

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

INSTITUTO DE QUÍMICA



**UTILIZAÇÃO DE ENECARBAMATOS ENDOCÍCLICOS CONTENDO
AUXILIARES QUIRAIS FRENTE À REAÇÃO DE CICLOADIÇÃO [2+2] COM
CETENOS E À REAÇÃO DE HECK COM SAIS DE DIAZÔNIO.**

Aluno: Ângelo Henrique de Lira Machado

Orientador: Prof. Dr. Carlos Roque Duarte Correia

Dissertação de Mestrado apresentada ao Instituto de Química como parte dos
requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestre em Química.

Campinas - São Paulo

Junho de 2001

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

"Nada a temer senão o correr da luta. Nada a fazer senão esquecer o medo. Abrir o peito à força numa procura. Fugir as armadilhas na mata escura. Longe se vai sonhando demais, mas longe se chega ao fim. Vou descobrir o que me faz sentir eu caçador de mim."

Fragmento da música "Caçador de mim"

de Sérgio Magrão e Luis Carlos Sá

Aos meus queridos pais, Carlão e Molete,

aos meus queridos irmãos Zazá e Guto,

à minha querida Lindjinha

dedico esta dissertação e

todo o amor que trago comigo.

Agradecimentos

- *Em primeiro lugar, te agradeço Senhor pelo dom da vida, presente inestimável que comporta todas as coisas e pessoas capazes de tornar a minha existência, tão maravilhosa de ser vivida.*
- *Te agradeço na figura de meus amados pais, Carlos e Ivonete, pela vontade e iniciativa de me trazer ao mundo e nos proporcionar, a mim e a meus irmãos, um lar tão rico de amor.*
- *Te agradeço na figura de meus amados irmãos, Ivonete Zaíra e Carlos Augusto, primeira e constante experiência no exercício diário de amar, por sempre se preocupar em me chamar de idiota ao telefone e cobrar o doce de leite nas minhas idas para casa.*
- *Te agradeço na figura da meine (und nur meine) liebe Andréa, a melhor surpresa a mim reservada, pela felicidade de conhecer, conviver e amar alguém tão especial e tão disposta a praticar o dom do amor.*
- *Te agradeço na figura dos meus velhos amigos (Alessandra, Carlinha, Charles, Curt, Daniela, Elvio, João Ambrosio, João Batista (primo), Juliana, Ligia, Luciana, Marli (prima), Martha, Mateus, W@ndo) e novos amigos (Ariel, Buba, Camilla, Claudinha, Cleci, Cris do André, Cris do Lu, Elias Salvador, Ítalo, Luciano, Janaina, Luiz Mazzini, Marcus Deustche, Marcos Mola, Paulo Chuck, Rinaldo, Rodrigo Rossi, Rodrigo, Silvana) presenças fundamentais em minha vida, por todo apoio.*
- *Te agradeço na figura de meus colegas de andar, em especial meus colegas de grupo (Antonio Ucla, Daniela, Edson, Elias Severino, Marcelo) pela saudável convivência.*
- *Te agradeço na figura do Prof. Carlos Roque, referência na sua dedicação ao nosso grupo de pesquisa. Por ter me acolhido entre seus alunos e pela porta sempre aberta nos momentos de dúvidas, necessidades e idéias, momentos ímpares na minha formação profissional e pessoal.*

- *Te agradeço na figura dos meus sempre mestres Hugo Monteiro e Peter Bakuzis. Pela minha formação em química orgânica, pelas dicas sempre bem colocadas e pela capacidade de, através das atitudes, demonstrarem o que é necessário para transformar um homem em um cientista.*
- *Te agradeço na figura dos professores Ronaldo A. Pilli e Fernando A. S. Coelho, exemplos em sua dedicação ao desenvolvimento da ciência no Brasil, por todo o apoio dado de forma direta ou não ao desenvolvimento deste trabalho.*
- *Te agradeço na figura de todos os professores e funcionários do IQ/UNICAMP que de alguma forma auxiliaram neste trabalho, pela dedicação ao ofício.*
- *E por tudo mais, Meu Pai, que o Senhor tem colocado com tanto carinho e amor em minha vida.*

Amém!!!

Enecarbamatos endocíclicos contendo auxiliares quirais frente a reação de cicloadição [2+2] com cetenos e a reação de Heck com sais de diazônio.

Aluno: Ângelo Henrique de Lira Machado

Orientador: Carlos Roque Duarte Correia

Enecarbamatos endocíclicos de cinco membros contendo 8-fenilmentol, 8-(*p*-nitrofenil)mentol e 8-[*p*-(*N,N*-metilmetoxycarbonil)aminofenil]mentol como auxiliares quirais foram preparados em rendimento médio de 40%.

Os enecarbamatos contendo substituintes na posição *para* do anel aromático foram submetidos à cicloadição [2+2] com dicloroceteno rendendo respectivamente 76% e 70% de uma mistura das azadiclorociclobutanonas com configuração (1*R*, 5*S*) e (1*S*, 5*R*) numa proporção de 1:1,5 e 1,25:1. A análise comparativa desses resultados com outros obtidos previamente - 4:1, (1*R*, 5*S*)/(1*S*, 5*R*) quando 8-fenilmentol é o auxiliar quiral - confirmam a relevância do efeito de estabilização eletrônica associado ao uso de 8-arilmentilas como auxiliar quiral (*π-stacking*).

Como extensão desse estudo, os enecarbamatos contendo o 8-fenilmentol e 8-(*p*-nitrofenil)mentol, foram submetidos a condições de arilação de Heck com tetrafluoroborato de *p*-metoxifenildiazônio. Estas reações renderam respectivamente 86% e 70% de uma mistura de diastereoisômeros dos 2-(*p*-metoxifenil)-3-pirrolina carboxilatos de 8-fenilmentila e 8(*p*-nitrofenil)mentila com razões diastereoméricas de 3,5:1 e 7:1 (*S*:*R*).

palavras-chave: *π-stacking*, 8-arilmentol, paládio.

[2+2] cycloadditions and Heck arylation of chiral endocyclic enecarbamates.

Student: Ângelo Henrique de Lira Machado

Advisor: Carlos Roque Duarte Correia

N-Protected five-membered endocyclic enecarbamates bearing carbo-8-phenylmenthoxy, 8-(*p*-nitrophenyl)menthoxy or 8-[*p*-(*N*, *N*-methyl-methoxycarbonyl)aminophenyl]menthoxy, as chiral auxiliaries, were prepared average yields of 40%.

The *p*-nitro and *p*-(*N*, *N*-methyl-methoxycarbonyl)amino substituted enecarbamates were submitted to the [2+2] cycloaddition reaction with dichloroketene yielding (1*R*, 5*S*) and (1*S*, 5*R*) azadichlorocyclobutanones as a diastereomeric mixture in a ratio of 1:1,5 and 1,25:1, in 76% and 70% yields respectively. These results were compared with previously ones obtained in the research group (4:1, (1*R*, 5*S*)/(1*S*, 5*R*) when 8-phenylmenthol were the chiral auxiliar) and they confirm the relevance of the eletronic effects (π -stacking) associated with the use of 8-arylmenthols as chiral auxiliaries.

As an extension of this study, the enecarbamates containing the chiral auxiliaries 8-phenylmenthol or 8-(*p*-nitrophenyl)menthol were submitted to a Heck arylation protocol with *p*-methoxyphenyldiazonium tetrafluoroborate. These reactions yielded 8-phenylmenthyl and 8-(*p*-nitrophenyl)menthyl 2-(*p*-methoxyphenyl)-3-pirrolinocarboxylates as a 3,5:1 and 7:1 (*S*:*R*) diastereomeric mixture in 86% and 70% yield respectively.

keyword: π -stacking, 8-arylmenthol, paladium.

Curriculum Vitae

Formação acadêmica:

Bacharelado em Química

Instituição: Universidade de Brasília

Período: março de 1994 – outubro de 1998

Estágio e iniciação científica:

Categoria: Programa especial de treinamento – PET/CAPES

Instituição: Universidade de Brasília

Orientação: Prof. Dr. Roberto Ribeiro da Silva

Período: março de 1995 – outubro de 1998

Categoria: Iniciação científica

Instituição: Universidade de Brasília

Orientação: Prof. Dr. Hugo Jorge Monteiro

Período: março de 1997 – outubro de 1998;

Categoria: Estágio no exterior

Instituição: University of California – San Francisco

Orientação: Prof. Dr. Thomas Scanlan

Período: janeiro de 1998 – março de 1998

Trabalhos apresentados em congressos:

Machado, A. H. L.; Ambrósio, J. C. L.; Scanlan, T. S. **Synthesis of *N*-((*N*-Bodipy®)-2-ethylamine)-3-hydroxytyramine: A fluorescent probe used to determine the role of vesicular transport proteins in Parkinson's disease.** 8th Brazilian Meeting on Organic Synthesis. São Pedro (SP) setembro de 1998

Machado, A. H. L.; Correia, C. R. D. **Enecarbamatos endocíclicos contendo auxiliares quirais e sua utilização em reações de Heck e cicloadição [2+2] frente cetenos.** 23^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química. Poços de Caldas (MG) maio de 2000.

Machado, A. H. L.; Correia, C. R. D. **O efeito π -stacking e a diastereosseletividade facial na reação de cicloadição [2+2] entre enecarbamatos endocíclicos e dicloroceteno.** 24^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química. Poços de Caldas (MG) maio de 2001.

Índice

Símbolos e abreviaturas	XV
-------------------------	----

Parte A - Preparação de enecarbamatos endocíclicos contendo 8-arilmentilas como auxiliares quirais, seu emprego na reação de cicloadição [2+2], e verificação da influência do caráter eletrônico da porção arílica do auxiliar quiral na diastereosseletividade facial desta reação.

I. Introdução.	3
I.A. O efeito π -stacking.	5
II. Objetivos.	13
III. Resultados e discussão.	14
III.A. Escolha e preparação dos álcoois quirais.	14
III.B. Preparação dos enecarbamatos.	18
III.C. Reação de cicloadição [2+2] entre os enecarbamatos e diclorocetenos.	28
1. Origens da diastereosseletividade na reação de enecarbamatos endocíclicos contendo 8-arilmentilas como auxiliares quirais com dicloroceteno.	33

Parte B - Emprego de enecarbamatos endocíclicos contendo 8-arilmentilas como auxiliares quirais na reação de Heck com sais de diazônio.

I. Introdução.	45
I.A. Mecanismo da reação de Heck.	46
I.B. A reação de Heck e a geração de centros estereogênicos.	50
(1) Catálise assimétrica.	50
(2) Transferência de quiralidade ("chiral pool")	56

(3) Auxiliares quirais	58
II. Objetivos	60
III. Resultados e discussão	61
III.A. Origens da diastereosseletividade na reação de Heck entre enecarbamatos endocíclicos contendo 8-arylmentas como auxiliares quirais com sais de diazônio.	68
Parte C - Conclusões.	69
Parte D - Procedimento experimental.	
I. Materiais e métodos.	75
II. Protocolos	77
Parte E - Espectros	
Espectros de IV.	103
Espectros de RMN ¹ H.	115
Espectros de RMN ¹³ C.	141
Espectros de gCOSY.	153
Espectros de gHSQC.	159
Espectros de Massas.	166

Símbolos e abreviaturas

Ac	acetila.
<i>ap</i>	antiperiplanar.
BINAP	bis-(difenilfosfina)-1,1'-binaftil.
Bn	benzila.
CLAE	cromatografia líquida de alta eficiência.
CCF	cromatografia em camada delgada.
dba	dibenzilidenoacetona.
DEPT	intensificação do sinal sem distorção por transferência de polarização.
DIBAL-H	hidreto de diisobutilalumínio.
DMA	<i>N,N</i> -dimetilacetamida.
DMAP	4-(<i>N,N</i> -dimetilamino)piridina.
DNA	ácido deoxirribonucleico.
EDG	grupo doador de elétrons.
EMAR	espectroscopia de massas de alta resolução.
EWG	grupo retorador de elétrons.
gCOSY	RMN bidimensional de correlação homonuclear ^1H - ^1H .
gHSQC	RMN bidimensional de correlação heteronuclear ^1H - ^{13}C .
HOMO	orbital molecular ocupado de mais alta energia.
IV	infravermelho.
LUMO	orbital molecular não-ocupado de mais baixa energia.
Moc	metóxicarbonil.
<i>m/z</i>	massa/carga.
NMP	<i>N</i> -metilpirrolidinona.

Ph	fenila.
RMN ¹ H	ressonância nuclear magnética de hidrogênio.
RMN ¹³ C	ressonância nuclear magnética de carbono 13.
<i>sp</i>	sinperiplanar.
t.a.	temperatura ambiente.
THF	tetraidrofurano.
TsOH	ácido <i>p</i> -toluenosulfônico.
$[\alpha]_D^{20}$	rotação específica a 20°C.
δ	deslocamento químico.
$\Delta\delta$	diferença de deslocamento químico.
Δ	aquecimento.

Parte A

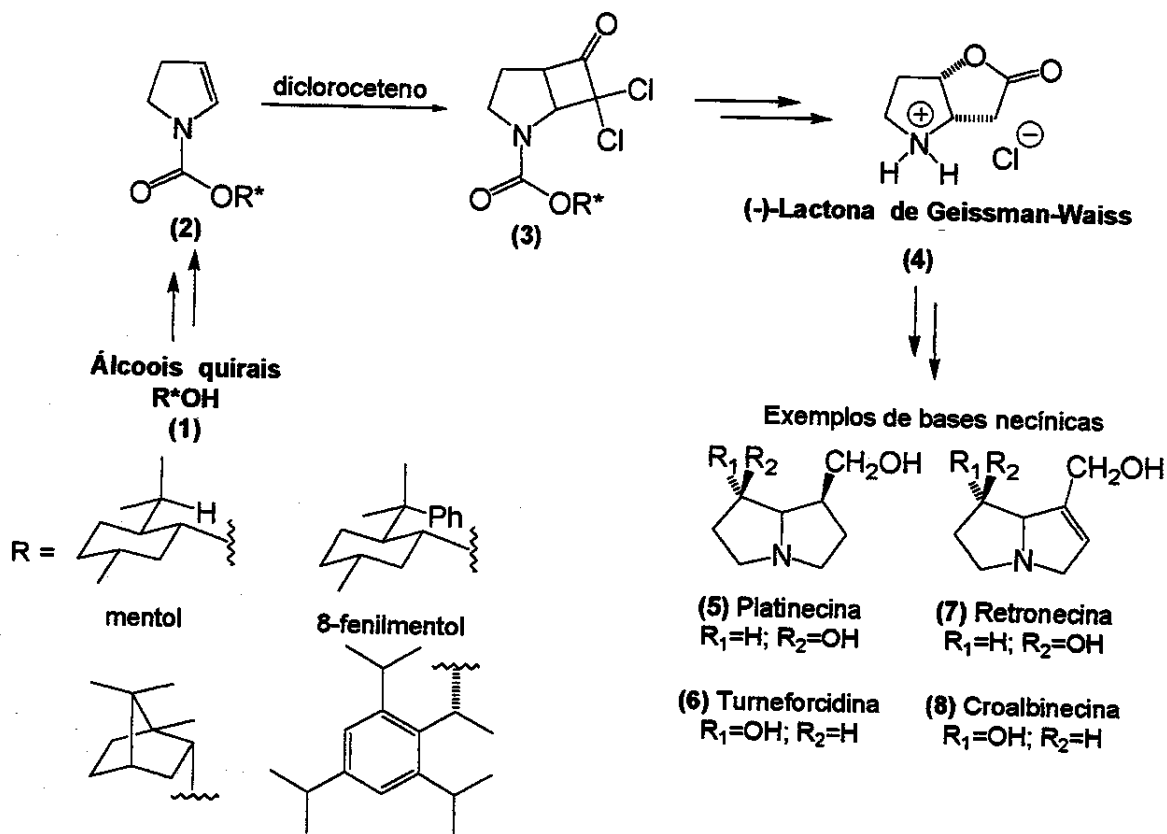
Preparação de enecarbamatos endocíclicos contendo 8-arilmentilas como auxiliares quirais, seu emprego na reação de cicloadição [2+2], e verificação da influência do caráter eletrônico da porção arílica do auxiliar quiral na diastereosseletividade facial desta reação.

Introdução

O controle na formação de centros estereogênicos é um aspecto de destaque no desenvolvimento e aprimoramento de reações em química orgânica.

Dentre as várias metodologias desenvolvidas para este fim, podemos citar o uso de auxiliares quirais como forma de geração de novos centros estereogênicos¹.

Um exemplo desta metodologia é o trabalho de Correia e colab.² onde enecarbamatos endocíclicos quirais (2) são empregados na síntese da (-)-lactona de Geissman-Waiss (4), intermediário na síntese de bases necínicas (Esquema I).



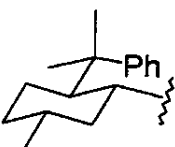
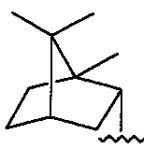
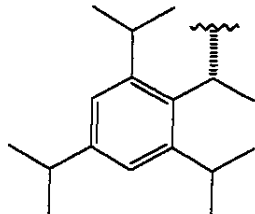
Esquema I: Síntese da (-)-lactona de Geissman-Waiss por Correia e colab.

¹ Seyden-Penne, J. Chiral auxiliares and ligands in asymmetric synthesis; John Wiley: New York 1995.

² Miranda, P. C. M. L.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 7735.

Nesse trabalho, enecarbamatos endocíclicos foram preparados com diferentes álcoois quirais incorporados à sua porção carbamato e submetidos à reação de cicloadição frente ao dicloroceteno. Como produto de reação, foram obtidos dois diastereoisômeros da azadiclorociclobutanona (**3**) em bons rendimentos, porém, com modestas diastereosseletividades (**Tabela I**).

Tabela I: Razões diastereoméricas e possibilidade de separação dos diastereoisômeros por cromatografia relâmpago em coluna de sílica-gel obtidas por Correia e colaboradores².

R*				
Razão diastereomérica	1:1	1:4	1:1	1:4
Separação dos isômeros por cromatografia	não	<i>sim</i>	não	não

Os enecarbamatos contendo o 8-fenilmentol e o "Auxiliar do Greene" como auxiliares quirais apresentaram melhores resultados de diastereosseleção sendo que o primeiro teve os diastereoisômeros gerados na reação de cicloadição separados por cromatografia relâmpago em coluna de sílica-gel. Isso possibilitou a determinação da configuração do centro estereogênico gerado no produto majoritário a partir da síntese da (-)-lactona de Geissman-Waiss.

A fim de racionalizar o resultado obtido para a reação de cicloadição entre o enecarbamato contendo o 8-fenilmentol como auxiliar quiral e o dicloroceteno, os autores propuseram a formação dos estados de transição diastereoméricos (**9**) e (**10**). Em ambos, o anel aromático do auxiliar se encontra paralelo à porção enecarbamato, bloqueando uma das faces para a aproximação do dicloroceteno. Esses resultados foram racionalizados pelos autores, supondo-se um estado de transição do tipo apresentado em (**9**), como o mais estável (**Figura I**).

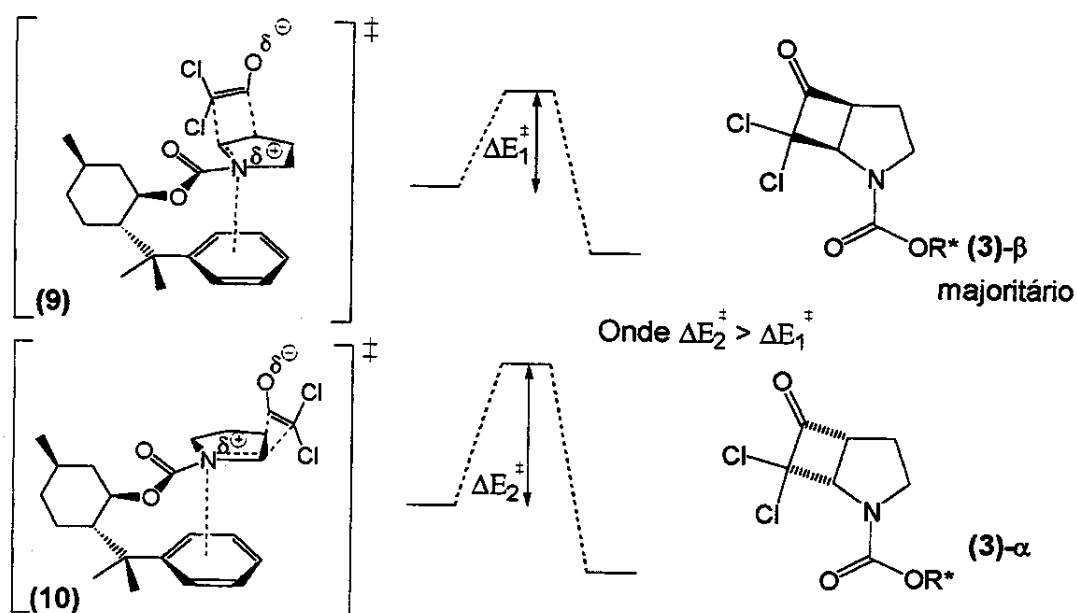


Figura I: Estados de transição propostos por Correia e colaboradores.

I.A. O efeito π -stacking.

Este efeito de estabilização associado ao paralelismo entre dois sistemas de ligações π é conhecido como π -stacking³ (empilhamento- π), e tem sido amplamente utilizado como explicação para inúmeros resultados experimentais em química orgânica, bem como para estabilização estrutural de biomoléculas como o DNA⁴, propriedades físico químicas de sólidos⁵ e química supramolecular⁶.

Sua primeira utilização para racionalização de resultados experimentais em reações orgânicas foi feita por Corey e colaboradores⁷ a respeito da redução diastereosseletiva da cetona (11) para o álcool (12) na síntese de prostaglandinas (**Esquema II**). O resultado da diastereosseleção foi entendido em função da conformação representada em (11) para a cetona em questão. Nesta conformação, a porção arílica do resíduo carbamato, se mantém paralela ao

³ Jones, G. B.; Chapman, B. J. *Synthesis* 1995, 475.

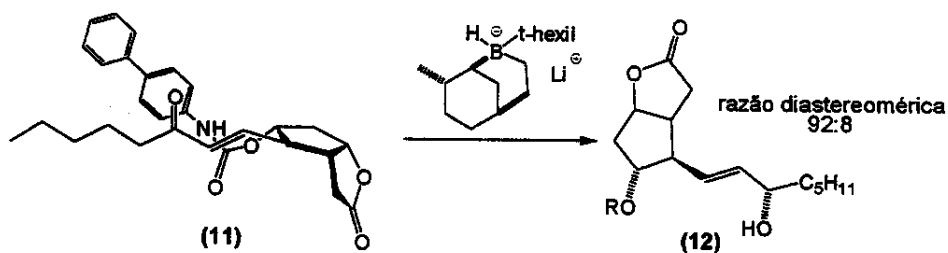
⁴ Murphy, C. J.; Arkin, M. R.; Jenkins, Y.; Ghatlia, N. D.; Bossmann, S. H.; Turro, N. J.; Barton, J. K. *Science* 1993, 262, 1025.

⁵ Martin, C. B.; Patrick, B. O.; Cammers-Goodwin, A. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 7807.

⁶ Claessens, C. G.; Stoddart, J. F. *J. Phys. Org. Chem.* 1997, 10, 254.

⁷ Corey, E. J.; Becker, K. B.; Varma, R. K. *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 8616.

resíduo cetônico, bloqueando, desta forma, uma de suas faces para a aproximação da espécie redutora.



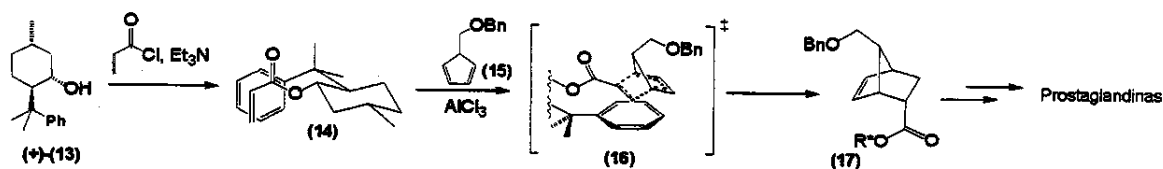
Esquema II: Redução diastereosseletiva na síntese de prostaglandinas.

O requisito básico para a existência desse efeito é o posicionamento paralelo de um anel aromático e uma função insaturada a uma distância entre 3 e 3,5 Å (Figura II)³.



Figura II: Requisito para o efeito π -stacking.

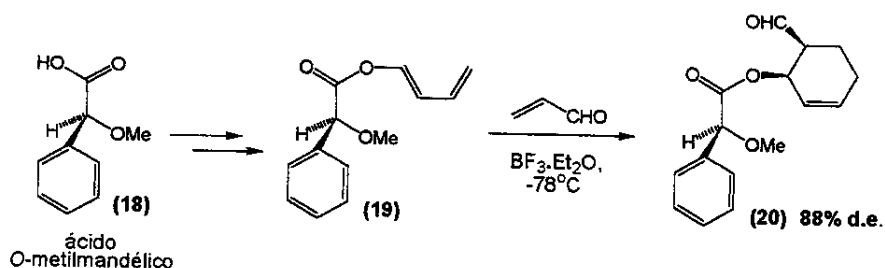
Após essa observação, Corey e colaboradores apresentaram um novo trabalho⁸, ainda na linha de síntese das prostaglandinas. Um excelente resultado na diastereosseleção em uma reação de Diels-Alder foi obtido com o emprego de um auxiliar quiral contendo um anel aromático. Esse auxiliar quiral, 8-fenilmentol (**13**), buscava utilizar o efeito π -stacking para manter o anel aromático paralelo à porção acrilato. Isso bloquearia uma das faces do acrilato para aproximação do dieno, promovendo, desta forma, um ganho na diastereosseleção (**Esquema III**).



Esquema III : Primeira aplicação do (+)-8-fenilmentol como auxiliar quiral.

⁸ a) Corey, E. J.; Ensley, H. E. *J. Am. Chem. Soc.* 1975, 97, 6908; b) Ensley, H. E.; Parnell, C. A.; Corey, E. *J. J. Org. Chem.* 1978, 43, 1610.

Desde então, uma série de trabalhos³ na linha de auxiliares quirais contendo anéis aromáticos passaram a ser desenvolvidos, bem como a utilização do efeito π -stacking para a racionalização dos respectivos resultados. Contudo, nem sempre este efeito foi capaz de explicar de maneira satisfatória os resultados apresentados. Como exemplo, podemos citar o trabalho de Trost e colaboradores⁹ onde o ácido O-metil-mandélico (**18**) (**Esquema IV**) foi utilizado como auxiliar quiral em reações de Diels-Alder, fornecendo razões diastereoméricas da ordem de 94:6.



Esquema IV: Ácido O-metilmandélico como auxiliar quiral.

Para explicar os resultados obtidos, os autores propuseram a participação, no estado de transição, da conformação empilhada (**21**), onde o anel aromático e a porção dieno se encontram paralelos. Esse paralelismo seria função do efeito de atração entre os sistemas π (π -stacking), que estaria levando a um bloqueio de uma das faces para a aproximação do dienófilo (**Figura III**).

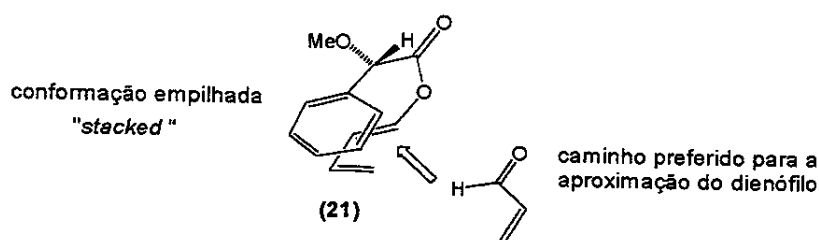


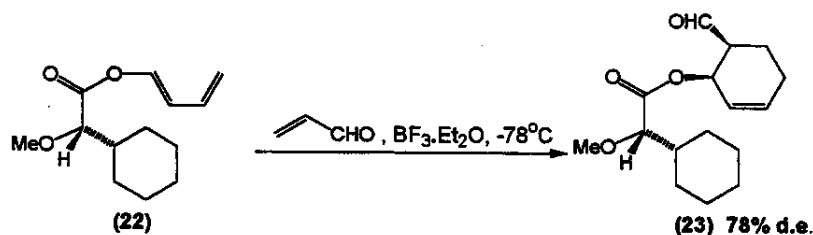
Figura III : Proposta inicial para origem da diastereosseleção na reação de Diels-Alder entre (19) e acroleína.

Contudo, Thornton e colaboradores¹⁰, bem como Masamune e colaboradores¹¹, substituíram o anel aromático do ácido O-metilmandélico por um

⁹ Trost, B. M.; O'Krongly, D.; Belletire, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7595.

¹⁰ Siegel, C.; Thornton, E. R. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5225.

anel cicloexano e obtiveram diastereosseleção da mesma ordem (89:11) (Esquema V).



Esquema V: Ácido (S)-2-metóxi-2-cicloexil-acético como auxiliar quiral.

De posse desta observação, esses autores questionaram a participação da conformação (21) (Figura III) e propuseram um modelo unicamente estéreo passando pela conformação extendida (24), que comporta não apenas o anel aromático em C2, mas também uma porção cicloexílica. (Figura IV)

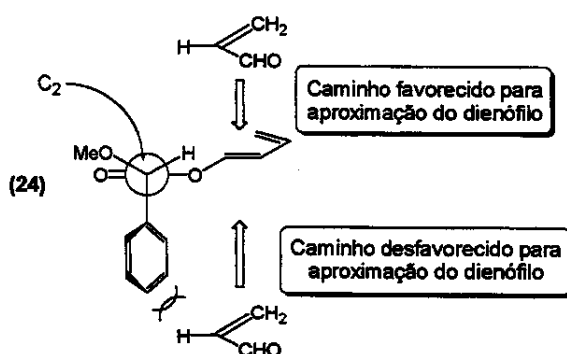


Figura IV: Nova proposta para origem da diastereosseleção para a reação de Diels-Alder de (19) e (22) com acroleína.

Baseando-se nessas evidências, Trost, associado a Houk e colaboradores¹², apresentaram um trabalho teórico analisando as duas propostas e constataram que não existe um mínimo de energia que comporte a conformação (21), o que veio confirmar a ausência do efeito π -stacking para este caso.

Fatos como este, bem como a ausência de evidências sobre a real origem físico-química deste efeito, têm colocado o efeito " π -stacking" em questionamento.

¹¹ Masamune, S.; Choy, W.; Petersen, J. S.; Sita, L. R. *Angew Chem Int Ed. Engl.* 1985, 24, 1

¹² Tucker, J. A.; Houk, K. N.; Trost, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 5465.

A sua utilização para racionalização de resultados em sistemas sem restrição conformacional apresenta uma alta probabilidade de falhas. Esses sistemas excessivamente livres, não garantem a proximidade do anel aromático em relação ao sítio reativo π , condição necessária para a existência do efeito, ao contrário do 8-fenilmentol (**13**) e outros auxiliares baseados em sistemas conformacionalmente restringidos (*trans*-2-fenil-cicloexanol¹³(**25**), oxazolidinonas¹⁴(**26**)) (Figura V).

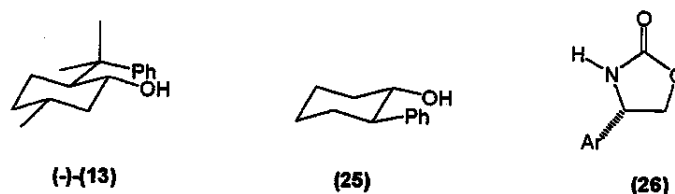


Figura V: Auxiliares quirais mais populares contendo anel aromático baseados em sistemas conformacionalmente restringidos.

Esta proximidade entre os sistemas π foi demonstrada para 8-arilmentilas por D'Angelo e Maddaluno¹⁵ em um estudo de RMN¹H dos crotonatos de mentila (**27**), 8-fenilmentila (**28**) e 8- β -naftilmentila (**29**) (Tabela II). Neste estudo, os autores observaram que os hidrogênios H_α , H_β de (**28**), bem como H_α , H_β e Me de (**29**), apresentaram valores de δ inferiores aos observados para os hidrogênios correspondentes de (**27**).

Tabela II : Variação de δ associada a presença de substituintes arílicos em C8

(27)		(28)		(29)	
δH_α	5,83ppm		5,32ppm		4,92ppm
δH_β	6,96ppm		6,44ppm		6,07ppm
δMe	1,87ppm		1,72ppm		1,23ppm

¹³ Schwartz, A.; Madan, P.; Whittsell, J.K.; Laurence, R. M. *Org. Synth.* 1990, 69, 1.

¹⁴ Evans, D. A.; Gage, J. R. *Org. Synth.* 1989, 68, 75.

¹⁵ D'Angelo, J.; Maddaluno, J.; *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 8112.

Tal observação foi racionalizada pela sobreposição dos sistemas arílicos e crotilíco (**Figura VI**). Essa sobreposição coloca os hidrogênios em questão dentro do cone de proteção das porções arílicas, fazendo com que os valores de δ para esses hidrogênios sejam deslocados para campos mais altos.

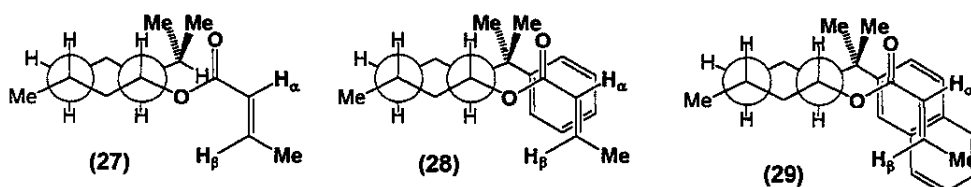


Figura VI: Conformações propostas para racionalização dos $\Delta\delta$ observados para os crotonatos **(27)**, **(28)** e **(29)**.

Em complemento a este trabalho, Maddaluno, Gresh e Giessner-Prettre¹⁶ realizaram um trabalho teórico, baseado em cálculos semi-empíricos com o procedimento SIBFA (*Sum of Interactions Between Fragments Ab initio computed*)¹⁷. Neste trabalho os autores otimizaram três diferentes conformações para os crotonatos de mentila **(27)**, 8-arilmentilas **(28-33)**, *trans*-2-benzilcicloexila **(34)** e *trans*-2-fenilcicloexila **(35)** (**Figura VII**). Essas conformações se diferenciavam em função da posição adotada pelo sistema arílico R em C-8 (Axial=(A), Trans=(T), "Stacked"=(S)).

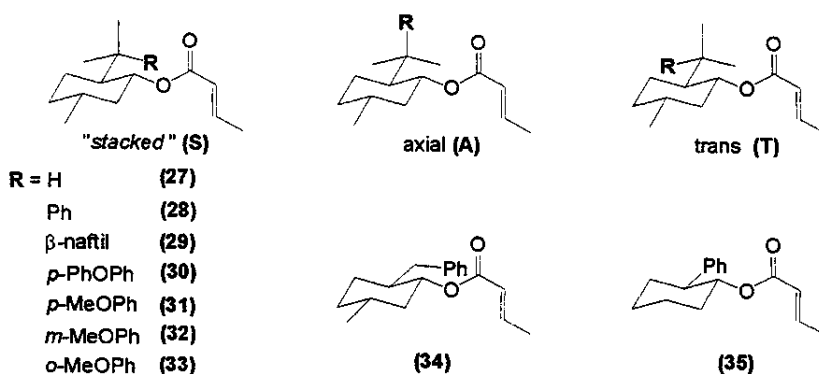


Figura VII: Crotonatos de 8-arilmentilas, *trans*-2-benzilcicloexila e *trans*-2-fenilcicloexila.

¹⁶ Maddaluno, J. F.; Gresh, N.; Giessner-Prettre, C. *J. Org. Chem.* **1994**, *58*, 793.

¹⁷ a) Gresh, N.; Claverie, P.; Pullman, A. *Theoret. Chim. Acta* **1984**, *66*, 1. b) Gresh, N.; Pullman, A.; Claverie, P. *Theoret. Chim. Acta* **1985**, *67*, 11.

A comparação entre as energias das conformações (**S**) e (**T**) dos crotonatos de 8-arilmentila revelou que apenas o crotonato com R igual a fenila (**28**) não apresentou a conformação *stacked* como a de mais baixa energia, mesmo assim, segundo os autores, por uma diferença tão pequena que se encontra dentro do erro experimental do nível de cálculo utilizado (**Figura VIII**).

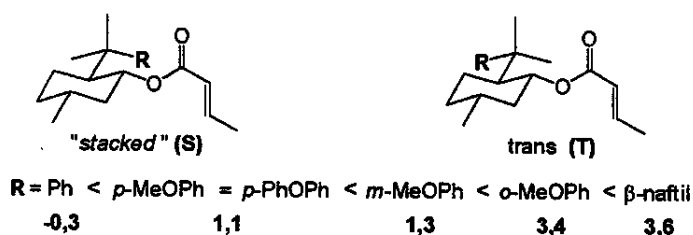


Figura VIII: Energias relativas (kcal.mol^{-1}) entre as conformações (**S**) e (**T**) para os crotonatos de 8-arilmentila.

A preferência pela conformação *stacked* é favorecida em função do aumento da densidade eletrônica que a porção arílica apresenta. Essa observação pode ser interpretada pela existência de interações eletrônicas favoráveis entre a porção crotonato e arílica. Contudo, fatores estéreos também são importantes para conservação do paralelismo entre essas porções. Isto pode ser observado pela comparação entre os resultados para (**31**), (**32**) e (**33**) (**Figura IX**). Nestes compostos, o fator eletrônico se mantém constante, contudo, (**33**) apresenta diferença de energia entre (**S**) e (**T**) superior a (**31**) e (**32**). Isso foi racionalizado por um maior grau de restrição em torno das ligações C7-C8 e C8-C11 devido à presecção do substituinte MeO em C12.

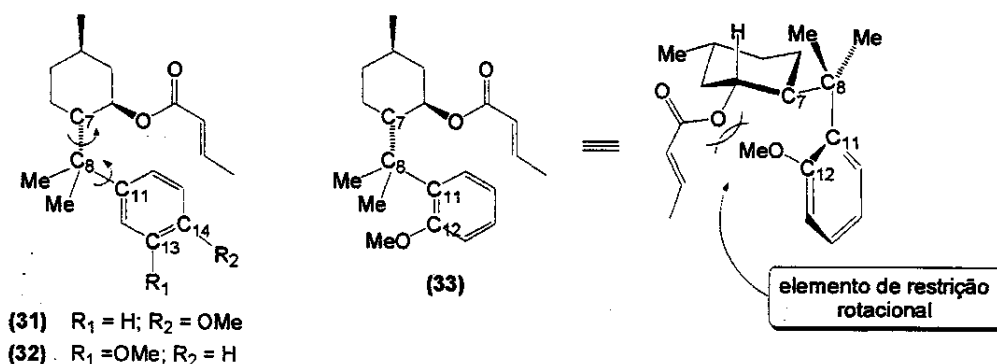
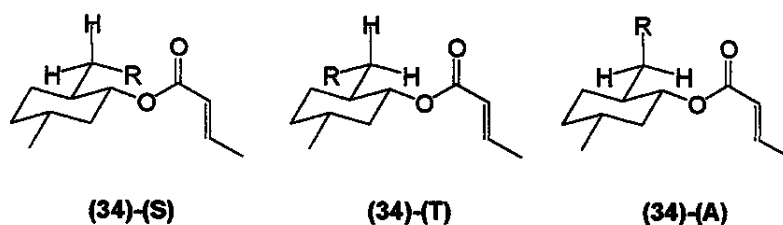


Figura IX: Efeito estéreo auxiliando a conformação "*stacked*".

Outra observação importante está relacionada com a otimização da geometria das três conformações do crotonato de *trans*-2-benzilcicloexila. Os valores de energia obtidos para essas conformações não apresentaram diferença a ponto de se definir qual dessas conformações seria a termodinamicamente mais estável (**Tabela III**). Esses dados revelam que a presença das metilas em C8 é importante para a conservação do paralelismo entre as porções crotonato e arílica.

Tabela III: Energias relativas (kcal.mol^{-1}) entre as conformações "S", "T" e "A" para o crotonato de *trans*-2-benzilcicloexila.



Energias Relativas/ Kcal.mol^{-1} :	0,2	0,2	0,0
--	-----	-----	-----

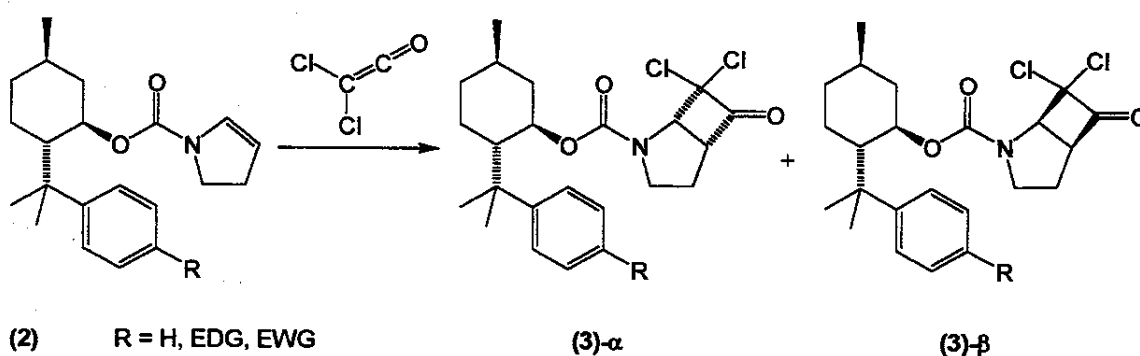
Neste mesmo trabalho, os autores calcularam valores do efeito proteção para os deslocamentos químicos de RMN^1H [$\Delta\delta = \delta_{(27)} - \delta_{(\text{crotonatos de 8-arilmentilas})}$] dos hidrogênios da porção crotonato dos confômeros (27)-(S), (28)-(T), (28)-(S), (29)-(S) e (30)-(S) (**Tabela IV**). A comparação dos valores de $\Delta\delta$ calculados para esses confômeros dos crotonatos de (28), (29) e (30) com o obtido para (27) mostra considerável efeito de proteção para aqueles crotonatos que apresentam um anel aromático em C8. Esses valores teóricos obtidos para as conformações "stacked" dos crotonatos que contém anéis aromáticos em C8 estão em linha com os valores experimentais obtidos para esses mesmos compostos, indicando que a conformação observada em solução é aquela que coloca o anel aromático e a porção crotonato paralelos (*stacked*).

Tabela IV: Valores experimentais e teóricos para o efeito de proteção em RMN¹H $\Delta\delta$ para os hidrogênios dos crotonatos (27), (28), (29), (30).

		(27)	(28)		(29)	(30)
Me	Experimental	0,00 (S)	-0,15 (S)		-0.64 (S)	+0,09 (S)
	Teórico	0,00 (S)	-0,20 (S)	+0,03 (T)	-1.05 (S)	+0,20 (S)
H _{α}	Experimental	0,00 (S)	-0,51 (S)		-0.91 (S)	+0,48 (S)
	Teórico	0,00 (S)	-0,58 (S)	+0,06 (T)	-0.99 (S)	+0,46 (S)
H _{β}	Experimental	0,00 (S)	-0,51 (S)		-0.89 (S)	+0,46 (S)
	Teórico	0,00 (S)	-0,69 (S)	+0,08 (T)	-0.88 (S)	+0,23 (S)

II. Objetivos

Baseados nos precedentes apresentados nesta breve introdução, foi tomado como objetivo da primeira parte deste trabalho a verificação da existência e relevância do efeito π -stacking na diastereosseletividade facial nas reação de cicloadição [2+2] de enecarbamatos endocíclicos contendo 8-arylmentilas como auxiliar quiral (2) com dicloroceteno (**Esquema VI**).



Esquema VI: Verificação da relevância do efeito π -stacking na diastereosseletividade facial nas reação de cicloadição [2+2].

III. Resultados e discussão

III.A. Escolha e preparação dos álcoois quirais

O (-)-8-fenilmentol **(13)-H**¹⁸ foi escolhido como auxiliar modelo para nosso estudo sobre a relevância da natureza eletrônica da porção arílica do auxiliar quiral na reação de cicloadição [2+2] entre dicloroceteno e o enecarbamato endocíclico de cinco membros pelas seguintes razões:

1. a estereosseletividade apresentada por esta reação em estudos anteriores, quando foi obtida uma diastereosseletividade de 4:1;
2. a possibilidade de separação dos diastereoisômeros da azadiclorociclobutanona **(3)-H** formada;
3. trabalhos que relacionam os resultados de estereodiferenciação inerentes ao uso de 8-arilmentilas a existência do efeito " *π -stacking*".

Para este estudo, optamos por funcionalizar a porção aromática com grupos retiradores de elétrons, **(13)-EWG**, e grupos doadores de elétrons, **(13)-EDG**, visando uma avaliação da influência da natureza eletrônica da porção aromática do auxiliar quiral na diastereosseletividade da reação de cicloadição (Figura X).

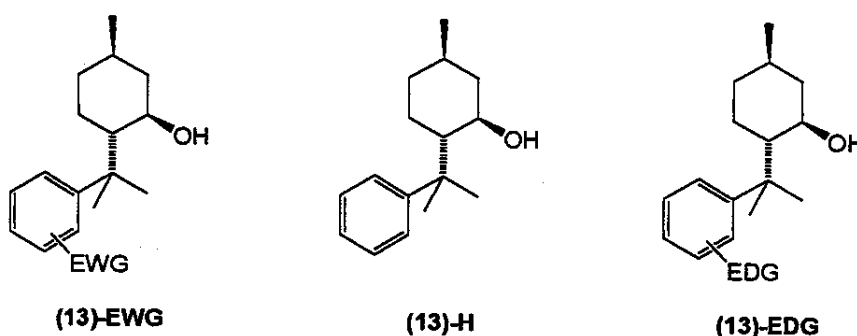
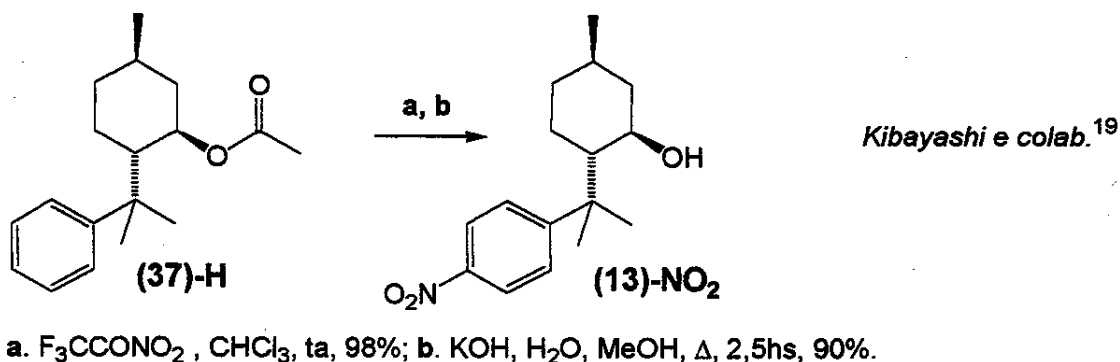
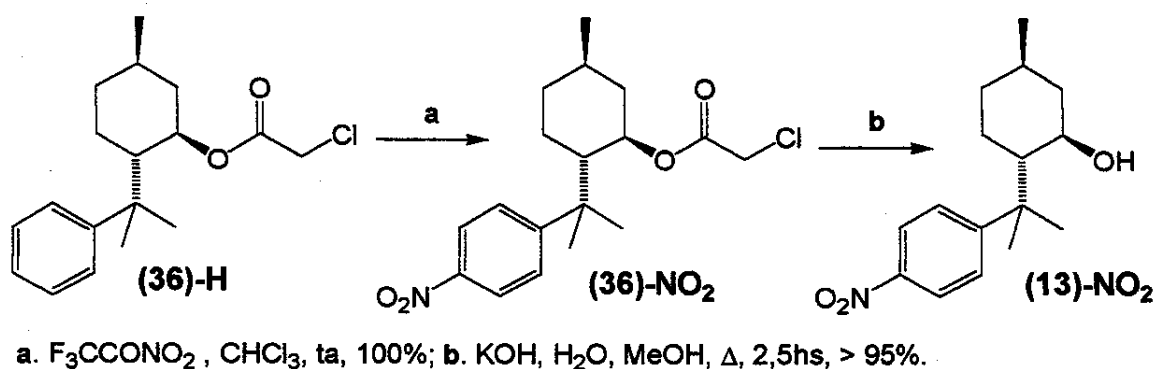


Figura X : Auxiliares modelos escolhidos para o estudo.

¹⁸ De agora em diante, a numeração dos compostos se apresentará com **(n^o)-R**, onde R é o substituinte na posição *para* do anel aromático. Por exemplo, o 8-fenilmentol deixa de ser simplesmente **(13)** para ser **(13)-H**. Os derivados *p*-nitro substituídos passam a ser **(n^o)-NO₂**.

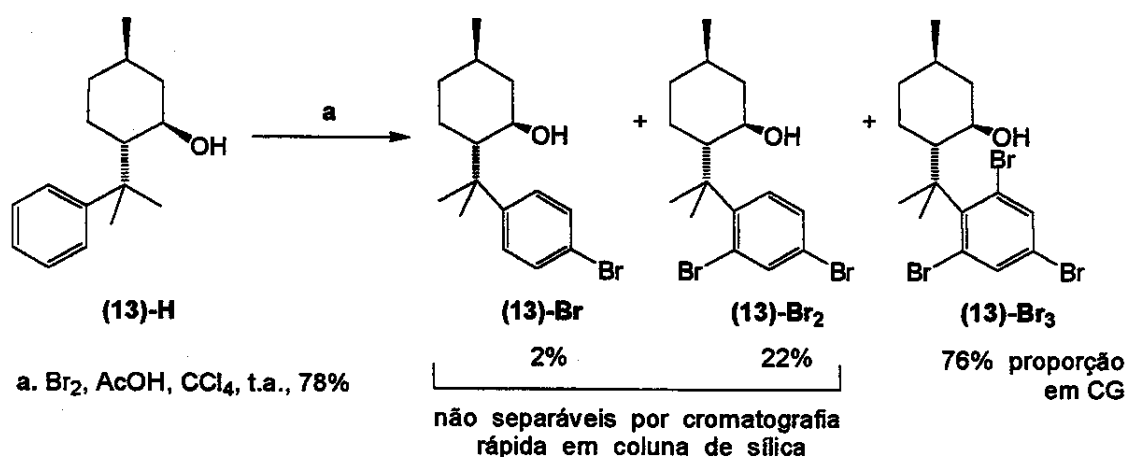
A nitração da posição *para* da porção aromática encontra precedentes na literatura¹⁹, informação que direcionou sua escolha como grupo elétron retirador. O resultado relativo à nitração do cloroacetato de (8)-fenilmentol **(36)-H** (forma comercial mais estável e mais barata deste auxiliar quiral) bem como a hidrólise básica do composto **(36)-NO₂**, se encontram em linha com os resultados descritos por Kibayashi e colaboradores (**Esquema VII**).



Esquema VII: Preparação do 8-(*p*-nitrofenil)mentol **(13)-NO₂.**

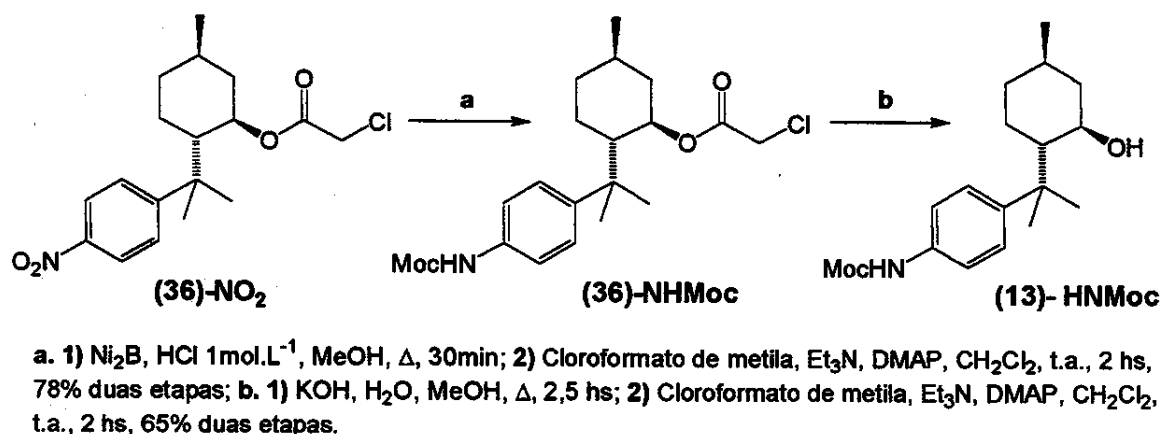
A bromação da posição *para* da porção aromática de **(13)-H**, foi outra funcionalização pretendida para este estudo, também em função da existência prévia de precedentes na literatura¹⁹. Contudo, tentativas de reprodução deste protocolo, forneceu um produto tribromado **(13)-Br₃** como produto majoritário, e uma mistura dos compostos mono **(13)-Br** e dibromado **(13)-Br₂** como produto minoritário (**Esquema VIII**).

¹⁹ Aoyagi, S.; Tanaka, R.; Naruse, M.; Kibayashi, C. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8397.



Esquema VIII: Tentativa de preparação do 8-(*p*-bromofenil)mentol (13)- Br.

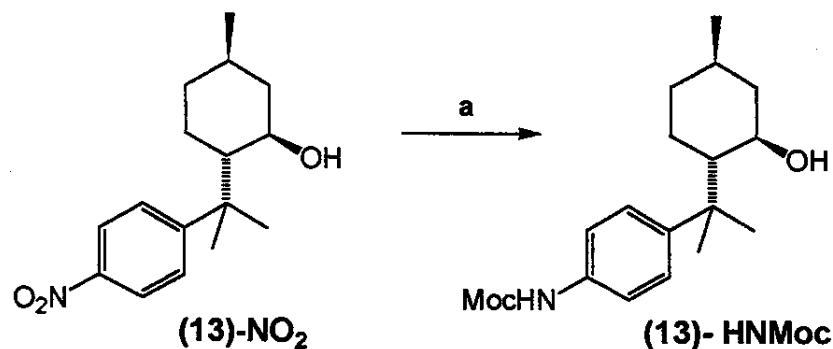
Objetivando a preparação do álcool **(13)-EDG**, foi feita a redução do grupo nitro de **(36)-NO₂**, com boreto de níquel (Ni₂B) e posterior proteção da amina gerada na forma de carbamato, levando a formação de **(36)-HNMoc**²⁰. Contudo, esta estratégia se mostrou pouco eficiente, já que no estágio de hidrólise básica de **(36)-HNMoc**, ocorreu também a hidrólise do carbamato. (**Esquema IX**).



Esquema IX: Preparação do derivado *p*-NHMoc do 8-fenilmentol.

Em função destes resultados, optamos por preparar o álcool **(13)-HNMoc** por meio da redução catalítica do grupo nitro com H₂ e Pd/C e proteção da amina gerada na forma de seu metóxicarbamato. Esse procedimento se mostrou

vantajoso se comparado ao anterior em função de seu rendimento (89% para as duas etapas x 51% para quatro etapas) e a troca do Ni_2B , agente carcinogênico, por H_2 e Pd/C catalítico.



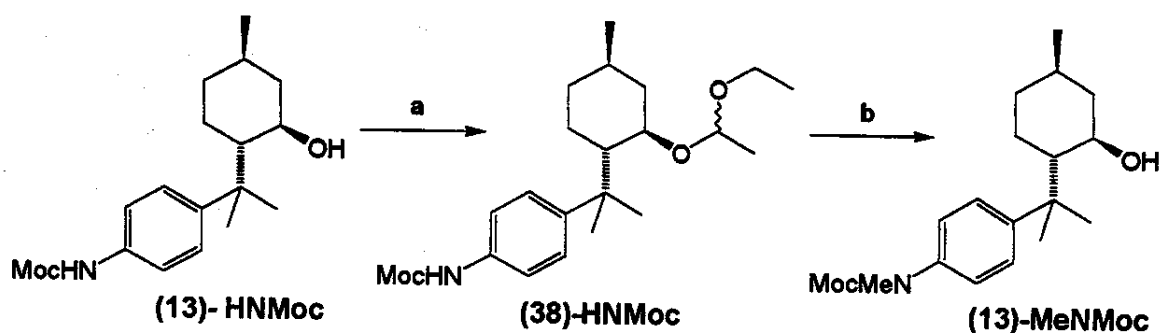
a. 1) H_2 , Pd/C 10%, AcOEt , 12h; 2) Cloroformato de metila, Et_3N , DMAP, CH_2Cl_2 , t.a., 2 hs (89% duas etapas).

Esquema X: Preparação de (13)-HNMoc via hidrogenação catalítica.

Temendo que a presença do hidrogênio na função carbamato da porção arílica viesse a ser causa de problemas em futuras reações promovidas por base (por exemplo a própria reação de cicloadição), resolvemos substituí-lo por uma metila. Isso eliminaria uma potencial fonte de problemas.

Para realizar essa modificação estrutural, foi feita a proteção da hidroxila em (13)-HNMoc com etilviniléter em meio ácido (catalítico), gerando o acetal (38)-HNMoc que, após caracterização por IV ($\nu_{\text{máx}}^{\text{N-H}} = 3321\text{cm}^{-1}$ como única absorção na região entre $3200\text{--}4000\text{ cm}^{-1}$) foi submetido à reação de alquilação com MeI/NaH (Esquema XI). Essa mesma reação também foi realizada com metil lítio como base, fornecendo rendimentos da mesma ordem (70%). Em função da facilidade de utilização do NaH , optamos por manter uso de NaH como base por procedimento padrão o. O acetal *N*-metilado foi convertido, ainda no isolamento da reação, no álcool (13)-MeNMoc com rendimento de 70% a partir de (13)-HNMoc.

²⁰ Moc corresponde à função carbometóxi ($-\text{C}(\text{O})\text{OMe}$).

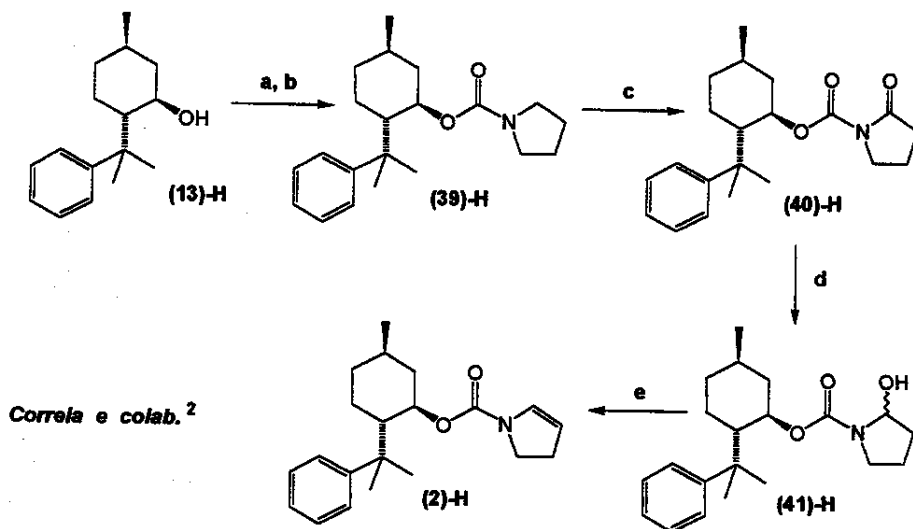


a. etilviniléter, TsOH (cat.), 0°C, 1h; b. 1) NaH, MeI, THF, t.a., 2 hs; 2) HCl, MeOH, 1min, t.a., 70%, duas etapas).

Esquema XI : Preparação de (13)-MeNMoc a partir de (13)-HNMoc.

III.B. Preparação dos enecarbamatos

Os enecarbamatos derivados dos auxiliares (13)-H, (13)-NO₂ e (13)-MeNMoc, foram sintetizadas via uma metodologia semelhante àquela descrita para a preparação de (13)-H no trabalho previamente realizado em nosso grupo de pesquisa² (Esquema XII).

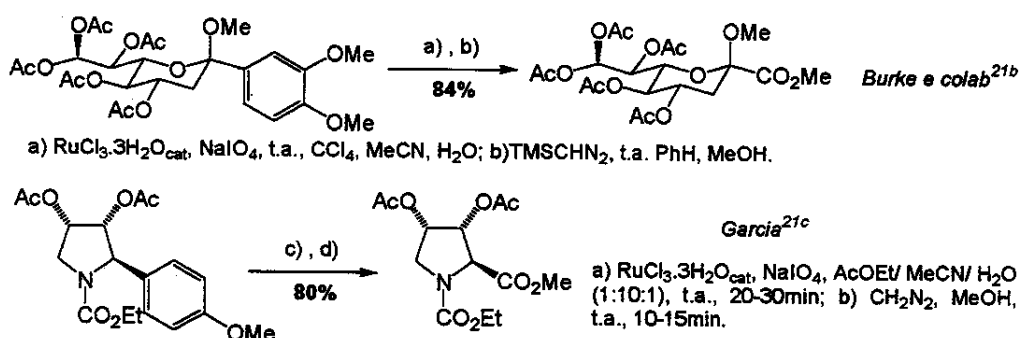


a. (Im)₂CO, CH₂Cl₂, t.a. 10h, >95%; b. pirrolidina, t.a., 12h, >90%; c. RuCl₃.3H₂O (cat.), NaIO₄, AcOEt, H₂O, t.a., 4h, 70%; d. DIBAL-H, THF, 2 h, 90 - 94 %; e. 1) anidrido trifluoroacético, 2,6-lutidina, tolueno, 0°C, 12h; 2) 110°C, 50min (85 - 88%, duas etapas).

Esquema XII: Preparação de (2)-H seguindo protocolo de Correia e colab.²

A rota apresentada por Correia e colaboradores² para a preparação de **(2)-H** na síntese da (-)-lactona de Geissman-Waiss tem por característica a solvólise com pirrolidina de um intermediário imidazolocarboxilato advindo de **(13)-H** conduzindo ao carbamato **(39)-H**. Este último sofre oxidação do metileno α nitrogênio na porção pirrolidínica com Ru(VIII) para a obtenção da imida **(40)-H**. Na sequência, esta é submetida à redução com DIBAL-H para a formação do *N,O*-acetal **(41)-H** que, na presença de anidrido trifluoroacético e 2,6-lutidina gera o enecarbamato **(2)-H** em bons rendimento.

O problema na utilização desta metodologia em nosso caso está relacionado à presença da funcionalidade MeNCO₂Me no anel aromático do auxiliar quiral **(13)-MeNMoc**. Isso porque existem relatos na literatura²¹, bem como em nosso grupo de pesquisa, sobre a clivagem de anéis aromáticos ricos em elétrons aos respectivos ácidos carboxílicos quando submetidos às condições de oxidação com Ru(VIII). Esse potencial problema nos levou a buscar uma alternativa sintética onde pudéssemos preparar a imida **(40)-R** sem a utilização desta reação de oxidação (**Esquema XIII**).

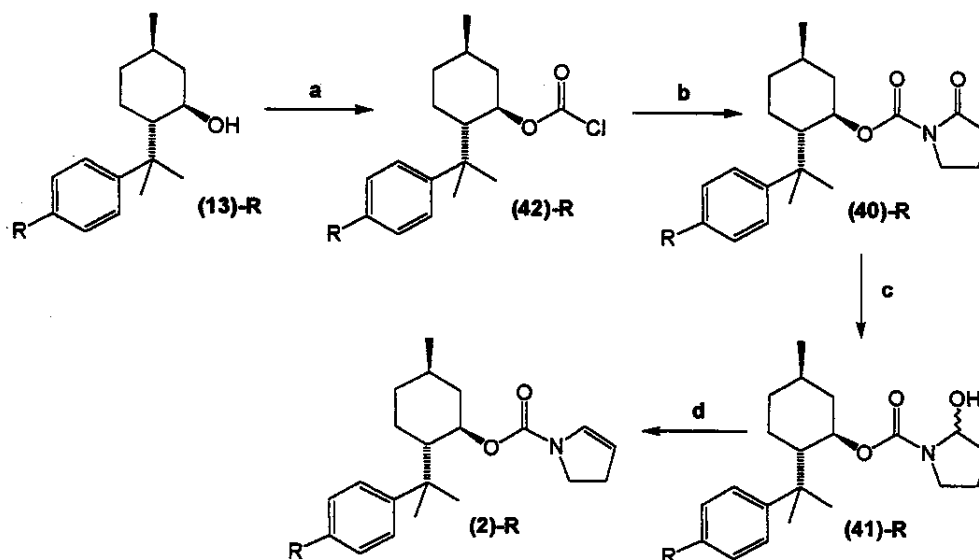


Esquema XIII: Clivagem oxidativa de anéis aromáticos ricos em elétrons.

Esta nova abordagem se caracterizou pela inserção da porção pirrolidínica já oxidada no carbono endocíclico α ao nitrogênio, por meio do ataque nucleofílico do ânion da 2-pirrolidinona aos cloroformatos de 8-arilmentila,

²¹ a) Naota, T.; Kakaya, H.; Murahashi, S. I. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2599; b) Burke S. D.; Voight, E. A. *Org. Lett.* **2001**, *03*, 237; c) Garcia, A. L., tese de doutorado em andamento/UNICAMP, comunicação pessoal.

