

Imp. 15.10.83

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

INSTITUTO DE QUIMICA

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE A REDAÇÃO
FINAL DA TESE DEFENDIDA POR DENNIS
RUSSOWSKY E FOI APROVADA PELA COMIS-
SÃO JULGADORA

PRESIDENTE:

Ronaldo M. M.
20/05/89

"ADIÇÃO DE SILIL-ENOLETERES A ALDIMINAS ARO-
MATICAS ATIVADAS. SÍNTESE, C-METILAÇÃO E RE-
DUÇÃO ESTEREOSSELETIVA DE β -AMINOCETONAS SE-
CUNDARIAS N-ARIL-SUBSTITUÍDAS."

Dennis Russowsky

Tese de Mestrado

Orientador: Prof. Dr. Ronaldo Aloise Pilli

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

AGRADECIMENTOS

- à Paula pelos espectros de ^1H -RMN (AW-80).
- à Sônia pelos espectros de ^{13}C -RMN (XL-100).
- ao Prof. Nilo Zanatta e ao Miguel da Universidade Federal de Santa Maria pelos espectros de ^{13}C -RMN (AC-80).
- à Helenice, Helena e Célia pelos espectros de I.V..
- ao Cidão pelos espectros de Massa.
- aos colegas do laboratório e do I.Q. pela convivência e amizade, especialmente ao Ernani e Martha pela acolhida.
- ao Chicão e Vanda pelo apoio técnico.
- ao Paolo pela amizade e colaboração científica.
- ao Prof. Roberto Rittner pelo incentivo inicial.
- aos Profs. Albert James Kascheres e Anita Joceline Marsaloli pelos conhecimentos transmitidos e valiosas discussões.
- ao CNPq, FAPESP, UNICAMP e IFS (Suécia) pelo apoio financeiro.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

- ao Prof. Ronaldo Aloise Pilli por sua honestidade, franqueza e competência com que me ensinou a trilhar o caminho da síntese orgânica e principalmente pela amizade, liberdade e paciência durante a orientação deste trabalho.
- à Maria Márcia, minha companheira, pela convivência, carinho, amizade e estímulo sempre constantes nestes últimos 4 anos.
- ao David e Irene, meus pais, pelo carinho, compreensão, apoio e incentivo permanentes.

OBJETIVOS

1 - Preparar β -aminocetonas secundárias que não podem ser preparadas pela reação clássica de Mannich devido às reações colaterais e baixos rendimentos, utilizando uma nova metodologia como:

1.a - adição de enolatos de lítio de cetonas à aldiminas aromáticas

1.b - adição de silyl-enoléteres à aldiminas aromáticas ativadas por reagentes silylantes e ácidos de Lewis.

2 - Estudar a estereosseletividade na reação de alquilação de β -aminocetonas secundárias (ainda não reportada na literatura) com o objetivo de controlar a estereoquímica relativa no produto alquilado.

3 - Estudar a estereosseletividade na redução da β -aminocetonas secundárias preparadas anteriormente utilizando agentes redutores que não tinham ainda sido empregados com o objetivo de preparar sistemas 1,3 hidroxiamino com estereoquímica relativa 1,3 controlada.

4 - Utilizar cálculos teóricos de mecânica molecular (MM2) como ferramenta na investigação de um possível estado de transição responsável pelo controle estereoquímico nas reações de redução.

RESUMO

Neste trabalho descreve-se um novo método de preparação de β -aminocetonas secundárias N-aril-substituídas (109-123) através da adição de silil-enoléteres à aldiminas aromáticas ativadas por trifluorometanossulfonato de trimetilsilila (TMSOTf). Bons rendimentos (33-98%) foram alcançados na reação catalisada por TMSOTf (15 mol%), ao passo que, dentre os ácidos de Lewis investigados (TiCl_4 , $\text{Ti}(\text{O } i\text{-Pr})_4$, SnCl_4 , $\text{BF}_3\text{:OEt}_2$ e TeCl_4) para a ativação das aldiminas, somente o $\text{BF}_3\text{:OEt}_2$ e TeCl_4 forneceram as β -aminocetonas em baixos rendimentos.

A participação de um íon imínio N-sililado foi evidenciada através do isolamento de 124 que foi caracterizado por espectroscopia de ^1H -RMN e Infravermelho.

A adição dos enolatos de lítio da pinacolona (105) e acetofenona (106) às aldiminas aromáticas levou ao isolamento, em rendimentos moderados (30-66%) de 1,5-dicetonas simétricas 88, 89, 91, 92, cuja formação, foi interpretada através da sequência: adição do enolato à imina - regeneração do enolato - eliminação de amido de lítio - adição 1,4 à cetona α,β -insaturada.

A C-metilação dos enolatos de lítio das β -aminocetonas 109, 110, 120, 121 foi alcançada com a utilização de iodeto de metila na presença de HMPA à -78°C , obtendo-se β -aminocetonas diasteroméricas 158, 160, 161 e 162 (em 72, 80, 70 e 75% de rendimento respectivamente). A utilização de brometo de alila, nas mesmas condições, forneceu o produto de N-alquilação em 93% de rendimento, enquanto que o brometo de etila não reagiu e o brometo de benzila levou ao produto de eliminação.

O estudo da redução das β -aminocetonas secundárias com vários hidretos metálicos, permitiu a obtenção de 1,3-aminoálcoois de configuração relativa **ANTI**, com excessos diastereoméricos de 64-82%, quando $\text{LiB(Et)}_3\text{H}$ foi empregado a -78°C . A determinação da estereoquímica relativa dos 1,3-aminoálcoois foi feita através da análise por espectroscopia de ^{13}C -RMN e conversão do aminoálcool 185 à uretana cíclica 195 e posterior análise por espectroscopia de ^1H -RMN.

A indução assimétrica inédita em favor do 1,3-aminoálcool **ANTI**, foi interpretada através da participação de um estado de transição com orientação perpendicular da ligação $\text{C}(2)\text{-C}(3)$ em relação ao plano da carbonila, análogo à conformação mais estável da β -aminocetona, obtido através de cálculos de Mecânica Molecular (MM2).

SUMMARY

A novel entry into secondary N-Aryl- β -aminoketones (109-123) is described which features the addition of silylenoethers to aromatic aldimines activated by trimethylsilyl trifluoromethanesulphonate (TMSOTf). Good yields (33-98%) achieved with catalytic TMSOTf (15 mol%), while only $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ and TeCl_4 yielded β -aminoketones among the Lewis acid employed (TiCl_4 , $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$, SnCl_4 , $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ and TeCl_4) but in low yields.

A N-silylated iminium cation was shown to take part in the reaction through the isolation and spectroscopic characterization (I.R. and $^1\text{H-NMR}$) of 124.

The addition of the lithium enolates of pinacolone (105) and acetophenone (106) to aromatic aldimines yielded the symmetric 1,5-diketones 88, 89, 91 and 92 in moderate yields (30-66%).

Their formation was rationalized through a tandem enolate addition to imine - enolate regeneration - amide elimination - 1,4 addition to an α,β -unsaturated ketone.

The C-methylation of the lithium enolates of the β -aminoketone 109, 110, 120 and 121 was accomplished with methyl iodide and HMPA at -78°C to afford the diastereoisomeric β -aminoketone 158, 160, 161 and 162 (72, 80, 70 and 75% yield respectively).

Under the same reaction conditions, allyl bromide yielded the N-allyl- β -aminoketone in 93% yield, while the benzyl bromide led to elimination products.

The reduction of secondary β aminoketones with several metallic hydrides led to the isolation of ANTI-1,3 aminoalcohols

with 64--82% diastereoisomeric excess, when LiEt_3BH was employed in THF at -78°C . The relative stereochemistry was established by ^{13}C -NMR spectroscopy and through conversion of 185 to the cyclic urethane 195 which had its relative configuration established by ^1H -NMR spectroscopy.

The unprecedented **ANTI**-1,3 asymmetric induction was rationalized through the intervenience of a transition state model where the C(2) - C(3) bond lies orthogonal to the carbonyl plane, resembling the most stable conformation of the β -aminoketone established by MM2 calculations.

INDICE

CAPÍTULO I

SÍNTESE DE β -AMINOCETONAS SECUNDARIAS N-ARIL-SUBSTITUÍDAS VIA ADIÇÃO DE SILIL-ENOLÉTERES A ALDÍMINAS AROMÁTICAS ATIVADAS

1.1	- Introdução.....	001
1.2	- A Reação de Mannich.	003
1.3	- Regiosseletividade - O Uso de Sais de Dimetil- Metilenoimínio como Agente Aminometilante. (Ba- ses de Mannich Terciárias).....	008
1.4	- Reações de Enolatos de Lítio Pré-Formados a Par- tir de Cetonas e ésteres, Silil-Enoléteres e Si- lil-Cetenoacetals com Sais de Dimetil-Metilenoim- ínio. (Bases de Mannich Terciárias).....	010
1.5	- Reações de Enolatos de Lítio de ésteres e Silil- Cetenoacetals com Iminas. (Bases de Mannich Pri- márias, Secundárias e β -lactamas).....	013
1.6	- Outros Métodos de Preparação de Sistemas β -ami- nocarbonílicos.....	020
1.7	- Resultados e Discussão: Reação de Enolatos de Lítio Pré-Formados a partir de Cetonas e Silil-Enol- éteres com Aldíminas Aromáticas Ativadas.....	023
1.7.1-	Reações de Enolatos de Lítio de Cetonas com Aldími- nas Aromáticas.....	024

1.7.2- Reações de Sillil-Enoléteres com Aldiminas Aromáticas Ativadas por Ácidos de Lewis e Agentes Sillilantes. (Bases de Mannich Secundárias).....	031
1.8 - Conclusão.....	044

CAPÍTULO II

ALQUILAÇÃO DE N-ARIL- β -AMINOCETONAS SECUNDARIAS VIA ENOLATOS DE LÍTIO

11.1 - Introdução.....	046
11.2 - Alquilação de β -Aminoésteres, β -Amionotioésteres e β -Aminoamidas.....	047
11.3 - Resultados e Discussão.....	053
11.3.1-Estimativa das Proporções Diasteroméricas de 161, e 162 através da Espectroscopia de ^{13}C -RMN.....	058
11.3.2-Determinação da Estereoquímica Relativa SYN-ANTI dos Produtos 158, 160, 161 e 162.....	061
11.3.3-Tentativas de Alquilação com Brometo de Etila, Brometo de Benzila e Brometo de Alila.....	067
11.4 - Conclusão.....	069

CAPÍTULO III

DIASSTEROSSELETIVIDADE NA REDUÇÃO DE β -AMINOCETONAS SECUNDARIAS. PREPARAÇÃO DE ANTI-1,3-AMINALCOÓIS

III.1	- Introdução.....	071
III.2	- Redução de β -aminocetonas α,β Não Substituídas com Hidretos Metálicos.....	072
III.3	- Redução de β -Aminocetonas α -Substituídas com Hidretos Metálicos. (Indução Assimétrica 1,2).....	074
III.4	- Reduções de β -Aminocetonas α,β -Dissubstituídas. (Indução Assimétrica 1,2).....	077
III.5	- Redução de β -Aminocetonas β -Substituídas. (Indução Assimétrica 1,3).....	080
III.6	- Resultados e Discussão: Redução de β -Aminocetonas β -Arl Substituídas.....	086
III.6.1-	Estimativa das Proporções Diasteroméricas dos 1,3-Aminoálcoois.....	090
III.6.2-	Determinação da Estereoquímica Relativa dos 1,3 Aminoálcoois.....	093
III.6.3-	Sugestão de um Modelo para o Estado de Transição da Redução Estereosseletiva.....	098
III.7	- Conclusão.....	105

APÊNDICE DO CAPÍTULO III

Estruturas Tridimensionais dos Aminoálcoois 185 e da β -aminocetona 110.....	107
--	-----

CAPÍTULO IV

PARTE EXPERIMENTAL

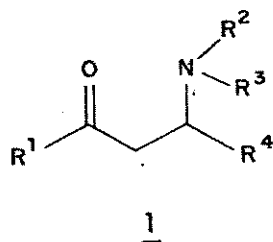
IV.1 - Introdução.....	110
IV.2 - Preparação das Aldíminas Aromáticas 79-86.....	111
IV.3 - Preparação das 1,5-Dicetonas Simétricas 88, 89, 91 e 92.....	113
IV.4 - Preparação dos Silil-Enoléteres 105 e 106.....	115
IV.5 - Preparação do Trifluorometanossulfonato de Trime- tilsilila (TMSOTf) 64.....	117
IV.6 - Isolamento do Ion Imínio Sililado 124.....	118
IV.7 - Preparação das β -Aminocetonas Secundárias 109-123.....	118
IV.8 - Preparação das α -metil- β -Aminocetonas 158, 160, 161 e 162.....	126
IV.9 - Preparação dos 1,3-Aminoálcoois 185, 187-194.....	130
IV.10- Preparação das Uretana Cíclica 195.....	138
Referências Bibliográficas.....	140
Espectros.....	153

CAPÍTULO I

SÍNTESE DE β -AMINOCETONAS SECUNDARIAS N-ARIL SUBSTITUÍDAS,
VIA ADIÇÃO DE SILIL-ENOLÉTERES A ALDIXINAS AROMÁTICAS ATIVAS

1.1 - INTRODUÇÃO

As Bases de Mannich **1** têm despertado interesse ao longo do tempo devido a uma grande variedade destas substâncias apresentarem atividade biológica e serem compostos de grande versatilidade sintética. (Esquema I)



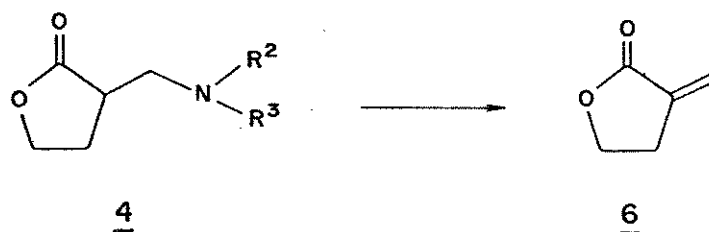
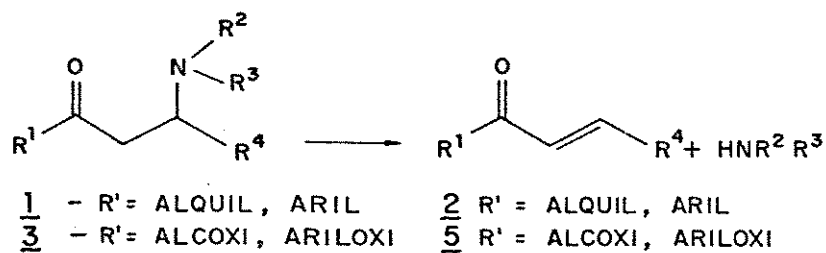
R^1 = alquil, aril, RO-

R^2 = R^3 = H, alquil, aril

R^4 = alquil, aril

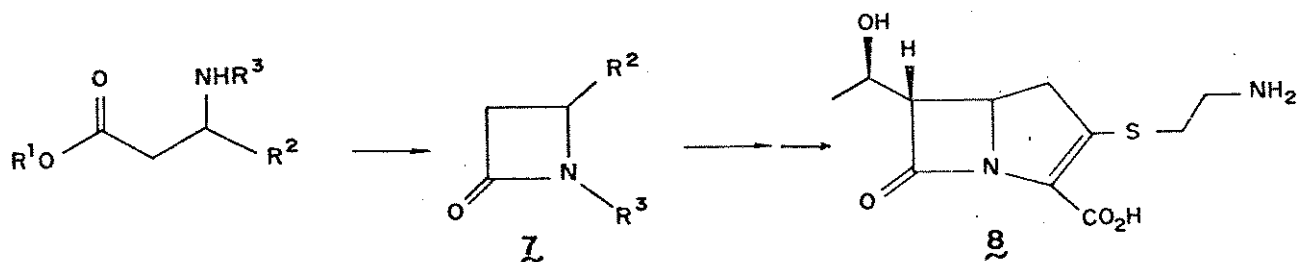
ESQUEMA I

As bases de Mannich **1** derivadas de cetonas (R^1 = alquil, aril) podem fornecer as respectivas vinilcetonas **2** e **3** enquanto que os β -aminoésteres **3** ou α -alquilamino-lactonas **4** fornecem os respectivos sistemas vinílicos **5**^a e **6**^a estando presentes em vários produtos naturais. (Esquema II)



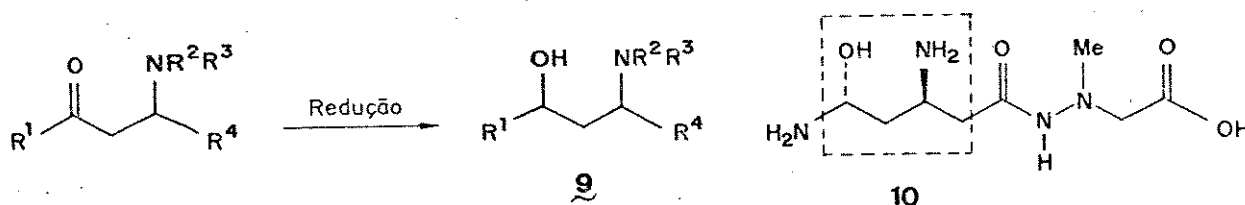
ESQUEMA II

As bases de Mannich também podem ser utilizadas na obtenção de heterociclos^{6 7}. Os β -aminoésteres podem facilmente formar β -lactamas **7** via ciclização intramolecular⁸, que são precursores de antibióticos lactâmicos como exemplificado na síntese da Tienamicina **8**⁹. (Esquema III)



ESQUEMA III

Ainda para ilustrar a potencialidade sintética das bases de Mannich, cabe citar que a redução de sua função carbonila, permite obter 1,3-aminoálcoois 9^{10} , que são importantes pela sua própria atividade biológica, e por serem intermediários em potencial na síntese de antibióticos, como por exemplo a Negamicina 10^{11} . (Esquema IV)



ESQUEMA IV

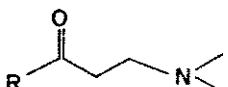
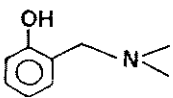
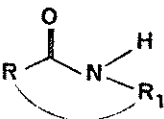
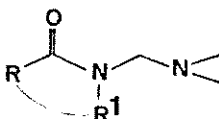
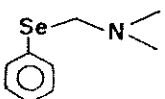
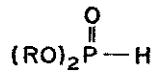
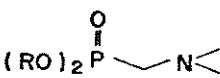
Embora a versatilidade sintética dos compostos do tipo 1, por si só já justifique um estudo químico a seu respeito, é importante notar que muitos destes compostos apresentam acentuada atividade biológica¹², atuando como antimicrobianos¹³, diuréticos¹ ou ainda como relaxantes do sistema nervoso central¹⁴.

1.2 - A REAÇÃO DE MANNICH

O principal método de preparação dos sistemas β -aminocarbonílicos é a reação de Mannich que emprega um aldeído, geralmente o formaldeído, uma amina primária ou secundária e um composto do tipo R-H onde este hidrogênio tenha um caráter ácido, tendo esta reação merecido vários artigos de revisão¹⁵⁻¹⁹.

As reações estudadas por Mannich²⁰, utilizavam substratos cetônicos fornecendo 11, entretanto outras classes de compostos podem ser usadas com sucesso como por exemplo: fenóis, heterocí-clos nitrogenados, seleno-compostos e derivados de fósforo, fornecendo 12, 13, 14 e 15 respectivamente. (Tabela 1)

TABELA 1¹⁷

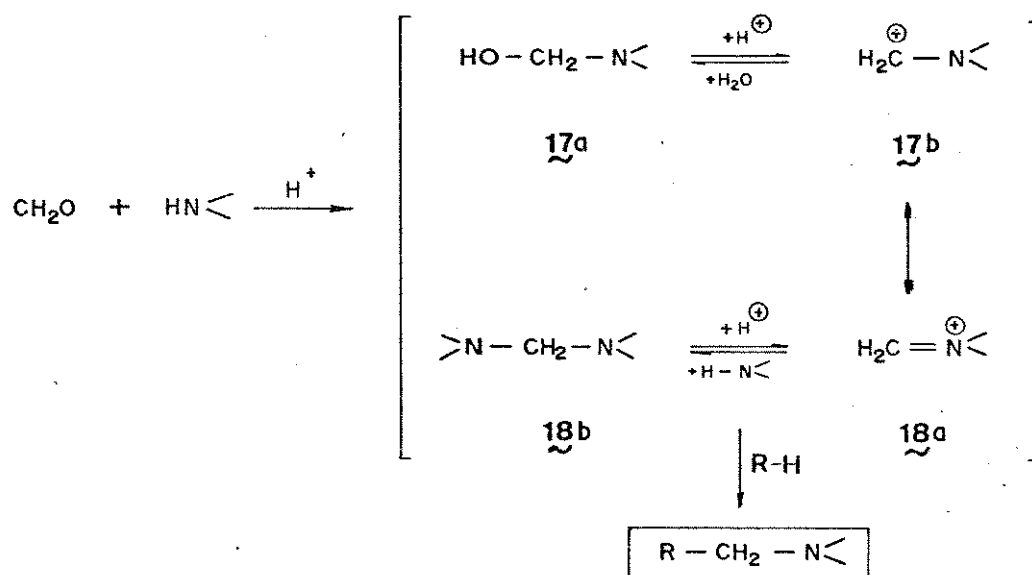
R-H	BASE DE MANNICH
	 11
	 12
	 13
	 14
	 15

O mecanismo da Reação de Mannich tem sido bastante investi-gado e artigos de revisão têm sido publicados^{16, 17, 21, 22}.

O mecanismo comumente aceito mostra que a reação ocorre em duas etapas: na primeira o formaldeído se condensa com a amina gerando as espécies 17a-b e 18a-b que estão em equilíbrio entre si. Todavia, quando a reação é efetuada em condições básicas, a espécie reativa postulada é a hidroximetilamina 17a não sendo

descartada a possibilidade de participação da espécie metileno-bis-amina 18b.

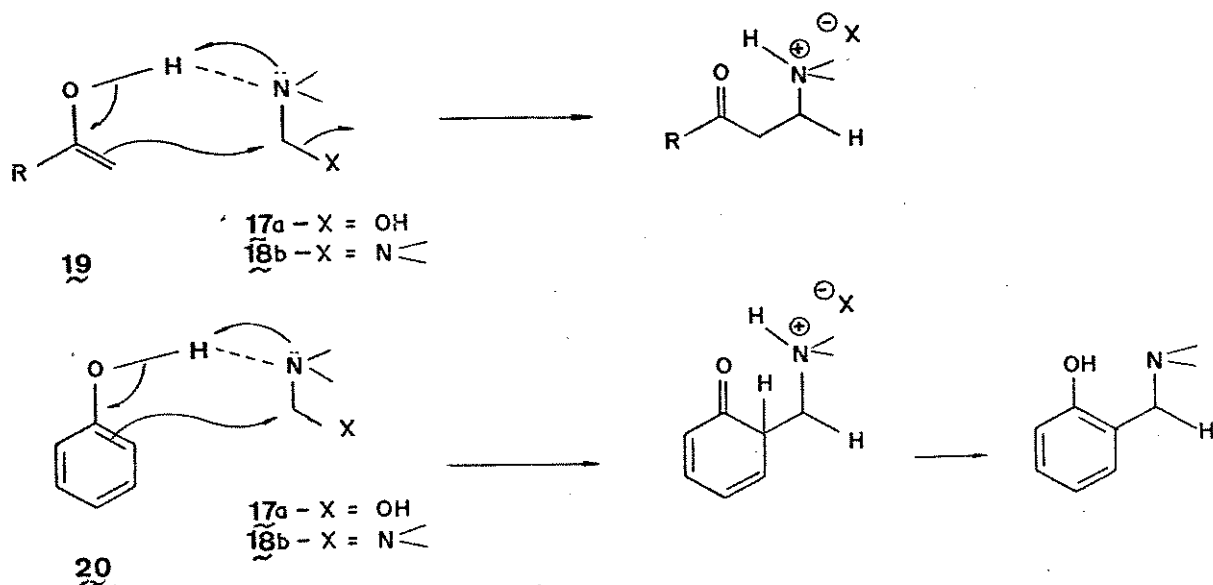
Já em condições ácidas, postula-se como espécie reativa o íon imínio 18a, que existe com outra estrutura de ressonância, o íon carbônio 17b. (Esquema V)



ESQUEMA V

A segunda etapa postulada para a reação é o ataque nucleofílico do substrato R-H, fornecendo assim a Base de Mannich.

Um segundo mecanismo foi proposto, envolvendo a formação de um complexo entre 17a ou 18b e o substrato ativo cetônico 19¹⁶ ou fenólico 20, que reagiria segundo uma reação do tipo S_N2, sendo que para o caso de fenóis²² este mecanismo oferece uma boa explicação para a aminoalquilação preferencial na posição orto do anel (Esquema VI)

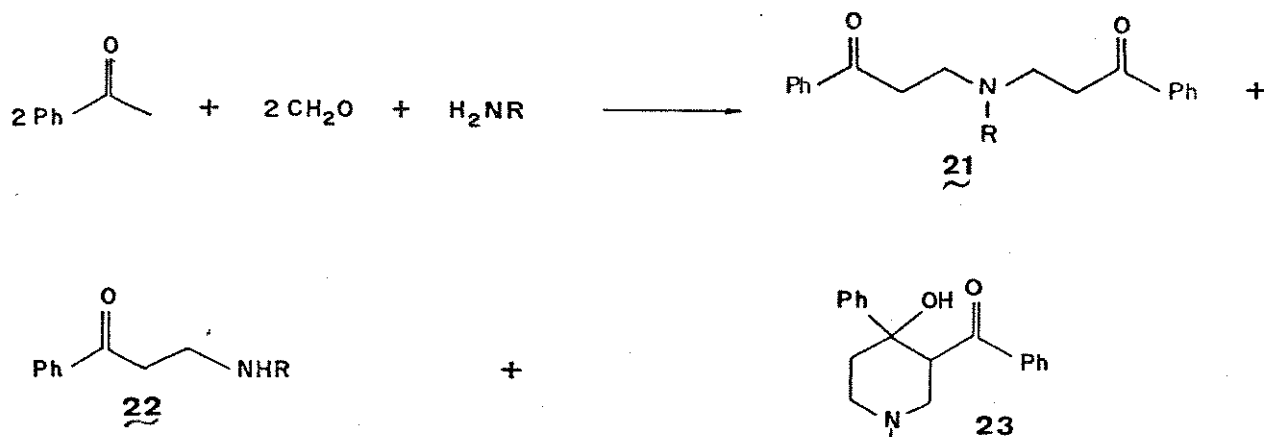


ESQUEMA VI

Em que pese a grande versatilidade dos substratos que podem ser empregados na reação de Mannich, esta apresenta várias limitações do ponto de vista sintético, fornecendo na maioria das vezes uma mistura de produtos²³.

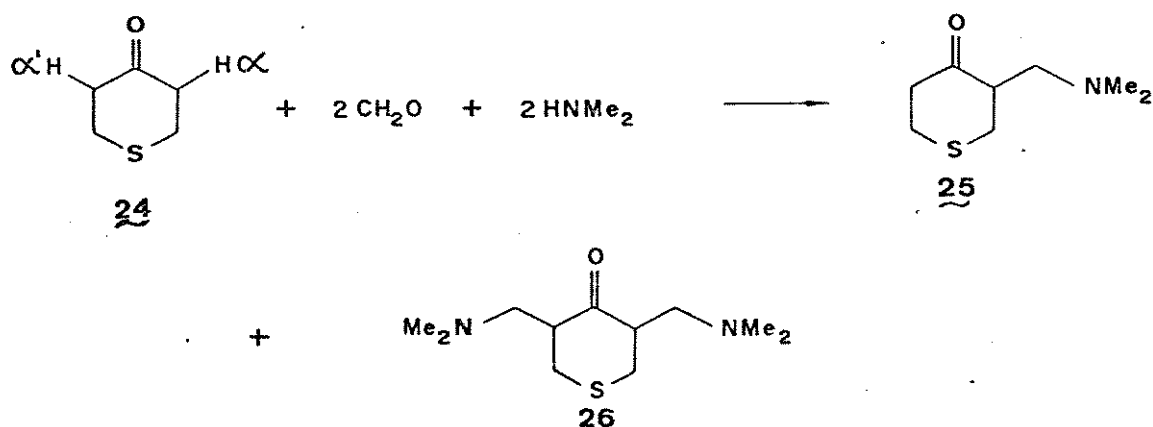
A primeira delas refere-se ao tipo de amina a ser utilizada. Quando aminas primárias são empregadas, um produto amino-dicarbonílico 21 é isolado juntamente com os produtos 22 e 23²⁴.

(Esquema VII)



ESQUEMA VII

Outra limitação refere-se a reação de di-aminoalquilação que pode ocorrer quando compostos carbonílicos com duas posições enolizáveis α e α como 24 são utilizados, isolando-se assim ao final da reação uma mistura de produtos α -aminoalquilados 25 juntamente com α,α -di-aminoalquilado 26²⁵. (Esquema VIII)

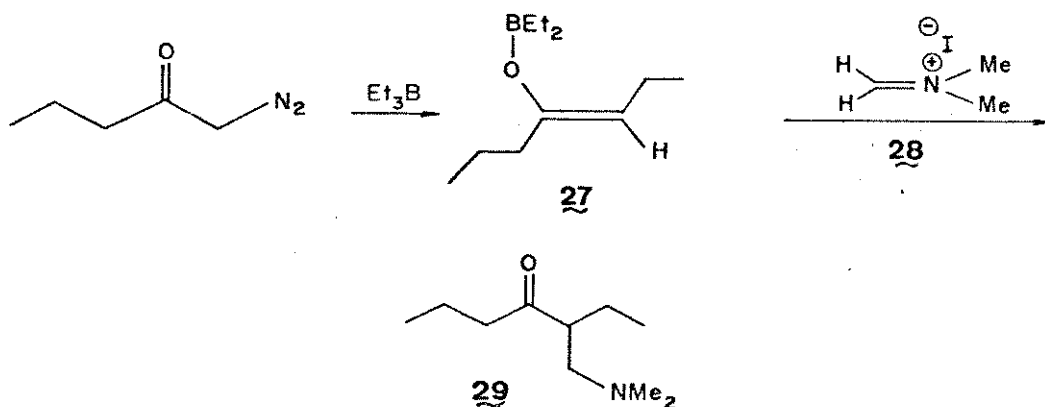


ESQUEMA VIII

Uma terceira limitação é com relação ao meio fortemente ácido geralmente empregado. Embora a reação possa ser efetuada em meio básico e condições de refluxo, contudo baixos rendimentos são frequentemente obtidos¹⁵. Do ponto de vista da aplicabilidade sintética desta reação talvez o problema da regiosseletividade seja o mais importante, justificando uma discussão geral a seguir.

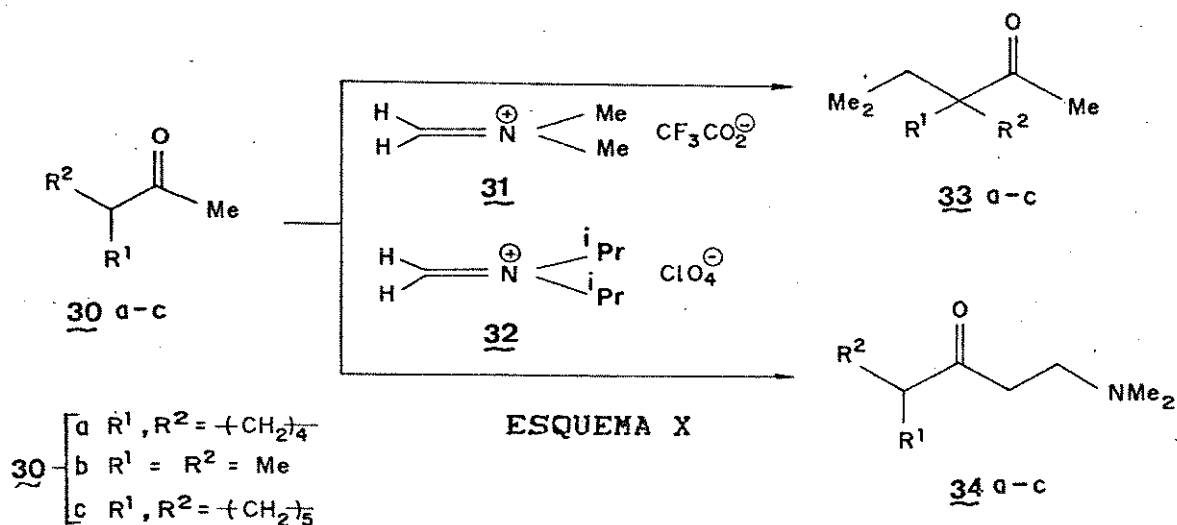
1.3 - REGIOSSELETIVIDADE - O USO DE SAIS DE DIMETIL-METILENOIMÍNIO COMO AGENTES AMINOMETILANTES. (BASES DE MANNICH TERCIÁRIAS)

Vários estudos preliminares foram realizados onde iniciou-se a investigação dos fatores que influenciavam a regiosseletividade nestas reações²⁷⁻³⁰. Em um trabalho pioneiro, Hooz³¹ mostrou que enolborinatos **27** (gerados regiosseletivamente a partir da α -diazocetonas) reagiam como o sal de Eschenmoser **28**³² para fornecerem uma única β -aminocetona **29** o que não era possível anteriormente²⁹. (Esquema IX)



ESQUEMA IX

Um estudo posterior, utilizando sais de imínio análogos ao sal de Eschenmoser tais como trifluoracetato de dimetil-metilenoimínio **31** e perclorato de dimetil-metilenoimínio **32**³³ em solventes diferentes mostrou ser possível a formação preferencial das duas bases de Mannich isoméricas **33a-c** e **34a-c** a partir das cetonas não simétricas **30a-c**. (Esquema X, Tabela II³³)

TABELA II³³

cetona	solvente	íon imínio	33:34
30a	$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	31	95: 5
	CH_3CN	32	0:100
30b	$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	31	85:15
	CH_3CN	32	0:100
30c	$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	31	69:31
	CH_3CN	32	0:100

A explicação dos autores é que o solvente afeta sobremaneira a velocidade de enolização da cetona **30** aliada ao fato de que grupos volumosos como o contra-íon de **32** deveriam favorecer o ataque pela posição menos impedida da cetona, como pode-se notar no caso quando o perclorato é usado.

Um estudo completo sobre a orientação do sítio reativo nestas reações de Mannich foi publicado pelos mesmos autores posteriormente³⁴, tendo sido este procedimento catalogado no Organic Synthesis³⁵ como um método regiosseletivo para a preparação de bases de Mannich.

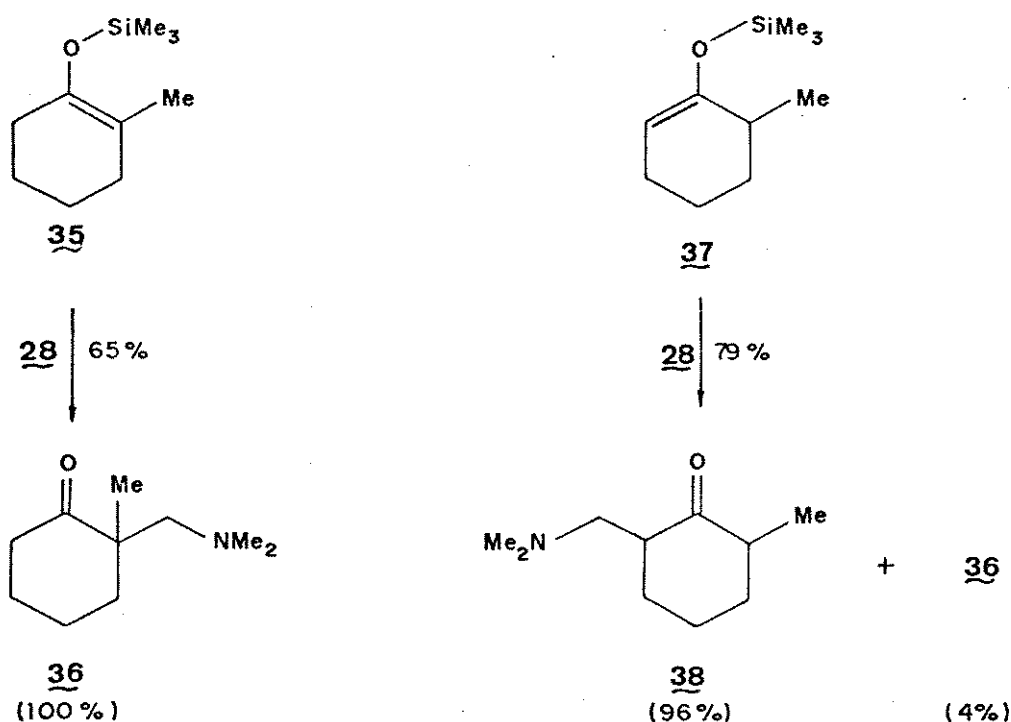
Além de iodetos (sais de Eschenmoser)³², percloratos³³ e trifluoracetatos^{33 34 35}, cloretos de dimetil-metileno-ímnio^{36 37} têm sido empregado com sucesso na reação de Mannich⁴³.

Embora estes estudos pioneiros já apontassem para a solução do problema, algumas limitações ainda eram claras: no caso de enolborinatos, a preparação era feita de maneira indireta (a partir de diazocetonas) enquanto que meio fortemente ácido (por exemplo $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$) era necessário para a obtenção de **33**.

1.4 - REAÇÕES DE ENOLATOS DE LÍTIO PRÉ-FORMADOS A PARTIR DE CETONAS E ÉSTERES, SILIL-ENOLÉTERES E SILIL-CETENOA-CETAIS COM SAIS DE DIMETIL-METILENOÍMNIO. (BASES DE MANNICH TERCIÁRIAS)

Na década de 70, com o advento do uso de bases fortes na geração de enolatos de compostos carbonílicos, Danishefsky mos-

trou que o enolato de lítio pré-formado a partir de uma lactona, reagia rapidamente com o sal de Eschenmoser fornecendo uma aminolactona que dava origem a sistemas α -metileno-lactônicos após quaternarização e eliminação do grupo amino³⁹. Experiências demonstraram inequivocamente a regioseletividade da reação de sili-enoléteres com sais de Eschenmoser⁴⁰ utilizando sili-enoléteres isoméricos **35** e **37**⁴¹ que forneceram as bases Mannich **36** e **38** respectivamente tendo sido detectado neste último caso a presença do regioisômero **33** em apenas 4%. (Esquema XI)

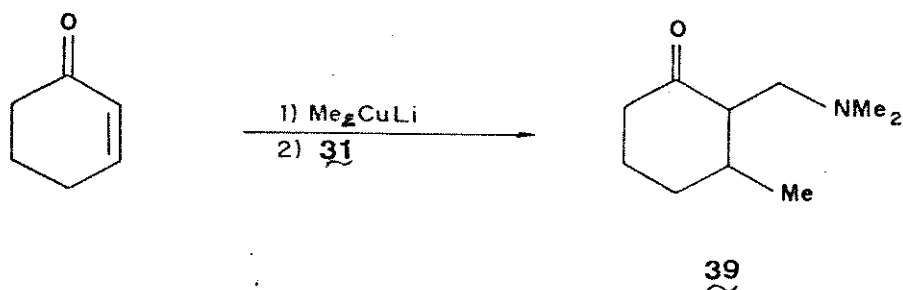


ESQUEMA XI

Enolatos de lítio gerados a partir da clivagem de sili-enoléteres por adição de MeLi, foram utilizados por Holy⁵ na reação com sais de imínio análogos ao de Eschenmoser, fornecendo também bases de Mannich terciárias com alta regioseletividade.

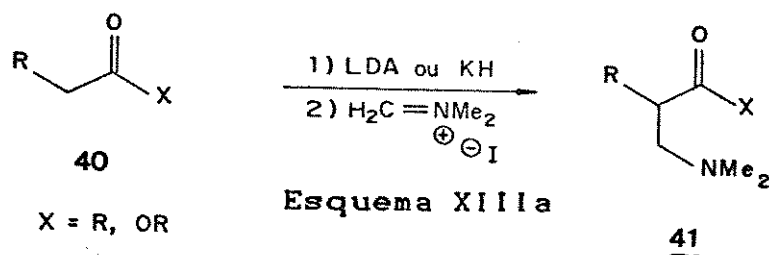
Este trabalho trouxe ainda uma interessante contribuição, mostrando que o íon imínio **31** pode ser usado como agente interceptador nas reações de adição de alquil-cupratos de lítio a enonas, permitindo numa única etapa o acesso a um composto α -aminometil- β -metilado **39**. (Esquema XII) A generalidade deste método proposto por Holy ainda foi estendida para reações com ésteres, aldeídos e ácidos carboxílicos.

Um estudo bastante completo sobre reações de silil-enoléteres com vários sais de imínio foi reportado também por Holy em 1979⁴².

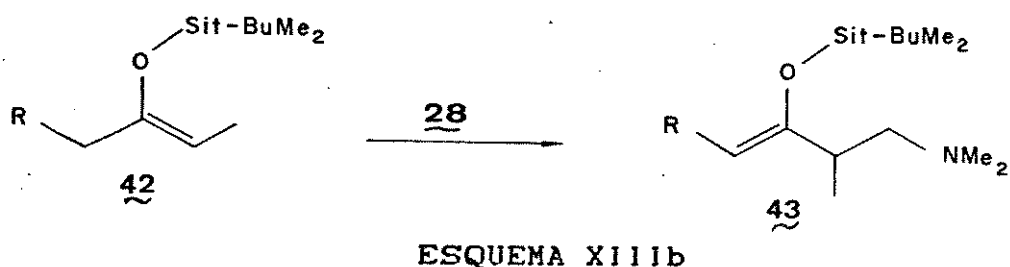


ESQUEMA XII

Poulter⁴ sugeriu que enolatos de lítio ou de potássio pré-formados a partir de compostos carbonílicos (cetonas, ésteres e lactonas) **40**, poderiam reagir com íons imínio para fornecerem bases de Mannich **41** sem perda de regioquímica da reação. No entanto, aldeídos não poderiam ser empregados nesta metodologia devido problemas de autocondensação, sendo mais útil neste caso a utilização de silil-enoléteres. (Esquema XIIIa)



é interessante notar que o uso de tert-butil-dimetilsilil-enoléteres **42** nas reações com sais de Eschenmoser⁴⁴ fornecem os derivados tert-butildimetilsilil-enoléteres **43** ao contrário de quando trimetilsilil-enoléteres são empregados. (Esquema XIIIb)

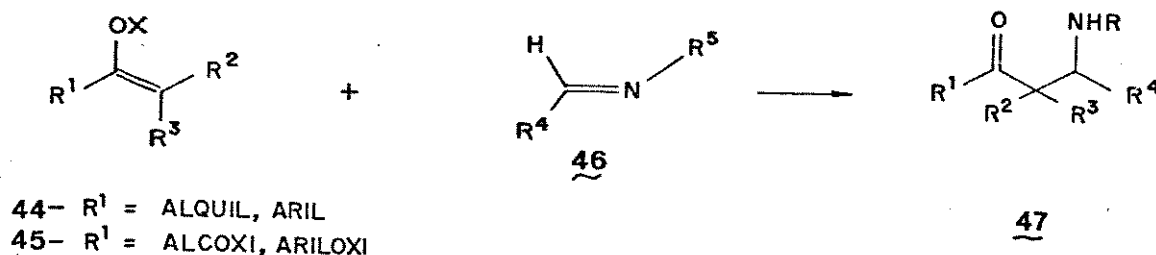


1.5 - REAÇÕES DE ENOLATOS DE LÍTIO DE ÉSTERES E DE SILIL-CETENOACETAIS COM IMINAS.

(BASES DE MANNICH PRIMÁRIAS, SECUNDÁRIAS E β-LACTAMAS)

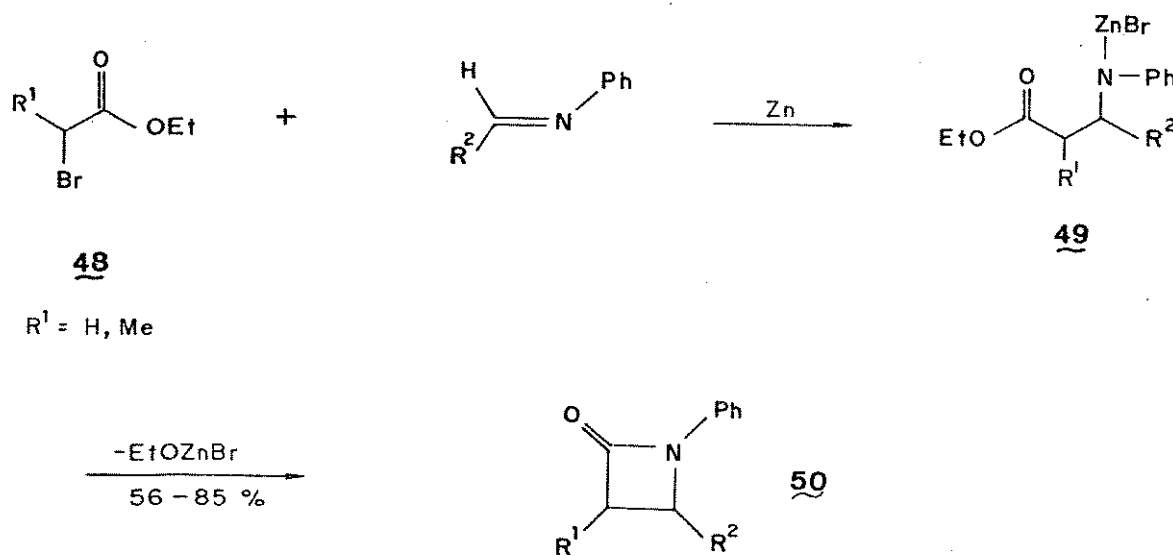
Como visto anteriormente, a reação clássica de Mannich e o emprego do sal de Eschenmoser permite obter em bons rendimentos compostos β-aminocarbonílicos.

A utilização de iminas **46** como agente aminometilante nas reações com compostos carbonílicos **44** e **45**, permitiria a preparação de bases de Mannich secundárias **47**, que são de difícil acesso por métodos discutidos anteriormente. (Esquema XIV)



ESQUEMA XIV

Já havia sido relatado que a benzilidenoanilina participa de reações do tipo Reformatsky^{45 46} com α -bromoésteres **48** onde o intermediário **49** não é isolado, obtendo-se em uma única etapa a β -lactama **50**. (Esquema XV)

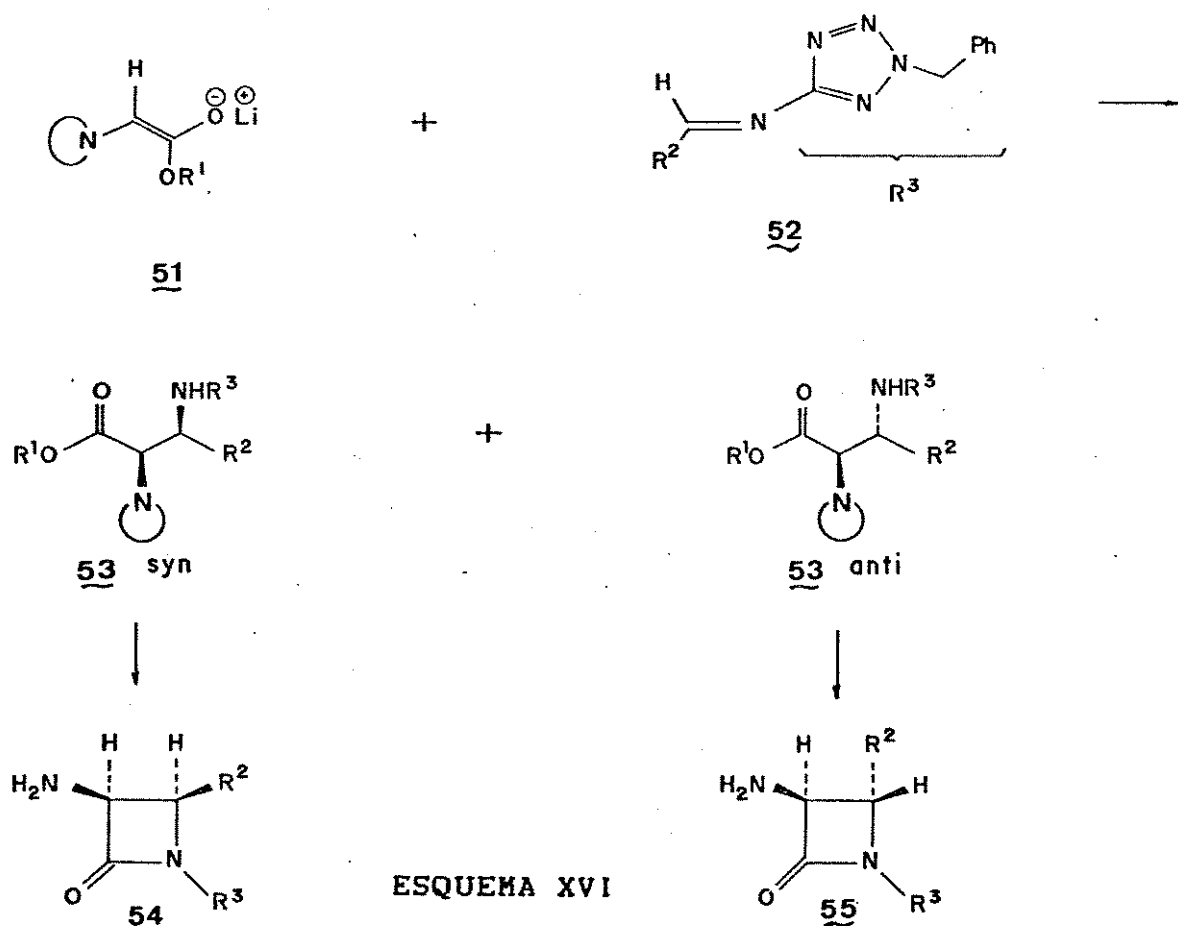


ESQUEMA XV

A descoberta desta reação abriu um novo campo na pesquisa e na construção de anéis β -lactâmicos, que são componentes chave na síntese de antibióticos do tipo penicilínicos e cefalosporínicos^{46 47}. Aspectos mecanísticos e estereoquímicos desta reação foram estudados^{45 47} onde R^1, R^2 e o solvente empregado influenciam a estereoquímica da reação.

Com o crescente uso de bases fortes como LDA, utilizadas na geração de enolatos de lítio de compostos carbonílicos, as condensações de enolatos de lítio de ésteres com iminas puderam ser efetivadas^{49 59}, levando a sínteses estereosseletivas de β -lactamas. Entretanto, algumas limitações são observadas, onde bons rendimentos só são obtidos quando benzilideno-N-aril iminas e ésteres α,α' -disubstituídos são empregados.

O enolato de lítio **51** derivado da glicina^{49 56} sofreu condensação com a N-tetrazolimina **52** fornecendo α,β -diaminoésteres diastereoméricos **53-syn** e **53-anti** que foram convertidos posteriormente às respectivas lactamas **54** e **55**. (Esquema XVI)

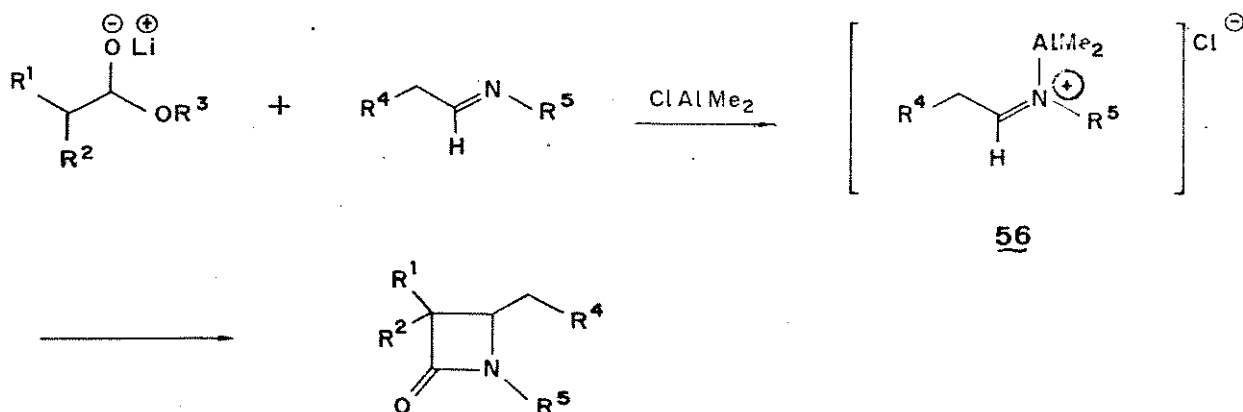


Uma variante destas reações emprega N-sililiminas^{50 54} 57, permitindo isolar sistemas β -lactâmicos com nitrogênio não substituído e com boa estereosseletividade.

Também é interessante notar que analogamente às N-sililiminas, N-sulfeniliminas foram usadas nas condensações com enolatos de ésteres fornecendo lactâmas N-sulfeniladas⁵⁸.

Dentro desta mesma linha, tioésteres também foram utilizados na forma de seus enolatos de estanho reagindo com iminas⁵⁹ e iminoésteres⁶⁰, dando acesso a β -aminoésteres com alta estereosseletividade.

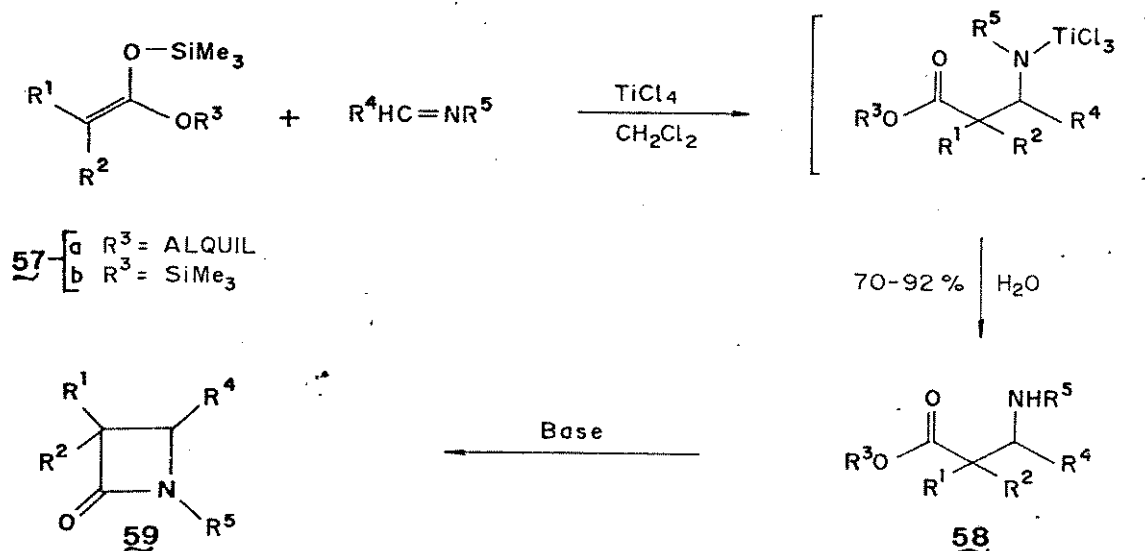
Como já havia sido notado, alquilidenoiminas não levam a nenhum produto^{48 62} ou frequentemente conduzem a baixos rendimentos^{54 64} nas reações com enolatos de ésteres devido a formação de aza-enolatos. Este problema foi solucionado utilizando-se cloreto de dimetil alumínio⁶³ como ativante da imina formando o complexo 56, evitando a desprotonação e obtendo-se altos rendimentos nas reações com aldiminas enolizáveis. (Esquema XVII)



ESQUEMA XVII

Alternativamente, silil-cetenoacetals **57a** e **57b**⁶⁴ foram empregados em substituição aos enolatos de lítio de ésteres, permitindo que a reação se processasse em condições brandas (meio neutro), favorecida pelo uso de ácidos de Lewis como ativantes de iminas.

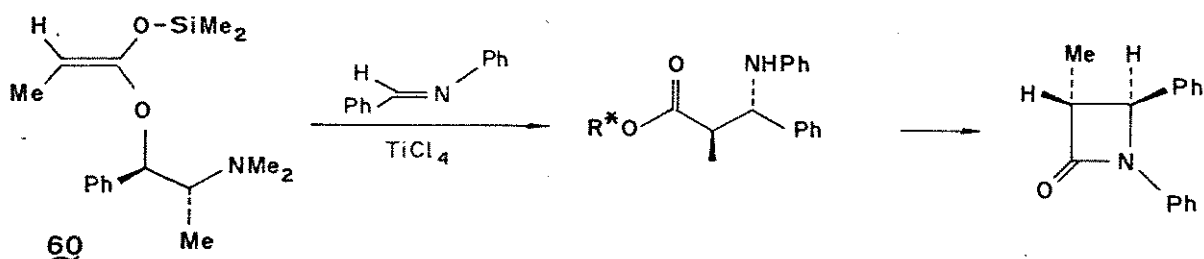
Neste sentido foi reportado um eficiente método de preparação de β -aminoésteres secundários **58**⁶⁴ que deram acesso a β -lactamas **59** através da reação de silil-cetenoacetals **57a-b** com iminas alifáticas e aromáticas ativadas por tetracloreto de titânio. (Esquema XVIII)



ESQUEMA XVIII

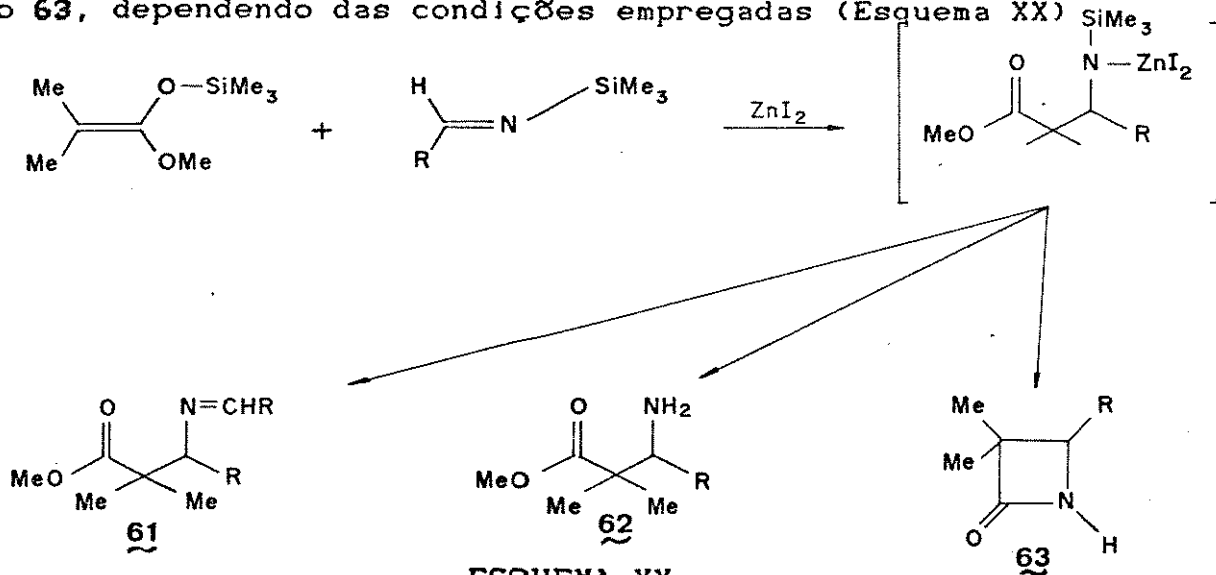
Esta mesma metodologia foi estendida, utilizando-se iminas quirais⁶⁵ e iminoésteres quirais⁶⁶ além de iminas não usuais (contendo grupos com heteroátomos)⁶⁷ levando à obtenção de β -lactamas quirais com excessos diastereoméricos que variaram de 54% a 98%.

Ainda com respeito ao emprego de reagentes quirais nestas reações ativadas por TiCl_4 , cabe ressaltar o uso de siliil-cetenoacetals quirais **60**⁶⁸ derivados da (1S,2R)-N-metilefedrina, que foram condensados com benziledenoanilina resultando em β -aminoésteres e β -lactamas com alta estereosseletividade. (Esquema XIX).



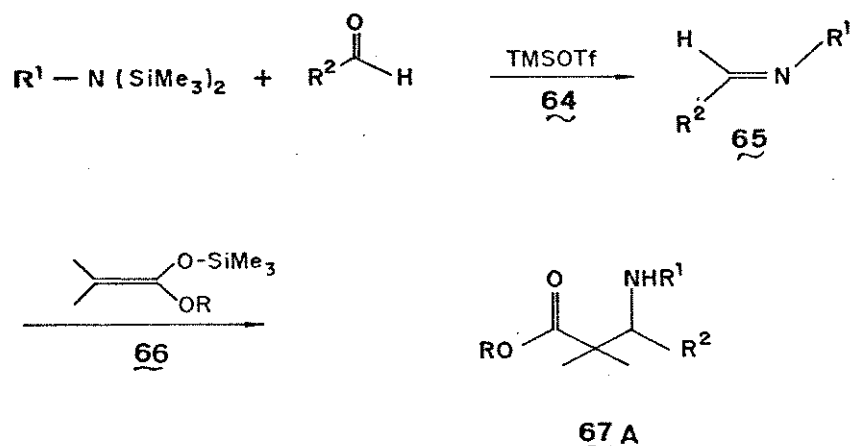
ESQUEMA XIX

Complexos de N-trimetilsiliiliminas com outros ácidos de Lewis, como o iodeto de zinco, também foram empregados com sucesso⁷⁰, permitindo o isolamento de β -iminoésteres **61**, β -aminoésteres primários **62** e β -lactamas não substituídas no nitrogênio **63**, dependendo das condições empregadas (Esquema XX).



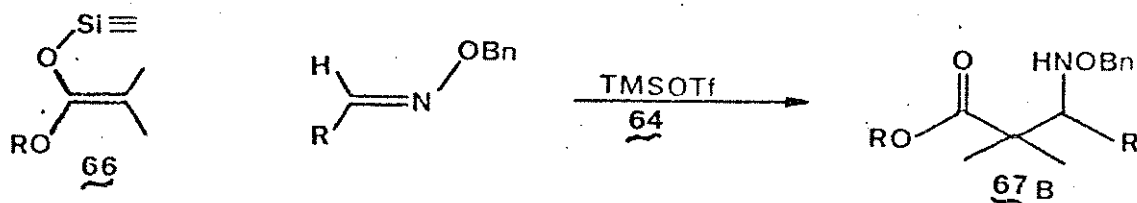
ESQUEMA XX

Morimoto em 1985 publicou um trabalho sobre síntese de iminas 65^{71} empregando trifluoro-metanosulfonato de trimetilsilila (TMSOTf) 64 como catalisador. Em um único exemplo, a formação do β -aminoéster $67a$ foi sugerida através da adição do sililcetenacetel 66 à imina 65 , catalisada por TMSOTf⁷² 73 . (Esquema XXIa)



Esquema XXIa

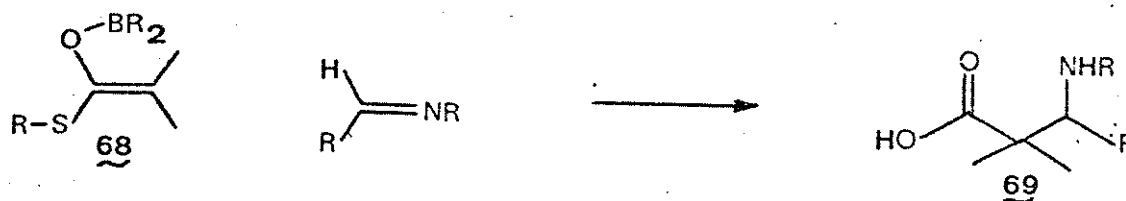
Neste mesmo sentido, foi observado por Sekya em 1983⁷⁴ que silil-cetenoacetals 66 também reagem com benziloxi-oximas na presença de 64 para fornecer β -aminobenziloxi-ésteres $67b$. (Esquema XXI). Curiosamente, não foram relatadas reações utilizando silil-enoléteres como substratos carbonílicos em condensações com iminas ou oximas empregando-se TMSOTf. (Esquema XXIb)



ESQUEMA XXIb

é interessante notar ainda que os O-boro-cetenotioacetals, análogos aos siliil-cetenotioacetals, também foram empregados nas condensações com iminas, não sendo necessária a ativação por um ácido de Lewis.

Assim, **68** reagiu com iminas fornecendo após tratamento adequado, os respectivos β -aminoácidos **69**⁷⁵ com altos rendimentos. (Esquema XXII)



ESQUEMA XXII

β -boriloxi-O-boro-cetenotioacetals quirais⁷⁶ ⁷⁷foram usados como equivalentes sintéticos dos respectivos β -hidroxiácidos quirais visando a preparação de unidades β -lactâmicas que são precursoras de antibióticos de tipo 1 β -metilcarbapenem, possibilitando o controle estereoquímico de três centros assimétricos contíguos em uma única etapa, os quais estão presentes nesta classe de antibióticos.

1.6 - OUTROS MÉTODOS DE PREPARAÇÃO DE SISTEMAS β -AMINOCARBONÍLICOS.

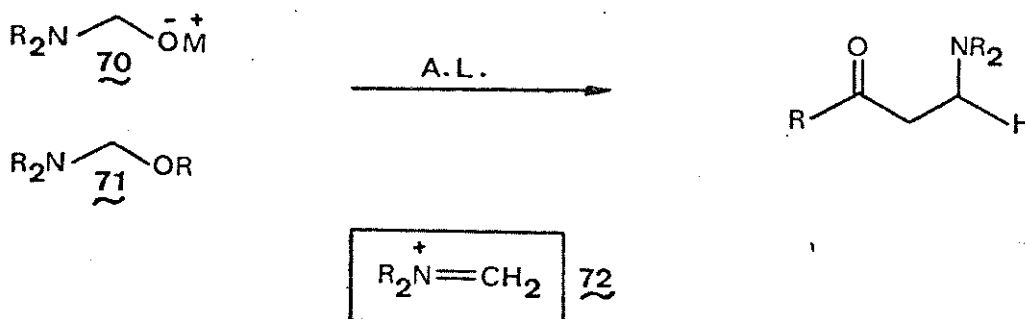
Acrilatos podem reagir com aldeídos⁷⁸ em presença de quantidades catalíticas de aminas bícíclicas terciárias como DAB-

CO, tendo sido reportado que quando iminas⁷⁹ são usadas em substituição a aldeídos a reação também se processa, fornecendo α -metileno- β -aminoésteres em bons rendimentos (53-80%).

Enaminas foram também condensadas com bases de Schiff, fornecendo após hidrólise do produto intermediário as β -aminocetonas secundárias⁸⁰ em baixos rendimentos (30%). No mesmo sentido, Enders⁸¹ utilizou enaminas e enaminas heterocíclicas como substrato carbonílico, que reagiam com fenacil-iminoacetatos quirais sob catálise ácida, obtendo boa seletividade (e.d. = 96-99%) na formação de β -fenacilaminocarboxicetonas.

Reações de cicloadição [2+2] foram reportadas entre enaminas e bases de Schiff sob alta pressão⁸² (12Kbar), levando a formação de azetidinas e β -aminoaldeídos.

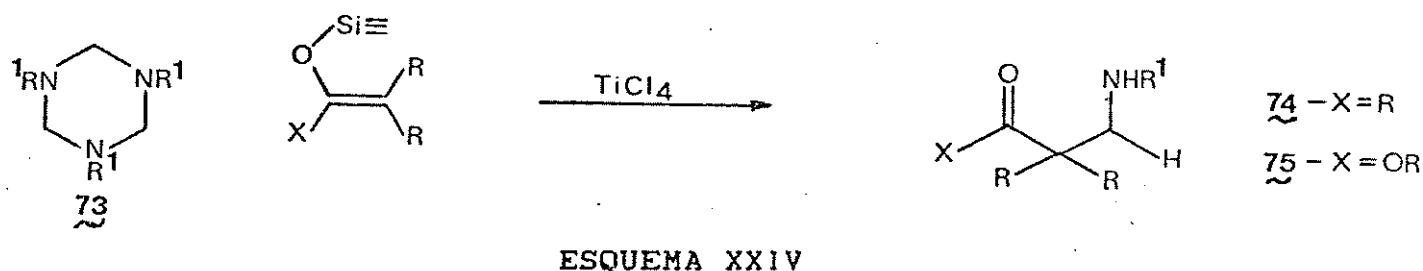
Dentre os vários substratos nitrogenados que podem atuar nas reações do tipo Mannich cabe citar as alcoxiâminas **70**⁸³ e os aminoéteres **71**^{84 85 86} que por ação de um ácido de Lewis como TiCl_4 ou um agente silitante como TMSOTf ou TMSI geram, "in situ", a espécie reativa **72** análoga ao reagente aminometilante de Eschenmoser, que na presença de compostos carbonílicos fornece a β -aminocetona. (Esquema XXIII)



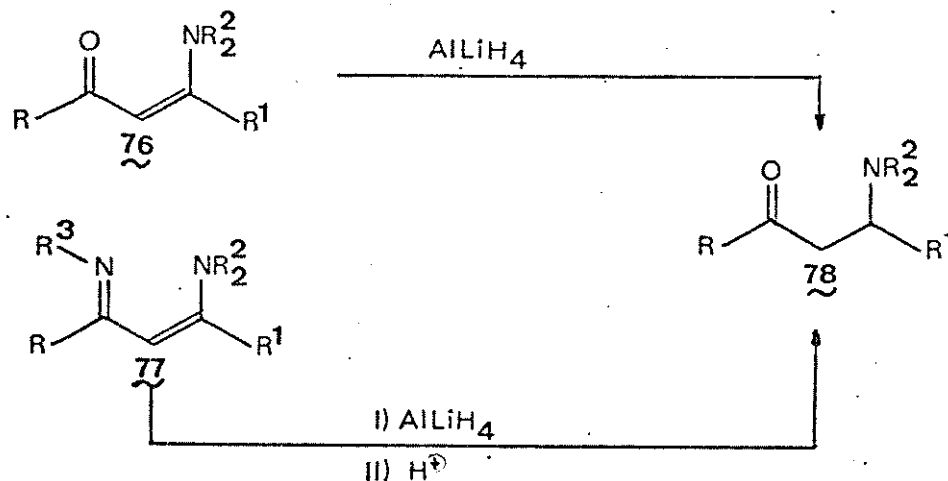
ESQUEMA XXIII

Alcoxycarbamatos fornecem sais de carbometoxi-imínio quando tratados com ácidos de Lewis como TiCl_4 e $\text{BF}_3\text{:OEt}_2$ e podem sofrer ataque de nucleófilos (por exemplo, silil-enoléteres⁸⁷ ou silil-cetenoacetals⁸⁸) dando origem a compostos β -N-carbometoxi-aminocarbonílicos. Compostos análogos foram obtidos por Danishefsky⁸⁹ e Sekia⁹⁰ empregando cloro-carbamatos.

Triazinas 73 reagem com silil-enoléteres⁹¹ em presença de TiCl_4 fornecendo 74, enquanto que silil-cetenoacetals⁹² também reagem em presença de $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ fornecendo um produto similar 75. (Esquema XXIV)



Finalmente, substratos que já continham ambas as funções carbonila e amina 76 ou em potencial 77 sofreram redução seletiva da dupla ligação carbono-carbono da função enamina, fornecendo 78^{93 94}. (Esquema XXV)



**1.7 - RESULTADOS E DISCUSSÃO: REAÇÕES DE ENOLATOS DE LÍTIO
PRÉ-FORMADOS A PARTIR DE CETONAS E SILIL-ENOLÉTERES
COM ALDÍMINAS AROMÁTICAS ATIVADAS**

A literatura não relata até o presente momento reações envolvendo enolatos de lítio de cetonas ou seus respectivos silil-enoléteres com iminas, que poderiam levar à formação de β -amino-cetonas secundárias.

As aldíminas aromáticas 79-86 utilizadas nestas reações foram preparadas segundo métodos já descritos^{95 96}, estando seus dados físicos em conformidade com a literatura⁹⁷. (Tabela III)

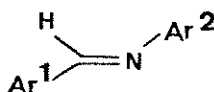


TABELA III

Composto	Ar ¹	Ar ²	Rend. (%)	P.F.	Lit. ⁹⁷
79	Ph	Ph	99	52-53	51-52
80	p-NO ₂ -C ₆ H ₄	Ph	98	91-92	91-92
81	p-MeO-C ₆ H ₄	Ph	88	63-64	63-63,8
82	p-Br-C ₆ H ₄	Ph	90	73-74	72,5-73,5
83	Ph	p-MeO-C ₆ H ₄	89	70-71	69,2-70,6
84	Ph	p-Cl-C ₆ H ₄	90	61-63	61-63
85	Ph	p-Br-C ₆ H ₄	90	62-63	62-63
86	Ph	p-I-C ₆ H ₄	93	85-86	85-86

1.7.1 - REAÇÕES DE ENOLATOS DE LÍTIO DE CETONAS COM ALDINI NAS AROMÁTICAS

O enolato de lítio da pinacolona (87) foi gerado com auxílio de LDA a -78°C em THF e a imina 79 foi adicionada em quantidades equivalentes, permanecendo por duas horas nesta temperatura. O acompanhamento por cromatografia em camada delgada não evidenciou a formação de nenhum produto. Retirou-se o banho de gelo seco-acetona, deixando-se a reação atingir a temperatura ambiente, quando a mistura apresentou mudança de coloração, sendo que a análise por cromatografia em camada delgada mostrou então a formação de um produto com R_f menor do que o da imina.

A reação permaneceu por mais uma hora a temperatura ambiente e após tratamento adequado e purificação através de cromatografia em coluna, isolou-se um sólido amarelado, recuperando-se cerca de 40% da imina de partida que não foi consumida durante a reação.

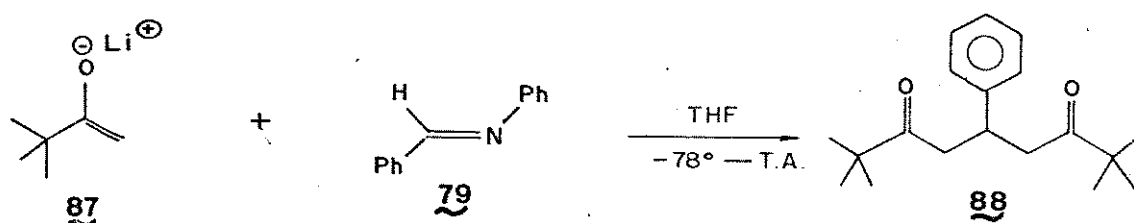
Cabe notar aqui que Bergbreiter⁴⁸ havia observado que quando enolatos de ésteres α -monossustituídos eram empregados também recuperava-se imina de partida e outros produtos que não foram identificados.

O espectro de Infravermelho deste composto não mostrou nenhuma absorção na região de 3400 cm^{-1} , sugerindo a ausência do grupamento N-H; entretanto uma forte absorção em 1695 cm^{-1} indicou uma ligação C=O presente na molécula.

O Espectro de Massa forneceu M^+ com $m/e = 288$, enquanto que o espectro de ^1H -RMN mostrou os seguintes sinais: $\delta = 0,96$ (s, 18 H); 2,84 (d, $J=8\text{Hz}$, 4H); 3,58 (q, $J=8\text{Hz}$, 1H); 7,06 (s, 1,5H).

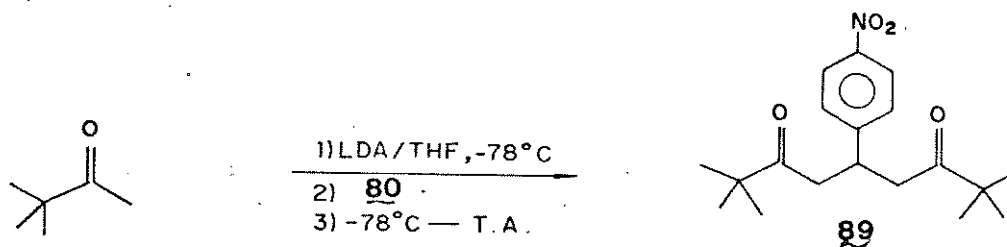
As integrações relativas ao singlete em 0,96 ppm e ao si em 7,06 ppm mostraram uma reação de 2(pinacolonas):1(imina) respectivamente.

A análise combinada destes dados permitiu sugerir a estrutura **88** isolada em 20% de rendimento a partir da reação de quantidades equimolares de **79** e **87**. (Esquema XXVI)



ESQUEMA XXVI

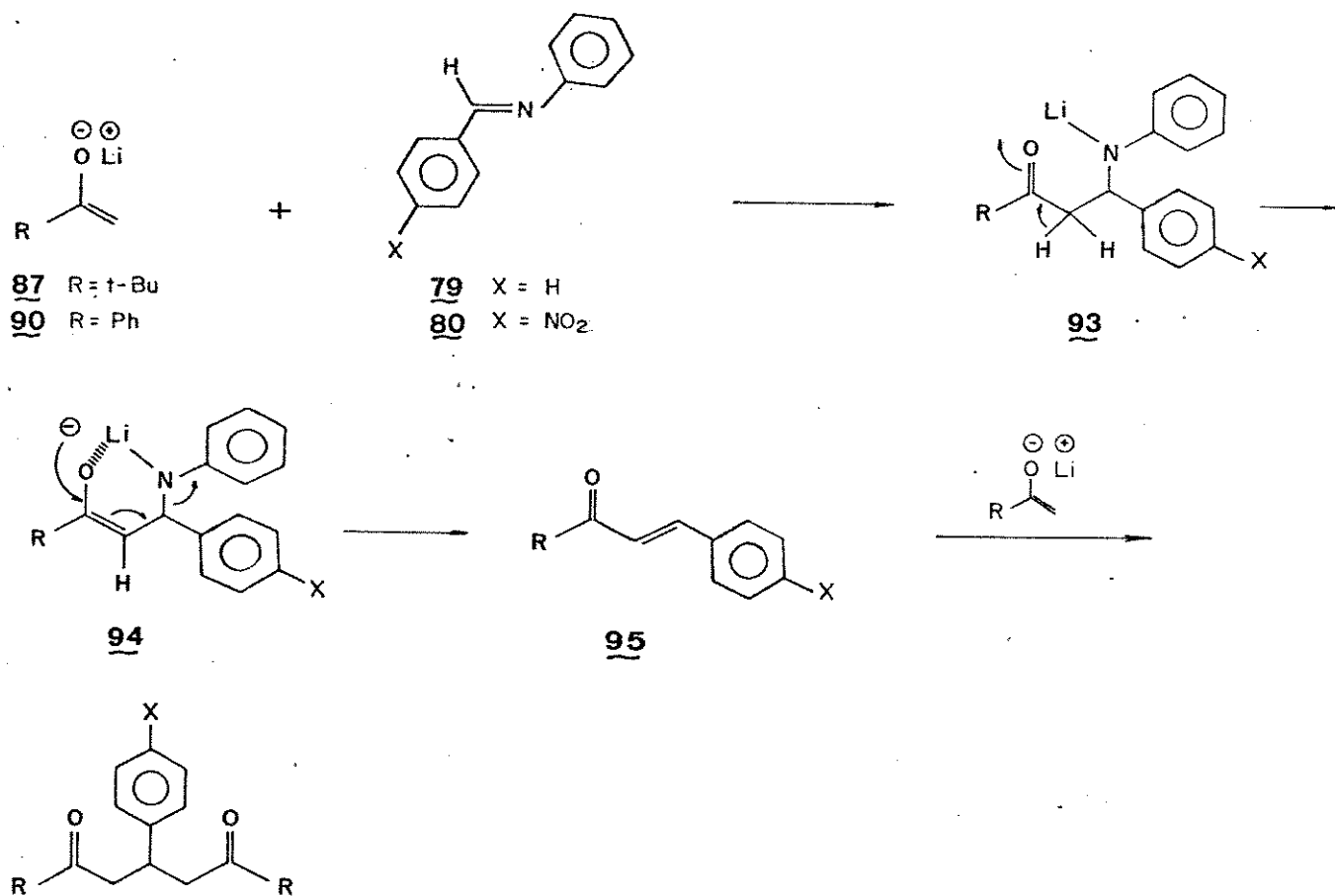
Com o objetivo de testar a generalidade deste resultado, procedeu-se a reação de **80** com **87** nas mesmas condições anteriores, o que permitiu isolar a 1,5-dicetona **89**, em 20% de rendimento após purificação em coluna cromatográfica. (Esquema XXVII)



ESQUEMA XXVII

Evidência adicional sobre a estrutura destas 1,5-dicetonas foi obtida pela análise do espectro de ^{13}C -RMN totalmente desacoplado de **89**, que mostrou apenas 9 sinais sendo coerente para a sua estrutura simétrica.

Para explicar a formação destas 1,5-dicetonas, sugeriu-se um mecanismo, no qual a base conjugada da β -aminocetona **93** inicialmente formada sofreria uma transposição de próton devido a diferença de pK_a do amideto e do próton α -carbonílica, fornecendo o intermediário **94** que por equilíbrio provocaria a eliminação do grupo amino fornecendo a chalcona **95**, que na presença do enolato sofreria reação tipo Michael para formar então as respectivas 1,5-dicetonas simétricas **88**, **89**, **91**, e **92**. (Esquema XXX)



ESQUEMA XXX

A proposição deste mecanismo está relacionada com a grande facilidade com que as β -aminocetonas sofrem eliminação do grupo amino em meio básico fornecendo compostos α,β -insaturados do tipo 95.

Uma possível evidência acerca da passagem pelo intermediário do tipo de 95 foi obtida, ajustando-se a estequiometria da reação em 2 equivalentes de enolato para 1 equivalente de imina, o que permitiu elevar o rendimento destas reações. (Tabela IV)

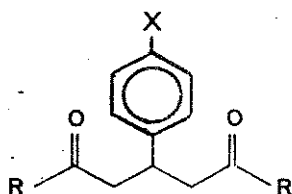
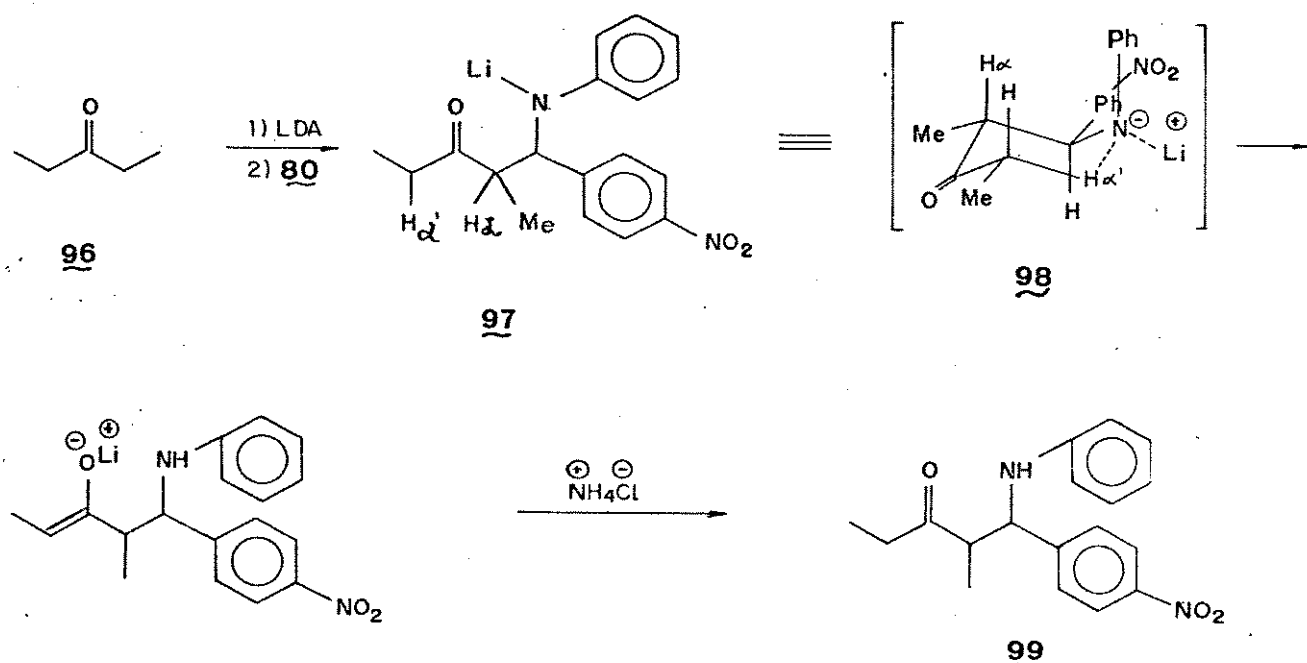


Tabela IV

Composto	R	X	Rend. (%)
161	t-Bu	H	61
162	t-Bu	NO ₂	66
164	Ph	H	30
165	Ph	NO ₂	45

Evidência adicional referente ao mecanismo postulado relativo a transferência de prótons nos intermediários 93 e 94, foi observada quando utilizou-se enolatos de cetonas com duas posições enolizáveis como a 3-pentanona (96)*, onde o próton α' de

97 é preferencialmente retirado, devido a um possível estado de transição tipo cadeira **98** evitando assim a eliminação do grupo amino na posição β e permitindo o isolamento da respectiva β -aminocetona secundária **99**, sem que fosse detectada a presença do composto 1,5-dicarbonílico⁹⁸. (Esquema XXXI)



99
B - AMINOCETONA SECUNDÁRIA

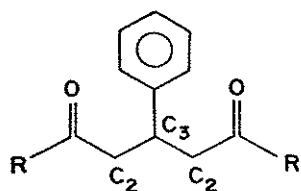
ESQUEMA XXXI

* Os enolatos de lítio da 3-pentanona e ciclohexanona reagiram com a imina **80** nas condições já descritas fornecendo as respectivas β -aminocetonas em 77% e 76% de rendimento, respectivamente. Entretanto as reações empregando enolatos de cetonas com faces diastereogênicas não serão discutidas neste trabalho.

Kiyooka⁹⁹ reportou a incorporação de um grupo metileno proveniente da dimetilformamida na reação desta com compostos carbonílicos levando também a formação de 1,5-dicetonas simétricas 100a-b.

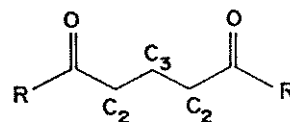
O autor menciona que somente cetonas com uma única posição enolizável são capazes de sofrer tal reação o que talvez possa ser mais uma evidência em favor do mecanismo proposto para formação dos compostos 88, 89, 91 e 92 embora Kiyooka não faça nenhum comentário a respeito de um provável mecanismo para explicar seus resultados.

Uma boa correlação pode ser feita entre os dados de ¹H-RMN dos compostos 88, 91, 100a e 100b. Comparando-se os deslocamentos químicos dos prótons em C₂ e C₃.



88 - R = t-Bu

91 - R = Ph



100a - R = t-Bu

100b - R = Ph

TABELA V

δ	151	163a	154	163b	δH(C2)	δH(C3)
H(C2)	2,84	2,49*	3,35	3,02*	0,35	0,33
H(C3)	3,58	1,78*	4,02	2,17*	1,80	1,85

* ref. 99

A existência de um grupo fenila ligado diretamente ao carbono C_3 em **88**, desloca os prótons em C_2 cerca de 0,35 ppm para campo mais baixo quando comparado a **100a**, enquanto que no composto **91** estes mesmos prótons aparecem cerca de 0,33 ppm mais desprotegidos quando comparados com **100b**.

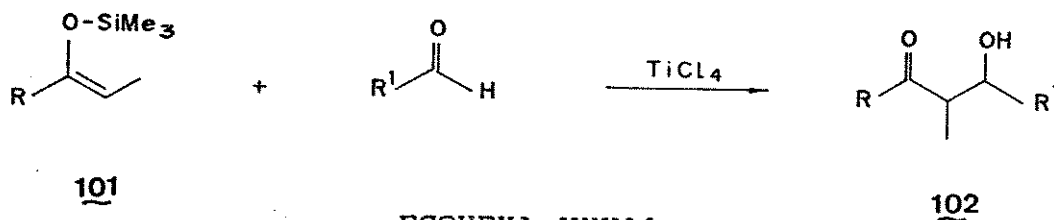
Já os prótons em C_3 nos compostos **88** e **91** aparecem 1,80 ppm e 1,85 ppm deslocados para campo mais baixo quando comparados com **100a** e **100b** respectivamente.

Esta correlação além de evidenciar a aditividade dos efeitos em $^1\text{H-RMN}$, constitui numa evidência adicional das estruturas propostas, que são de grande interesse devido ao fato destes compostos serem intermediários sintéticos na obtenção de compostos heterociclos^{100 102}.

1.7.2 - REAÇÕES DE SILIL-ENOLÉTERES COM ALDÍMINAS AROMÁTICAS, ATIVADAS POR ÁCIDOS DE LEWIS E AGENTES SILILANTES

Uma vez que o uso de condições básicas nas reações de enolatos de lítio de cetonas com aldíminas levavam a eliminação preferencial, partiu-se para o estudo de condições mais brandas que permitissem o isolamento de β -aminocetonas secundárias.

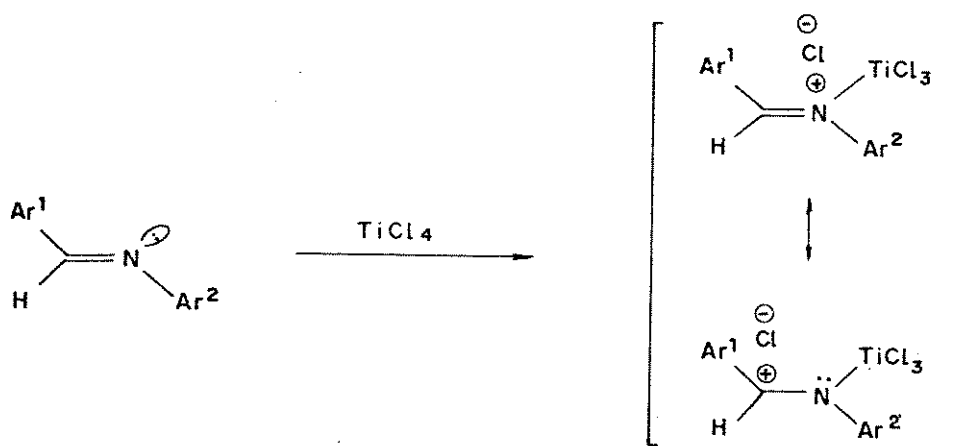
Mukayama¹⁰⁹ demonstrou que silil-enoléteres **101** reagem com aldeídos em presença de ácidos de Lewis (TiCl_4) para fornecer os respectivos aldóis **102**. (Esquema XXXII)



ESQUEMA XXXII

Traçando um paralelo entre estrutura e reatividade de aldeídos e iminas¹¹⁰, é coerente supor que o siliil-enoléter é suficientemente nucleofílico para reagir com estas nas mesmas condições da reação de Mukayama.

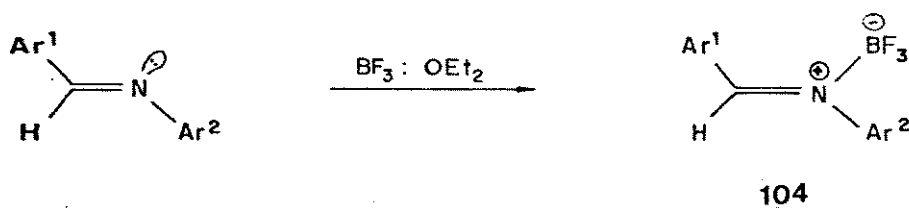
Visto que o nitrogênio imínico possui um par de elétrons livres, as iminas são capazes de formar complexos com o ácidos de Lewis levando à formação do íon imínio 103 que ativaria o carbono imínico para o ataque nucleofílico do siliil-enoléter. (Esquema XXXIIIa)



ESQUEMA XXXIIIa

Embora tal complexo (103) não tenha ainda sido isolado e caracterizado, o aduto 104 formado pela adição de $\text{BF}_3:\text{OEt}_2$ a imi-

nas foi caracterizado por ^1H -RMN e Infravermelho¹¹¹. (Esquema XXXIIIb)



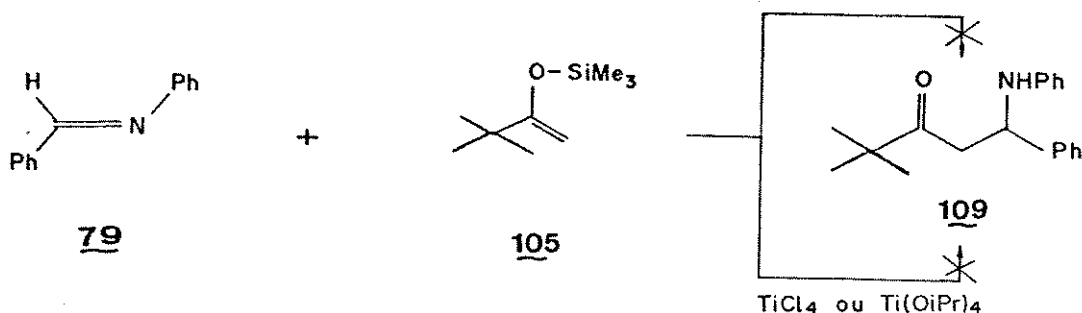
ESQUEMA XXXIIIb

Em uma primeira tentativa, simplesmente adicionou-se o sílil-enoléter derivado da pinacolona (105) sobre a benzilidenoanilina (79) dissolvida em CH_2Cl_2 , recuperando-se os reagentes de partida após 3 horas de reação a temperatura ambiente, indicando que embora o carbono imínico seja o centro eletrofílico da molécula 79, não o é o suficiente para ser atacado pelo sílil-enoléter.

Partindo destas considerações, tentou-se a geração "in situ" do complexo imina- TiCl_4 adicionando quantidades estequiométricas do ácido de Lewis sobre a imina 79 a -78°C , o que ocasionou a formação de um precipitado vermelho escuro.

O sílil-enoléter 105^{103 105}, foi adicionado a -78°C e o acompanhamento da reação por cromatografia em camada delgada revelou a formação de uma mistura de produtos. A análise por ^1H -RMN, não permitiu identificar o produto de condensação entre 79 e 105.

A utilização de $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$, um ácido de Lewis reconhecida-mente mais fraco que TiCl_4 ¹¹² também não levou à formação do produto de condensação recuperando-se os reagentes de partida. (Esquema XXXIVa)



ESQUEMA XXXIVa

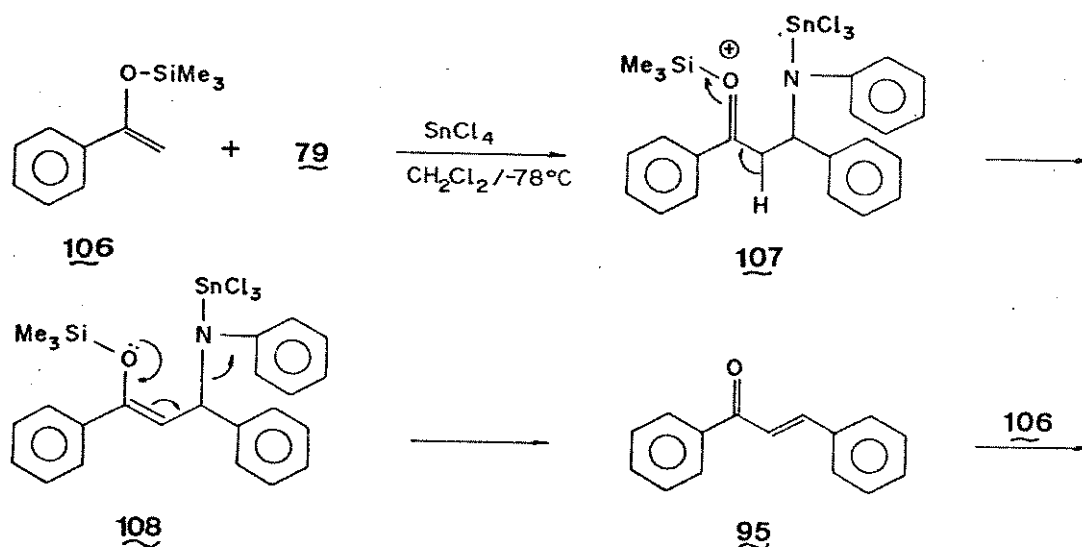
Tentativas similares foram feitas utilizando-se quantidades catalíticas de TiCl_4 ou $\text{Ti}(\text{O-iPr})_4$, bem como o sili-enolé-ter **106** derivado da acetofenona, entretanto sem lograr resultados positivos.

Empregou-se também o SnCl_4 na tentativa de ativar a imina **79** na reação com **106**, isolando-se após cromatografia em coluna, um sólido amarelado em rendimento de aproximadamente 20% com relação a imina, cuja análise dos dados espectroscópicos revelou tratar-se da 1,5-dicetona **91**.

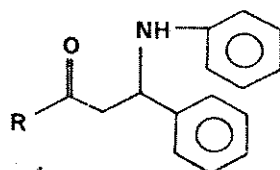
Dada a similaridade deste resultado com os já discutidos anteriormente (ver 1,5-dicetonas), procedeu-se ainda a reação de **106** com as iminas **80** e **81**, o que no entanto não levou a formação de análogos de **91**, observando-se decomposição de produtos, possivelmente devido a reação do SnCl_4 com os grupos funcionais substituintes NO_2 de **80** e OMe de **81**¹⁰⁸.

Para explicar a formação de **91** a partir da reação de **106** com **79** em presença de SnCl_4 , propôs-se um mecanismo no qual o íon oxônio **107** por equilíbrio levaria ao enol **108** que induziria a eliminação do grupo amino dando acesso a cetona α,β -insaturada

95 que na presença de 106 sofreria ataque tipo Michael, na presença do ácido de Lewis. Em um estudo recente, Heathcock¹⁰⁷ mostrou que reações de siliil-enoléteres com cetonas α,β -insaturadas ocorrem na presença de ácidos de Lewis fornecendo as respectivas 1,5-dicetonas, suportando o mecanismo proposto abaixo. (Esquema XXXIVb)



Outros ácidos de Lewis como TiCl_4 ¹¹⁵ e $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ também foram empregados em quantidades catalíticas na reação de 105 e 106 com 79, isolando-se um produto que pela análise do espectro de Infravermelho ^1H -RMN e Massa, permitiu sugerir a estrutura 109 e 110, em baixos rendimentos, sendo que a análise por combustão de 109 apresentou as seguintes proporções para carbono e hidrogênio:



109 R = 1-Bu

	Calculado	observado
CX	81,10	81,34
HX	8,24	8,53

Desta forma, concluiu-se que a utilização de ácidos de Lewis como catalisador nas reações de silil-enoléteres com aldiminas aromáticas levam a resultados não reprodutíveis e ou a baixos rendimentos. (Tabela VI)

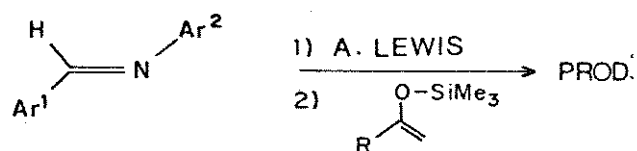


TABELA VI

SEE	IMINA	AC. LEWIS (15%/mol)	PRODUTO	REND(%)
105	79	TiCl ₄	---	---
106	80	TiCl ₄	---	---
105	85	Ti(OiPr) ₄	---	---
106	79	SnCl ₄	91	20
106	80	SnCl ₄	---	---
106	81	SnCl ₄	---	---
105	79	BF ₃ :OEt ₂	109	33
106	79	BF ₃ :OEt ₂	110	30
106	80	BF ₃ :OEt ₂	112	65
106	82	BF ₃ :OEt ₂	---	---
106	79	TeCl ₄	110	10

Tomando-se como ponto de partida o único exemplo reportado por Morimoto⁷⁴, passou-se a investigar o uso de agentes sili-lantes como possíveis ativantes de iminas.

