

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
INSTITUTO DE QUÍMICA

***“OXIDAÇÃO DIFERENCIADA DA DUPLA
LIGAÇÃO ENAMÍNICA DE ENECARBAMATOS
ENDOCÍCLICOS. SÍNTESE DE α -AMINOÁCIDOS
CONFORMACIONALMENTE RESTRITOS”***

**CLAUDIA HARUMI SUGISAKI
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**PROF. Dr. CARLOS ROQUE DUARTE CORREIA
ORIENTADOR**

FEVEREIRO - 1996



UNIFORM I 2
NO. 0000000000
7
0000000000 27403
0000000000
C D X
PRECED 281150
DATA 231416
N° CPU

СМ000415104

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE QUÍMICA
UNICAMP

Sugisaki, Cláudia Harumi

Su350 Oxidação diferenciada da dupla ligação enamínica de en-carbamatos endocíclicos : síntese de α -aminoácidos confor-macionalmente restritos / Cláudia Harumi Sugisaki. -- Cam-pinas, [SP : s.n.], 1996.

Orientador: Carlos Roque Duarte Correia.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Química.

1. Enecarbamato. 2. Prolina. 3. Homoprolina. I. Correia, Carlos Roque Duarte. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Química. III. Título.

*dedico este trabalho
a minha mãe , Tizuko
a minha irmã, Cris
e ao meu pai Akira.*

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Carlos Roque pela sua orientação, confiança e ajuda, principalmente naqueles horas capciosas, que o trabalho de bancada às vezes nos proporciona !

Aos amigos de grupo, pelo apoio, sugestões e horas de conversas e brincadeiras !

Aos técnicos queridos Vanda, Dona Cida e Chico Adão.

A todos os colegas "bacanas" dos laboratórios.

As técnicas Sra. Paula, Sra. Sônia e Soninha (RMN), Sônia (HPLC), Elaine, Sra. Zelinda e Cidão (CG-MS), Sra. Márcia e Raquel (IV), dona Iara e Paula (xerox).

Aos amigos Guerreiro e Axé, pelos espectros de massas de sólidos.

A Profa. Anita J. Marsaioli, pelo empréstimo da coluna quiral.

Ao Prof. Pilli, pelo uso do aparelho de CG.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

A minha mãe, acima de tudo, minha amiga fiel, companheira, meu ombro (mão, braço, etc...) nos momentos difíceis.

A minha super-irmã Cris, muito mais que irmã !

*As minhas queridas e inesquecíveis amigas **magentas**: RaQUEL, Carlinha, Rosana, Ritinha, Cris, Canna, Nadja, Paula e Robertinha. Obrigada pelo carinho, amizade e "inúmeras bobearas", que só nos fortalecem e enriquecem!*

Aos amigos E.T. (Emerson), Kπ (Walter), Leandro, Toy (Wilson) e Axé.

Aos amigos Rodolfo, Mola, Elias, Paulão, Luís, Mary Anne, Luciana e Rafael, pessoas especiais e valiosas.

E a todos aqueles, que sempre terão um lugar especial no meu coração.

RESUMO

α -Aminoácidos não proteinogênicos apresentando baixa mobilidade conformacional são substâncias de grande interesse em biologia molecular, pois a menor entropia confere uma maior afinidade destes pelos respectivos receptores celulares. Adições nucleofílicas à ligação dupla de enecarbamatos cíclicos tem proporcionado uma metodologia eficiente na preparação desses aminoácidos. Apresentamos as sínteses totais da 3-hidroxi-prolina e 3-hidroxi-homoprolina a partir de enecarbamatos cíclicos de 5 e 6 membros.

Oxidação dos enecarbamatos cíclicos com ácido *meta*-cloroperbenzóico em metanol, seguida da acetilação direta dos produtos de epoxidação, forneceu as α -metoxi- β -hidroxi(acetoxi)-pirrolidinas ou piperidinas em rendimentos entre 80 e 90%. O emprego de dimetildioxirano como agente de epoxidação forneceu os mesmos produtos, porém em rendimentos menores (aproximadamente 50%). Substituição do grupo α -metoxi pelo grupo α -ciano só foi possível através do uso de TMSCN / BF₃ fornecendo os respectivos α -cianos derivados como uma mistura de diastereoisômeros cis / trans em rendimentos de 85%. Hidrólise ácida dos derivados ciano acetato forneceu os α -aminoácidos cis- e trans-3-hidroxi-prolina e cis- e trans-3-hidroxi-homoprolina em rendimentos entre 80 - 85%, após cromatografia de troca iônica.

A diidroxilação da dupla ligação enamínica destes enecarbamatos endocíclicos, promovida por quantidades catalíticas de OsO₄, (e a diidroxilação assimétrica, na presença de um ligante quiral), também foi estudada. A diidroxilação não-assimétrica forneceu a 2,3-diidroxipirrolidina, que foi devidamente caracterizada. Os estudos da diidroxilação assimétrica, usando os procedimentos de Sharpless, iniciados neste trabalho, ainda serão investigados.

ABSTRACTS

Differential oxidation of the enamine double bond of endocyclic enecarbamates is a very attractive synthetic strategy in the preparation of important natural products, such as conformationally restricted derivatives of the α -amino acids and alkaloids.

We effected the oxidation of the five and six-membered endocyclic enecarbamates with mCPBA or dimethyldioxirane in MeOH with yield of ~88% and ~50%, respectively. The hydroxyl group at C-(3) was then protected as an acetate (Ac_2O , 90%) and the methoxyl group at C-(2) was exchanged by a cyano group (TMSCN , BF_3 ; 85%). Acidic hydrolysis followed by ion-exchange chromatography then led to the α -amino acids cis and trans-3-hydroxy-proline and cis and trans-3-hydroxy-homoproline (~85%).

Dihydroxylation of the enamine double bond of these endocyclic enecarbamates promoted by catalytic amount of OsO_4 (and the catalytic asymmetric dihydroxylation, with a chiral ligand's presence), were also studied. The non-asymmetric dihydroxylation furnished a 2,3-dihydroxy-pyrrolidine, that was fully characterized. The studies on the asymmetric dihydroxylation using Sharpless protocol were initiated in this work and is still on going.

LISTA DE ABREVIATURAS

- AmCPB ácido *meta*-cloroperbenzóico
- CCD cromatografia de camada delgada
- CG cromatografia gasosa
- CG-MS cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas
- DABCO 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano
- (DHQD)-CLB 4-clorobenzoato de diidroquinidina
- DMAP 4-dimetilaminopiridina
- DMD dimetildioxirano
- EM espectro de massas
- GABA ácido γ -aminobutírico
- IV infravermelho
- NMO N-óxido-N-metilmorfolina
- RMN ^1H ressonância magnética nuclear de hidrogênio
- RMN ^{13}C ressonância magnética nuclear de carbono
- TEMPO 2,2,6,6-tetrametil-N-óxido-piperidina
- THF tetraidrofurano
- TIP triisopropilsilil
- TMSCN cianeto de trimetilsilano

ÍNDICE

CAPÍTULO 1

<i>introdução</i>	01
-------------------------	----

CAPÍTULO 2

<i>resultados e discussão</i>	15
<i>2.1 ~ sistema pirrolidínico (síntese da 3-hidroxi-prolina)</i>	15
<i>2.2 ~ sistema piperidínico (síntese da 3-hidroxi-homoprolina)</i>	42
<i>2.3 ~ reação de oxidação com dimetildioxirano</i>	63
<i>2.4 ~ reação de diidroilação com OsO₄</i>	68
<i>2.5 ~ conclusão</i>	81

CAPÍTULO 3

<i>Parte experimental</i>	83
<i>material e métodos</i>	83
<i>sistema pirrolidínico (síntese da 3-hidroxi-prolina)</i>	85
<i>sistema piperidínico (síntese da 3-hidroxi-homoprolina)</i>	122
<i>reação de oxidação com dimetildioxirano</i>	149
<i>reação de diidroilação com OsO₄</i>	154
<i>índice dos compostos</i>	169

CAPÍTULO 4

<i>referências bibliográficas</i>	172
---	-----

Capítulo

1

1. INTRODUÇÃO

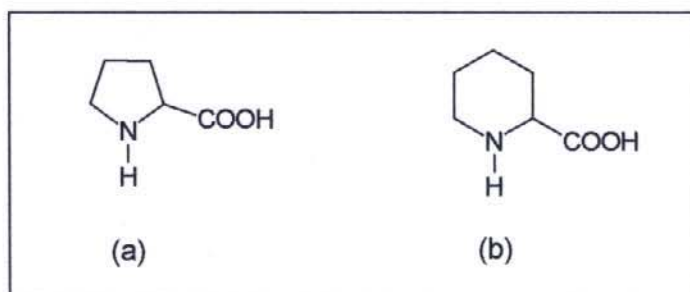
α -Aminoácidos vêm sendo muito empregados nas sínteses de fármacos, produtos agrícolas, na indústria alimentícia e ciência de materiais^[1]. A recente revolução na biologia molecular e tecnologia de engenharia de materiais abriu vasta perspectiva para uso e incorporação dos aminoácidos em inúmeros materiais proteinogênicos e não-proteinogênicos. Maiores avanços no entendimento dos mecanismos enzimáticos, das conformações das proteínas e das interações ácido nucleico-proteína, entre outras muitas interações regulatórias envolvendo aminoácidos, fazem da química de aminoácidos um importante alvo de pesquisa.

A síntese de α -aminoácidos não-proteinogênicos tem atraído a atenção de muitos pesquisadores em conexão com o “design” e sínteses de inibidores de enzimas como constituintes potenciais de fármacos, como materiais de partida oticamente ativos para uma variedade de aplicações sintéticas, para o estudo de mecanismos de reações enzimáticas^[2] e na síntese de peptídeos. Sua incorporação em peptídeos biologicamente relevantes pode aumentar a afinidade metabólica ou gerar propriedades únicas^[3]. Por exemplo, a substituição da glicina pela D-alanina e da metionina pela N-metilmetionina amida na “methionine enkephalin” resultou em um análogo com um aumento de aproximadamente 100 vezes no seu tempo de meia-vida biológica^[3].

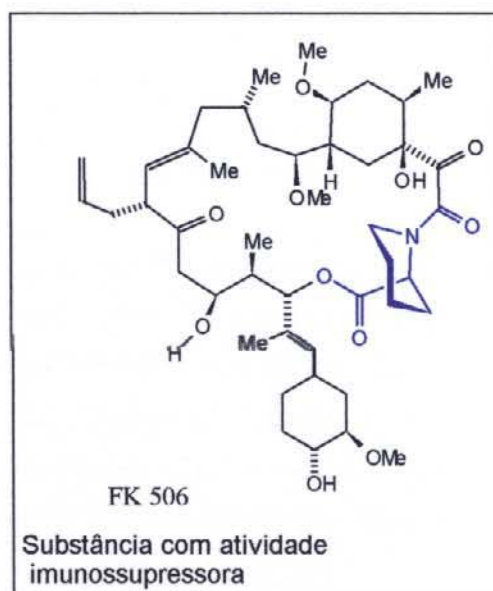
Os α -aminoácidos conformacionalmente restritos, em particular, são substâncias de grande interesse nos estudos de biologia molecular^[5]. A afinidade de um peptídeo pelo seu receptor, assim como suas propriedades agonistas e antagonistas, são influenciadas principalmente pela orientação espacial relativa das cadeias laterais do α -aminoácido^[6]. A baixa mobilidade rotacional destas cadeias laterais gera mudanças profundas nas características ligantes de um peptídeo ou de um derivado de aminoácido. Os análogos conformacionalmente restritos de aminoácidos que favorecem um conjunto de conformações, levam a uma diminuição da entropia do sistema, e geralmente a uma maior afinidade ligante e seletividade sobre seus receptores. Peptidomiméticos são análogos de peptídeos naturais (por exemplo, análogos de peptídeos conformacionalmente rígidos), racionalmente desenhados e representam uma chave importante para o estudo de sistemas biológicos

relacionados as proteínas e peptídeos. O desenvolvimento de agentes terapêuticos envolve o design de compostos que imitam ("mimic") substratos ou hormônios peptídicos naturais^[4]. Isto geralmente leva a redução do peptídeo natural a um tamanho mínimo necessário e substituição de aminoácidos normais e regiões de peptídeos por análogos sintéticos, que conferem propriedades desejadas, como força de ligação acentuada, estabilidade hidrolítica ou antagonismo versus agonismo. Novos aminoácidos não-proteinogênicos podem substituir aminoácidos proteinogênicos, oferecendo, além de suas utilidades terapêuticas, desafios de novos alvos sintéticos.

Exemplos de α -aminoácidos conformacionalmente restritos são as prolinas (a) e homoprolinas (b), também chamado de ácido pipercolico ou ainda ácido 2-piperidinocarboxílico (figura 1.1):

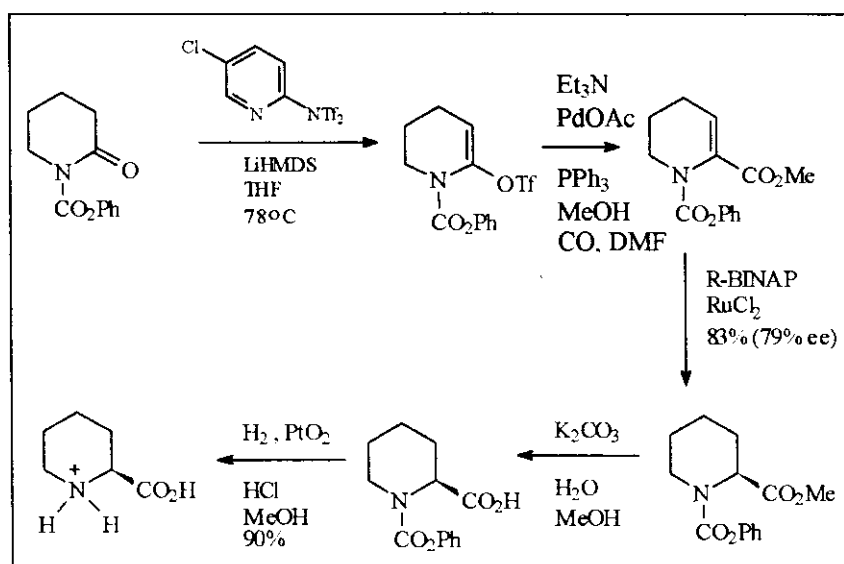


- figura1.1 -



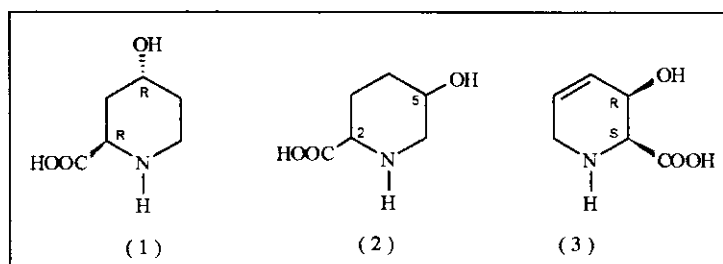
- figura 1.2 -

O aminoácido, não proteinogênico, o ácido (S)-(-)-pipecólico é largamente distribuído em plantas e é particularmente comum entre os membros da *Leguminosae*^[7]. Recentemente, o ácido pipecólico tem atraído grande interesse^[7] como componente de uma variedade de peptídeos sintéticos, potentes inibidores de enzima e drogas sintéticas. Também é constituinte do produto natural imunossupressor FK506^[8] (figura 1.2) e o antibiótico demetoxirapaminicina. Há muitas sínteses enantiosseletivas descritas para o ácido pipecólico^[7,9] e seus derivados^[10], onde a indução assimétrica é gerada geralmente usando auxiliares quirais ou partindo de aminoácidos quirais como material de partida. Foi descrita também uma síntese assimétrica catalítica^[11] (figura 1.3), via reação de vinil triflatos, preparados a partir de N-acil lactama.



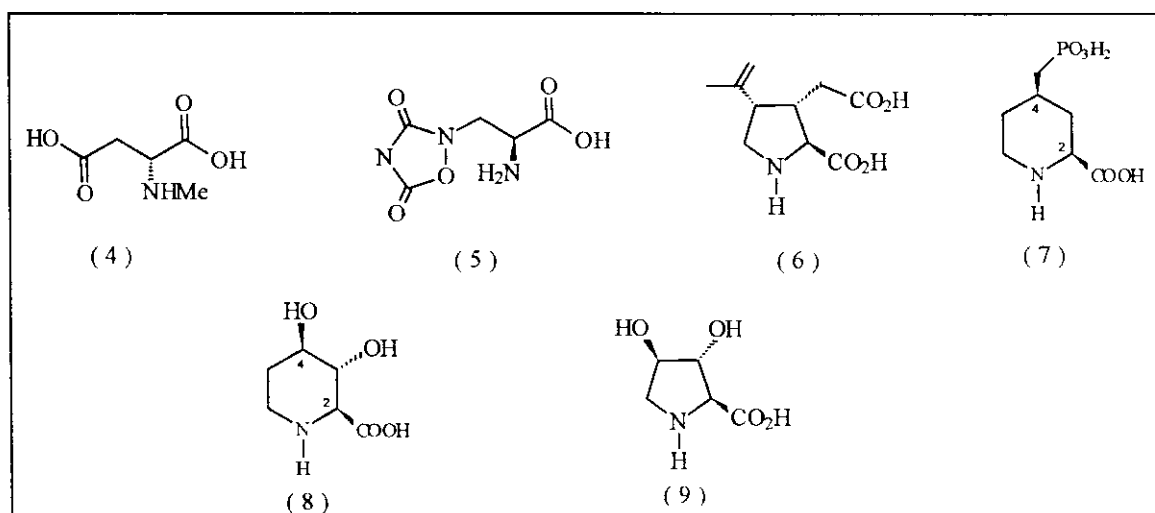
- figura 1.3 -

Derivados deste iminoácido, entretanto, são mais limitados em suas distribuições. O derivado ácido 5-hidroxi-pipecólico (2) está presente no colágeno de mamíferos e também nas folhas das espécies *Calliandra*^[12], o ácido (2R,4R)-(-)-4-hidroxi-pipecólico (1) está presente nas espécies *Acácia*, o ácido (2S,3R)-(-)-3-hidroxi-baikiaín (3) foi isolado^[13] de cogumelo tóxico *Russula subnigricans*, juntamente com o ácido (S)-(-)-baikiaín e o ácido (S)-(-)-pipecólico (figura 1.4).



- figura 1.4 -

O grande interesse na síntese de derivados do ácido pipercolico é devido às suas potentes propriedades biológicas apresentadas. Aminoácidos excitatórios estão presentes na importante área de investigação do sistema nervoso central^[14,15]. Ácido glutâmico e ácido aspártico são ligantes que efetuam a neurotransmissão excitatória no sistema nervoso central, entretanto, suas ações não são seletivas. Há pelo menos três subtipos de receptores distintos para os aminoácidos excitatórios. Os agonistas são o ácido N-metil-D-aspartico(NMDA) (4), ácido L-quisquálico (5) e ácido L-kaínico (6). Um subtipo de receptor seletivo de glutamato para o agonista NMDA tem recebido grande atenção devido ao seu possível envolvimento com uma variedade de neuropatologias. A procura por antagonistas competitivos do NMDA tem sido foco de considerável investigação^[14] e levou à descoberta do ácido *cis*-4-(fosfometil)pipercolico (7) como um potente e seletivo antagonista no sítio do NMDA (figura 1.5).



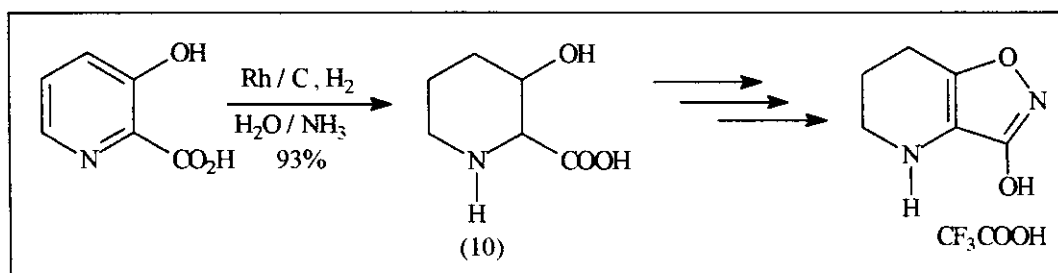
- figura 1.5 -

Compostos poliidroxilados, como por exemplo, o ácido (2S,3R,4R)3,4 diidroxi-pipecólico (8) e o ácido (2S,3R,4R)3,4-diidroxi-prolina(9), são inibidores potentes da replicação do HIV e foram sintetizados a partir de carboidratos^[16] (figura 1.5).

1.1) DERIVADO ÁCIDO 3-HIDROXI-PIPECÓLICO

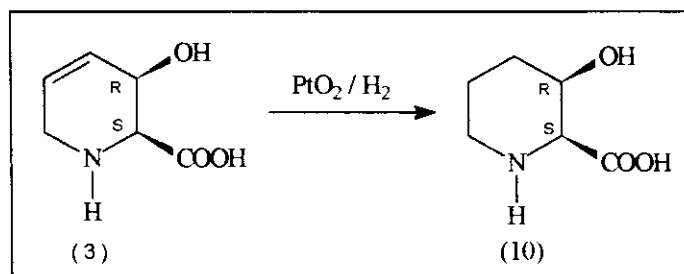
Pudemos notar que muito se tem estudado sobre os derivados 4 e 5-substituídos do ácido pipecólico, porém sobre o derivado 3-substituído, muita pouca informação está disponível. Em particular, do ácido cis-3-hidroxi-pipecólico são relatadas poucas rotas sintéticas e do seu isômero ácido trans-3-hidroxi-pipecólico nenhuma foi descrita, o que aparentemente torna tal composto inédito na literatura.

Na síntese e avaliação dos amino-hidroxiisoxazóis e pirazóis como agonistas da glicina, feita por Nickel e colaboradores^[17], o ácido cis-3-hidroxi-pipecólico (10) foi sintetizado como intermediário na rota sintética do composto saturado isoxazol (figura 1.6):



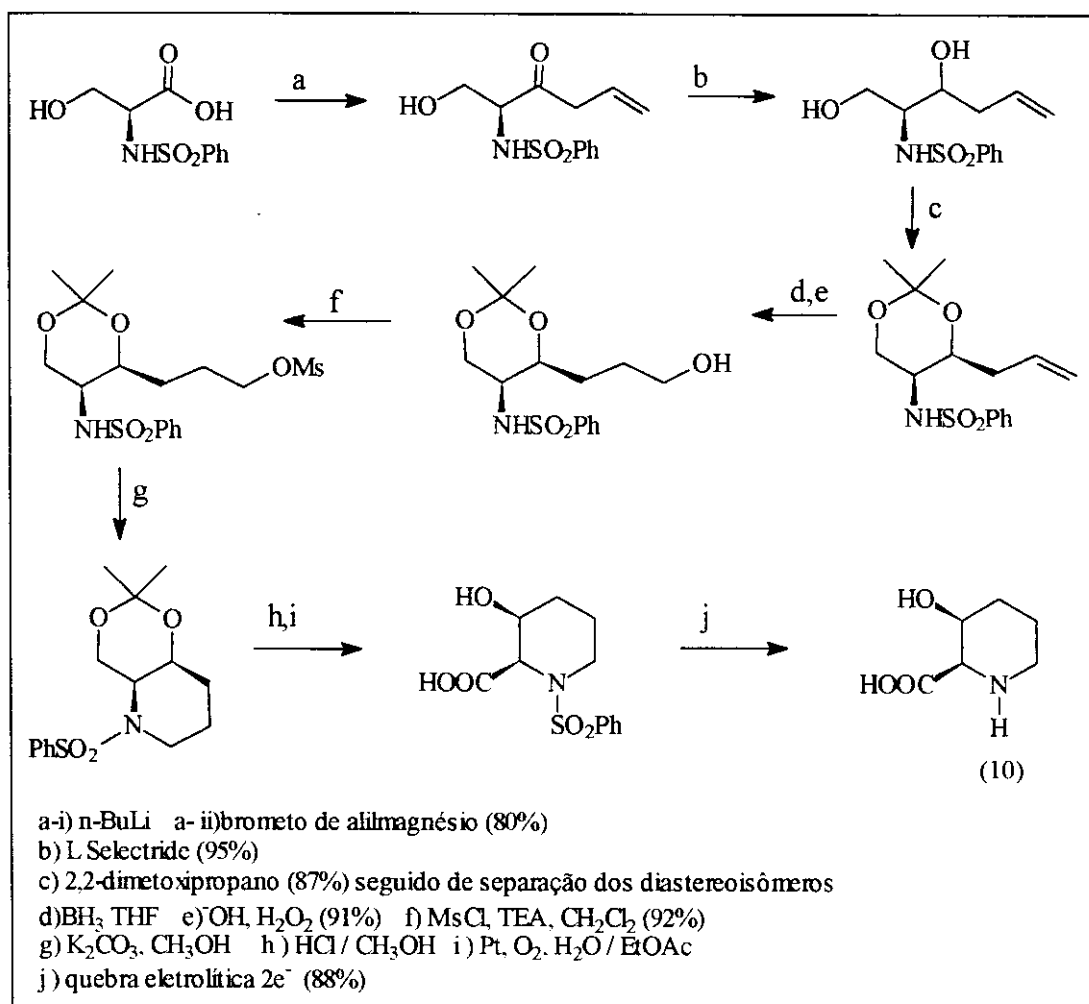
- figura 1.6 -

No trabalho apresentado por Nozoe e colaboradores^[13], a hidrogenação catalítica do aminoácido (3), isolado do cogumelo tóxico *Russula subnigrificans*, gerou o ácido cis-3-hidroxi-pipecólico (figura 1.7):



- figura 1.7 -

No trabalho de Roemmele e Rapoport^[18] as sínteses de vários β -hidroxi- α -aminoácidos são descritas, entre eles o ácido cis-3-hidroxi-pipecólico, a partir da L-serina (figura 1.8):



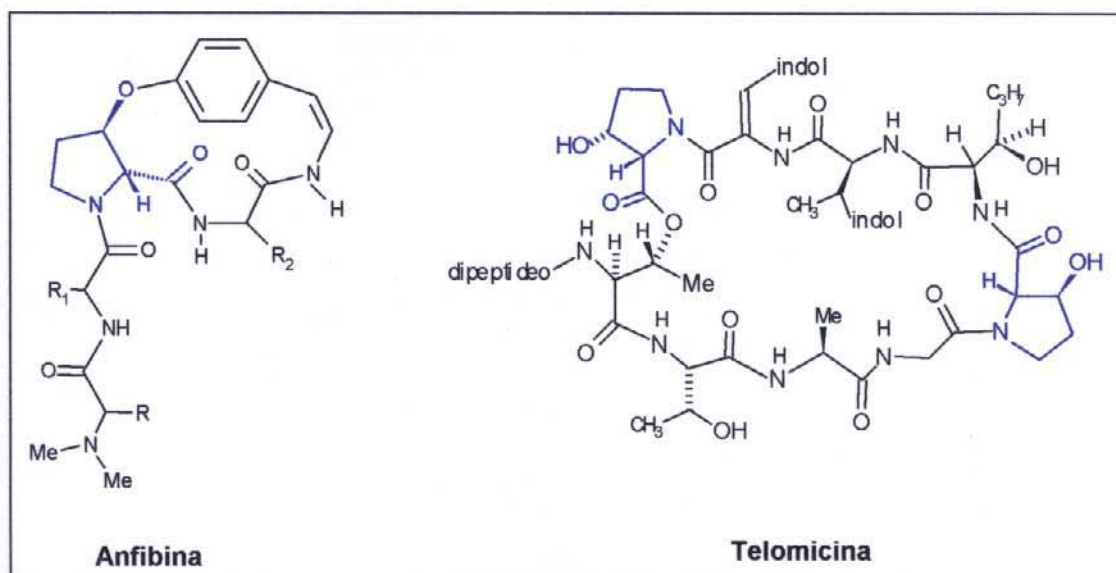
- figura 1.8 -

1.2) DERIVADO 3-HIDROXI-PROLINA

O homólogo inferior do derivado ácido 3-hidroxi-pipecólico, a 3-hidroxi-prolina também vem atraindo interesse de muitos pesquisadores. Este aminoácido apresentou propriedades anticonvulsivantes, quando associado ao composto Vigabatrin (ácido R/S-4-amino hex-5-enóico), um composto que é um "agonista-indireto" do GABA^[19].

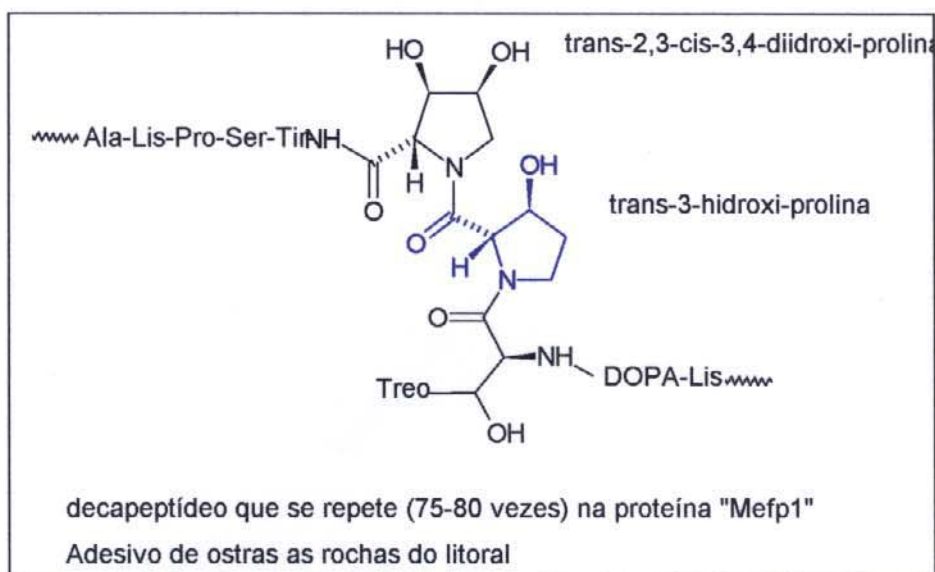
A determinação do nível da 3-hidroxi-prolina, na urina, tem se mostrado um bom “teste preliminar” para detectar doenças como a doença de Alport^[20]. Esta doença é uma moléstia hereditária caracterizada por mudanças estruturais e morfológicas das membranas basais renais. O colágeno do tipo IV, componente desta membrana basal é imunologicamente diferente nos pacientes portadores da síndrome de Alport e o nível de 3-hidroxi-prolina, constituinte deste colágeno, é mais alto quando comparado a pacientes saudáveis.

O composto trans-3-hidroxi-prolina é encontrado em certos tipos de colágenos^[21] e no alcalóide peptídico anfibina^[22] (figura 1.9).



- figura1.9 -

A trans-3-hidroxi-prolina é constituinte do decapeptídeo que compõe a proteína polifenólica encontrada nas bases (“foot”) das ostras^[23], a proteína Mefp1 (figura 1.10). Esta proteína é o adesivo, responsável pela capacidade de fixação destas ostras às rochas. Muita pesquisa tem sido feita sobre a natureza química desta proteína polifenólica devido a necessidade de obtenção de novos adesivos sintéticos, mesmo em ambientes aquosos.



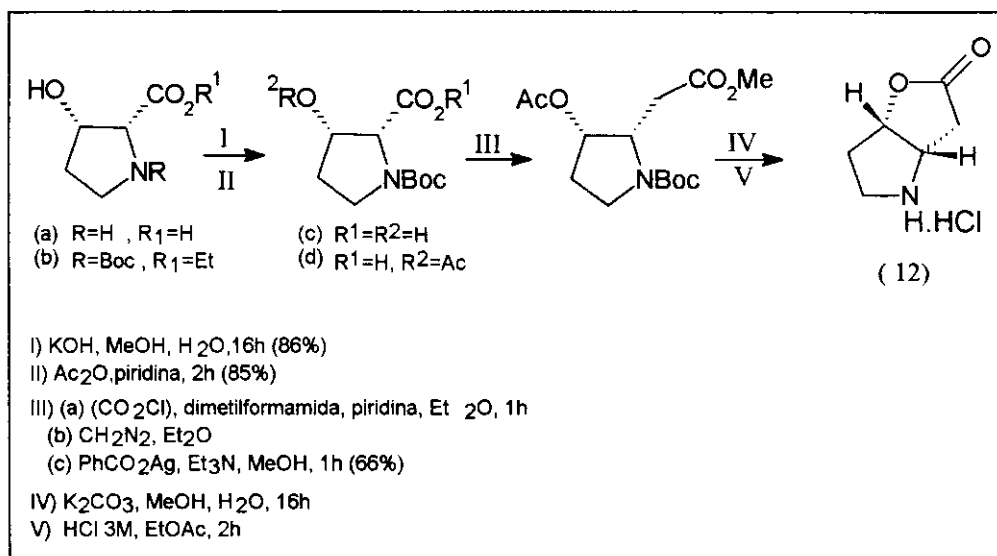
- figura 1.10 -

O composto cis é um constituinte do antibiótico Telomicina^[24] (figura 1.9). Pode ser empregado como intermediário na síntese de aminoácidos raros (como por exemplo, detoxinina^[25]) (figura 1.11).

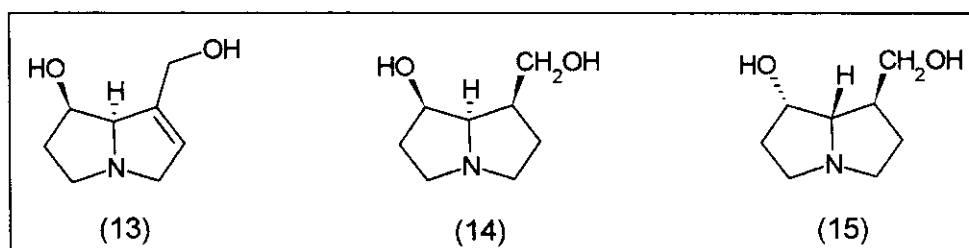


- figura 1.11 -

A **3-hidroxi-prolina** (11) pode ser transformada^[26] na lactona Geissman-Waiss (12) (figura 1.12) e subsequentemente, em uma variedade de alcalóides pirrolizidínicos^[27], incluindo a retronecina (13), platinecina (14) e turneforcidina (15) (figura 1.13).

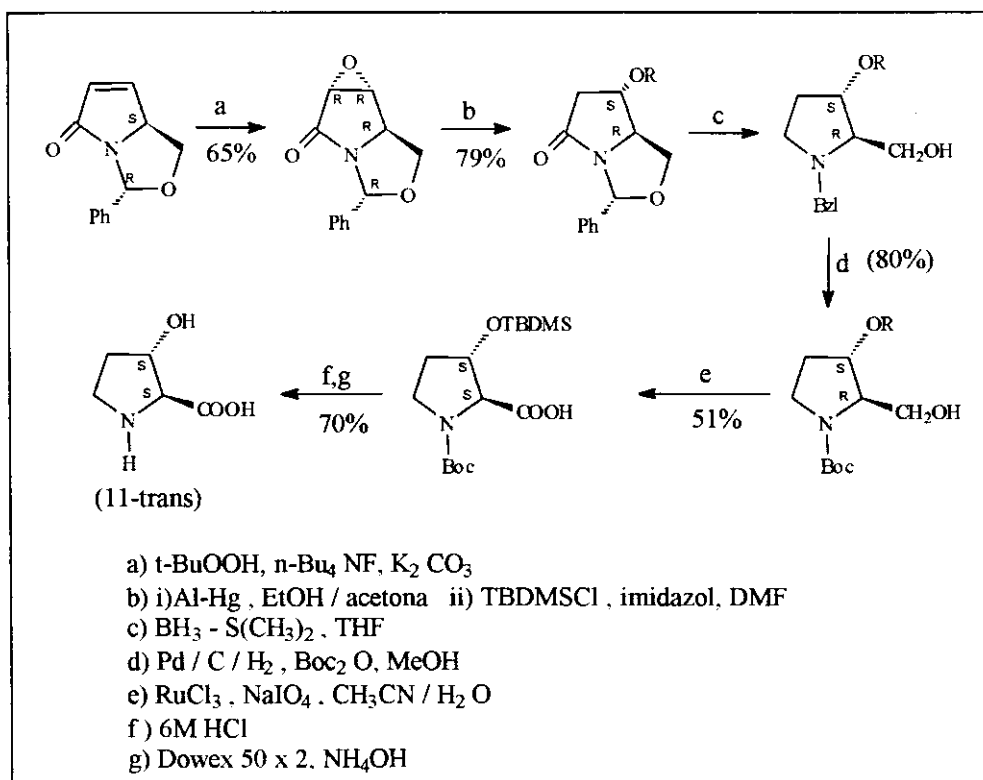


- figura1.12 -



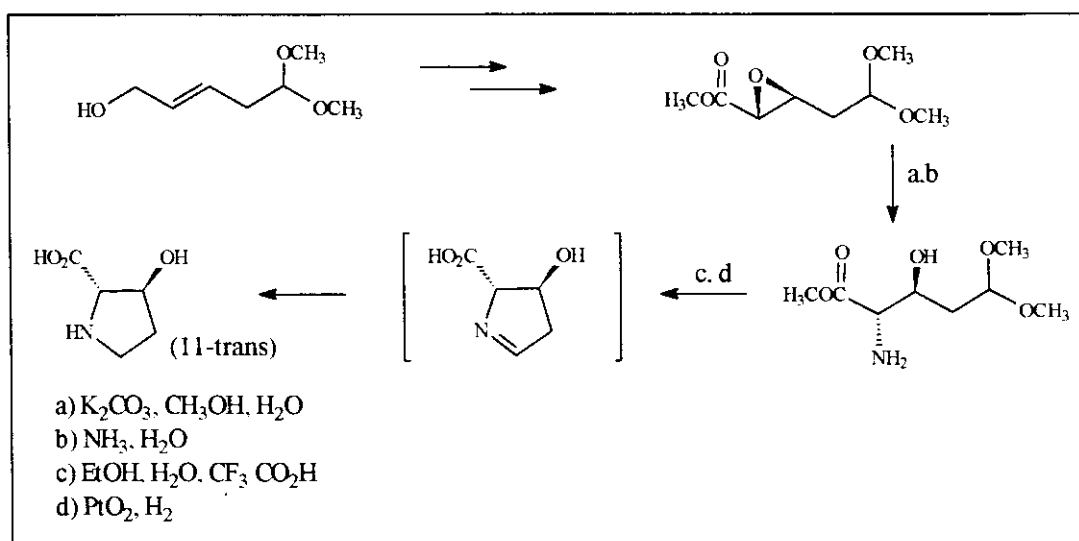
- figura 1.13 -

Várias sínteses da trans e cis-3-hidroxi-prolina foram relatadas. No trabalho de Herdeis e colaboradores^[28], a trans-(2S,3S)-3-hidroxi-prolina foi sintetizada a partir do derivado do ácido (S)-piroglutâmico (figura 1.14). As etapas chaves desta rota sintética são a epoxidação estereosseletiva e a abertura regioseletiva do anel. A redução da carbonila da lactama levou a transformação concomitante da estrutura acetal para o grupo de proteção N-benzil. Este composto, sensível a oxidações, foi transformado nos derivados estáveis N-Boc. Sua oxidação resultou no derivado da prolina protegido, cuja posterior desproteção forneceu a (2S,3S)-3-hidroxi-prolina enantiopura.



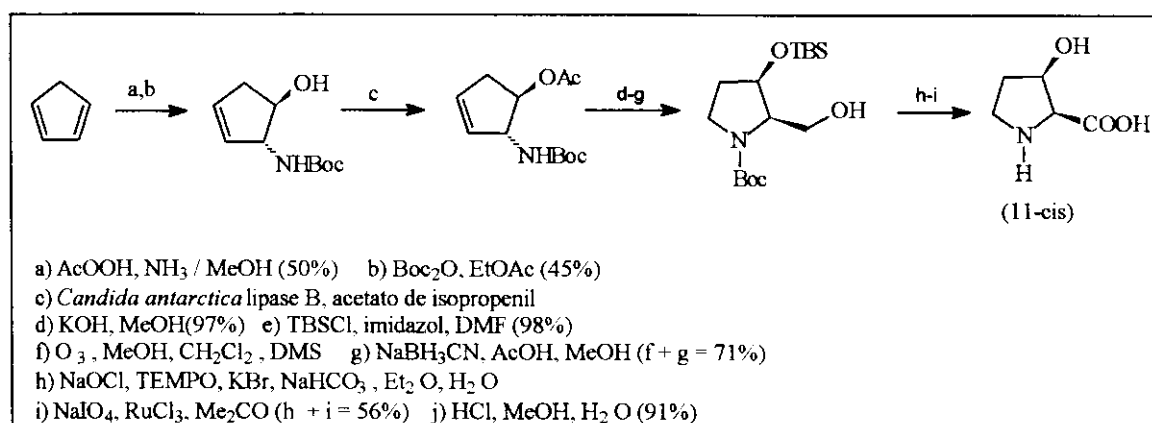
- figura 1.14 -

Outra rota sintética da mesma trans-(2S,3S)3-hidroxi-prolina já havia sido relatada por Hughes e Clardy^[4], onde uma epoxidação de Sharpless de um álcool alílico foi responsável pela introdução de quiralidade (figura 1.15):



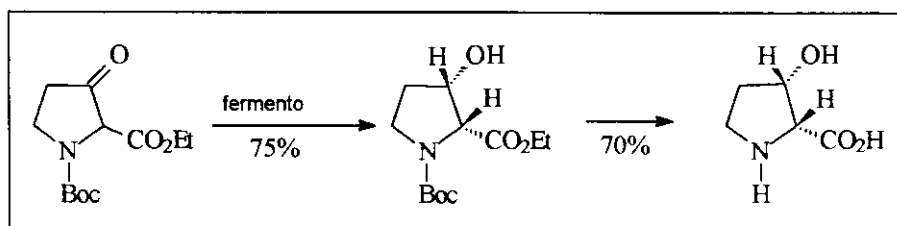
- figura 1.15 -

A síntese da cis-(2S,3R)-3-hidroxi-prolina foi apresentada por Johnson, Golebiowski e Sundram^[29], onde o aminoálcool, derivado do ciclopentadieno, sofreu resolução enzimática, usando a enzima *Candida antarctica* lipase B. Transformações posteriores levaram a síntese da cis-(2S,3R)-3-hidroxi-prolina (figura 1.16):



- figura 1.16 -

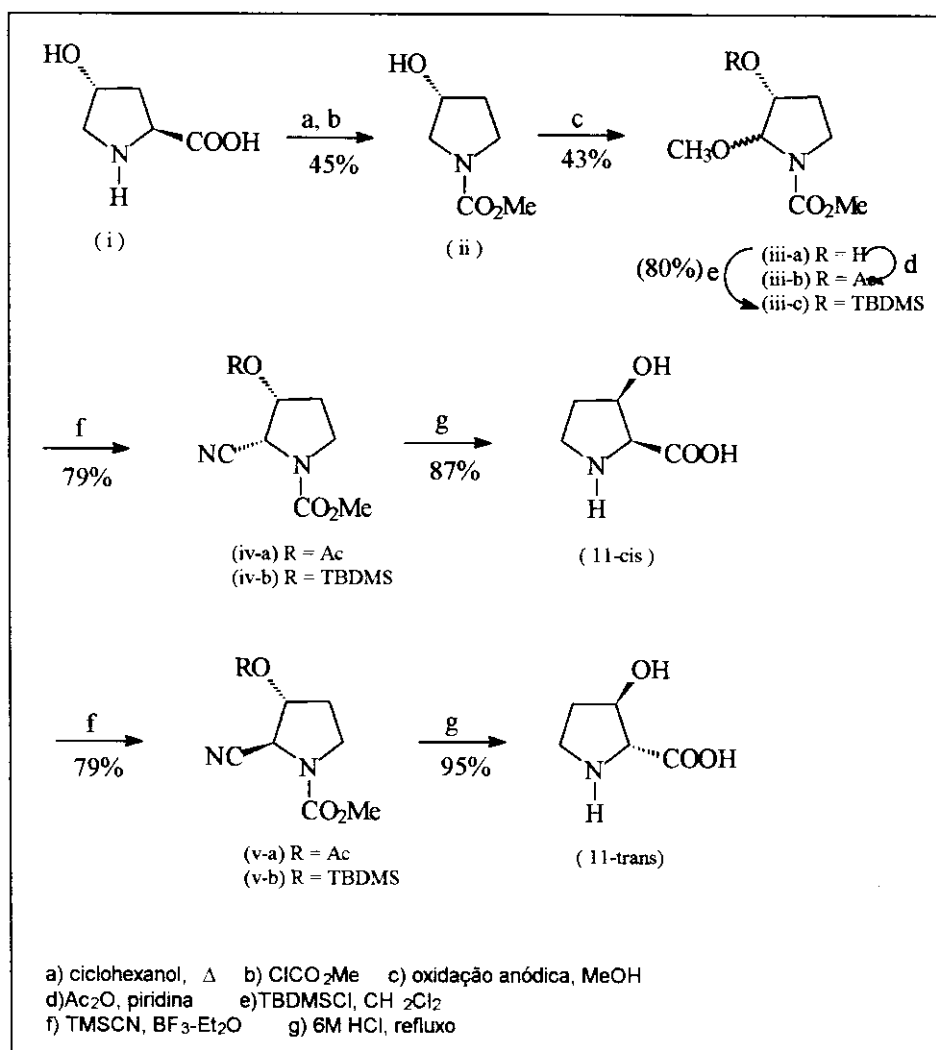
A síntese do enantiômero cis-(2R,3S)-3-hidroxi-prolina foi realizada via redução com fermento do derivado β -oxoprolina, gerando o éster cis-hidroxi em 75% de rendimento e como único diastereoisômero^[30]. A posterior hidrólise gerou a cis (2R,3S)-3-hidroxi-prolina, com 90% de excesso enantiomérico (figura 1.17):



- figura 1.17 -

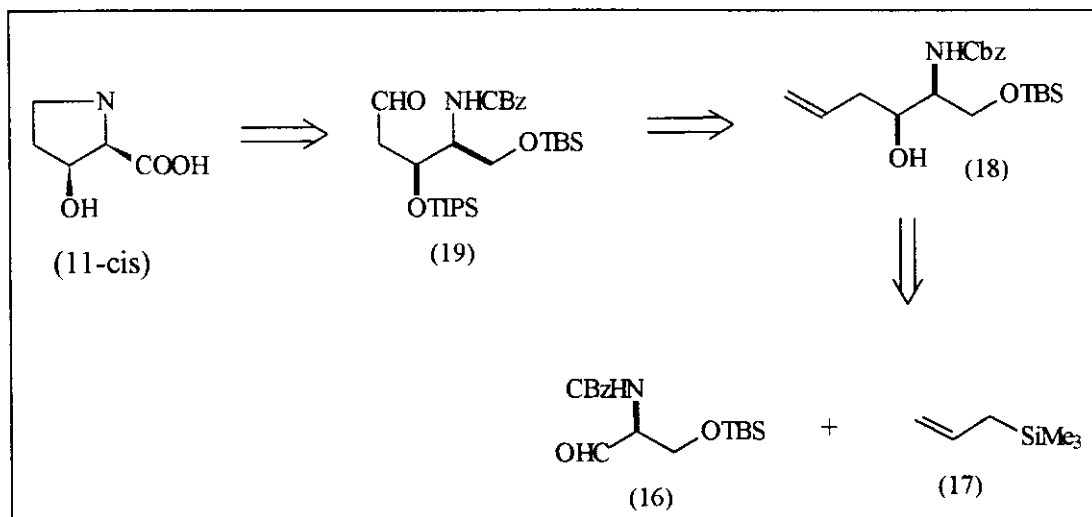
Wistrand e Thaning^[32] apresentaram a síntese enantiosseletiva da cis- e trans-(3R)-3-hidroxi-prolina, partindo da trans- 4-hidroxi-L-prolina. A descarboxilação do aminoácido seguida da acilação com cloroformato de metila gerou o álcool (3R)-1-metoxicarbonilpirrolidin-3-ol. A α -metoxilação anódica gerou o composto (3R)-2-metoxi-1-metoxicarbonilpirrolidin-3-ol em 43% de

rendimento. A troca nucleofílica de iii foi feita com os derivados O-acetil(iii-b) e O-TBDMS (iii-c) usando cianeto de trimetilsilano (TMSCN) como nucleófilo. A posterior hidrólise leva a formação da cis-3-hidroxi-L-prolina (11) e a trans-3-hidroxi-D-prolina (11) (figura 1.18):



- figura 1.18 -

Uma retrosíntese da cis-(2R,3S)-3-hidroxi-prolina foi apresentada por Prokopowicz, Golebiowski, Jurczak^[31]. Neste trabalho a reação do aliltrimetilsilano (17) com o N-carbobenzoxi-butildimetilsilil-L-serinal (16) resulta no sin-aduto 18 com alta diastereosseletividade (66% de rendimento), o qual é subsequentemente transformado na cis-(2R,3S)-3-hidroxi-prolina (11) (figura 1.19):



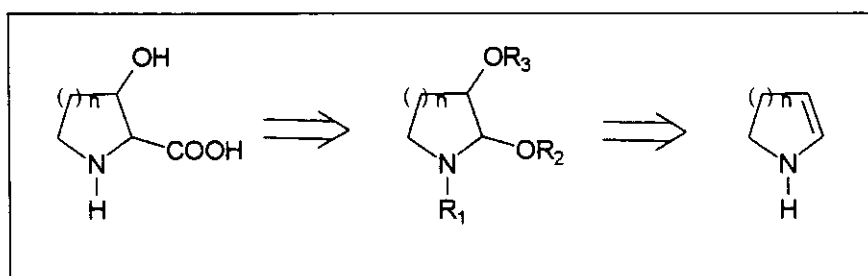
- figura 1.19 -

1.3) OBJETIVOS

As aplicações e propriedades biológicas da homoprolina e seus derivados, assim como da 3-hidroxi-prolina têm estimulado estudos de sínteses estereosseletivas.

Adições nucleofílicas a ligação dupla do tipo enamina de enecarbamatos endocíclicos, poderia representar uma metodologia viável na preparação dos aminoácidos 3-hidroxi-prolina (11) e 3-hidroxi-homoprolina(10).

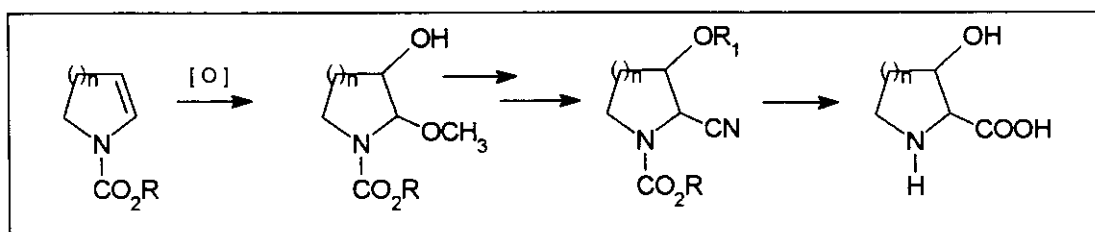
Uma análise retróssintética da metodologia adotada mostra que a oxidação da ligação dupla da porção enamina desses enecarbamatos permite uma oxidação diferenciada nos C-2 e C-3, onde, por exemplo, no C-3 poderíamos ter um álcool e no C-2, um N,O-acetal(figura 1.20):



- figura 1.20 -

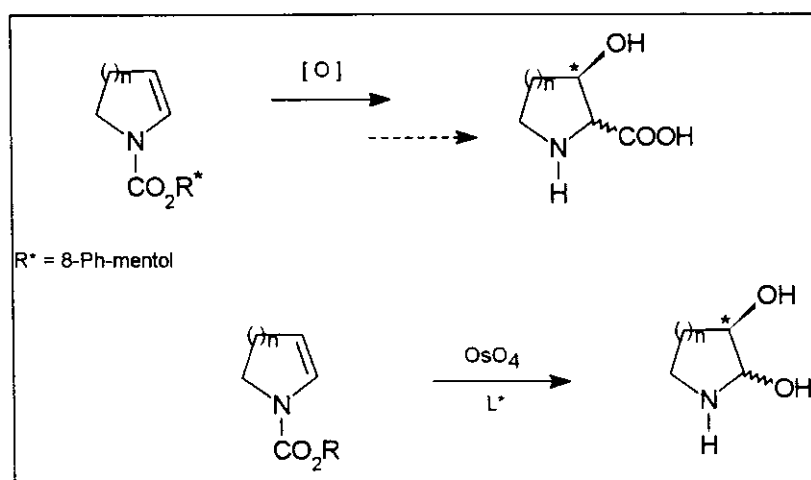
Os produtos decorrentes dessa oxidação, por sua vez, são potenciais precursores para a síntese destes aminoácidos conformacionalmente restritos.

Em princípio, a oxidação do enecarbamato poderá ser feita utilizando como agentes oxidantes o ácido *meta*-cloroperbenzóico (AmCPB), o dimetildioxirano (DMD) e o tetróxido de ósmio. A abertura do epóxido com um nucleófilo, por exemplo, o metanol, gera um composto β -hidroxi α -metoxi. A troca nucleofílica do grupamento metoxila na posição α ao nitrogênio pelo grupo ciano e sua posterior hidrólise, completará esta rota sintética, gerando os α -aminoácidos desejados. O controle estereoquímico relativo não era nossa prioridade, já que a obtenção tanto do isômero *cis* como do isômero *trans* destes α -aminoácidos é de grande interesse, devido as várias aplicações mostradas anteriormente (figura 1.21).



- figura 1.21 -

Posteriormente, a preparação da *cis*- e *trans*-3-hidroxi-prolina e 3-hidroxi-homoprolina enantiomericamente puras também será de nosso interesse (figura 1.22), já que para estudos posteriores visando a preparação de polipeptídeos, ou para a incorporação dessas unidades em estruturas mais complexas, a disponibilidade de formas enantiopuras dos α -aminoácidos é de suma importância.



- figura 1.22 -

Capítulo

2

2. RESULTADOS E DISCUSSÃO

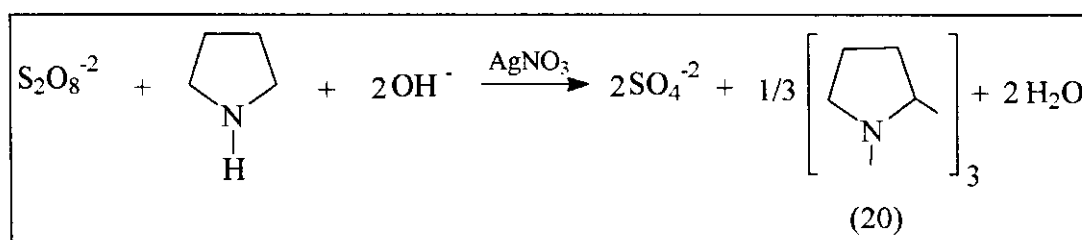
Visando as sínteses dos aminoácidos 3-hidroxi-prolina e 3-hidroxi-homoprolina, iniciamos a rota sintética com as reações de oxidação da dupla ligação dos enecarbamatos endocíclicos de 5 e 6 membros, respectivamente.

O enecarbamato endocíclico de 5 membros foi o nosso primeiro alvo de estudos.

2.1) SÍNTESE DO N-(METOXYCARBONIL)-2-PIRROLINA

O enecarbamato N-(metoxycarbonil)-2-pirrolina provem da reação do monômero da 1-pirrolina com uma base (triethylamina) e um agente acilante (cloroformato de metila).

Preparamos o trímero da 1-pirrolina (20) seguindo o procedimento descrito por Nomura, Y. e colaboradores^[33]. A pirrolidina foi oxidada com persulfato de sódio, catalisada por nitrato de prata, em meio alcalino, formando o trímero da 1-pirrolina (figura 2.1).

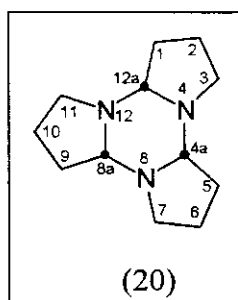


- figura 2.1-

A uma solução aquosa contendo a pirrolidina, hidróxido de sódio e nitrato de prata, a 0° C e sob forte agitação, foi adicionada ,gota a gota, lentamente, uma solução aquosa de persulfato de sódio. Esta mistura reacional, amarelada,foi deixada sob agitação a 0° C por 2 horas, e mais 1 hora a temperatura ambiente. Após este período de agitação a solução estava escura, devido a oxidação do nitrato de prata. O isolamento do trímero com diclorometano e evaporação do solvente resultou em um óleo bastante viscoso alaranjado.

Este óleo foi caracterizado por espectrometria de RMN ¹H (60 MHz, CDCl₃). Os sinais a 1,6 - 2,0 ppm (multipeto) referem-se aos 12 prótons metilênicos ligados aos carbonos 1, 2 , 5, 6, 9 e 10. O multipeto a 2,0 - 2,6 ppm

são referentes aos prótons metínicos ligados aos carbonos 4a , 8a e 12a. E os 6 prótons metilênicos, α - nitrogênio, aparecem a 2,8 - 3,2 ppm como multipeto.



- figura 2.2 -

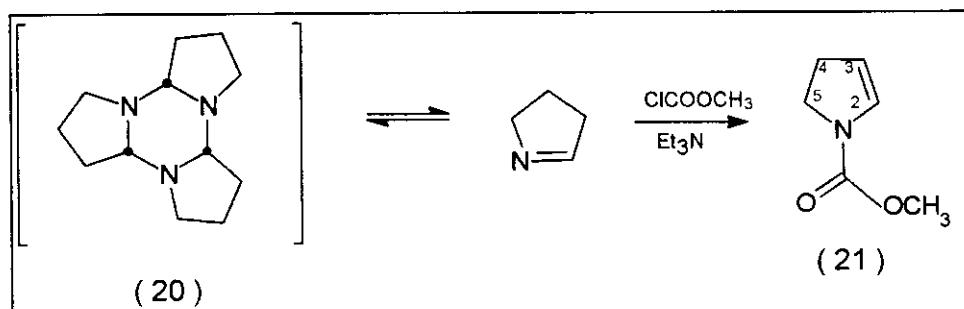
O monômero da 1-pirrolina também foi formado, pelo equilíbrio com o trímero, e seus sinais apareceram a 3,6 - 4,0 ppm (m, 6H) e 7,4 ppm [m, H-C(2)].

