

Este exemplar representa a redação final da tese, defendida por Marcelo Gonçalves Montes d'Oca, aprovada pela comissão julgadora.



Prof. Dr. Ronaldo A. Pilli.

Campinas, 30 de março de 1995



**AValiação DO ÁCIDO S-(+)-O-ACETIL-MANDÉLICO
COMO AUXILIAR QUIRAL NA ADIÇÃO DE
ALILTRIMETILSILANO A ÍONS N-ACILIMÍNIOS
CÍCLICOS DERIVADOS
DA PIRROLIDINA E PIPERIDINA**

TESE DE MESTRADO
Marcelo Gonçalves Montes d'Oca

Orientador: Prof. Dr. Ronaldo A. Pilli



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

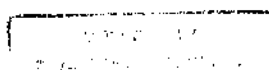
INSTITUTO DE QUÍMICA

***AVALIAÇÃO DO ÁCIDO S-(+)-O-ACETIL-MANDÉLICO COMO
AUXILIAR QUIRAL NA ADIÇÃO DE ALILTRIMETILSILANO A
ÍONS N-ACILIMÍNIOS CÍCLICOS DERIVADOS DA
PIRROLIDINA E PIPERIDINA***

**Marcelo Gonçalves Montes d'Oca
Tese de Mestrado**

Orientador: Prof. Dr. Ronaldo A. Pilli

Campinas, Março de 1995.



UNIDADE IQ
UNICAMP
M764a
24703
23/02/95

Montes d'Oca, Marcelo Getçalve
S

Avaliação do ácido S-(+)-C- ac
etil-mandélico como auxiliar c
uiral na adição de aliltrimeti
I/UNICAMP/M764a
DEVCIVES NOME LEIT. (24703/95)

04-00040564-3

Dedico este trabalho aos meus pais Moacir e Geni e aos meus irmãos Valério e Fabiano, pelo amor, carinho e incentivo, pois, sem eles esta conquista seria difícil.

A Adriana Duran da Motta pelo amor, carinho e companheirismo.

*Em especial a Sabina
Rodrigues Soares, Sandra Gomes de
Moraes e aos amigos que sempre
acreditaram em mim.*

Aos sinceros amigos de bar, Dennis, Silvio, Clécio, Carlos Souto, José Trigo, Adriano, Anselmo, Antonino, Marta, Adriana e Alana, pois momentos de descontração também enriquecem o espírito científico.

AGRADECIMENTOS

- Ao Prof. Dr. Ronaldo Aloise Pilli, pela orientação dedicada, estímulo e confiança.

- Ao Prof. Dr. Ademir Farias Morel, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM) - RS, pela amizade e pelos primeiros ensinamentos em química orgânica.

- Aos Profs. Drs. Hans Viertler e Vera Pardini e aos colegas Denise Curi e Francisco Comininos, do Instituto de Química da USP, pela amizade e atenção dedicada.

- Aos amigos Chicão e Vanda pelo apoio técnico, dedicação e por nossa grande amizade.

- A todos os colegas e amigos de laboratório pelo convívio e amizade.

- Ao Paulão e ao Prof. Dr. Carlos Roque pela ajuda na confecção das transparências.

- A Paula Pilli, Sônia, Cláudia Fontelli, Paula e D. Iara pela atenção dedicada.

- Ao CNPq pelo apoio financeiro.

ÍNDICE

Resumo	X
Abstract	XI
Lista de Símbolos e Abreviações	IX
1.Introdução	1
2.Metodologia Empregada	3
2.1.Íons N-Acilimínios	3
2.1.1.Métodos de Formação de Íons N-Acilimínios	3
2.1.2.Precursores de Íons N-Acilimínios	5
2.1.3.Reatividade de Íons N-Acilimínios	7
2.1.4.Estrutura x Reatividade	8
2.1.5.Controle na Formação de Centros Assimétricos <i>alfa</i> ao Nitrogênio de Anéis Heterocíclicos - Utilização de Auxiliares Quirais	11
2.2.Oxidação por Métodos Eletroquímicos	16
2.2.1.Aspectos Gerais	16
2.2.1.1.Cela Eletroquímica	17
2.2.1.2.Eletrodo	18
2.2.1.3.Seleção do Solvente	18
2.2.1.4.Seleção do Eletrólito Suporte	18
2.2.2.Oxidação Anódica de Amidas e Carbamatos	19
3.Objetivo	22
4.Resultados e Discussão	23
5.Conclusão	48
6.Seção Experimental	51
6.1.Síntese dos Derivados do Ácido Mandélico	52
6.2.Síntese dos Derivados da Pirrolidina	53
6.3.Síntese dos Derivados da Piperidina	59
7.Espectros de RMN	65
8.Cromatogramas Gasosos e Espectros de Massa	108

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIACÕES

p.f.- ponto de fusão
IV - espectro de infravermelho
RMN- Ressonância Magnética Nuclear
 δ - deslocamento químico em ppm
ppm- parte por milhões
GC-EM- Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrometria de Massa
DEPT- Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
COSY- Correlation Spectroscopy
HETCOR- Heterocorrelation
DMAP- dimetilaminopiridina
DCC- dicitclohexilcarbodiimida
Ph-radical fenila
Me- radical metila
OMe- radical metoxila
OAc- radical acetila
F- Faraday
mA- miliampere
J- constante de acoplamento
s- singleto
sl- singleto largo
d- dubleto
t- tripleto
m- multipleto
c- concentração

RESUMO

Nos últimos anos, a adição intermolecular de nucleófilos a íons N-acilimínios tem sido largamente empregada na síntese de alcalóides biologicamente ativos. Neste trabalho descrevemos a adição do nucleófilo aliltrimetilsilano (**22**) a íons N-acilimínios **21** gerados "in situ" pela ação de ácidos de Lewis sobre as metoxiamidas **18**, provenientes da oxidação anódica de amidas cíclicas derivadas da piperidina e da pirrolidina, usando como auxiliar quiral o ácido S-(+)-O-acetil mandélico (**23**).

As (+)-N-mandeloilamidas **16**, produtos da reação de transaminação da pirrolidina e piperidina com o S-(+)-mandelato de metila (**15**), foram acetiladas (anidrido acético, DCC e DMAP, 87 % de rendimento) e, após oxidação anódica em solução metanólica (0,04 M em ET₄NOTs, 0 °C, eletrodo de Pt, densidade de corrente de 22 mA/cm²), forneceram N-[(O-acetil)-mandeloil]-2-(metoxi)-pirrolidina (**18**, n=1) e N-[(O-acetil)-mandeloil]-2-(metoxi)-piperidina (**18**, n=2) em 68 % e 78 % de rendimento, respectivamente. As metoxiamidas **18** foram submetidas à reação de condensação com aliltrimetilsilano (**22**) na presença de TiCl₄ (-78 °C → t.a.) fornecendo (+)-[(O-acetil)-mandeloil]-2-(1-propenil)-pirrolidinas (**19/20**, n=1) e (+)-[(O-acetil)-mandeloil]-2-(1-propenil)-piperidinas (**19/20**, n=2) em 55 % e 71 % de rendimento, respectivamente. Análise por cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massa mostrou tratar-se, em ambos os casos, de uma mistura de diastereoisômeros na proporção molar de 2:1. A configuração absoluta **R** para o novo centro assimétrico do isômero majoritário foi atribuída através conversão de **19** (n=1) à (S)-2-propil-pirrolidina (**28**) e da mistura **19/20** (n=2) à (S)/(R)-coniina (**30/31**) enriquecida no isômero de configuração **S**.

Para explicar a diastereosseletividade observada, propõe-se que o ataque nucleofílico do aliltrimetilsilano (**22**) ocorra preferencialmente pela face *si* dos íons N-acilimínios **21** ao assumirem a conformação mais estável **s-trans**.

ABSTRACT

The intermolecular addition of nucleophiles to N-acyliminium ions has found widespread application in the synthesis of alkaloids. In this work the addition of allyltrimethylsilane (**22**) to N-acyliminium ions **21**, generated *in situ* by reaction of the Lewis acids with methoxyamides **18**, prepared by anodic oxidation of the corresponding amides is described.

(+)-N-mandeloylamides **16**, prepared from pyrrolidine or piperidine and S-(+)-methyl mandelate (**15**), were acetylated (acetic anhydride, DCC and DMAP, 87 % yield) and submitted to anodic oxidation in methanol (0,04 M in Et_4NOTs , 0 °C, Pt electrode, current density 22 mA/cm²), to yield N-[(O-acetyl)-mandeloyl]-2-(methoxy)-pyrrolidine (**18**, n=1) or N-[(O-acetyl)-mandeloyl]-2-(methoxy)-piperidine (**18**, n=2) in 68 % and 78 % yield, respectively. Methoxyamides **18** yielded (+)-[(O-acetyl)-mandeloyl]-2-(1-propeny)-pyrrolidines (**19/20**, n=1) or (+)-[(O-acetyl)-mandeloyl]-2-(1-propenyl)-piperidines (**19/20**, n=2) in 55 % and 71 % yield, respectively, upon treatment with allyltrimethylsilane (**22**) and TiCl_4 (-78 °C \rightarrow r.t.). A 2:1 ratio of isomers was formed in both cases as determined by GC-MS analyses. The **R** configuration at the newly formed stereocenter of the major isomer was determined after conversion of **19** (n=1) to (S)-2-propyl-pyrrolidine (**28**) and of **19/20** (n=2) to (S)/(R)-coniine (**30/31**) enriched in the (**S**)-isomer.

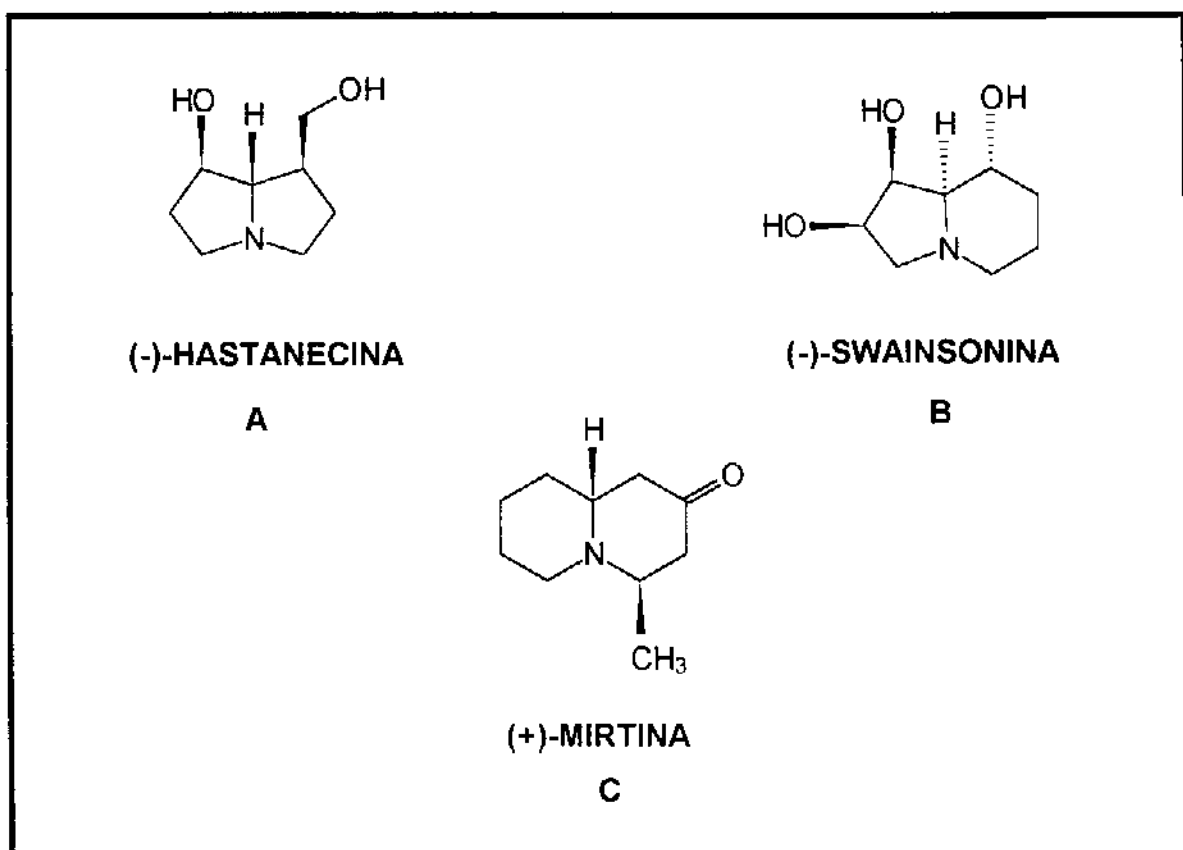
To explain the observed diastereoselectivity, the preferential nucleophilic attack of allyltrimethylsilane (**22**) to the *si* face of the *s-trans* conformation of the N-acyliminium ions was proposed.

“ Devemos lembrar que todas as nossas idéias provisórias embasar-se-ão algum dia em uma estrutura orgânica. É provável então que substâncias químicas especiais e processos químicos especiais controlem a operação.”

Sigmund Freud.

1. INTRODUÇÃO

A adição de nucleófilos a íons N-acilimínios tem se tornado importante ferramenta na construção de intermediários sintéticos empregados na obtenção de compostos nitrogenados biologicamente ativos tais como, por exemplo, alcalóides pirrolizidínicos **A**¹, indolizidínicos **B**² e quinolizidínicos **C**³.



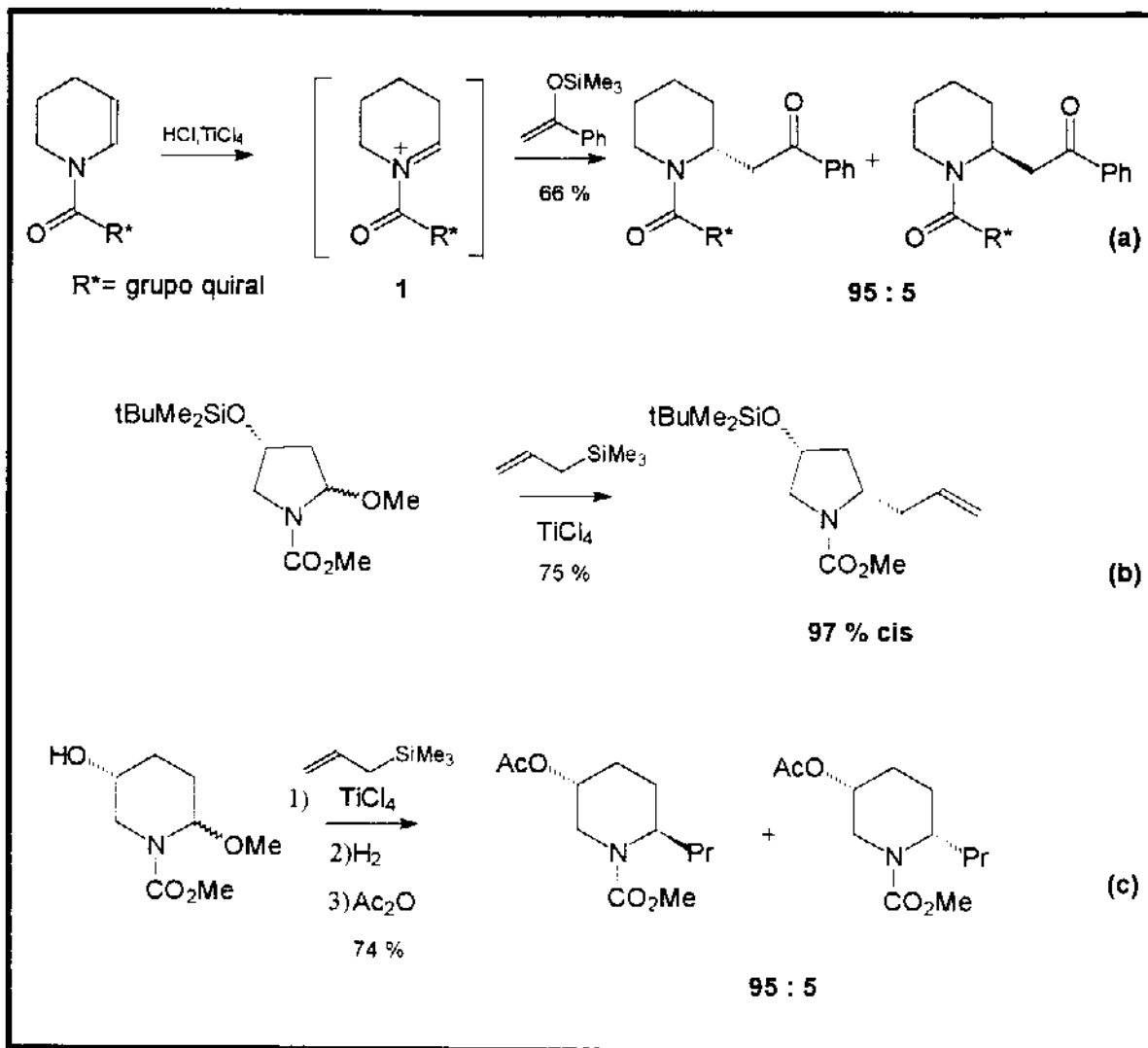
A construção destes intermediários tem despertado grande um interesse dos químicos sintéticos lançando ao mesmo tempo vários desafios intelectuais. O mais importante destes e objeto de muitos estudos trata do controle estereofacial na construção de centros assimétricos na posição *alfa*

¹ Mulzer, J.; Scharp, M. *Synthesis*, 1993, 615.

² Chamberlin, A.R.; Miller, S.A. *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, 112, 8100.

³ Comins, D.L.; La Munnyon, D.H. *J. Org. Chem.*, 1992, 57, 5807.

ao nitrogênio em anéis piperidínicos e pirrolidínicos durante a adição de nucleófilos^{4,5,6} (Esquema 1).



Esquema 1

Para a equação (a) a alta diastereosseletividade é explicada devido a adoção da conformação *s-trans* do ion N-aciliminio (1) intermediário, mas para as equações (b), com substituinte sililóxi na posição C-4 e (c), com função hidroxila na posição C-5 a preferência pelos produtos *cis* e *trans*, respectivamente, não é explicada com clareza.

⁴ Wanner, K.T.; Kartner, A.; Wadenstorfer, E. *Heterocycles*.1988,27,2549.

⁵ Renauld, P.; Seebach, D. *Helv.Chim.Acta*,1986,69,1704.

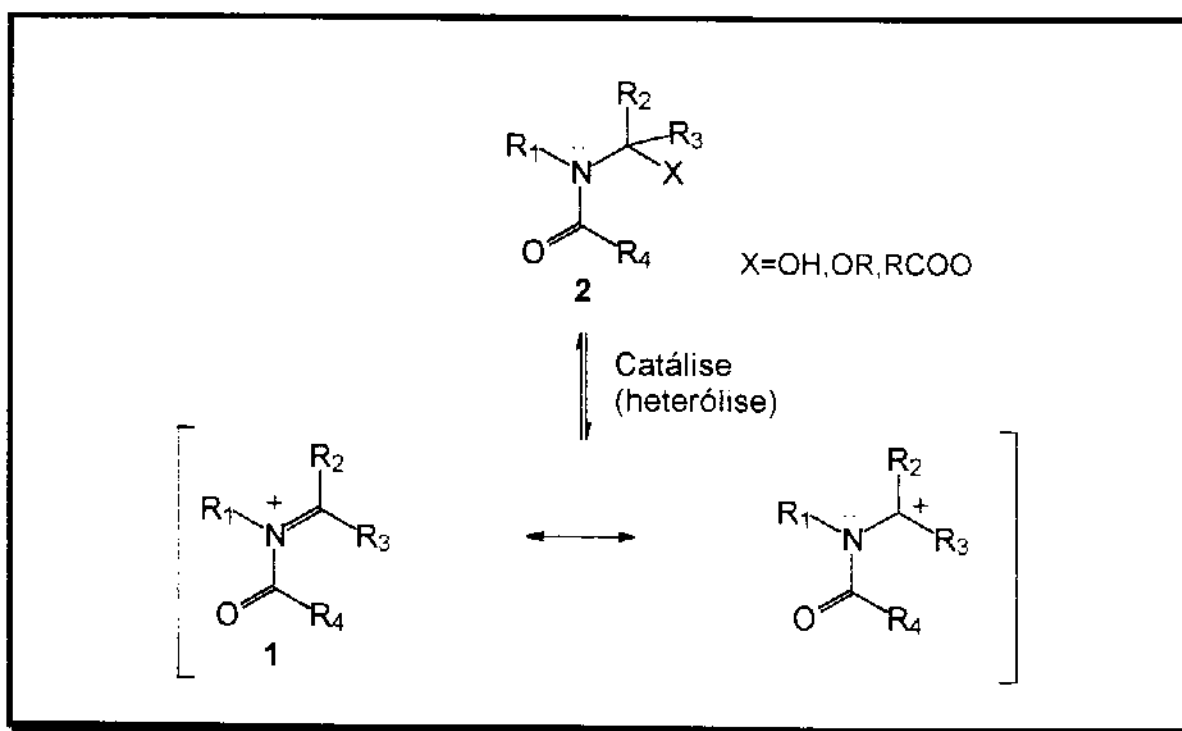
⁶ Shono, T.; Matsumura, Y.; Onomura, O.; Sato, M. *J.Org.Chem.*1988,53,4118.

2.METODOLOGIA EMPREGADA

2.1.ÍONS N-ACILIMÍNIOS

2.1.1.MÉTODOS DE FORMAÇÃO DE ÍONS N-ACILIMÍNIOS:

Íons N-acilimínios (1) são gerados “*in situ*” e sob atmosfera inerte devido a alta reatividade. Um método geral para obtenção destes é a heterólise de uma ligação do tipo C-X catalisada por ácido de Lewis (TiCl₄, SnCl₄, TMSOTf, etc.) onde, na maioria dos casos, X é um grupo hidroxila, alcoxila ou aciloxila⁷ (Esquema 2).



Esquema 2

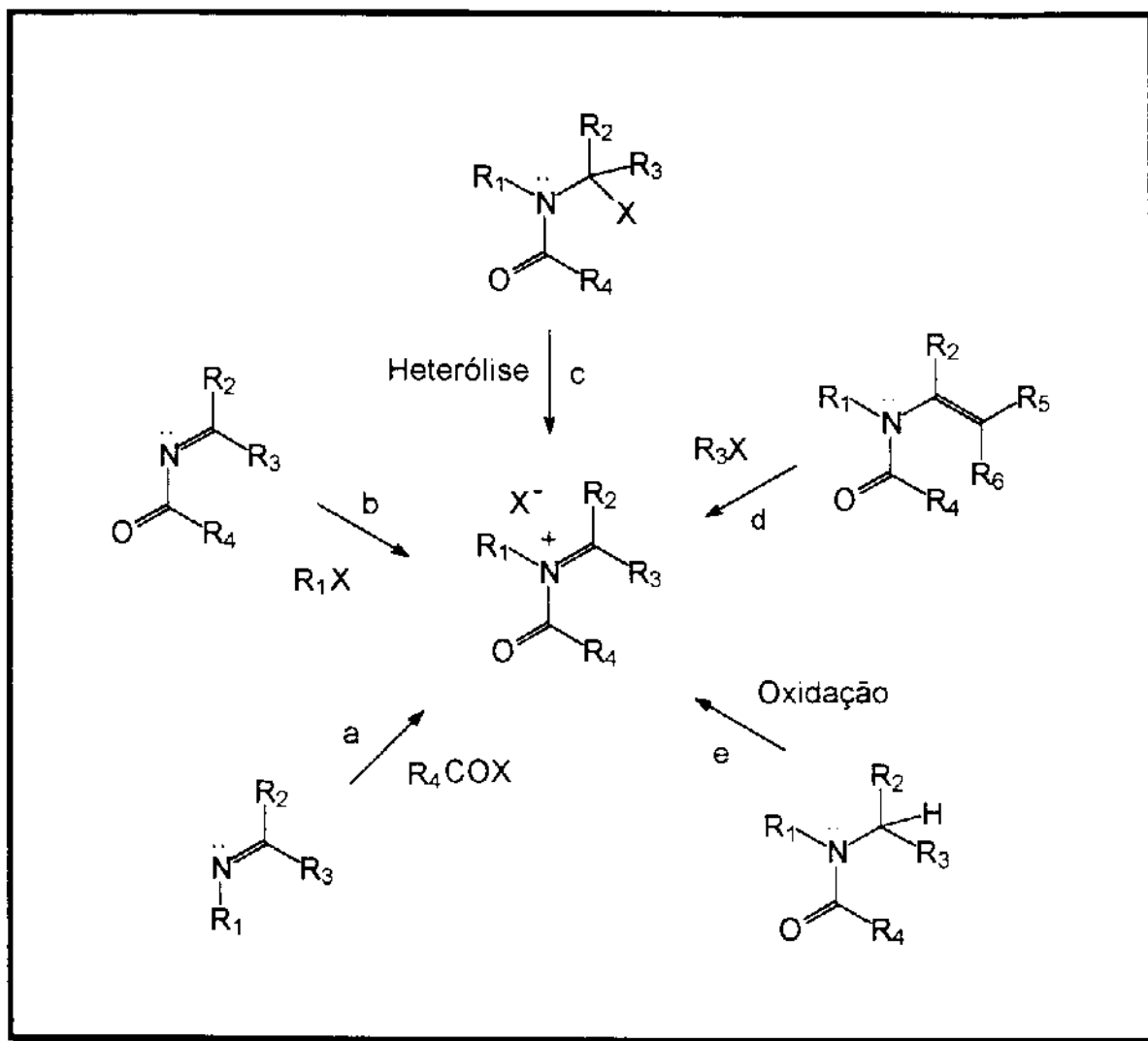
Nesse caso a formação de 1 ou 2 vai depender de fatores como, por exemplo, a natureza do grupo abandonador. Um estudo sistemático para azetidonas 4-substituídas em condições neutras mostra a seguinte ordem de reatividade nas reações de substituição⁸: Cl > RCO₂ > RSO₂ > N₃ > RO >

⁷ Hiemstra, H.; Speckamp, W.N. em “*Comprehensive Organic Synthesis*”; Trost, B.M., Ed.; Pergamon Press: Oxford, 1991, vol. 2, chap. 4.5. Additions to N-Acyliminium Ions, pg 1047.

⁸ Clauss, K.; Grim, D.; Prossel, G. *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 1974, 539.

RS. A natureza do solvente e a estrutura do catalisador ácido também exercem influência.

Outros métodos são citados na literatura para geração de íons N-aciliminios⁹ (**Esquema 3**): **a**) N-acilação de iminas¹⁰ (bases de Schiff), **b**) Alquilação de N-aciliminas¹¹, **c**) Heterólise de amidas¹², **d**) Adição eletrofílica de enamidas¹³ e **e**) Oxidação de amidas.^{14,15}



Esquema 3

⁹ Zaugg, H.E.; Martin, W.B. *Org React.*, **1965**, *14*, 52.

¹⁰ Campbell, K.N.; Sommers, A.H.; Campbell, B.K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *66*, 82.

¹¹ Würthwein, E.U.; Kupfer, R.; Kaliba, C. *Angew. Chem. Suppl.*, **1983**, 264.

¹² Nagasaka, T.; Abe, M.; Ozawa, N.; Kosugi, Y.; Hamaguchi, F. *Heterocycles*, **1983**, *20*, 985.

¹³ Lenz, G.R. *Synthesis*, **1978**, 489.

¹⁴ Shono, T.; Hamaguchi, H.; Matsumura, Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 4264.

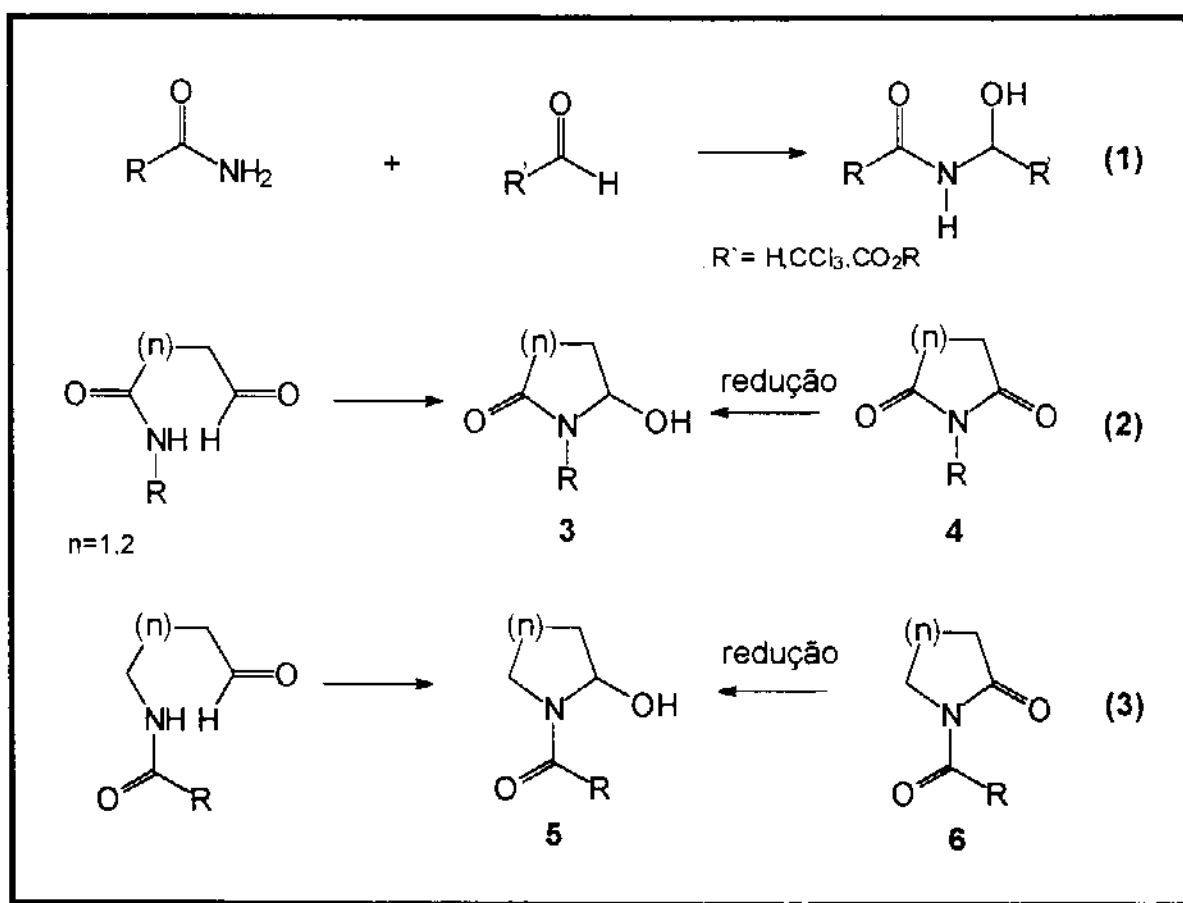
¹⁵ Palasz, P.D.; Putley, J.H.; Hardstone, J.D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, **1984**, 807.

2.1.2. PRECURSORES DE ÍONS N-ACILIMÍNIOS:

Vários métodos citados na literatura para formação de precursores de íons N-acilimínios envolvem a síntese de N-(1-hidroxiálquil)-amidas ou carbamatos através da adição de amidas primárias ou secundárias a aldeídos ou cetonas. A reação através de um processo de equilíbrio termodinâmico geralmente desfavorecido, exceto em dois casos especiais (**Esquema 4**):

a) Aldeídos altamente reativos como, formaldeído, cloral e ácido glioxílico e seus ésteres, favorecem a amidoalquilação (**Equação 1**).^{16,17}

b) Variante intramolecular: Tautomerismo cadeia-anel, anéis de cinco e seis membros ciclizam facilmente deslocando o equilíbrio em direção ao produto alquilado (**Equações 2 e 3**).¹⁸



Esquema 4

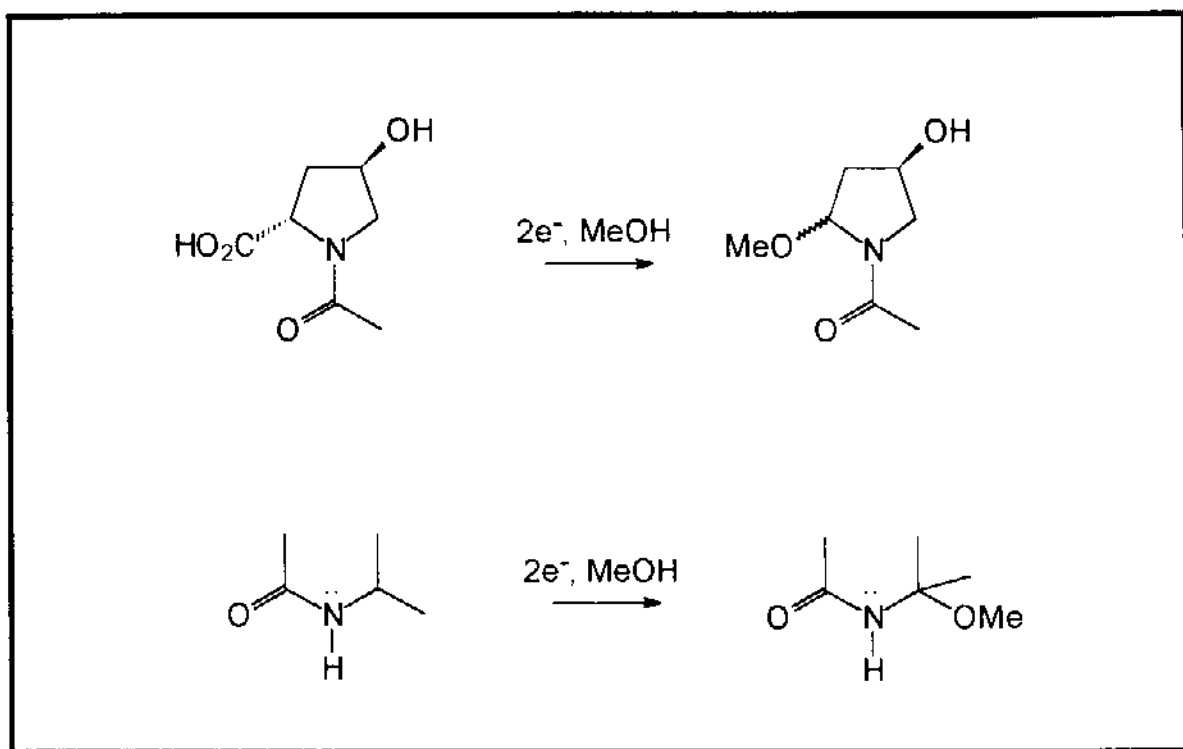
¹⁶ Zaugg, H.E. *Synthesis*, 1984, 85, 181.

¹⁷ Mooiweer, H.H.; Hiemstra, H.; Fortgems, H.P.; Speckamp, W.N. *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 3285.

¹⁸ Speckamp, W.N.; Hiemstra, H. *Tetrahedron*, 1985, 41, 4367.

Um método bastante conhecido para geração de precursores cíclicos (3) e (5) é a redução de imidas cíclicas (4) e (6) usando como agentes redutores NaBH_4 e DIBAL-H.^{19,20} No entanto estas reduções apresentam problemas de regioseletividade, sendo sinteticamente interessantes em casos de N-carboalcoxi lactamas (6) e imidas simétricas (4).

A oxidação eletroquímica de amidas em solução alcoólica é um método bastante eficiente para sistemas cíclicos e acíclicos (Esquema 5)²¹.



Esquema 5

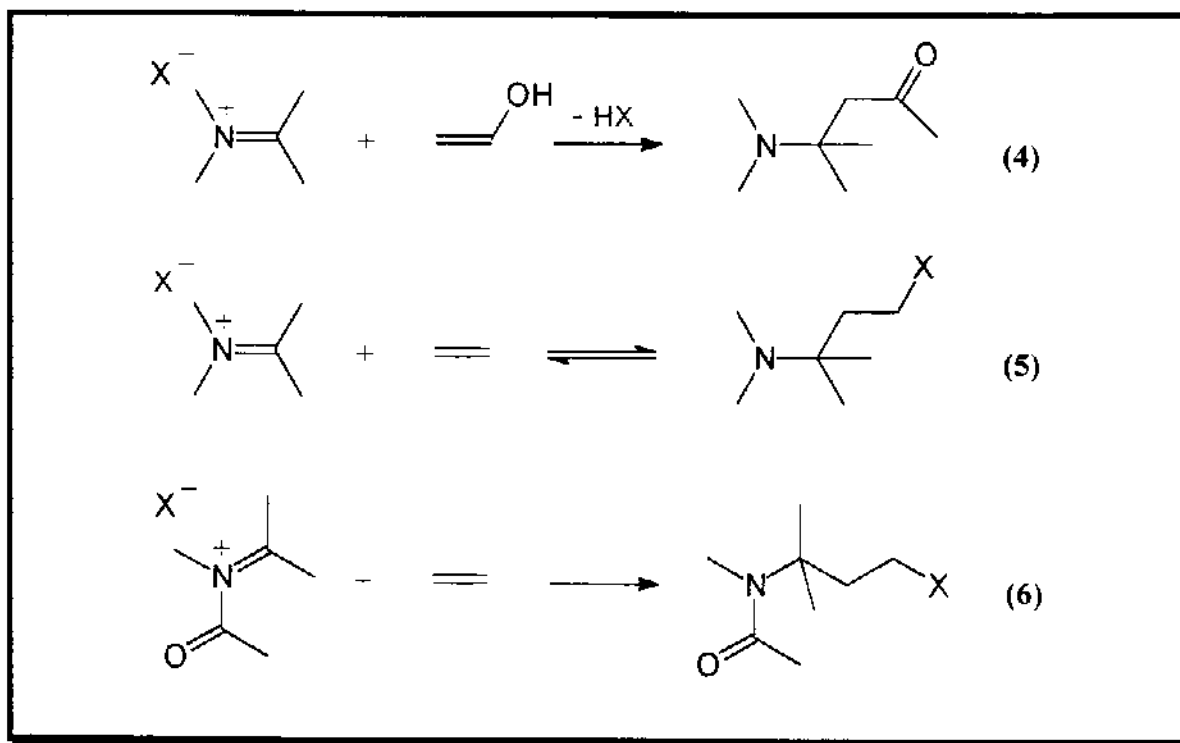
¹⁹ Hubert, J.C.; Wijnberg, J.B.P.A.; Speckamp, W.N. *Tetrahedron*, 1975, 28, 3285.

²⁰ Nagasaka, T.; Tamano, H.; Hamaguchi, F. *Heterocycles*, 1986, 24, 123.

²¹ Shono, T. *Tetrahedron*, 1984, 40, 811. Shono, T.; Matsumura, Y.; Tsubata, K. *Org.Synth.*, 1985, 63, 206.

2.1.3. REATIVIDADE DE ÍONS N-ACILIMÍNIOS:

A adição de duplas ligações C-C altamente polarizadas a íons imínios é conhecida como reação de Mannich (Equação 4), sendo de fundamental importância na rota de formação de aminas, especialmente em processos biossintéticos^{22,23}. Entretanto se a ligação dupla C-C do nucleófilo não for fortemente polarizada a reação passa a ser reversível, sendo conhecida como fragmentação de Grob²⁴ (Equação 5). A acilação do nitrogênio do íon imínio (Equação 6) aumenta fortemente seu caráter eletrofílico passando este agora a reagir com ligações dupla C-C não-polarizadas de maneira irreversível (Esquema 6).



Esquema 6

Speckamp e Hiemstra¹⁸ correlacionaram esta diferença de reatividade entre íons imínios (reagentes de Mannich) e íons N-acilimínios com o deslocamento químico do carbono eletrofílico alfa ao nitrogênio no espectro

²² Bohme, H.; Viehe, H.G. em "Iminium Salts in Organic Chemistry"; Wiley:New York,1976,(part.1) e 1979,(part.2).

²³ Overman, L. em "Comprehensive Organic Synthesis"; Trost .B.M.Ed.:Pergamon Press:Oxford,1991.Vol.2,cap.44.

²⁴ Grob, C.A.; *Angew.Chem.Int.Ed.Engl.*, 1969, 8, 535.

de ^{13}C -RMN: no íon N-acilimínio o mesmo se encontra 5 ppm mais desprotegido (menor blindagem eletrônica) que no íon imínio, sugerindo uma deficiência maior de elétrons para carbonos *alfa* ao nitrogênio de íons N-acilimínios tornando-os mais reativos frente a nucleófilos (**Figura 1**).

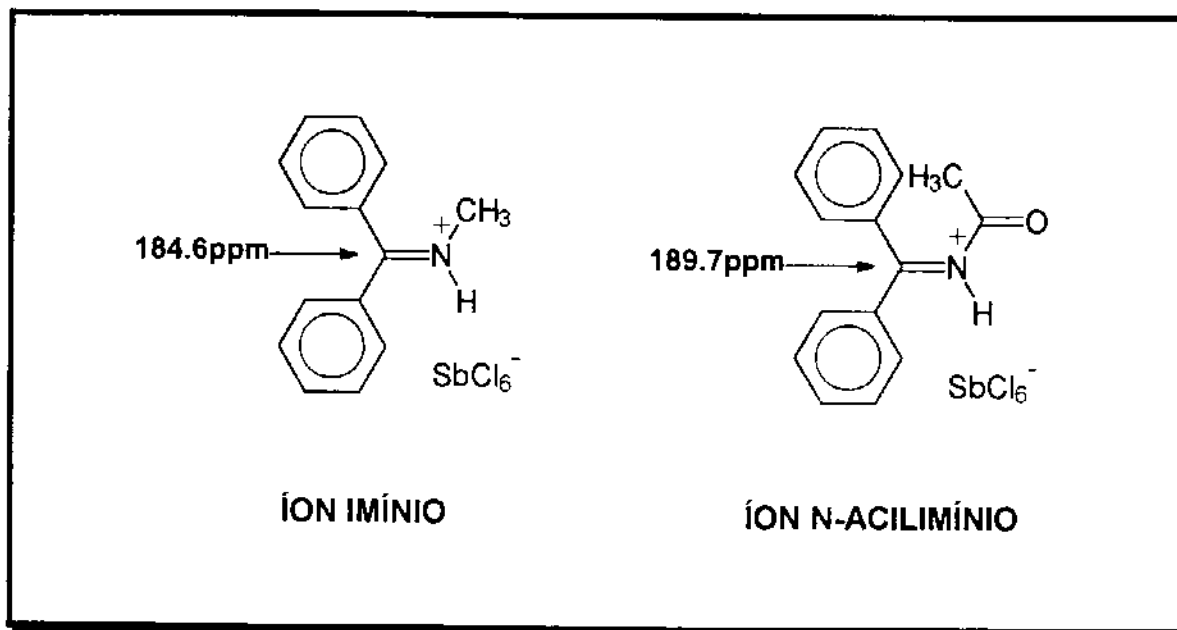


Figura 1

Estudos análogos realizados por Yamamoto²⁵ em complexos de iminas-BF₃ mostram também a grande diferença de deslocamento químico para prótons e carbonos imínicos das duas espécies em questão (**Figura 2**), confirmando a maior reatividade dos íons N-acilimínios frente a nucleófilos.

2.1.4. ESTRUTURA x REATIVIDADE:

Devido a sua alta reatividade ions N-acilimínios tem sido empregados como intermediários na síntese de compostos nitrogenados, reagindo com nucleófilos através de um processo semelhante aos de primeira ordem, no geral, irreversível e com bons rendimentos¹⁸.

²⁵ Yamamoto, Y.; Nakada, T.; Nemoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 121.

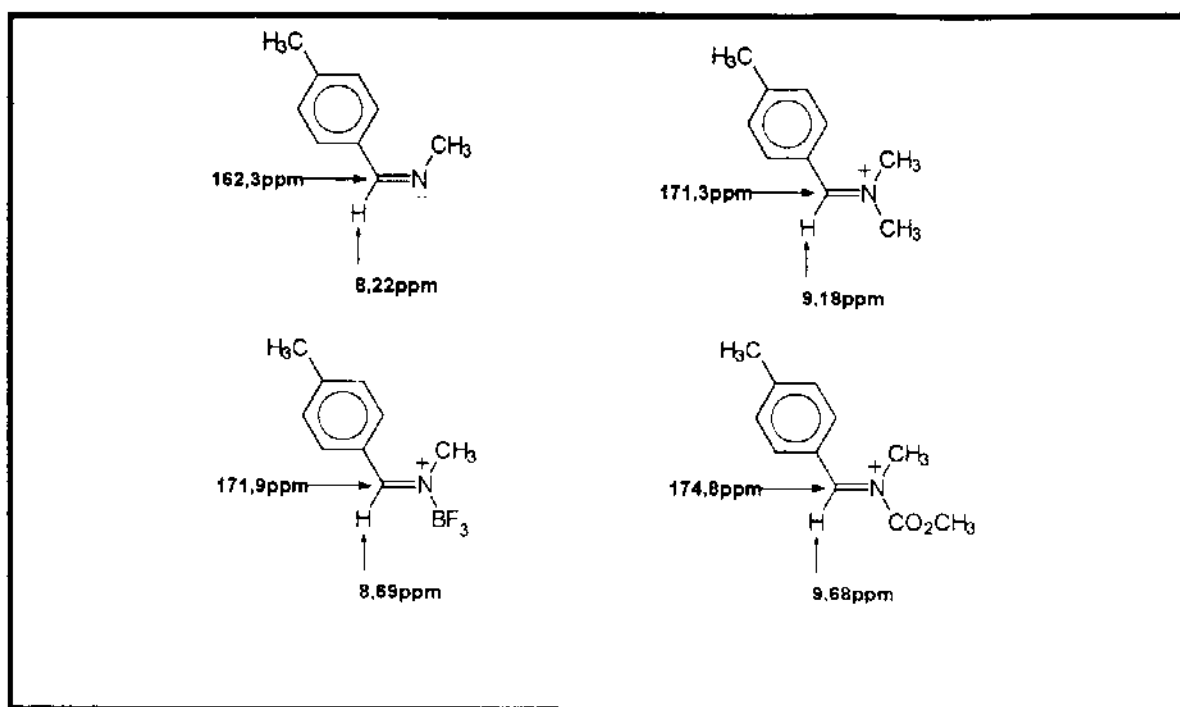
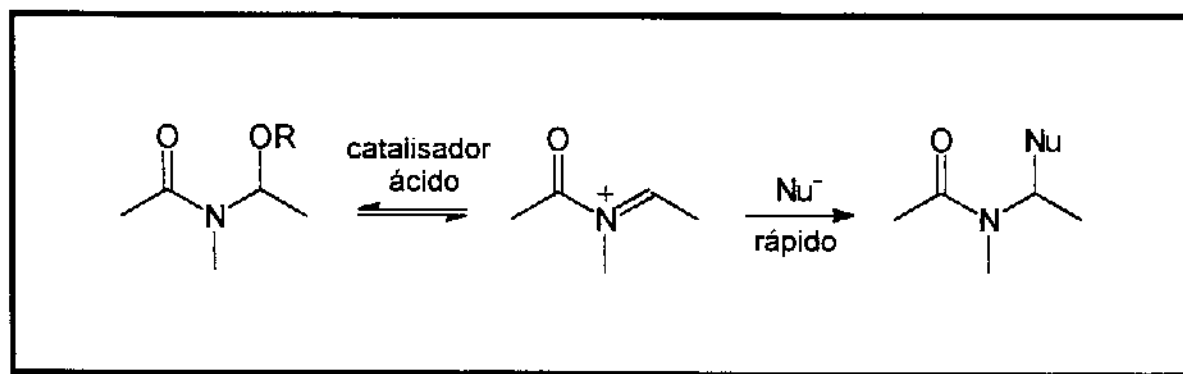


Figura 2

Zaugg e Martin⁹ distinguiram duas situações cinéticas extremas para este processo:

- I) A formação do íon N-acilimínio é a etapa determinante do processo;
- II) A reação com o nucleófilo é a etapa determinante.

O primeiro caso implica que quanto mais estável for o íon N-acilimínio mais rápida será a reação enquanto que para o último caso o oposto é verdadeiro. Neste último caso enquadrar-se as reações de *alfa*-hidroximetilamidas com nucleófilos aromáticos pouco reativos enquanto que para nucleófilos mais reativos, a formação do íon N-acilimínio é a etapa determinante da reação (**Esquema 7**).



Esquema 7

Malmberg e Nyberg²⁶ mostraram que a velocidade de reação para íons N-acilimínios depende de variações estruturais e de sua estabilidade relativa (**Figura 3**).

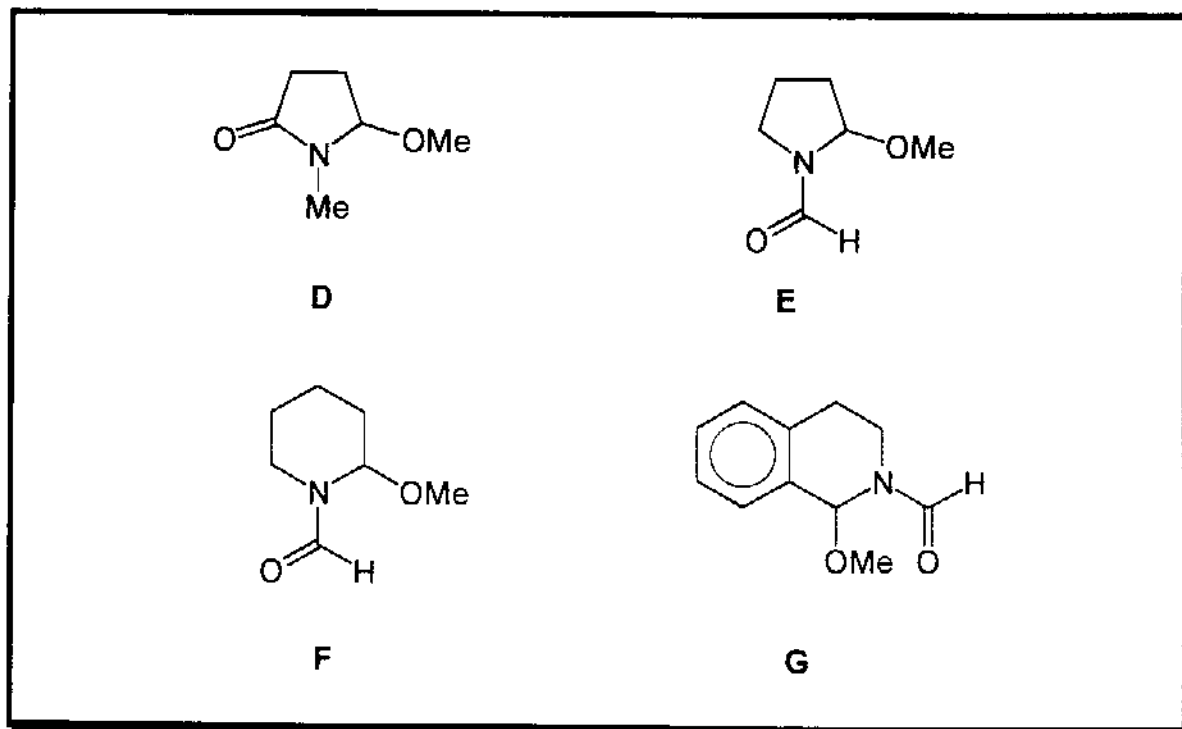


Figura 3

A velocidade relativa para os precursores de íons N-acilimínios mostradas na **Figura 3** para **D** : **E** : **F** : **G** = 30 : 4,5 : 1 : 200 sendo o íon N-acilimínio **G** o mais estável devido a sua conjugação favorável com o anel aromático. A diferença entre **D** e **E** é atribuída a presença de conformeros rotacionais carbonílicos em **E** fazendo com que sua reatividade diminua em relação a **D**. A pequena diferença entre **E** e **F** ocorre porque a presença de uma dupla ligação endocíclica em sistema cíclico de cinco membros é energeticamente mais favorável que em um sistema cíclico de seis membros.

²⁶ Malmberg, M.; Nyberg, K. *Acta.Chem.Scand.*,1981,B35,411.

2.1.5. CONTROLE NA FORMAÇÃO DE CENTROS ASSIMÉTRICOS NA POSIÇÃO ALFA AO NITROGÊNIO DE ANÉIS HETEROCÍCLICOS - UTILIZAÇÃO DE AUXILIARES QUIRAIS:

O sucesso do controle estereofacial na formação de centros assimétricos na posição alfa ao nitrogênio durante a reação de substituição nucleofílica de metoxiamidas e metoxicarbamatos vai depender dos efeitos conformacionais, estéricos e estereoeletrônicos operantes no estado de transição do processo reacional. Para assegurar tal controle várias metodologias foram exploradas sendo que uma das mais populares utiliza auxiliares quirais ligados ao substrato em questão.

Comins²⁷ mostrou que o uso de grupos quirais (por exemplo, -8-fenilmentil) como protetores do átomo de nitrogênio exerce grande influência na seleção da face do substrato (ion N-aciliminio) durante o ataque do nucleófilo (BrMgSiPh_3) levando, quase que exclusivamente, à formação de um único isômero (excesso diastereomérico, 96 %) (Figura 4).

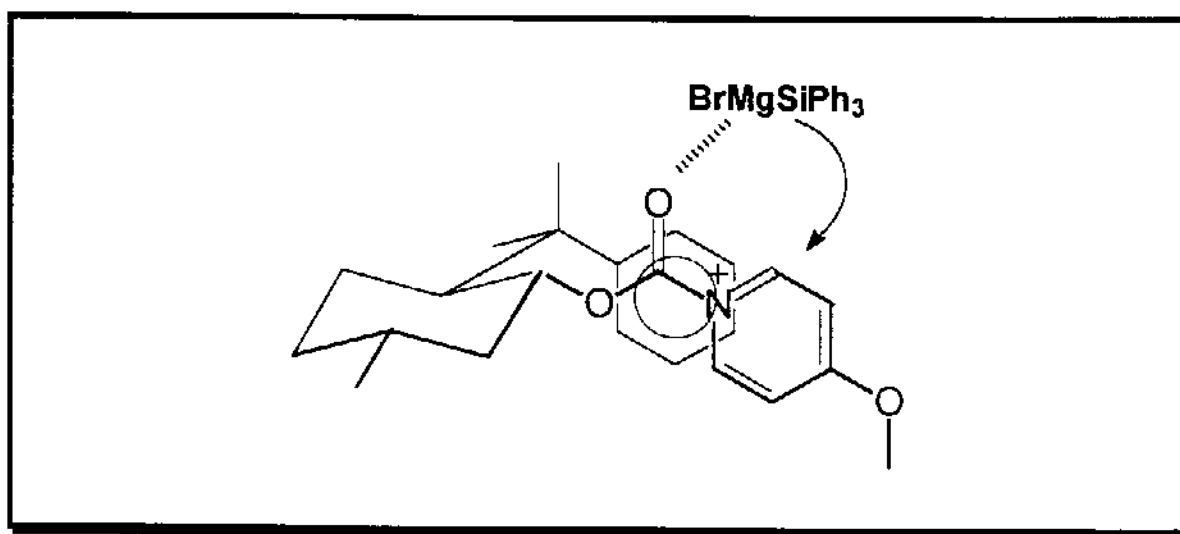


Figura 4

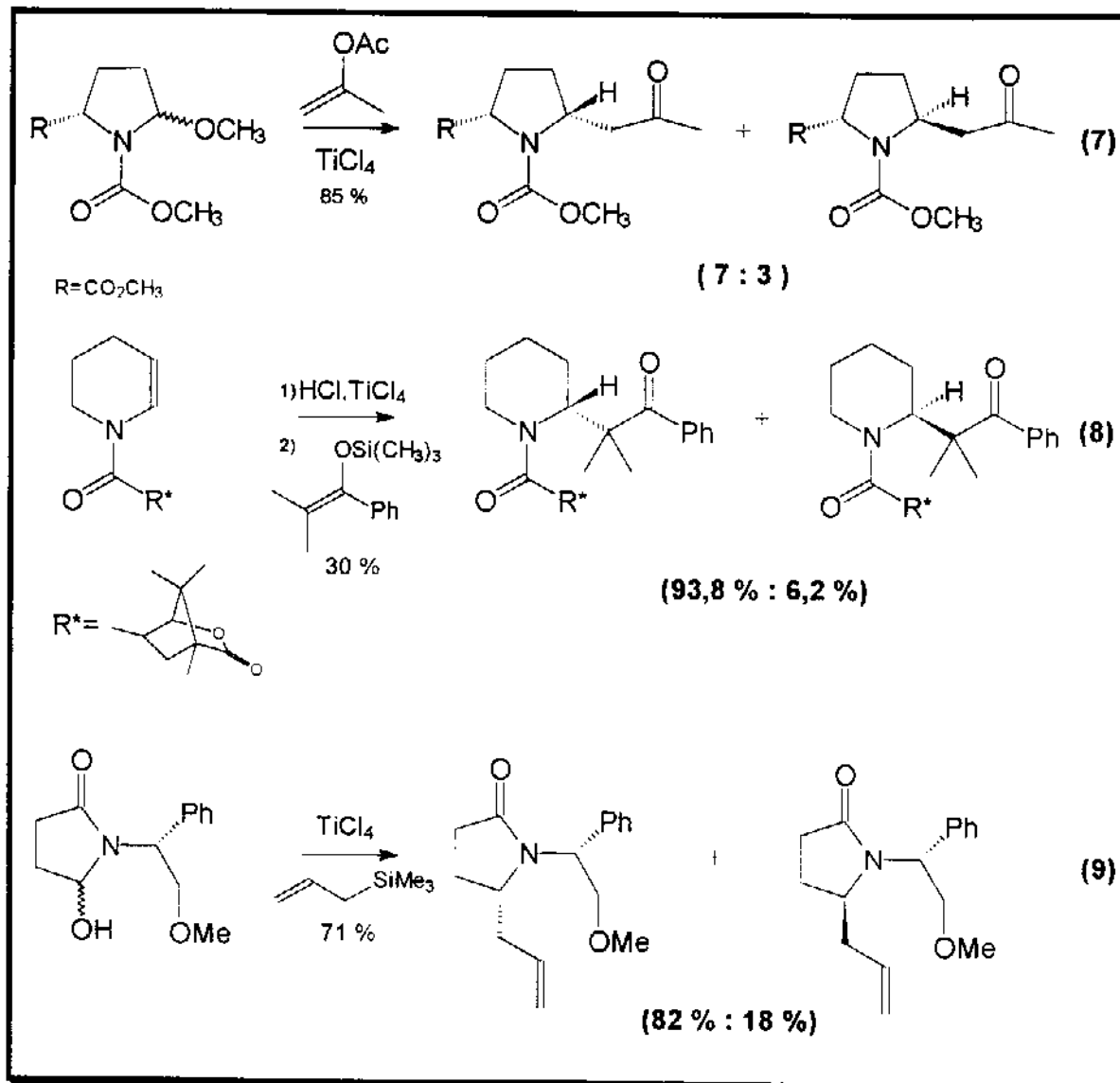
Shono, em 1986, desenvolveu um excelente método para a geração de amidas quirais 2-substituídas a partir de aminoácidos²⁸ (Equação 7) e Wanner, em 1987, reportou a adição de silienoléteres a enamidas quirais²⁹ (Equação 8). Em 1993, Fugisawa também observou seletividade

²⁷ Comins, D.L.; Kilpack, M.O. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 10972.