Iniciou-se este estudo utilizando o imidazolato de trimetilsilila (TMS-IMID) que foi adicionado sobre a imina em quantidades equivalentes. Após 30 minutos adicionou-se o sili-enoléter 106, tendo a reação permanecido por mais 3 horas a temperatura ambiente sem que se observasse a formação de nenhum produto por cromatografia de placa e após tratamento usual, recuperou-se os reagentes de partida. Esta reação foi repetida utilizando-se quantidades catalíticas, sem obter-se contudo, resultados positivos atribuindo-se a este reagente um baixo poder sili-lante frente a iminas.

Passou-se então a investigar o uso de TMSOTf (64) que é reconhecidamente um poderoso agente sili-lante¹¹³, visando ativar a imina "in situ"¹¹³. Adicionando-se quantidades equivalentes de 64 sobre a imina 79 dissolvida em CH_2Cl_2 , a temperatura ambiente, observou-se reação imediata com formação de precipitado e desprendimento de fumos na atmosfera. Após alguns minutos adicionou-se 106 gota a gota e a reação foi acompanhada por cromatografia de camada delgada, e ao final de 2 horas após tratamento usual, recuperou-se os reagentes.

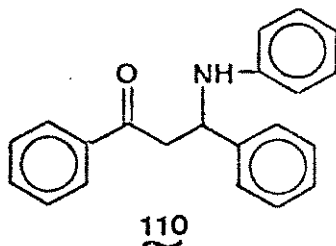
Repetiu-se a reação empregando-se quantidade catalítica de 64, adicionada sobre a imina a 0°C permitindo observar a formação de um precipitado que se dissolveu lentamente após adição de 106.

A análise por cromatografia de placa mostrou a formação de um produto com R_f menor do que o R_f da imina, sendo a reação tra-

tada após 1 hora pela adição de solução saturada de NaHCO_3 . O produto bruto foi submetido a purificação por cromatografia em coluna, isolando-se um sólido.

O espectro de Infravermelho mostrou absorção em 3395 cm^{-1} e 1675 cm^{-1} atribuídas aos estiramentos das ligações N-H e C=O respectivamente. O espectro de Massa mostrou M^+ com $m/e = 301$ e o $^1\text{H-RMN}$ apresentou os seguintes sinais: δ (ppm) = 2,70(s, 1H); 3,44(d, $J = 6\text{ Hz}$, 2H); 5,00(t, $J = 6\text{ Hz}$, 1H); 6,40-7,10(m, 15H).

A análise combinada destes dados permitiu sugerir a estrutura 110 referente a β -aminocetona secundária, que foi obtida em 65% de rendimento. (Esquema XXXV)



ESQUEMA XXXV

Vários testes foram feitos com relação a quantidade de 64 necessária para otimizar os rendimentos, chegando-se a conclusão que os melhores resultados eram obtidos pelo emprego de 15% em mol de TMSOTf com relação a imina.

Desta forma os siliil-enoléteres 105 e 106 reagiram com as iminas 79-86, obtendo-se as β -aminocetonas 109-123 com rendimentos de 33% a 98%¹⁰⁴. (Tabela VII)

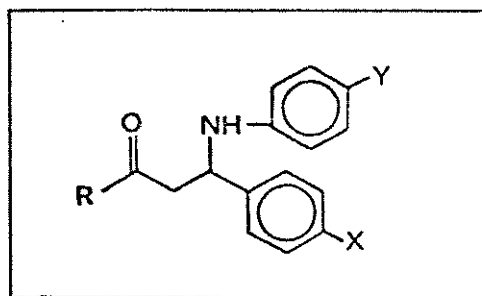
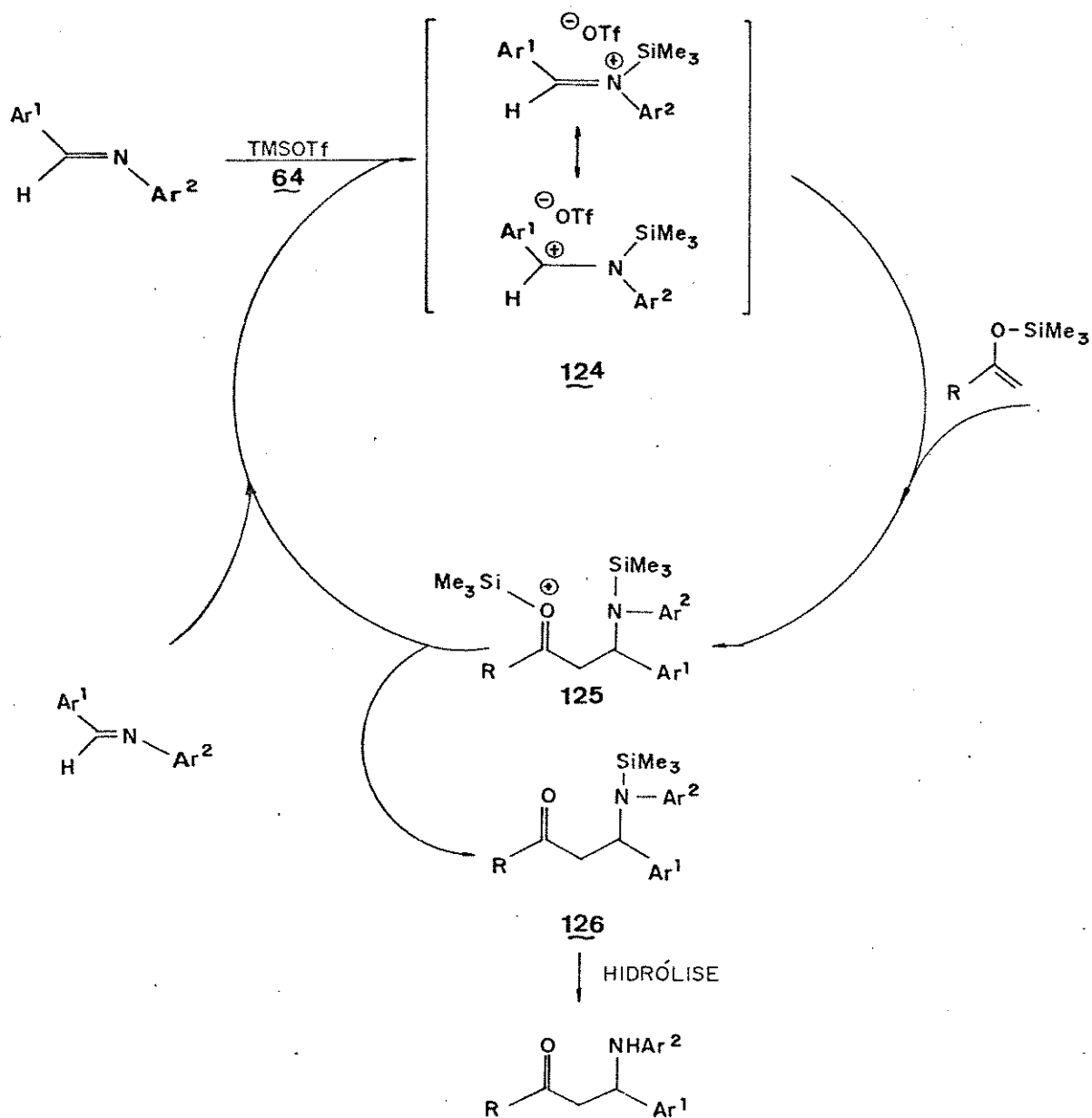


TABELA VII

composto	R	X	Y	Rend. (%)
109	t-Bu	H	H	51
110	Ph	H	H	65
111	t-Bu	NO ₂	H	62
112	Ph	NO ₂	H	68
113	t-Bu	OMe	H	33
114	Ph	OMe	H	70
115	t-Bu	Br	H	60
116	Ph	Br	H	70
117	Ph	H	OMe	62
118	t-Bu	H	Cl	60
119	Ph	H	Cl	97
120	t-Bu	H	Br	60
121	Ph	H	Br	75
122	t-Bu	H	I	70
123	Ph	H	I	98

Estas reações ainda foram investigadas utilizando-se acetoneitrila e tetracloreto de carbono como solventes, tendo os resultados sido reproduzidos com o uso de CH_3CN enquanto que rendimentos menores foram observados com CCl_4 , possivelmente devido a pouca solubilidade do sólido formado pela adição do TMSOTf à imina. Cabe ressaltar que o uso de baixas temperaturas (como por ex. -78°C) não inibiram a formação de produto quando 106 foi utilizado na reação com 79, entretanto 105 não reagiu com 79 a -78°C sendo preciso uma elevação da temperatura, possivelmente devido a fortes interações estéricas do grupo terc-Butila no estado de transição. Estes resultados são particularmente interessantes pois poderão permitir um melhor controle de estereosseletividade da reação quando silil-enoléteres com faces diastereogênicas forem utilizados nestas reações com iminas. (estudo em andamento)

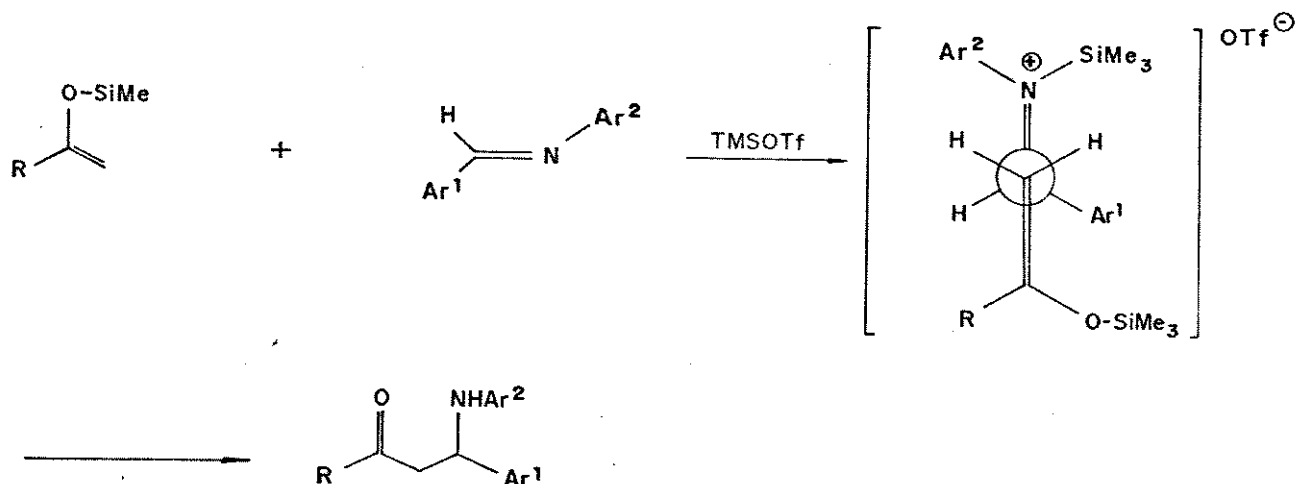
Visto que as quantidades de TMSOTf utilizadas foram de 15% em mol em relação a imina sugeriu-se um mecanismo catalítico para explicar a formação dos produtos. Sugeriu-se que a adição de 64 sobre a imina daria origem ao íon imínio sililado 124, que poderia sofrer condensação com o silil-enoléter formando o íon oxônio aminosililado 125 que por perda de TMS geraria a β -aminocetona sililada 126. Uma nova molécula de imina deslocando o TMS de 125 daria acesso novamente a 124, que entraria no ciclo. Após hidrólise, 126 levaria ao isolamento da β -aminocetona secundária. (Esquema XXXVI)



B-AMINOCETONA SECUNDÁRIA

ESQUEMA XXXVI

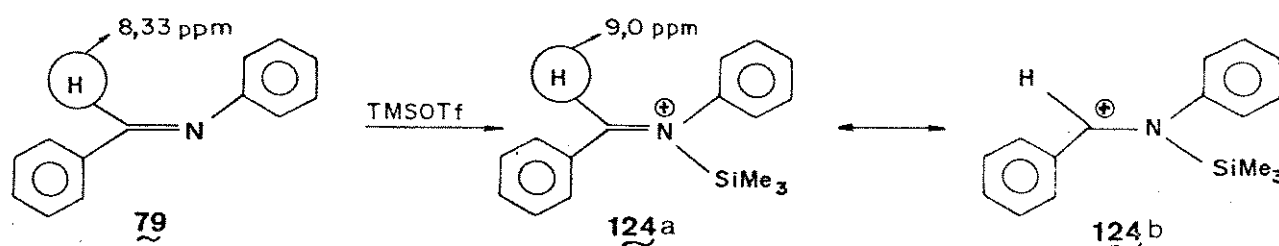
Um estado de transição aberto com aproximação antiperiplanar foi sugerido para reação de um siliil-enoléter com uma imina ativada a fim de garantir uma máxima interpenetração dos orbitais p_π dos dois reagentes. (Esquema XXXVII)



ESQUEMA XXXVII

Evidências da existência do íon imínio siliado foram obtidas pelo isolamento do sólido formado pela adição de quantidades equivalentes de TMSOTf sobre a imina **79** que mostrou-se bastante instável ao ar atmosférico, tendo sido necessário o uso de vácuo para a retirada do excesso de solvente e atmosfera de argônio para seu isolamento. A análise do espectro de infravermelho mostrou uma banda de absorção em 1680 cm⁻¹ que foi atribuída ao estiramento da ligação dupla C=N, deslocada cerca de 50 cm⁻¹ com relação a imina livre. O espectro de ¹H-RMN em DMSO-d₆ mostrou um singlete em 9,0 ppm que foi atribuído ao próton imínico que apareceu deslocado cerca de 0,7 ppm para campo mais baixo com relação ao mesmo sinal para a imina livre (8,3 ppm). Estes dados se mostraram em plena concordância com um estudo recente da literatura¹¹ onde são relatados valores comparativos dos deslocamentos químicos em ¹H-RMN e frequências de estiramentos da C=N para uma série de iminas protonadas e para complexos IMINA-BF₃:OEt₂, com relação as respectivas iminas livres.

O fato de se observar um deslocamento do próton imínico no fon sililado para campo mais baixo pode ser explicado pelo fato de haver uma diminuição na densidade eletrônica do carbono imínico podendo-se escrever duas formas canônicas para 124. (Esquema XXXVIII)



ESQUEMA XXXVIII

Já para o fato da absorção da C=N no I.V. aparecer em frequências mais altas nos complexos IMINA-BF₃:OEt₂ (análogo a 124), o autor¹¹¹ argumenta que o aumento da eletronegatividade do nitrogênio provoca uma redistribuição eletrônica, causando um aumento do caráter δ da ligação C=N com uma diminuição do comprimento desta ligação, com um conseqüente aumento da constante de força da dupla ligação, fazendo com que a absorção ocorra em frequências mais altas com relação a imina livre. (Tabela VIII)

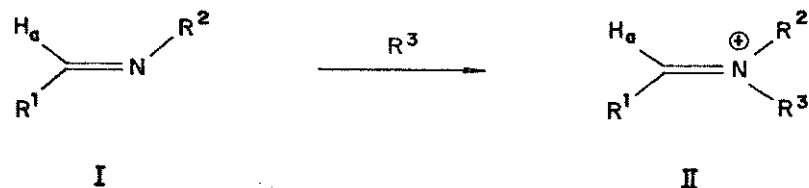


TABELA VIII

R1	R2	R3	Ha(I)	Ha(II)	C=N(I)	C=N(II)
Ph	Ph	H	8,3	---	1634	1672*
Ph	Ph	BF ₃	8,3	---	1634	1673*
Ph	Ph	TMS	8,3	9,0	1635	1680
Ph	p-Br-C ₆ H ₄	TMS	8,3	8,9	1620	---
Ph	C ₄ H ₉	H	8,3	9,3	1646	1680*
Ph	C ₄ H ₉	D	8,3	9,3	1646	1660*

* ref.111

1.8 - Conclusão

O uso de iminas e N-silil-iminas como agentes aminometilantes abriram o caminho para a preparação de bases de Mannich secundárias e primárias respectivamente, o que trouxe como consequência imediata, um novo e eficiente método de preparação de anéis β -lactâmicos quando enolatos de ésteres ou silil-cetenoacetals eram empregados nas reações com estas iminas.

Entretanto até o início do presente estudo, enolatos de lítio de cetonas e ou silyl-enoléteres derivados de cetonas, não tinham sido empregadas em reações com iminas, o que já justificaria o interesse no estudo destas reações.

Os resultados obtidos mostraram não ser possível a preparação de β -aminocetonas a partir da reação de enolatos de lítio de metilcetonas com uma única posição enolizável e iminas, levando a formação de sistemas 3-aryl-1,5-dicarbonílicos.

Já o uso de silyl-enoléteres nas reações com iminas, mostrou a necessidade do emprego de TMSOTf como ativante da imina, o que permitiu obter β -aminocetonas secundárias de uma maneira bastante branda, rápida e eficiente, características importantes na escolha de um bom método em síntese orgânica.

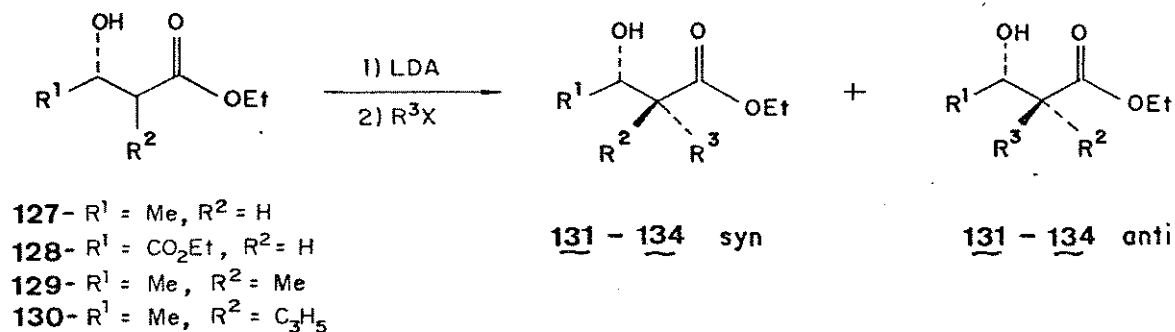
CAPÍTULO II

ALQUILAÇÃO DE N-ARIL- β -AMINOCETONAS SECUNDÁRIAS VIA ENOLATOS DE LÍTIO

II.1 - INTRODUÇÃO

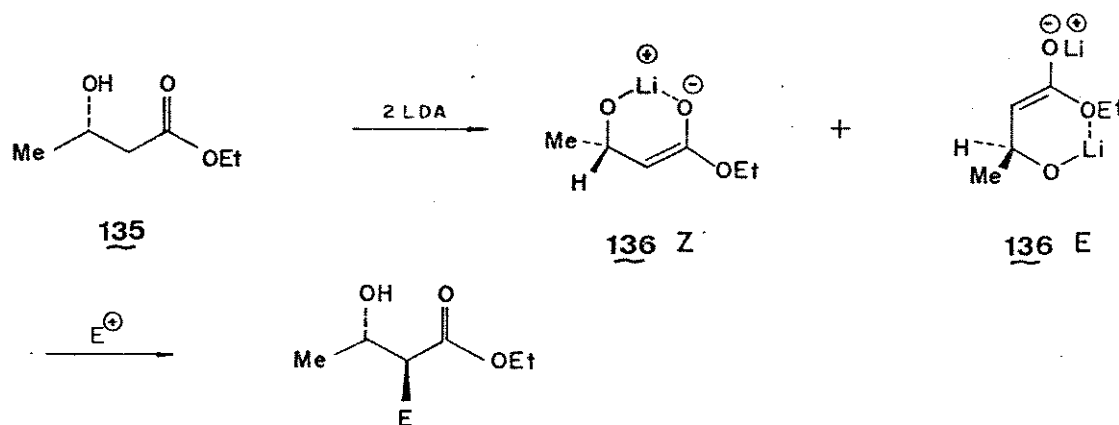
As β -aminocetonas constituem-se intermediários importantes na síntese orgânica e a obtenção de α -alquil- β -aminocetonas com controle estereoquímico em dois centros contíguos seria de grande interesse. Todavia, poucos estudos foram relatados a respeito de reações de alquilação destes sistemas

Vários estudos foram feitos em sistemas análogos, como por exemplo os β -hidróxi-ésteres **127-130**, que renderam após alquilação, misturas diastereoméricas de α -alquil- β -hidróxi-ésteres **131-134 SYN** e **131-134 ANTI** com grande favorecimento do diastereoisômero **ANTI**¹¹⁶⁻¹²². (Esquema XXXIX)



ESQUEMA XXXIX

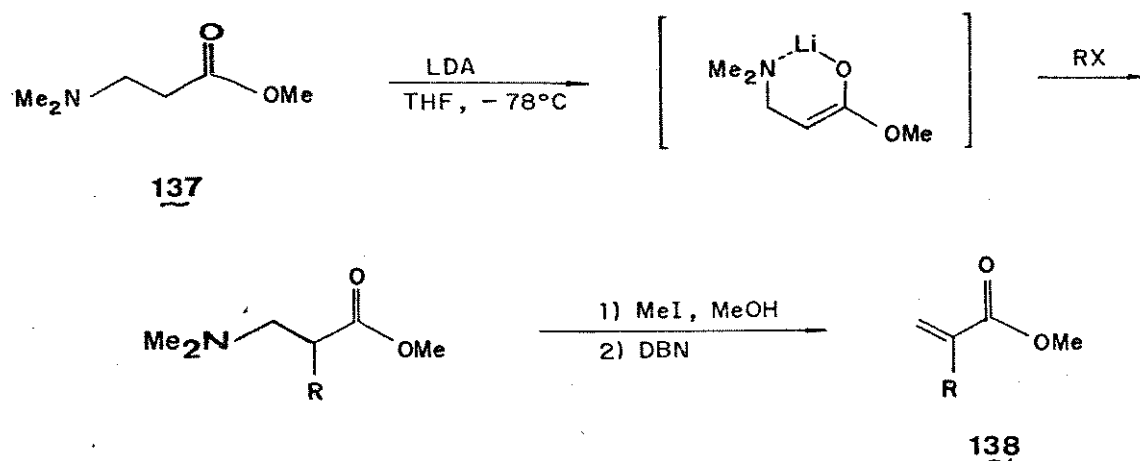
Esta acentuada indução assimétrica 1,2 foi explicada pela participação de um estado de transição cíclico quelado $136^{116, 121, 122}$, onde o grupo substituinte ligado ao carbono assimétrico β em 135 é o responsável pela orientação da entrada do eletrófilo pela face menos impedida do enolato. (Esquema XL)



ESQUEMA XL

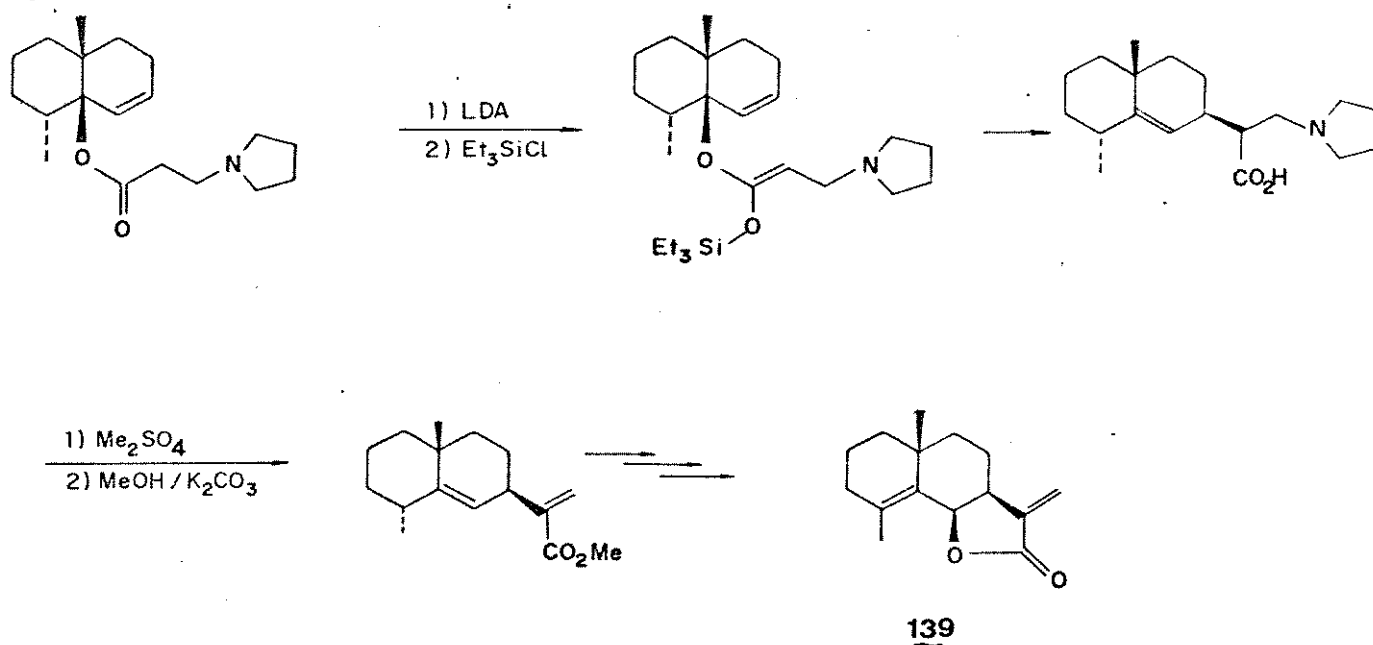
11.2 - ALQUILAÇÃO DE β -AMINOÉSTERES, β -AMINOTIOÉSTERES E β -AMINOAMIDAS

Os β -aminoésteres **137** também foram alquilados via seus enolatos de lítio, todavia o interesse nestes sistemas era o de utilizá-los como precursores de sistemas carbonílicos α,β -insaturados $138^{123, 124}$. (Esquema XL1)



ESQUEMA XLI

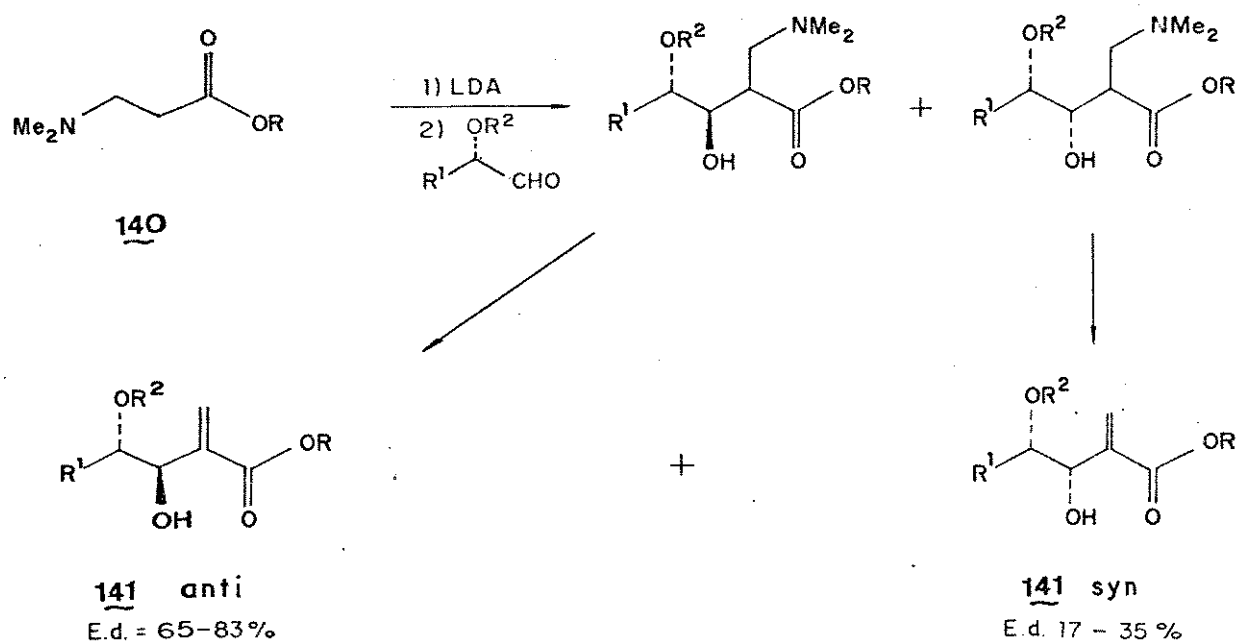
Tais sistemas α -metileno-carbonílicos são de grande interesse devido aparecerem frequentemente em compostos naturais que apresentam atividade biológica, como por exemplo a frulanolida 139, tendo sido empregado enolatos de β -aminoésteres em rearranjo do tipo Claisen na síntese de sua forma racêmica¹²⁵. (Esquema XLII)



ESQUEMA XLII

FRULANOLIDA

Com o mesmo intuito de obter unidades α -metileno-carbônicas, enolatos de lítio derivados de **140** foram utilizados em condensações aldólicas^{126 129} com α -alcoxiáldeídos com vistas a preparação de sistemas α -metileno- β -hidróxi-ésteres **144** que mostrou ser um método razoável para a preparação do diastereoisômero **141 ANTI**, tendo sido também esta metodologia aplicada na síntese de derivados de carboidratos¹²⁸. (Esquema XLIII)

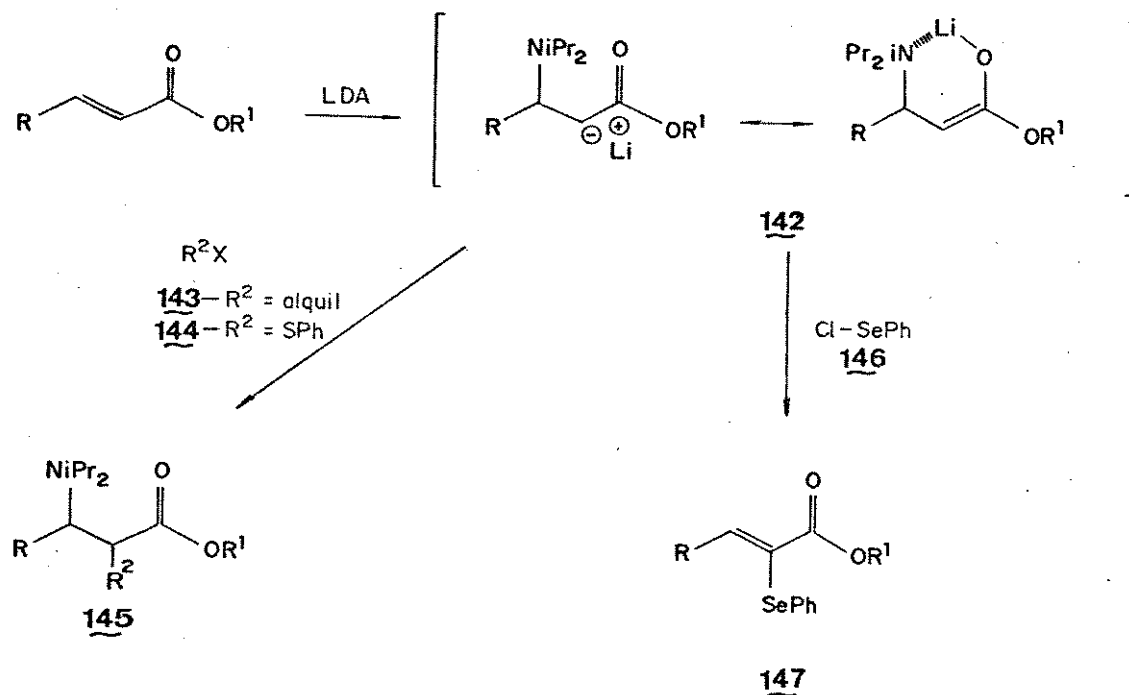


ESQUEMA XLIII

A diastereosseletividade facial observada em favor do diastereoisômero **141 ANTI**¹²⁶ foi explicada através do modelo de Felkin¹³⁰.

Enolatos de lítio de β -aminoésteres **142** gerados "in situ"¹³¹, foram alquilados com haletos de alquila **143** ou de enxofre **144** fornecendo os produtos de alquilação ou sulfenilação **145**, en-

quanto que a reação de **142** com o cloreto de fenilselenenila **146**, forneceu diretamente o seleno-éster α,β -insaturado **147**. (Esquema XLIV)

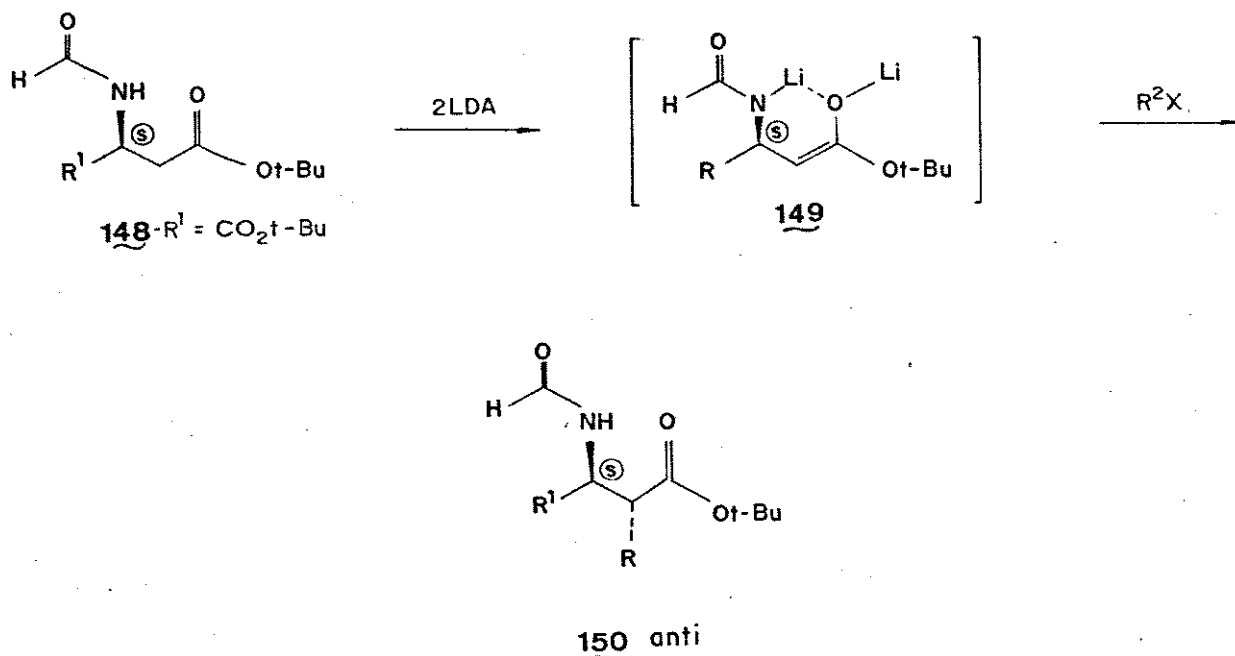


ESQUEMA XLIV

Entretanto, estes estudos não deram ênfase a estereoquímica desta reação de alquilação.

Seebach¹³² demonstrou que β -formamidoésteres secundários quirais **148** poderiam ser alquilados seletivamente através de seus diânions litiados fornecendo exclusivamente o diastereoisômero **150 ANTI** sem racemização do centro assimétrico em β .

A estereosseletividade observada foi explicada pela participação de um modelo cíclico quelado **149** onde o grupo R^1 orienta a entrada do eletrófilo pela face menos impedida do enolato. (Esquema XLV)



ESQUEMA XLV

Recentemente o mesmo autor, utilizou N-benzoil- β -aminoésteres^{133,134} em reações de seus diânions litíados com agentes alquilantes observando seletividades que variaram de 3:1 a 36:1 em favor do diastereoisômero **ANTI**.

Cabe ainda mencionar um interessante trabalho de McGarvey e colaboradores¹³⁵ onde é relatado um estudo comparativo de reações de alquilação de β -aminotioésteres 151 e β -aminoamidas 152 através dos seus respectivos enolatos metálicos, sendo também estudada a influência do uso de agentes sequestrantes de cátions, como por exemplo hexametilfosforamida (HMPA) ou éteres de coroa. (Tabela IX)

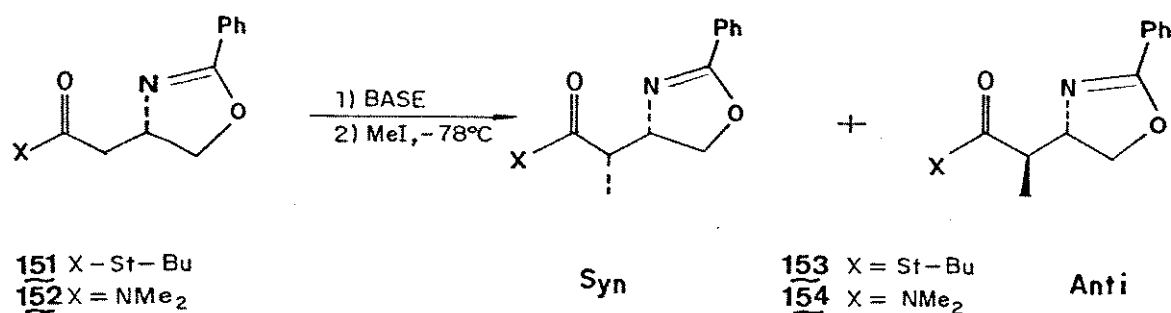


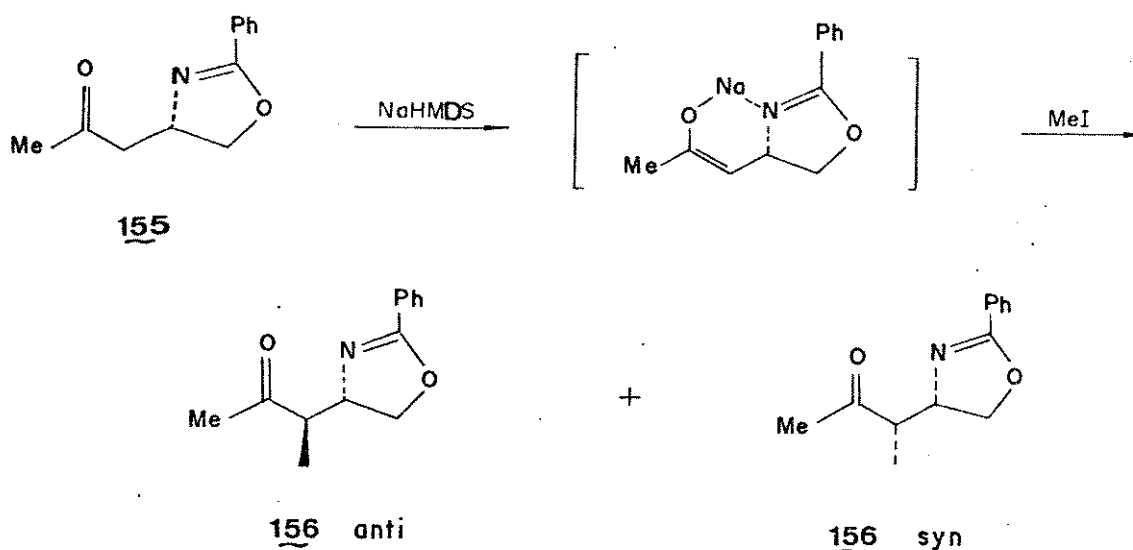
TABELA IX 135

Composto	Base	Ag. Sequestrante	SYN:ANTI	Rend. (%)
151	LDA	-----	-----	---
151	LDA	HMPA	62:38	93
151	LDA	12-crown-4	62:38	54
151	NaHMDS	-----	5:95	92
151	NaHMDS	HMPA	86:14	98
152	LDA	-----	16:84	85
152	LDA	HMPA	33:67	80

Foi observado em um caso (entrada 1) que o enolato de lítio do éster **151** não reagiu com MeI a -78°C , entretanto a adição de HMPA no meio reacional tornou o enolato mais reativo fornecendo o produto de alquilação **153** com baixa estereosseletividade. Pode-se observar também que o uso de agentes sequestrantes de cátions não

só ocasiona uma perda de seletividade como também inverte a proporção dos produtos formados.

Neste mesmo trabalho, em um único exemplo, McGarvey mostra que o enolato da β -aminocetona terciária **155** pode ser gerado regiosseletivamente com hexametil disilazida de sódio (NaHMDS) e posteriormente alquilado com MeI a -78°C fornecendo **156 ANTI** preferencialmente (e.d.90%), enquanto que a mesma reação efetuada na presença de HMPA fornece **156 SYN** preferencialmente (e.d.70%) (Esquema XLVI)



ESQUEMA XLVI

11.3 - RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados discutidos acima, incentivaram um estudo a respeito da alquilação das β -aminocetonas secundárias preparadas anteriormente. (ver Capítulo I)

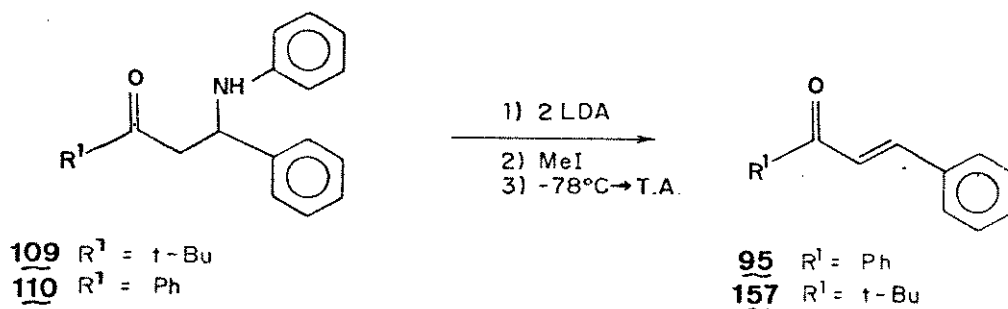
O interesse neste estudo deve-se ao fato da possibilidade de se controlar a estereoquímica relativa de dois centros assimétricos contíguos, a exemplo dos β -hidróxiésteres e β -aminoésteres já discutidos.

Numa primeira tentativa, a β -aminocetona **109** foi tratada com 2 equivalentes de LDA a -78°C por 45 minutos e um excesso de MeI foi adicionado (2,5 eq.). A reação permaneceu por 2 horas -78°C sem que se observasse a formação de nenhum produto por cromatografia em camada delgada.

Retirou-se o banho de gelo seco-acetona e deixou-se atingir a temperatura ambiente, quando observou-se mudança de coloração na mistura reacional e a análise por cromatografia em camada delgada mostrou a formação de um produto com R_f superior ao de **109**.

A reação permaneceu por mais 1 hora a temperatura ambiente quando foi tratada com NH_4Cl . A análise combinada dos espectros de Infravermelho e de ^1H -RMN permitiu sugerir a formação da chalcona **157** que foi obtido em 90% de rendimento.

A β -aminocetona **110**, submetida as mesmas condições, também levou a formação da chalcona **95** em 93% de rendimento. (Esquema XLVII)



ESQUEMA XLVII

Com estes resultados, sugeriu-se que a energia de ativação para a reação de alquilação do enolato não é atingida a -78°C (caso análogo foi reportado por McGarvey, tabela IX) e que a elevação da temperatura ocasionou a eliminação do grupo amino em meio fortemente básico³.

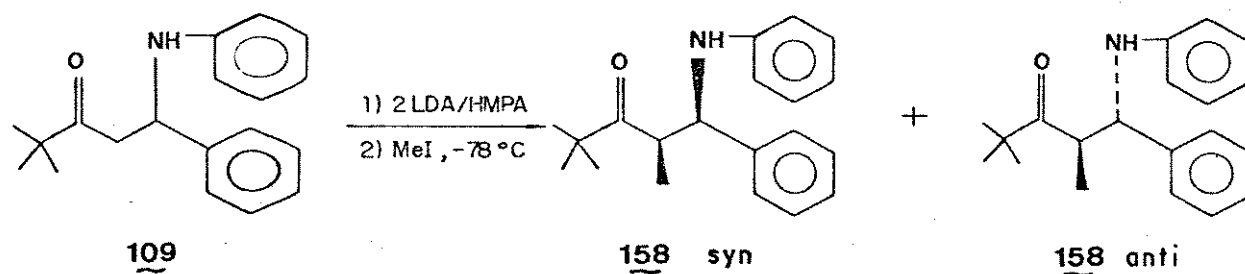
McGarvey¹³⁵ resolve o problema com a utilização de HMPA no meio reacional, o que permitiu que a reação ocorresse a -78°C , todavia com baixa seletividade. (Ver Tabela IX)

Baseado nesta informação, procedeu-se a geração do enolato de lítio de 109 na presença de HMPA a -78°C durante 45 minutos, e em seguida 2 equivalentes de MeI foram adicionados. Após 15 minutos a -78°C , detectou-se por cromatografia de camada delgada a formação de um produto que após 2 horas a -78°C foi isolado de maneira convencional.

O espectro de Infravermelho mostrou absorção em 3400 cm^{-1} que foi atribuída como banda de estiramento da ligação N-H, além de uma forte absorção na região de 1690 cm^{-1} atribuída como estiramento de ligação C=O.

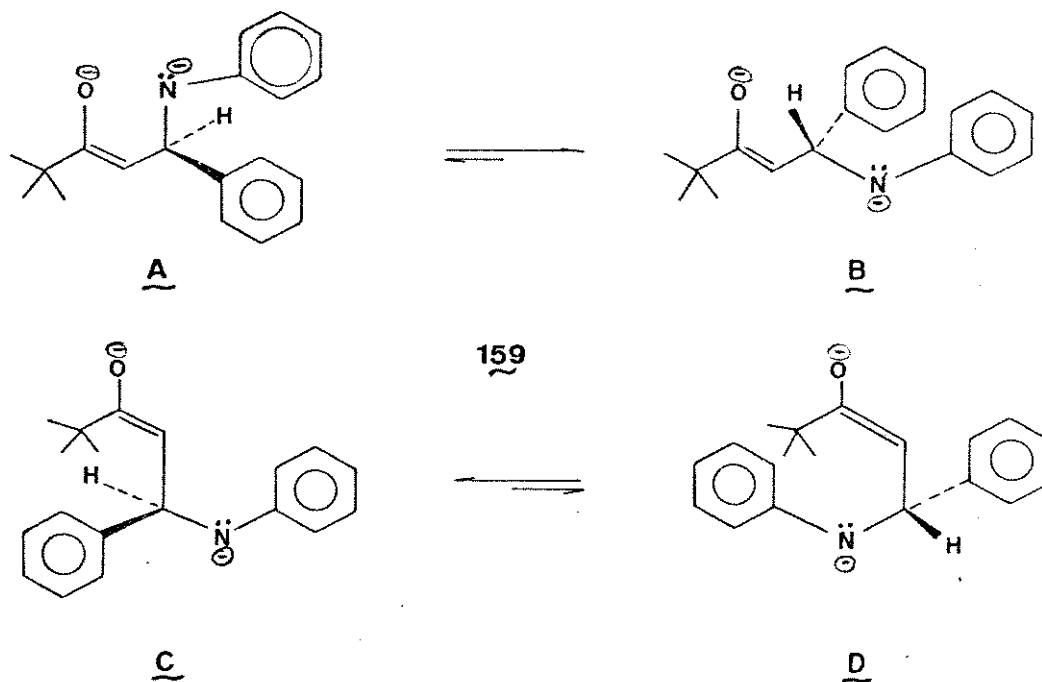
O espectro de ^1H -RMN mostrou 2 dubletos em 1,10 ppm e 1,25 ppm respectivamente, numa proporção de 1:1, tendo sido atribuídos aos sinais referentes aos grupos metila dos dois diastereoisômeros 158 SYN e 158 ANTI respectivamente.

O produto bruto foi purificado através de coluna cromatográfica e permitiu a separação dos dois diastereoisômeros num rendimento total de 72%. (Esquema XLVIII)



ESQUEMA XLVIII

O fato de nenhuma seletividade ter sido observada nesta reação de alquilação deve-se provavelmente ao fato de o HMPA atuar como sequestrante do cátion lítio, permitindo a formação de estados de transição abertos diastereoméricos **159a-d**. (Esquema XLIX)



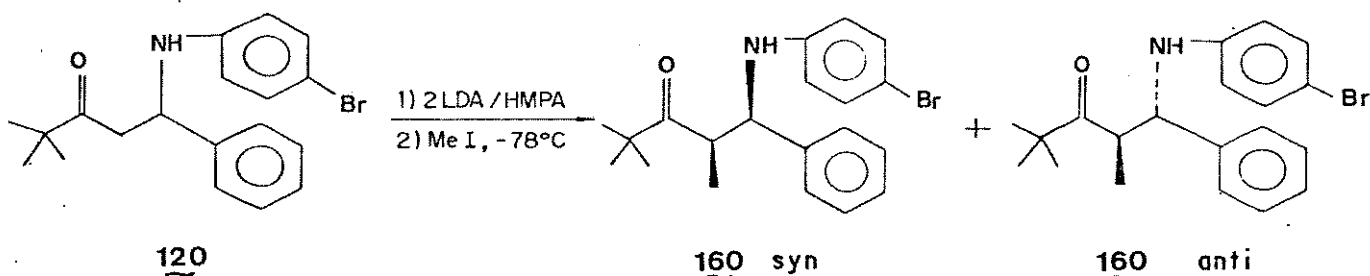
ESQUEMA XLIX

Pode-se supor que o enolato com geometria Z (A e B) deve estar presente juntamente com o seu isômero geométrico E (C e D).

Todavia, B e C devem ser favorecidos devido a uma maior estabilização das interações de dipolo, em direções opostas.

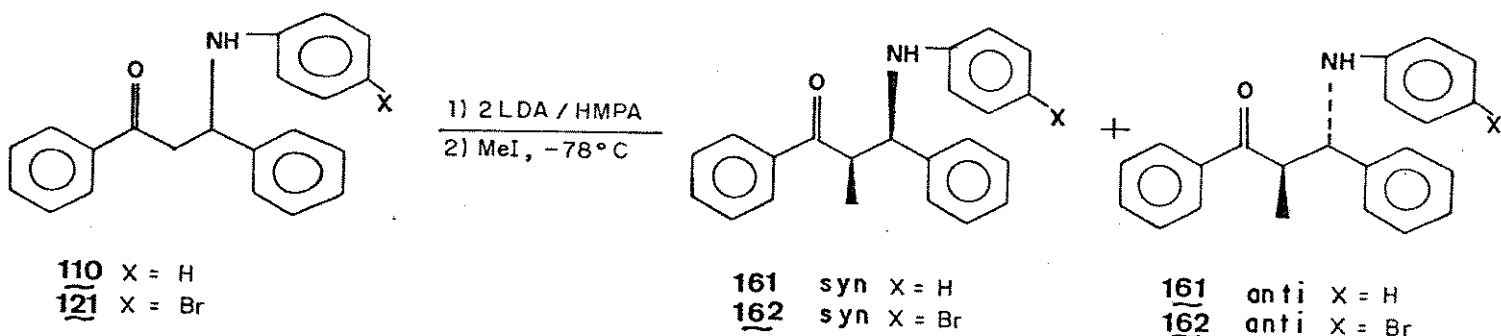
Os enolatos A e C levariam a formação do diastereoisômero **158 ANTI**, enquanto que B e D dariam acesso a **158 SYN**.

A β -aminocetona **120** também foi alquilada na presença de HMPA, a -78°C rendendo uma mistura diastereomérica numa proporção de 1:1 de **160 SYN** e **160 ANTI**, em 80% de rendimento, tendo sido possível a separação dos diastereoisômeros por coluna cromatográfica. (Esquema L)



ESQUEMA L

As β -aminocetonas **110** e **121** também foram submetidas às mesmas condições de alquilação já citadas anteriormente, permitindo isolar após purificação por coluna cromatográfica, uma mistura de diastereoisômeros **161-162 SYN** e **161-162 ANTI** em 70% e 75% de rendimento respectivamente, entretanto não foi possível a separação dos isômeros por cromatografia de coluna. (Esquema LI)

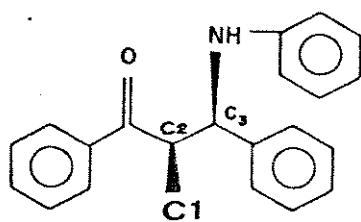
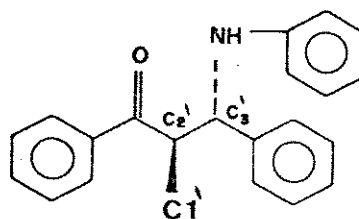
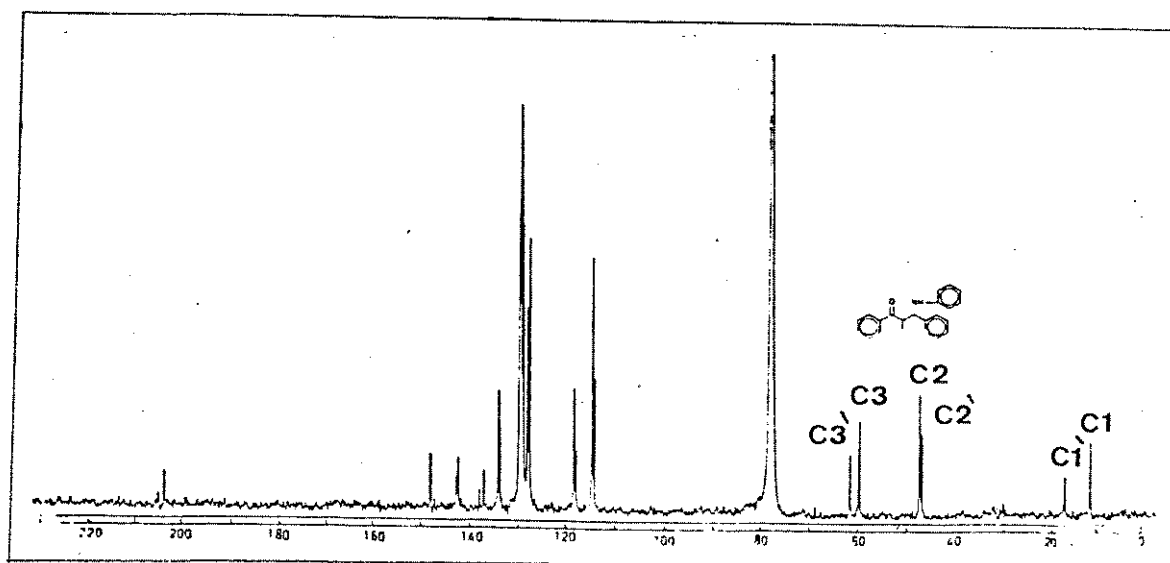


ESQUEMA LI

As proporções diastereoméricas de **161** e **162** não puderam ser determinada pela análise das integrações no espectro de ^1H -RMN a 80MHz e uma aproximação foi feita utilizando-se as medidas das intensidades relativas dos sinais dos carbonos diastereoméricos no espectro de ^{13}C -RMN, que apresentam deslocamentos químicos diferentes.

11.3.1 - ESTIMATIVA DAS PROPORÇÕES DIASTEROMÉRICAS DE **161** e **162** ATRAVÉS DA ESPECTROSCOPIA DE ^{13}C -RMN

Devido a superposição dos sinais dos diastereoisômeros no espectro de ^1H -RMN, não foi possível a determinação de suas proporções relativas, tendo-se que recorrer a análise do espectro de ^{13}C -RMN, onde os sinais dos carbonos diastereoméricos possuem deslocamentos químicos diferentes. (Ver espectro de ^{13}C -RMN de mistura **161 SYN** - **161 ANTI**). (Esquema LII)

161 syn161 anti

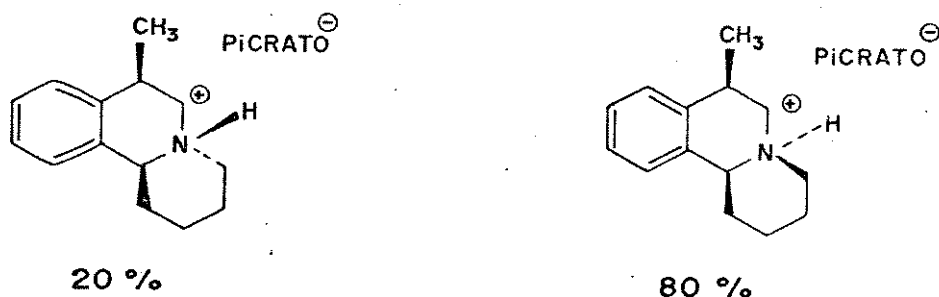
ESQUEMA LII

Entretanto, é sabido que as intensidades dos sinais em ^{13}C -RMN não são necessariamente correlacionadas com o número de átomos de carbono¹³⁶, sendo afetada por vários fatores como a largura de pulso, intervalo entre os pulsos, tempos de relaxação e ainda o Efeito Nuclear Overhauser (NOE)¹⁴².

Todavia, os carbonos assimétricos de dois diastereoisômeros são afetados da mesma maneira, tanto pelas técnicas de pulso utilizadas na obtenção do espectro como pelo NOE, como também a estreita similaridade dos tempos de relaxação destes carbonos fazem com que suas intensidades relativas possam ser comparadas, constituindo-se em uma aproximação razoável para a determinação das proporções relativas dos diastereoisômeros.

Tal afirmação encontra-se amparada em estudos anteriores sobre a determinação das percentagens de isômeros conformacionais em ciclohexanos substituídos^{136 141}. Os autores mostram ser possível a determinação, com grande precisão, da diferença de energia livre (ΔG°) entre os dois conformeros pela medida das populações relativas dos mesmos a uma dada temperatura, através das intensidades dos sinais em ^{13}C -RMN.

Mais recentemente, Elie^{136 137} utilizou esta mesma técnica para determinar as proporções diastereoméricas de sais de compostos nitrogenados, tanto em compostos cíclicos como acíclicos, através das medidas das intensidades dos sinais dos carbonos diastereoméricos em ^{13}C -RMN. (Esquema LIII)



ESQUEMA LIII

Assim, foi estimado que as proporções diastereoméricas obtidas na reação de alquilação de **110** são de 1,5:1 em favor do diastereoisômero **161 SYN** (ver seção 11.3.2), através das medidas das intensidades relativas dos sinais dos carbonos diastereoméricos em ^{13}C -RMN.

Desta mesma maneira, foi estimado que os diastereoisômeros **162 SYN** e **162 ANTI** foram formados numa proporção de 2,2:1 respectivamente, conforme o espectro de ^{13}C -RMN.

Esta aproximação na determinação das proporções diastereoméricas mostraram-se coerentes com uma experiência realizada onde misturou-se quantidades de massa conhecidas dos isômeros 158 SYN (0,03799 g) e 158 ANTI (0,03734 g) perfazendo uma proporção de 1,02:1,00 em favor de 158 SYN. A análise das integrações no espectro de ^1H -RMN (E69) mostraram-se coerentes com os valores obtidos pela relação das massas medidas anteriormente.

Em seguida, registrou-se o espectro de ^{13}C -RMN (70) desta mistura de proporções conhecidas e mediu-se as intensidades relativas dos sinais dos carbonos diastereoméricos, obtendo-se uma proporção de 1,05:1,00 em favor de 158 SYN (com um erro de 2,85%), resultado este coerente com os obtidos pelos outros dois métodos (^1H -RMN e relações das massas)

11.3.2 - DETERMINAÇÃO DA ESTEREOQUÍMICA RELATIVA SYN-ANTI DOS PRODUTOS 158, 160, 161 E 162

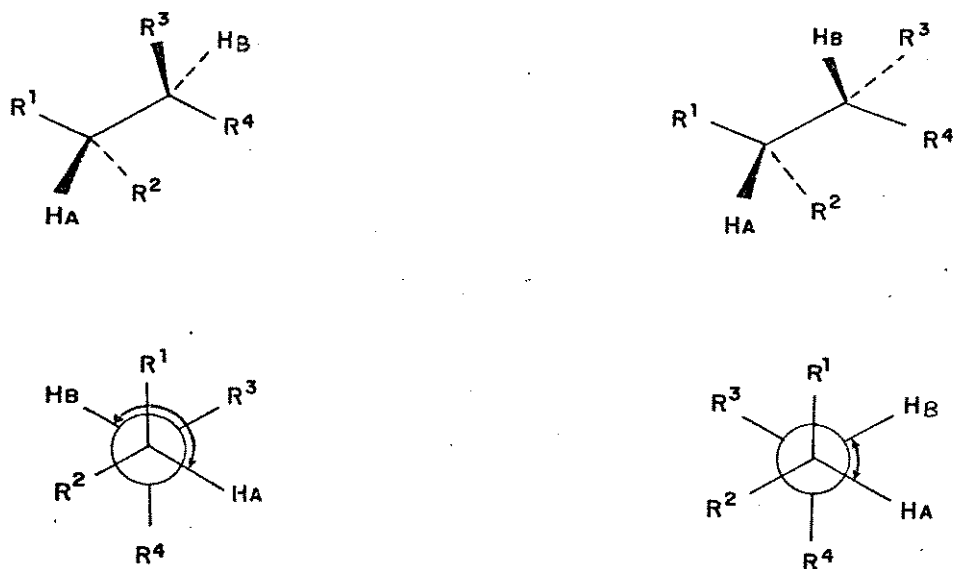
É conhecido que métodos espectroscópicos como ^1H -RMN e ^{13}C -RMN podem fornecer importantes informações sobre a estereoquímica de compostos orgânicos.

A análise das constantes de acoplamento vicinais 3J em ^1H -RMN pode contribuir definitivamente para a determinação da configuração relativa em dois centros assimétricos contíguos pela medida direta dos valores de 3J .

Os valores de 3J são dependentes em alto grau do ângulo diedro entre os prótons H_a e H_b ligados aos dois centros assímé-

tricos, e ângulos próximos de 0° ou 180° apresentam valores maiores, enquanto que ângulos próximos de 90° tendem a apresentar pequenos valores para 3J .

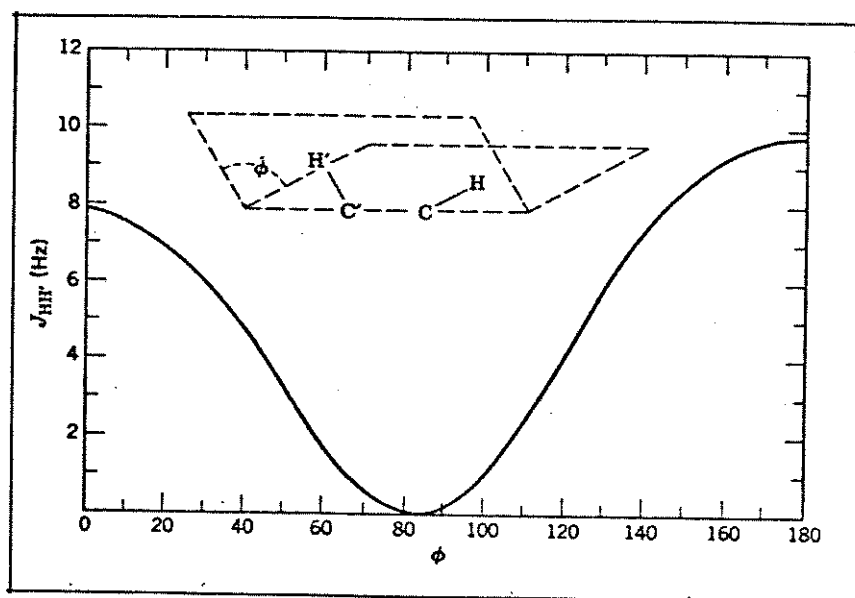
Este efeito se deve ao fato de que em condições de eclipsamento ou de antiperiplanaridade, as interações entre os spins de H_a e H_b são mais efetivas e portanto, ocasionam um aumento no valor de $^3J_{H_a-H_b}$, enquanto que em condições de ortogonalidade (ângulos de 90°) estas interações tendem a ser nulas. (Esquema LIVa)



ESQUEMA LIVa

A dependência de 3J com o ângulo diedro entre H_a e H_b é mostrada no diagrama de Karplus abaixo, que é de grande utilidade para a determinação da estereoquímica relativa de centros assimétricos adjacentes em sistemas conformacionalmente rígidos.

Todavia, a existência de várias conformações em sistemas não rígidos, pode levar a interpretações errôneas. (Esquema LIVb)



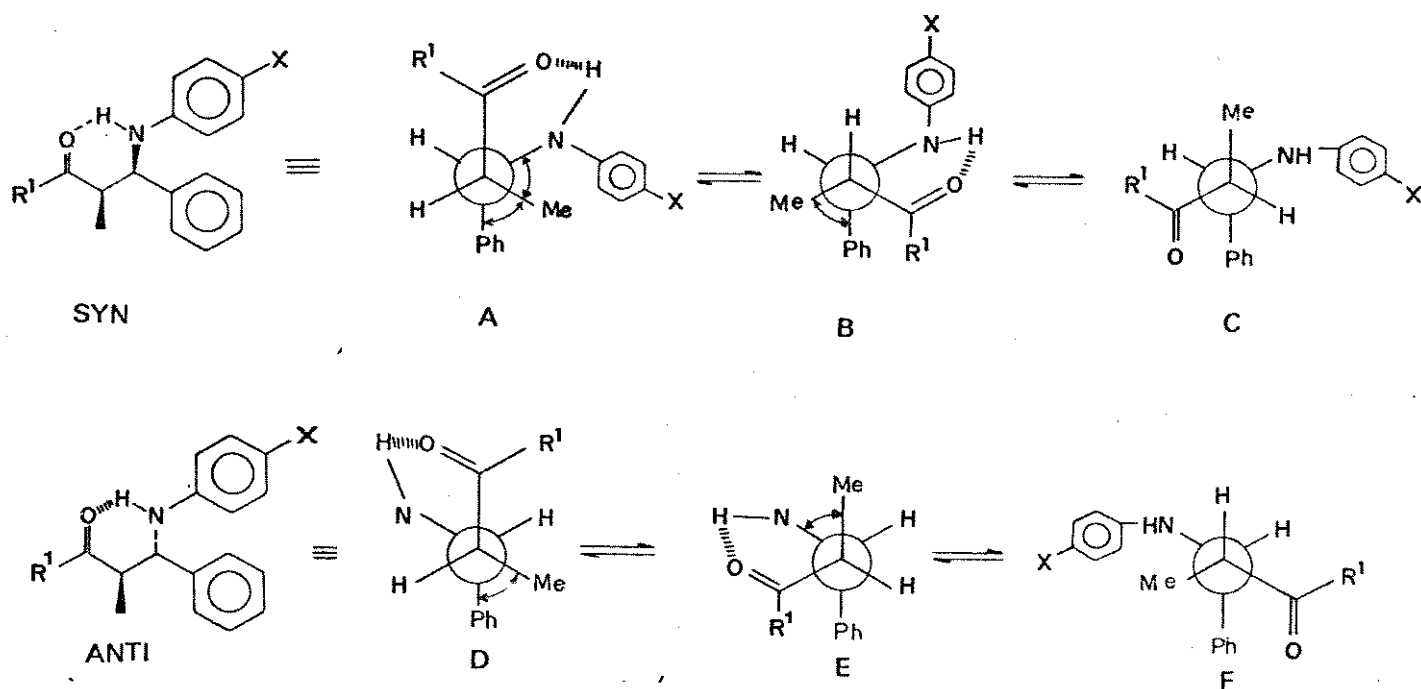
Correlação de Karplus vicinal. Relação entre o ângulo diedro e as constantes de acoplamento para prótons vicinais.

ESQUEMA LIVb

Heathcock¹⁴³ utilizou espectroscopia de ^{13}C -RMN para a determinação de estereoquímica relativa de compostos α -metil- β -hidroxicarbonílicos, baseado nos deslocamentos químicos dos carbonos metílicos ligados em α .

O autor observou para uma série de aldóis que os deslocamentos químicos das metilas dos diastereoisômeros **SYN** variavam de 9,2-12,8 ppm, enquanto que para os isômeros **ANTI** estes deslocamentos químicos variaram de 10,9-18,1 ppm. Esta diferença observada foi explicada com base nas interações gama-gauche existentes, que causam efeitos de proteção nos deslocamentos químicos dos carbonos, portanto o diastereoisômero **SYN** tem maior número de interações gama-gauche.

Traçando uma analogia entre estes aldóis e as α -metil- β -aminocetonas, pode-se admitir 3 conformações mais abundantes para cada diastereoisômero representados pelas conformações de Newman. (Esquema LV)

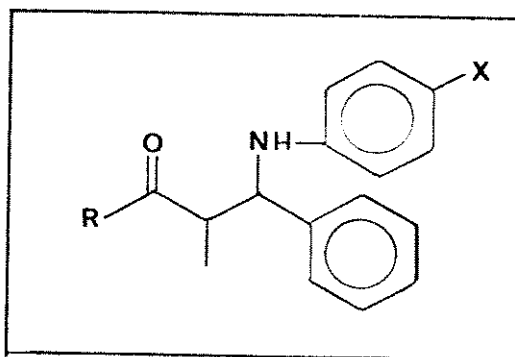


ESQUEMA LV

Analisando-se as conformações A e B em ponte de hidrogênio (esquema LV) para o isômero **SYN**, notamos que o grupo metila apresenta 3 interações gama-gauche, e nas conformações D e E para o isômero **ANTI** apresenta apenas 2 interações gama-gauche.

A interpretação do efeito GAMA como sendo um efeito de compressão de natureza estérico-espacial⁴⁴, sugere que o carbono metílico no isômero **SYN** deve sofrer um efeito de proteção com relação ao carbono metílico do seu par diastereomérico **ANTI**, o que se mostra coerente com os resultados experimentais obtidos.

Resultados semelhantes aos de Heathcock foram observados para os compostos β -aminocetônicos alquilados, onde as metilas e os carbonos β apresentam deslocamentos químicos com diferenças apreciáveis para um e outro diastereoisômero como as mostradas na tabela X



158 - R= t-Bu, X= H

161 - R= Ph, X= H

160 - R= t-Bu, X= Br

162 - R= Ph, X= Br

TABELA X

composto	δ_{Me}	δ_{CHN}
158 SYN	13,95	59,71
158 ANTI	18,23	61,38
160 SYN	13,80	59,77
160 ANTI	17,18	61,61
161 SYN	11,80	59,22
161 ANTI	16,54	61,11
162 SYN	10,95	58,69
162 ANTI	16,27	60,66

Desta maneira pudemos correlacionar estas informações com os dados de deslocamentos químicos dos pares diastereoméricos nos espectros de 1H -RMN, contudo observa-se desvios com relação aos

valores de $^3J_{\text{Ha-Hb}}$, conforme já havia sido alertado anteriormente. (Tabela XI)

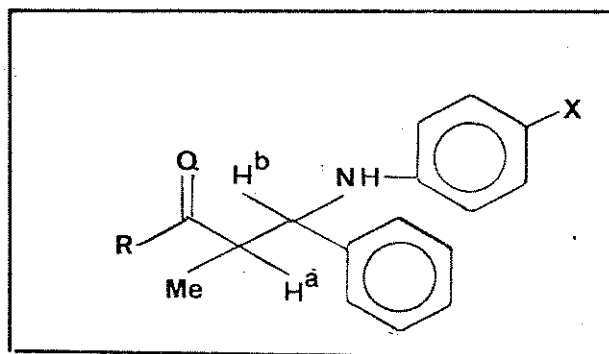


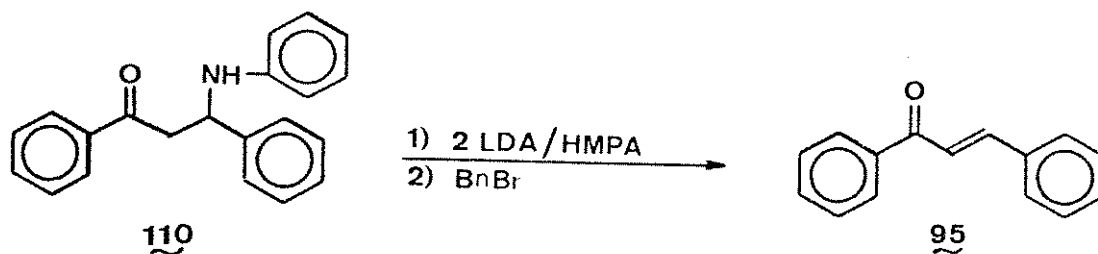
TABELA XI

Composto	δ_{Me}	δ_{Ha}	δ_{Hb}	$J_{\text{Me-Ha}}$	$J_{\text{Ha-Hb}}$
158 SYN	1,10	3,35	4,50	8,0	6,0
158 ANTI	1,25	3,45	4,50	7,0	5,2
160 SYN	1,10	3,41	4,41	8,0	5,6
160 ANTI	1,25	3,37	4,35	7,0	4,2
161 SYN	1,20	3,92	4,77	8,0	4,6
161 ANTI	1,23	3,92	4,72	6,0	6,0
162 SYN	1,20	3,87	4,72	7,0	5,3
162 ANTI	1,27	3,87	4,60	5,0	6,6

11.3.3 - TENTATIVAS DE ALQUILAÇÃO COM BROMETO DE ETILA, BROMETO DE BENZILA E BROMETO DE ALILA

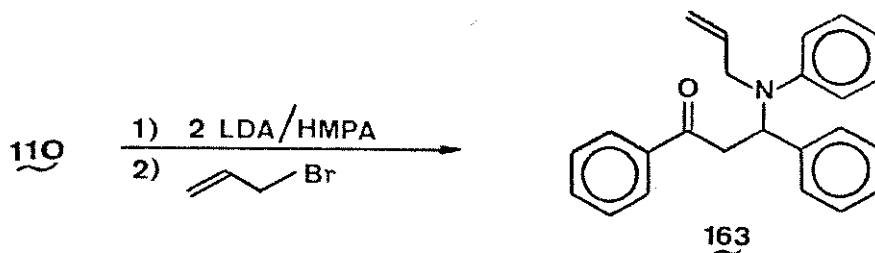
Investigou-se o uso destes brometos nas reações de alquilação da β -aminocetona secundária **110** nas mesmas condições descritas anteriormente quando usou-se iodeto de metila, entretanto não obteve-se em nenhum dos casos o produto C-alquilado desejado.

Quando utilizou-se o brometo de etila como agente alquilante, não observou-se a formação de nenhum produto da reação deste com a cetona **110**, recuperando-se os produtos de partida após 3 horas de reação a -78°C . O emprego de brometo de benzila não levou à formação do produto C-alquilado, isolando-se após coluna cromatográfica a chalcona **95** como produto majoritário. (Esquema LVI)



ESQUEMA LVI

A utilização do brometo de alila permitiu isolar o produto N-alilado **163** com rendimento de 92% após purificação em coluna cromatográfica. (Esquema LVII)



ESQUEMA LVII

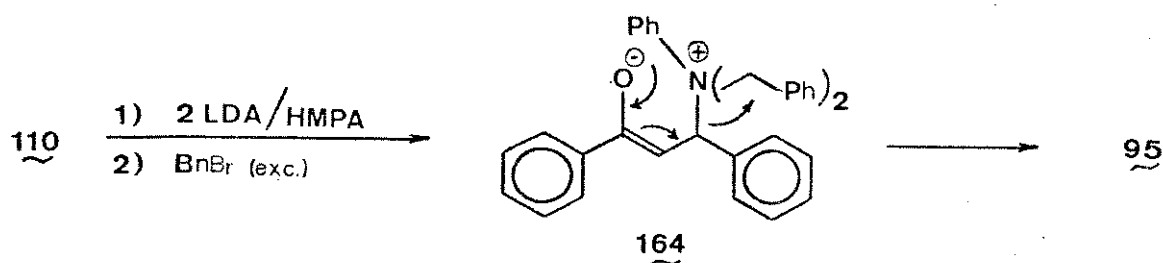
Uma possível explicação para estes resultados foi sugerida utilizando-se conceitos de bases e ácidos duros e moles¹⁹².

É sabido que bases moles preferem reagir por um mecanismo tipo SN_2 enquanto que bases duras reagem preferencialmente por mecanismo SN_1 . Os haletos primários como iodeto de metila e brometo de etila reagem preferencialmente pelo mecanismo do tipo SN_2 pois seus respectivos íons carbônios não são suficientemente estáveis. Devido a estes fatores, eles são considerados ácidos moles e reagem preferencialmente no centro mole da molécula, ou seja, com íon enolato que é base mais mole que o íon amideto.

De fato, a reação com iodeto de metila permitiu isolar o produto C-metilado em bom rendimento não sendo detectado a formação do produto N-metilado. O fato de não ter sido observada a reação com brometo de etila pode ser devido ao efeito de polarizabilidade do iodo que é mais acentuada do que a do bromo, esperando-se que o iodeto seja muito mais reativo que o brometo, além dos fatores estéricos envolvidos no caso do brometo de etila.

Nos casos onde empregou-se o brometo de benzila e brometo de alila, dever-se-ia esperar que as reações de N-alkilação fos-

sem preferidas frente a C-alkilação devido a grande estabilidade dos íons carbônio benzílico e alílico formados, o que induziria a reação a se processar via um mecanismo do tipo SN_1 , onde o centro mais duro da molécula (o íon amideto) reagiria preferencialmente. Todavia, o produto N-benzilado não foi isolado, provavelmente devido a uma reação de di-benzilação no nitrogênio o que favoreceria a eliminação do íon amônio quaternário **164** em meio básico, fornecendo a cetona α,β -insaturada **95**. (Esquema LVIII)



ESQUEMA LVIII

II.4 - CONCLUSÃO

As β -aminocetonas secundárias **109**, **110**, **120** e **121** foram C-alkiladas com iodeto de metila enquanto que **110** foi N-alkilada com brometo de alila em bons rendimentos através de seus respectivos diânions litíados na presença de HMPA a -78°C , enquanto que o brometo de etila não reagiu nestas condições e o brometo de benzila levou à formação do produto de eliminação α,β -insaturado.

Contudo nenhuma estereosseletividade foi observada nas C-alquilações com iodeto de metila, provavelmente devido a inexistência de estados de transição rígidos quelados, em consequência do emprego de HMPA que atua como sequestrante de cátions, no caso o cátion lítio.

Todavia estas reações representam um campo fértil para estudos posteriores onde poder-se-á empregar outros enolatos metálicos (Zn, Na, Sn, Al) mais reativos como sugere McGarvey¹³⁵ evitando o uso de HMPA, o que tornaria possível a C-alquilação a -78°C através de um estado de transição cíclico quelado, influenciando no controle estereoquímico da reação.

CAPITULO III

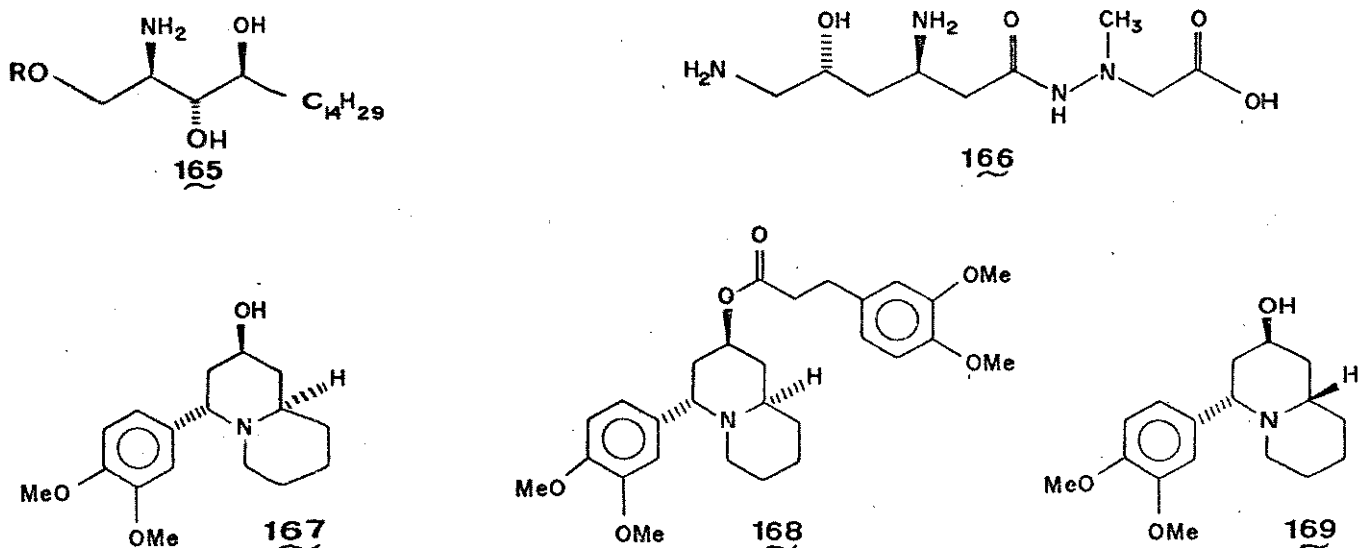
DIASTEROSSELETIVIDADE NA REDUÇÃO DE β -AMINOCETONAS SECUNDARIAS:
PREPARAÇÃO DE ANTI-1,3-AMINOALCOÓIS

III.1 - INTRODUÇÃO

A importância desta classe de compostos bifuncionais está ligada diretamente a sua atividade biológica^{12 142}, apresentando atividades diuréticas¹, bactericida¹⁴, fungicida¹⁴³, anti-microbiana¹³ ou ainda espasmolítica, neurotrópica e analgésica^{140 141 144 145}.

Isto chamou não só a atenção de farmacêuticos e bioquímicos, como também dos químicos orgânicos sintéticos, já que em muitos casos, somente uma determinada configuração em cada centro assimétrico é que garante a sua utilização como medicamento.

A presença de unidades 1,3-hidroxi-amino em uma série de produtos naturais como antibióticos naturais ou sintéticos, alcalóides e aminoaçúcares¹⁵³, fez com que houvesse um interesse crescente nas sínteses estereosseletivas destes compostos, como por exemplo: o aminopolíol Phitosphingosina 165¹⁴⁶, o antibiótico Negamicina 166^{14 147 148} de largo espectro, como também os alcalóides da família Lytraceae¹⁴⁹ como a Lasubina I 167, Subcocina 168¹⁵⁰ e Lasubina II 169^{151 152}. (Esquema LIX)



ESQUEMA LIX

A redução de β -aminocetonas é um dos principais métodos de obtenção de sistemas 1,3-hidroxi-amino e este assunto tem merecido destaque em artigos de revisão^{17, 19, 154}.

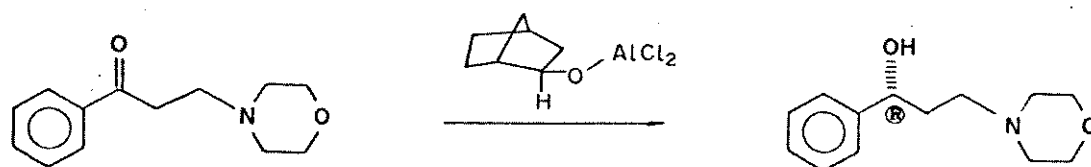
Devido a extensão do assunto, optou-se por uma discussão dividida em tópicos, dando-se ênfase principalmente a estereosseletividade observada nestas reações juntamente com os mecanismos pelos quais tal seletividade é assegurada.

III.2 - REDUÇÃO DE β -AMINOCETONAS α, β NAO SUBSTITUÍDAS COM HIDRETOS METÁLICOS

As reduções de cetonas aquirais com vários agentes redutores quirais tem sido objeto de muitos estudos¹⁵⁵.

Angeolini e colaboradores¹⁵⁶ utilizaram como agente redutor o LiAlH_4 na presença de diferentes concentrações de (-)-mentol e observaram que a melhor seletividade foi obtida quando 3 equivalentes de (-)-mentol eram utilizados juntamente com 1 equivalente de LiAlH_4 e 1 equivalente da β -aminocetona, fornecendo excesso enantiomérico de 58-73% em favor do enantiômero R.

Nasipuri¹⁵⁷ recentemente obteve resultados semelhantes utilizando como redutor o (-)-dicloreto de 2-exo-bornan-aluminoxido que forneceu excesso enantiomérico de 92% do álcool de configuração R. (Esquema LX)

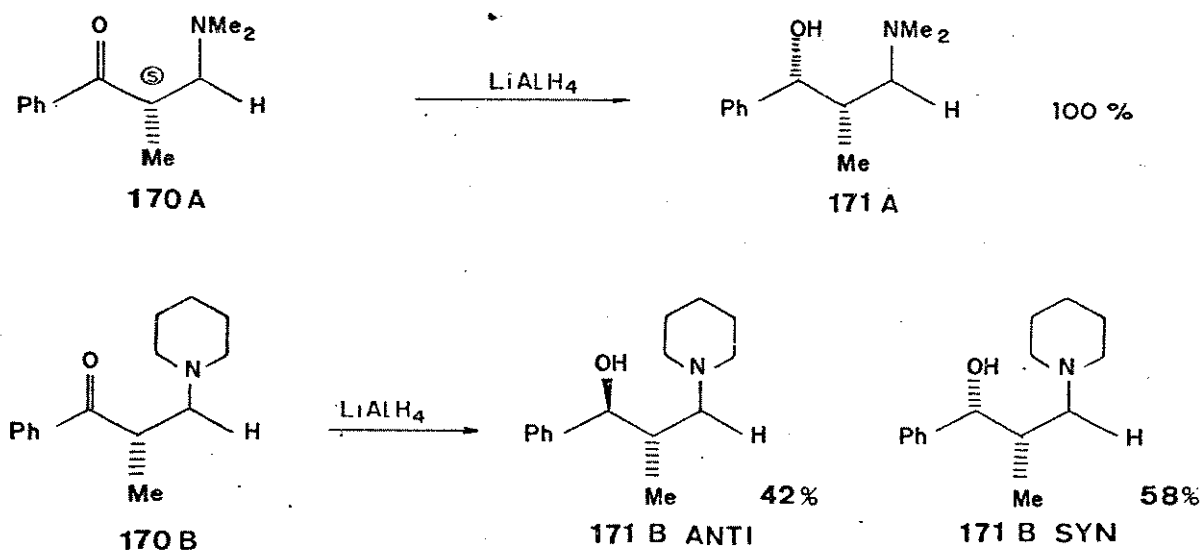


ESQUEMA LX

Um interessante artigo publicado por Yamaguchi¹⁵⁸ discute os efeitos de grupos funcionais ligados em posição β à carbonila de cetonas na redução destes compostos por $\text{LiAlH}[\text{O}(-)\text{mentil}]_3$. Apesar de o autor não reproduzir os resultados reportados por Angeolini¹⁵⁶, foi possível concluir que o cátion lítio é capaz de coordenar com a carbonila e o heteroátomo em β quando este for oxigênio ou nitrogênio não acontecendo coordenação quando o substituinte for enxofre.

III.3 - REDUÇÃO DE β -AMINOCETONAS α -SUBSTITUÍDAS COM HIDRETOS METÁLICOS. (Indução Assimétrica 1,2)

As 5- α -metil- β -aminocetonas quirais 170a,b foram reduzidas na presença de LiAlH_4 ¹⁵⁹, sendo que 170a forneceu o aminoálcool 171a ANTI em 100% de excesso diastereomérico. Já 170b forneceu uma mistura de 171b SYN (42%) e 171b ANTI (58%). (Esquema LXI)



ESQUEMA LXI

Em uma extensão do trabalho anterior Angeolini¹⁶⁰ mostrou que uma série de β -aminocetonas com substituintes de diferentes volumes ligados na posição α forneciam misturas diastereoméricas de aminoálcoois quando eram reduzidas com LiAlH_4 , com predominância do aminoálcool de configuração relativa SYN em relação a C(1) e C(2) com excessos diastereoméricos de 54-86%, es-

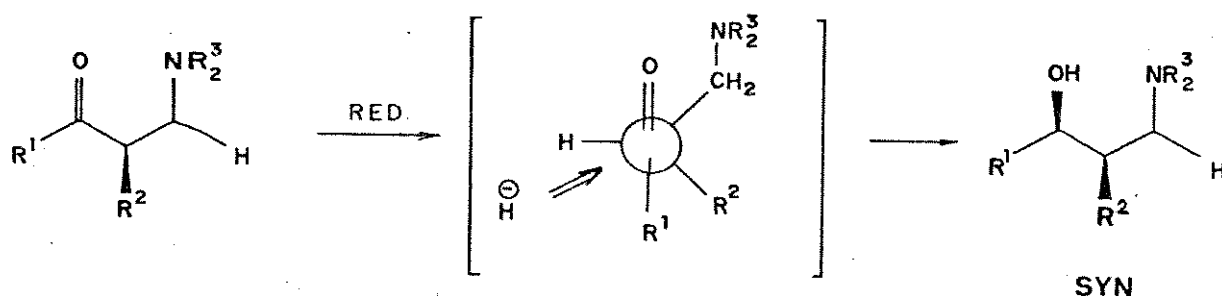
tando o aumento da seletividade relacionada com o aumento do volume do grupo substituinte em α .

A determinação da estereoquímica relativa foi feita com base nas constantes de acoplamento 3J em 1H -RMN e pontes de hidrogênio intramoleculares no espectro de infravermelho. Alguns outros estudos de redução de β -aminocetonas α -substituídas foram realizados^{164 165}, todavia a estereoquímica relativa dos aminoálcoois obtidos não foi determinada, sendo analisados somente aspectos sobre a atividade biológica.

Angeolini e colaboradores^{166 167} demonstraram também que α -metil- β -aminocetonas ou α -fenil- β -aminocetonas contendo um grupamento amino volumoso, como por exemplo N,N-dipentilamino ou 3-azabicyclo [3.2.2] nonano (ABN), podiam em alguns casos, fornecer excessos diastereoméricos da ordem de 90% em favor do isômero **SYN**, quando o substituinte em α é o grupo fenil, enquanto as α -metilcetonas mostraram baixa seletividade evidenciando que o controle da seletividade é exercido principalmente pelo grupo substituinte ligado na posição α .

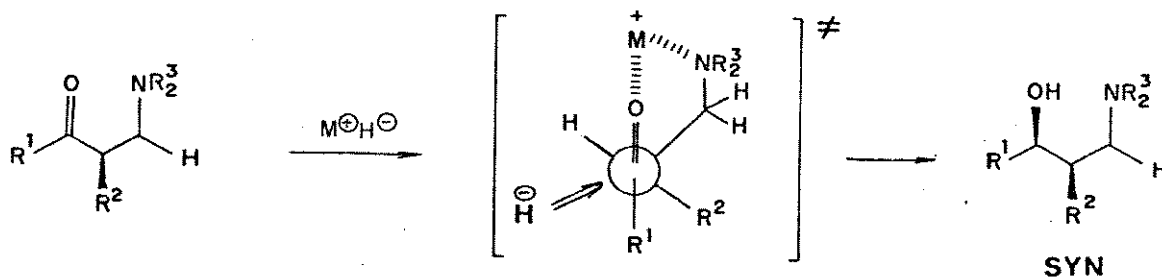
Já em trabalhos anteriores^{160 167}, iniciava-se uma discussão a respeito de um possível estado de transição que permitisse explicar a predominância do aminoálcool estereoisomérico de configuração relativa **SYN** em C(1) e C(2).

Era conhecido que o modelo de Cram¹⁶⁸ (modelo aberto), adaptava-se bem para explicar para explicar esta seletividade. (Esquema LXII)



ESQUEMA LXII

Entretanto estas aminocetonas possuem um grupo com um par de elétrons livres na posição β (NR_2), que poderia ser capaz de formar um intermediário cíclico quelado de 6 centros com a participação do metal, mostrando uma face preferencial da carbonila para o ataque, onde o grupo substituinte em posição α dirige o ataque do hidreto pela face menos impedida. Este modelo foi apontado por Angeolini¹⁶⁰ como o principal responsável pela seletividade observada em favor do 1,3-aminoálcool SYN. (Esquema LXIII)



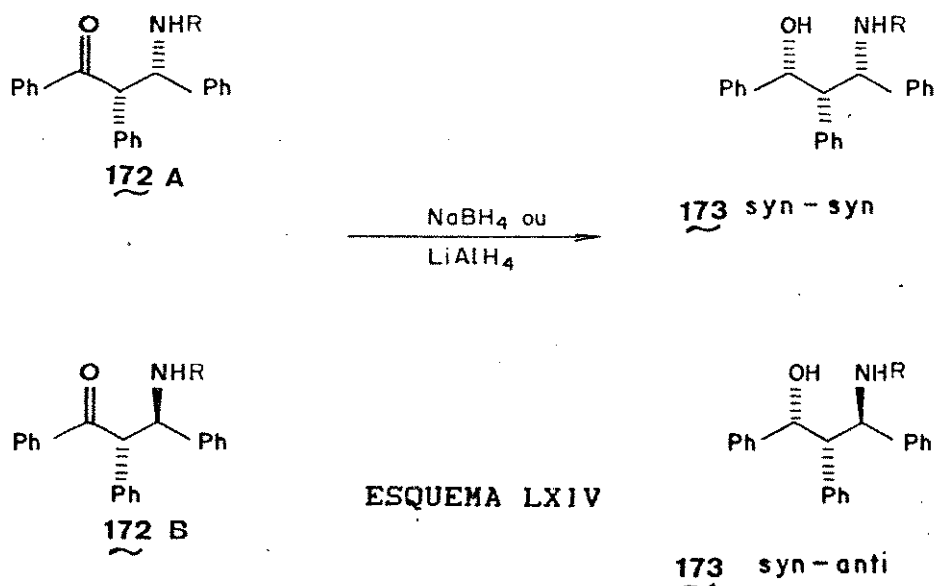
ESQUEMA LXIII

Experiências foram feitas no sentido de avaliar a influência da natureza do grupo amino, volume de grupo R ligado na posição α , temperatura, solvente, bem como a natureza do agente redutor sobre a seletividade observada^{160 166 167}, todavia o fator mais marcante é o volume do grupo substituinte em posição α , embora não se descarte a participação de efeitos de indução assimétrica do tipo 1,3, contudo parece ser o efeito de indução tipo 1,2 o principal responsável pelo grau da seletividade **SYN** observada.

III.4 - REDUÇÕES DE β -AMINOCETONAS α,β -DISSUBSTITUÍDAS

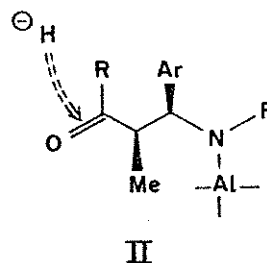
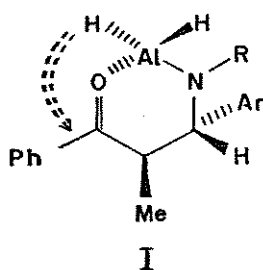
β -aminocetonas α,β -difenil-substituídas **172a,b** foram reduzidas em presença de LiAlH_4 e NaBH_4 ¹⁷⁰ produzindo sempre majoritariamente o aminoálcool **173** com estereoquímica relativa **SYN** em C(1) e C(2), independentemente da configuração de C(3)¹⁷¹.

Um estudo sobre a determinação da estereoquímica relativa destes compostos também foi publicada¹⁷². (Esquema LXIV)



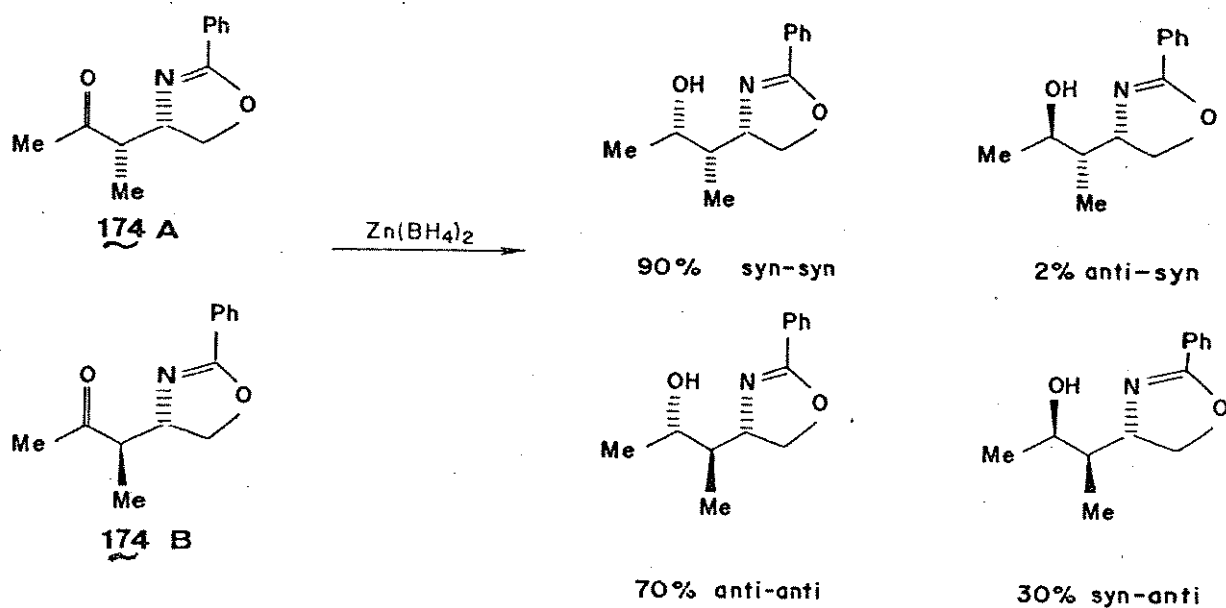
Neste mesmo sentido, Barluenga¹⁷³ demonstrou que a redução de vários substratos β -aminocetônicos α -metil-substituídos na presença de ácidos de Lewis (na tentativa de aumentar a participação de estados de transição cíclicos quelados) não provocou mudanças significativas (c.a.6%) no nível da estereosseletividade observada, sendo obtidos também majoritariamente os aminoálcoois SYN em C(1) e C(2).

O autor assumiu a participação de um estado de transição cíclico I, onde o hidreto é transferido intramolecularmente pela face menos impedida, entretanto admitiu a participação de um segundo estado de transição aberto II, que explicaria os resultados contrários. (Esquema LXV)



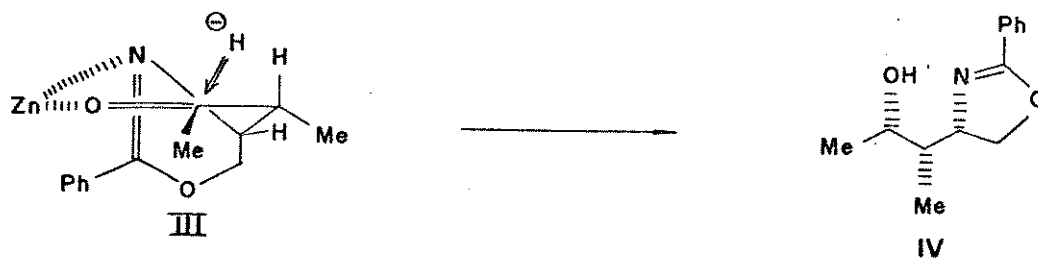
ESQUEMA LXV

Cabe ressaltar ainda um trabalho recente de McGarvey¹³⁵ onde foram relatadas as reduções das β -aminocetonas 174a,b enantioméricamente puras com $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$, o que permitiu observar alta indução assimétrica do tipo 1,3 visto que a formação do produto majoritário é governado pelo centro assimétrico em C(3), contrariando os resultados anteriores. (Esquema LXVI)



ESQUEMA LXVI

Para explicar este resultado, o autor sugeriu um estado de transição cíclico quelado de 6 centros III onde o ataque preferencial ocorre pela face da cetona que levaria à formação de um intermediário tipo cadeira III, caso contrário o intermediário envolvido passaria por uma forma de barco torcido, e portanto mais instável. (Esquema LXVII)



ESQUEMA LXVII

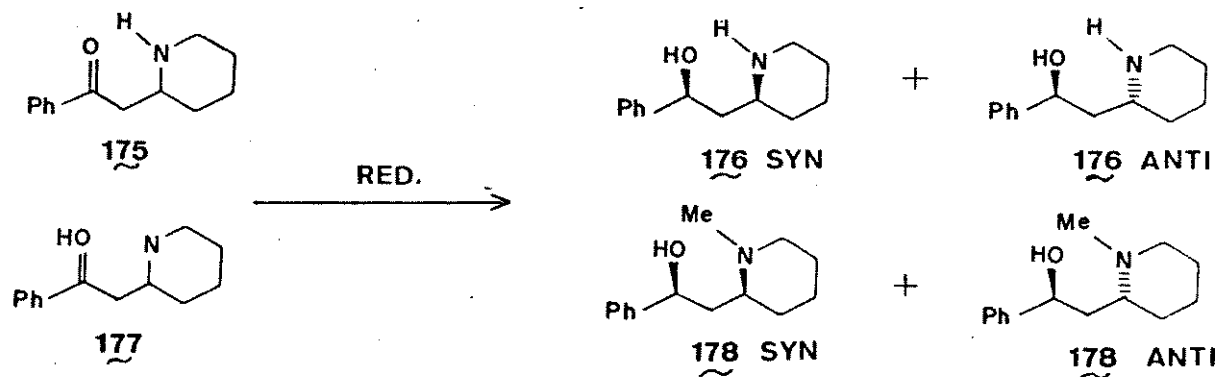
III.5 - REDUÇÕES DE β -AMINOCETONAS β -SUBSTITUÍDAS

(Indução Assimétrica 1,3)

De uma maneira geral, a seletividade observada nas reduções de β -aminocetonas α -substituídas ou α,β -disubstituídas pode ser explicada utilizando-se argumentos de indução assimétrica do tipo 1,2, onde o grupo substituinte na posição α é o responsável pela orientação na entrada do hidreto pela face menos impedida da carbonila.