6H- C(1) (5)(9) ; 6H- C(2)(6)(10)	m	1,6 - 2,0
H-C(4a) ; H-C(8a) ; H-C(12a)	m	2,0 - 2,6
2H-C(3) ; 2H-C(7) ; 2H-C(11)	m	2,8 - 3,2
6H - C(3) C(4) C(5)	m	3,6 - 4,0
1H - C(2)	m	7,4

- tabela 2.1: dados de RMN¹H do trímero da 1-pirrolina -

Confirmada a síntese do trímero da 1-pirrolina, este foi utilizado sem nenhuma purificação prévia , pois já havíamos observado que o trímero sofria decomposição em coluna cromatográfica de sílica-gel, destilação a vácuo, cromatografia de camada delgada e cromatografia gasosa^[33].

Sob refluxo, uma solução aproximadamente 0,1 M do trímero em THF dissocia-se, e o monômero da 1-pirrolina codestila com THF para um frasco resfriado a -78° C , contendo trietilamina e dimetilamino-piridina (DMAP). Ainda a -78° C, evitando assim a polimerização do monômero, foi adicionado o agente acilante cloroformato de metila^[34] (figura 2.3).



- figura 2.3 -

Após agitação magnética, por uma noite, a temperatura ambiente, o produto formado foi aplicado sobre uma placa cromatográfica de camada delgada (eluindo com hexano/acetato de etila 10%) e revelado sob vapor de iodo. Observou-se a presença de uma mancha com $R_f=0.30$, eluindo em hexano / AcOEt 20% e absorvendo fortemente o iodo.

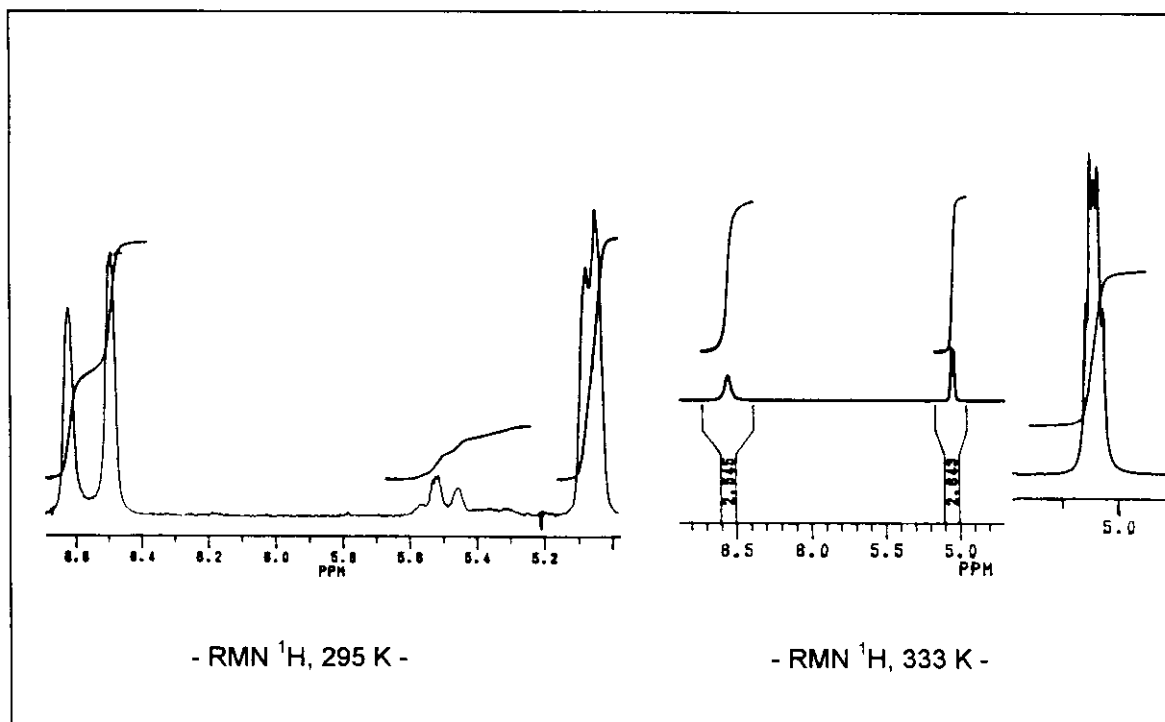
O produto, purificado em coluna cromatográfica (rendimento de 23%), foi analisado por IV, RMN ^1H e RMN ^{13}C .

No espectro de IV, observamos duas bandas características: em 1619 cm^{-1} e 1711 cm^{-1} . A deformação axial da ligação dupla C-C em olefinas lineares, não-conjugadas, cis-substituídas absorve em 1650 cm^{-1} aproximadamente, como uma banda de intensidade moderada a fraca. Em sistemas cíclicos, devido ao acoplamento entre as vibrações da deformação axial da ligação C=C e das ligações C-C adjacentes, a frequência desta absorção diminui para 1611 cm^{-1} aproximadamente^[35]. Observamos neste espectro uma banda em 1619 cm^{-1} , confirmando a formação da dupla ligação C=C.

A absorção em 1711 cm^{-1} refere-se a deformação da ligação C=O do grupo carbamato.

O espectro de RMN ^1H confirmou a presença de prótons vinílicos, um multipeto a 5,0 ppm e dois singletos a 6,48 e 6,61 ppm. Estes sinais duplicados poderiam estar indicando a presença de rotâmeros, gerados pela barreira rotacional da ligação N-C=O. A uma temperatura mais alta, esta barreira seria mais facilmente transposta, eliminando os rotâmeros e consequentemente os sinais se coalesceriam. No espectro obtido a 333 K (figura 2.4), foi observada a coalescência dos sinais. O sinal do próton vinílico do C(2), antes duplicado a 6,48 ppm e 6,61 ppm, a 333K, aparece como um único sinal a 6,55 ppm. Outros sinais também coalesceram, tornando a análise do espectro mais simplificada.

O sinal dos prótons metílicos, do grupamento carbamato, aparece a 3,74 ppm, confirmando a proteção do nitrogênio.



- figura 2.4 -

próton	multiplicidade, J (Hz)	δ (ppm)
2H-C(4)	m	2,60 - 2,68
2H-C(5)	dd, J= 9,0; 9,0	3,72 - 3,78
3H-CH ₃ OCO	s	3,74
1H-C(3)	ddd, J=2,4; 2,4; 4,3	5,00
1H-C(2)	s l.	6,55

- tabela 2.2 : dados de RMN ^1H do N-(metoxicarbonil)-2-pirrolina -

No espectro tirado a 295 K, os sinais pouco intensos ,que não pertencem ao enecarbamato, são referentes ao produto de decomposição, provavelmente o 2-hidroxi-N-(metoxicarbonil)-pirrolidina (adição de água a ligação dupla). O espectro a 333 K foi tirado antes do espectro a 295 K. Talvez, a 333 K, facilite a decomposição do enecarbamato.

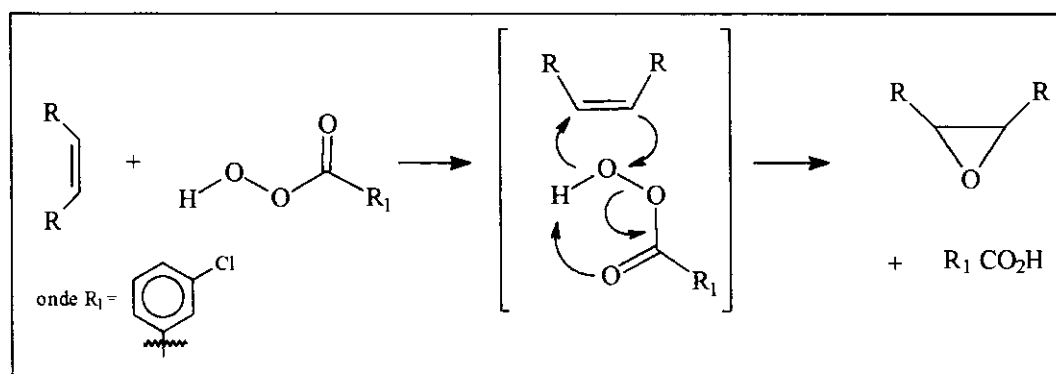
O RMN ^{13}C , tirado a 295 K, também mostra sinais duplicados devido aos rotâmeros. Os carbonos da dupla ligação estão a 129 ppm e 108 ppm. O sinal do carbono metílico, do grupamento amídico, aparece a 53 ppm.

Sintetizado e caracterizado o N-(metoxycarbonil)-2-pirrolina (21), o enecarbamato endocíclico, uma substância relativamente estável, foi empregado nas reações de oxidação.

2.1.1) REAÇÃO DE OXIDAÇÃO COM AGENTE OXIDANTE ÁCIDO META-CLOROPERBENZÓICO (*AmCPB*)

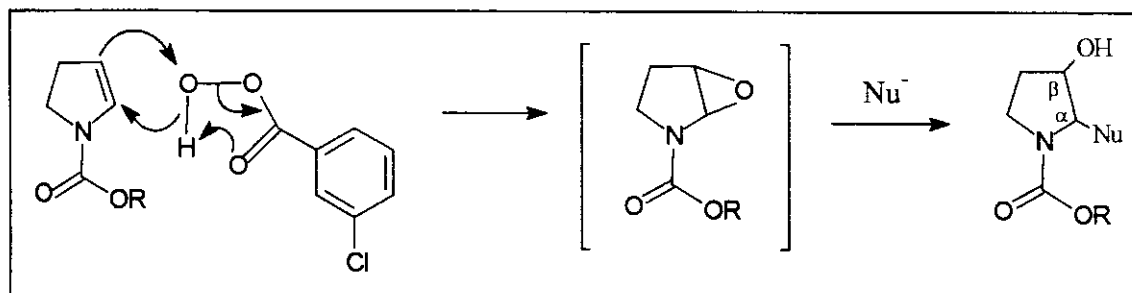
O primeiro agente oxidante utilizado foi o ácido meta-cloroperbenzóico (32), comercialmente disponível (50% tech.) e de fácil manuseio. Este reagente é bastante utilizado nas reações de epoxidação de olefinas e nas reações de Baeyer-Villiger, onde cetonas reagem, via rearranjo $\text{C} \rightarrow \text{O}$, para gerar ésteres e lactonas^[36].

A epoxidação de olefinas com o ácido meta-cloroperbenzóico ocorre provavelmente via mecanismo concertado, no qual o alceno e o oxigênio eletrofílico do perácido se coordenam com a concomitante transferência deste oxigênio e a expulsão do ácido carboxílico, levando a formação do epóxido^[36] (figura 2.5):



- figura 2.5 -

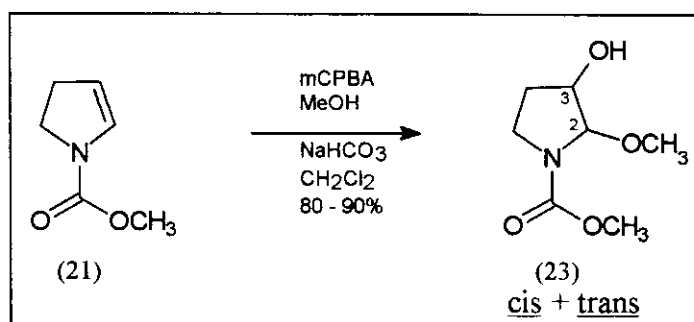
A reação de oxidação do AmCPB sobre a dupla ligação do enecarbamato sintetizado poderia gerar o epóxido. A abertura deste epóxido com nucleófilos resultaria em produtos difuncionalizados, em α e β ao átomo de nitrogênio (figura 2.6):



- figura 2.6 -

SÍNTESE DA 3-HIDROXI-2-METOXI-N-(METOXCARBONIL)-PIRROLIDINA (23)

A reação do enecarbamato (21) com o ácido meta-cloroperbenzóico (22) foi feita na presença de metanol e bicarbonato de sódio:



- figura 2.7 -

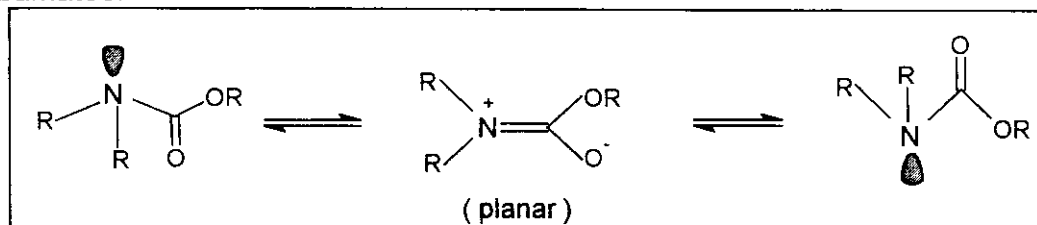
Esperando que a reação da dupla ligação do enecarbamato com o oxigênio eletrofílico do perácido gerasse o epóxido e que este seria instável, devido a presença adjacente do átomo de nitrogênio, o meio reacional continha como co-solvente, o nucleófilo metanol. A abertura do epóxido pelo metanol e entrada do grupo metoxila no carbono α ao nitrogênio geraria o produto desejado.

O bicarbonato de sódio adicionado ao meio reacional age como um "tampão", para que a acidez do meio não aumentasse consideravelmente. O ácido meta-clorobenzóico, gerado no meio reacional, fica sob a forma de um sal de sódio.

Após 24 horas de reação, a mistura reacional, quando aplicada em CCD, não apresentava mais o material de partida enecarbamato. Havia apenas uma mancha, bastante polar. Eluindo em hexano/acetato de etila 20%, observamos

que o produto não se desloca do ponto de aplicação ("spot"), porém eluindo em CHCl_3 / MeOH 10%, a única mancha apresentava um R_f de 0,30.

A estereoquímica ao redor do átomo de nitrogênio em relação aos C-2 e C-3 é irrelevante na análise do produto final, devido a inversão que ocorre através de uma configuração planar e iônico em sistemas amidas ou carbamatos:



- figura 2.8 -

O infra-vermelho do produto evidenciou a reação com a dupla ligação, já que a banda referente a sua deformação axial, na região de 1619 cm^{-1} , não apareceu. Também mostra a entrada de uma ligação O-H, cuja banda larga e intensa aparece em 3434 cm^{-1} .

Interessante notar que a frequência da vibração da carbonila do grupo carbamato sofreu um deslocamento para 1690 cm^{-1} . Uma hipótese é que na ausência da ligação dupla C=C, há um maior carácter C-O da ligação do grupo carbamato.

A presença da metoxila no carbono adjacente ao nitrogênio é confirmada pelo espectro de RMN ^1H , onde seus prótons metílicos estão a 3,31ppm e 3,40 ppm, como dois singletos. A 333 K, estes sinais coalescem a 3,37 ppm. O espectro de RMN ^{13}C apresenta este carbono metílico a 55 e 57 ppm.

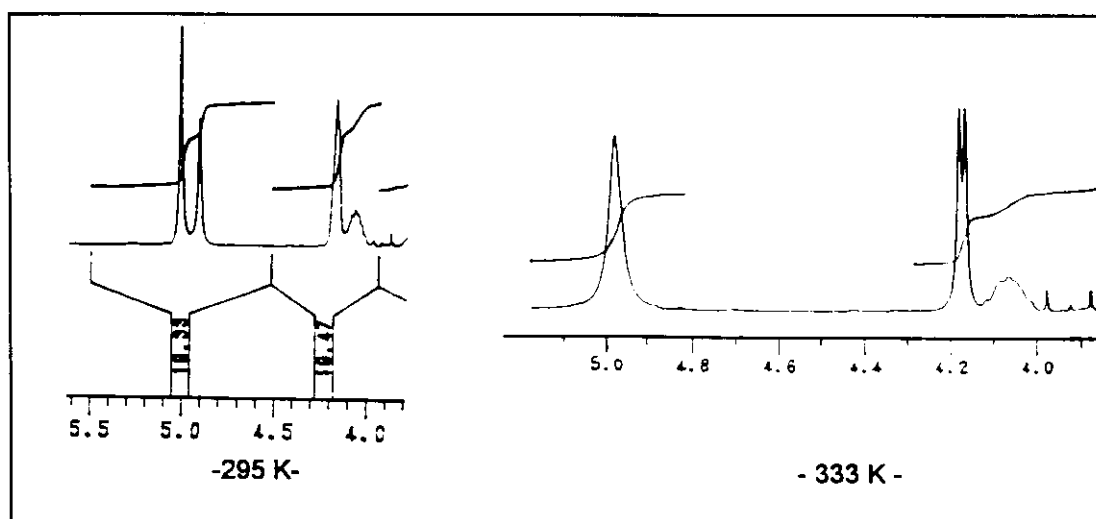
Os prótons metilênicos do C(4), com a entrada da hidroxila no carbono adjacente, não são mais equivalentes e aparecem como dois multipletos distintos a 1,8 - 1,9 ppm e 2,09 - 2,21 ppm.

Os sinais dos prótons vinílicos dos C(2) e C(3) não aparecem, confirmando a reação com a dupla ligação. O próton metínico do C(2), α ao nitrogênio, aparece como dois singletos a 4,90 ppm e 5,00 ppm. A 333 K, estes sinais coalescem a um único singlete largo a 5,00 ppm, pois não há mais rotâmeros. O próton metínico do C(3) aparece como dois multipletos em 4,03 - 4,06 ppm e 4,14 ppm, a 295 K. Porém, a 333K, o multiplete a 4,03 - 4,06 ppm

não se modifica e o multipeto a 4,14 ppm fica como um dubleto (ver tabela 2.3 e figura 2.9). O fato dos multipletos do próton metínico do C(3) não coalescerem a 333 K, temperatura provavelmente suficiente para eliminar os rotâmeros, reforçou a hipótese de estar ocorrendo mistura de estereoisômeros cis e trans. Podemos observar que a integração para 1H do multipeto a 4,03-4,06 ppm não é igual a integração para 1H a 4,14 ppm, mostrando provavelmente que os estereoisômeros não estão em mesma proporção.

próton	δ (ppm), multiplicidade (295K)	δ (ppm), multiplicidade (333K)
H - C(2)	4,9 (s); 5,0 (s)	5,0 (s l.)
H - C(3)	4,14 (m)	4,14 (d)
H - C(3)	4,03 - 4,06 (m)	4,03 - 4,06 (m)

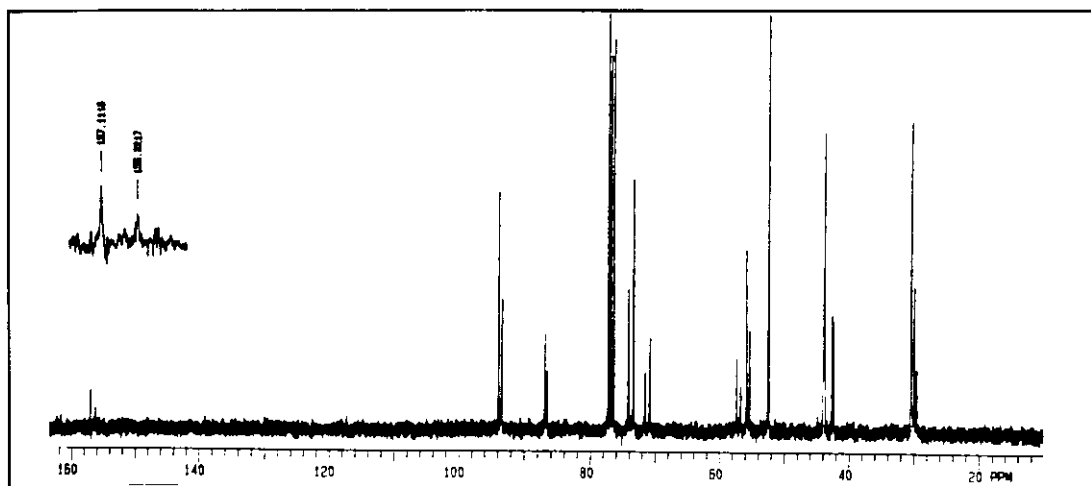
- tabela 2.3 : dados de RMN¹H do composto 3-hidroxi-2-metoxi-pirrolidina -



- figura 2.9 -

A suspeita de se ter mistura de estereoisômeros fica ainda maior, analisando o espectro de RMN ¹³C. Observamos quatro sinais de carbono metínico (71, 74, 87 e 94 ppm), ao invés de apenas dois, correspondentes ao C(2) e C(3). E cada sinal é duplicado, devido aos rotâmeros. Os picos a 71 ppm e 74 ppm têm a proporção de 2 : 1, aproximadamente. Os picos a 87 ppm e 94 ppm mantêm esta mesma proporção.

Podemos observar (figura 2.10) o mesmo para os sinais do carbono metilênico C(5) (42ppm e 44 ppm) e para os dois sinais de carbono metílico, do grupamento metoxila, em 55ppm e 57ppm (cada um deles, duplicado devido aos rotâmeros).



- figura 2.10 -

Análise do produto reacional por cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas, pode-se observar três sinais com tempos de retenção diferentes, sendo dois majoritários (tabela 2.4):

sinal	t _r (minutos)	área relativa(%)	m / e
1	5.67	3.0	143, 127, 115, 100, 84, 56, 42
2	6.41	31.0	160, 144, 131, 118, 101, 88, 72, 42
3	6.88	66.0	160, 144, 131, 118, 101, 88, 72, 42

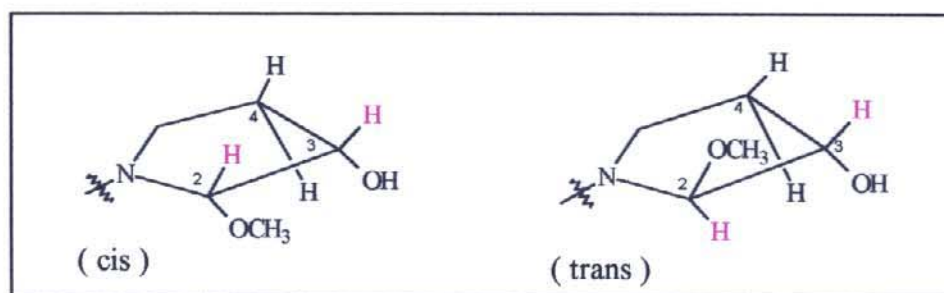
- tabela 2.4 : dados do CG-MS -

A análise dos espectros de massas mostra que os sinais 2 e 3 apresentam os mesmos íons, correspondendo aos estereoisômeros cis e trans. A proporção entre eles é de aproximadamente 1 : 2 (considerando suas áreas relativas), estando de acordo com o observado nos espectros de RMN ¹H e RMN ¹³C. Os íons formados foram m/e 160 (M-CH₃), 144 (M-OCH₃), 131 (M-CO₂).

O sinal 1 corresponde, provavelmente, ao composto 2-hidroxi-N-(metoxycarbonil)-pirrolidina.

Os estereoisômeros apresentaram R_f coincidentes em CCD, eluindo em hexano/acetato de etila 20%, 30%, 40% e 50% e clorofórmio/metanol 10%. A separação dos estereoisômeros também não foi possível em coluna cromatográfica.

Não pudemos afirmar aqui qual é o estereoisômero que foi formado em maior proporção. Podemos, entretanto, fazer algumas suposições.

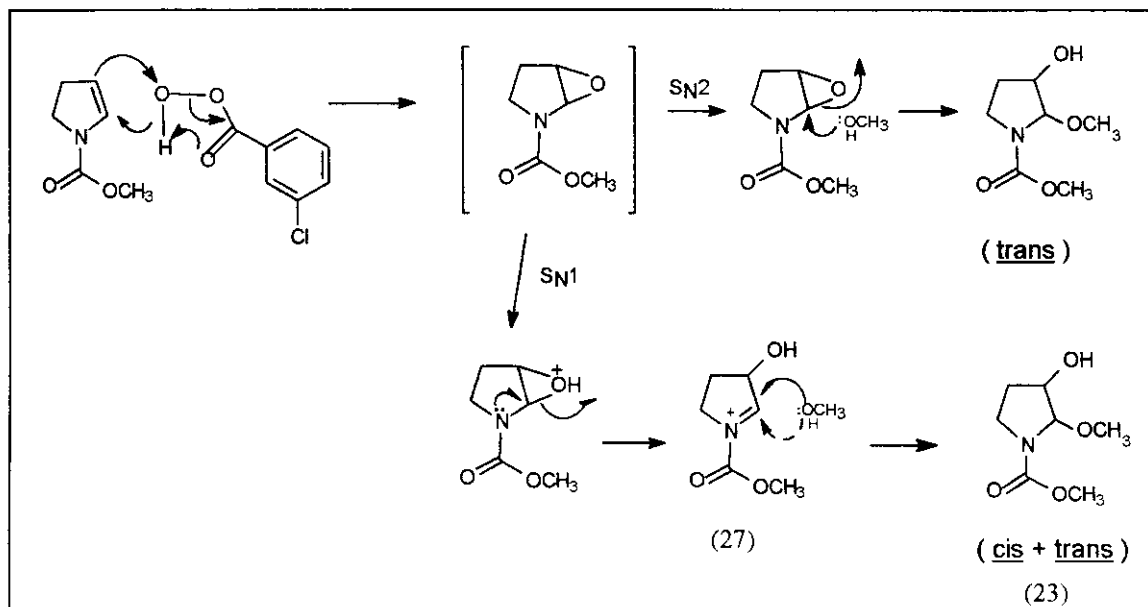


- figura 2.11 -

Análise do espectro de RMN ^1H , a 333 K, indica que o sinal do próton do C(3), a 4,14 ppm, de um dos estereoisômeros aparece como um dublete e sua integração é maior do que o sinal do mesmo próton do outro estereoisômero, que aparece como um multiplete, a 4,03-4,06 ppm. Poderíamos imaginar que no estereoisômetro trans, os prótons do C(2) e C(3) teriam um ângulo diédrico muito próximo a 90° e a constante de acoplamento seria próximo de zero e o sinal apareceria como um dublete [devido ao acoplamento entre o H-C(3) e o H-C(4)]. O mesmo não é verdade para o estereoisômero cis, onde o ângulo diédrico entre H-C(2) e H-C(3) seria diferente de 90° e portanto a constante de acoplamento não seria zero (figura 2.11). Baseados nestas hipóteses, poderíamos supor que o dublete, em maior proporção, pertenceria ao H-C(3) do estereoisômero trans e o multiplete, em menor proporção, ao estereoisômero cis.

Uma possível racionalização para a formação dos estereoisômeros cis e trans é mostrado na figura 2.12. O AmCPB reagiria com a dupla ligação, formando o epóxido, num mecanismo, provavelmente, concertado (analogia com ligações duplas isoladas) no qual o alceno e o oxigênio eletrofílico do perácido se coordenam, com a concomitante transferência deste oxigênio e a expulsão do ácido carboxílico, levando a formação do epóxido. A formação dos produtos cis e trans indica que muito provavelmente existe a ocorrência dos mecanismos S_N1 e S_N2 no meio reacional, levando aos produtos. O íon N-acilimínio (27) é um

intermediário muito útil em sínteses orgânicas^[37], particularmente na síntese de alcalóides, onde a reação deste com vários nucleófilos tem sido utilizada como etapa chave na formação de ligação C-C.



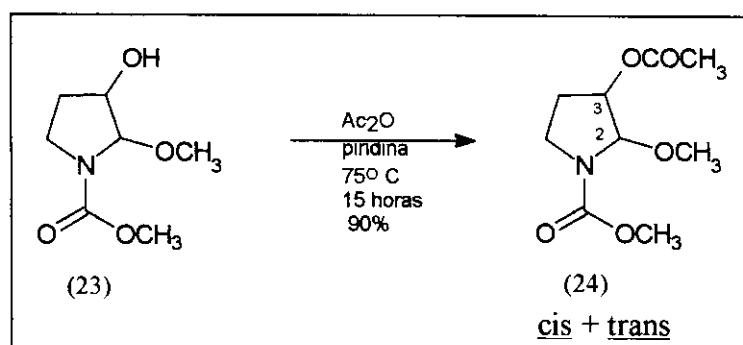
- figura 2.12 -

O produto 3-hidroxi-2-metoxi-pirrolidina(23) foi, portanto, sintetizado pela reação de enecarbamato com o ácido meta-cloroperbenzóico, em metanol (85% de rendimento), como uma mistura de estereoisômeros, na proporção de 2:1 aproximadamente. Provavelmente, o estereoisômero trans foi formado em maior proporção.

Com a intenção de trocar o grupo metoxi pelo grupo ciano, no carbono α ao nitrogênio, achamos melhor proteger a hidroxila do C(3). Isto poderia evitar a reação da hidroxila com o ácido de Lewis BF₃, empregado como catalisador na reação posterior de troca nucleofílica.

2.1.2) SÍNTESE DO 3-ACETOXI-2-METOXI-N-(METOXCARBONIL)-PIRROLIDINA (24)

Escolhemos o grupo de proteção acetato, formado pela reação da hidroxila e anidrido acético, na presença de piridina. Os acetatos são estáveis a ácidos de Lewis e são facilmente removidos em hidrólise ácida ou básica^[36].



- figura 2.13 -

Após 15 horas sob agitação a 75° C, a mistura reacional estava com uma coloração castanha. Adicionamos uma solução aquosa de carbonato de sódio, lentamente devido a grande liberação de CO₂. Após extração com clorofórmio, evaporação do solvente e purificação por coluna cromatográfica de sílica-gel, analisamos o produto obtido. Na CCD, apenas uma mancha foi observada, quando eluída em hexano/acetato de etila 40%.

As observações mais importantes do espectro de IV são:

- ausência da banda intensa da hidroxila em 3434 cm⁻¹.
- com a hidroxila protegida, não há mais ligação hidrogênio entre o oxigênio da carbonila e o hidrogênio da hidroxila e a ligação da carbonila do grupo carbamato volta a absorver em uma frequência maior, em 1713 cm⁻¹.
- a ligação C=O do grupamento acetoxi absorve na região de 1738 cm⁻¹, confirmando a proteção da hidroxila.

A comparação dos espectros de RMN ¹H a 295 K e 333 K mostra a presença de rotâmeros (a 295 K) e de estereoisômeros cis e trans.

Os sinais característicos no espectro de RMN ¹H estão a 2,05 ppm e 2,12 ppm, referentes aos prótons metílicos do grupamento acetoxi. Estes sinais não coalescem no espectro tirado a 333 K, indicando que pertencem aos estereoisômeros e a proporção entre estes singletos é de 2,2:1, aproximadamente.

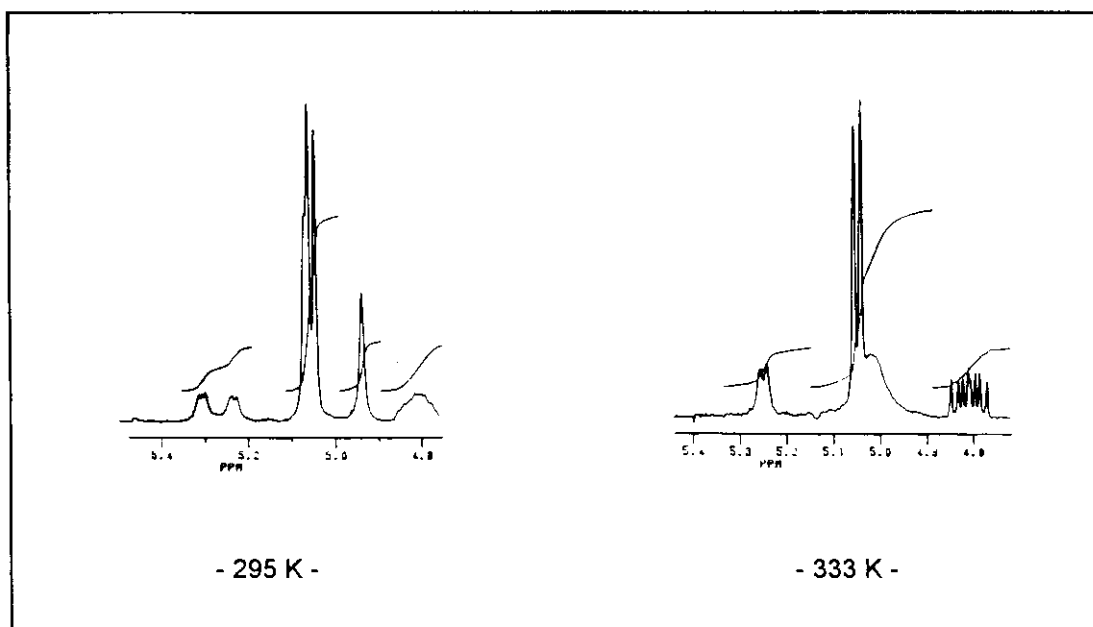
A 3,40 ppm, a 333 K (3,29ppm e 3,45 ppm, a 295 K) está o sinal dos prótons metílicos, do grupamento metoxila, ligado ao C(2). Podemos observar, na ampliação do espectro a 333 K, que os sinais referentes aos prótons

metílicos, do grupamento carbamato, aparecem a 3,73 ppm e 3,74 ppm, na proporção aproximada de 1 : 2,3 .

Os prótons metínicos do C(2) e C(3) dos estereoisômeros aparecem agora bem diferenciados (figura 2.14) :

- o próton do C(3) de um dos estereoisômeros aparece como um ddd ($J = 10.9, 7.5, 4.3$ Hz) a 4,8 ppm , a 333 K
- o próton do C(2) deste mesmo estereoisômero aparece como um dubleto ($J = 4.3$ Hz) a 5,25 ppm , a 333 K
- os prótons do C(2) e C(3) do outro estereoisômero aparece como um dubleto e um singlete largo, sobrepostos, a 5,0 - 5,1 ppm

Pudemos determinar a qual estereoisômero pertencia cada sinal do próton metínico, pela observação das constantes de acoplamento e pelas integrações das áreas destes sinais. Como já foi observado, os estereoisômeros mostram seus sinais dos prótons metílicos (tanto do grupamento acetoxi como do grupamento amídico) em uma proporção de aproximadamente 2,3 : 1. Se somarmos as áreas do próton do C(3) a 4,8 ppm e do próton do C(2) a 5,25 ppm e compararmos com a soma da área dos prótons do C(3) e C(2) do outro estereoisômero a 5,0 - 5,1 ppm, pode-se observar que a proporção entre elas é de aproximadamente 1 : 2,3 .

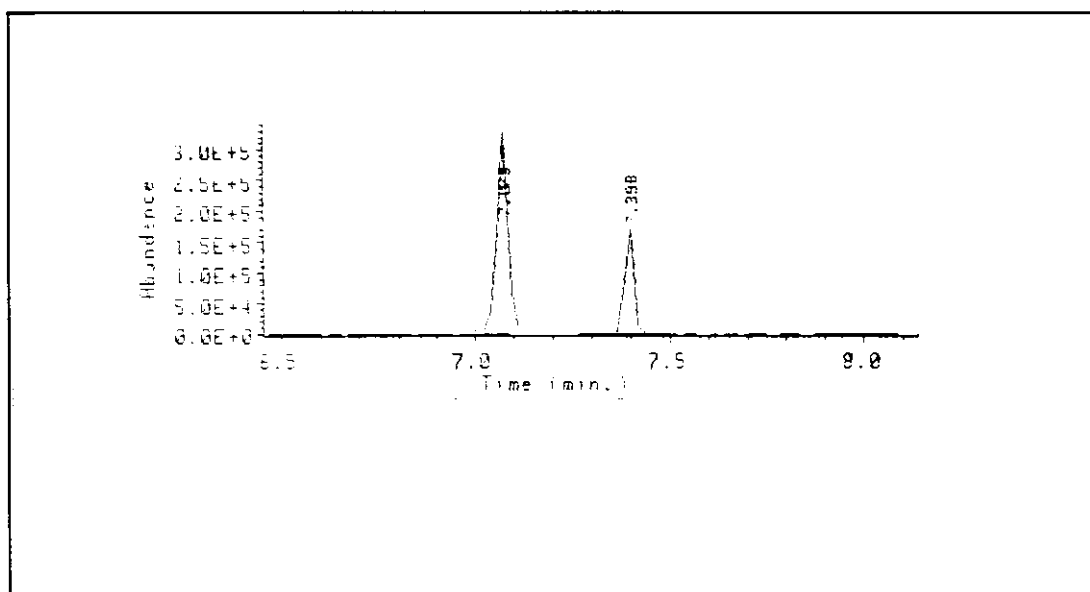


- figura 2.14 -

O cromatograma (cromatografia gasosa, figura 2.15) apresentou dois sinais. Estes sinais apresentaram, em seus espectros de massas, os mesmos íons, indicando serem estereoisômeros.

sinal	t _r (minutos)	área relativa (%)	m / e
1	7.07	70.0	186,157,144,131,75,43
2	7.39	30.0	186,157,144,131,75,43

- tabela 2.5 : dados do CG-MS -



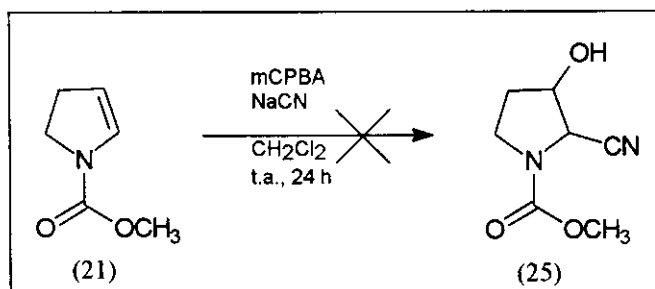
- figura 2.15 -

A proporção entre eles é de 2,3 : 1, confirmando as expectativas dos dados obtidos pelos espectros de RMN ^1H . No espectro de massas temos os seguintes íons: m/e 186 (M-OCH₃), 157 (M-CH₃OCOH), 144 (M-OCH₃-CH₂CO).

2.1.3) SÍNTESE DA 3-ACETOXI-2-CIANO-N-(METOXCARBONIL) - PIRROLIDINA (26)

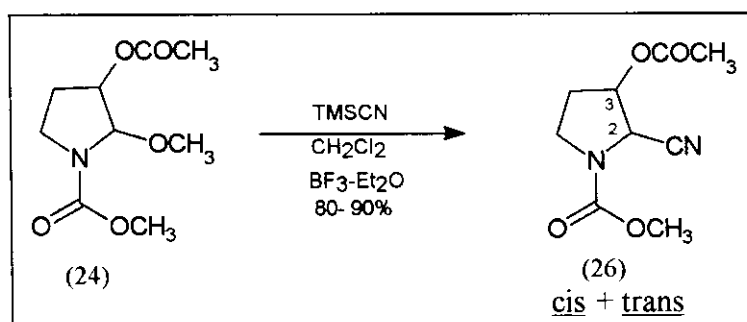
Foram feitos alguns ensaios para a adição direta do grupo ciano na posição α ao nitrogênio. Por analogia à reação do enecarbamato com AmCPB, na presença de metanol, onde o composto 3-hidroxi-2-metoxi-pirrolidina foi obtido, testou-se esta mesma reação na presença não mais de metanol e sim, de cianeto de sódio. Infelizmente, a reação não gerou o produto 3-hidroxi-2-

ciano-pirrolidina (25), talvez devido a baixa solubilidade do cianeto de sódio, no meio reacional (figura 2.16):



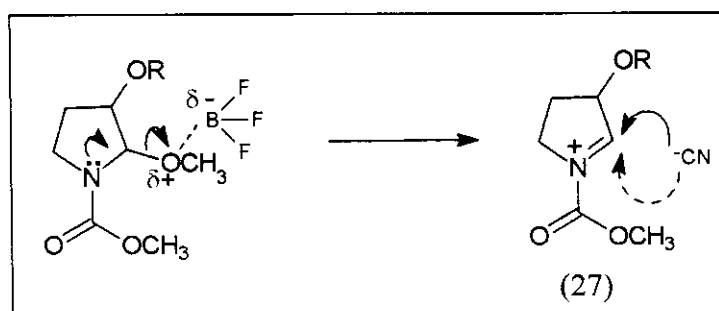
- figura 2.16 -

Uma alternativa foi a troca nucleofílica do grupo metoxila pelo grupo ciano. Protegida a hidroxila, para evitar reações desta com o ácido de Lewis BF_3 , empregado como catalisador, partimos para a reação de troca do grupo metoxi pelo grupo ciano, no carbono α ao nitrogênio, que foi realizada empregando cianeto de trimetilsilano (TMS-CN) (figura 2.17):



- figura 2.17 -

O ácido de Lewis auxilia na saída do grupo metoxila, do carbono adjacente ao nitrogênio. Acreditamos que durante a substituição, ocorra a intermediação do íon N-acilimínio (27), portanto num processo do tipo $\text{S}_{\text{N}}1$:



- figura 2.18 -

A placa cromatográfica de camada delgada (éter de petróleo/acetato de etila 50%) apresentou duas manchas de R_f bastante próximos (0.36 e 0.38). A placa, quando mergulhada em uma solução reveladora de ácido fosfomolibdico (7% em etanol) e aquecida, revela inicialmente somente a mancha mais apolar (R_f 0.38). Aquecendo a uma temperatura mais elevada, a mancha mais polar (R_f 0.36) é revelada.

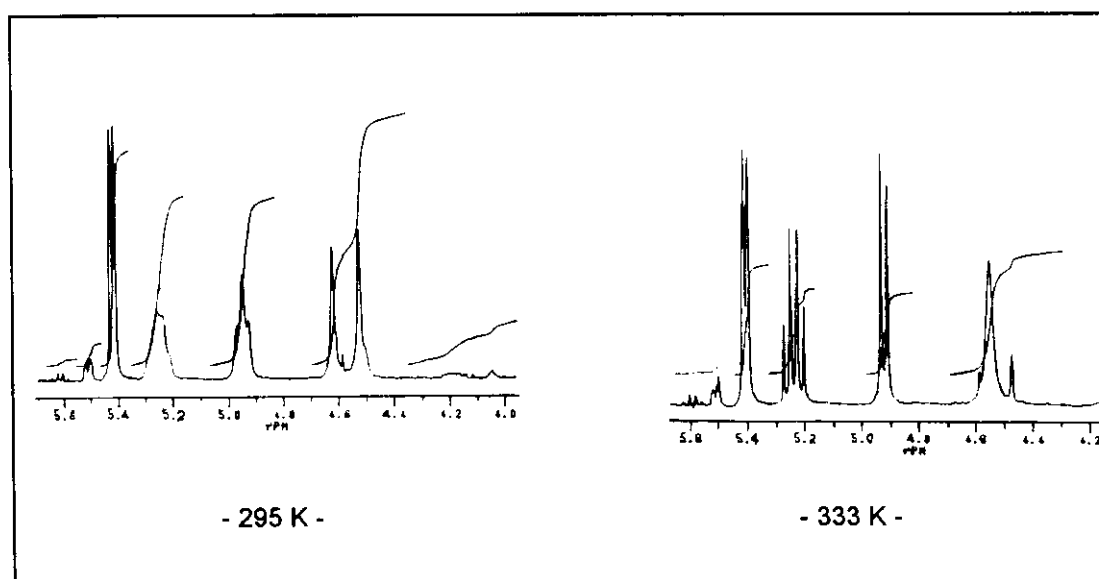
Após a purificação do produto bruto, isto é material composto de 2 manchas em CCD, este foi então caracterizado. A vibração da deformação da ligação $C \equiv N$ absorve em 2245 cm^{-1} , como uma banda fraca. A presença de grupos que atraem elétrons ligados ao átomo de carbono α em relação ao grupo nitrila, reduz a intensidade de absorção. Compostos α -hidroxi e α -amino nitrilas são exemplos que geralmente apresentam bandas de deformação $C \equiv N$ muito fracas.

O espectro de RMN ^1H mostra que houve a eliminação do grupo metoxila, já que não há mais o sinal dos três prótons metílicos a 3.40 ppm.

Os prótons metílicos, do grupamento acetoxi, aparecem a 2,09 ppm e 2,18 ppm, e não coalescem a temperatura mais elevada (333 K), indicando novamente a presença de estereoisômeros e a proporção entre eles é de aproximadamente 1,3 : 1.

O próton do C(2) de um dos estereoisômeros aparece como dois singletos a 4,51 ppm e 4,61 ppm, a 295 K. A 333 K, estes singletos coalescem a 4,55 ppm, como um singlete largo. O próton do C(3) deste estereoisômero aparece como um dubleto a 5,4 ppm. A constante de acoplamento é de 4,5 Hz.

O próton do C(2) do outro estereoisômero aparece como um multiplete a 4,94 ppm, a 295 K. A 333 K, este sinal é um dubleto ($J = 6,6\text{ Hz}$) a 4,91 ppm. O próton do C(3) deste mesmo estereoisômero aparece como um multiplete a 5,24 ppm, a 295 K e a 333 K, um ddd ($J = 8,1; 6,6; 6,6\text{ Hz}$) a 5,24 ppm. A proporção entre as integrações das áreas entre os prótons do C(2) dos estereoisômeros é de aproximadamente (1.3) : 1. A mesma proporção é observada entre as áreas dos H-C(3) (figura 2.19).



- figura 2.19 -

próton	isômero em <u>maior</u> proporção δ (ppm) e multiplicidade(333K)	isômero em <u>menor</u> proporção δ (ppm) e multiplicidade (333K)
H-C(2)	4,55 (s l.)	4,91 (d, J_{2-3} =6,6 Hz)
H-C(3)	5,40 (d, J =4,5 Hz)	5,25 (ddd, J =8,1; 6,6; 6,6 Hz)

- tabela 2.6 : dados de RMN¹H dos compostos cis- e trans-3-acetoxi-2-ciano-pirrolidina -

Levando em consideração a constante de acoplamento entre os prótons do C(2) e próton do C(3), pode-se supor que a constante de acoplamento vicinal maior ($J=6,6$ Hz) corresponde ao estereoisômero cis, enquanto a constante de acoplamento menor ($J \sim 0$) pertence ao estereoisômero trans, já que no estereoisômero cis, estes prótons estariam em um ângulo diédrico de aproximadamente 0° , estando de acordo com os dados da literatura^[32]. Pela comparação entre as integrações das áreas destes prótons metínicos, podemos dizer que a proporção entre o estereoisômero trans e cis é de 1,3 : 1.

Os dois sinais principais do RMN ¹³C são a 114,8 ppm e 115,8 ppm, pertencentes ao carbono do grupamento ciano.

Um outro ponto importante é o desaparecimento do sinal do carbono metílico, do grupamento metoxila, que aparecia a 55 ppm e 57 ppm.

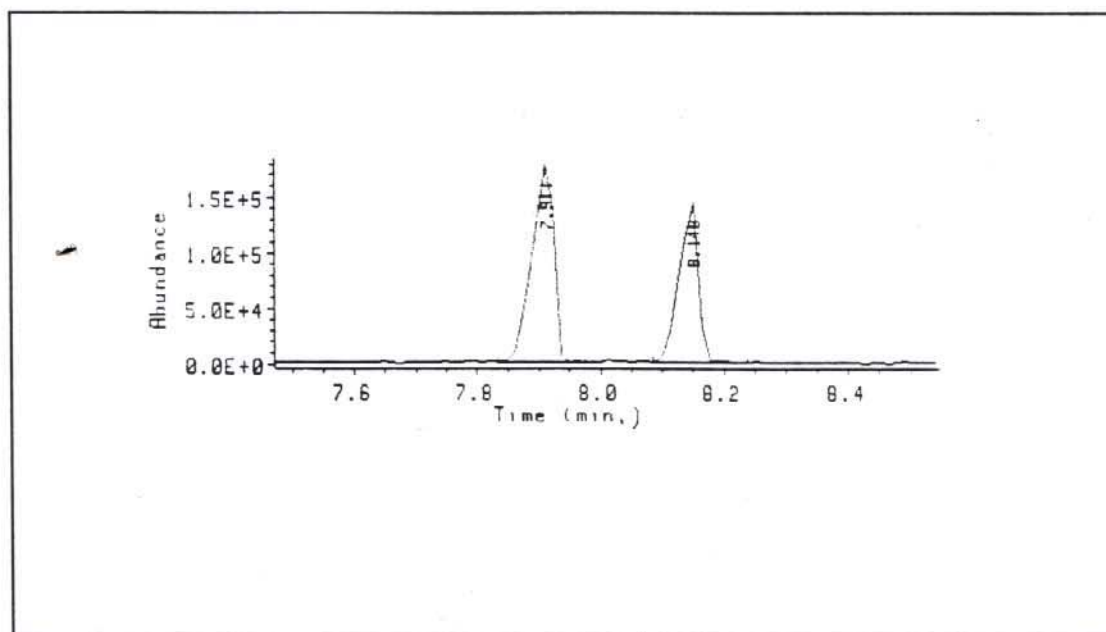
A seguir, apresentamos os dados espectrométricos do RMN ¹³C :

CH ₃	20,63 ; 20,75
CH ₂	28,00 e 29,00 ; 29,00 e 30,00
CH ₂	44,19 e 44,57 ; 43,00
CH	50,62 e 51,04 ; 52,78 e 53,18
CH ₃	53,00
CH	70,65 e 71,44 ; 78,03 e 76,11
CN	114,79 e 114,87 ; 115,82 e 115,87
C=O	154,20 ; 154,85
C=O	169,67 e 169,80 ; 170,05 e 170,10

- tabela 2.7 : dados de RMN¹³C do composto 3-acetoxi-2-ciano-pirrolidina -

* alguns sinais estão duplicados devido aos rotâmeros (sinais separados por "e") e alguns carbonos também apresentam deslocamentos diferentes para cada etereoisômero (sinais separados por ";").

A análise por CG - MS mostra :



- figura 2.20 -

sinal	t _r (minutos)	área relativa (%)	m / e
1	7.91	58.56	206, 181, 170, 152, 114, 107, 67, 43
2	8.14	41.44	212, 184, 170, 152, 114, 107, 67, 43

- tabela 2.8 : dados do CG-MS -

Os dois sinais estão numa proporção de 1,4 : 1 e apresentam em seus espectros de massas os íons de m/e 212 (M^+), 170 ($M-CH_2CO$), 152 ($M-CH_2CO-H_2O$), 126 ($M-CH_2CO-CN$).

Uma vez caracterizado o composto 3-acetoxi-2-ciano-pirrolidina (26), a última etapa na rota sintética do aminoácido 3-hidroxi-prolina seria a hidrólise ácida. No entanto, como observamos pela análise dos espectros do composto 3-acetoxi-2-ciano-pirrolidina, obtivemos uma mistura de seus estereoisômeros. Mesmo com R_f bastante próximos, tentamos separar estes estereoisômeros por coluna cromatográfica de sílica-gel, já que quando hidrolisados, a separação destes, em resina de troca iônica, seria incerta.

Com o sistema de eluição éter de petróleo/acetato de etila 50%, a diferença de R_f entre os estereoisômeros foi de 0.02. Testamos outras proporções entre os solventes (desde acetato de etila 10% até 60%) mas, a diferença de R_f não se alterou.

Utilizando uma coluna cromatográfica de sílica-gel (altura de 15 cm e diâmetro de 4 cm), eluindo com éter de petróleo / acetato de etila 50%, aplicamos 380 mg da mistura de estereoisômeros. Separamos 224 mg do produto mais apolar. Obtivemos 71 mg de uma fração enriquecida com o produto mais polar (CCD também revelou uma mancha clara do produto mais apolar). E do produto polar puro, separamos 85 mg. Cada isômero, agora, isolado foi caracterizado separadamente.

CARACTERIZAÇÃO DO PRODUTO MAIS APOLAR

Os espectros de RMN 1H mostraram alguns sinais duplicados devido a presença de rotâmeros. Para simplificação de sua análise, obtivemos o espectro a 333 K, onde estes sinais coalesceram. O espectro de RMN 1H , a 333 K, do produto mais apolar apresentou os seguintes sinais:

próton	multiplicidade	δ (ppm)
3H - CH ₃ CO	s	2,06
H - C(4)	m	2,07 - 2,24
H - C(4)	m	2,32 - 2,45
2H - C(5)	m	3,54 - 3,76
3H - CH ₃ OCO	s	3,78
H - C(2)	s l.	4,55
H - C(3)	d, J = 4,5 Hz	5,4

- tabela 2.9 : dados de RMN¹H do produto mais apolar -

CARACTERIZAÇÃO DO PRODUTO MAIS POLAR

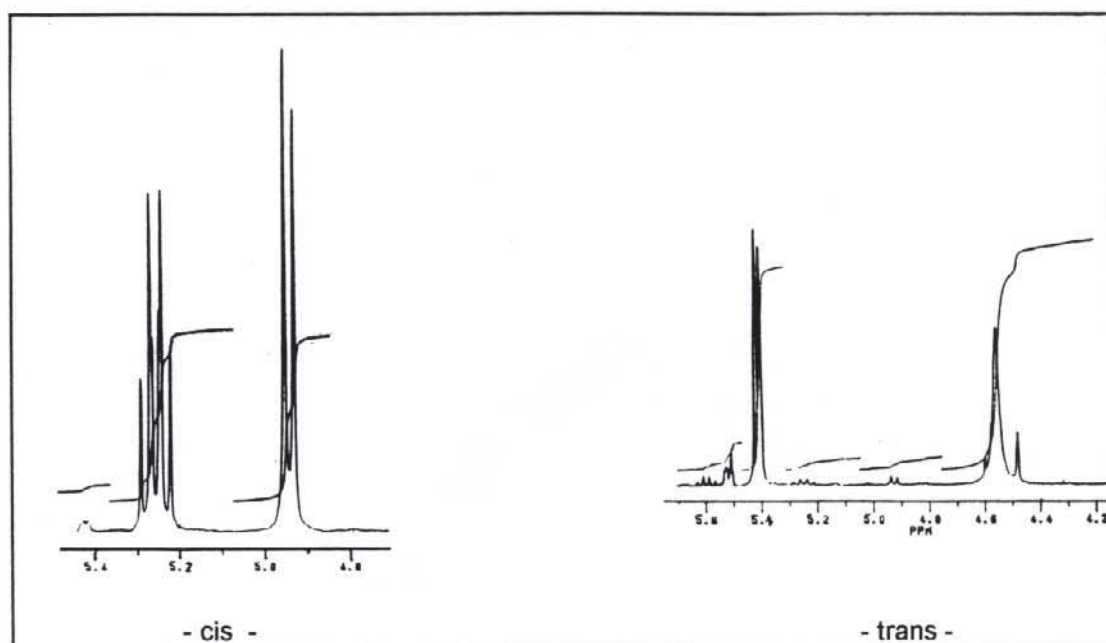
O espectro de RMN ¹H , a 333 K, do produto mais polar, apresentou os seguintes sinais:

próton	multiplicidade	δ (ppm)
3H - CH ₃ CO	s	2,17
2H - C(4)	m	2,08 - 2,34
2H - C(5)	m	3,51 - 3,65
3H - CH ₃ OCO	s	3,79
H - C(2)	d, J = 6,6 Hz	4,93
H - C(3)	ddd, J = 6,6; 6,6; 8,1 Hz	5,25

- tabela 2.10 : dados de RMN¹H do produto mais polar -

A comparação entre os sinais dos prótons do C(2) e C(3) destes dois espectros nos deu informações importantes (figura 2.21):

- a constante de acoplamento entre os H-C(2) e H-C(3) é de aproximadamente zero no produto mais apolar e, de 6,6 Hz, no produto mais polar. Como já discutimos anteriormente, o estereoisômero que, provavelmente, apresentaria esta constante de acoplamento maior seria o isômeros cis, devido ao ângulo diédrico formado entre estes dois prótons, de aproximadamente 0°.



- figura 2.21 -

- os prótons metílicos, do grupamento acetoxi, do estereoisômero cis estariam mais próximo ao grupo ciano, permitindo uma maior desblindagem destes prótons e o seu deslocamento químico seria em campo mais baixo. O produto mais polar apresenta os sinais destes prótons a 2,17 ppm enquanto o produto mais apolar apresenta os sinais referentes a estes prótons a 2,06 ppm, em campo mais alto.

Assim, podemos concluir que o produto mais apolar corresponde ao estereoisômero trans e o produto mais polar, ao isômero cis.

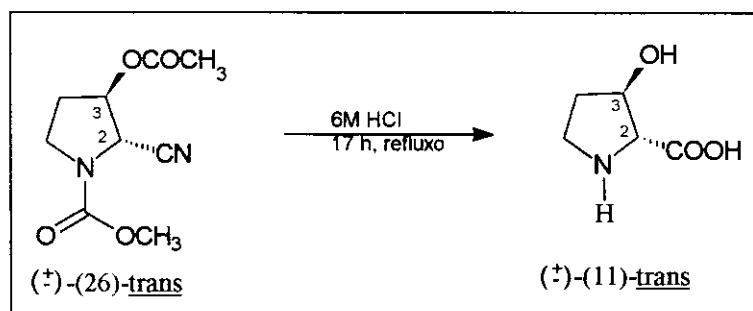
próton (RMN ¹ H a 333K)	isômero <u>trans</u> δ (ppm) e multiplicidade	isômero <u>cis</u> δ (ppm) e multiplicidade
H - CH ₃ COO	2,06 (s)	2,17 (s)
H - C(2)	4,55 (s l.)	4,93 (d, J=6,6 Hz)
H - C(3)	5,40 (d, J=4,5 Hz)	5,25 (ddd, J=8,1; 6,6; 6,6 Hz)

- tabela 2.11 : dados de RMN¹H de cis- e trans-3-acetoxi-2-ciano-pirrolidina -

Separado e caracterizado cada estereoisômero, partimos para a reação de hidrólise ácida, visando a preparação dos α-aminoácidos 3-hidroxi-prolinas.

