12** (300 MHz, CCl_4):



Espectro de RMN- ^{13}C do composto **12** (75,5 MHz, CCl_4):



5.3.3 Aminas cíclicas protegidas e α -metoxi-carbamatos.



1-Pirrolidino carboxilato de benzila 13

A uma solução de pirrolidina (0,70 g, 9,8 mmol) e Na_2CO_3 (2,09 g, 19,7 mmol) em CH_2Cl_2 (4,0 ml), a 0°C , foi adicionado cloroformiato de benzila (1,55 ml, 10,8 mmol), gota a gota. A reação foi mantida sob agitação e a temperatura ambiente por 12 horas. O precipitado branco foi separado por filtração e o solvente evaporado. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (5%acetato de etila/hexano) fornecendo 13 (1,75 g, 8,53 mmol) em 87% de rendimento.

ASPECTO FÍSICO: óleo.

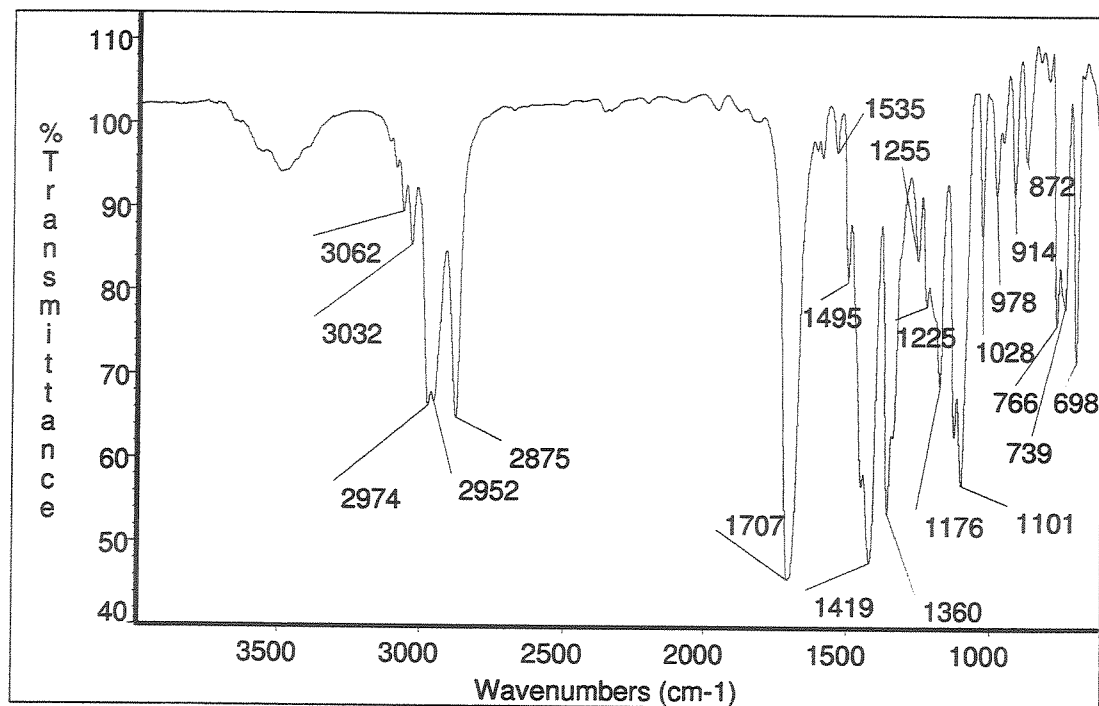
Massa (CG/EM, m/z, %): 205 (M, 13); 160 (6); 114 (3); 91 (100); 65 (14); 41 (9).

IV (filme, cm^{-1}): 3062, 3032, 2974, 2952, 2875, 1707, 1535, 1495, 1419, 1360, 1255, 1225, 1176, 1101, 1028, 978, 914, 872, 766, 739, 698.

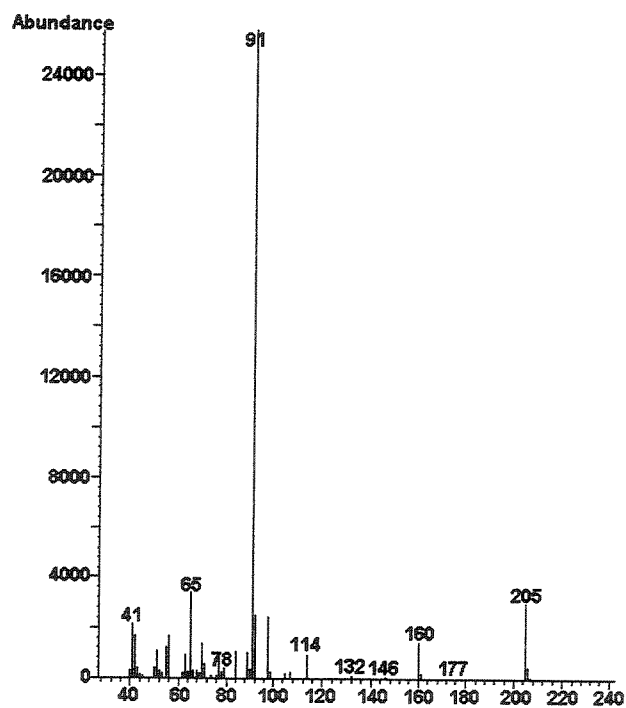
RMN- ^1H (300 MHz, CCl_4): δ 1,86 (m, 4H, CH_2 -3,4); 3,36 (t, 1, 4H, $J=6,7$, CH_2 -2,5); 5,02 (s, 2H, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$); 7,10-7,40 (m, 5H, Ph).

RMN- ^{13}C (125,7 MHz, CCl_4): δ 24,8 (CH_2); 25,7 (CH_2); 45,4 (CH_2); 45,9 (CH_2); 66,0 (CH_2); 127,4 (CH); 127,8 (CH); 128,0 (CH_2); 137,2 (C $^\circ$); 153,4 (CO).

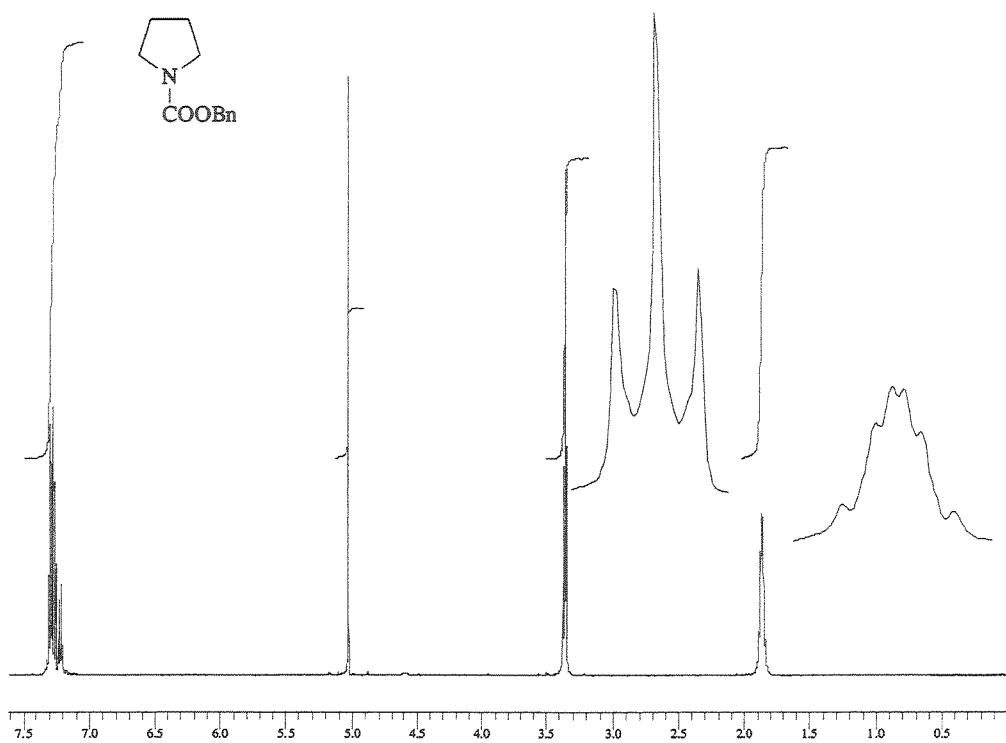
Infravermelho do composto **13** (filme, cm^{-1}):



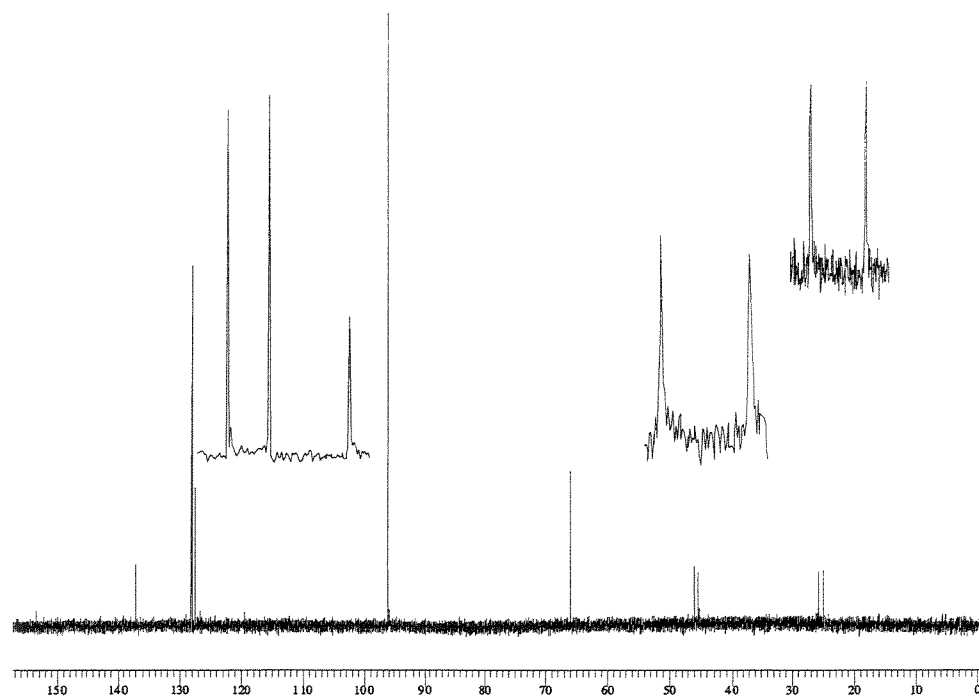
Espectro de massas do composto **13** (CG/EM):

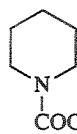


Espectro de RMN- ^1H do composto **13** (300 MHz, CCl_4):



Espectro de RMN- ^{13}C do composto **13** (125,7 MHz, CCl_4):





1-Piperidino carboxilato de benzila 14

O mesmo procedimento para a preparação de benzil-1-pirrolidina-carboxilato **13** foi utilizado trocando a pirrolidina pela piperidina. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (5%acetato de etila/hexano) para fornecer **14** (1,99 g, 9,05 mmol) em 92% de rendimento.

ASPECTO FÍSICO: óleo.

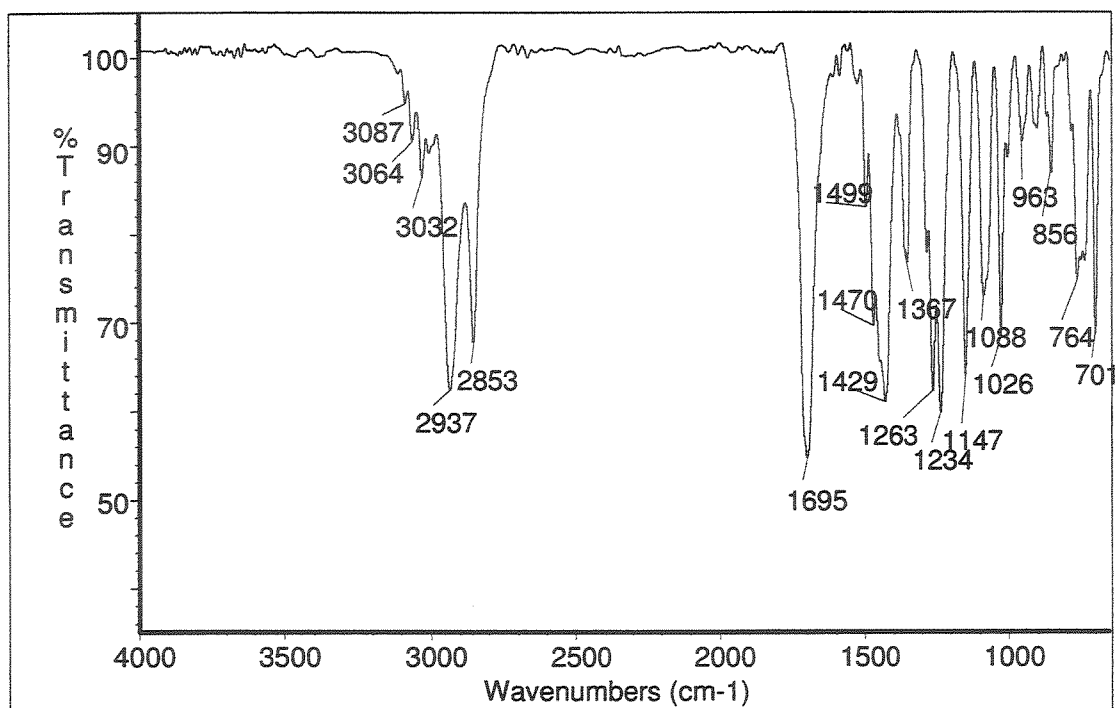
Massa (CG/EM, m/z, %): 219 (M, 7,1), 174 (7), 128 (14), 112 (5), 98 (6), 91 (100), 84 (7), 65 (12).

IV (filme, cm⁻¹): 3087, 3064, 3032, 2937, 2853, 1695, 1499, 1470, 1429, 1367, 1263, 1234, 1147, 1088, 1026, 963, 856, 764, 701.

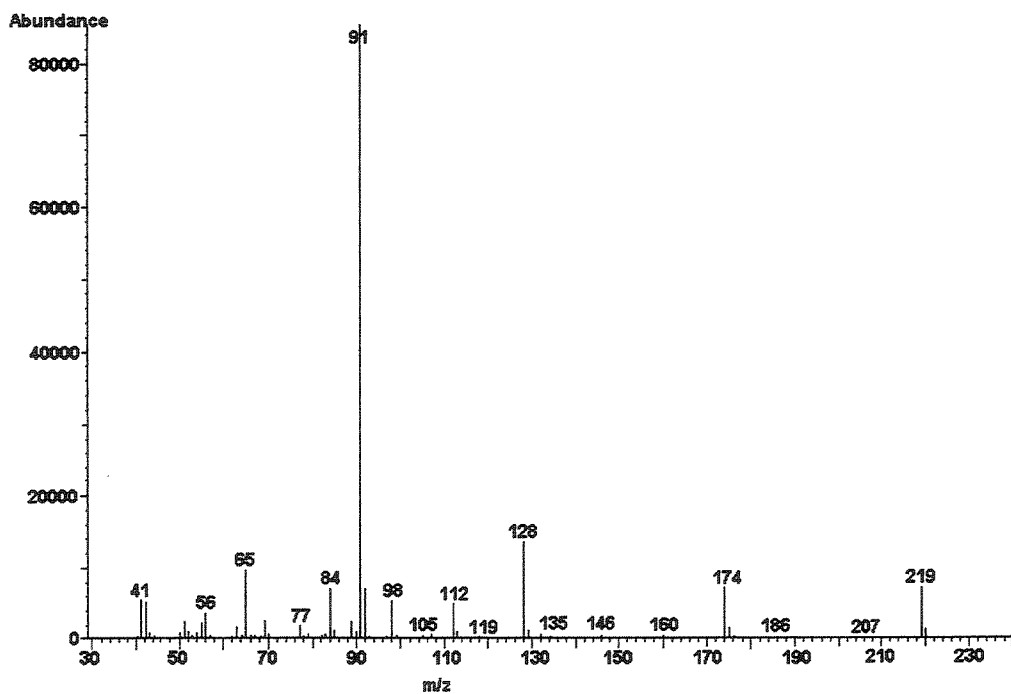
RMN-¹H (300 MHz, CCl₄): δ 1,40-1,52 (m, 6H, CH₂-3,4,6); 3,30-3,50 (t, 1, 4H, J=5,1, CH₂-2,6); 5,02 (s, 2H, CH₂-COOBn); 7,18-7,40 (m, 5H, Ph-COOBn).

RMN-¹³C (125,7 MHz, CCl₄): δ 24,5 (CH₂); 25,5 (CH₂); 44,6 (CH₂); 66,3 (CH₂); 127,4 (CH); 127,7 (CH); 128,0 (CH); 137,0 (C⁹); 154,0 (CO).

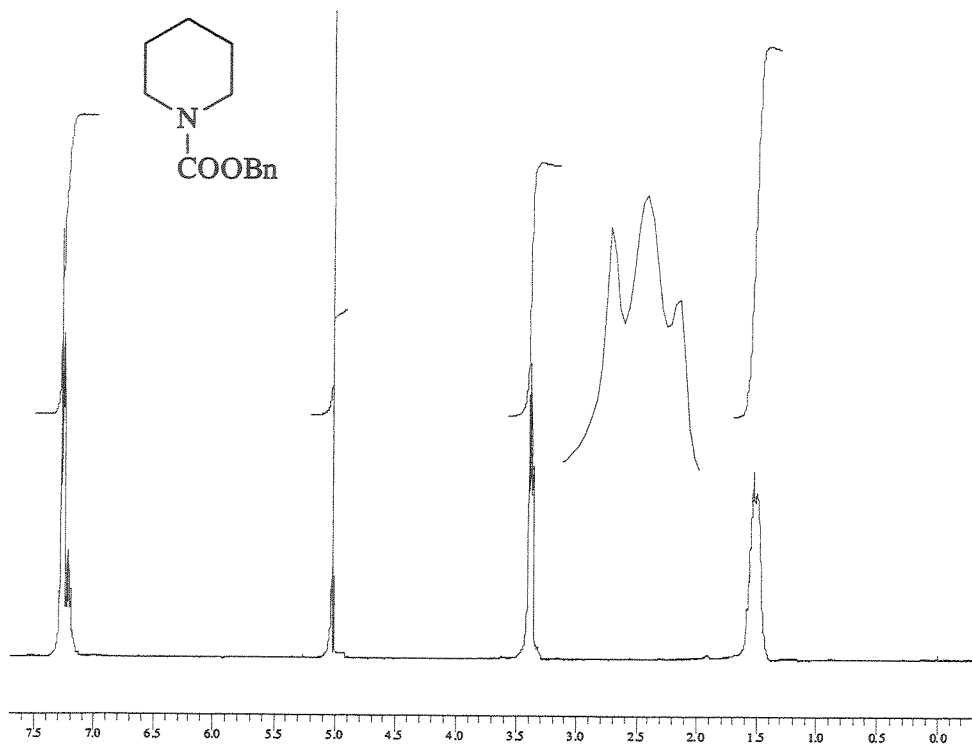
Infravermelho do composto **14** (filme, cm^{-1}):



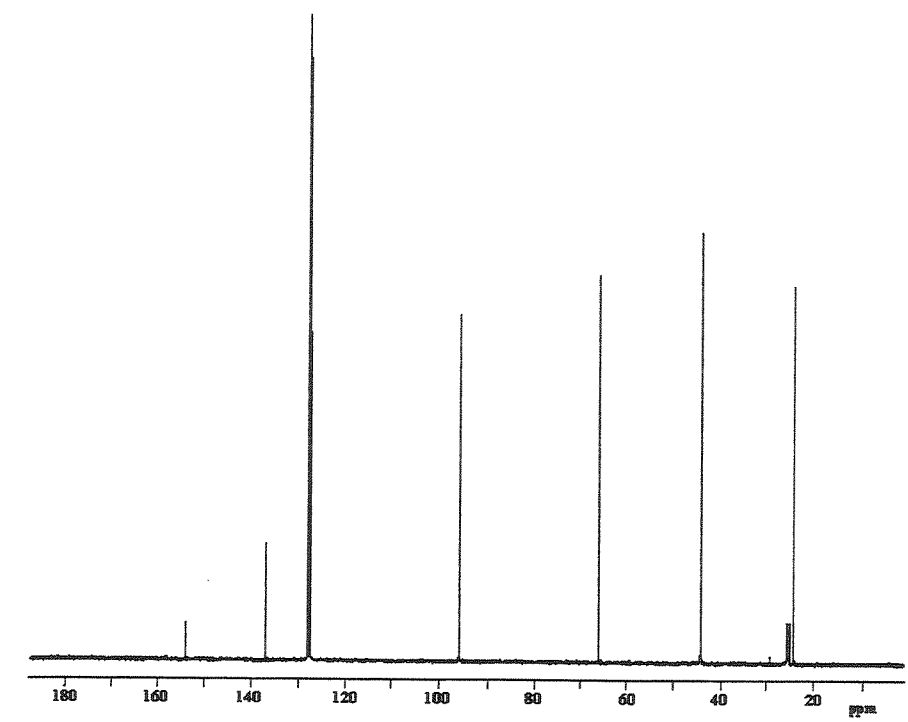
Espectro de massas do composto **14** (CG/EM):

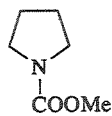


Espectro de RMN- ^1H do composto **14** (300 MHz, CCl_4):



Espectro de RMN- ^{13}C do composto **14** (125,7 MHz, CCl_4):





1-Pirrolidino carboxilato de metila **15**.

O mesmo procedimento para a preparação de benzil-1-pirrolidina-carboxilato **13** foi utilizado trocando o cloro formiato de benzila pelo de metila. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (20%acetato de etila/hexano) para fornecer **15** (1,02 g, 7,87 mmol) em 80% de rendimento.

ASPECTO FÍSICO: óleo.

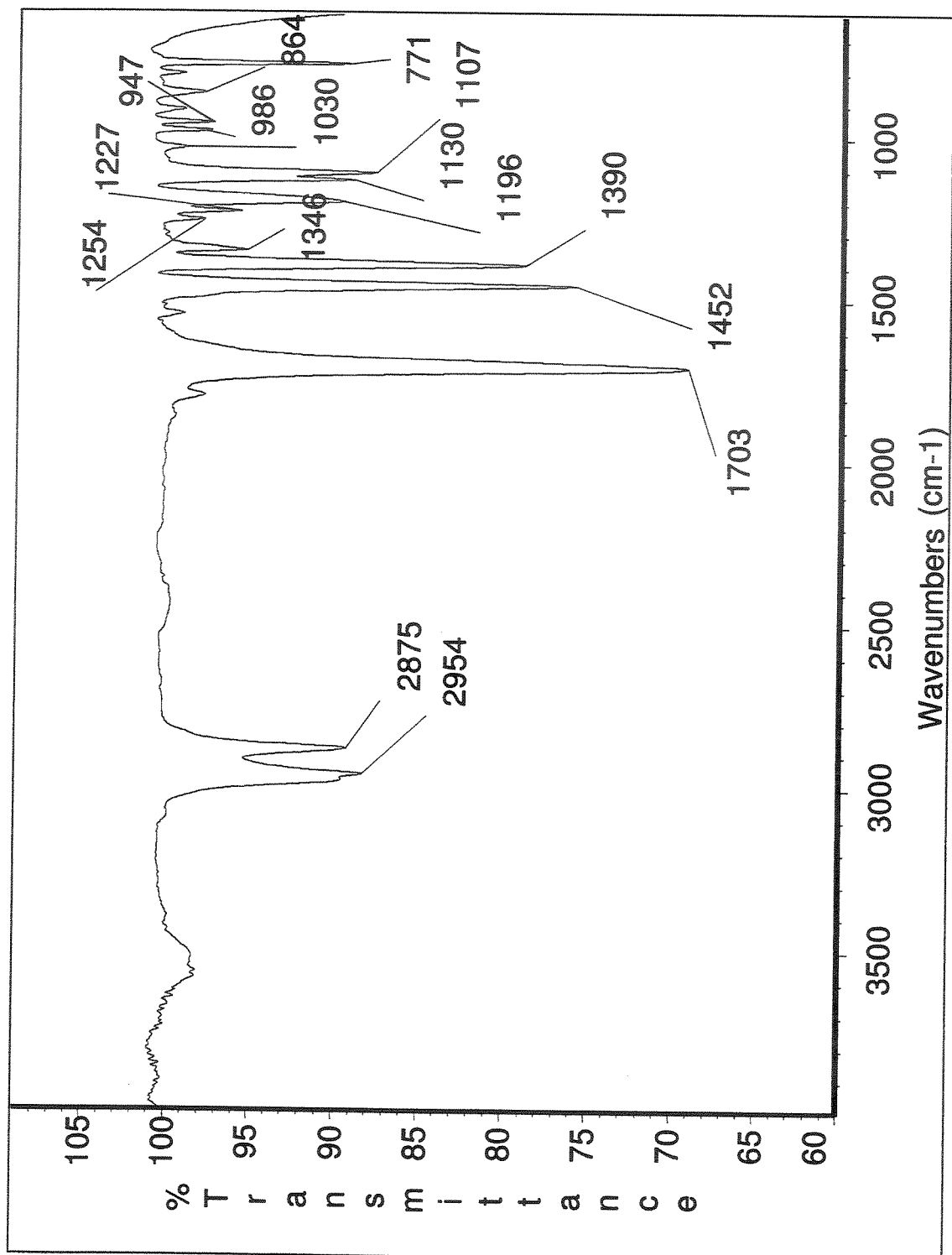
MASSA (CG/EM, m/z, %): 129 (M, 60), 114 (76), 101 (24), 98 (23), 70 (48), 59 (24), 56 (32), 42 (100).

IV (filme, cm⁻¹): 2954, 2875, 1703, 1452, 1390, 1346, 1254, 1227, 1196, 1130, 1107, 1030, 986, 947, 864, 771.

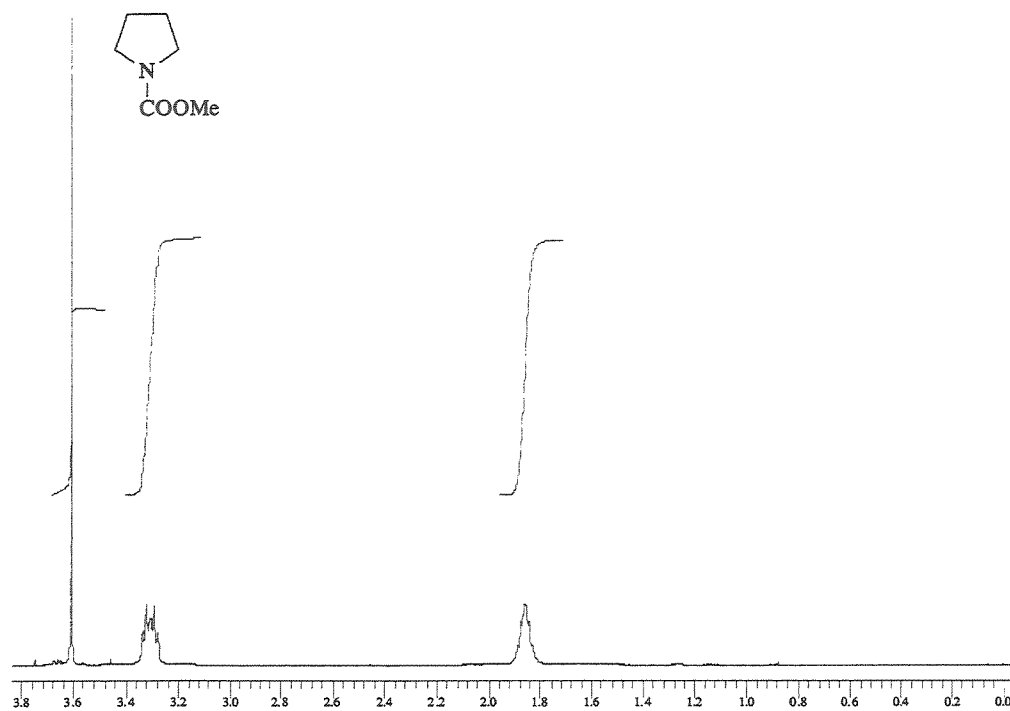
RMN-¹H (500 MHz, CCl₄): δ 1,80-1,95 (m, 1, 4H, CH₂-3,4); 3,25-3,42 (m, 1, 4H, CH₂-2,5); 3,60 (s, 3H, CH₃-OMe).

RMN-¹³C (125,7 MHz, CCl₄): δ 24,8 (CH₂); 25,8 (CH₂); 45,3 (CH₂); 45,9 (CH₂); 51,6 (CH₃), 154,1 (CO).

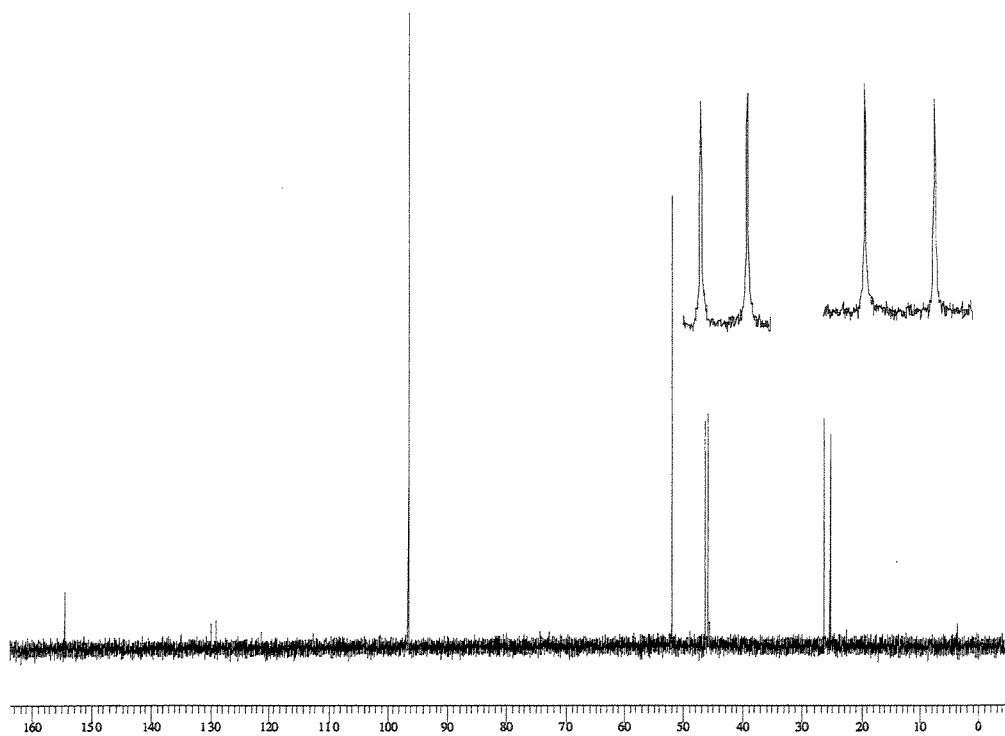
Infravermelho do composto **15** (filme, cm^{-1}):

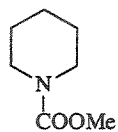


Espectro de RMN- ^1H do composto **15** (500 MHz, CCl_4):



Espectro de RMN- ^{13}C do composto **15** (125,7 MHz, CCl_4):





1-Piperidino carboxilato de metila **16**.

O mesmo procedimento descrito na preparação do metil-1-pirrolidina-carboxilato **13** foi empregado, trocando a pirrolidina pela piperidina e o cloroformiato de benzila pelo de metila. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (20%acetato de etila/hexano) para fornecer **16** (1,13 g, 7,87 mmol) em 80% de rendimento.

ASPECTO FÍSICO: óleo.

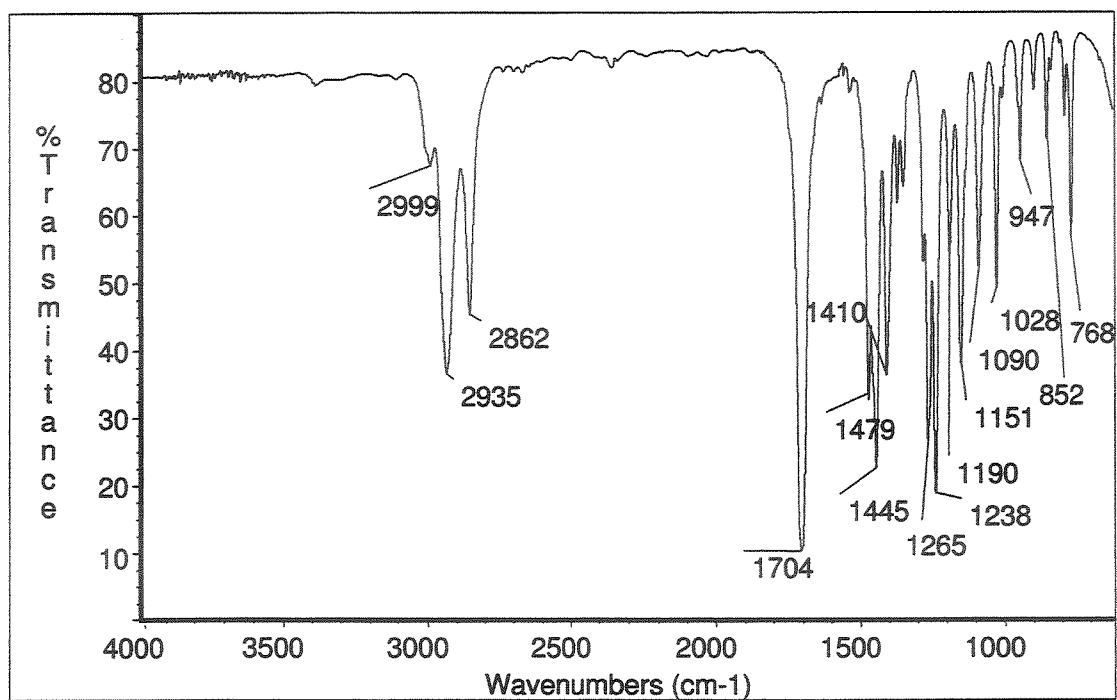
Massa (CG/EM, m/z, %): 143 (M, 27), 128 (100), 112 (7), 102 (10), 84 (35), 70 (11), 56 (27), 42 (60).

IV (filme, cm⁻¹): 2999, 2935, 2862, 1704, 1479, 1445, 1410, 1265, 1238, 1190, 1151, 1090, 1028, 947, 852, 798.

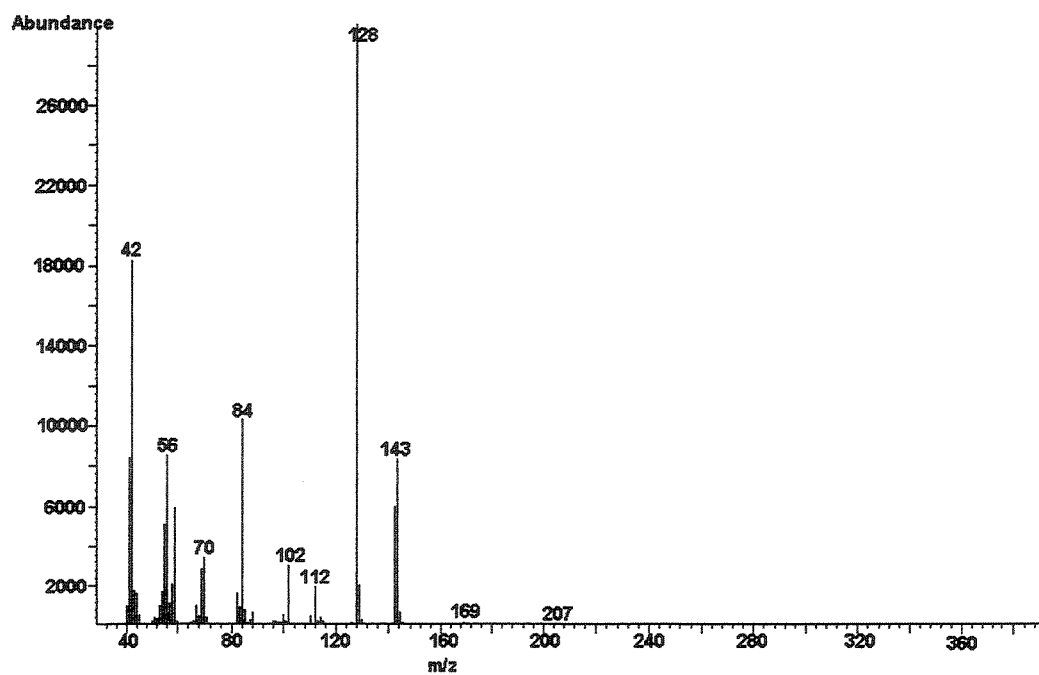
RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 1,25-1,62 (m, 6H, CH₂-3,4,5); 3,20-3,45 (m, 1, 4H, CH₂-2, 6); 3,68 (s, 3H, CH₃-OMe).

RMN-¹³C (75,5 MHz, CDCl₃): δ 24,2 (CH₂); 25,5 (CH₂); 44,6 (CH₂); 52,2 (CH₃); 156,1 (CO).

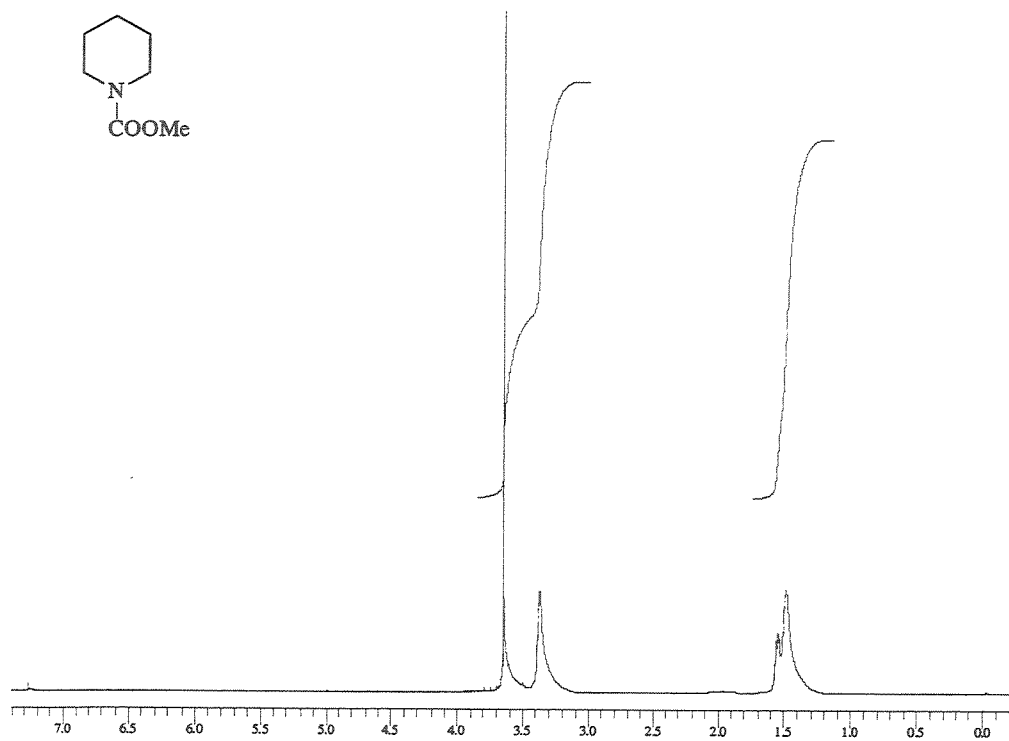
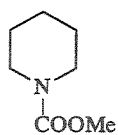
Infravermelho do composto **16** (filme, cm^{-1}):



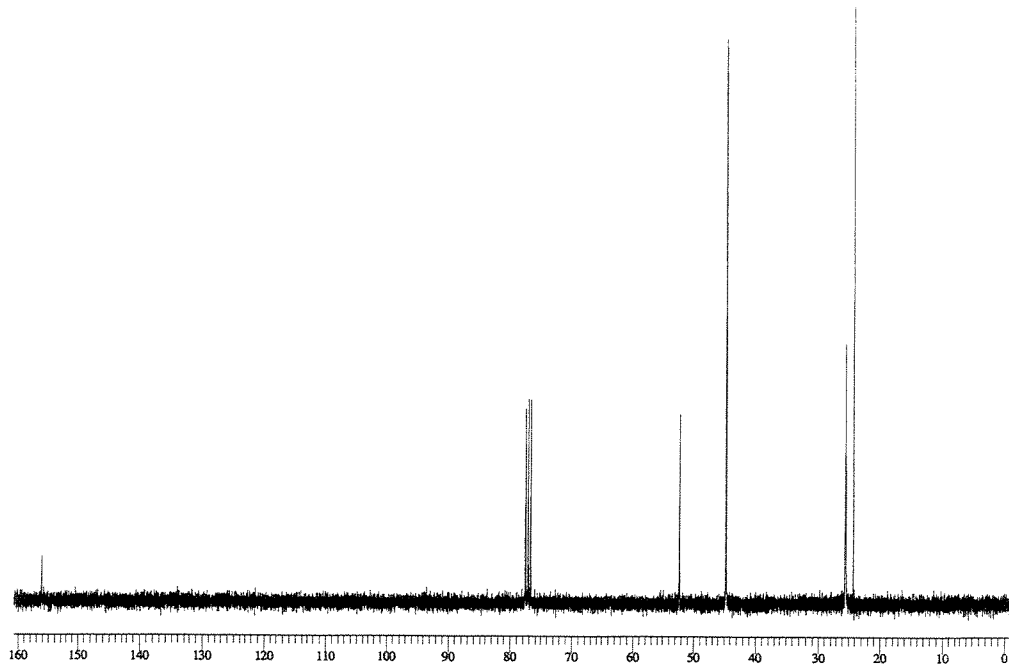
Espectro de massas do composto **16** (CG/EM):

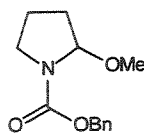


Espectro de RMN- ^1H do composto **16** (500 MHz, CDCl_3):



Espectro de RMN- ^{13}C do composto **16** (75,5 MHz, CDCl_3):





2-Metoxiazolano -1-carboxilato de benzila 17

Em um frasco equipado com um fio de tungstênio (ânodo) e uma placa de platina (cátodo) foi colocada uma solução da pirrolidina protegida **13** (0,43 g, 2,1 mmol) e p-toluenosulfonato de tetra-etil-amônio (0,32 g, 1,1 mmol) em MeOH (12 ml). A placa de platina (2 x 2 cm, resultando em uma superfície de trabalho com área de 4cm² e uma densidade de corrente de 25mA/cm²) e o fio metálico foram separados por 10 mm. A reação foi acompanhada por cromatografia gasosa e após passar aproximadamente 2,7 F/mmol de eletricidade (100 mA, 3,19 hr), a corrente foi interrompida o solvente removido à baixa pressão. O resíduo foi imediatamente purificado por cromatografia flash (impregnada com Et₃N; 2% Acetato de Etila/hexano) para fornecer **17** (0,41 g, 1,7 mmol) em 83% rendimento.

ASPECTO FÍSICO: óleo.

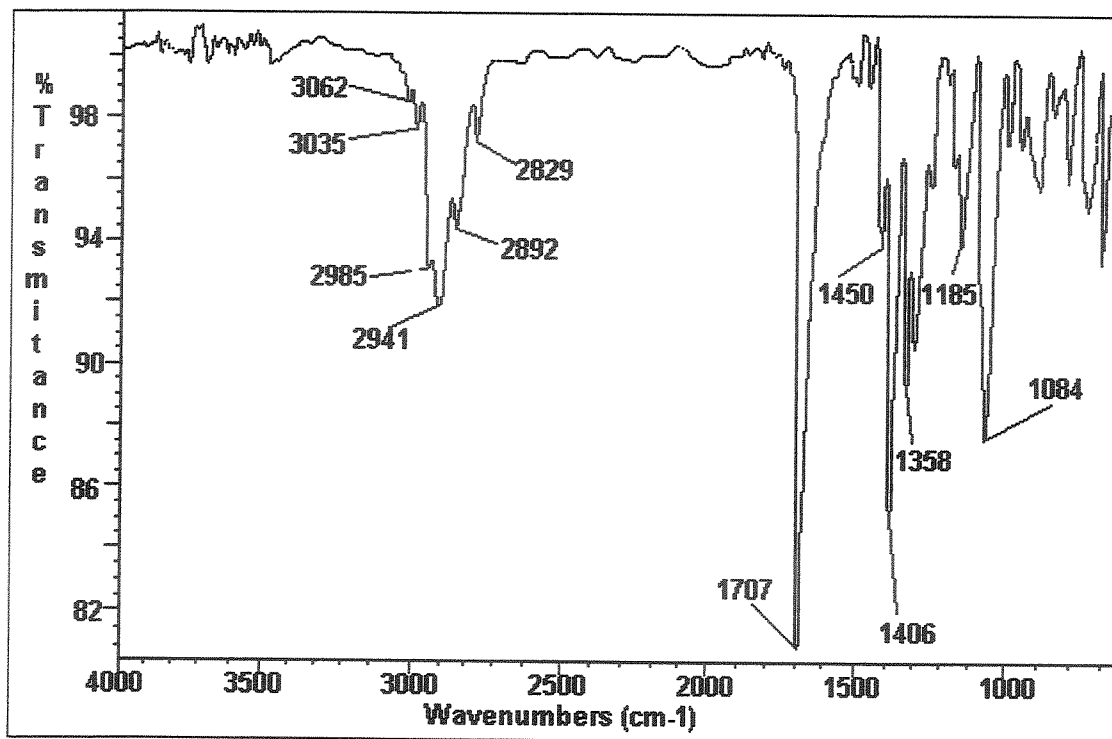
Massa (CG/EM, m/z, %): 146 (4), 114 (2), 97 (2), 91 (100), 77 (2), 69 (9), 65 (13), 41 (10).

IV (filme, cm⁻¹): 3062, 3035, 2985, 2941, 2892, 2829, 1707, 1450, 1406, 1358, 1185, 1004.

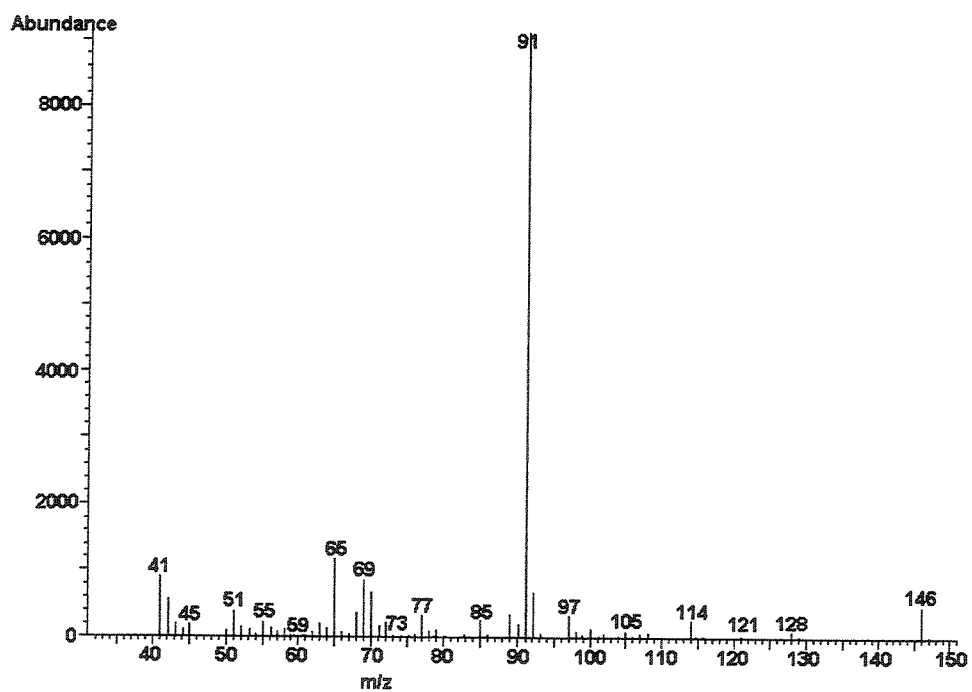
RMN-¹H (300 MHz, CCl₄, mistura de rotâmeros): δ 1,60-1,80 (m, 1H, CHH-3); 1,80-1,94 (m, 2H, CH₂-4) 1,95-2,15 (m, 1H, CHH-3); 3,30/3,16 (s, 3H, CH₃-OMe); 3,16-3,50 (m, 2H, CH₂-5) 4,95-5,20 (m, 3H, CH-2, CH₂-OBn); 7,20-7,40 (m, 5H, Ph).

RMN-¹³C (125,7 MHz, CCl₄, mistura de rotâmeros): δ 22,6/21,6 (CH₃); 32,2/32,7 (CH₂); 45,3/45,6 (CH₂); 55,7/54,8 (CH₂); 66,3/66,5 (CH₂); 88,5/87,9 (CH); 127,6 (CH); 127,7 (CH); 128,1 (CH); 136,8/136,6 (C⁹); 154,7/153,5 (CO).

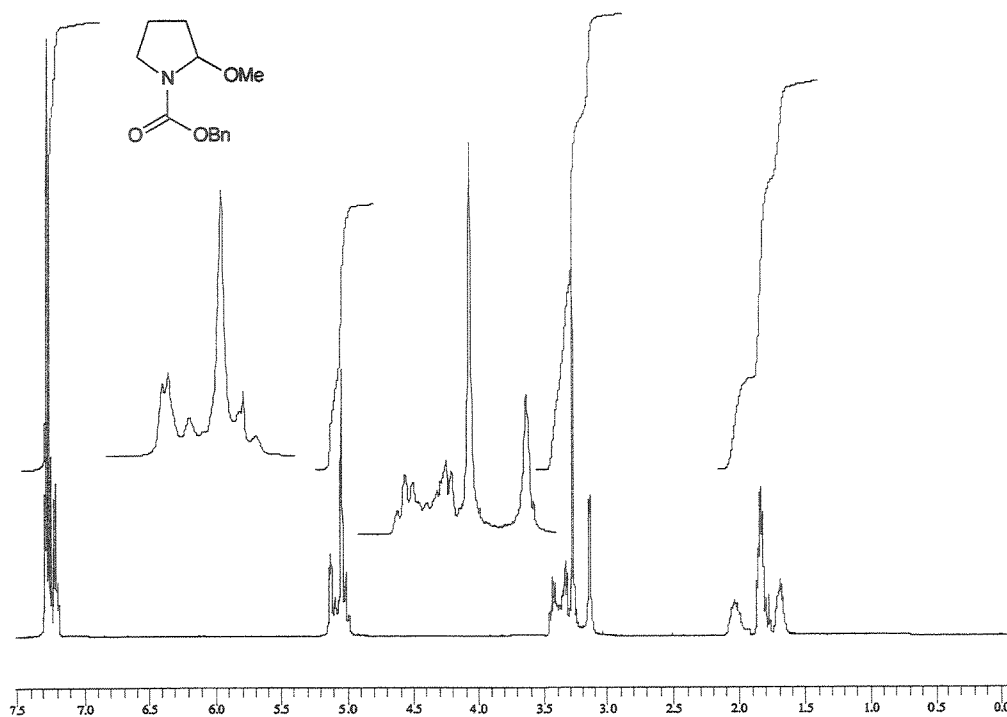
Infravermelho do composto 17 (filme, cm^{-1}):



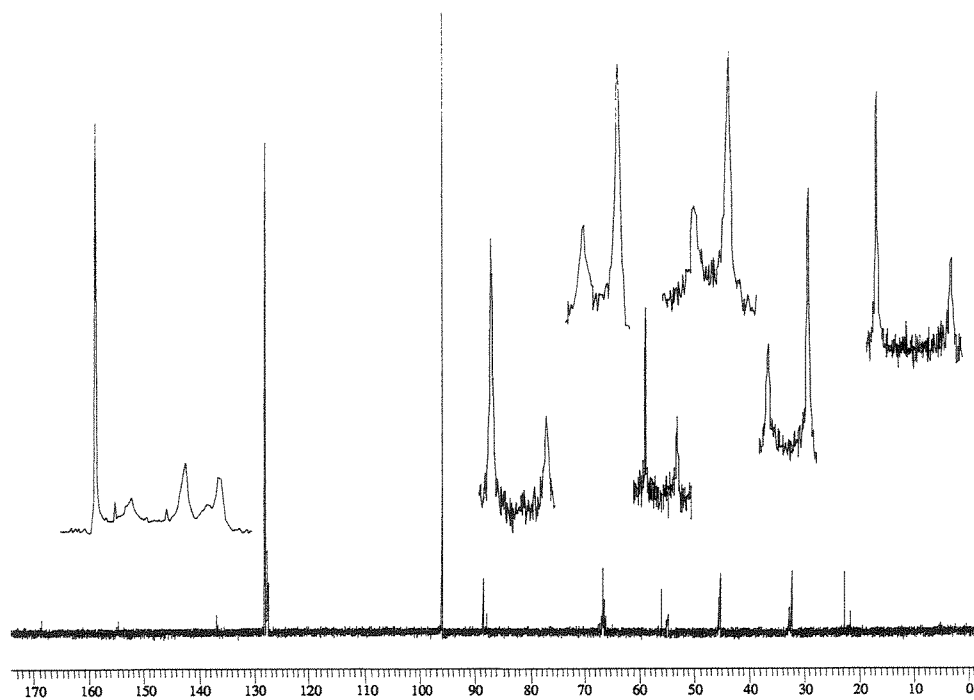
Espectro de massas do composto 17 (CG/EM):

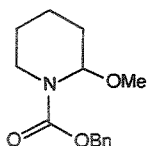


Espectro de RMN- ^1H do composto 17 (300 MHz, CCl_4):



Espectro de RMN- ^{13}C do composto 17 (125,7 MHz, CCl_4):





2-Metoxipiperidino -1-carboxilato de benzila 18

O mesmo procedimento descrito para a preparação de **17** foi empregado, trocando a pirrolidina protegida **13** pela piperidina protegida **14**. A reação foi acompanhada por cromatografia gasosa e após passar aproximadamente 3,5 F/mmol de eletricidade (100 mA, 4,14 hr), a corrente foi interrompida o solvente removido à baixa pressão. O resíduo foi imediatamente purificado por cromatografia flash (impregnada com Et₃N; 5% Acetato de Etila/hexano) para fornecer **18** (0,41 g, 1,6 mmol) em 78% rendimento.

ASPECTO FÍSICO: óleo.

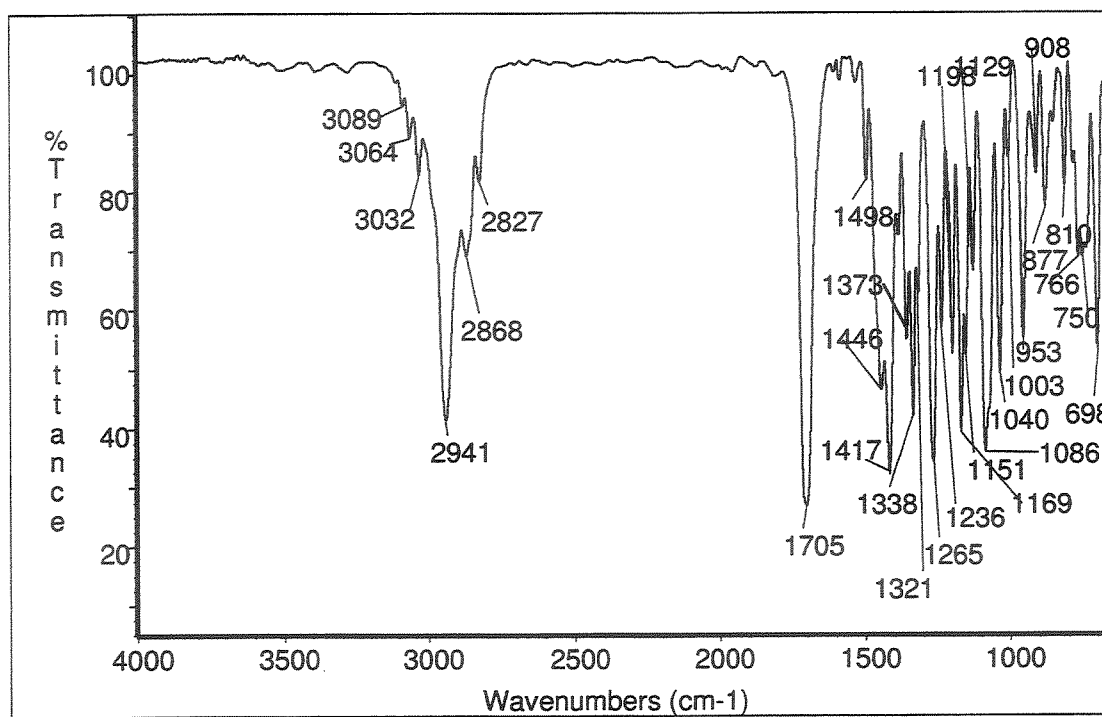
Massa (CG/EM, m/z, %): 217 (8), 174 (11), 114 (6), 91 (100), 65 (14).

IV (filme, cm⁻¹): 3089, 3064, 3032, 2941, 2868, 2827, 1705, 1498, 1446, 1417, 1373, 1338, 1321, 1265, 1236, 1198, 1169, 1151, 1129, 1086, 1040, 1003, 953, 908, 877, 810, 766, 750, 698.

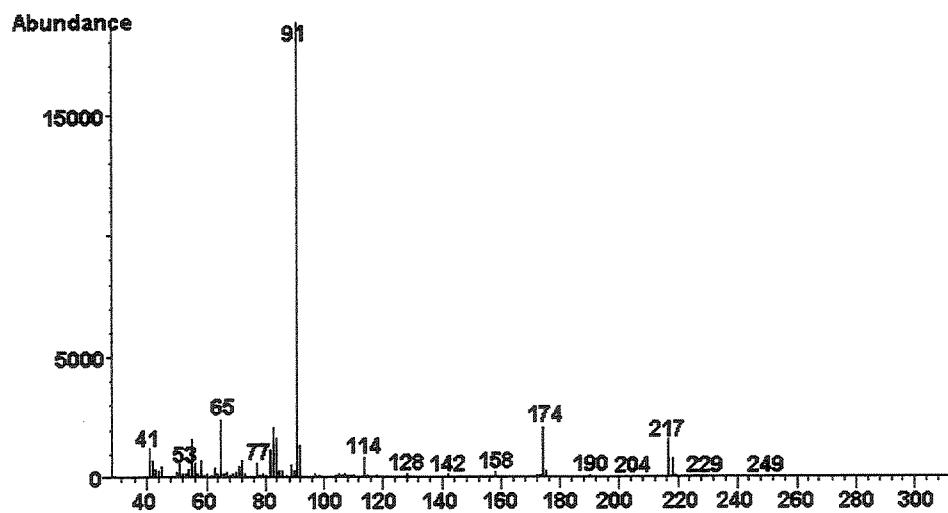
RMN-¹H (300 MHz, CCl₄, mistura de rotâmeros): δ 1,30-1,95 (m, 6H, CH₂-3,4,5); 2,80-3,04 (m, 1H, CHH-6); 3,18/3,08 (s, 3H, CH₃-OMe); 3,80-4,00 (m, 1H, CHH-6); 4,92-5,20 (m, 2H, CH₂-Cbz); 5,33/5,24 (m, 1, 1H, CH-OMe); 7,18-7,38 (m, 5H, Ph-Cbz).

RMN-¹³C (75,5 MHz, CCl₄, mistura de rotâmeros): δ 18,2 (CH₂); 25,0/24,8 (CH₂); 29,9/30,1 (CH₂); 38,5/38,2 (CH₂); 54,1/53,7 (CH₃); 66,4/66,5 (CH₂); 81,4/81,5 (CH); 127,6/127,7 (CH); 127,8/128,0 (CH); 128,1/128,2 (CH); 136,8/137,1 (C^o); 154,6/154,2 (CO).

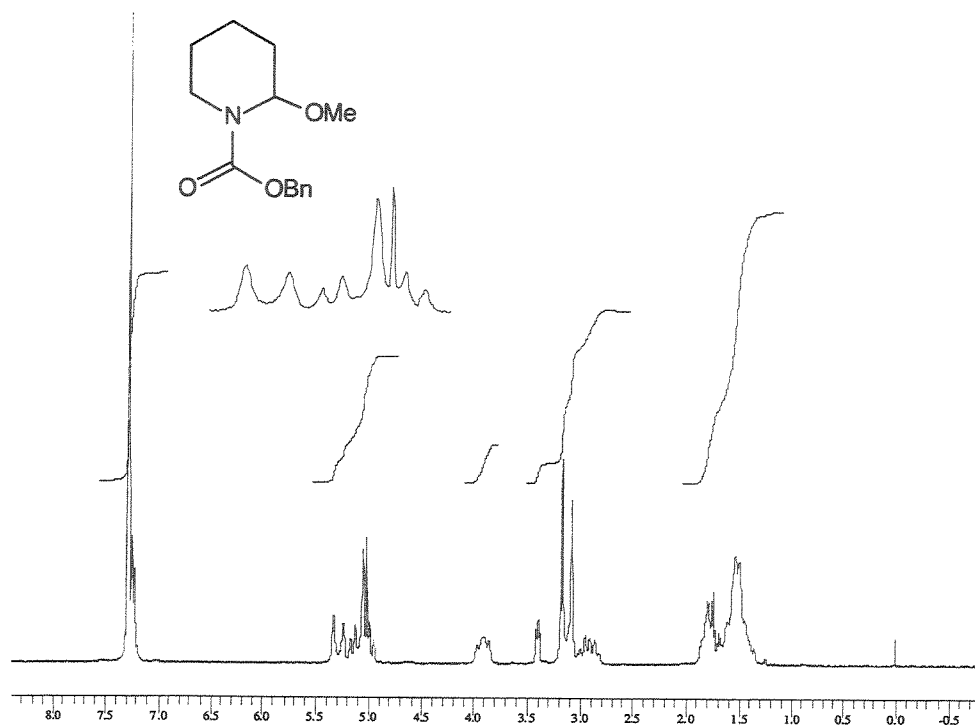
Infravermelho do composto **18** (filme, cm^{-1}):



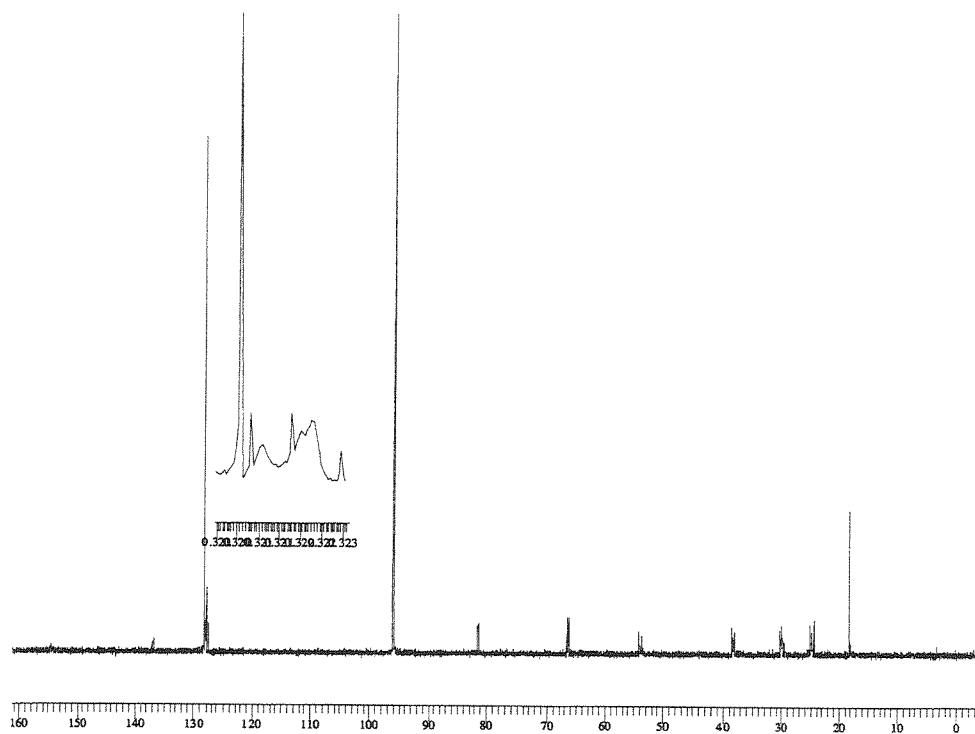
Espectro de massas do composto **18** (CG/EM):

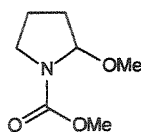


Espectro de RMN- ^1H do composto **18** (300 MHz, CCl_4):



Espectro de RMN- ^{13}C do composto **18** (75,5 MHz, CCl_4):





Carboxilato de 2-metoxi-1-azolano metila 19

O mesmo procedimento descrito para a preparação de **17** foi empregado, trocando a pirrolidina protegida **13** pela **15**. A reação foi acompanhada por cromatografia gasosa e após passar aproximadamente 3,0 F/mmol de eletricidade (100 mA, 3,55 hr), a corrente foi interrompida o solvente removido à baixa pressão. O resíduo foi imediatamente purificado por cromatografia flash (impregnada com Et₃N; 5% Acetato de Etila/hexano) para fornecer **19** (0,40 g, 1,7 mmol) em 80% rendimento.

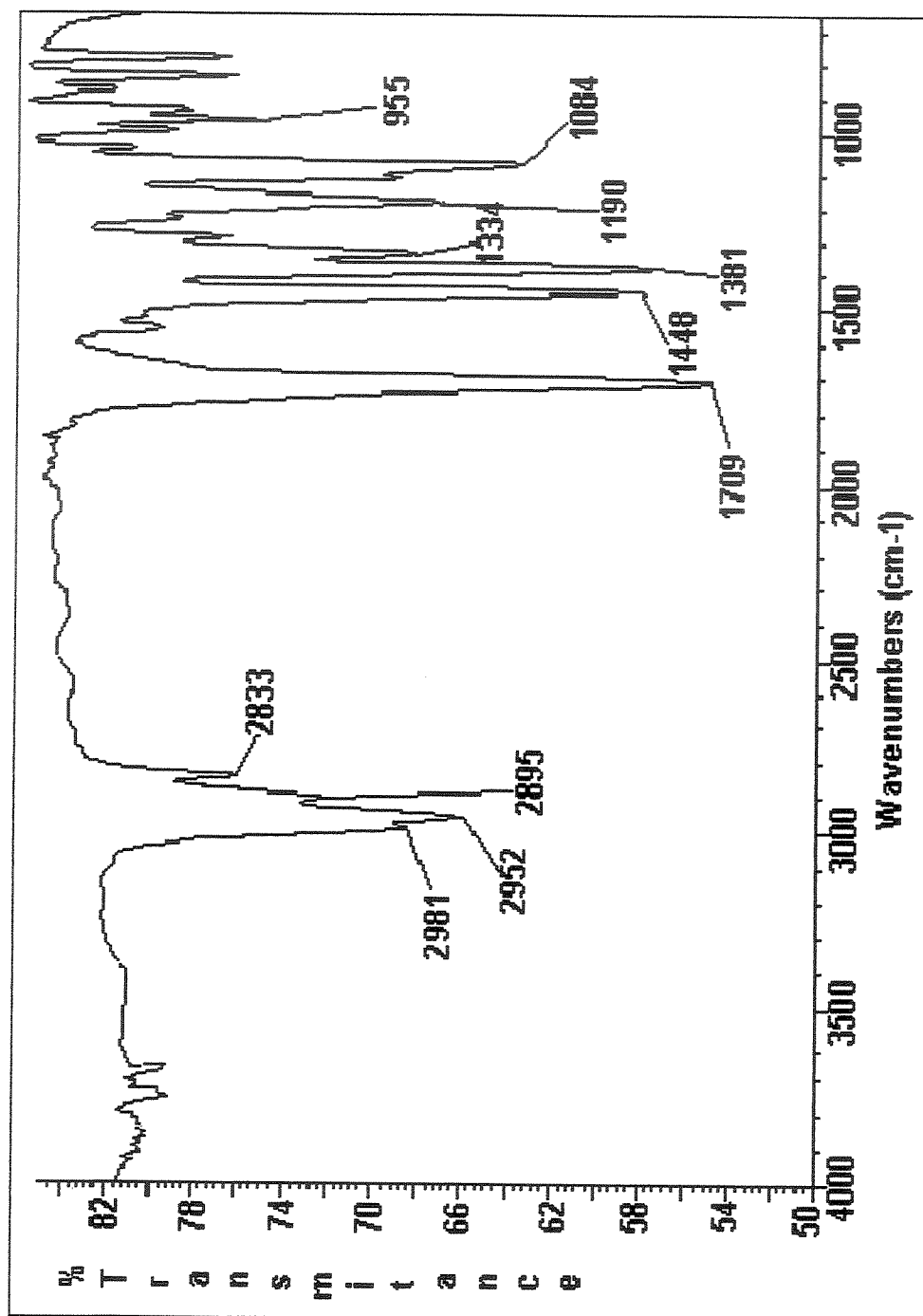
ASPECTO FISICO: óleo.

IV (filme, cm⁻¹): 2981, 2952, 2895, 2833, 1709, 1448, 1381, 1334, 1190, 1084, 955.

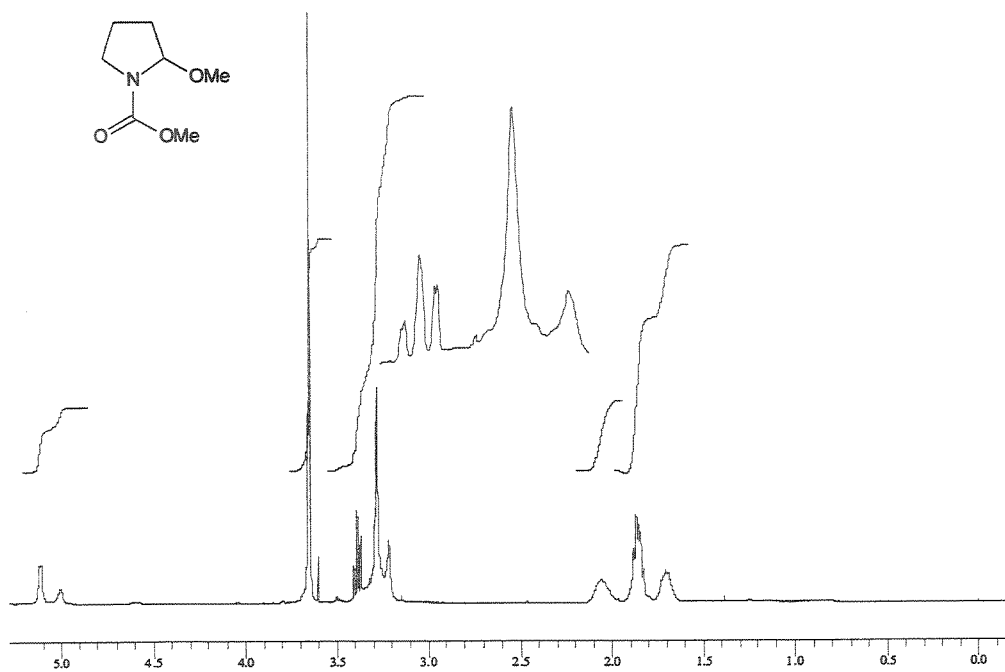
RMN-¹H (500 MHz, CCl₄, mistura de rotâmeros): δ 1,6-1,78 (m, 1H, CHH-3); 1,78-1,94 (m, 2H, CH₂-4); 2,00-2,15 (m, 1H, CHH-3); 3,28/3,22 (s, 3H, OMe); 3,39/3,38 (t, 2H, J=10,5 (8,8), CH₂-5); 3,65 (s, 3H, CH₃-COOMe); 5,08-5,18/4,89-5,06 (m, 1, 1H, CH-2).

RMN-¹³C (125,7 MHz, CCl₄, mistura de rotâmeros): δ 22,7/21,5 (CH₃); 32,2/32,5 (CH₂); 45,2/45,5 (CH₂); 51,8 (CH₃); 55,6/54,6 (CH₂); 88,5/87,9 (CH); 155,2 (CO).

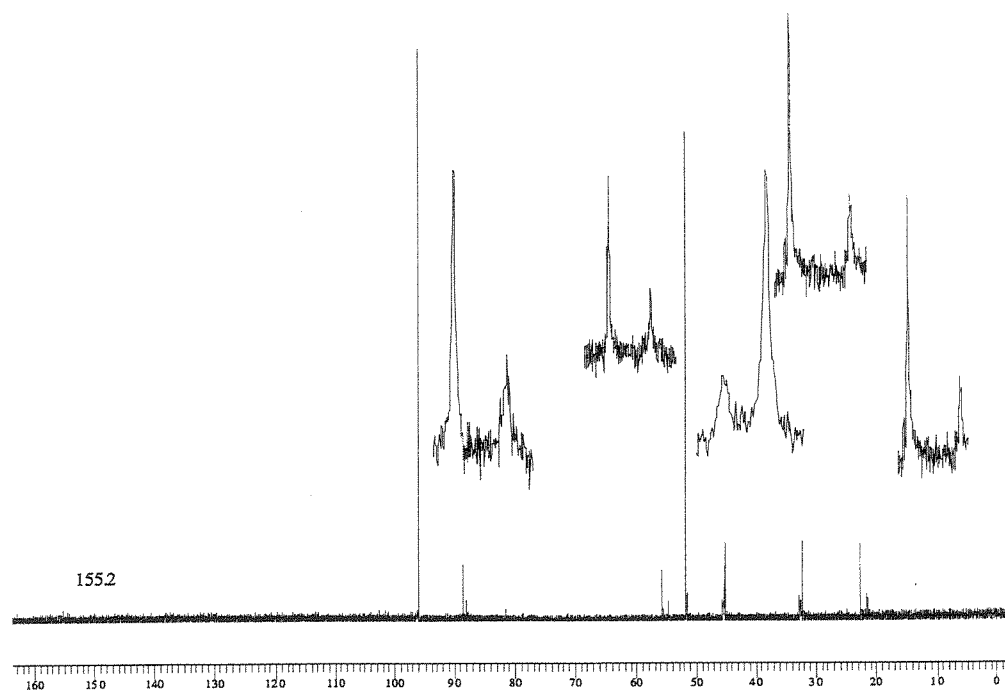
Infravermelho do composto **19** (filme, cm^{-1}):

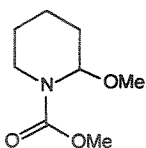


Espectro de RMN- ^1H do composto **19** (500 MHz, CCl_4):



Espectro de RMN- ^{13}C do composto **19** (125,7 MHz, CCl_4):





2-Metoxipiperidino -1-carboxilato de metila **20**

O mesmo procedimento descrito para a preparação de **17** foi empregado, trocando a pirrolidina protegida **13** pela piperidina protegida **16**. A reação foi acompanhada por cromatografia gasosa e após passar aproximadamente 2,9 F/mmol de eletricidade (100 mA, 3,4 hr), a corrente foi interrompida o solvente removido à baixa pressão. O resíduo foi imediatamente purificado por cromatografia flash (impregnada com Et₃N; 10% Acetato de Etila/hexano) para fornecer **20** (0,31 g, 1,7 mmol) em 80% rendimento.

ASPECTO FÍSICO: óleo.

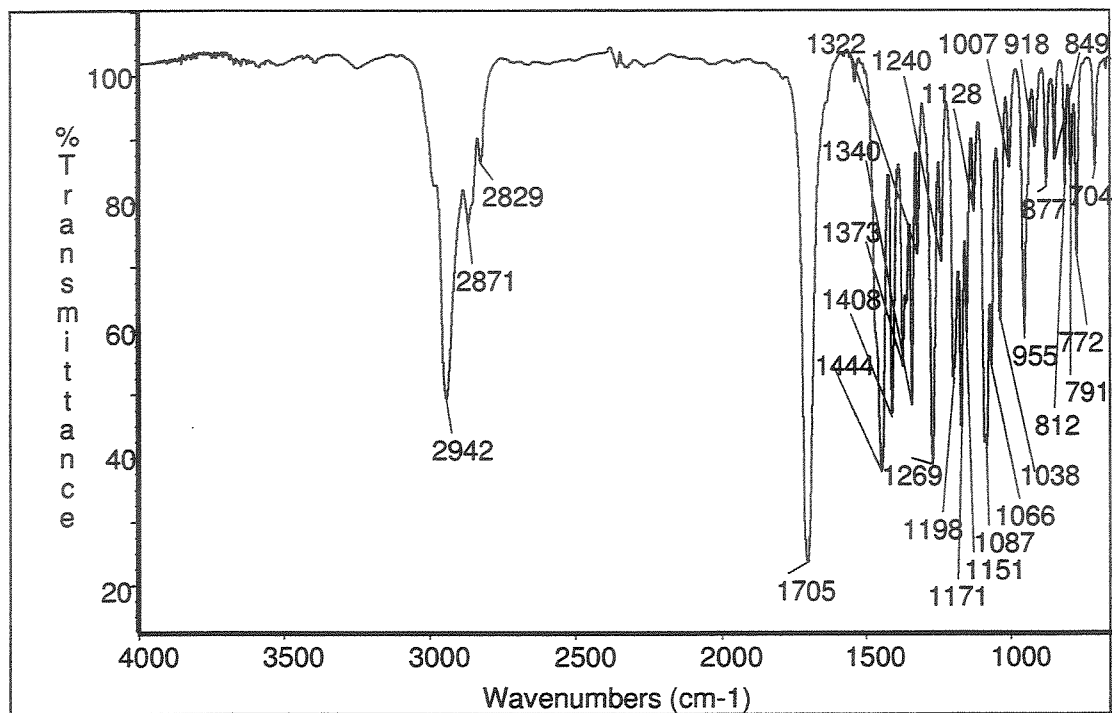
Massa (CG/EM, m/z, %): 173 (M, 1), 158 (7), 142 (100), 126 (4), 82 (11), 70 (14), 58 (14), 42 (20).

IV (filme, cm⁻¹): 2942, 2871, 2829, 1705, 1444, 1408, 1373, 1340, 1322, 1269, 1240, 1198, 1171, 1151, 1128, 1087, 1066, 1038, 1007, 955, 918, 877, 849, 812, 791, 772, 704.

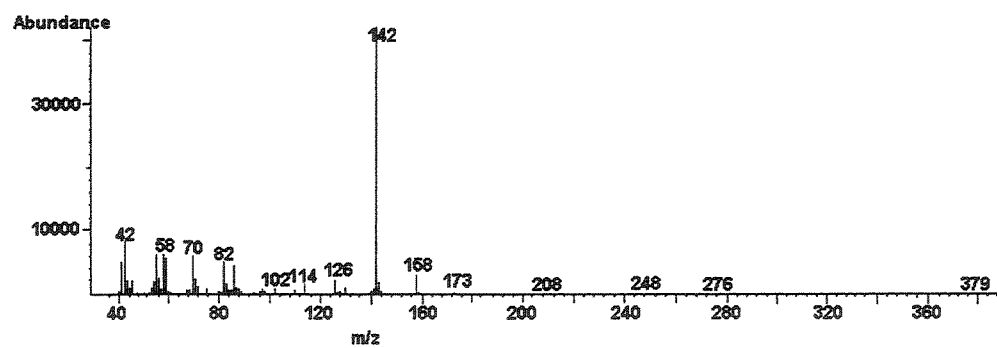
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃, mistura de rotâmeros): δ 1,30-1,94 (m, 6H, CH₂-3,4,5); 2,84-3,08 (m, 1H, CHH-6); 3,24 (s, 1, 3H, CH₃-OMe); 3,72 (s, 3H, OMe); 3,80-4,08 (m, 1H, CHH-6); 5,28/5,42 (m, 1, 1H, CH-2).

RMN-¹³C (75,5 MHz, CDCl₃): δ 18,2 (CH₂); 24,8 (CH₂); 29,9 (CH₂); 38,7/38,5 (CH₂); 52,3 (CH₃); 54,4/54,1 (CH₂); 81,8 (CH); 156,3 (CO).

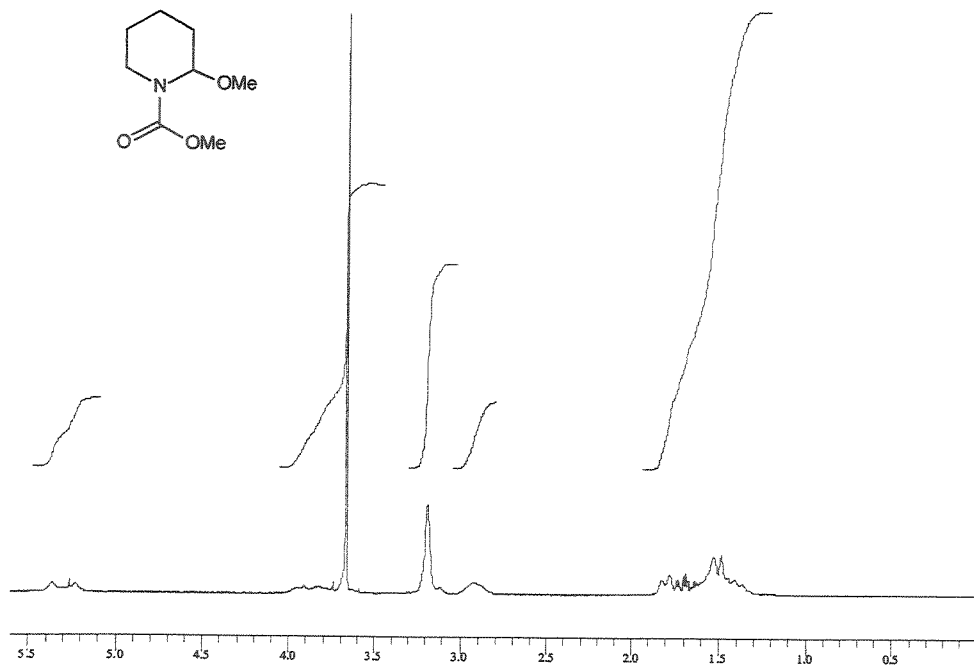
Infravermelho do composto **20** (filme, cm^{-1}):



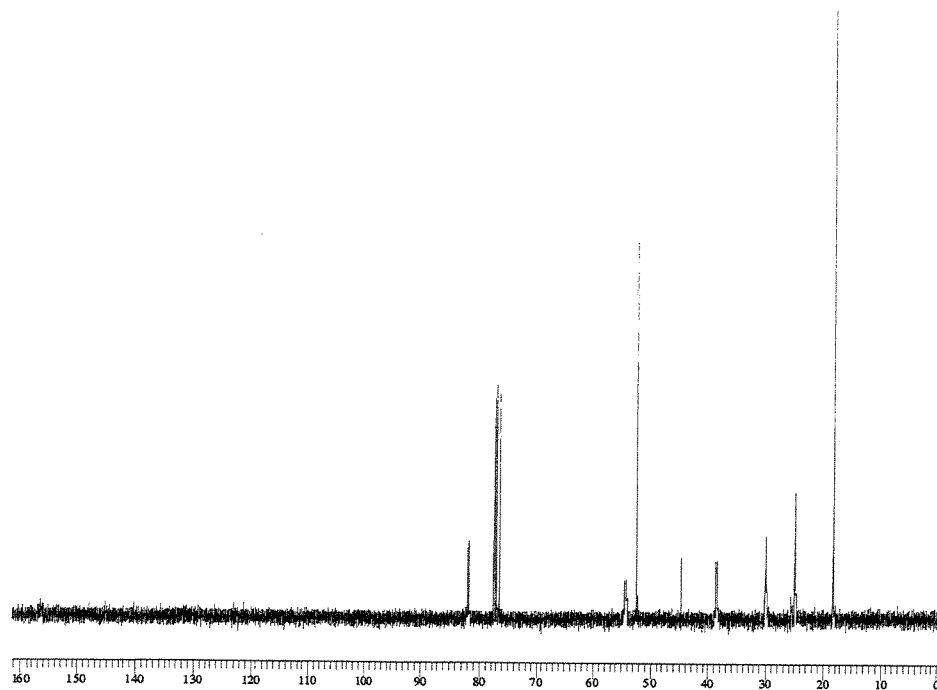
Espectro de massas do composto **20** (CG/EM):



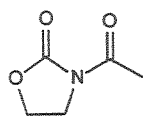
Espectro de RMN- ^1H do composto **20** (300 MHz, CDCl_3):



Espectro de RMN- ^{13}C do composto **20** (75,5 MHz, CDCl_3):



5.3.4 N-acil-oxazolan-2-onas.



3-Acetil-1,3-oxazolan-2-ona 21

A uma solução de 1,3-oxazolan-2-ona (3,0 g, 35 mmol) em THF (12,2 ml) foi adicionado DMAP (0,11 g, 0,86 mmol, 2,5 mol%) e Et₃N (4,8 ml, 35 mmol). A mistura foi resfriada (0-10°C) e então foi adicionado anidrido acético (3,5 ml, 35mmol), gota a gota. A reação foi mantida sob agitação por 16 horas à temperatura ambiente, o solvente evaporado e o produto bruto diluído com acetato de etila e lavado com H₂O (3x10ml), brine (3x10ml) e então seco sob MgSO₄. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (15% Acetato de Etila/Hexano) para fornecer **21** (3,16 g, 24,5 mmol) em 70% de rendimento.

ASPECTO FÍSICO: sólido branco.

P.F.: 68,8-69,4°C.

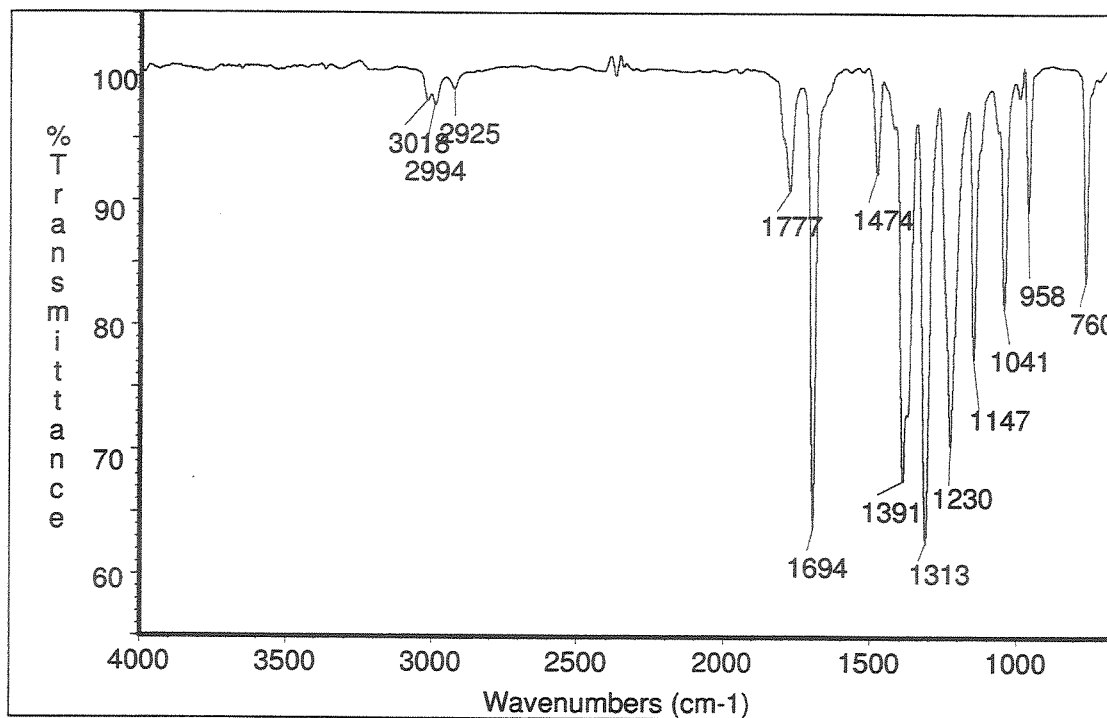
MASSA (CG/EM, m/z, %): 129 (M, 8), 101 (24), 88 (10), 43 (100).

IV (filme, cm⁻¹): 3018, 2994, 2925, 1777, 1694, 1474, 1391, 1313, 1230, 1147, 1041, 958, 760.

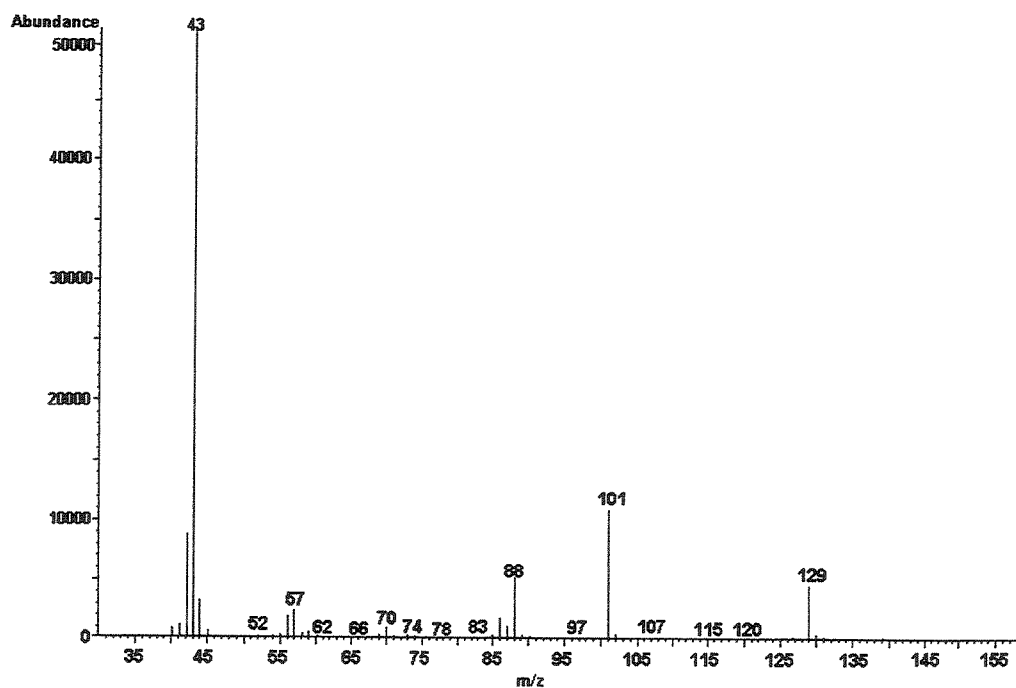
RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 2,52 (s, 3H, CH₃); 4,02 (t, 2H, J=8,3, CH₂O); 4,43 (t, 2H, J=8,30, CH₂N).

RMN-¹³C (75,5 MHz, CDCl₃): δ 23,0 (CH₃); 42,2 (CH₂); 61,9 (CH₂); 153,8 (CO); 170,5 (CO).

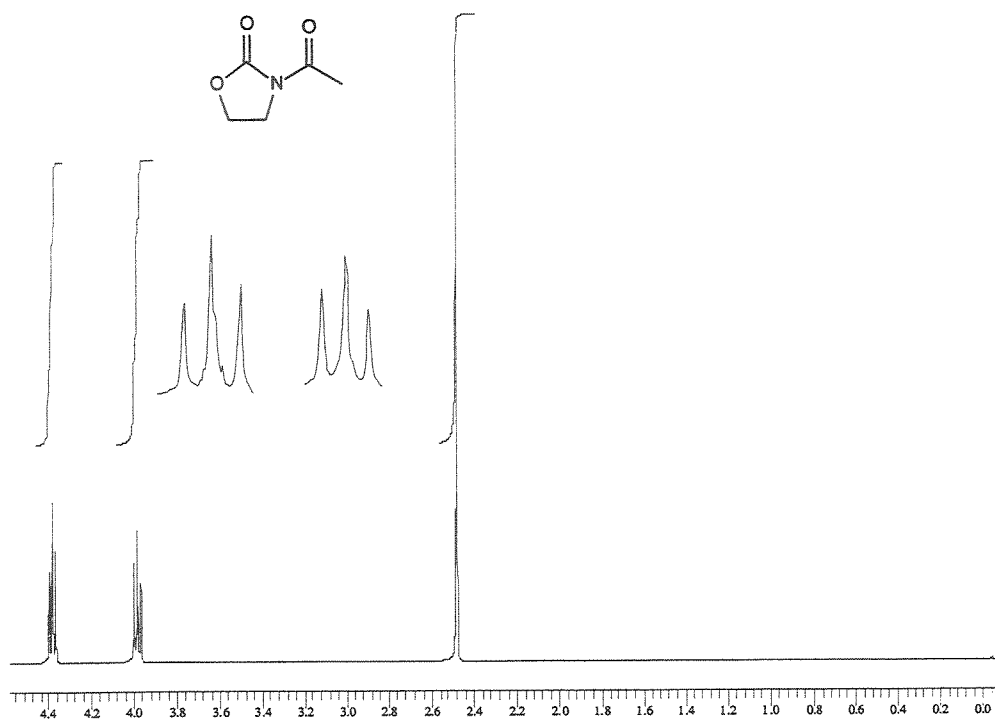
Infravermelho do composto **21** (filme, cm^{-1}):



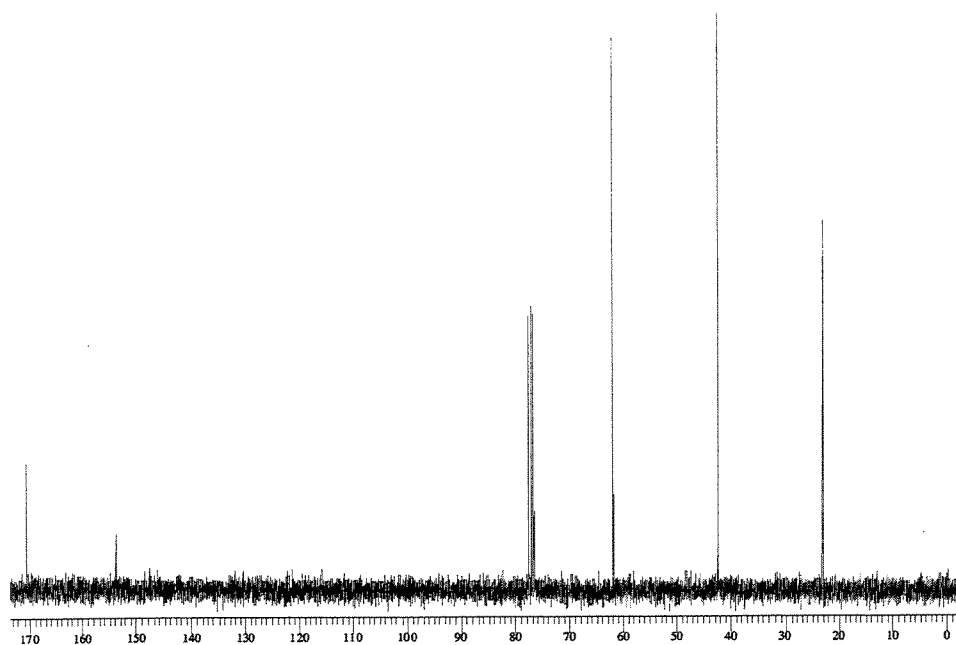
Espectro de Massas do composto **21** (CG/EM):

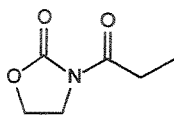


Espectro de RMN- ^1H do composto **21** (500 MHz, CDCl_3):



Espectro de RMN- ^{13}C do composto **21** (75,5 MHz, CDCl_3):





3-Propionil-1,3-oxazolan-2-ona **22**

O mesmo procedimento descrito para a preparação de **21** foi utilizado, trocando o anidrido acético pelo propionico. O produto foi purificado por recristalização (Acetato de Etila/Hexano) para fornecer **22** (4,0 g, 28 mmol) em 80% de rendimento.

ASPECTO FÍSICO: sólido branco.

P.F.: 82,4-82,5 °C.

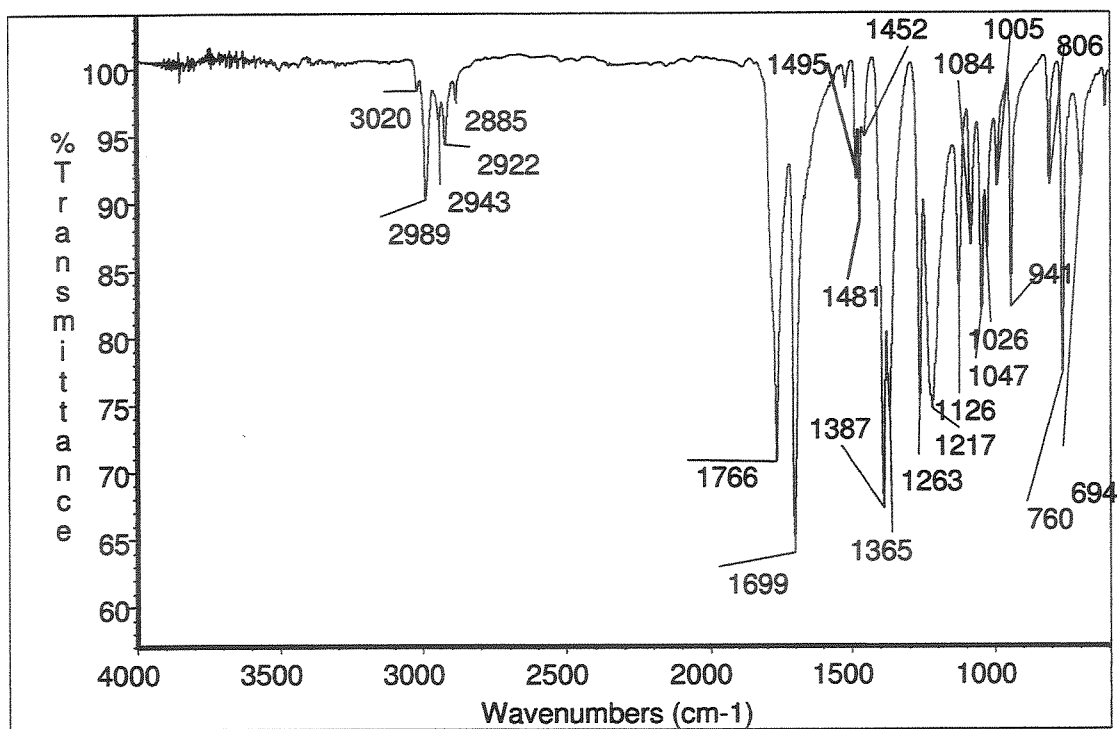
MASSA (CG/EM, m/z, %): 143 (M, 8), 115 (17), 88 (42), 70 (8), 57 (100), 42 (17).

IV (filme, cm⁻¹): 3020, 2989, 2943, 2922, 2885, 1766, 1699, 1495, 1481, 1452, 1387, 1365, 1263, 1217, 1126, 1084, 1047, 1026, 1005, 941, 806, 760, 694.

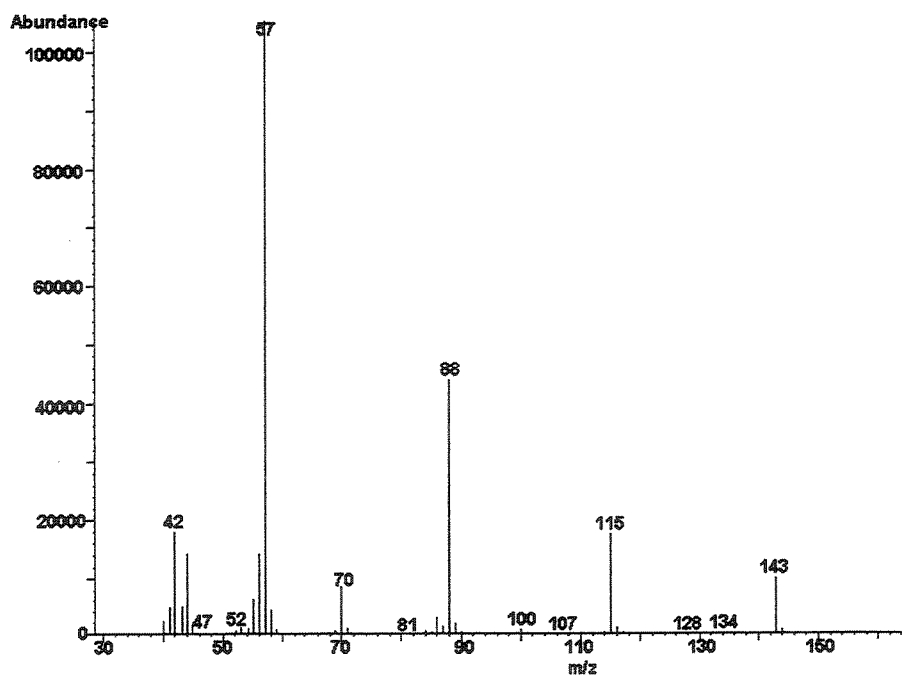
RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 1,17 (t, 3H, J=7,3, CH₃); 2,93 (q, 2H, J=7,3, CH₂CH₃); 4,03 (t, 2H, J=8,1, CH₂O); 4,24 (t, 2H, J=8,0, CH₂N).

RMN-¹³C (75,5 MHz, CDCl₃): δ 8,0 (CH₃); 28,5 (CH₂); 42,4 (CH); 62,0 (CH₂); 153,7 (CO); 174,3 (CO).

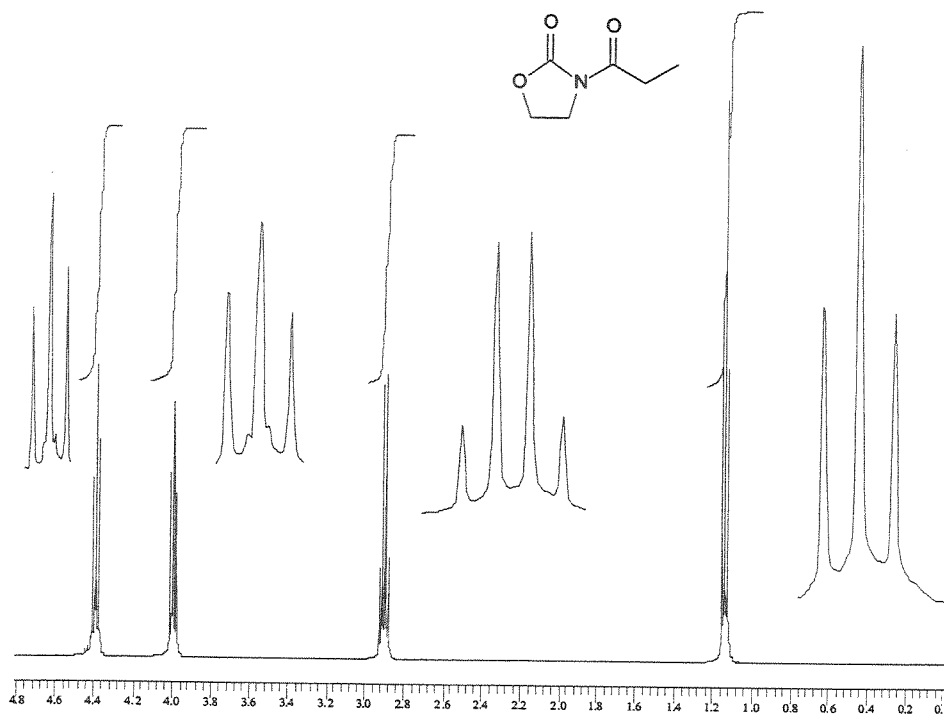
Infravermelho do composto **22** (filme, cm^{-1}):



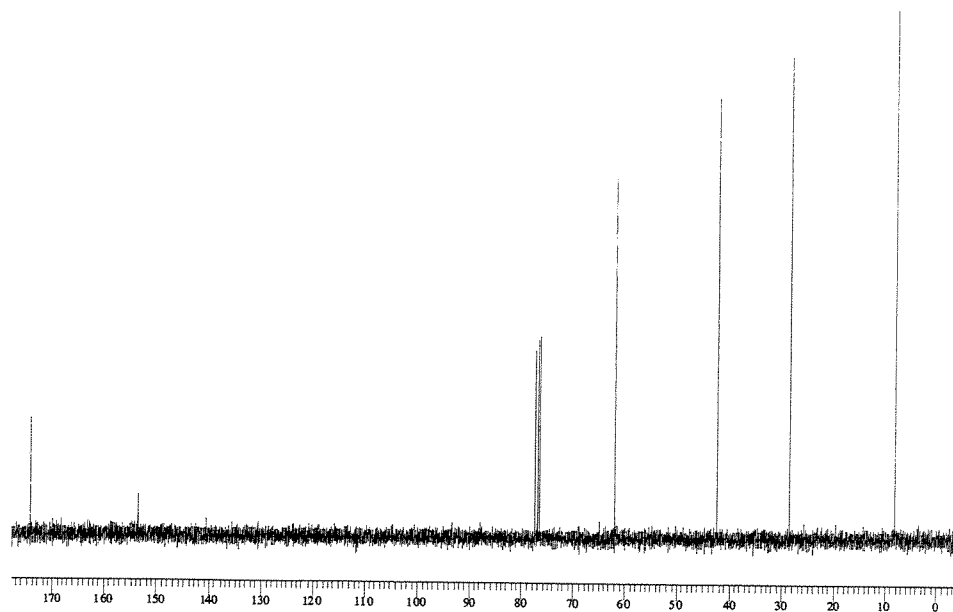
Espectro de Massas do composto **22** (CG/EM):

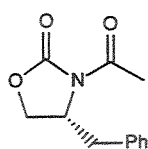


Espectro de RMN- ^1H do composto **22** (500 MHz, CDCl_3):



Espectro de RMN- ^{13}C do composto **22** (75,5 MHz, CDCl_3):





(4R)-4-Benzil-3-acetil-1,3-oxazolan-2-ona 23

A uma solução de (4R)-(4-fenilmetil)-oxazolidin-2-ona (3,0 g, 17 mmol) em THF (34 ml), à -78°C, foi adicionado uma solução 1,96 M de nBuLi em hexano (9,5ml, 18,6 mmol), gota a gota. A solução foi mantida sob agitação à -78°C por 30 minutos e então foi adicionado cloreto de acetila (1,44 ml, 20,3 mmol). A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada e interrompida pela adição de solução saturada de NH₄Cl (9,5ml). A fase aquosa extraída com Et₂O (3 x 10 ml) e a fase orgânica combinada seca sob MgSO₄. O bruto foi purificado por recristalização (Acetato de Etila/Hexano) para fornecer **23** (3,56 g, 16,2 mmol) em 96% de rendimento.

ASPECTO FÍSICO: sólido branco.

P.F.: 107,7-108,1 °C. literatura^{43a}: 109 °C

$[\alpha]_{\text{Hg}}^{20} = -130,0$ conversão: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -110,6$ (c 1,0, EtOH);

literatura^{43a}: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -100,3$ (c 1,0, EtOH)

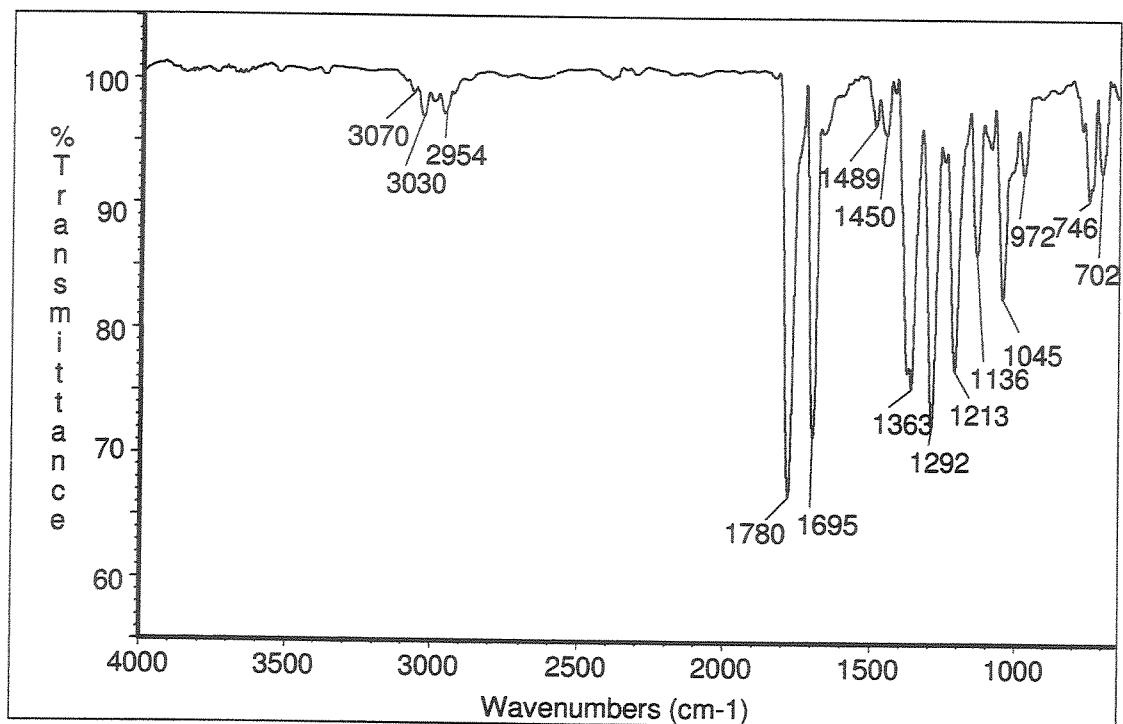
MASSA (CG/EM, m/z, %): 219 (M, 9), 134 (11), 128 (22), 92 (9), 91 (22), 86 (44), 65 (9), 43 (100).

IV (filme, cm⁻¹): 3070, 3030, 2954, 1780, 1695, 1489, 1450, 1363, 1292, 1213, 1136, 1045, 972, 746, 702.

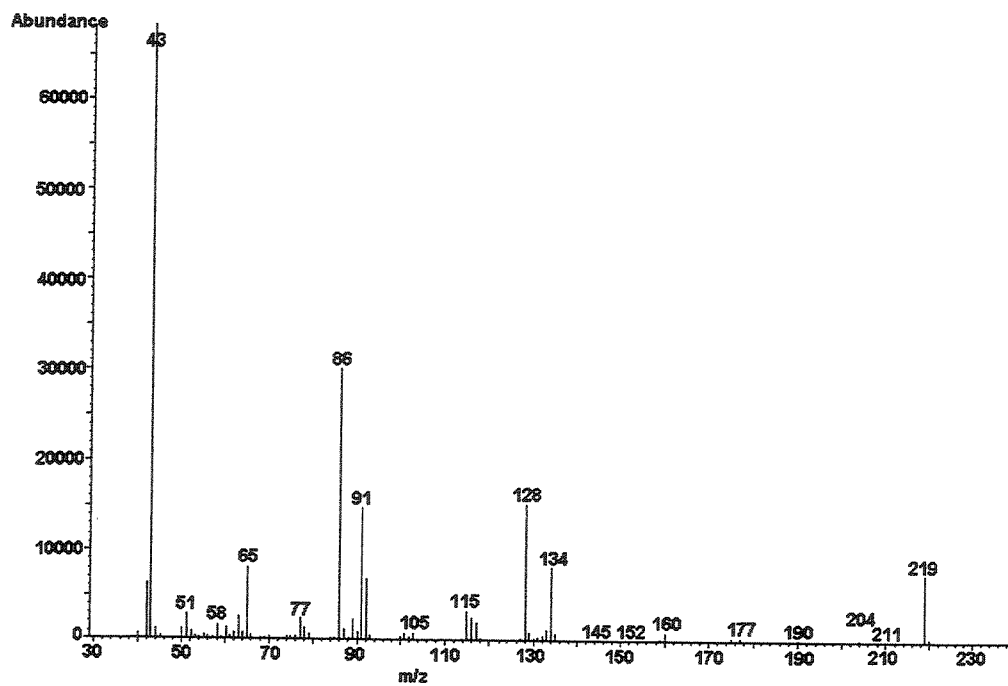
RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 2,55 (s, 3H, CH₃); 2,78 (dd, 1H, J=9,5 e 13,4, CHHPh); 3,30 (dd, 1H, J=3,2 e 13,4, CHHPh); 4,13-4,23 (m, 2H, CH₂O); 4,64-4,70 (m, 1H, CHN); 7,18-7,36 (m, 5H, Ph).

RMN-¹³C (125,7 MHz, CDCl₃): δ 23,8 (CH₃); 37,8 (CH₂); 54,9 (CH); 66,0 (CH₂); 127,3 (CH); 128,9 (CH); 129,4 (CH); 135,2 (C⁹); 153,6 (CO); 170,2 (CO).

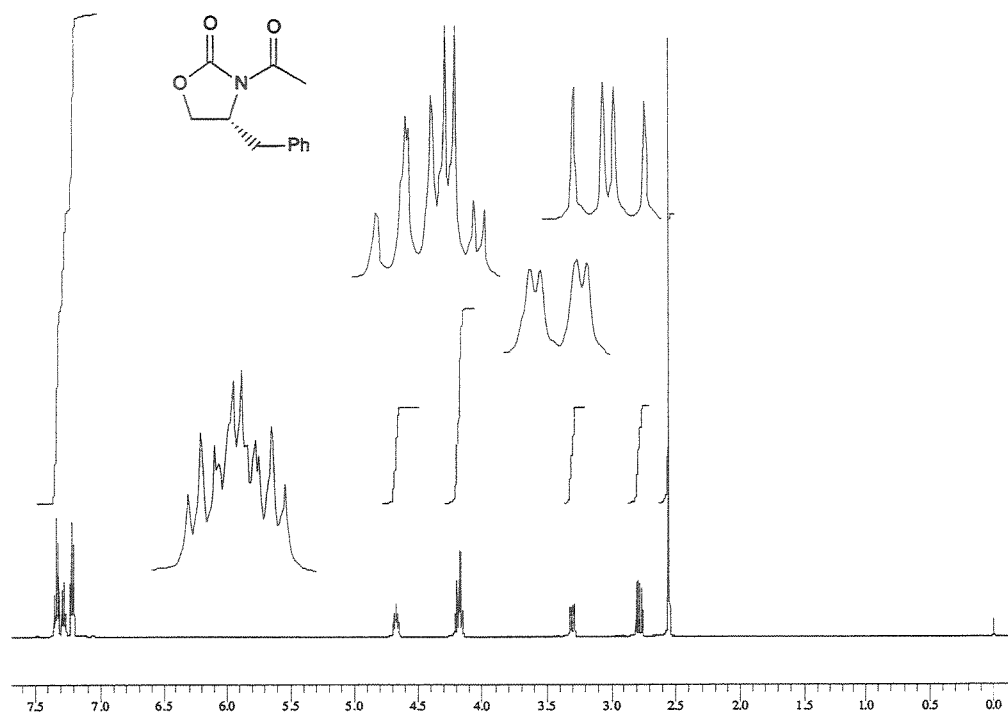
Infravermelho do composto **23** (filme, cm^{-1}):



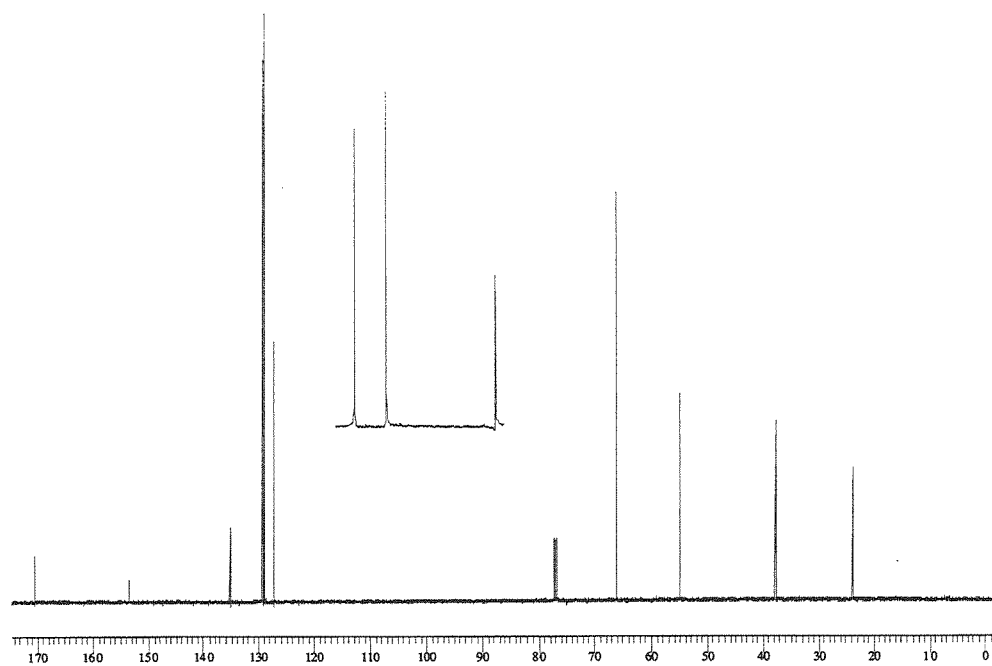
Espectro de Massas do composto **23** (CG/EM):

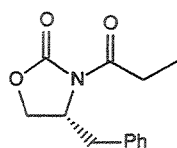


Espectro de RMN- ^1H do composto **23** (500 MHz, CDCl_3):



Espectro de RMN- ^{13}C do composto **23** (125,7 MHz, CDCl_3):



**(4R)-4-Benzil-3-propionil-1,3-oxazolan-2-ona 24**

O mesmo procedimento descrito para a preparação de 23 foi utilizado, trocando o cloreto de acetila pelo propionila. O bruto foi purificado por recristalização (Acetato de Etila/Hexano) para fornecer 24 (3,69 g, 15,8 mmol) em 93% de rendimento.

ASPECTO FÍSICO: sólido branco.

PF: 45-46°C. (literatura¹⁴⁵: 45-46°C)

$[\alpha]_{\text{Hg}}^{20}$ -119,3, conversão $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -101,5 (c 1,01, EtOH)

literatura¹⁴⁵: $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ +100,3 (c 1,01, EtOH).

MASSA (CG/EM, m/z, %): 233 (M, 7), 142 (18), 91 (17), 65 (8), 57 (100).

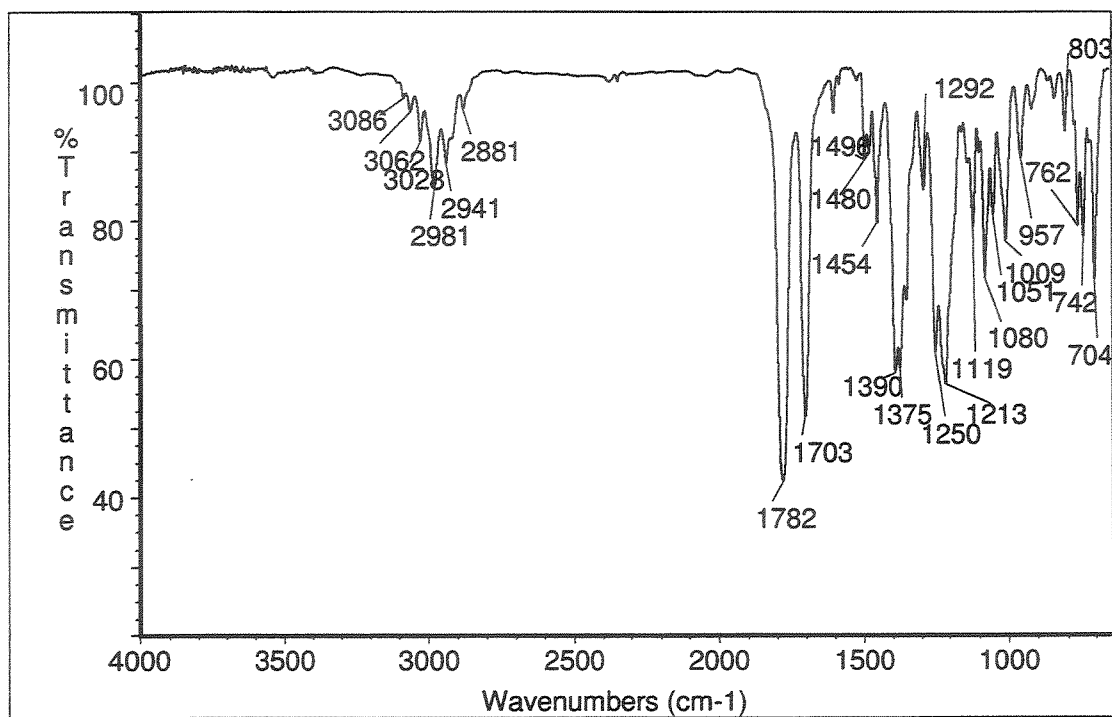
IV (filme, cm⁻¹): 3086, 3062, 3028, 2981, 2941, 2881, 1782, 1703, 1496, 1480, 1454, 1390, 1375, 1292, 1250, 1213, 1119, 1080, 1051, 1009, 957, 803, 762, 742, 704.

RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 1,21 (t, 3H, J=7,3, CH₃); 2,77 (dd, 1H, J=9,8 e 13,3, CHHPh); 2,90-3,02 (m, 2H, CH₂CH₃); 3,30 (dd, 1H, J=3,2 e 13,4, CHHPh); 4,14-4,22 (m, 2H, CH₂O); 4,65-4,70 (m, 1H, CHN); 7,18-7,37 (m, 5H, Ph)

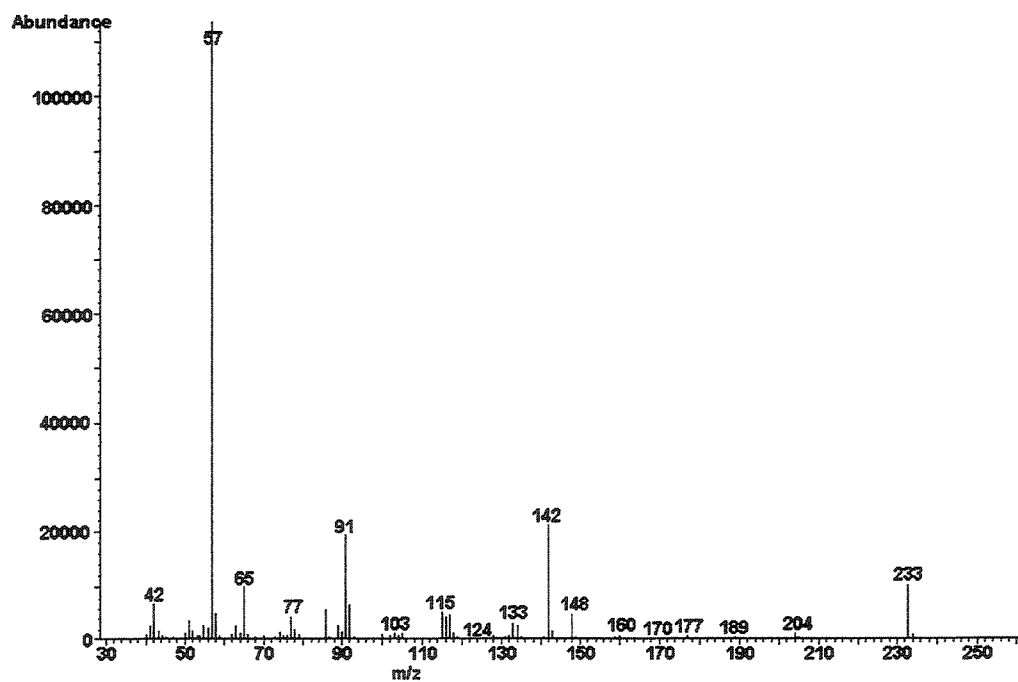
RMN-¹³C (125,7 MHz, CDCl₃): δ 8,3 (CH₃); 29,2 (CH₂); 37,9 (CH₂); 55,1 (CH); 66,2 (CH₂); 127,3 (CH); 128,9 (CH); 129,4 (CH); 135,3 (C⁹); 153,5 (CO); 174,0 (CO).

¹⁴⁵ Valores descritos para o enantiômero de 24 (ref 43a).

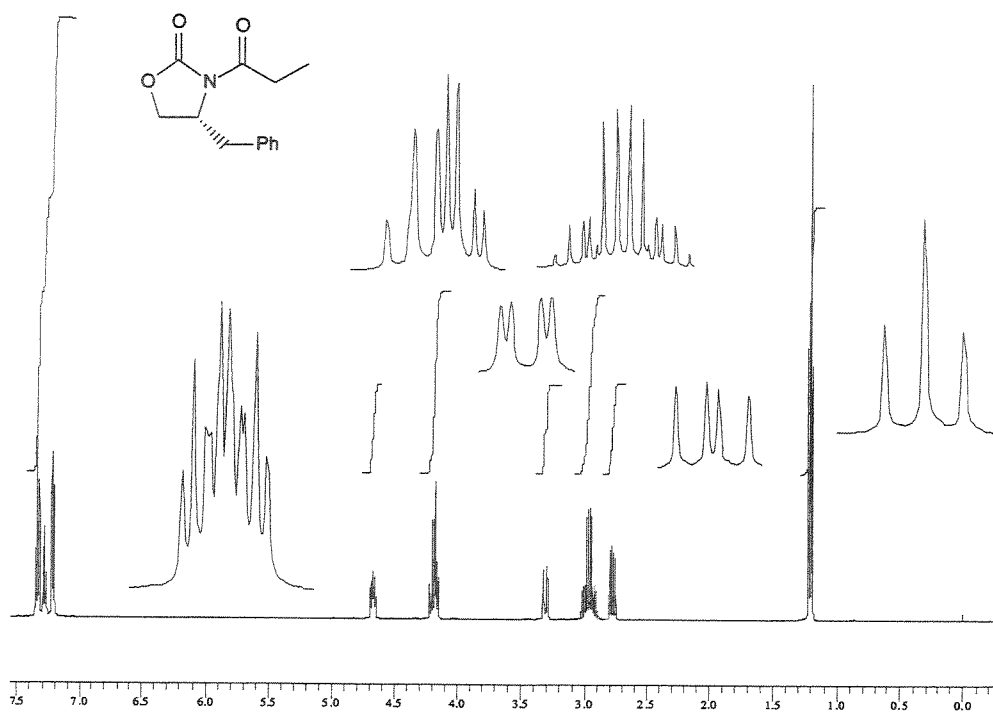
Infravermelho do composto **24** (filme, cm^{-1}):



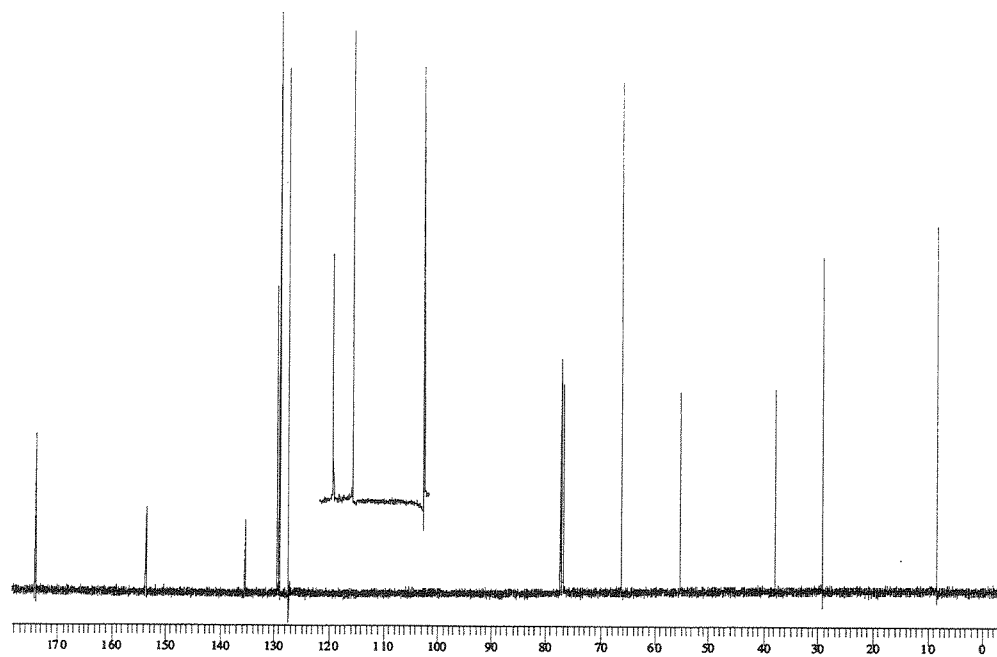
Espectro de Massas do composto **24** (CG/EM):

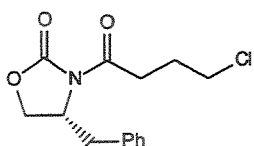


Espectro de RMN- ^1H do composto **24** (500 MHz, CDCl_3):



Espectro de RMN- ^{13}C do composto **24** (125,7 MHz, CDCl_3):





(4R)-4-Benzil-3-(4-clorobutanoil)-1,3-oxazolan-2-ona 25

O mesmo procedimento descrito para a preparação de **23** foi utilizado, trocando o cloreto de acetila pelo de 4-clorobutirila. O bruto foi purificado por cromatografia em coluna (15% Acetato de Etila/ Hexano) para fornecer **25** (4,40 g, 15,6 mmol) em 92% de rendimento.

ASPECTO FÍSICO: óleo.

$[\alpha]_D^{20} = -72,9$ (c 4,3, CH₂Cl₂).

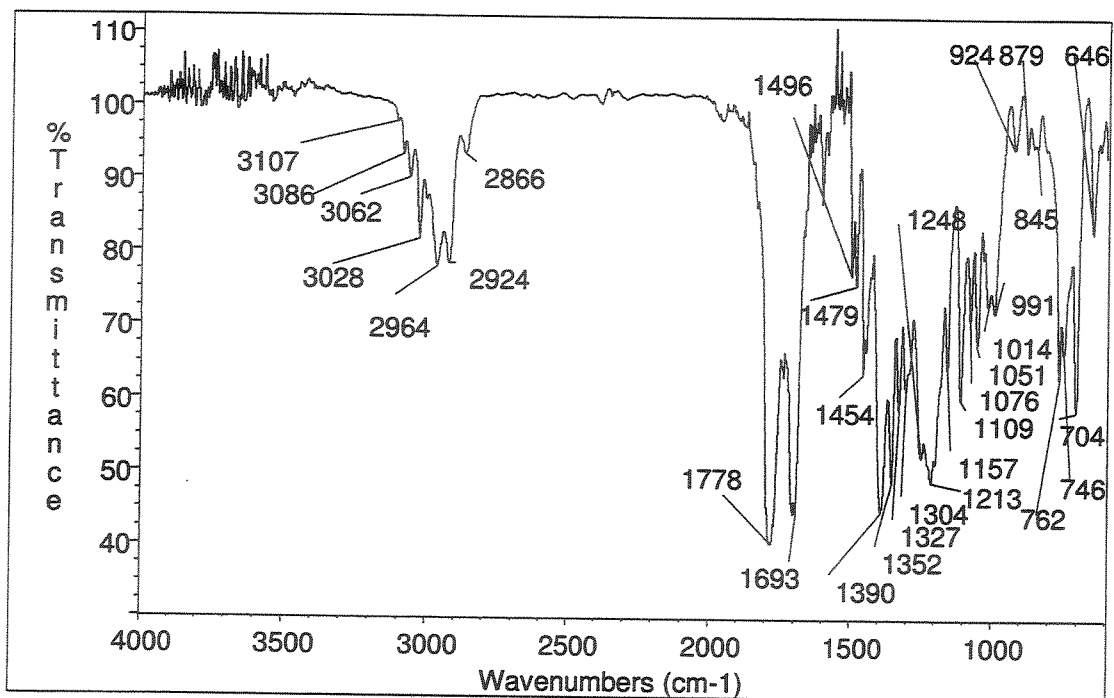
ANÁLISE ELEMENTAR: Calculado para C₁₄H₁₅NO₃ C59,7; H5,7; N5,0 obtido C59,7; H5,68; N4,97.

IV (filme, cm⁻¹): 3107, 3086, 3062, 3028, 2964, 2924, 2866, 1778, 1693, 1496, 1479, 1454, 1390, 1352, 1327, 1304, 1248, 1213, 1157, 1109, 1076, 1051, 1014, 991, 924, 879, 845, 762, 746, 704, 646.

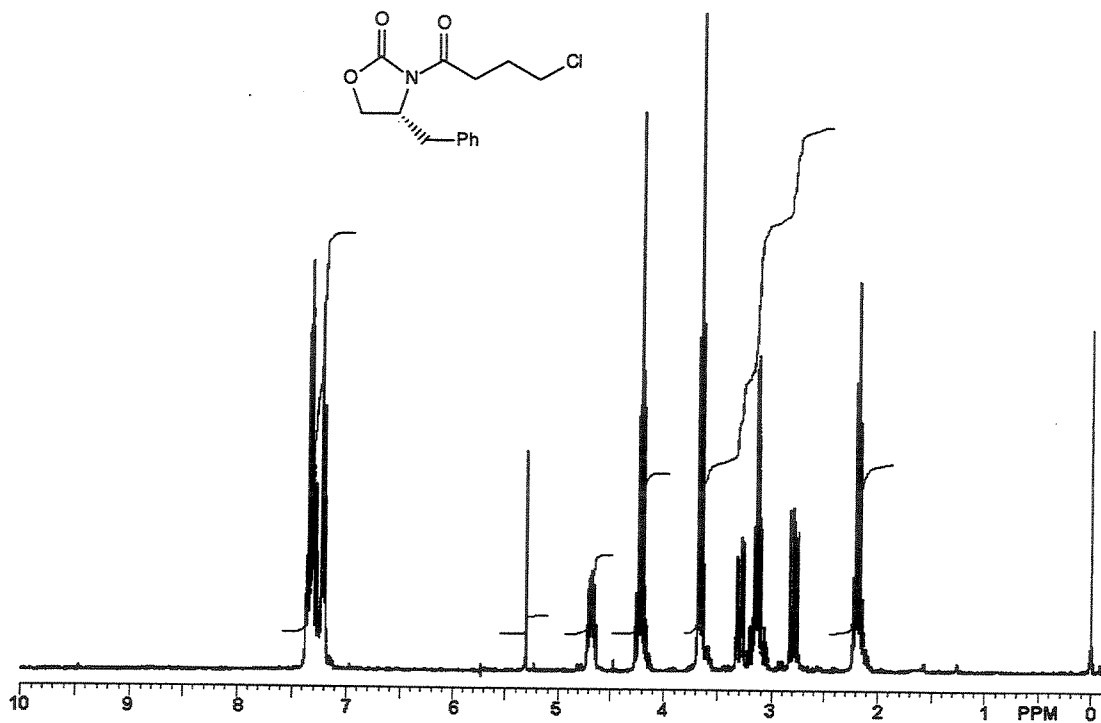
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,17 (qt, 2H, J=6,7, CH₂-3); 2,78 (dd, 1H, J=13,3 e 9,6, CHHPh); 3,12 (m, 2H, CH₂CO); 3,27 (dd, 1H, J=13,5 e 3,3, CHHPh); 3,66 (t, 2H, J=6,5, CH₂Cl); 4,20 (m, 2H, CH₂O); 4,68 (m, 1H, CHN); 7,32 (m, 5H, Ph).

RMN-¹³C (75,5 MHz, CDCl₃): δ 26,9 (CH₂); 32,7 (CH₂); 37,8 (CH₂); 44,0 (CH₂); 55,1 (CH); 66,3 (CH₂); 127,4 (CH); 128,9 (CH); 129,4 (CH); 135,1 (C⁹); 153,4 (CO); 172,1 (CO).

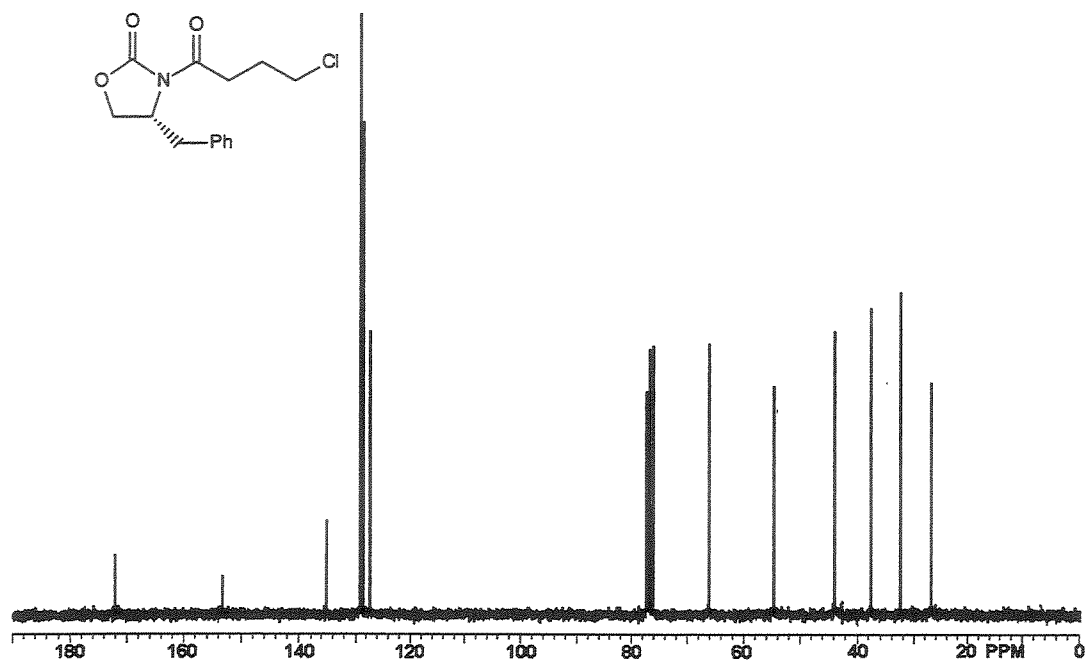
Infravermelho do composto **25** (filme, cm^{-1}):

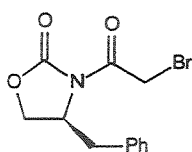


Espectro de RMN-¹H do composto **25** (300 MHz, CDCl_3):



Espectro de RMN- ^{13}C do composto **25** (75,5 MHz, CDCl_3):





(4S)- 4- Benzil-3- (2- bromoetanoil)- 1,3-oxazolan-2-ona 26

O mesmo procedimento descrito para a preparação de **23** foi utilizado, trocando a (4R)-(4-fenilmetil)-oxazolidin-2-ona pela (4S)-(4-fenilmetil)-oxazolidin-2-ona e o cloreto de acetila pelo de 5-clorovalerila. O produto foi purificado por recristalização (Acetato de Etila/Hexano) para fornecer **26** (4,05 g, 13,6 mmol) em 80 % de rendimento.

ASPECTO FÍSICO: sólido branco.

P.F.: 41,5-42,2 °C (literatura¹⁴⁶: 41-42°C)

$[\alpha]_{\text{Hg}}^{20} +94,4$, conversão: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +80.3$ (c 1.6, CH₂Cl₂)

Literatura¹⁴⁶: -75,4 (c 2.30, CH₂Cl₂).

Massa (m/z, %): 299 (14), 297(14), 218 (6), 208 (11), 206 (11), 174 (11), 160 (6), 134 (18), 133 (80), 123 (15), 121 (15), 119 (6), 117 (10), 116 (9), 115 (8), 94 (6), 93 (6), 92 (23), 91 (100), 89 (6), 86 (75), 77 (6), 65 (20), 63 (5), 55 (21), 51 (7).

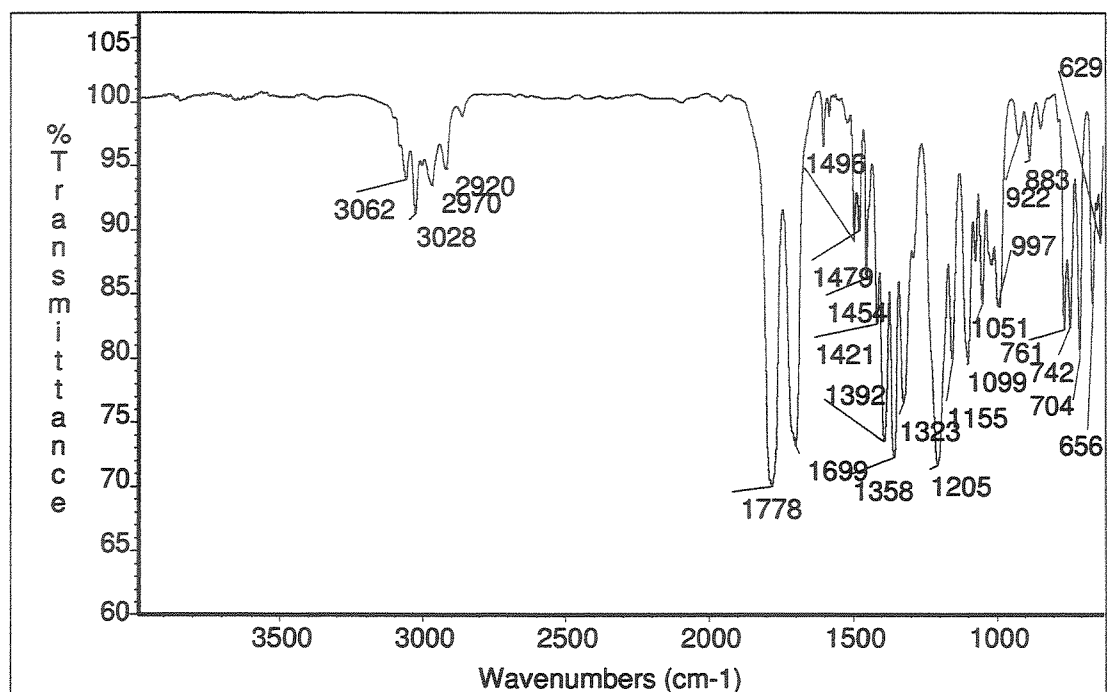
IV (filme, cm⁻¹): 3062, 3028, 2970, 2920, 1778, 1699, 1496, 1479, 1454, 1421, 1392, 1358, 1323, 1205, 1155, 1099, 1051, 997, 922, 883, 761, 742, 704, 656, 629.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,81 (dd, 1H, J=9,7 e 13,5, CHHPh); 3,33 (dd, 1H, J=3,3 e 13,3, CHHPh); 4,23 (dd, 1H, J=3,5 e 9,5, OCHH); 4,29 (dd, 1H, J=7,2 e 9,0, OCHH); 4,55 (d, 2H, J=1,9, CH₂Br); 4,65-4,75 (m, 1H, CHBn); 7,20-7,40 (m, 5H, Ph).

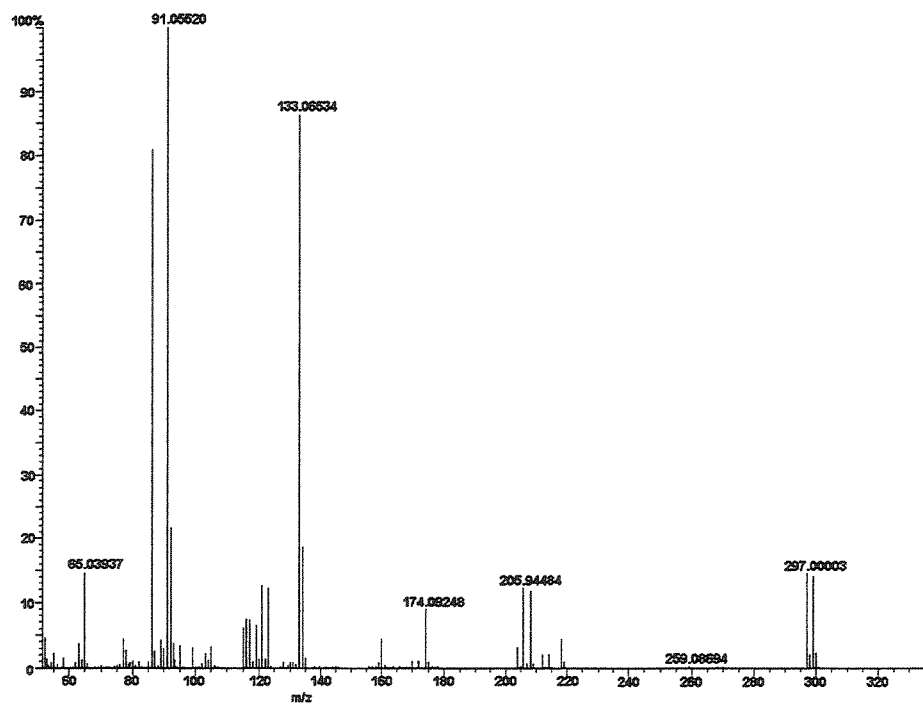
RMN-¹³C (75,5 MHz, CDCl₃): δ 28,1 (CH₂); 37,4 (CH₂); 55,4 (CH); 66,6 (CH₂); 127,6 (CH); 129,2 (CH); 129,5 (CH); 134,8 (C°); 153,1 (CO); 166,1 (CO).

¹⁴⁶ Valores descritos para o enantiômero de **26** (ref. 43c).