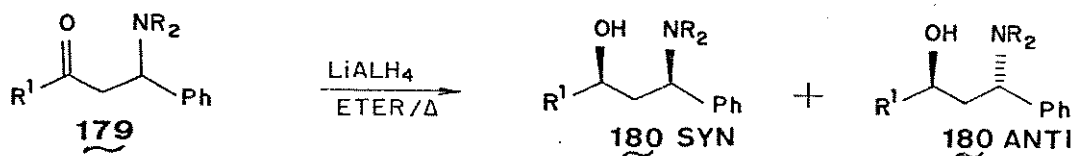
Já nos casos de redução de β -aminocetonas β -substituídas, a controvérsia existente na literatura a respeito indica que se deve buscar outras razões para explicar os resultados observados e até o presente momento não existe um modelo satisfatório que permita prever os resultados.

Observou-se que a redução da 2-fenacilpiperidina **175**¹⁷⁴ produziu uma mistura de 30% de norsedamina **176 SYN** e 70% de alonorsedamina **176 ANTI**, enquanto que a N-metil-2-fenacilpiperidina **177**^{175 176} produzia predominantemente a sedamina **178 SYN** em relação à **178 ANTI** (aqui a nomenclatura **SYN-ANTI** refere-se a estereoquímica relativa em C(1) e C(3)). (Esquema LXVIII)



ESQUEMA LXVIII

A partir destes resultados, foi reportado⁴⁷⁷ um estudo sobre a indução assimétrica tipo 1,3 em sistemas β -aminocetônicos β -substituídos. Foi observado que as aminocetonas 179a (primária) e 179b-e (secundárias) não apresentaram nenhuma seletividade na redução com LiAlH_4 , enquanto que as aminocetonas 179f-k (terciárias) produziam predominantemente o 1,3 aminoálcool 180a-k SYN. (Tabela XII)

TABELA XII⁴⁷⁷

Cetona	R ¹	NR ₂	SYN:ANTI (%)
179a	Ph	NH ₂	43:57
179b	CH ₃	NHCH ₃	46:54
179c	Ph	NHCH ₃	50:50
179d	CH ₃	NHPh	50:50
179e	CH ₃	NH(β -Naftil)	50:50
179f	CH ₃	N(CH ₃) ₂	66:34
179g	Ph	N(CH ₃) ₂	75:25
179h	CH ₃	N(C ₅ H ₁₀)	60:40
179i	t-Bu	N(C ₅ H ₁₀)	77:23
179j	Ph	N(C ₅ H ₁₀)	69:31
179k	t-Bu	N(C ₄ H ₈ O)	62:38

Cabe ressaltar que a β -aminocetona **109** preparada anteriormente (veja capítulo I), também foi reduzida por Foquey¹⁷⁷ e o resultado obtido por este autor foi de uma proporção diastereomérica de 1:1, analogamente ao caso de β -aminocetonas secundárias.

A estereoquímica relativa foi determinada com base em estudos de ^1H -RMN e Infravermelho, sendo as proporções diastereoméricas determinadas por cromatografia gasosa e ^1H -RMN.

Argumentos análogos aos expostos por Cram¹⁶⁹ para indução assimétrica 1,3 na adição de organolítio a β -hidroxicetonas foram assumidos para explicar os resultados obtidos com as β -aminocetonas, onde foi admitido a participação de uma competição de 3 modelos de estado de transição: aberto, polar e cíclico.

As cetonas **181a-d** sofreram redução catalítica (com platina ou níquel de Raney), LiAlH_4 , NaBH_4 e $\text{NaAlH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$ fornecendo majoritariamente em todos os casos os 1,3-aminoálcool **182a-d** SYN¹⁷⁸.

A estereoquímica relativa foi atribuída pela análise das constantes de acoplamento em ^1H -RMN sendo as proporções diastereoméricas determinadas por cromatografia gasosa. (Tabela XIII)

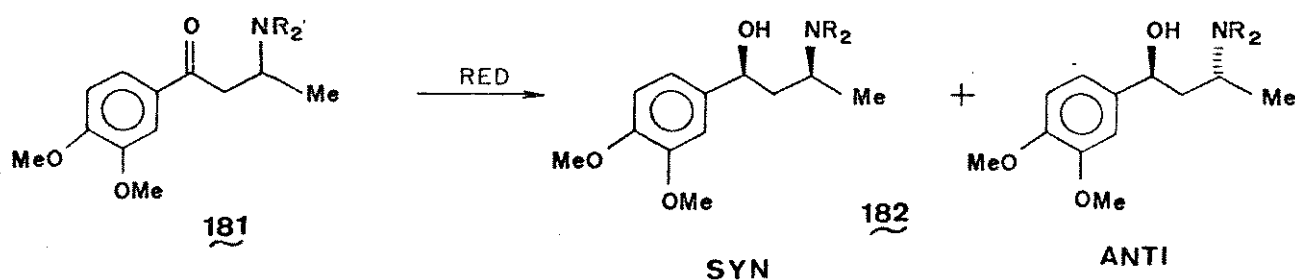
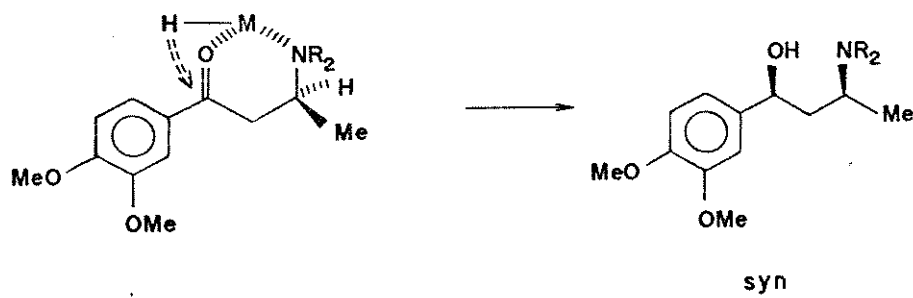


TABELA XIII¹⁷⁸

aminoálcool 182 SYN:ANTI (%)						
181	NR ₂	Pt/H ₂	Ni-Ra/H ₂	LAH	NaBH ₄	NaAlH ₂ (O(CH ₂) ₂ OCH ₃) ₂
a	NHC ₂ H ₅	83:17	76:24	---	75:25	---
b	N(C ₂ H ₅) ₂	98:2	65:35	80:20	92:8	65:35
c	N(CH ₃) ₂	---	---	---	92:8	---
d	N(C ₅ H ₁₀)	100:0	82:18	---	89:11	65:35

O autor assumiu um modelo análogo ao reportado por Cram para explicar a boa seletividade observada para os 1,3-aminoálcoois 182a-d SYN. (Esquema LXIX)



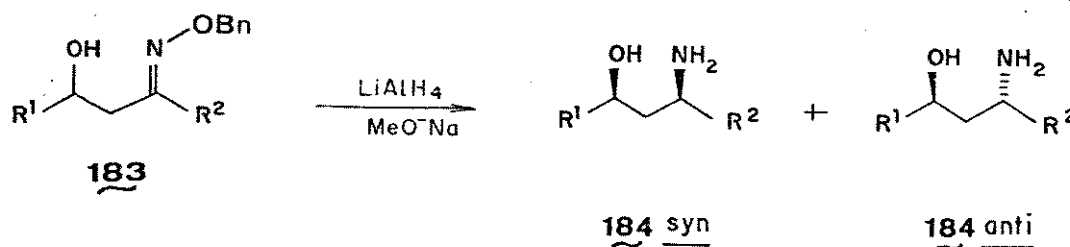
ESQUEMA LXIX

Outros redutores ainda foram usados como KBH₄ e Li/NH₃ na redução de cloridratos de β-aminocetonas primárias¹⁷⁹; toda-

via a estereoquímica relativa do produto majoritário também manteve uma relação **SYN** entre C(1) e C(3).

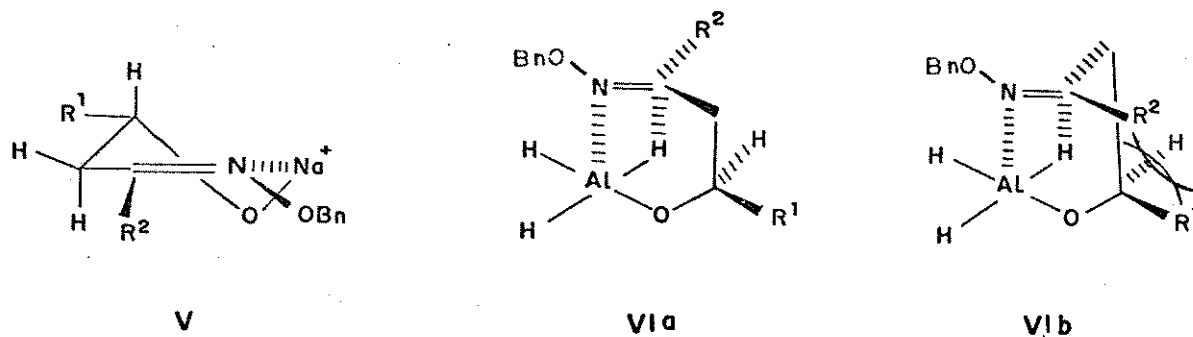
Cabe ressaltar ainda um trabalho onde uma alta indução assimétrica 1,3 foi observada na redução de β -hidróxi-O-benzilóxi-
mas com LiAlH_4 na presença de metóxido de sódio^{151 152}.

O autor relata que independentemente da geometria da oxima **183 cis** ou **183 trans**, sempre o aminoálcool **184 SYN** era obtido majoritariamente, com proporções diastereoméricas que variaram de 90-97%. (Esquema LXX)



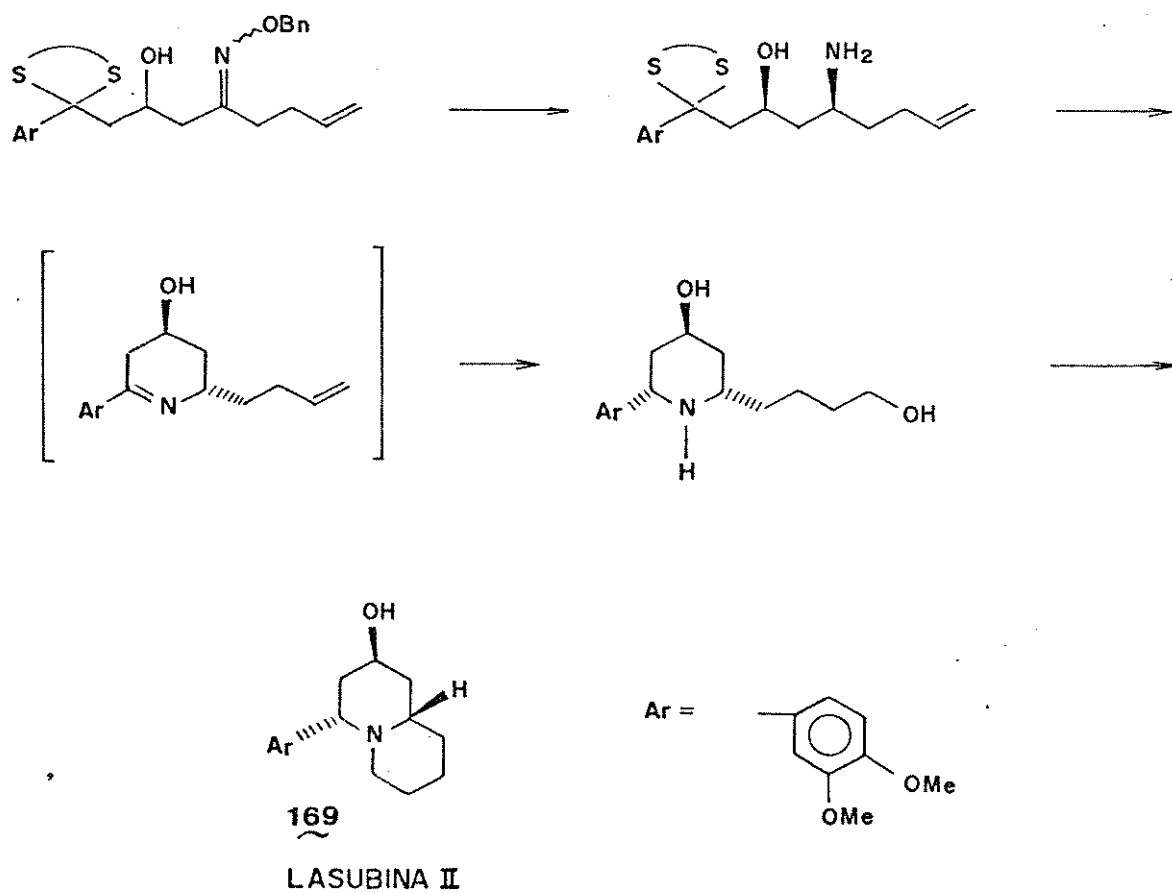
ESQUEMA LXX

Dois modelos cíclicos de estados de transição foram sugeridos, um de 6 centros (V) onde o sódio participa como quelante e o hidreto é transferido através de um ataque axial e outro modelo onde a transferência do hidreto ocorre intramolecularmente (VIa e VIb). O modelo VIa explica a predominância do isômero **SYN**, enquanto que as interações entre R^1 e R^2 desfavorecem VIb. (Esquema LXXI)



ESQUEMA LXXI

Esta metodologia foi aplicada na síntese do alcalóide Lasubina II 169⁴⁵². (Esquema LXXII)



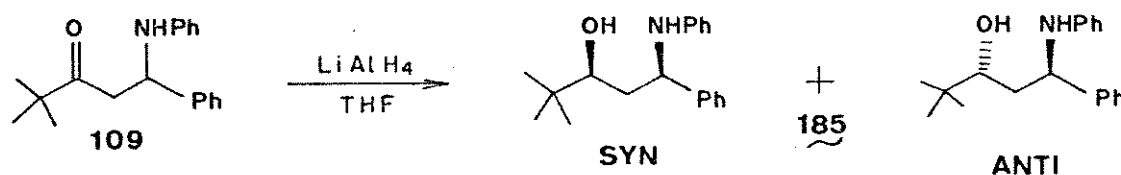
ESQUEMA LXXII

III.6 - RESULTADOS E DISCUSSÃO: REDUÇÃO DE β -AMINOCETONAS SECUNDÁRIAS β -ARIL-SUBSTITUÍDAS

De uma maneira geral, as reduções de β aminocetonas reportadas na literatura permitem preparar o 1,3-aminoálcool **SYN** majoritariamente, sendo observado um aumento significativo na seletividade quando o grupo amino na posição β passa de secundário para terciário.

Entretanto, resultados contraditórios sobre a redução de β -aminocetonas secundárias com LiAlH_4 , reportados por Foquey e Jaques¹⁷⁷, incentivaram estudos de novas condições de reação e de outros agentes redutores no intuito de efetivamente controlar a estereoquímica relativa em C(1) e C(3).

Neste sentido, decidiu-se investigar a redução da amina 109, previamente preparada (veja Capítulo I). A redução com 2 equivalentes de LiAlH_4 forneceu uma mistura diastereomérica de **185 SYN** e **185 ANTI**, cuja proporção mostrou-se ligeiramente dependente de temperatura de reação. (para a determinação da configuração relativa veja seção III.6.2). (Esquema LXXIII)



ESQUEMA LXXIII

Proporções diateroméricas de 30:70 e 25:75 foram obtidas quando a redução de **109** foi realizada em THF à 0°C e -78°C, respectivamente.

As aminocetonas **117**, **120**, **121** e **123** também foram submetidas a redução com LiAlH_4 em THF a 0°C, o que permitiu observar uma pequena indução assimétrica 1,3, todavia sempre a favor do diastereoisômero **ANTI**. (Tabela XIV)

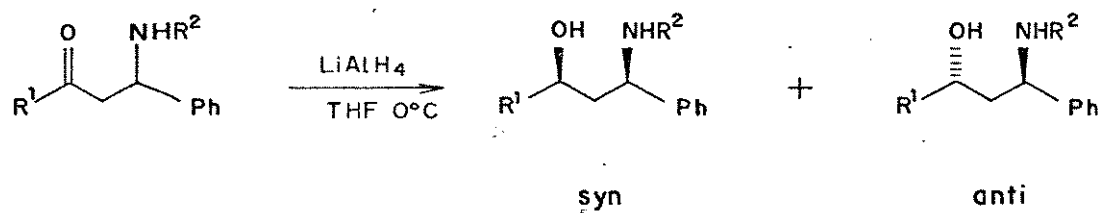


TABELA XIV

cetona	R ¹	R ²	Aminoálcool	SYN:ANTI (%)	Rend. (%)
109	t-Bu	Ph	185	30:70	88
117	Ph	p-MeO-C ₆ H ₄	186	35:65	80
120	t-Bu	p-Br-C ₆ H ₄	187	25:75	86
121	Ph	p-Br-C ₆ H ₄	188	30:70	95
123	Ph	p-I-C ₆ H ₄	189	35:65	70

A predominância do isômero **ANTI** incentivou um estudo mais detalhado com vários redutores disponíveis em nosso laboratório e a aminocetona **121** foi submetida à ação destes redutores utilizando-se THF como solvente em temperaturas de 0°C e -78°C. (Tabela XV)

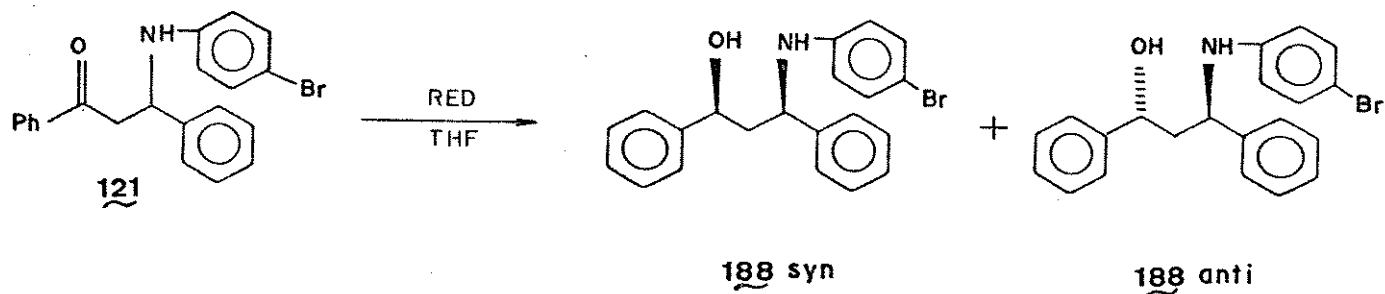


TABELA XV

Redutor	Temp. (°C)	SYN:ANTI	e.d. (%)	Rend. (%)
LiAlH_4	0	30:70	40	95
LiAlH_4	-78	25:75	50	96
LiBH_4	0	25:75	50	92
LiBH_4	-78	23:77	54	92
$\text{Li}[(t\text{-BuO})_3\text{AlH}]$	0	18:82	64	78
$\text{Li}[(t\text{-BuO})_3\text{AlH}]$	-78	16:84	68	80
$\text{Li}(\text{sec-Bu})_3\text{BH}$	0	51:49	2	85
$\text{Li}(\text{sec-Bu})_3\text{BH}$	-78	57:43	14	80
$\text{Li}(\text{Et})_3\text{BH}$	0	16:84	68	78
$\text{Li}(\text{Et})_3\text{BH}$	-78	12:88	76	97

É interessante notar que o aminoálcool **188** foi separado nos seus dois diastereoisômeros puros através de cromatografia de coluna, entretanto como a separação não foi quantitativa, este método não serviu para determinar as proporções diastereoméricas, que foram estimadas por outros métodos. (ver seção III.6.1)

Como foi possível observar na tabela acima, os melhores rendimentos foram obtidos quando empregou-se o $\text{Li}(\text{Et})_3\text{BH}$ (tri-*n*-etilborohidreto de lítio ou super-hidreto)¹⁹⁰ em THF a -78°C , que mostrou um excesso diastereomérico de 76% em favor de **188 ANTI**. Uma vez determinado o melhor redutor e as melhores condições, estendeu-se este procedimento para a redução das aminocetonas **109**, **110**, **111**, **112**, **118**, **119** e **120** cujas excessos diastereoméricos variaram de 64-80% em favor do aminoálcool **ANTI**. (Tabela XVI)

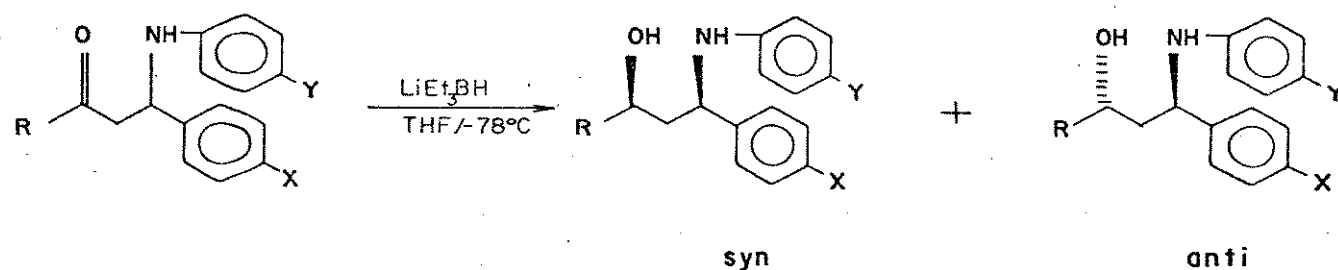


TABELA XVI

Cetona	R	X	Y	Alcool	SYN:ANTI(%)	e.d.(%)	Rend.(%)
109	t-Bu	H	H	185	18:82	64	82
110	Ph	H	H	190	13:87	74	90
111	t-Bu	NO ₂	H	191	17:83	66	93
112	Ph	NO ₂	H	192	15:85	70	80
118	t-Bu	H	Cl	193	14:86	72	94
119	Ph	H	Cl	194	10:90	80	97
120	t-Bu	H	Br	187	15:85	70	92
121	Ph	H	Br	188	12:88	76	81

III.6.1 - ESTIMATIVA DAS PROPORÇÕES DIASTEROMÉRICAS DOS 1,3-AMINOÁLCÓOIS

O método mais frequentemente utilizado na determinação de proporções diasteroméricas é a análise das integrações relativas dos sinais dos prótons dos dois diasteroisômeros em ^1H -RMN, que geralmente apresentam deslocamentos químicos diferentes.

Quando estes isômeros podem ser separados quantitativamente, também pode-se determinar suas proporções na mistura através da comparação de suas massas relativas.

Tendo em vista que os 1,3-aminoálcoois 186, 188, 189, 190, 192 e 194 derivados de fenilcetonas apresentaram superposição de sinais dos diasteroisômeros SYN e ANTI no espectro de ^1H -RMN a 80 MHz e 100 MHz, não foi possível determinar as proporções relativas dos dois isômeros através da análise de suas integrações relativas. O fato de não ter sido possível separá-los quantitativamente através de coluna cromatográfica, também inviabilizou a determinação das proporções pela medida de suas massas relativas existentes na mistura diasteromérica.

Recorreu-se então à análise dos espectros de ^{13}C -RMN das misturas, onde foi possível distinguir dois sinais em regiões distintas do espectro para o carbono amínico C(3) e carbinólico C(1) para os dois diasteroisômeros SYN e ANTI.

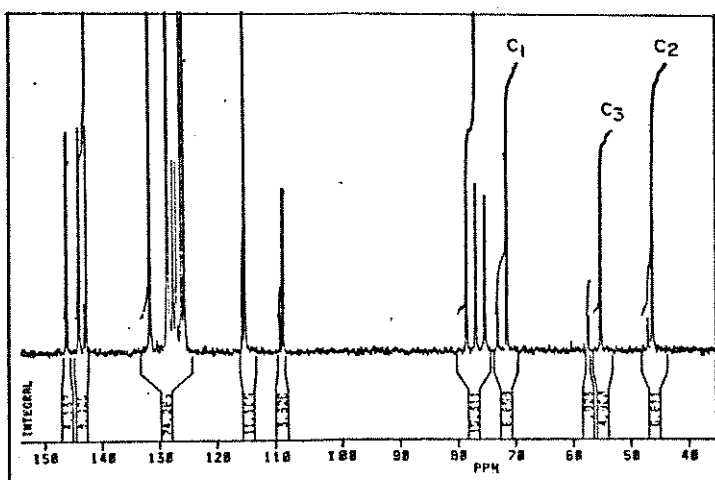
Como já havia sido mencionado anteriormente, (veja Capítulo II, seção II.3.1) alguns cuidados devem ser tomados quando se analisa espectros de ^{13}C -RMN com fins de estimar proporções entre dois isômeros^{136 137}. Barluenga¹⁷³ estimou as pro-

porções de 1,3-aminoálcoois diasteroméricos usando os espectros de ^{13}C -RMN das misturas, assumindo uma margem de erro de 2%.

Prasad¹⁸⁰ também lançou mão deste artifício na estimativa de 1,3 dióis, atribuindo um erro de apenas 0,5%.

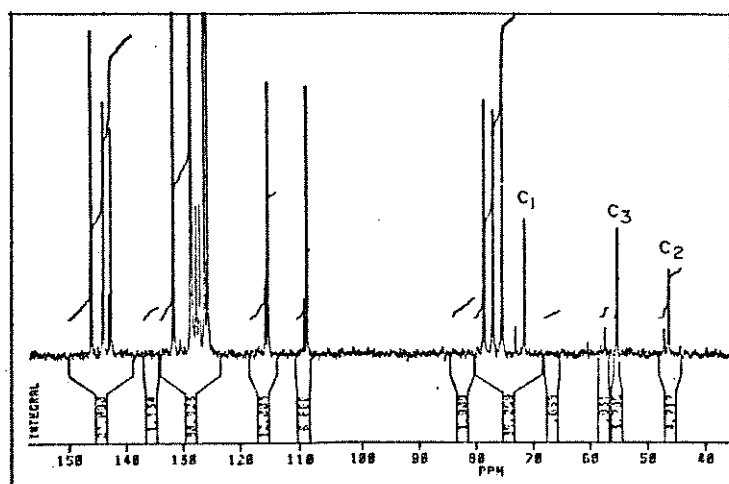
Como é sabido, não somente o Efeito Nuclear Overhauser (NOE) afeta a intensidade dos sinais em espectroscopia de ^{13}C -RMN, mas também a largura de pulso e o intervalo entre os pulsos podem interferir nas intensidades relativas dos sinais.

A interferência do Efeito nuclear Overhauser (NOE) sobre as intensidades relativas dos sinais de C(1) e C(3) nos aminoálcoois **188 SYN** e **188 ANTI**, obtidos através da redução com hidreto de tris-tert-butóxido de lítio e alumínio (ver tabela XV) a 0°C , foi avaliada através do registro do espectro de ^{13}C -RMN sob condições em que o Efeito Nuclear Overhauser é operante e posteriormente, em condições onde este efeito é eliminado através de uma técnica especial. As integrações relativas bem como as intensidades relativas dos sinais dos dois diasteroisômeros mostraram-se essencialmente as mesmas independente das condições de registro do espectro (aproximadamente de 5:1). Este experimento permitiu supor que o Efeito Nuclear Overhauser interfere da mesma maneira em carbonos diasteroméricos de mesma natureza. (Esquema LXXIV). Esta experiência permitiu supor que para esta classe de compostos a medida das intensidades relativas dos sinais diasteroméricos de C(3) na mistura constitui-se num bom método para estimar as proporções diasteroméricas dos 1,3-aminoálcoois e esta metodologia foi estendida para as outras misturas sendo os resultados mostrados na Tabela XV na seção III.6.



Com NOE

	Integral	Intensidade
	SYN:ANTI	SYN:ANTI
C(1)	19:81	23:77
C(2)	20:80	18:82
C(3)	23:77	18:82



Sem NOE

	Integral	Intensidade
	SYN:ANTI	SYN:ANTI
C(1)	18:82	20:80
C(2)	17:83	18:82
C(3)	22:78	20:80

ESQUEMA LXXIV

As misturas dos aminoálcoois 185, 187, 191 e 193 mostraram os sinais dos prótons dos dois diastereoisômeros em regiões distintas do espectro de ^1H -RMN, permitindo avaliar as proporções através da análise das integrações relativas que quando comparadas com as proporções estimadas por medida das intensidades relativas dos carbonos diastereoméricos no espectro de ^{13}C -RMN mostraram um desvio de apenas 3%. (Tabela XVII)

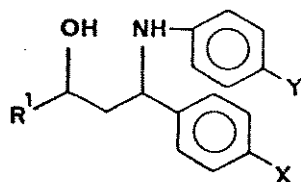


TABELA XVII

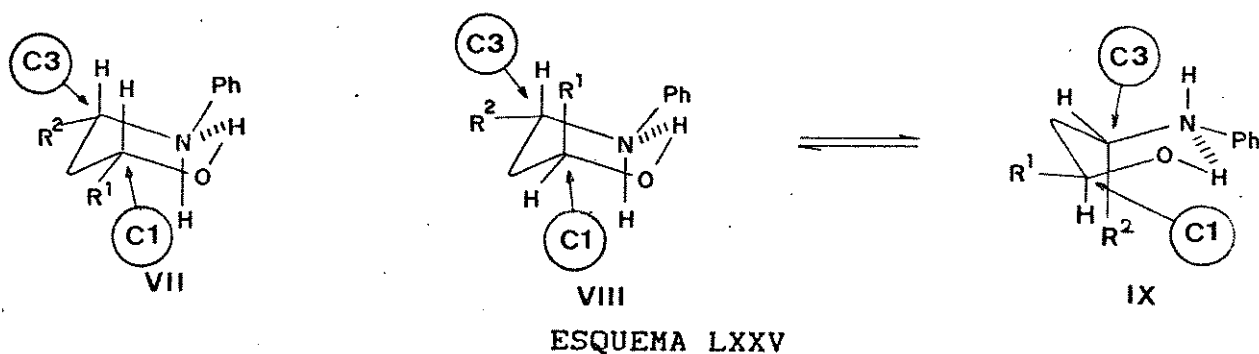
SYN:ANTI (%)					
R	X	Y	aminoálcool	¹ H-RMN	¹³ C-RMN (C(3))
t-Bu	H	H	185	18:82	18:82
Ph	H	H	190	---	13:87
t-Bu	NO ₂	H	191	17:83	17:83
Ph	NO ₂	H	192	---	15:85
t-Bu	H	Cl	193	---	14:86
Ph	H	Cl	194	---	10:90
t-Bu	H	Br	187	17:83	15:85
Ph	H	Br	188	---	12:88

III.6.2 - DETERMINAÇÃO DA ESTEREOQUÍMICA RELATIVA DOS 1,3-AMINOALCOÓIS

Analogamente a discussão feita no Capítulo II (seção II.3.2), aqui também a análise dos deslocamentos químicos dos

carbonos diastereoméricos C(1) e C(3) forneceram importantes informações a respeito da estereoquímica relativa dos 1,3-aminoálcoois diastereoméricos. A idéia básica aplicada aqui refere-se à existência de interações gama-gauche que são responsáveis pelo aparecimento do Efeito Gama de proteção¹⁴¹, que frequentemente é observado em espectroscopia de ^{13}C -RMN.

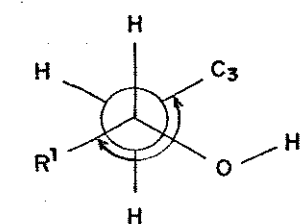
É conhecido que 1,3-aminoálcoois têm grande capacidade de apresentarem pontes de hidrogênio intramoleculares¹⁷⁸ e que sua conformação mais estável é similar a uma conformação tipo cadeira. Ao analisar o equilíbrio conformacional dos isômeros **SYN** e **ANTI** é coerente supor que o isômero **SYN** deve apresentar apenas um único conformero (**VII**) onde os grupos R^1 e R^2 encontram-se ambos em posições pseudo-equatoriais, tornando-o mais estável que o isômero **ANTI** que pode apresentar um equilíbrio conformacional onde os conformeros **VIII** e **IX** contribuem significativamente em termos populacionais, havendo em ambos uma interação 1,3-diaxial com o grupo R^1 em **VIII** ou com R^2 em **IX**. (Esquema LXXV)



No conformero **VII** (**SYN**), os grupos R^1 e R^2 apresentam ambos interações gama-anti com relação a C(3) e C(1) respectivamente e portanto estes grupos não exercem efeito Gama sobre estes

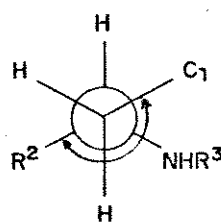
dois carbonos. Já no confôrmero VIII (ANTI) o grupo R^1 apresenta uma interação gama-gauche em relação a $C(3)$ e no confôrmero IX (ANTI) o grupo R^2 apresenta a mesma interação com relação a $C(1)$. Estas considerações permitiram sugerir que o isômero ANTI deve possuir seus carbonos $C(1)$ e $C(3)$ mais protegidos em relação a $C(1)$ e $C(3)$ do isômero SYN. (Tabela XVIII)

As projeções de Newman abaixo permitem uma melhor visualização destas interações. (Esquema LXXVI)

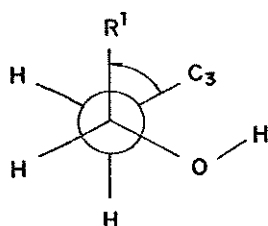


γ^1 -anti R^1-C_3

VII

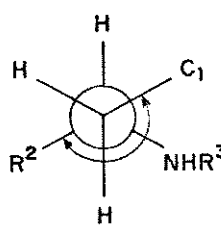


γ^1 -anti R^2-C_1

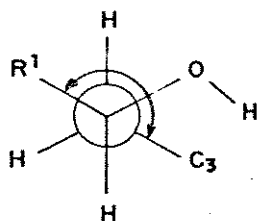


γ^1 -gouche R^1-C_3

VIII

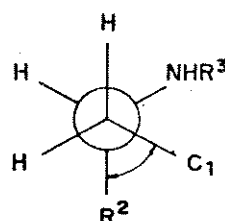


γ^1 -anti R^2-C_1



γ^1 -anti R^1-C_3

IX



γ^1 -gouche R^2-C_1

TABELA XVIII

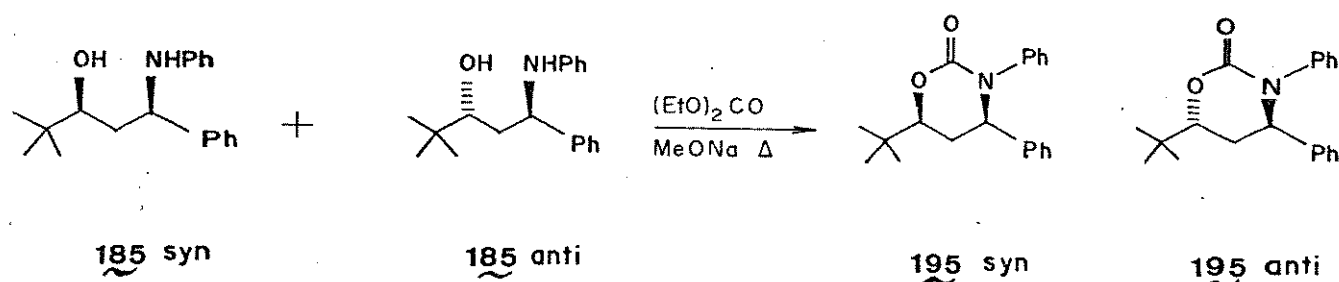
aminoálcool	R	X	Y	SYN		ANTI	
				-----		-----	
				δC_1	δC_3	δC_1	δC_3
185	t-Bu	H	H	79,49	59,45	76,20	55,21
186	Ph	H	OMe	74,16	56,52	71,91	55,50
187	t-Bu	H	Br	78,39	59,26	76,24	55,39
188	Ph	H	Br	73,22	57,51	71,62	55,30
189	Ph	H	I	73,35	57,62	71,57	55,16
190	Ph	H	H	73,39	57,51	71,56	55,15
191	t-Bu	NO ₂	H	78,31	58,91	76,13	55,09
192	Ph	NO ₂	H	73,05	57,10	71,29	54,85
193	t-Bu	H	Cl	79,52	59,35	76,29	55,44
194	Ph	H	Cl	73,09	57,51	71,50	55,32

Observando os espectros de ^{13}C -RMN, verificou-se que o isômero majoritário é aquele que apresenta os sinais mais protegidos para C(1) e C(3) (veja tabela acima), e desta maneira foi possível sugerir que em todos os casos analisados o isômero majoritário tem configuração relativa **ANTI** entre C(1) e C(3).

Tais deslocamentos químicos são consistentes com aqueles reportados por Narazaka¹⁵² e Jager¹⁸¹.

Uma maneira inequívoca de determinar a estereoquímica relativa destes aminoálcoois acíclicos, seria a sua transformação em

derivados cíclicos (uretanas cíclicas), onde a análise das constantes de acoplamento vicinais 3J obtidas através do espectro de 1H -RMN poderiam fornecer sem dubiedade a informação necessária para a atribuição definitiva da estereoquímica relativa em C(1) e C(3). Assim a mistura de **185 SYN** e **185 ANTI** foi submetida a ciclização com carbonato de dietila sob refluxo¹⁷³, permitindo isolar uma mistura de de duas uretanas cíclicas **195 SYN** e **195 ANTI** que não puderam ser separadas por coluna cromatográfica. (Esquema LXXVII)

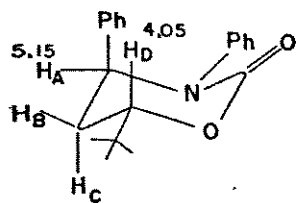


ESQUEMA LXXVII

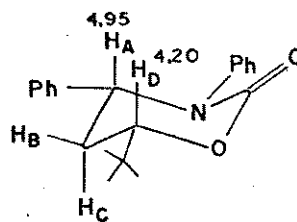
O produto majoritário mostrou o próton carbinólico **Hd** em 4,05 ppm na forma de um duplo-duplete com $^3J = 12,0$ e $3,0$ Hz respectivamente, enquanto que o próton amínico **Ha** em C(3) apareceu em 5,15 ppm também na forma de um duplo-duplete com $^3J = 5,0$ e $2,0$ Hz, respectivamente.

Este conjunto de valores de 3J são compatíveis para a estrutura **195 ANTI**, onde a relação de **Hd** com **Hc** é trans-diaxial, apresentando $^3J_{Hd-Hc} = 12$ Hz. Já os acoplamentos **Hd-Hb**, **Ha-Hb** e **Ha-Hc** apresentam relações axial-equatorial, equatorial-equatorial e equatorial-axial, respectivamente, com 3J variando de $2,0$ a $5,0$ Hz.

O produto minoritário apresentou o próton carbinólico Hd em 4,20 ppm como um duplo-duplete com $^3J = 11,0$ e $3,0$ Hz, respectivamente e Ha em 4,95 ppm como duplo-duplete com $^3J = 12,0$ e $6,0$ Hz, respectivamente. (Esquema LXXVIII)



195 anti



195 syn

ESQUEMA LXXVIII

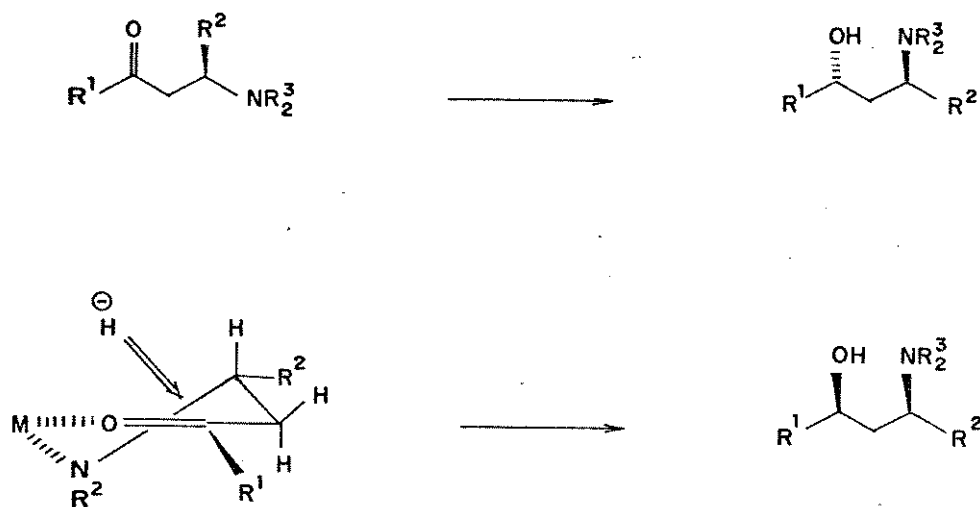
Os valores de $^3J_{Hd-Hc} = 12$ Hz e $^3J_{Ha-Hc} = 11,0$ Hz são referentes ao acoplamento trans-diaxial de Hd e Ha com Hc, respectivamente, o que é compatível com a estrutura 195 SYN.

Estes resultados foram coerentes com aqueles estimados com base na análise nos deslocamentos químicos de C(1) e C(3) pela espectroscopia de ^{13}C -RMN, o que sugere que este método pode ser estendido como uma metodologia geral para o caso de 1,3-aminoálcoois análogos.

III.6.3 - SUGESTÃO DE UM MODELO PARA O ESTADO DE TRANSIÇÃO DA REDUÇÃO ESTEREOSSELETIVA

A literatura tem se mostrado controversa com relação a definição de um modelo de estado de transição capaz não só de explicar mas também prever a direção do efeito de indução assimé-

trica do tipo 1,3, todavia de uma maneira geral, observou-se que estados de transição cíclicos quelados favorecem a formação majoritária do isômero **SYN**, enquanto que estados de transição abertos explicam melhor a formação de isômero **ANTI**. (Esquema LXXIX)



ESQUEMA LXXIX

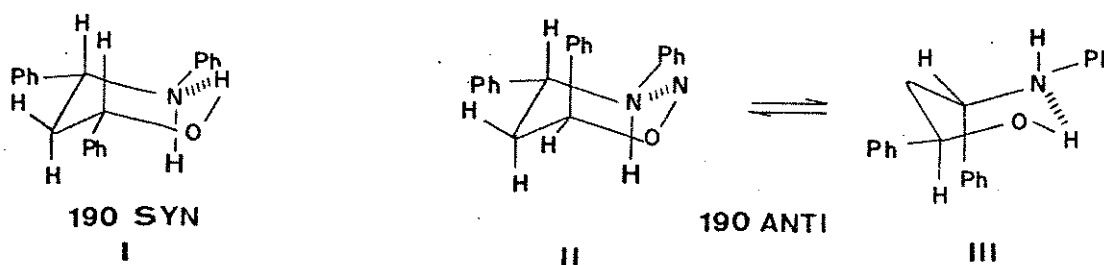
Entretanto existem dificuldades em se prever se os estados de transição serão cíclicos quelados ou abertos, sendo insuficientes os dados disponíveis até o momento para que se possa decidir por um ou outro modelo.

Decidiu-se investigar possíveis modelos para os estados de transição a partir de informações das estabilidades relativas dos 1,3-aminoálcoois **SYN** e **ANTI**, utilizando para isto o auxílio de um programa de cálculo computacional de mecânica molecular **MM2** (molecular Mechanics 2) desenvolvido por Allinger em 1977¹⁸².

Este programa computacional é baseado em parâmetros torcionais, de compressão, deformação angular, estiramento e de intera-

ções de dipolo-dipolo entre todos os átomos entre si¹⁹⁴, o que permite estimar com certa precisão as diferenças de energia livre relativas entre duas conformações ou configurações.

Para este estudo escolheu-se os aminoálcoois **185** e **190**. A partir das coordenadas espaciais otimizadas calculadas através do método MM2 para as conformações de mais baixa energia para **190 SYN** e **190 ANTI**, foi possível estimar que o isômero **SYN** (estrutura I) é cerca de 0,53 Kcal/mol mais estável do que o isômero **ANTI** (estruturas II e III). (Esquema LXXX)



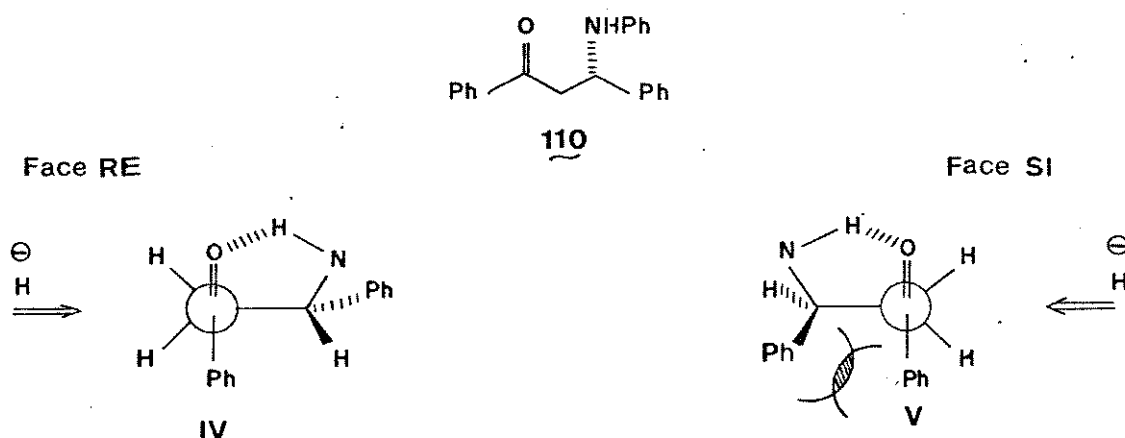
ESQUEMA LXXX

É possível mesmo sem o auxílio do cálculo teórico, prever que **190 SYN** é mais estável que **190 ANTI**, devido aos dois grupos fenila estarem em posições pseudo-equatoriais na estrutura I, enquanto que no isômero **ANTI** existe sempre uma fenila em posição pseudo-axial tanto em II como em III, sendo estas interações 1,3-pseudo-diaxiais responsáveis por uma diminuição da estabilidade relativa.

Com base nestes resultados é possível afirmar que o isômero majoritário **ANTI** é o produto cinético, visto que é ele que se forma em maior quantidade mesmo sendo desfavorecido energeticamente, sendo o isômero **SYN** o produto termodinâmico.

Reduções com hidretos metálicos são muito rápidas¹⁸³ e assume-se que elas se processam através de estados de transição que se assemelham à conformação do reagente¹⁸⁴ ("early transition state").

Sabendo que o isômero ANTI majoritário é o produto cinético é razoável supor que uma provável geometria para um modelo de estado de transição seja parecida com a geometria da β -aminocetona de partida. Desta forma, decidiu-se investigar qual a conformação de mais baixa energia dentre as várias conformações possíveis para a cetona de partida 110 que originou o 1,3-aminoálcool 190. O cálculo das coordenadas espaciais otimizadas para a conformação de mais baixa energia, obtidas pelo método MN2 para a cetona 110 permitiu sugerir as estruturas IV e V. (Esquema LXXXI)

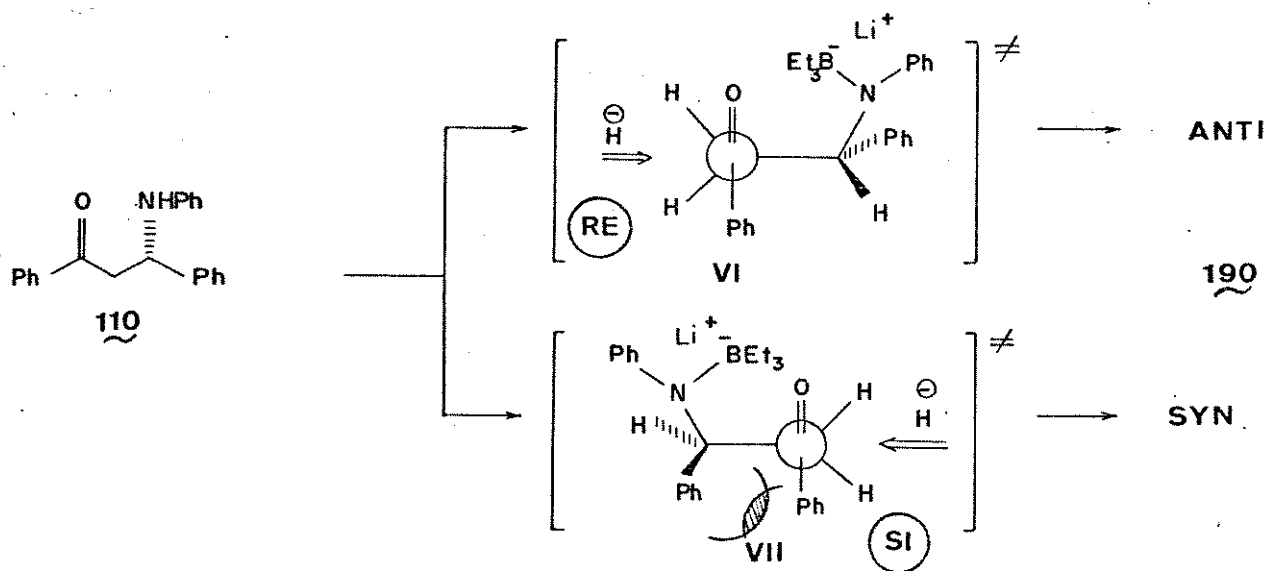


ESQUEMA LXXXI

A conformação IV é cerca de 1 Kcal/mol mais estável que V, devido não apresentar interações entre os dois grupos fenila. Na conformação IV, a face Re da cetona é mais susceptível à reação

com o hidreto, o que levaria à formação do isômero **ANTI**. Na conformação **V** (de energia relativa mais alta), a face menos impedida é a face **Si**, que quando atacada pelo hidreto leva à formação do isômero **SYN**.

Assim foram propostos os modelos de estado de transição **VI** e **VII**, onde por analogia com a conformação mais estável para a cetona o modelo **VI** seria favorecido sendo o responsável pela obtenção da configuração relativa **ANTI** majoritária, tendo em vista o Postulado de Hammond¹⁸⁴. (Esquema LXXXII)



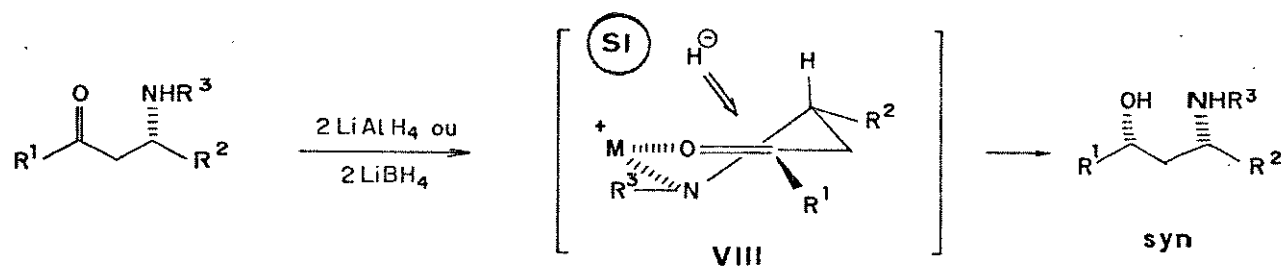
ESQUEMA LXXXII

Cabe ressaltar que estes modelos propostos com base nos cálculos teóricos obtidos através do método **MM2** para explicar a indução assimétrica 1,3, guardam uma certa semelhança ao modelo proposto por Felkin¹³⁰ para a indução assimétrica 1,2. A conformação preferencial para a cetona α -substituída proposta por Felkin tem o grupo polar ou grupo que tenha pares de elétrons li-

vres em posição α , dirigido num ângulo de 90° com relação a carbonila, sendo esta geometria a de mais baixa energia para este tipo de sistema, devido uma minimização de interações com o grupo R ligado a carbonila. Estes resultados foram obtidos através de cálculos teóricos de mecânica quântica por Ahn¹⁸⁵.

Nas reações efetuadas com hidretos metálicos onde existe a possibilidade de ocorrer quelação do grupo amino em β e a carbonila com a participação do metal, como LiBH_4 e AlLiH_4 , observou-se uma diminuição da seletividade, todavia fornecendo preferencialmente o aminoálcool de configuração relativa **ANTI**.

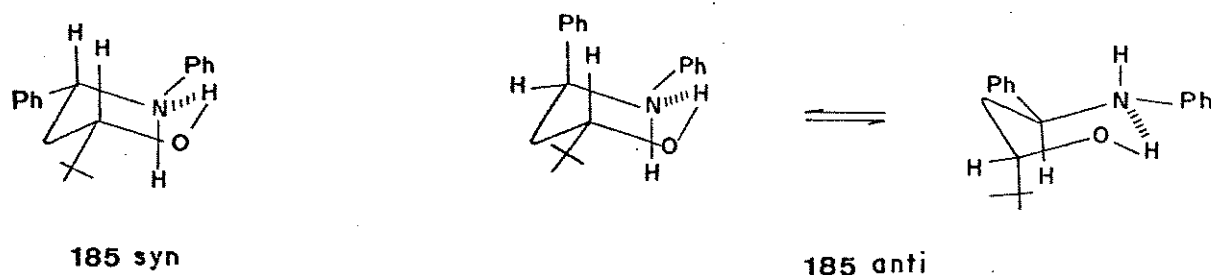
Estes resultados foram interpretados com base na participação de um terceiro modelo de estado de transição, cíclico quelado de 6 centros **VIII**, analogo ao proposto por Cram¹⁸⁹ e Tramontini¹⁸⁶. (Esquema LXXXIII)



ESQUEMA LXXXIII

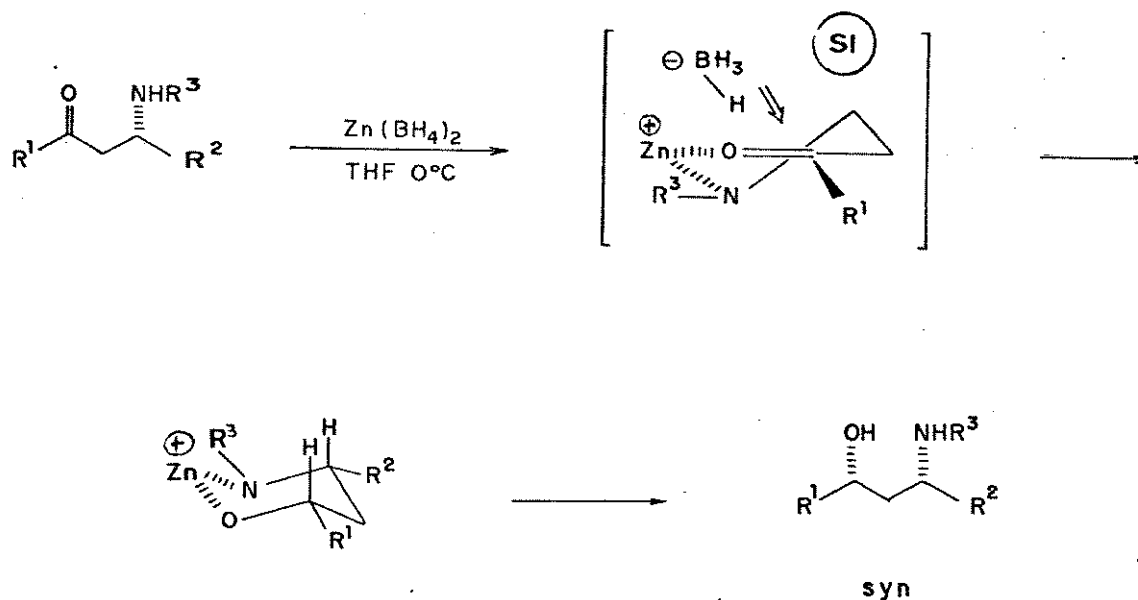
No modelo de estado de transição **VIII**, o ataque preferencial do hidreto se faz pela face **SI** da cetona, o que levaria à formação de um intermediário tipo cadeia, enquanto que o ataque pela face **Re** passaria por um intermediário menos estável na forma barco torcido.

Os cálculos pelo método MM2 também foram estendidos para o aminoálcool **185**, cujo isômero **SYN** é cerca de 1,74 Kcal/mol mais estável do que o isômero **ANTI**, tendo sido aplicado neste caso o mesmo raciocínio anterior para a explicação da estereosseletividade observada em favor do isômero **185 ANTI**. (Esquema LXXXIV)



ESQUEMA LXXXIV

Um trabalho ainda em andamento em nosso laboratório¹⁸⁷ permitiu concluir que o uso de $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ como agente redutor das β -aminocetonas aqui apresentadas, forneceu preferencialmente o aminoálcool diastereoisomérico de configuração relativa **SYN** com excessos diastereoméricos que variaram de 60-80%. Este resultado está plenamente de acordo com o modelo de estado de transição **VIII** proposto anteriormente (veja Esquema LXXXIII), visto que o zinco forma facilmente complexos com elementos que possuem pares de elétrons livres^{188 189} (como por exemplo oxigênio). (Esquema LXXXV)



ESQUEMA LXXXV

III.6.4 - CONCLUSÃO

Até o momento do início deste estudo, os resultados reportados na literatura mostravam que reduções de β -aminocetonas secundárias não apresentavam seletividade, e no caso de β -aminocetonas terciárias os resultados indicavam a formação majoritária do isômero SYN.

Os resultados aqui relatados revestem-se de grande importância devido ao fato de fornecerem preferencialmente o isômero **ANTI** com excessos diastereoméricos que variaram de 64-80%, além de ser o primeiro relato da utilização de LiEt_3BH na redução de β -aminocetonas¹⁸⁷.

Os modelos de estado de transição propostos com base nos cálculos por **HM2** para a explicação da estereosseletividade observada, permitirão ao longo de trabalhos subsequentes, uma melhor

compreensão dos efeitos que controlam a indução assimétrica do tipo 1,3 na redução de β -aminocetonas β -substituídas.

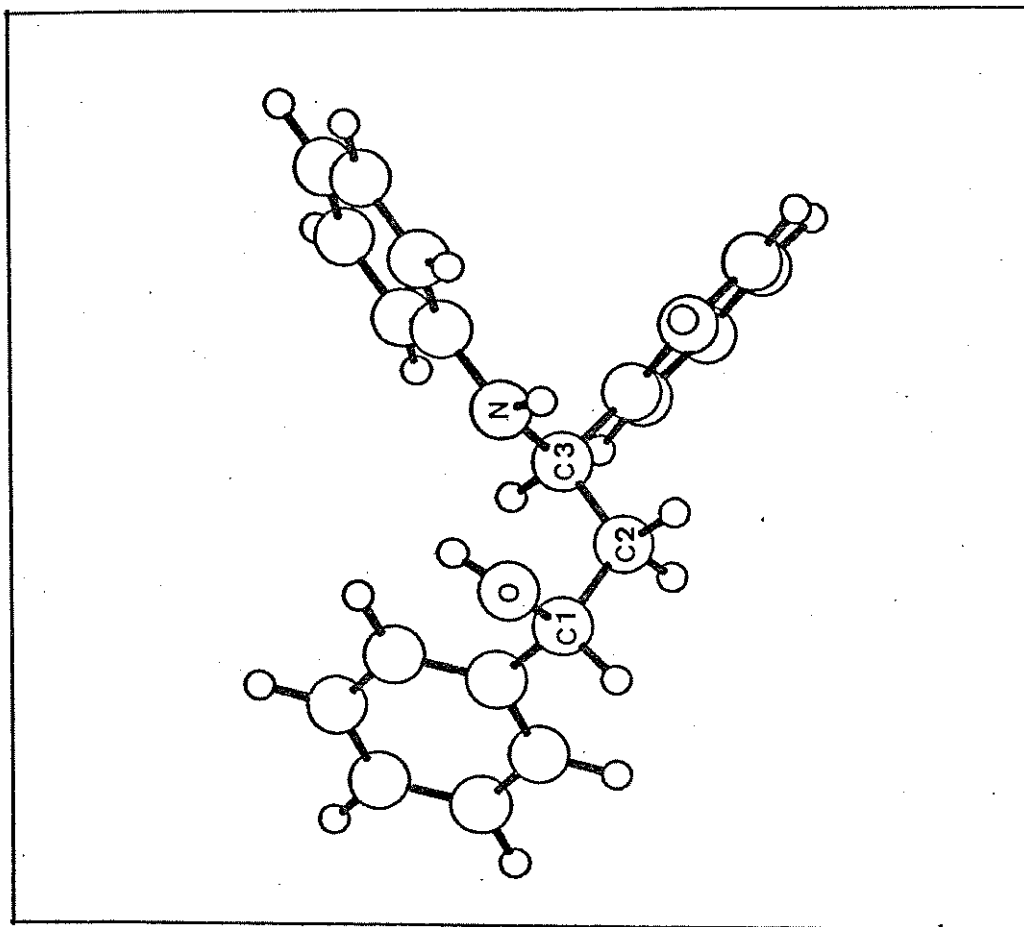
APÊNDICE DO CAPÍTULO III

REPRESENTAÇÕES GRÁFICAS COMPUTADORIZADAS

As coordenadas espaciais otimizadas de mais baixa energia para as duas configurações relativas **SYN** e **ANTI** do composto **106** (1,3-aminoálcool) e para duas conformações de mais baixa energia do composto **110** (β -aminocetona), calculadas pelo programa **MM2**, foram plotadas através do programa **PLUTO** e são representadas abaixo.

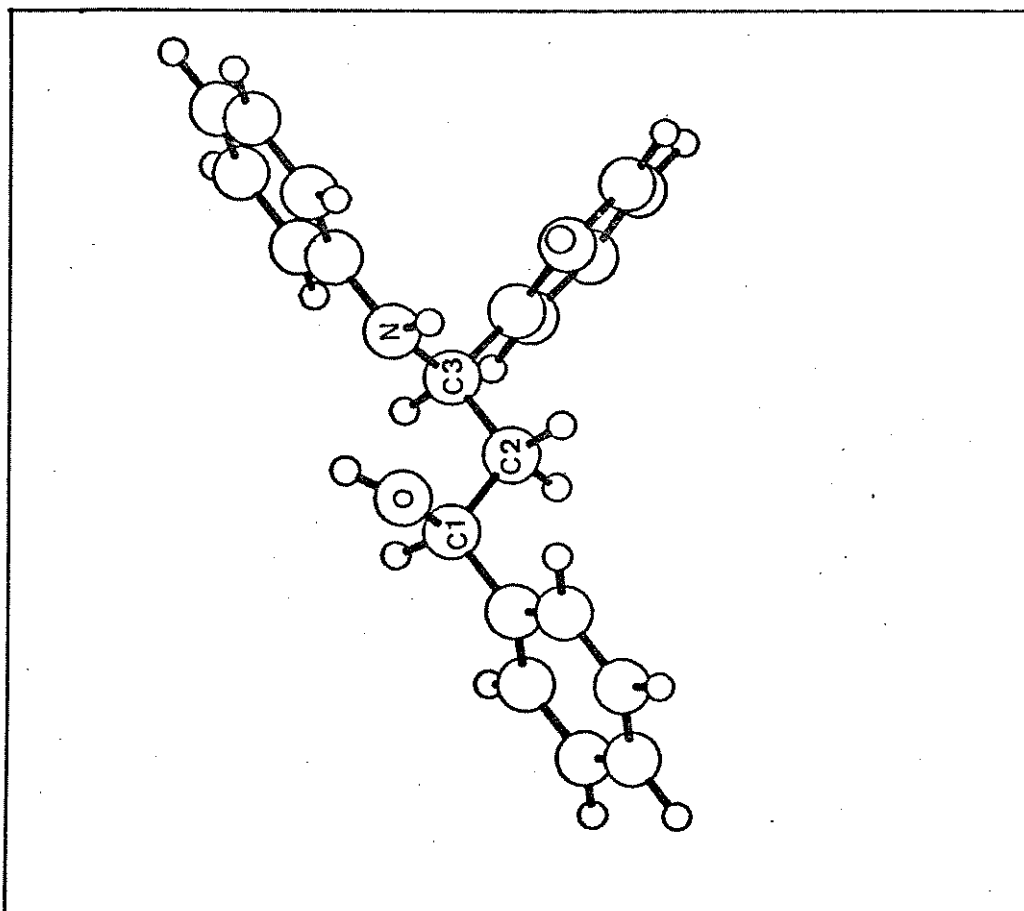
Na estrutura **A** (**106 SYN**), observa-se a existência de uma ponte de hidrogênio entre a hidroxila em C(1) e o nitrogênio em C(3), mostrando uma estrutura em forma de "cadeira" com as fenilas em C(1), C(3) e no nitrogênio ocupando posições pseudo-equatoriais. Na estrutura **B** (**106 ANTI**) também observa-se uma estrutura em forma de "cadeira", todavia, a fenila ligada em C(1) encontra-se numa posição pseudo-axial, conferindo a esta configuração um acréscimo de 0,53 Kcal/mol com relação a configuração **SYN**.

A estrutura **C**, (β -aminocetona **110**) mostra a face **SI** da carbonila livre para o ataque do hidreto levando ao 1,3-aminoálcool de configuração relativa **SYN**, entretanto esta conformação apresenta uma forte interação estérica entre a fenila em C(3) e fenila ligada ao carbono carbinílico, conferindo um aumento de 1,0 Kcal/mol com relação a estrutura **D**, que minimiza esta tensão pela rotação em torno a ligação C(1)-C(2), o que torna livre a face **RE**, levando a formação preferencial do 1,3-aminoálcool **ANTI**.



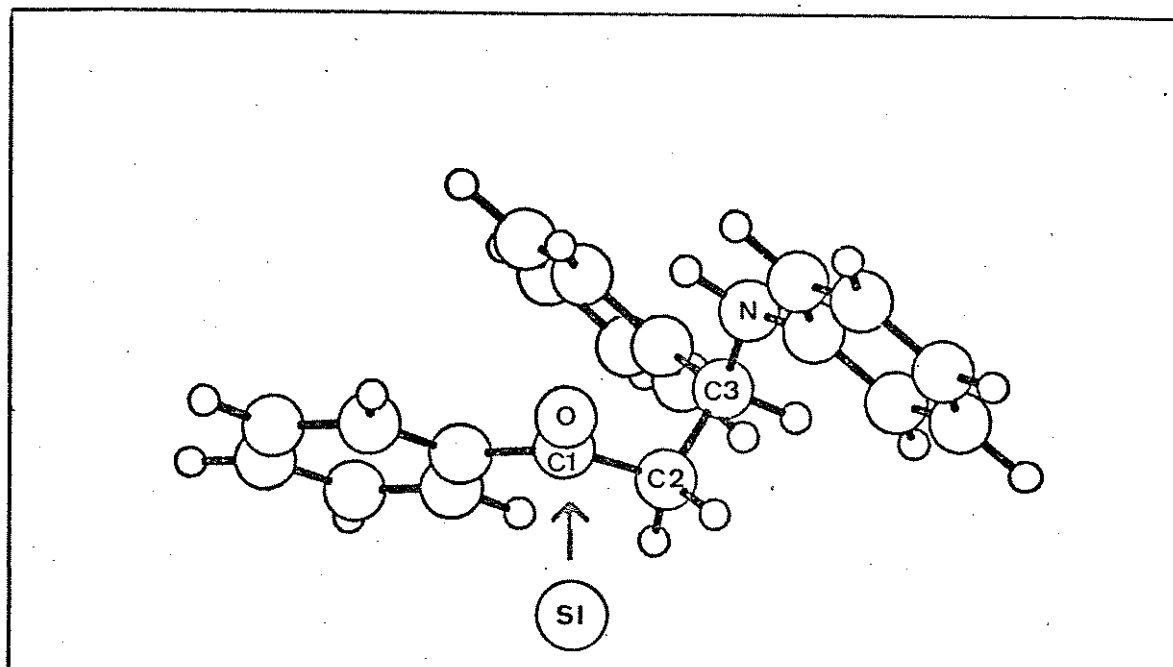
186 ANTI

B

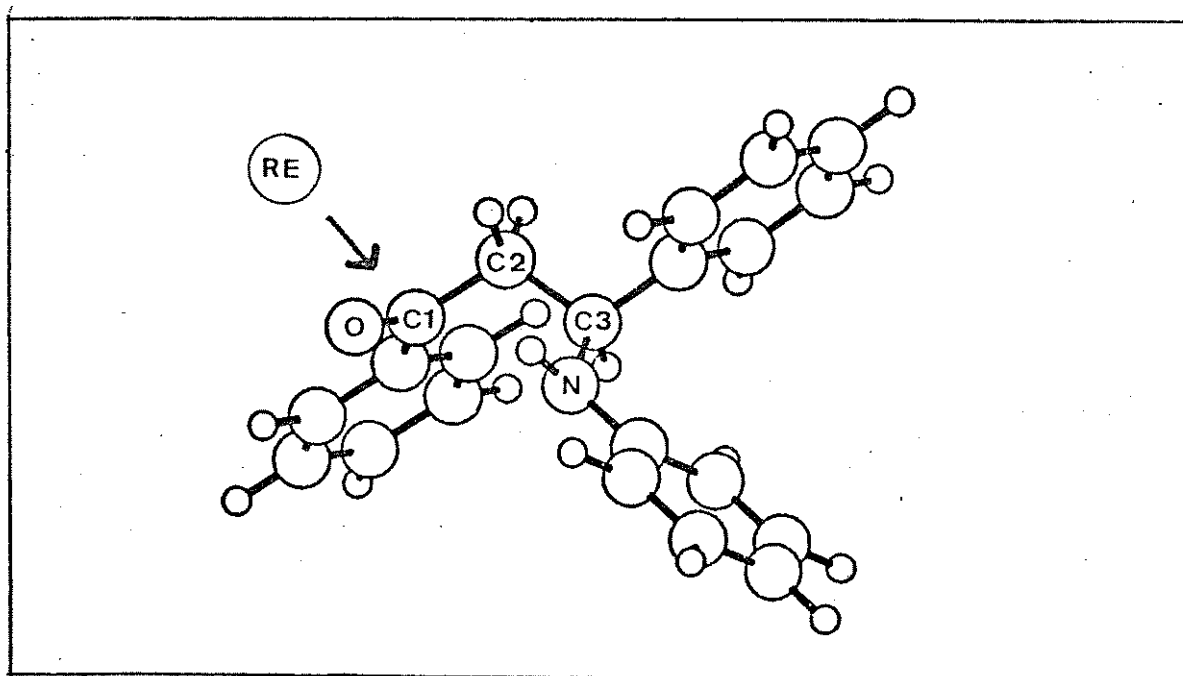


186 SYN

A



C



D

CAPÍTULO IV

PARTE EXPERIMENTAL

IV.1 - INTRODUÇÃO

Os espectros de ^1H -RMN foram obtidos em espectrômetros VARIAN T-60, VARIAN XL-100, BRUKER AW-80 e BRUKER AC-80, com deslocamentos químicos (δ) expressos em ppm em relação ao tetrametilsililano usado como padrão interno e as constantes de acoplamento (3J) expressas em Hz, indicando-se a multiplicidade como: s(singlete), d(duplete), t(triplete), q(quarteto), qt(quinteto), dd(duplo duplete), dq(duplo quarteto), m(multiplete), sl(sinal largo). Os espectros de ^{13}C -RMN foram registrados em espectrômetros BRUKER AC-80 e VARIAN XL-100 com deslocamentos químicos (δ) expressos em ppm em relação ao clorofórmio ou d_2 -clorofórmio como padrão interno.

Os espectros de Infra-Vermelho foram registrados em aparelho PERKIN-ELMER 399-B e as frequências das absorções foram expressas em cm^{-1} , e utilizando-se pastilhas de KBr ou janelas de NaCl.

Os espectros de Massa foram obtidos em aparelho VARIAN MAT-311 sendo que os espectros aqui apresentados são reproduções gráficas computadorizadas, cujo programa computacional foi desenvolvido no I.Q.-UNICAMP, os pontos de fusão medidos em aparelho UNI-MELT, com termômetro não aferido.

A alumina utilizada na preparação das iminas foi da marca FISHER (200-800 mesh) e a sílica utilizada nas colunas cromatográficas foi da marca MERCK tipo SILICA-GEL (70-230 mesh).

Os ácidos de Lewis foram empregados sem purificação prévia, com exceção do $\text{BF}_3\text{:OEt}_2$ que foi destilado imediatamente antes do uso. Os solventes utilizados nas reações foram tratados com CaH_2 sob refluxo e destilados sendo o THF seco sob Na-benzofenona.

IV.2 - PREPARAÇÃO DAS ALDIMINAS AROMATICAS 79 - 86

Preparação da aldimina aromática 79. (ref.96)

Em um balão de 50 ml contendo 10 mmol (1,06g) de benzaldeído sobre 2,5g de alumina dissolvidos em 5 ml de CH_2Cl_2 , foram adicionados 10 mmol (0,93g) de anilina adsorvida previamente sobre 2,5g de alumina mantendo-se sob agitação magnética a temperatura ambiente durante 2 h. Tratou-se a reação extraíndo-se o bruto da reação com CH_2Cl_2 (2X25 ml) e após evaporação sob vácuo o produto bruto foi recristalizado de hexano em freezer, obtendo-se 1,79 g (9.89 mmol) significando 99% de rendimento.

Composto 79 - $^1\text{H-RMN}$ (CCl_4): 6,95-7,86(m,10H); 8,36(s,1H)
- I.V.: $\text{C}=\text{N}$ 1635 cm^{-1} .
- p.f.: 52-53°C (51-52°C)⁹⁷
- Rend.: 99%

Preparação das aldiminas aromáticas 80 - 86. (ref.95)

Procedimento Geral:

Em um balão de 125 ml contendo 20 ml de tolueno seco, adaptado com aparelho de Dean Stark e condensador de refluxo, foram adicionados 11 mmol do aldeído e 10 mmol da amina primária juntamente com quantidade catalítica de ácido p-toluenossulfônico como catalizador. A mistura reacional permaneceu sob refluxo e agitação por 24 h, sendo o solvente retirado sob vácuo e o sólido resultante recristalizado de EtOH a quente. Os espectros de ^1H -RMN dos compostos 80 - 86 foram registrados usando-se como solvente CCl_4 com TMS como padrão interno.

Composto 80 - ^1H -RMN: 6,95-8,40(m,9H); 8,50 (s,1H)

- I.V.: C=N 1632

- p.f.: 91-92°C (91-92°C)??

- Rend.: 98%

Composto 81 - ^1H -RMN: 3,75(s,3H); 6,60-8,00(m,9H); 8,50 (s,1H)

- I.V.: C=N 1624

- p.f.: 63-64°C (63-63,8°C)??

- Rend.: 88%

Composto 82 - ^1H -RMN: 3,72(s,3H); 6,65-7,85(m,9H); 8,28 (s,1H)

- I.V.: C=N 1625

- p.f.: 73-74°C (72,5-73,5°C)??

- Rend.: 90%

Composto 83 - ^1H -RMN: 6,80-7,90(m,9H); 8,28 (s,1H)
 - I.V.: C=N 1620
 - p.f.: 70-71°C (69,2-70,6°C)⁹⁷
 - Rend.: 86%

Composto 84 - ^1H -RMN: 6,90-8,10(m,9H); 8,32 (s,1H)
 - I.V.: C=N 1625
 - p.f.: 61-63°C (61-63°C)⁹⁷
 - Rend.: 90%

Composto 85 - ^1H -RMN: 6,80-8,00(m,9H); 8,30 (s,1H)
 - I.V.: C=N 1620
 - p.f.: 62-63°C (62-63°C)⁹⁷
 - Rend.: 89%

Composto 86 - ^1H -RMN: 6,70-7,95(m,9H); 8,30 (s,1H)
 - I.V.: C=N 1620
 - p.f.: 85-86°C (85-86)⁹⁷
 - Rend.: 91%

IV.3 - PREPARAÇÃO DAS 1,5-DICETONAS SIMÉTRICAS 88,89, 91 e 92

Procedimento Geral:

A uma solução de 5,5mmol (0,54g) de diisopropilamina em 15 ml de THF sob atmosfera de Argônio, a -78°C, foram adicionados 5,5 mmol de n-butil lítio em solução de n-hexano a 2,0 M. Após 15 min. 5,0 mmol da cetona foram adicionados e após 30 min a -78°C, 2,5 mmol da imina dissolvidos em THF foram adicionados gota a go-

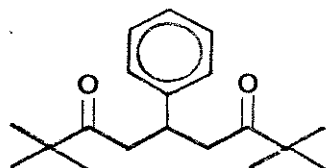
ta. Deixou-se a reação atingir a temperatura ambiente e após 2,5 h a reação foi interrompida por adição de 5 ml de uma solução saturada de NH_4Cl .

Tratou-se a reação diluindo-se com 15 ml de Et_2O , lavando-se com solução de HCl 1% (2X5 ml), solução saturada de NaHCO_3 (1X5 ml), solução saturada de NaCl (2X10 ml) e secagem sobre MgSO_4 . O solvente foi retirado sob vácuo e o sólido bruto foi submetido a coluna cromatográfica usando-se como eluente uma mistura de hexano:éter 99:1.

O solvente utilizado na obtenção dos espectros de RMN dos compostos 88, 89, 91 e 92 foi CDCl_3 .

Composto 88 - ^1H -RMN: 0,96 (s, 18H); 2,84 (d, $J=8,4\text{H}$); 3,58 (q, $J=8,1\text{H}$); 7,06 (s, 5H). E1

- E.M.: $M+1$ 289 (5); $M+$ 288 (14); 232 (7); 231 (50); 189 (17); 182 (17); 181 (14); 131 (55); 104 (31); 103 (12); 85 (21); 77 (26); 57 (100) E2

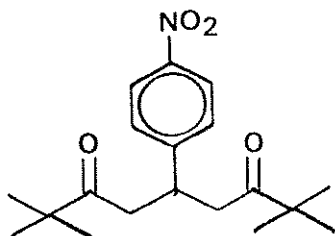


- I.V.: C=O 1695 E3

- Rend.: 61%

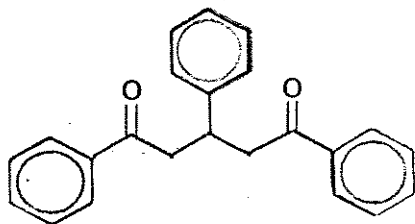
Composto 89 - ^1H -RMN: 1,05 (s, 18H); 2,85 (m, 4H); 3,88 (q, $J=6,1\text{H}$); 7,40-8,10 (m, 4H) E4

- ^{13}C -RMN: 25,85; 35,02; 41,84; 43,08; 123,11; 128,26; 146,00; 152,27; 212,62 E5



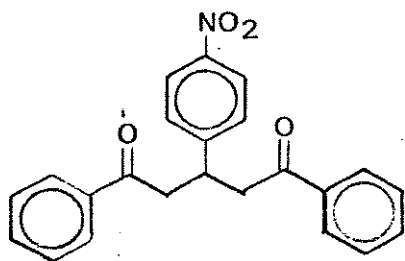
- E.M.: M+1 334 (3); M+ 333(37); 277 (100);
248 (13); 234 (27); 230 (57); 176
(37); 85 (13) E6
- I.V.: C=O 1700 E7
- Rend.: 66%

Composto 91 - ^1H -RMN: 3,35 (m,4H); 4,02 (m,1H); 7,10-8,05
(m,15H) E8



- E.M.: M+1 329 (1); M+ 328 (2); 210 (8); 209
(43); 131 (7); 120 (4); 106 (8); 105
(100); 104 (7); 103 (6); 91 (4); 78
(10); 77 (82) E9
- I.V.: C=O 1665 e 1680 E10
- Rend.: 30%

Composto 92 - ^1H -RMN: 3,42 (m,4H); 4,20 (m,1H); 6,87-8,20
(m,14H)



- E.M.: M+1 374 (0,8); M+ 373 (3); 143 (18);
122 (35); 105 (100); 86 (55); 84 (83);
77 (52)
- I.V.: C=O 1685
- Rend.: 45%

IV.4 - PREPARAÇÃO DOS SILIL-ENOLÉTERES 105 E 106

Método A (ref.105)

A uma solução de 5,5 mmol (0,54g) de diisopropilamina em 20 ml de THF seco a -78°C , sob atmosfera de Argônio, foram adiciona-

dos 5,5 mmol de n-butil lítio em solução de hexano 2M. Após 15 min. a $-78\pm^{\circ}\text{C}$ foram adicionados 5,0 mmol da cetona e depois de 30 min. adicionou-se 5,5 mmol (0,51g) de cloreto de trimetilsilila, destilado imediatamente antes do uso e a solução foi aquecida gradualmente até chegar temperatura ambiente (cerca de 30 min.).

Entre 0 e $10\pm^{\circ}\text{C}$ um sólido branco precipitou da solução. A agitação permaneceu por mais 30 min. e a reação foi interrompida por adição de 5ml de uma solução saturada de NaHCO_3 e vertida sob uma solução da água e gelo. A fase orgânica foi extraída com éter de petróleo (2X10 ml), lavada com solução saturada de NaCl (10 ml), secada com sulfato de Magnésio e o solvente retirado sob vácuo*. O grau de pureza mostrado pelos espectros de ^1H -RMN dispensou qualquer outra purificação.

* No caso do composto 105 o solvente foi destilado com aparelho de destilação simples, devido a perdas no rota evaporador.

Composto 105 - ^1H -RMN (CCl_4): 0,23 (s, 9H); 1,06 (s, 9H);
3,83 (d, =2,1H); 4,03 (d,
J=2,1H)

- Rend.: 85%

Composto 106 - ^1H -RMN (CCL_4): 0,20 (s, 9H); 4,30 (d, J=2,1H)
4,80 (d, J=2,1H); 7,05-7,60
(m, 5H)

- Rend.: 98%

Método B (ref.104a)

A uma mistura de 5 mmol da cetona, 5,5 mmol (0,54g) de trietilamina e 5,5 mmol (0,51g) de cloreto de trimetilsilila, destilado imediatamente antes do uso, a temperatura ambiente e sob atmosfera de Argônio, foi gotejada através de um funil de adição, uma solução de 5,5 mmol (0,82g) da NaI previamente seco com pentóxido de fósforo em pistola de secagem, em 5 ml de acetonitrila seca. A reação permaneceu em agitação por 20 min. Em seguida foi vertida sobre uma solução saturada de NaHCO_3 e gelo; a fase orgânica foi extraída com éter de petróleo (2X15 ml), lavada com solução saturada de NaCl (10 ml), seca com sulfato de magnésio e o solvente foi retirado sob vácuo*.

Os espectros de ^1H -RMN foram idênticos aos produtos obtidos pela método A, não sendo necessária qualquer outra purificação antes do uso.

* No caso do composto 105 o solvente foi destilado em aparelho de destilação simples.

Composto 105 - Rend.: 75%

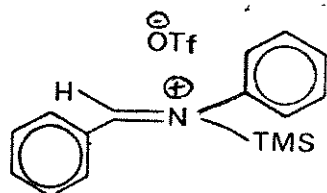
Composto 106 - Rend.: 98%

IV.5 - PREPARAÇÃO DO TRIFLUOROMETANOSSULFONATO DE TRIMETILSILILA. (TMSOTf) 64

Num balão de 50 ml, sob atmosfera de Argônio a temperatura ambiente, contendo 1,0 mmol (0,15g) de ácido trifluorometanossulfônico (ácido trifílico) foi adicionado 1,5 mmol (0,163g) de clore

to de trimetilsilila gota a gota observando-se desprendimento de HCl gasoso. A mistura reacional permaneceu sob aquecimento em banho de óleo a 110°C por 24 h e 64 foi destilado a pressão ambiente sob atmosfera de Argônio.

Composto 64 - ^1H -RMN (CCl_4): 0,50 (s, 9H)



- p.e.: 143-144°C (lit. 77°C/80mmHg)

- Rend.: quantitativo

IV.6 - ISOLAMENTO DO ION IMÍNIO SILILADO 124

Em um balão de 25 ml foram adicionados 0,5 mmol (0,0905g) da aldimina 79 dissolvida em 1,5 ml de CH_2Cl_2 seco a 0°C.

Em seguida, 0,5 mmol (0,11g) de TMSOTf foram introduzidos com auxílio de uma seringa hipodermica e houve formação imediata de um precipitado. Após 20 min., o solvente foi retirado em bomba de vácuo e atmosfera de Argônio foi introduzida. O sólido resultante foi submetido a análise por ^1H -RMN e I.V.

Composto 124 - ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$): -0,27 (s, 9h); 7,00-8,00 (m, 10H); 9,00 (s, 1H) E65

- I.V.: C=N 1680

IV.7 - PREPARAÇÃO DA β -AMINOCETONAS SECUNDARIAS 109 - 123

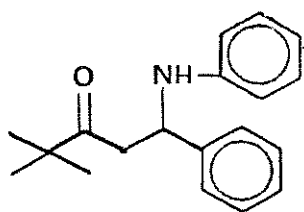
A uma solução de 0,5 mmol de imina dissolvida em 1 ml de CH_2Cl_2 seco, sob atmosfera de Argônio a 0°C, foram adicionados 0,075 mmol (0,017g, 15% em mol) de TMSOTf gota a gota. Após 10-15

min. de agitação foi adicionada uma solução de 0,7 mmol do silil-enoléter dissolvido em 1 ml de CH_2Cl_2 . A reação permaneceu sob agitação por 1-3 horas. Interrompeu-se a reação por adição de 2 ml de uma solução saturada de NaHCO_3 . A fase orgânica foi extraída com CH_2Cl_2 , lavada com água (2x5 ml) e seca com sulfato de magnésio. O solvente foi retirado sob vácuo e o produto bruto foi purificado através de coluna cromatográfica usando-se como eluente uma mistura de hexano:éter etílico 95:5.

Os espectros de próton dos compostos 109 - 123 foram feitos em CDCl_3 .

Composto 109 - ^1H -RMN: 1,01 (s, 9H); 2,96 (d, J=6,2H); 3,50 (sl, 1H); 4,83 (t, J=6,1H); 6,36-7,66 (m, 10H) E11

- ^{13}C -RMN: 25,79; 44,03; 44,39; 54,61; 113,68; 117,56; 126,27; 127,05; 128,49; 128,91; 142,82; 146,89; 213,70 E12



- E.M.: M+ 281 (7); 280 (28); 182 (15); 181 (100); 103 (10); 93 (7); 77 (9); 57 (13) E13

- I.V.: N-H 3385

C=O 1695 E14

- A.E.: $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}$ (281,39)

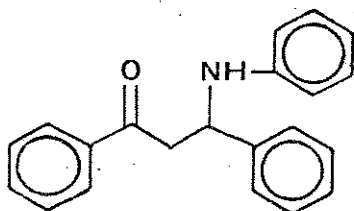
	calc.	obs.
C	81,10	81,34
H	8,24	8,53

- p.f.: 145-147°C

- Rend.: 51%

Composto 110 - ^1H -RMN: 2,70 (sl, 1H); 3,44 (d, J=6,2H); 5,00
(t, J=6,1H); 6,40-7,10 (m, 15H) E15

- ^{13}C -RMN: 46,17; 54,92; 113,81; 117,79;
126,25; 127,21; 128,04; 128,53;
128,64; 128,94; 133,22; 136,57;
142,69; 146,64; 197,95 E16



- E.M.: 300 (5); 299 (26); 182 (6); 181 (100);
105 (22); 77 (20) E17

- I.V.: N-H 3395

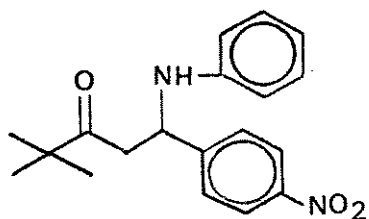
C=O 1675 E18

- p.f.: 163-165°C

- Rend.: 65%

Composto 111 - ^1H -RMN: 1,06 (s, 9H); 3,03 (d, J=6,2H); 4,93
(t, J=6,1H); 6,20-8,40 (m, 10H) E19

- ^{13}C -RMN: 25,81; 43,64; 43,92; 54,00;
113,67; 118,24; 123,77; 127,31;
129,09; 146,14; 147,00; 150,66;
212,93 E20



- E.M.: M+1 327 (8); M+ 326 (35); 228 (15);
227 (100); 181 (13); 58 (17); 57 (16)
E21

- I.V.: N-H 3380

C=O 1690 E22

- A.E.: $C_{19}H_{22}N_2O_3$ (326,38)

	calc.	obs.
C	69,92	69,92
H	6,79	6,91
N	8,58	8,51

- p.f.: 128-129°C

- Rend.: 62%

Composto 112 - 1H -RMN: 3,50 (d, J=6,2H); 4,48 (sl, 1H); 5,16

(t, J=6,1H); 6,30-8,40 (m, 14H) E23

- ^{13}C -RMN: 45,62; 554,21; 113,77; 118,40;

123,89; 127,33; 127,98; 128,65;

129,11; 133,59; 136,21; 146,10;

147,06; 196,95 E24

- E.M.: 344 (4); 226 (100); 225 (21); 169

(29); 104 (17); 77 (33) E25

- I.V.: N-H 3400

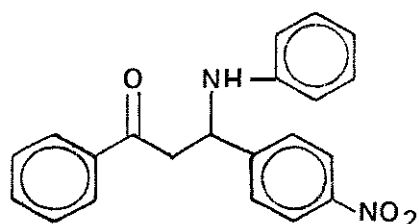
C=O 1675 E26

- A.E.: $C_{21}H_{18}N_2O_3$ (346,37)

	calc.	obs.
C	72,82	72,50
H	5,24	5,35

- p.f.: 117-118°C

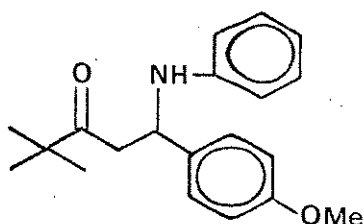
- Rend.: 68%



composto 113 - 1H -RMN: 1,03 (s, 9H); 2,97 (d, J=6,2H); 3,80

(s, 4H); 4,80 (t, J=6,1H); 6,40-8,20

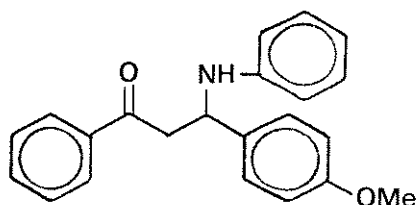
(m, 9H) E27



- ^{13}C -RMN: 25,74; 44,00; 44,32; 53,96;
55,08; 113,62; 113,85; 117,42;
127,27; 128,83; 134,77; 146,87;
158,45; 213,68 **E28**
- E.M.: M+1 312 (8); M+ 311 (33); 212 (100);
85 (32); 77 (8); 57 (67) **E29**
- I.V.: N-H 3385
C=O 1695 **E30**
- p.f.: 129-131°C
- Rend.: 33%

Composto 114 - ^1H -RMN: 3,40 (d, J=6,8,2H); 3,67 (s, 3H);
4,86 (t, J=6,8,1H); 6,30-8,10 (m, 14H)
E31

- ^{13}C -RMN: 46,22; 54,51; 55,22; 113,90;
114,00; 117,79; 127,51; 128,07;
128,69; 128,93; 133,19; 134,62;
133,51; 146,47; 158,79; 197,66
E32



- E.M.: M+1 332 (1); M+ 331 (6); 238 (10);
211 (51); 120 (11); 105 (100); 77 (56)
E33
- I.V.: N-H 3385
C=O 1665 **E34**
- p.f.: 124-126°C
- Rend.: 70%

Composto 115 - ^1H -RMN: 1,03 (s, 9H); 2,93 (d, J=6, 2H); 4,80
(t, J=6, 1H); 6,37-7,33 (m, 10H) E35

- E.M.: M+2 361 (10); M+ 359 (12); 262 (38);
260 (41); 104 (18); 77 (35); 57 (100)

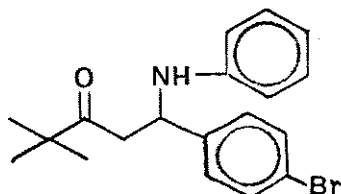
E36

- I.V.: N-H 3375

C=O 1690 E37

- p.f.: 118-121°C

- Rend.: 60%



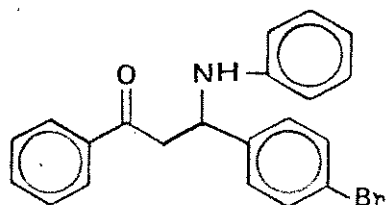
Composto 116 - ^1H -RMN: 3,40 (d, J=6, 2H); 4,00 (sl, 1H); 4,93
(t, J=6, 1H); 6,37-8,07 (m, 14H) E38

- I.V.: N-H 3370

C=O 1665 E39

- p.f.: 113-115°C

- Rend.: 70%



Composto 117 - ^1H -RMN: 3,40 (d, J=6, 2H); 3,67 (s, 3H); 4,90
(t, J=6, 1H); 6,42-7,87 (m, 14H) E40

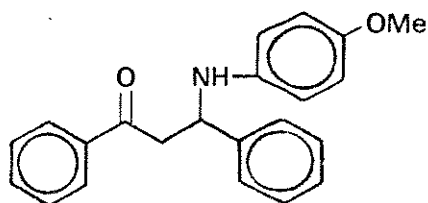
- E.M.: M+1 332 (9); M+ 331 (38); 212 (100);
105 (36); 77 (27) E41

- I.V.: N-H 3380

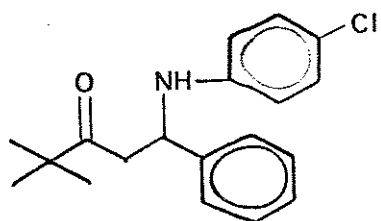
C=O 1665 E42

- p.f.: 118-120°C

- Rend.: 62%



Composto 118 - $^1\text{H-RMN}$: 0,99 (s, 9H); 2,93 (d, J=6, 1H); 3,73 (sl, 1H); 4,77 (t, J=6, 1H); 6,27-7,33 (m, 9H) **E43**



- E.M.: M+2 317 (10); M+ 315 (23); 217 (30); 215 (100); 127 (7); 104 (8); 57 (25) **E44**

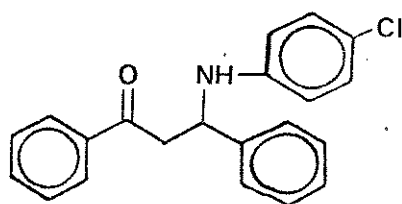
- I.V.: N-H 3390 e 3370

C=O 1695 **E45**

- p.f.: 116-117°C

- Rend.: 60%

Composto 119 - $^1\text{H-RMN}$: 2,63 (sl, 1H); 3,39 (d, J=6, 2H); 4,81 (t, J=6, 1H); 6,29-7,85 (m, 14H) **E46**



- E.M.: M+2 337 (12); M+ 335 (32); 217 (31); 215 (100); 105 (24); 77 (34) **E47**

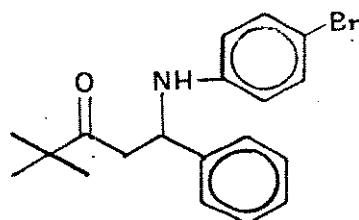
- I.V.: N-H 3395

C=O 1665 **E48**

- p.f.: 149-151°C

- Rend.: 97%

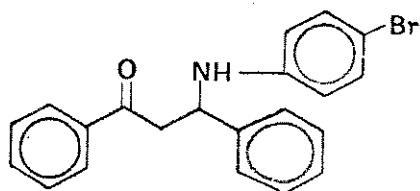
Composto 120 - $^1\text{H-RMN}$: 1,07 (s, 9H); 2,95 (d; J=6, 2H); 4,20 (s.l., 1H); 4,78 (t, J=6, 1H);



6,22-7,50 (m, 9H) **E49**

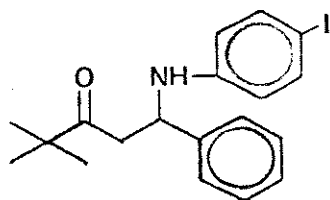
- E.M.: M+2 361 (25); M+ 359 (23); 262 (83);
260 (92); 173 (8); 171 (8); 104 (33);
103 (17); 57 (100) E50
- I.V.: N-H 3370
C=O 1690 E51
- p.f.: 118-119°C
- Rend.: 60%

Composto 121 - E.M.: M+2 381 (9); M+ 379 (9); 262 (63); 260
(67); 157 (8); 155 (8); 106 (9); 105
(100); 104 (22); 103 (10); 78 (13);
77 (70) E52



- I.V.: N-H 3375
C=O 1670 E53
- p.f.: 175-176
- Rend.: 75%

Composto 122 - ^1H -RMN: 1,03 (s, 9H); 2,95 (d, J=6,2H); 3,97
(sl, 1H); 4,80 (t, J=6,1H); 6,17-7,50
(m, 9H) E54



- ^{13}C -RMN: 25,75; 43,80; 44,43; 54,54;
115,93; 126,17; 127,25; 128,59;
137,49; 142,14; 146,42; 213,66
E55
- E.M.: M+1 408 (13); M+ 407 (63); 309 (16);
308 (100); 171 (9); 94 (9); 93 (7); 57
(27) E56
- I.V.: N-H 3375

C=O 1695 E57

- p.f.: 125-127°C

- Rend.: 70%

Composto 123 - ¹H-RMN: 3,20 (d, J=6; 2H); 4,85 (t, J=6; 1H)

6,15-8,00 (m, 14H) E58

- E.M.: M+1 428 (8); M+ 427 (42); 306 (100);

219 (18); 208 (11); 105 (26); 77 (13)

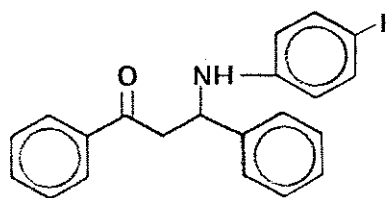
E59

- I.V.: N-H 3380

C=O 1665 E60

- p.f.: 166-167°C

- Rend.: 98%



IV.8 - PREPARAÇÃO DAS α -METIL- β -AMINOCETONAS 158, 160, 161 e 162

Procedimento Geral:

A uma solução de 2,3 mmol (0,2g) de diisopropilamina em 5ml de THF seco, sob atmosfera de Argônio e a -78°C, foram adicionadas 2,1 mmol de n-butil lítio em solução de hexano a 2,0 M. Após 15 min, 1 mmol da β -aminocetona dissolvidos em 5,0 mmol (0,89g) de HMPA e 5,0 ml de THF foram introduzidos com o auxílio de seringa hipodérmica. A reação permaneceu durante 45 min a -78°C e 2,5 mmol (0,35g) de MeI foram adicionados gota a gota. A mistura reacional permaneceu por mais 3 horas a -78°C e foi tratada por

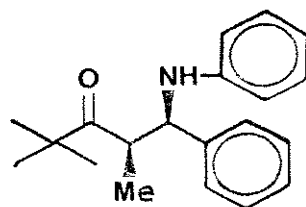
adição de 3 ml de NH_4Cl . A mistura foi extraída com éter etílico, lavada com uma solução aquosa de HCl 1% (1X5ml), em seguida com uma solução saturada de NaHCO_3 (2X3ml) e uma solução saturada de NaCl (2x3ml), e seca com MgSO_4 .