2.1.4) SÍNTESE DA TRANS 3-HIDROXI-PROLINA (11)

Iniciamos com o estereoisômero acetoxiciano majoritário, isto é, o trans.



- figura 2.22 -

Optamos pela hidrólise ácida, pois o trabalho de Bellon e colaboradores^[38] mostrou que quando a hidrólise do colágeno foi feita em meio básico, ocorreu uma maior epimerização do isômero trans para o isômero cis, quando comparada a hidrólise em meio ácido (tabela 2.12).

condições de reação	<u>trans</u> -3-hidroxi-pro	<u>cis</u> -3-hidroxi-pro
antes da hidrólise	100	0
6M HCl (24 horas, 110°C)	84	0,25
0.2M Ba(OH) ₂ (24 horas)	59,5	27,3

- tabela 2.12 : epimerização em diferentes condições de hidrólises -

A reação de hidrólise ácida (HCl 6M), foi feita, sob refluxo, durante 17 horas. Após a purificação com resina de troca iônica e recristalização em etanol/água(ver detalhes na parte experimental), obtivemos agulhas brancas, que foram caracterizados por espectrometria de RMN¹H , RMN ¹³C, massas e infravermelho. O produto foi aplicado sobre uma CCD e eluída com um sistema de solventes contendo clorofórmio:metanol:ácido acético: água . Revelando-se a placa com uma solução etanólica de ninidrina observamos uma mancha amarela. Aquecendo a placa a uma temperatura mais elevada, a mancha muda de amarela para cor de rosa.

O espectro de infravermelho mostrou as seguintes bandas, estando de acordo com os dados da literatura^[35].

- uma banda larga e intensa na região de $3400 - 2500 \text{ cm}^{-1}$, resultante da superposição das bandas de deformação axial de O-H e de NH_2^+ .
 - bandas sobrepostas em 1608 cm^{-1} correspondentes a deformação angular de NH_2^+ e a deformação axial do grupamento carbonila
 - a absorção da deformação angular simétrica de NH_2^+ aparece em 1576 cm^{-1}
- a deformação axial simétrica do grupamento carboxilato absorve a 1399 cm^{-1}

O espectro de RMN ^{13}C forneceu os seguintes dados:

carbono	δ (ppm)
$\text{CH}_2 - \text{C}(4)$	31,01
$\text{CH}_2 - \text{C}(5)$	43,72
$\text{CH} - \text{C}(2)$	68,48
$\text{CH} - \text{C}(3)$	73,40
$\text{C}=\text{O} - \text{COOH}$	171,19

- tabela 2.13 : dados de RMN ^{13}C da trans-3-hidroxi-prolina -

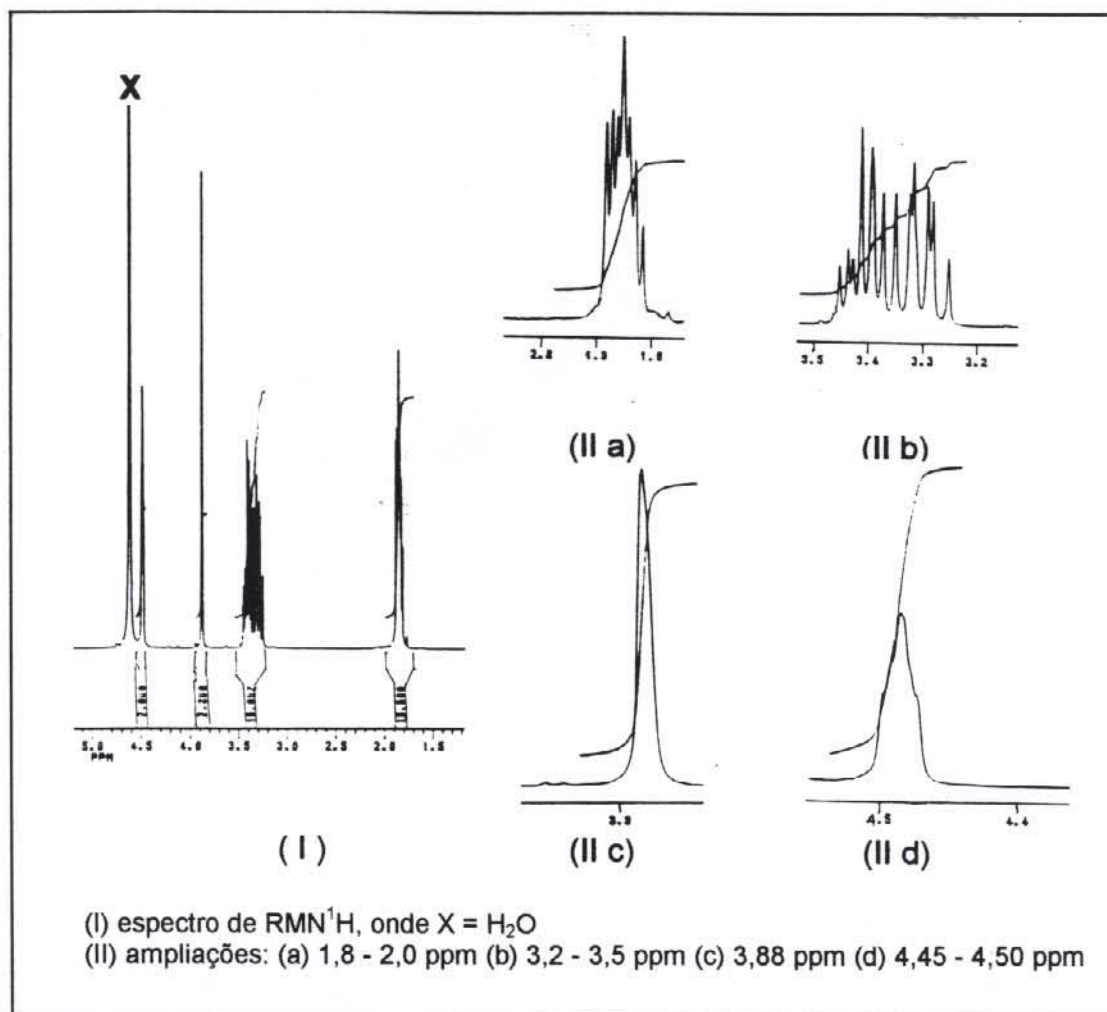
O espectro de massas apresentou os seguintes íons de m/e 113, 86, 69, 58, 41. O fragmento de m/e 113 corresponde ao íon $\text{M} - \text{H}_2\text{O}$. O m/e 86 corresponde ao $\text{M} - \text{CO}_2\text{H}$ e este fragmento perdendo OH, gera o m/e 69.

O espectro de RMN ^1H (D_2O , 300MHz) apresentou os seguintes sinais:

próton	multiplicidade	δ (ppm)
$2\text{H} - \text{C}(4)$	m	1,81 -1,88
$2\text{H} - \text{C}(5)$	m	3,25 - 3,45
$\text{H} - \text{C}(2)$	s	3,88
$\text{H} - \text{C}(3)$	m	4,48

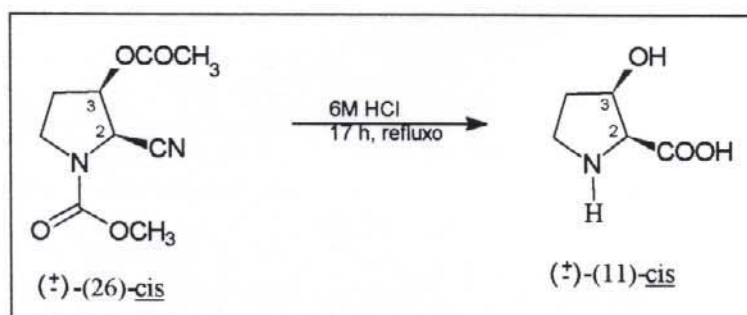
- tabela 2.14 : - tabela 2.13 : dados de RMN ^1H da trans-3-hidroxi-prolina -

Podemos observar que a constante de acoplamento do H-C(2) com H-C(3) é aproximadamente zero, como já foi discutido anteriormente.



- figura 2.23 -

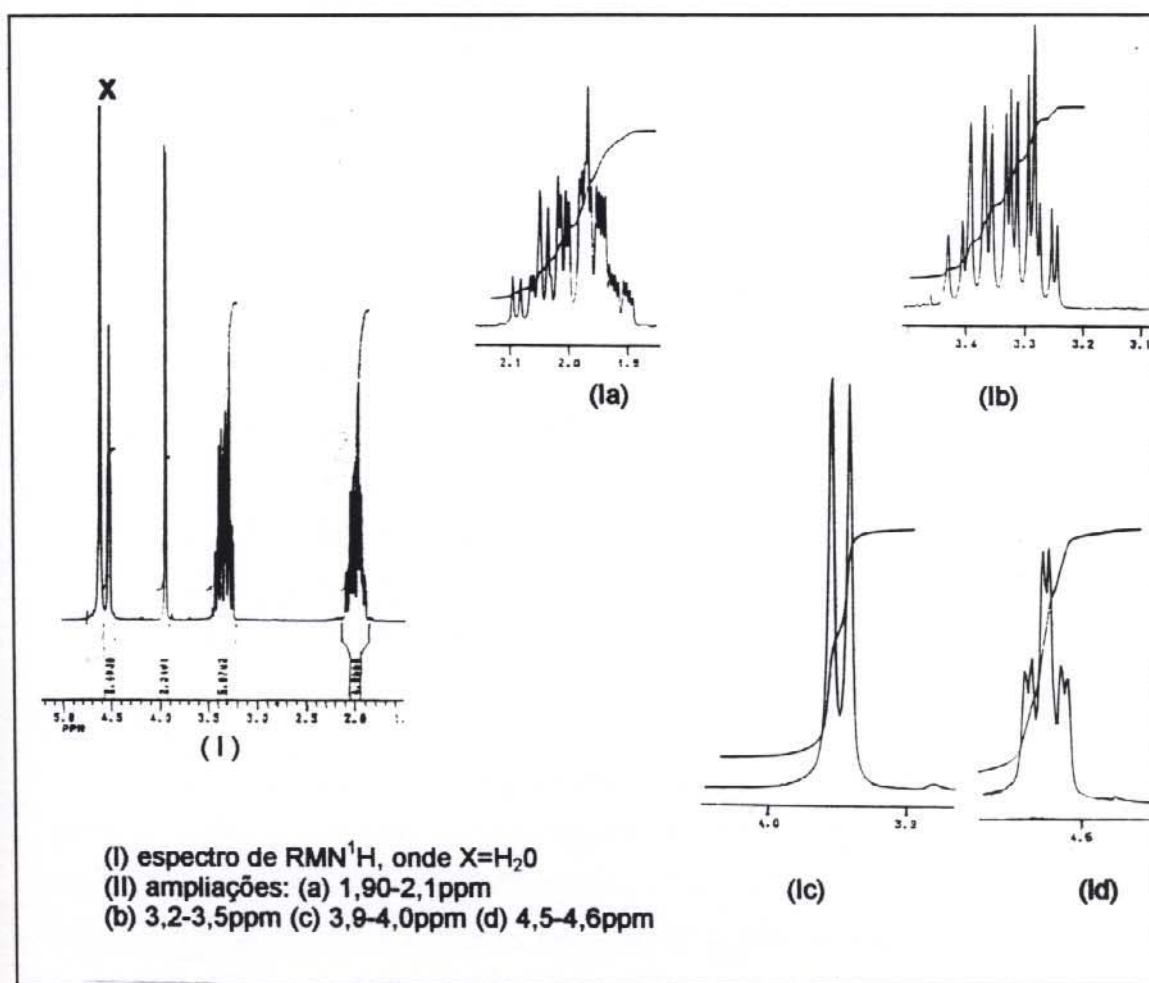
2.1.5) SÍNTESE DA CIS 3-HIDROXI-PROLINA (11)



- figura 2.24 -

Realizamos a reação de hidrólise da cis-3-acetoxi-2-ciano-pirrolidina sob as mesmas condições usadas para o seu isômero trans. Após a purificação em resina de troca iônica e recristalização em etanol/água, obtivemos agulhas incolores. Este composto também foi revelado como uma mancha amarela em ninidrina.

Pudemos observar que a constante de acoplamento ($J = 4,0$ Hz) entre os H-C(2) e H- C(3) do estereoisômero cis, era maior do que a constante do seu isômero trans, aproximadamente zero:



- figura 2.25 -

próton	multiplicidade	δ (ppm)
H-C(4)	m	1,93
H-C(4)	m	2,00
H-C(5)	m	3,30
H-C(5)	m	3,40
H-C(2)	d , J = 4,0 Hz	3,95
H-C(3)	ddd, J = 1,4; 4,0; 4,0 Hz	4,51

- tabela 2.16 : - tabela 2.13 : dados de RMN¹H da cis-3-hidroxi-prolina -

Do espectro de RMN ¹³C , obtivemos os seguintes dados:

carbono	δ (ppm)
CH ₂ - C(4)	32,76
CH ₂ - C(5)	43,34
CH - C(2)	67,09
CH - C(3)	70,42
C=O - COOH	170,19

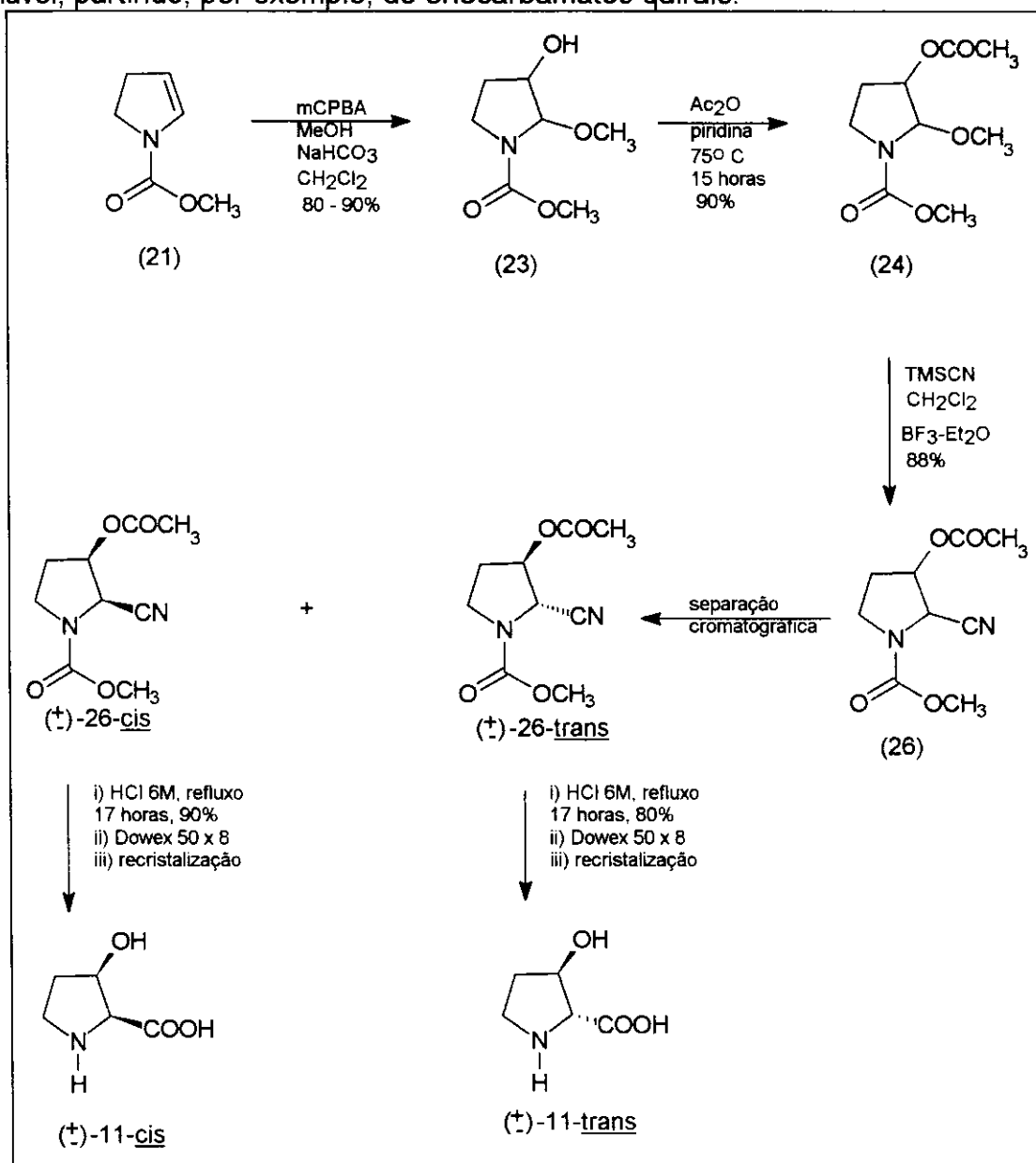
- tabela 2.15 : - tabela 2.13 : dados de RMN¹H da cis-3-hidroxi-prolina -

O espectro de infravermelho mostrou as seguintes bandas:

- bandas largas e sobrepostas na região de 3400 - 2400 cm⁻¹, resultante da superposição das bandas de deformação axial de O-H, C-H e de NH₂⁺.
 - bandas sobrepostas próxima a 1622 cm⁻¹ correspondentes a deformação angular de NH₂⁺ e a deformação axial do grupamento carbonila
 - a absorção da deformação angular simétrica de NH₂⁺ aparece em 1587 cm⁻¹
 - a deformação axial simétrica da ligação C=O absorve a 1402 cm⁻¹
- estando de acordo com os dados da literatura^[35].

O espectro de massas forneceu os mesmos fragmentos do seu isômero trans, ou seja íons de m/e a 113, 87, 69, 58, 41 u.m.a.

Concluimos, assim, a rota sintética da trans-3-hidroxi-prolina e da cis-3-hidroxi-prolina, envolvendo quatro etapas, de fácil execução e com bons rendimentos, a partir do enecarbamato endocíclico, onde cada composto foi isolado e caracterizado. A rota sintética destes aminoácidos, partindo de enecarbamatos endocíclicos de 5 membros pode ser estendida para a síntese de seus homólogos de 6 membros (discutida a seguir, no capítulo 2.2). Também podemos supor que a síntese assimétrica destes aminoácidos seria viável, partindo, por exemplo, de enecarbamatos quirais.



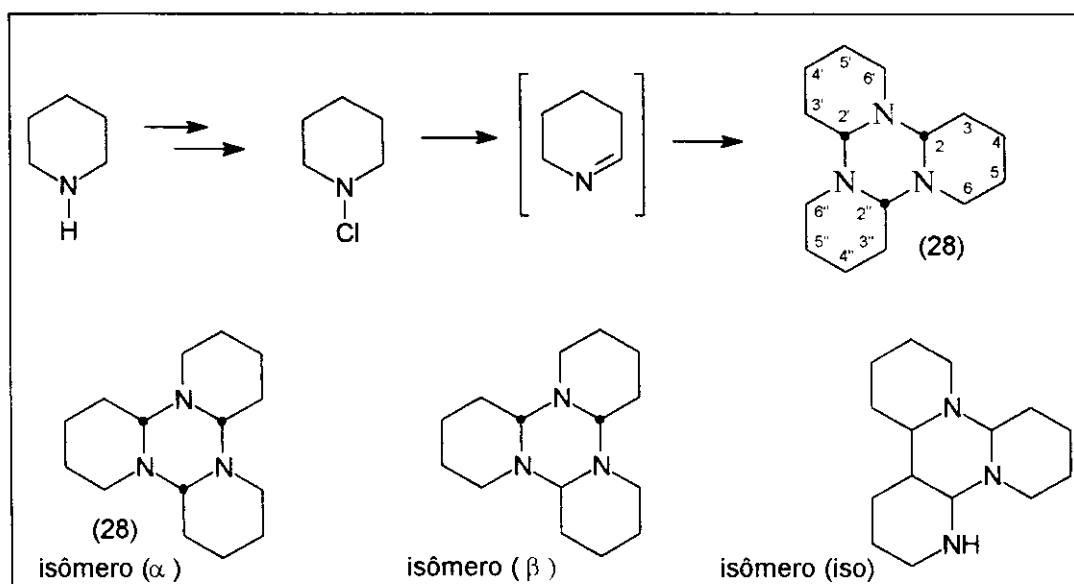
- figura 2.26 -

Com o objetivo de sintetizar o homólogo da 3-hidroxi-prolina, o aminoácido 3-hidroxi-homoprolina, realizamos a partir do enecarbamato endocíclico de 6 membros, o N-(etoxicarbonil)-2-piperideína, a mesma sequência de reações descritas anteriormente para o sistema pirrolidínico, ou seja:

1. reação de oxidação com AmCPB
2. reação de proteção da hidroxila
3. reação de troca nucleofílica no carbono α -nitrogênio pelo grupo ciano
4. reação de hidrólise ácida

2.2) SÍNTESE DO TRÍMERO DA 1-PIPERIDEÍNA (28)

A preparação do trímero da 1-piperideína (28) foi descrita por Claxton e colaboradores^[39]. A partir da piperidina e ácido acético glacial, formou-se o acetato de piperidíneo. A partir da reação com hipoclorito de cálcio 1,15M, formou-se o N-cloro-piperidina. A desidrocloração foi feita sob solução etanólica de KOH sob refluxo, gerando então a 1-piperideína. Esta, deixado sob agitação durante 24 horas, gerou o trímero da 1-piperideína, o isômero α .



- figura 2.27 -

Pela reação de desidrocloração^[39] da N-cloropiperidina, 3 trimeros isoméricos (α , β e iso) podem ser obtidos, dependendo das condições reacionais. Os isômeros α e β resultam da reação de trimerização normal do azometino e diferem somente na configuração relativa dos 3 carbonos metínicos assimétricos. O composto iso é um isômero constitucional em relação aos compostos α e β .

De acordo com os dados da literatura pudemos confirmar a síntese do trímero da 1-piperideína. O espectro de RMN ^1H mostrou os sinais dos 3 prótons metínicos ligados aos carbonos C(2), C(2') e C(2'') a 2,8 ppm. Os prótons metilênicos α -nitrogênio ,axiais, aparecem como a 2,0 ppm. Já os prótons equatoriais aparecem como a 3,1 ppm. Os outros prótons metilênicos aparecem como multipletos a 1,2 - 1,8 ppm (tabela 2.17).

próton	multiplicidade (J = Hz)	δ (ppm)
$\text{H}_e\text{-C(6), H}_e\text{-C(6'), H}_e\text{C(6'')}$	m	3,10
$\text{H-C(2), H-C(2'), H-C(2'')}$	ddt	2,80
$\text{H}_a\text{-C(6), H}_a\text{-C(6'), H}_a\text{C(6'')}$	m	2,00
$\text{H-C(3,4,5,3',4',5',3'',4'',5'')}$	m	1,2 - 1,8

- tabela 2.17: dados de RMN ^1H do trímero da 1-piperideína -

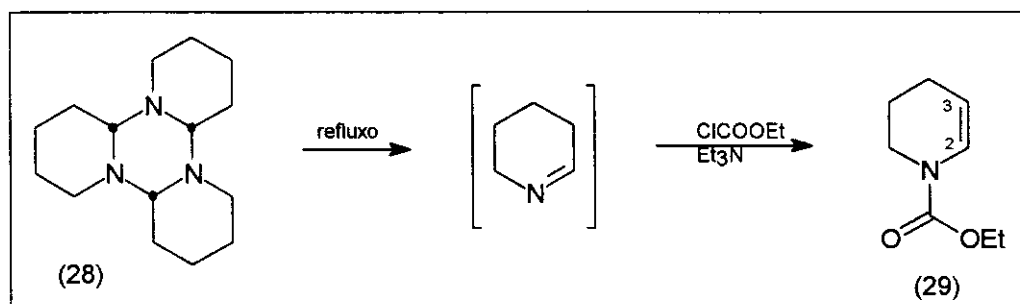
O espectro de RMN ^{13}C mostrou os sinais característicos do isômero α :

carbono	δ (ppm)
C(4)	22,83
C(5)	25,81
C(3)	29,20
C(6)	46,43
C(2)	82,05

- tabela 2.18 : dados de RMN ^{13}C do trímero da 1-piperideína -

PREPARAÇÃO DO ENECARBAMATO N-ETOXICARBONIL-2-PIPERIDEÍNA (29)

A uma solução em THF do trimero , sob refluxo, adicionou-se cloroformato de etila e trietilamina, lentamente, obtendo o enecarbamato endocíclico N-(etoxicarbonil)-2-piperideína (29):



- figura 2.28 -

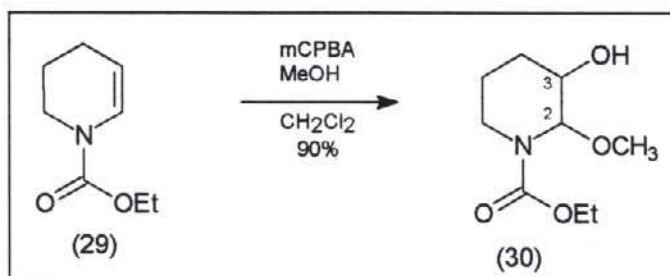
O espectro de IV confirmou a formação da dupla ligação, mostrando a banda característica em sistemas cíclicos de 6 membros, a 1653 cm^{-1} . A carbonila do grupo carbamato apresenta absorção a uma frequência de 1707 cm^{-1} .

O espectro de RMN ^1H mostra os sinais dos prótons vinílicos a 4,70 - 4,90 ppm e 6,65 - 6,75 ppm (dois dubletos). A duplicação dos sinais é devido a presença de rotâmeros. O grupamento N-(etoxicarbonil) apresenta os deslocamentos químicos de seus prótons metilênicos a 4.11 ppm (q, $J = 7,1\text{ Hz}$) e de seus prótons metílicos a 1.21 ppm (t, $J = 7,1\text{ Hz}$), confirmando a proteção do nitrogênio.

Confirmada a síntese do enecarbamato endocíclico (29), partimos para a reação de oxidação da ligação dupla.

2.2.1) SÍNTESE DA 3-HIDROXI-2-METOXI-N-(ETOXICARBONIL)-PIPERIDINA (30)

A reação do enecarbamato N-(etoxicarbonil)-2-piperideína (29) com o agente oxidante AmCPB, na presença de metanol, produziu o composto 3-hidroxi-piperidina (30), em 90% de rendimento (figura 2.29).

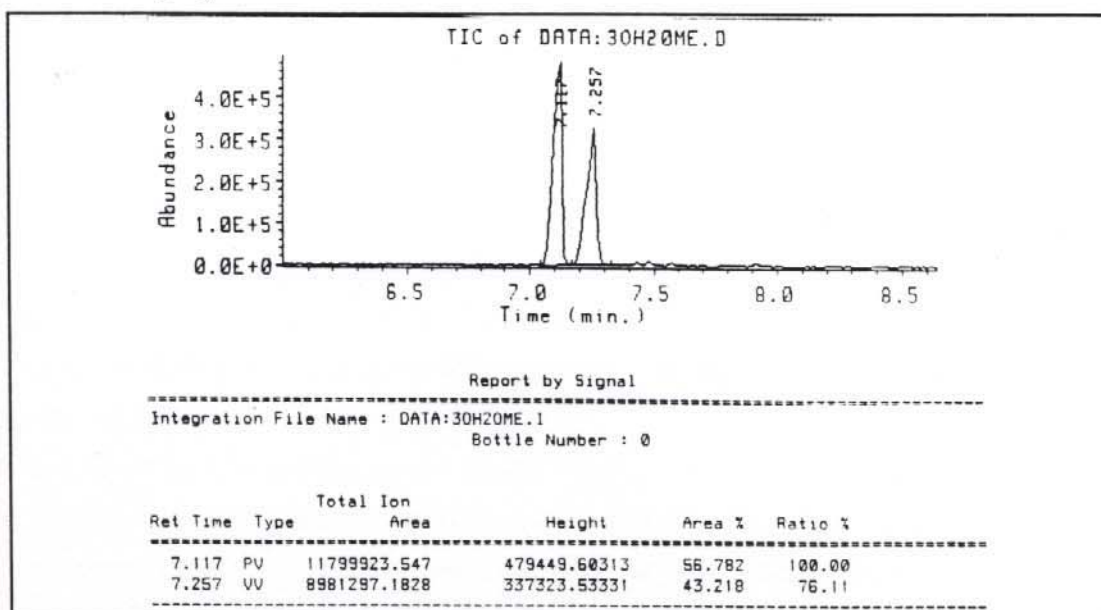


- figura 2.29 -

Algumas informações importantes puderam ser observadas no IV:

- ausência da banda em 1653 cm^{-1} , referente a deformação da dupla ligação C=C
- uma banda larga em 3446 cm^{-1} referente a deformação da ligação O-H. A banda larga indica presença de pontes de hidrogênio.
- a redução na frequência de absorção da carbonila do grupo carbamato para 1682 cm^{-1} , confirmando a reação com a dupla ligação C=C, dando um maior carácter da ligação C-O do grupo carbamato.

O cromatograma (CG) (figura 2.30) apresentou dois sinais, correspondentes aos estereoisômeros, que aparecem em proporção aproximada de (1.3) : 1. Os seus respectivos espectros de massa mostram os mesmos íons, em m/e 203 (M^+), 185 ($M^+ - \text{H}_2\text{O}$), 172 ($M^+ - \text{OCH}_3$), 158 ($M^+ - \text{C}_2\text{H}_5\text{O}$), 130 ($M^+ - \text{OCOC}_2\text{H}_5$).



- figura 2.30 -

O espectro de RMN ^{13}C mostra a ocorrência de rotâmeros e estereoisômeros, pelo número de sinais. A presença do grupo metoxila é comprovada pelos sinais a 54 e 55 ppm, correspondentes aos carbonos metílicos dos estereoisômeros. O espectro de RMN ^1H , a 295 K, é bastante complexo, principalmente na região de 2,5 ppm a 4,5 ppm, onde estão sinais referentes a dezesseis prótons (oito de cada estereoisômero). Temos a presença de rotâmeros e mistura de estereoisômeros, complicando ainda mais o espectro. Para uma análise um pouco mais simplificada, o espectro de RMN ^1H foi obtido a 333 K, para eliminar os rotâmeros, causando a coalescência de alguns sinais.

Analisando a região de campo mais alto, de 1,0 a 2,0 ppm, podemos observar os seguintes sinais:

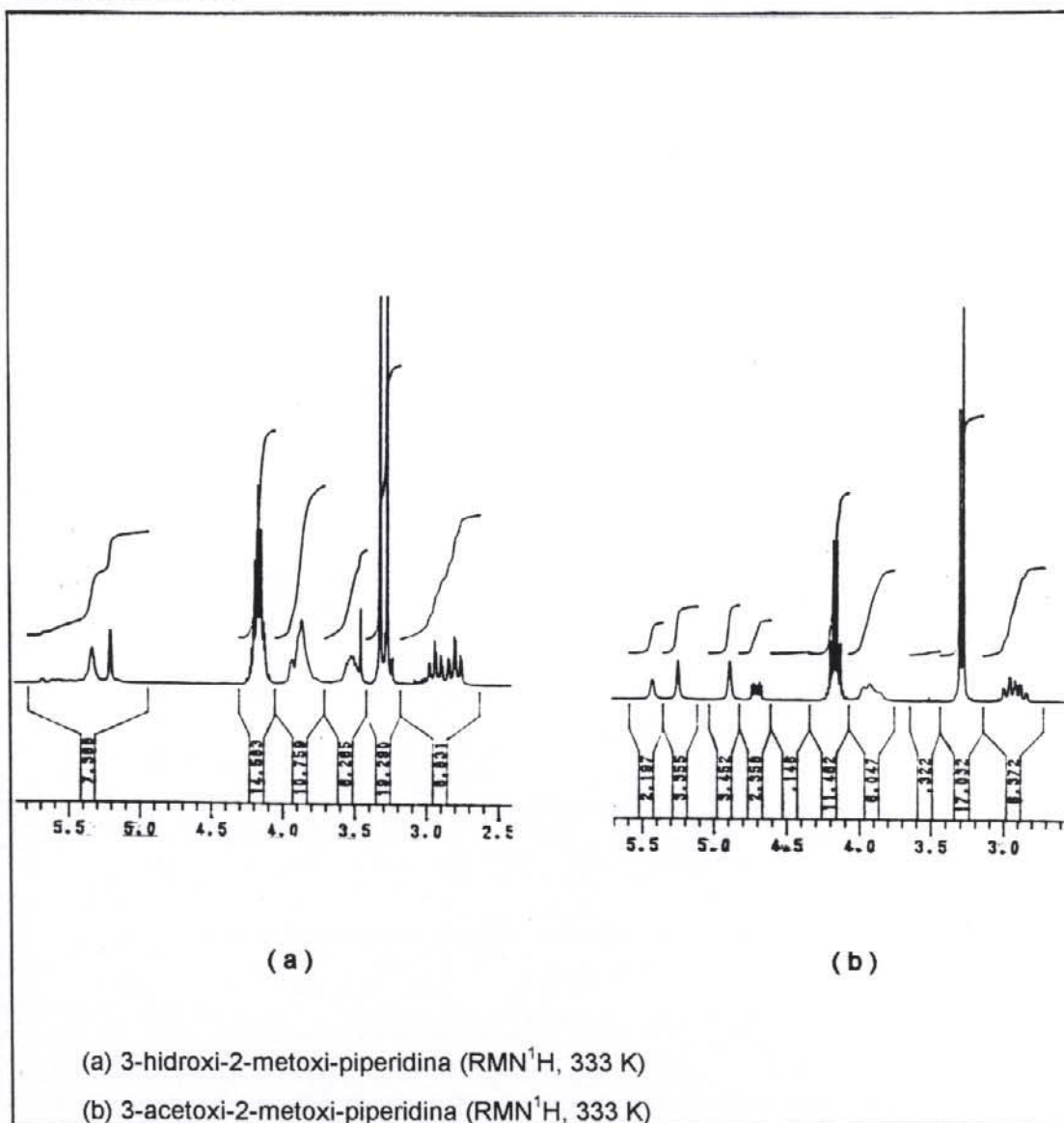
- os prótons metílicos do grupamento amídico aparecem a 1,26 ppm e 1,27 ppm, como dois tripletos sobrepostos, confirmando a presença de estereoisômeros
- os prótons metilênicos do C(4) e C(5) aparecem como multipletos a 1,4 - 2,0 ppm

Em 4,70 - 4,90 ppm e 6,68 e 6,89 ppm não aparecem mais os sinais dos prótons vinílicos, confirmando a reação sobre a ligação dupla. O próton metínico do C(2) aparece como um dubleto ($J=1,8$ ppm) a 5,21 ppm e como um multipletto largo a 5,34 ppm. As integrações para ^1H destes dois sinais não são equivalentes, indicando que os estereoisômeros não estão em mesma proporção.

A região de 2,5 - 4,5 ppm é a mais complexa:

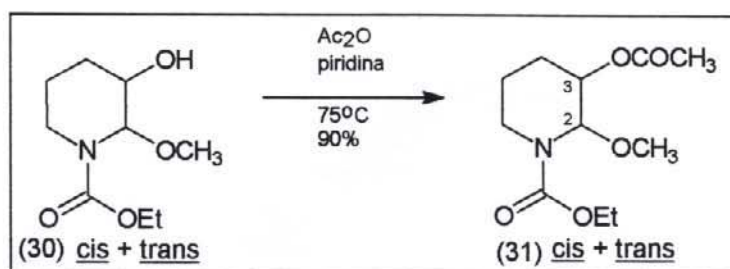
- os prótons metilênicos do grupamento carbamato aparecem a 4,16 e 4,18 ppm, como dois quartetos sobrepostos ($J=7.1$ Hz)
- com a adição da metoxila, no C(2), seus prótons aparecem a 3,28 ppm e 3,33 ppm (singletos). Também podemos observar que suas integrações para ^3H não são iguais.
- a atribuição dos outros sinais desta região, referentes aos prótons do C(3) e C(6), só foi possível ser feita, quando comparamos este espectro com o do produto protegido, 3-acetoxi-2-metoxi-piperidina, cuja síntese descreveremos a seguir (figura 2.30). A reação de proteção ocorre com a hidroxila que está ligada ao C(3) e portanto, o próton metínico, ligado a este carbono, deve

sofrer deslocamento químico. Já os prótons do C(6) devem aparecer com os mesmos deslocamentos químicos ao do produto não protegido. Pela comparação dos espectros, observamos que no espectro do composto protegido, o sinal a 2,80 - 3,00 ppm não se deslocou. Porém, o sinal a 3,46 - 3,56 ppm e parte do sinal a 3,80- 4,00 ppm não aparecem mais. Assim, pudemos concluir que, no espectro do composto 3-hidroxi-2-metoxi-piperidina, o sinal a 2,80 - 3,00 ppm pertence ao próton do C(6), o sinal a 3,46 - 3,56 ppm pertence ao próton do C(3), e, a 3,80 - 4,00 ppm, estão os sinais sobrepostos dos prótons do C(6) e do próton do C(3) do outro estereoisômero.



- figura 2.31 -

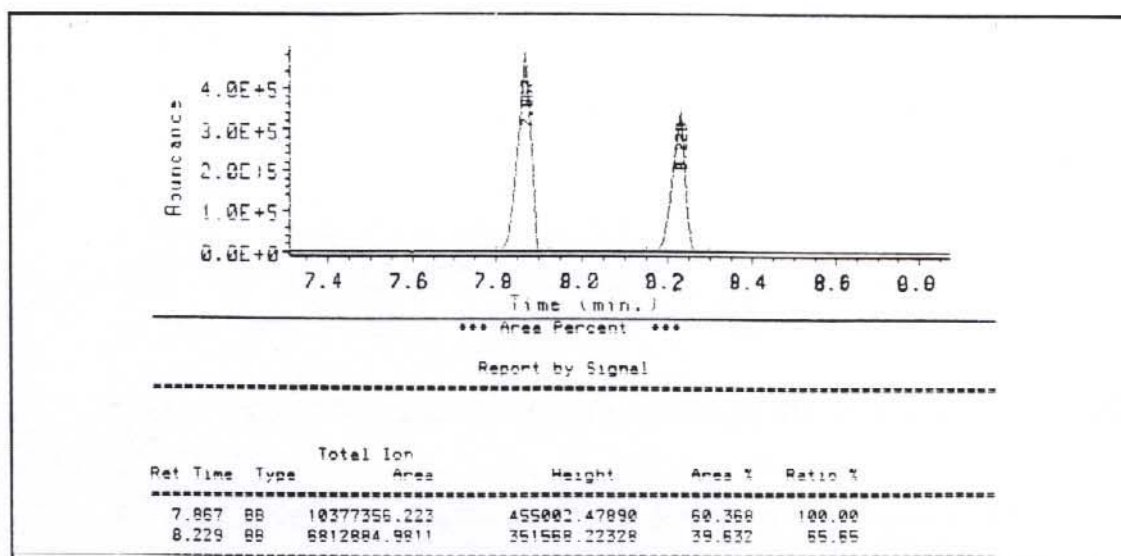
2.2.2) SÍNTESE DA 3-ACETOXI-2-METOXI-N-(ETOXICARBONIL)-PIPERIDINA (31)



- figura 2.32 -

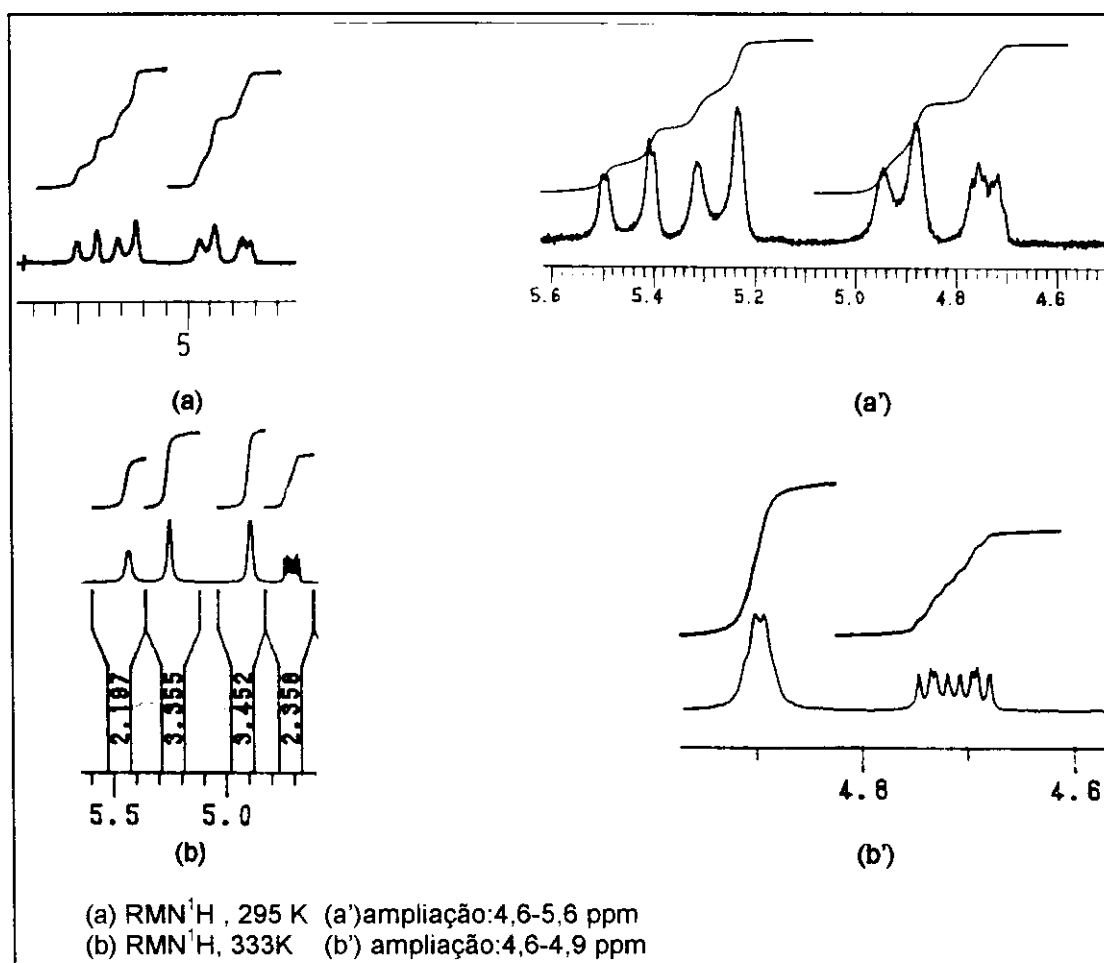
A proteção da hidroxila foi confirmada pelo espectro de IV, onde não observamos mais a banda larga em 3446 cm^{-1} e o aparecimento de uma absorção em 1747 cm^{-1} , referente a carbonila do grupamento acetoxi.

O cromatograma (CG) apresentou dois sinais em proporção de 1,5 :1, aproximadamente. Os íons que aparecem nos seus espectros de massas são os mesmos e aparecem como m/e de 245 (M^+), 214 ($\text{M}^+ - \text{OCH}_3$), 185 ($214 - \text{CH}_2\text{CH}_3$), 172 ($\text{M}^+ - \text{OCOCH}_2\text{CH}_3$), 156 ($214 - \text{CH}_3\text{COO}$), 126 ($185 - \text{OCOCH}_3$), 112 ($172 - \text{CH}_3\text{COOH}$).



- figura 2.33 -

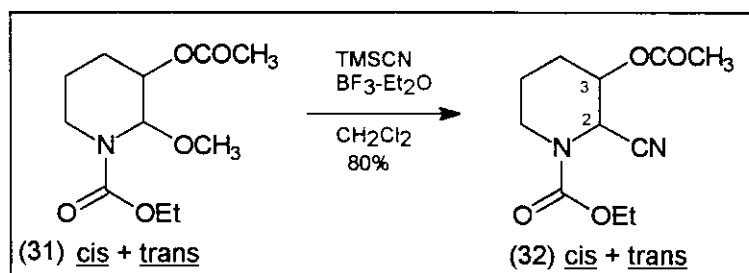
Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C também confirmam a reação, onde os sinais dos prótons metílicos do grupamento acetoxi aparecem a 2,04ppm e 2,11 ppm e os sinais de seus carbonos metílicos aparecem a 20 e 21 ppm. Os sinais duplicados, pertencentes aos estereoisômeros, não estão em mesmas proporções. O sinal do próton metínico do C(3) aparece agora em campo mais baixo, a 4.90 ppm (d, $J=2,2$ Hz), pertencente a um dos estereoisômeros, e a 4.65 ppm (ddd, $J=11,7; 4,9; 3,4$ Hz), pertencente ao outro estereoisômero.



-figura2.34-

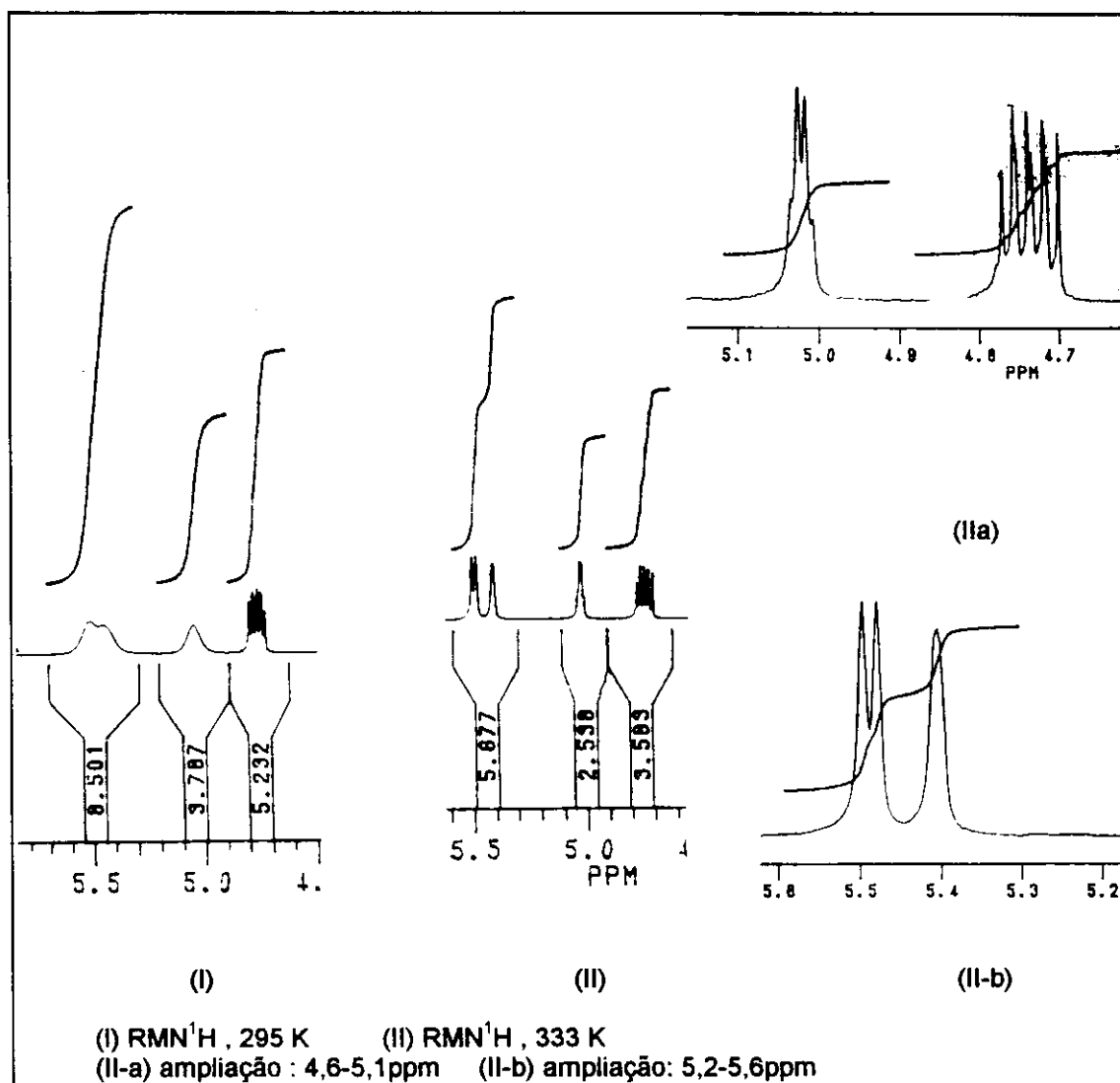
2.2.3) SÍNTESE DO 3-ACETOXI-2-CIANO-N-(ETOXICARBONIL)-PIPERIDINA (32)

A reação de troca nucleofílica do grupamento metoxila, do C(2) pelo grupamento ciano, foi feita sob as mesmas condições reacionais descritas para o sistema pirrolidínico:



- figura 2.35 -

O espectro de RMN ¹H e ¹³C confirmaram a substituição do grupamento metoxila, do carbono α ao nitrogênio, já que seus sinais estão ausentes nestes espectros.



- figura 2.36 -

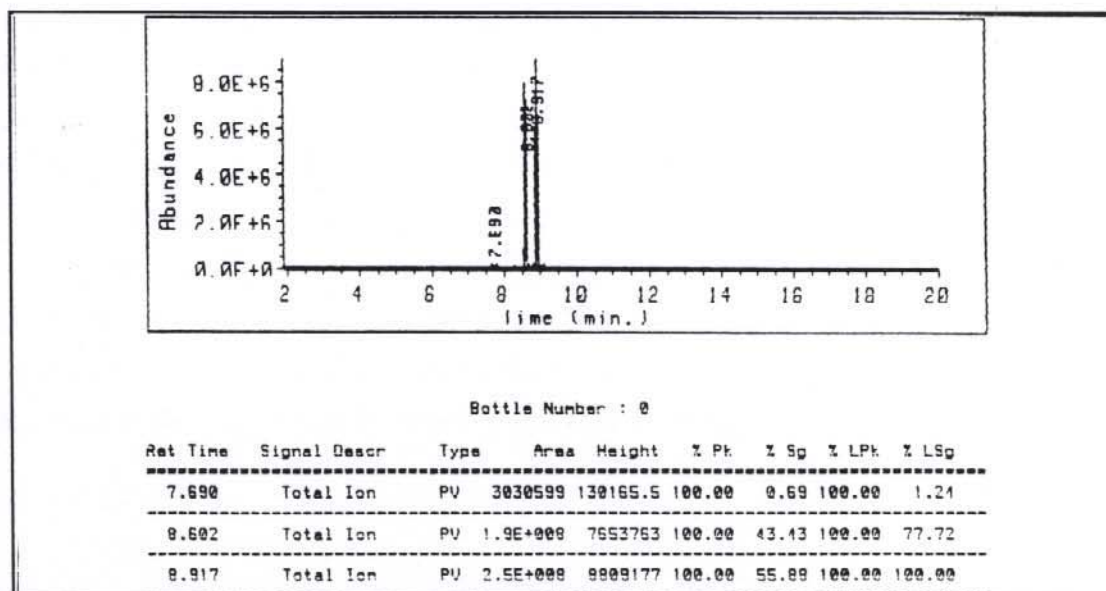
Os prótons metínicos dos carbonos α -nitrogênio (C-2) dos estereoisômeros aparecem a 5,40 ppm (singleto largo) e a 5,48 ppm (d, $J = 5,4$ Hz). Podemos observar novamente, que suas integrações para 1H não são iguais (figura 2.36).

O espectro de RMN ^{13}C mostra sinais a 114 ppm e 115 ppm referentes ao carbono da nitrila, ligado ao carbono α -nitrogênio dos estereoisômeros.

A espectrometria de IV não nos ajudou muito, já que a banda referente a deformação da ligação tripla C-N aparece com uma intensidade tão fraca em $2000\text{--}2300\text{ cm}^{-1}$, que não pode confirmar a entrada deste grupamento.

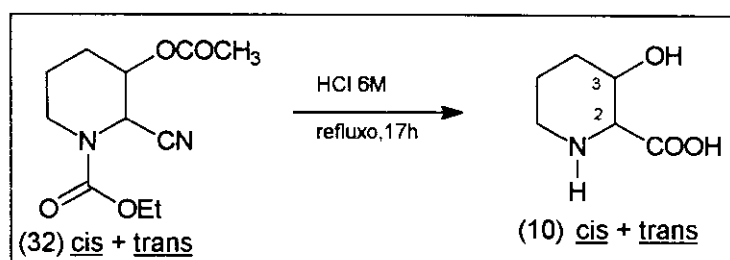
Pelo cromatograma observamos que a proporção entre os dois sinais é de aproximadamente 1.3 :1. Os íons formados foram m/e 240 (M^+), 198 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{CO}$), 180 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{COOH}$), 154 ($180 - \text{CN}$), 142 ($\text{M}^+ - \text{CN} - \text{OCOCH}_2\text{CH}_3$), 108 ($180 - \text{OCOCH}_2\text{CH}_3$).

A separação dos estereoisômeros não foi observada em CCD eluindo como um único "spot" com vários sistemas de eluição, como por exemplo éter de petróleo/ acetato de etila, diclorometano/metanol, diclorometano/hexano e diclorometano/acetato de etila, impossibilitando o isolamento dos estereoisômeros por coluna cromatográfica de sílica-gel. Portanto, os estereoisômeros foram hidrolisados juntos.



- figura 2.37 -

2.2.4) SÍNTESE DA CIS E TRANS - 3-HIDROXI-HOMOPROLINA

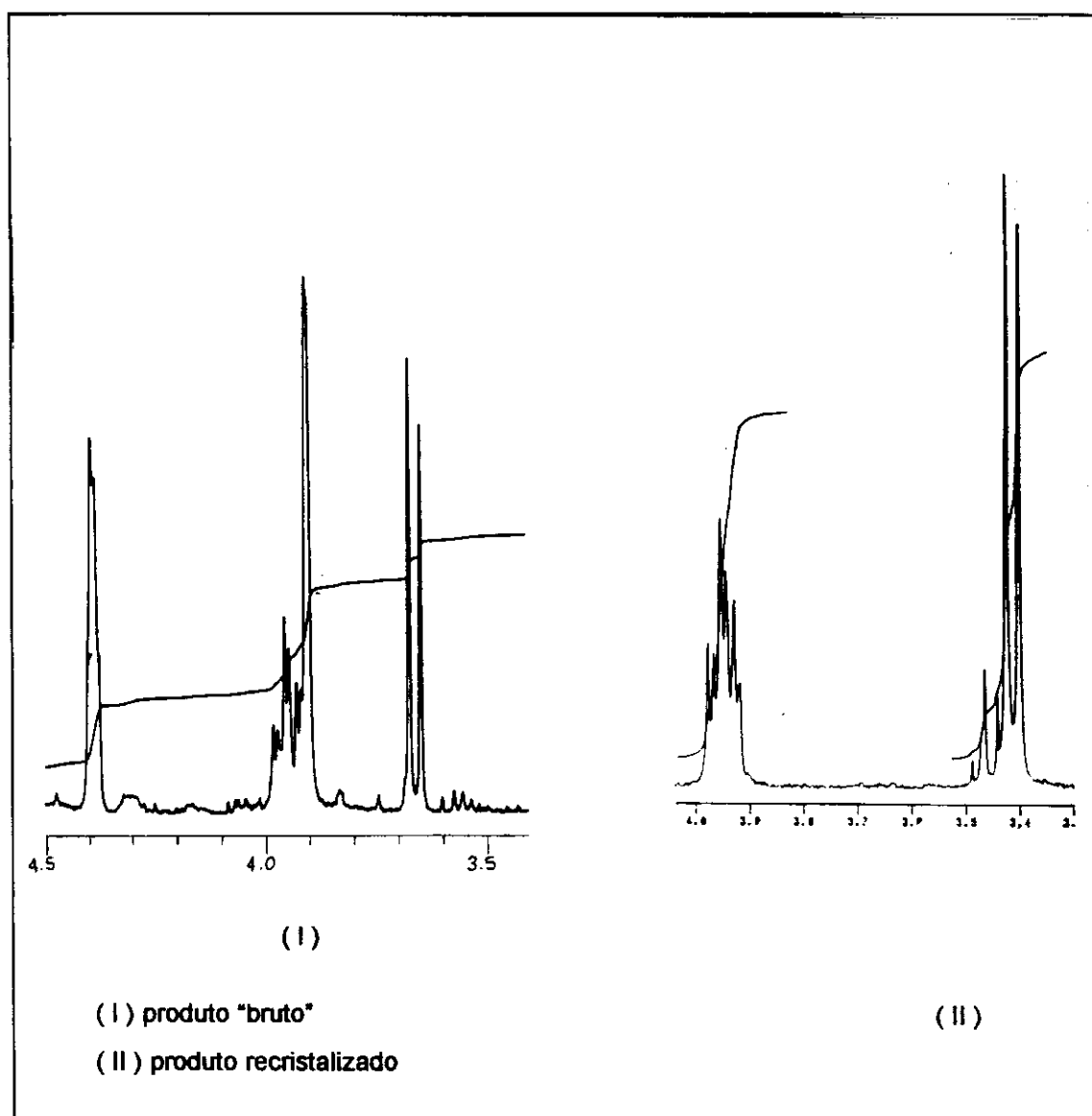


- figura 2.38 -

O composto 3-acetoxi-2-ciano-piperidina (32) foi hidrolisado em uma solução aquosa 6M HCl, sob refluxo, durante 17 horas. O produto hidrolisado foi purificado em uma coluna de troca iônica (detalhes na parte experimental). Obtivemos após a evaporação do solvente, um sólido ainda de coloração castanha. Fizemos então uma recristalização e obtivemos cristais incolores em forma de agulhas.