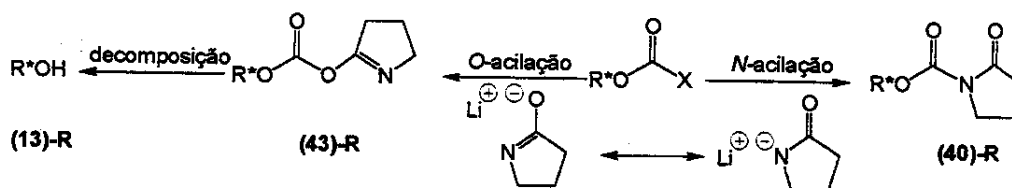
(42)-R preparados a partir da reação dos álcoois (13)-R com trifosgênio. Esse procedimento tornaria essa rota uma etapa mais curta que a previamente descrita, assim como evitaria a reação de oxidação problemática (Esquema XIV).



a. $(\text{Cl}_3\text{CO})_2\text{CO}$, piridina, CH_2Cl_2 , 12-18h, >95%; b. MeLi, 2-pirrolidinona, THF, 3h, 65 - 66%; c. DIBAL-H, THF, 2 h, 90 - 94 %; d. 1) anidrido trifluoroacético, 2,6-lutidina, tolueno, 0°C, 12h; 2) 110°C, 50min (85 - 88%, duas etapas).

Esquema XIV : Rota alternativa para a preparação de enecarbamatos endocíclicos contendo auxiliares quirais.

Para a síntese dos três auxiliares quirais testados, a etapa de inserção da unidade pirrolidinona se mostrou um tanto problemática, já que os rendimentos não passaram de 66% para a formação de (40)-R, com 20-25% de formação de (13)-R. Este fato também foi observado quando o imidazolocarboxilato de (13)-H foi empregado como agente de acilação frente o ânion da 2-pirrolidinona. Uma racionalização para esses resultados experimentais baseia-se na competição entre *N*-acilação e *O*-acilação do ânion em questão (Esquema XV). A imida (40)-R, produto da *N*-acilação, se mostra estável frente as condições de reação, isolamento e purificação, ao contrário do carbonato (43)-R, produto da *O*-acilação, que frente as condições de reação, isolamento e purificação leva a formação de (13)-R, precursor dos agentes de acilação empregados.



Esquema XV: Competição entre *N*-acilação e *O*-acilação.

As imidas **(40)-R** foram submetidas às condições previamente descritas para a obtenção de **(41)-H** (DIBAL-H, THF, -72°C , 2 hr). O emprego do tartarato de sódio e potássio no isolamento destes *N,O*-acetais veio facilitar este processo além de levar a um ligeiro acréscimo no rendimento (88% de **(41)-H** quando o tartarato de sódio não é empregado vs 92% para sua utilização) (**Esquema XIV**).

Os *N,O*-acetais **(41)-R** foram submetidos às condições de acilação e eliminação já descritas para a preparação do enecarbamato **(2)-H**, levando à obtenção dos enecarbamatos em rendimentos entre 85 e 90% (**Esquema XIV**).

A comparação entre os espectros de RMN¹H de **(2)-H**, **(2)-NO₂** e **(2)-MeNMoc** revelou um mesmo padrão de distribuição dos sinais, excetuando-se a região característica dos hidrogênios aromáticos ($9 > \delta > 7$) (**Figura XI**).

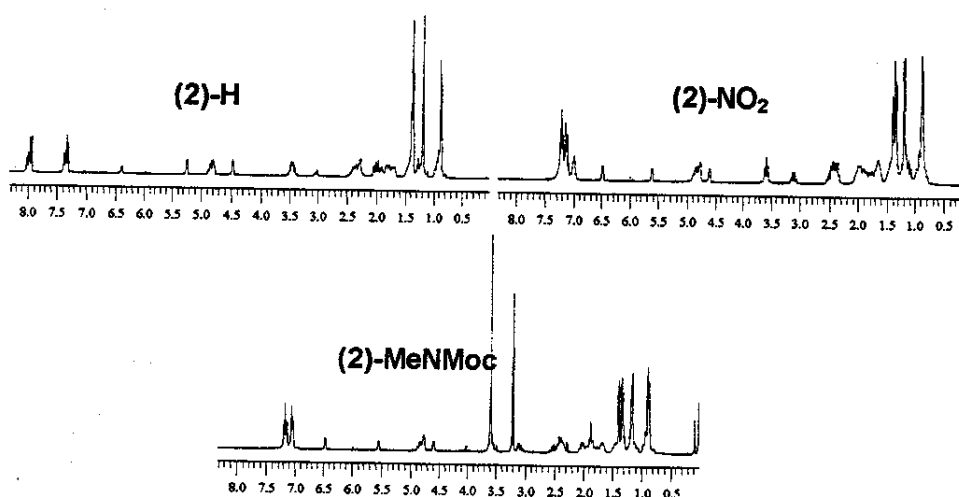
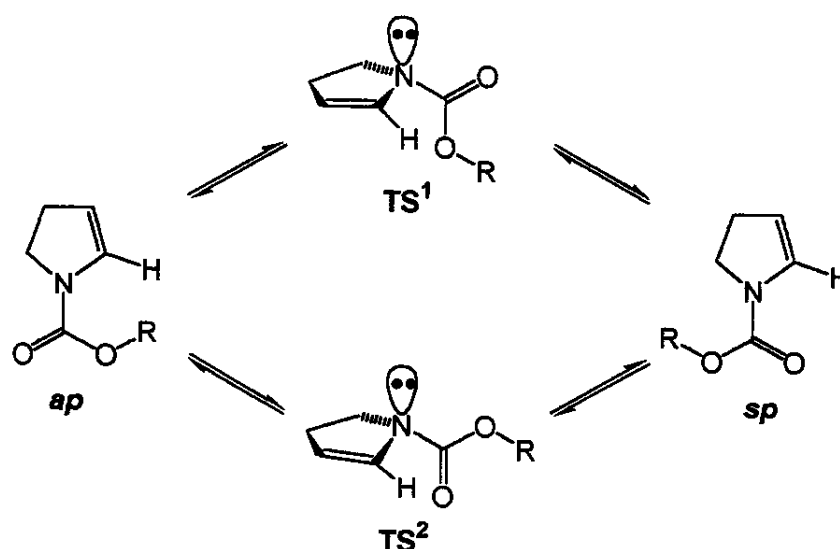


Figura XI: Espectros de RMN¹H de **(2)-H, **(2)-NO₂** e **(2)-MeNMoc** em cicloexano-*d*₁₂ a 25°C .**

Como já era esperado para essas substâncias, foi observada a duplicação dos sinais para cada hidrogênio. Esse fenômeno é comum a amidas e carbamatos terciários e está associado ao equilíbrio conformacional entre as formas *sp* e *ap*²², (Esquema XVI)²³.



Esquema XVI: Dinâmica da rotação em torno da ligação amídica N-C_{C=O} em enecarbamatos endocíclicos.

Afim de se verificar se a duplicação nos sinais observada nos espectro de (2)-R se tratava realmente da existência de rotâmeros, foram realizados experimentos de RMN¹H dinâmico (Figura XII).

Estes experimentos consistiram na aquisição de espectros de RMN¹H dos enecarbamatos (2)-H e (2)-MeNMoc em cicloexano-*d*₁₂ e (2)-NO₂ em nitrobenzeno-*d*₅ em temperaturas superiores à temperatura ambiente. Esta elevação na temperatura teve por objetivo promover o processo de interconversão entre os supostos isômeros conformacionais (rotâmeros) presentes em solução

²² Esta notação se refere ao posicionamento adotado pelas ligações C=O e N-CH_{olefínico} em função da rotação em torno da ligação amídica N-C_{C=O}.

²³ a) Cox, C.; Lectka, T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2426, b) Correia, C. R. D.; Fontoura, L. A. M.; Rigotti, I. *J. C. An. Ressonância Magn. Nucl.* **1999**, *6*, 115.

até o ponto onde o espectro de RMN¹H não mais apresentasse essa duplicação de sinais (coalescência) (Figura XII).

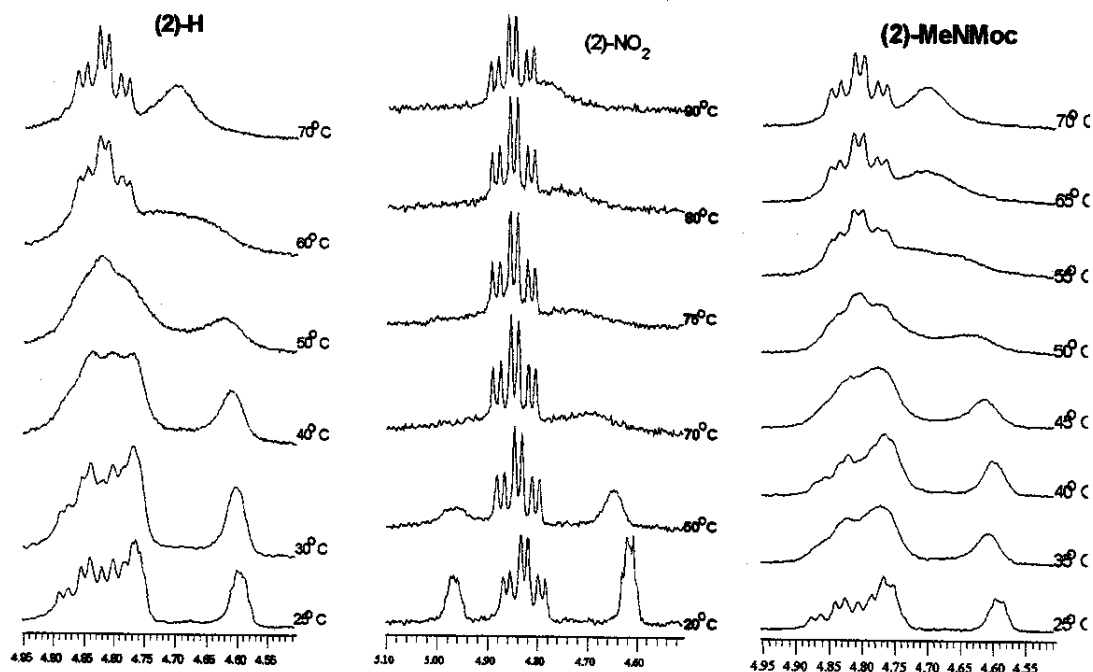


Figura XII: Experimentos de RMN¹H dinâmico para (2)-H, (2)-NO₂ e (2)-MeNMoc.

Foi possível observar coalescência dos sinais nos experimentos com os três enecarbamatos. Esta observação confirma a hipótese da presença de dois rotâmeros em solução para os enecarbamatos em questão.

Como pode ser observado, a temperatura de coalescência para (2)-NO₂ foi bem superior àquela observada para os demais enecarbamatos. Provavelmente, isto é devido a uma maior barreira de energia associada à interconversão de seus isômeros conformacionais²⁴ se comparada àquela de seus análogos.

²⁴ Uma discussão detalhada sobre estas barreiras rotacionais será realizada na página 35., uma vez que a natureza dessas barreiras é fundamental no entendimento da diastereosseletividade facial da cicloadição em estudo.

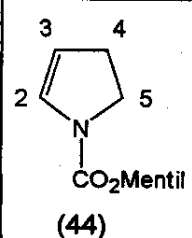
Confirmada a presença de isômeros conformacionais, se fez necessária a identificação dessas conformações, uma vez que estas se encontram intimamente ligadas à diastereosseletividade facial da cicloadição [2+2].

A fim de identificá-las, foram realizados experimentos de RMN¹³C, DEPT135 e 90, gCOSY e gHSQC.

Para simplificar a análise desses espectros, em especial daqueles que consideram diretamente os hidrogênios, não foi considerada a região referente aos auxiliares quirais utilizados (RMN¹H $8 \geq \delta \geq 7$ e $\delta \leq 2$). Isso por que o 8-fenilmentol, esqueleto básico desses auxiliares, já se encontra exhaustivamente caracterizado na literatura. Desta forma, somente os sinais da porção carbamato foram considerados.

Tomando como referência o espectro de RMN¹H do enecarbamato endocíclico de cinco membros que contém o mentol com auxiliar quiral **(44)**²⁵, tem-se os seguintes valores de δ para os hidrogênios da porção carbamato (Tabela V).

Tabela V: Deslocamentos químicos dos hidrogênios **(44)**²⁴.

	2	3	4	5
 (44)	6,63ppm (sl) + 6,52ppm (sl) = 1H	5,05 ppm (sl) + 5,01 ppm (sl) = 1H	2,65ppm (dl; J=8,5Hz; 1H) e 2,12-2,02ppm (m; 1H)	3,82-3,66ppm (m; 1H) e 3,26ppm (dl; J=5,7 Hz; 1H)

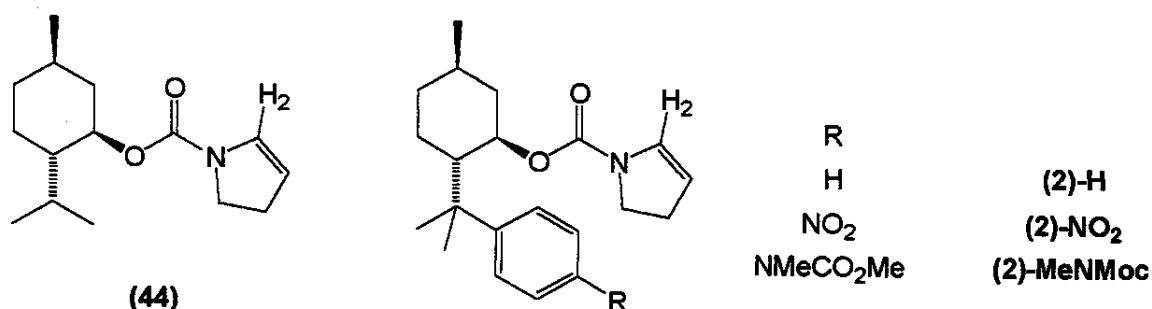
Como pode ser observado, **(44)** também apresenta duplicação dos sinais em função do equilíbrio entre as conformações *ap* e *sp*.

A comparação preliminar dos valores de δ dos sinais referentes ao hidrogênio olefínico H2 de **(44)** com aqueles referentes à H2 dos enecarbamatos

²⁵ Miranda, P. C. M. L. *Tese de doutorado*, Instituto de Química, Unicamp, Janeiro/1999.

(2)-H, (2)-NO₂ e (2)-MeNMoc, em seus espectros de RMN¹H, revela que só existe proximidade nos valores de δ para apenas um sinal do par observado para este hidrogênio de (44). O outro sinal deste conjunto apresenta-se com valor de δ inferior ao correspondente em (44) (Tabela VI).

Tabela VI: Valores de deslocamento químico para H2 de (44), (2)-H, (2)-NO₂ e (2)-MeNMoc.



Enecarbamato	(44)	(2)-H	(2)-NO ₂	(2)-MeNMoc
H2 / δ (multiplicidade)	6,63 (sl)	6,47 (sl)	6,41 (td) J=4Hz; 2Hz	6,42 (sl)
	6,52 (sl)	5,60 (sl)	5,26 (td) J=4Hz; 2Hz	5,54 (sl)

Esta observação encontra-se em linha com a proposta de uma conformação para os compostos (2)-H, (2)-NO₂ e (2)-MeNMoc onde a porção arílica encontra-se paralela à porção carbamato, semelhante aos exemplos mencionados na introdução.

Os espectros de RMN¹³C dos enecarbamatos (2)-H, (2)-NO₂ e (2)-MeNMoc também apresentaram sinais duplicados para cada carbono da molécula em questão.

A análise conjunta dos espectros de DEPT135, DEPT90, gCOSY e gHSQC revelou que cada sinal referente a um carbono correlaciona-se com apenas um sinal referente a um hidrogênio, excetuando-se o conjunto de sinais referente ao metileno α ao nitrogênio.

Nesse conjunto de núcleos referente a este metileno, cada sinal referente a um carbono correlaciona-se a dois sinais referente a hidrogênio, sendo que cada um desses sinais se refere a hidrogênios diastereotópicos.

Ainda sobre o espectro de gCOSY, foi possível observar que os hidrogênios olefínicos que apresentaram valor de δ próximos aos do enecarbamato referência (44), correlacionaram-se aos hidrogênios metilênicos com valores de δ inferiores aos observados para este hidrogênio de (44). Já para aqueles hidrogênios metilênicos com valores de δ coincidente com (44), foi observada correlação com os hidrogênios olefínicos mais protegidos se comparados à referência (44).

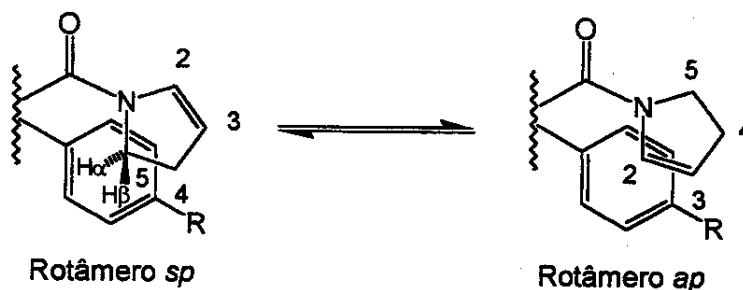
Essa observação foi conclusiva na determinação da natureza conformacional das duas espécies observadas nos experimentos de RMN.

A diferença básica entre o enecarbamato referência (44) e os enecarbamatos aqui estudados (2)-R, encontra-se na presença do anel aromático ligado a C8 do auxiliar quiral.

A natureza eletrônica desse anel aromático promove modificações nos deslocamentos químicos de núcleos como os de hidrogênio ^1H , já que efeitos de proteção e de desproteção nos valores de δ desses núcleos estão associados ao seu posicionamento com relação ao anel aromático.

Baseados nessas informações foi possível chegar à conclusão de que as porções enecarbamato e arílica se encontram paralelas, porém com uma defasagem capaz de promover um efeito de proteção diferenciado nos hidrogênios da porção enecarbamato. Essa defasagem na sobreposição entre os dois sistemas faria com que somente parte da porção enecarbamato se encontrasse sobre o sistema π da porção aromática (cone de proteção).

Tabela VII: Atribuição dos deslocamentos químicos de hidrogênio e carbono para os rotâmeros *sp* e *ap* de (2)-H, (2)-NO₂ e (2)-MeNMoc em *d*₁₂ cicloexano a 25°C.



R	Rotâmero	Núcleo	2	3	4	5
H	<i>sp</i>	H	6,47 (sl)	4,59 (sl)	2,43-2,29 (m)	α 2,49 (q); J=9Hz β 3,10 (q); J=9Hz
		C	131,2	106,0	32,2	44,4
	<i>ap</i>	H	5,60 (sl)	4,77 (sl)	2,43-2,29 (m)	3,57 (t) J=9Hz
		C	130,5	105,6	30,0	45,5
NO ₂	<i>sp</i>	H	6,41 (td); J=4Hz, 2Hz	4,81 (td); J=5Hz, 2Hz	2,38-2,22 (m)	α 2,47-2,38 (m) β 3,11-3,01 (m)
		C	130,6	107,2	32,2	44,6
	<i>ap</i>	H	5,26 (td); J=4Hz, 2Hz	4,49 (td); J=4Hz, 2Hz	2,38-2,22 (m)	3,50 (td); J=11Hz, 7Hz + 3,45 (td); J=11Hz, 7Hz
		C	129,3	106,8	30,4	45,4
MeNMoc	<i>sp</i>	H	6,42 (sl)	4,77 (sl)	2,35 (t); J=9Hz	α 2,52 (q); J=10Hz β 3,10 (q); J=9Hz
		C	131,1	106,5	30,2	44,6
	<i>ap</i>	H	5,54 (sl)	4,59 (sl)	2,43 (t); J = 9Hz	3,58 (m)
		C	130,4	106,1	29,0	45,6

Isso explicaria o fato de que em cada um dos rotâmeros observados nos experimentos de RMN apenas uma parte dos hidrogênios da porção enecarbamato sofre efeito de proteção.

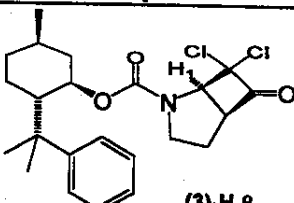
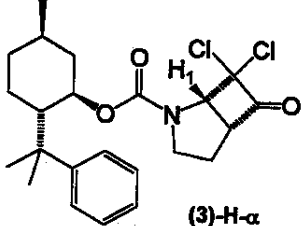
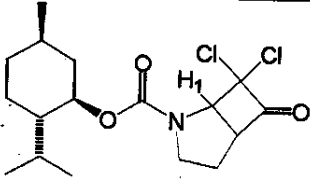
III.C. Reação de cicloadição [2+2] entre enecarbamatos e diclorocetenos.

Os enecarbamatos (2)-NO₂ e (2)-MeNMoc foram submetidos às condições de cicloadição, já otimizadas², com o enecarbamato (2)-H. Ambas as reações forneceram dois produtos num rendimento global de 76% para (2)-NO₂ e 68% para (2)-MeNMoc.

Os produtos da reação de (2)-NO₂ com o dicloroceteno foram separados por cromatografia rápida em coluna de sílica gel, revelando uma proporção de diastereoisômeros de 1,5:1. Estes foram caracterizados (RMN¹H, RMN¹³C, EMAR e IR) como os diastereoisômeros de (3)-NO₂.

O espectro de RMN¹H de cada um dos diastereoisômeros apresentou uma distribuição de sinais característica. Essa peculiaridade na distribuição dos sinais foi observada nos espectros de RMN¹H de (3)-H-α e (3)-H-β², produtos da cicloadição [2+2] entre (2)-H e o dicloroceteno (Tabela VIII).

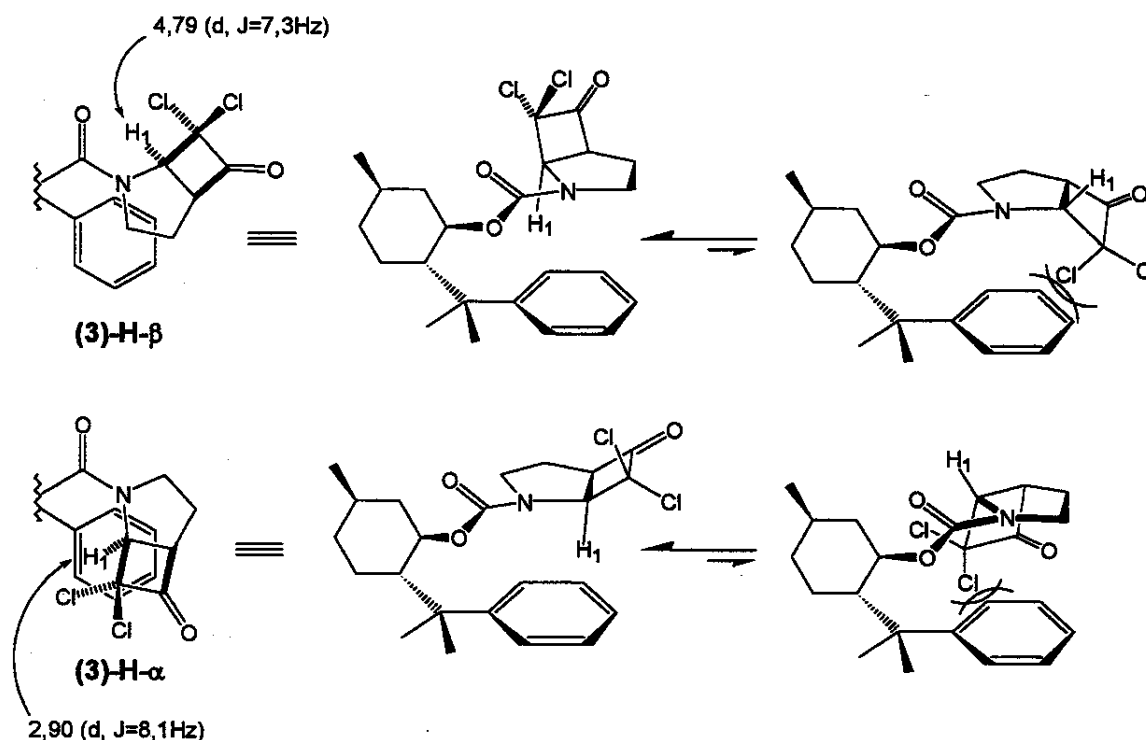
Tabela VIII: Valores de δ para o hidrogênio H1 de (3)-H-β, (3)-H-α e (45).

Composto	H1 /δ (multiplicidade)
 (3)-H-β	4,79 (d, J=7,3Hz)
 (3)-H-α	2,90ppm (d, J=8,1Hz)
 (45)	4,96ppm (d, J=7,9Hz) 4,85ppm (d, J=7,9Hz)

Por exemplo, espectro de RMN¹H de (3)-H-β apresentou o sinal referente ao H1 como um duplete em 4,79ppm ($J=7,3\text{Hz}$). Já o seu diastereoisômero (3)-H-α apresentou o sinal referente ao H1 como um duplete em 2,90ppm ($J=8,1\text{Hz}$) (Tabela VIII).

Tomando por referência o espectro de RMN¹H da mistura de cicloadutos (45)²⁵ provenientes da reação de cicloadição [2+2] do enecarbamato (44) com dicloroceteno, tem-se que este mesmo hidrogênio apresenta-se como dois dupletos (ambos com $J=7,9\text{Hz}$) em 4,96ppm e 4,85ppm (Tabela VIII).

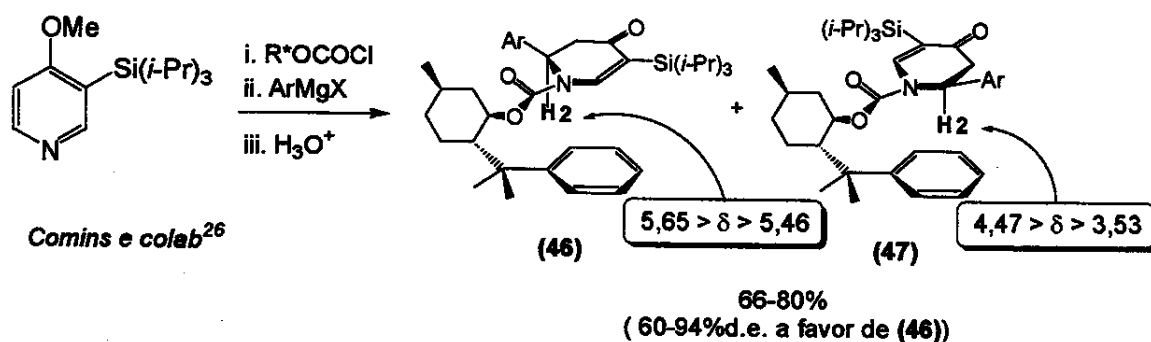
A comparação desses resultados, revela que o H1 de (3)-H-α sofre efeito anisotrópico por parte do anel aromático, fazendo com que o valor de δ referente ao sinal deste hidrogênio seja deslocado para campo mais alto. Isso pode ser explicado pela sobreposição parcial entre as porções carbamato e fenila dos enecarbamatos contendo 8-arilmentilas como auxiliar quiral (Esquema XVII).



Esquema XVII: Racionalização para a diferenciação nos espectros de RMN¹H de (3)-H-α e (3)-H-β.

Esse mesmo hidrogênio para (3)-H- β não pode sofrer este mesmo efeito, uma vez que não existe conformação que coloque H1 acima da nuvem eletrônica π do anel aromático.

Este fenômeno encontra-se em linha com os resultados obtidos por Comins e colaboradores²⁶ para a adição de haletos de aril magnésio a íons *N*-acilpiridínio contendo 8-fenilmentol como auxiliar quiral. Neste trabalho, os dois diastereoisômeros (46) e (47) obtidos apresentaram o sinal de H2 em regiões distintas da janela espectral característica do hidrogênio (**Esquema XVIII**). Os diastereoisômeros obtidos com configuração *R* em C2 (46), apresentaram o duplete referente a H2 em $5,65 > \delta > 5,46$ ($7,3\text{Hz} > J > 6,0\text{Hz}$). Aqueles diastereoisômeros obtidos com configuração *S* em C2 (47), apresentaram o duplete referente a H2 em $4,47 > \delta > 3,53$ ($8,8\text{Hz} > J > 6,0\text{Hz}$).



Esquema XVIII: Diferenciação no valor de δ de H2 para os diastereoisômeros de 2-aril-2,3-diidro-4-piridonas contendo 8-fenilmentol com auxiliar quiral.

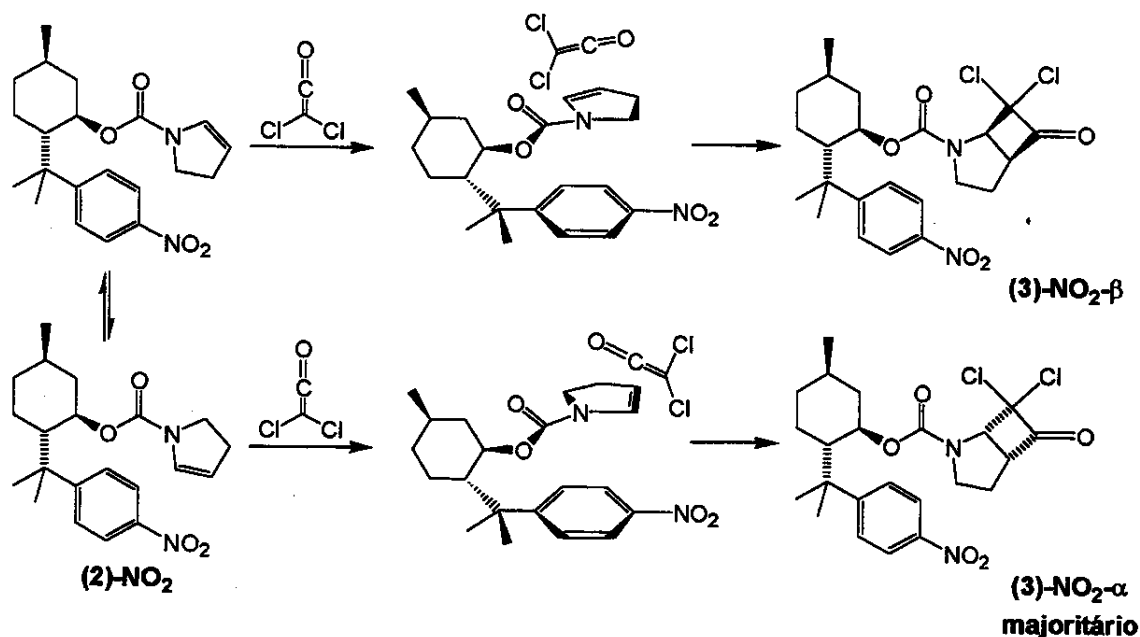
Também para as 2-aril-2,3-diidro-4-piridonas, somente aqueles diastereoisômeros que apresentam conformação capaz de colocar H2 dentro da nuvem eletrônica π do anel aromático (aqueles com configuração *S* em C2) apresentam efeito de proteção para o sinal de H2 no espectro de RMN¹H.

Baseados nesses precedentes de efeito anisotrópico induzindo efeitos de proteção e desproteção diferenciados, foi possível a determinação inequívoca da configuração absoluta de centros estereogênicos dos dois diastereoisômeros de (3)-NO₂ (de forma análoga ao uso do ácido α -metóxi- α -trifluorometil- α -fenil acético

²⁶ Comins, D. L.; Joseph, S. P.; Goehring, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4719.

(MTPA) - modelo de Mosher - na determinação inequívoca da configuração absoluta de certos álcoois). A configuração absoluta dos centros estereogênicos foi atribuída como 1*S*, 5*R* para o cicloaduto majoritário (3)-NO₂-α e 1*R*, 5*S* para o cicloaduto minoritário (3)-NO₂-β.

De posse dessas configurações absolutas, foi possível constatar que a configuração do centro estereogênico gerado majoritariamente e, conseqüentemente, a face da porção enecarbamato de (2)-NO₂ (face *Re*) preferida para a aproximação do dicloroceteno foi contrária àquela preferida para (2)-H (face *Si*). Estes dados evidenciam, ainda que de maneira preliminar, a influência da natureza eletrônica do anel aromático na diastereosseletividade facial da reação de cicloadição [2+2].



Esquema XIX: Seleção facial para cicloadição entre (2)-NO₂ e diclorociclobutanona.

Os cicloadutos gerados a partir de (2)-MeNMoc não puderam ser separados por métodos cromatográficos. A fim de se determinar a razão diastereomérica desses cicloadutos, foi realizado um experimento de RMN¹H do bruto da reação de cicloadição, uma vez que, de acordo com os resultados prévios, os sinais referentes a H1 em cada diastereoisômero se apresentam em regiões distintas do espectro de RMN¹H.

No caso de **(3)-MeNMoc**, a sobreposição dos sinais referentes a H1 com outros sinais impossibilitou a determinação da razão diastereomérica. Contudo foi possível verificar, mesmo que de forma preliminar, que o diastereoisômero gerado majoritariamente apresentava a configuração 1*R*, 5*S*, idêntica àquela para a reação entre **(2)-H** e o dicloroceteno.

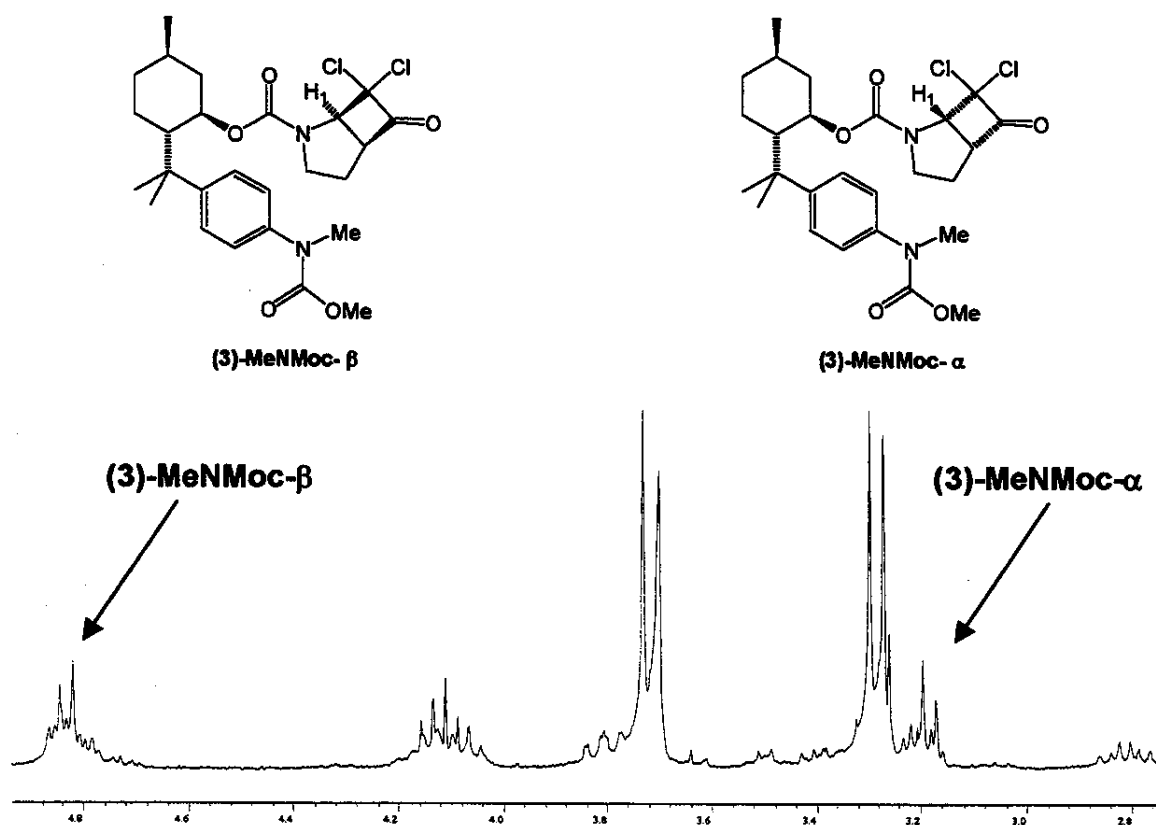


Figura XIII: Espectro de RMN¹H da mistura de cicloadutos (3)-MeNMoc.

A fim de determinar a razão entre os diastereoisômeros de **(3)-MeNMoc**, procedeu-se a remoção redutiva dos cloros por reação com uma liga de Zn/Cu (≈10% em Cu) em uma solução saturada de NH₄Cl em MeOH. Esta reação rendeu uma mistura das ciclobutanonas que foram separadas por cromatografia rápida em coluna de sílica gel, bem como por CLAE, revelando uma razão diastereomérica de 1,25:1.

1. Origens da diastereosseletividade na reação de enecarbamatos endocíclicos contendo 8-arilmentilas como auxiliares quirais com dicloroceteno.

A diastereosseleção nas reações estudadas pode ter suas origens tanto na razão populacional entre os rotâmeros *ap* e *sp* quanto na diferença de energia entre os estados de transição que levam à formação dos diastereoisômeros α e β , $\Delta G^\ddagger_\alpha$ e $\Delta G^\ddagger_\beta$ respectivamente.

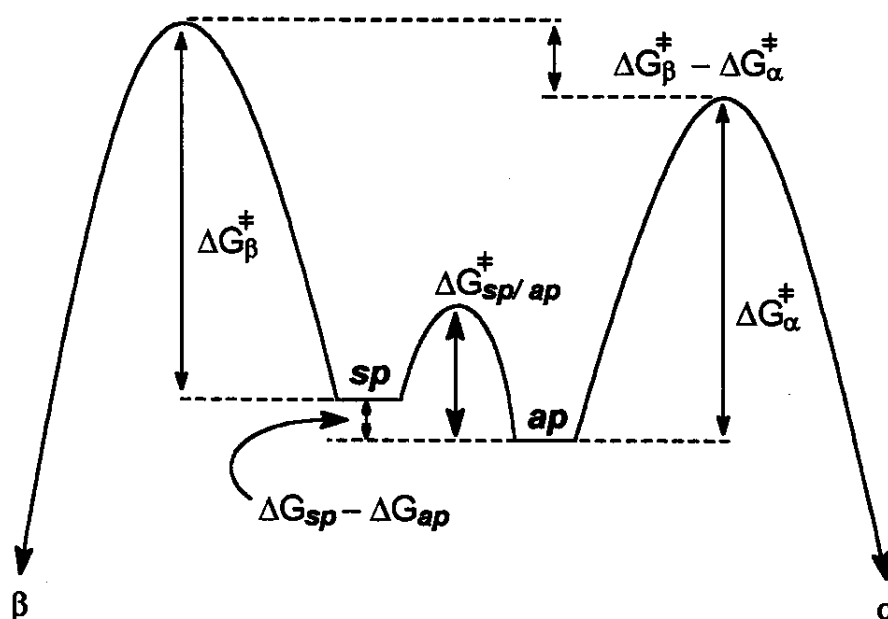
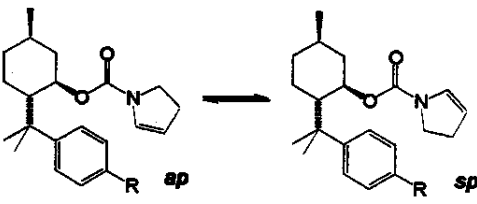


Figura XIV: Diagrama de energia qualitativo para o processo diastereosseletivo da reação de cicloadição [2+2] entre os enecarbamatos (2)-R e o dicloroceteno.

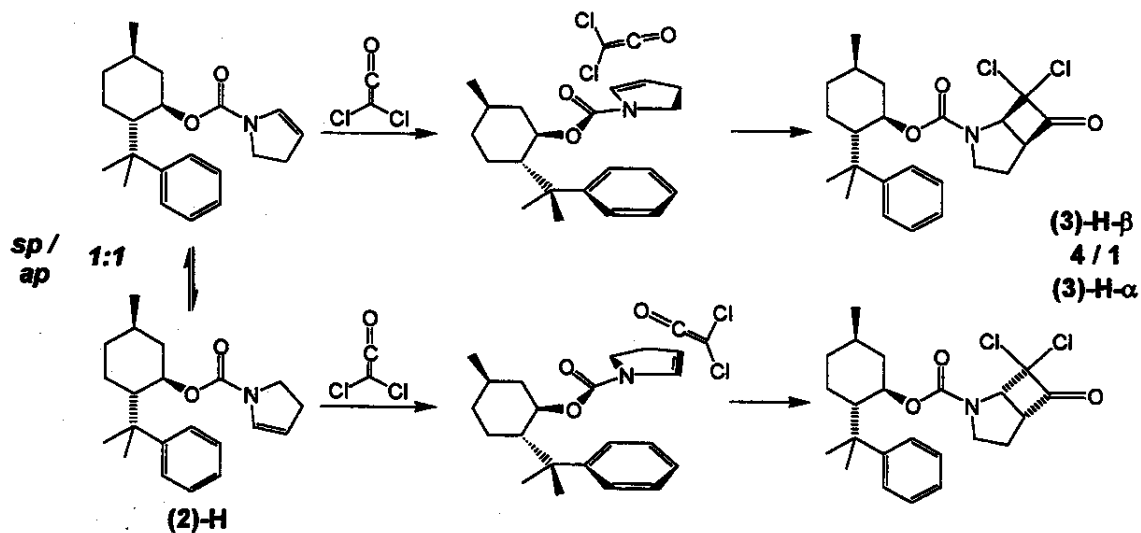
A razão populacional entre os rotâmeros *ap* e *sp* de (2)-R foi obtida pela análise dos espectros de RMN¹H de (2)-H, (2)-NO₂ e (2)-MeNMoc em condições semelhantes àsquelas da reação (cicloexano *d*₁₂ à 40°C). Esta relação entre as populações desses rotâmeros se mostrou dependente da natureza eletrônica do substituinte da porção arílica, uma vez que para (2)-NO₂ o rotâmero *ap* se apresenta como o rotâmero mais estável, já para (2)-MeNMoc o rotâmero mais estável é *sp* (Tabela IX).

Tabela IX: Razão populacional dos rotâmeros de (2)-H, (2)-NO₂ e (2)-MeNMoc determinadas a partir dos espectros de RMN¹H (40°C) em cicloexano *d*₁₂.

		<i>ap</i>	<i>sp</i>
(2)-H		1	1
(2)-NO ₂		1,8	1
(2)-MeNMoc		1	1,25

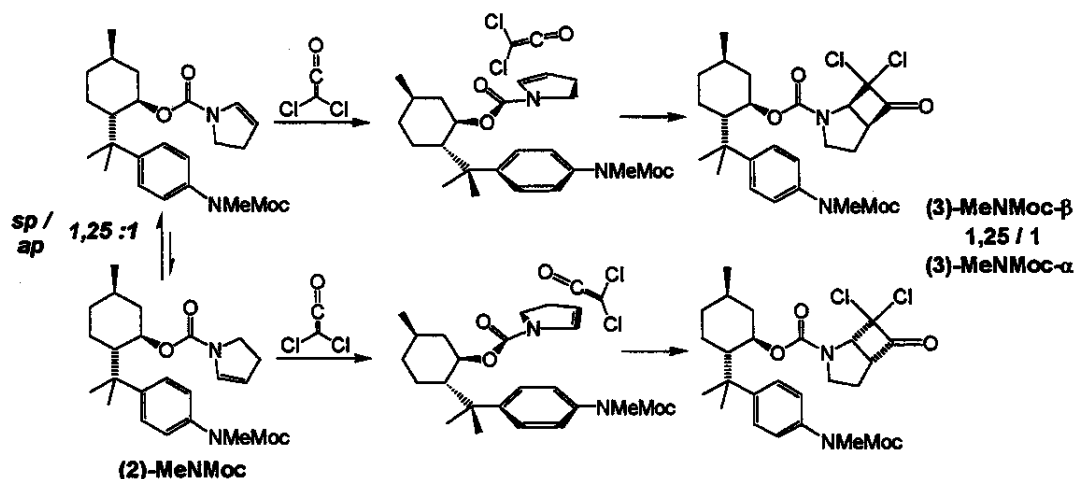
A comparação direta entre essas populações e a razão diastereomérica obtida na reação de cicloadição para esses enecarbamatos revelou que:

a) para (2)-H, a razão populacional entre os rotâmeros *sp* e *ap* pouco ou nada influencia no processo diastereosseletivo, uma vez que esta relação, 1:1, não está em concordância com a razão diastereomérica observada para a cicloadição entre (2)-H e o dicloroceteno, que foi de 4:1;



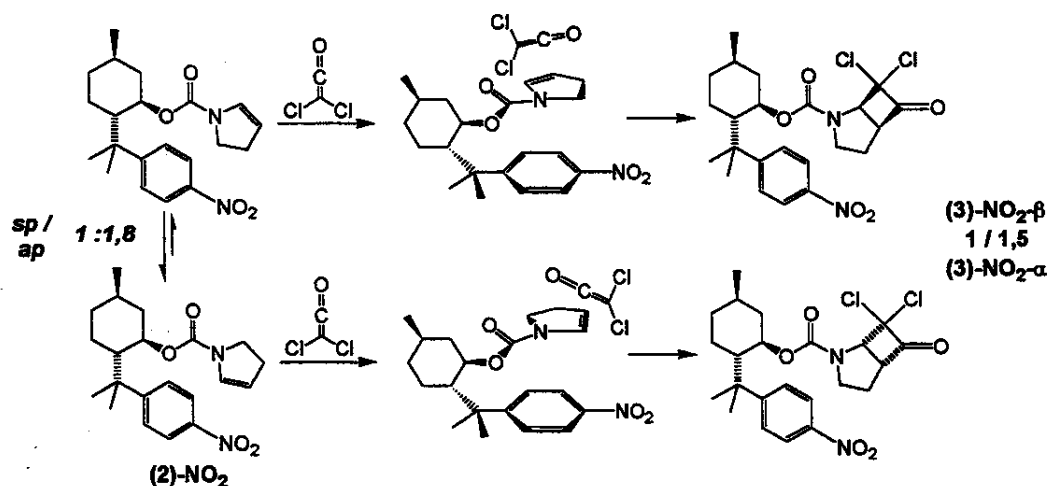
Esquema XX: Influência da razão *sp/ap* na cicloadição entre (2)-H e o dicloroceteno.

b) para **(2)-MeNMoc**, o rotâmero que se apresenta em maior proporção é aquele que dá origem ao diastereoisômero obtido majoritariamente. A proporção entre os rotâmeros coincide com a razão diastereomérica, dando indícios que o estado fundamental pode estar exercendo influência no processo diastereosseletivo;



Esquema XXI: Influência do estado fundamental na cicloadição entre **(2)-MeNMoc** e o dicloroceteno.

c) para **NO₂-(2)**, foi observado comportamento semelhante a **(2)-MeNMoc**. A conformação que se apresenta com maior população (*ap*) é que dá origem ao produto majoritário **NO₂-(3)-α**.



Esquema XXII: Influência do estado fundamental na cicloadição entre **(2)-NO₂** e o dicloroceteno.

Cabe chamar atenção ao fato de que a conformação de (2)-NO₂ que se apresenta majoritariamente em solução (*ap*) é contrária à observada para (2)-H e (2)-MeNMoc.

A análise dos experimentos de RMN¹H dinâmico revelou que o processo de interconversão entre os dois rotâmeros de cada enecarbamato é dependente do substituinte presente na porção arílica. A coalescência entre os sinais de cada rotâmero foi observada a 60°C para (2)-H e 55°C para (2)-MeNMoc em cicloexano-*d*₁₂ e 75°C para (2)-NO₂ em nitrobenzeno-*d*₅.

De posse destes dados de temperatura, razão normalizada entre as populações do par de rotâmeros para cada enecarbamato e distância em Hz entre os sinais que coalesceram em cada experimento, foi possível calcular, com o uso da equação empírica de Shanan-Atid e Bar-Eli²⁷, o valor da barreira de energia necessária para este processo de interconversão para os rotâmeros de (2)-H, (2)-NO₂ e (2)-MeNMoc (Tabela X).

Tabela X: Valores das barreiras rotacionais ^a para o processo de interconversão entre os rotâmeros de (2)-H e (2)-MeNMoc e valor estimado desta para (2)-NO₂.

Composto	(2)-H	(2)-NO ₂	(2)-MeNMoc
$\Delta G^* / \text{kcal.mol}^{-1}$	16,5	19,2 e 18,8 ^b	16,3 e 16,2 ^b

a. valores calculados por meio da equação²⁷: $\Delta G^* = RT_c \ln\{[k. T_c. X] / [h. \pi. \delta v. (1 \pm \Delta p)]\}$ onde T_c = temperatura de coalescência; Δp = diferença entre as populações normalizadas; X = valor obtido iterativamente por $\Delta p = [(X^2 - 2) / 3]^{1,5} \cdot X^{-1}$.

b. A presença de dois valores está associado à diferença de energia entre os rotâmeros *ap* e *sp* (Esquema XVI, página 22).

O fato de (2)-NO₂ ter valor de barreira rotacional cerca de 3kcal superior aos outros enecarbamatos aqui estudados, associado ao fato deste enecarbamato ter a conformação *ap* como a mais estável em solução, pode ser

²⁷ Os valores de barreira rotacional foram obtidos segundo o procedimento desenvolvido por H. Shanan-Atidi e K. H. Bar-Eli (*J. Phys. Chem US* 1970, 74, 961) para experimentos onde ocorre coalescência de sinais correspondentes aos conformeros detectados no experimento.

racionalizado em função de um efeito de estabilização eletrônica do tipo π -stacking presente apenas em (2)-NO₂.

Originalmente o efeito π -stacking é racionalizado como a interação entre o anel aromático rico em densidade eletrônica e um sistema π pobre em densidade eletrônica, tal qual é o caso dos crotonatos contendo 8-arilmentilas^{15,16} como auxiliares quirais (**Figura XIII**). Contudo, no sistema aqui estudado, uma maior estabilização foi possivelmente obtida quando o enecarbamato, um sistema π mais rico em densidade eletrônica se comparado a um éster insaturado, interage com um anel aromático pobre em densidade eletrônica devido a presença do grupo nitro (π -stacking de demanda reversa).

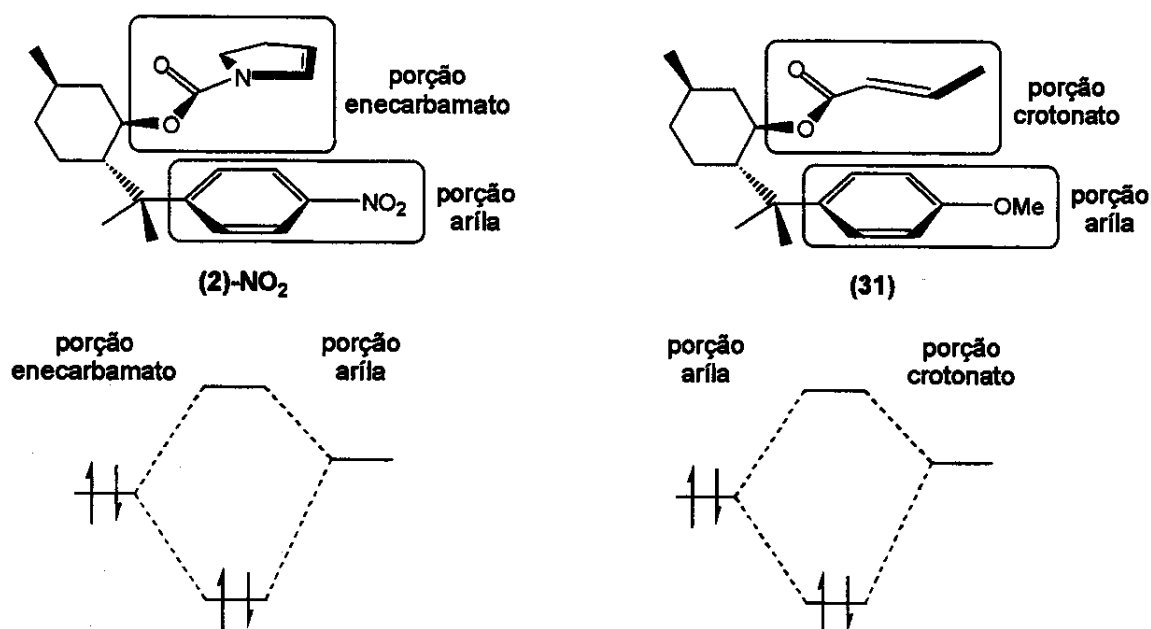
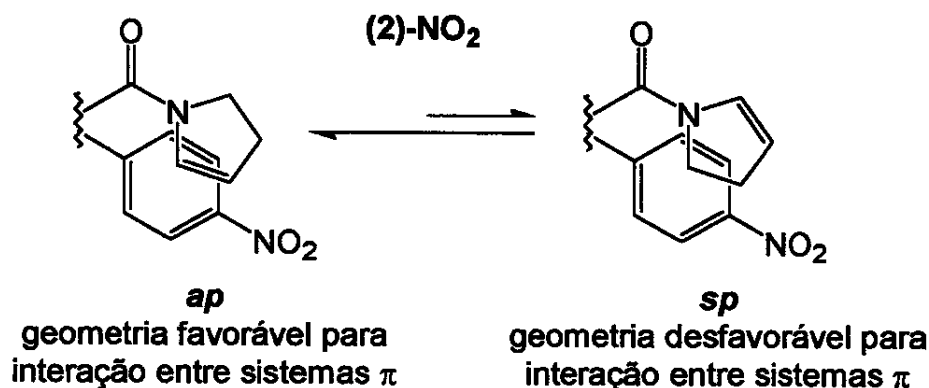


Figura XIII: Comparação entre as interações eletrônicas π -stacking tradicional vs π -stacking de demanda reversa.

Esta hipótese tem suporte no fato das porções arila e enecarbamato se sobreporem parcialmente. Esta sobreposição parcial faz com que apenas o confômero *ap* tenha a porção olefínica do enecarbamato interagindo com a porção arílica.



Esquema XXIII: Geometria dos rotâmeros vs interação favorável de orbitais π .

Uma análise mais detalhada dos espectros de RMN¹H desses enecarbamatos revela que o sinal referente ao H2 do rotâmero *ap* de (2)-NO₂ se apresenta mais protegido que o sinal referente ao mesmo hidrogênio para o rotâmero *ap* dos demais enecarbamatos aqui estudados, bem como com uma maior população. Estas observações estão em linha com a hipótese da estabilização eletrônica para o rotâmero *ap* de (2)-NO₂, uma vez que esta estabilização tende a aproximar as porções enecarbamato e arílica, colocando H2 numa região ainda mais próxima do cone de proteção do anel aromático. Isto certamente faria com que o sinal referente a H2 do rotâmero *ap*, se apresentasse mais protegido se comparado ao mesmo hidrogênio do rotâmero *ap* dos outros enecarbamatos aqui estudados.

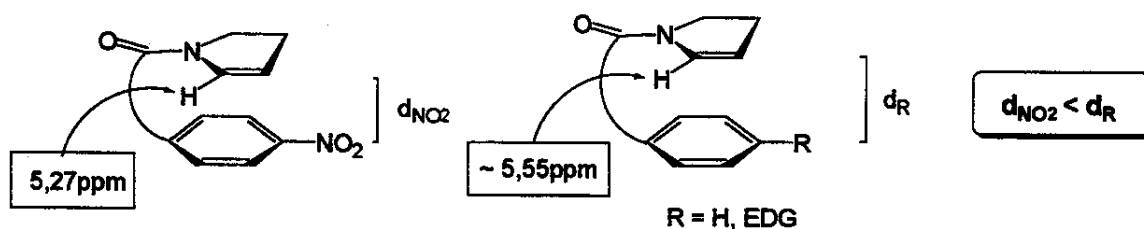


Figura XV: Distância entre os sistemas π vs caráter eletrônico da porção arílica.

Todas estas informações indicam que a diastereosseletividade facial observada para a cicloadição [2+2] entre (2)-NO₂ com dicloroceteno, e conseqüentemente, a inversão na preferência facial quando comparada à mesma reação para (2)-H, tem sua origem no estado fundamental (controle termodinâmico).

O mesmo não pode ser dito para a diastereosseletividade facial observado para a reação entre (2)-H e o dicloroceteno, uma vez que a razão entre as populações dos rotâmeros é diferente da razão diastereomérica (Esquema XX). Este dado indica que a diastereosseletividade facial para esta reação deve ter sua origem no estado de transição (controle cinético).

A racionalização original² para os resultados de diastereosseleção invoca uma estabilização eletrônica do estado de transição diastereomérico (9) por parte do anel aromático. Esta estabilização seria possível em função da falta de sincronia na formação das novas ligações C-C.

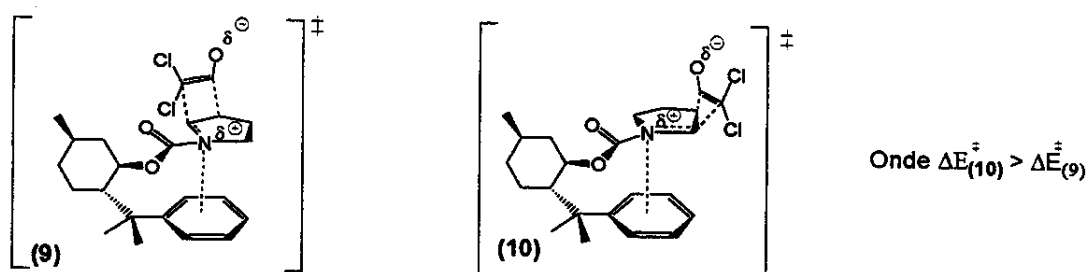


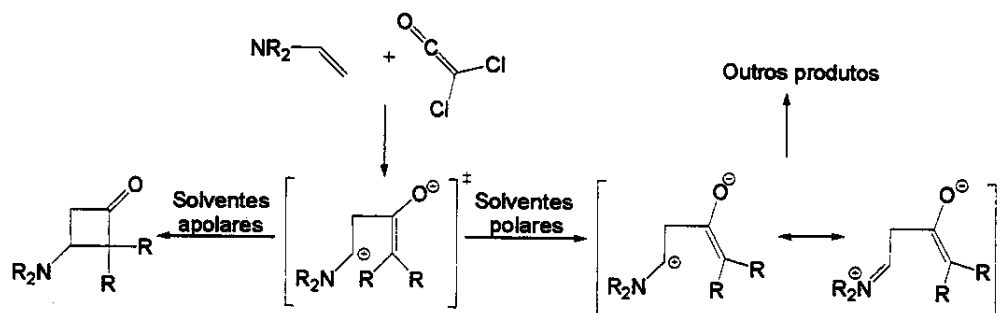
Figura XVI: Estados de transição diastereoméricos propostos para a cicloadição [2+2].

Trabalhos relacionados à utilização de olefinas ricas em elétrons, em especial enamidas²⁸ e enecarbamatos²⁹, em reações de cicloadição [2+2] mostram que um mecanismo sincronizado é inadequado para explicar os resultados. Estes autores observaram que o emprego de solventes apolares favoreceram a formação da diclorociclobutanona, contudo, o emprego de solventes polares levou a formação de diferentes produtos. Tais observações foram racionalizadas por meio de uma estabilização de cargas por parte do solvente. O emprego de solventes polares promove uma maior estabilização das cargas formadas no decorrer da reação neste meio, aumentando o tempo de vida desses intermediários iônicos. Isso favoreceria o afastamento dessas cargas, fazendo com que outras reações paralelas à cicloadição ocorressem. Os

²⁸ Huisgen, R.; Otto, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 5922.

²⁹ Farias, A. R.; Matos, C. R. R.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 27.

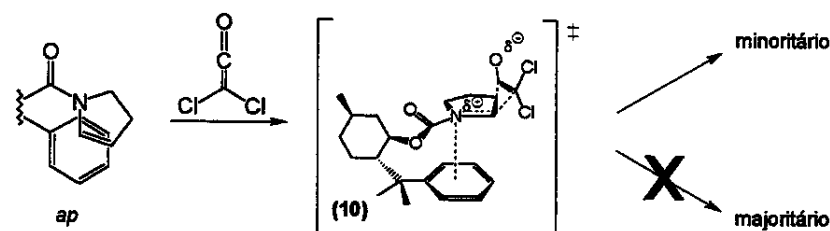
solventes apolares, em contrapartida, estariam mantendo próximas as cargas deste intermediário, favorecendo a formação dos cicloadutos (Esquema XXIV), ou mesmo um mecanismo concertado porém com alguma separação de cargas no estado de transição.



Esquema XXIV: Dependência da reação de ciclo adição [2+2] de olefinas ricas com relação ao solvente.

No caso da cicloadição aqui estudada, esta assincronia na formação das novas ligações C-C estaria levando a formação de espécies com cargas parciais do tipo enolato e *N*-acilimínio. É sabido que íons *N*-acilimínio são espécies deficientes eletronicamente. Da mesma maneira, este íon incipiente teria um caráter eletrônico semelhante ao da espécie formalmente carregada. Partindo desse pressuposto, este íon incipiente estaria suscetível a interações eletrônicas favoráveis com o anel aromático rico em densidade eletrônica (π -stacking). Estas interações seriam mais importantes no estado de transição (9), em detrimento de (10). Esta estabilização diferenciada seria a origem do processo diastereosseletivo.

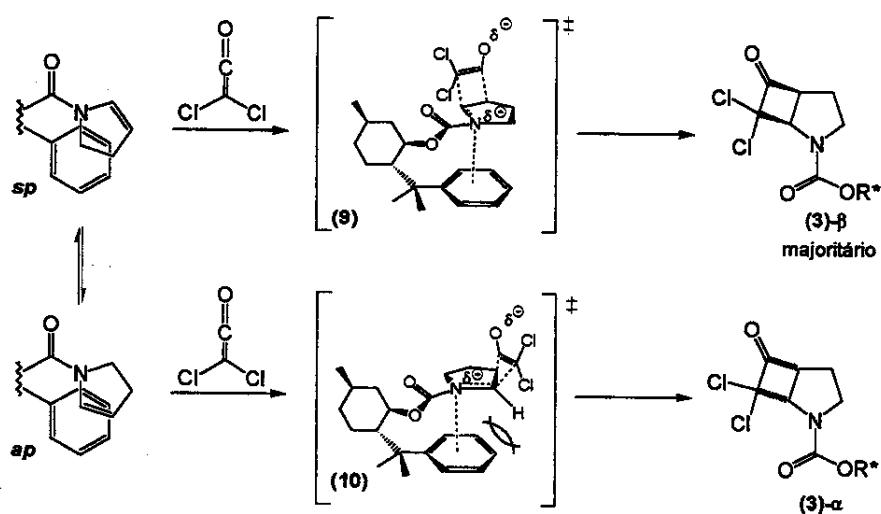
Esta racionalização, contudo, é contrária às observações sobre a conformação adotada em solução pelos rotâmeros *sp* e *ap* dos enecarbamatos em estudo. Como foi observado nos espectros de RMN¹H, o rotâmero *ap* é aquele que apresenta o sistema olefínico da porção enecarbamato sobre a nuvem eletrônica da porção arila. Desta forma, ele deveria ser o responsável pela formação do estado de transição mais estabilizado, levando ao produto majoritário. Contudo, a configuração obtida no produto oriundo deste estado de transição corresponde ao produto minoritário da reação.



Esquema XXV: Evidência da baixa relevância de efeito de estabilização eletrônica no estado de transição.

Uma nova proposta formulada para racionalizar estes resultados está associada a uma desestabilização de origem estérea para um desses estados de transição diastereoméricos.

À medida que as novas ligações vão sendo formadas no estado de transição, C2 e C3 da porção enecarbamato deixam de apresentar hibridização sp^2 , assumindo geometria tetraédrica. Esta nova geometria faria com que o hidrogênio H2 interagisse espacialmente com a porção arílica. Esta interação estérea seria observada principalmente no estado de transição (10), oriundo da aproximação do dicloroceteno pela face menos impedida do rotâmero *ap*. Já no estado de transição (9), a reibridização associada aos carbonos C2 e C3 não causaria interação estérea significativa com a porção arila, visto que este segmentos de estrutura não são sobreponíveis (**Esquema XXVI**). Uma visão em perfil das porções enecarbamato e arila podem ser vistas no **Esquema XXIII**.



Esquema XXVI: Desestabilização estérea e a diastereosseletividade facial.

Sendo estas hipóteses corretas, a diastereosseletividade facial para a reação entre **(2)-MeNMoc** e o dicloroceteno deveria render, no mínimo uma razão entre os diastereoisômeros igual àquela observada para **(2)-H**. Esta afirmação ganha suporte uma vez que:

- a) a barreira rotacional associada a interconversão entre os rotâmeros *sp* e *ap* de **(2)-MeNMoc** é de valor muito próximo a observada para **(2)-H**;
- b) a razão entre as populações dos rotâmeros de **(2)-MeNMoc** é da mesma ordem que aquela observada para **(2)-H**.

Apesar das características comuns desses enecarbamatos, o caráter eletrônico da porção arílica deles é diferente.

Por ter a porção arílica mais rica em densidade eletrônica que **(2)-H**, **(2)-MeNMoc** deve apresentar, para o estado de transição oriundo da aproximação do dicloroceteno à face não bloqueada do rotâmero *ap*, uma competição entre a sua estabilização em função das interações favoráveis entre os sistemas π empilhados (π -stacking) e sua desestabilização por parte das interações estéreas desfavoráveis no processo de mudança de geometria em C2 e C3.

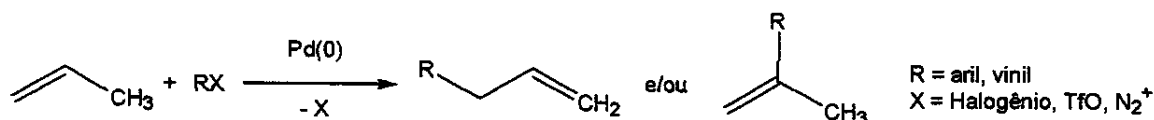
Parte B

Emprego de enecarbamatos endocíclicos contendo 8-arilmentilas como auxiliares quirais na reação de Heck com sais de diazônio.