O solvente foi retirado sob vácuo e o produto purificado por coluna cromatográfica usando como-se eluente uma mistura de hexano-éter etílico 97:3. Durante este processo de purificação dos compostos 158 e 160, foi possível separar os dois diastereoisômeros **SYN** e **ANTI**, embora esta separação não tivesse sido quantitativa. O solvente utilizado na obtenção dos espectros de ^1H -RMN foi CDCl_3 e de ^{13}C -RMN foi CHCl_3 .

Composto 158 **SYN**

^1H -RMN: 1,00(s, 9H); 1,10(d, $J=8,0$; 3H); 3,35(qt, $J=6,6$; 1H); 4,50(d, $J=6,0$; 1H); 6,35-7,30 (m, 10H) **E61**

^{13}C -RMN: 13,95; 25,92; 45,17; 46,13; 59,71; 113,88; 117,50; 127,05; 128,43; 128,84; 141,83; 147,55; 217,88 **E62**



-E.M.: $M+1$ 296(1); $M+$ 295(4); 294 (6); 183 (44); 182 (100); 118 (5); 117 (7); 104 (14); 93 (3); 91 (3); 77 (18); 57 (20) **E63**

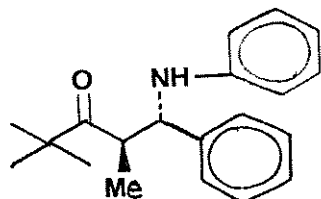
-I.V.: N-H 3400

C=O 1695 **E64**

-P.F.: 174-176°C

Composto 158 ANTI

^1H -RMN: 0,80(s,9H); 1,25(d,J=7,0;3H); 3,45(dq,
J=7,0 e 5,4; 1H); 4,50(d,J=5,2; 1H);
6,40-7,25(m,10H) E66



^{13}C -RMN: 18,23; 25,60; 45,06; 45,36; 61,38;
112,96; 116,69; 126,67; 127,13; 128,45;
128,87; 142,27; 220,18 E67

-I.V.: N-H 3370

C=O 1690 E68

-P.F.: 124-125°C

Composto 158 (SYN + ANTI)

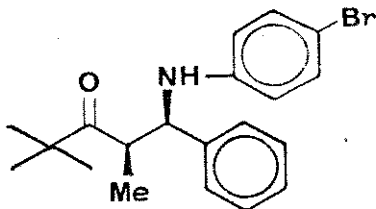
^1H -RMN: E69

^{13}C -RMN: E70

-Rendimento (SYN + ANTI): 72%

Composto 160 SYN

^1H -RMN: 1,00(s,9H); 1,10(d,J=8,0; 3H); 3,41(qt,
J=6,7; 1H); 3,98(s.l.,1H); 4,41(d,J=5,6;
1H); 6,25-7,40 (m,9H) E71



^{13}C -RMN: 13,80; 25,95; 45,23; 45,94; 59,77;
109,36; 115,54; 126,94; 127,37; 128,55;
131,58; 141,18; 146,53; 215,70 E72

-E.M.: M+2 375(4); M+ 373(4); 263(14); 262(100);
261(16); 260 (96); 184 (9); 182 (10); 181
(10); 180 (8); 157 (8); 155 (8); 118 (12);

117 (16); 115 (4); 105 (2); 104 (6); 103
(4); 91 (13); 77 (6); 74 (10); 57 (56) **E73**

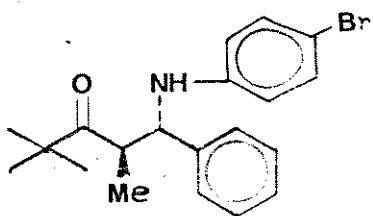
-I.V.: N-H 3400

C=O 1695 **E74**

-P.F.: 103-104°C

Composto 160 ANTI

¹H-RMN: 0,80(s,9H); 1,25(d,J=7,0; 3H); 3,37(dq,
J=7,0 e 4,2; 1H); 4,35(d,J=4,2; 1H);
5,80(s.l.,1H); 6,20-7,30(m,9H) **E75**



-I.V.: N-H 3400

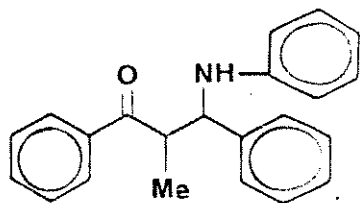
C=O 1695 **E76**

-P.F.: 169-171°C

-Rendimento (SYN + ANTI): 80%

Composto 161 (mistura SYN + ANTI)

¹H-RMN: 1,20 e 1,23 (2Xd,J=8,0 e 6,0; 3H); 3,92
(qt,J=6,0; 1H); 4,48(s.l.,1H); 4,72 e
4,77 (2Xd,J=6,0 e 4,6; 1H); 6,35-8,20(
m,15 H) **E77**



¹³C-RMN: 11,60; 16,54; 46,51; 46,93; 59,22;
61,11; 113,37; 113,73; 117,17; 117,54;
126,72; 127,14; 128,15; 128,49;
128,63; 128,83; 133,15; 141,44; 147,10;
202,38; 203,80 **E78**

-E.M.: M+1 316 (1); M+ 315(4); 183 (23); 182 (100);
181 (20); 180 (24); 105 (55); 104 (23); 78
(11); 77 (87); 57 (20) E79

-Rend.:70%

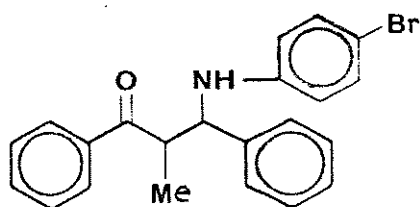
-I.V.: N-H 3400

C=O 1675 e 1660 E80

Composto 162 (mistura SYN + ANTI)

-¹H-RMN: 1,20 e 1,27 (2Xd, J=7,0 e 5,0 respect, 3H)
3,87(qt, J=6,0; 1H); 4,60 e 4,72 (2Xd, J=6,6 e 5,3;
1H); 6,17-8,07(m, 14H) E81

-¹³C-RMN: 10,95; 16,27; 45,78; 46,23; 58,69;
60,66; 75,14; 108,28; 108,76; 114,41;
114,78; 125,62; 126,09; 126,76; 127,55;
128,08; 129,84; 130,98; 132,08; 136,69;
137,05; 140,23; 140,63; 145,52; 201,83;
203,31 E82



-E.M.: M+2 395(3); M+ 393(4); 263(14); 262(89);
261(32); 260(100); 157(13); 155(13);
105(46); 77(33) E83

-I.V.: N-H 3410 e 3400

C=O 1670 E84

-Rend.:75%

IV.9 - PREPARAÇÃO DOS 1,3-AMINOALCOÓIS 185, 187, 188, 190,
191, 192, 193 E 194 OBTIDOS ATRAVÉS DE REDUÇÃO POR
LiEt₃BH.

Procedimento geral:

A uma solução de 0,5 mmol da β -aminocetona dissolvida em 6 ml de THF seco, sob atmosfera de Argônio e a -78°C , foram adicionados 1,0 mmol de Trietil-Borohidreto de Lítio em solução de THF 1,0M, observando-se evolução de H_2 . A reação permaneceu por 1 hora a -78°C e foi tratada com 2 ml de H_2O .

Após retirar-se o banho de gelo seco-acetona, a reação permaneceu por 12 horas a temperatura ambiente.

A mistura reacional foi extraída com éter etílico, lavada com solução saturada de NaCl (2X5 ml) e o solvente retirado sob vácuo. O produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica usando-se como eluente uma mistura de hexano-éter etílico 95:5.

Separação dos diastereoisômeros 188 SYN e 188 ANTI.

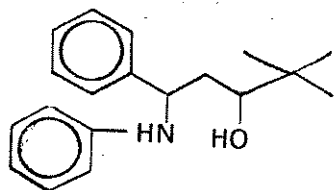
Uma mistura de 0,26 mmol (0,1g) dos produtos 188 SYN e 188 ANTI foi submetida a separação cromatográfica utilizando-se uma coluna de 2,5 cm de diâmetro e 30 cm de comprimento, que foi recheada com 20g de sílica gel Merck (70-230 mesh), e foi eluída com uma mistura de hexano-éter etílico 99:1.

Obteve-se 0,047g de 188 ANTI puro, 0,027g de uma mistura SYN-ANTI e 0,026 g de 188 SYN puro.

Composto 185 (mistura)

^1H -RMN: 0,82(s,9H); 1,82(m,2H); 3,37(m,1H); 4,42
e 4,67(dd, J=8,6 e 5,3 e m respect.; 1H);
6,40-7,40(m,10H) **E85**

-¹³C-RMN: 25,48; 43,83; 40,12; 55,21; 59,45;
76,20; 79,49; 113,18; 114,26; 117,00;
118,44; 126,17; 126,66; 128,46; 129,03;
143,76; 147,28 **E86**



-E.M.: M+1 283 (4); M+ 283(13); 183(23); 182(100);
105(18); 104(20); 94(11); 93(33); 77(28);
57(18) **E87**

-I.V.: O-H 3560

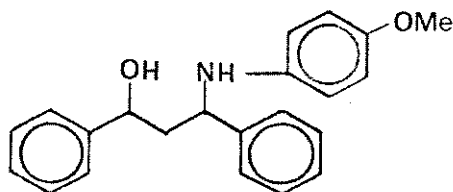
N-H 3380 e 3280 **E88**

-Rend.: 82%

Composto 186 (mistura)

-¹H-RMN: 2,10(m,2H); 3,60(s,3H); 4,42(dd, J=7,3 e
5,3; 1H); 4,77(dd, J=6,6 e 4,6; 1H);
6,27-7,35(m,16H) **E89**

-¹³C-RMN: 46,92; 47,68; 55,50; 56,52; 39,80;
71,91; 74,16; 114,74; 115,34; 116,17;
125,69; 126,28; 126,90; 127,08; 127,45;
128,45; 141,01; 143,58; 143,88; 144,54;
144,72; 152,29; 152,70 **E90**



-E.M.: M+1 334 (2); M+ 333 (6); 332 (17); 213 (17);
212 (100); 197 (5); 196 (6); 168 (8); 167
(4); 129 (17); 123 (35); 122 (16); 108 (29);
107(36); 105(22); 104(10); 103(9);
79(53); 77(32) **E91**

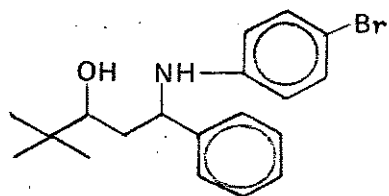
-I.V.: O-H 3530

N-H 3360 e 3310 E92

-Rend.: 80%

Composto 187 (mistura)

- ^1H -RMN: 0,80(s, 9H); 1,87(m, 2H); 2,90(s.l., 2H);
3,35(m, 2H); 4,36 e 4,67(dd, J=9,0 e 6,0 e m res-
pect.: 1H); 6,20-7,40(m, 9H) E93



- ^{13}C -RMN: 25,50; 34,83; 39,64; 39,90; 55,39;
59,26; 76,24; 78,39; 114,69; 115,54;
126,13; 126,81; 127,14; 128,52; 131,68;
143,00; 143,66; 146,24 E94

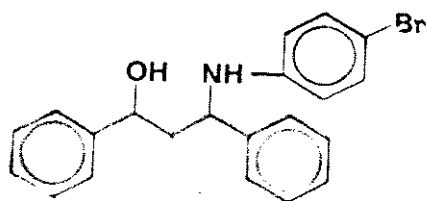
-I.V.: O-H 3580

N-H 3400 E95

-Rend.: 92%

Composto 188 (mistura)

- ^1H -RMN: 2,16(m, 2H); 3,52(s, 2H); 4,47(dd, J=8,2 e
4,2; 1H); 4,72(dd, J=18,2 e 4,2; 1H);
6,23-7,20(m, 14H)



- ^{13}C -RMN: 46,29; 47,11; 55,30; 57,51; 71,62;
73,22; 108,70; 109,19; 114,95; 115,45;
125,51; 126,09; 126,93; 127,58; 128,43;
131,58; 142,60; 143,05; 143,91; 146,06
E96

-E.M.: M+2 383 (11); M+ 381 (11); 263 (15); 262 (70); 261 (19); 260 (74); 183 (30); 173 (30); 171 (30); 107 (82); 105 (70); 104 (56); 79 (100); 77 (59) **E97**

-I.V.: O-H 3560

N-H 3405 **E98**

-Rend.: 81%

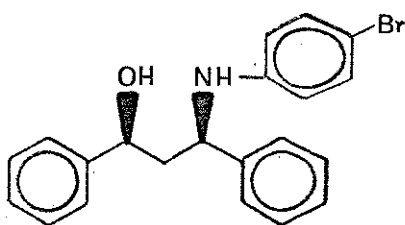
Composto 188 SYN (puro)

¹H-RMN: 2,15(m, 2H); 4,47(dd; J=6,0 e 8,0; 1H); 4,80(dd; J=4,0 e 8,0; 1H); 6,20-7,50(m, 14H) - (D₂O)

E100

-I.V.: O-H 3550

N-H 3400 **E99**

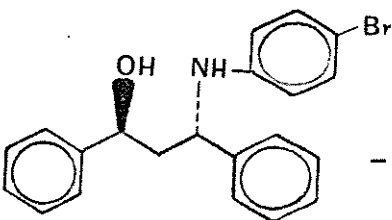


Composto 188 ANTI (puro)

¹H-RMN: 2,25(m, 2H); 4,52(dd; J=5,0 e 8,0; 1H); 4,80(dd; J=4,0 e 8,0; 1H); 6,20-7,40(m, 16H) - (D₂O)

E103

¹³C-RMN: 46,46; 55,48; 71,82; 108,82; 115,01; 125,57; 126,16; 127,01; 127,70; 128,56; 131,65; 142,60; 143,92; 146,07 **E101**



-I.V.: O-H 3560

N-H 3380 **E102**

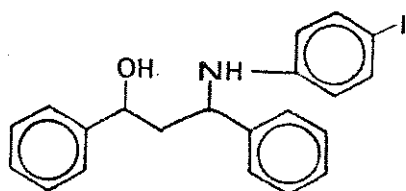
-P.F.: 104-106°C

Composto 189 (mistura)

^1H -RMN: 2,21(m,2H); 4,60(dd,J=8,0 e 5,0; 1H);
4,83(dd,J=8,0 e 4,0; 1H); 6,35-7,45(m,14H) - (D_2O)

E104

^{13}C -RMN: 46,56; 47,24; 55,16; 57,62; 71,57;
73,35; 113,52; 114,10; 117,28; 117,72;
125,55; 126,10; 126,75; 127,44; 128,38;
128,88; 143,20; 143,51; 144,11; 147,02



E105

-I.V.: O-H 3580

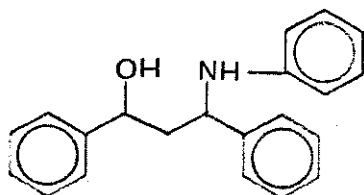
N-H 3425 E106

-Rend.: 70%

Composto 190 (mistura)

^1H -RMN: 2,17(m,2H); 3,43(s.l.,2H); 4,57(dd,J=8,0
e 4,6;1H); 4,80(dd,J=6,6 e 4,6; 1H); 6,40-7,20(
m,15H) E107

^{13}C -RMN: 46,53; 47,23; 55,15; 57,51; 71,56;
73,39; 113,45; 114,10; 117,28; 125,19;
125,57; 126,73; 126,75; 127,42; 128,91;
143,20; 143,51; 144,10; 144,25; 147,01



E108

-E.M.: M+1 304 (2); 303 (8); 210 (8); 183 (15); 182
(100); 120 (9); 107 (24); 105 (46); 104

(47); 103 (14); 94 (18); 93 (41); 91 (16);
79 (55); 78 (23); 77 (96); **E109**

-I.V.: O-H 3560

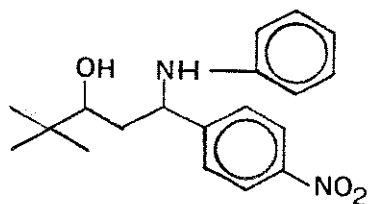
N-H 3360 e 3220 **E110**

-Rend.: 90%

Composto 191 (mistura)

^1H -RMN: 0,87(s,9H); 1,87(m,2H); 3,37(m,1H); 4,30
e 4,80(m e m, respect.: 1H); 6,37-8,20
(m,11H) **E111**

^{13}C -RMN: 25,47; 34,87; 39,48; 39,78; 55,09;
58,91; 76,13; 78,31; 113,02; 113,79;
117,56; 118,06; 123,02; 123,83; 127,13;
127,66; 127,89; 128,83; 129,18; 146,56;
146,86; 147,05; 151,92; 152,29 **E112**



-E.M.: M+1 329 (0,5); M+ 328 (1); 227 (13); 87
(11); 85 (68); 83 (100); 58 (27); 49 (25);
48 (25); 47 (55); 43 (86) **E113**

-I.V.: O-H 3580

N-H 3400 **E114**

-Rend.: 93%

Composto 192 (mistura)

^1H -RMN: 2,12 (m, 2H); 4,67 (dd, J=8,6 e 4,6; 1H);
4,80 (dd, J= 8,6 e 4,6; 1H); 6,25-8,15
(m, 16H) **E115**

-¹³C-RMN: 46,21; 46,54; 54,85; 57,10; 71,29;
73,05; 113,26; 113,71; 117,65; 117,99;
123,67; 125,39; 127,01; 127,63; 128,44;
128,99; 143,56; 143,75; 146,38; 146,68

E116

-E.M.: M+1 349 (6); M+ 348 (14); 228 (21); 227
(100); 181 (31); 107 (17); 105 (50); 94
(49); 93 (33); 86 (36); 84 (61); 83 (23); 79
(36); 77 (36); 49 (94); **E117**

-I.V.: O-H 3560

N-H 3400 e 3220 **E118**

-Rend.: 80%

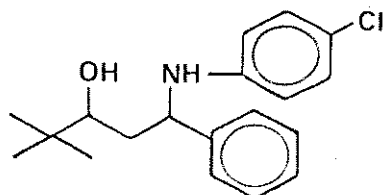
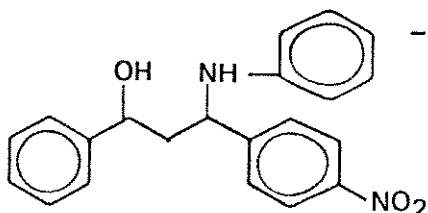
Composto 193 (mistura)

-¹H-RMN: 0,83 e 0,87 (s, 9H); 1,83 (m, 2H); 3,31
(m, 1H); 4,33 e 4,57 (dd, J= 8,0 e 6,0 e
m, respect.; 1H); 6,24-7,25 (m, 10H)

E119

-¹³C-RMN: 25,52; 34,82; 39,76; 55,44; 59,35;
76,29; 79,52; 114,19; 115,09; 121,39;
126,11; 126,81; 128,52; 128,80; 143,09;
145,85 **E120**

-E.M.: M+2 319 (3); M+ 317 (10); 219 (5); 218 (34);
217 (18); 216 (100); 140 (8); 138 (22); 133
(17); 129 (12); 127 (35); 111 (22); 105
(43); 104 (12); 103 (7); 91 (11); 87 (28);
77 (20); 69 (21); 57 (49) **E121**



-I.V.: O-H 3580

N-H 3380 e 3280 E122

-Rend.: 94%

Composto 194 (mistura)

¹H-RMN: 2,12 (m, 2H); 4,58 (dd, J=7,0 e 5,0; 1H);
4,76 (dd, J= 8,0 e 5,0; 1H); 6,27-7,60 (m, 14H) -
(D₂O) E123

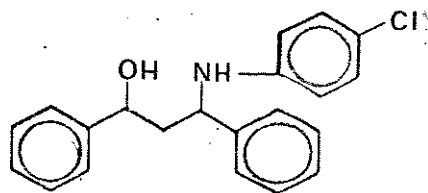
¹³C-RMN: 46,27; 47,05; 55,32; 57,51; 71,50;
73,09; 114,55; 114,96; 121,55; 122,00;
125,49; 126,05; 126,87; 127,48; 127,95;
128,36; 128,45; 128,66; 142,66; 143,06;
143,90; 144,08; 145,62 E124

-E.M.: M+2 319 (3); M+ 317 (11); 219 (5); 218 (27);
217 (18); 216 (100); 127 (35); 111 (22); 105
(29); 104 (12); 92 (11); 87 (28); 77 (20);
69 (21); 57 (49) E125

-I.V.: O-H 3580

N-H 3420 E126

Rend.: 97%



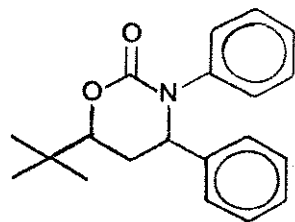
**IV.10 - PREPARAÇÃO DAS URETANAS CÍCLICAS 195 SYN e 195
ANTI. (Ref.173)**

A uma solução de 0,424g (1,5 mmol) do aminoálcool **185** (enriquecido no isômero **ANTI**) em 2,0 ml de carbonato de dietila foram adicionados 0,064g (2 mmol) de metanol anidro e 0,004g (0,2 mmol) de sódio metálico.

A solução permaneceu sob refluxo durante 20 horas e foi hidrolizada pela adição de uma solução de KOH 3N, extraída com éter etílico (2 X 15 ml), secada com MgSO_4 e o filtrado foi evaporado sob vácuo. O produto bruto foi recristalizado de éter etílico e hexano para produzir 0,431g (1,39 mmol) da mistura das uretanas cíclicas **195 SYN** (minoritária) e **195 ANTI** (majoritária) em 93% de rendimento total.

Composto 195 (mistura SYN + ANTI)

- ^1H -RMN: 0,95 e 1,03(2 X S, 9H); 1,97-2,70(m, 2H); 4,05 e 4,20(2 X dd; $J = 12,0 / 3,0$ e $11,0 / 3,0$ respect.; 1H); 4,95 e 5,15 (2 X dd; $J = 12,0 / 6,0$ e $5,0 / 2,0$ respect.; 1H); 6,93-7,46(m, 10H) **E127**



- ^{13}C -RMN: 25,27; 30,82; 33,70; 61,22; 63,14; 80,58; 83,46; 108,06; 126,10; 126,39; 127,13; 127,59; 127,79; 128,32; 128,62; 128,74; 129,13; 140,42; 142,34; 153,38; 156,26 **E128**

- I.V.: C=O 1690 **E129**

- Rend.: 93%

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 001 - D.A.Koechel e G.O.Rankin, *J.Medicin.Chem.*, **21**, 764, (1978)
- 002 - F.Henin e J.P.Pete, *Synthesis*, 895 (1980)
- 003 - J.A.Mollica, I.B.Smith, J.M.Nunes e H.K.Govan, *J.Pharm.Sci.*, **59**, 1770 (1970).
- 004a- J.L.Roberts, P.S.Borromeu e C.D.Poulter, *Tetrahedron Lett.*, 1621 (1977).
- 004b- R.B.Miller e B.F. Smith, *Tetrahedron Lett.*, 5037 (1973)
- 005 - N.L.Holy e Y.F.Wang, *J.Am.Chem.Soc.*, **99**, 944 (1977)
- 006 - J.V.Greenhill, P.H.B.Ingle e M.Ramli, *J.C.S. Perkin Trans I*, 1667 (1972)
- 007 - F.L.Scott, S.A.Houlihan e .F.Fenton, *J.Chem.Soc.*, (C), 80 (1971).
- 008 - H.Huang, N.Iwasawa e T.Mukayama, *Chem.Lett.*, 1465 (1984)
- 009 - M.Hatanaka e H.Nitta, *Tetrahedron Lett.*, 69 (1987).
- 010 - G.I.Georg, J.Kant e H.S.Gill, *J.Am.Chem.Soc.*, **109**, 1129 (1987).
- 011 - Y.F.Wang, T.Izana, S.Kobayashi e M.Ohno, *J.Am.Chem.Soc.*, **104**, 6465 (1987).
- 012 - J.F.Cavalla, J.P.Marshall e Selway, *J.Med. Chem.*, **7**, 716 (1964).
- 013 - R.A.Magarian e W.G.Sorenson, *J.Medicin.Chem.*, **19**, 186 (1976).
- 014 - H.P.S.Chawla, B.C.Gautam, R.S.Kapil, N.Anand, G.K.Patanaik, M.M.Vohra e O.P.Shrivastava, *J.Medicin.Chem.*, **13**, 480 (1970).

- 015 - F.F.Blicke, *Org.Reaction*, 303 (1942).
- 016 - B.Reichart em "*Die Mannich Reaktion*" Spring-Verlag, Berlin, 1959.
- 017 - M.Tramontini, *Synthesis*, 703 (1973).
- 018 - G.A.Gevorgyan, A.G.Agababyan e O.L.Mndzhoyan, *Russian Chem.Rev.*, 53, 561 (1984).
- 019 - G.A.Gevorgyan, A.G.Agababyan e O.L.Mndzhoyan, *Russian Chem.Rev.*, 54, 495 (1985)
- 020 - C.Mannich e G.Lammering, *Ber.*, 55, 3510 (1922).
- 021 - H.Hellmann e G.Opitz, *Angew.Chem.*, 265 (1956).
- 022a- B.B.Thompson, *J.Pharm.Sci.*, 57, 715 (1968).
- 022b- J.E.Fernandez, J.D.Mones, M.L.Schwartz e R.E.Wulff, *J. Chem.Soc. (B)*, 506 (1969).
- 023 - J.V.Greenhill e M.D.Metha, *J.Chem.Soc. (C)*, 1549 (1970).
- 024 - B.V.Unkovskii, A.A.Melnikova, M.G.Zaitseva e Y.Malina, *J. Org.Chem.URSS*, 1483 (1966).
- 025 - E.T.Golovin, B.M.Glukhov, V.I.Mamonov e B.V.Unkovskii, *J. Org.Chem.URSS*, 623 (1973).
- 026 - F.F.Blicke e Burckhalter, *J.Am.Chem.Soc.*, 64, 451 (1942).
- 027 - M.Brown e W.S.Johnson, *J.Org.Chem.*, 27, 4706 (1962)
- 028 - H.O.House e B.M.Trost, *J.Org.Chem.*, 29, 339 (1964).
- 029 - T.A.Spencer, D.S.Watt e R.J.Friary, *J.Org.Chem.*, 32, 1234 (1967).
- 030 - G.L.Buchanan, A.C.W.Curran e R.T.Wall, *Tetrahedron*, 5503 (1969).
- 031 - J.Hooz e J.N.Bridson, *J.Am.Chem.Soc.*, 95, 602 (1973).
- 032a- J.Schreiber, H.Maag, N.Hashimoto e A.Eschenmoser, *Angew. Chem.Int.Ed.Engl.*, 10, 1971.

- 032b- T.A.Bryson, G.H.Bonitz, C.J.Reichel e R.E.Dardis, *J.Org. Chem.*, **45**, 524 (1980)
- 033 - Y.Jasor, M.J.Luche, M.Gaudry e A.Marquet, *J.C.S.Chem.Comm.*, 253 (1974).
- 034 - Y.Jasor, M.Gaudry, M.J.Luche e A.Marquet, *Tetrahedron*, **295** (1977).
- 035 - M.Gaudry, Y.Jasor e T.B.Khac, *Organic Synthesis*, **59**, 153 (1980).
- 036 - C.Rochin, O.Babot, J.Dunogues e F.Duboudin, *Synthesis*, **228** (1976).
- 037 - G.Kinast e L-F.Tietze, *Angew.ChemInt.Ed.Engl.*, **239** (1976).
- 038 - M.S.Cooper e H.Heaney, *Tetrahedron Lett.*, 5011 (1986)
- 039 - S.Danishefsky, T.Kitahara, R.McKee e P.F.Schuda, *J.Am. Chem Soc.*, **98**, 6715 (1976).
- 040 - S.Danishefsky, M.Prisbylla e B.Lipisko, *Tetrahedron Lett.*, 805 (1980).
- 041a- G.M.Rubottom, R.C.Moth e D.S.Krueger, *Synth.Comm.*, **7**, 327 (1977).
- 041b- H.O.House, L.J.Czuba, M.Gall e H.D.Olmstead, *J.Org.Chem.*, **34**, 2324 (1968).
- 041c- G.Stork e P.F.Hudrik, *J.Am.Chem.Soc.*, **90**, 446 (1968).
- 042 - N.Holy, R.Fowler, E.Burnett e R.Lorenz, *Tetrahedron*, **613** (1979).
- 043 - C.Rochin, O.Babot, J.Dunogues e F.Duboudin, *Synthesis*, **667** (1986).
- 044 - M.Wada, Y.Nishihara e K-Y. Akiba, *Tetrahedron Lett.*, **5405** (1984)

- 045 - H.Gilman e M.Speeter, *J.Am.Chem.Soc.*, **65**, 2255 (1943)
- 046 - F.Dardolze e M.Gaudemar, *Bull.Soc.Chim.Fr.*, 1561 (1976)
- 047 - J-L.Luche e H.B.Kagan, *Bull.Soc.Chem.Fr.*, 3500, (1969)
- 048 - C.Cluchowsy, L.Cooper, D.E.Bergbreiter e M.Newcomb, *J. Org.Chem.*, **45**, 4313 (1980)
- 049 - M.Klich e G.Teutsch, *Tetrahedron Lett.*, 3849 (1984)
- 050 - D.J.Hart, K.Kanal, D.G.Thomas e T-K.Yang, *J.Org.Chem.*, **48**, 289 (1983)
- 051 - D.J.Hart, D-C.Ha e T-K.Yang, *J.Am.Chem.Soc.*, **106**, 4819 (1984)
- 052 - G.I.Georg e H.S.Gill, *J.C.S.Chem.Comm.*, 1433 (1985)
- 053 - G.Cainelli, M.Contento, D.Giacominni e M.Panuzio, *Tetrahedron Lett.*, 937 (1985)
- 054 - T.Chiba e T.Nakai, *Chem.Lett.*, 651 (1985)
- 055 - D.A.Burnett, L.C.Gallucci e D.J.Hart, *J.Org.Chem.*, **50** 5120 (1985)
- 056 - G.Guanti, L.Banfi e E.Naritano, *Synthesis*, 609 (1985)
- 057 - M.Hatanaka, *Tetrahedron Lett.*, 83 (1987)
- 058 - D.A.Burnett, D.J.Hart e J.Liu, *J.Org.Chem.*, **51**, 1930 (1986)
- 059 - N.Yamazaky, M.Murakami e T.Mukayama, *Chem.Lett.*, 1013 (1986)
- 060 - T.Mukayama, H.Suzuki e T.Yamada, *Chem.Lett.*, 915 (1986)
- 061 - K.Ikeda, Y.Yoshinaga, K.Achiwa e M.Sekya, *Chem.Lett.*, 369 (1984)
- 062 - T.Imori e M.Shibasaki, *Tetrahedron Lett.*, 1523 (1985)
- 063 - M.Wada, H.Aiura e K-Y.Akiba, *Tetrahedron Lett.*, 3377 (1987)
- 064 - I.Ojima, S.Inaba e K.Yoshida, *tetrahedron Lett.*, 3643 (1977)

- 065 - I.Ojima e S.Inaba *Tetrahedron Lett.*, 2077 (1980)
- 066 - I.Ojima e S.Inaba *Tetrahedron Lett.*, 2081 (1980)
- 067 - I.Ojima, S.Inaba e M.Nagai, *Synthesis*, 545 (1981)
- 068 - C.Gennari, I.Venturini, G.Gilson e G.Schimperna, *Tetrahedron Lett.*, 227 (1987)
- 069 - J-E.Dubois e G.Axiotis, *Tetrahedron Lett.*, 2143 (1984)
- 070 - E.W.Colvin e G.McGarry, *J.C.S.Chem.Comm.*, 539 (1985)
- 071 - T.Morimoto e M.Sekia, *Chem Lett.*, 1371 (1985)
- 072 - G.Guanti, E.Naritano e L.Banfi, *Tetrahedron Lett.*, 4331 (1987)
- 073 - G.Guanti, E.Naritano e L.Banfi, *Tetrahedron Lett.*, 4335 (1987)
- 074 - K.Ikeda, K.Achiwa e M.Sekia, *Tetrahedron Lett.*, 4707 (1983)
- 075 - M.Otsuka, M.Yoshida, S.Kobayashi, M.Ohno, Y.Umezawa e H. Morishima *Tetrahedron Lett.* 2109 (1981)
- 076 - T.Imori e M.Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* 2149 (1986)
- 077 - T.Imori, Y.Ishida e M.Shibasaki, *Tetrahedron Lett.*, 2153 (1986)
- 078 - H.M.R.Hoffmann e J.Rabe, *Angew.Chem.Int.Ed.Engl.*, 22, 795 (1983)
- 079 - P.Perlmutter e C-C.Teo. *Tetrahedron Lett.*, 5951 (1984)
- 080 - S.Tomoda, Y.Takeuchi e Y.Nomura, *Tetrahedron Lett.*, 3549 (1969)
- 081 - R.Kober, K.Papadopoulos, W.Miltz, D.Enders e W.Steglich, *Tetrahedron.*, 1693, (1985)
- 082 - R.W.M.Aben, R.Smit e J.W.Scheeren, *J.Org.Chem.*, 52, 365 (1987)

- 083 - D.Seebach, C.Betschart e M.Schiess, *Helv.Chim.Acta*, **67**, 1593 (1984)
- 084 - T.Morimoto, T.Takahashi e M.Sekya, *J.C.S.Chem.Comm.*, 794 (1984)
- 085 - A.Hosomi, S.Iijima e H.Sakurai, *Tetrahedron Lett.*, 547 (1982)
- 086 - K.Okano, T.Morimoto e M.Sekia, *J.C.S.Chem.Comun.*, 883 (1984)
- 087 - T.Shono, Y.Matsumura e K.Tsubata, *J.Am.Chem.Soc.*, **103**, 1172 (1981)
- 088 - T.Shono, K.Tsubata e N.Okinaga, *J.Org.Chem.*, **49**, 1056 (1984)
- 089 - S.Danishefsky, A.Guingant e M.Prisbylla, *Tetrahedron Lett.*, 2033 (1980)
- 090 - K.Ikeda, Y.Terao e M.Sekia, *Chem.Pharm.Bull.*, **29**, 1747 (1981)
- 091 - K.Ikeda, Y.Terao e M.Sekia, *Chem.Pharm.Bull.*, **29**, 1156 (1981)
- 092 - K.Ikeda, K.Achiwa e M.Sekia, *Tetrahedron Lett.*, 913 (1983)
- 093 - P.F.Shuda, C.B.Ebner e T.M.Morgan, *Tetrahedron Lett.*, 2567 (1986)
- 094 - J.Barluenga, H.Cuervo, B.Olano, S.Fustero e V.Gotor, *Synthesis*, 469 (1986)
- 095 - D.G.Norton, V.E.Haury, F.C.Davis, L.J.Mitchel e S.Ballard *J.Org.Chem.*, **19**, 1054 (1954)
- 096 - F.Textier-Boullet, *Synthesis*, 679 (1985)

- 097 - A.Echeverria, J.Miller e M.G.Nascimento, *Mag.Reson.Chem.*, **23**, 809 (1985)
- 098 - R.A.Pilli e D.Russowsky, *IIª EBSO*, Porto Alegre, Resumos, **6** (1987)
- 099 - S.Kylooka, T.Yamashita, J.Tashiro, K.Tacano e Y.Uchio, *Tetrahedron Lett.*, 5629 (1987)
- 100 - M.L.Miles, T.M.Harris e C.R.Hauser, *J.Org.Chem.*, **30**, 1007 (1965)
- 101 - F.Textier-Boullet, B.Klein e J.Hamelin, *Synthesis*, 409 (1986)
- 102 - P.Duhamel, L.Hennequin, J.M.Poirier, G.Tavel e C.Vottero, *Tetrahedron*, 4777 (1986)
- 103a- H.Emde, A.Gotz, K.Hofmann e G.Simchen, *Liebigs Ann.Chem.*, 1643 (1981)
- 103b- L.N.Mander e S.P.Sethi, *Tetrahedron Lett.*, 5953 (1984)
- 103c- J.M.Aispurua e C.Palomo, *Tetrahedron Lett.*, 6113 (1985)
- 104a- P.Cazeau, F.Moulines, O.Laporte e F.Duboldin, *J.Organomet.Chem.*, **201**, C-9 (1980)
- 104b- R.D.Miller e D.R.McKean, *Synthesis*, 730 (1979)
- 105 - C.H.Heathcock, T.Buse, N.A.Klechic, M.C.Pirrung, J.E.Sohn e J.Lampe, *J.Org.Chem.*, **45**, 1066 (1981)
- 106 - R.A.Pilli e D.Russowsky, *J.C.S.Chem.Comm.*, 1053 (1987)
- 107 - C.H.Heathcock, M.H.Norman e D.E.Ueling, *J.Am.Chem.Soc.*, **107**, 2797 (1985)
- 108 - W.Clegg, C.M.J.Grievson e K.Wade, *J.C.S.Chem.Comm.*, 969 (1987)
- 109 - T.Mukayama, K.Bano e K.Narazaka, *J.Am.Chem.Soc.*, **96**, 7503 (1974)

- 110 - S.Patai em "*The Chemistry of Carbon-Nitrogen Double Bond*", Interscience Publishers, 1970
- 111 - J.J.Lopez-Garriga, G.T.Babcock e J.F.Harrison, *J.Am.Chem.Soc.*, **108**, 7131 (1986)
- 112 - M.T.Reetz, S.H.Kyung e M.Hullmann, *Tetrahedron*, 2931 (1986)
- 113a- H.Emde, D.Domsch, H.Feger, U.Frick, A.Gotz, H.Hergott, H. Hofmann, W.Kober, K.Krageloh, T.Oesterle, W.Steppsn, W.West e G.Simchen, *Synthesis*, **1** (1982)
- 113b-Jahangir, D.B.MacLean, M.A.Brook e H.L.Holland, *J.C.S.Chem. Commun.*, 1608 (1986)
- 114 - R.A.Pilli e D.Russowsky, *Supl.Ciência e Cult.*, **39**, 443 (1987)
- 115 - T.Yamaguchi, K.Hattori, S.Mizutaki e S.Uemura, *Bull.Soc. Chem.Jpn*, **59**, 3617 (1986)
- 116 - M.Zuger, T.Weller e D.Seebach, *Helv.Chim.Acta*, **63**, 2005 (1980)
- 117 - G.Fráter, *Helv.Chim.Acta*, **62**, 2825 (1979)
- 118 - G.Fráter, *Helv.Chim.Acta*, **62**, 2829 (1979)
- 119 - G.Fráter, *Helv.Chim.Acta*, **63**, 1383 (1980)
- 120 - G.Fráter, *Tetrahedron Lett.*, 425 (1981)
- 121 - D.Seebach e D.Wasmuth, *Helv.Chim.Acta*, **63**, 197 (1980)
- 122 - D.A.Evans em "*Asymmetric Synthesis*", vol.3, ed.J.D.Morrison, Academic Press, Inc., (1984)
- 123 - L-C.Yu e P.Helquist, *Tetrahedron Lett.*, 3426 (1978)
- 124 - L-C.Yu e P.Helquist, *J.Org.Chem.*, **46**, 4536 (1981)
- 125 - W.C.Still e M.J.Schneider, *J.Am.Chem.Soc.*, **99**, 948 (1977)

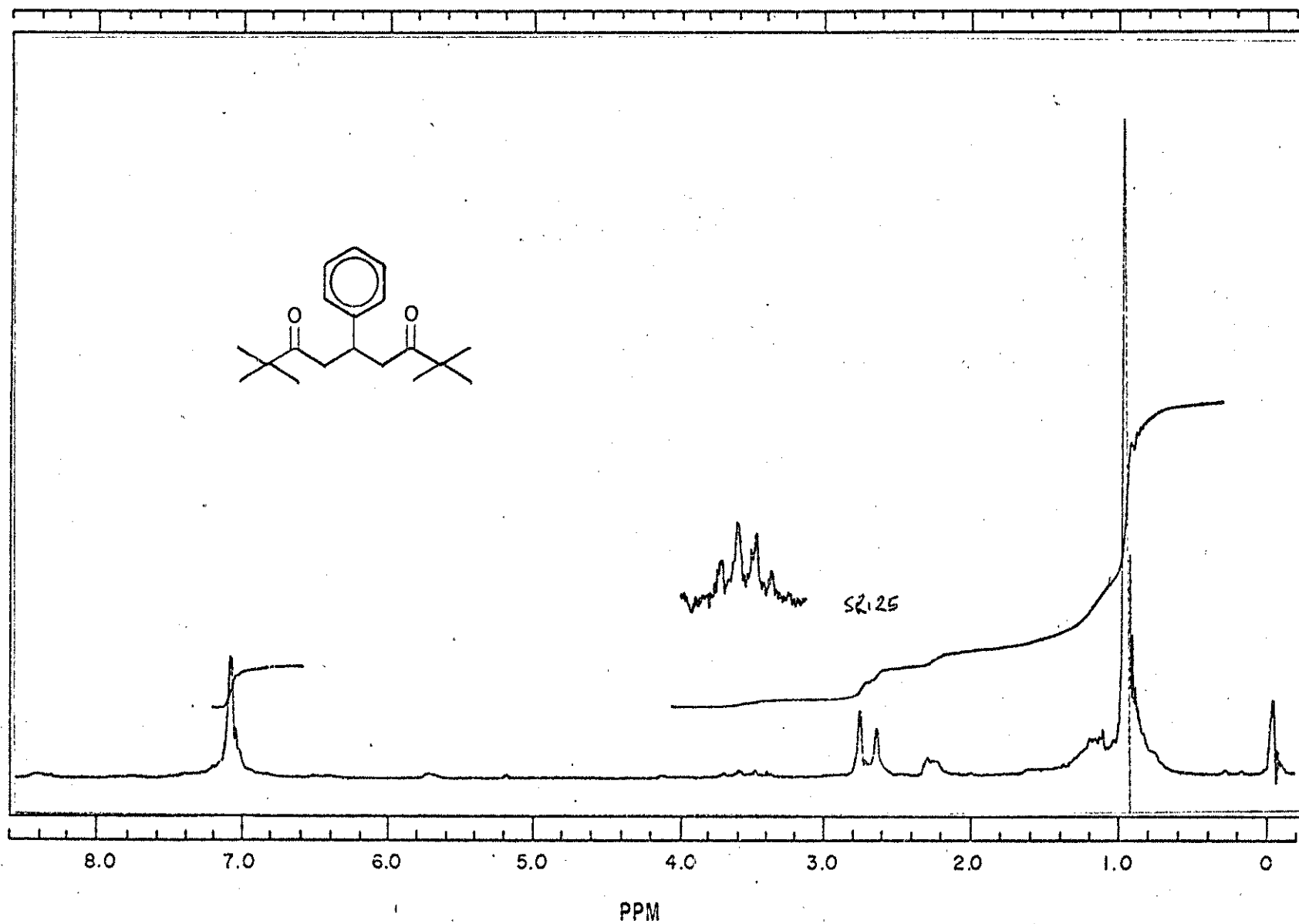
- 126 - L.Banfi, L.Colombo, C.Gennari e C.Scolastico, *J.C.S.Chem. Commun.*, 1112 (1983)
- 127 - L.Banfi, A.Bernardi, L.Colombo, C.Gennari e C.Scolastico, *J.Am.Chem.Soc.*, **49**, 3784 (1984)
- 128 - C.Papageorgiou e C.Benezra, *J.Org.Chem.*, **50**, 157 (1985)
- 129 - A.Bernardi, S.Cardini, L.Colombo, G.Poli, G.Schimperna e C.Scolastico, *J.Org.Chem.*, **52**, 888 (1987)
- 130 - M.Chérest, H.Felkin e N.Prudent, *Tetrahedron Lett.*, 2199 (1968)
- 131 - T.A.Hase e P.Kukkola, *Synth.Comm.*, **10**(6), 451 (1980)
- 132 - D.Seebach e D.Wasmuth, *Angew.Chem.Int.Ed.Engl.*, **20**(11), 971 (1981)
- 133 - D.Seebach e H.Esterman, *Tetrahedron Lett.*, 3103 (1987)
- 134 - D.Seebach, S.Roggo e J.Zimmermann, em "*Stereochemistry of Organic and Bioorganic Transformations*", ed.W.Bartmann and K.B.Sharpless, VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim, Germany
- 135 - G.J.McGarvey, J.M.Williams, R.N.Hiner, Y.Matsubara e T.Oh, *J.Am.Chem.Soc.*, **108**, 4943 (1986)
- 136 - E.Breitmaier e W.Voelter em "*Carbon - 13 NMR Spectroscopy*", Ed. H.F.Hebel, VHC Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim, Germany 1987.
- 137a- E.L.Ellel, em "*Recent Advances in Organic NMR Spectroscopy*", Ed. J.B.Lambert and R.Rittner, Editora UNICAMP, Campinas, 1987.
- 137b- E.L.Ellel, D.Kandasamy e Hargrave,
- 138 - O.A.Subbotin e N.M.Sergeyev, *J.Am.Chem.Soc.*, **97**, 1080 (1975)

- 139 - H.-J. Schneider, e V. Hoppen, *Tetrahedron Lett.*, 579 (1974)
- 140 - J.B. Stothers em "*Carbon - 13 NMR Spectroscopy*", Academic Press, New York 1972
- 141 - F.A. Anet, C.H. Bradley e G.W. Buchanan, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 258 (1971)
- 142 - V.M.S. Gil e C.F.G.C. Geraldês, em "*Ressonância Magnética Nuclear*", Ed. Fundação Calouste Gulbenkian, Lisboa 1987.
- 143 - C.H. Heathcock, M.C. Pirrung e J.E. Sohn, *J. Org. Chem.*, **44**, (1979)
- 144 - A. Pohland e H.R. Sullivan, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 4458 (1953)
- 145 - A. Pohland e H.R. Sullivan, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 3400 (1955)
- 146 - W. Schwab e V. Jager, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **20**, 603 (1981)
- 147 - A. Pierdet, L. Nédélec, N. Delaroff and A. Allais, *Tetrahedron*, 1763 (1980)
- 148 - G. Pasquet, D. Boucherot e W.R. Pilgrim, *Tetrahedron Lett.*, 931 (1980)
- 149 - K. Fujii, T. Yamada, E. Fujita e H. Murata, *Chem. Pharm. Bull.*, **26**, 2515 (1978)
- 150 - H. Iida, M. Tanaka e C. Kibayashi, *J. Org. Chem.*, **49**, 1909 (1984)
- 151 - K. Narasaka, S. Yamazaki e Y. Ukaji, *Chem. Lett.*, 1177 (1985)
- 152 - K. Narazaka, Y. Ukaji e S. Yamazaki, *Bull. Soc. Chem. Jpn.*, **59**, 525 (1986)
- 153 - H.M. Noorzad e P. Gross, *Carbohydride Res.*, **31**, 229 (1973)
- 154 - M. Tramontini, *Synthesis*, 605 (1982)
- 155 - E.R. Grandbois, S.I. Howard e J.D. Morrisson in "*Asymmetric Synthesis*" vol.2, Ed. J.D. Morrisson, Academic Press Inc, New York 1983

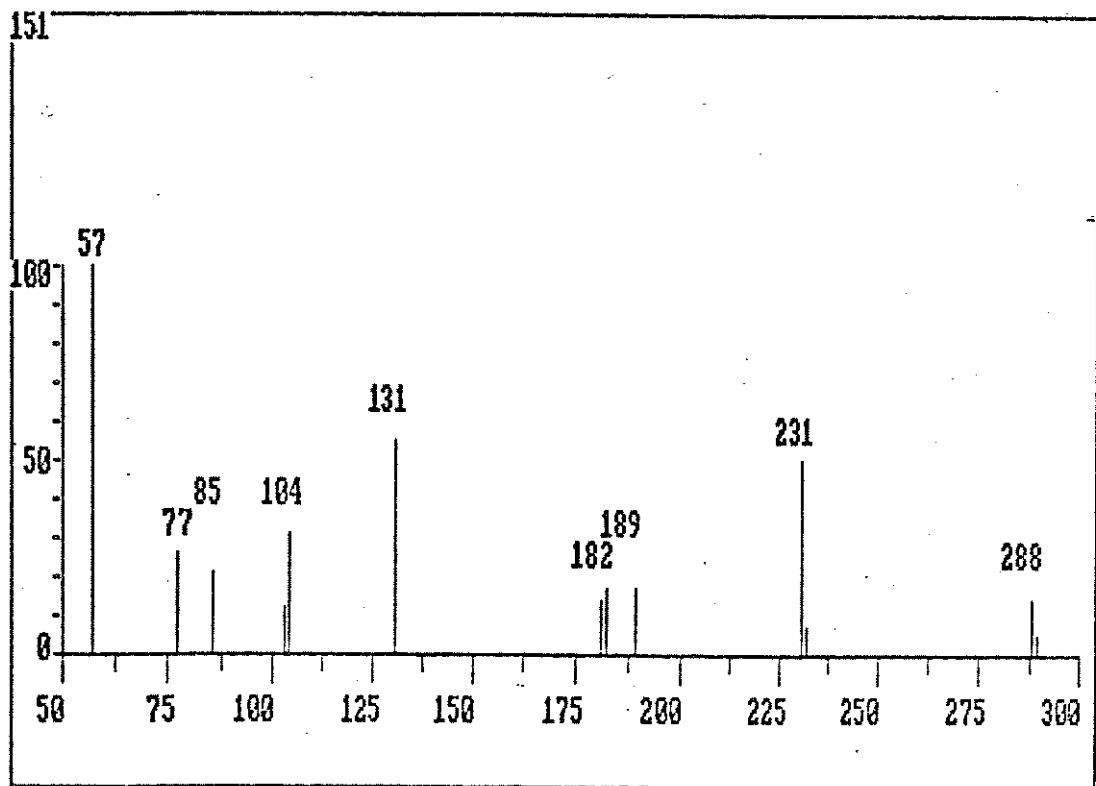
- 156 - R.Andrisano, A.S.Angiolini e S.Marzzocchi, *Tetrahedron*, 913 (1973)
- 157 - A.Samaddar, S.Konar e D.Nasipuri, *J.Chem.Soc.Perkin Trans I*, 1449 (1983)
- 158 - S.Yamaguchi e K.Kabuto, *Bull.Soc.Chem.Jpn*, 50, 3033 (1977)
- 159 - L.Angiolini e G.Gotarelli, *Tetrahedron*, 26, 421 (1970)
- 160 - R.Andrisano e L.Angeolini, *Tetrahedron*, 26, 5247 (1970)
- 161 - C.F.Huebner e H.A.Troxel, *J.Org.Chem.*, 18, 736 (1953)
- 162 - G.Grizzard, L.Cronenberger e H.Pacheco, *Bull.Soc.Chim.Fr.*, 1070 (1973)
- 163 - J.R.Dimmock, D.K.Kowal, W.A.Turner, P.J.Smith, L.M.Noble e W.J.Pannekoek, *J.Pharm.Sci*, 67, 401 (1978)
- 164 - S.Moriguchi, S.Ose e H.Takamatsu, *Yakugaku Zasshi*, 82, 1230 (1962)
- 165 - J.J.Denton, V.A.Lanson, W.B.Neier e R.J.Turner, *J.Am.Chem.Soc*, 71, 2051 (1949)
- 166 - L.Angiolini, P.Costa-Bizzarri, G.Scapini e M.Tramontini, *Tetrahedron*, 2137 (1981)

- 167 - L. Angiolini e M. Tramontini, *J. Am. Chem. Soc.*, **39**, 2056 (1974)
- 168a- D.J. Cram e F.A. ABD Elhafez, *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 5828 (1952)
- 168b- D.J. Cram e K.R. Kopecky, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 2748 (1968)
- 169a- D.J. Cram e D.R. Wilson, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 1249 (1963)
- 169b- T.J. Leiterg e D.J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 4011 (1968)
- 169c- T.J. Leiterg e D.J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 4019 (1969)
- 170 - M.J. Lyapova e B.J. Kurtev, *Chem. Ber.*, **102**, 3739 (1969)
- 171 - M.J. Lyapova e B.J. Kurtev, *Chem. Ber.*, **104**, 131 (1971)
- 172 - M.J. Lyapova, B.J. Kurtev e I.G. Pojarlieff, *J. Chem. Res. (s)*, **62** (1983)
- 173 - J. Barluenga, B. Olano e S. Fustero, *J. Org. Chem.*, **50**, 4052 (1985)
- 174 - R. Lukes, K. Blaha e J. Kovar, *Coll. Czech. Chem. Comm.*, **23**, 306 (1958)
- 175 - H.C. Beyerman, W. Eveleens e Y.M.F. Muller, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas.*, **75**, 63 (1956)
- 176 - R. Lukes, J. Kovar e K. Blaha, *Coll. Czech. Comm.*, **21**, 1475 (1956)
- 177 - M.-J. Briene, C. Fouquey e J. Jaques, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 2395 (1969)
- 178 - H. Hamano e S. Okuda, *Chem. Pharm. Bull.*, **22**, 1348 (1974)
- 179 - I.P. Boiko, Y.F. Malina, O.I. Zhuk, Y.Y. Samitov e B.V. Unkovskii, *Zh. Organ. Khim.*, **12**, 80 (1976)
- 180 - K.-M. Chen, G.E. Hardtmann, K. Prasad, O. Repic e M.J. Shapiro, *Tetrahedron Lett.*, 155 (1987)

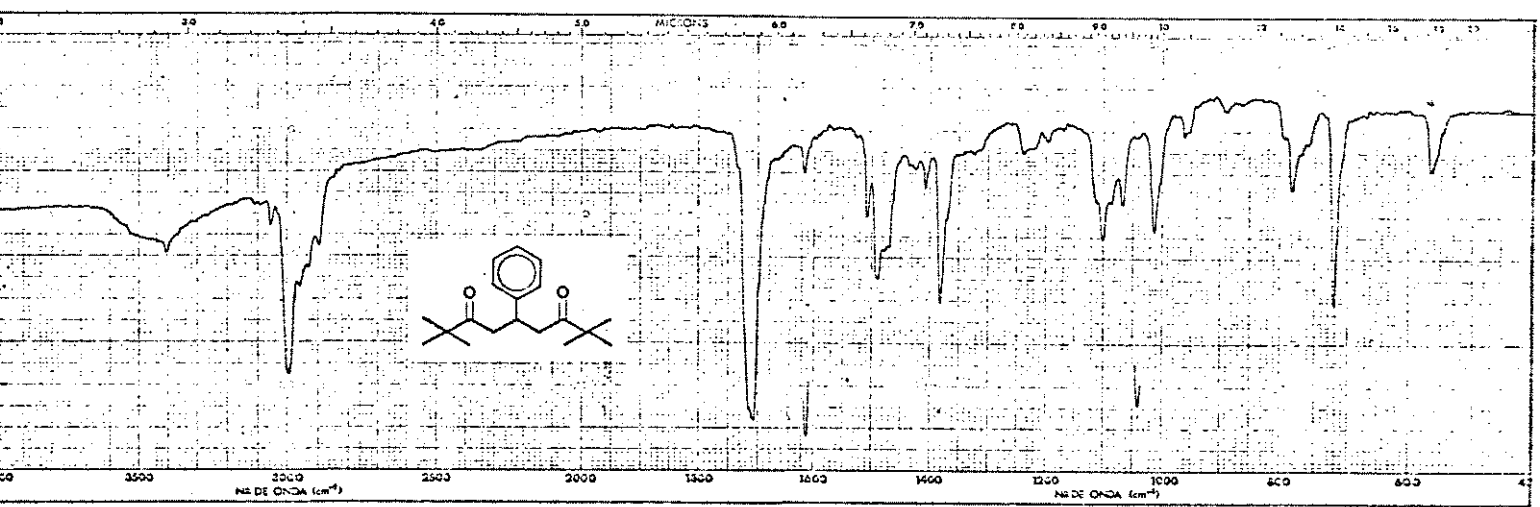
- 181 - V.Jager e V.Buss, *Liebigs Ann.Chem.*, 101 (1980)
- 182 - N.Allinger, *J.Am.Chem.Soc.*, 99, 8127 (1977)
- 183 - M.Hudlicky em "*Reductions in organic Chemistry*" Ellis Horwood Limited Publishers, Chichester, West Sussex, England 1986
- 184 - T.H.Lowry e K.S.Richardson em "*Mechanism and Theory in Organic Chemistry*" Harper and Row publishers, New York 1981
- 185 - N.T.Anh em "*Topics in Current Chemistry*, 88, 145 (1980)
- 186 - C.Fouquey, J.Jaques, L.Angiolini e M.Tramontini, *Tetrahedron*, 2801 (1974)
- 187 - R.A.Pilli, D.Russowsky e L.C.Dias, (submetido)
- 188 - T.Nakata e T.Oishi, *Tetrahedron Lett.*, 1641 (1980)
- 189 - T.Nakata, Y.Tani, M.Hatozaki e T.Oishi, *Chem. Pharm. Bull.*, 32, 1411 (1984)
- 190 - H.C.Brown e S.Krishnamurthy, *Tetrahedron*, 567 (1979)
- 191 - E.Osawa and H.Musso, em "*Topics in Stereochemistry*", 113, 117 (1982)
- 192 - J.March, em "*Advanced Organic Chemistry*", Wiley-Interscience Publication, New York 1985



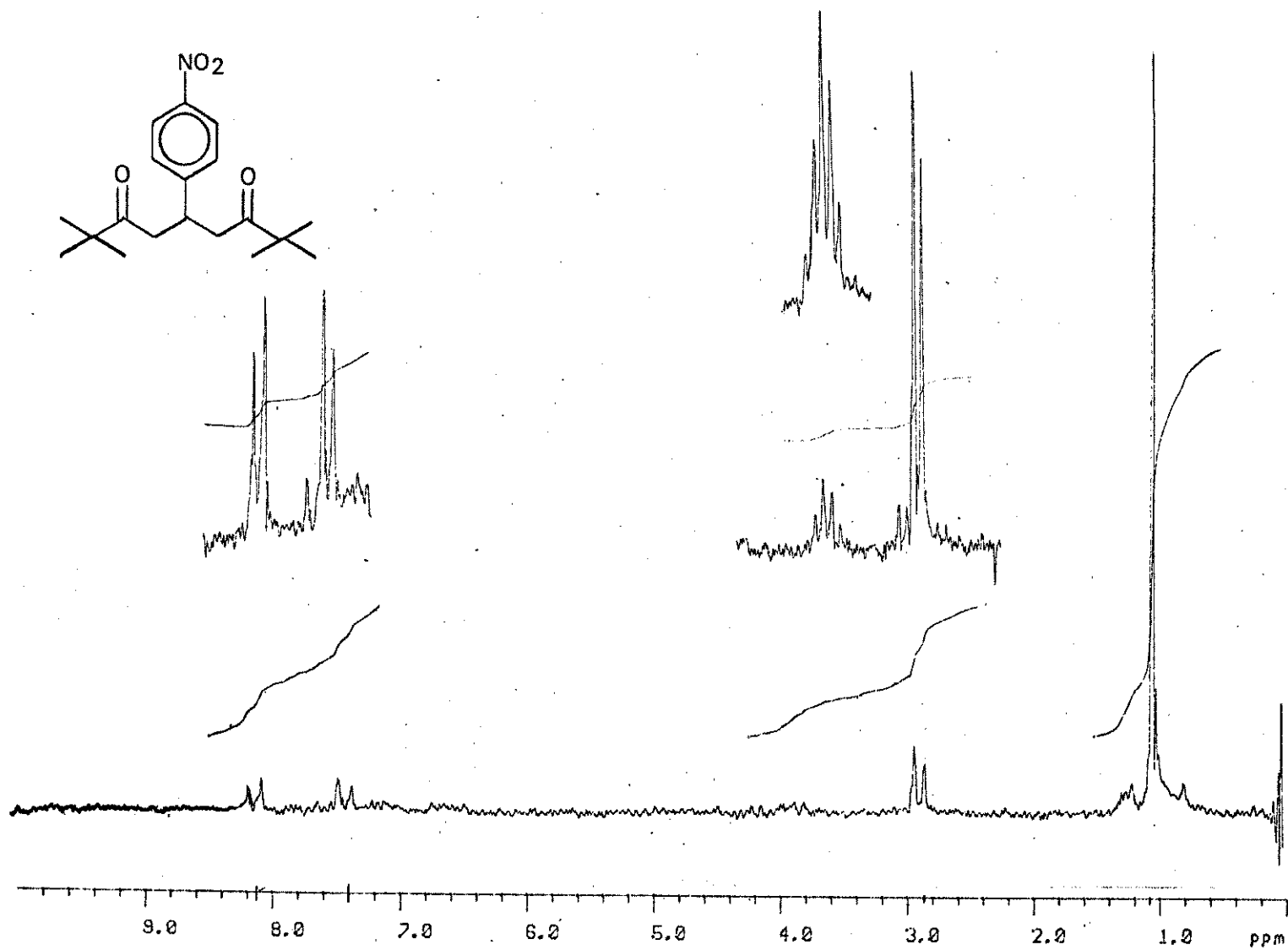
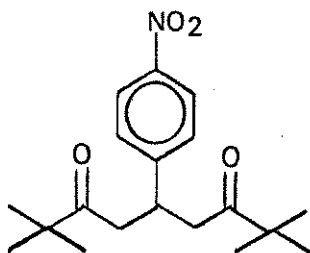
E1 - ¹H-RMN (60 MHz, CDCl₃) - composto 88



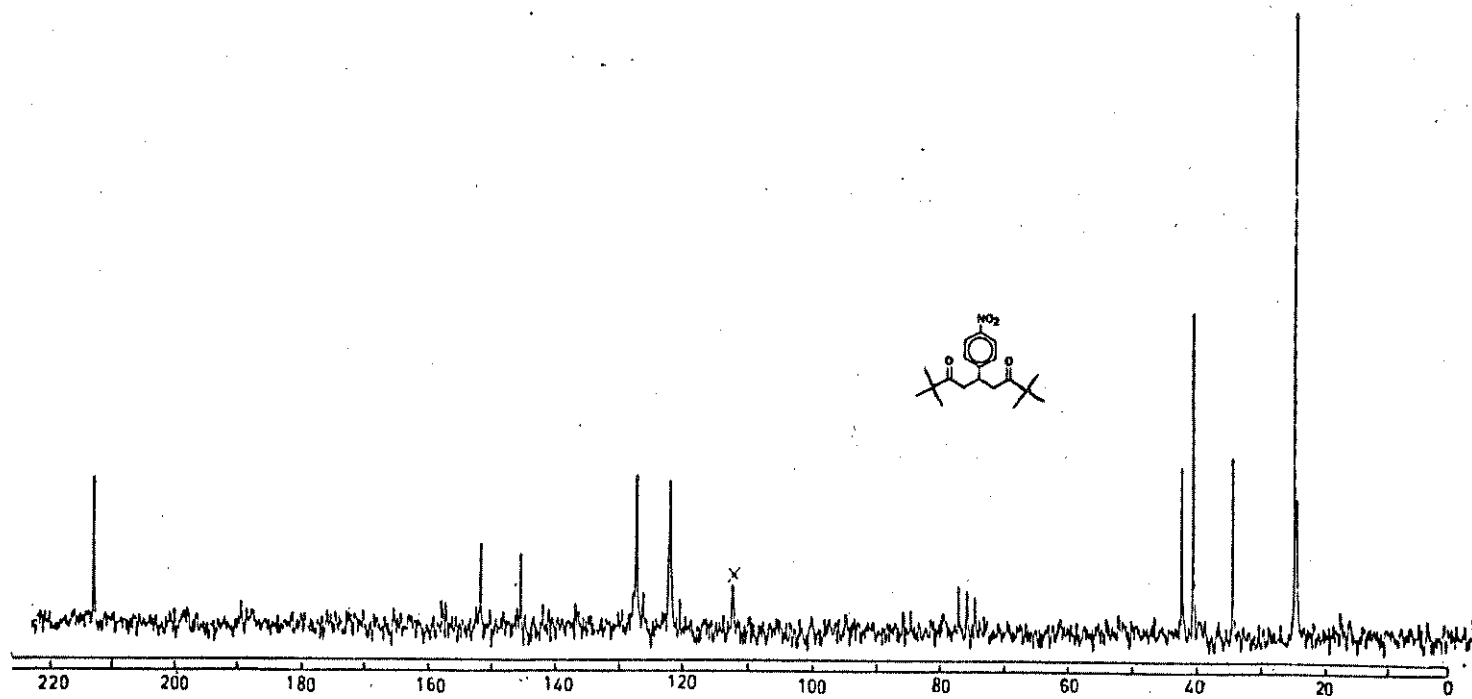
E2 - E.M. - composto 88



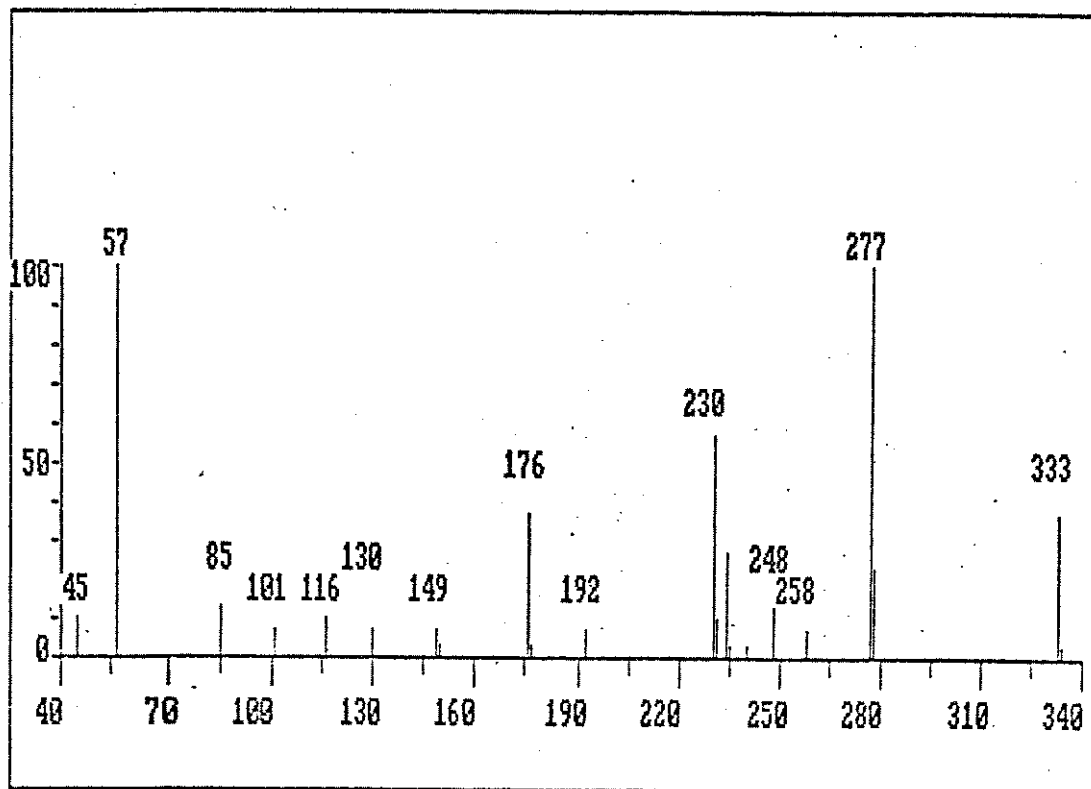
E3 - I.V. (KBr) - composto 88



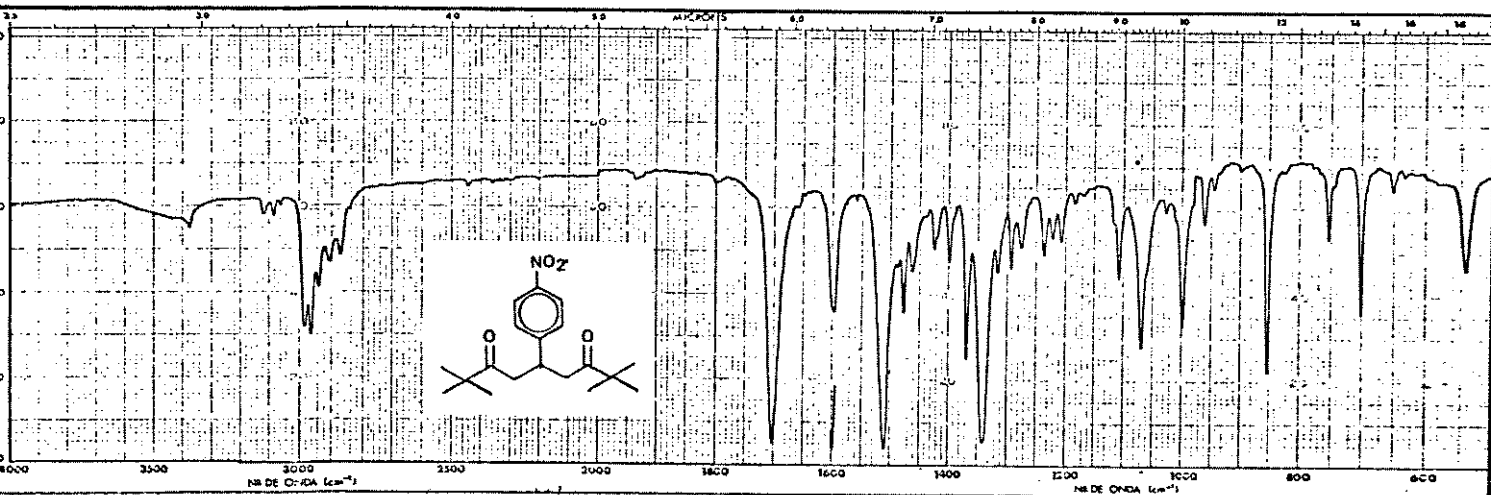
E4 - ¹H-RMN (80 MHz, CDCl₃) - composto 89



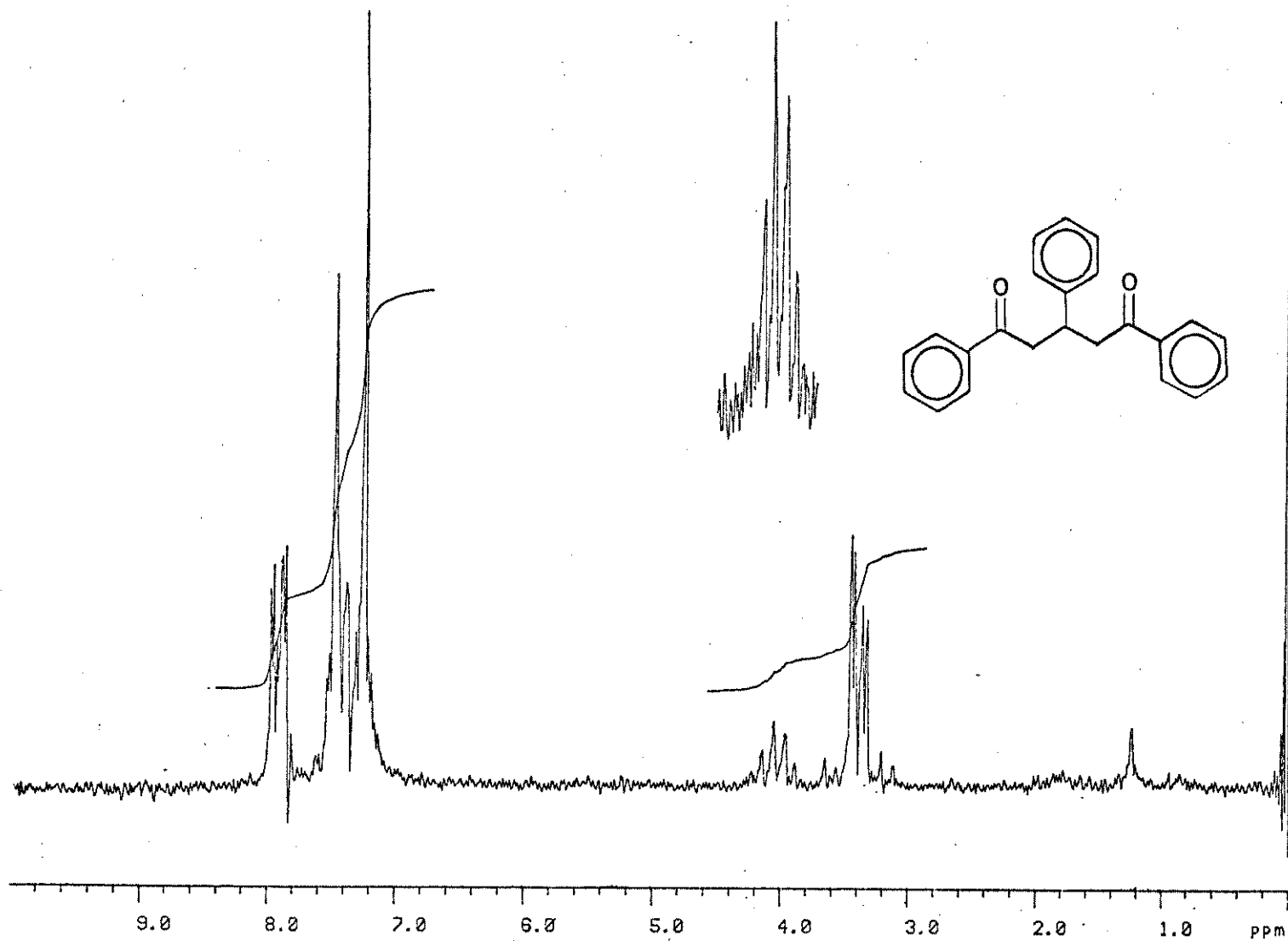
E5 - ^{13}C -RMN (25,2 MHz, CDCl_3) - composto 89



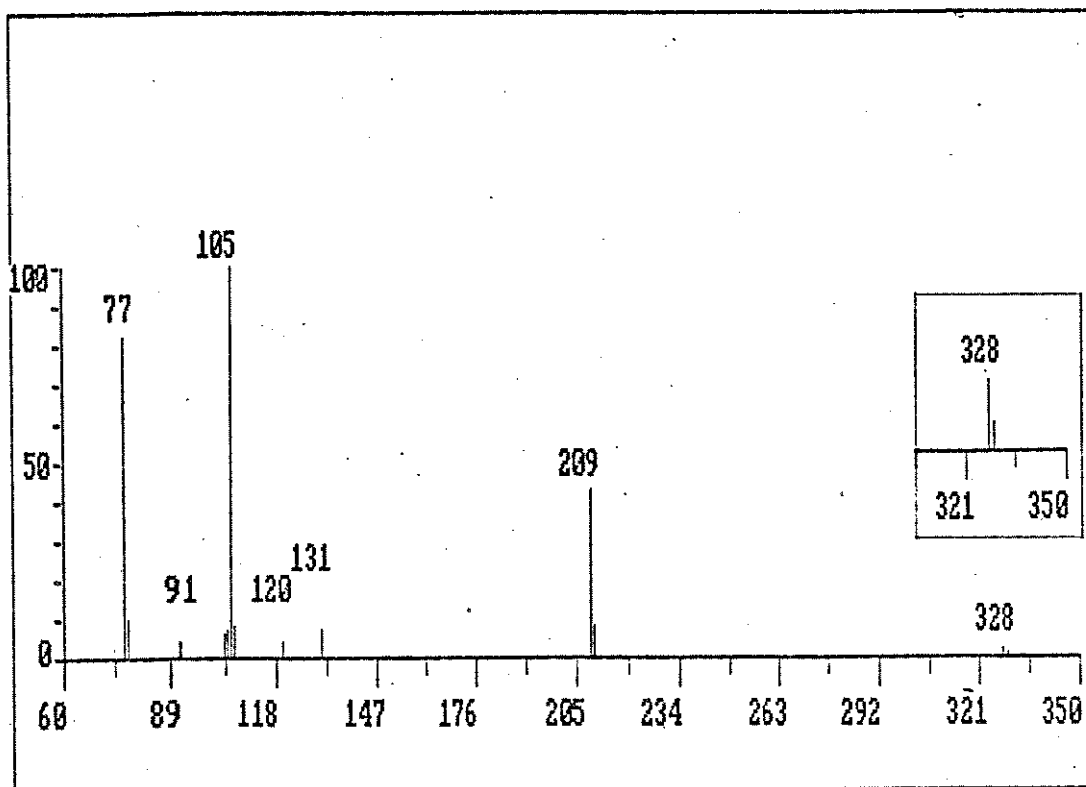
E6 - E.M. - composto 89



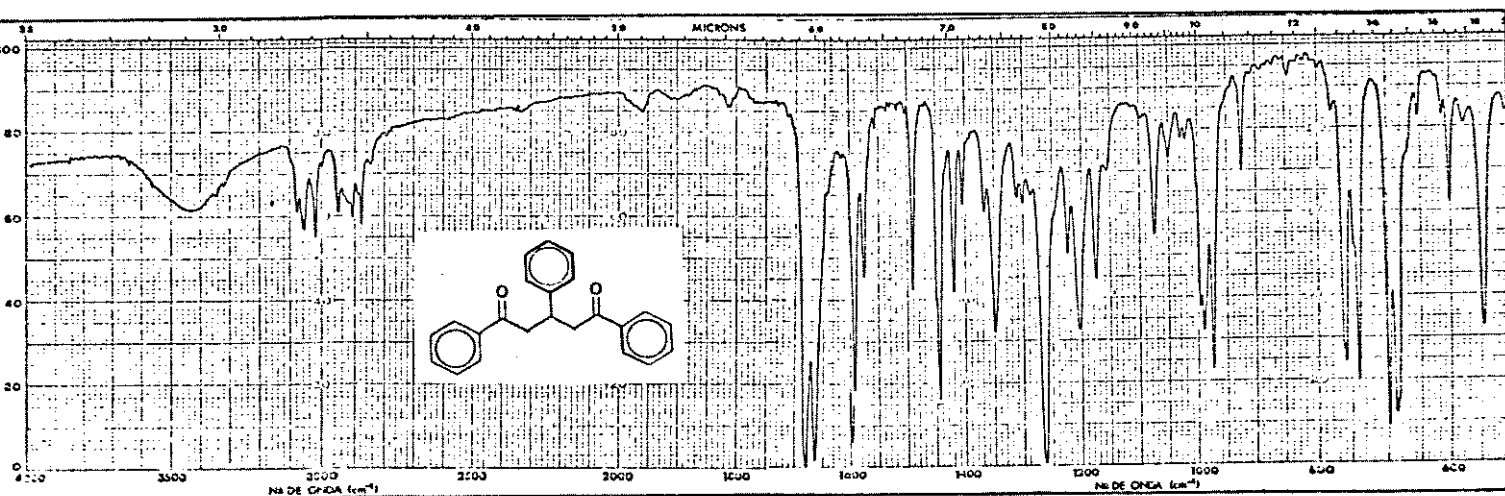
E7 - I.V. (KBr) - composto 89



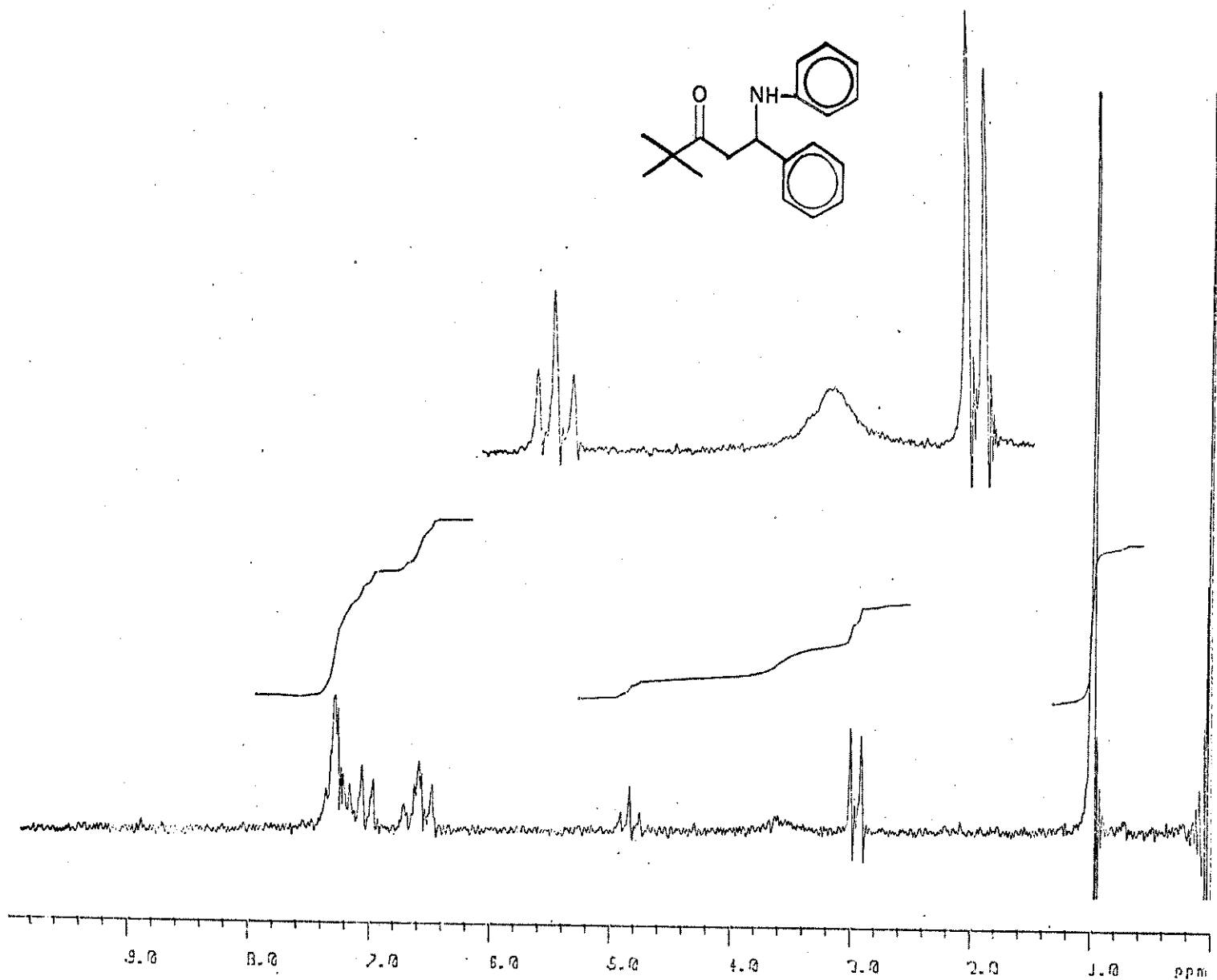
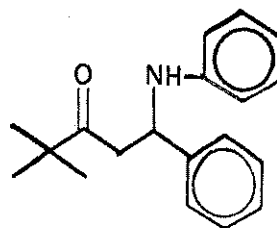
E8 - ^1H -RMN (80 MHz, CDCl_3) - composto 91



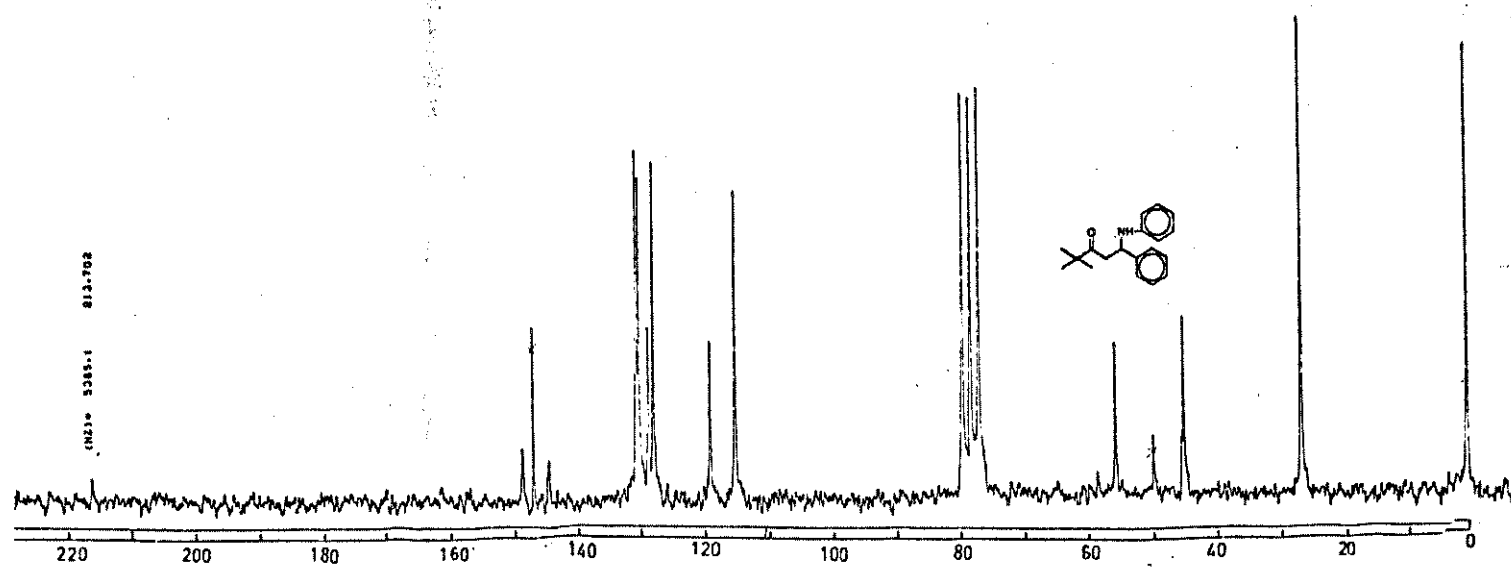
E9 - E.M. - composto 91



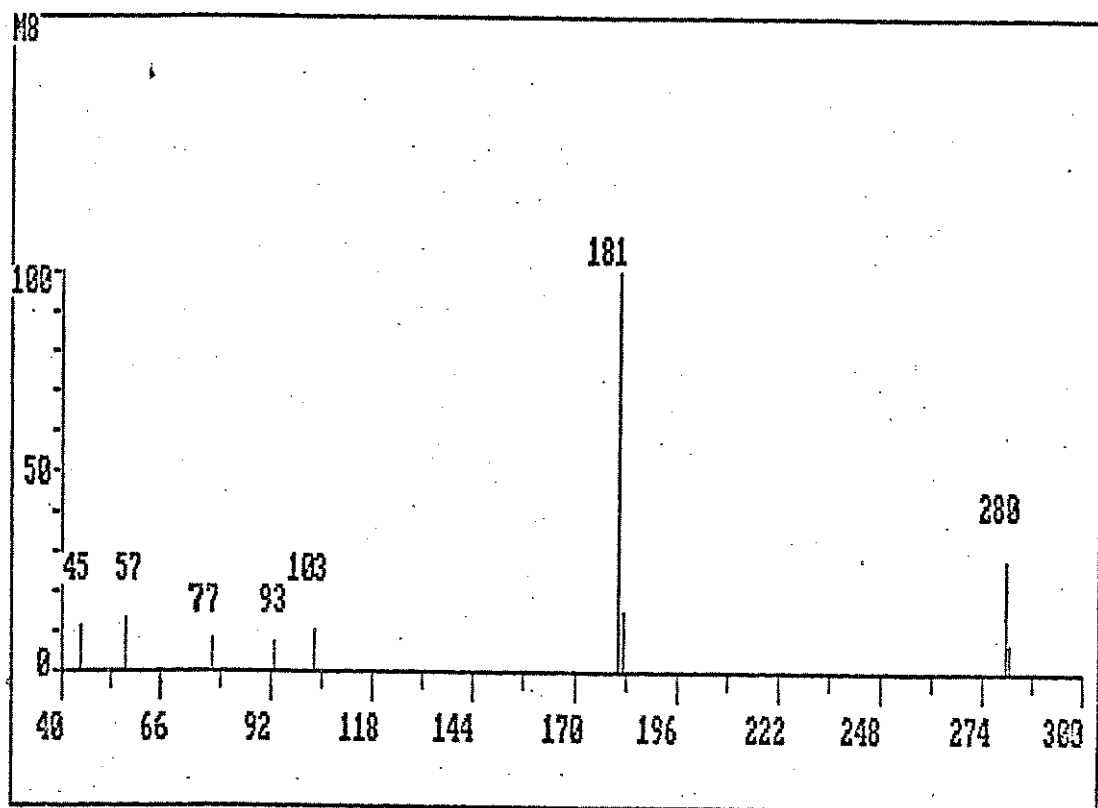
E10 - I.V. (KBr) - composto 91



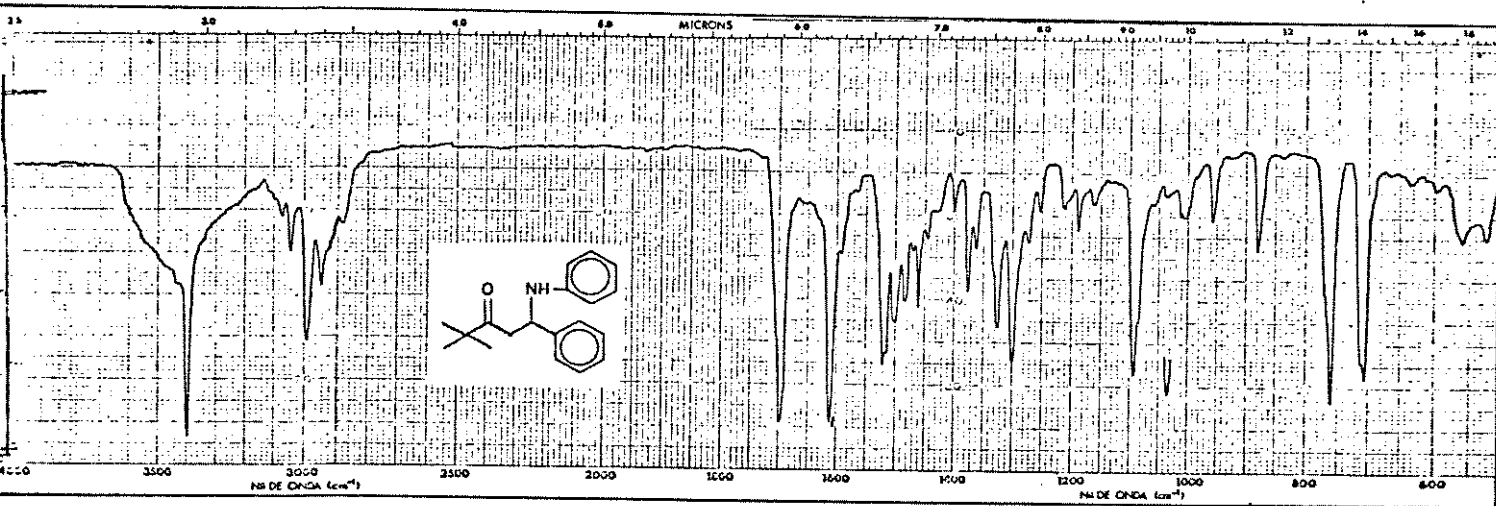
E11 - ^1H -RMN (80 MHz, CDCl_3) - composto 109



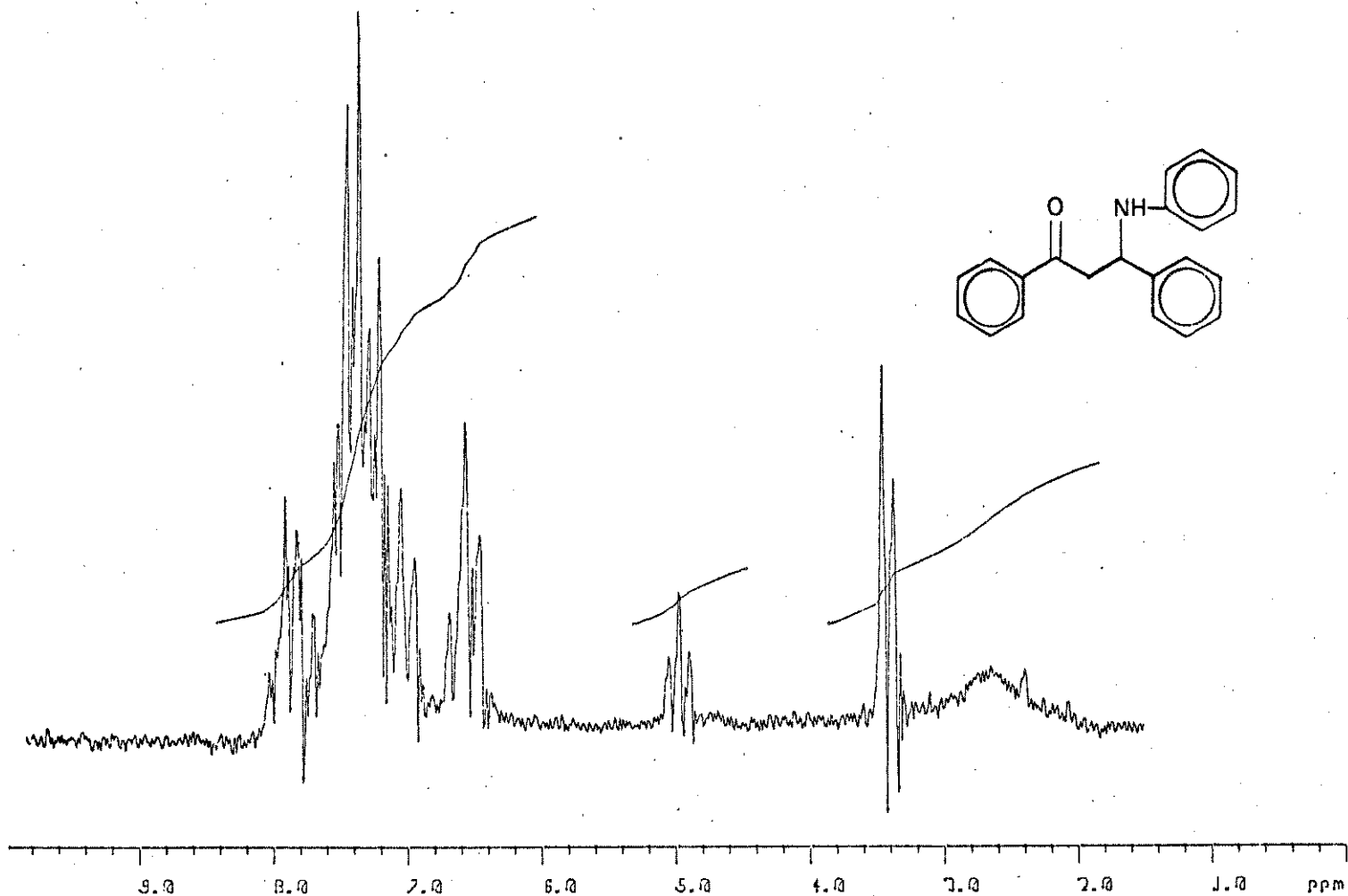
E12 - ^{13}C -RMN (25,2 MHz, CDCl_3) - composto 109