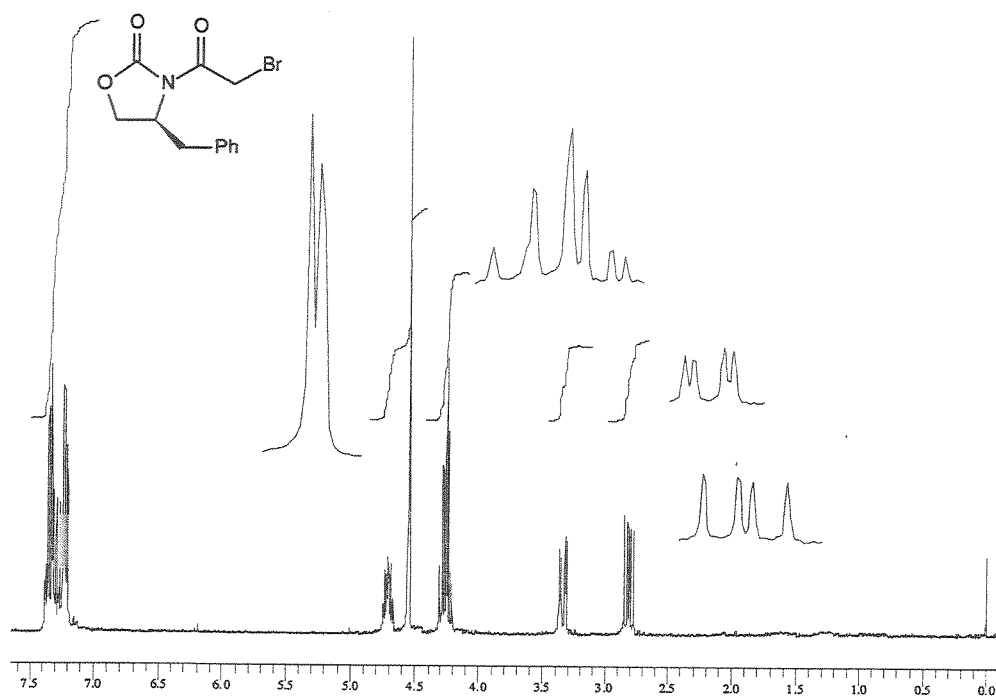
Infravermelho do composto **26** (filme, cm^{-1}):



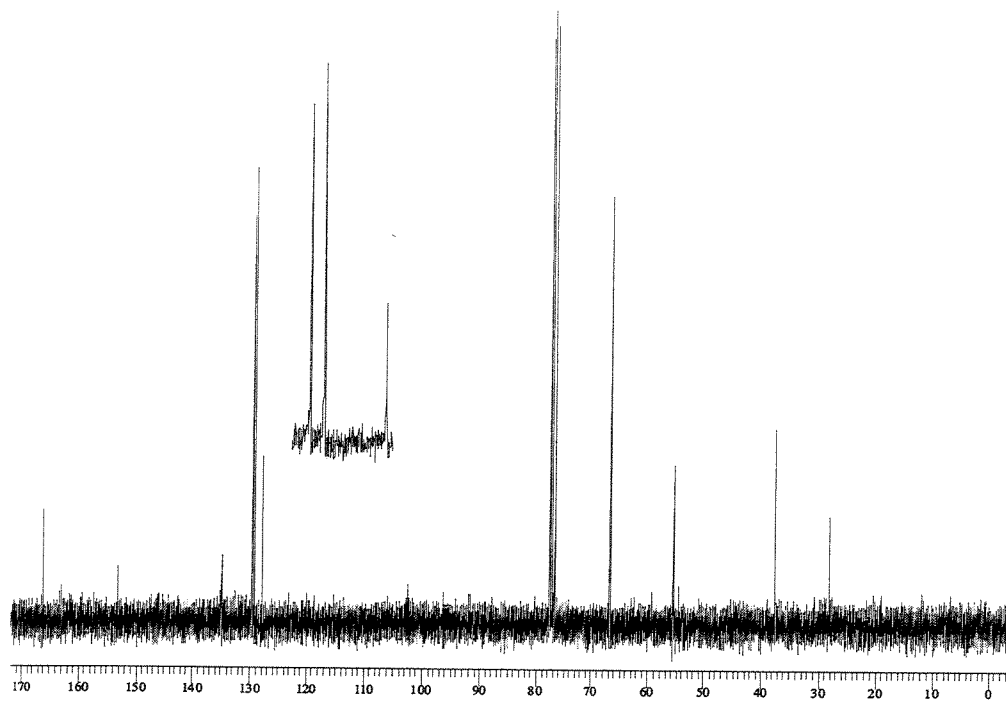
Espectro de Massas do composto **26** (S170):

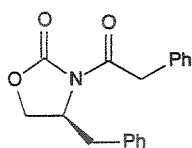


Espectro de RMN- ^1H do composto **26** (300 MHz, CDCl_3):



Espectro de RMN- ^{13}C do composto **26** (75,5 MHz, CDCl_3):





(4S)-4-Benzil-3-(fenilacetil)-1,3-oxazolan-2-ona 27

O mesmo procedimento descrito para a preparação de **23** foi utilizado, trocando a (4R)-(4-fenilmetil)-oxazolidin-2-ona pela (4S)-(4-fenilmetil)-oxazolidin-2-ona e o cloreto de acetila pelo de fenilacetila. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (15% Acetato de Etila/Hexano) para fornecer **27** (4,49 g, 15,2 mmol) em 90% de rendimento.

ASPECTO FÍSICO: sólido branco.

P.F.: 67,4-67,8 °C (literatura^{43d}: 71,5-72,5°C).

$[\alpha]_{\text{Hg}}^{20} +134,7$, conversão $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +114,6$ (c 1,9, CH₂Cl₂).

literatura^{43d}: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +72,4$ (c 1.02, CHCl₃).

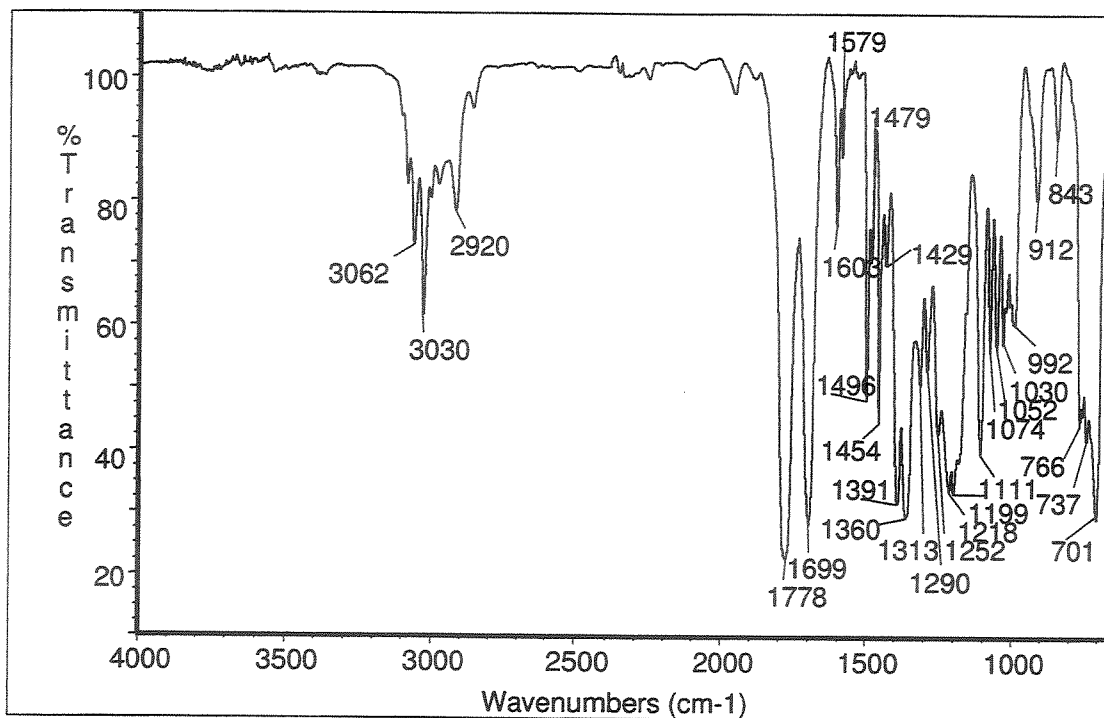
EMAR: Calculado para C₅H₇NO₃ 295,12084, obtido: 295,12075.

IV (filme, cm⁻¹): 3062, 3030, 2920, 1778, 1699, 1603, 1579, 1496, 1479, 1454, 1429, 1391, 1360, 1313, 1290, 1252, 1218, 1199, 1111, 1074, 1052, 1030, 992, 912, 843, 766, 737, 701.

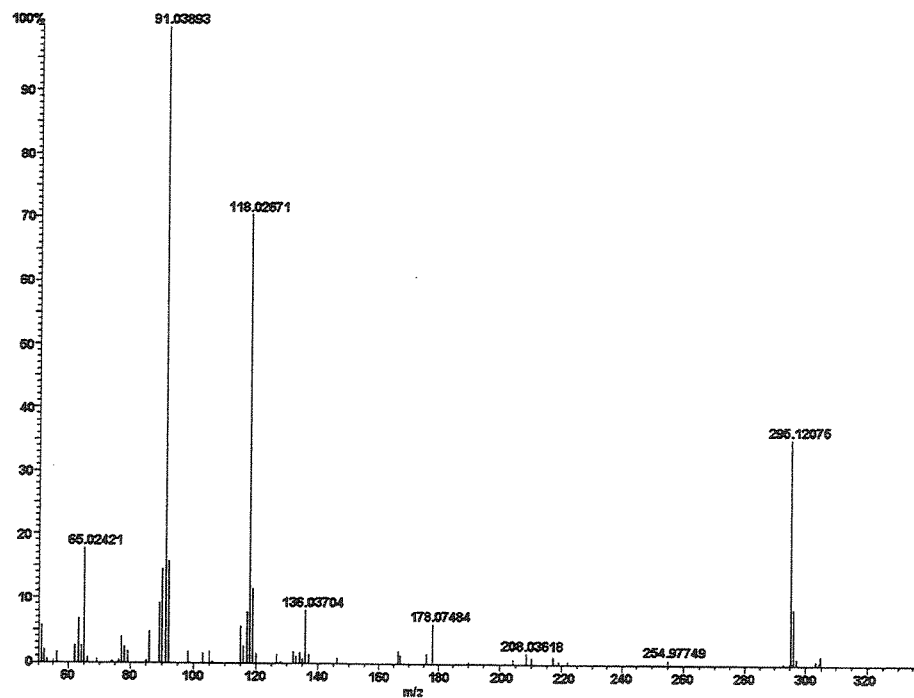
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,75 (dd, 1H, J= 9,3 e 13,4, OCHH-5''); 3,26 (dd, 1H, J= 3,3 e 13,6, OCHH-5''); 4,16 (dd, 1H, J=3,7 e 9,2, CHCHHPh); 4,19 (dd, 1H, J=7,0 e 9,2, CHCHHPh); 4,26 (d, 1H, J=13,6, C(O)CHHPh); 4,35 (d, 1H, J=13,6, C(O)CHHPh); 4,62-4,73 (m, 1H, NCHBn); 7,12 (d, 2H, J=1,8, CHs-Ph); 7,13-7,37 (m, 8H, CHs-Ph).

RMN-¹³C (75,5 MHz, CDCl₃): δ 37,6 (CH₂); 41,5 (CH₂); 55,2 (CH); 66,1 (CH₂); 127,3 (CH); 127,4 (CH); 128,6 (CH); 129,0 (CH); 129,5 (CH); 129,8 (CH); 133,6 (C^o); 135,2 (C^o); 153,5 (CO); 171,3 (CO).

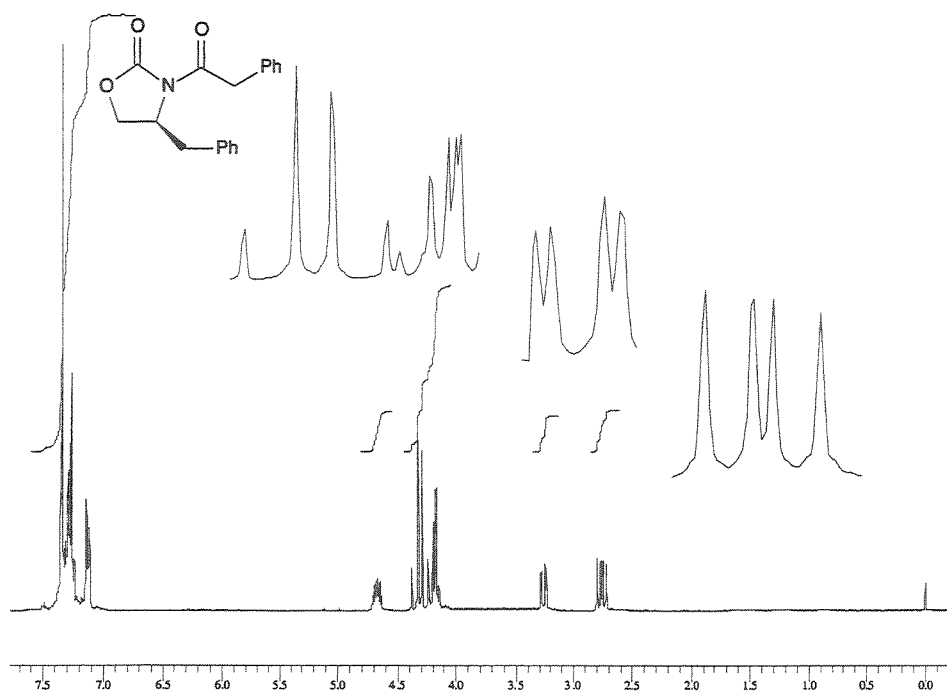
Infravermelho do composto **27** (filme, cm^{-1}):



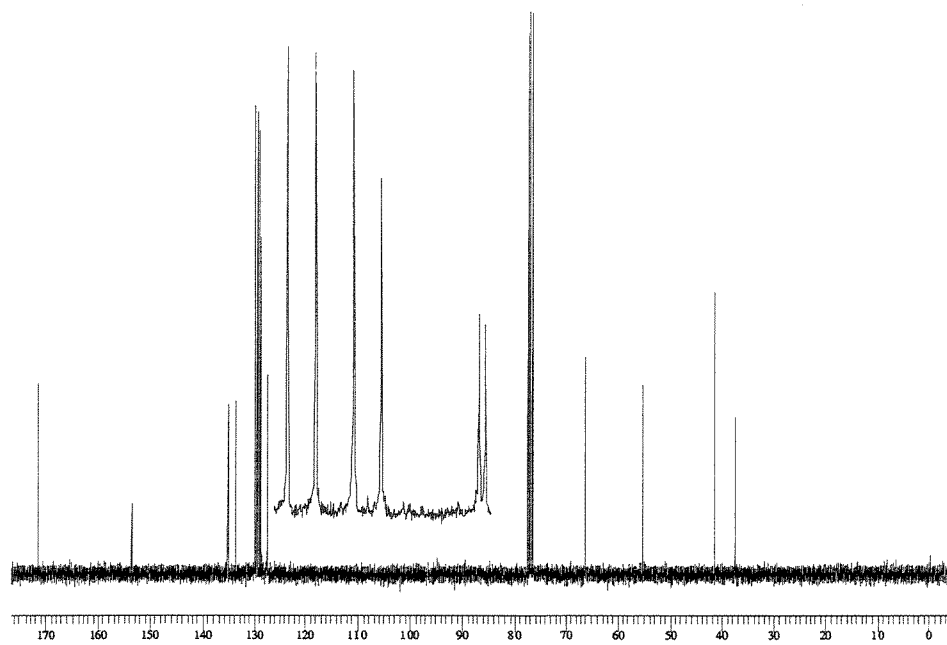
Espectro de Massas do composto **27** (S103):

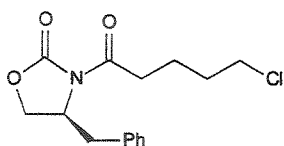


Espectro de RMN- ^1H do composto **27** (300 MHz, CDCl_3):



Espectro de RMN- ^{13}C do composto **27** (75,5 MHz, CDCl_3):





(4S)- 4- Benzil-3- (5- cloropentanoil)- 1,3-oxazolan-2-ona 28

O mesmo procedimento descrito para a preparação de **23** foi utilizado, trocando a (4R)-(4-fenilmetil)-oxazolidin-2-ona pela (4S)-(4-fenilmetil)-oxazolidin-2-ona e o cloreto de acetila pelo de 5-clorovalerila. O produto foi purificado por recristalização (Acetato de Etila/Hexano) para fornecer **28** (4,93 g, 16,7 mmol) em 98% de rendimento.

ASPECTO FÍSICO: sólido branco.

PF: 66,3-66,6 °C

$[\alpha]_D^{20} = +63,1$ (3,1, CH₂Cl₂).

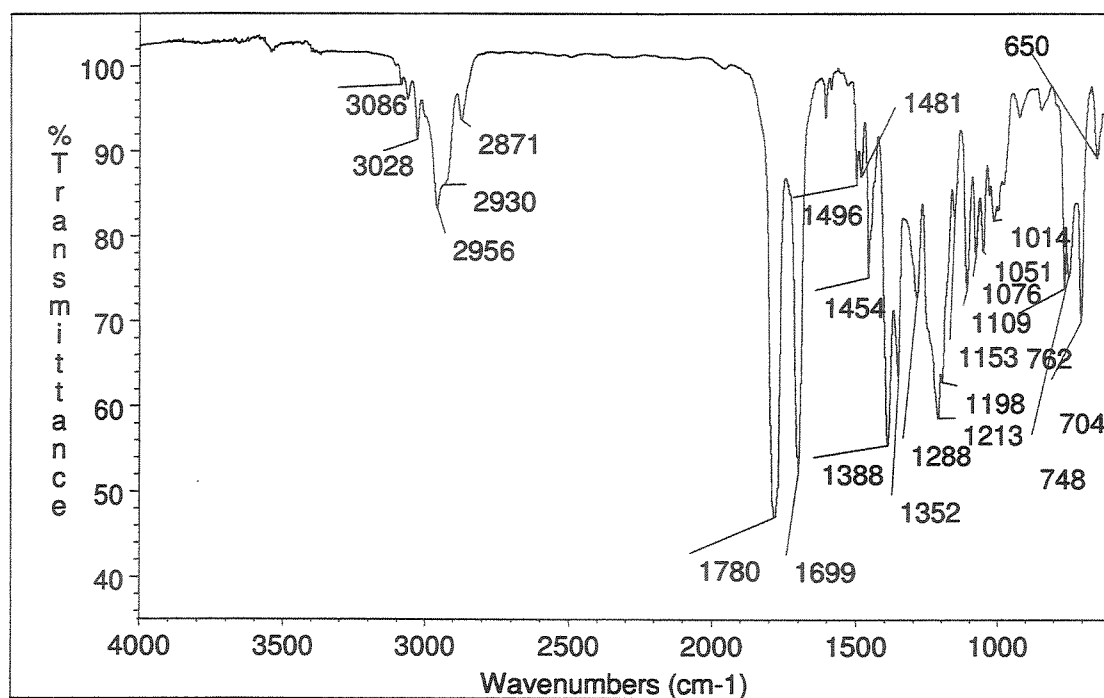
EMAR: Calculado para C₁₅H₁₈NO₃Cl 295,0975, obtido 295,0972.

IV (filme, cm⁻¹): 3086, 3028, 2956, 2930, 2871, 1780, 1699, 1496, 1481, 1454, 1388, 1352, 1288, 1213, 1198, 1153, 1109, 1076, 1051, 1014, 762, 746, 704, 650.

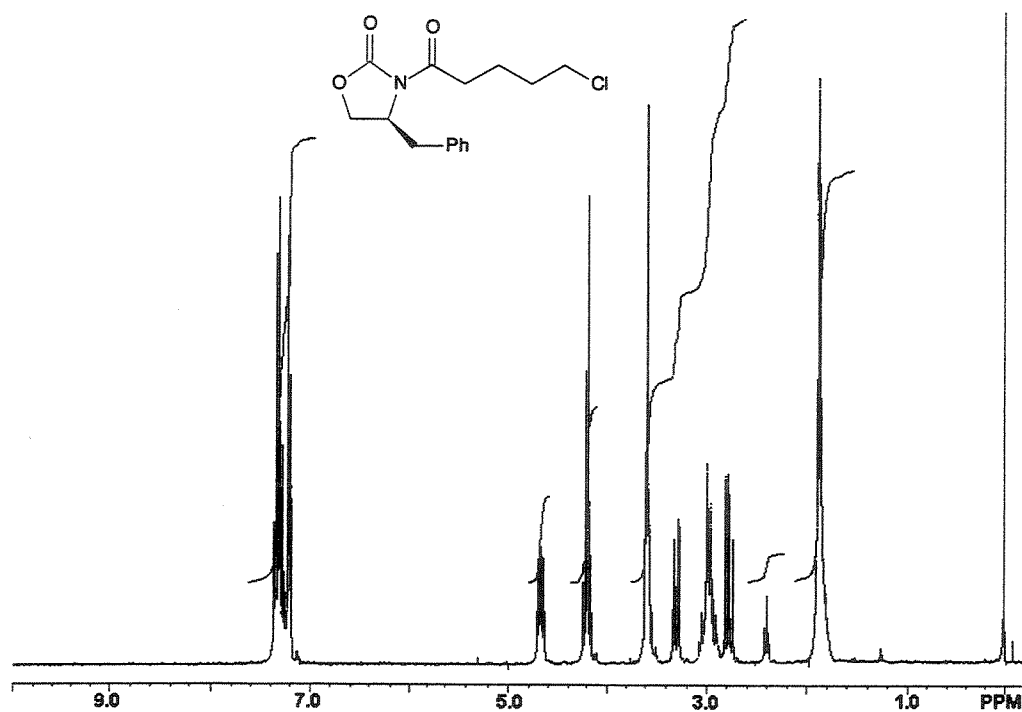
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,86 (m, 4H, CH₂-3,4); 2,77 (dd, 1H, J=13,5 e 9,5, CHHPh); 2,95 (m, 2H, CH₂CO); 3,29 (dd, 1H, J=13,2 e 3,3, CHHPh); 3,58 (m, 2H, CH₂Cl); 4,19 (m, 2H, CH₂O); 4,68 (m, 1H, CHN); 7,31 (m, 5H, Ph).

RMN-¹³C (75,5 MHz, CDCl₃): δ 21,6 (CH₂); 31,9 (CH₂); 34,8 (CH₂); 38,0 (CH₂); 44,7 (CH₂); 55,2 (CH); 66,4 (CH₂); 127,6 (CH); 129,2 (CH); 129,7 (CH); 135,5 (C⁹); 153,8 (CO); 173,0 (CO).

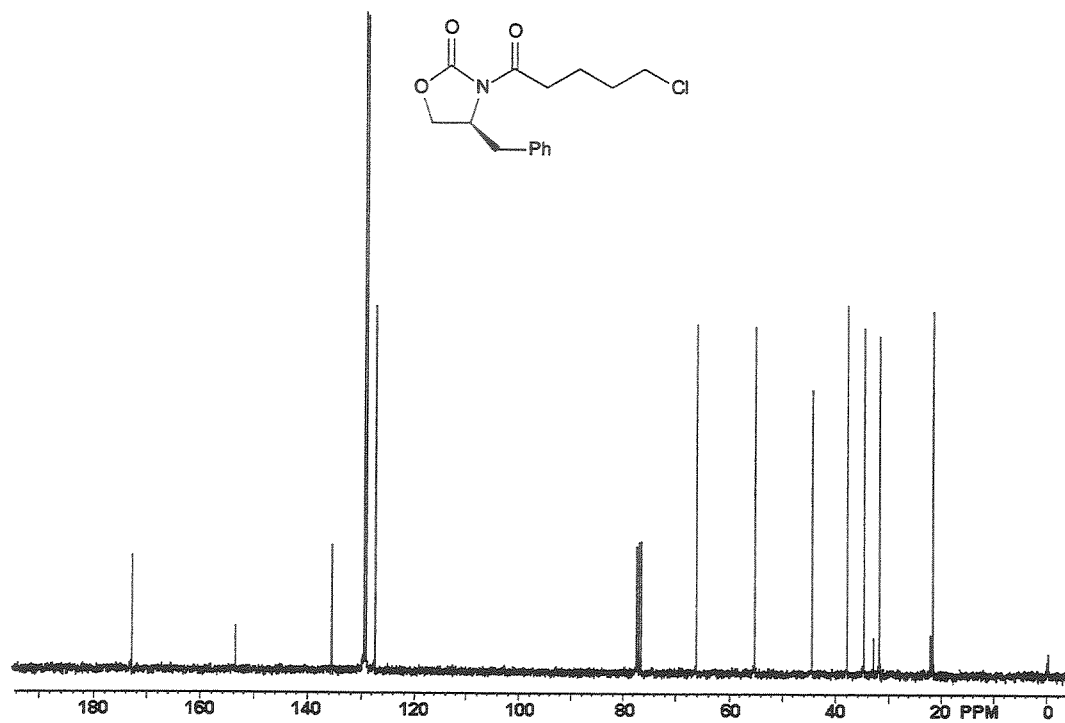
Infravermelho do composto **28** (filme, cm^{-1}):



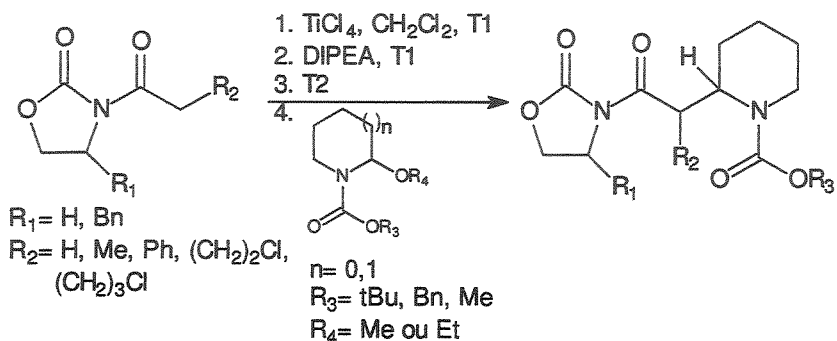
Espectro de RMN- ^1H do composto **28** (300 MHz, CDCl_3):



Espectro de RMN- ^{13}C do composto **28** (75,5 MHz, CDCl_3):



5.3.5 Produtos de adição.

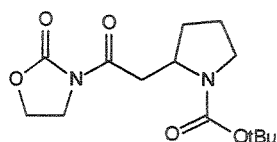


ESQUEMA GERAL

Procedimento geral para as reações entre os enolatos de titânio com os íons N-aciliminídeos cíclicos:

A uma solução de TiCl_4 (0,12 ml, 1,1 mmol) em CH_2Cl_2 (2,0 ml) à temperatura T1 foi adicionada uma solução da N-acil-oxazolidinona (1,0 mmol) em CH_2Cl_2 (2,8 ml), gota a gota. Após 5 minutos foi adicionado DIPEA (0,20 ml, 1,1 mmol) obtendo-se uma solução do enolato de coloração característica; a reação foi mantida à T1 por 1 hora. A mistura foi levada à temperatura T2 e então foi adicionado uma solução do α -alcoxycarbamato (1,1 mmol) em CH_2Cl_2 (4,8 ml), gota a gota. A reação foi acompanhada por c.c.d., observando-se a perda da cor da reação e então foi interrompida pela adição de solução saturada de NH_4Cl (2,0 ml). A fase aquosa extraída com CH_2Cl_2 (3 x 10 ml) e a fase orgânica combinada seca sob MgSO_4 .

As temperaturas (T1/T2), a purificação, o rendimento e os dados espectroscópicos e analíticos dos diferentes adutos obtidos estão descritos a seguir.



{2'- oxo- 2'- [2- oxo- 1,3- oxazolan- 3- il]}- 2- etil azolano-1- carboxilato de *tert*-butila (±)-29

Temperaturas T1= T2= -23°C. O bruto foi purificado por cromatografia em coluna (impregnada com Et₃N, 30%Acetato de etila/Hexano) para fornecer **29** em 46% de rendimento.

ASPECTO FÍSICO: óleo viscoso.

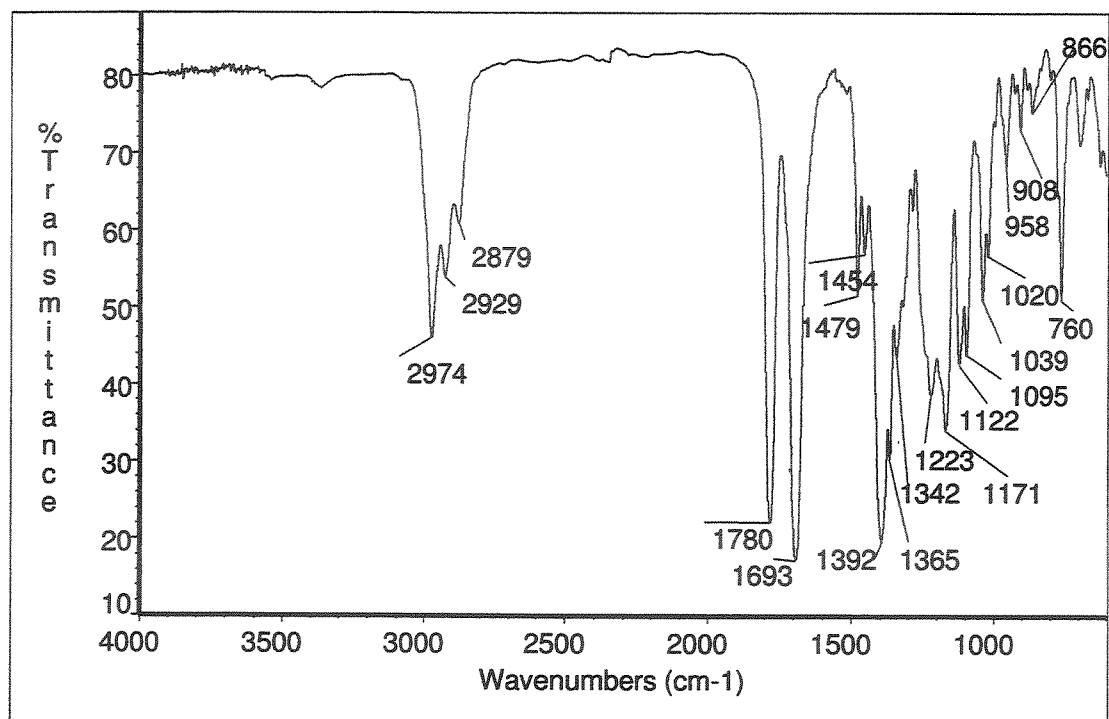
EMAR: Calculado para C₁₄H₂₂N₂O₅ 298,1529, obtido 298,1529.

IV (filme, cm⁻¹): 2974, 2929, 2879, 1780, 1693, 1479, 1454, 1392, 1365, 1342, 1223, 1171, 1122, 1095, 1039, 1020, 958, 908, 866, 760.

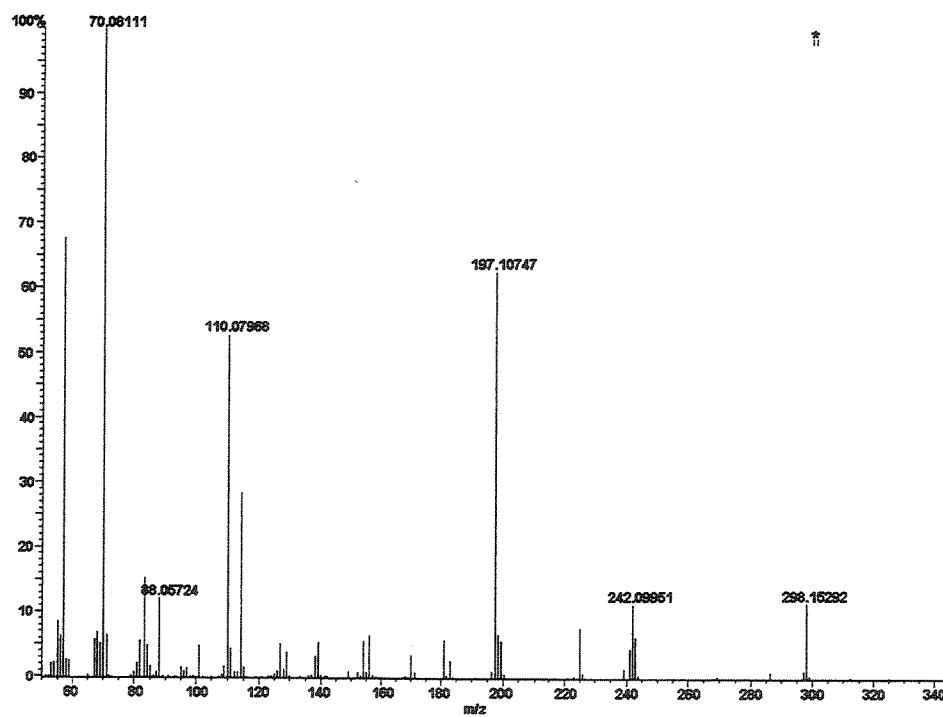
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃, 50°C): δ 1,44 (s, 9H, (CH₃)₃C-); 1,60-1,74 (m, 1H, CHH-4); 1,76-1,90 (m, 2H, CH₂-3); 2,02-2,19 (m, 1H, CHH-4); 3,05 (dd, 1H, J=7,8 e 16,0, CHH-1') 3,18-3,42 (m, 3H, CH₂-5, CHH-1'); 3,94-4,10 (m, 2H, OCH₂CH₂N); 4,25-4,46 (m, 3H, OCH₂ e CH-2).

RMN-¹³C (75,5 MHz, CDCl₃, 50°C): δ 23,3 (CH₂); 28,5 (CH₃); 31,6 (CH₂); 40,0 (CH₂); 42,6 (CH₂); 46,3 (CH₂); 53,9 (CH); 62,0 (CH₂); 79,3 (C⁹); 154,4 (CO); 154,5 (CO); 171,3 (CO).

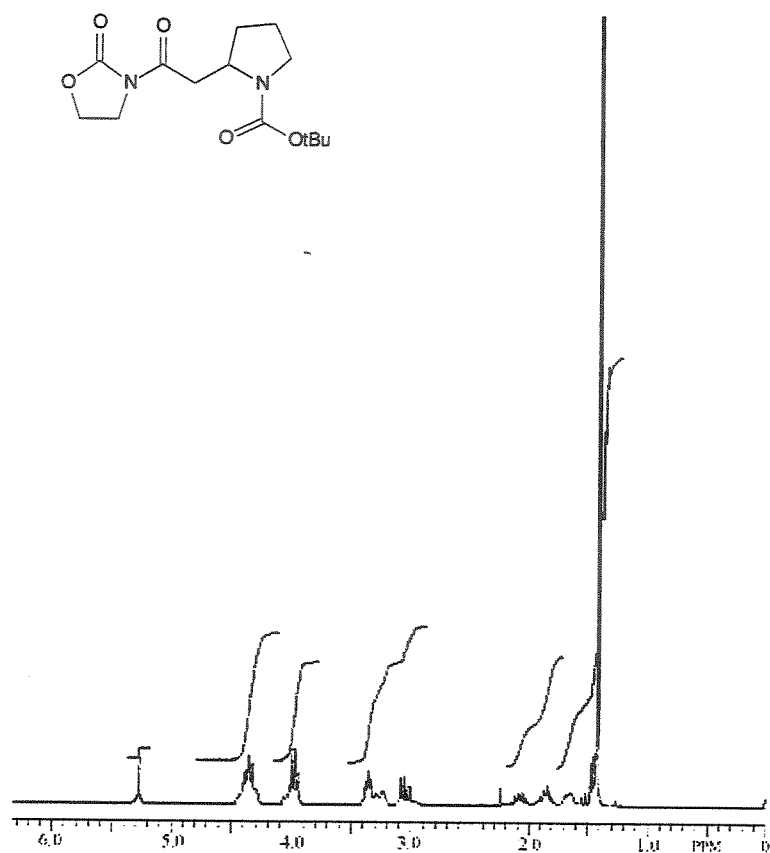
Infravermelho do composto **29** (filme, cm^{-1}):



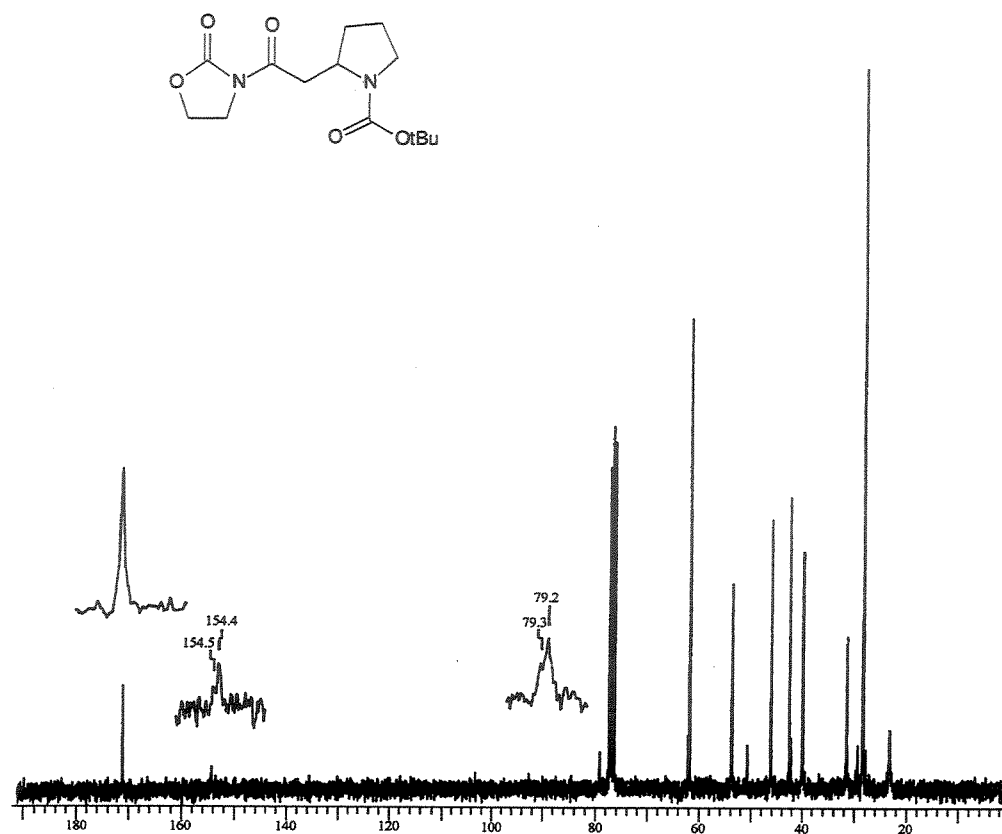
Espectro de massas do composto **29** (S378+379+380+381):

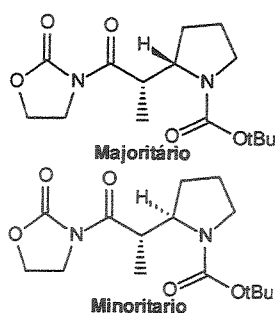


Espectro de RMN- ^1H do composto **29** (300 MHz, CDCl_3 , 50°C):



Espectro de RMN- ^{13}C do composto **29** (75,5 MHz, CDCl_3 , 50°C):





(2S*, 1'S*) e (2R*, 1'S*) - {2'- oxo- 2'- [2- oxo- 1,3- oxazolan-3- il]- 1'- metil}- 2- etilazolano- 1- carboxilato de *terc*- butila (±)-**30**:(±)-**31**

Temperaturas: T1=T2= -23°C. O produto bruto foi analisado por RMN-¹H mostrando a presença de uma mistura diastereoisômica de 14:1 de **30**:**31**. Purificado por cromatografia em coluna (impregnada com Et₃N, 20% Acetato de etila/Hexano) forneceu **30**

em 72% de rendimento.

ASPECTO FÍSICO: sólido branco.

P.F.: 57,0-58,2°C.

EMAR: Calculado para C₁₅H₂₄N₂O₅ 312,1685, obtido 312,1688.

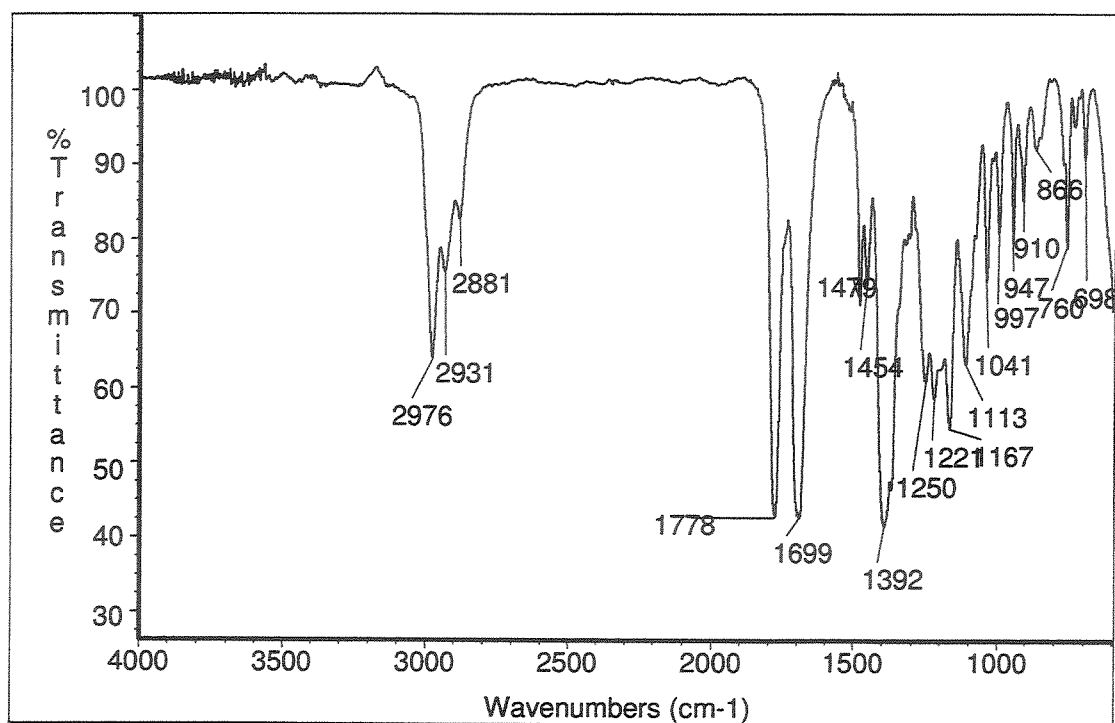
IV (filme, cm⁻¹): 2976, 2931, 2881, 1778, 1699, 1479, 1454, 1392, 1250, 1221, 1167, 1113, 1041, 997, 947, 910, 866, 760, 698.

Dados para **30**:

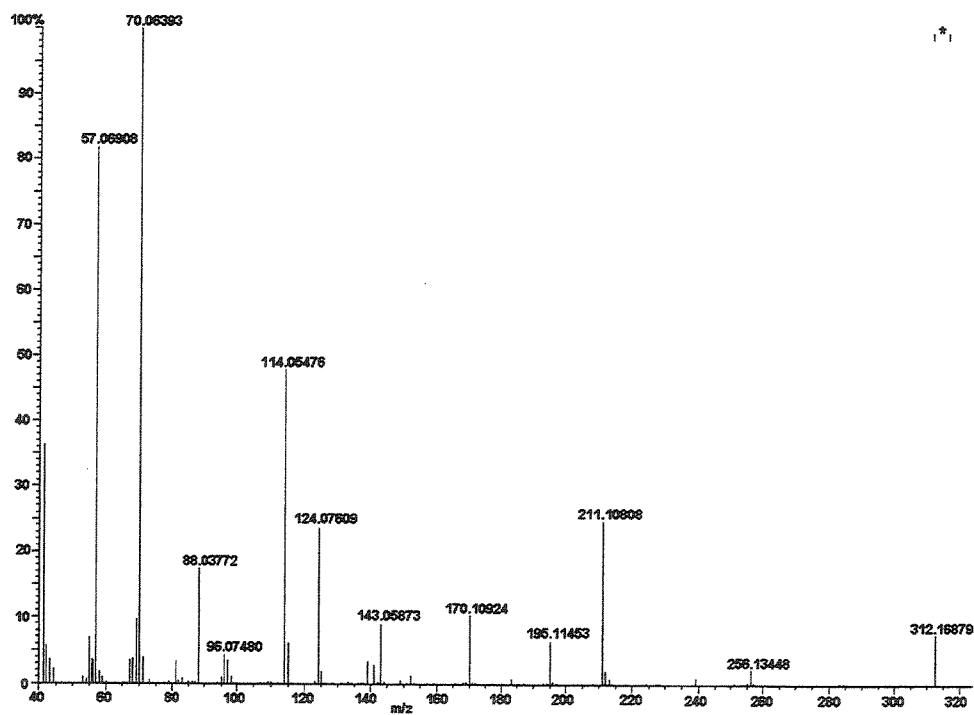
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃, 60°C): δ 1,13 (d, J=6,7, 3H, CH₃-1); 1,43 (s, 9H, (CH₃)₃C-); 1,70-1,85 (m, 1H, CHH-4); 1,85-2,00 (m, 3H, CHH-4, CH₂-3); 3,21-3,31 (m, 1H, CHH-5), 3,42-3,52 (m, 1H, CHH-5); 3,98-4,09 (m, 3H, OCH₂CH₂N e CH-2); 4,09-4,20 (m, 1H, CH-1), 4,25-4,40 (m, 2H, OCH₂).

RMN-¹³C (75,5 MHz, CDCl₃, 60°C): δ 13,4 (CH₃); 23,5 (CH₂); 28,4 (CH₃); 28,9 (CH₂); 40,0 (CH); 43,1 (CH₂); 47,0 (CH₂); 60,5 (CH); 61,7 (CH₂); 79,3 (C⁹); 153,3 (CO); 154,9 (CO); 175,4 (CO).

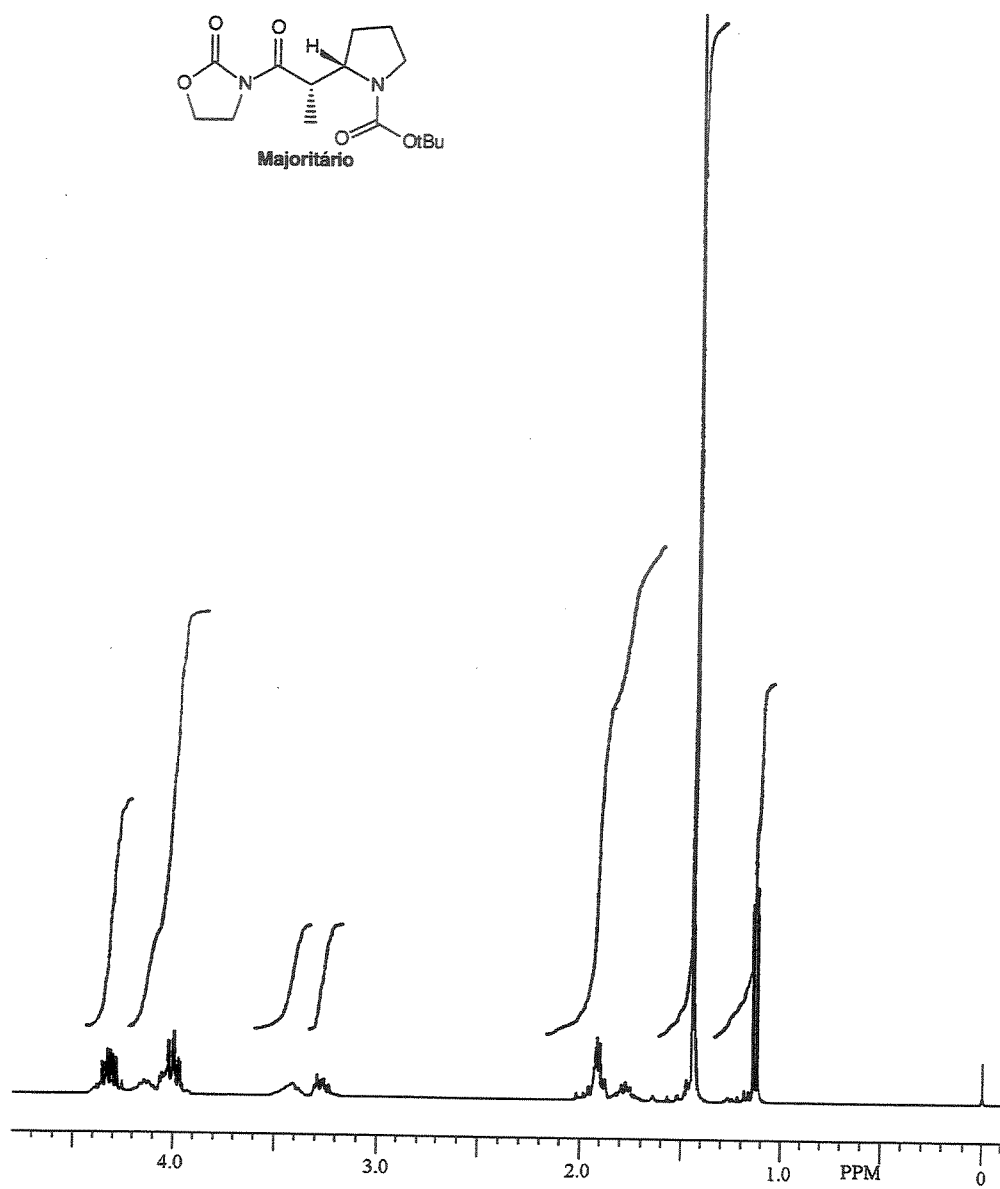
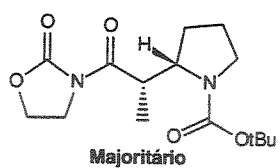
Infravermelho do composto **30** (filme, cm^{-1}):



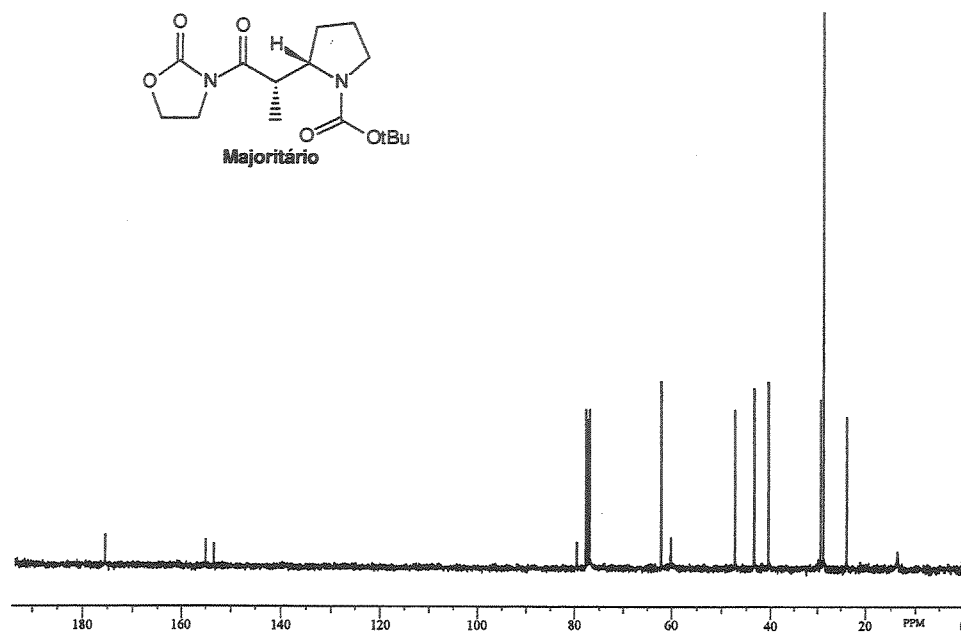
Espectro de massas do composto **30** (S378+379+380+381):

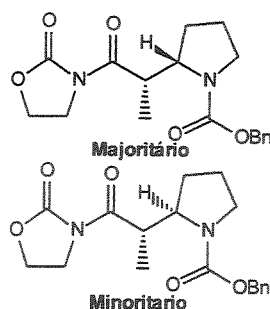


Espectro de RMN- ^1H do composto **30** (300MHz, CDCl_3 , 60°C):



Espectro de RMN- ^{13}C do composto **30** (75,5 MHz, CDCl_3 , 60°C):





(2S*,1'S*) e (2R*, 1'S*)- {2'-oxo- 2'- [2- oxo- 1,3- oxazolan- 3-il]- 1'- metil}- 2- etilazolano- 1-carboxilato de benzila ($\pm$)-32: ($\pm$)-33

Temperaturas: T1= T2= -23°C. O produto bruto foi analisado por HPLC mostrando uma mistura de isômeros de 10:1 (32:33). Purificado por cromatografia em coluna (impregnada com Et₃N, 30% Acetato de etila/Hexano) para fornecer 32/33 em 67% de

rendimento.

ASPECTO FÍSICO: óleo viscoso.

ANÁLISE ELEMENTAR: Calculado para C₁₈H₂₂N₂O₅ C62,42; H6,40; N8,09; obtido: C62,47; H6,00; N8,17.

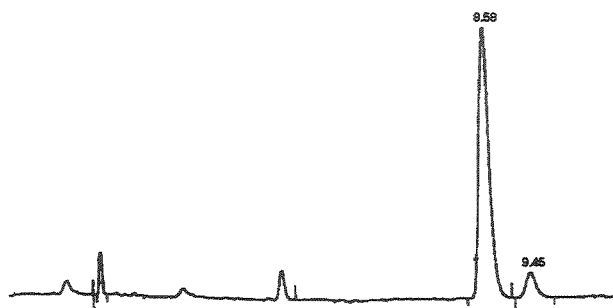
IV (filme, cm⁻¹): 2976, 2888, 1777, 1700, 1414, 1385, 1360, 1221, 1115, 1039, 992, 945, 758, 698.

Dados para 32:

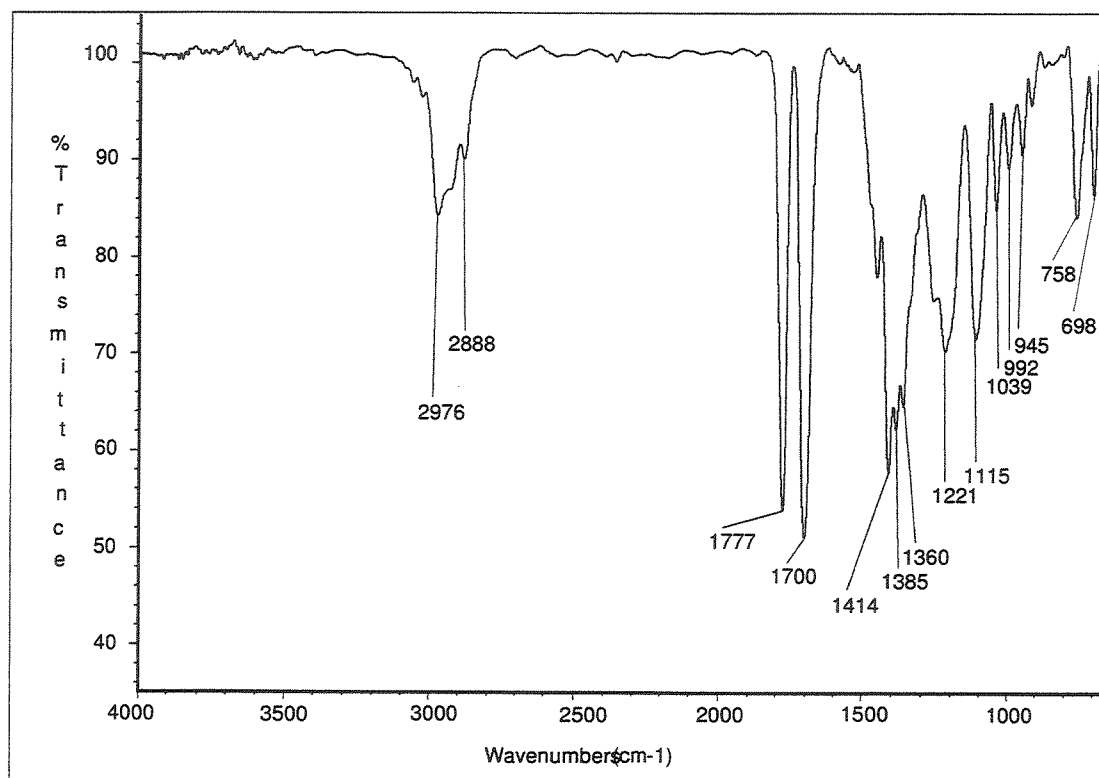
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃, 55°C): δ 1,11 (d, 3H, J=6,2, CH₃-1'); 1,74-1,86 (m, 1H, CHH-4); 1,86- 2,04 (m, 3H, CH₂-3 e CHH-4); 3,30- 3,42 (m, 1H, CHH-5), 3,42-3,54 (m, 1H, CHH-5); 3,64-3,78 (m, 1H, OCH₂CHHN); 3,87 (qt, 1H, J=9,0, OCH₂CHHN); 3,90-4,03 (m, 1H, CH-2); 4,04-4,14 (m, 2H, OCH₂CH₂N); 4,14-4,28 (m, 1H, CH-1); 5,03 (d, 1H, J=12,5, CHH-Bn); 5,11 (d, 1H, J=12,5, CHH-Bn); 7,22-7,40 (m, 5H, Ph-Bn).

RMN-¹³C (75,5 MHz, CDCl₃, 55°C): δ 13,2 (CH₃); 23,3 (CH₂); 28,7 (CH₂); 39,8 (CH); 42,9 (CH₂); 46,9 (CH₂); 60,4 (CH); 61,6 (CH₂); 66,6 (CH₂); 127,9 (CH); 128,0 (CH); 128,4 (CH); 137,1 (C⁹); 153,4 (CO); 155,3 (CO); 175,3 (CO).

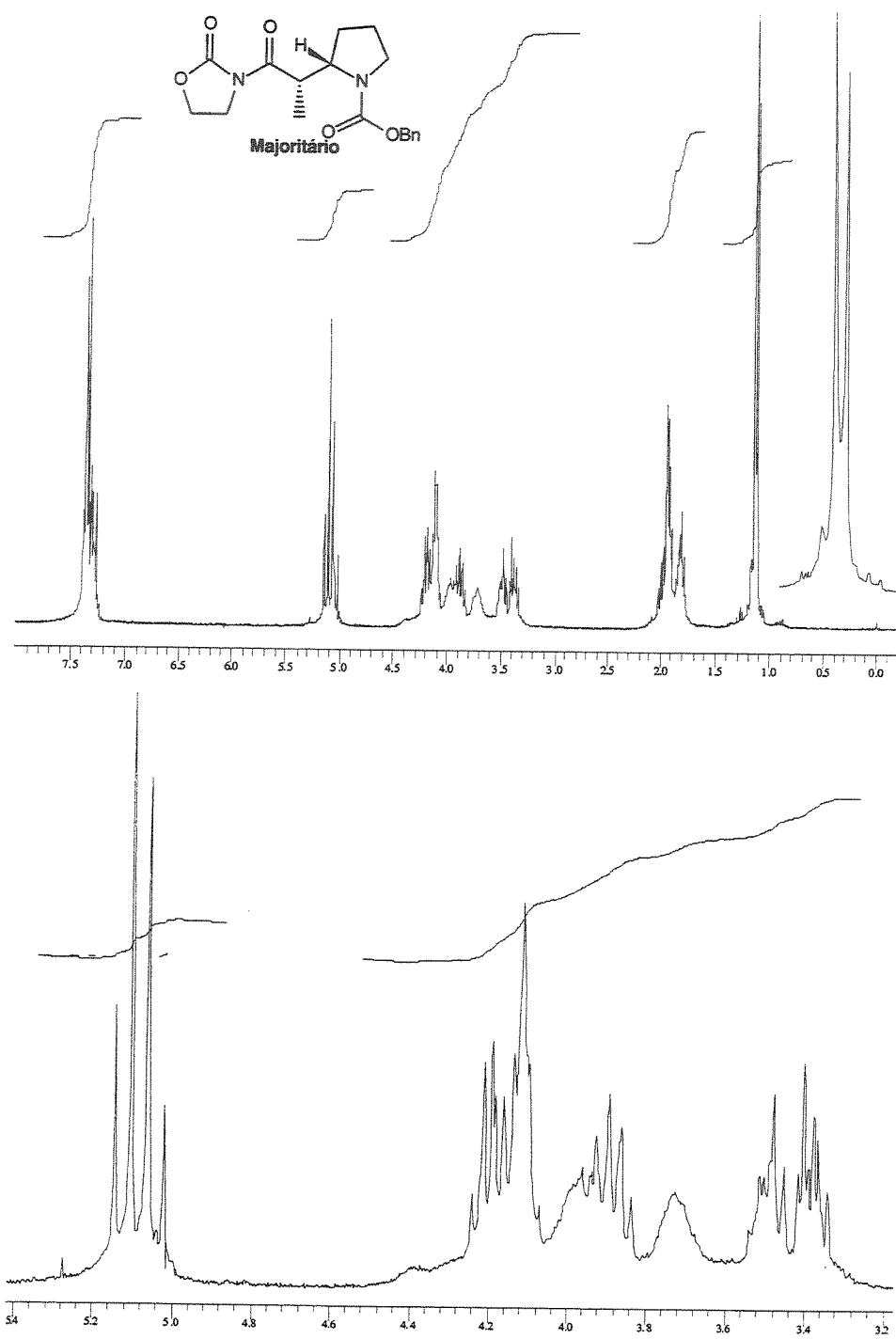
Análise por CLAE da mistura **32/33**: (Coluna: Hypersil; eluente: 30% acetato de Etila/hexano; fluxo: 1,5 ml/min; λ : 270 nm)



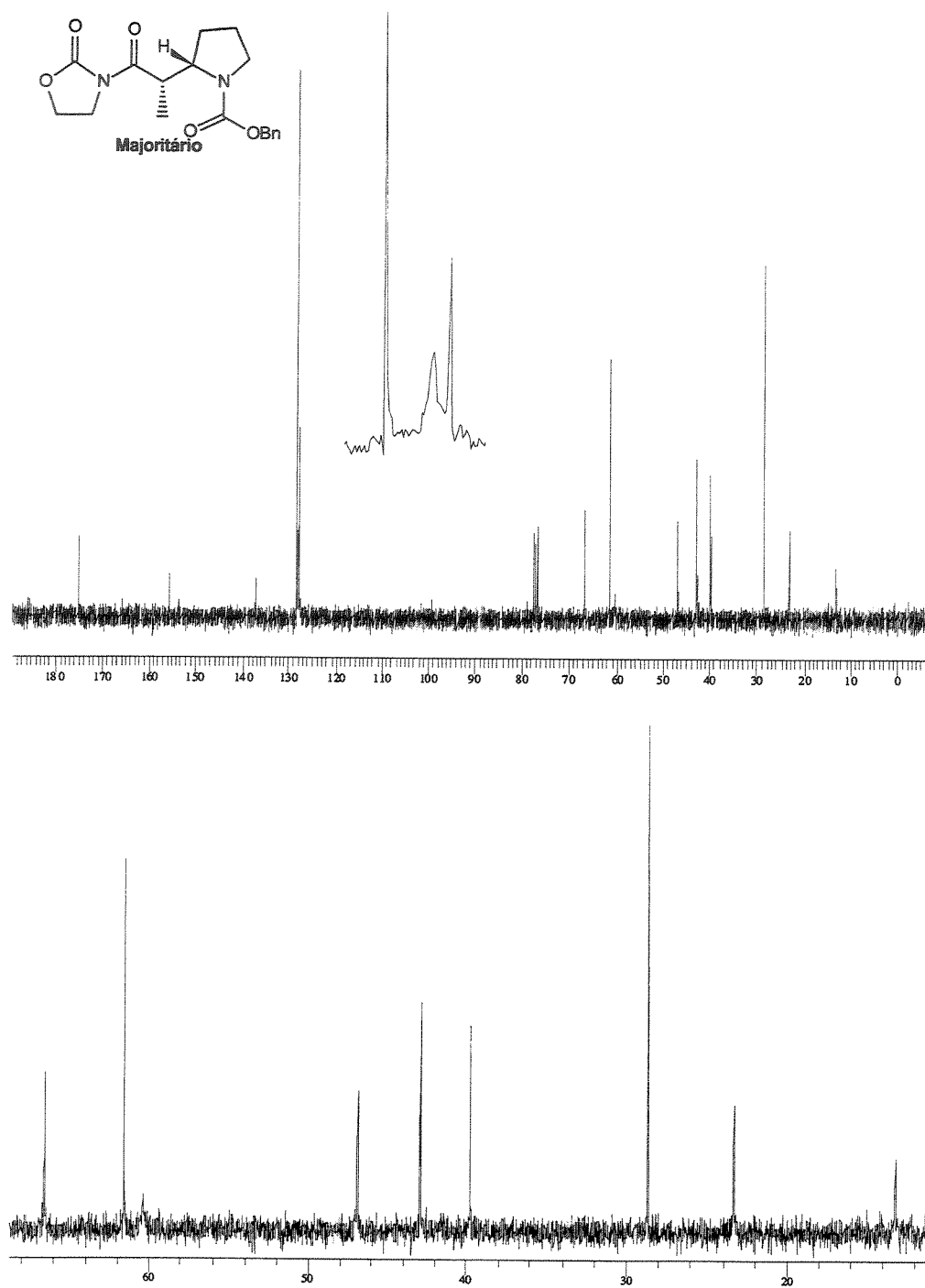
Infravermelho da mistura **32/33** (filme, cm^{-1}):

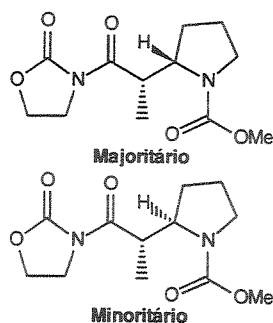


Espectro de RMN- ^1H da mistura **32/33** (300 MHz, CDCl_3 , 55°C):



Espectro de RMN- ^{13}C da mistura 32/33 (75,5 MHz, CDCl_3 , 55°C):





(2S*,1'S*) e (2R*, 1'S*)- {2'- oxo- 2'- [2- oxo- 1,3- oxazolan-3- il]- 1'- metil}-2-etilazolano- 1- carboxilato de metila (±)-34; (±)-35.

Temperaturas: T1=T2= -23°C. O produto bruto foi analisado por CG mostrando uma mistura de isômeros de 10:1 (34:35), no entanto sem separação de base e por RMN-¹H uma proporção de 12:1. Purificado por cromatografia em coluna (impregnada com Et₃N, 50%Acetato de etila/Hexano) forneceu 34/35 em 33% de rendimento.

ASPECTO FÍSICO: óleo viscoso.

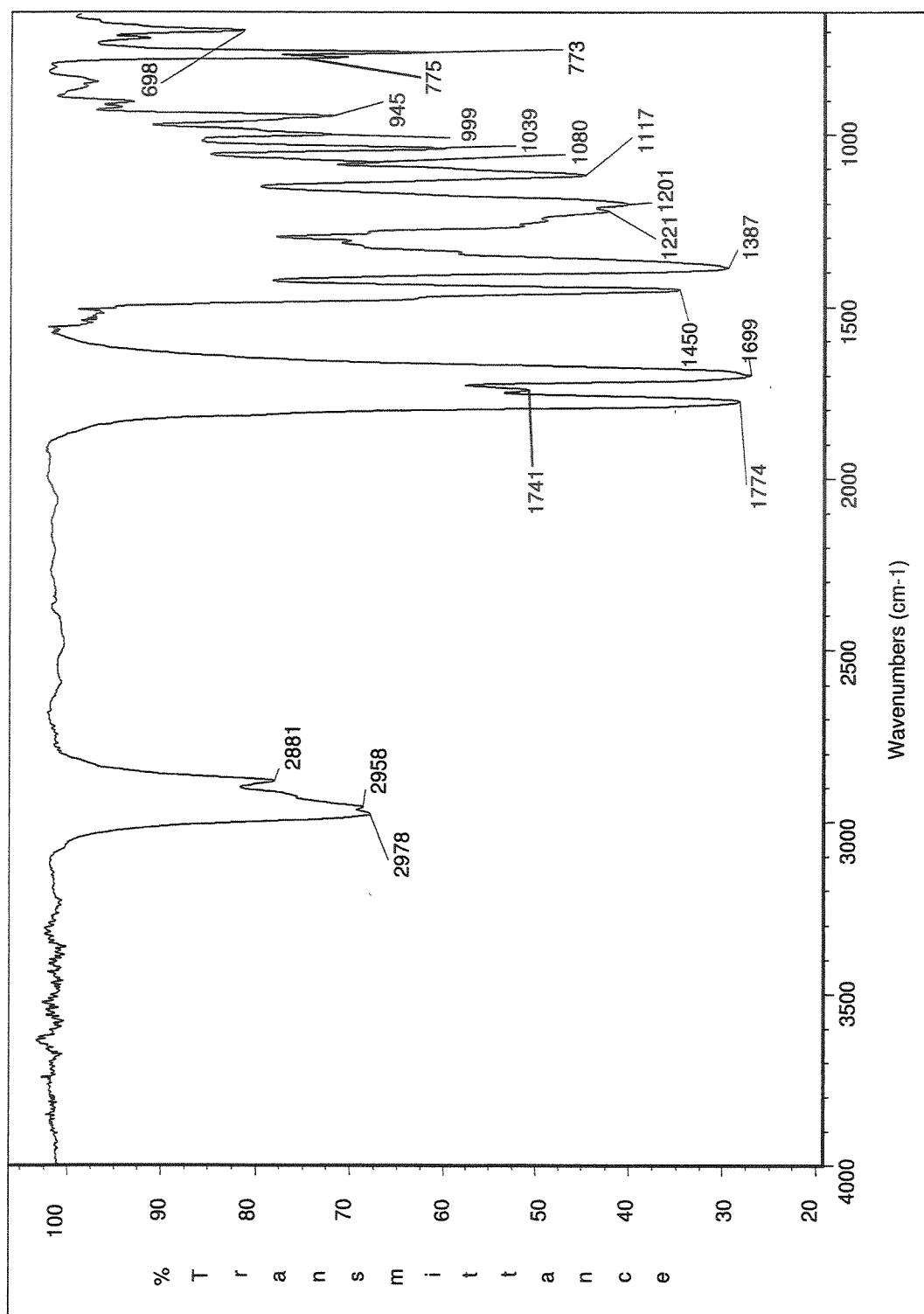
ANÁLISE ELEMENTAR: Calculado para C₁₂H₁₈N₂O₅ C53,33; H6,71; N10,36; obtido: C53,14; H6,52; N10,33.

IV (filme, cm⁻¹): 2978, 2958, 2881, 1774, 1741, 1699, 1450, 1387, 1221, 1201, 1117, 1080, 1039, 999, 945, 775, 773, 698.

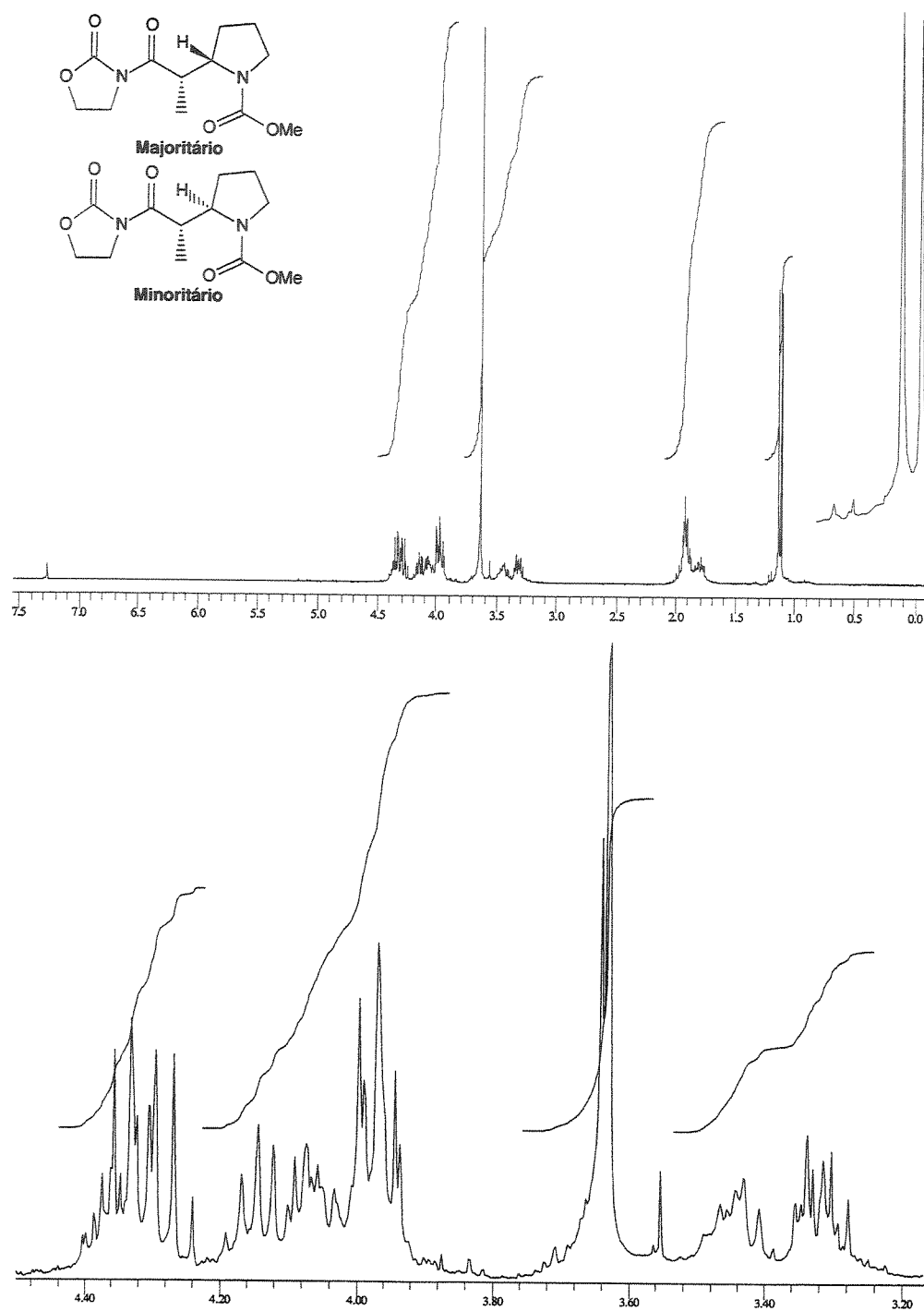
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃, 60°C, amostra enriquecida no majoritário): δ 1,12 e 1,20 (d, 3H, J=7,0, CH₃-1); 1,73-1,87 (m, 1H, CHH-4); 1,87-2,05 (m, 3H, CH₂-3 e CHH-4); 3,24-3,37 (m, 1H, CHH-5); 3,37-3,51 (m, 1H, CHH-5); 3,63 e 3,64 (s, 3H, OCH₃); 3,91-4,02 (m, 2H, OCH₂CH₂N); 4,02-4,10 (m, 1H, CH-2); 4,14 (qt, 1H, J=6,9 Hz, CH-1); 4,22-4,43 (m, 2H, OCH₂).

RMN-¹³C (75,5MHz, CDCl₃, 60°C, amostra enriquecida no majoritário): δ 13,0 e 13,1 (CH₃); 23,4 e 23,5 (CH₂); 28,7 (CH₂); 39,9 e 40,0 (CH); 43,1 e 42,9 (CH₂); 46,9 e 47,1 (CH₂); 52,0 e 52,2 (CH₃); 60,2 e 59,7 (CH); 61,8 e 61,9 (CH₂); 153,4 (CO), 156,0 (CO), 175,5 (CO).

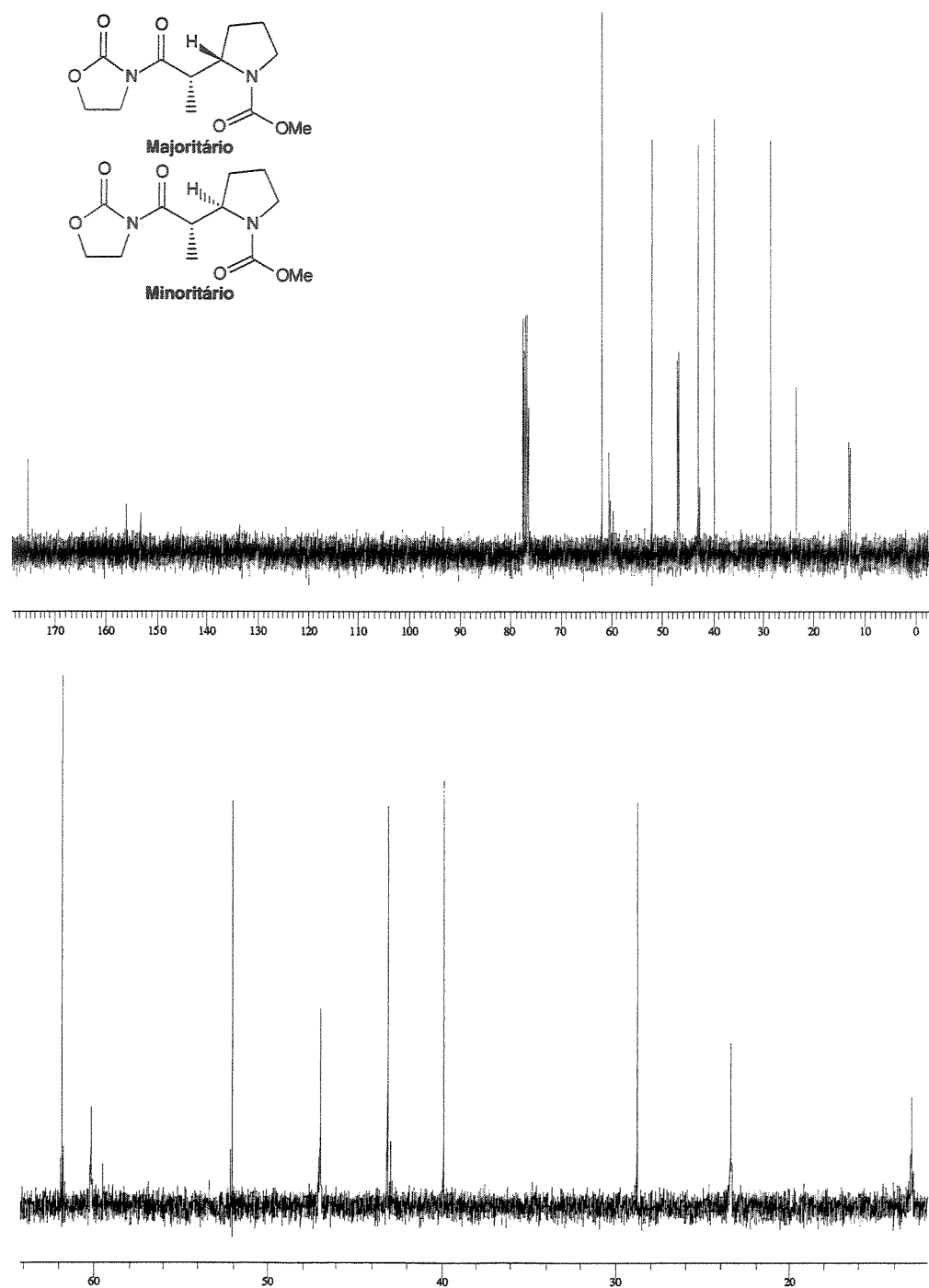
Infravermelho da mistura **34/35** (filme, cm^{-1}):

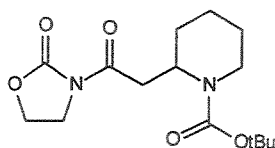


Espectro de RMN-¹H da mistura **34/35** (300 MHz, CDCl₃, 60°C):



Espectro de RMN- ^{13}C da mistura **34/35** (75,5 MHz, CDCl_3 , 60°C):





{2'- oxo- 2'- [2- oxo- 1,3- oxazolan- 3- il]} 2- etilpiperidino-1-carboxilato de *tert*- butila (±)-38.

Temperaturas: T1= T2= -23°C. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (impregnada com Et₃N, 30% Acetato de etila/Hexano) para fornecer **38** em 33% de rendimento.

ASPECTO FÍSICO: óleo viscoso.

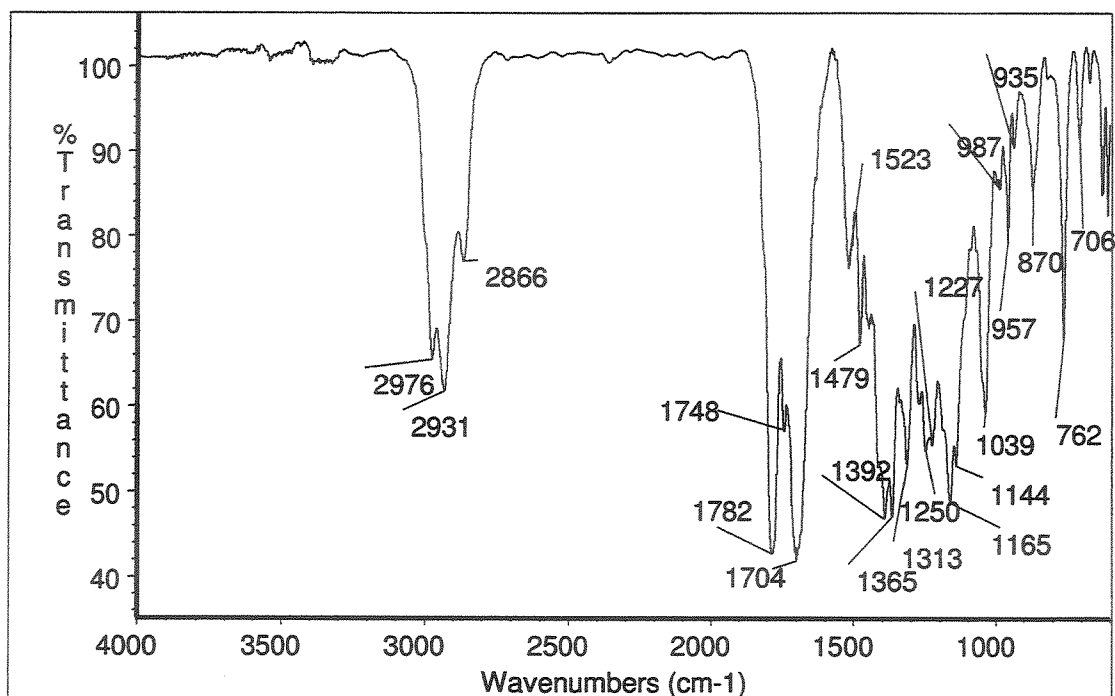
EMAR: Calculado para C₁₅H₂₄N₂O₅ 312,1685, obtido 312,1685.

IV (filme, cm⁻¹): 2976, 2931, 2866, 1782, 1748, 1704, 1523, 1479, 1392, 1365, 1313, 1250, 1227, 1165, 1144, 1039, 987, 957, 935, 870, 762, 706.

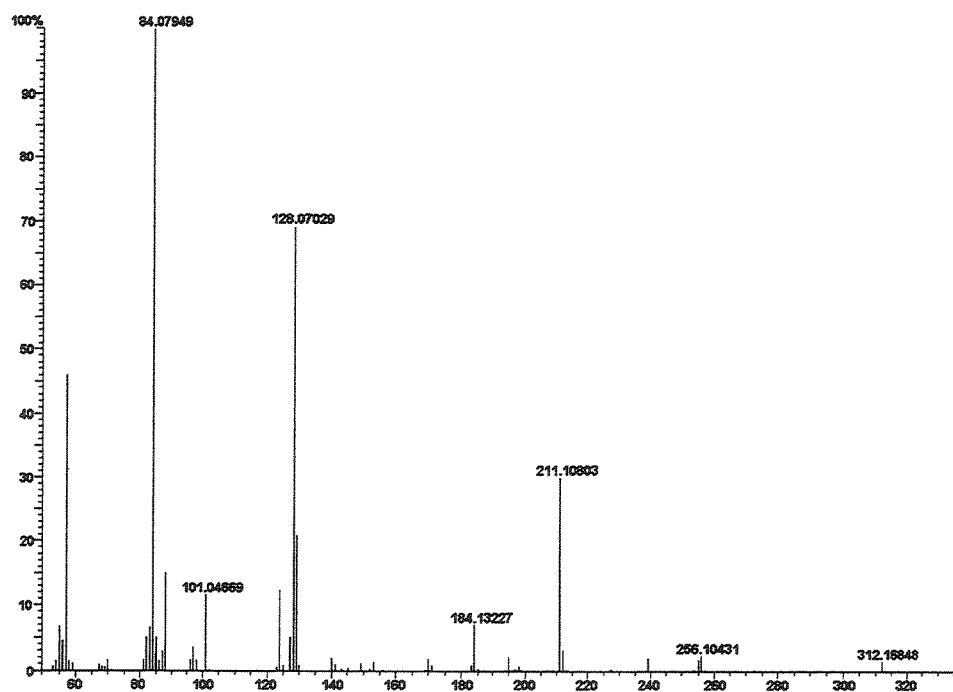
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃, 60°C): δ 1,43 (s, 9H, (CH₃)₃C-) 1,43-1,45 (m, 6H, CH₂-3,4,5); 2,92 (tl, 1H, J=13,1, CHH-6), 3,05 (dd, 1H, J=9,0 e 14,0, CHH-1); 3,29 (dd, 1H, J=5,6 e 14,0, CHH-1); 3,87-4,03 (m, 3H, OCH₂CH₂N e CHH-6); 4,30-4,40 (m, 2H, OCH₂); 4,77-4,85 (m, 1H, CH-2).

RMN-¹³C (75,5 MHz, CDCl₃, 60°C): δ 19,2 (CH₂); 25,4 (CH₂); 28,6 (CH₃); 29,3 (CH₂); 35,9 (CH₂); 39,6 (CH₂); 42,7 (CH₂); 47,9 (CH); 62,1 (CH₂); 79,4 (C[°]); 153,7 (CO); 155,1 (CO); 171,2 (CO).

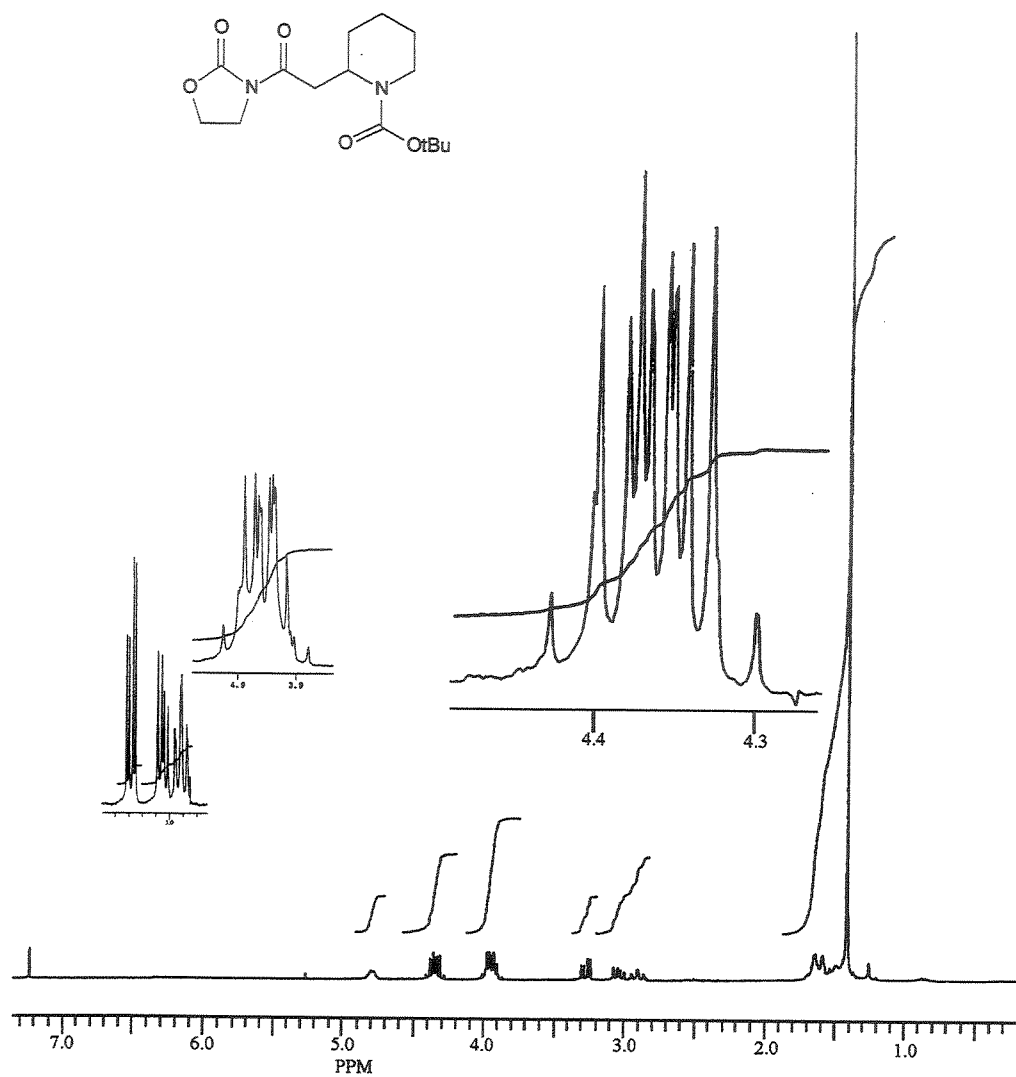
Infravermelho do composto **38** (filme, cm^{-1}):



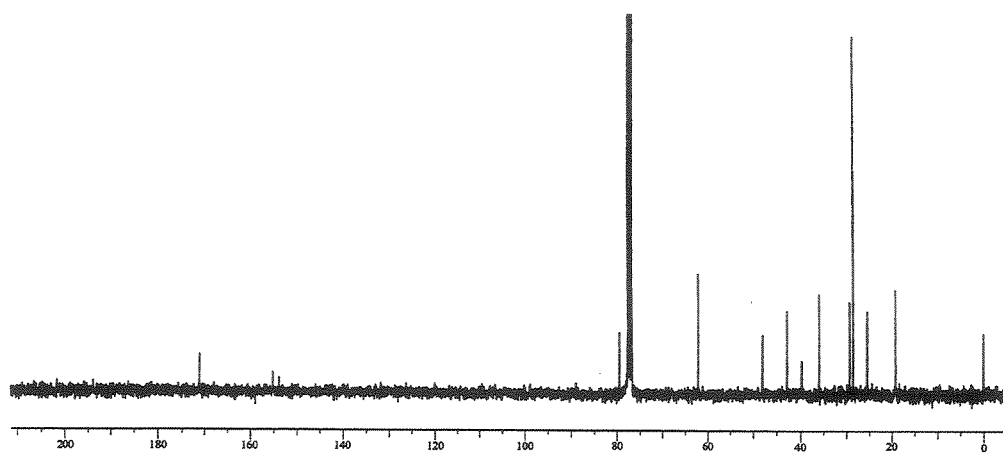
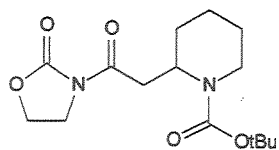
Espectro de massas do composto **38** (S86-89):

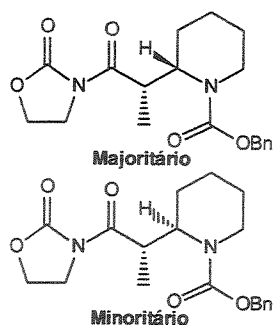


Espectro de RMN-¹H do composto **38** (300 MHz, CDCl₃, 60°C):



Espectro de RMN- ^{13}C do composto **38** (75,5 MHz, CDCl_3 , 60°C):





(2S*, 1'S*) e (2R*, 1'S*)- {2'- oxo- 2'- [2- oxo- 1,3- oxazolan-3- il]- 1'- metil} 2-etilpiperidina -1-carboxilato de benzila (±)-41: (±)-42.

Temperaturas: T1= T2= -23°C. O produto bruto foi analisado por CLAE mostrando uma mistura de isômeros de 1,6:1 (41:42). Purificado por cromatografia em coluna (impregnada com Et₃N, 30% Acetato de etila/Hexano) forneceu 41/42 em 50% de rendimento.

ASPECTO FÍSICO: óleo viscoso.

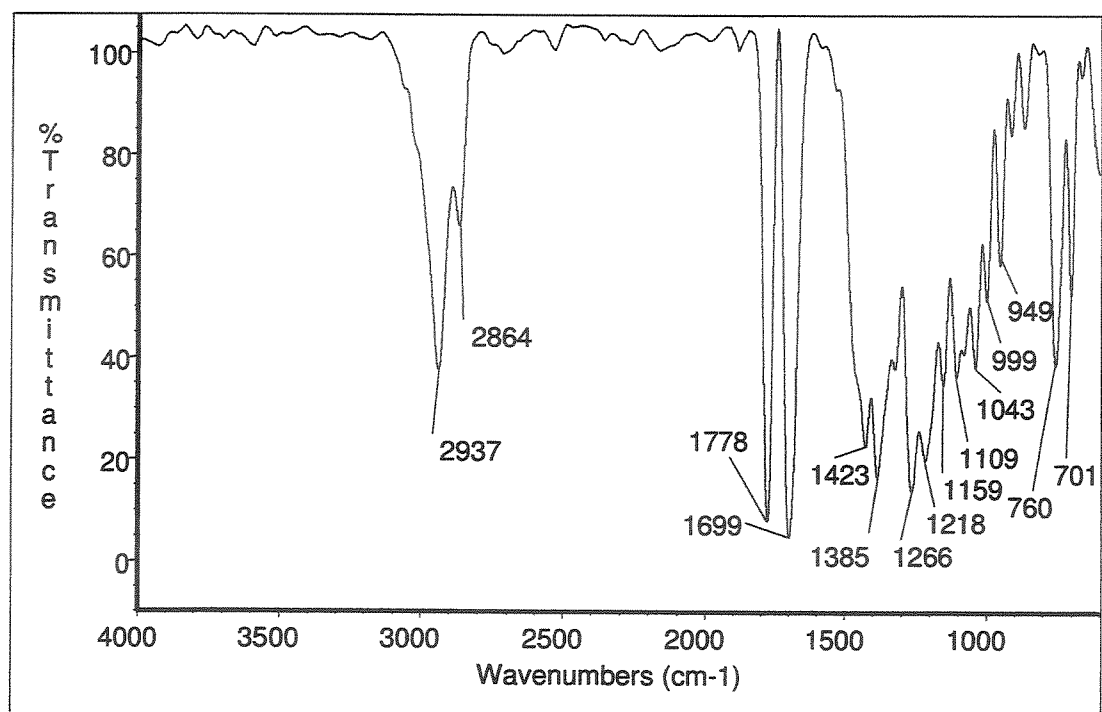
EMAR: Calculado para C₁₉H₂₄N₂O₅ 360,1685, obtido 360,1685.

IV (filme, cm⁻¹): 2937, 2864, 1778, 1699, 1423, 1385, 1266, 1218, 1159, 1109, 1043, 999, 949, 760, 701.

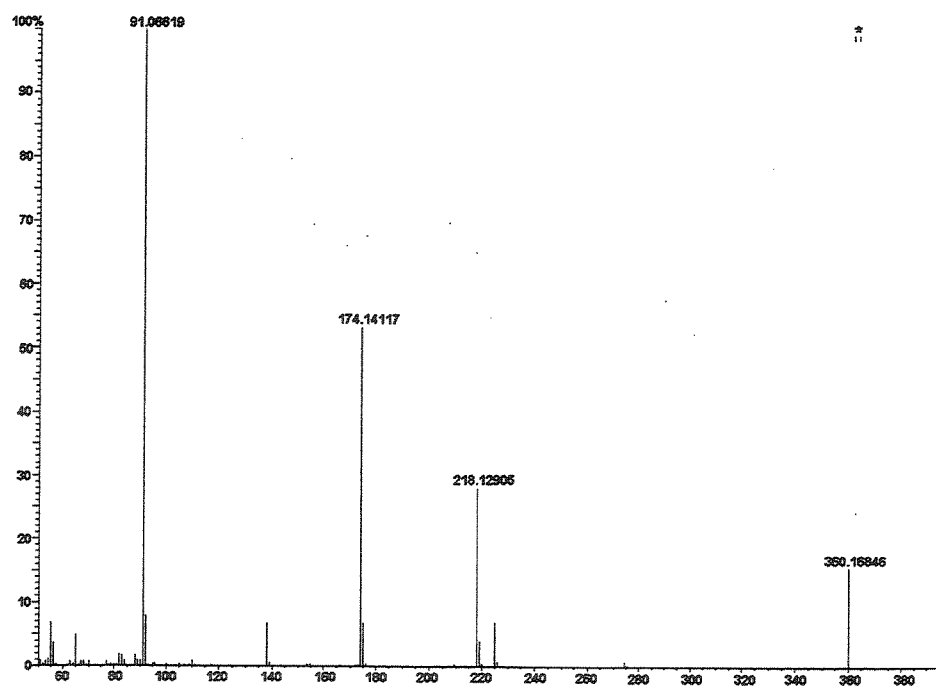
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃, 60°C): δ 1,08 e 1,01 (d, 3H, J= 6,6 (7,0), CH₃); 1,24-1,43 (m, 1H, CHH-4); 1,43-1,62 (m, 4H, CHH-4, CHH-5 e CH₂-3); 1,68-1,80 (m, 1H, CHH-5); 2,95 e 2,69 (t, br, 1H, J=13,0 e 12,6 Hz, CHH-6); 3,67 e 3,63 (dd, 1H, J= 5,9 e 9,0 Hz, OCH₂CHHN); 3,81 e 3,84 (dd, 1H, J=8,1/11,0 e 7,3/11,0, OCH₂CHHN); 3,88-4,01 (m, 1H, CHH-6); 4,05-4,15 (m, 1H, OCHHCH₂N); 4,20 e 4,30-4,40 (dt e m, 1H, J=6,0 e 8,9 Hz, OCHHCH₂N); 4,29 (t, br, 1H, J=8,0 Hz, CH-2); 4,47-4,58 e 4,61-4,70 (m, 1H, CH-1), 5,00/5,06 e 5,08 (d/d e s, 2H, J= 12,5 Hz, CHHPh); 7,10-7,50 (m, 5H, Ph).

RMN-¹³C (75,5 MHz, CDCl₃, 60°C): δ 15,1 e 14,7 (CH₃); 19,0 e 19,3 (CH₂); 25,3 e 25,2 (CH₂); 25,7 e 27,5 (CH₂); 36,0 e 36,5 (CH); 40,2 e 39,7 (CH₂); 42,9 e 42,8 (CH₂); 54,6 e 52,9 (CH); 61,8 e 61,7 (CH₂); 67,1 e 67,0 (CH₂); 127,9 e 127,8 (CH); 128,0 (CH); 128,4 e 128,5 (CH); 137,4 e 137,3 (C⁹); 153,7 e 153,3 (CO); 155,6 e 156,0 (CO); 175,8 e 175,9 (CO).

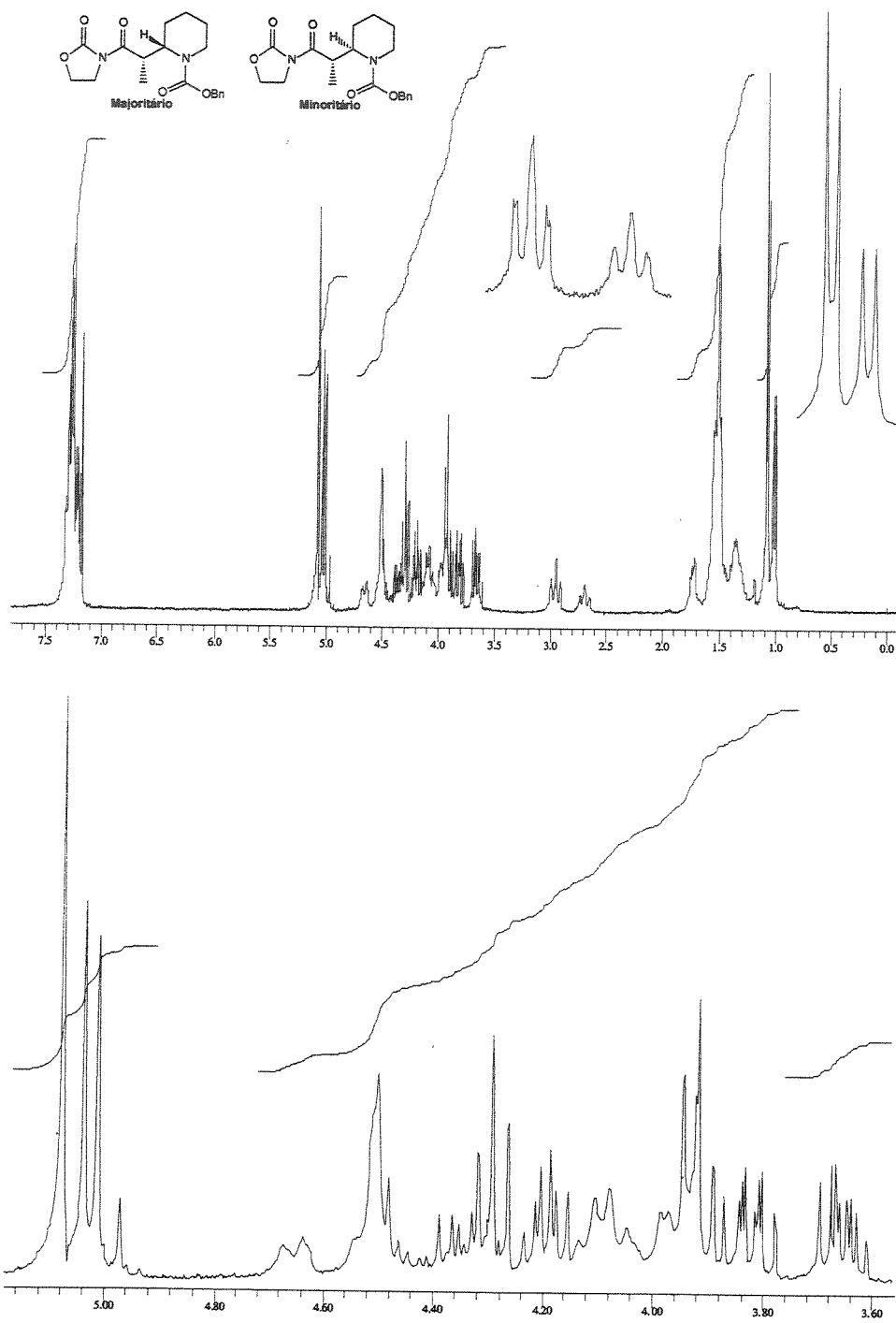
Infravermelho da mistura **41/42** (filme, cm^{-1}):



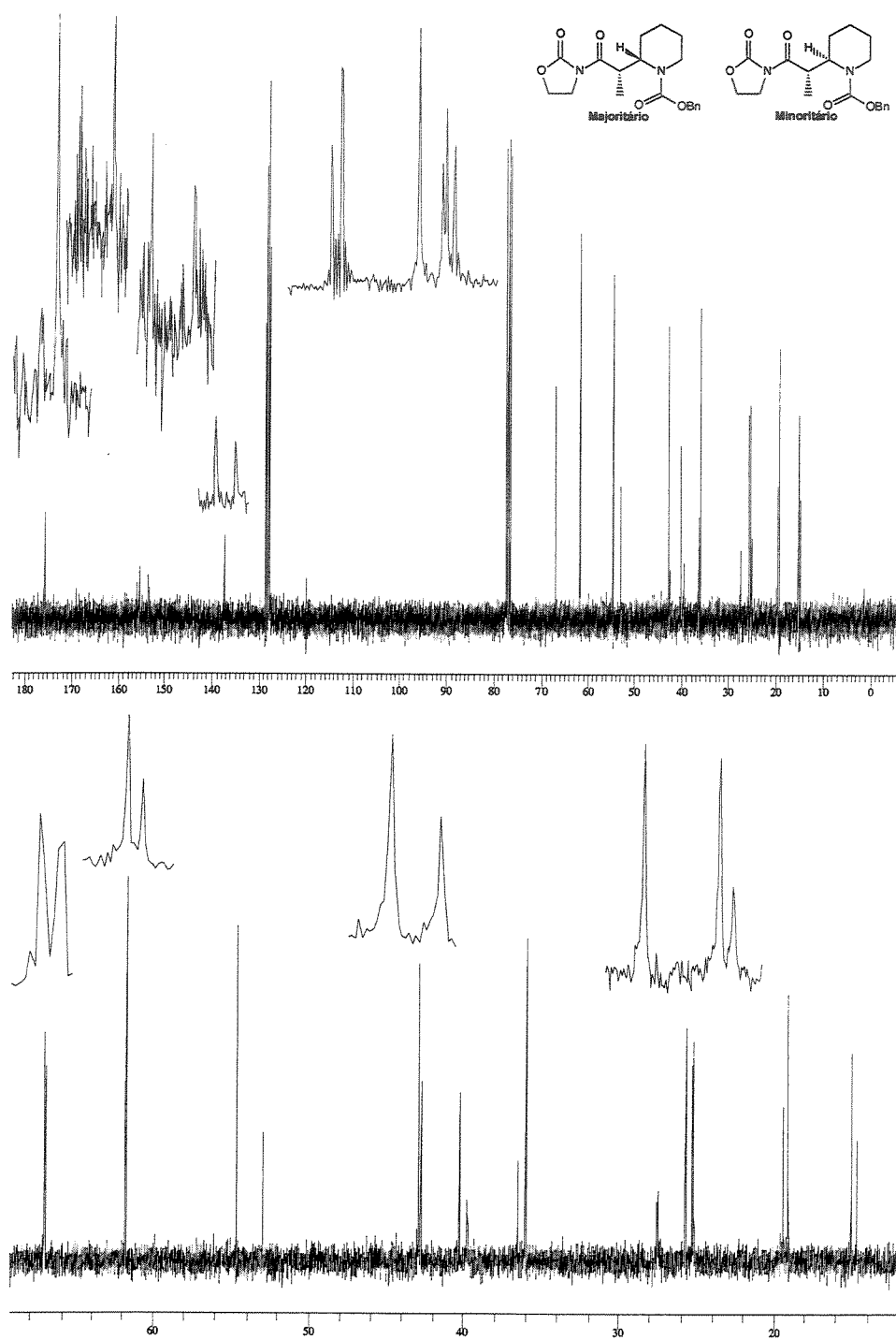
Espectro de Massas da mistura **41/42** (S211-216):

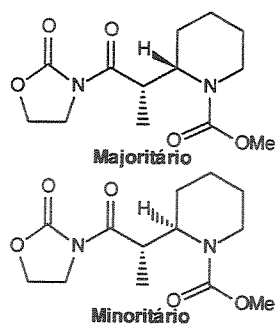


Espectro de RMN- ^1H da mistura **41/42** (300 MHz, CDCl_3 , 60°C):



Espectro de RMN- ^{13}C da mistura **41/42** (75,5 MHz, CDCl_3 , 60°C):



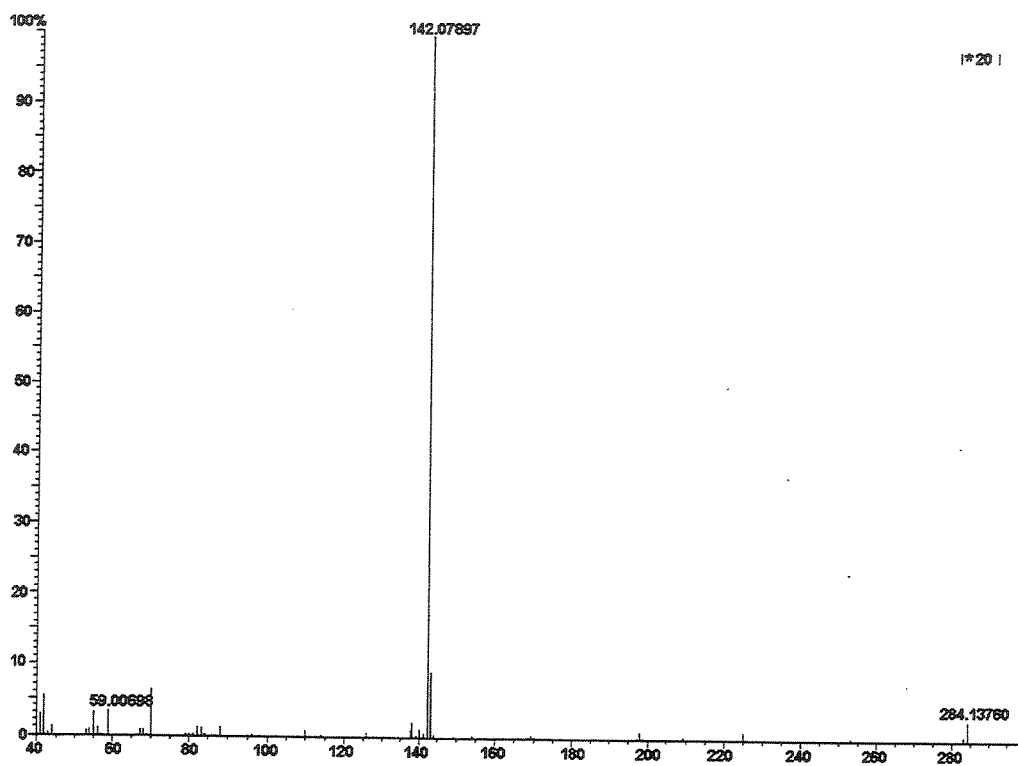


(2S*, 1'S*) e (2R*, 1'S*)- [2'- oxo- 2'- (2- oxo- 1,3- oxazolan-3-il)- 1'- metil-]-2-etilpiperidino-1-carboxilato de metila (±)-43: (±)-44.

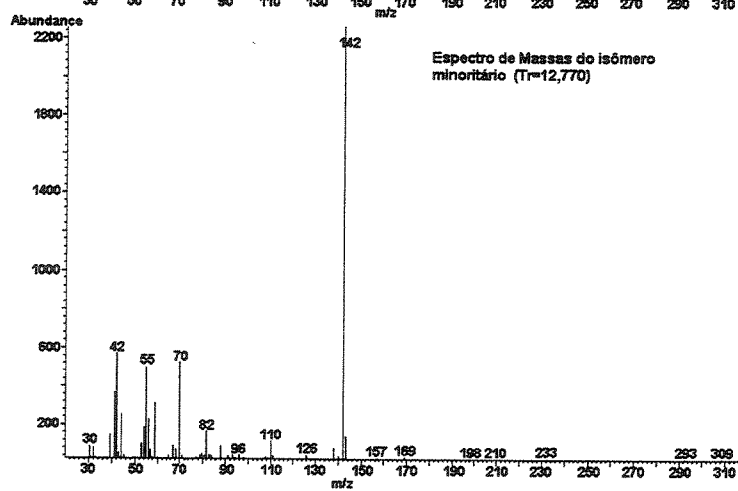
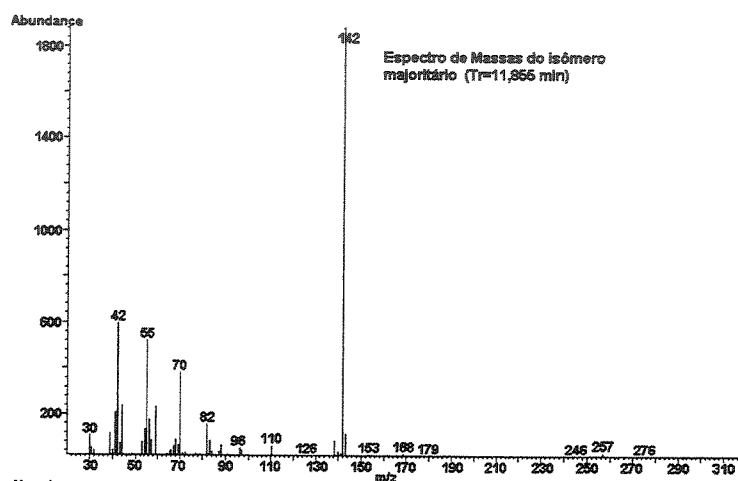
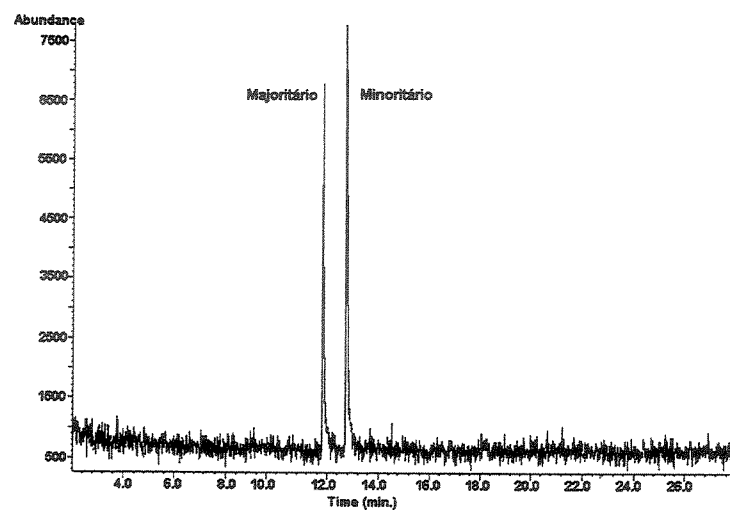
Temperaturas: T1= T2= -23°C. O produto bruto foi analisado por CG mostrando uma mistura de isômeros de 1,2:1 (43:44). Purificado por cromatografia em coluna (impregnada com Et₃N) forneceu 44 (30% Acetato de etila/Hexano) e 43 (40% Acetato de etila/Hexano) em 70% de rendimento total.

EMAR: Calculado para C₁₃H₂₀N₂O₅ 284,1372, obtido 284,1376.

Espectro de Massas do composto 43/44 (S223):



Cromatograma da mistura 43:44 seguido de seus respectivos espectros de massas:



Dados para 44:

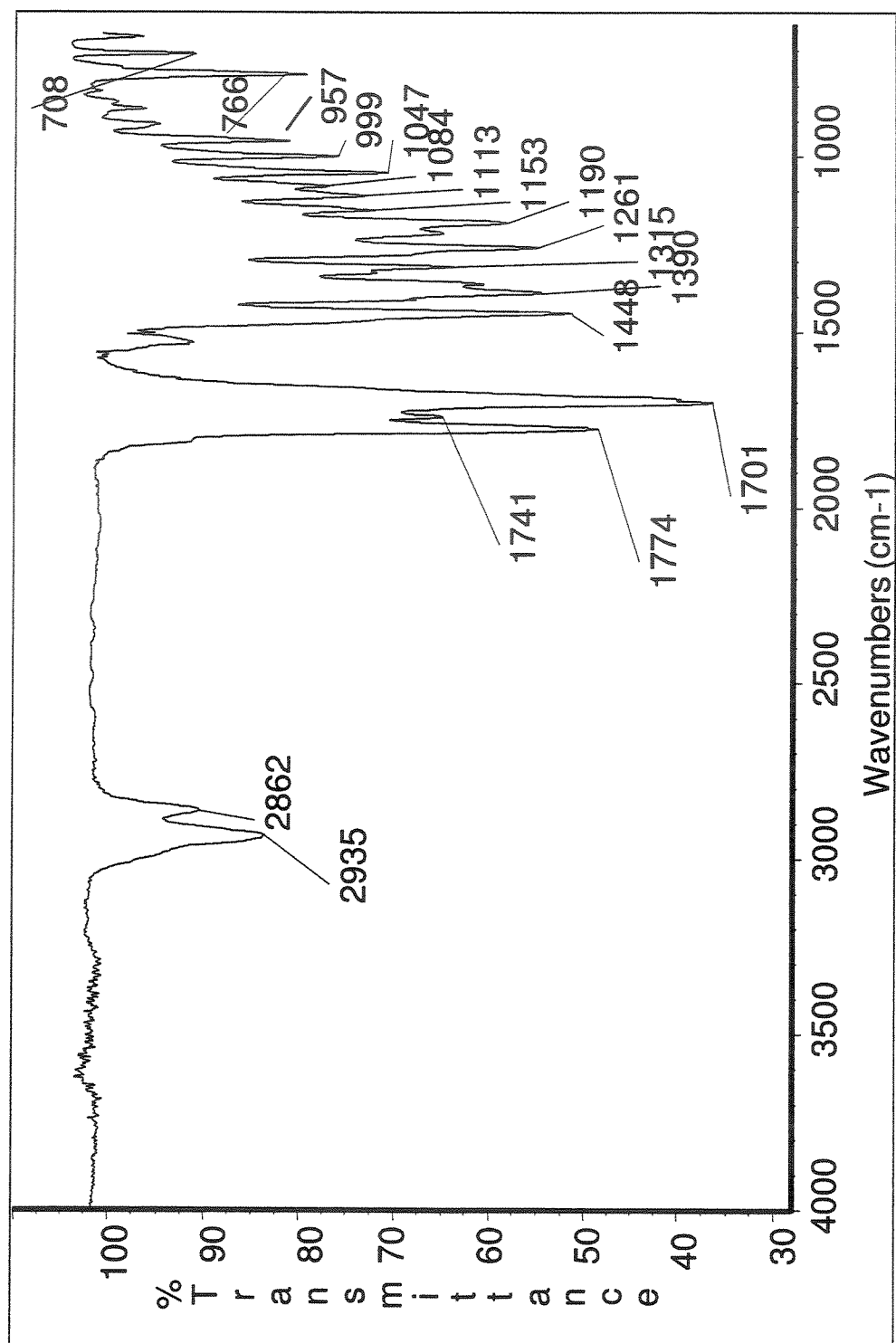
ASPECTO FÍSICO: sólido branco.

IV (filme, cm^{-1}): 2935, 2862, 1774, 1741, 1701, 1448, 1390, 1315, 1261, 1190, 1153, 1113, 1084, 1047, 999, 957, 766, 708.

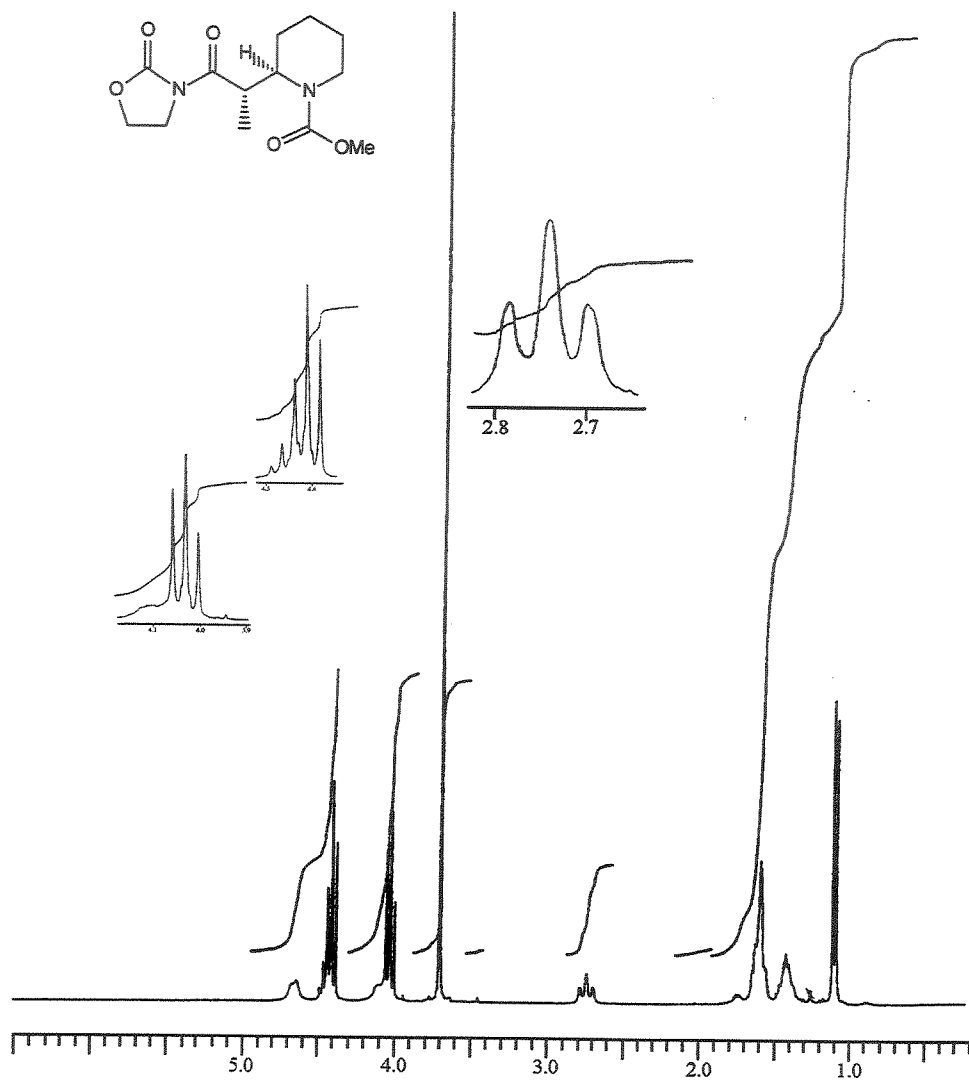
RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 50°C): δ 1,10 (d, 3H, $J=6,8$, CH_3 -1); 1,30-1,50 (m, 2H, CH_2 -4); 1,50- 1,70 (m, 4H, CH_2 -3 e CH_2 -5); 2,74 (t, 1H, $J=12,6$, CHH -6), 3,70 (s, 3H, OCH_3); 4,03 (t, 2H, $J=8,1$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 4,05- 4,15 (m, 1H, CHH -6); 4,41 (t, 2H, $J=8,1$, OCH_2); 4,35-4,50 (m, 1H, CH -2); 4,60-4,72 (m, 1H, CH -1).

RMN- ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3 , 50°C): δ 14,7 (CH_3); 19,4 (CH_2); 25,2 (CH_2); 27,5 (CH_2); 36,3 (CH); 39,6 (CH_2); 42,8 (CH_2); 52,4 (CH_3); 52,7 (CH); 61,8 (CH_2); 153,1 (CO); 156,5 (CO); 175,7 (CO).

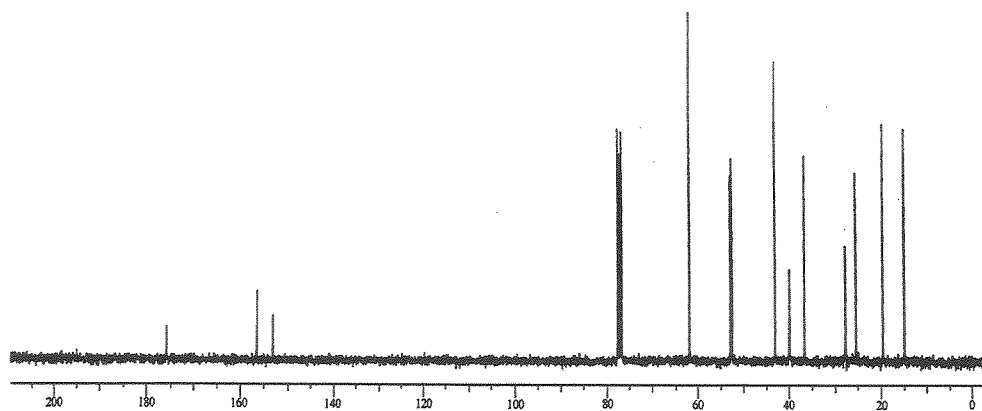
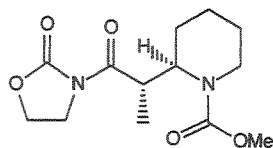
Infravermelho do composto **44** (filme, cm^{-1}):



Espectro de RMN- ^1H do composto **44** (300 MHz, CDCl_3 , 50°C):



Espectro de RMN- ^{13}C do composto **44** (75,5 MHz, CDCl_3 , 50°C):



Dados para 43:

ASPECTO FÍSICO: sólido branco.

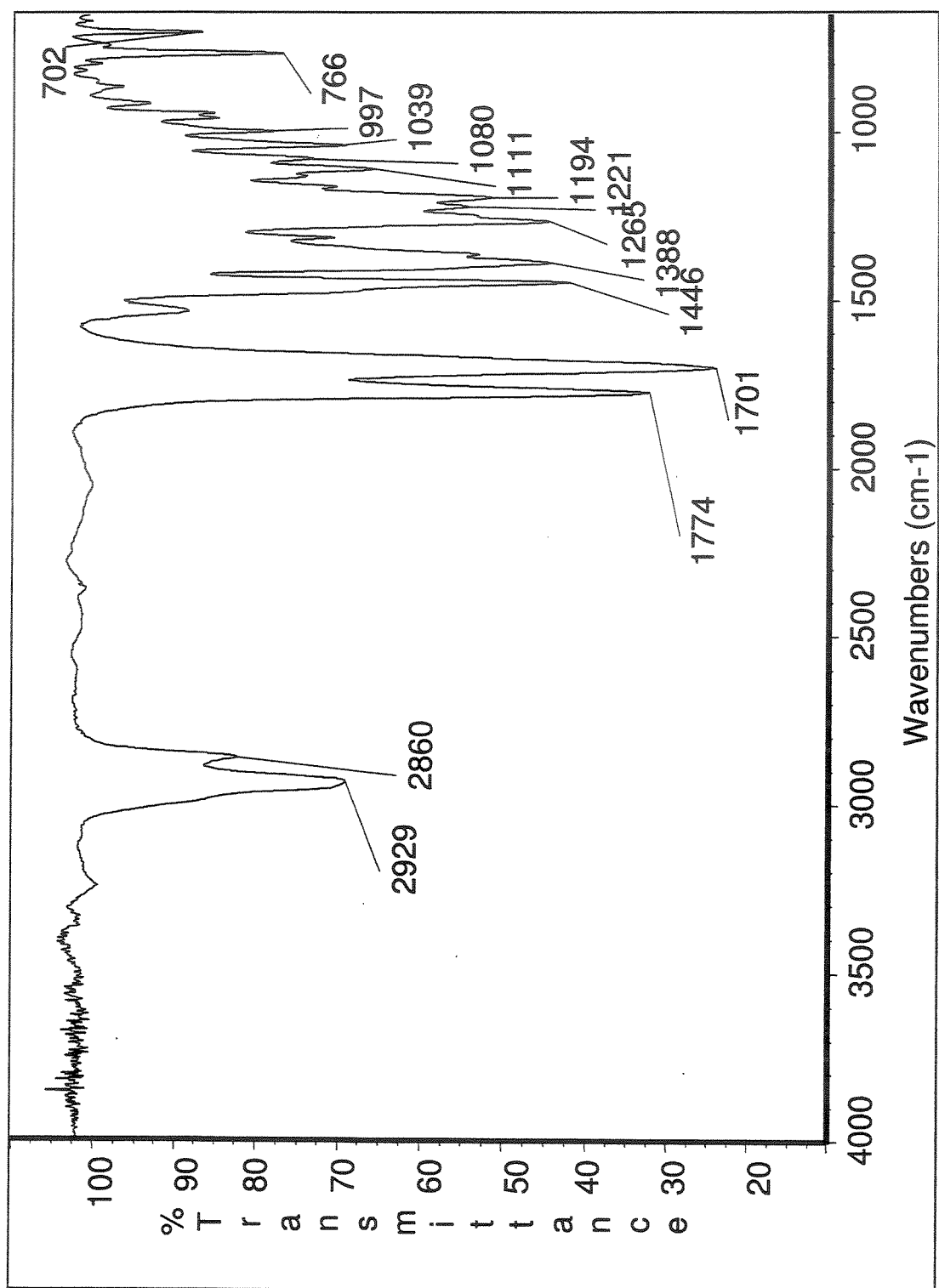
PF:104,1-104,8°C.

IV (filme, cm^{-1}): 2929, 2860, 1774, 1701, 1446, 1388, 1265, 1221, 1194, 1111, 1080, 1039, 997, 766, 702.

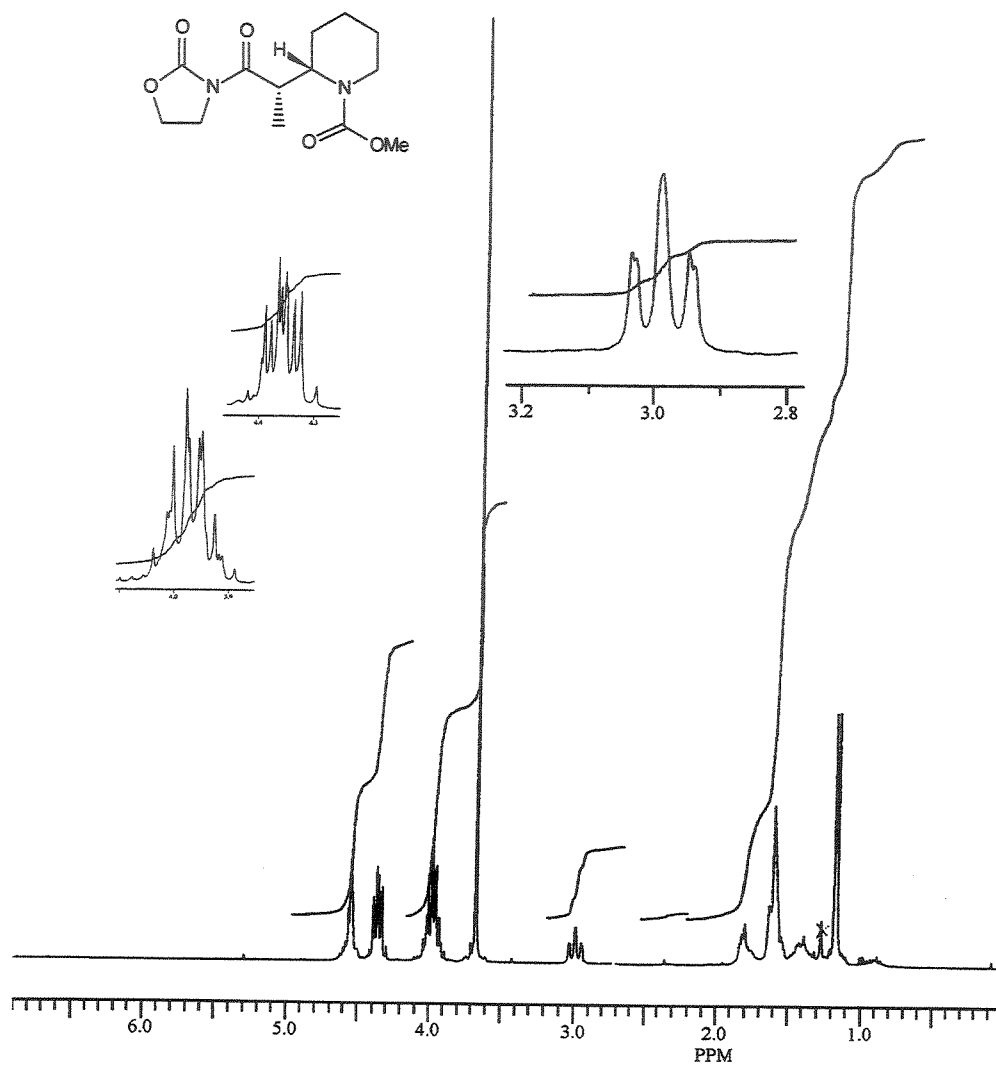
RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 50°C): δ 1,16 (d, 3H, $J=6,3$, CH_3 -1); 1,30-1,50 (m, 1H, CHH -4); 1,50- 1,70 (m, 4H, CH_2 -3; CHH -5 e CHH -4); 1,70-1,90 (m, 1H, CHH -5) 2,98 (dt, 1H, $J=11,1$ e 3,0, CHH -6), 3,67 (s, 3H, OCH_3); 3,90-4,07 (m, 3H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ e CHH -6); 4,28-4,42 (m, 2H, OCH_2); 4,50-4,65 (m, 2H, CH -1 e CH -2).

RMN- ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3 , 50°C): δ 15,3 (CH_3); 19,1 (CH_2); 25,3 (CH_2); 25,6 (CH_2); 35,9 (CH); 40,1 (CH_2); 43,0 (CH_2); 52,5 (CH_3); 54,3 (CH); 61,9 (CH_2); 153,5 (CO); 156,1 (CO); 175,6 (CO).

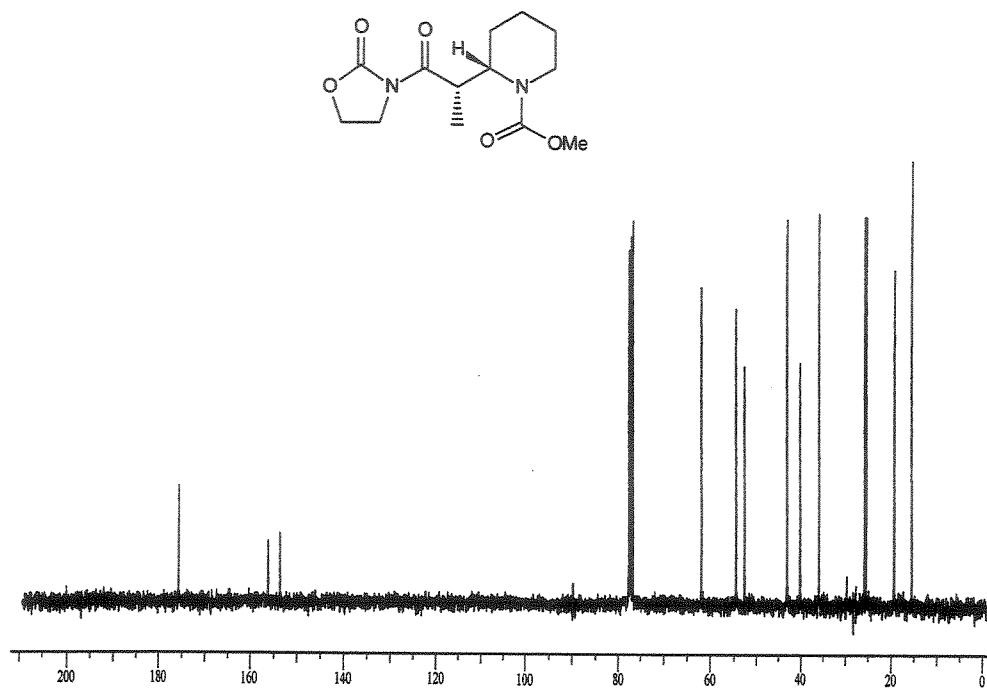
Infravermelho do composto **43** (filme, cm^{-1}):

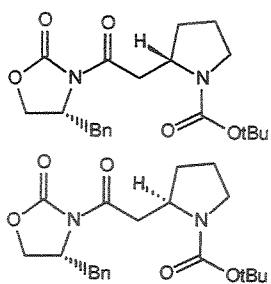


Espectro de RMN- ^1H do composto **43** (300 MHz, CDCl_3 , 50°C):



Espectro de RMN- ^{13}C do composto **43** (75,5 MHz, CDCl_3 , 50°C):





(2S) e (2R)- {2'-oxo- 2'-[(4R)-4-benzil-2-oxo-1,3-oxazolan-3-il]- 2- etilazolan-1- carboxilato de *terc*- butila 47:48.

Temperaturas: T1= 0°C e T2= -23°C. O produto bruto foi analisado por HPLC que mostrou a presença de isômeros 47:48 (1,1:1). Purificado por cromatografia em coluna (impregnada com Et₃N, 15%Acetato de etila/Hexano) para fornecer 47/48 em 70% de rendimento.

ASPECTO FÍSICO: óleo viscoso.

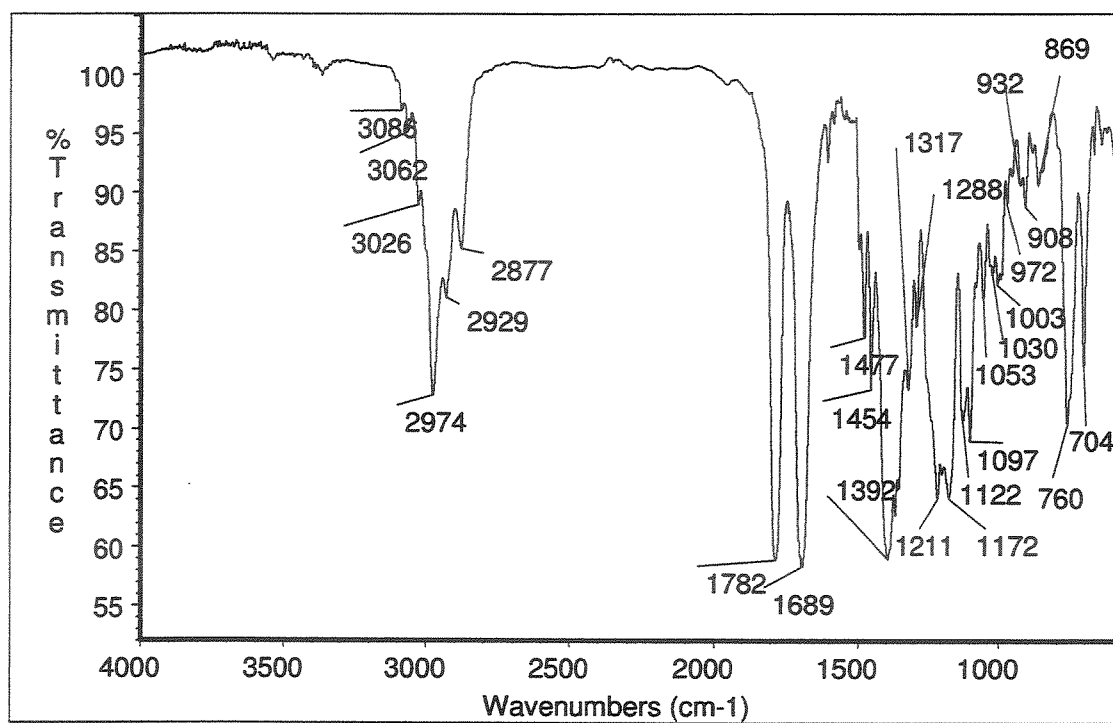
EMAR: Calculado para C₂₁H₂₈N₂O₅ 388,1998, obtido 388,1997.

IV (filme, cm⁻¹): 3086, 3062, 3026, 2974, 2929, 2877, 1782, 1689, 1477, 1454, 1392, 1317, 1288, 1211, 1172, 1122, 1097, 1053, 1030, 1003, 972, 932, 908, 869, 760, 704.

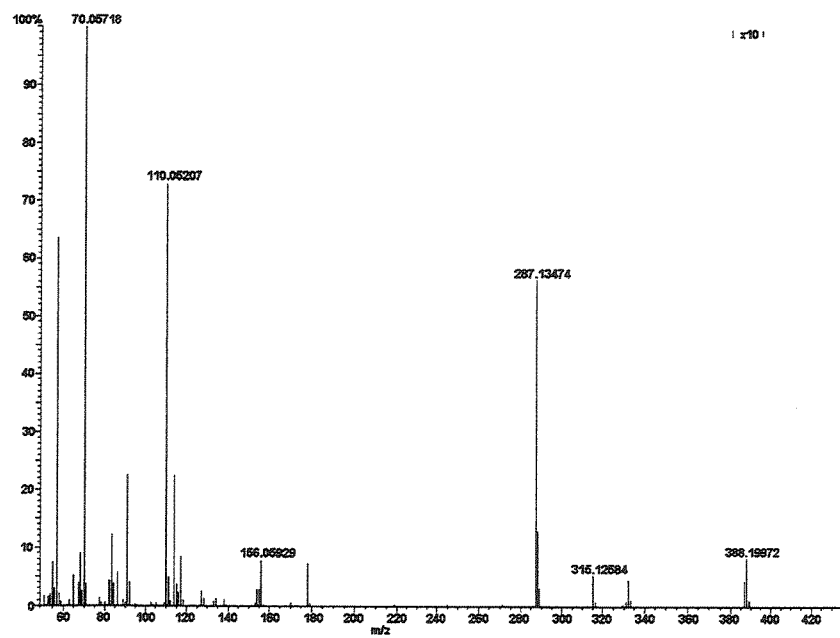
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃, 60°C): δ 1,44 e 1,45 (s, 9H, (CH₃)₃C-); 1,59-1,75 (m, 1H, CHH-4); 1,77-2,00 (m, 2H, CHH-3, CHH-4); 2,00-2,20 (m, 1H, CHH-3); 2,77 e 2,76 (dd, 1H, J=13,5/9,7 e 12,9/9,6, CHH-5), 2,91-3,08 e 3,08-3,25 (m, 1H, CHH-5); 3,25-3,45 (m, 4H, CH₂Ph e CH₂-1'); 4,10-4,20 (m, 2H, OCH₂CHN); 4,25-4,41 (m, 1H, CH-2); 4,58-4,72 (m, 1H, OCH₂CHN); 7,15-7,35 (m, 5H, Ph).

RMN-¹³C (75,5 MHz, CDCl₃, 60°C): δ 23,4 e 23,1 (CH₂); 28,6 (CH₃); 31,7 e 31,9 (CH₂); 38,2 e 38,3 (CH₂); 40,2 e 40,7 (CH₂); 46,4 e 46,5 (CH₂); 53,8 e 54,2 (CH); 55,3 e 55,4 (CH); 66,4 (CH₂); 79,4 (C[°]); 127,3 (CH); 129,0 (CH); 129,5 (CH); 135,7 (C[°]); 153,6 (CO); 154,5 (CO) 171,5 e 171,3 (CO).

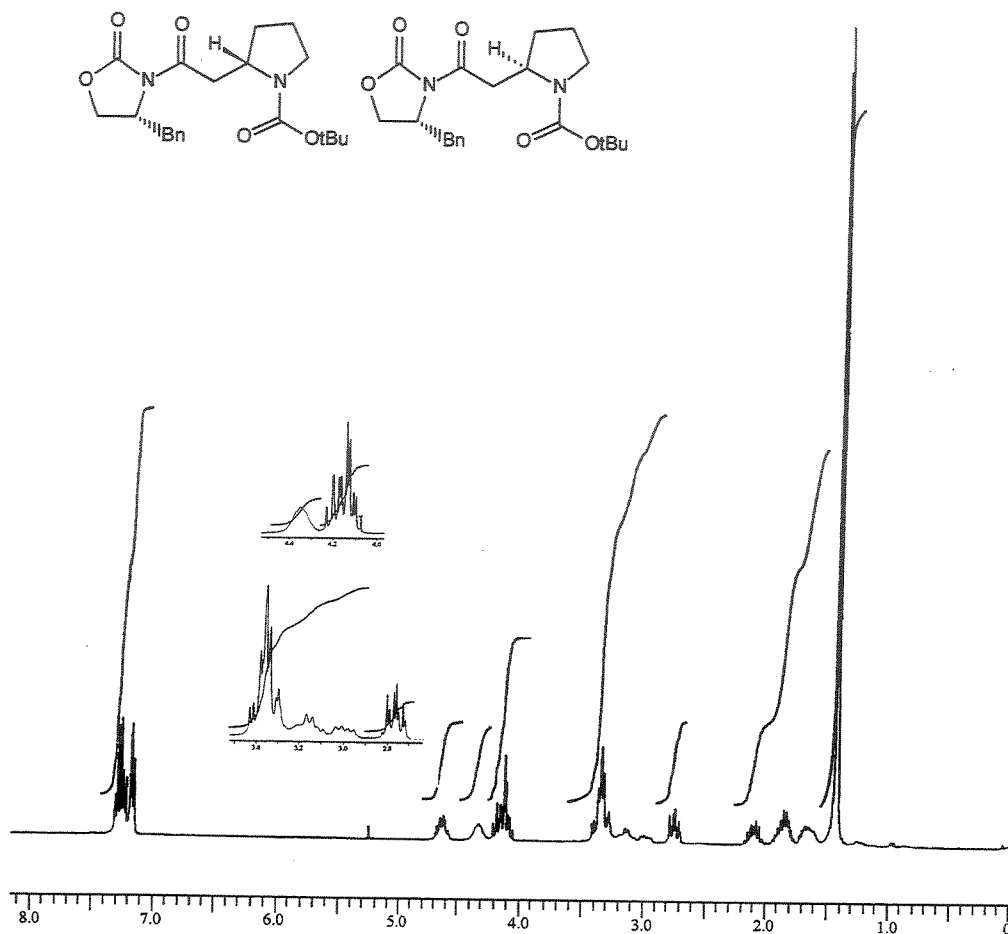
Infravermelho da mistura **47/48** (filme, cm^{-1}):



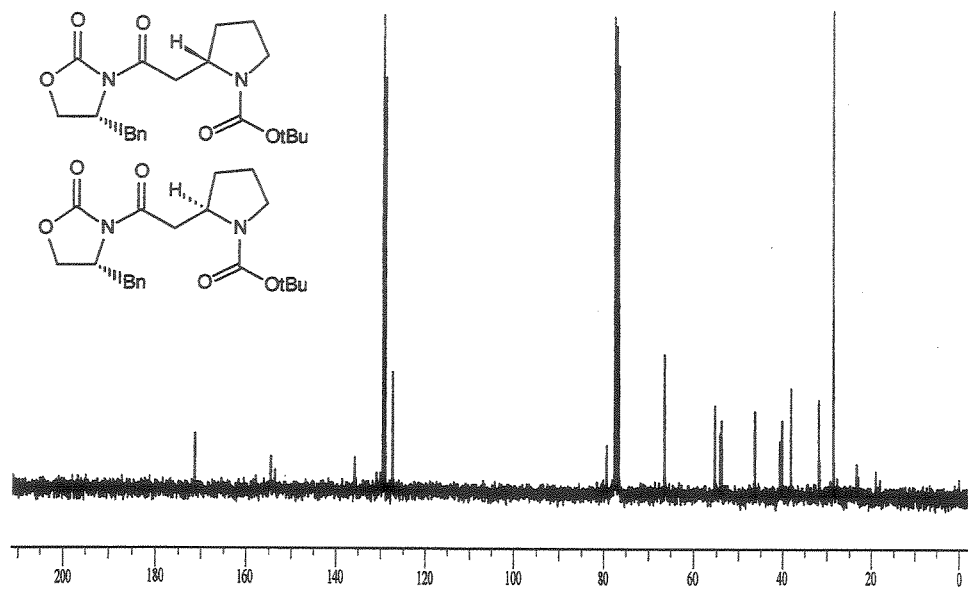
Espectro de massas da mistura **47/48** (S378+379+380+381):

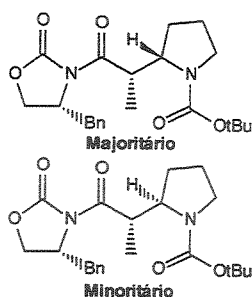


Espectro de RMN- ^1H da mistura **47/48** (300 MHz, CDCl_3 , 60°C):



Espectro de RMN- ^{13}C da mistura **47/48** (75,5 MHz, CDCl_3 , 60°C):





(2S, 1'S) e (2R, 1'S)- {2'- oxo- 2'- [(4R)- 4- benzil- 2-oxo- 1,3-oxazolan- 3- il]- 1'- metil }- 2- etilazolano- 1- carboxilato de *terc*- butila 49:50.

Temperaturas: T1= 0°C e T2= -23°C. O bruto foi analisado por CLAE que mostrou a presença de isômeros 49:50 (9:1) e foi purificado por cromatografia em coluna (20% acetato de etila/Hexano, impregnada com Et₃N) para fornecer a mistura 49:50 em 85% de rendimento total. Os isômeros foram separados por cromatografia flash (12% acetato de Etila/Hexano, impregnada com Et₃N).

ANÁLISE ELEMENTAR: Calculado para C₂₂H₃₀N₂O₅ C65,65; H7,51; N6,96; obtido: C65,81; H7,45; N7,06.

Dados para 50:

ASPECTO FÍSICO: óleo viscoso.