I. Introdução

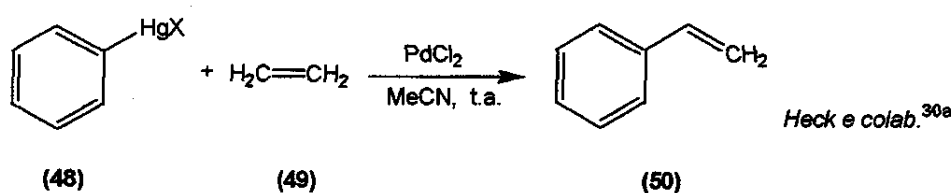
Dentre as diversas aplicações de metais de transição em síntese orgânica, encontramos a utilização do paládio com um papel de destaque, em função de sua versatilidade na assistência na formação de ligações carbono-carbono.

Dentre as diversas características desse metal destaca-se a sua capacidade de se adicionar oxidativamente (forma $L_2Pd(0)$) a uma série de ligações C–X e a adição do intermediário L_2RPdX formado à ligações insaturadas (**Esquema XXVII**), como uma poderosa ferramenta sintética. Essa variante na química do paládio é conhecida como reação de Heck, em função dos diversos trabalhos desenvolvidos por este autor ao explorar a arilação e vinilação de olefinas catalisada por paládio³⁰.



Esquema XXVII: Reação de Heck.

Na sua primeira versão, esta reação foi realizada entre o cloreto de fenil mercúrio (**48**) e etileno (**49**), mediada por quantidades estequiométricas de cloreto de paládio, gerando estireno (**50**) como produto da reação^{30a} (**Esquema XVIII**).



Esquema XXVIII: Primeira versão da reação de Heck.

A toxicidade dos compostos de mercúrio e o elevado preço do paládio tornava essa reação pouco atraente, apesar de ser uma maneira suave de troca

³⁰ Para maiores informações sobre a reação de Heck: (a) Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5518, 5526 e 5531; (b) Dieck, H. A.; Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1133. (c) Heck, R. F.; Nolley Jr, J. P. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320. (d) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009; (e) Shibasaki, M.; Vogl, E. M. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 1; (f) Heck, R.F. em *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds; Pergamon Press: Oxford, 1991; Vol 4.

de um átomo de hidrogênio por um átomo de carbono, se comparada às maneiras clássicas como as reações radicalares.

O primeiro passo para a maior aceitação dessa reação se deu em função dos relatos na literatura sobre a formação de complexos do tipo halo(aril)paládio-fosfina ((PPh₃)₂ArPdX, onde X = halogênio), gerados a partir de complexos de paládio(0)-fosfina e haletos de arila, possibilitando o abandono dos compostos de mercúrio^{30b}.

O uso catalítico do paládio^{30c} foi alcançado por meio do emprego de bases capazes de retirar o haleto de hidrogênio da esfera de coordenação do paládio, possibilitando a formação de L₂Pd(0), e conseqüentemente, seu retorno ao caminho da reação.

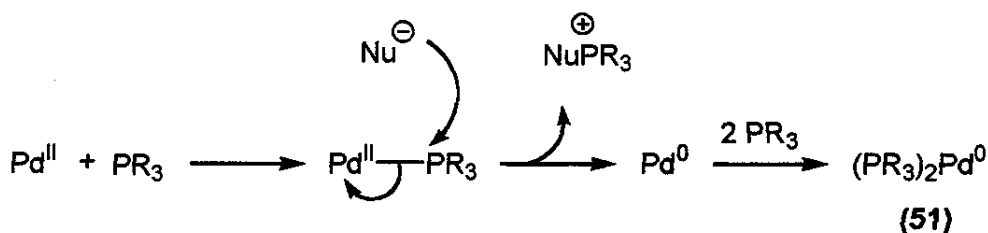
I.A. Mecanismo da reação de Heck

A reação de Heck pode ser entendida como um processo composto pelas seguintes etapas:

Pré-ativação: As formas comerciais de paládio mais utilizadas para esse tipo de reação apresentam esse metal na sua forma Pd(II), em função da dificuldade em se encontrar fontes estáveis de Pd(0). No estado de oxidação zero, os átomos de paládio tendem a formar agregados, gerando desta maneira o paládio "black", uma forma inativa deste metal para a reação de Heck.

Em vista disso, se faz necessário a redução do Pd(II) para o Pd(0) e a geração de uma espécie estável que evite a formação do paládio "black", possibilitando assim a sua entrada no ciclo catalítico (etapa de pré-ativação). Uma solução clássica é a formação de complexos de Pd(0) com fosfinas³¹. Nessa variante da reação de Heck, a fosfina além de servir como ligante, pode também atuar como agente redutor para o paládio, auxiliada por um nucleófilo (**Esquema XXIX**).

³¹ a) Fitton, P.; Johnson, M. P. *Chem Commun.* 1968, 6; b) Coulson, D. R. *Chem. Commun.* 1968, 1530; c) Fitton, P.; Rick, E. A. *J. Organomet. Chem.* 1971, 28, 287; d) Amatore, C.; Jutand, A. *J. Organomet. Chem.* 1999, 576, 254.

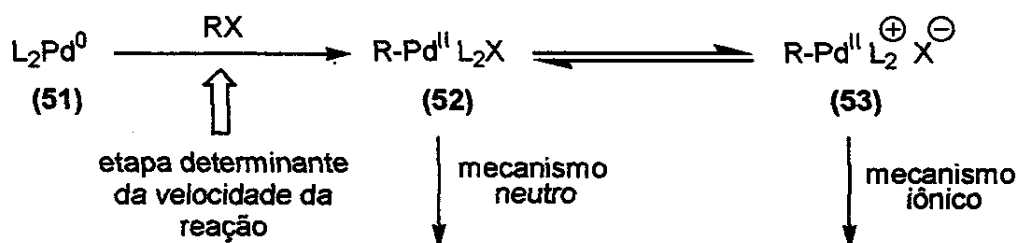


Esquema XXIX: Etapa de pré-ativação em uma reação utilizando fosfinas.

Em sistemas reacionais livres de fosfina (“phosphine free”), o processo redutivo, bem como a estabilização dos átomos de Pd(0), é realizado por uma base presente no meio (por exemplo aminas terciárias) ou mesmo pela olefina³² que receberá o grupo arílico ou vinílico, sendo que esta última opção acarreta uma pequena queda no rendimento da reação.

Adição oxidativa: Na etapa seguinte, o complexo (51) sofre adição oxidativa por parte de RX levando a formação do complexo de paládio(II), $\text{R-Pd}^{\text{II}}\text{L}_n\text{X}$ (52), onde a quebra da ligação R-X ocorre de maneira sincronizada à formação das ligações Pd-R. A adição oxidativa é sensível à natureza do grupo de saída “X”, evidenciando-se a seguinte ordem de reatividade: $\text{I} \gg \text{OTf} > \text{Br} > \text{Cl}$.

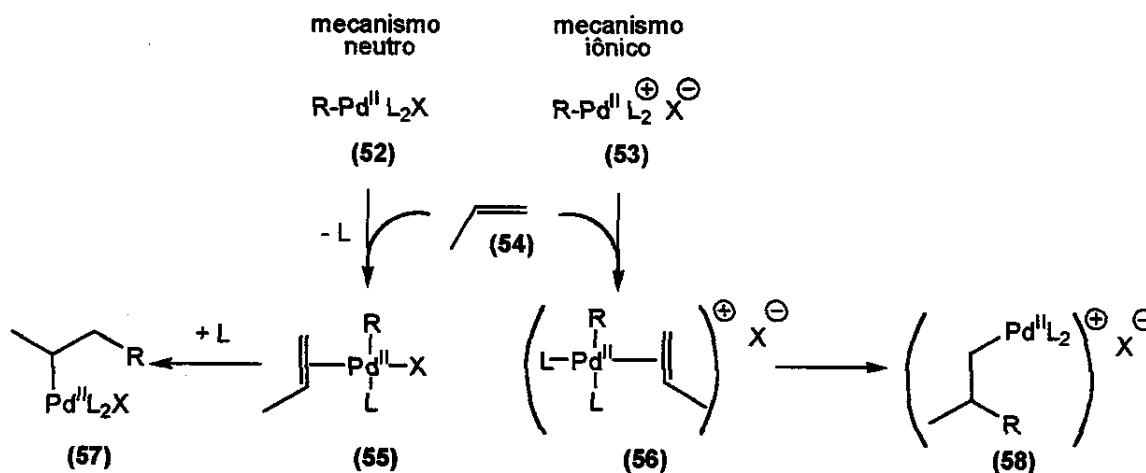
Neste ponto mecanístico, se X for um bom grupo abandonador, por exemplo TfO ou N_2^+ , ou mesmo se o meio reacional puder torná-lo um bom grupo de saída, este pode deixar a esfera de coordenação do Pd, levando à formação de uma espécie formalmente carregada, $\text{R-Pd}^{\text{II}}\text{L}_n^+ \text{X}^-$ (53) (Esquema XXX). Esta mudança no caráter eletrônico do complexo faz com que o mecanismo da reação de Heck tenha dois possíveis caminhos: um neutro e um iônico.



Esquema XXX: Etapa de oxidação redutiva e diferenciação mecanística.

³² Provavelmente, o processo de redução do Pd(II) a Pd(0) mediada por uma olefina encontra precedente na reação de oxidação do tipo Wacker, onde uma olefina é oxidada pelo Pd(II), na ausência de fosfinas, à correspondente cetona.

Inserção migratória: As espécies (52) e (53) se complexam ao sistema π da olefina (54) e sofrem subsequente inserção migratória (**Esquema XXXI**). Esta etapa é aquela que determina a regioquímica do processo e, em processos enantio ou diastereosseletivos, a estereoquímica da reação de Heck.



Esquema XXXI: Etapa de inserção migratória para ambos os mecanismos

A regioquímica da reação é dependente das condições nas quais a reação está sendo realizada, em especial do eletrófilo (RX), ligante e solvente empregado, bem como da natureza da estereoeletrônica da olefina empregada, se deficiente ou rica eletronicamente.

Via de regra, o mecanismo neutro é mais sensível a aspectos estéreos levando a transferência do grupo R para o carbono vinílico menos substituído. Já com o mecanismo iônico, os fatores eletrônicos parecem predominar, o que implica na transferência preferencial do grupo R para o carbono que melhor acomoda uma carga parcial positiva.

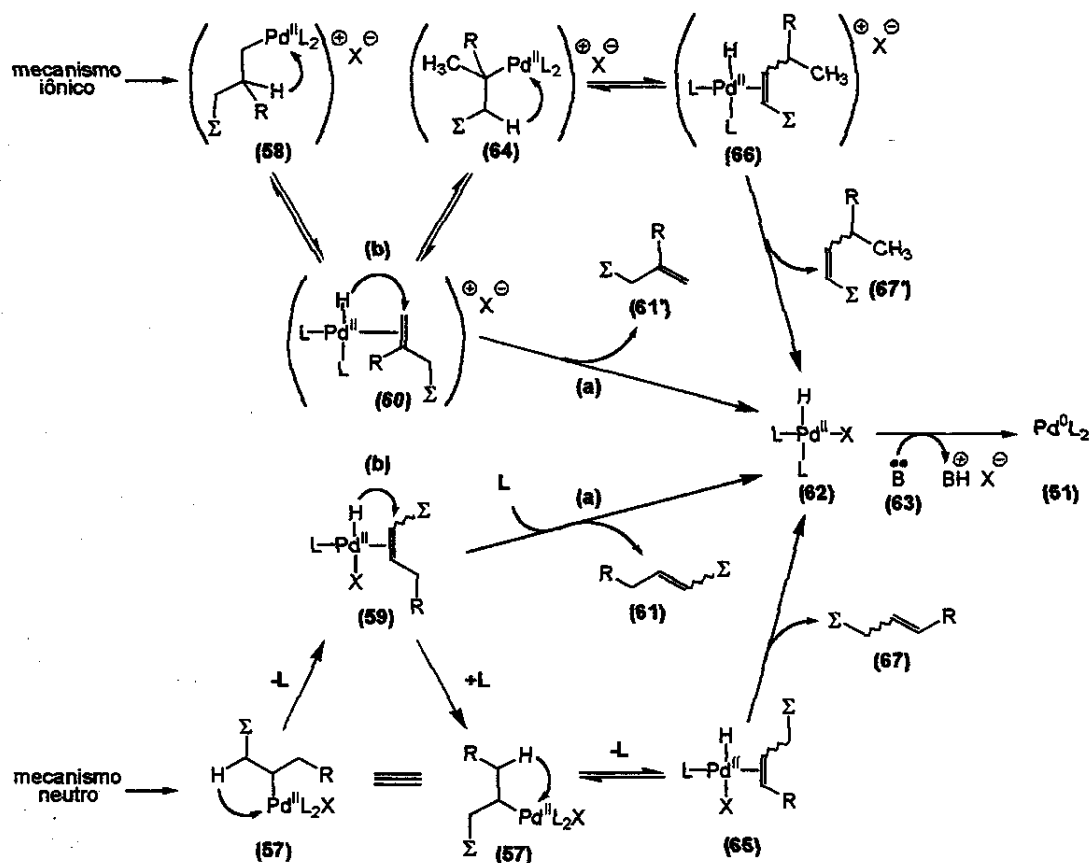
β -eliminação e terminação: Após a etapa de inserção, o átomo de paládio de (57) e (58) abstrai, por meio de um processo de *syn*- β -eliminação, um hidrogênio de um dos carbonos vizinhos. O processo de β -eliminação regenera a insaturação (eliminação redutiva) (**Esquema XXXII**).

A regioquímica desse processo também é dependente da natureza estereoeletrônica da olefina utilizada, bem como das condições reacionais empregadas (ligantes, aditivos e solvente).

Após o processo de β -eliminação, o hidreto de paládio gerado pode formar novos complexos π com a olefina **(59)** e **(60)**. Cada uma destas espécies pode então sofrer duas outras transformações:

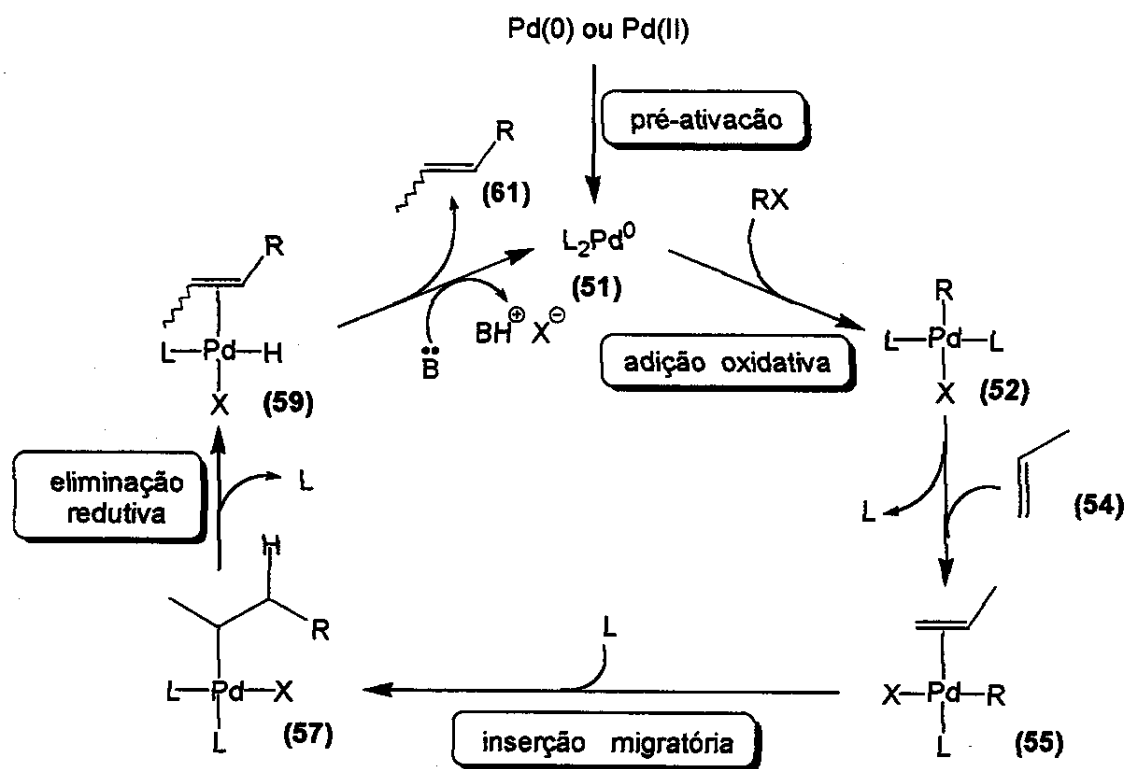
(a) Ataque de uma espécie nucleofílica, provavelmente uma base (ou mesmo um ligante) deslocando a olefina **(61)** ou **(61')**, levando ao complexo **(62)**. A reação de **(62)** com uma base gera a espécie de Pd(0) **(51)** que retorna ao ciclo catalítico;

(b) A espécies **(59)** e **(60)** passam por nova inserção migratória levando, respectivamente, à formação de **(57)** e **(64)**. Estes complexos passam por um novo processo de β -eliminação dando origem aos complexos **(65)** e **(66)**. Estes, após uma etapa de terminação assistida por uma base, geram respectivamente **(67)** e **(67')**, isômero de posição das olefinas **(61)** e **(61')**.



Esquema XXXII: Etapa de β -eliminação e terminação para ambos os mecanismos.

Conhecidas essas etapas, podemos ter, então, uma visão geral do mecanismo simplificado para uma reação de Heck (**Esquema XXXIII**).



Esquema XXXIII : Visão simplificada para o ciclo catalítico numa reação de Heck via mecanismo neutro.

I.B. A reação de Heck e a geração de centros estereogênicos

A reação de Heck tem despertado grande interesse de diversos grupos de pesquisa em função do potencial sintético envolvido na formação de ligações carbono-carbono. Dai o grande número de protocolos desenvolvidos para sua realização.

Nesta breve introdução daremos destaque àqueles procedimentos que buscam realizar a reação de Heck de maneira estereosseletiva.

Com este fim, foram empregadas três metodologias:

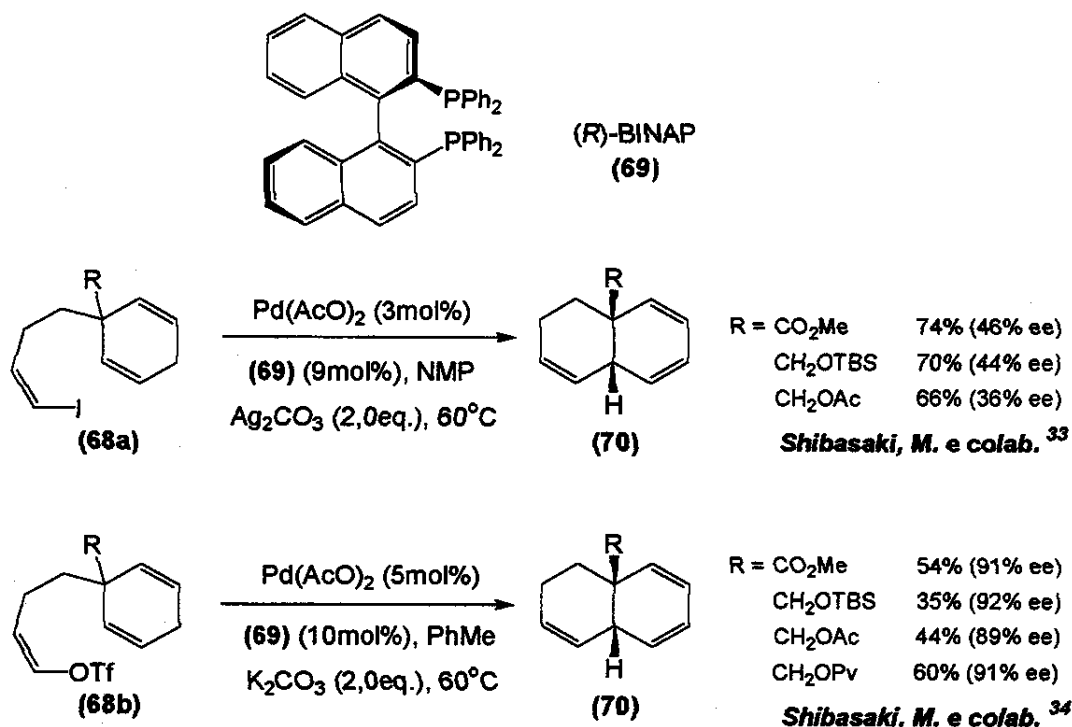
(1) Catálise assimétrica: Esta abordagem tem se concentrado na descoberta de ligantes que, além de estabilizar o paládio dentro do ciclo

catalítico, contenham elementos estruturais capazes de transferir assimetria à substância onde a ligação carbono-carbono está sendo gerada.

O primeiro ligante a ser empregado com sucesso nessa abordagem foi o (*R*)-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftil, ou (*R*)-BINAP (**69**), na construção de sistemas *cis*-decalínicos (**70**) (Esquema XXXIV).³³

Essa bifsosfina, bem como seus diversos análogos formam um complexo bidentado com o Pd(0), levando a formação de uma espécie catalítica cíclica e enantiomericamente pura capaz de transferir assimetria na formação da nova ligação carbono-carbono.

A utilização dos iodetos (**68a**) levou a formação dos bicíclos (**70**) em bons rendimentos e modestos excessos enantioméricos. Contudo, a troca do grupo abandonador de I para TfO (**68b**)³⁴ levou a uma visível melhora nos excessos enantioméricos, apesar da queda no rendimento da reação.

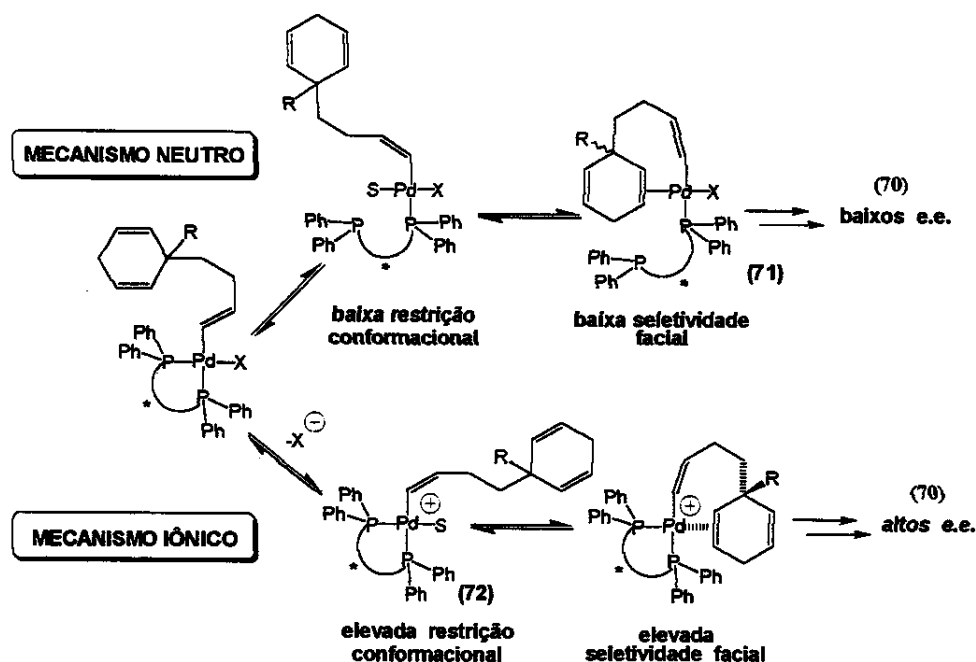


Esquema XXXIV: Primeiro emprego do (*R*)-BINAP na reação de Heck assimétrica.

³³ Sato, Y.; Sodeoka, M.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* (1989), 54, 4738.

³⁴ Sato, Y.; Watanabe, S.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* (1992), 35, 2589.

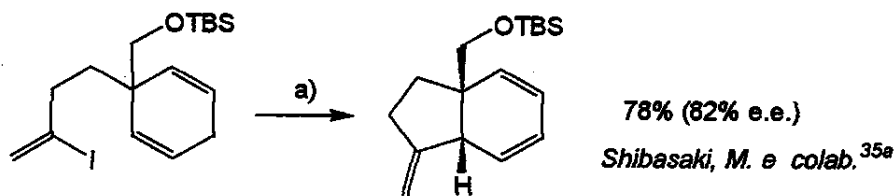
Esta melhora nos excessos enantioméricos foi racionalizada em função da mudança do mecanismo da reação. Na reação onde o iodeto (**68a**) é empregado, o mecanismo se dá competitivamente por via neutra e iônica. Na via neutra o átomo de paládio se desliga de um dos átomos de fósforo para que um sítio de coordenação seja liberado para a formação do complexo π (**71**) com a porção olefina (**Esquema XXXV**). Desfeita a ligação Pd-P o catalisador ganha maior grau de liberdade, diminuindo sua capacidade de transferir assimetria. Já para (**68b**), o triflato é um melhor grupo abandonador. Desta maneira, a ligação que se rompe é Pd-OTf. Isso leva à formação da espécie formalmente carregada (**72**), caracterizando um mecanismo iônico, que além de liberar um sítio de coordenação para uma olefina, mantém a integridade estéreo-conformacional do catalisador, característica responsável pela transferência de assimetria.



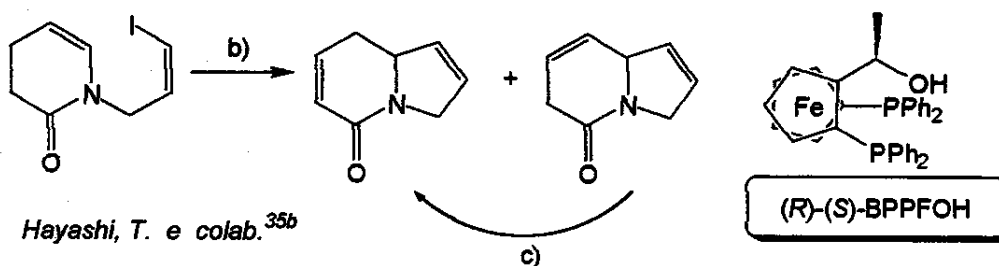
Esquema XXXV: Origens da enantiosseletividade em (70).

Em vista desses resultados, o BINAP e seus análogos tem sido empregados frente a olefinas das mais variadas estruturas e caráter eletrônico para a construção de diversos esqueletos carbônicos³⁵ (**Esquema XXXVI**).

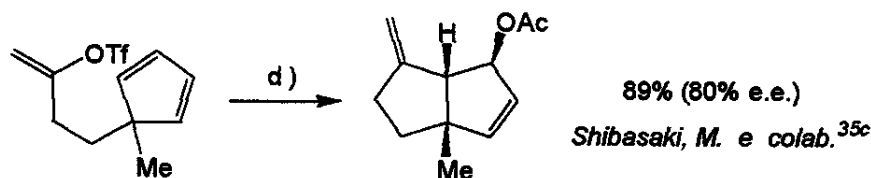
³⁵ a) Nukui, S.; Sodeoka, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 4965; b) Sato, Y.; Nukuy, S.; Sodeoka, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron* 1994, 50, 371; c) Ohshima, T.; Kagechika, K.; Adachi, M.; Sodeoka, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 7108; d) Ashimori, A. Matsuura, T.; Overman,



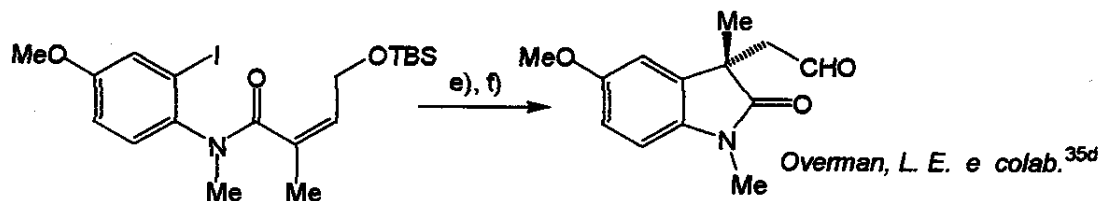
a) $\text{PdCl}_2[(R)\text{-BINAP}]$ (10mol%), Ag_3PO_4 (2.0eq.), CaCO_3 (2.2eq.), NMP, 60°C.



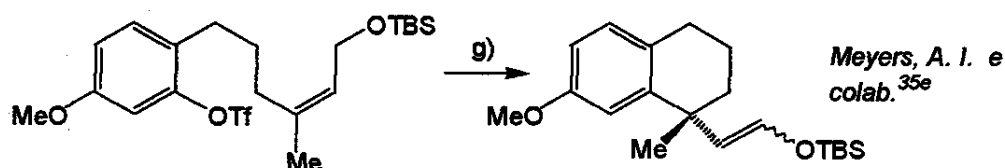
b) $\text{Pd}_2\text{dba}_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (4mol% Pd), (R)-(S)-BPPFOH, zeólita Ag-trocada (6eq Ag), CaCO_3 , DMSO-DMF, 0°C, 94% (86% e.e.); c) Pd/C, MeOH, 23°C, quantitativa.



d) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, (S)-BINAP, Bu_4NOAc , DMSO-DMF, 25°C, 2.5hr.



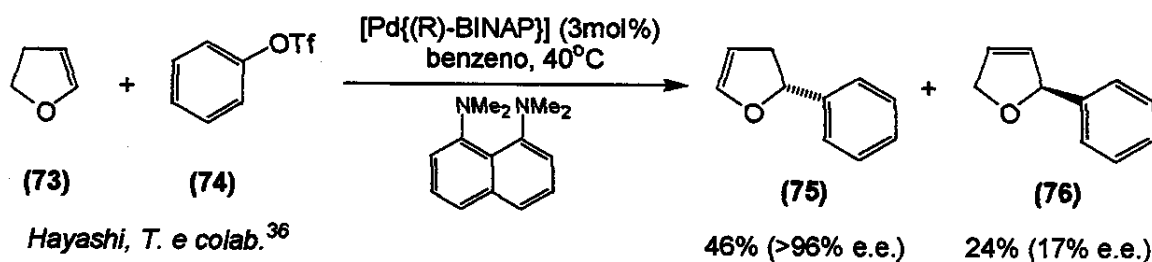
e) 10% $\text{Pd}_2\text{dba}_3 \cdot \text{CHCl}_3$, 23% (S)-BINAP, PMP, DMA, 100°C. f) HCl 3N, 23°C, 84% (95% e.e.).



g) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, (R)-BINAP (17 mol%), K_2CO_3 (3.0eq), THF, 60°C, 72hr, 90% (90% e.e., E : Z = 21:3).

Esquema XXXVI: Utilização do BINAP e análogos em reações de Heck assimétricas.

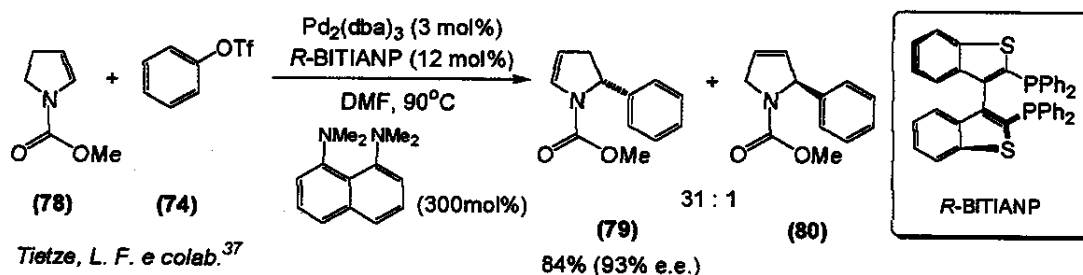
Apesar dessa versatilidade, o emprego de BINAP em reações e Heck intermoleculares não tem apresentado resultados tão promissores quanto àqueles em sistemas intramoleculares. Um exemplo é a reação de Heck entre o 2,3-diidrofurano (**73**) e o triflato de fenila (**74**). Neste trabalho³⁶, o 2-fenil-2,3-diidrofurano (**75**) foi obtido em rendimentos razoáveis e excelentes excessos enantioméricos. Contudo, além de (**75**), foi obtido o 2-fenil-2,5-diidrofurano (**76**) em baixos rendimentos e excessos enantioméricos insatisfatórios (**Esquema XXXVII**).



Esquema XXXVII: BINAP em reações de Heck assimétricas intermoleculares.

Outras bisfosfinas enantiomericamente puras tem sido sintetizadas e aplicadas em reações de Heck intermoleculares entre olefinas ricas em elétrons e triflatos de arila e alquenila. Um exemplo é o emprego do BITIANP (**77**) como ligante quiral na reação entre o enecarbamato (**78**) e o triflato (**74**)³⁷.

Semelhantemente ao resultado descrito para (**73**), utilizando BINAP, Tietze obteve uma mistura dos compostos (**79**) e (**80**), numa proporção de 31:1. O composto (**79**) foi obtido com rendimento de 84% e 93% e.e.³⁷ (**Esquema XXXVIII**).

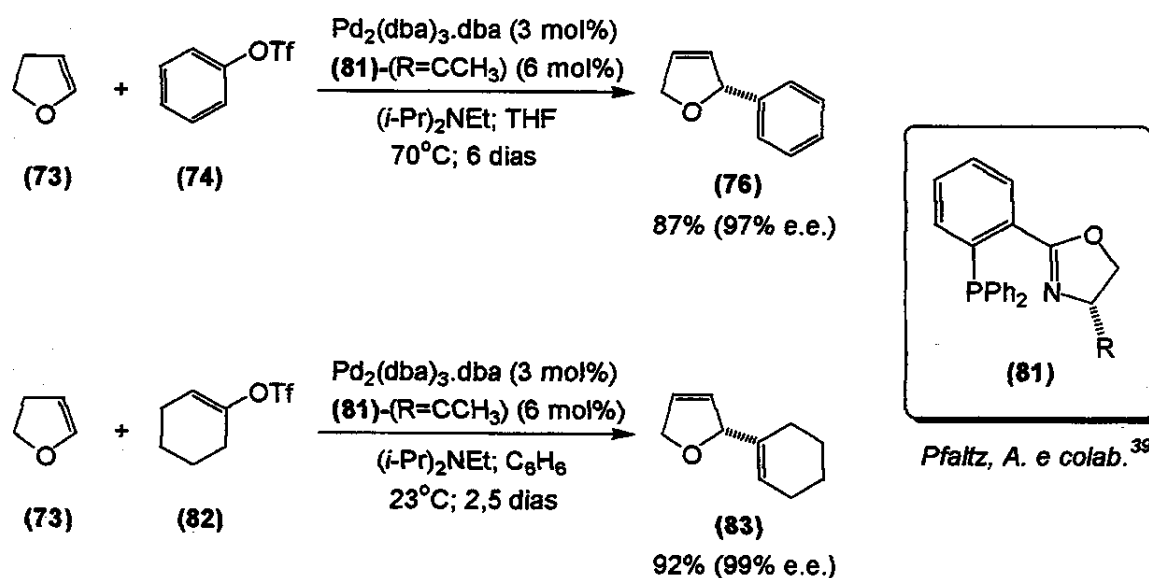


Esquema XXXVIII: BITIANP em reações de Heck assimétricas intermoleculares.

³⁶ Ozawa, F.; Kubo, A.; Matsumoto, Y.; Hayashi, T.; Nishioka, E.; Yanagi, K.; Moriguchi, K. *Organomet.* **1993**, *12*, 4188.

³⁷ Tietze, L. F.; Thede, K. *Synlett* **2000**, 1470.

Visando aumentar a oferta de novos ligantes, diversos grupos de pesquisa passaram a desenvolver novas fosfinas enantiomericamente puras para a reação de Heck. Dentre esses novos ligantes encontramos um papel de destaque para as fosfino-oxazolininas (**81**)³⁸. O seu emprego na reação de Heck entre (**73**) e triflatos de fenila (**74**) e 1-ciclohexenila (**82**)³⁹, levou à formação exclusiva dos 2,5-diidrofuranos (**76**) e (**83**) em excelentes excessos enantioméricos, sem a necessidade de utilização de bases complexas como a esponja de prótons (1,8-bis(dimetilamino)naftaleno) (**Esquema XXXIX**).



Esquema XXXIX: Fosfino-oxazolininas em reações de Heck assimétricas.

Em função da simplicidade na preparação destes compostos, diversas fosfino-oxazolininas enantiomericamente puras tem sido sintetizadas e empregadas em reações de Heck assimétricas⁴⁰ (**Figura XVII**).

³⁸ sintetizadas independentemente por a) Matt, P. V.; Pfaltz, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 566.

b) Sprinz, J.; Helmchen, G. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1769.

³⁹ Loiseleur, O.; Meier, P.; Pfaltz, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 200.

⁴⁰ a) Gilbertson, S. R.; Fu, Z. *Org. Lett.* **2001**, 1, 161; b) Hashimoto, Y.; Horie, Y.; Hayashi, M.; Kazuhiko, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 2205; c) Gilbertson, S. R.; Fu, Z.; Xie, D. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 365; d) Gilbertson, S. R.; Genov, D. G.; Rheingold, A. L. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2888.

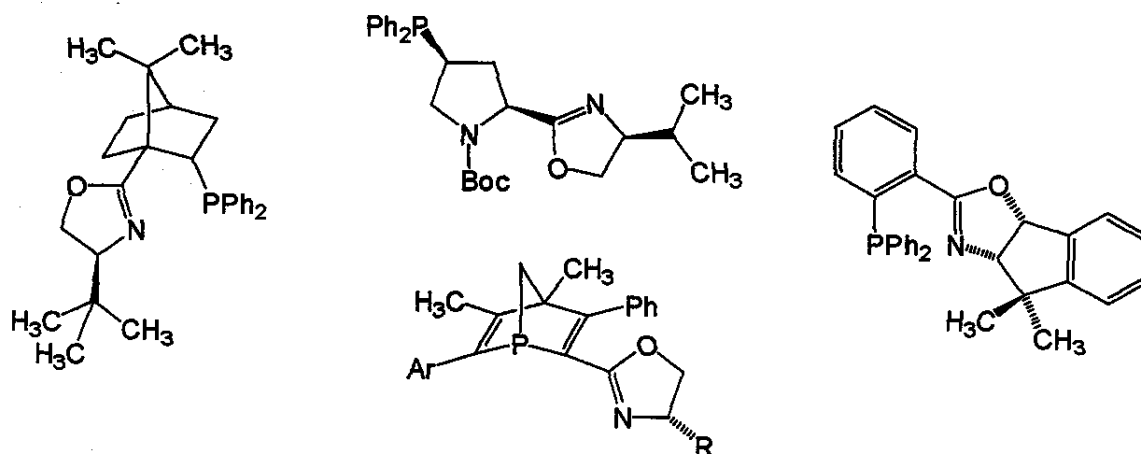


Figura XVII: Última geração de fosfino-oxazolininas empregadas em reações de Heck assimétricas.

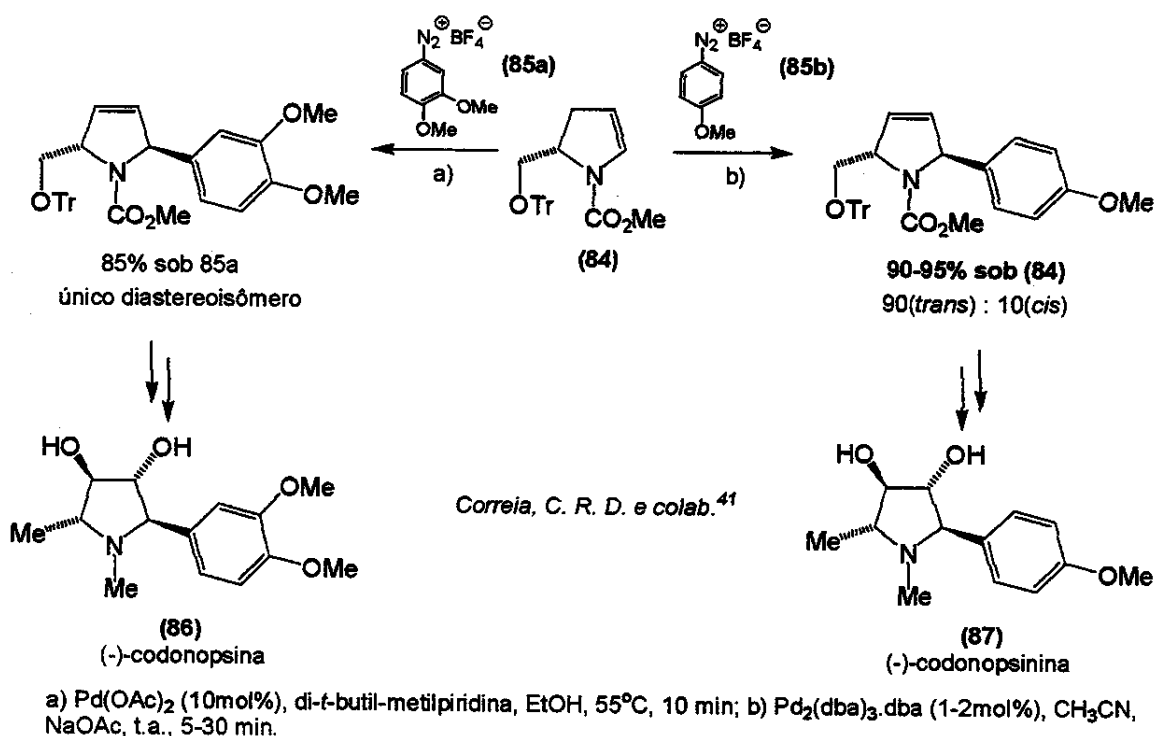
Apesar dos excelentes excessos enantioméricos, os processos de Heck empregando catalisadores contendo fosfinas apresentam o inconveniente do uso de:

- a) excessos da olefina que, geralmente, é o reagente com maior valor agregado;
- b) processos de degaseificação dos solventes utilizados na reação;
- c) temperaturas elevadas ;
- d) sistemas pressurizados e;
- e) elevados tempos de reação.

Em virtude dessas desvantagens, há uma intensa busca por outras metodologias de controle da formação dos centros estereogênicos tem sido buscadas.

(2) Transferência de quiralidade (“chiral pool”): Nesta abordagem assimétrica a quiralidade é transferida para o centro estereogênico gerado a partir de um centro estereogênico já presente na molécula. Neste aspecto podemos citar os trabalhos realizados em nosso grupo de pesquisa na reação de Heck de enecarbamatos endocíclicos enantiomericamente puros (**84**) com sais de diazônio.

O uso dos sais de diazônio (**85**), funciona como alternativa eficaz aos iodetos e triflatos (**Esquema XL**)⁴¹.



Esquema XL: Reações de Heck de enecarbamatos endocíclicos enantiomericamente puros com sais de diazônio e aplicações sintéticas.

Após a adição oxidativa do sal de diazônio à espécie L₂Pd(0), uma molécula de nitrogênio é liberada da esfera de coordenação do paládio, levando o mecanismo da reação para a via iônica. Esse processo de liberação de N₂ é mais rápido se comparado à liberação dos grupos de saída tradicionais, haletos e triflatos. Isso levou a um significativo aumento na velocidade da reação que, no nosso entender, é altamente vantajoso pelas seguintes razões:

a) evita o uso de fosfinas para estabilizar o Pd(0), já que o tempo de reação é da ordem de 15 minutos;

b) não é necessária a degaseificação do solvente de reação empregado em função do protocolo livre de fosfinas ("phosphine-free");

⁴¹ a) Oliveira, D. F.; Severino, E. A.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 2083; a) Severino, E. A.; Correia, C. R. D. *Org. Lett.* 2000, 2, 3039.

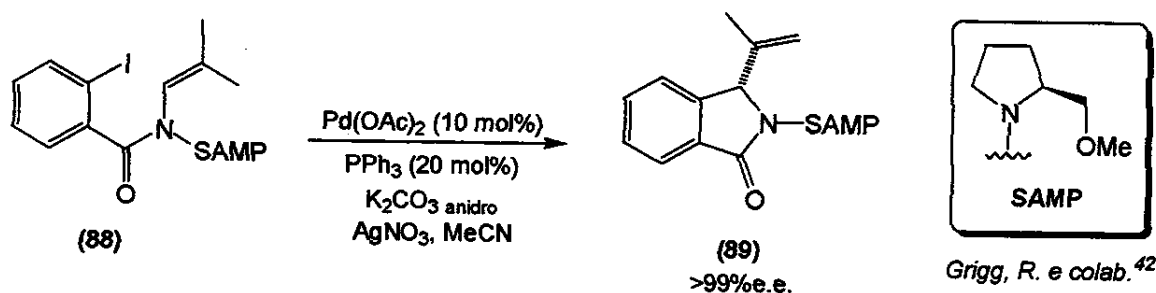
- c) dispensa-se aquecimento da reação;
- d) não há necessidade do emprego de sistemas pressurizados;
- e) uso de quantidades estequiométricas da olefina em relação ao sal de diazônio.

Isso tornou este protocolo de Heck mais simples e em vários casos mais vantajoso se comparado aos protocolos tradicionais para a reação de Heck.

Excelentes excessos diastereoméricos foram obtidos no emprego do enecarbamato (**84**) frente às condições de arilação de Heck com os sais de diazônio (**85a**) e (**85b**), o que viabilizou a síntese dos alcalóides (-)-codonopsina (**86**)^{41a} e (-)-codonopsinina (**87**)^{41b} (Esquema XL).

(2) **Auxiliares quirais:** Comparativamente ao número de trabalhos que utilizam catalisadores quirais na formação de centros estereogênicos, existem poucos trabalhos que empregam auxiliares quirais para o mesmo fim.

Um dos trabalhos pioneiros nesta abordagem para a reação de Heck assimétrica é a ciclização do iodeto (**88**) à correspondente lactama (**89**) como um único diastereoisômero⁴² (Esquema XLI).

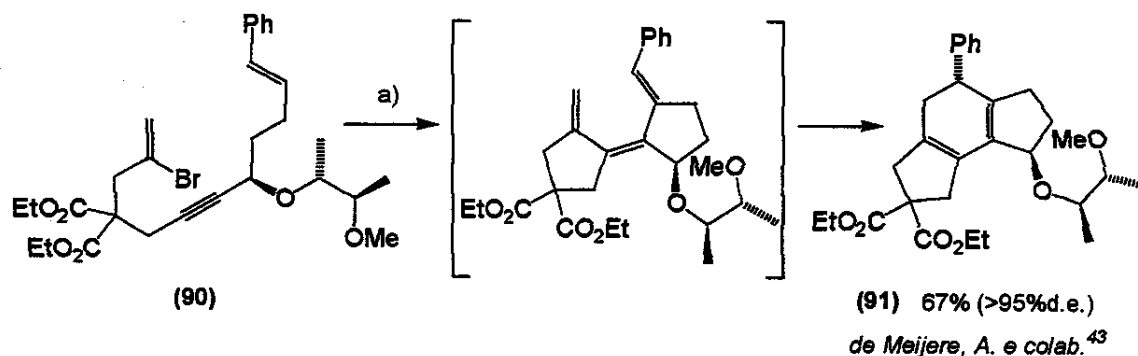


Esquema XLI: Emprego do SAMP como auxiliar quiral na reação de Heck.

Outro trabalho relacionado ao uso de auxiliares quirais em reações mediadas por $\text{Pd}(0)$ é a formação do triciclo (**91**) a partir do brometo (**90**)⁴³ com d.e.>95% (Esquema XLII). A formação do centro estereogênico desejado se deu na eletrociclização- 6π mediada por paládio posterior ao ciclo catalítico de Heck.

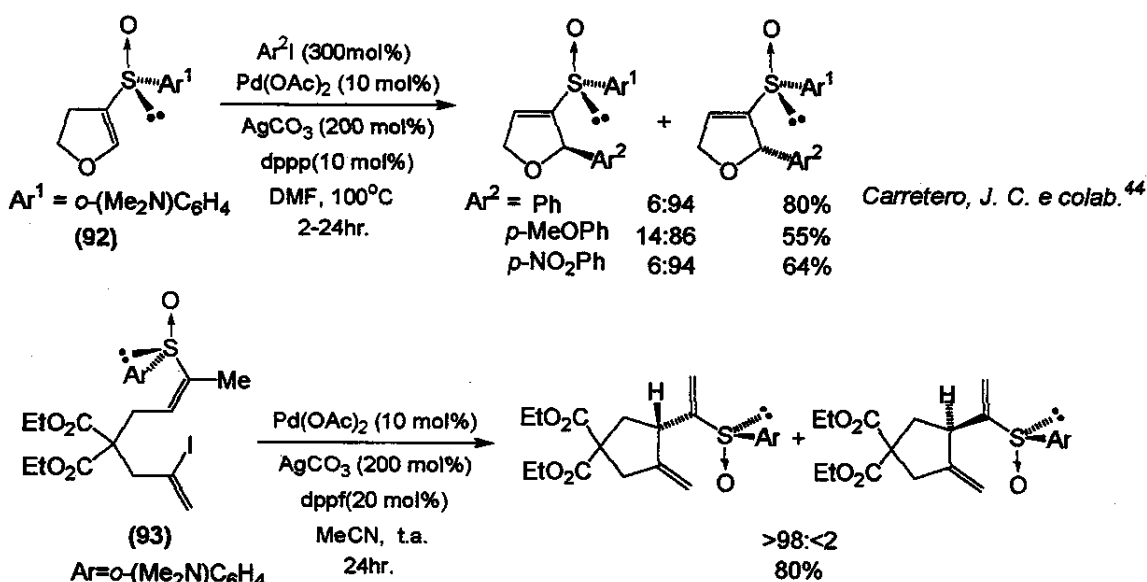
⁴² Grigg, R.; Dorrity, M. J. R.; Malone, J. F.; Mongkolaussavaratana, T.; Norbert, W. D. J. A.; Sridharan, V. *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 3075.

⁴³ Meyer, F. E.; Henniges, H.; de Meijere, A. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 8039.



Esquema XLII: Reação de Heck e eletrociclização-6 π assimétrica em sequência.

Ainda em meio a esta abordagem, podemos destacar o emprego das olefinas contendo sulfóxidos quirais (**92**) e (**93**) em reações intermoleculares e intramoleculares com iodetos de arila e vinila, na obtenção dos produtos de Heck em bons rendimentos e excelentes excessos diastereoméricos⁴⁴ (Esquema XLIII).

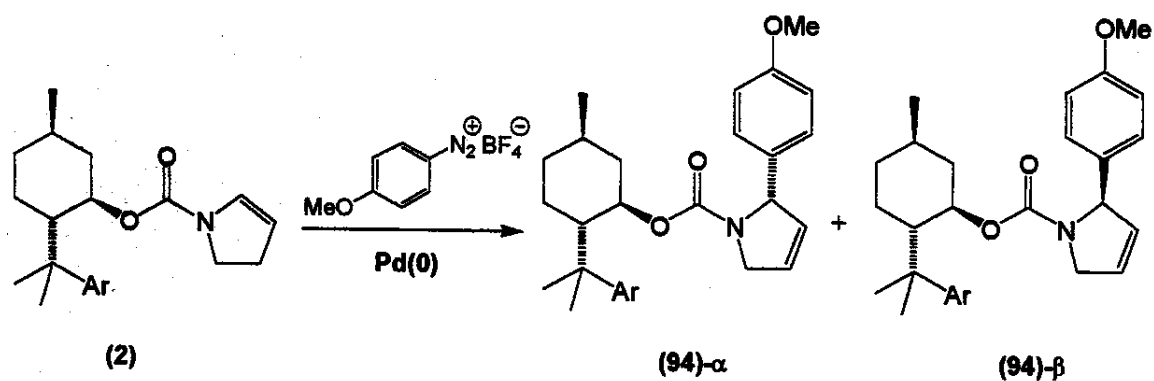


Esquema XLIII: Sulfóxidos quirais em reações de Heck assimétricas.

⁴⁴ a) Buezo, N. D.; Alonso, I.; Carretero, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7129; b) Buezo, N. D.; Manchego, O. G.; Carretero, J. C. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1451.

II. Objetivos

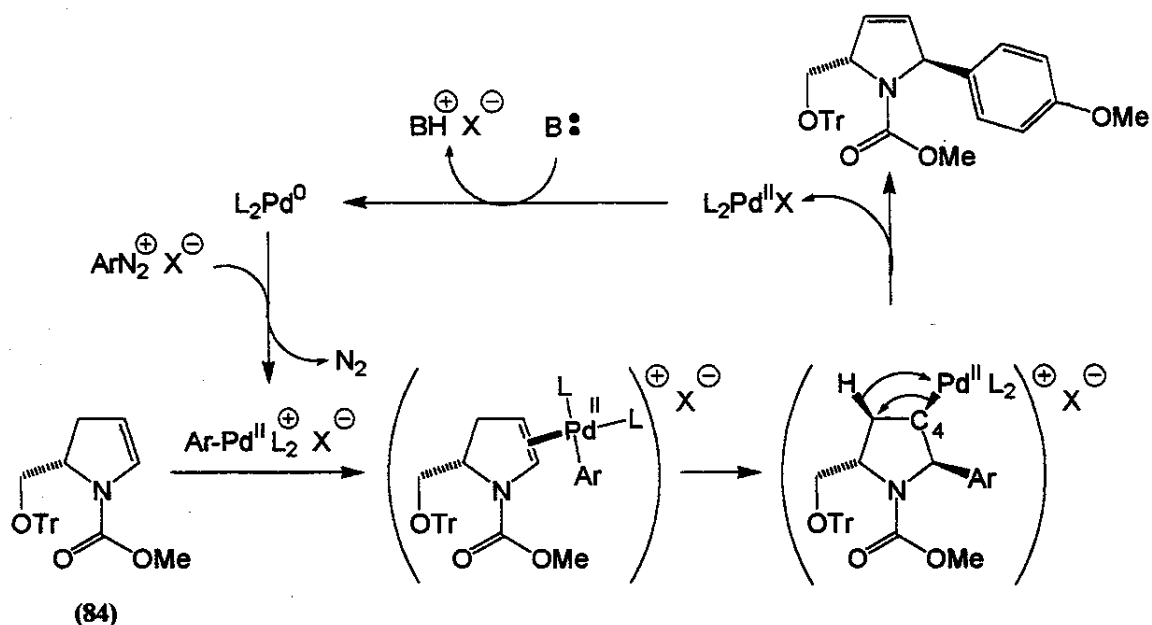
Baseados nos precedentes apresentados nesta breve introdução, foi tomado como objetivo deste trabalho a avaliação do uso de enecarbamatos endocíclicos contendo 8-arilmentilas como auxiliar na reação de Heck com sais de diazônio.



Esquema XLIV: Avaliação da reação de Heck entre enecarbamatos endocíclicos contendo 8-arilmentilas como auxiliares quirais com sais de diazônio.

III. Resultados e discussão

O protocolo adotado para este estudo se baseia nas condições de arilação de Heck já estabelecidas no grupo de pesquisa para a arilação de enecarbamatos endocíclicos enantiomericamente puros derivados do ácido (S)-piroglutâmico^{41b} (**Esquema XL**). Em função das condições experimentais o mecanismo desta reação procede por via iônica (**Esquema XLV**). Este caminho mecanístico garante alta seletividade na regioquímica da etapa de inserção migratória, já que a espécie de paládio catiônico prefere se ligar ao carbono com maior densidade eletrônica C4.

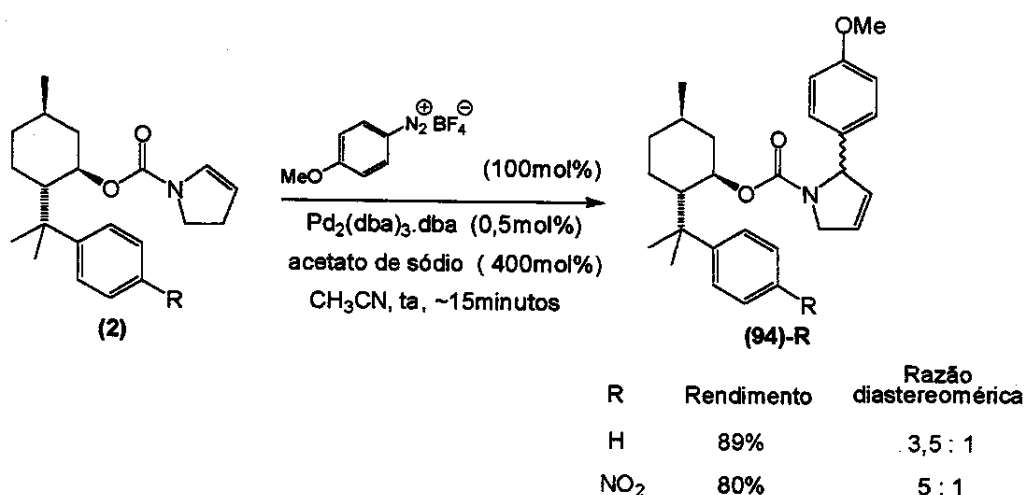


Esquema XLV: Mecanismo proposto para a reação de Heck de enecarbamatos endocíclicos com sais de diazônio.

A utilização de sais de diazônio em reação de Heck surgiu como uma alternativa ao uso de haletos e triflatos de arila na arilação de enecarbamatos endocíclicos. Protocolos empregando estas espécies levaram a baixos rendimentos na arilação de enecarbamatos, além de apresentar a desvantagem do uso de quantidades não estequiométricas da olefina - substrato com elevado valor agregado - o que os tornaram pouco atraentes para utilização em síntese orgânica.

Outra vantagem da utilização de sais de diazônio na arilação de Heck sobre os protocolos tradicionais é a ausência de ligantes fosfinas. Além do elevado custo, o emprego de fosfinas diminui a velocidade da reação e requer degaseificação do solvente empregado na reação.

Para a arilação de Heck de (2)-H e (2)-NO₂ foram empregadas quantidades estequiométricas do sal de diazônio, 0,5mol% de Pd₂(dba)₃.dba (1mol% de Pd(0)) e 400mol% de acetato de sódio (**Esquema XLVI**).



Esquema XLVI: Reação de Heck de enecarbamatos contendo 8-arilmentilas como auxiliares quirais com sais de diazônio.

As reações ocorreram em pouco mais de 15 minutos e apresentaram rendimentos semelhantes (89% para o emprego de (2)-H e 80% para (2)-NO₂).

Os diastereoisômeros foram separados por cromatografia rápida em coluna de sílica gel e caracterizados (RMN, IV e EMAR) como os diastereoisômeros (94)-H e (94)-NO₂. Estes foram isolados numa razão de 3,5:1 para (94)-H e 5:1 para (94)-NO₂.

O espectro de RMN¹H (20°C) de cada diastereoisômero de (94)-H e (94)-NO₂ apresentou duplicação de sinais. Esta observação indicou a existência em solução de duas espécies em equilíbrio conformacional (rotâmeros). A realização de experimentos de RMN¹H a 70°C promoveu a coalescência dos sinais duplicados, confirmando esta hipótese (**Figura XVIII**).

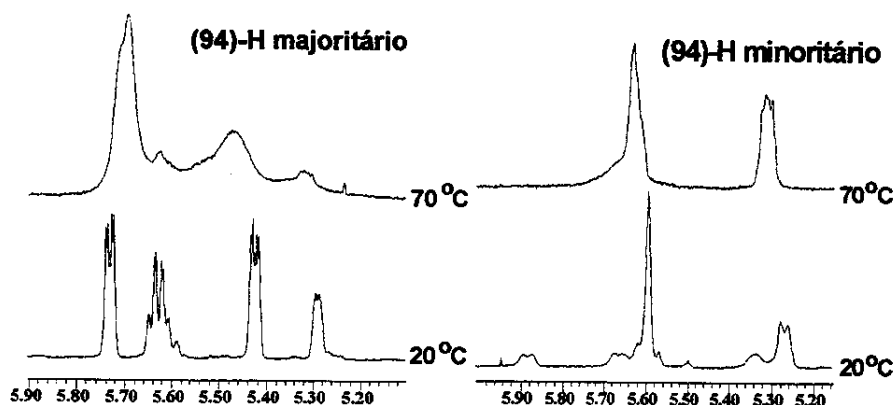


Figura XVIII: Espectro de RMN¹H dos diastereoisômeros majoritário e minoritário de **(94)-H** a 20°C e 70°C

Uma análise mais detalhada dos espectros de RMN¹H a temperatura ambiente revelou um padrão de distribuição dos sinais para o diastereoisômero majoritário de **(94)-H** semelhante ao observado para o diastereoisômero majoritário de **(94)-NO₂**. A mesma semelhança foi observada entre os espectros dos diastereoisômeros minoritários de **(94)-H** e **(94)-NO₂**.

Este padrão característico de distribuição dos sinais nos espectros de RMN¹H se assemelha àquela utilizada para a determinação da configuração absoluta dos centros esterogênicos dos cicloadutos **(3)-R-α** e **(3)-R-β**.

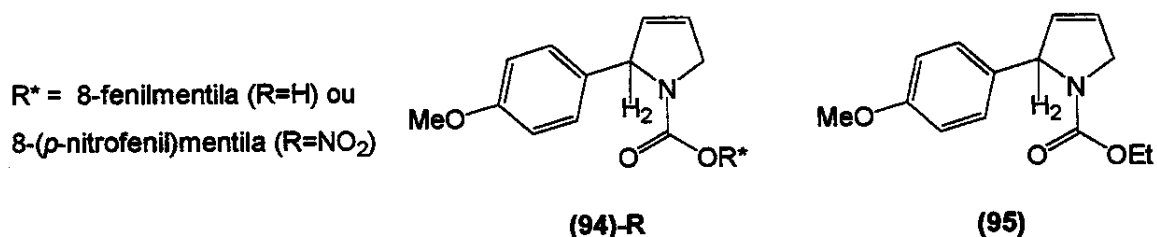
Baseado nesse precedente, tomamos como referência o espectro de RMN¹H da 2-aril-3,4-pirrolina **(95)**. Este foi escolhido em função da sua disponibilidade no grupo de pesquisa⁴⁵, a ausência de efeito anisotrópico associado à presença de 8-arilmentilas e observação de duplicação dos sinais característica de rotâmeros em seu espectro de RMN¹H.

Os sinais referentes a H2 para **(95)** se apresentam como dois simpletos largos em 5,51ppm e 5,42ppm (Tabela XI). Os sinais referentes ao mesmo hidrogênio para o diastereoisômero minoritário de **(94)-H** se apresentaram como um duplo duplete ($J=2\text{Hz}$; 5Hz) e um duplete largo ($J=5\text{Hz}$) com valores de deslocamento químico próximos aos observados para **(95)** (5,34ppm e 5,27ppm respectivamente). O espectro de RMN¹H do diastereoisômero majoritário de **(94)-H**

⁴⁵ O espectro da substância foi gentilmente cedido pelo aluno de doutorado Ariel L. Garcia.

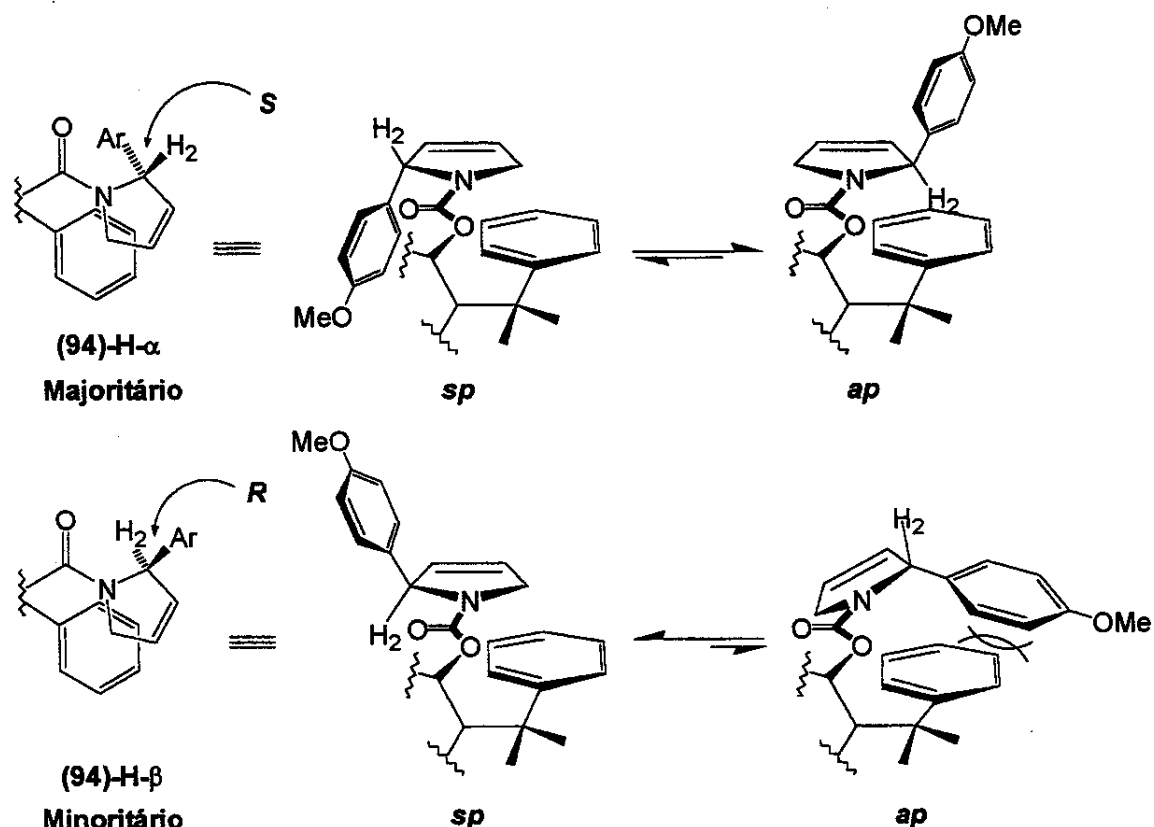
apresentou os sinais referentes a H2 como dois simpletos largos com deslocamentos químicos de 5,29ppm e 3,87ppm. Esse fenômeno de proteção observado para um dos rotâmeros do diastereoisômero majoritário de **(94)-H** indica que um dos seus rotâmeros coloca H2 dentro do cone de proteção da porção arílica do auxiliar quiral.