²⁸ Shono, T.; Fujita, T.; Matsumura, Y. *Chem. Lett.*, **1991**, 81.

²⁹ Wanner, K.; Kartner, A. *Heterocycles*, **1987**, *26*, 4.

diastereofacial na reação de alfa-alição em amidas cíclicas quirais derivadas do anidrido succínico e (R)-2-metoxi-1-feniletilamina³⁰ (Equação 9).



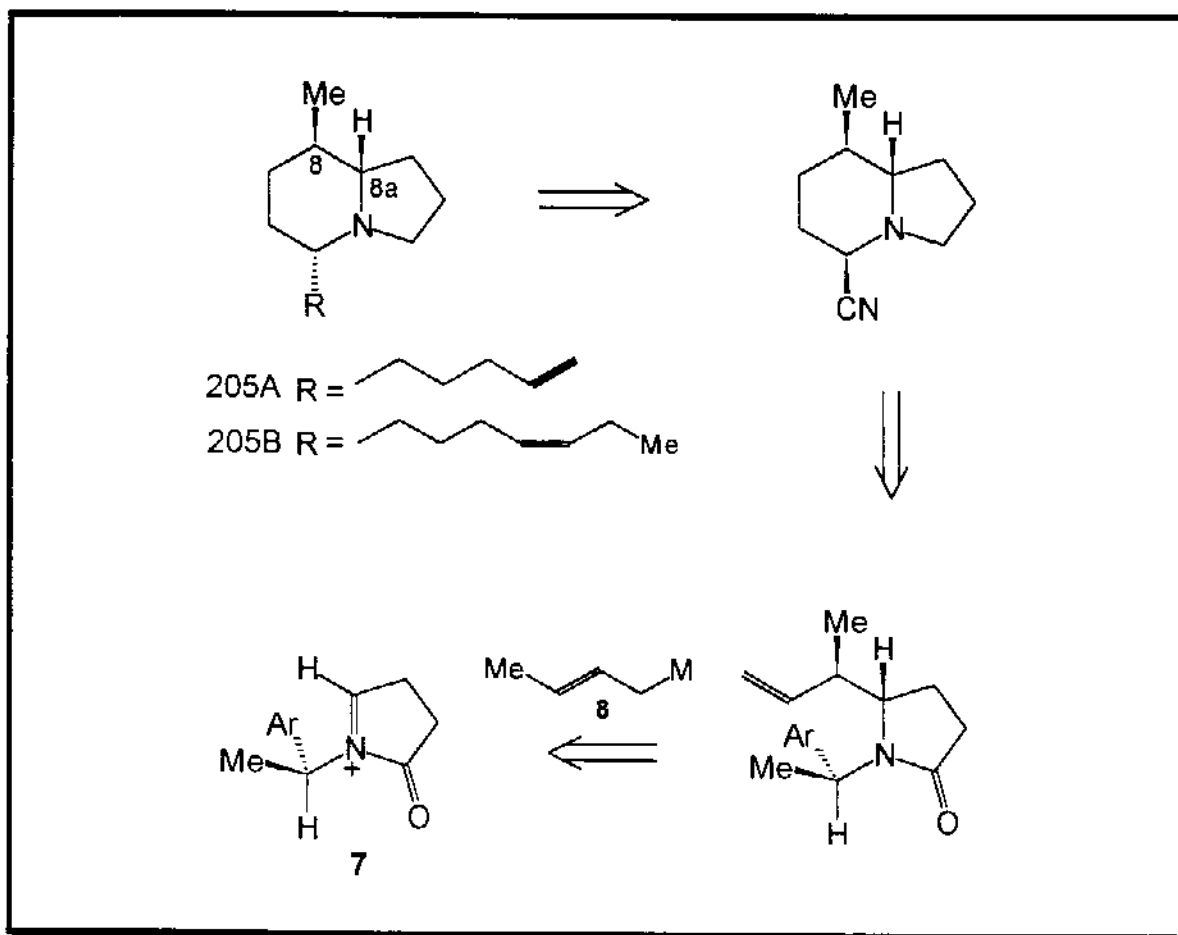
O uso de auxiliares quirais na síntese de alcalóides com atividade biológica tem recebido grande atenção em particular aqueles que apresentam-se ligados diretamente ao átomo de nitrogênio.³¹ Catalisadores quirais³² também têm sido utilizados no controle estereoquímico durante a adição de

³⁰ Fugisawa, T.; Shimizu, M.; Najada, Y.; Tsukamoto, K.; Ukaji, Y. *Chem. Lett.*, 1993, 221.

³¹ Shono, T.; Fujita, T.; Matsumura, Y. *Chem. Lett.*, 1991, 81.

³² Hayashi, T. *Pure & Appl. Chem.*, 1991, 64, 3, 421.

nucleófilos a ions imínio. Polniaszek³³ relatou a primeira síntese total dos alcalóides indolizidínicos (-)-205 A e (-)-205 B (Esquema 8) controlando a configuração absoluta dos centros C 8 e C 8a através de uma reação de acoplamento estereosseletiva entre o íon N-aciliminio quiral (S)-7 e cloretos de crotilmagnésio 8.



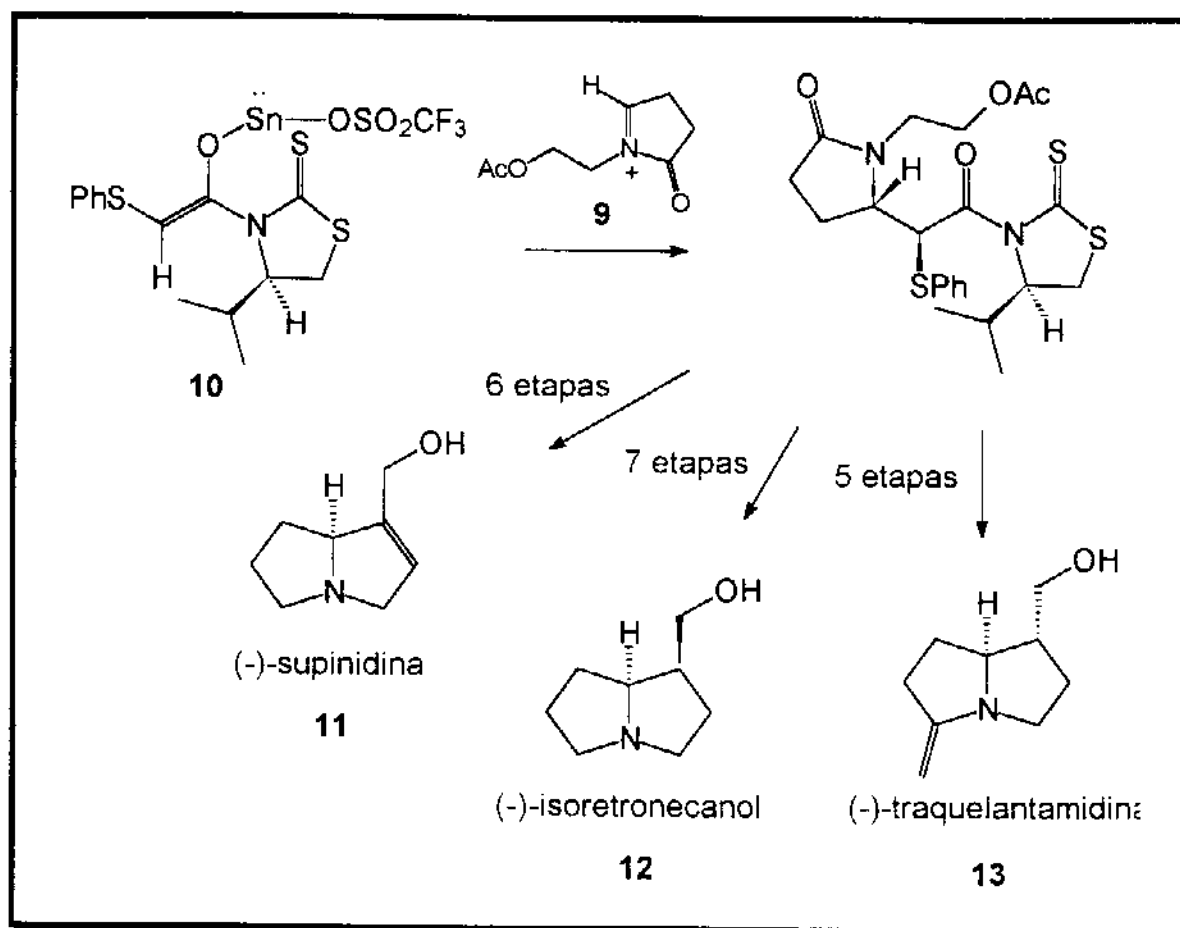
Esquema 8

Nagao,³⁴ de uma maneira diferente, acoplou ions N-acilimínios aquirais 9 a nucleófilos quirais 10 (enolatos de estanho quirais) através de uma reação de condensação estereosseletiva realizando a síntese assimétrica total da (-)-supinidina 11 com excesso diastereomérico maior que 90 %.

³³ Polniaszek, R.P.; Belmont, S.E. *J.Org.Chem.*,1991,56,4868.

³⁴ Nagao, Y.; Dai, W.; Ochiai, M.; Shiro, M. *Tetrahedron*,1990,46,18,6361.

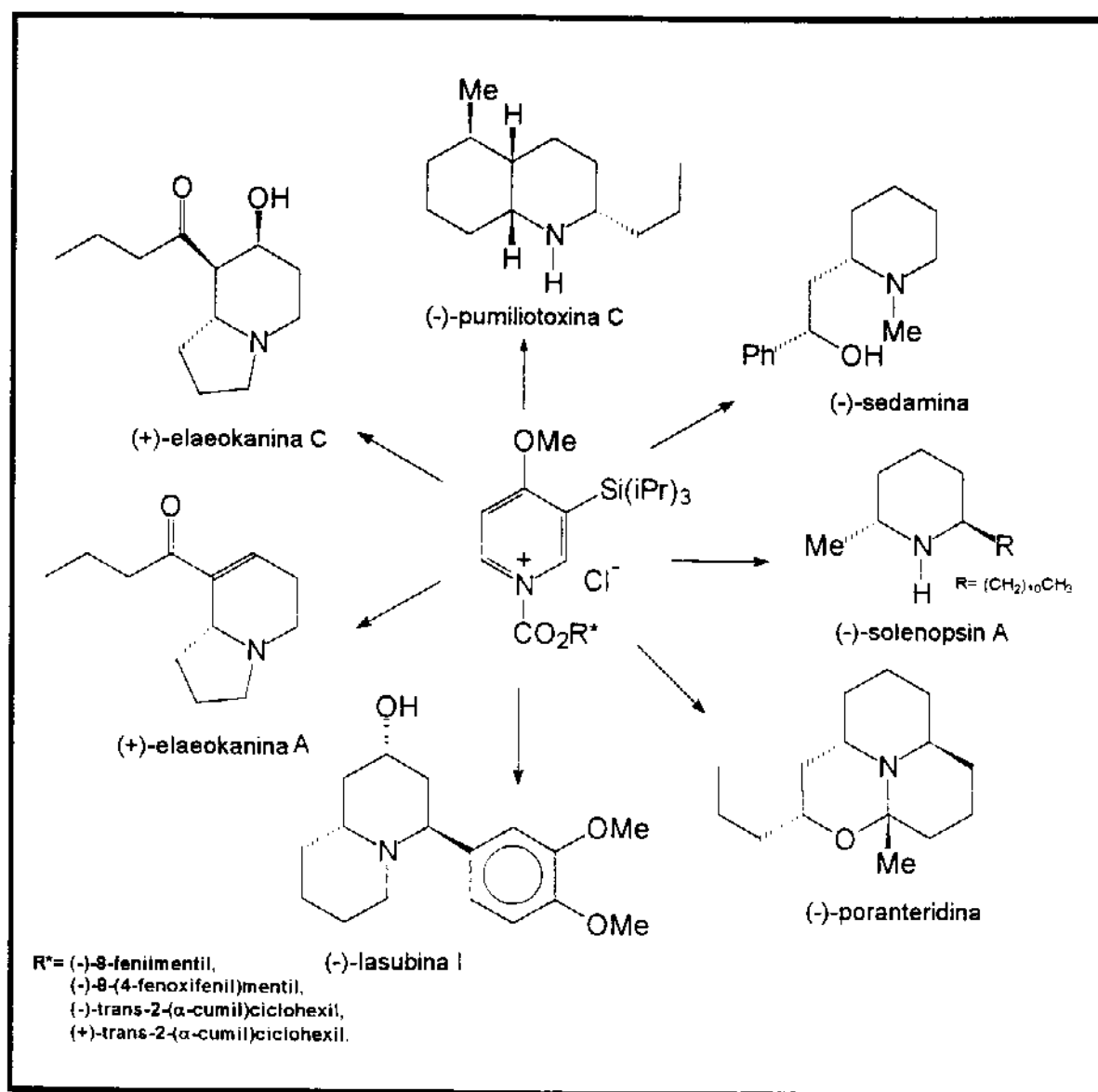
Esta mesma metodologia também foi empregada na construção de alcalóides pirrolizidínicos saturados como, o (-)-isoretronecanol **12** e a (-)-traquelantamidina **13** (Esquema 9).



Esquema 9

Muitos auxiliares quirais tornaram-se ferramentas úteis em síntese orgânica, o potencial sintético destes tem sido demonstrado por Comins³⁵ na síntese enantiosseletiva de alcalóides (Esquema 10).

³⁵ Comins, D.; Joseph, S.P.; Goehring, R.R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 4719.

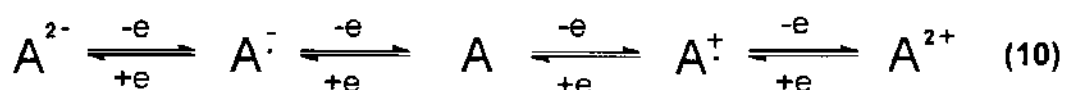


Esquema 10

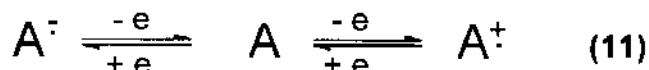
2.2. OXIDACÃO POR MÉTODOS ELETROQUÍMICOS:

2.2.1. ASPECTOS GERAIS:³⁶

As reações químicas envolvendo oxidação ou redução eletroquímica de compostos orgânicos são chamadas de reações eletroorgânicas. Nestas reações as espécies ativas são geradas na superfície de um eletrodo por transferência de elétrons entre as moléculas do substrato e do eletrodo (Equação 10).



Dependendo da direção do fluxo de elétrons o substrato é transformado em cátion radical ou ânion radical (Equação 11).



Geralmente as reações orgânicas ocorrem entre dois substratos um nucleófilo (Nu^-) e um eletrófilo (E^+), não sendo comum a reação entre dois grupos de mesma polaridade. Quando necessário recorre-se a inversão da polaridade de um dos grupos para que tal reação ocorra mas, no geral, isto nem sempre é muito fácil. As equações (10) e (11) mostram claramente que, em reações eletroorgânicas, a geração da espécie ativa ocorre com transferência de elétrons entre moléculas do substrato e do eletrodo, envolvendo inversões de polaridade do substrato.

³⁶ Shono, T. em "Comprehensive Organic Synthesis"; Trost, B.M., Ed.; Pergamon Press: Oxford, 1991, Vol. 7, cap. 7.1, pag. 789.

2.2.1.1.CELA ELETROQUÍMICA:

A aparelhagem necessária para a realização de uma reação eletroquímica é bastante simples, sendo geralmente composta por uma cela de vidro cilíndrica com capacidade para 100 ml equipada com ânodo, cátodo, agitador magnético e termômetro, saída e entrada para gás, e em alguns casos, a cela é dividida por um diafragma. Oxidações anódicas na maioria dos casos são realizadas sem o uso de diafragma sendo o mesmo mais utilizado em reduções catódicas (Figura 5).

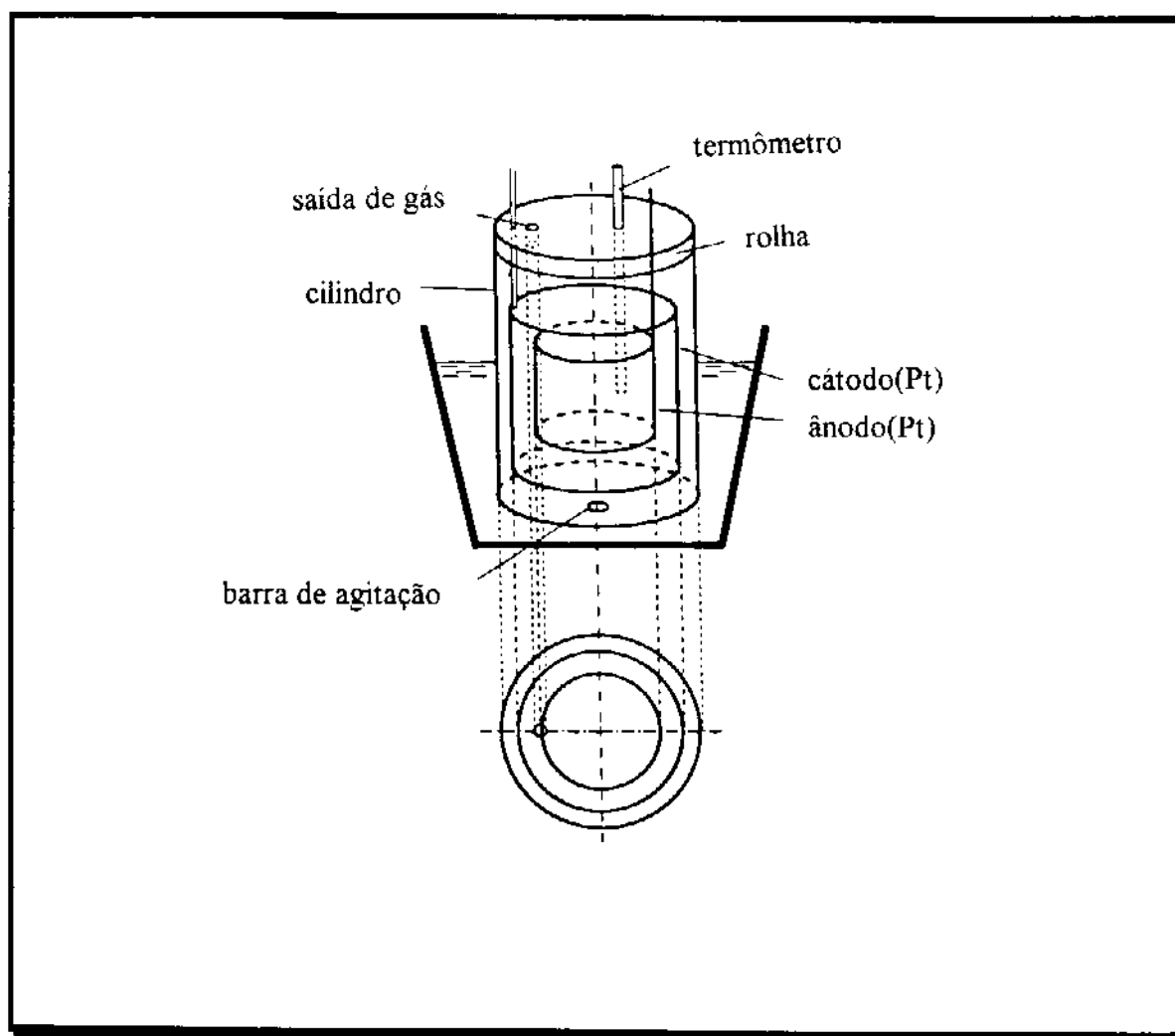


Figura 5

2.2.1.2.ELETRODO:

O material do eletrodo deve ser estável às oxidações e reduções eletroquímicas, inerte aos substratos, solventes, suportes eletrolíticos e produtos provenientes das reações. Os materiais usados para o ânodo são o grafite, Pt, Au e Ti revestido com Pt; para o cátodo geralmente o material não é limitado sendo utilizados vários tipos de metal ou grafite.

2.2.1.3.SELEÇÃO DO SOLVENTE:

Alguns fatores são importantes na escolha do solvente que participará da reação eletroquímica como:

- a) alta eletrocondutividade;
- b) boa solubilidade do substrato e de eletrólitos suportes no solvente;
- c) alta estabilidade eletroquímica;
- d) compatibilidade com a reação química.

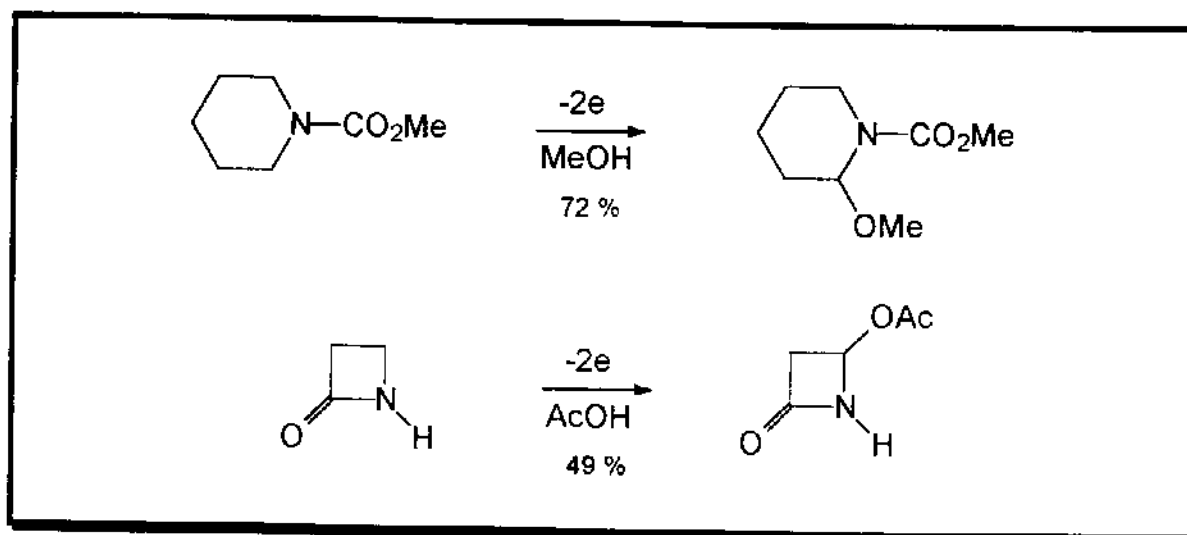
2.2.1.4.SELEÇÃO DE ELETRÓLITOS SUPORTES:

Assim como o solvente, o eletrólito suporte também é essencial em uma reação eletroquímica pois este é responsável pela intermediação da reação sendo que alguns fatores são importantes na escolha deste:

- a) solubilidade no solvente usado na eletrólise;
- b) alta estabilidade eletroquímica;
- c) intermediação da reação;
- d) relativa facilidade de preparação.

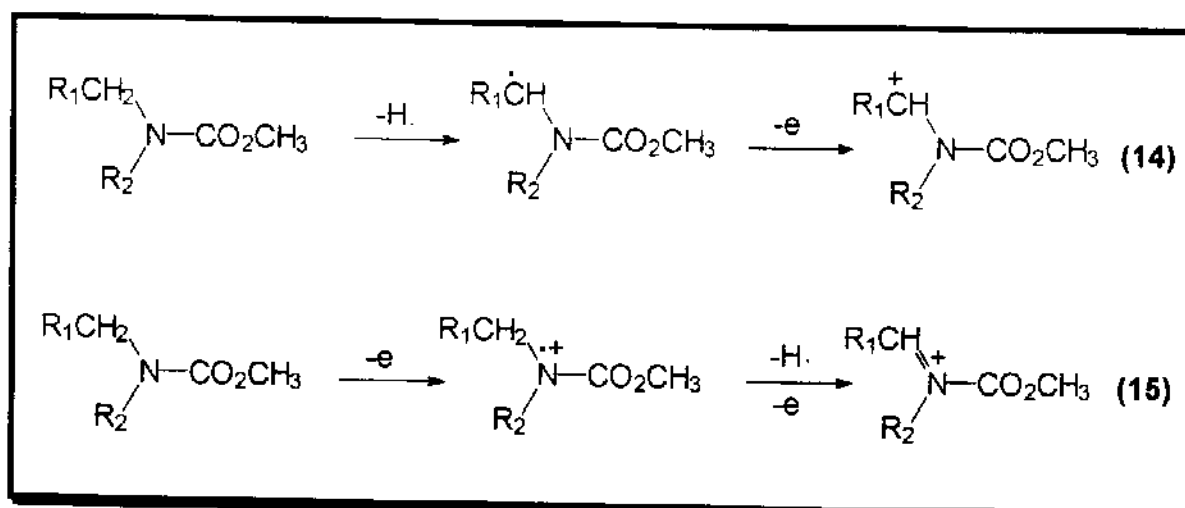
2.2.2.OXIDAÇÃO ANÓDICA DE AMIDAS E CARBAMATOS:

Amidas e carbamatos derivados de aminas alifáticas são compostos relativamente estáveis mas podem ser facilmente oxidados através de reações eletroquímicas envolvendo a remoção de um elétron do par eletrônico livre do átomo de nitrogênio como etapa inicial do processo (Esquema 11).³⁶



Esquema 11

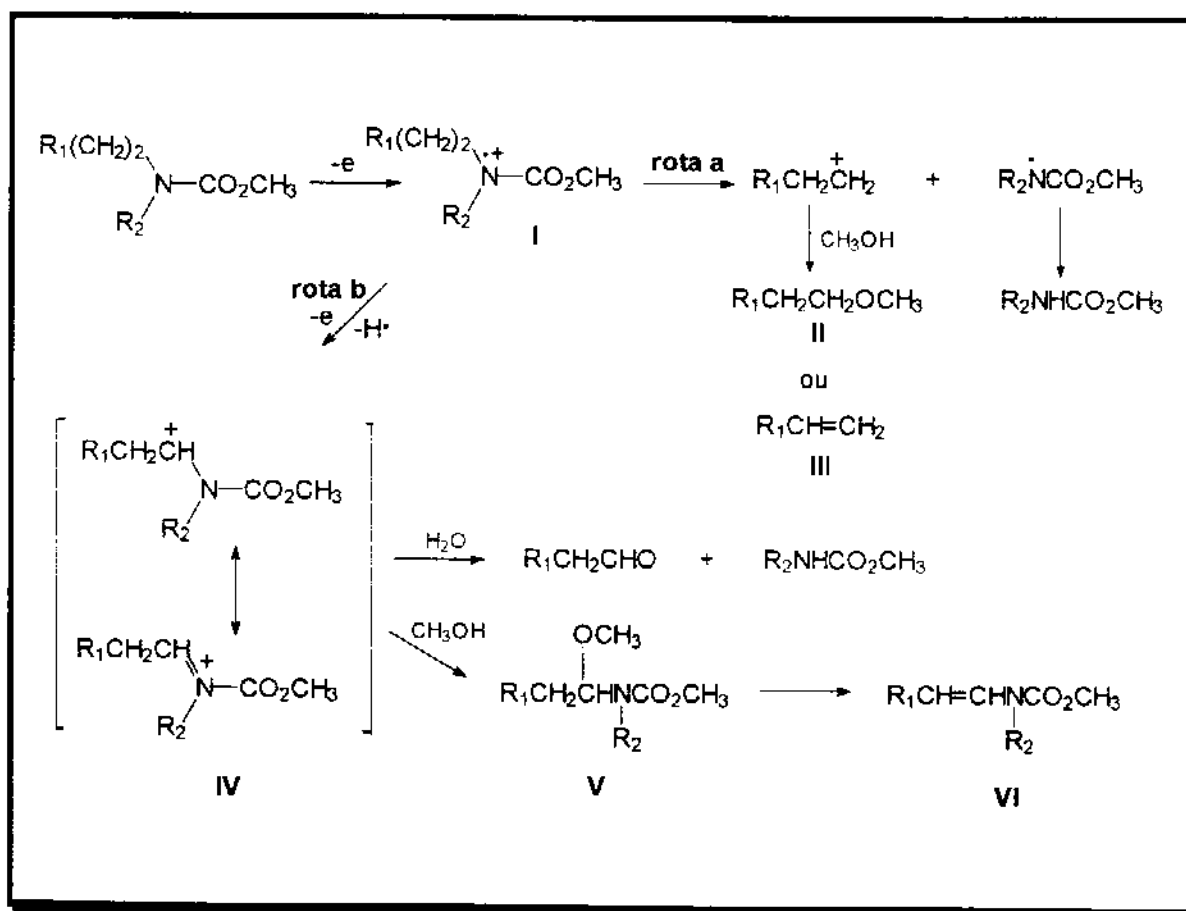
Dois mecanismos são bem conhecidos para a etapa inicial do processo de oxidação anódica³⁷ (Esquema 12).



Esquema 12

³⁷ Shono, T.; Hamaguchi, H.; Matsumura, Y. *J. Am. Chem. Soc.*, 1975, 97, 4264.

A abstração do hidrogênio alfa-nitrogênio por uma espécie radical que pode ser gerada através da oxidação anódica do solvente ou do eletrólito suporte (**Equação 14**), ou um processo de transferência de elétrons (**Equação 15**). Com base em potenciais de oxidação, relacionando-se corrente-potencial e efeitos isotópicos³⁸ o processo de transferência de elétrons (**Equação 15**) é sugerido como mecanismo para oxidação anódica. De acordo com o **Esquema 13**³⁷ pode ocorrer a formação de diversos produtos: a **rota a**, a partir do cátion imínico **I**, é descartada por não terem sido detectados o éter **II** ou olefina **III** como produtos da reação; a **rota b** é aceita como principal para este esquema devido a formação da enamina **VI** que pode ser diretamente gerada através de **IV** se considerarmos a fácil conversão de **V** para **VI** em condições ácidas ou térmicas.



Esquema 13

³⁸ Shono, T.; Ikeda, A. *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 7892.

A geração de alcoxi-amidas e alcoxi-carbamatos à partir deste processo mostra-nos que a reação de oxidação anódica pode ser de grande utilidade na formação de intermediários eletrofílicos em síntese orgânica (Figura 6).³⁹

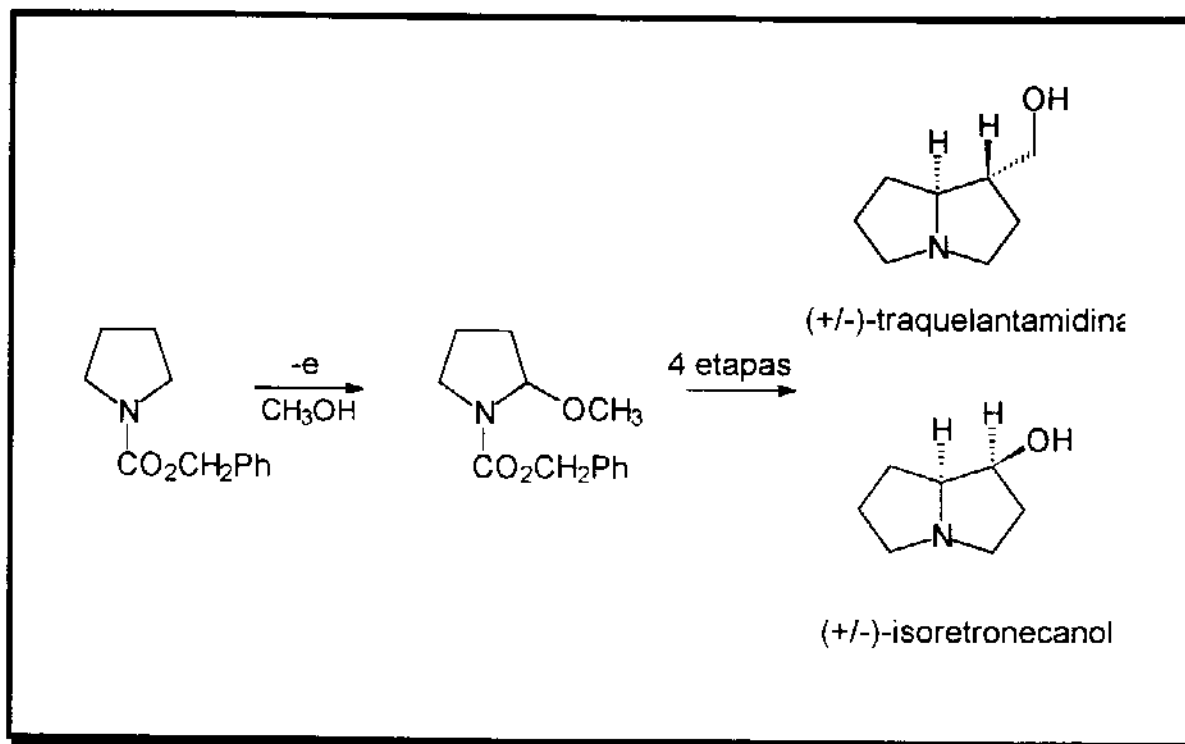
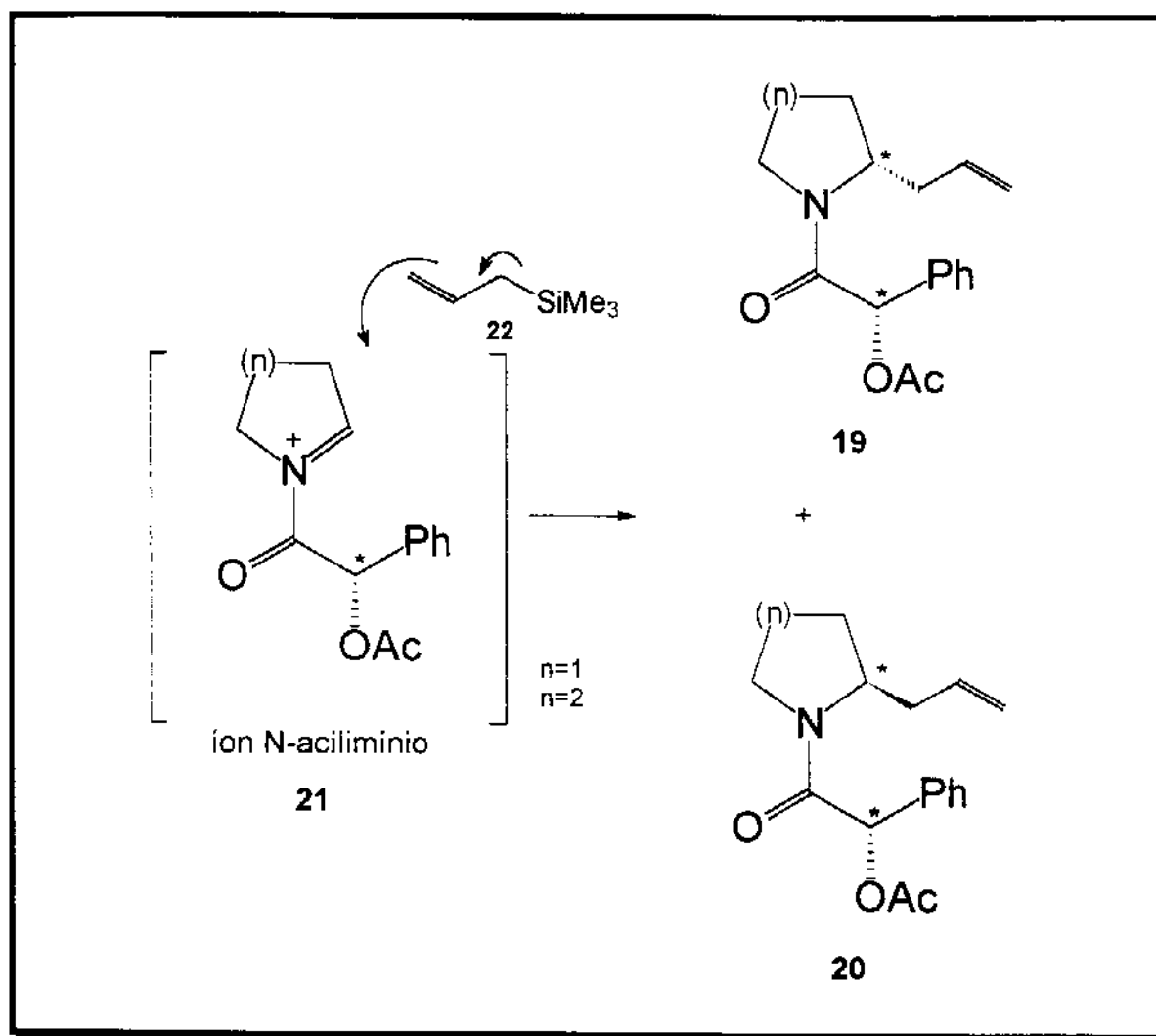


Figura 6

³⁹ Shono, T. em "Topics in Current Chemistry"; *Electrochemistry III*; Steckhan, E.: Ed.; Springer-Verlag: Berlin Heidelberg, 1988, Vol. 148, pg. 131.

3.OBJETIVO

Esse trabalho tem como proposta investigar a eficiência do ácido S-(+)-O-acetil mandélico (**23**) como auxiliar quiral para a geração de centro assimétrico na posição *alfa* ao nitrogênio de íons N-aciliminios cíclicos **21** durante a reação de alquilação com o nucleófilo aliltrimetilsilano (**22**) (Esquema 14)



Esquema 14

4.RESULTADOS E DISCUSSÃO

O uso do ácido S-(+)-O-acetil mandélico (**23**), derivado do ácido S-(+)-mandélico (**14**) (Figura 7), como auxiliar quiral justifica-se em função do ácido mandélico ser:

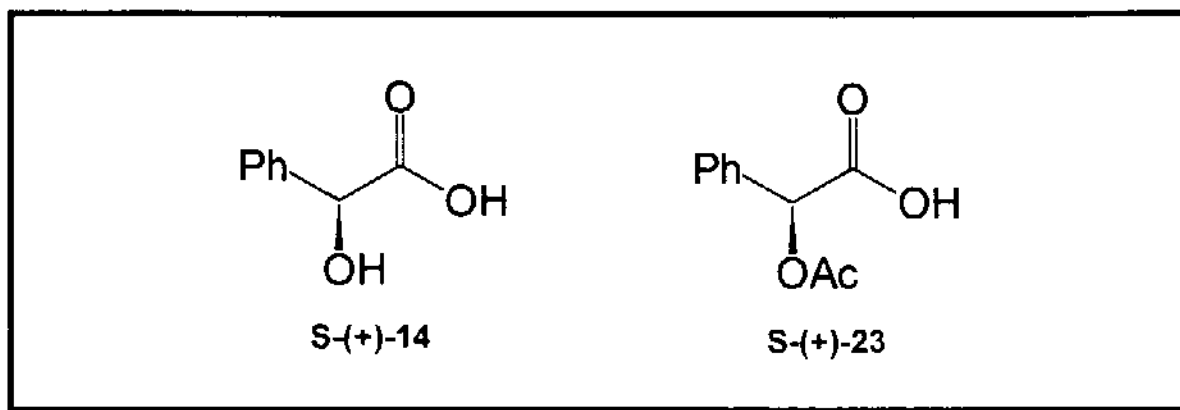


Figura 7

um composto comercialmente disponível nas duas formas enantioméricas R-(-) e S-(+), possuir um baixo custo e uma boa estabilidade química e conter um carbono assimétrico *alfa* à carbonila com três substituintes quimicamente e espacialmente distintos (Figura 8). Com base nestas características estruturais poderíamos pensar que, seu derivado **23**, quando usado como auxiliar quiral selecionaria uma das faces do íon N-aciliminio **21** durante o ataque nucleofílico do aliltrimetilsilano (**22**) (Figura 9).

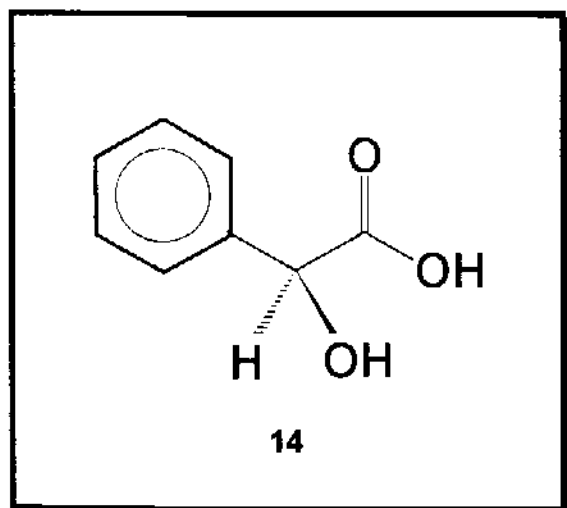


Figura 8

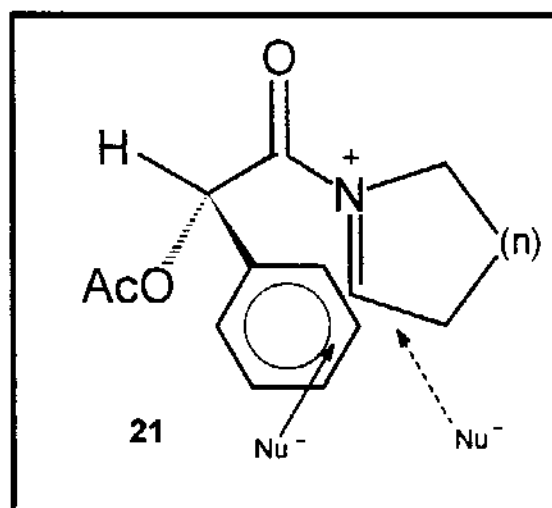


Figura 9

O ácido O-metil mandélico, citado na literatura como agente na determinação da configuração absoluta de álcoois secundários^{40,41}, também foi utilizado por alguns autores como auxiliar quiral. Em 1980, Trost e colaboradores⁴² relataram a alta diastereosseletividade obtida em reações de Diels-Alder envolvendo o ácido O-metil mandélico como auxiliar quiral acoplado a dienos. Tomando como base a minimização de interações estéricas entre os carbonos do dieno e da metoxila, Trost propõe o modelo face-a-face (“ π -stacking”) para explicação de seus resultados (**Figura 10**).

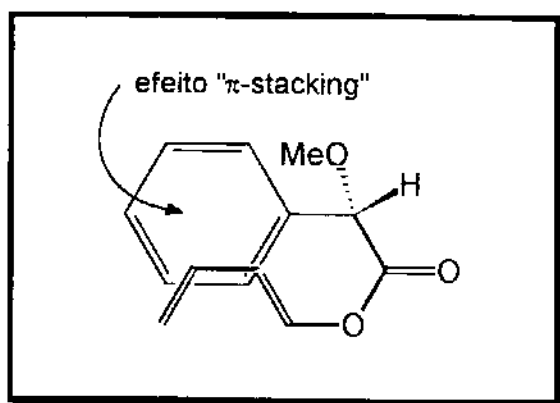


Figura 10

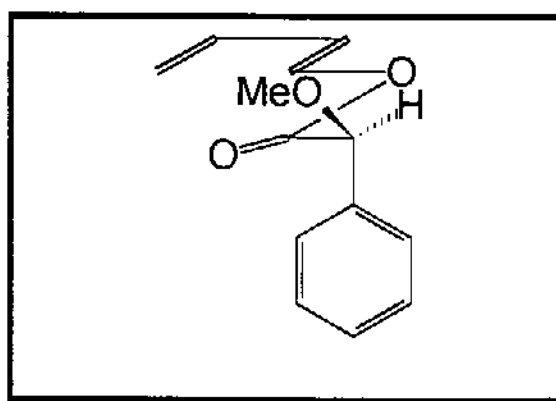


Figura 11

Estudos análogos realizados por Thornton⁴³, em 1988, mostraram que a alta diastereosseletividade facial (excesso diastereomérico > 90 %) em reações de Diels-Alder de 1-(O-metilmandeloxi)-dienos com dienófilos aquirais (**Esquema 15**), não ocorria devido ao provável efeito “ π -stacking” proposto por Trost (**Figura 10**). Através de análises de raio-X de adutos do dieno com benzoquinona, Thornton observou que o grupo fenila encontrava-se perpendicular ao sistema “ π ” do dieno (**Figura 11**) e a alta diastereosseletividade estava relacionada com as conformações s-cis e

⁴⁰ Trost, B.M.; Belletire, J.L.; Godleski, S.; McDougal, P.G.; Balcovek, J.M. *J.Org. Chem.*, **1986**, *51*, 2370.

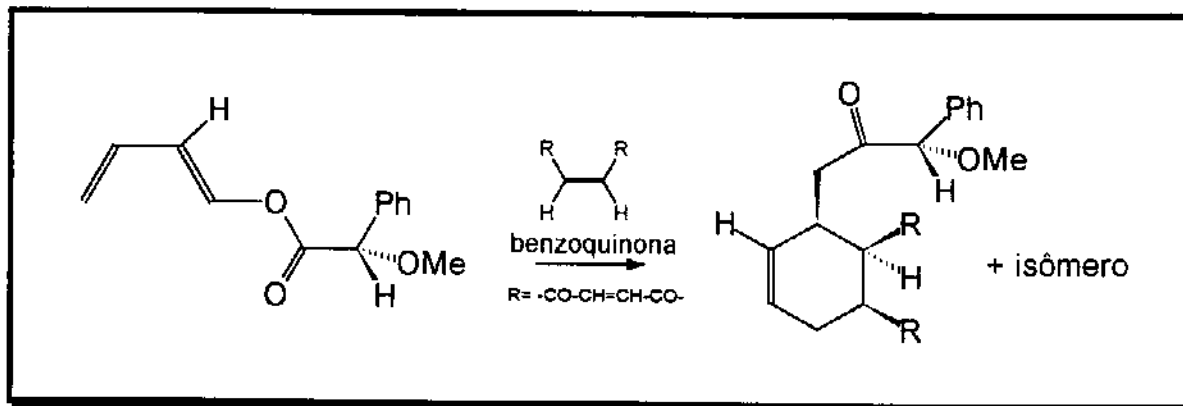
⁴¹ Mosher, H.S.; Dale, J.A. *J.Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 512.

⁴² Trost, B.M.; O’Krongly, D.; Belletire, J.L. *J.Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 7595.

⁴³ Thornton, E.R.; Siegel, C. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *41*, 5225.

⁴⁴ Trost, B.M.; Houk, K.N.; Tucker, J.A. *J.Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 5465.

s-trans do ester-O-dieno. Em 1990, Trost⁴⁴ reforçou esta hipótese através de estudos de modelagem molecular computacional, calculando as energias estéricas relativas para vários conformêros do dieno em questão.



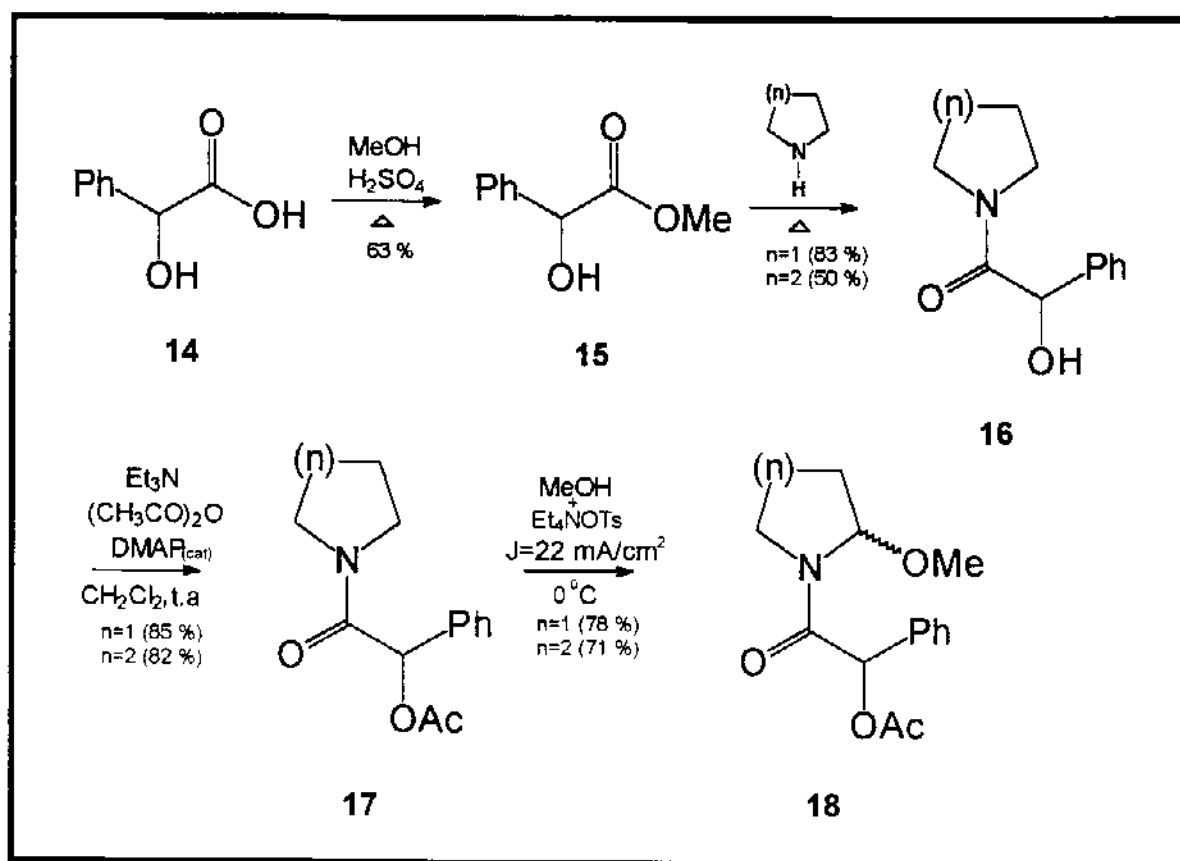
Esquema 15

A fim de investigar a eficiência do auxiliar quiral **23** e determinar a diastereosseletividade facial após a reação de alquilação do ion N-aciliminio **21** com o nucleófilo aliltrimetilsilano (**22**) partimos para a síntese da forma racêmica das metoxiamidas **18** (**Esquema 16**).

O (+/-)-ácido mandélico **14** foi esterificado na presença de metanol e H_2SO_4 , durante 24 h de refluxo, fornecendo o (+/-)-mandelato de metila **15**, em 63 % de rendimento. Refluxo na presença de um excesso de pirrolidina ou de piperidina forneceu as hidroxiamidas racêmicas **16** em 83 % e 50 % de rendimento, respectivamente. Acetilação na presença de trietilamina, anidrido acético e DMAP, em quantidade catalítica à temperatura ambiente, forneceu as acetilamidas **17** em 85 % (n=1) e 82 % (n=2) de rendimento.

As acetilamidas **17** foram então submetidas à voltametria cíclica para a determinação da densidade de corrente necessária para oxidação da posição *alfa* ao nitrogênio (C2) da molécula.

A oxidação anódica das acetilamidas **17** foi realizada à 0 °C em solução 0,2 M de metanol (0,04 M de $AgNO_3$), na presença de um eletrólito suporte (Et_4NOTs) e sob uma densidade de corrente de 22 mA/cm². Um sistema cilíndrico simples com capacidade de 100 ml, eletrodo de platina e um fio de tungstênio foram utilizados. A corrente foi gerada por um potenciostato/galvanostato e o procedimento acompanhado por cromatografia gasosa sendo necessários 7 F/mol de corrente para oxidação completa do composto. Após tratamento e purificação, obteve-se as metoxiamidas **18** em bons rendimentos (n=1, 78 % e n=2, 68 %).



Esquema 16

A análise do espectro de ^1H -RMN para o composto **18**, derivado da piperidina (**Figura 12**), mostrou que o próton carbinólico H_{10} do auxiliar quiral apresentava-se como três sinais distintos (δ 6,20; 6,25 e 6,30 ppm) e áreas de integração equivalente a 1 próton enquanto que no composto **17** o mesmo próton apresentava-se como um único sinal (δ 6,25 ppm). Também os prótons H_{11} do grupo metoxila apresentavam-se como três sinais distintos com deslocamentos químicos muito próximos (δ 3,0; 3,2 e 3,3 ppm) e de intensidades diferentes sendo que a soma das áreas de integração destes era equivalente a 3 prótons. Finalmente, em δ 5,0 e 5,7 ppm (região provável para ocorrência do próton H_1 , *alfa* ao N/-OCH₃, carbono C2), dois sinais distintos com áreas de integração diferentes eram observados.

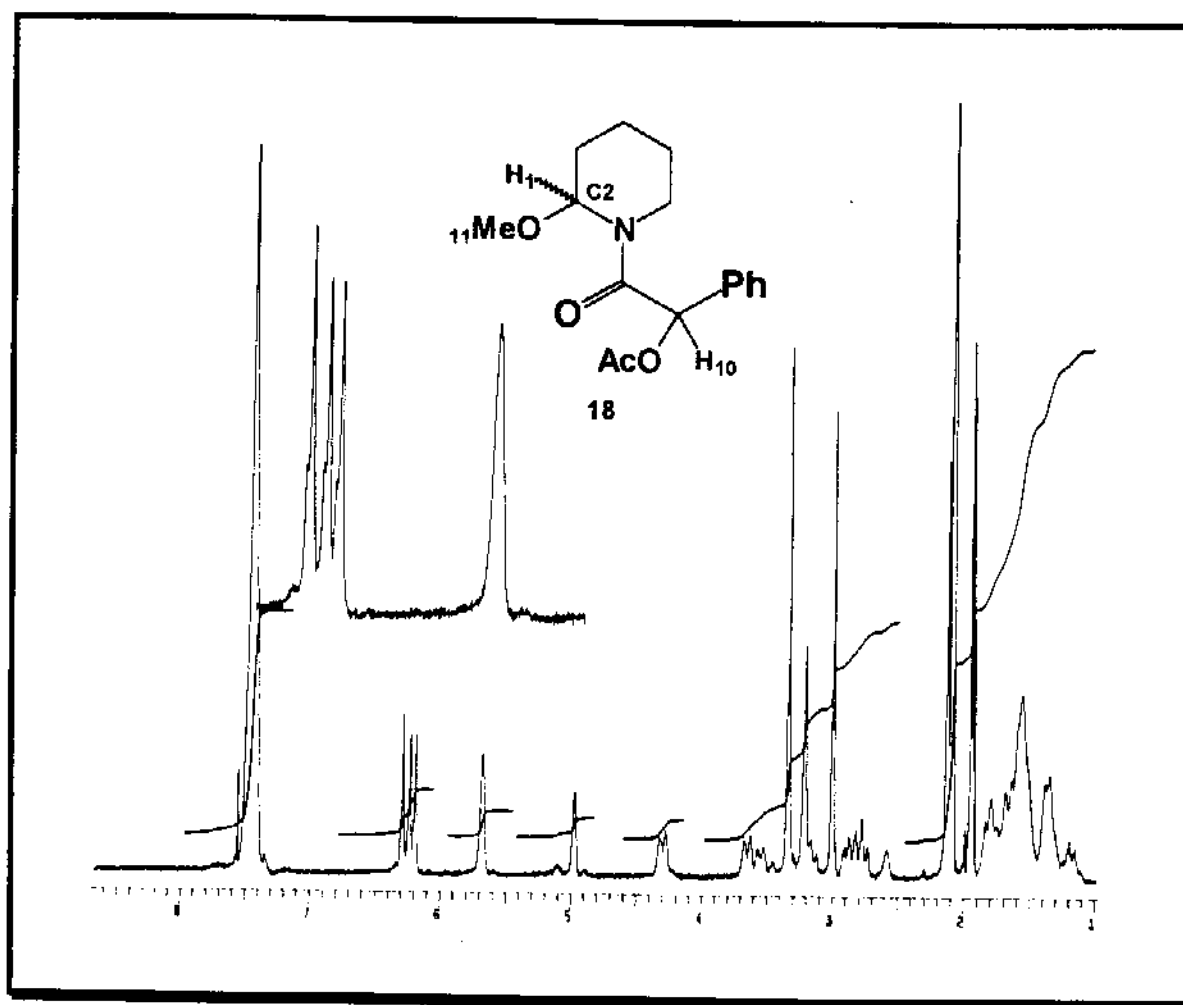
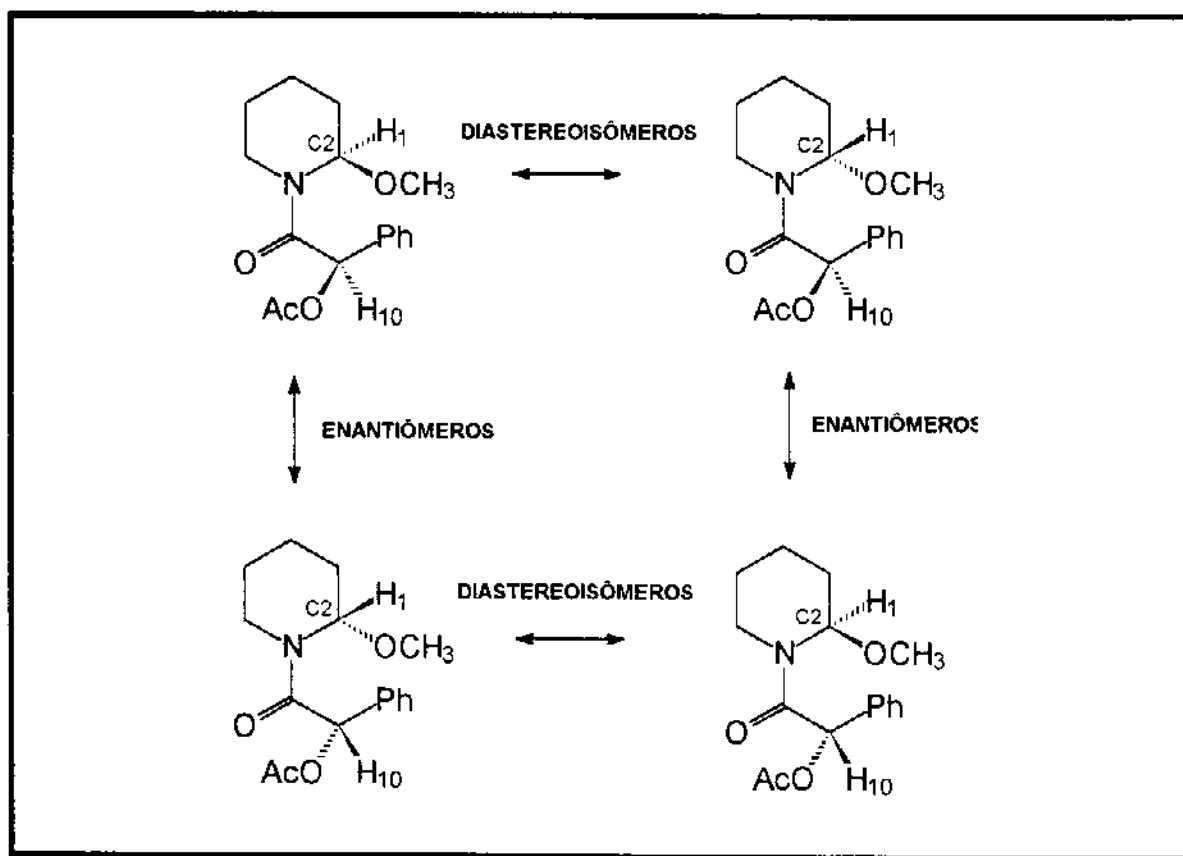


Figura 12-Espectro de ^1H -RMN do composto **18** ($n=2$) em CD_3CN

Buscando um maior esclarecimento sobre a multiplicidade de sinais presente nos espectros de ressonância de ^1H -RMN para o composto **18**, derivado da piperidina, partimos para as análises dos espectros de RMN bidimensionais (HETCOR e COSY).