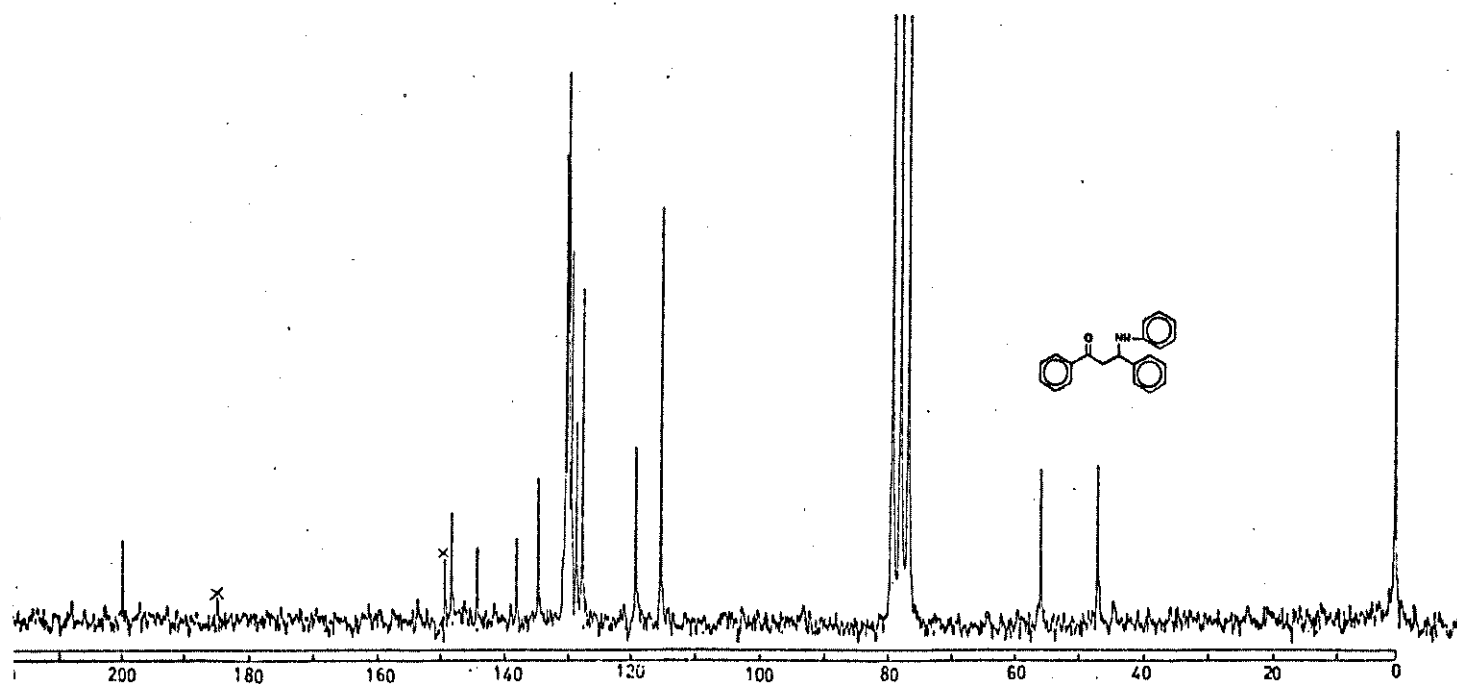
E13 - E.M. - composto 109



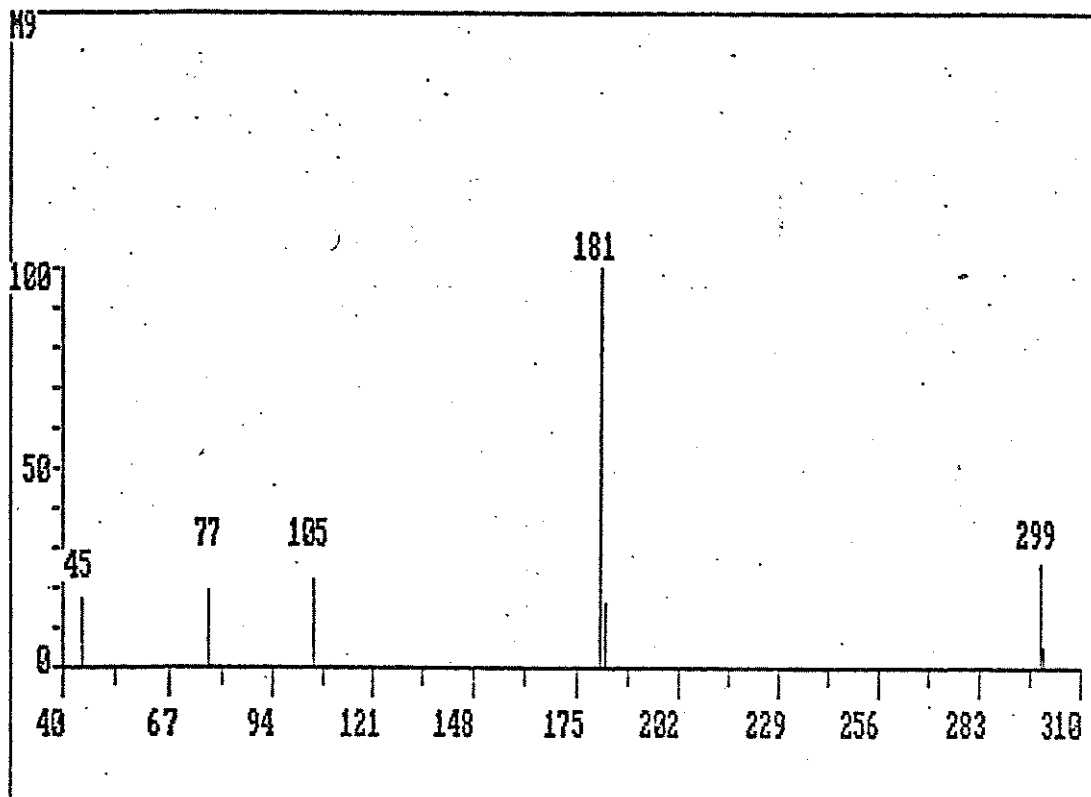
E14 - I.V. (KBr) - composto 109



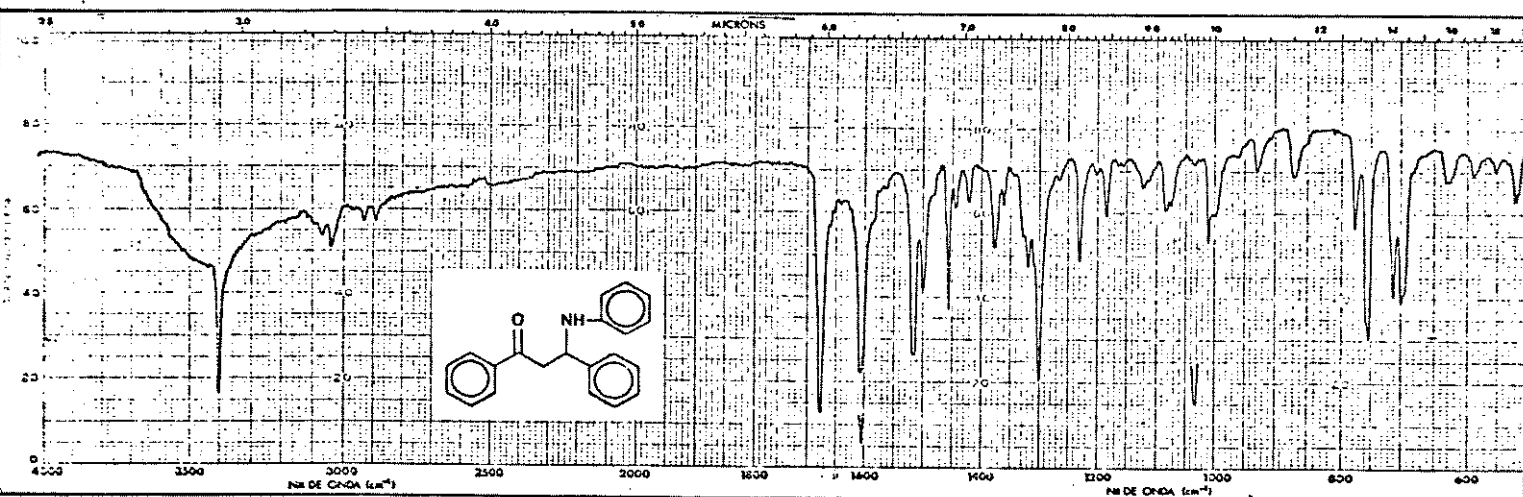
E15 - ^1H -RMN (80 MHz, CD_3CN) - composto 110



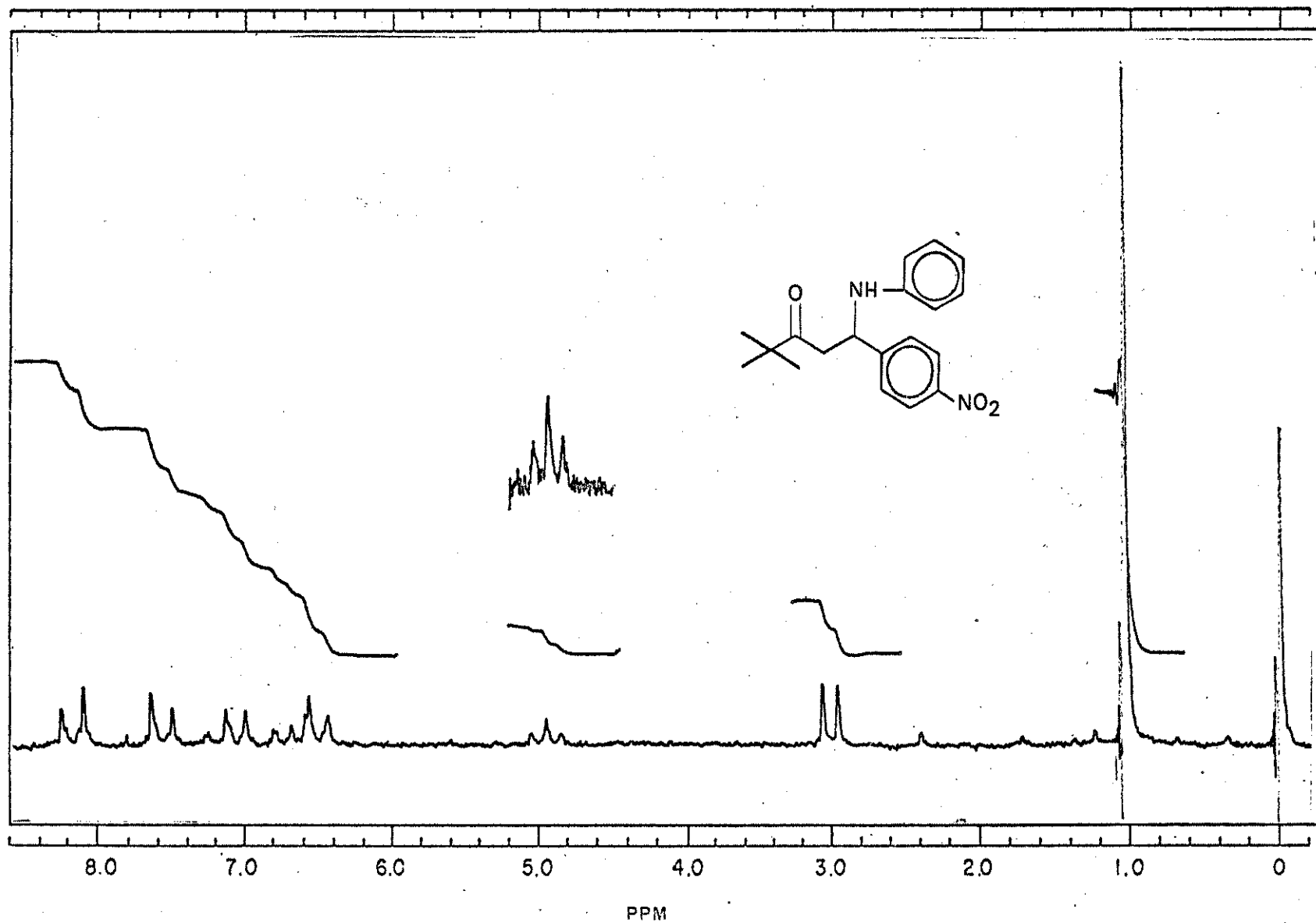
E16 - ^{13}C -RMN (25,2 MHz, CDCl_3) - composto 110



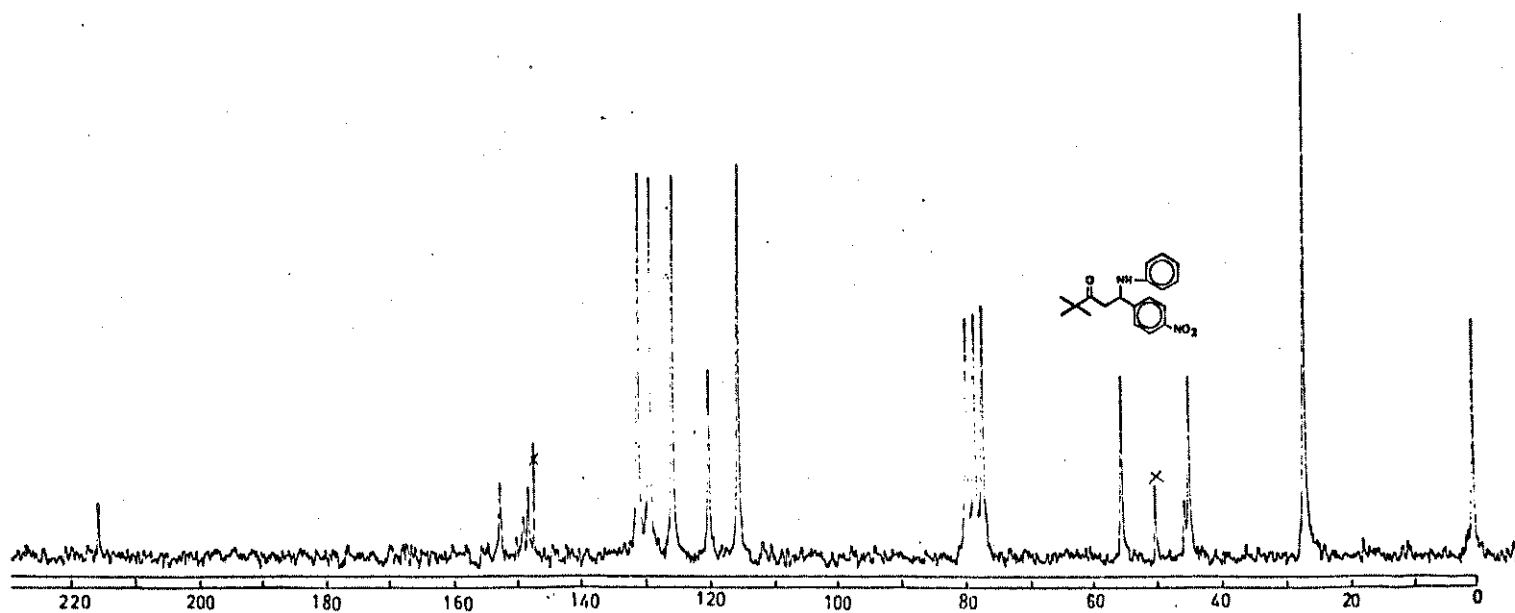
E17 - E.M. - composto 110



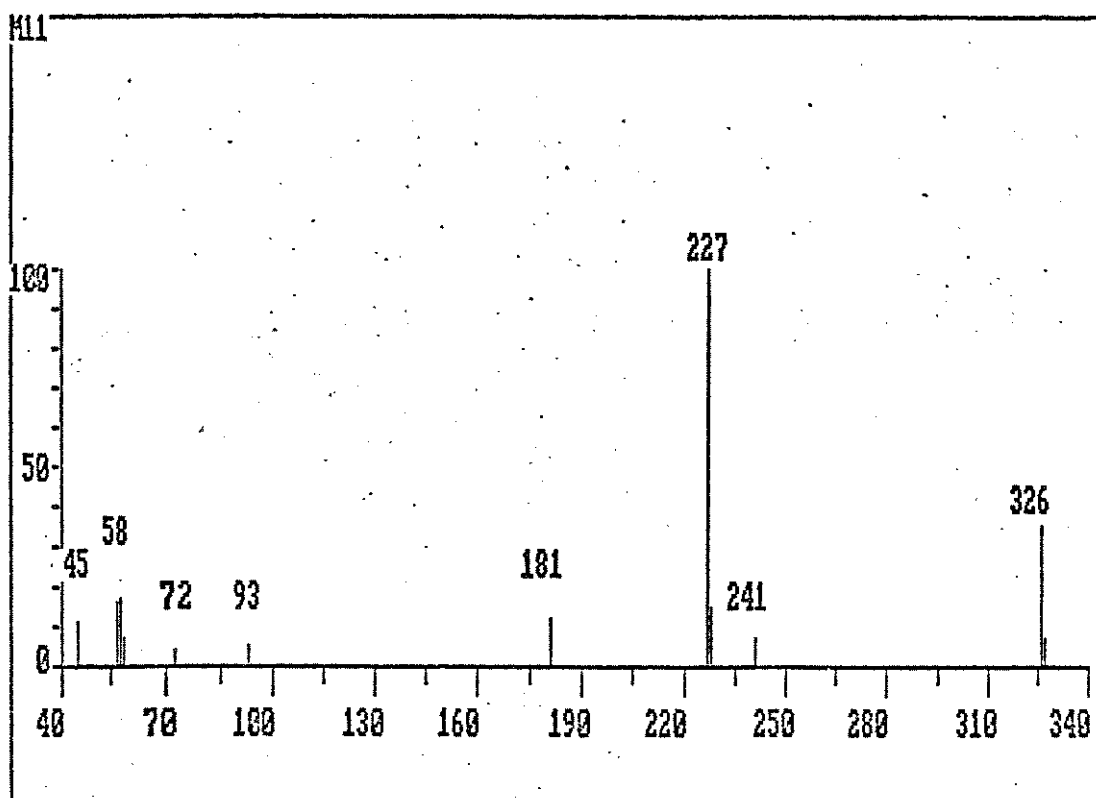
E18 - I.V. (KBr) - composto 110



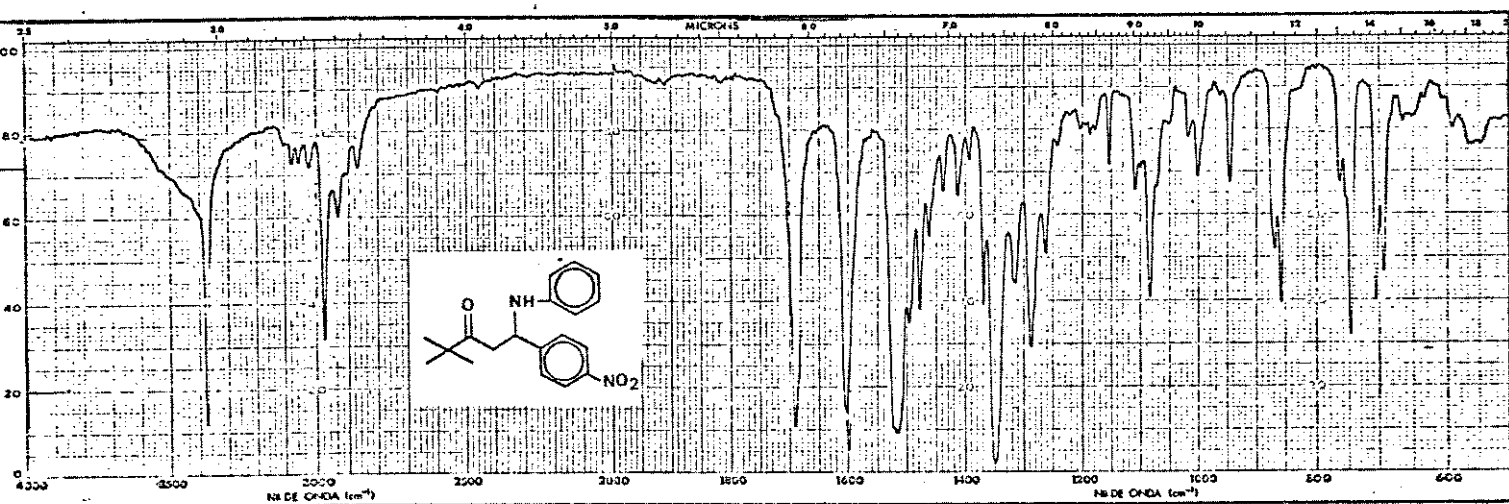
E19 - ^1H -RMN (60 MHz, CDCl_3) - composto 111



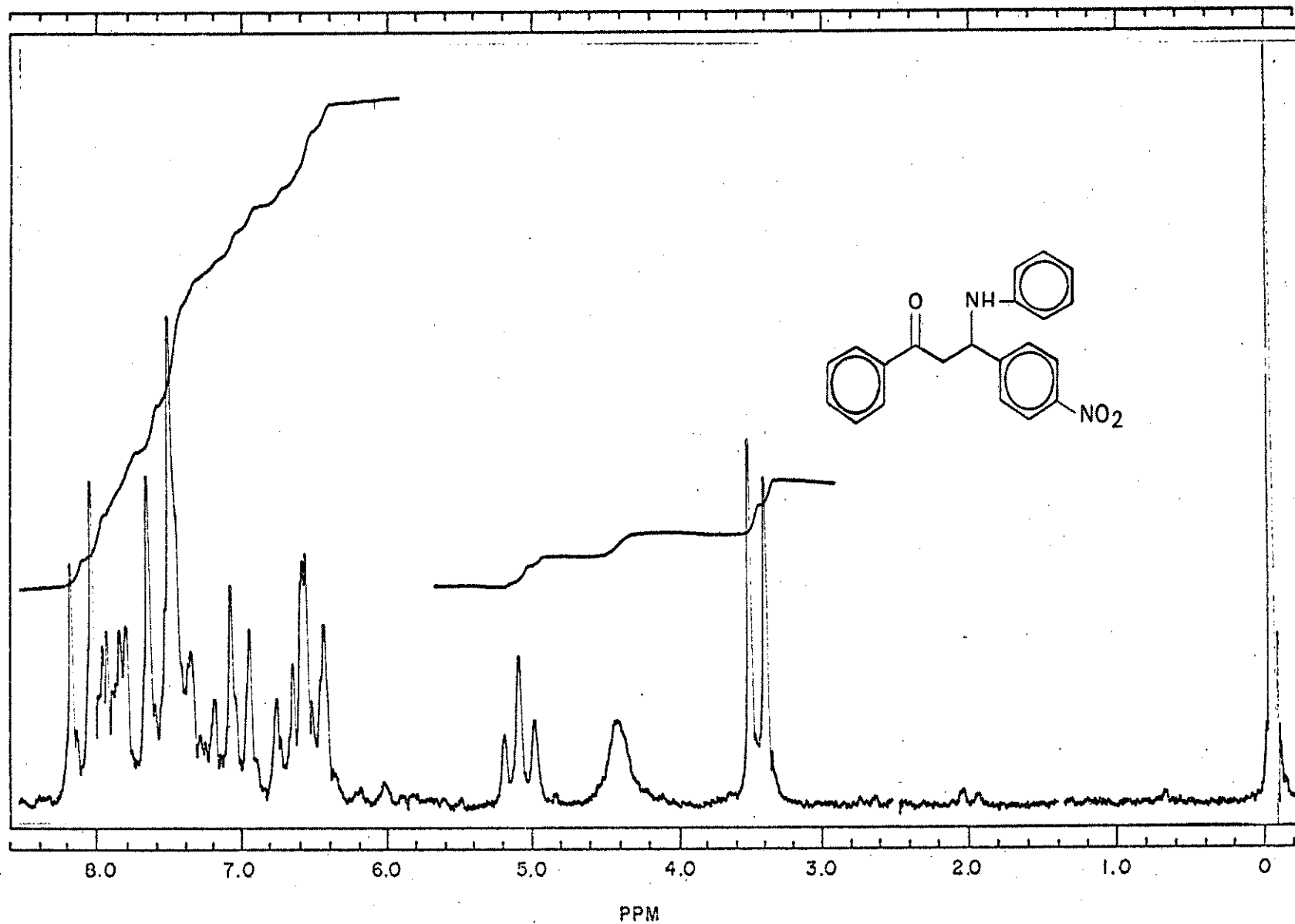
E20 - ^{13}C -RMN (25,2 MHz, CDCl_3) - compostp 111



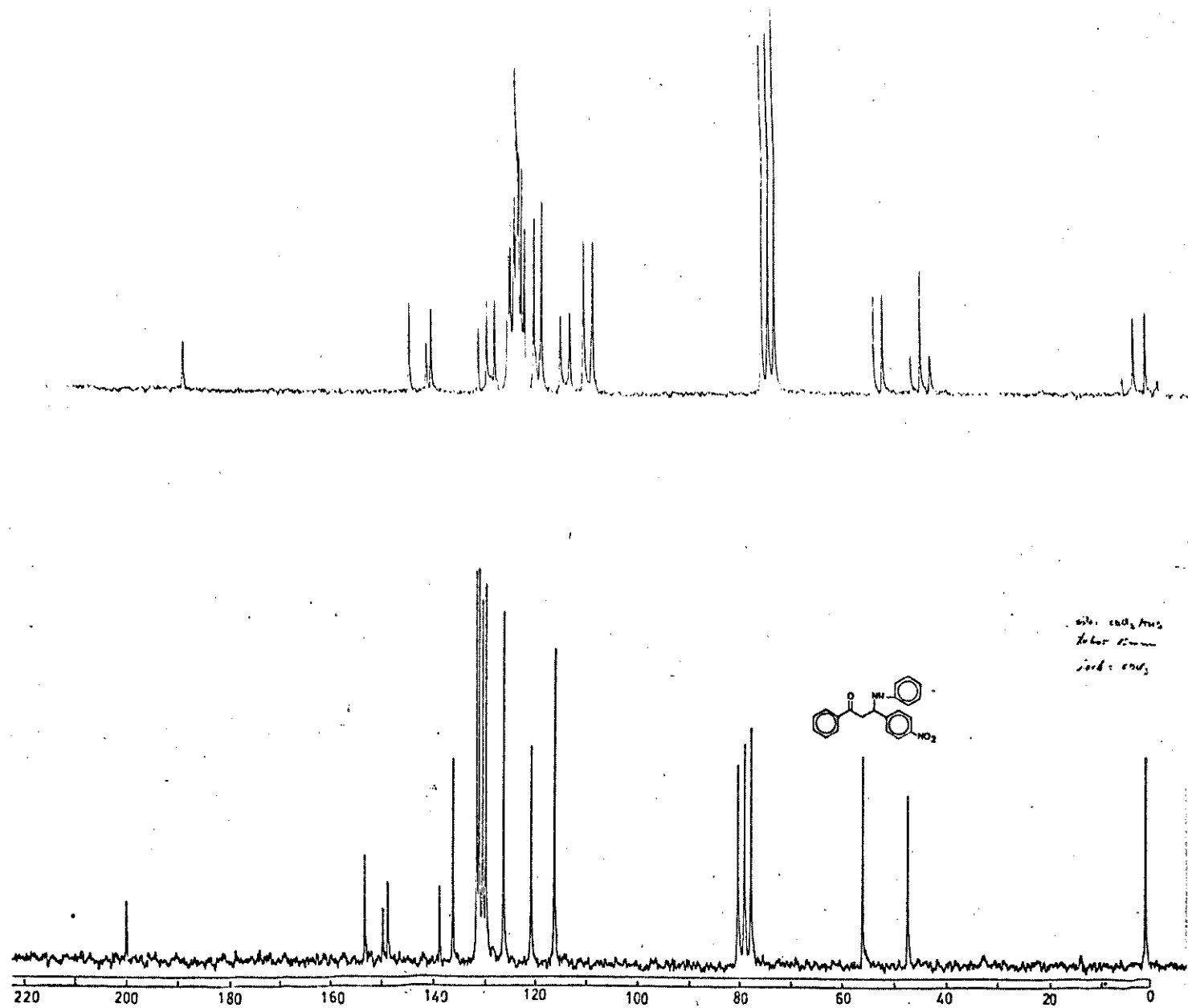
E21 - E.M. - composto 111



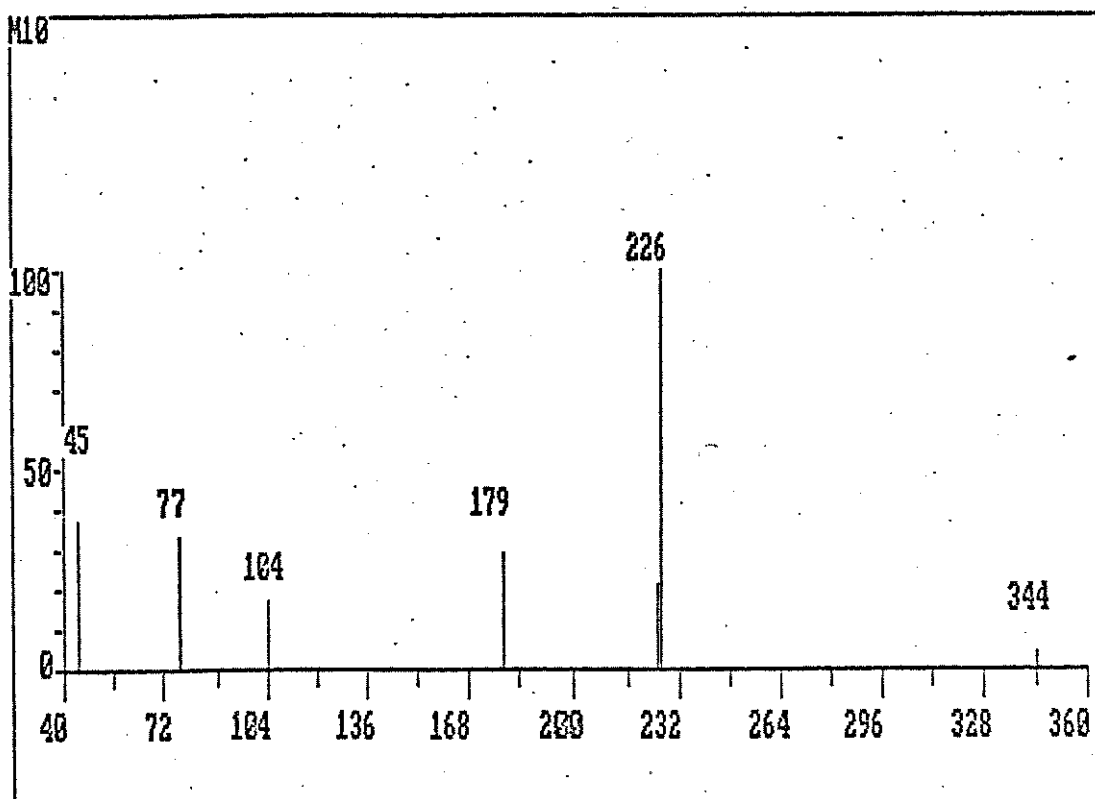
E22 - I.V. (KBr) - composto 111



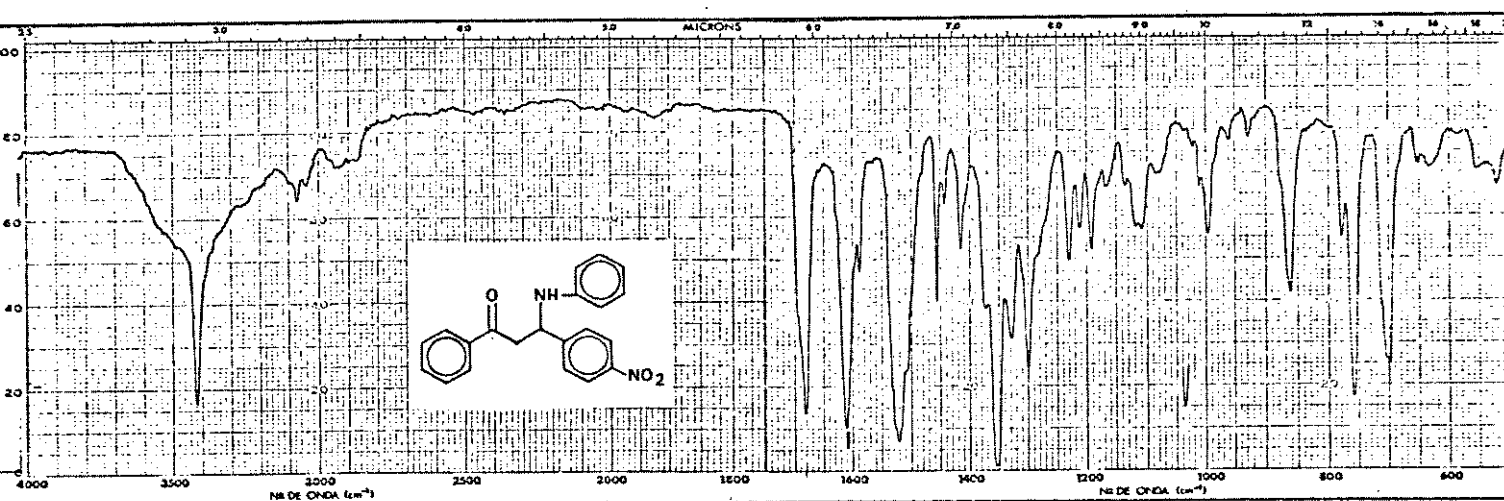
E23 - ^1H -RMN (60 MHz, CDCl_3) - composto 112



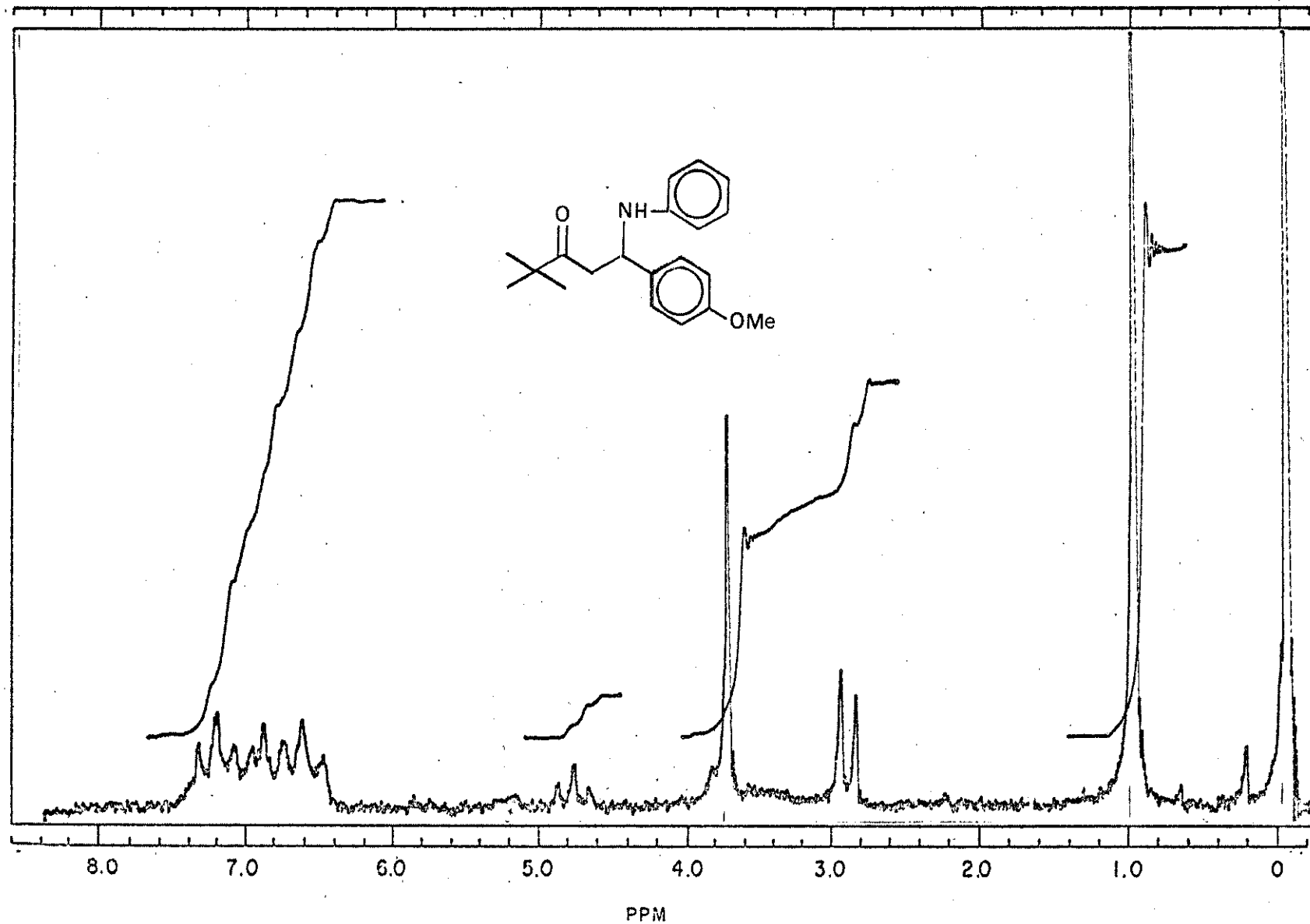
E24 - ^{13}C -RMN (25,2 MHz, CDCl_3) - composto 112



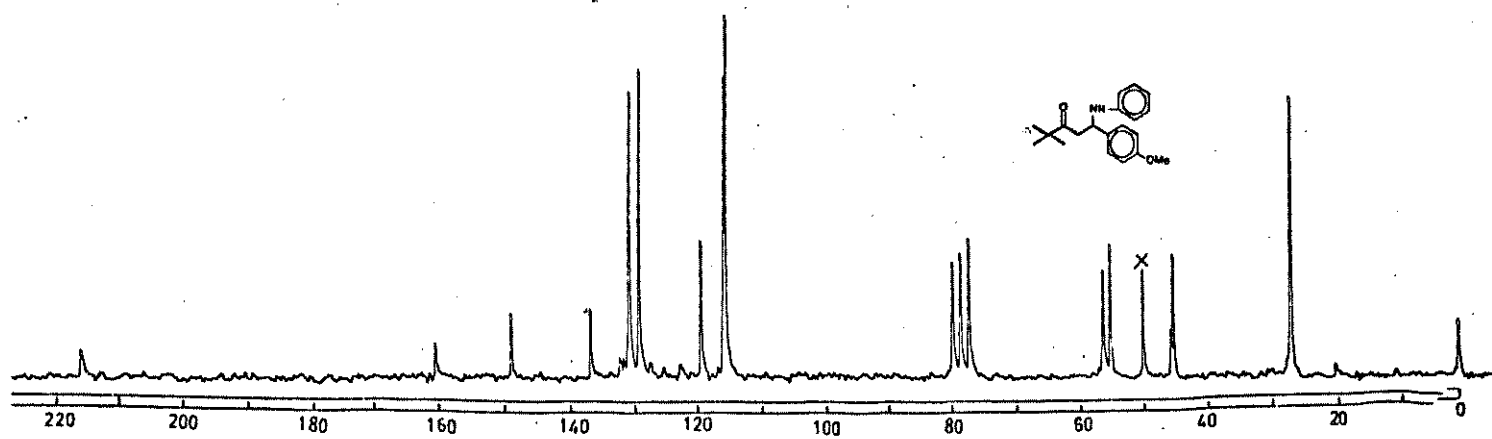
E25 - E.M. - composto 112



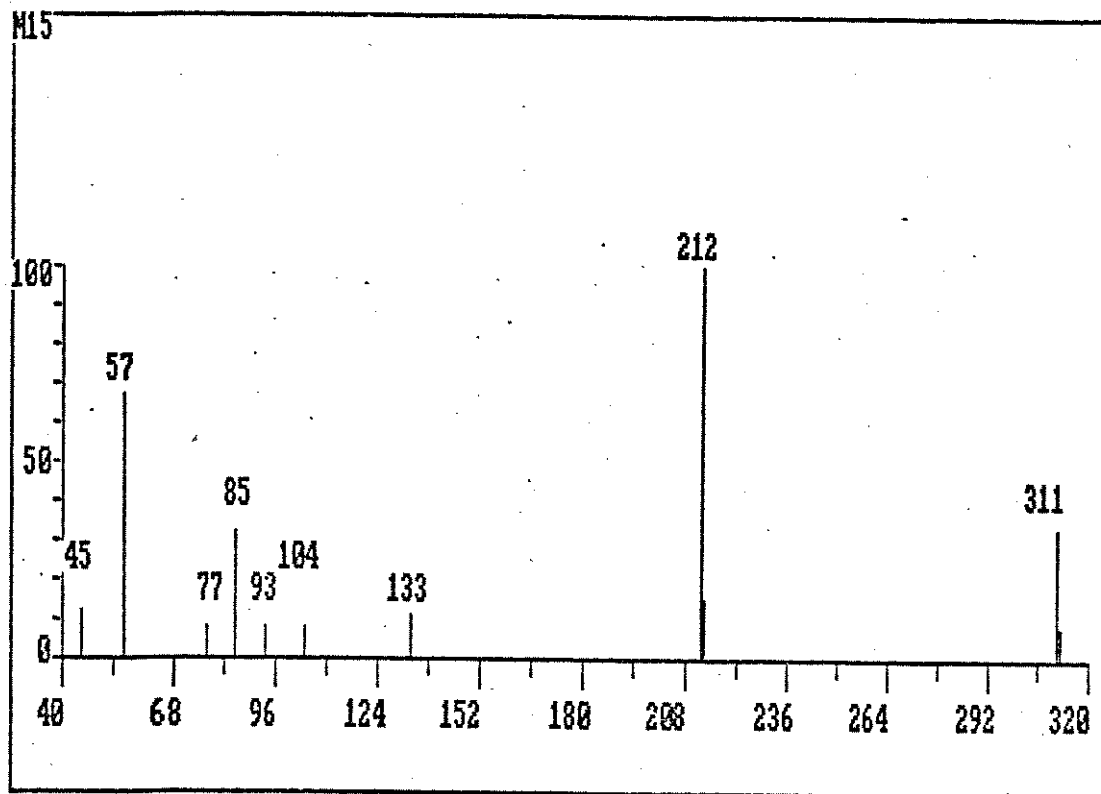
E26 - I.V. (KBr) - composto 112



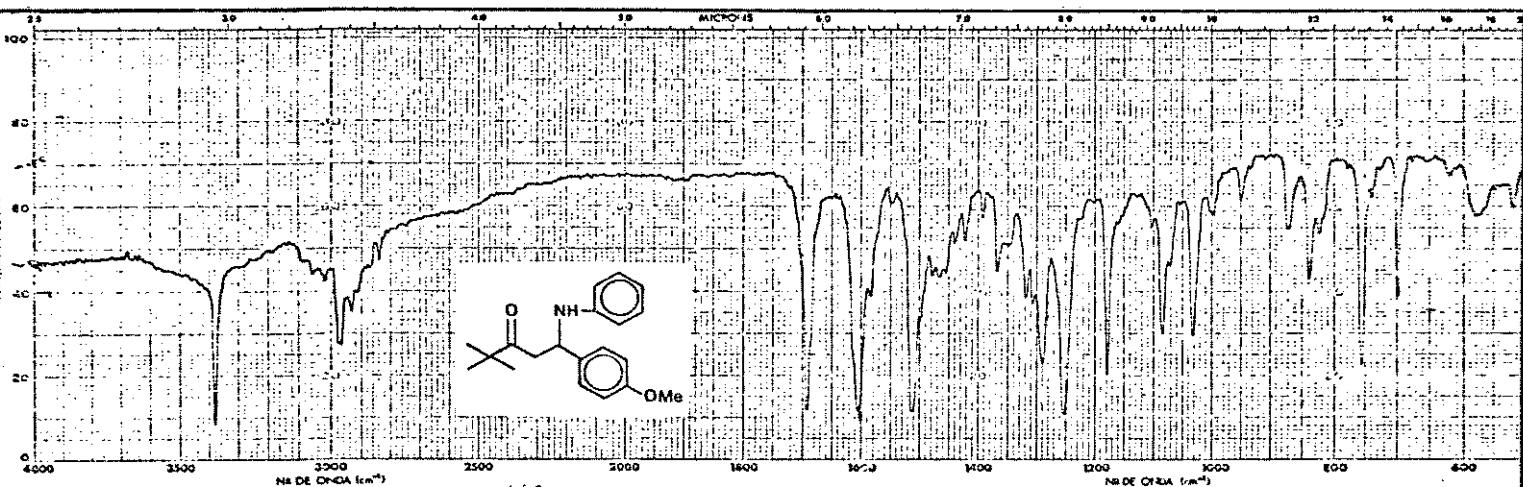
E27 - ¹H-RMN (60 MHz, CDCl₃) - composto 113



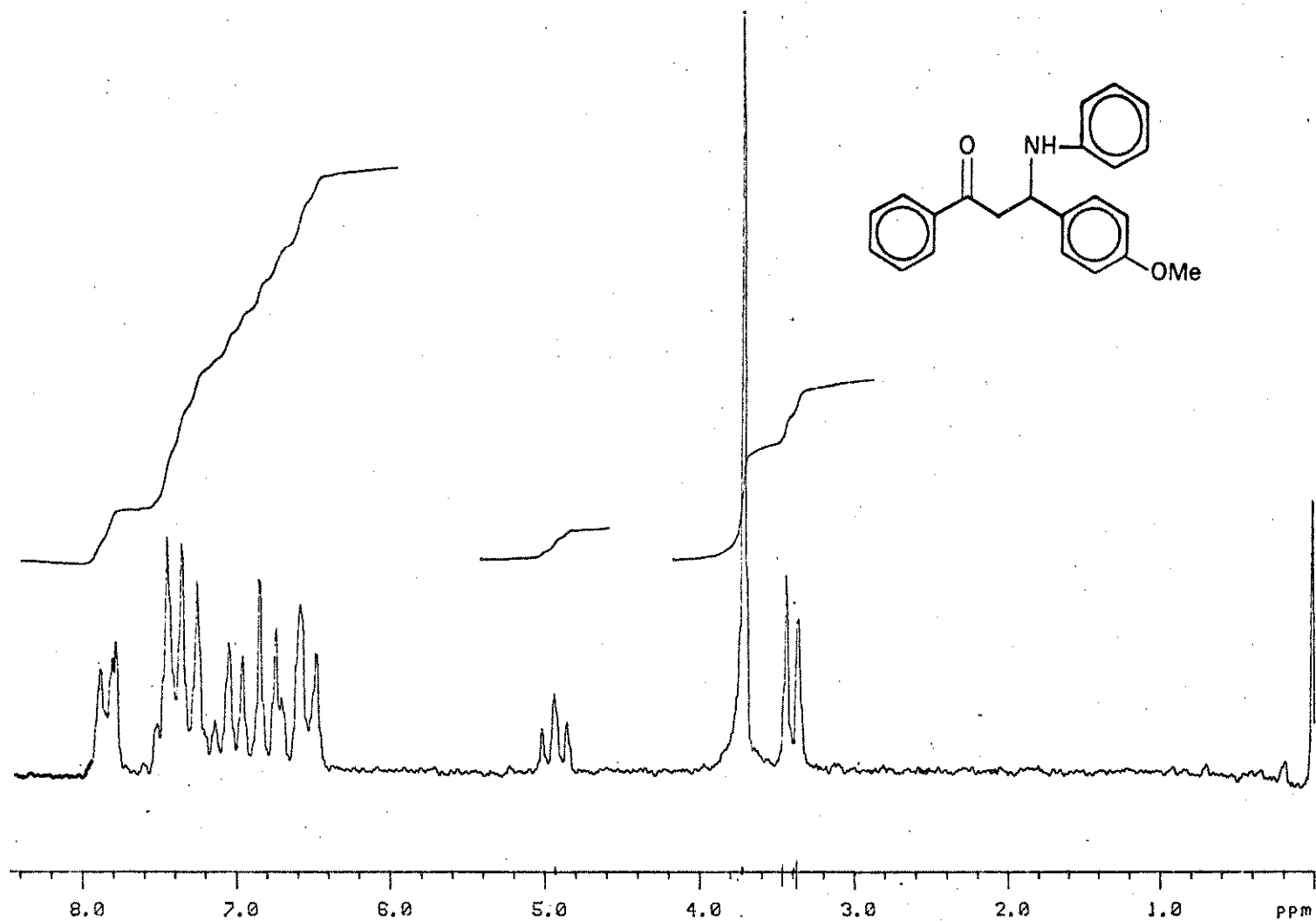
E28 - ^{13}C -RMN (25,2 MHz, CDCl_3) - composto 113



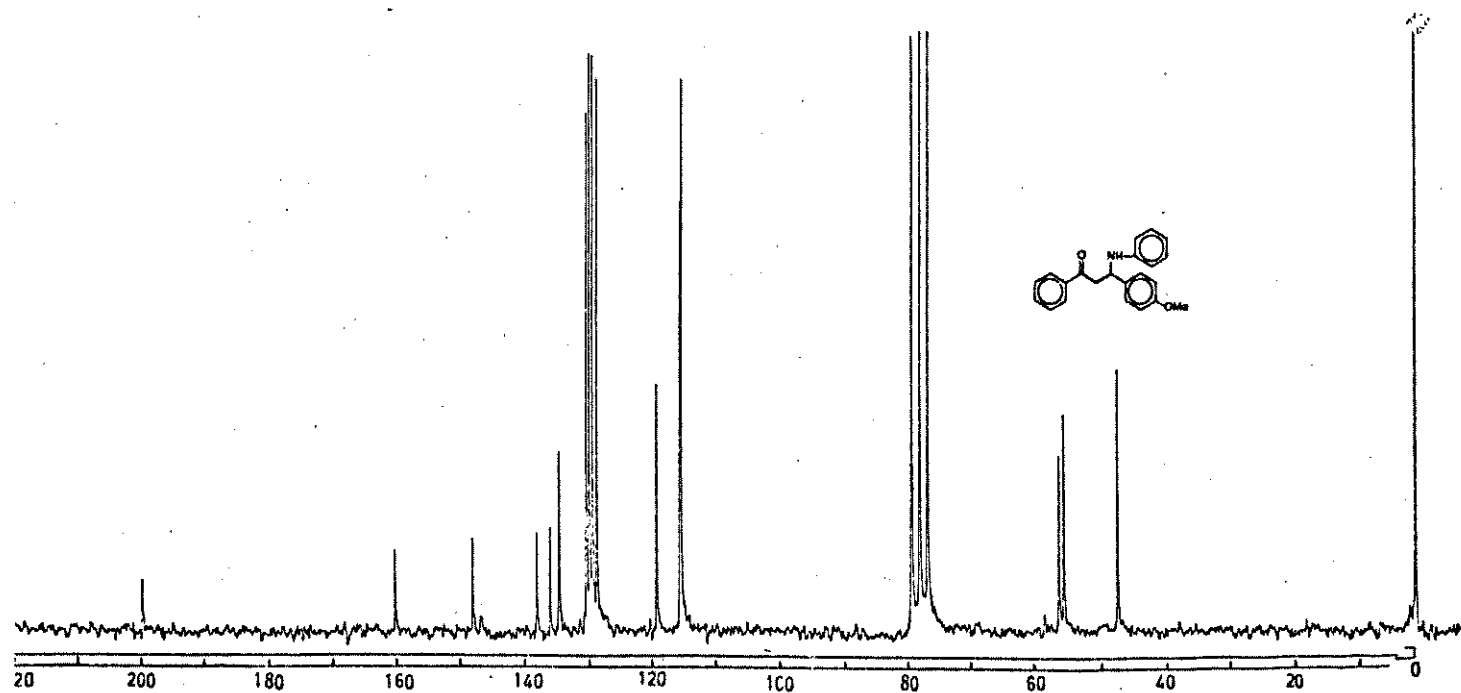
E29 - E.M. - composto 113



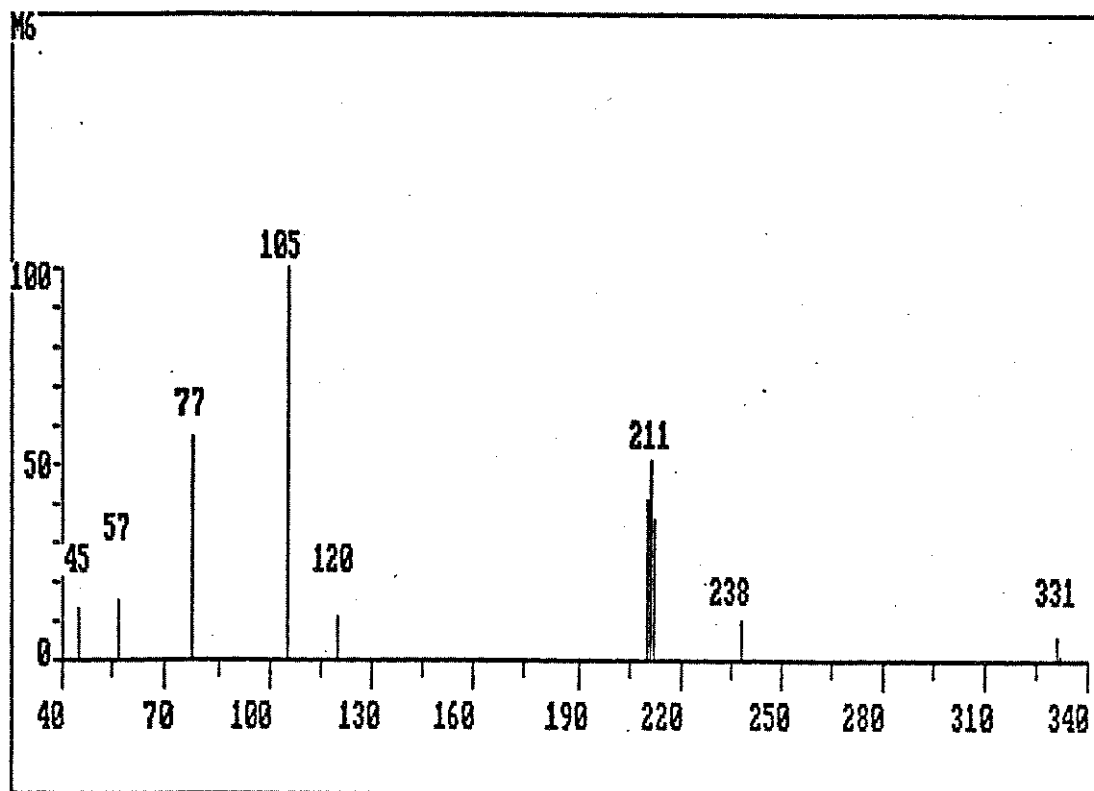
E30 - I.V. (KBr) - composto 113



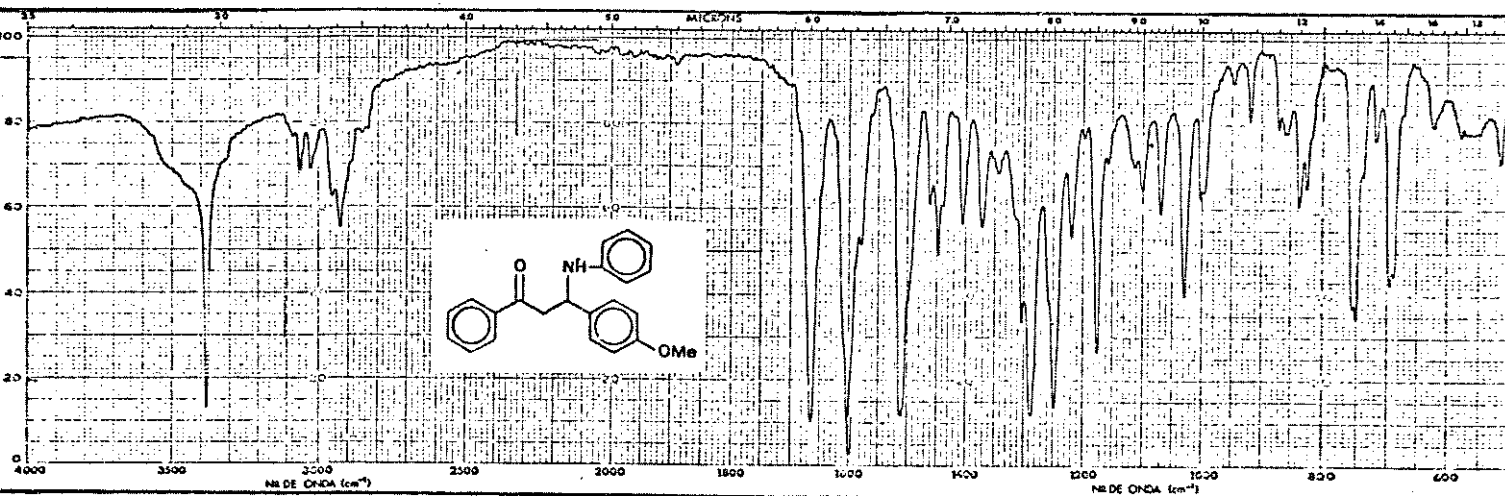
E31 - ¹H-RMN (80 MHz, CDCl₃) - composto 114



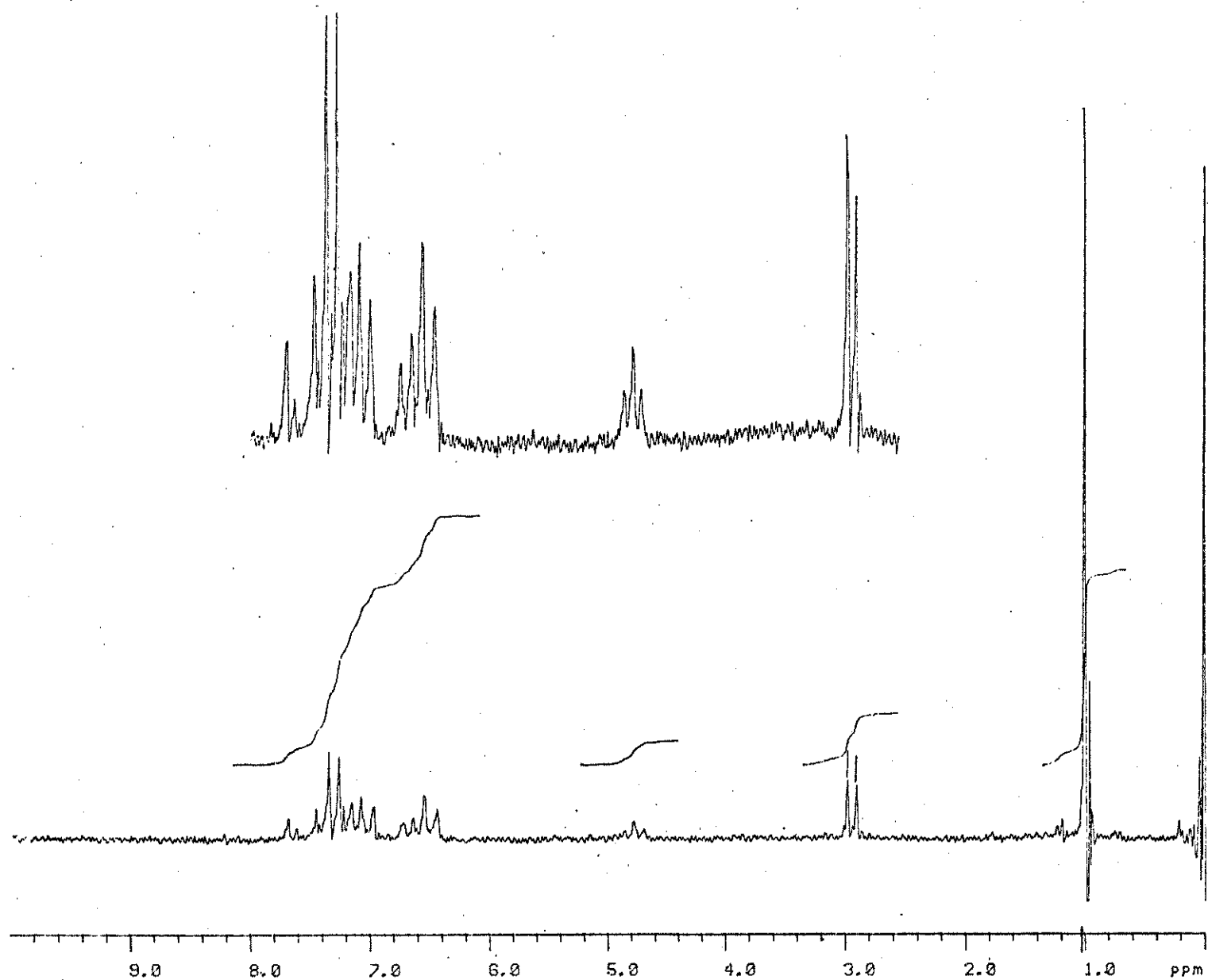
E32 - ^{13}C -RMN (25,2 MHz, CDCl_3) - composto 114



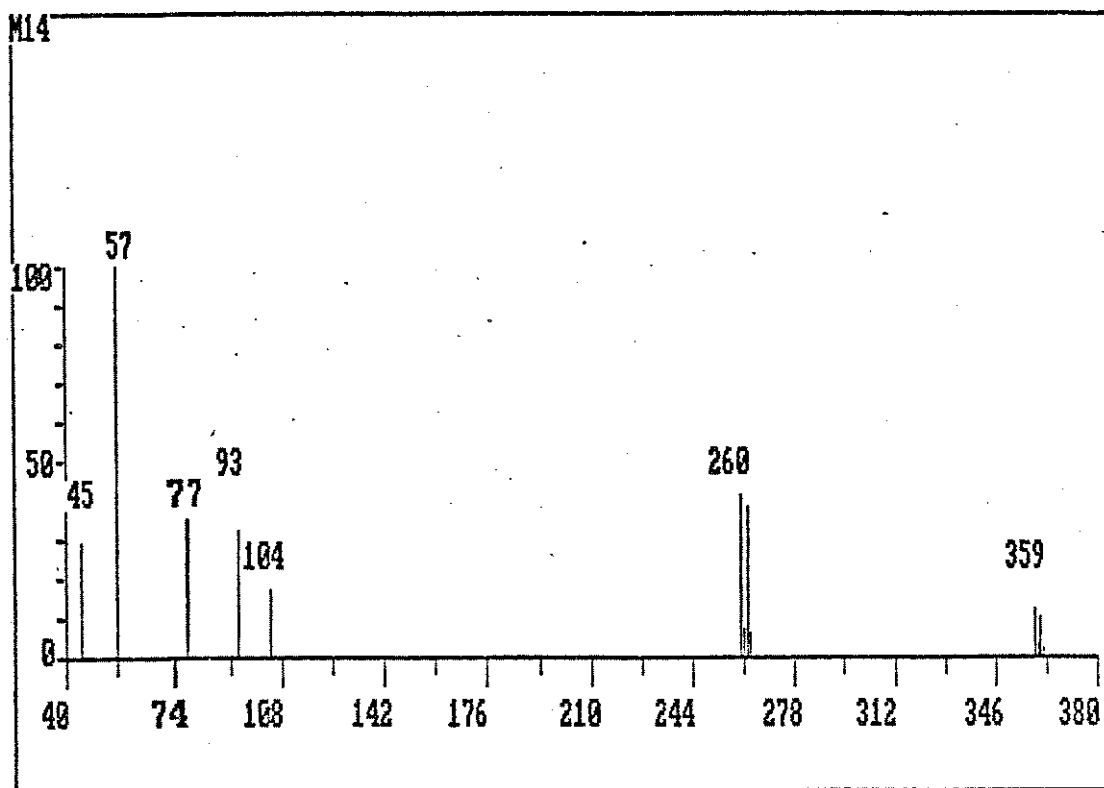
E33 - E.M. - composto 114



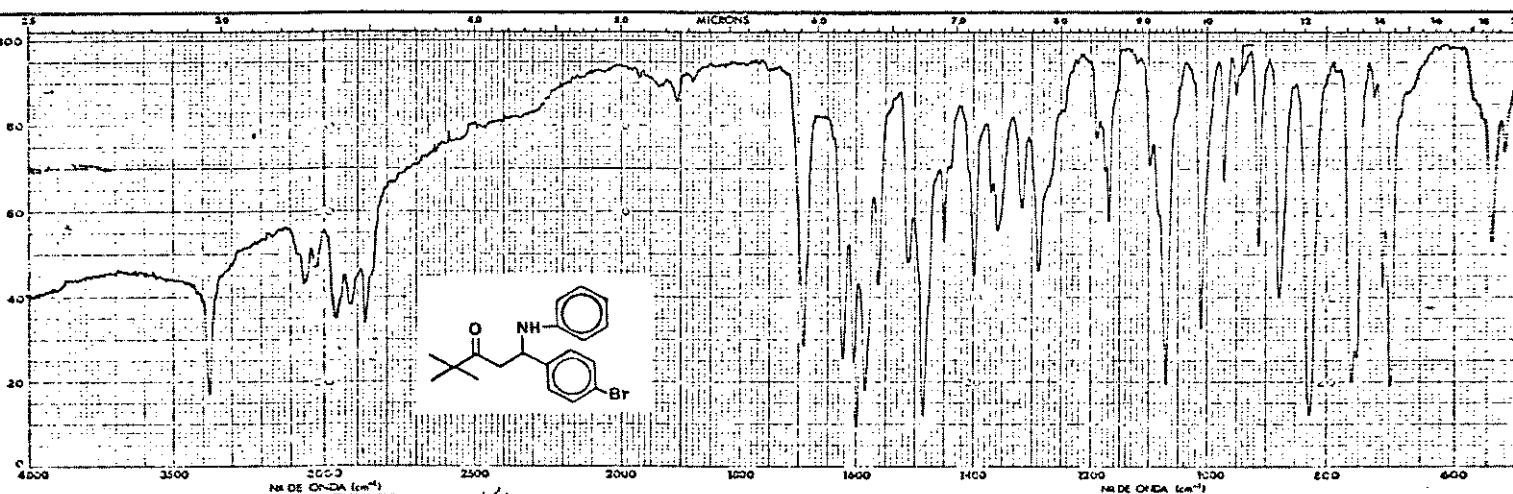
E34 - I.V. (KBr) - composto 114



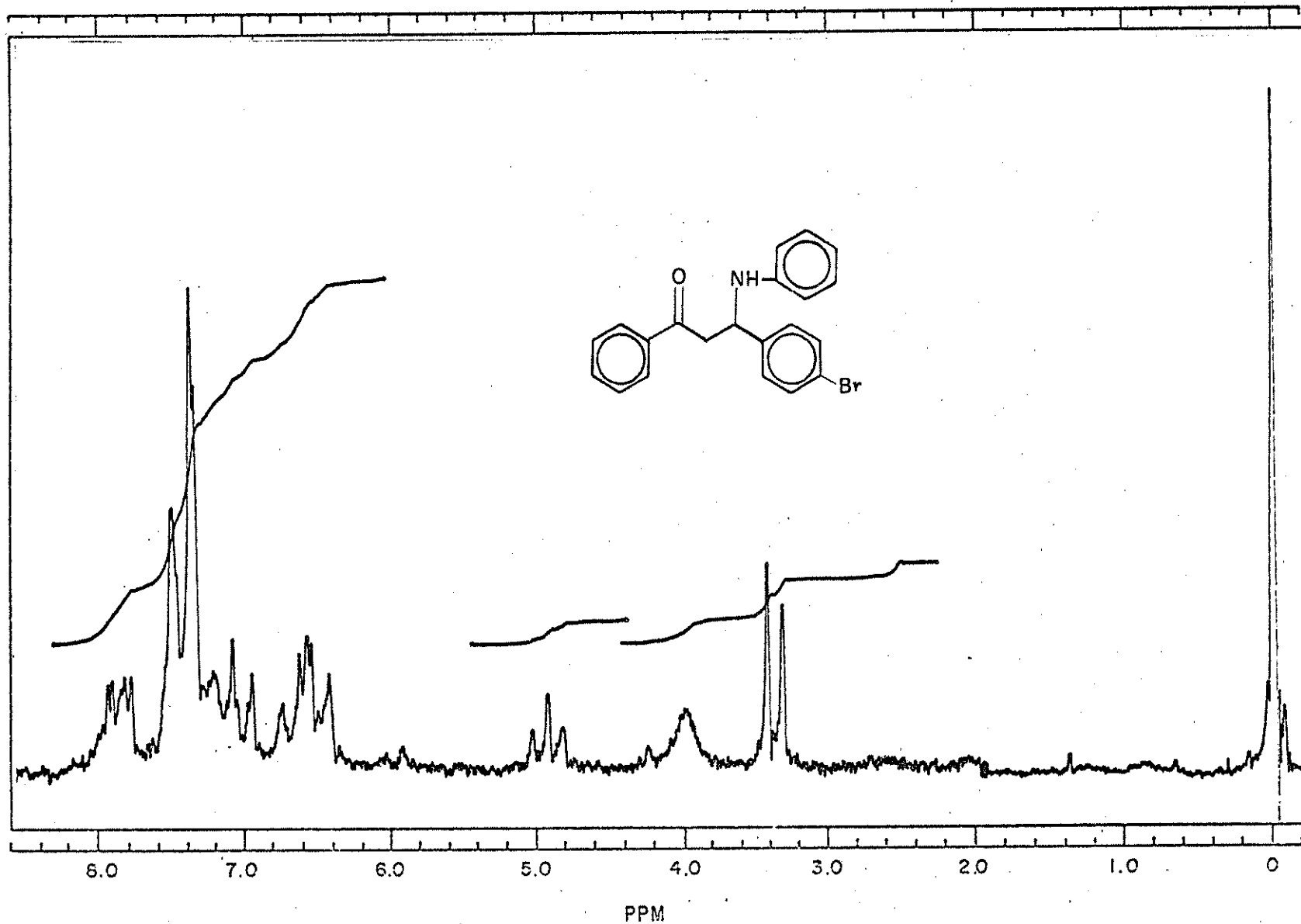
E35 - ^1H -RMN (80 MHz, CDCl_3) - composto 115



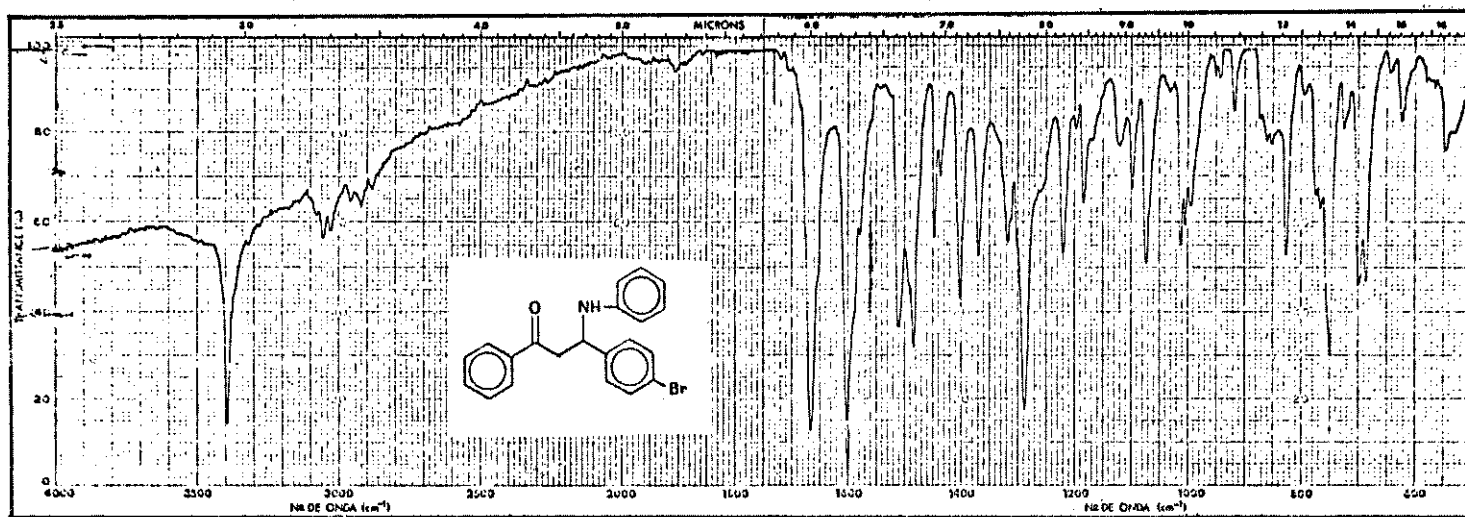
E36 - E.M. - composto 115



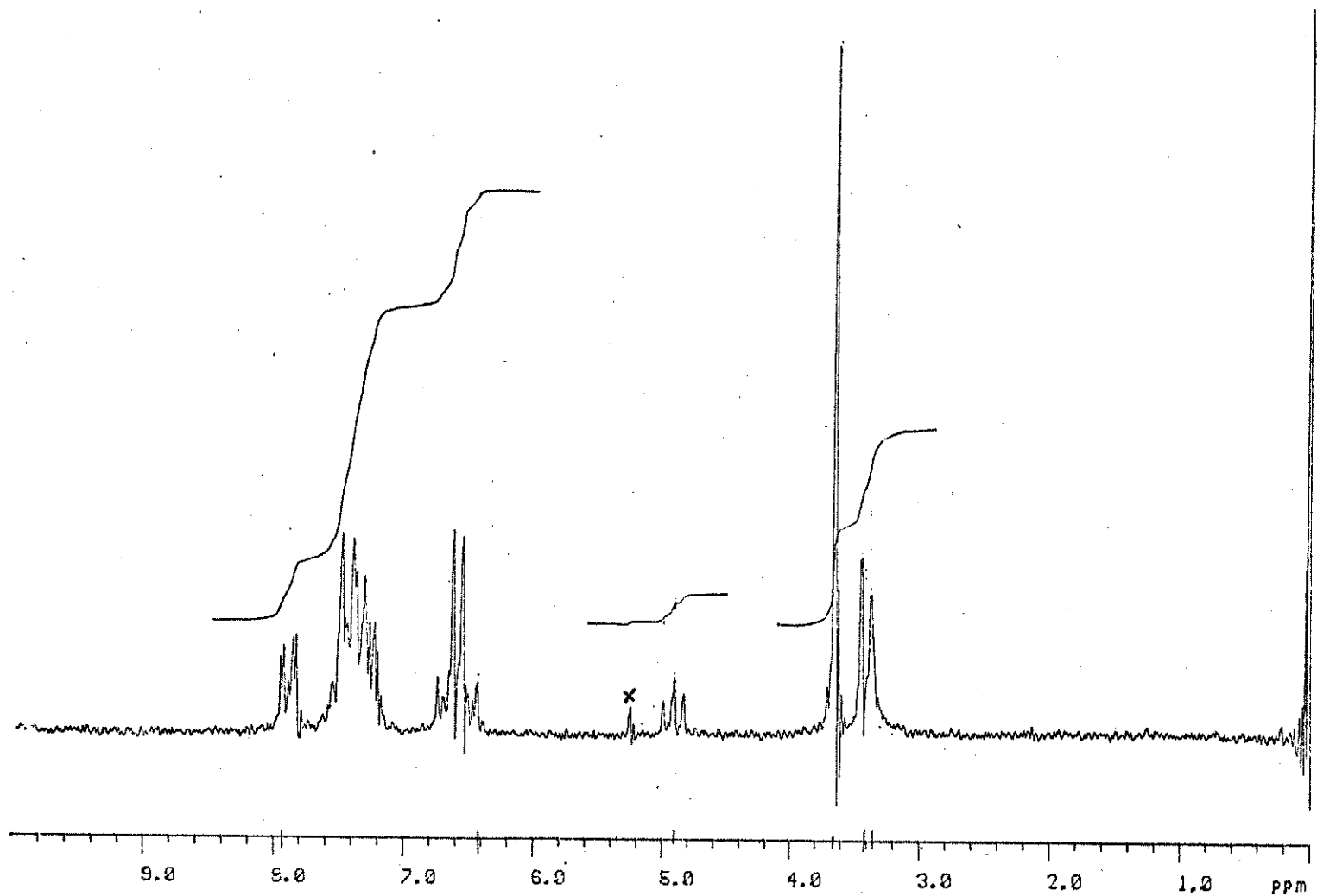
E37 - I.V. (KBr) - composto 115



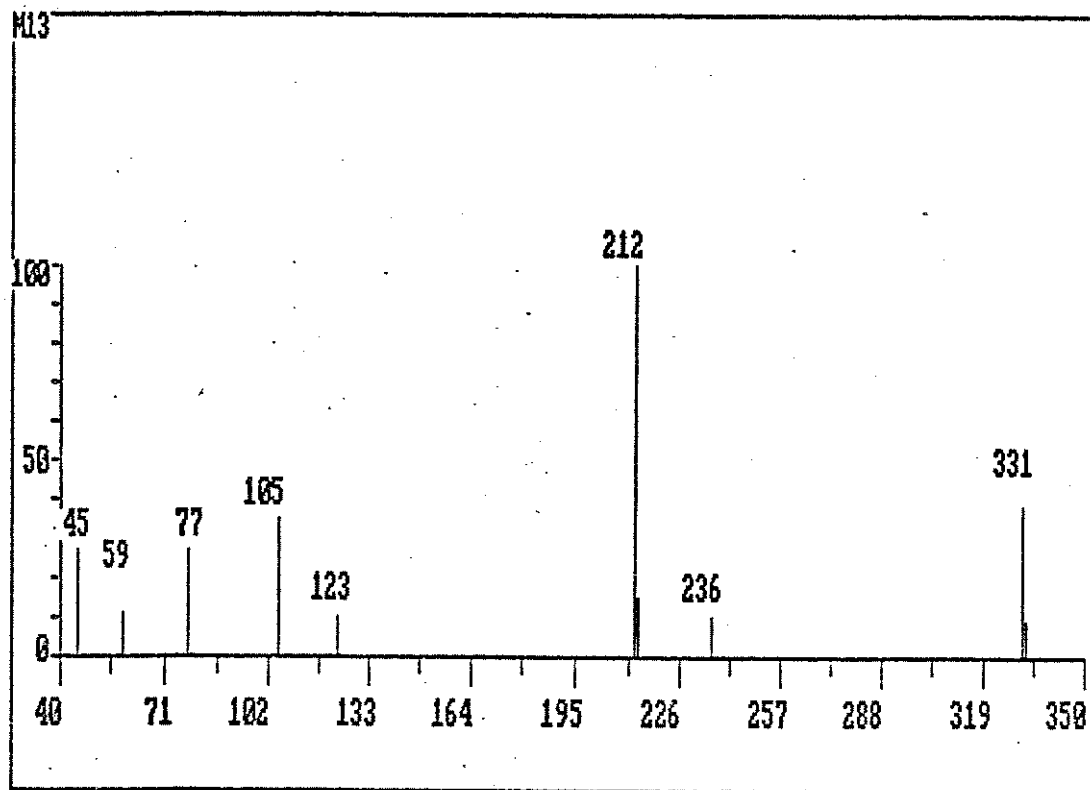
E38 - ¹H-RMN (60 MHz, CDCl₃) - composto 116



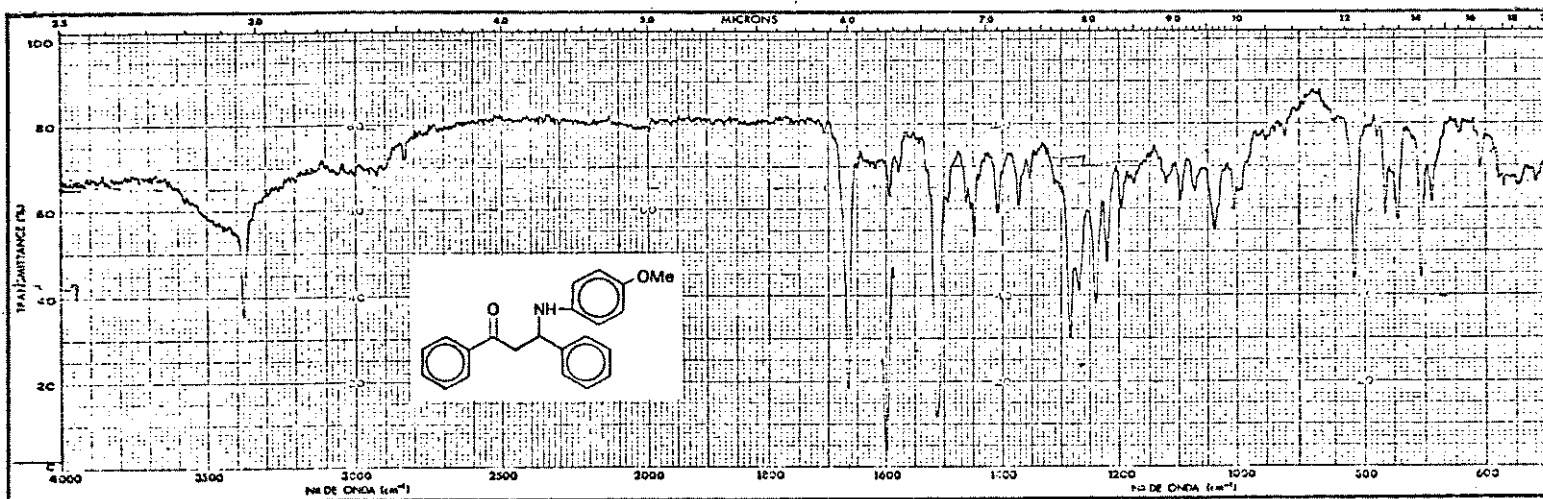
E39 - I.V. (KBr) - composto 116



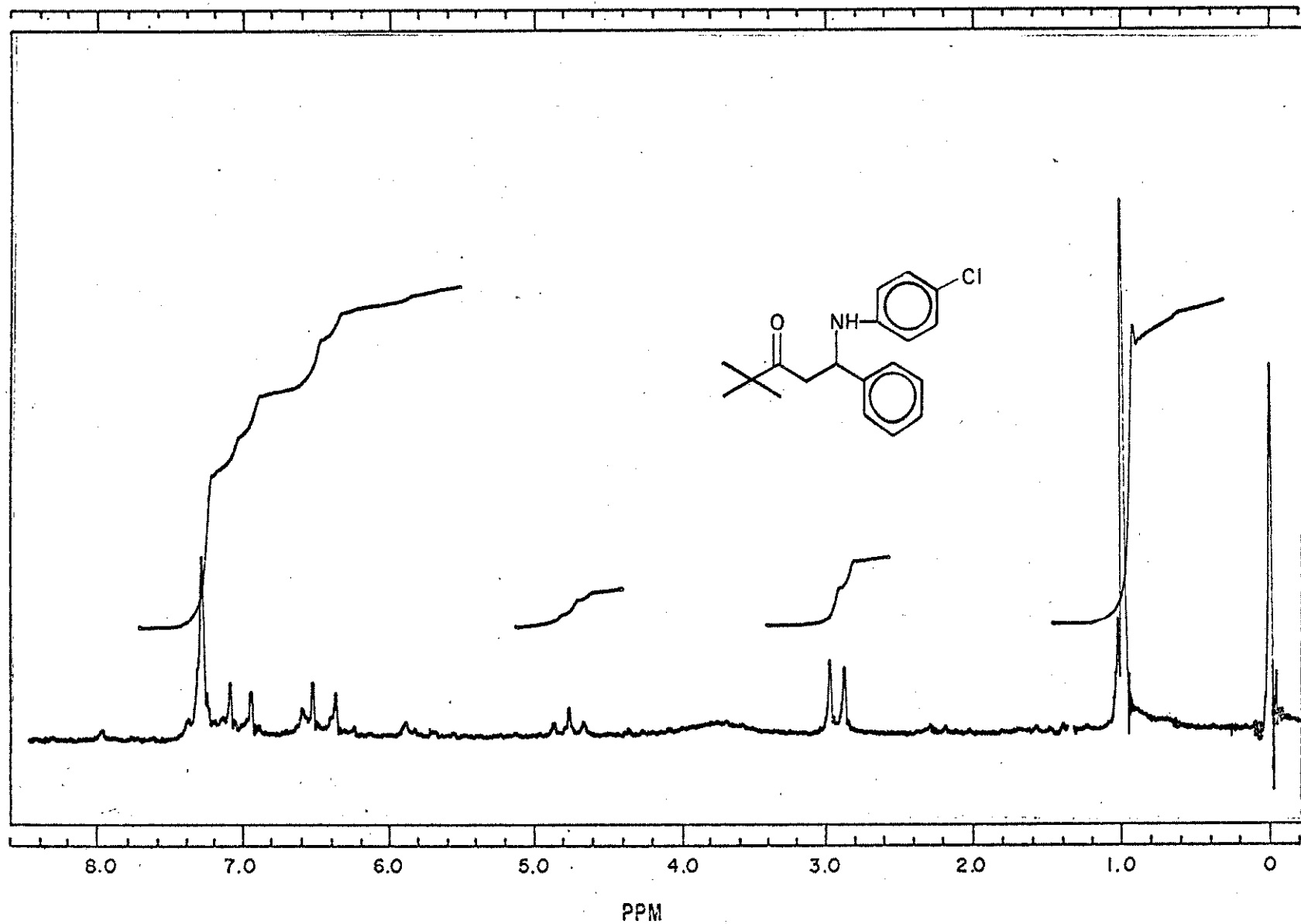
E40 - ^1H -RMN (80 MHz, CDCl_3) - composto 117



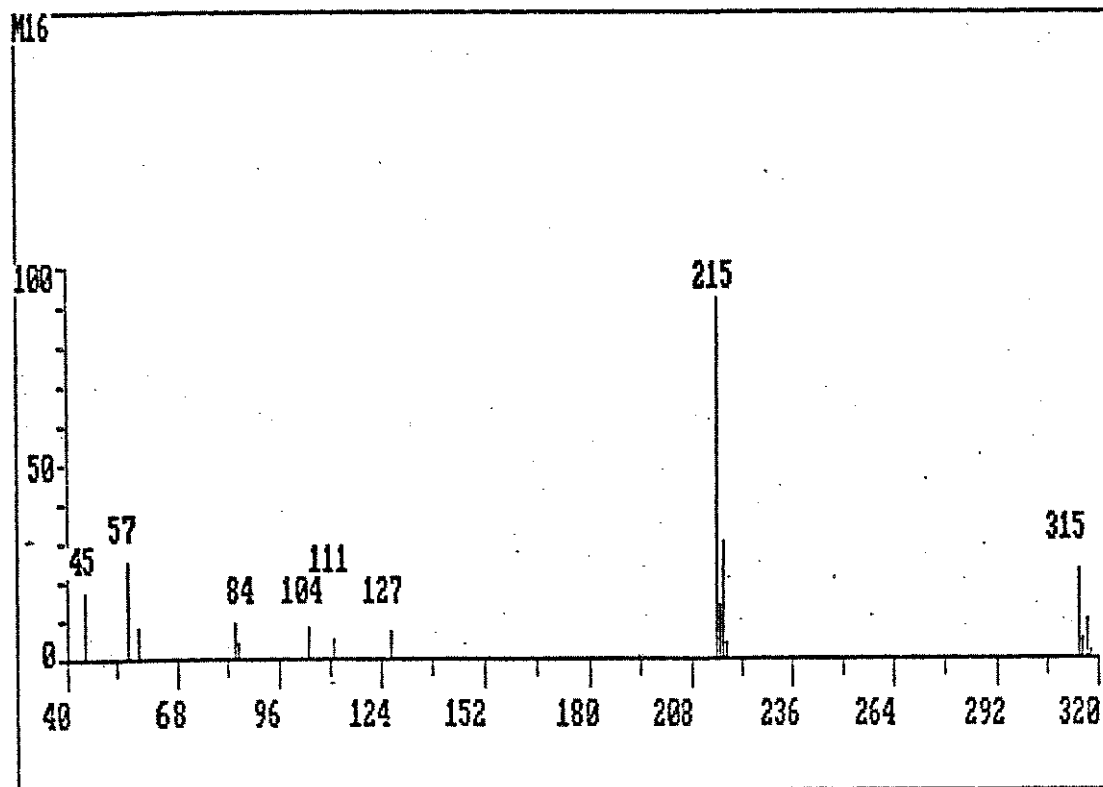
E41 - E.M. - composto 117



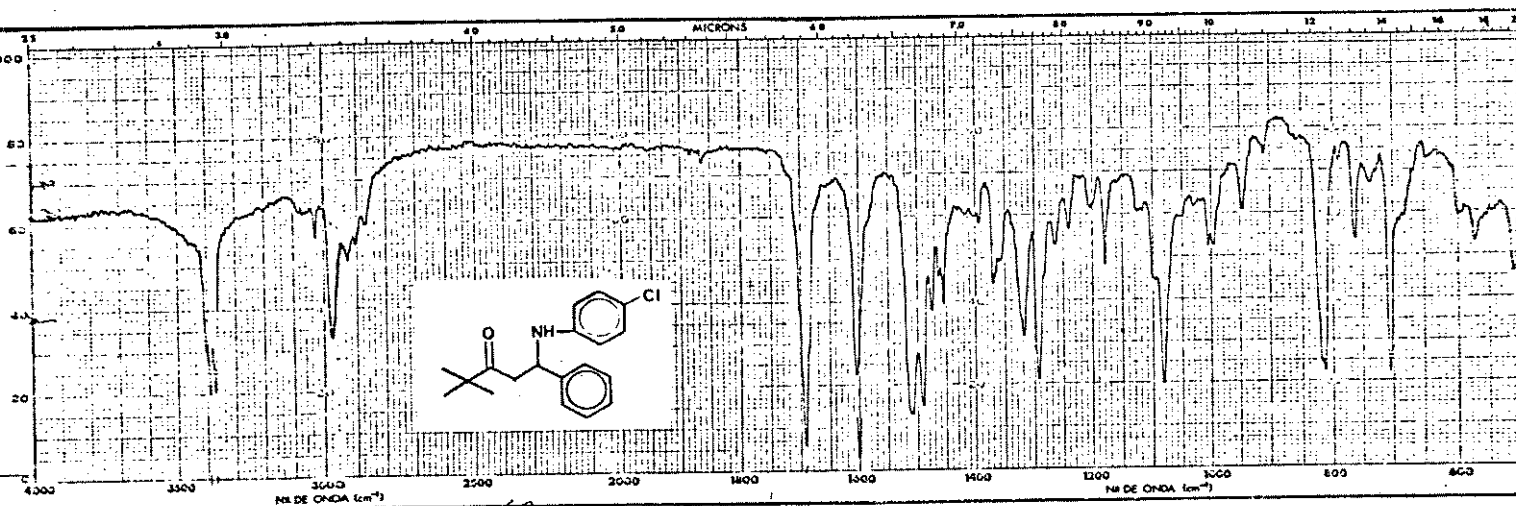
E42 - I.V. (KBr) - composto 117



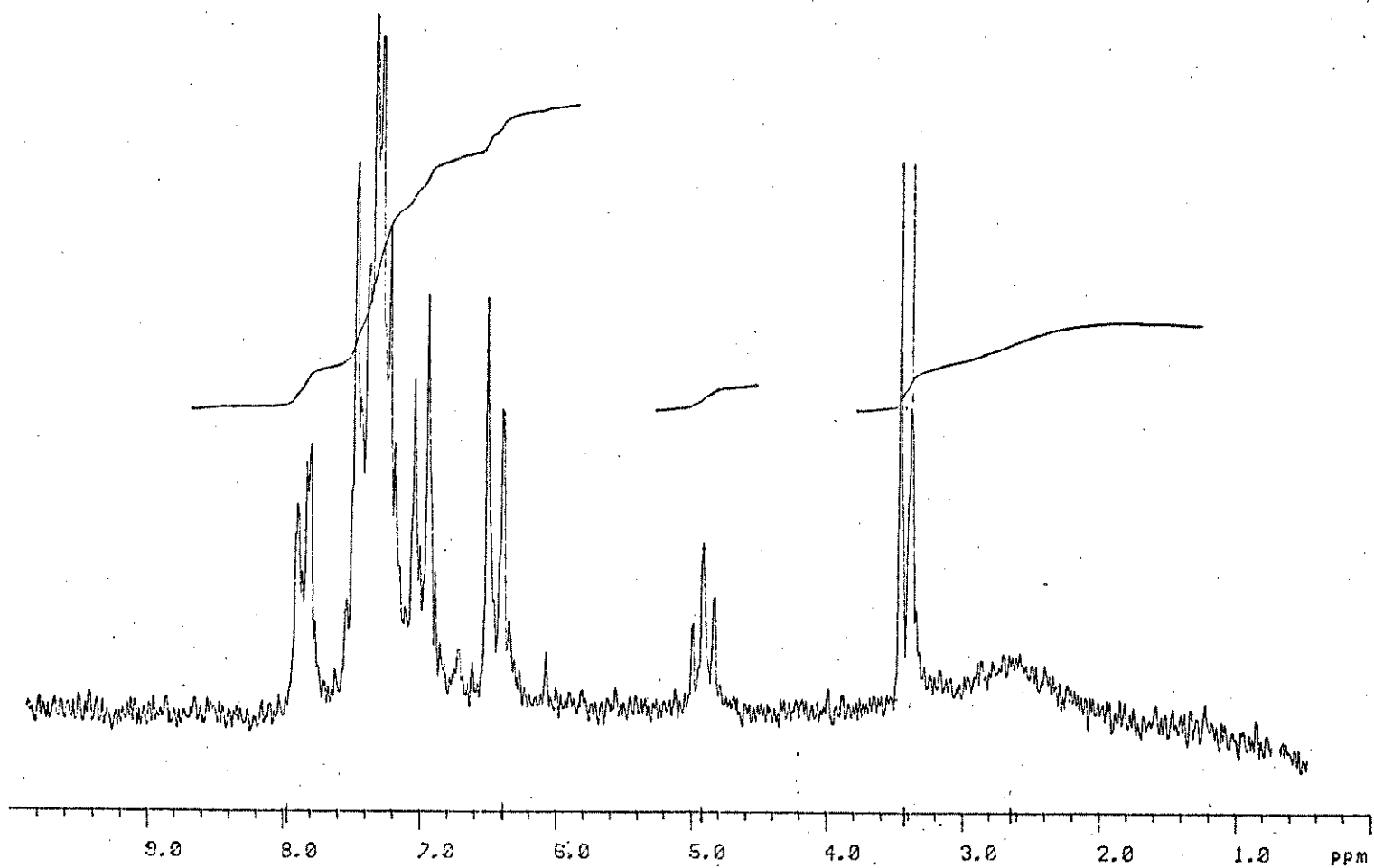
E43 - ¹H-RMN (60 MHz, CDCl₃) - composto 118



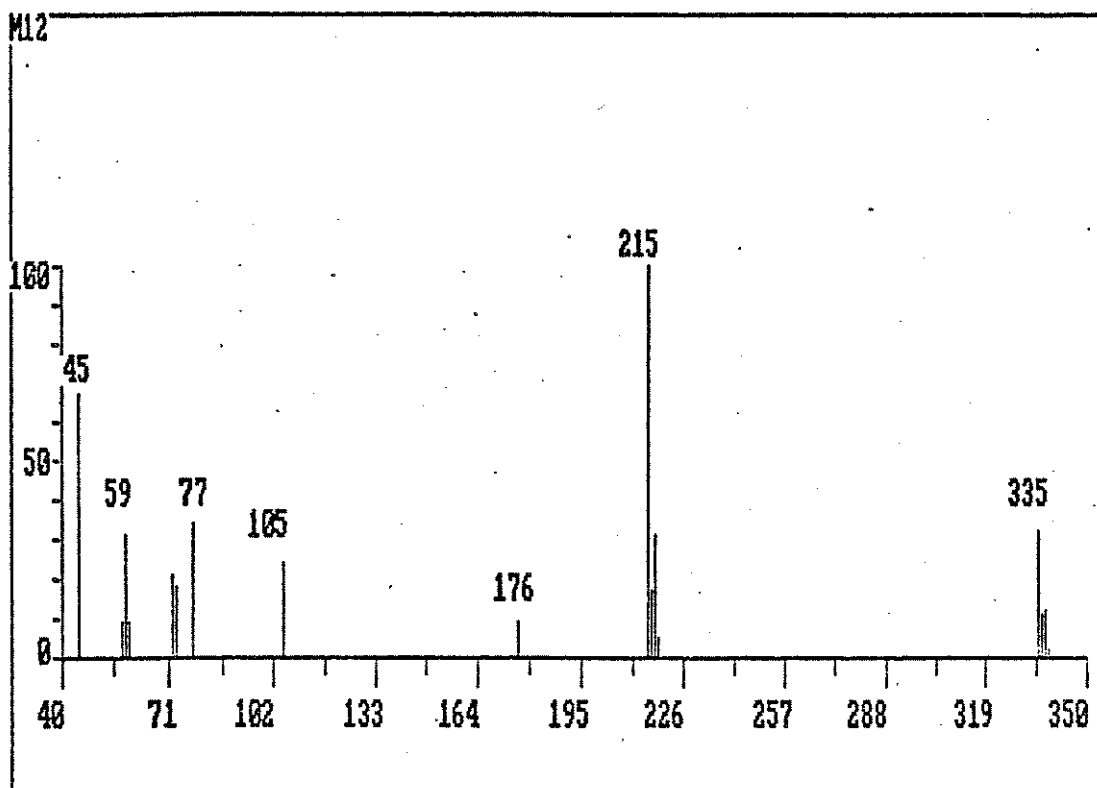
E44 - E.M. - composto 118



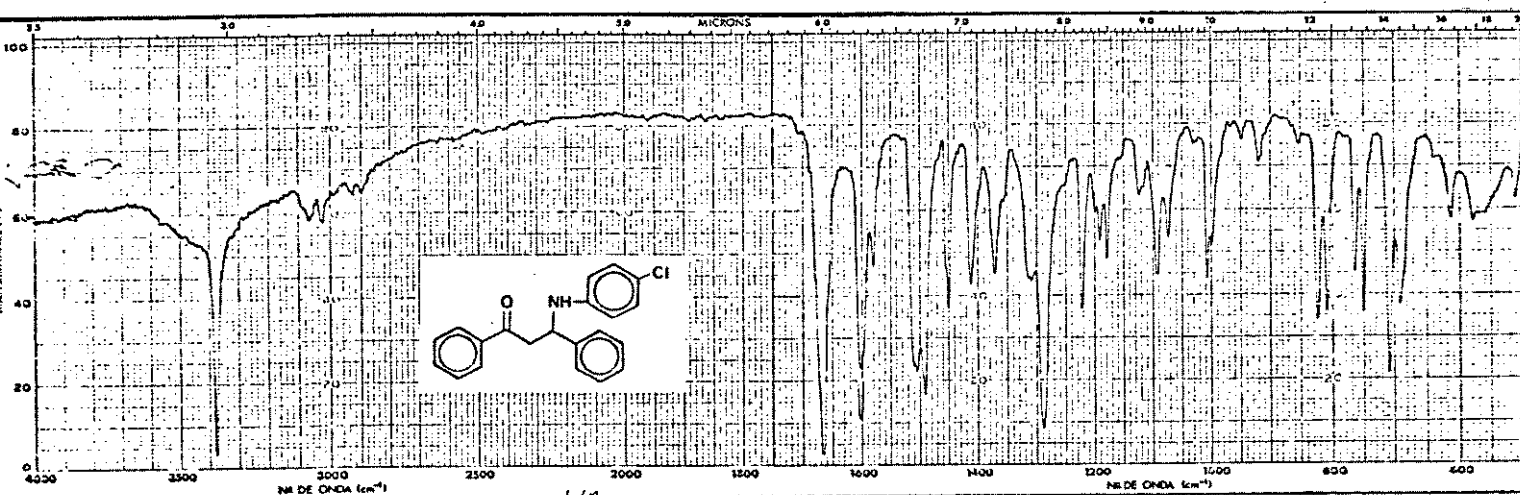
E45 - I.V. (KBr) - composto 118



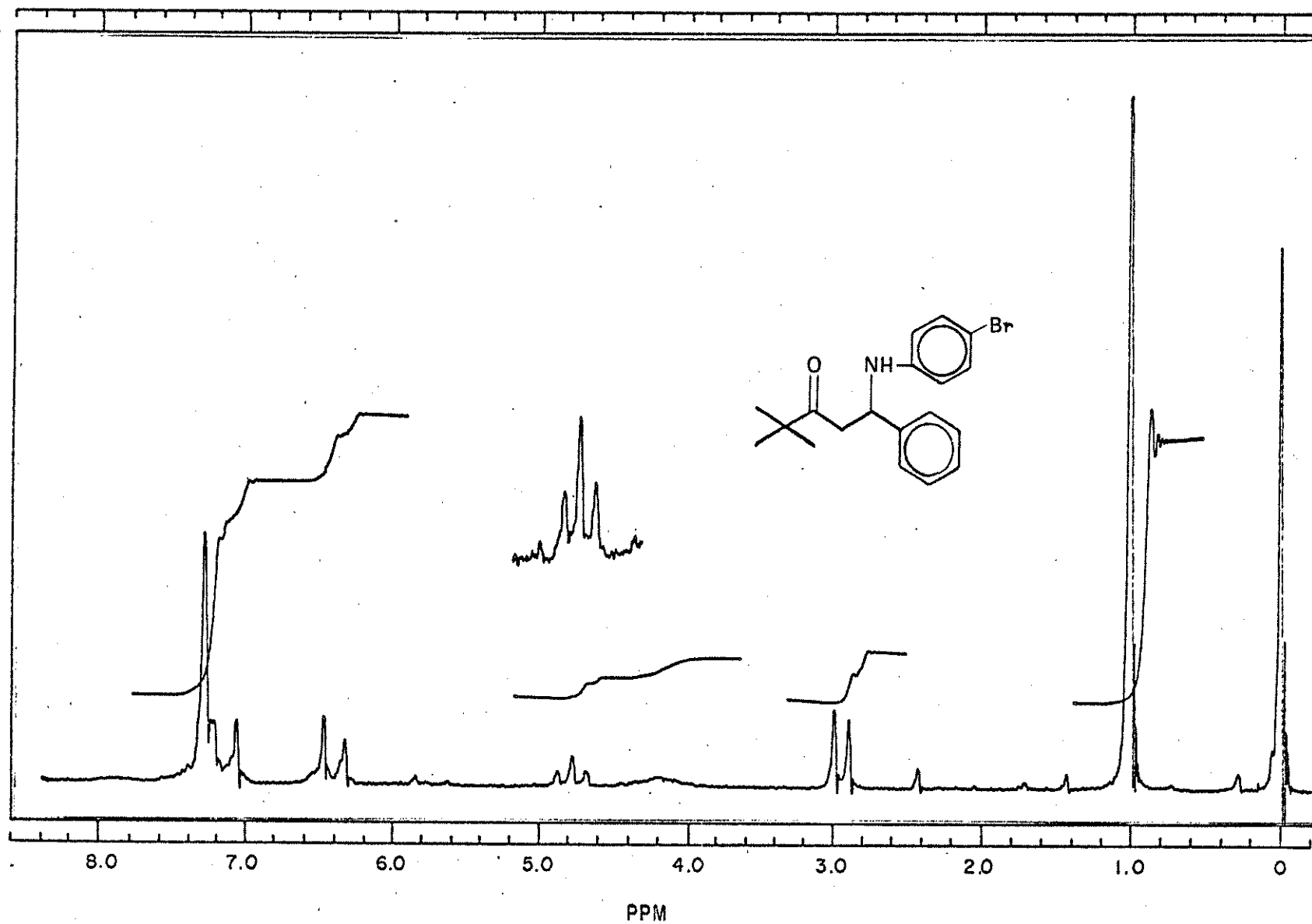
E46 - ^1H -RMN (80 MHz, CDCl_3) - composto 119