Tabela XI: Valores de deslocamento químico de RMN¹H para H2 de **(95)** e diastereoisômeros de **(94)-H** e **(94)-NO₂**.



Composto	H2 / δ (multiplicidade)
(95)	5,51 (sl); 5,42 (sl)
(94)-H ^{majoritário}	5,29 (sl); 3,87 (sl)
(94)-H ^{minoritário}	5,34 (dd, $J=2\text{Hz}; 5\text{Hz}$); 5,27 (dl; $J=5\text{Hz}$)
(94)-NO₂ ^{majoritário}	5,28 (sl); 3,79 (sl)
(94)-NO₂ ^{minoritário}	5,27 (sl); 5,19 (sl)

A análise das duas conformações mais prováveis para os rotâmeros de cada diastereoisômero de **(94)-H** mostra que apenas aquele com configuração absoluta *S* em C2 pode colocar H2 dentro do cone de proteção do anel aromático (**Esquema XLVII**).



Esquema XLVII: Equilíbrio conformacional entre os rotâmeros dos diastereoisômeros de (94)-H.

O confronto dessas análises indica que a configuração absoluta de C2 no diastereoisômero majoritário de (94)-H- α é S.

Essa hipótese racionaliza a acentuada diferença entre as populações dos rotâmeros observados para o produto minoritário (94)-H- β , uma vez que o seu rotâmero *ap* é desfavorecido por questões estéreas.

A 2-aril-3,4-pirrolina minoritária (94)-NO₂- β se apresentou como um sólido cristalino. Este foi submetido a experimentos de cristalografia de raio-X⁴⁶, revelando configuração absoluta *R* em C2, resultado que está em linha com a determinação realizada por RMN¹H (Figura XIX).

⁴⁶ Cristalografia de raio-X foi gentilmente realizada pelo grupo de pesquisa do Prof. Dr. Julio Zukerman-Schpector - Laboratório de Cristalografia, Estereodinâmica e Modelagem Molecular.

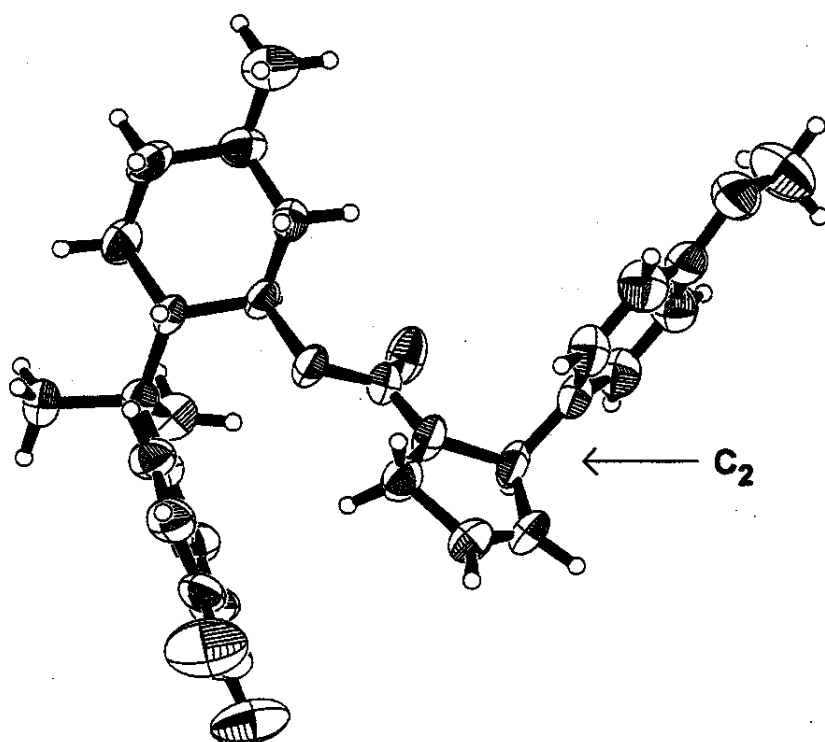
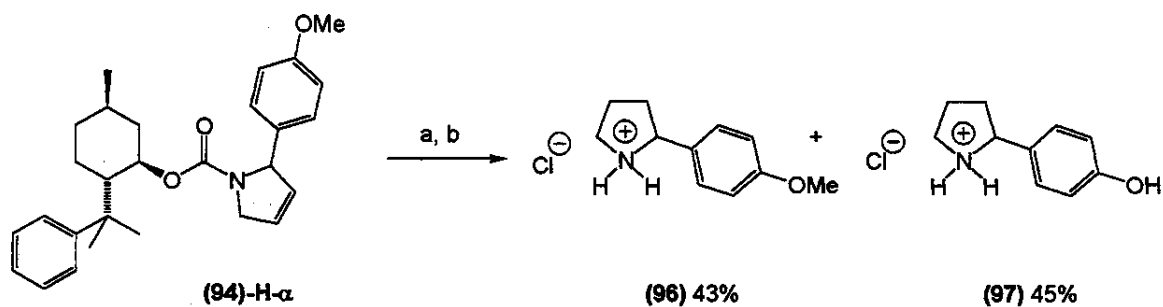


Figura XIX ORTEP da estrutura cristalina de (94)-NO₂-β.

O composto **(94)-H-α** foi submetido a hidrogenação catalítica e posterior hidrólise ácida. Isto levou a formação de uma mistura de duas substâncias. Estas foram separadas por cromatografia de camada fina preparativa e, após acidificação foram caracterizadas como os cloridratos **(96)** e **(97)** em rendimentos de 43% e 45% respectivamente (**Esquema XLVIII**).



a. Pd/C (10%), AcOEt, 12 h; b. HCl 6 mol. L⁻¹, Δ

Esquema XLVIII: Preparação do hidrocloreto de 2-(4-metóxfenil)pirrolidina

O cloridrato (**96**) com configuração absoluta *R* já se encontra descrito na literatura e apresenta $[\alpha]_D = -14,3$ ($c=0,98$, MeOH)⁴⁷. A solução metanólica do composto (**96**) obtido a partir de (**94**)-H- α foi submetido a experimento de dicroísmo circular e rotação óptica para avaliação do seu comportamento frente a luz plano polarizada. Apesar de nossos esforços, nenhum dos experimentos forneceu resultado confiável.

Baseados nestes resultados, bem como naqueles obtidos para os produtos de cicloadição (**3**) e de adição de haletos de aril magnésio a íons *N*-acil piridínios (**46**) e (**47**)²⁶, podemos afirmar que além se suas propriedades de transferência de assimetria, os carboxilatos de 8-arilmentilas se prestam à determinação da configuração absoluta de centros estereogênicos contidos nos carbonos α a nitrogênio de heterocíclis nitrogenados *N*-protegidos de 5 e 6 membros.

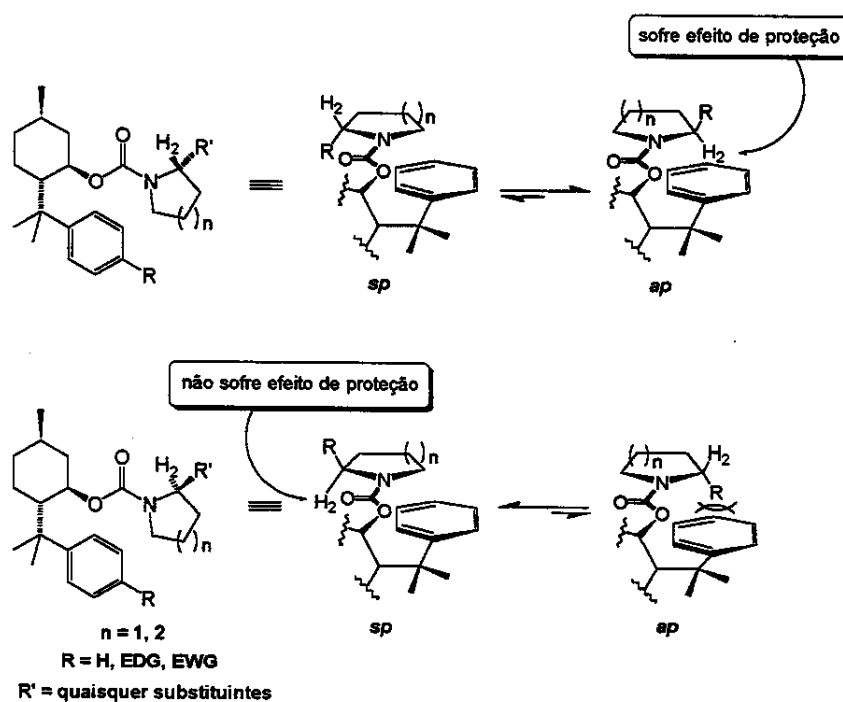
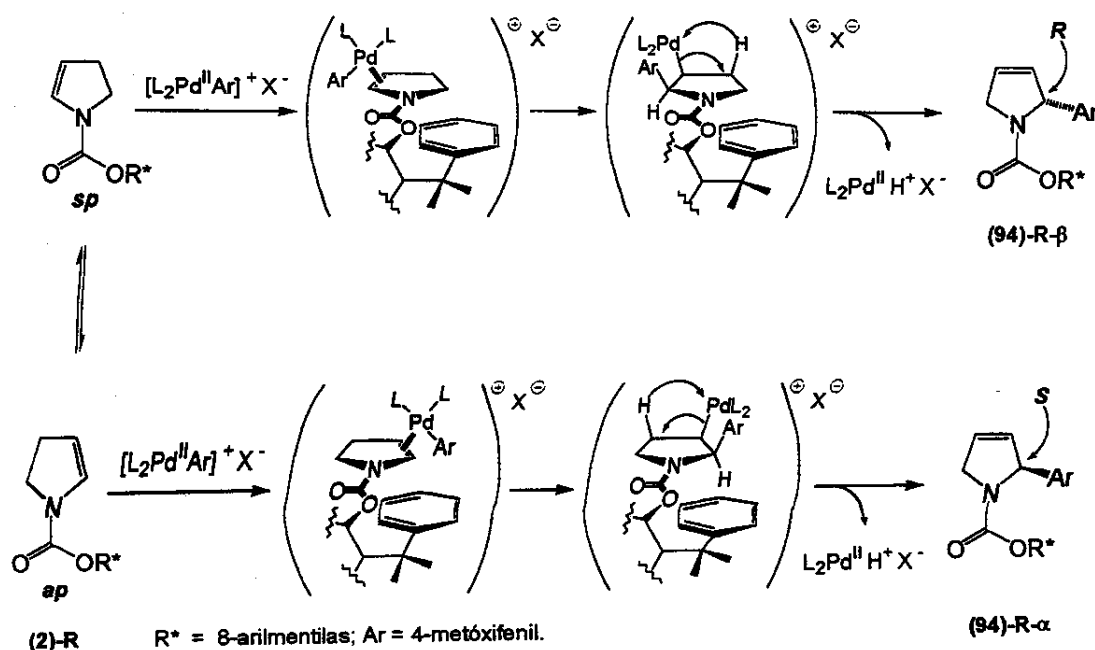


Figura XIX: Modelo para a determinação da configuração absoluta de C2 em heterocíclis nitrogenados *N*-protegidos de 5 e 6 membros contendo 8-arilmentilas como auxiliares quirais.

⁴⁷ Higashiyama, K.; Inoue, H.; Takahashi, H. *Tetrahedron Lett.* 1994, 50, 1083.

III.A. Origens da diastereosseletividade na reação de Heck entre enecarbamatos contendo 8-arilmentilas como auxiliar quiral com sais de diazônio.

A diastereosseletividade facial da reação de Heck entre enecarbamatos endocíclicos contendo 8-arilmentilas (**2**)-R com sais de diazônio deve-se, provavelmente, a uma competição entre a aproximação do complexo $L_2Pd^{II}Ar^+ X^-$ à face menos impedida estereamente do rotâmero *ap* (face *Re*) e a aproximação desse mesmo complexo de paládio à face *Si* do rotâmero *sp* (Esquema XLIX).



Esquema XLIX: Formação do centro estereogênico em C2 de **(94)-R**.

A mudança do caráter eletrônico da porção arílica do auxiliar quiral influenciou na razão diastereomérica dos produtos formados, indicando, ainda que de maneira preliminar, que a diastereosseletividade facial da reação em estudo também tem uma componente eletrônica. Contudo, em função da ausência de mais informações experimentais, não nos é possível apresentar, dentro deste trabalho, uma proposta mais concreta para as origens da diastereosseletividade facial nas reações de Heck de enecarbamatos endocíclicos contendo 8-arilmentilas como auxiliares quirais com sais de diazônio.

Parte C

Conclusões

Conclusões

Por meio da preparação de enecarbamatos contendo 8-arilmentilas como auxiliares quirais (rendimento médio de 40% a partir do álcool **(13)-R**) e seu emprego frente as condições de cicloadição [2+2] com dicloroceteno, foi possível verificar a influência do caráter eletrônico da porção arílica do auxiliar quiral na diastereosseletividade facial deste reação (1:1,5 em **(2)-NO₂** e 1,25:1 para **(2)-MeNMoc**).

Para o enecarbamato contendo a porção arílica do auxiliar quiral deficiente em densidade eletrônica **(2)-NO₂**, foi possível constatar que um efeito de estabilização eletrônica do tipo " *π -stacking* de demanda reversa" ocorre no estado fundamental. Este efeito eleva o valor da barreira de energia associada a interconversão entre os isômeros conformacionais *sp* e *ap* (19,2 Kcal.mol⁻¹ e 18,8 Kcal.mol⁻¹ onde normalmente encontram-se valores na faixa de 16 Kcal.mol⁻¹), fazendo com que o valor da razão diastereomérica entre os cicloadutos **(3)-NO₂** seja ditado pela razão populacional desses rotâmeros.

Uma competição entre efeitos de estabilização eletrônica e desestabilização estérea no estado de transição é, provavelmente, a origem da diastereosseletividade facial encontrada na reação de cicloadição [2+2] dos enecarbamatos **(2)-H** e **(2)-MeNMoc** com dicloroceteno.

O emprego dos enecarbamatos **(2)-H** e **(2)-NO₂** frente às condições de arilação de Heck com tetrafluoroborato de 4-metóxfenildiazônio levou à formação dois diastereoisômeros (80% de rendimento) passíveis de separação cromatográfica, em respectivas razões diastereoméricas de 3,5:1 e 5:1 a favor daquele com configuração S em C2.

O emprego de 8-arilmentilas como auxiliares quirais na formação de centros estereogênicos em heterocíclis nitrogenados *N*-protegidos de 5 e 6 membros traz, além do ganho na diastereosseletividade facial na formação de centros estereogênicos em C2 ou C6, a vantagem de auxiliar na determinação da configuração absoluta dos centros estereogênicos gerados nesses mesmos carbonos.

Parte IV

Procedimento Experimental

I. Materiais e métodos.

As reações sensíveis a umidade foram realizadas com vidraria seca em estufa a 140-160°C por um período de 1 hora. Esta foi resfriada em dessecador.

As análises por cromatografia de camada delgada foram realizadas em cromatofolha Meck 60F₂₅₄ com sílica gel suportada. As placas foram reveladas com vapores e iodo, solução etanólica de fosfomolibdato de amônio 7% seguida de aquecimento ou lâmpada de UV $\lambda = 254$ nm. Para a cromatografia rápida em coluna foi utilizada sílica-gel (230-400 mesh, 60Å).

As análises por cromatografia em fase gasosa foram realizadas em aparelho HP-6890, com coluna capilar HP-5 e registradas em integrador HP-3395.

As análises por cromatografia em fase líquida de alta eficiência foram realizadas em aparelho HP-1100, com uma coluna Hypersil (5 μ m, 200x4,6mm) e registradas por um integrador HP-3395.

Os experimentos de espectrometria de massas de alta resolução foram realizados em espectrômetro Autospec-Micromass-EBE.

Os experimentos de ressonância magnética nuclear foram realizados nos seguintes aparelhos: Bruker AC300/P ou Varian Gemini 2000 (300 MHz para ¹H e 75 MHz para ¹³C) e Varian Inova (500 MHz para ¹H e 125 MHz para ¹³C). Os deslocamentos químicos (δ) foram registrados em ppm e foram referenciados de acordo com a **Tabela XII**.

Tabela XII : Referência interna vs solvente nos experimentos de RMN ¹H e ¹³C.

Solvente	Referência para RMN ¹ H	Referência para RMN ¹³ C
CDCl ₃	TMS ($\delta = 0,00$ ppm)	CDCl ₃ ($\delta = 77,0$ ppm)
CCl ₄	TMS ($\delta = 0,00$ ppm)	CCl ₄ ($\delta = 96,0$ ppm)
C ₆ D ₁₂	TMS ($\delta = 0,00$ ppm)	TMS ($\delta = 0,0$ ppm)
C ₆ D ₅ NO ₂	TMS ($\delta = 0,00$ ppm)	TMS ($\delta = 0,0$ ppm)
D ₂ O	DHO ($\delta = 4,60$ ppm)	CCl ₄ ($\delta = 96,0$ ppm)

Os experimentos de infravermelho foram realizados em aparelho Nicolet Impact 410 (FTIR) e Bomem MB100.

As medidas de rotação óptica foram realizadas em aparelhos Lep-A2 da Carl-Zeiss utilizando cela de quartzo e lâmpada de sódio. As concentrações (c) estão expressas em g/100 mL.

Os pontos de fusão foram obtidos, sem correção, em aparelho Unimelt-Capilar da Thomas Hoover.

A nomenclatura dos compostos preparados neste trabalho correspondem à nomenclatura oficial da IUPAC dada pelo programa ACD/Name 1.0 (www.acdlabs.com).

Os reagentes e solventes foram tratados da seguinte forma:

Acetonitrila (CH_3CN) - destilada de hidreto de cálcio sob atmosfera inerte e guardada sob peneira molecular de $4\text{\AA}$;

Anidrido trifluoroacético - destilado sob atmosfera inerte;

Butilviniléter - destilado no momento da reação;

Ciclohexano - destilado de hidreto de cálcio sob atmosfera inerte no momento da reação;

Clorofórmio - refluxado por 5 h em P_2O_5 seguido de destilação e armazenagem em peneira molecular $4\text{\AA}$;

Diclorometano (CH_2Cl_2) - destilado de hidreto de cálcio sob atmosfera inerte no momento da reação;

2,6-lutidina - destilada de hidreto de cálcio sob atmosfera inerte e guardada sob peneira molecular de $4\text{\AA}$;

Piridina - destilada de hidreto de cálcio sob atmosfera inerte e guardada sob peneira molecular de $4\text{\AA}$;

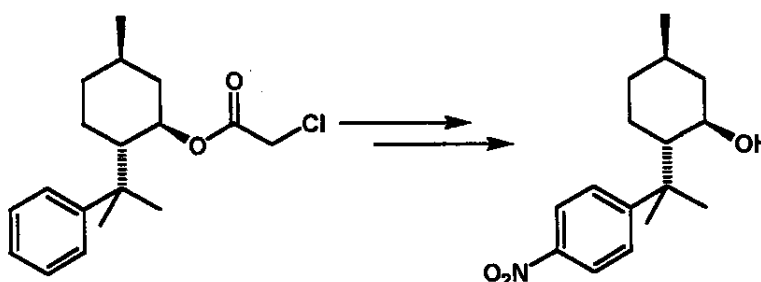
Tetraidrofurano - pré secagem em hidreto de cálcio sob atmosfera inerte e destilado de sódio e benzofenona sob atmosfera inerte no momento da reação;

Tolueno - destilado de sódio e benzofenona sob atmosfera inerte no momento da reação;

Trietilamina - destilada de hidreto de cálcio sob atmosfera inerte no momento da reação.

II. Protocolos

- Preparação do (1*R*,2*S*,5*R*)-5-metil-2-[1-metil-1-(4-nitrofenil)etil] cicloexanol (**13**)-NO₂.



Em um balão (25 mL) de uma boca com barra magnética para agitação e atmosfera inerte, foi feita uma solução de 1 g (3,24 mmol) de (**36**)-H em 5 mL de CHCl₃. O balão foi resfriado em banho de gelo e, em seguida, foram adicionados 0,5 g (6,48 mmol) de NH₄NO₂ e 3,2 mL (22,68 mmol) de anidrido trifluoroacético. Logo após, o banho de gelo foi retirado e o conteúdo do balão agitado a t.a. por 4 hs. Ao término deste período, a solução amarela resultante foi lavada com água, salmoura e seca sob MgSO₄ anidro. Os voláteis foram evaporados e o resíduo foi colocado em bomba da alto-vácuo. Foram obtidos 1,148 g de um óleo amarelo com pureza > 99% (CG). Sem maiores purificações, esse óleo foi transferido para um balão (50 mL) de uma boca com barra magnética para agitação e a ela foram adicionados 18 mL de CH₃OH. Ao meio reacional foi adicionada uma solução de 2,5 g de KOH em 20 mL de CH₃OH/ 3 mL de H₂O. Um condensador de refluxo foi acoplado ao balão, que foi aquecido a 60°C, sob agitação magnética, por 3,5 h. Ao final deste período o volume de solvente foi reduzido (~5 mL) em evaporado rotatório, diluído com água destilada (15 mL) e extraído com AcOEt (3 x 20 mL). As fases orgânicas foram reunidas e secas sob MgSO₄ anidro. O solvente foi

removido no evaporador rotatório e o resíduo purificado por cromatografia rápida em coluna de sílica-gel (hexano/AcOEt 7:3) redendo 863 mg (3,11mmol; 96%) de um óleo amarelado caracterizado como (1*R*,2*S*,5*R*)-5-metil-2-[1-metil-1-(4-nitrofenil)etil] cicloexanol (**13**)-NO₂.

Caracterização de (**13**)-NO₂

$[\alpha]_D^{20} = 26,8$ ($c = 0,56$; CHCl₃); $[\alpha]_D^{20}$ literatura = 20,7 ($c = 0,56$; CHCl₃).

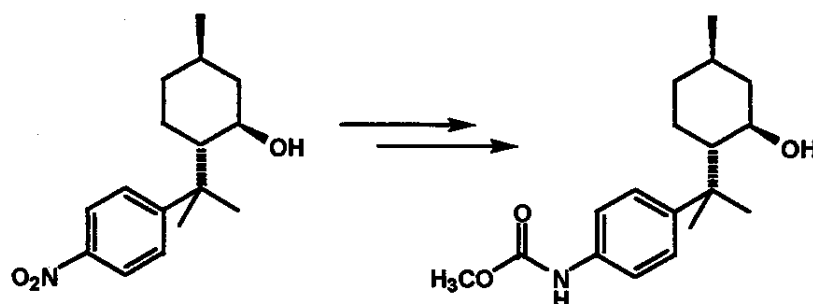
R_f = 0,40 (hexano/AcOEt 7:3).

IV/cm⁻¹ (filme em janela de NaCl) = 3417(m); 2951(F); 2920(F); 2868(F); 1738(f); 1603(m); 1516(F); 1456(m); 1346(F); 1265(m); 1113(m); 1092(m); 1029(m); 856(m); 758(m); 702(m).

RMN¹H (300MHz, CDCl₃, ta) = δ 8,1 (d, $J = 9$ Hz e 2H); 7,5 (d, $J = 9$ Hz e 2H); 3,5 (td, $J = 10$ Hz e 4Hz, 1H); 1,9-0,7 (m, 8H); 1,5 (s, 3H); 1,3 (s, 3H); 0,8 (d, $J = 7$ Hz, 2H);

RMN¹³C (75,5MHz, CDCl₃, ta) = δ 159,9; 145,6; 126,7; 123,2; 72,9; 60,3; 54,1; 46,1; 40,8; 34,6; 31,6; 27,3; 26,6; 25,7; 21,8; 14,1.

- Preparação do *N*-{4-[1-((1*S*,2*R*,4*R*)-2-hidróxi-4-metilcicloexil)-isopropil]fenil} metóxicarboxamida (**13**)-HNMoc.



Em um balão (100 mL) de uma boca com barra magnética para agitação foi feita uma solução de 602 mg (2,17 mmol) de (**13**)-NO₂ em 30 mL de AcOEt. A esta solução foram adicionados 60 mg de Pd/C (10%). A atmosfera foi trocada para H₂ e o meio reacional agitado intensamente por 16h. Após esse período, a solução

foi filtrada em coluna de Celite® (≈ 2 cm) para um balão de uma boca (100 mL), seca no evaporador rotatório e, em seguida, em alto-vácuo. Uma barra de agitação magnética foi introduzida no balão, a atmosfera foi trocada por argônio e o óleo resultante foi dissolvido em 20 mL de CH_2Cl_2 anidro. O balão foi resfriado em banho de gelo e, ao seu conteúdo, foram adicionados 27 mg (10 mol%) de DMAP, 0,2 mL (120 mol%) de cloroformato de metila e 0,4 mL (130 mol%) de trietilamina anidra. O sistema reacional foi agitado por 2 h e ao final deste período foram adicionados 10 mL de solução aquosa saturada de NH_4Cl ao conteúdo do balão. A fase orgânica foi separada, lavada com 10 mL de H_2O e seca sob MgSO_4 anidro. O solvente foi removido no evaporador rotatório e o resíduo foi purificado por cromatografia rápida em coluna de sílica-gel (hexano/ AcOEt 7:3) rendendo 590 mg (1,93 mmol; 89%) de um sólido cristalino amarelado caracterizado como *N*-{4-[1-((1*S*,2*R*,4*R*)-2-hidróxi-4-metilcicloexil)-isopropil]fenil}metóxicarboxamida (13)-HNMOc.

Caracterização de (13)-HNMOc

$[\alpha]_D^{20} = -30,9$ ($c = 1$; AcOEt).

pf/ $^\circ\text{C} = 146-148$

$R_f = 0,35$ (hexano/ AcOEt 7:3)

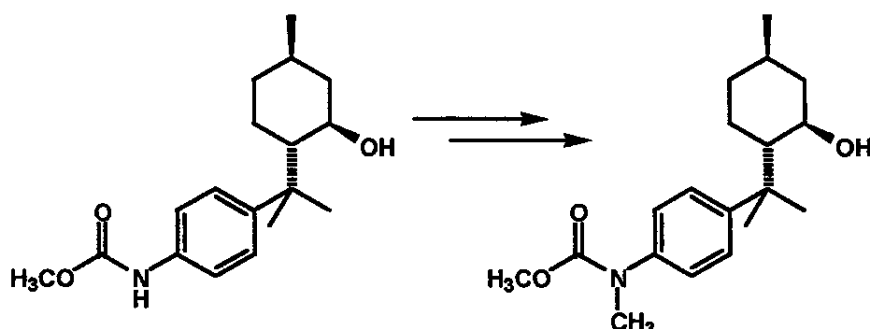
IV/cm^{-1} (pastilha de KBr) = 3508(mL); 3342(mL); 3279(mL); 3057(f); 2956(m); 2923(m); 2868(f); 2852(f); 1727(m); 1710(F); 1598(m); 1535(F); 1456(f); 1406(m); 1319(m); 1235(F); 1071(m); 834(m).

RMN^1H (300MHz, CDCl_3 , ta) = δ 7,32 (s, 4H); 6,79 (s, 1H); 3,76 (s, 3H); 3,52 (td, $J = 10\text{Hz}$ e 4Hz , 1H); 1,85 (qd; $J = 12\text{Hz}$ e 4Hz , 1H); 1,77-1,56(m, 3H); 1,51-0,74(m, 4H); 1,34 (s, 3H); 1,27 (s, 3H); 0,87 (d, $J = 7\text{Hz}$, 3H).

RMN^{13}C (75,5MHz, CDCl_3 , ta) = δ 154,1; 146,2; 135,5; 126,3; 118,7; 72,9; 54,0; 52,1; 45,3; 39,3; 34,8; 31,4; 28,7; 26,4; 24,3; 21,9.

EMAR (m/z) – $[\text{M}]^+_{(\text{obtido})} = 305,19938$ (5,19%); $[\text{M}]^+_{(\text{calc.})} = 305,19909$; $\text{M}^+_{100\%} = 192,09896$.

- Preparação do *N*-{4-[1-((1*S*,2*R*,4*R*)-2-hidróxi-4-metilcicloexil)-isopropil]fenil} metóxi-*N*-metilcarboxamida (**13**)-MeNMoc.



Em um balão (50 mL) de uma boca com barra magnética para agitação foi feita uma solução de 288 mg (0,94 mmol) de (**13**)-HNmoc em 5 mL de etilvinileter recém destilado. O balão foi resfriado em banho de gelo. A esta solução foi adicionado um cristal de ácido *p*-toluenosulfônico*. O andamento da reação foi acompanhado por CCD (hexano/acetona 4:1). Após seu término (~ 3 h), foram adicionados 6 mL de solução saturada de NaHCO₃ e, após 5 minutos de agitação, foram adicionados 10 mL de éter etílico. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com éter etílico (3 x 10 mL). As fases etéreas foram reunidas, secas sob MgSO₄ anidro e secas de solvente no evaporador rotatório. O óleo resultante foi purificado por cromatografia preparativa em camada delgada de sílica (hexano/acetona 7:1, 3 corridas), transferido para um balão (50 mL) de uma boca, seco sob alto-vácuo e dissolvido com 10 mL de THF anidro. Ao balão foram adicionados uma barra magnética para agitação e 60 mg de NaH suspenso em óleo mineral (~50%). A suspensão foi mantida sob agitação por 10 minutos e, em seguida, foram adicionados 64 µl (120 mol%) de CH₃I. A reação foi acompanhado por CCD e após o término (~1,5 h), ainda sob agitação, foram adicionados 10 mL de solução saturada de NaCl, 10 mL de éter etílico e NaHSO₃ sólido. As fases foram separadas e a fase orgânica lavada com solução saturada de NaCl (3 x 10 mL) e seca sob MgSO₄ anidro. O solvente foi removido no evaporador rotatório e o resíduo purificado por cromatografia preparativa em camada delgada de sílica (hexano/AcOEt 5:1; 2 corridas) rendendo 235 mg (0,74 mmol; 70%) de um óleo

incolor caracterizado como *N*-{4-[1-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-hidróxi-4-metilcicloexil)-isopropil]fenil}metóxi-*N*-metilcarboxamida **(13)-MeNMoc**.

Caracterização de **(13)-MeNMoc**

$[\alpha]_D^{20} = -31,2$ ($c = 0,8$; AcOEt).

$R_f = 0,20$ (hexano/acetona 4:1)

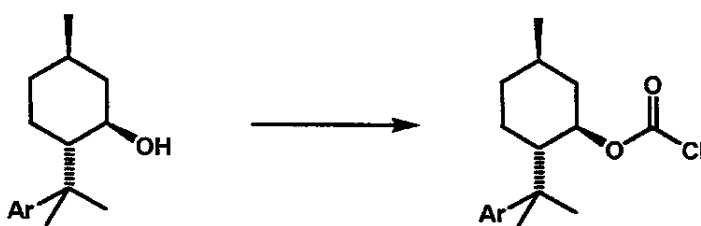
IV/cm⁻¹ (filme em janela de NaCl) = 3477(mL); 3037(f); 2951(m); 2918(m); 2868(m); 1709(F); 1608(f); 1512(m); 1454(m); 1300(m); 1194(m); 1161(m); 1122(m); 1018(m); 839(m); 769(m).

RMN¹H (300MHz, CDCl₃, ta) = δ 7,35(d, $J = 9$ Hz e 2H); 7,17(d, $J = 9$ Hz e 2H); 3,70(td, $J = 10$ Hz e 4Hz, 1H); 3,28(s, 3H); 1,85(dq, $J = 12$ Hz e 3Hz); 1,77-1,58(m, 3H); 1,42(s, 3H); 1,29(s, 3H); 0,88(d, $J = 7$ Hz, 3H); 1,54-0,77(m, 4H).

RMN¹³C (75,5MHz, CDCl₃, ta) = δ 156,2; 149,1; 140,9; 126,3; 125,4; 73,0; 54,2; 52,9; 45,6; 39,7; 37,8; 34,9; 31,5; 28,6; 26,5; 24,7; 22,0.

EMAR (m/z) - $[M]^+$ _(obtido) = 319,21410 (4,38%); $[M]^+$ _(calc.) = 319,21474; M^+ _{100%} = 206,12006.

- Procedimento geral para a preparação do cloroformato de (1*R*,2*S*,5*R*)-5-metil-2-[1-metil-1-arietil]cicloexila **(42)-R**.



Em um balão (50 mL) de uma boca contendo barra magnética para agitação e atmosfera inerte, foi feita uma solução de 300 mg (37 mol%) de trifosgênio em 10mL de CH₂Cl₂. Em outro balão (25 mL) de uma boca, foi feita uma solução de 701 mg (3,02 mmol) de **(13)-H** em 10 mL de CH₂Cl₂. Esta foi

*excesso de ácido *p*-toluenosulfônico leva a formação de produtos de polimerização do etilviniléter que podem impossibilitar o isolamento do acetal desejado.

transferida para o primeiro balão por meio de cânula. Após a transferência, o balão foi resfriado em banho de gelo e seguindo-se a adição de 90 μ l (37 mol%) de piridina seca. Terminada a adição, o banho refrigerante foi retirado, o septo trocado por uma rolha de vidro e o conteúdo do balão agitado a temperatura ambiente por 18 hs. Após esse período, foram adicionados, ainda sob agitação, 10 mL de solução aquosa saturada de NH_4Cl . A mistura foi agitada por 15 minutos e as fases foram separadas. A fase orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de NaCl (2 x 10 mL) e seca sob MgSO_4 anidro. O solvente foi removido no evaporador rotatório e o resíduo foi purificado por cromatografia rápida em coluna de sílica-gel (hexano/ AcOEt 7:3) restando 835 mg (2,82 mmol; 94%) de um óleo incolor caracterizado como cloroformato de (1*R*,2*S*,5*R*)-5-metil-2-(1-metil-1-feniletil)cicloexila **(42)-H**.

Caracterização de **(42)-H**

$[\alpha]_D^{20} = -36,4$ ($c = 0,96$; AcOEt)

$R_f = 0,74$ (hexano/ AcOEt 7:3).

IV/cm^{-1} (filme em janela de NaCl) = 3087(f); 3062(f); 3022(f); 2958(F); 2925(F); 2876(m); 1768(F); 1601(f); 1458(f); 1371(f); 1172 (F); 1157(F); 128(m); 1092(m); 839(M); 762(m); 700(m).

RMN^1H (300MHz, CDCl_3 , ta) = δ 7,34-7,26 (m, 4H); 7,20-7,12 (m, 1H); 4,77 (td, $J = 10\text{Hz}$ e 4Hz , 1H); 2,00 (td, $J = 10\text{Hz}$ e 4Hz , 2H); 1,62 (td, $J = 10\text{Hz}$ e 4Hz , 2H); 1,52-0,76 (m, 4H); 1,37 (s, 3H); 1,30 (s, 3H); 0,89 (d, $J = 7\text{Hz}$, 3H).

RMN^{13}C (75,5MHz, CDCl_3 , ta) = δ 149,8; 128,2; 125,6; 125,4; 83,9; 50,5; 40,9; 39,8; 34,1; 31,4; 26,8; 26,7; 26,6; 21,6.

Caracterização de **(42)-NO₂**

$[\alpha]_D^{20} = -5,1$ ($c = 3,90$; AcOEt).

$R_f = 0,64$ (hexano/ AcOEt 7:3).

IV/cm^{-1} (filme em janela de NaCl) = 3086(f); 2959(m); 2920(m); 2870(m); 1772(F); 1597(m); 1518(F); 1465(f); 1323(F); 1172(F); 1123(m); 839(M).

RMN¹H (300MHz, CDCl₃, ta) = δ 8,17 (d, J = 9Hz, 2H); 7,45 (d, J = 9Hz, 2H); 4,78 (td, J = 10Hz e 4Hz, 1H); 2,11 (td, J = 11Hz e 4Hz, 1H); 2,10-1,98 (m, 1H); 1,78 (qd, J = 13Hz e 4Hz, 1H); 1,69 (qd, J = 13Hz e 4Hz, 1H); 1,56-0,80 (m, 4H); 1,39 (s, 3H); 1,29 (s, 3H); 0,91 (d, J = 7Hz, 3H).

RMN¹³C (75,5MHz, CDCl₃, ta) = δ 158,4; 150,0; 145,8; 126,2; 123,5; 83,2; 50,4; 40,7; 40,2; 33,9; 31,3; 28,0; 26,3; 24,2; 21,5.

Caracterização de (42)-MeNMoc

$[\alpha]_D^{20} = -37,5$ ($c = 0,4$; AcOEt.).

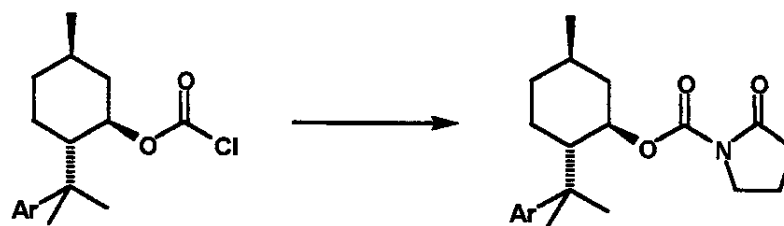
R_f = 0,40 (hexano/AcOEt 4:1)

IV/cm⁻¹ (filme em janela de NaCl) = 3038(f); 2955(F); 2925(F); 2871(m); 1770(F); 1713(F); 1609(f); 1516(m); 1455(m); 1361(m); 1302(f); 1171(m); 1129(m); 841(f); 770(f).

RMN¹H (300MHz, CDCl₃, ta) = δ 7,41-7,09(m, 4H); [4,78(td, J = 11Hz e 4Hz) + 3,80(td, J = 11Hz e 4Hz) = 1H]; [4,25-4,03(m) + 3,71(d, J = 4Hz) = 3H]; 3,29(d, J = 4Hz) + 3,28(d, J = 4Hz) = 3H]; 2,25-0,72(m, 17H).

RMN¹³C (75,5MHz, CCl₄, ta) = δ 154,1; 148,6; 146,2; 141,0; 140,6; 126,0; 125,7; 125,2; 124,9; 124,5; 82,5; 61,3; 61,1; 60,7; 53,4; 52,9; 52,1; 52,0; 50,3; 48,1; 44,7; 40,8; 40,7; 39,3; 37,1; 35,4; 34,4; 34,1; 33,0; 31,2; 28,8; 28,7; 26,7; 26,5; 25,9; 25,5; 23,9.

- Procedimento geral para preparação do 2-oxo-1-pirrolidinocarboxilato (1*R*,2*S*,5*R*)-5-metil-2-(1-metil-1-*ariletil*)cicloexila **(40)-R**.



Em um balão (25 mL) de uma boca com barra magnética para agitação e atmosfera inerte, foi feita uma solução de 80 μl (100 mol%) de 2-pirrolidinona em 2 mL de THF anidro. O balão foi resfriado a -30°C (AcOEt/ N_2 líquido) e a ele foram adicionados 1,13 mL de solução de MeLi 0,9 mol. L^{-1} em cumeno/THF (9:1). Em outro balão (10 mL) de uma boca, foi feita uma solução de 300 mg (1 mmol) de **(42)-H** em 2 mL de THF anidro. Esta foi transferida por cânula para o primeiro balão. O banho refrigerante foi retirado e o conteúdo do balão foi agitado por 2 h. Ao término deste período, foram adicionados 2 mL de solução aquosa saturada de NaCl. Após agitação (~5 minutos), as fases foram separadas e a fase orgânica seca sob MgSO_4 anidro. O solvente foi removido no evaporador rotatório e o resíduo purificado por cromatografia rápida em coluna de sílica-gel (hexano/AcOEt 7:3) rendendo 228 mg (0,66 mmol; 66%) de um óleo incolor caracterizado como 2-oxo-1-pirrolidinocarboxilato (1*R*,2*S*,5*R*)-5-metil-2-(1-metil-1-*ariletil*)cicloexila **(40)-H** e 59 mg (0,20 mmol; 20%) de um óleo incolor caracterizado como (1*R*,2*S*,5*R*)-5-metil-2-(1-metil-1-feniletil)cicloexanol **(13)-H**.

Caracterização de **(40)-H**

pf/ $^{\circ}\text{C}$ = 82,5-84,0 $^{\circ}\text{C}$

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -16,7 (c = 3,3; AcOEt).

R_f = 0,35 (hexano/AcOEt 7:3)

IV/cm^{-1} (filme em janela de NaCl) = 3091(f); 3057(f); 2959(m); 2959(m); 2920(m); 2872(m); 1787(F); 1753(m); 1709(m); 1601(f); 1460(f); 1372(m); 1299 (F); 1284(F); 1240(m); 1176(m); 1035(m); 766(m); 703(m).

RMN¹H (300MHz, CDCl₃, ta) = δ 7,29 (t, J = 8Hz, 2H); 7,24 (t, J = 8Hz, 2H); 7,15 (t, J = 6Hz, 1H); 4,94 (td, J = 10Hz e 5Hz, 1H); 3,24-3,15 (m, 1H); 2,56-2,47 (m, 1H); 2,35 (t, J = 8Hz, 2H); 2,10 (td, J = 11Hz e 3Hz, 1H); 1,93-1,82 (m, 2H); 1,82-1,64 (m, 3H); 1,58-1,40 (m, 1H); 1,30-0,80 (m, 3H); 1,35 (s, 3H); 1,20 (s, 3H); 0,88 (d, J = 7Hz, 3H).

RMN¹³C (75,5MHz, CDCl₃, ta) = δ 174,0; 152,1; 150,0; 127,8; 125,3; 124,6; 75,6; 50,5; 45,4; 41,9; 39,4; 34,3; 32,5; 31,2; 29,7; 26,2; 22,7; 21,7; 17,1.

Caracterização de (40)-NO₂

pf/°C = 149-150

$[\alpha]_D^{20} = +23,8$ ($c = 4,4$; AcOEt).

R_f = 0,26 (hexano/AcOEt 7:3)

IV/cm⁻¹ (filme em janela de NaCl) = 3082(f); 2964(m); 2920(m); 2872(m); 1792(F); 1753(m); 1714(m); 1597(f); 1518(m); 1343(F); 1294(F); 1181(f); 1035(f); 859(f).

RMN¹H (300MHz, CDCl₃, ta) = δ 8,10 (d, J = 9Hz, 2H); 7,48 (d, J = 9Hz, 2H); 4,95 (td, J = 11Hz e 4Hz, 1H); 3,36-3,26 (m, 1H); 2,81-2,71 (m, 1H); 2,32 (t, J = 8Hz, 2H); 2,14 (td, J = 11Hz e 3Hz, 1H); 1,95-1,82 (m, 2H); 1,82-1,63 (m, 3H); 1,60-0,85 (m, 4H); 1,41 (s, 3H); 1,25 (s, 3H); 0,89 (d, J = 7Hz, 3H).

RMN¹³C (75,5MHz, CDCl₃, ta) = δ 173,5; 160,0; 150,1; 145,5; 126,4; 122,9; 75,7; 50,8; 45,7; 41,7; 40,3; 34,1; 32,4; 31,2; 29,4; 26,1; 22,5; 21,6; 17,1.

EMAR (m/z) - $[M + H]^+$ (obtido) = 389,19778 (20,41%); $[M]^+$ (calc.) = 388,19982; $[M]^+_{100\%} = 389,19778$.

Caracterização de (40)-MeNMoc

pf / °C = 161-163

$[\alpha]_{Na}^{20} = +32,5$ ($c = 2$; AcOEt).

R_f = 0,17 (hexano/AcOEt 6:4).

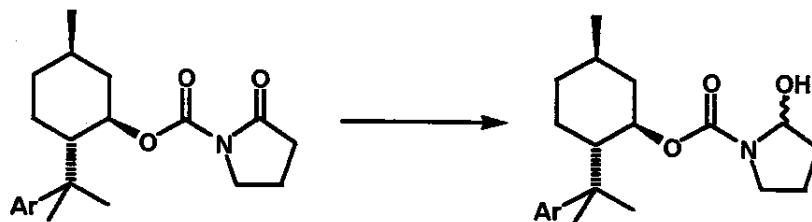
IV/cm⁻¹ (pastilha de KBr) = 3447(m); 2925(m); 2856(f); 1784(F); 1699(F); 1604(f); 1511(m); 1446(m); 1369(F); 1297(F); 1280(F); 1180(m); 1150(m); 1107(f); 1037(m); 1021(m); 994(m); 929(f); 839(m); 771(m); 592(m); 505(f).

RMN¹H (300MHz, CDCl₃, ta) = δ 7,26 (d, J = 8Hz, 2H); 7,12 (d, J = 9Hz, 2H); 4,95 (td, J = 11Hz e 5Hz, 1H); 3,72 (s, 3H); 3,28(s, 3H); 3,37-3,25 (m, 4H); 3,06-2,54 (m, 1H); 2,37 (t, J = 8Hz, 1H); 2,20-0,60 (m, 11H); 1,34 (s, 3H); 1,19 (s, 3H); 0,88 (d, J = 7Hz, 3H).

RMN¹³C (75,5MHz, CDCl₃, ta) = δ 174,0; 155,8; 149,9; 149,3; 140,1; 125,5; 124,3; 76,0; 52,8; 50,4; 45,7; 41,9; 39,4; 37,6; 34,3; 32,6; 31,2; 29,1; 26,4; 23,7; 21,7; 17,5.

EMAR (m/z) - [M]⁺ (obtido) = 430,24205 (3,32%); [M]⁺ (calc.) = 430,24677; [M]⁺ 100% = 206,10411.

- Procedimento geral par a preparação do 2-hidróxi-1-pirrolidinocarboxilato de (1*R*,2*S*,5*R*)-5-metil-2-(1-metil-1-ariletil)cicloexila (**41**)-R.



Em balão (10 mL) de uma boca com barra magnética para agitação e atmosfera inerte, foi feita uma solução de 103 mg (0,3 mmol) de (**40**)-H em 1,5mL de THF anidro. O balão foi resfriado a -72°C (etanol/CO₂ sólido), o seu conteúdo agitado magneticamente e a ele foram adicionados 0,3 mL de solução 1,5 mol.L⁻¹ de DIBAL-H em tolueno. O balão foi mantido no banho refrigerante e seu conteúdo mantido sob agitação por 2 h. Após esse período foram adicionados 2 mL solução aquosa saturada de tartarato de sódio e potássio ao meio reacional e a mistura resultante foi agitada por 1 h. Em seguida foram adicionados 2 mL de THF, 2 mL de água e as fases separadas. A fase orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de NaCl, as fases aquosas reunidas e extraídas com AcOEt (2 x

5mL). As fases orgânicas foram reunidas e secas sob MgSO_4 anidro. O solvente foi removido no evaporador rotatório e o resíduo purificado por cromatografia rápida em coluna sílica-gel (hexano/AcOEt 7:3) redendo 95 mg (0,28 mmol; 92%) de um óleo incolor caracterizado como 2-hidróxi-1-pirrolidinocarboxilato de (1*R*,2*S*,5*R*)-5-metil-2-(1-metil-1-feniletil)cicloexila **(41)-H**

Caracterização de **(41)-H**

$R_f = 0,20$ (hexano/AcOEt 7:3).

IV/cm^{-1} (filme em janela de NaCl) = 3435(m); 2954(F); 2920(F); 2867(m); 1680(F); 1601(f); 1416(F); 1338(m); 1181(m); 1098(m); 1040(f); 991(m); 771(m); 698(m).

RMN^1H (300MHz, CDCl_3 , ta) = δ 7,32-7,20 (m, 4H); 7,18-7,01 (m, 1H); [5,26 (s) + 5,24(s) = 1H]; [4,80 (td, $J = 10\text{Hz}$, 4Hz) + 4,74 (td, $J = 10\text{Hz}$ e 4Hz) = 1H]; 3,74-3,52 (m, 1H); 3,40-3,10 (m, 2H); 2,16-0,68 (m, 12H); [1,36 (s) + 1,32 (s) = 3H]; [1,22 (s) + 1,16 (s) = 3H]; [0,88 (d, $J = 7\text{Hz}$) + 0,85 (d, $J = 7\text{Hz}$) = 3H].

RMN^{13}C (75,5MHz, CDCl_3 , ta) = δ 155,1; 153,8; 152,9; 152,0; 127,8(4); 127,7(8); 125,3; 125,1; 124,8; 124,7; 87,1; 85,7; 75,0; 74,9; 50,8; 45,5; 44,8; 42,6; 42,1; 39,7; 39,4; 34,6; 32,8; 32,4; 31,3; 31,2; 30,0; 27,5; 26,7; 26,4; 25,6; 22,6; 21,8; 21,6.

Caracterização de **(41)-NO₂**

$R_f = 0,21$ (hexano/AcOEt 7:3).

IV/cm^{-1} (filme em janela de NaCl) = 3437(mL); 3082(f); 2954(F); 2924(F); 2873(m); 1682(F); 1597(m); 1516(F); 1412(F); 1346(F); 1191(m); 1108(m); 991(m); 864(m); 707(f).

RMN^1H (300MHz, CDCl_3 , ta) = δ 8,2-8,1 (m, 2H); 7,5-7,4 (m, 2H); 5,4-5,3 (m, 1H); [4,5 (td, $J = 11\text{Hz}$ e 4Hz) + 4,8 (td, $J = 11\text{Hz}$ e 4Hz) = 1H]; [3,8 (sl) + 3,6 (sl) + 3,5 (dl, $J = 3\text{Hz}$) + 3,5-3,4 (m) = 1H]; 3,2-3,1 (m) + 3,1-2,9 (m) + 2,8-2,7 (m) = 1H]; 2,4-0,8 (m, 13H); 1,4 (sl, 3H); 1,2 (sl, 3H); [0,9 (d, $J = 7\text{Hz}$) + 0,9 (d, $J = 7\text{Hz}$) = 3H].

RMN^{13}C (75,5MHz, CDCl_3 , ta) = δ 160,7; 160,5; 160,3; 154,3; 145,4; 126,3; 126,2; 123,3; 123,0; 122,9; 81,9; 80,2; 74,6; 74,5; 51,4; 51,1; 51,0; 45,7; 44,9; 44,8; 42,4;

42,3; 40,3; 34,4; 33,1; 32,4; 31,3; 29,9; 29,2; 29,0; 26,3; 26,2; 26,1; 23,2; 22,8; 22,4; 22,3; 22,0; 21,8; 21,7.

Caracterização de (41)-MeNMoc

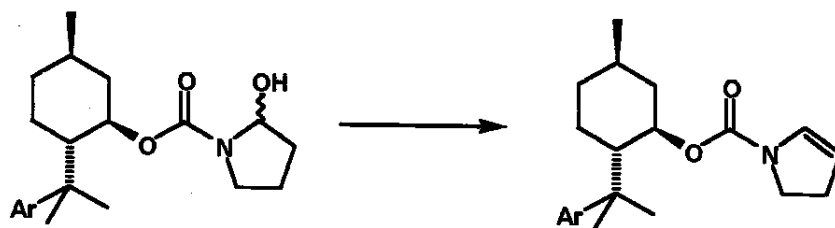
R_f = 0,20 (hexano/AcOEt).

IV/cm⁻¹ (filme em janela de NaCl) = 3399(f); 3062(f); 2955(F); 2920(F); 2871(m); 1710(F); 1693(F); 1609(f); 1514(m); 1450(m); 1428(m); 1414(m); 1366(m); 1197(f); 1161(f); 1115(f); 985(f); 839(f); 769(f); 736(f); .

RMN¹H (300MHz, CCl₄, ta) = δ 7,49 – 6,77 (m, 4H); 4,90 – 4,47 (m, 1H); 3,91 – 2,57 (m, 1H); 3,66 (s, 3H); 3,25 (s, 3H); 2,53 – 0,46 (m, 24H).

RMN¹³C (75,5MHz, CCl₄, ta) = δ 154,7; 140,2; 125,2; 124,5; 124,2; 81,4; 73,6; 59,3; 55,1; 52,1; 50,6; 44,3; 42,5; 39,1; 37,2; 34,6; 32,2; 31,2; 30,2; 29,5; 26,4; 23,1; 22,5; 21,8.

- Procedimento geral para a preparação do 2,3-diidro-1H-1-pirrolocarboxilato de (1*R*,2*S*,5*R*)-5-metil-2-(1-metil-1-*ariletil*)cicloexila (**2**)-R.



Em um balão (10 mL) de um boca com barra magnética para agitação, condensador de Liebig e atmosfera inerte, foi feita uma solução de 190mg (0,55 mmol) de (**41**)-H em 4 mL de tolueno anidro. À solução foram adicionados 1,28 mL (2000 mol%) de 2,6-lutidina. O balão foi colocado em banho de gelo e a solução resultante agitada por 15 minutos. Em seguida foram adicionados 0,52 mL de uma solução 1,1 mol.L⁻¹ de anidrido trifluoroacético em tolueno anidro (105 mol%). O meio reacional foi mantido sob banho de gelo e agitação por 12 h. Após esse período a solução foi mantida sob refluxo por 45 minutos, resfriada novamente em banho de gelo e, ao seu conteúdo, foram adicionados 2mL de solução aquosa saturada de carbonato de sódio. As fases foram separadas e a

fase aquosa extraída com tolueno (2 x 2 mL). As fases orgânicas foram reunidas, secas sob MgSO_4 . O líquido foi decantado, seguindo-se a adição de bicarbonato de sódio sólido. As fases foram separadas por filtração simples e a solução resultante teve o solvente removido no evaporador rotatório. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida em coluna de sílica-gel (hexano/AcOEt 8:2) redendo 155 mg (0,47 mmol; 86%) de um óleo levemente amarelado caracterizado como 2,3-diidro-1H-1-pirrolocarboxilato de (1*R*,2*S*,5*R*)-5-metil-2-(1-metil-1-feniletil) cicloexila (**2**)-H.

Caracterização de (**2**)-H

$R_f = 0,55$ (hexano/AcOEt 8:2)

RMN^1H (300MHz, C_6D_{12} , ta) = δ 7,21 (t, $J = 7\text{Hz}$, 2H); 7,13 (t, $J = 7\text{Hz}$, 2H); 6,99 (t, $J = 7\text{Hz}$, 1H); [6,47 (sl) + 5,60 (sl) = 1H; $\text{CH}^\alpha_{\text{olefinco}}$]; 4,85 (td, $J = 11\text{Hz}$ e 4Hz, 1H, R_2CHOR); [4,77 (sl) + 4,59 (sl) = 1H; $\text{CH}^\beta_{\text{olefinco}}$]; [3,57 (t, $J = 9\text{Hz}$) + 3,10 (q, $J = 9\text{Hz}$) + 2,49 (q, $J = 9\text{Hz}$) = 2H; CH_2^α]; 2,43-2,29 (m, 2H, CH_2^β); 2,09-0,74 (m, 8H); [1,35 (s) + 1,32 (s) = 3H]; [1,19 (s) + 1,18 (s) = 3H]; 0,87 (d, $J = 7\text{Hz}$, 3H).

RMN^{13}C (75,5MHz, C_6D_{12} , ta) = δ 152,8; 152,3; 152,1; 151,5; 150,8; 131,2; 120,5; 130,3; 128,2; 125,7; 125,7; 125,4; 125,1; 106,0; 105,6; 75,1; 74,5; 51,9; 45,5; 44,4; 43,4; 43,2; 40,1; 35,6; 32,2; 30,5; 29,2; 28,9; 28,0; 27,5; 27,4; 25,6; 24,3; 22,2.

Caracterização de (**2**)-NO₂

$R_f = 0,50$ (hexano/AcOEt 7:3).

IV/cm^{-1} (filme em janela de NaCl) = 3113(f); 2954(m); 2924(m); 2866(f); 1697(F); 1620(m); 1597(f); 1516(m); 1417(F); 1348(F); 1126(m); 1093(f); 870(f); 756(m); 702(m).

RMN^1H (500MHz, C_6D_{12} , ta) = δ [8,02 (d, $J = 9\text{Hz}$) + 7,97 (d, $J = 9\text{Hz}$) = 2H]; [7,39 (d, $J = 9\text{Hz}$) + 7,34 (d, $J = 9\text{Hz}$) = 2H]; [6,41 (td, $J = 4\text{Hz}$ e 2Hz) + 5,26 (td, $J = 5\text{Hz}$ e 2Hz) = 1H, $\text{CH}^\alpha_{\text{olefinco}}$]; [4,86 (td, $J = 11\text{Hz}$ e 5Hz) + 4,83 (td, $J = 5\text{Hz}$ e 11Hz) = 1H, R_2CHOR]; [4,81 (td, $J = 5\text{Hz}$ e 2Hz) + 4,49 (td, $J = 4\text{Hz}$ e 2Hz) = 1H, $\text{CH}^\beta_{\text{olefinco}}$];

[3,50 (td, $J = 11\text{Hz e } 7\text{Hz}$) + 3,45 (td, $J = 11\text{Hz e } 7\text{Hz}$) + 3,11 (m) + 2,47-2,38 (m) = 2H, CH_2^a]; 2,38-2,22 (m, 2H, CH_2^b); 2,03 (td, $J = 11\text{Hz e } 4\text{Hz}$, 1H); 1,95 (qd, $J = 13\text{Hz e } 3\text{Hz}$, 1H); 1,92-1,66 (m, 4H); [1,41 (s) + 1,39 (s) = 3H]; 1,21 (s, 3H); 0,88 (d, $J = 6\text{Hz}$, 3H); 1,58-0,80 (m, 2H).

RMN¹³C (75,5MHz, C_6D_{12} , ta) = δ 151,1; 150,4; 146,9; 146,7; 130,6; 129,3; 126,7; 126,2; 126,0; 124,2; 123,8; 123,5; 123,3; 107,2; 106,8; 74,2; 74,1; 52,7; 52,4; 45,4; 44,6; 43,3; 43,2; 40,7; 40,5; 35,4; 32,2; 30,4; 29,9; 28,9; 27,1; 27,0; 26,8; 26,6; 26,3; 26,1; 25,8; 23,1; 22,8; 22,1; 21,9.

Caracterização de (2)-MeNMoc

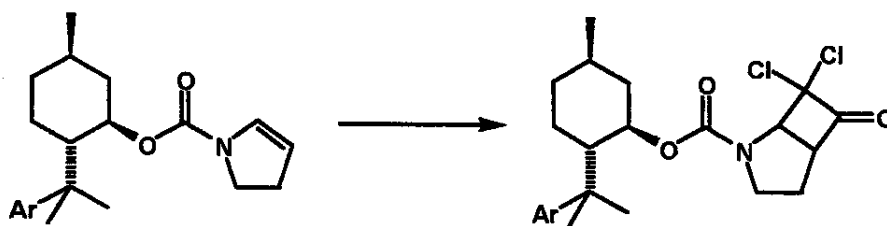
R_f = 0,4 (hexano/AcOEt 8:2)

IV/cm⁻¹ (filme em janela de NaCl) = 2954(m); 2924(m); 2866(f); 1701(FI); 1618(f); 1512(f); 1450(m); 1417(m); 1366(m); 11157(f); 1125(m); 756(f).

RMN¹H (500MHz, C_6D_{12} , ta) = δ [7,18 (d, $J = 7\text{Hz}$) + 7,15 (d, $J = 7\text{Hz}$) = 2H]; 7,05 (dl, $J = 5\text{Hz}$, 2H); [6,46 (sl) + 5,54 (sl) = 1H, $\text{CH}^a_{\text{olefinco}}$]; 4,83 (td, $J = 10\text{Hz e } 4\text{Hz}$, 1H, R_2CHOR); [4,77 (sl) + 4,59 (sl) = 1H $\text{CH}^b_{\text{olefinco}}$]; 3,58 (s, 3H); 3,20 (s, 3H); [3,58 (sinal sobreposto) + 3,09 (q, $J = 9\text{Hz}$) + 2,52 (q, $J = 10\text{Hz}$) = 2H, CH_2^a]; [2,42 (t, $J = 9\text{Hz}$) + 2,35 (q, $J = 9\text{Hz}$) = 2H, CH_2^b]; 2,02 (q, $J = 12\text{Hz}$, 1H); [1,91 (d, $J = 10\text{Hz}$) + 1,86 (d, $J = 10\text{Hz}$) = 1H]; [1,78 (dd, $J = 13\text{Hz e } 2\text{Hz}$) + 1,62 (t, $J = 13\text{Hz}$) = 1H]; 1,51-0,68 (m, 6H); [1,34 (s) + 1,31 (s) = 3H]; [1,17 (s) + 1,15 (s) = 3H]; 0,96-0,85 (m, 3H).

RMN¹³C (125MHz, C_6D_{12} , ta) = δ 151,5; 150,9; 150,3; 141,4; 131,1; 130,4; 125,9; 125,7; 125,0; 106,5; 106,1; 75,1; 74,6; 52,3; 51,9; 51,7; 45,6; 44,6; 43,3; 43,2; 39,8; 39,7; 37,6; 35,7; 32,2; 30,3; 30,2; 29,2; 29,0; 27,4; 27,3; 26,9; 26,7; 24,4; 23,2; 22,3;

- Procedimento geral para a preparação do (1*R*', 5*S*')-7,7-dicloro-6-oxo-2-azabicyclo[3.2.0]eptano-1-carboxilato de (1*R*, 2*S*, 5*R*)-5-metil-2-(1-metil-1-ariletil) cicloexila (3)-**R**



Em um balão (10 mL) de duas bocas com barra magnética para agitação, condensador de Liebig com septos de borracha nas bocas central e lateral e atmosfera inerte, foi feita uma solução de 66 mg (0,18 mmol) de **(2)-NO₂** e 0,11 mL (0,76 mmol) de trietilamina em 1 mL de cicloexano anidro. O balão foi imerso em um banho de óleo de silicone a 40°C e seu conteúdo agitado intensamente. À esta solução foi adicionada por 1 hora uma solução de 0,05 mL de cloreto de dicloroacetila em 3 mL de cicloexano anidro. Terminada a adição, o conteúdo do balão foi mantido a 40°C sob agitação por 45 minutos. Ao final deste período, o balão foi resfriado e a suspensão formada filtrada em uma coluna de Celite® (≈ 2 cm). O resíduo foi lavado com 5 mL de tetraidrofurano e os voláteis removidos no evaporador rotatório. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia rápida em coluna de sílica-gel (hexano/AcOEt 7:3) redendo 39 mg (0,08 mmol; 46%) de um sólido amarelado caracterizado como (1*S*, 5*R*)-7,7-dicloro-6-oxo-2-azabicyclo[3.2.0]eptano-1-carboxilato de (1*R*, 2*S*, 5*R*)-5-metil-2-[1-metil-1-(4-nitrofenil)etil]cicloexila **(3)-NO₂-α** e 26 mg (0,05 mmol; 30%) de um óleo levemente amarelado caracterizado como (1*R*, 5*S*)-7,7-dicloro-6-oxo-2-azabicyclo[3.2.0]eptano-1-carboxilato de (1*R*, 2*S*, 5*R*)-5-metil-2-[1-metil-1-(4-nitrofenil)etil]cicloexila

(3)-NO₂-β.

Caracterização de **(3)-NO₂-α**

pf/ °C = 105-107

$[\alpha]_D^{20} = -26,6$ ($c = 3$; AcOEt).

R_f = 0,40 (hexano/AcOEt 7:3).

IV/cm⁻¹ (filme em janela de NaCl) = 2955(m); 2925(m); 2872(m); 1809(F); 1705(F); 1596(f); 1516(m); 1404(F); 1346(F); 1264(f); 1176(f); 1111(f); 859(f); 766(f).

RMN¹H (300MHz, CDCl₃, ta) = δ 8,11 (d, J = 9Hz, 2H); 7,53 (d, J = 9Hz, 2H); [4,92-4,77 (m) + 4,84 (td, J = 11Hz e 4Hz) = 1H]; 3,92-3,72 (m, 1H); [3,92-3,72 (m) + 3,12 (td, J = 12Hz e 7Hz) = 2H]; 2,99 (d, J = 7Hz, 1H); 1,41 (s, 3H); 1,24 (s, 3H); 0,91 (d, J = 7Hz, 3H); 2,33-0,72 (m, 10H).

RMN¹³C (75,5MHz, CDCl₃, ta) = δ 195,8; 165,8; 161,3; 153,0; 145,5; 126,4; 123,3; 123,1; 87,8; 76,9; 75,9; 65,1; 64,3; 63,5; 60,5; 59,8; 51,4; 50,4; 46,2; 45,7; 42,2; 41,6; 40,8; 40,2; 34,3; 31,3; 30,5; 26,8; 26,7; 26,1; 26,0; 21,7; 21,3.

EMAR (m/z) - $[M]^+$ _(obtido) = 482,13725 (13,87%); $[M]^+$ _(calc.) = 482,13752; $[M]^+$ _{100%} = 150,03704.

Caracterização de (3)-NO₂- β

$[\alpha]_{Na}^{20}$ = +106,0 (c = 4,9, AcOEt).

Rf = 0,47 (hexano/AcOEt 7:3)

IV/cm⁻¹ (filme em janela de NaCl) = 2959(m); 2920(m); 2870(m); 1809(F); 1700(F); 1591(f); 1512(m); 1403(F); 1348(F); 1180(f); 1121(f); 987(f); 863(f).