Segundo o **Espectro 7.47** (pág. 97) de correlação homonuclear (COSY) os prótons H_{11} (δ 3,0; 3,2 e 3,3 ppm) do grupo metoxila e o próton carbinólico H_{10} (δ 6,2; 6,25 e 6,30 ppm) *alfa* ao grupo acetil não se correlacionavam com outros prótons. A análise do **Espectro 7.48** (pág. 98) de correlação heteronuclear (HETCOR) mostrou que os três sinais apresentados para os prótons H_{10} e H_{11} correlacionavam-se aos carbonos δ 74,0 e 40,0 ppm, respectivamente, sendo assim o desdobramento de sinais observado deveria estar associado não somente à presença de diastereoisômeros mas também a uma barreira de energia rotacional elevada em torno de ligações na vizinhança desses substituintes.

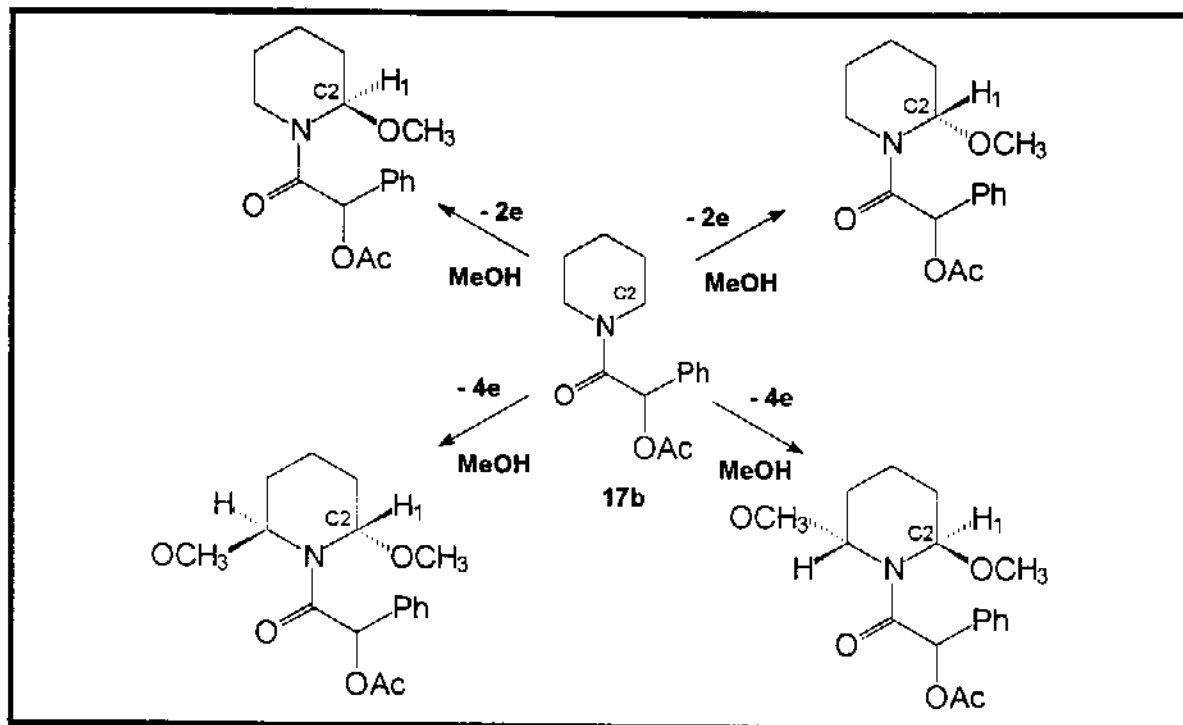
O provável próton H_1 (*alfa* ao N/-OCH₃, centro C2) apresentava-se como dois sinais com diferença de deslocamento de 0,7 ppm (δ 5,0 e 5,7 ppm) com áreas de integração na proporção de 1:2, respectivamente (**Figura 12**) e mostravam correlações distintas no espectro COSY (δ 5,0 ppm/2 correlações, δ 5,7 ppm/3 correlações). Segundo os espectros de HETCOR, correlacionavam-se a carbonos terciários com pequena diferença de deslocamento químico (δ 5,0 ppm/82,0 ppm e δ 5,7 ppm/80,0 ppm) e foram atribuídos ao próton H_1 de uma mistura de diastereoisômeros (epímeros em C2) do composto **18** (**Esquema 17**).



Esquema 17

A possibilidade de tratar-se uma mistura de compostos dimetoxilados e monometoxilados provenientes da reação de oxidação anódica (**Esquema 18**) foi eliminada após análise elementar que mostrou a presença somente de compostos monometoxilados. A multiplicidade de sinais observada no espectro de ¹H-RMN da mistura de metoxiamidas **18**, derivadas da

piperidina, foi atribuída a presença de isômeros rotacionais⁴⁶ em torno ligação N-C(O)R* e a presença de epímeros em C2 (Figura 13).



Esquema 18

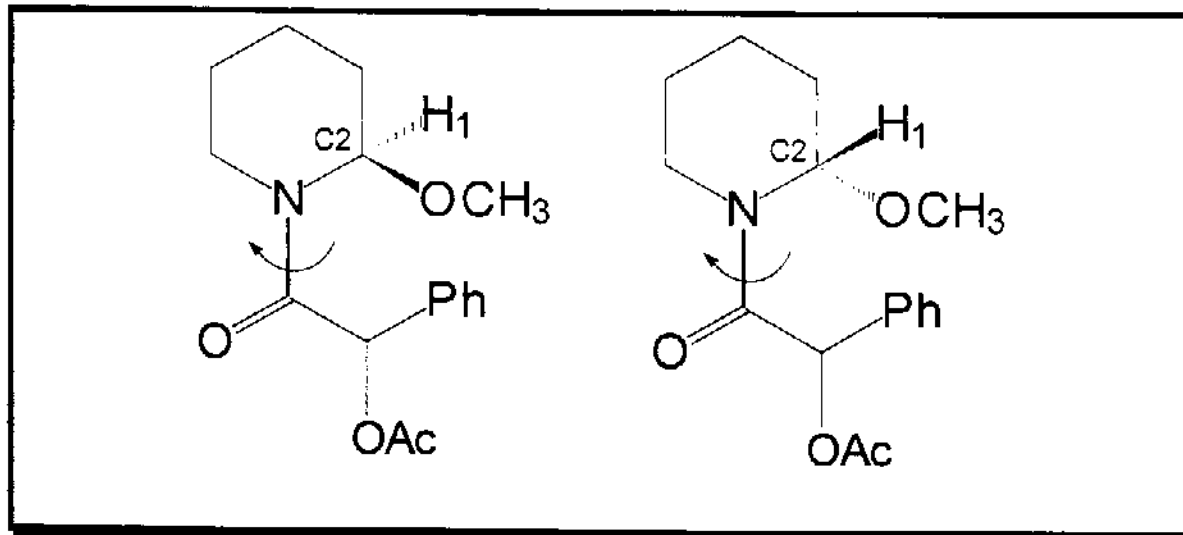


Figura 13

Tentativas de simplificar a multiplicidade de sinais observada através de análises do espectro de ¹H-RMN à temperatura elevada (55°C, em CD₃CN)

⁴⁶ "Dynamic Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy": Jackman, L.M., Cotton, F.A., Ed.: Academic Press, New York, 1975, cap. 7, pg. 203.

mostraram perda de resolução e tendência de coalescência para os sinais atribuídos a H_{10} e H_{11} .

O mesmo raciocínio foi usado na interpretação do espectro de ^1H -RMN do composto **18**($n=1$) e as conclusões encontram-se abaixo (Tabela 1).

Tabela 1-Estudo comparativo de ^1H -RMN e HETCOR entre **18** ($n=1$) e **18** ($n=2$).

	18 ($n=2$)	18 ($n=1$)
Próton H_1 (centro C2, formado após oxidação anódica)	^1H -RMN- Dois sinais distintos (δ 5,0 e 5,7 ppm), com áreas de integração não equivalentes. HETCOR- Os dois sinais estavam correlacionados a carbonos com diferentes deslocamentos químicos. Conclusão: Sinais atribuídos aos epimeros em C2 não afetados pela isomeria rotacional.	^1H -RMN- Quatro sinais, (δ 4,85; 5,50; 5,55 e 5,60 ppm) com áreas de integração equivalentes a 1H (Fig. 14). HETCOR- Quatro sinais correlacionados a carbonos com pequena diferença de deslocamento químico (δ 88,0 e 89,0 ppm)(pág. 77). Conclusão: Sinais atribuídos aos epimeros em C2 afetados pela isomeria rotacional.
Prótons H_{11} (grupo $-\text{OCH}_3$ ligado ao centro C2)	^1H -RMN- Três sinais semelhantes (δ 3,0, 3,2 e 3,25 ppm) com áreas de integração equivalentes a 3H. HETCOR- Os três sinais se correlacionavam com o mesmo carbono. Conclusão: H_{11} afetado pela isomeria rotacional.	^1H -RMN- Quatro sinais semelhantes (δ 3,20; 3,30; 3,39 e 3,40 ppm) com áreas de integração equivalentes a 3H (Fig. 14). HETCOR- Quatro sinais, correlacionados a carbonos com relativa diferença de deslocamentos químicos (δ 53,0 e 57,0 ppm) (pág. 77). Conclusão: Sinais atribuídos aos diastereoisômeros com próton H_{11} afetado pela isomeria rotacional.
Próton H_{10} (carbinólico, <i>alfa</i> ao grupo $-\text{OAc}$)	^1H -RMN- Três sinais (δ 6,20; 6,25 e 6,30 ppm) com áreas de integração equivalentes a 1H. HETCOR- Três sinais correlacionados com o mesmo carbono. Conclusão: H_{10} afetado pela isomeria rotacional.	^1H -RMN- Quatro sinais (δ 6,00; 6,10; 6,39 e 6,49 ppm) com áreas de integração equivalentes a 1H (Fig. 14). HETCOR- Quatro sinais correlacionados ao mesmo carbono (pág. 77). Conclusão: H_{10} afetado pela isomeria rotacional.

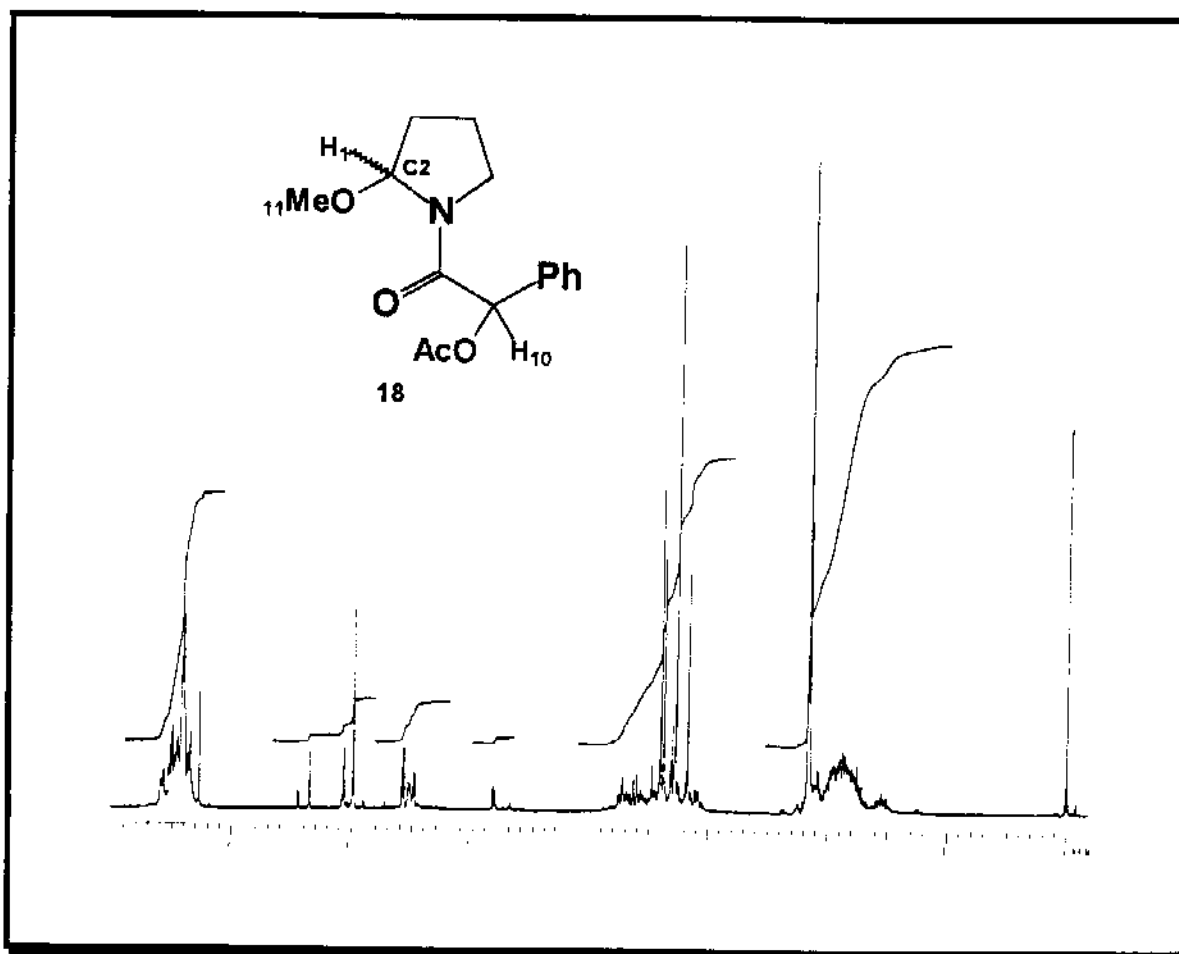
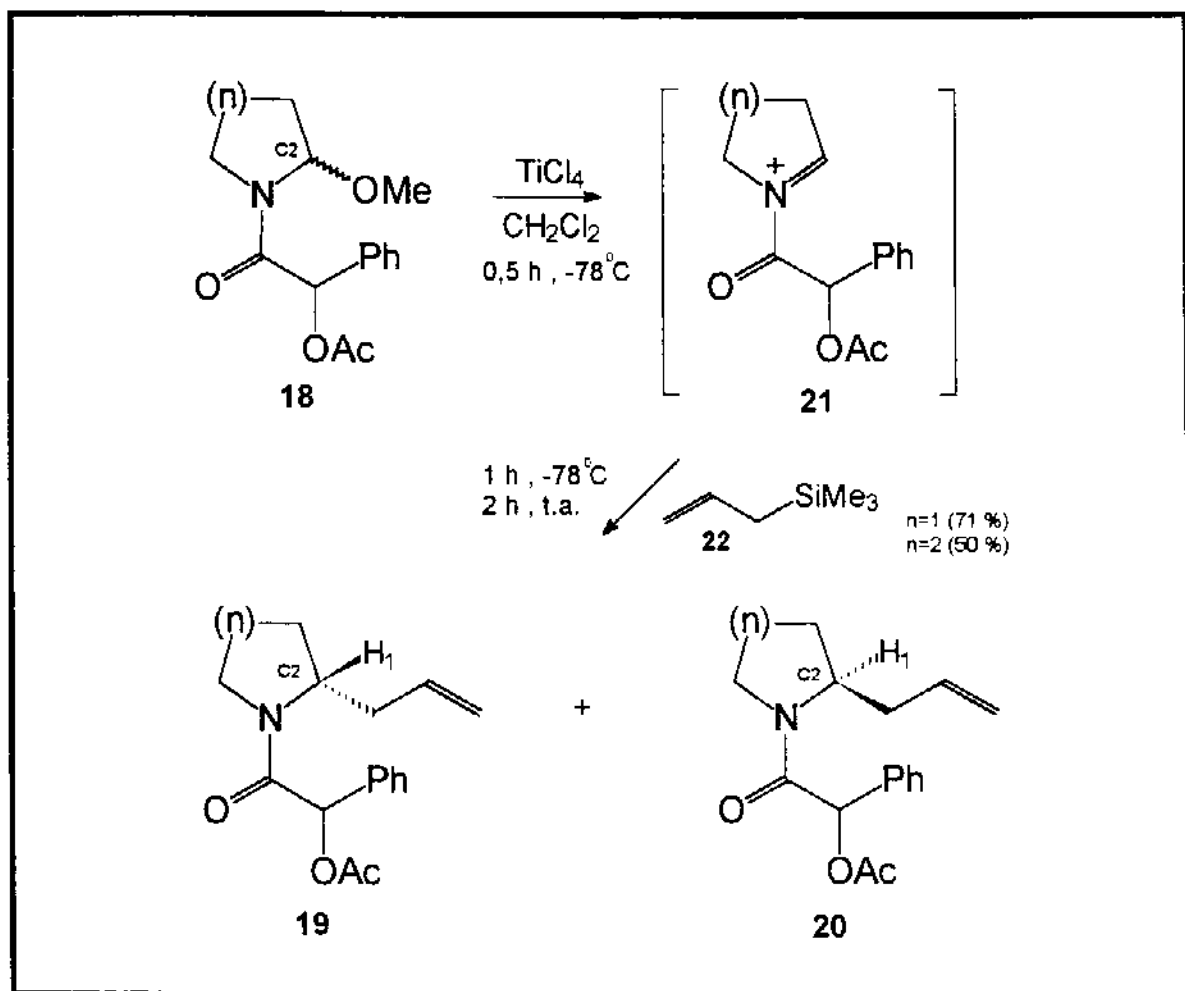


Figura 14 - Espectro de ^1H -RMN do composto **18** ($n=1$) em CDCl_3

No Espectro 7.16 (pág. 76) de correlação homonuclear (COSY) do composto **18** ($n=1$) os prótons H_1 , H_{10} e H_{11} apresentavam as mesmas características de correlações homonucleares mostradas para o composto **18** ($n=2$), no entanto, devido a maior multiplicidade de sinais apresentada para estes prótons nos espectros de ^1H -RMN (Figura 14), concluímos que, o composto **18** derivado da pirrolidina apresentava um número maior de rotâmeros em torno da ligação $\text{N}-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$ quando comparado com o derivado da piperidina. Análises de cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massa realizadas para o composto **18** ($n=1$), mostraram tratar-se de uma mistura de epímeros em C2 na proporção molar de 2:1.

Partimos então para a etapa chave de nosso trabalho: determinação da diastereosseletividade facial após a reação de acoplamento do composto **18** (precursor do intermediário íon N-aciliminio **21**) com o nucleófilo aliltrimetilsilano (**22**) (Esquema 19).



Esquema 19

Primeiramente, à uma solução do composto **18** em diclorometano a temperatura de -78°C adicionamos uma quantidade equivalente de TiCl_4 deixando sob agitação por 0,5 h. À mesma temperatura, adicionamos dois equivalentes de aliltrimetilsilano (**22**), mantendo a -78°C por 1 h. Gradativamente elevamos a temperatura até a temperatura ambiente e após 2 h a reação foi interrompida pela adição de água. Tratamento seguido de purificação do produto bruto em coluna cromatográfica forneceu os compostos **19** e **20** (epimeros em C2) em 71 % (n=1) e 50 % (n=2) de rendimento.

Analisando o espectro de ^1H -RMN para esta mistura de epímeros (Figuras 15 e 16), deparamo-nos com a multiplicidade elevada de sinais, como foi observado anteriormente para o composto 18.

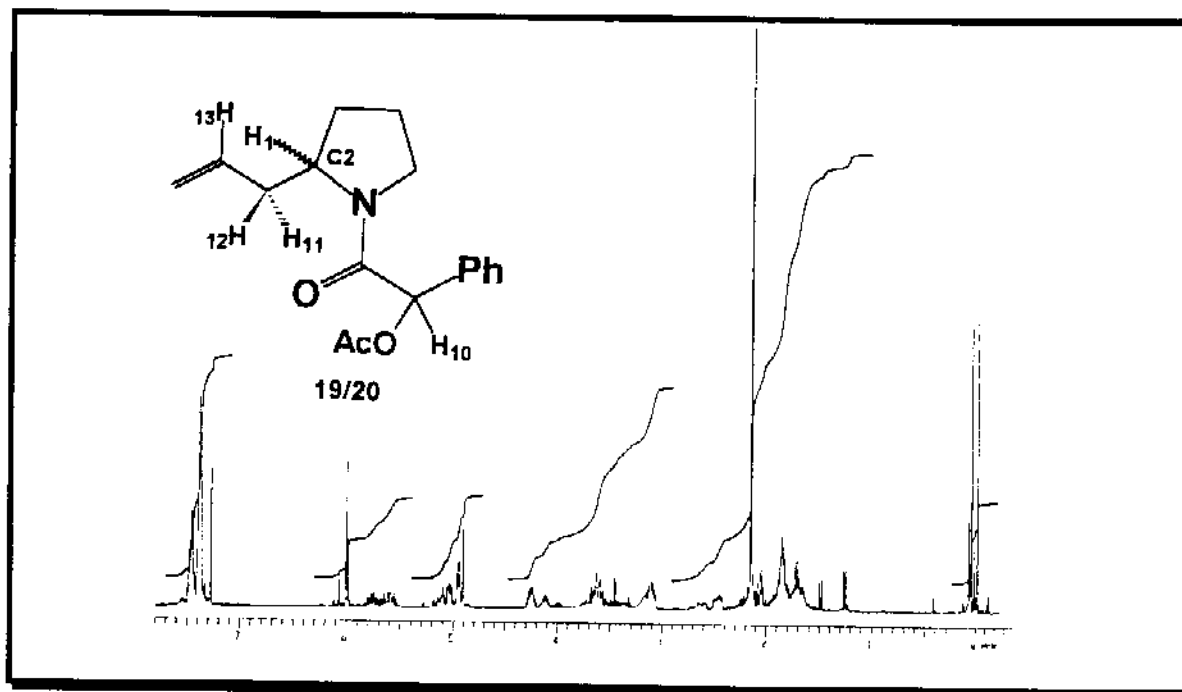


Figura 15-Espectro de ^1H -RMN dos epímeros 19/20 ($n=1$) em CDCl_3

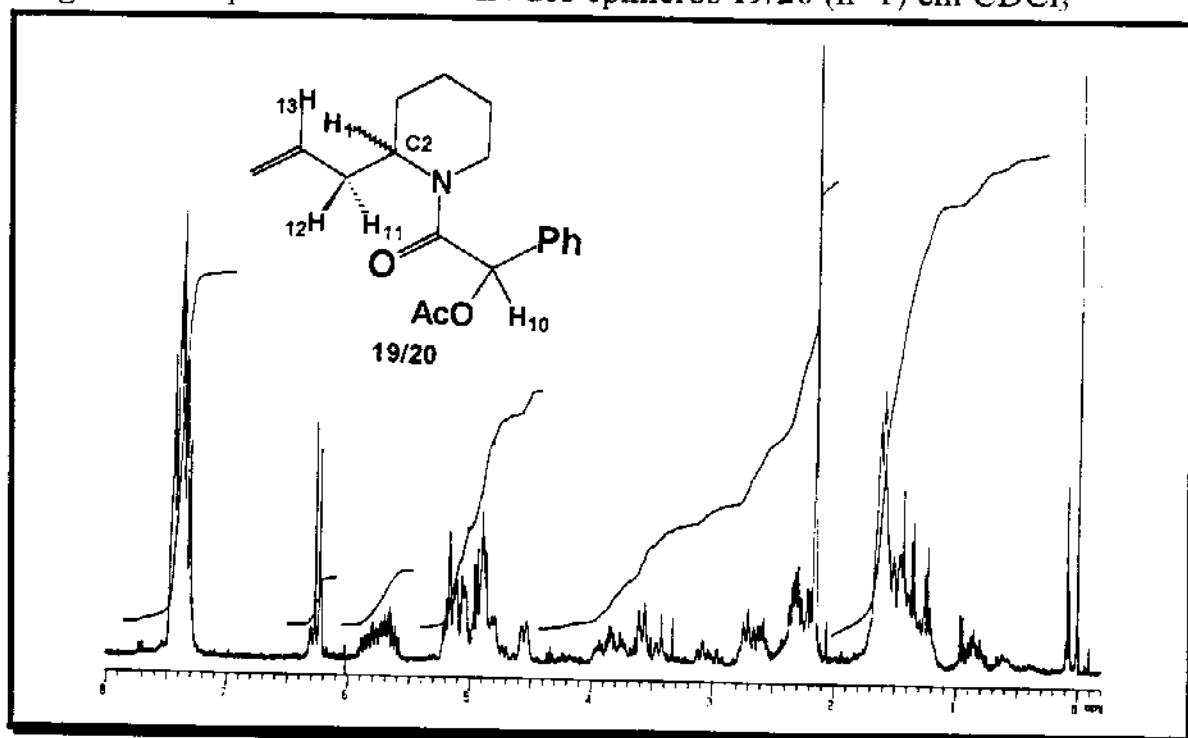
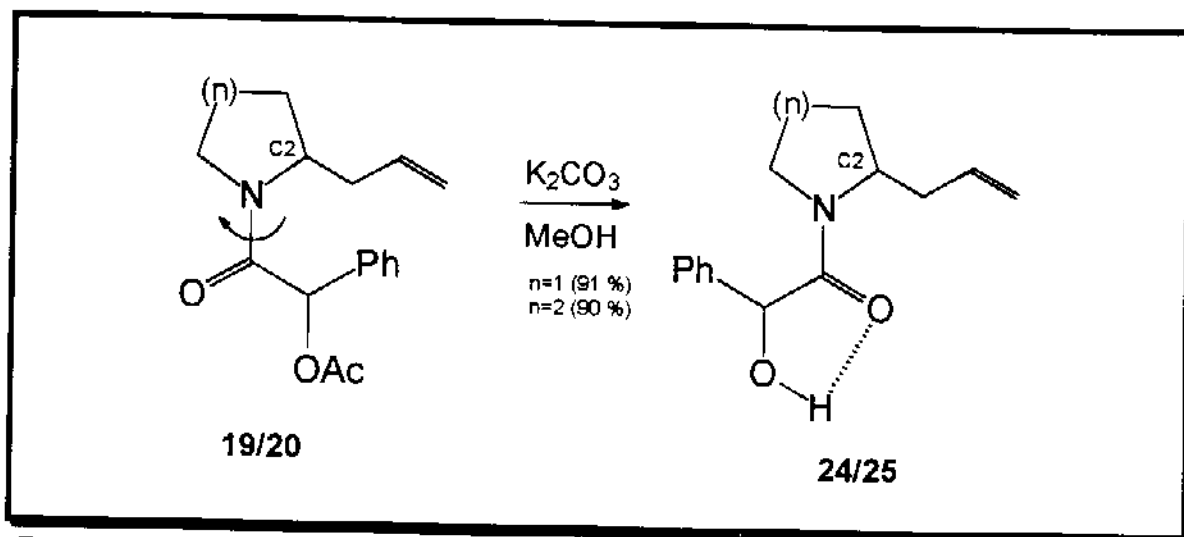


Figura 16- Espectro de ^1H -RMN dos epímeros 19/20 ($n=2$) em CDCl_3 .

Em razão da impossibilidade de atribuição dos sinais no espectro de ^1H -RMN de **19** e **20**, decidimos pela hidrólise do grupo O-Ac que, em função da possibilidade de formação de uma ponte de hidrogênio intramolecular, deveria restringir a rotação em torno da ligação (O)C-R* (**Esquema 20**).



Esquema 20

Comparando os espectros de ^1H -RMN dos compostos antes (**Figuras 15 e 16**) e após a hidrólise (**Figuras 17 e 18**), percebemos uma simplificação dos sinais.

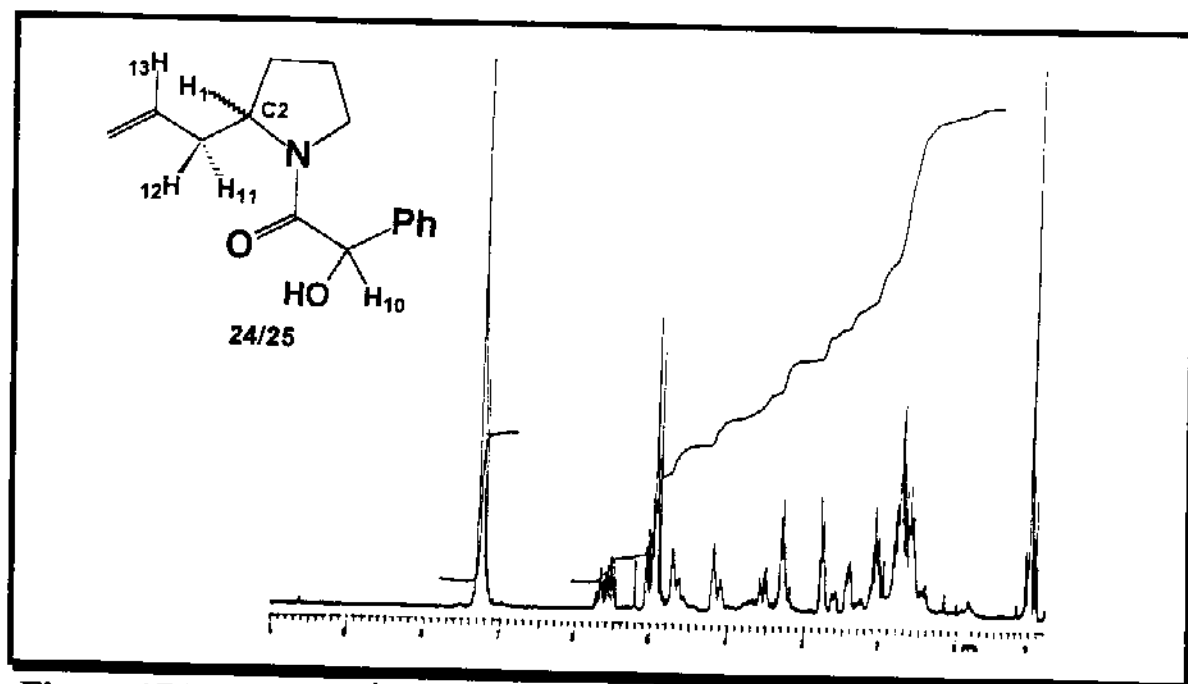


Figura 17-Espectro de ^1H -RMN dos epímeros **24/25** ($n=1$) em CDCl_3 .

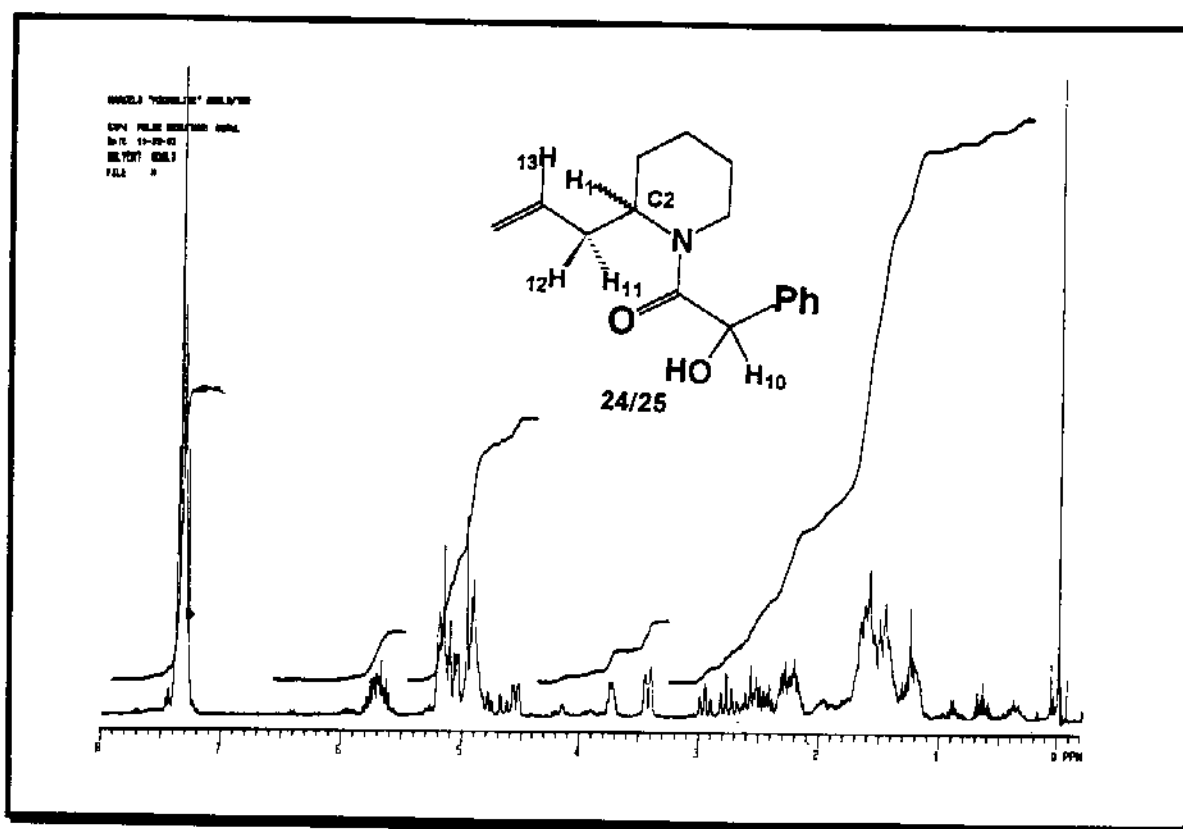


Figura 18- Espectro de ^1H -RMN dos epímeros 24/25 ($n=2$) em CDCl_3 .

Para os compostos 24/25 ($n=1$) o espectro de ^1H -RMN (Figura 17) apresentava dois sinais muito semelhantes em aspecto, porém com pequena diferença de deslocamento químico (0,1 ppm), na região de δ 4,2 e 4,3 ppm com áreas de integração não equivalentes e que foram atribuídos ao próton H_1 dos epímeros em C2 da molécula. De acordo com as áreas de integração a proporção dos diastereoisômeros seria de aproximadamente 2:1. Para o composto 24/25 ($n=2$) a mesma análise não pode ser feita em razão da maior complexidade do espectro de ^1H -RMN na região de interesse (Figura 18).

Os compostos 24/25 derivados da pirrolidina foram separados em coluna cromatográfica com sílica-gel do tipo "flash" usando como eluente hexano: acetato de etila (7:3). A proporção dos isômeros determinada pelo método cromatográfico (2:1) foi idêntica à estimada anteriormente a partir do espectro de ^1H -RMN (Figuras 19 e 20). Porém o mesmo sucesso não foi alcançado para os compostos 24/25 derivados da piperidina. Após várias tentativas mal sucedidas de separação chegamos a conclusão de que os diastereoisômeros desta mistura não eram separáveis por métodos analíticos convencionais.

Espectros de ^1H -RMN dos diastereoisômeros **24** e **25**, derivados da pirrolidina, após a separação por coluna cromatográfica.

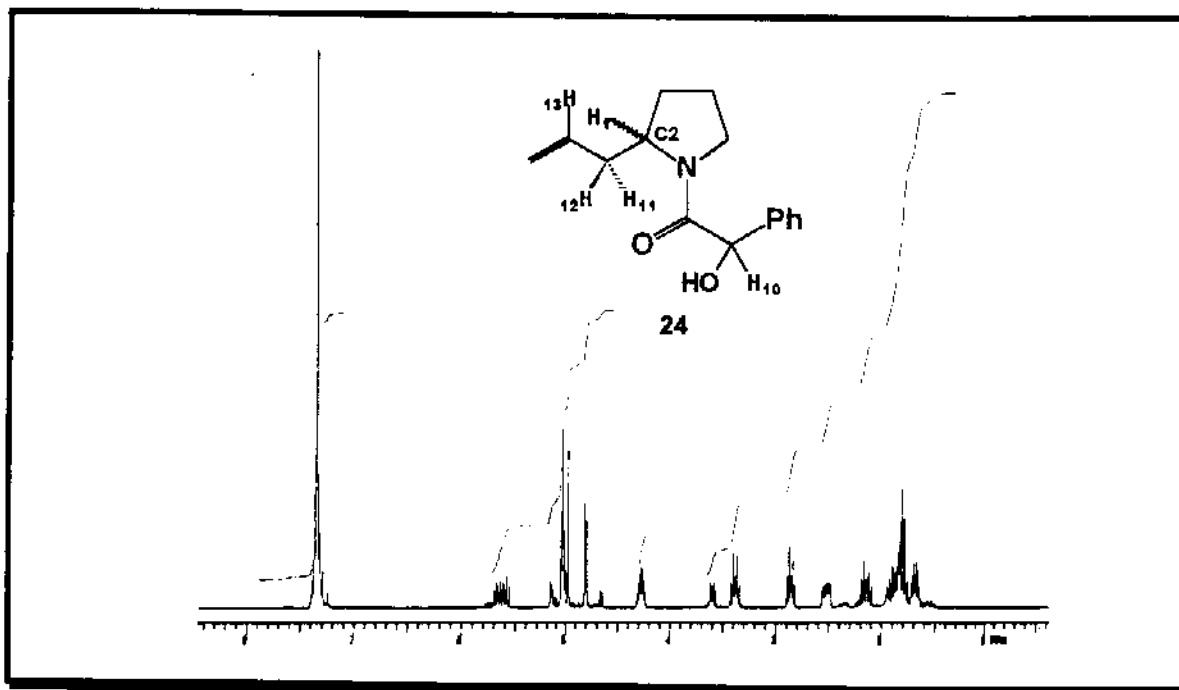


Figura 19- Isômero majoritário

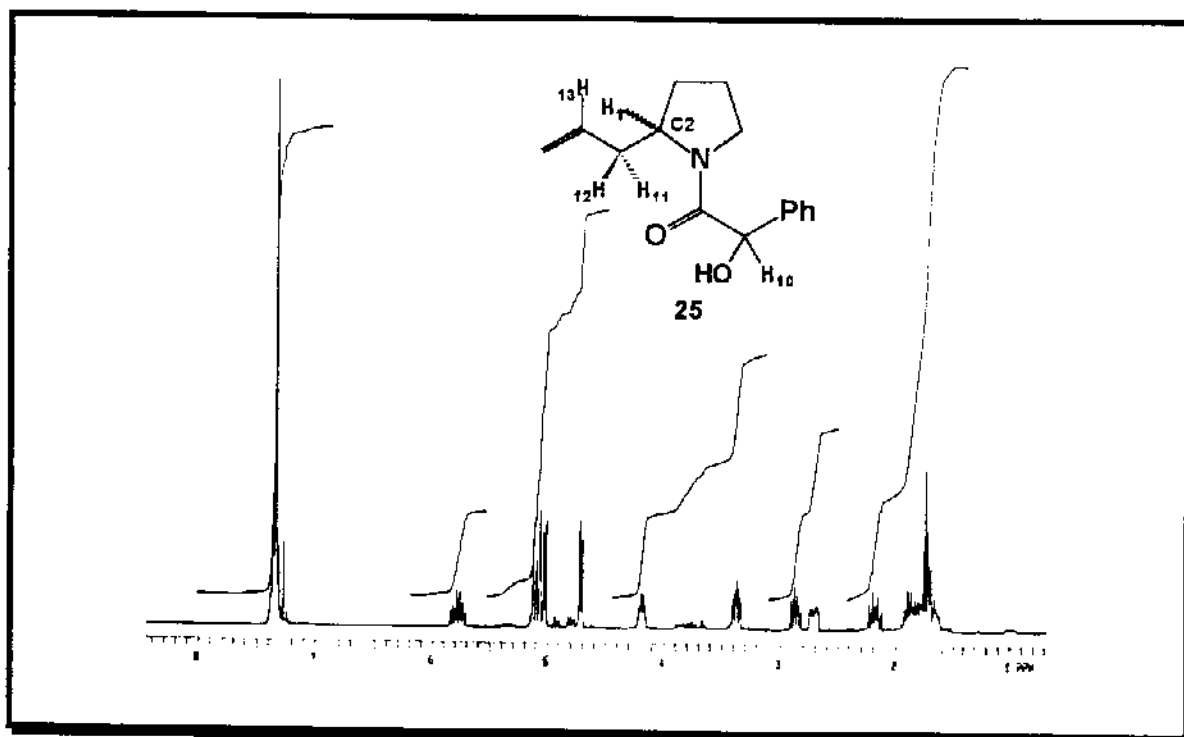


Figura 20- Isômero minoritário

Relacionando os espectros dos diastereoisômeros **24** e **25** (Figuras 19 e 20) e, tentando esclarecer os fatores de não equivalência dos sinais atribuídos aos prótons H_1 , H_{13} e alílicos (H_{11} , H_{12}) para estes (Tabela 2), começamos a pensar em termos de conformações preferenciais para a molécula.

Tabela 2-Diferenças entre os diastereoisômeros derivados da pirrolidina

	<u>Próton H_1</u> (centro C2)	<u>Próton H_{13}</u> (CH vinílico)	<u>Próton alílico</u> (H_{11}/H_{12})
Isômero majoritário	δ 4,3 ppm	δ 5,6 ppm	δ 2,5 ppm
Isômero minoritário	δ 4,2 ppm	δ 5,8 ppm	δ 2,7 ppm

Sabendo que amidas possuem barreiras de energias rotacionais muito altas em torno da ligação **RN-C(O)R** (16-21 Kcal/mol)⁴⁶ quando comparados com carbamatos e outros sistemas relacionados, poderíamos ter para nossa molécula uma conformação energeticamente preferida devido à provável ponte de hidrogênio intramolecular (Figura 21).

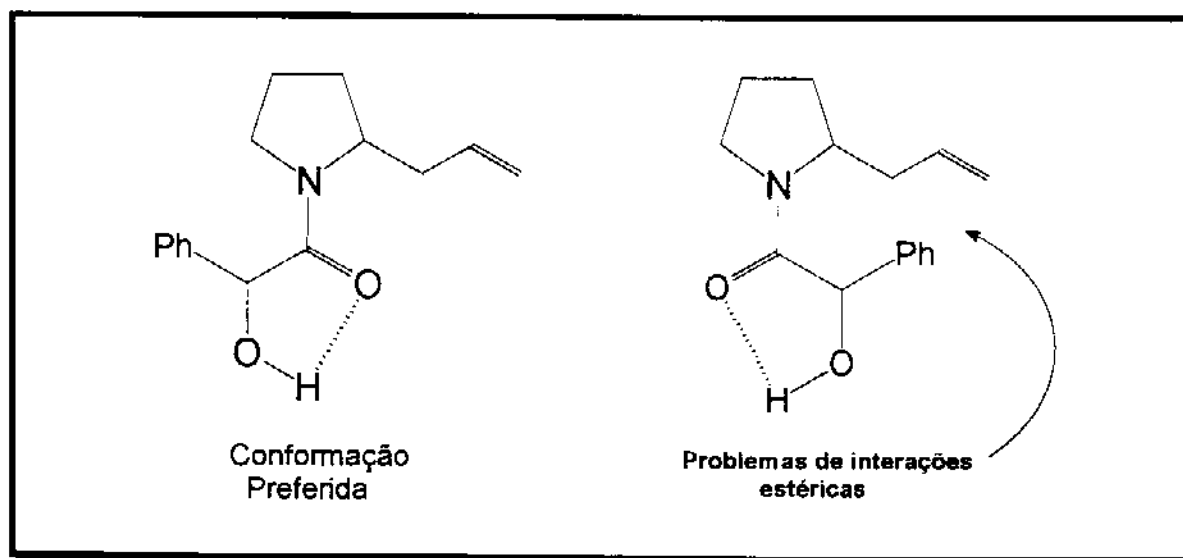


Figura 21

O fenômeno da não-equivalência em RMN para derivados de ácido já havia sido descrito por Mosher⁴⁰ em 1973. Em seus estudos, comparando-se espectros de ^1H -RMN de misturas de ésteres diastereoméricos do ácido mandélico, atroláctico, α -metoxi- α -fenil- α -trifluormetilacético (MTPA) e O-

metilmandélico e baseando-se nas configurações absolutas conhecidas dos ácidos, Mosher criou um modelo para determinar a configuração absoluta de álcoois secundários. Baseando-se em uma ponte de hidrogênio intramolecular, ele propôs a existência de conformero preferido para os ésteres mandélico e atroláctico, onde o grupo fenila protegia um dos substituintes através de efeitos anisotrópicos (**Figura 22**).

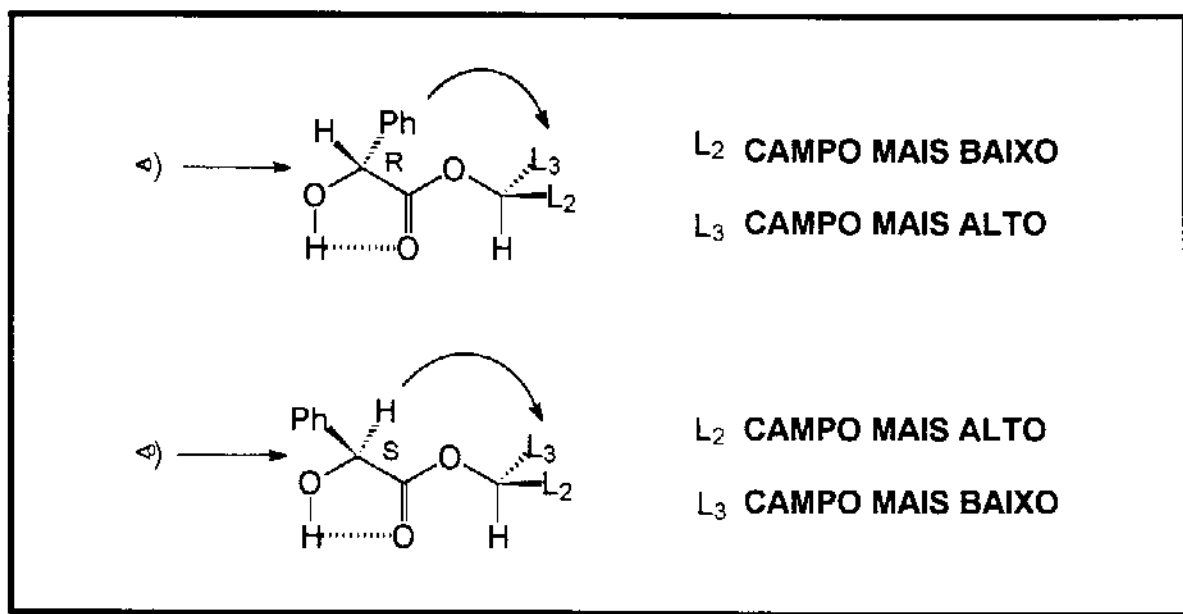


Figura 22

Trost em 1986⁴¹, baseado nos modelos de Mosher, fez o uso de ésteres do ácido O-metil mandélico para determinar a configuração absoluta de álcoois secundários (**Figura 23**).

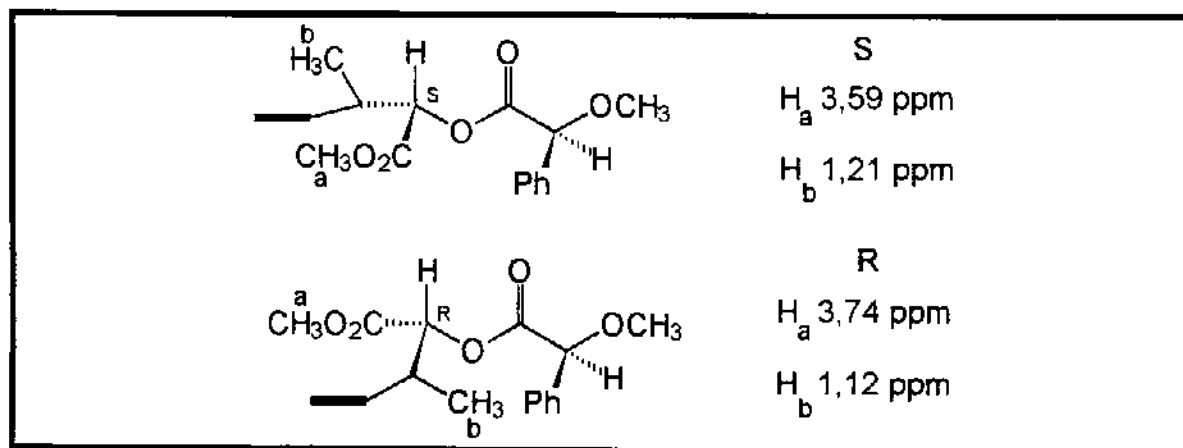


Figura 23

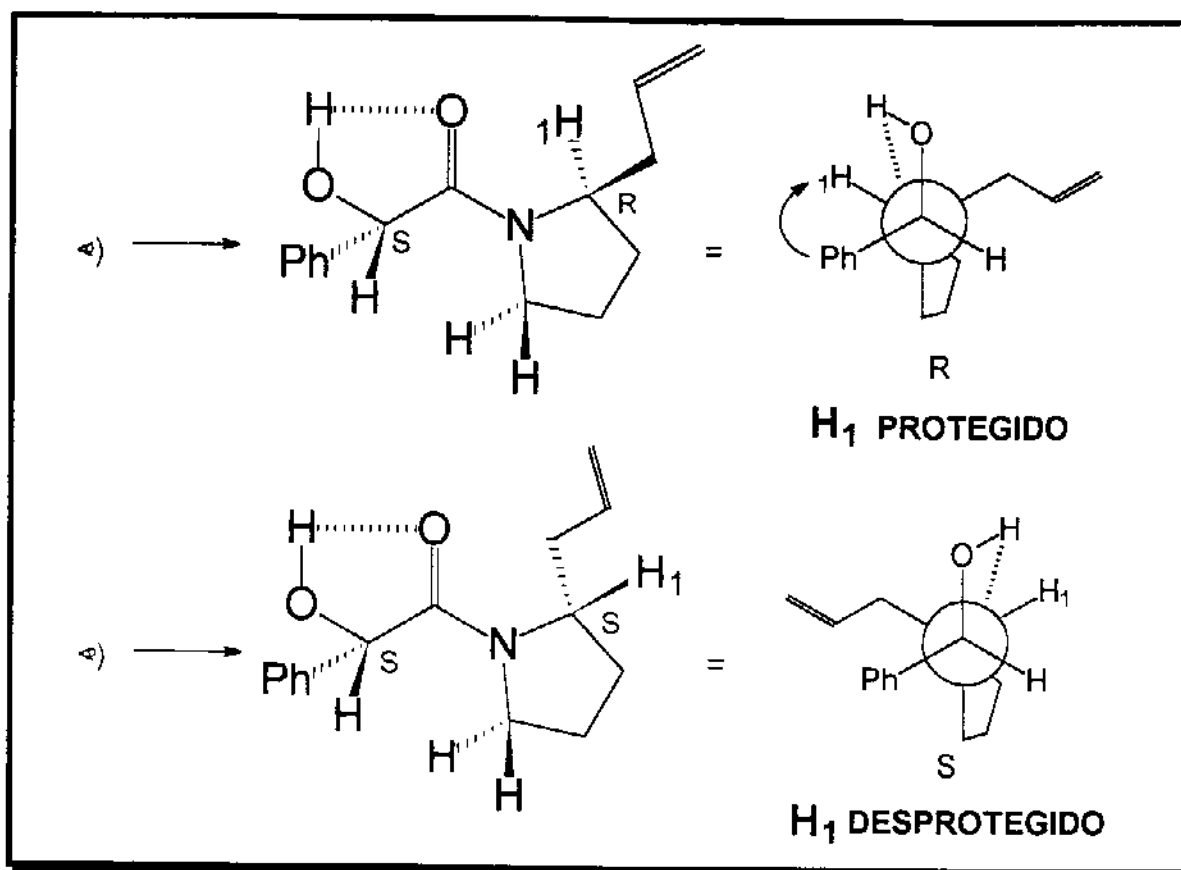


Figura 25

Com base no modelo proposto acima poderíamos estimar a configuração absoluta para o novo centro formado mantendo o centro assimétrico do auxiliar quiral fixo e de configuração absoluta S. O próton H₁ sofrerá então uma maior proteção, devido ao efeito anisotrópico da nuvem eletrônica do grupo substituinte fenila, no derivado onde o centro C2 adquire configuração absoluta R. Segundo os espectros de ¹H-RMN pode-se atribuir este centro ao isômero minoritário (Figura 20) sendo que no isômero majoritário (Figura 19) o próton H₁ sofre uma desproteção que de acordo com modelo acima representa o derivado com centro C2 de configuração absoluta S.

Semelhante comportamento foi observado para outros prótons da mesma molécula sendo estes explicados pelo mesmo modelo (Figura 25). De acordo com os ¹H-RMN notávamos que, os prótons H₁₃ e H₁₁ tinham diferenças significativas de deslocamento químico, sendo estas atribuída novamente ao efeito anisotrópico grupo substituinte fenila do auxiliar quiral. O próton H₁ do isômero minoritário sofria proteção, o mesmo acontecia para

os prótons H_{13} e H_{11} do isômero majoritário pois neste o substituinte alil do centro C2 encontrava-se do mesmo lado da fenila (**Figura 26**).

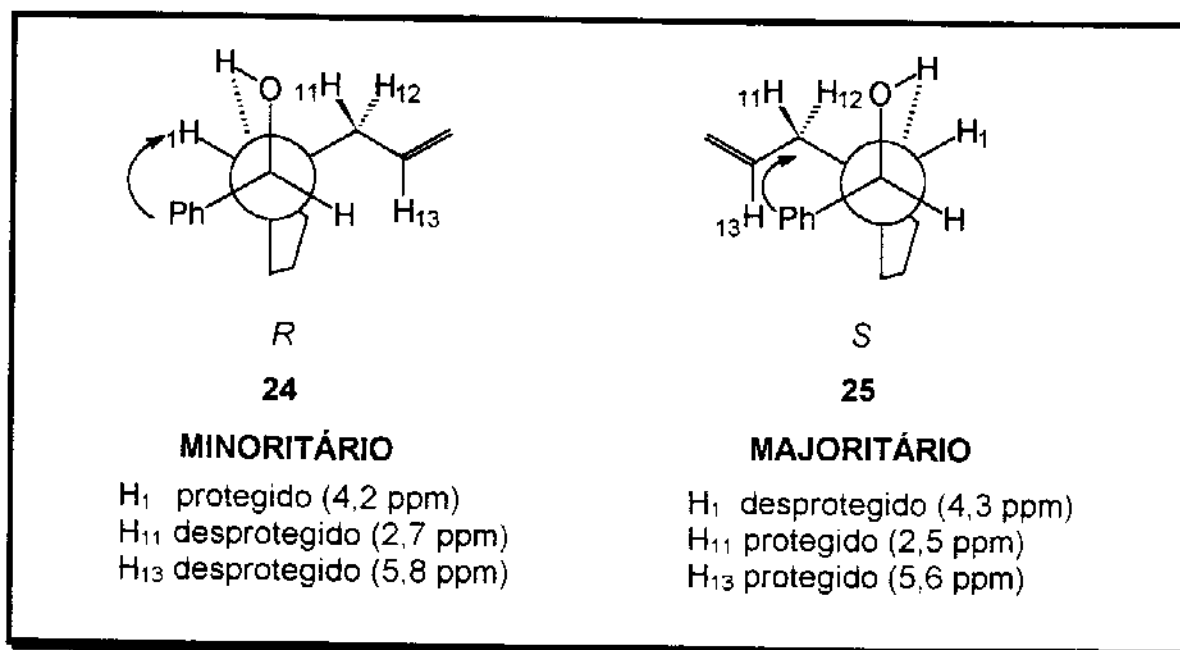


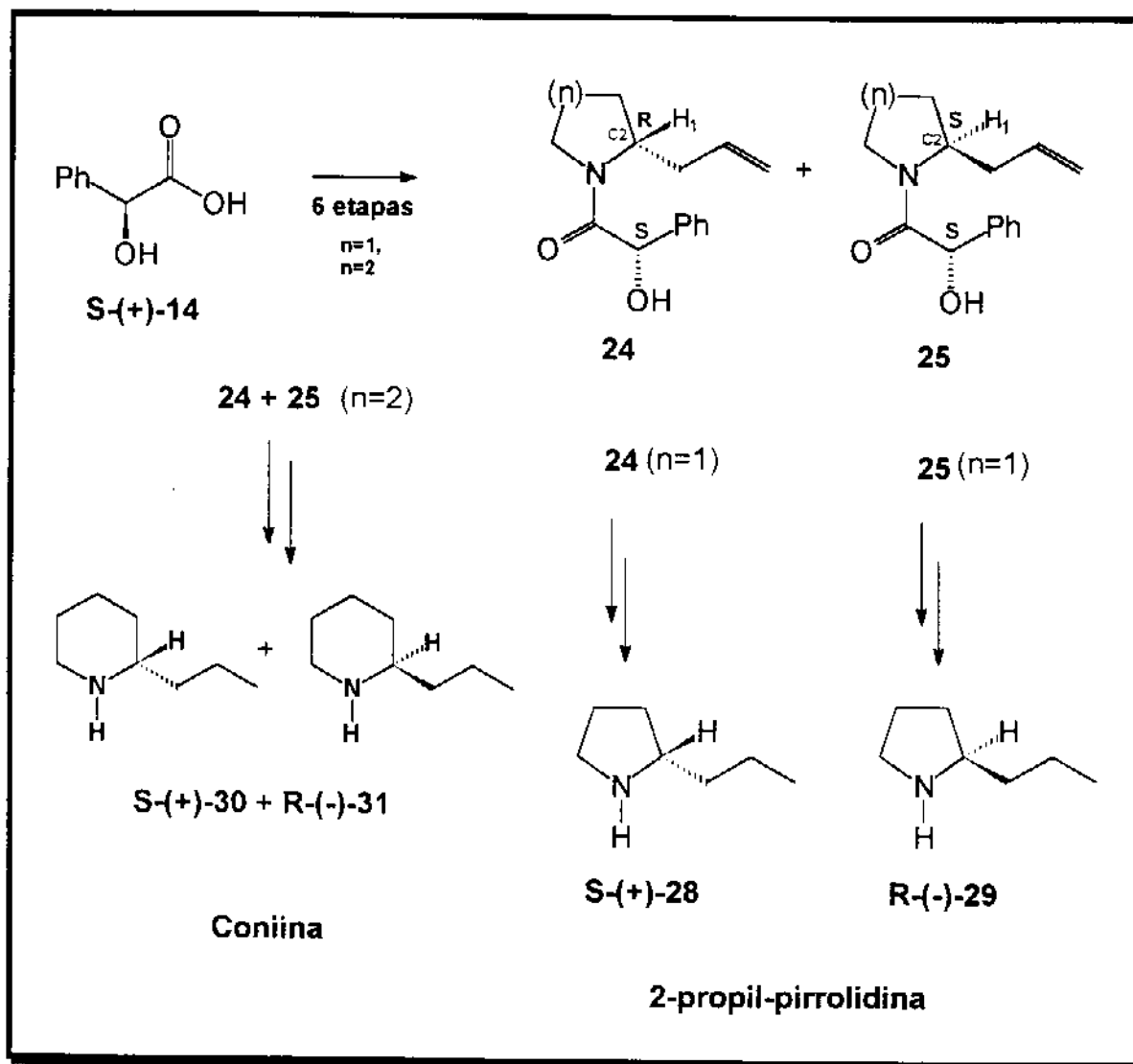
Figura 26

A proporção molar diastereomérica (2:1) da mistura dos compostos **24/25** ($n=1$) foi confirmada por análise de cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massa. Considerando o modelo proposto como verdadeiro teríamos um excesso diastereomérico em favor do derivado com o centro C2 de configuração absoluta *S*. Semelhante análise foi realizada para os derivados da piperidina **24/25** ($n=2$) e nestes a mistura mostrou-se na mesma proporção molar.