Os espectros de RMN ¹H e RMN ¹³C mostraram que se tratava de apenas um dos estereoisômeros. Provavelmente, os estereoisômeros devem apresentar diferentes solubilidades, recristalizando apenas um dos estereoisômeros no sistema de solventes utilizado. O próton do C(2) aparecia como um dubleto (J= 7,0 Hz) a 3,41 ppm e o próton do C(3) como um ddd (J =3,0; 7,0; 7,0 Hz) a 3,95 ppm. O espectro de RMN ¹³C mostrou os seguintes sinais: CH₂ (17,8 ppm), CH₂ (27,6 ppm), CH₂ (41,9 ppm), CH (61,4 ppm), CH (65,4 ppm), C=O (171,5 ppm).

Entretanto, os espectros de RMN ¹H e RMN ¹³C do produto bruto mostraram a presença dos dois estereoisômeros. Um dos estereoisômeros mostrou os mesmos sinais do espectro do produto recristalizado. O outro estereoisômero mostrou o sinal do próton do C(2) como um dubleto (J ~ 2,5 Hz) e o próton do C(3) aparece como um "dubleto" (J ~2,5Hz) (figura 2.39).

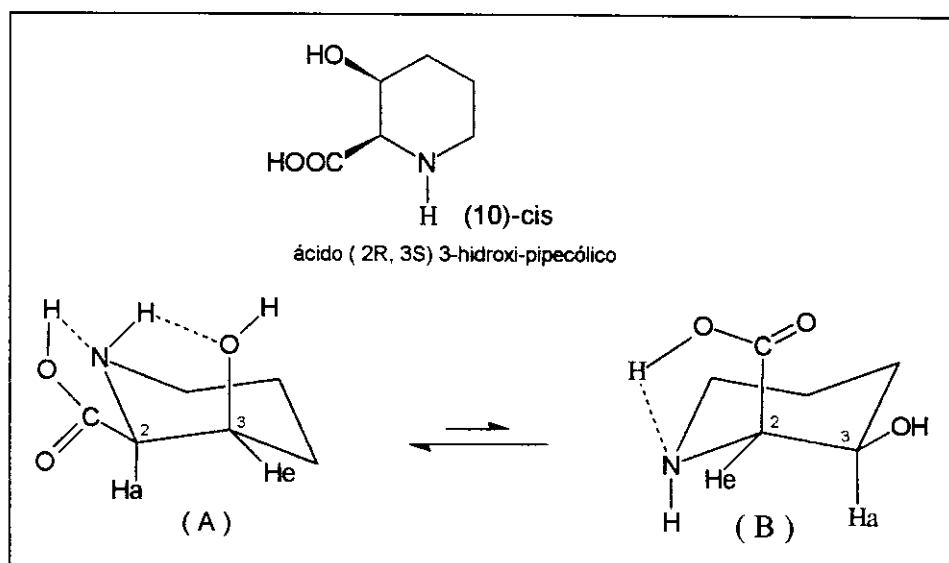


- figura 2.39 -

Observando o espectro do produto recristalizado, o próton do C(2) aparece como um dubleto com $J = 7,0$ Hz. O outro estereoisômero apresenta o sinal do próton do C(2) como um dubleto, quase singleto, com constante de acoplamento bem pequeno ($J \sim 2,5$ Hz).

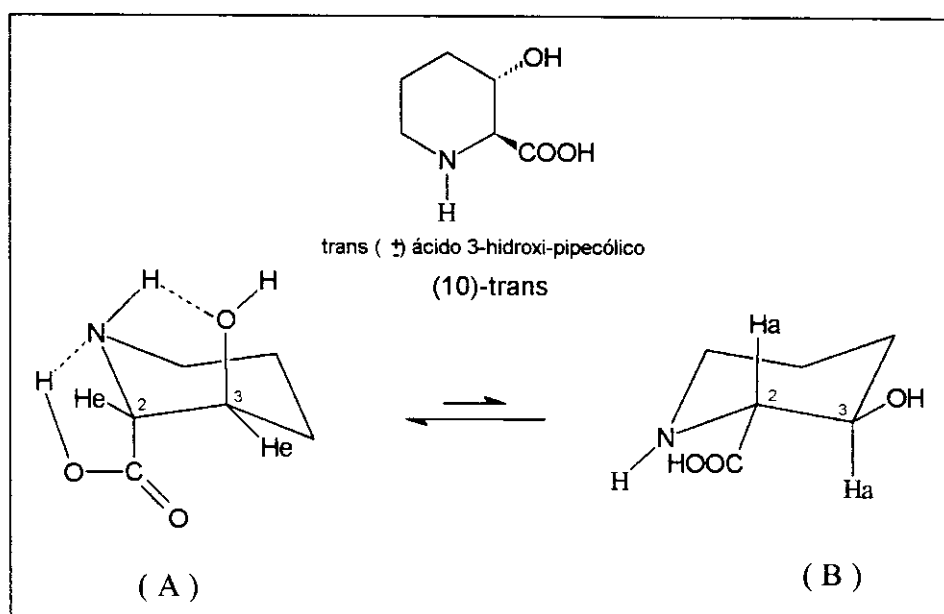
Analisando as conformações possíveis para o estereoisômero cis, teríamos que a conformação (A) da figura 2.40 seria mais estável, já que a hidroxila, na posição axial, estaria fazendo ligação de hidrogênio com o átomo

de nitrogênio. Teríamos um acoplamento entre o H-C(2) axial e o H-C(3) equatorial de $J = 7,0$ Hz, estando de acordo com o trabalho de Rapoport^[18].



- figura 2.40 -

O esteroisômero trans teria as seguintes conformações :



- figura 2.41 -

Podemos observar que no confômero (A) (figura 2.41), os substituintes estão anti e no confômero (B) , estão “sinclinal” e o impedimento estérico entre

estes substituintes estaria desestabilizando-o. No confômero (A), os substituintes do C(2) e C(3), trans diaxiais, podem fazer ligação de hidrogênio entre o átomo de oxigênio da hidroxila e o átomo de hidrogênio do nitrogênio e também entre hidrogênio do ácido e o nitrogênio, estabilizando ainda mais esta conformação. Na conformação (A), seus substituintes no C(2) e C(3) estão trans diaxiais e portanto os prótons metínicos destes carbonos estão trans diequatoriais. Como já foi relatado, a constante de acoplamento entre um próton equatorial e outro próton equatorial varia de 0 a 3 Hz. Pelo espectro obtido, a constante de acoplamento entre os prótons do C(2) e C(3) foi de aproximadamente 2,5 Hz, estando de acordo com esta conformação (A).

Assim, pudemos concluir que o produto recristalizado era o isômero cis e o produto que ficou na água-mãe era o isômero trans, representado pela conformação (A).

Voltando a análise dos outros compostos, podemos observar que, no composto 3-acetoxi-2-metoxi-piperidina, obtivemos :

próton	isômero <u>trans</u>	isômero <u>cis</u>
H - C(2)	singleto	multiplete largo
H - C(3)	dubleto J ~2,2 Hz	ddd J=11,7;4,8;3,5 Hz

- tabela 2.19 : constantes de acoplamentos de cis- e trans-3-acetoxi-2-metoxi-piperidina -

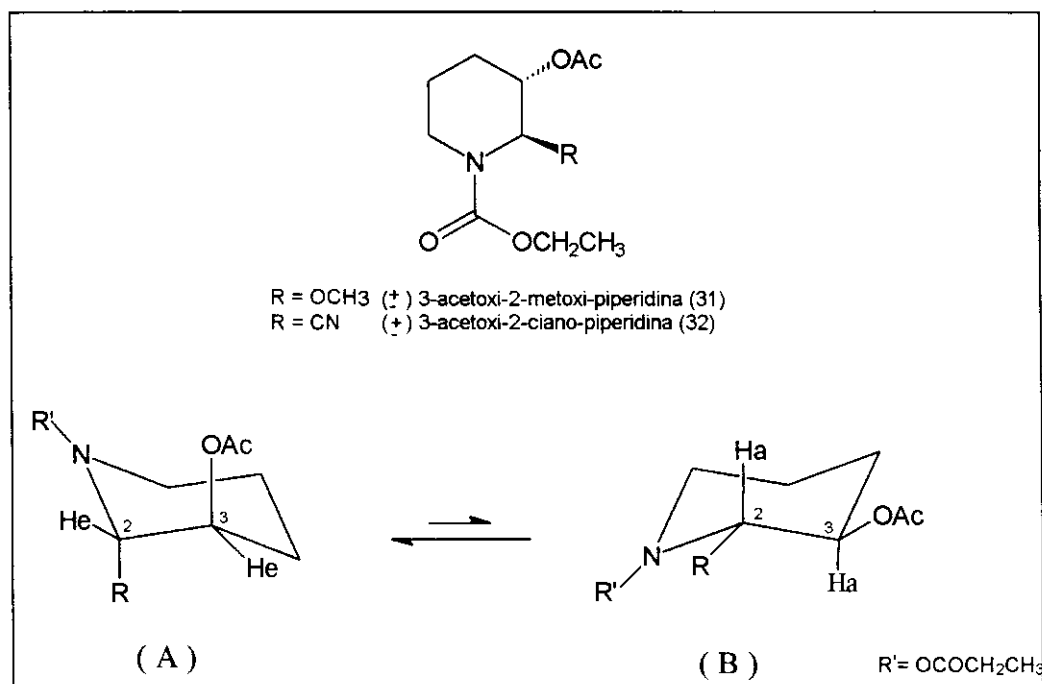
No composto 3- acetoxi-2-ciano-piperidina obtivemos:

próton	isômero <u>trans</u>	isômero <u>cis</u>
H - C(2)	singleto	dubleto J= 5,4 Hz
H - C(3)	dubleto J ~2,5 Hz	ddd J=11,5;4,6;5,4 Hz

- tabela 2.20 : constantes de acoplamentos de cis- e trans-3-acetoxi-2-ciano-piperidina -

O isômero cis apresenta uma constante de acoplamento de 3,5 Hz, no composto 3-acetoxi-2-metoxi-piperidina e 5,4 Hz, no composto 3-acetoxi-2-ciano-piperidina, referentes ao acoplamento entre os H₂ equatorial e H₃ axial.

Já o estereoisômero isômero trans, está preferencialmente na conformação (A), onde seus substituintes, nos carbonos adjacentes, estariam trans diaxiais e anti. Os seus prótons estariam portanto, trans-diequatoriais e a constante de acoplamento seria, como esperado, bastante pequeno. Nesta conformação, o substituinte do C(2) estaria mais afastado do substituinte do nitrogênio, ajudando a sua estabilização (figura 2.42).



- figura 2.42 -

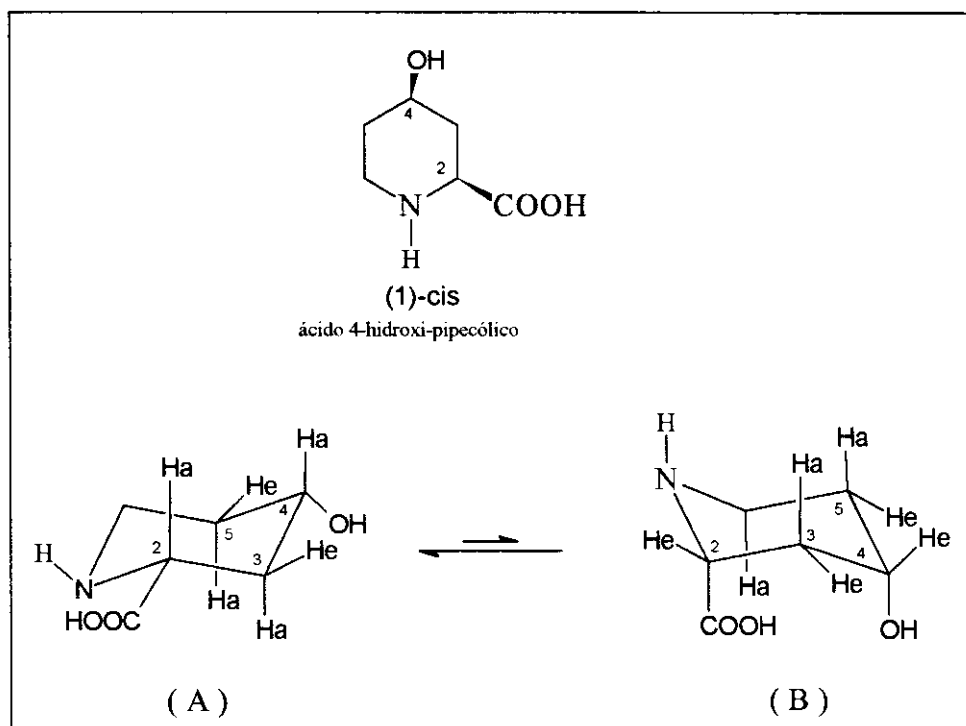
A seguir apresentamos um pequeno resumo das constantes de acoplamentos entre os prótons do C(2) e C(3), para os compostos obtidos (apenas do composto 3-hidroxi-2-metoxi-piperidina, não foi possível medir a constante de acoplamento):

composto	isômero <u>trans</u>	isômero <u>cis</u>
	$J_{2,3}$ (Hz)	$J_{2,3}$ (Hz)
3-OAc-2-OMe-piperidina (31)	~0	3,5
3-OAc-2-CN-piperidina (32)	~0	5,4
3-hidroxi-homoprolina (10)	2,5	7,0

- tabela 2.21 : constantes de acoplamento entre os H-C(2) e H-C(3) -

Podemos observar que a constante de acoplamento entre o próton equatorial do C(5) e o próton axial do C(4) é de 3,7 Hz.

A síntese da 4-hidroxi-homoprolina (1) foi descrita por Nin e colaboradores^[40]. A conformação dada como mais estável foi a (A) (figura 2.44):



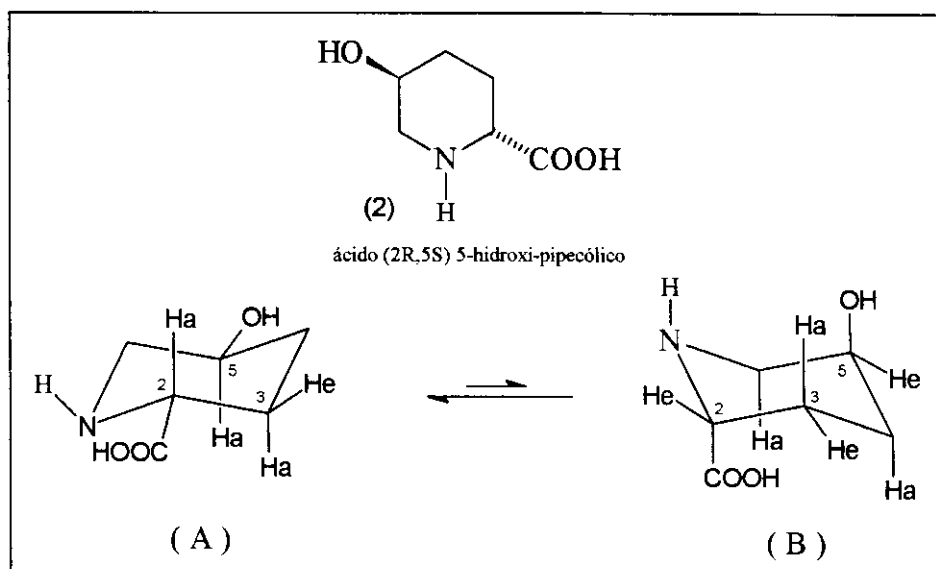
- figura 2.44 -

A interação entre os substituintes cis-diaxiais do C(2) e C(4) no confômero (B) destestabiliza-o e o confômero (A) é formado preferencialmente com seus substituintes cis-diequatoriais. As informações mais importantes neste trabalho foram as seguintes constantes de acoplamentos:

prótons	interação	J (Hz)
H _{2a} - H _{3a}	axial-axial	11,2
H _{2a} - H _{3e}	axial-equat	3,5
H _{3e} - H _{4a}	axial-equat	4,2
H _{3a} - H _{4a}	axial-axial	10,0
H _{4a} - H _{5e}	axial-equat	3,5

- tabela 2.23 : constantes de acoplamento para ácido cis-4-hidroxi-pipecólico -

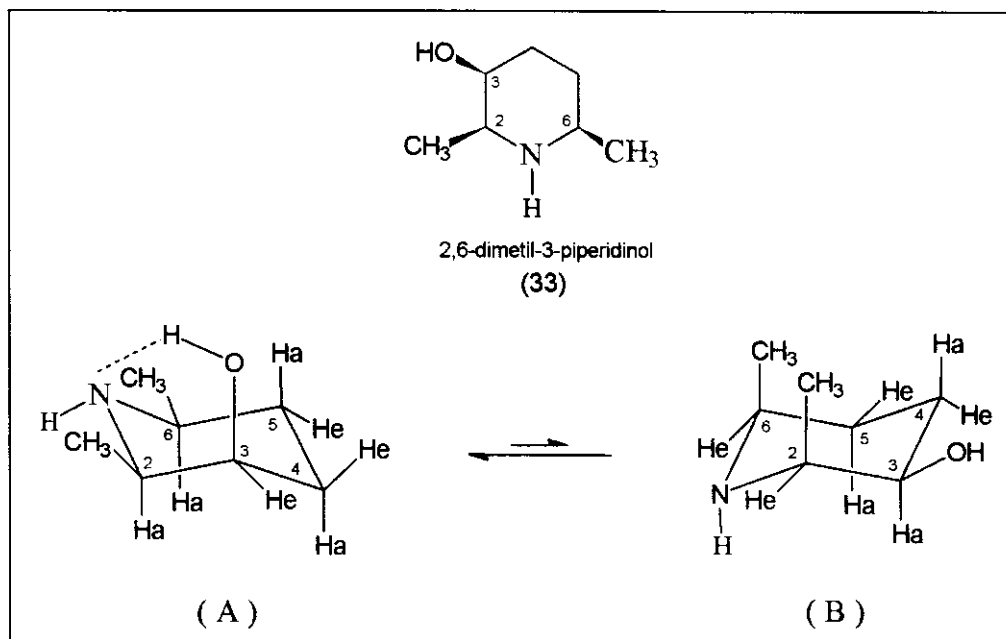
No trabalho de Herdeis^[41], foi apresentada a síntese do ácido (2R,5S)5 - hidroxipípecólico (2). No conformero (A), os substituintes estão trans-diequatoriais, sendo mais estável que o conformero (B), que apresenta seus substituintes trans-diaxiais. A constante de acoplamento entre o próton do C(2) e do próton do C(3) é de 10,5 Hz, típica de interação trans-diaxiais.



- figura 2.45 -

O estudo de Brown, Dhal e Casals^[42] mostra que o composto cis-2,6-dimetil-3-piperidinol (33), quando está na conformação (A) seus substituintes nos C(2) e C(6) estão cis-diequatoriais e a hidroxila do C(3) está axial. A hidroxila quando está nesta posição pode fazer ligação hidrogênio com o átomo de nitrogênio do anel piperidínico. Esta ligação de hidrogênio é confirmada em seu espectro de IV, onde a banda correspondente aparece em 3525 cm^{-1} , como uma banda larga. A banda de hidroxila "livre" aparece como uma banda estreita em 3630 cm^{-1} .

A constante de acoplamento entre o próton axial do C(2) e o próton equatorial do C(3) é de 5,0 Hz. Quando o substituinte do C(6) é $\text{R} = \text{CH}_2\text{CH}_3$, a conformação (A) apresenta a constante de acoplamento entre H_{2a} e H_{3e} de 6,0 Hz.



- figura 2.46 -

A síntese do ácido cis-(2R,3S)-3-hidroxi-pipecólico (10) foi descrita por Rapoport e Roemmele^[18]. Na conformação (A) (figura 2.40), a hidroxila axial pode fazer ligação de hidrogênio com o átomo de nitrogênio. O substituinte do C(2) fica equatorial. A constante de acoplamento apresentada entre o H₂ axial e H₃ equatorial é de 6,9 Hz.

Pudemos então observar que as seguintes constantes de acoplamentos nos trabalhos anteriormente descritos:

interação	J (Hz)
trans-diaxial	9,3 - 11,2
axial- equatorial	3,5 - 6,9
equatorial-equatorial	0 - 3,0

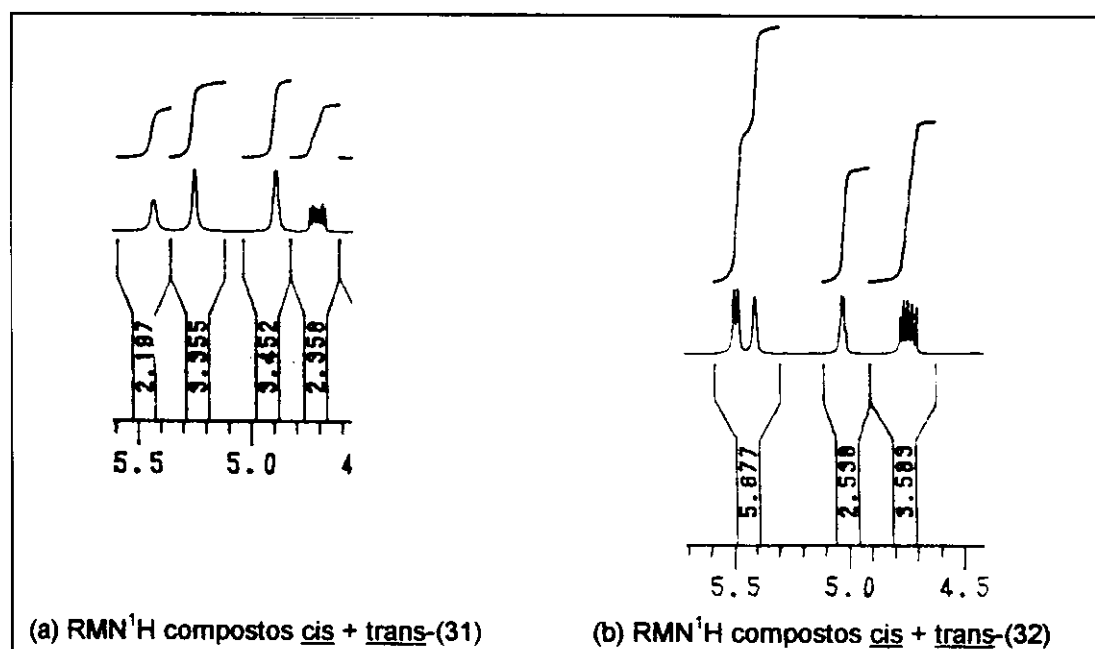
- tabela 2.24 : constantes de acoplamento -

2.2.5) Proporções entre os estereoisômeros *cis* e *trans*

Pudemos determinar quais sinais pertenciam a cada estereoisômero, nos espectros de RMN ^1H dos compostos 3-acetoxi-2-metoxi-piperidina (31) e 3-acetoxi-2-ciano-piperidina (32), pelas constantes de acoplamento e comparação com dados da literatura (tabelas 2.24 e 2.25). Havíamos observado que as integrações para ^1H (um próton) eram diferenciadas para os estereoisômeros, tanto no composto (31) como no composto (32), indicando que provavelmente seus isômeros não estariam na mesma proporção. Reconhecido os sinais referentes a cada isômero, pudemos agora determinar o isômero "majoritário" dos compostos 3-acetoxi-2-metoxi-piperidina (31) e 3-acetoxi-2-ciano-piperidina (32) (ver figura 2.47 e tabela 2.25):

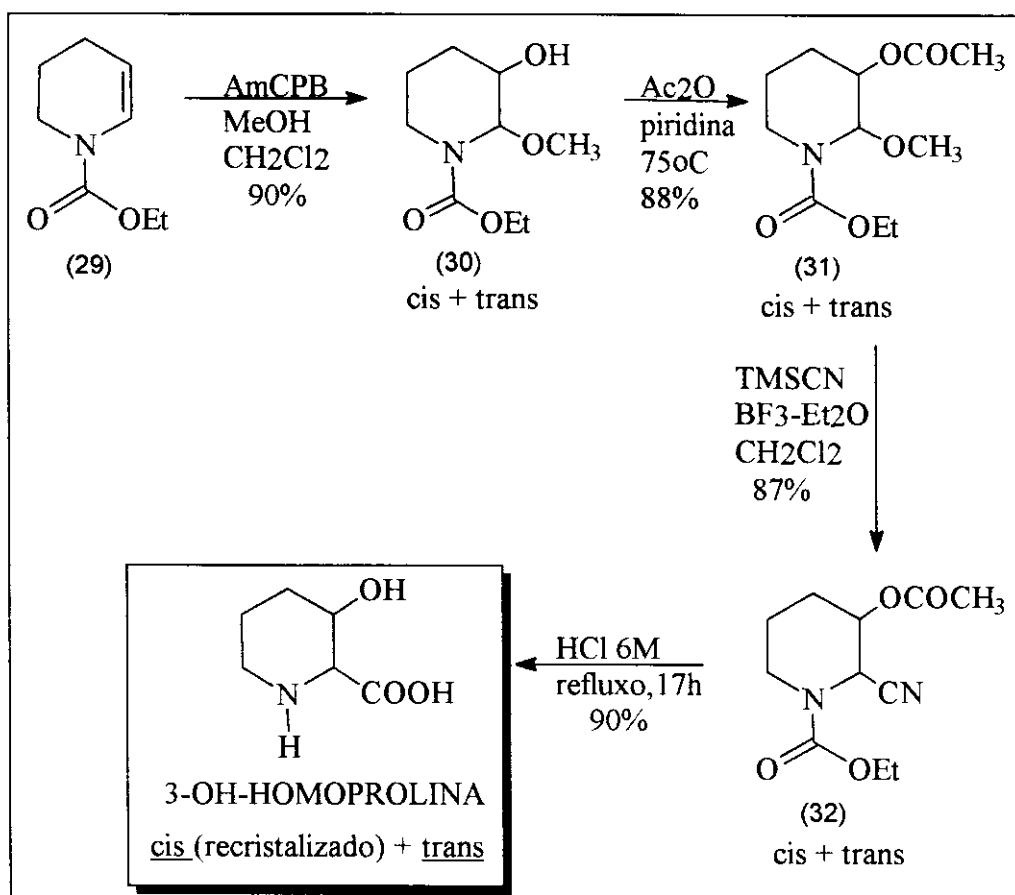
composto	H-C(3)	H-C(2)	proporção <u>cis</u> : <u>trans</u>
31-cis	4,65 (ddd)	5,43 (s l.)	1 : 1,5
31-trans	4,89 (s)	5,25 (s)	
32-cis	4,73 (ddd)	5,48 (d)	1,3 : 1
32-trans	5,01 (q)	5,40 (s l.)	

- tabela 2.25 : dados de RMN ^1H e proporção entre *cis* e *trans* dos compostos 31 e 32 -



- figura 2.47 -

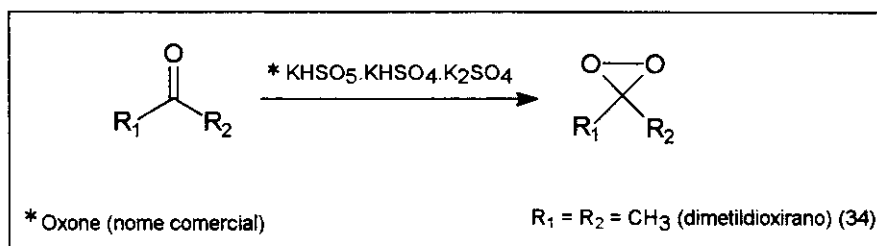
Apresentamos a rota sintética da cis e trans-3-hidroxi-homoprolina, partindo de enecarbamato endocíclico de 6 membros, via 4 reações simples e com bons rendimentos. Todos os compostos foram isolados e purificados, apenas para a recristalização do isômero trans-3-hidroxi-homoprolina, não encontramos ainda um bom sistema de solventes. Como foi mencionado no capítulo 1, poucas rotas sintéticas da cis-3-hidroxi-homoprolina (ou ácido cis-3-hidroxi-pipecólico) foram relatadas e a síntese do isômero trans, pelo que pudemos avaliar, não foi ainda relatada na literatura, sendo portanto a síntese descrita aqui, inédita, para um composto inédito. Apresentamos a seguir um resumo desta rota sintética :



- figura 2.48 -

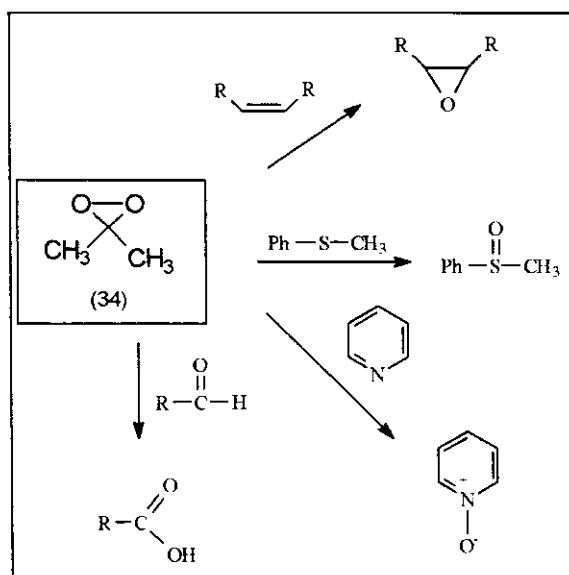
2.3) REAÇÕES DE OXIDAÇÃO COM DIMETILDIOXIRANO

Dioxiranos são peróxidos cíclicos de 3 membros que vem se mostrando como versáteis e importantes oxidantes, normalmente gerados a partir de cetonas e monoperoxissulfato de potássio^[43].



- figura 2.49 -

A principal característica de um dioxirano é a sua capacidade de transferir um átomo de oxigênio a uma variedade de compostos contendo elétrons π ou pares de elétrons não compartilhados, fornecendo produtos de oxidação e a cetona correspondente. Aparentemente, a fragilidade da ligação O-O acoplada à tensão do anel de 3 membros torna este processo particularmente favorável. Dimetildioxirano (34), o dioxirano gerado a partir da acetona, é particularmente um agente oxidante bastante utilizado em uma variedade de aplicações sintéticas^[44, 45].



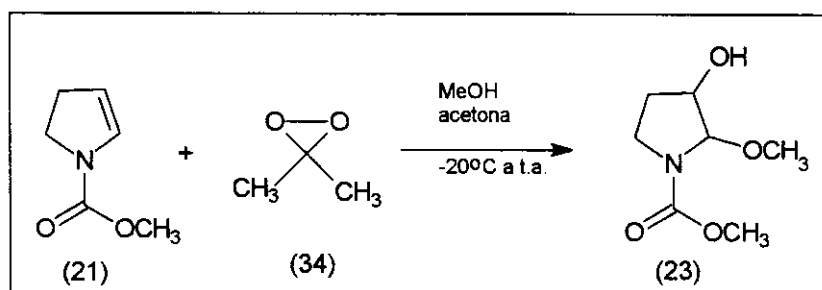
- figura 2.50 -

O dimetildioxirano converte alcenos nos respectivos epóxidos num processo rápido, seletivo e com alto rendimento. A reação é estereoespecífica, com retenção de configuração do alceno. Muitos trabalhos tem sido publicados sobre a epoxidação estereosseletiva usando como reagente oxidante, o dimetildioxirano^[45].

Pode-se empregar o dimetildioxirano gerado *in situ* ou isolado. O método do dimetildioxirano isolado é particularmente útil em casos onde o produto de oxidação é sensível às condições ácidas da maioria dos reagentes de epoxidação ou às condições básicas do método *in situ*^[43].

2.3.1) DIMETILDIOXIRANO ISOLADO

O reagente dimetildioxirano foi preparado e isolado de acordo com procedimento da literatura^[46] (ver parte experimental). A solução em acetona do dimetildioxirano, recém-destilada, foi empregada na reação com enecarbamato endocíclico N-(metoxicarbonil)-2-pirrolina (21), em metanol, a -20° C. Prevendo a formação do epóxido e instabilidade deste, o meio reacional continha metanol, como co-solvente, onde a entrada do grupamento metoxi geraria o produto 3-hidroxi-2-metoxi-pirrolidina (23):



- figura 2.51 -

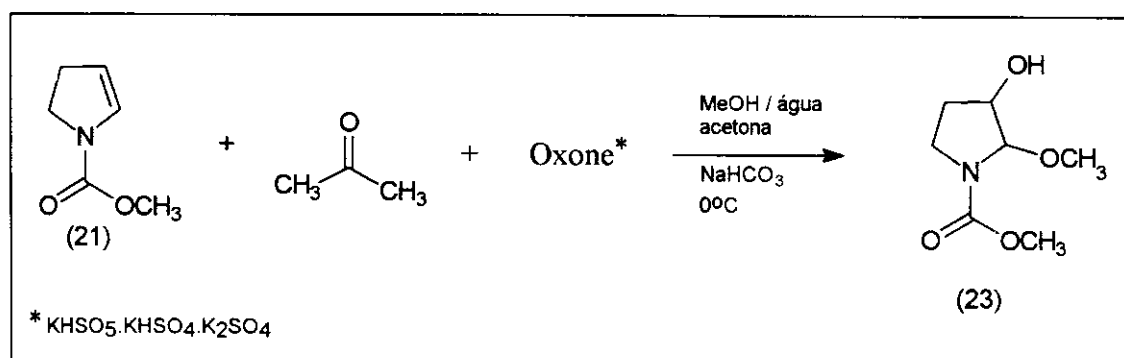
Transcorrido 24 horas de reação não havia mais o material de partida enecarbamato(acompanhado por CCD), evaporamos o solvente e o produto foi purificado por coluna cromatográfica de sílica-gel (eluente CHCl₃ / MeOH10%), cujo R_f era de 0,30. O produto foi caracterizado por espectrometria de IV e RMN¹H, mostrando os mesmos sinais característicos do produto obtido pela reação de oxidação com AmCPB, em metanol (capítulo 2.1.2). O rendimento da

reação foi de 40%. A reação empregando o AmCPB, como reagente oxidante, formou o mesmo produto em 88% de rendimento.

2.3.2) DIMETILDIOXIRANO GERADO *in situ*

O método descrito por Curci e colaboradores^[47] consiste em adicionar gota a gota, a uma mistura do alceno (10 mmol) e acetona (0,13 mmol) em água, a cerca de 0° C, uma solução recém-preparada de Oxone (24 mmol) em água. Antes da adição, o pH é ajustado para 7,5 e é mantido neste valor, pela adição de solução 0,5N KOH (aq.). Quando o alceno não é solúvel em água, é necessário o uso de catalisador de transferência de fase (18-coroa-6).

Uma metodologia mais simplificada e rápida, desenvolvida pelo grupo de pesquisa de Vietler^[48] consiste em adicionar, gota a gota, uma solução aquosa de Oxone[®] (2KHSO₅.KHSO₄.K₂SO₄) a uma mistura contendo o substrato (enecarbamato), acetona e NaHCO₃, a 0° C, sob agitação. Adicionamos também a mistura contendo o encarbamato, metanol (metanol:água 1:1 v/v).

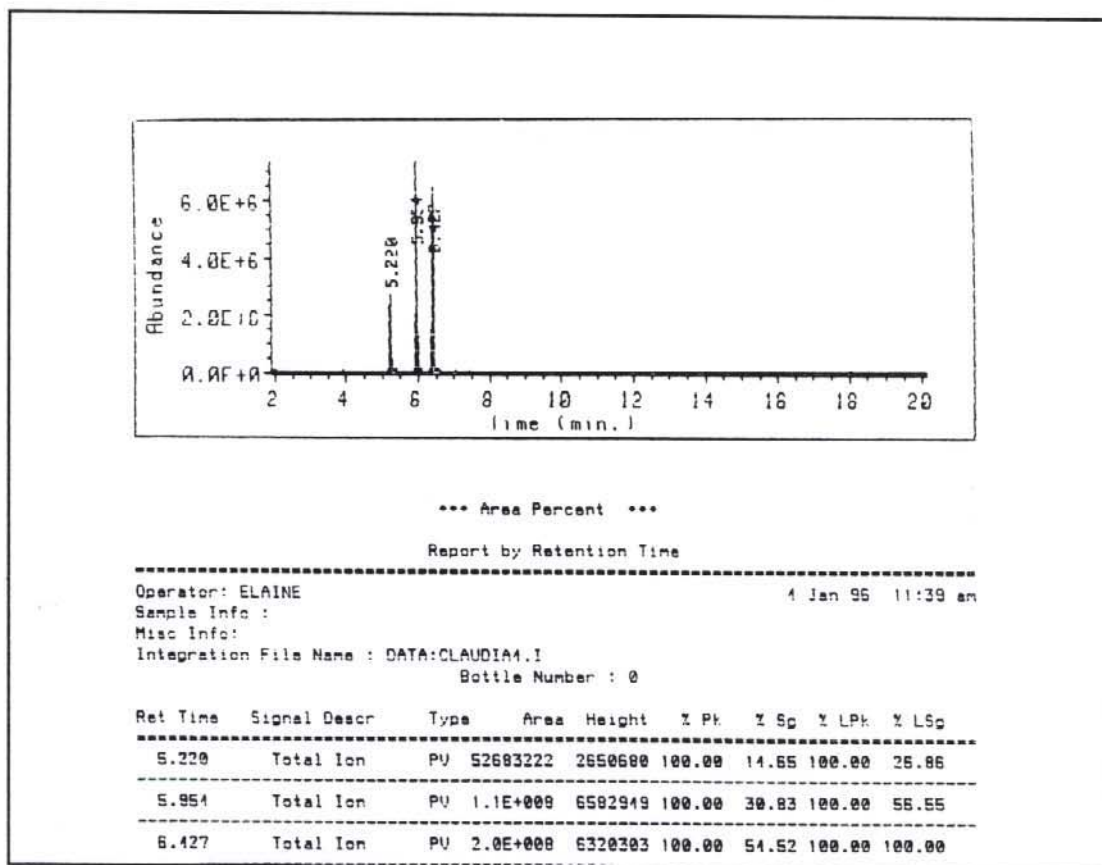


- figura 2.52 -

Após transcorrido 24 horas de reação, evaporamos o solvente e extraímos com acetato de etila / solução aquosa saturada de NaCl. O bruto da reação apresentou uma mancha com R_f ~ 0,30 e outra mancha que permaneceu no "spot". Purificamos o produto em coluna cromatográfica de sílica-gel (R_f=0,30, eluindo em CHCl₃ / MeOH 10%), sendo caracterizado por espectrometria de IV e RMN¹H. O composto obtido era o esperado 3-hidroxi-2-metoxi-pirrolidina, em 45% de rendimento. O espectro de RMN¹H (60 MHz) do "bruto" indicava a presença de outro produto diferente do composto 3-hidroxi-2-metoxi-pirrolidina. Os sinais deste outro produto, mais polar (em CCD, permaneceu no "spot"), eram

semelhantes aos do diol 3,2-diidroxi-pirrolidina (este composto será discutido no capítulo 2.4). Uma hipótese é que estaria ocorrendo uma competição entre a água e o metanol, na adição ao carbono C(2), α ao nitrogênio. Refizemos então a reação, onde a mistura reacional continha uma quantidade maior de metanol (metanol:água 20:1, v/v) e a adição da solução aquosa do Oxone[®] foi feita bem lentamente. Obtivemos, desta forma, o produto 3-hidroxi-2-metoxi-pirrolidina (23) em 66% de rendimento.

O produto foi analisado também por cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas. Observamos 3 sinais distintos, dois majoritários:



- figura 2.53 -

A análise dos espectros de massas mostra que os sinais 2 e 3 apresentam os mesmos íons, correspondendo aos estereoisômeros cis e trans. Como já foi discutido no capítulo 2.1.1, o sinal 2 refere-se ao isômero cis e o sinal 3, refere-se ao isômero trans e a proporção entre eles é de aproximadamente 1:1,8. Os íons formados foram a m/e 175 (M^+), 160 ($M - CH_3$), 144 ($M - OCH_3$), 131 ($M - CO_2$).

senal	t,(minutos)	área relativa (%)	m/e
1	5.22	14.0	143,115,100,84,56,42
2	5.96	31.0	175,160,144,131,115,101,88,72,42
3	6.43	55.0	175,160,144,131,115,101,88,72,42

- tabela 2.26 : dados do CG-MS -

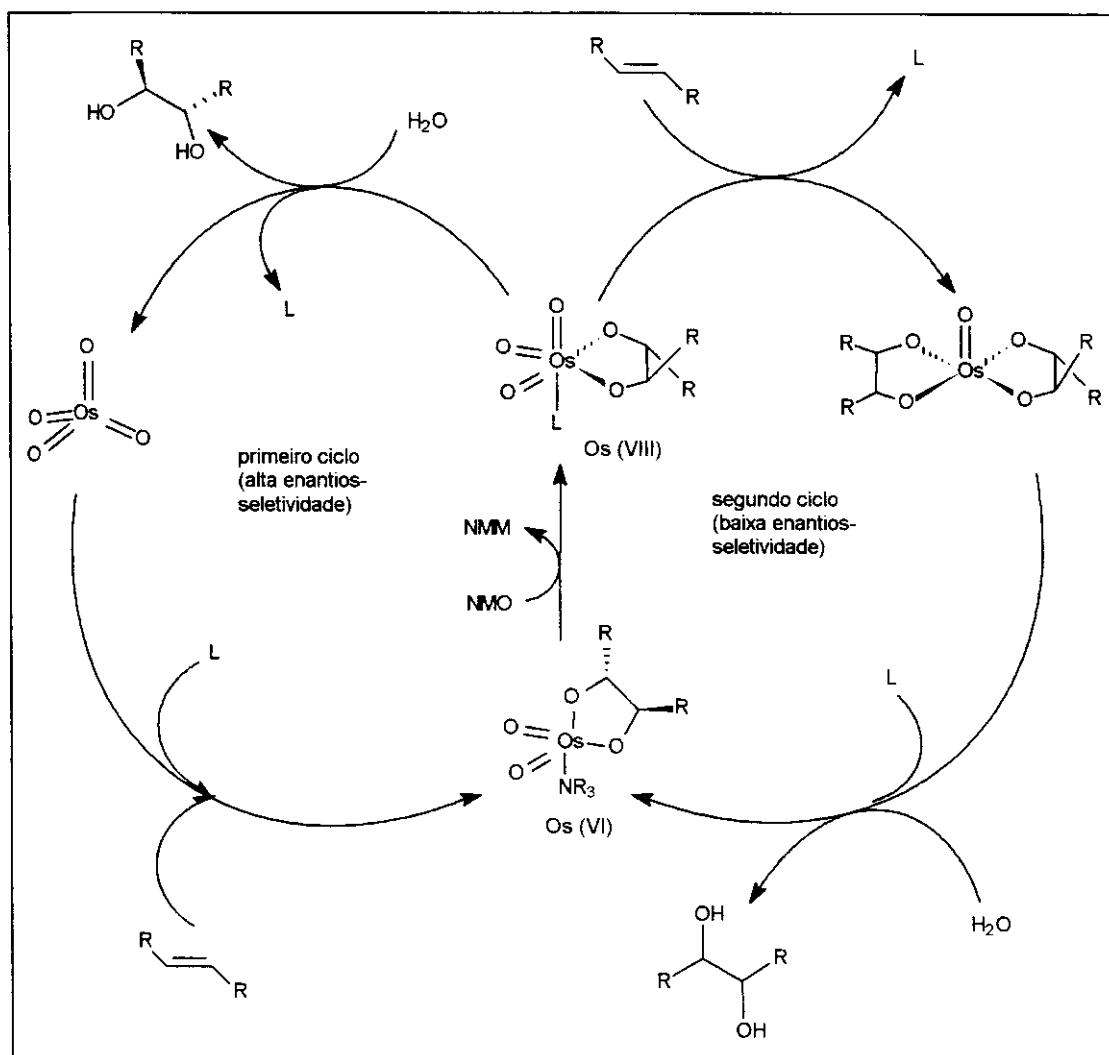
A obtenção dos isômeros cis e trans nos leva a crer que uma possível racionalização deste resultado seria a mesma apresentada para a reação de oxidação do enecarbamato (21) com AmCPB, em metanol (figura 2.12), ou seja, estaria ocorrendo a formação do epóxido e posterior ocorrência dos mecanismos S_N1 e S_N2 no meio reacional, levando aos produtos.

O sinal 1 corresponde provavelmente ao composto 2-hidroxi-N-(metoxicarbonil)-pirrolidina, que apresenta R_f bastante semelhante ao produto 3-hidroxi-2-metoxi-pirrolidina (23), impossibilitando a sua separação por coluna cromatográfica. Este composto é observado quando o enecarbamato entra em contato com água, como pudemos observar na reação do enecarbamato com AmCPB (este reagente contém água).

O método do dimetildioxirano gerado *in situ* resultou num melhor rendimento quando comparado ao método do dimetildioxirano isolado. Porém, ainda apresenta rendimentos menores quando comparado a reação análoga de oxidação com AmCPB, em metanol (88 - 90% de rendimento). As condições de reação empregando dimetildioxirano ainda, provavelmente, podem ser melhoradas, afim de se obter melhores rendimentos para esta transformação, que embora possa ser realizada a contento com AmCPB, tem na versão com dimetildioxirano, uma reação limpa e de fácil execução em meio "quase neutro".

2.4 REAÇÕES DE OXIDAÇÃO (DIIDROXILAÇÃO) COM OsO_4

A reação de cis-diidroxilação de olefinas pode ser realizada empregando o agente oxidante OsO_4 , em quantidades estequiométricas ou catalíticas. O uso de co-oxidantes permite o emprego de OsO_4 catalítico. Entre os vários co-oxidantes conhecidos, o N-óxido-N-metil-morfolina (NMO) e o ferricianeto de potássio $[\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6]$ são, provavelmente, os mais utilizados. Sabe-se que a adição de aminas terciárias aceleram a reação de diidroxilação de alcenos e o uso de aminas quirais, como os alcalóides cinchona diidroquinidina e diidroquinidina está na base do processo de **diidroxilação assimétrica de Sharpless**^[49, 50, 51]. Um esquema mostrando este processo é apresentado abaixo^[49] (esquema 1):



- esquema 1 -

O esquema 1 representa o ciclo catalítico para a diidroxilação assimétrica quando NMO é usado como co-oxidante, tipicamente num sistema de solventes acetona: água (10:1). As reações que ocorrem no primeiro ciclo são as seguintes:

- a primeira etapa envolve a formação do complexo amina-monoglicolato de ósmio(VI)
- o oxidante orgânico NMO, solúvel, liga-se reversivelmente a este complexo
- a transferência de Oxigênio ao ósmio leva a formação do complexo trioxoglicolato de ósmio
- a hidrólise deste trioxoglicolato gera o diol e regenera o OsO_4
- o equilíbrio entre o OsO_4 complexado e livre completa o primeiro ciclo

O segundo ciclo pode ser descrito da seguinte forma:

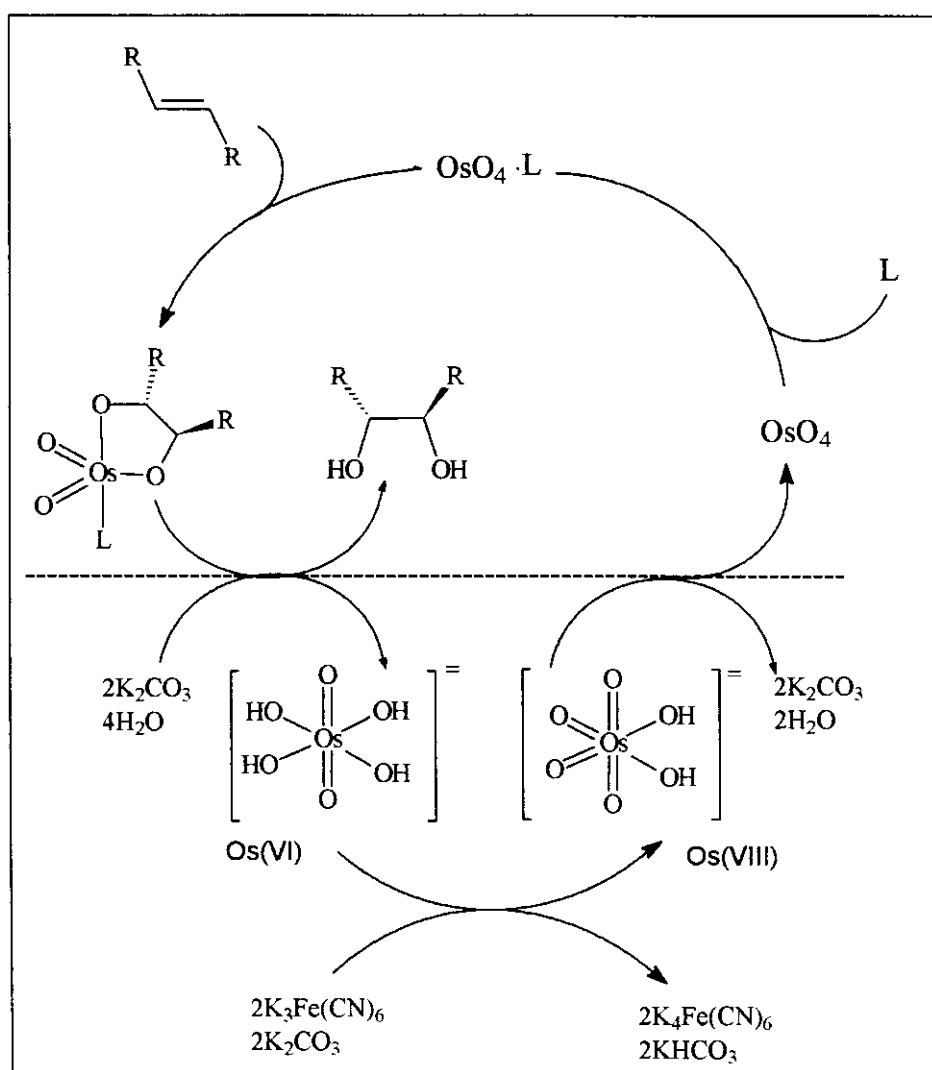
- o complexo trioxoglicolato de Os(VIII)liga-se a uma segunda molécula da olefina, formando o complexo bisglicolato e eliminando a amina (ligante quiral). Sem a presença da amina quiral, este complexo inicia o segundo ciclo, o qual é responsável pelo baixo excesso enantiomérico total, no processo de diidroxilação assimétrica.
- a hidrólise deste complexo bisglicolato, seguida da reoxidação do monoglicolato regenera o trioxoglicolato de ósmio (VIII), reiniciando o ciclo.

O segundo ciclo pode ser evitado, mantendo-se baixa a concentração da olefina, adicionando esta lentamente ao meio reacional.

Segundo Sharpless^[49, 52], o uso de um sistema bifásico t-BuOH/água (1:1) contendo como sistema oxidante ferricianeto de potássio/ carbonato de potássio, elimina a operação do ciclo catalítico de baixa enantiosseletividade, descrito no esquema 1. O esquema operacional passaria então ao ilustrado no esquema 2, onde as principais características do ciclo catalítico são as seguintes:

- a osmiação da olefina forma o complexo amina-monoglicolato de ósmio (VI), na fase orgânica, onde todas as espécies envolvidas são solúveis
- na interface das fases aquosa-orgânica, a hidrólise do complexo gera o diol, que normalmente permanece na fase orgânica e as espécies reduzidas do ósmio, na fase aquosa, como um dianion de osmato (VI) hidratado. A oxidação do osmato (VI) pelo ferricianeto de potássio (na fase aquosa) regenera o OsO_4 , via um intermediário dianion perosmato (VIII). A perda de

dois grupos hidroxi resulta no OsO_4 , que migra de volta para a fase orgânica, reiniciando o ciclo. Assim, o monoglicolato de Os(VI) é hidrolisado antes que ocorra sua oxidação ao trioxoglicolato, evitando o segundo ciclo da esquema 1.

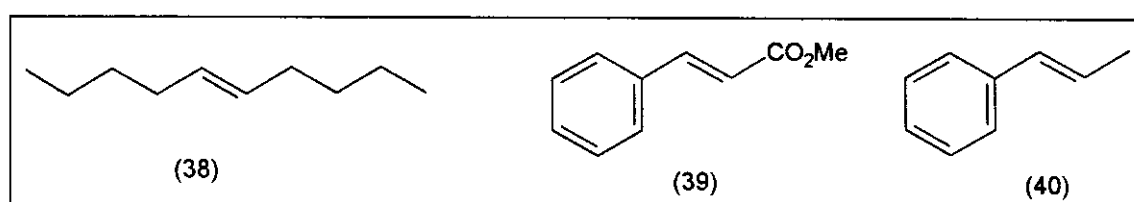


- esquema 2 -

Alguns exemplos^[52] ilustram os excessos enantioméricos de dióis obtidos na dihidroxilação assimétrica sob diferentes condições catalíticas (o ligante utilizado foi o p-clorobenzoato de diidroquinidina):

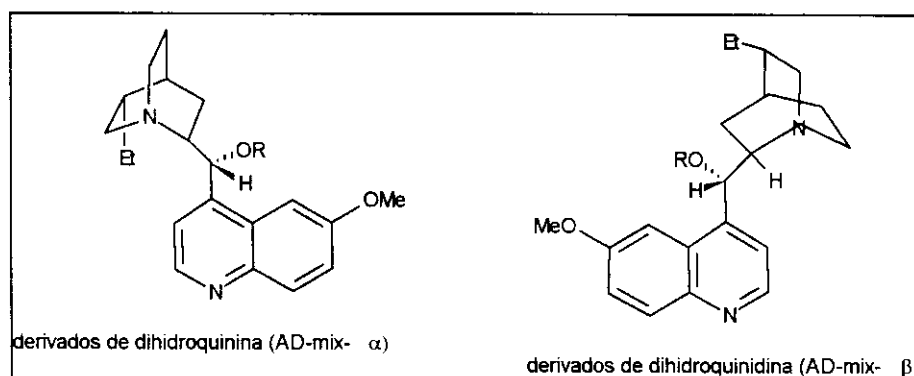
composto	oxid. NMO ee% (adição lenta)	oxid. NMO ee% (adição rápida)	oxid. $K_3Fe(CN)_6$ ee% (adição rápida)
38	69	20	74
39	86	60	95
40	86	65	91

- tabela 2.27: diferentes co-oxidantes, velocidade de adição e ee% resultante -
onde:



- figura 2.54 -

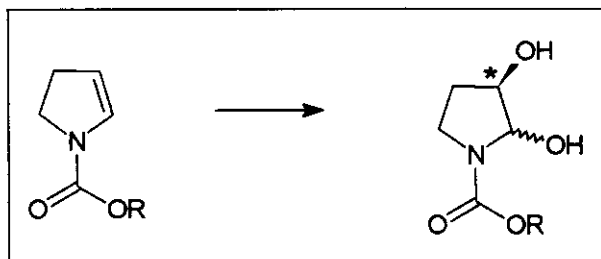
Os ligantes quirais mais comumente utilizados são aqueles derivados da diidroquinina e da diidroquinidina.



- figura 2.55 -

Empregamos o OsO_4 como reagente de dihidroxilação em nosso sistema de enecarbamato endocíclico de 5 membros, o N-(metoxicarbonil)-2-pirrolina, procurando criar assimetria no C-3, levando a preparação de derivados enriquecidos enantiomericamente (figura 2.56). Fizemos inicialmente ensaios de

reações de dihidroxilação, não-assimétrica, para saber se ocorria a formação do diol.



- figura 2.56 -

2.4.1) REAÇÕES DE DIIDROXILAÇÃO, NÃO ASSIMÉTRICA, DE SISTEMAS PIRROLIDÍNICOS COM OsO_4

Foram empregados três sistemas diferentes para reações de dihidroxilações, não assimétricas :

sistema	reagente oxidante	co-oxidante	amina
1	OsO_4 (0.5M tolueno)	NMO	piridina
2	OsO_4 (0.1M água)	NMO	piridina
3	$K_2OsO_2(OH)_4$	$K_3Fe(CN)_6$ K_2CO_3	DABCO

- tabela 2.28 : sistemas utilizados nas reações não assimétricas -

Seguimos o procedimento descrito por Sharpless^[53], utilizando as suas mesmas proporções entre os reagentes, ou seja, para 4 mmol de substrato:

- 0,25 equivalente de ligante (amina)
- 1,5 equivalentes de co-oxidante N-óxido metilmorfolina
- 0,004 equivalente de OsO_4 em solução 0.5M em tolueno

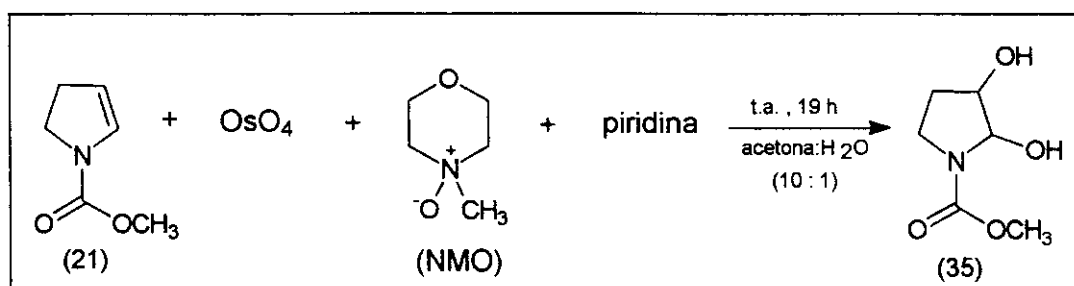
Não tomamos cuidado com a velocidade de adição do enecarbamato, já que não estávamos usando o ligante quiral (reação não -assimétrica).

O primeiro ensaio foi feito utilizando o sistema 1 (OsO_4 em tolueno, na presença de piridina e NMO) em água:acetona (10:1). A reação é em princípio

heterogênea e o consumo do enecarbamato é bem lenta. Após 72 horas, não havia mais enecarbamato na mistura reacional (acompanhada por CCD), e a mistura era homogênea e de cor alaranjada. Após adição de solução aquosa de metabissulfito de sódio e agitação por 1 hora, evaporou-se a acetona (no rota - evaporador) e extraiu-se, várias vezes, a fase aquosa com acetato de etila.