RMN¹H (500MHz, CDCl₃, ta) = δ ? [8,15 (d, J = 9Hz) + 8,09 (d, J = 9Hz) = 2H]; [7,52 (d, J = 9Hz) + 7,48 (d, J = 9Hz) = 2H]; [4,92 (d, J = 7Hz) + 4,76 (d, J = 7Hz) = 1H]; 4,84 (td, J = 11Hz e 5Hz, 1H); [4,15 - 4,09 (m) + 3,86 - 3,74 (m) = 1H]; [2,77 (td, J = 11Hz e 6 Hz) + 2,27 (dd, J = 11Hz e 9Hz) = 2H]; 2,09 (td, J = 11Hz e 4 Hz, 1H); [2,00 (dd, J = 13Hz e 6 Hz) + 1,61 - 1,44 (m) = 2H]; [1,93 (dq, J = 13Hz e 3 Hz) + 1,31 - 1,18 (m) = 2H]; [1,85 (dq, J = 12Hz e 3 Hz) + 1,05 - 0,81 (m) = 2H]; [1,75 (d, J = 13Hz) + 1,05 - 0,81 (m) = 2H]; 1,61-1,44 (m, 1H); 1,40 (s, 3H); 1,23 (s, 3H); 0,89 (d, J = 6Hz, 3H).

RMN¹³C (75,5MHz, CDCl₃, ta) = δ 196,4; 160,9; 153,7; 145,4; 126,3; 122,9; 88,2; 75,6; 65,0; 59,6; 51,0; 45,4; 41,9; 40,2; 34,3; 31,2; 29,9; 26,6; 26,1; 21,9; 21,7.

EMAR (m/z) - $[M]^+$ _(obtido) = 482,13747 (7,68%); $[M]^+$ _(calc.) = 482,13752; $[M]^+$ _{100%} = 164,04790.

Caracterização de (3)-MeNMoc- α/β

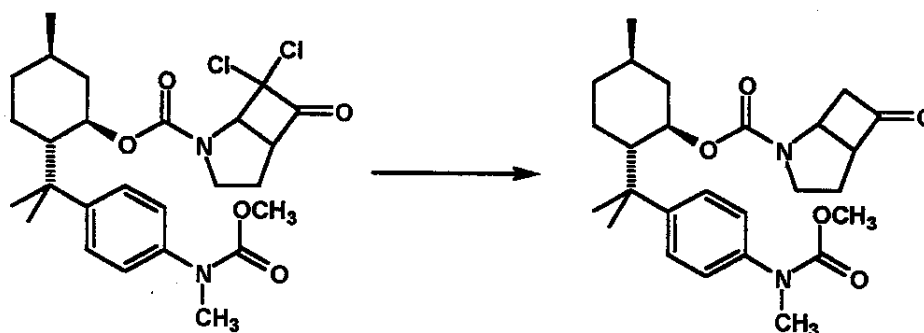
Rf = 0,36 (hexano/AcOEt 7:3)

IV/cm⁻¹ (filme em janela de NaCl) = 2954(m); 2924(m); 2870(m); 1805(m); 1705(F); 1604(f); 1512(f); 1445(m); 1411(m); 1367(m); 1162(f); 1113(f).

RMN¹H (300MHz, CDCl₃, ta) = δ 7,40 - 7,02 (m, 4H); 4,91 - 4,70 (m, 1H); 4,22 - 4,00 (m, 1H); 3,88 - 3,58 (m, 3H); 3,54 - 3,11 (m, 3H); 3,94 - 2,40 (m, 1H); 2,26 - 0,65 (m, 17H).

RMN¹³ (75,5MHz, CDCl₃, ta) = δ 197,4; 197,0; 156,1; 154,2; 153,3; 150,6; 150,4; 149,7; 140,2; 125,9; 125,5; 125,0; 124,5; 124,3; 88,3; 88,1; 76,1; 76,0; 74,4; 65,2; 65,2; 63,5; 60,7; 60,4; 59,8; 59,7; 52,9; 50,6; 50,5; 50,1; 46,5; 45,5; 45,4; 42,2; 41,9; 41,8; 39,6; 39,3; 39,2; 37,8; 34,6; 31,3; 30,7; 29,7; 27,1; 26,7; 26,4; 26,3; 26,1; 23,0; 22,0; 21,8; 21,0.

- Procedimento geral para a preparação do (1*R*, 5*S*)-6-oxo-2-azabicyclo [3.2.0]eptano-1-carboxilato de (1*R*, 2*S*, 5*R*)-5-metil-2-(1-metil-1-ariletil) cicloexila (98)-MeNMoc.



Em um balão (10 mL) de uma boca com barra magnética para agitação e atmosfera inerte, foi feita uma solução de 18 mg (0,034 mmol) de (3)-MeNMoc- α/β em 1 mL de metanol seco, previamente saturado com cloreto de amônio e brobulhado por 20 minutos com argônio. Ao conteúdo do balão foram adicionados 70 mg de liga de Zn/Cu ($\approx$ 10 de Cu) seca e recentemente preparada. O meio reacional foi agitado por 3 horas a temperatura ambiente. Ao término desses período, o metanol foi removido em evaporador rotatório e o sólido resultante suspenso em diclorometano e mantido sob agitação por 15 minutos em diclorometano. A suspensão formada foi filtrada em uma coluna de Celite® ($\approx$ 1

cm). O resíduo foi lavado com 5 mL de diclorometano e os voláteis foram removidos no evaporador rotatório. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia preparativa em camada delgada de sílica (hexano/AcOEt 7,5:2,5) redendo 4 mg (0,008 mmol; 22%) de um óleo caracterizado como (1*S*, 5*R*)-7,7-dicloro-6-oxo-2-azabicyclo[3.2.0]eptano-1-carboxilato de (1*R*, 2*S*, 5*R*)-5-metil-2-[1-metil-1-(4-nitrofenil)etil]cicloexila **(98)-MeNMoc- α** e 5 mg (0,010 mmol; 28%) de um óleo caracterizado como (1*R*, 5*S*)-7,7-dicloro-6-oxo-2-azabicyclo[3.2.0]eptano-1-carboxilato de (1*R*, 2*S*, 5*R*)-5-metil-2-[1-metil-1-(4-nitrofenil)etil]cicloexila **(98)-MeNMoc- β** .

Caracterização de **(98)-MeNMoc- α**

R_f = 0,16 (hexano/AcOEt 6:4)

IV/cm⁻¹ (filme em janela de NaCl) = 3065(f); 2957(F); 2925(F); 2874(F); 1787(F); 1707(F); 1608(f); 1517(m); 1453(m); 1411(m); 1366(m); 1161(f); 1118(f); 839(f); 768(f); 736(f).

RMN¹H (300MHz, CDCl₃, ta) = δ 7,37 – 7,03 (m, 4H); 4,94 – 4,40 (m, 1H); 3,70 (s, 3H); 3,27 (s, 3H); 1,33 (s, 3H); 1,18 (s, 3H); 0,88 (d, *J* = 7Hz, 3H); 4,06 – 0,75 (m, 12H).

RMN¹³C (75,5MHz, CDCl₃, ta) = δ 209,9; 153,8; 149,8; 139,9; 125,4; 124,3; 77,1; 75,2; 63,4; 53,4; 52,8; 50,6; 48,6; 45,2; 42,5; 39,4; 37,7; 34,5; 31,3; 28,7; 26,5; 25,9; 24,1; 21,7.

Caracterização de **(98)-MeNMoc- β**

R_f = 0,23 (hexano/AcOEt 6:4)

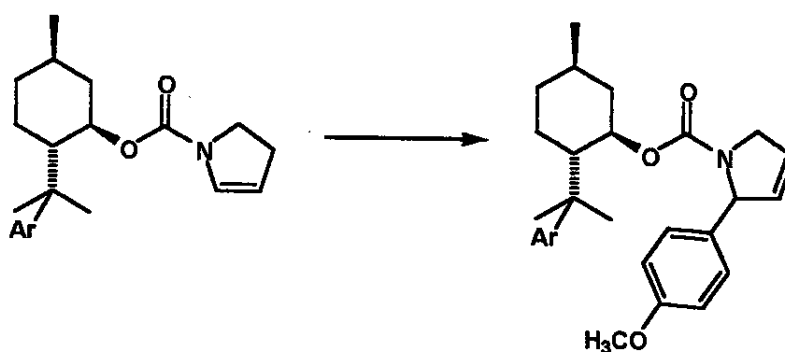
IV/cm⁻¹ (filme em janela de NaCl) = 3060(f); 2954(m); 2920(m); 2871(m); 1787(F); 11697(F); 1608(f); 1513(m); 1453(m); 1409(F); 1366(m); 1161(m); 1119(m); 984(f); 841(f); 768(f); 737(f).

RMN¹H (300MHz, CDCl₃, ta) = δ 7,38 – 7,03 (m, 4H); [4,86 – 4,67 (m) + 4,50 (ta, *J* = 7Hz) = 1H]; 3,87 – 3,54 (m, 1H); 3,70 (s, 3H); 3,48 – 3,00 (m, 2H); 3,28 (s, 3H);

2,80 (da, $J = 18\text{Hz}$) + 2,52 (ta, $J = 18\text{Hz}$) + 2,37 (qa, $J = 8\text{Hz}$) = 2H]; [1,35 (s) + 1,332 (s) = 3H]; [1,25 (s) + 1,17 (s) = 3H]; 0,87 (d, $J = 7\text{Hz}$, 3H); 2,16 – 0,73 (m, 7H).

RMN¹³C (75,5MHz, CDCl₃, ta) = δ 205,9; 155,9; 153,4; 150,2; 140,1; 125,4; 125,3; 124,4; 77,1; 75,0; 64,2; 63,4; 53,8; 53,4; 52,8; 50,7; 50,4; 48,6; 47,2; 46,4; 45,0; 42,3; 39,3; 37,7; 34,6; 31,3; 26,4; 25,7; 25,0; 21,8.

- Procedimento geral para a preparação do (2*R*/*S*)^{*}-2-(4-metoxifenil)-3-pirrolina-1-carboxilato de (1*R*, 2*S*, 5*R*)-5-metil-2-(1-metil-1-arietil) cicloexila (**94**)-**R**.



Em um balão (10 mL) de uma boca com barra magnética para agitação e atmosfera de argônio foi feita uma solução de 179 mg (0,547 mmol) de (**2**)-**H** em 2,5 mL de acetonitrila anidra. Após a adição de uma mistura de 121 mg de tetrafluoroborato de 4-metóxfenildiazônio, 3 mg de Pd₂(dba)₃.dba e 181 mg de acetato de sódio anidro ao conteúdo do balão, o mesmo foi fechado com um septo de borracha e conectado a um borbulhador. O meio reacional foi agitado intensamente até que a evolução de N₂ terminasse ($\approx$ 15 minutos). Em seguida foram adicionados 2 mL de solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e as fases separadas. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (2 x 5 mL) e as fases orgânicas reunidas e secas com MgSO₄ anidro. Os voláteis foram removidos no evaporador rotatório e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia rápida em coluna de sílica-gel (hexano/AcOEt 8:2) redendo 165 mg (0,38 mmol; 69%) de um óleo caracterizado como (2*S*)- 2-(4-metoxifenil)-3-pirrolina-1-carboxilato de (1*R*, 2*S*, 5*R*)-5-metil-2-[1-metil-1-(4-nitrofenil)etil]cicloexila (**94**)-**H**- α e 47 mg (0,11 mmol; 20%) de um sólido amorfo

branco caracterizado como (2*R*)-2-(4-metoxifenil)-3-pirrolina-1-carboxilato de (1*R*, 2*S*, 5*R*)-5-metil-2-[1-metil-1-(4-nitrofenil)etil]cicloexila (**94**)-H- β .

Caracterização de (**94**)-H- α

$[\alpha]_D^{20} = -190,0$ ($c = 2,8$; AcOEt).

$R_f = 0,60$ (hexano/AcOEt 8:2)

IV/cm⁻¹ (filme em janela de NaCl) = 2594(F); 2918(m); 2867(m); 1695(F); 16111(f); 1511(m); 1408(F); 11316(f); 1244(m); 1173(f); 1108(m); 1033(f); 828(f); 765(f); 701(f).

RMN¹H (300MHz, CCl₄, ta) = δ 7,25 (d, $J = 8$ Hz, 1H); 7,19 (ta, $J = 7$ Hz, 2H); 7,16-6,95 (m, 3H); 6,82-6,73 (m, 1H); [6,70 (d, $J = 8$ Hz) + 6,65 (d, $J = 8$ Hz) = 2H]; [5,73 (dq, $J = 6$ Hz e 2Hz) + 5,64 (dq, $J = 6$ Hz e 2Hz) = 1H]; [5,61 (dq, $J = 6$ Hz e 2Hz) + 5,42 (dq, $J = 6$ Hz e 2Hz) = 1H]; [5,29 (sl) + 3,87 (sl) = 1H]; 4,60-4,49 (m, 1H); [4,12 (sl) + 3,11 (ddq, $J = 15$ Hz, 4Hz e 2Hz) + 2,83 (t, $J = 8$ Hz) + 2,64 (td, $J = 7$ Hz, 1Hz) = 2H]; [3,77 (sl) + 3,74-3,70 (m) = 3H]; 2,00-1,44 (m, 4H); [1,34 (s) + 1,20 (s) = 3H]; [1,18 (s) + 1,16 (s) = 3H]; [0,88 (d, $J = 7$ Hz) + 0,71 (d, $J = 7$ Hz) = 3H]; 1,40-0,61(m, 4H)

RMN¹³C (125MHz, CCl₄, ta) = δ 153,7; 158,5; 152,4; 152,3; 152,2; 1151,9; 134,2; 133,0; 131,2; 130,8; 128,1; 127,5; 127,4; 125,1; 125,0; 124,4; 124,3; 124,2; 123,5; 113,1; 113,0; 73,8; 73,5; 66,9; 65,6; 54,5; 54,4; 53,3; 52,3; 51,0; 50,6; 42,6; 41,3; 39,4; 39,3; 34,7; 34,5; 31,1; 30,9; 29,3; 28,3; 26,4; 26,2; 24,3; 23,1; 21,9; 21,7.

EMAR (m/z) - $[M]^+$ _(obtido) = 433,26182 (37,71%); $[M]^+$ _(calc.) = 433,26169; $[M]^+$ _{100%} = 218,08480.

Caracterização de (**94**)-H- β

pf/ °C = 129-131

$[\alpha]_{Na}^{20} = +119,9$ ($c = 1$; AcOEt).

$R_f = 0,70$ (hexano/AcOEt 8:2)

IV/cm⁻¹ (pastilha de KBr) = 2959(m); 2912(m); 2859(f); 1695(F); 1611(f); 1513(m); 1407(F); 1315(f); 1241(m); 1172(f); 1102(m); 1029(f); 828(f); 764(f); 698(f); 681(f).

RMN¹H (300MHz, CCl₄, ta) = δ 7,23 (d, J = 8Hz, 2H); 7,16-7,09 (m, 2H); 7,03 (d, J = 8Hz, 2H); 6,98 (t, J = 7Hz, 1H); [6,78 (d, J = 8Hz) + 6,71 (d, J = 9Hz) = 2H]; [5,88 (dd, J = 6Hz e 2Hz) + 5,66 (dd, J = 6Hz e 2Hz) + 5,62-5,56 (m) = 2H]; [5,34 (dd, J = 5Hz e 2Hz) + 5,27 (dl, J = 5Hz) = 1H]; [4,76 (td, J = 10Hz e 5Hz) + 4,68 (dd, J = 11Hz e 4Hz) = 1H]; [4,40 (dq, J = 16Hz e 2Hz) + 4,27 (dq, J = 16Hz e 5Hz) + 3,58 (dd, J = 15Hz e 5Hz) + 2,74 (d, J = 15Hz) = 2H]; 3,73 (s, 3H); 1,96 (td, J = 12Hz, 4Hz e 1H); [1,77 (dq, J = 13Hz e 3Hz) + 1,71 (d, J = 13Hz) + 1,64 (d, J = 15Hz) = 2H]; 1,51-0,78 (m, 5H); [1,36 (s) + 1,19 (s) = 3H]; [1,19 (s) + 0,44 (s) = 3H]; 0,84 (d, J = 7Hz, 3H)

RMN¹³C (75,5MHz, CCl₄, ta) = δ 158,5; 152,1; 152,0; 132,9; 131,3; 130,2; 128,0; 127,4; 125,3; 124,9; 124,8; 124,5; 124,3; 124,0; 113,5; 113,2; 95,9; 73,9; 73,3; 67,4; 66,9; 54,3; 54,1; 51,8; 50,9; 50,2; 43,3; 42,5; 40,1; 39,4; 34,6; 31,2; 29,9; 29,1; 26,9; 26,4; 23,4; 21,8; 21,3.

EMAR (m/z) - [M]⁺_(obtido) = 433,26170 (100,00%); [M]⁺_(calc.) = 433,26169.

Caracterização de (94)-NO₂- α

$[\alpha]_D^{20}$ = -135,3 (c = 2,4; AcOEt).

R_f = 0,37 (hexano/AcOEt 8:2).

IV/cm⁻¹ (filme em janela de NaCl) = 3069(f); 2959(m); 2925(m); 2866(m); 1694(F); 1603(m); 1514(F); 1407(F); 1346(F); 1241(m); 1175(m); 1106(m); 1034(m); 711(f).

RMN¹H (500MHz, CCl₄, ta) = δ [8,05 (d, J = 9Hz) + 7,72 (d, J = 9Hz) = 2H]; [7,43 (d, J = 9Hz) + 7,14 (d, J = 9Hz) = 2H]; [7,09 (d, J = 9Hz) + 6,74 (d, J = 9Hz) = 2H]; [6,68 (d, J = 9Hz) + 6,65 (d, J = 9Hz) = 2H]; 5,78-5,58 (m, 1H); [5,66-5,58 (m) + 5,37 (dq, J = 7Hz e 2Hz) = 1H]; [5,28 (sl) + 3,79 (sl) = 1H]; 4,64-4,50 (m, 1H); [4,06 (sl) + 2,94 (dd, J = 15Hz e 5Hz) + 2,59 (da, J = 15Hz) = 2H]; [3,83 (sl) + 3,70 (sl) = 3H]; 2,06-0,53 (m, 8H); [1,41 (s) + 1,21 (s) = 3H]; [1,25 (s) + 1,15 (s) = 3H]; [0,89 (d, J = 7Hz) + 0,73 (d, J = 7Hz) = 3H].

RMN¹³C (75,5MHz, CCl₄, ta) = δ 159,6; 159,1; 159,0; 158,6; 152,2; 152,1; 145,6; 145,3; 133,7; 132,1; 130,6; 130,4; 128,8; 127,2; 125,8; 125,6; 124,5; 123,9; 122,7; 122,5; 113,3; 113,2; 73,3; 73,1; 66,7; 65,8; 54,6; 53,2; 52,3; 51,6; 51,0; 42,6; 41,3;

40,0; 39,9; 34,5; 34,3; 31,7; 31,1; 30,8; 29,9; 29,5; 26,1; 26,0; 22,4; 21,8; 21,7; 21,6.

EMAR (m/z) - $[M]^+$ _(obtido) = 478,24681 (11,04%); $[M]^+$ _(calc.) = 478,24677; $[M^+]_{100\%}$ = 218,07336.

Caracterização de (94)-NO₂-β

pf/ °C = 105-107

$[\alpha]_D^{20} = +85,6$ (c = 0,7; AcOEt).

Rf = 0,40 (hexano/AcOEt 8:2)

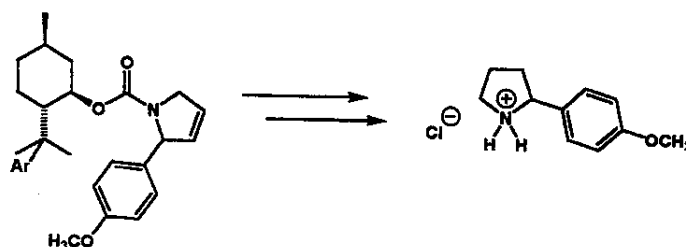
IV/cm⁻¹ (pastilha de KBr) = 3064(f); 2960(m); 2922(m); 2872(m); 1697(F); 1600(f); 1511(F); 1409(F); 1352(m); 1315(m); 1241(m); 1172(m); 1102(m); 1036(m); 823(m); 691(m); 545(f).

RMN¹H (500MHz, CCl₄, ta) = δ [8,01 (d, J = 9Hz) + 7,94 (d, J = 9Hz) = 2H]; [7,43 (d, J = 9Hz) + 7,16 (d, J = 9Hz) = 2H]; [7,05 (d, J = 9Hz) + 7,00 (d, J = 9Hz) = 2H]; [6,77 (d, J = 9Hz) + 6,70 (d, J = 9Hz) = 2H]; [5,88 (dl, J = 6Hz) + 5,67-5,59(m) = 1H]; [5,67-5,59 (m) + 5,51 (dd, J = 7Hz, 1Hz) = 1H]; [5,27 (sl) + 5,19 (sl) = 1H]; 4,70 (td, J = 10Hz e 5Hz, 1H); [4,36 (da, J = 15Hz) + 4,21 (m) + 3,53 (dd, J = 15Hz e 5Hz) + 2,59 (dd, J = 15Hz e 2Hz) = 2H]; [3,77 (s) + 3,72 (s) = 3H]; 2,04-049 (m, 11H); [1,43 (s) + 1,25 (s) = 3H]; [1,21 (s) + 1,11 (s) = 3H];

RMN¹³C (75,5MHz, CCl₄, ta) = δ 159,1; 158,5; 151,6; 132,2; 130,9; 130,5; 128,0; 127,8; 125,9; 125,5; 123,9; 123,7; 122,3; 113,3; 113,1; 95,8; 73,5; 72,7; 67,3; 66,8; 54,6; 54,3; 51,7; 51,5; 42,4; 39,9; 34,3; 31,1; 30,2; 29,4; 26,0; 21,6; 21,5.

EMAR (m/z) - $[M]^+$ _(obtido) = 478,24676 (2,30%); $[M]^+$ _(calc.) = 478,24677; $[M^+]_{100\%}$ = 134,07568.

- Procedimento geral para a preparação do hidrocloreto de (2*R/S*)-(4metóxifenil)pirrolidina (**96**).

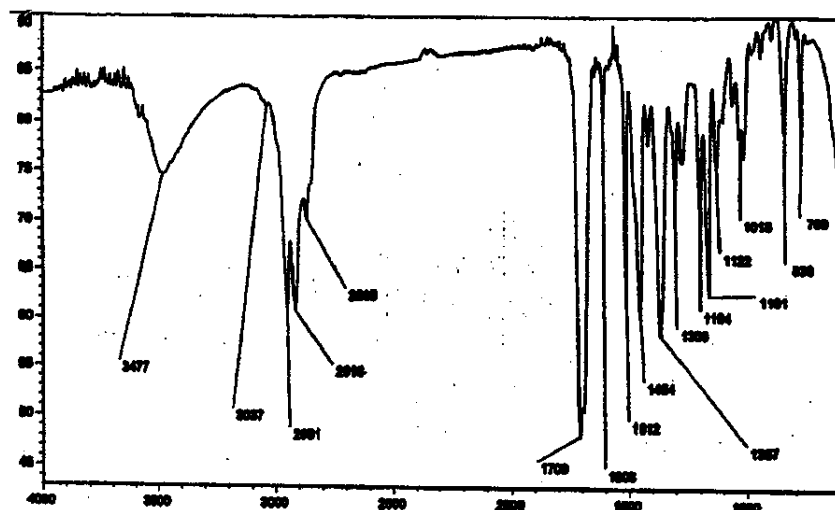
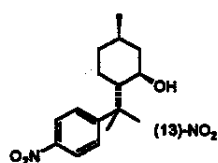


Em um balão (10 mL) de uma boca com barra magnética para agitação foi feita uma solução de 22 mg (0,051 mmol) de **(94)-H- α** em 1,5 mL de acetato de etila. Ao conteúdo do balão foram adicionados 2 mg de Pd/C (10%). A atmosfera foi trocada para hidrogênio e, sob intensa agitação magnética, o sistema foi deixado por 16 h. Após esse período, a solução foi filtrada em uma coluna de Celite® (≈ 1 cm) para um balão de uma boca (10 mL) e, em seguida, os voláteis foram removidos em evaporador rotatório. O resíduo foi retomado em 2 mL de solução aquosa de HCl 6 mol.L⁻¹ e colocado sob refluxo por 48 h. Após este período a água foi removida em evaporador rotatório, o resíduo resultante neutralizado com bicarbonato de sódio sólido e extraído com acetato de etila. Os voláteis foram removidos em evaporador rotatório e o resíduo resultante purificado por cromatografia preparativa em camada delgada de sílica (AcOEt) redendo duas substâncias. Estas foram acidificadas com solução de HCl 12 mol.L⁻¹ fornecendo 5 mg (0,022 mmol; 43%) de um óleo caracterizado como o hidrocloreto de (2*R/S*)-(4-metóxifenil)pirrolidina (**96**) e 5 mg (0,023 mmol; 45%) de um óleo caracterizado como o hidrocloreto de (2*R/S*)-(4-hidróxifenil)pirrolidina (**97**).

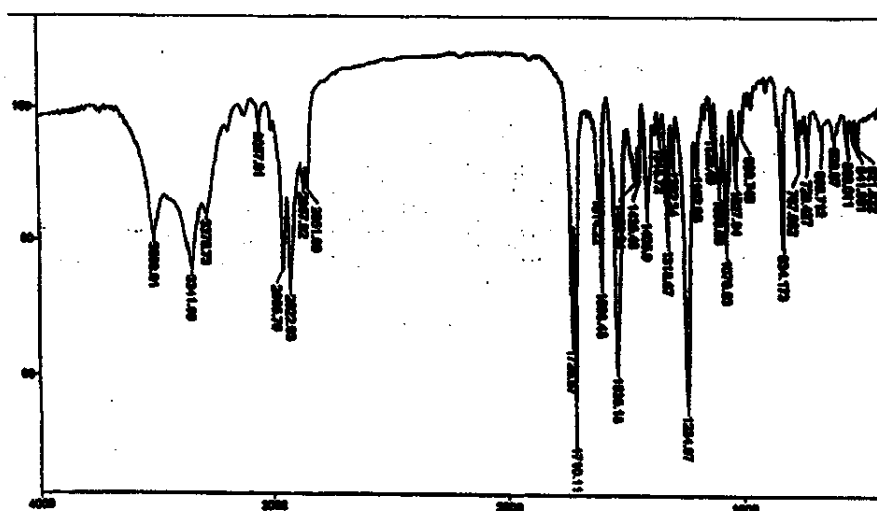
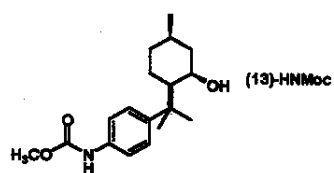
Caracterização de (96) - RMN¹H (300MHz, D₂O, ta) = δ 7,34 (d, J = 7Hz, 2H); 6,96 (d, J = 7Hz, 2H); 3,75 (s, 3H); 3,41-3,29 (m, 2H); 2,43-2,27 (m, 1H); 2,28-1,88 (m, 3H).

Caracterização de (97) - RMN¹H (300MHz, D₂O, ta) = δ 7,29 (d, J = 8Hz, 2H); 6,87 (d, J = 9Hz, 2H); 3,41-3,29 (m, 2H); 2,41-2,29 (m, 1H); 2,25-2,00 (m, 3H).

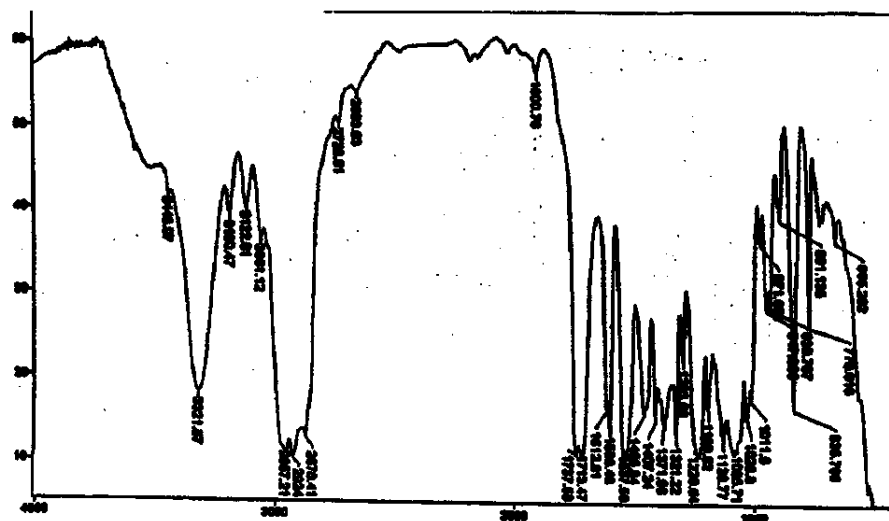
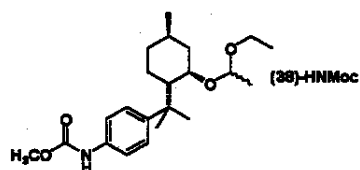
Parte E
Espectros

Espectro de IV de (13)-NO₂

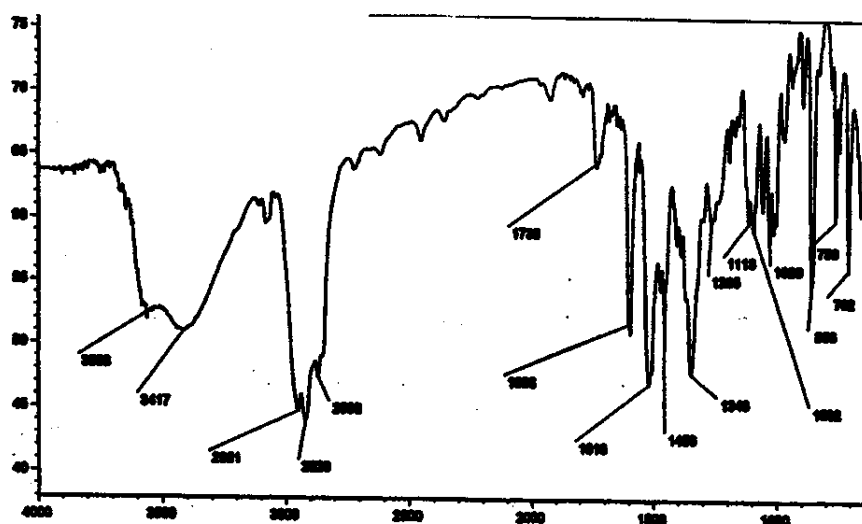
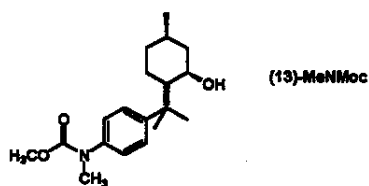
Espectro de IV de (13)-HNMOc



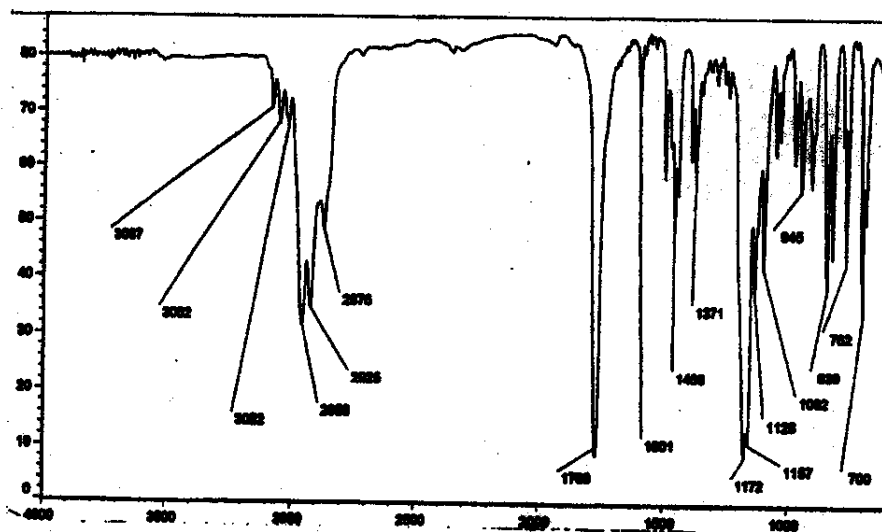
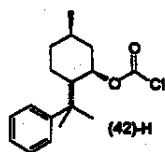
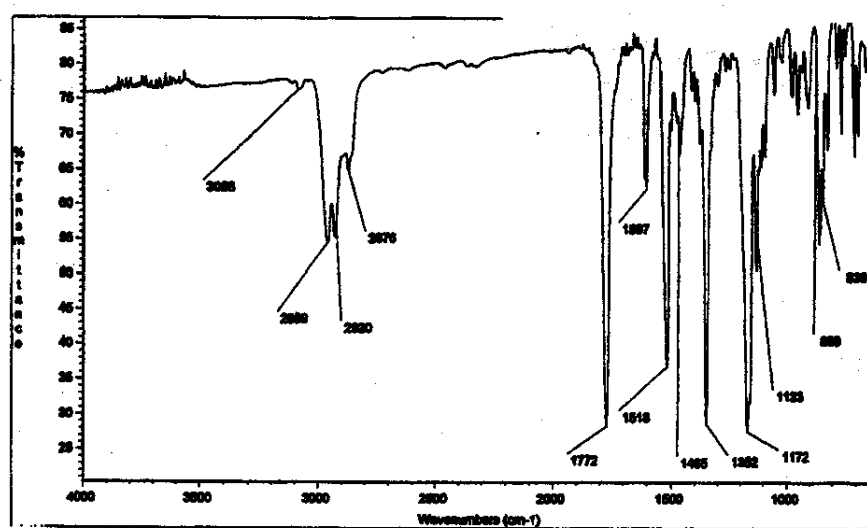
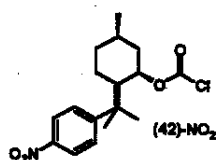
Espectro de IV de (38)-HNMOc



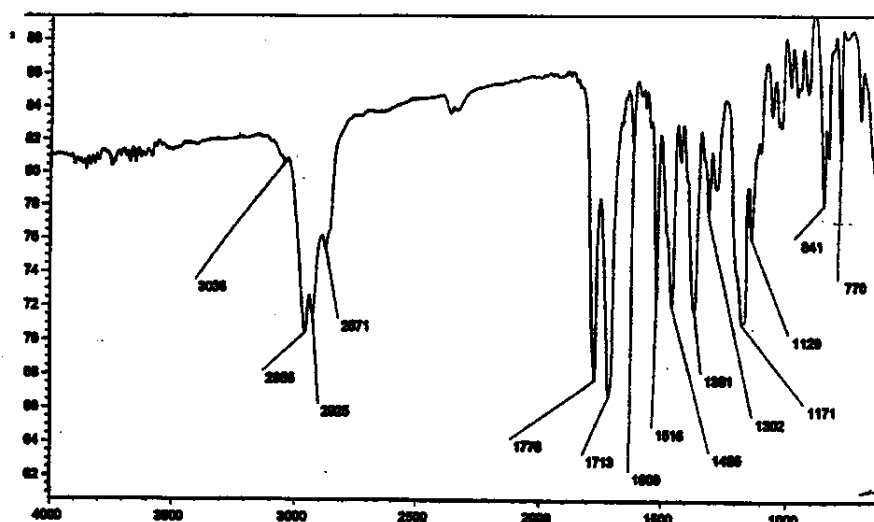
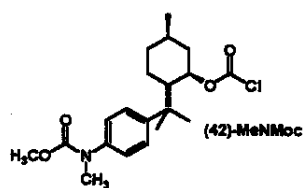
Espectro de IV de (13)-MeNMOc



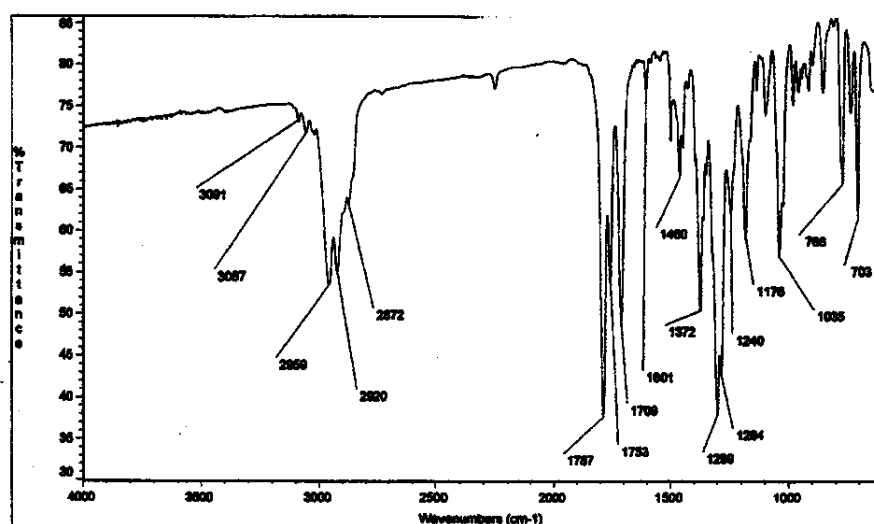
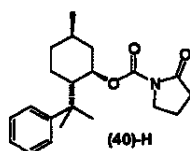
Espectro de IV de (42)-H

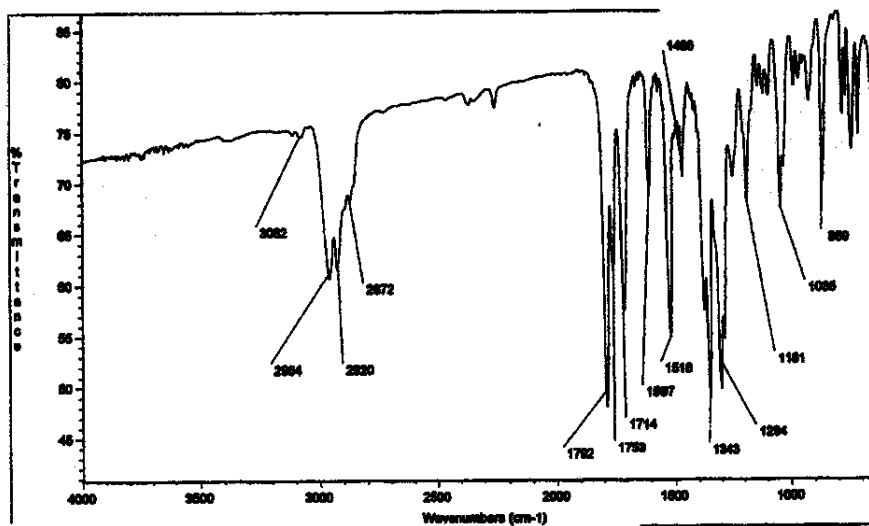
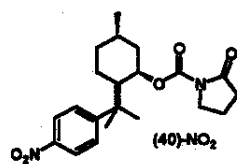
Espectro de IV de (42)-NO₂

Espectro de IV de (42)-MeNMoc

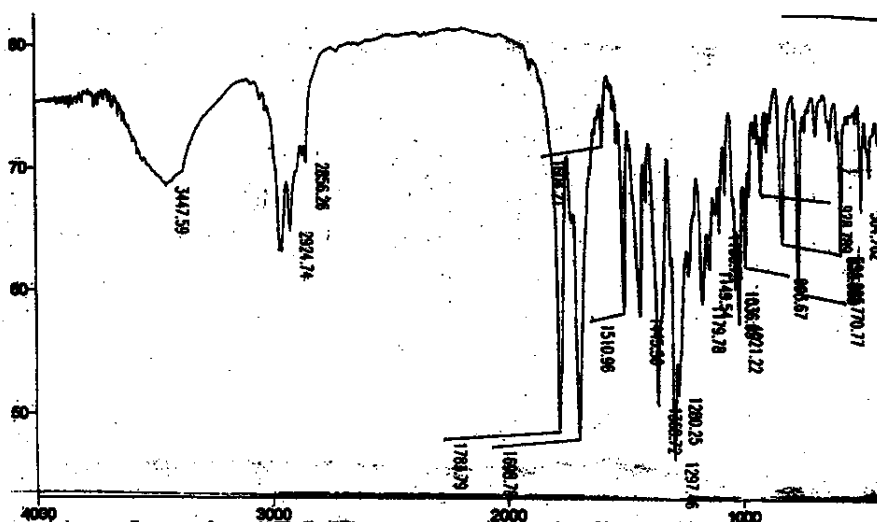
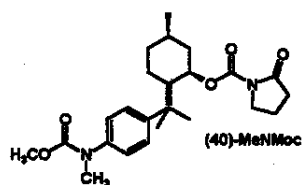


Espectro de IV de (40)-H

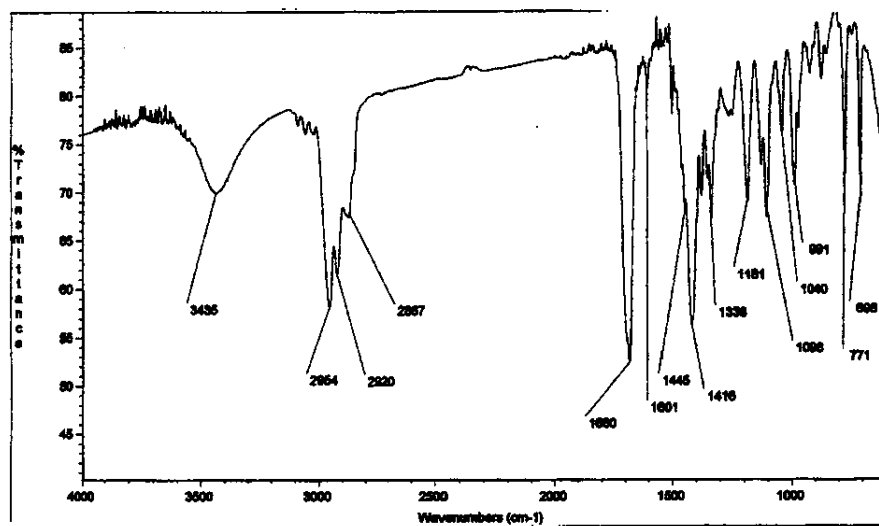
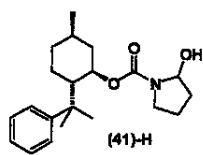
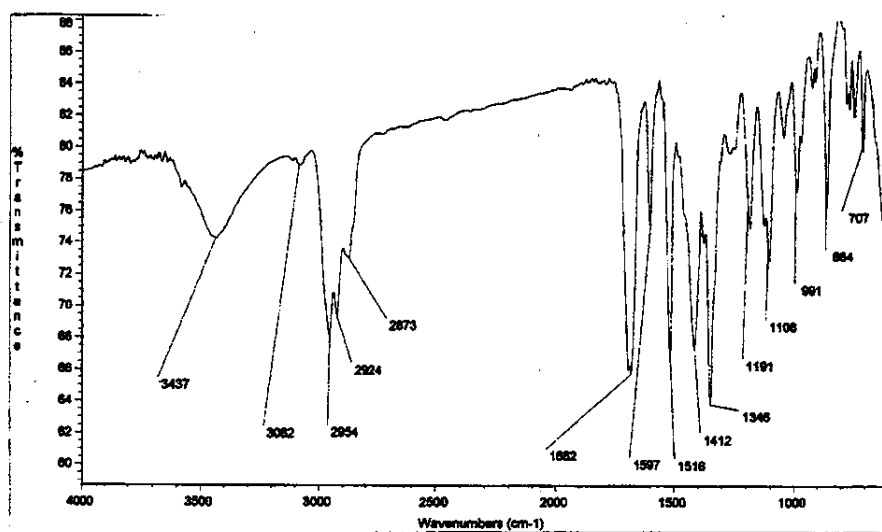
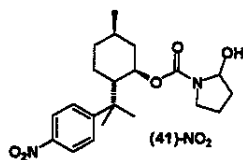


Espectro de IV de (40)-NO₂

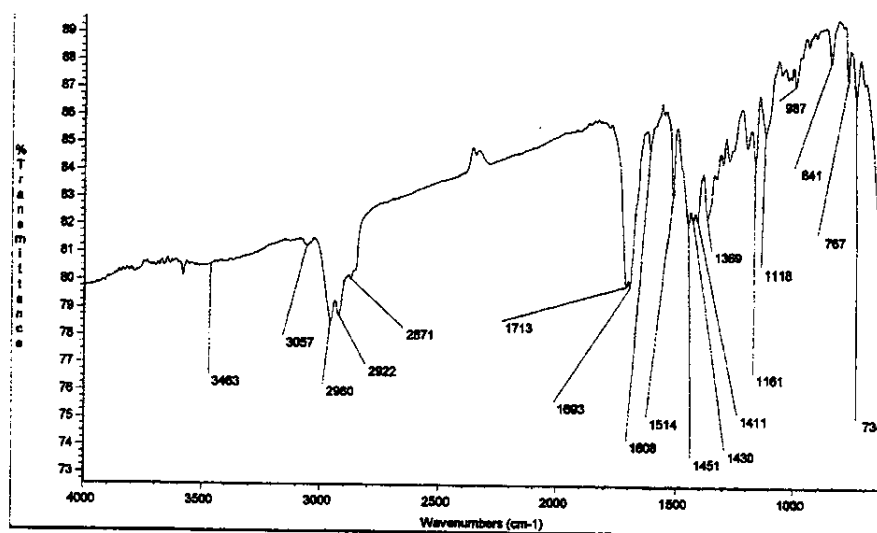
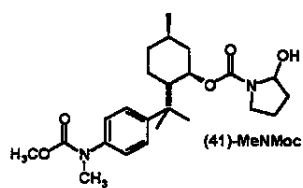
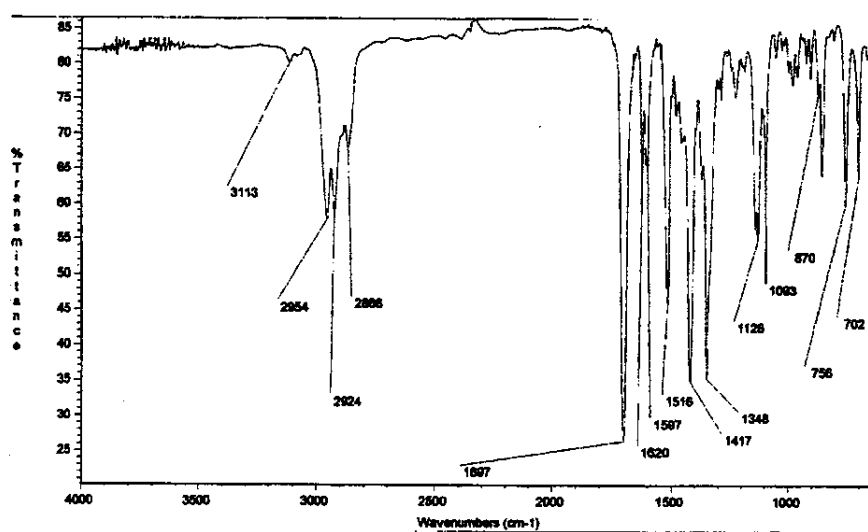
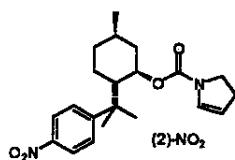
Espectro de IV de (40)-MeNMoc



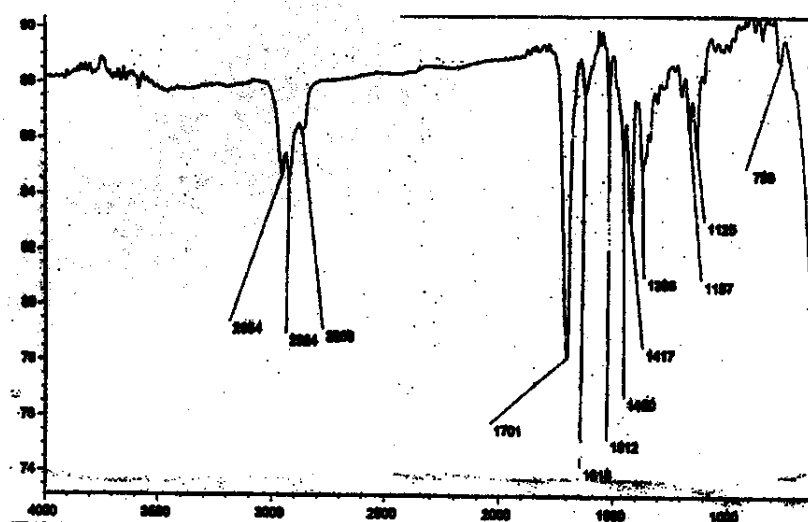
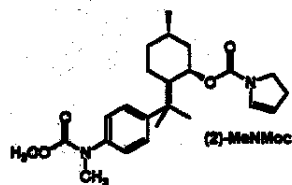
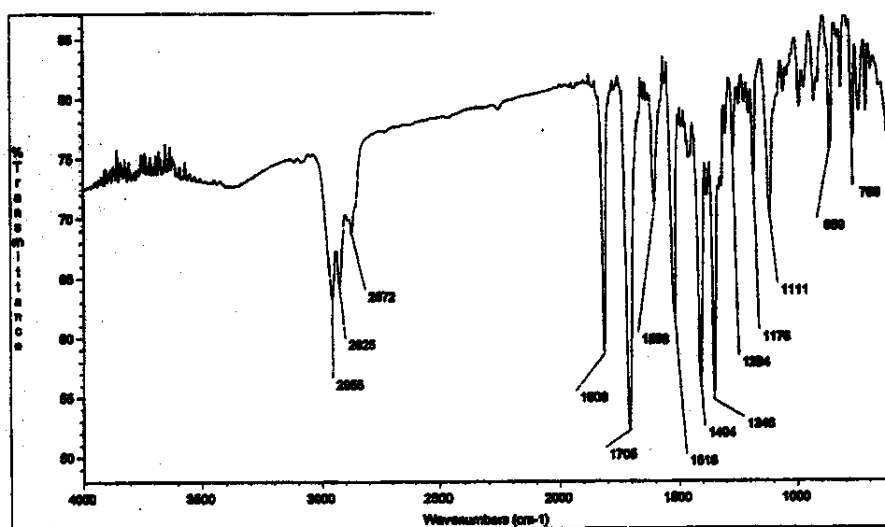
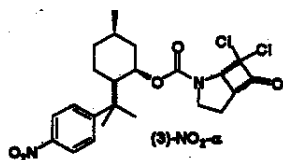
Espectro de IV de (41)-H

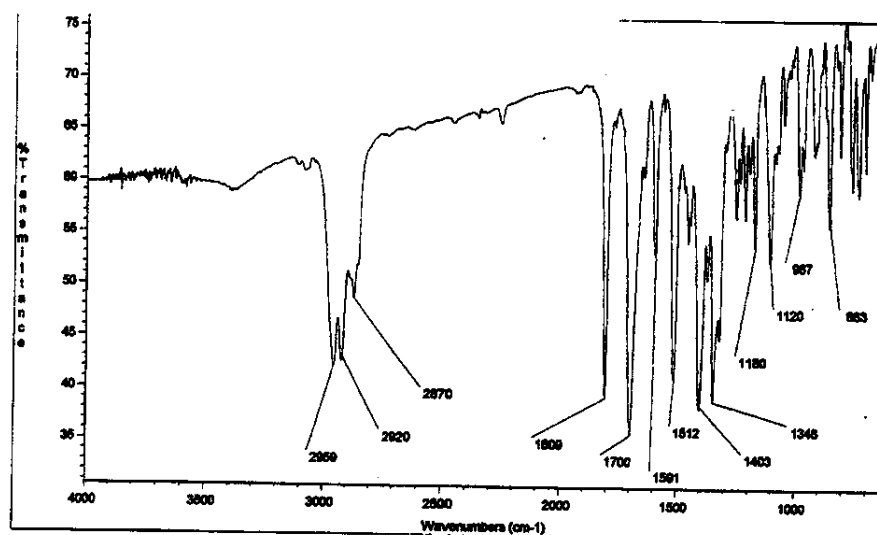
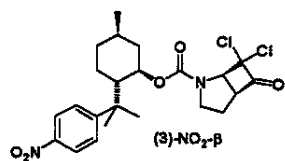
Espectro de IV de (41)-NO₂

Espectro de IV de (41)-MeNMoc

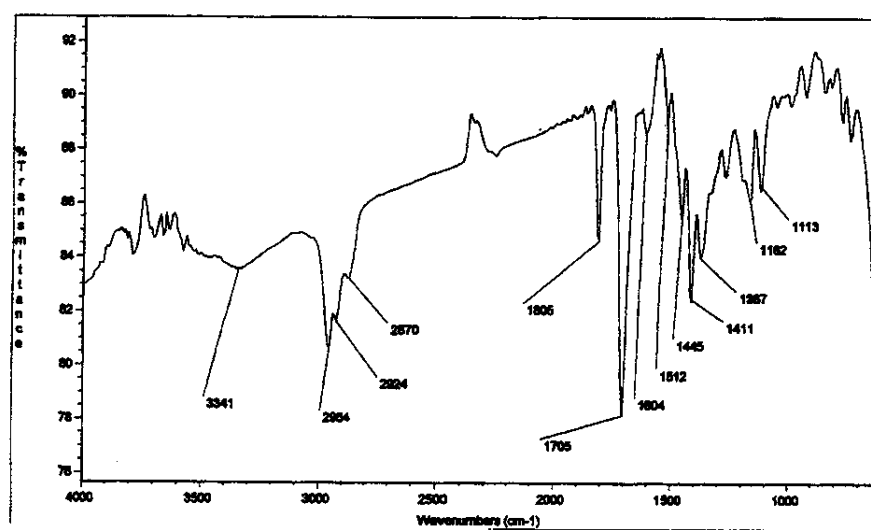
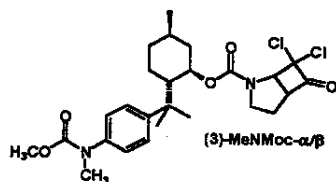
Espectro de IV de (2)-NO₂

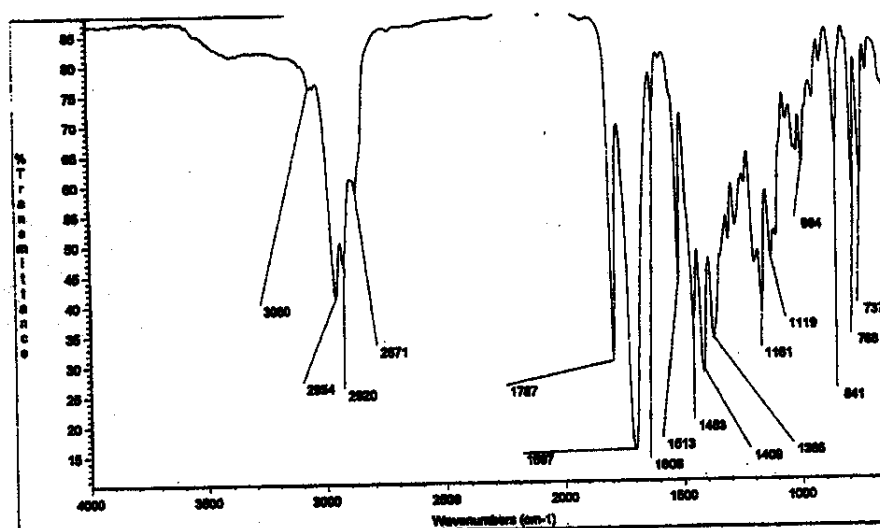
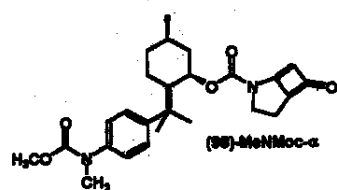
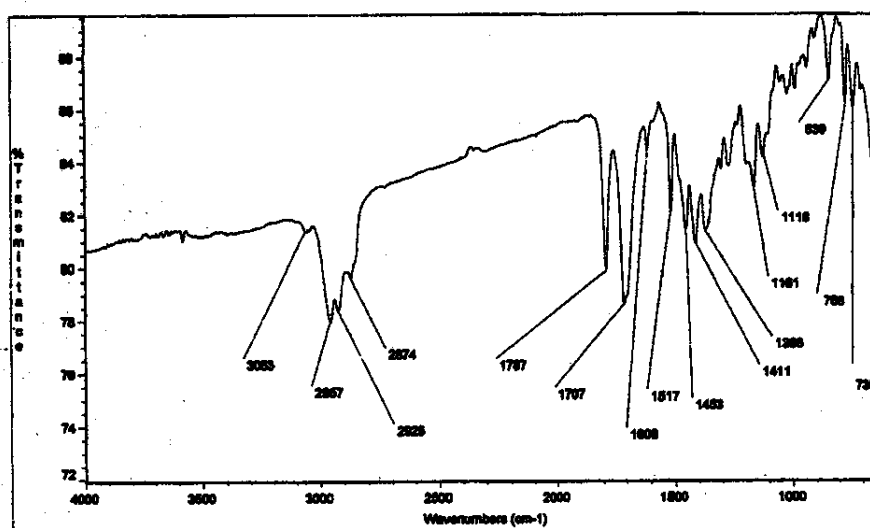
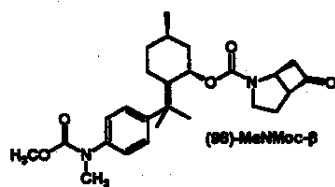
Espectro de IV de (2)-MeNMoc

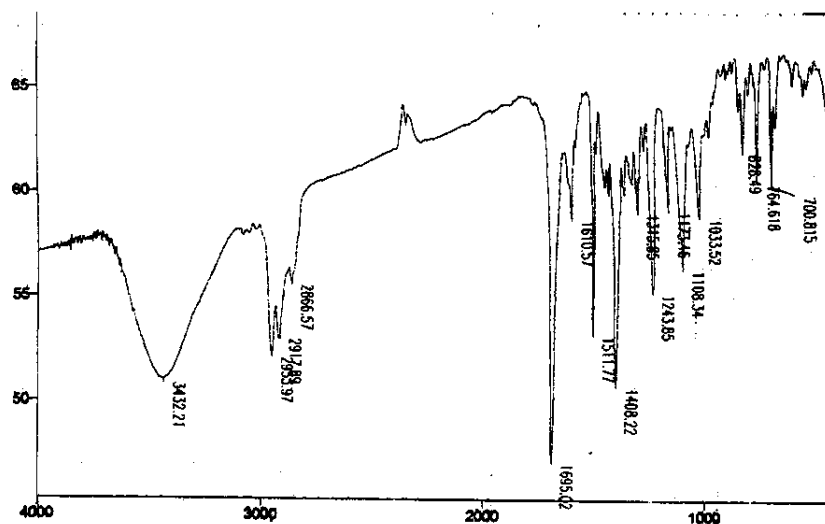
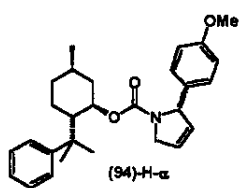
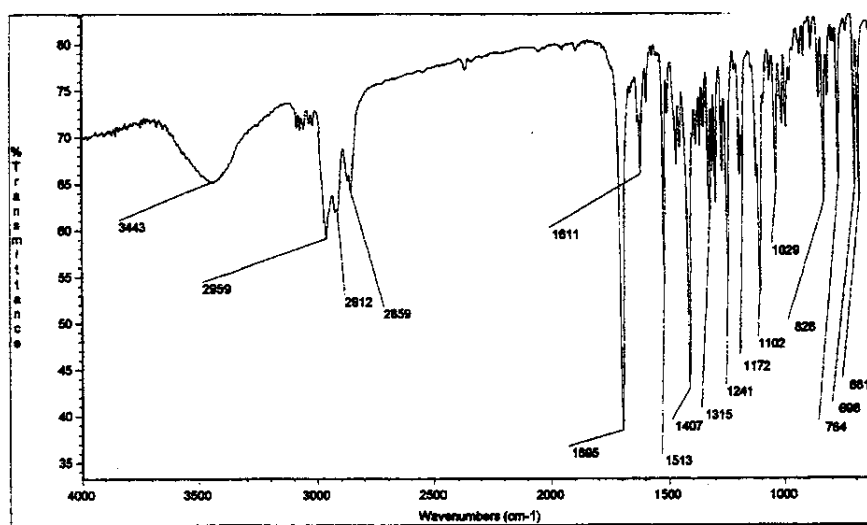
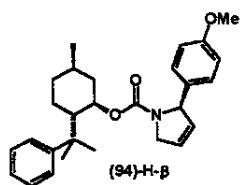
Espectro de IV de (3)-NO₂-α

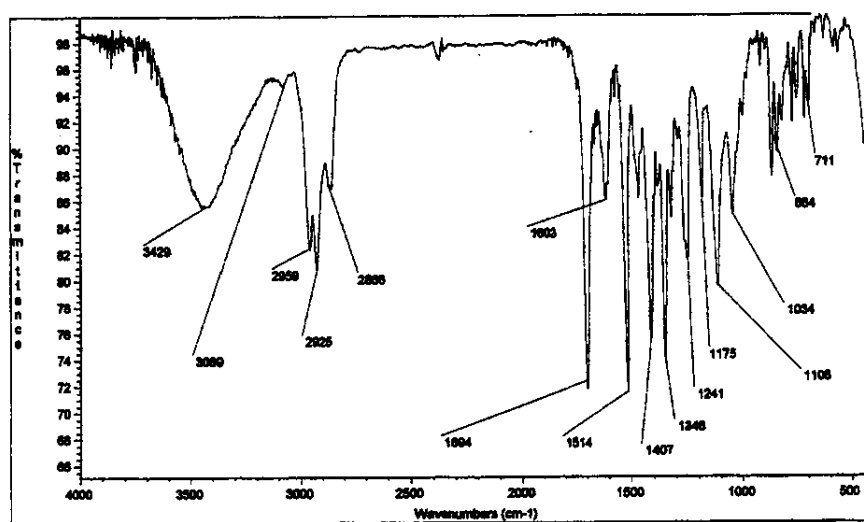
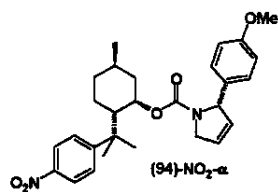
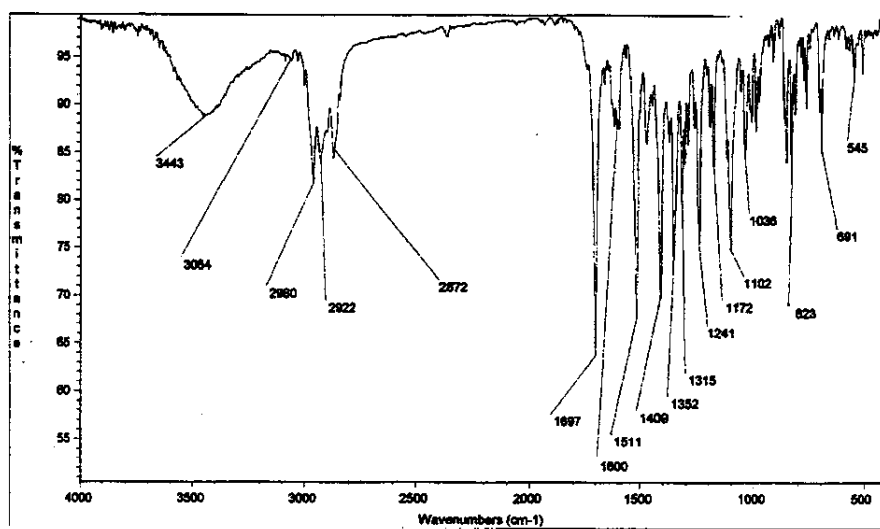
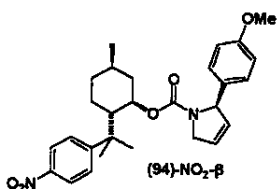
Espectro de IV de (3)-NO₂-β

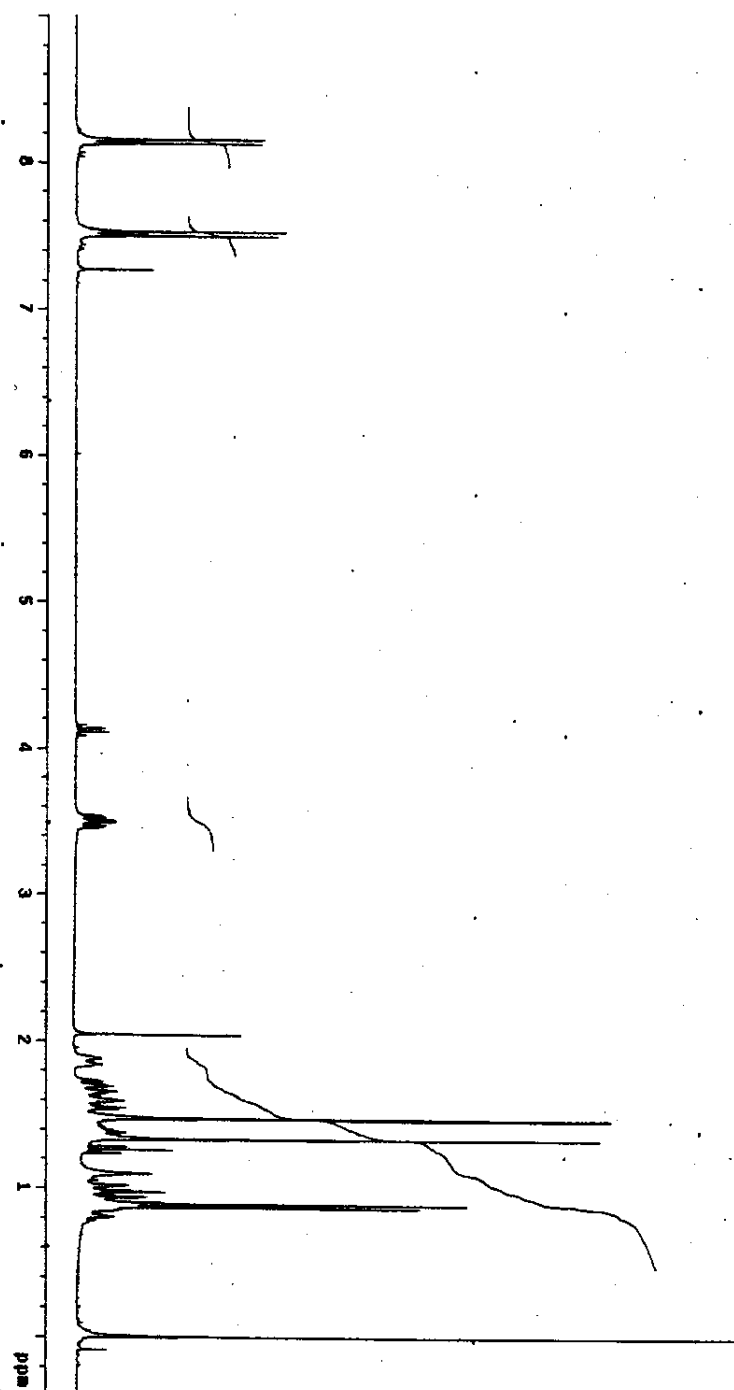
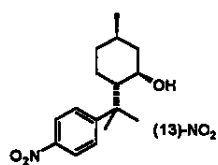
Espectro de IV de (3)-MeNMoc-α/β