No entanto, através do modelo proposto acima, não tínhamos certeza da configuração absoluta atribuída ao centro C2 para os diastereoisômeros derivados da pirrolidina e, também, teríamos que definir a configuração absoluta do centro C2 para a mistura de diastereoisômeros derivados da piperidina. Com objetivo de converter estes diastereoisômeros à compostos conhecidos na literatura partimos para a síntese da forma quiral das alilamidas **24** e **25** (**Esquema 21**).

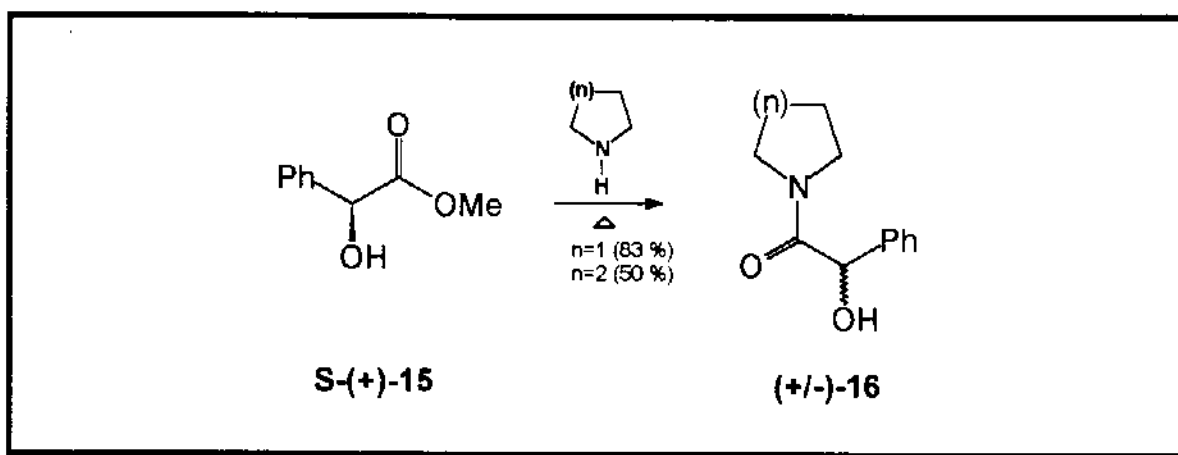
Após a separação e hidrólise dos diastereoisômeros **24** ($n=1$) e **25** ($n=1$), seria realizada a hidrogenação da dupla ligação do radical propenil obtendo-se as aminas (*S*) e (*R*)-2-propil-pirrolidina. A configuração absoluta do centro C2 seria atribuída por comparação com os valores de rotação específica encontrados na literatura para estes compostos.

Para os derivados **24/25** ($n=2$) a hidrólise seria feita na própria mistura diastereomérica, em razão da impossibilidade de separação dos diastereoisômeros mencionada anteriormente, e após hidrogenação a configuração absoluta do centro C2 dos isômeros majoritário e minoritário seria atribuída através da predominância da amina dextro- ou levorotatória na mistura.



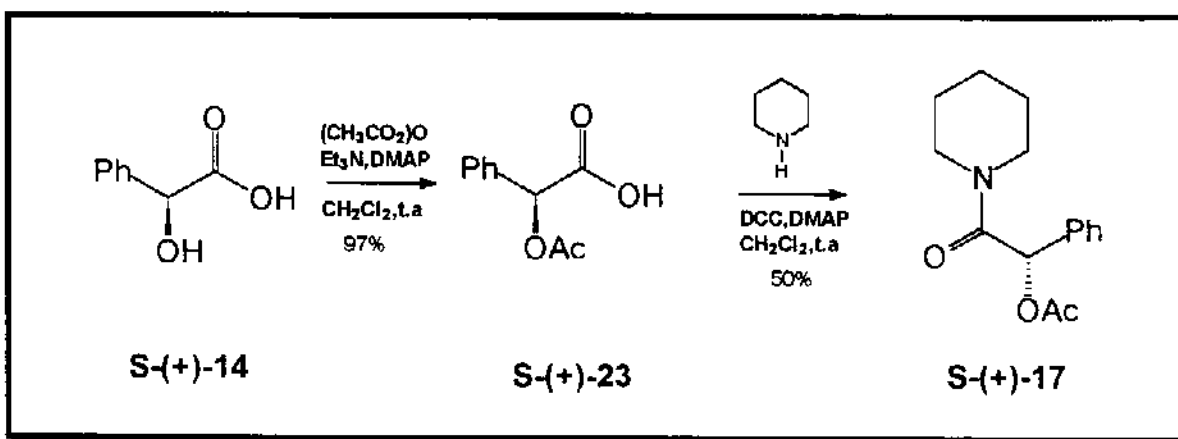
Esquema 21

A síntese da forma quiral das alilamidas **24/25** foi inicialmente realizada de acordo com a síntese racêmica (veja Esquemas 16 e 19), no entanto a etapa de formação das hidroxiamidas (S)-16 ocorreu com racemização do centro do auxiliar quiral (Esquema 22).



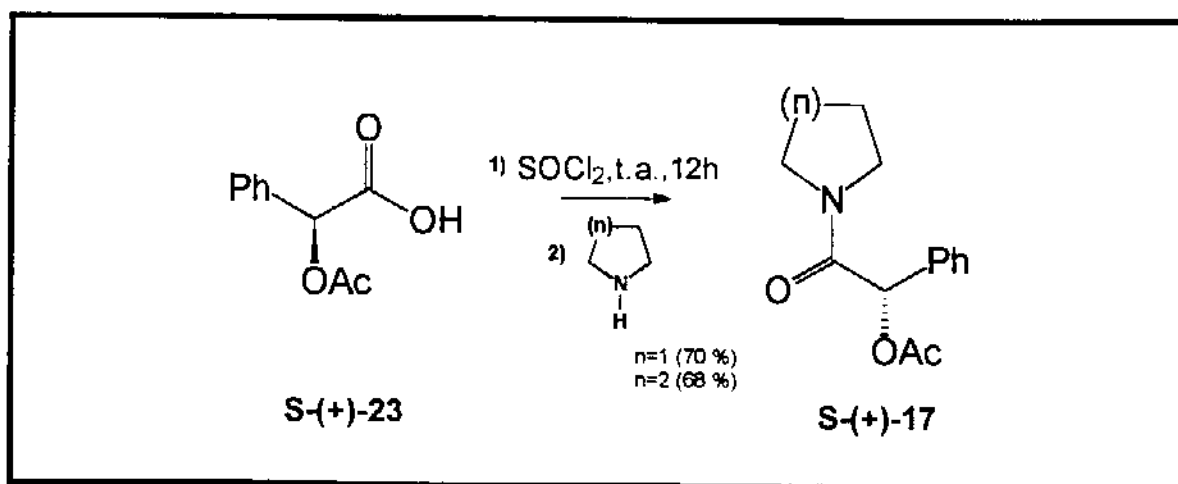
Esquema 22

Ligeira modificação na rota sintética mostrada anteriormente (veja Esquema 16) permitiu a obtenção da amida quiral S-(+)-17 (Esquema 23).



Esquema 23

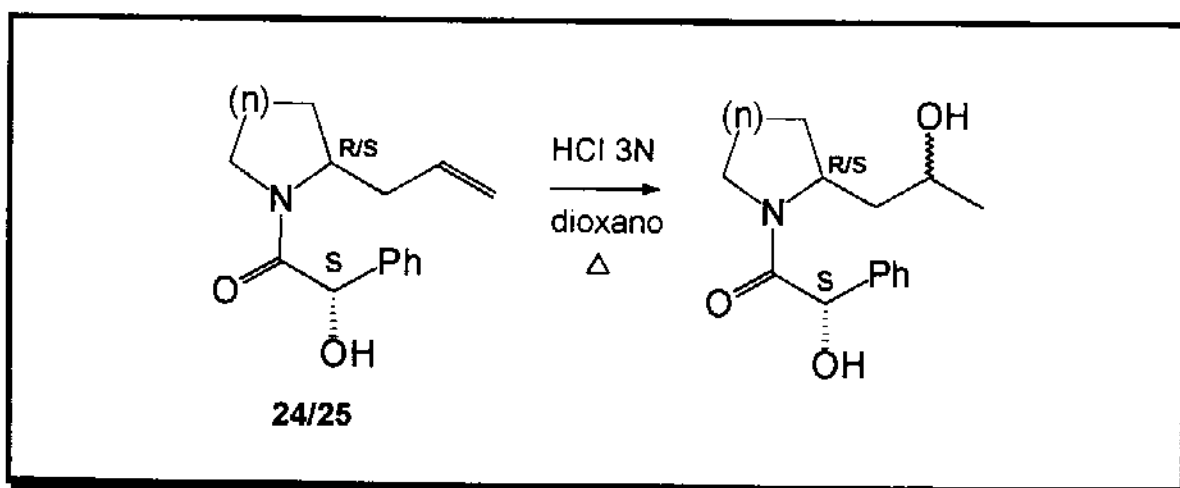
Primeiramente, o ácido S-(+)-mandélico (**14**) foi acetilado na presença de trietilamina, ácido acético e DMAP, em quantidade catalítica, durante 4 h à temperatura ambiente, fornecendo o ácido S-(+)-O-acetil mandélico (**23**) em 97 % de rendimento. Este foi colocado na presença de piperidina, DCC e DMAP em quantidade catalítica fornecendo a acetil amida S-(+)-17 em 50 % de rendimento. Problemas como perda de 50 % do auxiliar quiral, devido aos baixos rendimentos, levaram-nos a modificar novamente este processo e, após a reação do cloreto do ácido S-(+)-O-acetil mandélico com as respectivas aminas foram obtidas as acetil amidas S-(+)-17 em 70 % (n=1) e 68 % (n=2) de rendimento (Esquema 24).



Esquema 24

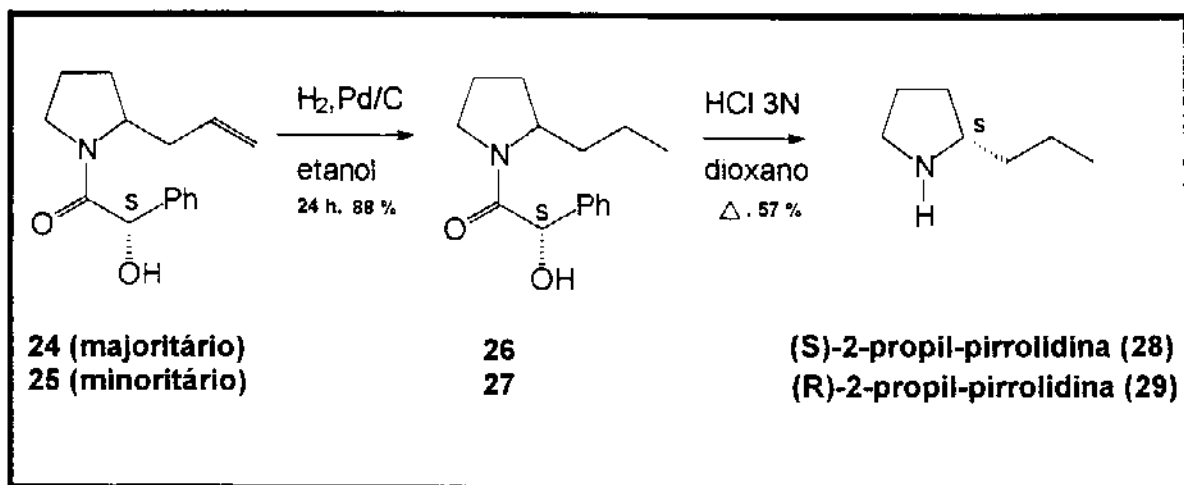
As etapas seguintes da síntese das alilamidas **24/25** não sofreram modificações, sendo realizadas de acordo com o mesmo procedimento para a síntese racêmica.

De acordo com o **Esquema 21** após a separação dos compostos **24** e **25**, derivados da pirrolidina, partimos para a hidrólise básica do auxiliar quiral. O meio fortalecido básico (NaOH 3 N, MeOH) não foi suficiente para clivar a ligação N-C(O)R* da amida, optamos então, pela hidrólise ácida (HCl 3 N, dioxano, refluxo 5 dias). Problemas com a hidratação da dupla ligação do grupo substituinte propenil em meio ácido (**Esquema 25**) levaram-nos a modificar o processo.

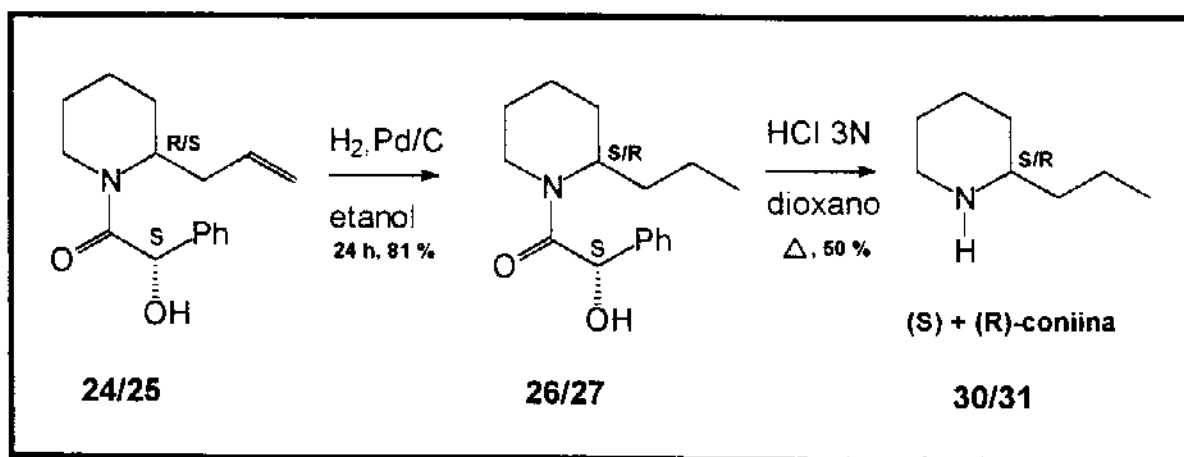


Esquema 25

E após hidrogenação (H_2 , Pd/C, 88 %) os isômeros majoritário **26** e minoritário **27**, derivados da pirrolidina, sofreram hidrólise. As aminas **28** e **29** foram obtidas em 57 % e 87 % de rendimento, respectivamente (**Esquema 26**). Para o derivado da piperidina a hidrogenação (H_2 , Pd/C, 81 %) e a hidrólise foram realizadas na mistura diastereomérica (+)-**26/27**, fornecendo uma mistura de S-(+) e R-(-)-coniina (**30/31**) em 50 % de rendimento (**Esquema 27**).



Esquema 26



Esquema 27

Realizando um estudo comparativo entre os valores obtidos de rotação específica da luz polarizada para as aminas **28** e **29** ($n=1$) e **30/31** ($n=2$) com os encontrados na literatura (**Tabela 3**) atribuímos a configuração absoluta S à 2-propil-pirrolidina (**28**) obtida a partir do isômero majoritário presente na

mistura 19/20 ($n=1$) e determinamos que a coniina⁴⁸ (30/31), obtida a partir da mistura 19/20 ($n=2$), encontra-se enriquecida no isômero de configuração absoluta S.

Tabela 3-Estudo comparativo dos valores de rotação específica da luz polarizada.

	$[\alpha]_D$ literatura	$[\alpha]_D$ experimental
(S)-coniina	+ 7,7 (c=0,38; CHCl ₃) ⁴⁹	30 + 31 + 8,5 (c=2,5; EtOH)
(S)/(R)-coniina.HCl	S , +5,2 (c=1,0; EtOH) ⁵⁰ R , -9,2 (c=0,8; EtOH) ⁵¹	30 + 31.HCl + 4,2 (c=1,0; EtOH)
(R)-2-pr-pirrolidina	+2,0 (c=1,5; HCl 2 N) ⁵²	amina 28 , -1,93 (c=1,3; HCl 2 N). amina 29 , +1,98 (c=1,5; HCl 2 N).

Dessa maneira, os isômeros majoritários obtidos na reação de condensação entre as metoxiamidas 18 ($n=1, 2$) e aliltrimetilsilano 22 apresentam para o centro C2, em ambos os casos, a configuração absoluta **R** (Esquema 28).

A formação preferencial do isômero de configuração **R** foi interpretada como resultado da preferência pela aproximação do nucleófilo à face *si* do ion N-aciliminio intermediário, resultado de ligeira preferência por conformações *s-trans* em torno da ligação N-C(O) e provável proteção da face *re* pelo anel aromático do auxiliar quiral, como mostrado na Figura 9 (pág. 23).

A baixa seletividade do processo (R:S = 2:1) pode ser explicada em função da presença de isômeros conformacionais *s-cis* que distanciarão os substituintes do centro assimétrico do auxiliar quiral do centro eletrofílico do ion N-aciliminio 21.

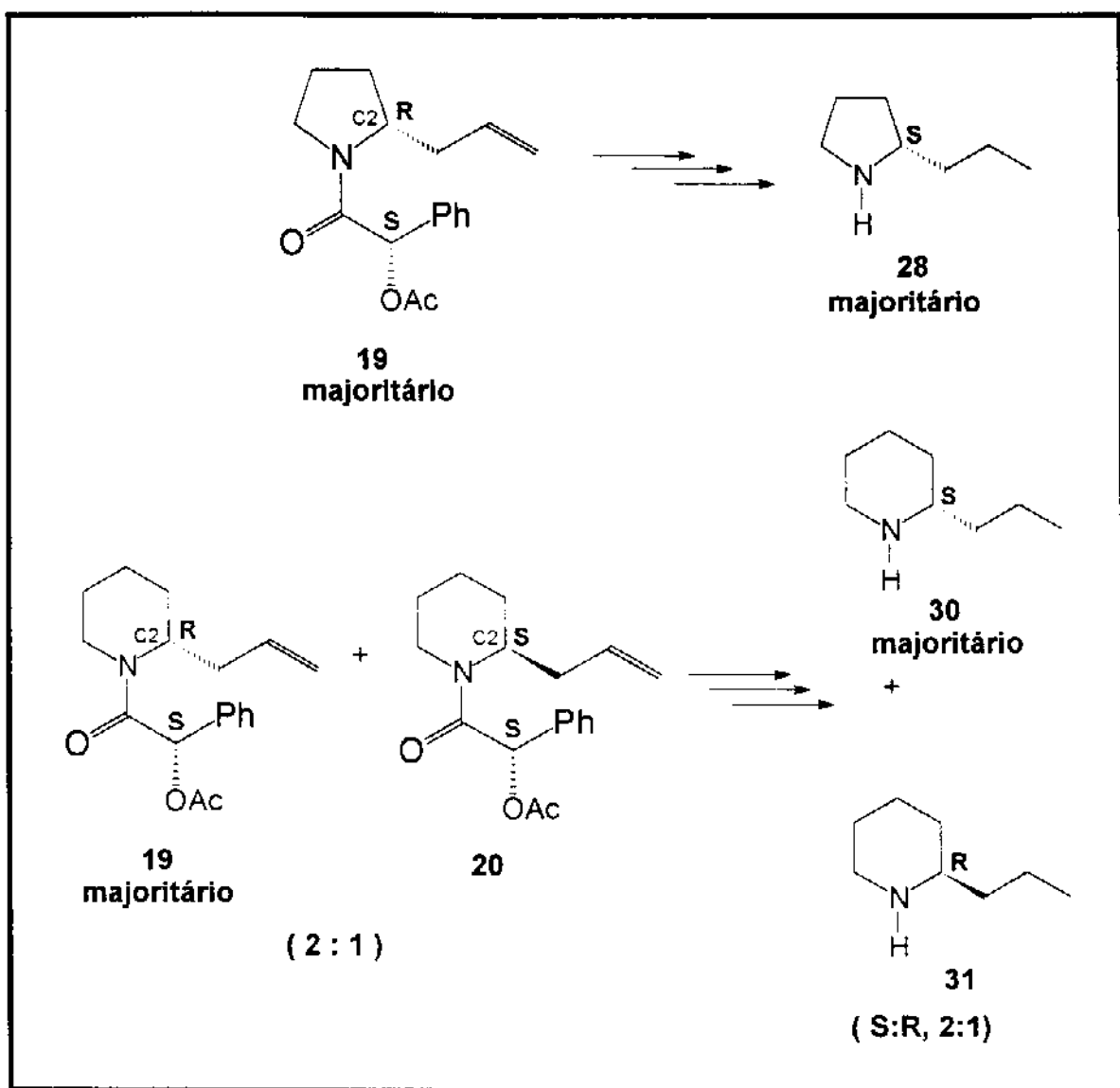
⁴⁸ "The Alkaloids": Manske. R.H.T.; Holmes. H.L.; Ed.; Academic Press: New York, 1950, vol. 1, pg. 212.

⁴⁹ Enders, D.; Tiebes, J. *Liebigs Ann. Chem.*, **1993**, 173.

⁵⁰ Husson, H-P.; Grierson, D.S.; Royer, J.; Guerrier, L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105, 7754.

⁵¹ Oppolzer, W.; Bochet, G.C.; Merifield, E. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 38, 7015.

⁵² Seebach, D.; Blarer, S.J. *Chem. Ber.*, **1983**, 116, 2250.



Esquema 28

Estudos teóricos desenvolvidos por Seebach⁵³, utilizando método *ab initio*, apontam para uma maior estabilidade da conformação em que a carbonila e a dupla ligação do ion N-acilimínio encontram-se em relação *s-cis*, mesma conformação proposta por Comins²⁷ em seus estudos com o auxiliar 8-fenilmentil. No entanto, a elevada seletividade observada por Wanner⁴ foi interpretada mediante participação de ion N-acilimínio de conformação *s-trans*. Adicionalmente a blindagem exclusiva de uma das faces diastereotópicas do ion N-acilimínio 21 pode ser comprometida por isômeros conformacionais em torno da ligação (O)C-R* do auxiliar quiral.

⁵³ Seebach, D.; Lamatsch, B. *Helv. Chim. Acta*, 1992, 75, 1095.

5.CONCLUSÃO

A reação entre as metoxiamidas **18** (n=1) e **18** (n=2) e aliltrimetilsilano **22** forneceu, em ambos os casos, uma mistura em proporção molar de 2:1 dos produtos alquilados em C2 com predominância do isômero de configuração **R** para o novo centro assimétrico, em 71 % e 50 % de rendimento, respectivamente.

A preferência pela formação dos isômeros **19** (n=1, 2) foi atribuída ao ataque do nucleófilo a face *si* do íon N-acilimínio **21** de conformação **s-trans**. A modesta diastereoseletividade pode ser interpretada pela participação, em menor extensão, de conformações **s-cis** do íon N-acilimínio que distanciariam os substituintes do auxiliar quiral do centro eletrofílico do íon N-acilimínio (Figura 27).

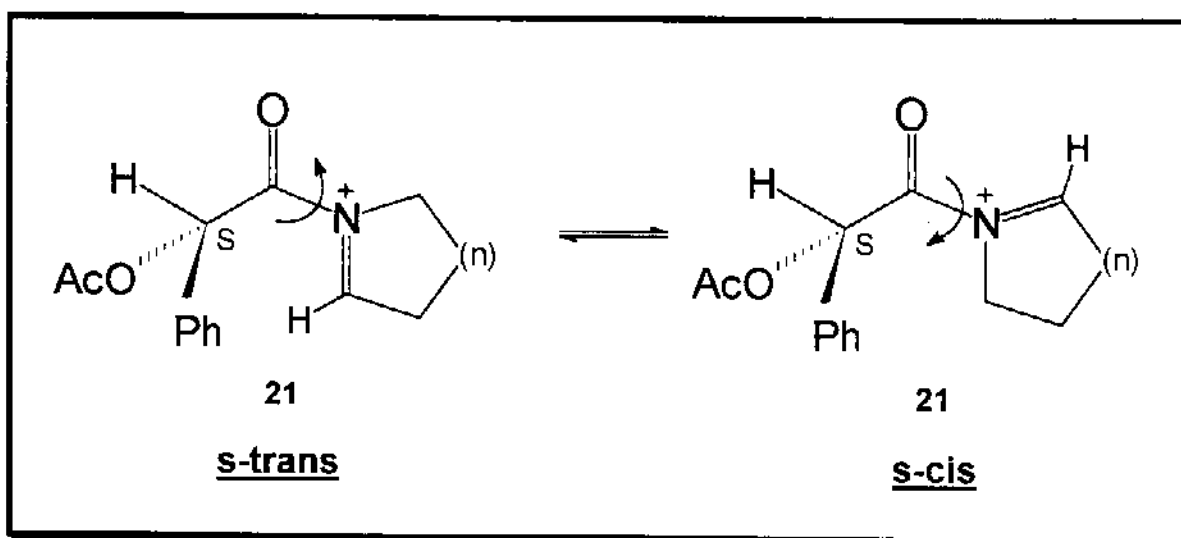


Figura 27

No sentido de aumentar a seletividade da reação investigada, sugere-se a utilização de substratos que favoreçam conformações **s-trans** dos íons N-acilimínios envolvidos juntamente com a utilização de grupos R volumosos que favoreçam a coplanaridade entre a carbonila exocíclica e o grupo OR e, desta forma, permitam uma maior diferenciação das faces diastereoméricas do íon N-acilimínio pelo nucleófilo (Figura 28).

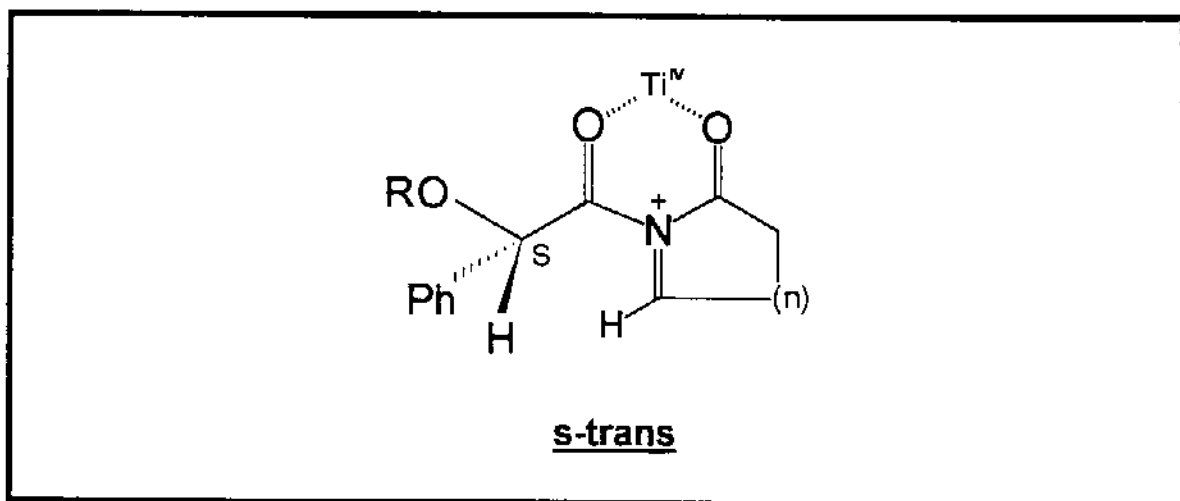
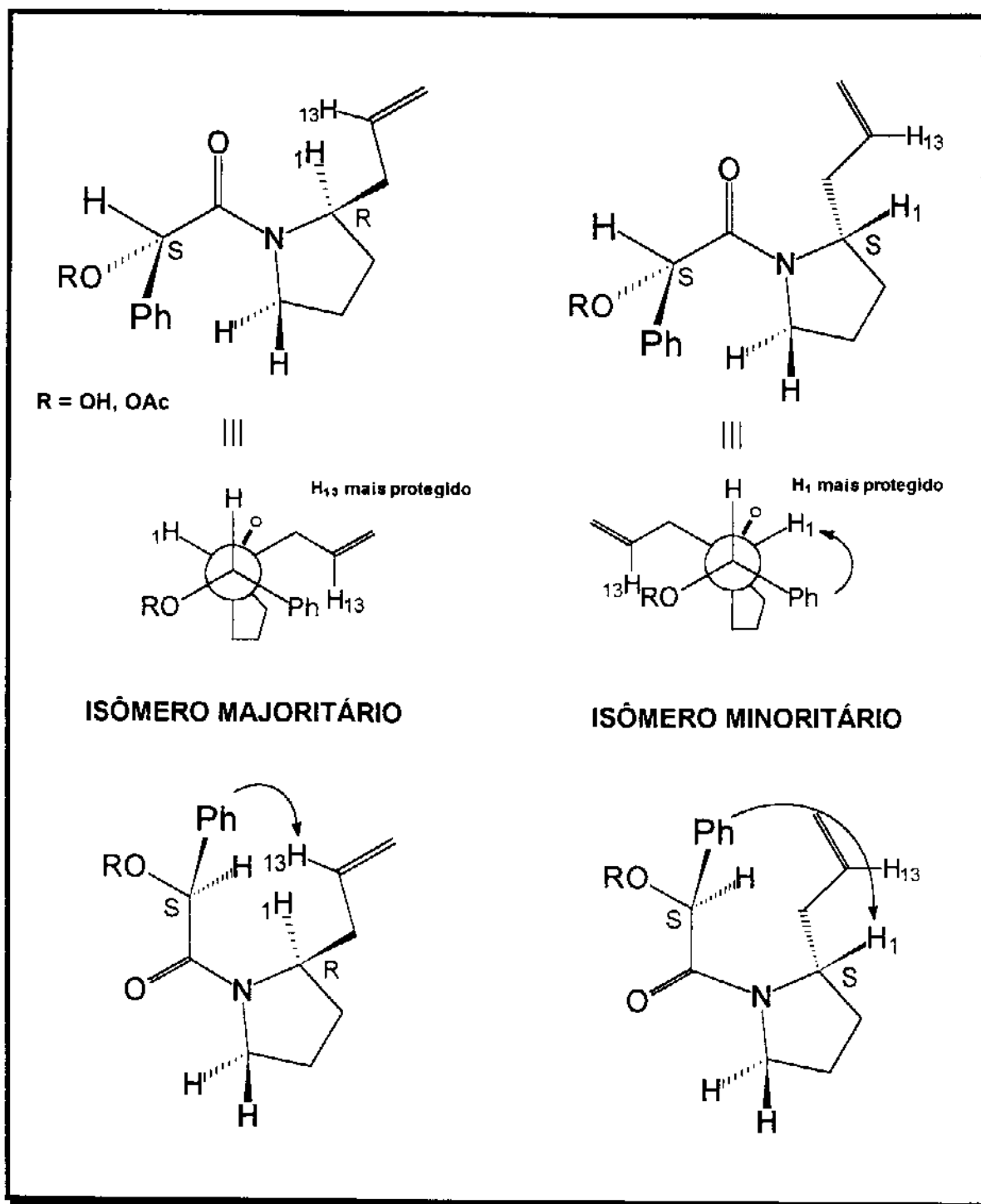


Figura 28

A determinação inequívoca da configuração absoluta do produto majoritário formado na reação entre a metoxiamida **18** ($n=1$) e aliltrimetilsilano **22** (veja **Figura 25**, pág 40) não nos permitiu interpretar as diferenças de deslocamentos químicos observadas nos espectros de ^1H -RMN de **24/25** ($n=1$) para os prótons H_1 , H_{13} e alílicos (veja **Tabela 2**, pág. 37).

Através da inspeção de modelos moleculares, para as duas conformações a seguir (**Figura 29**), é possível verificar que no isômero majoritário (configuração absoluta **R** em C2) o H_{13} encontra-se na região do cone de proteção do anel aromático do auxiliar quiral, enquanto o mesmo ocorre para H_1 no isômero minoritário (configuração absoluta **S** em C2). Este efeito conformacional poderia explicar os deslocamentos para campo mais alto observados para H_1 e H_{13} nos isômeros minoritário e majoritário respectivamente (veja **Figuras 19 e 20**, pág 36).



6. SEÇÃO EXPERIMENTAL

As análises elementares foram realizadas em um Analisador Elementar PE-2400, os valores de *alfa* para o desvio da luz polarizada foram medidos nos polarímetros Polamat A (Carl Zeiss/Jena) e os pontos de fusão determinados em um aparelho Electrothermal 9100.

As oxidações anódicas foram realizadas no Instituto de Química da USP (departamento de Química Orgânica).

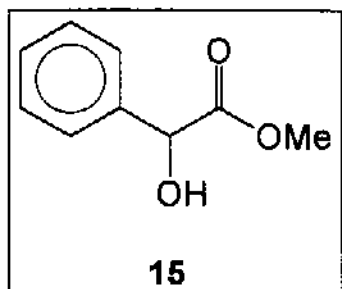
Os produtos brutos foram purificados por cromatografia em coluna utilizando, como fase estacionária, sílica gel do tipo “flash” (200-400 mesh, 60 Å) e sílica gel do tipo comum (70-230 mesh, 60 Å) fornecidas pela ALDRICH. Todas as cristalizações foram feitas em hexano e diclorometano à temperatura ambiente.

Os espectros de RMN de ^1H , ^{13}C , DEPT, COSY e HETCOR foram obtidos nos aparelhos Bruker AC-300 PTF-NMR e Varian Gemini 300 MHz e, os espectros de IV em um instrumento Perkin-Elmer 1600 (FTIR).

Os cromatogramas gasosos e espectros de massa foram obtidos em um cromatógrafo gasoso Henlett Packard 5890 (Series II) acoplado a um espectrômetro de massa Henlett Packard 5970 MSD nas seguintes condições: $T_{\text{inicial}} = 100^\circ\text{C}$, $T_{\text{final}} = 300^\circ\text{C}$, $v = 6^\circ\text{C}/\text{min.}$, injetor 250°C , detector 280°C , coluna DB5 (25m x 0,25 x 0,25).

6.1-SÍNTESE DOS DERIVADOS DO ÁCIDO MANDÉLICO:

MANDELATO DE METILA (15).



A uma solução de ácido mandélico **14** (2 mmol; 0,30 g) em metanol (2,4 ml), sob vigorosa agitação a temperatura ambiente, adicionou-se $\text{H}_2\text{SO}_{4\text{conc}}$ (0,1 ml). A solução foi colocada em refluxo por uma noite. Após evaporação do metanol, o sólido resultante foi purificado em coluna cromatográfica com sílica gel usando como eluente

hexano:acetato de etila (1:1), fornecendo 0,21 g (1,2 mmol) do composto **15** (sólido branco) em 63 % de rendimento.

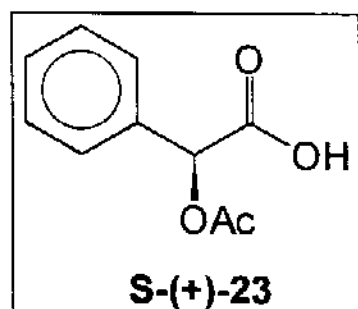
$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3): δ 7,35 (m,5H), 5,19 (s,1H), 3,75 (s,3H), 3,40-3,60 (sl,1H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75,4MHz, CDCl_3): δ 174,0; 138,5; 128,8; 128,7; 126,8; 127,0; 73,0; 53,0.

IV(filme, CH_2Cl_2): 3477,6; 2954,2; 3092,7; 1740,0; 1436,2; 1454,5 cm^{-1}
p.f. = 56,5-58,2 $^{\circ}$.

S-(+)-mandelato de metila, $[\alpha]_{\text{D}} = +136$ (c = 1, EtOH).

ÁCIDO S-(+)-O-ACETIL MANDÉLICO (23).



À uma solução de ácido S-(+)-mandélico **14** (49,3 mmol; 7,5 g), CH_2Cl_2 (14 ml) e trietilamina (59,3 mmol; 8,5 ml) adicionou-se, anidrido acético (59,3 mmol; 5,4 ml) e DMAP em quantidade catalítica deixando-se à temperatura ambiente por 4 h. Após acidificação do meio com HCl_{conc} até pH=1, extraiu-se a fase orgânica com éter etílico,

que foi seca com MgSO_4 , filtrada e concentrada em evaporador rotatório. A mistura foi purificada em coluna cromatográfica de sílica gel usando como eluente acetato de etila, fornecendo 8,04 g (44,1 mmol) do composto S-(+)-**23** (óleo incolor) em 96,8 % de rendimento.

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3): δ 9,8 (m,1H); 7,5 (m,2H); 7,4(m,3H); 5,9 (s,1H); 2,2 (s,3H).

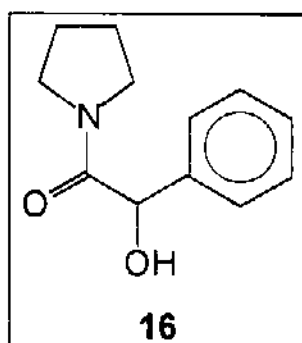
$^{13}\text{C-RMN}$ (75,4MHz, CDCl_3): δ 174,0; 170,0; 133,4; 130,0; 129,1; 128,0; 74,0; 20,0.

IV(filme, CH_2Cl_2): 3448,3; 1734,2; 1654,2; 1375,2; 1235,5 cm^{-1} .

$[\alpha]_{\text{D}} = + 85$ (c = 1, EtOH).

6.2-SÍNTESE DOS DERIVADOS DA PIRROLIDINA:

N-MANDELOIL-PIRROLIDINA (16).



(+/-)-Mandelato de metila **15** (30,0 mmol; 5,0 g) foi dissolvido em pirrolidina (197,0 mmol, 17,0 ml) seca e destilada e a solução foi deixada sob refluxo por uma noite e após neutralização com HCl 5 % a fase orgânica foi extraída com CH_2Cl_2 (2 x 50 ml) e seca em MgSO_4 . Filtração e evaporação do solvente em evaporador rotatório levaram ao produto bruto que após purificação em coluna cromatográfica de sílica gel, usando como eluente hexano:acetato de etila (1:1), forneceu 5,2 g (25,2 mmol) do composto **16** (cristais incolores) em 83 % de rendimento.

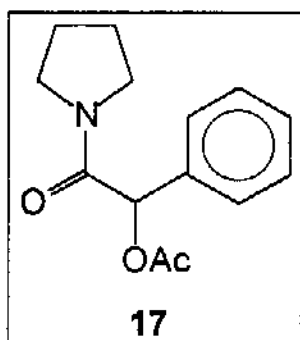
$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3): δ 7,35 (m,5H); 5,05 (d,1H); 4,75 (d,1H); 3,60 (m,1H); 3,50 (m,1H); 3,50 (m,1H); 3,40 (m,1H); 2,85 (m,1H); 1,80 (m,4H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75,4MHz, CDCl_3): δ 170,5; 138,9; 129,0; 128,5; 128,0; 75,0; 43,5; 43,0 cm^{-1} .

IV(filme, CH_2Cl_2): 3395,8; 3055,9; 2978,2; 2881,2; 1638,6; 1452,1; 1381,7; 1266,3; 736,2 cm^{-1} .

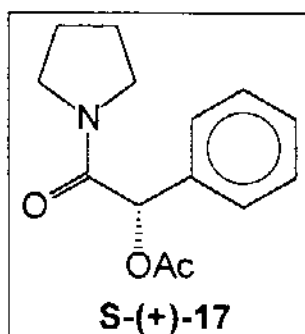
p.f. = 93,5-94,2 $^{\circ}$.

(+/-)-N-[(O-ACETIL)-MANDELOIL]-PIRROLIDINA (17).



À uma solução do composto 16 (9,7 mmol; 2,0 g) em CH_2Cl_2 (5 ml) adicionou-se trietilamina (14,2 mmol; 2,0 ml), anidrido acético (14,2 mmol; 2,0 ml) e DMAP em quantidade catalítica, deixando-se sob agitação, à temperatura ambiente por 4 h. Em seguida extraiu-se a fase orgânica com CH_2Cl_2 (2 x 20 ml), lavou-se com HCl 10 % (2 x 10 ml), bicarbonato de sódio (2 x 20 ml) e solução de NaCl_{sat} (1 x 10 ml). Tratamento da fase orgânica com MgSO_4 , seguida de evaporação do solvente resultou na obtenção do produto bruto que foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel usando como eluente hexano:acetato de etila (2:1), fornecendo 2,0 g (8,23 mmol) do composto 17 (cristais incolores) em 85 % de rendimento.

S-(+)-N-[(O-ACETIL)-MANDELOIL]-PIRROLIDINA (17).



O ácido S-(+)-23 (41 mmol; 7,50 g) foi dissolvido em cloreto de tionila (123 mmol; 9,19 ml) e a solução foi deixada sob agitação por 12 h a temperatura ambiente. O excesso de cloreto de tionila foi retirado à pressão reduzida e, imediatamente adicionado pirrolidina (77 mmol; 6,47 ml). Após 1 h a mistura foi purificada em coluna cromatográfica de sílica gel usando como eluente hexano:acetato de etila (1:1), fornecendo 7,14 g (28,9 mmol) do composto S-(+)-17 (cristais incolores), em 70 % de rendimento.

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3): δ 7,50 (m,2H); 7,40 (m,3H); 6,05 (s,1H); 3,60(m,2H); 3,40 (m,1H); 3,10 (m,1H); 2,15 (s,3H); 2,00-1,60 (m,4H),

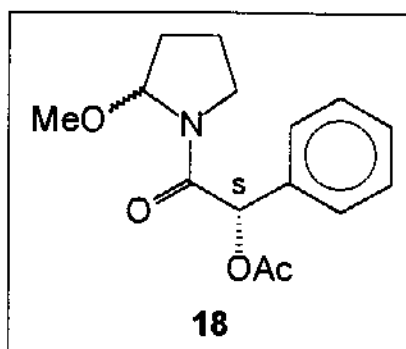
$^{13}\text{C-RMN}$ (75,4MHz, CDCl_3): δ 171,0; 166,0; 134,0; 129,2; 128,9; 128,6; 74,0; 46,1; 45,9; 26,0; 24,0; 20,9.

IV(filme, CH_2Cl_2): 3054,3; 2976,6; 2878,8; 1738,6; 1654,9; 1438,3; 1236,5; 734,2 cm^{-1} .

p.f. = 117,5-119,7 $^\circ$.

$[\alpha]_{\text{D}} = + 131$ (c = 6, MeOH).

N-[(O-ACETIL)-MANDELOIL]-2-(METOXI)-PIRROLIDINA (18).



Uma solução 0,2 M do composto S-(+)-17 (18,0 mmol; 4,5 g) em metanol foi submetida a uma densidade de corrente de 22 mA/cm² a temperatura de 0 °C em um sistema apropriado para reações eletroquímicas. Após 8 F/mol desligou-se o sistema, evaporou-se o metanol, lavou-se com água e extraiu-se com CH₂Cl₂. A fase orgânica foi seca com

MgSO₄, filtrada e o solvente evaporado. O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel usando como eluente hexano:éter etílico (1:1), fornecendo 3,83 g (14,0 mmol) do composto 18 (sólido branco), mistura de diastereoisômeros (2:1), em 78 % de rendimento.

¹H-RMN(300MHz,CDCl₃): δ 7,30-7,60 (m,5H); 6,45/6,35/6,10/6,00 (s,1H); 5,50/5,57/5,49/4,80 (d,J=6Hz,1H); 3,80-3,50 (m,2H); 3,40/3,39/3,30/3,20 (s,3H); 2,20 (s,3H); 2,00-1,50 (m,4H).

¹³C-RMN(75,4MHz,CDCl₃): δ 170,5; 168,7; 133,0; 129,7; 129,2; 129,1; 128,4; 89,1/88,0; 74,0; 56,0/54,0; 46,0/45,0; 31,0; 23,0; 21,0.

IV(filme,CH₂Cl₂): 2940,5; 1739,7; 1670,3; 1420,0; 1234,0 cm⁻¹.

p.f. = 75,0-77,3^o.

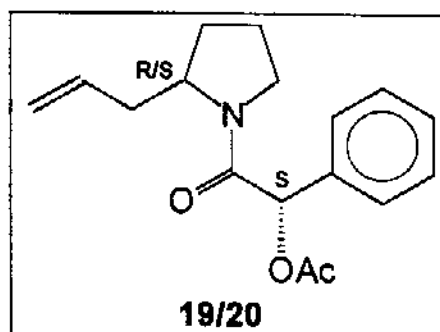
[α]_D = + 16,48 (c = 4, EtOH).

Análise Elementar(C₁₅H₁₉O₄N):

esperado: C, 64,90 %; H, 6,85 %; N, 5,00 %.

obtido: C, 63,87 %; H, 7,13 %; N, 4,72 %.

N-[(O-ACETIL)-MANDELOIL]-2-(1-PROPENIL)-PIRROLIDINA (19/20).



Sob atmosfera inerte de argônio o composto 18 (3,7 mmol; 1,00 g) foi dissolvido em CH₂Cl₂ (5 ml) e resfriado até à temperatura de -78 °C, adicionou-se lentamente TiCl₄ (3,7 mmol; 0,40 ml) e deixou-se sob agitação por 0,5 h. Adicionou-se aliltrimetilsilano (7,5 mmol; 1,20 ml) e manteve-se a temperatura por 1 h. Elevou-se

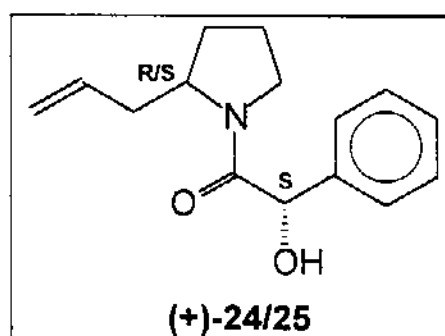
a temperatura da solução gradativamente até a temperatura ambiente deixando-a sob agitação por mais 2 h. Em seguida adicionou-se 5 ml de água, extraiu-se a fração orgânica com CH_2Cl_2 (2 x 15 ml), secou-se com MgSO_4 , filtrou-se e evaporou-se o solvente. A mistura foi purificada em coluna cromatográfica de sílica gel do tipo "flash" usando como eluente hexano:acetato de etila (7:3) fornecendo 0,76 g (2,7 mmol) do composto **19/20** (óleo amarelo claro), mistura de diastereoisômeros (2:1), em 71 % de rendimento.

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3): δ 7,45 (m, 2H); 7,35 (m, 3H); 6,10-6,00 (m, 1H); 5,80-5,50 (m, 1H); 5,20-4,80 (m, 2H); 4,20/4,30 (s, 1H); 3,60 (m, 1H); 3,10 (m, 1H); 2,70-2,40 (m, 2H); 2,15 (s, 3H); 1,80-1,50 (m, 4H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75,4MHz, CDCl_3): δ 171,0; 167,0; 135,0; 129,2; 128,9; 128,8; 128,7; 118,0; 75,0; 57,0; 46,0; 37,0; 28,0; 24,0; 21,0.

IV(filme, CH_2Cl_2): 3415,8; 3054,7; 2977,2; 1737,7; 1640,5; 1431,6; 1265,9 cm^{-1} .

N-[MANDELOIL]-2-(1-PROPENIL)-PIRROLIDINA (**24/25**).



A uma solução da mistura de diastereoisômeros dos compostos **19/20** (3,20 mmol; 0,92 g) em metanol (5 ml) foi adicionado K_2CO_3 (100 mg), deixando sob agitação a temperatura ambiente por uma noite. Após evaporou-se o metanol e o resíduo foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel usando como

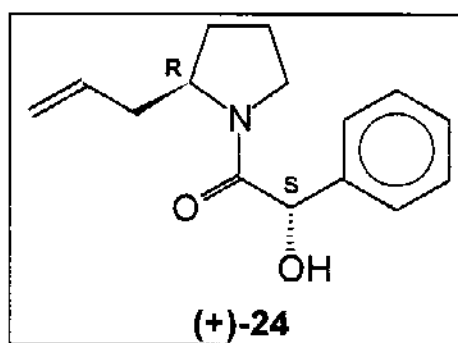
eluente hexano:acetato de etila (1:1) fornecendo 0,71 g (2,90 mmol) dos compostos **24/25** (óleo amarelo claro), mistura de diastereoisômeros, em 91 % de rendimento. A mistura diastereomérica **24/25** foi separada em coluna cromatográfica de sílica gel do tipo "flash" usando como eluente hexano:acetato de etila (30 %) fornecendo 0,42 g (1,70 mmol) e 0,21 g (0,80 mmol) dos compostos (+)-**24** e (+)-**25**, respectivamente.

IV(filme, CH_2Cl_2): 3405,2; 2971,1; 2924,3; 1638,3; 1449,7; 1381,4; 735,5; 701,3 cm^{-1} .

Análise Elementar($\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{N}$):

esperado: C, 73,00 %; H, 7,75 %; N, 5,71 %.

obtido: C, 72,96 %; H, 7,97 %; N, 5,54 %.

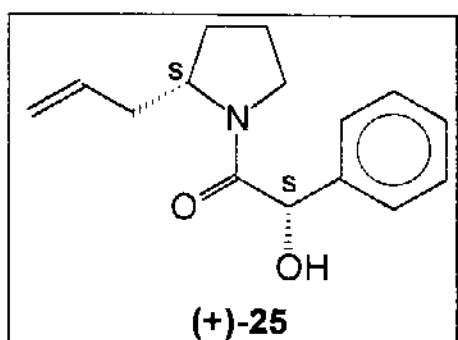


MAJORITÁRIO

$^1\text{H-RMN}(300\text{MHz},\text{CDCl}_3)$: δ 7,35 (m,5H); 5,63 (m,1H); 5,05 (d, $J=6\text{Hz}$,1H); 5,01 (s,1H); 4,99 (s,1H); 4,80 (d, $J=6\text{Hz}$,1H); 4,30 (m,1H); 3,40 (m,1H); 2,90 (m,1H); 2,50 (m,1H); 2,20 (m,1H); 2,00-1,80 (m,3H); 1,60 (m,1H).

$^{13}\text{C-RMN}(75,4\text{MHz},\text{CDCl}_3)$: δ 172,0; 140,0; 134,0; 129,2; 128,7; 127,9; 118,0; 73,0; 58,0; 46,0; 38,0; 28,0; 24,0.

$[\alpha]_{\text{D}} = + 4,8$ ($c = 3$, EtOH).



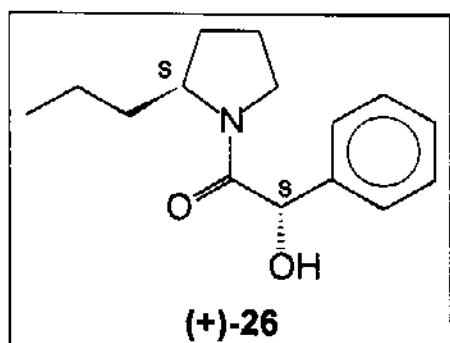
MINORITÁRIO

$^1\text{H-RMN}(300\text{MHz},\text{CDCl}_3)$: δ 7,35 (m,5H); 5,80 (m,1H); 5,15 (m,2H); 5,05 (d, $J=6\text{Hz}$,1H); 4,70 (d, $J=6\text{Hz}$,1H); 4,20 (m,1H); 3,40 (m,1H); 2,90 (m,1H); 2,70 (m,1H); 2,20 (m,1H); 2,00-1,60 (m,4H).

$^{13}\text{C-RMN}(75,4\text{MHz},\text{CDCl}_3)$: δ 171,0; 139,0; 135,0; 129,1; 128,6; 128,0; 127,6; 118,0; 73,0; 58,0; 46,0; 37,0; 28,0; 24,0.

$[\alpha]_{\text{D}} = + 47,3$ ($c = 3$, EtOH).

(+)-N-[MANDELOIL]-2-(PROPIL)-PIRROLIDINA (26).



Uma solução do composto (+)-24 (1,73 mmol, 0,42 g) em etanol (5 ml) foi colocada sob atmosfera de hidrogênio na presença de uma quantidade catalítica de Pd/C. Após agitação à temperatura e pressão ambientes por 24 h, a solução foi filtrada em celite e o resíduo lavado com éter etílico (3 x 30 ml). Após evaporação do solvente e a mistura bruta foi purificada em coluna cromatográfica de sílica gel do tipo "flash" usando como eluente hexano:éter etílico (1:1) fornecendo 0,37 g (1,50 mmol) do composto (+)-26 (óleo amarelo claro), em 88 % de rendimento.

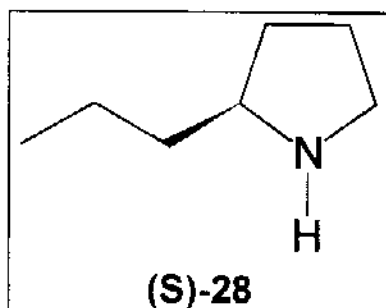
$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3): δ 7,30 (m, 5H); 5,11/5,01 (d, $J=6\text{Hz}$, 1H); 4,82/4,63 (d, $J=6\text{Hz}$, 1H); 4,20 (m, 1H); 3,35 (m, 1H); 2,80 (m, 1H); 1,80 (m, 4H); 1,60 (m, 1H); 1,25 (m, 3H); 0,90 (m, 3H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75,4MHz, CDCl_3): δ 170,0; 139,0; 128,8; 128,3; 127,7; 72,0; 58,0; 46,0; 35,0; 28,5; 24,0; 19,0; 14,0.

IV(filme, CH_2Cl_2): 3395,7; 3063,0; 2974,3; 2877,8; 1637,3; 1449,1; 1382,0; 1067,7; 735,0; 701,6 cm^{-1} .

$[\alpha]_{\text{D}} = +10$ ($c=2$, MeOH).

(S)-2-PROPIL-PIRROLIDINA:



Uma solução da amida **26** (1,30 mmol; 0,330 g) em HCl 3 N:dioxano (1:1, 2 ml), foi deixada sob refluxo durante 5 dias. Após evaporou-se a água e o dioxano à pressão reduzida, lavou-se o resíduo com éter etílico e concentrou-se em evaporador rotatório. A mistura foi purificada em coluna cromatográfica de sílica

gel usando como eluente clorofórmio:metanol 10 %, obteve-se 0,096 g (0,84 mmol) da amina **(S)-28** (óleo marrom-avermelhado), em 57 % de rendimento.

Semelhante procedimento (hidrogenação e hidrólise) foi realizado para o isômero minoritário **25** e, a partir deste foi obtida a amina **(R)-29** em 55 % de rendimento.

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3): δ 3,5 (m, 1H); 3,4-3,3 (m, 2H); 2,1 (m, 2H); 2,0 (m, 2H); 1,7 (m, 2H); 1,5 (m, 2H); 1,0 (t, 3H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75,4MHz, CDCl_3): δ 60; 42; 37; 35; 22; 20; 12.

IV(filme, CH_2Cl_2): 3407,0; 2965,5; 1636,5; 1460,0; 1441,1 cm^{-1} .

(S)-propil-pirrolidina (**28**), $[\alpha]_{\text{D}} = -1,92$ ($c = 1,3$; HCl 2 N),
 $[\alpha]_{\text{D}} = +9,25$ ($c = 2,7$; MeOH).

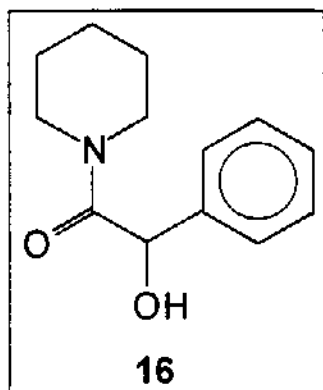
(R)-propil-pirrolidina (**29**), $[\alpha]_{\text{D}} = +1,98$ ($c = 1,5$; HCl 2 N),

Literatura:

(R)-propil-pirrolidina, $[\alpha]_{\text{D}} = +2$ ($c = 1,5$; HCl 2 N).

6.3-SÍNTESE DOS DERIVADOS DA PIPERIDINA:

N-MANDELOIL-PIPERIDINA (16).



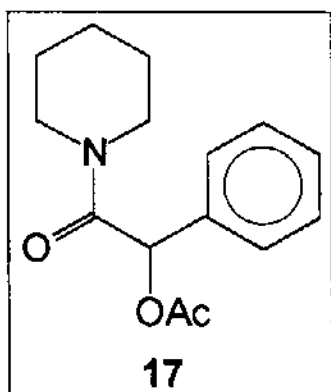
O (+/-)-mandelato de metila **15** (17,4 mmol; 2,9 g) foi dissolvido em piperidina (96,0 mmol; 10,0 ml) seca e destilada e a solução foi deixada sob refluxo por uma noite. Após neutralizou-se com HCl 5 %, extraiu-se com CH_2Cl_2 (3 x 15 ml), secou-se em MgSO_4 , filtrou-se e evaporou-se o solvente. A mistura bruta foi purificada em coluna cromatográfica com sílica gel usando como eluente hexano:acetato de etila (2:1) fornecendo 1,9 g (8,7 mmol) do composto **16** (sólido branco), em 50 % de rendimento.

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3): δ 7,35 (m,5H); 5,20 (d, $J=6\text{Hz}$,1H); 5,90 (d, $J=6\text{Hz}$,1H); 3,80 (m,1H); 3,45 (m,1H); 3,15 (t,2H); 1,50 (m,4H); 1,30 (m,1H); 0,85 (m,1H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75,4MHz, CDCl_3): δ 171,0; 140,0; 129,5; 129,0; 128,5; 127,9; 72,0; 46,0; 44,0; 26,0; 24,0.

IV(filme, CH_2Cl_2): 3346,3; 2940,5; 2855,2; 1635,1; 1452,0; 1258,7 cm^{-1} .

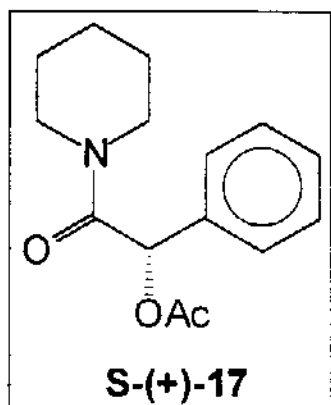
N-[(O-ACETIL)-MANDELOIL]-PIPERIDINA (17).