O espectro de IV da fase orgânica mostrou uma banda bastante intensa em 3425 cm^{-1} , confirmando a presença da hidroxila. Entretanto, a reação lenta nos levou a mudanças nas condições de reação.

O sistema 2 utiliza o OsO_4 em solução aquosa, e não mais em tolueno. A reação desde o princípio é homogênea e após 19 horas, todo o enecarbamato havia sido consumido. Após o isolamento da fase orgânica, obtivemos seu espectro de IV confirmando novamente a presença de hidroxila (absorção em 3421 cm^{-1}).

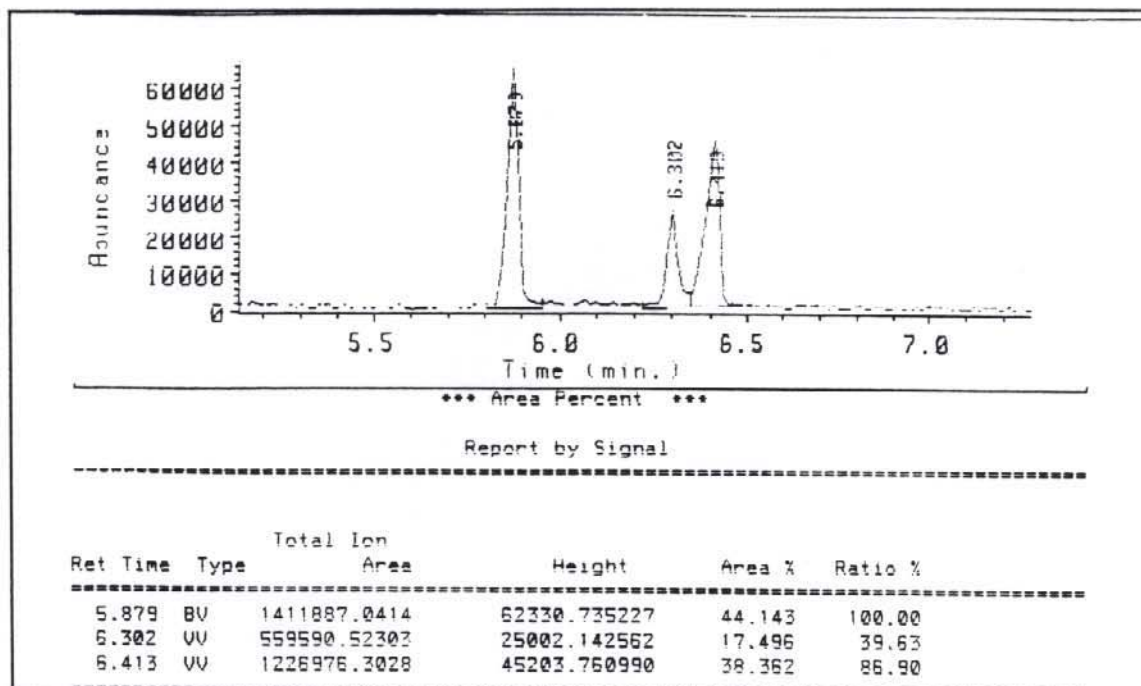


- figura 2.57 -

O espectro de RMN^1H do produto “bruto” confirmou a reação sobre a dupla ligação do material de partida enecarbamato, cujos sinais dos prótons vinílicos, não aparecem mais [a 5,0 ppm (m) e a 6,48; 6,61 (s)]. O espectro tirado a 333 K, mostra a presença de mistura de estereoisômeros cis e trans, onde os sinais do H-C(3) do isômero cis aparece a 4,15 ppm (“m”) e do isômero trans, como um duplete ($J=2,6\text{ Hz}$) a 4,20 ppm. Os sinais do H-C(2) do isômero cis aparece a 5,29 ppm, como um duplete ($J= 3,8\text{ Hz}$) e do isômero trans a 5,31 ppm (s).

O cromatograma (figura 2.58) mostrou três sinais, onde dois são majoritários (tr de 5,88 e 6,41 minutos, áreas relativas de 44,14% e 38,36%, respectivamente). Os seus espectros de massas apresentaram os mesmos íons

a m/e 161 (M^+), 143 ($M^+ - H_2O$), 130 ($M^+ - OCH_3$), 117 ($M^+ - OCOCH_3$), confirmando a obtenção dos isômeros cis e trans-2,3-diidroxi-pirrolidina (35).



- figura 2.58 -

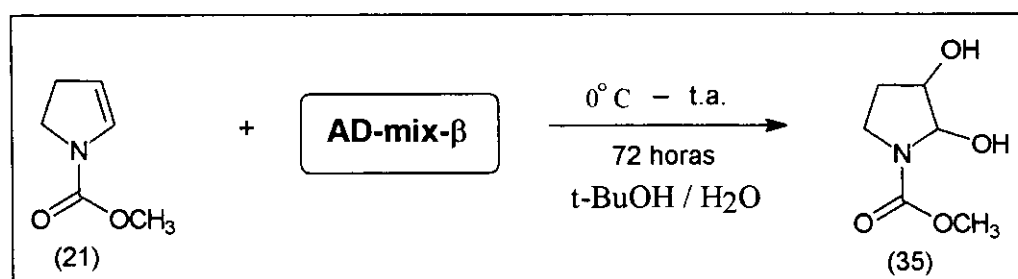
Fizemos também um ensaio utilizando as condições do sistema 3, onde um sal de ósmio e DABCO são empregados. O sistema de co-oxidantes é composto por ferricianeto de potássio e carbonato de potássio. O sistema de solventes, neste caso, foi t-butanol :água (1:1). A 0° C sob agitação, a mistura reacional era heterogênea, amarela e com sais precipitados. Deixou-se agitando por 72 horas até o consumo total do enecarbamato (acompanhamento por CCD). Após este período de reação adicionamos sulfito de sódio extraímos, várias vezes, a fase aquosa com acetato de etila. O espectro de IV mostrou a absorção característica do grupamento hidroxila, em 3421 cm^{-1} .

As reações do enecarbamato (21), sob as diferentes condições reacionais dos sistemas 1, 2 e 3, geraram o diol 2,3-diidroxi-pirrolidina (35), e o sistema 2 representa uma reação mais rápida (19 horas), quando comparada aos sistemas 1 e 3 (72 horas). Os mesmos produtos obtidos em todos os três ensaios descritos anteriormente, quando aplicado em CCD e eluído em vários sistemas de eluentes, permaneceu no "spot", impossibilitando sua purificação por coluna cromatográfica de sílica-gel. Resolvemos então proteger o diol, para

diminuir a polaridade deste produto. Um grupo de proteção testado foi o acetonídeo, gerado pela reação do diol com 2,2-dimetoxipropano. Porém, este resultado será discutido no capítulo 2.4.3.

2.4.2) REAÇÕES DE DIIDROXILAÇÃO, ASSIMÉTRICA, EM SISTEMAS PIRROLIDÍNICOS COM OsO_4

Preparamos uma mistura semelhante a mistura comercial AD-mix- β , porém utilizando como ligante quiral o 4-cloro-benzoato de diidroquinidina ao invés da ftalazida de diidroquinidina, originalmente empregada^[49]:



- figura 2.59 -

A fórmula de 1,4 g de “AD-mix- β ” (para reação com 1 mmol de enecarbamato) preparada em nosso laboratório é composta por:

reagente	massa (mg)	n (mmol)
$\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4$	1.0	0.003
$\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$	980.0	3.0
K_2CO_3	410.0	3.0
(DHQD)-CLB	7.0	0.01

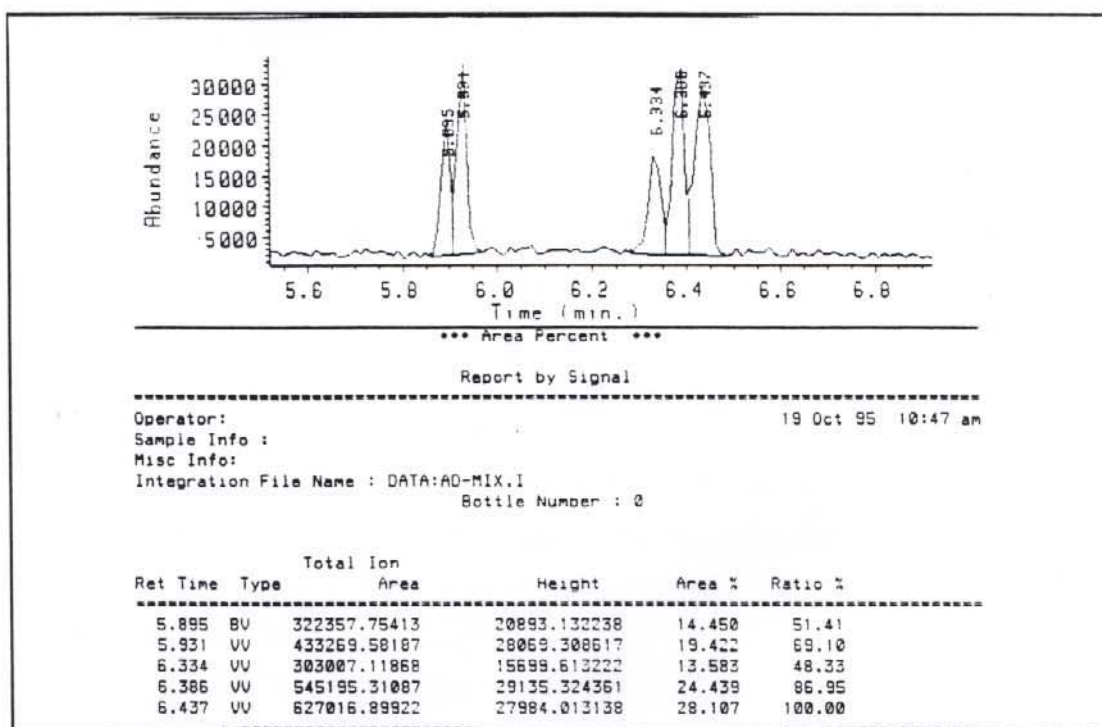
- tabela 2.29 : composição da mistura “AD-mix” preparada em nosso laboratório -

A 0°C , observamos a precipitação de sais, na mistura reacional heterogênea e amarelada. Deixou-se em agitação a temperatura ambiente por 72 horas, quando todo enecarbamato havia sido consumido (acompanhamento por CCD). Adicionamos sulfito de sódio e a extração com acetato de etila (várias vezes), e evaporação do solvente, resultou em um óleo amarelado.

Na tentativa de purificação por coluna cromatográfica de sílica-gel, eluindo com clorofórmio / metanol 10% , geramos uma mistura de produtos, como foi observado no cromatograma (CG, figura 2.60) acoplado a espectrometria de massas. Observamos 5 sinais:

sinal	tr (minutos)	área relativa(%)	m/e
1	5.89	14.5	161, 143,130,117,104,88,72
2	5.93	19.4	175,160,144,131,101,88,72
3	6.33	13.6	130,103,88,70
4	6.38	24.4	175,160,144,131,101,88,72
5	6.43	28.1	161, 143,130,117,104,88,72

- tabela 2.30 : dados do CG-MS -

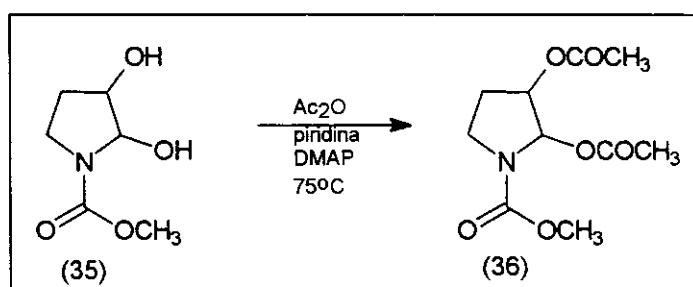


- figura 2.60 -

Os sinais 1 e 5 pertencem aos estereoisômeros cis e trans, do diol 3,2-diidroxi-pirrolidina (35). Seus espectros de massas apresentam os mesmos íons a m/e 161 (M^+), 143 ($M^+ - H_2O$), 130 ($M^+ - OCH_3$), 117 ($M^+ - OCOCH_3$). Os

sinais 2 e 4 correspondem aos estereoisômeros cis e trans do composto 3-hidroxi-2-metoxi-pirrolidina (23), provavelmente formado durante a purificação do diol, na sílica (ácida), eluindo em sistema de solvente contendo metanol (nucleófilo). O sinal 3 pertence, provavelmente, ao composto 2-hidroxi-pirrolidina, sempre formado quando o enecarbamato entra em contato com a água.

A obtenção destes compostos foi confirmada pela reação com anidrido acético e piridina, onde foram formados os compostos diacetilado 3,2-diacetoxi-pirrolidina (36) e o composto 3-acetoxi-2-metoxi-pirrolidina (24).

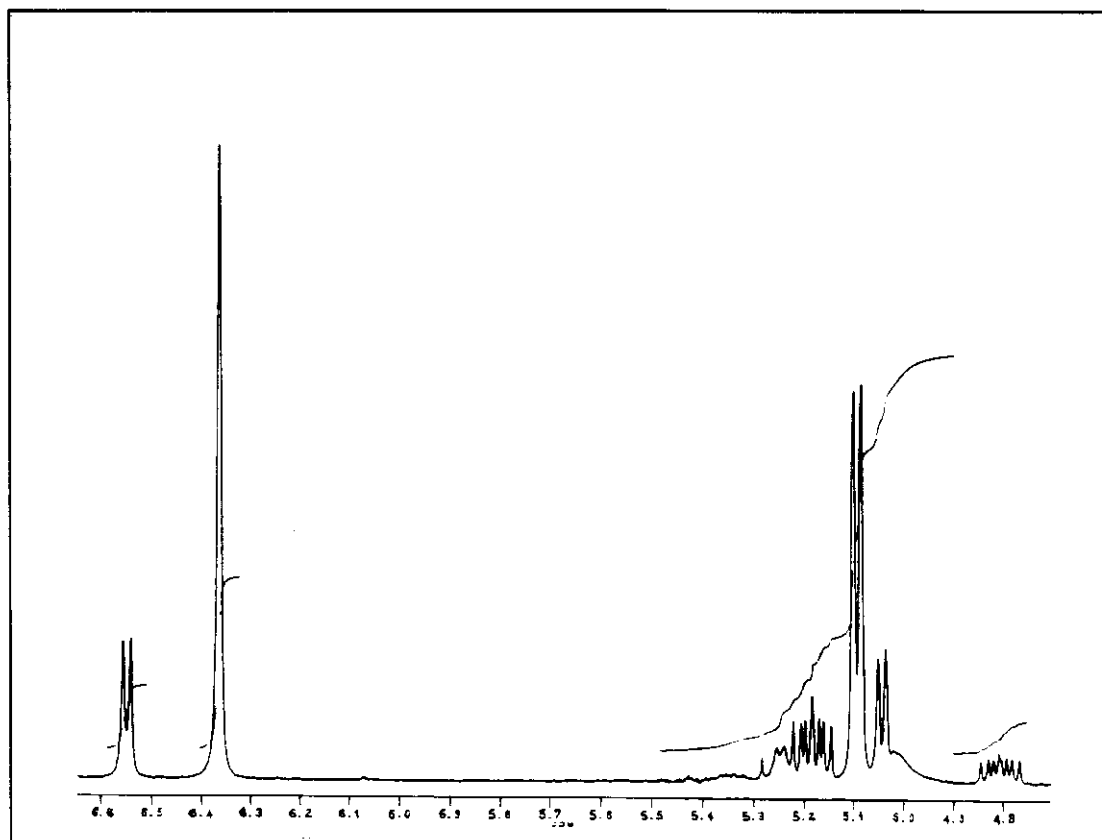


- figura 2.61 -

O espectro de RMN ¹H (a 333 K) (figura 2.62), mostra os sinais pertencentes ao composto 3,2-diacetoxi-pirrolidina (36), mistura de isômeros cis e trans. O isômero cis mostra os sinais do H-C(3) a 5,18 ppm (ddd) e do H-C(2) a 6,55 ppm (d, J=4,6 Hz). O isômero trans tem os sinais do H-C(3) a 5,10 ppm (d, J = 4.5 Hz) e do H-C(2), a 6,36 ppm (s).

Também mostra os sinais pertencentes a mistura de cis e trans-3-acetoxi-2-metoxi-pirrolina (24), já obtido e caracterizado (capítulo 2.1.2):

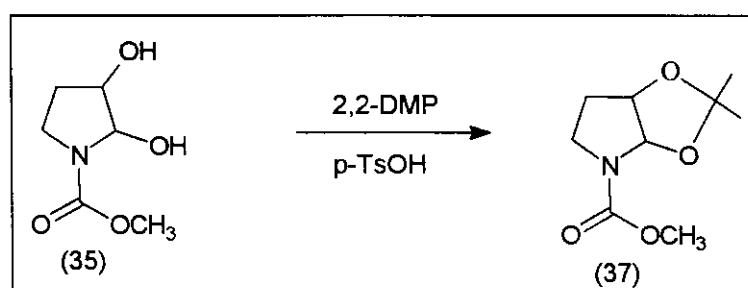
- o próton do C(3) de um dos estereoisômeros aparece como um ddd (J= 10,9, 7,5; 4,3 Hz) a 4,8 ppm , a 333 K
- o próton do C(2) deste mesmo estereoisômero aparece como um dubleto (J= 4,3 Hz) a 5,25 ppm , a 333 K
- os prótons do C(2) e C(3) do outro estereoisômero aparece como um dubleto e um singleto largo, sobrepostos, a 5,0 - 5,1 ppm



- figura 2.62 -

Repetimos então a reação de dihidroxilação assimétrica do enecarbamto (21) com AD-mix, evitando o contato com metanol ou qualquer outro nucleófilo, que gerasse outro composto α -substituído, diferente do diol. Não purificamos em coluna de sílica-gel e levamos o produto “bruto” para reação de proteção com 2,2 dimetoxipropano.

2.4.3) PROTEÇÃO DO DIOL COM 2,2-DIMETOXIPROPANO



- figura 2.63 -

O produto "bruto", obtido pela reação assimétrica de dihidroxilação, reagiu com o reagente de proteção 2,2 dimetoxipropano, catalisada por ácido p-toluenosulfônico, em acetona, seca e destilada.

O acetonídeo foi formado e após 48 horas de reação, neutralizamos a mistura reacional com solução aquosa de NH_4OH e extraímos repetidas vezes com acetato de etila. Purificamos o produto em uma coluna cromatográfica de sílica-gel, eluindo com éter de petróleo / acetato de etila 60%/ Et_3N 1%. Obtivemos o acetonídeo em 33% de rendimento a partir do enecarbamato. O seu espectro de IV não apresentava mais a absorção da hidroxila, confirmando a proteção do diol. O espectro de RMN^1H mostrou os sinais dos prótons metílicos do grupo de proteção a 1,35 ppm e a 1,43 ppm (dois singletos). Os sinais do próton do C(3) aparecem a 4,74-4,78 ppm (m) e o próton do C(2) aparece como dois dubletos a 5,81 ppm e 5,91 ppm (d, $J = 4,5$ Hz) e os sinais duplicados devem ser causados pela presença de rotâmeros. O espectro de RMN^{13}C também confirma a proteção das hidroxilas, onde o carbono quaternário do grupo de proteção aparece a 111 ppm. Os sinais dos carbonos metílicos deste mesmo grupamento aparecem a 25 ppm e 26 ppm.

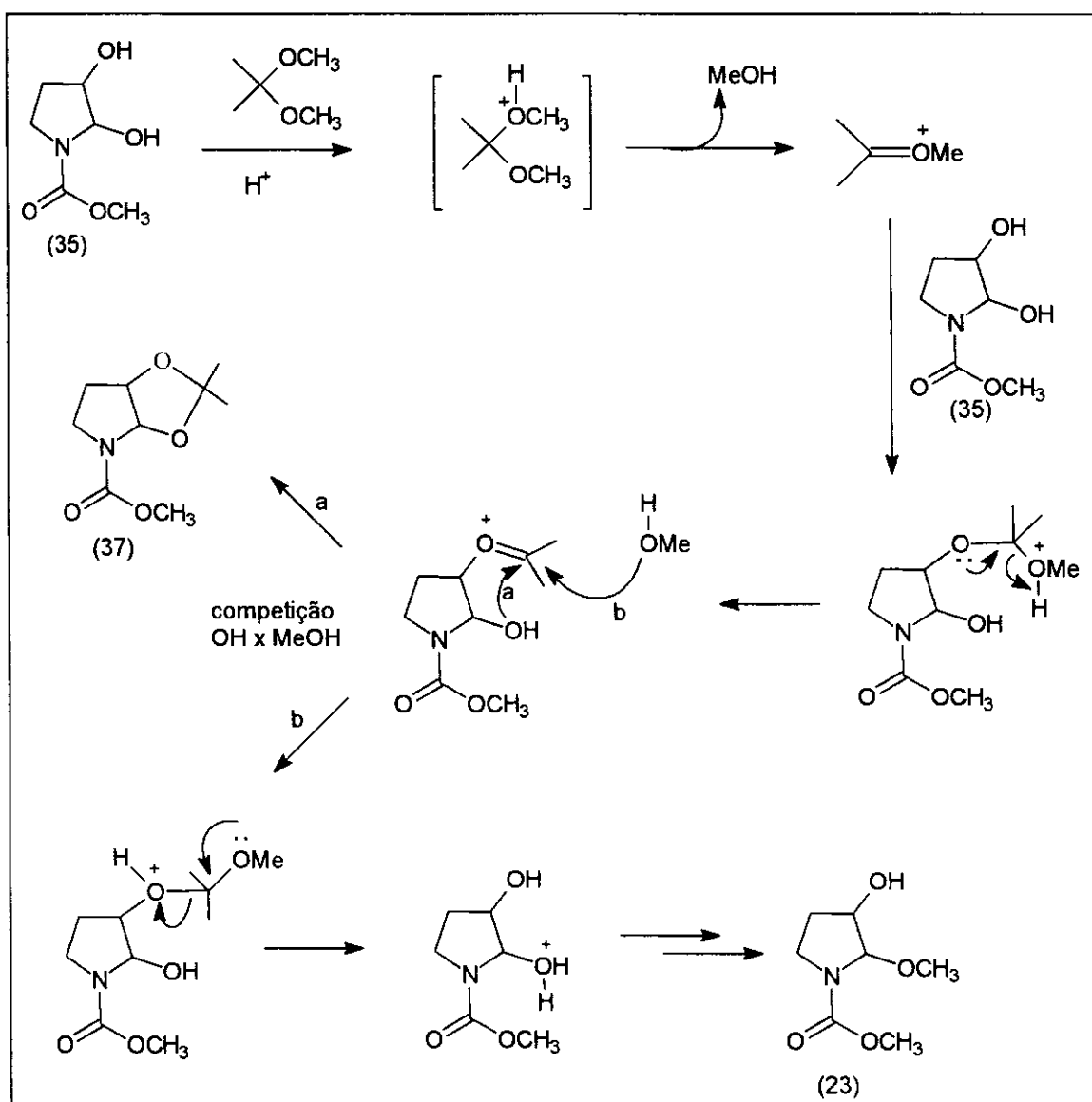
As mesmas condições de reação foram empregadas ao produto "bruto", obtida pela reação, não-assimétrica, de dihidroxilação (OsO_4 , piridina e NMO). Porém, desta vez o acetonídeo não foi formado. Isolamos do meio reacional o composto 3-hidroxi-2-metoxi-pirrolidina (23). Foram feitos outros ensaios com o diol obtido pela reação não-assimétrica:

1. reação entre o diol, obtido pelo sistema 3 [$\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4$, $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ / K_2CO_3 e DABCO] e o reagente 2,2-dimetoxipropano e p-TsOH (catalítico), em acetona seca e destilada
2. reação entre o diol e 2,2-dimetoxipropano (p-TsOH - catalítico), sem acetona
3. reação entre o diol e 2,2-dimetoxipropano (p-TsOH - catalítico), sem acetona em CH_2Cl_2 , na presença de peneira molecular de 4 Å, para capturar o metanol formado no meio reacional.

Porém, nenhum destes ensaios resultou na formação do acetonídeo. A formação do produto 3-hidroxi-2-metoxi-pirrolidina foi muito rápida, em todas as reações citadas acima (figura 2.64). O fato de termos conseguido proteger e isolar o acetonídeo (que provem do diol obtido pela reação assimétrica de di-

idroxilação) nos intrigou, porém ainda não conseguimos achar uma condição ideal para a proteção do diol obtida pela reação não-assimétrica.

Encontrar uma condição ideal para a purificação do diol, obtido pelas reações não-assimétrica e assimétricas, e/ou proteção destes dióis, é de suma importância para podermos nos certificar e quantificar, por cromatografia gasosa com coluna quiral (ou outros métodos, como HPLC quiral) a indução assimétrica nestas reações de diidroxilação.

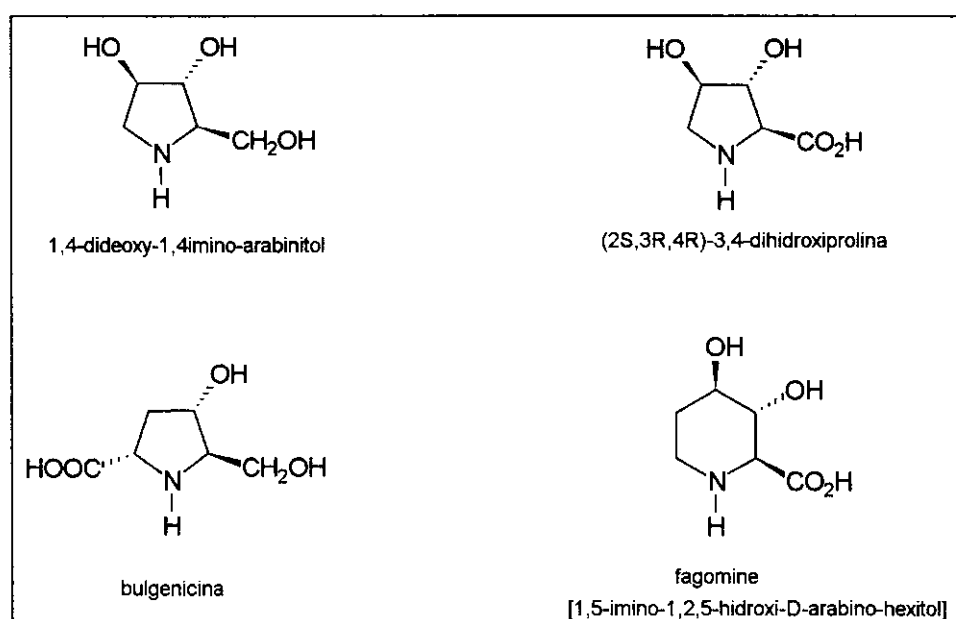


- figura 2.64 -

2.5) CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Apresentamos as sínteses totais das cis- e trans-3-hidroxi-prolina e seu análogo cis- e trans-3-hidroxi-homoprolina, a partir de oxidações diferenciadas da dupla ligação de enecarbamatos endocíclicos de 5 e 6 membros. Dentre os agentes oxidantes estudados, o AmCPB gera o produto desejado em melhor rendimento (90%). A cis-diidroxiilação com OsO₄ da dupla ligação enamínica leva a um composto que, após acetilação, troca nucleofílica na posição α por ciano e hidrólise ácida, leva aos aminoácidos desejados, representando assim, uma rota sintética alternativa. As 3-hidroxi-prolinas e 3-hidroxi-homoprolinas são α -aminoácidos raros e a preparação apresentada aqui (4 etapas com bons rendimentos) constitui-se em uma alternativa viável para suas obtenções.

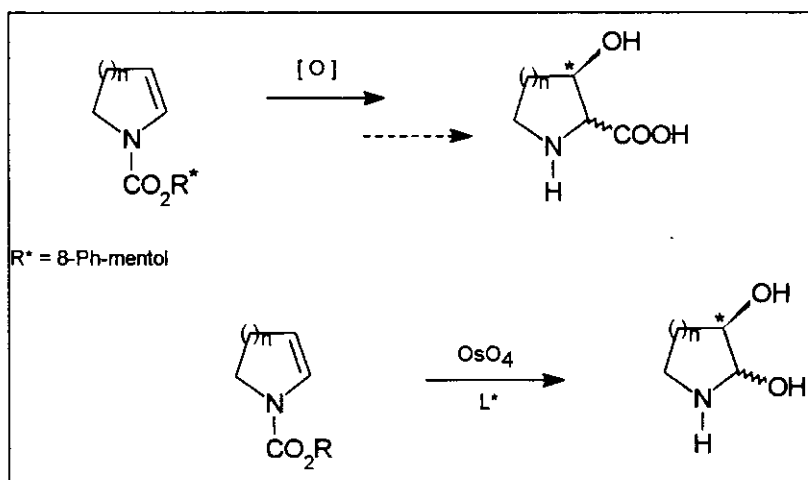
A obtenção de aminoácidos enantiomericamente puros é de grande interesse, já que estes compostos poderão ser utilizados em estudos de polipeptídeos ou incorporados em outras estruturas mais complexas, como por exemplo, os compostos apresentados na figura 2.65.



- figura 2.65 -

A diidroxilação assimétrica de Sharpless de enecarbamatos endocíclicos pode representar um método viável para a obtenção destes α -aminoácidos enriquecidos enantiomericamente.

As oxidações diferenciadas apresentadas poderão ser realizadas em enecarbamatos N-protegidos com grupos quirais (por exemplo, utilizando o cloroformato do (-)-8-fenil-mentol), o que, possivelmente poderá induzir seletividade facial. O cloroformato de (-)-8-fenil-mentol deverá ser preparado a partir do (-)-8-Ph-mentol e trifosgênio, na presença de trietilamina. O enecarbamato, então, será preparado seguindo o mesmo procedimento descrito anteriormente. Isolado o enecarbamato "quiral", será realizada a mesma sequência de reações com AmCPB até obter o aminoácido enriquecido enantiomericamente (figura 2.66).



- figura 2.66 -

Capítulo

3

3. PARTE EXPERIMENTAL

MATERIAIS E MÉTODOS

Geral:

Em todas as reações sensíveis à presença de oxigênio ou umidade, a vidraria foi mantida em estufa a 140° C por pelo menos seis horas, retirada da estufa, protegida com septos, do contato com a atmosfera e em seguida resfriada à temperatura ambiente em um dessecador.

Exceto quando indicado, todas as soluções obtidas no isolamento foram secas pela adição de sulfato de magnésio anidro e após agitação, foram filtradas.

A remoção do solvente foi feita em um evaporador Buchi, conectado à trompa de vácuo, submetendo-se o material resultante a um sistema acoplado à bomba de alto vácuo para remoção do solvente residual.

Reagentes e solventes:

Alguns solventes utilizados foram previamente purificados conforme indicado abaixo:

a) Por destilação a partir de CaH_2 :

- diclorometano, trietilamina, acetonitrila, hexano

b) Por destilação a partir de sódio-benzofenona:

- tetrahidrofurano

c) Por tratamento de magnésio ativado pelo iodo e posterior destilação:

- metanol

d) Por tratamento com nitrato de prata e hidróxido de sódio, secagem sob sulfato de cálcio anidro e posterior destilação:

- acetona

Cromatografia:

Para CCD foram utilizadas cromatofolhas de sílica 60 F₂₅₄ (Merck ou Aldrich) contendo indicador e com espessura de 0,2 mm. A visualização das manchas foi feita por irradiação ultravioleta, exposição a vapor de iodo ou pelo

tratamento com solução de ácido fosfomolibdico a 7% em etanol, seguida de aquecimento a aproximadamente 200° C.

O termo cromatografia "flash" refere-se à técnica desenvolvida por Still e colaboradores^[54] utilizando gel de sílica Aldrich (200 - 400 mesh).

Para cromatografia de troca iônica foi utilizado a resina DOWEX 50x8 (200-400 mesh). O revelador utilizado foi uma solução de ninidrina em etanol e posterior aquecimento a 200° C.

Para a cromatografia em fase gasosa foi utilizado o cromatógrafo (com interface direta para espectrômetro de massas) HP 5988A com coluna HP-1 ou HP5890 II com coluna ULTRA-1.

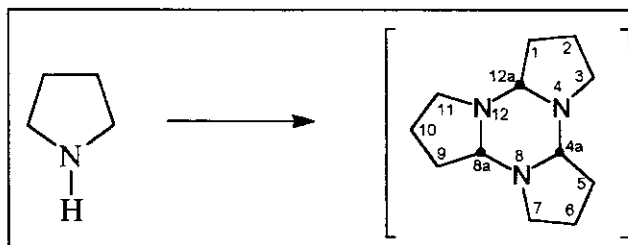
Dados físicos:

Os espectros de IV foram obtidos no aparelho Perkin-Elmer 1600 (FTIR) e as absorções estão indicadas em cm^{-1} .

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono foram obtidos nos instrumentos Brucker AC 300 P ou Gemini 300 (Varian). Os deslocamentos químicos estão descritos em partes por milhão (ppm), utilizando como padrão interno tetrametilsilano (TMS) ou tetracloreto de carbono. Os dados de RMN estão relatados na sequência: deslocamento químico (multiplicidade, constante de acoplamento (J) em Hz, número de hidrogênio e quando possível, hidrogênio correspondente). As abreviaturas utilizadas para indicar a multiplicidade dos sinais de RMN são : s= singleto, d= dubleto, t= tripleto, dt= duplo tripleto, q=quarteto, l= sinal largo.

Os espectros de massas foram obtidos no instrumento MSD HP 5970B (interfaceado diretamente com um cromatógrafo gasoso), utilizando uma energia ionizante de 70 eV por impacto de elétrons. Os dados estão indicados na seguinte forma: m/e (u.m.a.), fragmentos representativos.

3.1) SÍNTESE DO TRÍMERO DA 1-PIRROLINA (20)



A uma solução aquosa a 0° C (75 ml de água) contendo pirrolidina (6,2ml; 75mmoles), hidróxido de sódio (6,00 g; 150 mmoles) e nitrato de prata, em quantidade catalítica (0,0635 g; 0,38 mmol) foi adicionada lentamente, com o auxílio de um funil de separação, uma solução aquosa a 25% de persulfato de sódio (17,85 g, 75 mmoles). Ao término da adição, a solução apresentava uma coloração alaranjada. Deixou-se em agitação a 0° C por 2 horas e a temperatura ambiente por mais 1 hora. Após transcorrido esse tempo, a solução tornou-se escura, devido a oxidação do nitrato de prata. Fez-se a extração do meio reacional com diclorometano (3x 30 ml) e secou-se a fase orgânica sob sulfato de magnésio anidro. Após filtração e remoção do solvente a vácuo, obteve-se um líquido viscoso e alaranjado (3,15g, 61% de rendimento).

O trímico é utilizado nas reações posteriores sem qualquer purificação prévia, devido a sua rápida decomposição.

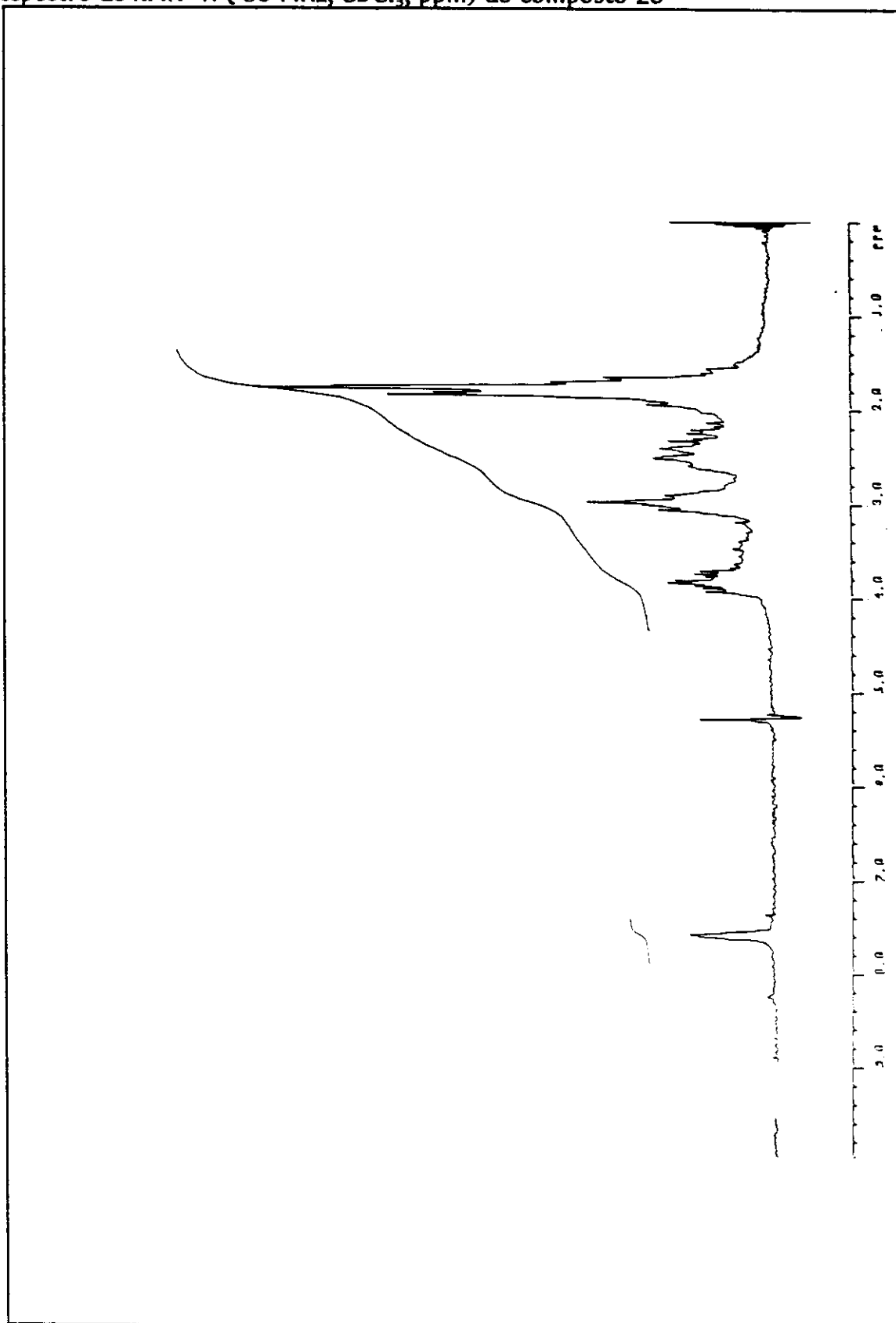
DADOS ESPECTRAIS

RMN¹ H (60 MHz, CDCl₃, ppm)

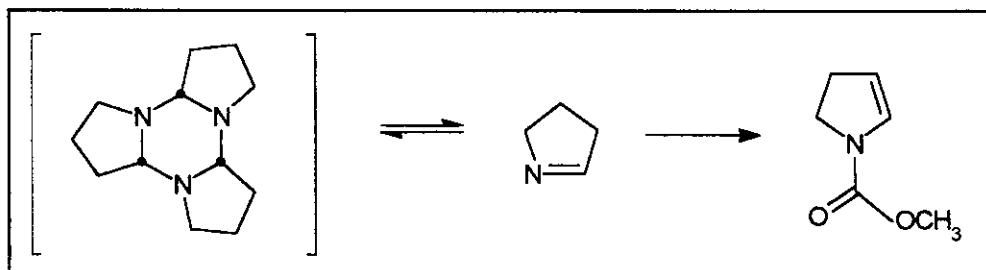
1,6 - 2,0 (m, 12H); 2,0 - 2,6 (m, 3H); 2,8 - 3,2 (m, 6H)

* sinais em 3,6 - 4,0 ppm e 7,4 ppm são referentes ao monômero da 1-pirrolina.

espectro de RMN¹ H (80 MHz, CDCl₃, ppm) do composto 20



3.2) SÍNTESE DO N-(METOXYCARBONIL)-2-PIRROLINA (21)



Uma solução 0.1M do trímero da 1-pirrolina recém preparada (3.3810 g; 16.33 mmoles; 163.0 ml de THF) foi destilada através de uma aparelhagem de microdestilação para um balão a -78°C , contendo trietilamina (4.7 ml; 32.76 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (DMAP) em quantidade catalítica. Após o término da destilação, sob forte agitação e a -78°C , adicionou-se lentamente uma solução de cloroformato de metila (2.75ml; 32.76 mmoles em 3 ml de THF) no balão contendo a 1-pirrolina destilada. Deixou-se a mistura reacional sob agitação e aquecendo a temperatura ambiente durante uma noite. Obteve-se uma suspensão amarelada que após filtração e remoção do solvente, a vácuo, resultou em um líquido oleoso e alaranjado.

Purificação por cromatografia em coluna ("flash", sílica-gel, hexano/acetato de etila 10%) forneceu 1.066 g de um líquido incolor (26% de rendimento ; $R_f = 0.3$), caracterizado como o enecarbamato endocíclico.

DADOS ESPECTRAIS

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ppm) (295K)

2,60-2,71[m, 2H-C(5)], 3,69-3,81 [m, 2H-C(6)], 3,74 [s, 3H-COOCH₃], 5,00 [m, 1H-C(3)], 6,48 e 6,61 [m, 1H-C(2)]

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ppm) (333K)

2,60-2,68 [m, 2H-C(5)], 3,72-3,78 [m, 2H-C(6)], 3,74 [s, 3H-COOCH₃], 5,00 [ddd, $J=2,4$; $2,4$; $4,3$ Hz, 1H-C(3)], 6,55 [s, 1H-C(2)]

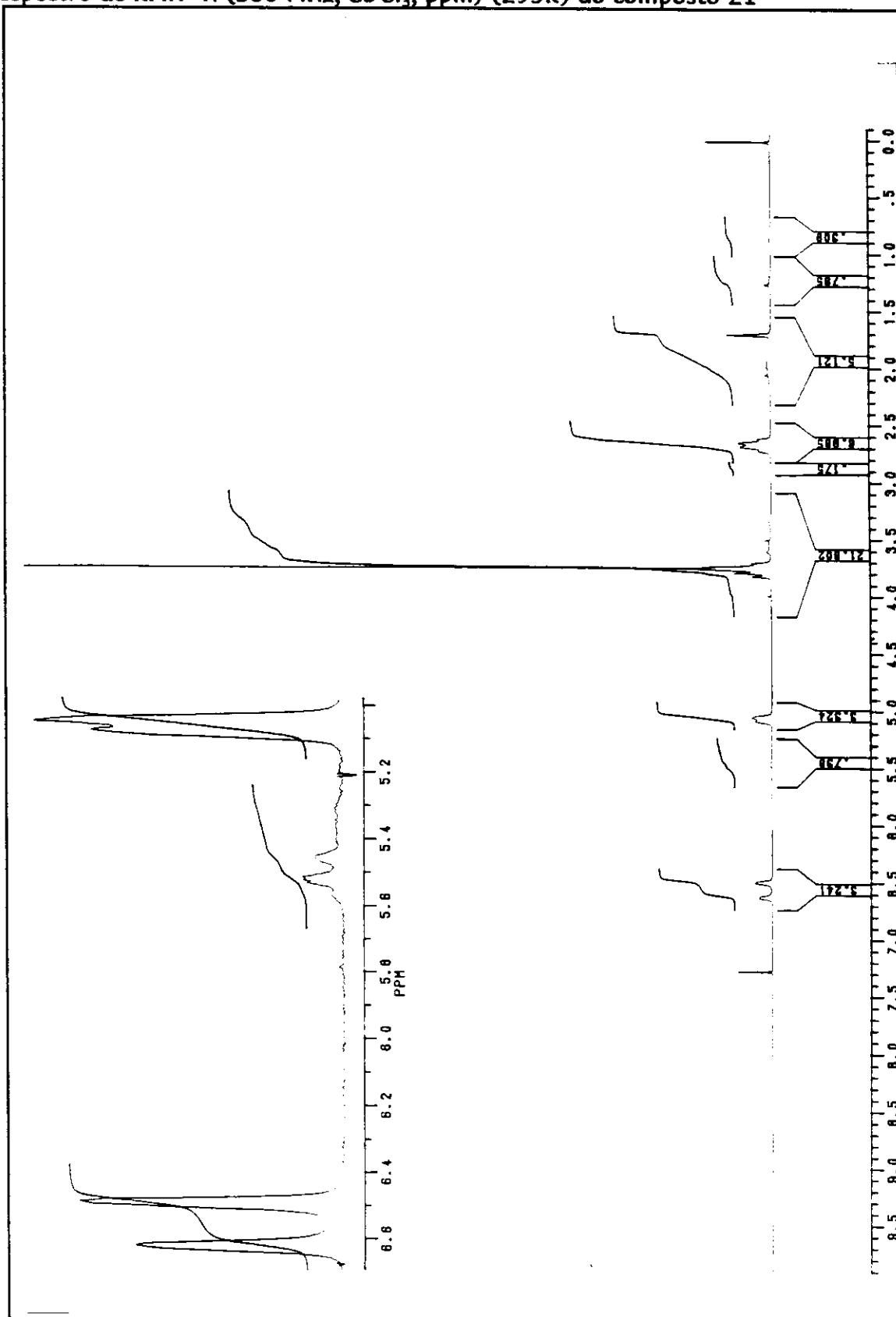
RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3 , ppm)

129 (C), 108 (CH), 52 (CH₃), 45 (CH₂), 28-29 (CH₂)

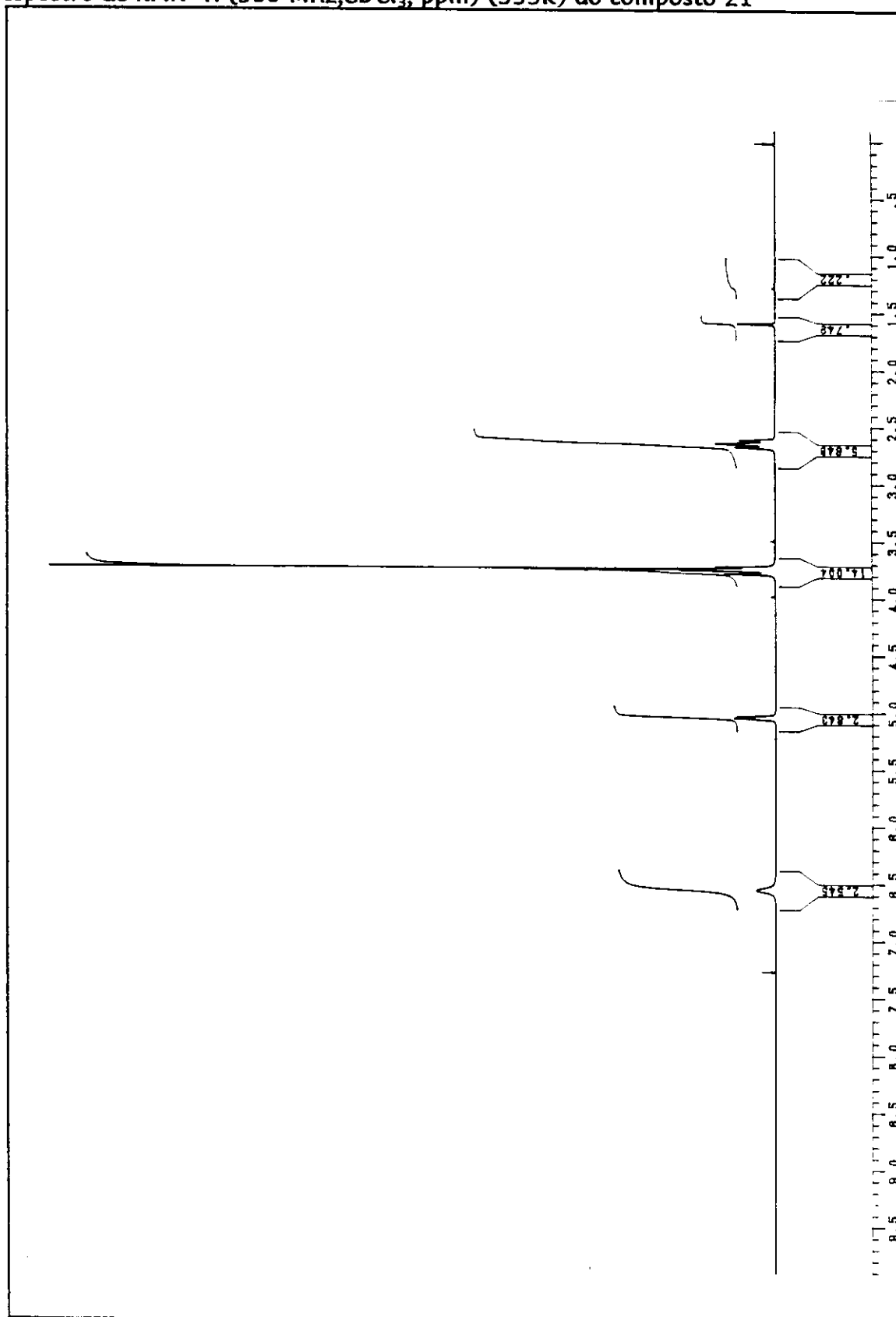
IV (filme, cm^{-1})

1711 (C=O); 1619 (C=C-N)

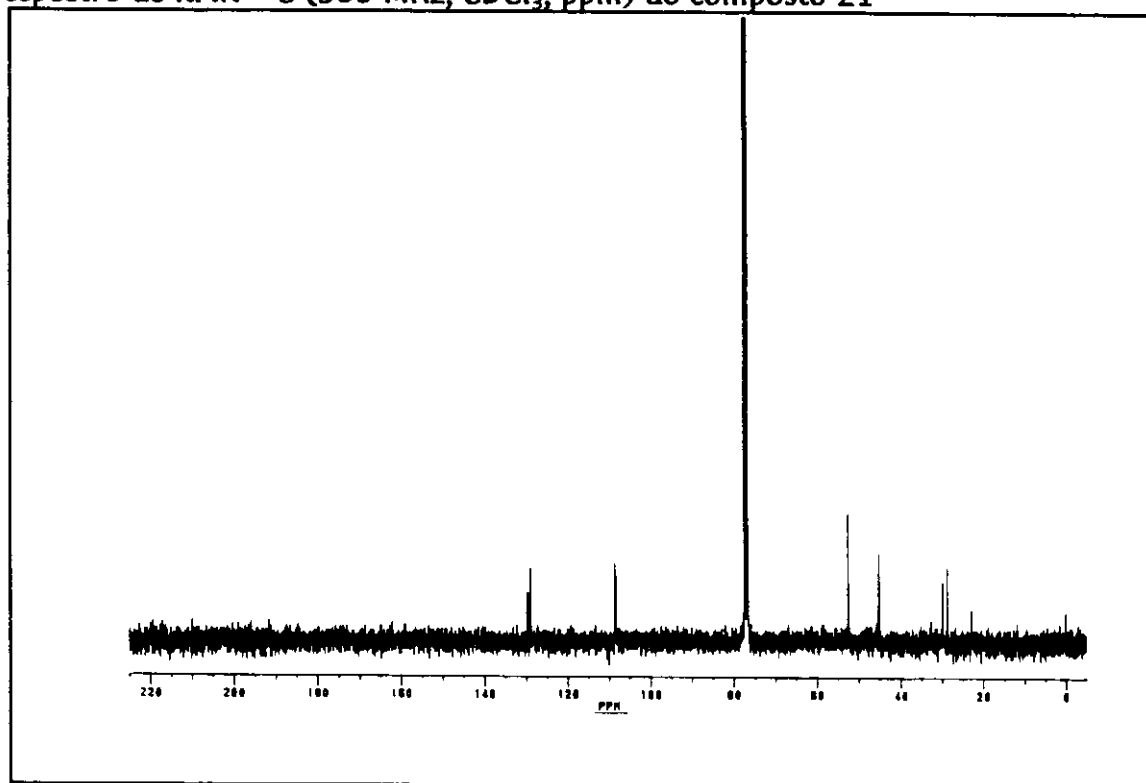
espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ppm) (295K) do composto 21



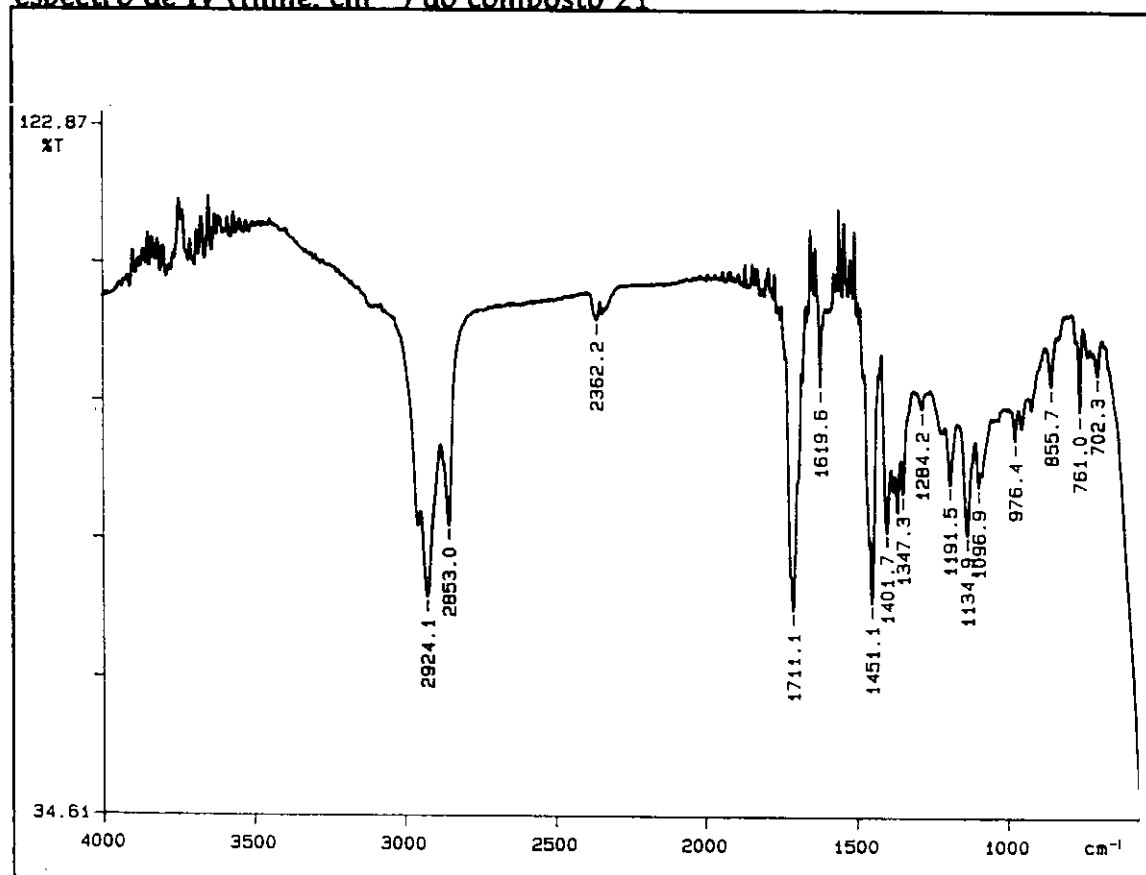
espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ppm) (333K) do composto 21



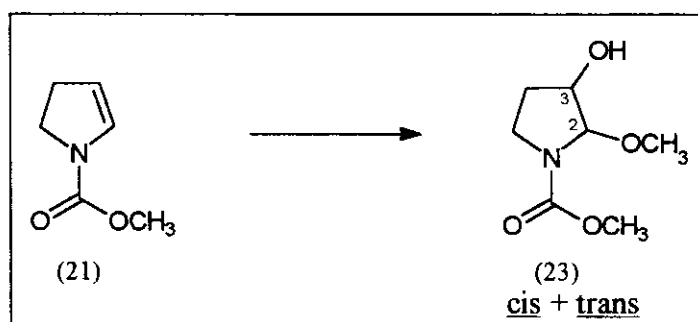
espectro de RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3 , ppm) do composto 21



espectro de IV (filme, cm^{-1}) do composto 21



3.3) SÍNTESE DO 3-HIDROXI-2-METOXI-PIRROLIDINA (23)



A uma suspensão contendo o enecarbamato (127mg, 1.0 mmol), bicarbonato de sódio (1.1 mmoles) em metanol (5 ml) e diclorometano (5 ml), a temperatura ambiente. adicionou-se, gota a gota, uma solução de ácido metacloroperbenzóico (50% tech.) (1.1mmoles em 10 ml de diclorometano). Terminada a adição, a reação foi deixada a temperatura ambiente por 24 horas, quando então a CCD indicou total consumo do enecarbamato de partida. Adicionou-se solução aquosa saturada de sulfito de sódio (3 ml) ao meio reacional e agitou-se por 30 minutos. Extraíu-se com clorofórmio (3 x 30 ml). A fase orgânica foi seca sob sulfato de magnésio anidro. Após filtração e evaporação do solvente, o produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica-gel (coluna de 3,0 cm de diâmetro interno com 14 cm de altura de sílica, eluente clorofórmio / metanol 10%).

Obteve-se um líquido incolor (148.8 mg; 0.85mmol; 85% de rendimento), caracterizado como 3-hidroxi-2-metoxi-pirrolidina.

DADOS ESPECTRAIS

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ppm) (275 K)

(presença de rotâmeros e dos estereoisômeros cis e trans)

1,6-2,3 [m, 2H-C(4)]; 3,2-3,7 [m, 2H-C(5)]; 3,4 (s, 3H-OCH₃); 3,7 (s, 3H-COOCH₃); 4,0-4,2 [m, 2H-C(3)]; 4,9-5,0 [m, 1H-C(2)]

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ppm) (333K)

(presença dos estereoisômeros cis e trans)

1,84 - 2,20 [m, 2H-C(4)]; 3,37 (s, 3H-OCH₃); 3,40 - 3,60 [m, 2H-C(5)]; 3,7 (s, 3H-COOCH₃); 4,03 [m, 1H-C(3)]; 4,16 [d, J = 5 Hz, 1H-C(3)]; 4,97 [s l., 1H-C(2)]

RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3 , ppm)

30 (CH₂); 42 (CH₂); 44 (CH₂); 52 (CH₃); 55 (CH₃); 57 (CH₃); 71 (CH); 74 (CH); 87 (CH); 94 (CH); 156 (C=O); 157 (C=O)

*além da presença dos estereoisômeros cis e trans, os sinais são duplicados devido a presença de rotâmeros.