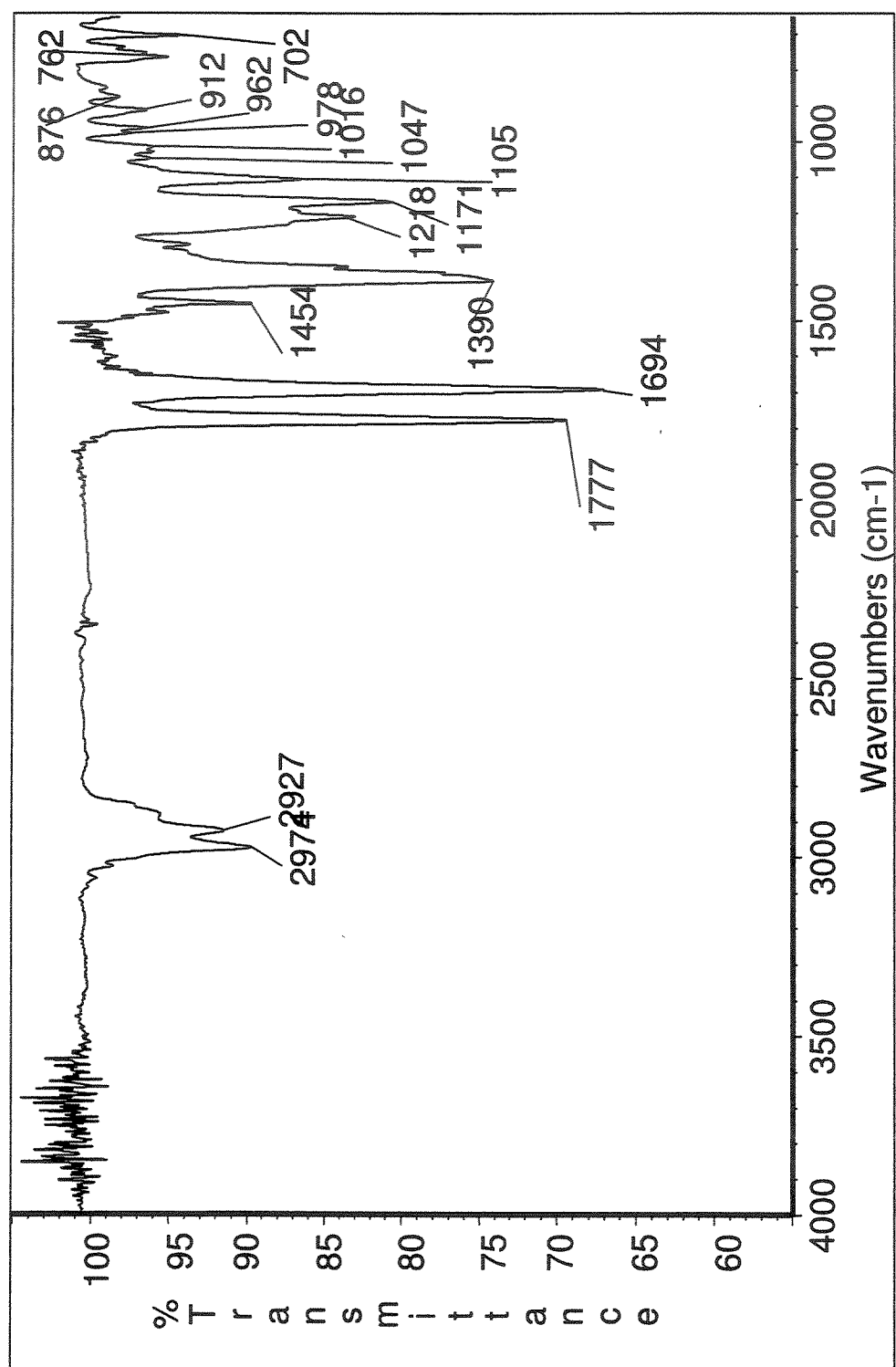
[α]_D²⁰ = +0,9 (c 1,4, CH₂Cl₂).

IV (filme, cm⁻¹): 2974, 2927, 1777, 1694, 1454, 1390, 1218, 1171, 1105, 1047, 1016, 978, 962, 912, 876, 762, 702.

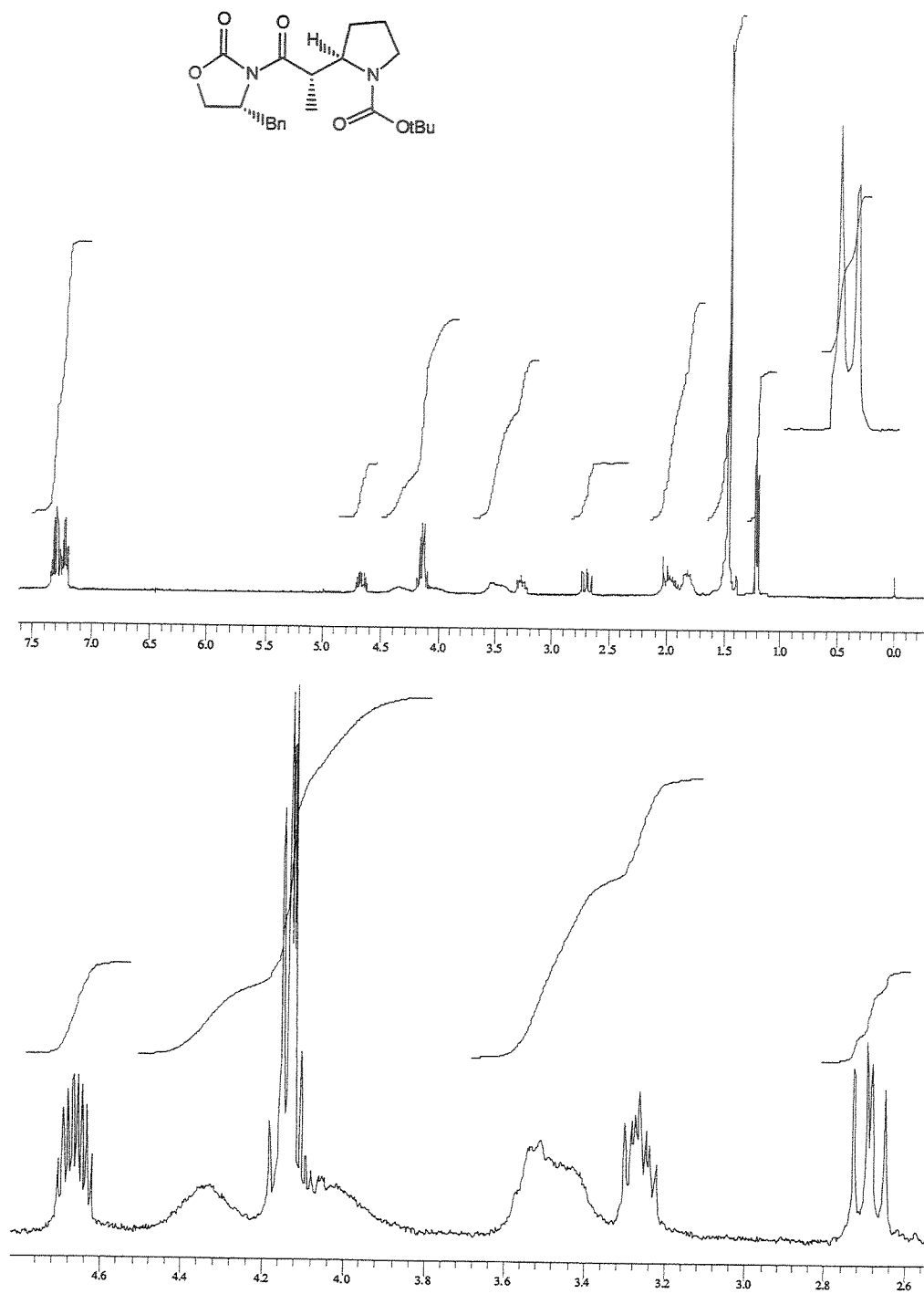
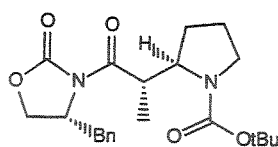
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃, 50°C): δ 1,21 (d, 3H, J=6,6, CH₃); 1,47 (s, 9H, (CH₃)₃C-); 1,74- 2,12 (m, 4H, CH₂-3 e CH₂-4); 2,69 (dd, 1H, J=10,0 e 13,4, CHHPh); 3,20-3,38 (m, 1H, CHH-5); 3,38-3,62 (m, 2H, CHHPh e CHH-5); 3,92-4,08 (m, 1H, CH-2); 4,08-4,22 (m, 2H, OCH₂CHN); 4,22-4,42 (m, 1H, CH-1); 4,62-4,74 (m, 1H, OCH₂CHN); 7,16-7,40 (m, 5H, Ph).

RMN-¹³C (75,5 MHz, CDCl₃, 50°C): δ 13,9 (CH₃); 23,3 (CH₂); 28,3 (CH₃); 29,7 (CH₂); 38,0 (CH₂); 41,4 (CH); 45,7 (CH₂); 55,4 (CH); 59,5 (CH); 66,1 (CH₂); 79,4 (C[°]); 127,4 (CH); 129,1 (CH); 129,6 (CH); 136,0 (C[°]); 153,5 (CO); 155,5 (CO); 176,2 (CO).

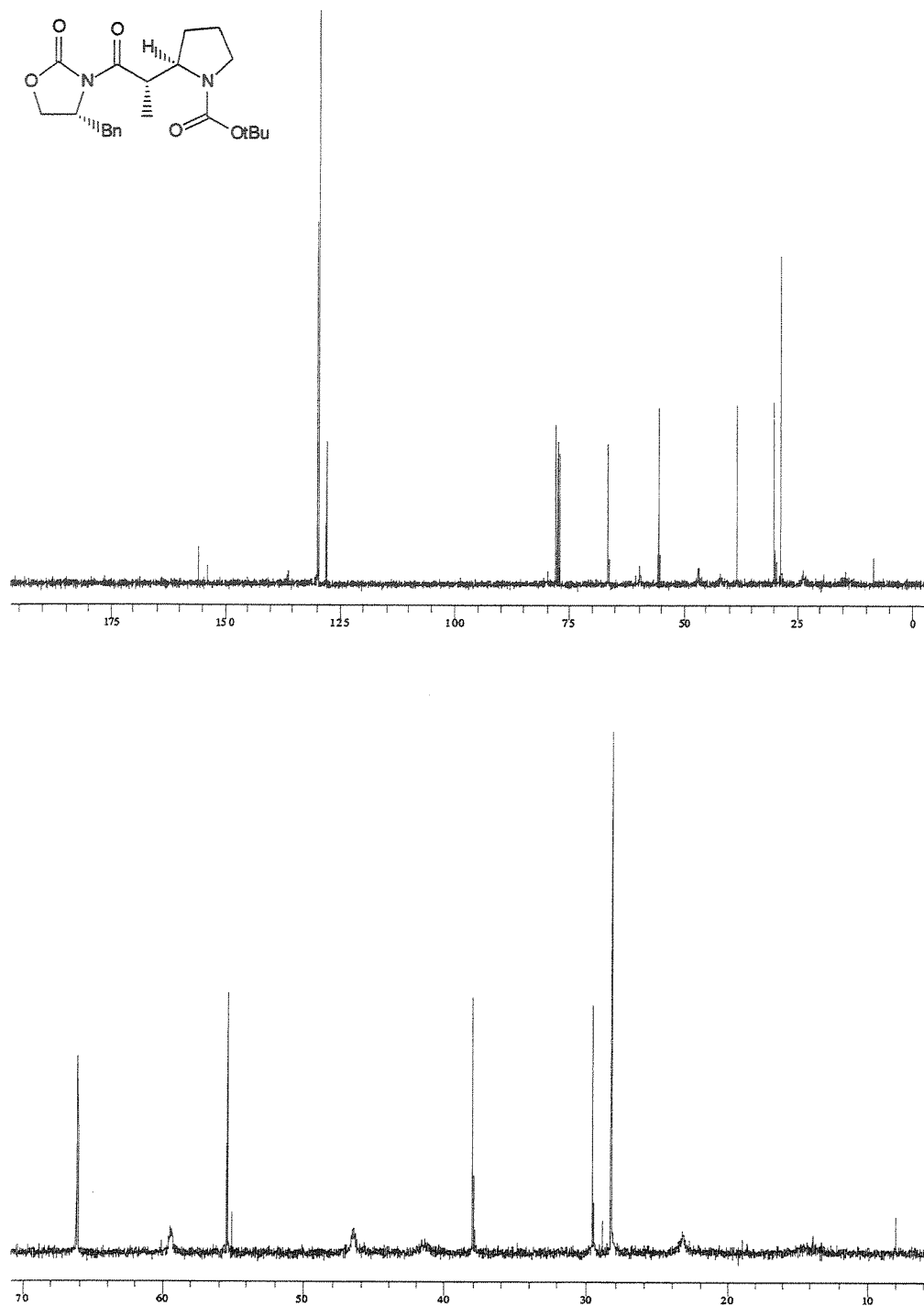
Infravermelho do composto **50** (filme, cm^{-1}):



Espectro de RMN- ^1H do composto **50** (300 MHz, CDCl_3 , 50°C):



Espectro de RMN- ^{13}C do composto **50** (75,5 MHz, CDCl_3 , 50°C):



Dados para 49:

ASPECTO FISICO: sólido branco. Configuração absoluta determinada por difração de raio-X.

P.F.: 178-178,8°C.

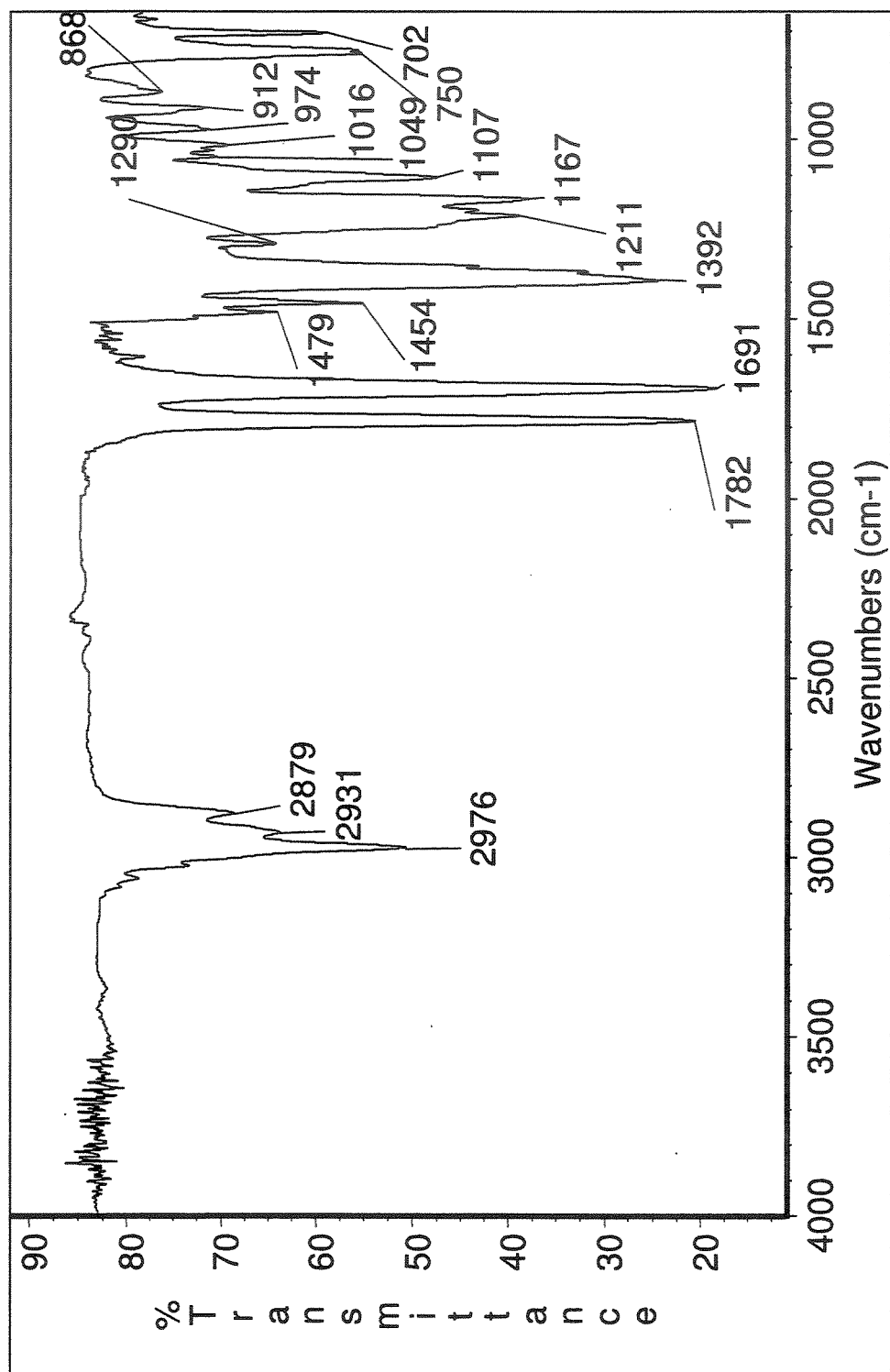
$[\alpha]_D^{20} = -40,4$ (c 1,41, CH_2Cl_2).

IV (filme, cm^{-1}): 2976, 2931, 2879, 1782, 1691, 1479, 1454, 1392, 1290, 1211, 1167, 1107, 1049, 1016, 974, 912, 868, 750, 702.

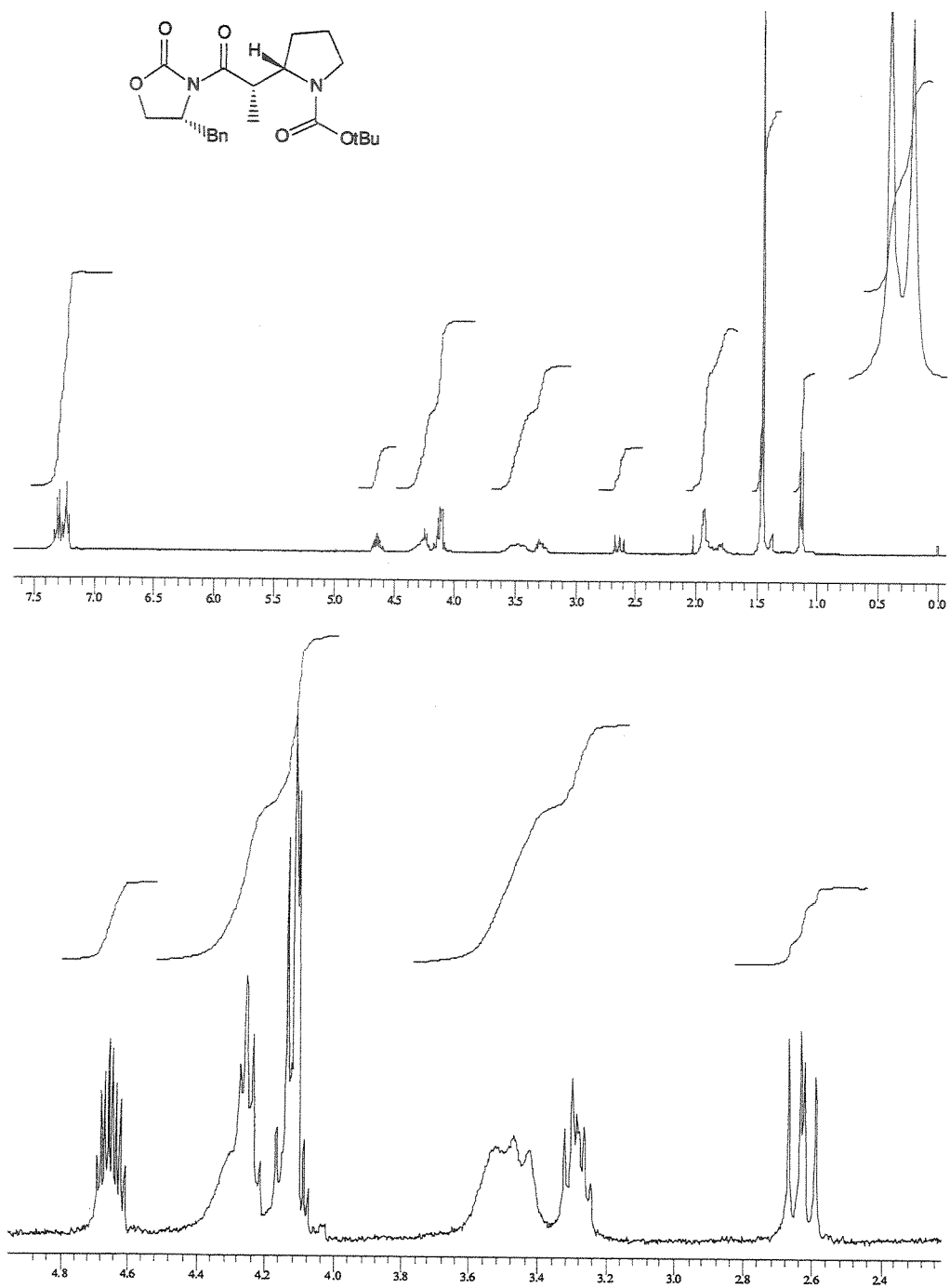
RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 50°C): δ 1,13 (d, 3H, $J=6,5$, CH_3); 1,45 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}-$); 1,77- 1,88 (m, 1H, CHH-4); 1,88-1,98 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{-3}$ e CHH-4); 2,63 (dd, 1H, $J=10,2$ e 13,4, CHHPh); 3,26-3,32 (m, 1H, CHH-5); 3,40-3,60 (m, 2H, CHHPh e CHH-5); 4,05-4,20 (m, 2H, OCH_2CHN); 4,20-4,38 (m, 2H, CH-2 e CH-1'); 4,60-4,70 (m, 1H, OCH_2CHN); 7,19-7,35 (m, 5H, Ph).

RMN- ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3 , 60°C): δ 12,4 (CH_3); 24,0 ($\text{CH}_2\text{-4}$); 28,4 ($\text{CH}_2\text{-3}$); 28,7 (CH_3); 38,3 (CH_2Ph); 40,7 (CH-1); 47,3 ($\text{CH}_2\text{-5}$); 55,8 (CH-2); 58,9 (CHN); 66,2 (CH_2O); 79,6 (C°); 127,3 (CH); 129,0 (CH); 129,4 (CH); 136,2 (C°); 154,1 (CO); 154,9 (CO); 175,5 (CO).

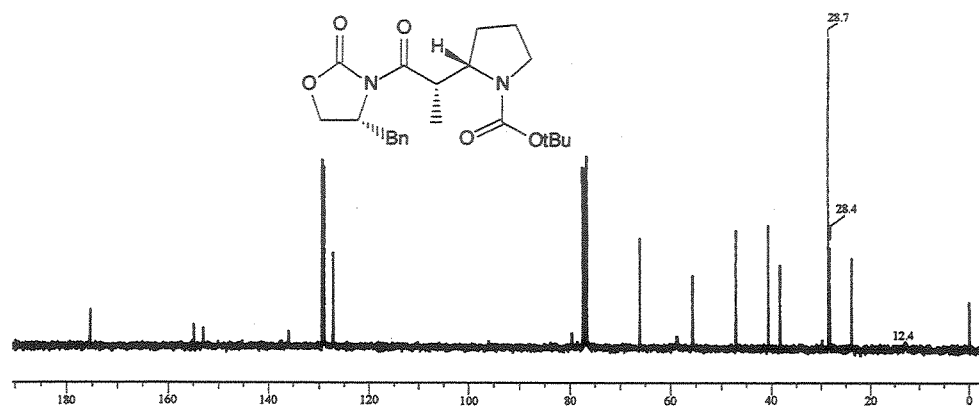
Infravermelho do composto **49** (filme, cm^{-1}):



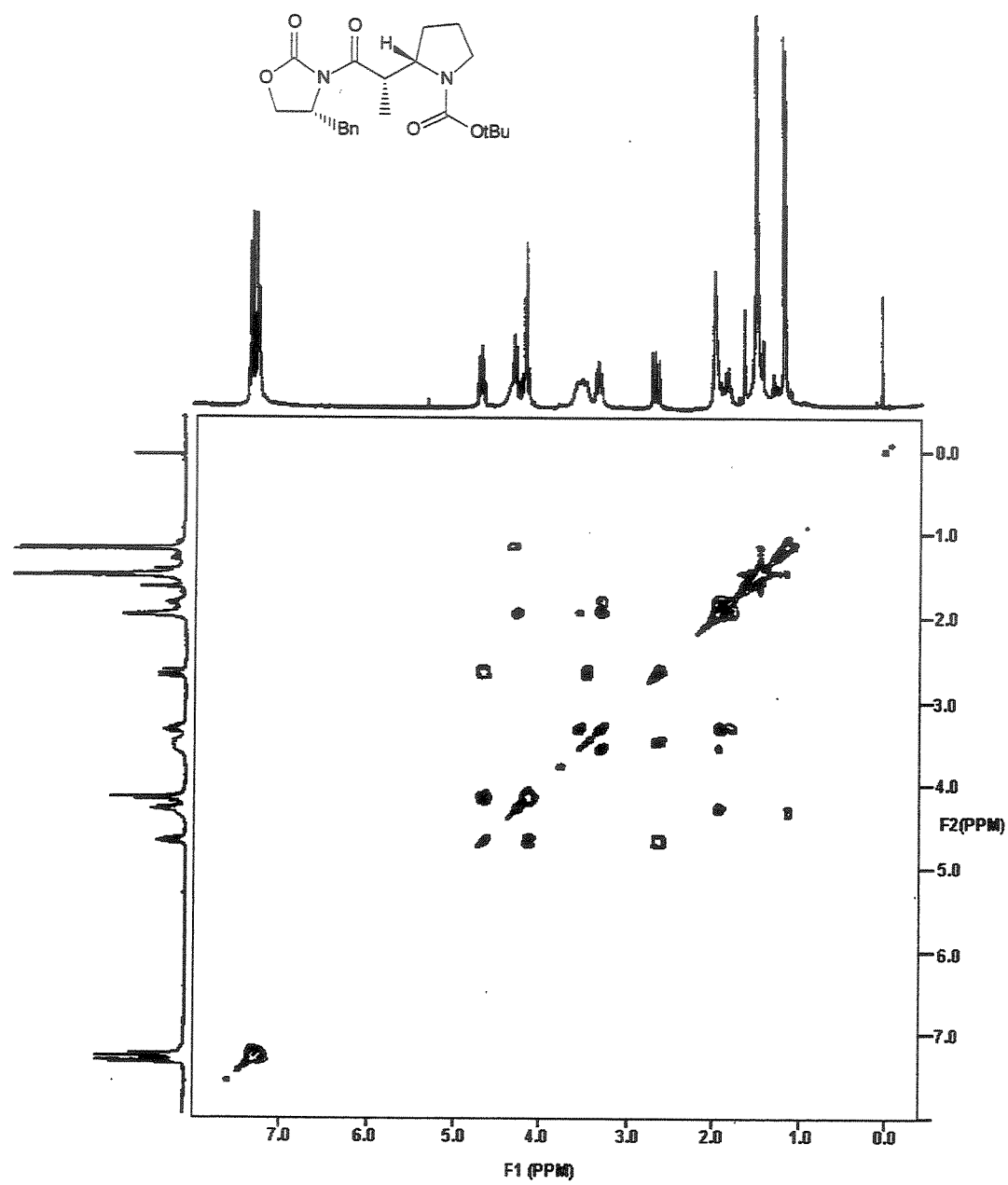
Espectro de RMN- ^1H do composto **49** (300 MHz, CDCl_3 , 50°C):



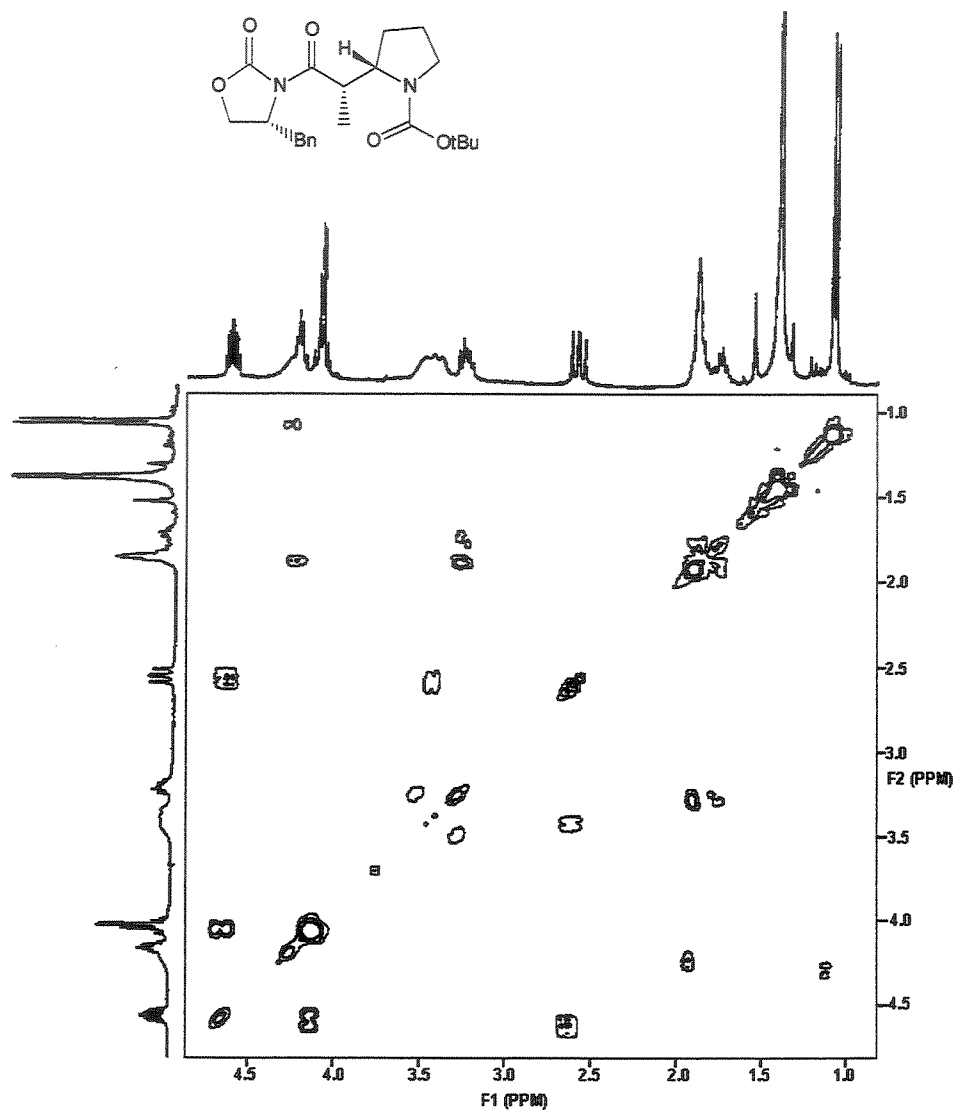
Espectro de RMN- ^{13}C do composto **49** (75,5 MHz, CDCl_3 , 60°C):



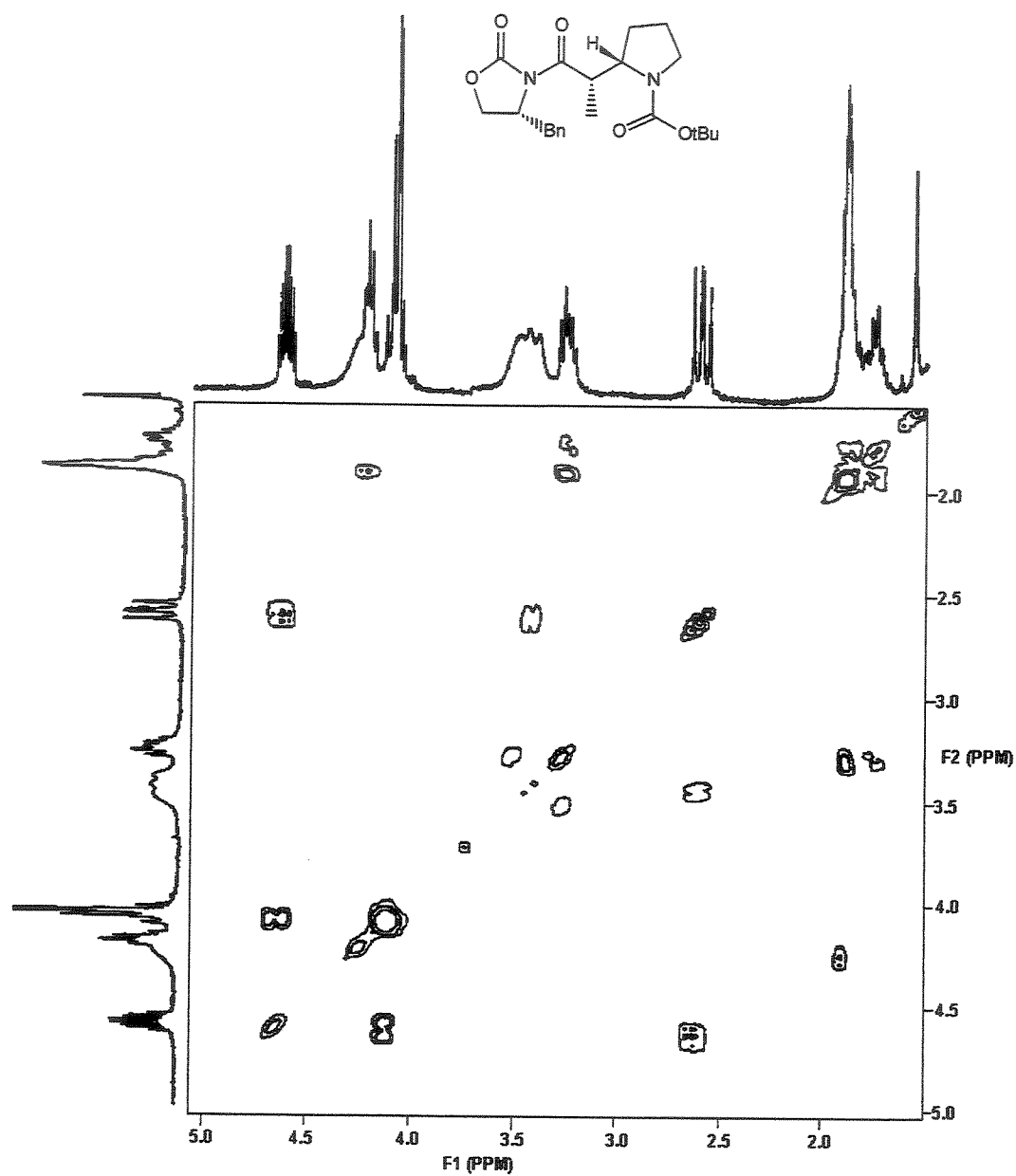
Experimento de Cosy do composto **49** (CDCl₃, 50°C):



Expansão da região 0,8-4,8 ppm Cosy do composto **49** (CDCl₃, 50°C):



Expansão da região 1,0-5,0 ppm do Cosy do composto **49** (CDCl₃, 50°C):



Hetcor do composto **49** (CDCl₃):

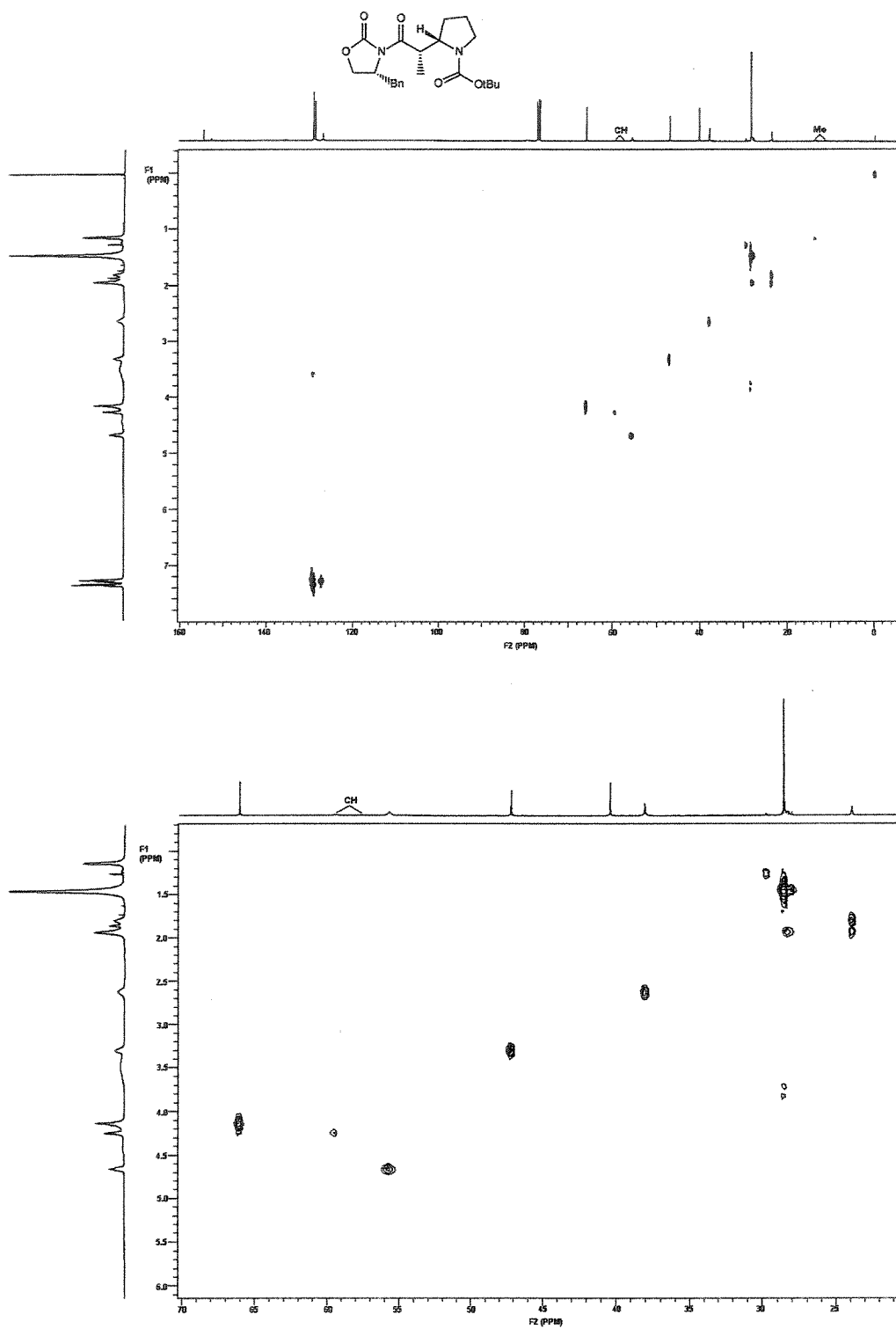
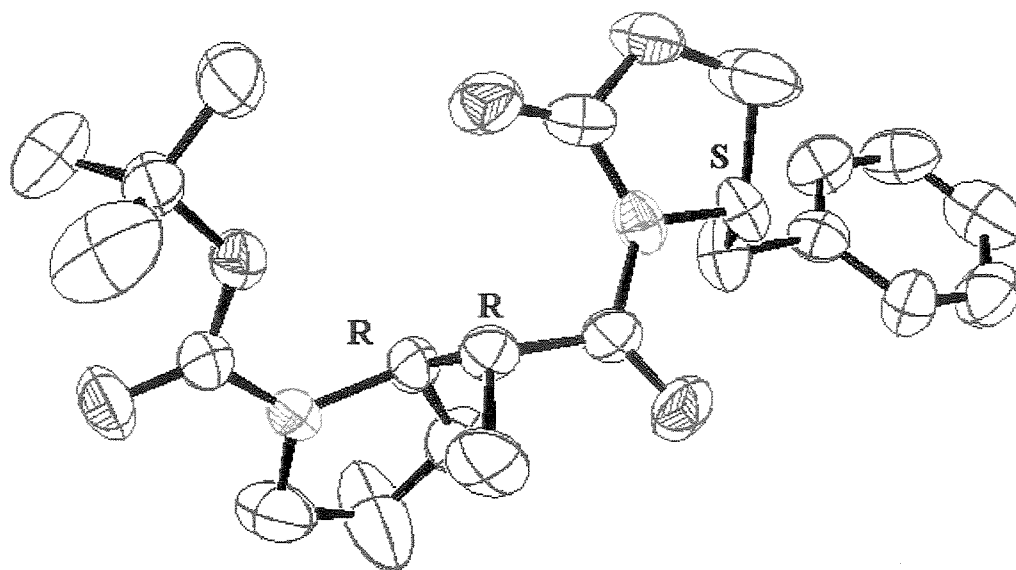


Diagrama do ORTEP e dados cristalográficos para o composto *ent*-49³³:



Para os dados cristalográficos o fator de temperatura tem a forma de $\text{Exp}(-T)$ onde:

$T = 8 \cdot (\pi^2) \cdot U_{\text{iso}} \cdot \sin(\text{teta}/\lambda)^2$, para átomos Isotrópicos,

$T = 2 \cdot (\pi^2) \cdot (U_{11} \cdot (h \cdot a_s)^2 + U_{22} \cdot (k \cdot b_s)^2 + U_{33} \cdot (l \cdot c_s)^2 + 2 \cdot U_{23} \cdot k \cdot l \cdot b_s \cdot c_s + 2 \cdot U_{13} \cdot h \cdot l \cdot a_s \cdot c_s + 2 \cdot U_{12} \cdot h \cdot k \cdot a_s \cdot b_s)$, para átomos anisotrópicos

$\text{Beq} = 4/3 \sum_{i,j} (U_{ij} \cdot a_i \cdot a_j \cdot a(i) \cdot a(j))$

Onde U_1, U_2, U_3 são as componentes de U_{ij}

Referência $U(\text{eq})$: R.X. Fischer & E. Tillmanns, Acta Cryst. (1988). C44, 775-776

Tabela XXX Dados experimentais para *ent-49*.

FÓRMULA QUÍMICA	C ₂₂ O ₅ N ₂ H ₃₀
Peso Molecular	402.50
Grupo Espacial	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Parâmetros cristalinos: a (Å); b (Å); c (Å)	10.5937(2); 11.4180(2); 18.1461(5)
$\alpha=\beta=\gamma$ (°)	90.000(5)
V (Å ³)	2194.93
Z	4
D _{cal} (Mgm ⁻³)	1.224
Dimensões da amostra (mm)	20 x 16 x 35
Radiação (Å)	MoK α , λ = 0.70930
Temperatura (°C)	25
Coeficiente de absorção linear (μ) (mm ⁻¹)	0.8
Fator de correção da absorção (max, min)	1.214; 0.716
Técnica de scan	ω -2 θ
Intervalo de θ para a coleta de dados (°)	0-25
F(000)	868.0
No. De reflexões independentes	2108
No. De refeições acima de $I > 3\sigma(I)$	1161
Função minimizada	$\Sigma W (F_o - F_c)^2$
Esquema de pesar	$W = [\sigma^2 (F_o + 0.000 F_o)^2]^{-1}$
$R = \Sigma F_o - F_c / \Sigma F_o ^3$	0.0653
$R_w = [\Sigma W (F_o - F_c)^2 / \Sigma W F_o ^2]^{1/2}$	0.0652
$S = [\Sigma W (F_o - F_c)^2 / [(M-N)]^{1/2}$	2.83
$h_{min}, h_{max}; k_{min}, k_{max}; l_{min}, l_{max}$	-12, 12 ; 0, 13 ; 0, 21
máximo, mínimo residual ρ (elec. Å ⁻³)	54.55; -71.24

Tabela XXXI Coordenadas fracionadas dos átomos e Parâmetros de transferência isotrópica equivalente ($\text{\AA}^2$) para *ent-49*.

Átomo	X/A	Y/B	Z/C	BEQ
O(1)	0.0849(4)	0.6305(4)	0.6427(2)	4.2(2)
O(2)	-0.3189(4)	0.5211(4)	0.8106(3)	5.2(2)
O(3)	0.2675(4)	0.5675(5)	0.6936(3)	6.1(2)
O1B	-0.3928(5)	0.8296(4)	0.6691(3)	5.2(2)
O2B	-0.2076(5)	0.7489(4)	0.6404(3)	5.5(2)
C1B	-0.4417(5)	0.7230(6)	0.7779(4)	4.0(2)
C2B	-0.2982(7)	0.7524(6)	0.6783(4)	4.1(2)
N1B	-0.3290(4)	0.6827(5)	0.7389(3)	3.7(2)
C3B	-0.4948(9)	0.8048(9)	0.7147(5)	7.8(4)
N1D	0.0916(5)	0.5841(5)	0.7600(3)	4.2(2)
C1D	-0.0433(5)	0.6253(6)	0.7720(3)	3.6(2)
C2D	-0.0535(7)	0.6302(7)	0.8553(4)	5.3(3)
C3D	0.1541(8)	0.5626(8)	0.8302(5)	6.4(3)
C4D	0.0629(9)	0.600(2)	0.8857(4)	13.5(6)
C1	0.1562(6)	0.5931(6)	0.6972(4)	4.0(2)
C2	-0.1178(7)	0.4159(6)	0.7395(5)	5.7(3)
C3	-0.1412(5)	0.5479(5)	0.7315(3)	3.5(2)
C4	-0.2684(6)	0.5764(5)	0.7644(4)	3.7(2)
C5	-0.4038(6)	0.7848(6)	0.8501(4)	4.8(3)
C1A	-0.5966(7)	0.7537(7)	0.9282(4)	4.9(3)
C2A	-0.6915(8)	0.7924(8)	0.9675(4)	6.0(3)
C3A	-0.7188(9)	0.9210(9)	0.9704(5)	6.8(4)
C4A	-0.6407(9)	0.9920(7)	0.9326(5)	6.2(3)
C5A	-0.5418(7)	0.9504(6)	0.8944(4)	5.1(3)
C6A	-0.5155(7)	0.8323(6)	0.8894(3)	4.1(2)
C1I	0.1332(6)	0.6371(7)	0.5678(3)	4.4(2)
C2I	0.2442(9)	0.7231(8)	0.5667(4)	7.3(4)
C3I	0.0212(8)	0.677(1)	0.5268(4)	7.9(4)
C4I	0.1730(1)	0.5180(9)	0.5442(5)	8.8(4)

Tabela XXXII Coordenadas para os átomos de Hidrogênio para *ent-49*.

Átomo	X/A	Y/B	Z/C	BEQ
H1C1B	-0.4963(3)	0.6627(3)	0.7869(3)	3.947(8)
H2C1B	-0.3775(3)	0.7564(3)	0.8111(3)	3.947(8)
H1C3B	-0.5159(3)	0.8579(3)	0.7312(3)	3.947(8)
H2C3B	-0.5126(3)	0.7582(3)	0.7483(3)	3.947(8)
H1N1B	-0.2714(3)	0.6378(3)	0.7299(3)	3.947(8)
H1N1D	0.0228(3)	0.6210(3)	0.7553(3)	3.947(8)
H1C1D	-0.0454(3)	0.7153(3)	0.7477(3)	3.947(8)
H1C2D	0.0380(3)	0.2108(3)	0.6302(3)	3.947(8)
H2C2D	-0.1147(3)	0.5594(3)	0.8719(3)	3.947(8)
H1C3D	0.1511(3)	0.4913(3)	0.8302(3)	3.947(8)
H2C3D	0.2473(3)	0.6048(3)	0.8447(3)	3.947(8)
H1C4D	-0.4083(3)	-0.0826(3)	1.0634(3)	3.947(8)
H1C2	-0.0360(3)	0.3909(3)	0.7198(3)	3.947(8)
H2C2	-0.1718(3)	0.3870(3)	0.7006(3)	3.947(8)
H3C2	-0.0981(3)	0.3985(3)	0.7826(3)	3.947(8)
H1C3	-0.1495(3)	0.5480(3)	0.6763(3)	3.947(8)
H2C3	-0.1156(3)	0.5871(3)	0.6764(3)	3.947(8)
H1C5	-0.3539(3)	0.8396(3)	0.8392(3)	3.947(8)
H1C1A	0.4354(3)	0.6624(3)	0.9376(3)	3.987(8)
H2C1A	-0.5226(3)	0.7945(3)	0.9280(3)	3.947(8)
H1C2A	-0.7504(3)	0.7343(3)	0.9977(3)	3.947(8)
H2C2A	-0.7294(3)	0.8682(3)	0.9697(3)	3.947(8)
H1C4A	-0.6671(3)	1.0885(3)	0.9371(3)	3.947(8)
H1C5A	-0.4877(3)	1.0003(3)	0.8810(3)	3.947(8)
H1C2I	0.2030(3)	0.7972(3)	0.5846(3)	3.947(8)
H2C2I	0.2949(3)	0.6956(3)	0.5144(3)	3.947(8)
H3C2I	0.2386(3)	0.7522(3)	0.5145(3)	3.947(8)
H1C3I	0.0149(3)	1.2453(3)	0.9606(3)	3.947(8)
H2C3I	-0.5259(3)	1.3049(3)	0.9796(3)	3.947(8)
H3C3I	-0.0730(3)	0.6374(3)	0.5433(3)	3.947(8)
H1C4I	0.1135(3)	0.4557(3)	0.5551(3)	3.947(8)
H2C4I	0.2240(3)	0.5275(3)	0.5080(3)	3.947(8)
H3C4I	0.1823(3)	0.4893(3)	0.4928(3)	3.947(8)

Tabela XXXIII Parâmetros de transferência anisotrópica para *ent-49*.

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O1	0.044(2)	0.071(3)	0.045(2)	0.007(2)	0.004(2)	0.009(3)
O2	0.063(3)	0.040(3)	0.093(4)	0.013(3)	-0.017(3)	-0.007(2)
O3	0.045(3)	0.119(4)	0.068(3)	0.008(3)	0.005(3)	0.029(3)
O1B	0.076(3)	0.074(3)	0.049(3)	0.011(3)	0.000(3)	0.031(3)
O2B	0.084(4)	0.057(3)	0.069(3)	0.012(3)	0.017(3)	0.019(3)
C1B	0.033(3)	0.054(4)	0.063(4)	-0.012(4)	-0.007(3)	0.008(3)
C2B	0.069(5)	0.041(4)	0.045(4)	-0.001(4)	-0.013(4)	0.004(4)
C3B	0.111(7)	0.112(8)	0.072(6)	0.023(6)	-0.002(6)	0.055(6)
N1B	0.037(3)	0.044(3)	0.060(3)	-0.010(3)	0.002(3)	0.009(2)
N1D	0.043(3)	0.063(4)	0.052(3)	0.014(3)	0.003(3)	0.015(3)
C1D	0.042(3)	0.043(4)	0.053(4)	0.002(4)	0.008(3)	0.005(3)
C2D	0.068(5)	0.071(5)	0.062(5)	0.005(4)	0.005(4)	-0.009(4)
C3D	0.088(6)	0.085(6)	0.071(5)	0.012(5)	-0.015(5)	0.021(5)
C4D	0.074(6)	0.400(2)	0.040(5)	0.022(9)	-0.002(5)	0.070(1)
C1	0.046(3)	0.051(4)	0.056(4)	0.004(3)	0.007(3)	0.006(3)
C2	0.082(5)	0.033(4)	0.100(6)	-0.007(4)	-0.006(5)	0.013(4)
C3	0.051(4)	0.030(3)	0.051(4)	-0.001(3)	0.002(3)	0.003(3)
C4	0.051(4)	0.024(3)	0.065(4)	0.003(3)	-0.006(4)	-0.006(3)
C5	0.050(4)	0.072(5)	0.060(4)	-0.031(4)	0.012(4)	0.001(4)
C1A	0.058(4)	0.057(4)	0.072(5)	-0.004(4)	0.012(4)	-0.008(4)
C2A	0.080(6)	0.084(6)	0.065(5)	0.008(5)	0.014(5)	-0.003(5)
C3A	0.092(6)	0.103(7)	0.065(5)	-0.017(5)	-0.005(5)	0.032(6)
C4A	0.115(7)	0.058(5)	0.062(5)	0.000(4)	0.006(5)	0.025(5)
C5A	0.083(6)	0.044(5)	0.066(5)	-0.006(4)	0.003(5)	-0.003(4)
C6A	0.060(4)	0.056(4)	0.038(4)	-0.005(3)	-0.008(3)	0.004(4)
C1I	0.050(4)	0.075(5)	0.041(4)	0.002(4)	0.000(3)	0.005(4)
C2I	0.106(7)	0.107(7)	0.066(5)	0.008(5)	0.029(5)	-0.022(6)
C3I	0.065(5)	0.180(1)	0.055(5)	-0.032(6)	-0.014(4)	0.029(6)
C4I	0.190(1)	0.088(7)	0.061(5)	-0.029(5)	0.038(7)	0.003(7)

Tabela XXXIV Parâmetros geométricos: Comprimento de ligações (Å) para *ent-49*.

O(1)-C(1)	1.315(8)
O(1)-C(1I)	1.454(5)
O(1B)-C(2B)	1.345(1)
O(1B)-C(3B)	1.390(3)
O(2)-C(4)	1.178(2)
O(2B)-C(2B)	1.181(5)
O(3)-C(1)	1.216(3)
N(1B)-C(1B)	1.462(3)
N(1B)-C(2B)	1.396(3)
N(1B)-C(4)	1.449(0)
N(1D)-C(1)	1.333(5)
N(1D)-C(1D)	1.520(2)
N(1D)-C(3D)	1.456(7)
C(1A)-C(2A)	1.309(5)
C(1A)-C(6A)	1.428(1)
C(1B)-C(3B)	1.582(6)
C(1B)-C(5)	1.541(5)
C(1D)-C(2D)	1.516(8)
C(1D)-C(3)	1.548(2)
C(1I)-C(2I)	1.532(1)
C(1I)-C(3I)	1.472(8)
C(1I)-C(4I)	1.486(8)
C(2)-C(3)	1.534(3)
C(2A)-C(3A)	1.497(5)
C(2D)-C(4D)	1.394(3)
C(3)-C(4)	1.509(4)
C(3A)-C(4A)	1.346(3)
C(3D)-C(4D)	1.459(6)
C(4A)-C(5A)	1.343(2)
C(5)-C(6A)	1.484(3)
C(5A)-C(6A)	1.379(9)

Tabela XXXV Parâmetros
geométricos: ângulos para *ent-49*.

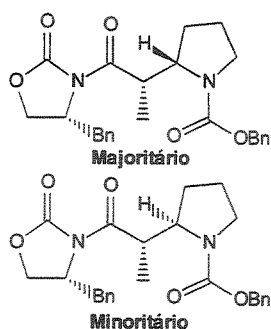
C(1)-O(1)-C(1I)	121.1(6)
C(2B)-O(1B)-C(3B)	111.8(2)
C(1B)-N(1B)-C(2B)	113.1(3)
C(1B)-N(1B)-C(4)	118.0(8)
C(2B)-N(1B)-C(4)	128.7(2)
C(1)-N(1D)-C(1D)	125.5(3)
C(1)-N(1D)-C(3D)	121.8(3)
C(1D)-N(1D)-C(3D)	110.7(4)
O(1)-C(1)-O(3)	126.4(3)
O(1)-C(1)-N(1D)	111.9(0)
O(3)-C(1)-N(1D)	121.6(7)
C(2A)-C(1A)-C(6 ^a)	121.2(3)
N(1B)-C(1B)-C(3B)	97.1(9)
N(1B)-C(1B)-C(5)	110.0(5)
C(3B)-C(1B)-C(5)	116.0(1)
N(1D)-C(1D)-C(2D)	102.7(8)
N(1D)-C(1D)-C(3)	112.6(5)
C(2D)-C(1D)-C(3)	116.5(2)
O(1)-C(1I)-C(2I)	108.3(8)
O(1)-C(1I)-C(3I)	101.8(2)
O(1)-C(1I)-C(4I)	108.7(6)
C(2I)-C(1I)-C(3I)	114.4(2)
C(2I)-C(1I)-C(4I)	111.3(9)
C(3I)-C(1I)-C(4I)	111.4(6)
C(1A)-C(2A)-C(3 ^a)	119.8(9)
O(1B)-C(2B)-O(2B)	123.7(2)
O(1B)-C(2B)-N(1B)	107.2(9)
O(2B)-C(2B)-N(1B)	128.9(9)

C(1D)-C(2D)-C(4D)	108.8(0)
C(1D)-C(3)-C(2)	114.0(5)
C(1D)-C(3)-C(4)	106.6(9)
C(2)-C(3)-C(4)	108.5(8)
C(2A)-C(3A)-C(4A)	116.9(9)
O(1B)-C(3B)-C(1B)	105.9(9)
N(1D)-C(3D)-C(4D)	104.6(8)
O(2)-C(4)-N(1B)	118.3(6)
O(2)-C(4)-C(3)	124.8(5)
N(1B)-C(4)-C(3)	116.7(3)
C(3A)-C(4A)-C(5A)	121.9(7)
C(2D)-C(4D)-C(3D)	112.6(2)
C(1B)-C(5)-C(6A)	111.6(0)
C(4A)-C(5A)-C(6A)	122.4(8)
C(1A)-C(6A)-C(5)	119.1(4)
C(1A)-C(6A)-C(5A)	117.4(0)
C(5)-C(6A)-C(5A)	123.3(4)

Tabela XXXVI. Parâmetros geométricos: ângulos de Torção/Diedros (Graus) para *ent-49*.

C(1I) O(1) C(1) O(3)	4.70(3)
C(1I) O(1) C(1) N(1D)	-174.6(2)
C(1) O(1) C(1I) C(2I)	-61.60(2)
C(1) O(1) C(1I) C(3I)	177.4(0)
C(1) O(1) C(1I) C(4I)	59.6(4)
C(3B) O(1B) C(2B) O(2B)	172.0(5)
C(3B) O(1B) C(2B) N(1B)	-8.2(8)
C(2B) O(1B) C(3B) C(1B)	18.9(7)
O(1) C(1) N(1D) C(1D)	-7.2(4)
O(1) C(1) N(1D) C(3D)	-170.0(3)
O(3) C(1) N(1D) C(1D)	173.3(7)
O(3) C(1) N(1D) C(3D)	10.5(7)
C(6A) C(1A) C(2A) C(3A)	1.8(8)
C(2A) C(1A) C(6A) C(5)	175.5(8)
C(2A) C(1A) C(6A) C(5A)	-0.6(0)
C(3B) C(1B) N(1B) C(2B)	16.8(2)
C(3B) C(1B) N(1B) C(4)	-160.3(7)
C(5) C(1B) N(1B) C(2B)	-104.2(9)
C(5) C(1B) N(1B) C(4)	78.5(2)
N(1B) C(1B) C(3B) O(1B)	-20.5(4)
C(5) C(1B) C(3B) O(1B)	95.9(5)
N(1B) C(1B) C(5) C(6A)	177.1(1)
C(3B) C(1B) C(5) C(6A)	68.0(6)
C(2D) C(1D) N(1D) C(1)	-162.5(6)
C(2D) C(1D) N(1D) C(3D)	1.8(5)
C(3) C(1D) N(1D) C(1)	71.2(2)
C(3) C(1D) N(1D) C(3D)	-124.3(7)
N(1D) C(1D) C(2D) C(4D)	2.1(0)
C(3) C(1D) C(2D) C(4D)	125.7(8)

N(1D) C(1D) C(3) C(2)	44.6(8)
N(1D) C(1D) C(3) C(4)	164.5(5)
C(2D) C(1D) C(3) C(2)	-73.7(5)
C(2D) C(1D) C(3) C(4)	46.1(1)
C(1A) C(2A) C(3A) C(4A)	-1.3(1)
O(1B) C(2B) N(1B) C(1B)	-7.1(8)
O(1B) C(2B) N(1B) C(4)	169.6(4)
O(2B) C(2B) N(1B) C(1B)	172.4(6)
O(2B) C(2B) N(1B) C(4)	-10.7(2)
C(1D) C(2D) C(4D) C(3D)	-5.4(5)
C(1D) C(3) C(4) O(2)	-97.9(0)
C(1D) C(3) C(4) N(1B)	79.3(0)
C(2) C(3) C(4) O(2)	25.4(4)
C(2) C(3) C(4) N(1B)	-157.3(6)
C(2A) C(3A) C(4A) C(5A)	-0.6(1)
C(4D) C(3D) N(1D) C(1)	160.2(2)
C(4D) C(3D) N(1D) C(1D)	-4.8(7)
N(1D) C(3D) C(4D) C(2D)	6.4(3)
O(2) C(4) N(1B) C(1B)	7.1(7)
O(2) C(4) N(1B) C(2B)	-169.5(1)
C(3) C(4) N(1B) C(1B)	-170.2(2)
C(3) C(4) N(1B) C(2B)	13.0(9)
C(3A) C(4A) C(5A) C(6A)	1.9(6)
C(1B) C(5) C(6A) C(1A)	75.4(2)
C(1B) C(5) C(6A) C(5A)	-108.6(4)
C(4A) C(5A) C(6A) C(1A)	-1.3(7)
C(4A) C(5A) C(6A) C(5)	-177.3(8)



(2S, 1'S) e (2R, 1'S)- {2'- oxo- 2'- [(4R)-4-benzil-2- oxo-1,3-oxazolan- 3- il]- 1'- metil}- 2-etilazolano- 1- carboxilato de benzila 51:52.

Temperaturas: T1= 0°C e T2= -23°C. O produto bruto foi analisado por CG e CLAE mostrando uma mistura de isômeros de 5:1 (51:52) e foi purificado por cromatografia em coluna (impregnada com Et₃N, 15%Acetato de etila/Hexano) para fornecer a mistura 51/52 em 57% de rendimento.

ASPECTO FISICO: óleo viscoso.

EMAR: Calculado para C₁₇H₂₁N₂O₃ (M-Cbz) 301,1552, obtido 301,1553.

IV (filme, cm⁻¹): 3091, 3062, 3038, 2979, 2941, 2881, 1782, 1699, 1496, 1454, 1421, 1392, 1373, 1360, 1288, 1248, 1213, 1119, 1080, 1099, 1049, 1007, 957, 916, 841, 804, 762, 742, 700.

Dados para 51:

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃, 60°C): δ 1,14 (d, 3H, J=6,6, CH₃); 1,76-1,90 (m, 1H, CHH-4); 1,90- 2,10 (m, 3H, CHH-4 e CH₂-3); 2,43 (t, 1, 1H, J=13,3, CHHPh); 3,29-3,50 (m, 2H, CHH-5 e CHHPh); 3,50-3,70 (m, 1H, CHH-5); 4,02 (dd, 1H, J=3,5 e 9,0, OCHHCHN); 4,11 (dd, 1H, J=3,0 e 7,2, OCHHCHN); 4,20-4,35 (m, 2H, CH-2 e CH-1); 4,57-4,65 (m, 1H, OCHHCHN); 5,08 (d, 1H, J=12,6, CHH-OBn); 5,15 (d, 1H, J=12,6, CHH-OBn); 7,10-7,40 (m, 10H, Ph).

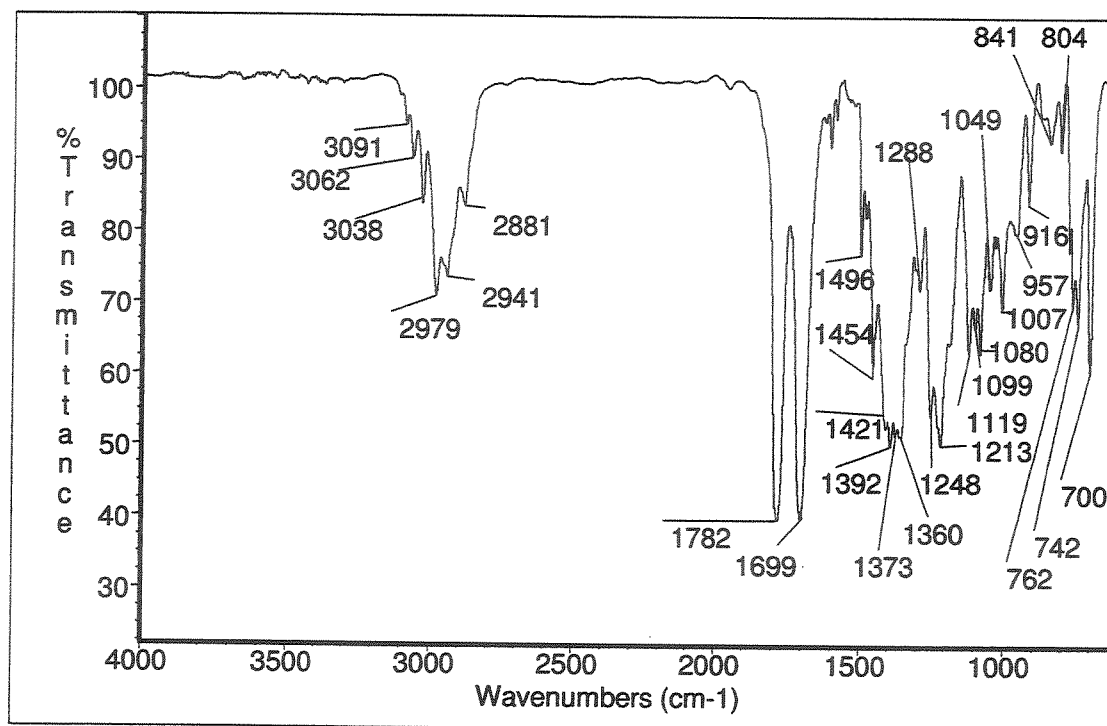
RMN-¹³C (75,5MHz, CDCl₃, 60°C): δ 13,1 (CH₃); 23,7 (CH₂); 28,4 (CH₂); 38,0 (CH₂); 40,5 (CH); 47,1 (CH₂); 55,5 (CH); 59,9 (CH); 66,1 (CH₂); 66,7 (CH₂); 127,1 (CH); 127,7 (CH); 128,3 (CH); 128,8 (CH); 128,9 (CH); 129,3 (CH); 136,0 (C^o); 137,2 (C^o); 153,1 (CO); 155,1 (CO); 175,1 (CO).

Dados para 52:

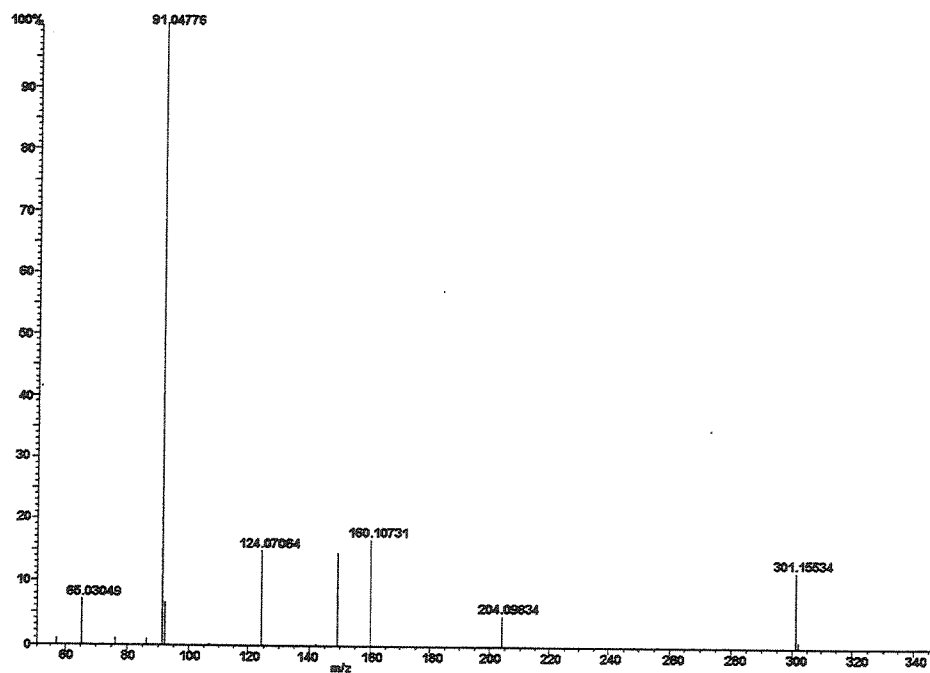
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃, 60°C): δ 1,19 (d, 3H, J=6,6, CH₃); 1,76-1,90 (m, 1H, CHH-4); 1,90-2,10 (m, 3H, CHH-4 e CH₂-3); 2,61 (dd, 1H, J=11,0 e J=10,2, CHHPh); 3,29-3,50 (m, 2H, CHH-5 e CHHPh); 3,50-3,70 (m, 1H, CHH-5); 4,02 (dd, 1H, J=3,5 e 9,0, OCHHCHN); 4,11 (dd, 1H, J=3,0 e 7,2, OCHHCHN); 4,20-4,35 (m, 1H, CH-2); 4,35-4,46 (m, 1H, CH-1); 4,60-4,70 (m, 1H, CHN); 5,09 (d, 1H, J=12,6, CHH-OBn); 5,12 (d, 1H, J=12,6, CHH-OBn); 7,10-7,40 (m, 10H, Ph).

RMN-¹³C (75,5MHz, CDCl₃, 60°C): δ 13,8 (CH₃); 23,7 (CH₂); 29,9 (CH₂); 38,2 (CH₂); 40,5 (CH); 46,9 (CH₂); 55,6 (CH); 59,7 (CH); 66,2 (CH₂); 66,9 (CH₂); 127,2 (CH); 127,8 (CH); 128,3 (CH); 128,8 (CH); 128,9 (CH); 129,3 (CH); 136,0 (C°); 137,2 (C°); 153,2 (CO); 155,7 (CO); 175,5 (CO).

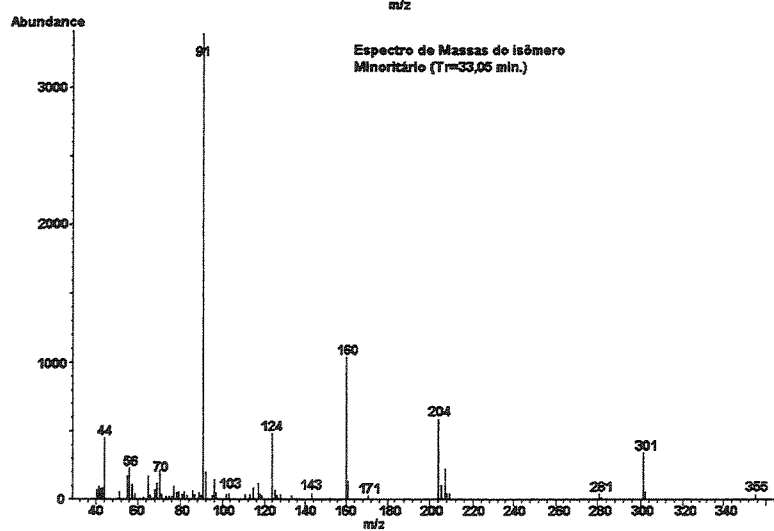
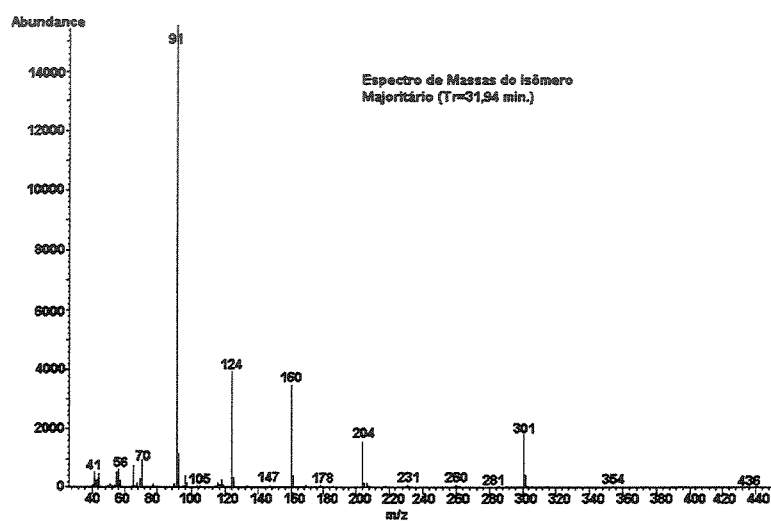
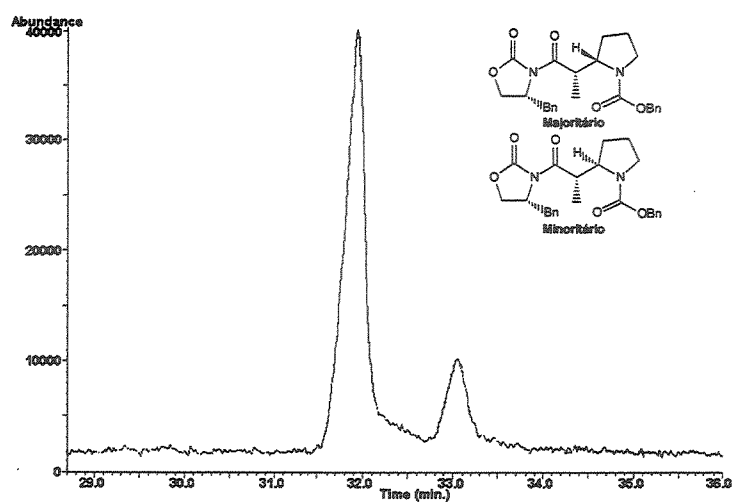
Infravermelho da mistura **51/52** (filme, cm^{-1}):



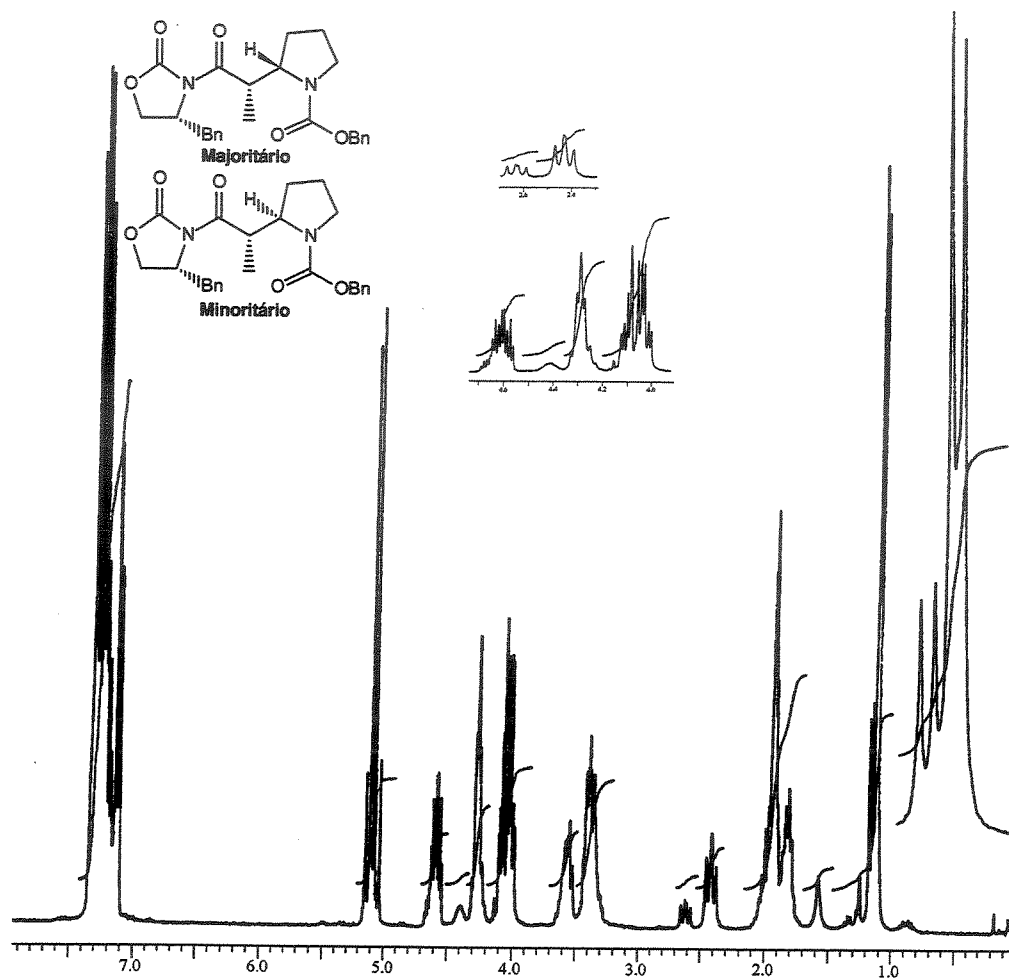
Espectro de Massas da mistura **51/52**:



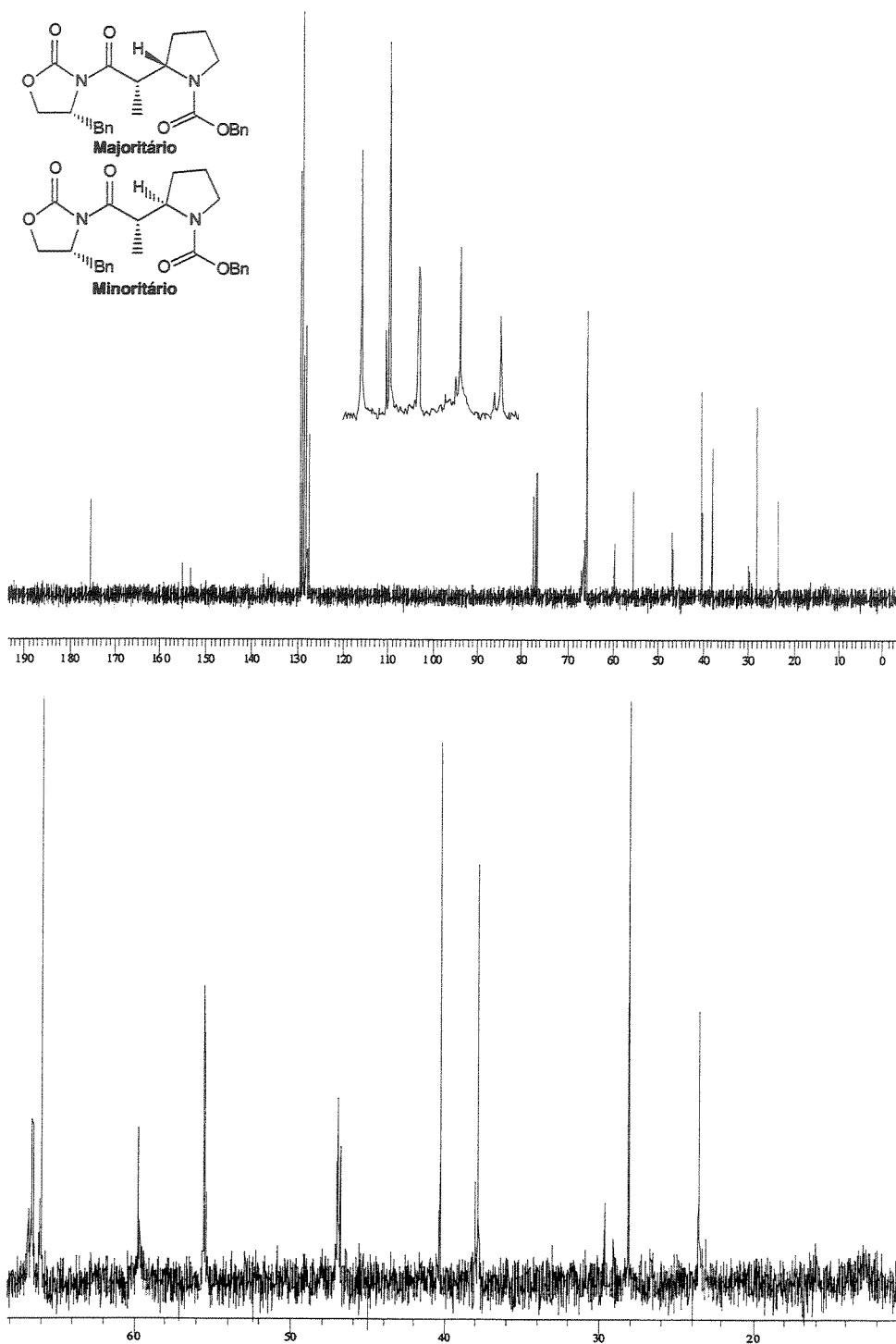
Cromatograma e espectro de Massas da mistura 51/52:

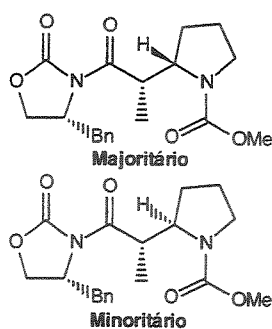


Espectro de RMN- ^1H da mistura **51/52** (300 MHz, CDCl_3 , 60°C):



Espectro de RMN- ^{13}C da mistura **51/52** (75,5 MHz, CDCl_3 , 60°C):





(2S, 1'S) e (2R, 1'S) 2- {2'- oxo- 2'- [(4R)-4-benzil-2-oxo- 1,3-oxazolan- 3- il]- 1'- metil}-2-etilazolano-1-carboxilato de metila **53:54**.

Temperaturas: T1= 0°C, T2= -23°C. O produto bruto foi analisado por CLAE mostrando uma mistura de isômeros de 6:1 (**53:54**) e foi purificado por cromatografia em coluna (impregnada com Et₃N, 20%Acetato de etila/Hexano) para

fornecer **53/54** em 50% de rendimento.

ASPECTO FÍSICO: óleo viscoso.

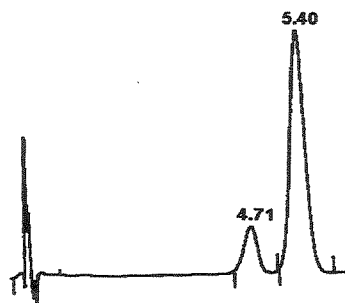
EMAR: Calculado para C₉H₁₄NO₃ (M-C₁₀H₁₀NO₂) 184,0974, obtido 184,0975.

IV (filme, cm⁻¹): 3060, 3026, 2972, 2888, 1783,1700, 1450, 1385, 1352, 1290, 1212, 1105, 969, 762, 704.

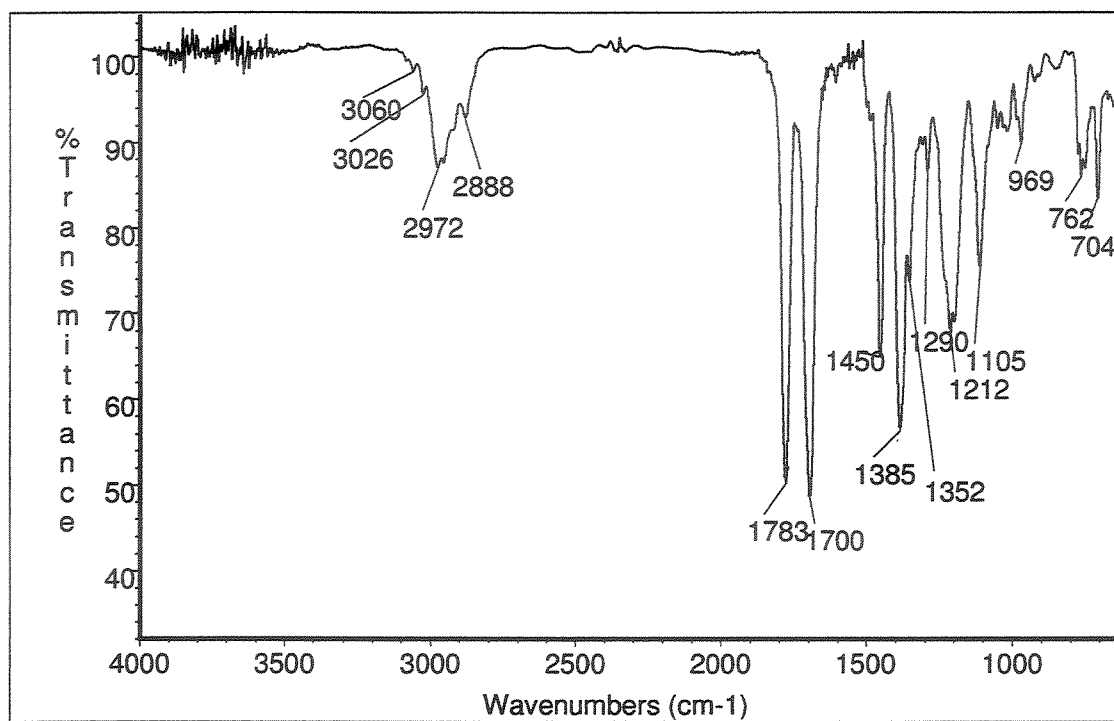
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃, 55°C): δ 1,16 e 1,21 (d, 3H, J=6,5 e 7,0, CH₃); 1,77-1,90 (m, 1H, CHH-4); 1,90- 2,10 (m, 3H, CHH-4 e CH₂-3); 2,60 e 2,72 (dd, 1H, J=10,4 e 13,3, CHHPh); 3,30-3,50 (m, 2H, CHH-5 e CHHPh); 3,50-3,62 (m, 1H, CHH-5); 3,68 e 3,70 (s, 3H, OMe); 4,08-4,22 (m, 2H, OCH₂CHN); 4,22- 4,40 (m, 2H, CH-2 e CH-1); 4,68 (m, 1H, J=3,5; 7,1 e 14,0, OCH₂CHN); 7,10-7,40 (m, 5H, Ph).

RMN-¹³C (75,5 MHz, CDCl₃, 55°C): δ 12,9 (CH₃); 23,8 (CH₂); 28,3 (CH₂); 38,1 (CH₂); 40,4 (CH); 47,2 (47,0) (CH₂); 52,2 (52,1) (CH₃); 55,6 (55,5) (CH); 59,7 (59,8) (CH); 66,1 (66,2) (CH₂); 127,2 (CH); 129,0 (CH); 129,3 (CH); 135,9 (C⁹); 153,1 (CO); 155,9 (CO); 175,2 (CO).

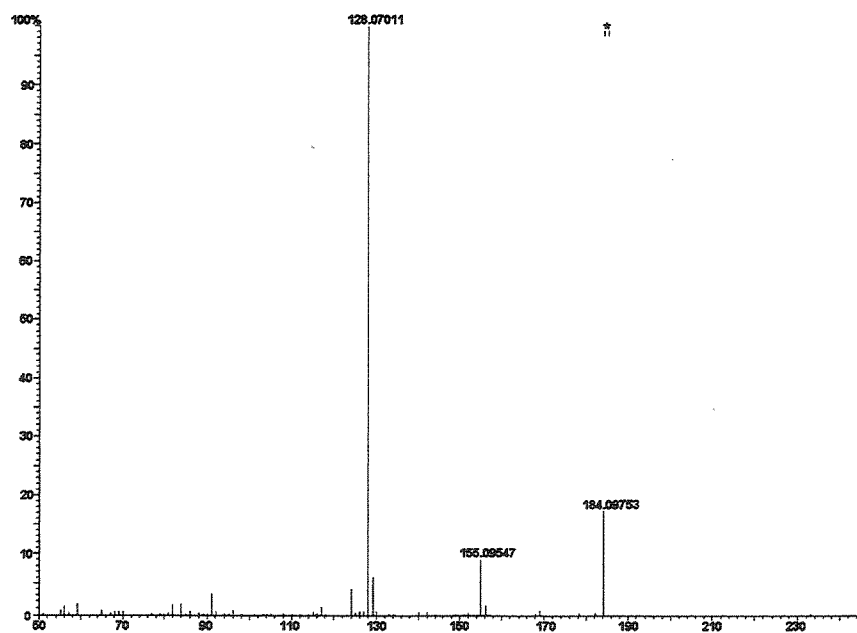
Análise por CLAE da mistura **53/54**: (coluna: Hypersil; Eluente: 35%Acetato de Etila/Hexano; fluxo: 1,5 ml/min; λ: 270 nm)



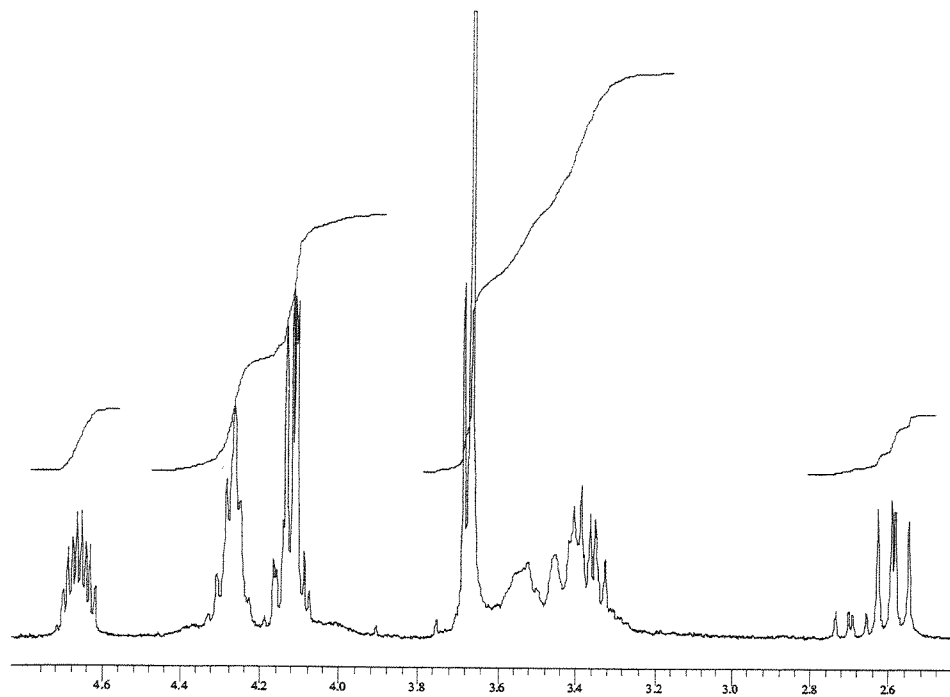
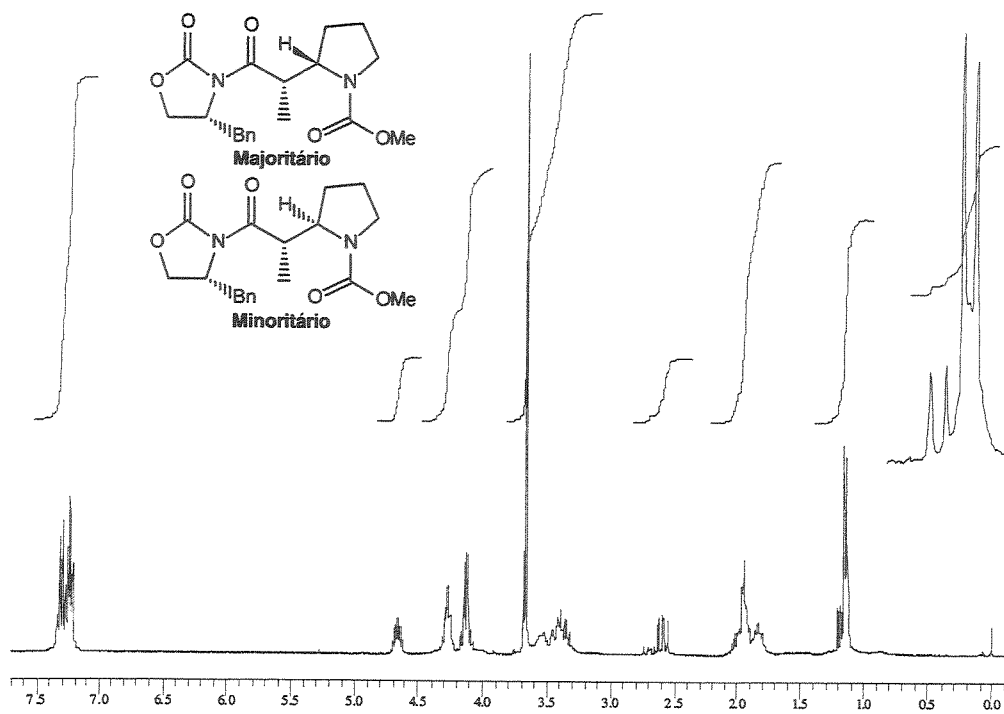
Infravermelho da mistura **53/54** (filme, cm^{-1}):



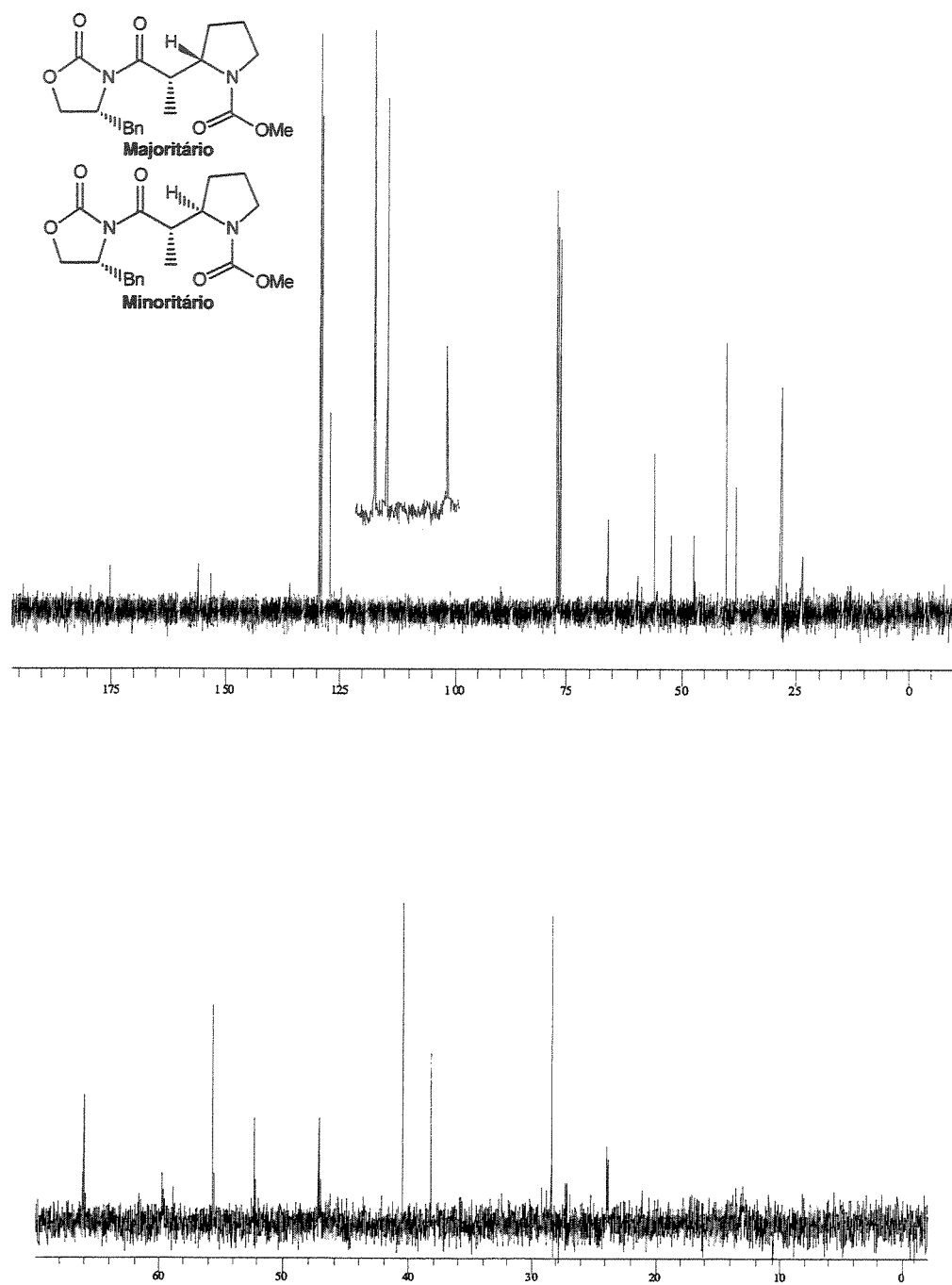
Espectro de Massas da mistura **53/54** (S806):

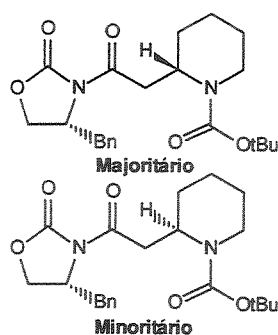


Espectro de RMN- ^1H da mistura **53/54** (300 MHz, CDCl_3 , 55°C):



Espectro de RMN- ^{13}C da mistura **53/54** (75,5 MHz, CDCl_3 , 55°C):



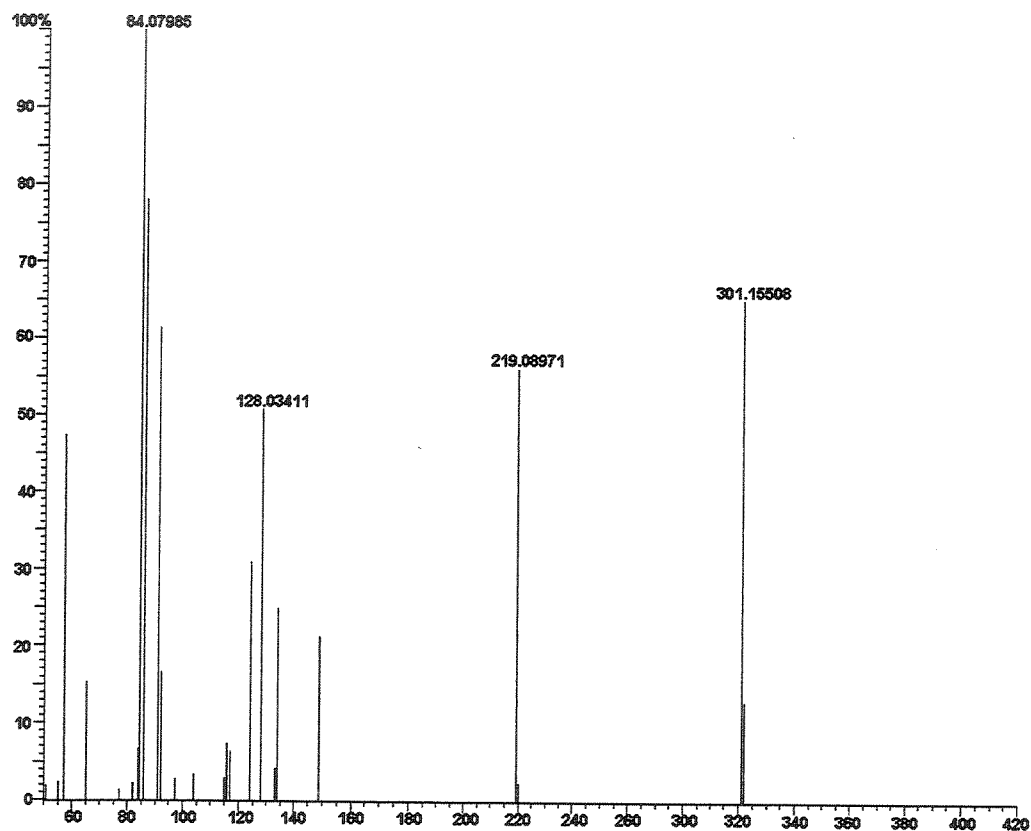


(2S) e (2R) {2'- oxo- 2'- [(4R)- 4- benzil- 2- oxo-1,3-oxazolan-3- il]}- 2-etil piperidina- 1- carboxilato de *terc*-Butila **63:64**.

Temperaturas: T1= T2= -23°C. O produto bruto foi analisado por RMN-¹H mostrando uma mistura de isômeros de 3,5:1 (**63:64**) e purificado por cromatografia em coluna (30% Acetato de etila/Hexano) para fornecer **63:64** em 90% de rendimento. Os isômeros foram separados por cromatografia flash (15% Acetato de etila/hexano).

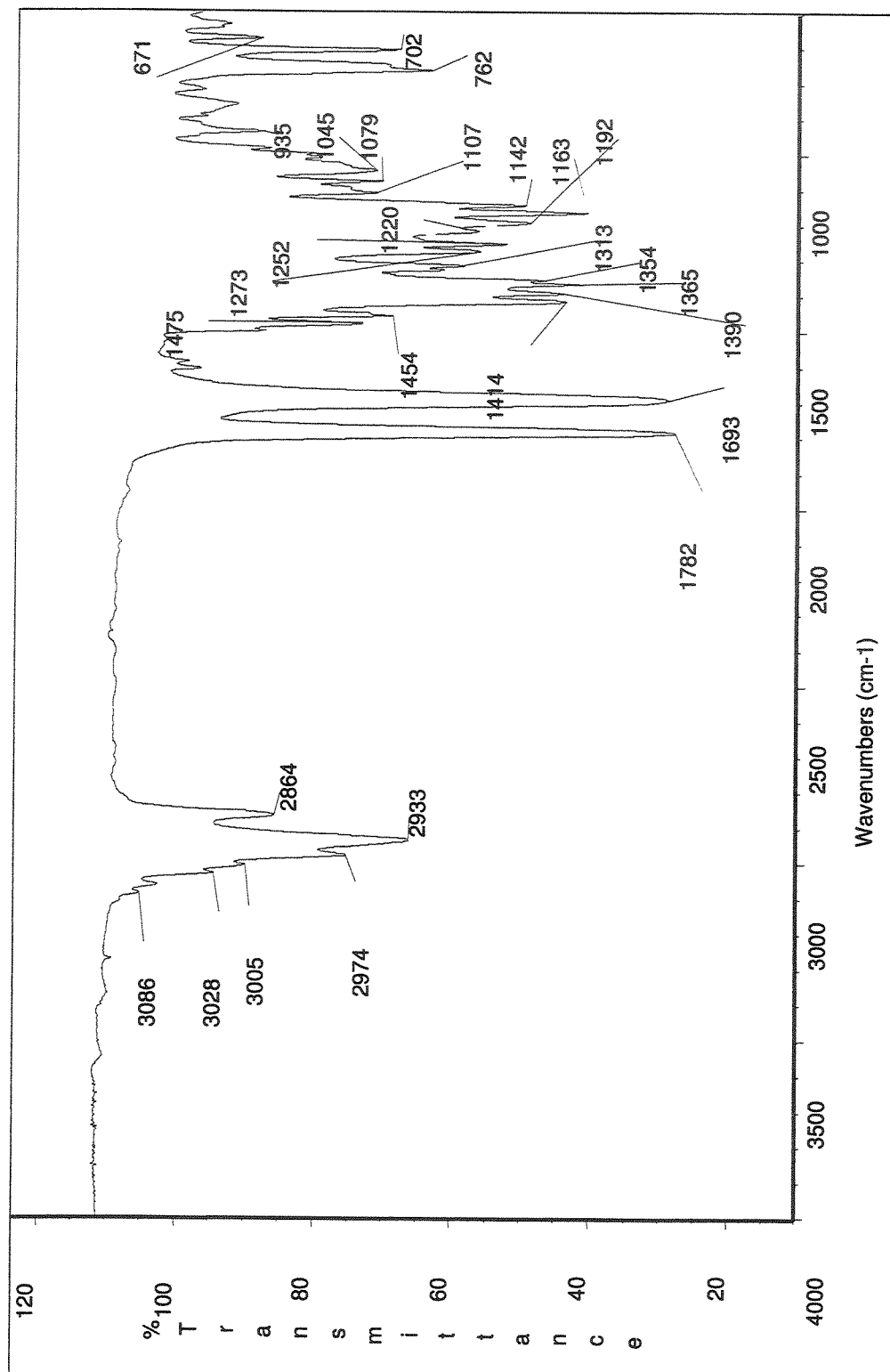
EMAR: Calculado para C₁₇H₂₁N₂O₃ (M-BOC) 301,1552, obtido 301,1551.

Espectro de Massas da mistura **63:64**:

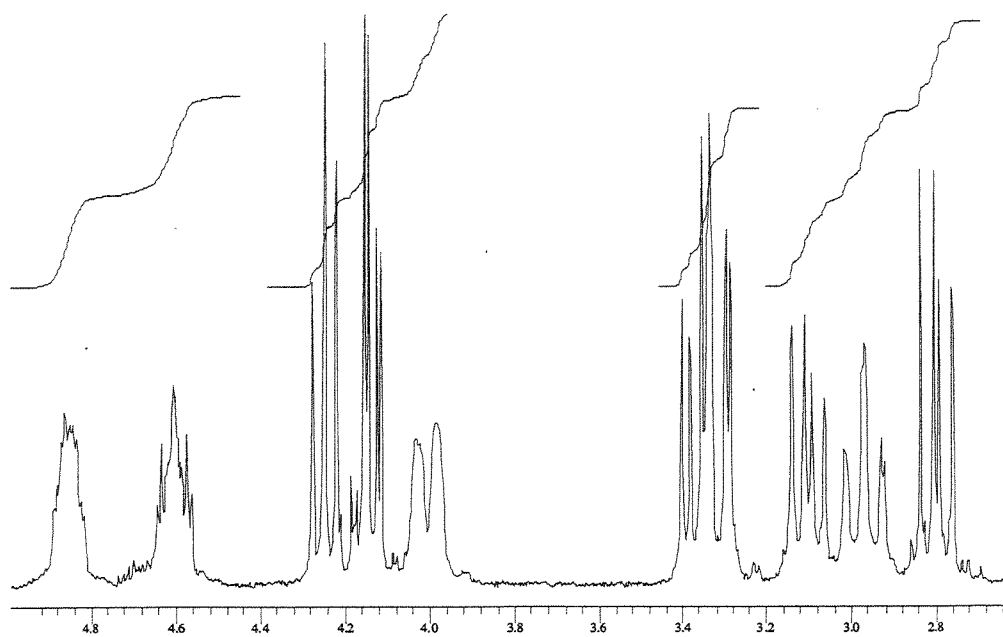
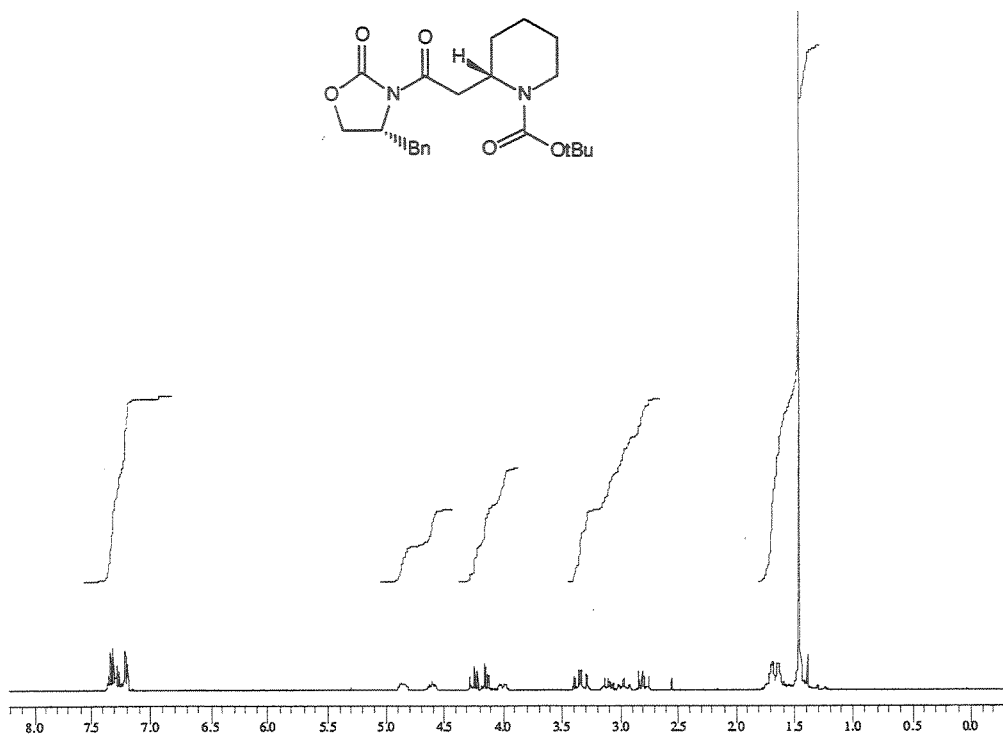
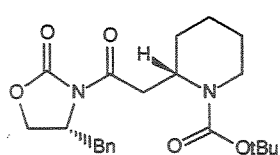


Dados para 63:**ASPECTO FISICO:** óleo viscoso. $[\alpha]_D^{20} = -75,04$ (1,5, CH_2Cl_2).**IV (filme, cm^{-1}):** 3062, 2974, 2935, 2862, 1782, 1689, 1477, 1450, 1412, 1388, 1360, 1319, 1273, 1252, 1192, 1163, 1142, 1103, 1078, 1045, 933, 858, 758, 704, 669.**RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 60°C):** δ 1,43 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}-$); 1,50-1,74 (m, 6H, CH_2 -3,4,5); 2,77 (dd, 1H, $J=9,5$ e $13,6$, CHHPh); 2,94 (t, 1, 1H, $J=13,6$, CHH-6); 3,07 (dd, 1H, $J=9,2$ e $14,3$, CHH-1'); 3,29 (dd, 1H, $J=2,9$ e $15,0$, CHHPh); 3,32 (dd, $J=5,9$ e $14,3$, 1H, CHH-1'); 3,98 (d, 1, 1H, $J=15,4$, CHH-6); 4,11 (dd, 1H, $J=2,9$ e $8,8$, OCHHCHN); 4,22 (t, 1H, $J=8,4$, OCHHCHN); 4,52-4,64 (m, 1H, CH-2); 4,78-4,90 (m, 1H, OCH_2CHN); 7,14-7,20 (m, 2H, Ph); 7,20-7,34 (m, 3H, Ph).**RMN- ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3 , 60°C):** δ 19,1 (CH_2); 25,3 (CH_2); 28,4 (CH_3); 29,1 (CH_2); 36,2 (CH_2); 38,1 (CH_2); 39,6 (CH_2); 47,7 (CH); 55,4 (CH); 66,2 (CH_2); 79,3 (C°); 127,2 (CH); 128,9 (CH); 129,3 (CH); 135,6 (C°); 153,6 (CO); 155,0 (CO); 171,0 (CO) .

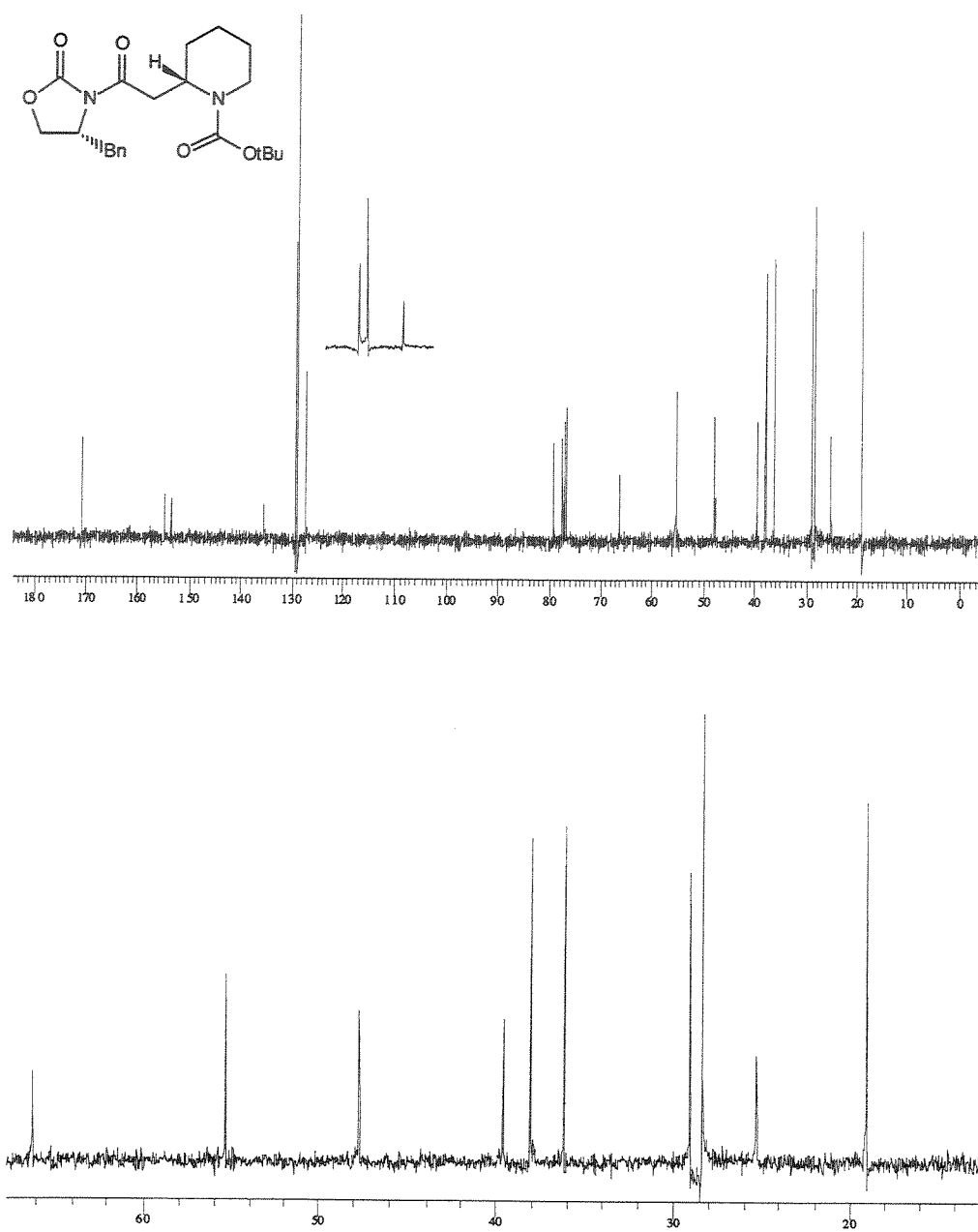
Infravermelho do composto **63** (filme, cm^{-1}):



Espectro de RMN-¹H do composto **63** (300 MHz, CDCl₃, 60°C):

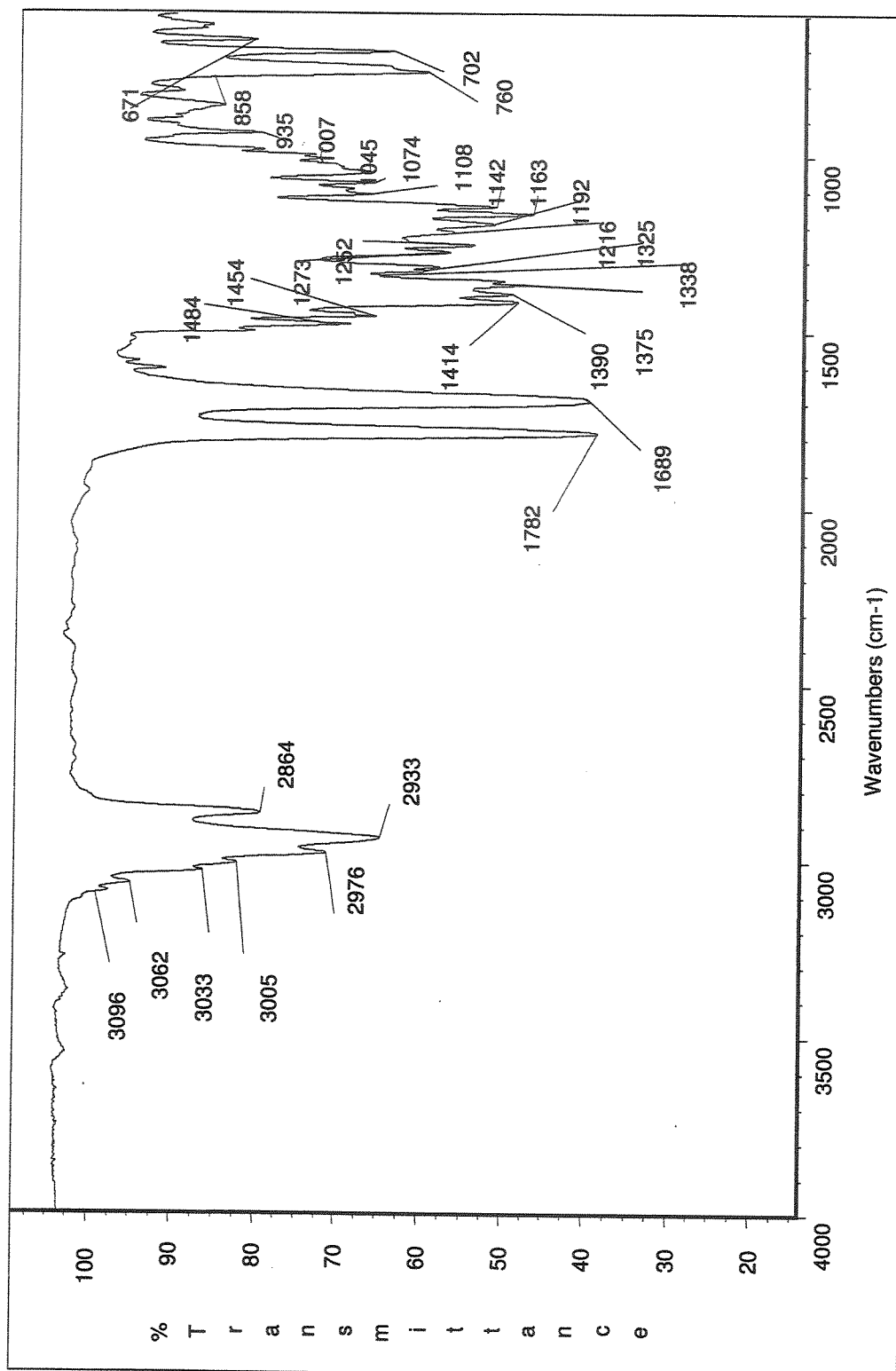


Espectro de RMN- ^{13}C do composto **63** (75,5 MHz, CDCl_3 , 60°C):

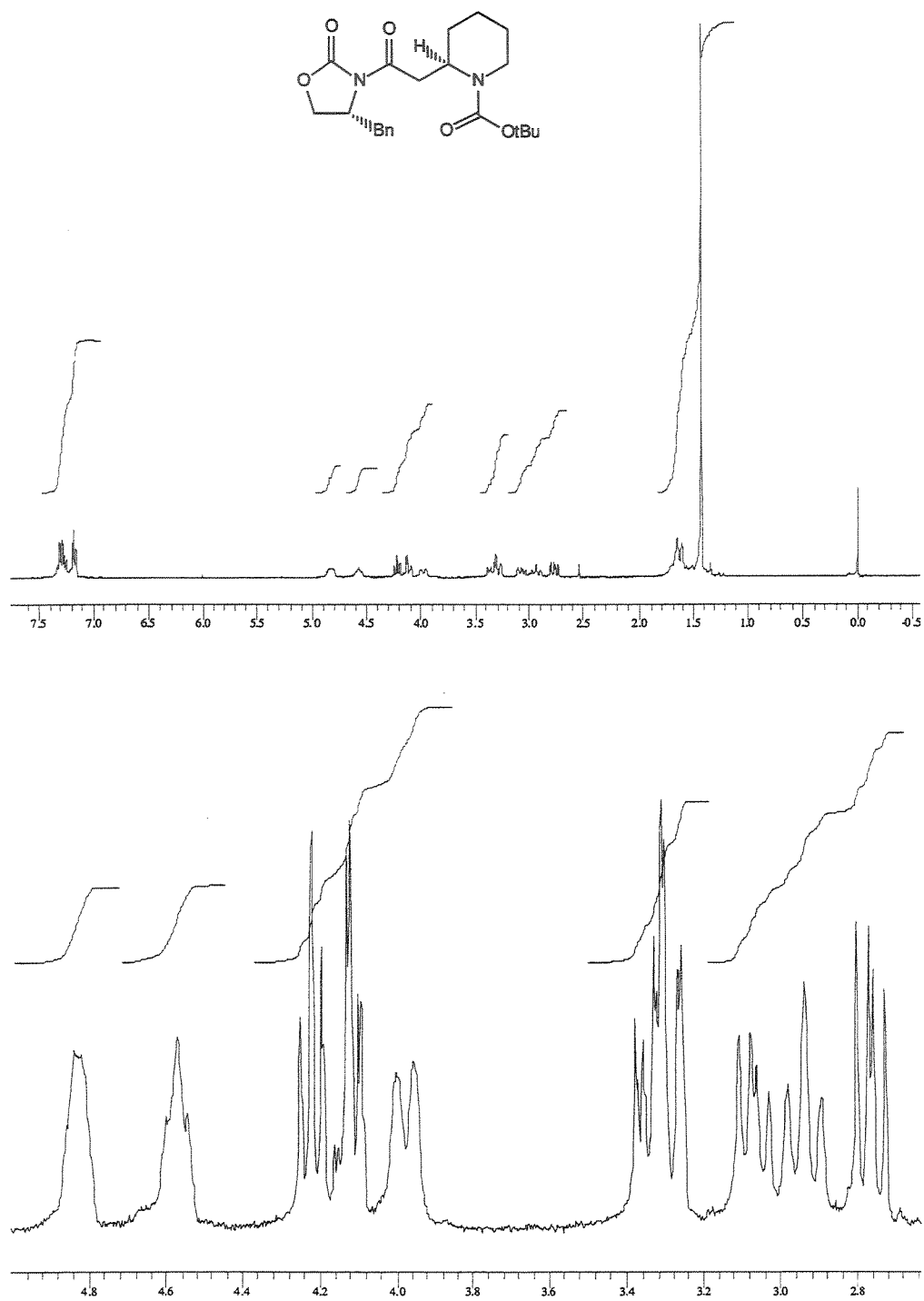


Dados para 64:**ASPECTO FISICO:** sólido branco.**P.F.:** 111,9-112,7°C $[\alpha]_D^{20} = -38,3$ (1,11, CH₂Cl₂).**IV (filme, cm⁻¹):** 3062, 2974, 2933, 2862, 1784, 1691, 1475, 1450, 1414, 1388, 1365, 1313, 1273, 1252, 1192, 1163, 1142, 1107, 1074, 1043, 935, 760, 744, 704.**RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃, 50°C):** δ 1,43 (s, 9H, (CH₃)₃C-); 1,50-1,70 (m, 6H, CH₂-3,4,5); 2,77 (dd, 1H, J=9,5 e 13,6, CHHPh); 2,94 (t, 1H, J=13,0, CHH-6); 3,07 (dd, 1H, J=9,5 e 13,7, CHH-1'); 3,32 (dd, 1H, J=2,9 e 13,6, CHHPh); 3,33 (dd, J=5,7 e 14,3, 1H, CHH-1'); 3,98 (d, 1H, J=14,3, CHH-6); 4,11 (dd, 1H, J=2,8 e 9,0, OCHHCHN); 4,22 (dt, 1H, J=1,7 e 8,3, OCHHCHN); 4,52-4,62 (m, 1H, CH-2); 4,76-4,90 (m, 1H, OCH₂CHN); 7,14-7,20 (m, 2H, Ph); 7,20-7,34 (m, 3H, Ph).**RMN-¹³C (75,5MHz, CDCl₃, 50°C):** δ 19,1 (CH₂); 25,3 (CH₂); 28,4 (CH₃); 29,0 (CH₂); 36,2 (CH₂); 38,1 (CH₂); 39,6 (CH₂); 47,6 (CH); 55,4 (CH); 66,2 (CH₂); 79,3 (C°); 127,2 (CH); 128,9 (CH); 129,3 (CH); 135,6 (C°); 153,7 (CO); 155,0 (CO); 171,0 (CO).

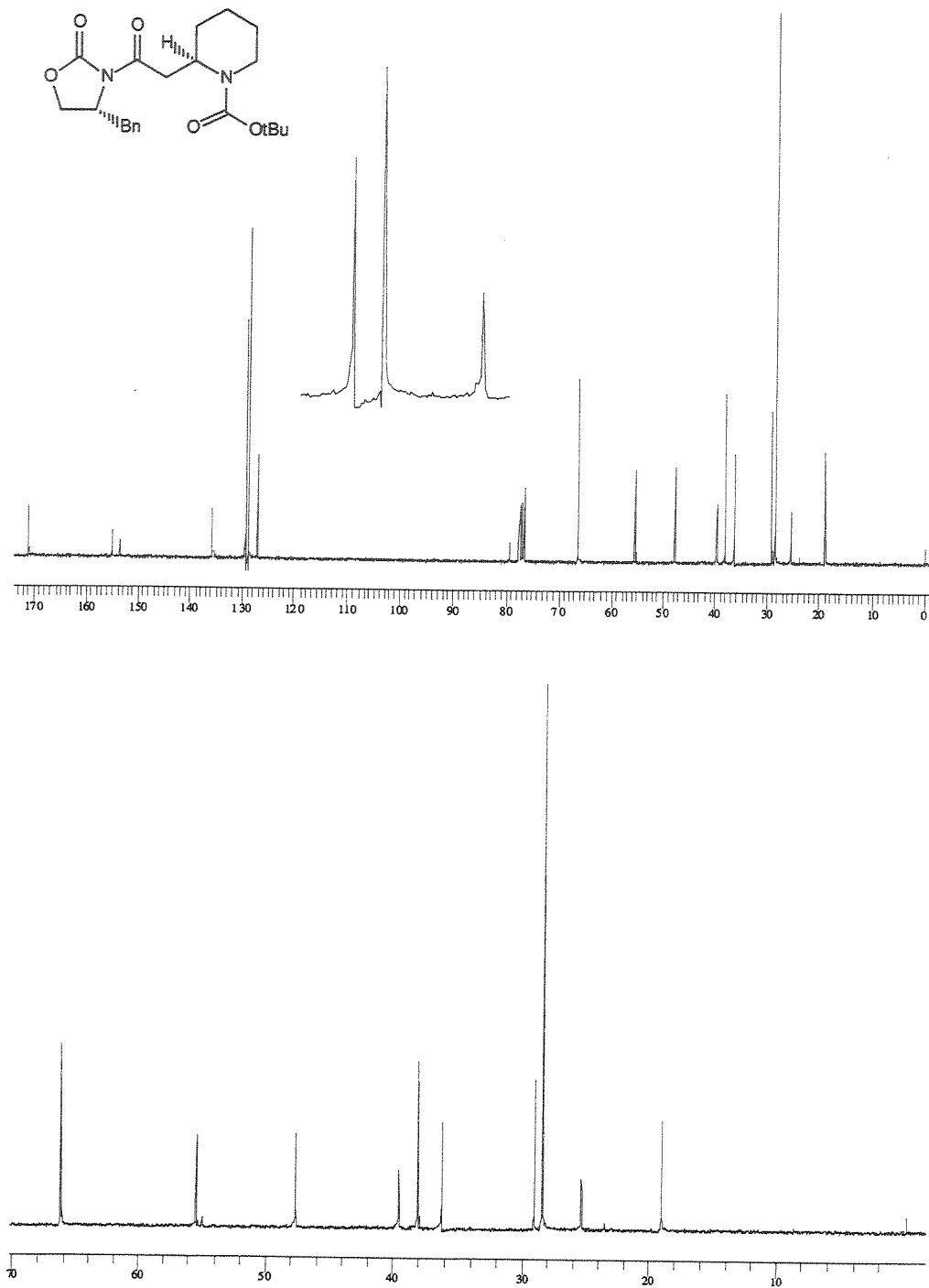
Infravermelho do composto **64** (filme, cm^{-1});

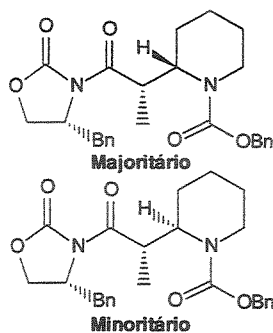


Espectro de RMN- ^1H do composto **64** (300 MHz, CDCl_3 , 60°C):



Espectro de RMN- ^{13}C do composto **64** (75,5 MHz, CDCl_3 , 60°C):





(2S, 1'S) e (2R, 1'S) 2- {2'- oxo- 2'- [(4R)-4-benzil-2oxo-1,3oxazolan-3-il]- 1'- metil}- -2-etilpiperidino-1-carboxilato de benzila 67:68.

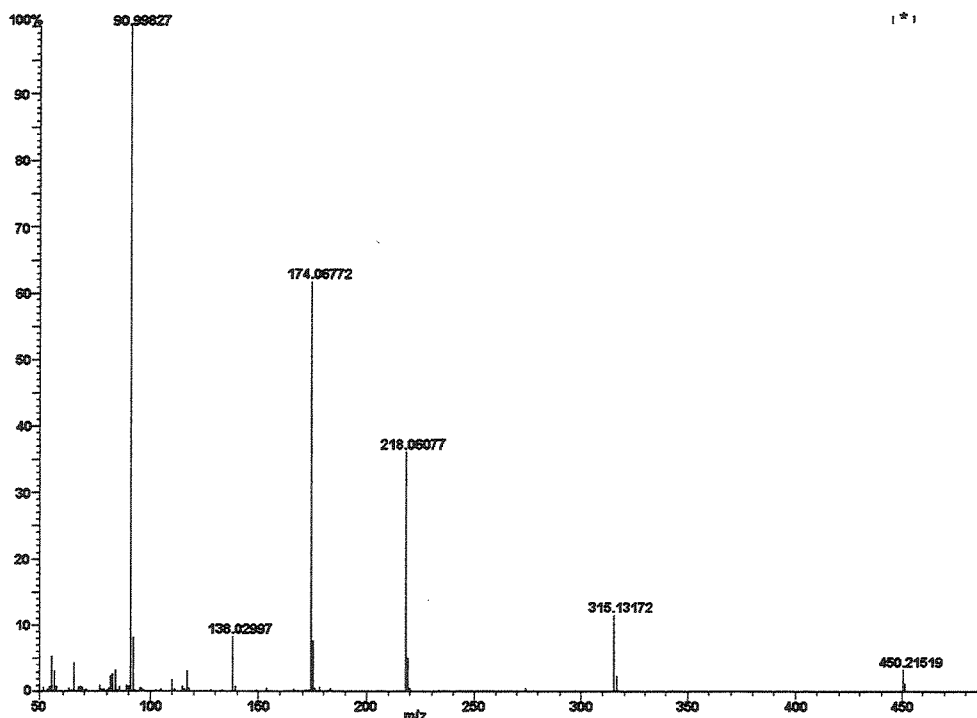
Temperaturas: T1= T2= 0°C. O produto bruto foi analisado por CLAE mostrando uma mistura de isômeros de 1,8:1 (67:68) e foi purificado por cromatografia (impregnada com Et₃N, 20% Acetato de etila/Hexano) para fornecer 67/68 em 50% de rendimento. Os isômeros foram separados por cromatografia

flash (impregnada com Et₃N, 15% acetato de etila/hexano).

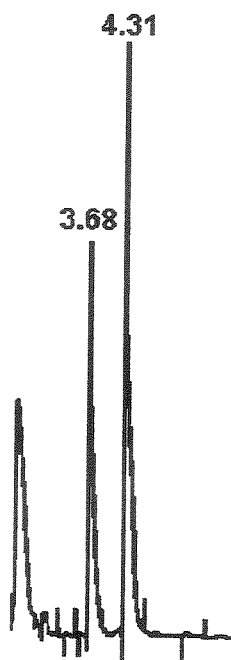
EMAR: Calculado para C₂₆H₃₀N₂O₅ 450,2155, obtido 450,2152.

IV (filme, cm⁻¹): 3062, 3028, 2937, 2864, 1776, 1770, 1454, 1423, 1385, 1355, 1260, 1209, 1157, 1105, 1081, 1026, 969, 762, 700.

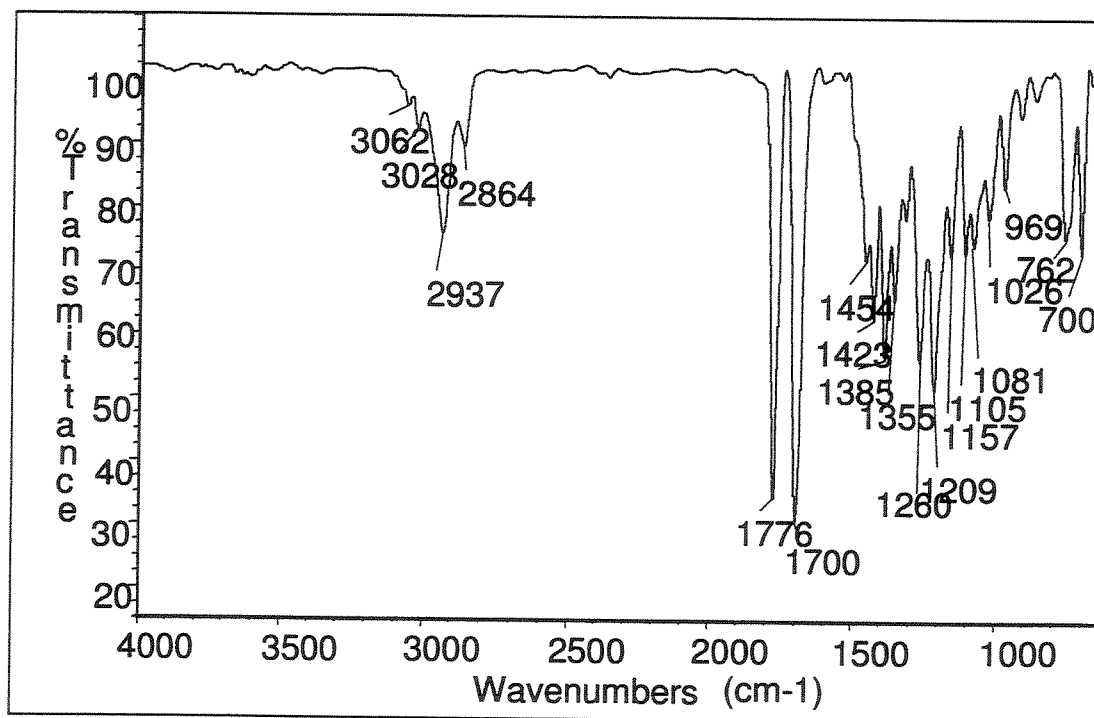
Espectro de Massas da mistura 67/68 (S603-606):



Análise por CLAE da mistura **67/68**: (coluna: Hypersil, Eluente: 30% Acetato de Etila/hexano; fluxo: 1,0 ml/min; λ : 270 nm)



Infravermelho da mistura **67/68** (filme, cm^{-1}):



Dados para 68:

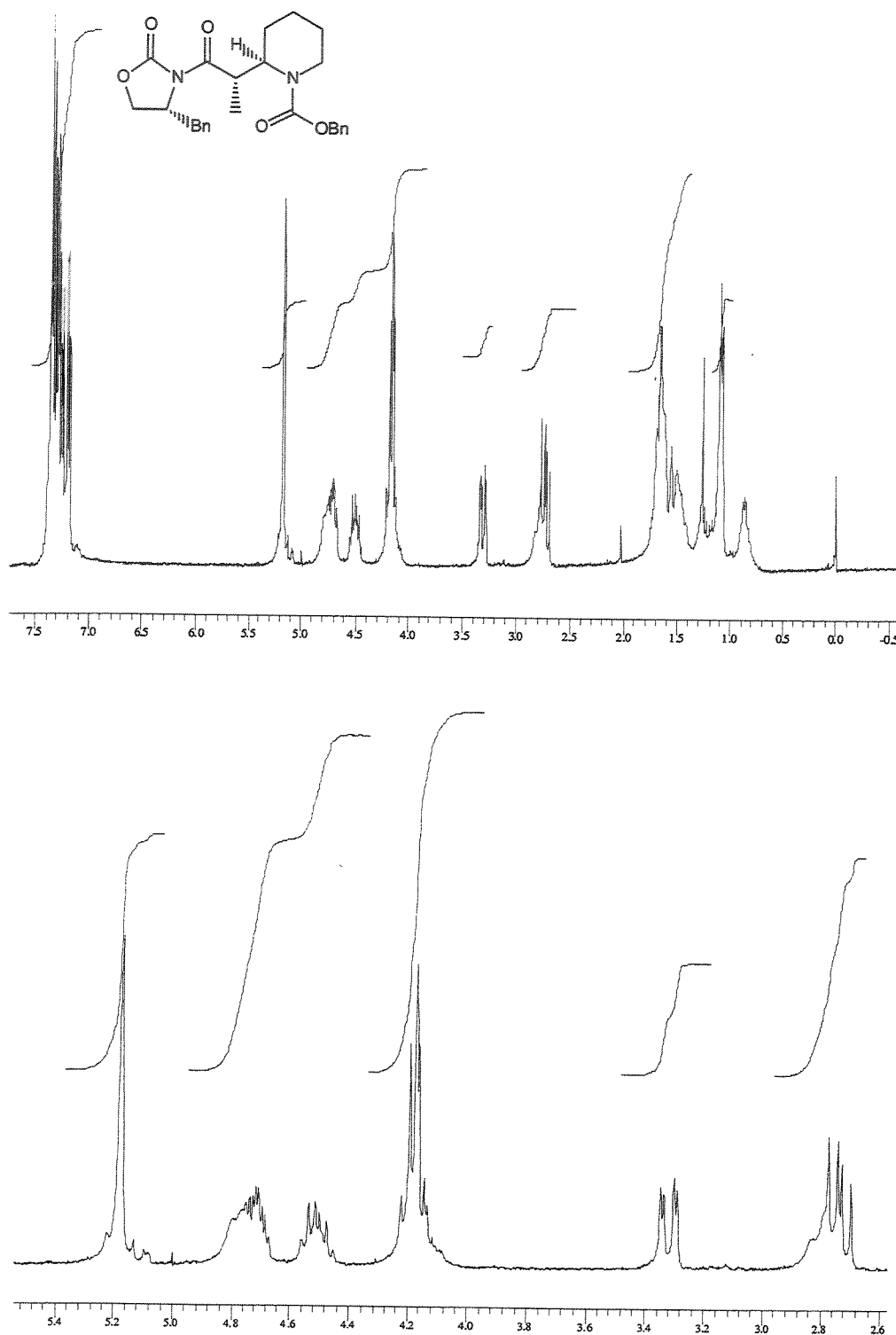
ASPECTO FISICO: óleo viscoso.

$[\alpha]_D^{20} = -70,42$ (1,69, CH_2Cl_2).

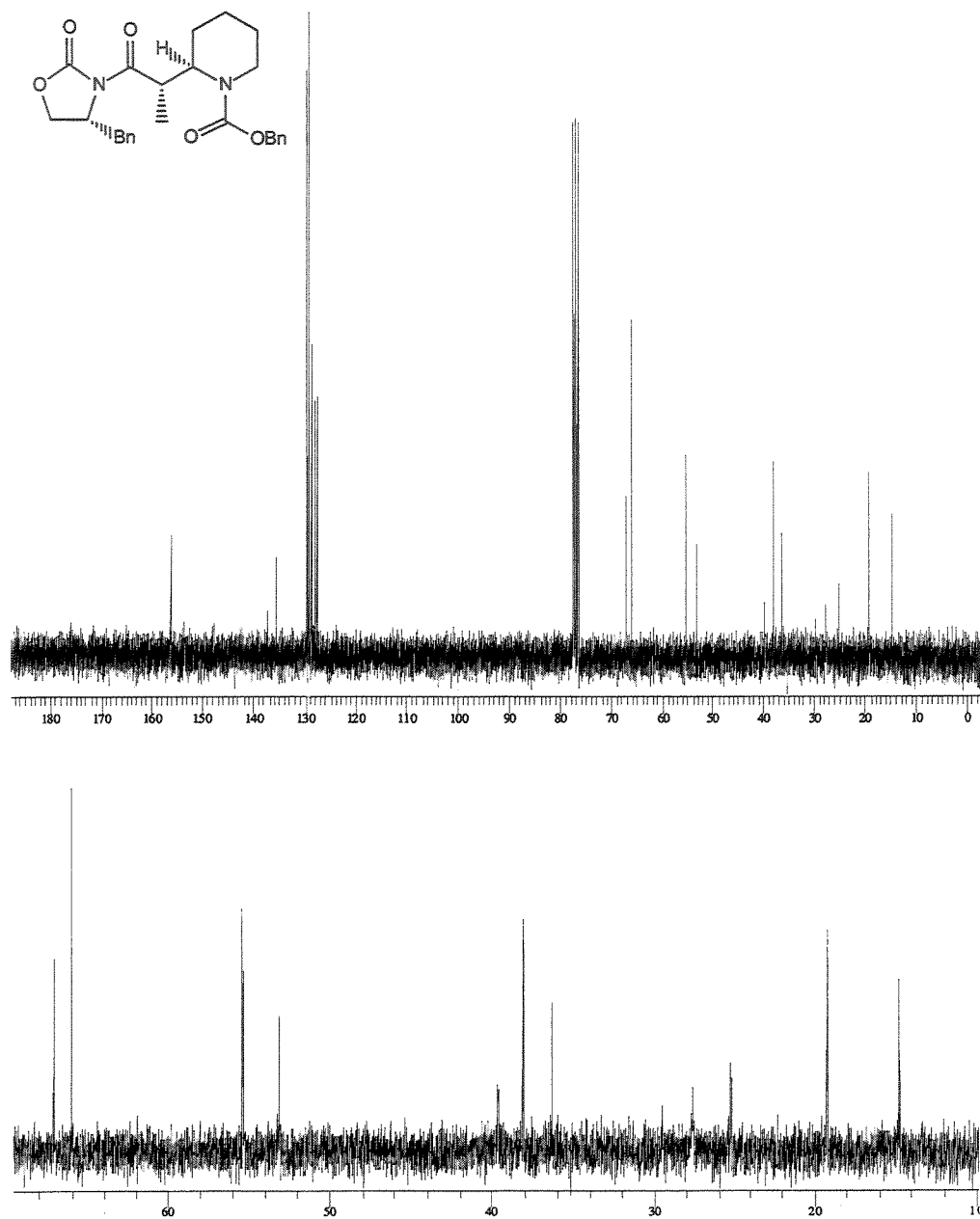
RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 50°C): δ 1,09 (d, 3H, $J=6,23$, CH_3); 1,38-1,80 (m, 6H, CH_2 -3,4,5); 2,73 (dd, 1H, $J=9,52$ e $13,20$, CHHPh); 2,70-2,86 (m, 1H, CHH-6); 3,31 (dd, 1H, $J=3,30$ e $13,20$, CHHPh); 4,04-4,28 (m, 3H, OCH_2CHN e CHH-6); 4,50 (dq, 1H, $J=6,60$ e $11,00$, CH-1); 4,65-4,86 (m, 2H, CH-2 e OCH_2CHN); 5,17 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-OBn}$) 7,10-7,60 (m, 10H, Ph).

RMN- ^{13}C (75,5MHz, CDCl_3 , 50°C): δ 14,8 (CH_3); 19,2 (CH_2); 25,2 (CH_2); 27,6 (CH_2); 36,3 (CH); 38,1 (CH_2); 39,6 (CH_2); 53,1 (CH); 55,4 (CH); 66,0 (CH_2); 67,1 (CH_2); 127,6 (CH); 128,0 (CH); 128,0 (CH); 128,6 (CH); 129,2 (CH); 129,5 (CH); 135,5 (C°); 137,3 (C°); 153,4 (CO); 156,2 (CO); 176,0 (CO).

Espectro de RMN- ^1H do composto **68** (300 MHz, CDCl_3 , 55°C):



Espectro de RMN- ^{13}C do composto **68** (75,5 MHz, CDCl_3 , 55°C):



Dados para 67:

ASPECTO FISICO: sólido branco. Configuração absoluta determinada por difração de raio-X.

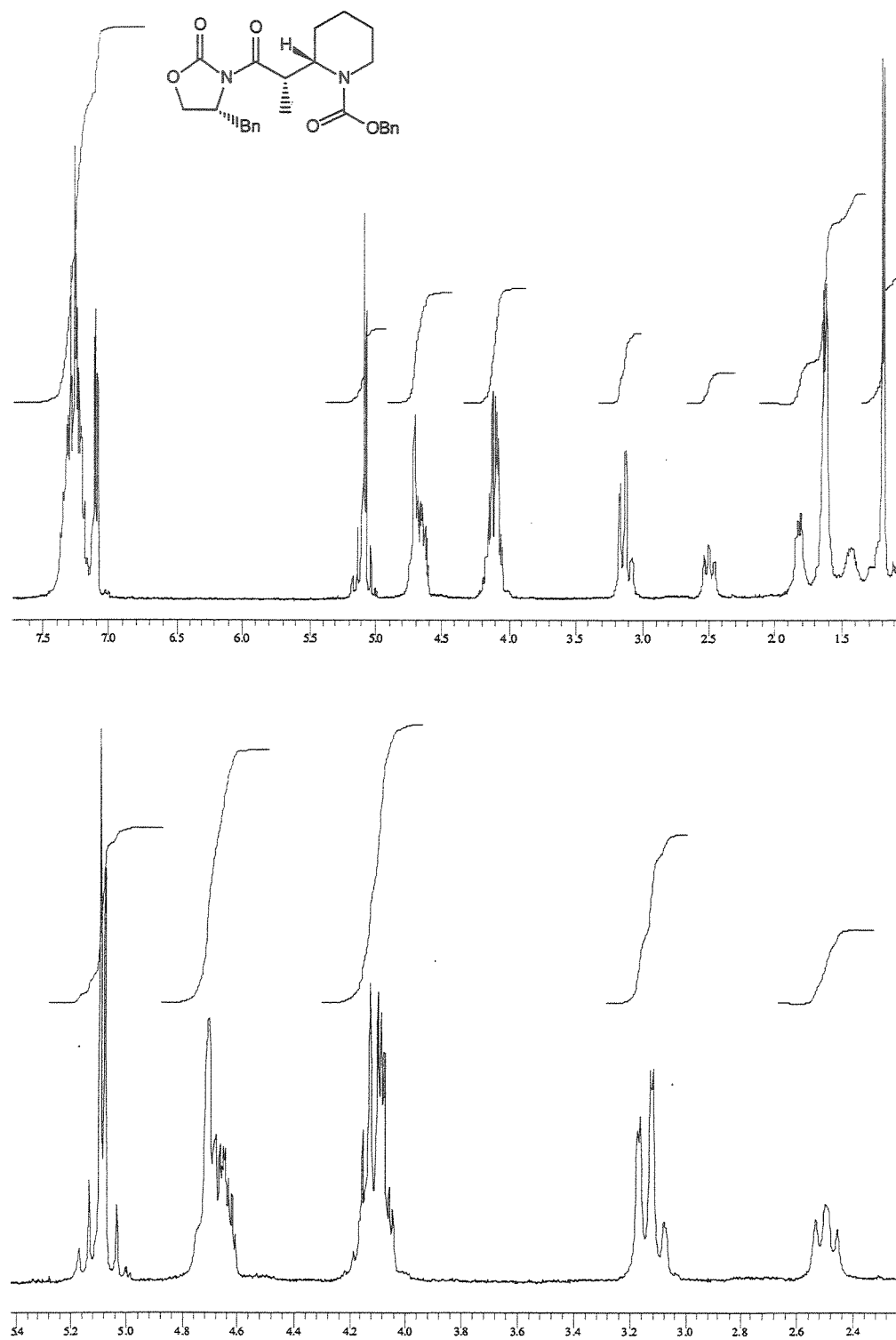
P.F.: 123,2-123,9°C.

$[\alpha]_D^{20} = -163,48$ (1,30, CH₂Cl₂).

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃, 50°C): δ 1,19 (d, 3H, J=6,2, CH₃); 1,34-1,52 (m, 1H, CHH-4); 1,54-1,70 (dl, 4H, J=5,5, CHH-4, CH₂-5, CHH-3); 1,74-1,90 (dl, 1H, J=6,2, CHH-3); 2,50 (dd, 1H, J=8,2 e 11,2, CHHPh); 3,08-3,20 (m, 1H, CHH-6); 3,14 (dd, 1H, J=2,8 e 13,4, CHHPh); 4,02-4,22 (m, 3H, OCH₂CHN e CHH-6); 4,59-4,78 (m, 3H, CH-1, CH-2, OCH₂CHN); 5,05 (d, 1H, J=12,8, CHH-OBn); 5,11 (d, 1H, J=12,5, CHH-OBn); 7,00-7,50 (m, 10H, Ph).

RMN-¹³C (75,5 MHz, CDCl₃, 50°C): δ 15,2 (CH₃); 19,0 (CH₂); 25,4 (CH₂); 25,6 (CH₂); 36,0 (CH); 37,8 (CH₂); 40,2 (CH₂); 54,7 (CH); 55,3 (CH); 65,9 (CH₂); 67,1 (CH₂); 127,4 (CH); 127,9 (CH); 128,0 (CH); 128,5 (CH); 129,0 (CH); 129,6 (CH); 135,7 (C⁹); 137,3 (C⁹); 153,8 (CO); 155,6 (CO); 175,9 (CO).