A uma solução de **16** (7,3 mmol; 1,60 g) em CH_2Cl_2 (5 ml) foram adicionados trietilamina (10,7 mmol; 1,4 ml), anidrido acético (10,7 mmol; 1,0 ml) e quantidade catalítica de DMAP. Após 4 h a temperatura ambiente extraiu-se a fase orgânica com CH_2Cl_2 (2 x 20 ml) lavando-a com HCl 10 % (2 x 10 ml), bicarbonato de sódio (2 x 10 ml) e solução de NaCl_{sat} (1 x 10 ml). Secou-se com MgSO_4 , filtrou-se e evaporou-se o solvente. A mistura foi purificada em

coluna cromatográfica com sílica gel usando como eluente hexano:acetato de etila (4:1) fornecendo 1,58 g (6,0 mmol) do composto **17** (sólido branco), em 83 % de rendimento.

S-(+)-N-[(O-ACETIL)-MANDELOIL]-PIPERIDINA (**17**).



O ácido **S-(+)-23** (48,9 mmol; 8,9 g) foi dissolvido em cloreto de tionila (146 mmol; 10,9 ml) e a solução foi deixada sob agitação por 12 h. O excesso de cloreto de tionila foi retirado à pressão reduzida e imediatamente adicionou-se piperidina (97,8 mmol, 10,4 ml). Após 1 h a mistura foi purificada em coluna cromatográfica de sílica gel usando como eluente hexano:acetato de etila (1:1) fornecendo 8,7 g (33,3 mmol) do composto **S-(+)-17** (sólido branco), em 68 % de rendimento.

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3): δ 7,40 (m, 5H); 6,35 (s, 1H); 3,70 (m, 1H); 3,50 (m, 1H); 3,30 (m, 2H); 2,20 (s, 3H); 1,40-1,60 (m, 5H); 1,05 (m, 1H).

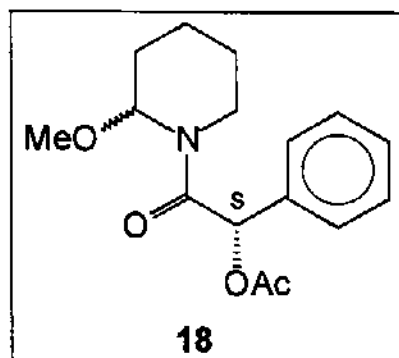
$^{13}\text{C-RMN}$ (75,4MHz, CDCl_3): δ 171,0; 168,0; 140,0; 130,0; 129,0; 128,0; 72,0; 46,0; 44,0; 26,0; 25,9; 24,0.

IV(filme, CH_2Cl_2): 3054,5; 2941,8; 2855,6; 1736,4; 1654,4; 1265,6 cm^{-1}

p.f. = 106-108 $^\circ$.

$[\alpha]_D = +90,4$ (c = 4, MeOH).

N-[(O-ACETIL)-MANDELOIL]-2-(METOXI)-PIPERIDINA (**18**).



Uma solução 0,2 M de **S-(+)-17** (33,3 mmol; 8,7 g) em metanol (0,04 M em Et_4NOTs) foi submetida a uma densidade de corrente de 22 mA/cm^2 , à temperatura de 0 $^\circ\text{C}$ em um sistema apropriado para reações eletroquímicas. Após passarem 7 F/mol desligou-se o sistema, evaporou-se o metanol, extraiu-se com CH_2Cl_2 e lavou-se com água. A

fase orgânica foi seca com MgSO_4 , filtrada e o solvente evaporado. A mistura bruta foi purificada em coluna cromatográfica de sílica gel usando como eluente hexano:éter etílico (2:1), fornecendo 6,9 g (23,7 mmol) do composto **18** (sólido branco), mistura de diastereoisômeros, em 71 % de rendimento.

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CD_3CN): δ 7,45 (m, 5H); 6,30/6,20/6,15 (s, 1H); 5,70/5,00 (s, 1H); 4,30/3,65/3,55 (d, $J=10\text{Hz}$, 1H); 3,40/3,20/3,00 (s, 3H); 2,80 (m, 1H); 2,15 (s, 3H); 1,90-1,10 (m, 5H); 0,70 (m, 1H),

$^{13}\text{C-RMN}$ (75,4MHz, CD_3CN): 172,0; 167,5; 135,0; 129,4; 129,3; 129,2; 84,0; 80,0; 74,0; 55,0; 41,0; 37,0; 30,0; 25,0; 21,0; 18,0,

IV(filme, CH_2Cl_2): 3055,6; 2946,6; 1739,7; 1663,3; 1438,1; 1371,2 cm^{-1}

p.f. = 62,5-68,0 $^\circ$.

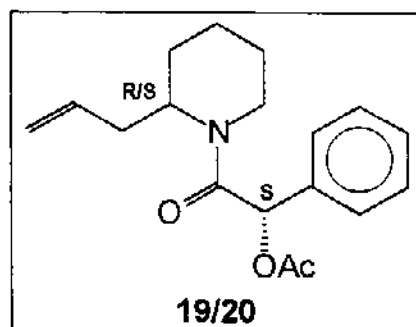
$[\alpha]_D = -79,4$ (c = 4; EtOH),

Análise Elementar($\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N}$):

esperado: C, 65,90 %; H, 7,20 %; N, 4,80 %.

obtido: C, 65,58 %; H, 7,42 %; N, 4,66 %.

N-[(O-ACETIL)-MANDELOIL]-2-(1-PROPENIL)-PIPERIDINA (19/20).



O composto **18** (8,9 mmol; 2,5 g) foi dissolvido em CH_2Cl_2 (7 ml) sob atmosfera de argônio e resfriado a temperatura de $-78\text{ }^\circ\text{C}$, adicionou-se lentamente TiCl_4 (8,9 mmol; 1,0 ml) e deixou-se sob agitação por 0,5 h. Adiciona-se aliltrimetilsilano (17,8 mmol; 2,9 ml) mantendo-se a temperatura por 1 h. Eleva-se a temperatura da solução gradativamente até

a temperatura ambiente deixando-a sob agitação por mais 2 h. Após adicionou-se 7 ml de água, extraiu-se a fração orgânica com CH_2Cl_2 (3 x 15 ml), secou-se com MgSO_4 , filtrou-se e evaporou-se o solvente. A mistura foi purificada em coluna cromatográfica de sílica gel do tipo "flash" usando como eluente hexano:acetato (7:3), fornecendo 1,3 g (4,4 mmol) de **19/20** (óleo amarelo claro), mistura de diastereoisômeros (2:1), em 50 % de rendimento.

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3): δ 7,30 (m,5H); 6,30 (m,1H); 5,70 (m,1H); 5,20-4,50 (m,4H); 4,03-3,50 (m,2H); 3,00-2,25 (m,2H); 2,20 (s,3H); 1,70-1,20 (m,6H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75,4MHz, CDCl_3): δ 171,0; 167,0; 135,0; 129,0; 128,7; 128,4; 118,0; 74,0; 64,0; 53,0; 49,0; 41,5; 38,0; 34,5; 27,5; 26,0; 22,0; 19,0.

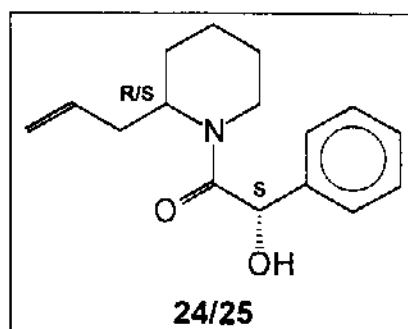
IV(filme, CH_2Cl_2): 3509,0; 3208,2; 2937,8; 2855,6; 1736,1; 1654,3; 1443,5; 1370,3; 1235,1 cm^{-1}

Análise Elementar($\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{N}$):

esperado: C, 71,70 %; H, 7,60 %; N, 4,60 %.

obtido: C, 71,69 %; H, 7,75 %; N, 4,63 %.

N-[MANDELOIL]-2-(1-PROPENIL)-PIPERIDINA (24/25).



Em uma solução da mistura de diastereoisômeros dos compostos **19/20** (4,98 mmol; 1,5 g) em metanol (10 ml) foi adicionado K_2CO_3 (200 mg) e deixou-se sob agitação a temperatura ambiente por uma noite. Após evaporou-se o metanol, e o resíduo restante foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel usando como eluente hexano:acetato de etila

(1:1), fornecendo 15 g (4,47 mmol) dos compostos **24/25** (óleo amarelo claro), mistura de diastereoisômeros, com 90 % de rendimento.

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3): δ 7,35 (m,5H); 5,70 (m,1H); 5,20 (m,2H); 4,90 (m,2H); 4,55/3,75/3,40 (m,1H); 2,90-2,15 (m,3H); 1,75-1,15 (m,7H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75,4MHz, CDCl_3): δ 171,0; 140,0; 134,0; 128,9; 128,7; 128,5; 128,3; 127,5; 118,0; 72,0; 52,0/49,0; 41,0/38,0; 34,0; 27,0; 26,0/24,0; 19,0.

IV(filme, CH_2Cl_2): 3406,3; 2940,7; 2855,6; 1634,6; 1452,4; 1397,0; 1266,2; 1064,7 cm^{-1} .

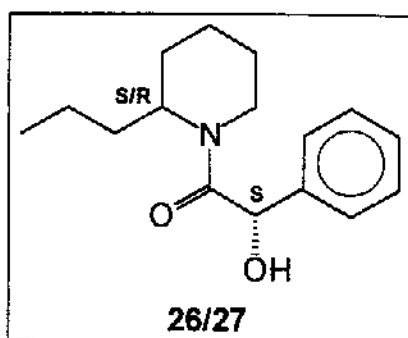
$[\alpha]_{\text{D}} = +4,3$ (c = 4; MeOH),

Análise elementar($\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{N}$):

esperado: C, 74,00 %; H, 8,10 %; N, 5,40 %.

obtido: C, 72,19 %; H, 7,98 %; N, 5,05 %.

N-[MANDELOIL]-2-PROPIL-PIPERIDINA (26/27).



Uma solução dos compostos **24/25** (2 mmol; 0,52 mg) em etanol (5 ml) foi colocada sob atmosfera de hidrogênio na presença de uma quantidade catalítica de Pd/C. Deixou-se sob agitação à temperatura ambiente e pressão ambiente por 24 h. Após a solução foi filtrada em celite e o resíduo lavado com éter etílico (3 x 30 ml), evaporou-se o solvente e a mistura

bruta foi purificada em coluna cromatográfica de sílica gel do tipo "flash" usando como eluente hexano:éter etílico (1:1), fornecendo 0,43 mg (1,65 mmol) dos compostos **26/27** (óleo incolor), mistura de diastereoisômeros, em 81 % de rendimento.

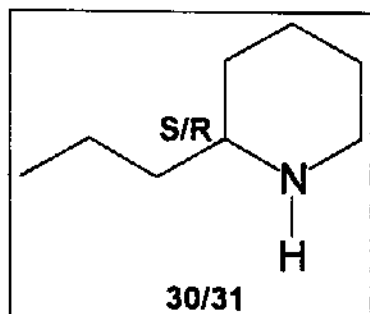
$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3): δ 7,50 (m,5H); 5,18-4,90 (m,1H); 4,80/4,50 (m,1H); 3,90-3,35 (m,2H); 3,00-2,50 (m,1H); 1,80-1,00 (m,10H); 0,80 (m,3H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75,4MHz, CDCl_3): δ 170,8/169,5; 140,0/136,0; 129,0; 128,8; 128,6; 71,5; 53,4/52,1; 49,7/49,3/47,8; 41,7/41,6/40,5; 37,9/36,7; 32,1/31,5; 28,0/27,9/27,3; 26,0/25,4; 19,6/19,4/19,9; 14,0.

IV(filme, CH_2Cl_2): 3387,7; 2934,3; 2866,7; 1630,0; 1452,0; 1266,0; 734,8 cm^{-1} .

$[\alpha]_D = + 15,0$ (c = 1,5; MeOH).

CONIINA (30/31).



Uma solução das amidas **26/27** (1,73 mmol; 0,358 g) em HCl 3 N:dioxano (1:1, 2ml), foi deixada sob refluxo durante 5 dias. Após evaporou-se a água e o dioxano à pressão reduzida, lavou-se o resíduo com éter etílico e concentrou-se em evaporador rotatório. A mistura foi purificada em coluna cromatográfica de sílica gel usando como eluente acetato de etila, fornecendo 0,113 g (0,69 mmol) das aminas **30/31** (óleo marrom-avermelhado), em 50 % de rendimento.

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3): δ 4,75 (s,1H); 3,45 (d, $J=12\text{Hz}$,1H); 2,95 (m,1H); 2,81 (m,1H); 1,90 (m,5H); 1,70 (m,2H); 1,45 (m,3H); 0,90 (m,3H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75,4MHz, CDCl_3): δ 57,0; 44,5; 35,0; 28,0; 22,2; 22,4; 18,5; 13,5.

IV(filme, CH_2Cl_2): 3433,3; 2933,3; 2788,9; 2740,0; 2573,2; 2507,6; 1589,0; 1446,2 cm^{-1} .

Coniina (**30/31**), $[\alpha]_{\text{D}} = + 8,5$ ($c = 2,5$; EtOH).

Coniina.HCl (**30/31**), $[\alpha]_{\text{D}} = + 4,2$ ($c = 1,0$; EtOH).

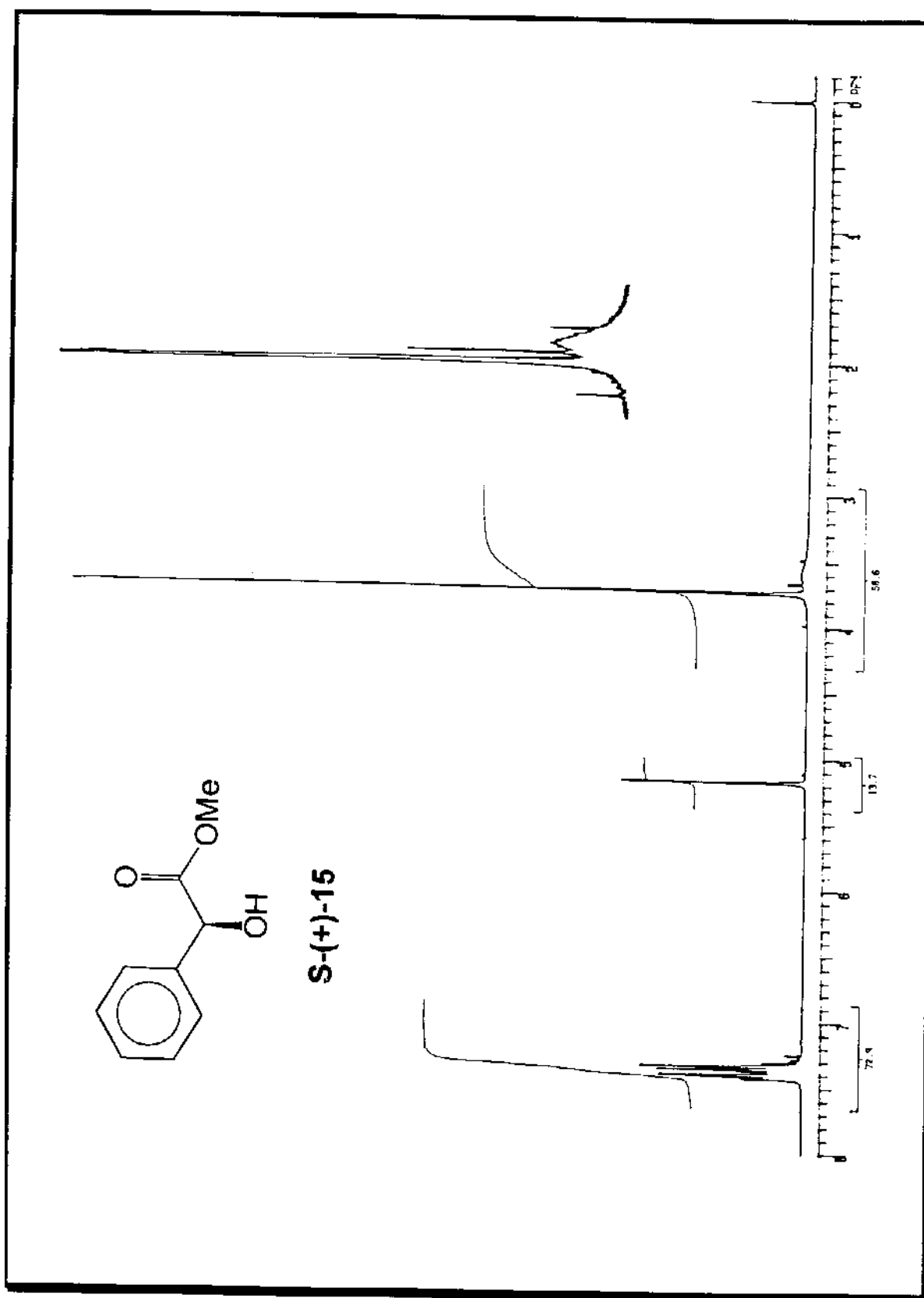
Literatura:

(S)-Coniina, $[\alpha]_{\text{D}} = + 7,7$ ($c = 0,38$; CHCl_3).

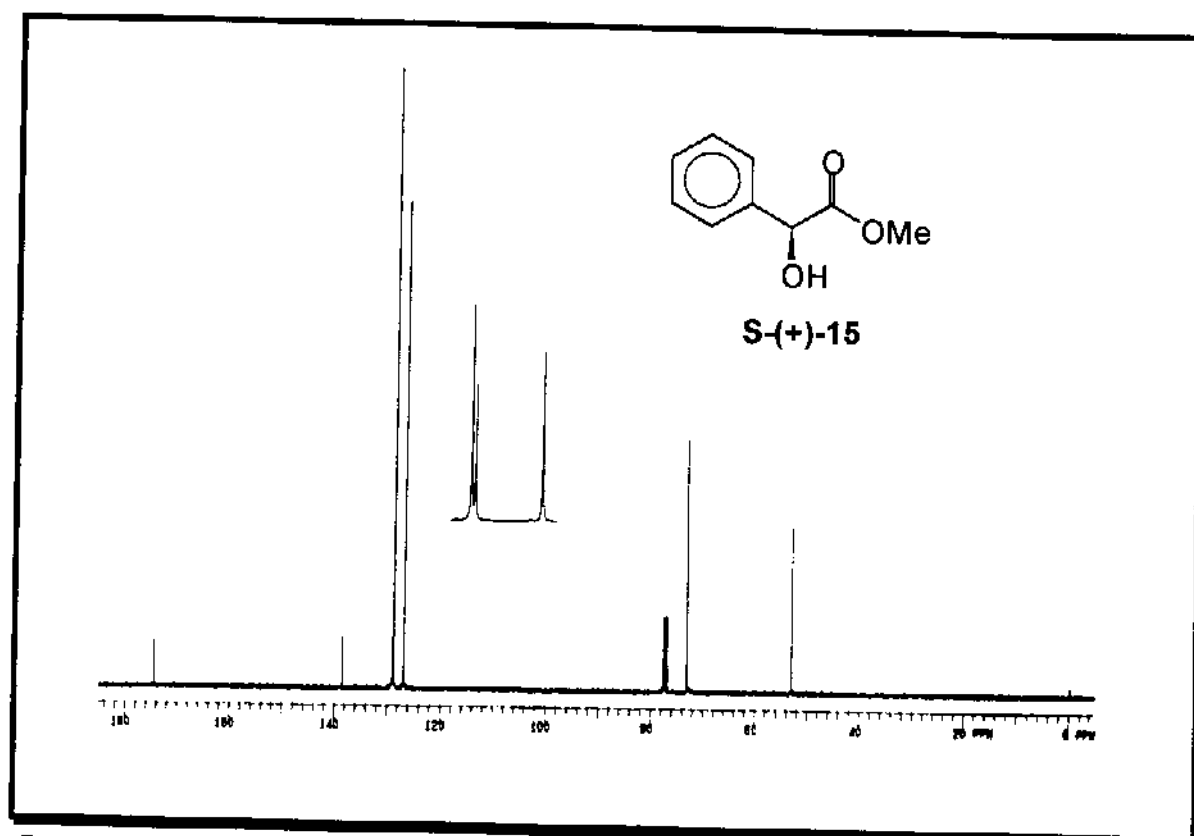
(S)-Coniina.HCl, $[\alpha]_{\text{D}} = + 5,2$ ($c = 1,0$; EtOH).

(R)-Coniina.HCl, $[\alpha]_{\text{D}} = - 9,2$ ($c = 0,8$; EtOH).

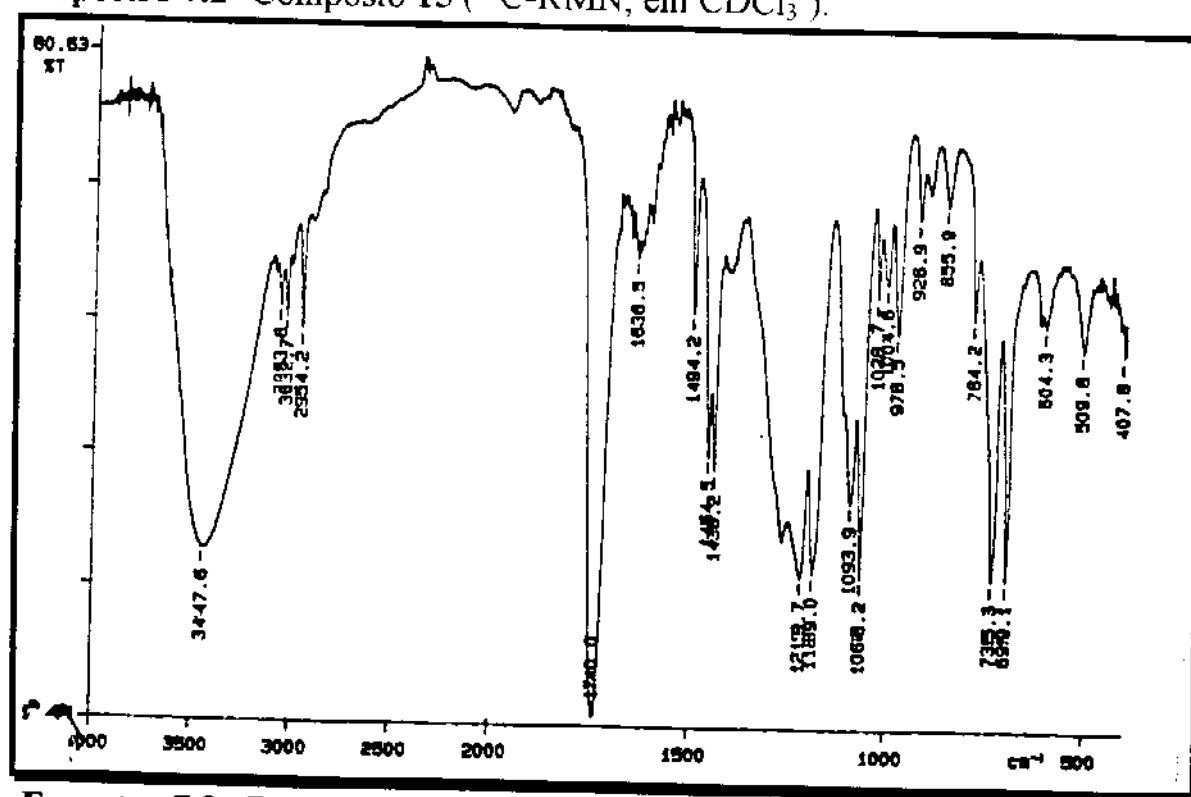
7.ESPECTROS DE RMN



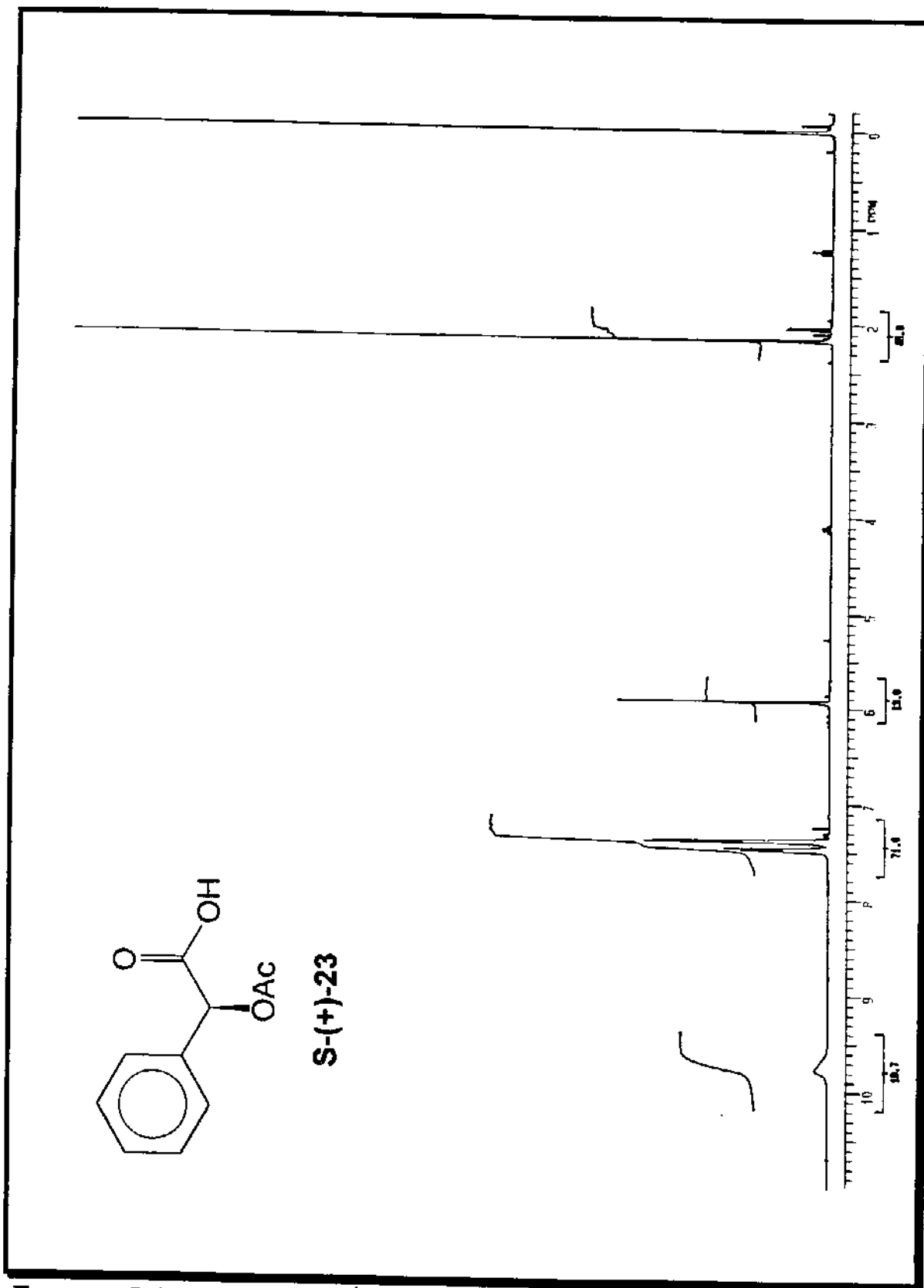
Espectro 7.1- Composto 15 (^1H -RMN, em CDCl_3).



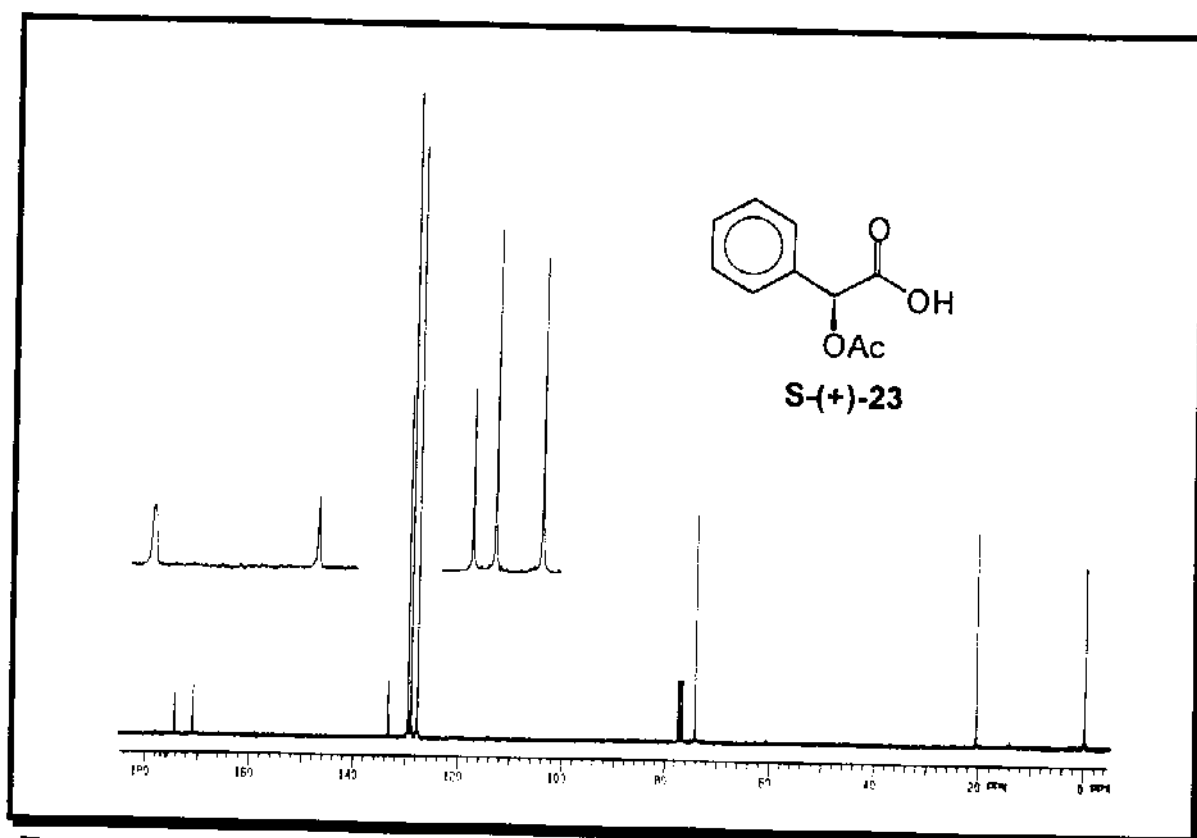
Espectro 7.2- Composto 15 (^{13}C -RMN, em CDCl_3).



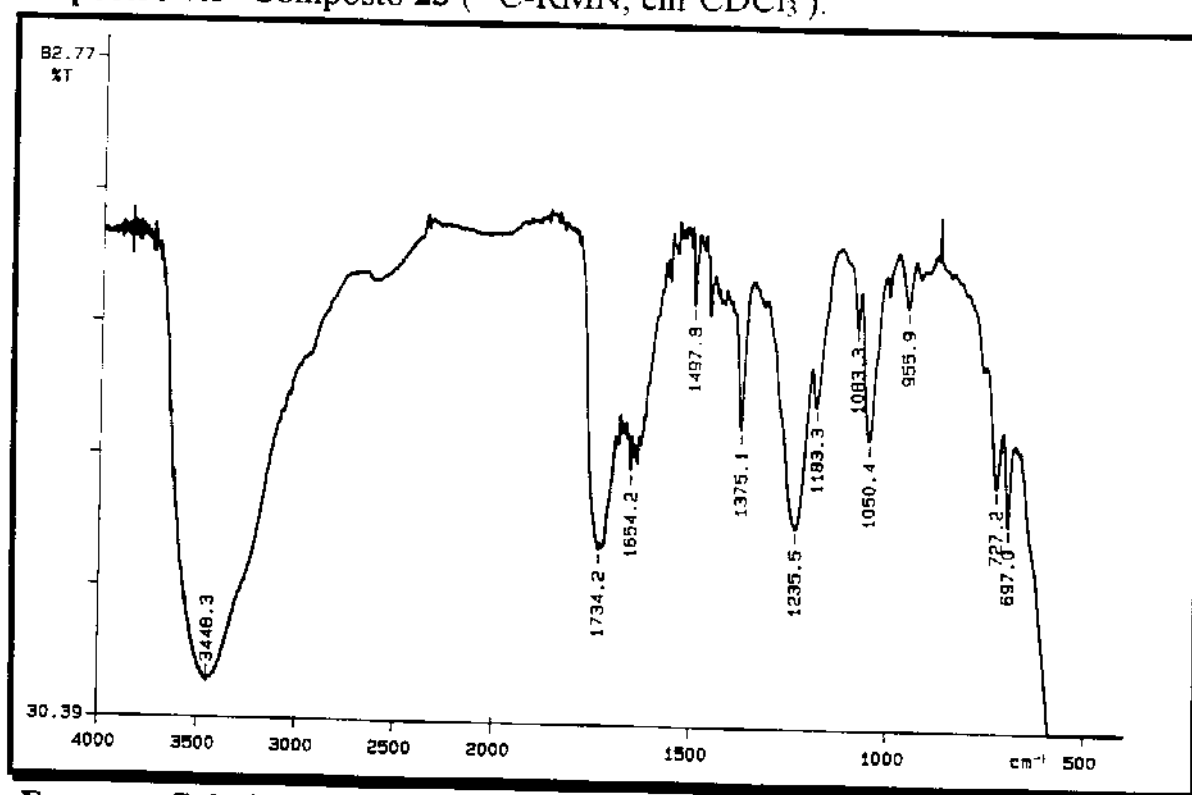
Espectro 7.3- Composto 15 (IV, filme em CH_2Cl_2).



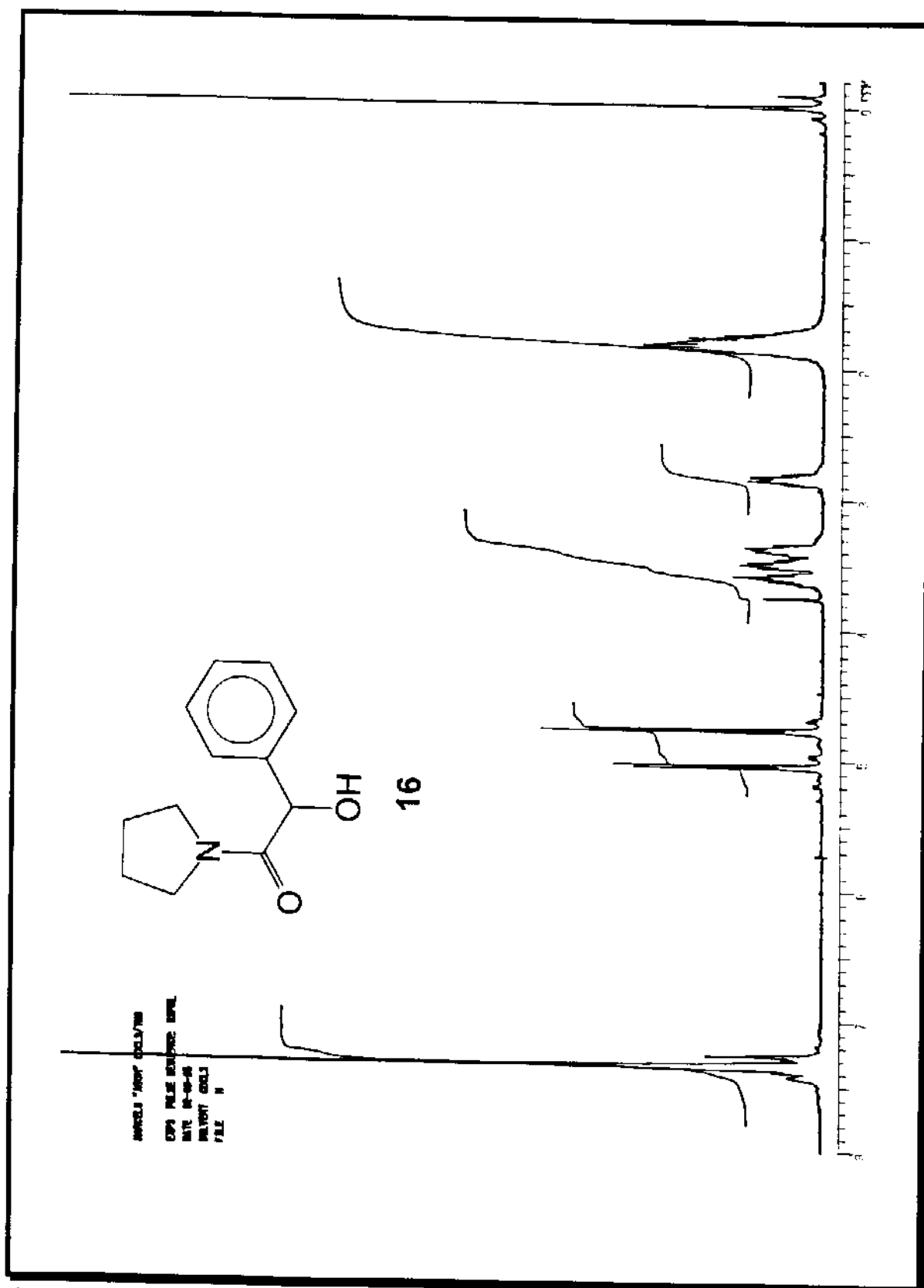
Espectro 7.4- Composto 23 (¹H-RMN, em CDCl₃).



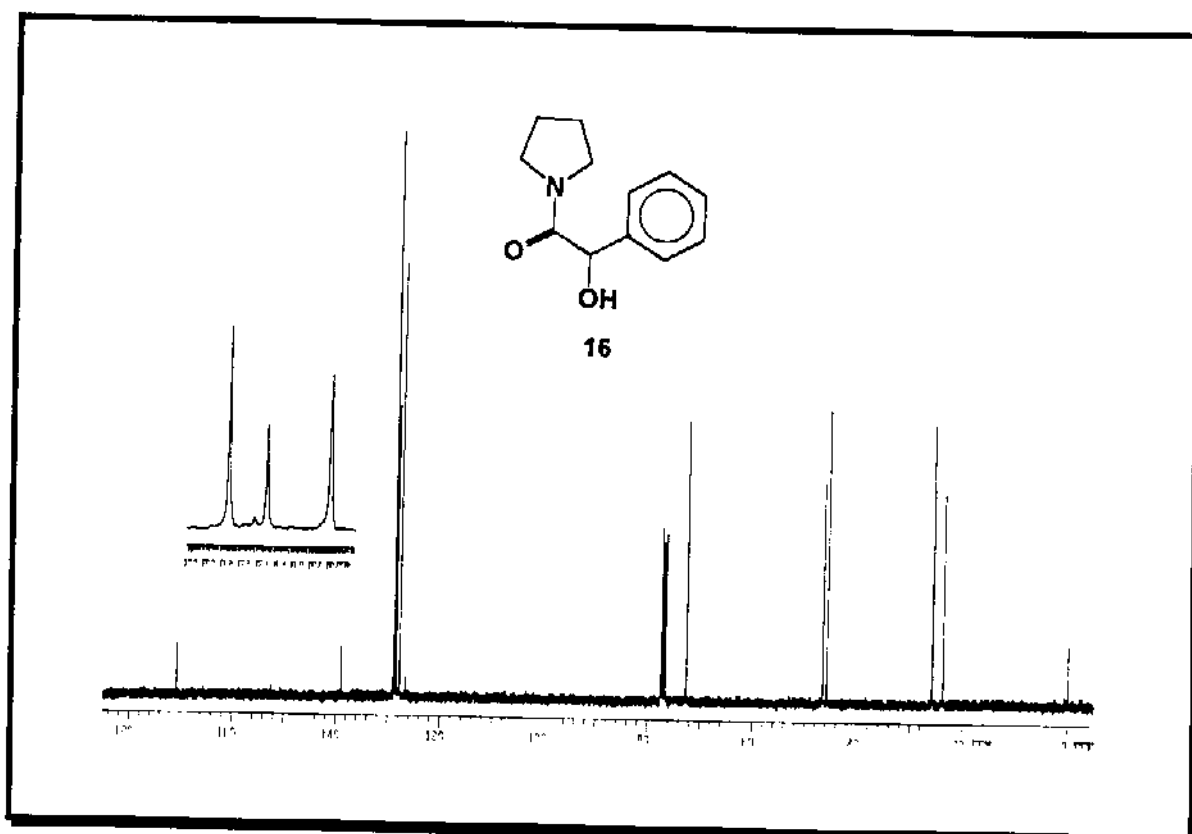
Espectro 7.5- Composto 23 (^{13}C -RMN, em CDCl_3).



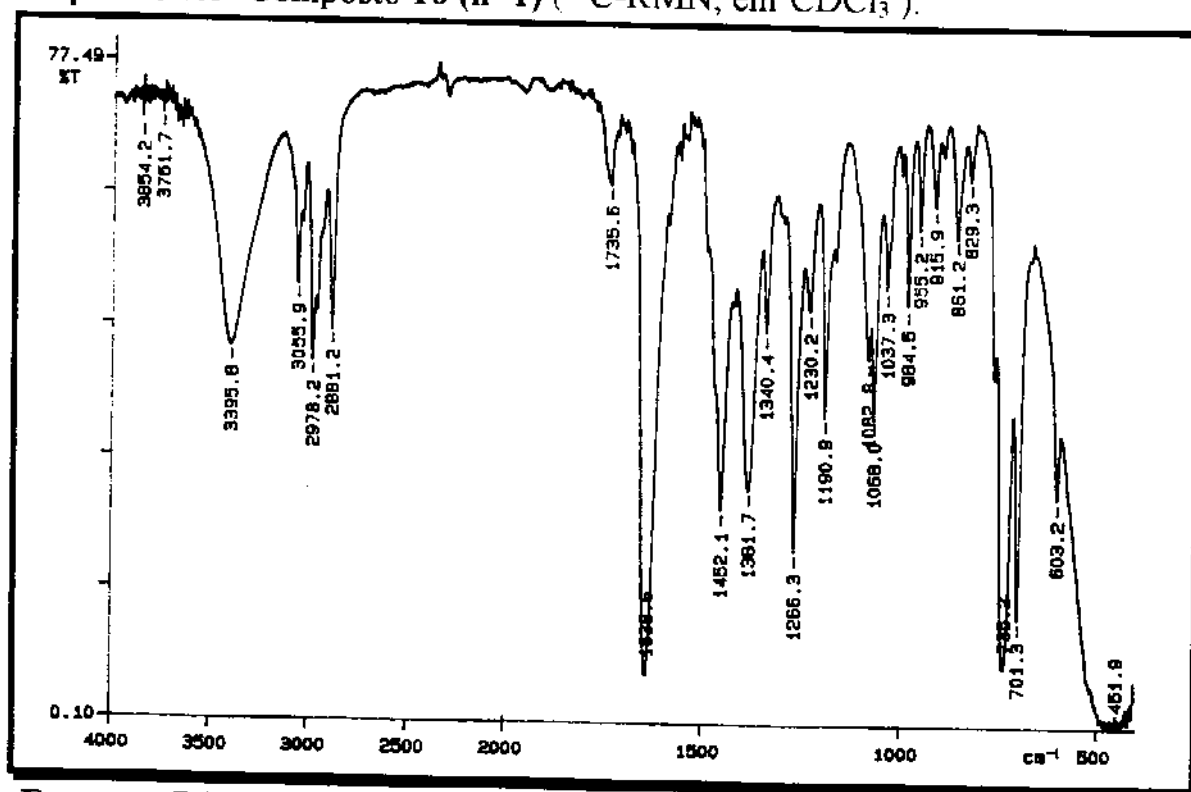
Espectro 7.6- Composto 23 (IV, filme em CH_2Cl_2).



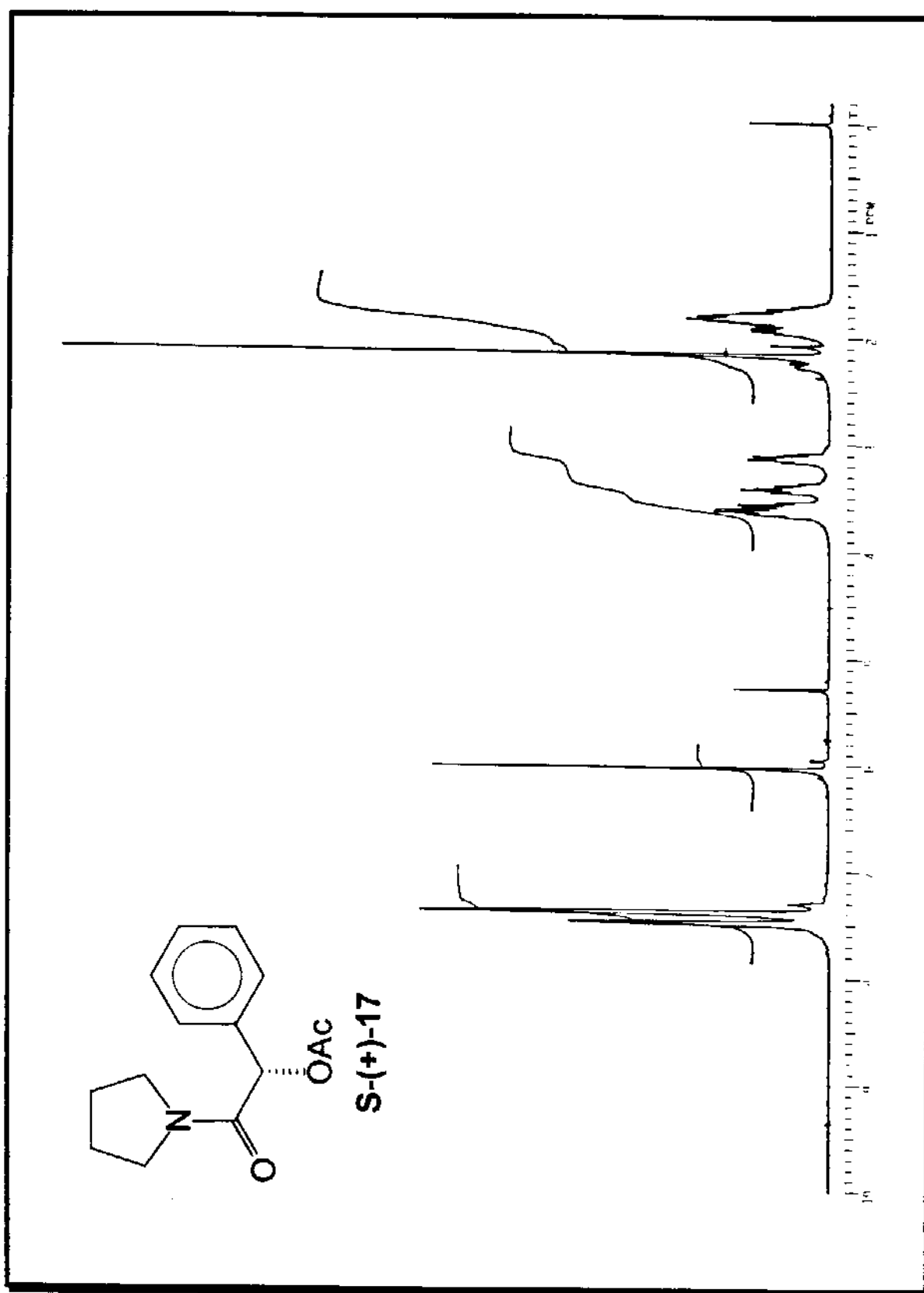
Espectro 7.7- Composto 16 (n=1) (^1H -RMN, em CDCl_3).

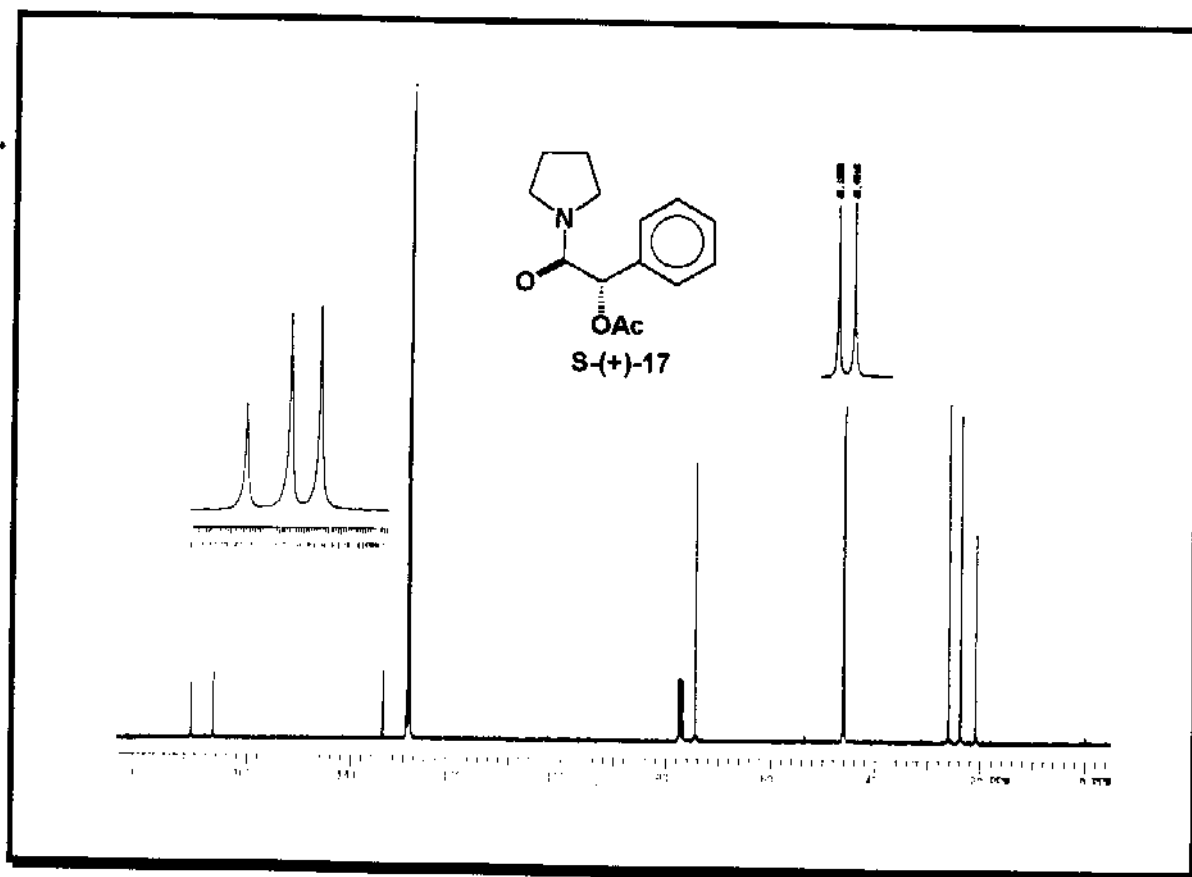


Espectro 7.8- Composto 16 (n=1) (^{13}C -RMN, em CDCl_3).

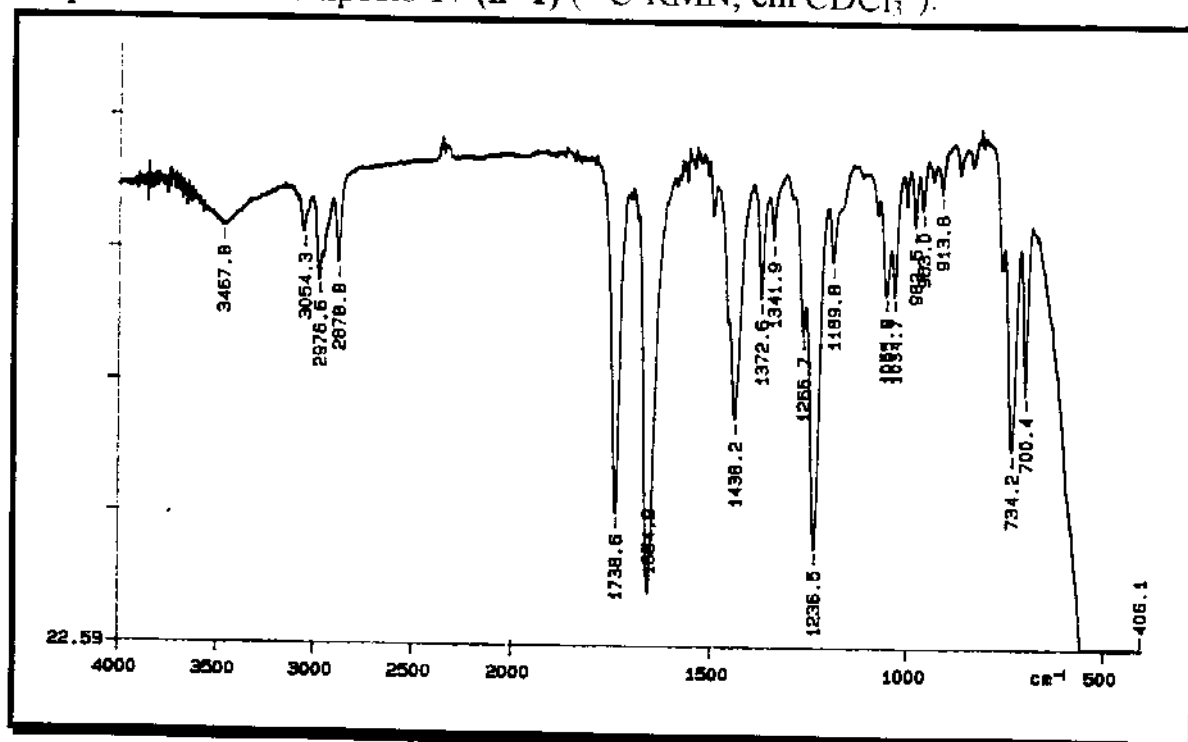


Espectro 7.9- Composto 16 (n=1) (IV, filme em CH_2Cl_2).

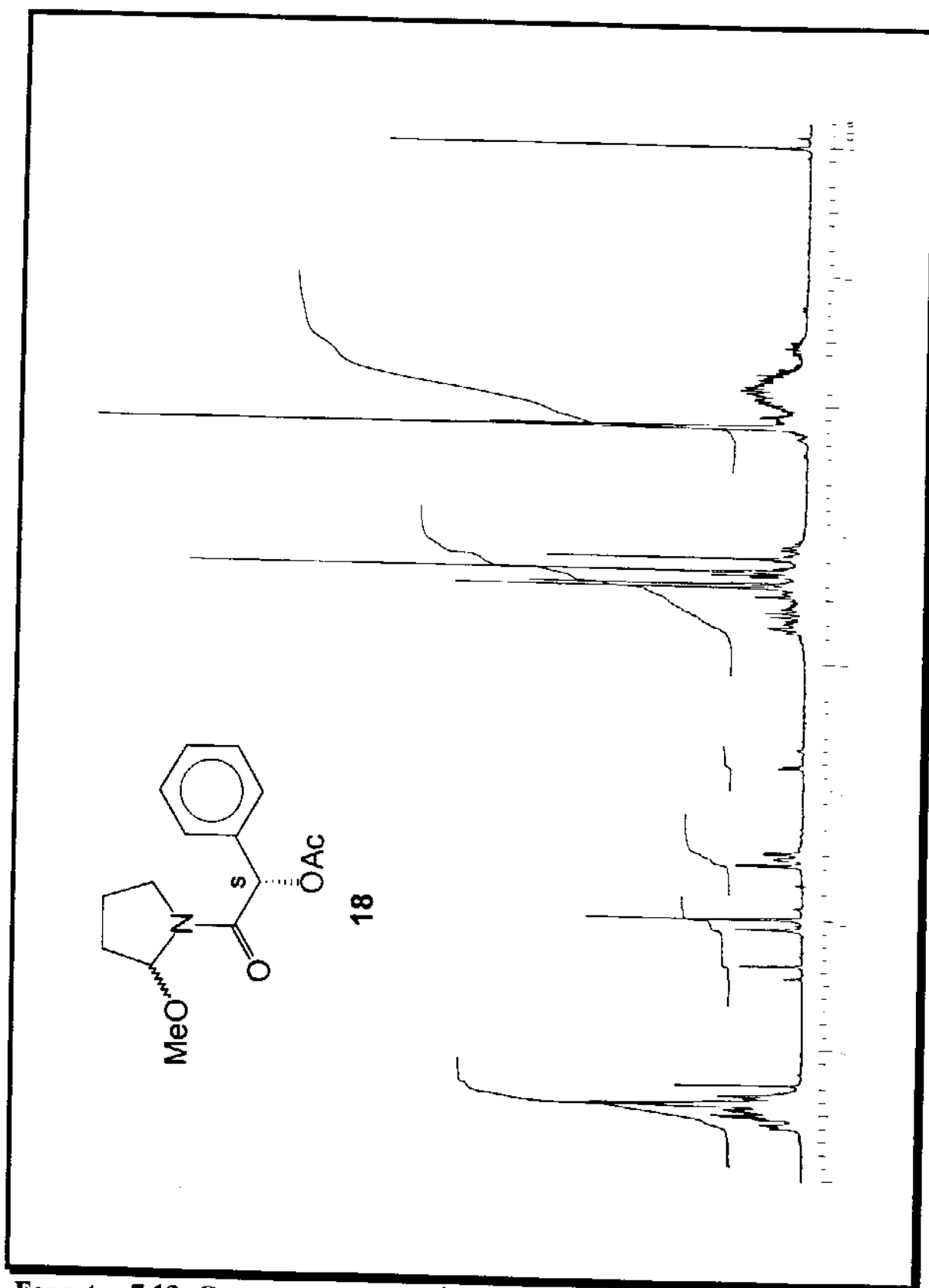




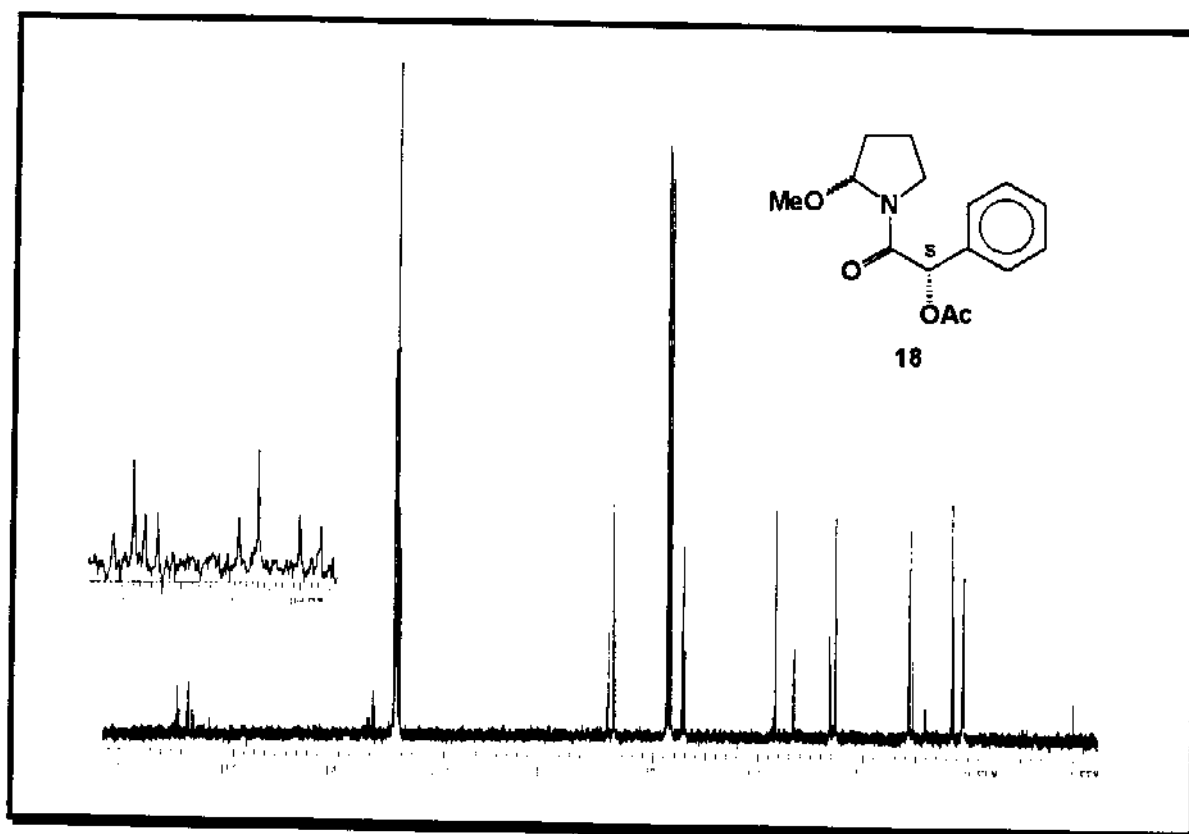
Espectro 7.11- Composto 17 (n=1) (^{13}C -RMN, em CDCl_3).