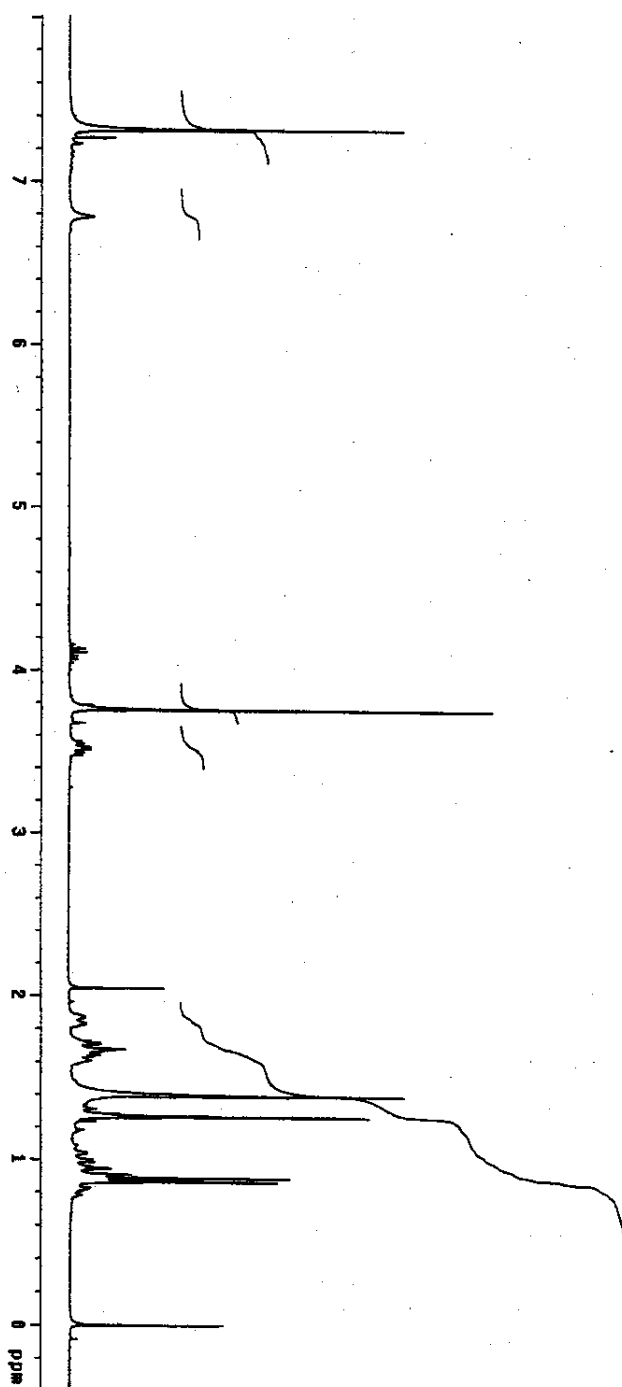
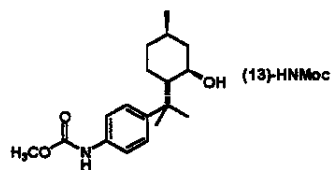


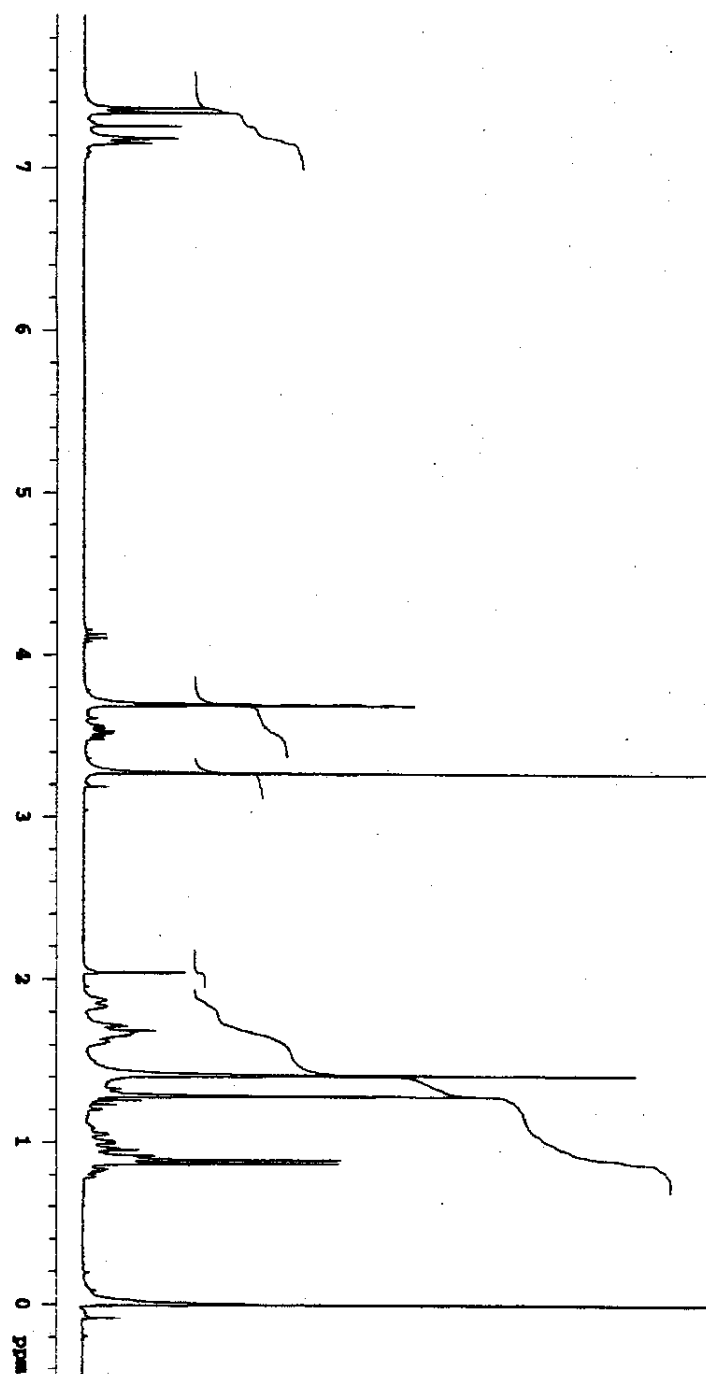
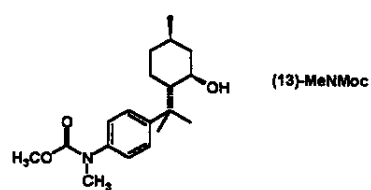
Espectro de IV de (98)-MeNMoc- α Espectro de IV de (98)-MeNMoc- β 

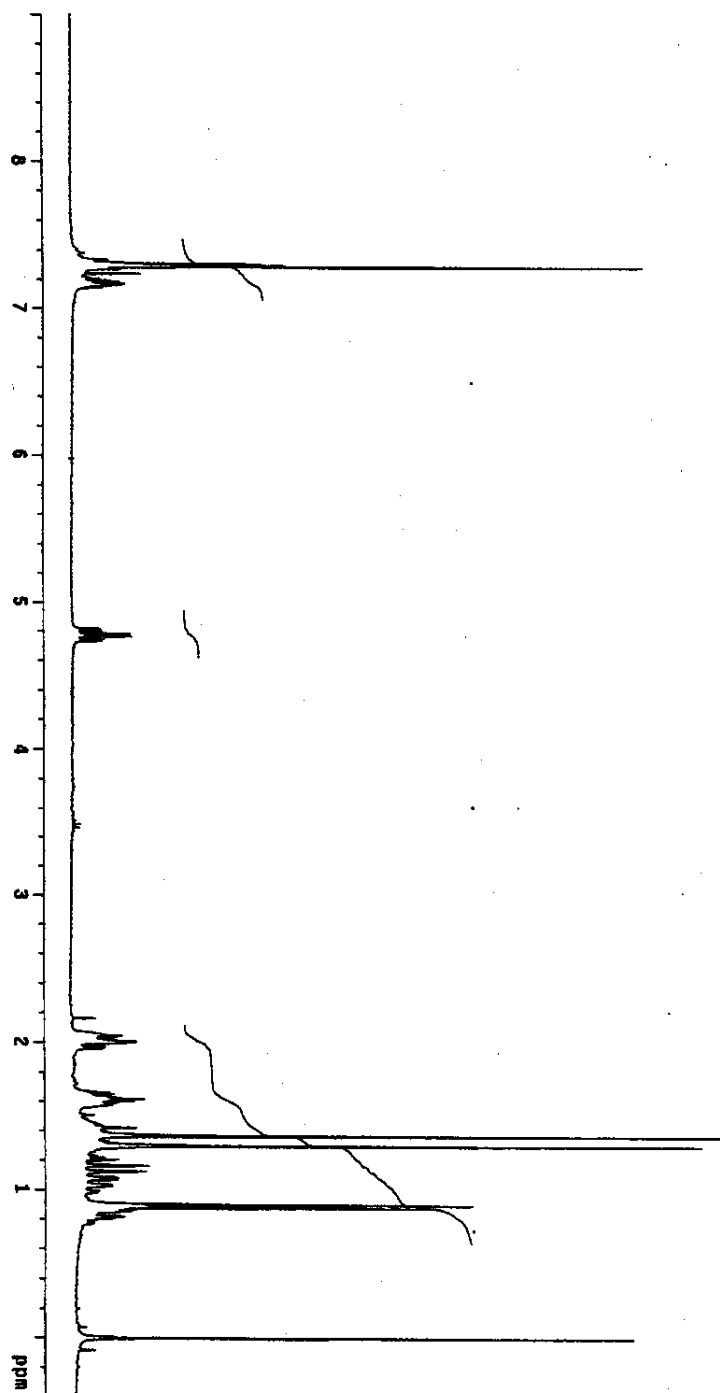
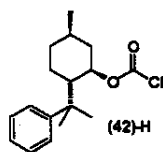
Espectro de IV de (94)-H- α Espectro de IV de (94)-H- β 

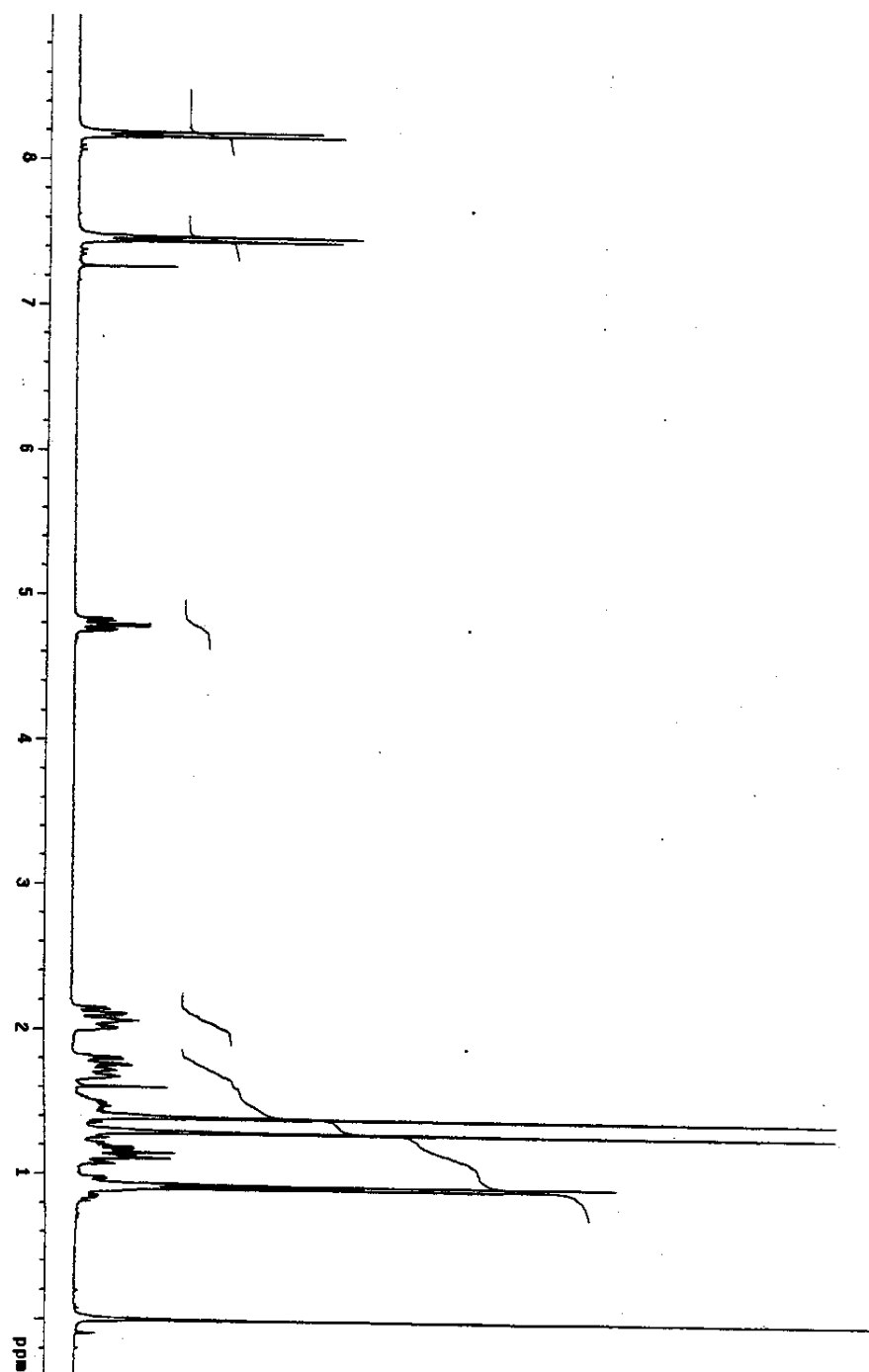
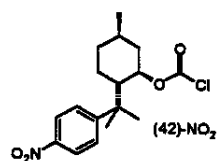
Espectro de IV de (94)-NO₂-αEspectro de IV de (94)-NO₂-β

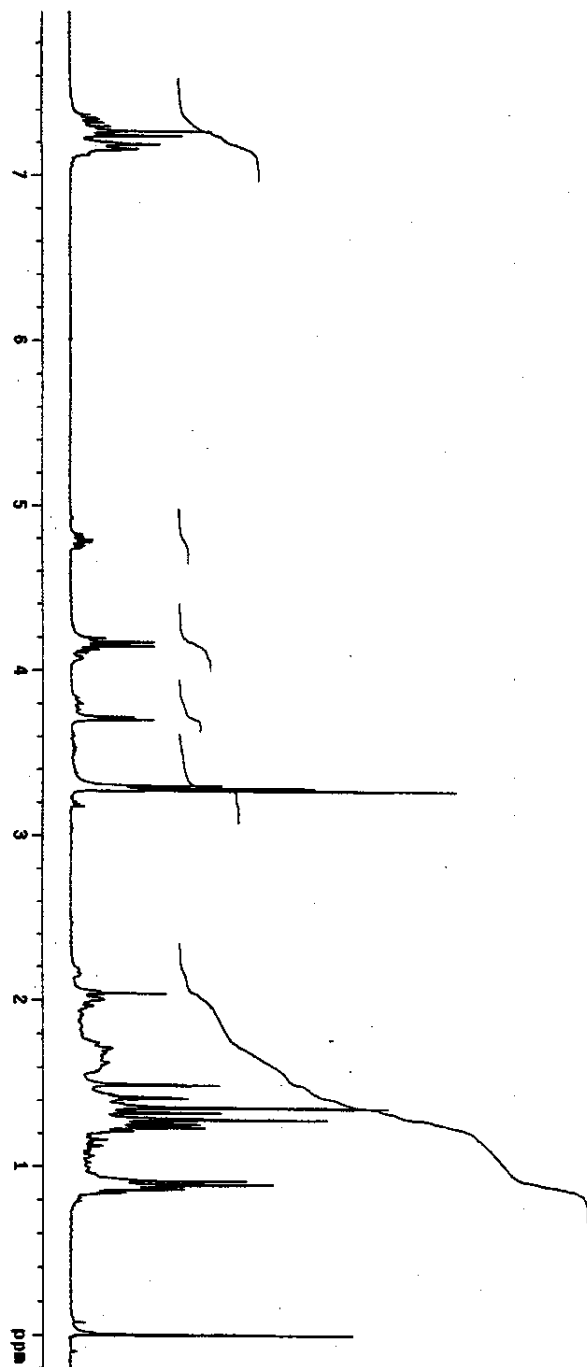
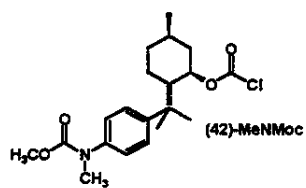
Espectro de RMN¹H (300 MHz; CDCl₃) de (13)-NO₂

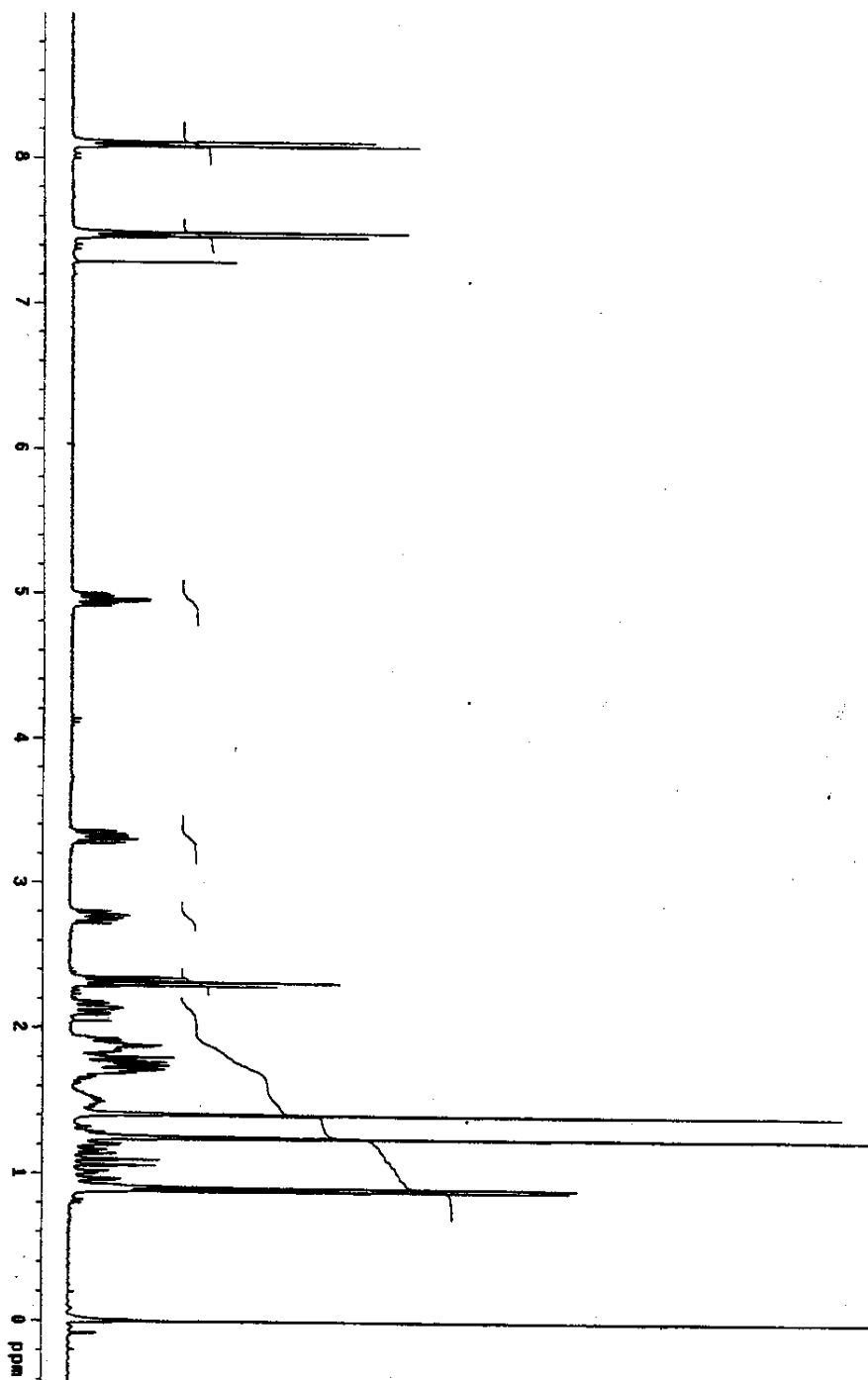
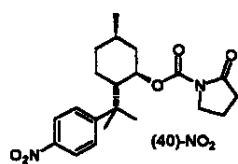
Espectro de RMN¹H (300 MHz; CDCl₃) de (13)-HNMOc

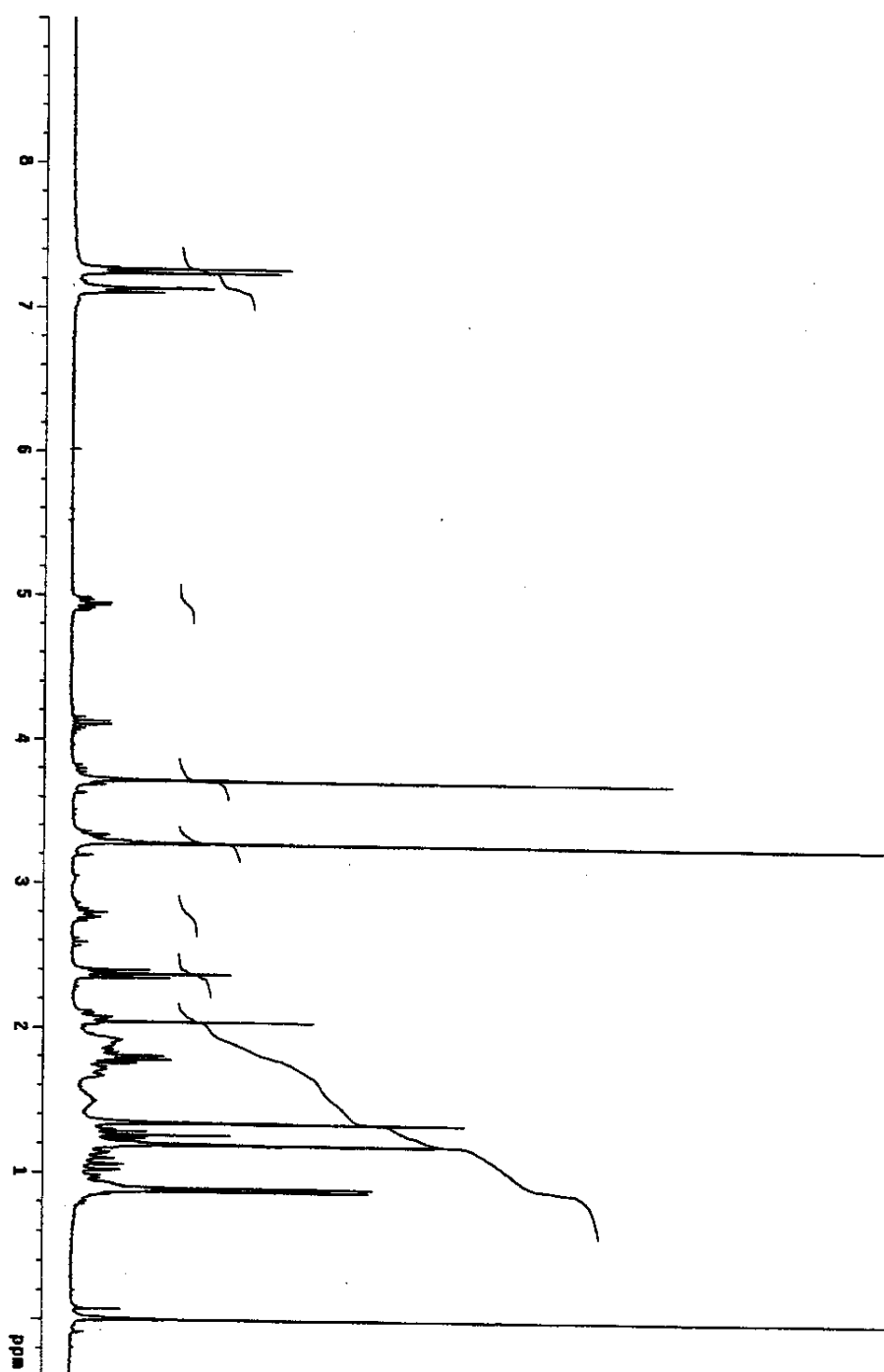
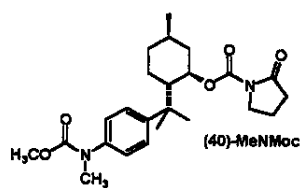
Espectro de RMN¹H (300 MHz; CDCl₃) de (13)-MeNMoc

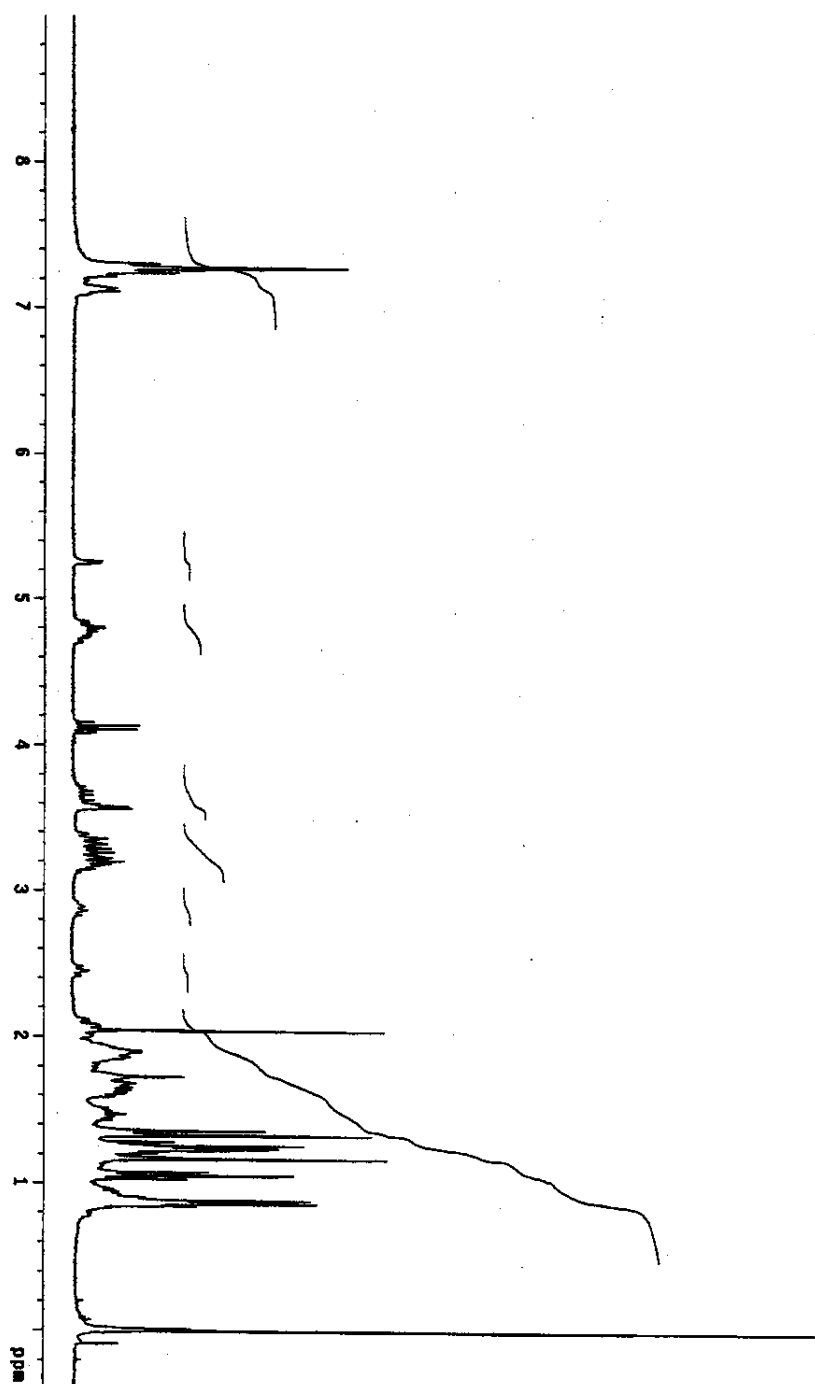
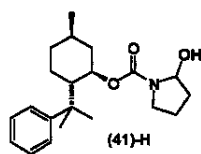
Espectro de RMN¹H (300 MHz; CDCl₃) de (42)-H

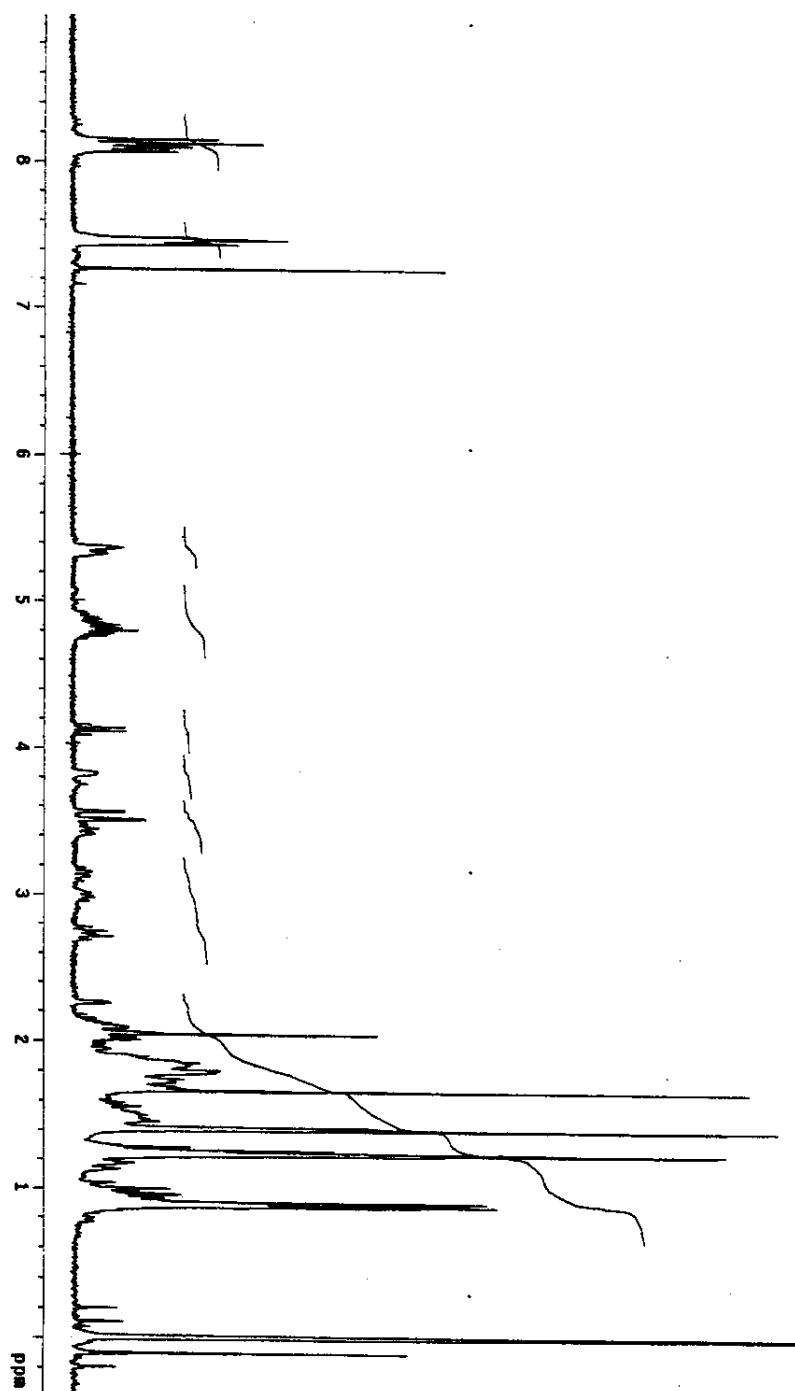
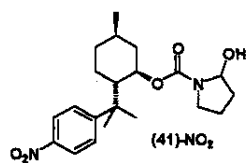
Espectro de RMN¹H (300 MHz; CDCl₃) de (42)-NO₂

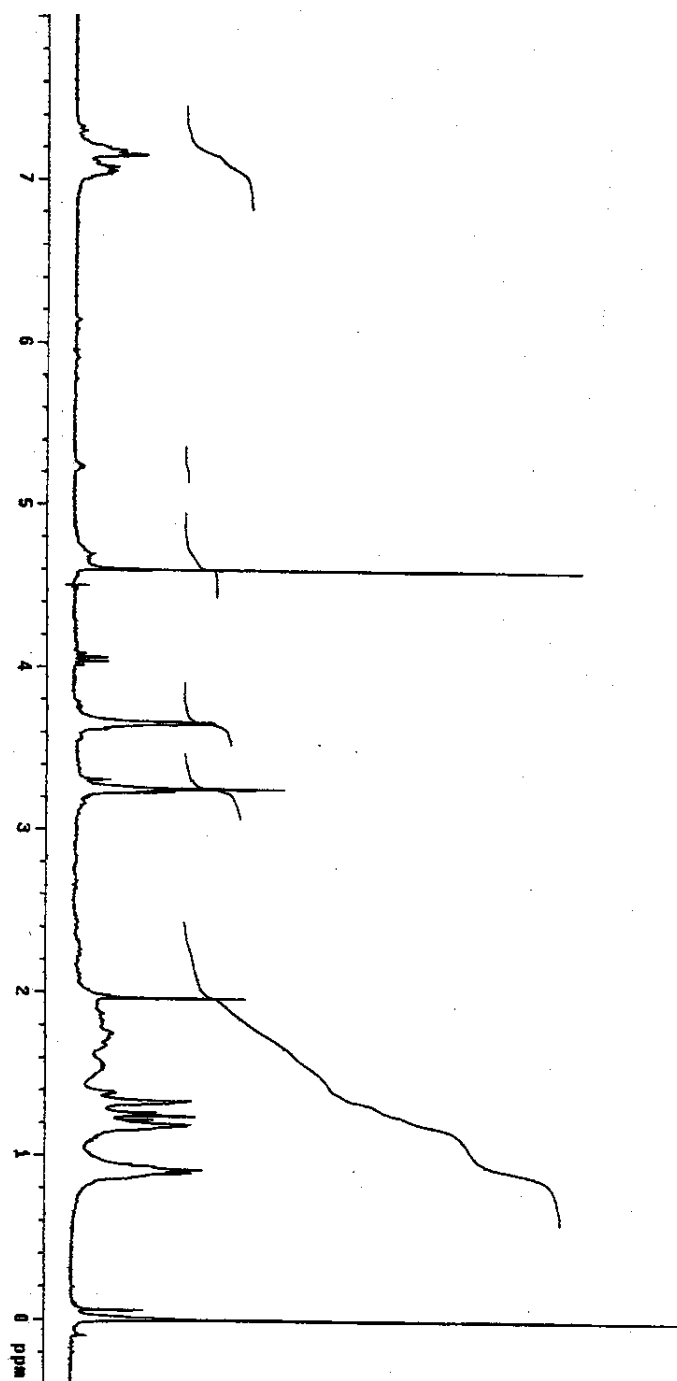
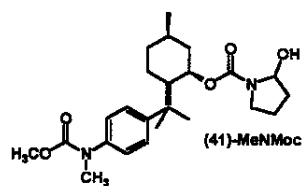
Espectro de RMN¹H (300 MHz; CDCl₃) de **(42)**-MeNMoc

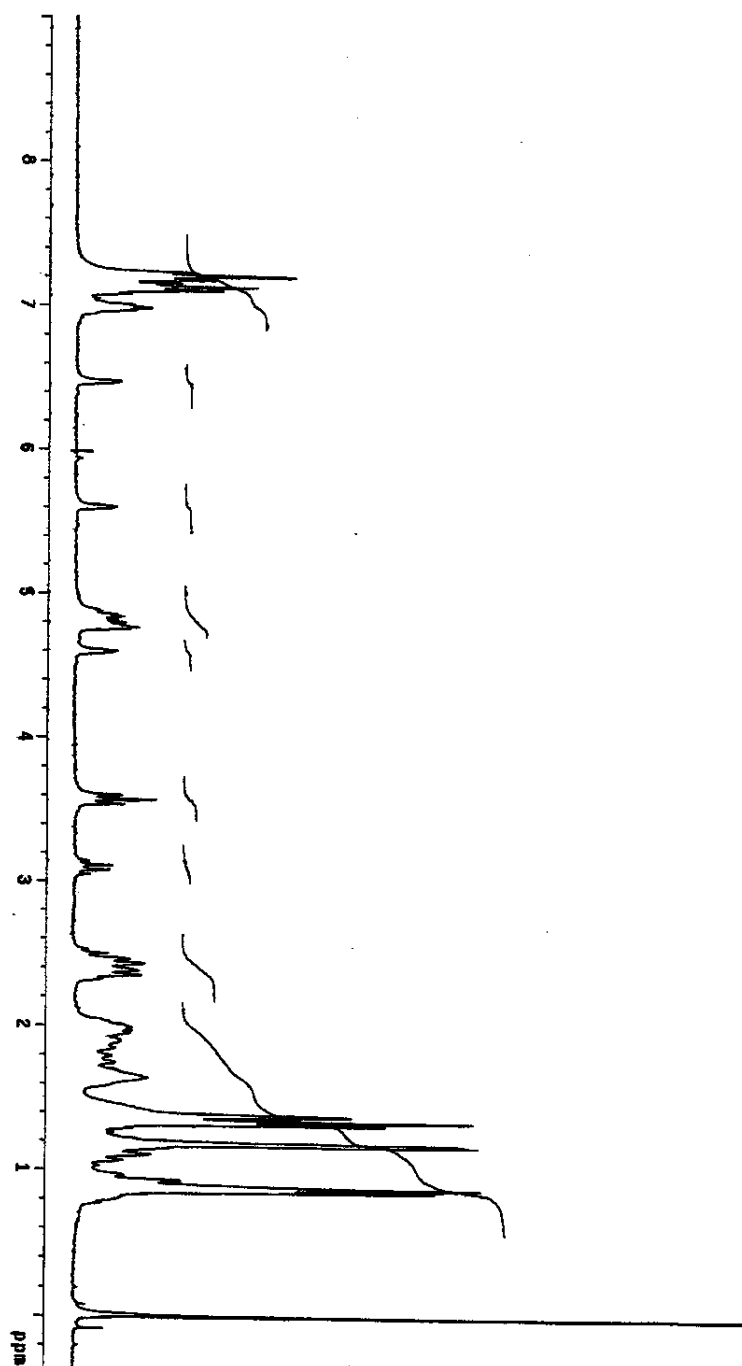
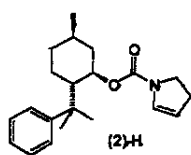
Espectro de RMN¹H (300 MHz; CDCl₃) de (40)-NO₂

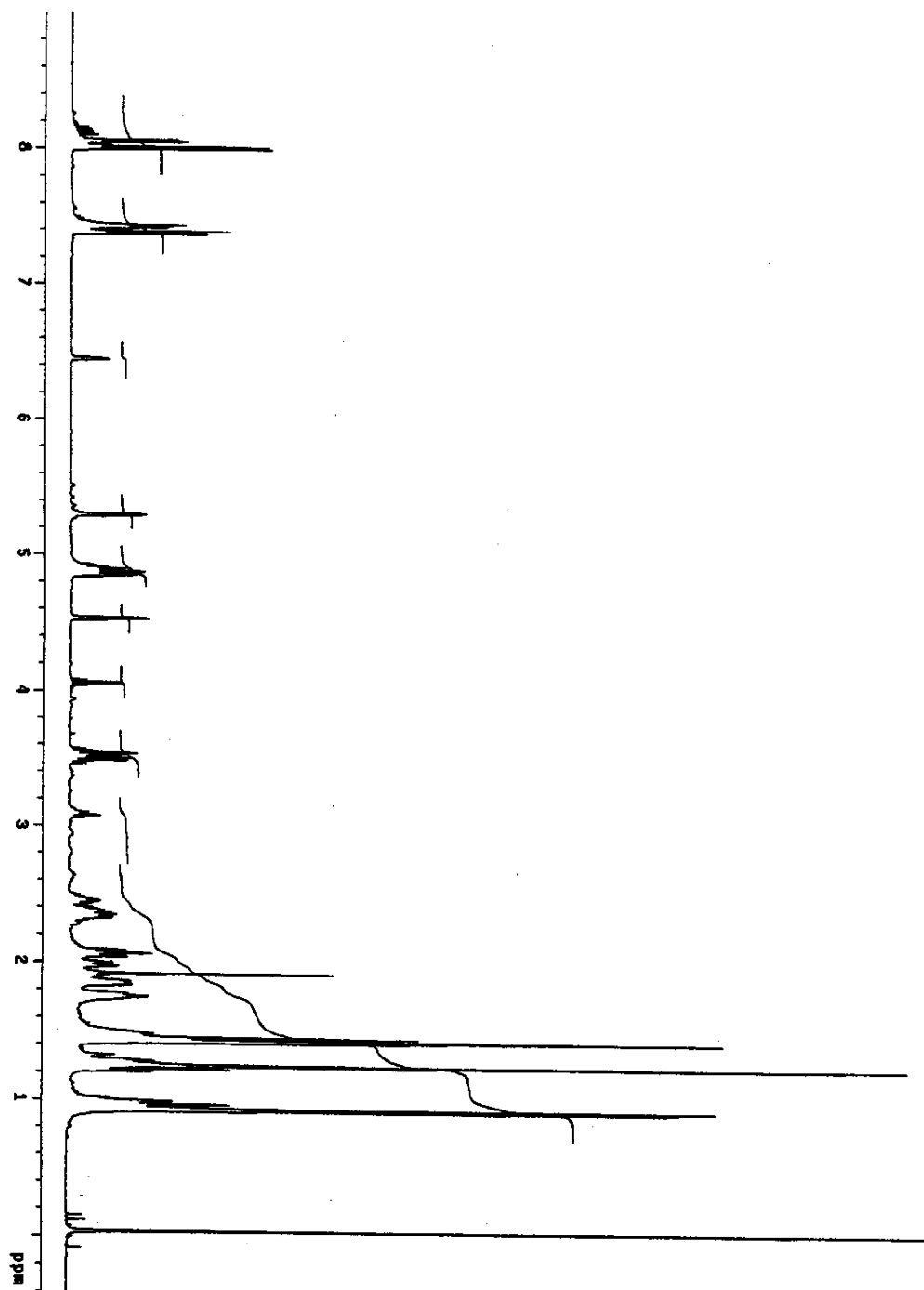
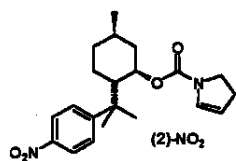
Espectro de RMN¹H (300 MHz; CDCl₃) de (40)-MeNMoc

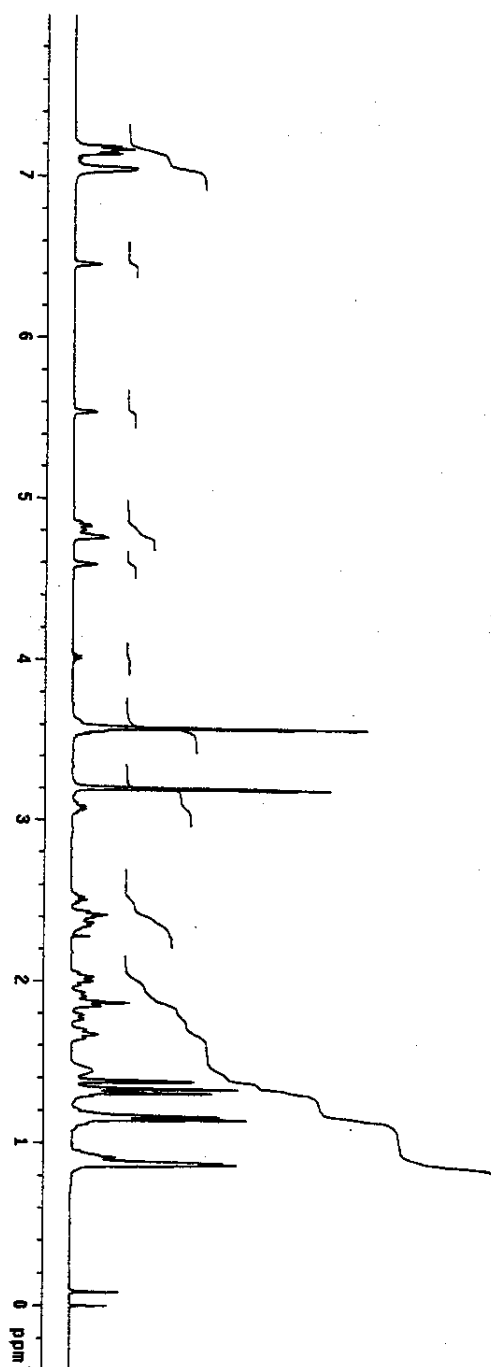
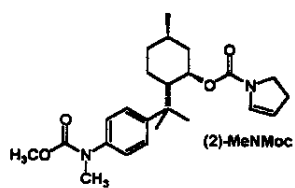
Espectro de RMN¹H (300 MHz; CDCl₃) de (41)-H

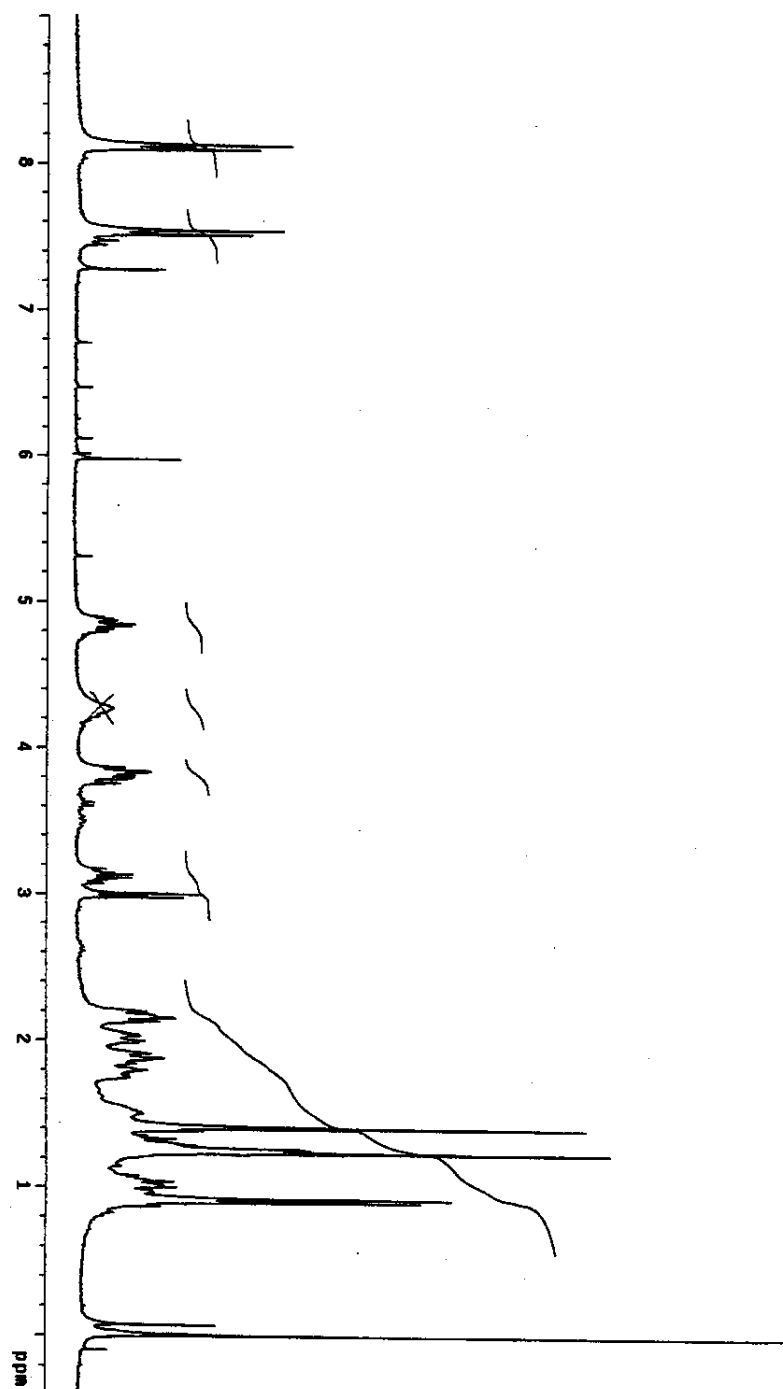
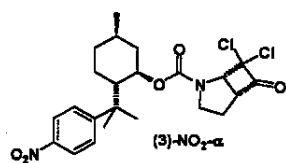
Espectro de RMN¹H (300 MHz; CDCl₃) de (41)-NO₂

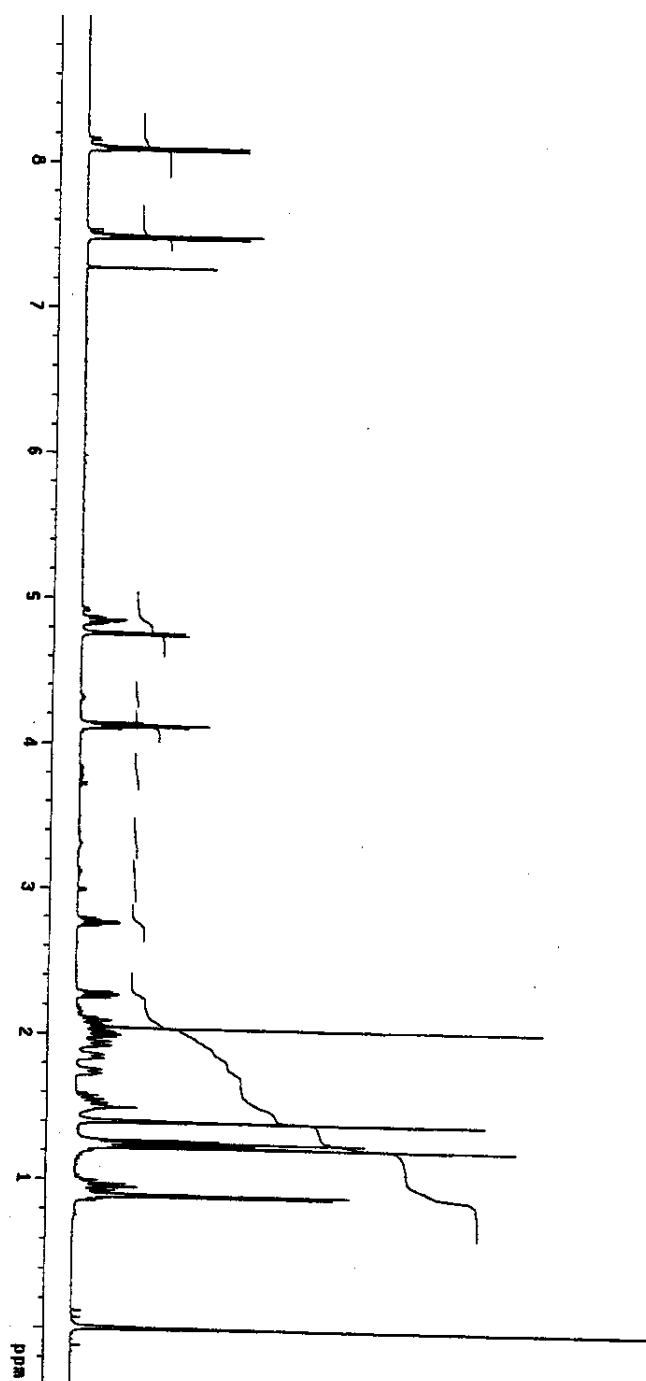
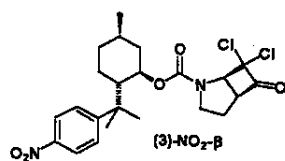
Espectro de RMN¹H (300 MHz; CCl₄) de (41)-MeNMoc

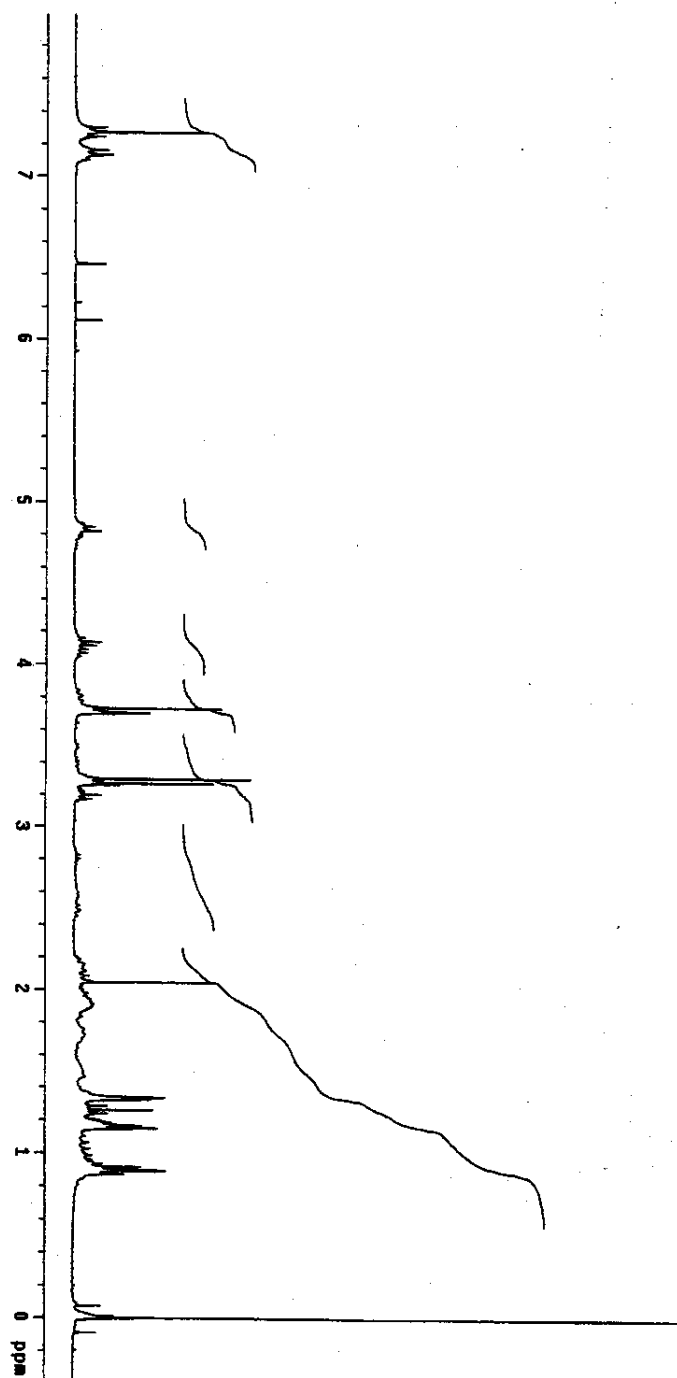
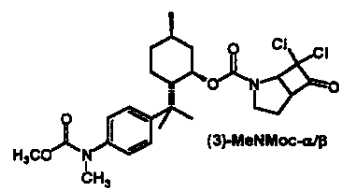
Espectro de RMN¹H (300 MHz; C₆D₁₂) de (2)-H

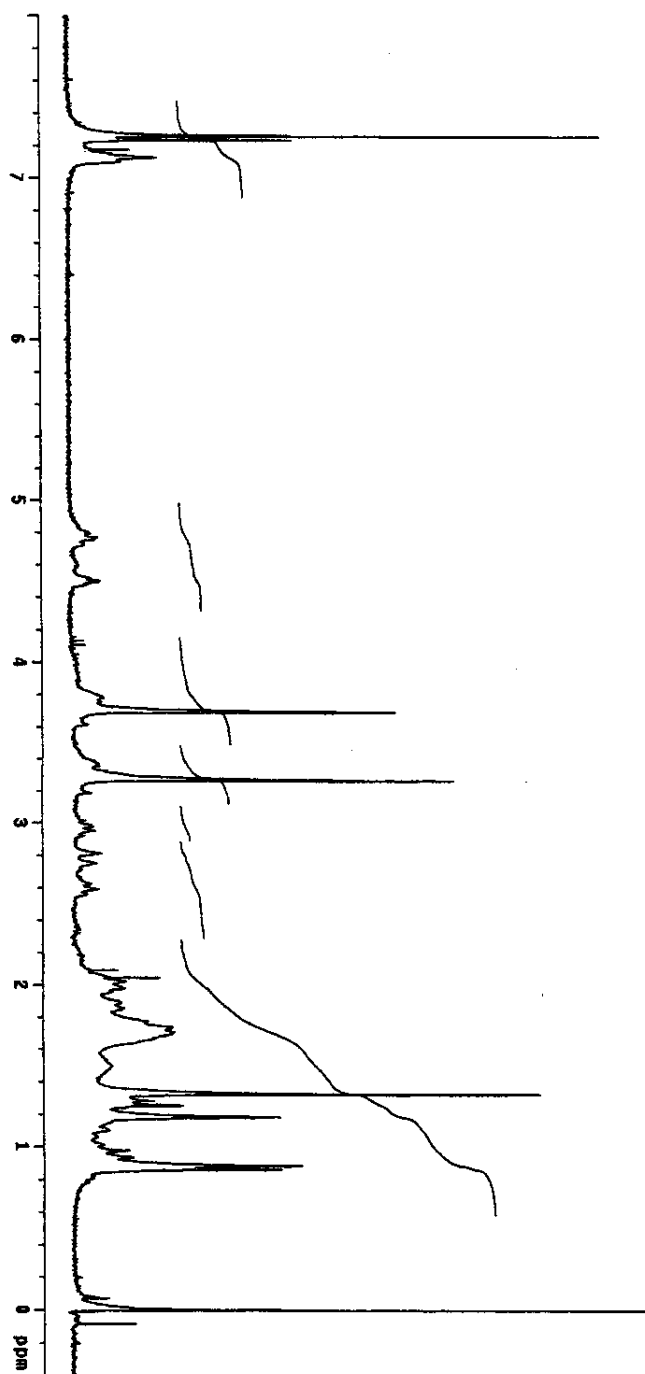
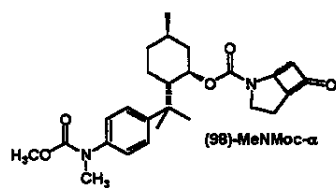
Espectro de RMN¹H (500 MHz; C₆D₁₂) de (2)-NO₂

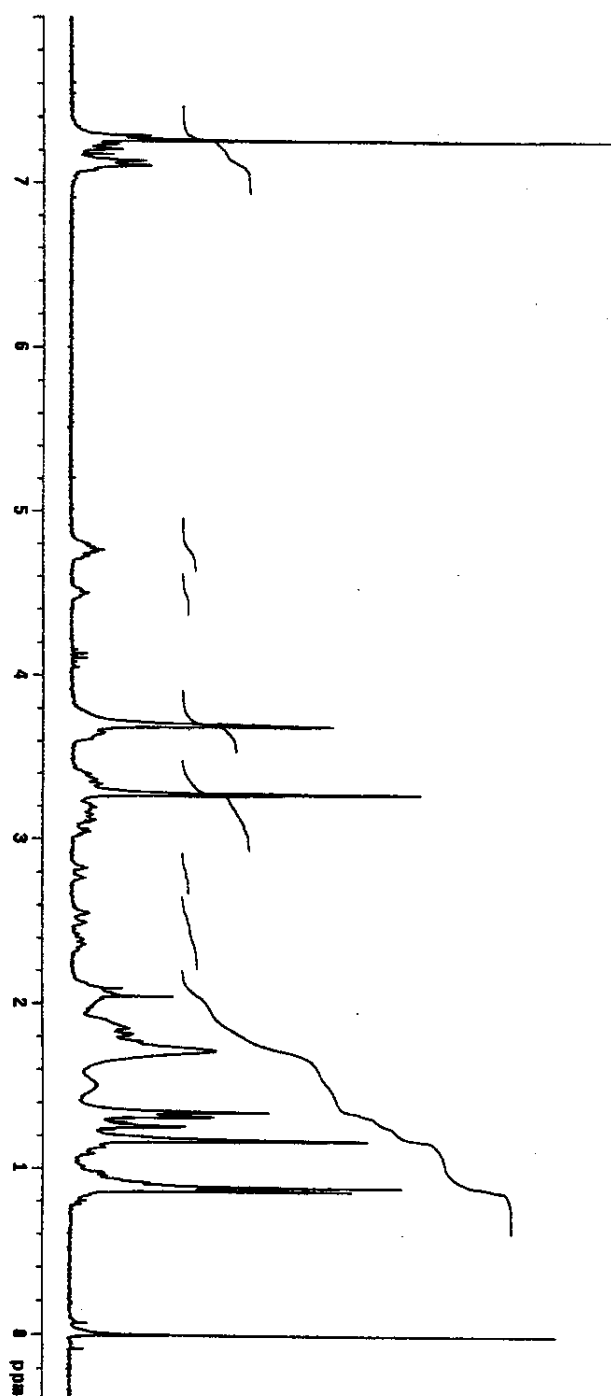
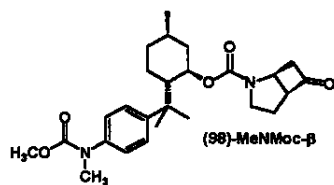
Espectro de RMN¹H (500 MHz; C₆D₁₂) de (2)-MeNMoc

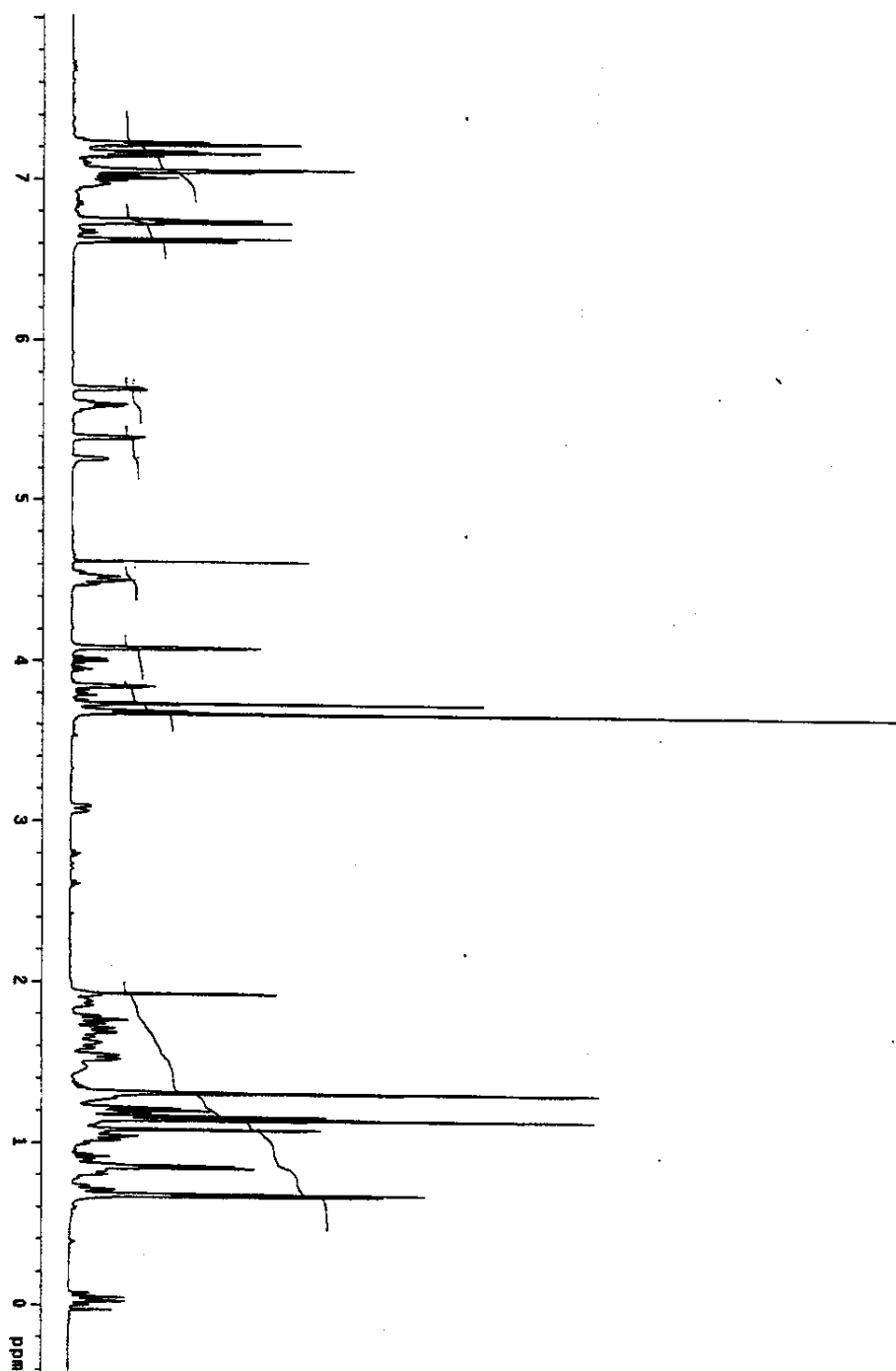
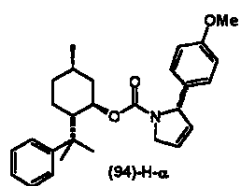
Espectro de RMN¹H (300 MHz; CDCl₃) de (3)-NO₂-α