Espectro de RMN- ^1H do composto **67** (300 MHz, CDCl_3 , 55°C):



Espectro de RMN- ^{13}C do composto **67** (75,5 MHz, CDCl_3 , 55°C):

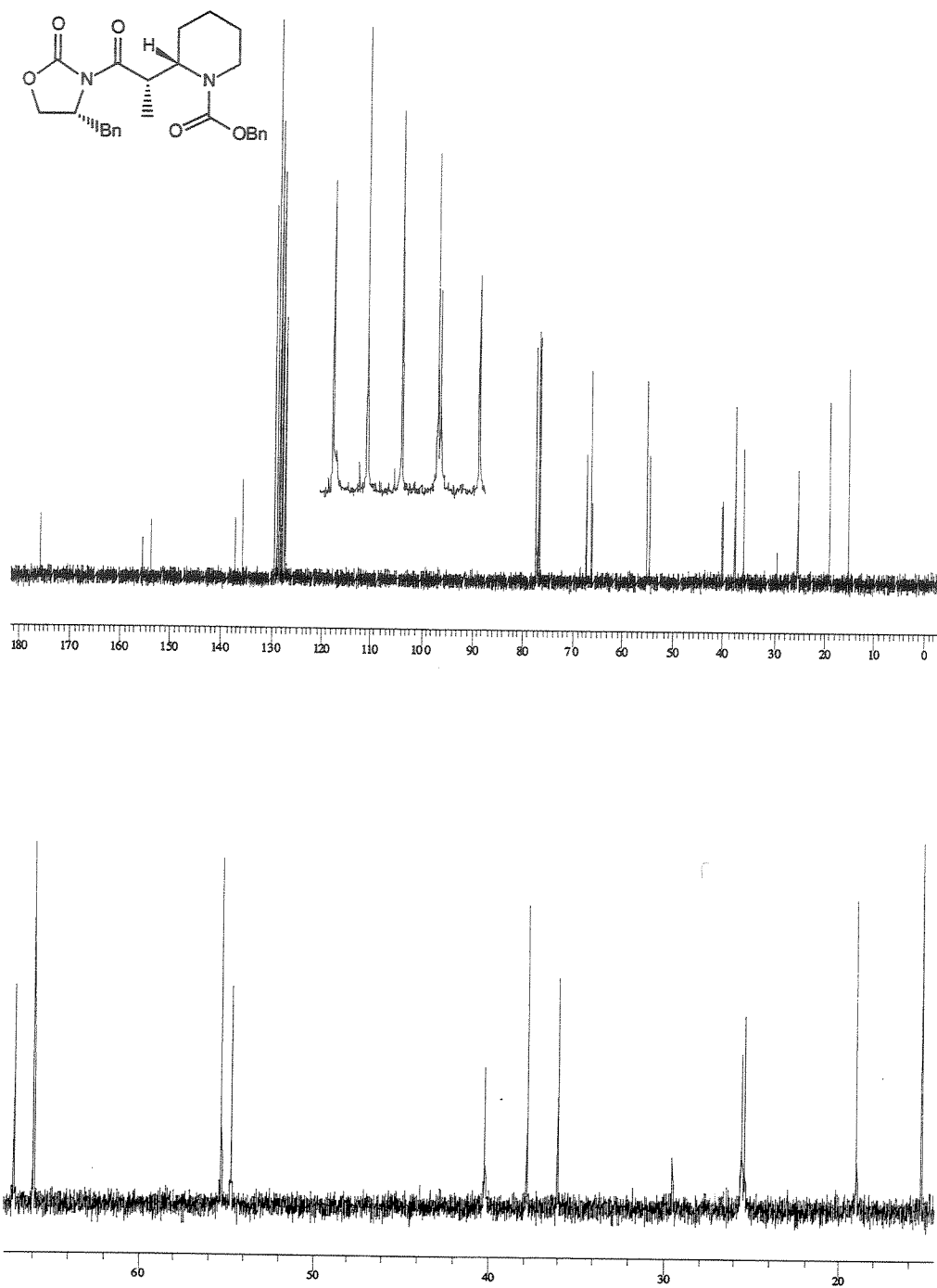


Diagrama do ORTEP e dados cristalográficos para o composto **67**:

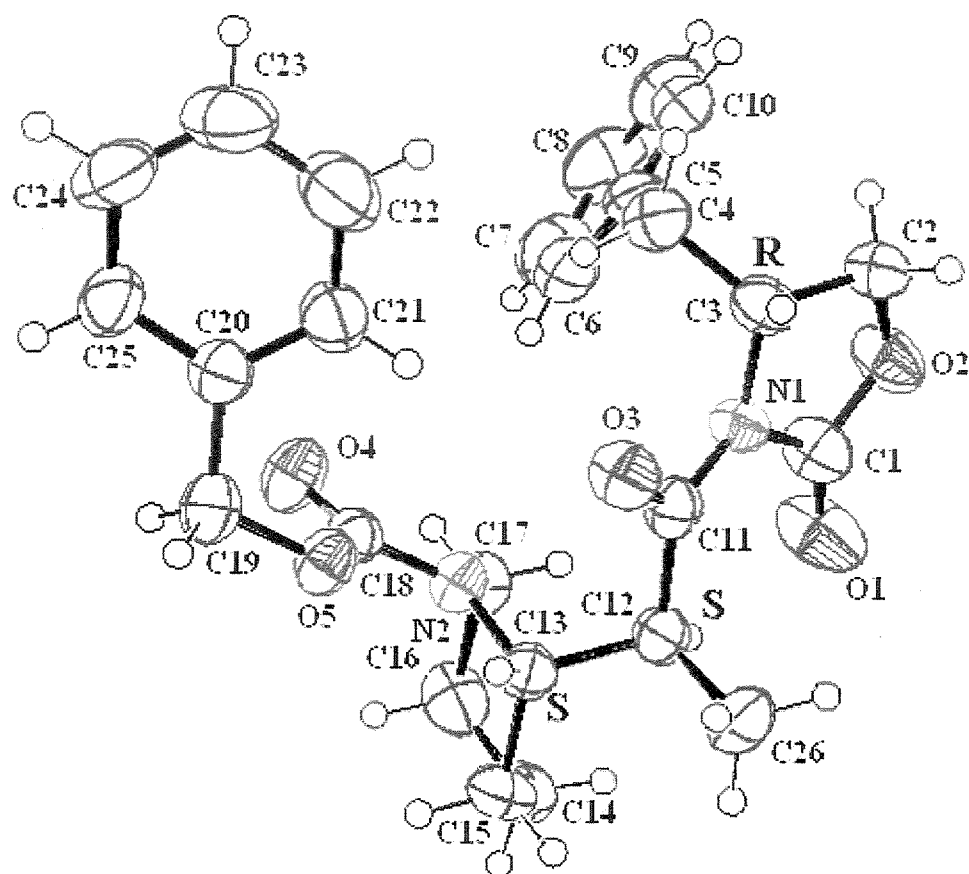


Tabela XXXVII Dados cristalinos e estrutura refinada para 67.

FORMULA EMPÍRICA	$C_{26}H_{30}N_2O_5$
Peso molecular	450.52
Temperatura	293(2) K
Comprimento de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino, grupo espacial	Orthorhombic, P2(1)2(1)2(1)
Dimensão da célula unitária	a= 7.761(2) Å $\alpha=90^\circ$ b=14.985(3) Å $\beta=90^\circ$ c=21.103(4) Å $\gamma=90^\circ$
Volume	2454.3(9) Å ³
Z, Densidade calculada	4, 1219Mg/m ³
Coeficiente de absorção	0.085 mm ⁻¹
F(000)	960
Tamanho do cristal	0.13 x 0.46 x 0.56 mm
Theta região para coleta de dados	2.72 to 24.97 deg.
Intervalos indicados	0<=h<=9, 0<=K<=17, 0<=l<=25
Reflexões coletadas/únicas	2442 / 2442 {R(int)=0.0000}
Reflexões [I>2sigma (I)]	1431
Termino em 2theta=24.97	98.8%
Método refinado	Matriz-total menos-quadrados em F ²
Dados/restrições/parâmetros	2442 / 0 / 299
Fineza para o corte em F ²	1.157
Índices para R final [I>2sigma (I)]	R1=0.0494, wR2=0.0957
Índices para R (para todos os dados)	R1=0.1364, wR2=0.1410
Parâmetro absoluto para a estrutura	1 (3)
Coeficiente de extinção	0.0127 (14)
Maior diferença entre pico e orifício	0.220 and -0.194 e.Å ⁻³

Tabela XXXVIII Coordenadas para os átomos ($\times 10^4$) e parâmetros de troca isotrópica equivalente ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para **67**. $U(\text{eq})$ foi definido como $1/3$ do traço do tensor ortogonal U_{ij} .

	X	Y	Z	U(EQ)
O(1)	-1580(7)	-275(3)	2231(2)	90(2)
O(2)	-2666(6)	-1136(3)	1471(2)	66(1)
O(3)	-1(5)	1182(2)	638(2)	56(1)
O(4)	5553(5)	624(3)	1099(2)	63(1)
O(5)	4168(5)	1869(2)	795(2)	49(1)
N(1)	-958(6)	-17(3)	1166(2)	44(1)
N(2)	3118(6)	1061(3)	1606(2)	44(1)
C(1)	-1718(9)	-444(4)	1681(3)	58(2)
C(2)	-2804(8)	-1115(4)	788(3)	57(2)
C(3)	-1450(8)	-442(4)	565(3)	48(2)
C(4)	86(8)	-865(4)	220(3)	58(2)
C(5)	917(8)	-1622(4)	560(3)	51(2)
C(6)	2184(9)	-1482(5)	1016(3)	69(2)
C(7)	2873(11)	-2182(7)	1349(4)	91(3)
C(8)	2343(12)	-3038(6)	1240(4)	91(3)
C(9)	1135(11)	-3195(5)	782(4)	78(2)
C(10)	439(8)	-2502(4)	447(3)	60(2)
C(11)	-296(7)	843(4)	1149(3)	45(1)
C(12)	28(8)	1349(4)	1763(3)	46(2)
C(13)	1829(7)	1767(4)	1731(3)	44(1)
C(14)	2373(9)	2281(4)	2322(3)	60(2)
C(15)	2688(10)	1667(5)	2887(3)	70(2)
C(16)	3980(9)	941(5)	2721(3)	68(2)
C(17)	3416(8)	430(4)	2132(2)	52(2)
C(18)	4364(8)	1148(4)	1163(3)	42(1)
C(19)	5449(8)	1970(4)	304(2)	54(2)
C(20)	5179(8)	1376(4)	-258(3)	48(2)
C(21)	3579(9)	1033(4)	-403(3)	62(2)
C(22)	3336(11)	557(5)	-948(3)	88(3)
C(23)	4676(13)	428(5)	-1367(3)	86(3)

C(24)	6269(11)	762(4)	-1226(3)	75(2)
C(25)	6522(9)	1236(4)	-671(3)	61(2)
C(26)	-1374(8)	2062(4)	1828(3)	69(2)
H(2A)	-3949	-928	660	85
H(2B)	-2576	-1701	611	85
H(3)	-1995	1	289	72
H(4A)	-302	-1075	-190	86
H(4B)	946	-407	147	86
H(6)	2570	-906	1095	83
H(7)	3712	-2073	1654	109
H(8)	2800	-3508	1473	109
H(9)	784	-3777	699	94
H(10)	-376	-2623	136	72
H(12)	-34	936	2123	69
H(13)	1847	2182	1372	66
H(14A)	1480	2708	2430	89
H(14B)	3418	2612	2231	89
H(15A)	3121	2014	3241	105
H(15B)	1609	1394	3015	105
H(16A)	4088	531	3075	101
H(16B)	5100	1209	2647	101
H(17A)	4301	4	2014	77
H(17B)	2366	102	2221	77
H(19A)	6574	1846	484	81
H(19B)	5448	2586	163	81
H(21)	2659	1126	-129	74
H(22)	2257	318	-1037	105
H(23)	4497	115	-1741	103
H(24)	7182	673	-1504	90
H(25)	7609	1460	-576	73
H(26A)	-2481	1780	1856	104
H(26B)	-1347	2447	1464	104
H(26C)	-1172	2407	2204	104

Tabela XXXIX Comprimento de ligações (Å) para 67.

O(1)-C(1)	1.193(7)
O(2)-C(1)	1.346(7)
O(2)-C(2)	1.445(6)
O(3)-C(11)	1.215(6)
O(4)-C(18)	1.219(6)
O(5)-C(18)	1.339(6)
O(5)-C(19)	1.442(6)
N(1)-C(11)	1.388(6)
N(1)-C(1)	1.392(7)
N(1)-C(3)	1.469(7)
N(2)-C(18)	1.353(7)
N(2)-C(17)	1.478(6)
N(2)-C(13)	1.479(7)
C(2)-C(3)	1.531(8)
C(3)-C(4)	1.534(8)
C(4)-C(5)	1.489(8)
C(5)-C(10)	1.391(8)
C(5)-C(6)	1.391(8)
C(6)-C(7)	1.372(9)

C(7)-C(8)	1.366(10)
C(8)-C(9)	1.366(10)
C(9)-C(10)	1.367(9)
C(11)-C(12)	1.522(7)
C(12)-C(26)	1.531(8)
C(12)-C(13)	1.533(7)
C(13)-C(14)	1.525(7)
C(14)-C(15)	1.527(8)
C(15)-C(16)	1.520(9)
C(16)-C(17)	1.524(7)
C(19)-C(20)	1.499(7)
C(20)-C(25)	1.374(8)
C(20)-C(21)	1.379(8)
C(21)-C(22)	1.365(8)
C(22)-C(23)	1.378(10)
C(23)-C(24)	1.367(10)
C(24)-C(25)	1.385(9)

Tabela XL Ângulos [graus] para **67**.

C(1)-O(2)-C(2)	110.6(5)
C(18)-O(5)-C(19)	115.0(4)
C(11)-N(1)-C(1)	127.2(5)
C(11)-N(1)-C(3)	118.5(5)
C(1)-N(1)-C(3)	111.3(4)
C(18)-N(2)-C(17)	118.0(5)
C(18)-N(2)-C(13)	122.6(5)
C(17)-N(2)-C(13)	115.5(4)
O(1)-C(1)-O(2)	122.2(6)
O(1)-C(1)-N(1)	128.6(6)
O(2)-C(1)-N(1)	109.2(5)
O(2)-C(2)-C(3)	105.6(5)
N(1)-C(3)-C(2)	101.5(5)
N(1)-C(3)-C(4)	112.8(5)
C(2)-C(3)-C(4)	114.0(5)
C(5)-C(4)-C(3)	115.0(5)
C(10)-C(5)-C(6)	116.7(6)
C(10)-C(5)-C(4)	121.6(6)
C(6)-C(5)-C(4)	121.7(6)
C(7)-C(6)-C(5)	121.0(7)
C(8)-C(7)-C(6)	120.9(7)
C(9)-C(8)-C(7)	119.2(8)
C(8)-C(9)-C(10)	120.4(7)
C(9)-C(10)-C(5)	121.8(6)
O(3)-C(11)-N(1)	118.7(5)
O(3)-C(11)-C(12)	121.2(5)
N(1)-C(11)-C(12)	120.1(5)
C(11)-C(12)-C(26)	107.8(5)
C(11)-C(12)-C(13)	108.4(5)

C(26)-C(12)-C(13)	111.5(4)
N(2)-C(13)-C(14)	108.7(5)
N(2)-C(13)-C(12)	109.4(4)
C(14)-C(13)-C(12)	115.0(5)
C(13)-C(14)-C(15)	112.2(5)
C(16)-C(15)-C(14)	110.9(5)
C(15)-C(16)-C(17)	111.0(5)
N(2)-C(17)-C(16)	109.6(4)
O(4)-C(18)-O(5)	122.8(5)
O(4)-C(18)-N(2)	123.8(5)
O(5)-C(18)-N(2)	113.4(5)
O(5)-C(19)-C(20)	114.2(5)
C(25)-C(20)-C(21)	119.0(6)
C(25)-C(20)-C(19)	119.2(6)
C(21)-C(20)-C(19)	121.5(6)
C(22)-C(21)-C(20)	120.4(7)
C(21)-C(22)-C(23)	120.6(7)
C(24)-C(23)-C(22)	119.5(7)
C(23)-C(24)-C(25)	120.0(7)
C(20)-C(25)-C(24)	120.5(7)

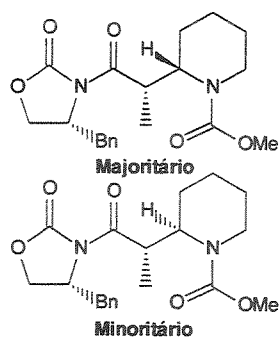
Tabela XLI Parâmetros de troca anisotrópica ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para 67. O fator expoente de troca anisotrópica tem a forma: $-2\pi^2[h^2a^{*2}U11+\dots+2hka^*b^*U12]$.

Átomo	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(1)	130(5)	94(4)	44(3)	13(3)	-12(3)	-46(4)
O(2)	80(3)	54(3)	64(3)	8(2)	-5(3)	-26(3)
O(3)	65(3)	53(2)	48(2)	7(2)	0(2)	-7(2)
O(4)	55(3)	70(3)	64(3)	11(2)	7(2)	17(3)
O(5)	52(3)	51(2)	46(2)	8(2)	8(2)	3(2)
N(1)	50(3)	37(2)	43(3)	-2(2)	-2(3)	-4(2)
N(2)	47(3)	44(3)	41(3)	7(2)	2(2)	3(3)
C(1)	70(5)	48(4)	55(4)	11(3)	-6(4)	-9(4)
C(2)	58(4)	50(4)	61(4)	-13(3)	-2(4)	-2(3)
C(3)	51(4)	45(3)	48(3)	-1(3)	-9(3)	0(3)
C(4)	66(5)	52(4)	55(4)	-2(3)	4(4)	1(4)
C(5)	51(4)	50(4)	52(4)	-12(3)	3(4)	10(3)
C(6)	54(4)	79(5)	73(5)	-14(4)	3(4)	8(4)
C(7)	71(5)	123(7)	78(5)	-13(5)	-16	29(6)
C(8)	97(7)	87(6)	89(6)	4(5)	-5(6)	37(5)
C(9)	85(6)	65(5)	85(5)	8(4)	10(5)	23(5)
C(10)	53(4)	59(4)	67(4)	-11(4)	4(4)	5(4)
C(11)	40(3)	44(3)	50(3)	3(3)	2(3)	4(3)
C(12)	49(4)	49(3)	40(3)	-1(3)	6(3)	-8(3)
C(13)	45(4)	39(3)	48(3)	1(3)	1(3)	1(3)
C(14)	67(5)	55(4)	57(4)	-18(3)	-3(4)	-10(4)
C(15)	74(5)	80(5)	55(4)	-15(4)	2(4)	-18(4)
C(16)	72(5)	85(5)	46(4)	10(4)	-8(4)	-17(5)
C(17)	54(4)	49(3)	51(3)	11(3)	0(3)	1(3)
C(18)	41(4)	44(3)	42(3)	-4(3)	-5(3)	-1(3)
C(19)	52(4)	59(4)	50(3)	10(3)	10(3)	-5(3)
C(20)	54(4)	47(3)	44(3)	6(3)	2(3)	-3(3)
C(21)	61(5)	71(5)	54(4)	-1(4)	1(3)	-14(4)
C(22)	95(6)	99(6)	69(5)	-9(4)	-3(5)	-37(6)
C(23)	135(8)	71(5)	50(4)	-8(4)	10(6)	-25(5)
C(24)	106(7)	60(4)	59(5)	-6(4)	30(5)	1(5)
C(25)	65(4)	58(4)	60(4)	3(4)	20(4)	-4(4)
C(26)	52(4)	78(4)	77(5)	-22(4)	7(4)	12(4)

Tabela XLII Ângulos de Torção para
[graus] **67**.

C(2)-O(2)-C(1)-O(1)	172.1(7)
C(2)-O(2)-C(1)-N(1)	-9.2(7)
C(11)-N(1)-C(1)-O(1)	-20.8(11)
C(3)-N(1)-C(1)-O(1)	179.4(7)
C(11)-N(1)-C(1)-O(2)	160.7(5)
C(3)-N(1)-C(1)-O(2)	0.9(6)
C(1)-O(2)-C(2)-C(3)	13.4(7)
C(11)-N(1)-C(3)-C(2)	-154.7(5)
C(1)-N(1)-C(3)-C(2)	7.0(6)
C(11)-N(1)-C(3)-C(4)	82.9(6)
C(1)-N(1)-C(3)-C(4)	-115.4(6)
O(2)-C(2)-C(3)-N(1)	-11.8(6)
O(2)-C(2)-C(3)-C(4)	109.8(5)
N(1)-C(3)-C(4)-C(5)	64.4(6)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-50.7(7)
C(3)-C(4)-C(5)-C(10)	93.3(7)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	-85.3(7)
C(10)-C(5)-C(6)-C(7)	-2.2(9)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	176.5(6)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	0.5(11)
C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	1.3(12)
C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	-1.3(11)
C(8)-C(9)-C(10)-C(5)	-0.5(10)
C(6)-C(5)-C(10)-C(9)	2.2(9)
C(4)-C(5)-C(10)-C(9)	-176.5(6)
C(1)-N(1)-C(11)-O(3)	-165.1(6)
C(3)-N(1)-C(11)-O(3)	-6.6(8)
C(1)-N(1)-C(11)-C(12)	14.2(8)
C(3)-N(1)-C(11)-C(12)	172.7(5)
O(3)-C(11)-C(12)-C(26)	73.1(7)
N(1)-C(11)-C(12)-C(26)	-106.2(6)
O(3)-C(11)-C(12)-C(13)	-47.7(7)
N(1)-C(11)-C(12)-C(13)	133.0(5)

C(18)-N(2)-C(13)-C(14)	-100.6(6)
C(17)-N(2)-C(13)-C(14)	56.5(6)
C(18)-N(2)-C(13)-C(12)	133.2(5)
C(17)-N(2)-C(13)-C(12)	-69.7(6)
C(11)-C(12)-C(13)-N(2)	-55.9(6)
C(26)-C(12)-C(13)-N(2)	-174.5(5)
C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	-178.5(5)
C(26)-C(12)-C(13)-C(14)	63.0(6)
N(2)-C(13)-C(14)-C(15)	-53.5(7)
C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	69.5(7)
C(13)-C(14)-C(15)-C(16)	54.5(7)
C(14)-C(15)-C(16)-C(17)	-54.4(7)
C(18)-N(2)-C(17)-C(16)	100.6(6)
C(13)-N(2)-C(17)-C(16)	-57.6(7)
C(15)-C(16)-C(17)-N(2)	54.7(7)
C(19)-O(5)-C(18)-O(4)	1.5(7)
C(19)-O(5)-C(18)-N(2)	-178.3(4)
C(17)-N(2)-C(18)-O(4)	14.8(8)
C(13)-N(2)-C(18)-O(4)	171.4(5)
C(17)-N(2)-C(18)-O(5)	-165.3(4)
C(13)-N(2)-C(18)-O(5)	-8.8(7)
C(18)-O(5)-C(19)-C(20)	77.6(6)
O(5)-C(19)-C(20)-C(25)	-162.8(5)
O(5)-C(19)-C(20)-C(21)	23.1(8)
C(25)-C(20)-C(21)-C(22)	0.3(10)
C(19)-C(20)-C(21)-C(22)	174.4(6)
C(20)-C(21)-C(22)-C(23)	-1.4(11)
C(21)-C(22)-C(23)-C(24)	1.5(12)
C(22)-C(23)-C(24)-C(25)	-0.7(12)
C(21)-C(20)-C(25)-C(24)	0.5(9)
C(19)-C(20)-C(25)-C(24)	-173.7(5)
C(23)-C(24)-C(25)-C(20)	-0.3(10)



(2S, 1'S) e (2R, 1'S)- {2'-oxo- 2'- [(4R)- 4- benzil- 2- oxo- 1,3-oxolan- 3- il]- 1'- metil}-2-etilpiperidino -1-carboxilato de metila 69:70.

Temperaturas: T1= T2= -23°C. O produto bruto foi analisado por CLAE e CG mostrando uma mistura de isômeros de 1,9:1 (69:70) e foi purificado por cromatografia flash (impregnada com Et₃N, 15% Acetato de etila/Hexano) para fornecer 69/70 em

61% de rendimento.

ASPECTO FISICO: óleo viscoso.

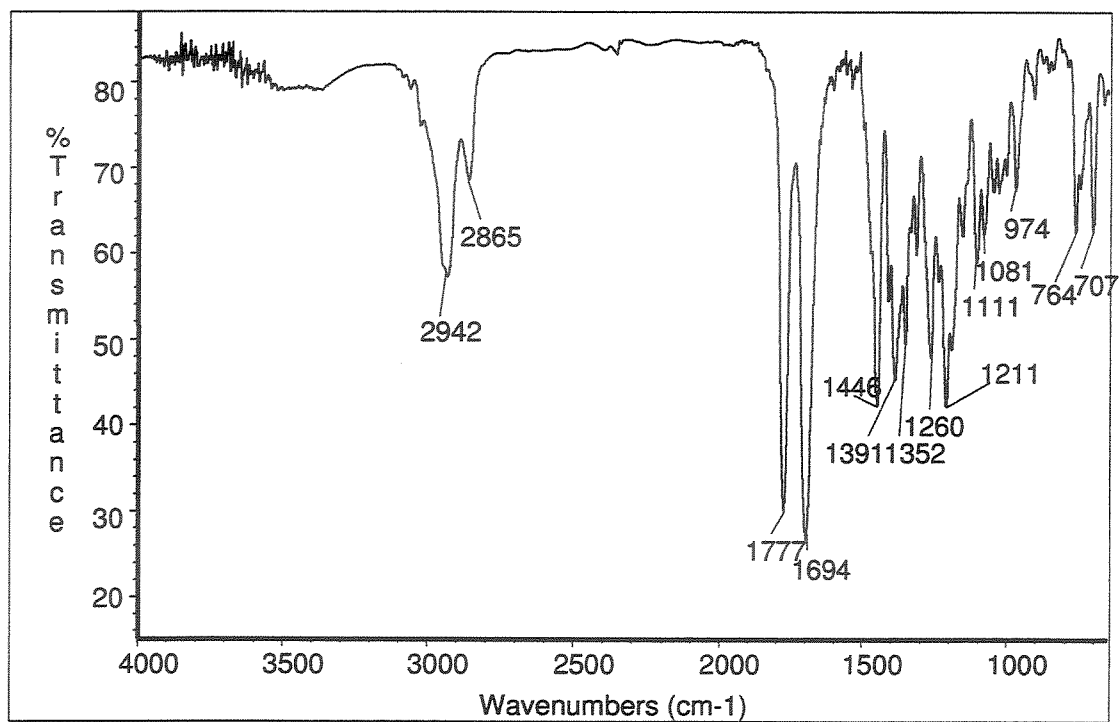
EMAR: Calculado para C₂₀H₂₆N₂O₅ 374,1842, obtido 374,1866; ou C₁₈H₂₃N₂O₃ (M-CO₂Me) 315,17087, obtido 315,17091.

IV (filme, cm⁻¹): 2942, 2865, 1777, 1694, 1446, 1391, 1352, 1260, 1211, 1111, 1081, 974, 764, 707.

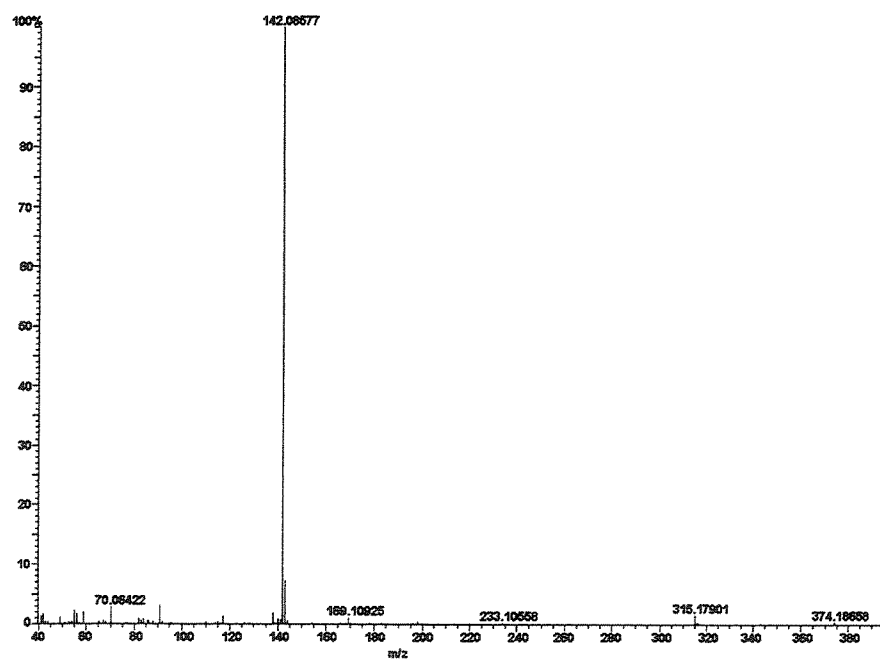
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃, 50°C): δ 1,18 e 1,11 (d, 3H, J=6,6, CH₃); 1,32-1,84 (m, 6H, CH₂-3,4,5); 2,60 e 2,74 (dd, 1H, J=9,5/13,6 e 9,7/13,4, CHHPh); 3,09 e 2,70-2,80 (dd (m), 1H, J=2,6 e 13,7, CHH-6); 3,21 e 3,32 (dd, 1H, J=3,3/13,6 e 3,3/13,4, CHHPh); 3,64 e 3,72 (s, 3H, OCH₃); 4,00-4,20 (m, 3H, OCH₂CHN e CHH-6); 4,60-4,78 (m, 2H, CH-1 e CH-2); 4,60-4,78 e 4,42-4,58 (m, 1H, CHN); 7,14-7,36 (m, 5H, Ph).

RMN-¹³C (75,5 MHz, CDCl₃, 50°C): δ 15,2 e 14,6 (CH₃); 19,0 e 19,2 (CH₂); 25,3 e 25,1 (CH₂); 25,5 e 27,5 (CH₂); 36,0 e 36,3 (CH); 37,8 e 38,1 (CH₂); 40,1 e 39,5 (CH₂); 52,4 e 52,3 (CH₃); 54,7 (CH); 55,3 e 55,4 (CH); 66,0 e 66,1 (CH₂); 127,5 e 127,6 (CH); 129,1 e 129,2 (CH); 129,5 (CH); 135,7 e 135,5 (C^q); 153,8 (CO); 156,3 (CO); 176,1 (CO).

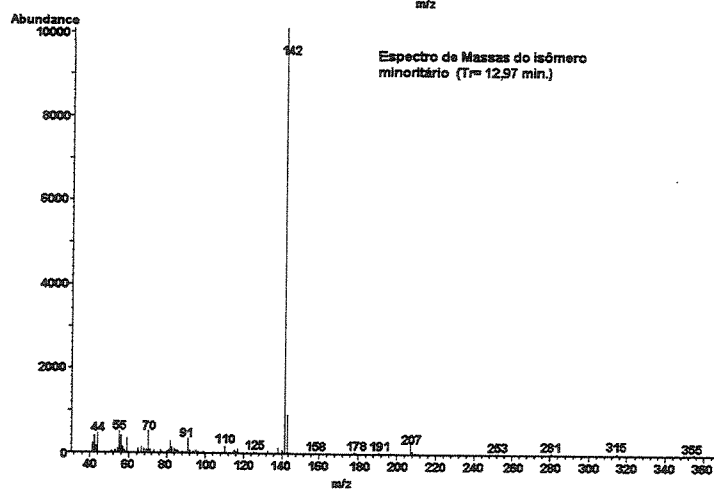
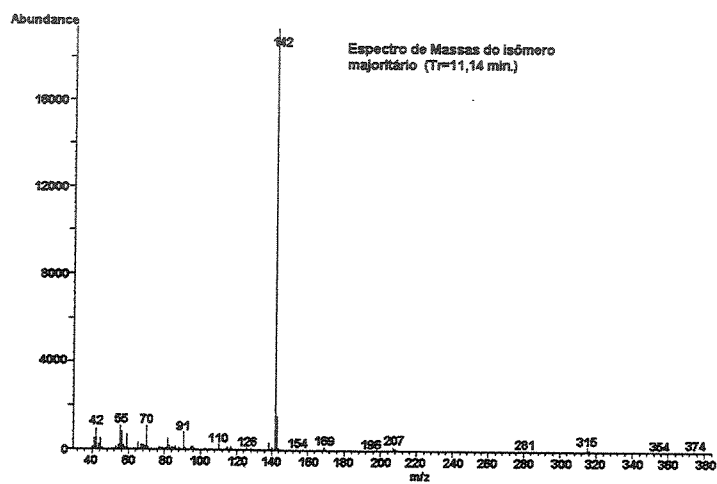
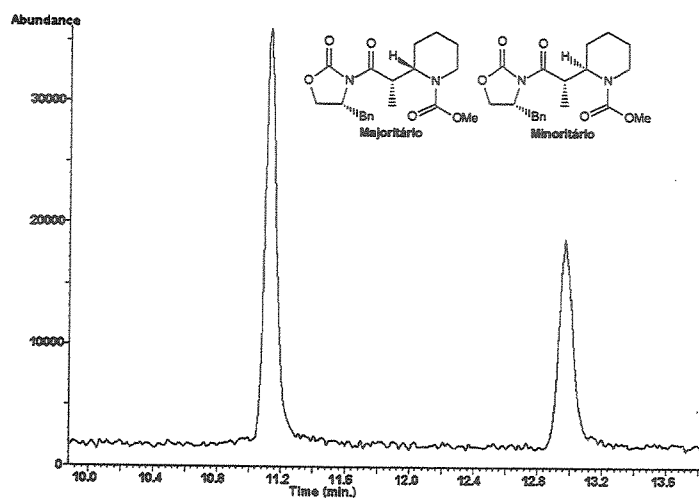
Infravermelho da mistura **69/70** (filme, cm^{-1}):



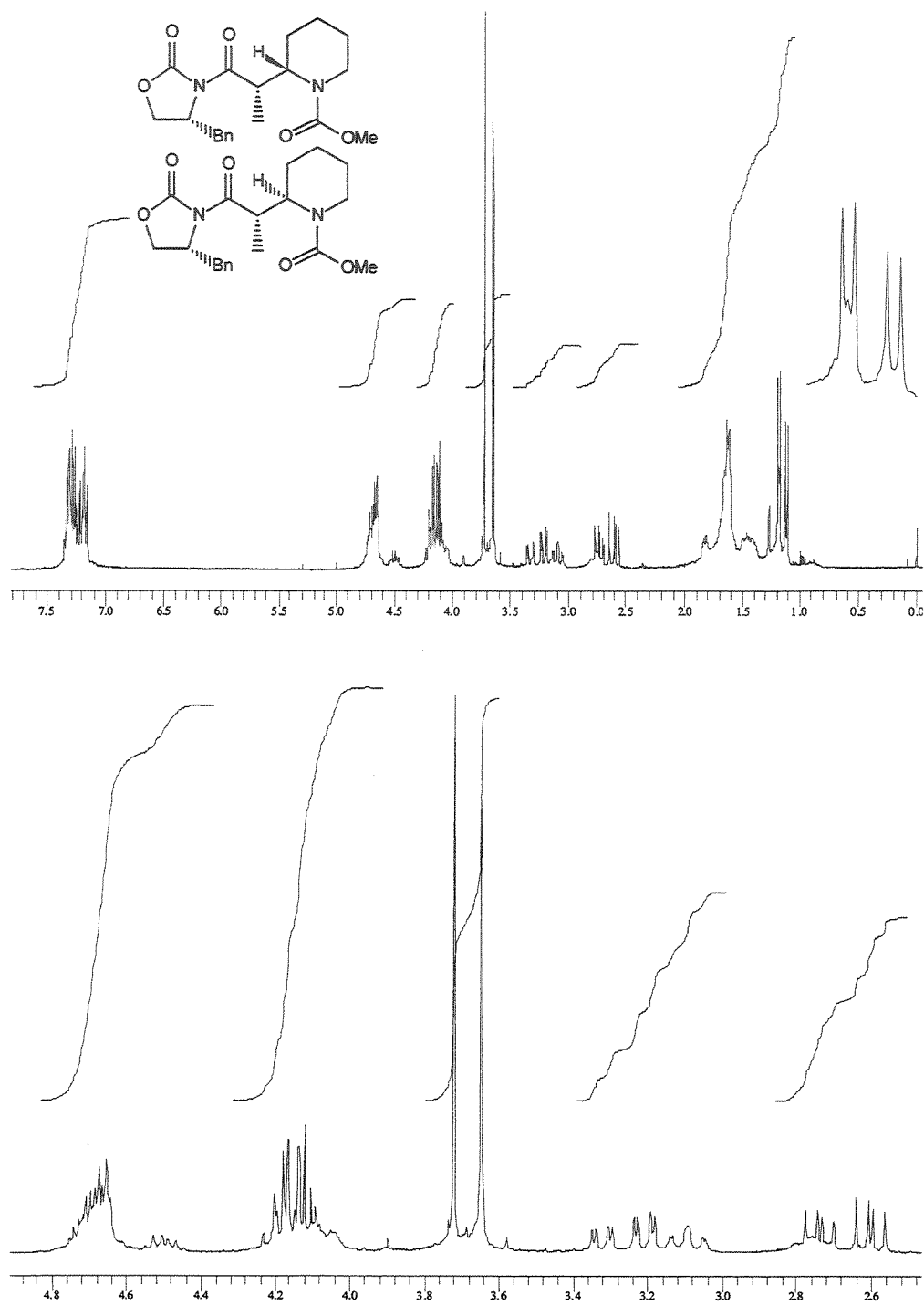
Espectro de Massas da mistura **69/70** (S129):



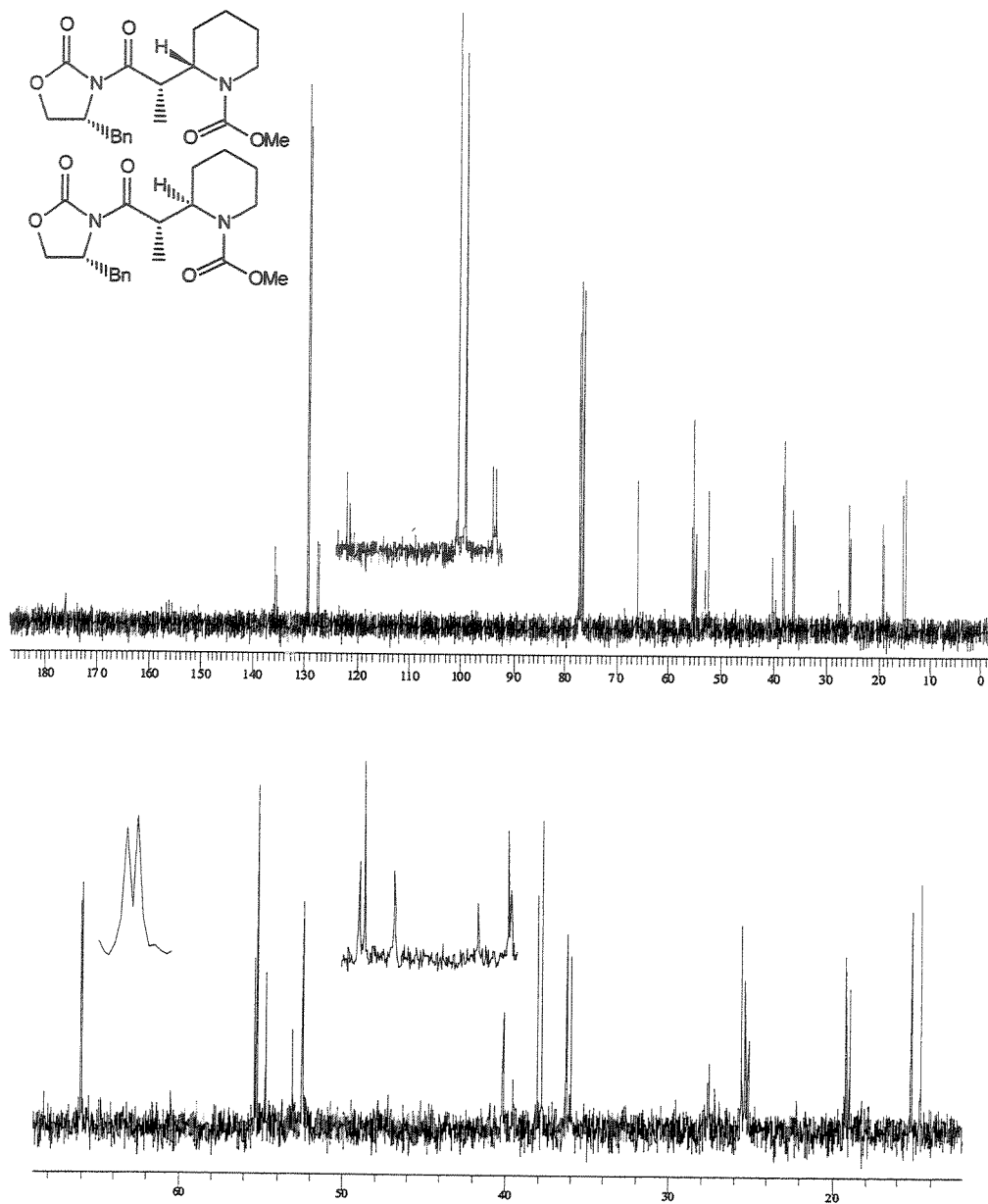
Cromatograma e os respectivos espectros de massas da mistura **69/70**:

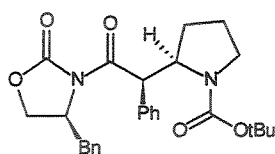


Espectro de RMN- ^1H da mistura **69/70** (300 MHz, CDCl_3 , 55°C):



Espectro de RMN- ^{13}C da mistura **69/70** (75,5 MHz, CDCl_3 , 55°C):





(2R, 1'R) {2'-oxo- 2'-[(4S)-4-benzil-2-oxo-1,3-oxazolan- 3- il]- 1'-fenil}-2- etilazolano-1-carboxilato de *terc*-butila **75**.

Temperaturas: T1= 0°C, T2= -23°C. O produto bruto foi analisado por RMN- ^1H mostrando a presença de apenas um único isômero e então foi purificado por cromatografia flash (10% acetato de etila/hexano) para fornecer **75** em 70% de rendimento.

ASPECTO FISICO: óleo viscoso.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +165,8$ (c 3,2, CH_2Cl_2).

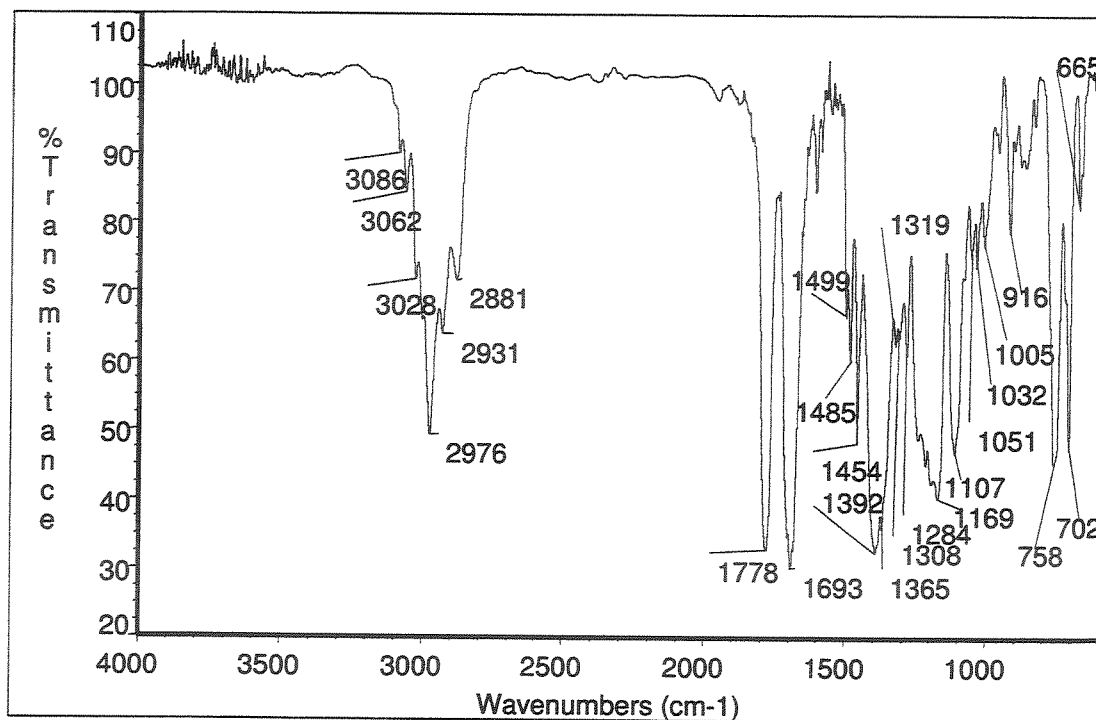
EMAR: Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4$ (M-OtBu) 391,1658, obtido 391,1655.

IV (filme, cm^{-1}): 3086, 3062, 3028, 2976, 2931, 2881, 1778, 1693, 1499, 1485, 1454, 1392, 1365, 1319, 1308, 1284, 1169, 1107, 1051, 1032, 1005, 916, 758, 702, 665.

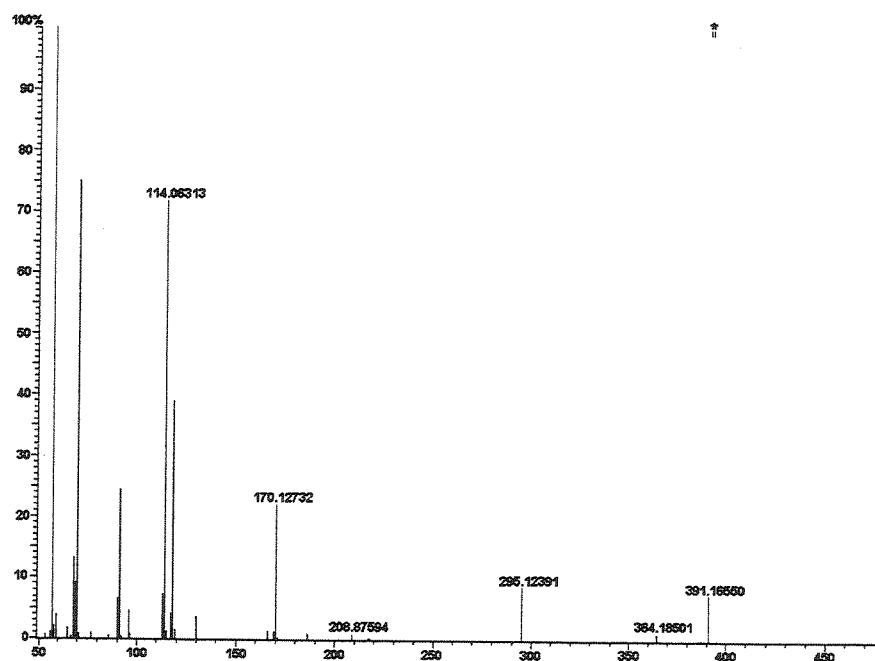
RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 60°C): δ 1,51 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}-$); 1,40-1,70 (m, 1H, CHH-3); 1,70-1,95 (m, 3H, CHH-3 e CH_2 -4); 2,74 (dd, 1H, $J=9,9$ and 13,6, CHHBn); 3,03-3,22 (m, br, 1H, CHH-5); 3,35 (dt, 1H, $J=10,7$ e 7,8, CHHBn); 3,50 (d, br, 1H, $J=12,1$, CHH-5); 3,98 (t, 1H, $J=8,8$, CHHO); 4,05 (dd, 1H, $J=2,6$ and 8,8, CHHO); 4,52-4,72 (m, 1, 2H, CHBn, CH-2); 5,53 (d, 1, 1H, $J=5,9$, CHPh); 7,20-7,40 (m, 10H, Ph).

RMN- ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3 , 60°C): δ 23,1 (CH_2); 28,6 (CH_3); 28,9 (CH_2); 38,0 (CH_2); 46,6 (CH_2); 51,8 (CH); 55,9 (CH); 59,6 (CH); 65,8 (CH_2); 79,6 (C°); 127,2 (CH); 127,5 (CH); 128,5 (CH); 128,9 (CH); 129,5 (CH); 129,7 (CH); 136,0 (C°); 136,1 (C°); 152,7 (CO); 154,7 (CO); 172,8 (CO).

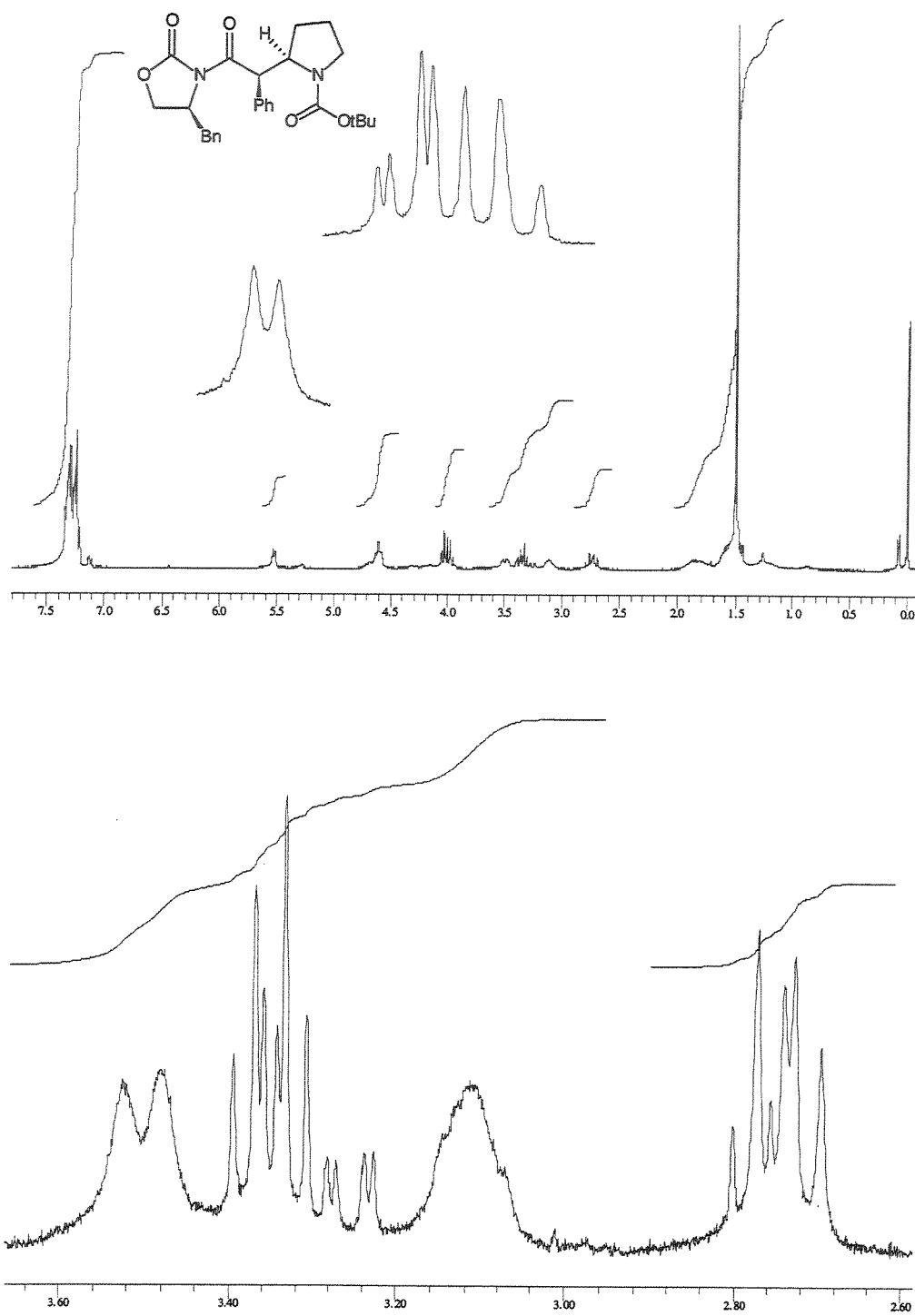
Infravermelho do composto **75** (filme, cm^{-1}):



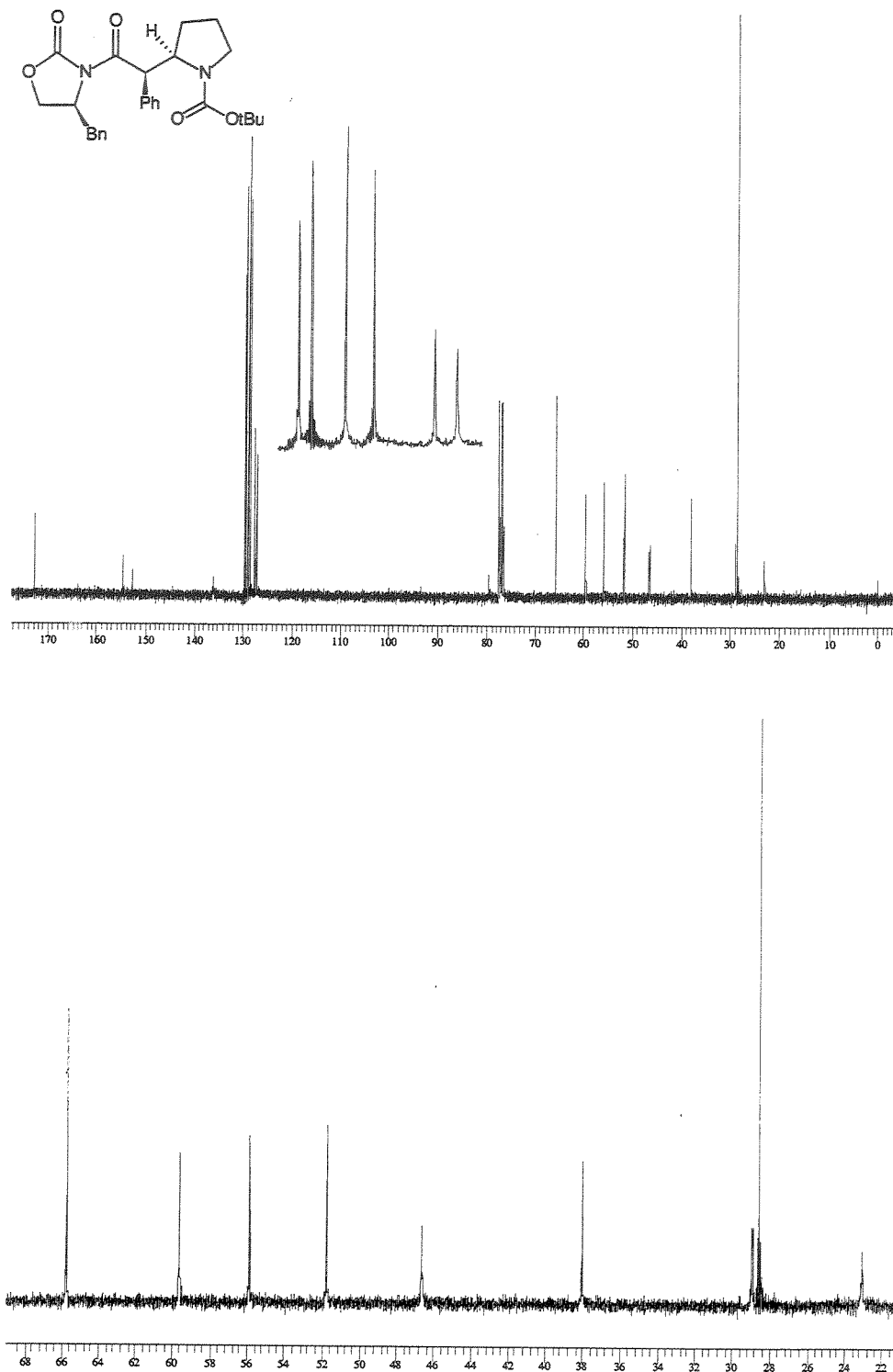
Espectro de Massas do composto **75** (S330+336):

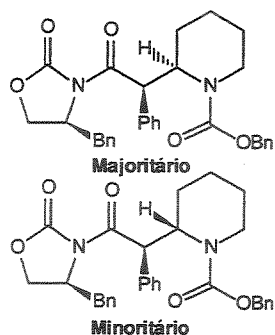


Espectro de RMN- ^1H do composto **75** (300 MHz, CDCl_3 , 60°C):



Espectro de RMN- ^{13}C do composto **75** (75,5 MHz, CDCl_3 , 60°C):



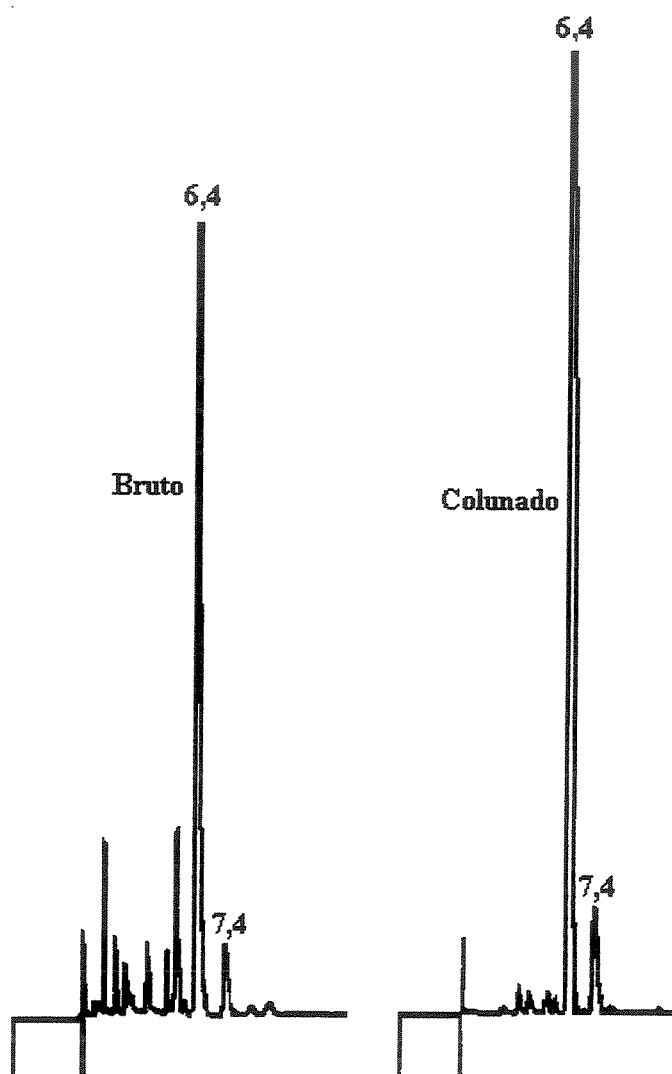


(2R, 1'R) e (2S, 1'R)- {2'- oxo- 2'- [(4S)- 4- benzil- 2- oxo- 1,3- oxaxolan- 3- il]- 1'- fenil}- 2-etilpiperidino-1- carboxilato de benzila **77:78**.

Temperaturas de reação T1= T2= 0°C. O produto bruto foi analisado por CLAE e RMN-¹H mostrando uma mistura de isômeros de 12:1 (**77:78**) e foi purificado por cromatografia flash (20% acetato de etila/hexano) para fornecer **77/78** em 60% de

rendimento.

Análise por CLAE da mistura **77/78** (Coluna: Hypersil, Eluente: 1% iPrOH/Hexano, fluxo: 1,0 ml/min; λ: 270 nm)



ASPECTO FISICO: sólido branco.

P.F.: 56,2-56,9°C.

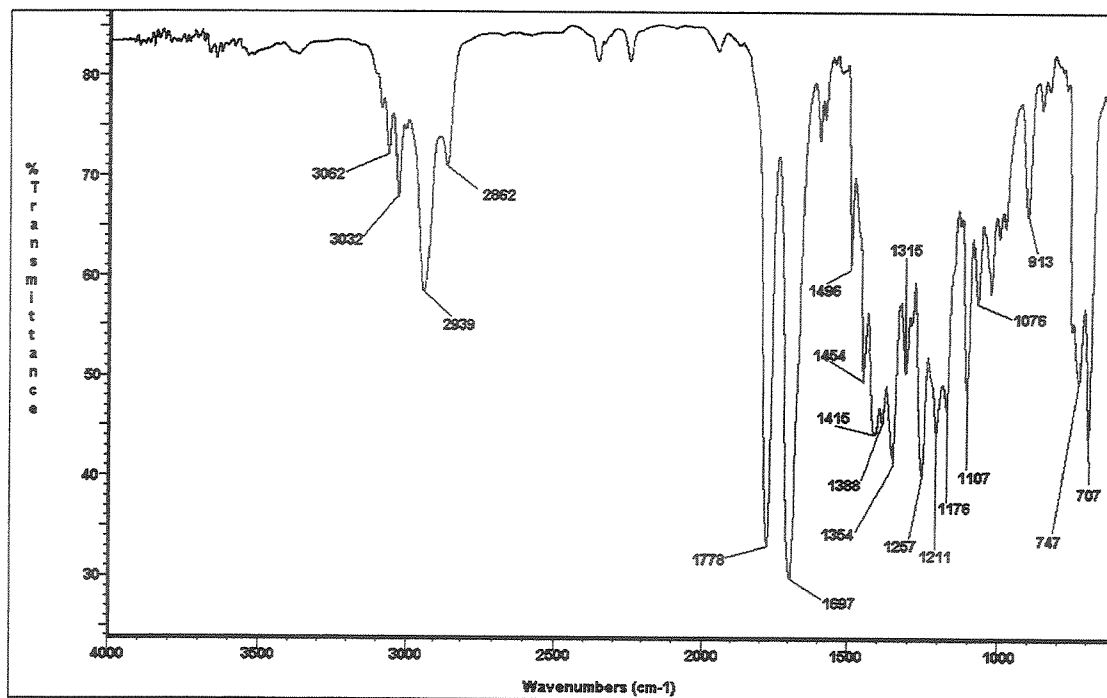
EMAR: Calculado para $C_{23}H_{25}N_2O_3$ (M-Cbz) 377,1865, obtido 377,1819.

IV (filme, cm^{-1}): 3062, 3032, 2943, 2862, 1774, 1697, 1496, 1454, 1423, 1373, 1354, 1319, 1254, 1211, 1113, 1079, 1035, 1007, 910, 737, 712.

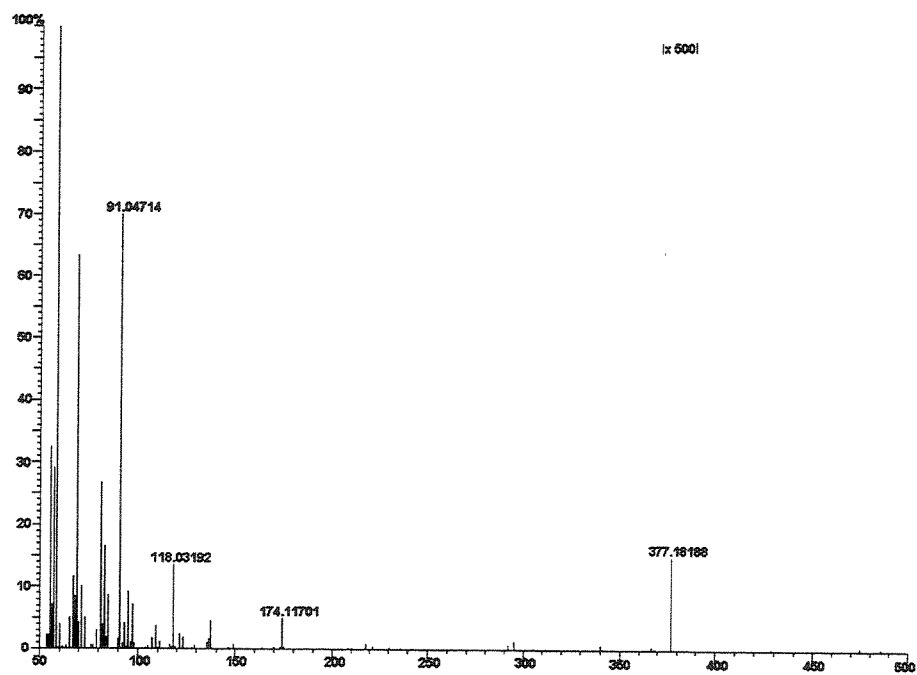
RMN- 1H (300 MHz, $CDCl_3$, 50°C): δ 1,24-1,36 (d, 1, 1H, $J=12,0$, CHH-4); 1,36-1,63 (m, 3H, CHH-4 e CH_2 -5); 1,63-1,82 (m, 2H, CH_2 -3); 2,67 (dd, 1H, $J= 9,3$ e $13,4$, CHHBn); 3,14 (dd, 1H, $J= 2,9$ e $13,6$, CHHBn); 3,12-3,32 (m, 1H, CHH-6); 3,96-4,14 (m, 2H, OCH_2); 4,14-4,32 (m, 1H, CHH-6); 4,52-4,66 (m, 1H, CH-2); 5,17 (s, 2H, CH_2 Bn); 5,24-5,36 (m, 1H, NCHBn) 6,03 e 5,86 (d, 1H, $J= 11,4$, CH-1); 7,01-7,20 (d, 2H, $J= 11,4$, Ph); 7,20-7,45 (m, 11H, Ph); 7,45-7,62 (d, 2H, $J= 6,9$, Ph).

RMN- ^{13}C (75,5 MHz, $CDCl_3$, 50°C): δ 19,1 (CH_2); 25,5 (CH_2); 25,6 (CH_2); 37,9 (CH_2); 40,3 (CH_2); 47,3 (CH); 54,9 (CH); 55,5 (CH); 65,8 (CH_2); 67,3 (CH_2); 127,2 (CH); 127,8 (CH); 127,9 (CH); 128,0 (CH); 128,4 (CH); 128,8 (CH); 128,9 (CH); 129,4 (CH); 129,5 (CH); 135,3 (C γ); 136,1 (C γ); 137,1 (C γ); 153,5 (CO); 155,5 (CO); 172,1 (CO).

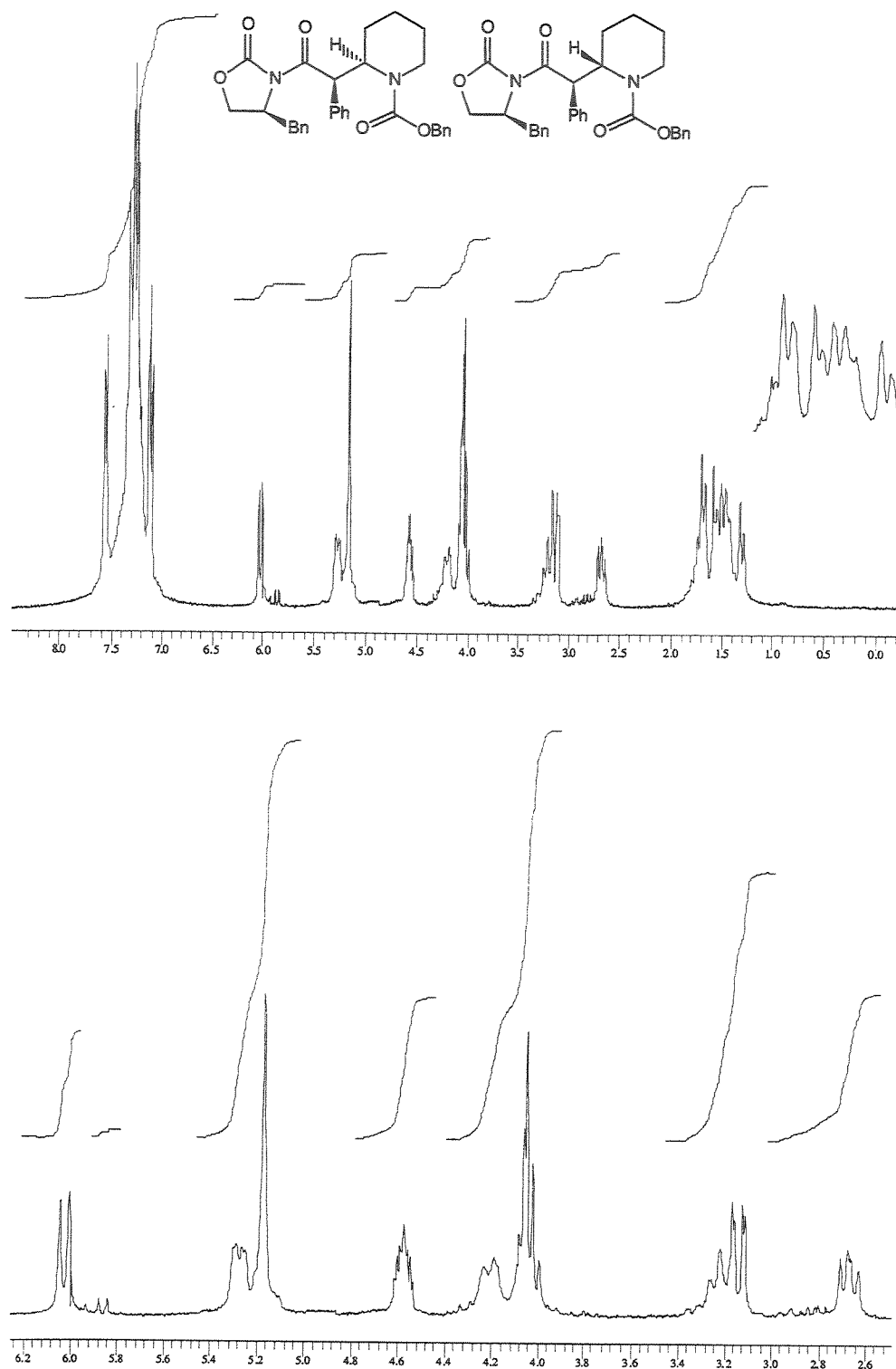
Infravermelho da mistura 77/78 (filme, cm^{-1}):



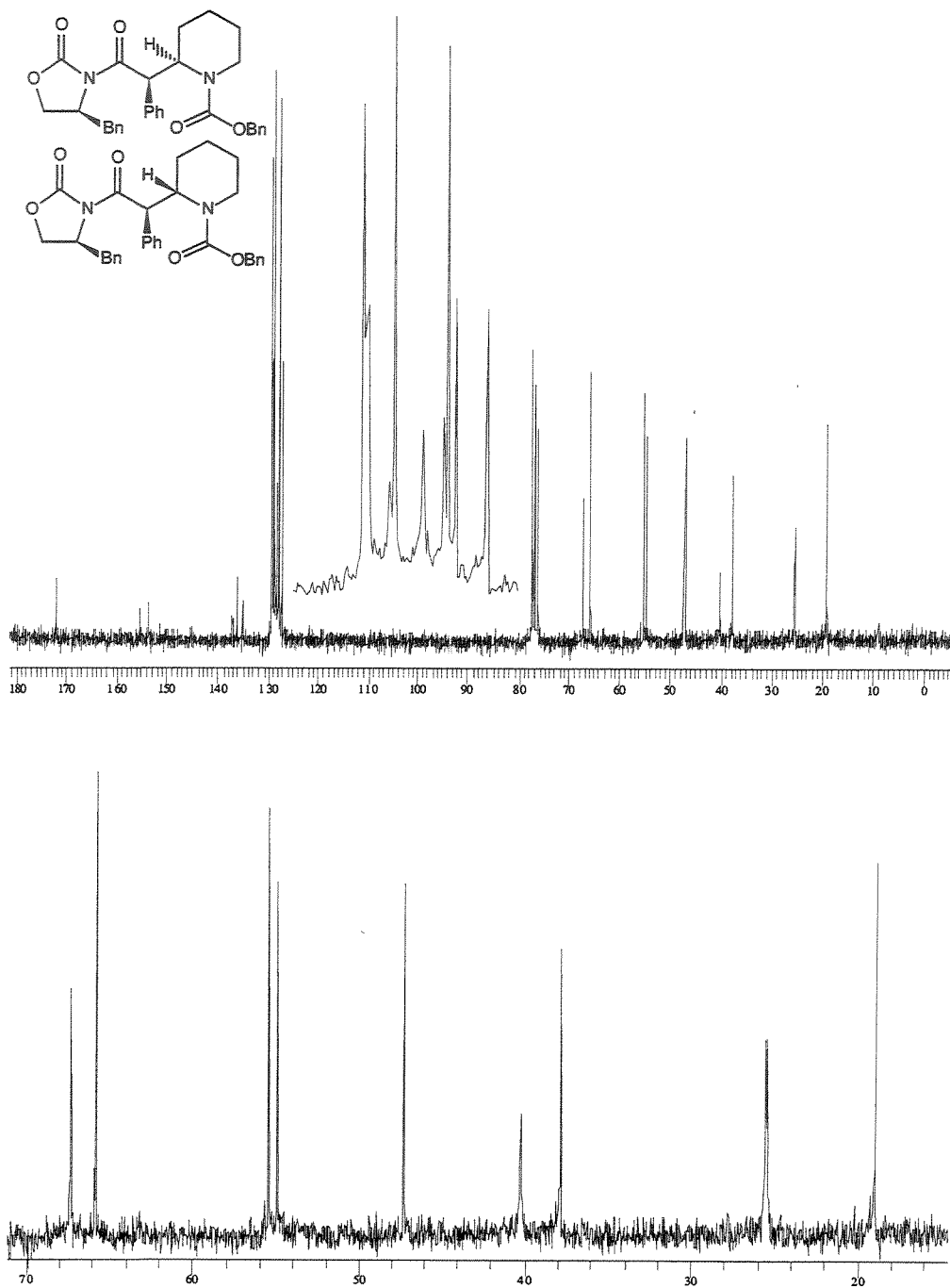
Espectro de Massas da mistura 77/78 (S208-228):

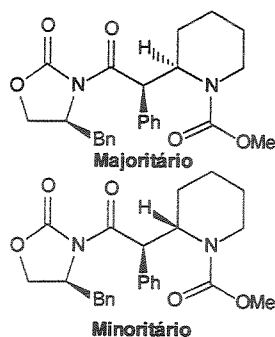


Espectro de RMN- ^1H da mistura **77/78** (300 MHz, CDCl_3 , 55°C):



Espectro de RMN- ^{13}C da mistura **77/78** (75,5 MHz, CDCl_3 , 55°C):





(2R, 1'R) e (2S, 1'R)- {2'- oxo- 2'- [(4S)- 4- benzil- 2- oxo- 1,3- oxaxolan- 3- il]- 1'- fenil}2- etilpiridino - 1- carboxilato de metila **79:80**.

Temperaturas de reação T1= T2= -23°C. O produto bruto foi analisado por CG mostrando uma mistura de isômeros de 7,7:1 (**79:80**) e foi purificado por cromatografia flash (20% acetato de etila/hexano) para fornecer **79:80** em 73% de rendimento. Os isômeros foram separados por recristalização (Acetato de etila/Hexano).

Dados para **79**:

ASPECTO FÍSICO: sólido branco.

P.F.: 175,1-175,8°C.

$[\alpha]_D^{20} = +88,0$ (2,0, CH₂Cl₂).

EMAR: Calculado para C₂₅H₂₈N₂O₅ 436,1998, obtido 436,1999.

IV (filme, cm⁻¹): 3028, 2948, 2862, 1778, 1700, 1456, 1379, 1261, 1209, 1099, 746, 701.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃, 50°C): δ 1,20-1,30 (m, 1H, CHH-4); 1,35-1,60 (m, 3H, CHH-4 e CH₂-5); 1,60-1,80 (m, 2H, CH₂-3); 2,75 (dd, 1H, J= 9,2 e 13,6, CHHBn); 3,18 (dd, 1H, J= 2,9 e 14,0, CHHBn); 3,12-3,27 (m, 1H, CHH-6); 3,73 (s, 3H, OCH₃); 4,01-4,24 (m, 2H, OCH₂); 4,10-4,24 (m, 1H, CHH-6); 4,54-4,66 (m, 1H, CH-2); 5,10-5,30 (m, 1H, NCHBn); 6,01 (d, 1H, J= 11,4, CH-1); 7,01-7,20 (d, 2H, J= 11,4, CHs-Arom.); 7,20-7,42 (m, 6H, CHs-Arom.); 7,50-7,62 (d, 2H, J= 6,59, Ph).

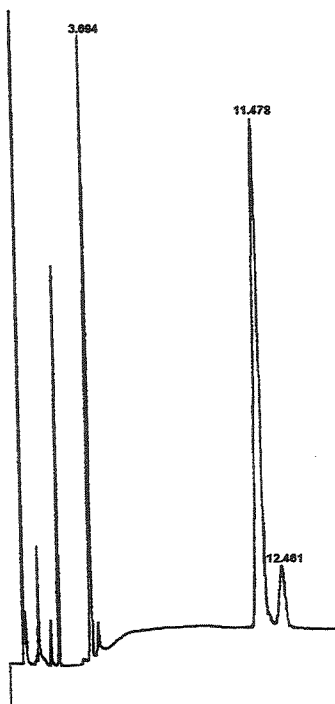
RMN-¹³C (75,5 MHz, CDCl₃, 50°C): δ 19,0 (CH₂); 25,4 (CH₂); 25,5 (CH₂); 37,9 (CH₂); 40,1 (CH₂); 47,2 (CH); 52,7 (CH₃); 54,8 (CH); 55,5 (CH); 65,8 (CH₂); 125,4 (CH); 128,9 (CH); 129,0 (CH); 129,0 (CH); 129,5 (CH); 129,5 (CH); 135,4 (C⁹); 136,2 (C⁹); 153,7 (CO); 156,3 (CO); 172,4 (CO).

Dados para 80: [Obtidos a partir de uma mistura de **79:80** (1:2)]

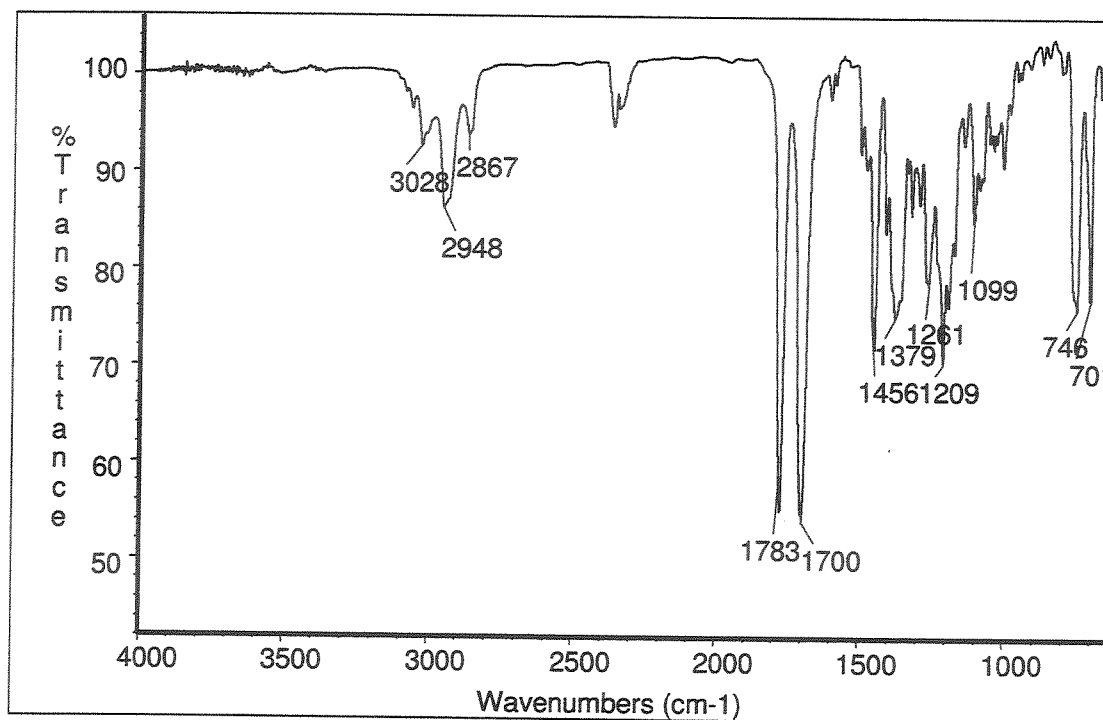
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃, 50°C): δ 1,20-1,30 (m, 1H, CHH-4); 1,35-1,60 (m, 3H, CHH-4 e CH₂-5); 1,60-1,80 (m, 2H, CH₂-3); 2,84 (dd, 1H, J= 2,4 e 13,0, CHHBn); 3,18 (dd, 1H, J= 2,9 e 14,0, CHHBn); 3,12-3,27 (m, 1H, CHH-6); 3,73 (s, 3H, OCH₃); 4,01-4,24 (m, 2H, OCH₂); 4,10-4,24 (m, 1H, CHH-6); 4,54-4,66 (m, 1H, CH-2); 5,10-5,30 (m, 1H, NCHBn); 5,82 (d, 1H, J= 11,4, CH-1); 7,01-7,20 (d, 2H, J= 11,4, CHs-Arom.); 7,20-7,42 (m, 6H, CHs-Arom.); 7,50-7,62 (d, 2H, J= 6,59, Ph).

RMN-¹³C (75,5 MHz, CDCl₃, 50°C): δ 19,4 (CH₂); 25,4 (CH₂); 25,5 (CH₂); 38,2 (CH₂); 39,7 (CH₂); 47,3 (CH); 52,0 (CH₃); 55,5 (CH); 55,7 (CH); 65,9 (CH₂); 127,5 (CH); 128,2 (CH); 128,8 (CH); 128,9 (CH); 129,0 (CH); 129,4 (CH); 135,0 (C^o); 136,2 (C^o); 155,8 (CO); 156,2 (CO); 172,5 (CO).

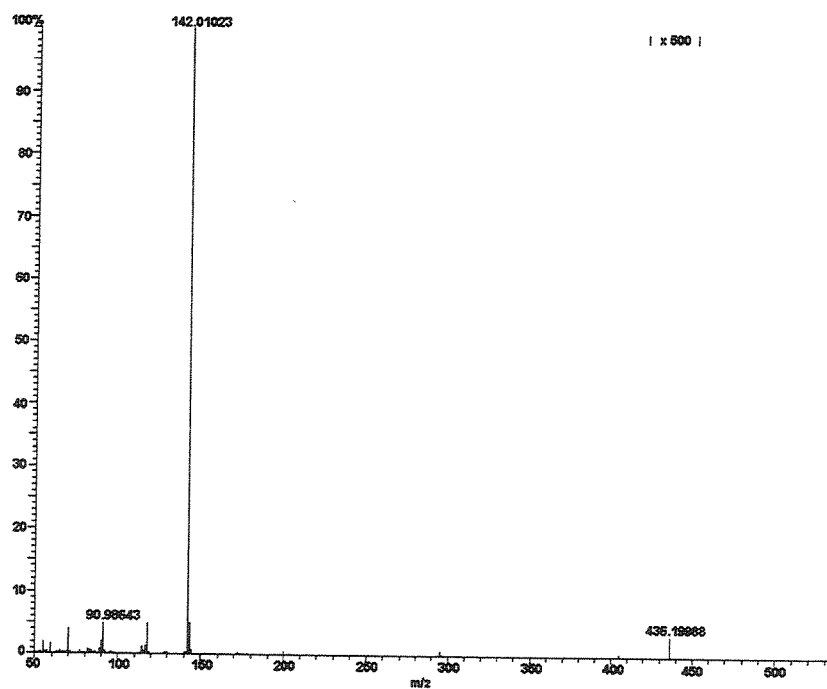
Análise por CG da mistura **79/80**: (Coluna HP-5, Temperatura inicial: 250°C; Tempo inicial: 1 min; Velocidade de aquecimento: 5°C/min; Temperatura final: 280°C; Tempo final: 30 min; Temperatura do injetor: 250°C, Temperatura do detector: 280°C)



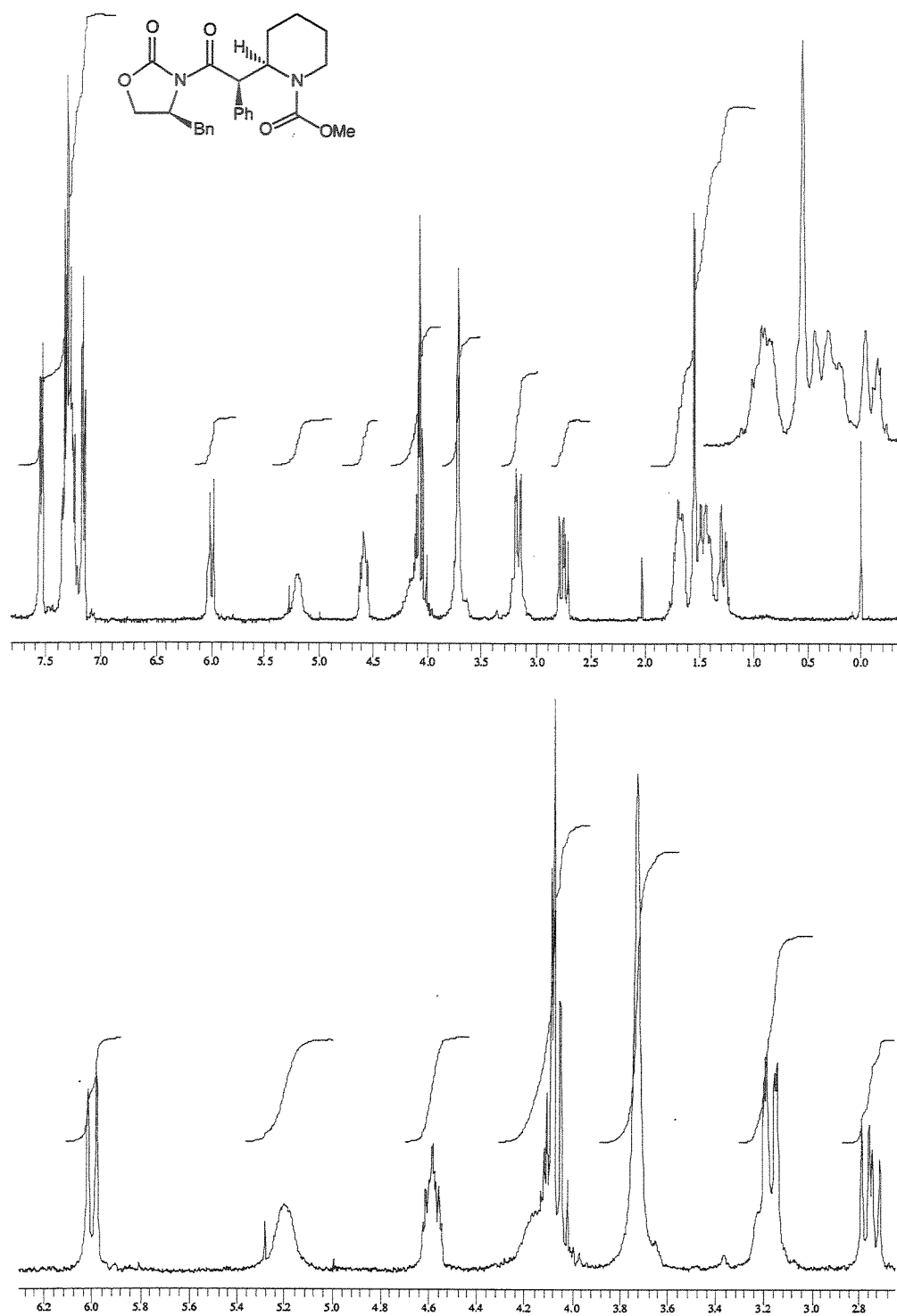
Infravermelho do composto **79** (filme, cm^{-1}):



Espectro de Massas do composto **79** (S768+780+781):



Espectro de RMN- ^1H do composto **79** (300 MHz, CDCl_3 , 55°C):



Espectro de RMN- ^{13}C do composto **79** (75,5 MHz, CDCl_3 , 55°C):

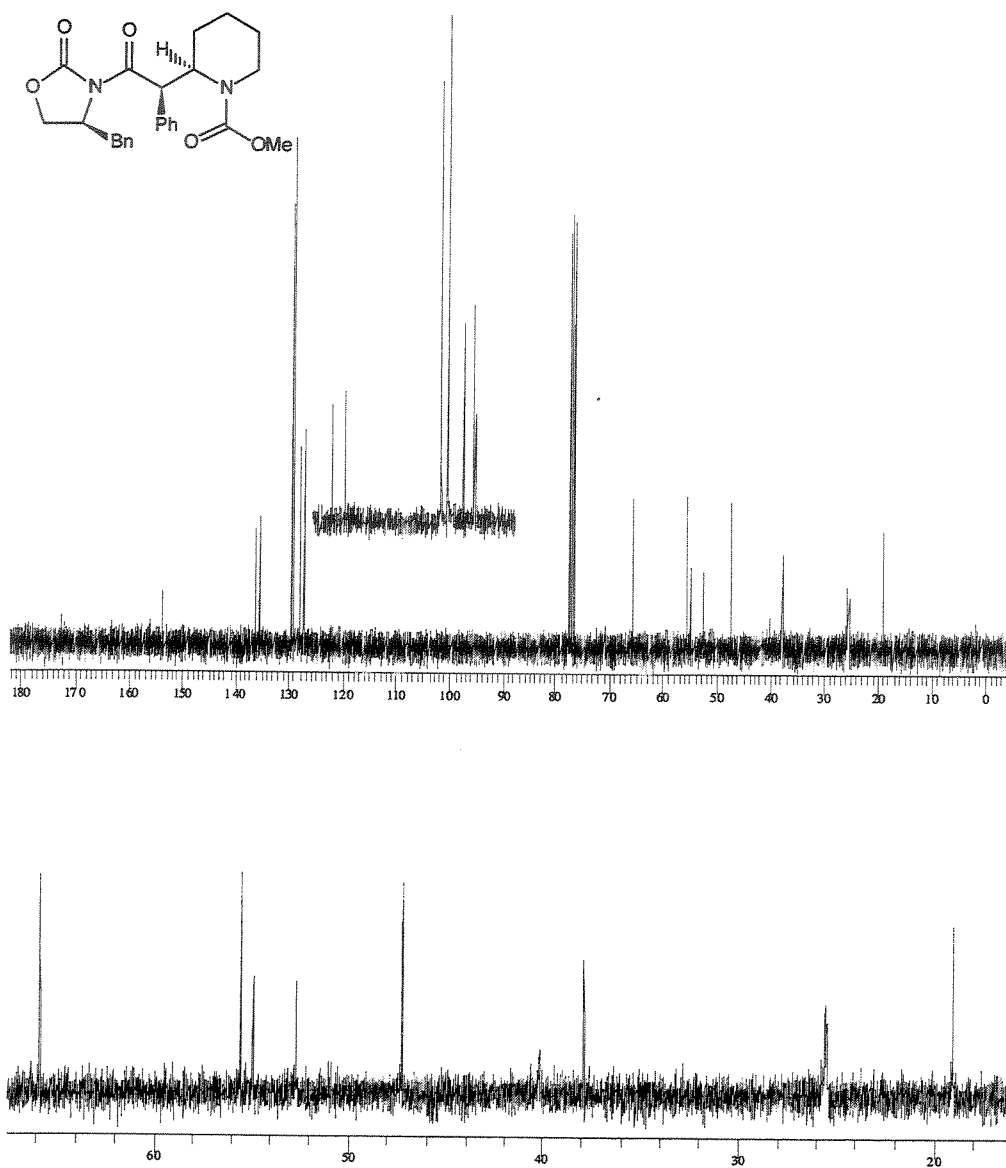


Diagrama do ORTEP e dados cristalográficos para o composto **79**:

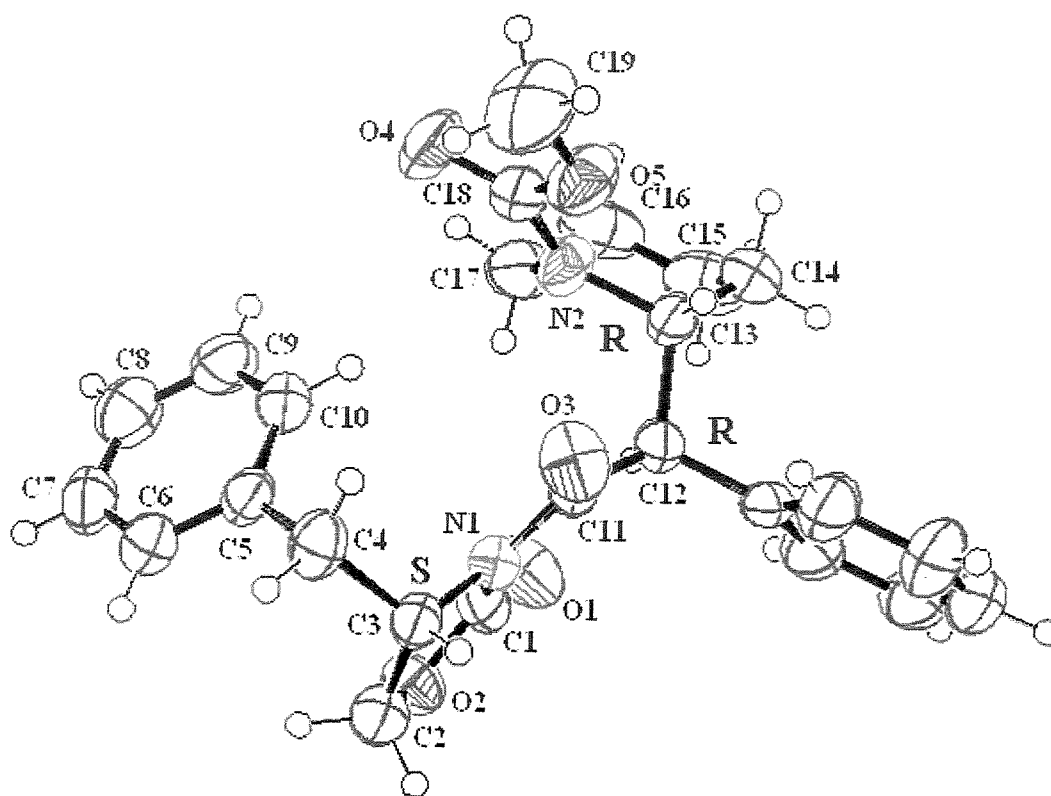


Tabela XLIII Dados cristalinos e estrutura refinada para 79.

FÓRMULA EMPÍRICA	$C_{25}H_{28}N_2O_5$
Peso molecular	436.49
Temperatura	293(2) K
Comprimento de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino, grupo espacial	Ortorrombico, $P2(1)2(1)2(1)$ [no. 19]
Dimensões da célula	$a = 8.1714(16)$ Å $\alpha = 90$ deg. $b = 10.252(2)$ Å $\beta = 90$ deg. $c = 27.600(6)$ Å $\gamma = 90$ deg.
Volume	$2312.2(8)$ Å ³
Z, Densidade Calculada	4, 1.254 Mg/m ³
Coeficiente de absorção	0.088 mm^{-1}
F(000)	928
Tamanho do Cristal	0.17 x 0.43 x 0.46 mm
Theta intervalo para a coleta de dados	2.12 to 25.97°
Intervalos indicados	$0 \leq h \leq 10$, $0 \leq k \leq 12$, $0 \leq l \leq 34$
Reflexões coletadas/únicas	2606 / 2606 [$R(\text{int}) = 0.0000$]
Termino em 2theta = 25.97	100.0%
Método refinado	Matriz-total menos-Quadrados em F^2
Dados/restrições/parâmetros	2606 / 0 / 290
Fineza para o corte em F^2	1.115
Índices finais para R [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0488$, $wR2 = 0.1026$
Índices para R (para todos os dados)	$R1 = 0.1493$, $wR2 = 0.1479$
Parâmetros absolutos para a estrutura	3(3)
Coeficiente de extinção	0.0108(11)
Maior diferença entre pico e orifício	0.205 e -0.198 e.Å ⁻³

Tabela XLIV Coordenadas atômicas ($\times 10^4$) e parâmetros de troca isotropica equivalente ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para **79**. U(eq) foi definido como 1/3 do traço do tensor ortogonal Uij.

ÁTOMO	X	Y	Z	U(EQ)
O(1)	7094(6)	3987(4)	1837(1)	79(1)
O(2)	5916(5)	2903(4)	1229(1)	65(1)
O(3)	8480(6)	6424(3)	684(1)	67(1)
O(4)	13571(5)	5411(4)	1026(2)	93(2)
O(5)	12308(5)	7305(4)	849(1)	73(1)
N(1)	7381(5)	4661(4)	1037(1)	44(1)
N(2)	11382(5)	6100(4)	1465(2)	58(1)
C(1)	6822(7)	3877(5)	1413(2)	54(1)
C(2)	5673(7)	3084(6)	717(2)	61(2)
C(3)	6890(6)	4117(5)	563(2)	49(1)
C(4)	8349(7)	3594(5)	269(2)	58(1)
C(5)	9334(6)	2535(6)	507(2)	51(1)
C(6)	9075(7)	1233(6)	411(2)	61(2)
C(7)	9995(8)	252(6)	630(2)	68(2)
C(8)	11169(8)	581(6)	958(2)	74(2)
C(9)	11445(7)	1877(6)	1064(2)	68(2)
C(10)	10549(6)	2852(6)	838(2)	59(2)
C(11)	8121(6)	5875(5)	1058(2)	45(1)
C(12)	8394(6)	6503(5)	1551(2)	46(1)
C(13)	10146(6)	7103(5)	1574(2)	50(1)
C(14)	10499(7)	7718(6)	2061(2)	71(2)
C(15)	10685(8)	6715(8)	2461(2)	94(2)
C(16)	11975(8)	5720(7)	2326(2)	91(2)
C(17)	11624(8)	5093(6)	1837(2)	74(2)
C(18)	12508(7)	6209(6)	1107(2)	60(2)
C(19)	13353(9)	7436(8)	434(2)	115(3)
C(20)	7092(6)	7520(5)	1642(2)	52(1)
C(21)	6190(7)	7473(7)	2066(2)	76(2)
C(22)	5057(9)	8444(9)	2168(3)	95(3)
C(23)	4847(10)	9459(9)	1859(4)	113(3)
C(24)	5701(9)	9494(7)	1442(3)	103(3)
C(25)	6826(8)	8549(6)	1336(2)	74(2)

Tabela XLV Comprimento de ligações
[Å] e ângulos [graus] para **79**.

O(1)-C(1)	1.196(6)
O(2)-C(1)	1.343(6)
O(2)-C(2)	1.437(6)
O(3)-C(11)	1.211(5)
O(4)-C(18)	1.214(6)
O(5)-C(18)	1.340(6)
O(5)-C(19)	1.434(6)
N(1)-C(11)	1.385(6)
N(1)-C(1)	1.392(6)
N(1)-C(3)	1.477(6)
N(2)-C(18)	1.356(6)
N(2)-C(17)	1.469(6)
N(2)-C(13)	1.472(6)
C(2)-C(3)	1.514(7)
C(3)-C(4)	1.538(7)
C(4)-C(5)	1.503(7)
C(5)-C(6)	1.377(7)
C(5)-C(10)	1.388(7)
C(6)-C(7)	1.393(8)
C(7)-C(8)	1.363(8)
C(8)-C(9)	1.379(8)
C(9)-C(10)	1.387(7)
C(11)-C(12)	1.521(6)
C(12)-C(20)	1.511(7)
C(12)-C(13)	1.560(7)
C(13)-C(14)	1.514(7)
C(14)-C(15)	1.515(8)
C(15)-C(16)	1.513(9)
C(16)-C(17)	1.523(8)
C(20)-C(25)	1.369(7)
C(20)-C(21)	1.382(7)
C(21)-C(22)	1.388(9)
C(22)-C(23)	1.357(10)
C(23)-C(24)	1.346(10)
C(24)-C(25)	1.367(8)
C(1)-O(2)-C(2)	110.7(4)
C(18)-O(5)-C(19)	115.5(5)
C(11)-N(1)-C(1)	129.1(4)
C(11)-N(1)-C(3)	119.7(4)
C(1)-N(1)-C(3)	110.7(4)
C(18)-N(2)-C(17)	118.4(5)

C(18)-N(2)-C(13)	123.8(4)
C(17)-N(2)-C(13)	116.2(4)
O(1)-C(1)-O(2)	123.0(5)
O(1)-C(1)-N(1)	127.9(5)
O(2)-C(1)-N(1)	109.1(4)
O(2)-C(2)-C(3)	106.0(4)
N(1)-C(3)-C(2)	101.2(4)
N(1)-C(3)-C(4)	112.8(4)
C(2)-C(3)-C(4)	114.4(4)
C(5)-C(4)-C(3)	115.9(4)
C(6)-C(5)-C(10)	117.7(5)
C(6)-C(5)-C(4)	122.3(5)
C(10)-C(5)-C(4)	120.0(5)
C(5)-C(6)-C(7)	122.2(6)
C(8)-C(7)-C(6)	119.4(6)
C(7)-C(8)-C(9)	119.6(6)
C(8)-C(9)-C(10)	120.9(6)
C(9)-C(10)-C(5)	120.2(5)
O(3)-C(11)-N(1)	119.1(4)
O(3)-C(11)-C(12)	122.0(4)
N(1)-C(11)-C(12)	118.9(4)
C(20)-C(12)-C(11)	109.8(4)
C(20)-C(12)-C(13)	111.6(4)
C(11)-C(12)-C(13)	109.7(4)
N(2)-C(13)-C(14)	109.9(4)
N(2)-C(13)-C(12)	110.2(4)
C(14)-C(13)-C(12)	112.0(4)
C(13)-C(14)-C(15)	112.5(5)
C(16)-C(15)-C(14)	110.4(6)
C(15)-C(16)-C(17)	111.8(5)
N(2)-C(17)-C(16)	110.3(5)
O(4)-C(18)-O(5)	123.7(5)
O(4)-C(18)-N(2)	124.3(6)
O(5)-C(18)-N(2)	112.0(5)
C(25)-C(20)-C(21)	117.7(6)
C(25)-C(20)-C(12)	122.7(5)
C(21)-C(20)-C(12)	119.5(5)
C(20)-C(21)-C(22)	120.1(7)
C(23)-C(22)-C(21)	120.5(8)
C(24)-C(23)-C(22)	119.4(8)
C(23)-C(24)-C(25)	120.9(8)
C(24)-C(25)-C(20)	121.3(6)

Tabela XLVI Parâmetros de troca anisotrópica ($A^2 \times 10^3$) para **79**. O fator expoente de troca anisotrópica tem a forma:: $-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(1)	109(3)	79(3)	48(2)	10(2)	-2(2)	-30(3)
O(2)	68(2)	56(2)	70(2)	3(2)	2(2)	-15(2)
O(3)	96(3)	59(2)	47(2)	10(2)	12(2)	-6(3)
O(4)	62(3)	70(3)	147(4)	-4(3)	30(3)	23(3)
O(5)	65(3)	72(3)	81(3)	13(2)	26(2)	8(2)
N(1)	45(2)	42(2)	44(2)	-1(2)	1(2)	2(2)
N(2)	53(3)	44(3)	76(3)	14(2)	10(3)	10(2)
C(1)	60(4)	40(3)	63(3)	-1(3)	3(3)	-3(3)
C(2)	55(3)	64(4)	63(4)	-10(3)	-2(3)	5(3)
C(3)	45(3)	51(3)	51(3)	-11(3)	-5(3)	9(3)
C(4)	65(4)	62(3)	45(3)	-5(3)	4(3)	11(3)
C(5)	45(3)	53(3)	56(3)	-6(3)	10(3)	10(3)
C(6)	57(4)	61(4)	65(4)	-11(3)	10(3)	3(3)
C(7)	72(4)	49(3)	83(4)	-8(3)	22(4)	-1(4)
C(8)	77(5)	64(4)	82(4)	9(4)	1(4)	13(4)
C(9)	54(3)	79(4)	71(4)	2(3)	-8(3)	12(4)
C(10)	56(3)	55(4)	65(3)	-13(3)	-1(3)	6(3)
C(11)	49(3)	41(3)	46(3)	-2(3)	5(3)	3(3)
C(12)	46(3)	42(3)	50(3)	-6(2)	6(2)	0(3)
C(13)	41(3)	40(3)	70(4)	3(3)	10(3)	5(3)
C(14)	55(4)	66(4)	92(5)	-23(4)	-9(3)	-8(3)
C(15)	86(5)	121(6)	73(4)	-3(5)	-27(4)	-22(5)
C(16)	77(5)	87(5)	108(5)	38(4)	-36(4)	-22(4)
C(17)	59(4)	61(4)	102(5)	23(4)	-7(4)	-3(4)
C(18)	48(3)	48(3)	83(4)	-5(3)	10(3)	-4(3)
C(19)	115(6)	125(6)	104(5)	14(5)	62(5)	4(6)
C(20)	35(3)	56(3)	65(3)	-16(3)	8(3)	-9(3)
C(21)	57(3)	84(5)	85(4)	-30(4)	24(3)	-15(4)
C(22)	58(4)	111(7)	117(6)	-59(6)	30(5)	-16(5)
C(23)	56(5)	103(7)	181(10)	-81(7)	1(6)	15(5)
C(24)	77(5)	72(5)	160(8)	-3(5)	-4(6)	30(5)
C(25)	63(4)	59(4)	101(5)	3(4)	7(4)	11(4)

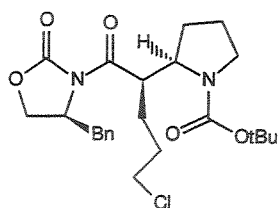
Tabela XLVII Coordenadas para os hidrogênios ($\times 10^4$) e parâmetros de troca isotrópica ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para **79**.

Átomo	X	Y	Z	U(EQ)
H(2A)	4563	3370	652	91
H(2B)	5869	2276	544	91
H(3)	6324	4790	375	74
H(4A)	7941	3266	-37	86
H(4B)	9075	4318	198	86
H(6)	8260	1001	192	73
H(7)	9808	-618	552	82
H(8)	11782	-65	1110	89
H(9)	12241	2100	1290	81
H(10)	10763	3723	909	71
H(12)	8305	5827	1800	69
H(13)	10224	7784	1326	76
H(14A)	9614	8308	2144	107
H(14B)	11497	8227	2039	107
H(15A)	10995	7147	2760	140
H(15B)	9647	6278	2514	140
H(16A)	12016	5049	2573	136
H(16B)	13037	6143	2315	136
H(17A)	12532	4536	1746	111
H(17B)	10650	4556	1860	111
H(19A)	13124	8246	273	172
H(19B)	13160	6725	215	172
H(19C)	14476	7425	536	172
H(21)	6344	6790	2283	91
H(22)	4438	8397	2450	114
H(23)	4119	10126	1935	136
H(24)	5524	10169	1223	123
H(25)	7423	8606	1050	89

Tabela XLVIII Ângulos de Torção
[graus] para **79**.

C(2)-O(2)-C(1)-O(1)	174.8(6)
C(2)-O(2)-C(1)-N(1)	-6.7(6)
C(11)-N(1)-C(1)-O(1)	-13.2(9)
C(3)-N(1)-C(1)-O(1)	174.6(6)
C(11)-N(1)-C(1)-O(2)	168.5(4)
C(3)-N(1)-C(1)-O(2)	-3.7(5)
C(1)-O(2)-C(2)-C(3)	14.1(6)
C(11)-N(1)-C(3)-C(2)	-161.4(4)
C(1)-N(1)-C(3)-C(2)	11.6(5)
C(11)-N(1)-C(3)-C(4)	75.9(6)
C(1)-N(1)-C(3)-C(4)	-111.1(5)
O(2)-C(2)-C(3)-N(1)	-14.9(5)
O(2)-C(2)-C(3)-C(4)	106.7(5)
N(1)-C(3)-C(4)-C(5)	58.9(6)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-56.0(6)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	96.6(6)
C(3)-C(4)-C(5)-C(10)	-83.1(6)
C(10)-C(5)-C(6)-C(7)	-0.5(8)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	179.7(5)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	1.4(8)
C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	-0.8(9)
C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	-0.4(9)
C(8)-C(9)-C(10)-C(5)	1.2(9)
C(6)-C(5)-C(10)-C(9)	-0.7(8)
C(4)-C(5)-C(10)-C(9)	179.0(5)
C(1)-N(1)-C(11)-O(3)	-177.8(5)
C(3)-N(1)-C(11)-O(3)	-6.2(7)
C(1)-N(1)-C(11)-C(12)	-0.4(7)
C(3)-N(1)-C(11)-C(12)	171.3(4)
O(3)-C(11)-C(12)-C(20)	76.4(6)
N(1)-C(11)-C(12)-C(20)	-100.9(5)
O(3)-C(11)-C(12)-C(13)	-46.6(6)
N(1)-C(11)-C(12)-C(13)	136.1(4)

C(18)-N(2)-C(13)-C(14)	-112.2(6)
C(17)-N(2)-C(13)-C(14)	53.3(6)
C(18)-N(2)-C(13)-C(12)	123.8(5)
C(17)-N(2)-C(13)-C(12)	-70.7(6)
C(20)-C(12)-C(13)-N(2)	-177.9(4)
C(11)-C(12)-C(13)-N(2)	-56.0(5)
C(20)-C(12)-C(13)-C(14)	59.3(6)
C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	-178.8(4)
N(2)-C(13)-C(14)-C(15)	-52.7(6)
C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	70.2(6)
C(13)-C(14)-C(15)-C(16)	54.7(7)
C(14)-C(15)-C(16)-C(17)	-54.4(7)
C(18)-N(2)-C(17)-C(16)	112.7(6)
C(13)-N(2)-C(17)-C(16)	-53.6(7)
C(15)-C(16)-C(17)-N(2)	52.9(7)
C(19)-O(5)-C(18)-O(4)	5.3(8)
C(19)-O(5)-C(18)-N(2)	-174.4(5)
C(17)-N(2)-C(18)-O(4)	11.9(8)
C(13)-N(2)-C(18)-O(4)	177.1(5)
C(17)-N(2)-C(18)-O(5)	-168.4(5)
C(13)-N(2)-C(18)-O(5)	-3.2(7)
C(11)-C(12)-C(20)-C(25)	-56.9(6)
C(13)-C(12)-C(20)-C(25)	65.0(6)
C(11)-C(12)-C(20)-C(21)	127.3(5)
C(13)-C(12)-C(20)-C(21)	-110.8(5)
C(25)-C(20)-C(21)-C(22)	0.3(8)
C(12)-C(20)-C(21)-C(22)	176.3(5)
C(20)-C(21)-C(22)-C(23)	-1.4(10)
C(21)-C(22)-C(23)-C(24)	2.6(12)
C(22)-C(23)-C(24)-C(25)	-2.8(12)
C(23)-C(24)-C(25)-C(20)	1.7(10)
C(21)-C(20)-C(25)-C(24)	-0.5(8)
C(12)-C(20)-C(25)-C(24)	-176.3(5)



(2R, 1'R)- {2'- oxo- 2'- [(4S)- 4- benzil- 2-oxo- 1,3- oxazolan- 3- il]- 1'- (3'- cloropropil)} 2- etilazolano- 1-carboxilato de *tert*-butila **81**.

Temperaturas: T1= T2= -23°C. O produto bruto foi analisado por RMN-¹H mostrando a presença de apenas um único isômero e foi purificado por cromatografia flash (15% Acetato de etila/Hexano) para fornecer **81** em 81% de rendimento.

ASPECTO FÍSICO: óleo viscoso.

$[\alpha]_D^{20} = +49,6$ (c 3,6, CH₂Cl₂).

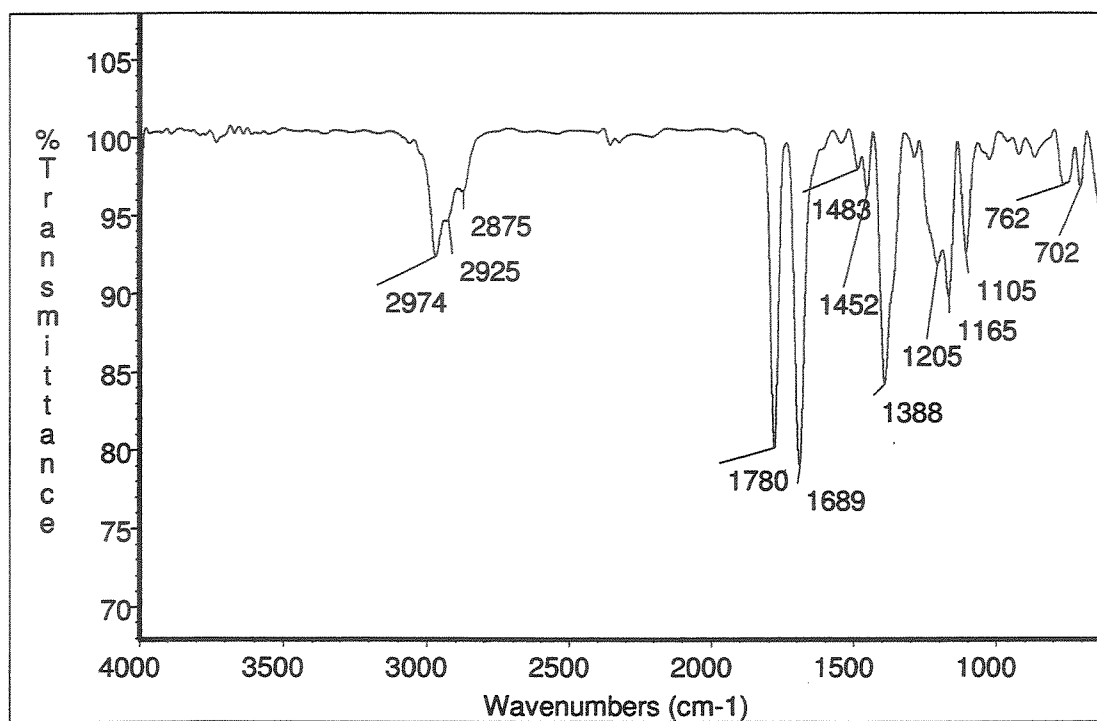
EMAR: Calculado para C₁₉H₂₄N₂O₃Cl (M-BOC) 363,14755, obtido 363,14753.

IV (filme, cm⁻¹): 2974, 2925, 2875, 1780, 1689, 1483, 1452, 1388, 1205, 1165, 1105, 762, 702.

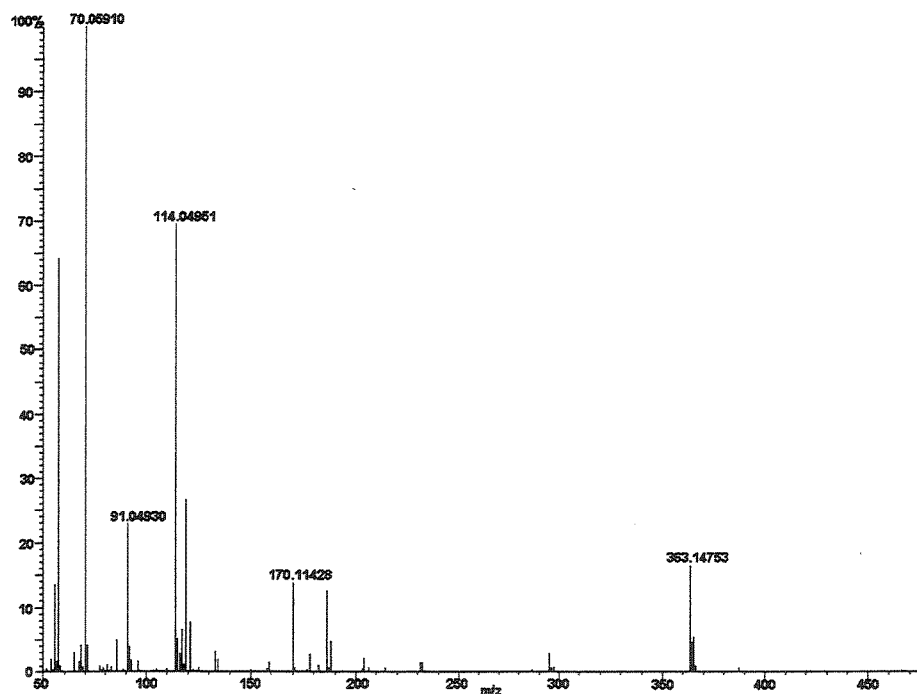
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃, 50°C): δ 1,44 (s, 9H, (CH₃)₃C-); 1,50-1,20 (m, 8H, CH₂-3,4 e CH₂CH₂CH₂Cl); 2,60 (dd, 1H, J=13,3 e 10,4, CHHPh); 3,20-3,40 (m, 1H, CHH-5); 3,40-3,65 (m, 2H, CHHPh e CHH-5); 3,50 (t, 2H, J=6,4, CH₂Cl); 4,12 (m, 2H, OCH₂CHN); 4,20-4,35 (s, 1, 2H, CH-1' e CH-2); 4,60-4,80 (m, 1H, CHN); 7,29 (m, 5H, Ph).

RMN-¹³C (75,5 MHz, CDCl₃, 50°C): δ 21,6 (CH₂); 23,6 (CH₂); 28,5 (CH₃); 28,7 (CH₂); 30,7 (CH₂); 38,2 (CH₂); 44,5 (CH₂); 45,7 (CH); 47,1 (CH₂); 55,6 (CH); 58,7 (CH); 66,1 (CH₂); 79,8 (C°); 127,2 (CH); 128,9 (CH); 129,3 (CH); 135,7 (C°); 153,1 (CO); 154,9 (CO); 174,0 (CO).

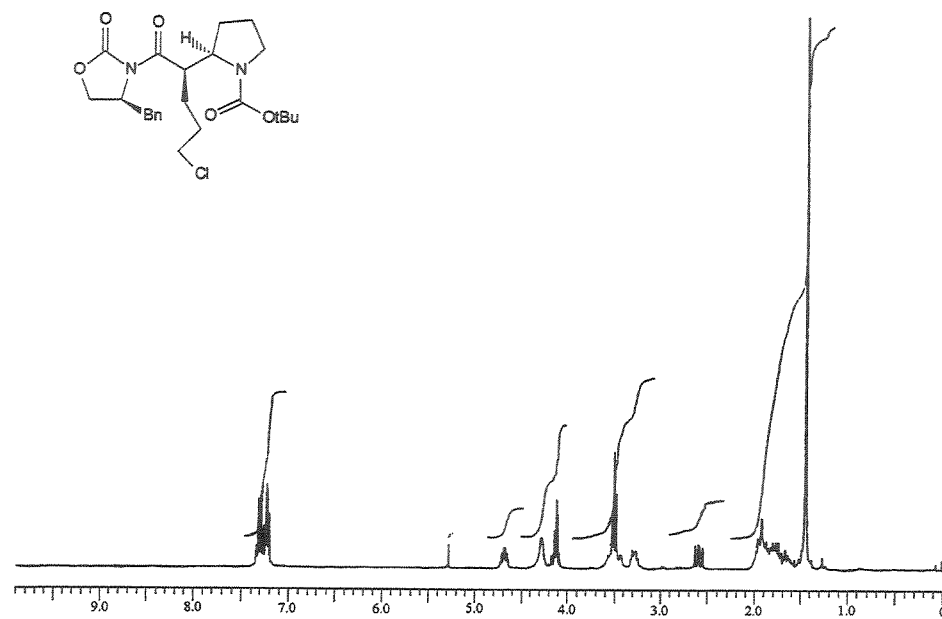
Infravermelho do composto **81** (filme, cm^{-1}):



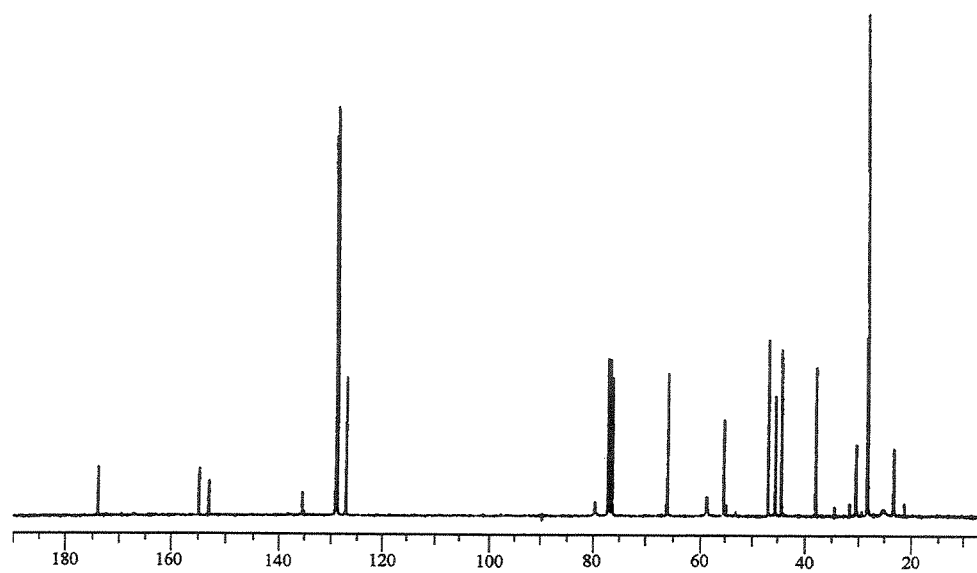
Espectro de Massas do composto **81** (S499):

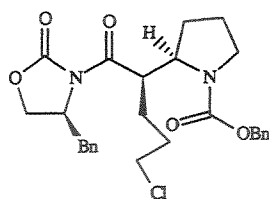


Espectro de RMN- ^1H do composto **81** (300 MHz, CDCl_3 , 50°C):



Espectro de RMN- ^{13}C do composto **81** (75,5 MHz, CDCl_3 , 50°C):





(2R, 1'R)-{2'-oxo-2'-[(4S)-4-benzil-2-oxo-1,3-oxazolan-3-il]-1'-(3'-cloropropil)}-2-etilazolano-1-carboxilato de benzila 83.

Temperaturas: T1= T2= -23°C. O produto bruto foi analisado por RMN-¹H mostrando a presença de apenas um único isômero e foi purificado por cromatografia flash (15%Acetato de etila/Hexano) para fornecer **83** em 73% de rendimento.

ASPECTO FÍSICO: óleo viscoso.

$[\alpha]_D^{20} = +30,4$ (c 1,1, CH₂Cl₂).

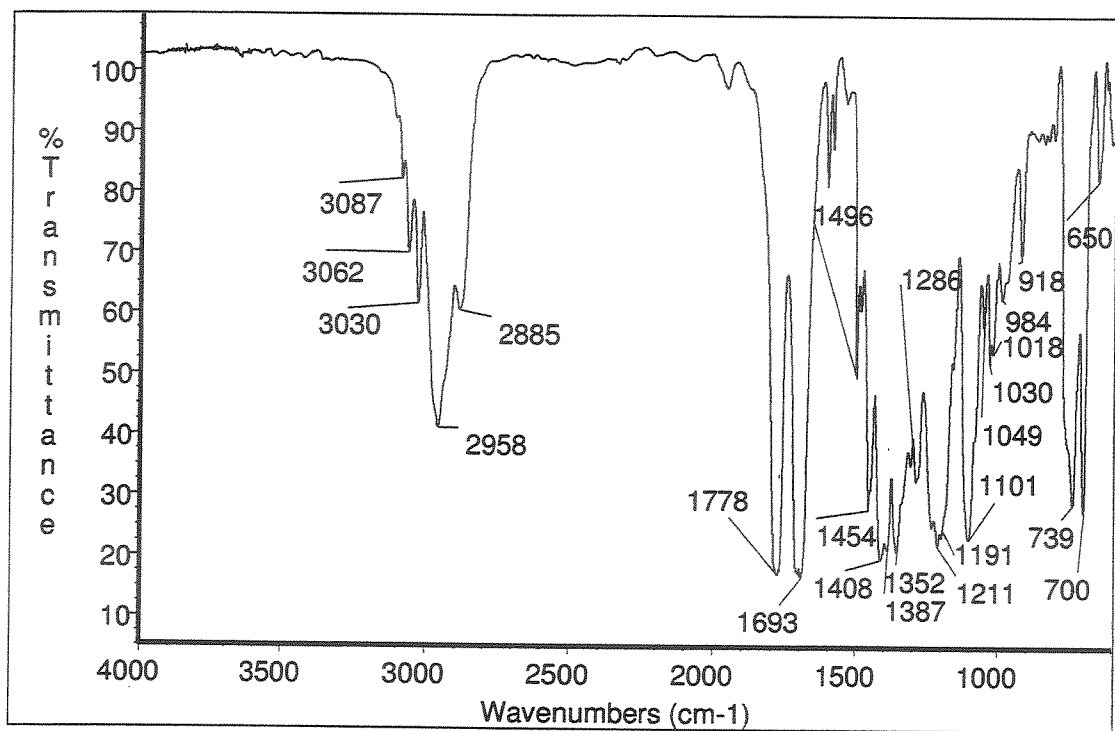
EMAR: Calculado para C₁₉H₂₄N₂O₃Cl (M-Cbz) 363,1475, obtido 363,1476.

IV (filme, cm⁻¹): 3087, 3062, 3030, 2958, 2885, 1778, 1693, 1496, 1454, 1408, 1387, 1352, 1286, 1211, 1191, 1101, 1049, 1030, 1018, 984, 918, 739, 700, 650.

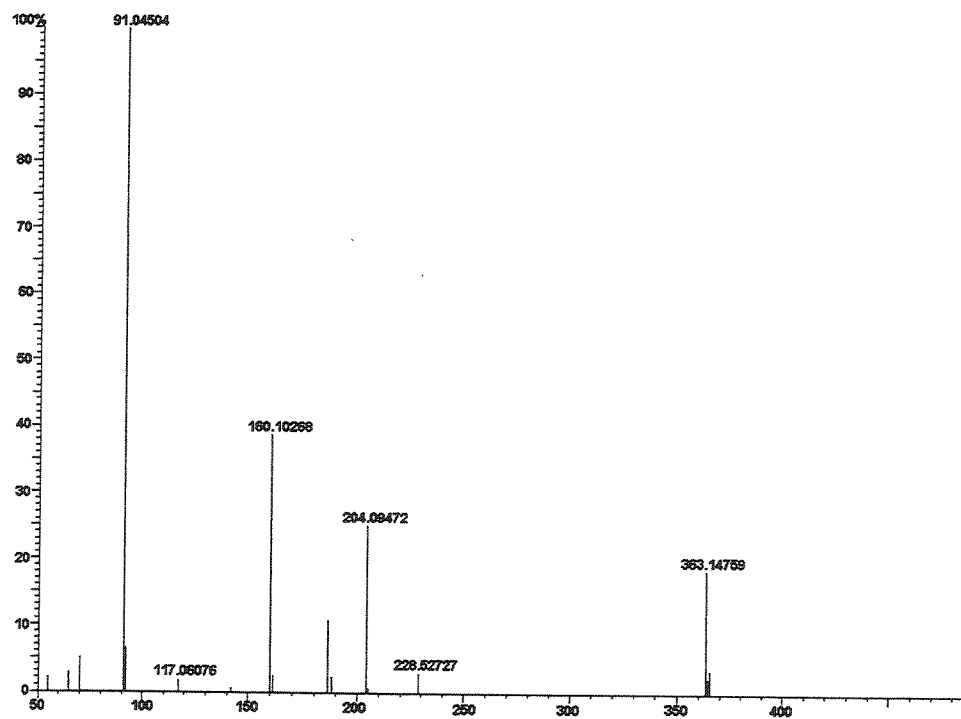
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃, 55°C): δ 1,58-1,72 (m, 3H, CH₂-4 e CHHγCl); 1,72-2,12 (m, 5H, CHHγCl, CH₂βCl e CH₂-3); 2,40 (t, 1, 1H, J=10,8, CHHPh); 3,34-3,52 (m, 2H, CHHPh e CHH-5); 3,45 (t, 2H, J=6,40, CH₂Cl); 3,52-3,69 (m, 1H, CHH-5) 4,04 (dd, 1H, OCHHCHN); 4,10 (t, 1H, J=8,1, OCHHCHN) 4,24-4,40 (m, 1, 2H, CH-1' e CH-2); 4,59-4,71 (m, 1H, J=3,4 e 14,3, CHN); 5,08 (d, 1H, J=12,8, OCHHPh); 5,13 (d, 1H, J=12,3, OCHHPh); 7,10-7,20 (m, 1H, Ph); 7,20-7,60 (m, 9H, Ph).

RMN-¹³C (75,5 MHz, CDCl₃, 55°C): δ 23,6 (CH₂); 25,8 (CH₂); 28,8 (CH₂); 30,7 (CH₂); 38,0 (CH₂); 44,5 (CH₂); 45,7 (CH); 47,2 (CH₂); 55,6 (CH); 59,6 (CH); 66,1 (CH₂); 66,8 (CH₂); 127,2 (CH); 127,8 (CH); 128,4 (CH); 128,8 (CH); 128,9 (CH); 129,3 (CH); 135,8 (C°); 137,1 (C°); 153,2 (CO); 155,2 (CO); 173,9 (CO).

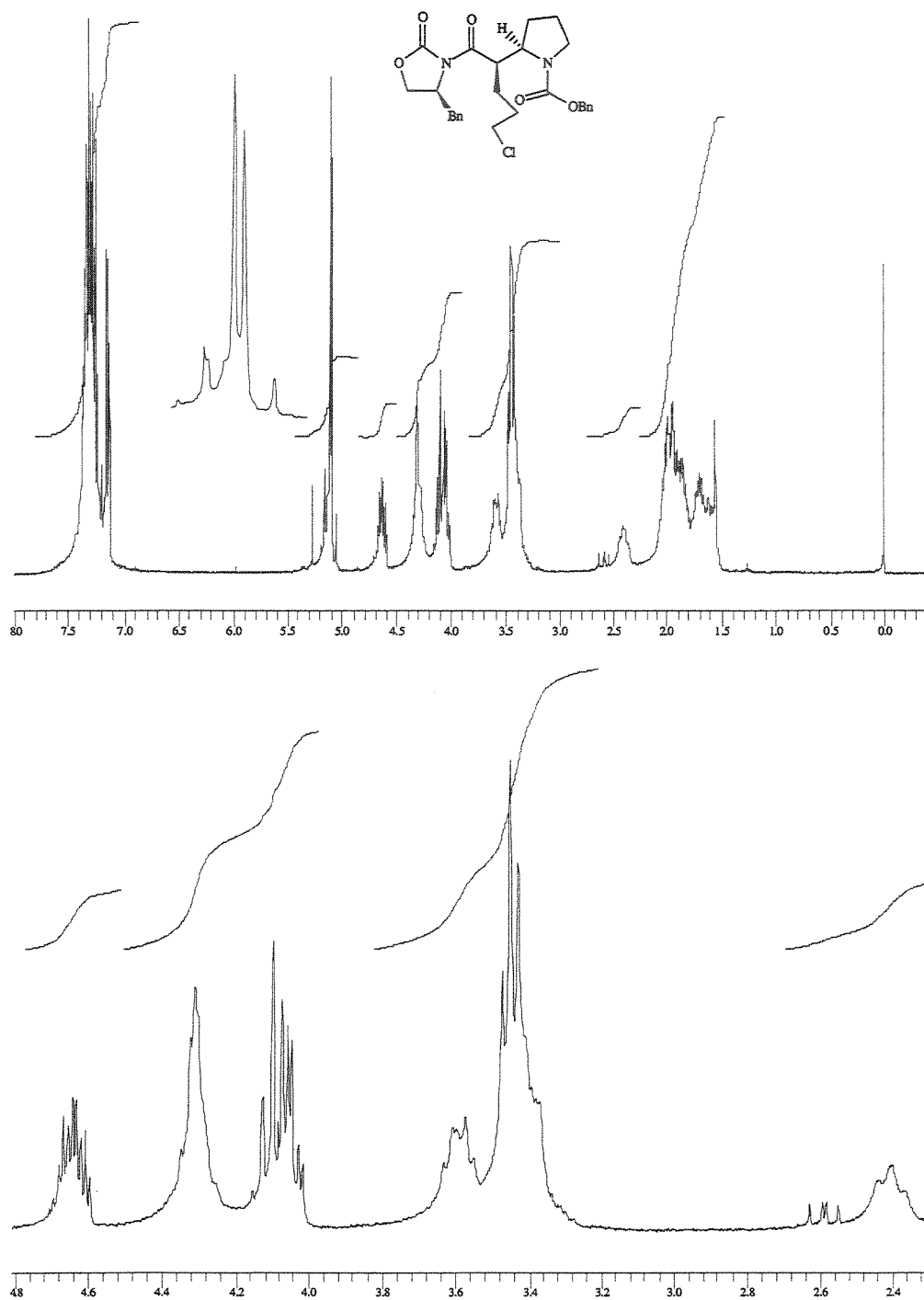
Infravermelho do composto **83** (filme, cm^{-1}):



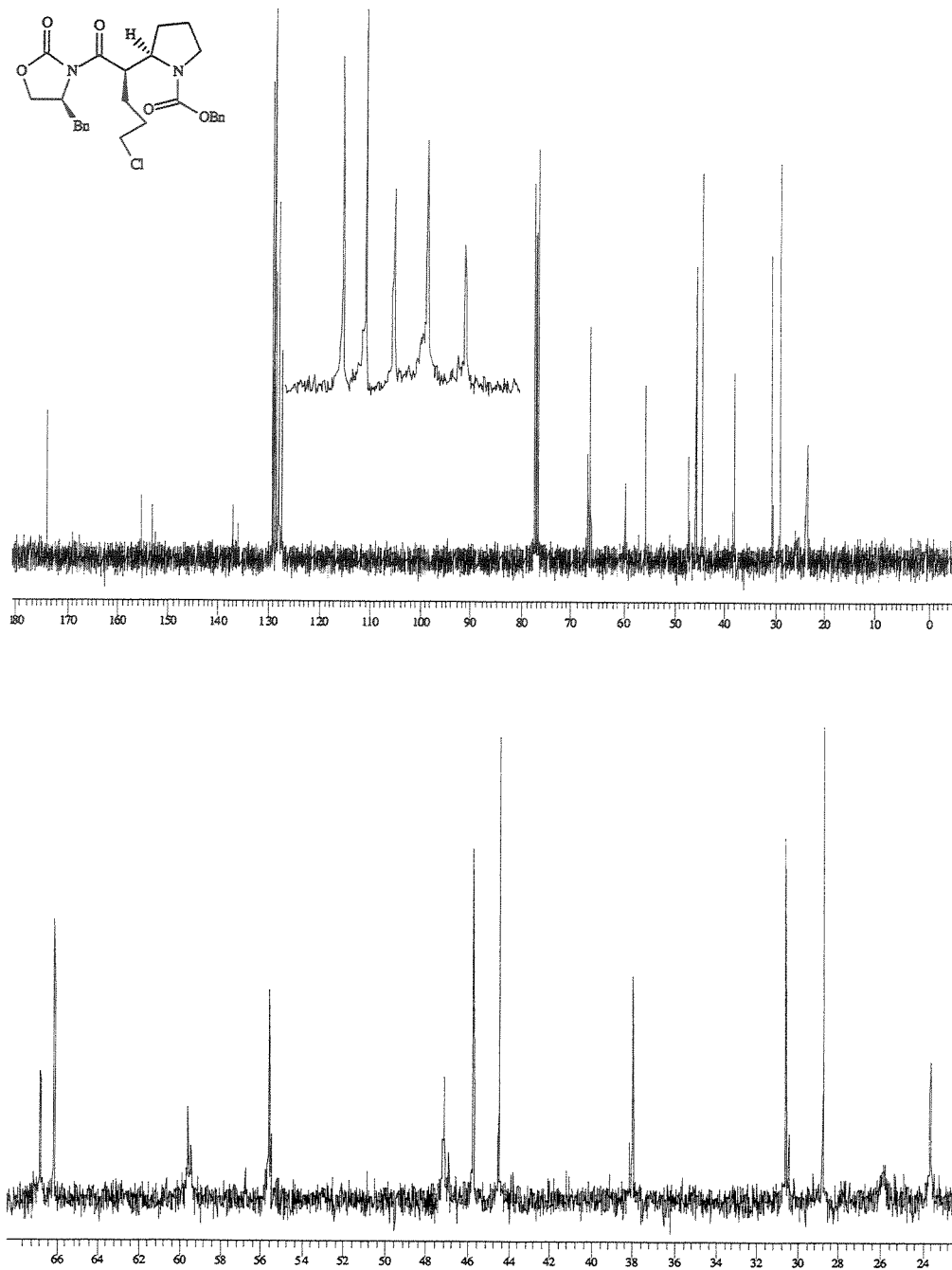
Espectro de Massas do composto **83** (S323):

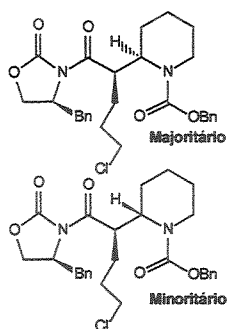


Espectro de RMN- ^1H do composto **83** (300 MHz, CDCl_3 , 55°C):



Espectro de RMN- ^{13}C do composto **83** (75,5 MHz, CDCl_3 , 55°C):



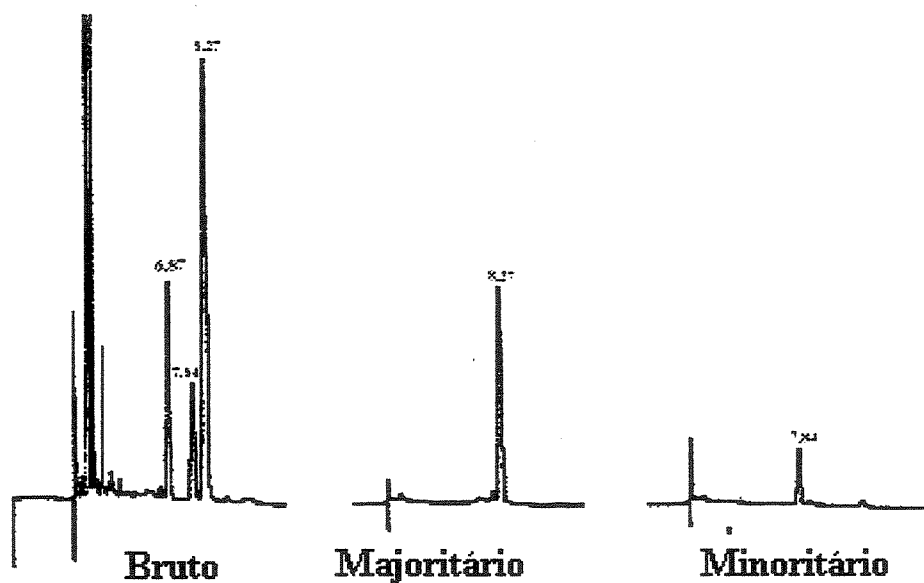


(2R, 1'R) e (2S, 2'R) {2'- oxo- 2'- [(4S)- 4- benzil- 2-oxo- 1,3-oxazolan- 3- il]- 1'- (3'- cloropropil) }- 2- etilpiperidino- 1-carboxilato de benzila **85:86**.

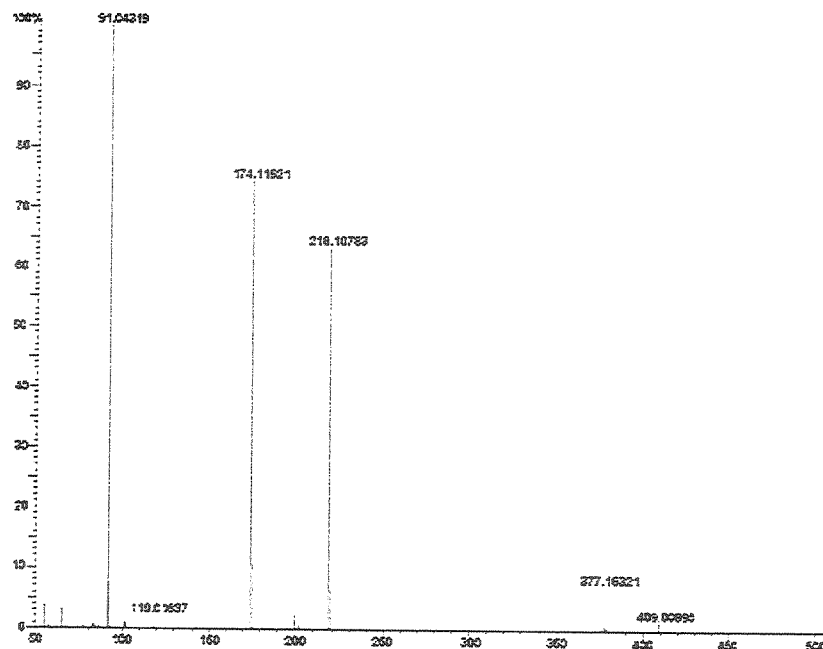
Temperaturas: T1= T2= -23°C. O bruto foi analisado por CLAE e RMN-¹H mostrando a presença de uma mistura de isômeros de 4:1 (**85:86**) e foi purificado por cromatografia em coluna (20% acetato de etila/hexano) para fornecer **85/86** em 60% de rendimento. Os isômeros foram separados por cromatografia flash (15% acetato de etila/hexano).

EMAR: Calculado para C₂₀H₂₆N₂O₃Cl (M-Cbz): 377,1632, obtido: 377,1632.

Análise por CLAE da mistura **85:86** (Coluna: Hypersil, Eluente: 1% iPrOH/Hexano, fluxo: 0,8 ml/min; λ: 270 nm):



Espectro de Massas da mistura 85/86:



Dados para 85:

ASPECTO FÍSICO: sólido branco.

PF: 86,5-87,3°C

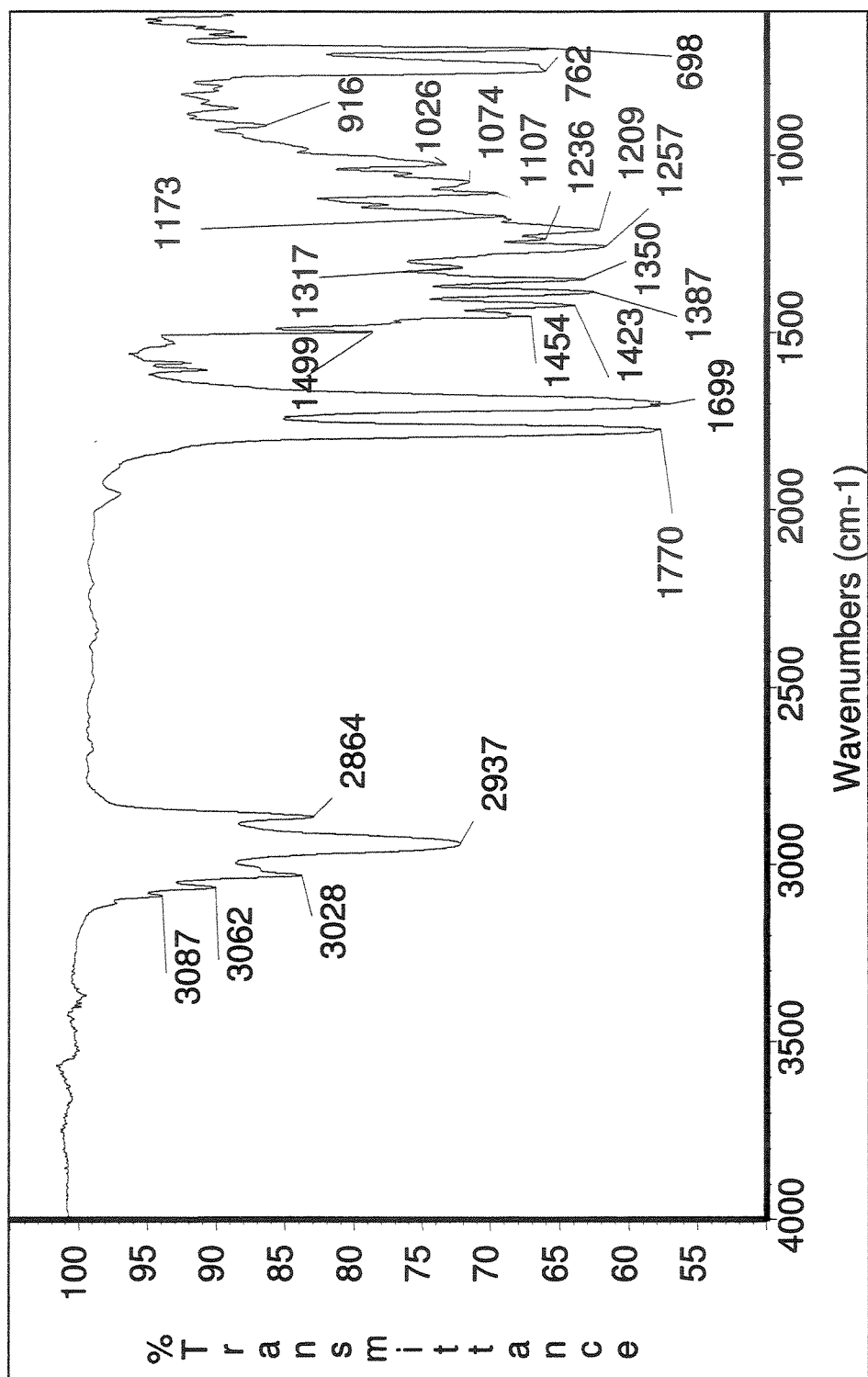
 $[\alpha]_D^{20} = +89,7$ (c 1,1, CH_2Cl_2)

IV (filme, cm^{-1}): 3062, 3030, 2939, 2864, 1774, 1699, 1496, 1454, 1423, 1387, 1350, 1313, 1257, 1209, 1182, 1105, 1074, 1026, 762, 742, 698.