IV (filme, cm⁻¹)

3434 (OH); 1690 (C=O)

CG - MS

temperatura inicial = 100° C , tempo inicial = 2 minutos, taxa de aumento = 20°/minuto, temperatura final = 200° C , tempo final = 13 minutos
temperatura do injetor = 250° C; temperatura do detector = 250° C
coluna apolar HP- 5)

CG

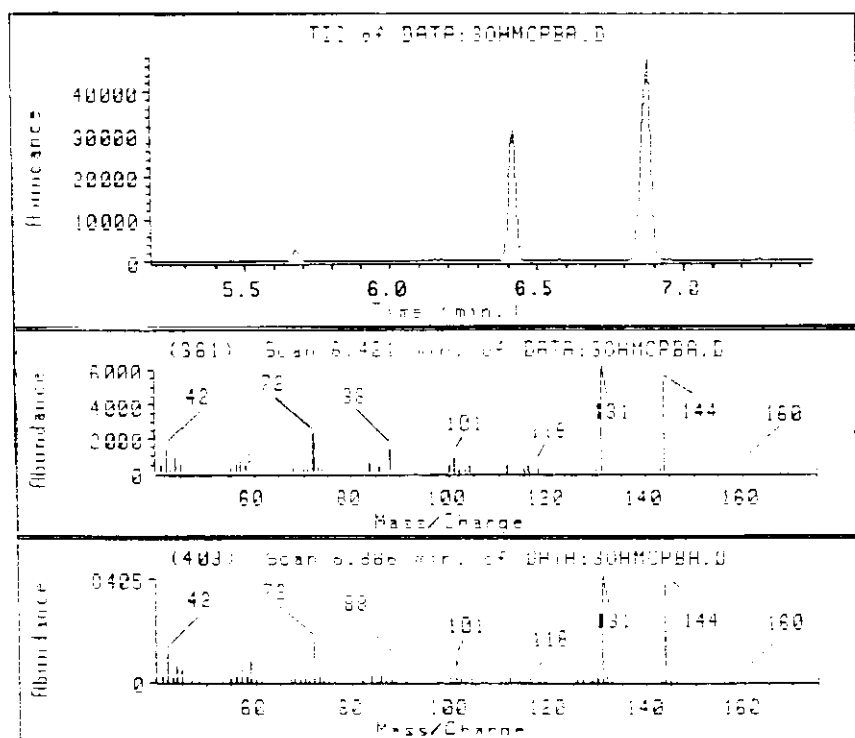
t_r = 6.4 minutos área = 30%

t_r = 6.8 minutos área = 66%

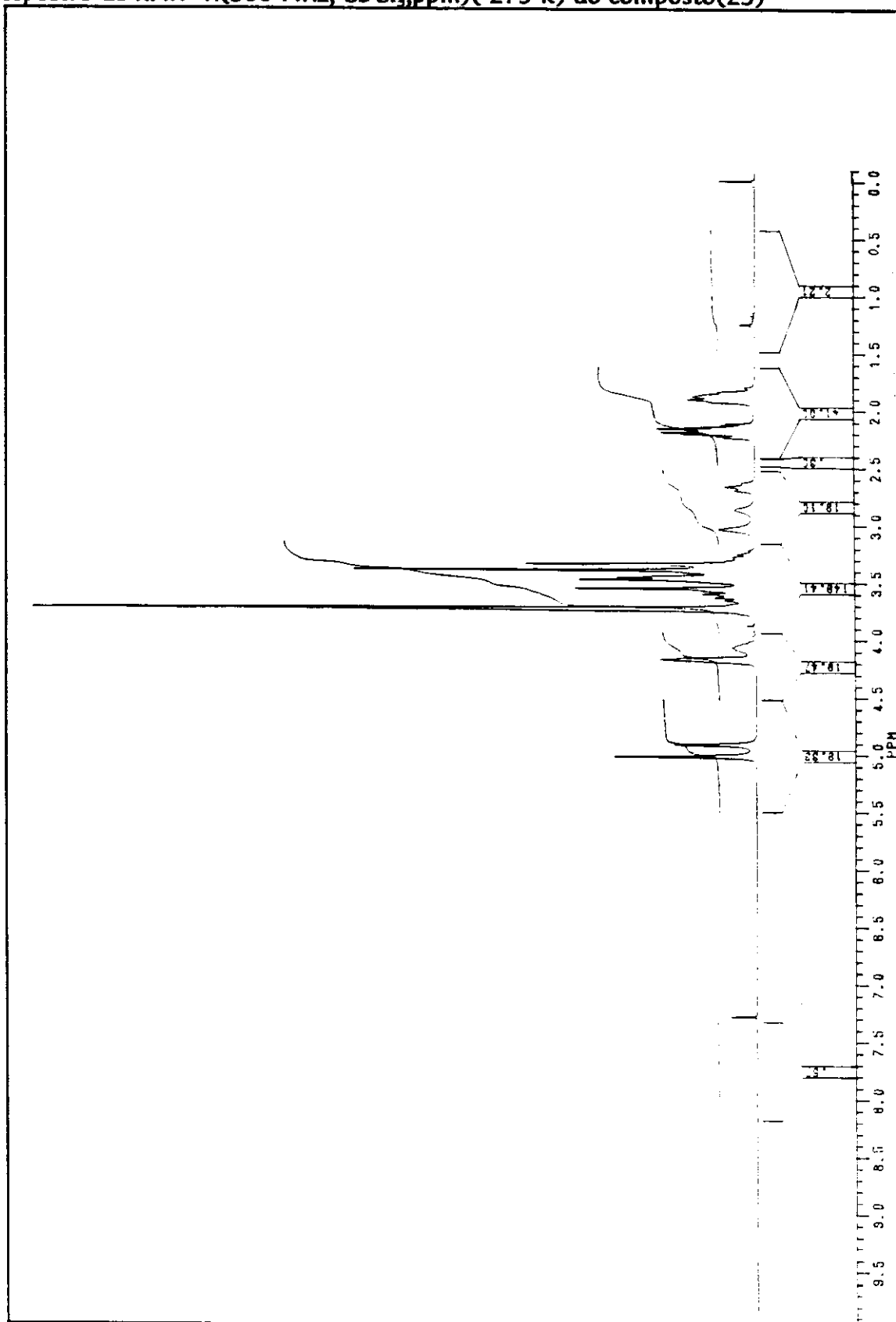
EM (m/e) (70 eV)

160 (M⁺ - CH₃) ; 144 (M⁺ - OCH₃) ; 131 (M⁺ - CO₂); 118; 101; 88; 72; 42

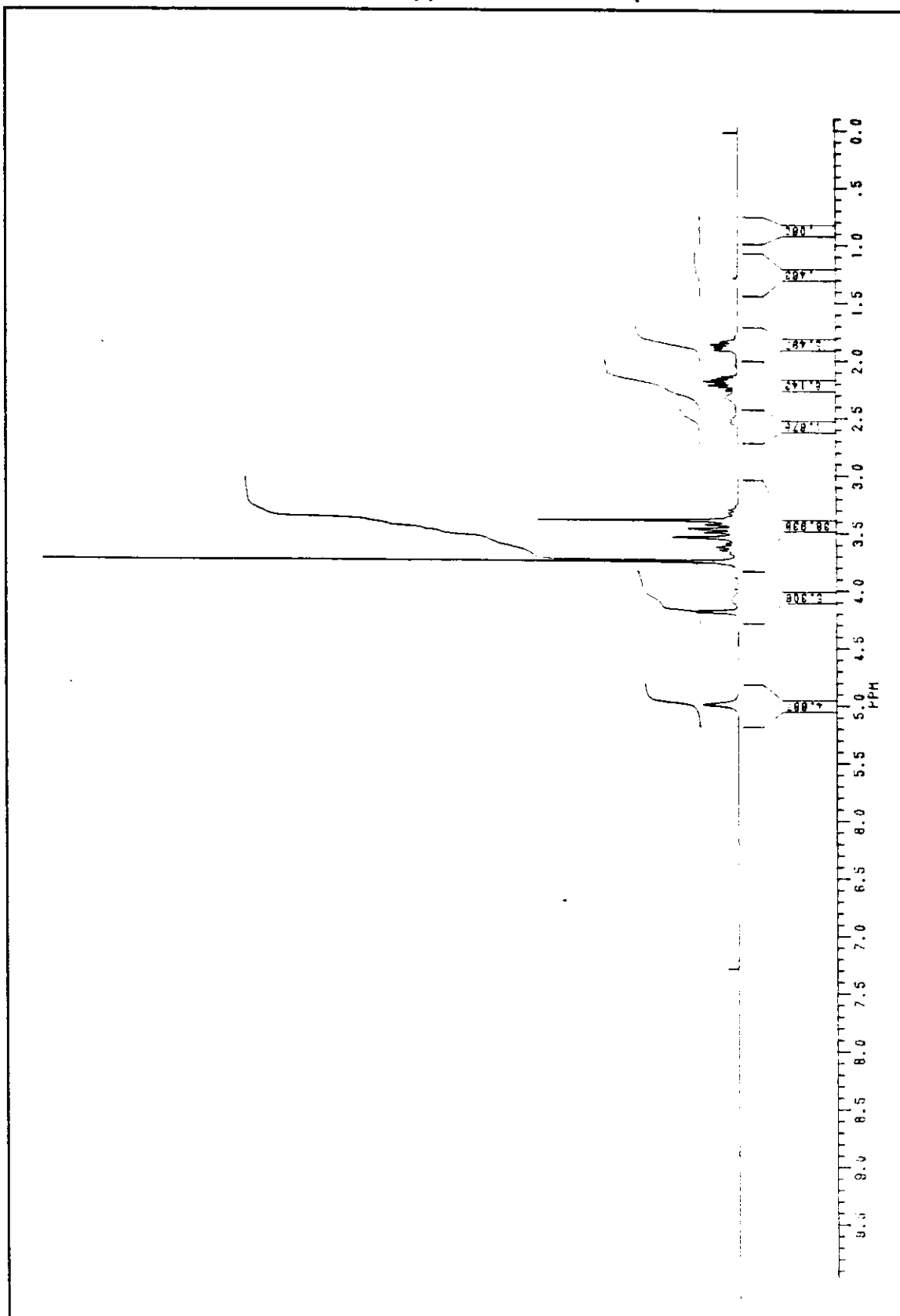
espectro de massas do composto (23)



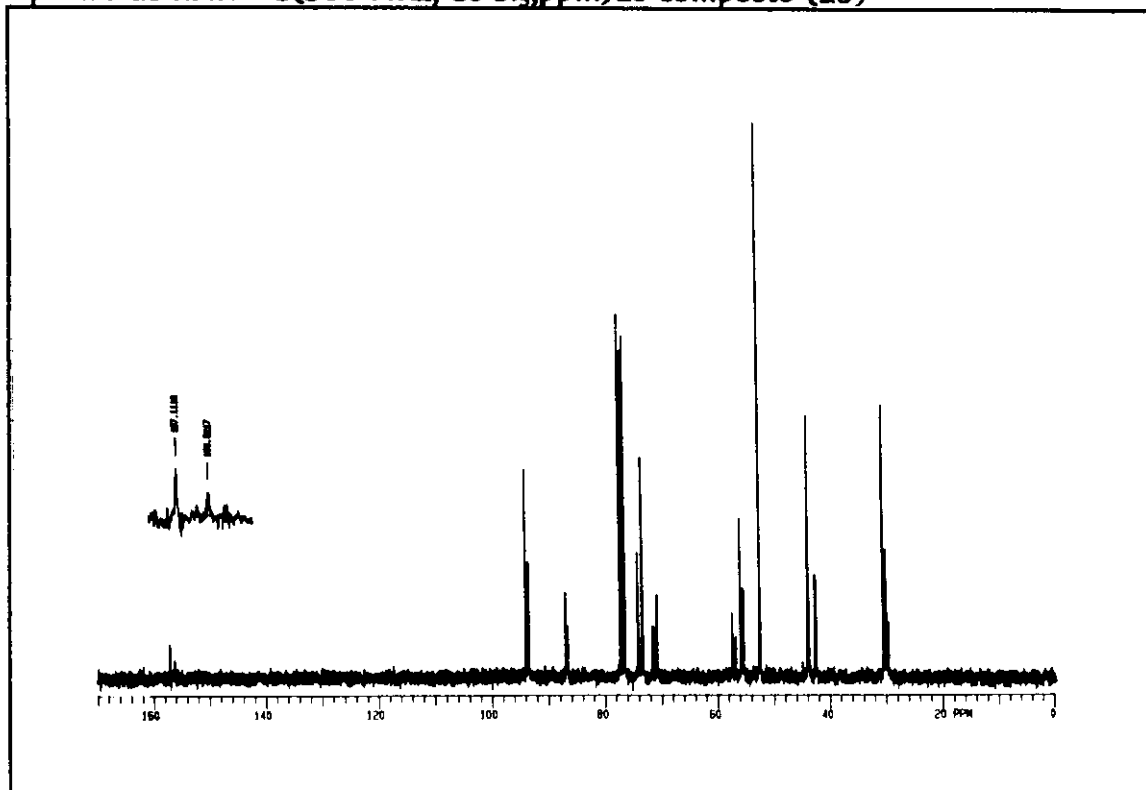
espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 ,ppm)(275 K) do composto(23)



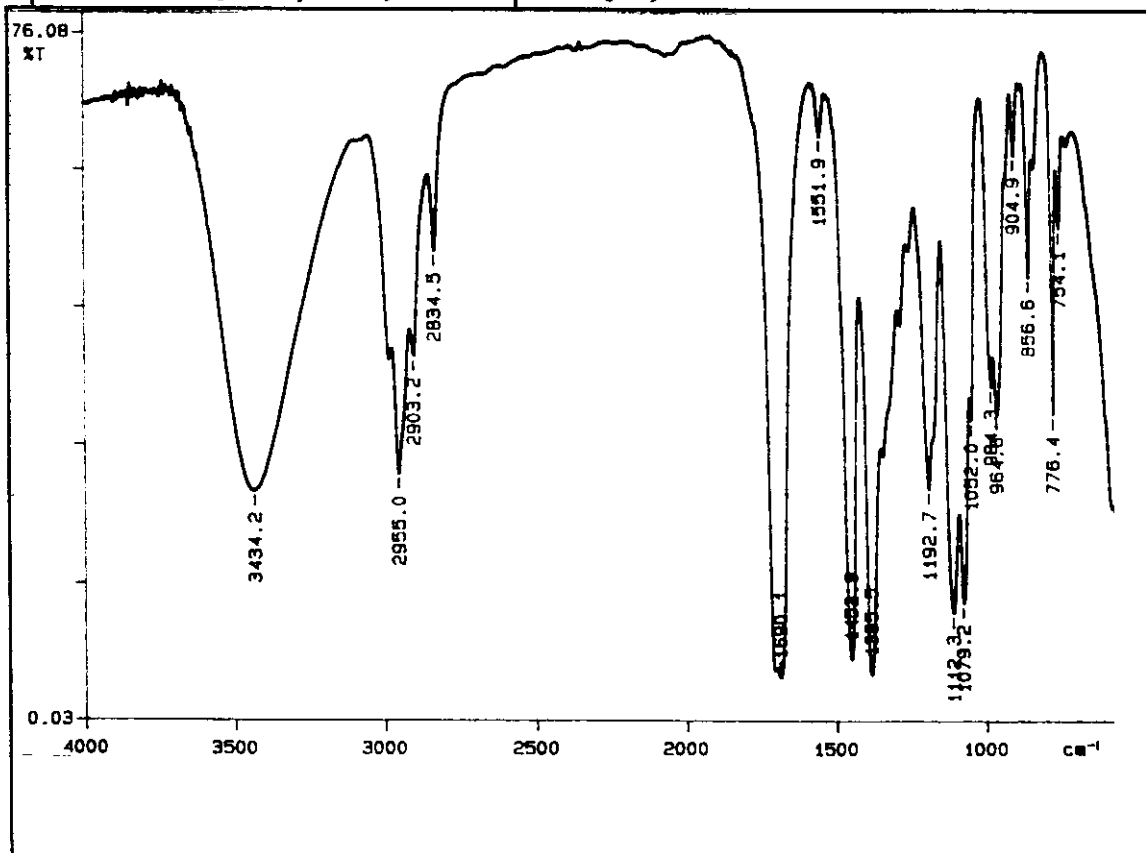
espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 ,ppm)(333K)do composto (23)



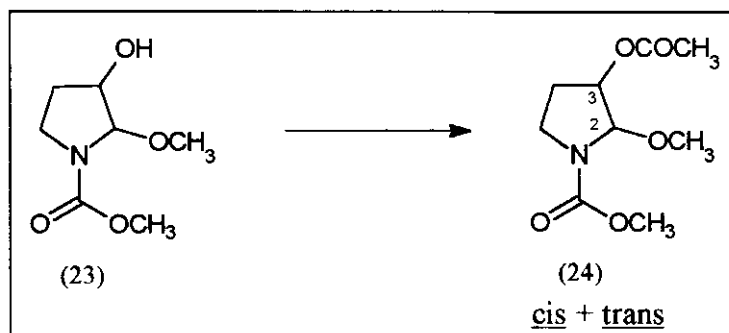
espectro de RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3 ,ppm)do composto (23)



espectro de IV (filme, cm^{-1}) do composto (23)



3.4) SÍNTESE DO 3- ACETOXI-2-METOXI-PIRROLIDINA (24)



A um balão (25 ml) contendo o composto 3-hidroxi-2-metoxi-pirrolidina (175 mg, 1 mmol) adicionou-se anidrido acético (10 ml) e piridina (1.5 ml). Ao balão reacional acoplou-se um condensador e aqueceu-se o sistema a 75° C (banho de óleo) durante 12 horas. Ao final deste período de aquecimento, resfriou-se o meio reacional a temperatura ambiente (coloração castanha) e adicionou-se uma solução aquosa de Na_2CO_3 . Deixou-se agitando por 30 minutos e extraiu-se o meio reacional com clorofórmio (3x 30 ml). A fase orgânica foi lavada com 10% HCl (aq.) e solução aquosa saturada de NaCl e seca sob MgSO_4 anidro. Após filtração e remoção a vácuo do solvente, o óleo amarelo obtido foi purificado por cromatografia “flash” (sílica- gel, hexano / acetato de etila 40%), obtendo-se 195.3mg do produto purificado (90% de rendimento), correspondente a mistura cis- e trans-3-acetoxi-2-metoxi-pirrolidina.

DADOS ESPECTRAIS**RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ppm) (295 K)**

(presença de rotâmeros e dos estereoisômeros cis e trans)

1,90 - 2,29 [m, 2H- C(4)]; 2,05, 2,12 [s, 3H- CH_3CO] ; 3,39, 3,45 [s, 3H- OCH_3]; 3,47 - 3,74 [m, 2H- C(5)]; 3,75 [s, 3H, COOCH_3]; 4,75 - 4,85 [m, H-C(3)]; 4,95 [s, H-C(2)]; 5,10[m, H-C(3)]; 5,25, 5,30 [m, H- C(2)]

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ppm) (333 K)

(presença dos estereoisômeros cis e trans)

1,96 - 2,29 [m, 2H- C(4)]; 2,02 [s, 3H- CH_3CO]; 2,09 [s, 3H- CH_3CO] ; 3,41 [s, 3H- OCH_3]; 3,41 - 3,53 [m, 2H- C(5)]; 3,73 [s, 3H, COOCH_3]; 3,74 [s, 3H, COOCH_3]; 4,80 [ddd, J=10,9; 7,5; 4,3 Hz; H-C(3)]; 5,00-5,05 [m, H-C(2),H-C(3)]; 5,25 [d, J=4,3 Hz, H- C(2)]

IV (filme, cm^{-1})

1738 ($\text{C}=\text{O}$; COOCH_3), 1713 ($\text{C} = \text{O}$; N-etoxi carbonil)

CG- MS

temperatura inicial = 100°C , tempo inicial = 2 minutos, taxa de aumento = $20^\circ/\text{minuto}$, temperatura final = 200°C , tempo final = 13 minutos
temperatura do injetor = 250°C ; temperatura do detector = 250°C
coluna apolar HP- 5)

CG

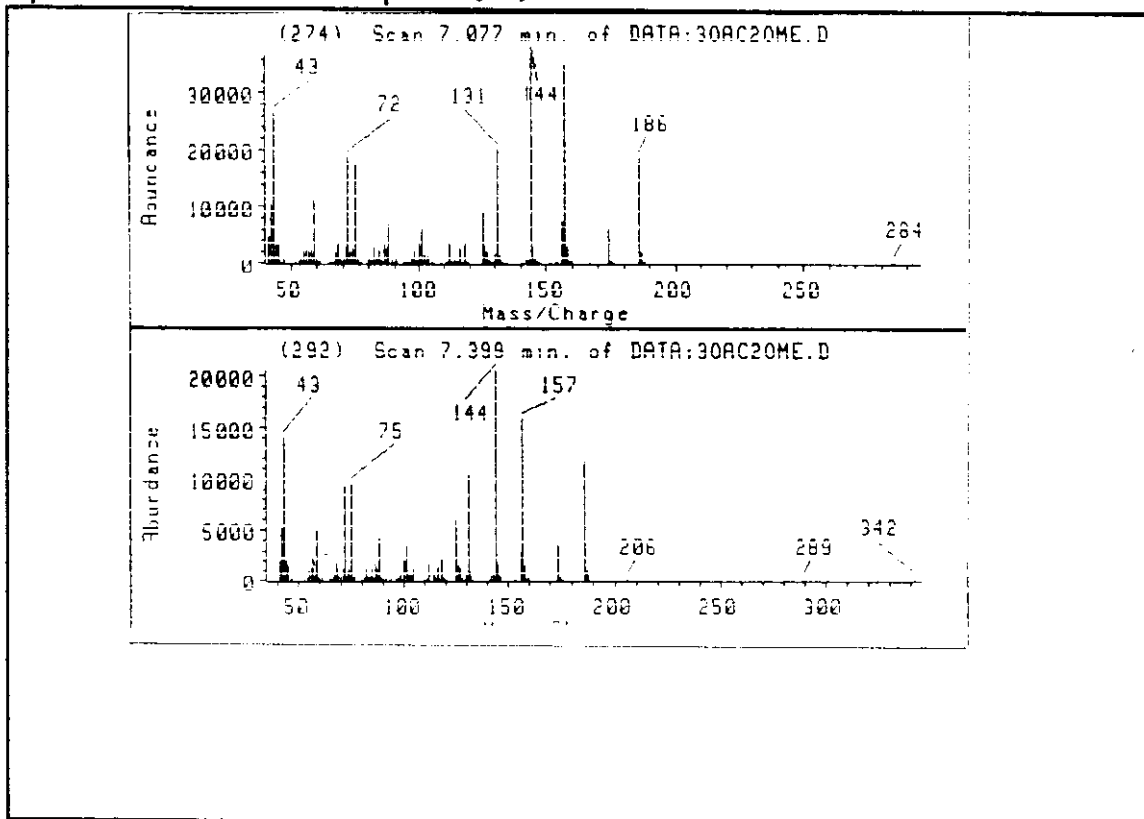
$t_r = 7.07$ área = 69.80%

$t_r = 7.39$ área = 30.20%

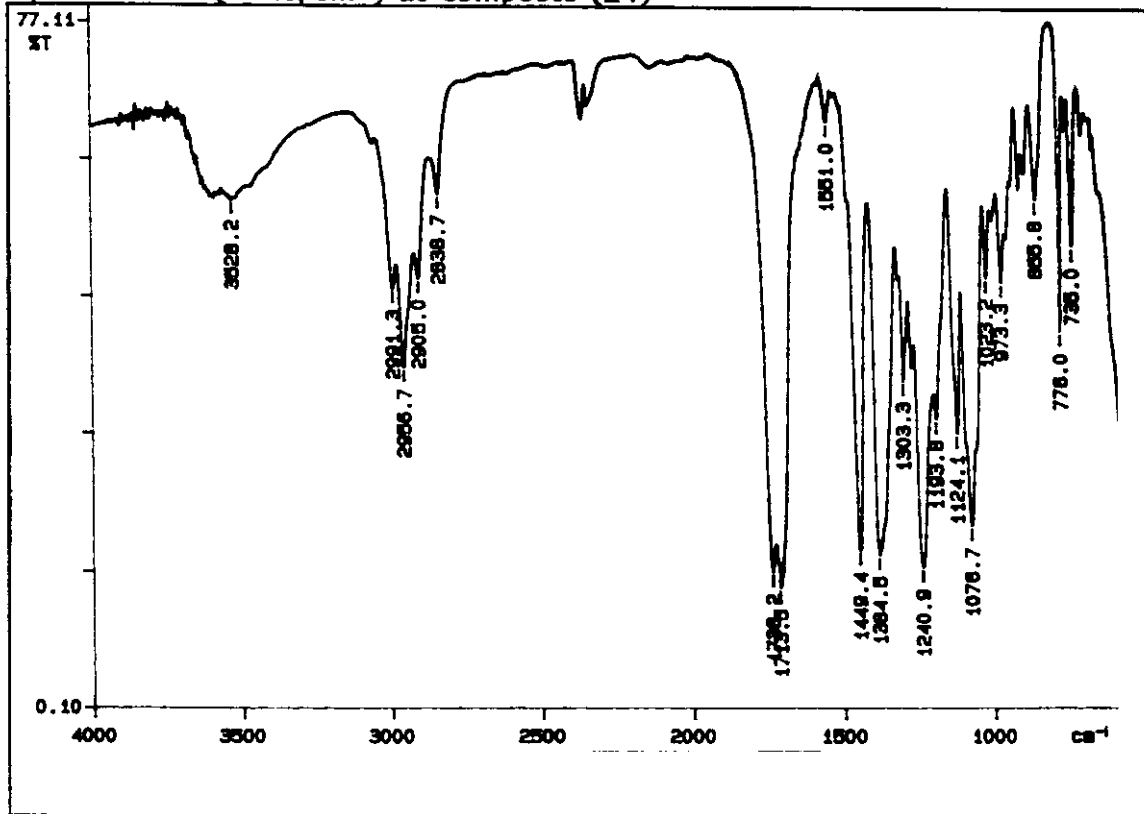
EM (m/e; 70 eV)

186($\text{M}^+ - \text{OCH}_3$); 157($\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{OCOH}$); 144($\text{M}^+ - \text{OCH}_3\text{-CH}_2\text{CO}$); 131; 75; 43

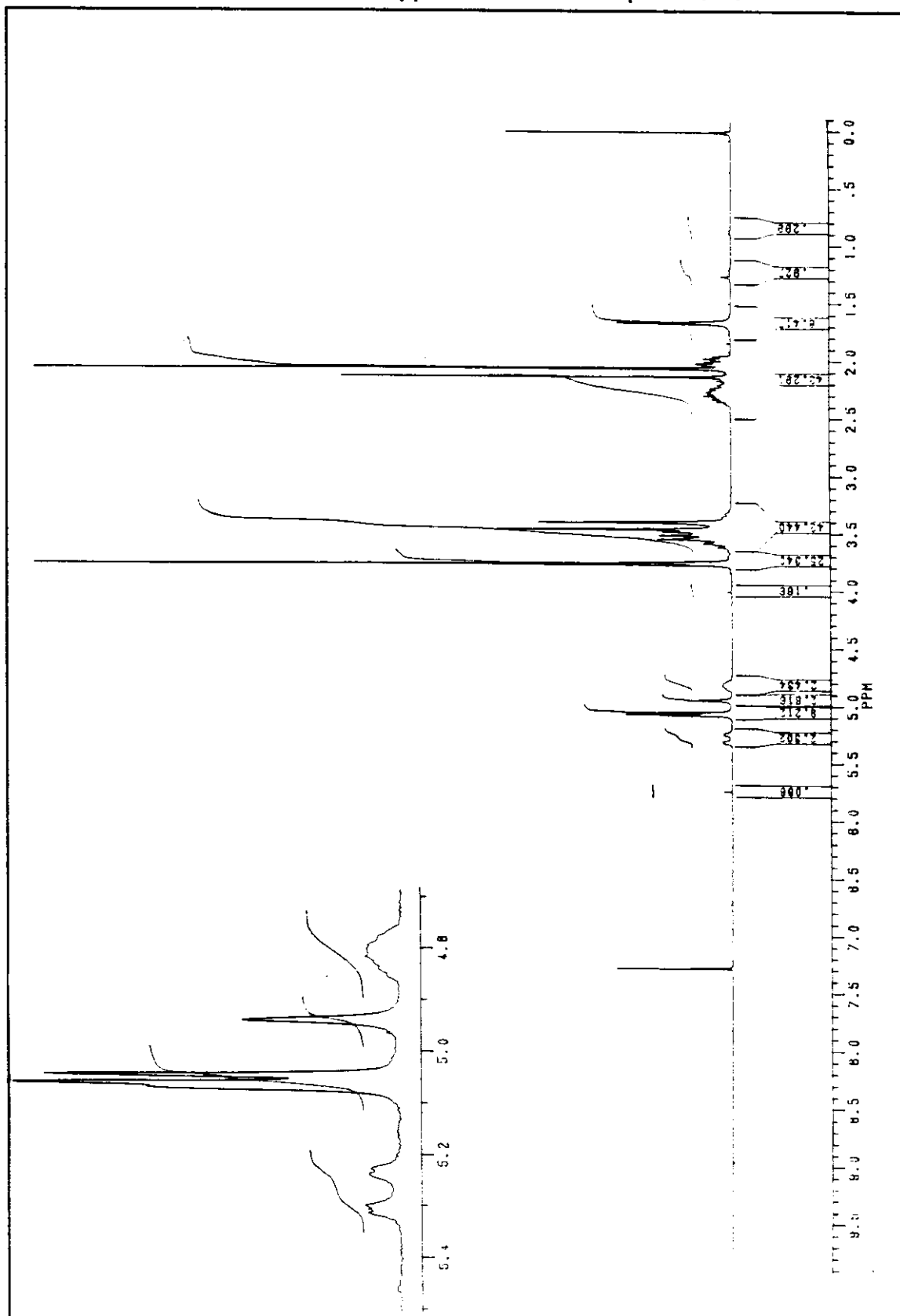
espectro de massas do composto (24)



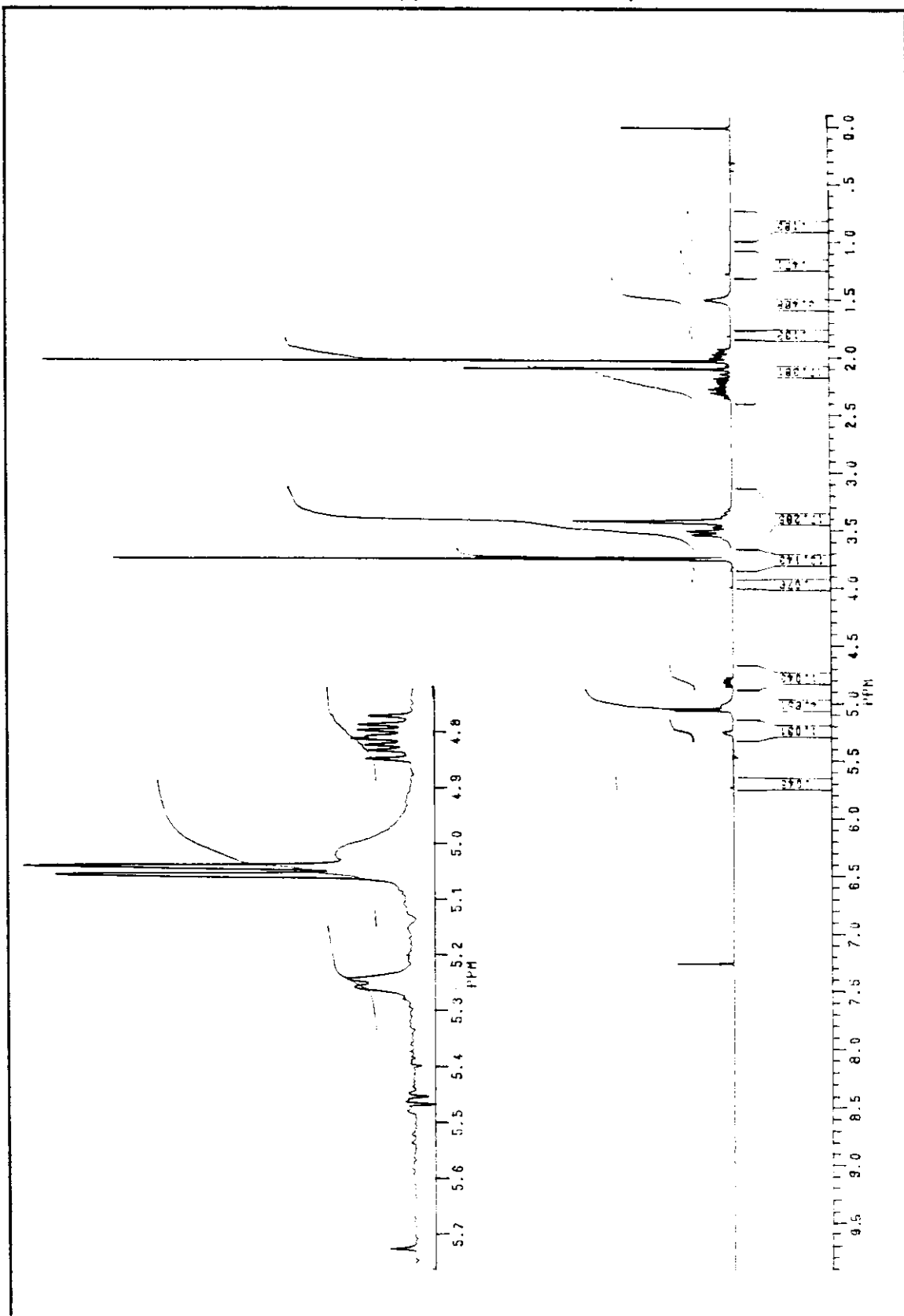
espectro de IV (filme, cm^{-1}) do composto (24)



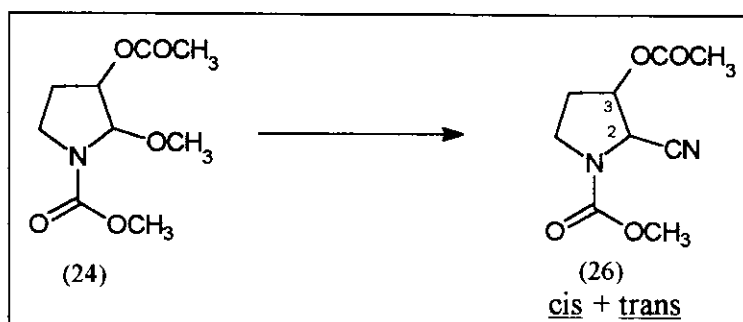
espectro de RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , ppm)(295 K)do composto (24)



espectro de RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , ppm)(333 K) do composto 24



3.5) SÍNTESE DO 3-ACETOXI-2-CIANO-PIRROLIDINA (26)



A um balão (25 ml) contendo 3-acetoxy-2-metoxi-pirrolidina (197.6 mg; 0.91 mmol; 0.25M em diclorometano seco), sob atmosfera de nitrogênio e a temperatura ambiente, adicionou-se cianeto de trimetilsilano TMS-CN (1.5 equiv.; 1.4mmoles; 0.2 ml), por meio de uma seringa hipodérmica (1.0 ml). Em seguida, adicionou-se lentamente uma solução de $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ (2.0 equiv; 2M em diclorometano), sob agitação e a temperatura ambiente. Análise do meio reacional por CCD indicou que o material de partida foi todo consumido após 4 horas de reação. O meio reacional foi então transferido rapidamente para um erlenmeyer contendo diclorometano e Na_2CO_3 , e colocado sob forte agitação por 15 minutos. Adicionou-se MgSO_4 e agitou-se por mais 30 minutos.

Filtração e evaporação do solvente, a vácuo, resultou em um óleo amarelado. O produto foi purificado por cromatografia "flash"(sílica-gel, éter de petróleo / acetato de etila 1:1) obtendo-se 169.8 mg (0.80 mmol, 88% de rendimento) de um produto correspondendo a mistura de *cis*- e *trans*-3-acetoxy-2-ciano-pirrolidina.

DADOS ESPECTRAIS**RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , ppm) (295 K)**

(presença de rotâmeros e dos estereoisômeros *cis* e *trans*)

2,09 [s, 3H- CH_3CO]; 2,18 [s, 3H- CH_3CO_3]; 2,16 - 2,50 [m, H-C(4)]; 3,52 - 3,75 [m, H-C(5)]; 3,79 [s, H- COOCH_3]; 4,51, 4,61 [s, H-C(2)]; 4,94 [m, H-C(2)]; 5,24 [m, H-C(3)]; 5,4 [d, $J = 4,3$ Hz, H-C(3)]

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , ppm) (333 K)

(presença dos estereoisômeros *cis* e *trans*)

2,06 [s, 3H-CH₃CO]; 2,15 [s, 3H-CH₃CO]; 2,07 - 2,50 [m, H-C(4)]; 3,46 - 3,70 [m, H-C(5)]; 3,78 [s, 3H-COOCH₃]; 4,55 [s largo, H-C(2)]; 4,91 [d, J = 6,6 Hz, H-C(2)]; 5,24 [ddd, J = 8,1; 6,6; 6,6 Hz, H-C(3)]; 5,4 [d, J = 4,5 Hz, H-C(3)]

RMN ¹³C (300MHz, CDCl₃, ppm)

(presença de rotâmeros e dos estereoisômeros cis e trans)

20 (CH₃); 27 (CH₂); 44 (CH₂); 50 (CH); 52 (CH); 53 (CH₃); 70 (CH); 75 (CH); 114 (CN); 115 (CN); 154 (C=O); 170 (C=O)

IV (filme, cm⁻¹)

2960; 2904 ;2245 (CN, fraco); 1711 (C=O); 1452; 1385; 1233; 1126

CG- MS

temperatura inicial = 100° C , tempo inicial = 2 minutos, taxa de aumento = 20°/minuto, temperatura final = 200° C , tempo final = 13 minutos

temperatura do injetor = 200° C; temperatura do detector = 200° C

coluna apolar HP- 5)

CG

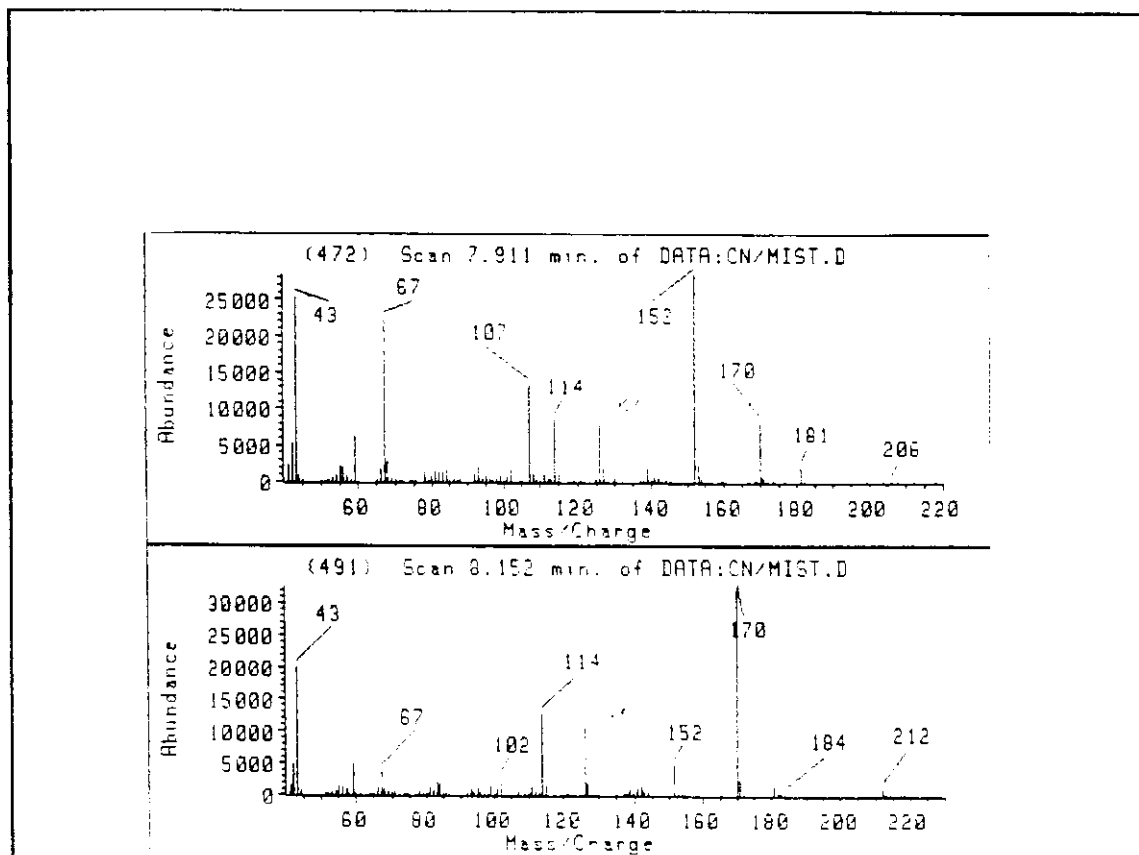
t_r = 7.91 minutos área = 58.56%

t_r = 8.15 minutos área = 41.44%

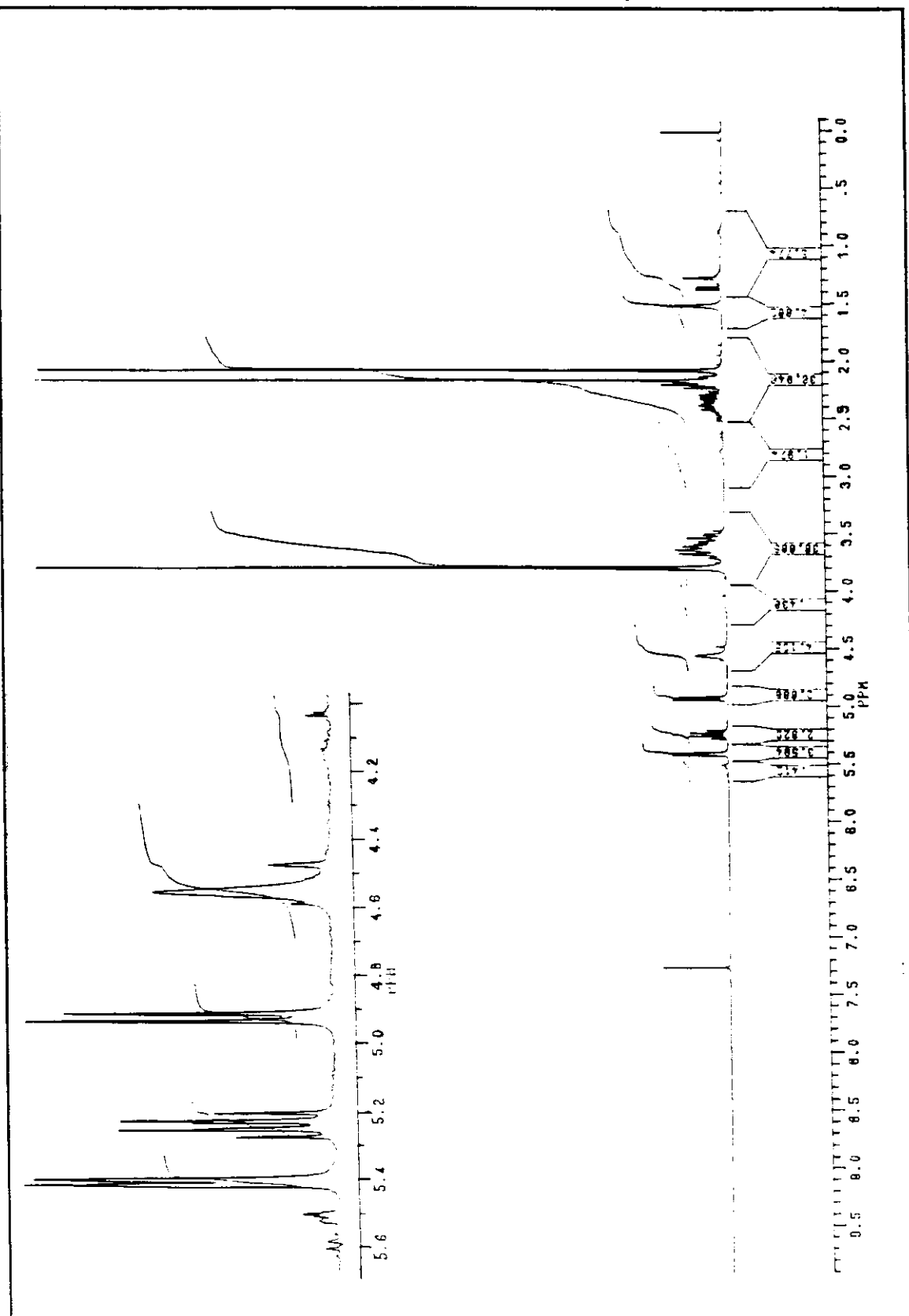
EM (m/e; 70 eV)

212(M⁺); 170 (M⁺ - CH₂CO); 152(170-H₂O); 126(152-CN); 114; 107; 67; 43

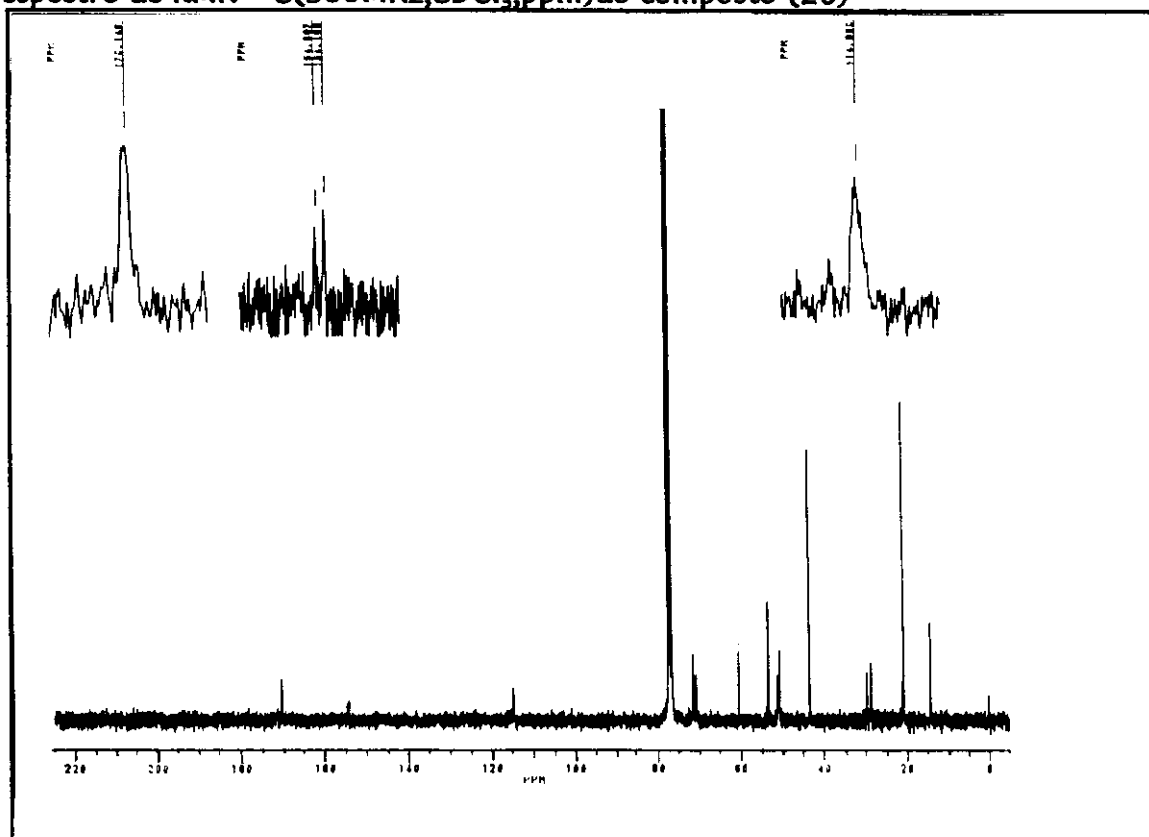
espectro de massas do composto (26)



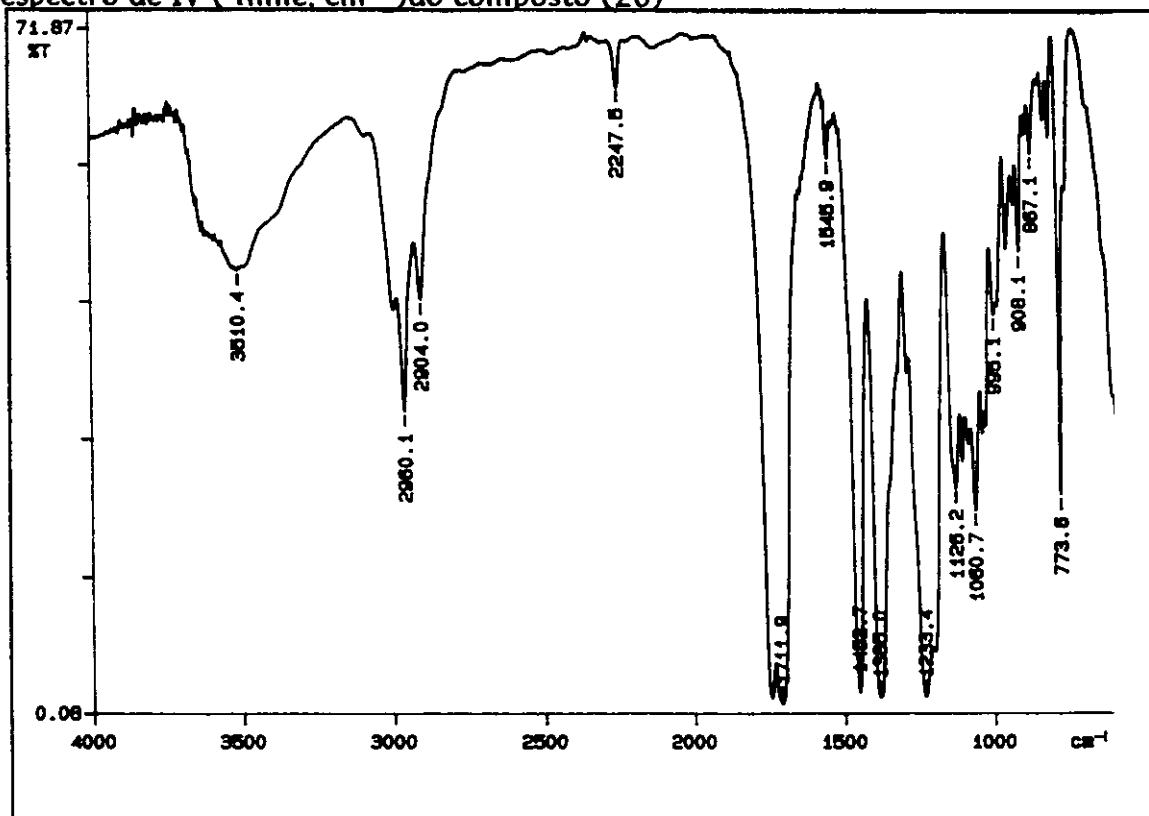
espectro de RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , ppm)(333K)do composto (26)



espectro de RMN ^{13}C (300MHz, CDCl_3 , ppm) do composto (26)



espectro de IV (filme, cm^{-1}) do composto (26)



Os estereoisômeros cis e trans-3-acetoxi-2-ciano-pirrolidina (380 mg) foram posteriormente purificados por cromatografia "flash" (diâmetro interno da coluna de 3,0 cm e 15 cm de altura de sílica-gel , eluente éter de petróleo/ acetato de etila 1:1) fornecendo os isômeros puros, cujas análises espectrais são mostradas a seguir. Foi ainda recuperada uma fração contendo a mistura dos estereoisômeros cis e trans (71 mg) .

Do produto mais apolar foi obtido 224 mg caracterizado como trans-3-acetoxi-2-ciano-pirrolidina.