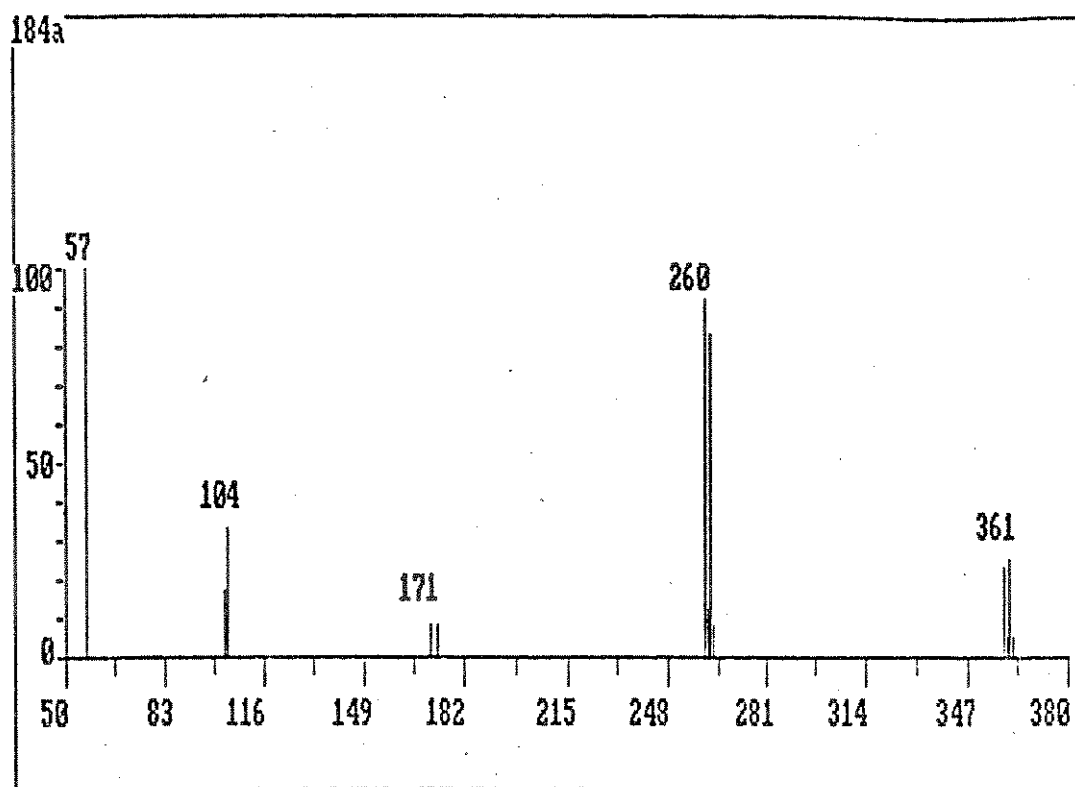
E47 - E.M. - composto 119



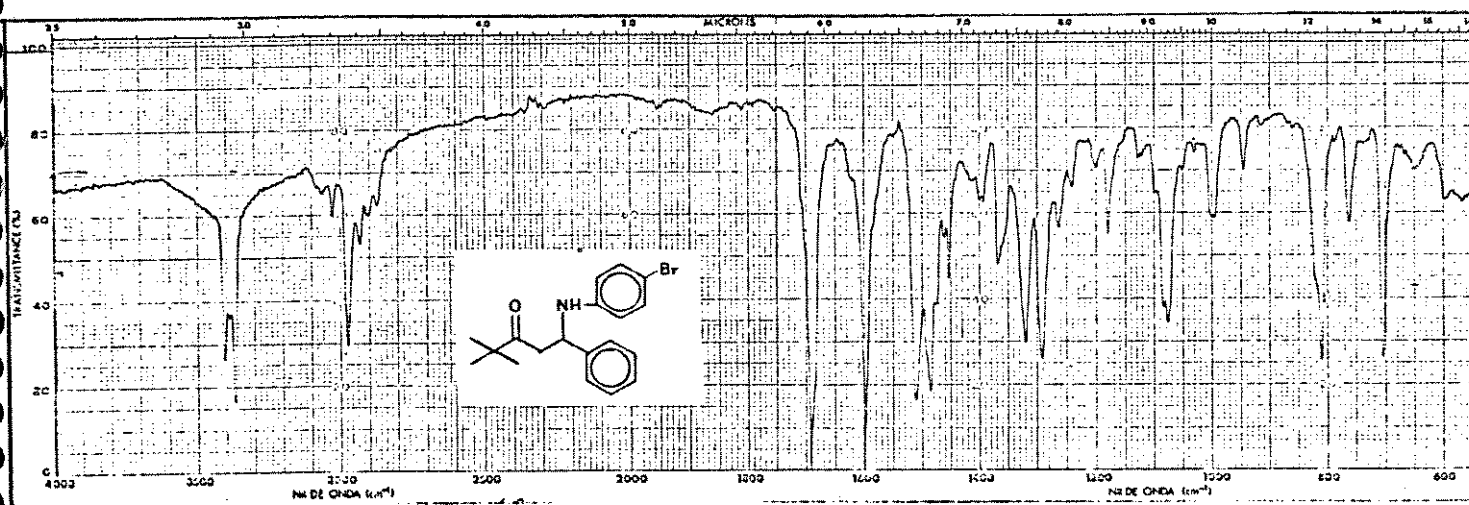
E48 - I.V. (KBr) - composto 119



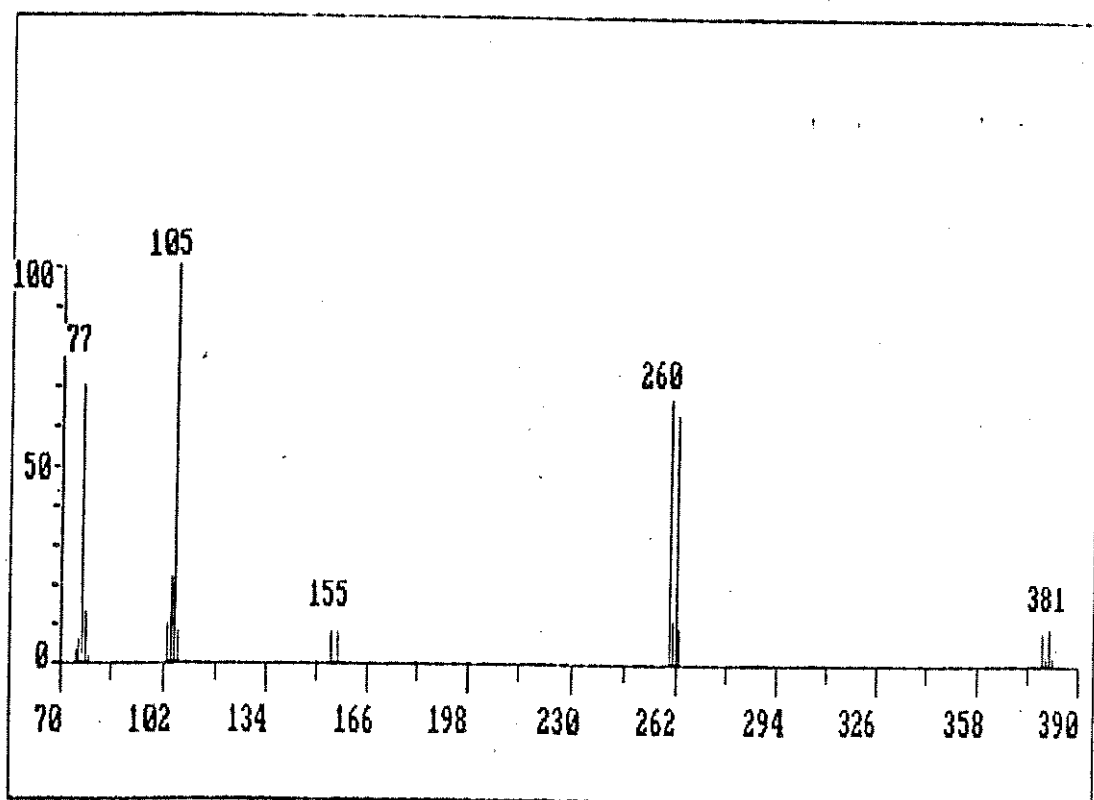
E49 - ^1H -RMN (60 MHz, CDCl_3) - composto 120



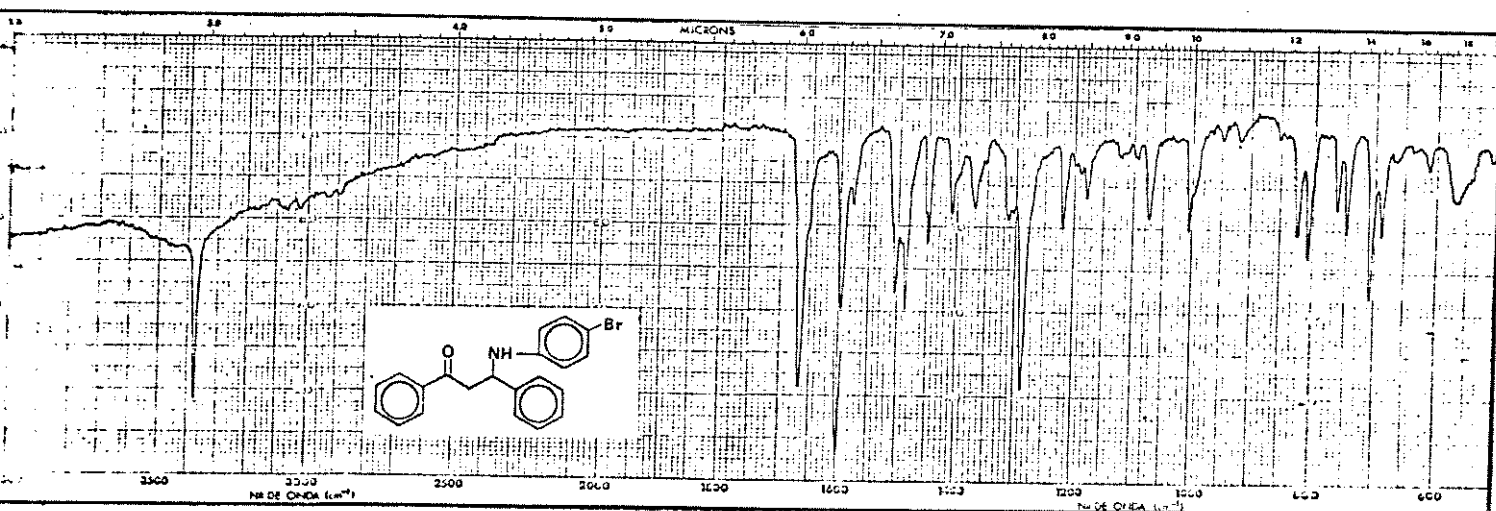
E50 - E.M. - composto 120



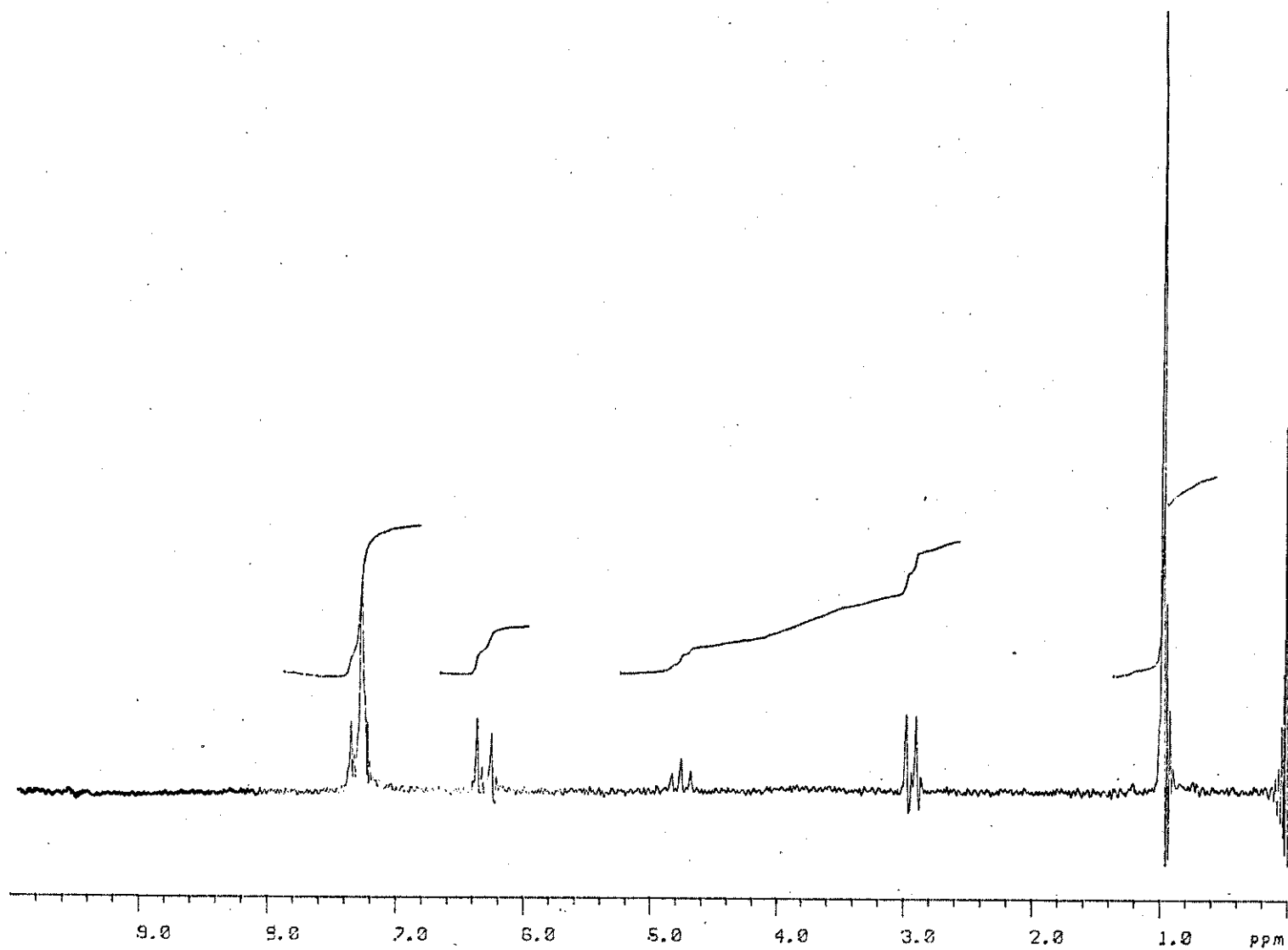
E51 - I.V. (KBr) - composto 120



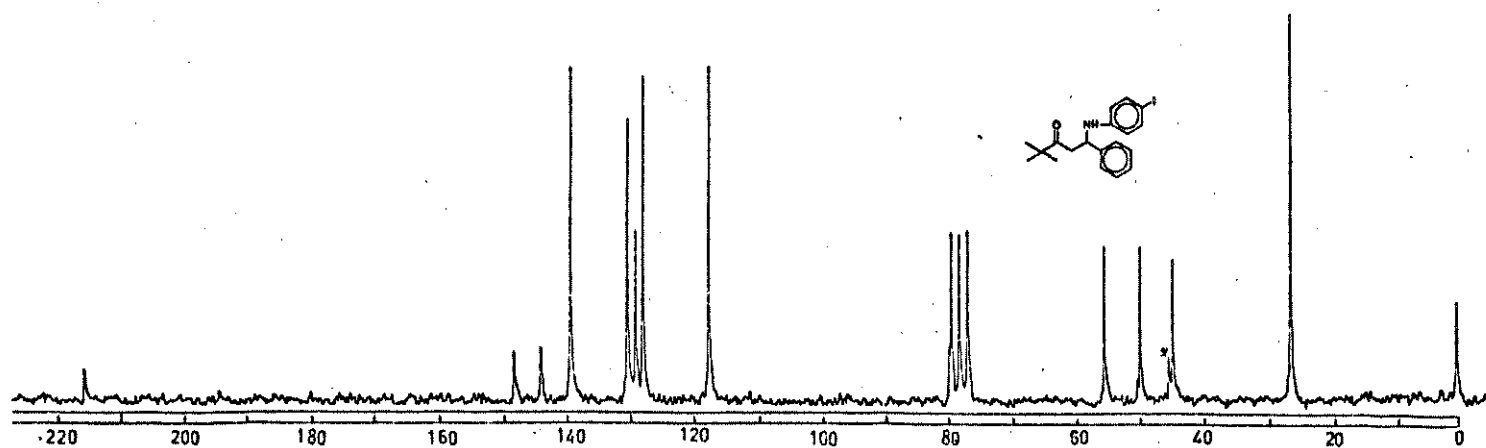
E52 - E.M. - composto 121



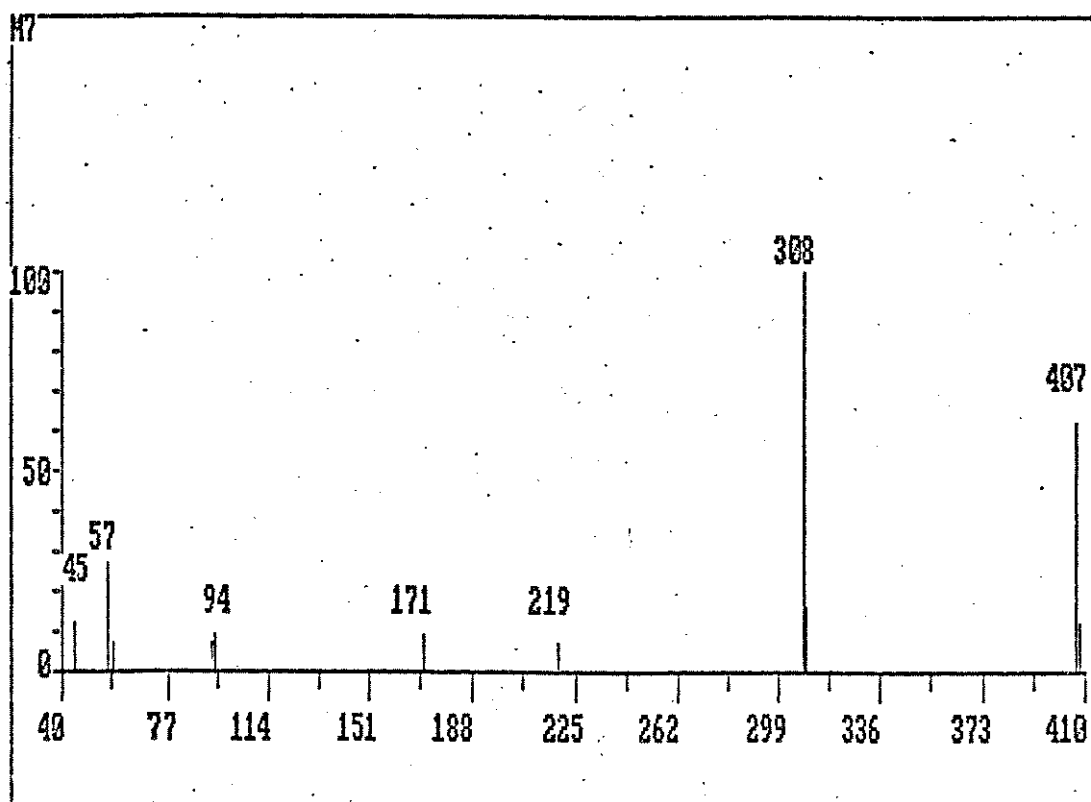
E53 - I.V. (KBr) - composto 121



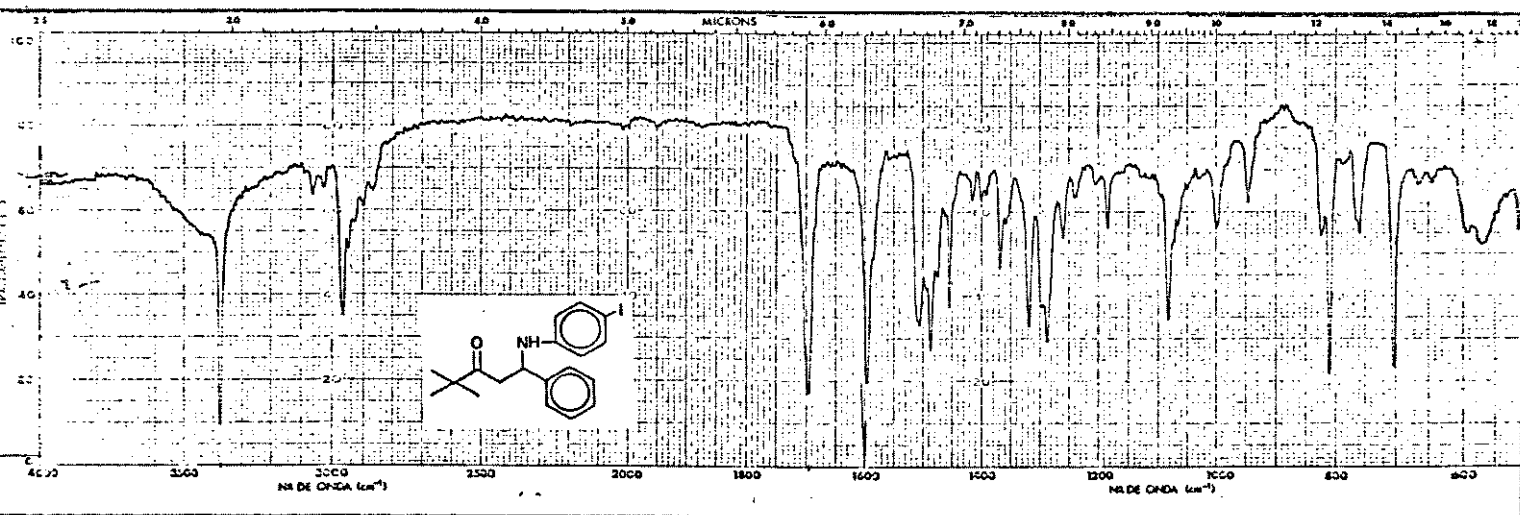
E54 - ^1H -RMN (80 MHz, CDCl_3) - composto 122



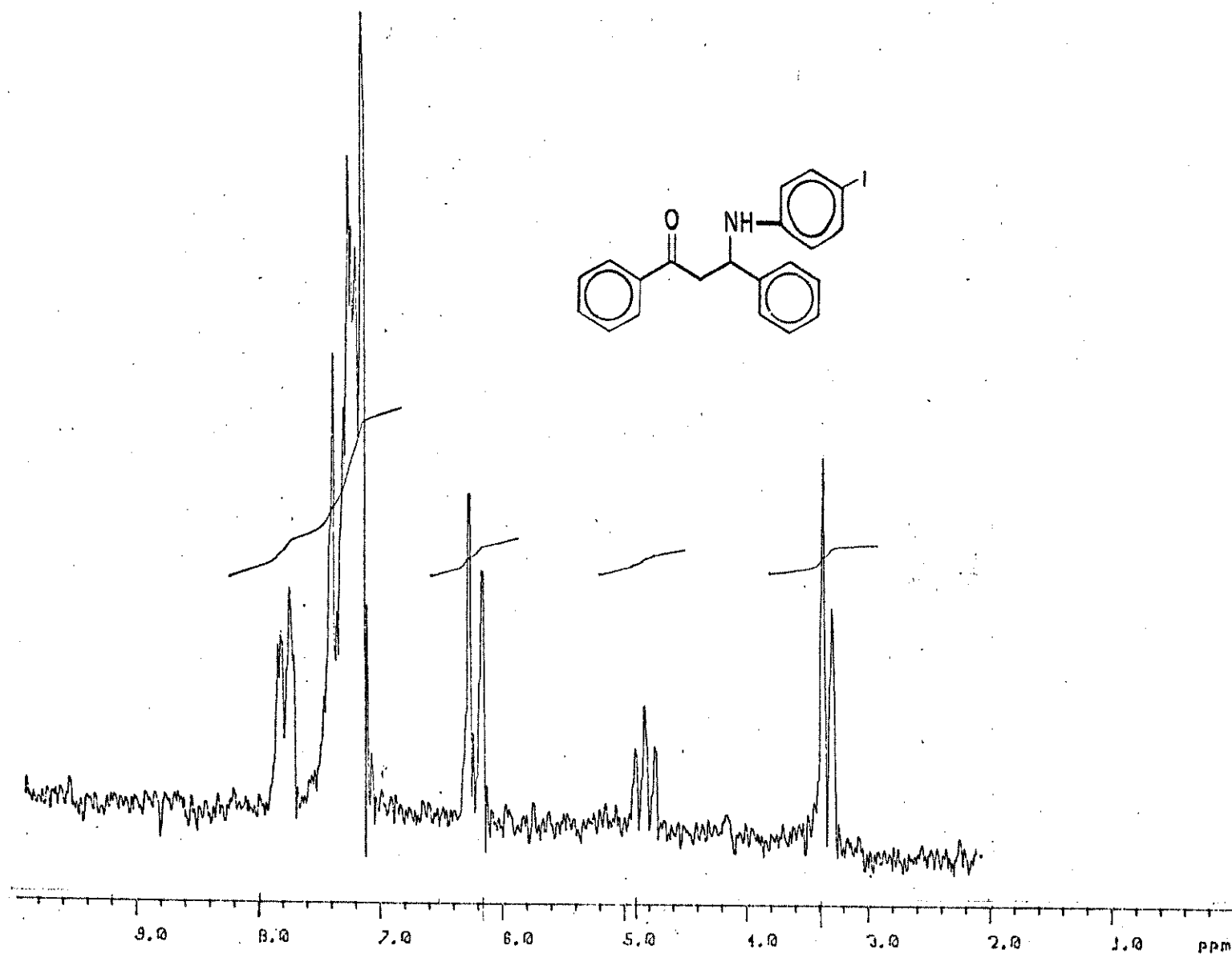
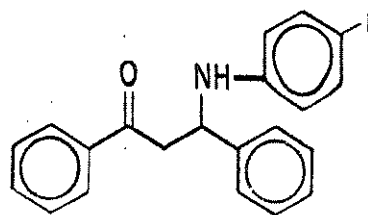
E55 - ^{13}C CC-RMN (25,2 MHz, CDCl_3) - composto 122



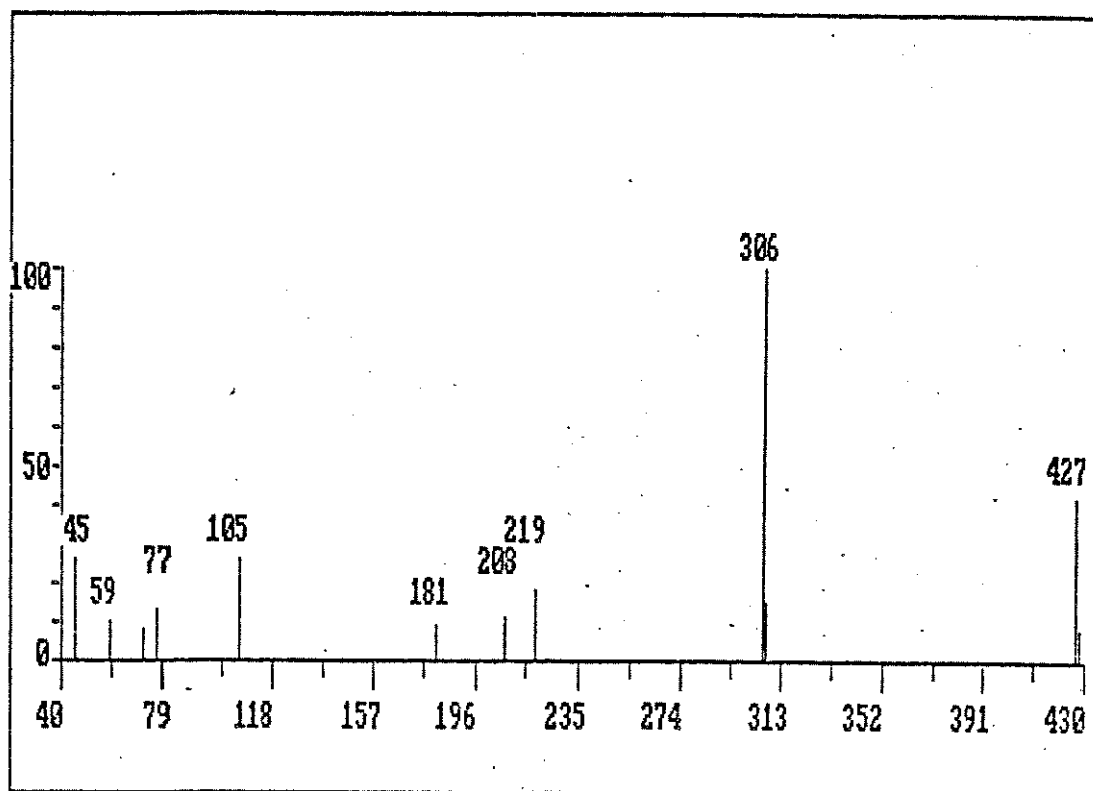
E56 - E.M. - composto 122



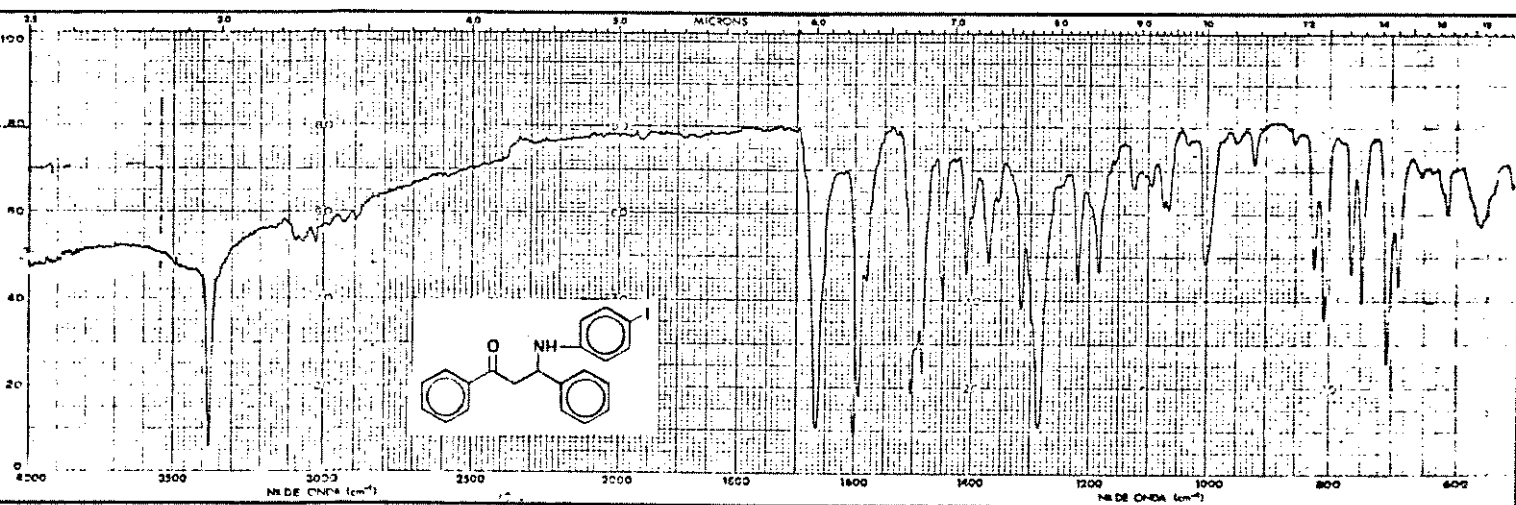
E57 - I.V. (KBr) - composto 122



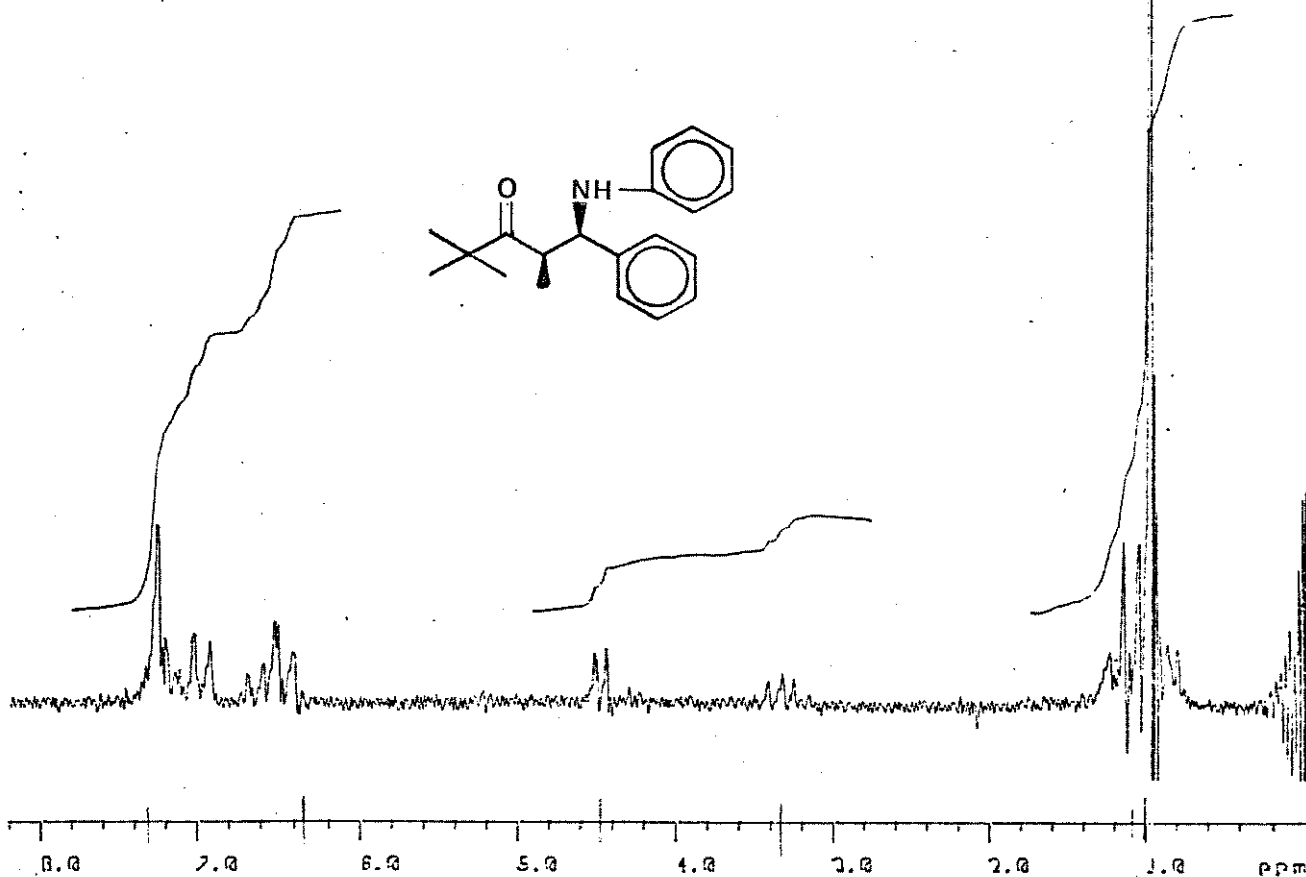
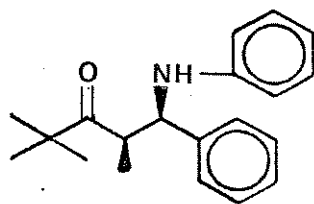
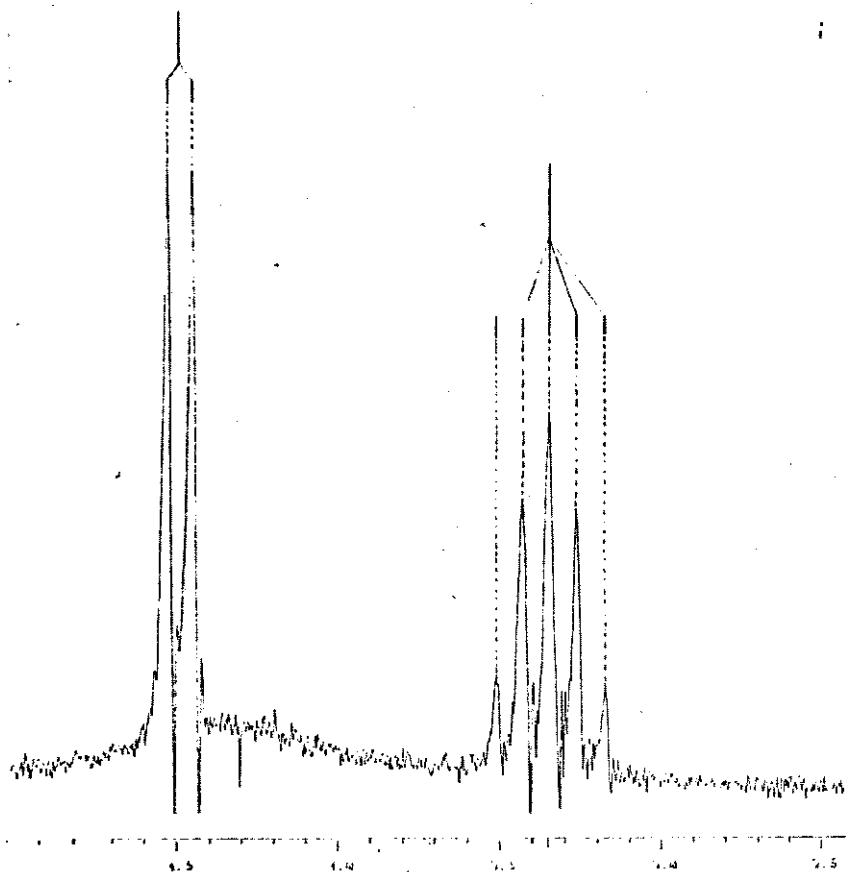
E58 - ¹H-RMN (80 MHz, CD₃CN) - composto 123



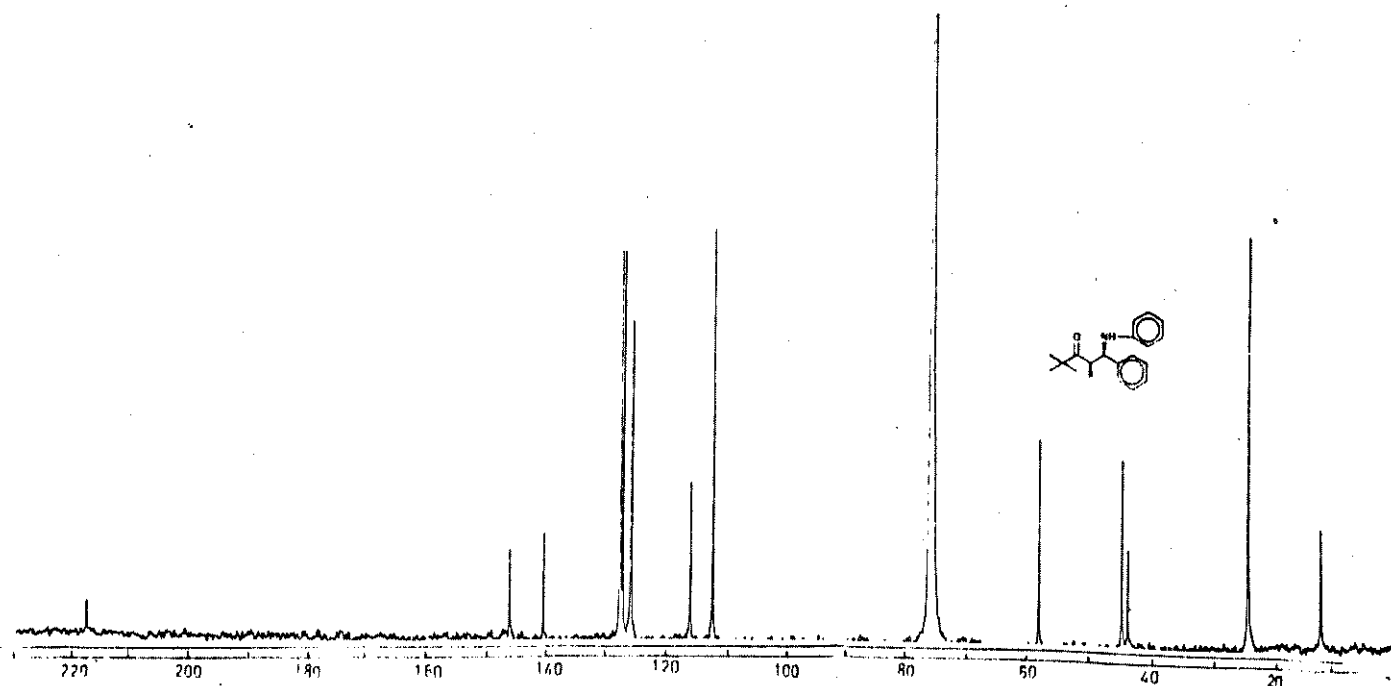
E59 - E.M. - composto 123



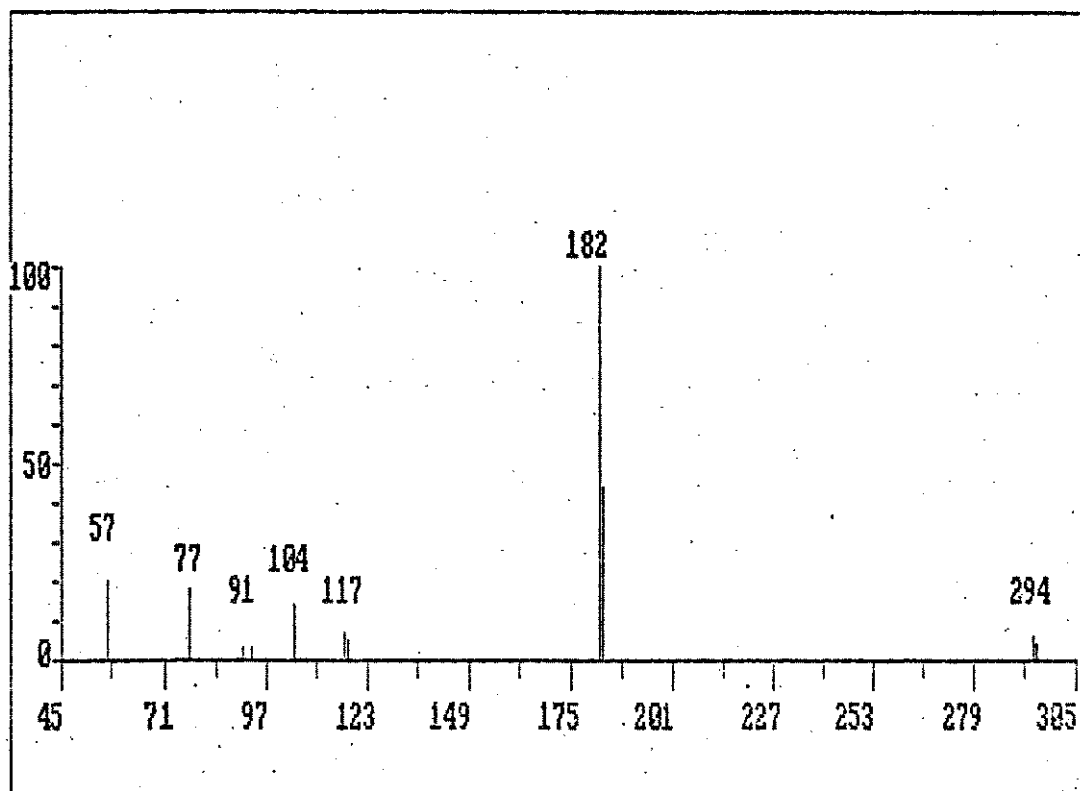
E60 - I.V. (KBr) - composto 123



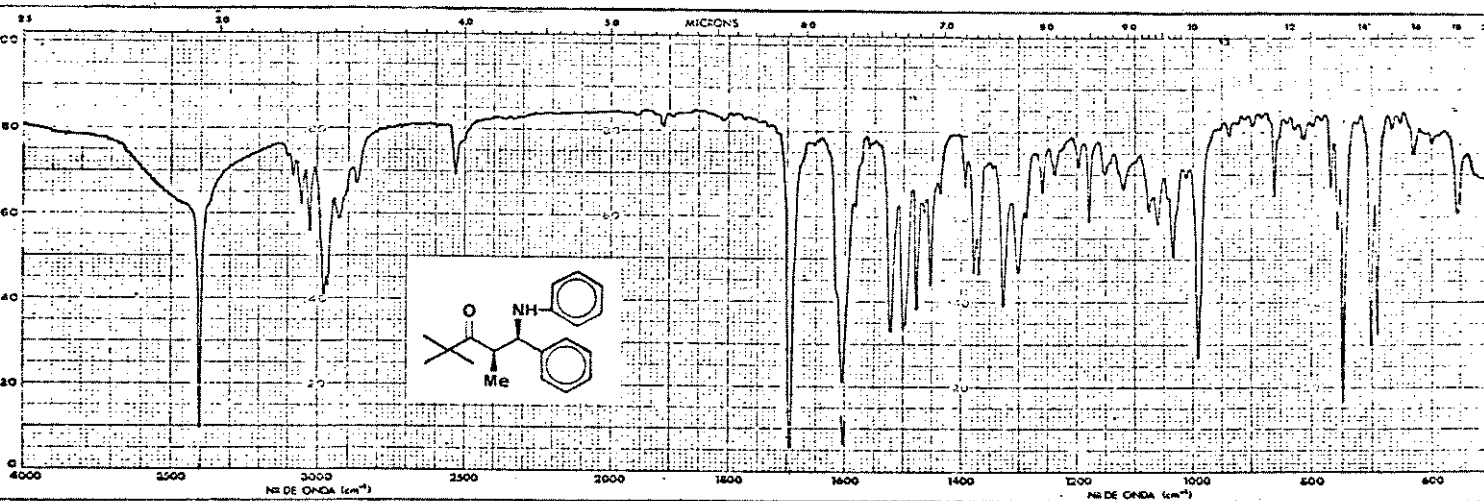
E61 - ^1H -RMN (80 MHz, CDCl_3) - composto 158 SYN



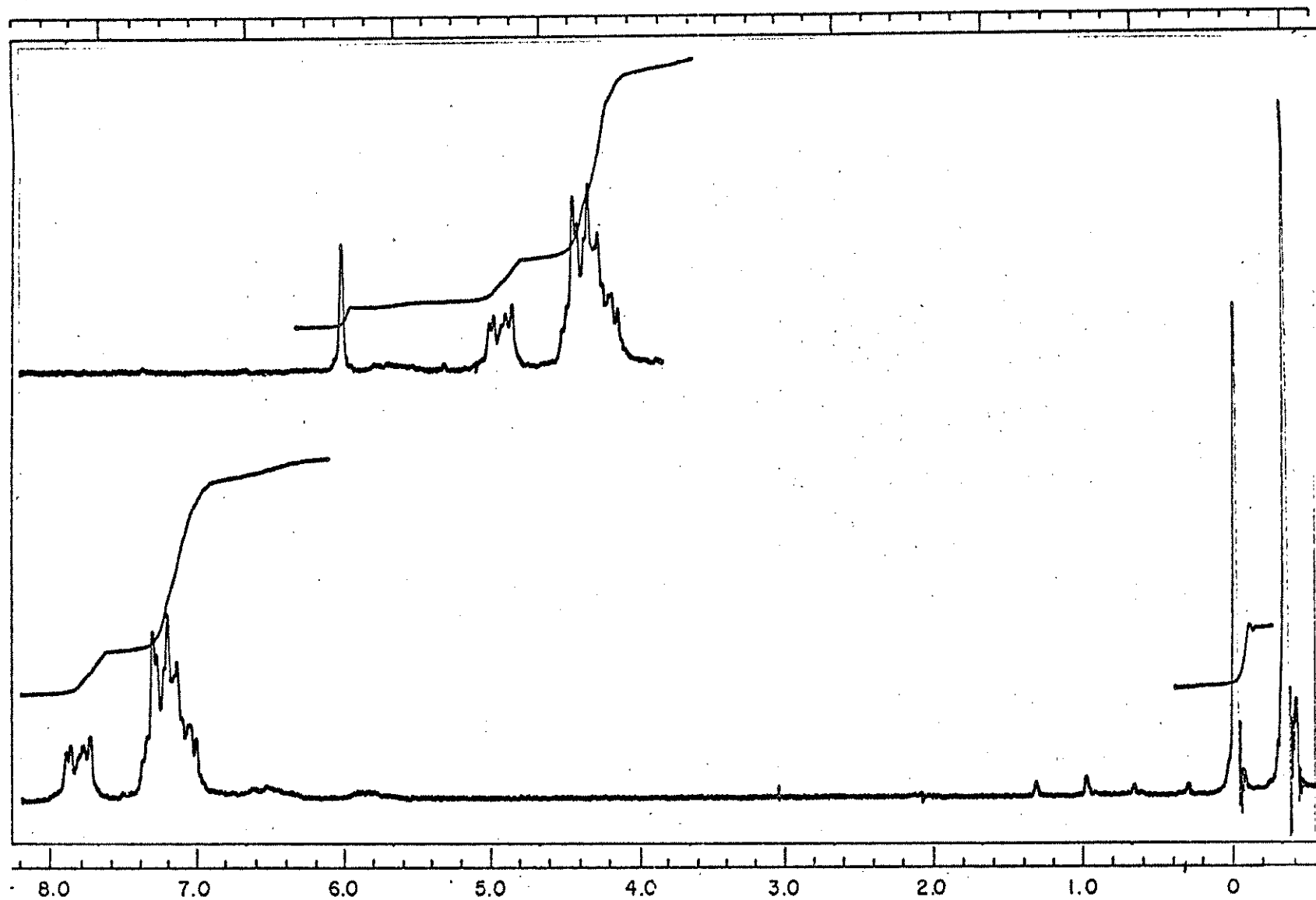
E62 - ^{13}C -RMN (25,2 MHz, CHCl_3) - composto 158 SYN



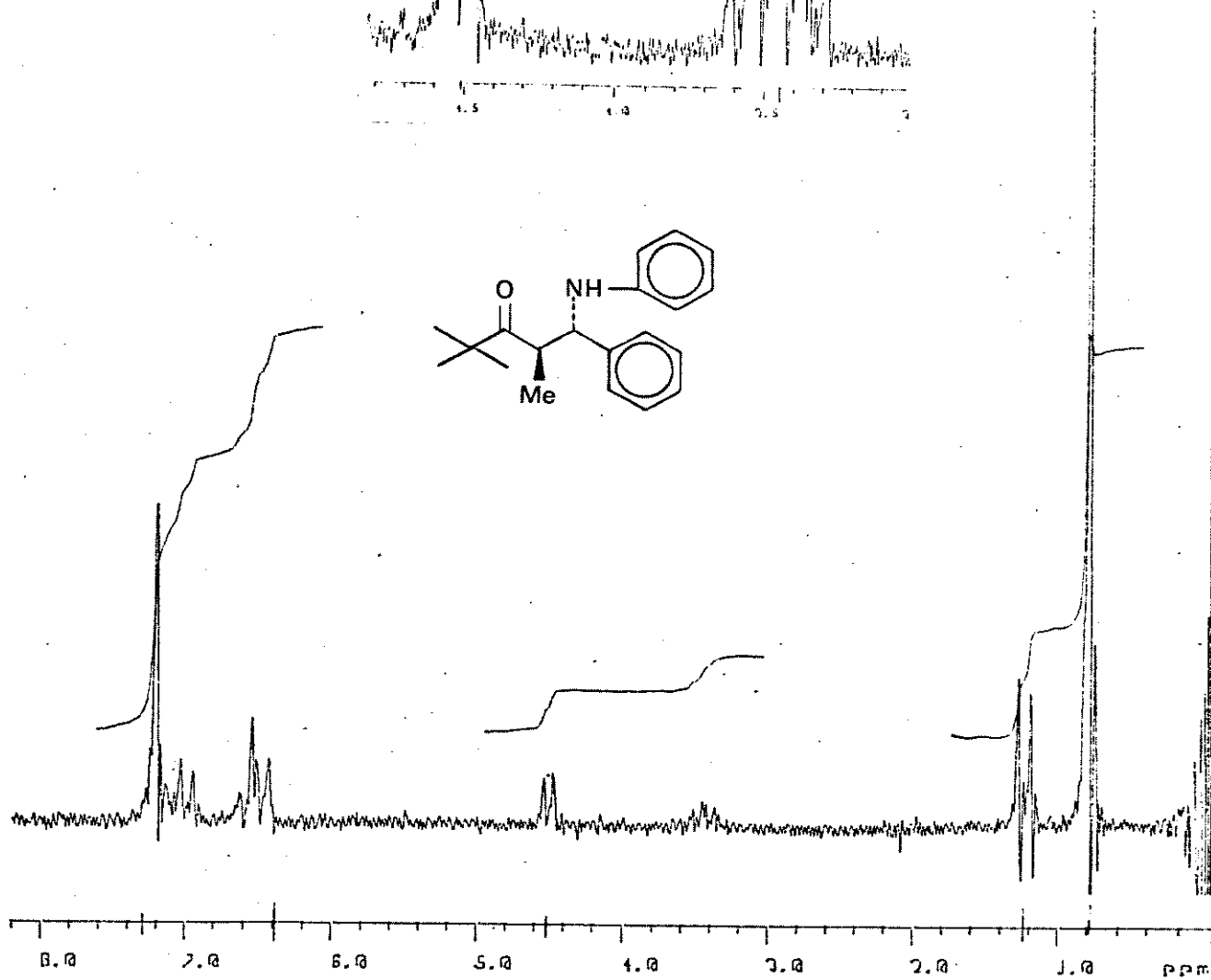
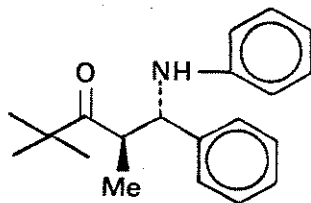
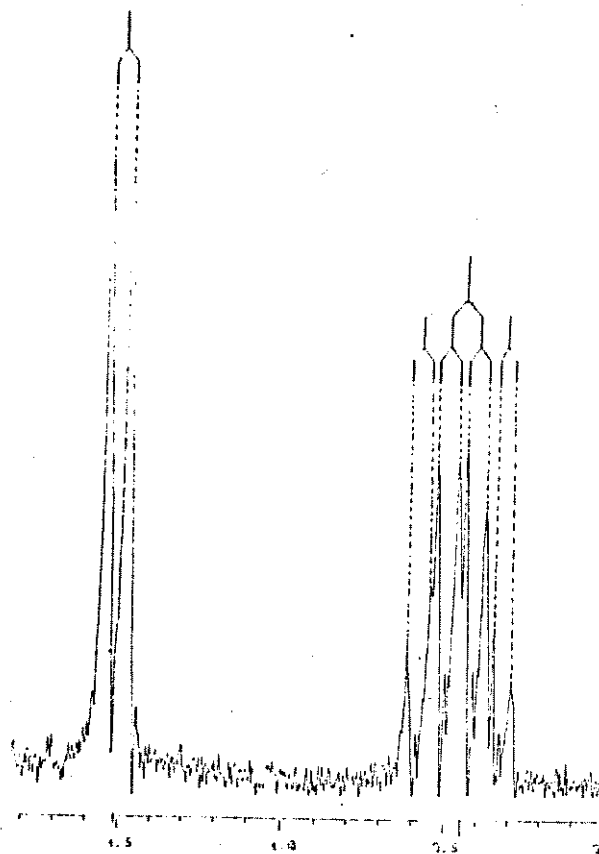
E63 - E.M. - composto 158 SYN



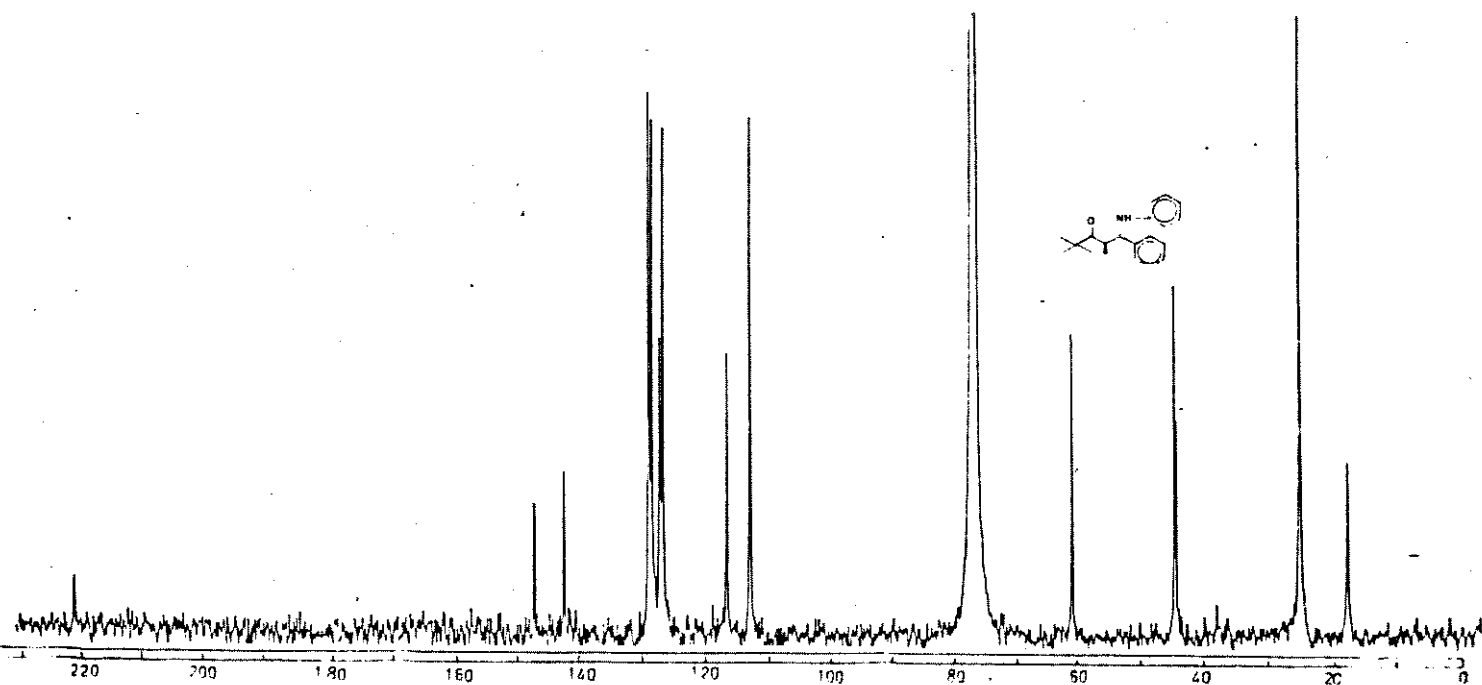
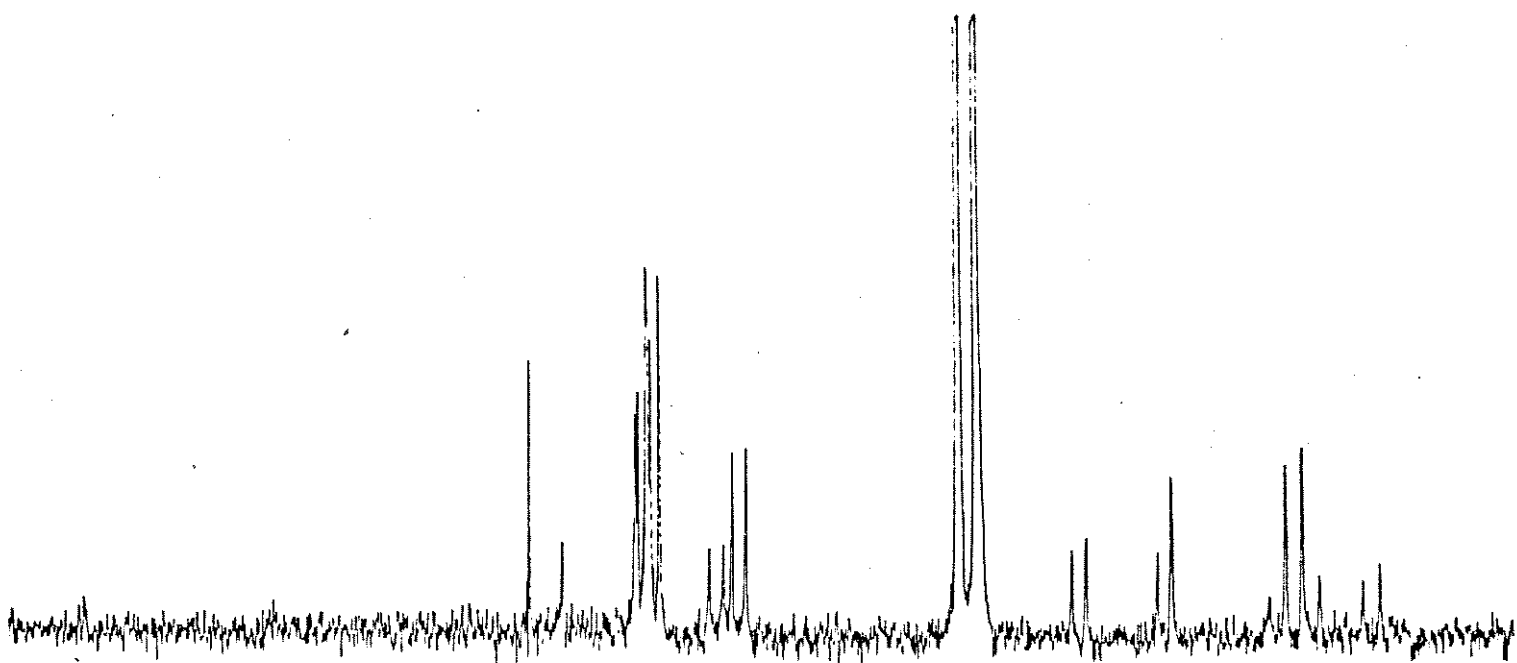
E64 - I.V. (KBr) - composto 158 SYN



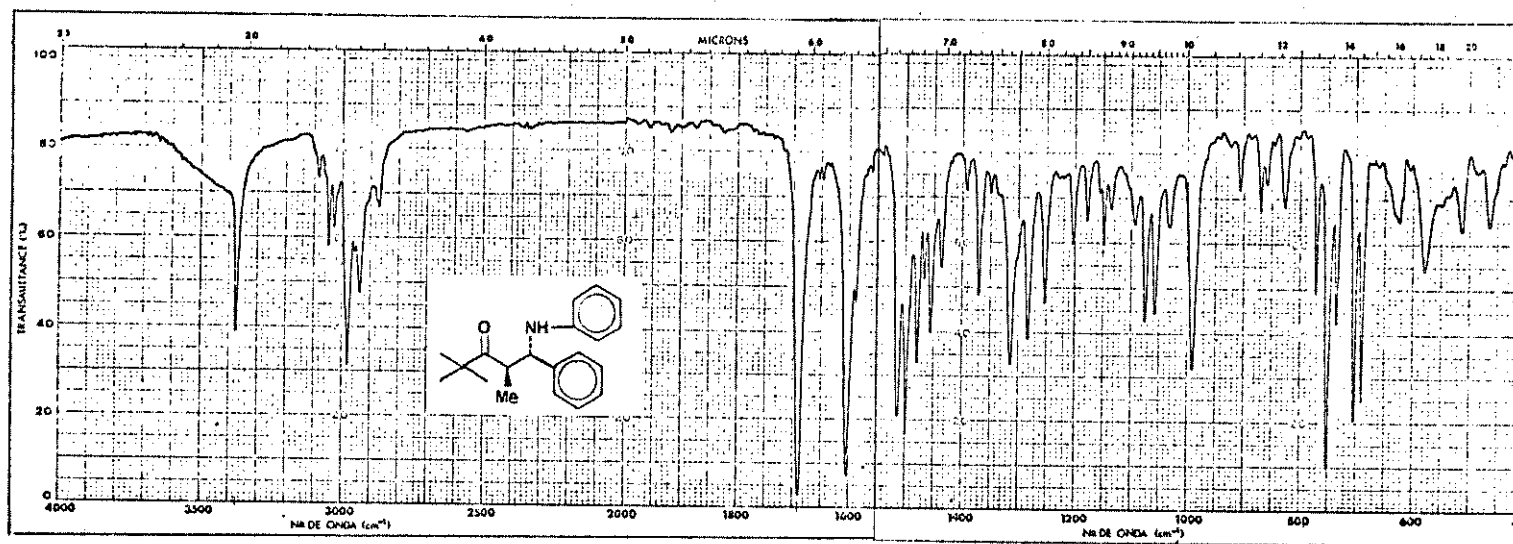
E65 - ^1H -RMN (60 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) - composto 124



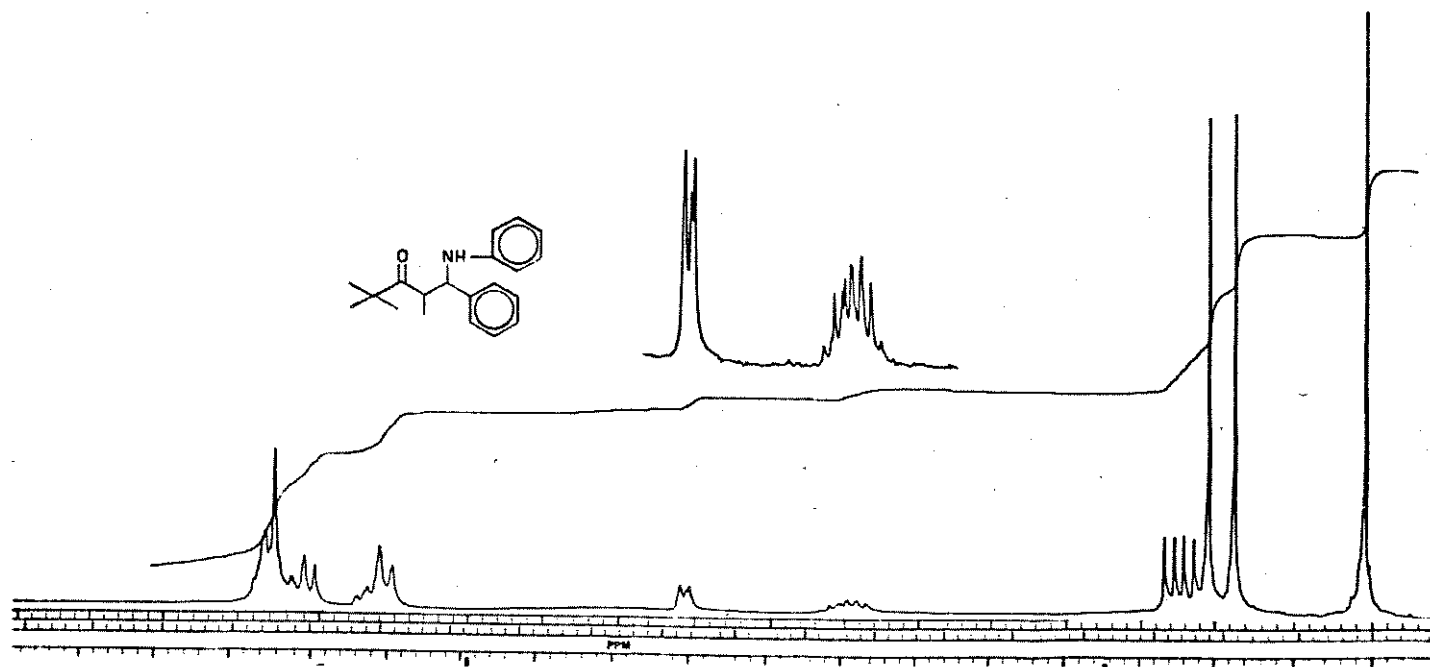
E66 - ¹H-NMR (80 MHz, CDCl₃) - composto 158 ANTI



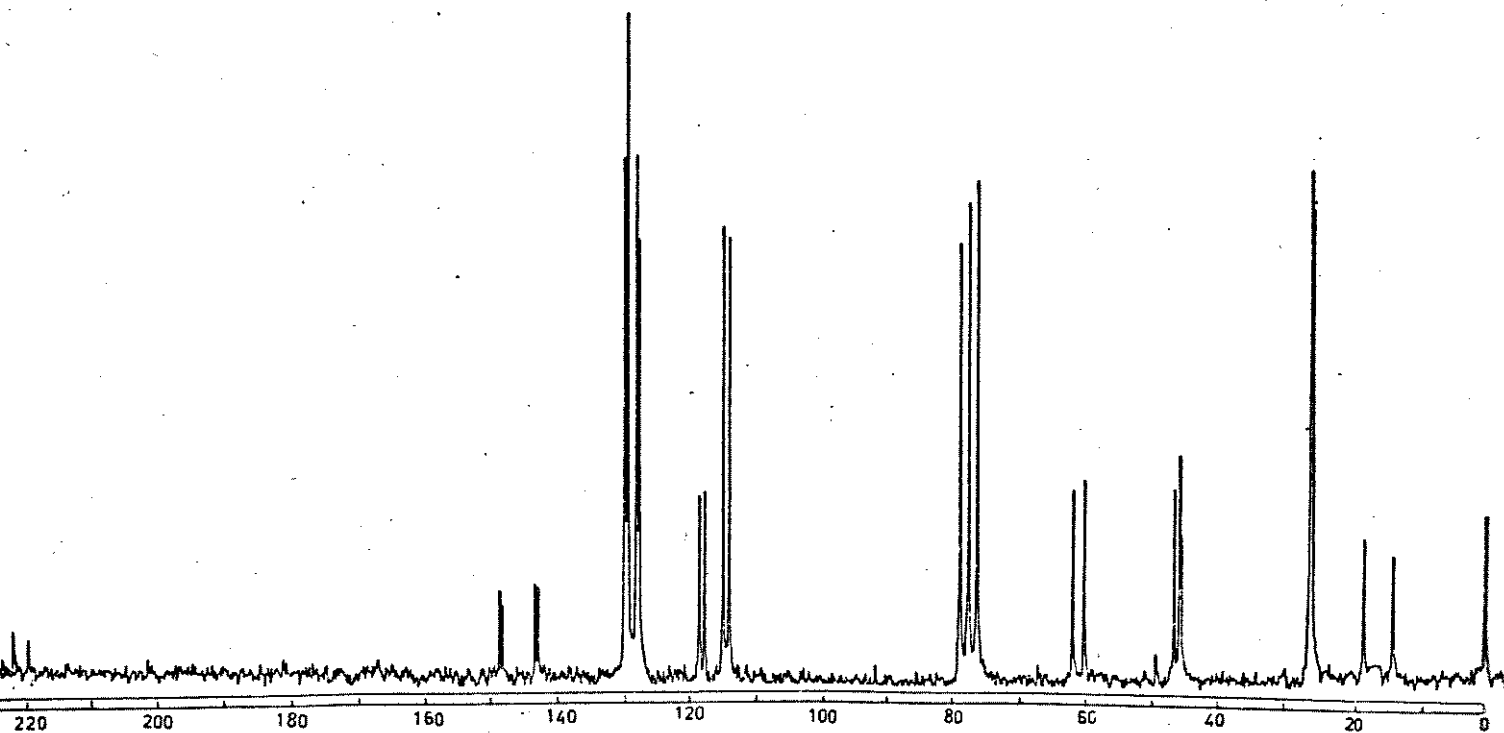
E67 - ^{13}C -RMN (25,2 MHz, CCHCl_3) - composto 158 ANT1



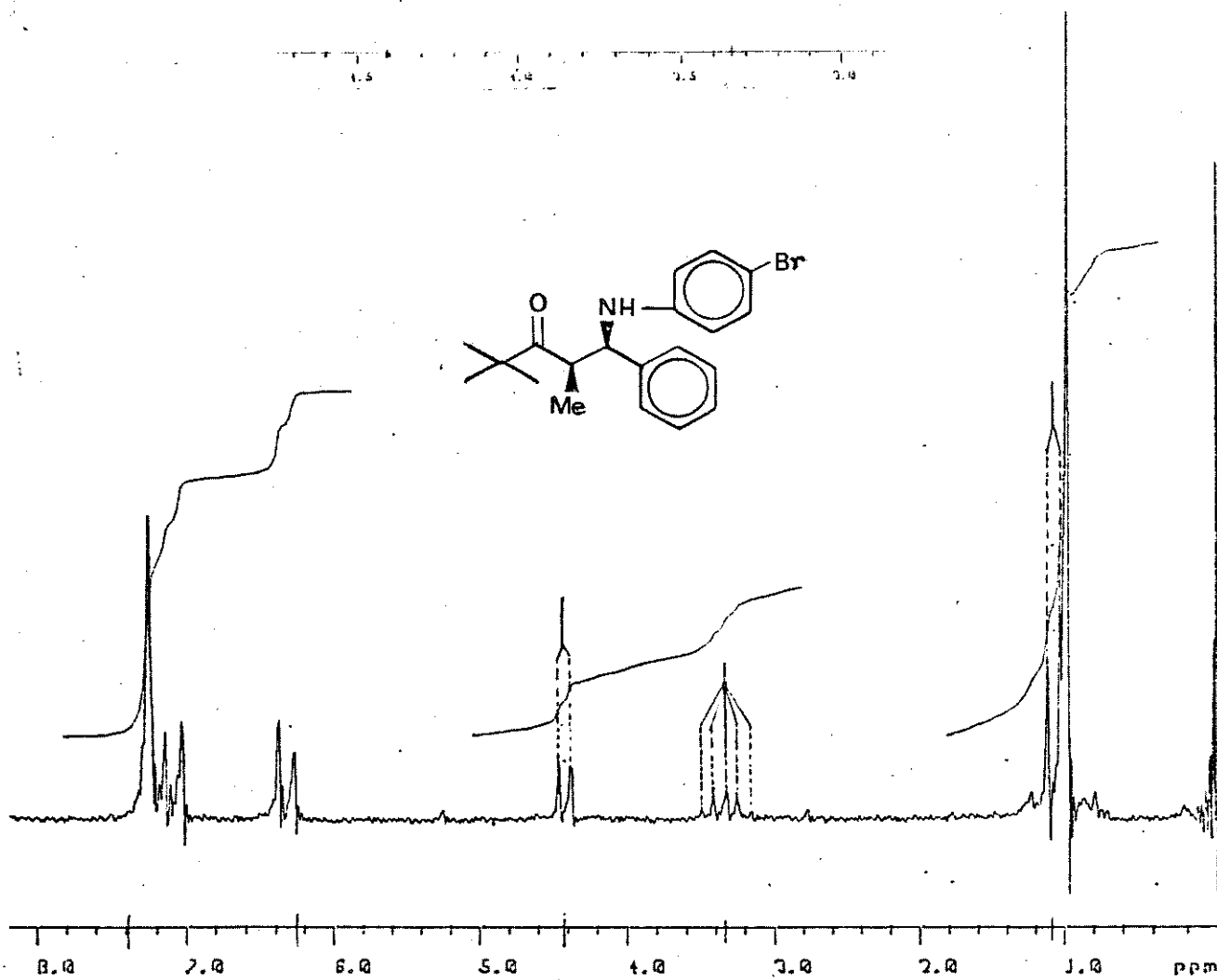
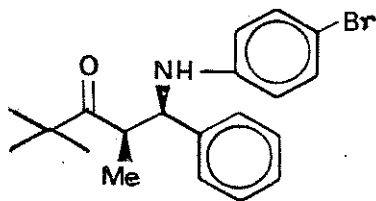
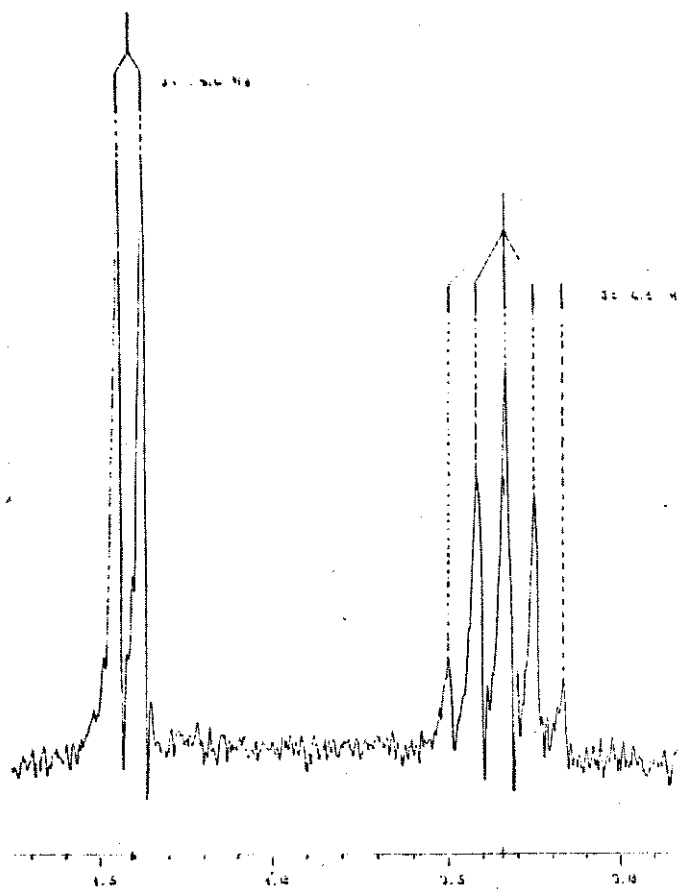
E60 - I.V. (KBr) - composto 158 ANTI



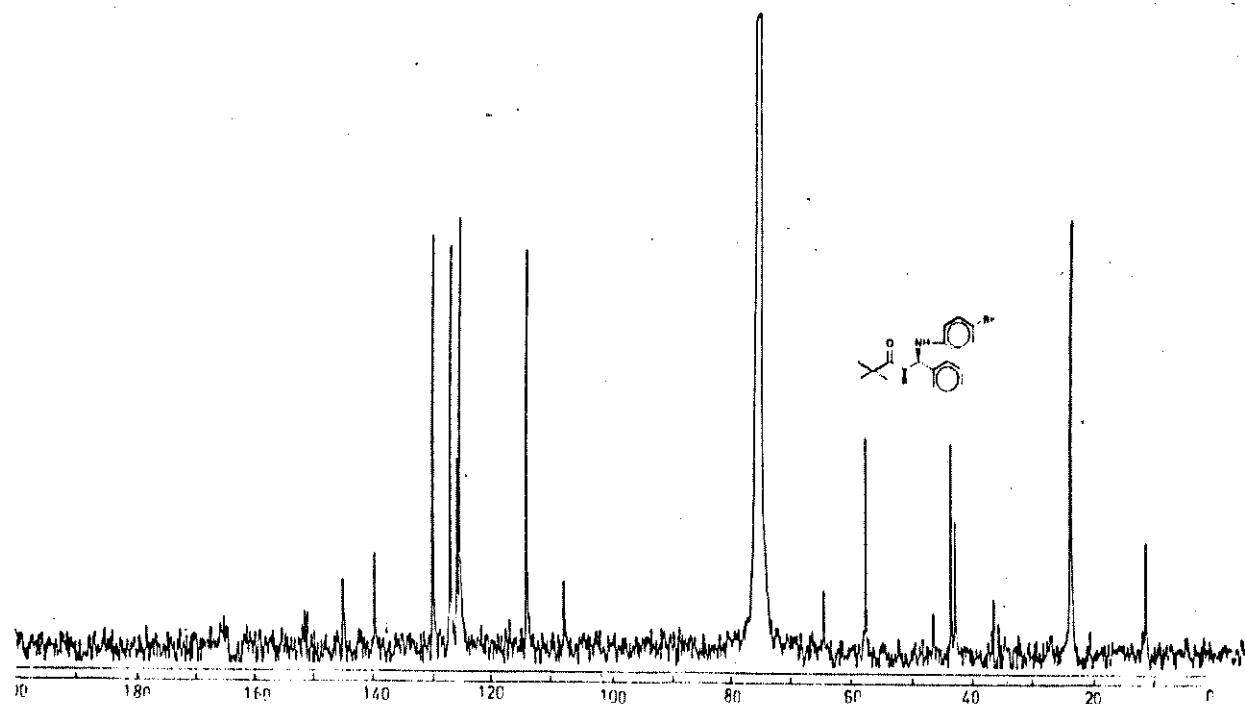
E69 - ¹H-RMN (100 MHz, CDCl₃) - composto 158 SYN + ANTI



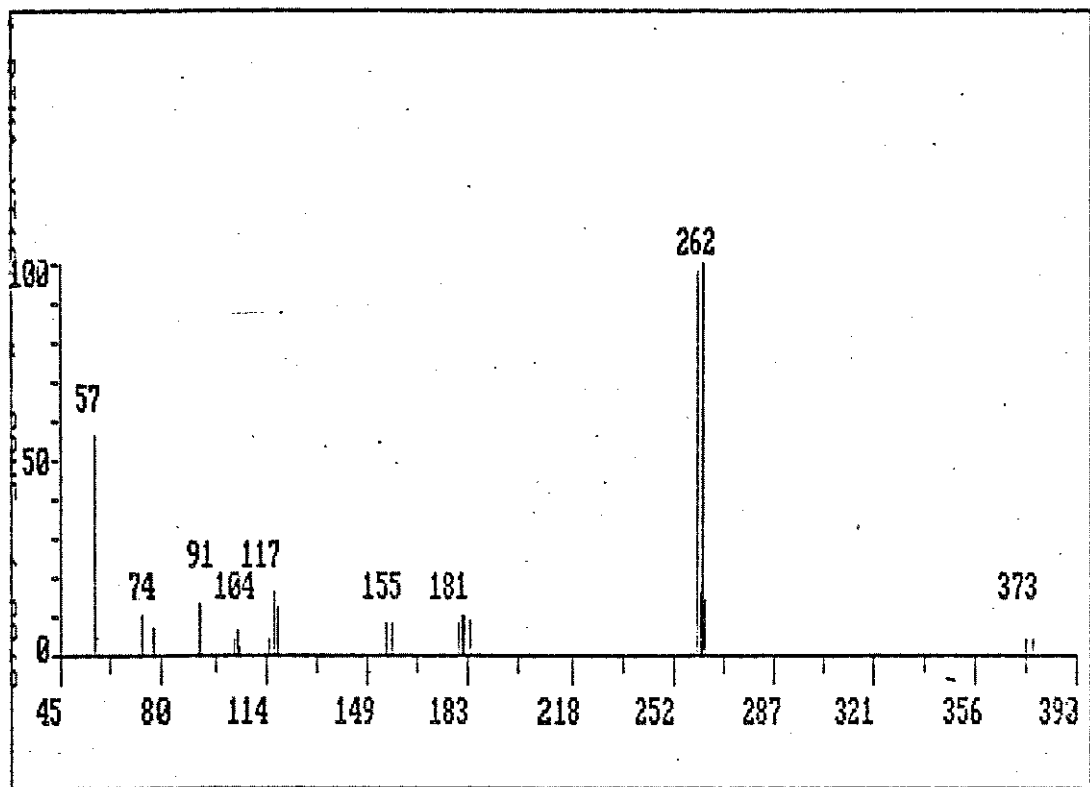
E70 - ¹³C-RMN (25,2 MHz, CHCl₃) - composto 158 SYN + ANTI



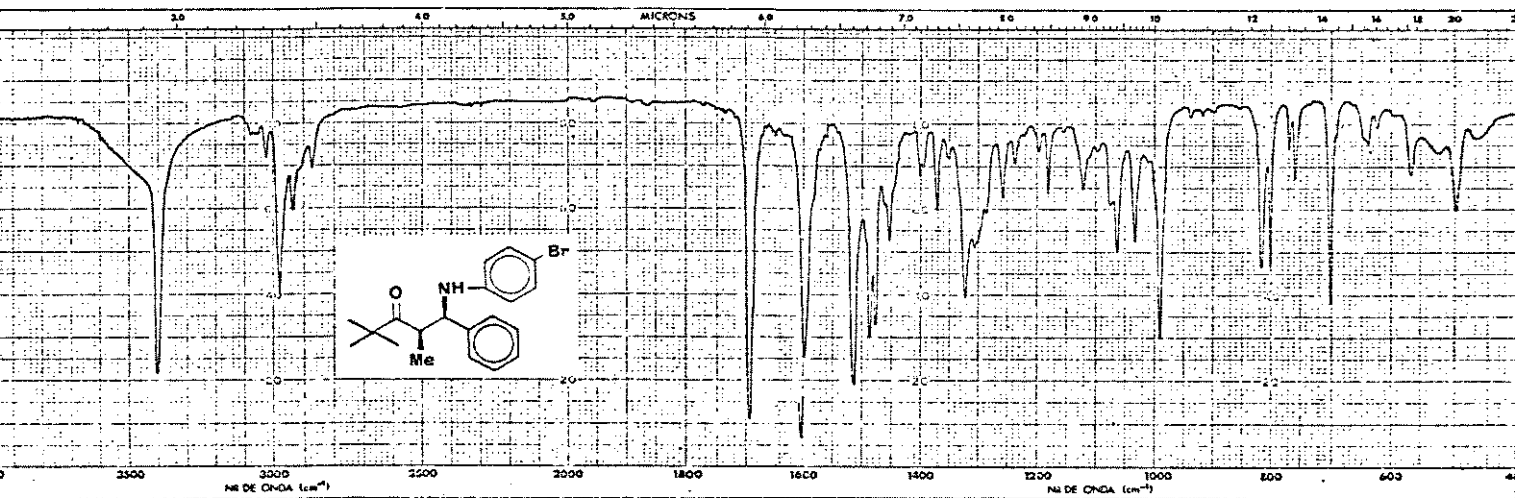
E71 - ^1H -RMN (80 MHz, CDCl_3) - composto 160 SYN



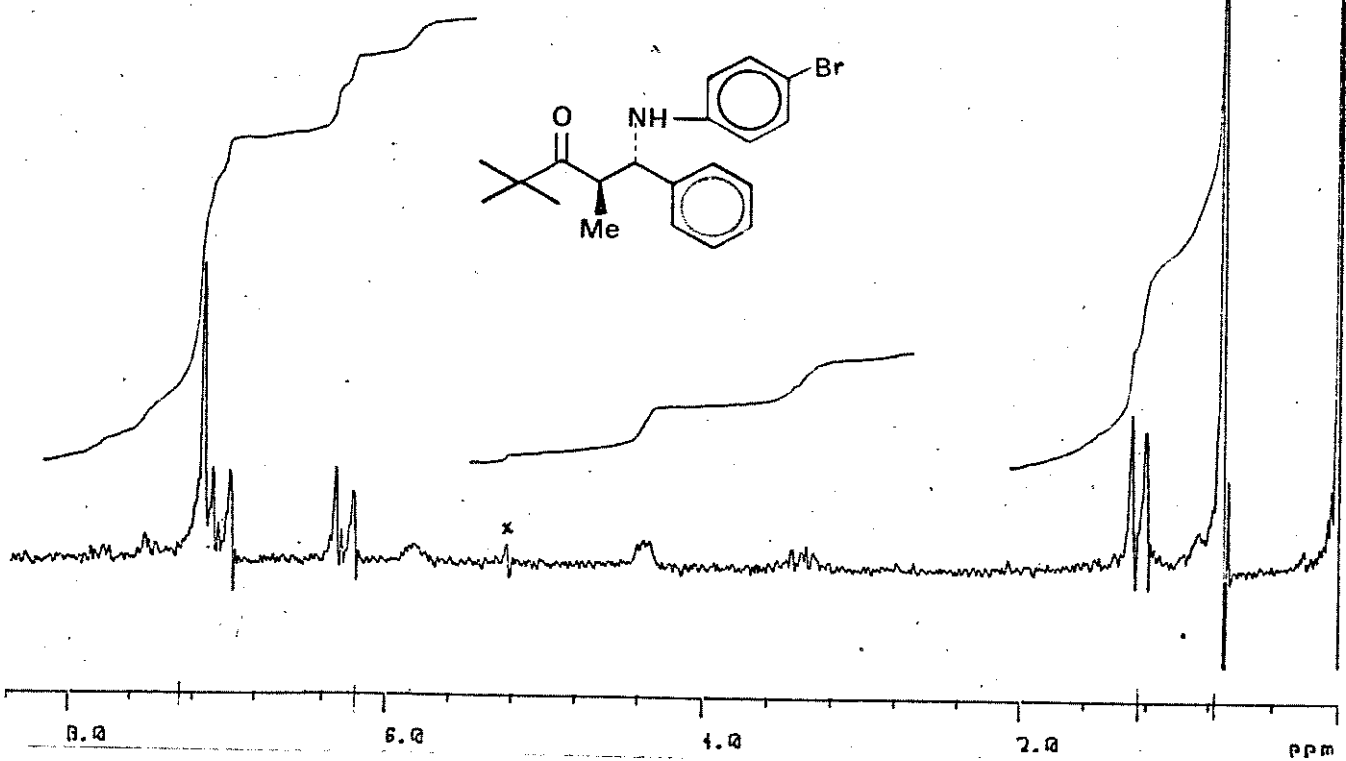
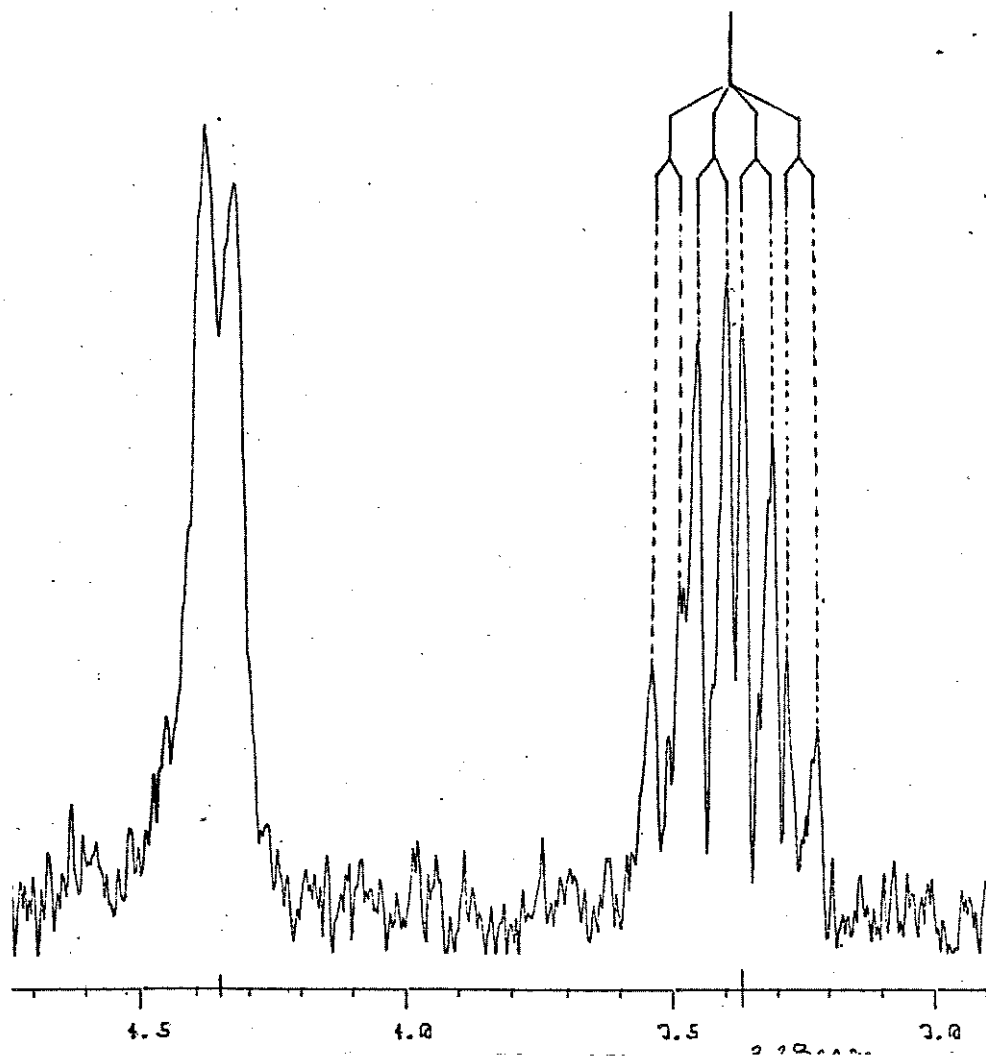
E72 - ^{13}C -RMN (25,2 MHz, CHCl_3) - composto 160 SYN



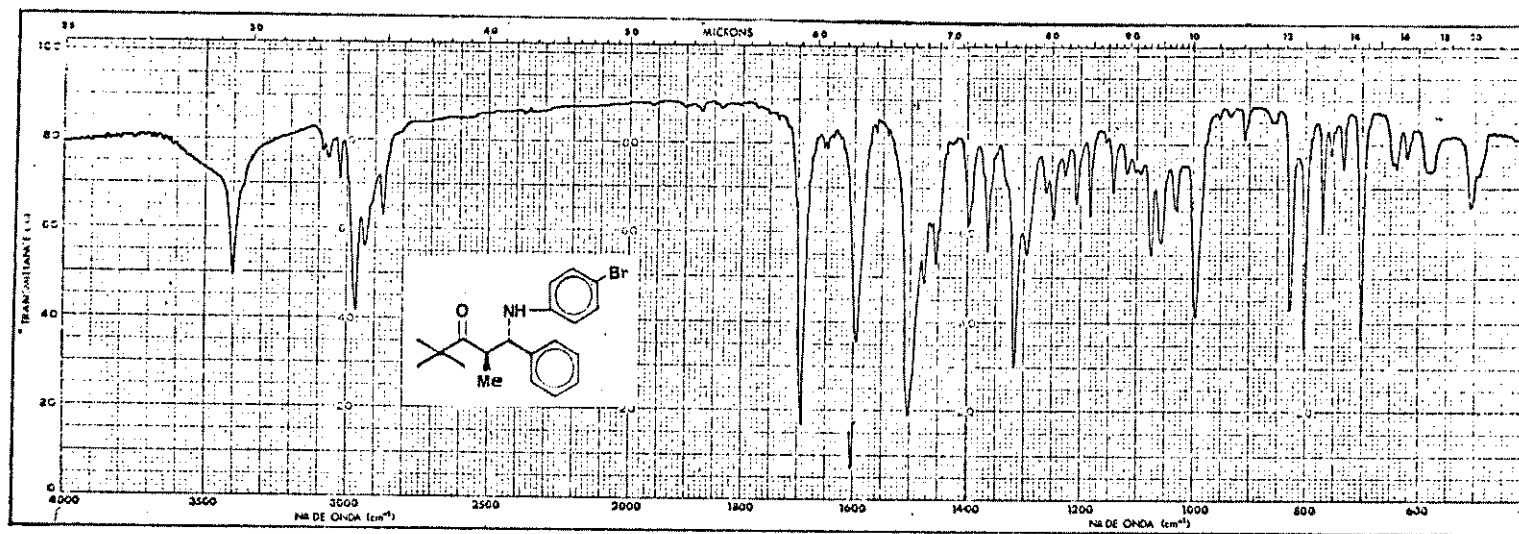
E73 - E.M. - composto 160 SYN



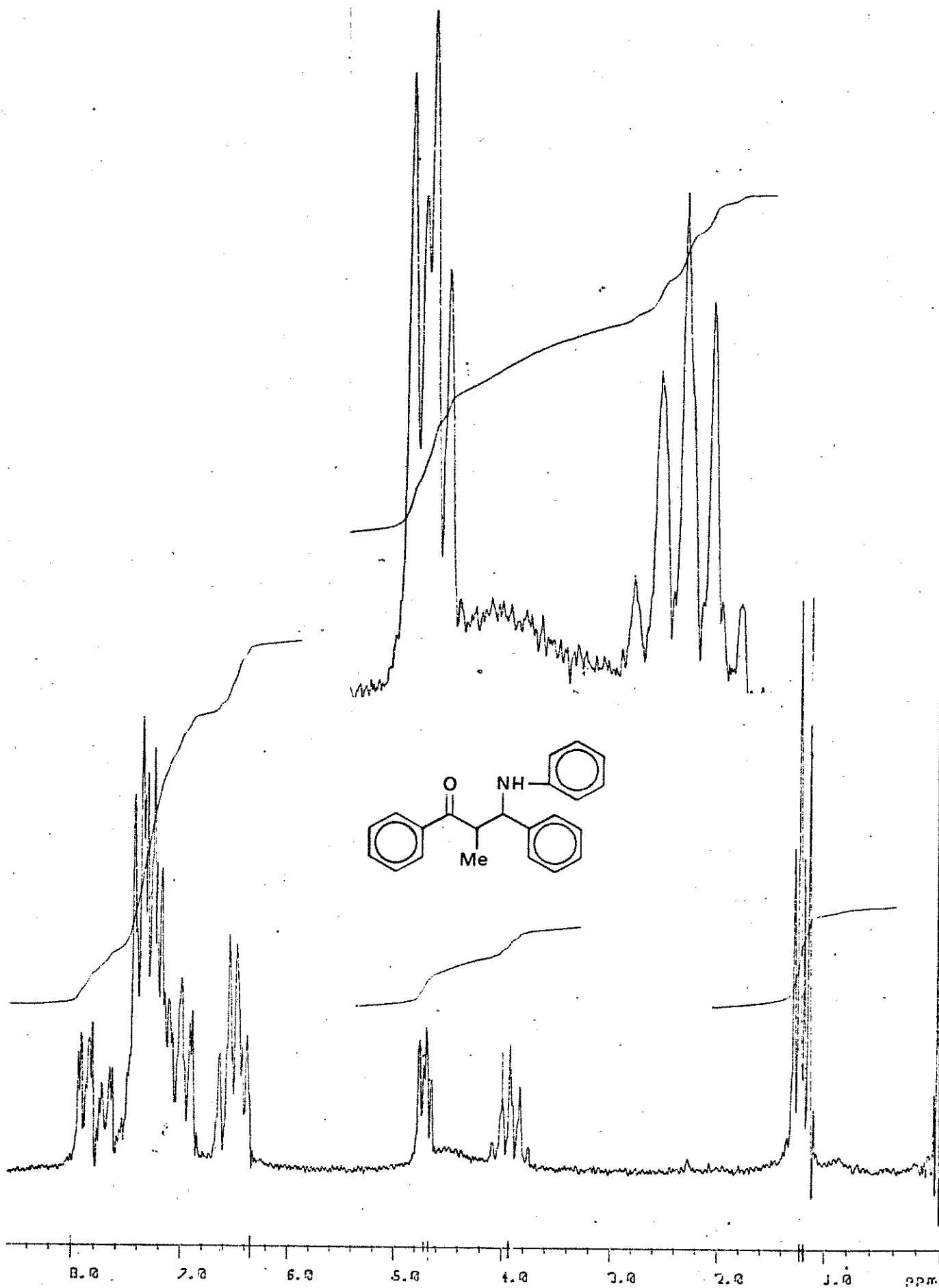
E74 - I.V. (KBr) - composto 160 SYN



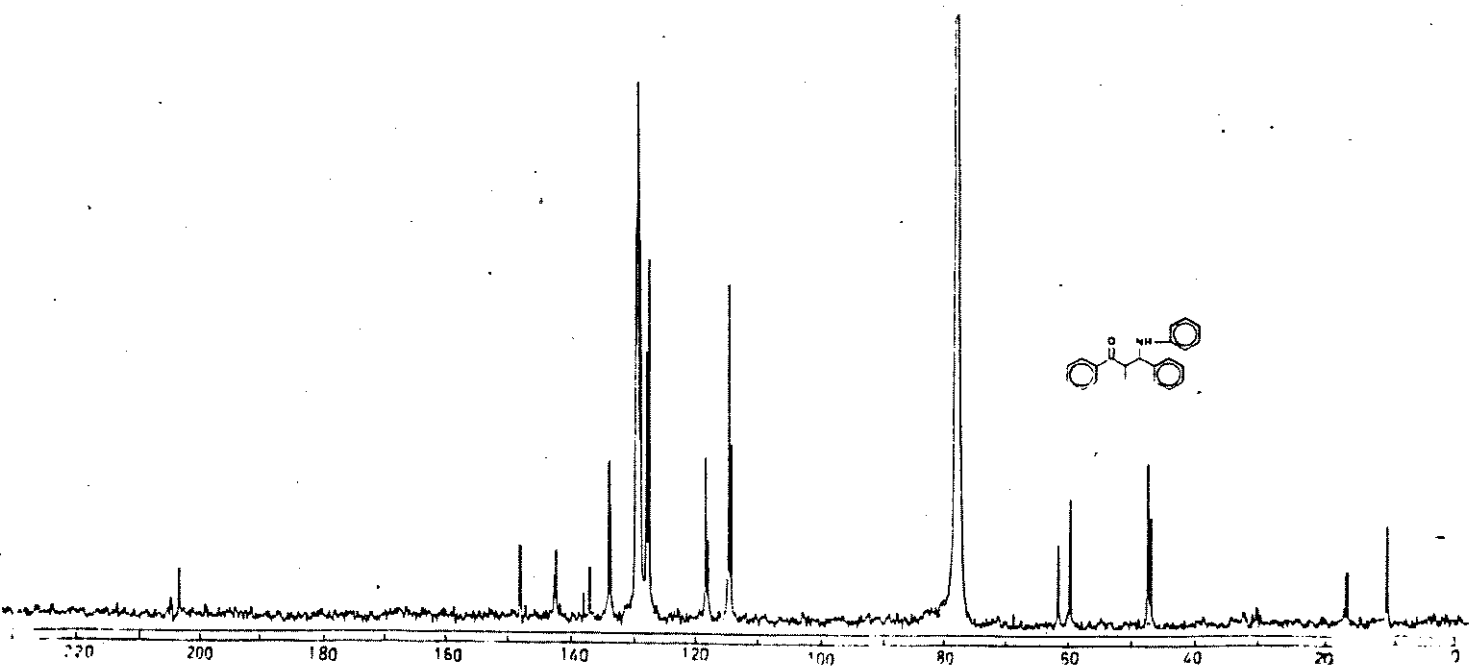
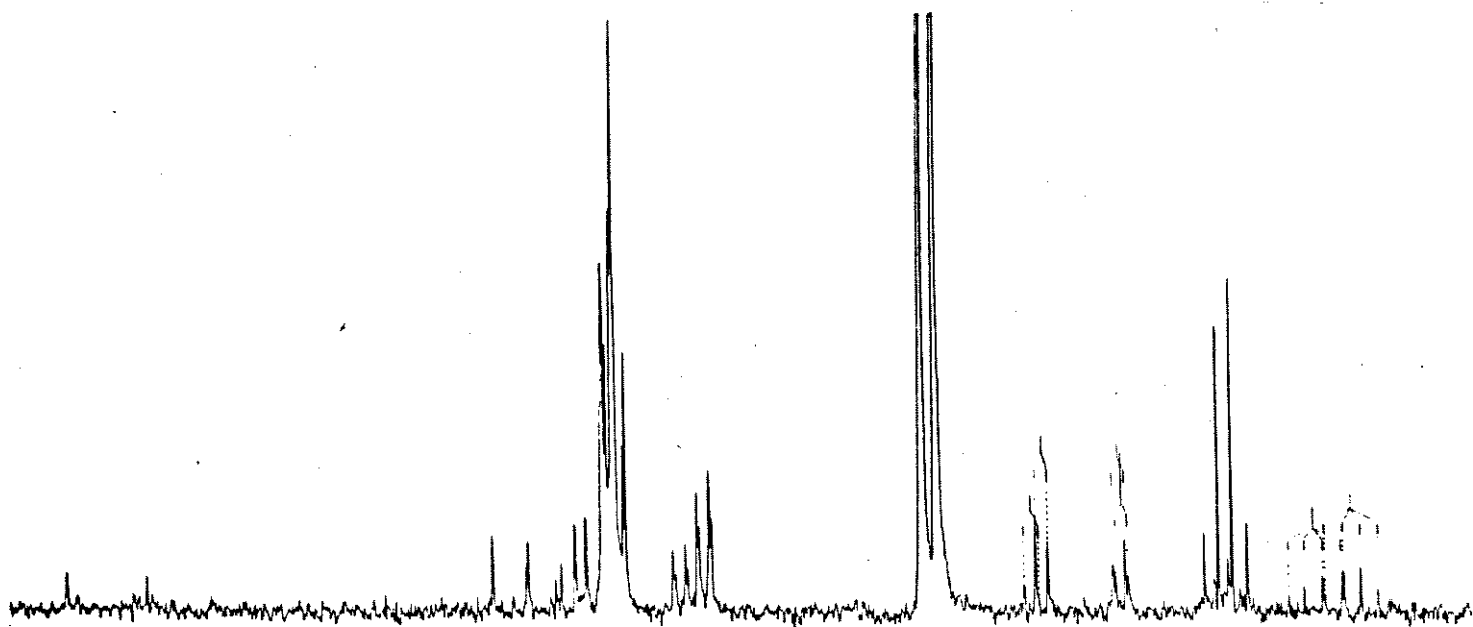
E75 - ¹H-RMN (80 MHz, CDCl₃) - composto 160 ANTI