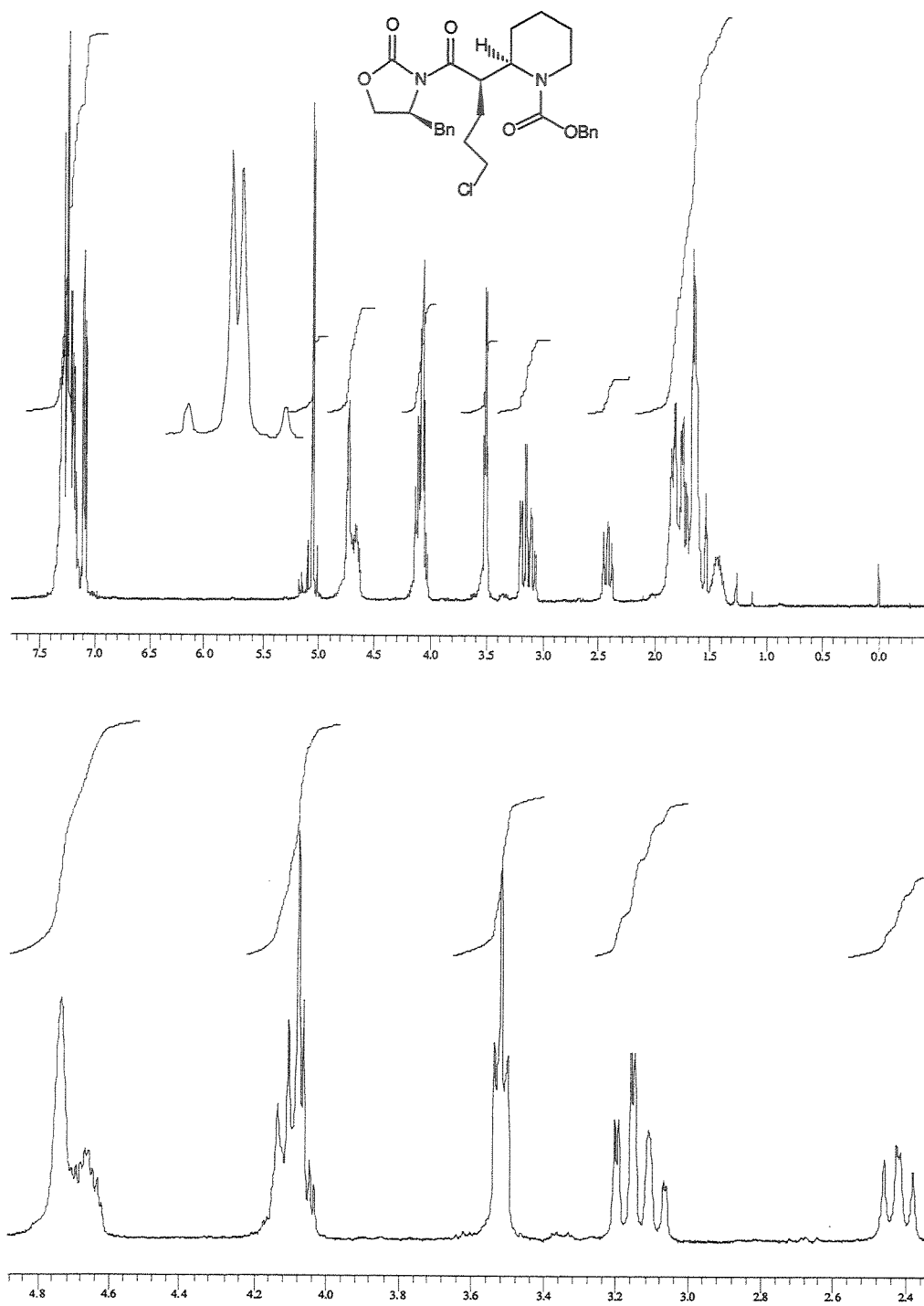
RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 55°C): δ 1,28-1,44 (m, largo, 1H); 1,65 (d, largo, 4H $J=5,5$); 1,62-1,94 (m, 5H,); 2,42 (dd, 1H, $J=10,3$ e $13,3$, CHHPh); 3,11 (t, 1H, $J=12,5$, CHH-6); 3,18 (dd, 1H, $J=3,1$ e $13,4$, CHHPh); 3,46-3,60 (m, 2H, CH_2Cl); 4,00-4,20 (m, 3H, CHH-6 e CH_2O); 4,60-4,82 (m, 3H, CH-1' , CH-2 , CHBn); 5,03 (d, 1H, $J=12,9$, OCHHPh); 5,08 (d, 1H, $J=5,08$, OCHHPh); 7,09 (d, 2H, $J=6,6$, Ph); 7,10-7,40 (m, 8H, Ph).

RMN- ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3 , 55°C): δ 19,3 (CH_2); 25,5 (CH_2); 26,2 (CH_2); 28,0 (CH_2); 29,8 (CH_2); 37,9 (CH_2); 40,4 (CH_2); 40,9 (CH); 44,4 (CH_2); 54,5 (CH); 55,4 (CH); 66,0 (CH_2); 67,2 (CH_2); 127,2 (CH); 127,8 (CH); 128,4 (CH); 128,9 (CH); 129,3 (CH); 135,5 (C°); 136,9 (C°); 153,6 (CO); 155,2 (CO); 174,7 (CO).

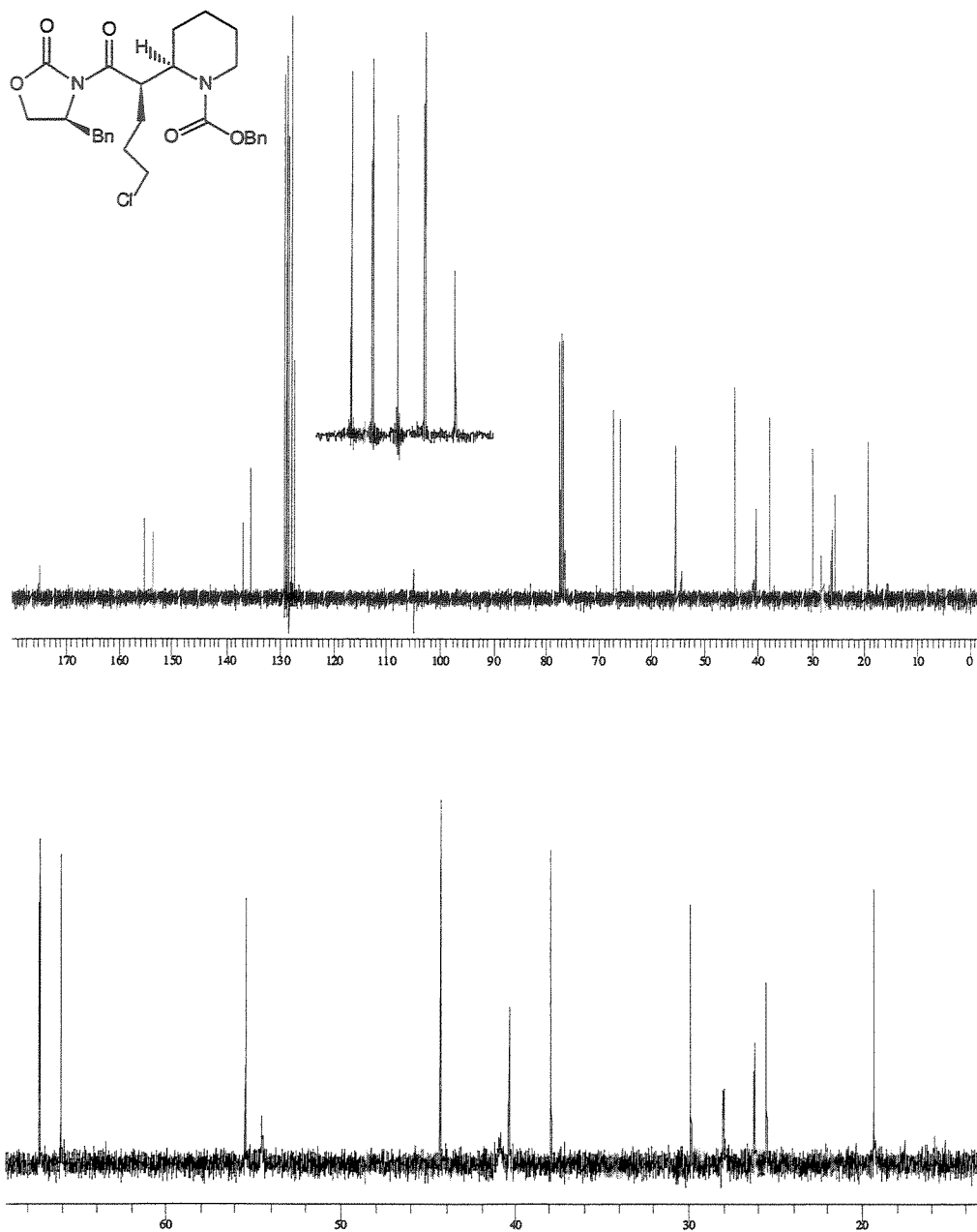
Infravermelho do composto **85** (filme, cm^{-1}):



Espectro de RMN- ^1H do composto **85** (300 MHz, CDCl_3 , 55°C):



Espectro de RMN- ^{13}C do composto **85** (75,5 MHz, CDCl_3 , 55°C):



Dados para 86:

ASPECTO FÍSICO: sólido branco.

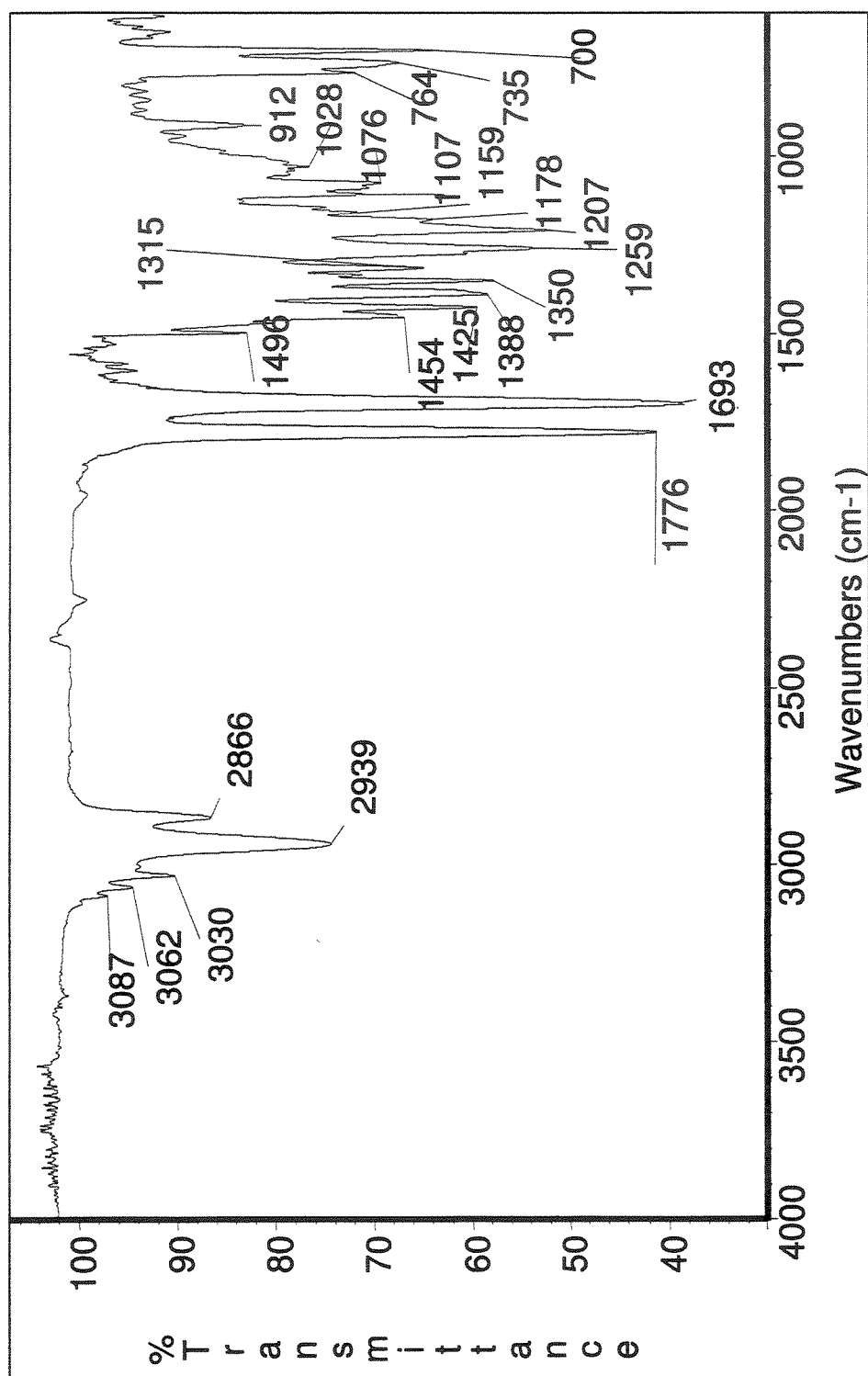
$[\alpha]_D^{20} = +48,0$ (c 1,1, CH_2Cl_2)

IV (filme, cm^{-1}): 3087, 3062, 3030, 2939, 2866, 1778, 1699, 1496, 1454, 1423, 1387, 1350, 1315, 1259, 1209, 1107, 1076, 1028, 762, 748, 700.

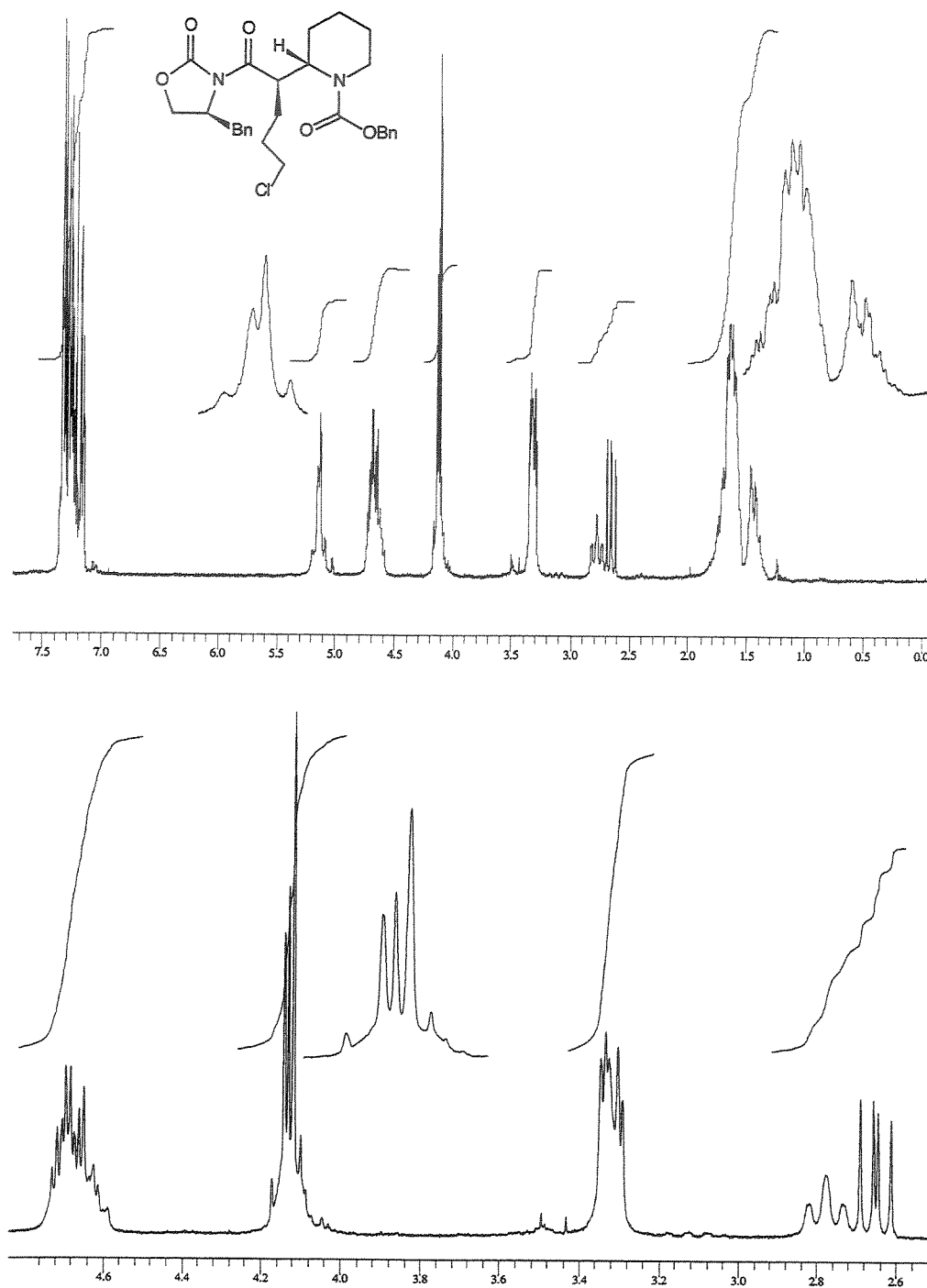
RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 55°C): δ 1,33-1,52 (m, largo, 2H); 1,52-1,78 (m, largo, 8H); 2,65 (dd, 1H, $J=9,9$ e $13,2$, CHHPh); 2,78 (tl, 1H, $J=12,3$, CHH-6); 3,27-3,40 (m, 3H, $\text{CH}_2\alpha\text{Cl}$ e CHHPh); 4,00-4,20 (m, 3H, CHH-6 e CH_2O); 4,58-4,77 (m, 3H, CH-1', CH-2, CHBn); 5,11 (dl, 1H, $J=13,0$, OCHHPh); 5,17 (dl, 1H, $J=13,0$, OCHHPh); 7,10-7,40 (m, 10H, Ph).

RMN- ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3 , 55°C): δ 19,4 (CH_2); 25,3 (CH_2); 27,5 (CH_2); 27,8 (CH_2); 29,6 (CH_2); 38,2 (CH_2); 39,9 (CH_2); 40,9 (CH); 44,4 (CH_2); 53,1 (CH); 55,6 (CH); 66,1 (CH_2); 67,3 (CH_2); 127,5 (CH); 128,0 (CH); 128,5 (CH); 129,0 (CH); 129,3 (CH); 135,2 (C°); 137,1 (C°); 153,3 (CO); 155,7 (CO); 174,8 (CO).

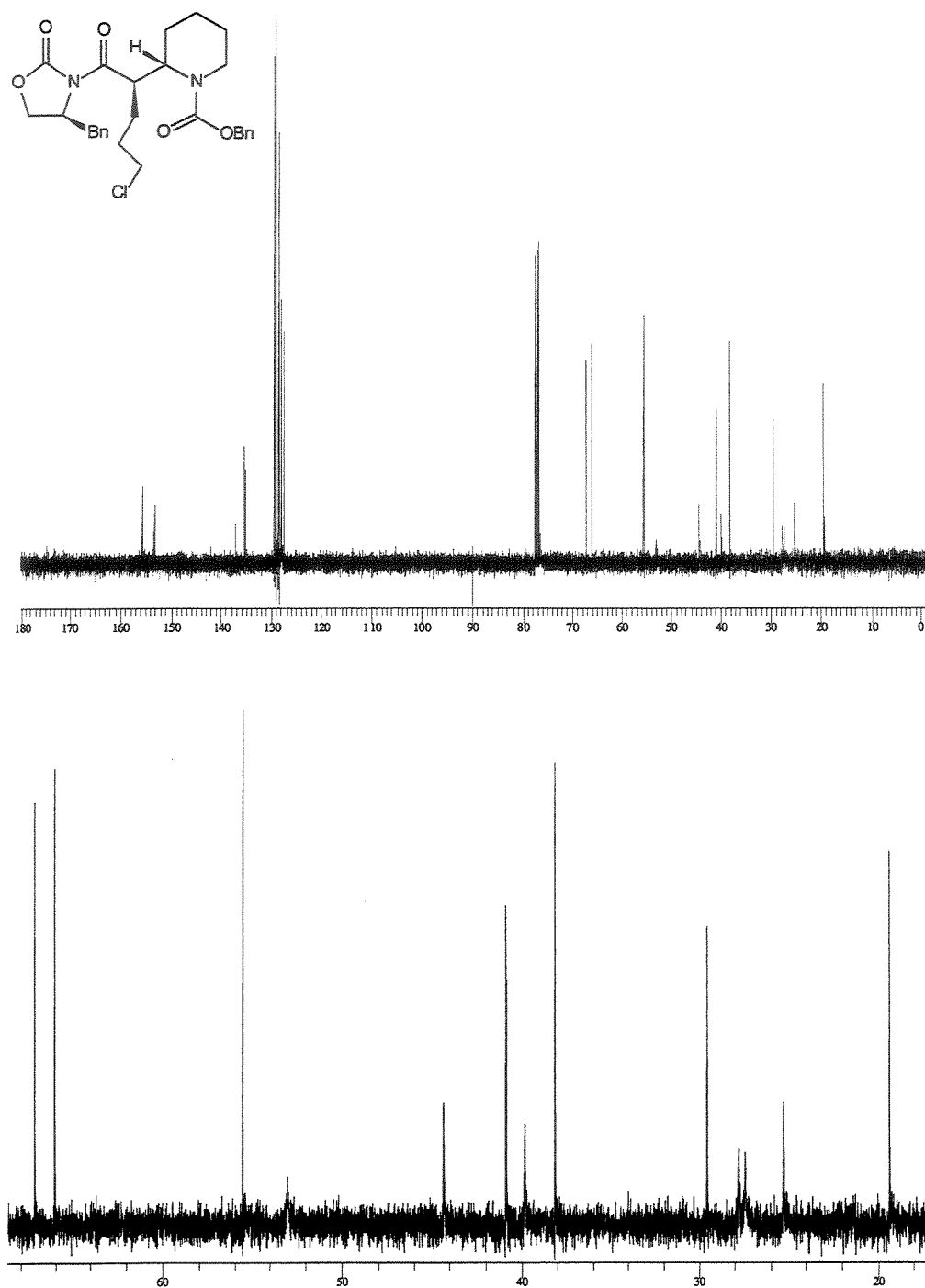
Infravermelho do composto **86** (filme, cm^{-1}):

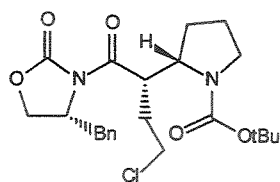


Espectro de RMN- ^1H do composto **86** (300 MHz, CDCl_3 , 55°C):



Espectro de RMN- ^{13}C do composto **86** (75,5 MHz, CDCl_3 , 55°C):





(2S, 1'S)- {2'- oxo- 2'-[(4R)-4-Benzil-2-oxo-1,3-oxazolan-3-il]- 1'- (2- cloroetil)}- 2- etilazolano-1-carboxilato de *tert*- Butila **87**.

Temperaturas: T1= T2= -23°C. O produto bruto foi analisado por RMN-¹H mostrando a presença de apenas um único isômero e foi purificado por cromatografia flash (15% Acetato de etila/Hexano) para fornecer **87** em 82% de rendimento.

ASPECTO FÍSICO: sólido branco.

P.F.: 115,4-116,4°C

$[\alpha]_D^{20} = -51,04$ (1,5, CH₂Cl₂).

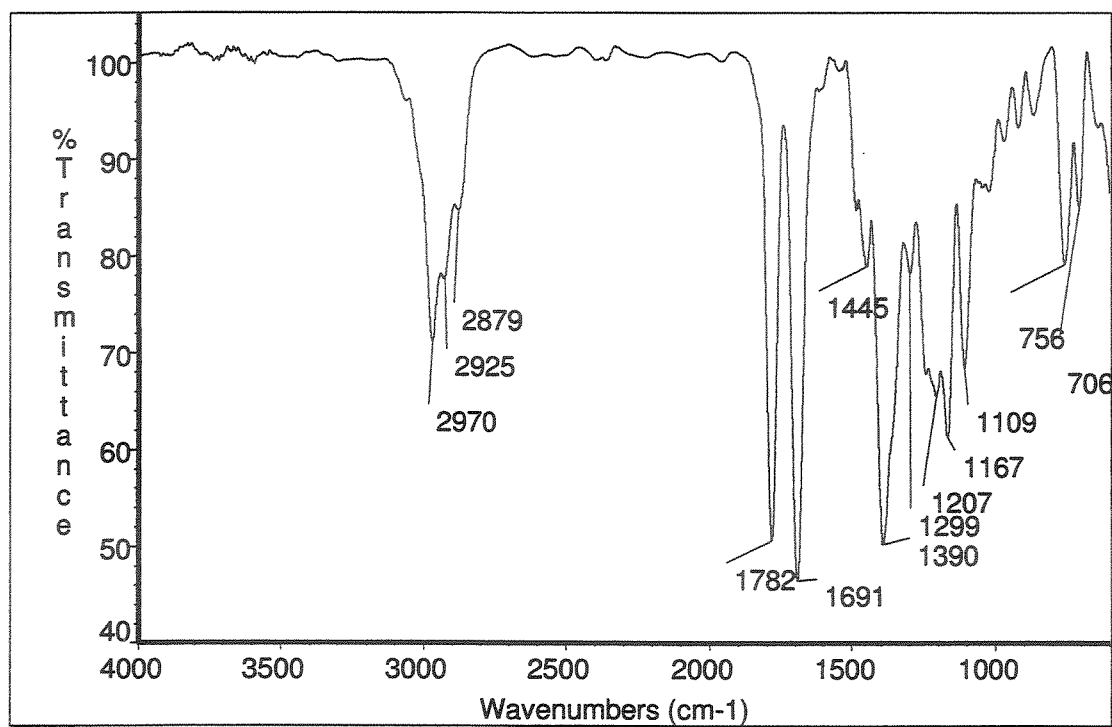
EMAR: Calculado para C₁₈H₂₂N₂O₃Cl (M-BOC) 349,1319, obtido 349,1317.

IV (filme, cm⁻¹): 2970, 2925, 2879, 1782, 1691, 1445, 1390, 1299, 1207, 1167, 1109, 756, 706.

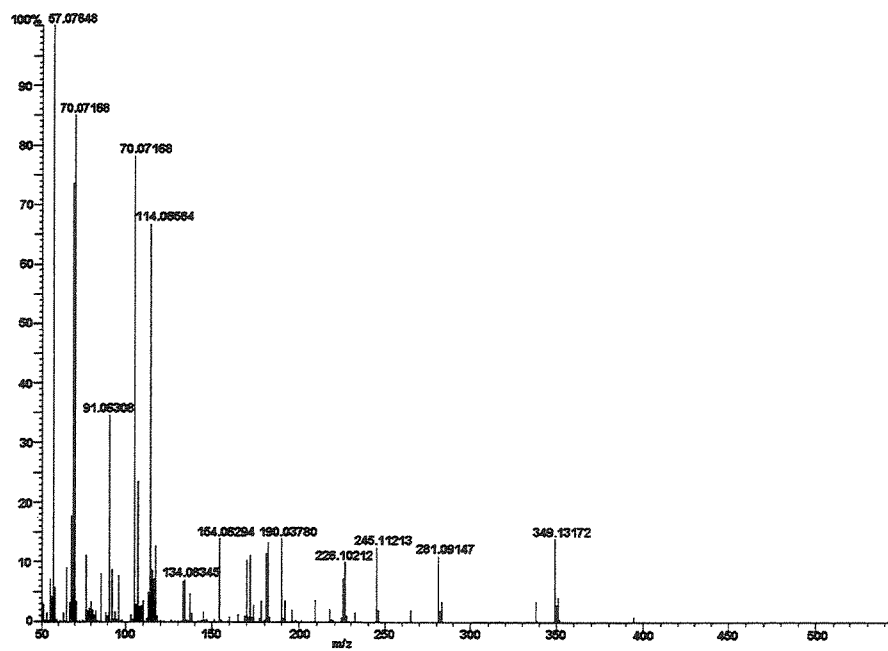
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃, 50°C): δ 1,45 (s, 9H, (CH₃)₃C-); 1,70-2,05 (m, 5H, CH₂-3,4 e CHHCH₂Cl); 2,25-2,48 (m, 1H, CHHCH₂Cl); 2,61 (dd, 1H, J=10,5 e 10,3, CHHPh); 3,20-3,35 (m, 1H, CHH-5); 3,35-3,50 (m, 2H, CHHPh e CHHCl); 3,50-3,65 (m, 2H, CHHCl e CHH-5); 4,05-4,20 (m, 2H, OCH₂CHN); 4,20-4,40 (m, 1H, CH-2); 4,40-4,60 (s, 1, 1H, CH-1'); 4,60-4,80 (m, 1H, CHN); 7,25 (m, 5H, Ph).

RMN-¹³C (75,5 MHz, CDCl₃, 50°C): δ 23,7 (CH₂); 28,6 (CH₃); 28,9 (CH₂); 31,0 (CH₂); 38,3 (CH₂); 43,1 (CH₂); 44,5 (CH); 47,4 (CH₂); 55,7 (CH); 58,4 (CH); 66,2 (CH₂); 80,0 (C°); 127,3 (CH); 129,0 (CH); 129,4 (CH); 135,8 (C°); 153,0 (CO); 155,0 (CO); 173,5 (CO).

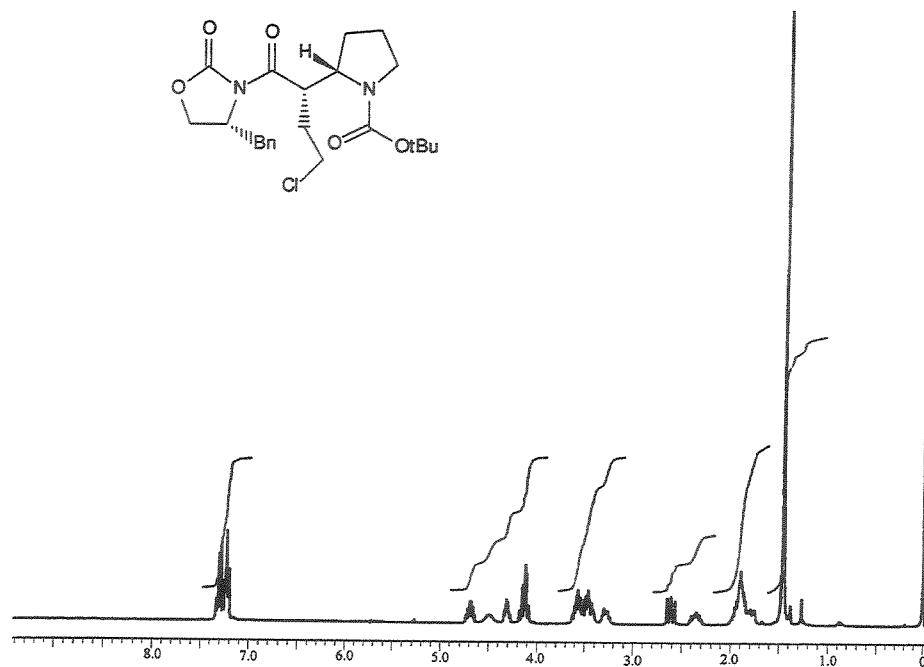
Infravermelho do composto **87** (filme, cm^{-1}):



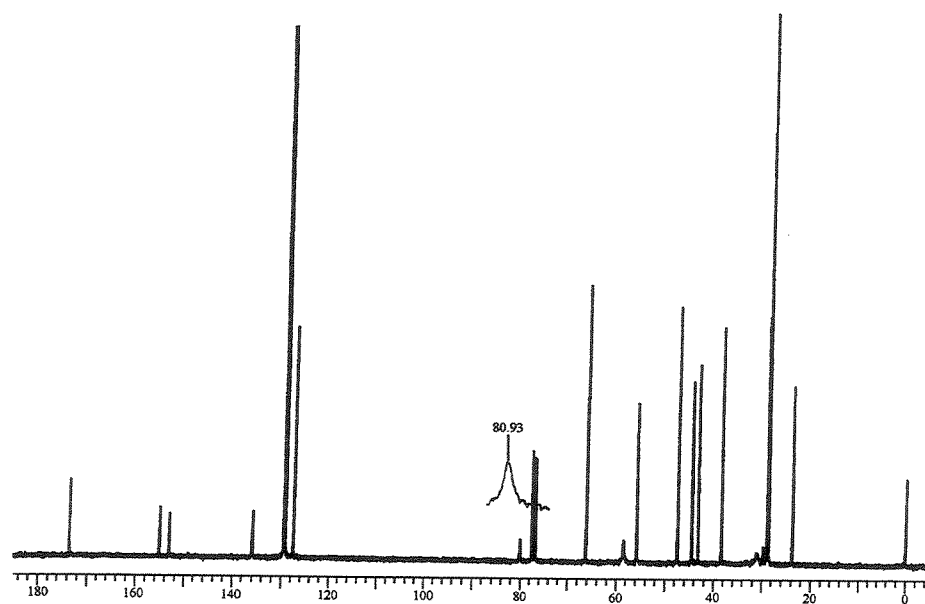
Espectro de Massas do composto **87** (S501-505):

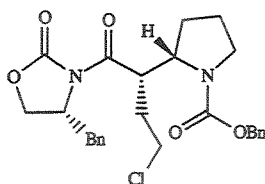


Espectro de RMN- ^1H do composto **87** (300 MHz, CDCl_3 , 50°C):



Espectro de RMN- ^{13}C do composto **87** (75,5 MHz, CDCl_3 , 50°C):





(2R, 1'R)- {2'- oxo- 2'- [(4S)- 4-benzil-2-oxo-1,3- oxazolan- 3-il]- 1'- (2- cloroetil)}- 2- etilazolano-1-carboxilato de benzila 89.

Temperaturas: T1= T2= -23°C. O produto bruto foi analisado por RMN-¹H mostrando a presença de apenas um único isômero e foi purificado por cromatografia flash (15%Acetato de etila/Hexano)

para fornecer **89** em 63% de rendimento.

ASPECTO FÍSICO: óleo viscoso.

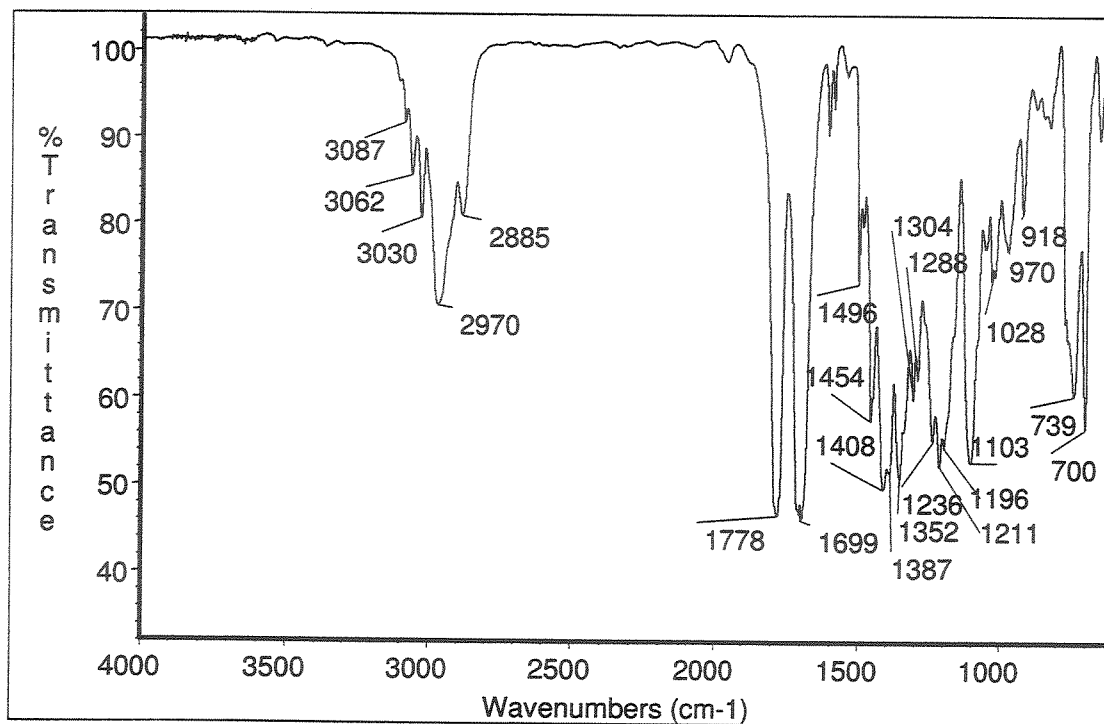
EMAR: Calculado para C₁₈H₂₂N₂O₃Cl (M-Cbz): 349,1319, obtido 349,1312.

IV (filme, cm⁻¹): 3087, 3062, 3030, 2970, 2885, 1778, 1699, 1496, 1454, 1408, 1387, 1352, 1304, 1288, 1236, 1211, 1196, 1103, 1028, 970, 918, 739, 700.

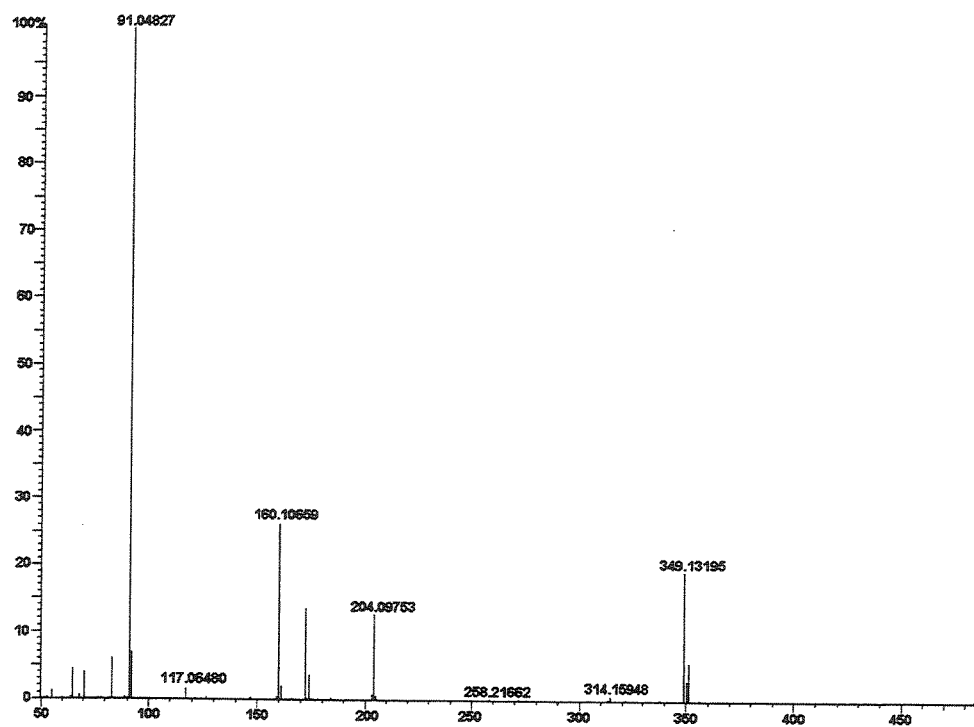
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃, 55°C): δ 1,78-1,96 (m, 4H, CH₂-3,4); 1,78-2,12 (m, 1H, CHHβCl); 2,32-2,50 (m, 2H, CHHβCl e CHHPh); 3,34-3,65 (m, 5H, CH₂αCl, CH₂-5 e CHHPh); 4,03 (dd, 1H, J=3,5 e 8,9, OCHHCHN); 4,11 (t, 1H, J=8,4, OCHHCHN); 4,33 (ddd, 1H, J=4,1; 7,0 e 7,0, CH-2); 4,39-4,52 (m, 1, 1H, CH-1'); 4,58-4,69 (m, 1H, J=3,6 e 7,3, CHBn); 5,08 (d, 1H, J=12,8, OCHHPh); 5,15 (d, 1H, J=12,3, OCHHPh); 7,10-7,20 (m, 2H, Ph); 7,20-7,41 (m, 8H, Ph).

RMN-¹³C (75,5 MHz, CDCl₃, 55°C): δ 23,6 (CH₂); 28,9 (CH₂); 31,4 (CH₂); 38,0 (CH₂); 42,9 (CH₂); 44,4 (CH); 47,3 (CH₂); 55,7 (CH); 59,3 (CH); 66,2 (CH₂); 66,8 (CH₂); 127,2 (CH); 127,9 (CH); 128,5 (CH); 128,9 (CH); 129,3 (CH); 135,8 (C°); 137,0 (C°); 153,1 (CO); 155,3 (CO); 173,2 (CO).

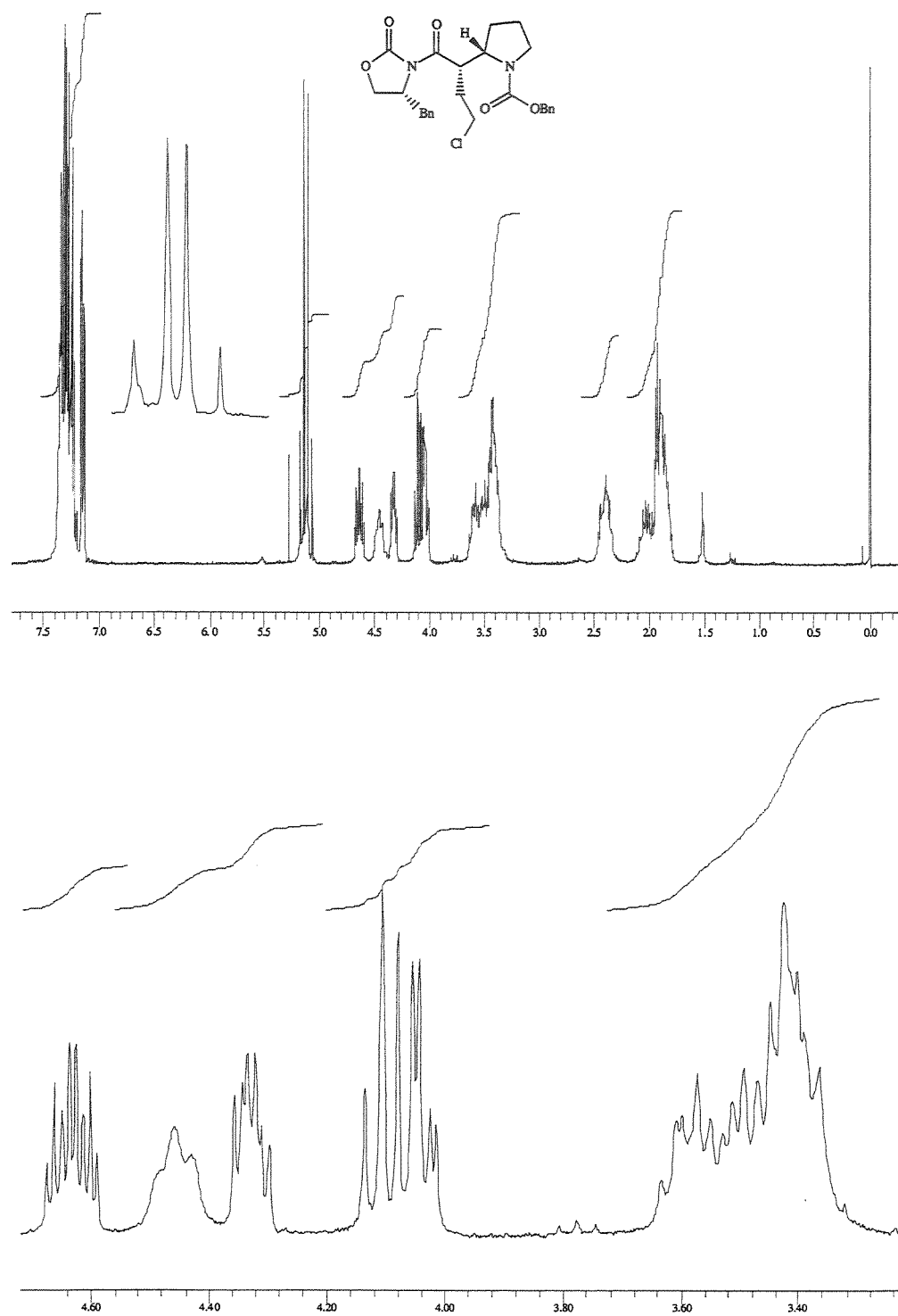
Infravermelho do composto **89** (filme, cm^{-1}):



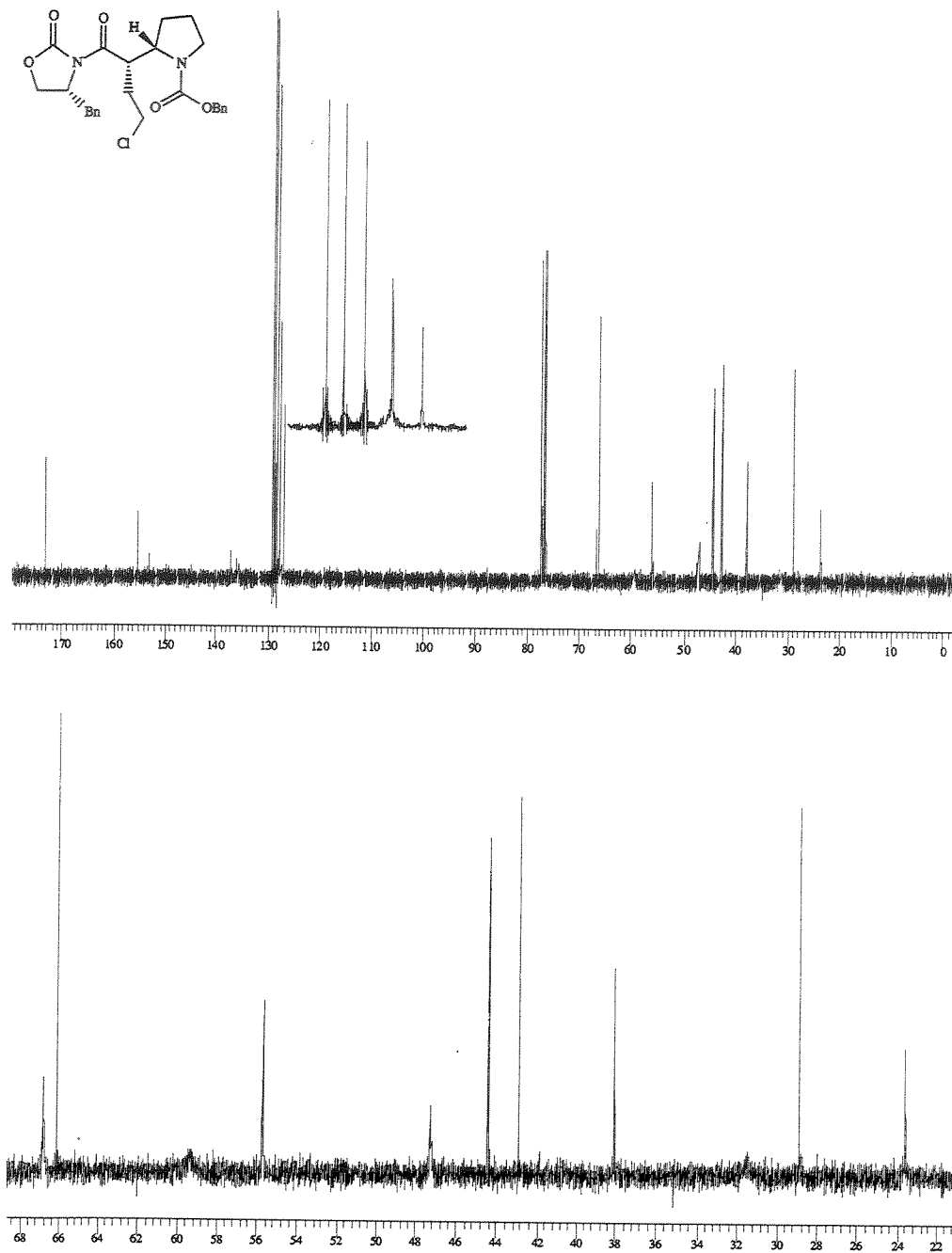
Espectro de Massas do composto **89** (S253-262):

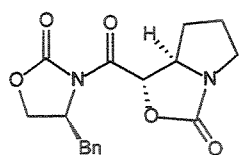


Espectro de RMN- ^1H do composto **89** (300 MHz, CDCl_3 , 55°C):



Espectro de RMN- ^{13}C do composto **89** (75,5 MHz, CDCl_3 , 55°C):





(1*S*,7*aR*)- 1- {[[(4*S*)- 4- benzil- 2- oxo- 1,3- oxazolidin- 3-il]- carbonil}-tetrahidro-1*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,3]oxazol-3-ona **91**.

Temperaturas: T1= 0°C, T2= -23°C. O produto bruto foi analisado por RMN- ^1H mostrando a presença de um único isômero e foi purificado por cromatografia flash (acetato de etila) para fornecer **91** em 67% de rendimento.

ASPECTO FÍSICO: sólido branco.

P.F.: 180,2-180,6°C

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +65,2$ (c 1,5, CH_2Cl_2).

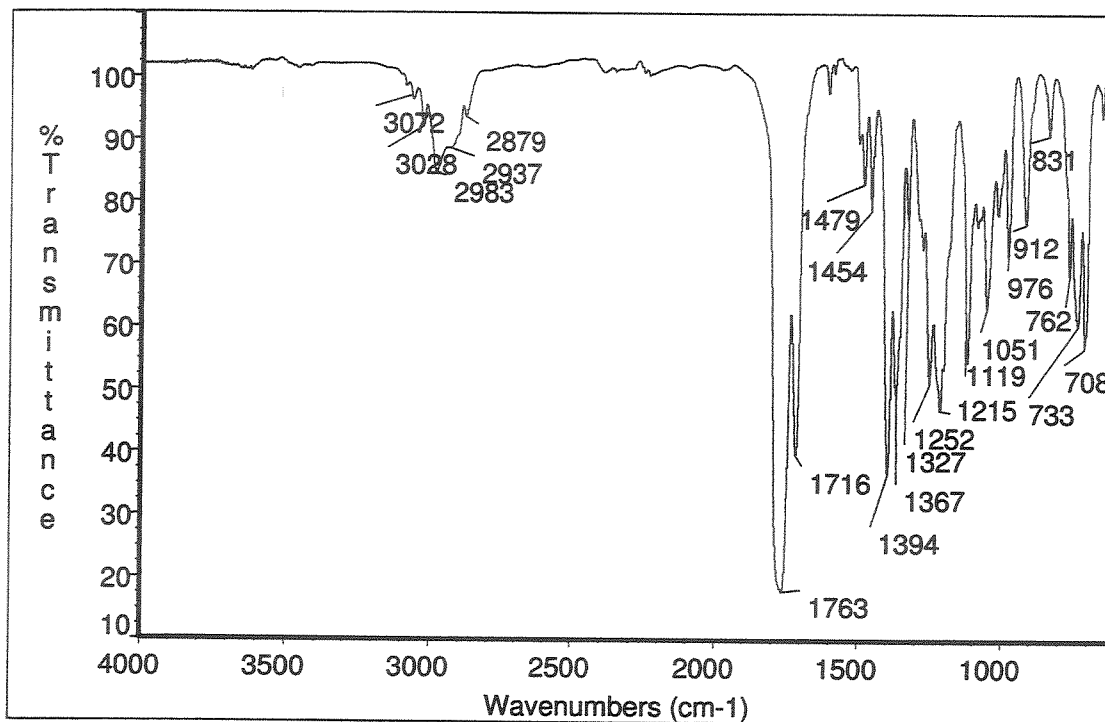
EMAR: Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$ (M) 330,1216, obtido 330,1216.

IV (filme, cm^{-1}): 3072, 3028, 2983, 2937, 2879, 1763, 1716, 1479, 1454, 1394, 1367, 1327, 1252, 1215, 1119, 1051, 976, 912, 831, 762, 733, 708.

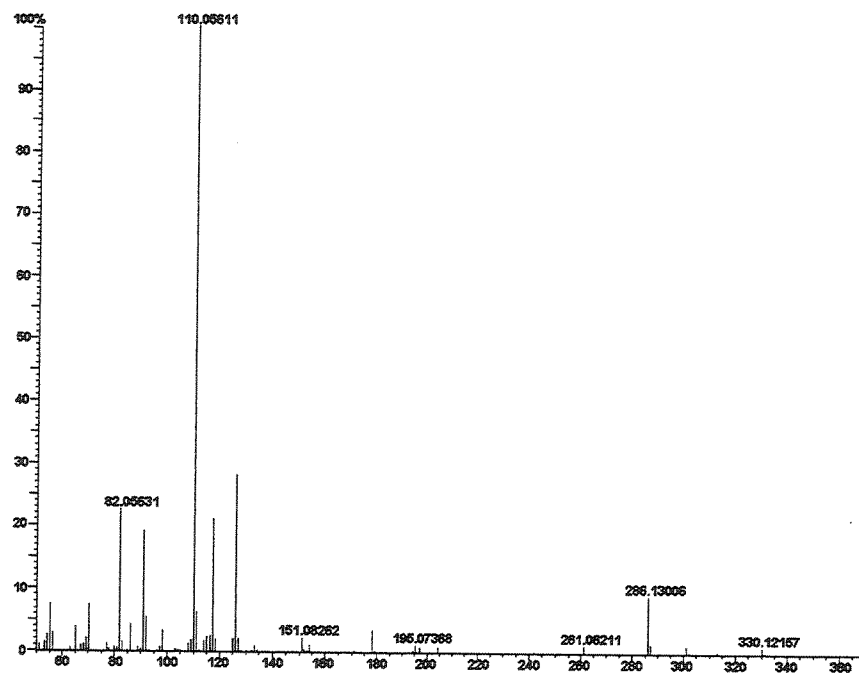
RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,55 (ddd, 1H, $J=10,2$; 12,3 and 19,8, CHH-3); 1,72-1,88 (m, 1H, CHH-4); 1,94-2,10 (m, 1H, CHH-4); 2,14-2,26 (m, 1H, CHH-3); 2,80 (dd, 1H, $J=9,2$ and 13,6, CHHPh); 3,09 (ddd, 1H, $J=4,0$; 9,3 and 11,7, CHH-5); 3,28 (dd, 1H, $J=3,3$ and 13,6, CHHPh); 3,56-3,70 (m, 2H, CH-2 , CHH-5); 4,24 (dd, 1H, $J=3,7$ and 9,2, CHHO); 4,29 (dd, 1H, $J=7,7$ and 9,5, CHHO); 4,61-4,71 (m, 1H, CHBn); 5,64 (d, 1H, $J=2,2$, CH-1'); 7,10-7,18 (m, 2H, Ph); 7,18-7,32 (m, 4H, Ph).

RMN- ^{13}C (125,7 MHz, CDCl_3): δ 24,6 ($\text{CH}_2\text{-4}$); 30,5 ($\text{CH}_2\text{-3}$); 37,3 ($\text{CH}_2\text{-Bn}$); 46,1 ($\text{CH}_2\text{-5}$); 54,9 (CH-Bn); 63,5 (CH-2); 67,5 (OCH_2); 76,1 (CH-1'); 127,5 (CH); 129,0 (CH); 129,3 (CH); 134,4 (C°); 153,5 (CO); 160,9 (CO); 168,0 (CO).

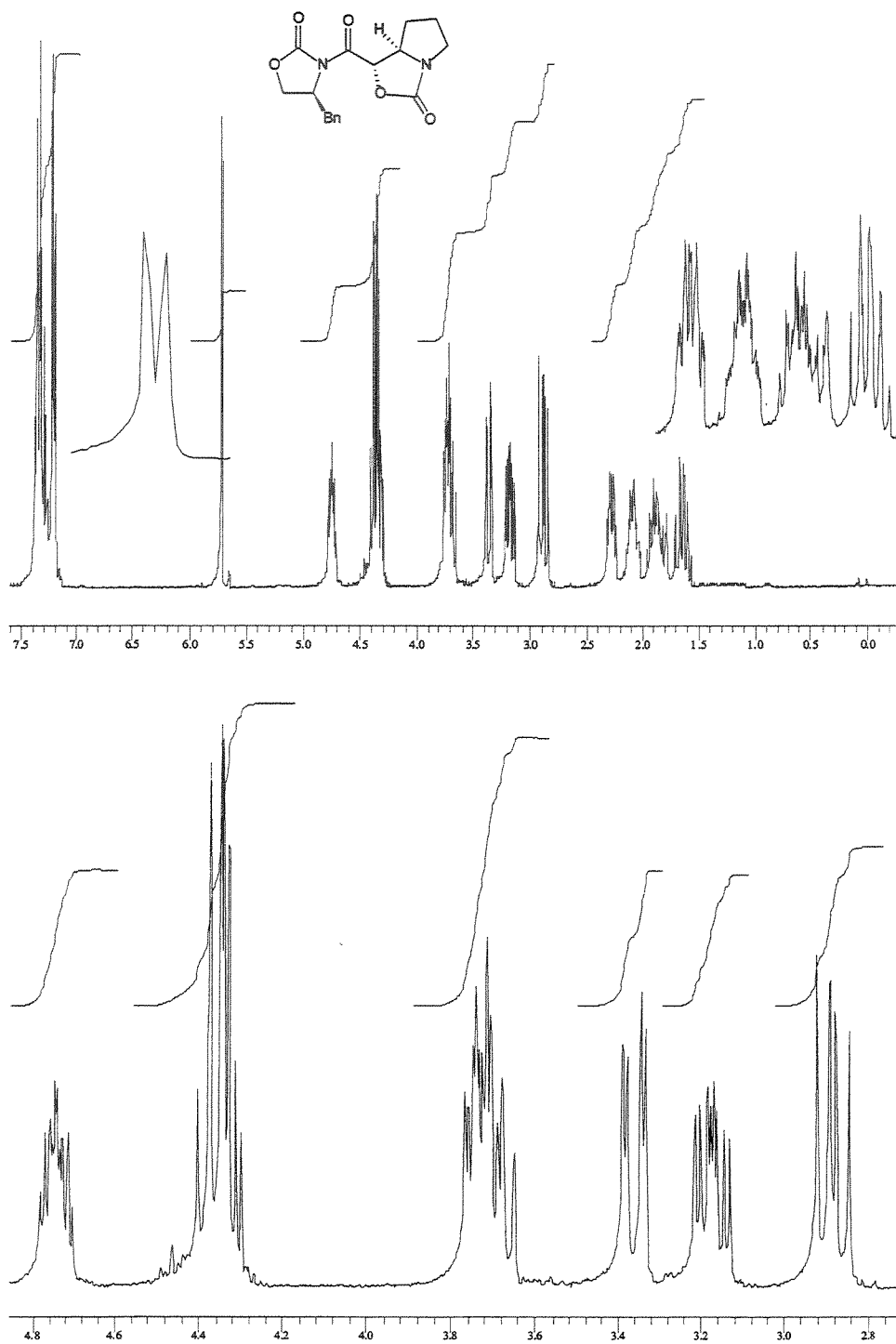
Infravermelho do composto **91** (filme, cm^{-1}):



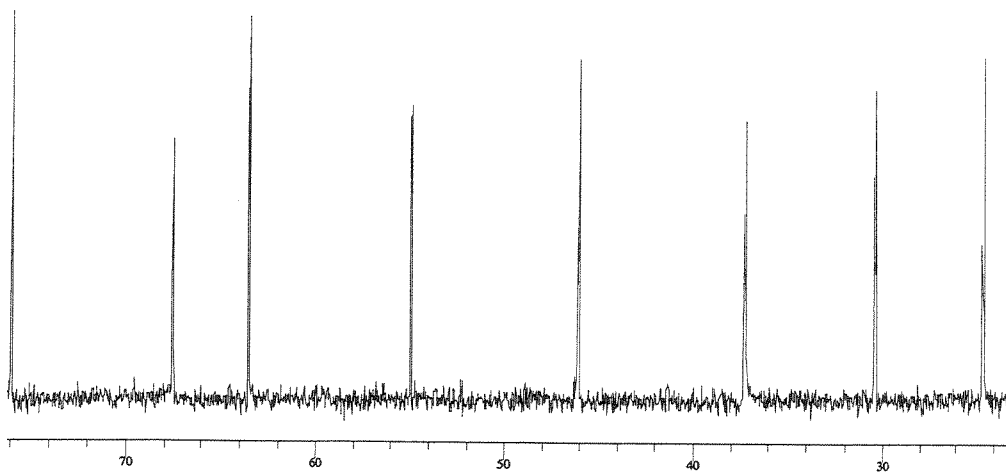
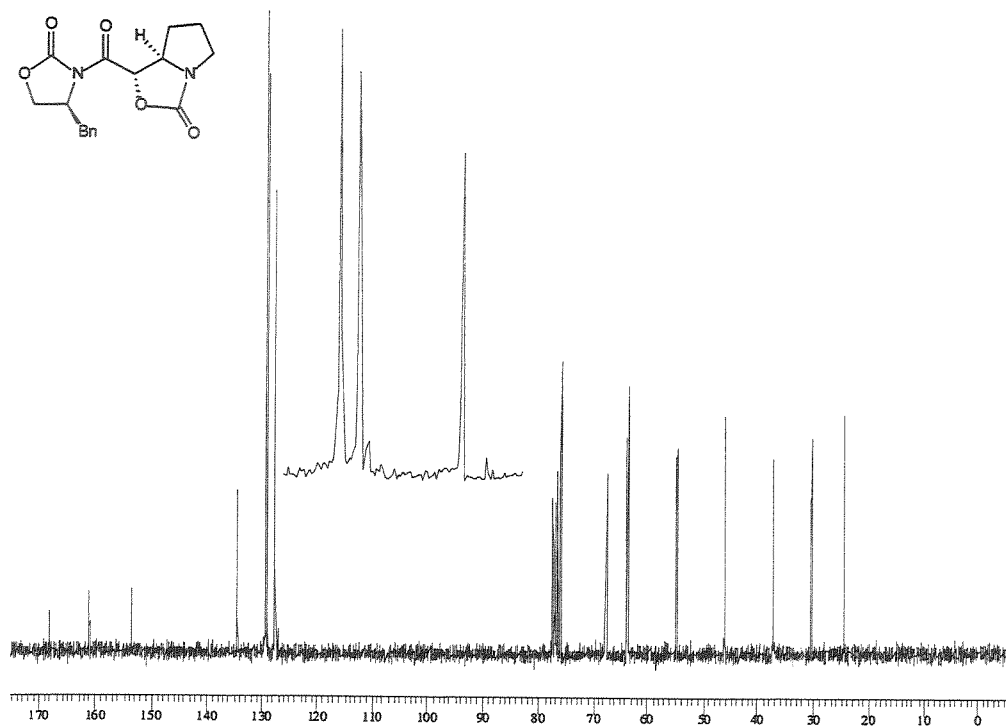
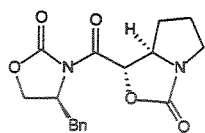
Espectro de Massas do composto **91** (S136-157):



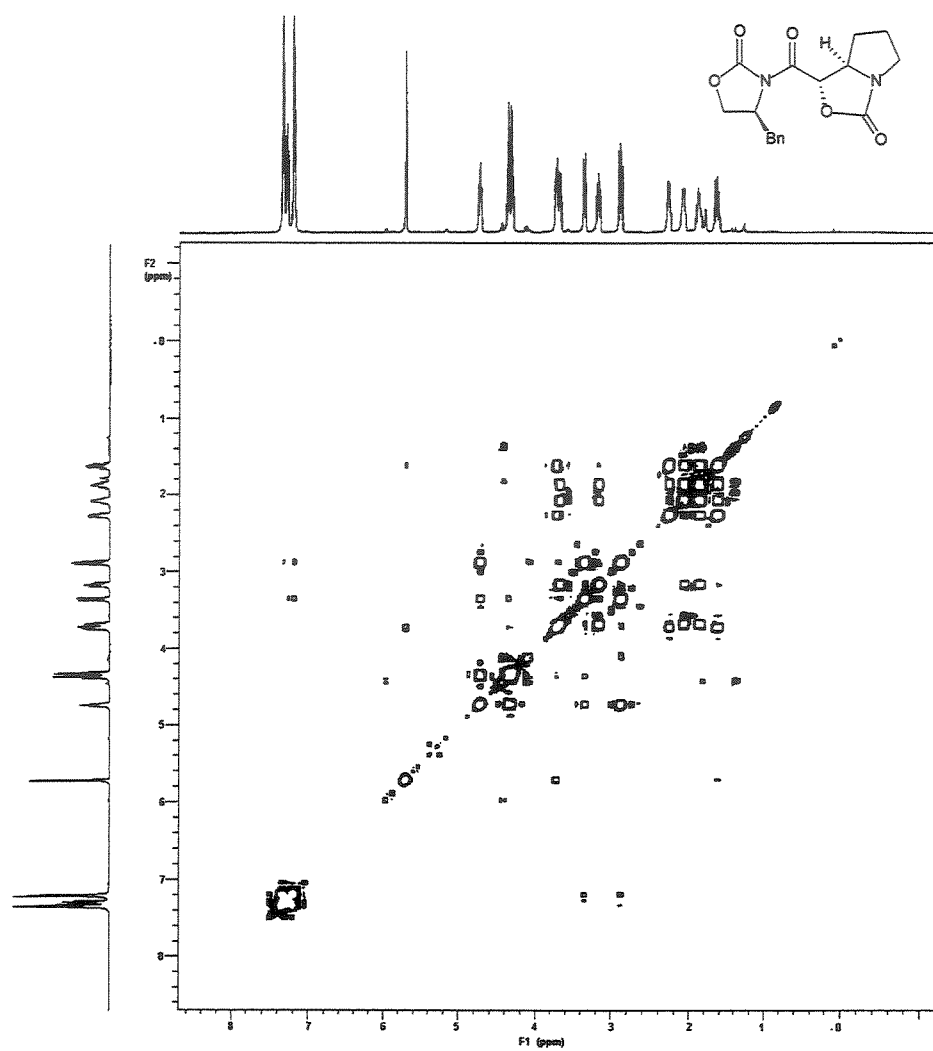
Espectro de RMN- ^1H do composto **91** (300 MHz, CDCl_3):



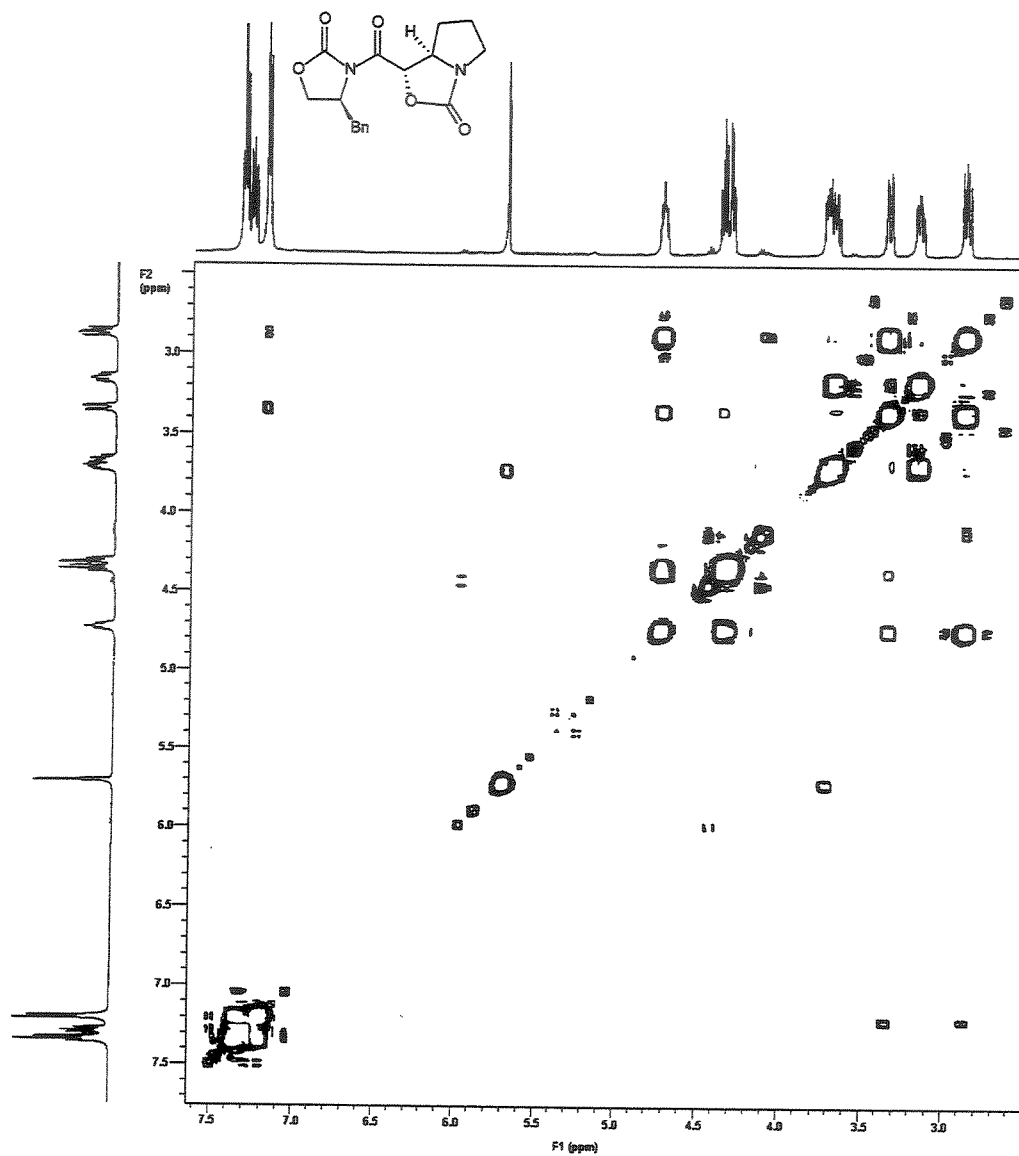
Espectro de RMN- ^{13}C do composto **91** (125,7 MHz, CDCl_3):



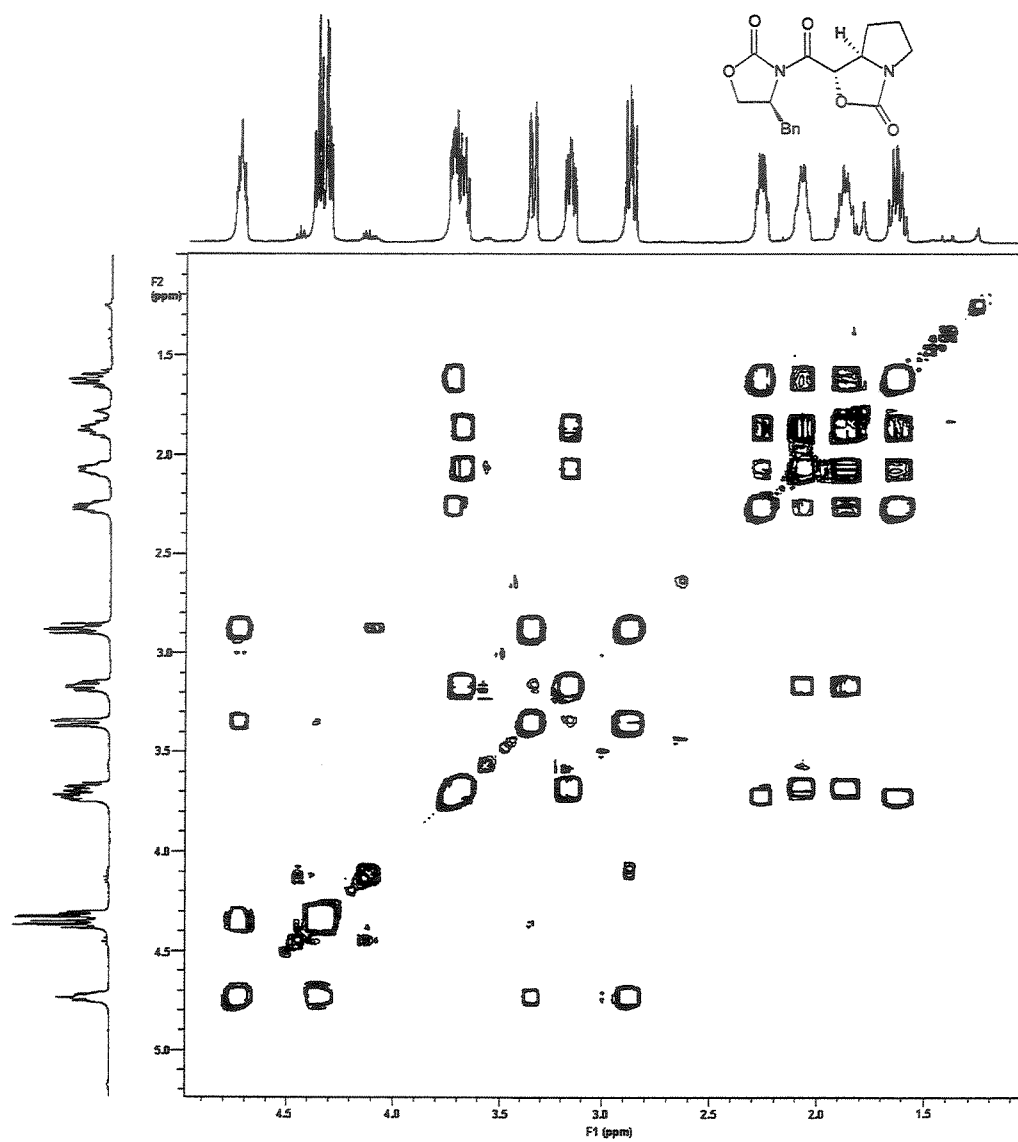
Experimento de Cosy do composto **91** (500 MHz, CDCl₃):



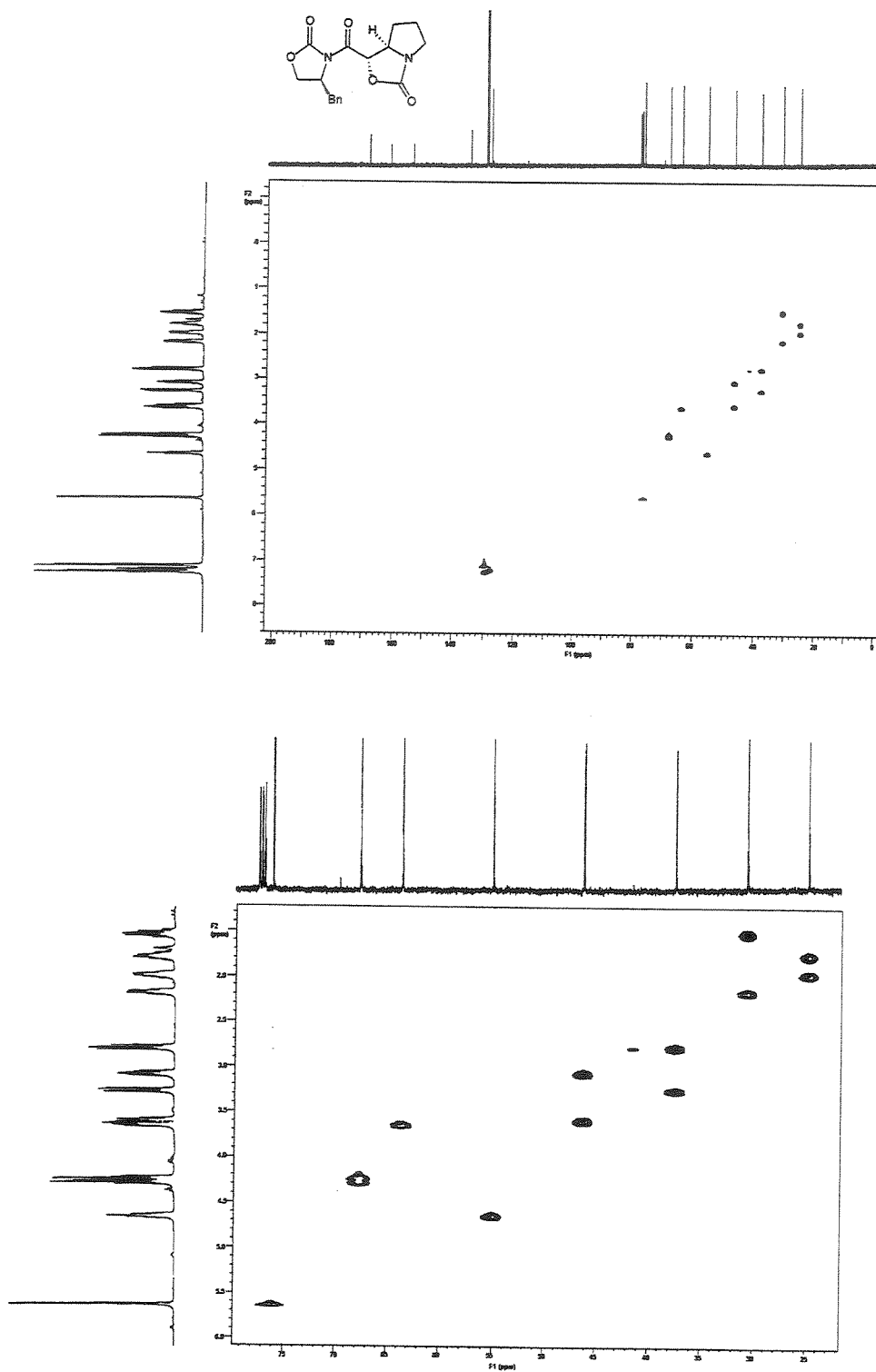
Expansão da região de 2,5-7,6 ppm do Cosy do composto **91** (500 MHz, CDCl₃):



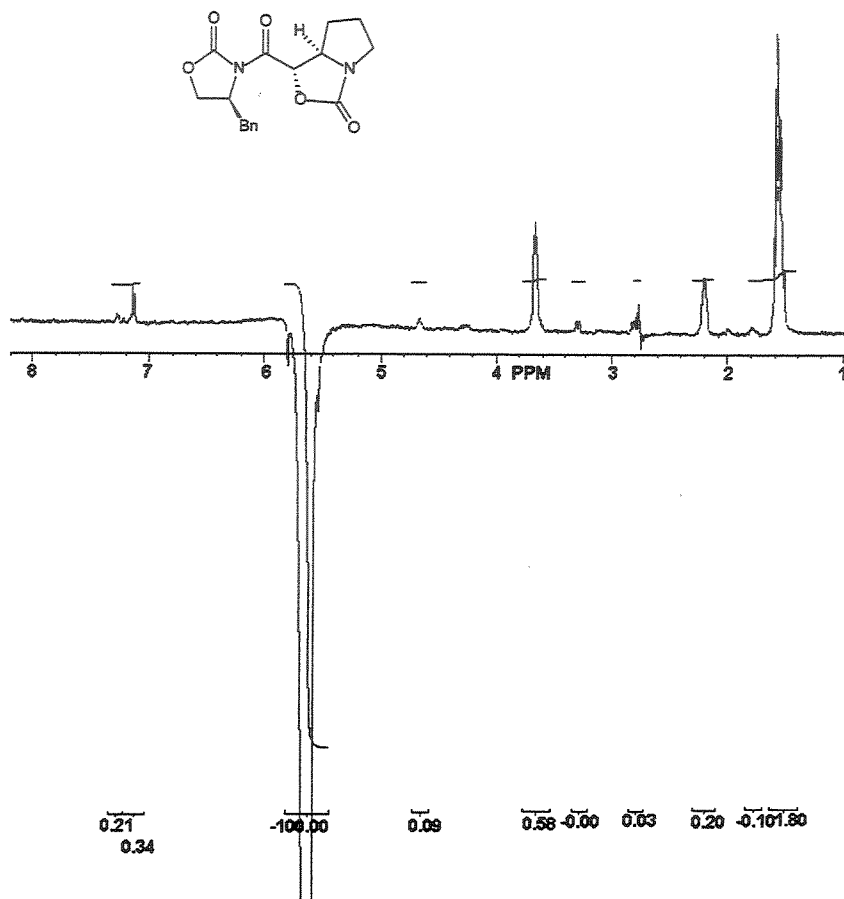
Expansão da região de 1,0-5,0 ppm do Cosy do composto **91** (500 MHz, CDCl₃):

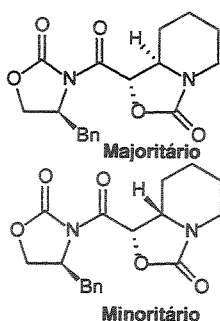


Experimento de HMQC do composto **91** (500 MHz, CDCl₃):



Experimento de NOESY 1D do composto **91** (500 MHz, CDCl_3):





(1*S*, 8*aR*) e (1*S*, 8*aS*)- 1- [[(4*S*)- 4- benzil- 2- oxo- 1,3- oxazolidin- 3- il]- carbonil]-hexahidro[1,3]oxazolo[3,4-*a*]pyridin-3-ona **93:94**.

Temperaturas T1= T2= -23°C. O bruto foi analisado por RMN-¹H mostrando a presença de uma mistura de isômeros de 2,7:1 (**93:94**) e foi purificado por cromatografia flash (50% acetato de etila/hexano) para fornecer uma mistura enriquecida no minoritário (1:1, **93:94**) em 55% de rendimento.

ASPECTO FÍSICO: sólido branco.

EMAR: Calculado para C₁₈H₂₀N₂O₅ (M) 344,13722, obtido 344,13724.

IV (filme, cm-1): 3086, 3028, 2943, 2860, 1766, 1714, 1496, 1479, 1446, 1423, 1396, 1371, 1261, 1258, 1225, 1117, 1065, 1055, 1024, 939, 864, 825, 761, 703.

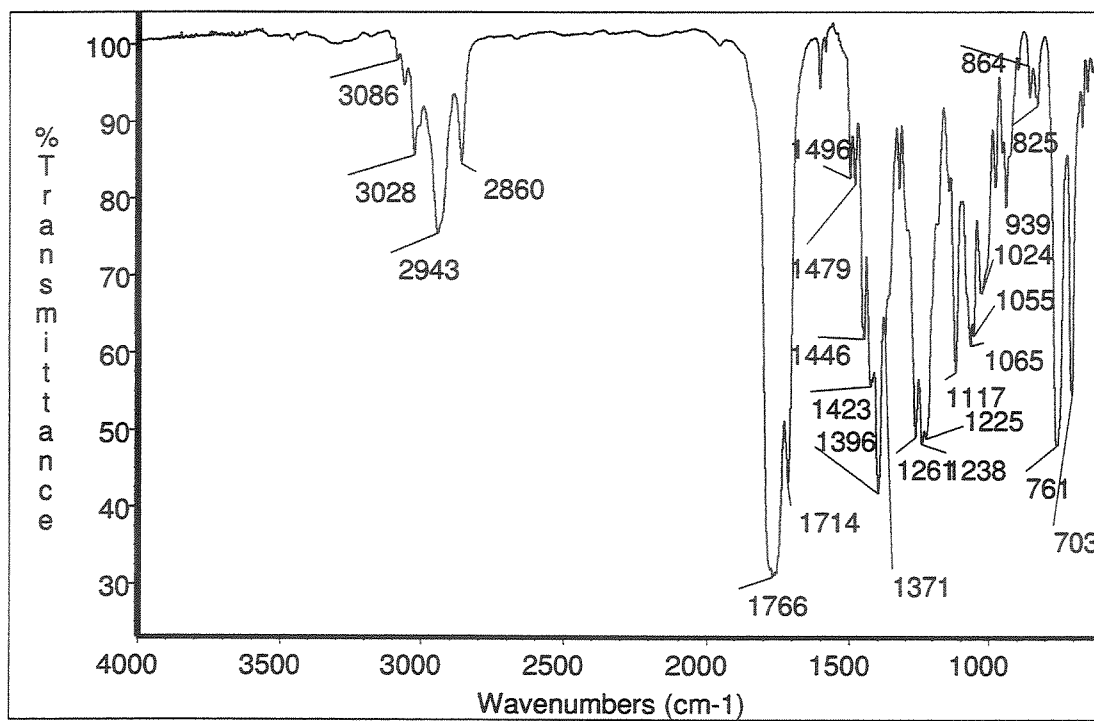
Dados para 94:

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,32-1,57 (m, 1H, CHH-3); 1,57-1,72 (m, 2H, CH₂-5); 1,86-1,96 (m, 2H, CH₂-4); 2,05-2,16 (m, 1H, CHH-3); 2,80-2,94 (m, 2H, CHHPh e CHH-6); 3,32 (tl, 1H, J=3,7, CHHPh); 3,61-3,69 (m, 1H, CH-2); 3,85-3,95 (m, 1H, CHH-6); 4,30 (dd, 1H, J=3,3 e 9,5, CHHO); 4,40 (t, 1H, J= 9,2, CHHO); 4,66-4,80 (m, 1H, CHBn); 5,51 (d, 1H, J=2,6, CH-1'); 7,10-7,60 (m, 5H, Ph). **RMN-¹³C (75,5 MHz, CDCl₃):** δ 22,9 (CH₂); 24,2 (CH₂); 29,8 (CH₂); 37,2 (CH₂); 42,2 (CH₂); 55,0 (CH); 59,0 (CH); 67,4 (CH₂); 75,3 (CH); 127,5 (CH); 129,0 (CH); 129,3 (CH); 134,5 (C°); 153,4 (CO); 155,3 (CO); 168,0 (CO).

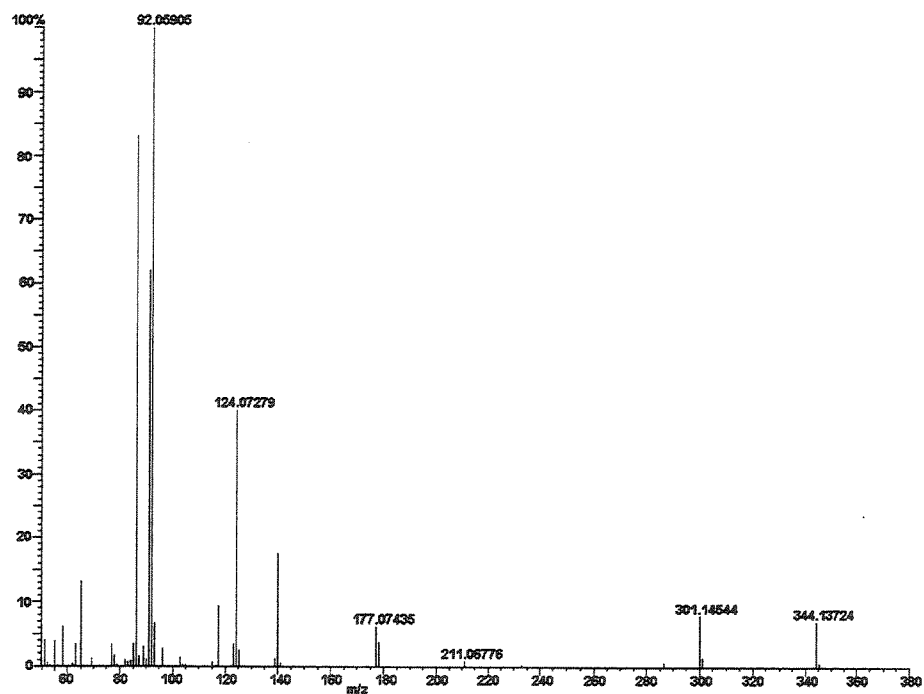
Dados para 93:

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,12-1,30 (m, 1H, CHH-3); 1,32-1,57 (m, 4H, CH₂-4,5); 1,57-1,72 (m, 1H, CHH-3); 2,80-2,94 (m, 2H, CHHPh e CHH-6); 3,37 (tl, 1H, J=3,7, CHHPh); 3,85-3,95 (m, 1H, CHH-6); 4,06 (ddd, 1H, J= 3,2; 8,9 e 11,8, CH-2); 4,30 (dd, 1H, J=3,3 e 9,5, CHHO); 4,40 (t, 1H, J= 9,2, CHHO); 4,66-4,80 (m, 1H, CHBn); 5,99 (d, 1H, J=9,2, CH-1'); 7,10-7,60 (m, 5H, Ph). **RMN-¹³C (75,5 MHz, CDCl₃):** δ 22,6 (CH₂); 23,7 (CH₂); 26,5 (CH₂); 37,4 (CH₂); 41,6 (CH₂); 54,8 (CH); 55,6 (CH); 67,3 (CH₂); 74,6 (CH); 127,5 (CH); 129,0 (CH); 129,3 (CH); 134,4 (C°); 153,3 (CO); 156,0 (CO); 166,8 (CO).

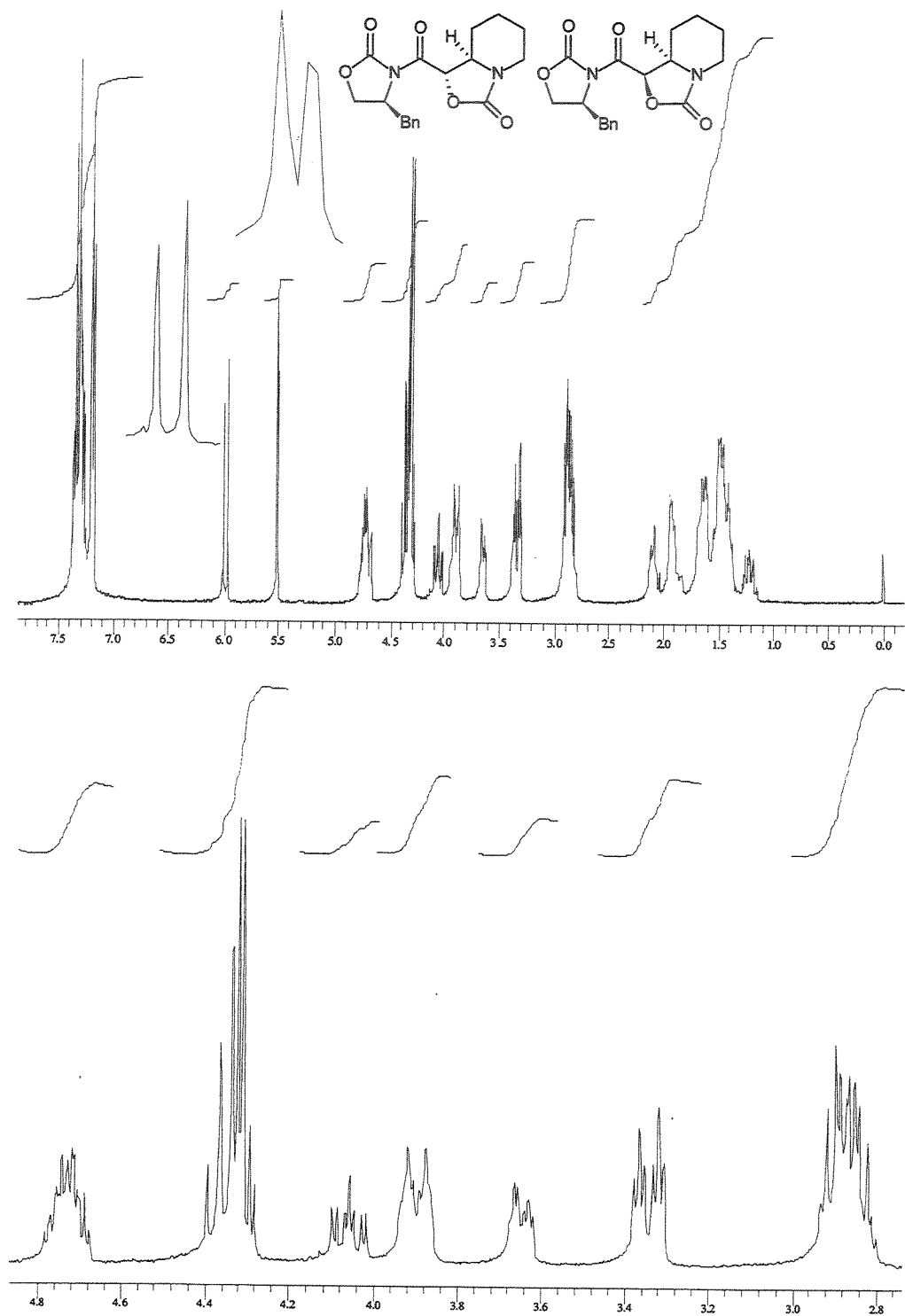
Infravermelho de mistura **93/94** (filme, cm^{-1}):



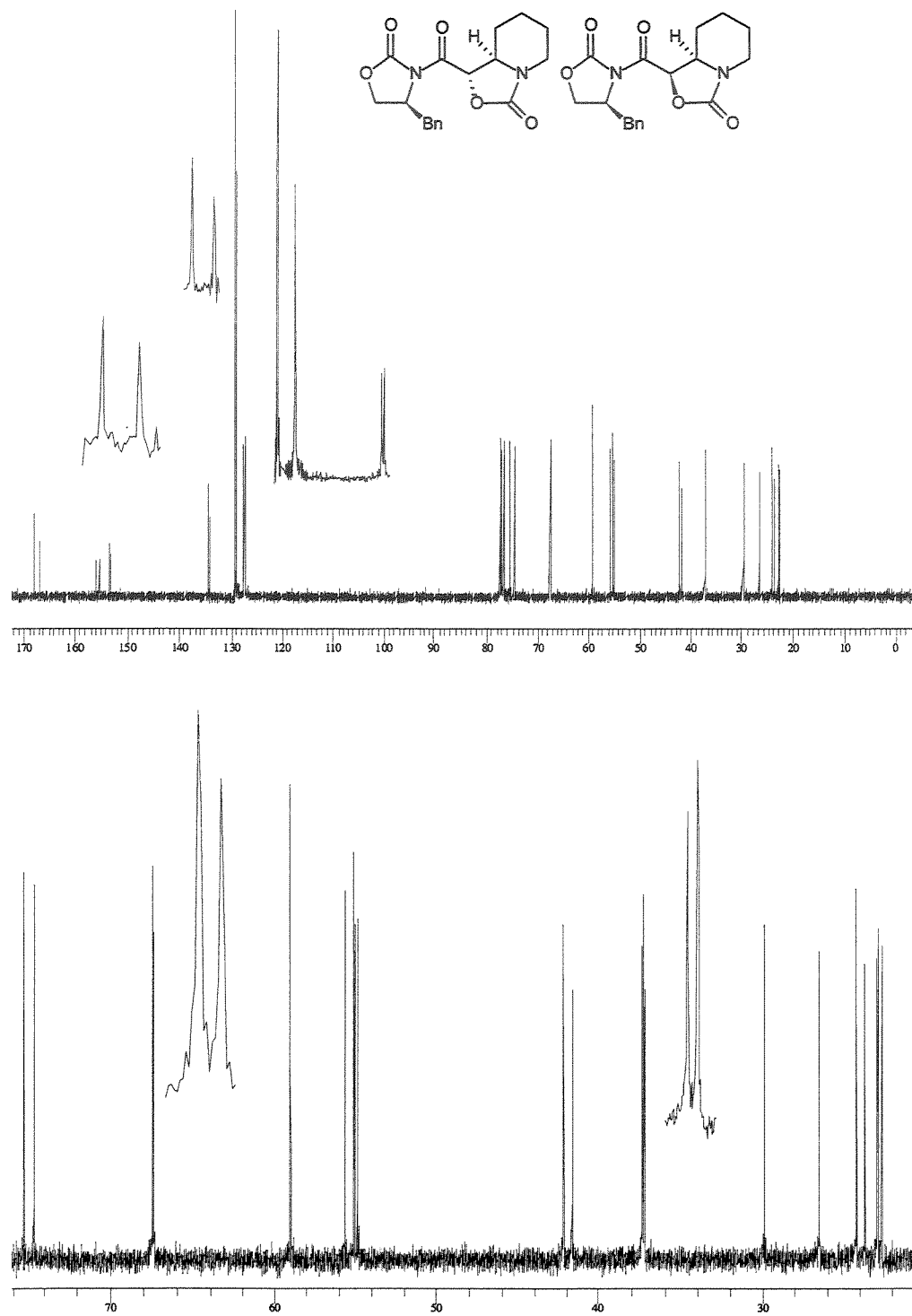
Espectro de Massas da mistura **93/94** (S182+183):



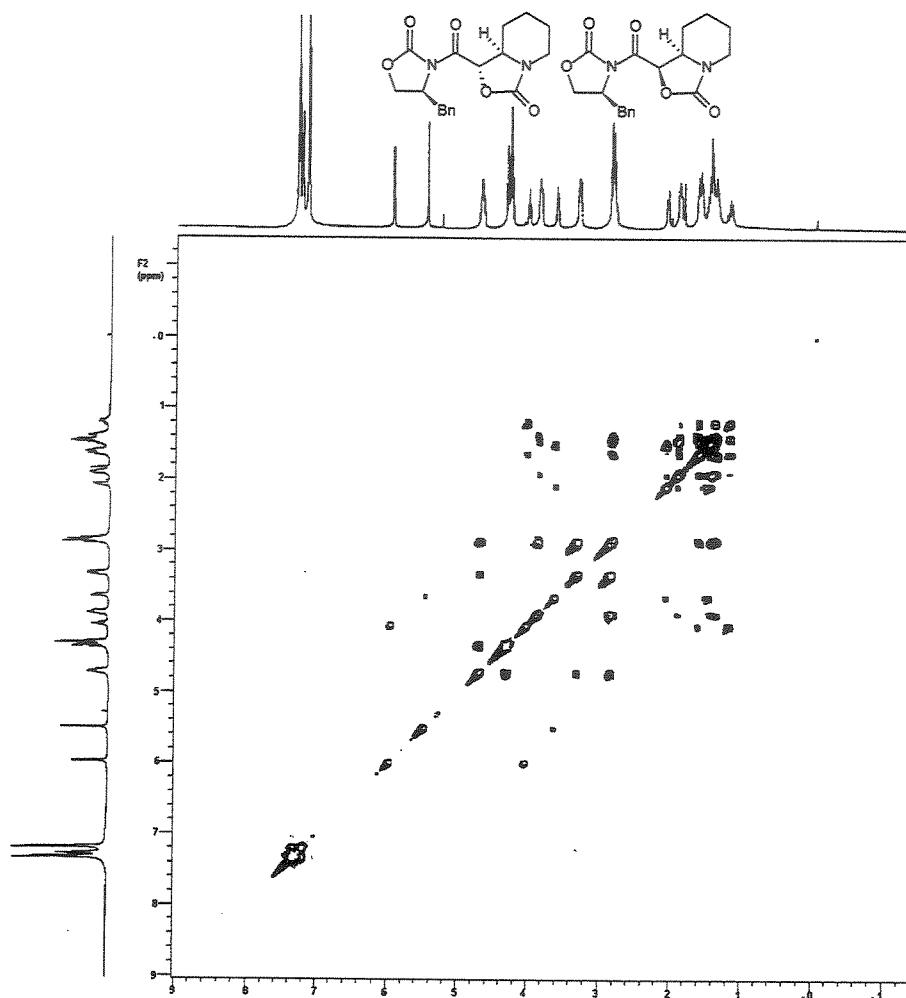
Espectro de RMN- ^1H da mistura **93/94** (300 MHz, CDCl_3):



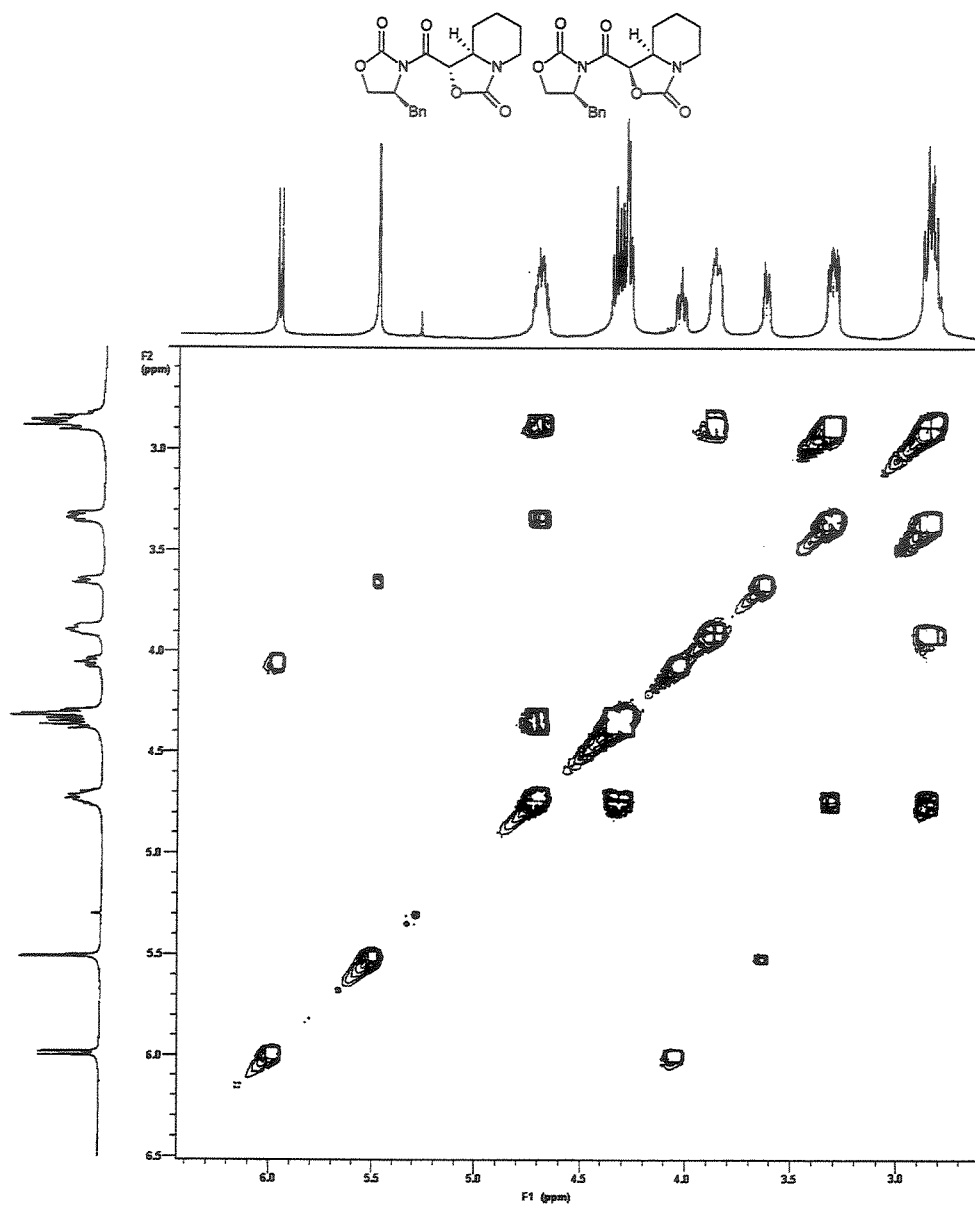
Espectro de RMN- ^{13}C da mistura **93/94** (75,5 MHz, CDCl_3):



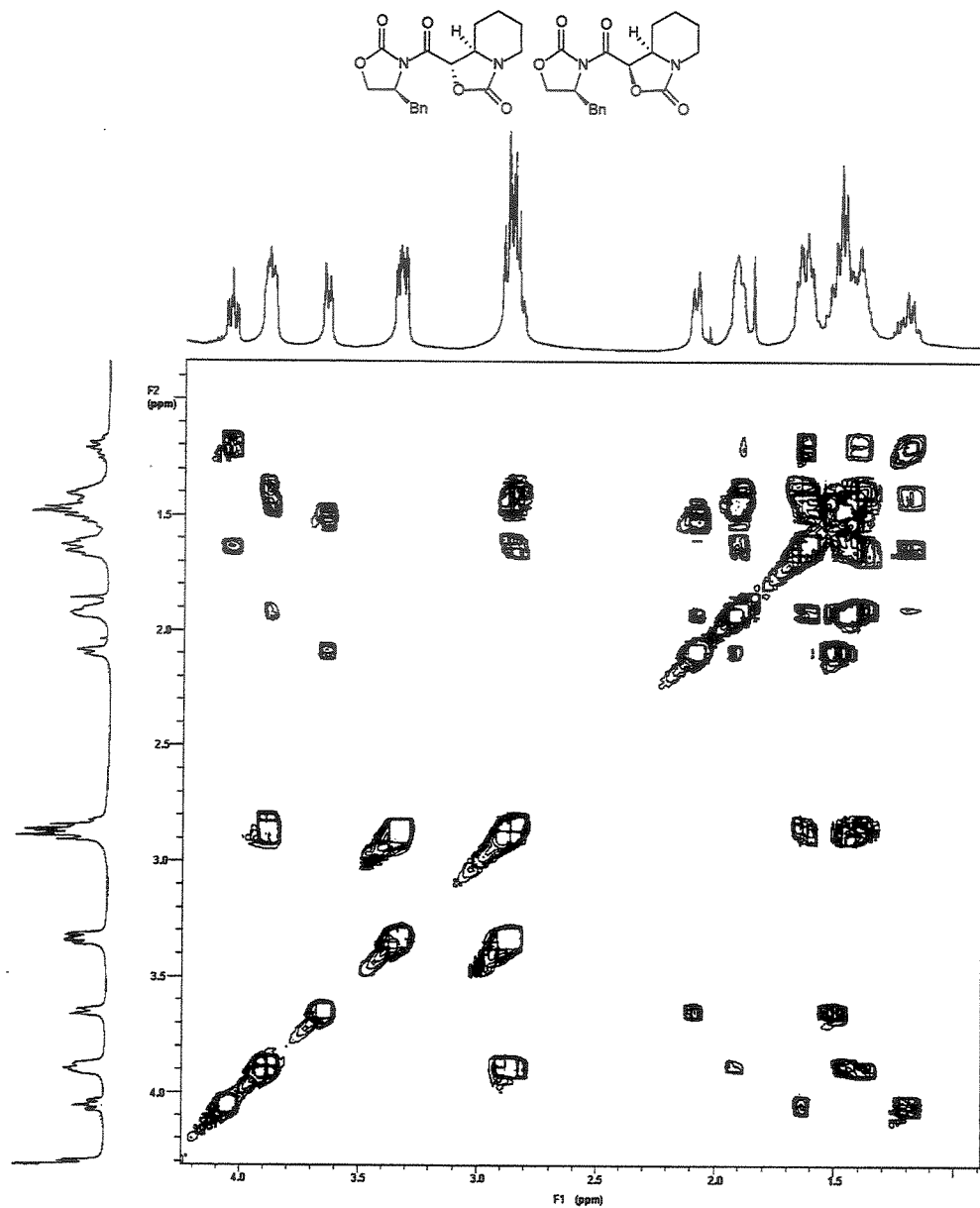
Experimento de Cosy da mistura **93/94** (CDCl_3):



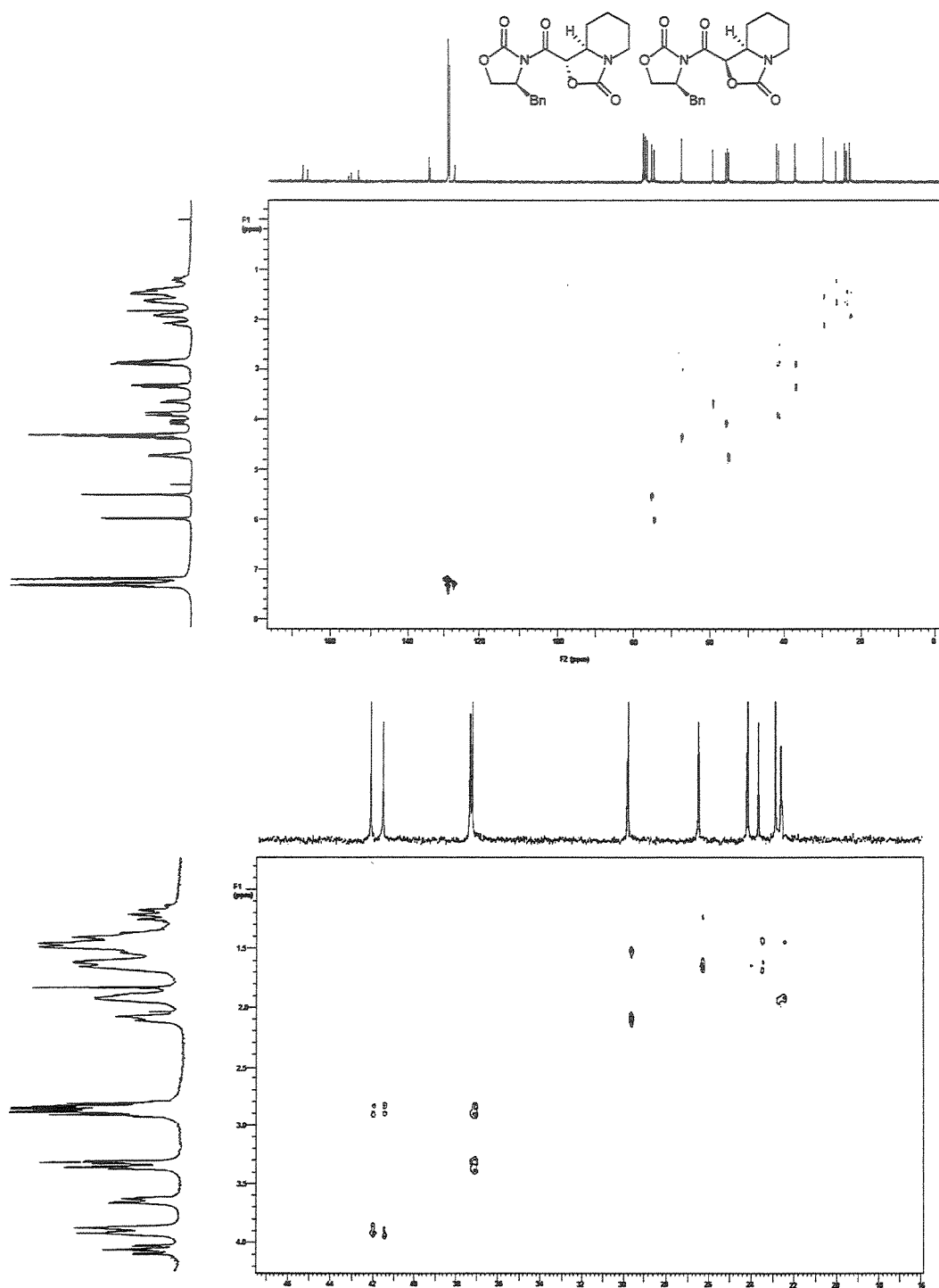
Expansão do Cosy da mistura **93/94** (CDCl_3):



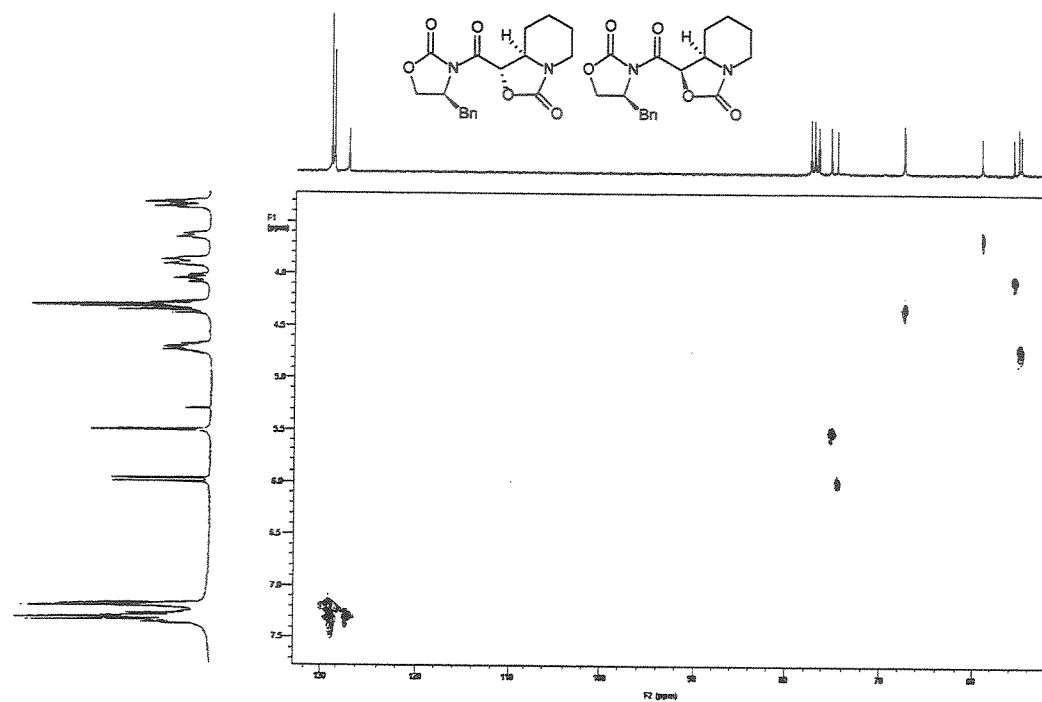
Expansão do Cosy da mistura **93/94** (CDCl₃):



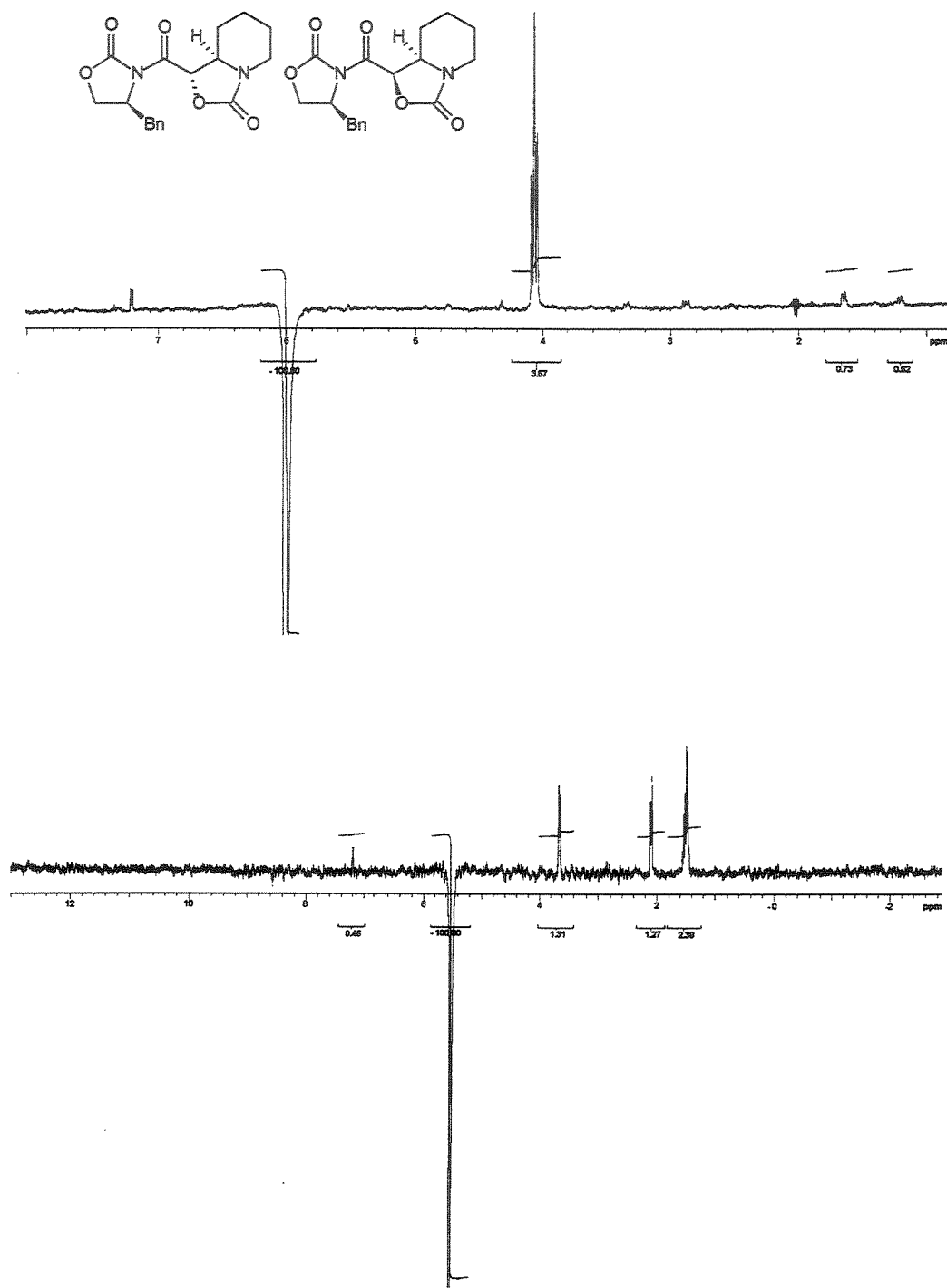
Experimento de Hetcor da mistura **93/94** (CDCl_3):



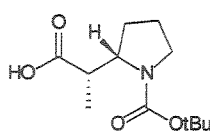
Expansão do Hetcor da mistura **93/94** (CDCl_3):



Experimentos de NOESY 1D da mistura **93/94** (500 MHz, CDCl₃):



3. Derivados



Ácido- (2S*, 2'S*)- 2'- [1- *terc*- butoxycarbonil- 2- azolanil]-propanóico (+/-)-36.

A uma solução de (+/-)-30 (0,40 g, 1,27 mmol) em THF/H₂O (7,1 ml/ 1,77 ml), a 0°C, foi adicionado H₂O₂ 30% (0,51 ml) e uma solução aquosa 0,77M de LiOH.H₂O (2,64 ml). A reação foi mantida por 5 horas à 0°C. Foi adicionado uma solução aquosa 1,35M de Na₂SO₃ (3,71 ml) e a reação foi mantida à temperatura ambiente por 16 horas. O solvente foi evaporado e a fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂, a fase orgânica foi seca sob MgSO₄, filtrada e evaporada para fornecer a 1,3-oxazolidin-2-ona (0,055 g, 0,64mmol) em 50% de rendimento. A fase aquosa foi acidificada com HCl 1M até pH= 3,0 e então extraída com acetato de etila (3 x 10,0 ml). A fase orgânica foi seca sob MgSO₄. O bruto foi purificado por cromatografia em coluna (10%Acetato de Etila/Hexano) para fornecer (+/-)-36 (0,28 g, 1,16 mmol) em 91% de rendimento.

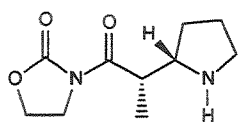
ASPECTO FÍSICO: sólido branco

Massa (CG/EM, m/z, %): 170 (25); 142 (8); 115 (8), 114 (77), 96 (6), 74 (6), 71 (10), 70 (100); 69 (8), 68 (8), 58 (8), 57 (97) 56 (12), 55 (8).

IV (filme, cm⁻¹): 3483 (larga), 3174 (larga), 2978, 2942, 2883, 1732, 1697, 1456, 1398, 1255, 1169, 1115, 916, 872, 771.

RMN-¹H (300MHz, 50°C, CDCl₃): δ 1,04 (d, 3H, J=7,3, CH₃); 1,45 (s, 9H, (CH₃)₃C-); 1,70 -1,90 (m, 3H, CHH-3 e CH₂-4); 1,90-2,05 (m, 1H, CHH-3); 3,12-3,36 (m, 2H, CHH-5 e CH-2); 3,42-3,60 (m, 1H, CHH-5); 4,14-4,28 (m, 1H, CH-1'); 8,00-8,80 (m, 1H, OH).

RMN- ¹³C (75,5MHz, 50°C, CDCl₃): δ 9,9 (CH₃); 23,7 (CH₂); 27,1 (CH₂); 28,3 (CH₃), 41,3 (CH); 47,1 (CH₂); 58,3 (CH); 79,7 (C?); 155,0 (CO); 179,5 (CO).



(2S*, 2'S*)- 2'- [azolan- 2- il]- 1'- [2- oxo- 1,3- oxazolan- 3- il]- 1'- propanona (±)-37.

MÉTODO A: A uma solução de (±)-30 (0,10 g, 0,32 mmol) em CH_2Cl_2 (1,6 ml), a 0°C, foi adicionado TFA (0,12 ml, 1,60mmol). A reação foi mantida sob agitação e acompanhada por cromatografia em camada delgada. Neutralizada com solução de NaHCO_3 saturada e extraída com CH_2Cl_2 . A fase orgânica seca sob MgSO_4 e o solvente evaporado. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (5% MeOH/ CHCl_3) para fornecer 37 (0,030 g, 0,16mmol) em 50% de rendimento.

MÉTODO B: A uma solução de 32/33 (0,04 g, 0,13 mmol) em MeOH (2,0 ml) foi adicionada quantidade catalítica de Pd-C 10%. Adicionou-se pressão de H_2 com o auxilio de uma bexiga. A reação foi mantida sob agitação por 12 horas. Diluída com Et_2O , filtrada sob celite e seca sob MgSO_4 . O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (5% MeOH/ CHCl_3) para fornecer 37 (0,02 g, 0,1 mmol) em 74% de rendimento.

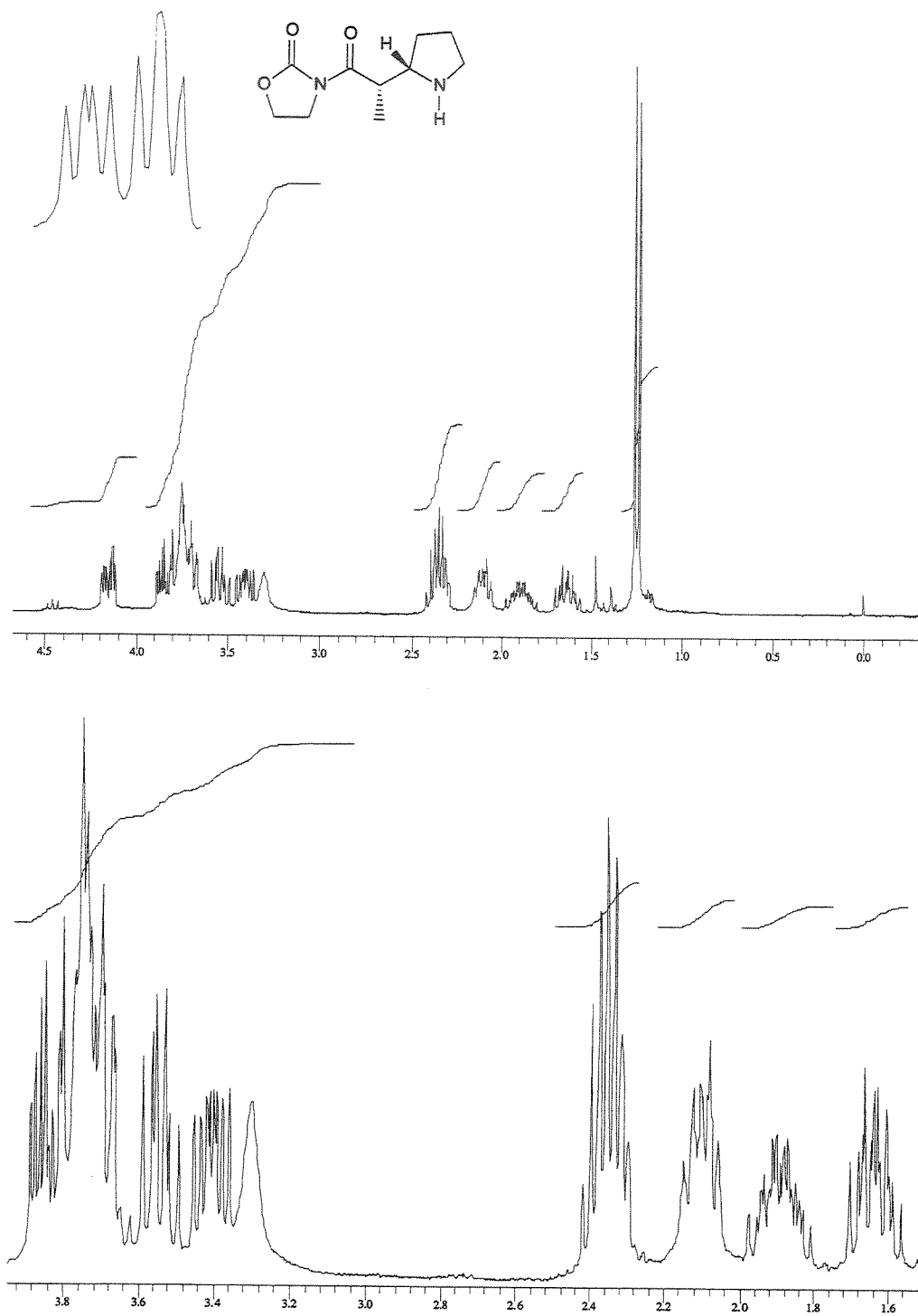
ASPECTO FÍSICO: sólido branco.

P.F.: 75,0-75,8°C.

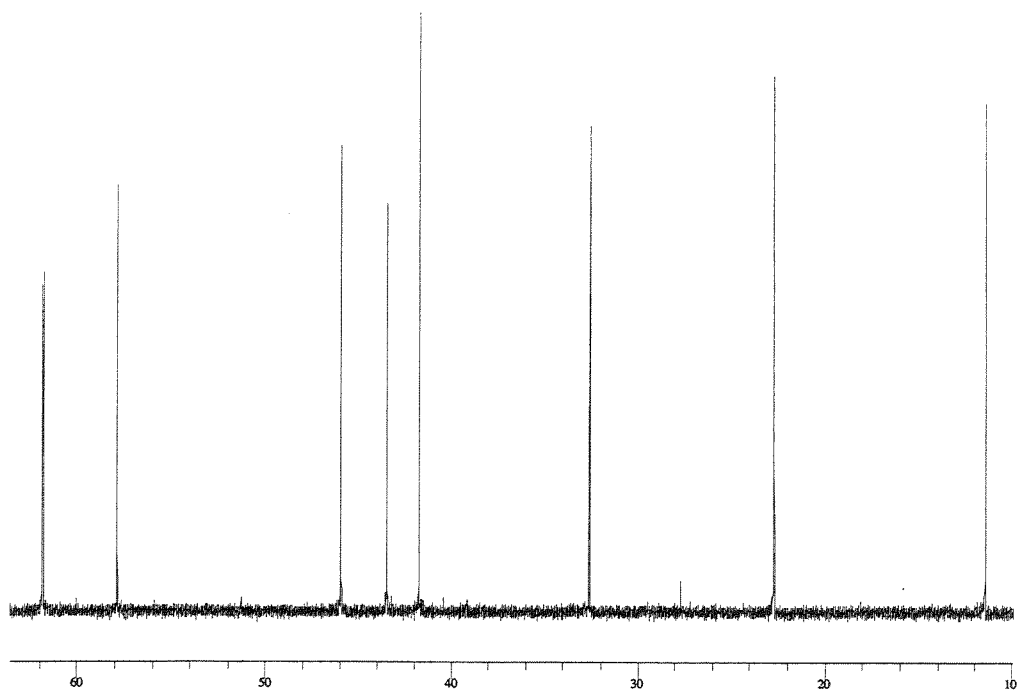
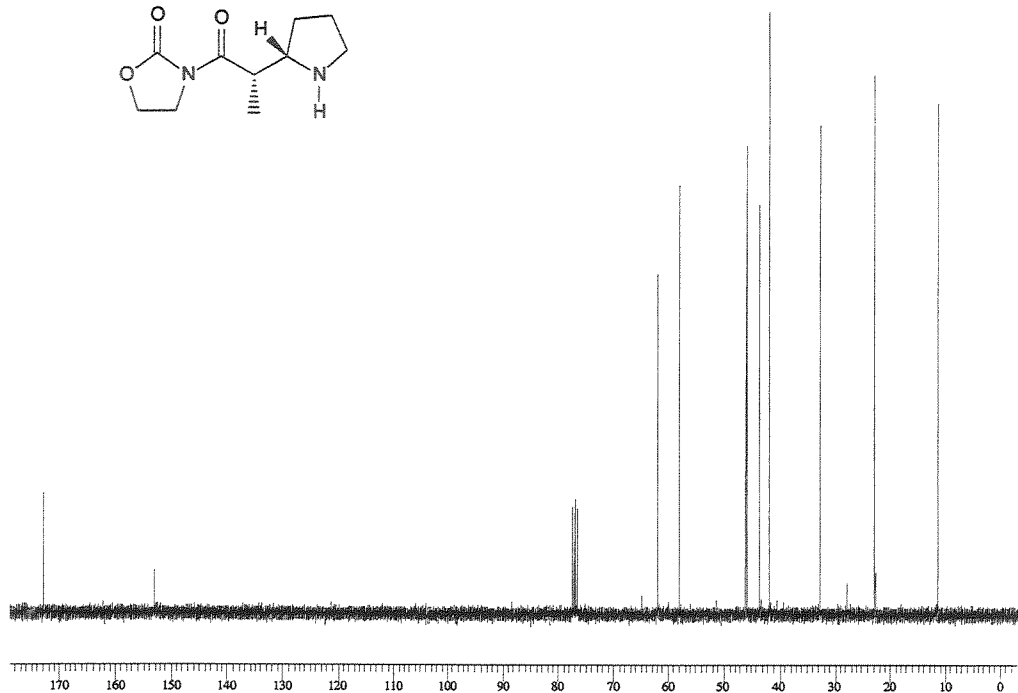
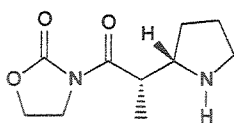
RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,22 (d, 3H, $J=6,6$, CH_3); 1,45-1,55 (m, 1H, CHH-4); 1,76-1,95 (m, 1H, CHH-4); 2,01-2,12 (m, 1H, CHH-3); 2,24-2,39 (m, 2H, CHH-3 , CHH-5); 3,20-3,31 (m, 1H, NH); 3,37 (ddd, 1H, $J=5,7$; 10,1 e 12,5, CHH-4''); 3,50 (dt, 1H, $J=7,5$ e 10,4, CHH-4''); 3,58-3,87 (m, 3H, CH-1' , CH-2 , CHH-5); 4,12 (ddd, 2H, $J=3,7$; 5,1 e 13,8, $\text{CH}_2\text{-5''}$).

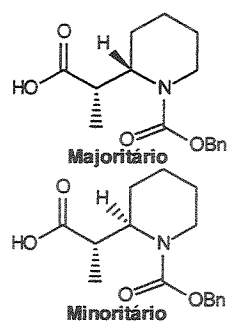
RMN- ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3): δ 11,4 (CH_3); 22,7 (CH_2); 32,6 (CH_2); 42,0 (CH); 43,5 (CH_2); 45,9 (CH_2); 57,9 (CH); 61,8 (CH_2); 153,0 (CO); 172,9 (CO).

Espectro de RMN- ^1H do composto **37** (300 MHz, CDCl_3):



Espectro de RMN- ^{13}C do composto **37** (75,5 MHz, CDCl_3):





Ácido (2S, 2'S) e (2R, 2'S) 2'-(1-benziloxycarbonyl-2-piperidinil)-propanóico 45:46.

O mesmo procedimento descrito para a preparação de (±)-36 foi utilizado trocando o aduto 30 pela mistura 67/68. O bruto foi purificado por cromatografia em coluna (15% Acetato de Etila/Hexano) para fornecer de 45/46 (0,35 g, 1,21 mmol e proporção: 1,8:1) em 95% de rendimento.

ASPECTO FÍSICO: óleo viscoso.

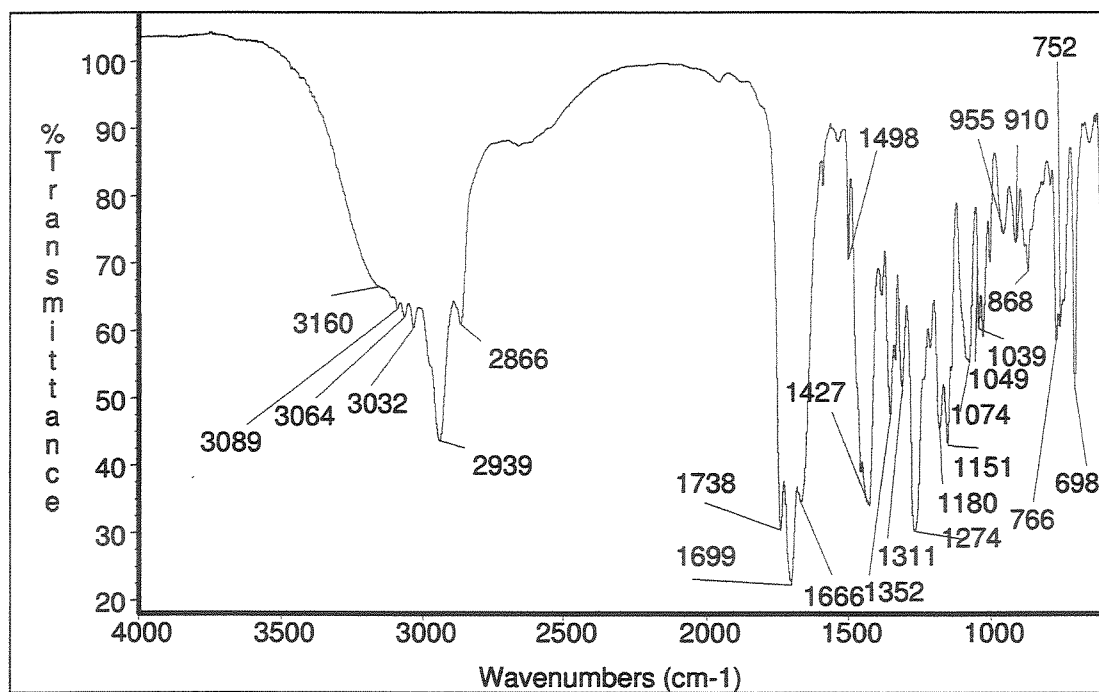
EMAR: Calculado para $C_8H_{14}NO_2$ (M-Cbz) 156,1025, obtido: 156,1024.

IV (filme, cm^{-1}): 3162 (larga), 2941, 1735; 1700, 1438, 1354, 1311, 1269, 1183, 1153, 1081, 1039, 766, 695.

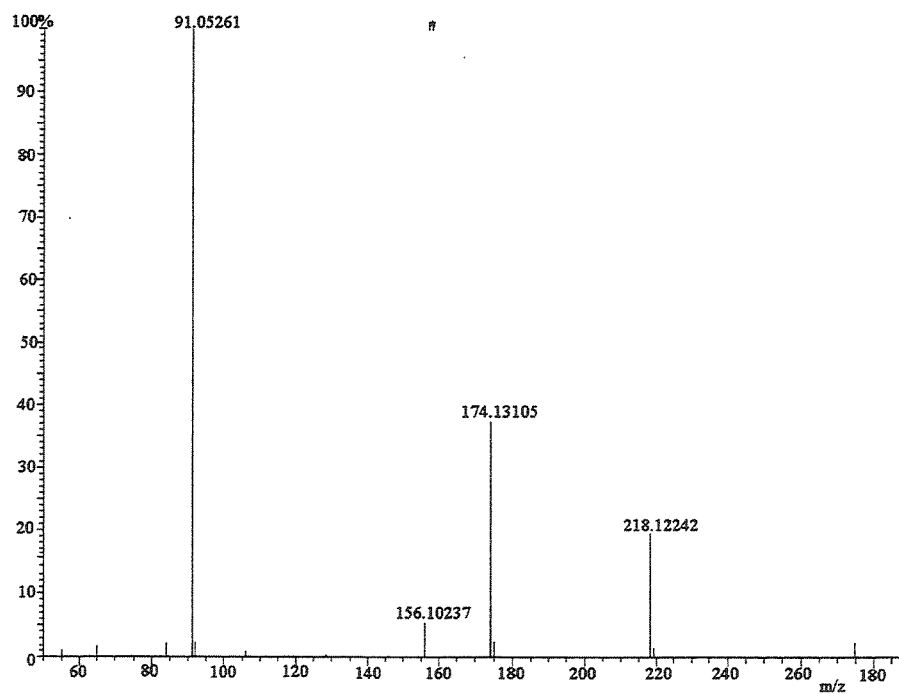
RMN- 1H (300 MHz, $CDCl_3$, 30°C): δ 1,17 e 1,11 (d, 3H, $J=6,6$ e $7,1$; CH_3); 1,38-1,58 (m, 1H, $CHH-4$); 1,58-1,70 (m, 1H, $CHH-4$); 1,62 e 1,78 (dl, 4H, $J=10,0$ e $12,9$, $CH_2-3,5$); 2,95-3,12 e 2,68 (m e tl, 2H, $J=12,7$, CH_2-6); 4,05-4,20 (m, 1H, $CH-2$); 4,42 e 4,51 (dl, 1H, $J=10,5$, $CHCH_3-2$); 5,09 e 5,13/5,17 (s e d/d, 2H, $J=12,5$ e $12,5$, CH_2Ph); 7,20-7,42 (m, 5H, Ph).

RMN- ^{13}C (75,5 MHz, $CDCl_3$): δ 14,4 e 14,2 (CH_3); 18,6 e 18,9 (CH_2); 25,0 e 25,4 (CH_2); 27,3 e 27,3 (CH_2); 38,3 e 38,9 (CH); 39,7 e 39,4 (CH_2); 53,8 e 52,6 (CH); 67,2 e 67,1 (CH_2); 127,9 (CH); 127,9 e 128,0 (CH); 128,4 e 128,5 (CH); 136,9 (C^9); 155,9 e 155,7 (CO); 180,8 e 179,8 (CO).

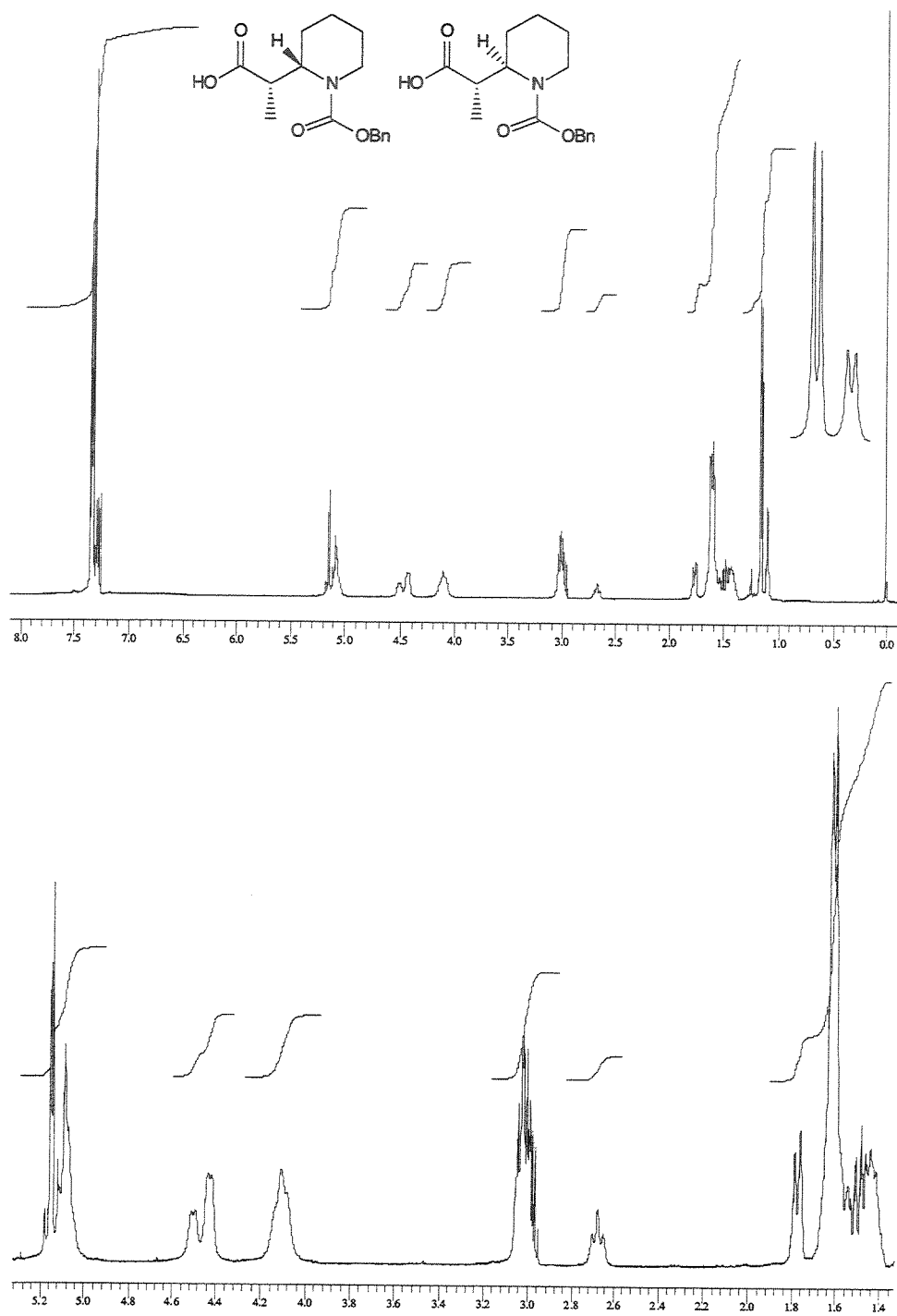
Infravermelho da mistura **45/46** (filme, cm^{-1}):



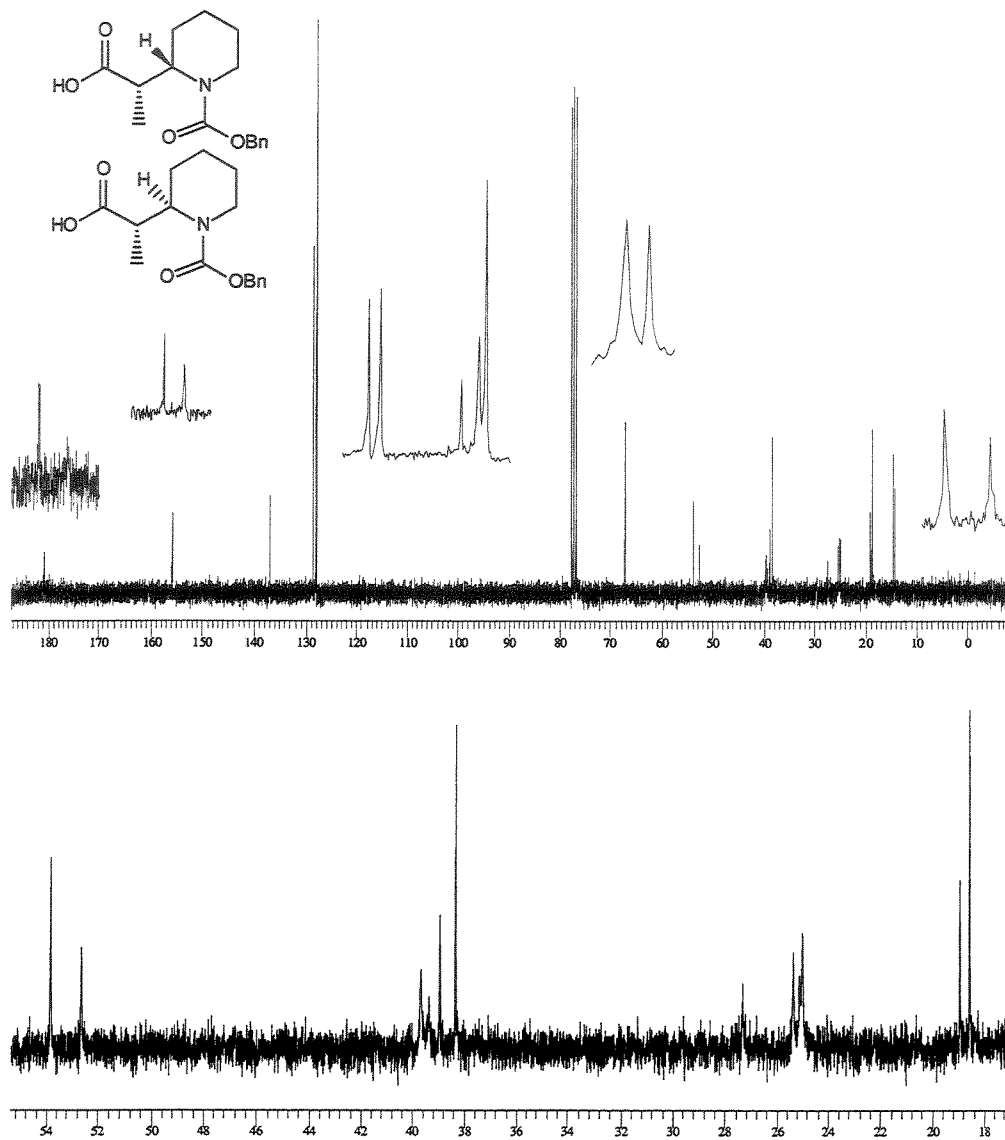
Espectro de Massas da mistura **45/46** (S666):

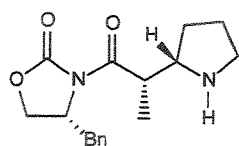


Espectro de RMN- ^1H da mistura **45/46** (300 MHz, CDCl_3):



Espectro de RMN- ^{13}C da mistura **45/46** (75,5 MHz, CDCl_3):





(1'S, 2S) e (1'S, 2R)- 2'- [azolan- 2- il]- 1'- [(4R)-benzil- 2- oxo- 1,3- oxazolan- 3- il]- 1'-propanona 61:62.

O mesmo procedimento descrito acima para (+/-)-37 foi utilizado, trocando 30 e 32/33 por 49:50 e 51:52. O bruto foi purificado por cromatografia em coluna (5% MeOH/CHCl₃) para fornecer 61:62 em 55% pelo método A e 76% pelo método B.

ASPECTO FÍSICO: óleo.

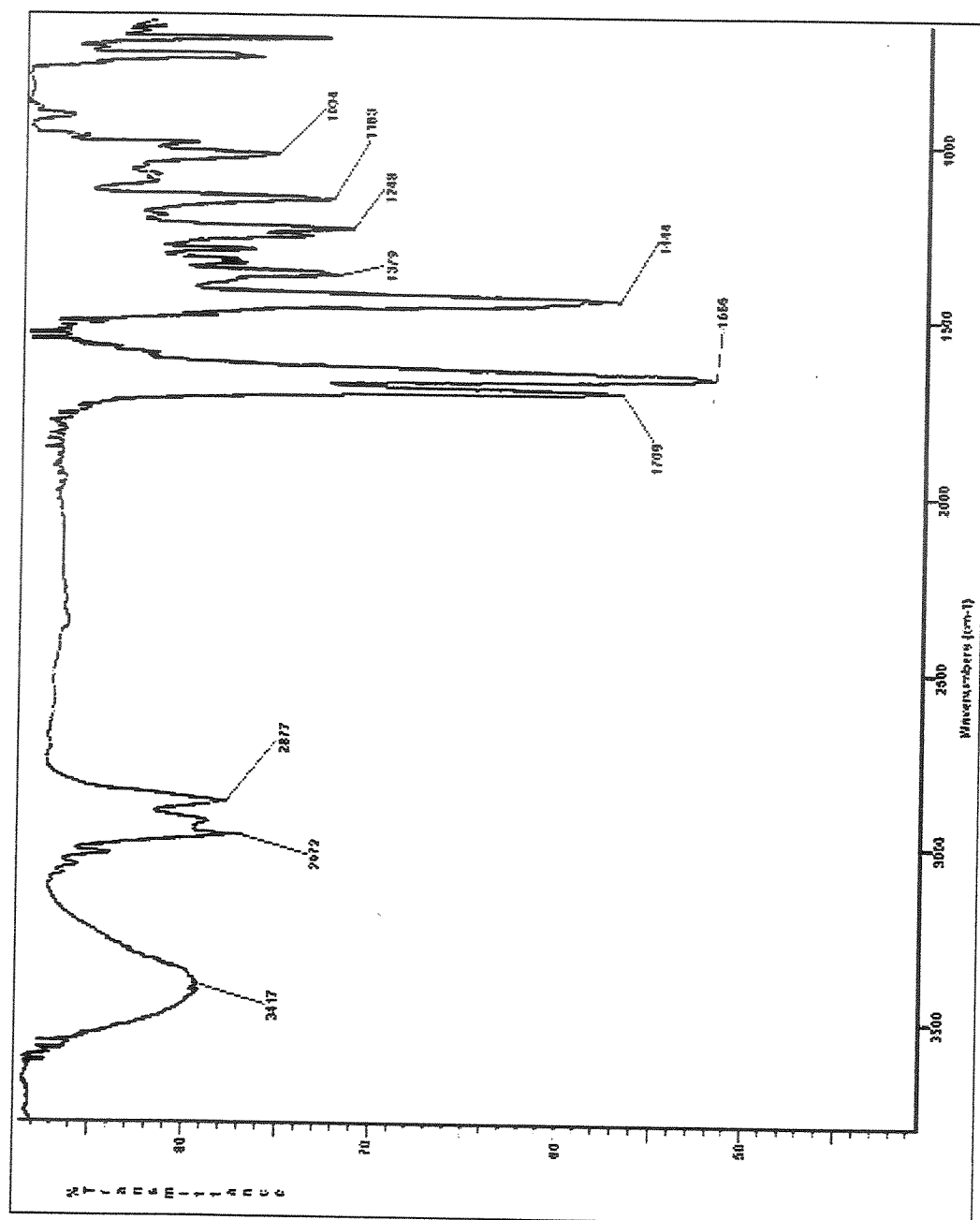
ANÁLISE ELEMENTAR: Calculado para C₁₇H₂₂N₂O₃ C-67,53; H-7,33; N-9,26, obtido C-67,28; H-7,33; N-9,16

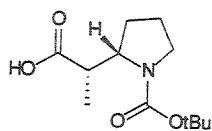
IV (filme, cm⁻¹): 3417, 2972, 2877, 1708, 1666, 1444, 1379, 1248, 1163, 1034.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,04 (d, 3H, J=6,7, CH₃); 1,52 (m, 1H, CHH-4); 1,66-1,88 (m, 1H, CHH-4); 1,97-2,08 (m, 1H, CHH-3); 2,15 (m, 2H, CHH-3, CHH-5); 2,50-2,80 (m, 1H, NH); 3,09 (dd, 1H, J=6,8 e 14,0, CHH-Ph); 3,23 (dd, 1H, J=10,3 e 14,0, CHH-Ph); 3,47 (ddd, 1H, J=7,3; 10,8 e 11,0, CHH-5); 3,63 (dd, 1H, J=1,8 e 10,0, CHH-5''); 3,83 (dd, 1H, J=1,8 e 12,0, CHH-5''); 3,86-4,01 (m, 1H, CH-2); 4,48-4,76 (m, 1H, CH-1'); 5,06-5,26 (m, 1H, CH-4''); 7,12-7,65 (m, 5H, Ph).