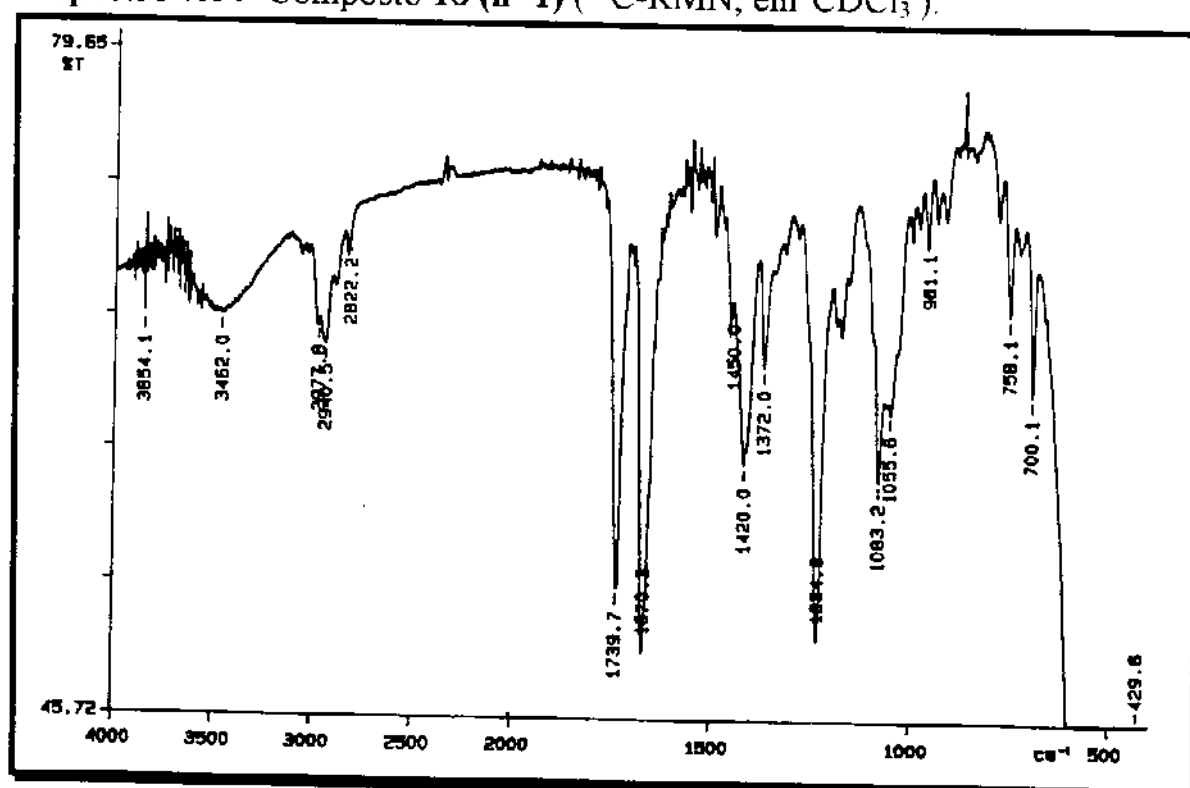
Espectro 7.12- Composto 17 (n=1) (IV, filme em CH_2Cl_2).



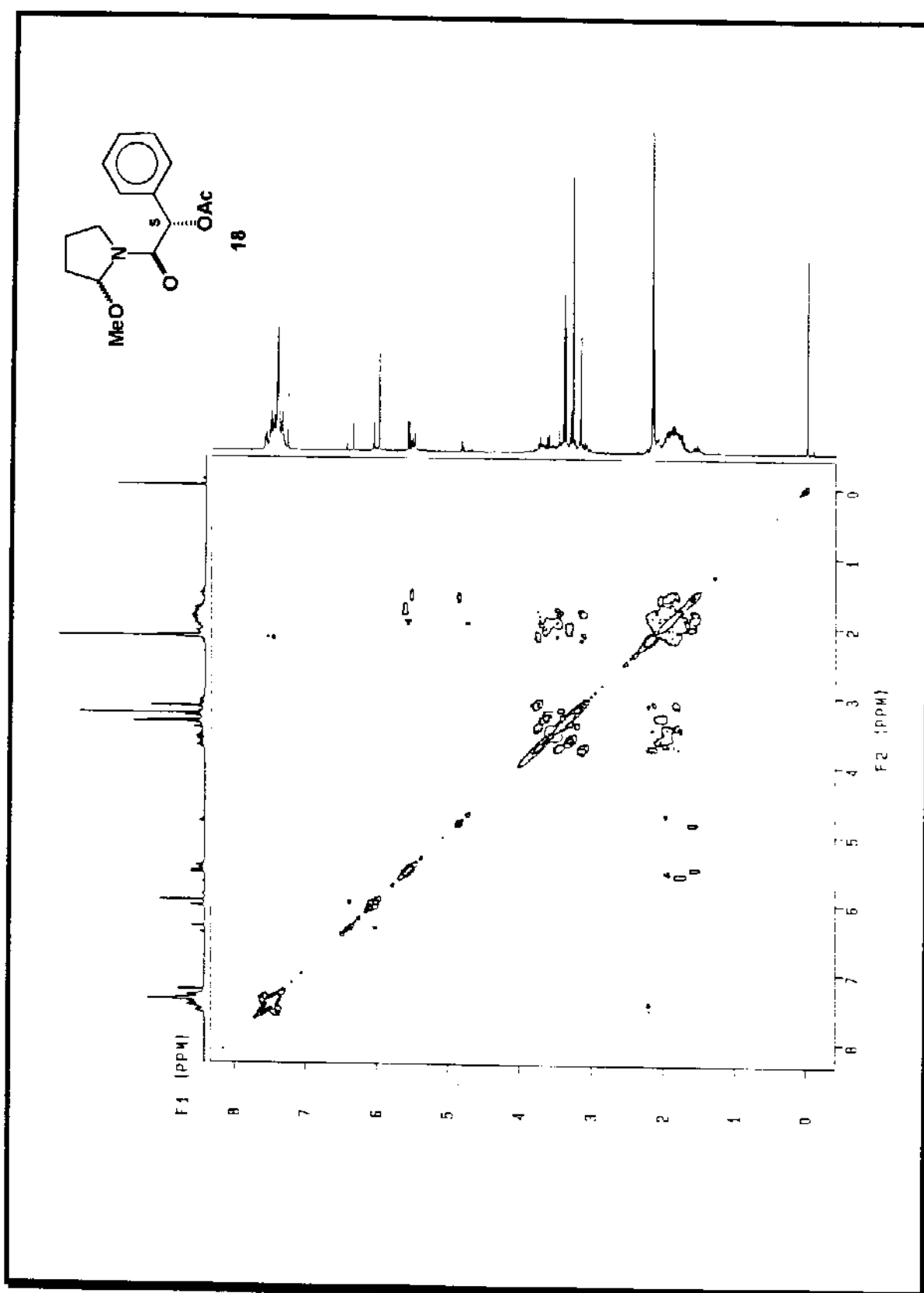
Espectro 7.13- Composto 18 (n=1) (^1H -RMN, em CDCl_3).



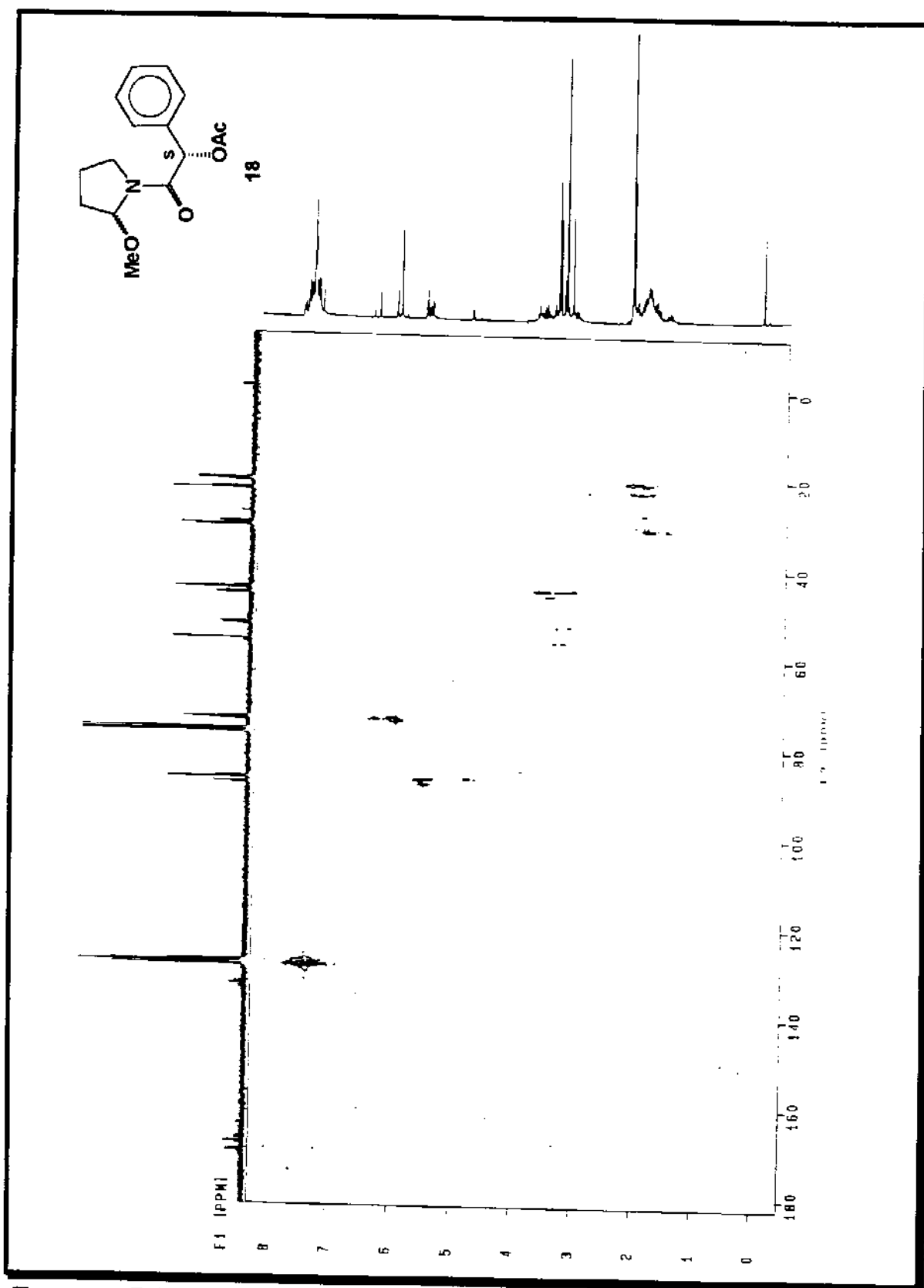
Espectro 7.14- Composto 18 (n=1) (^{13}C -RMN, em CDCl_3).



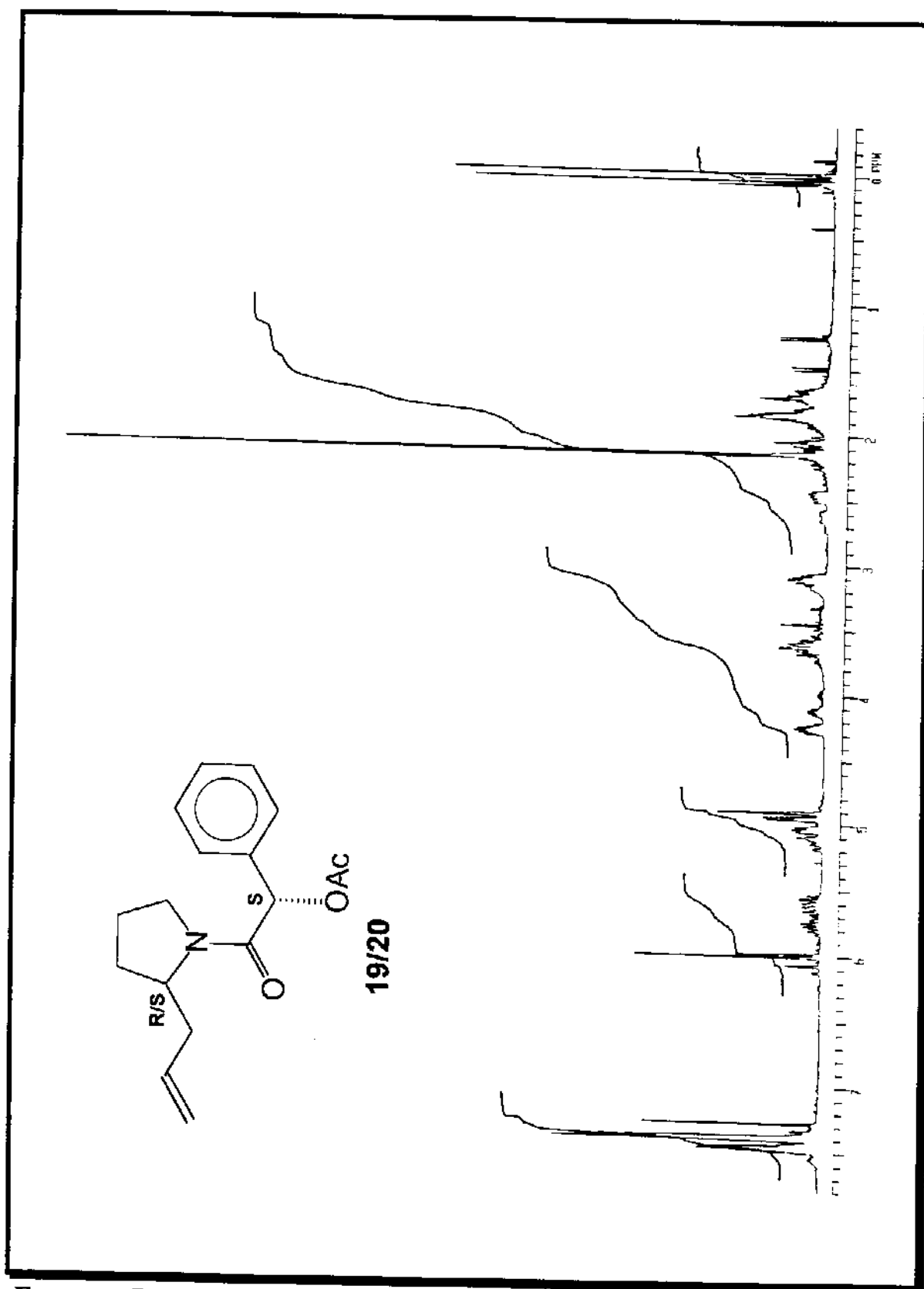
Espectro 7.15- Composto 18 (n=1) (IV, filme em CH_2Cl_2).



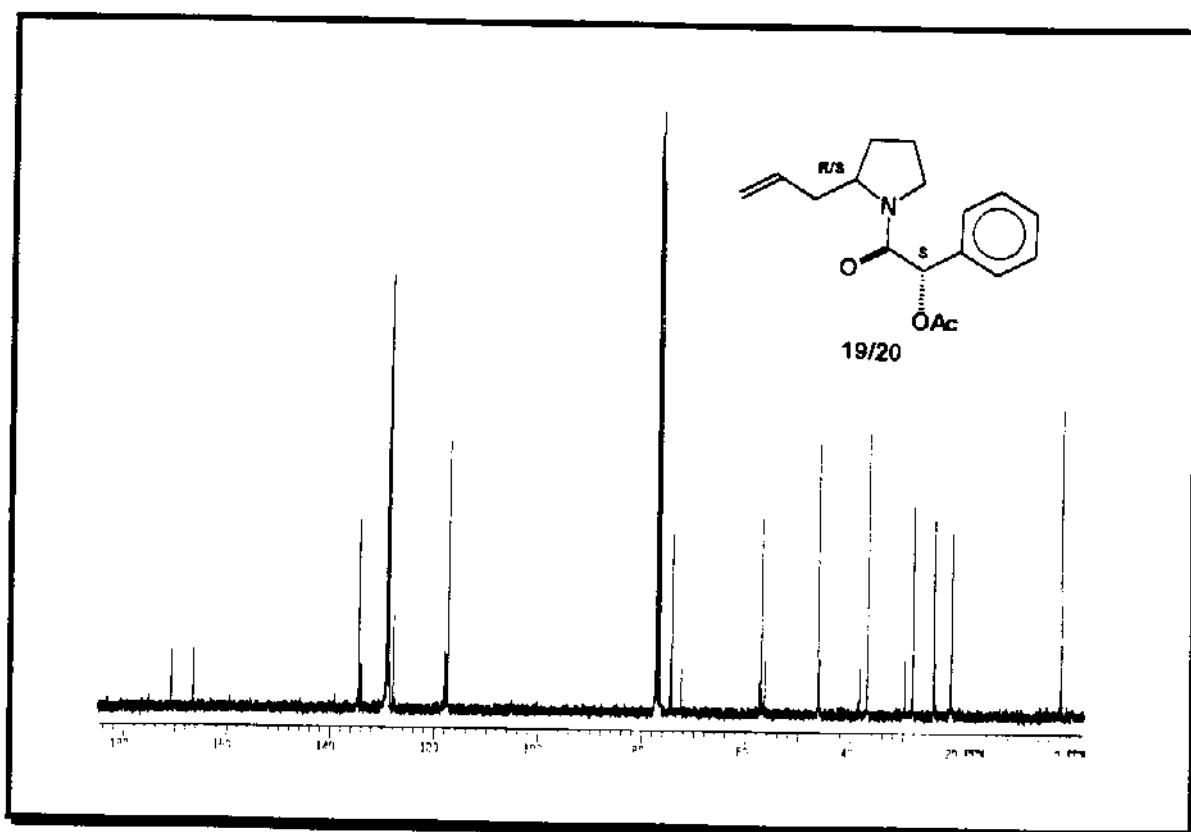
Espectro 7.16- Composto 18 (n=1) (COSY).



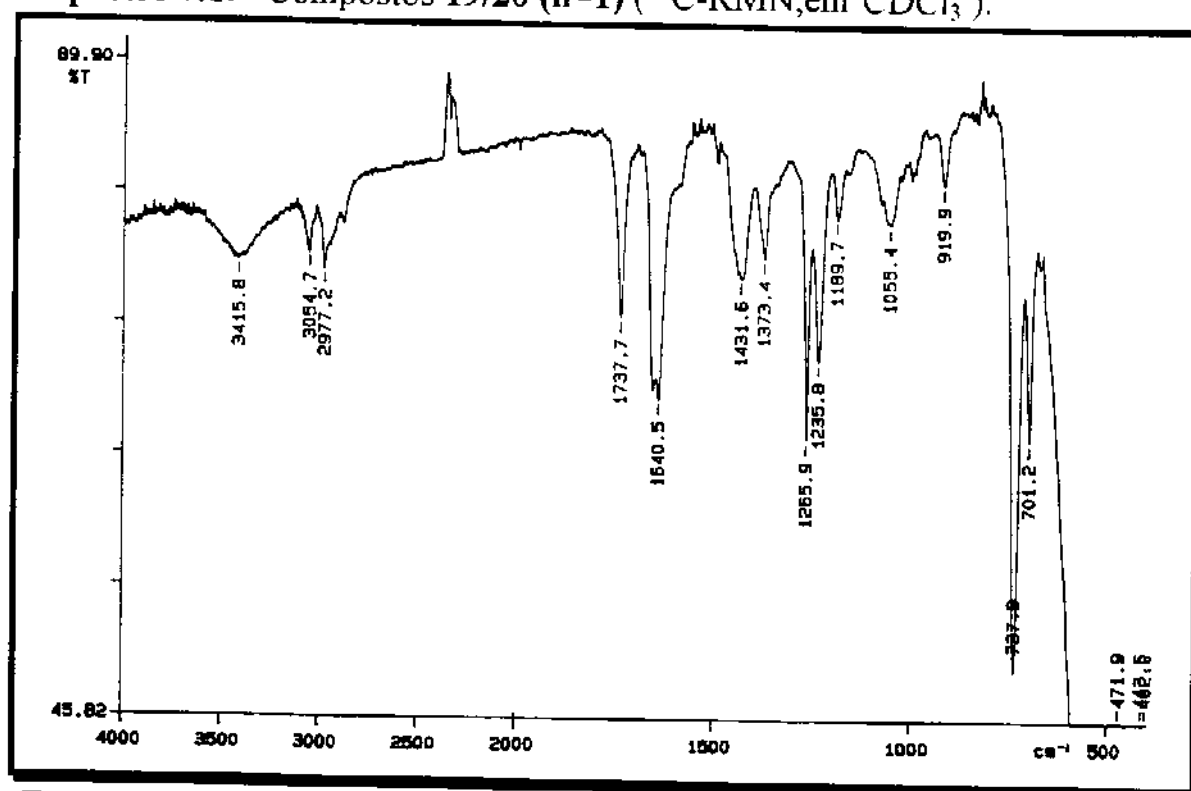
Espectro 7.17- Composto 18 (n=1) (HETCOR).



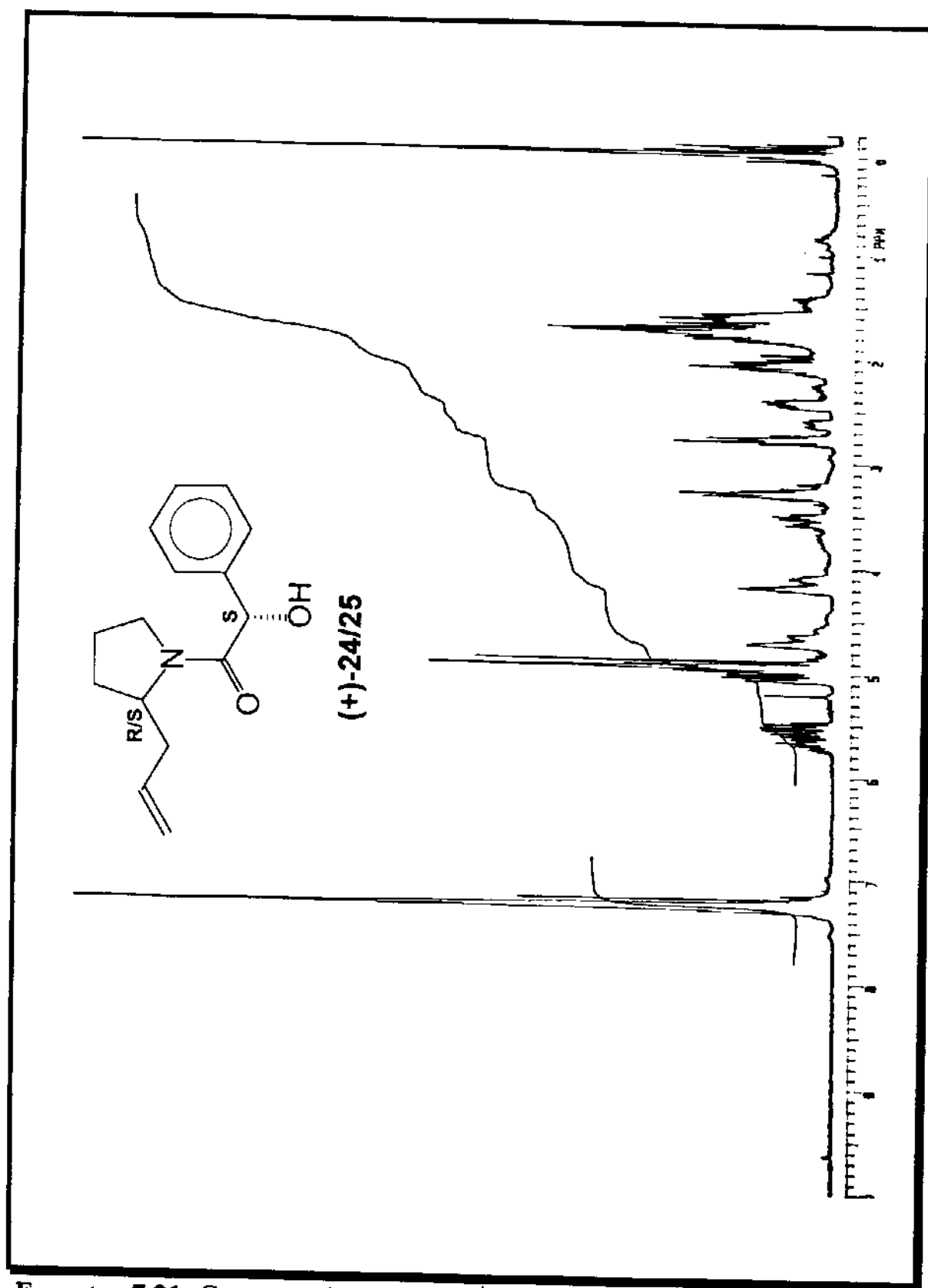
Espectro 7.18- Compostos 19/20 (n=1) (¹H-RMN, em CDCl₃).



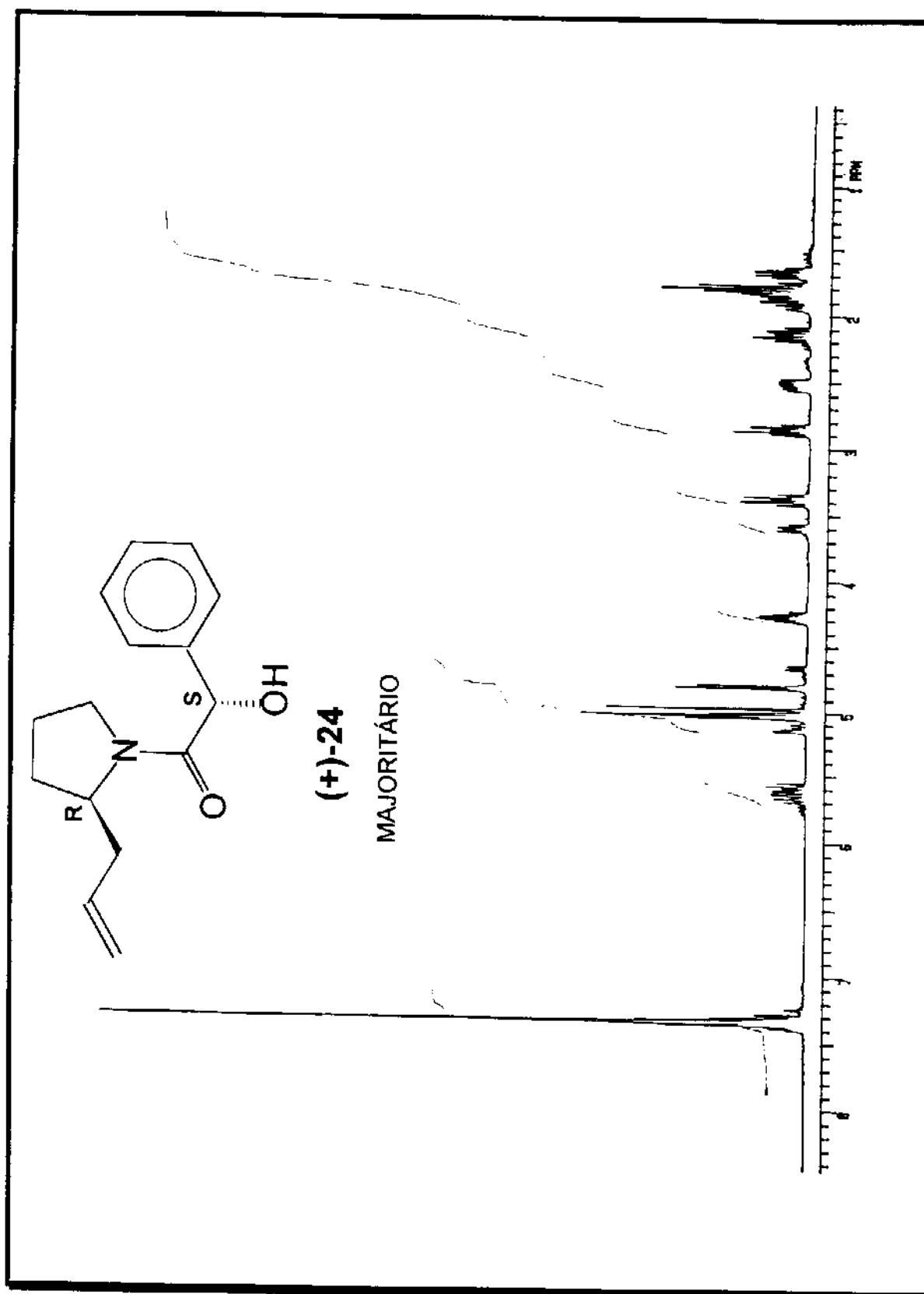
Espectro 7.19- Compostos 19/20 (n=1) (^{13}C -RMN, em CDCl_3).



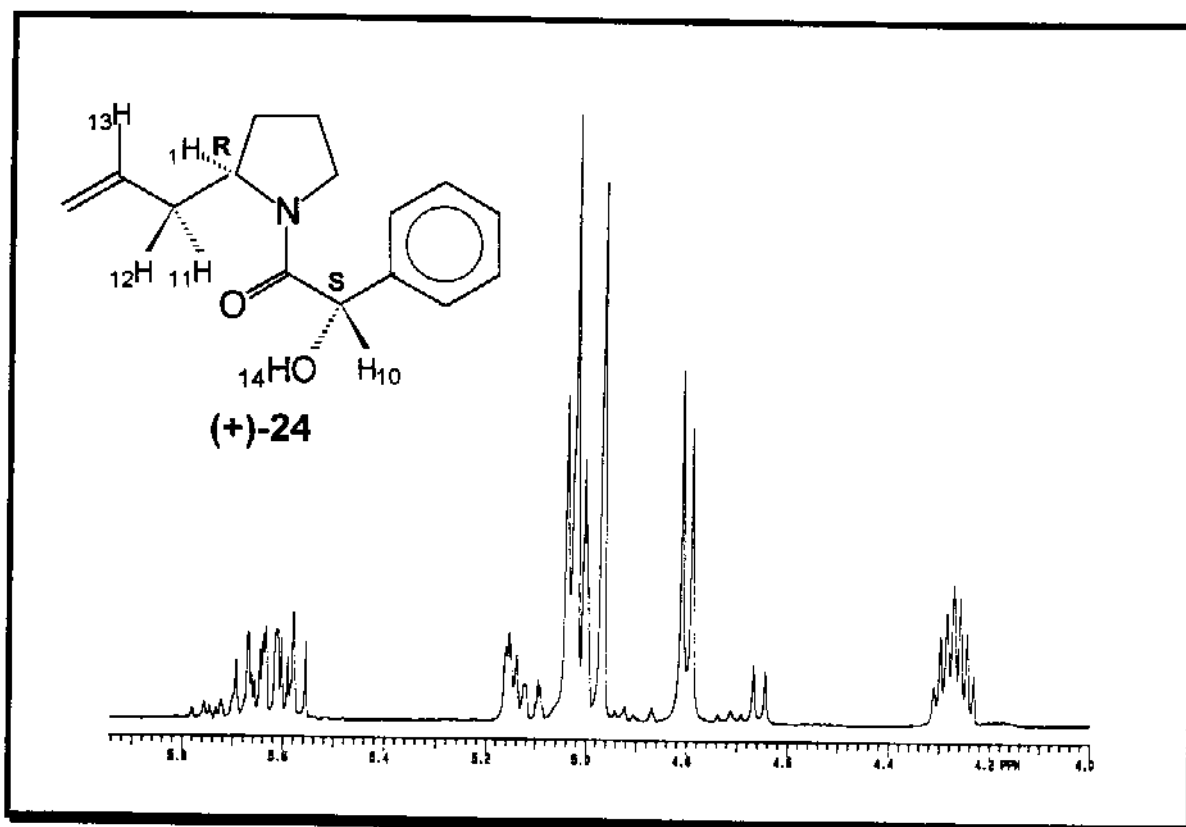
Espectro 7.20- Compostos 19/20 (n=1) (IV, filme em CH_2Cl_2).



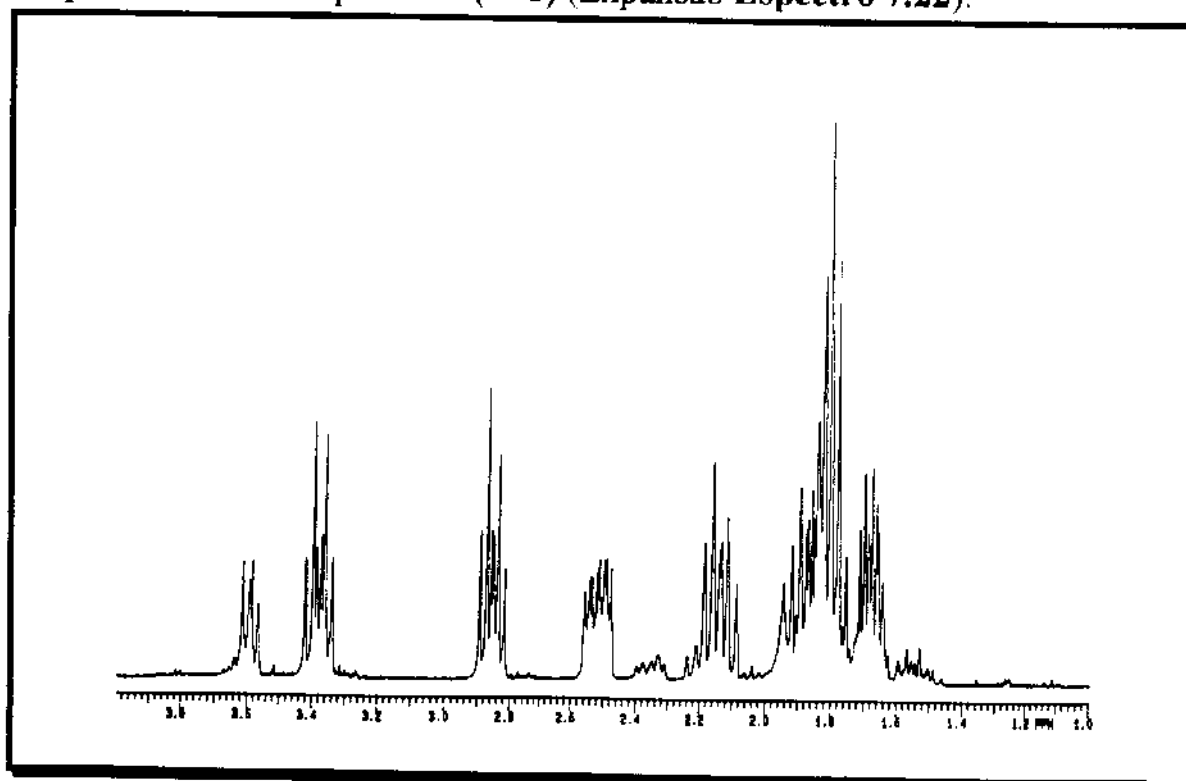
Espectro 7.21- Composto 24/25 (n=1) ($^1\text{H-RMN}$, em CDCl_3).



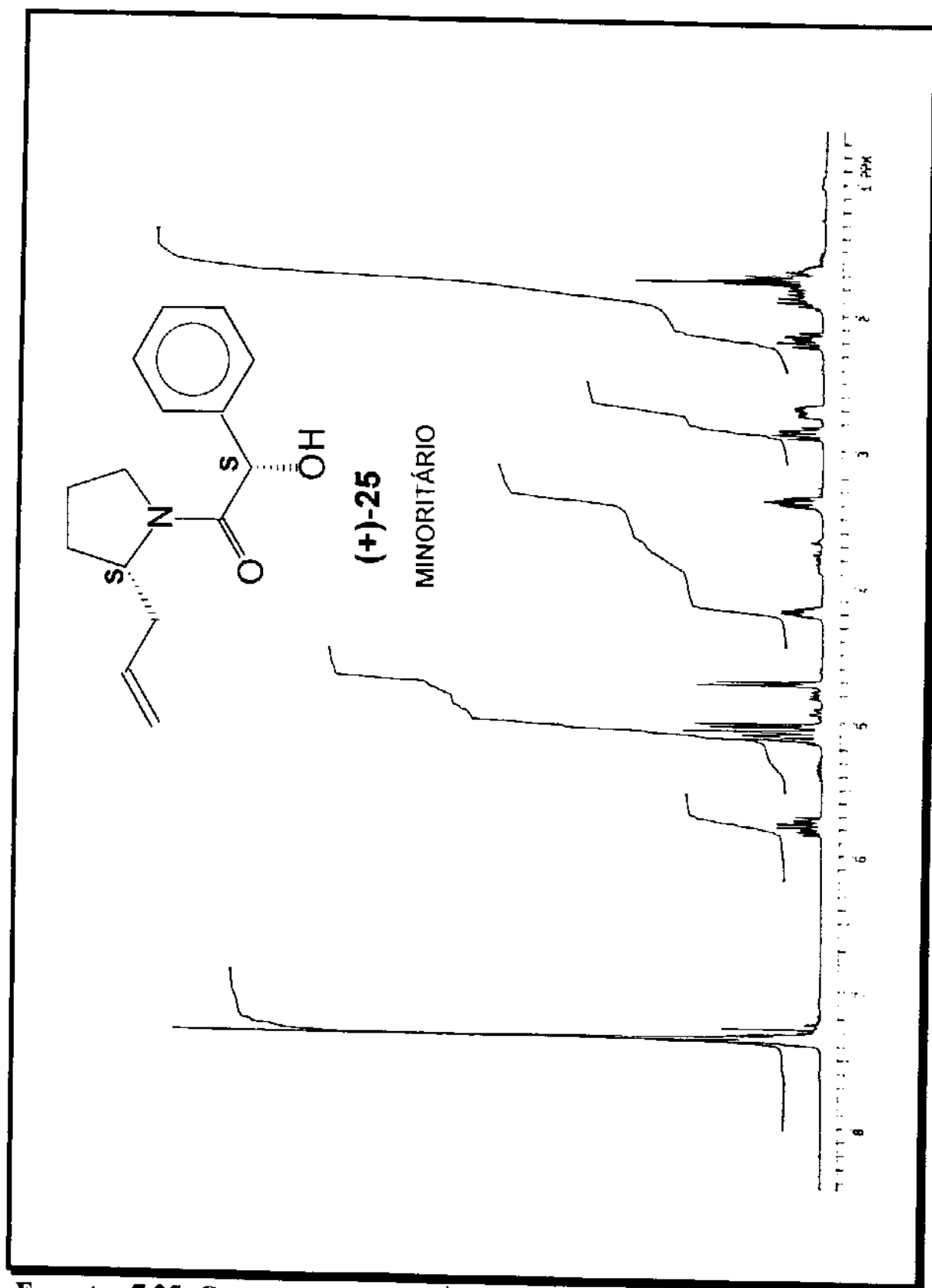
Espectro 7.22- Composto 24 ($n=1$) ($^1\text{H-RMN}$, em CDCl_3).

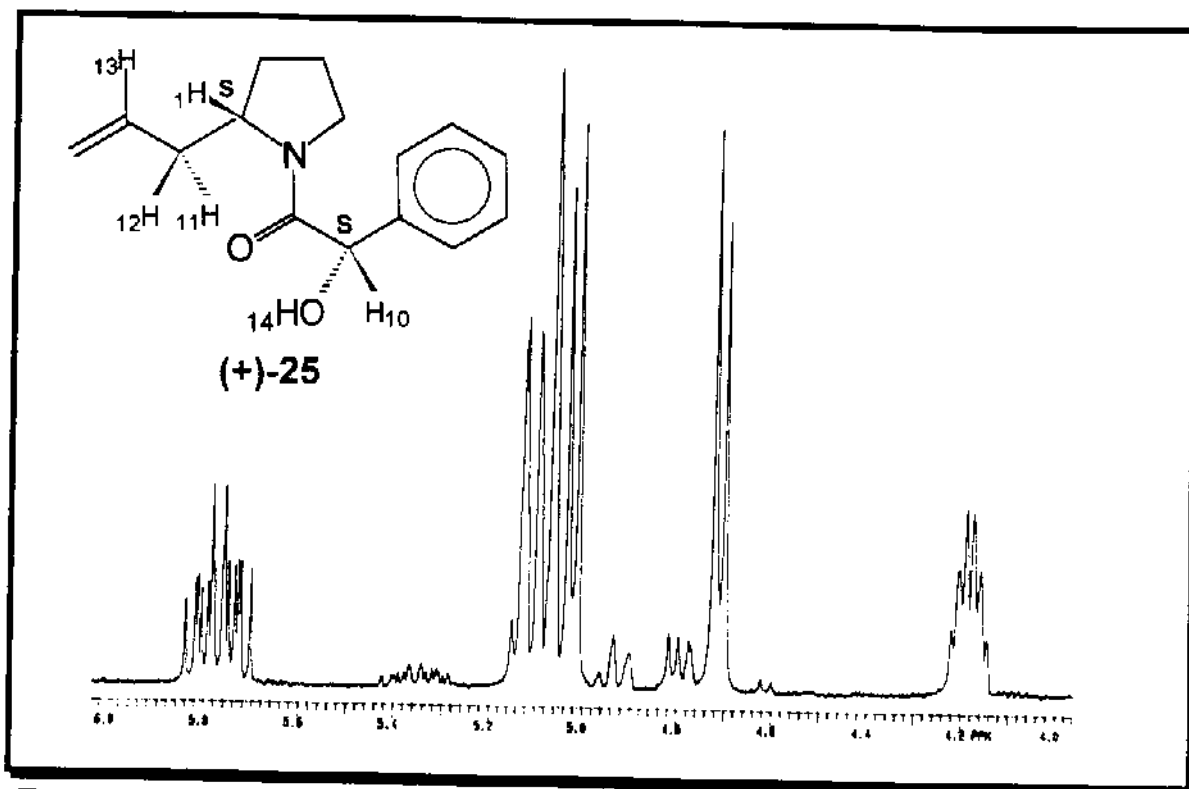


Espectro 7.23- Composto 24 (n=1) (Expansão Espectro 7.22).

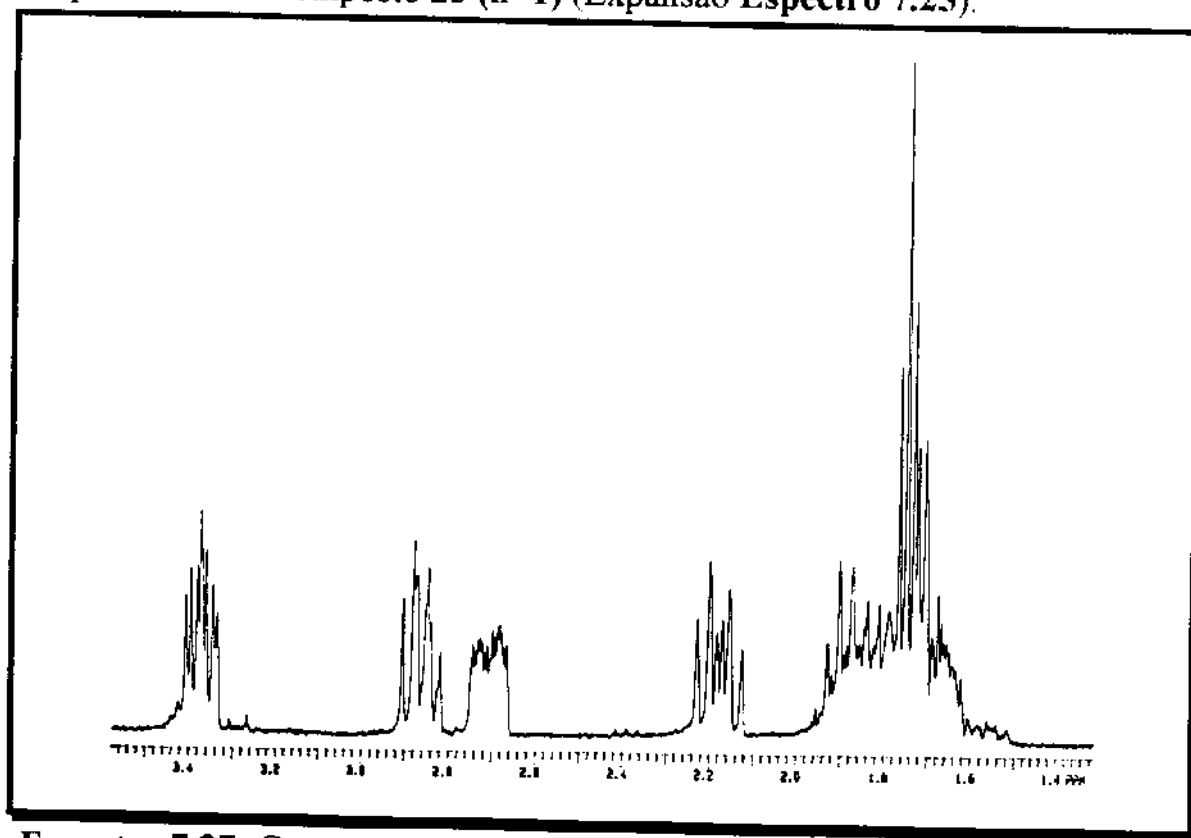


Espectro 7.24- Composto 24 (n=1) (Expansão Espectro 7.22).

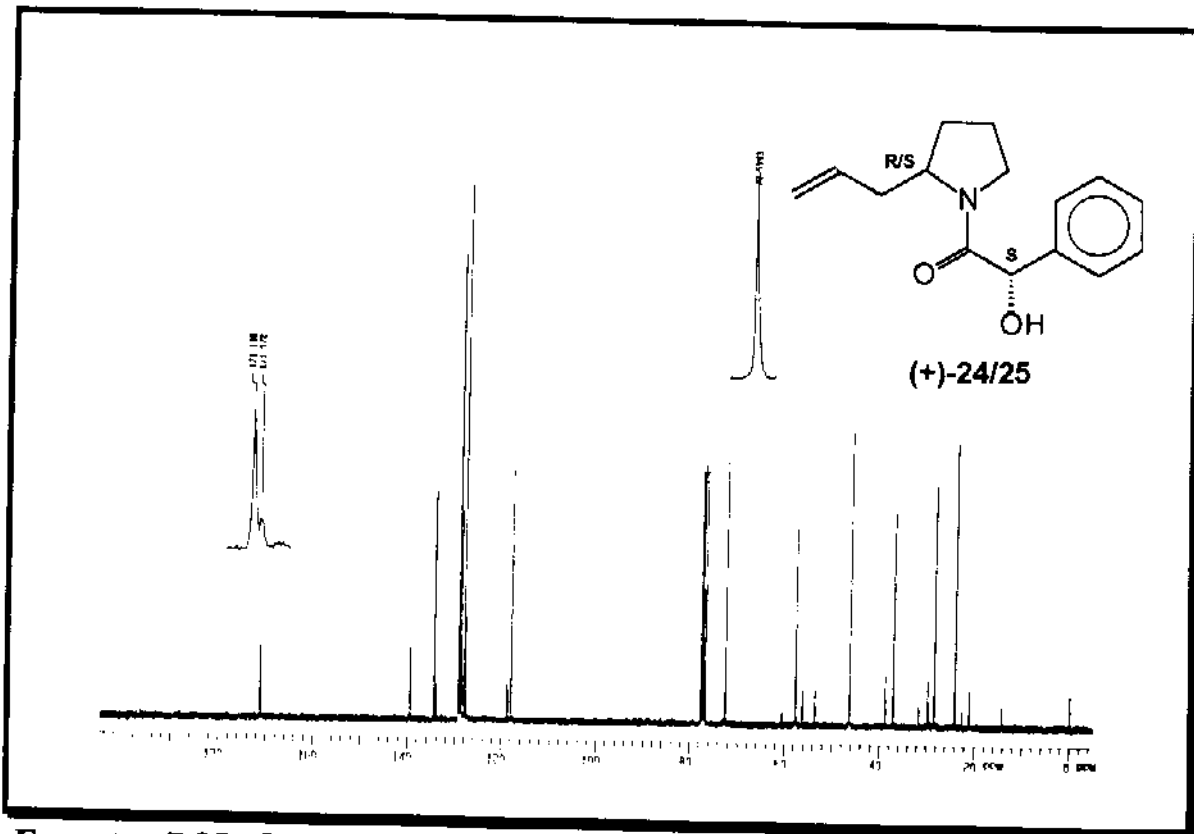




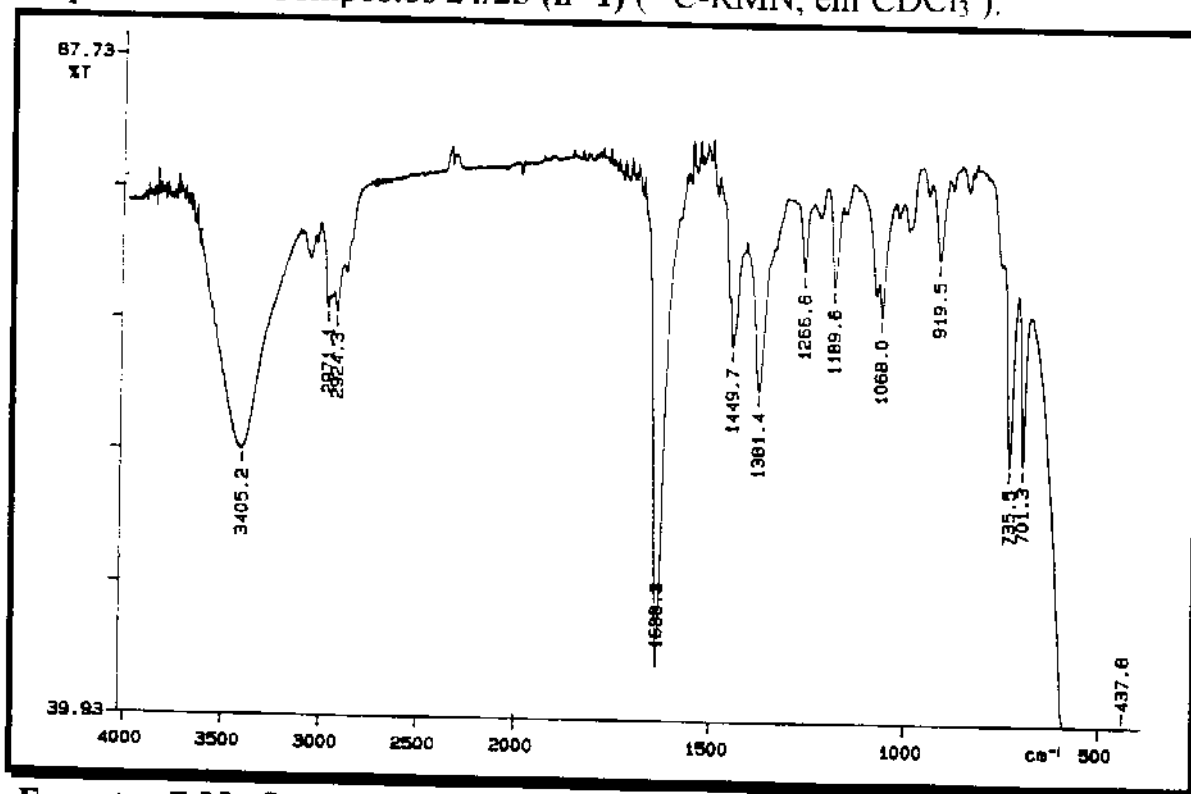
Espectro 7.26- Composto 25 (n=1) (Expansão Espectro 7.25).



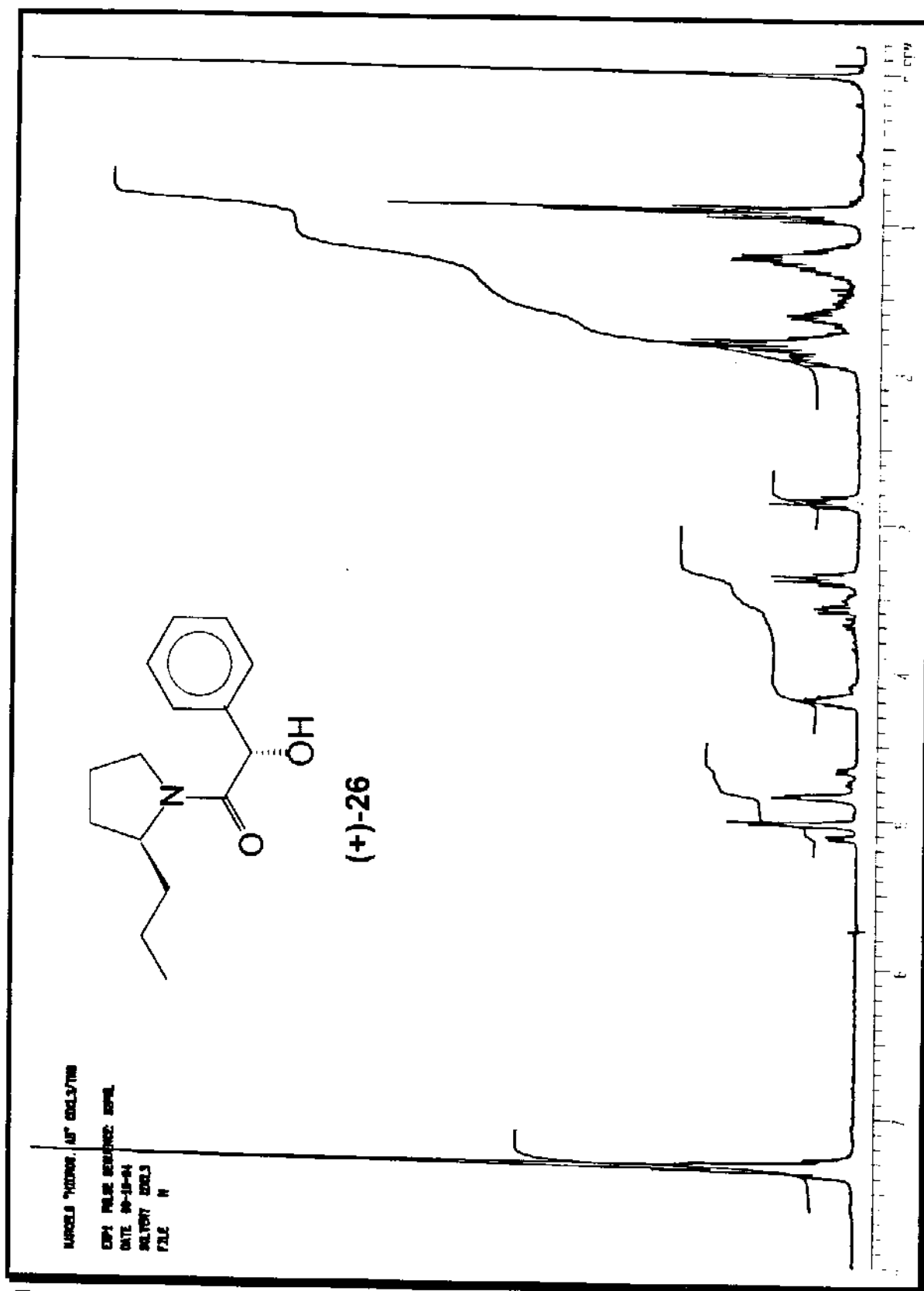
Espectro 7.27- Composto 25 (n=1) (Expansão Espectro 7.25).



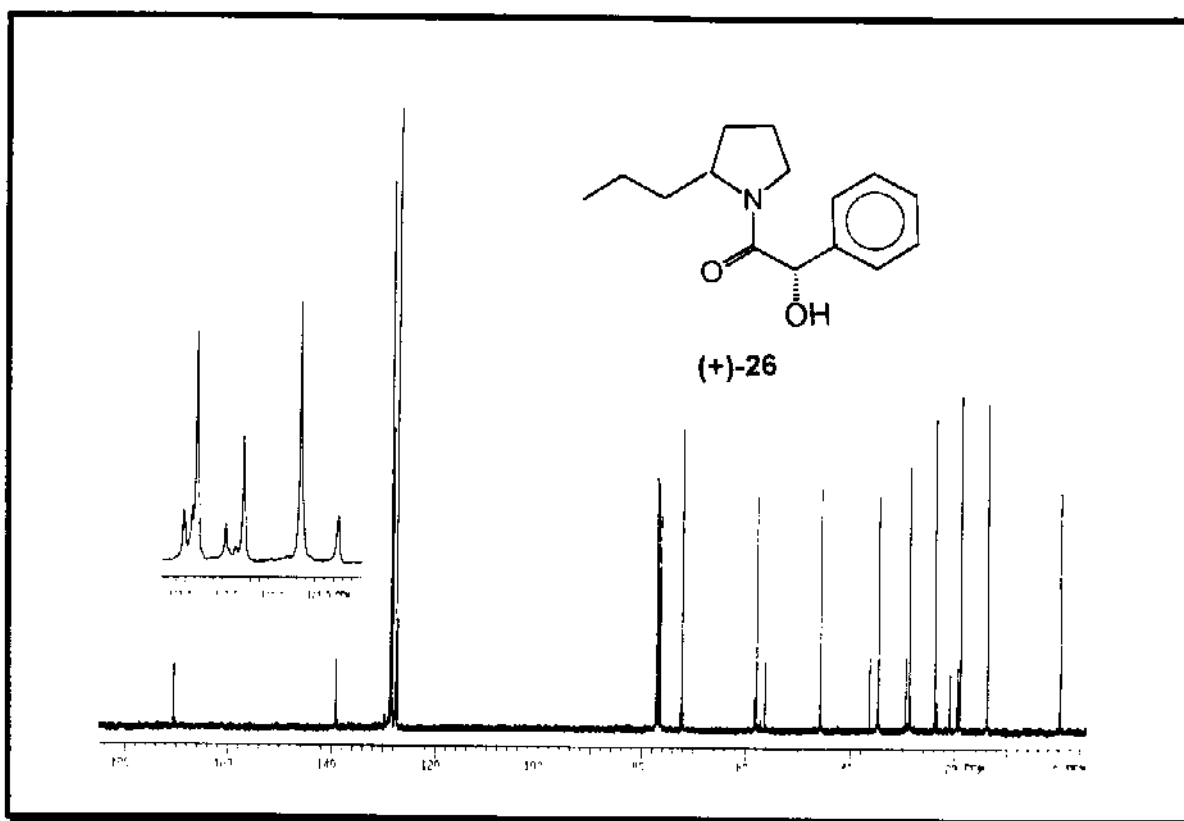
Espectro 7.28- Compostos 24/25 (n=1) (^{13}C -RMN, em CDCl_3).