DADOS ESPECTRAIS

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , ppm) (295 K)

(sinais duplicados devido a presença de rotâmeros)

2,09 [s, 3H- CH_3CO]; 2,18 - 2,23 [m, H-C(4)]; 2,36 - 2,50 [m, H-C(4)]; 3,50 - 3,80 [m, 2H-C(5)]; 3,80 [s, 3H- COOCH_3]; 4,52, 4,61 [s, H-C(2)]; 5,4 [d, J = 4,3 Hz, H-C(3)]

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , ppm) (333 K)

2,06 [s, 3H- CH_3CO]; 2,07 - 2,24 [m, H-C(4)]; 2,32 - 2,45 [m, H-C(4)]; 3,53 - 3,76 [m, 2H-C(5)]; 3,78 [s, 3H- COOCH_3]; 4,55 [s l., H-C(2)]; 5,4 [d, J = 4,5 Hz, H-C(3)]

RMN ^{13}C (300MHz, CDCl_3 , ppm)

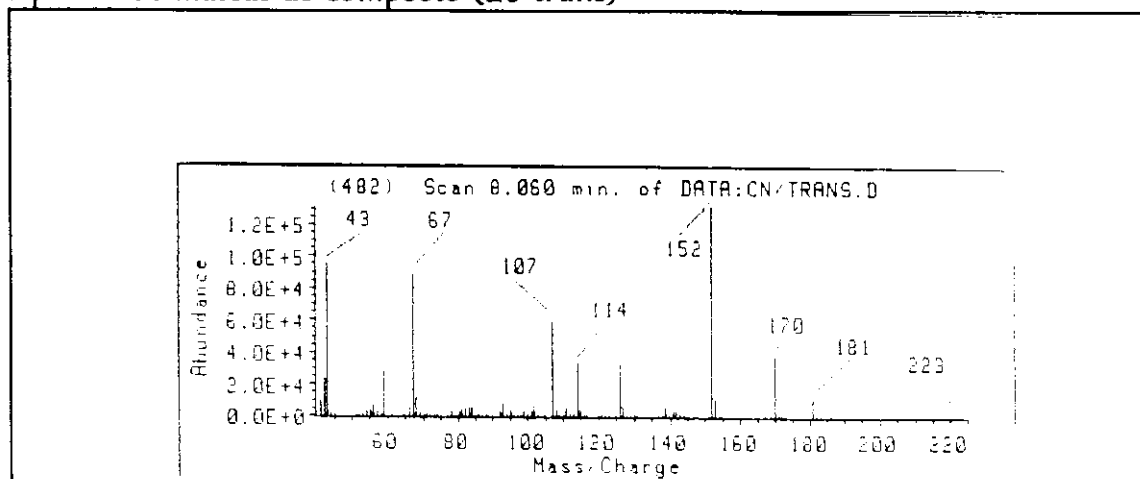
(sinais duplicados devido a presença de rotâmeros)

20,63 [CH_3 - CH_3CO] ; 29,38 e 30,36 [CH_2 -C(4)]; 44,19 e 44,57 [CH_2 -C(5)]; 52,78 e 53,22 [CH -C(2)]; 53,22 [CH_3 - COOCH_3]; 74,96 e 76,03 [CH -C()]; 115,82 e 115,87 (CN); 154,78 (C=O; COOCH_3); 169,64 e 169,75 (C=O; CH_3CO)

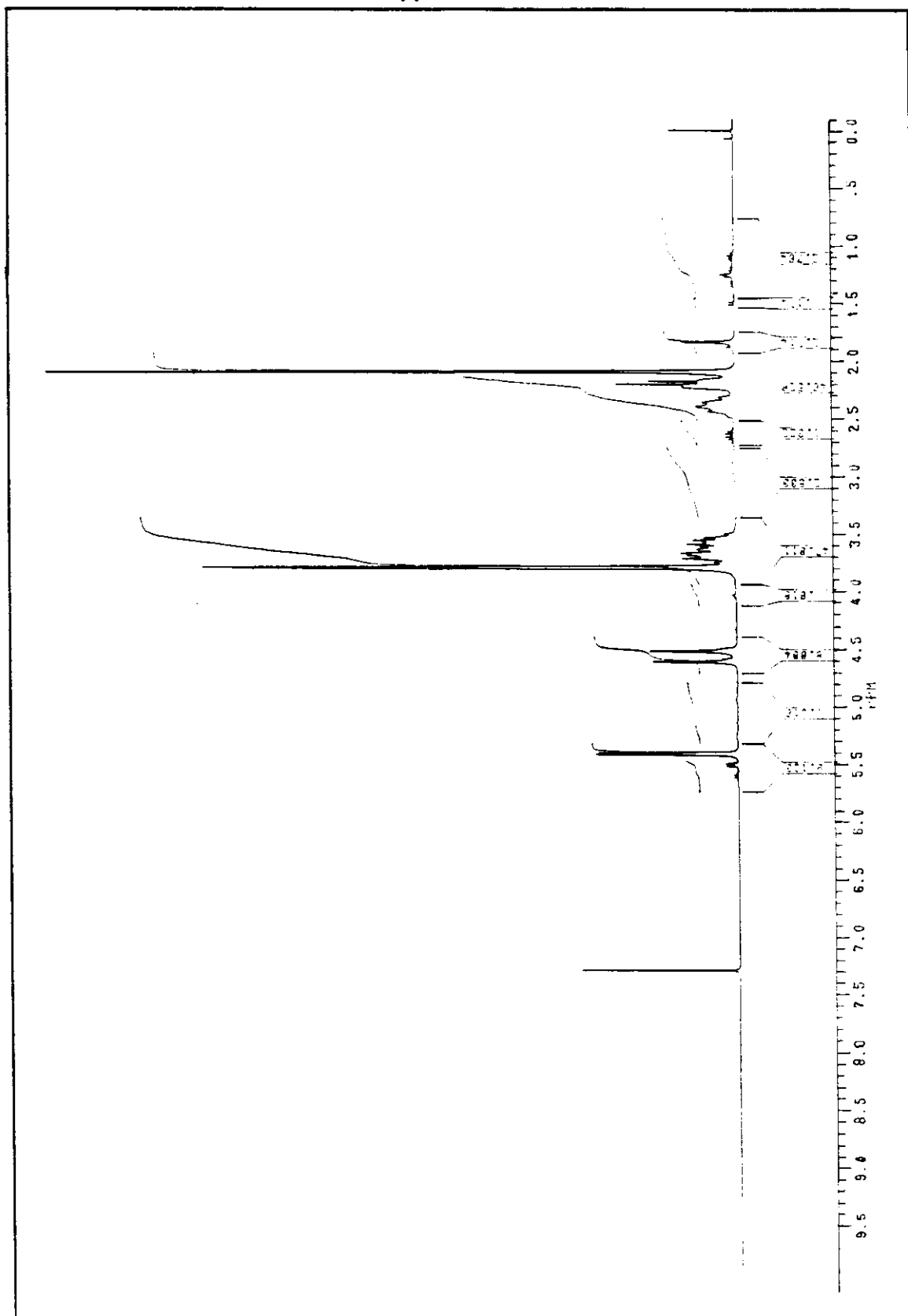
EM (m/e, 70eV)

212(M^+); 170 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{CO}$); 152(170- H_2O); 126(152-CN); 114; 107; 67; 43

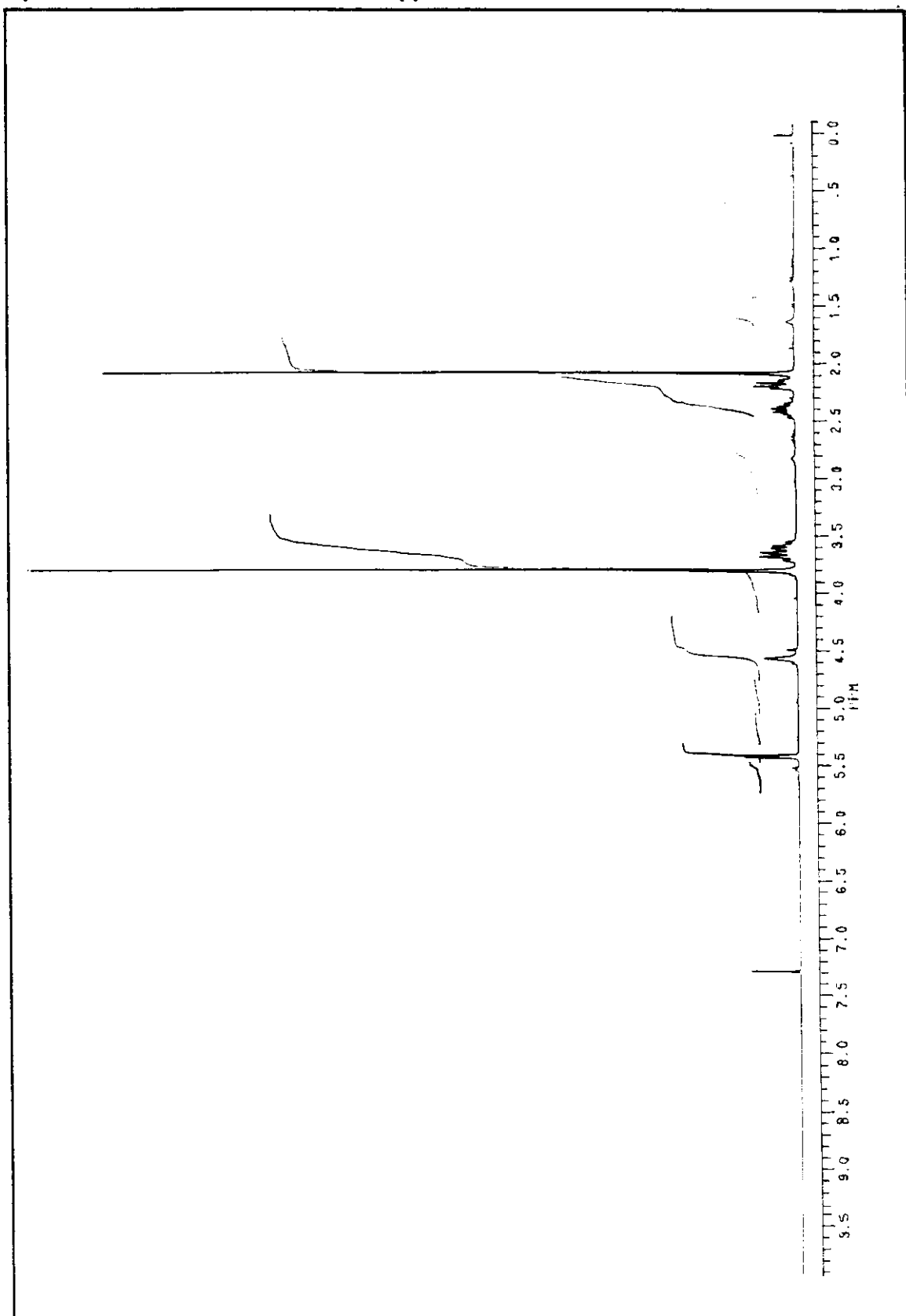
espectro de massas do composto (26-trans)



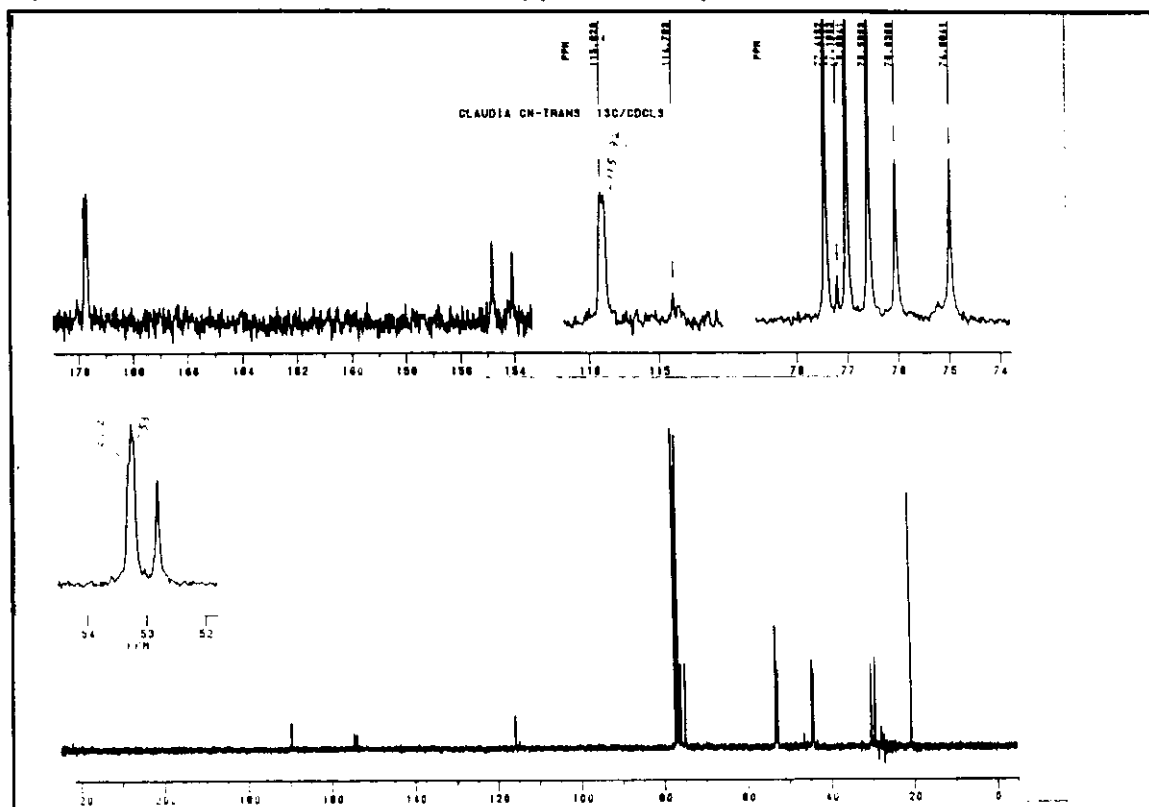
espectro de RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , ppm)(295 K) de 26-trans



espectro de RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , ppm)(333K) de 26-trans



espectro de RMN ^{13}C (300MHz, CDCl_3 , ppm) do composto 26-trans



Do produto mais polar foi obtido 85 mg caracterizado como cis-3-acetoxi-2-ciano-pirrolidina.

DADOS ESPECTRAIS

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , ppm) (295 K)

(sinais duplicados devido a presença de rotâmeros)

2.18 [s, 3H - CH_3CO] ; 2.21 - 2.34[m, 2H - C(4)] ; 3.51 -3.63 [m, 2H - C(5)] ; 3.79 [s, 3H- COOCH_3]; 4.92 - 4.94 [m, 1H-C(2)] ; 5.24 [m, 1H-C(3)]

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , ppm) (333 K)

2.08 - 2.34[m, 2H - C(4)] ; 2.17 [s, 3H - CH_3CO] ; 3.51 - 3.65 [m, 2H - C(5)] ; 3.79 [s, 3H- COOCH_3]; 4.93 [d, J = 6.6 Hz, 1H-C(2)] ; 5.24 [ddd, J= 6.6; 6,6; 8.1 Hz, 1H-C(3)]

RMN ^{13}C (300MHz, CDCl_3 , ppm)

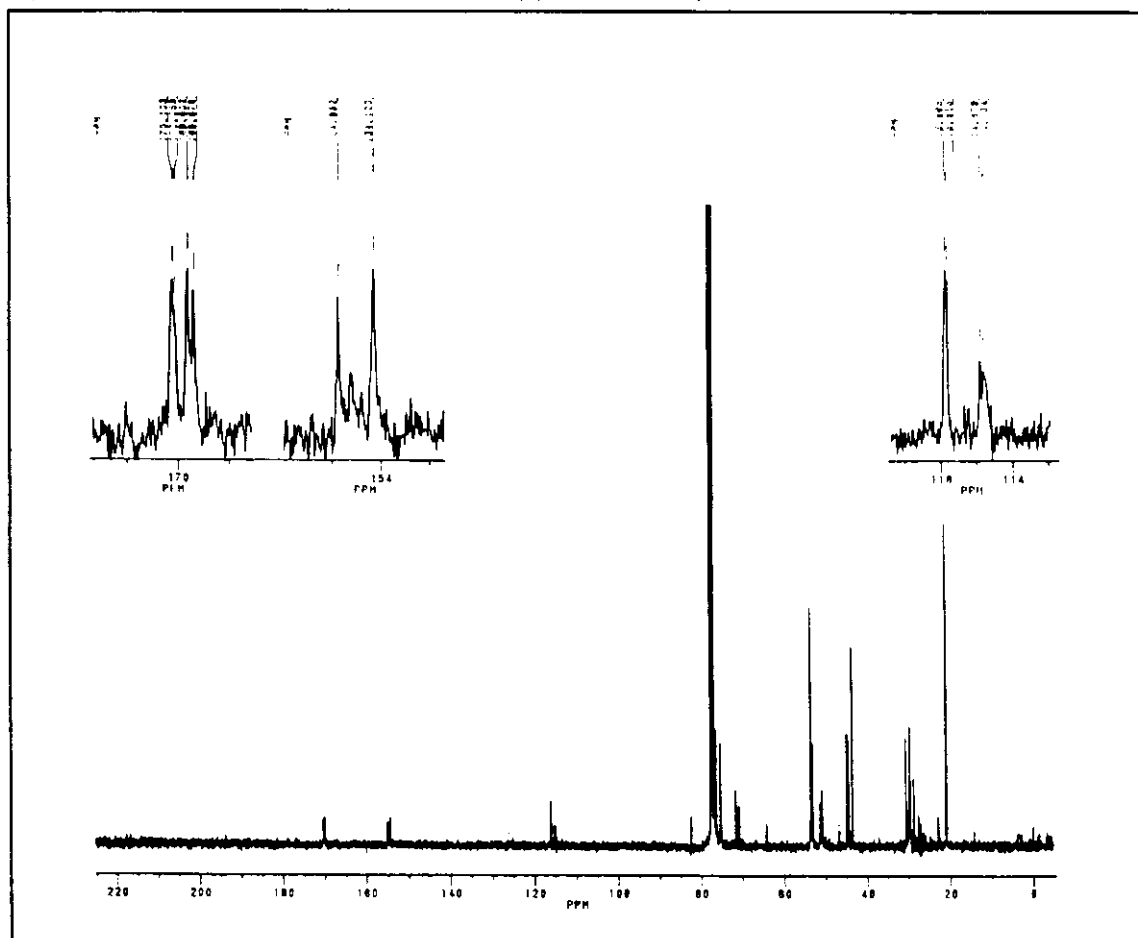
(sinais duplicados devido a presença de rotâmeros)

20.68 [CH_3 - CH_3CO] ; 28.58 e 29.70 [CH_2 -C(4)]; 43.34 [CH_2 -C(5)]; 50.67 e 51.08 [CH]; 53.37 [CH_3 - COOCH_3]; 70.68 e 71.47 [CH]; 114.90 (CN); 154.18 (C=O; COOCH_3); 170.14 (C=O; CH_3CO)

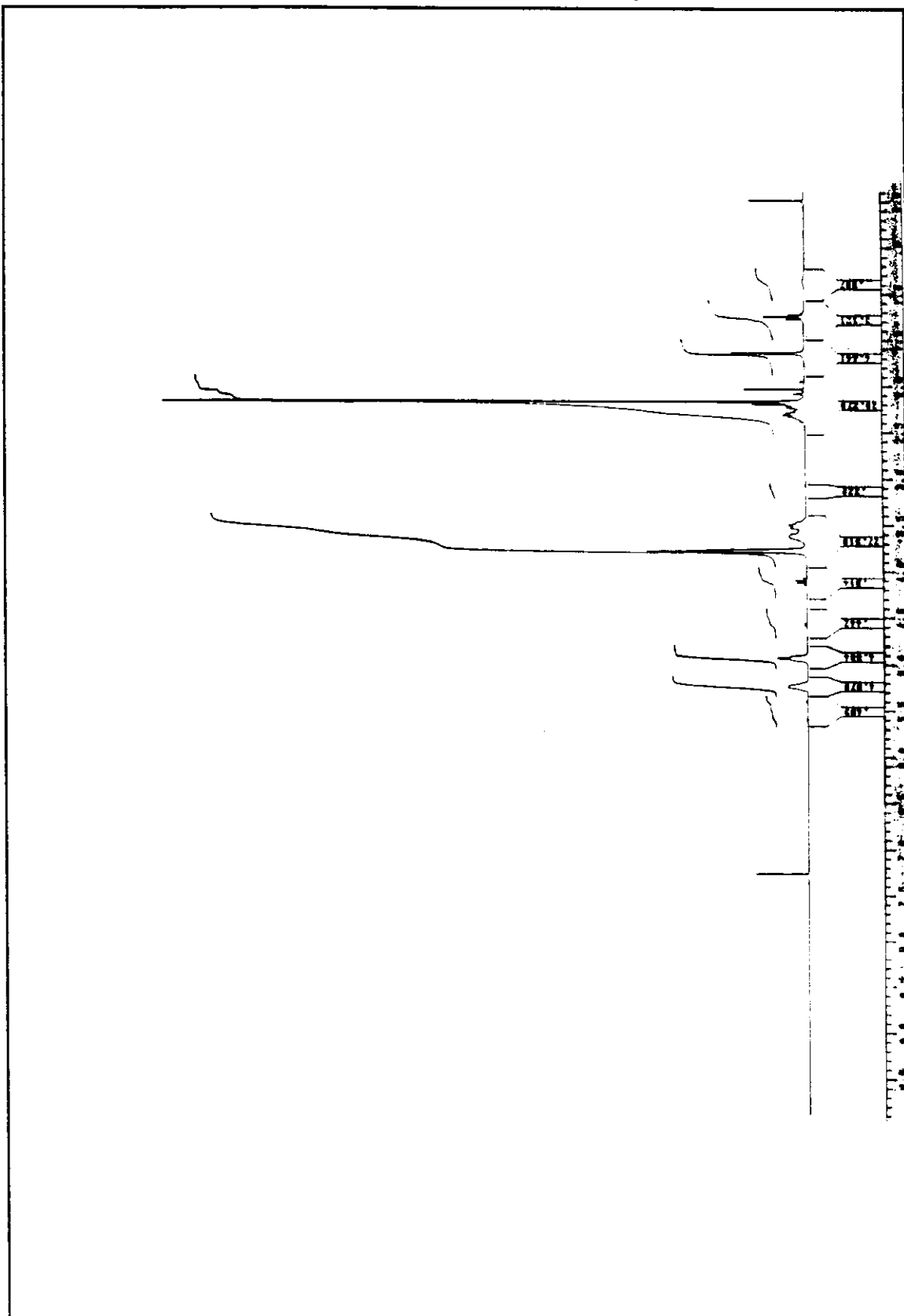
EM (m/e, 70 eV)

212(M^+); 170 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{CO}$); 152(170- H_2O); 126(152-CN); 114; 107; 67; 43

espectro de RMN ^{13}C (300MHz, CDCl_3 ,ppm)do composto 26-cis

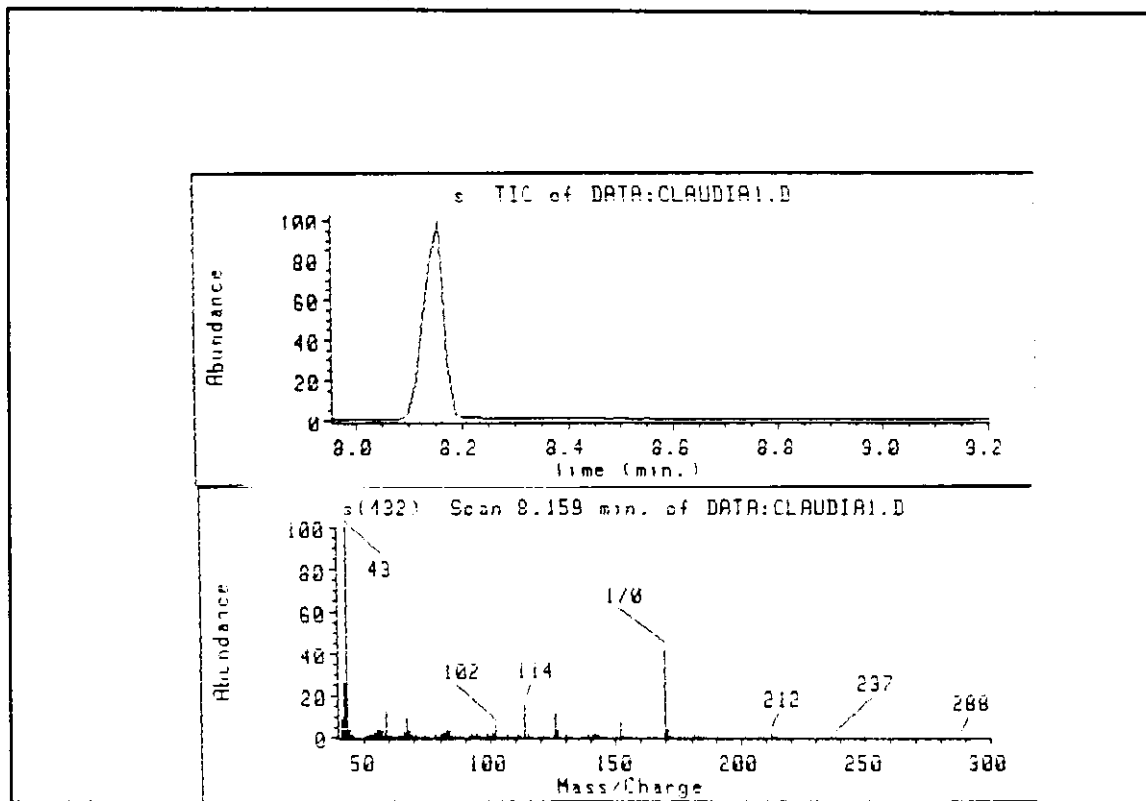
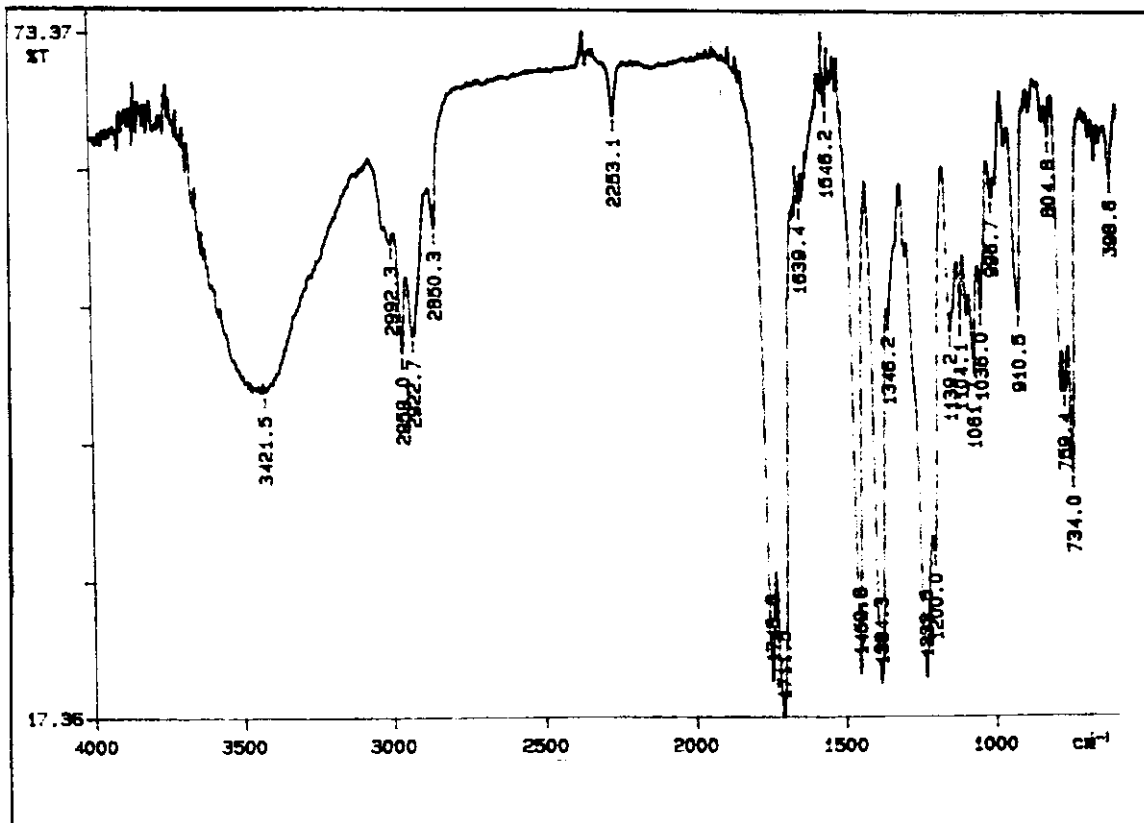


espectro de RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , ppm)(295 K)do composto 26-cis

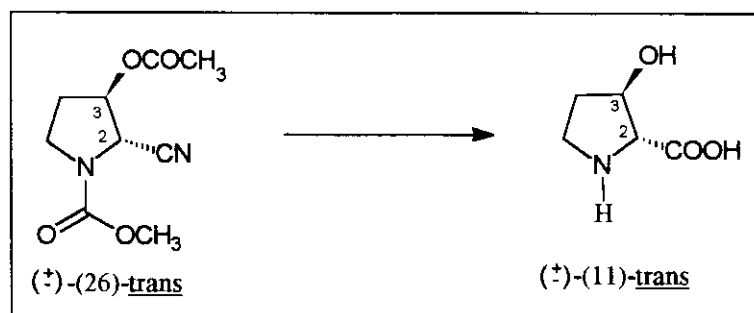


The NMR spectrum shows two main signals: a triplet at approximately 3.7 ppm and a quartet at approximately 2.3 ppm. The x-axis is labeled from 0.0 to 9.5 ppm. The triplet at 3.7 ppm has a coupling constant of 7.0 Hz, and the quartet at 2.3 ppm has a coupling constant of 7.0 Hz. The integration curve shows a total area of 1.0000.

espectro de massas do composto 26-cis

espectro de IV (filme, cm^{-1}) do composto 26-cis

3.6) SÍNTESE DA trans-3-HIDROXI-PROLINA (11)



Em um balão contendo trans-3-acetoxi-2-ciano-pirrolidina (222 mg) adicionou-se uma solução aquosa 6M HCl (25 ml), acoplou-se um condensador de refluxo e em seguida o sistema reacional foi levado a refluxo por um período de 17 horas. Após este período, destilou-se a solução aquosa de HCl e o produto bruto foi então purificado em uma coluna cromatográfica de sílica-gel (eluindo com clorofórmio:metanol:ácido acético: água 60:30:3:5).

O produto resultante, apresentando coloração amarelada, foi então purificado em uma coluna de troca iônica , contendo resina Dowex 50 x 8 (200-400 mesh), ativada com 2.5M HCl e depois lavada com água (100 ml). A amostra obtida foi dissolvida em 2 ml de água, eluída com água (100 ml) e depois, com uma solução 0.5M piridina (200 ml). Após a evaporação, obteve-se 125 mg de um sólido (90% de rendimento).

Recristalização: os sólidos foram dissolvidos em água quente, em uma quantidade suficiente para completa dissolução. Adicionou-se então, gota a gota, etanol quente, até observar uma leve turvação. Adicionou-se então, mais algumas gotas de água quente, obtendo uma solução límpida. Ao resfriar, houve a formação de agulhas esbranquiçadas, correspondendo ao produto trans-3-hidroxi-prolina.

DADOS ESPECTRAIS:

RMN ^1H (300MHz, D_2O , ppm)

1,81 -1,88 [m, 2H-C(4)] ; 3,25 - 3,45 [m, 2H-C(5)]; 3,88 [s l., H-C(2)] ; 4,48 [m, H-C(3)]

RMN ^{13}C (300MHz, D_2O , ppm)

31,01 [CH₂-C(4)]; 43,72 [CH₂-C(5)]; 68,48 [CH-C(2)]; 73,40 [CH-C(3)]; 171,19 [C=O-COOH]

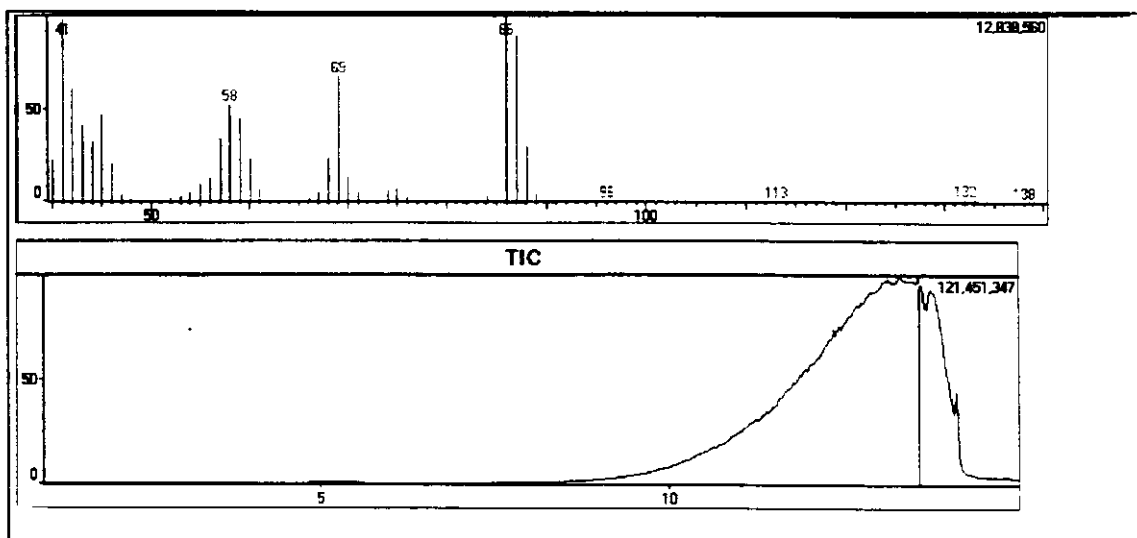
IV (pastilha de KBr, cm⁻¹)

3425 ; 1608; 1576; 1399

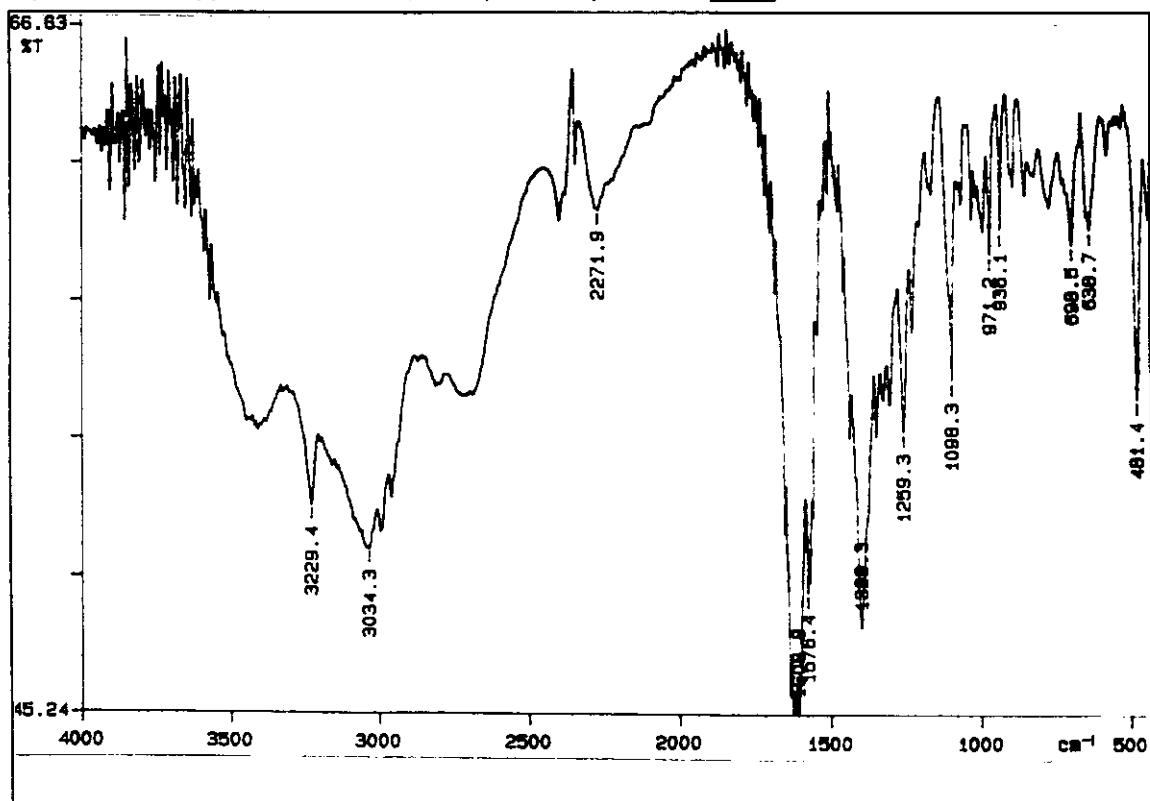
EM (m/e; 70 eV)

113 (M⁺ - H₂O); 86 (M⁺ - CO₂H); 69 (86 - OH); 58; 41

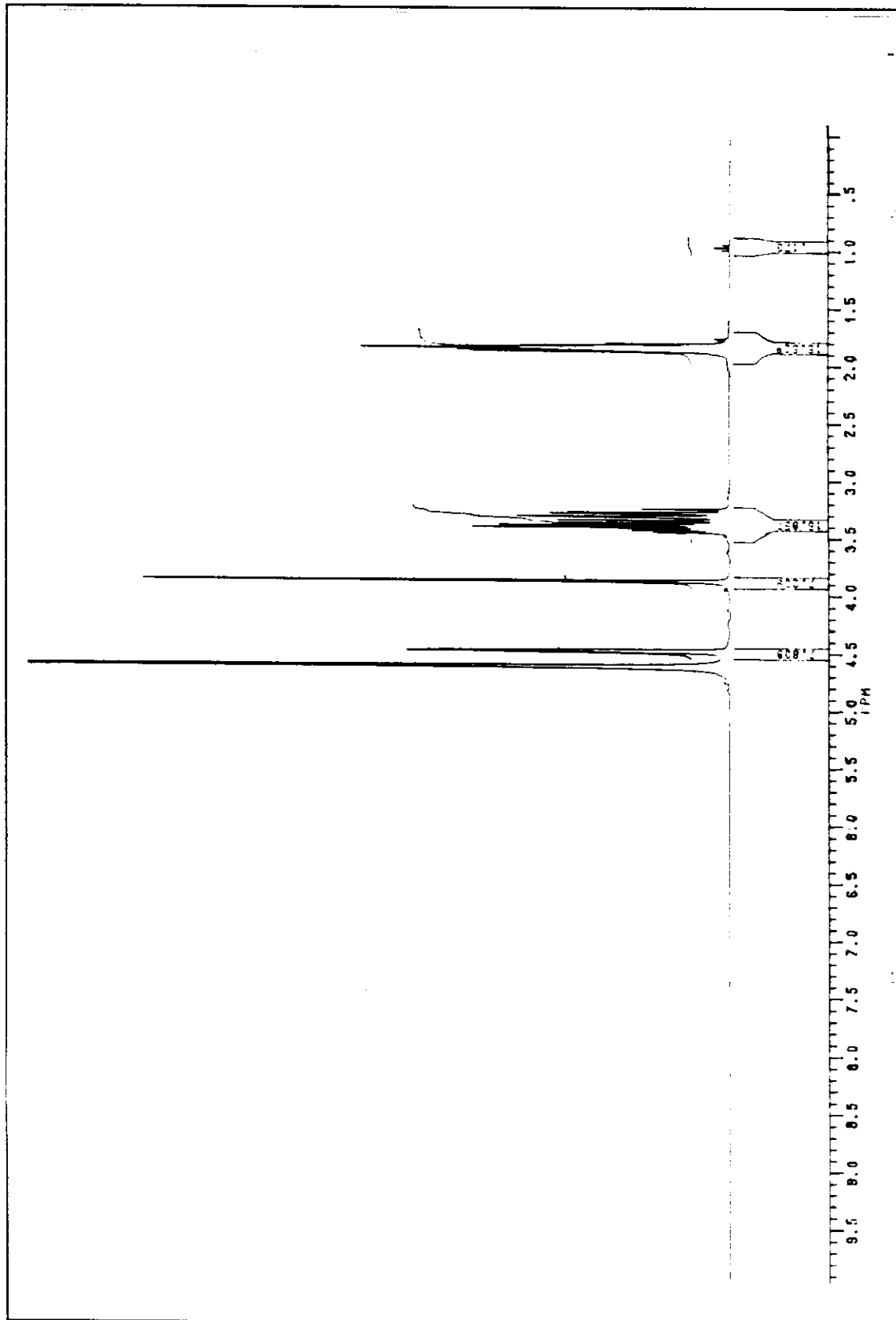
espectro de massas do composto 11-trans



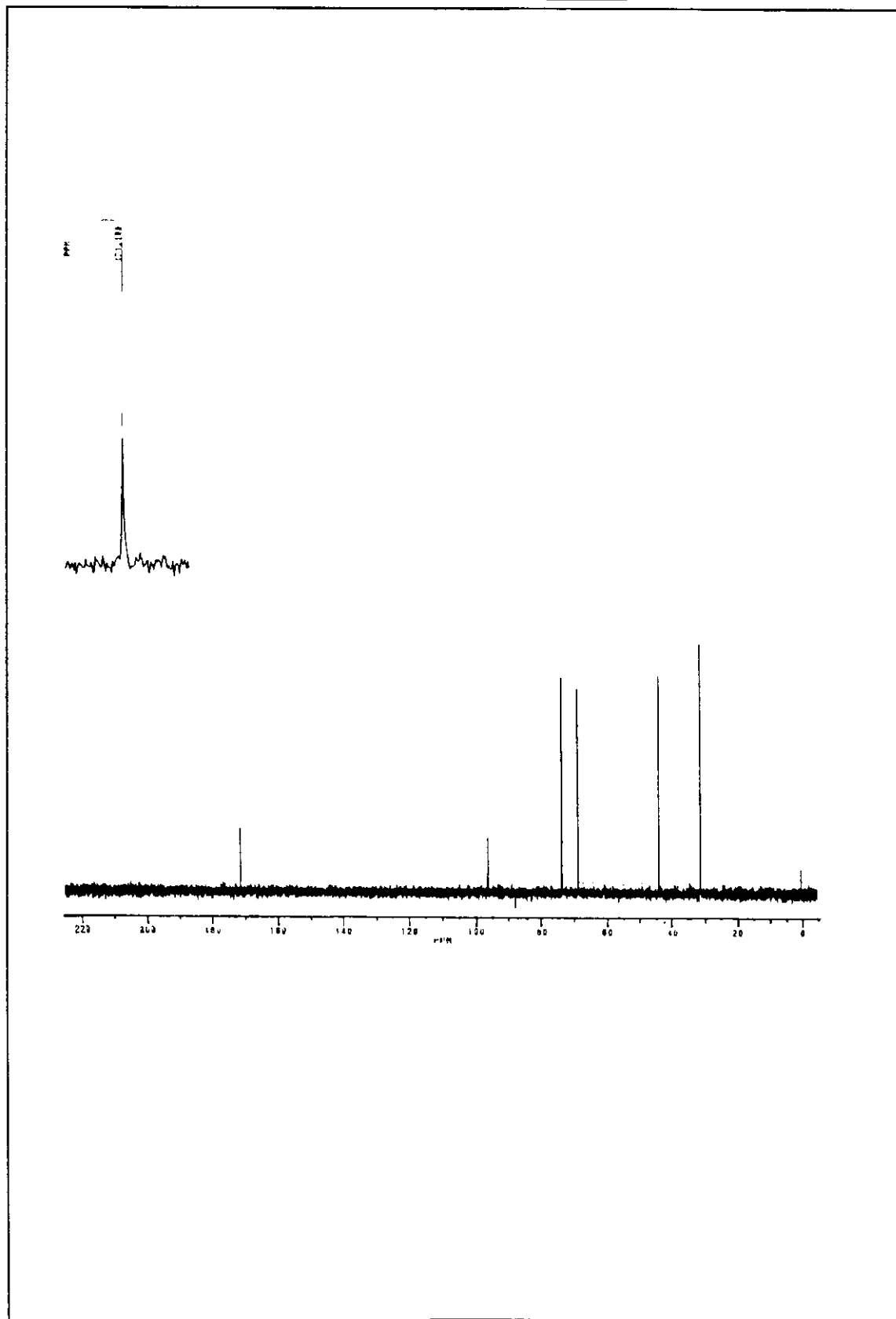
espectro de IV (pastilha de KBr, cm⁻¹) do composto 11-trans



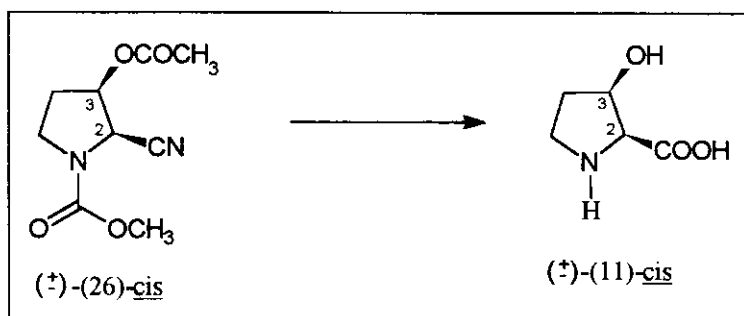
espectro de RMN ^1H (300MHz, D_2O , ppm)do composto 11-trans



espectro de RMN ^{13}C (300MHz, D_2O , ppm) do composto 11-trans



3.7) SÍNTESE DA cis-3-HIDROXI-PROLINA (11-cis)



Em um balão contendo cis-3-acetoxi-2-ciano-pirrolidina (75.3 mg) adicionou-se uma solução aquosa 6M HCl (10 ml), acoplou-se um condensador de refluxo e em seguida o sistema reacional foi levado a refluxo por um período de 17 horas. Após este período, destilou-se a solução aquosa de HCl e o produto bruto foi então purificado em uma coluna de troca iônica contendo resina Dowex 50 x 8 (200-400 mesh), ativada com 2.5M HCl e depois lavada com água (100 ml). A amostra foi dissolvida em 2 ml de água, eluída com água (100 ml) e depois, com uma solução 0.5M piridina (200 ml). Após a evaporação, obteve-se 37 mg de um sólido (80% de rendimento).

Os sólidos foram dissolvidos em água quente, em uma quantidade suficiente para completa dissolução. Adicionou-se então, gota a gota, etanol quente, até observar uma leve turvação. Adicionou-se então, mais algumas gotas de água quente, obtendo uma solução límpida. Ao resfriar, houve a formação de agulhas transparentes nas paredes do erlenmeyer, correspondendo a cis-3-hidroxi-prolina.

DADOS ESPECTRAIS

RMN ^1H (300MHz, D_2O , ppm)

1,93 [m, H-C(4)]; 2,00 [m, H-C(4)]; 3,30 [m, H-C(5)]; 3,40 [m, H-C(5)]; 3,95 [d, J = 4,0 Hz, H-C(2)]; 4,51 [ddd, J = 4,0; 4,0; 1,4 Hz, H-C(3)]

RMN ^{13}C (300MHz, D_2O , ppm)

32,76 [CH_2 -C(4)]; 43,34 [CH_2 -C(5)]; 67,09 [CH-C(2)]; 70,42 [CH-C(3)]; 170,19 [C=O-COOH]

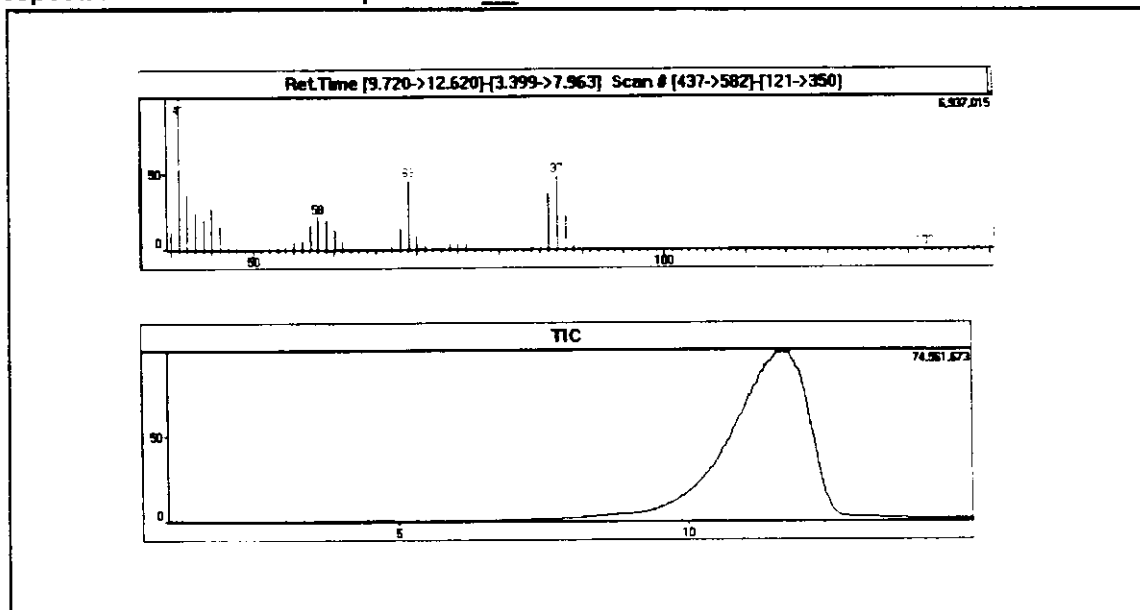
IV (pastilha de KBr, cm^{-1})

3425; 1622; 1587; 1402

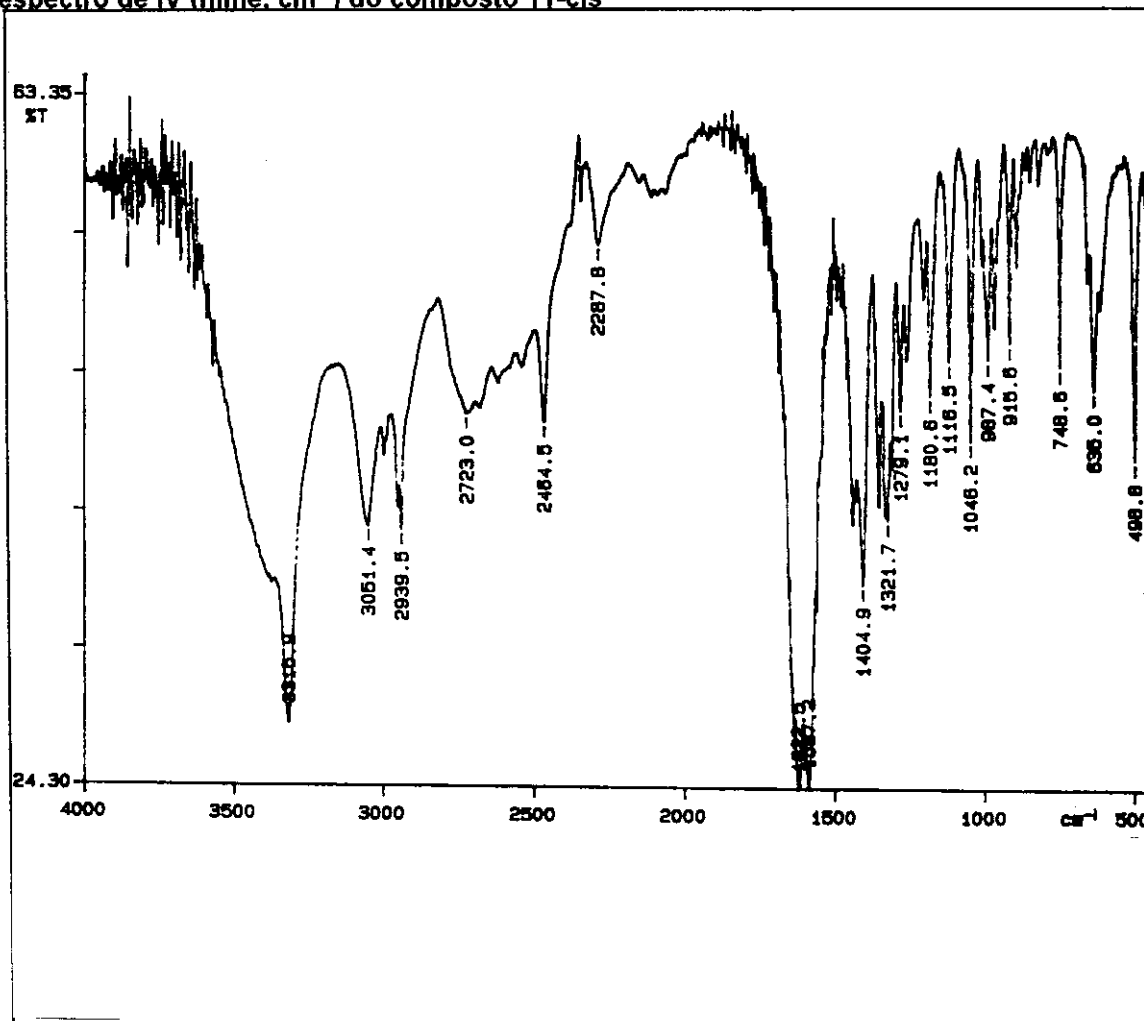
EM (m/e, 70 eV)

113 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$); 87 ($\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{H} + \text{H}$); 69 (86 - OH); 58; 41

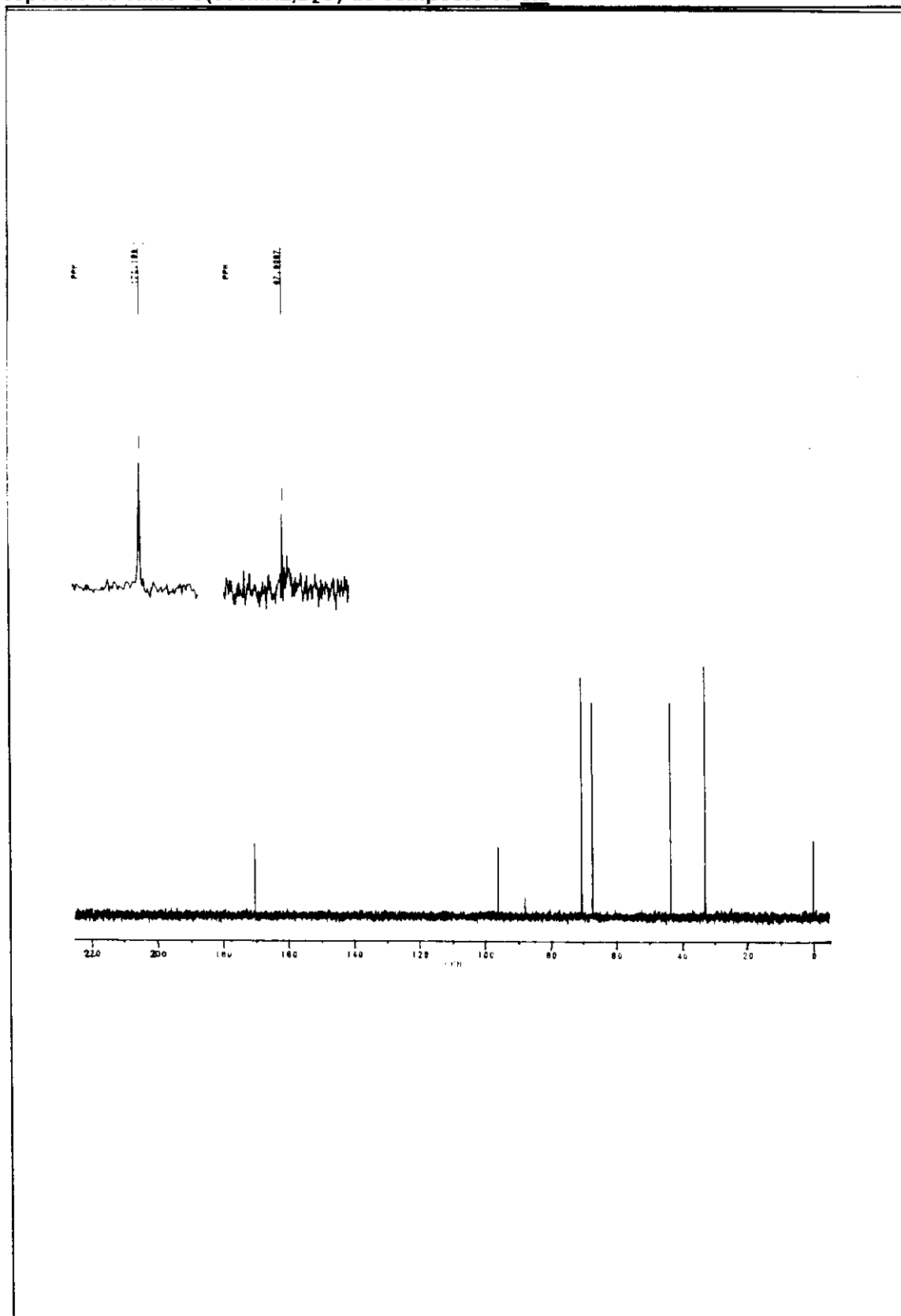
espectro de massas do composto 11-cis



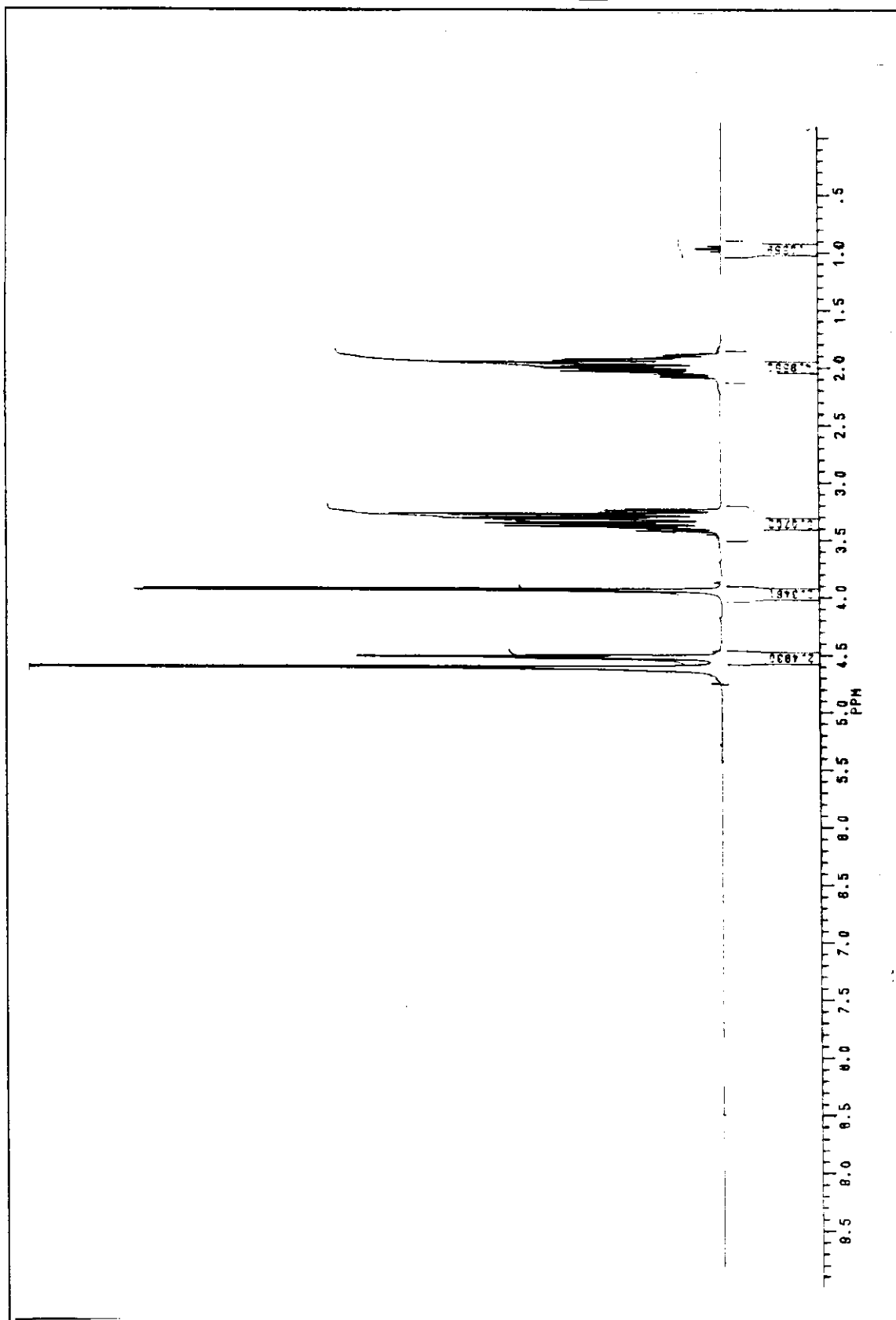
espectro de IV (filme, cm^{-1}) do composto 11-cis



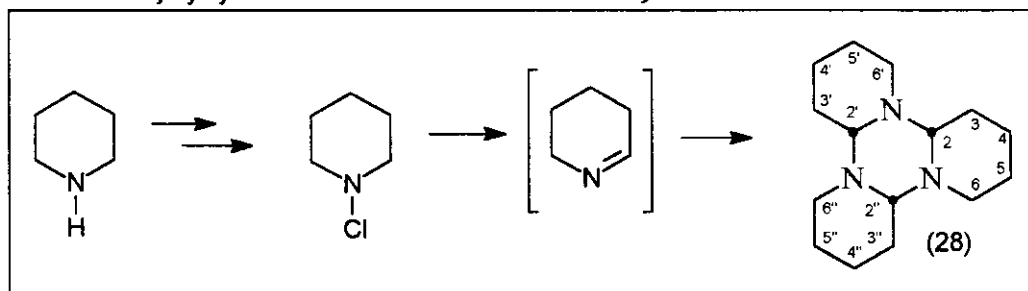
espectro de RMN¹³C(300MHz,D₂O) do composto 11-cis



espectro de RMN ^1H (300MHz, D_2O , ppm)do composto 11-cis



3.8) SÍNTESE DO TRÍMERO DA 1-PIPERIDEÍNA (28) (PYRIDINE 2,3,4,5 - TETRAIDRO- TRIMER) ISÔMERO α



Primeira etapa: síntese do acetato de piperidínio

Ao balão de 2 bocas contendo piperidina (156 mmoles, 15.4 ml), resfriado num banho de gelo/ acetona (aproximadamente 10° C), adicionou-se com um funil de adição ácido acético glacial (156 mmoles; 8.9 ml) , gota a gota. De tempo em tempo, adicionou-se gelo moído, para dissolver o acetato de piperidínio. Obteve-se uma solução límpida viscosa do acetato de piperidíneo.