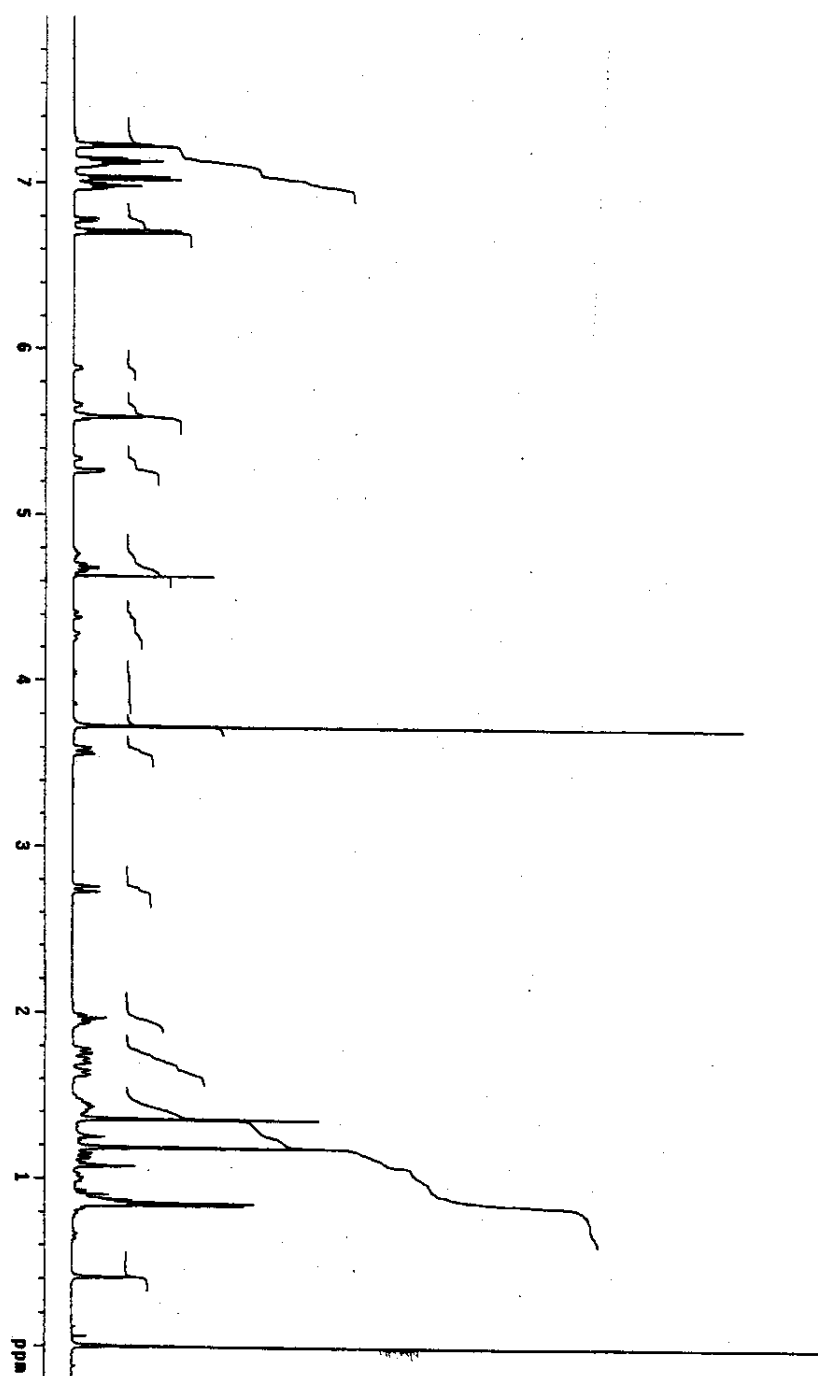
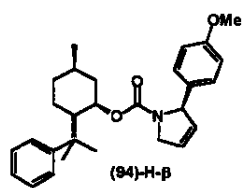
Espectro de RMN¹H (500 MHz; CDCl₃) de (3)-NO₂-β

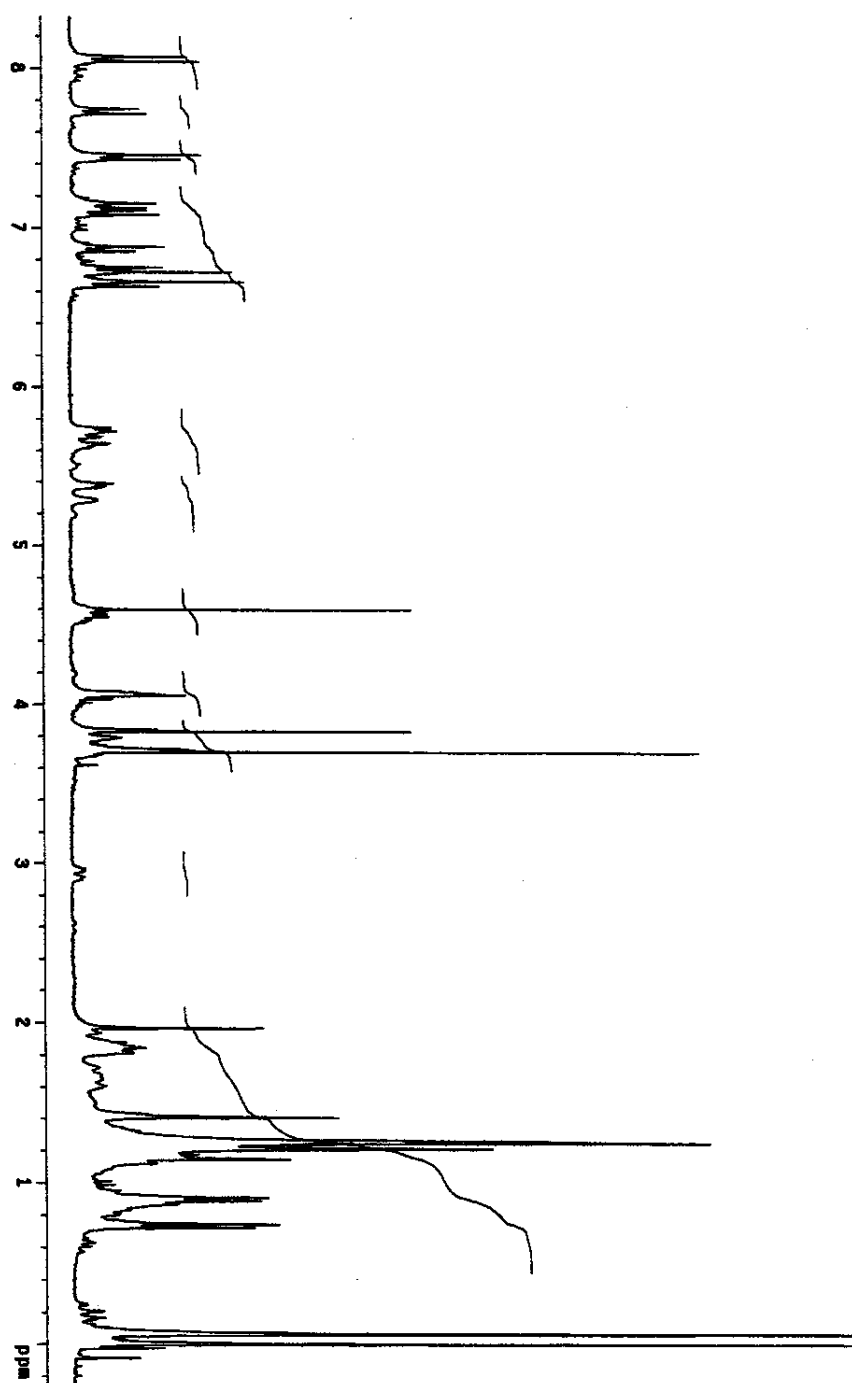
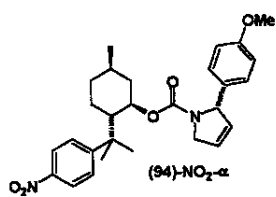
Espectro de RMN¹H de (300 MHz; CDCl₃) (3)-MeNMoc- α/β 

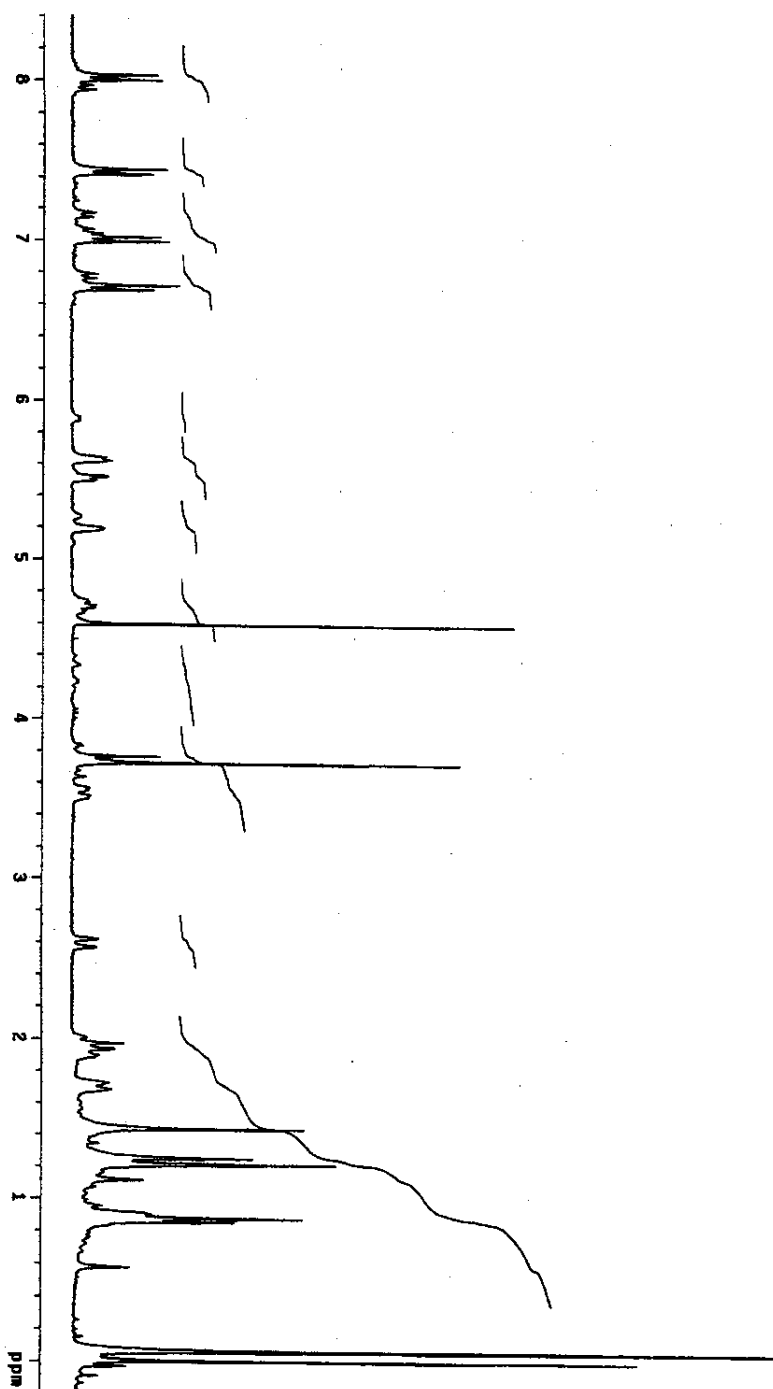
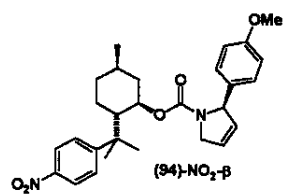
Espectro de RMN¹H de (300 MHz; CDCl₃) (98)-MeNMoc- α 

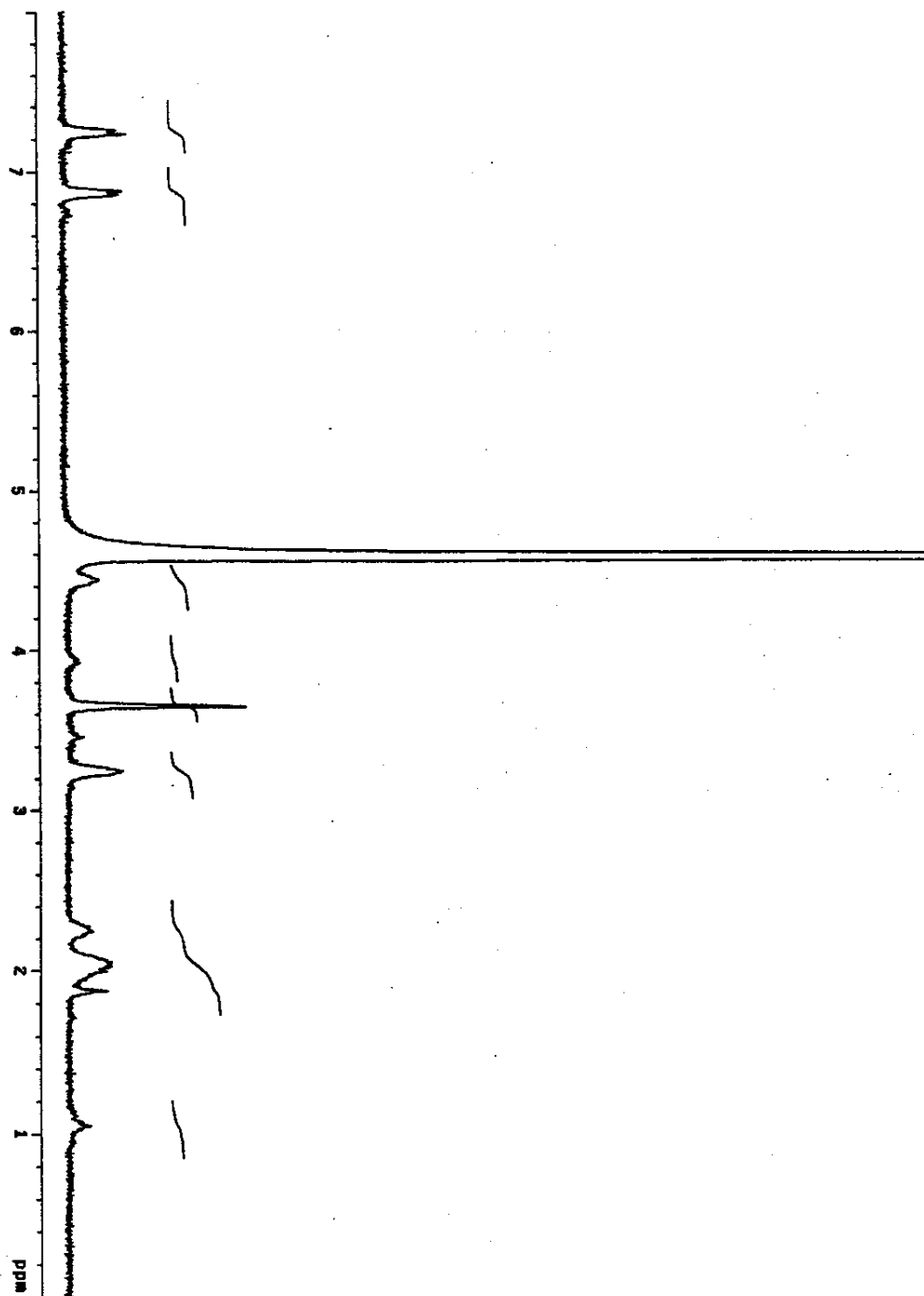
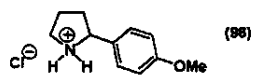
Espectro de RMN¹H (300 MHz; CDCl₃) de (98)-MeNMoc-β

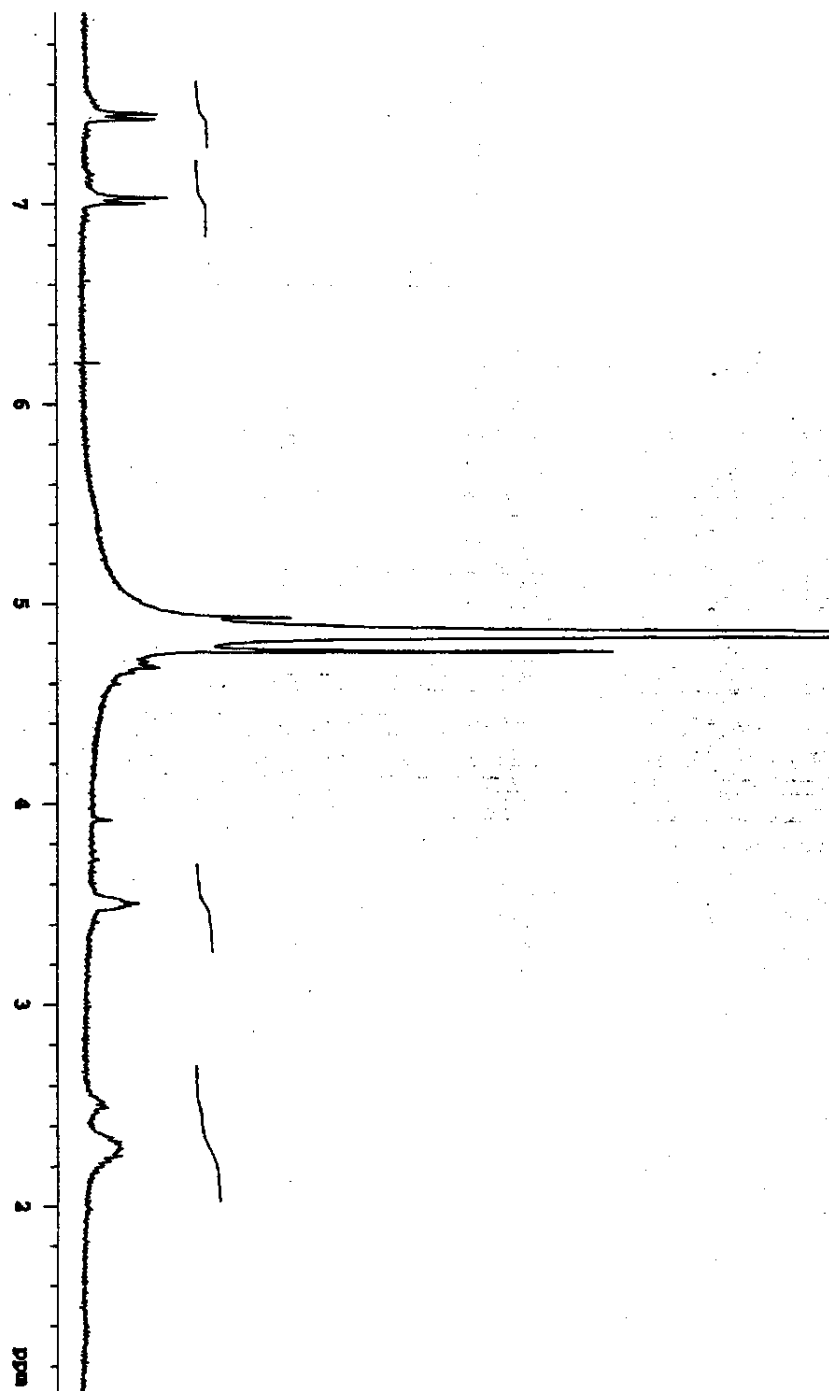
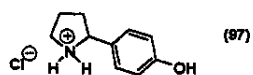
Espectro de RMN¹H (500 MHz; CCl₄) de (94)-H- α 

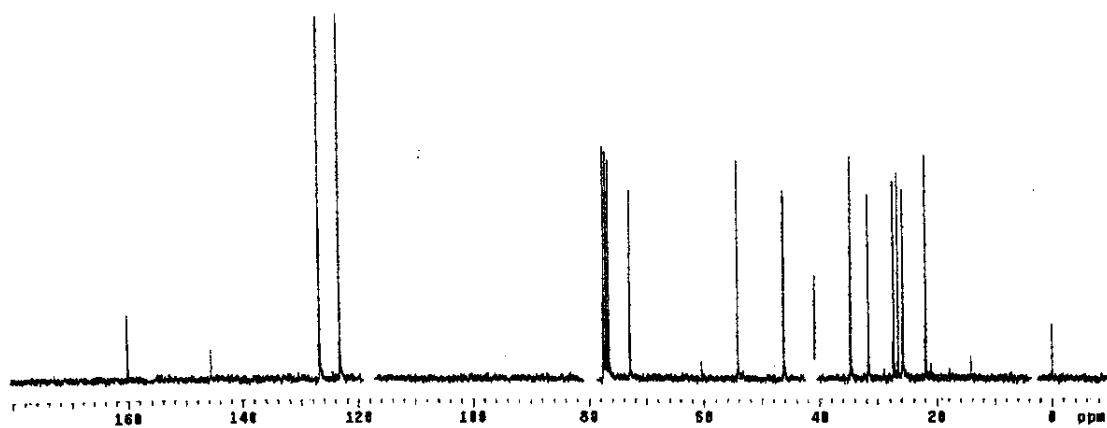
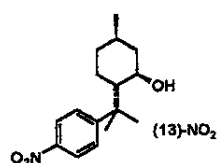
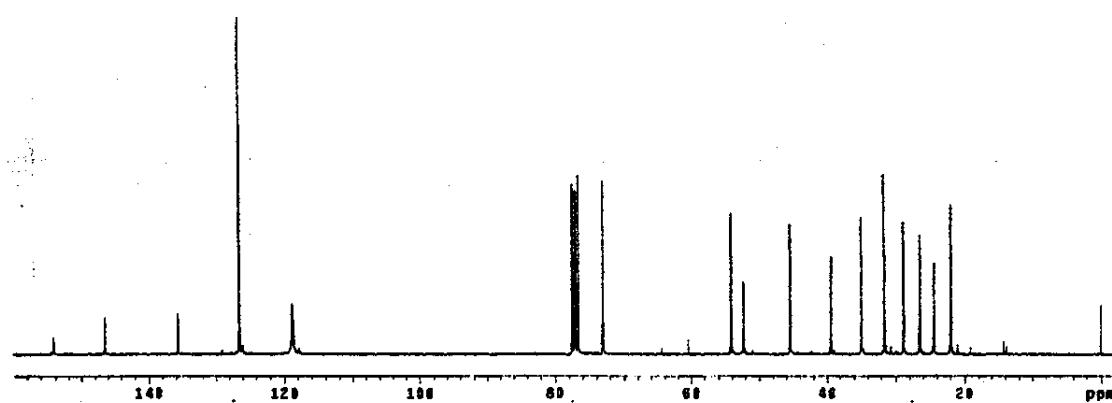
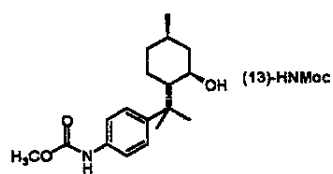
Espectro de RMN¹H (500 MHz; CCl₄) de (94)-H-β

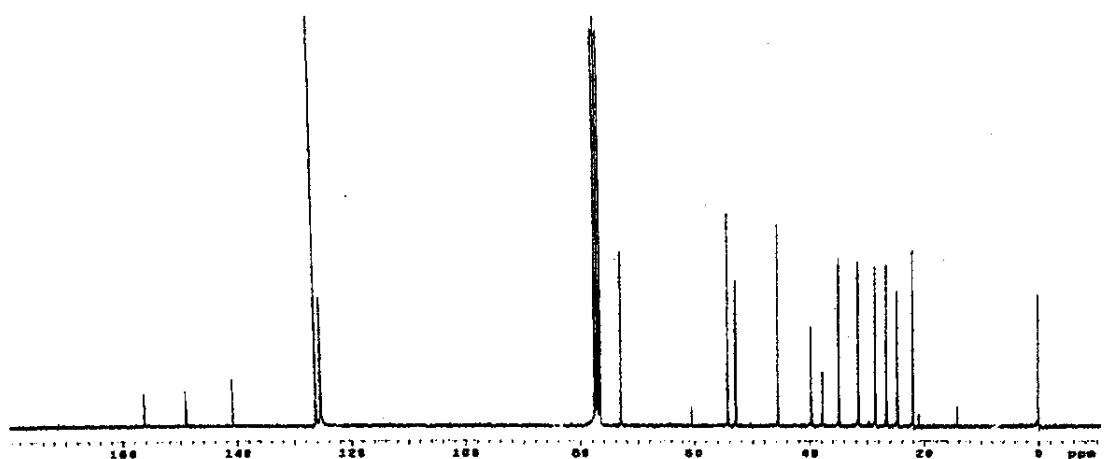
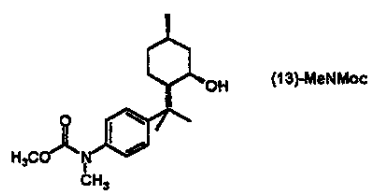
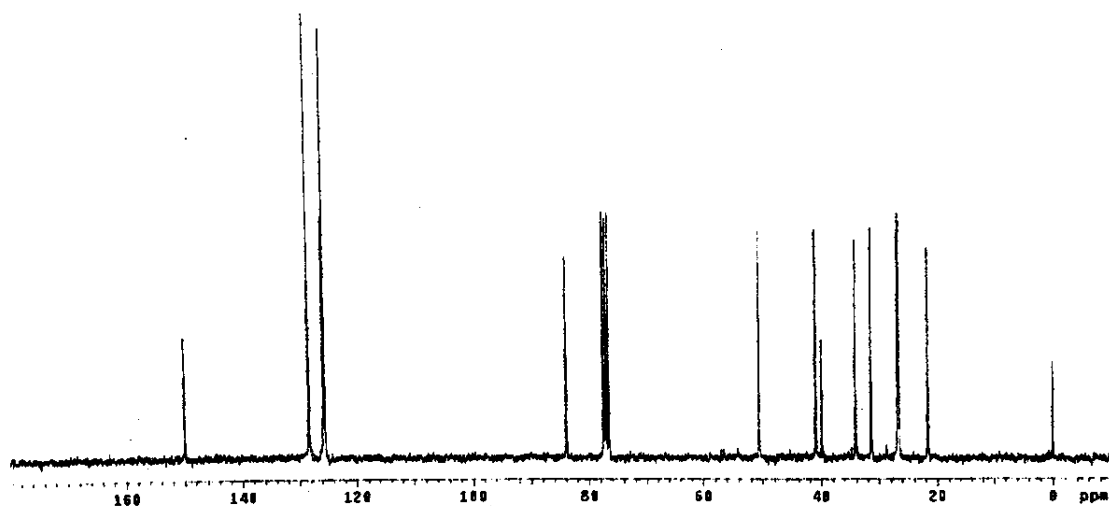
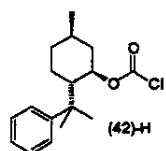
Espectro de RMN¹H (300 MHz; CCl₄) de (94)-NO₂-α

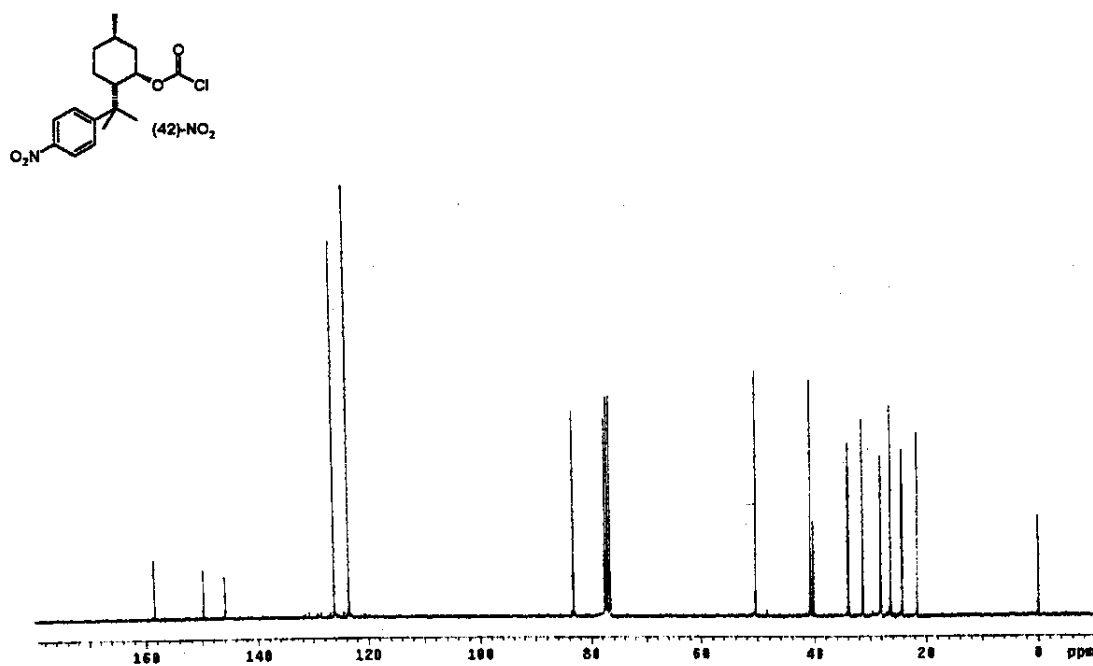
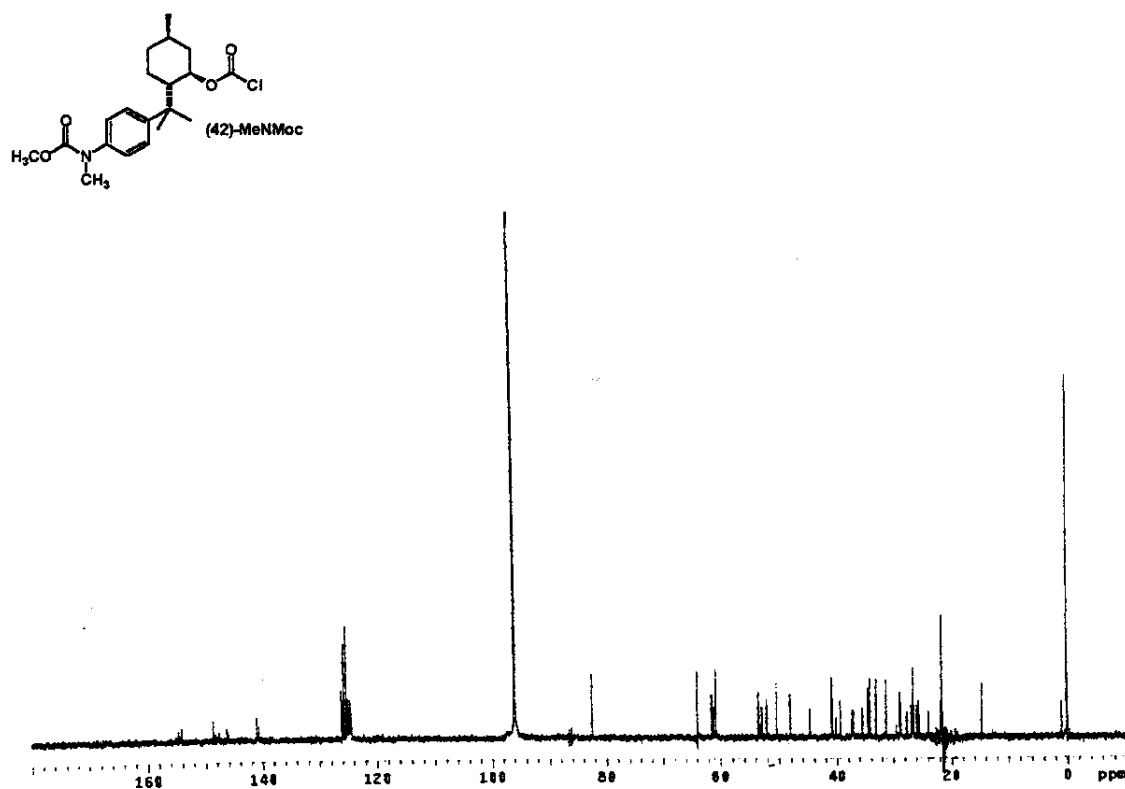
Espectro de RMN¹H (300 MHz; CCl₄) de (94)-NO₂-β

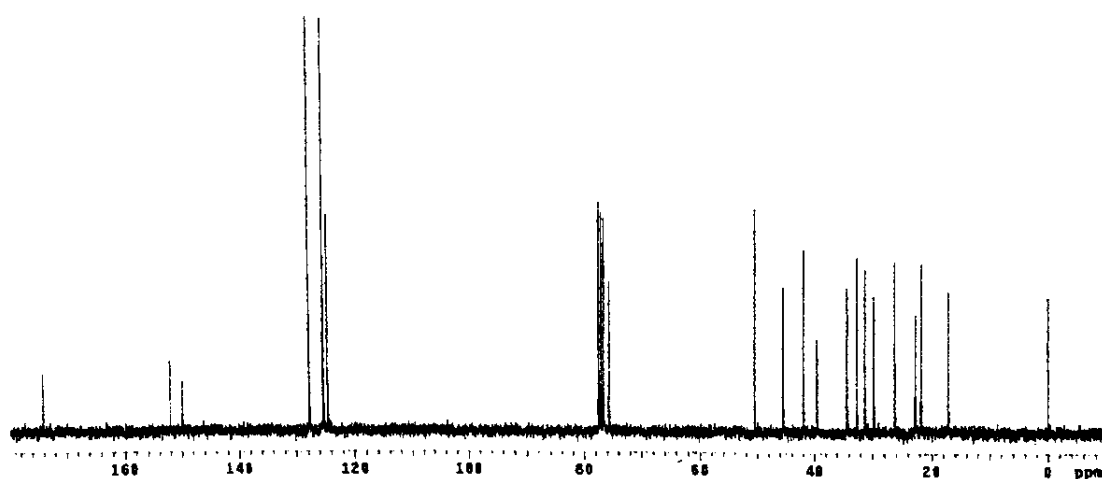
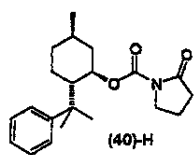
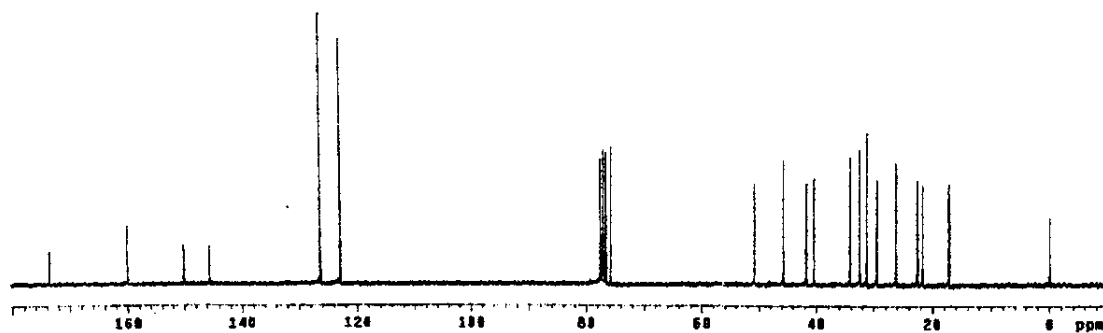
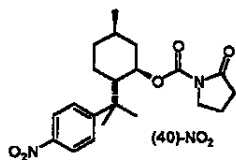
Espectro de RMN¹H (300 MHz; D₂O) de (96)

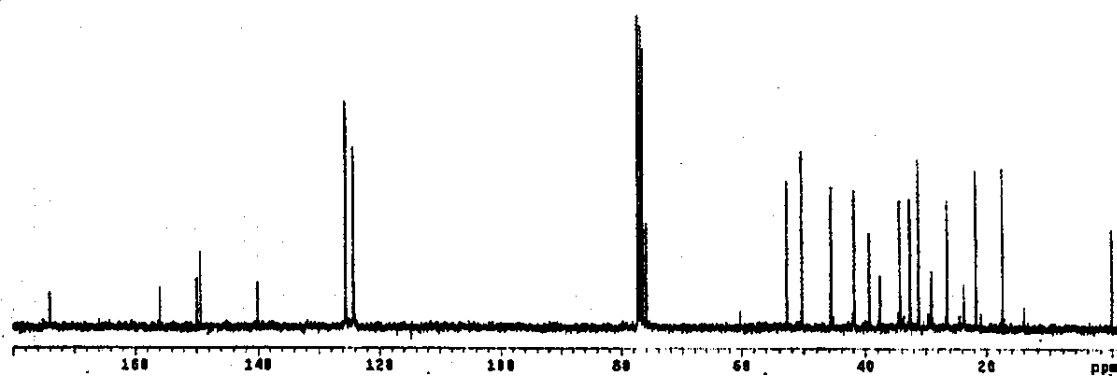
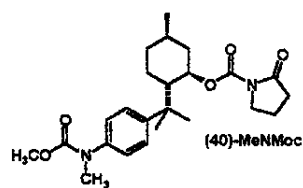
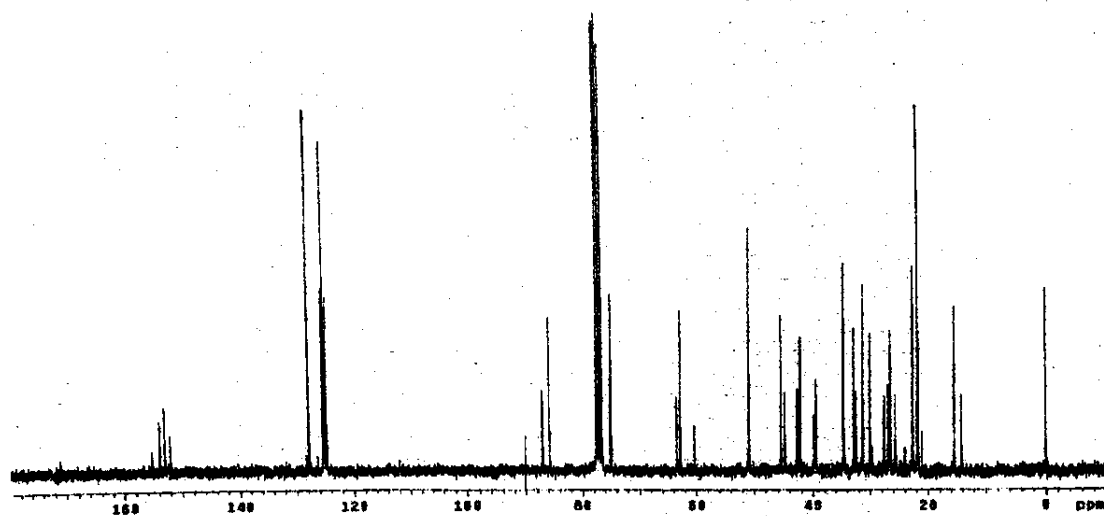
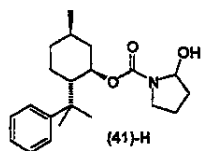
Espectro de RMN¹H (300 MHz; D₂O) de (97)

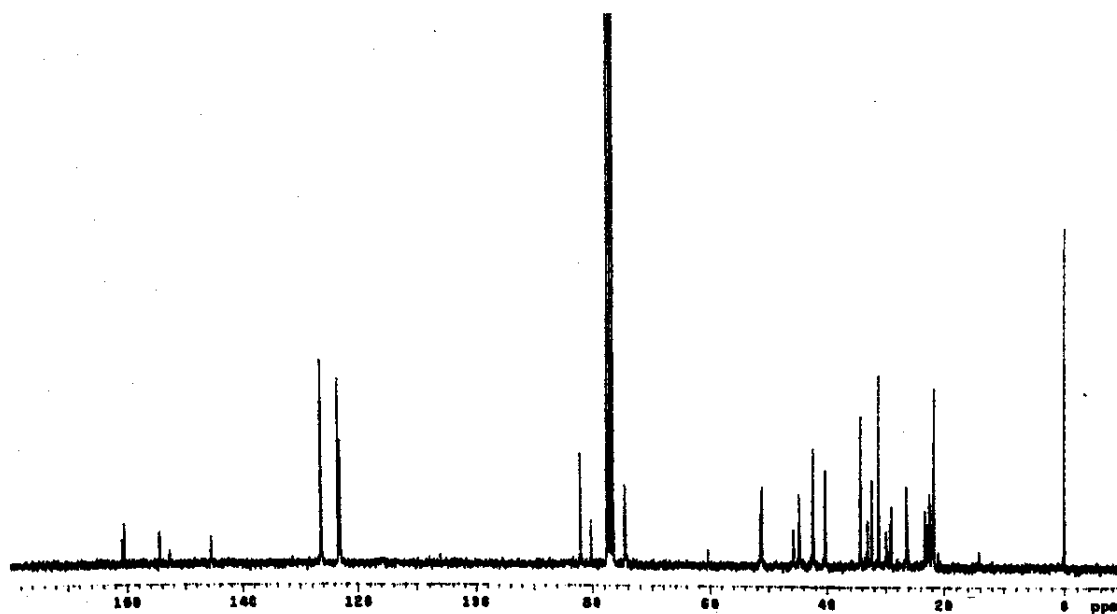
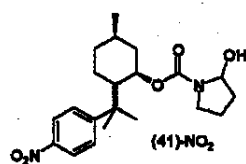
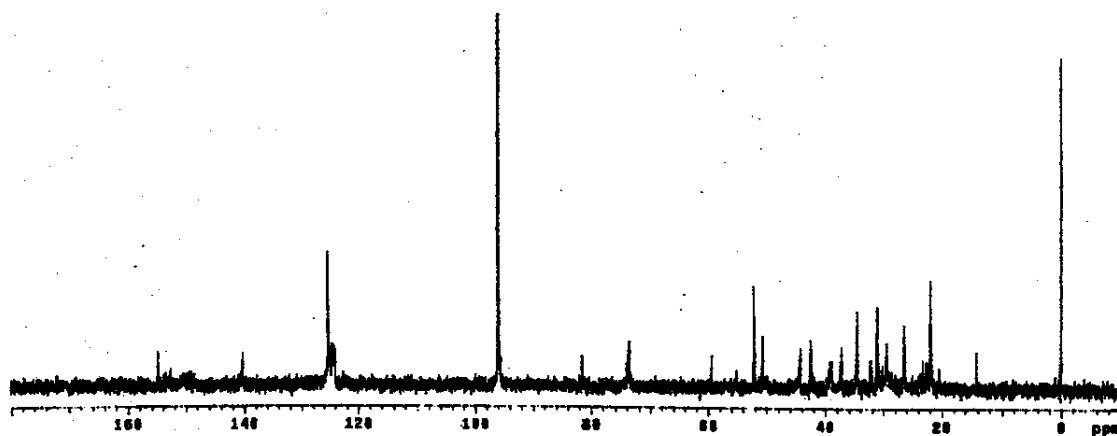
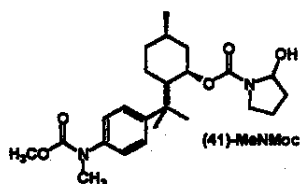
Espectro de RMN¹³C (75,5 MHz; CDCl₃) de (13)-NO₂Espectro de RMN¹³C (75,5 MHz; CDCl₃) de (13)-HNMoc

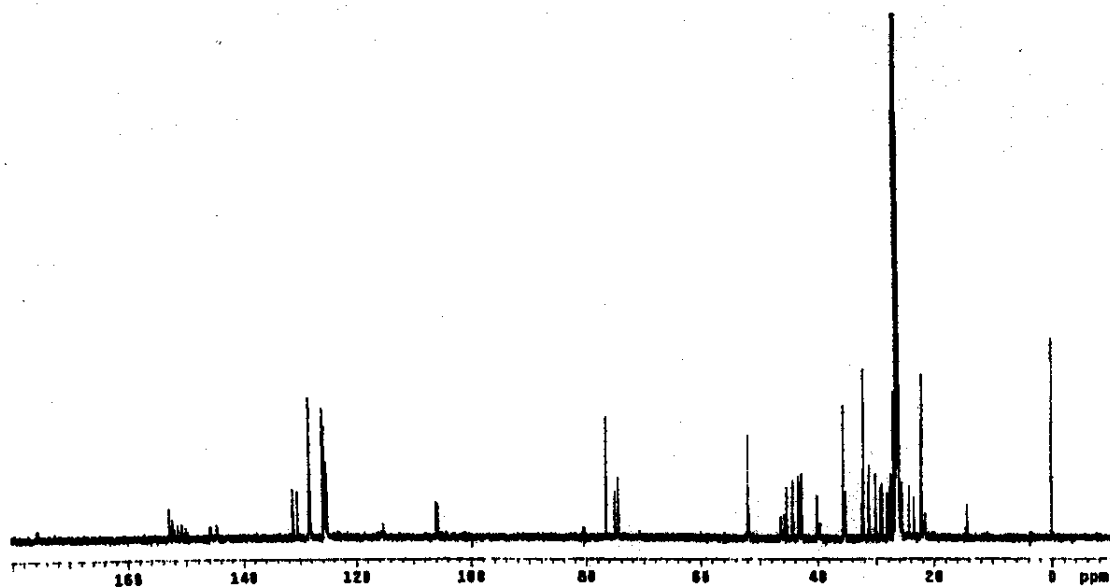
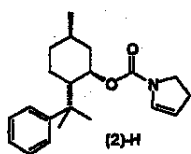
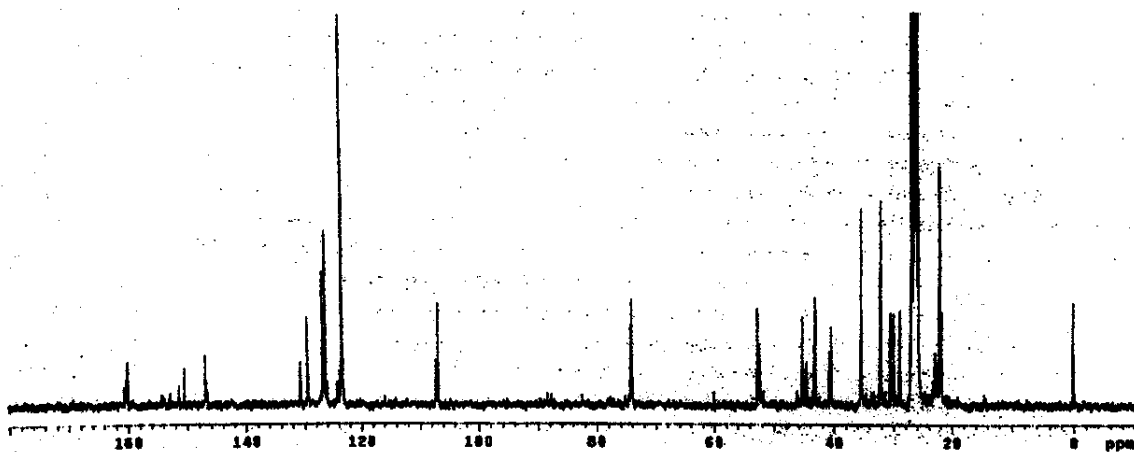
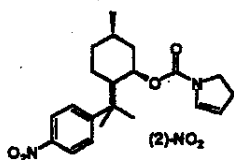
Espectro de RMN¹³C (75,5 MHz; CDCl₃) de (13)-MeNMocEspectro de RMN¹³C (75,5 MHz; CDCl₃) de (42)-H

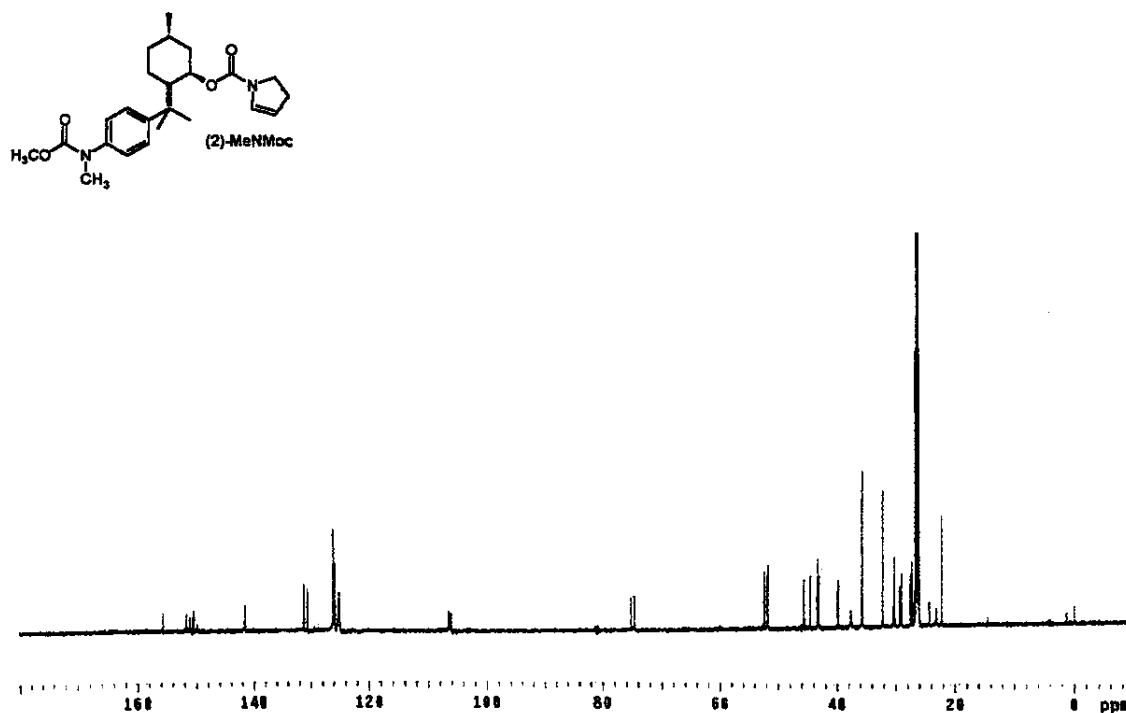
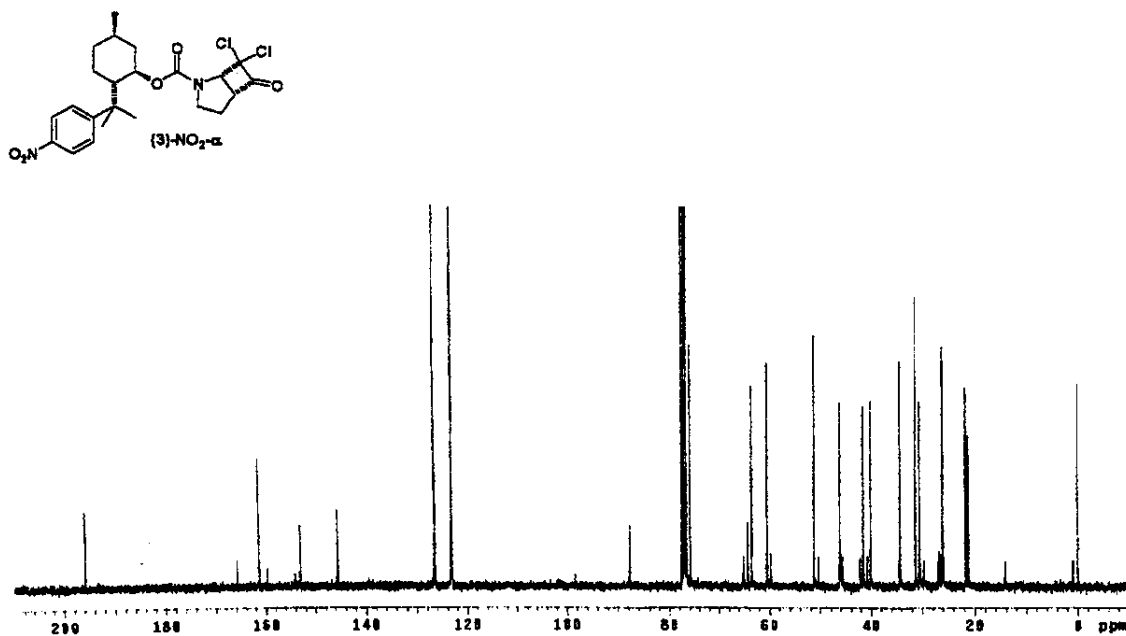
Espectro de RMN¹³C (75,5 MHz; CDCl₃) de (42)-NO₂Espectro de RMN¹³C (75,5 MHz; CCl₄) de (42)-MeNMoc

Espectro de RMN¹³C (75,5 MHz; CDCl₃) de (40)-HEspectro de RMN¹³C (75,5 MHz; CDCl₃) de (40)-NO₂

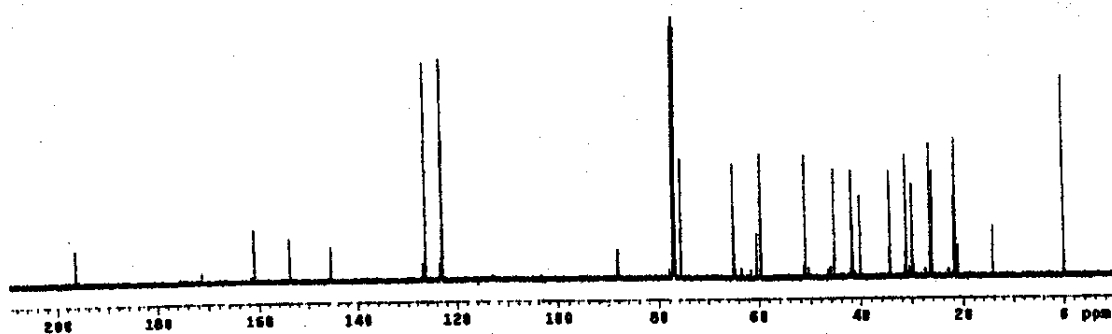
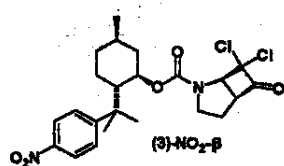
Espectro de RMN¹³C (75,5 MHz; CDCl₃) de (40)-MeNMocEspectro de RMN¹³C (75,5 MHz; CDCl₃) de (41)-H

Espectro de RMN¹³C (75,5 MHz; CDCl₃) de (41)-NO₂Espectro de RMN¹³C (75,5 MHz; CCl₄) de (41)-MeNMoc

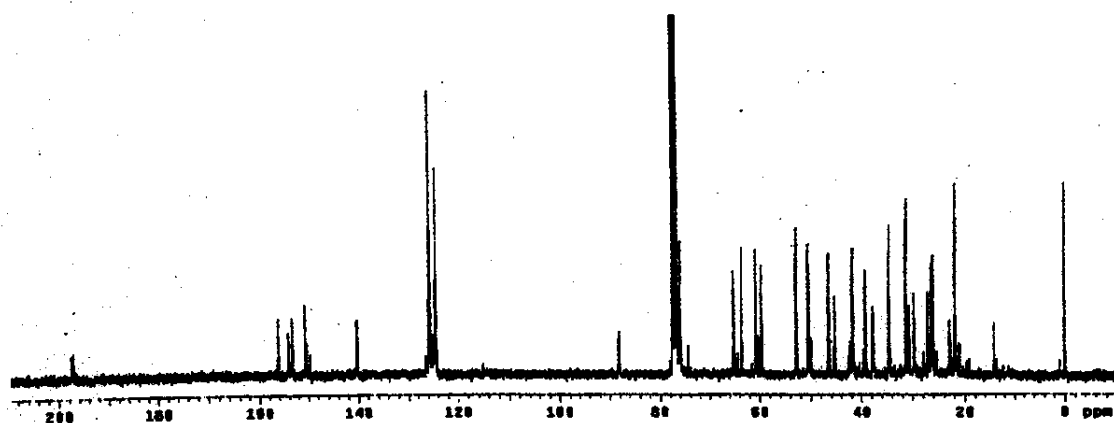
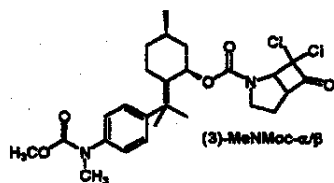
Espectro de RMN¹³C (75,5 MHz; C₆D₁₂) de (2)-HEspectro de RMN¹³C (75,5 MHz; C₆D₁₂) de (2)-NO₂

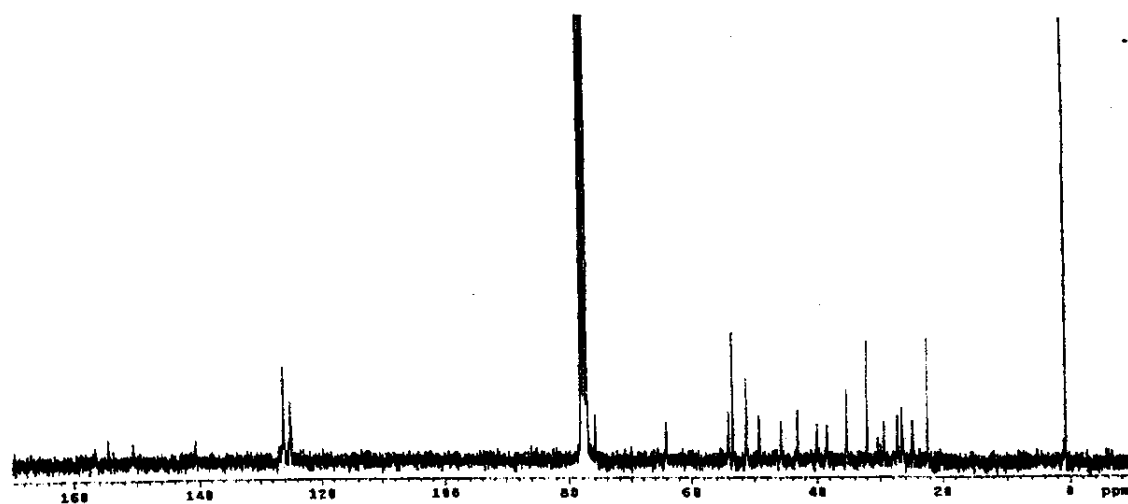
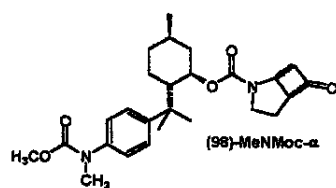
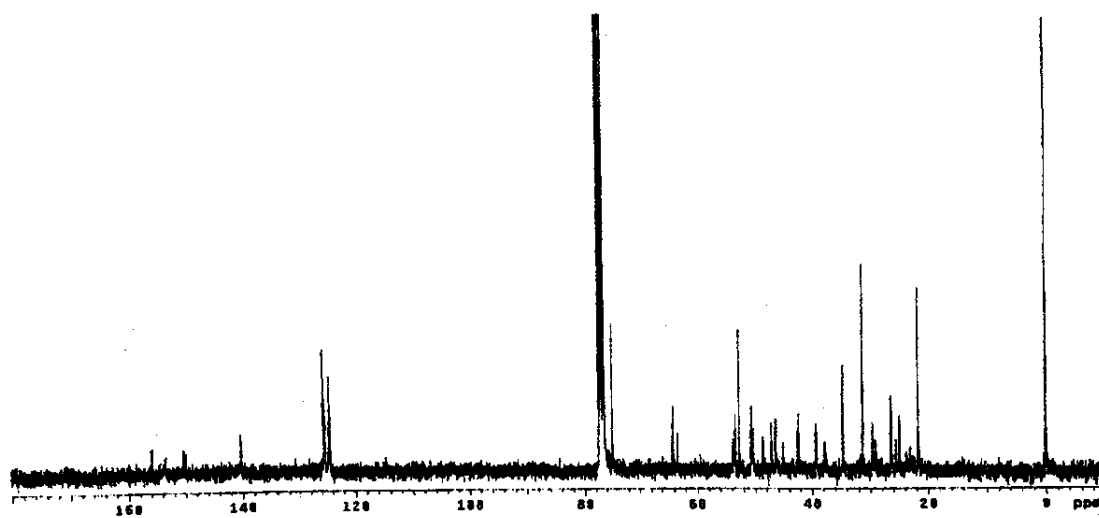
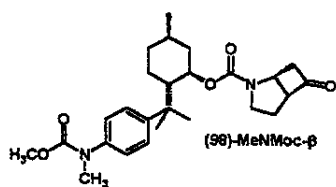
Espectro de RMN¹³C (125 MHz; C₆D₁₂) de (2)-MeNMocEspectro de RMN¹³C (75,5 MHz; CDCl₃) de (3)-NO₂-α

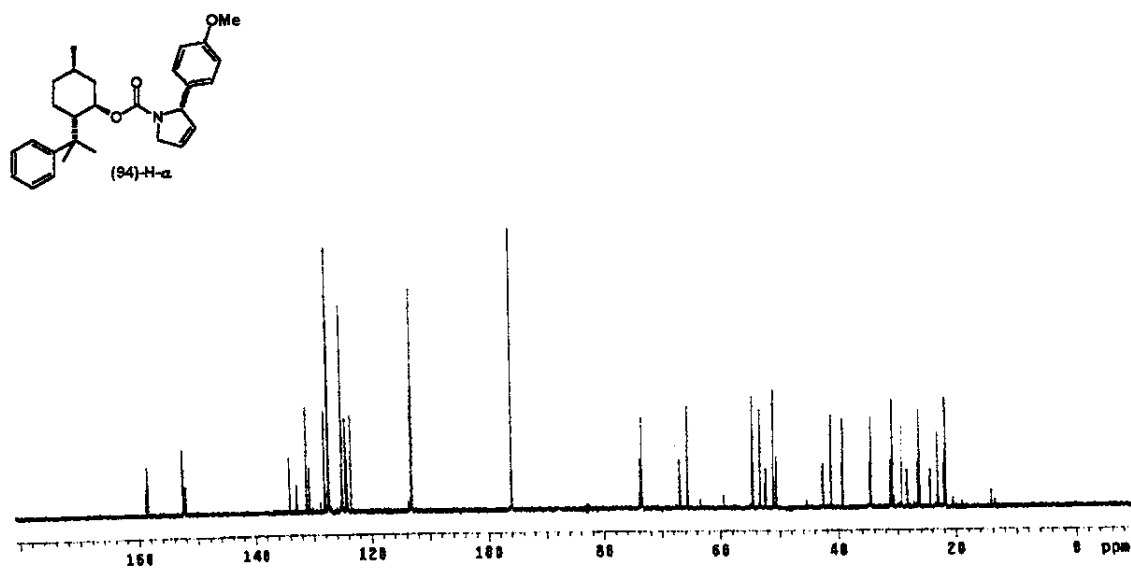
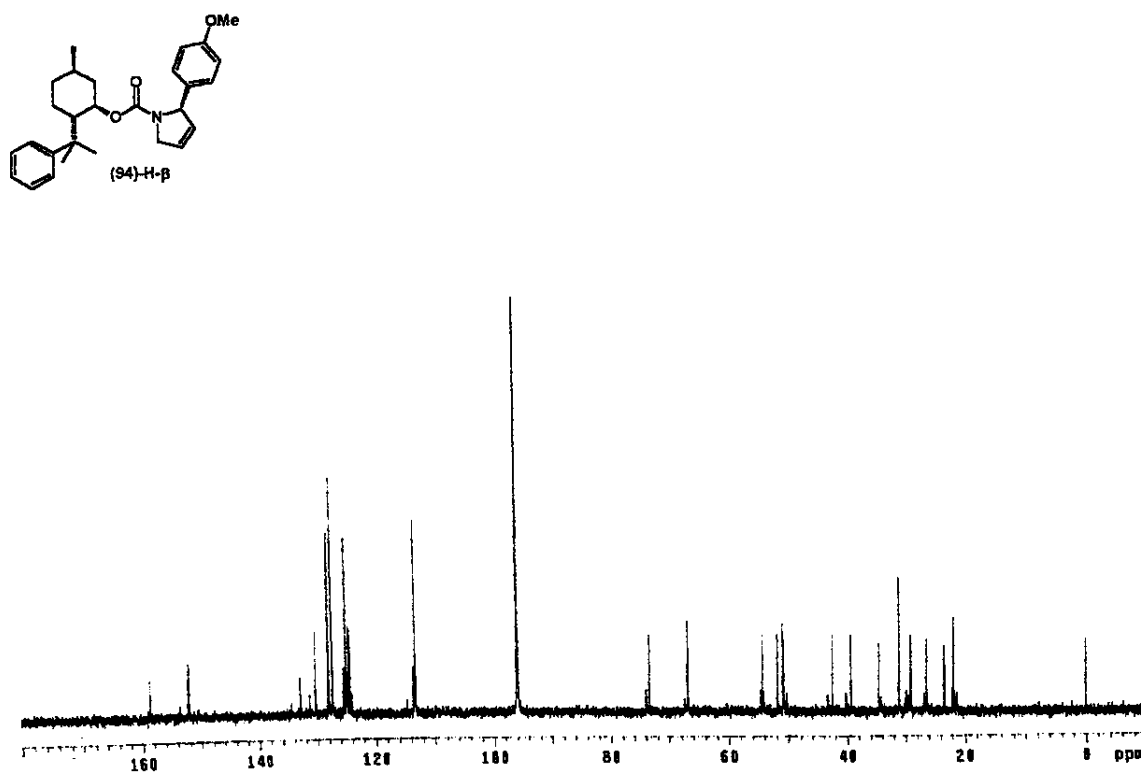
Espectro de RMN¹³C (75,5 MHz; CDCl₃) de (3)-NO₂-β