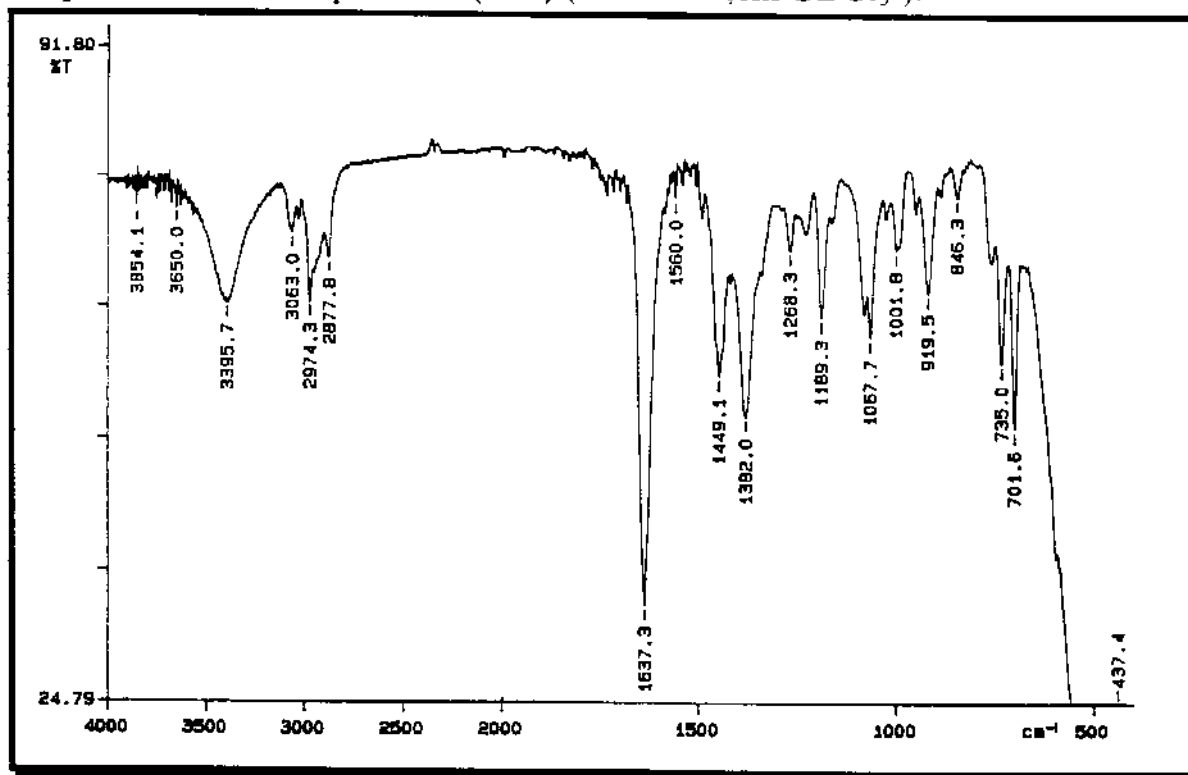
Espectro 7.29- Compostos 24/25 (n=1) (IV, filme em CH_2Cl_2).



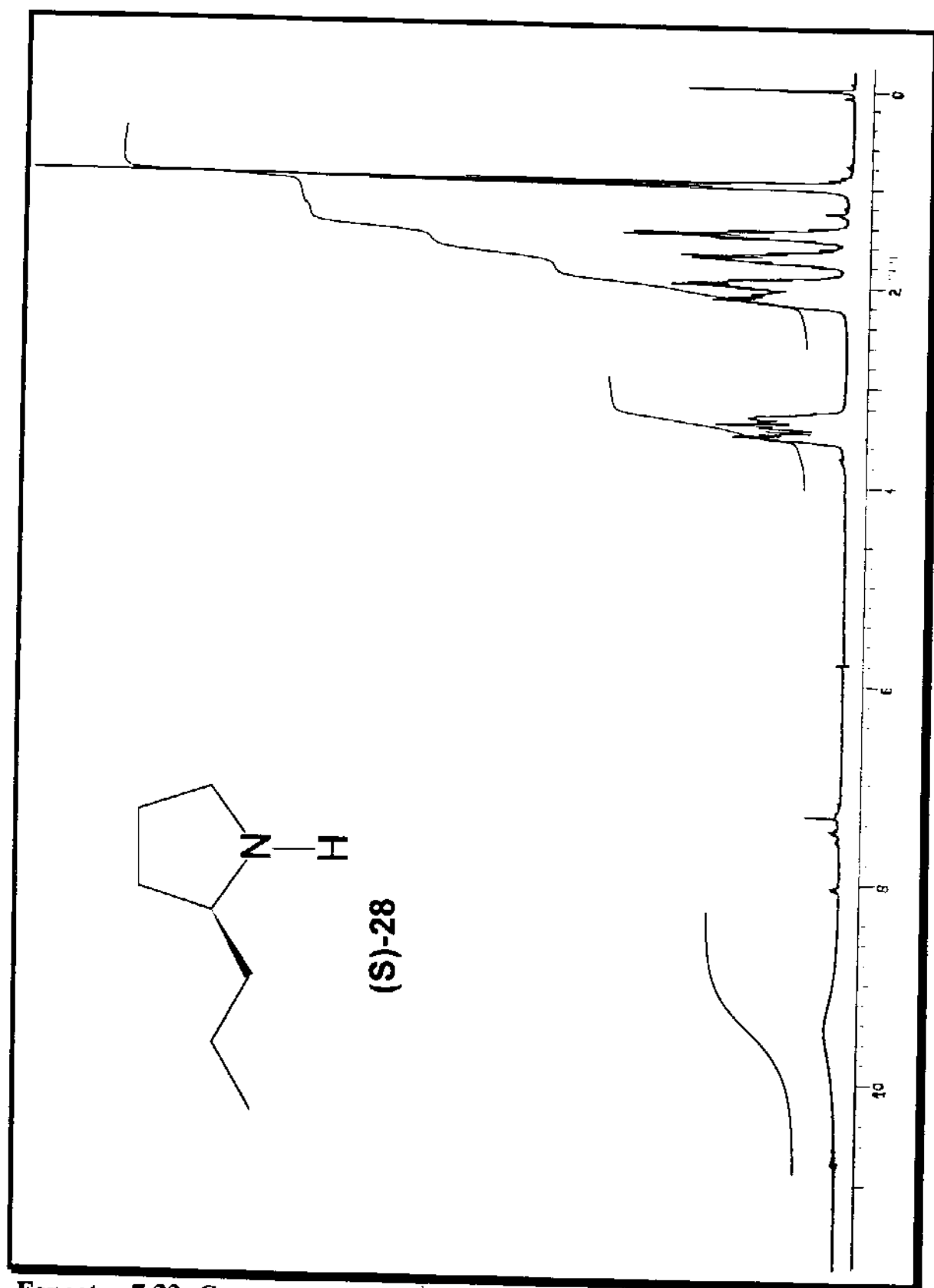
Espectro 7.30- Composto 26 (n=1) (^1H -RMN, em CDCl_3).



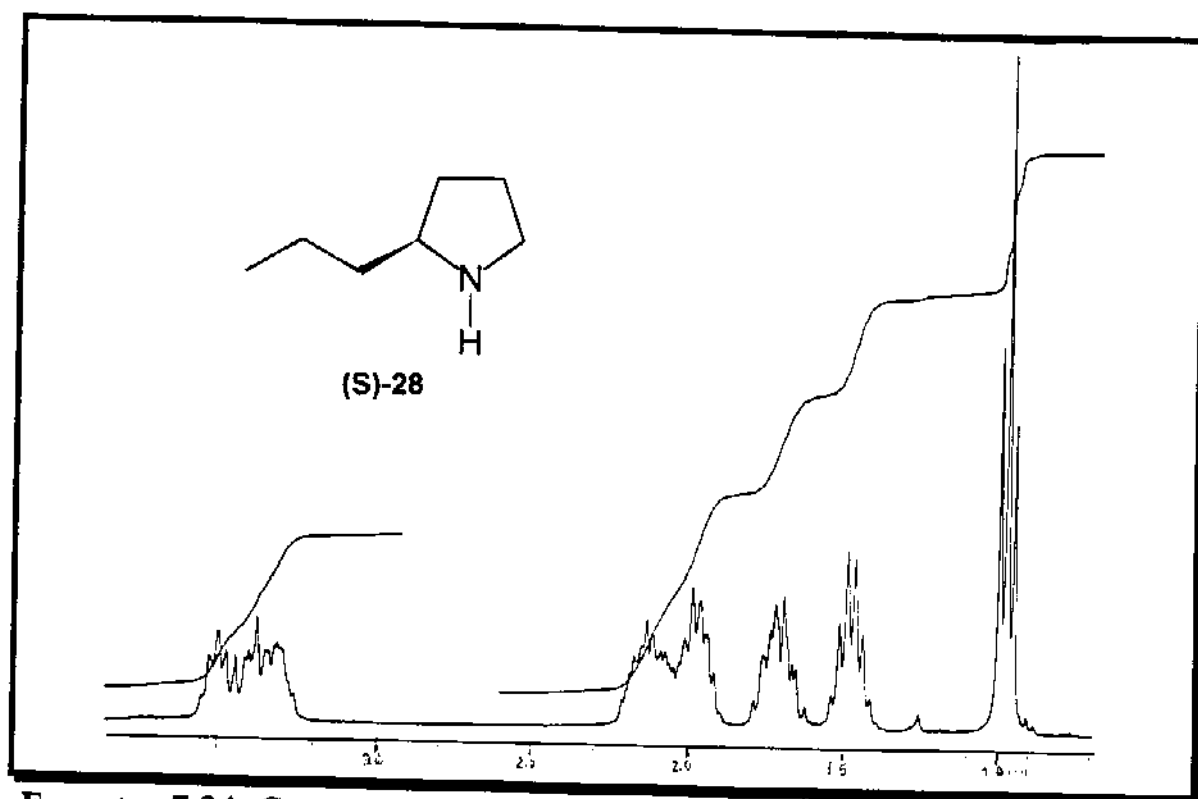
Espectro 7.31- Composto 26 (n=1) (^{13}C -RMN, em CDCl_3).



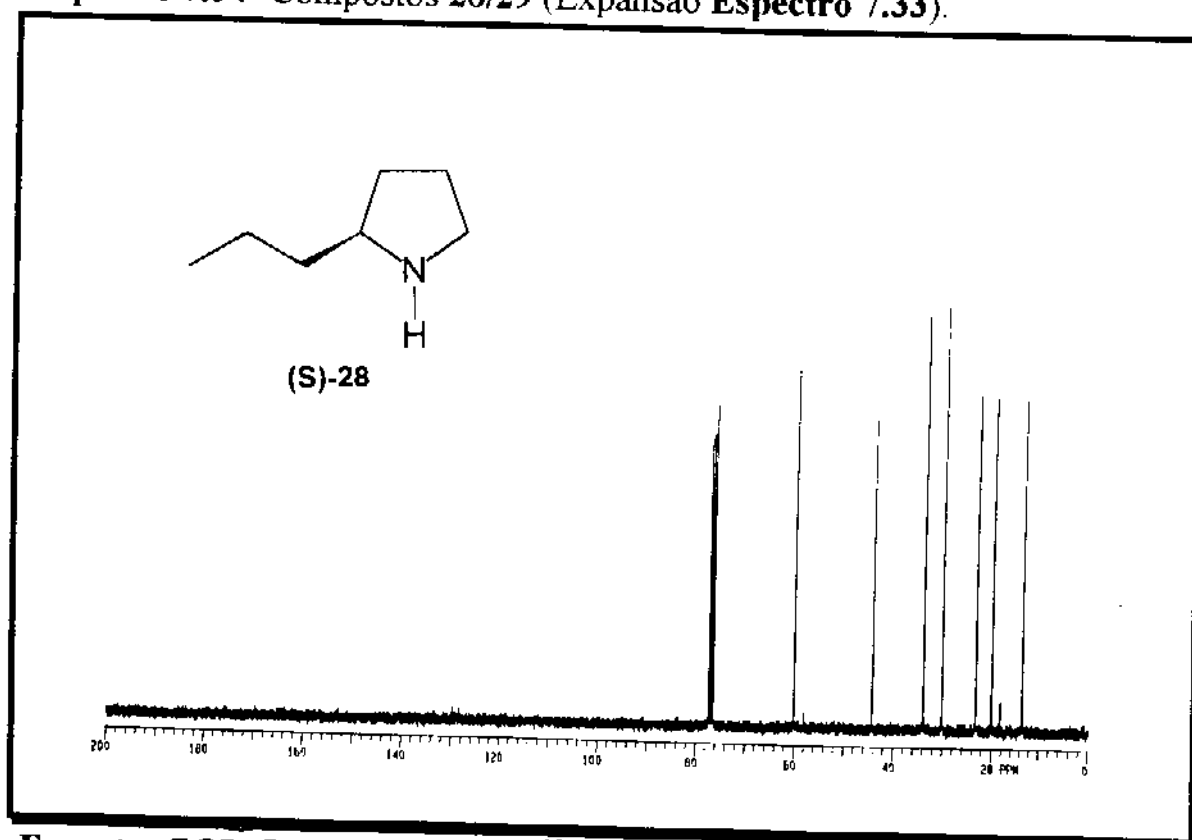
Espectro 7.32- Compostos 26 (n=1) (IV, filme em CH_2Cl_2).



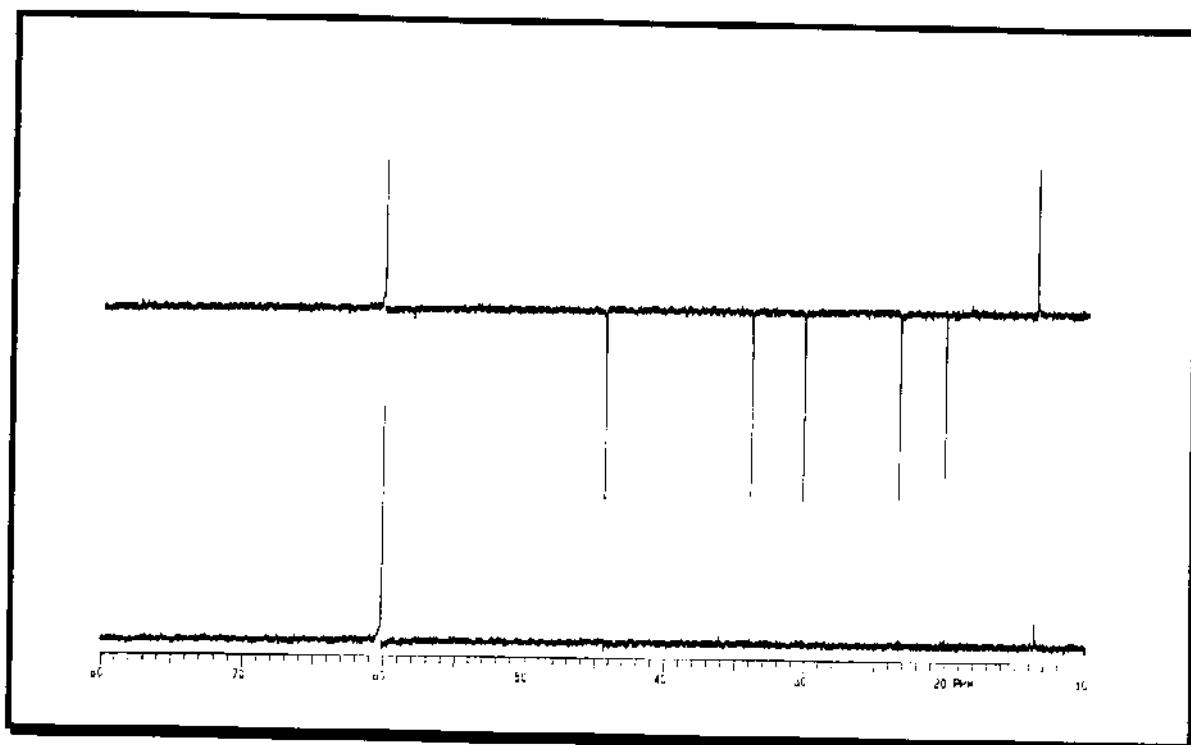
Espectro 7.33- Compostos 28/29 (¹H-RMN, em CDCl₃).



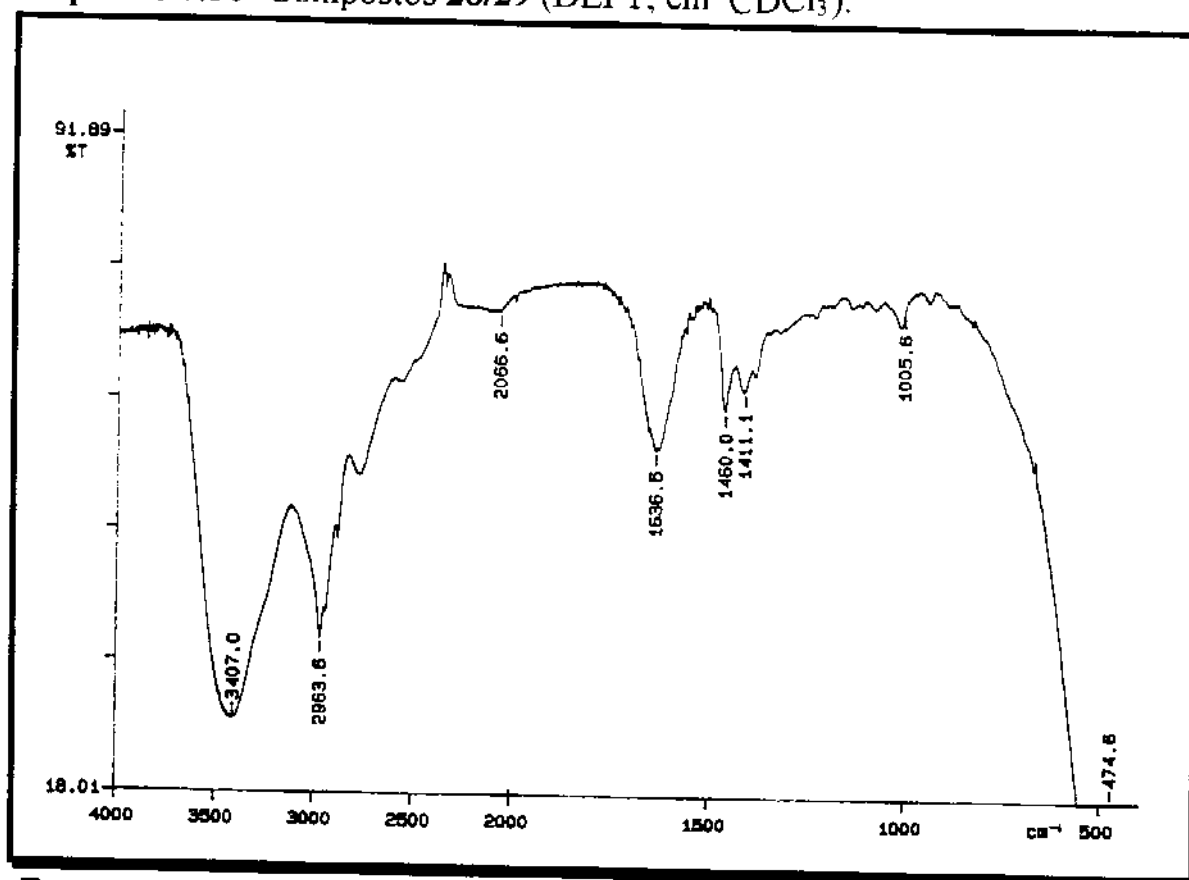
Espectro 7.34- Compostos 28/29 (Expansão Espectro 7.33).



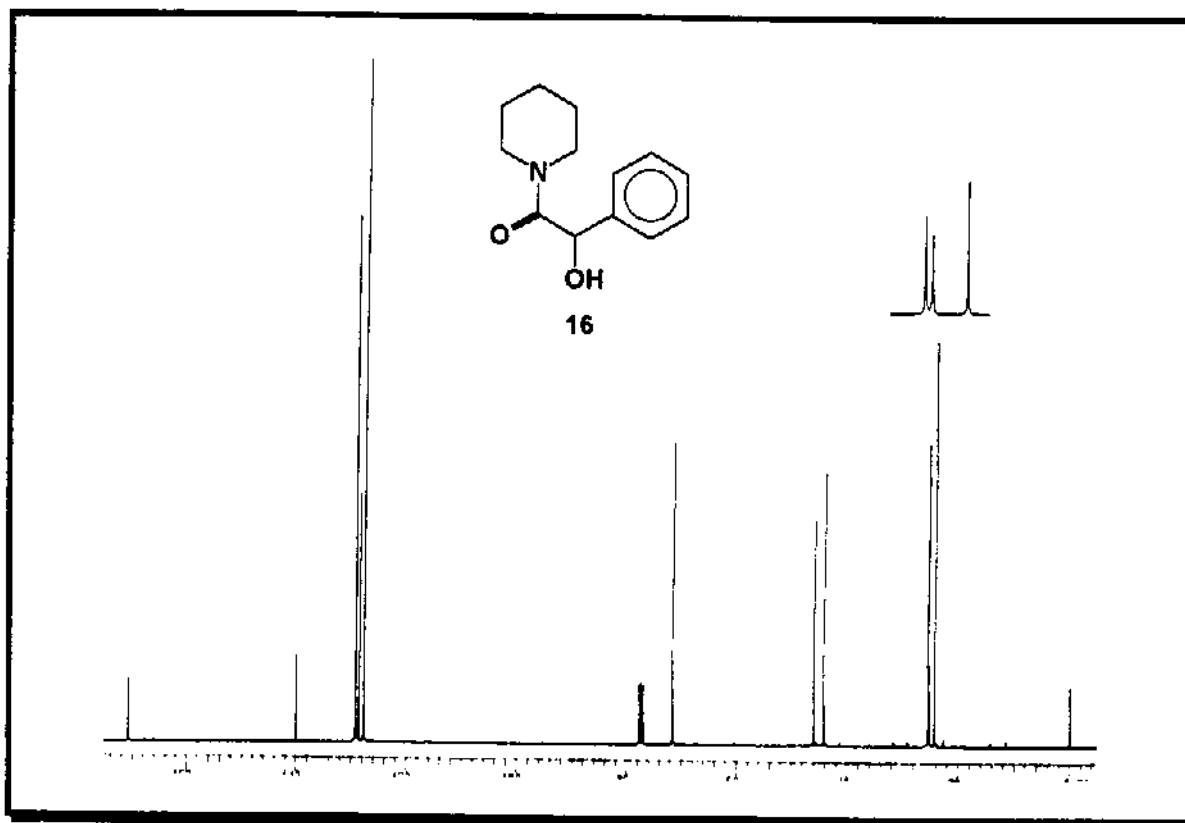
Espectro 7.35- Compostos 28/29 (^{13}C -RMN, em CDCl_3).



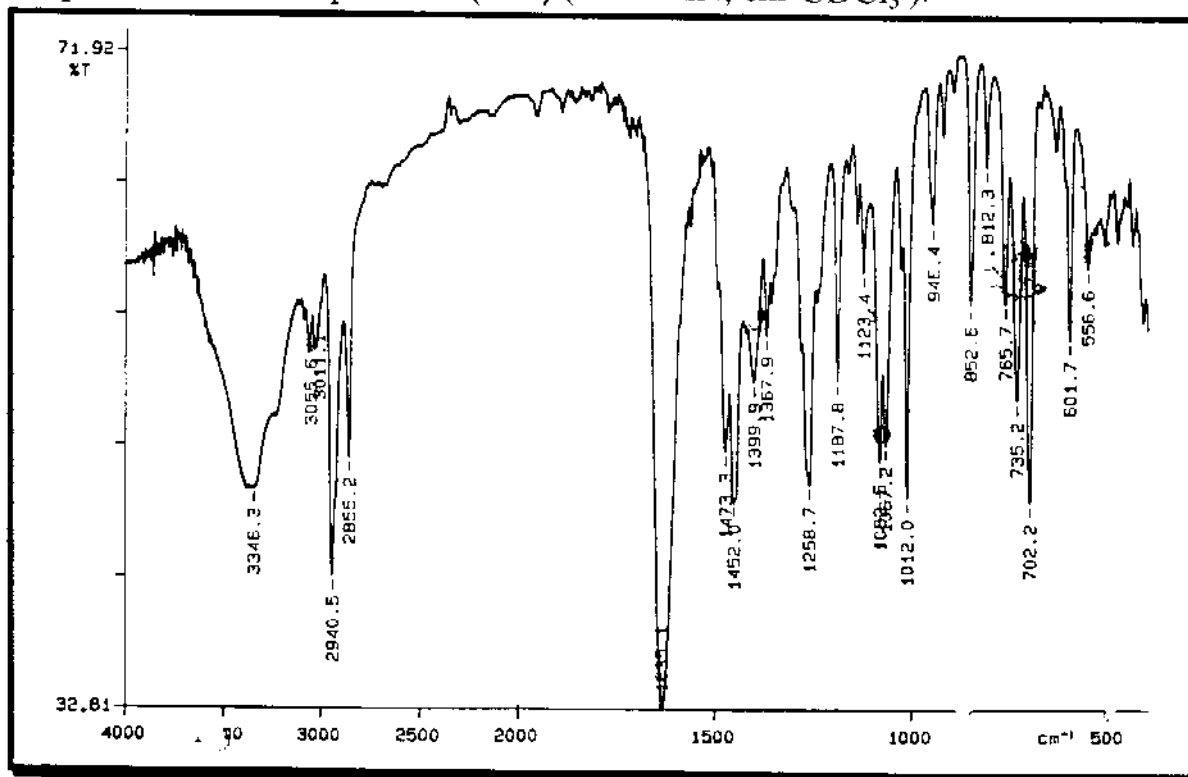
Espectro 7.36- Compostos 28/29 (DEPT, em CDCl_3).



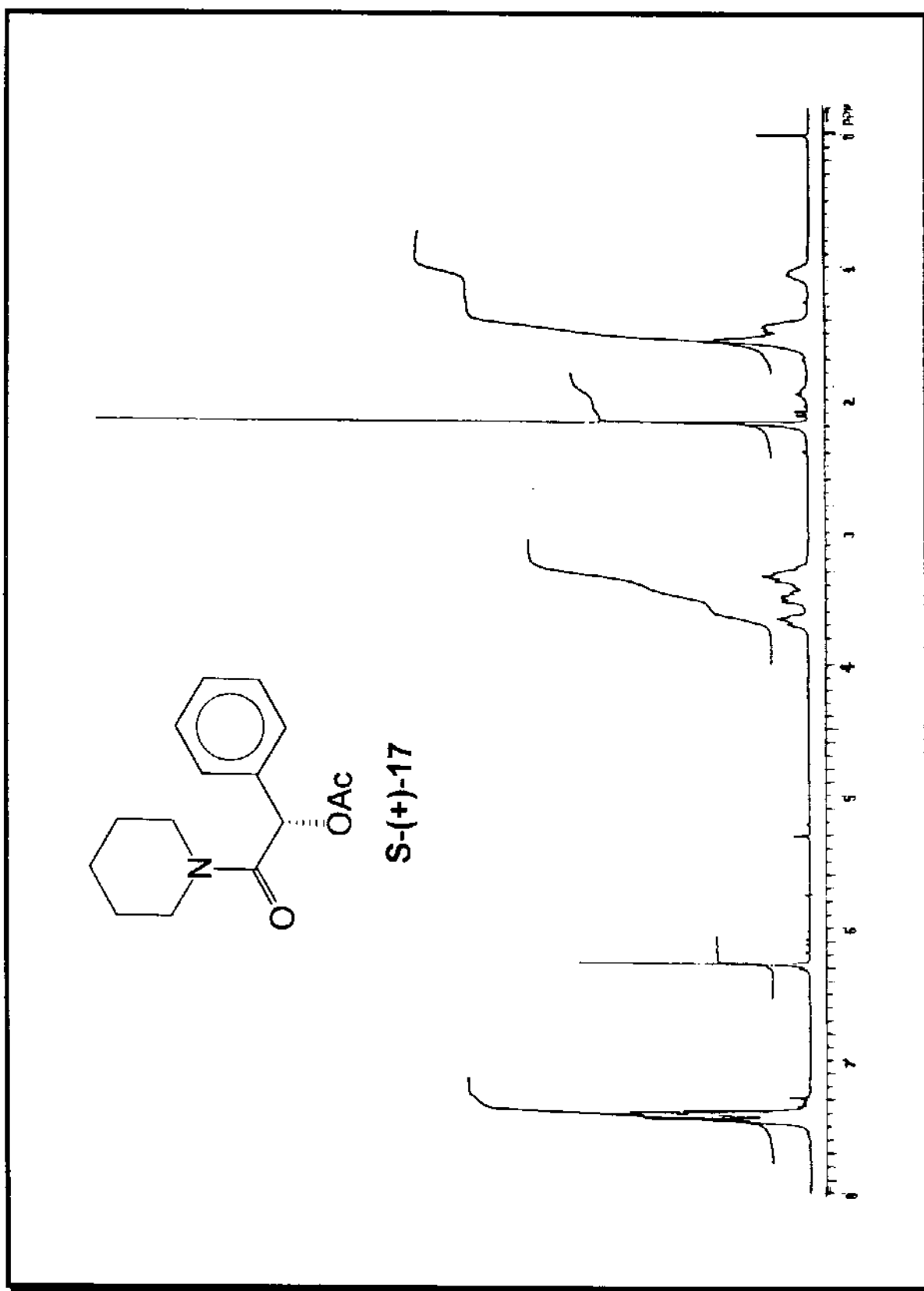
Espectro 7.37- Compostos 28/29 (IV, filme em CH_2Cl_2).



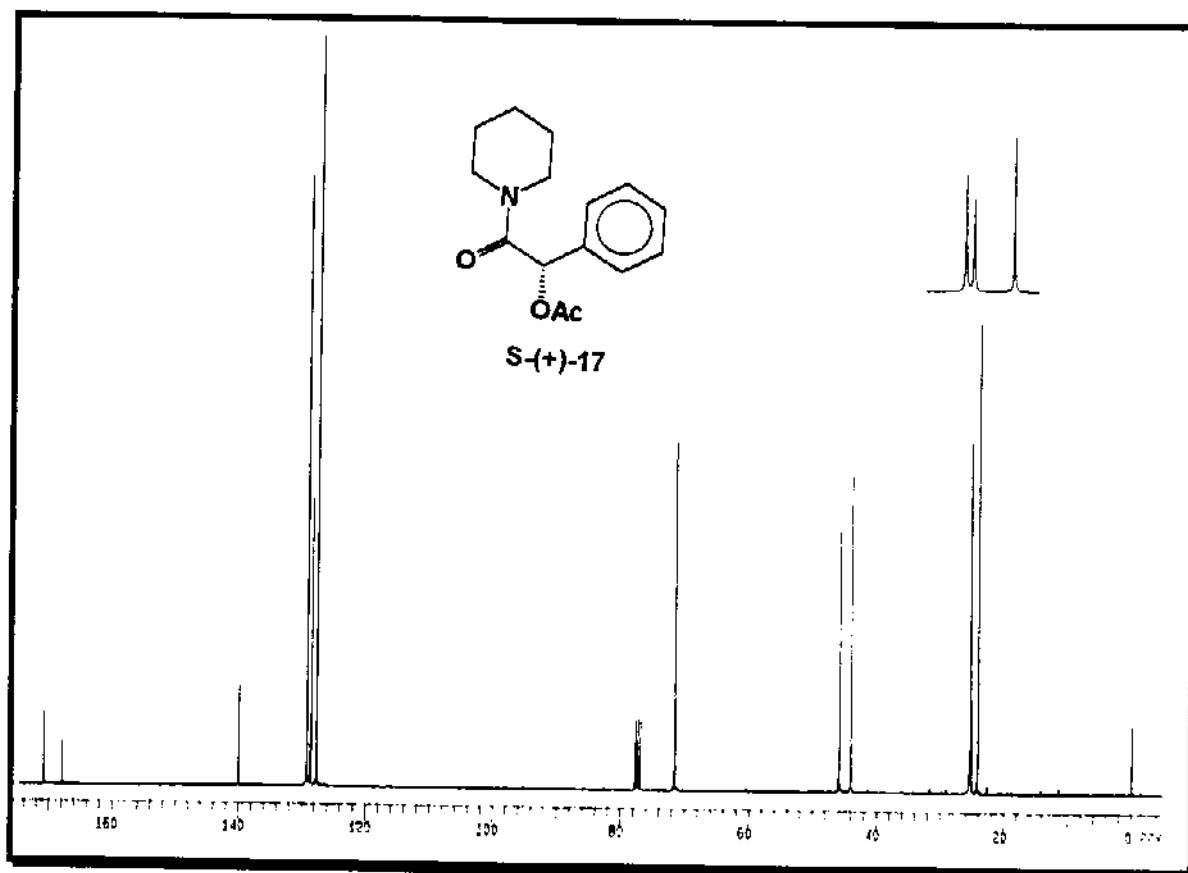
Espectro 7.39- Composto 16 (n=2) (¹³C-RMN, em CDCl₃).



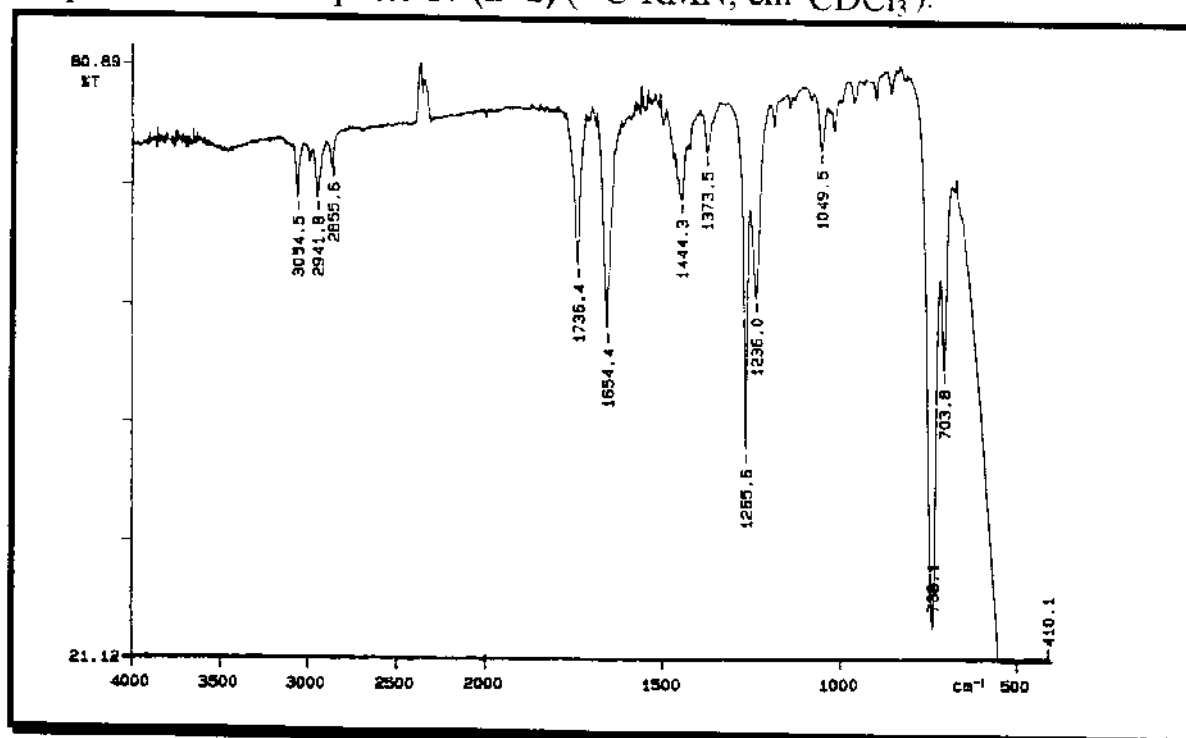
Espectro 7.40- Composto 16 (n=2) (IV, filme em CH₂Cl₂).



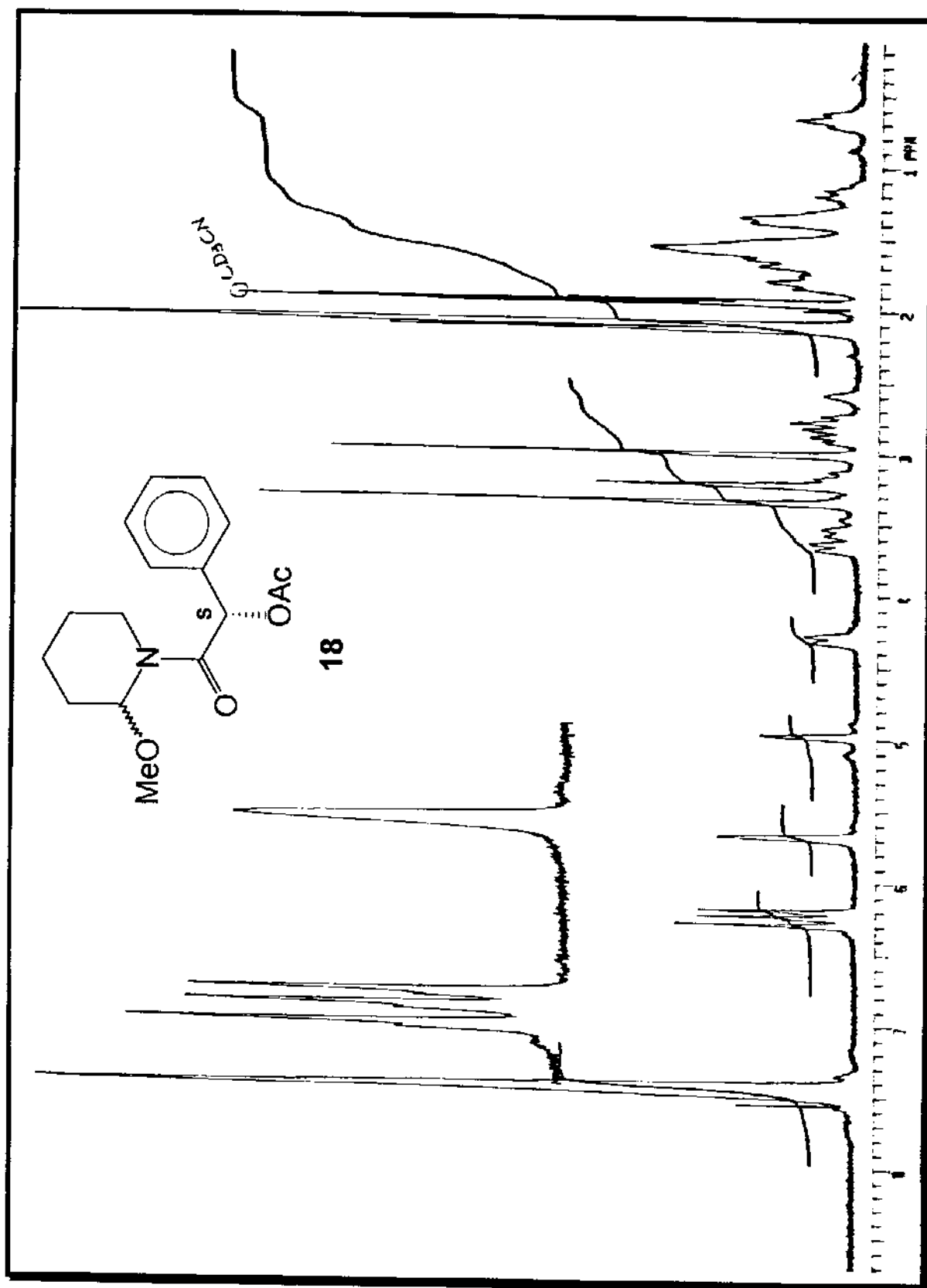
Espectro 7.41- Composto 17 (n=2) (¹H-RMN, em CDCl₃).



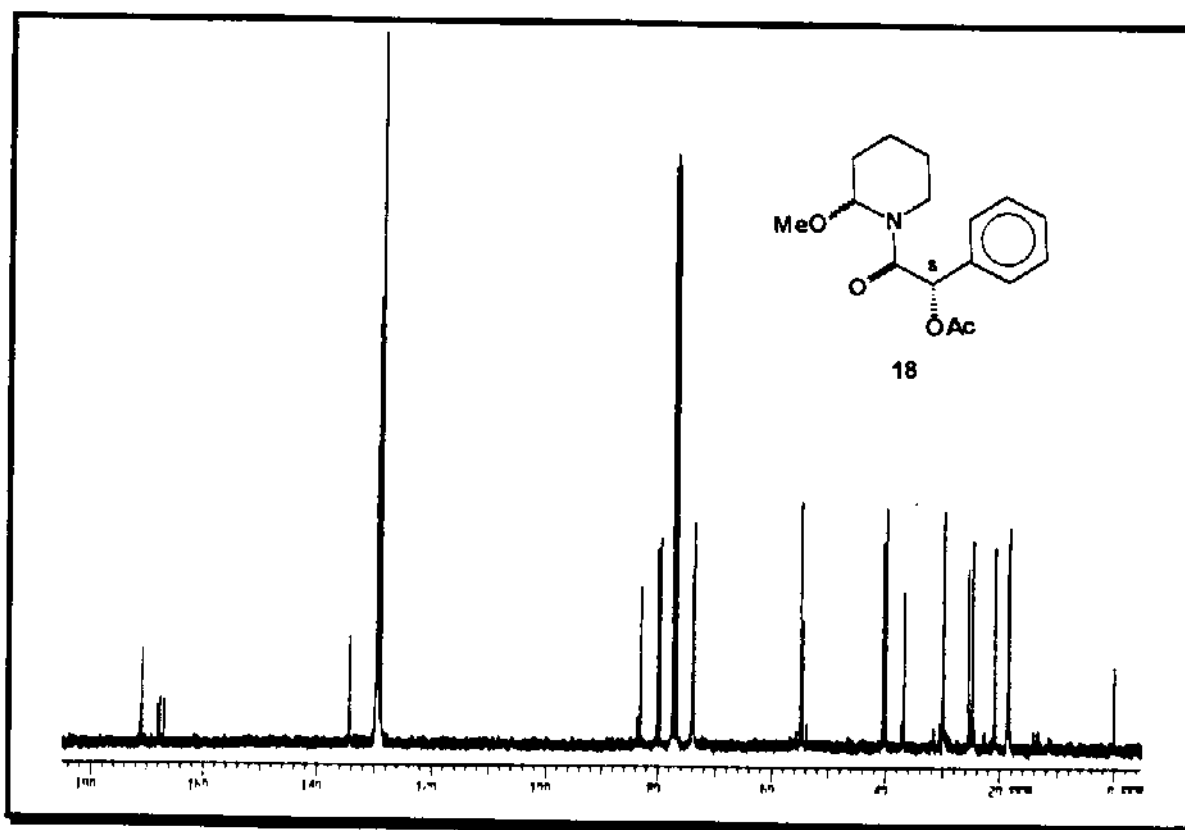
Espectro 7.42- Composto 17 (n=2) (^{13}C -RMN, em CDCl_3).



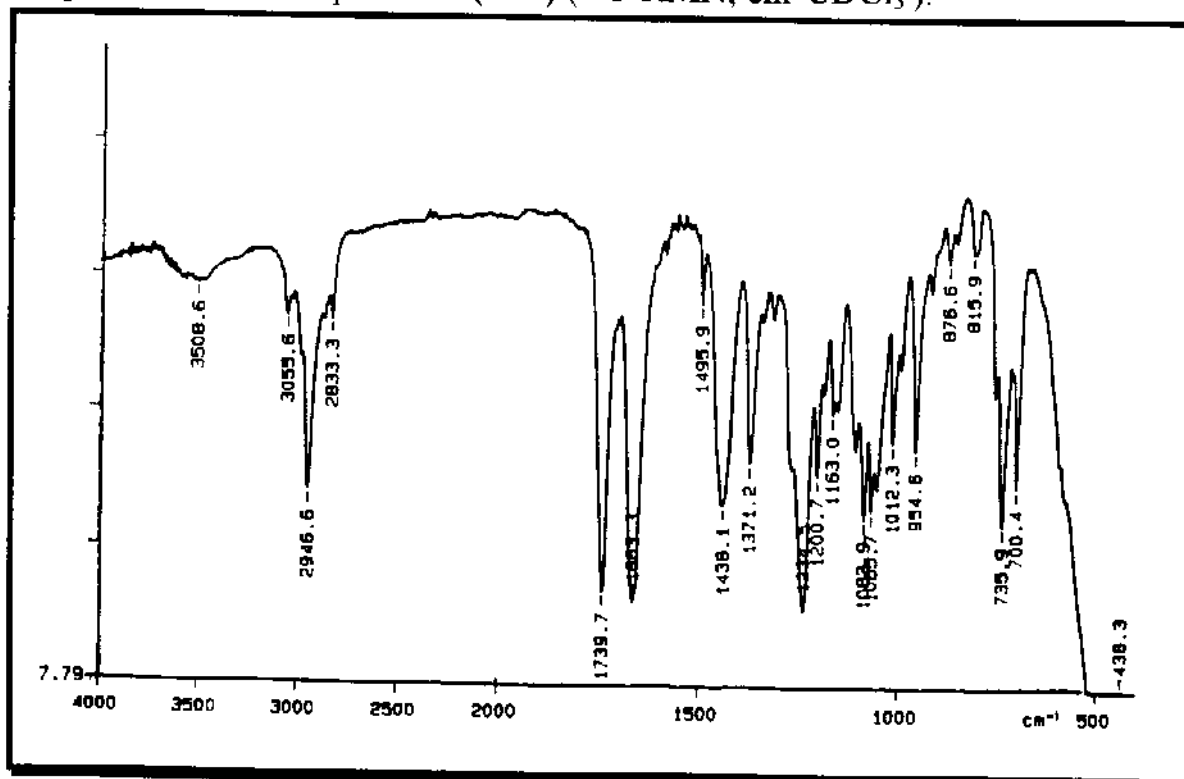
Espectro 7.43- Composto 17 (n=2) (IV, filme em CH_2Cl_2).



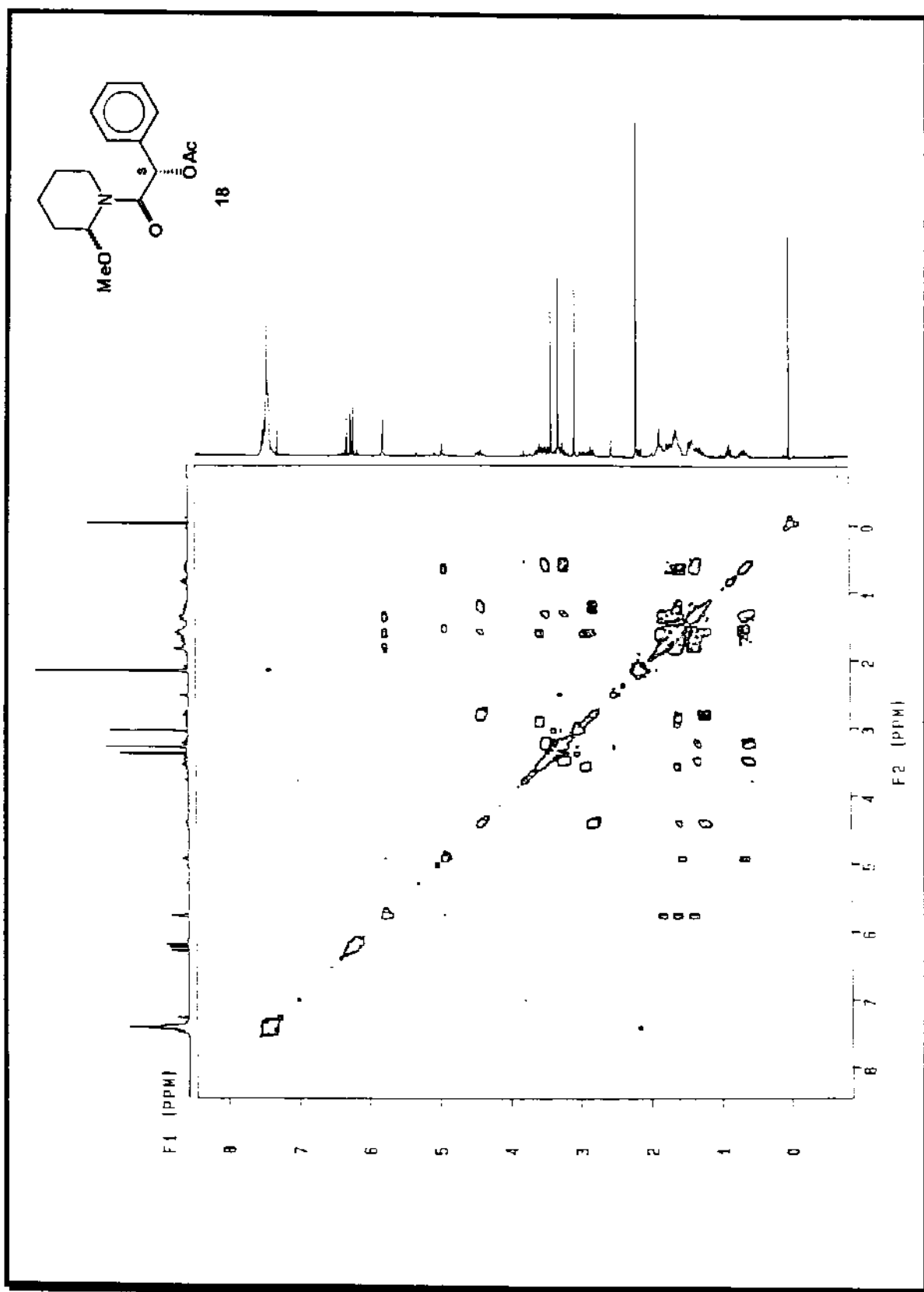
Espectro 7.44- Composto 18 ($n=2$) ($^1\text{H-RMN}$, em CDCl_3).



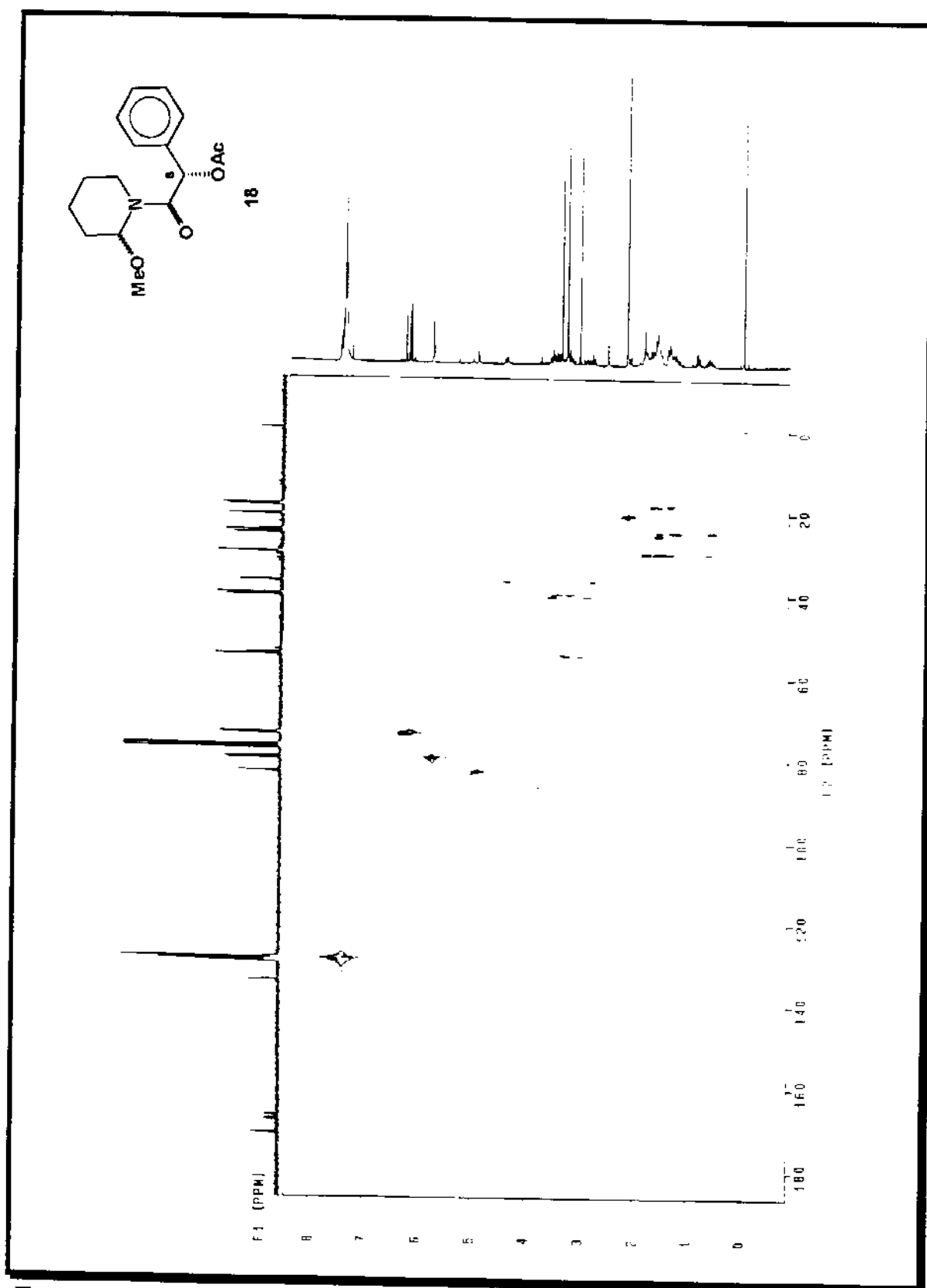
Espectro 7.45- Composto 18 (n=2) (^{13}C -RMN, em CDCl_3).



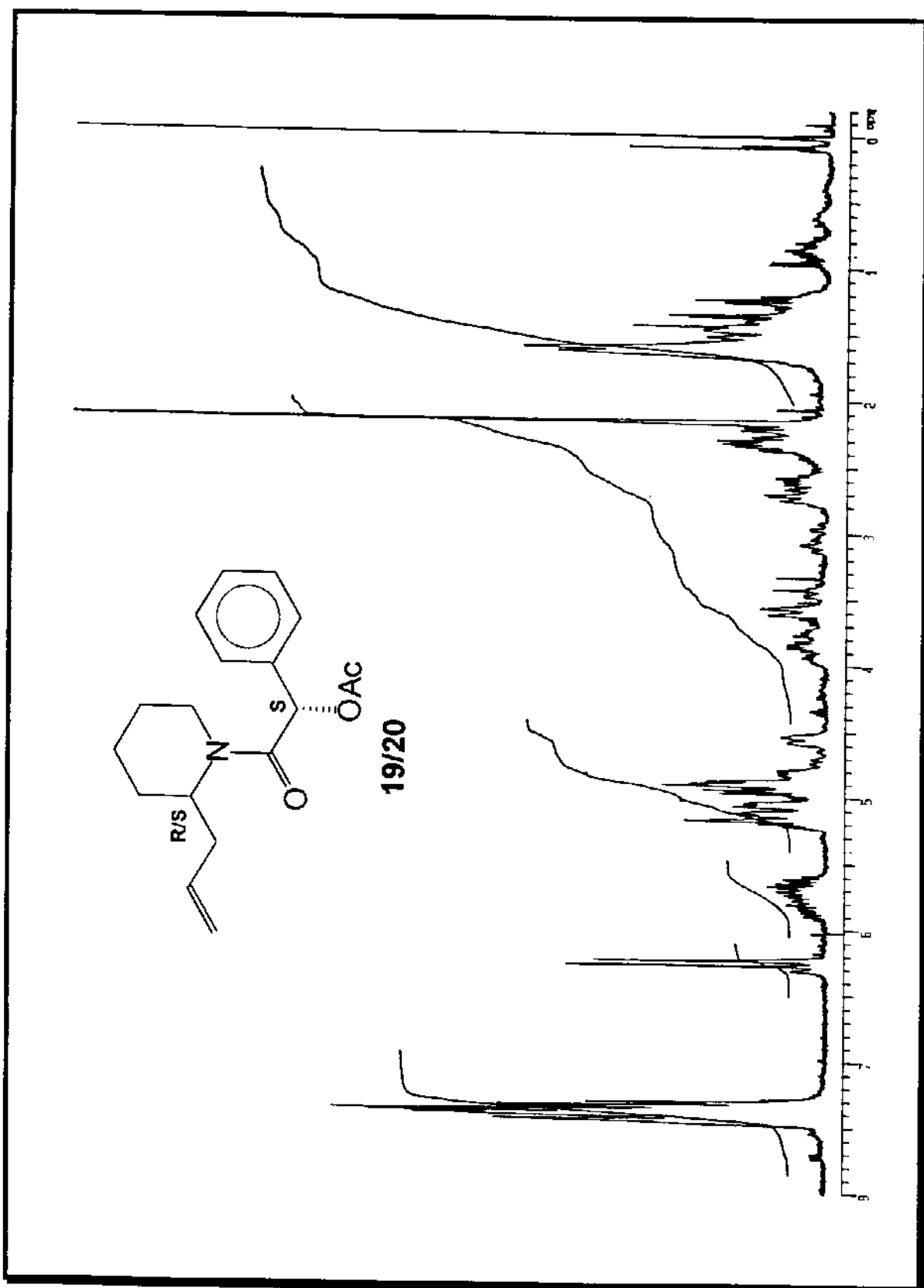
Espectro 7.46- Composto 18 (n=2) (IV, filme em CH_2Cl_2).