RMN-¹³C (75,5 MHz, CDCl₃): δ 11,4 (CH₃); 22,8 (CH₂); 32,4 (CH₂); 33,6 (CH₂); 42,0 (CH); 45,9 (CH₂); 55,6 (CH); 57,6 (CH); 64,2 (CH₂); 126,6 (CH); 128,4 (CH); 129,3 (CH); 138,6 (C 9); 152,7 (CO); 172,9 (CO).

Infravermelho do composto **61/62** (filme, cm^{-1}):





Ácido (2'S)- 2'- [(2S)- 1- (terc- butoxycarbonil)-azolan-2-il] propanóico (-)-36.

O mesmo procedimento descrito para a preparação do ácido (+/-)- 36 foi empregado trocando o aduto (+/-)-30 pelo (-)-49. O THF foi evaporado e a fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 , a fase orgânica foi seca sob MgSO_4 , filtrada e, evaporada para fornecer da (4R)-4-benzil-1,3-oxazolidin-2-ona (0,21 g, 1,21 mmol) em 95% de rendimento. A fase aquosa foi acidificada com HCl 1M até pH= 3,0 e então extraída com acetato de etila. A fase orgânica foi seca sob MgSO_4 . O bruto foi purificado por cromatografia em coluna (10% Acetato de Etila/Hexano) para fornecer (-)-36 (0,28 g, 1,16 mmol) em 91% de rendimento.

ASPECTO FÍSICO: sólido branco.

P.F.: 107,0-107,9°C.

$[\alpha]_D^{20} = -30,96$ (4,1, CH_2Cl_2).

ANÁLISE ELEMENTAR: Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ C-59,24; H-8,70; N-5,76, obtido C-59,28; H-8,83; N-5,61.

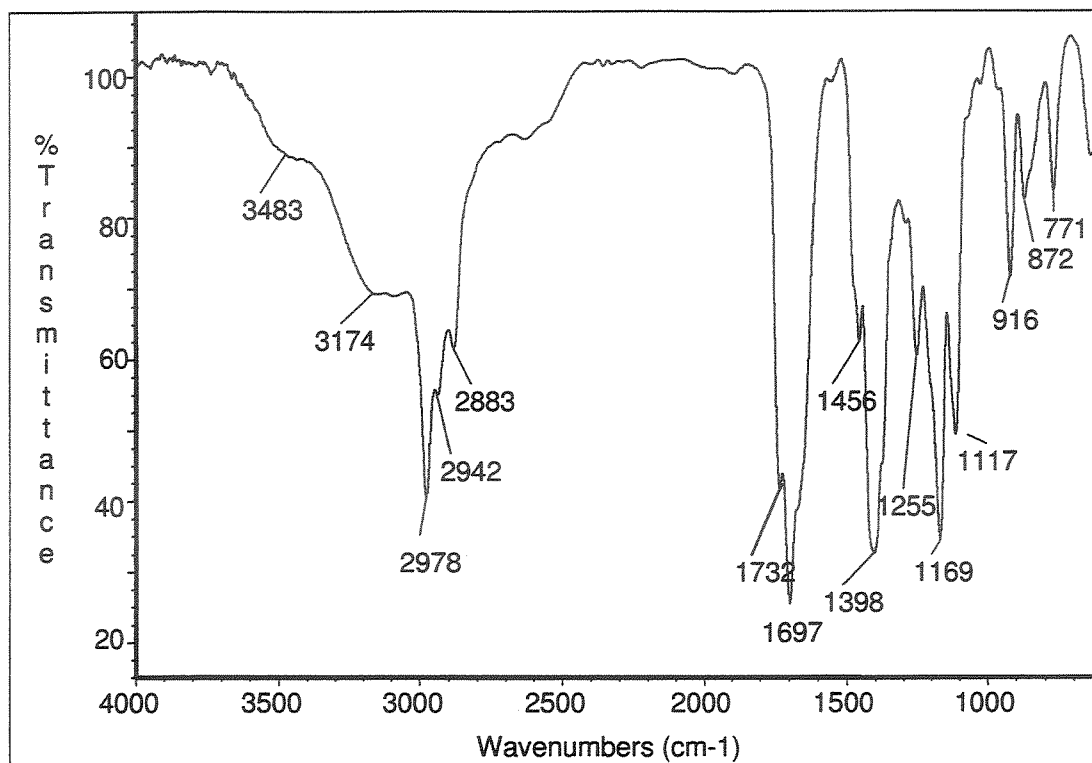
Massa (CG/EM, m/z, %): 243 (1); 170 (17); 142 (7); 114 (86); 70 (100); 57 (66).

IV (filme, cm^{-1}): 3483 (larga), 3174 (larga), 2978, 2942, 2883, 1732, 1697, 1456, 1398, 1255, 1169, 1115, 916, 872, 771.

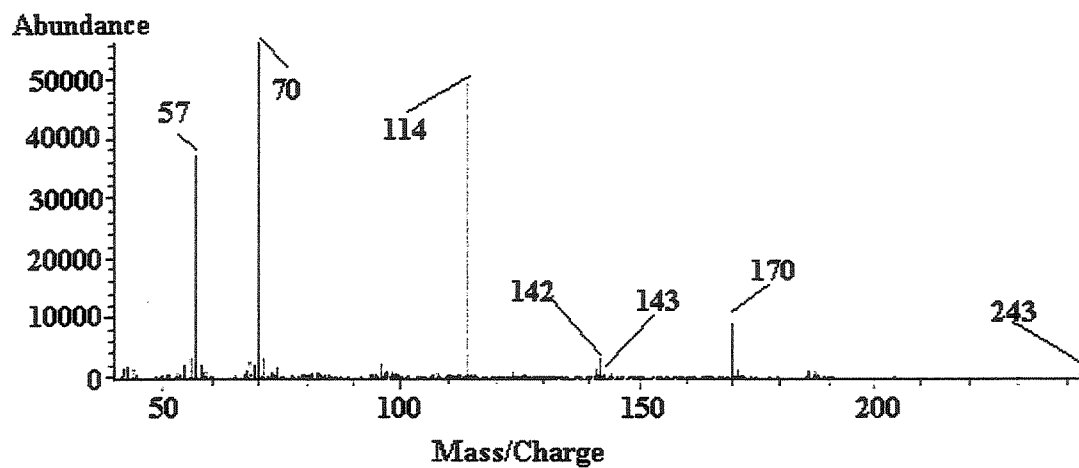
RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 50°C): δ 1,06 (d, 3H, $J=7,3$, CH_3); 1,46 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}-$); 1,70-1,90 (m, 3H, $\text{CHH}-3$ e CH_2-4); 1,90-2,04 (m, 1H, $\text{CHH}-3$); 3,18-3,38 (m, 2H, $\text{CHH}-5$ e $\text{CH}-2$); 3,44-3,62 (m, 1H, $\text{CHH}-5$); 4,14-4,28 (m, 1H, $\text{CH}-1'$); 7,30-7,80 (m, 1H, OH).

RMN- ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3 , 50°C): δ 9,9 (CH_3); 23,7 (CH_2); 27,1 (CH_2); 28,3 (CH_3), 41,4 (CH); 47,2 (CH_2); 58,3 (CH); 79,8 (C $^\circ$); 155,0 (CO); 179,6 (CO).

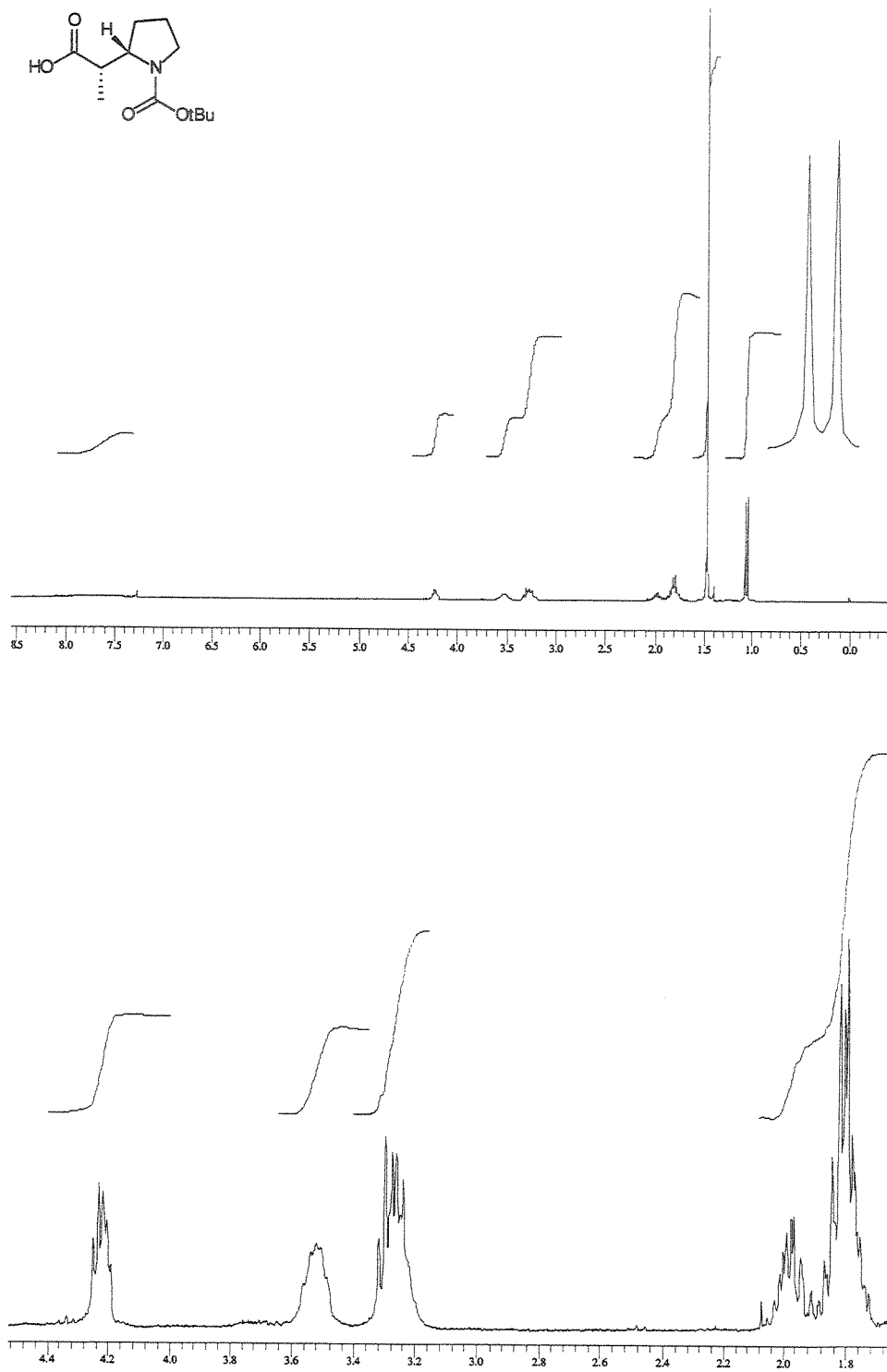
Infravermelho do composto (-)-**36** (filme, cm^{-1}):



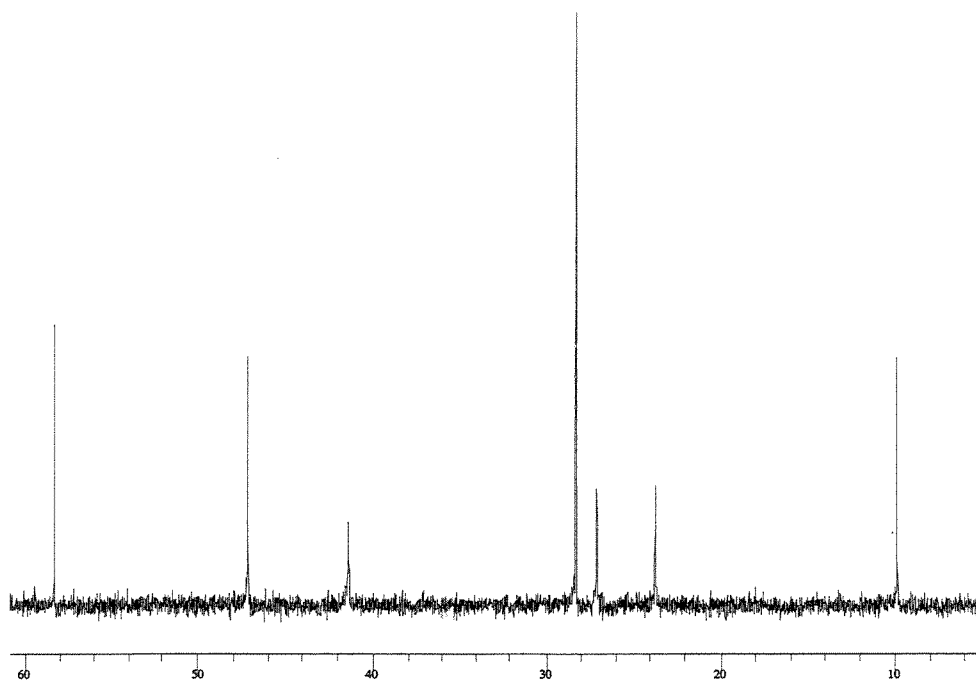
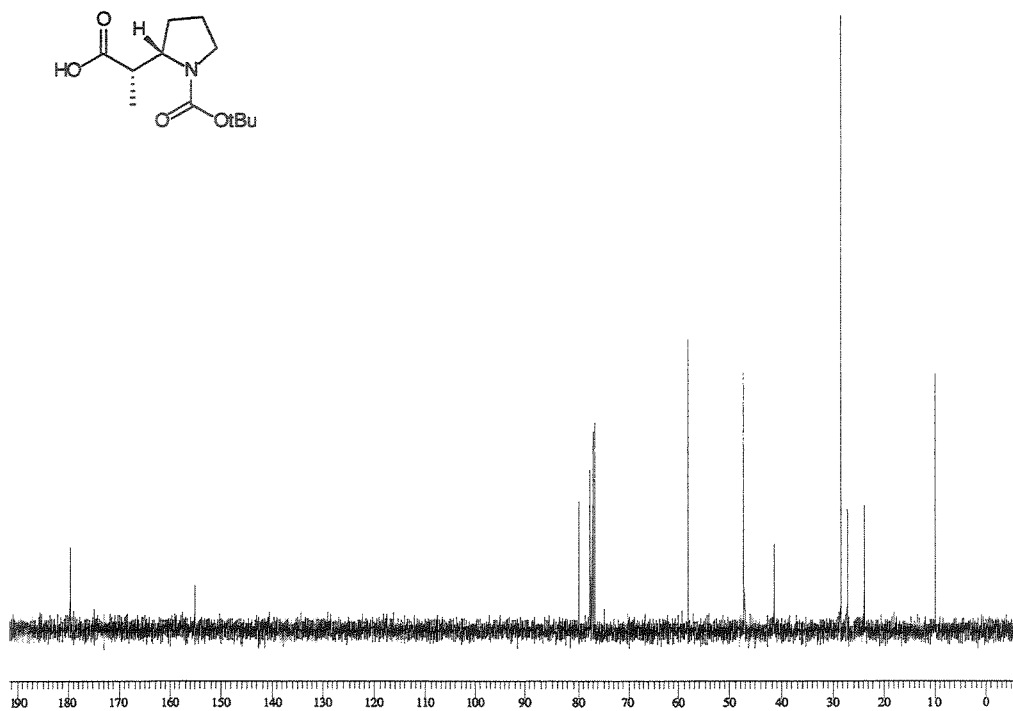
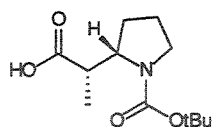
Espectro de Massas para o composto (-)-**36**:

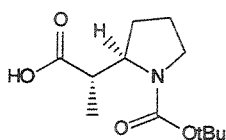


Espectro de RMN- ^1H do composto (-)-**36** (300 MHz, CDCl_3):



Espectro de RMN- ^{13}C do composto (-)-**36** (75,5 MHz, CDCl_3):





Ácido (2'S)- 2'- [(2R)- 1- (terc- butoxicarbonil)- azolan -2-il] propanóico (+)-55.

O mesmo procedimento descrito para a preparação de (-)-36 foi utilizado trocando o aduto 49 pelo 50.

ASPECTO FÍSICO: sólido branco.

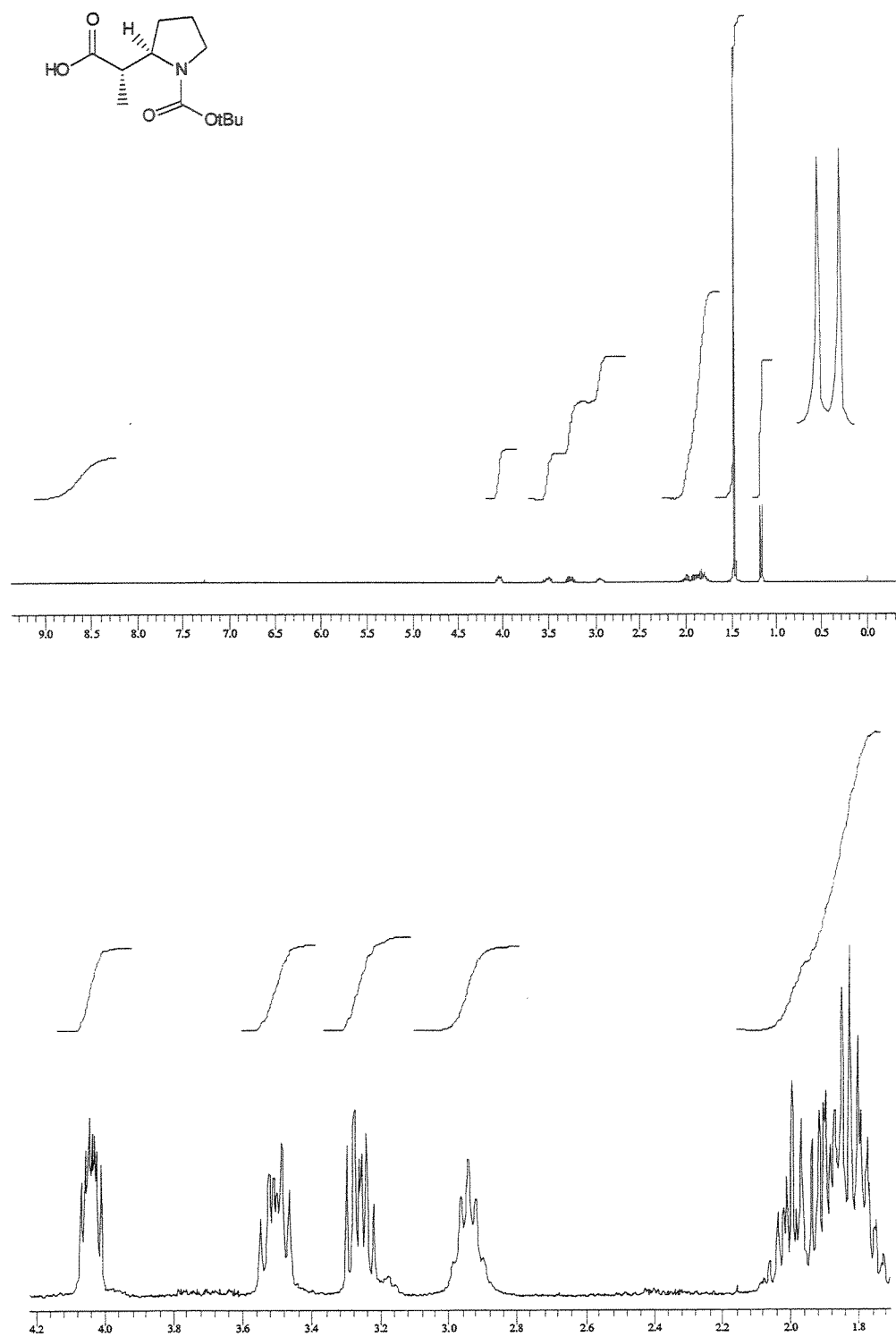
P.F.: 98,2-99,0°C.

$[\alpha]_D^{20} = +71,08$ (3,23, CH₂Cl₂).

RMN-¹H (300MHz, CDCl₃, 50°C): δ 1,16 (d, 3H, J=7,3, CH₃); 1,46 (s, 9H, (CH₃)₃C-); 1,70-2,06 (m, 4H, CH₂-3, 4); 2,94 (qt, 1, 1H, J=6,6, CH-2); 3,25 (ddd, 1H, J=6,6; 6,7 e 11,0, CHH-5); 3,50 (ddd, 1H, J=6,9; 6,6 e 11,0, CHH-5); 3,99-4,10 (m, 1H, CH-1'); 8,20-8,90 (m, 1H, OH).

RMN-¹³C (75,5MHz, CDCl₃, 50°C): δ 13,7 (CH₃); 23,2 (CH₂); 28,3 (CH₂); 28,7 (CH₃), 42,6 (CH); 46,7 (CH₂); 59,5 (CH); 79,9 (C 9); 155,5 (CO); 179,9 (CO).

Espectro de RMN- ^1H do composto (+)-**55** (300 MHz, CDCl_3 , 50°C):



Espectro de RMN- ^{13}C do composto (+)-**55** (75,5 MHz, CDCl_3 , 50°C):

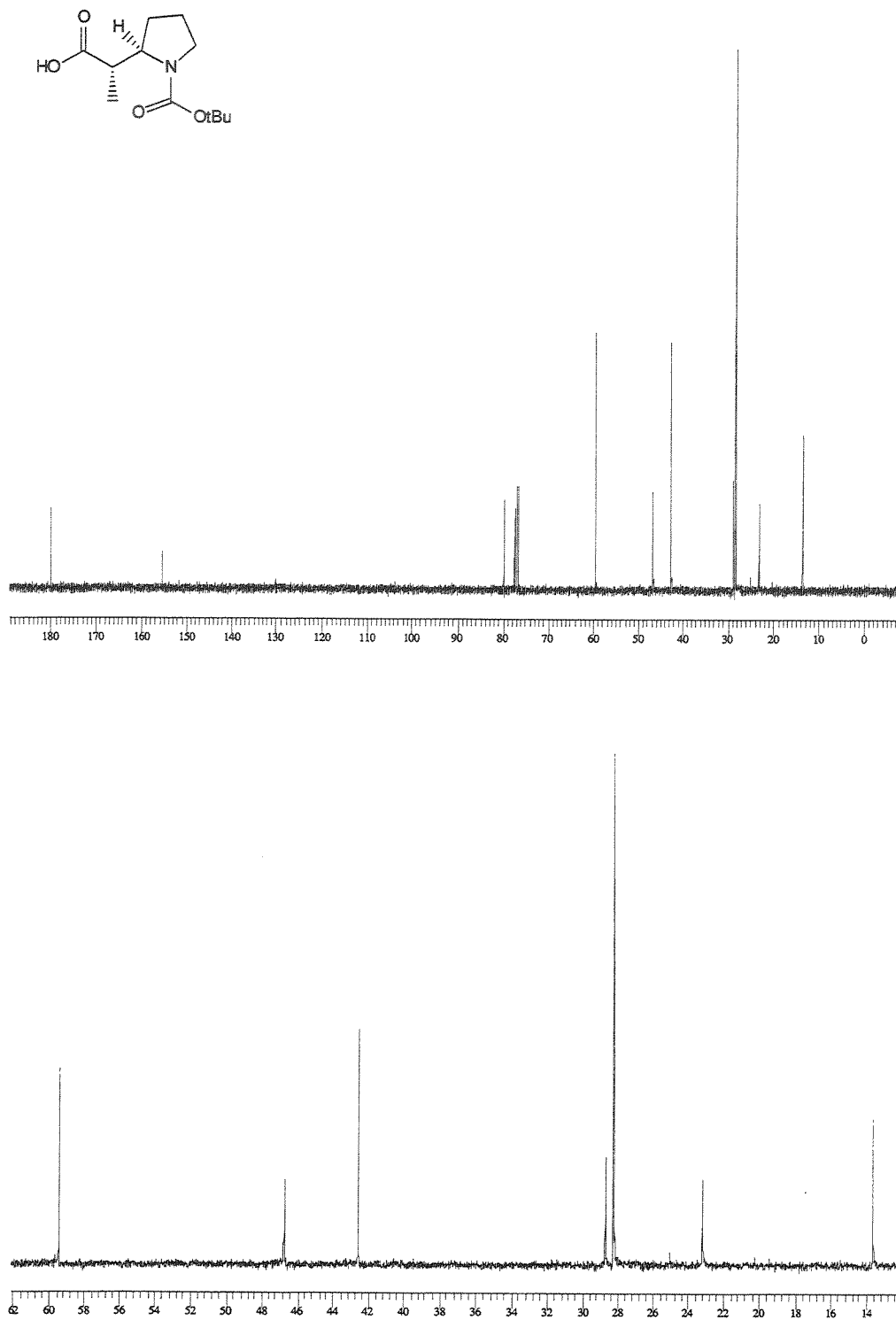


Diagrama do ORTEP e dados cristalográficos para o composto (+)-**55**:

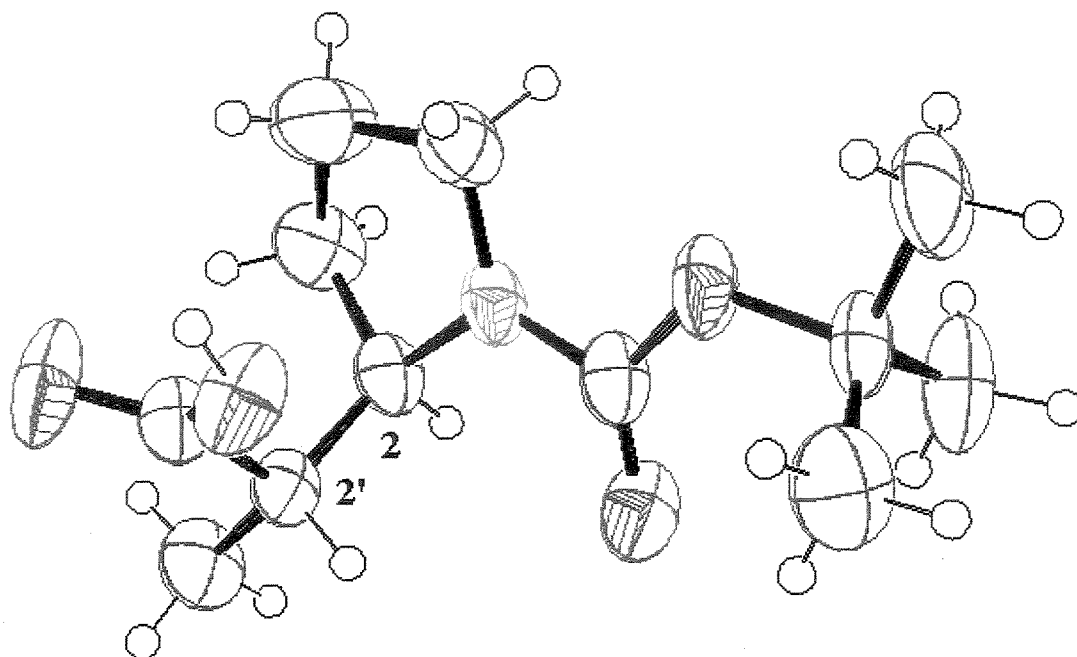


Tabela XLIX Crystal data and structure refinement for (+)-**55**.

Empirical formula	C ₁₂ H ₂₁ NO ₄
Formula weight	243.30
Temperature	293(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	space group, triclinic, P1 [nr. 1]
Unit cell dimensions	a = 6.1780(10) Å α = 100.78(3) deg.
	b = 6.7600(10) Å β = 97.09(3) deg.
	c = 8.473(2) Å γ = 96.70(3) deg.
Volume	341.39(11) Å ³
Z, Calculated density	1, 1.183 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.088 mm ⁻¹
F(000)	132
Crystal size	0.23 x 0.50 x 0.59 mm
Theta range for data collection	3.55 to 24.95 deg.
Index ranges	0 ≤ h ≤ 7, -8 ≤ k ≤ 7, -10 ≤ l ≤ 9
Reflections collected / unique	1308 / 1308 [R(int) = 0.0000]
Reflections [I > 2σ(I)]	1022
Completeness to 2θ = 24.95	99.7%
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	1308 / 3 / 155
Goodness-of-fit on F ²	1.136
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0496, wR2 = 0.1217
R indices (all data)	R1 = 0.0732, wR2 = 0.1483
Absolute structure parameter	0(3)
Extinction coefficient	0.12(3)
Largest diff. peak and hole	0.196 and -0.177 e.Å ⁻³

Tabela L Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for (+)-**55**. U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U(EQ)
O(1)	10128(6)	4547(5)	9419(5)	64(1)
O(2)	11650(6)	7008(7)	11484(5)	82(1)
O(3)	5130(5)	4281(5)	5778(3)	60(1)
O(4)	3754(6)	4064(6)	8119(4)	65(1)
N	6507(6)	6529(5)	8014(4)	48(1)
C(1)	8023(10)	7545(8)	7144(6)	61(1)
C(2)	9293(8)	9282(6)	8396(5)	90(2)
C(3)	7940(8)	9605(6)	9775(5)	70(2)
C(4)	6694(8)	7521(7)	9740(5)	48(1)
C(5)	7711(7)	6283(7)	10896(5)	45(1)
C(6)	10038(8)	6001(7)	10663(5)	50(1)
C(7)	5012(8)	4886(7)	7354(5)	51(1)
C(8)	3544(8)	2569(7)	4768(6)	55(1)
C(9)	3778(12)	642(10)	5357(8)	83(2)
C(10)	4251(12)	2459(11)	3109(6)	85(2)
C(11)	1238(10)	3123(11)	4744(8)	86(2)
C(12)	7583(10)	7246(9)	12655(6)	65(1)

Tabela LI Bond lengths [Å] and angles [deg] for (+)-**55**.

O(1)-C(6)	1.311(5)
O(2)-C(6)	1.197(6)
O(3)-C(7)	1.336(5)
O(3)-C(8)	1.480(5)
O(4)-C(7)	1.220(6)
N-C(7)	1.342(6)
N-C(1)	1.449(7)
N-C(4)	1.475(5)
C(1)-C(2)	1.494(6)
C(2)-C(3)	1.5161
C(3)-C(4)	1.518(6)
C(4)-C(5)	1.527(6)
C(5)-C(6)	1.504(6)
C(5)-C(12)	1.526(6)
C(8)-C(9)	1.495(9)
C(8)-C(11)	1.513(8)
C(8)-C(10)	1.514(8)
C(7)-O(3)-C(8)	120.4(4)
C(7)-N-C(1)	125.2(3)
C(7)-N-C(4)	121.5(4)
C(1)-N-C(4)	113.3(4)
N-C(1)-C(2)	104.5(4)

C(1)-C(2)-C(3)	106.2(3)
C(2)-C(3)-C(4)	105.1(2)
N-C(4)-C(3)	102.1(4)
N-C(4)-C(5)	113.1(3)
C(3)-C(4)-C(5)	116.7(4)
C(6)-C(5)-C(12)	111.3(4)
C(6)-C(5)-C(4)	112.2(4)
C(12)-C(5)-C(4)	110.5(4)
O(2)-C(6)-O(1)	122.8(5)
O(2)-C(6)-C(5)	124.6(4)
O(1)-C(6)-C(5)	112.5(4)
O(4)-C(7)-O(3)	125.7(4)
O(4)-C(7)-N	123.7(4)
O(3)-C(7)-N	110.6(4)
O(3)-C(8)-C(9)	110.8(4)
O(3)-C(8)-C(11)	109.1(4)
C(9)-C(8)-C(11)	112.9(5)
O(3)-C(8)-C(10)	102.1(4)
C(9)-C(8)-C(10)	111.0(5)
C(11)-C(8)-C(10)	110.5(5)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Tabela LII Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for (+)-**55**. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

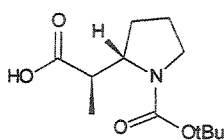
	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(1)	46(2)	67(2)	72(2)	-15(2)	17(2)	11(2)
O(2)	40(2)	111(3)	71(2)	-29(2)	-9(2)	0(2)
O(3)	47(2)	79(2)	40(2)	-16(2)	-2(2)	2(2)
O(4)	49(2)	82(2)	54(2)	-12(2)	12(2)	2(2)
N	46(2)	58(2)	33(2)	-5(2)	1(2)	8(2)
C(1)	75(4)	62(3)	45(3)	6(2)	7(2)	9(3)
C(2)	121(6)	76(4)	61(3)	2(3)	21(4)	-19(4)
C(3)	98(5)	53(3)	56(3)	2(2)	13(3)	9(3)
C(4)	52(3)	56(3)	32(2)	-5(2)	6(2)	13(2)
C(5)	45(3)	53(3)	33(2)	-3(2)	8(2)	4(2)
C(6)	46(3)	58(3)	43(2)	1(2)	7(2)	13(2)
C(7)	43(3)	63(3)	40(2)	-7(2)	3(2)	15(2)
C(8)	46(3)	62(3)	43(3)	-15(2)	-7(2)	6(2)
C(9)	93(5)	70(4)	77(4)	-6(3)	5(4)	20(3)
C(10)	85(4)	104(5)	45(3)	-22(3)	-3(3)	4(4)
C(11)	54(3)	101(5)	83(4)	-21(4)	-20(3)	20(3)
C(12)	73(4)	79(3)	38(2)	-5(2)	12(2)	11(3)

Tabela LIII Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for (+)-**55**.

	x	y	z	U(eq)
H(1O)	11340(11)	4640(9)	9060(7)	77
H(1A)	7229	8032	6267	92
H(1B)	8997	6633	6698	92
H(2A)	9496	10498	7946	135
H(2B)	10730	8961	8779	135
H(3A)	6926	10565	9609	105
H(3B)	8889	10118	10807	105
H(4)	5210	7697	9984	72
H(5)	6830	4931	10651	68
H(9A)	3333	753	6413	124
H(9B)	5288	413	5423	124
H(9C)	2862	-476	4614	124
H(10A)	4097	3714	2761	127
H(10B)	3341	1357	2345	127
H(10C)	5763	2237	3168	127
H(11A)	820	3202	5806	129
H(11B)	227	2102	3975	129
H(11C)	1205	4416	4435	129
H(12A)	6081	7401	12769	98
H(12B)	8478	8556	12945	98
H(12C)	8107	6387	13357	98

Tabela LIV Torsion angles [deg] for (+)-**55**.

C(7)-N-C(1)-C(2)	179.0(4)
C(4)-N-C(1)-C(2)	1.0(5)
N-C(1)-C(2)-C(3)	-18.8(4)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	29.5(3)
C(7)-N-C(4)-C(3)	-161.2(4)
C(1)-N-C(4)-C(3)	16.9(5)
C(7)-N-C(4)-C(5)	72.5(5)
C(1)-N-C(4)-C(5)	-109.4(5)
C(2)-C(3)-C(4)-N	-27.6(3)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	96.3(3)
N-C(4)-C(5)-C(6)	62.5(5)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	-55.5(5)
N-C(4)-C(5)-C(12)	-172.6(4)
C(3)-C(4)-C(5)-C(12)	69.4(5)
C(12)-C(5)-C(6)-O(2)	-26.1(7)
C(4)-C(5)-C(6)-O(2)	98.4(6)
C(12)-C(5)-C(6)-O(1)	155.5(4)
C(4)-C(5)-C(6)-O(1)	-80.0(5)
C(8)-O(3)-C(7)-O(4)	4.8(7)
C(8)-O(3)-C(7)-N	-176.2(4)
C(1)-N-C(7)-O(4)	-179.9(5)
C(4)-N-C(7)-O(4)	-2.0(7)
C(1)-N-C(7)-O(3)	1.1(6)
C(4)-N-C(7)-O(3)	179.0(4)
C(7)-O(3)-C(8)-C(9)	-63.0(6)
C(7)-O(3)-C(8)-C(11)	61.8(6)
C(7)-O(3)-C(8)-C(10)	178.7(5)



Ácido (2'R)- 2'- [(2S)- 1- (terc- butoxicarbonil)- azolan- 2-il] propanóico (-)-55.

O mesmo procedimento descrito para a preparação de (+)-55 foi utilizado trocando o aduto **50** pelo **59**¹⁴⁷.

ASPECTO FÍSICO: sólido branco.

P.F.: 98,0-98,6°C.

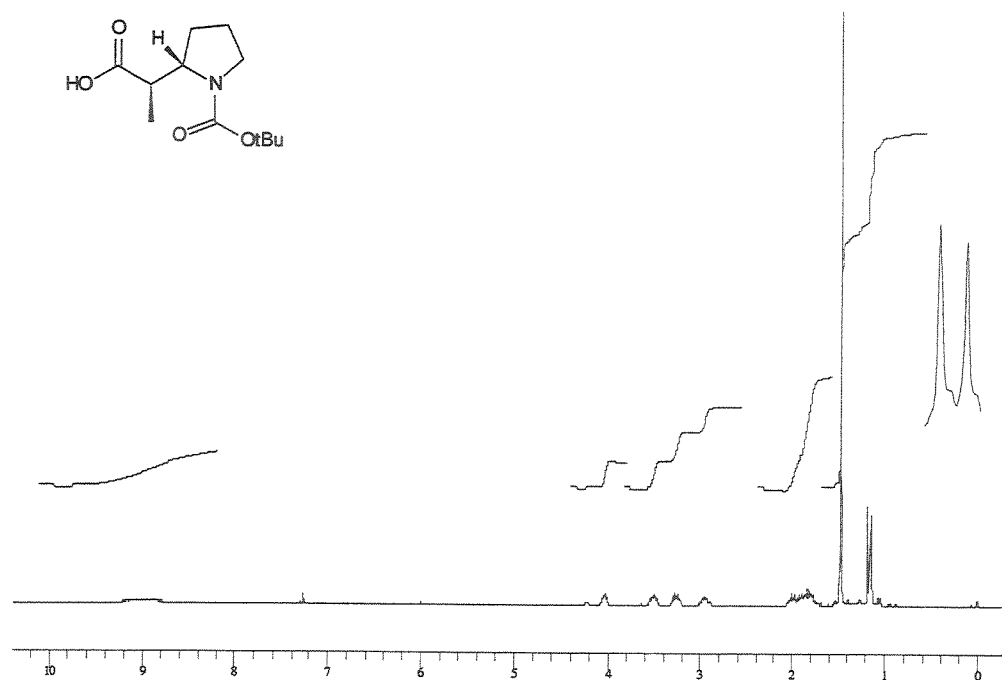
$[\alpha]_D^{20} = -72,7$ (2,1, CH₂Cl₂).

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃, 55°C): δ 1,16 (d, 3H, J=7,4, CH₃); 1,47 (s, 9H, (CH₃)₃C-); 1,70-2,06 (m, 4H, CH₂-3 e CH₂-4); 2,95 (qt, 1, 1H, J=6,7, CH-2); 3,25 (ddd, 1H, J=6,9; 6,4 e 10,8, CHH-5); 3,50 (ddd, 1H, J=6,9; 6,6 e 10,3, CHH-5); 3,99-4,10 (m, 1H, CH-1'); 8,60-9,00 (m, 1H, OH).

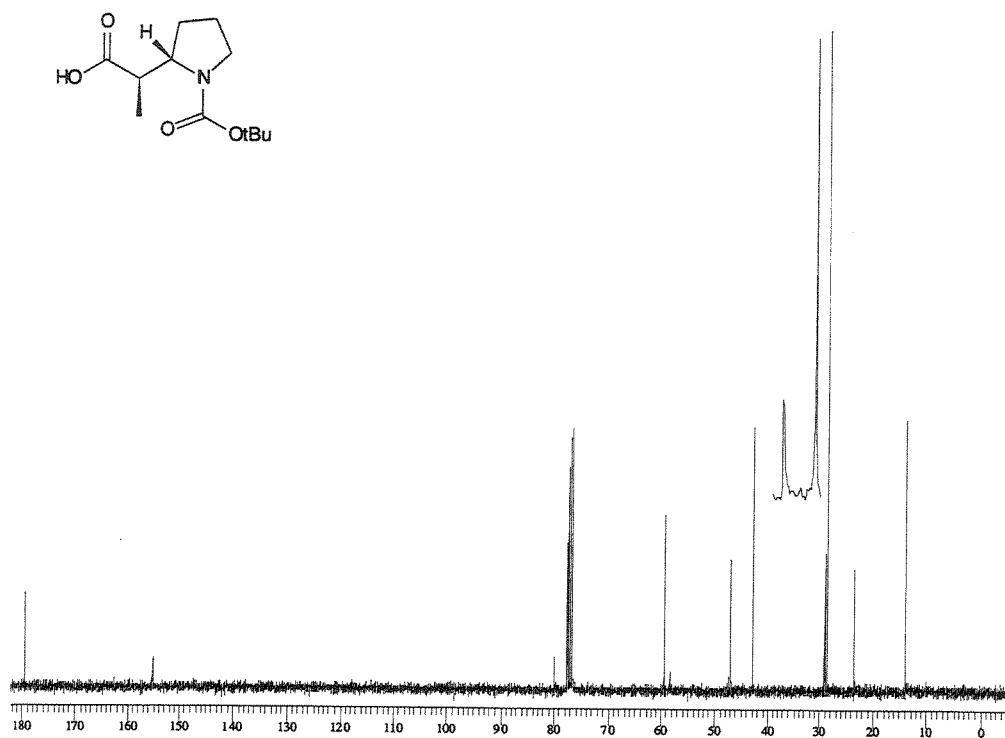
RMN-¹³C (75,5MHz, CDCl₃, 50°C): δ 13,9 (CH₃); 23,4 (CH₂); 28,5 (CH₂); 28,9 (CH₃), 42,8 (CH); 46,9 (CH₂); 59,5 (CH); 79,9 (C⁹); 155,2 (CO); 179,5 (CO).

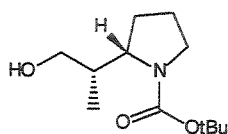
¹⁴⁷Procedimento para a preparação deste descrito abaixo.

Espectro de RMN- ^1H do composto (-)-**55** (300 MHz, CDCl_3 , 55°C):



Espectro de RMN- ^{13}C do composto (-)-**55** (75,5 MHz, CDCl_3 , 50°C):





(2S)- 2- [(2'S)- 1- hidroxi-2-metiletil]- azolanil -1- carboxilato de terc-butila 56.

A uma solução de **49** (0,10 g, 0,25 mmol) em THF (1,64 ml) a 0°C foi adicionada uma solução de NaBH₄ (0,038 g, 1,0 mmol) em H₂O (0,24 ml), gota a gota. O banho foi retirado e a reação mantida sob agitação por 16 horas. A reação foi novamente resfriada (0°C) e foi adicionada uma solução de HCl 2N (0,68 ml), gota a gota. Extraída com CH₂Cl₂ e seca sob MgSO₄. O solvente evaporado e o bruto purificado por cromatografia em coluna para fornecer o álcool **56** (0,046 g, 0,20 mmol; 10% Acetato de Etila/Hexano) em 80% de rendimento e a (4R)-4-benzil-1,3-oxazolidin-2-ona (0,040 g, 0,23 mmol; 50% Acetato de Etila/Hexano) em 92% de rendimento.

ASPECTO FÍSICO: Óleo.

$[\alpha]_D^{20} = -16,9$ (1,1, CH₂Cl₂).

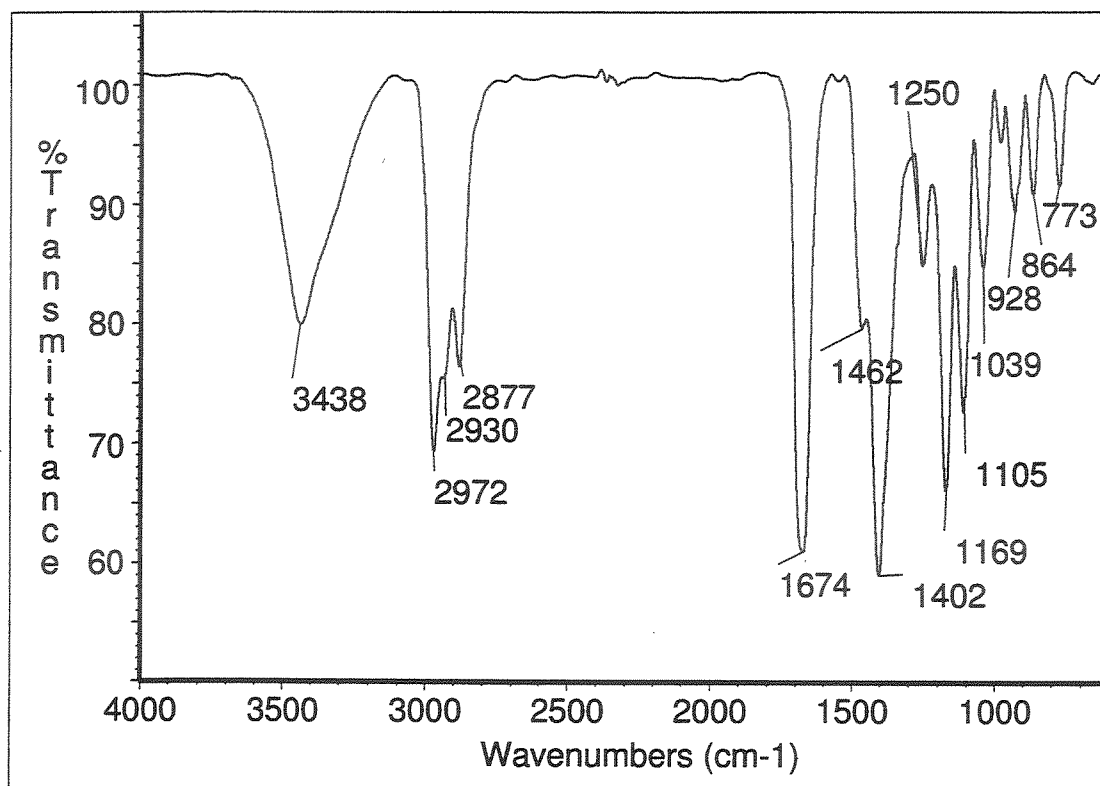
EMAR: Calculado para C₈H₁₄NO₃ (M-OC₄H₉) 156,1025, obtido 156,1027.

IV (filme, cm⁻¹): 3438, 2972, 2930, 2877, 1674, 1462, 1402, 1250, 1169, 1105, 1039, 928, 864, 773.

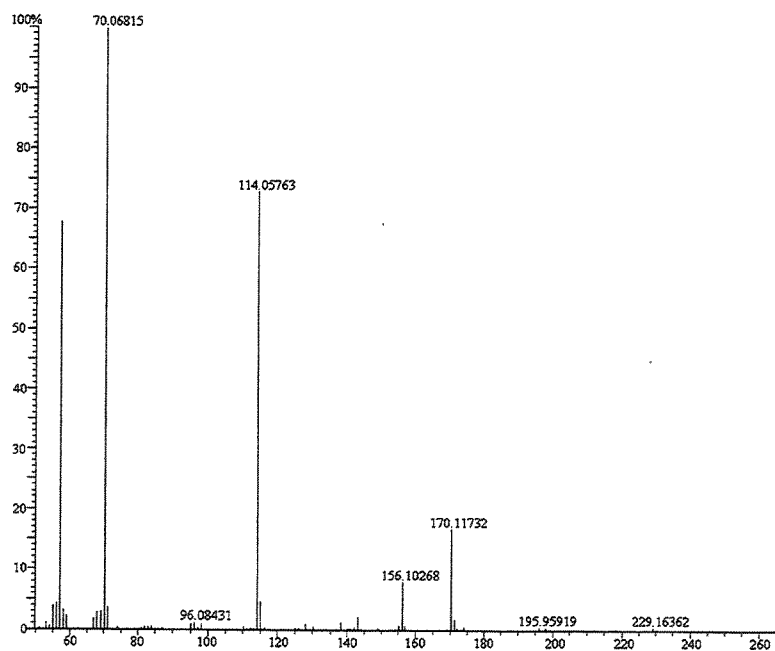
RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 1,02 (d, 3H, J=6,6, CH₃); 1,30-1,45 (m, 1H, OH); 1,90 (s, 9H, (CH₃)₃C-); 1,75-1,94 (m, 4H, CH₂-3,4); 3,19-3,28 (m, 1H, CH-Me); 3,30-3,42 (m, 2H, CH₂-5); 3,65 (d, 1H, J=11,7, CHH-OH); 3,79 (dd, 1H, J=7,3 e 10,3, CHH-OH); 4,28 (s, 1, 1H, CH-2).

RMN-¹³C (125,7 MHz, CDCl₃): δ 14,8 (CH₃); 23,5 (CH₂); 28,4 (CH₃); 28,7 (CH₂); 39,0 (CH); 46,4 (CH₂); 58,8 (CH); 64,0 (CH₂); 79,9 (C⁹); 156,7 (CO).

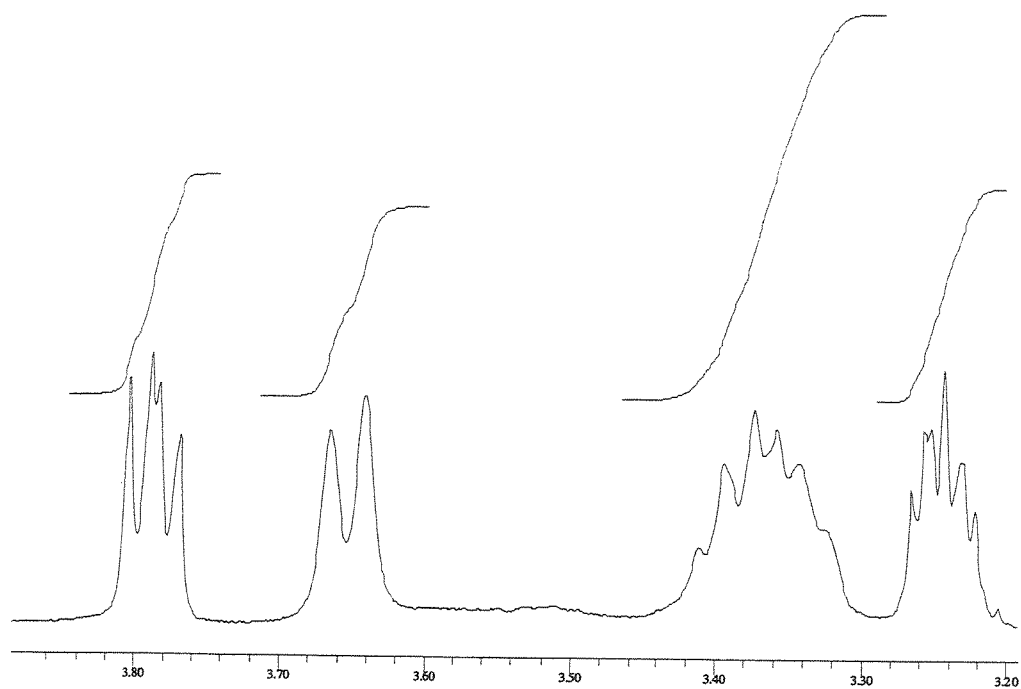
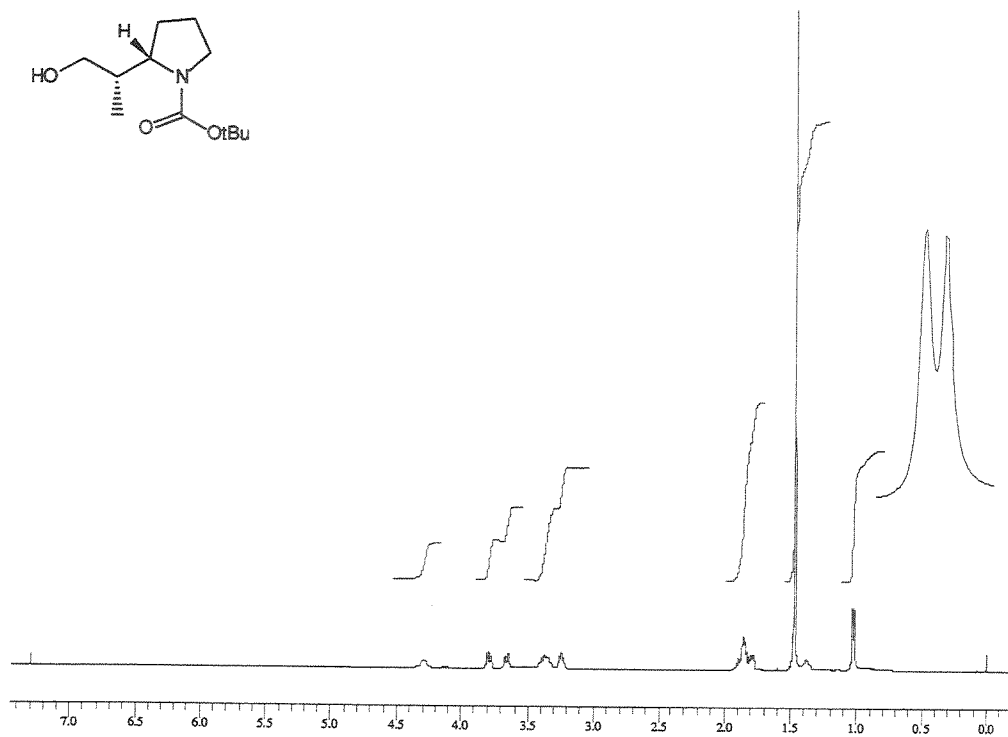
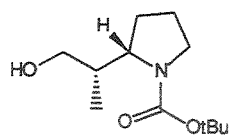
Infravermelho do composto **56** (filme, cm^{-1}):



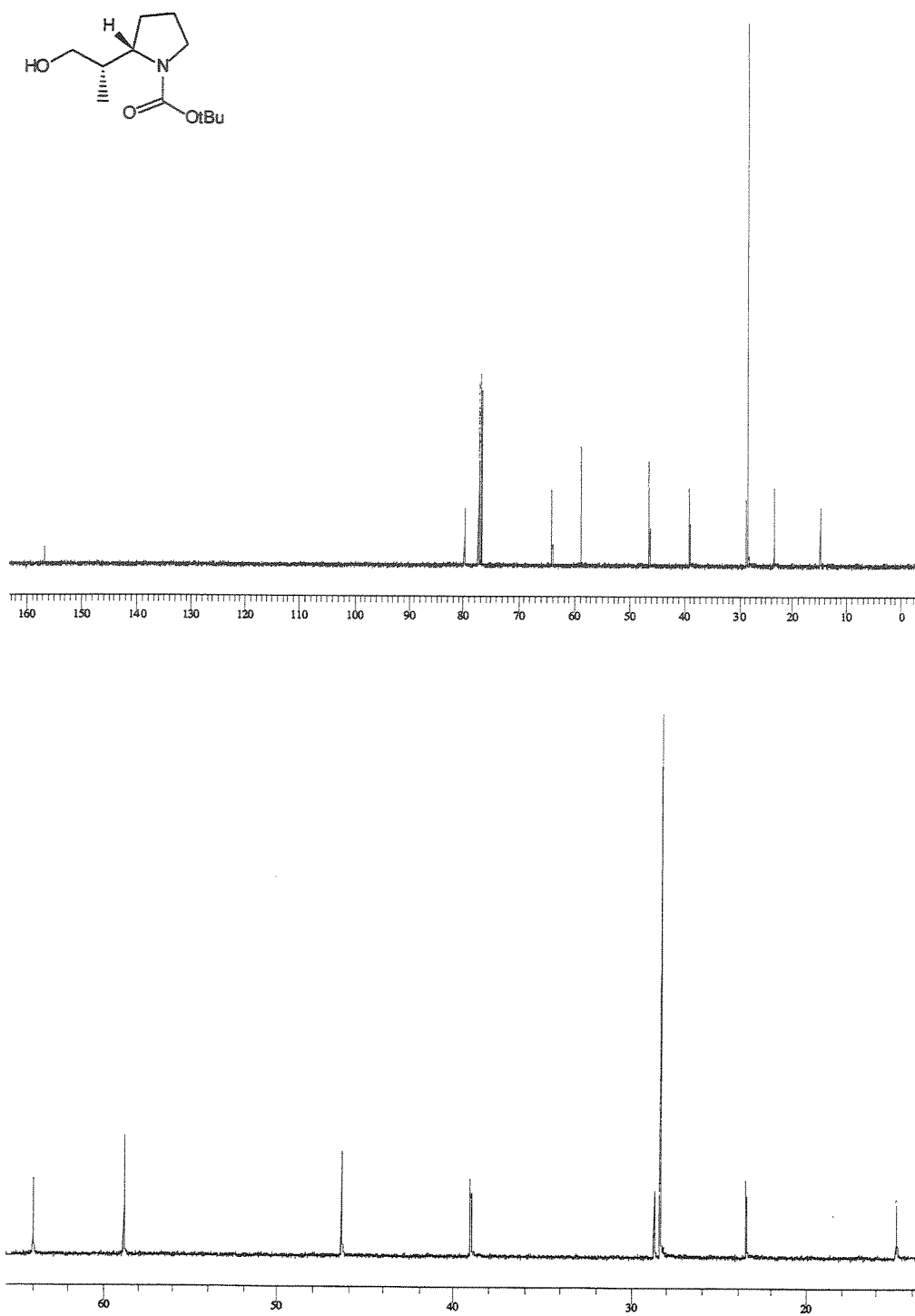
Espectro de Massas do composto **56** (S135):

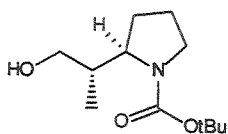


Espectro de RMN- ^1H do composto **56** (500 MHz, CDCl_3):



Espectro de RMN- ^{13}C do composto **56** (125,7 MHz, CDCl_3):





(2R)-2-[(2'S)-1-hidroxi-2-metiletil]- azolanil -1- carboxilato de terc-butila 57.

O mesmo procedimento descrito para a preparação de **56** foi empregado trocando o isômero **49** pelo **50**. O bruto foi purificado por cromatografia em coluna para fornecer o álcool **57** (0,046 g, 0,20 mmol; 10% Acetato de Etila/Hexano) em 80% de rendimento e a (4R)-4-benzil-1,3-oxazolidin-2-ona (0,040 g, 0,23 mmol; 50% Acetato de Etila/Hexano) em 92% de rendimento.

ASPECTO FÍSICO: Óleo.

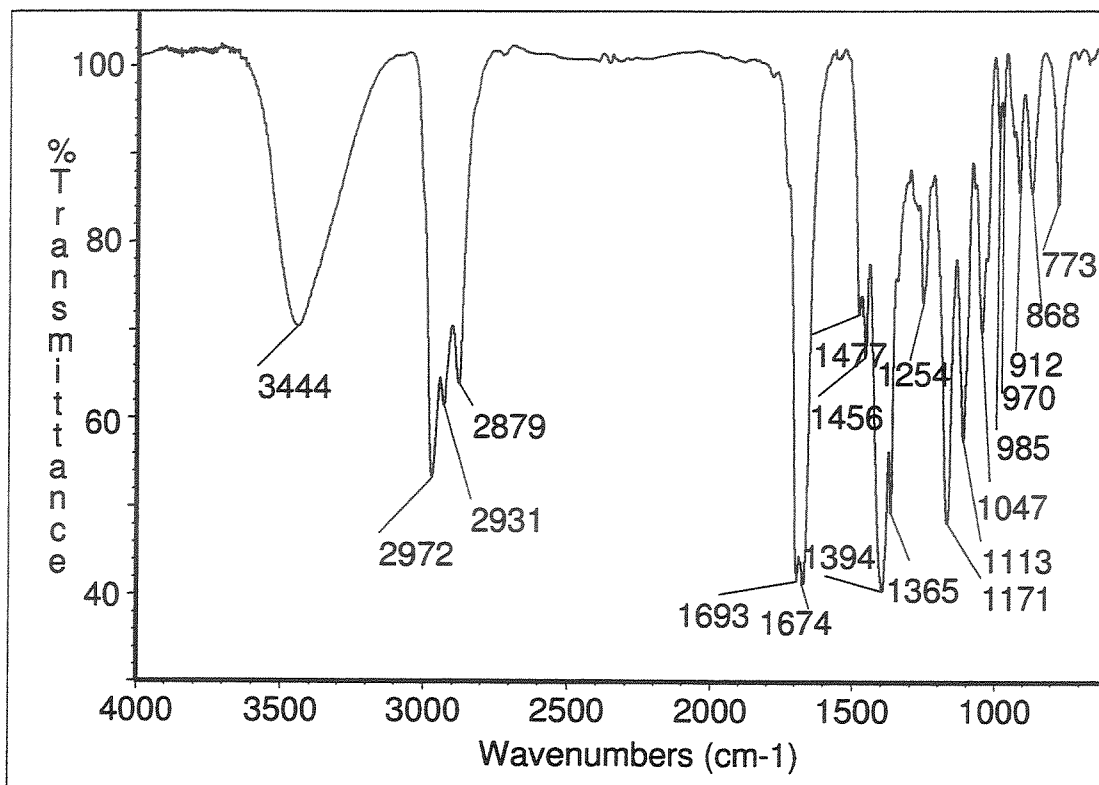
$[\alpha]_D^{20} = +35,6$ (1,8, CH_2Cl_2).

IV (filme, cm^{-1}): 3444, 2972, 2931, 2879, 1693, 1674, 1477, 1456, 1394, 1365, 1254, 1171, 1113, 1047, 985, 970, 912 868, 773.

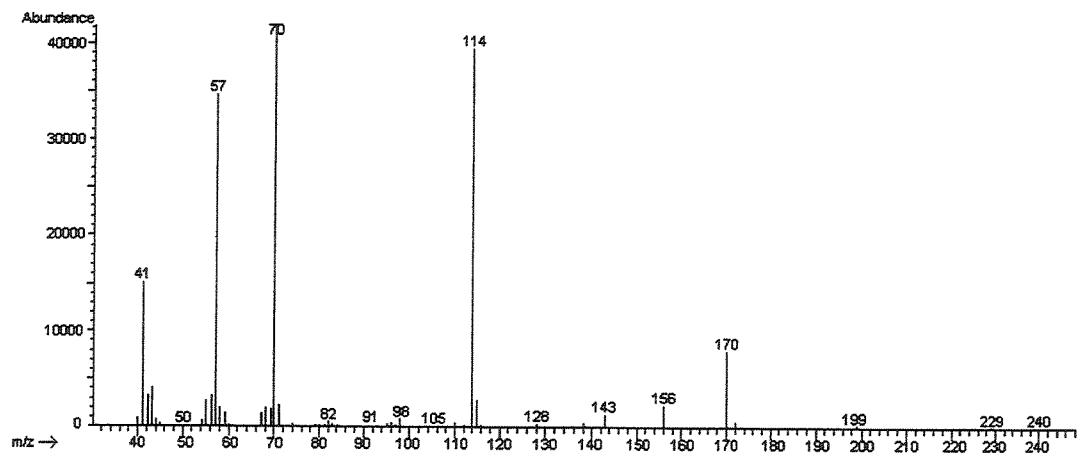
RMN- ^1H (500 MHz, 50°C, CDCl_3): δ 0,80 (d, 3H, $J=6,9$, CH_3); 1,46 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}-$); 1,66-2,10 (m, 5H, CH_2 -3,4, OH); 3,19-3,28 (m, 1H, CH-Me); 3,30-3,42 (m, 2H, CH_2 -5); 3,65 (d, 1H, $J=11,7$, CHH-OH); 3,79 (dd, 1H, $J=7,3$ e $10,3$, CHH-OH); 4,28 (s, 1,1H, CH-2).

RMN- ^{13}C (125,7 MHz, CDCl_3): δ 11,1 (CH_3); 24,4 (CH_2); 28,4 (CH_3); 29,2 (CH_2); 41,5 (CH); 48,1 (CH_2); 56,4 (CH); 65,4 (CH_2); 79,8 (C°); 156,8 (CO).

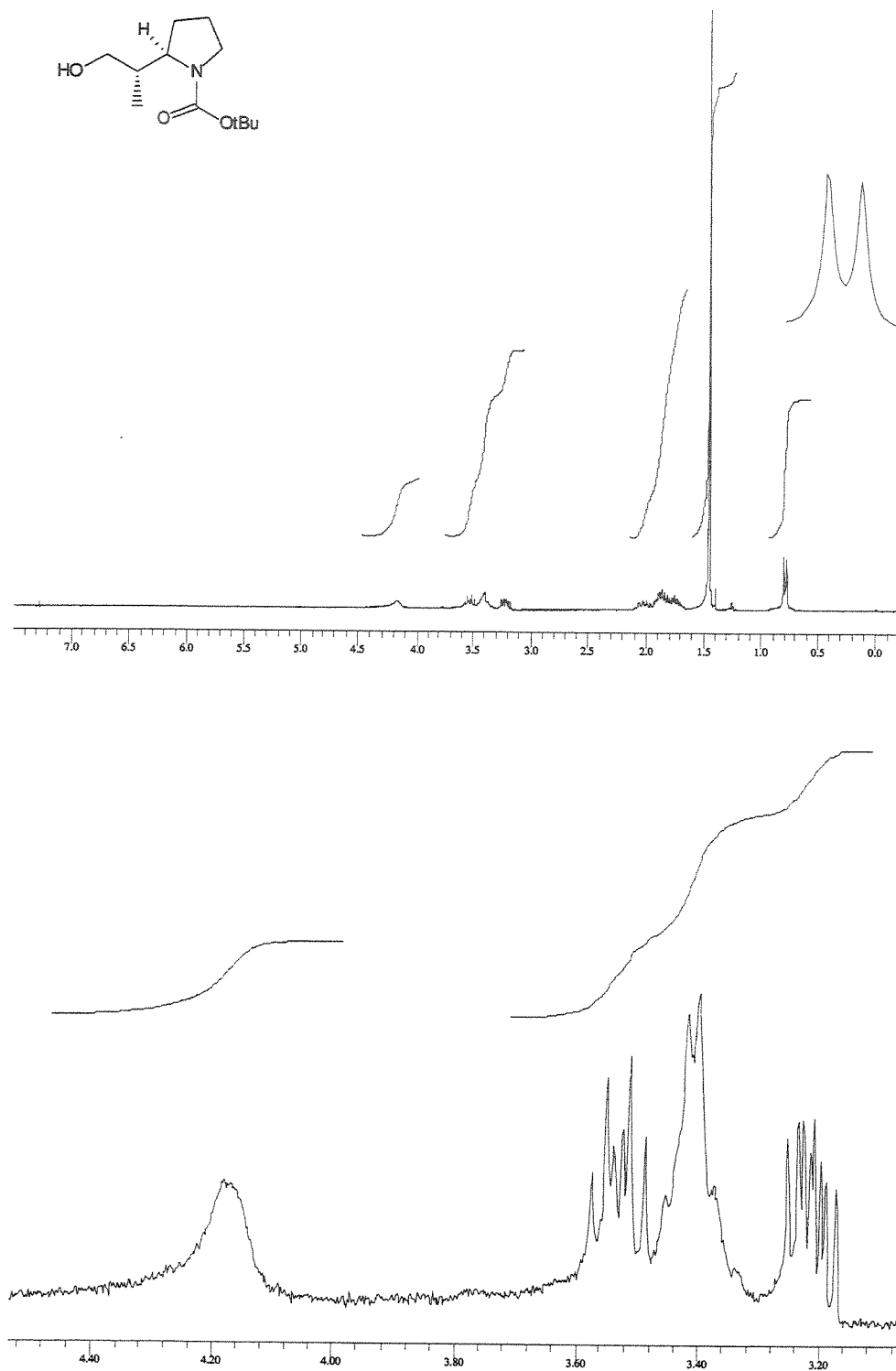
Infravermelho do composto **57** (filme, cm^{-1}):



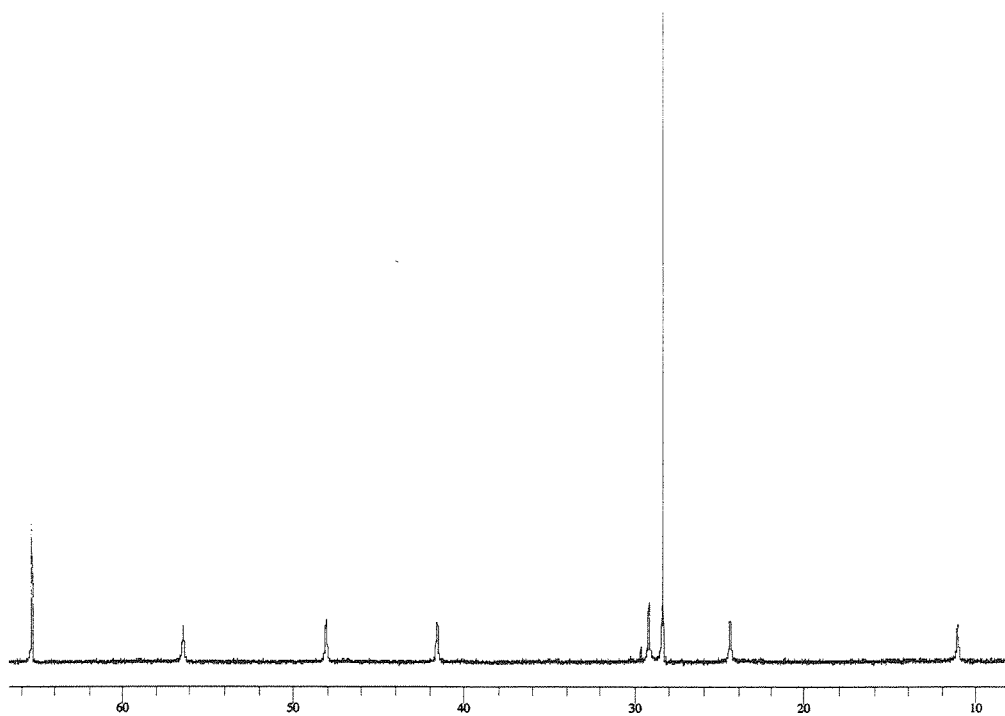
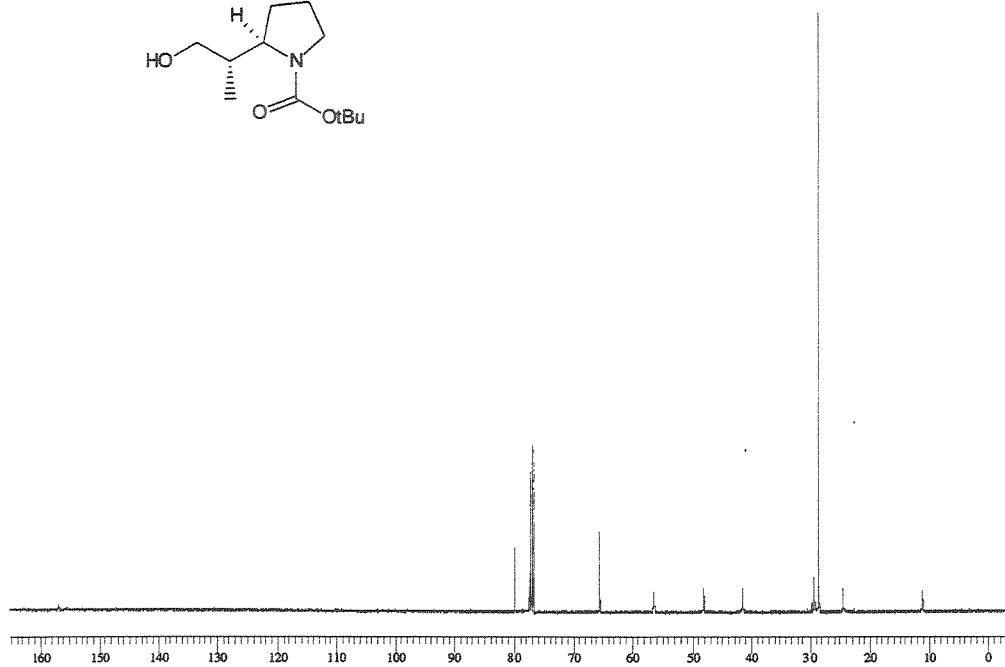
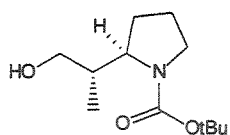
Espectro de Massas do composto **57** (CG/EM):

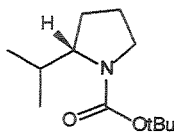


Espectro de RMN- ^1H do composto **57** (500 MHz, CDCl_3 , 50°C):



Espectro de RMN- ^{13}C do composto **57** (125,7 MHz, CDCl_3):





(2S)- 2-isopropil-azolanil-1-carboxilato de *terc*-butila (-)-58.

A uma solução do álcool **56** (0,050 g, 0,22 mmol) em CH_2Cl_2 (0,62 ml) foi adicionado Et_3N (0,032 ml, 0,23 mmol) e quantidade catalítica de DMAP.

A solução foi resfriada a 0°C e então foi adicionado TsCl (0,044 g, 0,23 mmol). A reação foi mantida sob agitação e à 0°C por 1 hora. O solvente evaporado e o produto bruto purificado por cromatografia em coluna (10% Acetato de Etila/Hexano) para fornecer o tosilato correspondente (0,058 g, 0,15 mmol) em 70% de rendimento.

A uma solução do tosilato (0,058 g, 0,14 mmol) em DME (1,17 ml) foi adicionado iodeto de sódio (NaI , 0,046 g, 0,31 mmol) e quantidade catalítica de AIBN. A solução foi levada ao refluxo (80°C) e após 5 minutos foi adicionado de nBu_3SnH (0,047 ml, 0,18 mmol). A reação foi mantida sob refluxo e acompanhada por c.c.d.. O solvente evaporado e o bruto purificado por cromatografia em coluna (5% Acetato de Etila/Hexano) para fornecer (-)-**58** (0,018 g, 0,084 mmol) em 60% de rendimento.

ASPECTO FÍSICO: Óleo.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -32,5 (1,31, \text{CH}_2\text{Cl}_2).$$

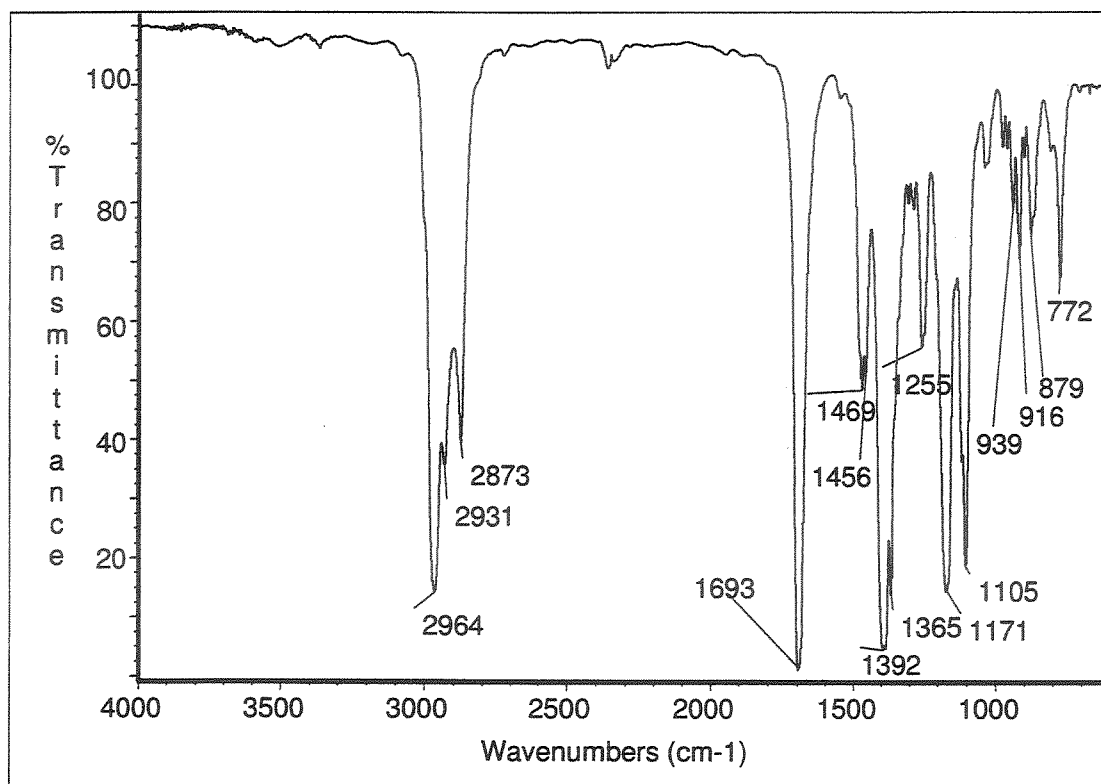
IV (filme, cm^{-1}): 2964, 2931, 2873, 1683, 1469, 1456, 1392, 1365, 1255, 1171, 1105, 939, 916, 879, 772.

EMAR: Calculado para $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NO}$ (M- OC_4H_9) 140,1075, obtido 140,1074.

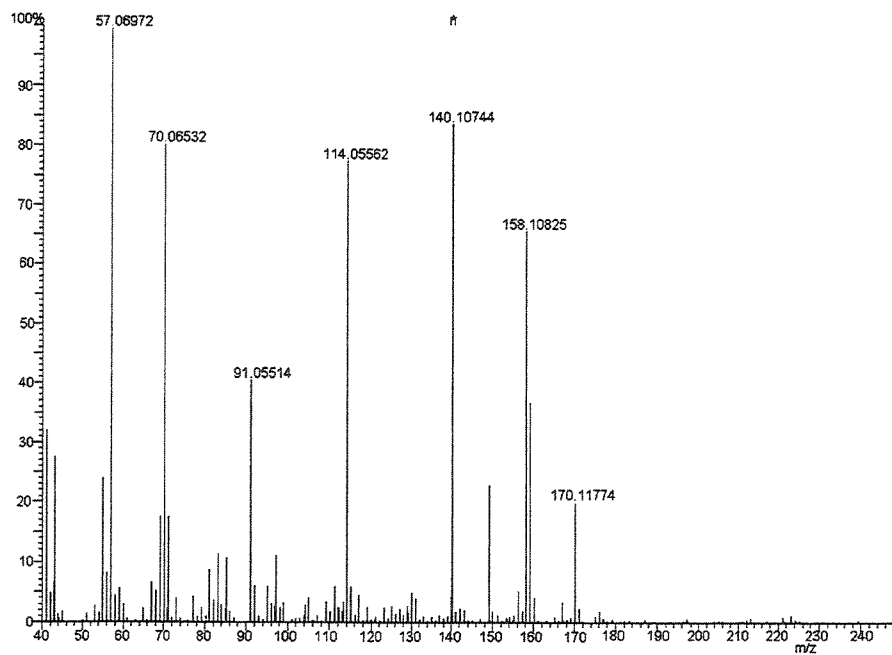
RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3 , mistura de rotâmeros): δ 0,80 (d, 3H, $J=6,8$, CH_3); 0,87 (d, 3H, $J=6,8$, CH_3); 1,46 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}-$); 1,68-1,86 (m, 4H, $\text{CH}_2-3,4$); 1,98-2,10 (2,14-2,26) (m, l, 1H, CH-iPr); 3,19-3,26 (m, 1H, CH-2); 3,39-3,50/3,51-3,60 (m, l, 1H, CHH-5); 3,60-3,68/3,68-3,78 (m, l, 1H, CHH-5).

RMN- ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3 , mistura de rotâmeros): δ 16,8 (CH_3); 19,4 (CH_3); 23,5/24,2 (CH_2); 26,6/25,6 (CH_2); 28,4 (CH_3); 30,7/29,7 (CH_2); 46,6/47,1 (CH); 62,3 (CH); 78,9 (C°); 155,2 (CO).

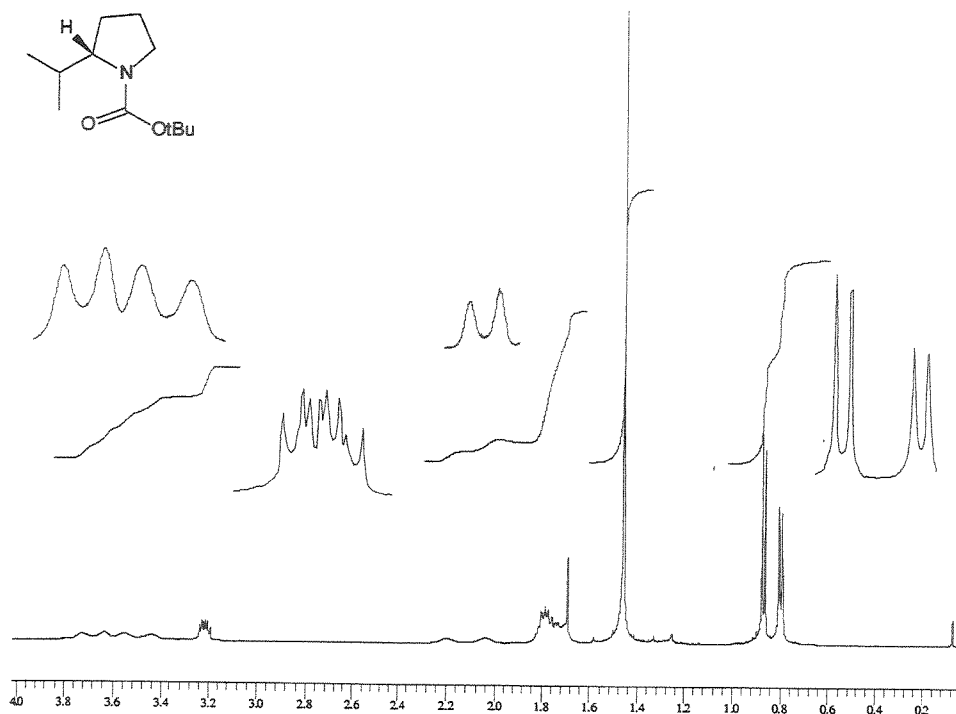
Infravermelho do composto (-)-**58** (filme, cm^{-1}):



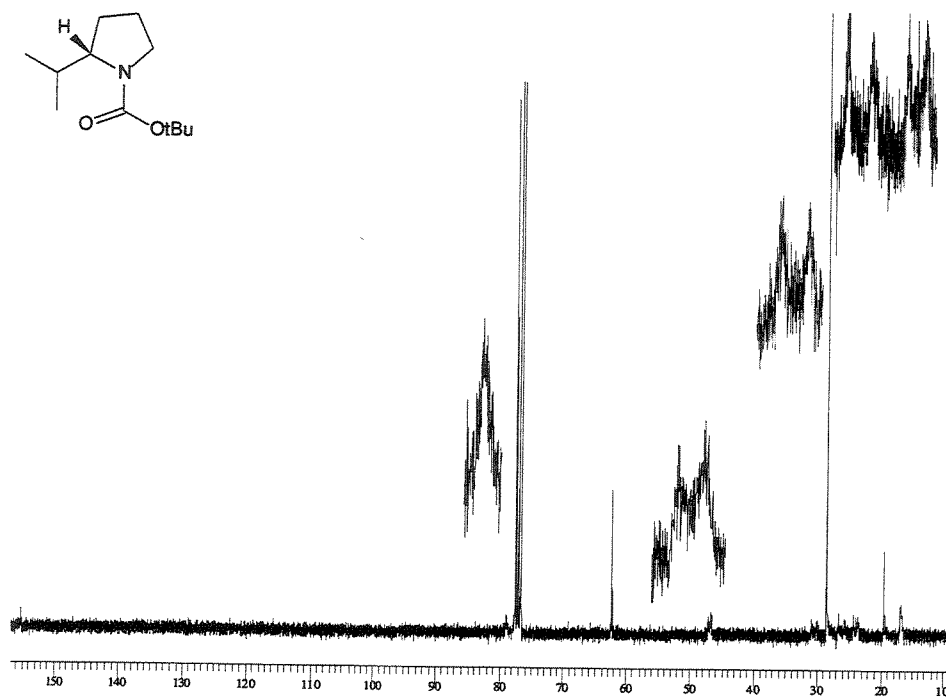
Espectro de Massas do composto (-)-**58** (S168):

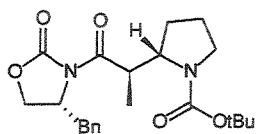


Espectro de RMN- ^1H do composto (-)-**58** (500 MHz, CDCl_3):



Espectro de RMN- ^{13}C do composto (-)-**58** (75,5 MHz, CDCl_3):





(2S, 1'R)- {2'- oxo- 2'- [(4R)- 4- benzil- 2-oxo- 1,3- oxazolan- 3-il]- 1'- metil}-2- etilazolano - 1-carboxilato de *terc*- butila 59

A uma solução de $i\text{Pr}_2\text{NH}$ (0,073 ml, 0,52 mmol) em THF (1,0 ml), a -78°C , foi adicionado uma solução 1,96 M de $n\text{BuLi}$ em hexano (0,27 ml), gota a gota. A mistura foi mantida sob agitação por 30 min. e então foi adicionada uma solução de **49** (0,20 g, 0,50 mmol) em THF (1,0 ml). A mistura foi mantida à -78°C por 1 hora e então interrompida pela adição de uma solução saturada de NH_4Cl (1,0 ml). A fase orgânica separada e a aquosa extraída com CH_2Cl_2 (3 x 5,0 ml). A fase orgânica combinada foi seca sob MgSO_4 , filtrada e o solvente evaporado à baixa pressão. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash para fornecer **49** (0,80 g, 0,20 mmol, 12% acetato de etila/hexano), o epímero **59** (0,80 g, 0,20 mmol, 12% acetato de etila/hexano) em 66% de rendimento com base em **49** recuperado e **60** (0,40 mg, 0,08 mmol, 30% acetato de etila/hexano), produto derivado do ataque do amideto à carbonila endocíclica da oxazolidinona seguida da abertura da mesma, em 27% de rendimento com base em **49** recuperado.

Dados para **59**:

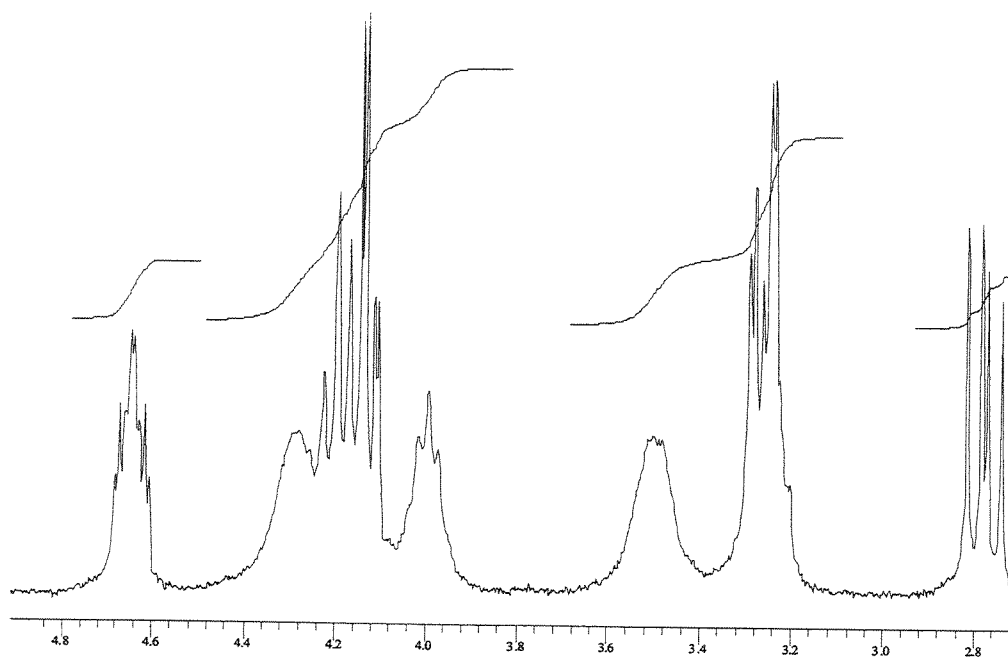
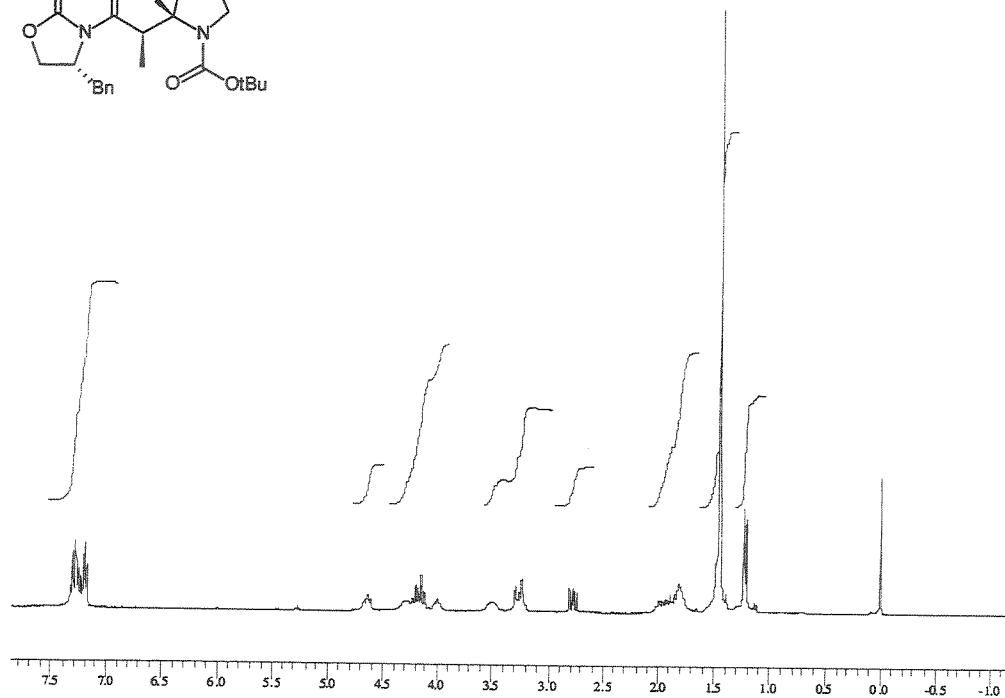
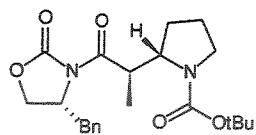
ASPECTO FISICO: sólido branco

$[\alpha]_D^{20} -94,8$ (c 1,4 CH_2Cl_2)

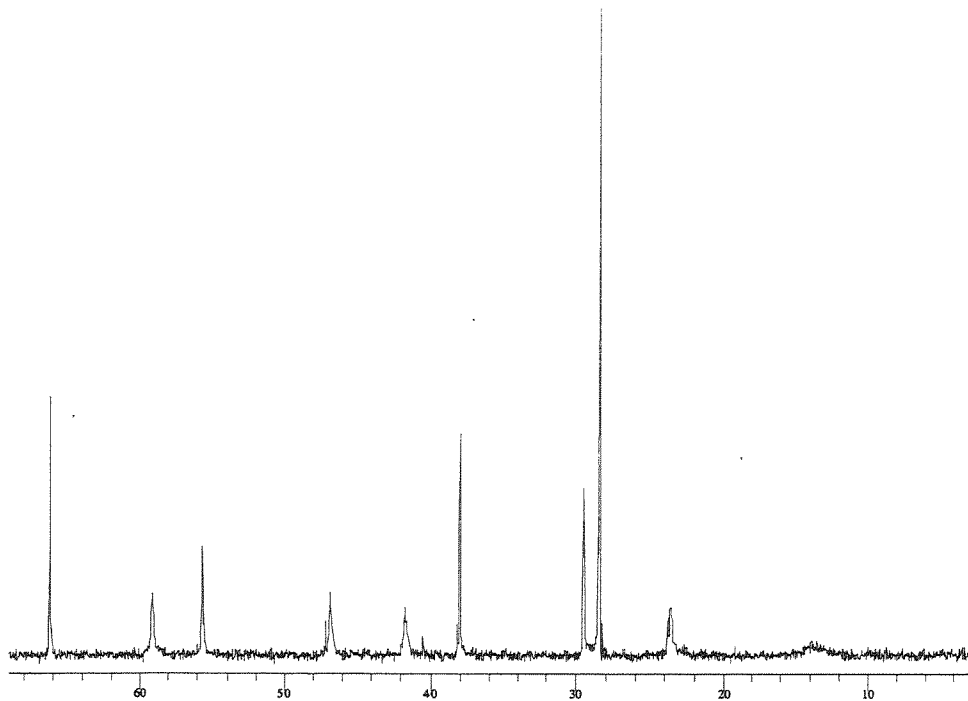
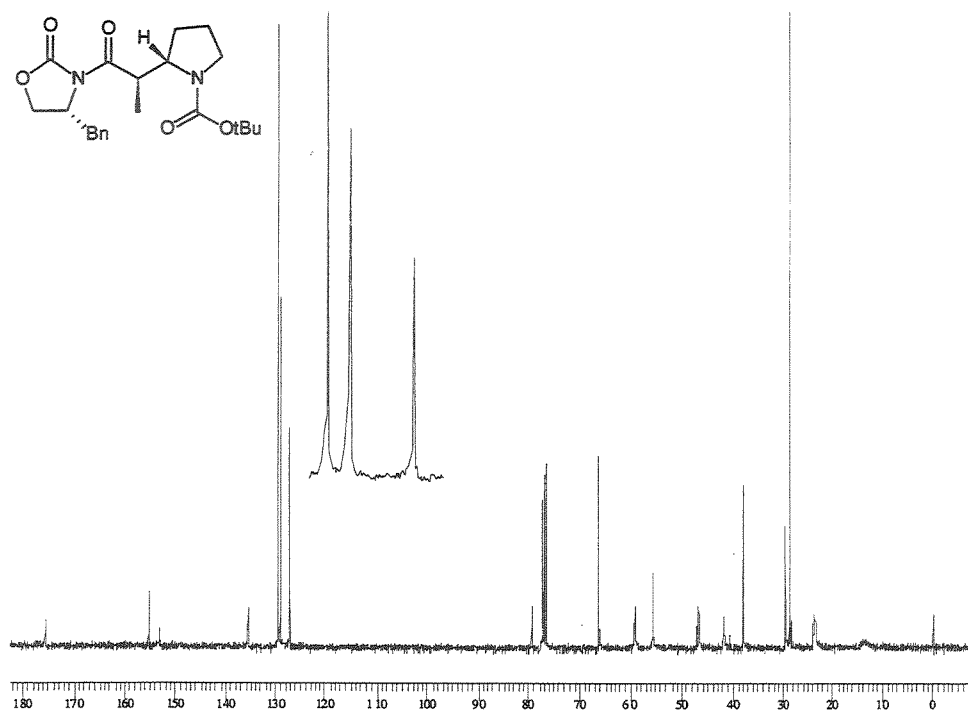
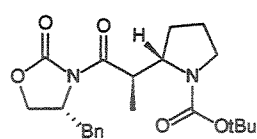
RMN- ^1H (300MHz, CDCl_3 , 55°C): δ 1,23 (d, 3H, $J=7,0$, CH_3); 1,45 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$); 1,72- 2,50 (m, 4H, CH_2 -3,4); 2,78 (dd, 1H, $J=9,5$ e $13,2$, CHHPh); 3,16-3,38 (m, 1H, CHH -5); 3,36-3,60 (s, 1, 1H, CHHPh); 3,38-3,64 (m, 1, 1H, CHH -5); 3,90-4,08 (m, 1, 1H, $J=6,6$, CH -2) 4,13-4,20 (m, 2H, $J=2,6$ e $8,8$, OCH_2CHN); 4,22-4,40 (m, 1, 1H, CH -1'); 4,48-4,70 (m, 1H, OCH_2CHN); 7,19-7,35 (m, 5H, Ph).

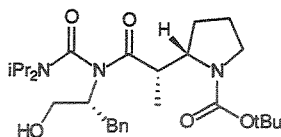
RMN- ^{13}C (75,5MHz, CDCl_3 , 55°C): δ 13,9 (CH_3); 23,6 (CH_2 -4); 28,4 (CH_2 -3); 29,5 (CH_3); 38,0 (CH_2Ph); 41,8 (CH -1); 47,0 (CH_2 -5); 55,7 (CH -2); 59,1 (CHN); 66,2 (CH_2O); 79,4 (C°); 127,2 (CH); 128,9 (CH); 129,4 (CH); 135,6 (C°); 153,3 (CO); 155,2 (CO); 175,4 (CO).

Espectro de RMN- ^1H do composto **59** (300 MHz, CDCl_3 , 55°C):



Espectro de RMN- ^{13}C do composto **59** (75,5 MHz, CDCl_3 , 55°C):



Dados para 60:

ASPECTO FISICO: óleo viscoso.

$[\alpha]_D^{20} +10,5$ (2,4, CH_2Cl_2)

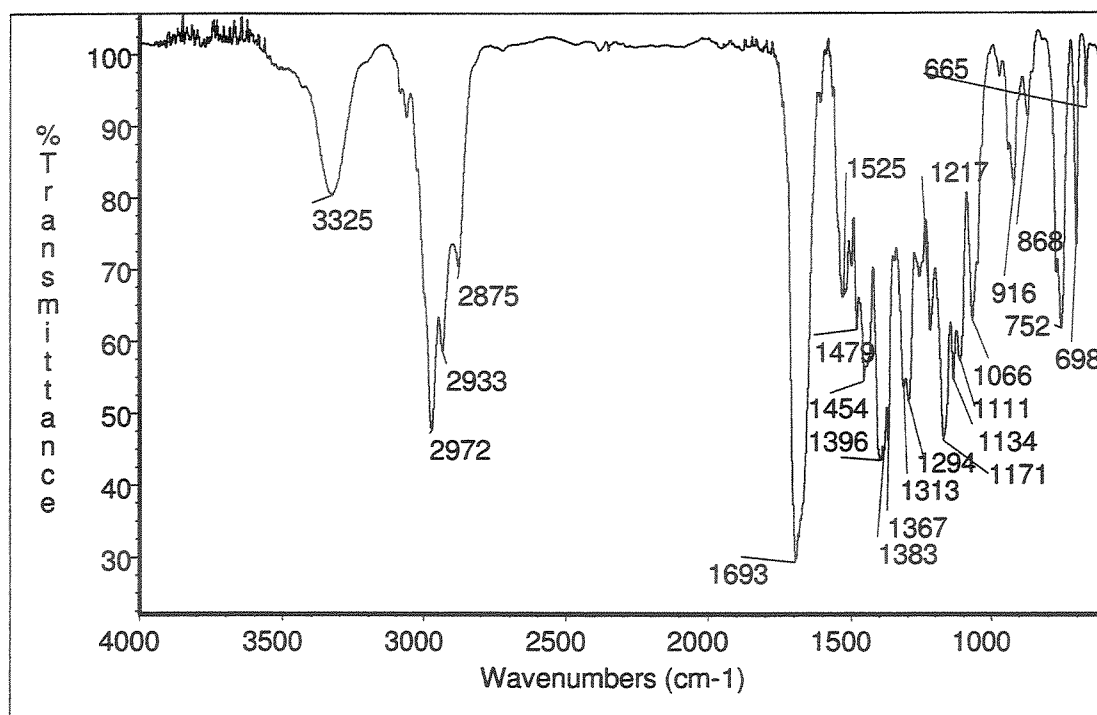
EMAR: Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_5$ (M) 503,3359, obtido 503,3356

IV (filme, cm^{-1}): 3325, 2972, 2933, 2875, 1693, 1525, 1479, 1454, 1396, 1383, 1313, 1294, 1217, 1171, 1134, 1111, 1066, 916, 868, 752, 698, 665.

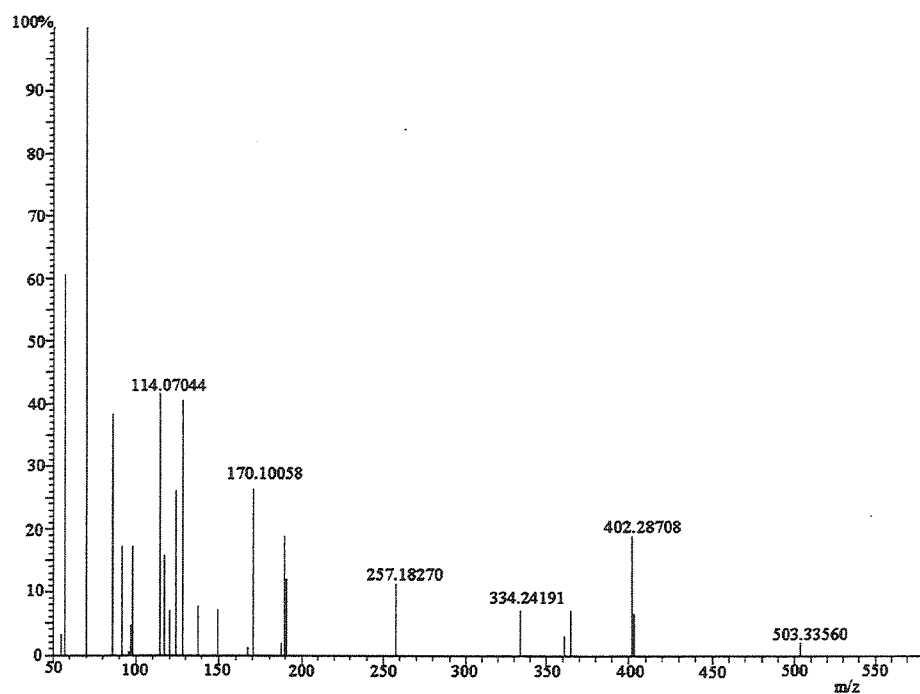
RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 55°C): δ 0,94 (d, 3H, $J=6,9$, CH_3); 1,22 (d, 12H, $J=6,4$, 4 $\text{CH}_3\text{-iPr}$); 1,74 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C-}$); 1,56-1,88 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-3,4}$); 2,84 (d, 2H, $J=6,9$, CH_2Ph); 2,90-3,10 (m, 1H, CH-1); 3,22 (dt, 1H, $J=6,0$ e $10,8$, CHH-5); 3,36-3,58 (m, 1, 1H, CH-2); 3,78-4,00 (m, 1, 3H, 2CHiPr , CHH-5); 4,11 (d, 2H, $J=5,4$, CH_2OH); 4,34-4,52 (m, 1H, CHBn); 6,00-6,14 (m, 1H, OH); 7,12-7,30 (m, 5H, Ph).

RMN- ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3 , 55°C): δ 10,1 (CH_3); 21,0 (CH_3); 24,2 (CH_2); 26,4 (CH_2); 28,6 (CH_3); 38,0 (CH_2); 42,7 (CH); 46,2 (CH); 47,4 (CH_2); 50,3 (CH); 59,4 (CH); 65,4 (CH_2); 79,4 (C°); 126,5 (CH); 128,5 (CH); 129,3 (CH); 137,6 (C°); 154,7 (CO); 155,6 (CO); 173,6 (CO).

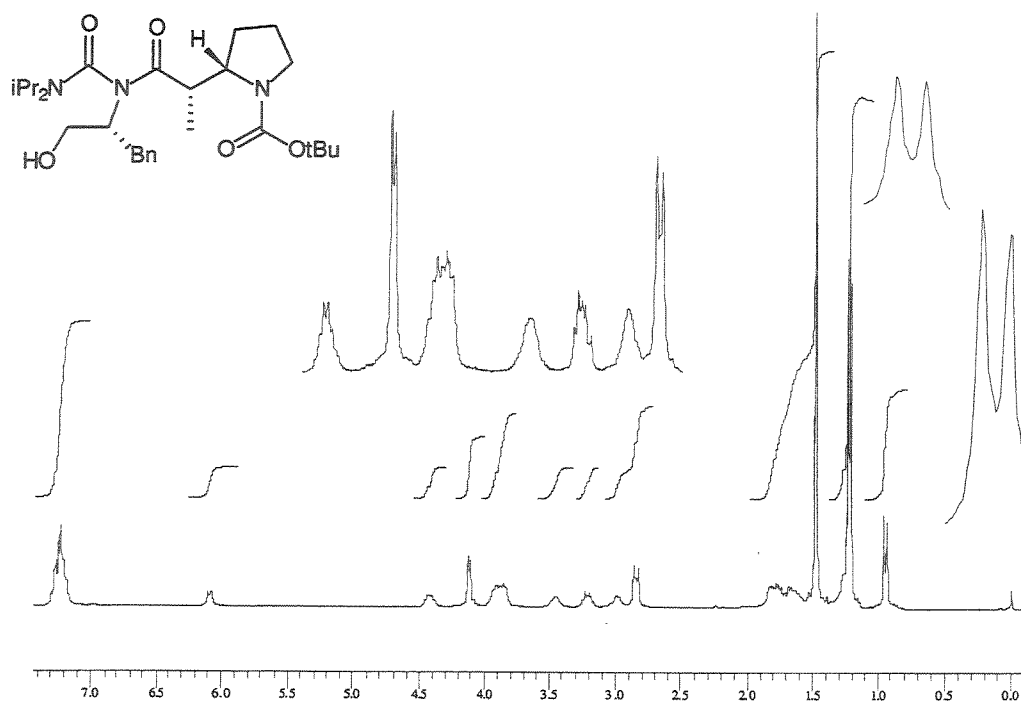
Infravermelho do composto **60** (filme, cm^{-1}):



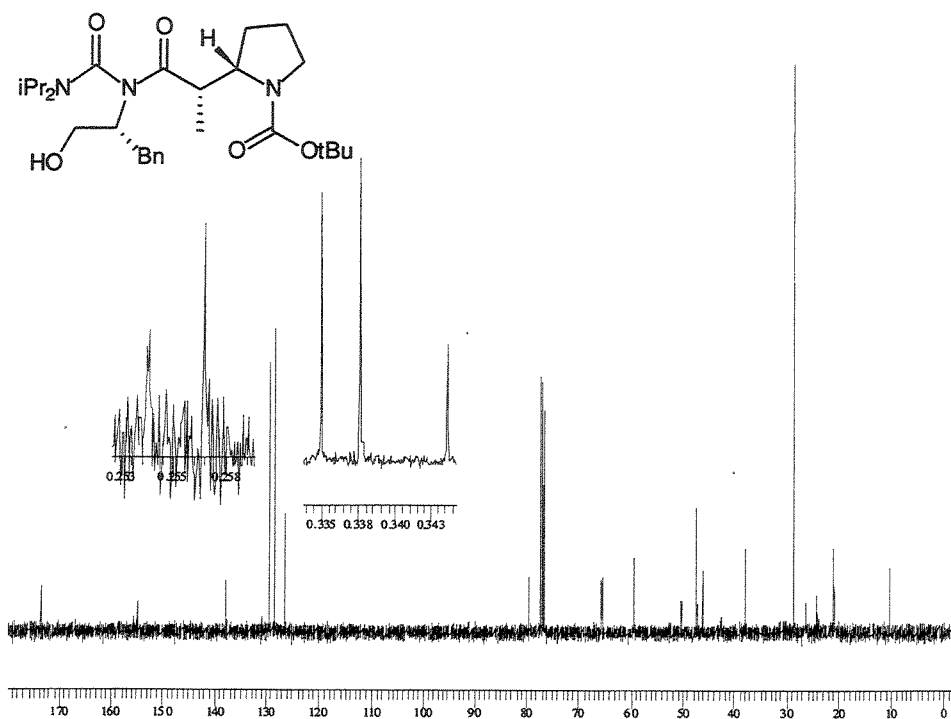
Espectro de Massas do composto **60** (S259):



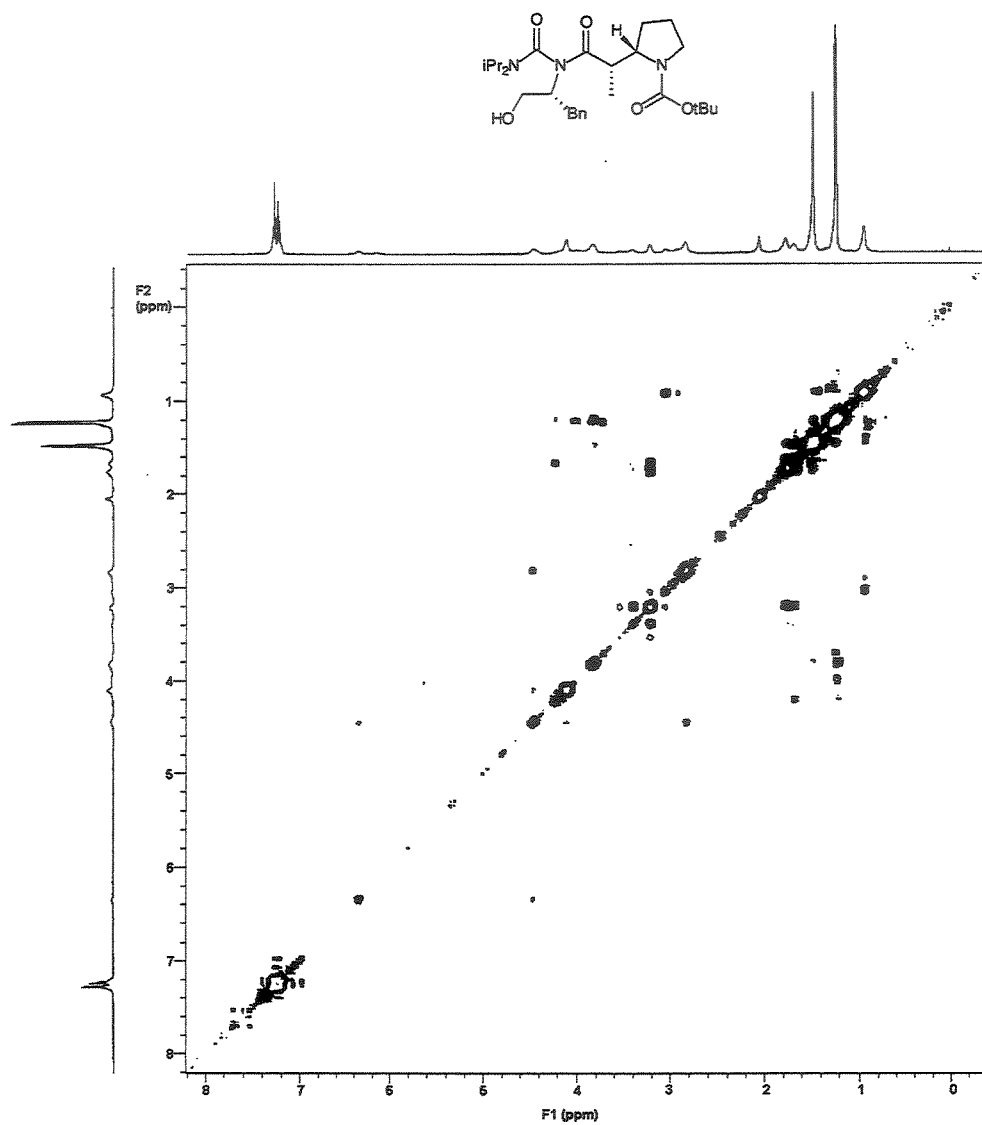
Espectro de RMN- ^1H do composto **60** (300 MHz, CDCl_3 , 55°C):

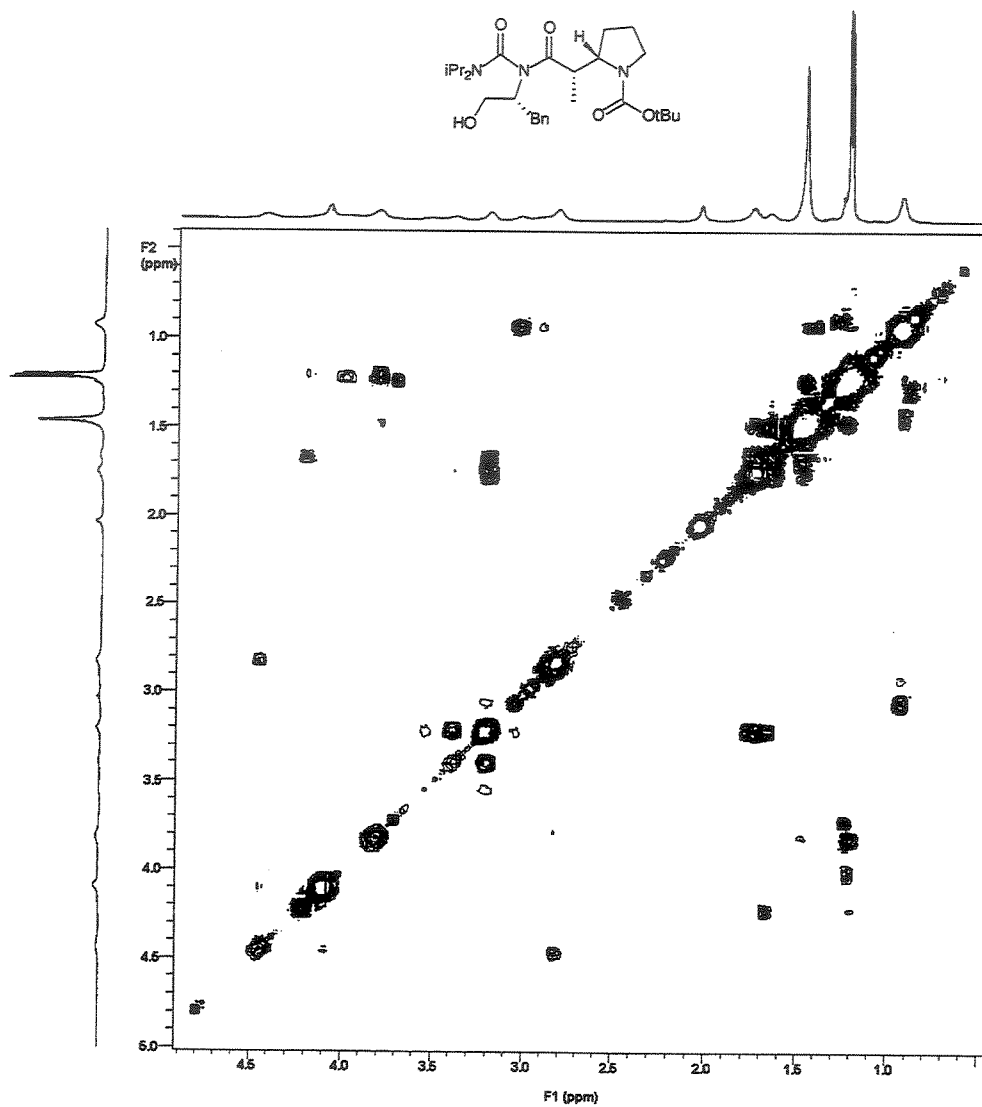
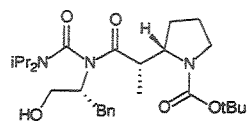


Espectro de RMN- ^{13}C do composto **60** (75,5 MHz, CDCl_3 , 55°C):

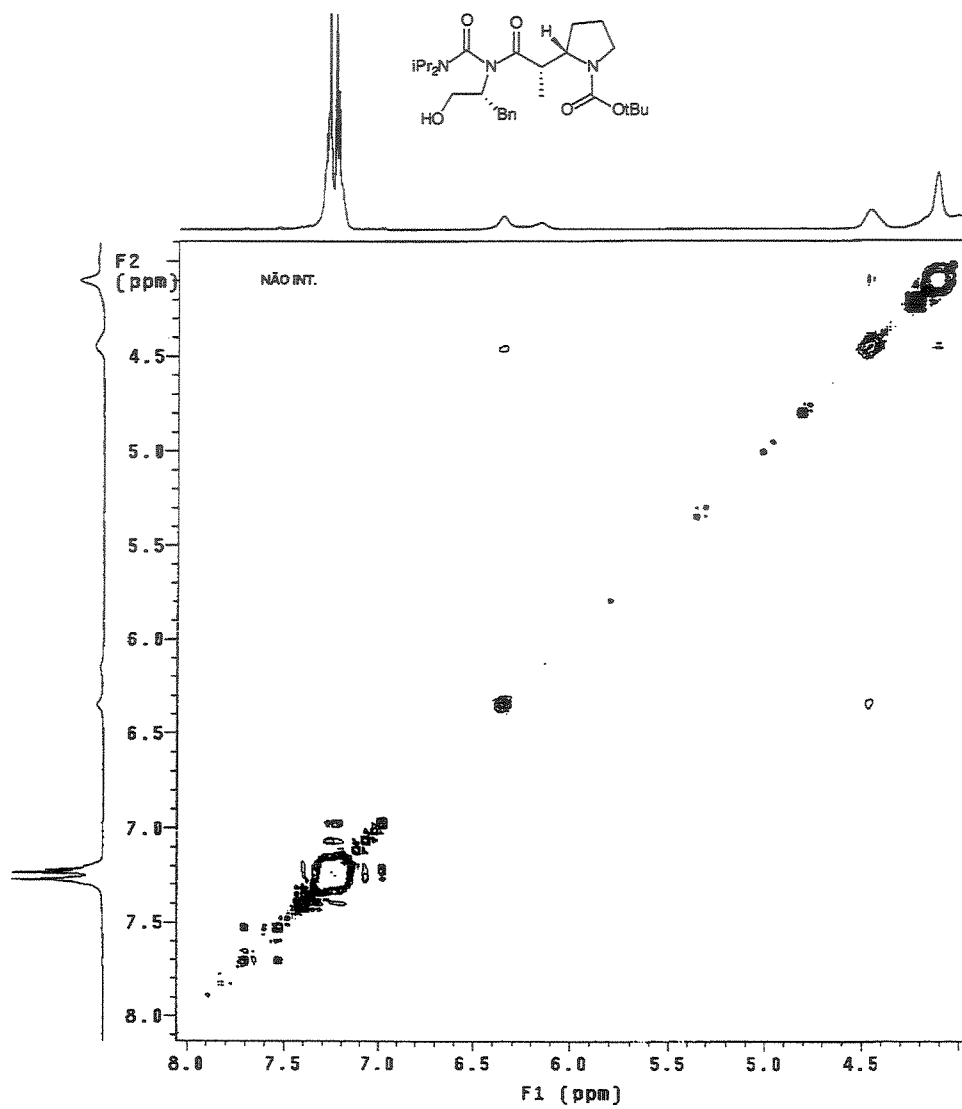


Experimento de COSY para o composto **60** (300 MHz, CDCl₃):

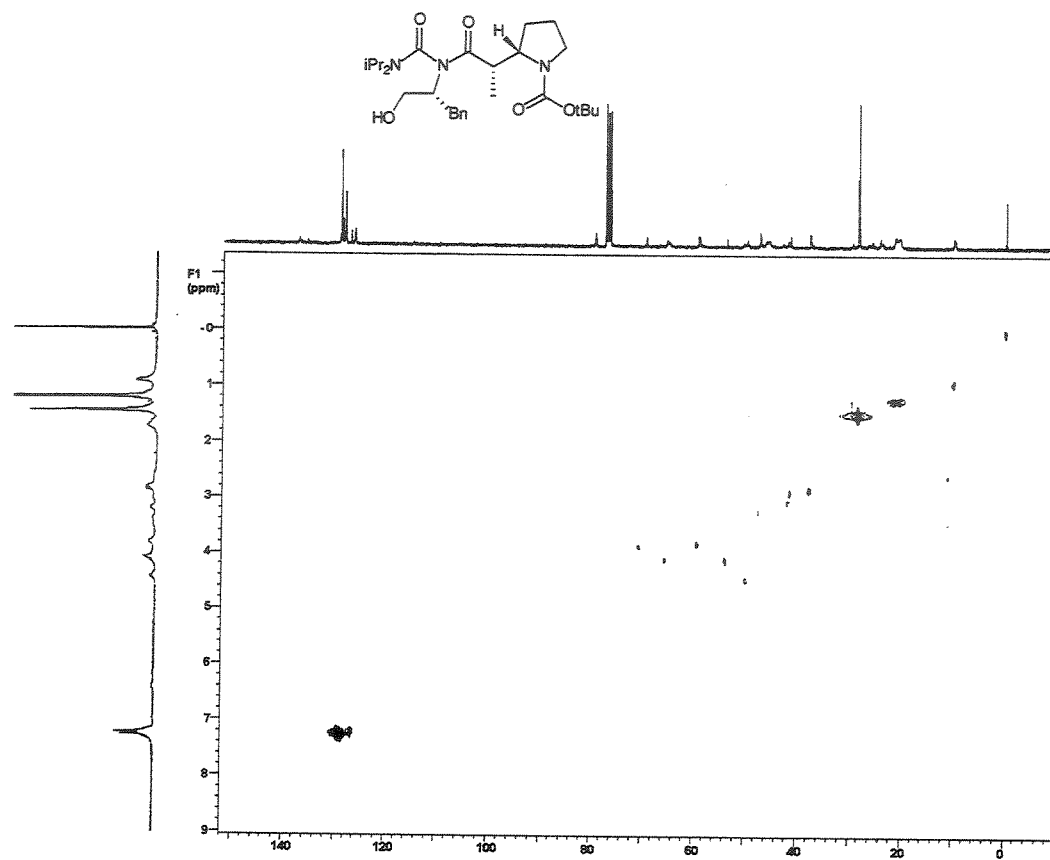




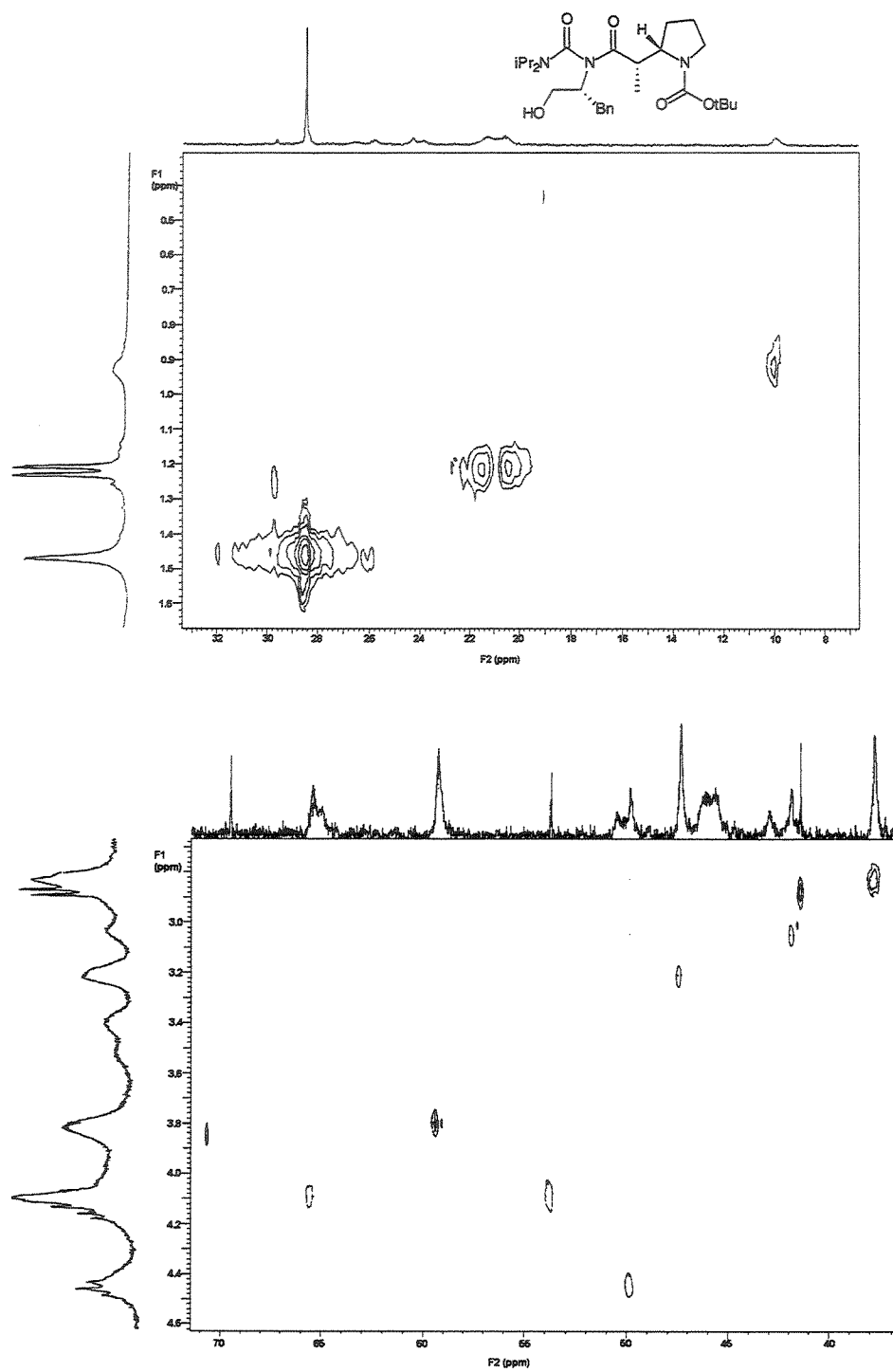
Expansão do experimento de Cosy para o composto **60**:

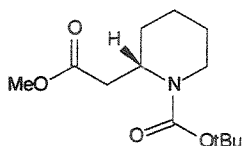


Experimento de HETCOR para o composto **60**:



Expansões do experimento de HETCOR para o composto **60**:





[(2S)- 1- ter- butoxycarbonil- 2- piperidinil]- 2'- etanoato- de metila 71.

O mesmo procedimento descrito para a preparação de (-)-36 foi utilizado trocando o aduto 49 pelo 63. O ácido obtido foi diluído em Et₂O e tratado com CH₂N₂. Purificado por cromatografia em coluna (5%Acetato de Etila/Hexano) para fornecer 71 (0,28 g, 1,08mmol) em 85% de rendimento.

ASPECTO FÍSICO: Óleo.

$[\alpha]_D^{20} = -8,2$ (c 3,1;CHCl₃), Literatura $[\alpha]_D^{20} = -8,3$ (c 4,5;CHCl₃).[ref 51]

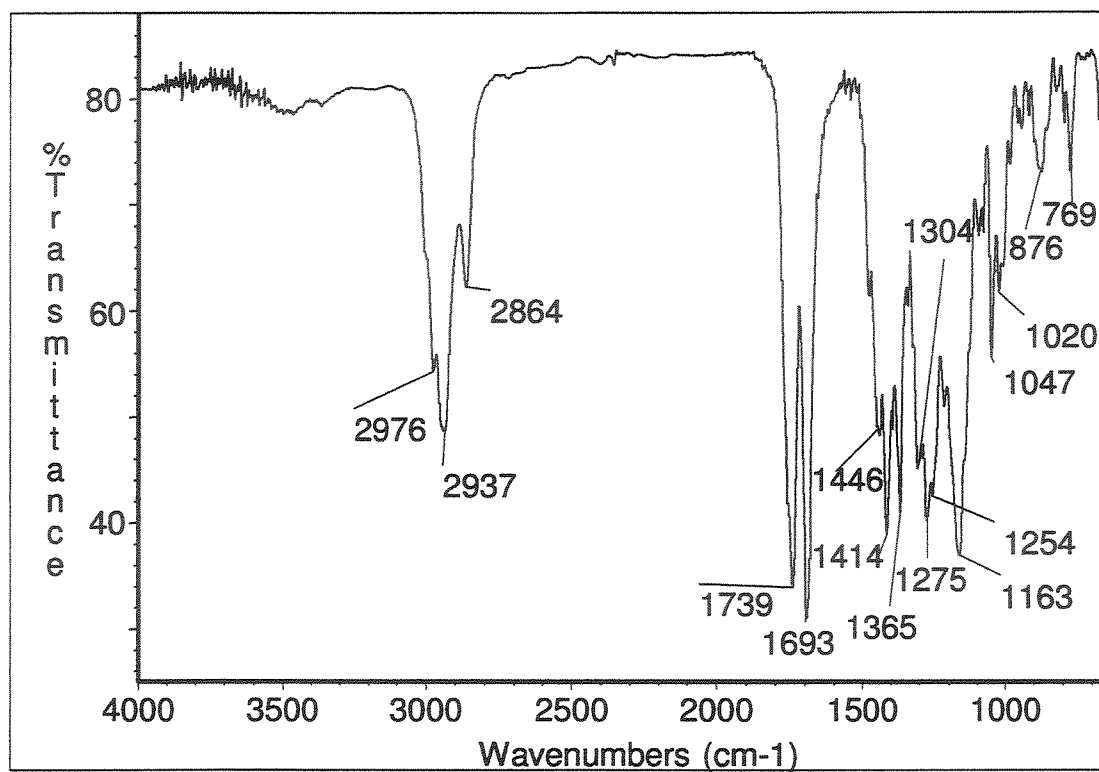
EMAR: Calculado para C₉H₁₅NO₄ (M-C₄H₈) 201,1001, obtido 201,1003.

IV (filme, cm⁻¹): 2976, 2937, 2864, 1739, 1693, 1446, 1414, 1365, 1304, 1275, 1254, 1163, 1047, 1020, 876, 769.

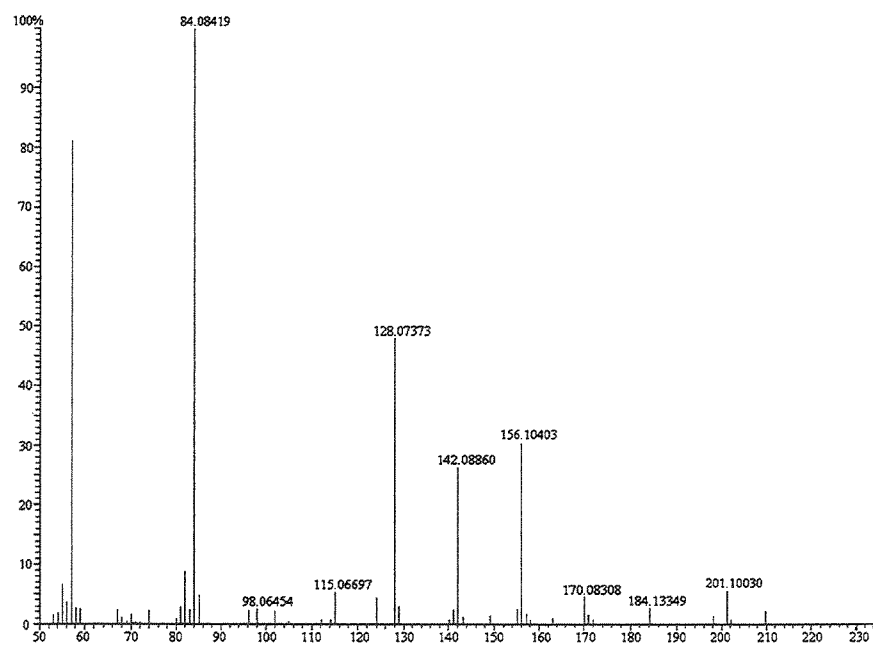
RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 1,45 (s, 9H, (CH₃)₃C-); 1,34-1,54 (m, 2H, CH₂-4); 1,54-1,70 (m, 4H, CH₂-3,5); 2,52 (dd, 1H, J= 7,8 e 14,0, CHH-1); 2,60 (dd, 1H, J= 7,4 e 14,0, CHH-1); 2,78 (t, 1, 1H, J=11,8, CHH-6); 3,66 (s, 3H, OCH₃); 3,90-4,06 (m, 1, 1H, CHH-6); 4,66-4,74 (m, 1, 1H, CH-2).

RMN-¹³C (75,5 MHz, CDCl₃): δ 18,7 (CH₂); 25,2 (CH₂); 28,2 (CH₂); 28,3 (CH₃); 35,0 (CH₂); 39,0 (CH₂); 47,8 (CH); 51,6 (CH₃); 79,5 (C°); 154,7 (CO); 171,9 (CO).

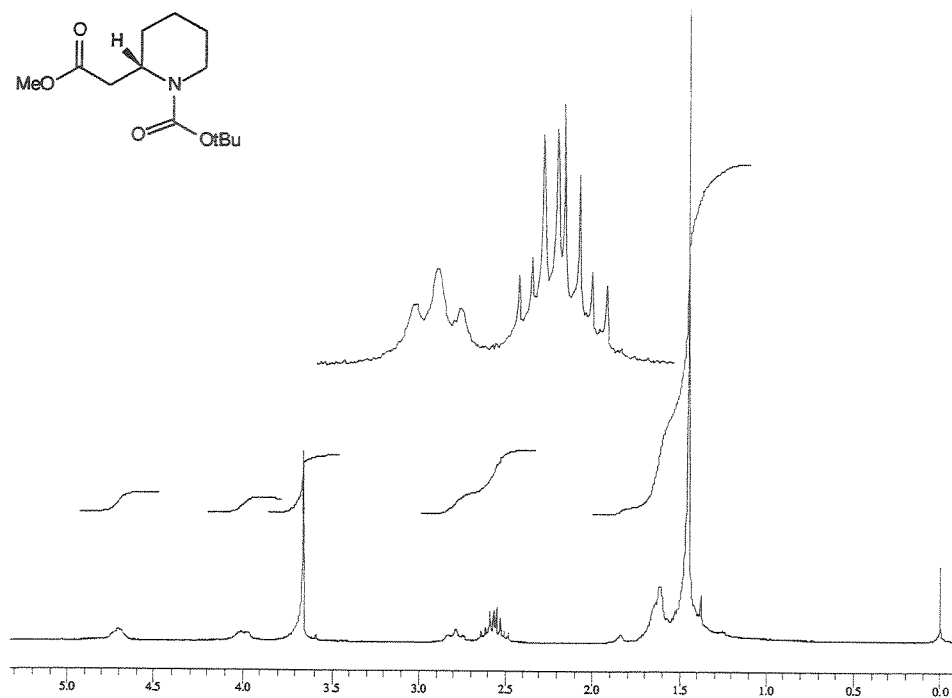
Infravermelho do composto **71** (filme, cm^{-1}):



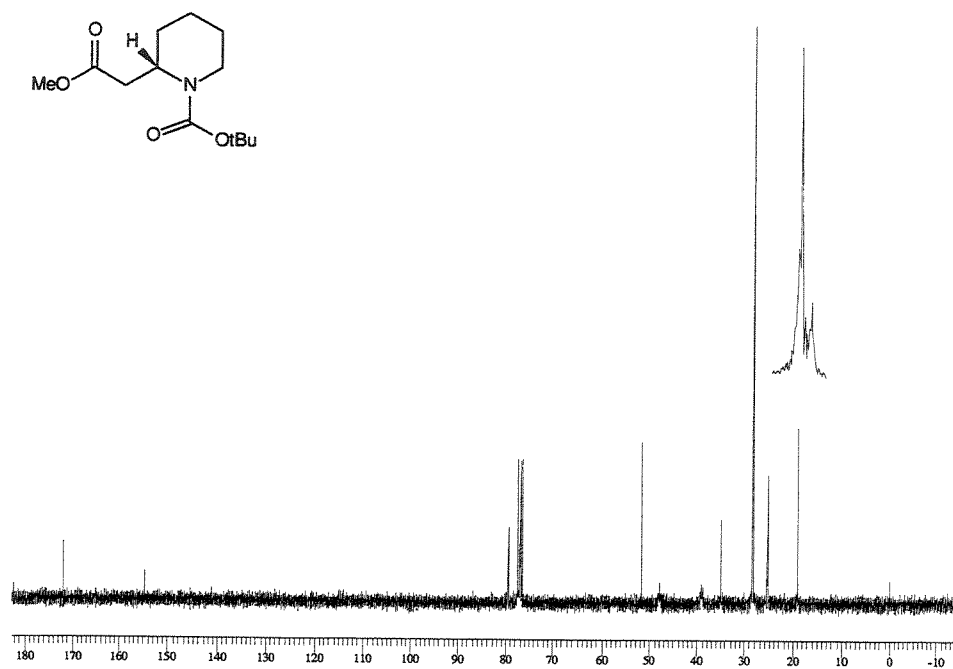
Espectro de Massas do composto **71** (S209):

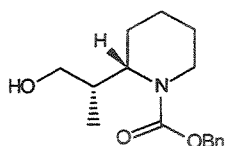


Espectro de RMN- ^1H do composto **71** (300 MHz, CDCl_3):



Espectro de RMN- ^{13}C do composto **71** (75,5 MHz, CDCl_3):





(2S)-2-[(2'S)-1'-hidroxi-2'-metiletil]-piperidinil-1-carboxilato de benzila 72.

O mesmo procedimento descrito para a preparação de **56** foi empregado trocando o composto **49** pelo **67**. O bruto foi purificado por cromatografia em coluna para fornecer o álcool **72** (0,050 g, 0,18 mmol; 20% Acetato de Etila/Hexano) em 72% de rendimento e a (4R)-4-benzil-1,3-oxazolidin-2-ona (0,040 g, 0,23 mmol; 50% Acetato de Etila/Hexano) em 92% de rendimento.

ASPECTO FÍSICO: Óleo.

$[\alpha]_D^{20} = -31,11$ (0,82, CH_2Cl_2).

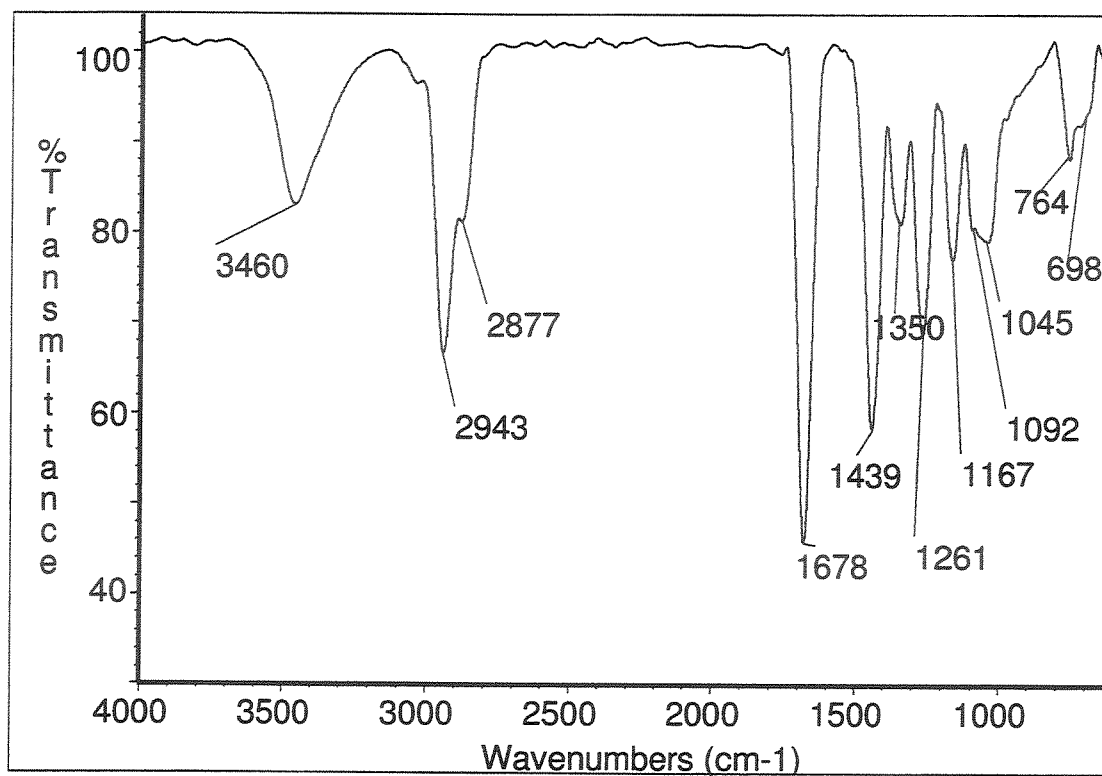
IV (filme, cm^{-1}): 3460, 2943, 2877, 1678, 1439, 1350, 1261, 1167, 2092, 1045, 764, 698.

MASSA (CG/EM, m/z, %): 218 (23), 174 (27), 91 (100), 65 (12), 55 (8), 41 (8).

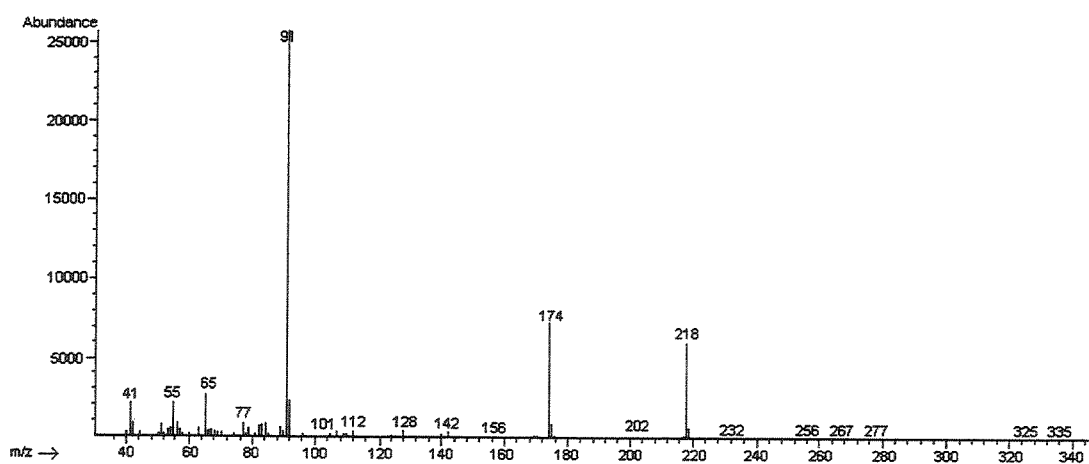
RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 50°C): δ 1,02 (d, 3H, $J=6,9$, CH_3); 1,40-1,70 (m, 6H, CH_2 -4,5 e CHH -3, OH); 1,78-1,90 (m, 1H, CHH -3); 1,94-2,10 (m, 1H, CHCH_3); 2,77 (dt, 1H, $J=2,7$ e $11,8$, CHH -6); 3,30-3,48 (m, 2H, CH_2 -OH); 4,08 (d, 1, 2H, $J=11,8$, CHH -6 e CH -2); 5,13 (d, 1H, $J=12,4$, CHH -Bn); 5,17 (d, 1H, $J=12,4$, CHH -Bn); 7,20-7,41 (m, 5H, Ph).

RMN- ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3): δ 14,7 (CH_3); 18,7 (CH_2); 25,3 (CH_2); 25,7 (CH_2); 32,5 (CH); 39,8 (CH_2); 52,1 (CH); 64,1 (CH_2); 67,4 (CH_2); 127,9 (CH); 128,2 (CH); 128,6 (CH); 136,5 (C°); 156,9 (CO).