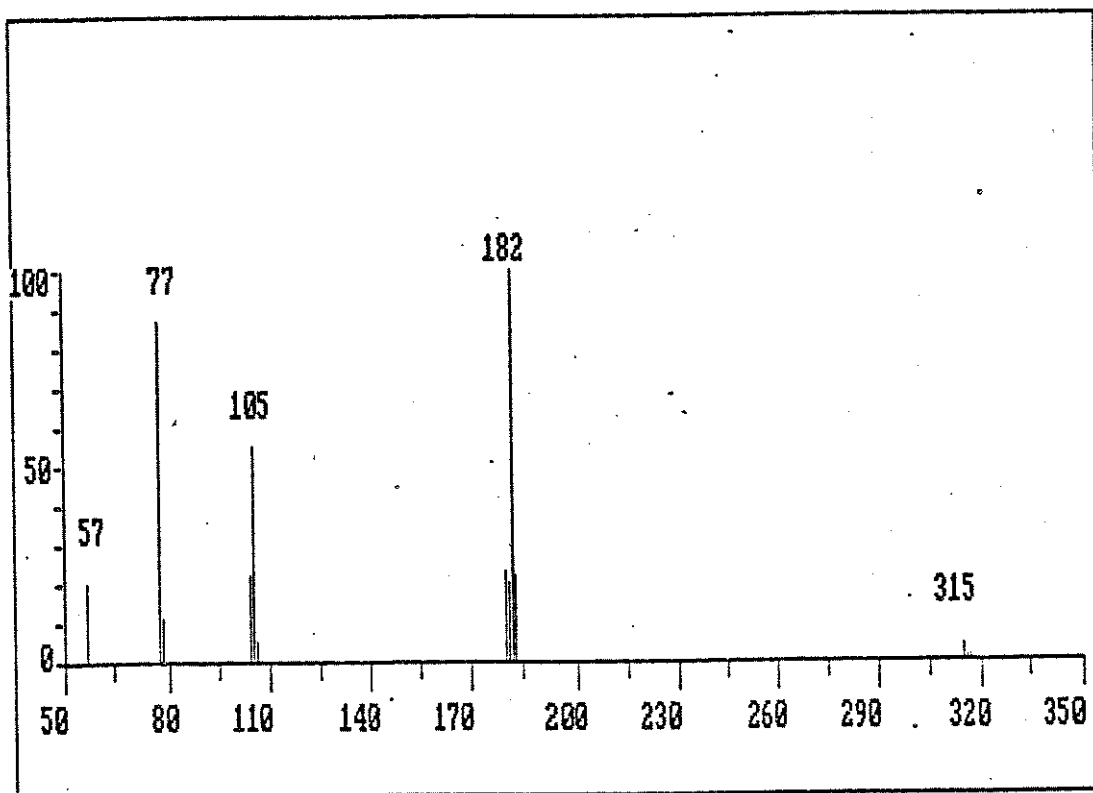
E76 - I.V. (KBr) - composto 160 ANTI



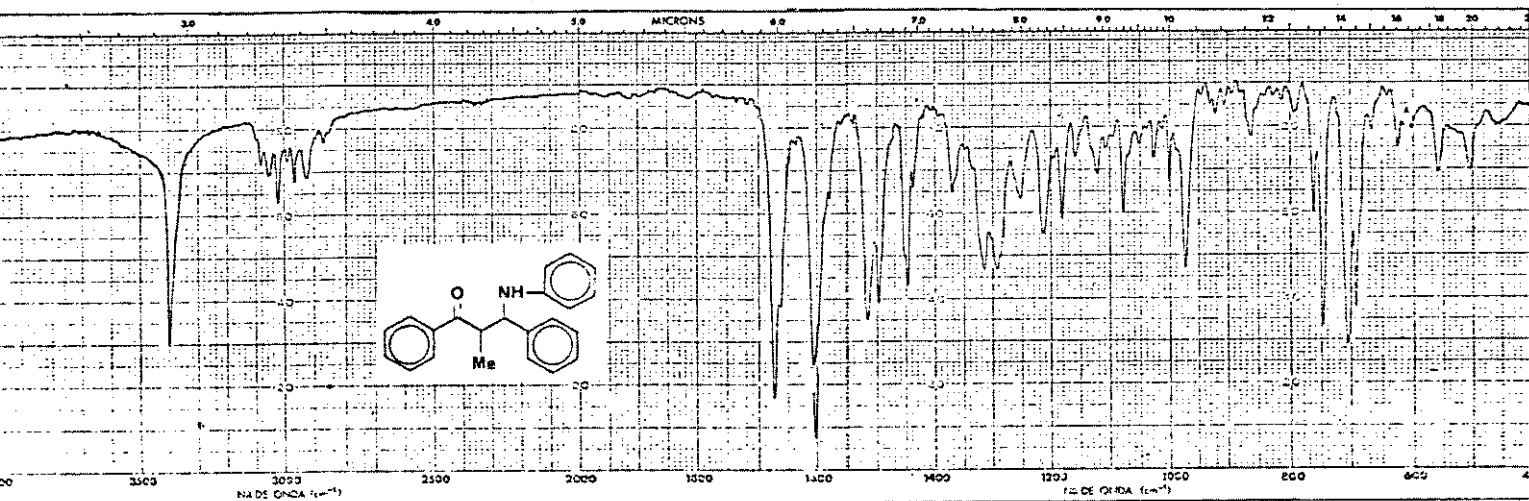
E77 - ¹H-RMN (80 MHz, CDCl₃) - composto 161 SYN + ANTI



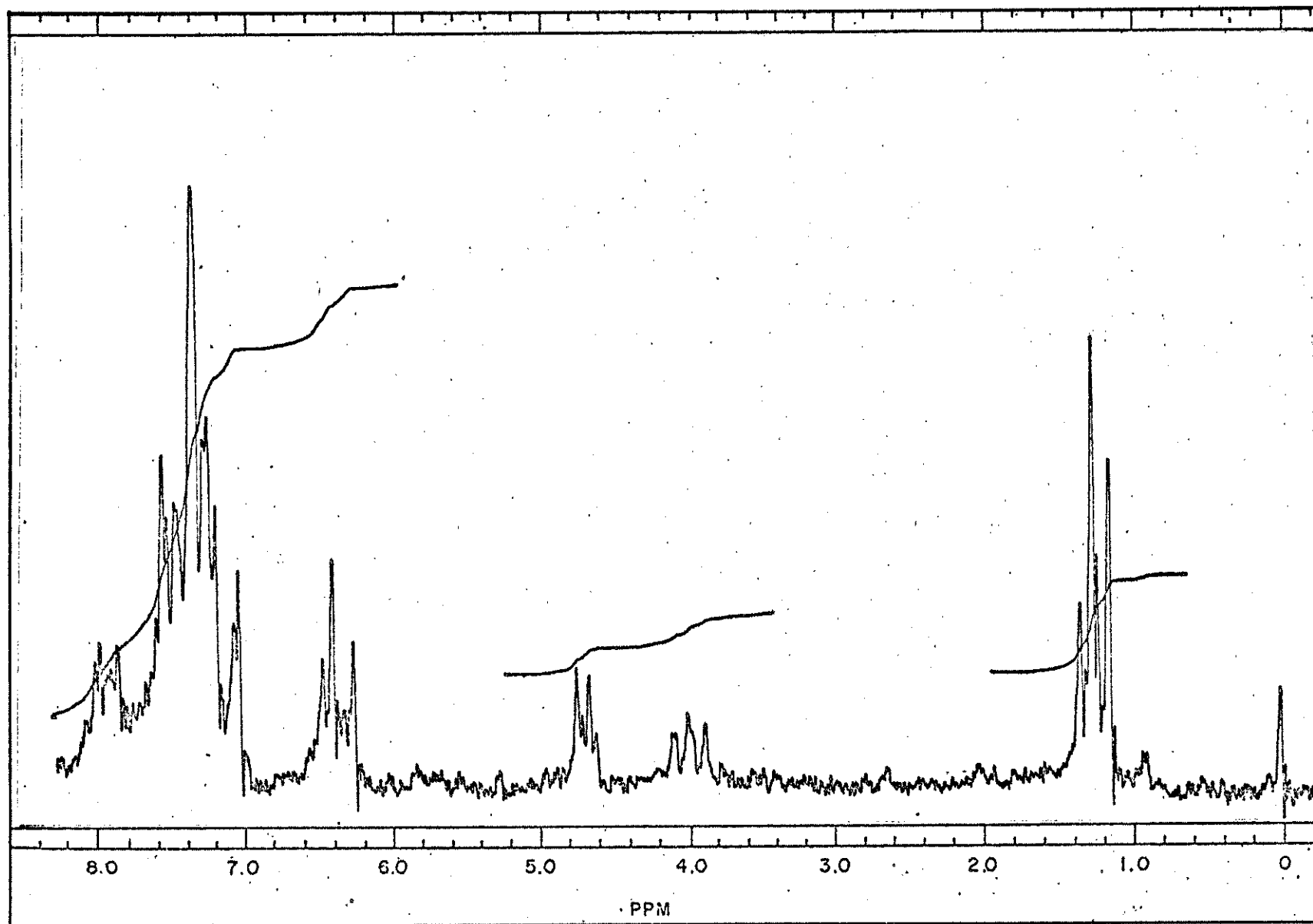
E78 - ^{13}C -RMN (25,2 MHz, CHCl_3) - composto 161 SYN + ANTI



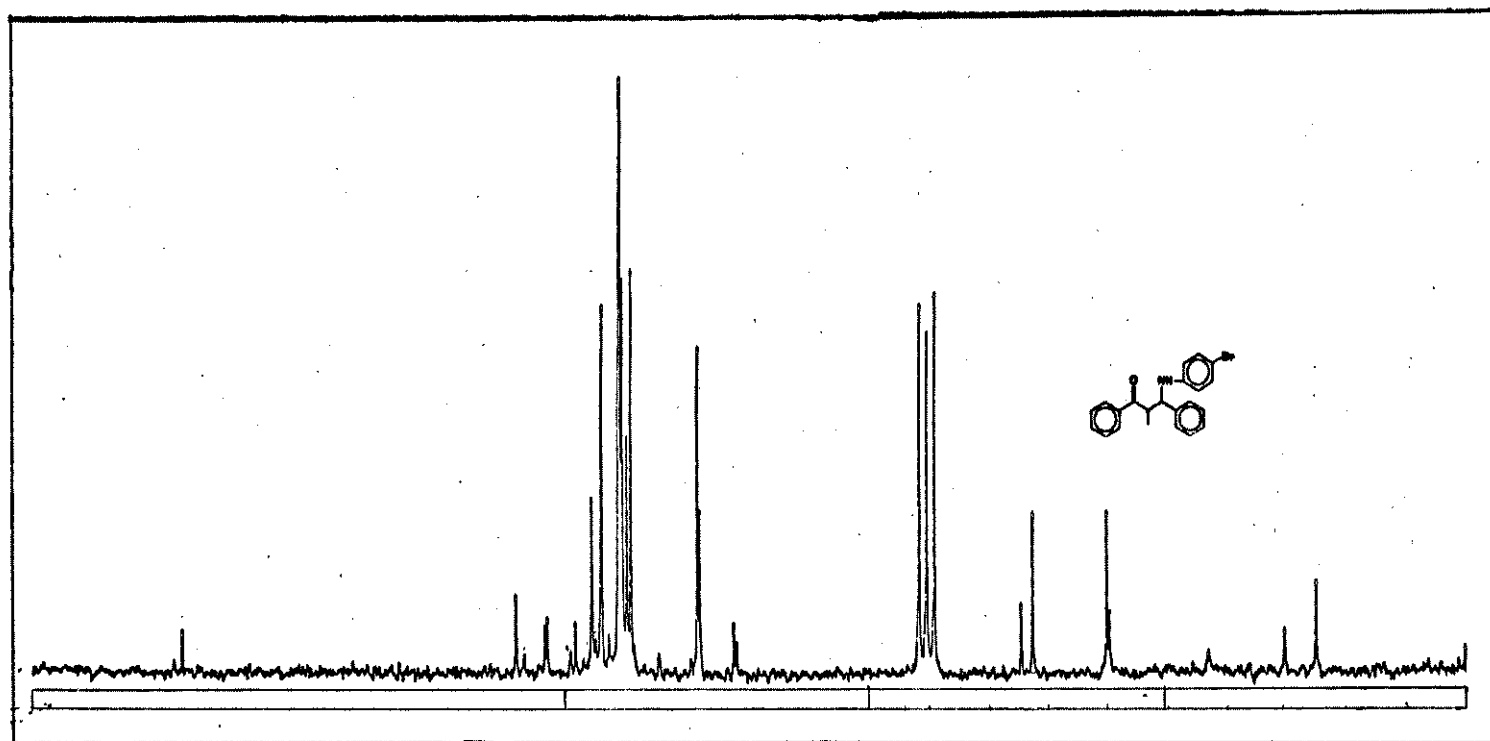
E79 - E.M. - composto 161 SYN + ANTI



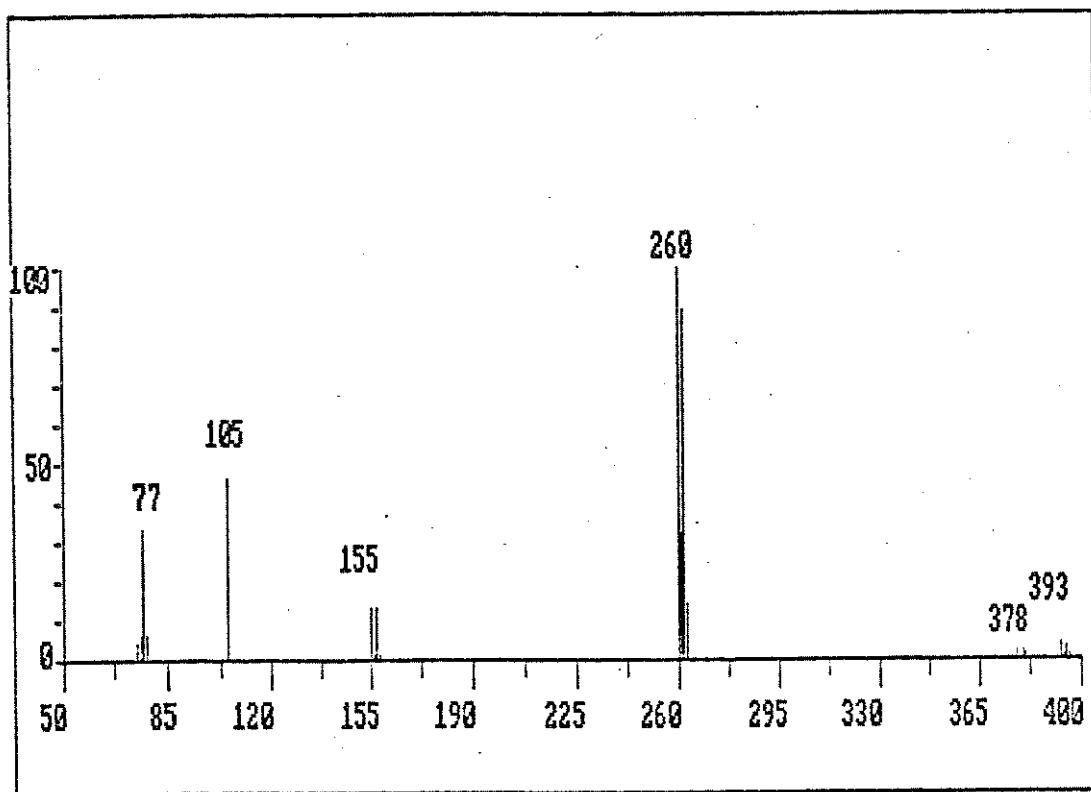
E80 - I.V. (KBr) - composto 161 SYN + ANTI



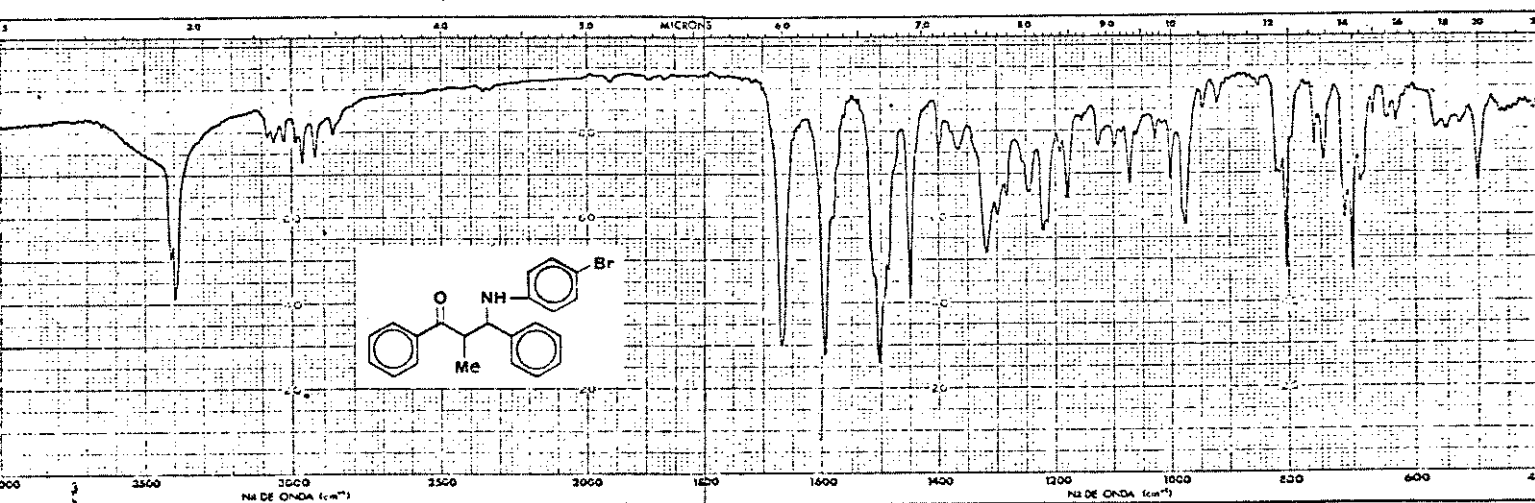
E81 - ¹H-RMN (60 MHz, CDCl₃) - composto 162 SYN + ANTI



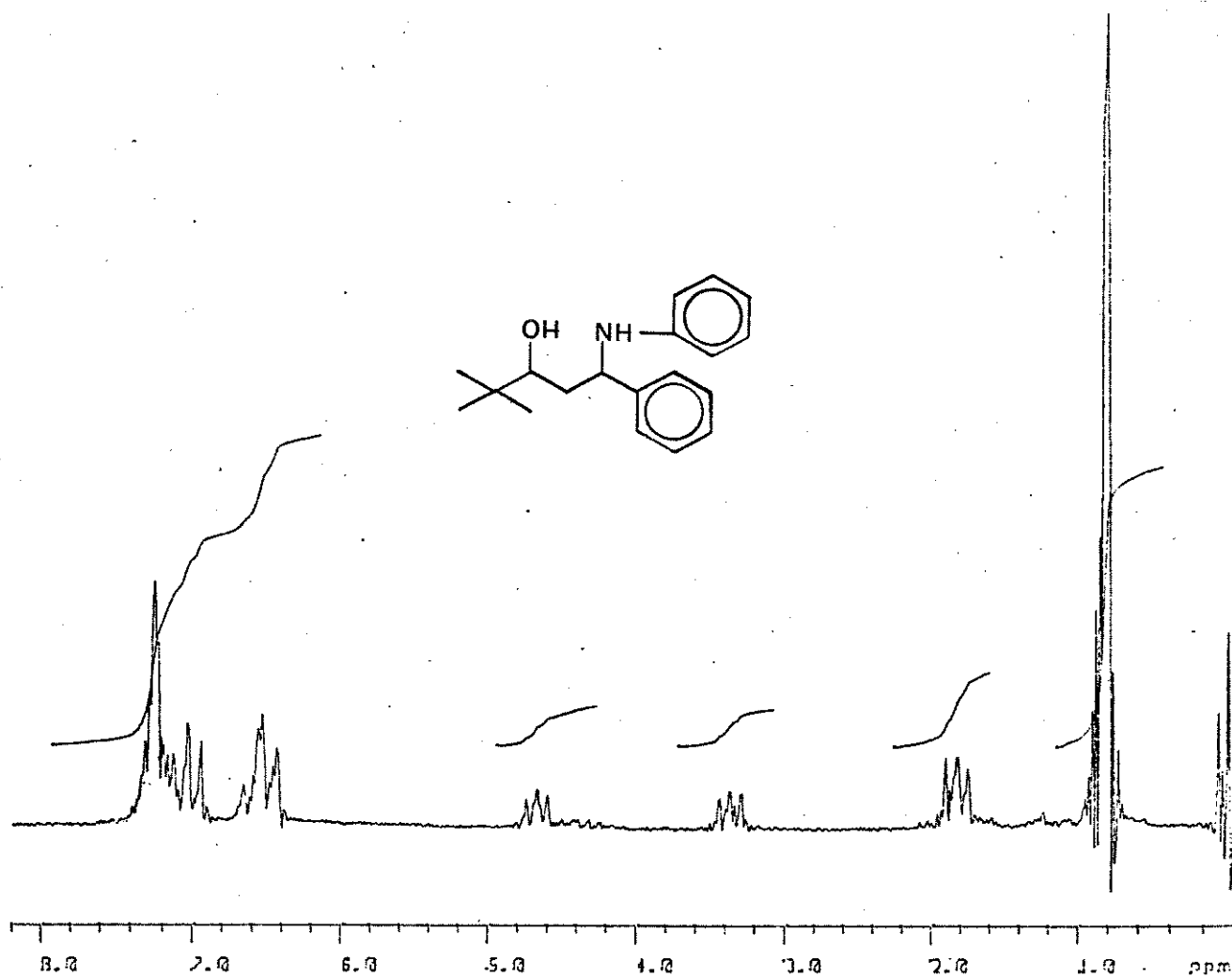
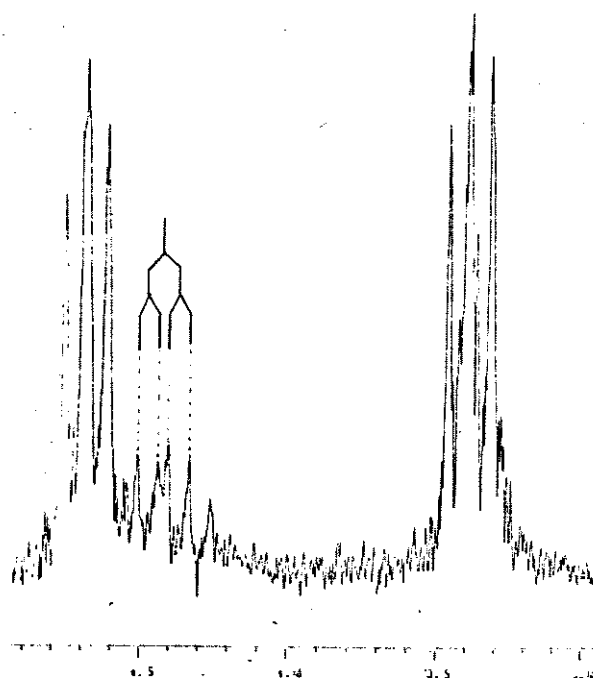
E92 - ^{13}C -RMN (25,2 MHz, CDCl_3) - composto 162 SYN + ANTI



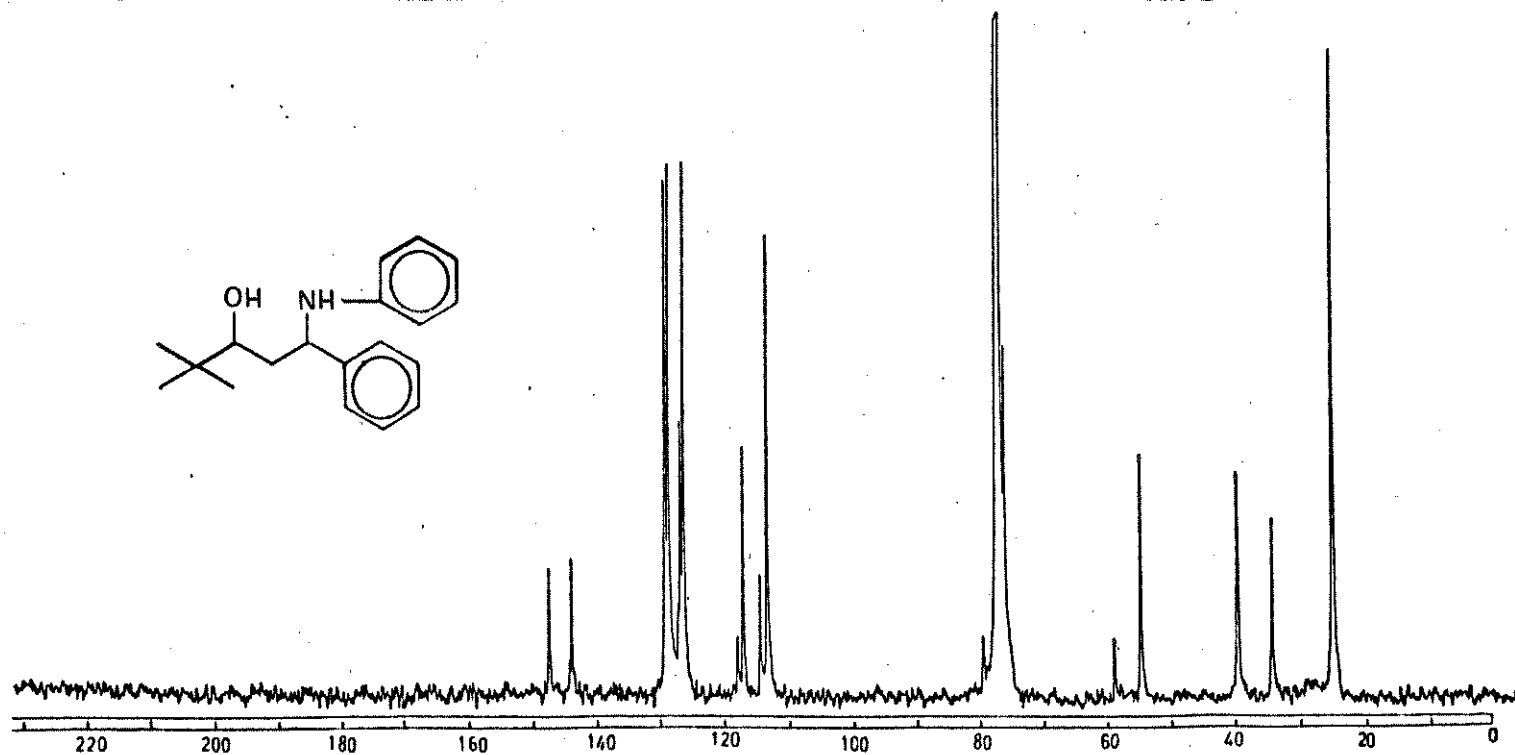
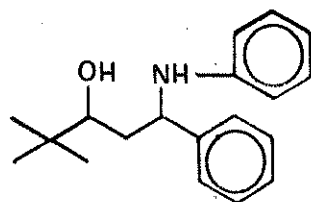
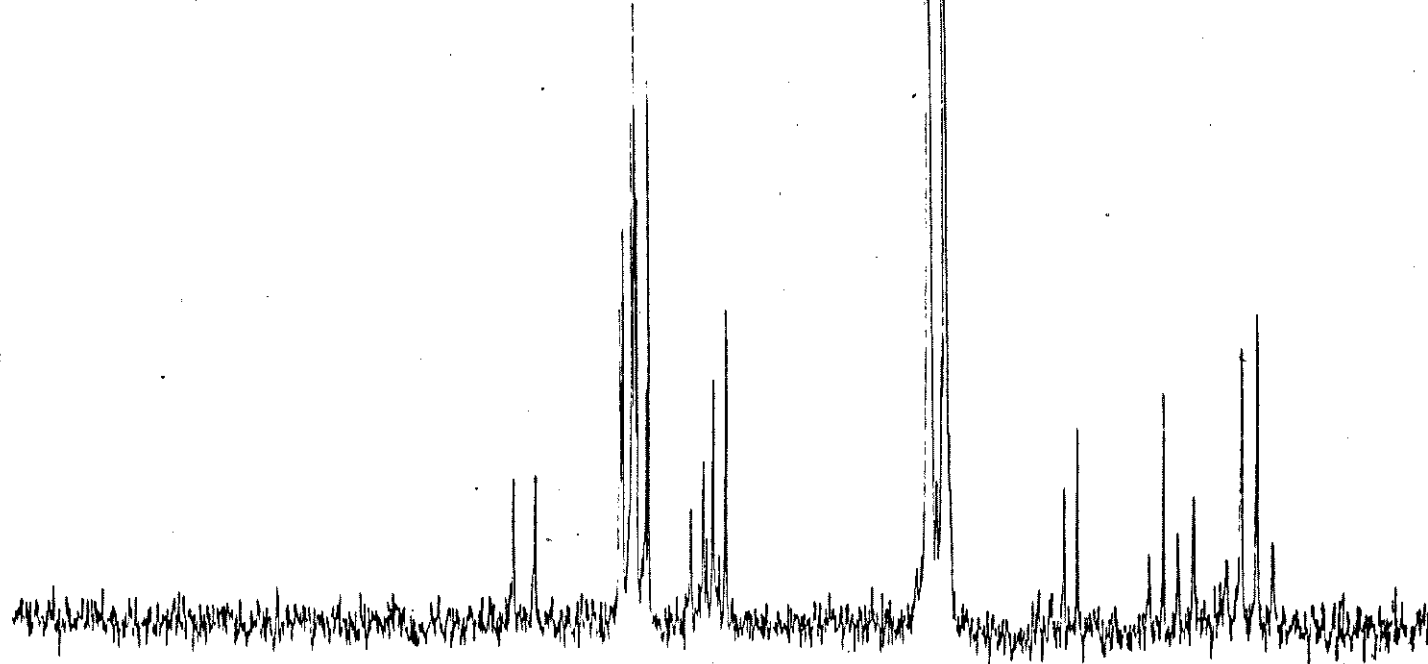
E83 - E.M. - composto 162 SYN + ANTI



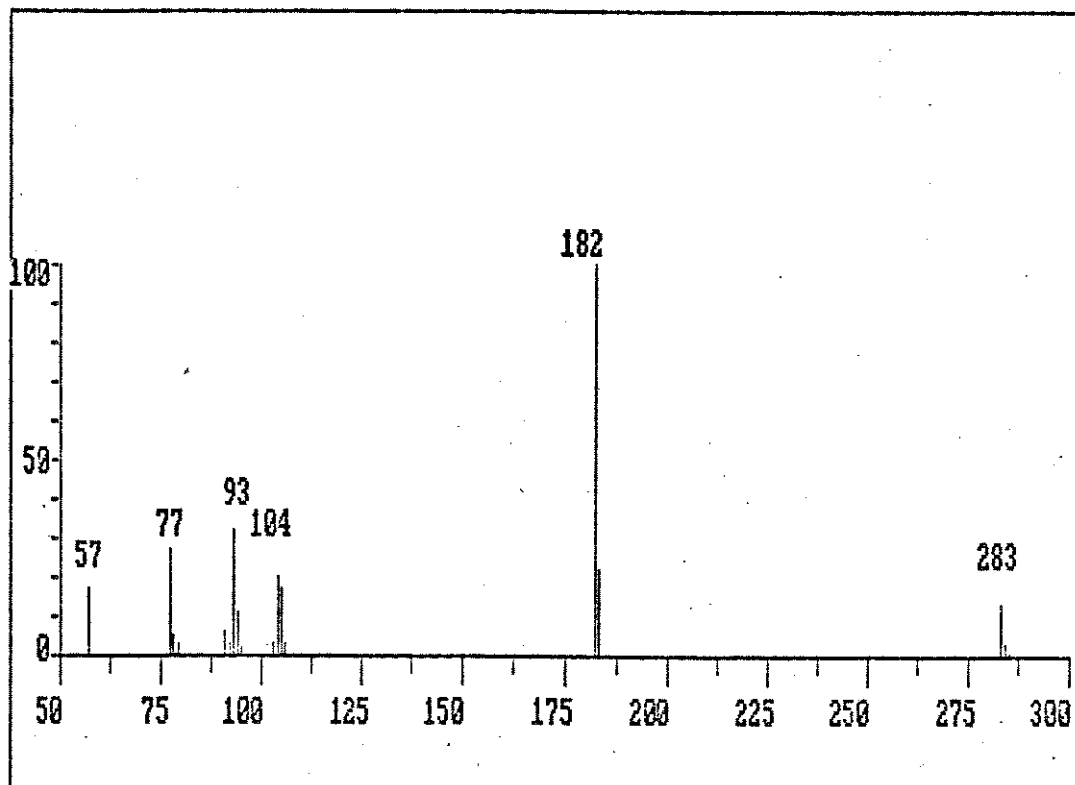
E84 - I.V. (KBr) - composto 162 SYN + ANTI



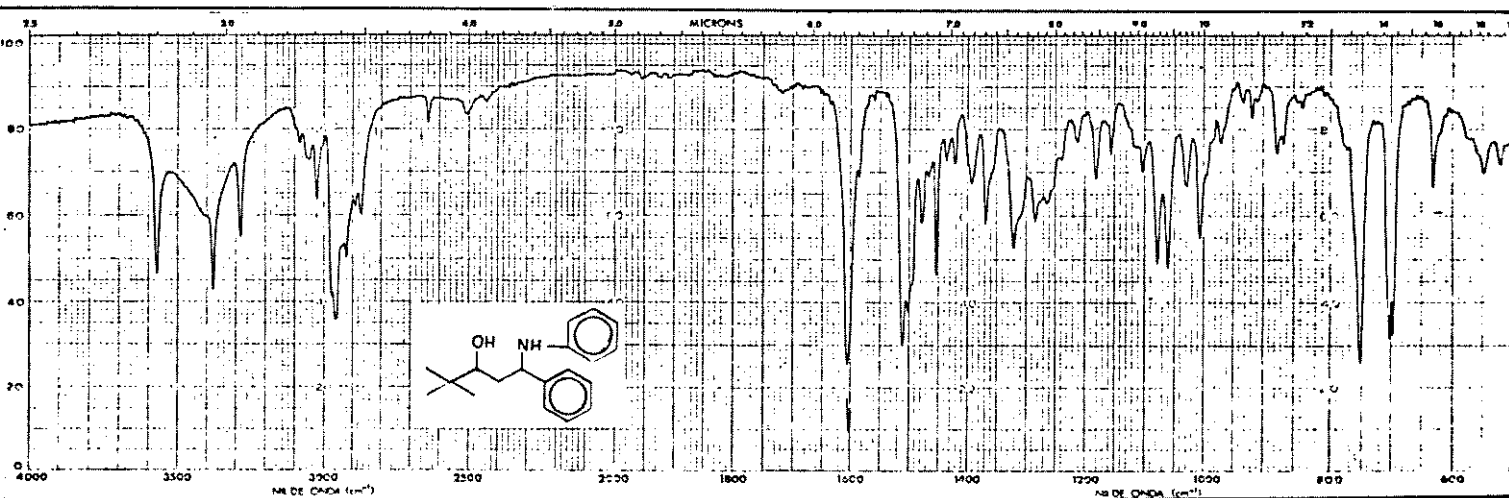
E85 - ^1H -RMN (80 MHz, CDCl_3) - composto 185 SYN + ANTI



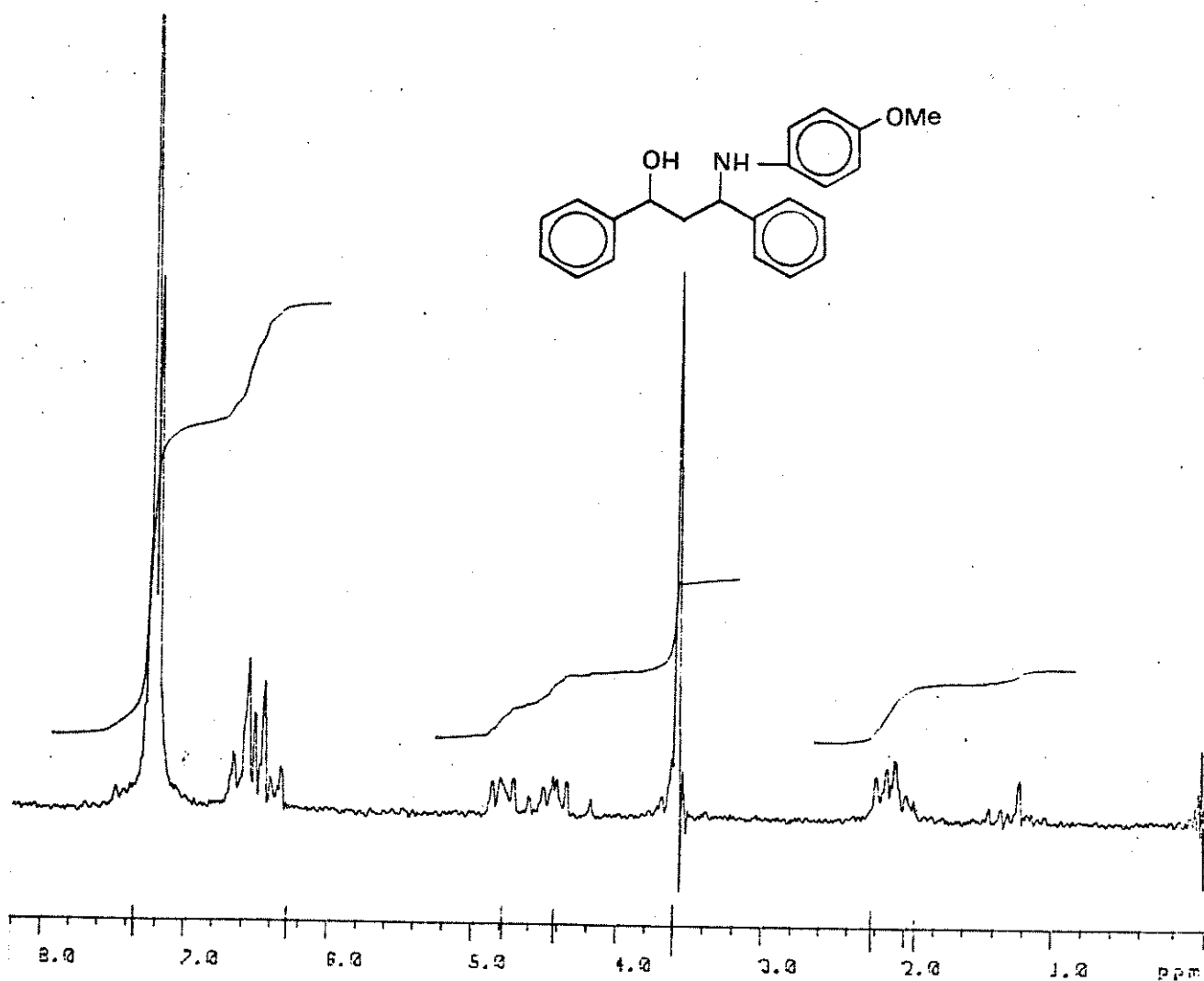
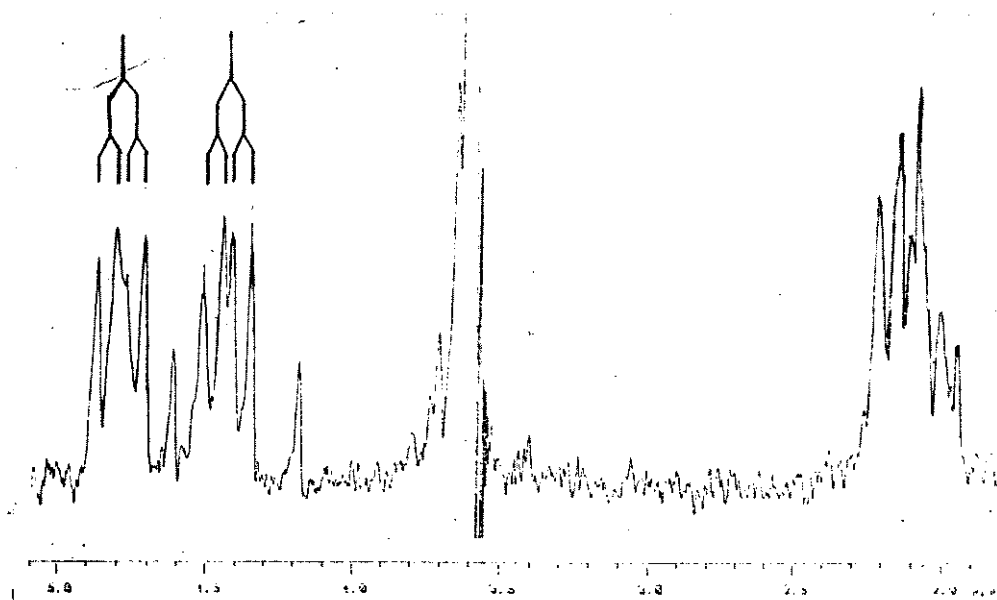
E86 - ^{13}C -RMN (25,2 MHz, CHCl_3) - composto 185 SYN + ANT1



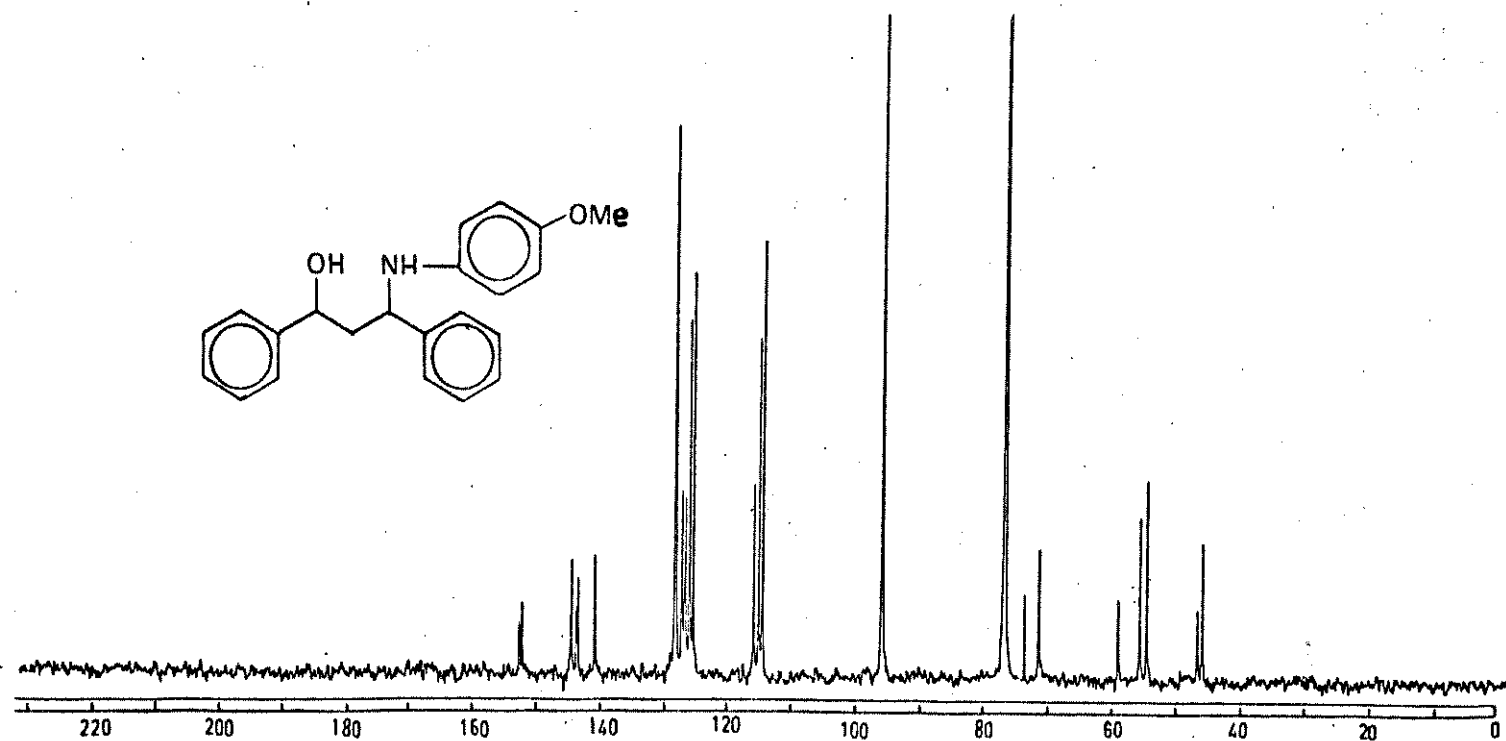
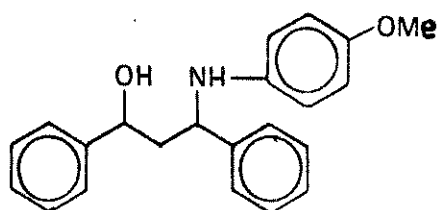
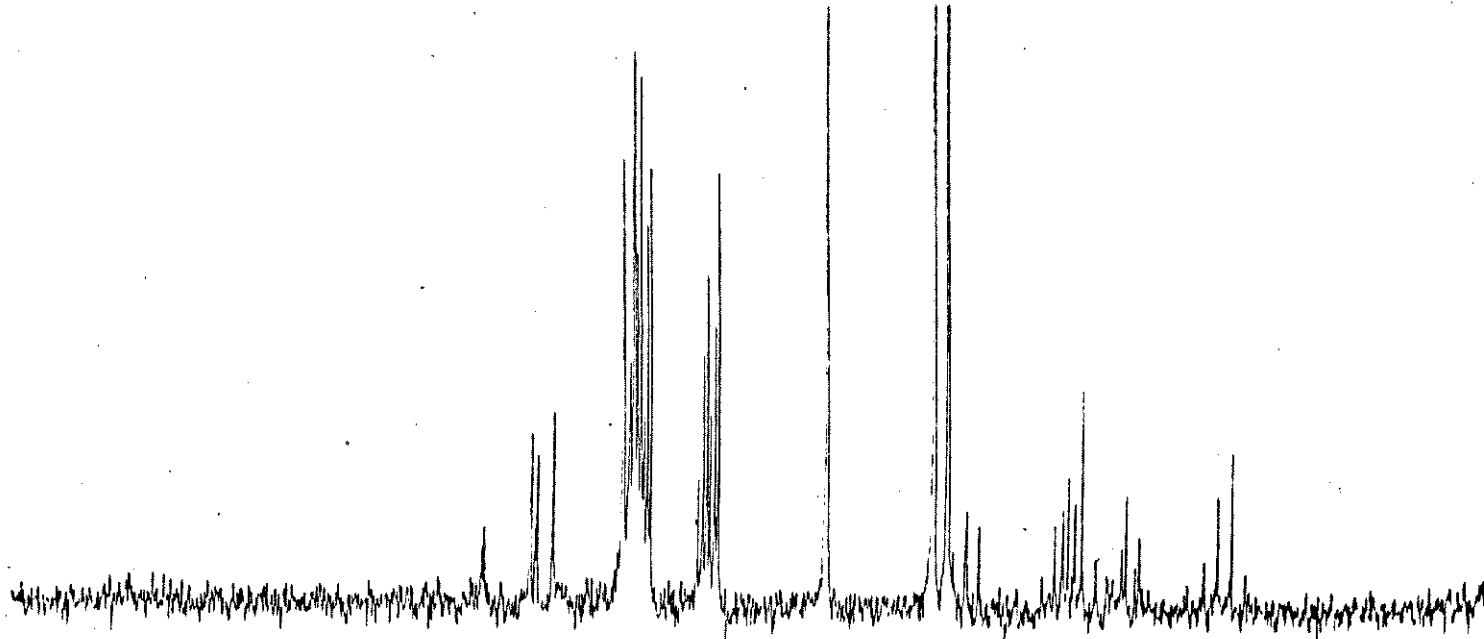
E87 - E.M. - composto 185 SYN + ANTI



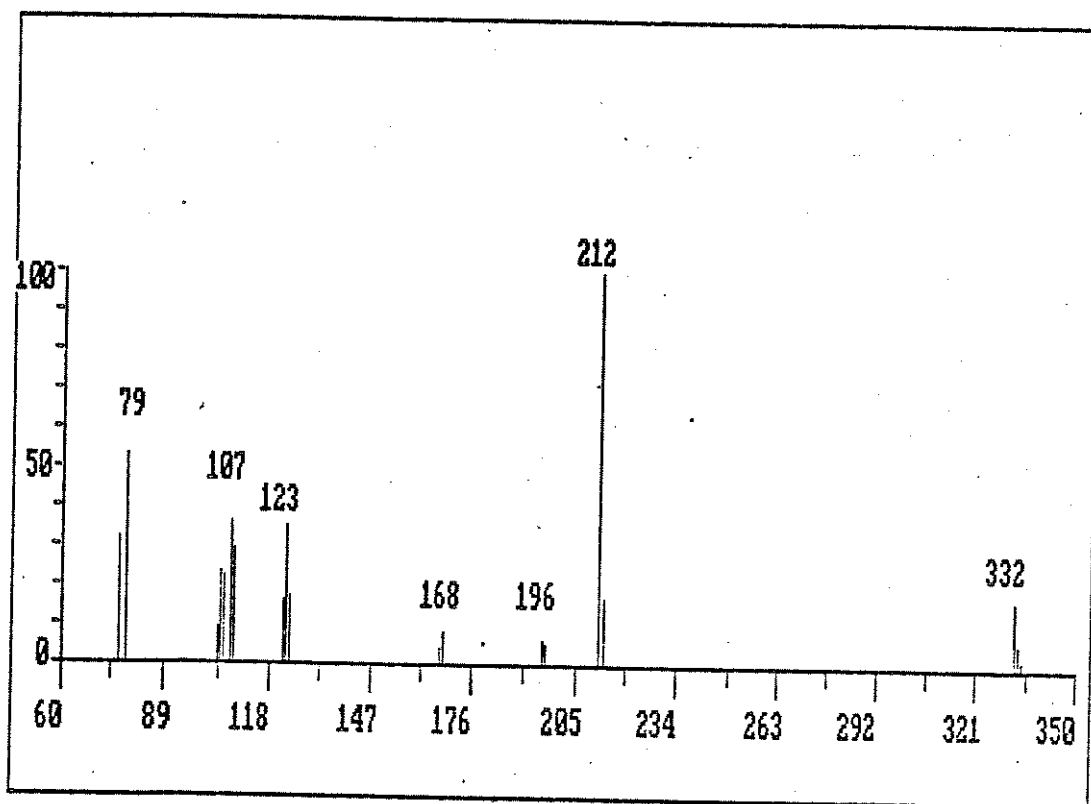
E88 - I.V. (KBr) - composto 185 SYN + ANTI



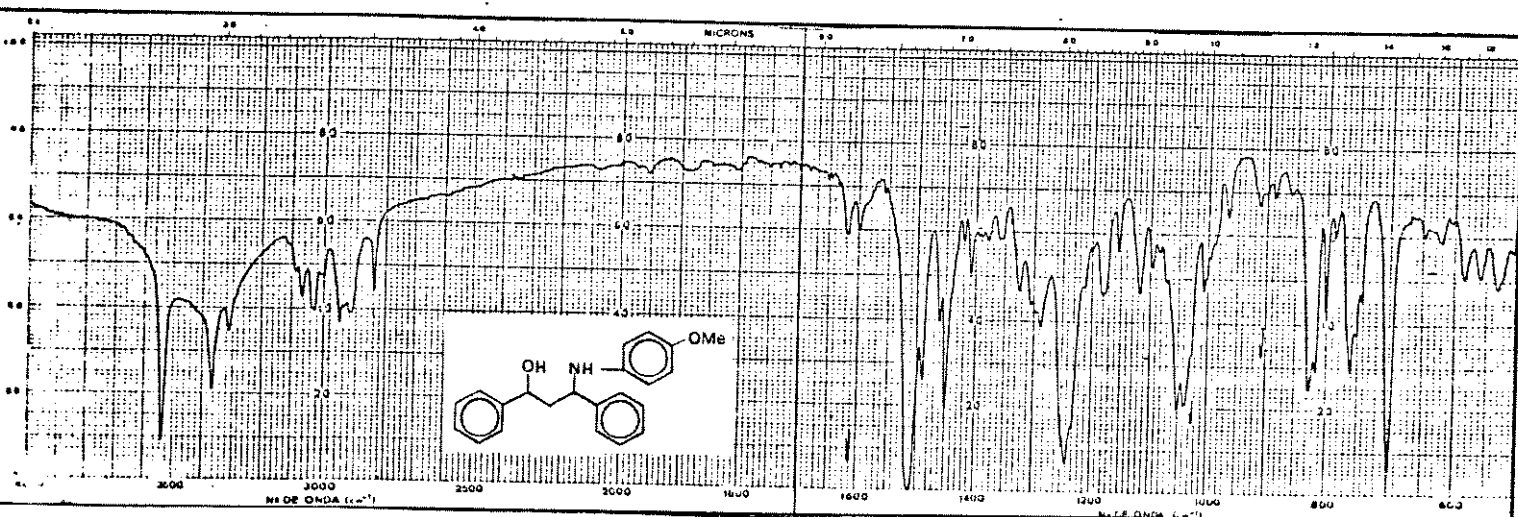
E89 - ¹H-RMN (80 MHz, CDCl₃) - composto 186 SYN + ANTI



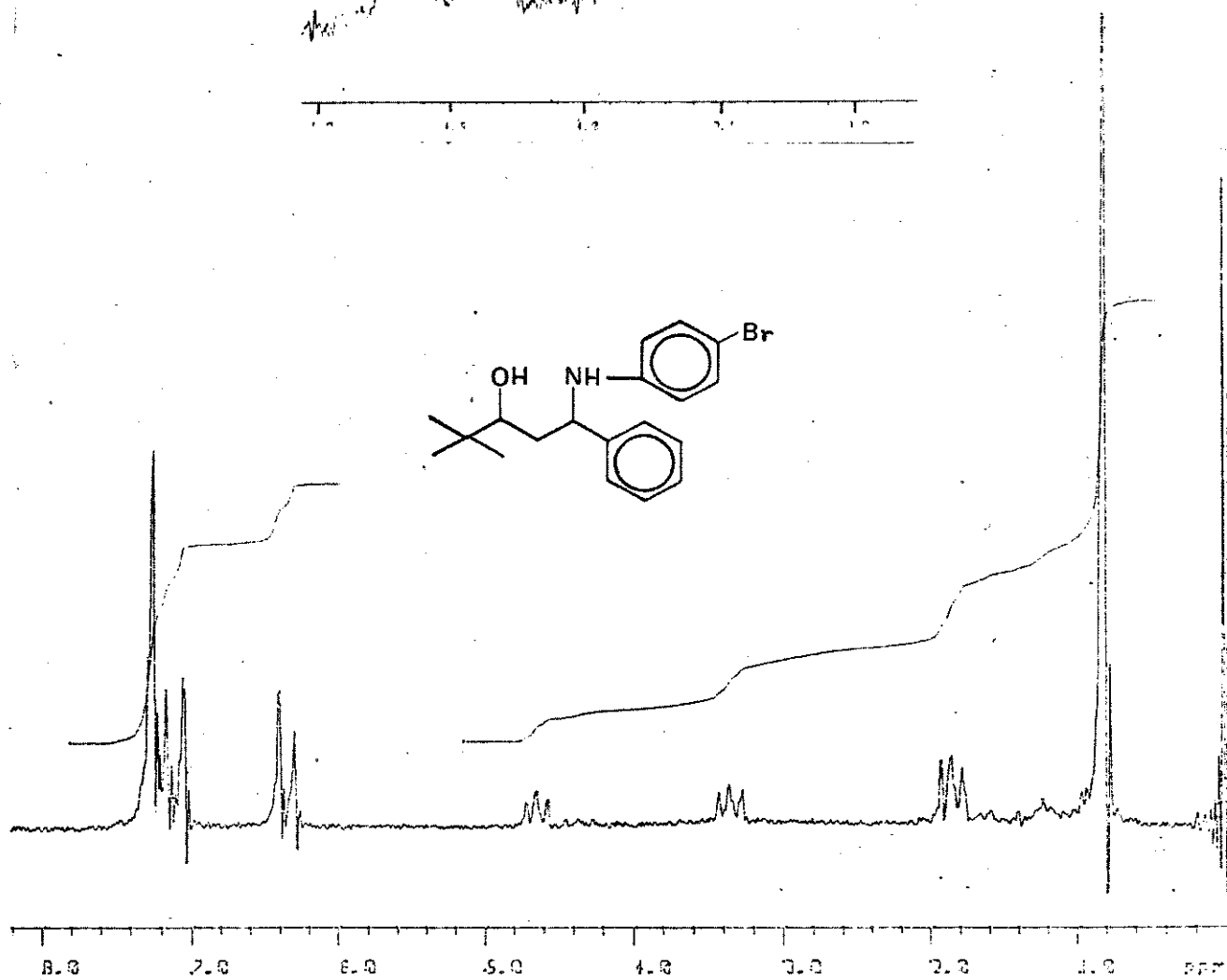
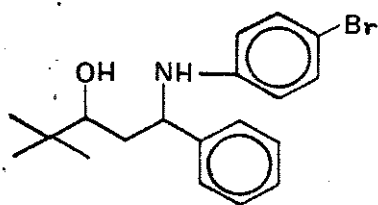
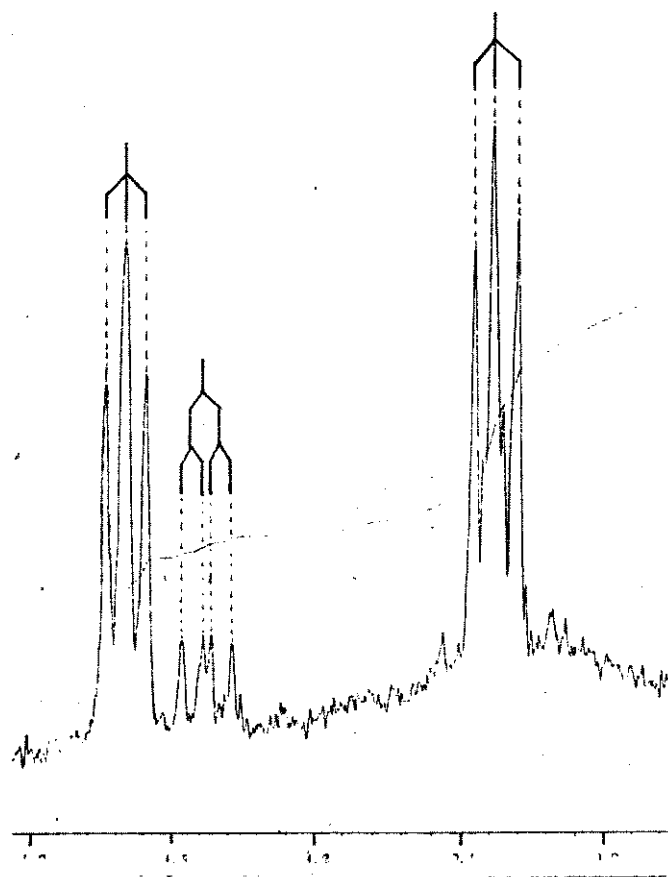
E90 - ^{13}C -RMN (25,2, CDCl_3) - composto 186 SYN + ANTI



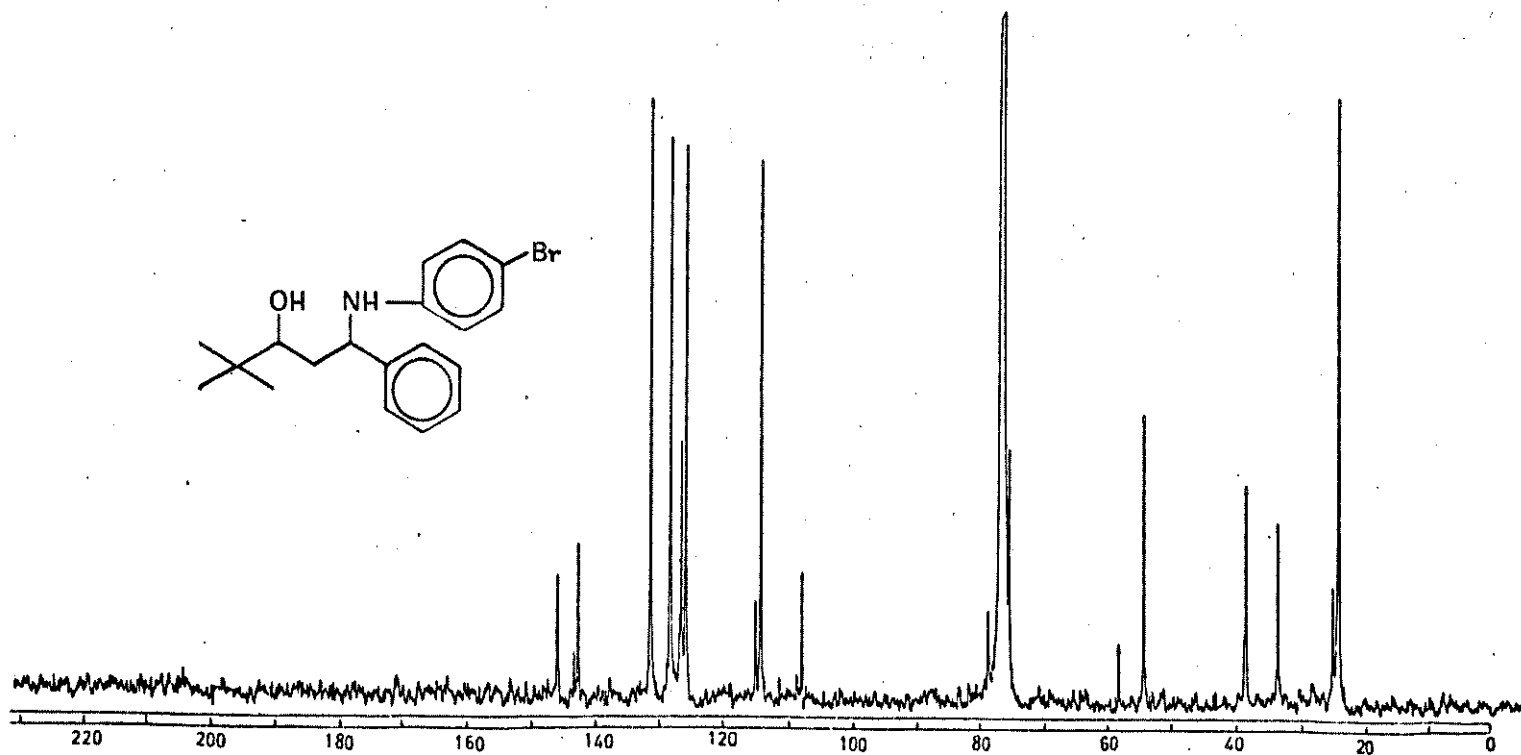
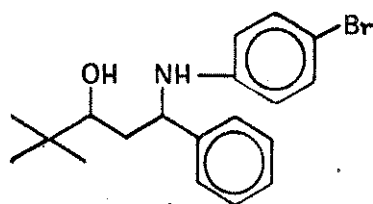
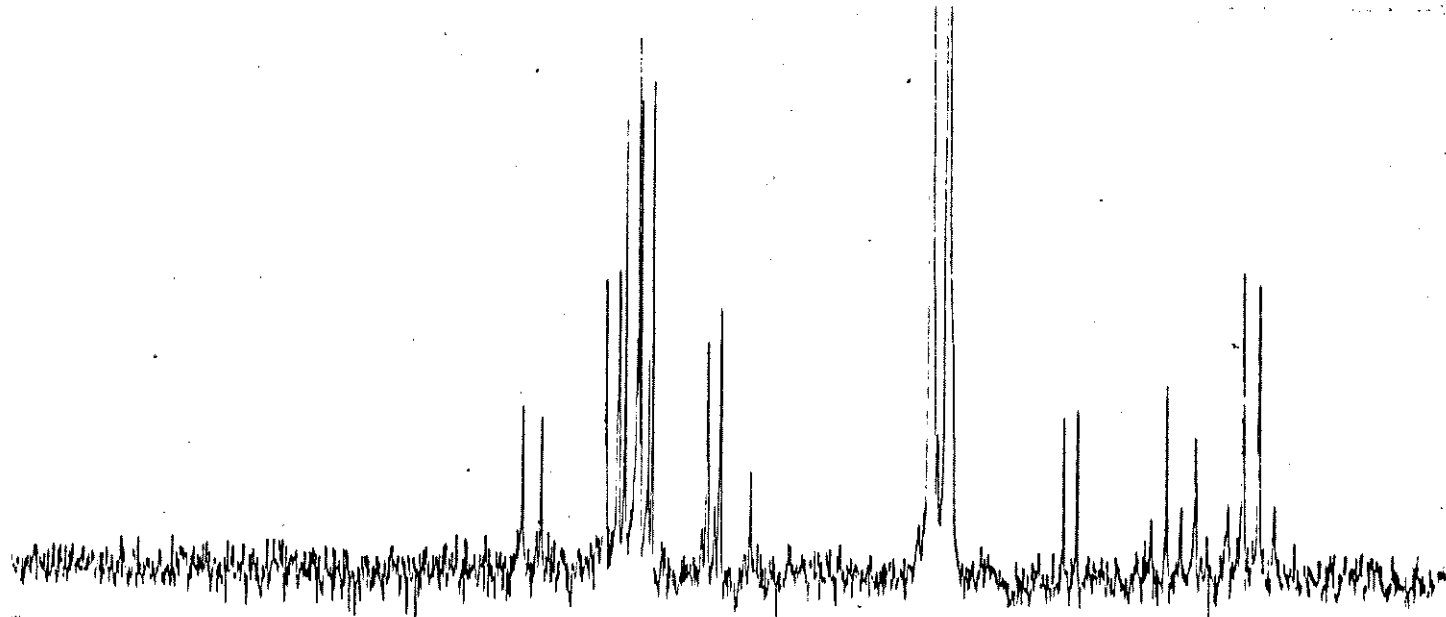
E91 - E.M. - composto 186 SYN + ANTI



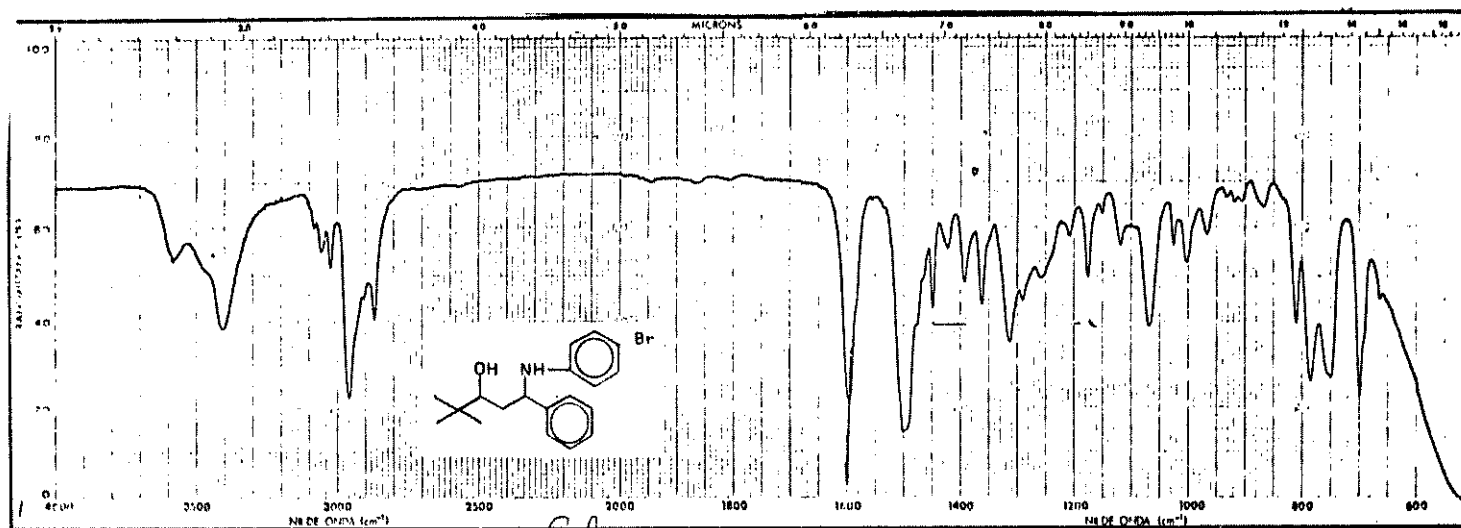
E92 - I.V. (KBr) - composto 186 SYN + ANTI



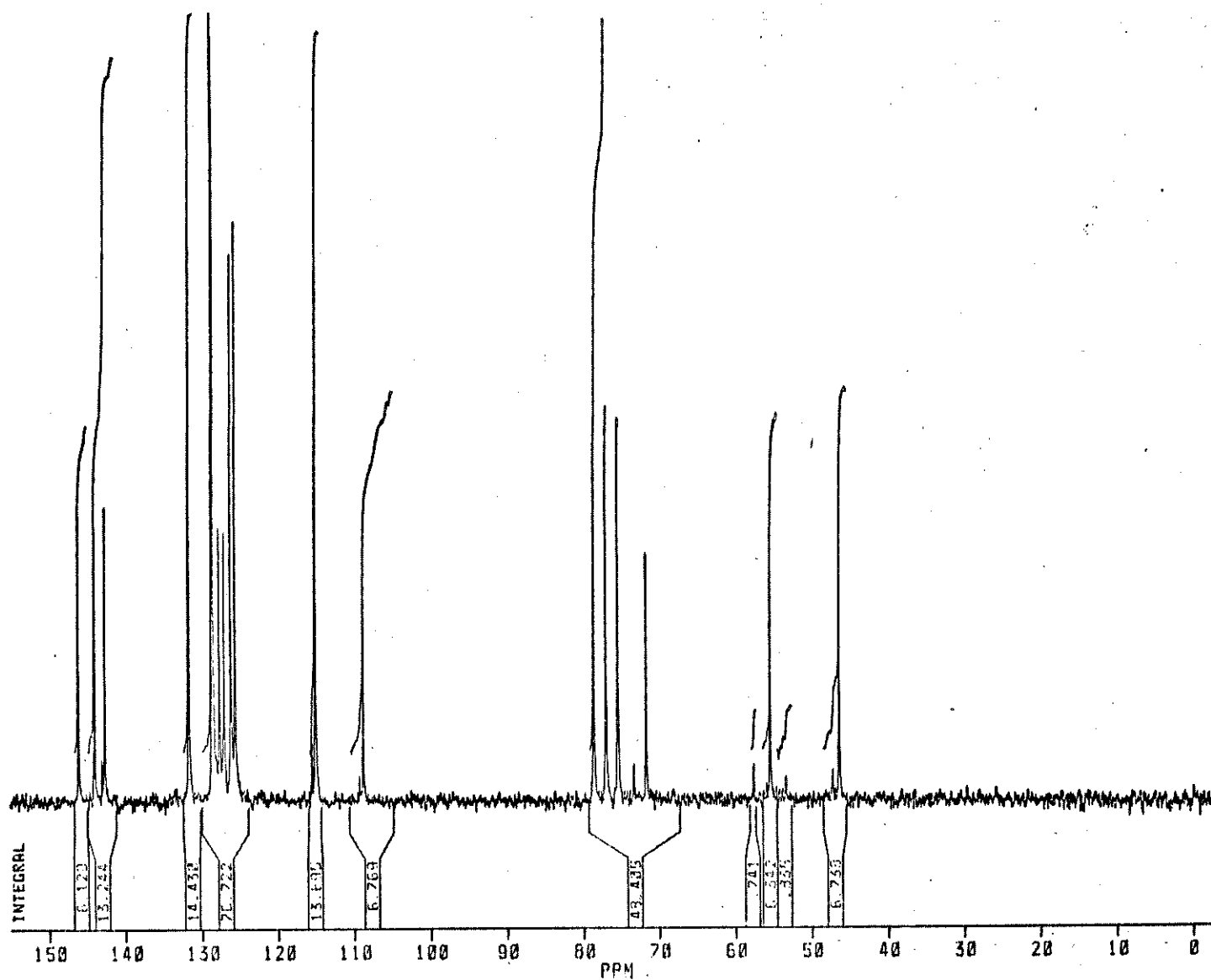
E93 - ^1H -RMN (80 MHz, CDCl_3) - composto 187 SYN + ANTI



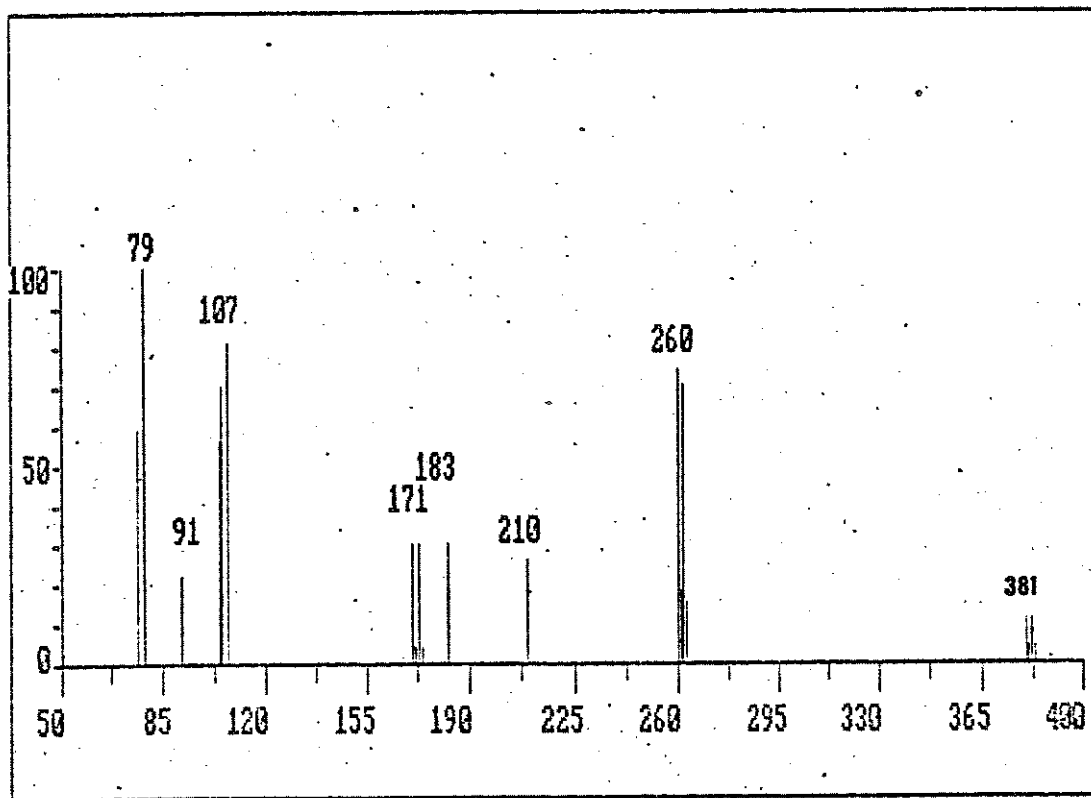
E94 - ^{13}C -RMN (25,2 MHz, CHCl_3) - composto 187 SYN + ANTI



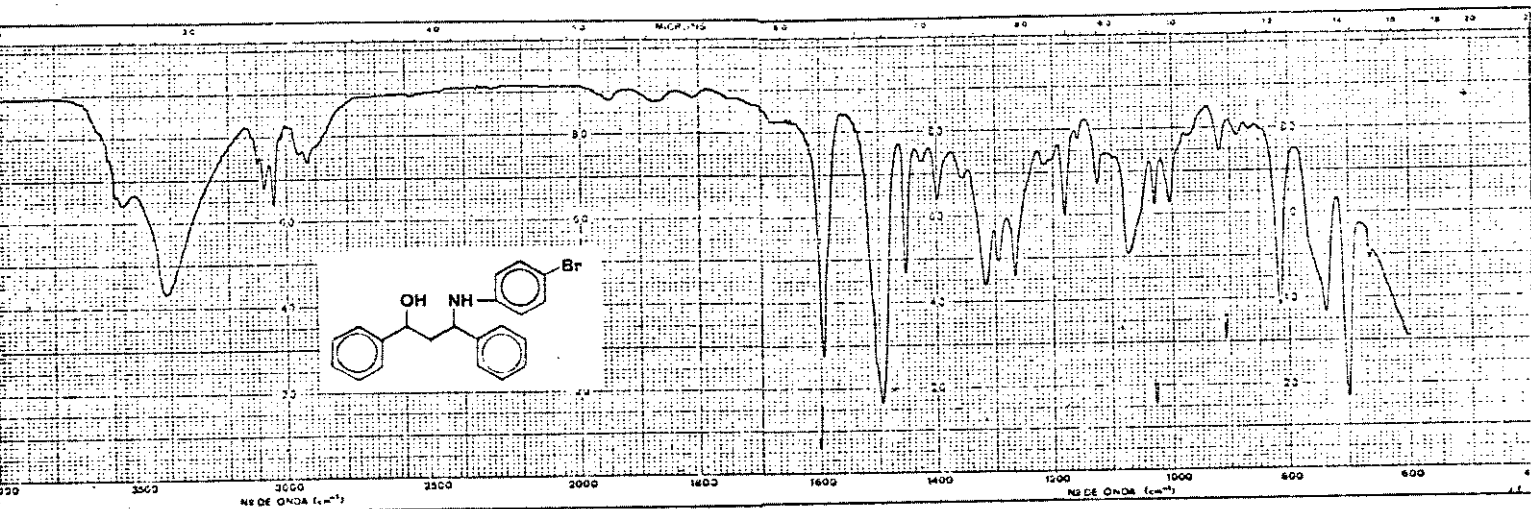
E95 - I.V. (KBr) - composto 187 SYN + ANTI



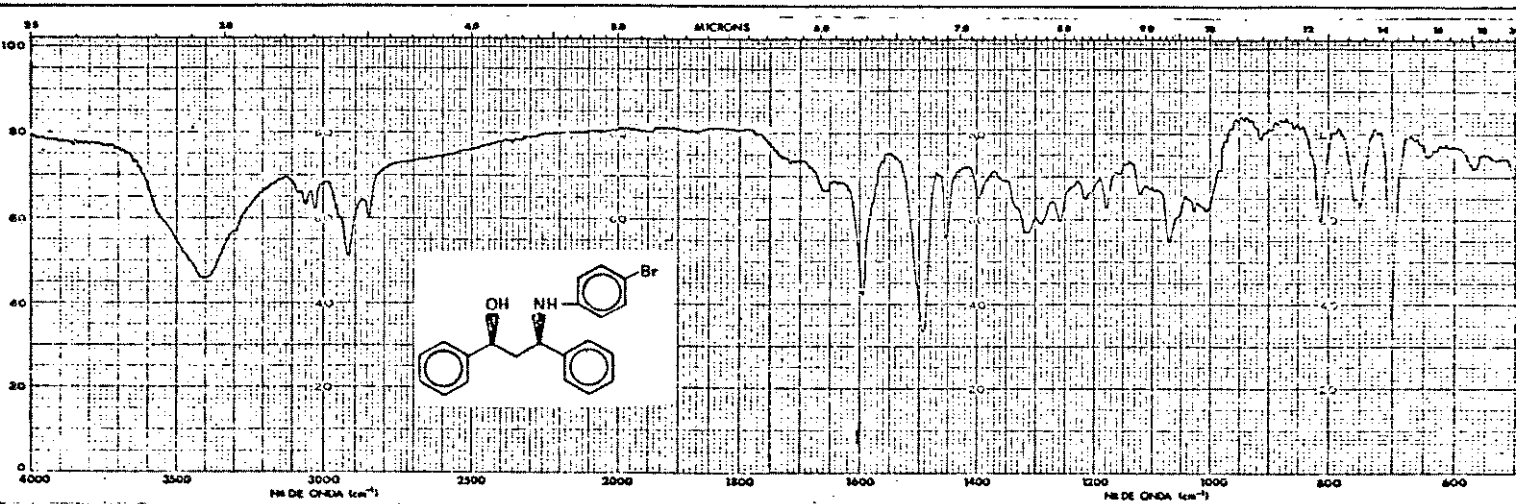
E96 - ^{13}C -RMN (20,2 MHz, CDCl_3) - composto 188 SYN + ANTI



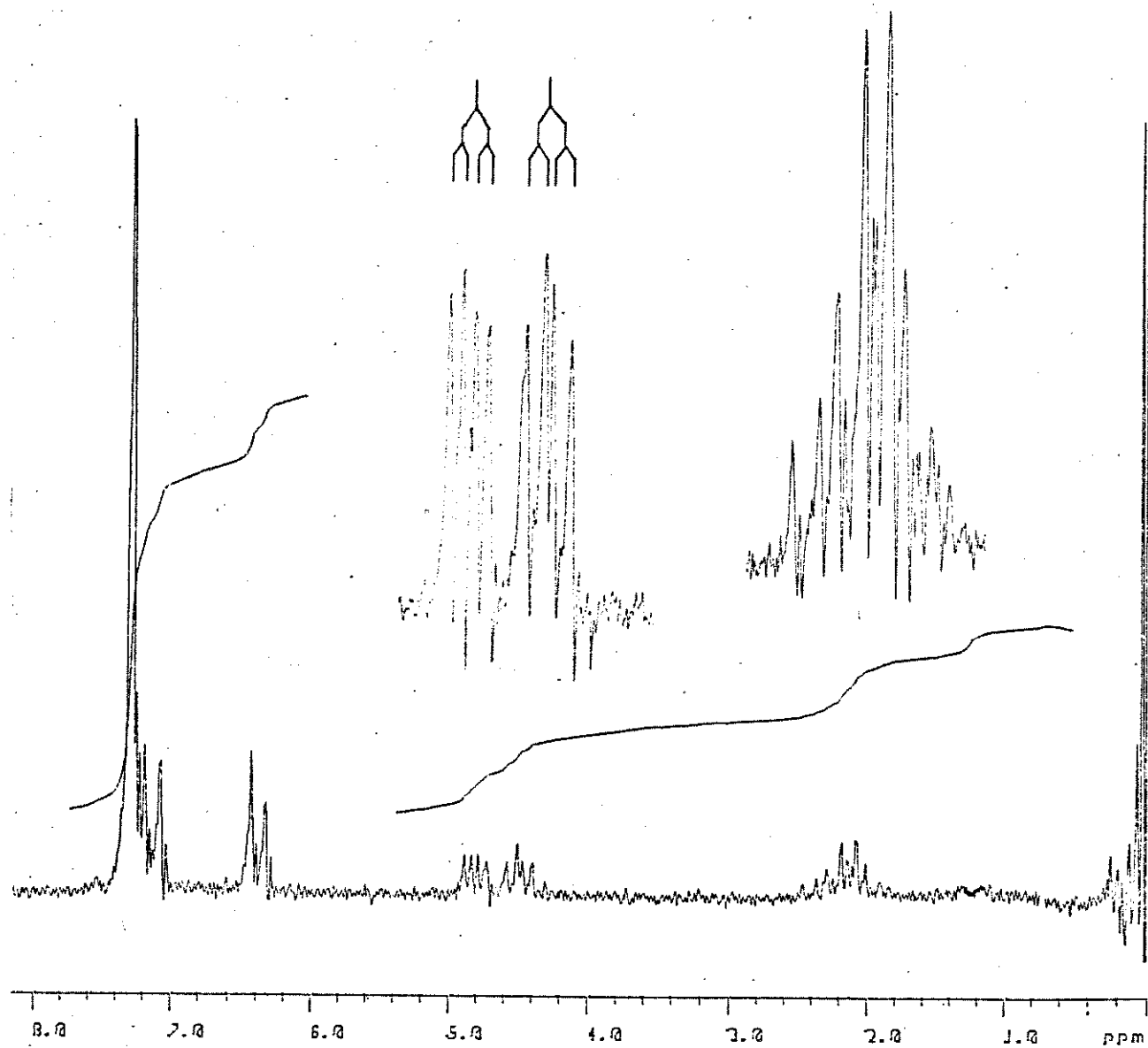
E97 - E.M. - composto 188 SYN + ANTI



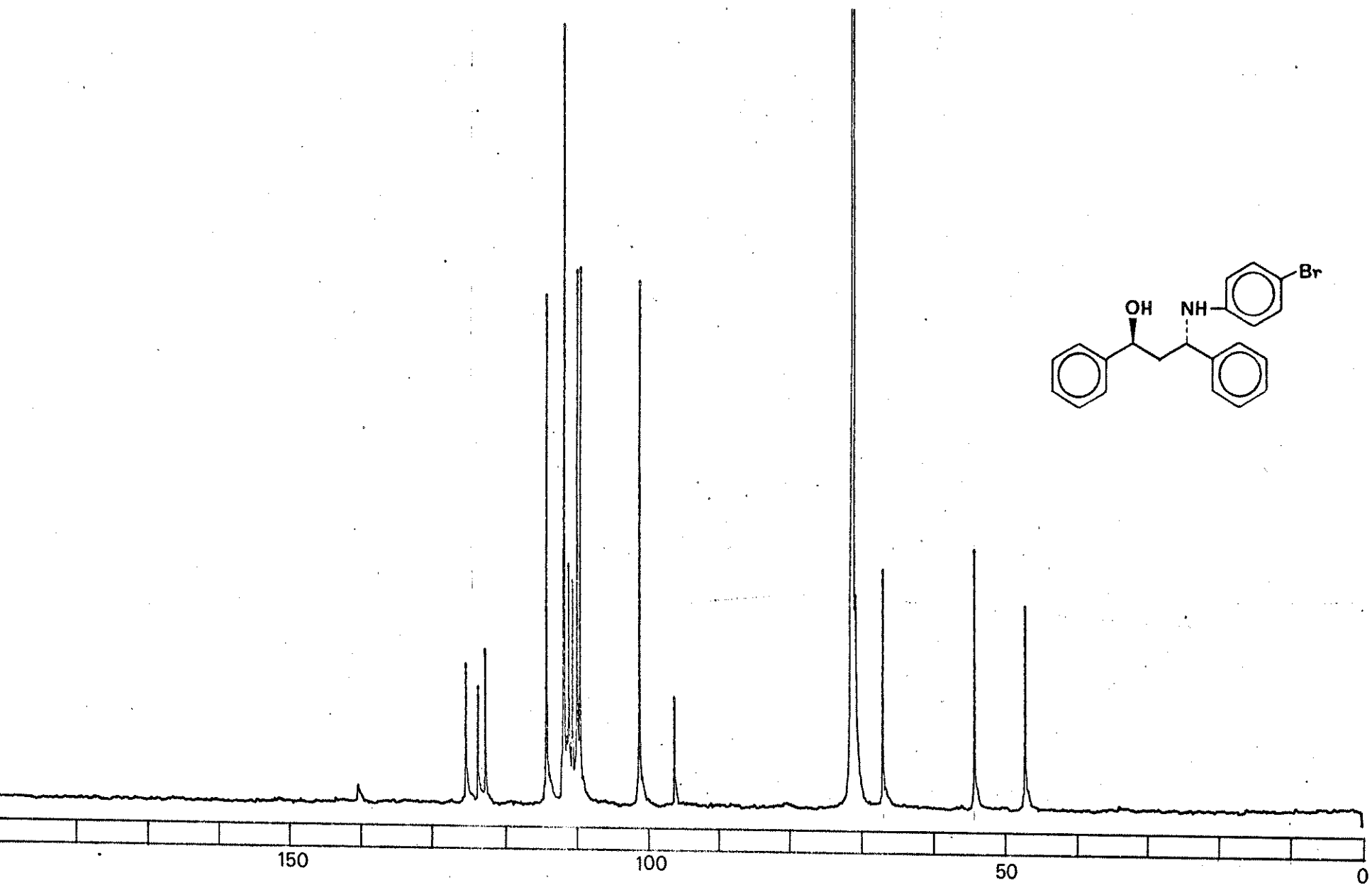
E98 - I.V. (KBr) - composto 188 SYN + ANTI



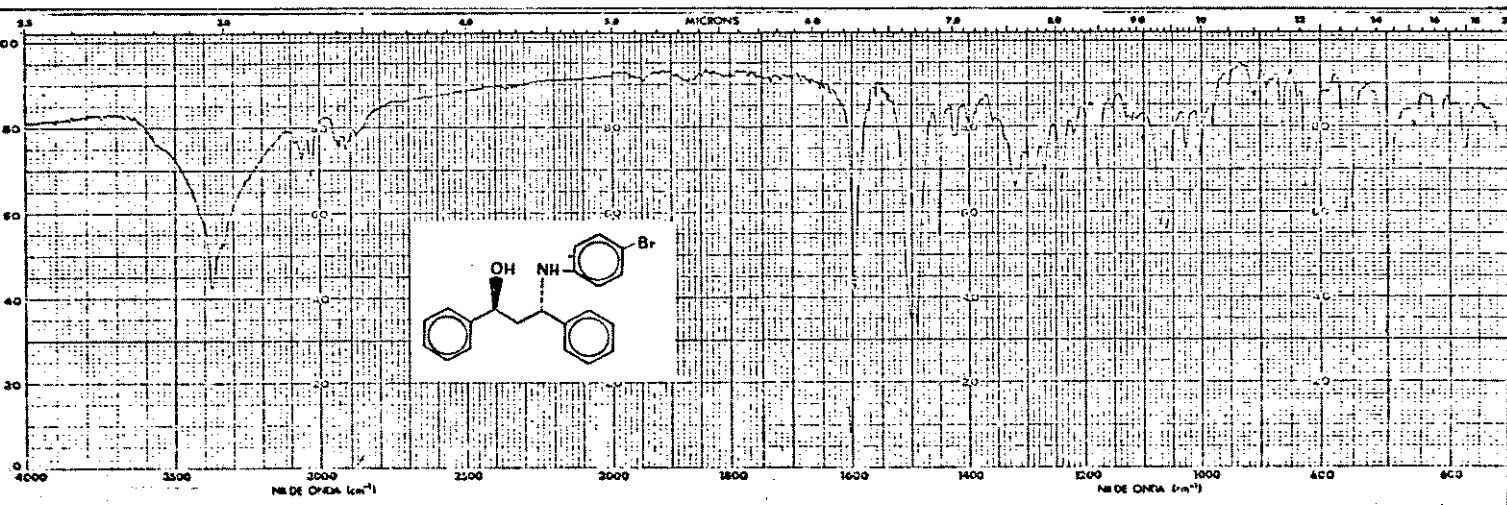
E99 - I.V. (KBr) - composto 188 SYN



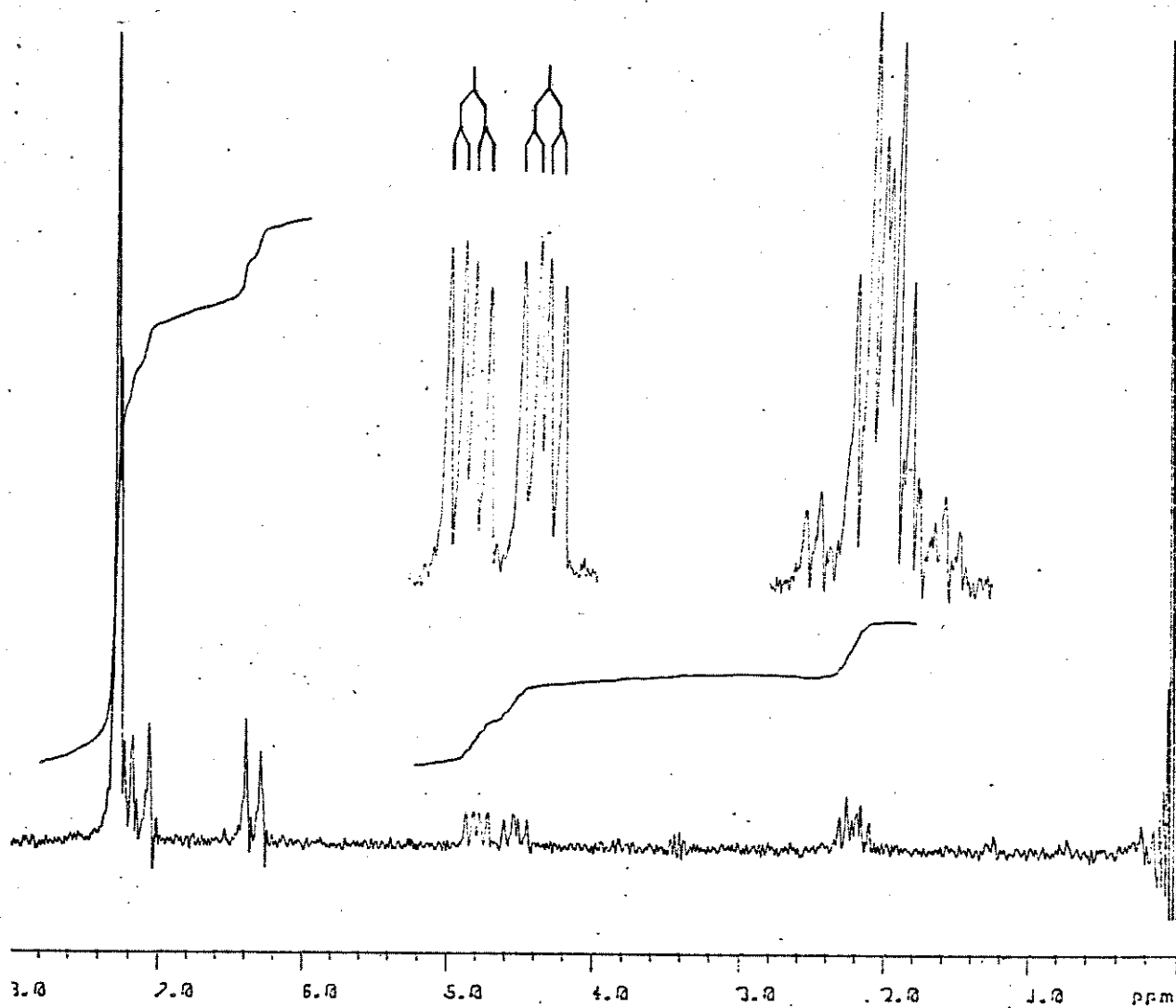
E100 - ¹H-RMN (80 MHz, CDCl₃) - SYN



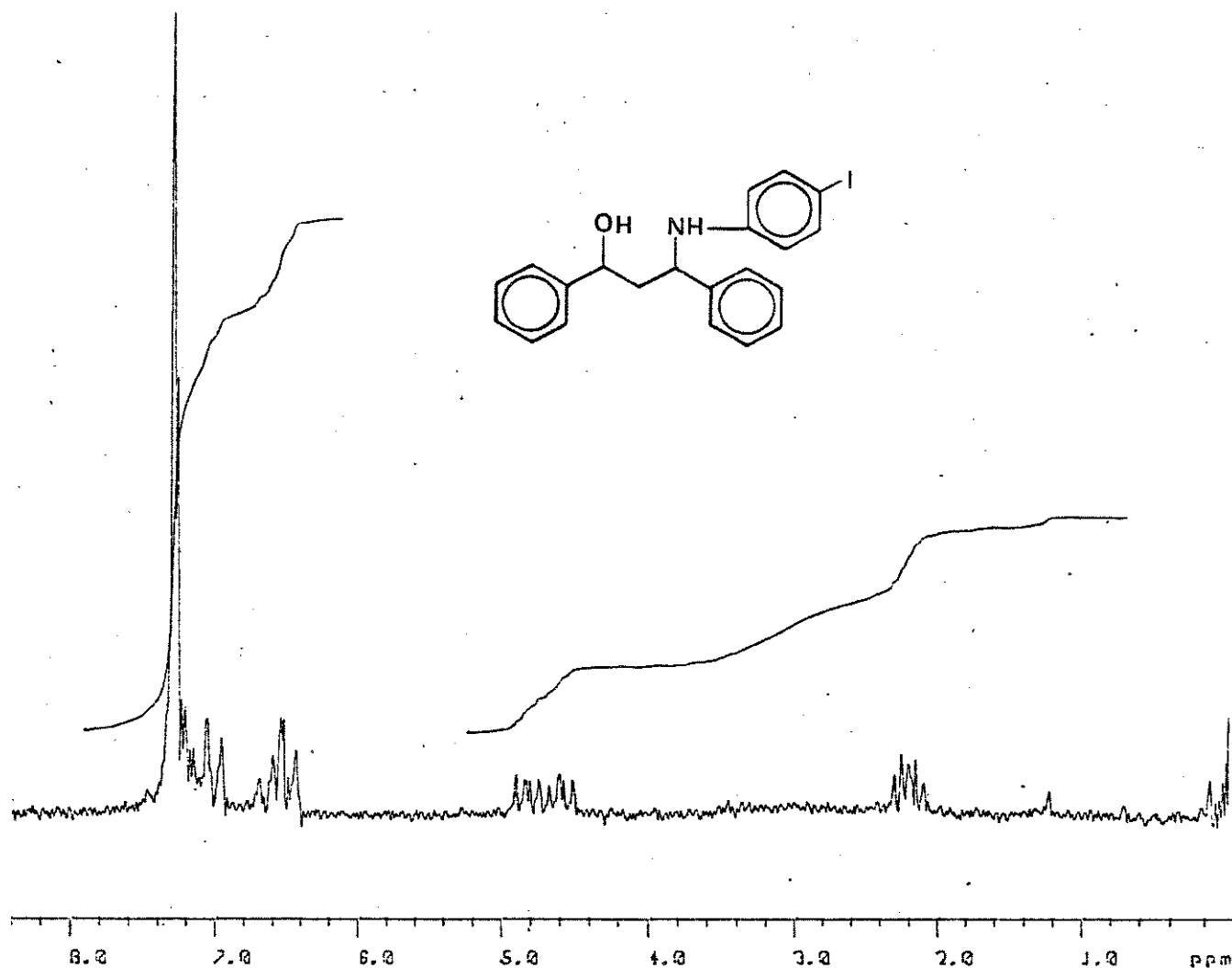
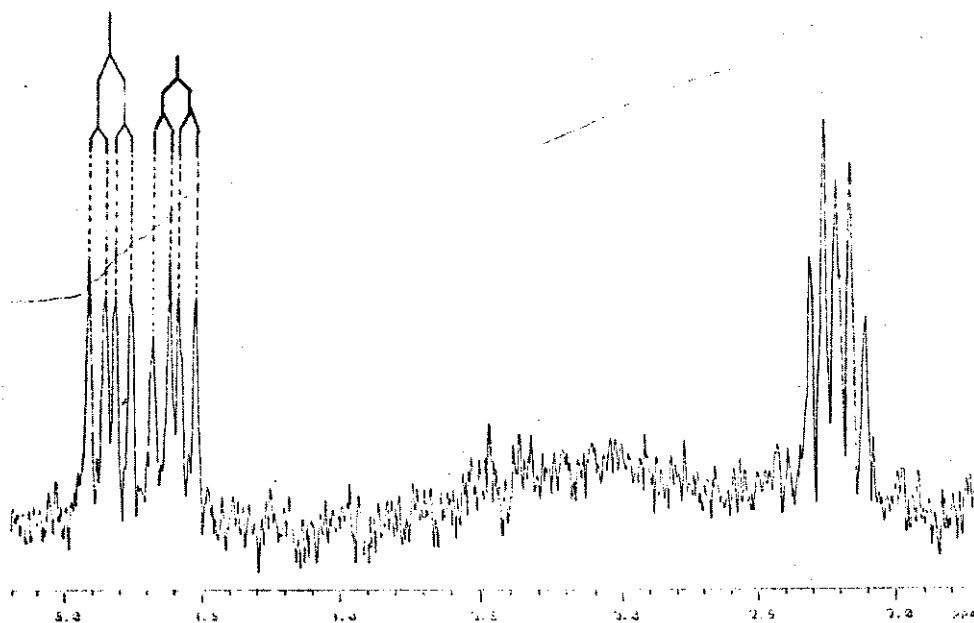
E101 - ^{13}C -RMN (25,2 MHz, CHCl_3) - composto 188 ANT1