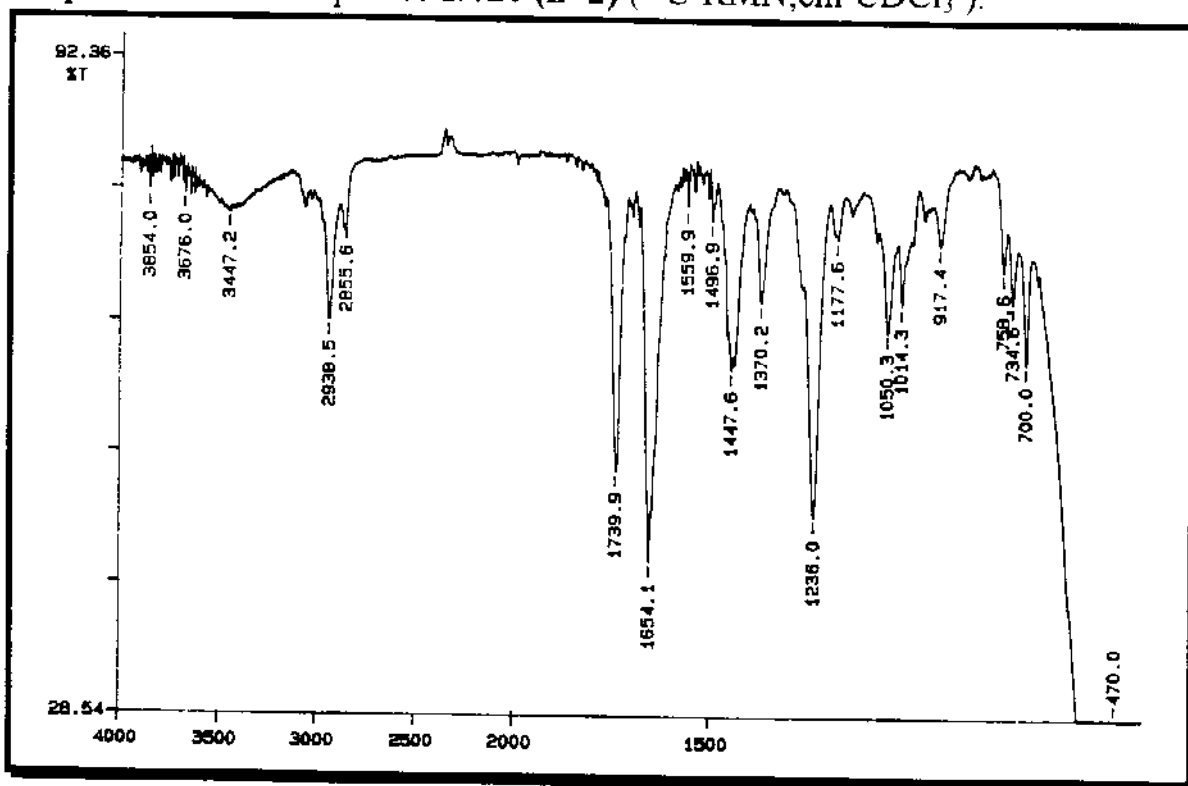
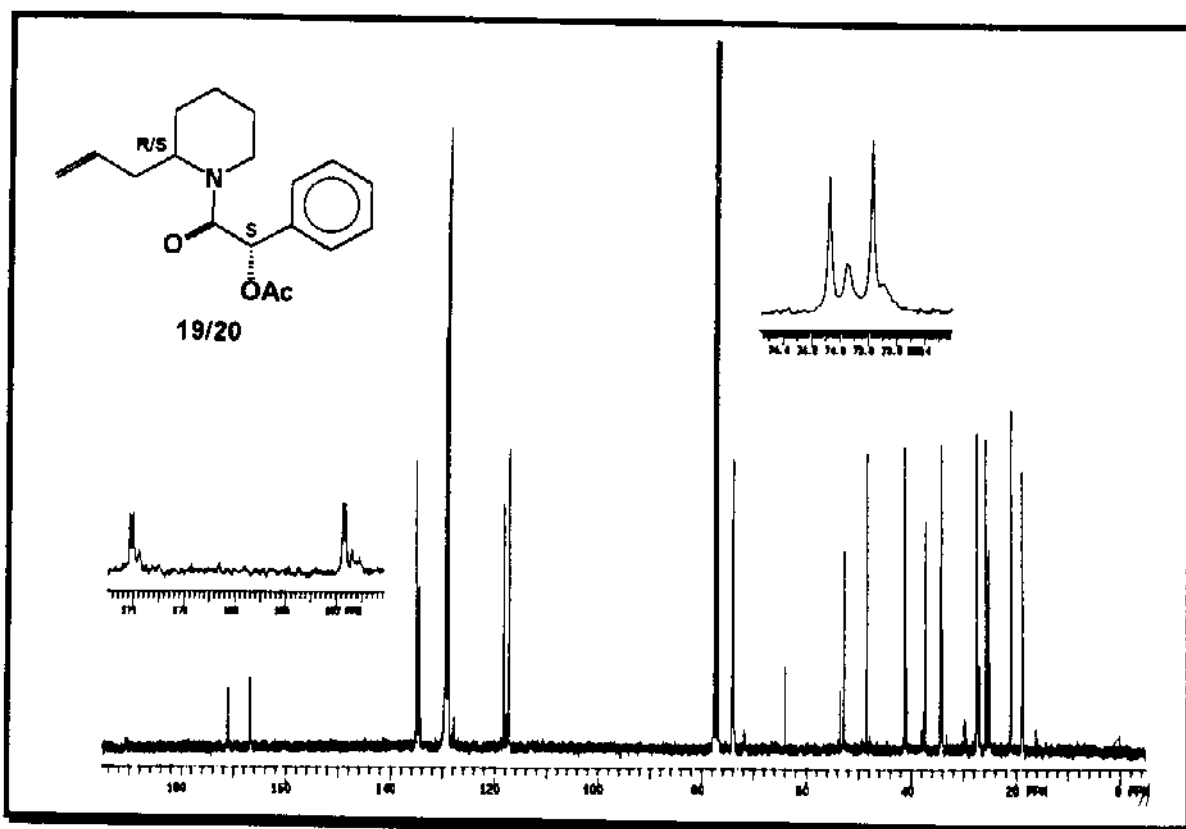
Espectro 7.47- Composto 18 (n=2) (COSY).

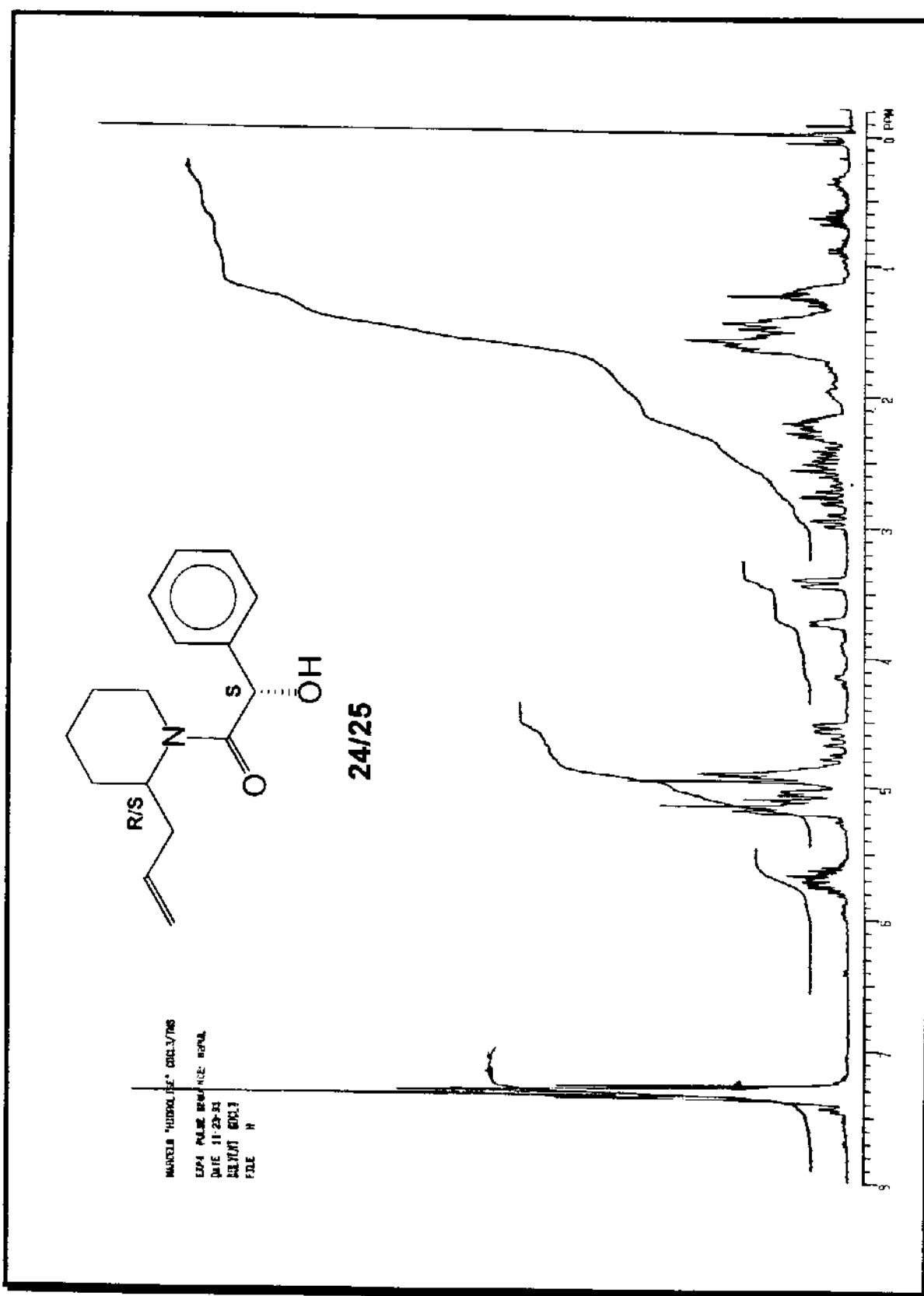


Espectro 7.48- Composto 18 (n=2) (HETCOR).

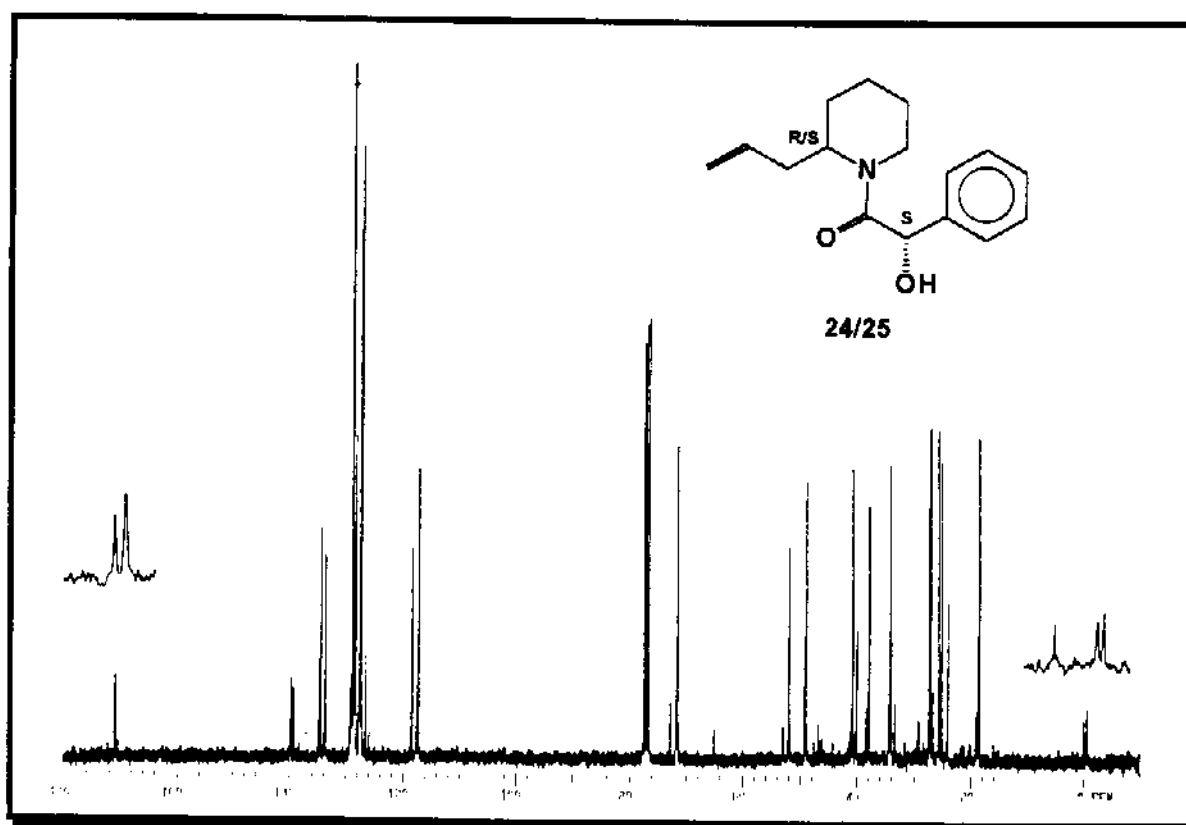


Espectro 7.49- Compostos 19/20 (n=2) (¹H-RMN, em CDCl₃).

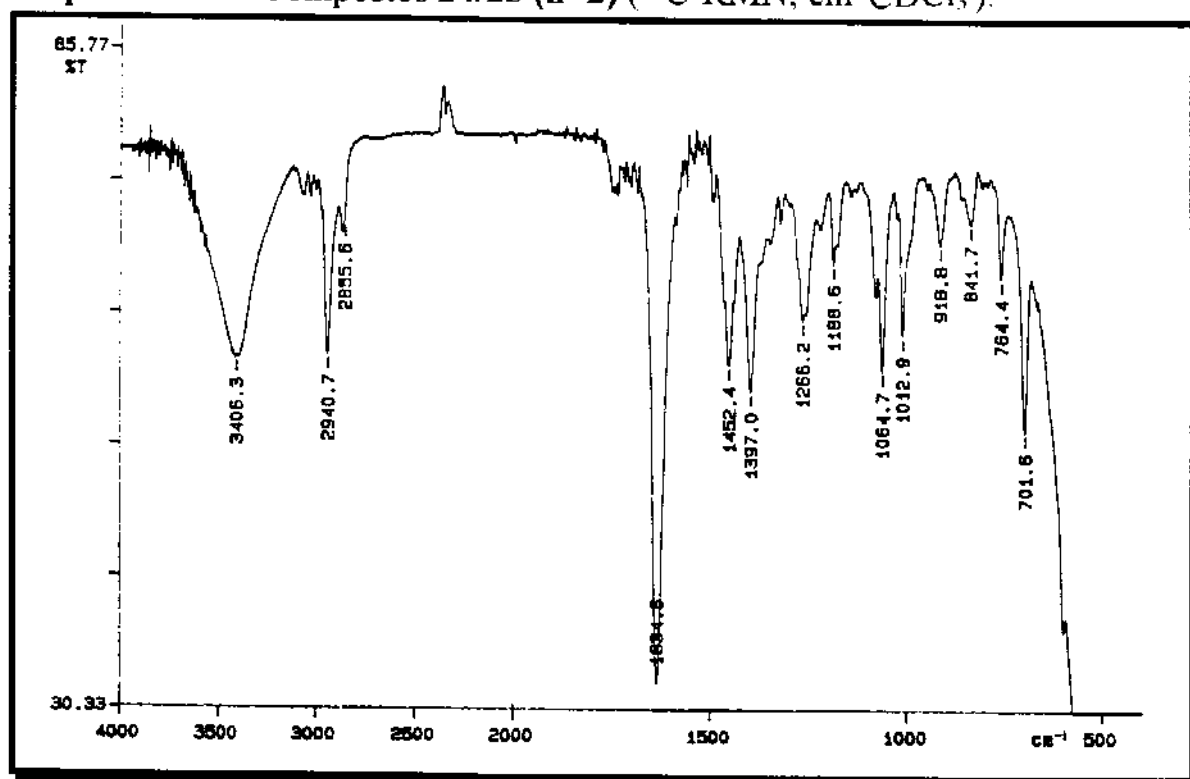




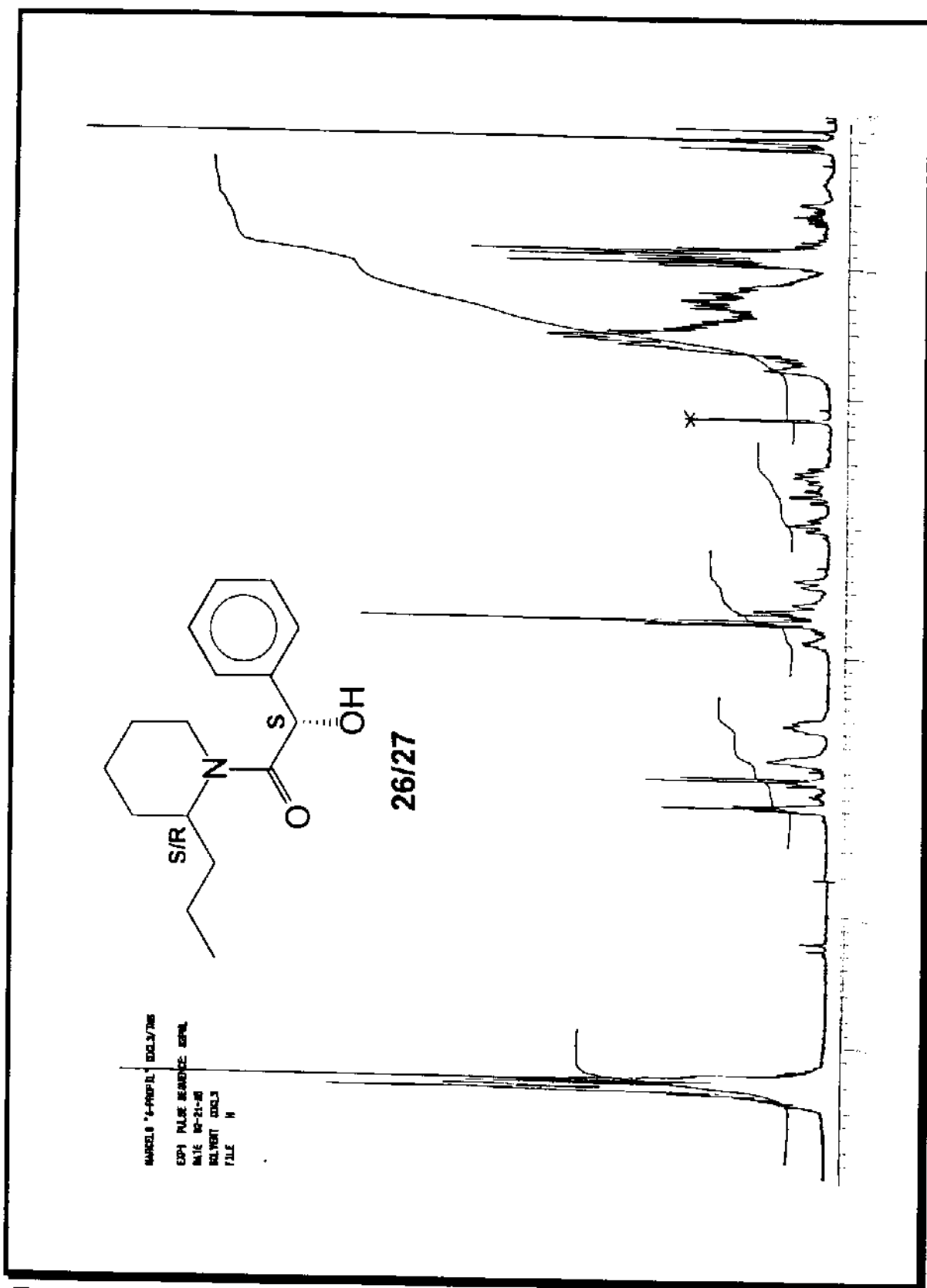
Espectro 7.52- Composto 24/25 (n=2) (^1H -RMN, em CDCl_3).

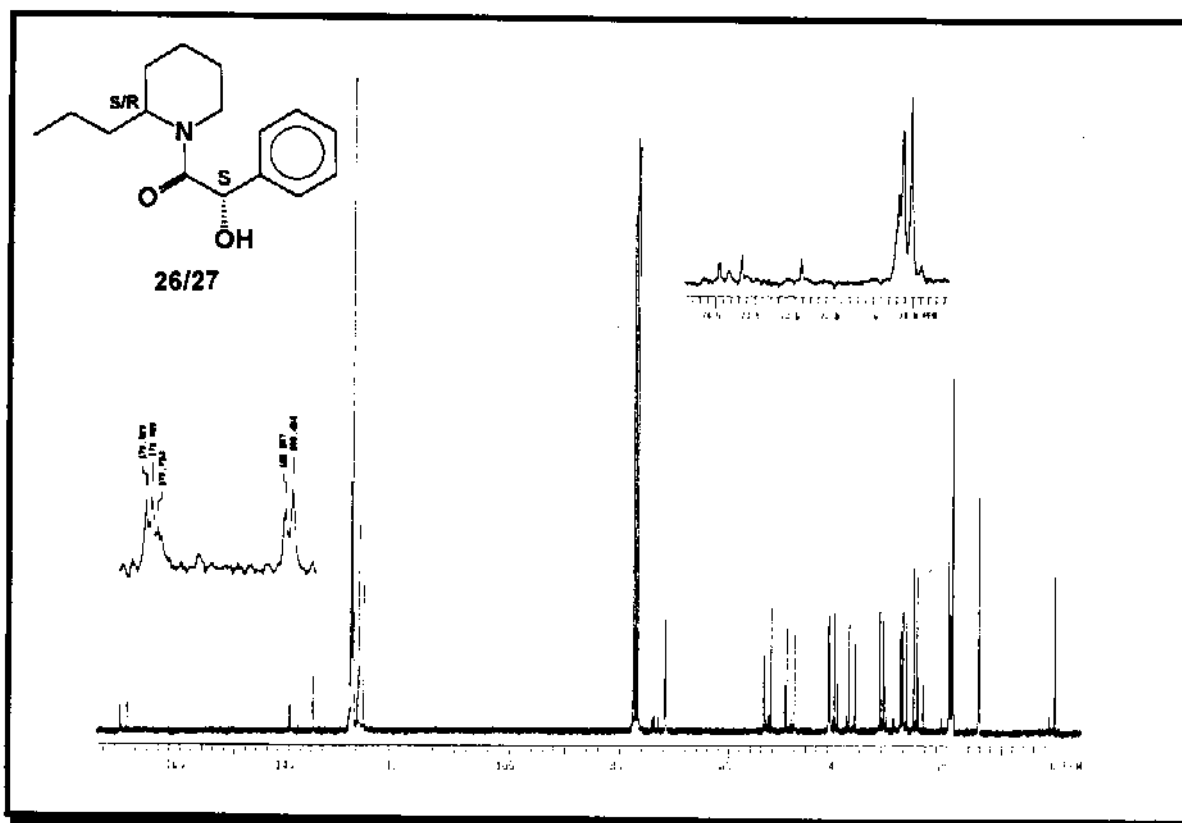


Espectro 7.53- Compostos 24/25 (n=2) (^{13}C -RMN, em CDCl_3).

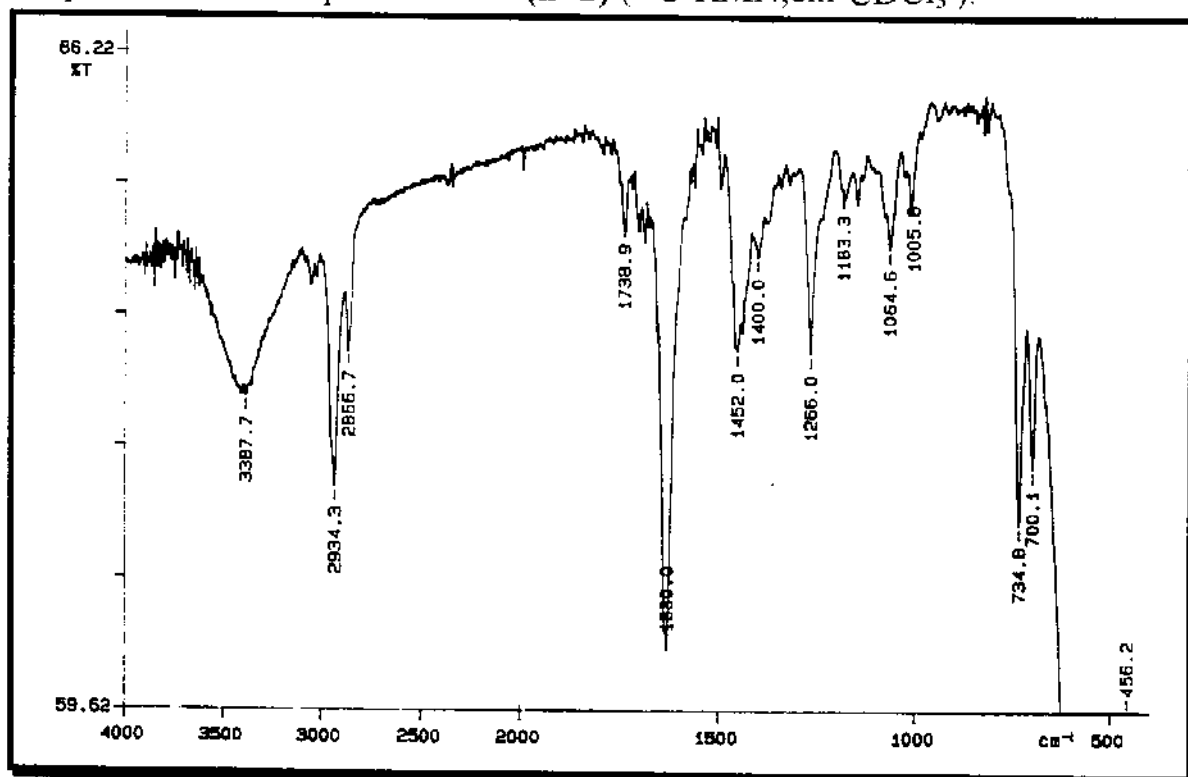


Espectro 7.54- Compostos 24/25 (n=2) (IV, filme em CH_2Cl_2).

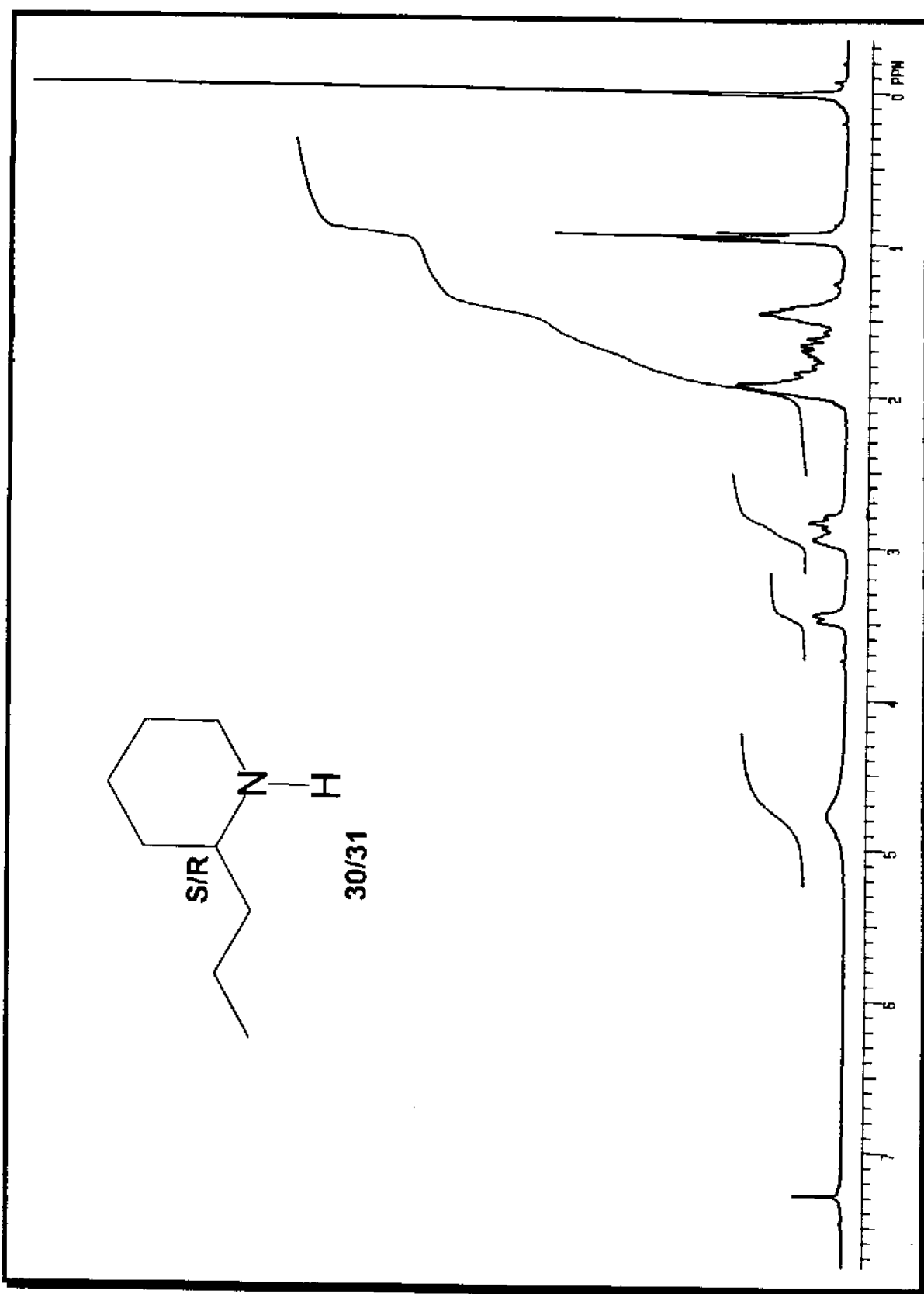




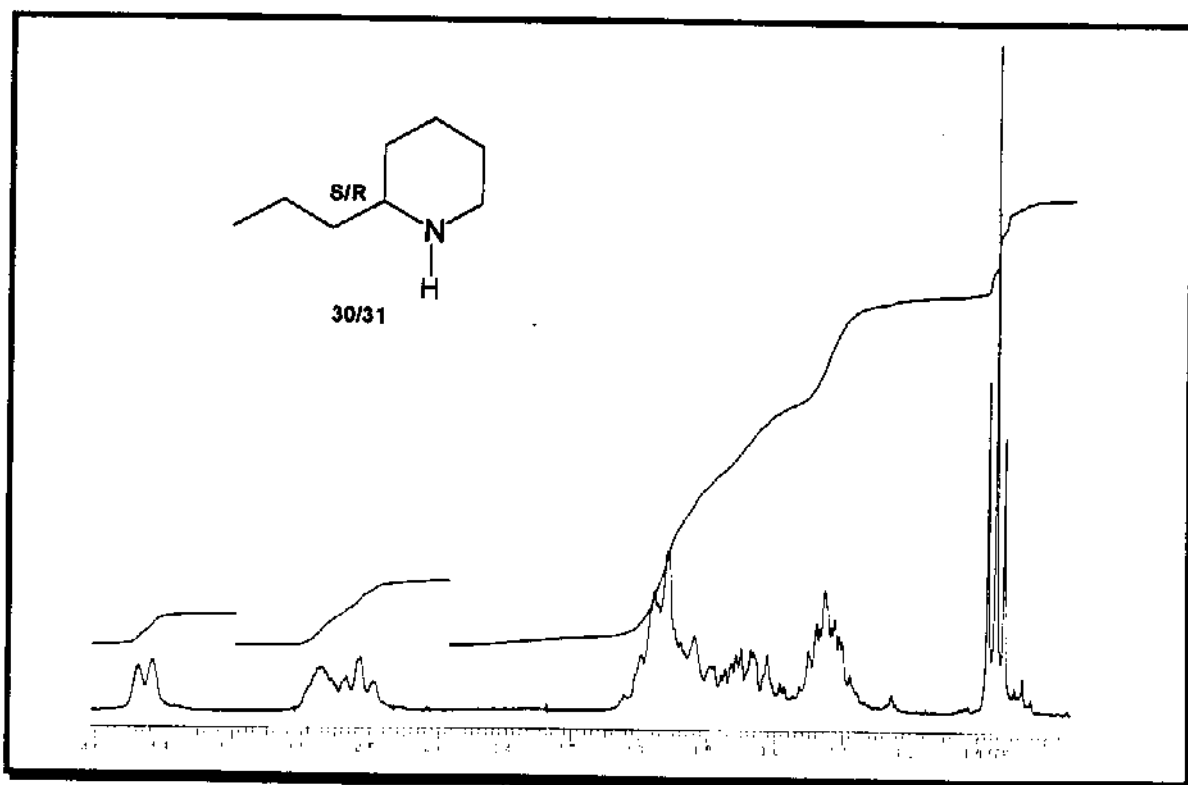
Espectro 7.56- compostos 26/27 (n=2) ($^{13}\text{C-RMN}$, em CDCl_3).



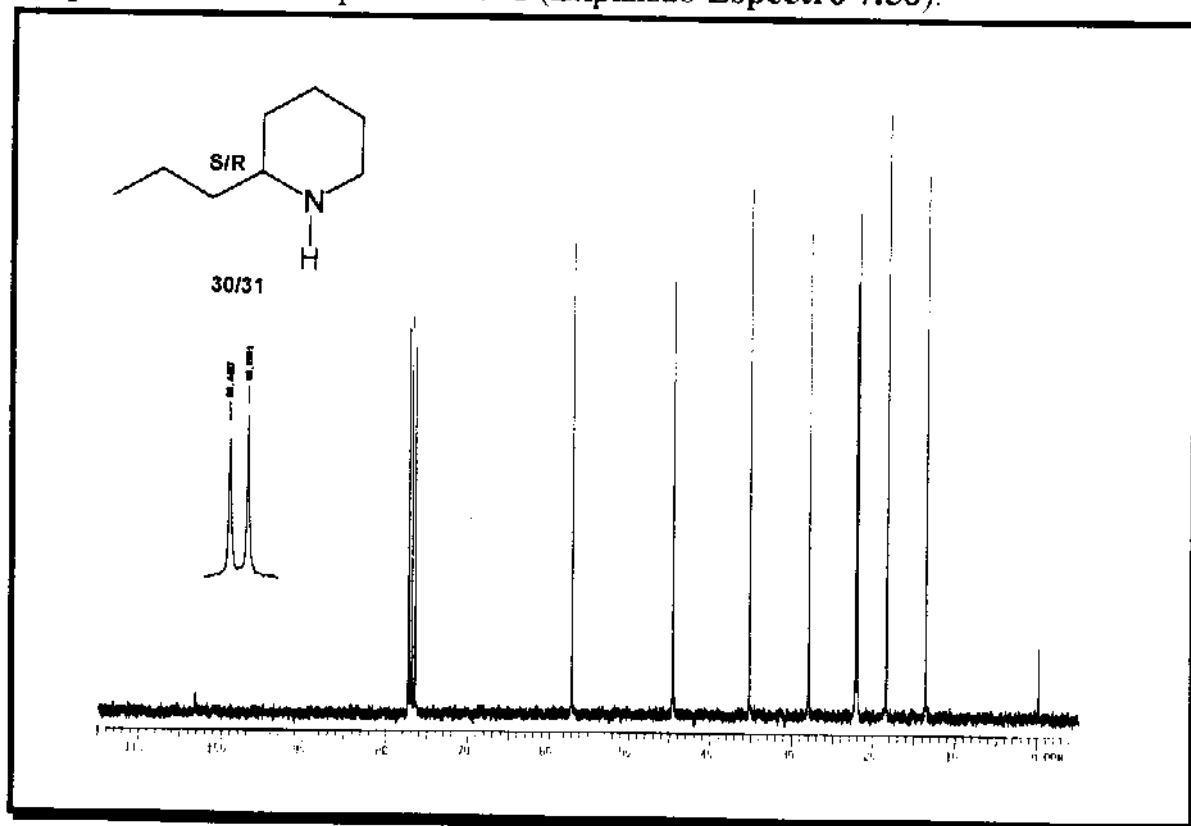
Espectro 7.57- Compostos 26/27 (n=2) (IV, filme em CH_2Cl_2).



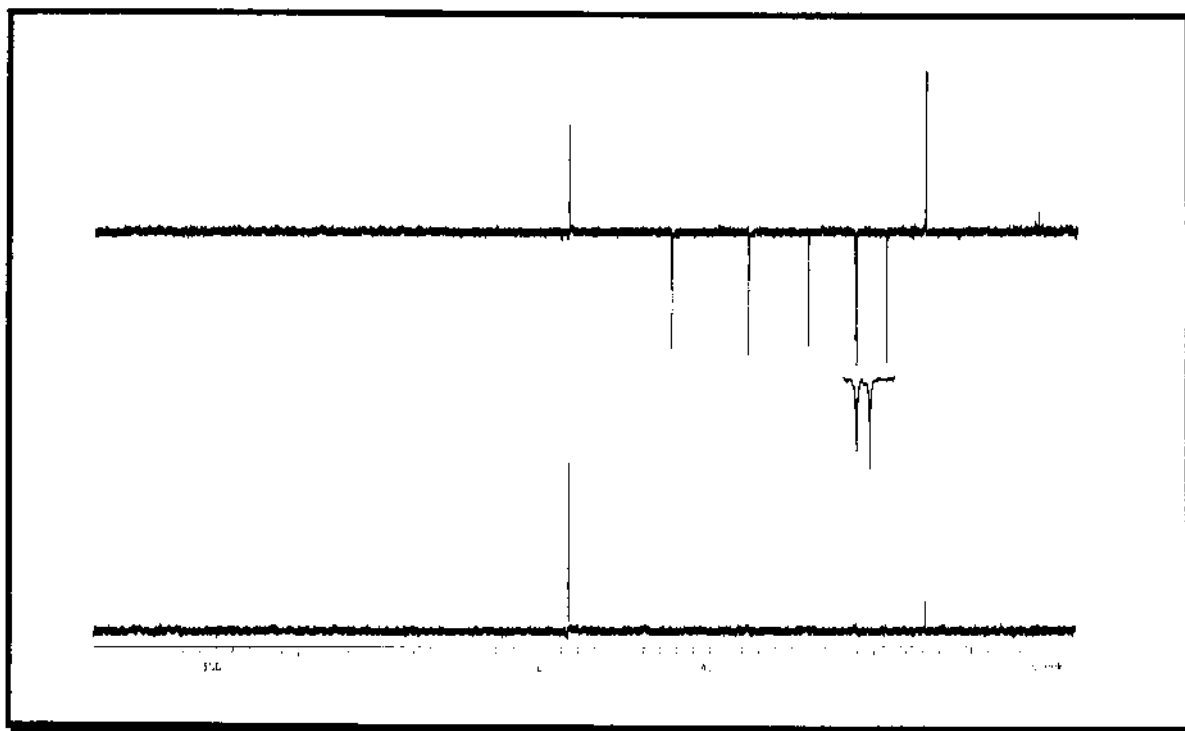
Espectro 7.58- Compostos 30/31 ($^1\text{H-RMN}$, em CDCl_3).



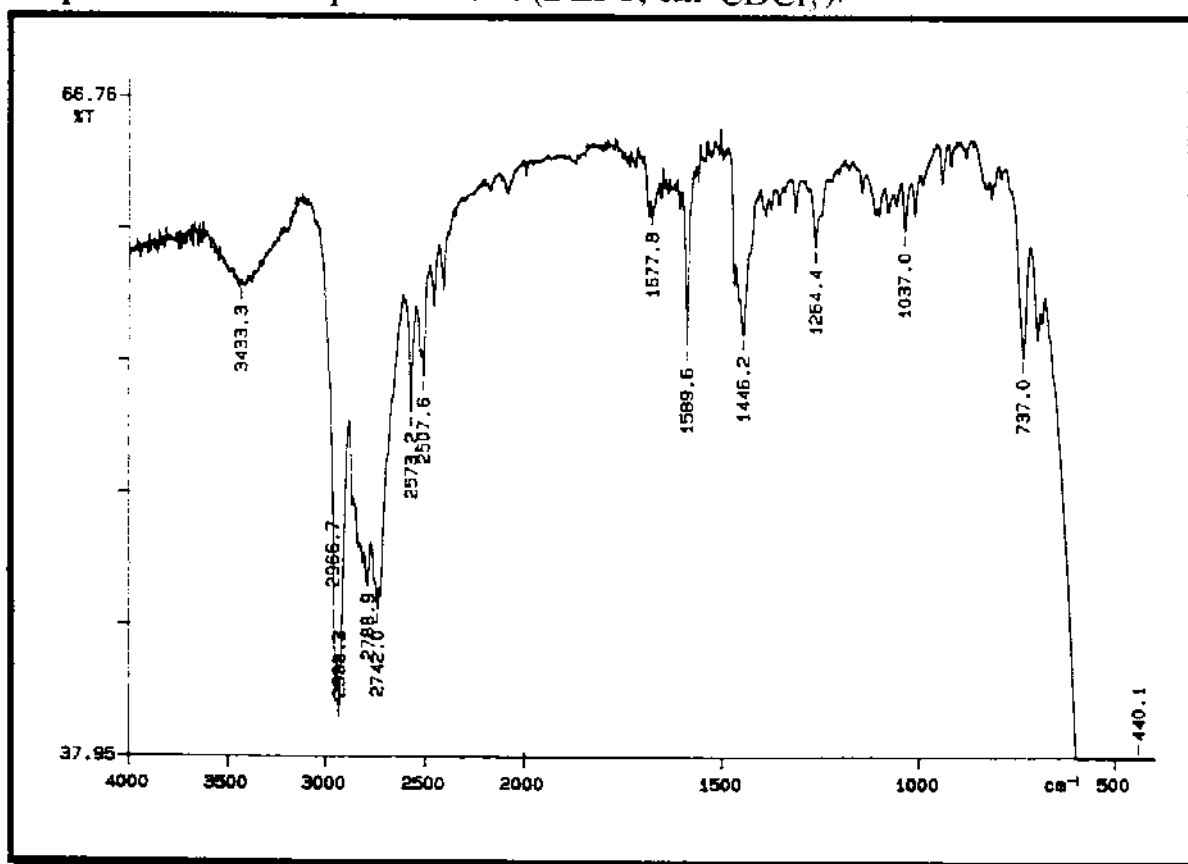
Espectro 7.59- Compostos 30/31 (Expansão Espectro 7.58).



Espectro 7.60- Compostos 30/31 ($^{13}\text{C-RMN}$, em CDCl_3).

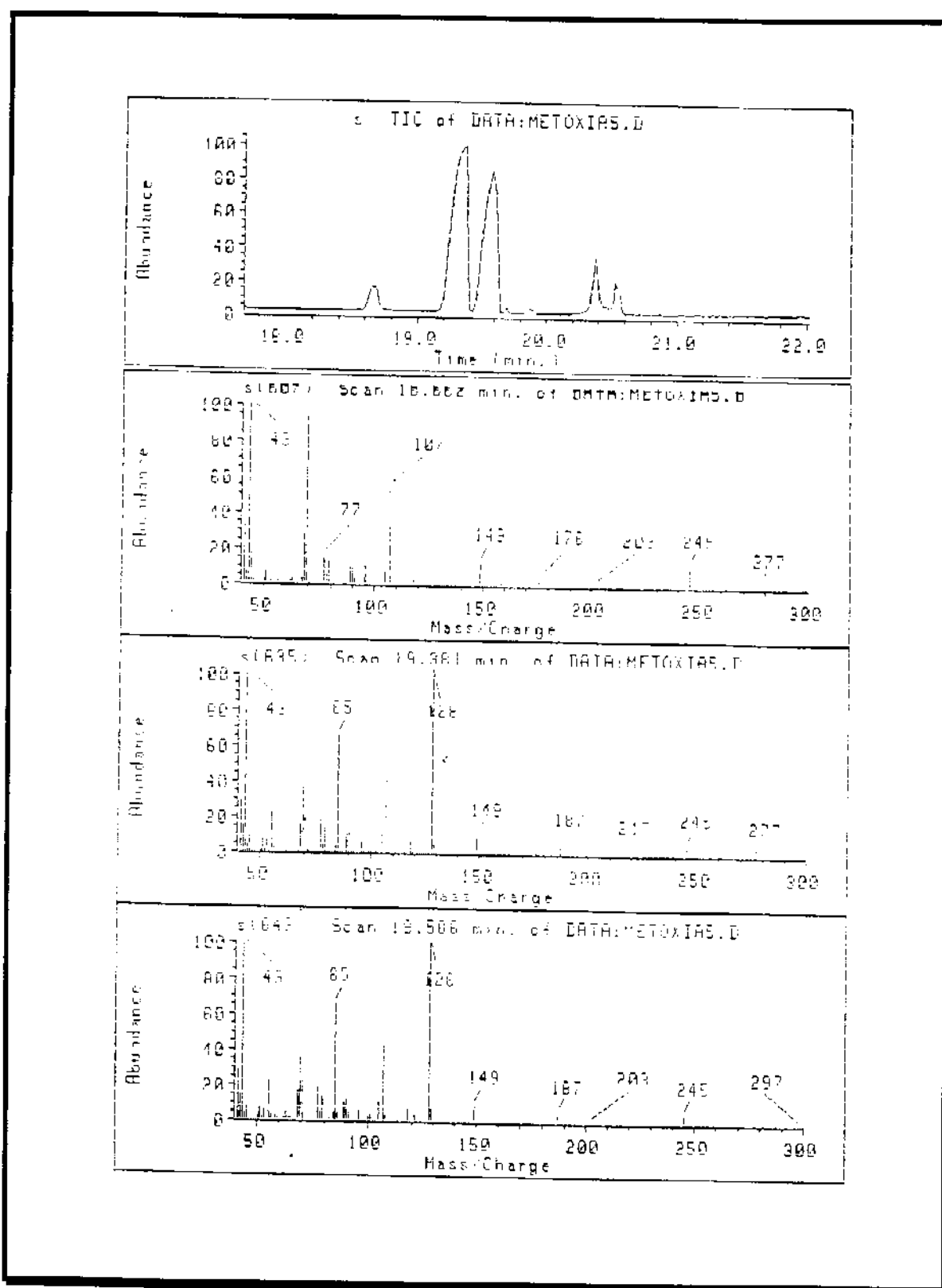


Espectro 7.61- Compostos 30/31 (DEPT, em CDCl_3).

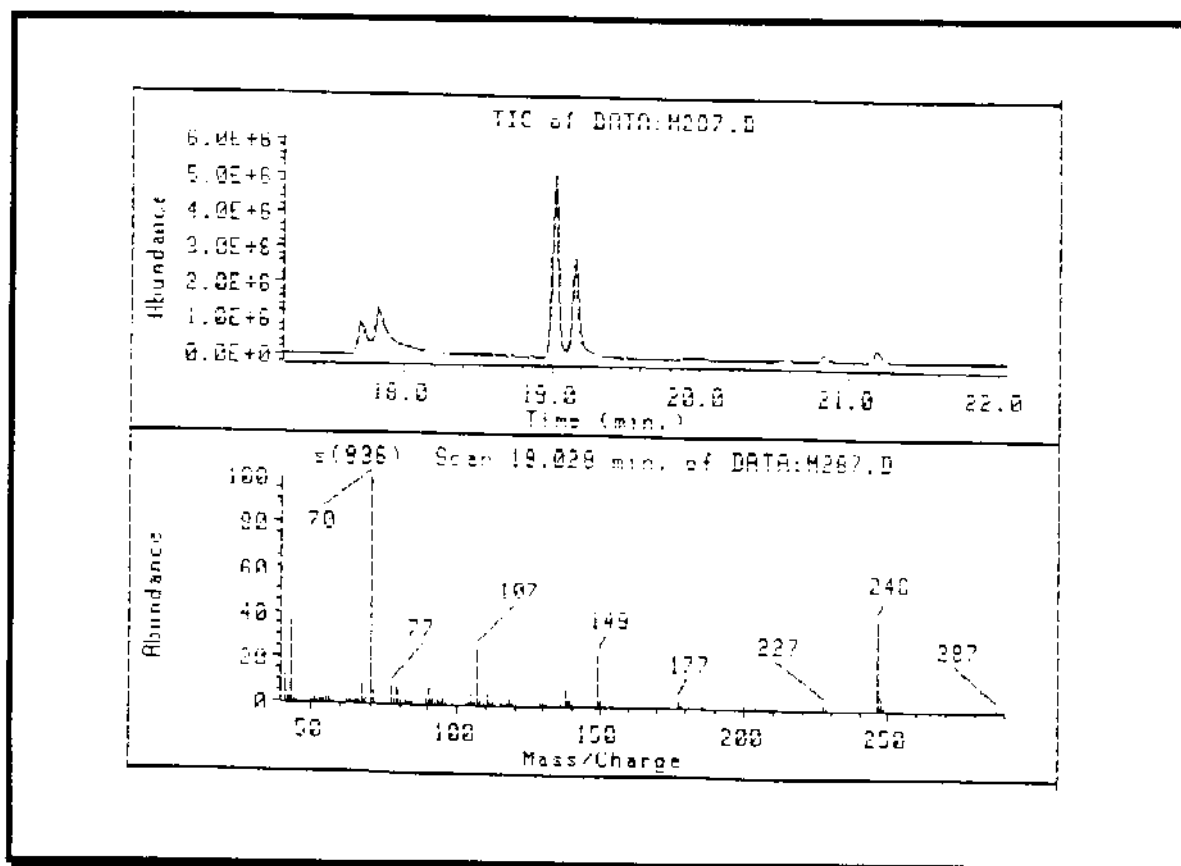


Espectro 7.62- Compostos 30/31 (IV, filme em CH_2Cl_2).

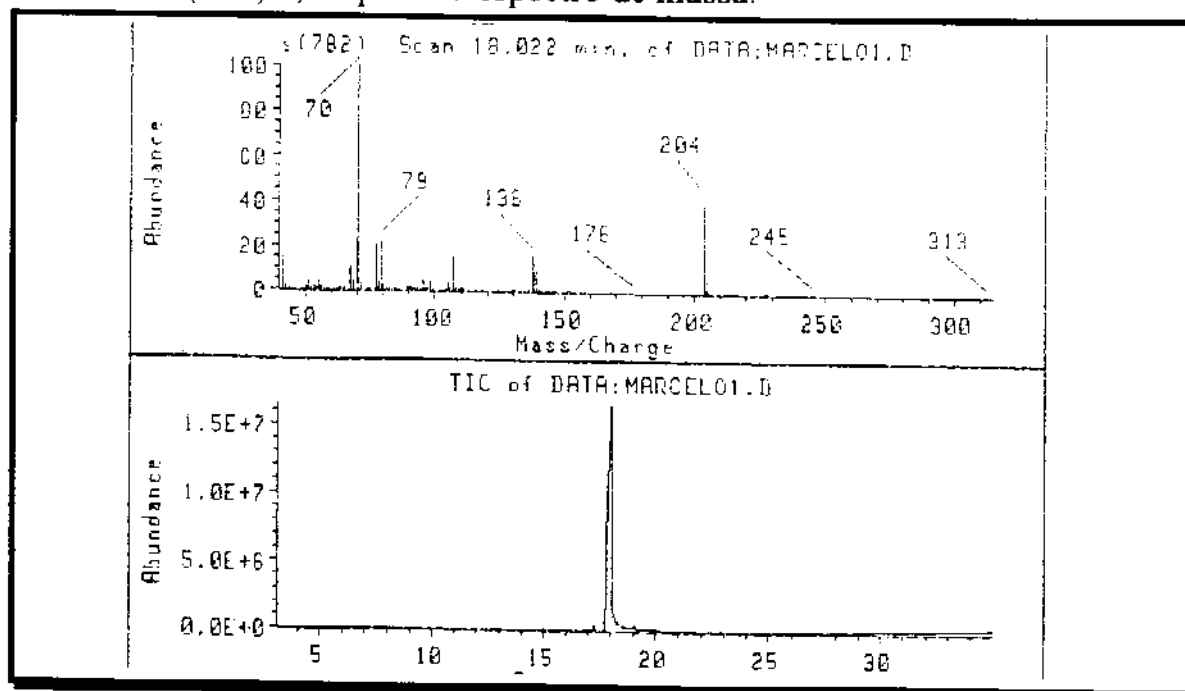
8.CROMATOGRAMAS GASOSOS E ESPECTROS DE MASSA



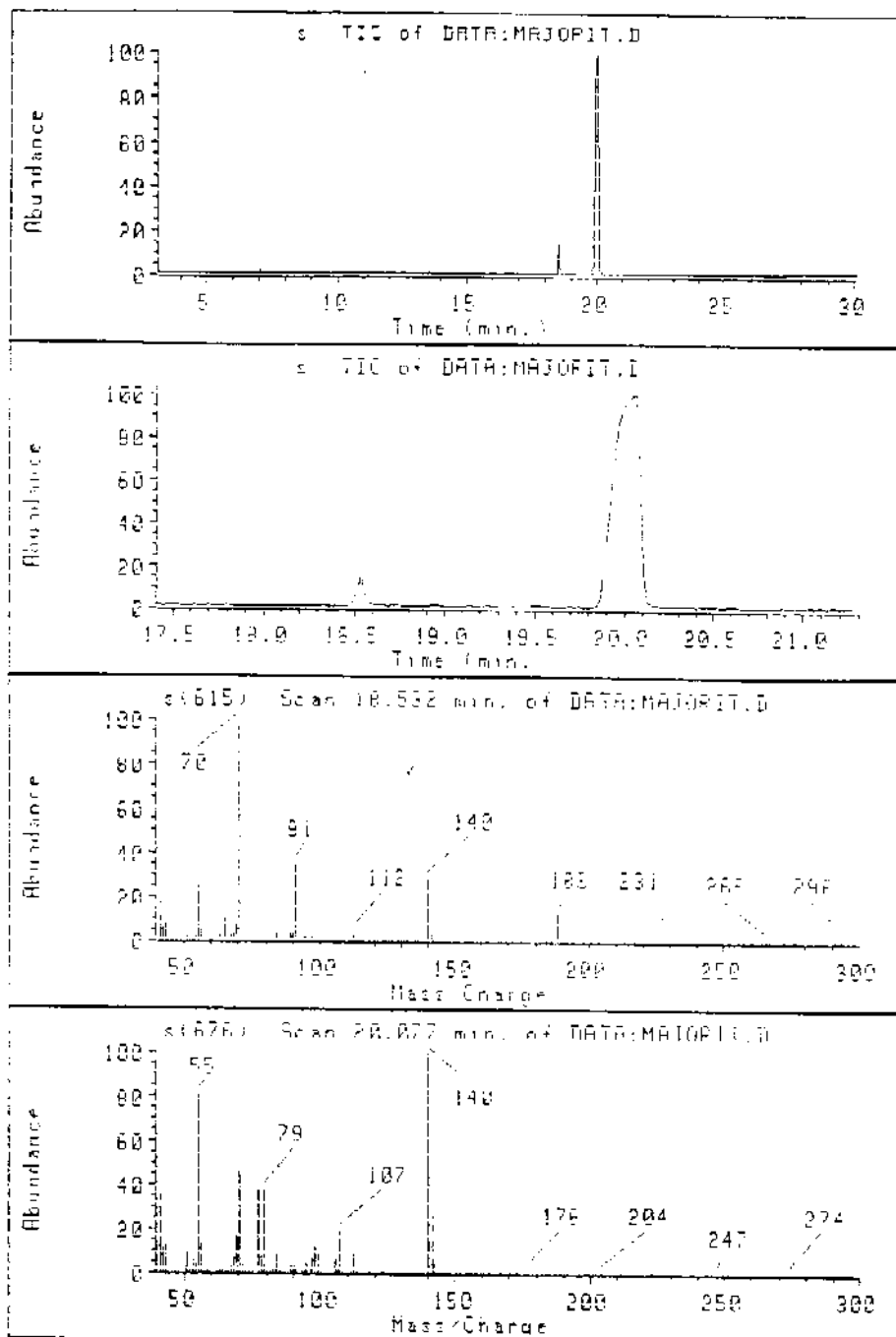
8.1- Cromatograma gasoso do bruto da reação de obtenção do composto 18 (n=1) e, respectivo espectro de massa.



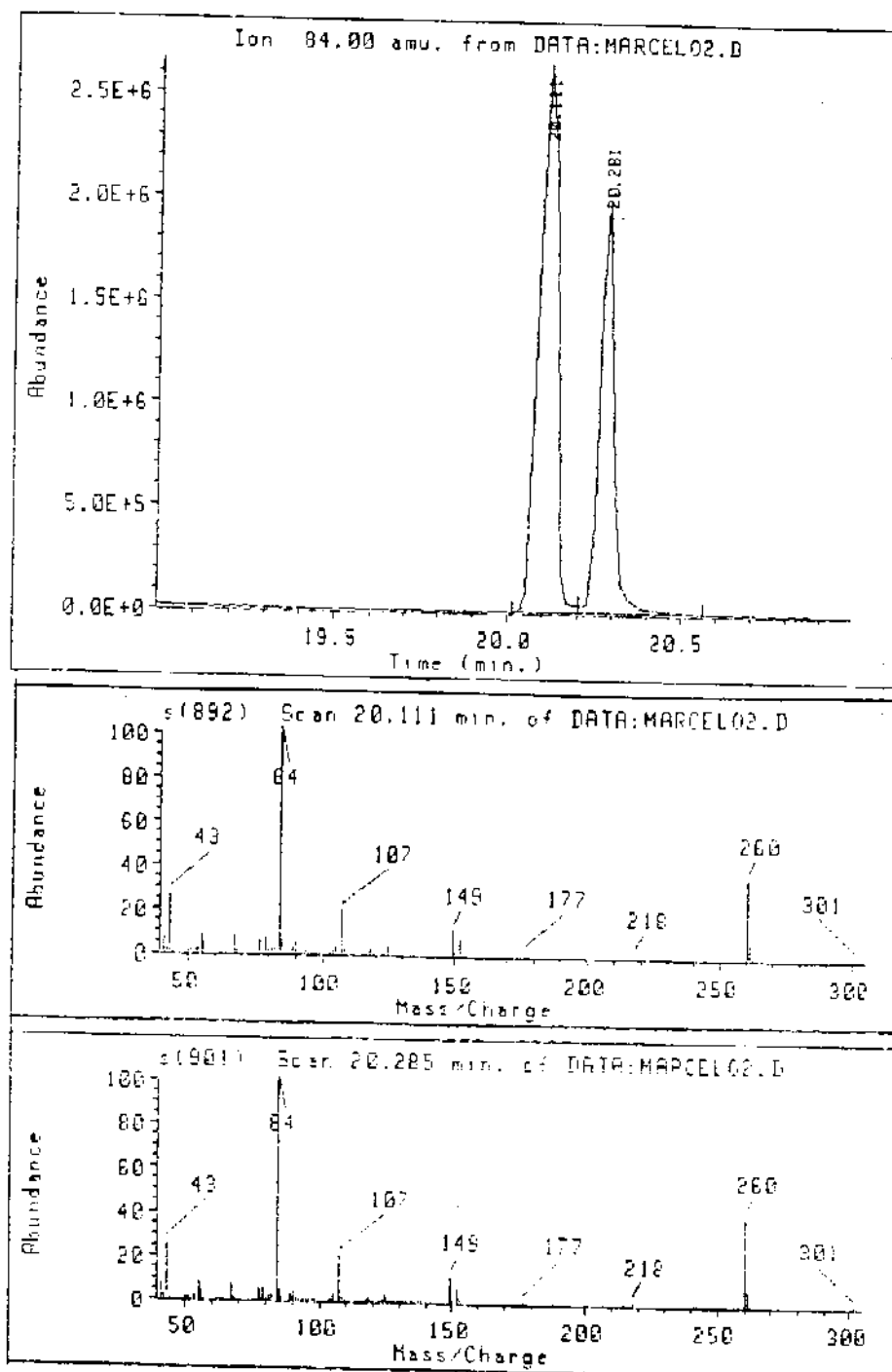
8.2- Cromatograma gasoso do bruto da reação de obtenção do composto 19/20 (n=1) e, respectivo espectro de massa.



8.3-CG-EM do composto 24 (n=1).



8.4- CG-EM do composto 26 (n=1).



8.5- Cromatograma gasoso do bruto da reação de obtenção do composto 19/20 (n=2) e, respectivo espectro de massa.