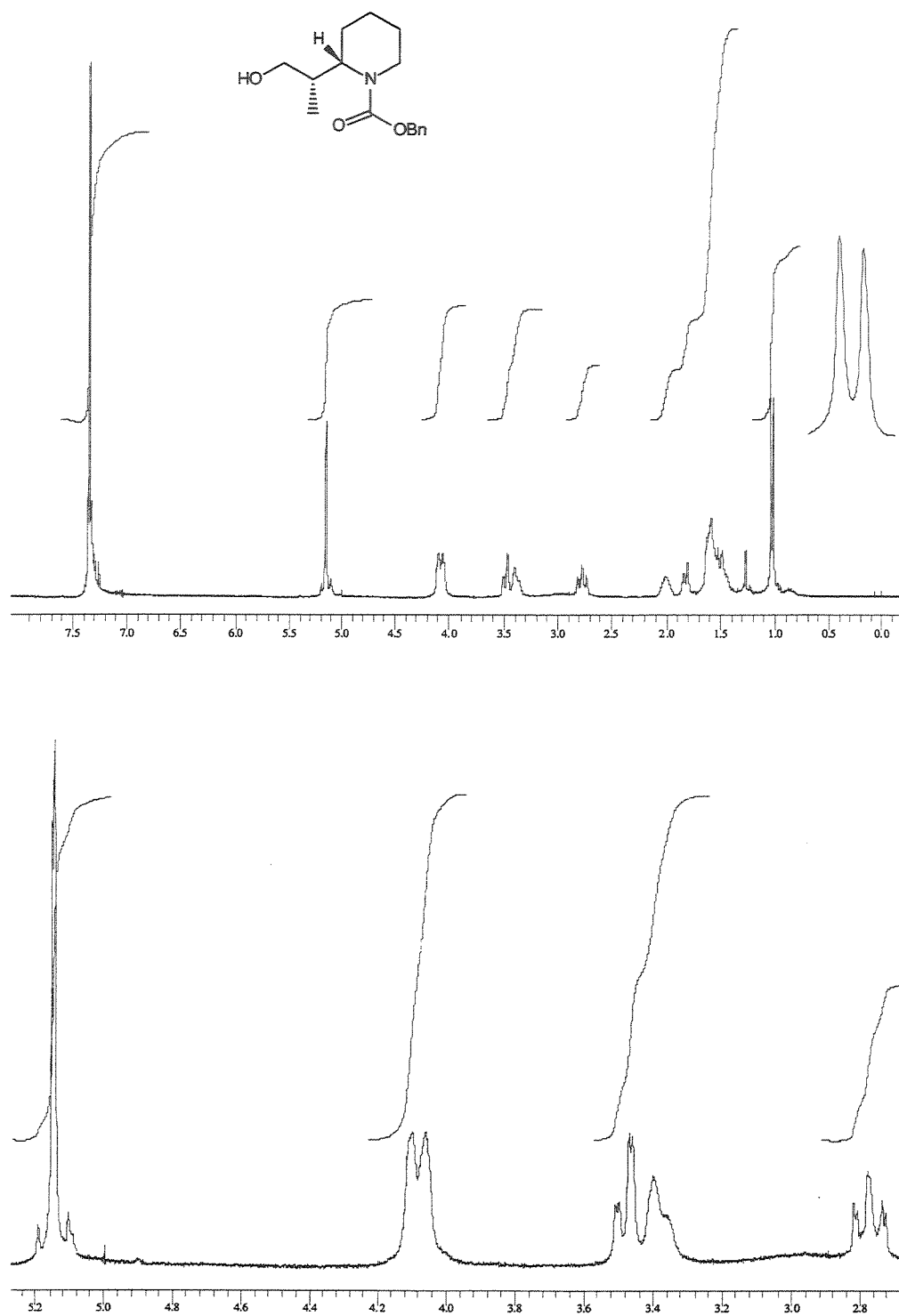
Infravermelho do composto **72** (filme, cm^{-1}):



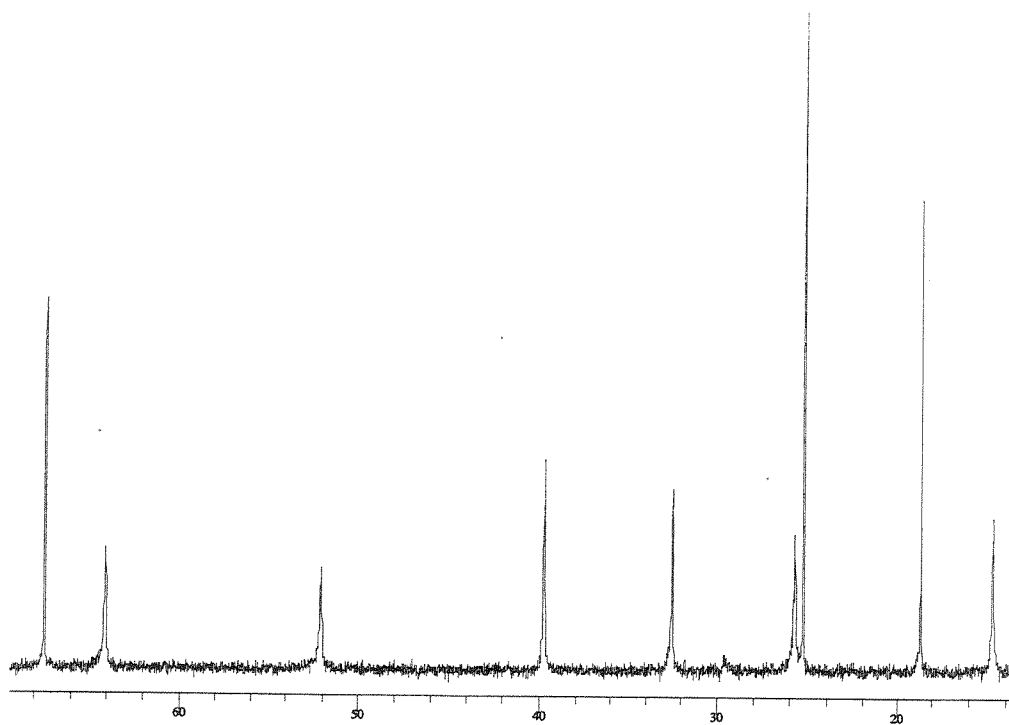
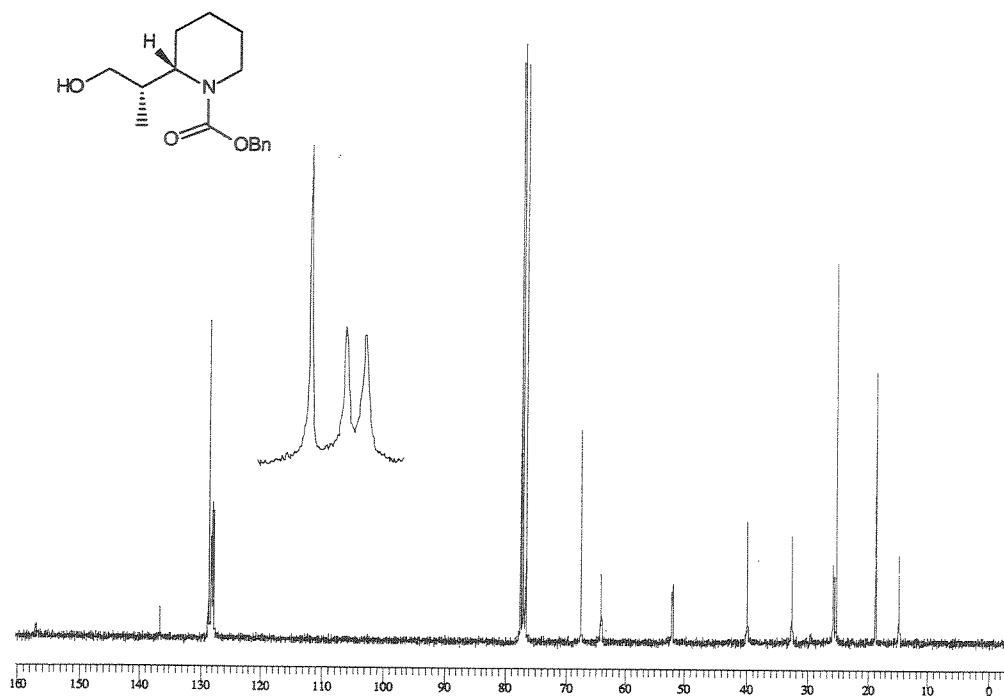
Espectro de Massas do composto **72** (CG/EM):

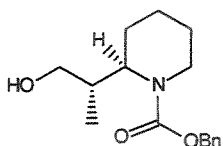


Espectro de RMN- ^1H do composto **72** (300 MHz, CDCl_3 , 50°C):



Espectro de RMN- ^{13}C do composto **72** (75,5 MHz, CDCl_3 , 50°C):





(2R)-2-[(2'S)-1'-hidroxi-2'-metiletil]-piperidinil-1-carboxilato de benzila 73.

O mesmo procedimento descrito para a preparação de **56** foi empregado trocando o composto **49** pelo **68**. O bruto foi purificado por cromatografia em coluna para fornecer o álcool **73** (0,050 g, 0,18 mmol; 20% Acetato de Etila/Hexano) em 72% de rendimento e a (4R)-4-benzil-1,3-oxazolidin-2-ona (0,040 g, 0,23 mmol; 50% Acetato de Etila/Hexano) em 92% de rendimento.

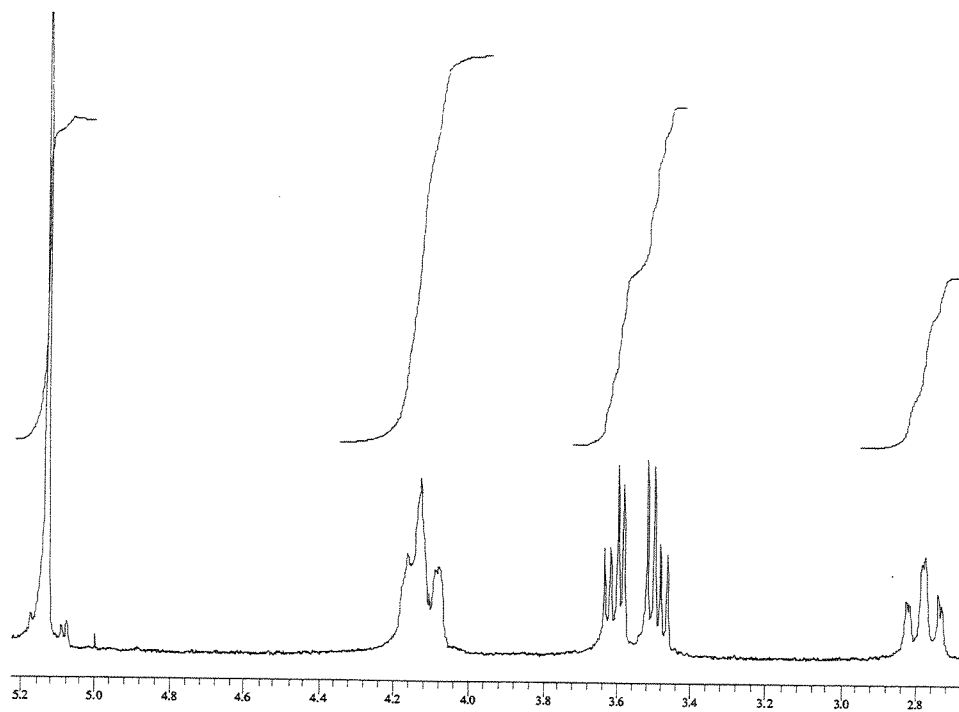
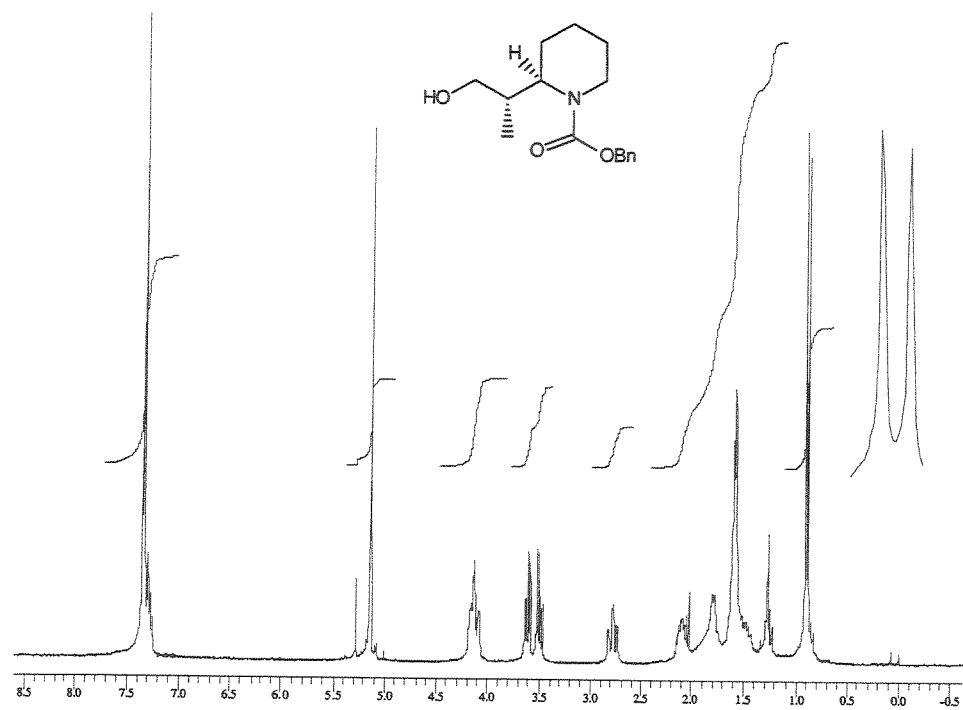
ASPECTO FISICO: óleo.

$[\alpha]_D^{20} = +15,0$ (1,7, CH_2Cl_2).

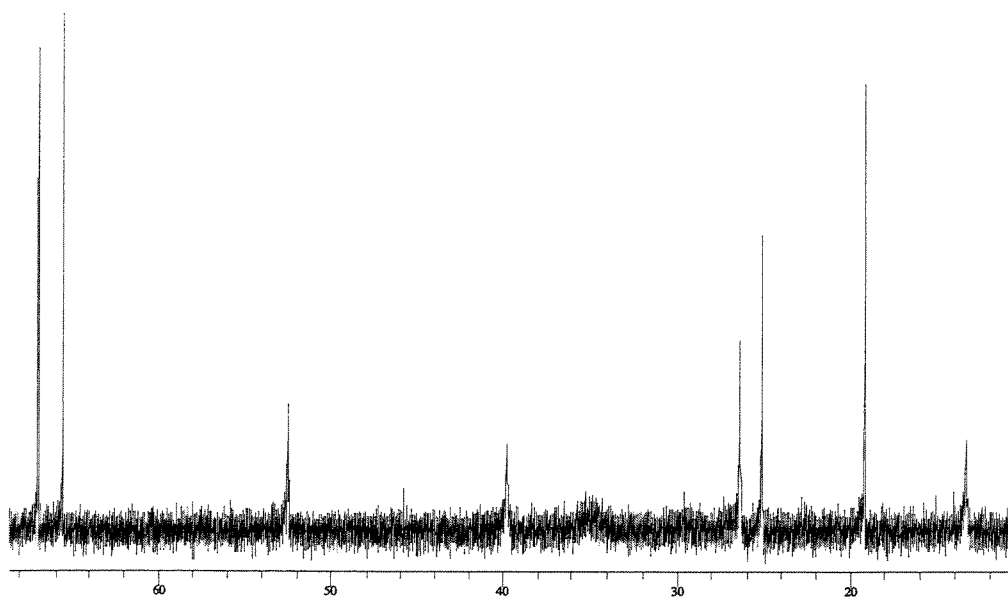
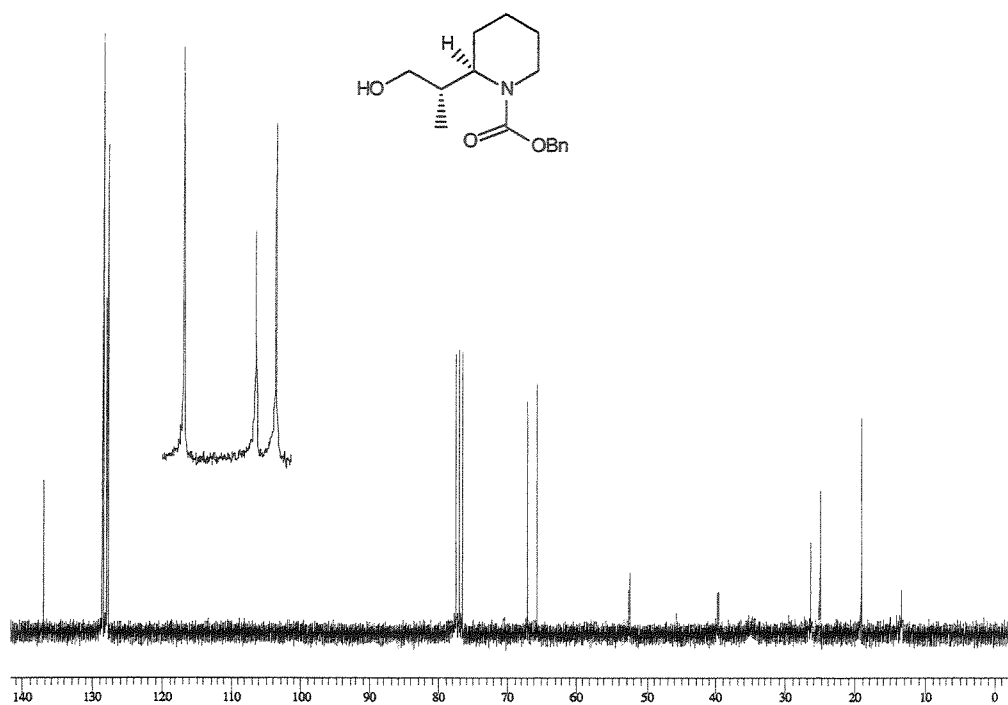
RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 50°C): δ 0,90 (d, 3H, $J=6,9$, CH_3); 1,40-1,70 (m, 5H, CH_2 -4,5 e OH); 1,70-1,90 (m, 1, 2H, CH_2 -3); 2,04-2,18 (m, 1H, CH-1); 2,78 (dt, 1H, $J=2,9$ e 14,0, CHH-6); 3,49 (dd, 1H, $J=5,8$ e 11,0, CHH-OH); 3,61 (dd, 1H, $J=4,8$ e 10,9, CHH-OH); 4,04-4,20 (m, 1, 2H, CHH-6 e CH-2); 5,13 (s, 2H, CH_2 -Bn); 7,20-7,41 (m, 5H, Ph).

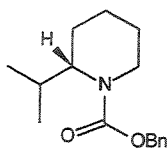
RMN- ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3): δ 13,3 (CH_3); 19,1 (CH_2); 25,1 (CH_2); 26,4 (CH_2); 35,0 (CH); 39,8 (CH_2); 52,5 (CH); 65,6 (CH_2); 67,0 (CH_2); 127,8 (CH); 127,9 (CH); 128,5 (CH); 137,0 (C°); 156,2 (CO).

Espectro de RMN- ^1H do composto **73** (300 MHz, CDCl_3 , 50°C):



Espectro de RMN- ^{13}C do composto **73** (75,5 MHz, CDCl_3 , 50°C):





(2S) 2-isopropil-piperidino -1-carboxilato de benzila (-)-74.

O mesmo procedimento descrito para (-)-58 foi empregado trocando a álcool 56 pelo 72. O bruto foi purificado por cromatografia em coluna (5% acetato de etila/hexano) para fornecer (-)-74 (0,022 g, 0,084 mmol) em 60% de rendimento.

$[\alpha]_D^{20} = -3,2$ (0,34, CH_2Cl_2).

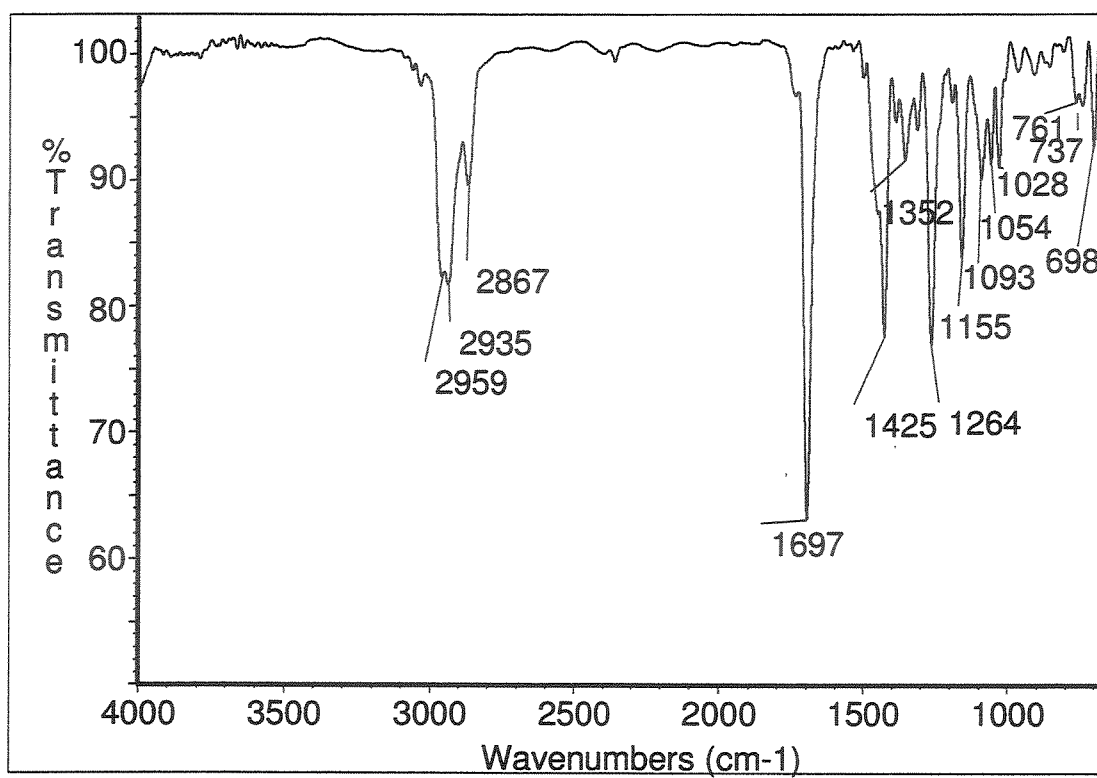
EMAR: Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ 261,1729, obtido 261,1737.

IV (filme, cm^{-1}): 2959, 2935, 2867, 1697, 1425, 1352, 1264, 1155, 1093, 1054, 1028, 761, 737, 698..

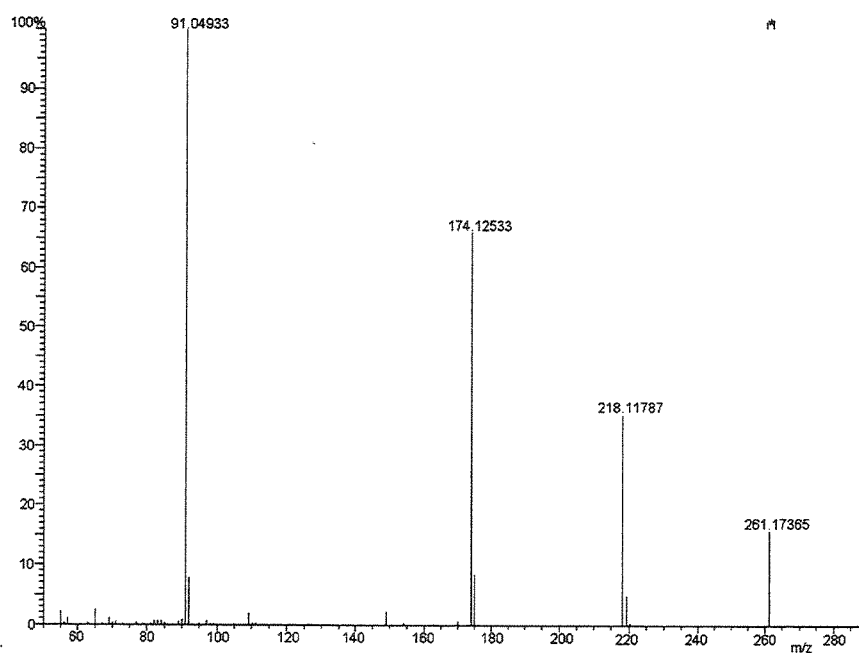
RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 55°C): δ 0,83 (d, 3H, $J=7,0$, CH_3); 0,91 (d, 3H, $J=6,6$, CH_3); 1,36-1,64 (m, 5H, CH_2 -3,5 e CHH -4); 1,79 (d, 1, 1H, $J=9,2$, CHH -4); 2,02-2,18 (m, 1H, CH -1); 2,78 (dt, 1H, $J=2,8$ e $12,9$, CHH -6); 3,84 (d, 1, 1H, $J=11,0$, CH -2); 4,08 (d, 1, 1H, $J=12,5$, CHH -6); 5,13 (s, 2H, CH_2Ph); 7,20-7,40 (m, 5H, Ph).

RMN- ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3 , 55°C): δ 19,2 (CH_3); 19,3 (CH_3); 20,0 (CH_2); 25,6 (CH_2); 26,2 (CH_2); 26,3 (CH_2); 39,7 (CH); 57,6 (CH); 66,9 (CH_2); 127,8 (CH); 128,4 (CH); 137,5 (C°); 155,9 (CO).

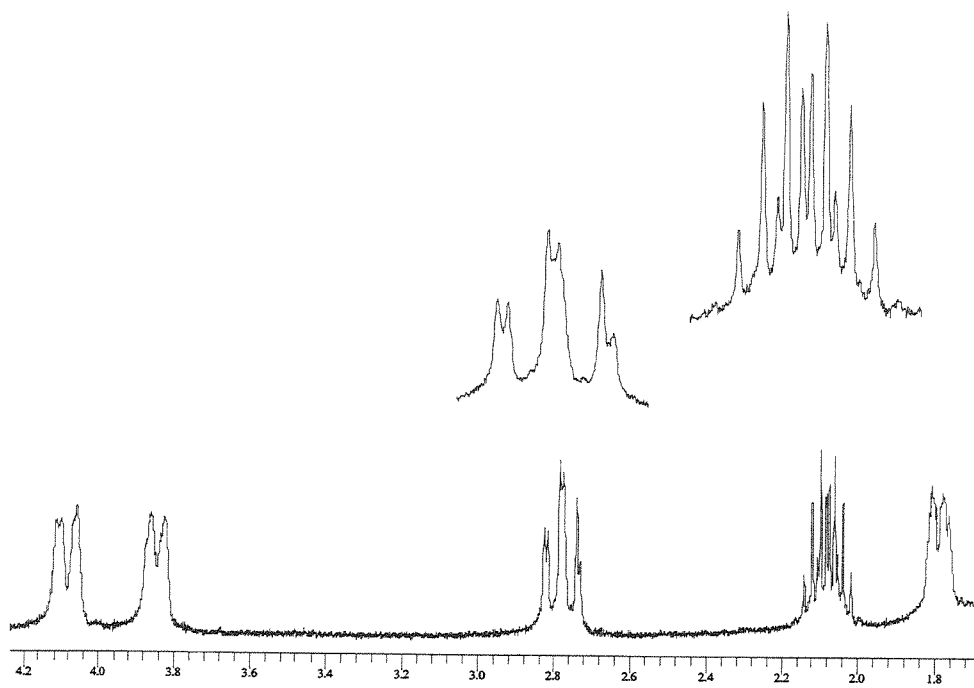
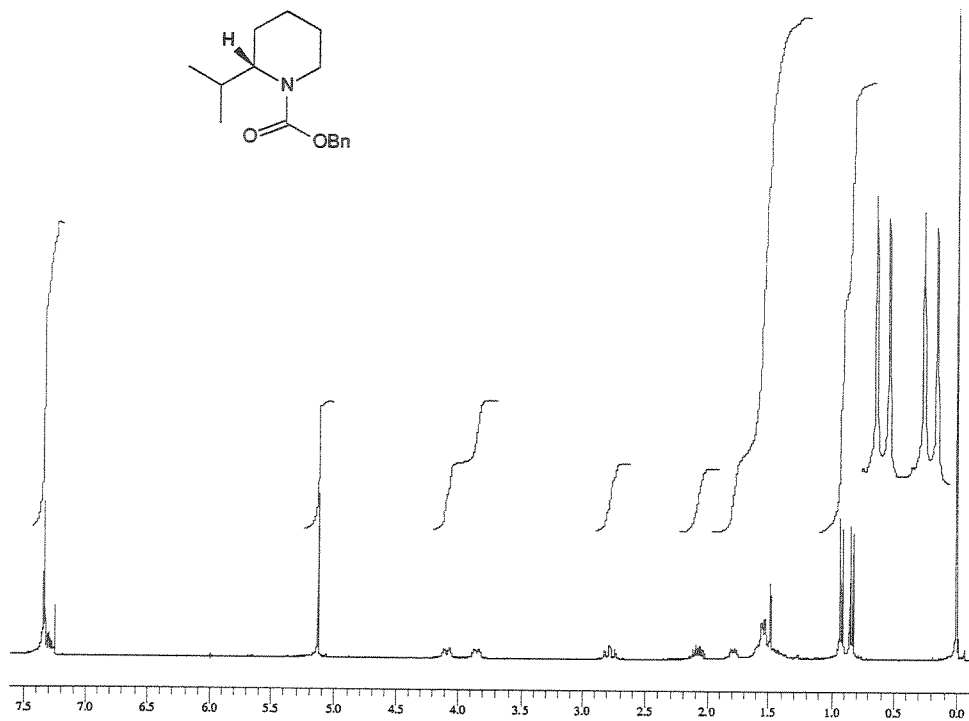
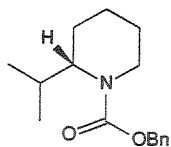
Infravermelho do composto (-)-74 (filme, cm^{-1}):



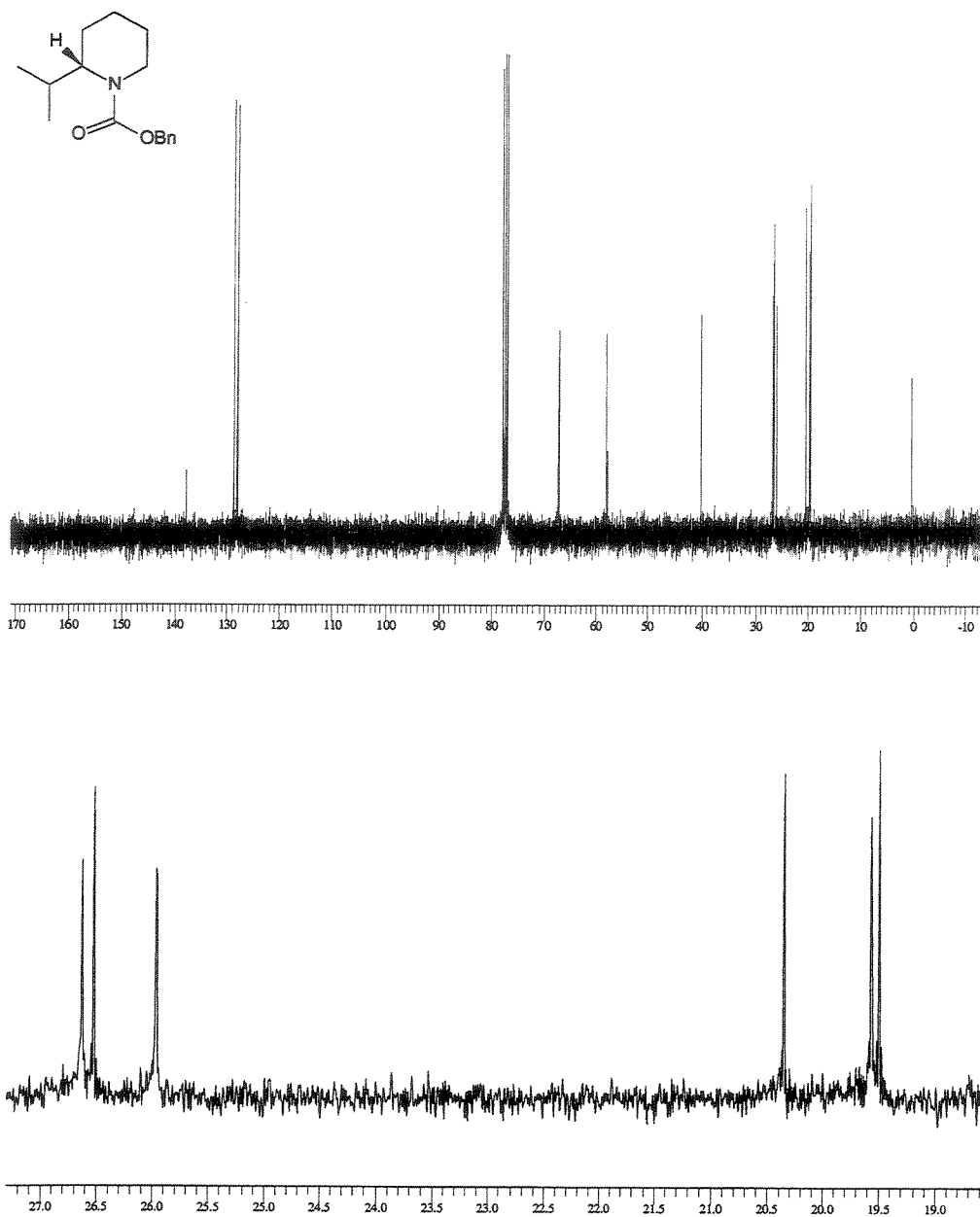
Espectro de Massas do composto (-)-74 (S220):



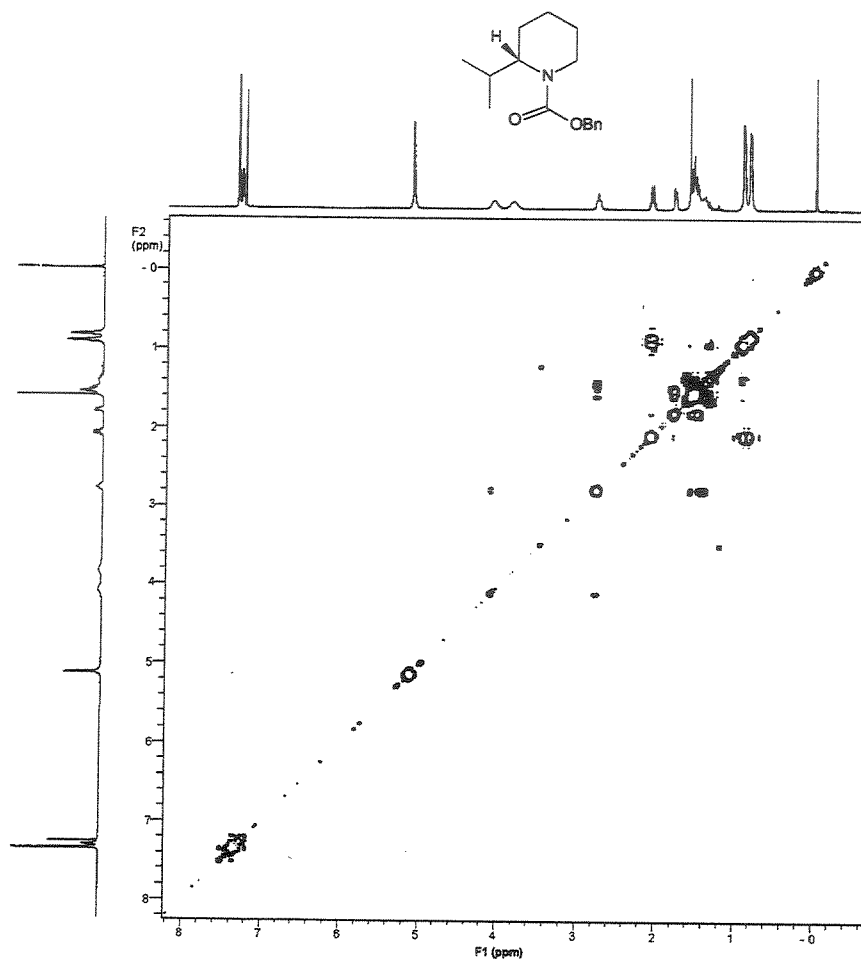
Espectro de RMN- ^1H do composto (-)-**74** (300 MHz, CDCl_3 , 55°C):



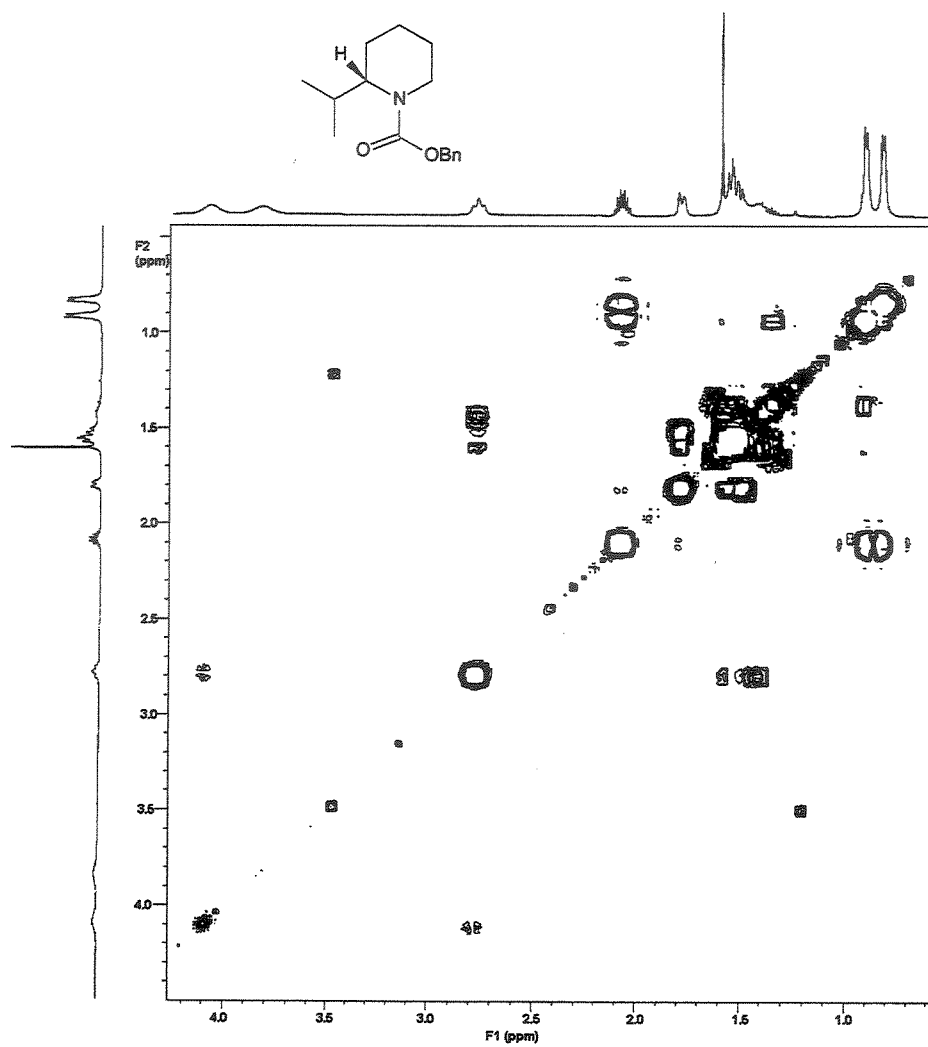
Espectro de RMN- ^{13}C do composto (-)-**74** (75,5 MHz, CDCl_3 , 55°C):

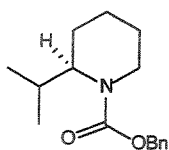


Experimento de Cosy do composto (-)-74 (CDCl₃):



Expansão do experimento de Cosy do composto (-)-74 (CDCl₃):



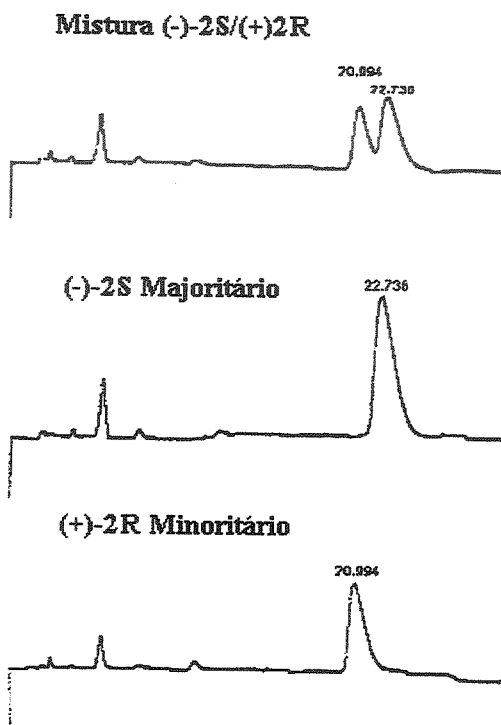


(2R)-2-isopropil-piperidino-1-carboxilato de benzila (+)-74.

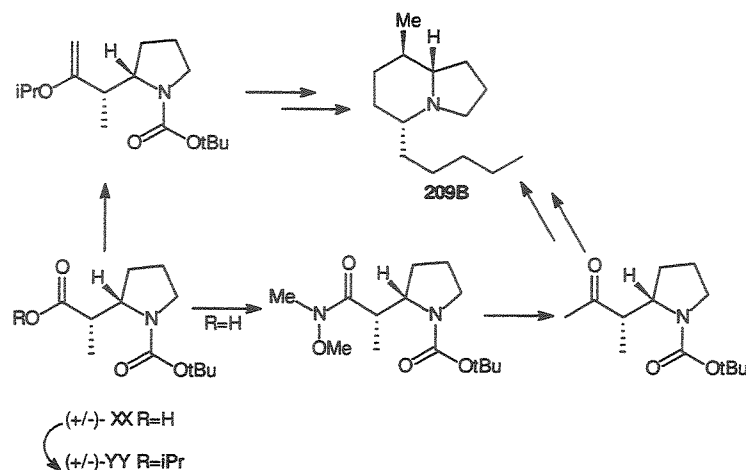
O mesmo procedimento para a preparação de (-)-58 foi utilizado trocando o álcool 56 pelo 73.

$[\alpha]_D^{20} = + 3,0$ (0,4, CH₂Cl₂).

Estudo por CLAE quiral dos compostos (-)-74 e (+)-74: (Coluna: Chiralcel OD, fluxo: 0,5 ml/min., eluente: Hexano, λ : 270 nm)

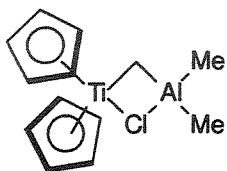


5.4 Estudos visando à síntese do alcalóide indolizidínico 209B



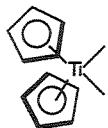
ESQUEMA GERAL

5.4.1 Reagentes



Preparação do reagente de Tebbe 119

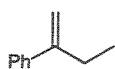
A uma solução de Cp_2TiCl_2 (0,25 g, 1,0 mmol) em tolueno (1,13 ml) foi adicionado uma solução 2,0 M de AlMe_3 (1,1 ml, 2,2 mmol) em tolueno, gota a gota. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 72 h e então foi adicionado novamente uma solução 2,0 M de AlMe_3 (0,04 ml, 0,8 mmol). Após 12 horas sob agitação a mistura foi resfriada à -40°C e então foi adicionada uma solução 0,8 M do substrato de interesse (0,50 mmol) em THF.



Preparação do reagente de Petasis 122

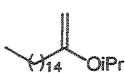
A uma solução de Cp_2TiCl_2 (1,0 g, 4,0 mmol) em éter (17,5 ml), a 0°C , foi adicionado uma solução 1,4 M de MeLi (6,3 ml, 8,8 mmol), gota a gota. A mistura permaneceu a 0°C e sob agitação por 20 min. e então foi adicionada H_2O destilada gelada (5,0 ml) e a fase orgânica foi separada e seca sob MgSO_4 . O produto bruto foi recrystalizado em pentano (5,0 ml) à -78°C (a solução foi resfriada lentamente) para fornecer cristais laranjas em forma de agulhas (0,80 g, 0,98 mmol). O reagente 122 foi estocado como uma solução 0,5 M em THF, para evitar decomposição.

5.4.2 Estudo Modelo e aplicação ao substrato de interesse.



2-fenil 1-buteno 147

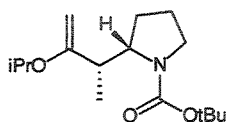
A uma solução do reagente de Tebbe (1,0 mmol), à -40°C , foi adicionado uma solução da propiofenona (0,070 ml, 0,50 mmol) em THF (0,61 ml). A reação foi mantida à -40°C e acompanhada por c.c.d. e cromatografia gasosa. A reação foi interrompida pela adição de MeOH e filtrada sob celite. O bruto foi purificado por cromatografia em coluna (alumina neutra, éter de petróleo) para fornecer o enol éter **147** (0,45 g, 0,34 mmol) em 67% de rendimento.



2-isopropoxi 1-heptadeceno 149

MÉTODO A: O mesmo procedimento descrito para **147** foi empregado trocando a propiofenona pelo éster palmitato de isopropila **148**. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (alumina neutra, 2% acetato de etila/Hexano) para fornecer a metil cetona correspondente (0,11 g, 0,44 mmol) em 87% de rendimento.

MÉTODO B: Em um balão flambado equipado com condensador contendo o éster **148** (0,064 g, 0,22 mmol) foi adicionada uma solução 0,5 M do reagente de Petasis em THF (0,88 ml, 0,44mmol). O sistema foi protegido da luz e mantido sob refluxo por 24 horas. A reação foi interrompida pela adição de éter de petróleo, filtrada e o solvente evaporado. O bruto foi purificado por cromatografia em coluna (alumina neutra) para fornecer o enol éter **149** (0,34 g, 0,12 mmol) em 53% de rendimento e o éster de partida **148** (0,24 g, 0,081 mmol). Observou-se pela monitoração por CG a conversão do enol éter na metil cetona, mesmo quando o substrato foi guardado no freezer.



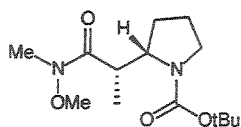
(3SR, 2'SR) 3- (1'- *tert*- butoxycarbonil- 2'- azolanil)- 3- metil- 2- isopropoxi 1- propeno (+/-)-151

A uma solução do ácido (+/-)-**36** (0,050 g, 0,21 mmol) em CH_2Cl_2 (1,0 ml) foi adicionado DCC (0,048 g, 0,23 mmol), quantidade catalítica de DMAP (10 mol%) e *i*PrOH (0,018 ml, 0,23 mmol), gota a gota. A reação foi mantida sob agitação por 12 h, filtrada e o solvente evaporado. O bruto foi purificado por cromatografia em coluna (5% acetato de etila/hexano) para fornecer o éster isopropílico correspondente (0,042g, 0,15 mmol) em 70% de rendimento.

MÉTODO A: O mesmo procedimento descrito para **149** foi empregado trocando a propiofenona pelo éster descrito acima. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (alumina neutra, 2% acetato de etila/Hexano) para fornecer a metil cetona correspondente **153** (0,018 g, 0,075 mmol) em 15% de rendimento e o éster de partida (0,12 g, 0,43 mmol).

MÉTODO B: O mesmo procedimento descrito para a preparação de **149** com o reagente de Petasis foi empregado. O bruto foi purificado por cromatografia em coluna (alumina neutra) para fornecer o enol éter **151** (2% acetato de etila/hexano, 0,006 g, 0,02 mmol) em 10% de rendimento e o éster de partida (5% acetato de etila/hexano; 0,05 g, 0,17 mmol). Observou-se pela monitoração por CG a conversão do enol éter na metil cetona **153**, mesmo quando o substrato foi guardado no freezer.

5.4.3 Rota Alternativa



N- metil- N- metoxi (2S*, 2'S*) 2- (1'-terc butoxicarbonil 2'-azolanil)-2-metil etanamida 152

A uma solução do ácido (+/-)-36 (0,10 g, 0,41 mmol) em CH_2Cl_2 (2,1 ml), a 0°C , foi adicionado o cloridrato da N,O dimetil-hidroxi amina (0,044 g, 0,45 mmol), CBr_4 (0,15 g, 0,45 mmol), piridina (0,040 ml, 0,45 mmol) e por último Ph_3P (0,12 g, 0,45 mmol) em porções durante 5 min.. A reação foi mantida à temperatura ambiente e acompanhada por c.c.d. O solvente foi evaporado e foi adicionado ao resíduo uma solução 1:1 de acetato de etila/ hexano formando um precipitado branco ($\text{Ph}_3\text{P}(\text{O})$) o qual foi separado por filtração. O bruto foi purificado por cromatografia em coluna (30% acetato de etila/hexano) para fornecer **152** (0,11 g, 0,37 mmol) em 90% de rendimento.

ASPECTO FÍSICO: óleo incolor.

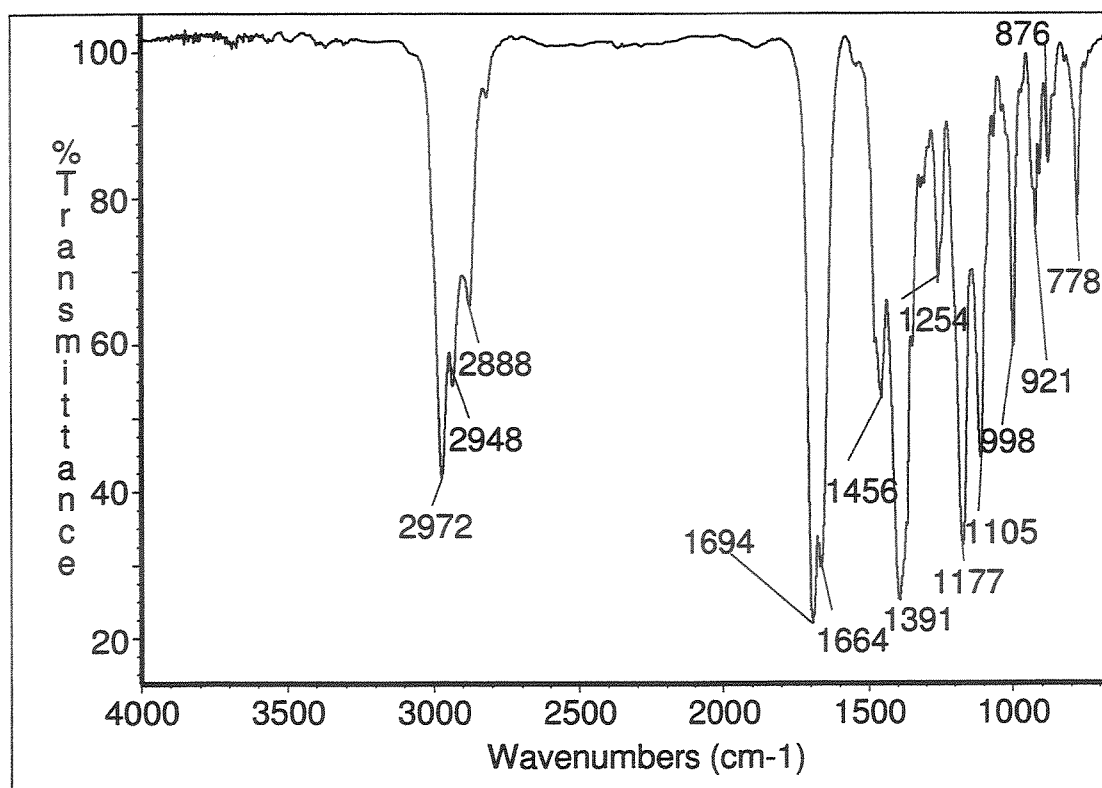
EMAR: Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3$ (M- OC_4H_9) 213,1239, obtido 213,1237.

IV (filme, cm^{-1}): 2972, 2948, 2888, 1694, 1664, 1456, 1391, 1254, 1177, 1105, 998, 921, 876, 778.

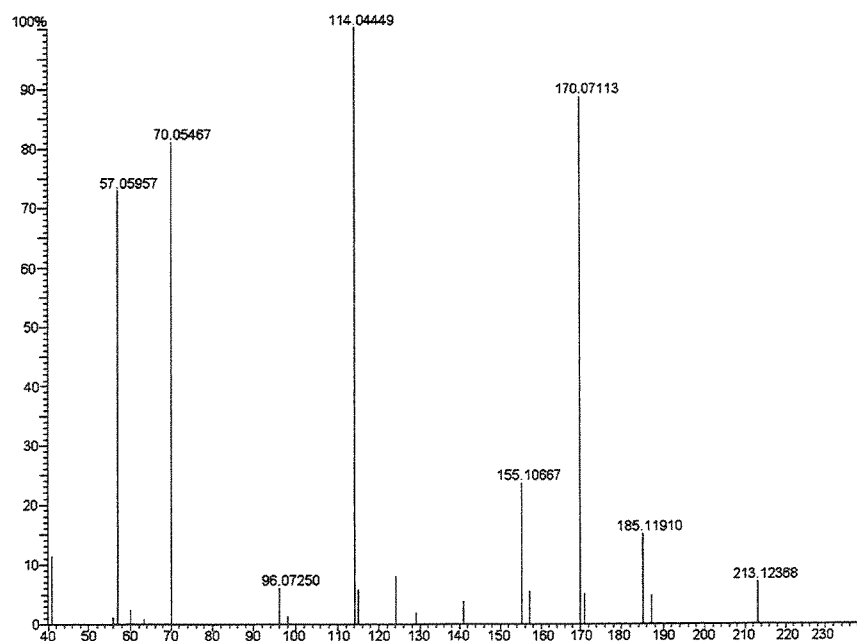
RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 50°C): δ 1,03 (d, 3H, $J=7,2$, $\text{CH}_3\text{-1'}$); 1,48 (s, 9H, $\text{CH}_3\text{-BOC}$); 1,65-1,93 (m, 3H, CHH-3 e $\text{CH}_2\text{-4}$); 1,94-2,10 (m, 1H, CHH-3); 3,20 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-N}$); 3,16-3,34 (m, 1H, CH-2); 3,40-3,68 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-5}$); 3,73 (s, 3H, $\text{OCH}_3\text{-N}$); 4,04-4,16 (m, 1H, CH-1').

RMN- ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3 , 50°C): δ 10,7 (CH_3); 24,0 (CH_2); 27,1 (CH_2); 28,5 (t- CH_3); 32,2 (CH_3); 37,1 (CH); 47,4 (CH_2); 57,6 (CH_3); 61,5 (CH_3); 79,3 (C°); 154,7 (CO); 176,0 (CO).

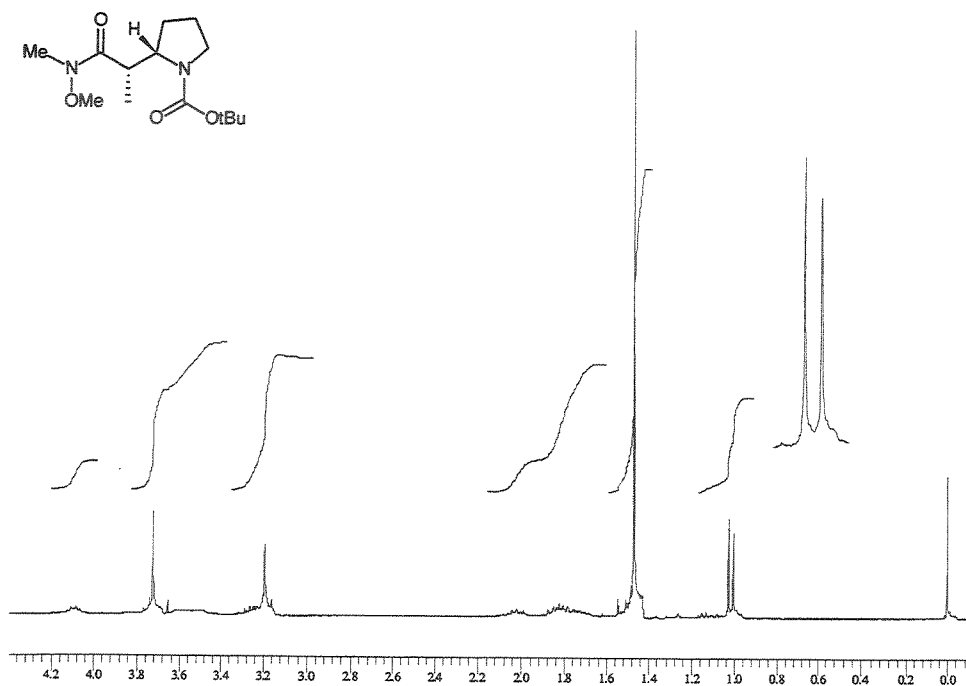
Infravermelho do composto **152** (filme, cm^{-1}):



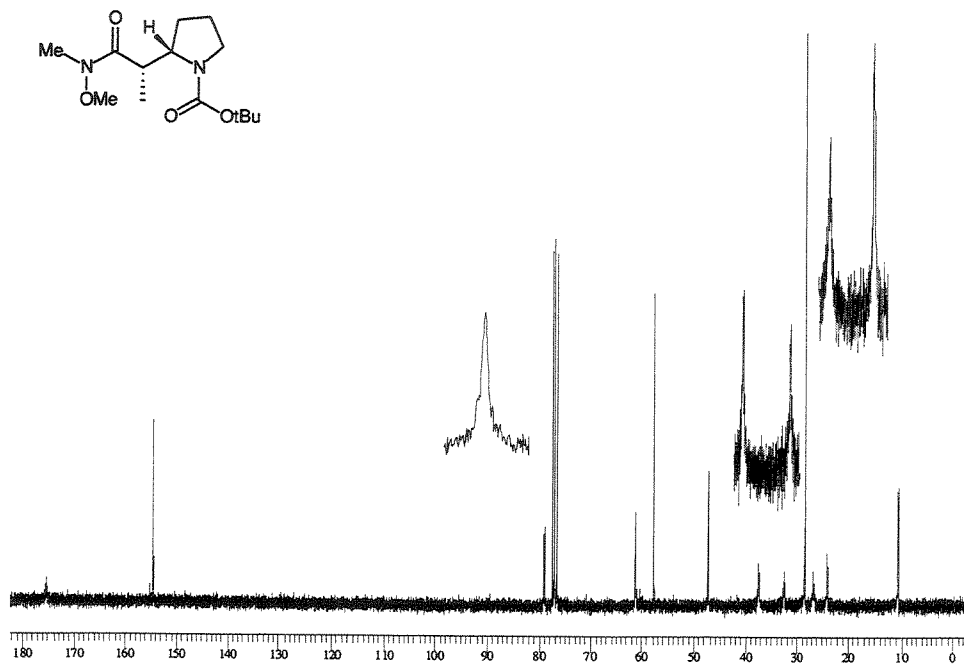
Espectro de Massas do composto **152** (S589):

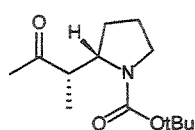


Espectro de RMN- ^1H do composto **152** (300 MHz, CDCl_3 , 50°C):



Espectro de RMN- ^{13}C do composto **152** (75,5 MHz, CDCl_3 , 50°C):





(3S*, 2'S*) 3-(1'terc-butoxicarbonil-2'-azolanil)- 3-metil-2-propanona 153

À uma solução da amida **152** (0,11 g, 0,38 mmol) em THF (5,9 ml), à – 23°C, foi adicionado uma solução 0,52 M de MeLi (1,5 ml, 0,77 mmol) em THF/cumeno (1:9), gota a gota. A reação foi acompanhada por c.c.d. e CG; interrompida pela adição de solução saturada de NH₄Cl (4,0 ml) e extraída com Et₂O (3 x 10 ml). O bruto foi purificado por cromatografia em coluna para fornecer a metil cetona **153** (0,064 g, 0,27 mmol) em 70% de rendimento.

ASPECTO FÍSICO: óleo

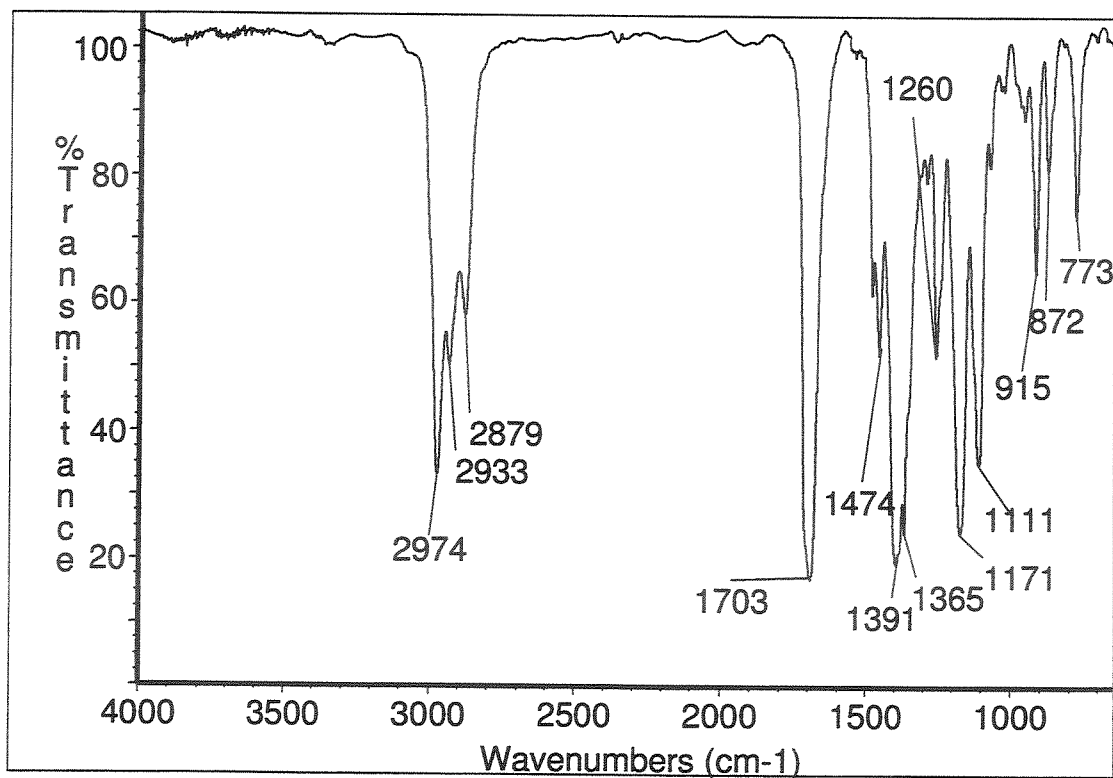
Massa (CG/EM, m/z, %): 241 (0,1); 184 (13); 168 (7); 140 (18); 126 (5); 114 (41); 98 (9); 70 (100); 57 (81); 43 (41).

IV (filme, cm⁻¹): 2974; 2933; 2879; 1703; 1474; 1391; 1365; 1260; 1171; 1111; 915; 872; 773.

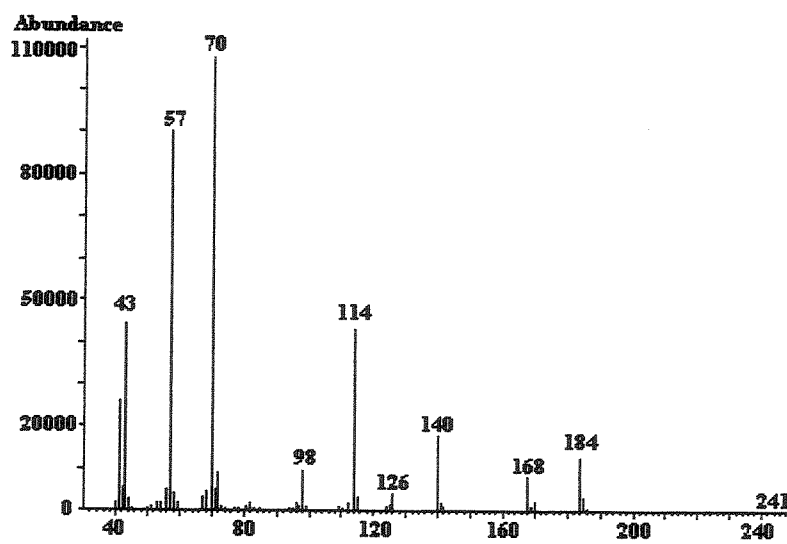
RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 0,98 (d, 3H, J=6,8, CH₃-1'); 1,48 (s, 9H, CH₃-BOC); 1,65-1,72 (m, 1H, CHH-3); 1,72-1,92 (m, 3H, CHH-3; CH₂-4); 2,19 (s, 3H, CH₃-3'); 3,16-3,40 (m, 2H, CHH-5 e CH-2); 3,42-3,60 (m, 1H, CHH-5); 4,14-4,26 (m, 1H, CH-1').

RMN-¹³C (125,7 MHz, CDCl₃): δ 9,7 (CH₃); 24,1 (CH₂); 26,6 (CH₂); 28,5 (CH₃); 29,2 (CH₃); 47,2 (CH₂); 49,3 (CH); 57,7 (CH); 79,6 (C ?); 154,5 (CO); 210,4 (CO).

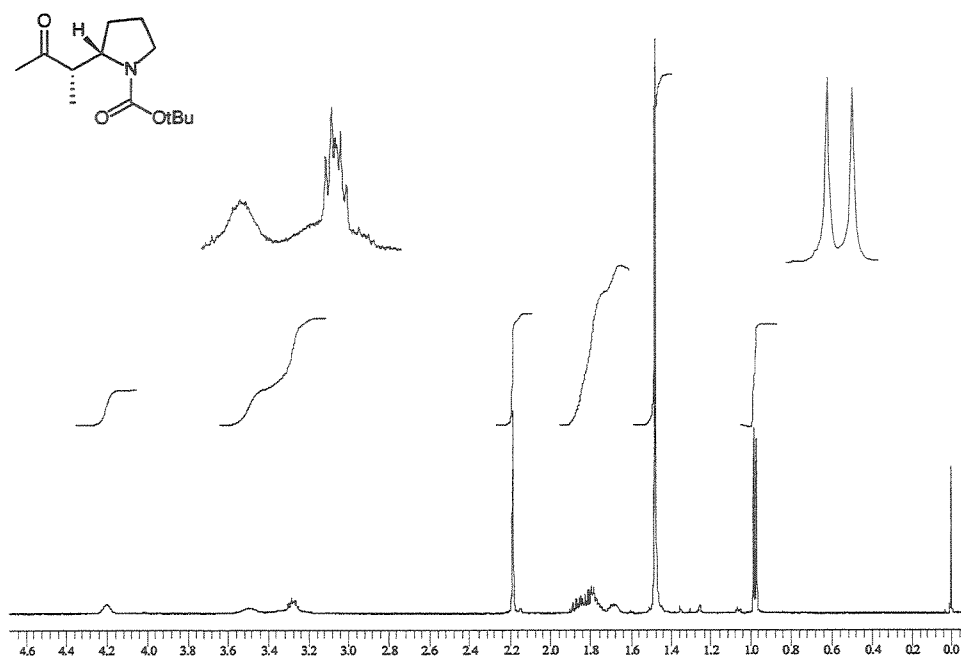
Infravermelho do composto **153** (filme, cm^{-1}):



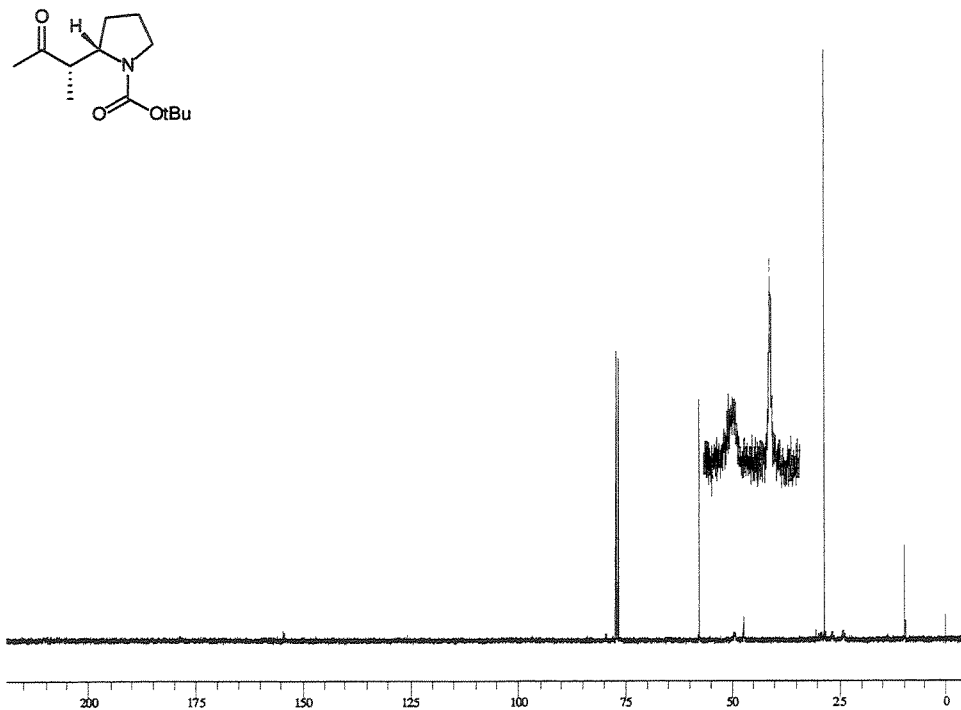
Espectro de Massas do composto **153** (CG/EM):



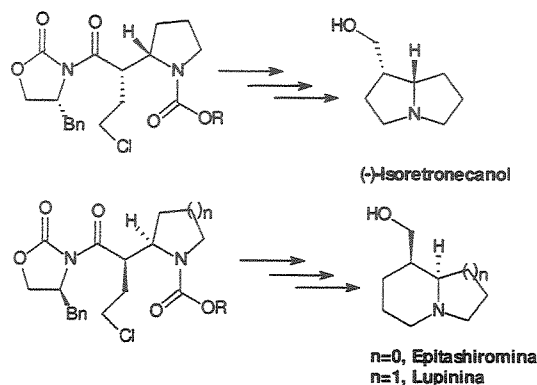
Espectro de RMN- ^1H do composto **153** (500 MHz, CDCl_3):



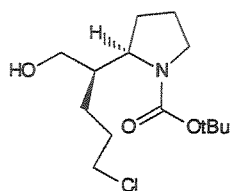
Espectro de RMN- ^{13}C do composto **153** (125,7 MHz, CDCl_3):



5.5 Estudos visando a síntese dos alcalóides (-)-isoretronecanol; 8-epitsanhiromina e lupinina



ESQUEMA GERAL



(2R)-2-[(2'R)-2'-hidroxi-1'-cloropropiletil]-azolanil-1-carboxilato de terc-butila **188**.

A uma solução de **81** (0,18 g, 0,40 mmol) em THF (3,20 ml) a 0°C foi adicionada uma solução de NaBH₄ (0,061 g, 1,60 mmol) em H₂O destilada (0,38 ml), gota a gota. O banho foi retirado e a reação mantida sob agitação por 16 horas. A reação foi resfriada à 0°C e foi adicionado uma solução de HCl 2N (1,1 ml), gota a gota. Extraída com CH₂Cl₂ e seca sob MgSO₄. O solvente evaporado e o bruto purificado por cromatografia em coluna (15% Acetato de Etila/Hexano) para fornecer o álcool **188** (0,050 g, 0,18 mmol) em 45% de rendimento.

ASPECTO FÍSICO: óleo.

$[\alpha]_D^{20} +62,7$ (c 0,6, CH₂Cl₂).

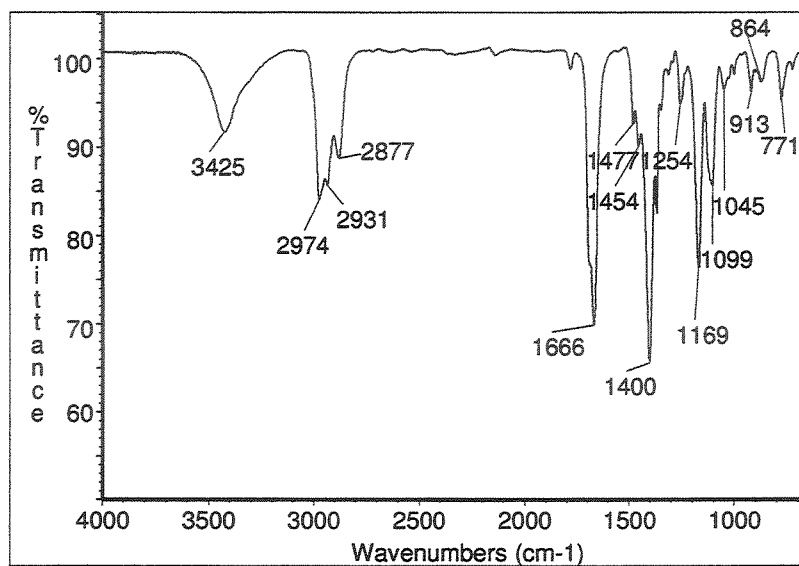
EMAR Calculado para C₁₀H₁₇NO₂Cl (M-OtBu) 218,0945, obtido 218,0943.

IV (filme, cm⁻¹): 3425, 2974, 2931, 2877, 1666, 1477, 1454, 1400, 1365, 1254, 1169, 1099, 913, 864, 771.

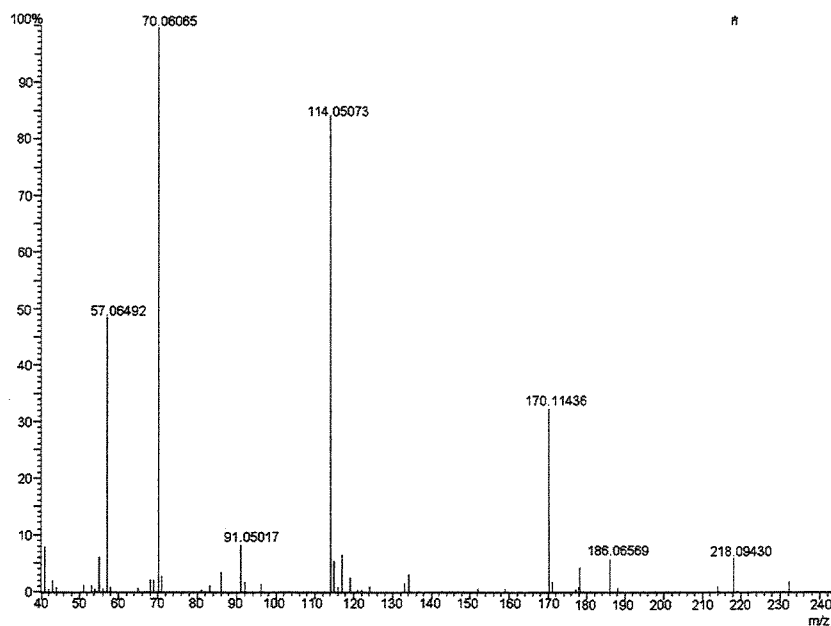
RMN-¹H (300MHz, CDCl₃): δ 1,08-1,20 (m, 1, 1H CH-1); 1,40-1,60 (m, 1, 1H CHH-βCl); 1,47 (s, 9H, (CH₃)₃C-); 1,62-2,08 (m, 7H, CH₂-αCl; CH₂-3,4 e CHH-βCl); 3,20-3,30 (m, 1H CHH-5); 3,36-3,44 (m, 1H, CHH-5); 3,40-3,49 (m, 1H CHHOH); 3,50-3,64 (m, 3H, CH₂-Cl e CHHOH); 3,81 (dd, 1H, J=6,9 e 10,4, CH-2); 4,26-4,42 (m, 1H, OH).

RMN- ^{13}C (75,5MHz, CDCl_3): δ 23,3 ($\text{CH}_2\text{-4}$); 24,9 ($\text{CH}_2\text{-}\gamma\text{Cl}$); 28,3 ($\text{CH}_3\text{-tBu}$); 28,9 ($\text{CH}_2\text{-3}$); 30,3 ($\text{CH}_2\text{-}\beta\text{Cl}$); 43,8 (CH-1); 45,1 (CH_2Cl); 46,4 ($\text{CH}_2\text{-5}$); 58,2 (CH-2); 59,6 (CH_2OH); 80,2 (C°); 157,0 (CO).

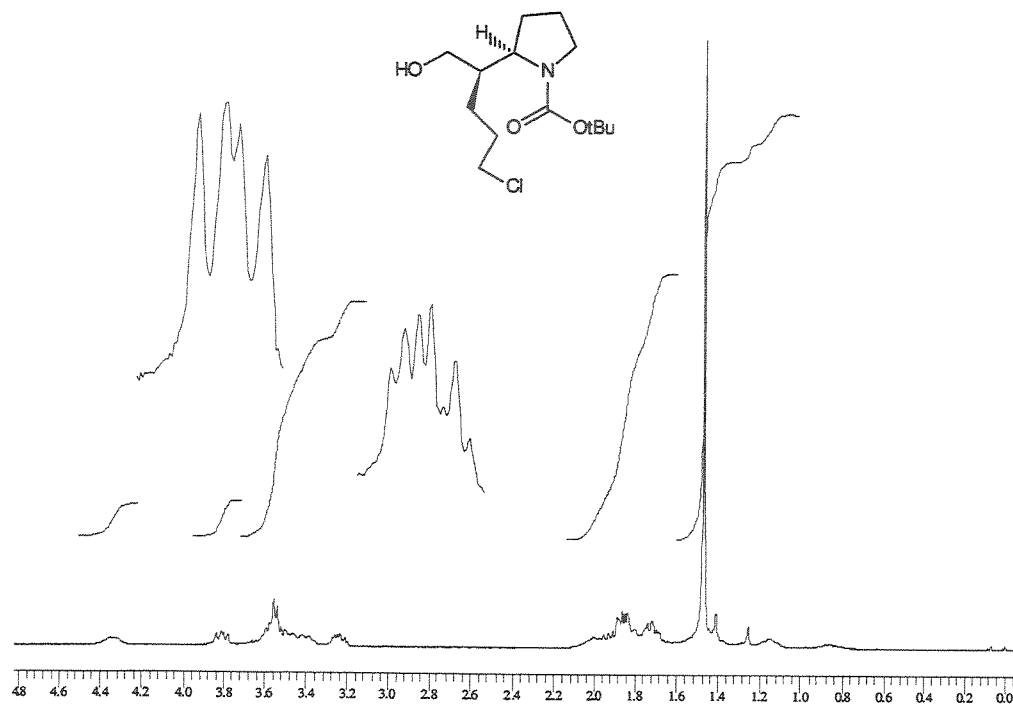
Infravermelho do composto **188** (filme, cm^{-1}):



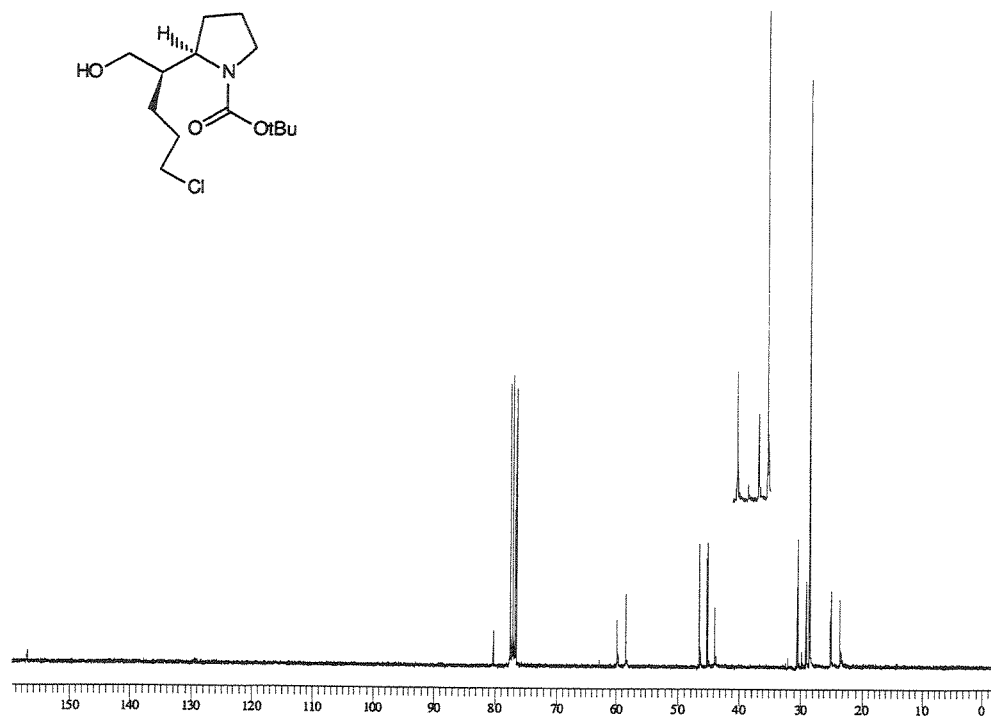
Espectro de Massas do composto **188** (S423):



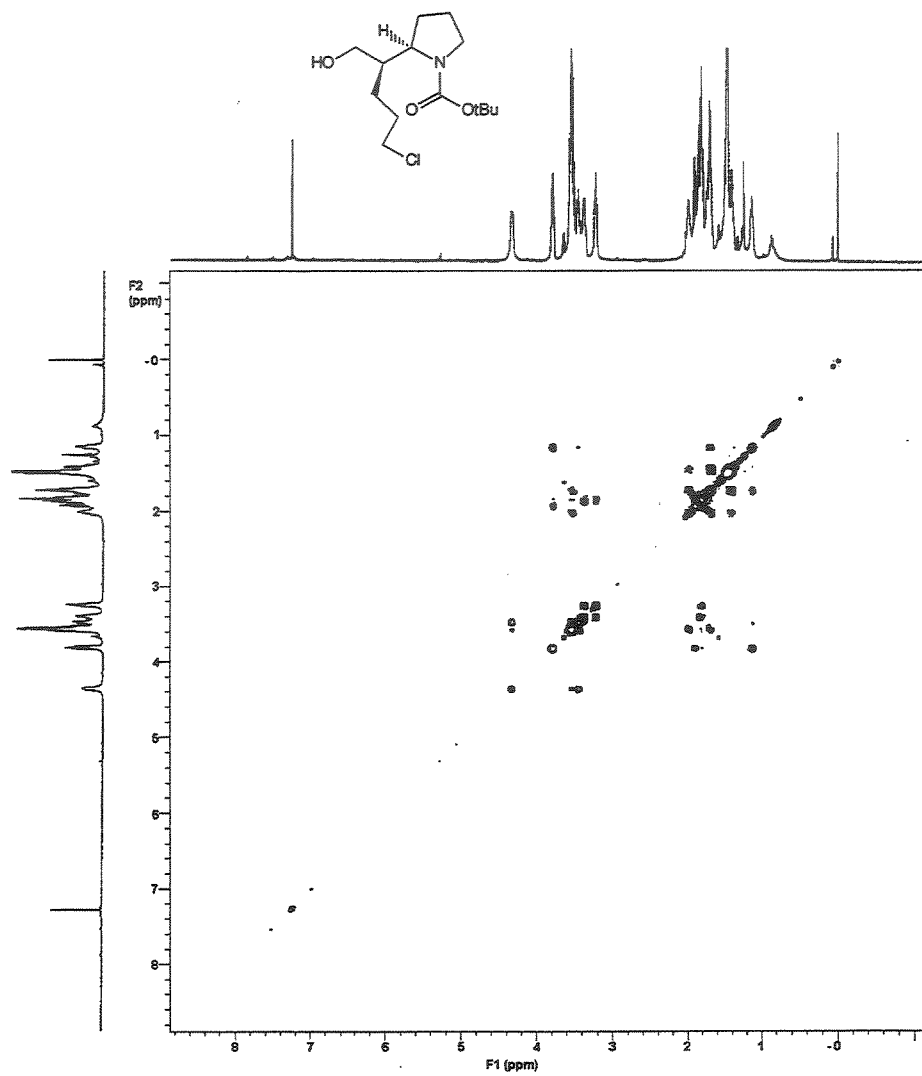
Espectro de RMN- ^1H do composto **188** (300 MHz, CDCl_3):



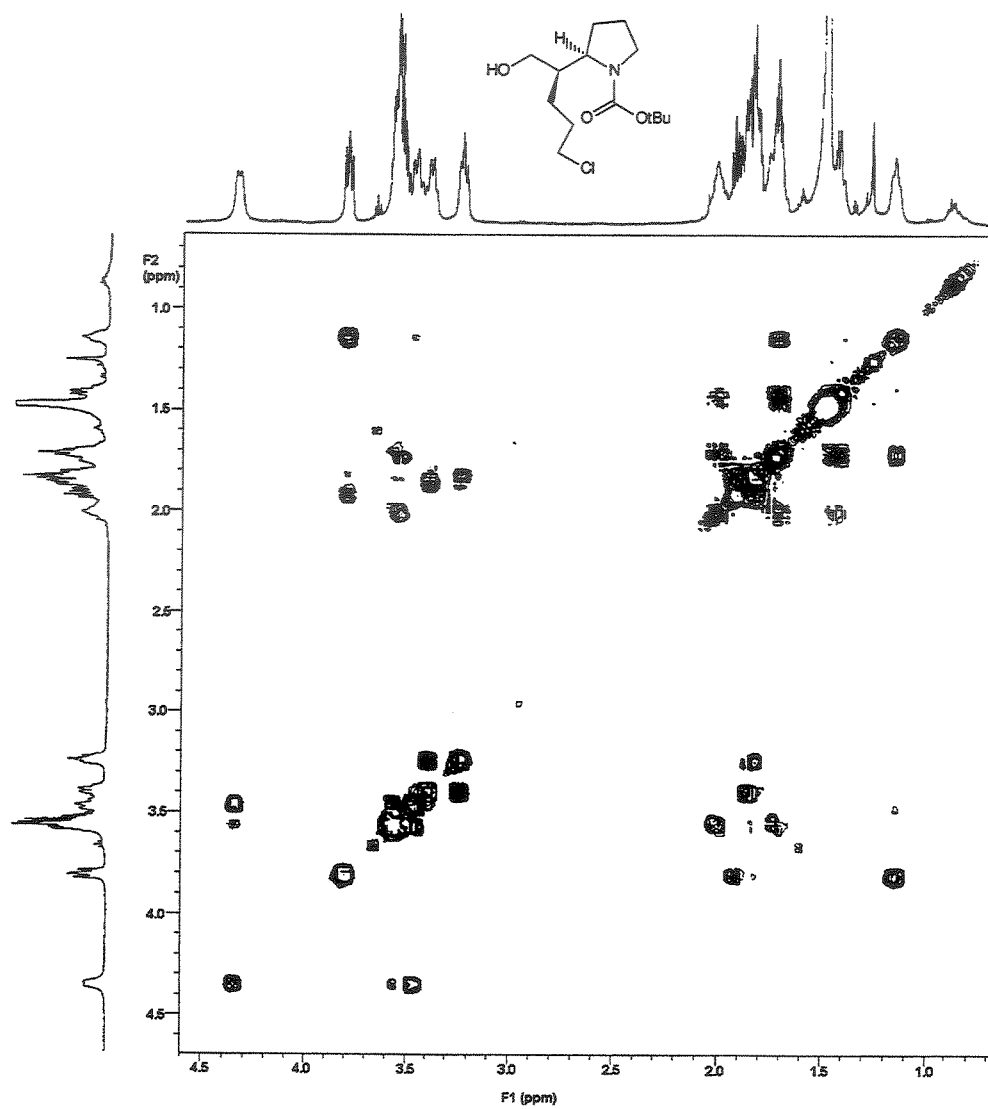
Espectro de RMN- ^{13}C do composto **188** (75,5 MHz, CDCl_3):



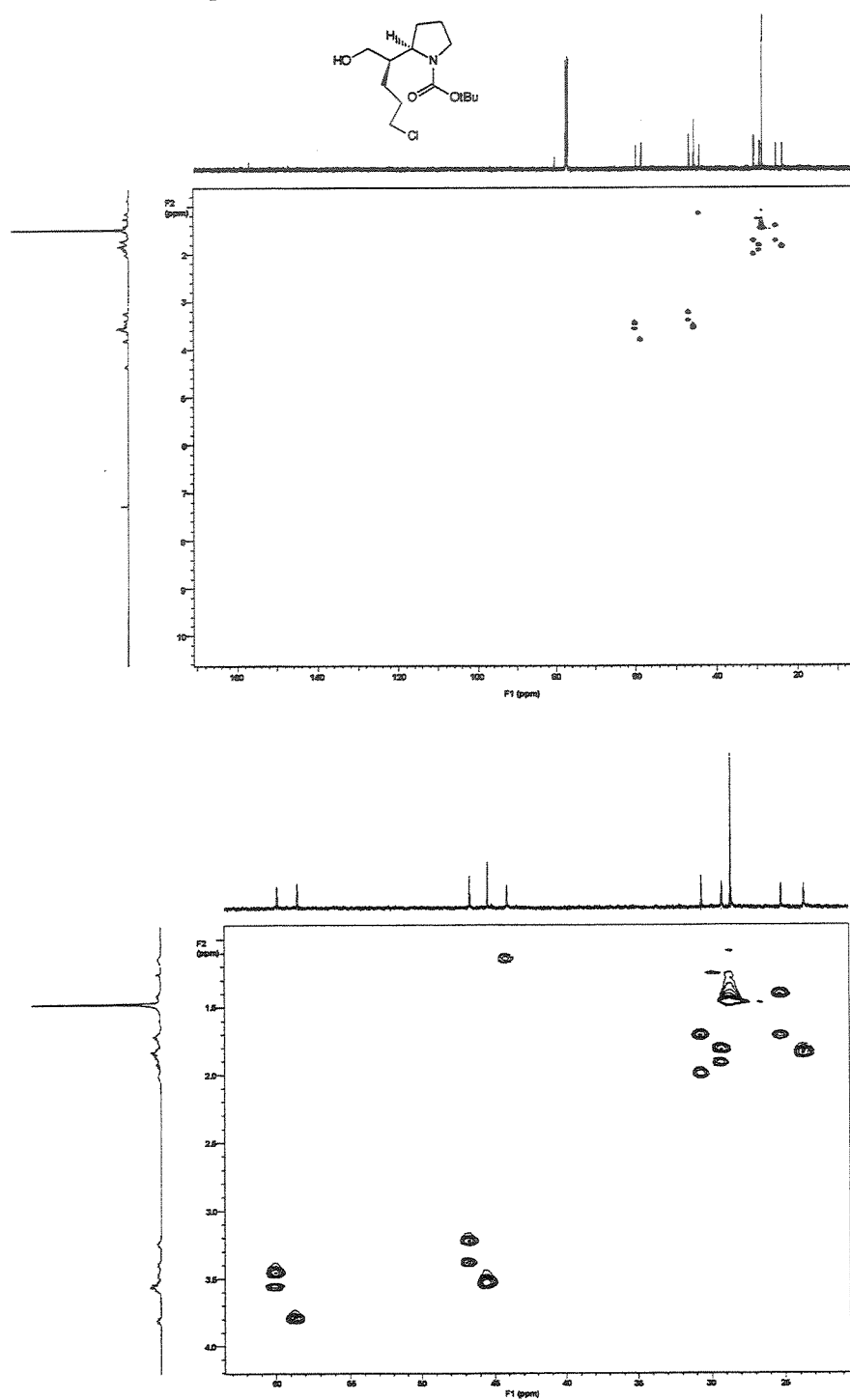
Experimento de COSY para o composto 188:

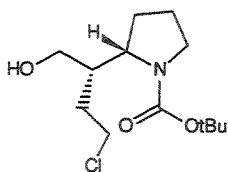


Expansão do experimento de COSY para o composto **188**:



Experimento de HMQC para o composto **188**:





(2S)-2-[(2'S)-2'-hidroxi-1'-cloroetiletil]-azolanil-1-carboxilato de terc-butila 189.

O mesmo procedimento descrito para a preparação de **188** foi utilizado trocando o aduto **81** pelo **87**. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna para fornecer o álcool **189** (15% Acetato de Etila/Hexano) em 45% de rendimento.

ASPECTO FÍSICO: óleo.

$[\alpha]_D^{20}$ -89,7 (c 1,3, CH₂Cl₂).

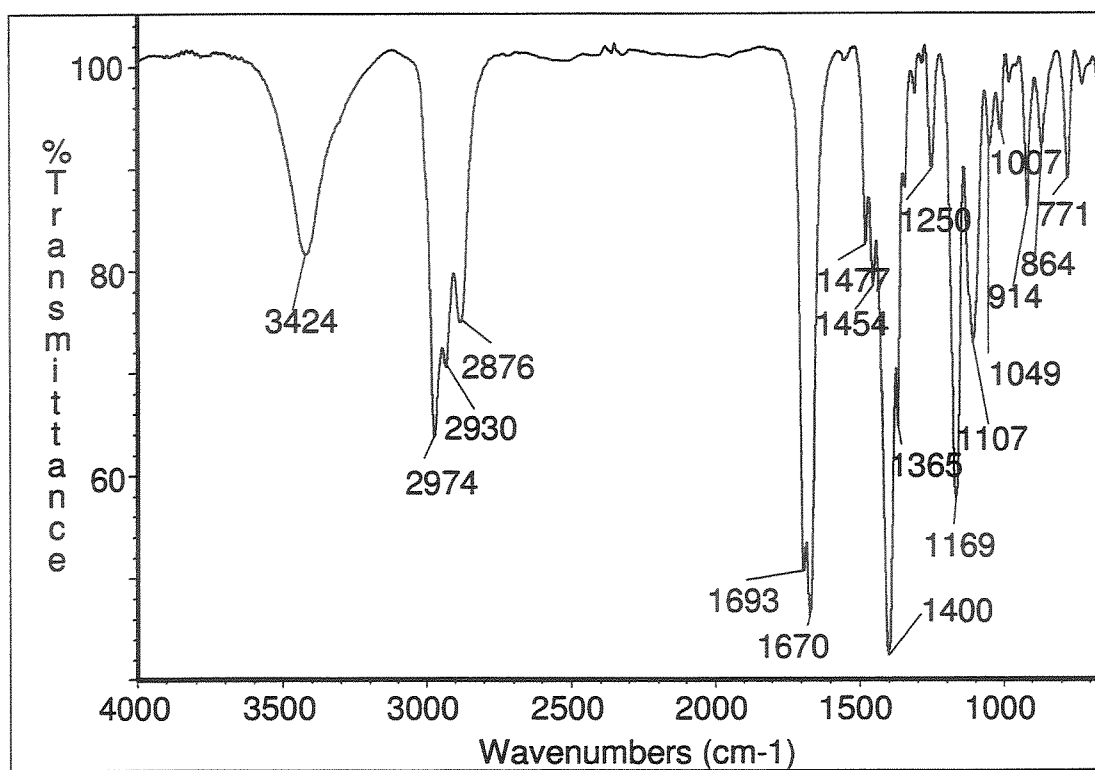
EMAR: Calculado para C₉H₁₅NO₂Cl (M-OtBu): 204,0791, obtido: 204,0790.

IV (filme, cm⁻¹): 3421, 2974, 2933, 2885, 1668, 1477, 1454, 1402, 1367, 1342, 1252, 1169, 1137, 1109, 1049, 1010, 913, 862, 773.

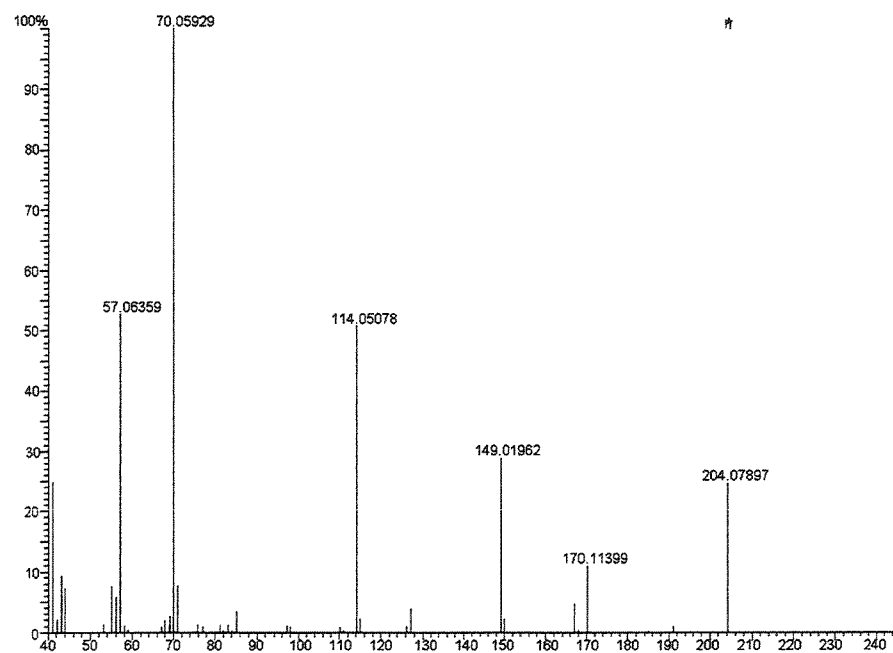
RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 1,40-1,50 (m, 1H, CH-1); 1,47 (s, 9H, (CH₃)₃C-); 1,58-1,68 (m, 1, 1H, CHH β Cl); 1,78-1,94 (m, 4H, CH₂-3,4); 2,12-2,26 (m, 1H, J=4,9 e 9,8, CHH β Cl); 3,20-3,30 (m, 1H, J=5,1, CHH-5); 3,35-3,45 (m, 1H, J=8,3 e 9,1, CHH-5); 3,46 (d, 1, 1H, J=12,5, CHHOH); 3,57 (d, 1, 1H, J=12,7, CHHOH); 3,60 (dt, 1H, J=5,1 e 10,6, CHH α Cl); 3,72 (ddd, 1H, J=4,0; 5,9 e 10,9, CHH- α Cl); 3,81 (dd, 1H, J=6,7 e 10,4, CH-2); 4,32-4,48 (m, 1H, OH).

RMN-¹³C (125,7 MHz, CDCl₃): δ 23.3 (CH₂-4); 28.4 (CH₃); 28.8 (CH₂-3); 30.6 (CH₂- β Cl); 41.4 (CH-1); 43.4 (CH₂- α Cl); 46.4 (CH₂-5); 57.8 (CH-2); 59.0 (CH₂-OH); 80.3 (C°), 156.9 (CO).

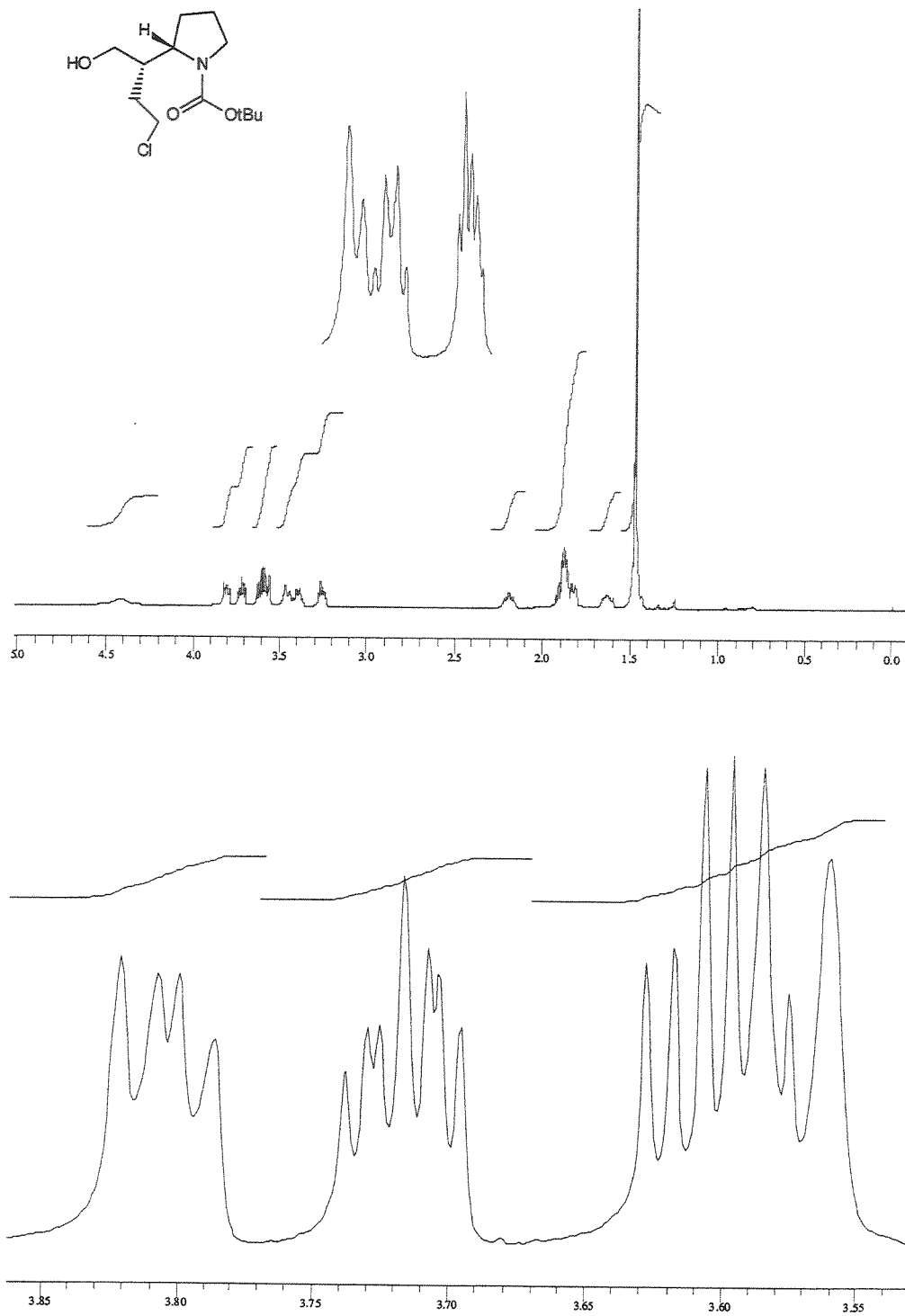
Infravermelho do composto **189** (filme, cm^{-1}):



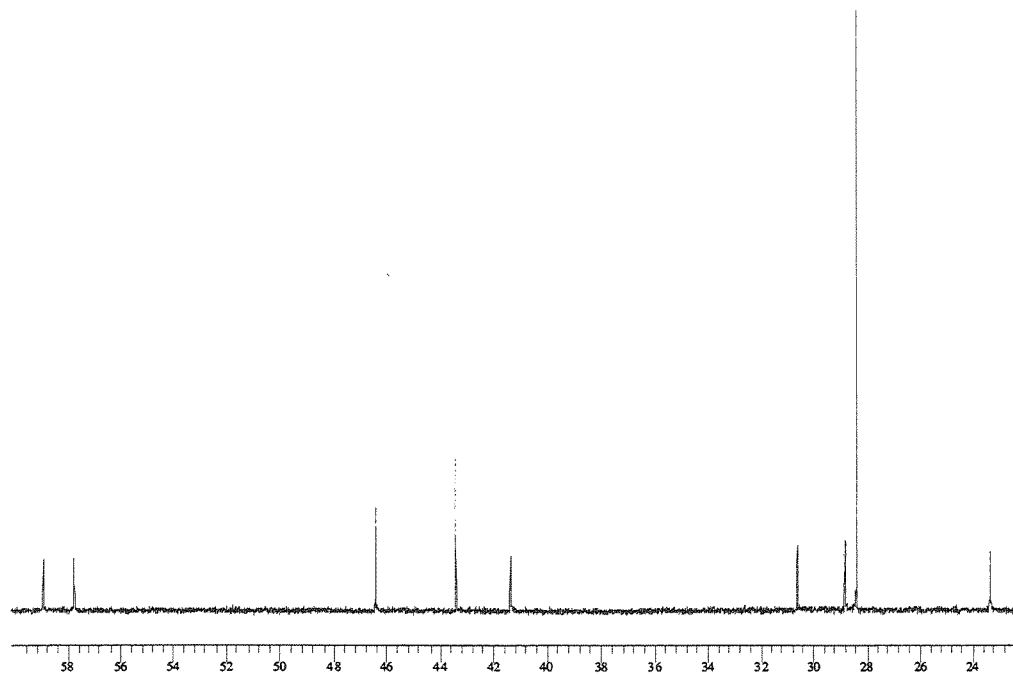
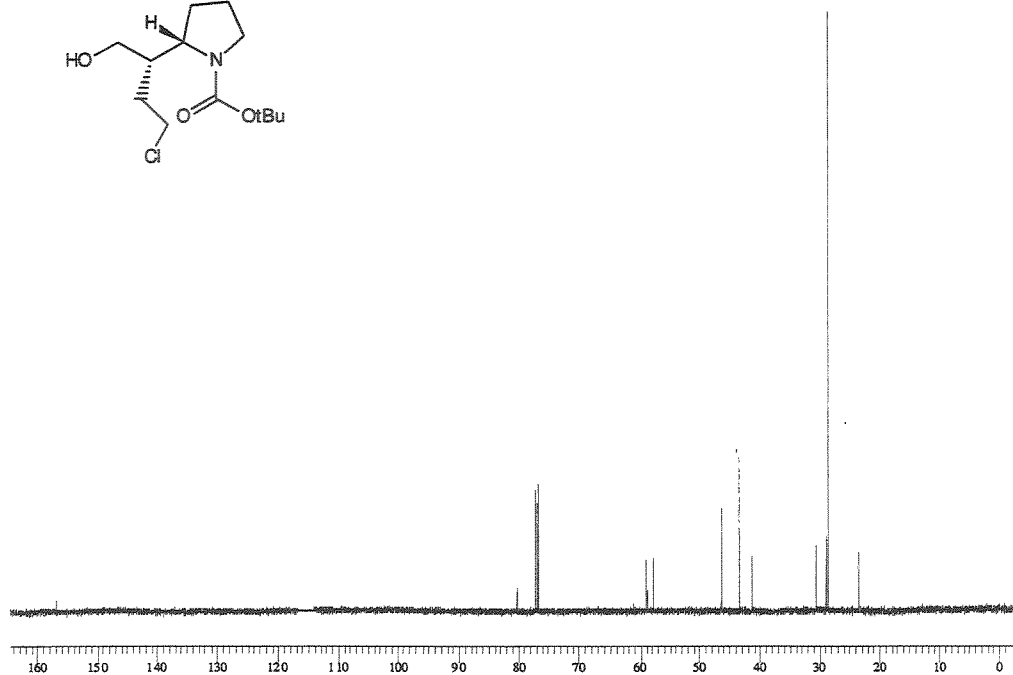
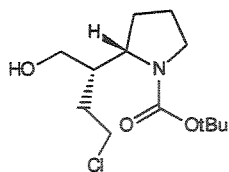
Espectro de Massas do composto **189** (S531):



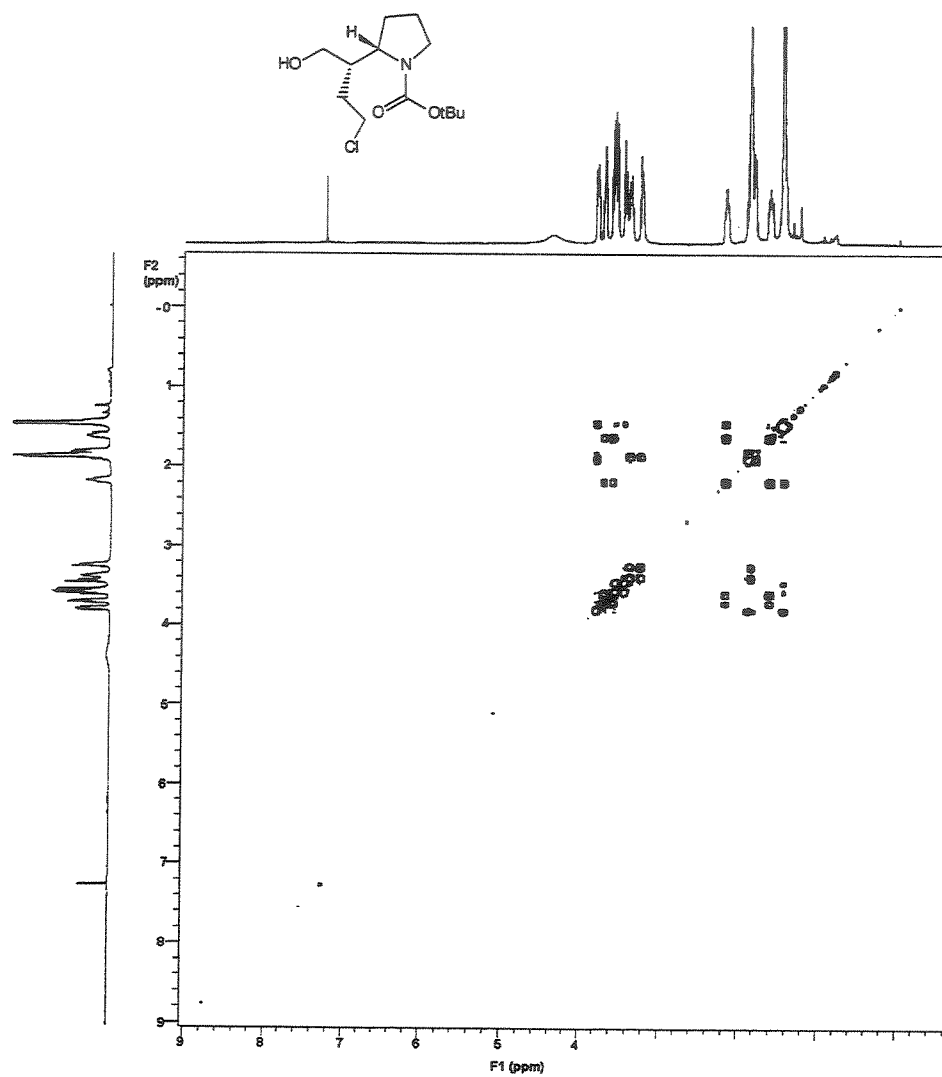
Espectro de RMN- ^1H do composto **189** (500 MHz, CDCl_3):



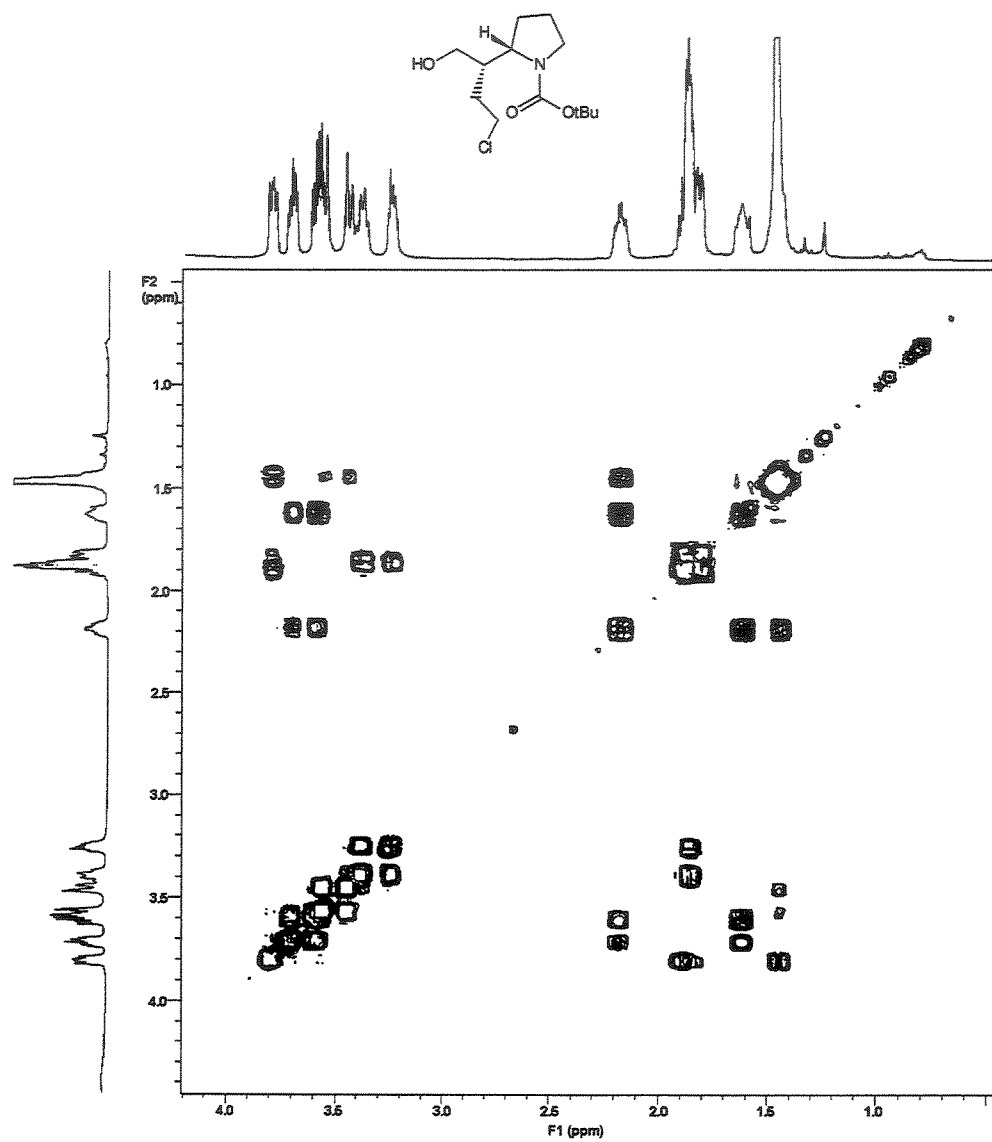
Espectro de RMN- ^{13}C do composto **189** (125,7 MHz, CDCl_3):



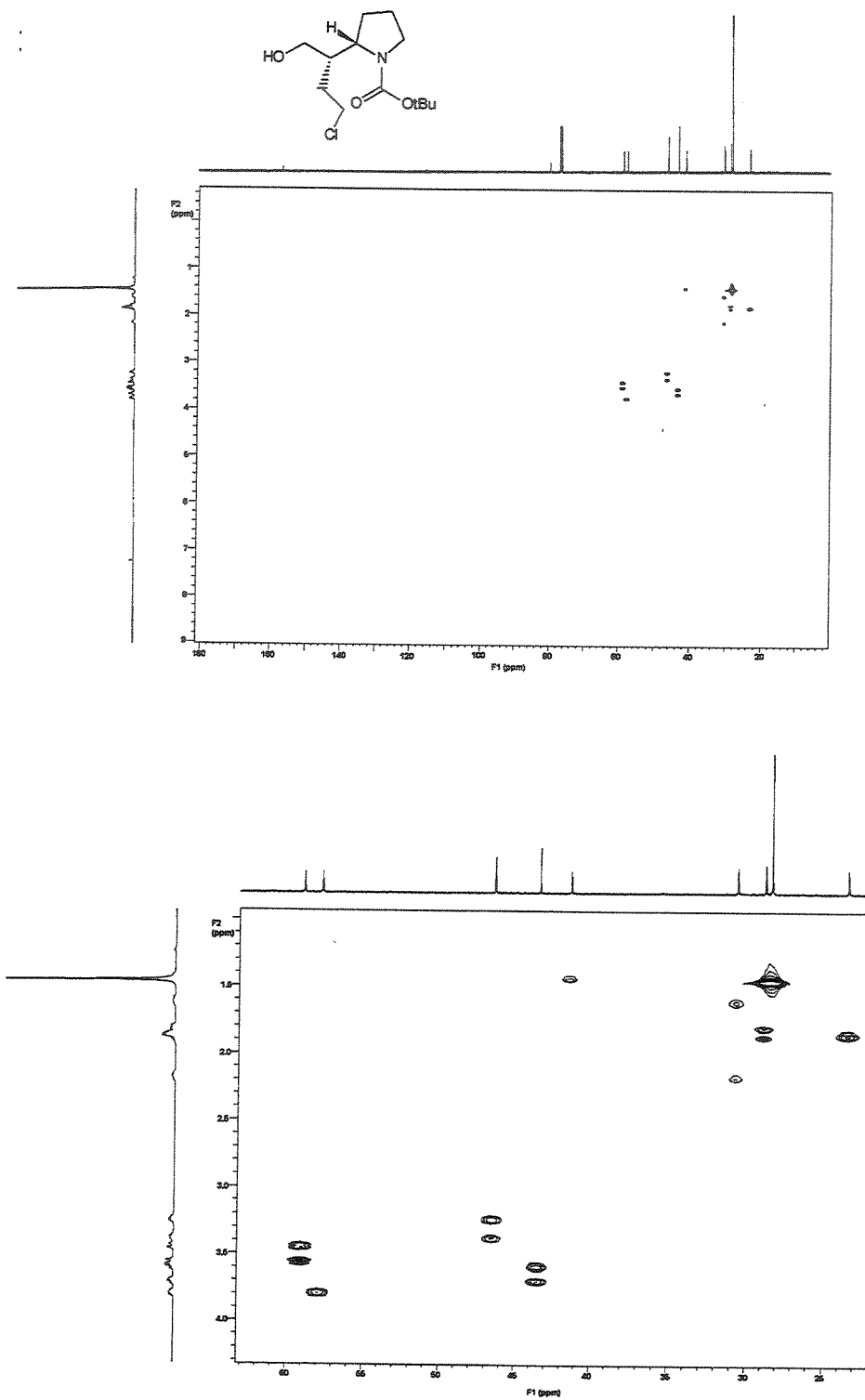
Experimento de COSY para o composto **189**:

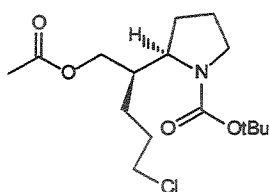


Expansão do experimento de COSY para o composto **189**:



Experimento de HMQC para o composto **189**:





(2R)- 2- [(2'R)- 2'- acetoxi- 1'- cloropropiletil]- azolanil- 1-carboxilato de terc-butila 190.

A uma solução do bruto de **188** (supondo 1,0 mmol do precursor **81**) em CH_2Cl_2 (2,8 ml) foi adicionado (1,1 mmol) de Et_3N , quantidade catalítica de DMAP e (1,1 mmol) do anidrido acético, gota a gota. Após 2 horas, o solvente foi evaporado e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna para fornecer três produtos em uma proporção de 4:4:2 de **190** (0,13 g, 0,40 mmol, 12% acetato de etila/hexano), da oxazolidinona acetilada (0,070 g, 0,40 mmol, 12% acetato de etila/hexano) e do produto de abertura da oxazolidinona **192** (0,09 g, 0,2 mmol, 30% acetato de etila/hexano).

Dados para 190:

ASPECTO FÍSICO: óleo.

EMAR: Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{Cl}$ (M-BOC) 232,11043, obtido 232,11041.

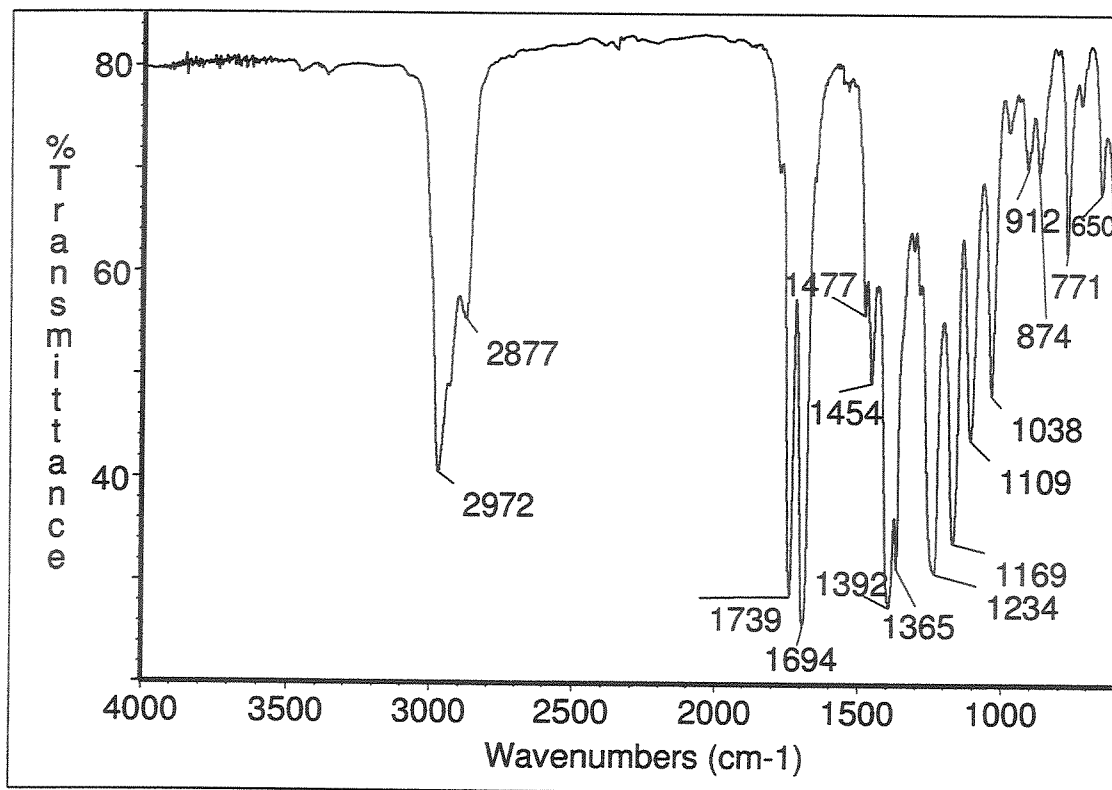
$[\alpha]_D^{20} +52,1$ (c 0,8; CH_2Cl_2).

IV (filme, cm^{-1}): 2972, 2877, 1739, 1694, 1477, 1454, 1392, 1365, 1234, 1169, 1109, 1038, 912, 874, 771, 650.

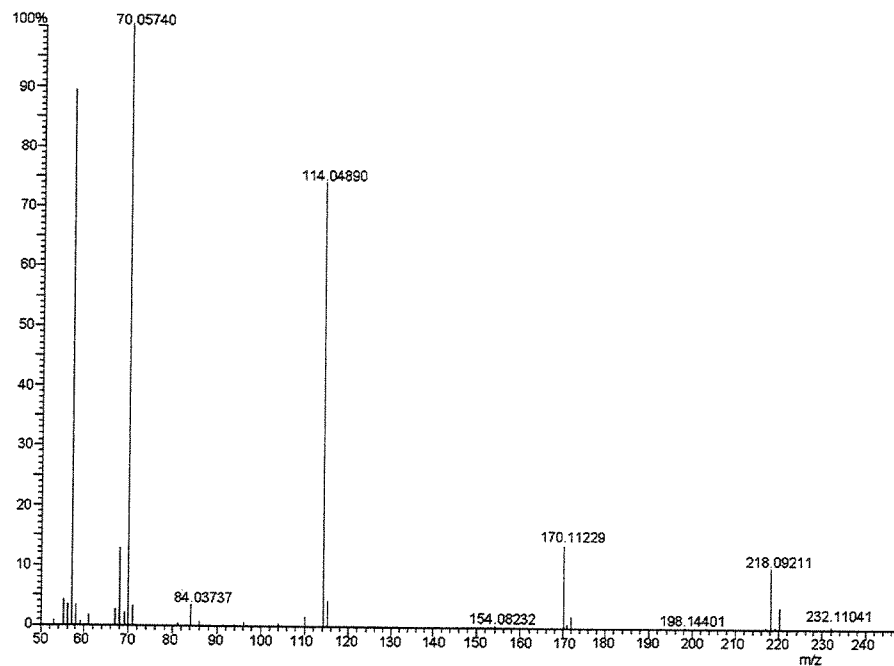
RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,24-1,41 (m, 1, 1H, $\text{CHH-}\gamma\text{Cl}$); 1,45-1,59 (m, 1, 1H $\text{CHH-}\gamma\text{Cl}$); 1,46 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C-}$); 1,68-2,00 (m, 6H, CH_2 -3,4 e CH_2 - βCl); 2,05 (s, 3H, CH_3); 2,19-2,50 (m, 1, 1H, CH-1); 3,16-3,30 (m, 1H, CHH-5); 3,46-3,62 (m, 2H, CH_2 - αCl); 3,68-3,40 (m, 1H, CHH-5); 3,82-4,14 (m, 1, 3H, CH-2 e CH_2OAc).

RMN- ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3 , mistura de rotameros): δ 20,9 (CH_3); 23,9 (CH_2); 24,0 (CH_2); 27,5 (CH_2); 28,5 (CH_3); 30,5 (CH_2); 38,7 (39,88) (CH); 45,0 (CH_2); 47,3 (CH_2); 58,6 (CH); 65,5 (CH_2); 79,2 (79,6) (C°); 154,8 (CO); 171,0 (CO).

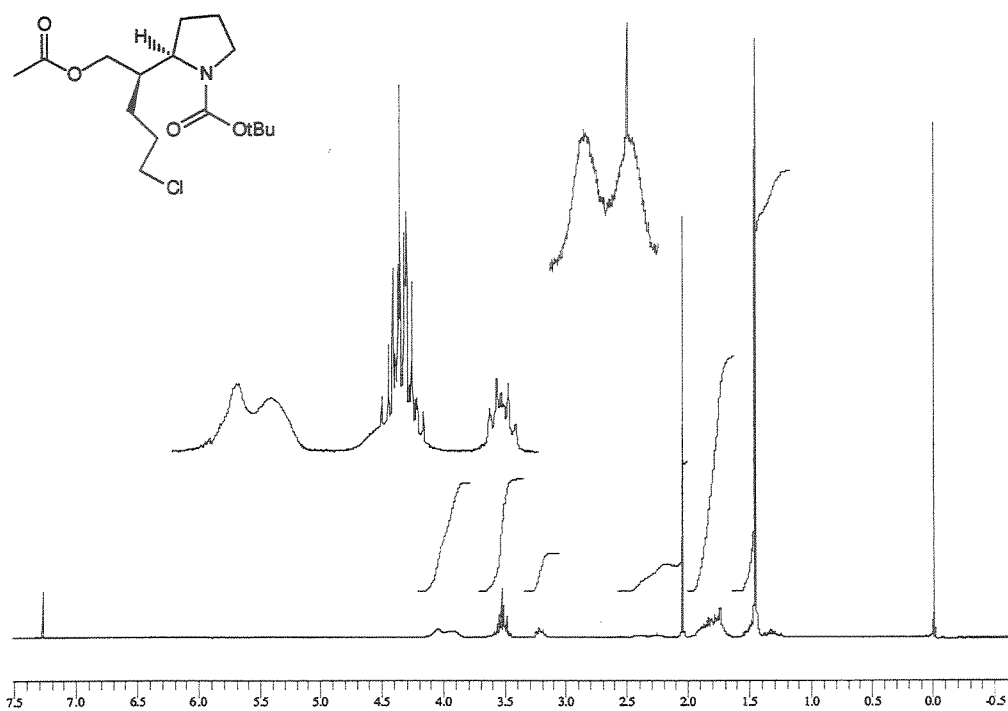
Infravermelho do composto **190** (filme, cm^{-1}):



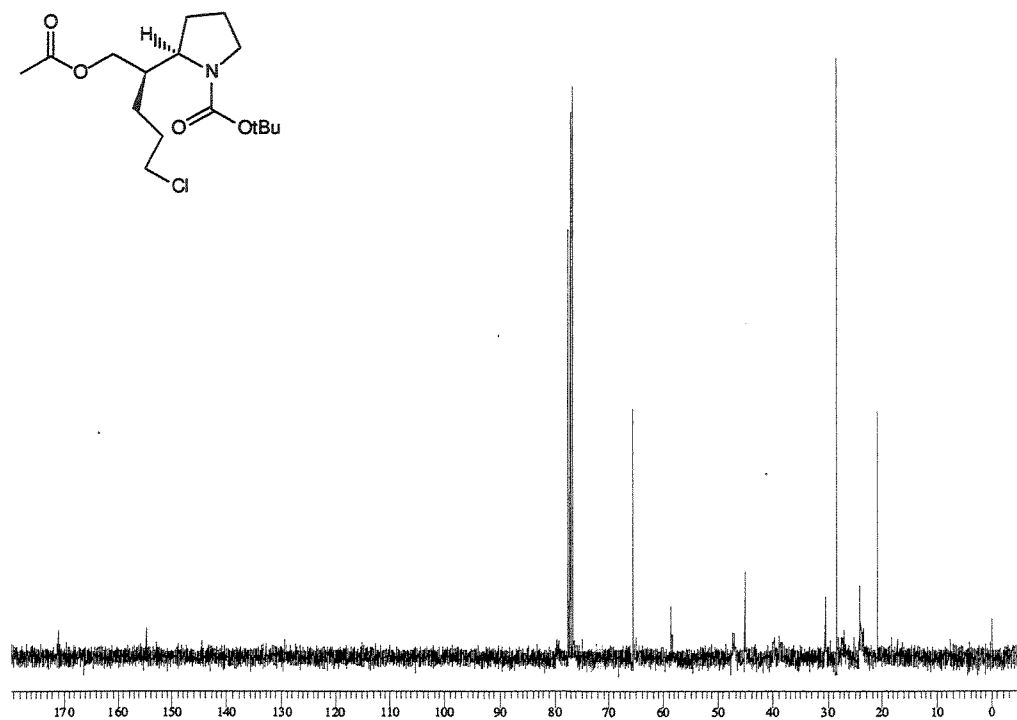
Espectro de Massas do composto **190** (S236):

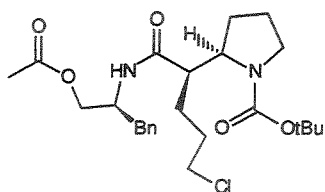


Espectro de RMN- ^1H do composto **190** (500 MHz, CDCl_3):



Espectro de RMN- ^{13}C do composto **190** (125,7 MHz, CDCl_3):





Dados para 192:

ASPECTO FÍSICO: sólido branco.

PF: 96,3-97,4°C.

EEMAR: Calculado para $C_{25}H_{37}N_2O_5Cl$ 480,2391, obtido 480,2394.

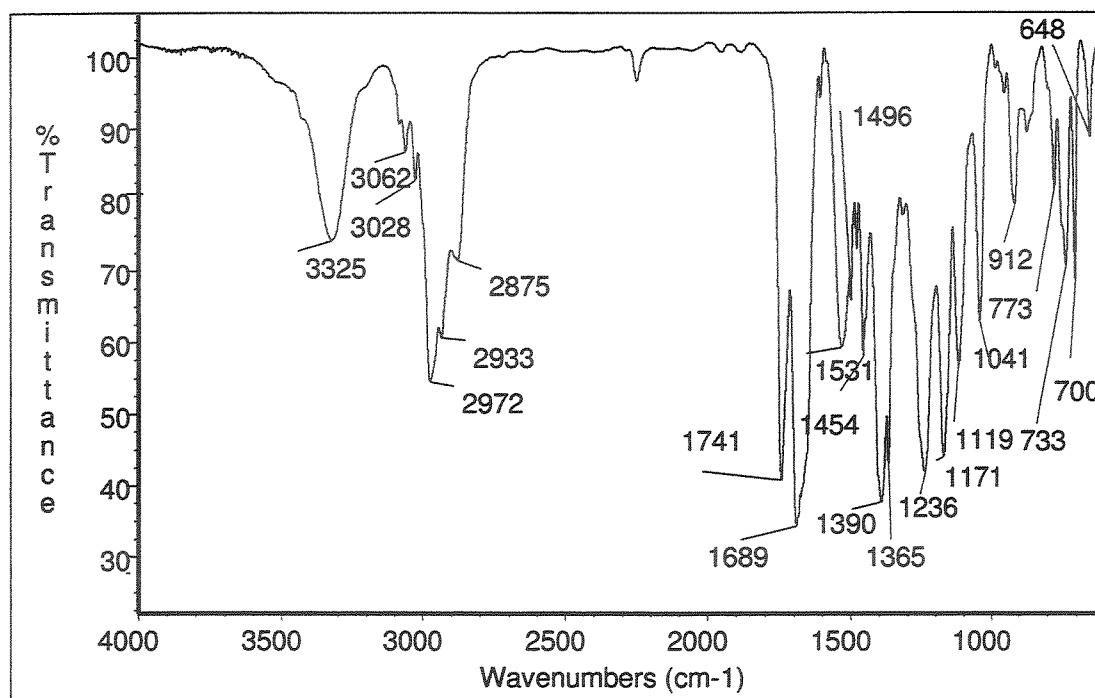
$[\alpha]_D^{20}$ -21,3 (c 1,2, CH_2Cl_2).

IV (filme, cm^{-1}): 3325, 3062, 3028, 2972, 2933, 2875, 1741, 1689, 1531, 1496, 1454, 1390, 1365, 1236, 1171, 1119, 1041, 912, 868, 773, 733, 700, 648.

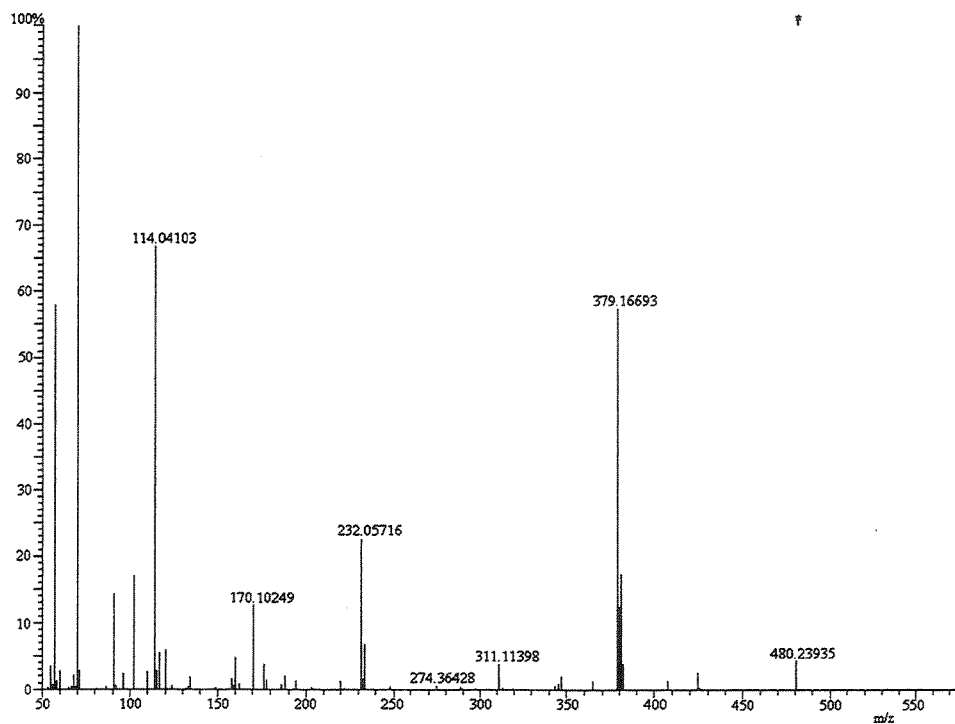
RMN- 1H (300 MHz, $CDCl_3$, 55°C): δ 1,30-1,40 (m, 1H, $CHH-\beta Cl$); 1,48-1,62 (m, 1H, $CHH-\beta Cl$); 1,48 (s, 9H, $(CH_3)_3C-$); 1,62-1,90 (m, 6H, $CH_2-3,4, \gamma Cl$); 2,07 (s, 3H, *Me*); 2,76 (dd, 1H, $J=8,1$ e $14,0$, $CHHPh$); 2,78-2,92 (m, 1H, $CH-1$); 2,87 (dd, 1H, $J=6,4$ e $13,8$, $CHHPh$); 3,21 (dt, 1H, $J=7,1$ e $10,3$, $CHH-5$); 3,45 (dt, 1H, $J=2,0$ e $6,4$, $CH-2$); 3,38-3,52 (m, 2H, CH_2Cl); 3,68 (qt, 1, 1H, $J=4,0$, $CHH-5$); 4,06 (dd, 1H, $J=4,8$ e $10,8$, $CHHOAc$); 4,11 (dd, 1H, $J=4,8$ e $10,8$, $CHHOAc$); 4,40-4,56 (m, 1H, $NCHBn$); 5,80-6,10 (m, 1H, *NH*); 7,12-7,28 (m, 5H, *Ph*).

RMN- ^{13}C (75,5 MHz, $CDCl_3$, 55°C): δ 20,6 (CH_3); 22,7 (CH_2); 24,1 (CH_2); 26,6 (CH_2); 28,5 (CH_3); 30,9 (CH_2); 37,7 (CH_2); 44,6 (CH_2); 47,4 (CH_2); 48,4 (*CH*); 49,2 (*CH*); 59,6 (*CH*); 65,4 (CH_2); 79,6 (C°); 126,6 (*CH*); 128,5 (*CH*); 129,2 (*CH*); 137,2 (C°); 154,8 (*CO*); 170,6 (*CO*); 172,4 (*CO*).

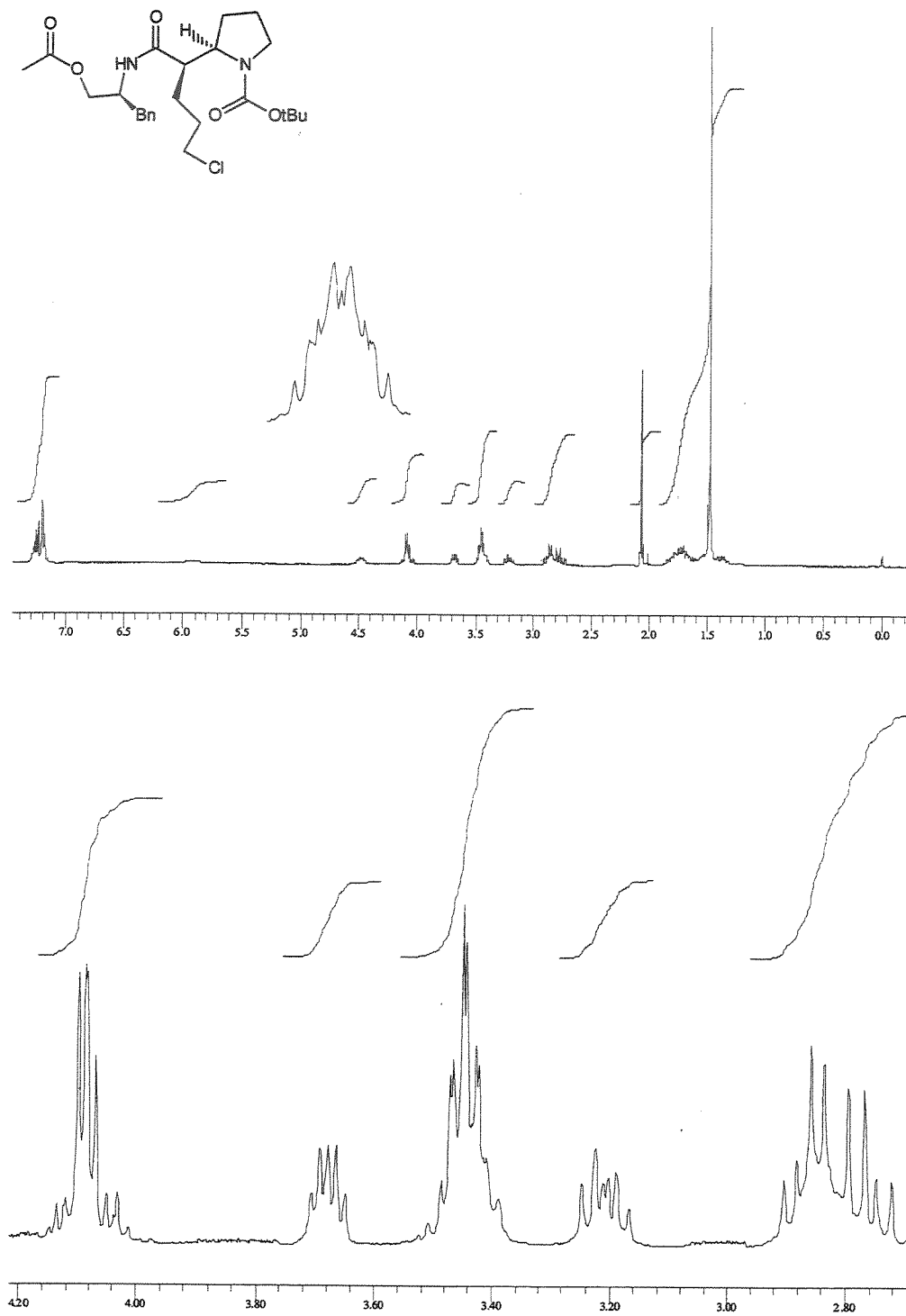
Infravermelho do composto **192** (filme, cm^{-1}):



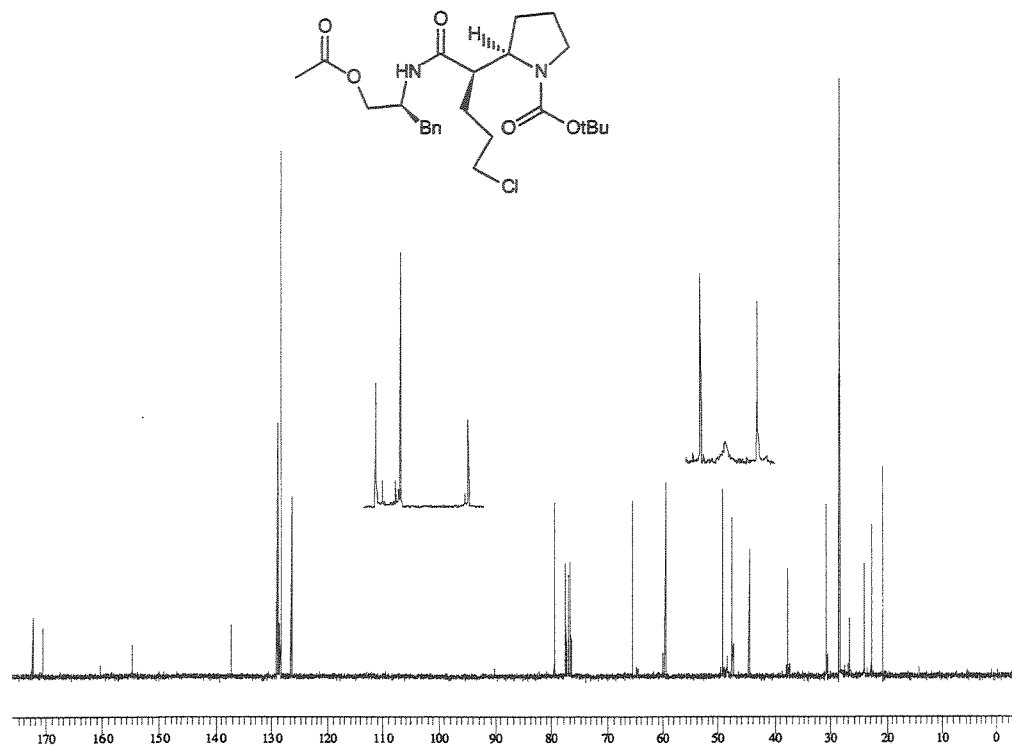
Espectro de Massas do composto **192** (S531):



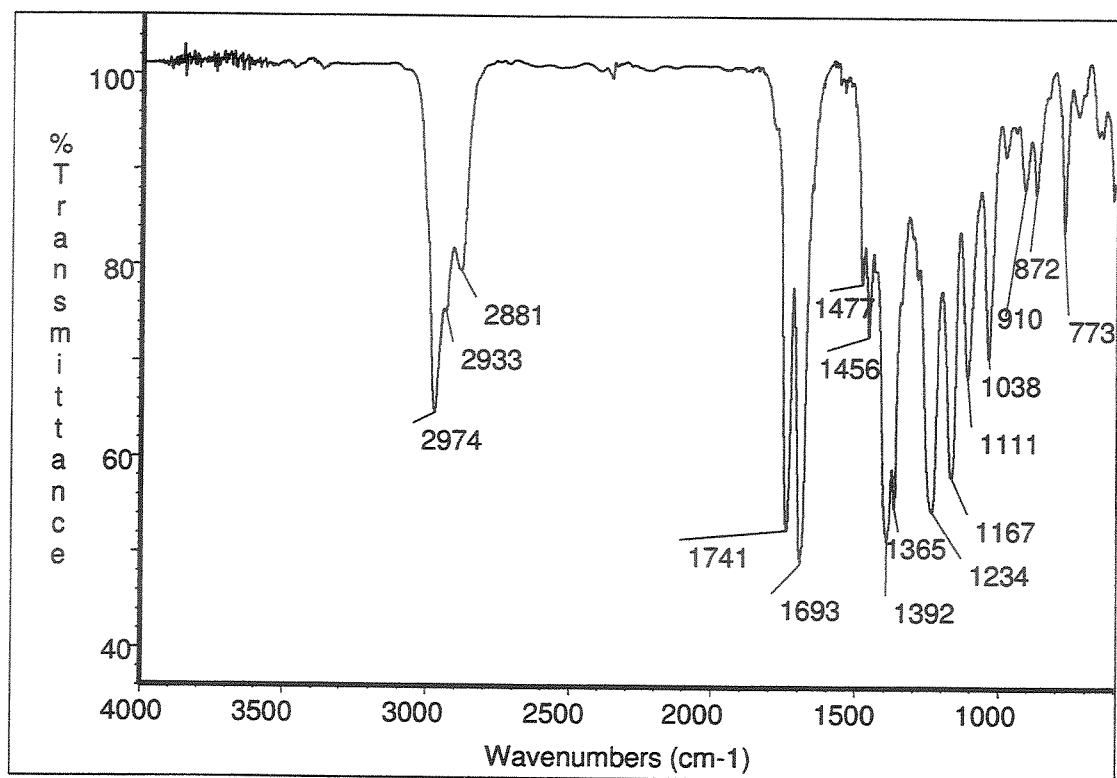
Espectro de RMN- ^1H do composto **192** (500 MHz, CDCl_3):



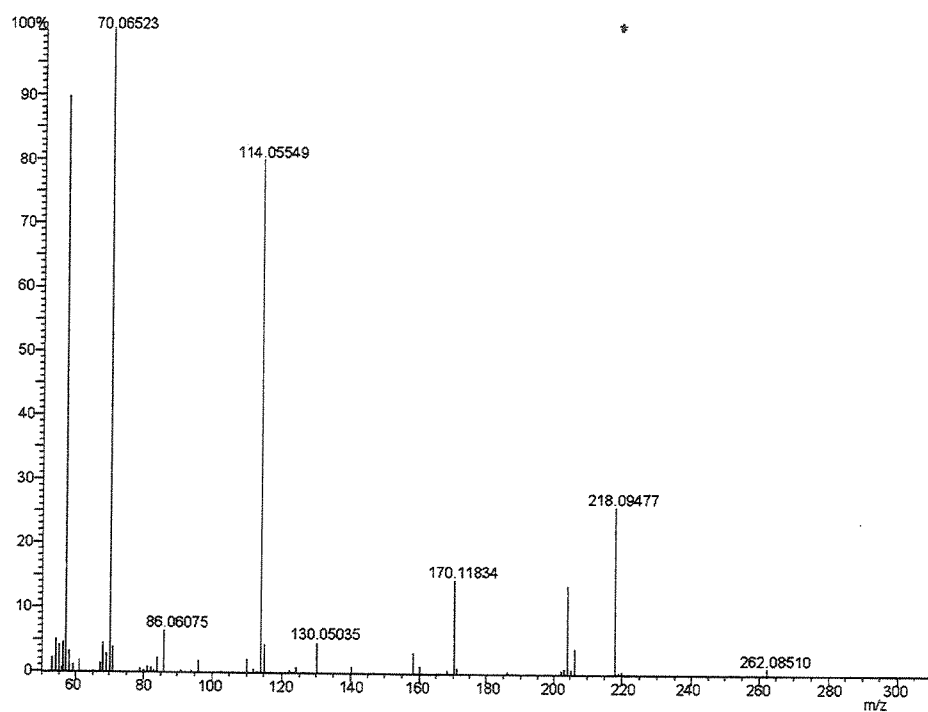
Espectro de RMN- ^{13}C do composto **192** (125,7 MHz, CDCl_3):

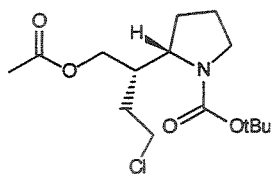


Infravermelho do composto **191** (filme, cm^{-1}):



Espectro de Massas do composto **191** (S34+36):





(2S)- 2- [(2'S)- 2'- acetoxi-1'-cloroetiletil]-azolanil-1-carboxilato de terc-butila 191.

O mesmo procedimento descrito para a preparação de **190** foi utilizado empregando o bruto de **189**. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna para fornecer **191**, a oxazolidinona acetilada e o produto **193** em uma proporção aproximada de 4:4:2.

Dados para 191:

ASPECTO FÍSICO: óleo.

EMAR: Calculado para $C_{10}H_{17}NO_2Cl$ (M-BOC) 218, 0948, obtido 218, 09477.

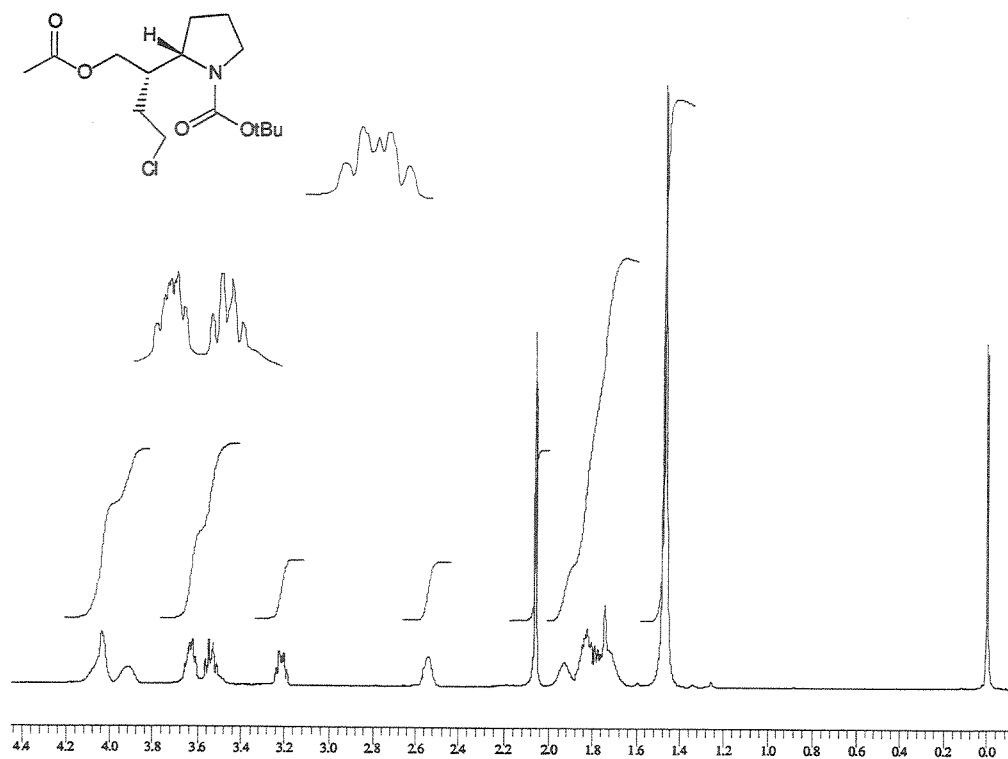
$[\alpha]_D^{20}$ -69,0 (c 1,5, CH_2Cl_2).