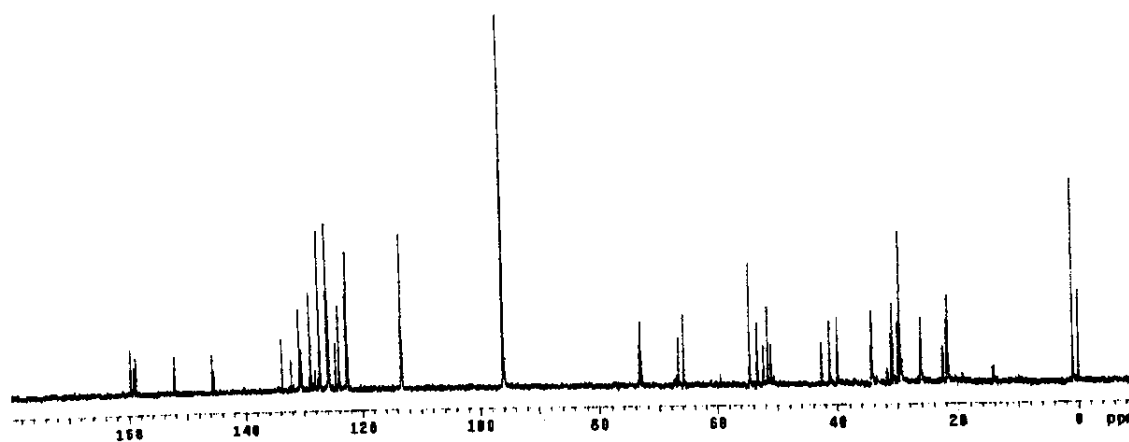
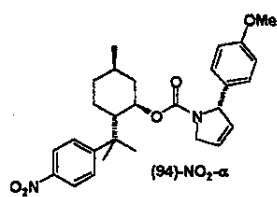
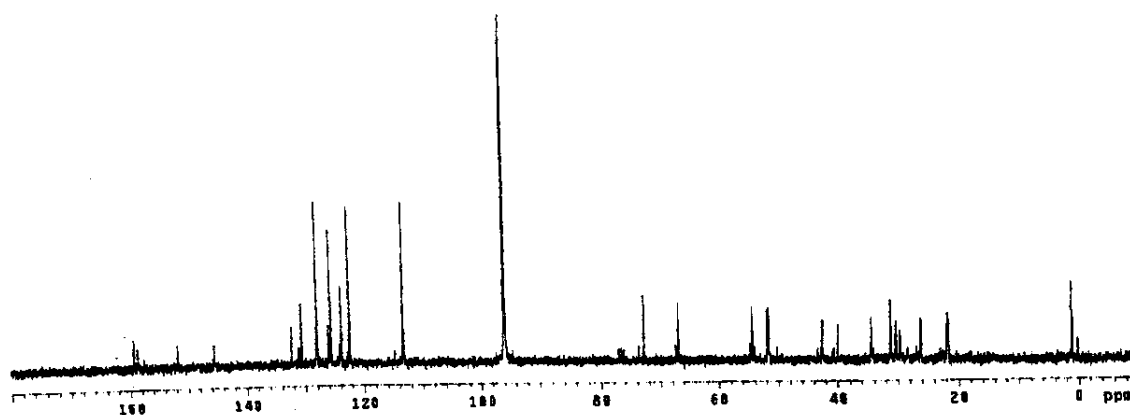
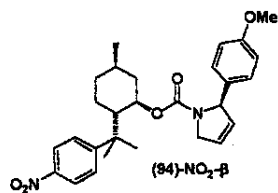


Espectro de RMN¹³C (75,5 MHz; CDCl₃) de (3)-MeNMoc-α/β

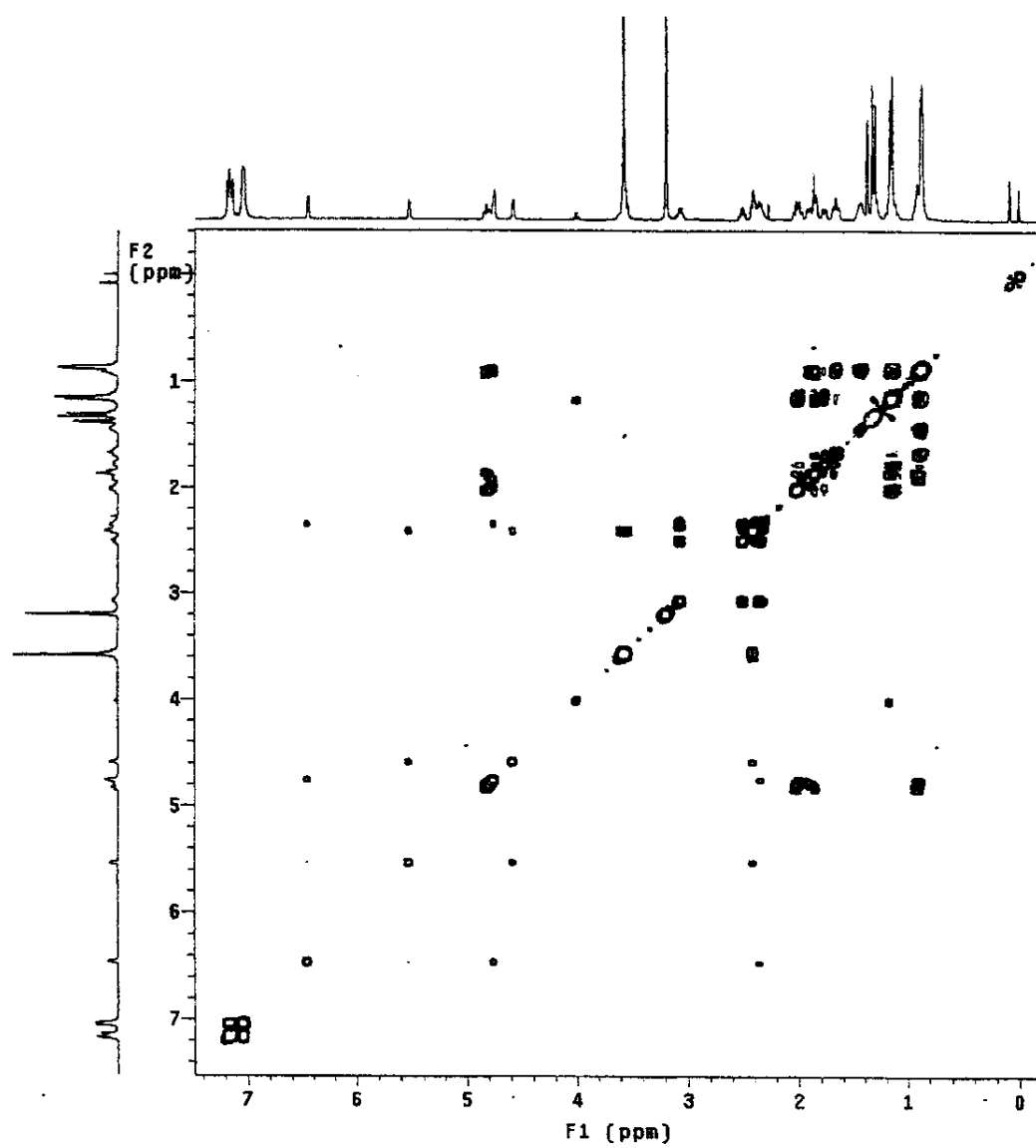
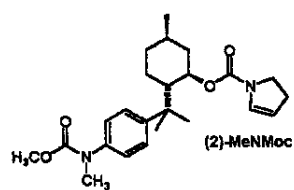


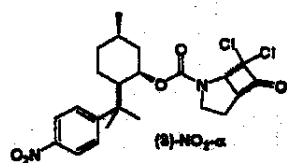
Espectro de RMN¹³C (75,5 MHz; CDCl₃) de (98)-MeNMoc- α Espectro de RMN¹³C (75,5 MHz; CDCl₃) de (98)-MeNMoc- β 

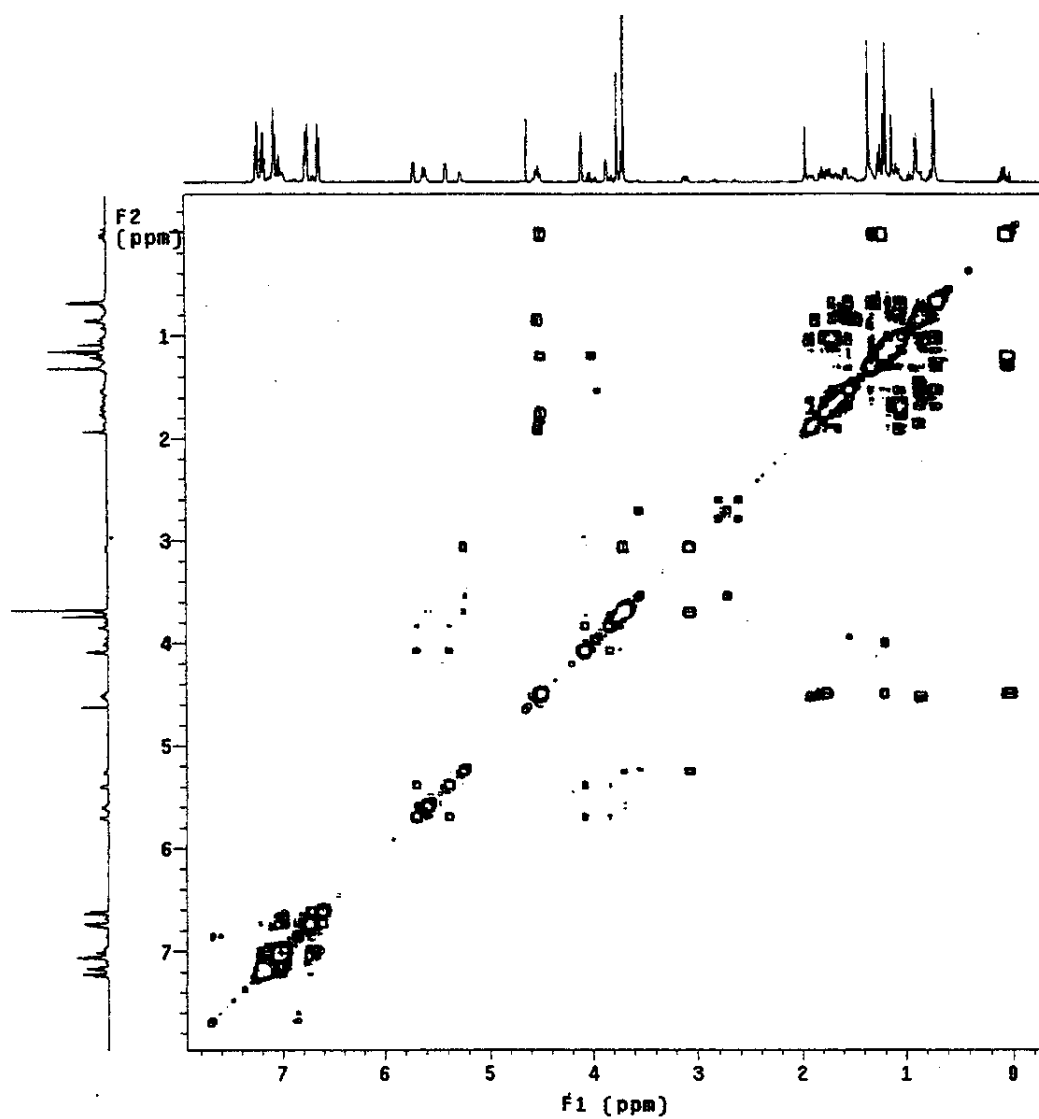
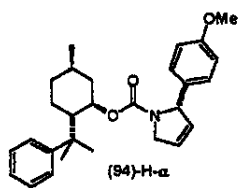
Espectro de RMN¹³C (125 MHz; CCl₄) de (94)-H-αEspectro de RMN¹³C (75,5 MHz; CCl₄) de (94)-H-β

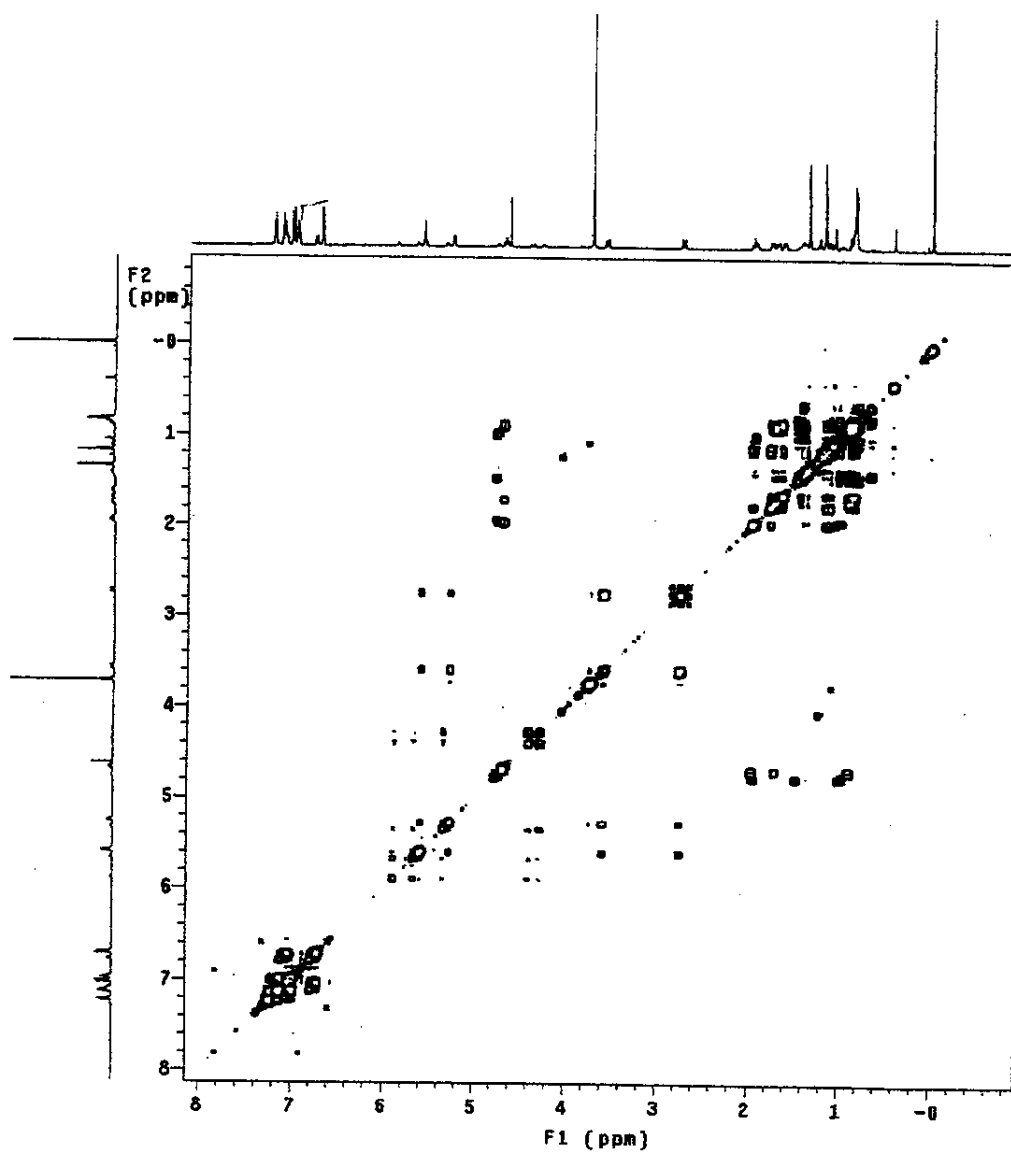
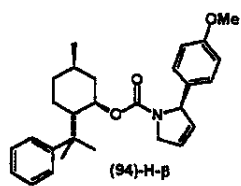
Espectro de RMN¹³C (75,5 MHz; CCl₄) de (94)-NO₂-αEspectro de RMN¹³C (75,5 MHz; CCl₄) de (94)-NO₂-β

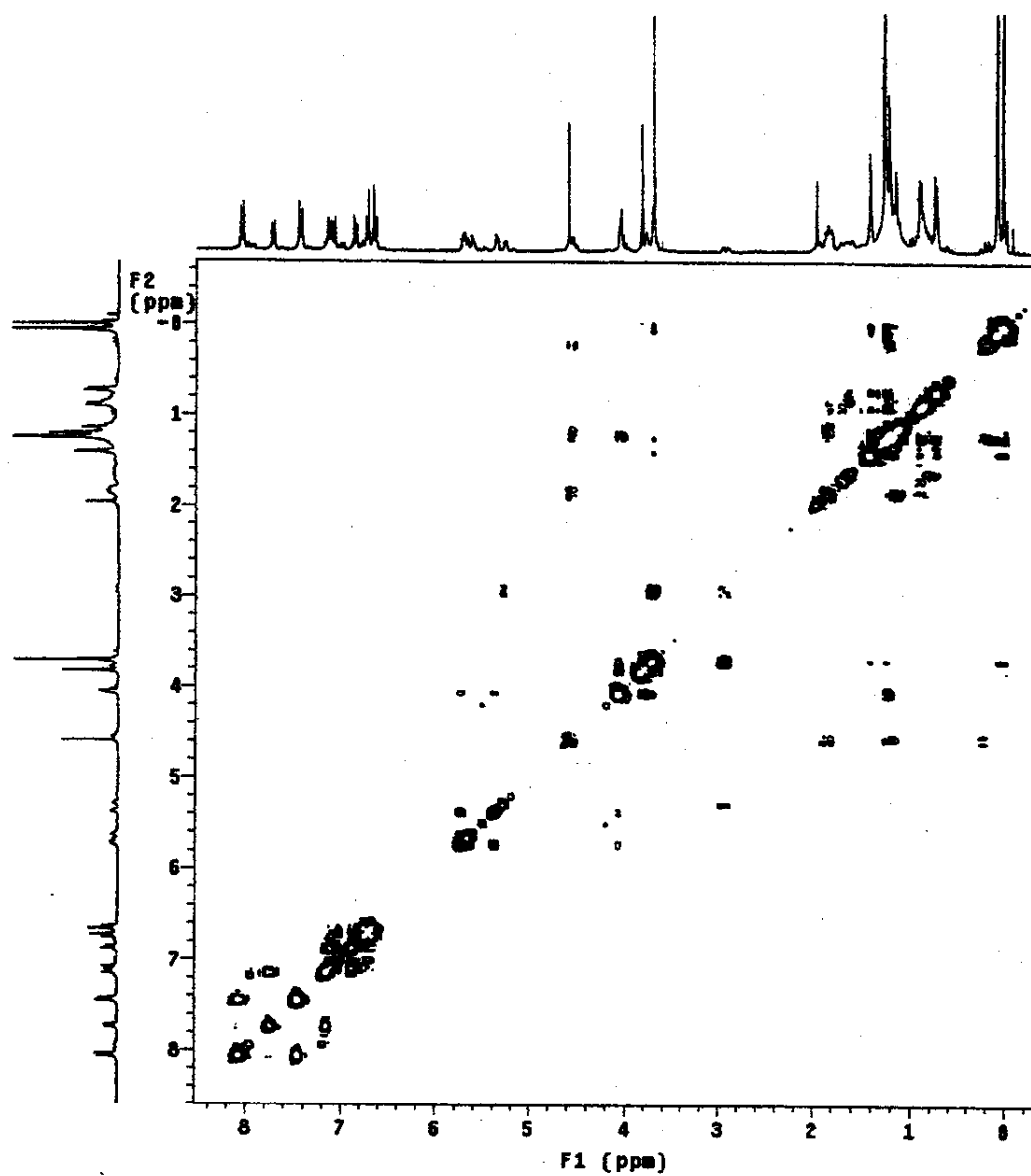
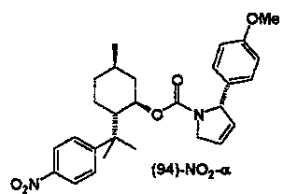
Espectro de gCOSY de (2)-MeNMoc

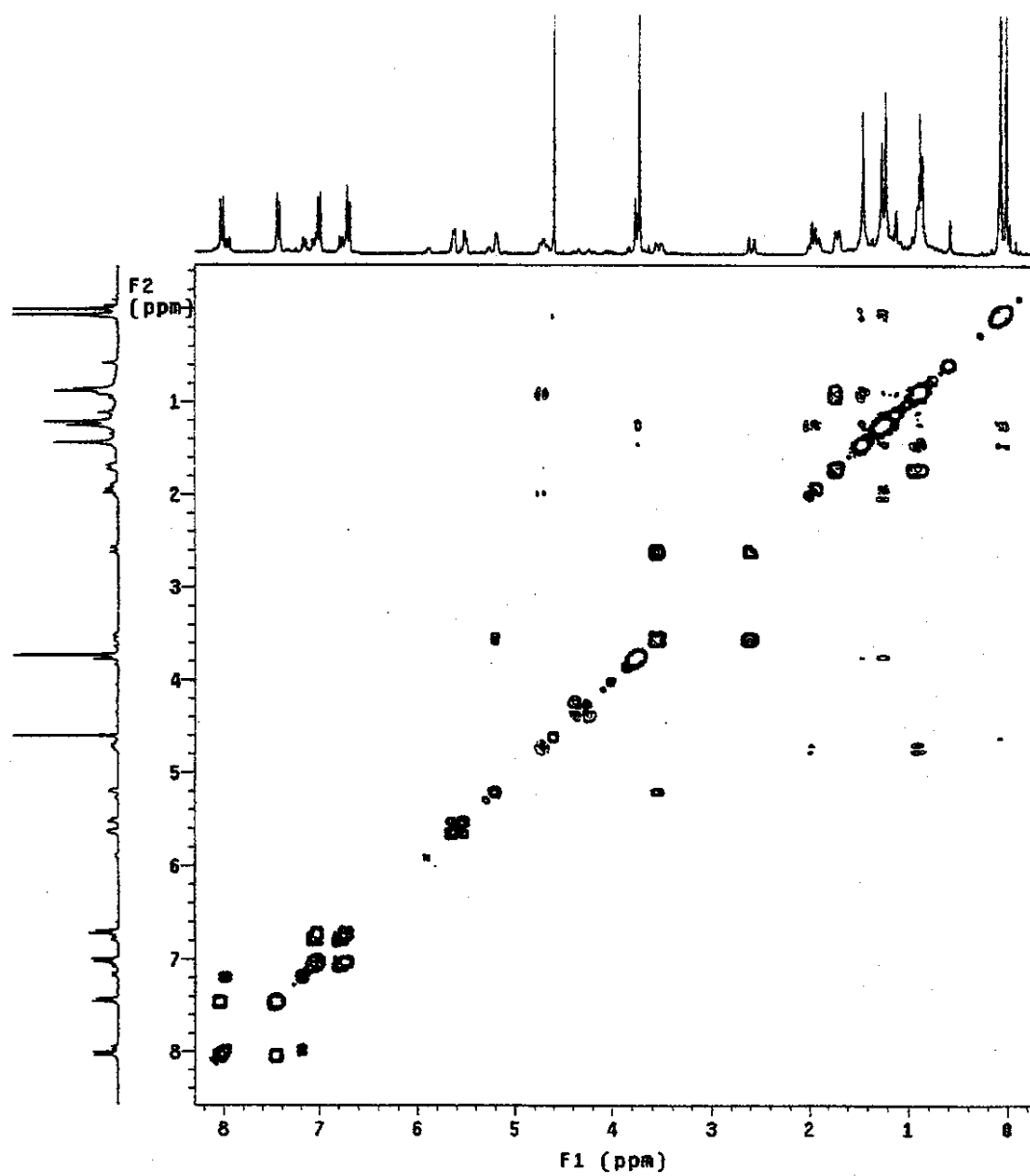
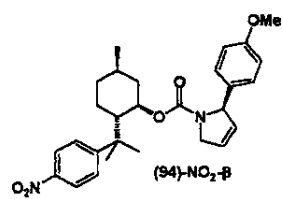


Espectro de gCOSY de (3)-NO₂-α

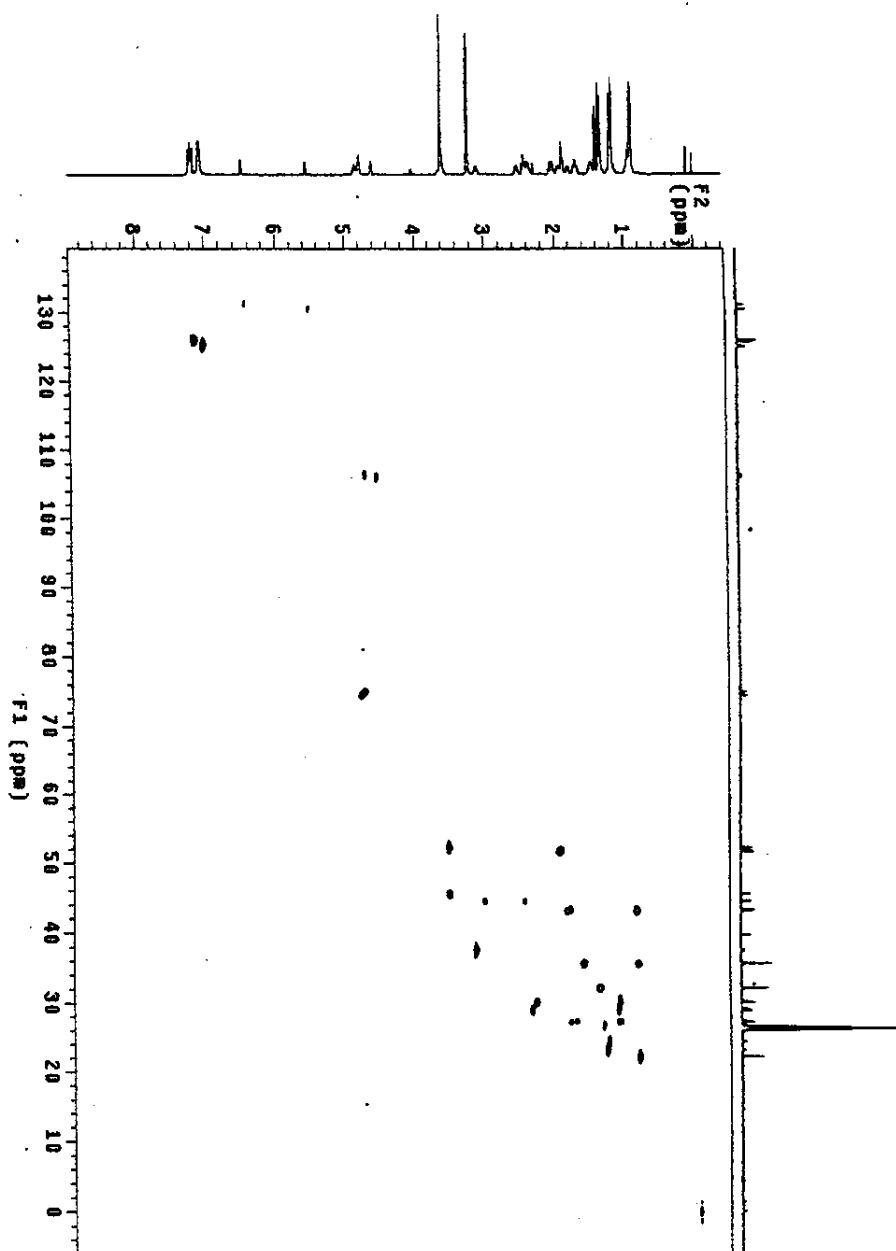
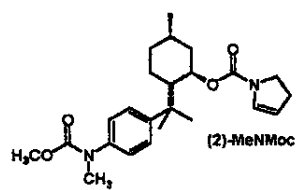
Espectro de gCOSY de (94)-H- α 

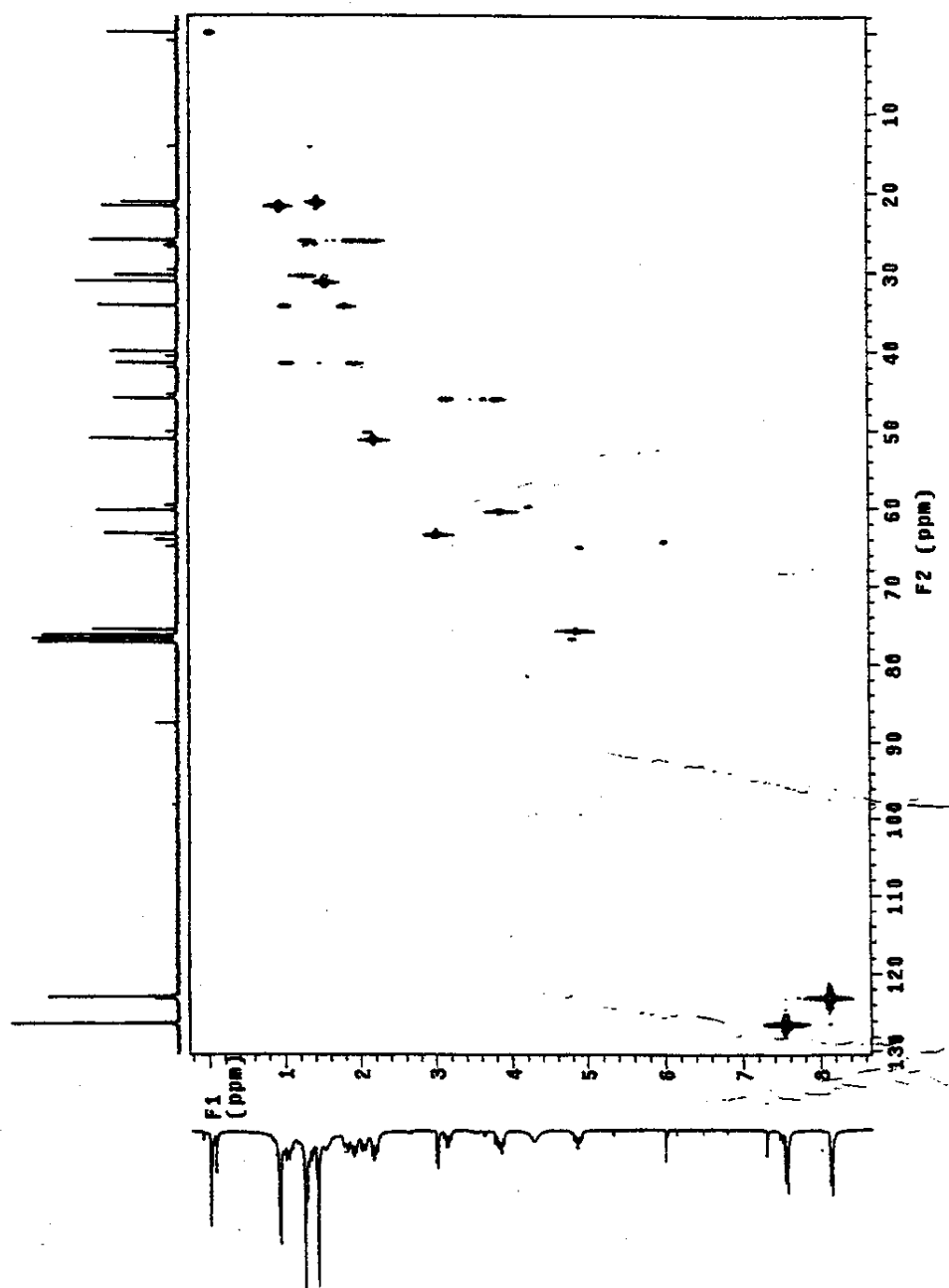
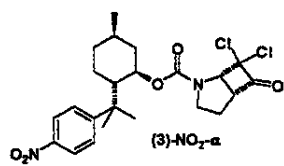
Espectro de gCOSY de (94)-H- β 

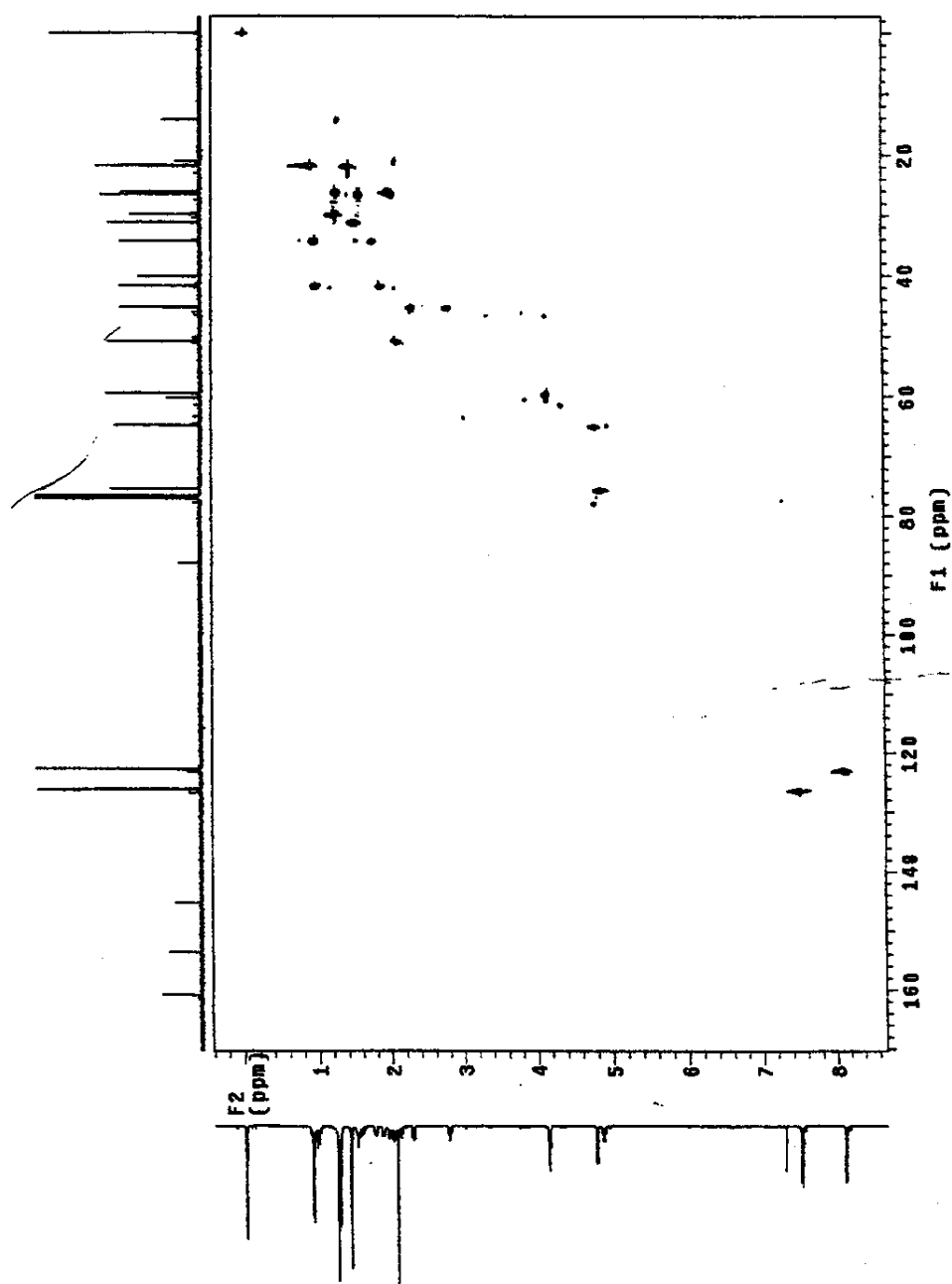
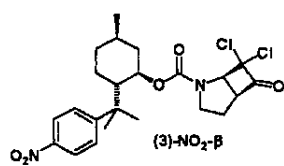
Espectro de gCOSY de (94)-NO₂-α

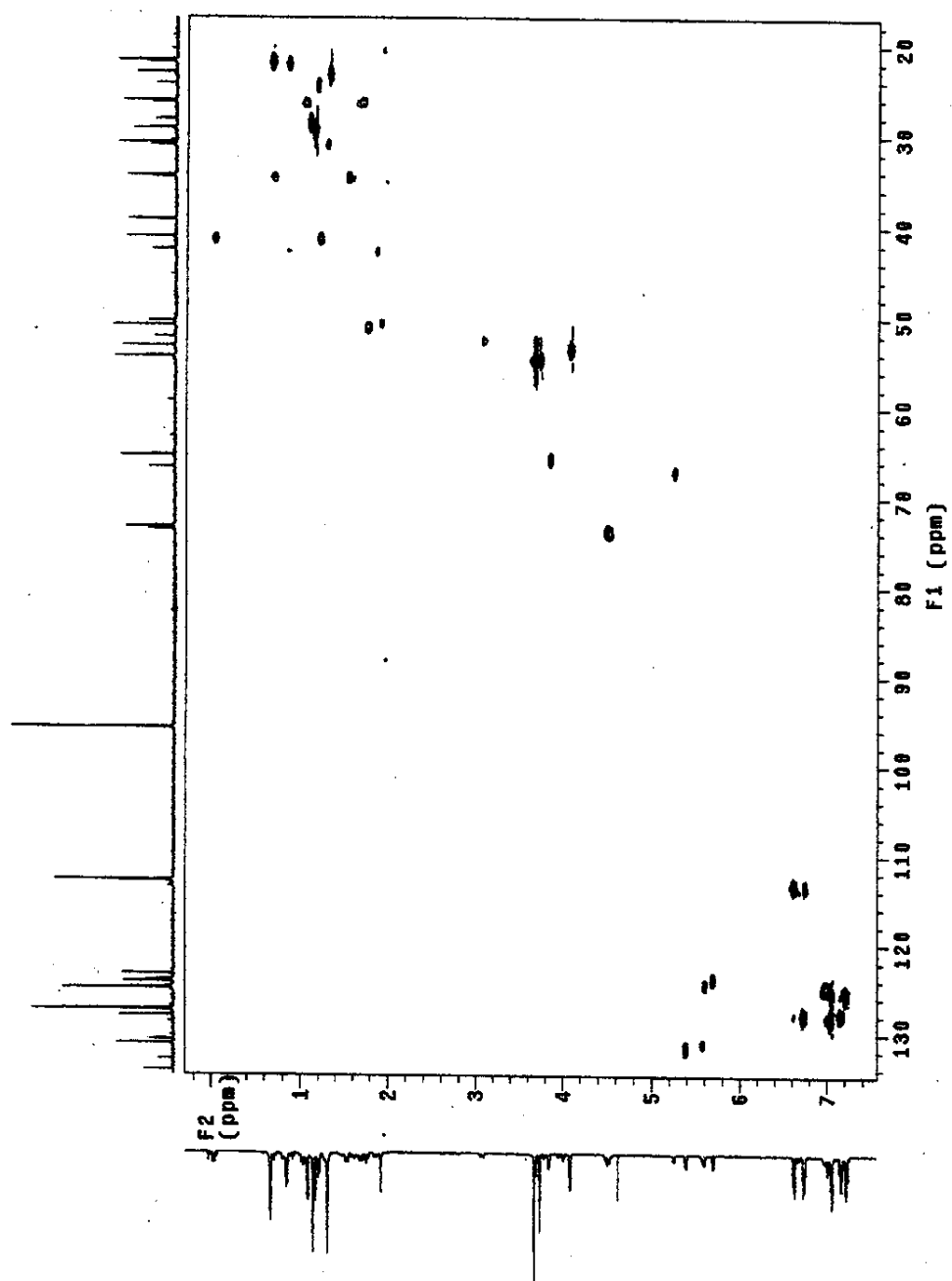
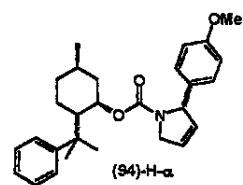
Espectro de gCOSY de (94)-NO₂-β

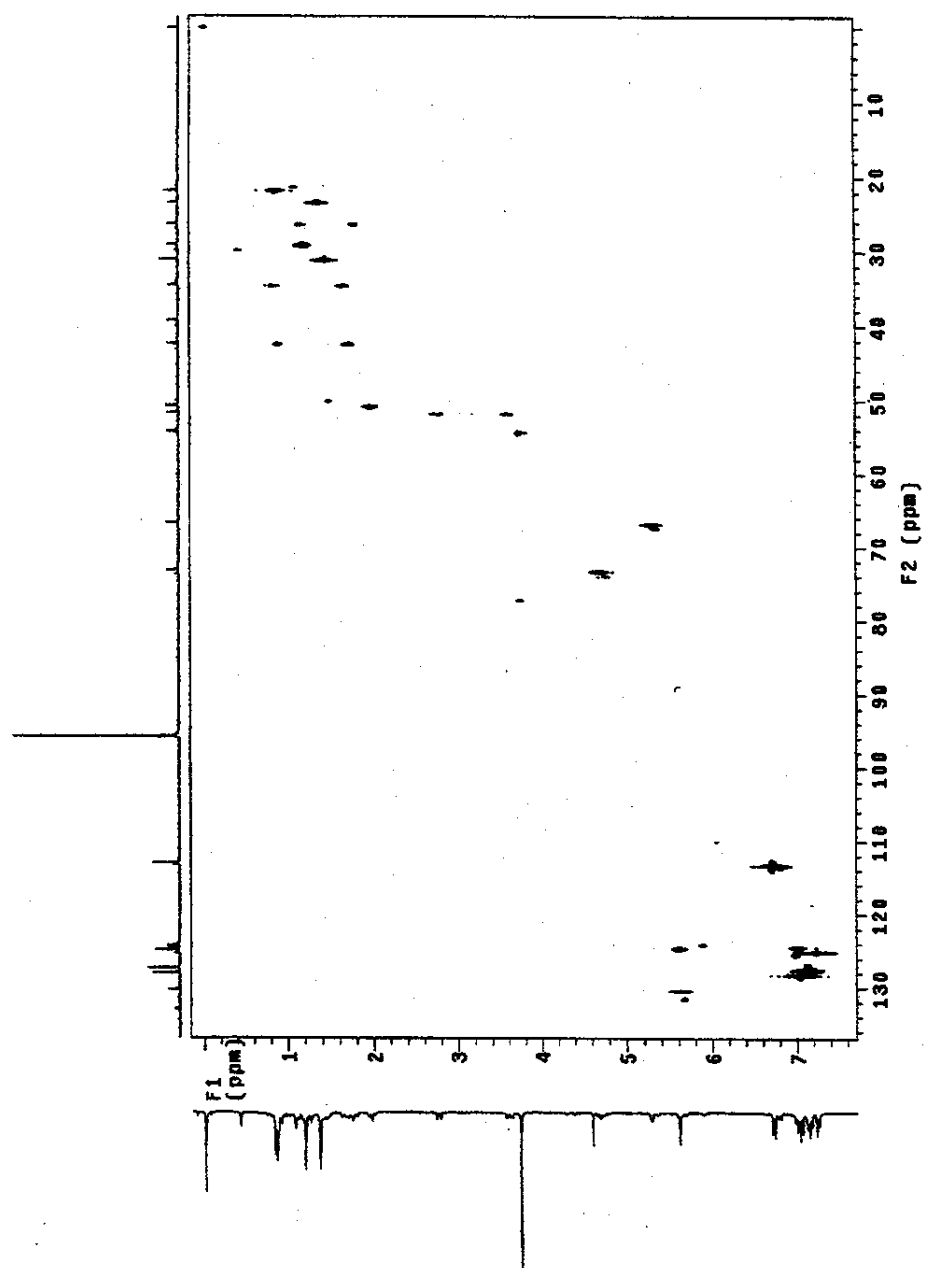
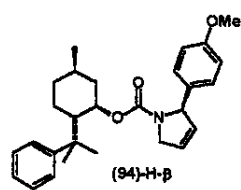
Espectro de gHSQC de (2)-MeNMoc

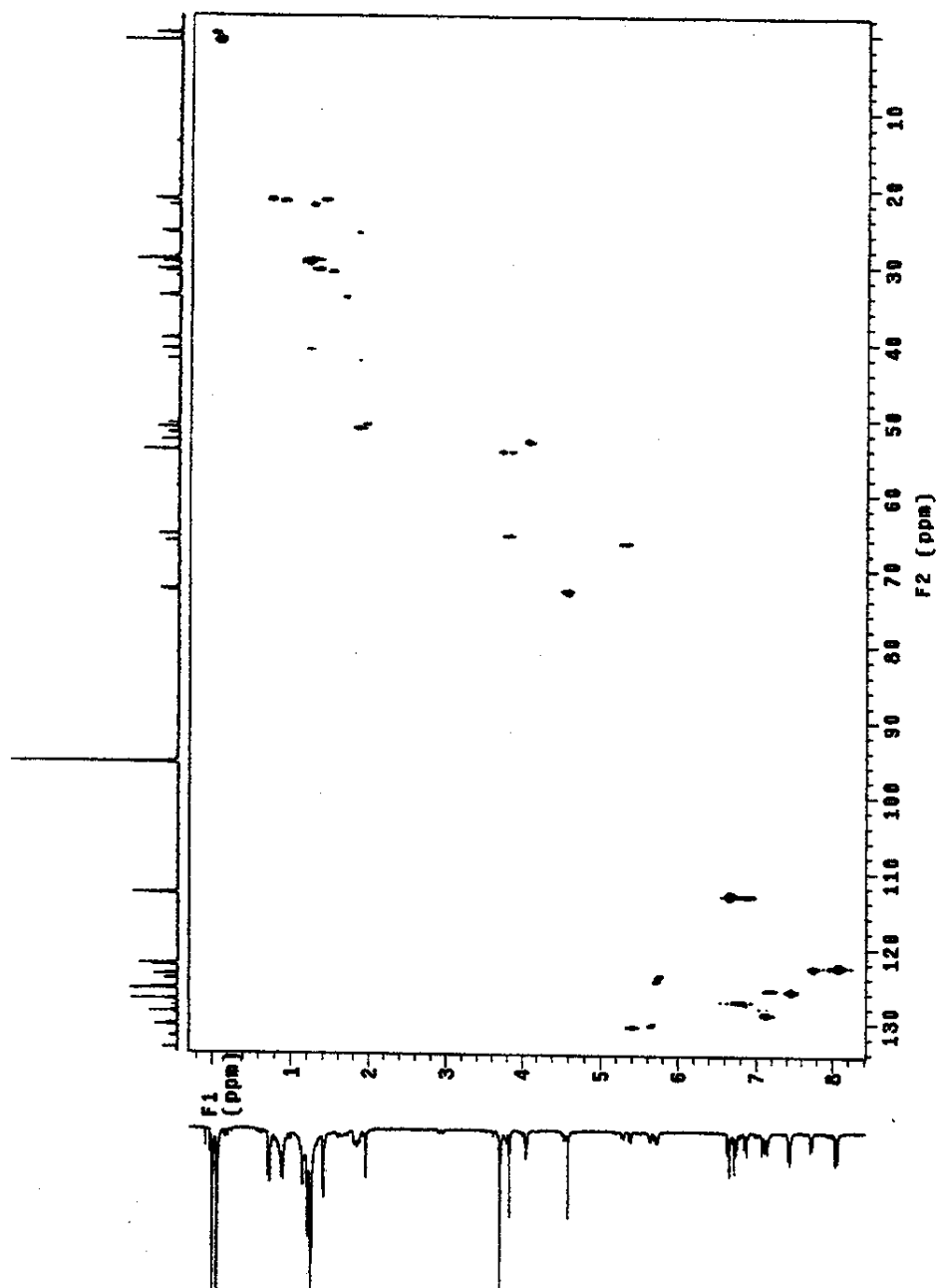
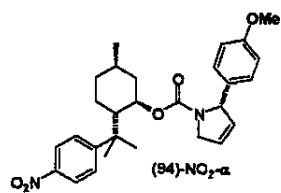


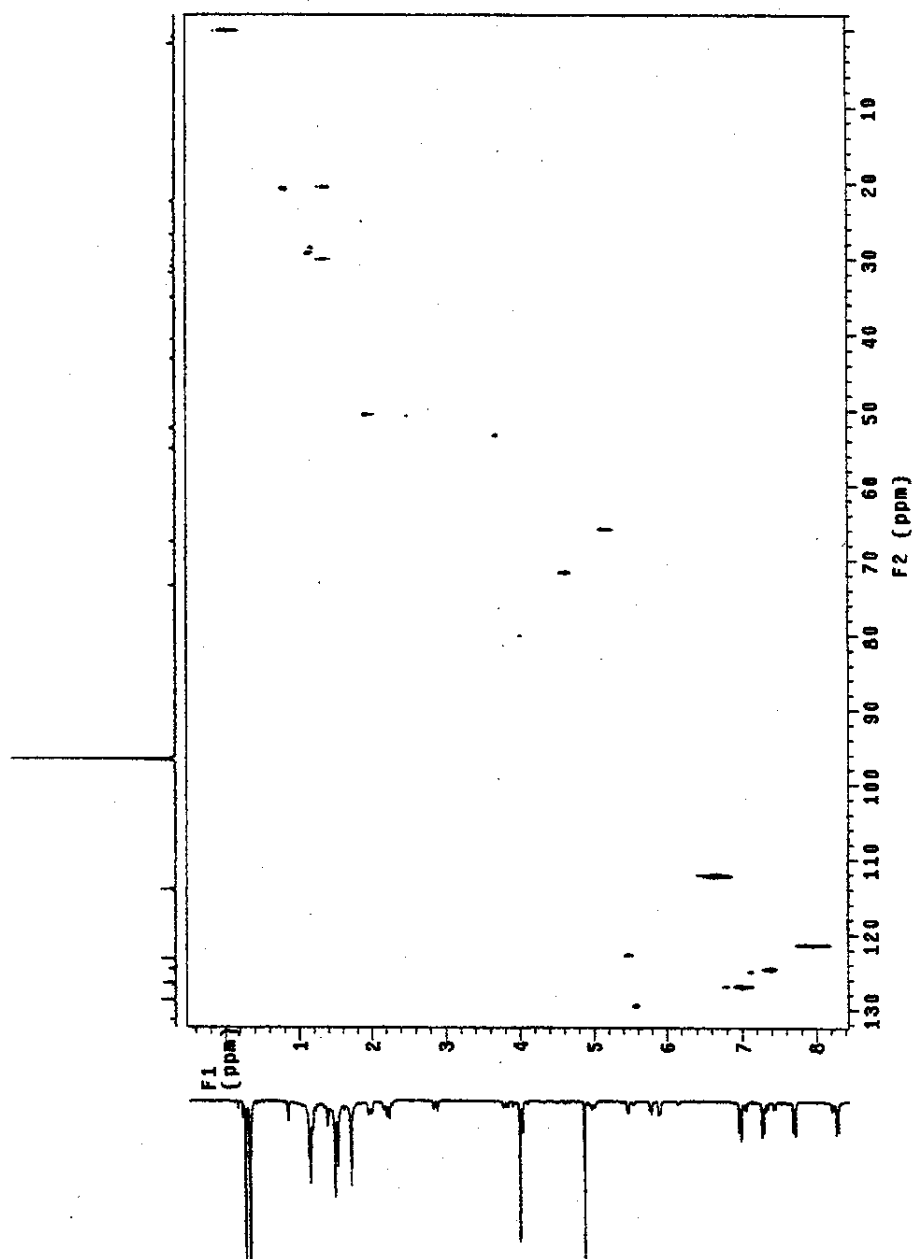
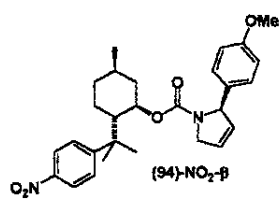
Espectro de gHSQC de (3)-NO₂- α 

Espectro de gHSQC de (3)-NO₂-β

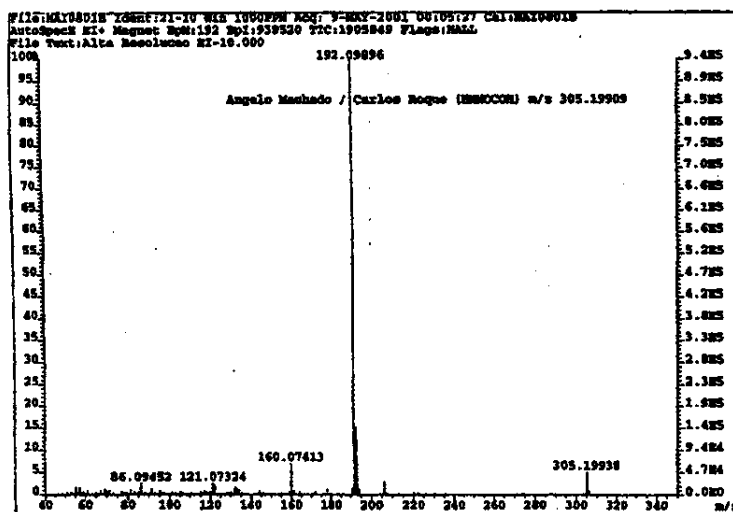
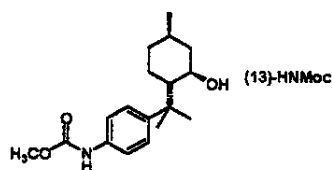
Espectro de gHSQC de (94)-H- α 

Espectro de gHSQC de (94)-H- β 

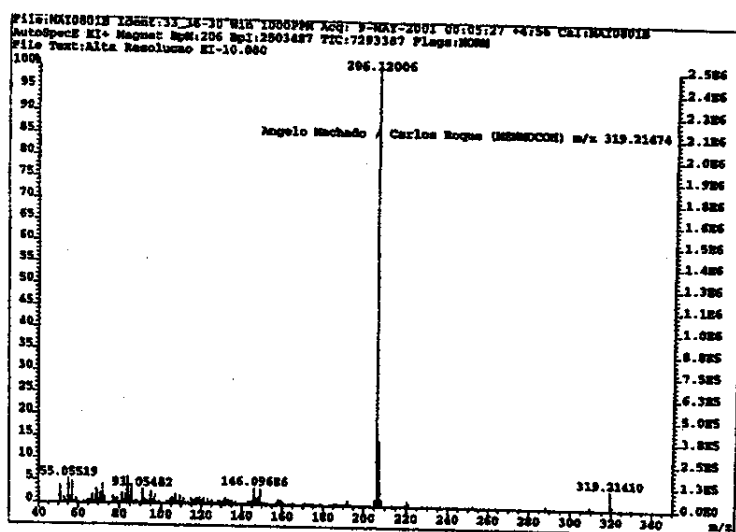
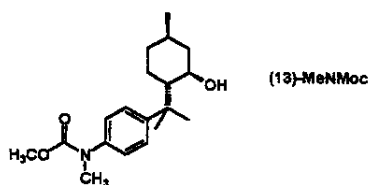
Espectro de gHSQC de (94)-NO₂-α

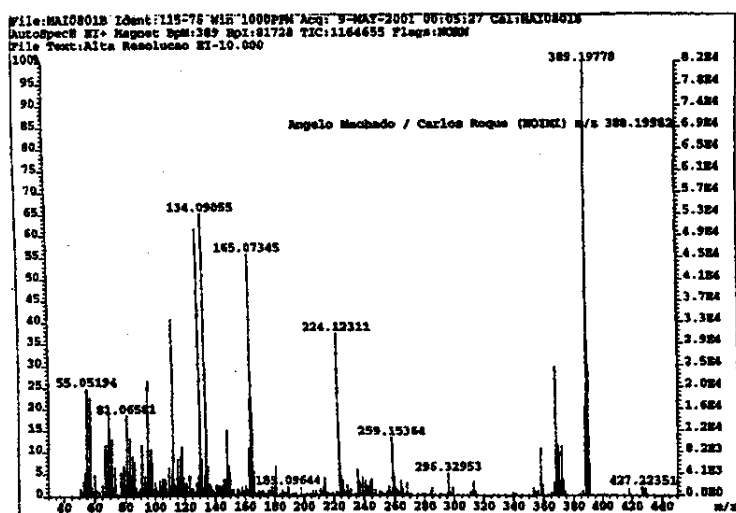
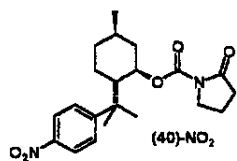
Espectro de gHSQC de (94)-NO₂-β

Espectro de Massas de Alta Resolução de (13)-HNMOc

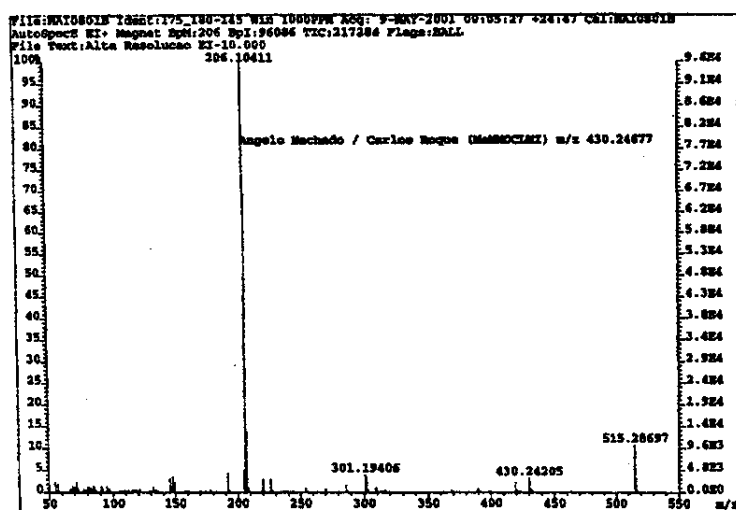
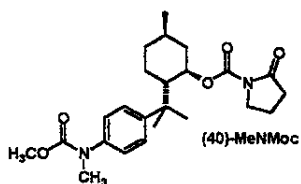


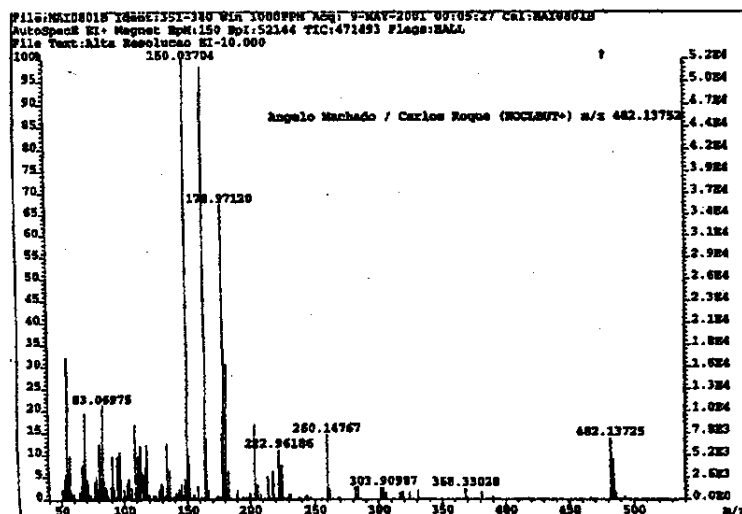
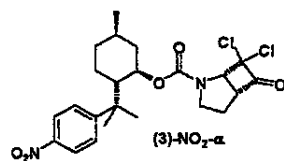
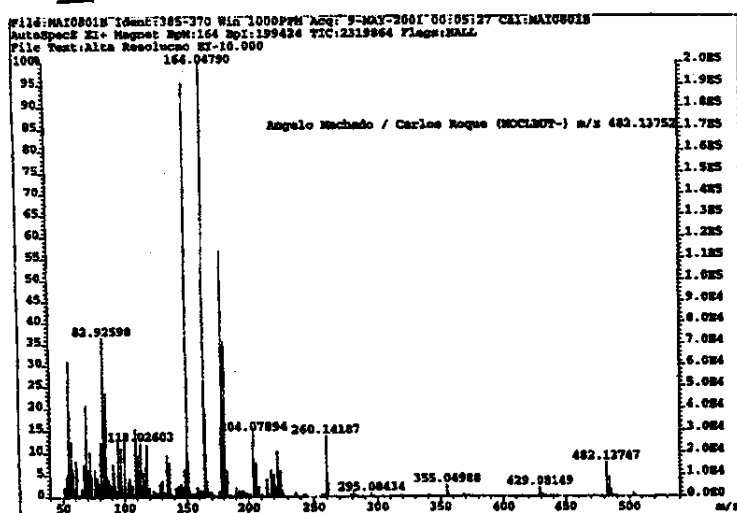
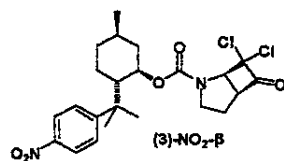
Espectro de Massas de Alta Resolução de (13)-MeNMoc

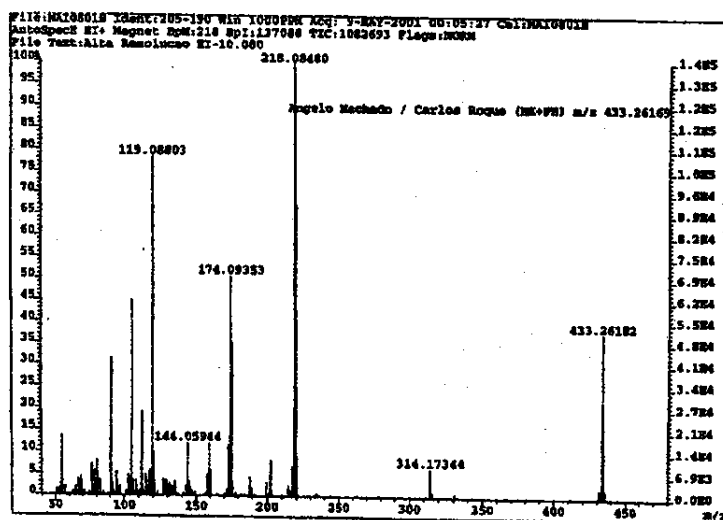
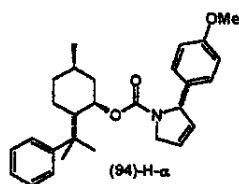
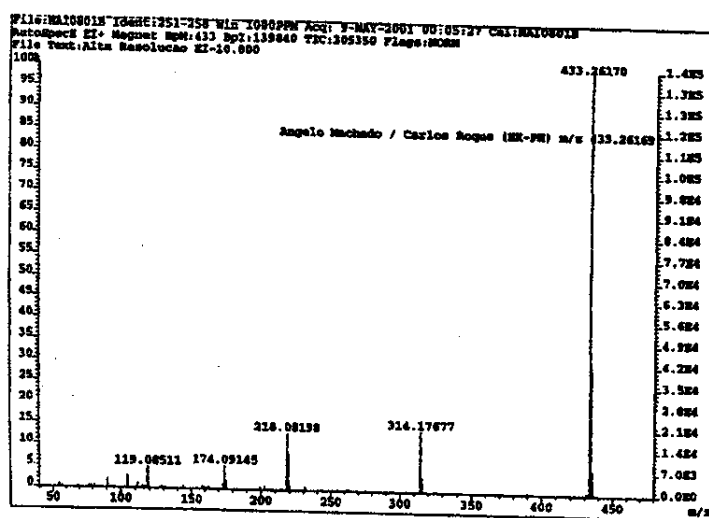
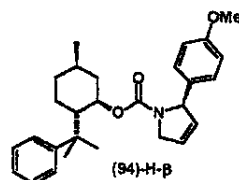


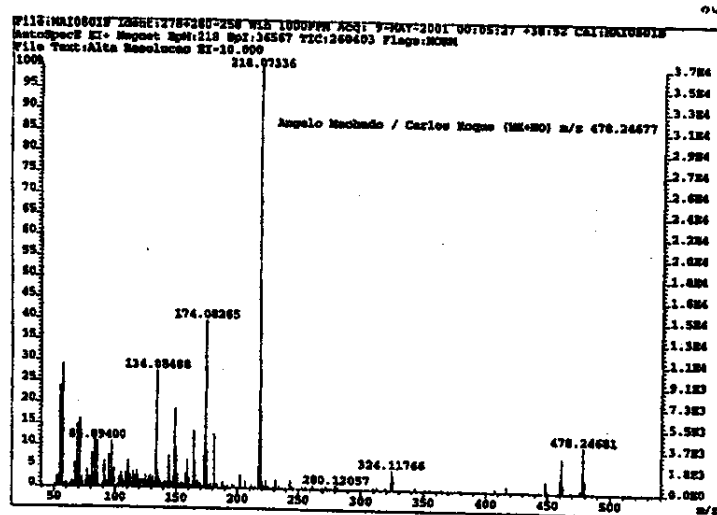
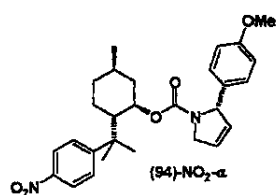
Espectro de Massas de Alta Resolução de (40)-NO₂

Espectro de Massas de Alta Resolução de (40)-MeNMoc



Espectro de Massas de Alta Resolução de (3)-NO₂-αEspectro de Massas de Alta Resolução de (3)-NO₂-β

Espectro de Massas de Alta Resolução de (94)-H- α Espectro de Massas de Alta Resolução de (94)-H- β 

Espectro de Massas de Alta Resolução de (94)-NO₂-αEspectro de Massas de Alta Resolução de (94)-NO₂-β