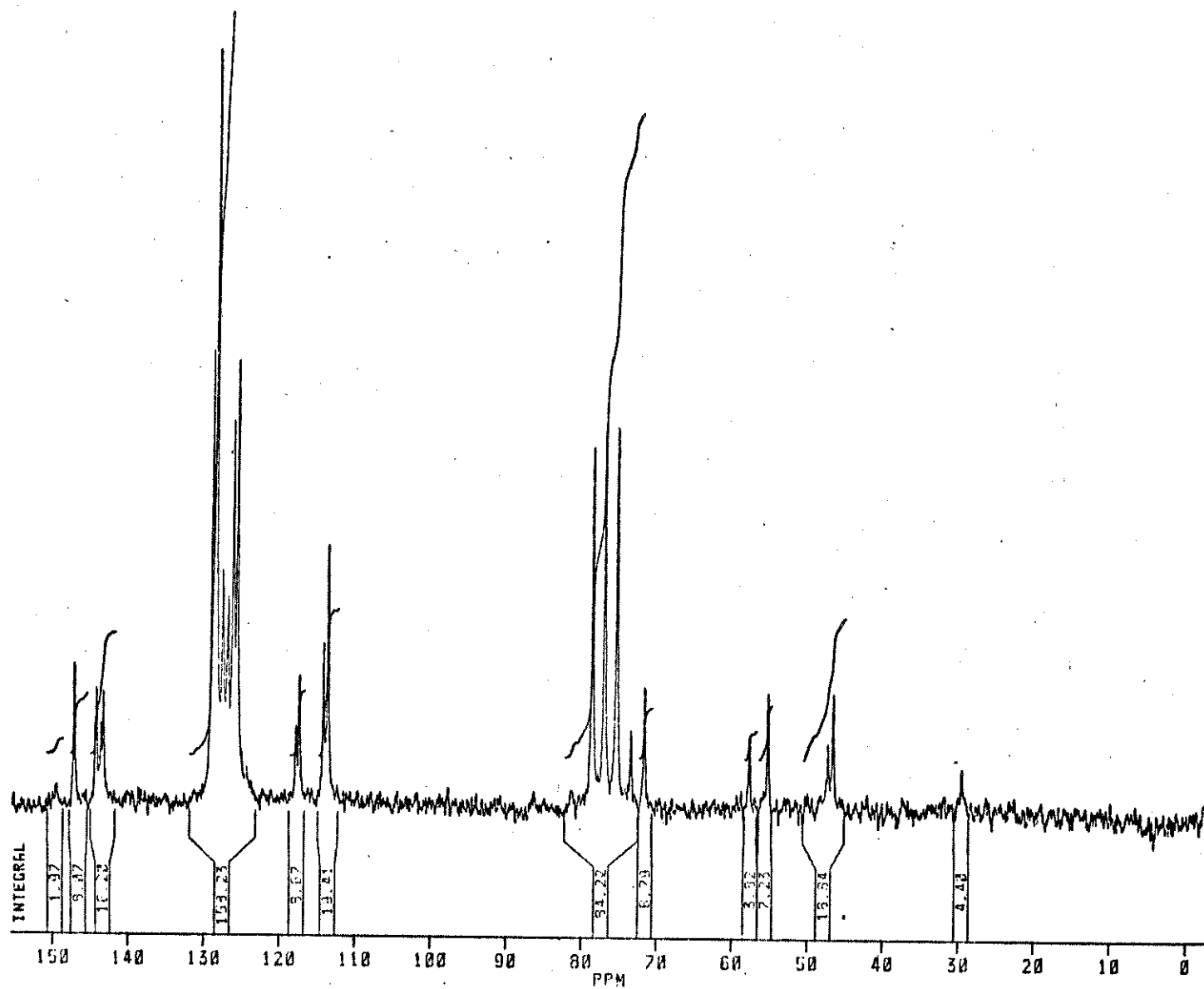
E102 - I.V. (KBr) - composto 188 ANTI



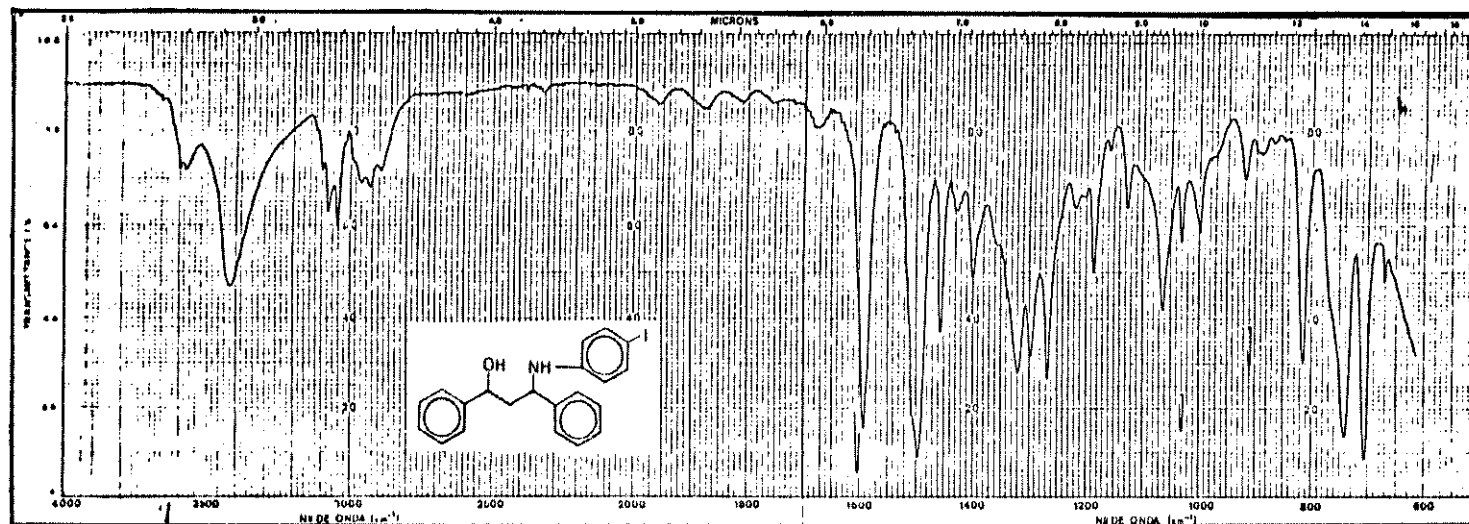
E103 - ¹H-RMN (80 MHz, CDCl₃) - composto 188 ANTI



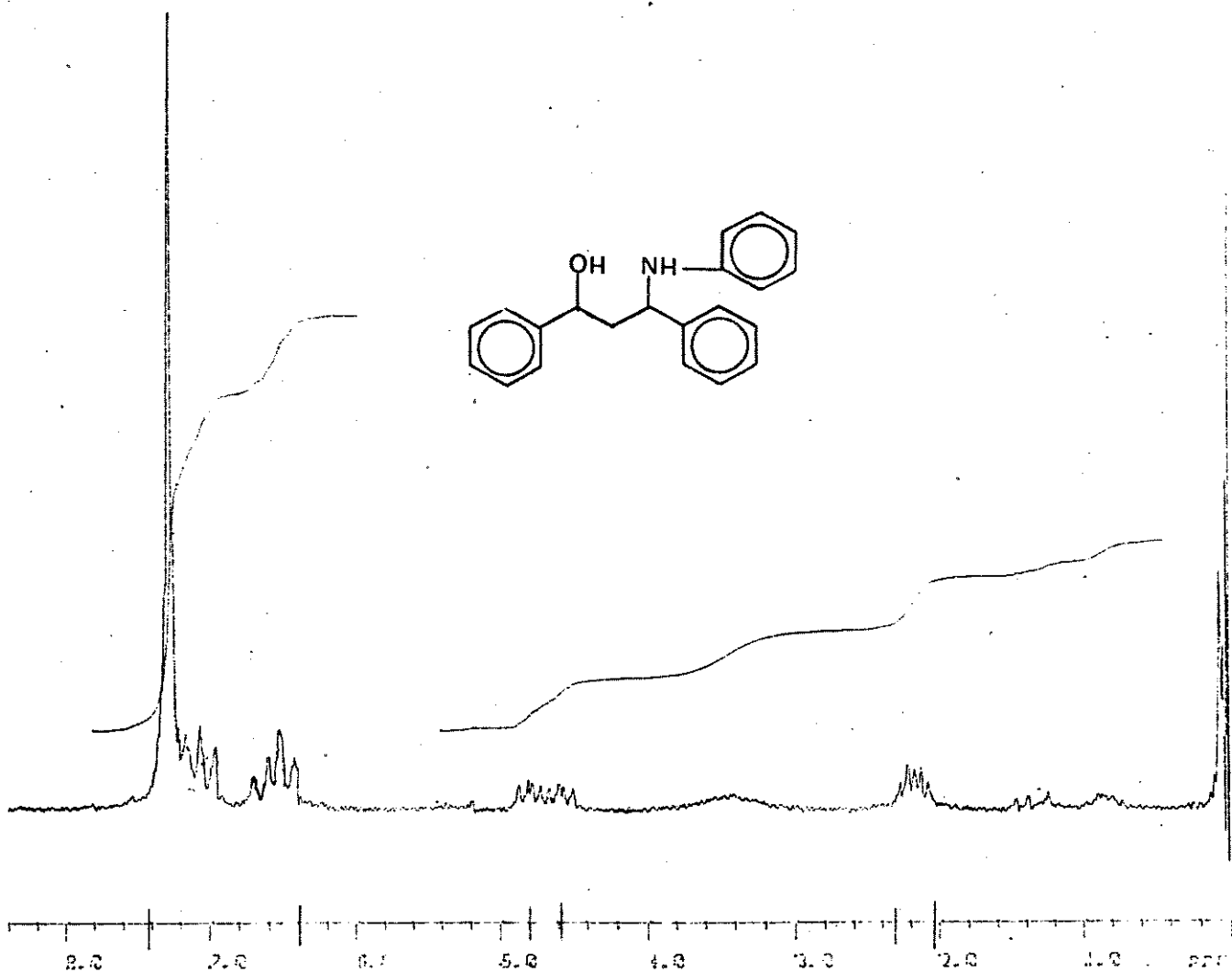
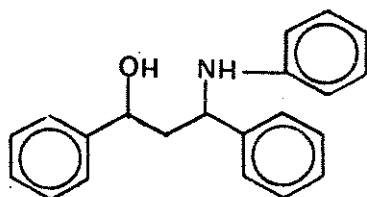
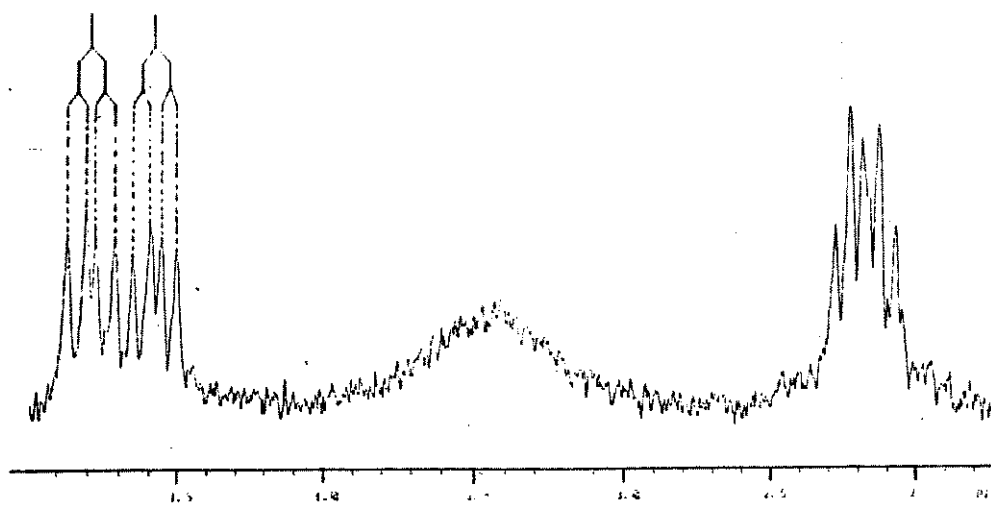
E104 - ^1H -RMN (80 MHZ, CDCl_3) - composto 189 SYN + ANTI



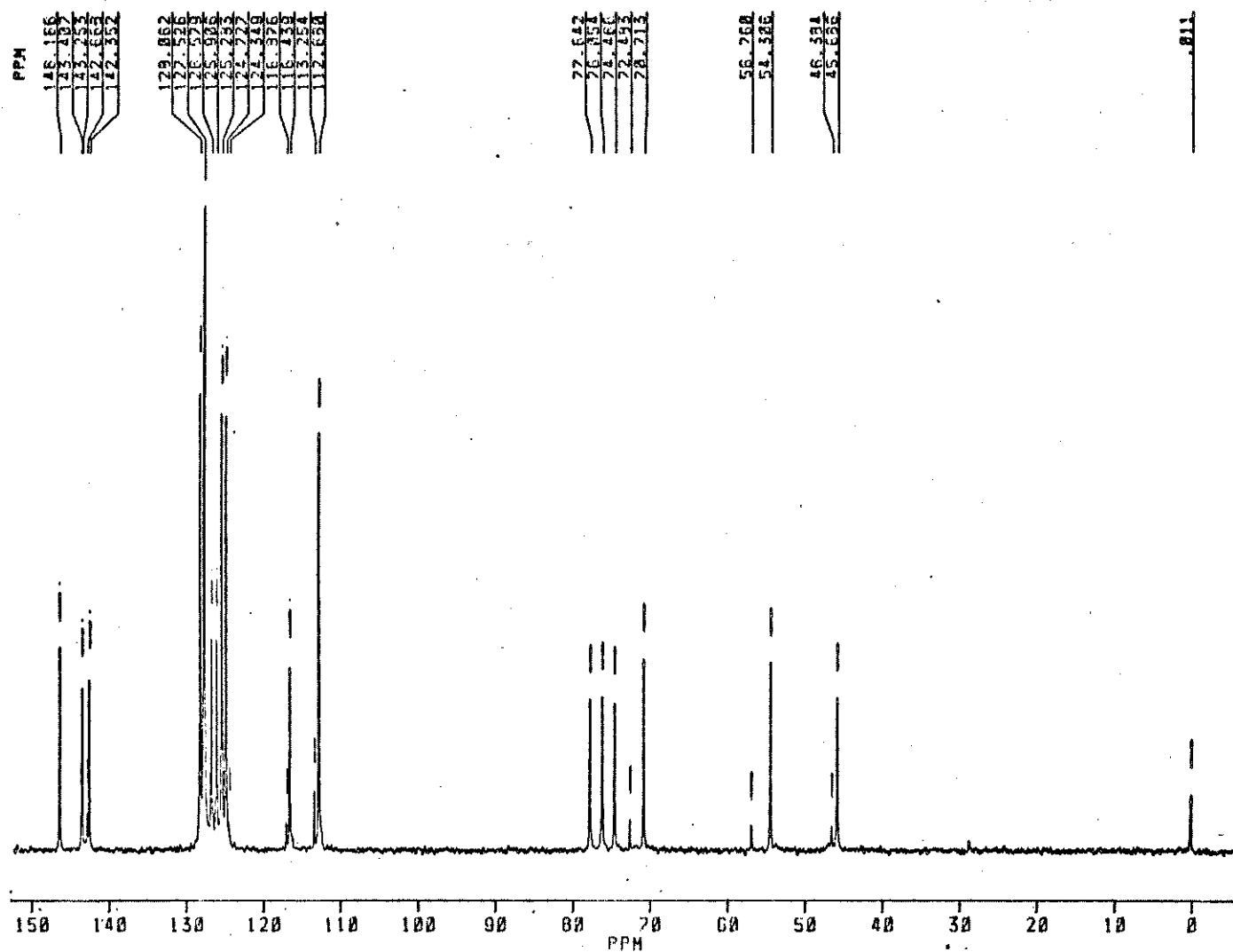
E105 - ^{13}C -RMN (20,2 MHz, CDCl_3) - composto 189 SYN + ANTI



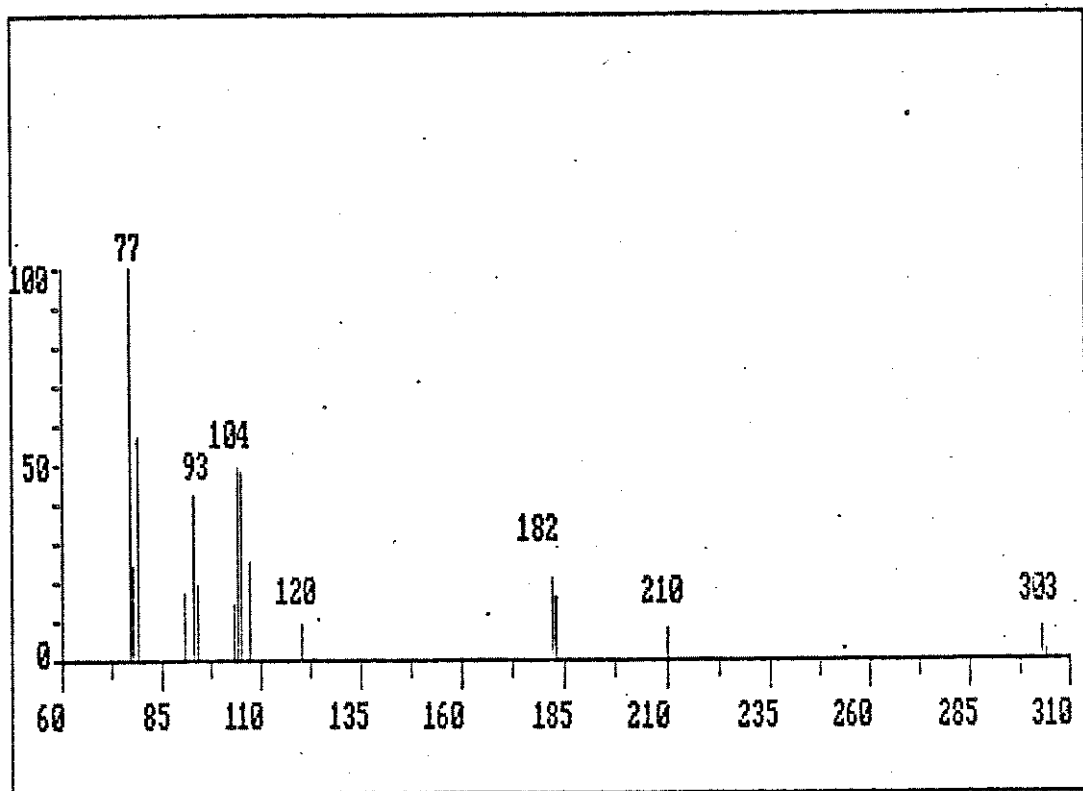
E106 - I.V. (KBr) - composto 189 SYN + ANTI



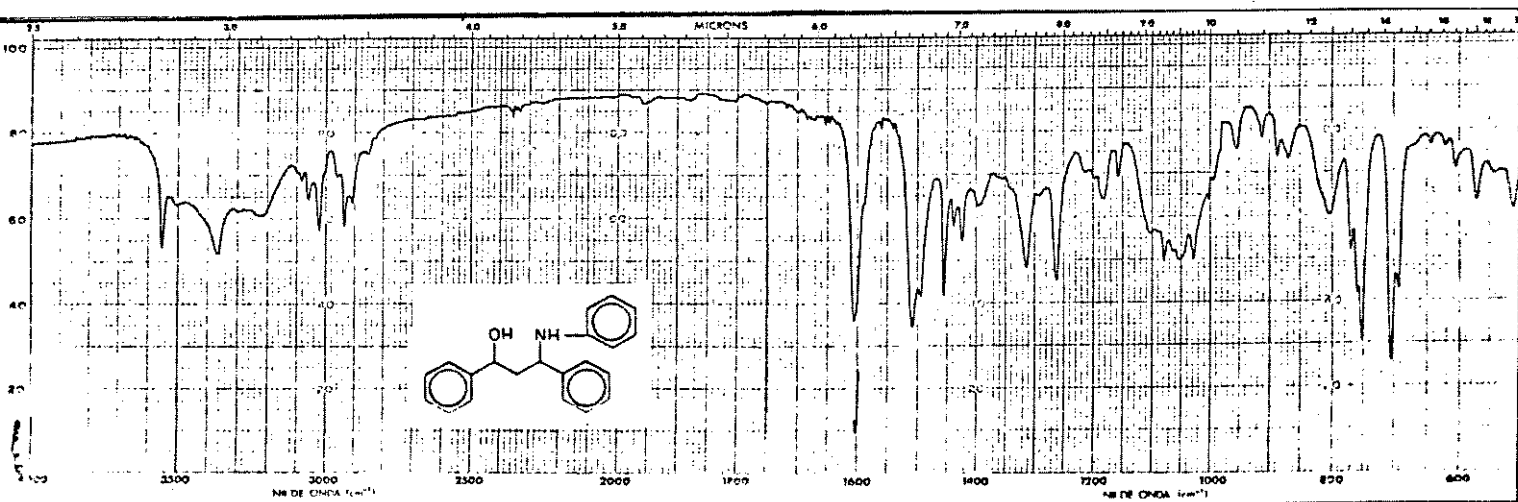
E107 - ¹H-RMN (80 MHz, CDCl₃) - composto 190 SYM + ANTI



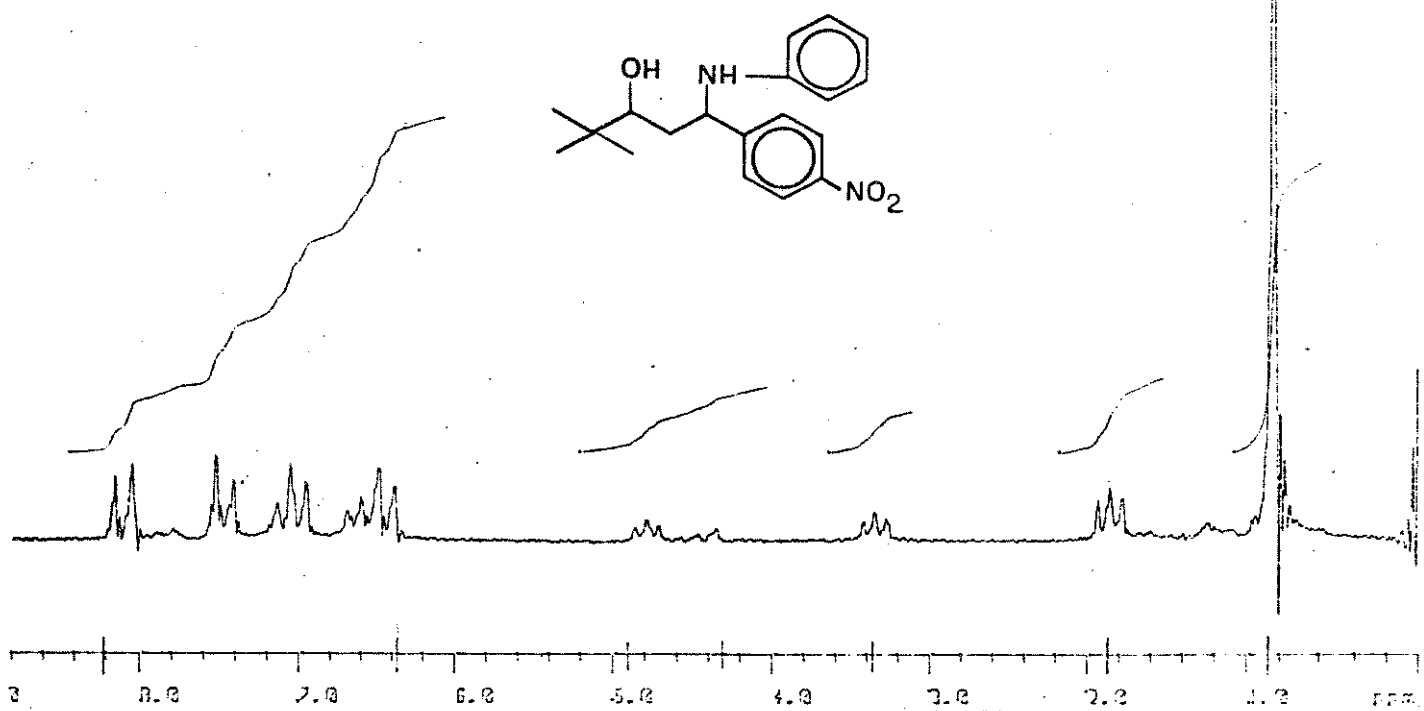
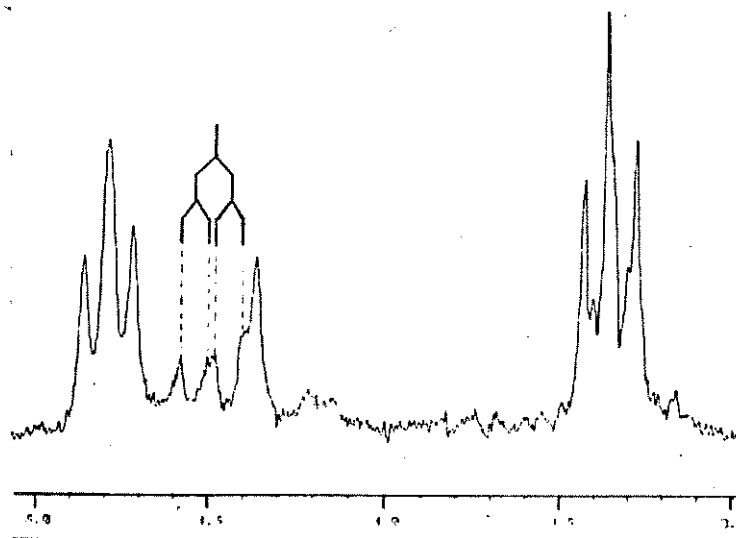
E108 - ^{13}C -RMN (20,2 MHz, CDCl_3) - composto 190 SYN + ANT1



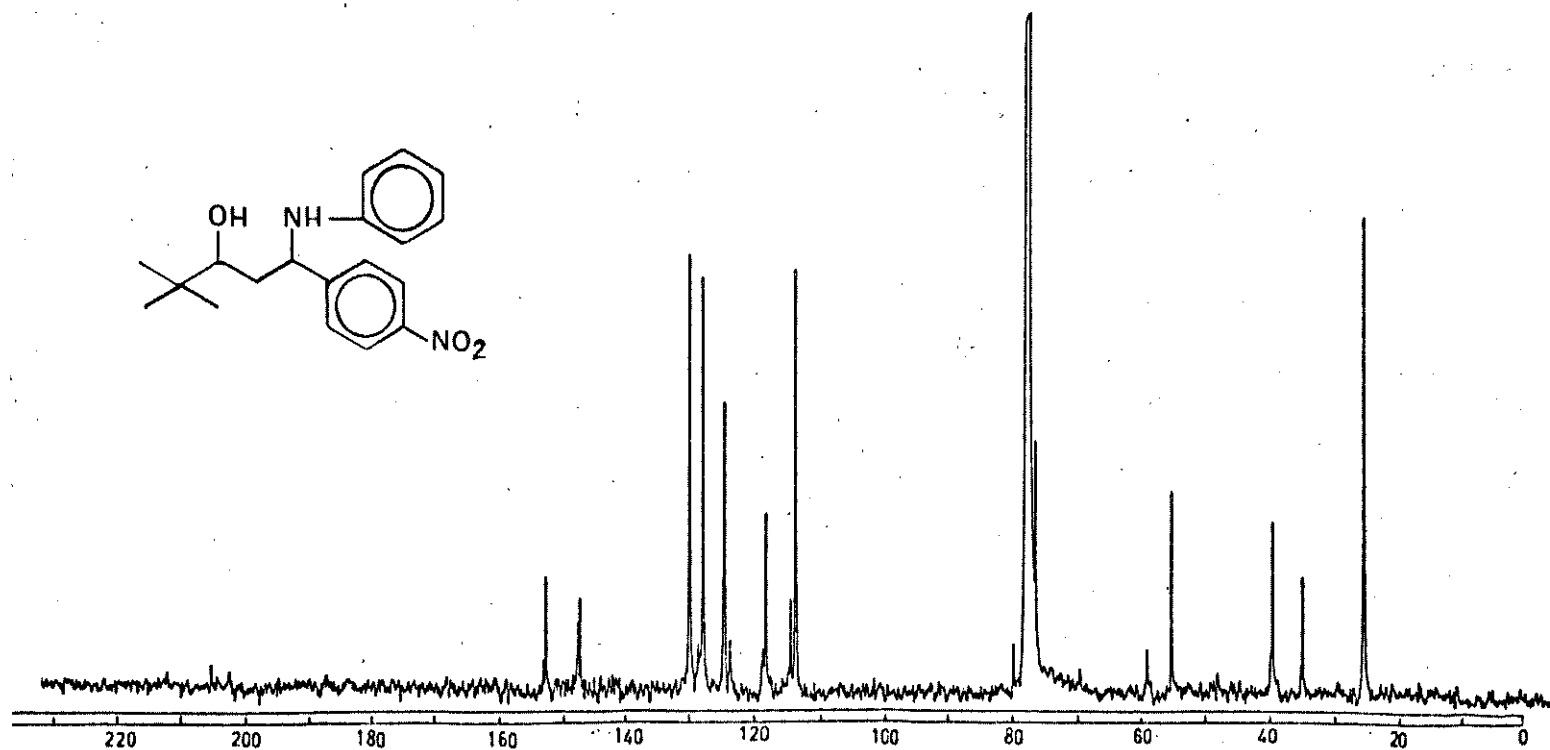
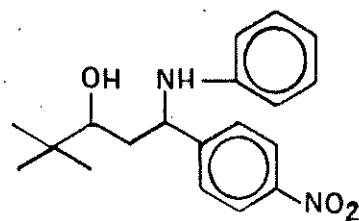
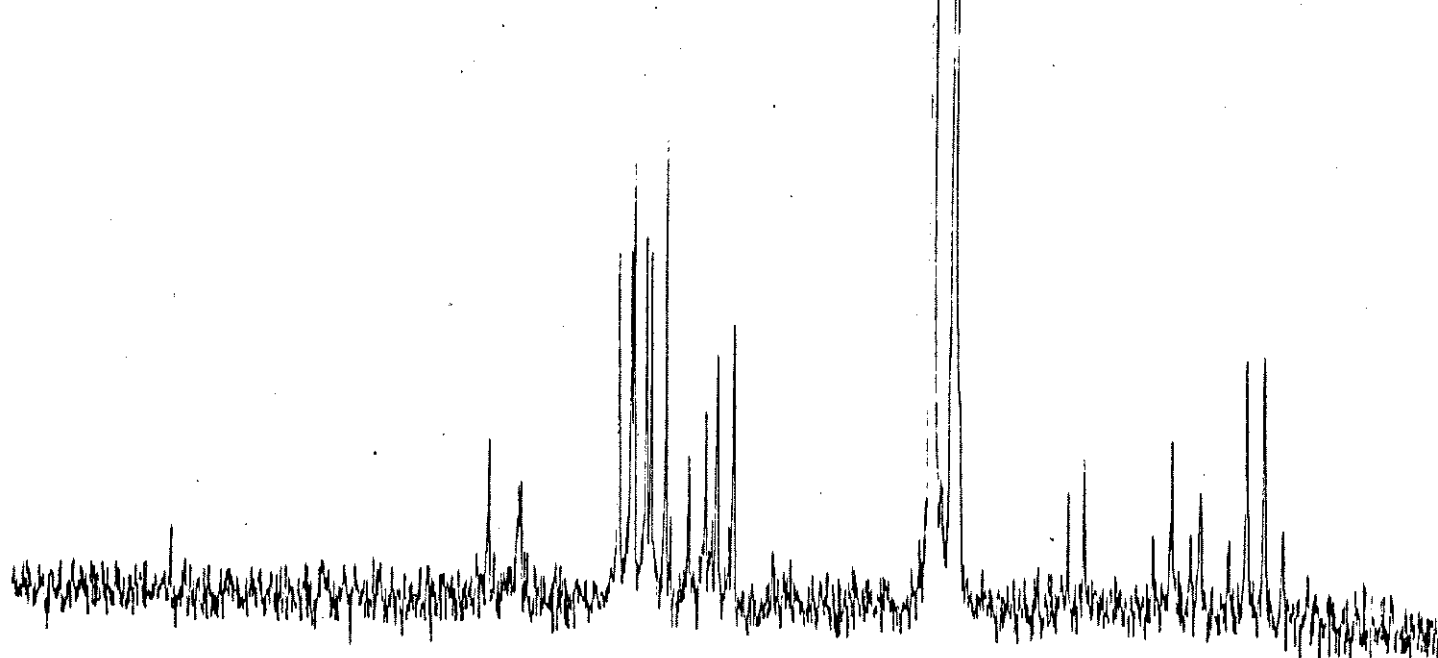
E109 - E.M. - composto 190 SYN + ANTI



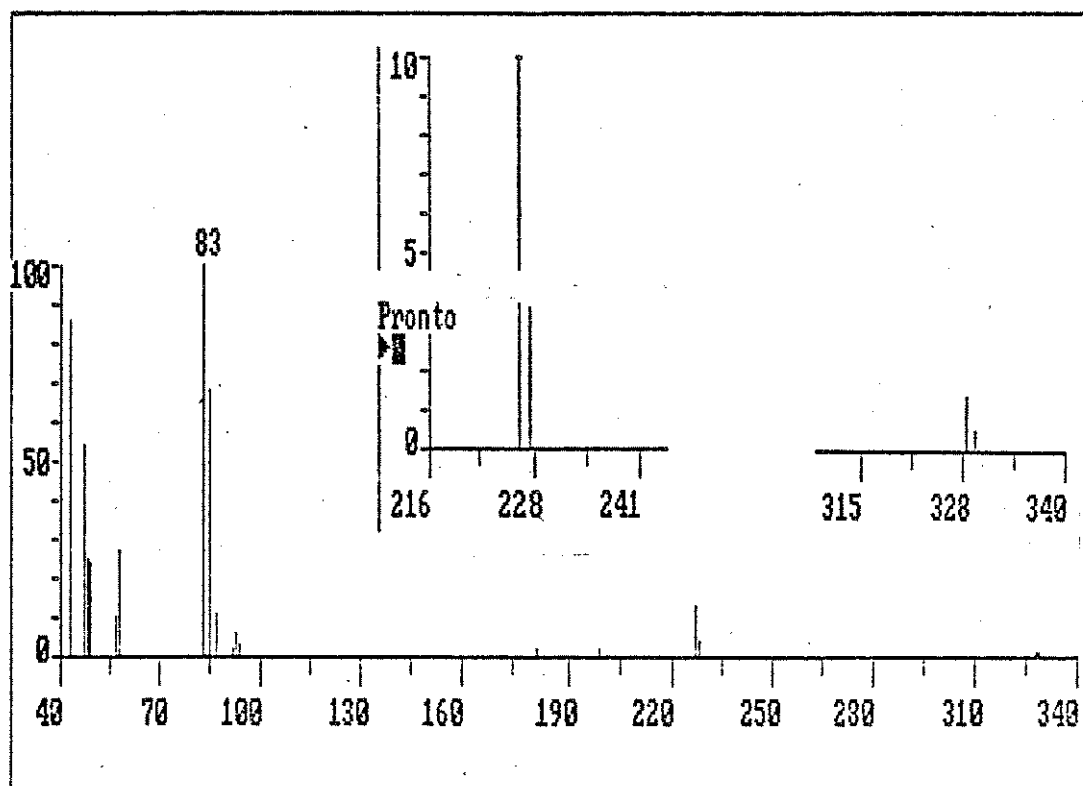
E110 - I.V. (KBr) - composto 190 SYN + ANTI



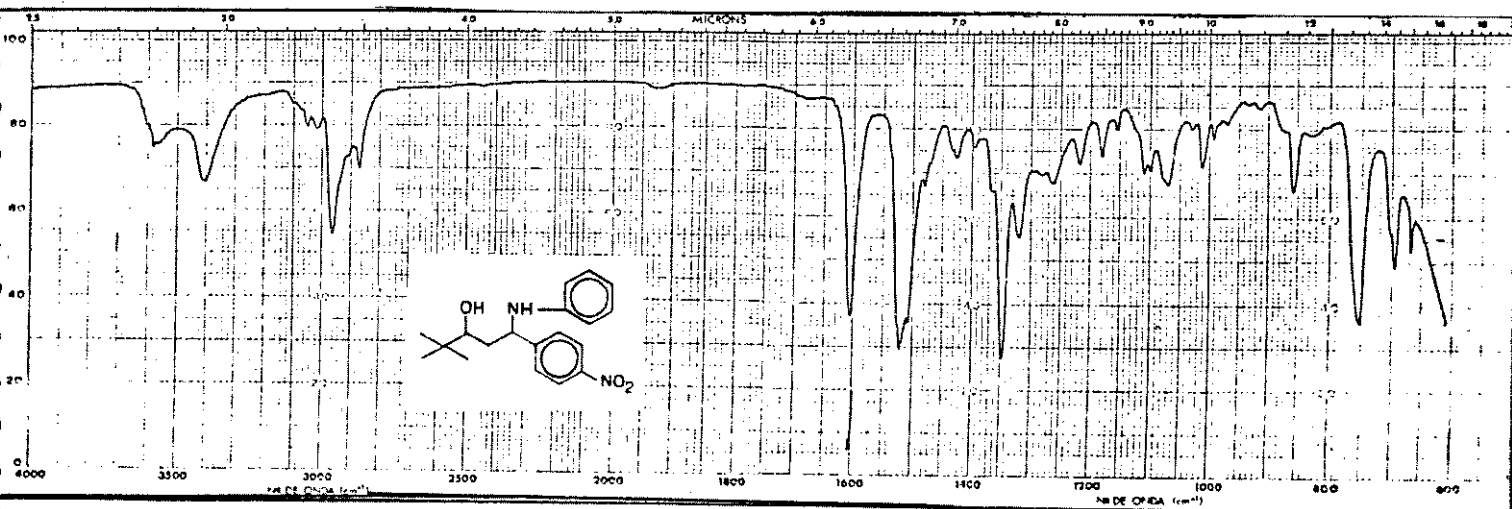
E111 - ¹H-RMN (80 MHz, CDCl₃) - composto 191 SYN + ANTI



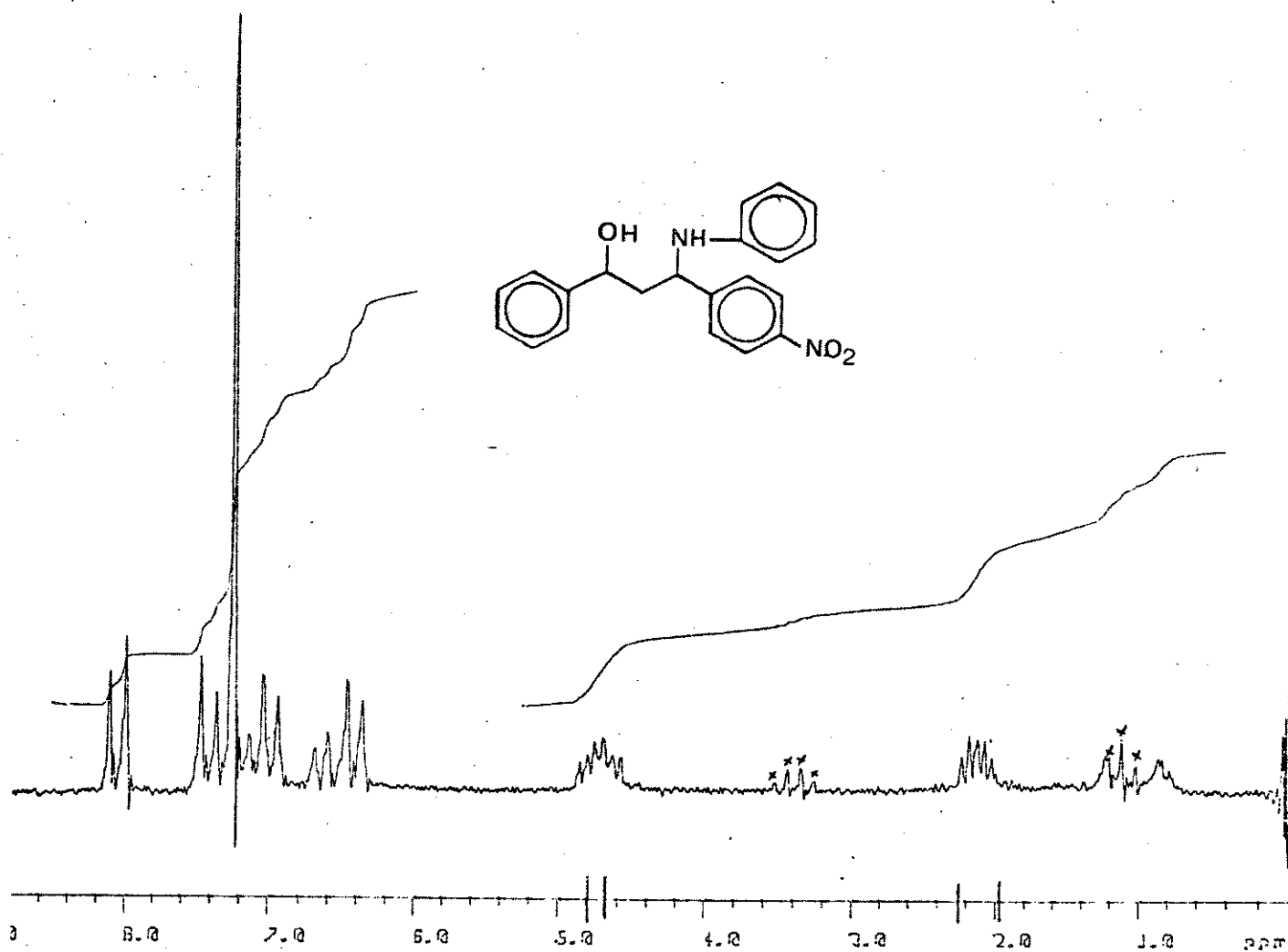
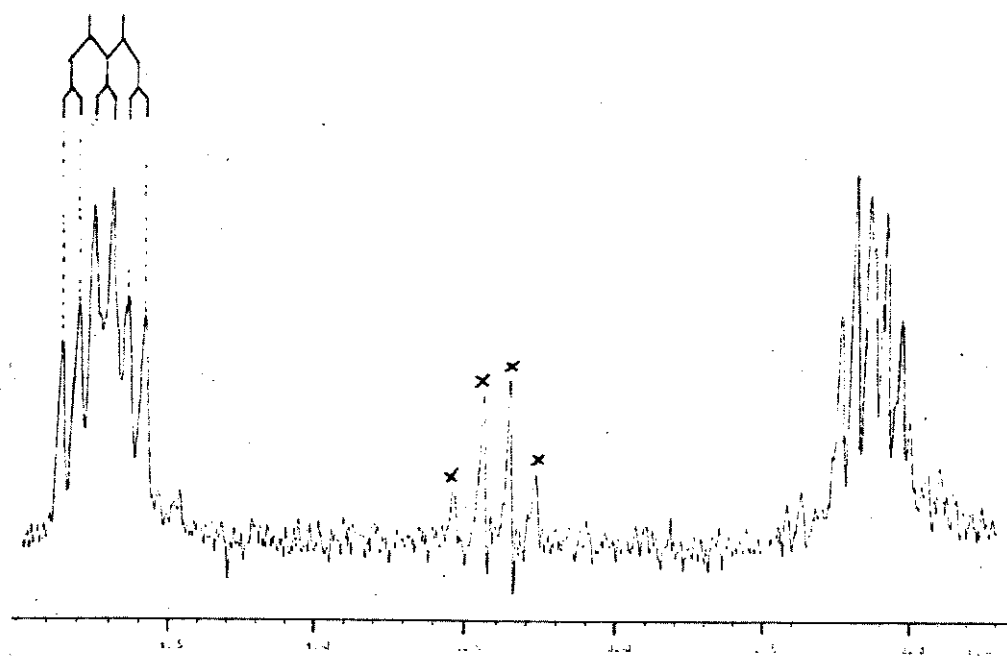
E112 - ^{13}C -RMN (25,2 MHz, CHCl_3) - composto 191 SYN + ANTI



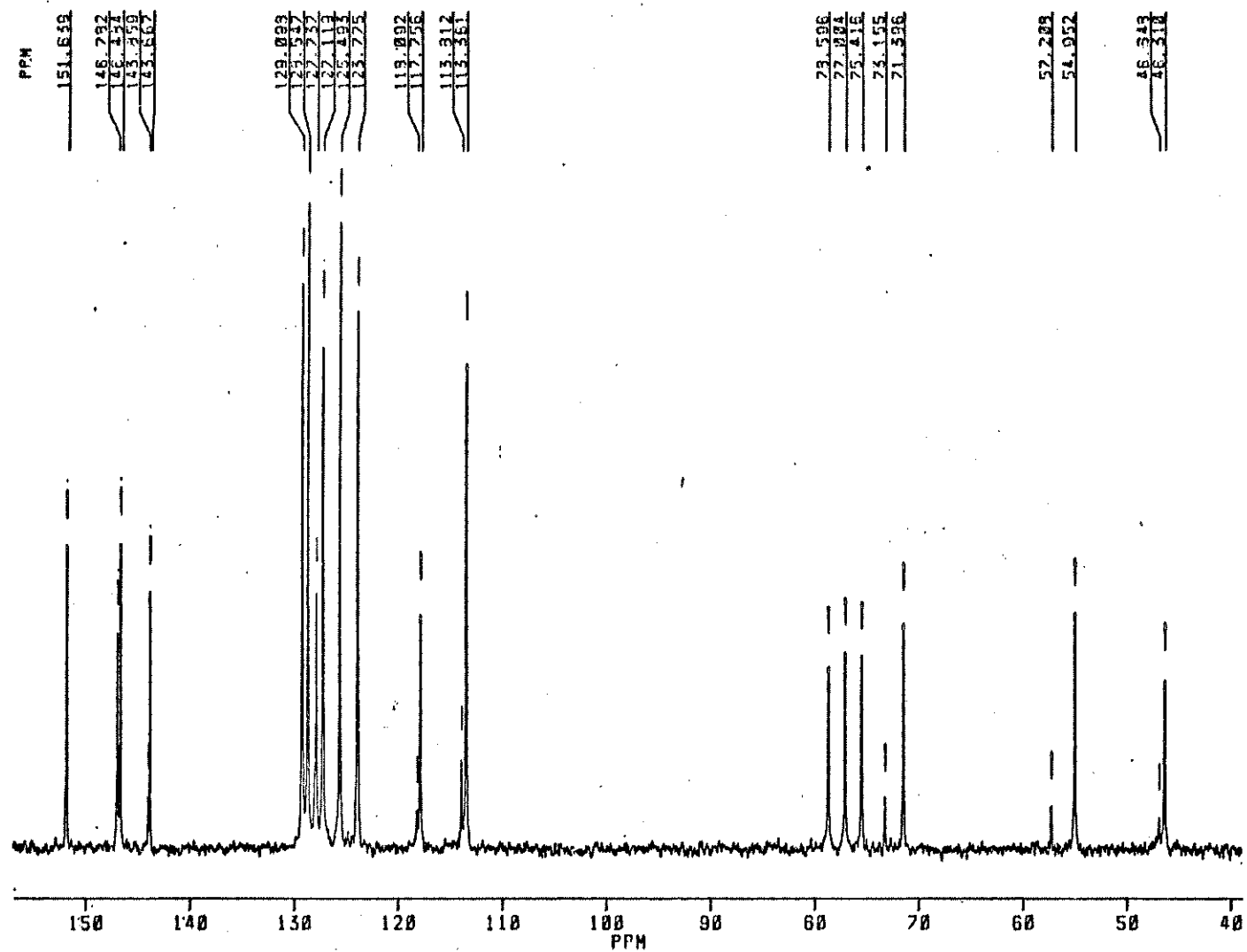
E113 - E.M. - composto 191 SYN + ANTI



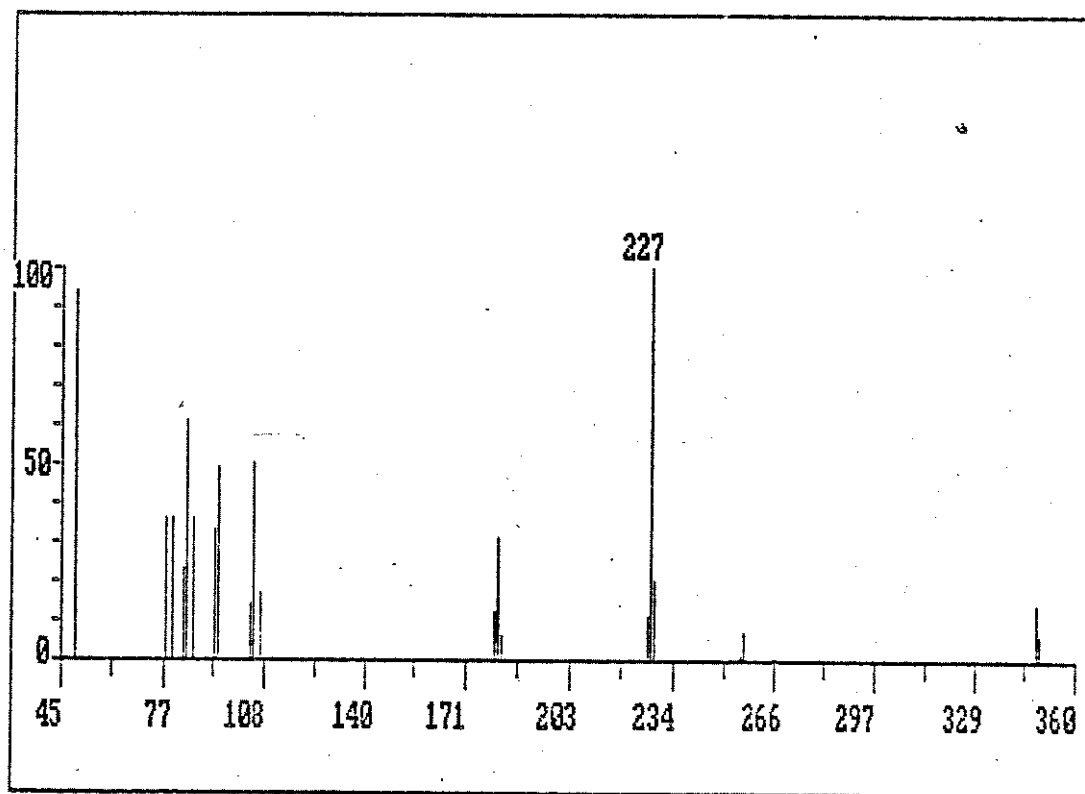
E114 - I.V. (KBr) - composto 191 SYN + ANTI



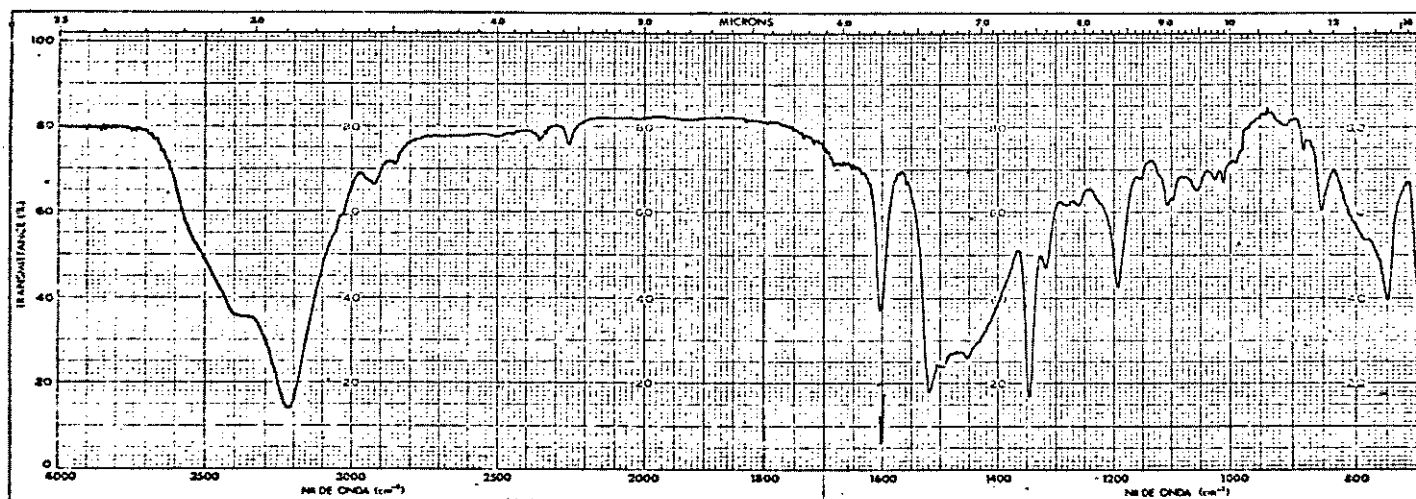
E115 - ¹H-RMN (80 MHz, CDCl₃) - composto 192 SYN + ANTI



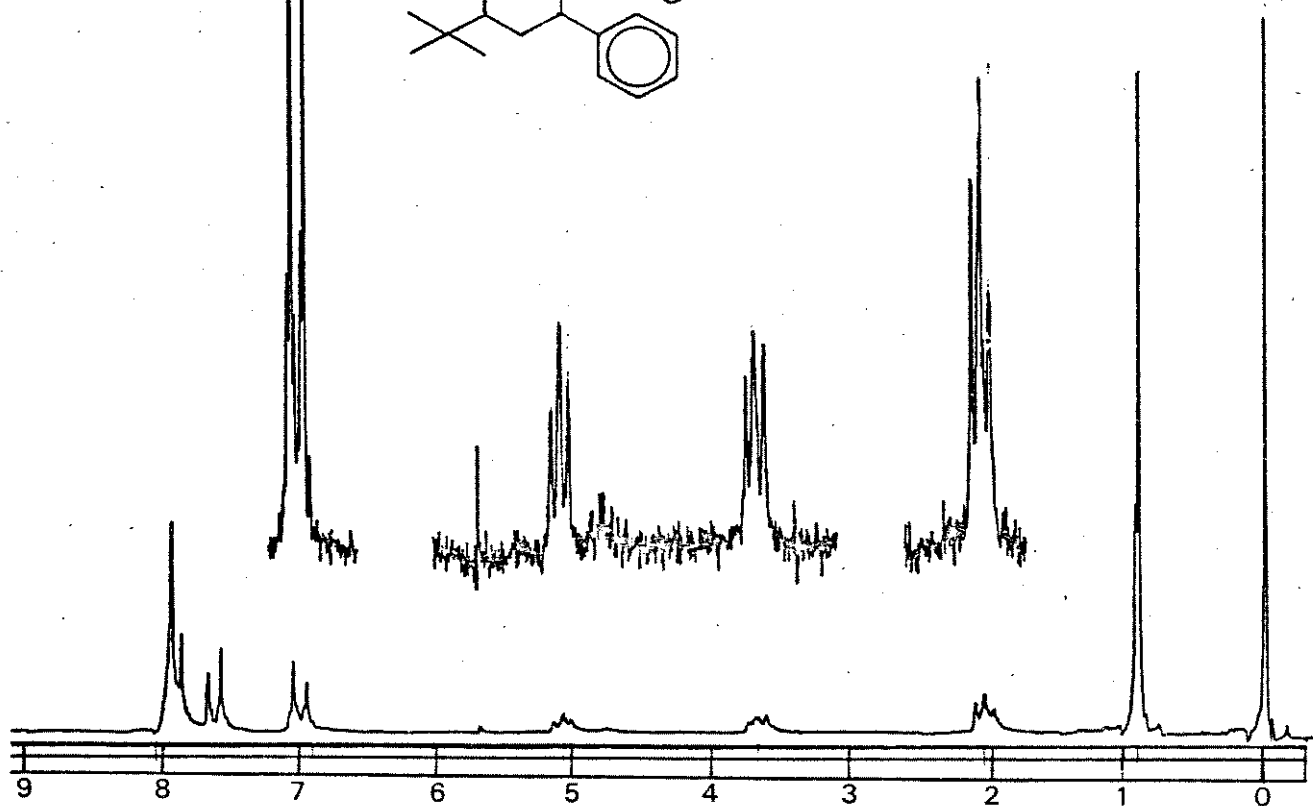
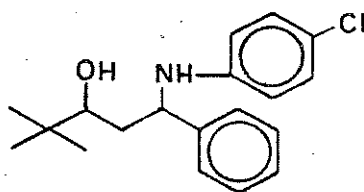
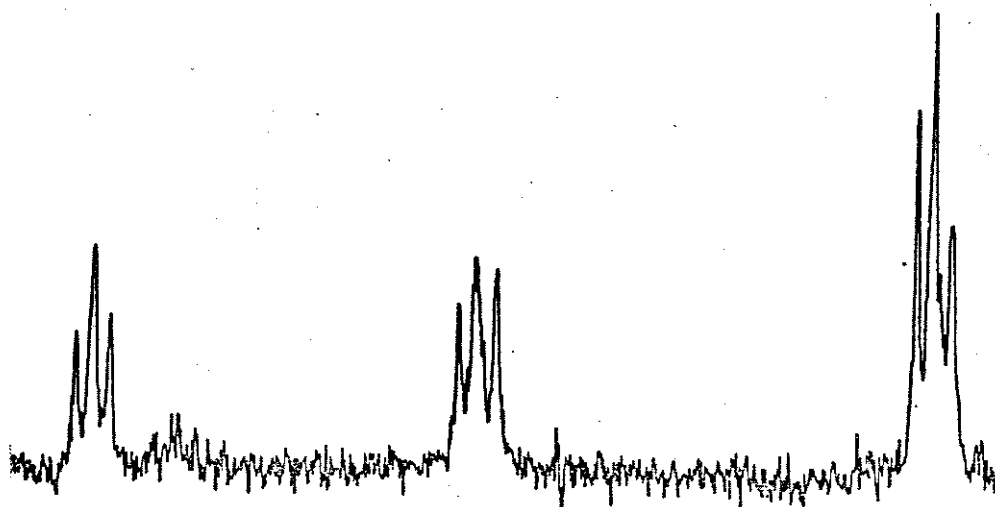
E116 - ^{13}C -RMN 20,2 MHz, CDCl_3 - composto 192 SYN + ANTI.



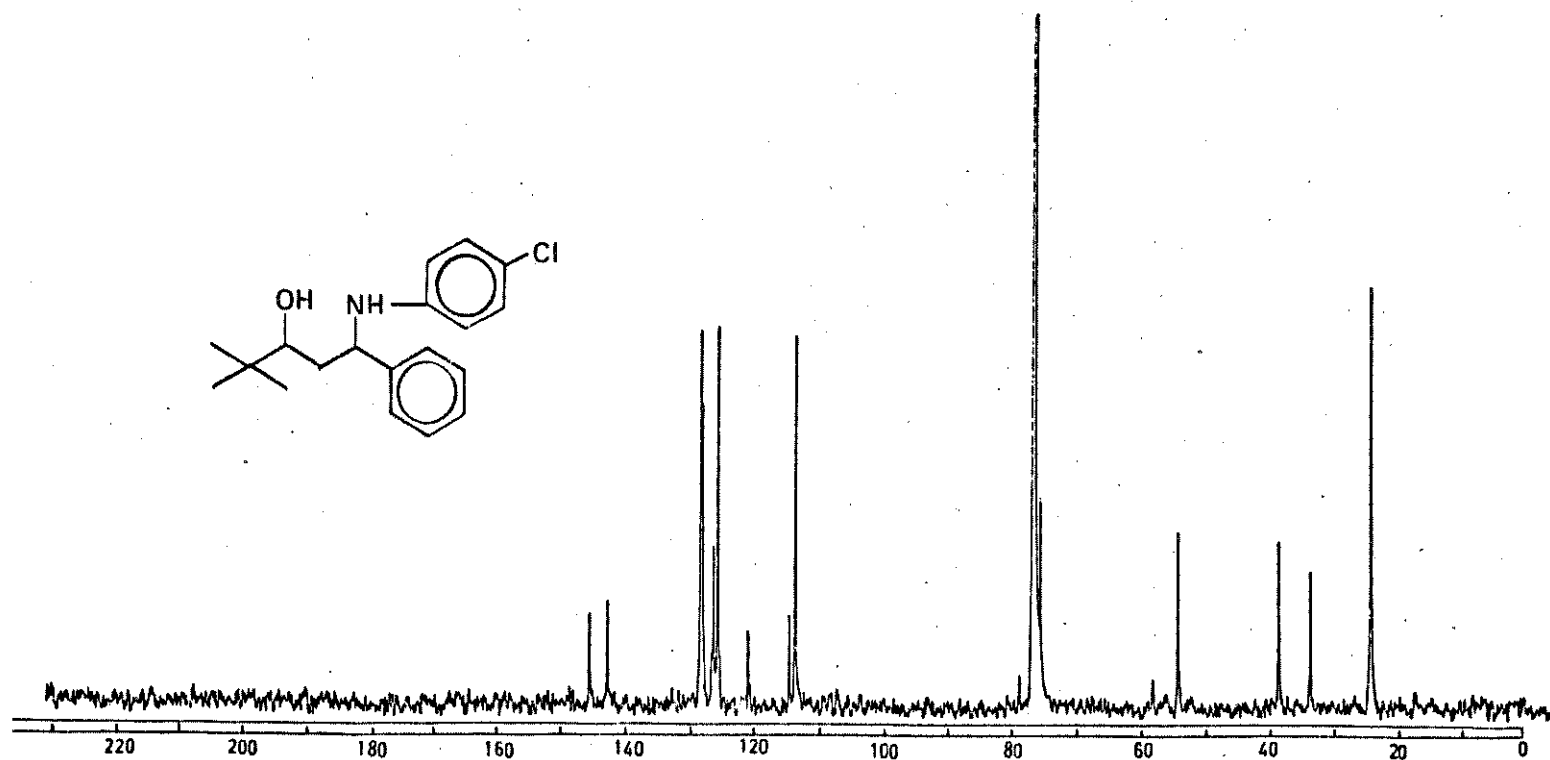
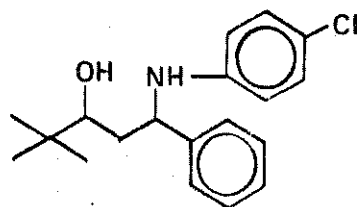
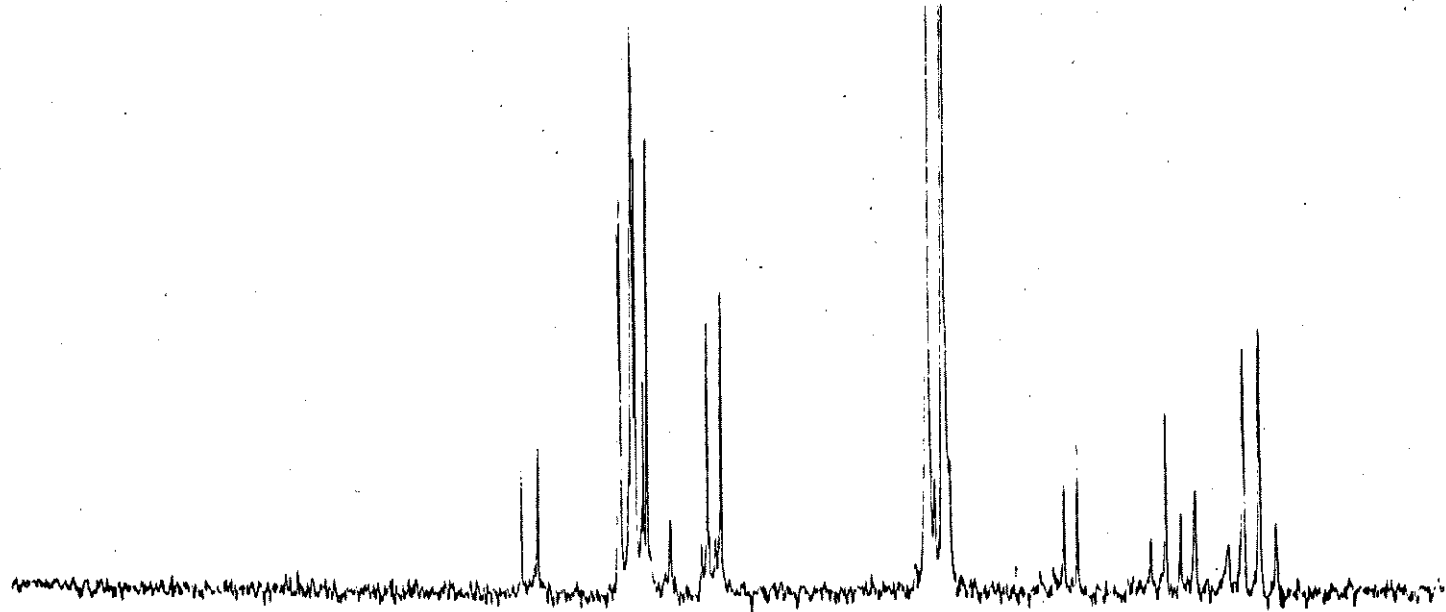
E117 - E.M. - composto 192 SYN + ANTI



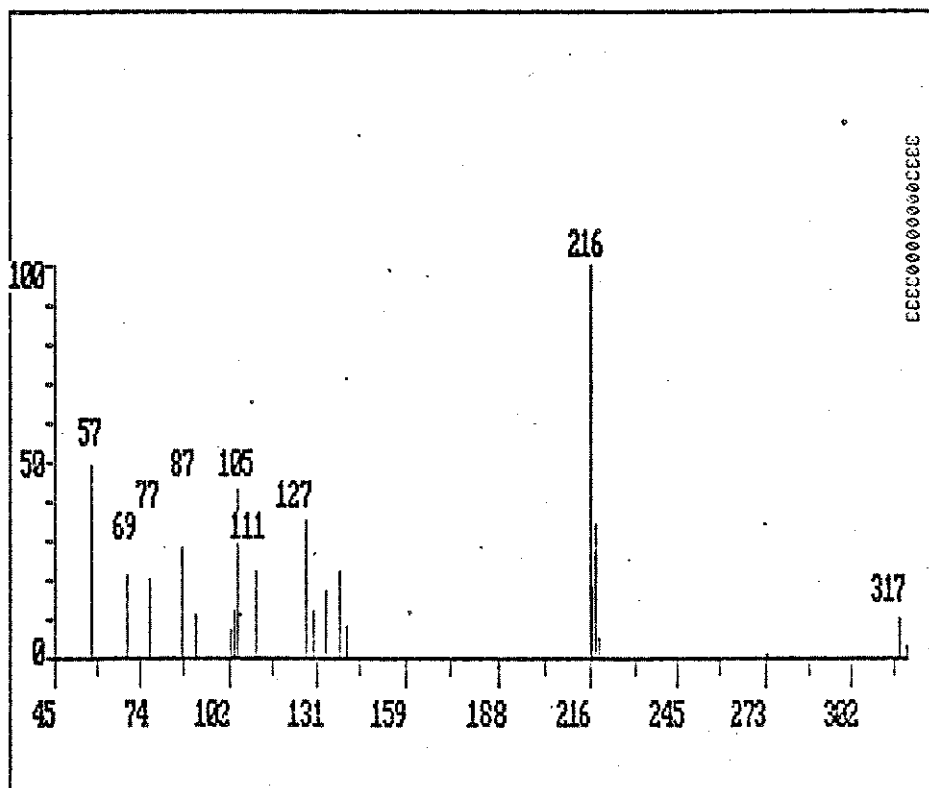
E118 - I.V. (KBr) - composto 192 SYN + ANTI



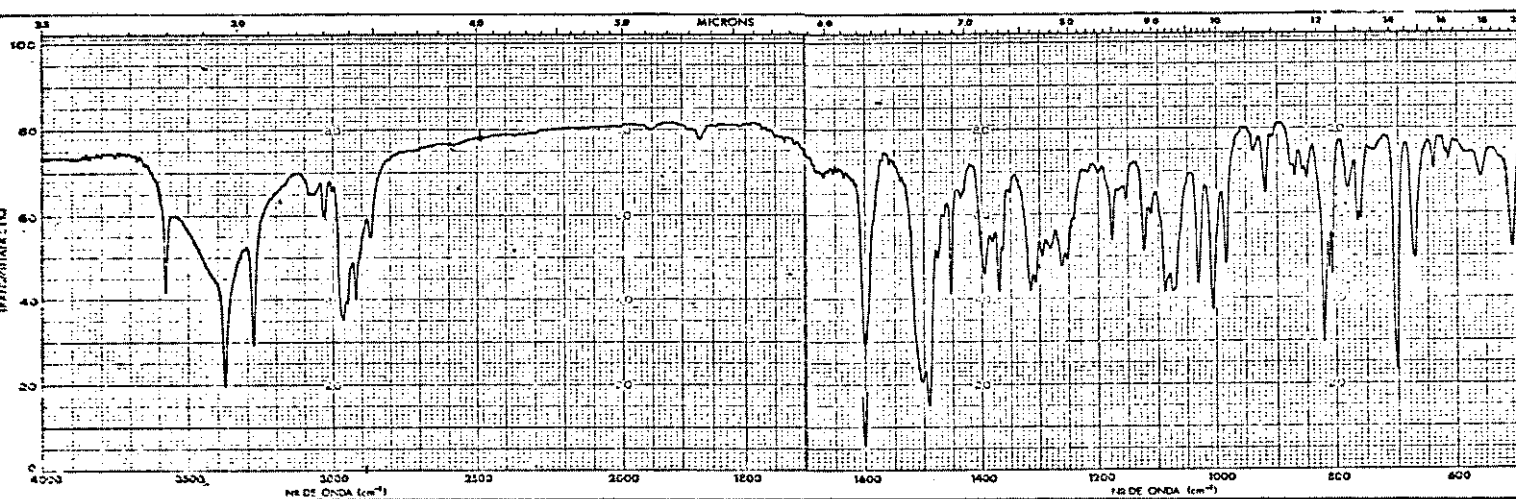
E119 - ¹H-RMN (100 MHz, CDCl₃) - composto 193 SYN + ANTI



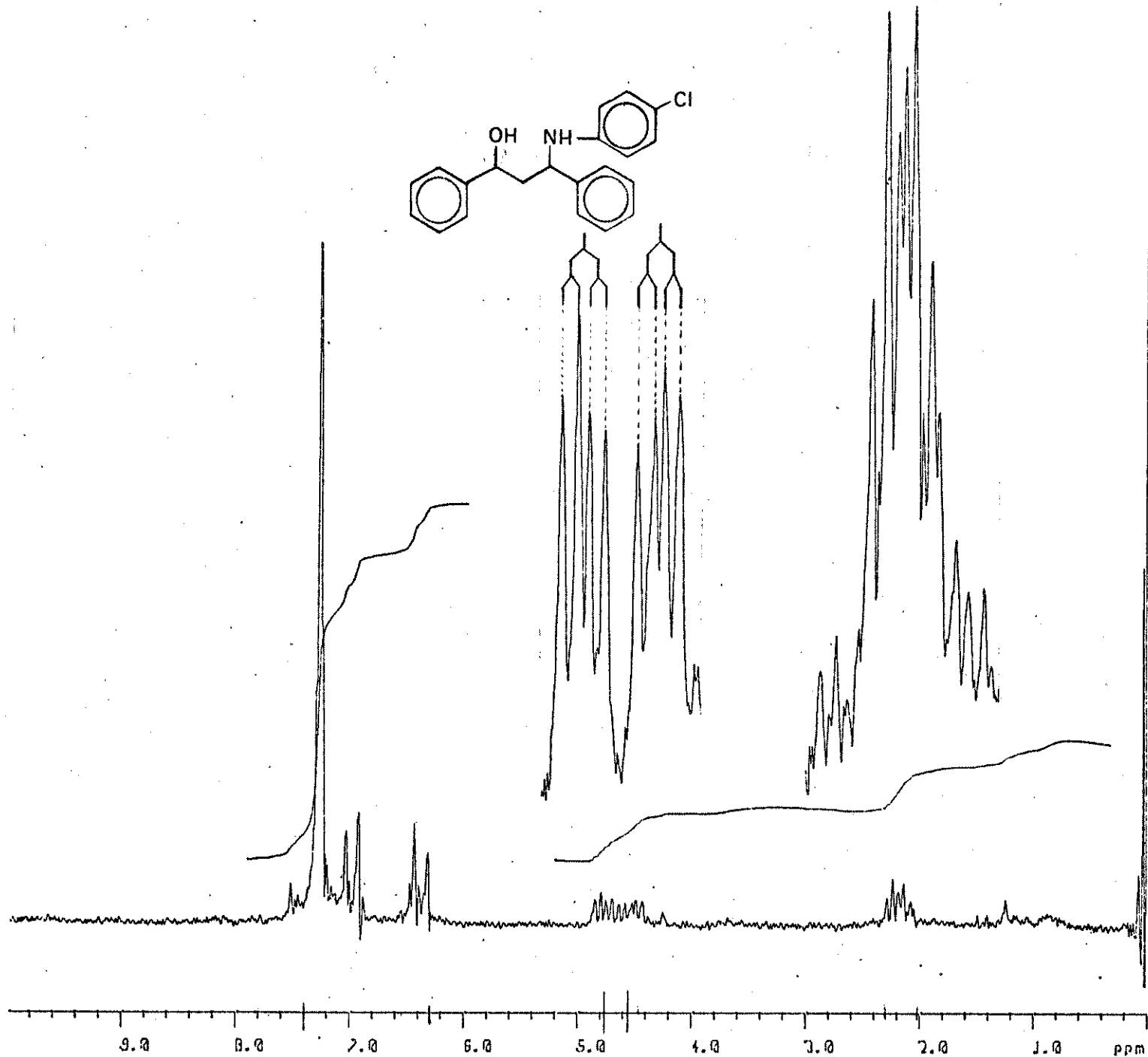
E120 - ^{13}C -RMN (25,2 MHz, CHCl_3) - composto 193 SYN + ANTI



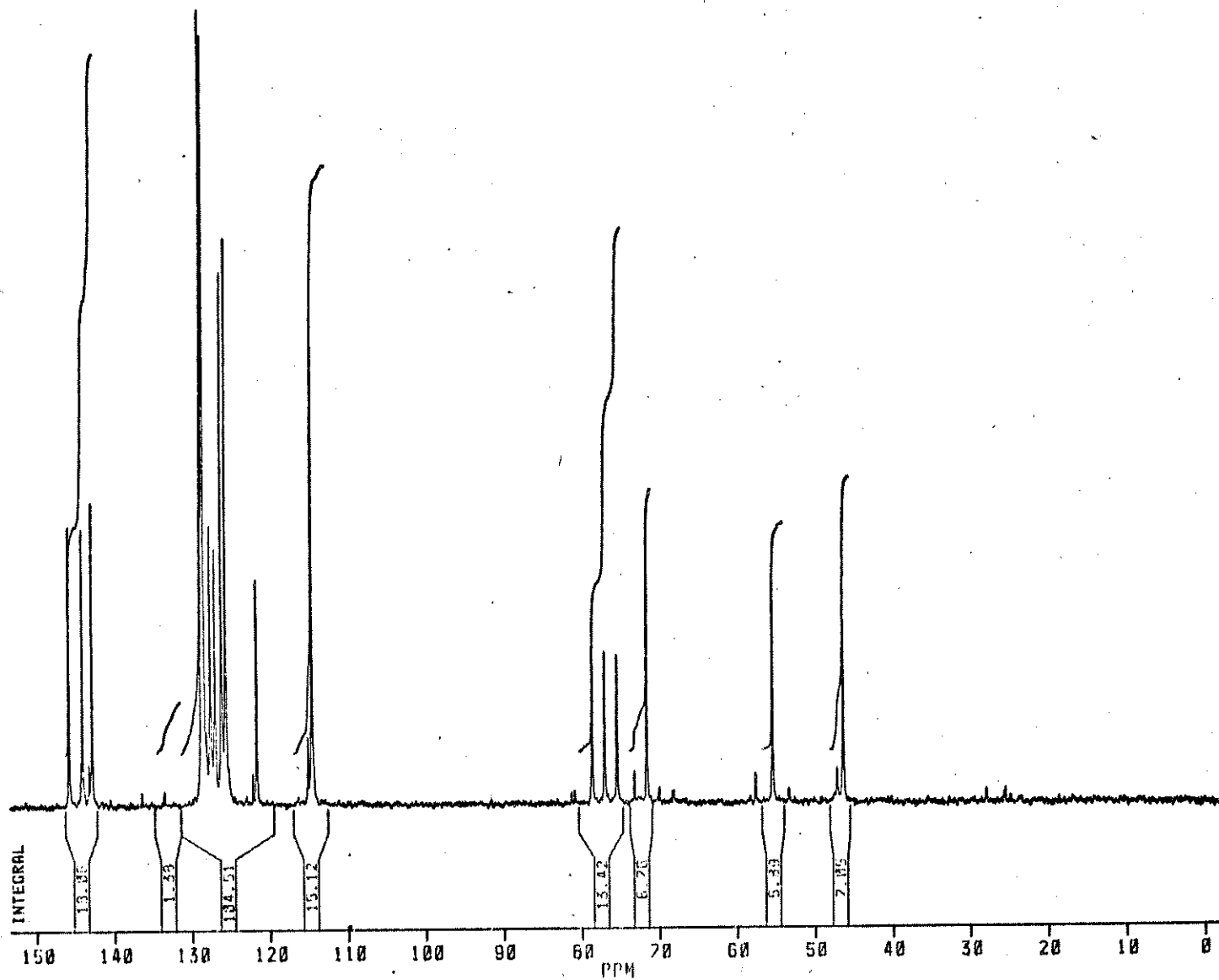
E121 - E.M. - composto 193 SYN + ANTI



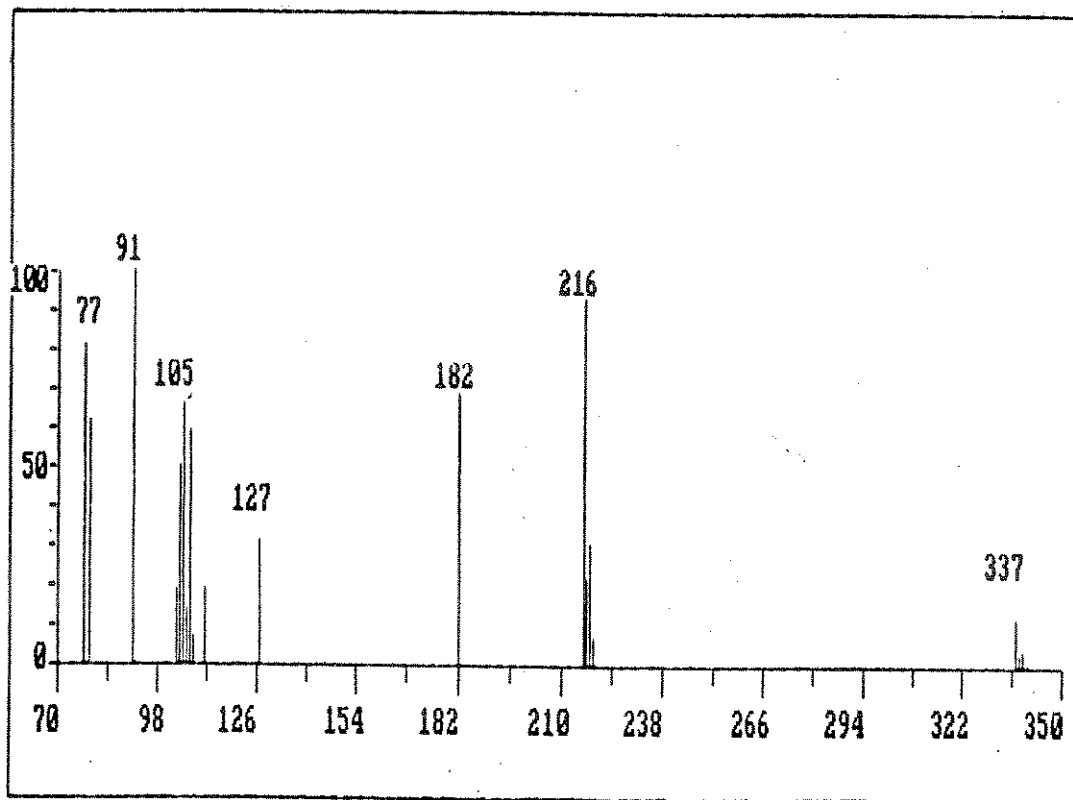
E122 - I.V. (KBr) - composto 193 SYN + ANTI



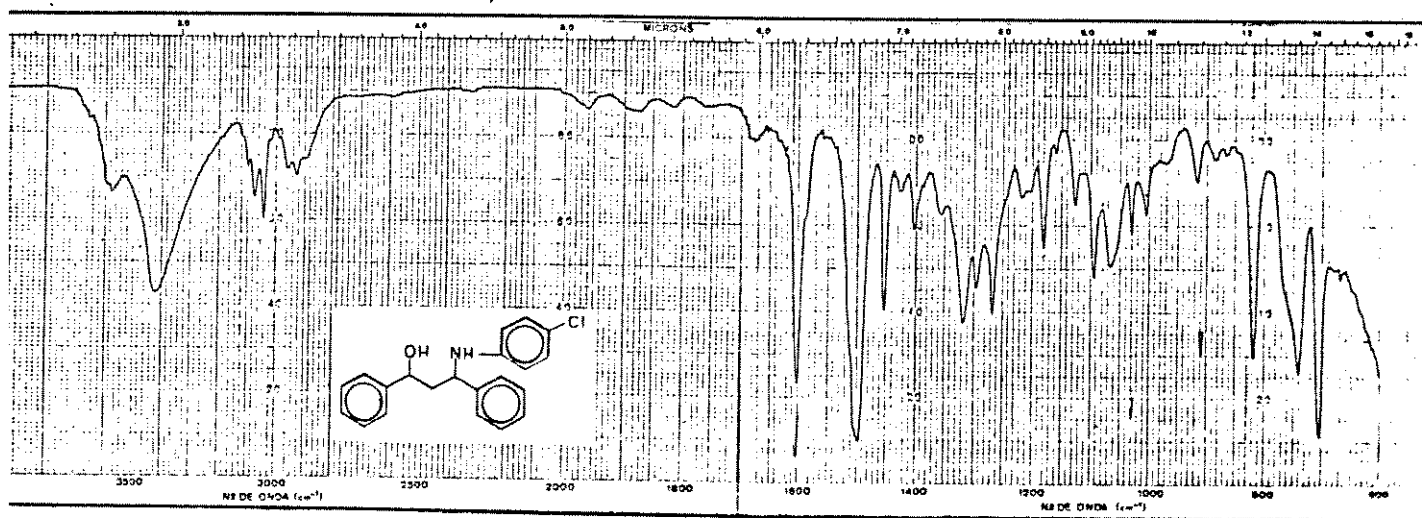
E125 - ¹H-RMN (80 MHz, CDCl₃) - composto 194 SYN + ANTI



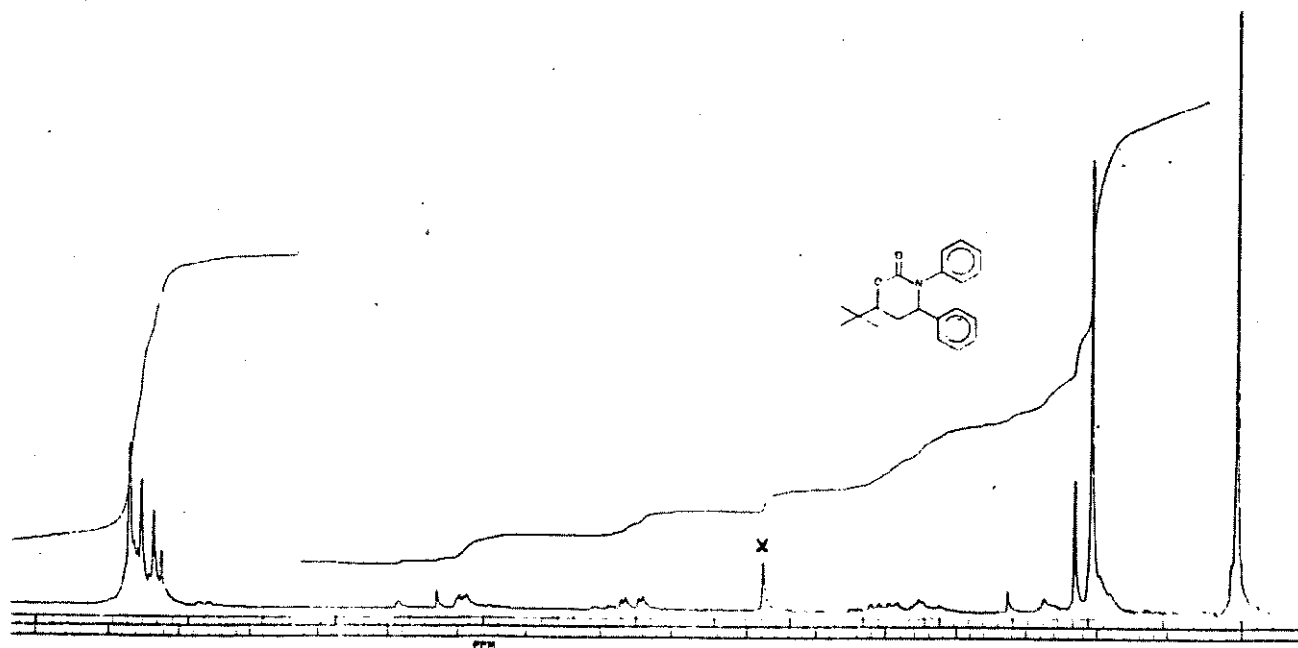
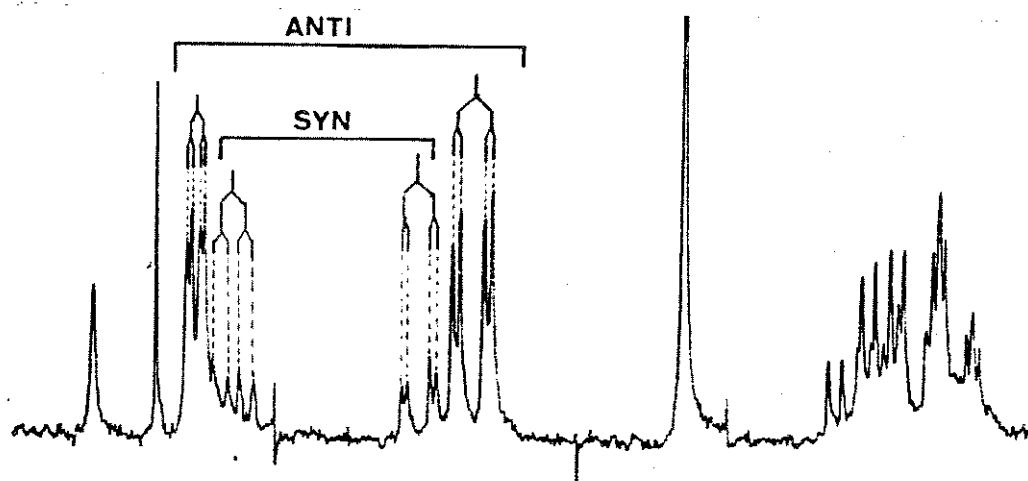
E124 - ^{13}C -RMN (20,2 MHz, CDCl_3) - composto 194 SYN + ANTI



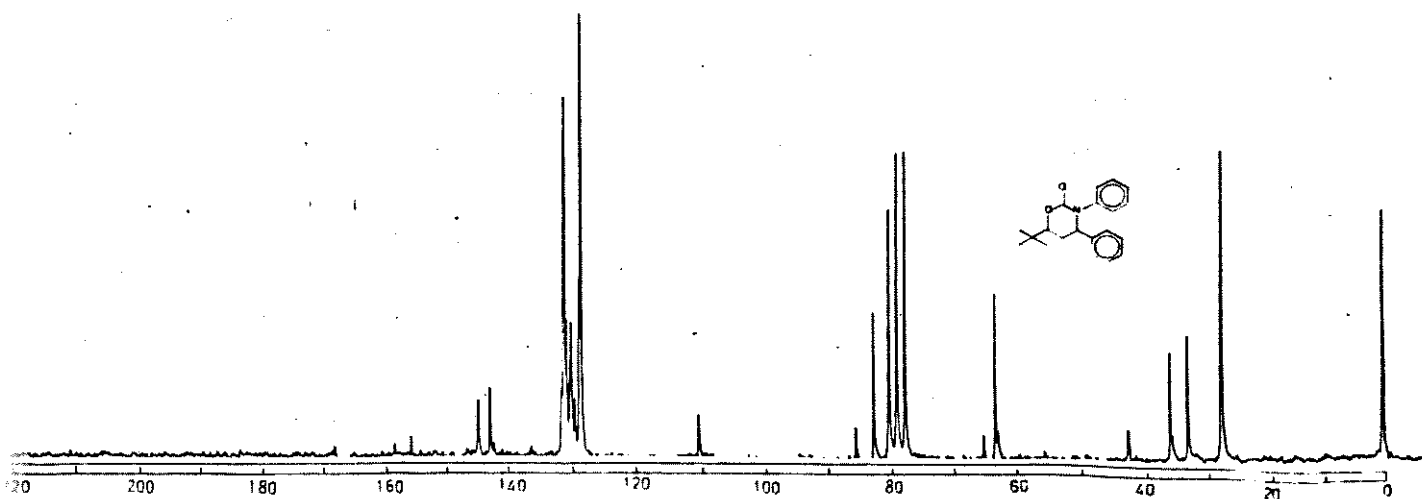
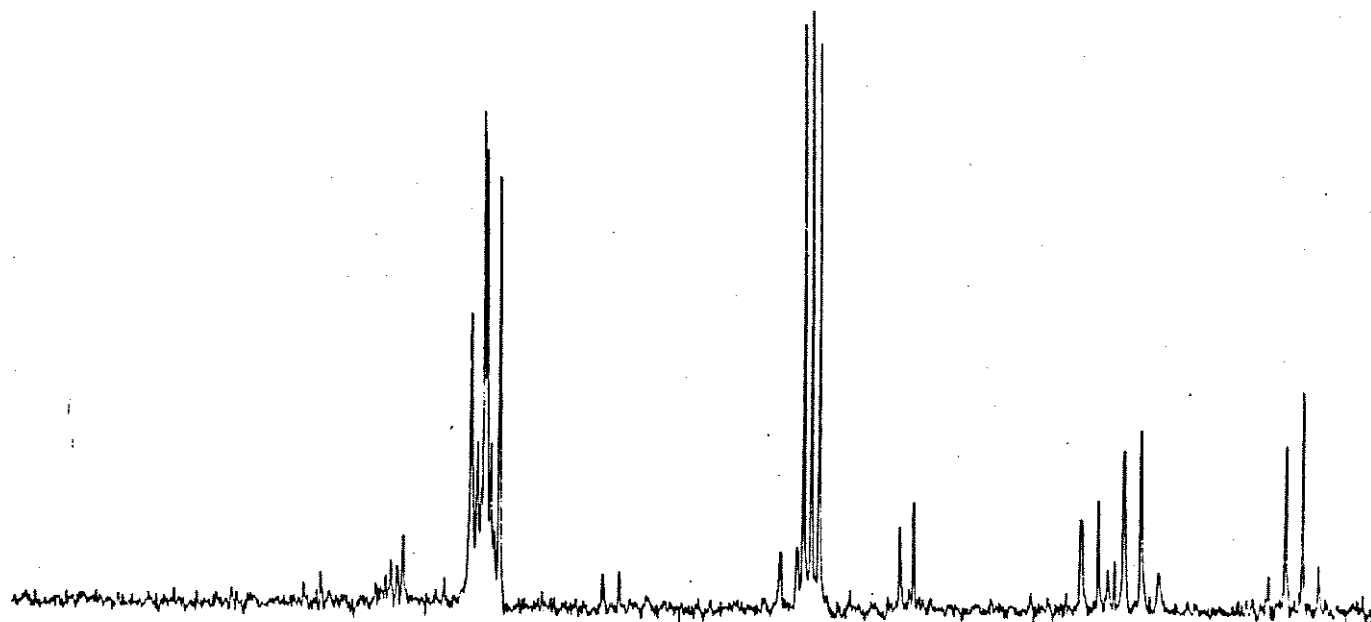
E125 - E.M. - composto 194 SYN + ANTI



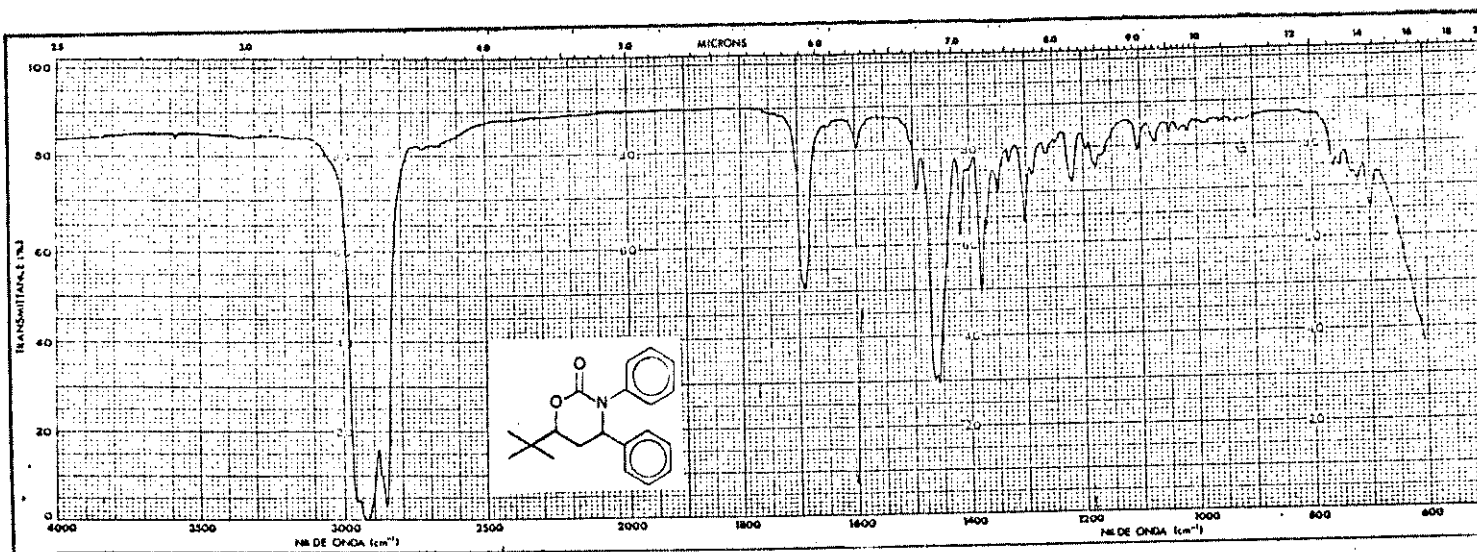
E126 - I.V. (KBr) - composto 194 SYN + ANTI



E127 - ¹H-RMN (100 MHz, CDCl₃) - composto 195 SYN + ANTI



E126 - ^{13}C -RMN (25,2 MHz, CDCl_3) - composto 195 SYN + ANTI



E129 - I.V. (nujol) - composto 195 SYN + ANTI