IV (filme, cm^{-1}): 2974, 2933, 2881, 1741, 1693, 1477, 1456, 1392, 1365, 1234, 1167, 1111, 1038, 910, 872, 773.

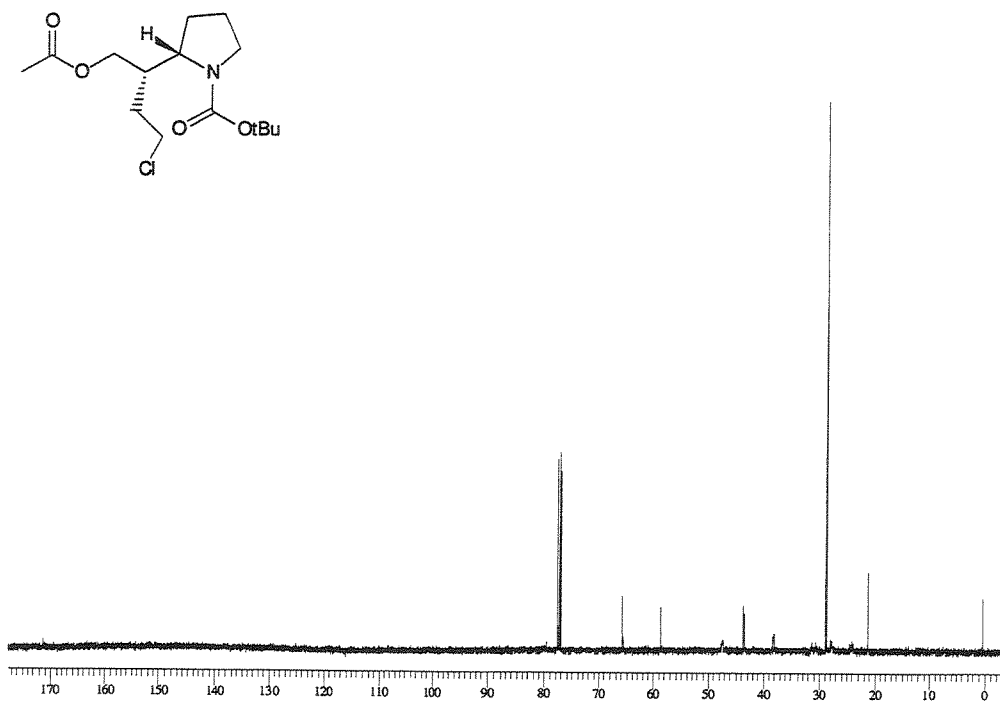
RMN- 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1,47 (s, 9H, $(CH_3)_3C-$); 1,64-1,88 (m, 1, 5H, CH_2-5 , $CH_2\beta Cl$ e $CHH-3$); 1,88-2,00 (m, 1H, $CHH-3$); 2,06 (s, 3H, CH_3); 2,48-2,58 (m, 1H, $CH-1$); 3,16-3,26 (m, 1, 1H, $CHH-5$); 3,42-3,68 (m, 1, 1H, $CHHCl$); 3,48-3,68 (m, 1, 1H, $CHH-5$); 3,68-3,70 (m, 1H, $CHHCl$); 3,84-3,98 (m, 1, 1H, $CHHOAc$), 3,98-4,14 (m, 1, 2H, $CHHOAc$, $CH-2$).

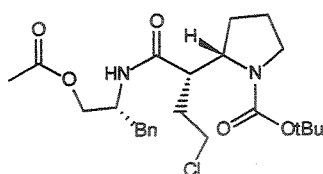
RMN- ^{13}C (75,5 MHz, $CDCl_3$, mistura de rotameros): δ 20,9 (CH_3); 23,7/24,2 (CH_2); 27,4/27,6 (CH_2); 28,4 (CH_3); 30,2/31,0 (CH_2); 37,9 (CH_2); 43,2 (CH); 47,3/47,1 (CH_2); 58,4 (CH); 65,3 (CH_2); 79,9/80,0 (C°); 155,0 (CO); 170,9 (CO).

Espectro de RMN- ^1H do composto **191** (500 MHz, CDCl_3):



Espectro de RMN- ^{13}C do composto **191** (125,7 MHz, CDCl_3):





Dados para 193:

ASPECTO FÍSICO: óleo.

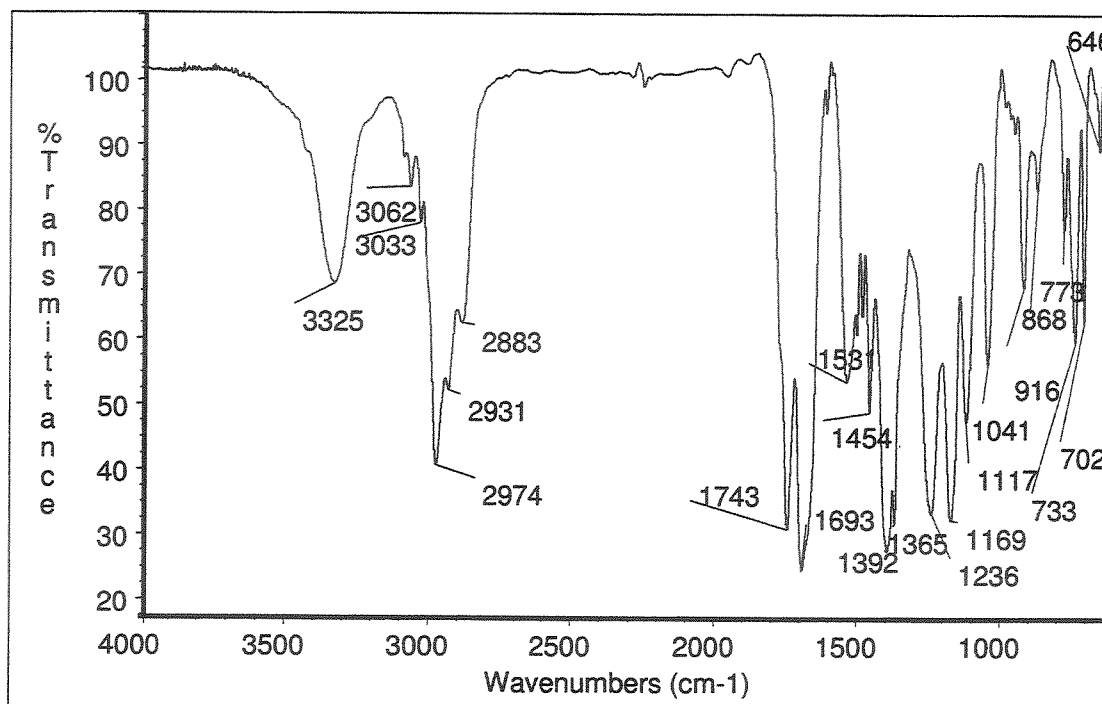
EMAR: Calculado para $C_{19}H_{26}N_2O_3Cl$ (M-BOC) 365,1632, obtido 365,1616.

IV (filme, cm^{-1}): 3325, 3062, 3033, 2974, 2931, 2883, 1743, 1693, 1531, 1454, 1392, 1365, 1236, 1169, 1117, 1041, 916, 868, 773, 733, 702, 646.

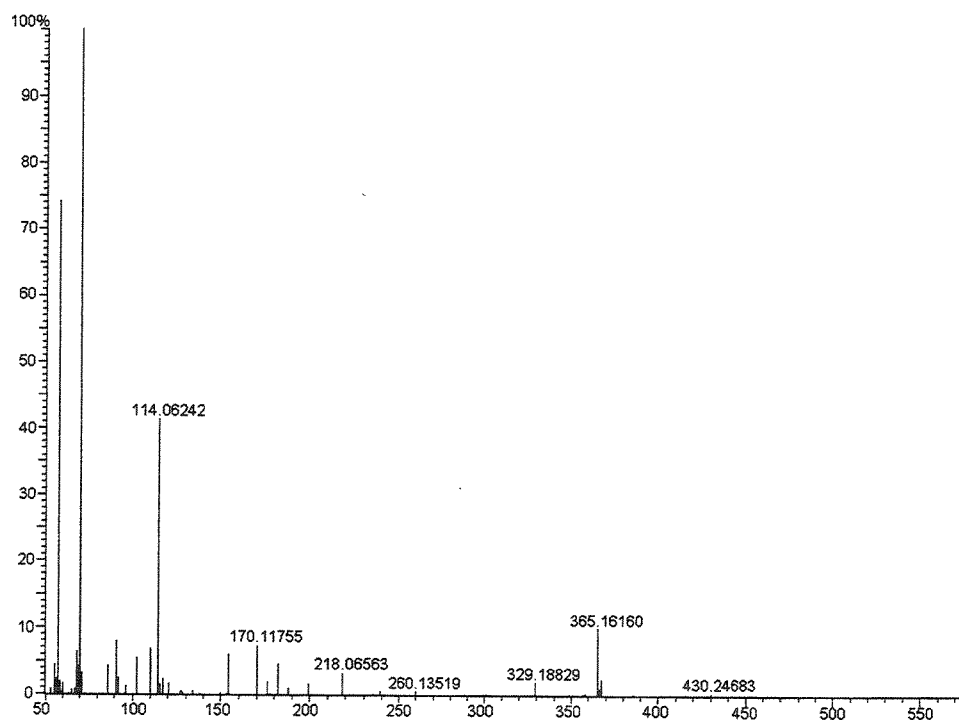
RMN- 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1,48 (s, 9H, $(CH_3)_3C-$); 1,48-1,92 (m, 6H, $CH_2-3,4,\beta Cl$); 2,02 (s, 3H, *Me*); 2,77 (dd, 1H, $J=7,9$ e $13,8$, *CHHPh*); 2,87 (dd, 1H, $J=6,9$ e $13,8$, *CHHPh*); 3,10-3,30 (m, 2H, *CHH-5* e *CH-1*); 3,30-3,50 (m, 2H, CH_2Cl); 3,55 (ddd, 1H, $J=4,3$; 5,7 e 10,6, *CHH-5*); 3,70 (qt, 1H, $J=4,3$, *CH-2*); 3,98-4,20 (m, 2H, CH_2O); 4,40-4,56 (m, 1H, *CHBn*); 5,90-6,10 (m, 1, 1H, *NH*); 7,16-7,35 (m, 5H, *Ph*).

RMN- ^{13}C (300 MHz, $CDCl_3$): δ 20,6 (CH_3); 24,1 (CH_2); 26,7 (CH_2); 28,5 (CH_2); 28,5 (CH_3); 37,8 (CH_2); 43,4 (CH_2); 46,2 (*CH*); 47,5 (CH_2); 49,3 (*CH*); 59,3 (*CH*); 65,3 (CH_2); 79,8 (C°); 126,7 (*CH*); 128,6 (*CH*); 129,2 (*CH*); 137,2 (C°); 154,2 (*CO*); 170,7 (*CO*); 171,9 (*CO*).

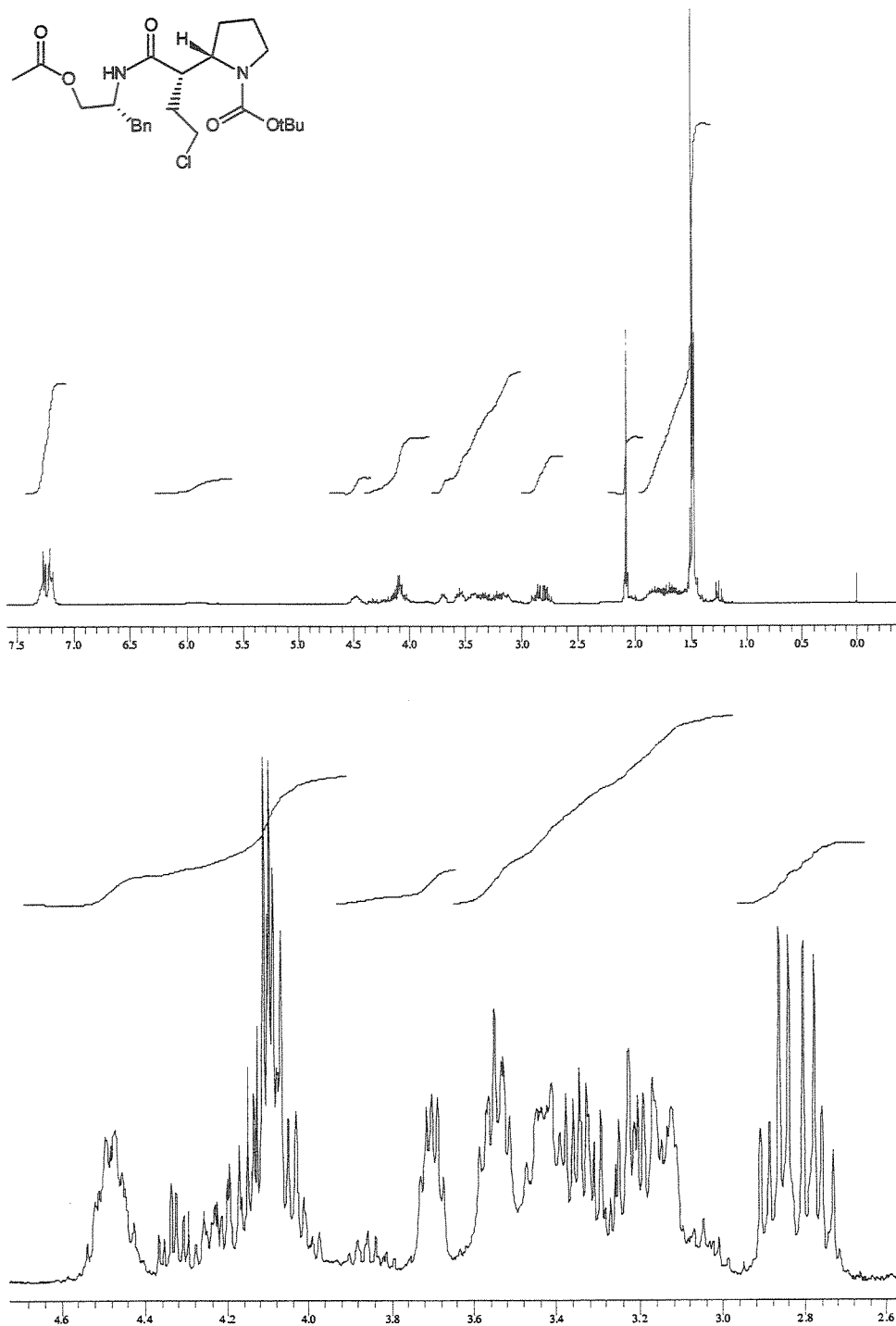
Infravermelho do composto **193** (filme, cm^{-1}):



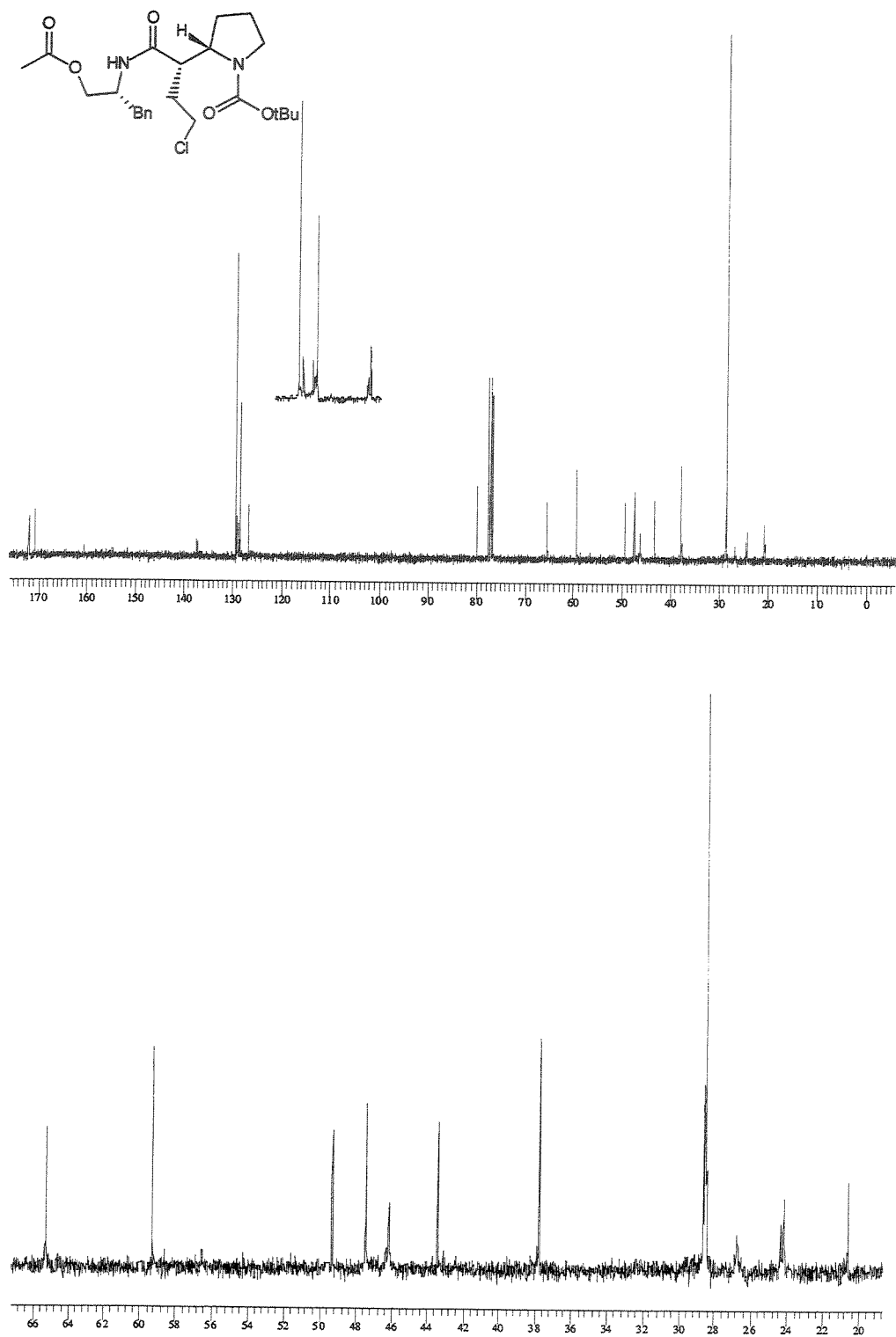
Espectro de Massas do composto **193** (S561-566):

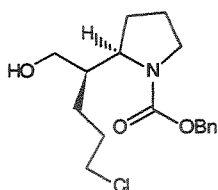


Espectro de RMN- ^1H do composto **193** (300 MHz, CDCl_3 , 50°C):



Espectro de RMN- ^{13}C do composto **193** (75,5 MHz, CDCl_3 , 50°C):





(2R)- 2- [(2'R)- 2'- hidroxi- 1'-cloropropiletil]-azolanil-1-carboxilato de benzila 199.

O mesmo procedimento descrito para a preparação de **188** foi utilizado trocando o aduto **81** pelo **83**. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna para fornecer o álcool **199** (15% Acetato de Etila/Hexano) em 45% de rendimento.

ASPECTO FÍSICO: óleo.

$[\alpha]_D^{20} +55,0$ (c 1,2, CH₂Cl₂).

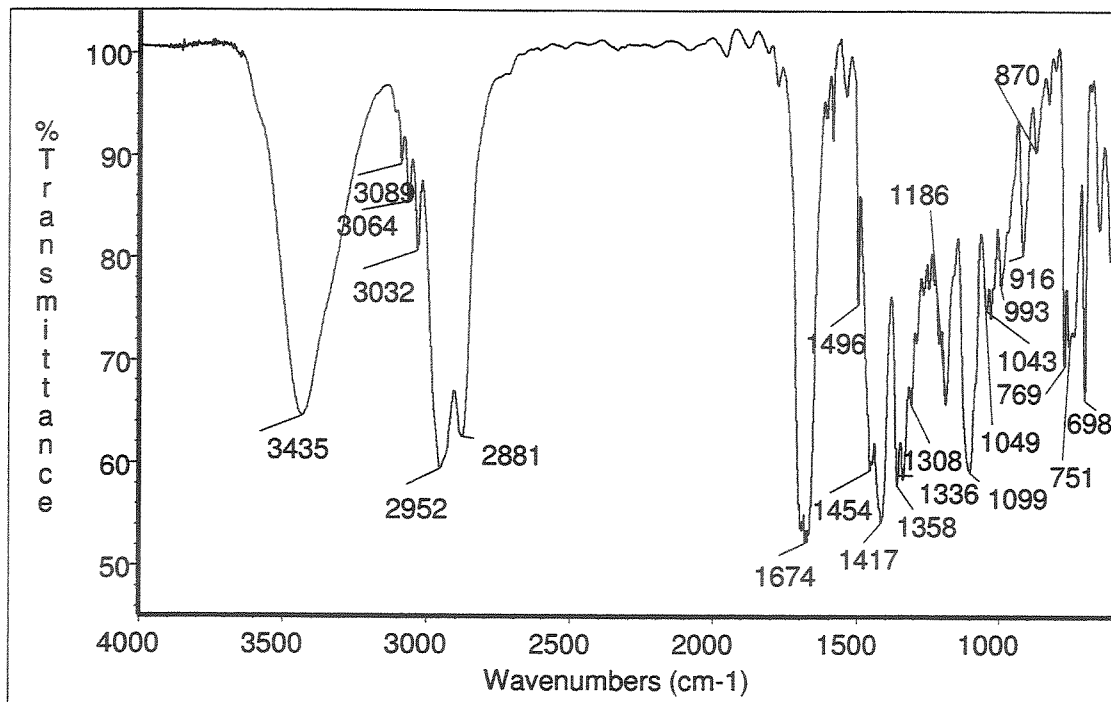
Massa (m/z, %): 205 (6), 204 (42), 161 (7), 160 (54), 149 (8), 114 (5), 107 (5), 97 (5), 96 (5), 92 (14), 91 (100), 81 (5), 71 (7), 70 (13), 69 (11), 68 (7), 67 (6), 65 (12), 57 (10), 55 (14).

IV (filme, cm⁻¹): 3435, 3089, 3064, 3032, 2952, 2881, 1674, 1496, 1454, 1417, 1358, 1336, 1308, 1186, 1099, 1049, 1043, 993, 916, 870, 769, 751, 698.

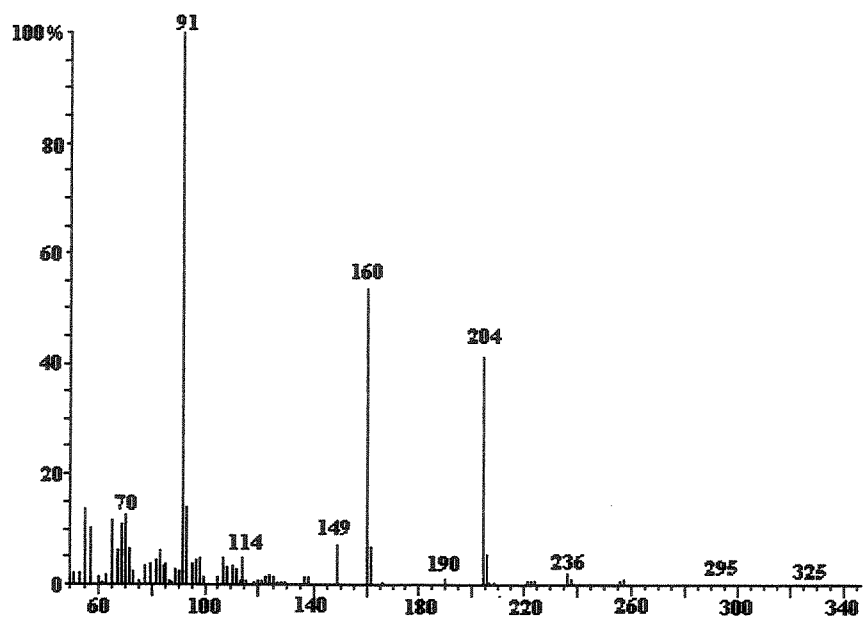
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,15-1,33 (m, 1, 1H, CH-2'); 1,42 (m, 1, 1H, CHH γ Cl); 1,64-1,81 (m, 2H, CHH γ Cl e CHH β Cl); 1,81-2,12 (m, 5H, CHH β Cl, CH₂-3,4); 3,28-3,42 (m, 1, 1H, CHH-5); 3,42-3,72 (m, 5H, CHH-5, OH, CH₂ α Cl, CH-2); 3,89 (dd, 1H, J=5,9 e 9,9, CHHOH); 4,08-4,23 (dd, 1H, J=3,7 e 9,2, CHHOH); 5,16 (s, 2H, CH₂-Cbz); 7,24-7,48 (m, 5H, Ph).

RMN-¹³C (75,5 MHz, CDCl₃): δ 23,4 (CH₂); 24,9 (CH₂); 28,9 (CH₂); 30,3 (CH₂); 43,6 (CH); 45,1 (CH₂); 46,3 (CH₂); 59,0 (CH); 59,6 (CH₂); 67,3 (CH₂); 127,7 (CH); 128,0 (CH); 128,5 (CH); 136,5 (C°); 157,1 (CO).

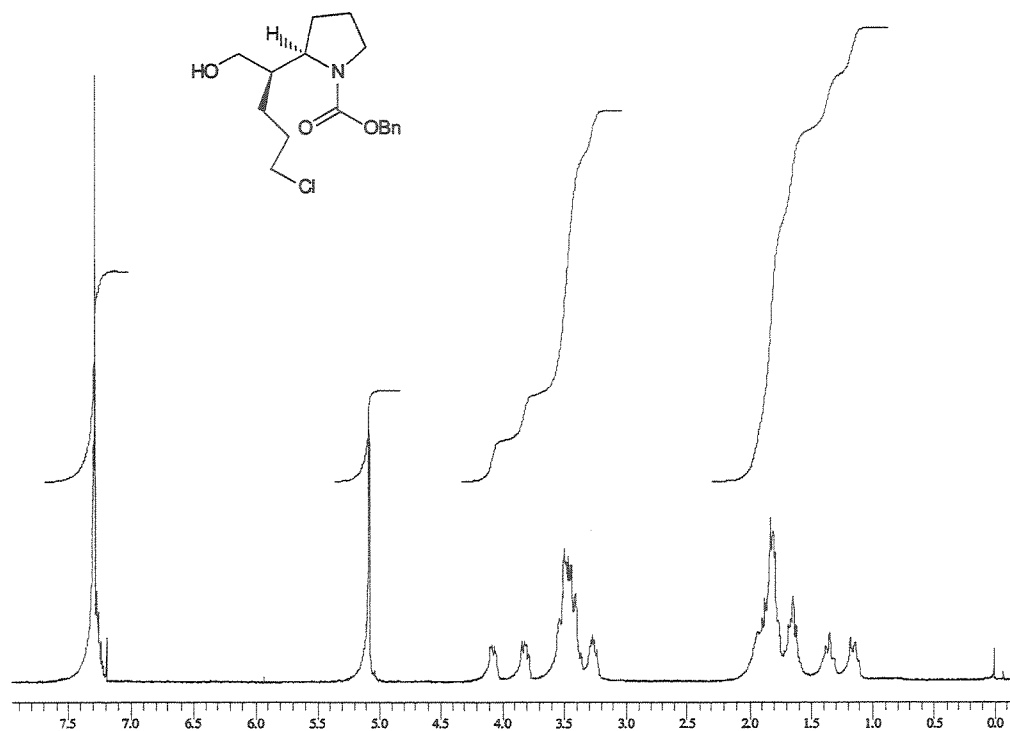
Infravermelho do composto **199** (filme, cm^{-1}):



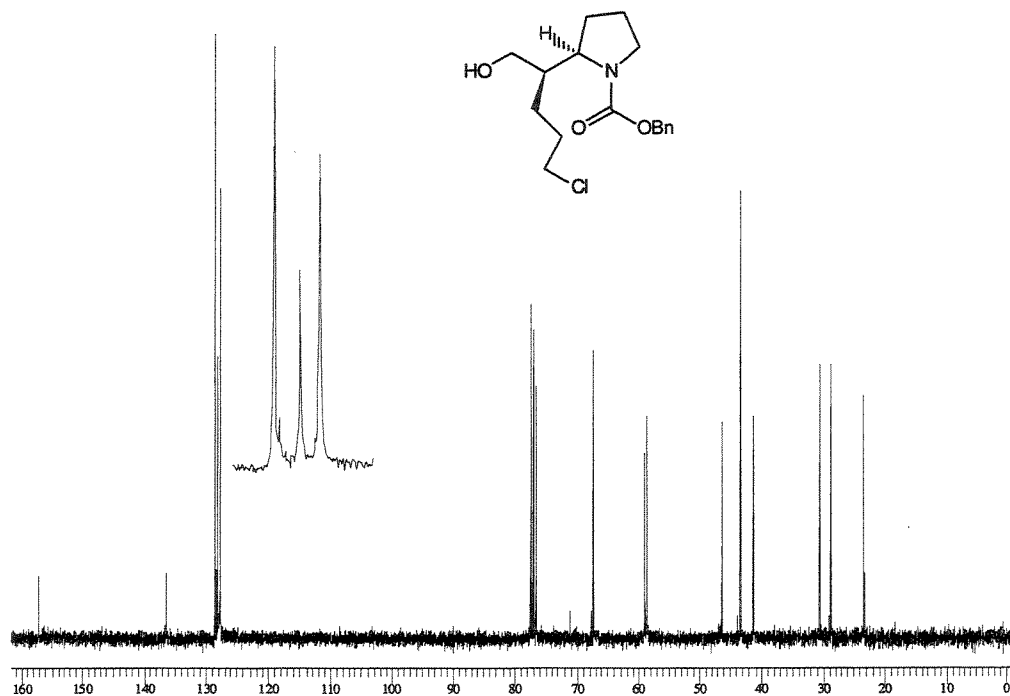
Espectro de Massas do composto **199** (S531):

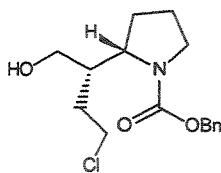


Espectro de RMN- ^1H do composto **199** (300 MHz, CDCl_3):



Espectro de RMN- ^{13}C do composto **199** (75,5 MHz, CDCl_3):





(2S)-2-[(2'S)-2'-hidroxi-1'-cloroetiletil]-azolanil-1-carboxilato de benzila 200.

O mesmo procedimento empregado para a preparação de **188** foi empregado trocando o aduto **81** pelo **89**. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna para fornecer **200** em 45% de rendimento.

ASPECTO FÍSICO: óleo.

$[\alpha]_D^{20}$ -82,5 (c 1.0, CH₂Cl₂).

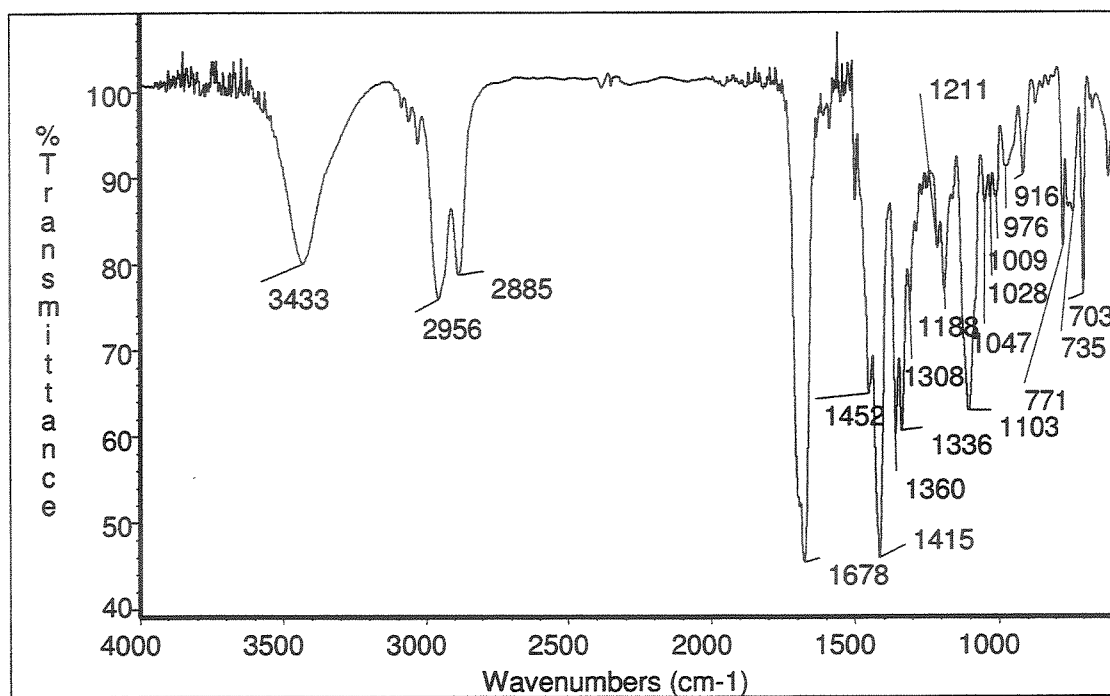
Massa (m/z, %): 205 (12), 204 (42), 161 (12), 160 (43), 114 (8), 92 (24), 91 (100), 90 (5), 89 (5), 77 (5), 70 (13), 69 (5), 68 (5), 65 (18), 63 (5), 55 (5), 53 (5), 51 (5).

IV (filme, cm⁻¹): 3433, 2956, 2885, 1678, 1452, 1415, 1360, 1336, 1308, 1211, 1188, 1103, 1047, 1009, 976, 916, 771, 735, 703.

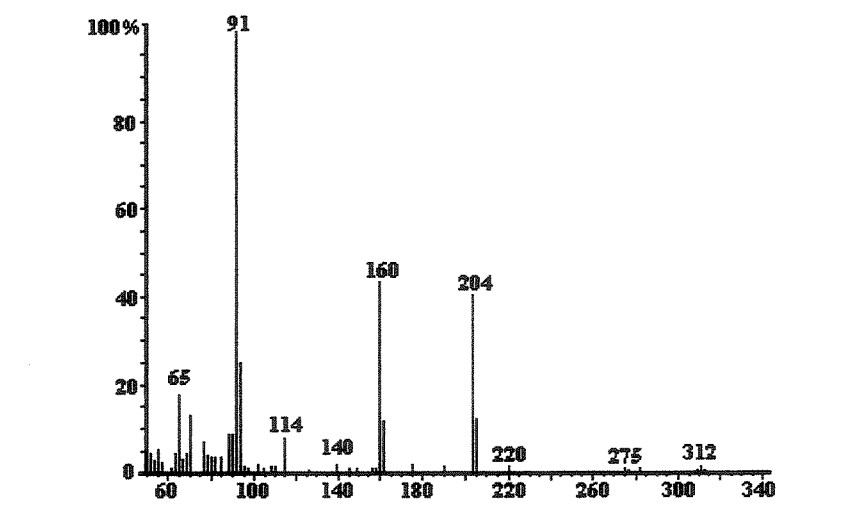
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,52 (t, 1, 1H, J=10,6, CH-1'); 1,58-1,72 (m, 1, 1H, CHH β Cl); 1,81-2,02 (m, 4H, CH₂-3,4); 2,12-2,28 (m, 1H, J=4,9; 9,8 e 19,2, CHH β Cl); 3,30-3,42 (m, 1H, CHH-5); 3,42-3,54 (m, 2H, CHH-5 e CHHOH); 3,54-3,67 (m, 3H, OH, CHH α Cl e CHHOH); 3,72 (ddd, 1H, J=6,4; 4,3 e 10,7, CHH α Cl); 3,89 (dd, 1H, J=4,9 e 10,8, CH-2); 5,14 (d, 1H, J=10,8, CHHPh); 5,18 (d, 1H, J=12,3, CHHPh); 7,22-7,50 (m, 5H, Ph).

RMN-¹³C (75,5 MHz, CDCl₃): δ 23,3 (CH₂); 28,7 (CH₂); 30,6 (CH₂); 41,2 (CH); 43,2 (CH₂); 46,3 (CH₂); 58,5 (CH); 58,9 (CH₂); 67,3 (CH₂); 127,7 (CH); 128,1 (CH); 128,5 (CH); 136,4 (C°); 157,2 (CO).

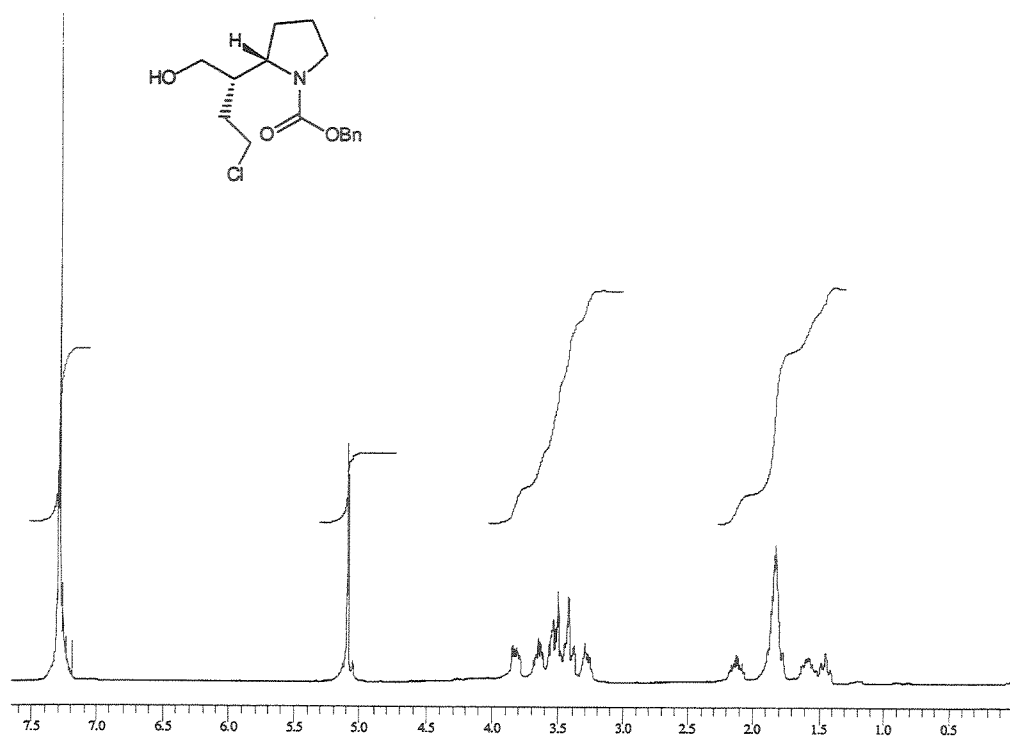
Infravermelho do composto **200** (filme, cm^{-1}):



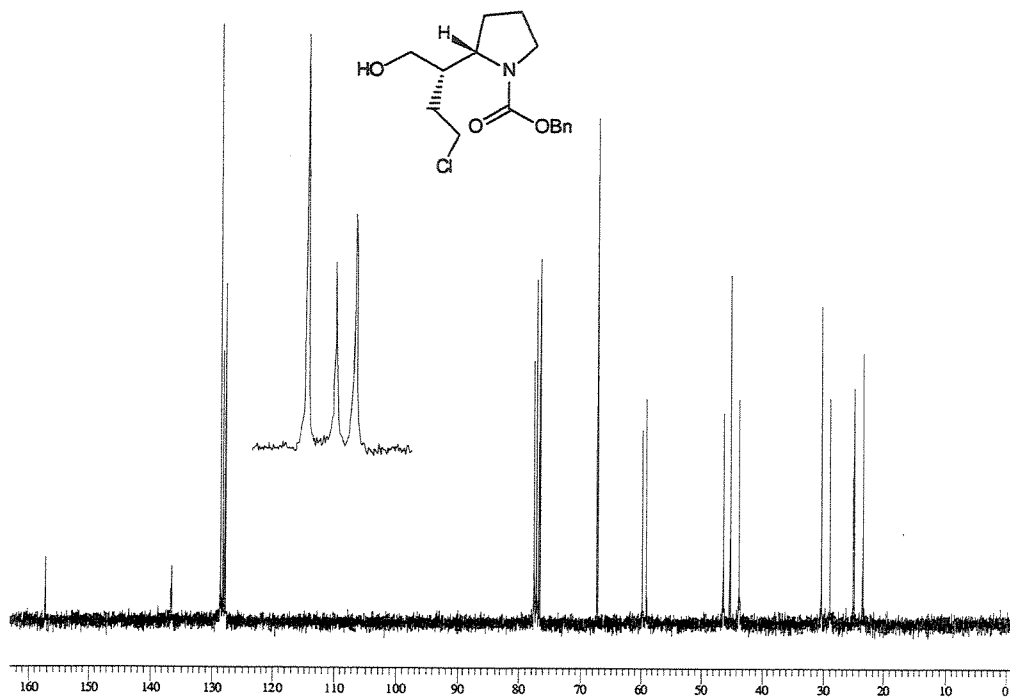
Espectro de Massas do composto **200**:

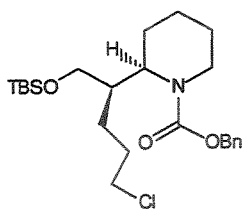


Espectro de RMN- ^1H do composto **200** (500 MHz, CDCl_3):



Espectro de RMN- ^{13}C do composto **200** (125,7 MHz, CDCl_3):





(2R)- 2- [(2'R)- 2'- *tert*-butildimetilsililoxi -1'-cloropropiletil]-piperidinil-1-carboxilato de benzila 201.

O mesmo procedimento descrito para a preparação de **188** foi utilizado trocando o aduto **81** pelo **85/86**. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna para fornecer o álcool correspondente (15% Acetato de Etila/Hexano) em 45% de rendimento.

A uma solução do álcool (0,10, 0,29 mmol), de Et₃N (0,05 ml, 0,3 mmol) e quantidade catalítica de DMAP em CH₂Cl₂ (0,30 ml), a 0°C, foi adicionado cloreto de *tert*-butil dimetil silício (0,05 g, 0,3 mmol). A reação foi mantida à temperatura ambiente e acompanhada por CCD. O solvente foi evaporado e o bruto purificado por cromatografia em coluna (10% acetato de etila/hexano) para fornecer **201** (0,12 g, 0,26 mmol) em 90% de rendimento.

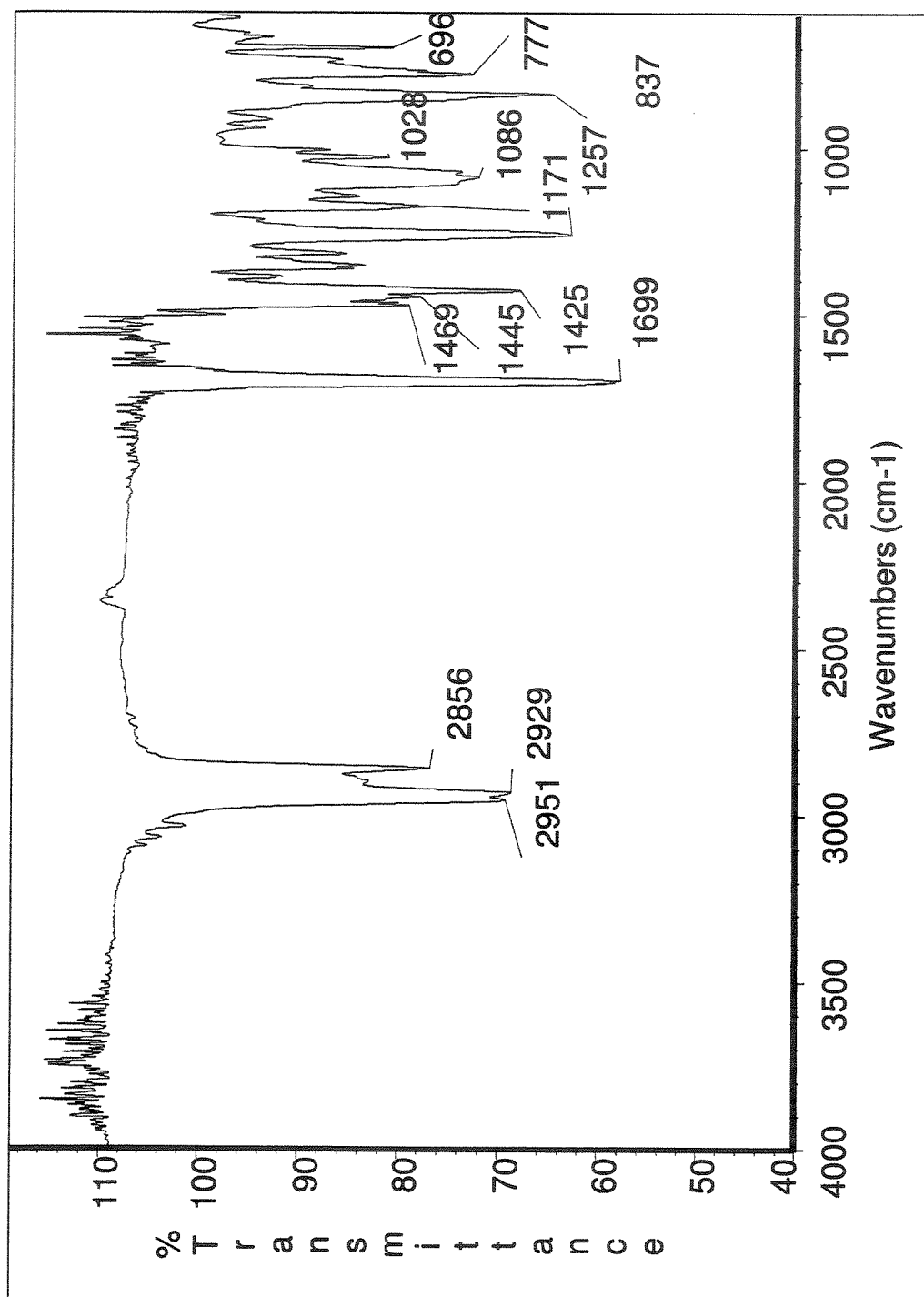
ASPECTO FÍSICO: óleo.

IV (filme, cm⁻¹): 2951, 2929, 2856, 1699, 1469, 1445, 1425, 1257, 1171, 1086, 1028, 837, 777 696.

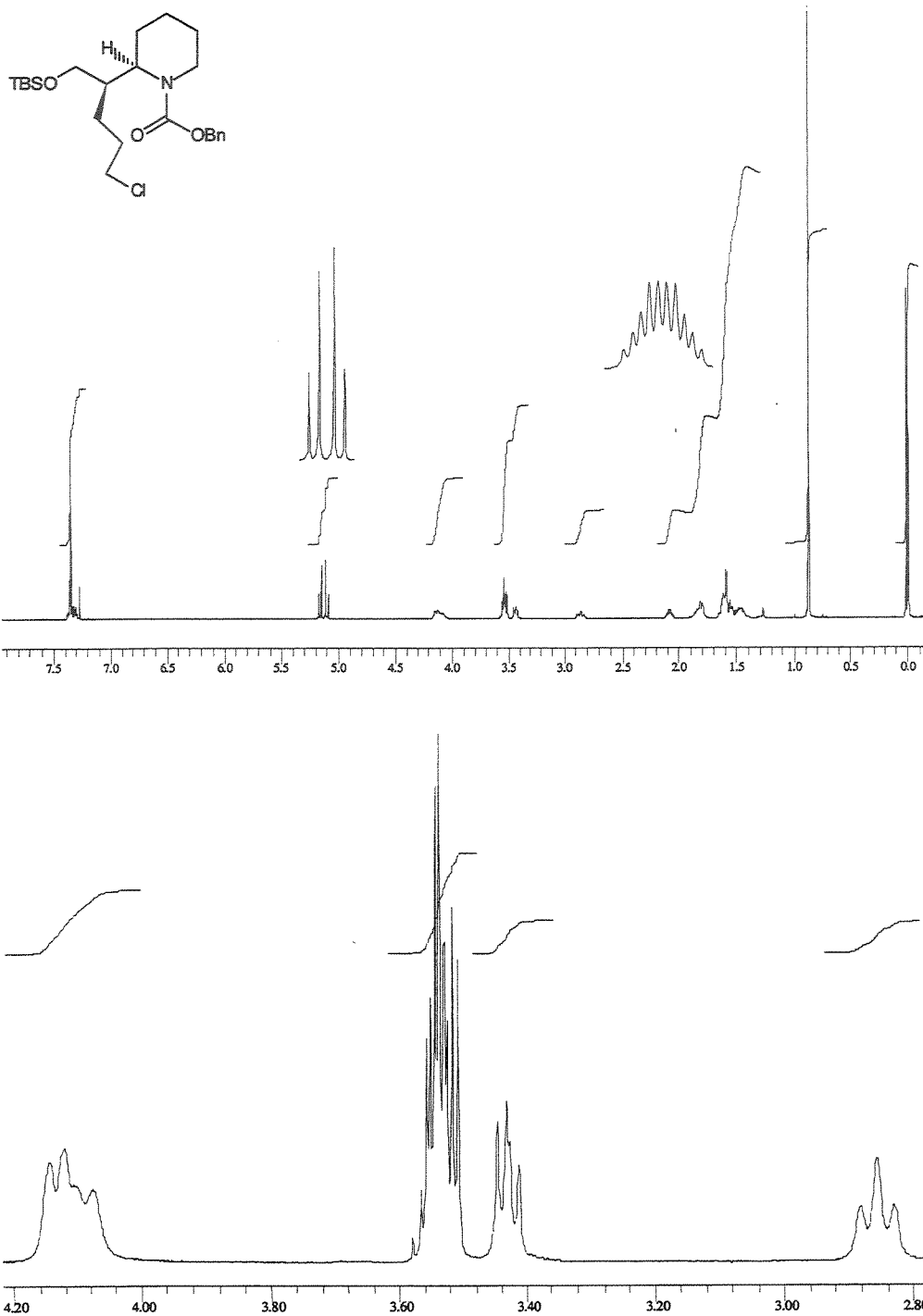
RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃): δ -0,01 (s, 3H, CH₃-Si); 0,01 (s, 3H, CH₃-Si); 0,90 (s, 9H, (CH₃)₃C-Si); 1,40-1,67 (m, 8H); 1,78-1,92 (m, 3H); 2,05-2,13 (m, 1H); 2,86 (t, 1, 1H, J=12,1, CHH-Cl); 3,43 (dd, 1H, J=7,3 e 10,0, CHH-Cl); 3,50-3,58 (m, 2H, CH₂-6); 4,04-4,19 (m, 2H, CH₂OH); 5,11 (d, 1H, J=12,7); 5,17 (d, 1H, J=12,5); 7,30-7,40 (m, 5H).

RMN-¹³C (125,7 MHz, CDCl₃): δ -5,6 (CH₃); -5,5 (CH₃); 18,2 (C°); 19,2 (CH₂); 25,5 (CH₂); 25,7 (CH₂); 25,9 (CH₃); 26,1 (CH₂); 29,1 (CH₂); 37,5 (CH); 39,7 (CH₂); 45,5 (CH₂); 51,8 (CH); 62,4 (CH₂); 66,9 (CH₂); 127,7 (CH); 127,8 (CH); 128,5 (CH); 137,1 (C°); 155,6 (CO).

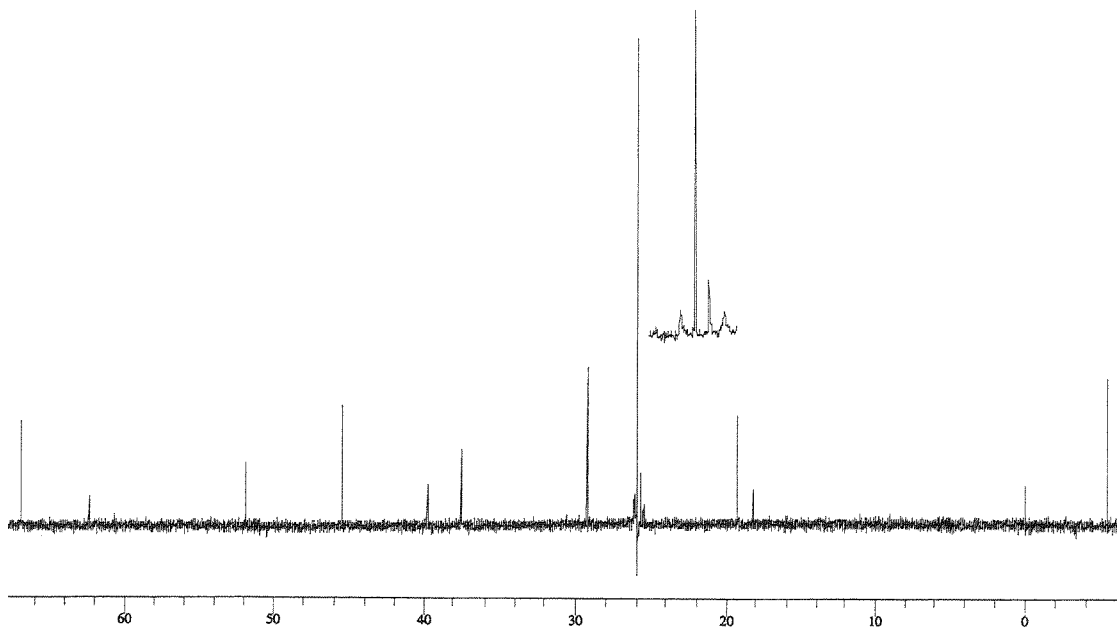
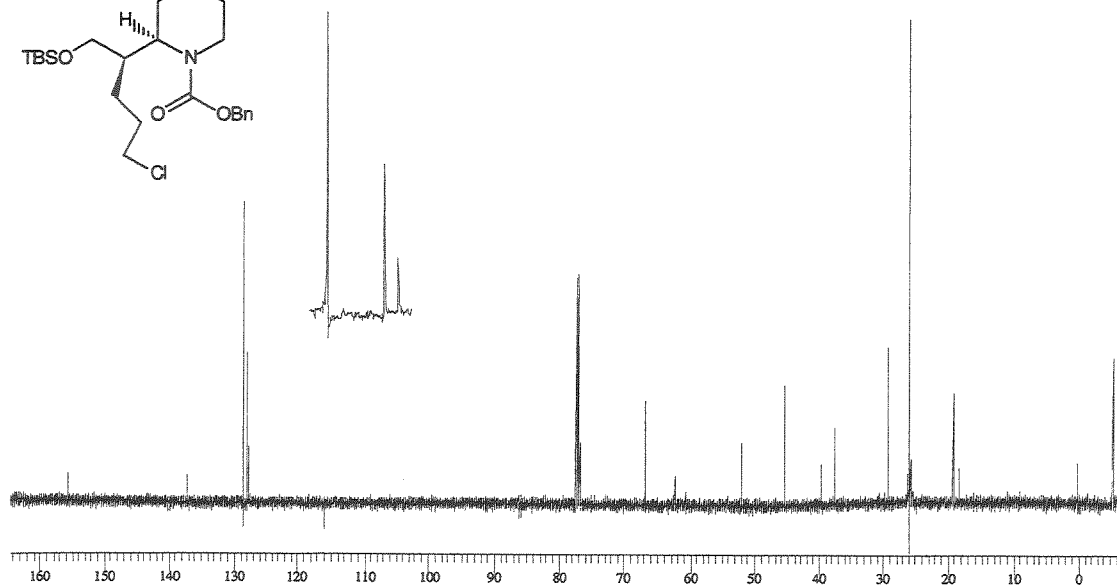
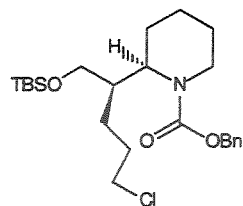
Infravermelho do composto **201** (filme, cm^{-1}):

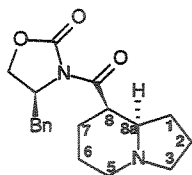


Espectro de NMR- ^1H do composto **201** (500 MHz, CDCl_3):



Espectro de RMN- ^{13}C do composto **201** (125,7 MHz, CDCl_3):





(4S)- 3- [(8R, 8aR)- perhidro- 1- indolizinilcarbonil]- 4- benzil- 1,3-oxazolan- 2- ona 155.

Método A: A uma solução do aduto **81** (0,34 g, 0,76 mmol) em CH_2Cl_2 (3,5 ml), a 0°C , foi adicionado $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ (0,41 ml, 5,31 mmol), gota-a-gota. A reação foi acompanhada por CCD e então foi adicionada uma

solução saturada de NaHCO_3 até pH básico. A reação permaneceu sob agitação por mais 1 hora, extraída com CH_2Cl_2 e a fase orgânica foi seca sob MgSO_4 . O bruto foi purificado por cromatografia em coluna (10%MeOH/ CHCl_3) para fornecer **155** (0,10 g, 0,30 mmol) em 58% de rendimento.

Método B: A uma solução do aduto **83** (0,25 g, 0,51 mmol) em EtOH (5,4 ml) foi adicionado $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (172,1g) e a reação foi mantida sob agitação e atmosfera de H_2 (1 atm) por 12 horas. O bruto foi filtrado sob celite e purificado por cromatografia em coluna para fornecer **155** (0,06 g, 0,2 mmol) em 40% de rendimento.

ASPECTO FÍSICO: óleo viscoso.

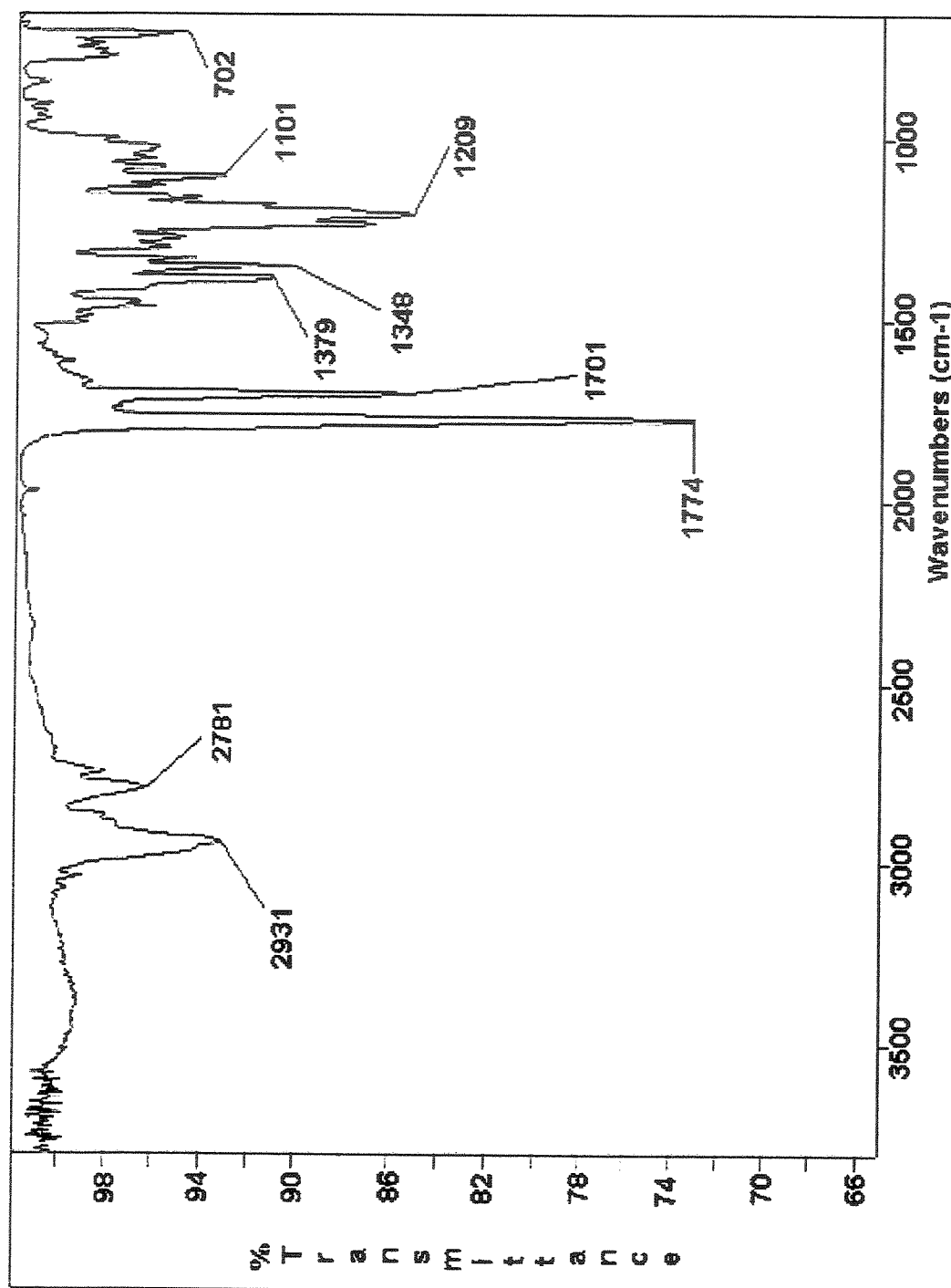
EMAR: Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ 328,1787, obtido 328,1786.

IV (filme, cm^{-1}): 2931, 2781, 1774, 1701, 1379, 1348, 1209, 1101, 702.

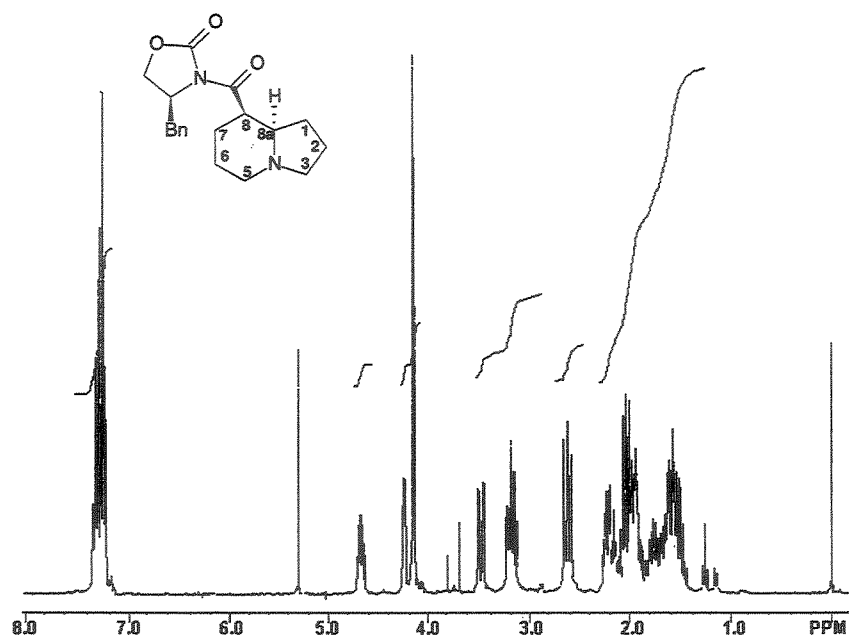
RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,40-1,80 (m, 5H, CH_2 -2 α , CHH -1 α , CHH -6 α e CHH -7 α); 1,80-2,10 (m, 5H, CH_2 -3 α , β , CHH -1 β , CHH -6 β , CHH -7 β); 2,10-2,30 (m, 1H, CHH -5 β); 2,62 (dd, 1H, $J=12,8$ e $10,6$, CHHPh); 3,10-3,25 (m, 2H, CH -8a e CHH -5 α); 3,47 (dd, 1H, $J=13,2$ e $3,3$, CHHPh); 4,13 (d, 2H, CH_2O); 4,20-4,50 (m, 1H, CH -8); 4,60-4,75 (m, 1H, CHBn); 7,20-7,40 (m, 5H, Ph).

RMN- ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3): δ 20,1 (CH_2); 22,2 (CH_2); 26,2 (CH_2); 26,7 (CH_2); 38,1 (CH_2); 38,5 (CH); 52,8 (CH_2); 54,1 (CH_2); 55,9 (CH); 64,3 (CH); 65,8 (CH_2); 127,2 (CH); 128,9 (CH); 129,4 (CH); 135,7 (C°); 153,5 (CO); 173,5 (CO).

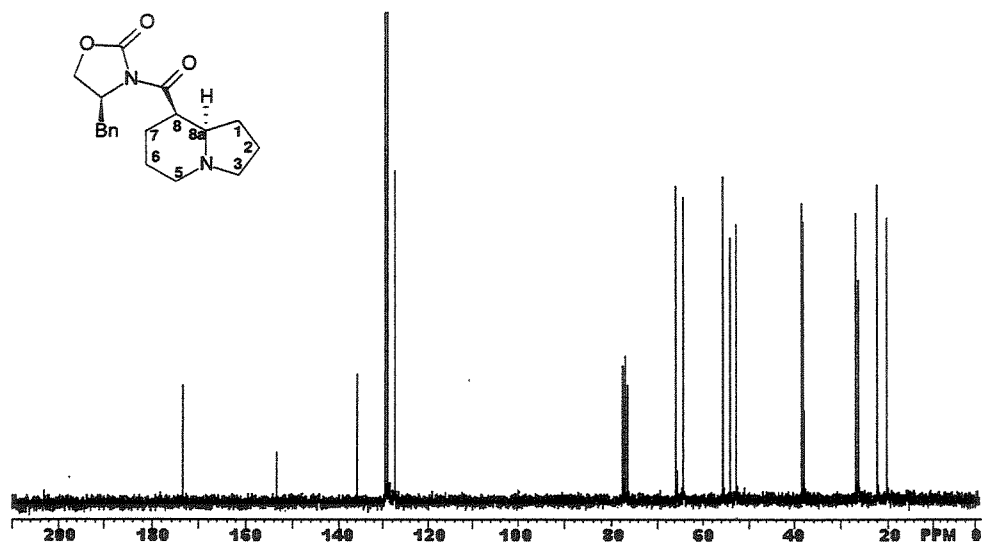
Infravermelho do composto **155** (filme, cm^{-1}):

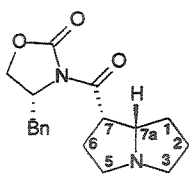


Espectro de RMN- ^1H do composto **155** (300 MHz, CDCl_3):



Espectro de RMN- ^{13}C do composto **155** (75,5 MHz, CDCl_3):





(4R)- 3- [(7S, 7aS)- perhidro- 1- pirrolizidinilcarbonil]- 4- benzil- 1,3- oxazolan- 2- ona 156.

Método A: O mesmo procedimento descrito acima foi empregado trocando o aduto **81** pelo **87**. O bruto foi purificado por cromatografia em coluna (5%MeOH/CHCl₃) para fornecer **156** em 40% de rendimento.

Método B: O mesmo procedimento descrito acima foi empregado trocando o aduto **83** pelo **89**. O bruto foi purificado por cromatografia em coluna (5%MeOH/CHCl₃) para fornecer **156** em 40% de rendimento.

ASPECTO FÍSICO: óleo viscoso.

$[\alpha]_D^{20}$ -31,3 (c 1,9, CH₂Cl₂).

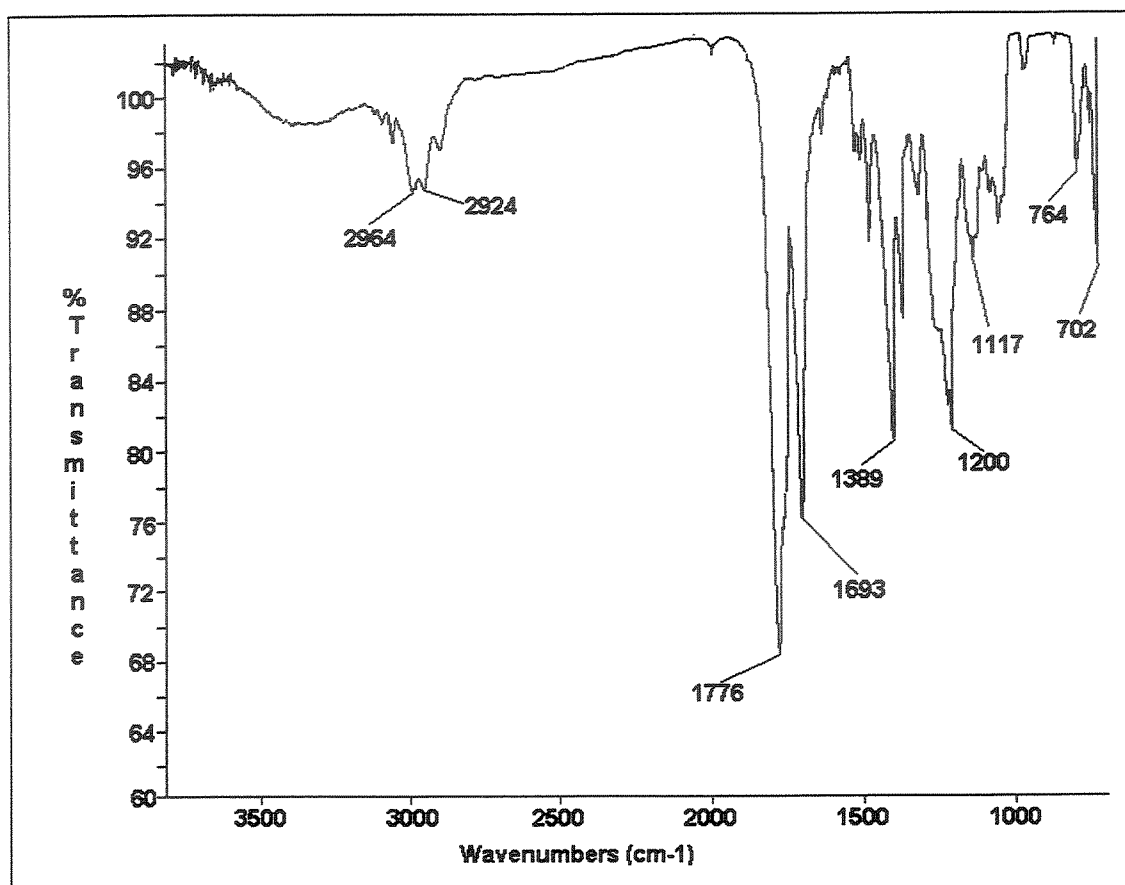
EMAR: Calculado para C₁₈H₂₂N₂O₃ 314,1630, obtido 314,1632.

IV (filme, cm⁻¹): 2964, 2924, 1776, 1693, 1389, 1200, 1117, 764, 702.

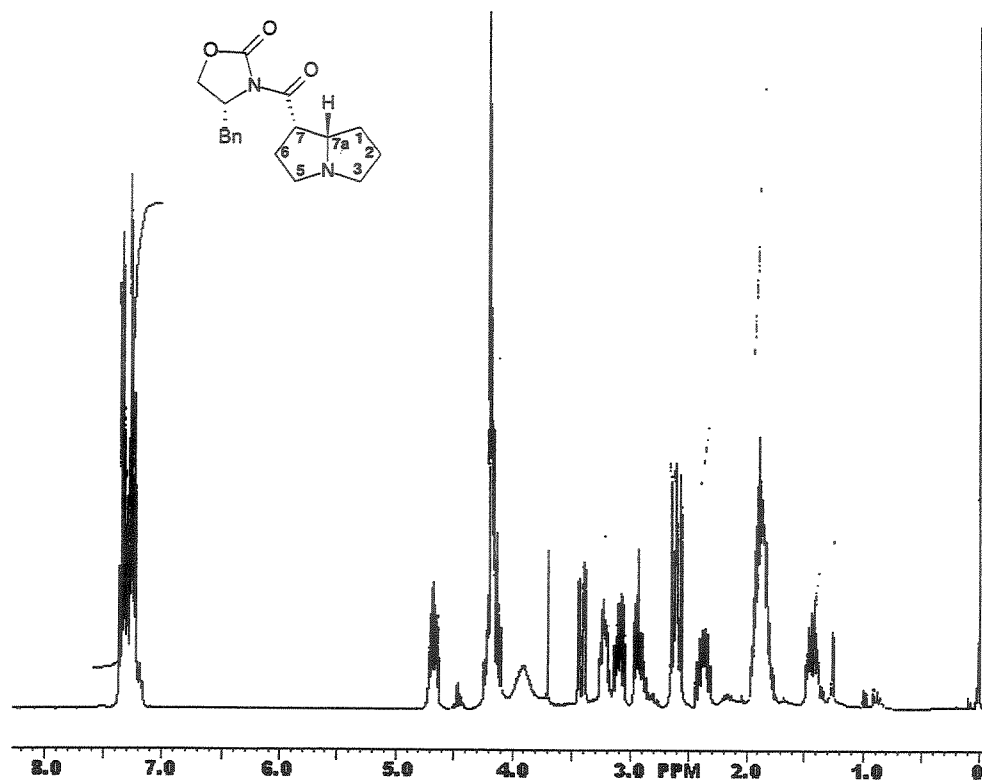
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,30-1,50 (m, 1H, CHH-2α); 1,70-1,90 (m, 4H, CH₂-6α, β, CHH-1α, CHH-2β); 2,30-2,48 (m, 1H, CHH-1β); 2,60 (dd, 2H, J=13,1 e 10,8, CHHPh e CHH-3α); 2,80-3,00 (m, 1H, CHH-3β); 3,00-3,15 (m, 1H, CHH-5α); 3,15-3,30 (m, 1H, CHH-5β); 3,42 (dd, 1H, J=13,1 e 3,2, CHHPh); 3,80-4,00 (s, 1, 1H, CH-7a); 4,05-4,30 (m, 3H, CH-7 e CH₂O); 4,60-4,76 (m, 1H, CHBn); 7,10-7,45 (m, 5H, Ph).

RMN-¹³C (75,5 MHz, CDCl₃): δ 26,7 (CH₂); 27,1 (CH₂); 28,1 (CH₂); 38,2 (CH₂); 46,8 (CH); 53,3 (CH₂); 54,9 (CH₂); 55,6 (CH); 65,6 (CH); 66,3 (CH₂); 127,4 (CH); 129,1 (CH); 129,3 (CH); 135,3 (C°); 153,1 (CO); 172,8 (CO).

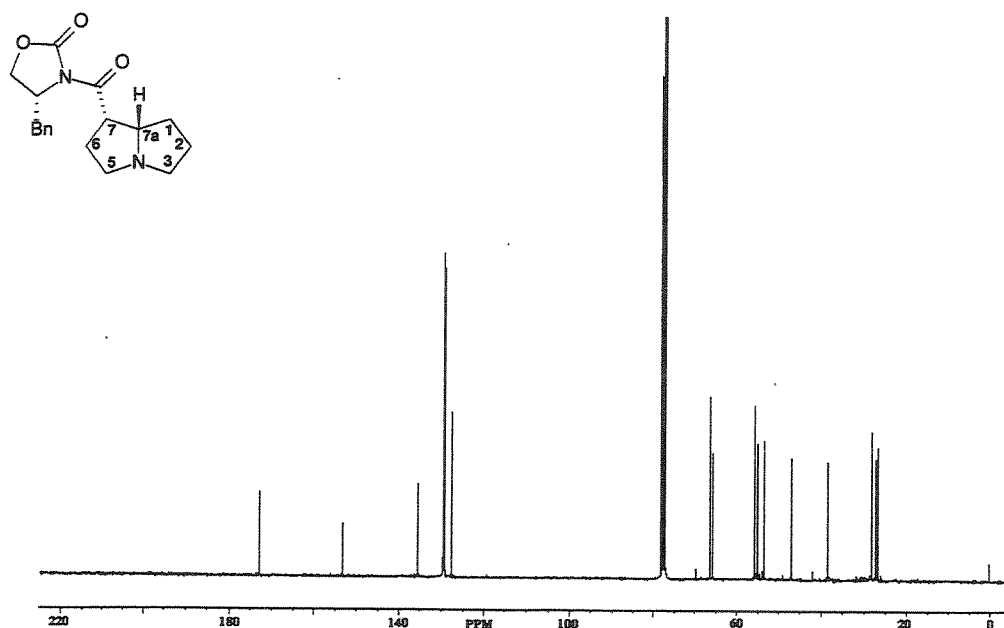
Infravermelho do composto **156** (filme, cm^{-1}):

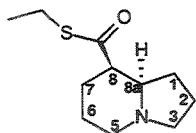


Espectro de RMN- ^1H do composto **156** (300 MHz, CDCl_3):



Espectro de RMN- ^{13}C do composto **156** (75,5 MHz, CDCl_3):





Etil (8R, 8aR)- perhidro- 1- indolizinecarbonil- tioéster 203.

A uma solução de etanotiol (0,10 ml, 1,3 mmol) em THF (2,2 ml), à -78°C , foi adicionado uma solução de *n*BuLi 2,61 M em hexano (0,37 ml, 0,96 mmol), gota-a-gota. A mistura foi levada à 0°C e permaneceu sob agitação por 15 minutos. Resfriada à -23°C e então foi adicionada uma solução de **155** (0,12 g, 0,38 mmol) em THF (2,2 ml). A reação foi acompanhada por CCD e CG; interrompida pela adição de uma solução 1M de NaOH (9,0 ml) e extraída com Et₂O (3 x 10 ml). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl (3x 5 ml) e seca sob MgSO₄. O bruto foi purificado por cromatografia em coluna para fornecer (4S)-4-benzil-oxazolidin-2-ona (CHCl₃; 0,03 g, 0,19 mmol) em 50% de rendimento e **203** (10%MeOH/CHCl₃; 0,04 g, 0,19 mmol) em 50% de rendimento.

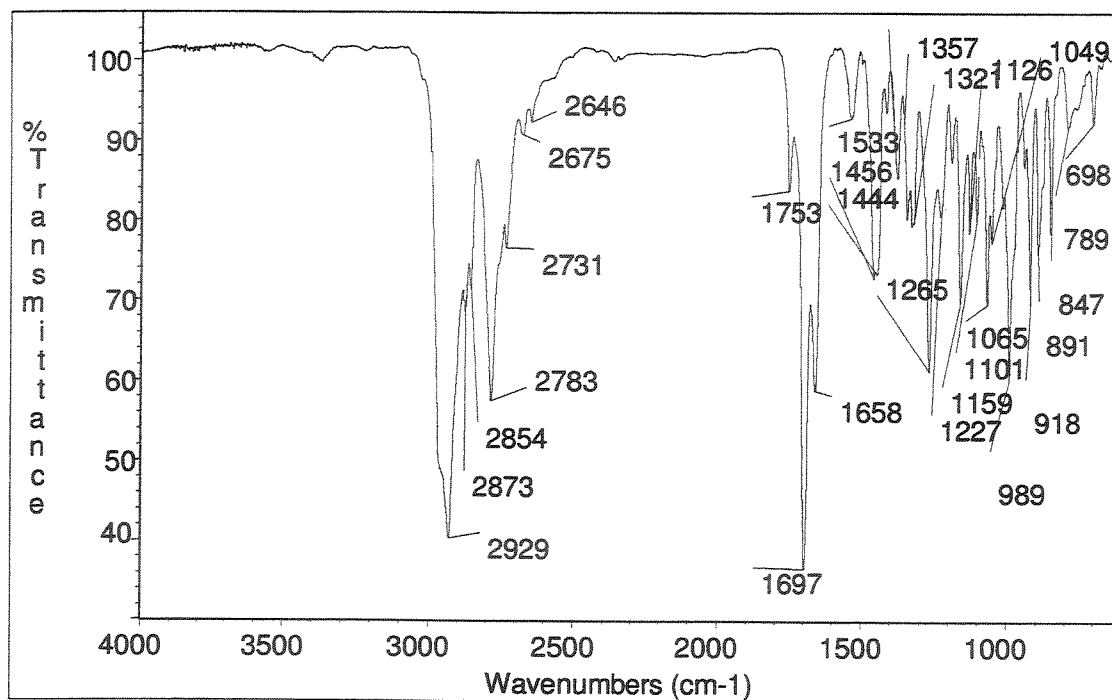
ASPECTO FÍSICO: óleo.

IV (filme, cm^{-1}): 2929, 2873, 2854, 2783, 2731, 2675, 2646, 1697, 1533, 1456, 1444, 1382, 1357, 1321, 1265, 1227, 1159, 1126, 1101, 1065, 1049, 989, 918, 891, 847, 789, 698.

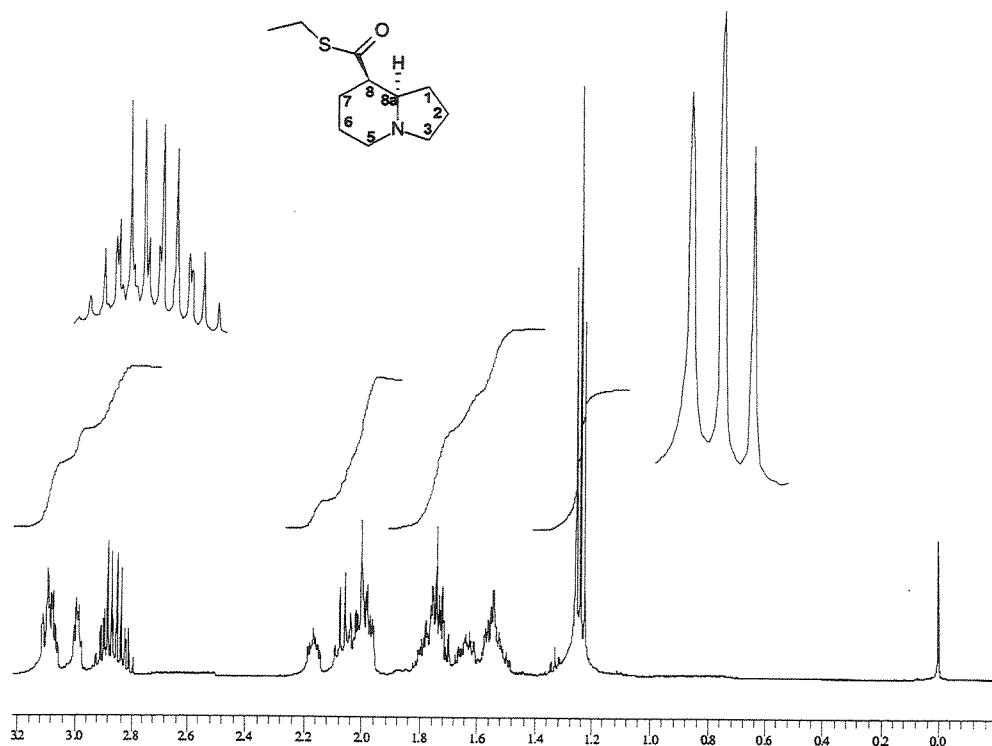
RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 1,24 (t, 3H, $J=7,5$, CH₃); 1,47-1,58 (m, 2H); 1,58-1,68 (m, 1H); 1,68-1,82 (m, 3H); 1,95-2,03 (m, 2H); 2,03-2,11 (m, 2H, CH₂S); 2,13-2,20 (m, 1H, CH-8); 2,78-2,94 (m, 2H, CH₂N); 2,96-3,01 (m, 1H, CH-8a); 3,05-3,13 (m, 2H, CH₂N).

RMN-¹³C (125,7 MHz, CDCl₃): δ 14,7 (CH₃); 20,4 (CH₂); 22,6 (CH₂); 23,3 (CH₂); 26,3 (CH₂); 26,6 (CH₂); 50,4 (CH); 52,4 (CH₂); 54,4 (CH₂); 64,3 (CH); 199,5 (CO).

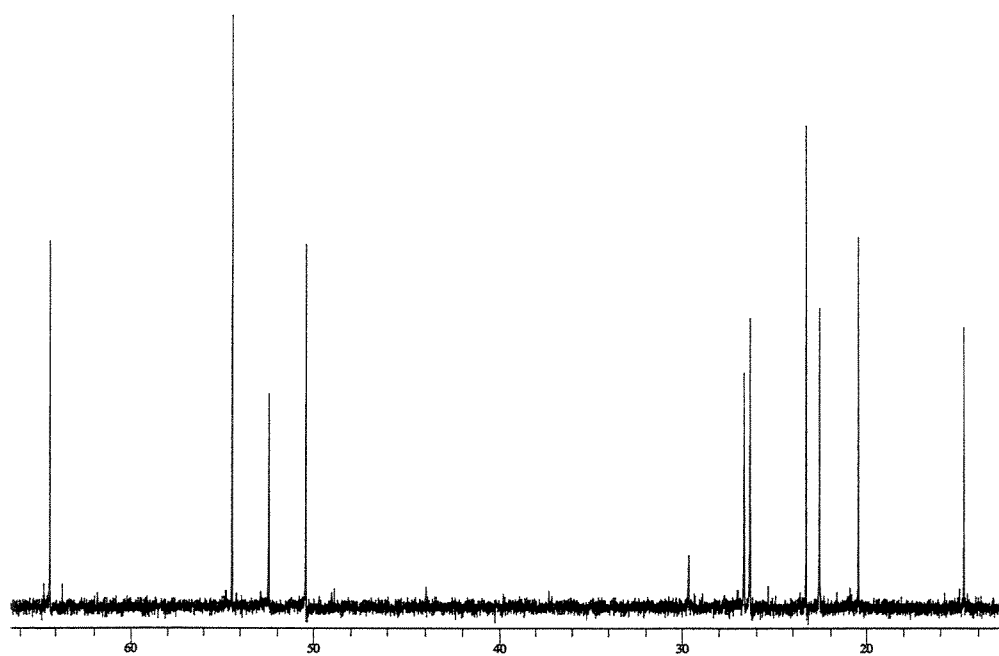
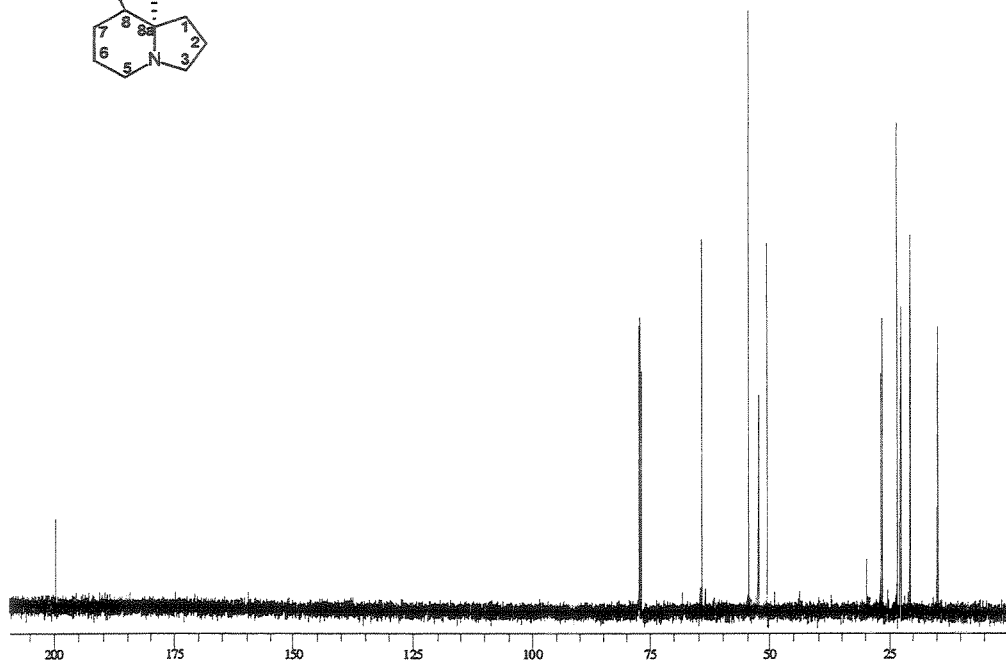
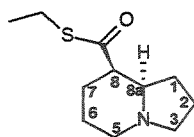
Infravermelho do composto **203** (filme, cm^{-1}):



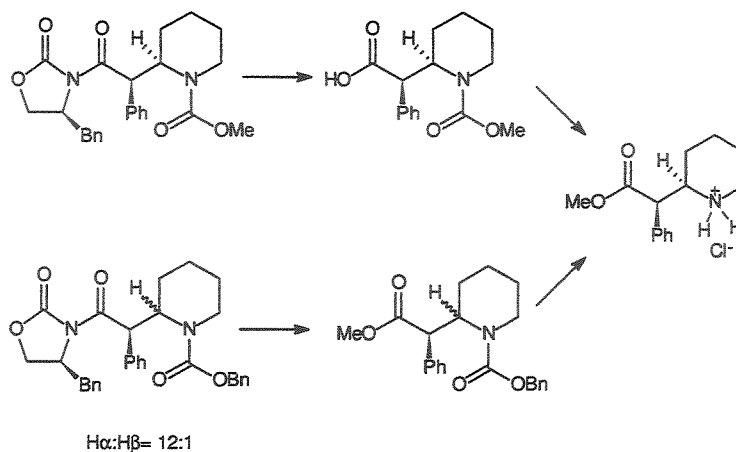
Espectro de RMN- ^1H do composto **203** (500 MHz, CDCl_3):



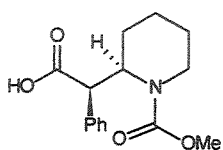
Espectro de RMN- ^{13}C do composto **203** (125,7 MHz, CDCl_3):



5.6 Aplicação na síntese do fármaco cloridrato de (+)-(2R, 2'R)- fenidato de metila



ESQUEMA GERAL



Ácido (2R, 2'R) 2'-(1-metoxycarbonil-hexahidro-2-piridinil)-2'-feniletanóico **219**.

O mesmo procedimento descrito para a preparação de ($\pm$)-**36** foi utilizado trocando o aduto ($\pm$)-**30** pelo **79** (0,550 g, 1,27mmol). O bruto foi purificado recristalização (Acetato de Etila/Hexano) para fornecer **219** (0,320 g, 1,14mmol) em 90% de rendimento.

ASPECTO FÍSICO: sólido branco.

P.F.: 154,6-155,0°C.

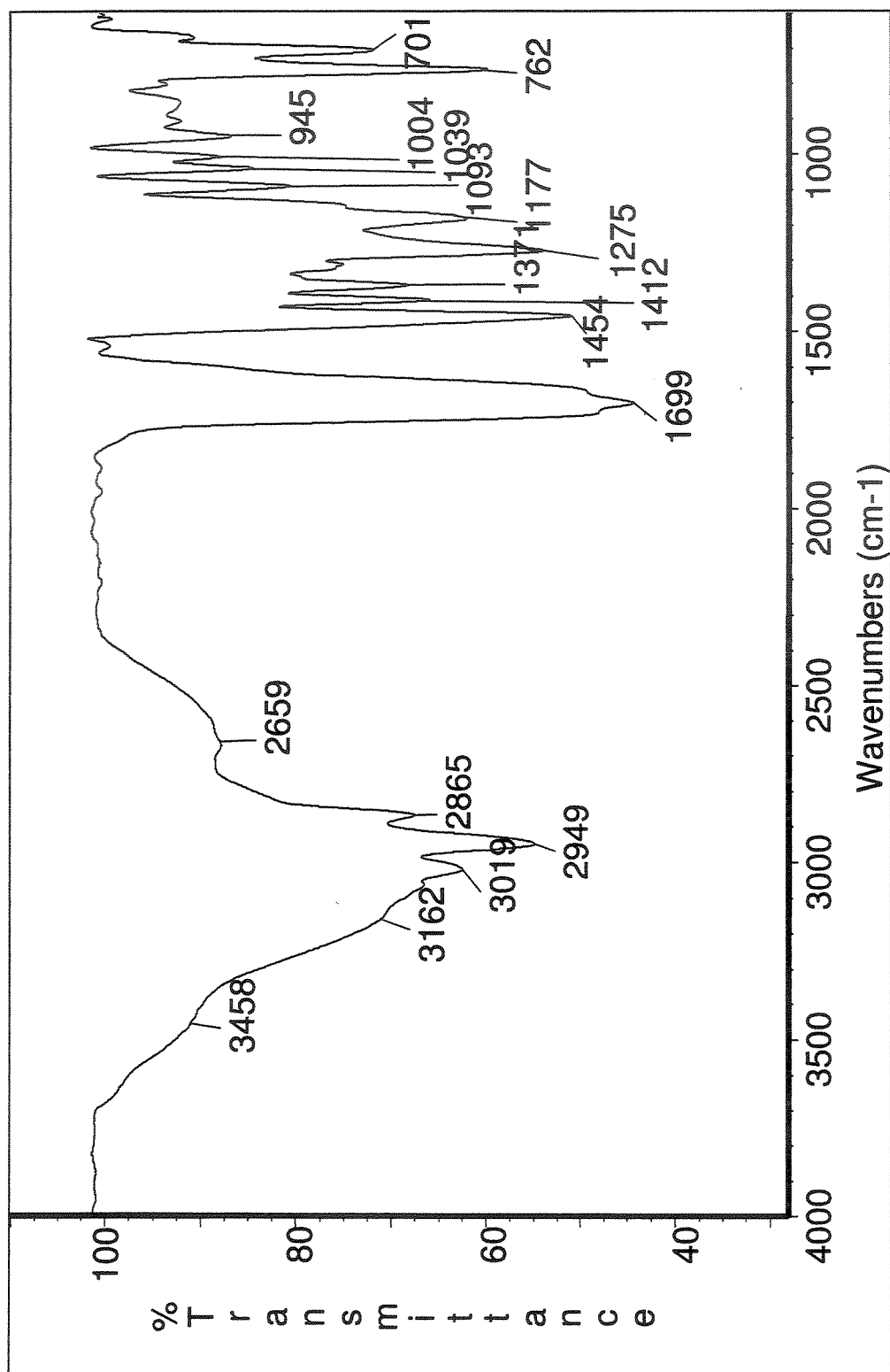
$[\alpha]_D^{20}$ -53,2 (c 1,4, CH₂Cl₂)

ANÁLISE ELEMENTAR: Calculado para C₁₅H₁₉NO₄ C-64,97 H-6,91 N 5,05, obtido C-64,94; H-7,02; N-4,92.

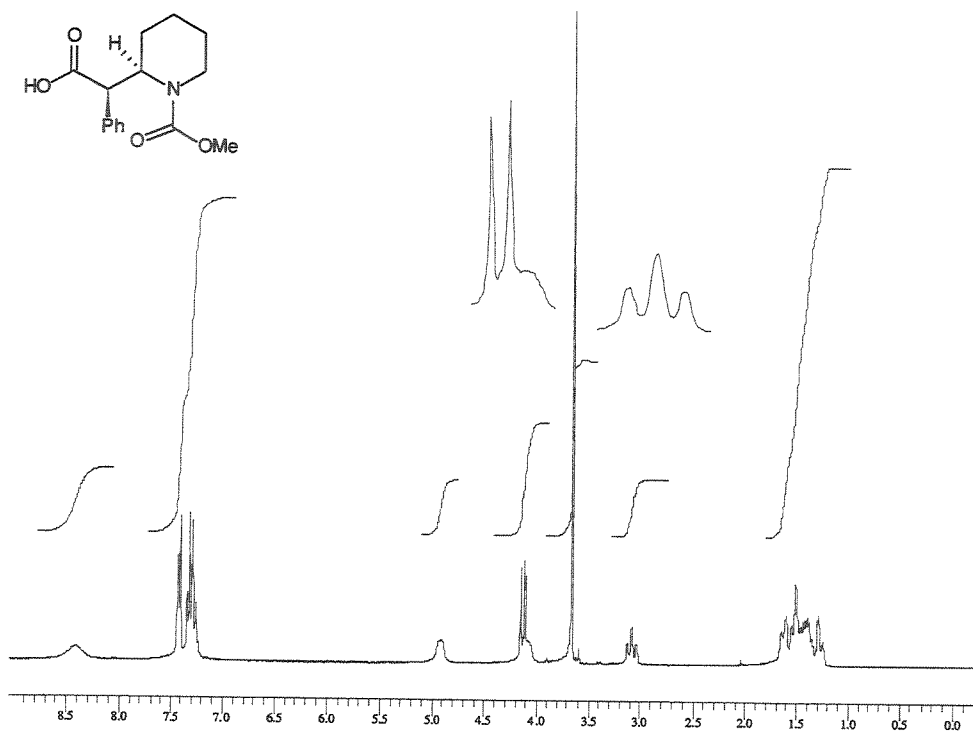
IV (filme, cm⁻¹): 3458, 3162, 3019, 2949, 2865, 2659, 1699, 1454, 1421, 1371, 1275, 1177, 1093, 1039, 1004, 945, 762, 701.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃, 50°C): δ 1,27-1,70 (m, 6H, CH₂-3,4,5); 3,08 (t, 1, 1H, J=13,2, CHH-6); 3,66 (s, 3H, COOCH₃); 4,02-4,18 (m, 1H, CHH-6); 4,14 (d, 1H, J=11,4, CHPh); 4,82-5,04 (m, 1, 1H, CH-2); 7,20-7,38 (m, 3H, Ph); 7,38-7,46 (d, 1, 2H, J=7,7, Ph); 8,22-8,60 (m, 1, 1H, OH). **RMN-¹³C (75,5 MHz, CDCl₃, 55°C):** δ 18,8 (CH₂); 25,2 (CH₂); 25,4 (CH₂); 39,7 (CH₂); 51,2 (CH); 52,7 (CH₃); 54,0 (CH); 127,8 (CH); 128,8 (CH); 128,9 (CH); 135,9 (C⁹); 156,5 (CO); 175,7 (CO).

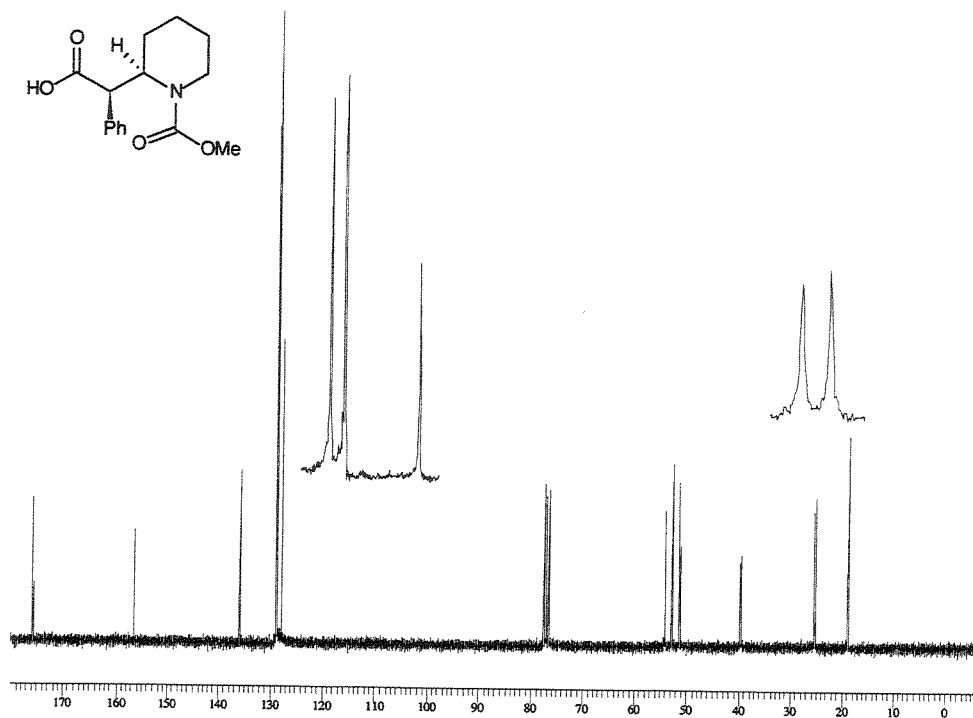
Infravermelho do composto **219** (filme, cm^{-1}):

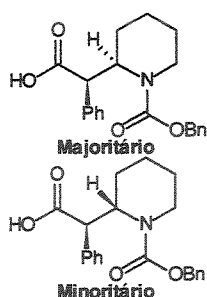


Espectro de RMN- ^1H do composto **219** (300 MHz, CDCl_3 , 55°C):



Espectro de RMN- ^{13}C do composto **219** (75,5 MHz, CDCl_3 , 55°C):





Ácido (2R, 2'R) e (2S, 2'R) 2'-(1-benziloxicarbonil- hexahidro- 2-piridinil) 2'- feniletanóico 220:221

O mesmo procedimento descrito para a preparação de ($\pm$)-**36** foi utilizado trocando o aduto ($\pm$)-**30** pelo **77/78** (mistura 12:1, 0,29 g, 0,57mmol). Após o tratamento da reação foi obtido a (4S)-4-benzil-2-oxazolidinona (0,091 g, 0,51 mmol) em 90% de rendimento da extração com CH_2Cl_2 e o bruto da extração com acetato de etila foi purificado por cromatografia em coluna (10% acetato de etila/hexano) para fornecer o ácido **220/221** (0,17 g, 0,48 mmol) em 84% de rendimento.

ASPECTO FÍSICO: óleo viscoso

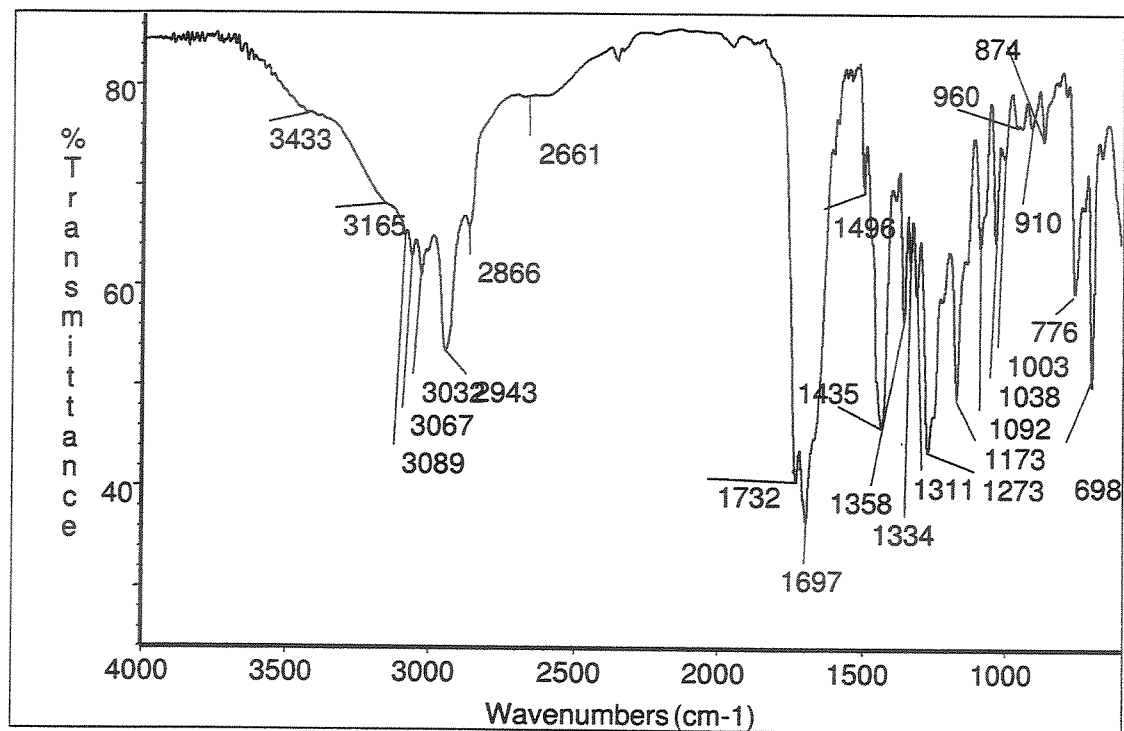
$[\alpha]_D^{20}$ -22,5 (c 1,5, CH_2Cl_2)

IV (filme, cm^{-1}): 3433, 3165, 3089, 3067, 3032, 2943, 2866, 1732, 1697, 1496, 1435, 1358, 1334, 1311, 1273, 1173, 1092, 1038, 1003, 960, 910, 874, 776, 698.

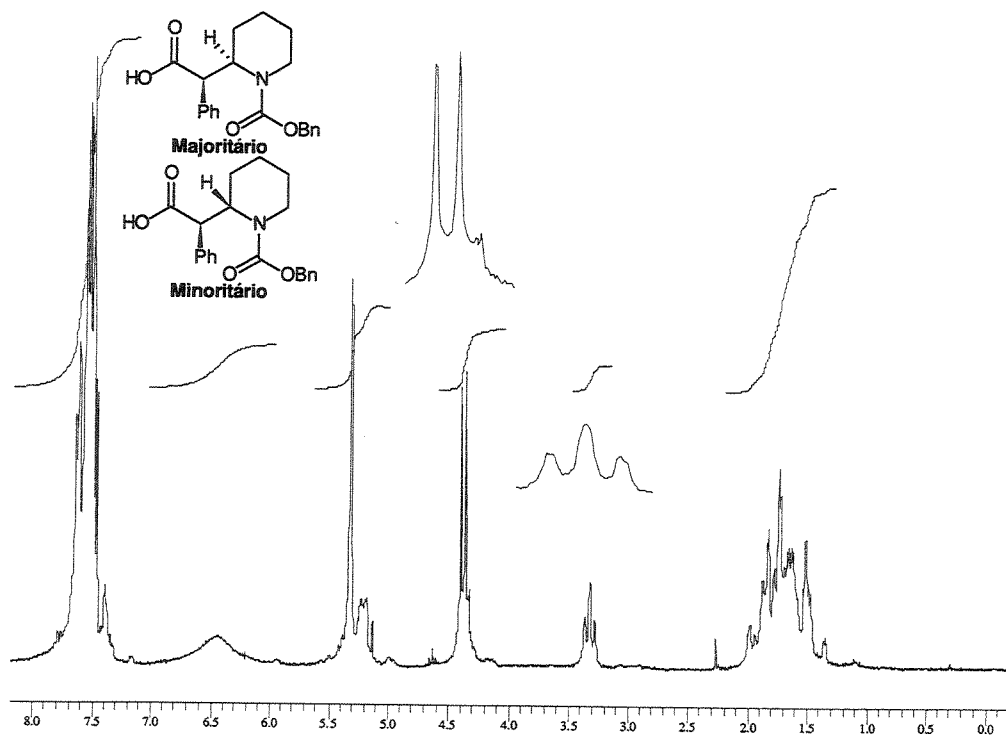
RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 55°C): δ 1,40-2,05 (m, 6H, CH_2 -3,4,5); 3,32 (2,95) (t (dt), 1, 1H, $J=12,5$ (2,7 e 13,5), CHH -6); 4,20-4,50 (m, 1H, CHH -6); 4,38 (d, 1H, $J=11,7$, CH -1'); 5,10-5,25 (m, 1, 1H, CH -2); 5,32 (s, 2H, CH_2Ph); 6,20-6,80 (m, 1, 1H, OH); 7,22-7,80 (m, 10H, Ph).

RMN- ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3 , 55°C): δ 18,8 (CH_2); 25,2 (CH_2); 25,4 (CH_2); 39,9 (CH_2); 51,3 (CH); 54,1 (CH); 67,5 (CH_2); 127,7 (CH); 127,8 (CH); 127,9 (CH); 128,4 (CH); 128,8 (CH); 128,9 (CH); 135,9 (C°); 137,0 (C°); 155,8 (CO); 175,6 (CO).

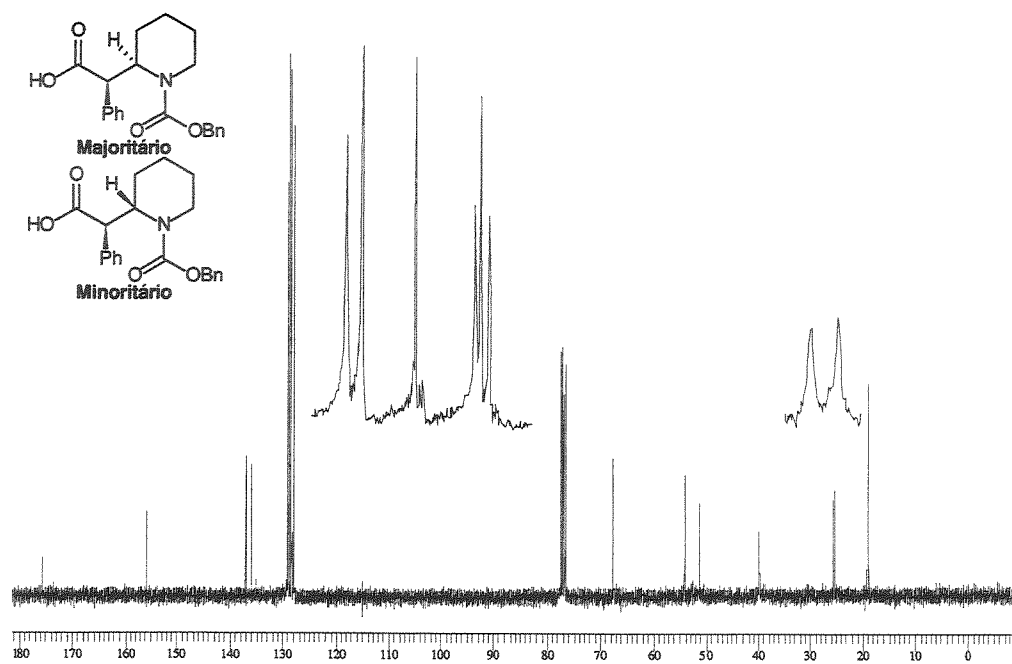
Infravermelho da mistura **220/221** (filme, cm^{-1}):

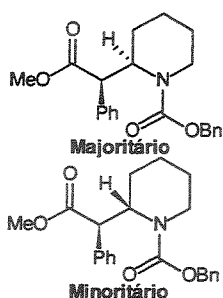


Espectro de RMN-¹H da mistura **220/221** (300 MHz, CDCl₃, 55°C):



Espectro de RMN- ^{13}C da mistura **220/221** (75,5 MHz, CDCl_3 , 50°C):





Éster (2R, 2'R) 2'-(1-benziloxycarbonyl-hexahidro- 2- piridinil) 2'-feniletanoato de metila 222/223

O ácido **220/221** foi diluído em Et₂O (2,5 ml) e tratado com excesso de CH₂N₂. O bruto foi purificado por cromatografia em coluna (15% Acetato de Etila/Hexano) para fornecer **222/223** (0,17 g, 0,46 mmol) como uma mistura de isômeros de 12:1 em 96% de rendimento.

ASPECTO FÍSICO: óleo viscoso.

$[\alpha]_D^{20}$ -34,0 (c 1,5, CH₂Cl₂).

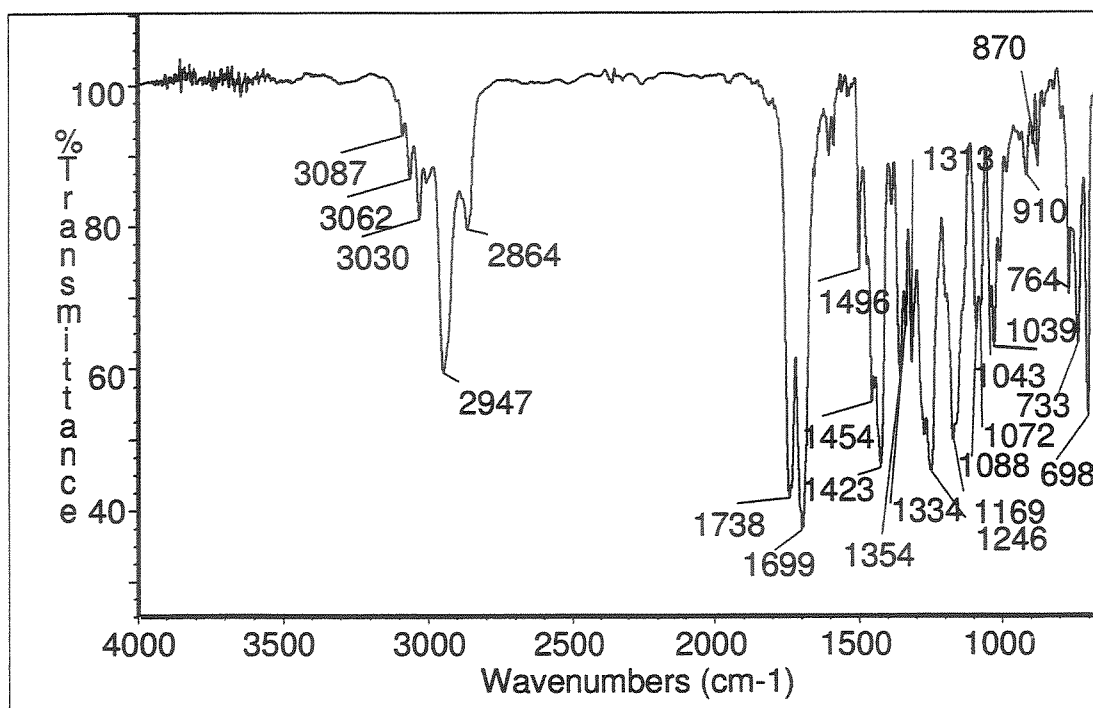
IV (filme, cm⁻¹): 3087, 3062, 3030, 2947, 2864, 1738, 1699, 1496, 1454, 1423, 1354, 1334, 1313, 1246, 1169, 1088, 1072, 1043, 1039, 910, 870, 764, 733, 698.

EMAR: Calculado para C₂₂H₂₆NO₄ (MH⁺) 368,1862, obtido: 368,1864.

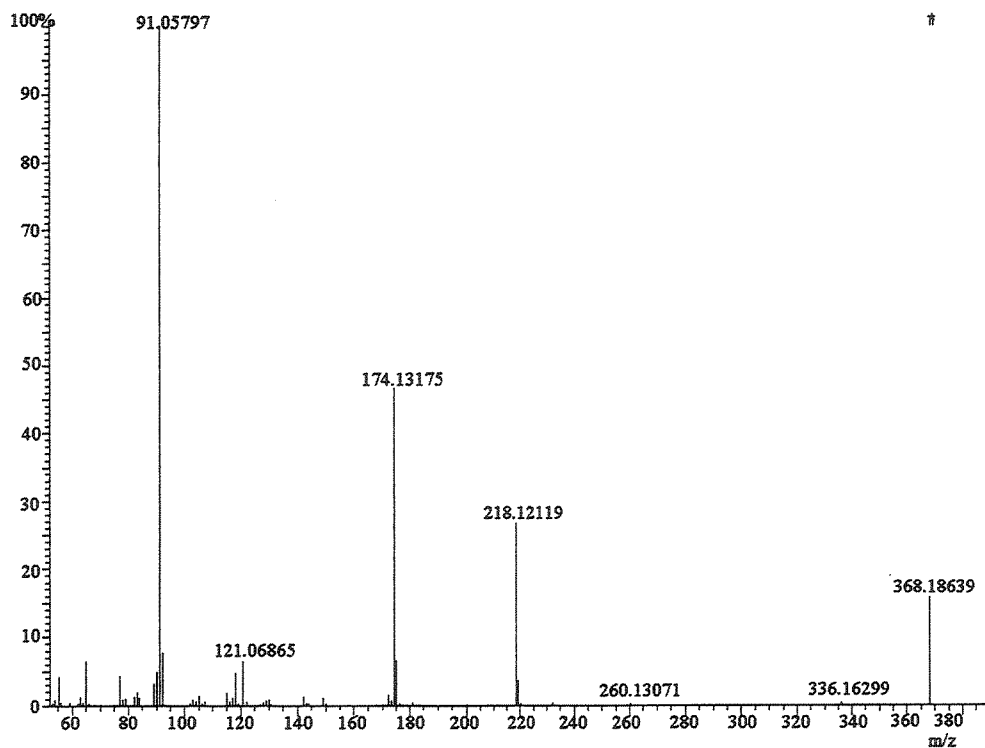
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃, 55°C): δ 1,20-1,80 (m, 6H, CH₂-3,4,5); 3,09 e 2,76 (t (dt), 1, 1H, J=12,5 (2,8 e 12,9), CHH-6); 3,44 (s, 3H, CH₃); 4,08-4,18 (m, 1H, CHH-6); 4,16 (d, 1H, J=11,7, CH-1'); 4,90-5,04 (m, 1H, CH-2); 5,13 (d, 1H, J=12,5, CHHPh); 5,19 (d, 1H, J=12,5, CHHPh); 7,20-7,60 (m, 10H, Ph).

RMN-¹³C (75,5 MHz, CDCl₃, 55°C): δ 18,8 (CH₂); 25,3 (CH₂); 25,4 (CH₂); 39,7 (CH₂); 51,5 (CH); 51,7 (CH₃); 54,2 (CH); 67,2 (CH₂); 127,7 (CH); 127,8 (CH); 127,9 (CH); 128,2 (CH); 128,7 (CH); 128,9 (CH); 136,2 (C°); 137,2 (C°); 155,4 (CO); 172,1 (CO).

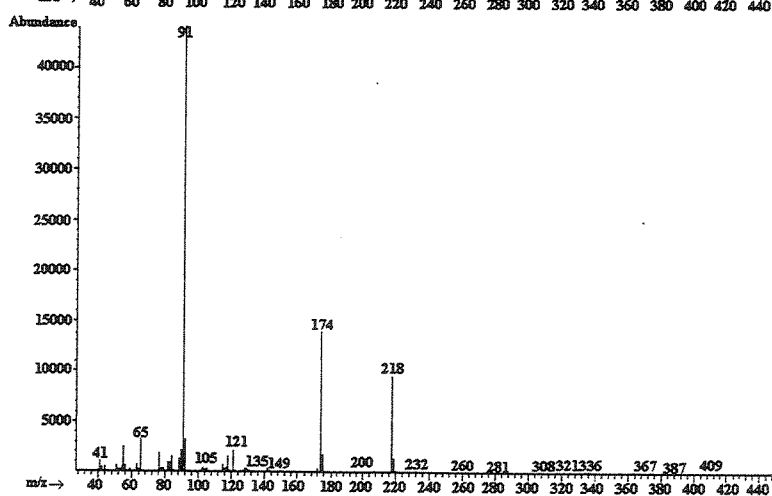
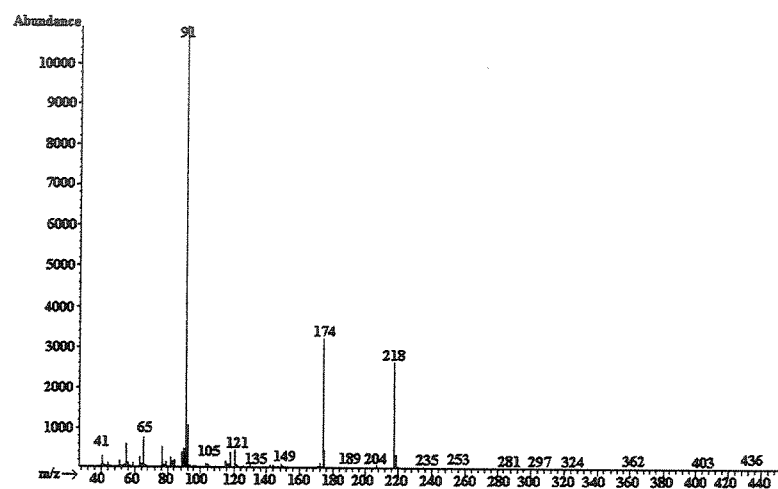
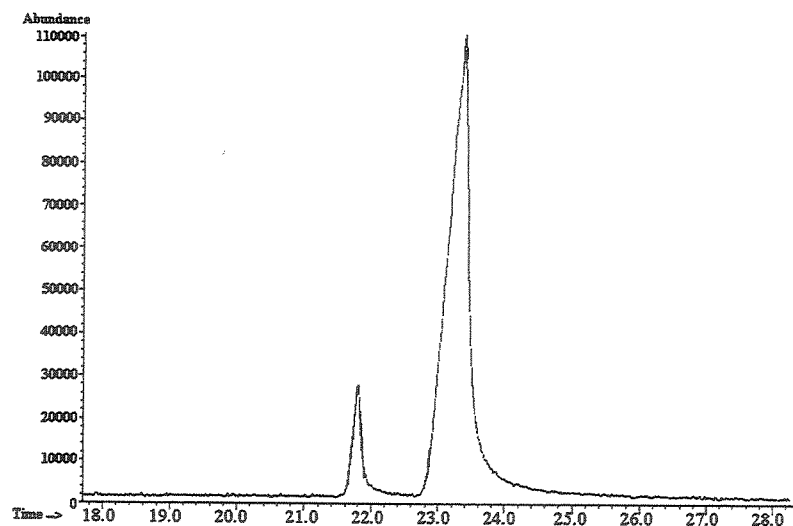
Infravermelho da mistura **222/223** (filme, cm^{-1}):



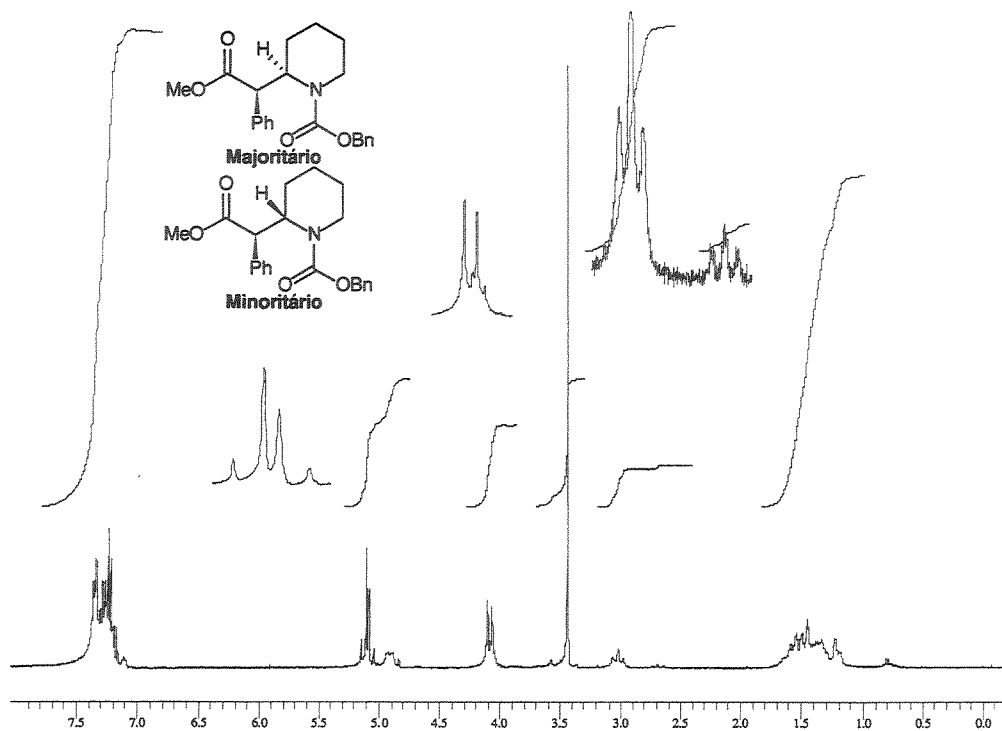
Espectro de Massas da mistura **222/223** (S114+117):



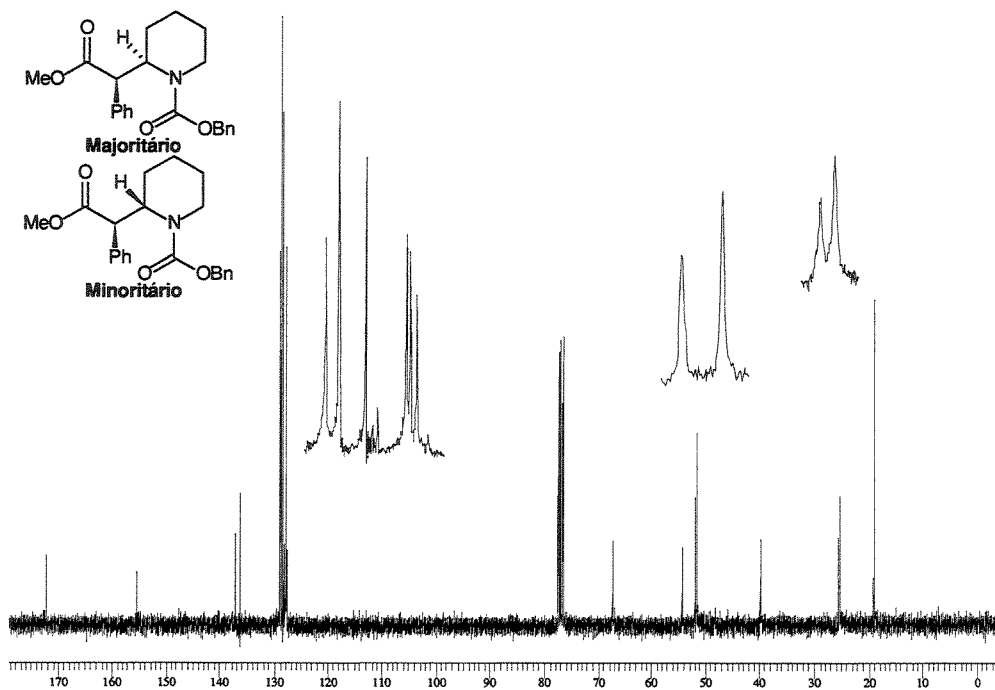
Cromatograma da mistura **222/223** e os respectivos espectros de massas:

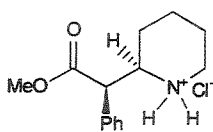


Espectro de RMN- ^1H da mistura **222/223** (300 MHz, CDCl_3 , 55°C):



Espectro de RMN- ^{13}C da mistura **222/223** (75,5 MHz, CDCl_3 , 55°C):





Cloridrato de (+)-(R,R)-fenidato de metila **207**

A PARTIR DE 222/223: A uma solução do éster **222/223** (0,077 g, 0,21 mmol) em MeOH (2,6 ml) foi adicionado Pd-C (10%, 0,03 g). A mistura foi agitada sob atmosfera de hidrogênio (1 atm) e a temperatura ambiente por 12 h. A mistura foi filtrada sob Celite, concentrada e o resíduo foi tratado com uma solução etanólica 2N de HCl, permanecendo sob agitação a temperatura ambiente por 12 h. O solvente foi evaporado sob baixa pressão e o bruto purificado por recristalização (EtOH/Et₂O) para fornecer **207** (0,043 g, 0,16 mmol) como um único isômero em 76% de rendimento nas duas etapas

A PARTIR DE 219: A um balão sob atmosfera de nitrogênio contendo de I₂ (0,11 g, 0,45 mmol) foi adicionado hexametil-di-silano (0,09 ml, 0,45 mmol); a mistura foi aquecida (50°C) e esperou-se até a obtenção de uma solução incolor. A mistura foi resfriada (0°C) e então foi adicionada uma solução do ácido **219** (0,10 g, 0,36 mmol) em CH₂Cl₂ (1,1 ml), gota a gota. A reação foi acompanhada por c.c.d., interrompida pela adição de MeOH (1,0 ml) e tratada com solução saturada de NaHSO₃. Extraída com Et₂O, a fase orgânica foi lavada com brine, seca sob MgSO₄ e o solvente evaporado. O bruto resultante diluído com Et₂O e tratado com excesso de CH₂N₂. O solvente foi evaporado e o resíduo foi tratado com solução etanólica 2N de HCl, permanecendo sob agitação por 12h, permanecendo sob agitação a temperatura ambiente por 12 h.. O solvente foi evaporado sob baixa pressão e o bruto purificado por recristalização (EtOH/Et₂O) para fornecer **207** (0,060 g, 0,23mmol) em 63% de rendimento nas três etapas.

ASPECTO FÍSICO: sólido branco.

PF: 213,6-213,8°C (literatura: 221-223; ref. 139).

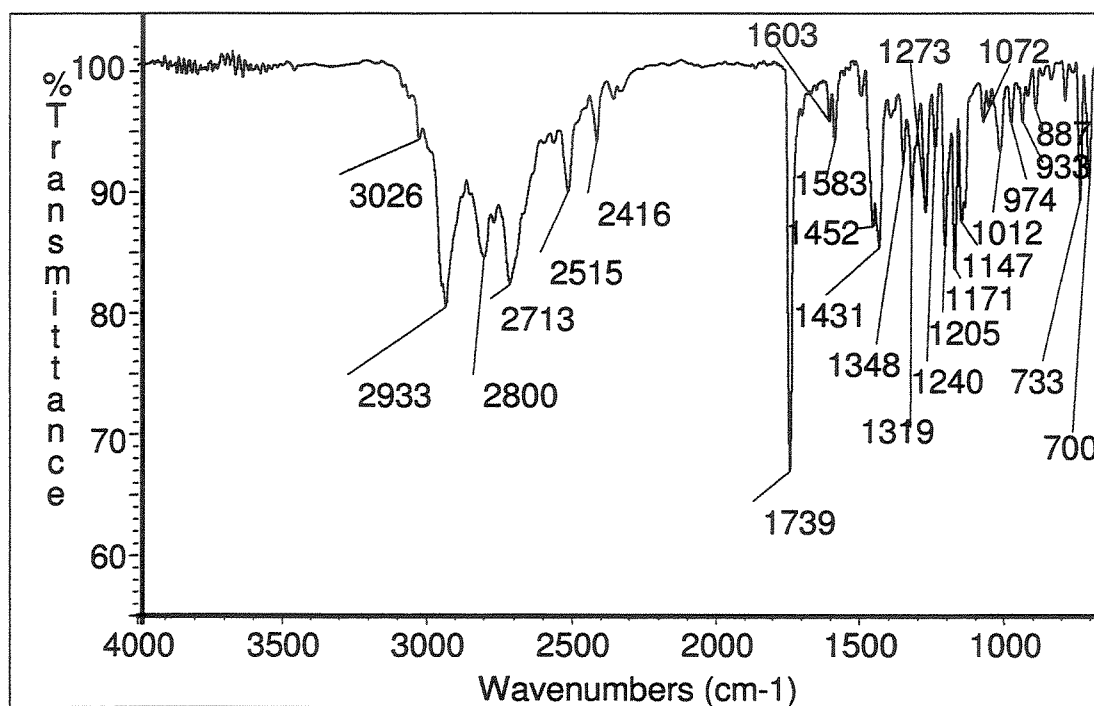
$[\alpha]_D^{20} +86,2$ (c 1,0, MeOH) literatura: $[\alpha]_D^{20} +88$ (c 1,0, MeOH) [ref. 139]

IV (filme, cm⁻¹): 3026, 2933, 2800, 2713, 2515, 2416, 1739, 1603, 1583, 1452, 1431, 1348, 1319, 1273, 1240, 1205, 1171, 1147, 1072, 1012, 974, 933, 887, 733, 700.

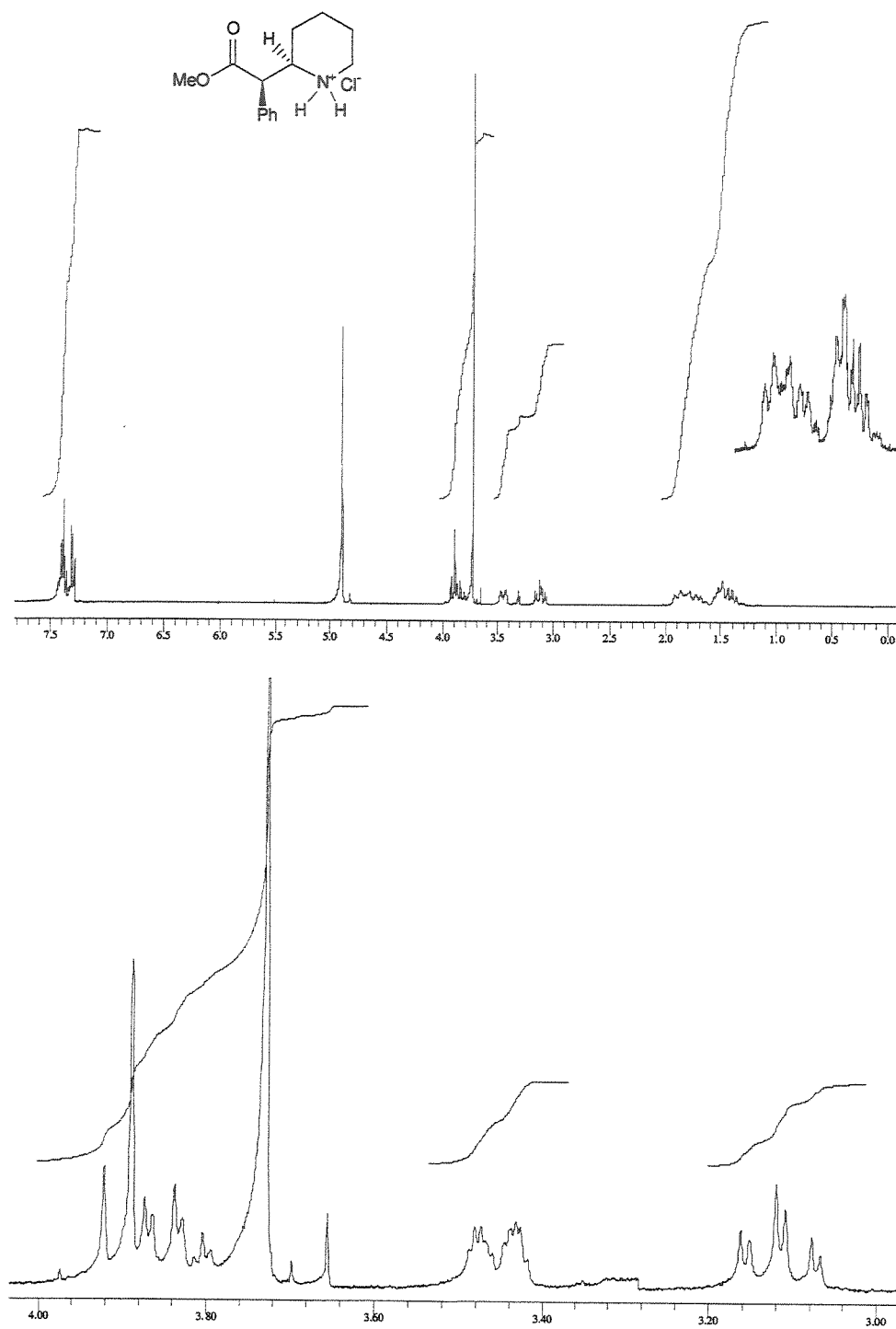
RMN-¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 1,20-1,45 (m, 3H, *CHH*-3, *CH*₂-4); 1,45-1,90 (m, 3H, *CHH*-3, *CH*₂-5); 3,02 (dt, 1H *J*=3,3 e 12,8, *CHH*-6); 3,36 (d, 1H, *J*=13,5, *CHH*-6); 3,63 (s, 3H, *OCH*₃); 3,74 (dt, 1H, *J*=2,6 e 10,6, *CH*-2); 3,81 (d, 1H, *J*=9,9, *CHPh*); 7,18-7,25 (m, 2H, *Ph*); 7,25-7,35 (m, 3H, *Ph*).

RMN-¹³C (75,5 MHz, CD₃OD): δ 22,8 (*CH*₂); 23,4 (*CH*₂); 27,7 (*CH*₂); 46,7 (*CH*₂); 53,4 (*CH*₃); 55,3 (*CH*); 59,2 (*CH*); 129,6 (*CH*); 129,7 (*CH*); 130,4 (*CH*); 135,2 (*C*^o); 173,3 (*CO*).

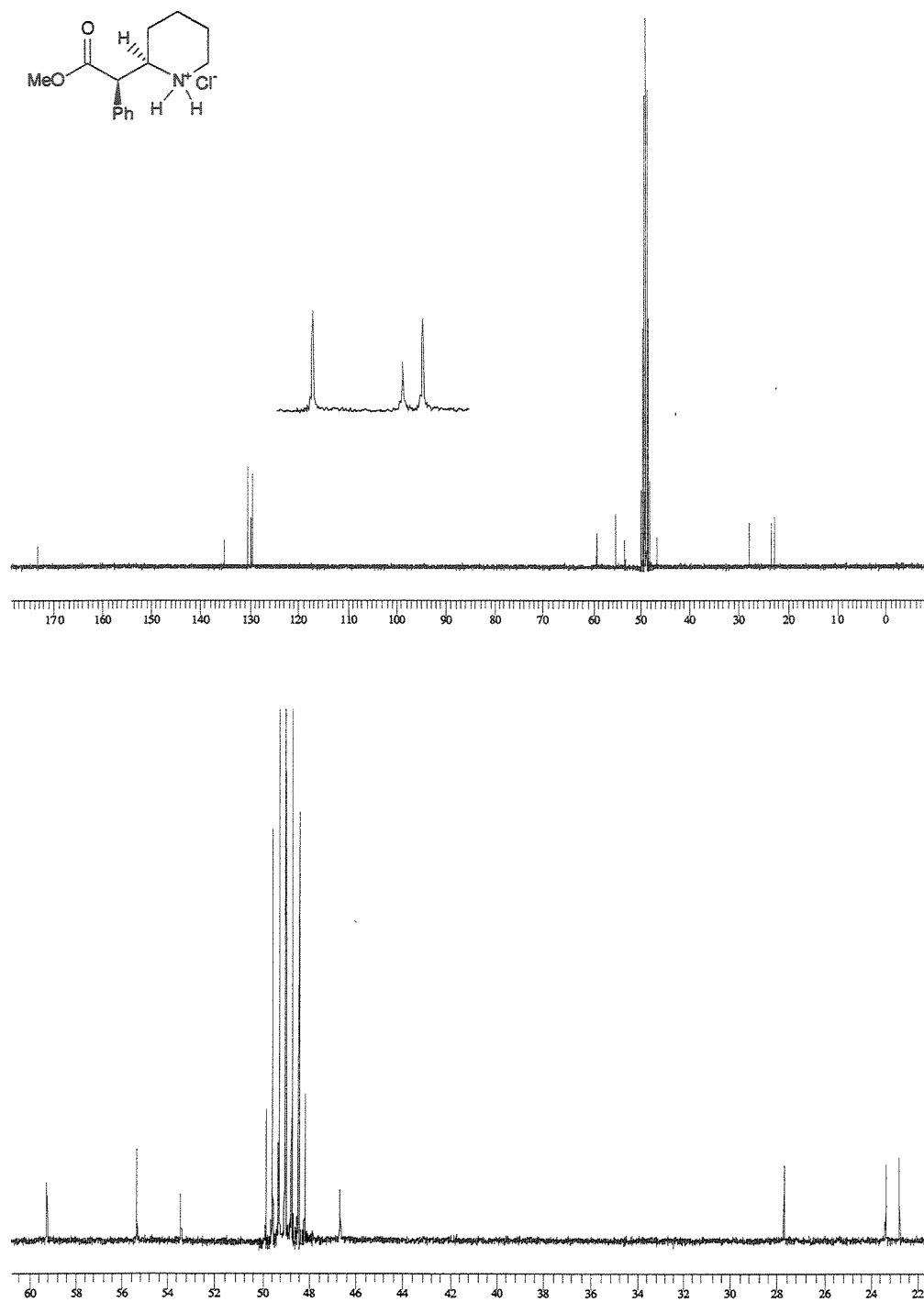
Infravermelho do composto **207** (filme, cm⁻¹):



Espectro de RMN- ^1H do composto **207** (300 MHz, CD_3OD):

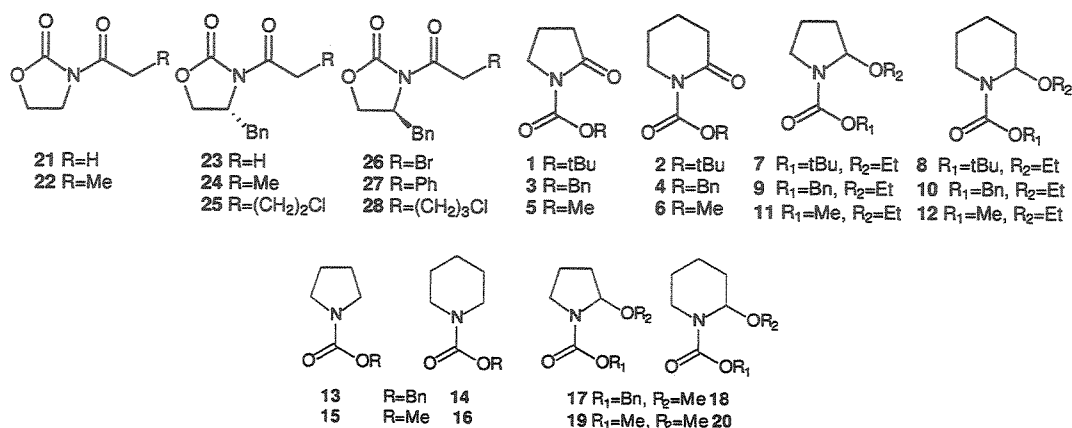


Espectro de RMN- ^{13}C do composto **207** (75,5 MHz, CD_3OD):

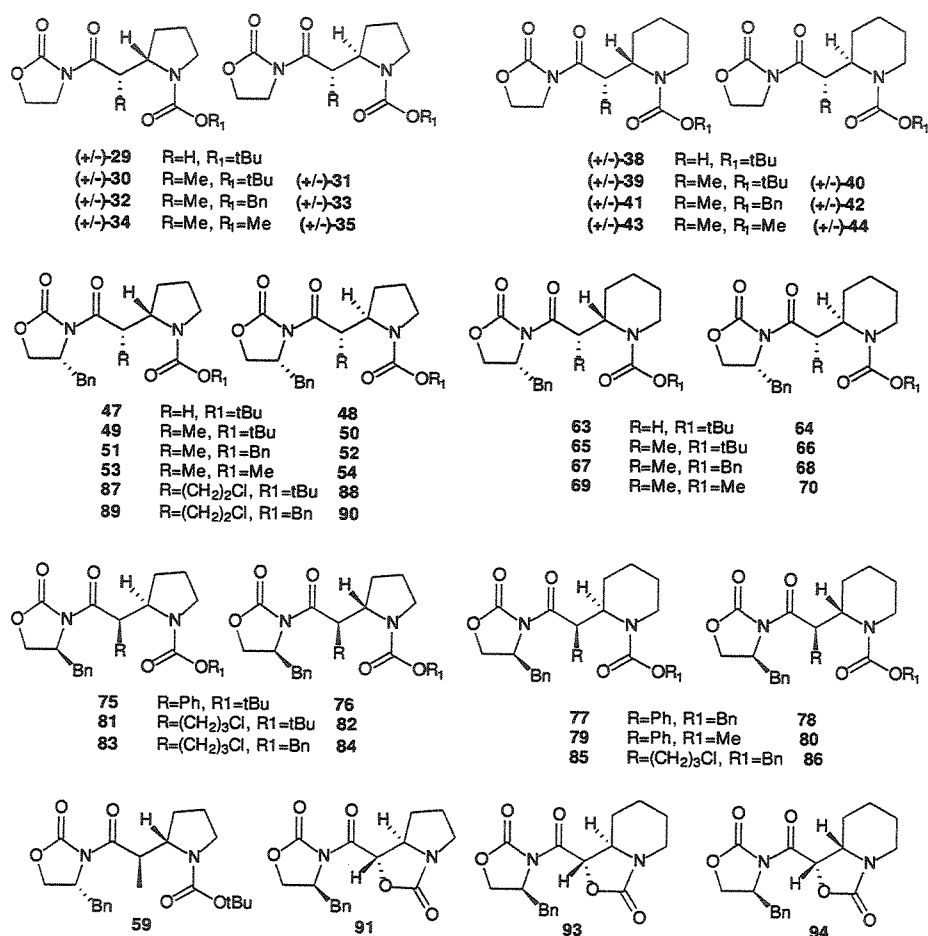


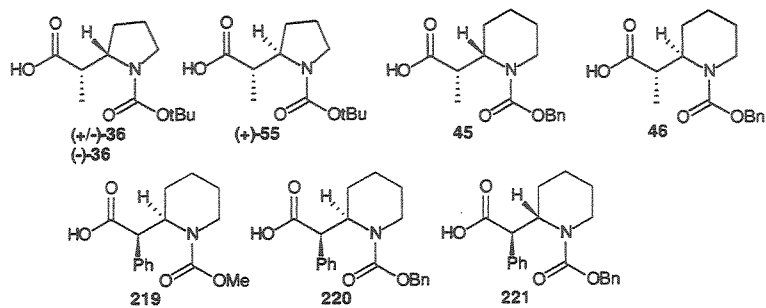
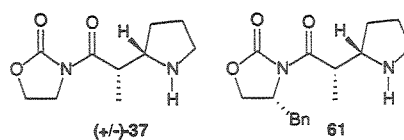
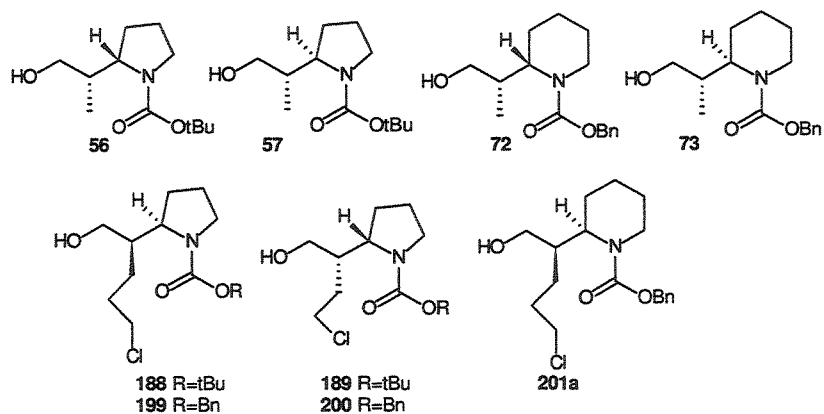
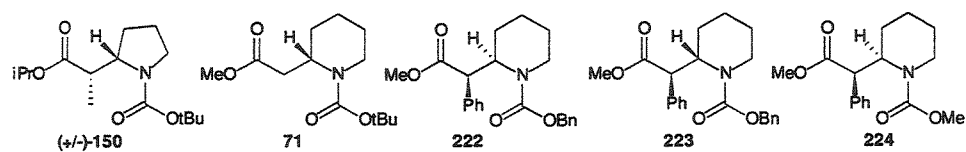
5.7 Anexo: Numeração dos compostos envolvidos no estudo metodológico e derivados

Reagentes:

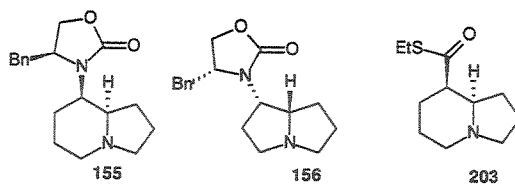


Produtos de acoplamento:



Derivados:**❖ Ácidos:****❖ Adutos desprotegidos:****❖ Alcoois****❖ Esteres**

❖ Biciclos



❖ Outros