Segunda etapa: síntese do N-cloro-piperidina

Num balão de 2 bocas (250 ml) , resfriado com gelo / NH_4Cl , adicionou-se uma solução de hipoclorito de cálcio 1.15M (0.1718 moles de $\text{Ca}(\text{OCl})_2$, 149ml). Sob forte agitação, a temperatura inferior a 0° C , adicionou-se com um funil de adição a solução de acetato de piperidíneo. Agitou-se por mais 15 minutos, e a solução se apresentava amarela. Extraiu-se com éter etílico (3 x 35 ml). O extrato etéreo foi seco sob Na_2SO_4 anidro, durante a noite , na geladeira a temperatura de aproximadamente de 4°C. Concentrar a solução em banho de água (aproximadamente 50° C), com agitação magnética . *Atenção: não ultrapassar 60° C , pois ocorre a degradação do N-cloro-piperidina. Utilizou-se logo em seguida na reação da terceira etapa.

Terceira etapa: síntese da 1-piperideína e trímero

Em um balão de 3 bocas (250 ml), equipado com funil de adição e condensador de refluxo, adicionou-se KOH (515 mmoles, 20.625 g) em etanol absoluto (100 ml). Deixou-se sob refluxo, com a completa dissolução do KOH. Adicionou-se, lentamente durante 2.5 horas, a solução concentrada de N-cloro-

piperideína (recém preparada), com o auxílio de um funil de adição (com equalizador de pressão), sob a solução etanólica de KOH, em refluxo e sob vigorosa agitação. A suspensão amarelada ficou sob agitação por 2 horas e mais 24 horas a temperatura ambiente, onde ocorre a trimerização da 1-piperideína. Filtrar com um funil sinterizado o KCl formado, lavando com etanol absoluto. Concentrou-se até completa remoção do solvente, em rotavapor (aproximadamente 35° C). Extraíu-se a solução do KCl da filtração com 60 ml de água com éter etílico (3 x 20 ml). Secou-se sob Na₂SO₄ anidro. Filtrou-se e concentrou-se no rotavapor. Adicionou-se acetona (6 ml) e deixou-se a -20° C durante uma noite inteira.

Filtrou-se o precipitado a -20° C e lavou-se com acetona a -20° C. Obteve-se cristais amarelos, guardados em recipiente seco e mantido básico em KOH, caracterizado como o trímero da 1-piperideína (isômero α).

DADOS ESPECTRAIS

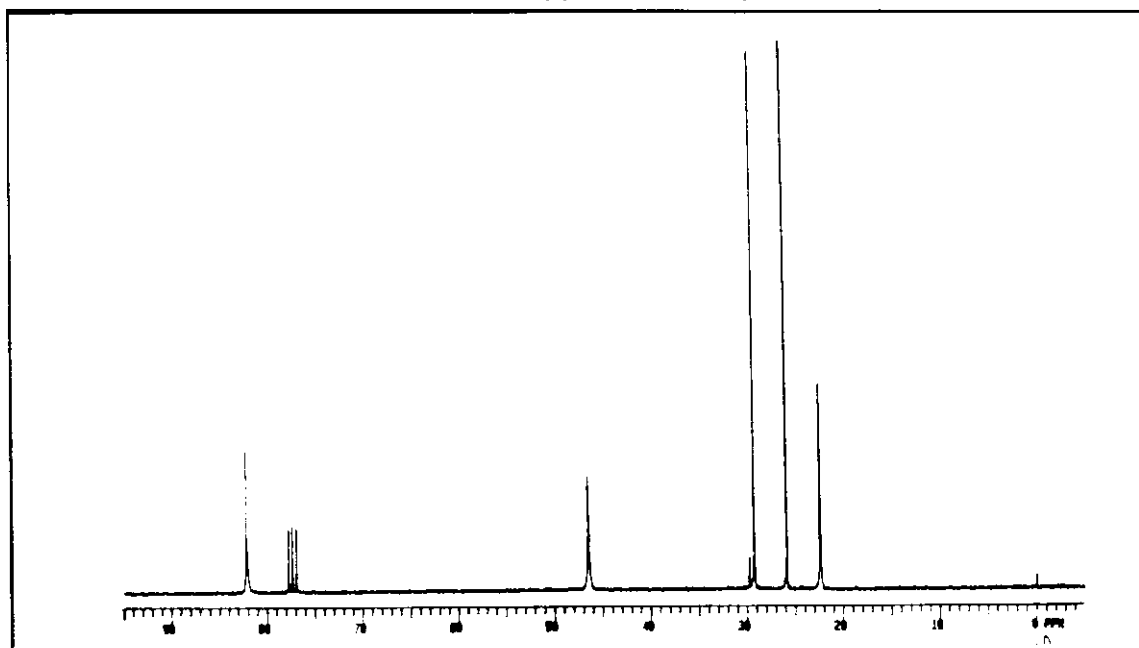
RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, ppm)

1,2 - 1,8 [m, H-C(3,4,5,3',4',5',3'',4'',5'')]; 2,00 [m, H_a-C(6),H_a-C(6'),H_a-C(6'')]; 2,80 [ddt, H-C(2), H-C(2'), H-C(2'')]; 3,10 [m, H_e-C(6),H_e-C(6'),H_e-C(6'')]

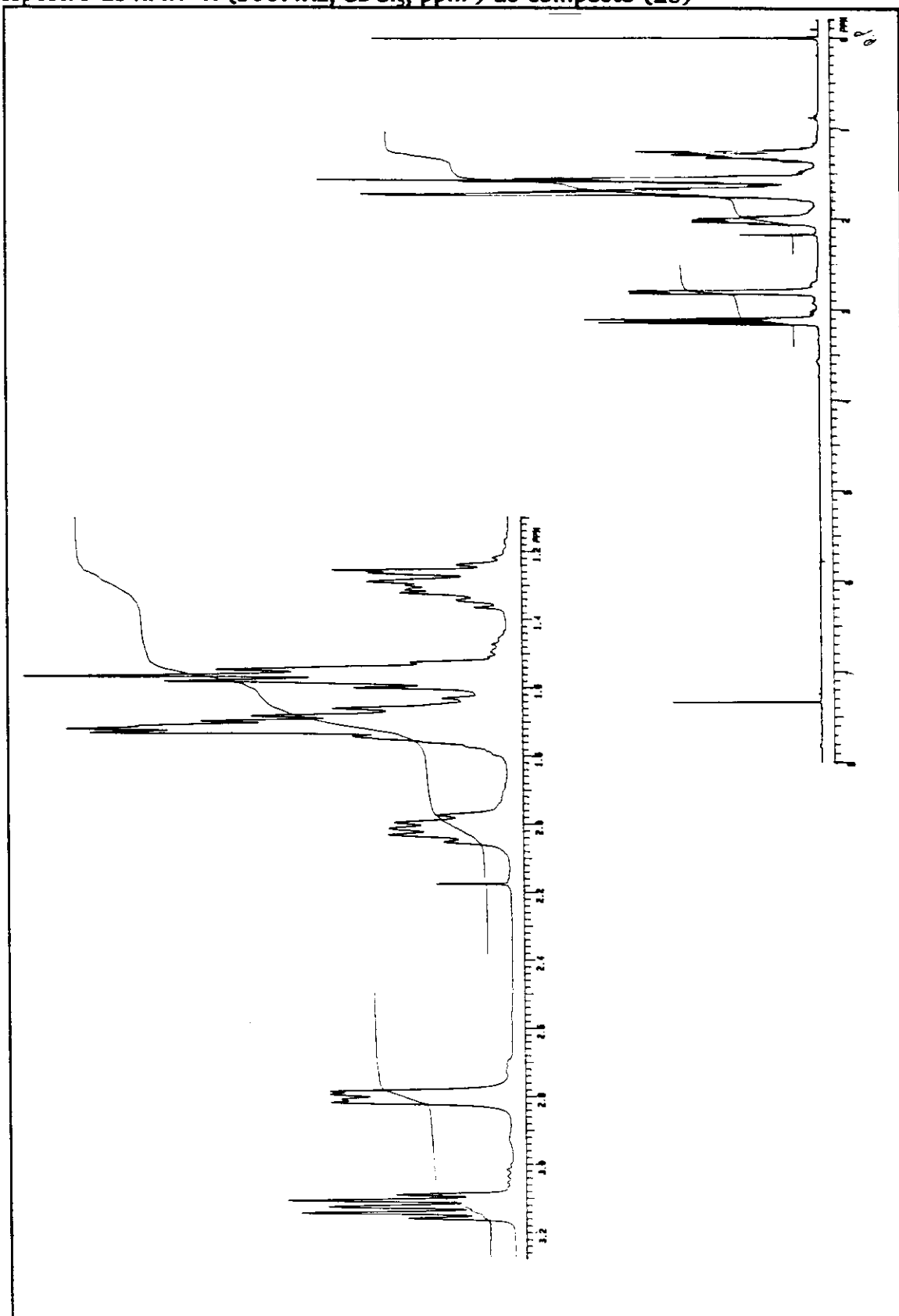
RMN ¹³C (300MHz, CDCl₃, ppm)

22,83[CH₂-C(4)]; 25,81 [CH₂-C(5)]; 29,20 [CH-C(3)]; 46,43[CH₂-C(6)];82,05[CH-C(2)]

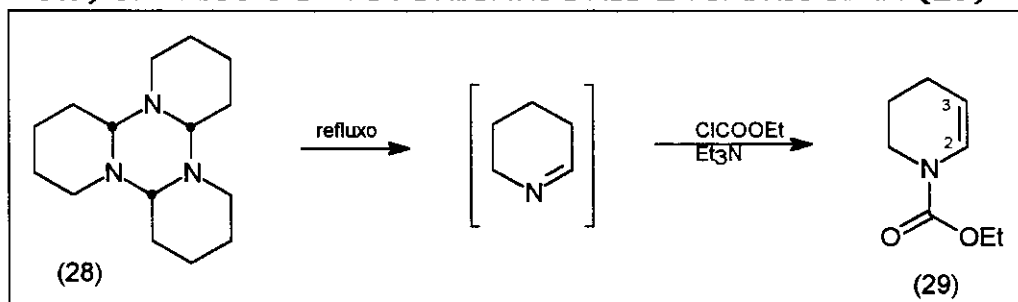
espectro de RMN ¹³C (300MHz, CDCl₃, ppm) do composto (28)



espectro de RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , ppm) do composto (28)



3.9) SÍNTESE DO N-ETOXICARBONIL-2-PIPERIDEÍNA (29)



A um balão (100 ml) contendo uma solução em THF (82,0 ml) do trímero (2,111g;8,47mmol) e trietilamina (2.5ml; 16,7 mmol) acoplou-se um condensador de refluxo e o sistema foi levado a refluxo. A esta solução em refluxo, adicionou-se lentamente (30 minutos) uma solução de cloroformato de etila (16,7 mmoles em 3.0 ml de THF), quando houve a formação de uma suspensão levemente amarelada. Após o término da adição, deixou-se sob refluxo por mais 2.5 horas. A suspensão amarelada foi filtrada e após remoção do solvente em rotavapor, resultou em um líquido amarelo viscoso. O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica "flash" (eluente hexano) . Obteve-se 1,552 g do enecarbamato endocíclico (65% de rendimento).

DADOS ESPECTRAIS**RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , ppm)**

1,21 [t, $J=7,1\text{Hz}$, 3H- $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}$]; 1,75-1,95 [m, 2H-C(4), 2H-C(5)]; 3,52 [dt, $J_d=4,4\text{Hz}$, $J_t=6,7\text{Hz}$, 2H-C(6)]; 4,11 [q, $J=7,1\text{Hz}$, 2H- $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}$]; 4,70-4,90 [m, H-C(3)]; 6,68,6,80 [d, $J=8,4\text{Hz}$,H-C(2)]

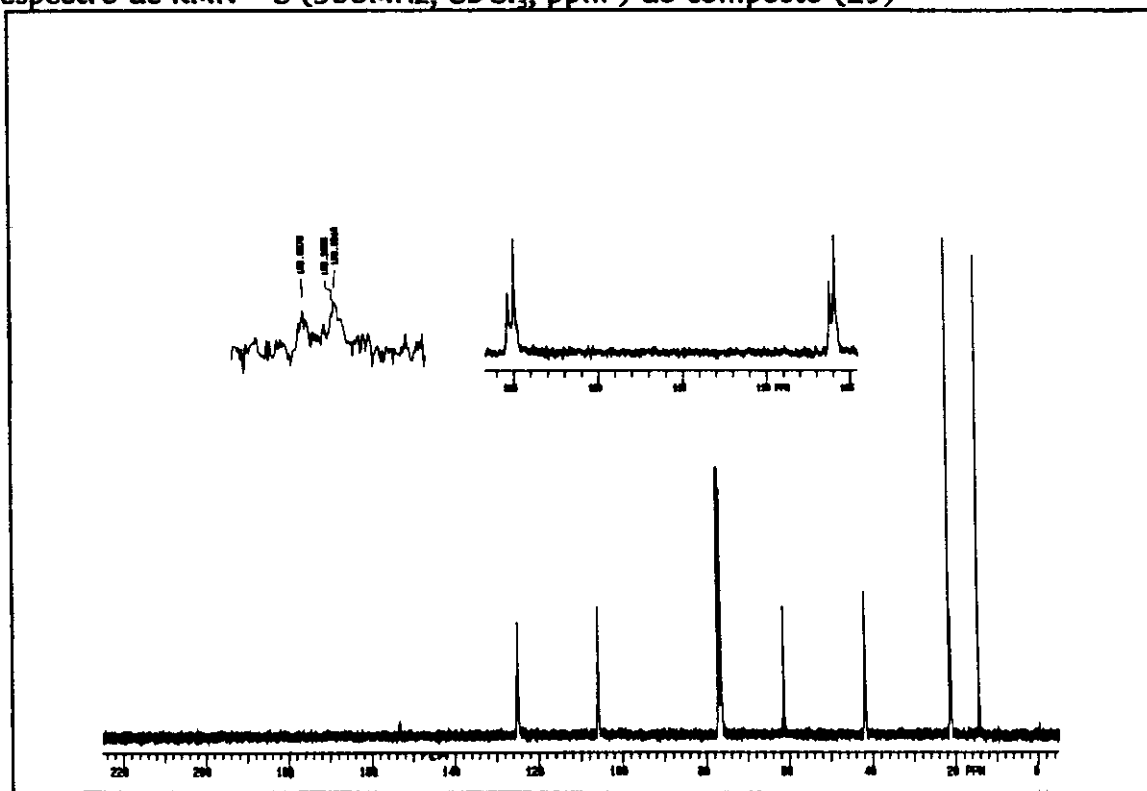
RMN ^{13}C (300MHz, CDCl_3 , ppm)

14,55 [CH_3] ; 21,25 e 21,41(CH_2) ; 21,63 (CH_2); 41,94 e 42,21 (CH_2); 61,58 e 61,65 (CH_2); 105,91 e 106,07 (CH); 124,97 e 125,34 (CH); 153,33 e 153,68 (C=O)

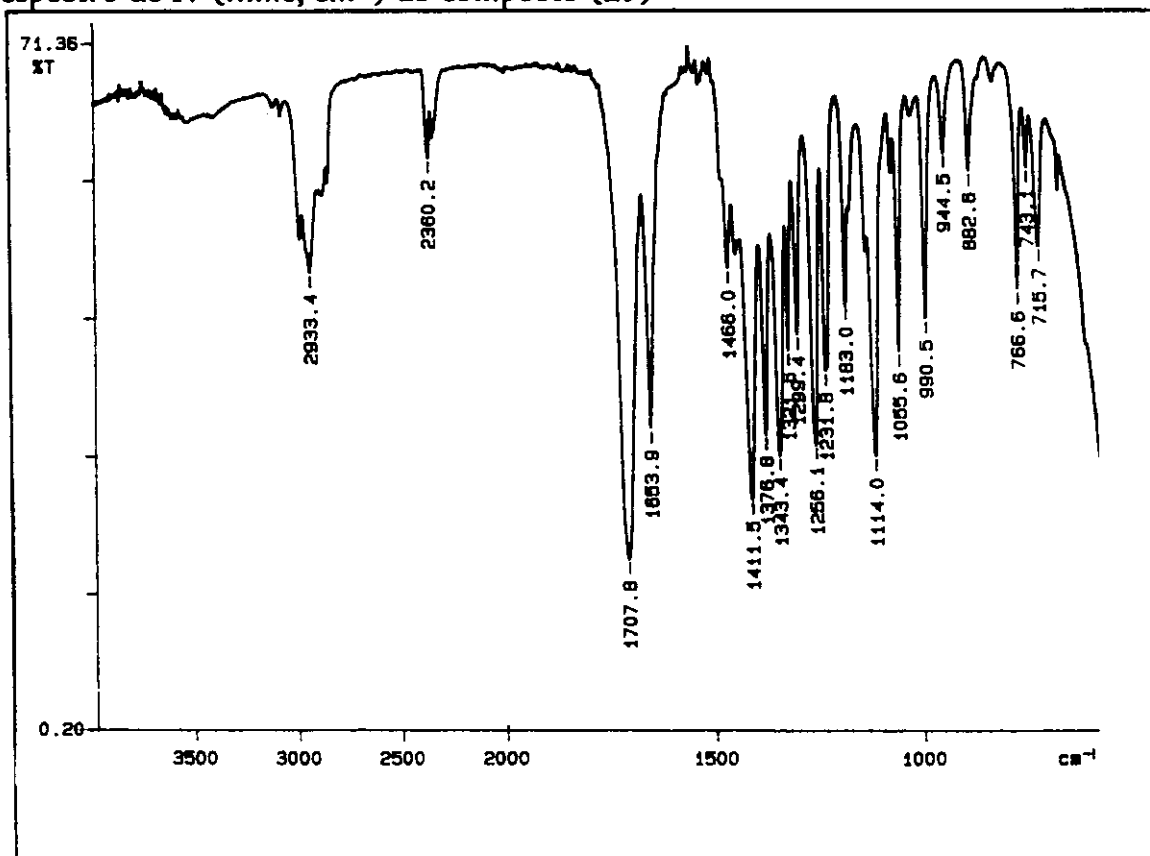
IV (filme, cm^{-1})

2933; 1707; 1653; 1411; 1376; 1343; 1256; 1231; 1183; 1114

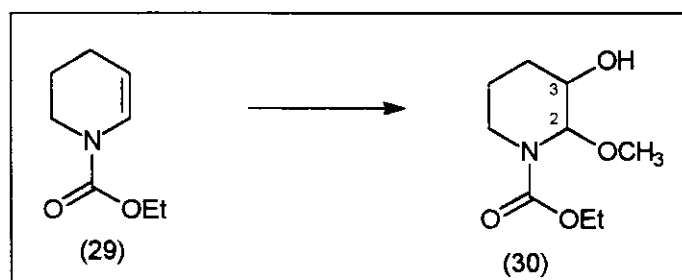
espectro de RMN ^{13}C (300MHz, CDCl_3 , ppm) do composto (29)



espectro de IV (filme, cm^{-1}) do composto (29)



3.10) SÍNTESE DA 3-HIDROXI-2-METOXI-PIPERIDINA (30)



A uma suspensão contendo o enecarbamato (584,1mg; 3,77 mmol) , bicarbonato de sódio (400mg; 4,7 mmol) em metanol (10,0 ml) e diclorometano (10,0 ml), a temperatura ambiente, foi adicionada, gota a gota, sob agitação, uma solução de ácido meta-cloroperbenzóico (50% tech.) (1430 mg; 4,15 mmol) em 10 ml de diclorometano. Após 24 horas de reação, todo o material de partida havia sido consumido (acompanhado por cromatografia de camada delgada). Adicionou-se solução aquosa saturada de sulfito de sódio (3 ml) e agitou-se por 30 minutos. Extraíu-se com clorofórmio (3 x 30 ml) . A fase orgânica foi seca sob sulfato de magnésio anidro. Após filtração e evaporação do solvente, o produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica-gel (hexano/acetato de etila 50%).

Obteve-se um óleo incolor (688 mg; 90% de rendimento) que foi caracterizado como 3-hidroxi-2-metoxi-piperidina (30).

DADOS ESPECTRAIS**RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, ppm) (295 K)**

(presença de rotâmeros e mistura de cis e trans)

1,27 [t, J = 7,1 Hz, 3H-CH₃CH₂OCO] ; 1,40 - 2,10 [m, 2H-C(4), 2H-C(5)] ; 2,80 - 2,90 [m, 1H-C(6)] ; 3,28 [s, 3H-OCH₃] ; 3,55 - 3,57 [m, 1H-C(3)] ; 3,85 - 3,95 [m, H-C(6), H-C(3)] ; 4,15 [q, J = 7,1 Hz, 2H-CH₃CH₂OCO] ; 5,30 - 5,43 [m, H-C(2)]

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, ppm) (333 K)

(mistura de estereoisômeros cis e trans)

1,26 [t, J = 7,1 Hz, 3H-CH₃CH₂OCO] ; 1,27 [t, J = 7,1 Hz, 3H-CH₃CH₂OCO] ; 1,37 - 2,01 [m, 2H-C(4), 2H-C(5)] ; 2,81 [ddd, H-C(6)] ; 2,95 [ddd, H-C(6)] ; 3,28 [s, 3H-OCH₃] ; 3,46 - 3,56 [m, 1H-C(3)] ; 3,87 - 4,00 [m, 2H-C(6), H-C(3)] ; 4,16 [q, J = 7,1 Hz, 2H-CH₃CH₂OCO] ; 4,18 [q, J = 7,1 Hz, 2H-CH₃CH₂OCO] ; 5,21 [d, J = 1,8 Hz, H-C(2)] ; 5,34 [s l., H-C(2)]

RMN ^{13}C (300MHz, CDCl_3 , ppm)(presença de rotâmeros e mistura de cis e trans)

14,54 (CH_3), 18,72 (CH_2), 23,81 e 24,13 (CH_2), 25,59 (CH_2), 28,15 (CH_2), 37,33 e 33,76 (CH_2), 38,04 e 38,26 (CH_2), 54,76,54,97,55,38 (CH_3), 61,25 (CH_2), 66,26 (CH), 68,98 e 69,21 (CH), 83,91 e 85,10 (CH), 84 (CH), 155,56 e 155,99 ($\text{C}=\text{O}$), 156,86 ($\text{C}=\text{O}$)

CG- MS

temperatura inicial = 100°C , tempo inicial = 2 minutos, taxa de aumento = $20^\circ/\text{minuto}$, temperatura final = 200°C , tempo final = 13 minutos

temperatura do injetor = 200°C ; temperatura do detector = 200°C

coluna apolar HP- 5)

CG

t_r = 7.11 minutos área = 56.78%

t_r = 7.25 minutos área = 43.22%

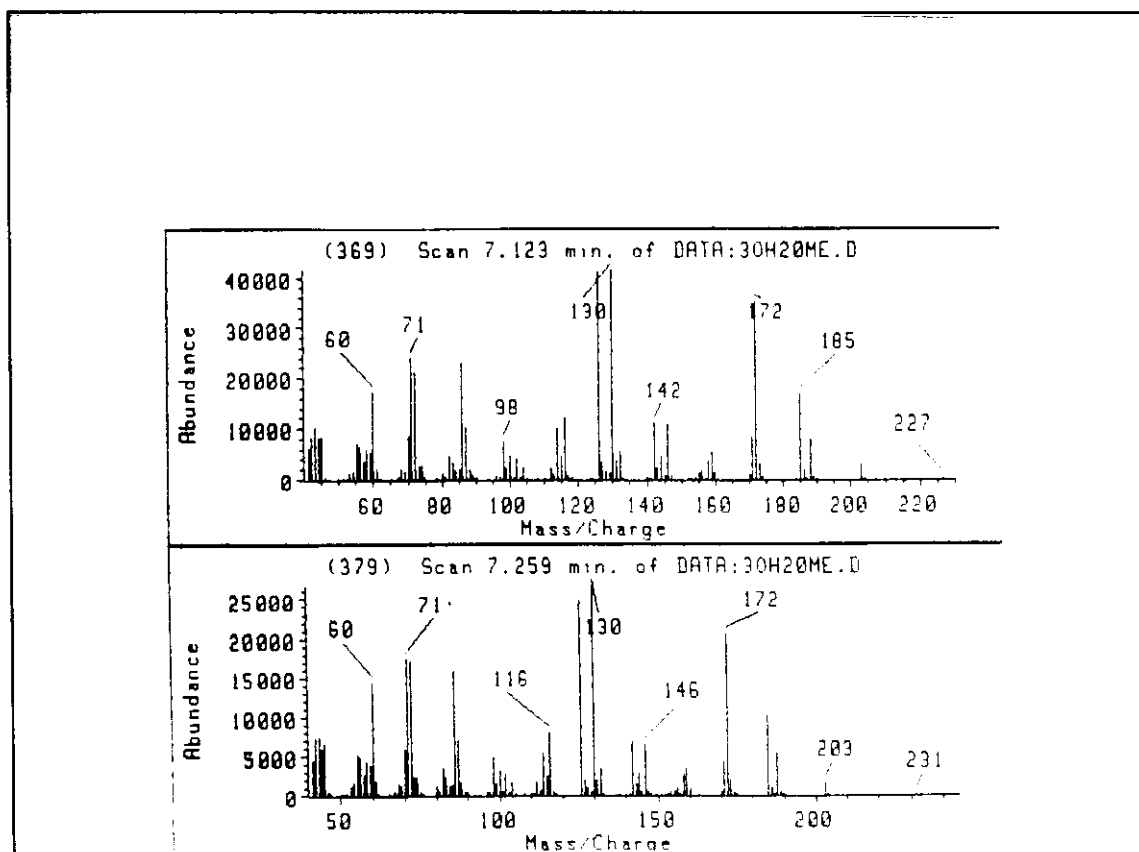
EM (m/e, 70 eV)

203(M^+); 185($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$); 172($\text{M}^+ - \text{OCH}_3$); 152($\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5\text{O}$); 146; 130($\text{M}^+ - \text{OCOC}_2\text{H}_5$); 116; 98; 71; 60

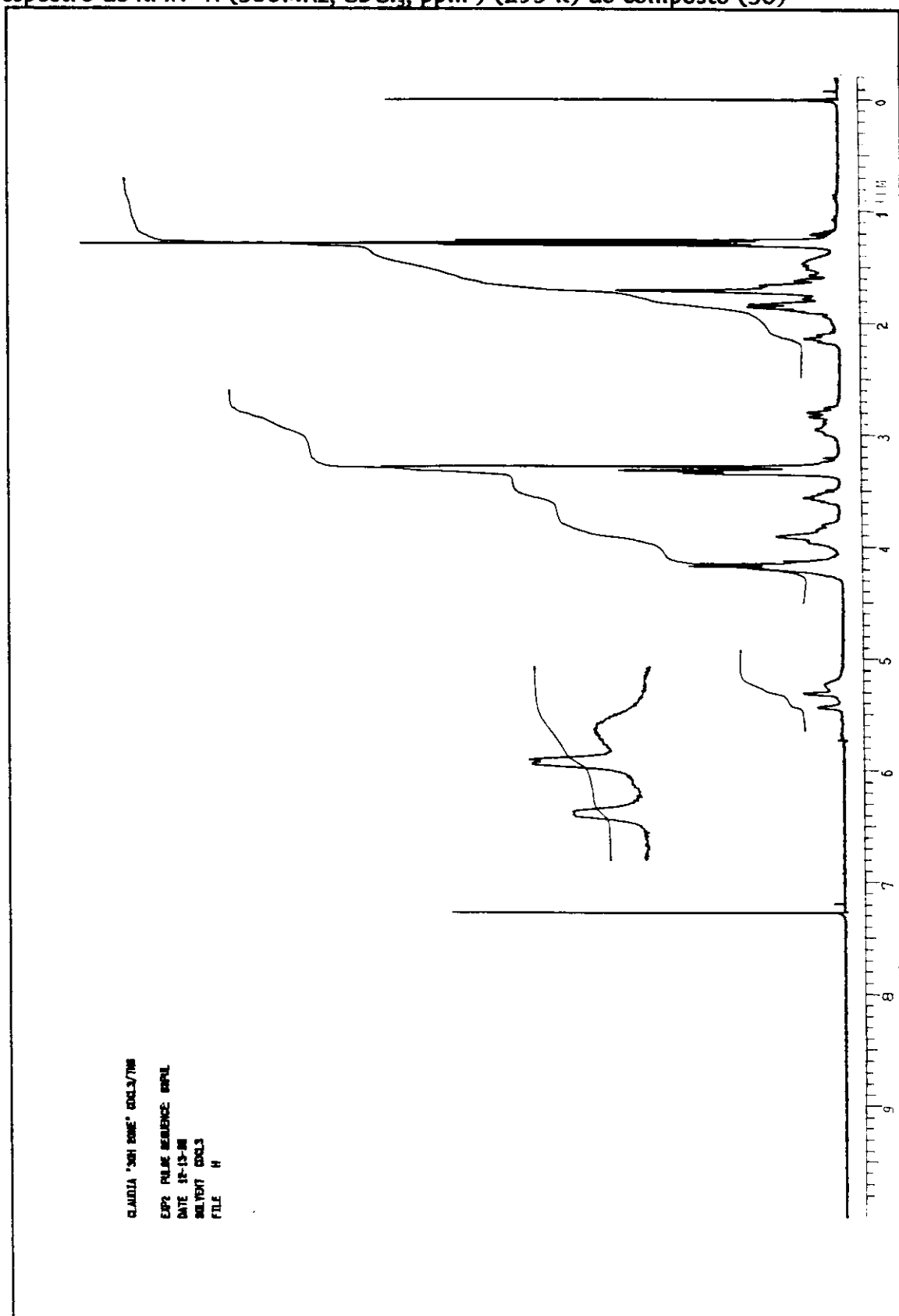
IV (filme, cm^{-1}) :

3446 (OH); 1682 ($\text{C}=\text{O}$)

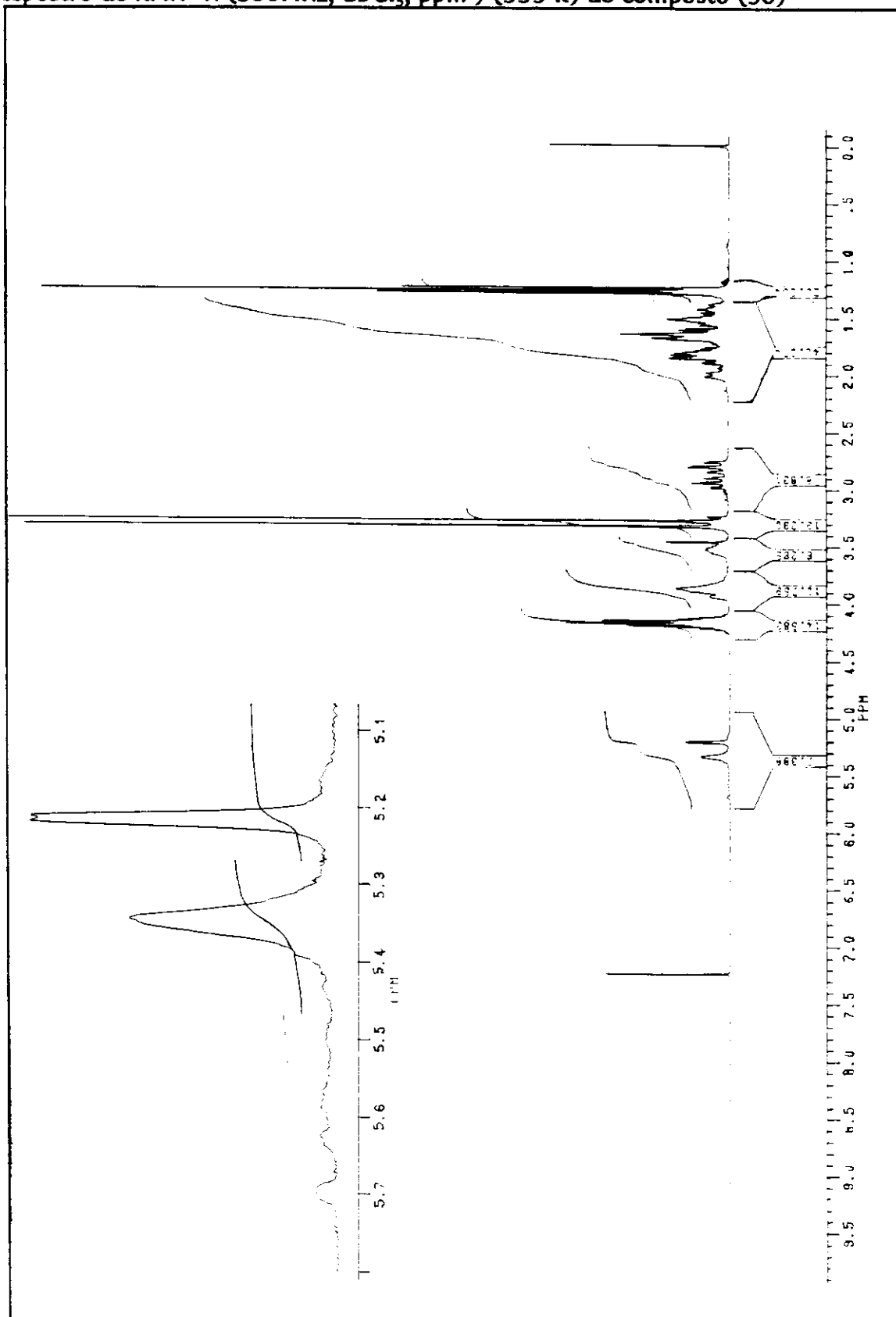
espectro de massas do composto (30)



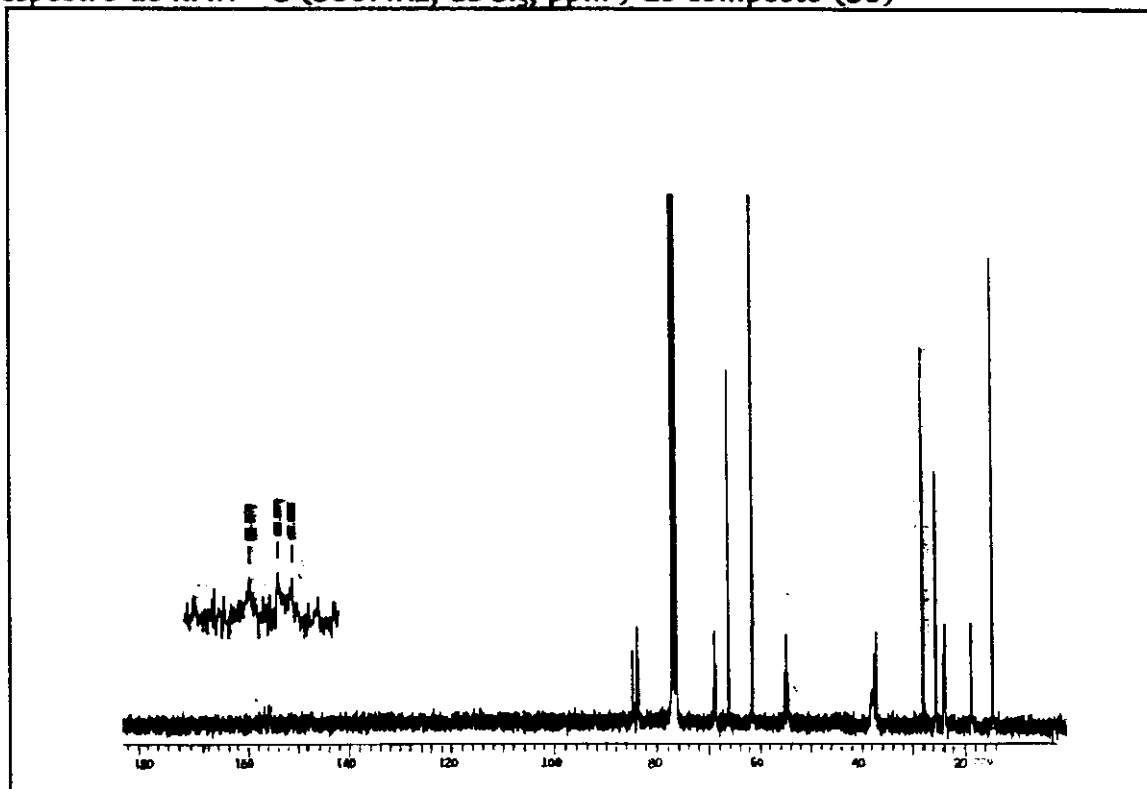
espectro de RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , ppm) (295 K) do composto (30)



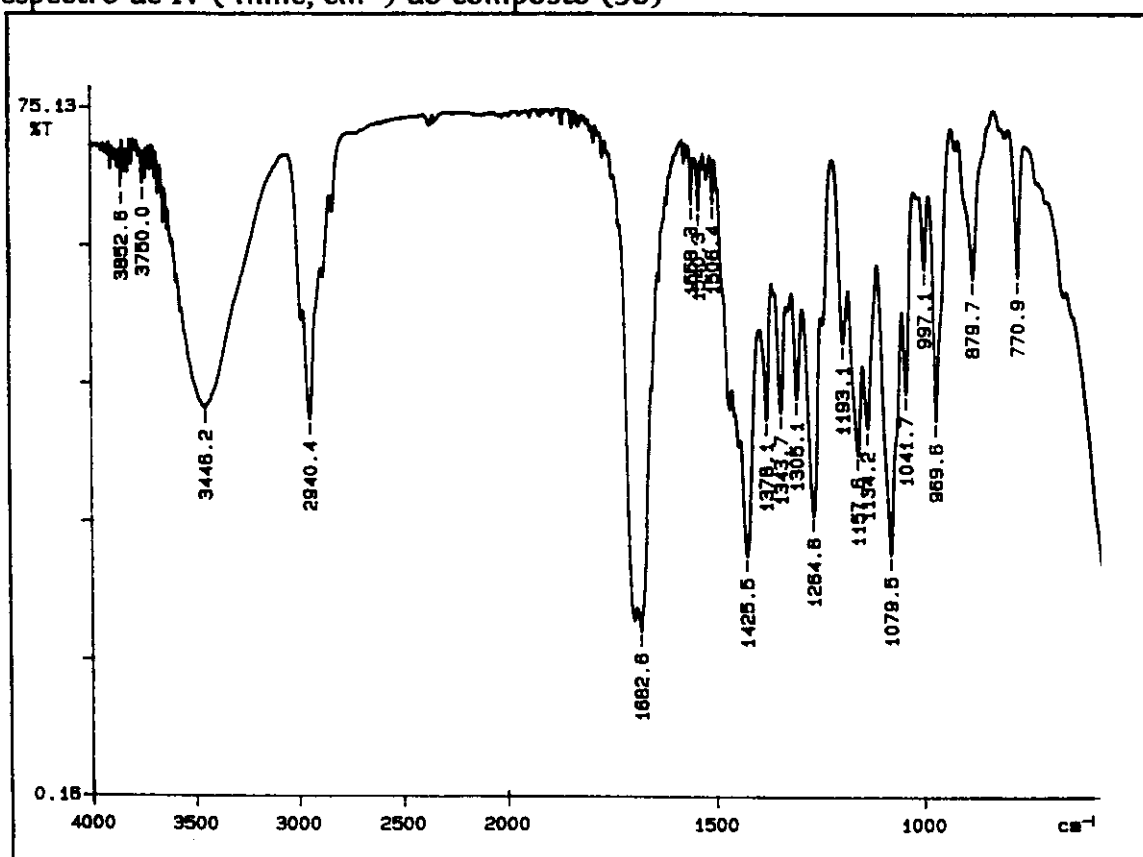
espectro de RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , ppm) (333 K) do composto (30)



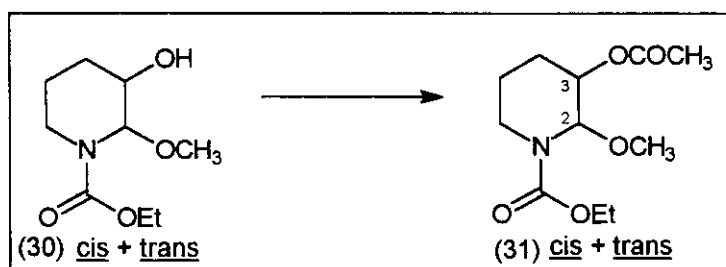
espectro de RMN ^{13}C (300MHz, CDCl_3 , ppm) do composto (30)



espectro de IV (filme, cm^{-1}) do composto (30)



3.11) SÍNTESE DA 3-ACETOXI-2-METOXI-PIPERIDINA (31)



Ao balão (25 ml) contendo 3-hidroxi-2-metoxi-piperidina (451.3 mg, 2.2 mmoles) adicionou-se anidrido acético (10 ml) e piridina (1.5 ml). Acoplou-se ao balão um condensador de refluxo e aqueceu-se o sistema a 75° C, por um período de 12 horas. Ao final deste período de aquecimento, resfriou-se o meio reacional (coloração castanha) a temperatura ambiente e adicionou-se uma solução aquosa de carbonato de sódio Na_2CO_3 . Deixou-se agitando por mais 30 minutos e extraiu-se com clorofórmio (3x 30 ml). A fase orgânica foi lavada com 10% HCl (aq.) e solução aquosa saturada de NaCl e seca sob MgSO_4 anidro. Após filtração e remoção a vácuo do solvente, o óleo castanho obtido foi purificado por cromatografia “flash” (sílica- gel, hexano / acetato de etila 50%), obtendo-se 476.0 mg (88 % de rendimento) do produto purificado, correspondendo a mistura de cis- e trans-3-acetoxi-2-metoxi-piperidina.

DADOS ESPECTRAIS**RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ppm) (295 K)**(presença de rotâmeros e mistura de cis e trans)

1,28 [t, J = 7,1 Hz, 3H- $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}$] ; 1,44 - 2,00 [m, 2H-C(4), 2H-C(5)] ; 2,04 [s, 3H- CH_3CO] ; 2,11 [s, 3H- CH_3CO] ; 2,86 - 2,98 [m, 1H-C(6)] ; 3,27 [s, 3H- OCH_3] ; 3,29 [s, 3H- OCH_3] ; 3,92 - 4,12 [m, H-C(6)] ; 4,17 [q, J = 7,1 Hz, 2H- $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}$] ; 4,71 - 4,76 [m, 1H-C(3)] ; 4,87 - 4,90 [m, 1H- C(3)] ; 5,20 - 5,35 [s, 1H -C(2)] ; 5,39 - 5,52 [s l., 1H-C(2)]

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ppm) (333 K)(mistura de cis e trans)

1,25 [t, J = 7,1 Hz, 3H- $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}$] ; 1,27 [t, J = 7,1 Hz, 3H- $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}$] ; 1,44 - 2,00 [m, 2H-C(4), 2H-C(5)] ; 2,01 [s, 3H- CH_3CO] ; 2,07 [s, 3H- CH_3CO] ; 2,88 - 3,01 [m, 1H-C(6)] ; 3,28 [s, 3H- OCH_3] ; 3,31 [s, 3H- OCH_3] ; 3,80 - 3,93 [m, 1H-C(6)] ; 4,16 [q, J = 7,1 Hz, 2H- $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}$] ; 4,18 [q, J = 7,1 Hz, 2H- $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}$] ; 4,68 - 4,74 [ddd, 1H-C(3)] ; 4,89 [m, 1H- C(3)] ; 5,25 [s, 1H-C(2)] ; 5,43 [s l., 1H-C(2)]

RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3 , ppm)

(presença de rotâmeros e mistura de *cis* e *trans*)

14,34 e 14,52 (CH_3); 19,30 (CH_2); 20,99 e 21,16 (CH_3); 23,32 e 23,85 (CH_2); 37,19, 37,68, 38,23 (CH_2); 54,61 e 54,68 (CH_3); 54,95 e 55,09 (CH_3); 61,41 e 61,68 (CH_2); 67,99 e 68,19 (CH); 71,22 e 71,37 (CH); 81,99 e 82,14 (CH); 155 ($\text{C}=\text{O}$); 156 ($\text{C}=\text{O}$); 170,13 ($\text{C}=\text{O}$); 170,41 ($\text{C}=\text{O}$)

CG- MS

temperatura inicial = 100°C , tempo inicial = 2 minutos, taxa de aumento = $20^\circ/\text{minuto}$, temperatura final = 200°C , tempo final = 13 minutos

temperatura do injetor = 200°C ; temperatura do detector = 200°C

coluna apolar HP- 5)

CG

t_r = 7.86 minutos área = 60.37%

t_r = 8.22 minutos área = 39.63%

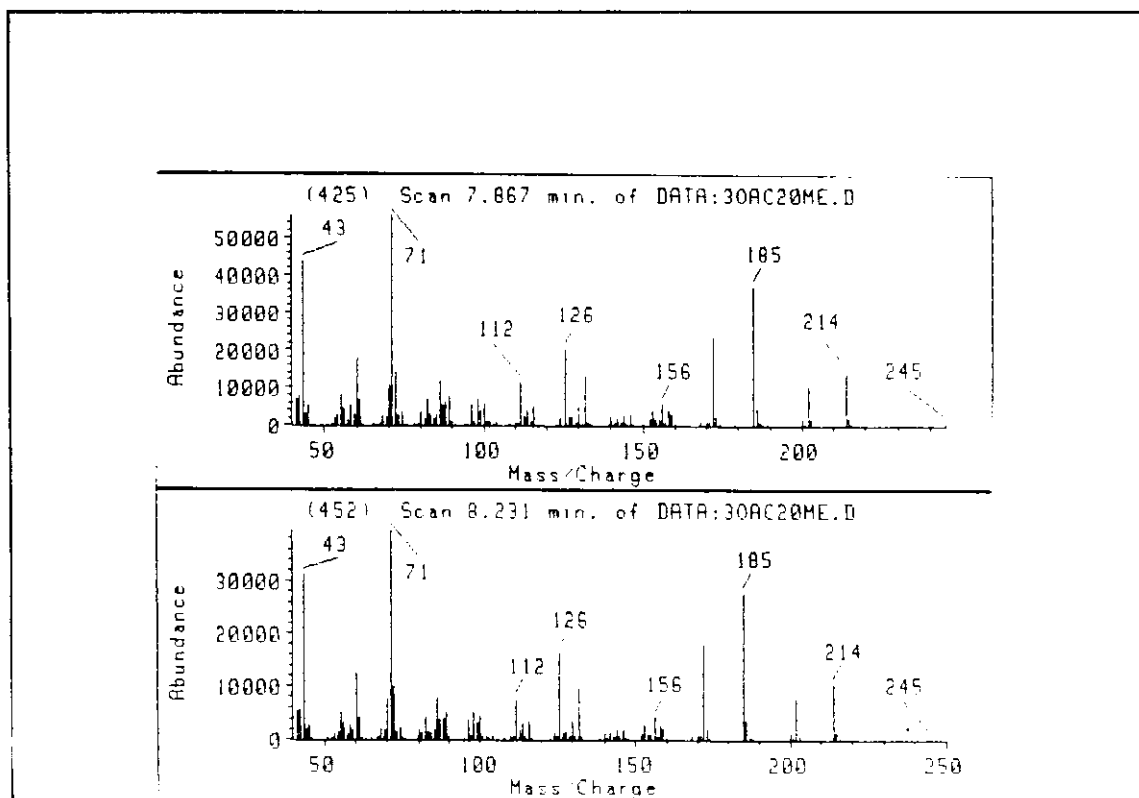
EM (m/e, 70 eV)

245 (M^+), 214 ($\text{M}^+ - \text{OCH}_3$), 185 (214 - CH_2CH_3), 172 ($\text{M}^+ - \text{OCOCH}_2\text{CH}_3$), 156 (214 - CH_3COO), 126 (185 - OCOCH_3), 112 (172 - CH_3COOH); 71; 43

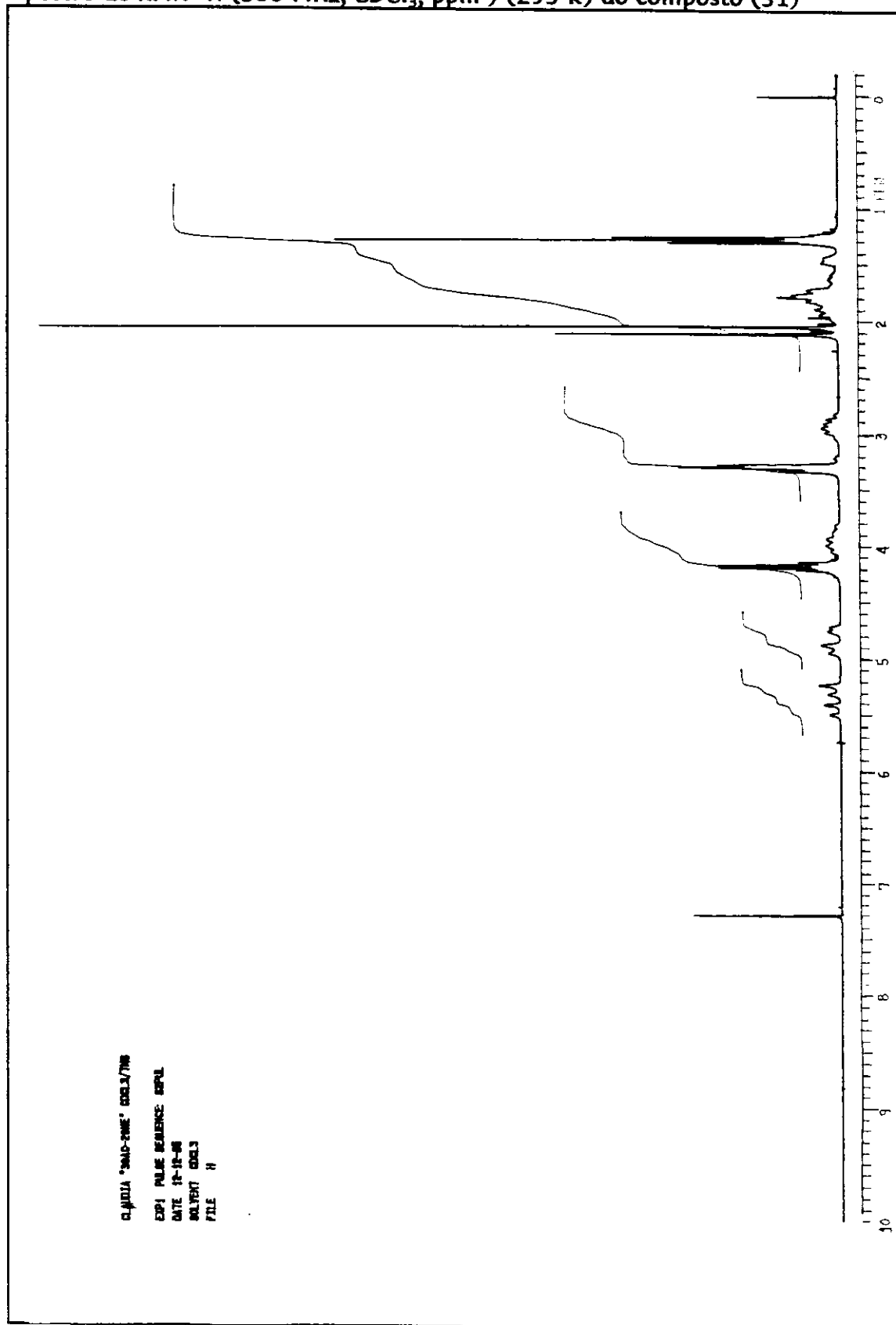
IV (filme, cm^{-1})

1741 ($\text{C}=\text{O}$), 1704 ($\text{C}=\text{O}$)

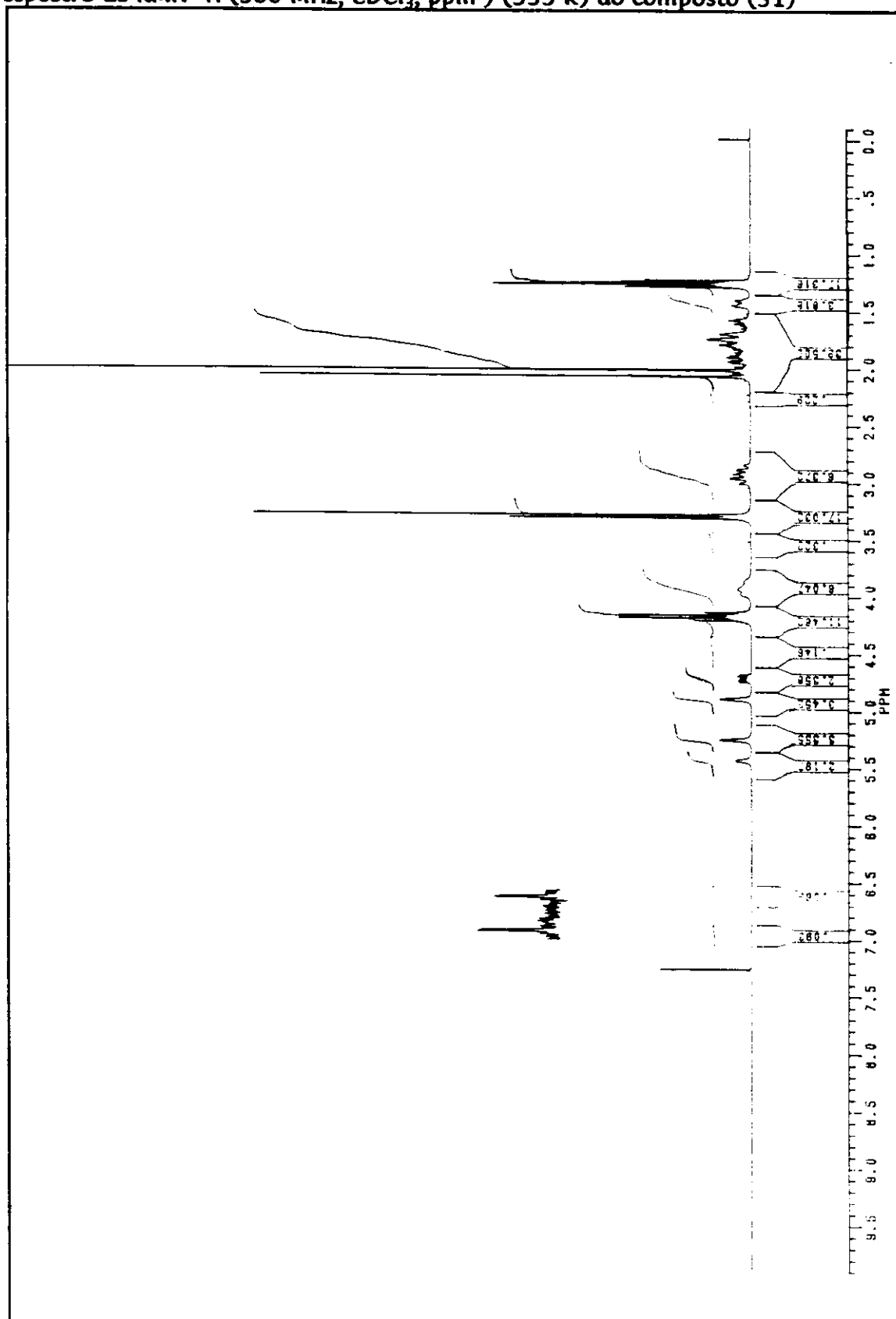
espectro de massas do composto (31)



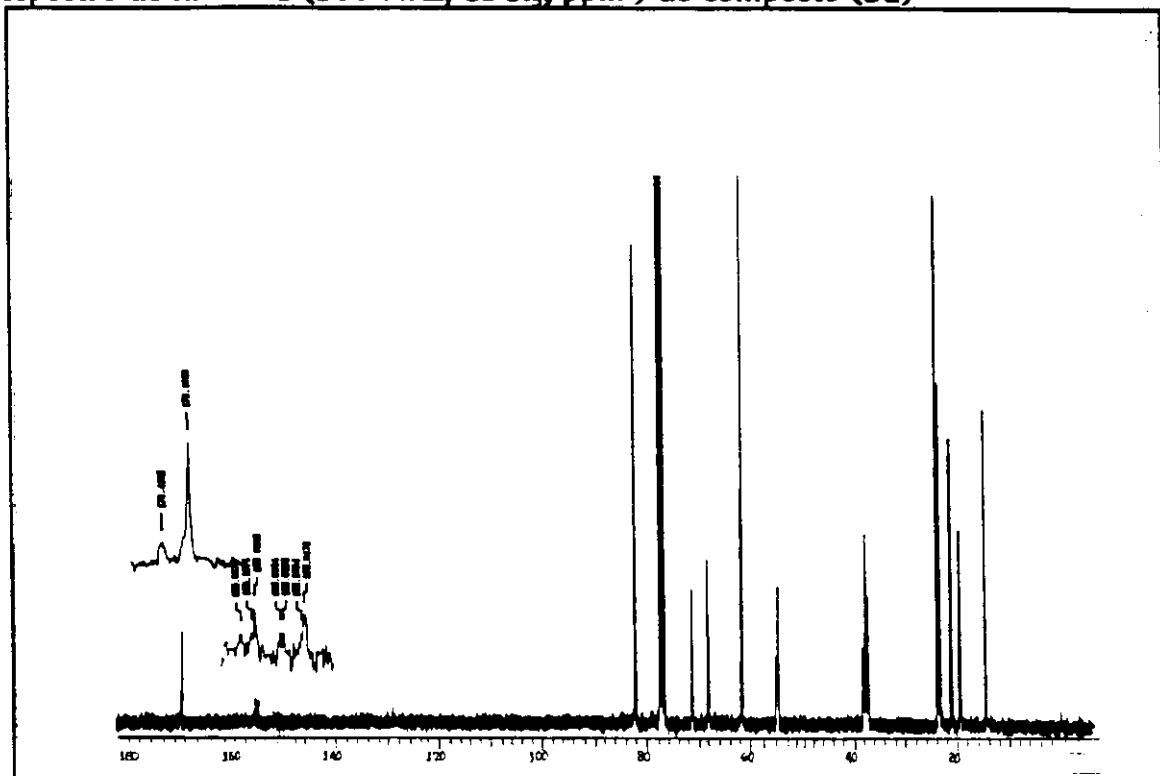
espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ppm) (295 K) do composto (31)



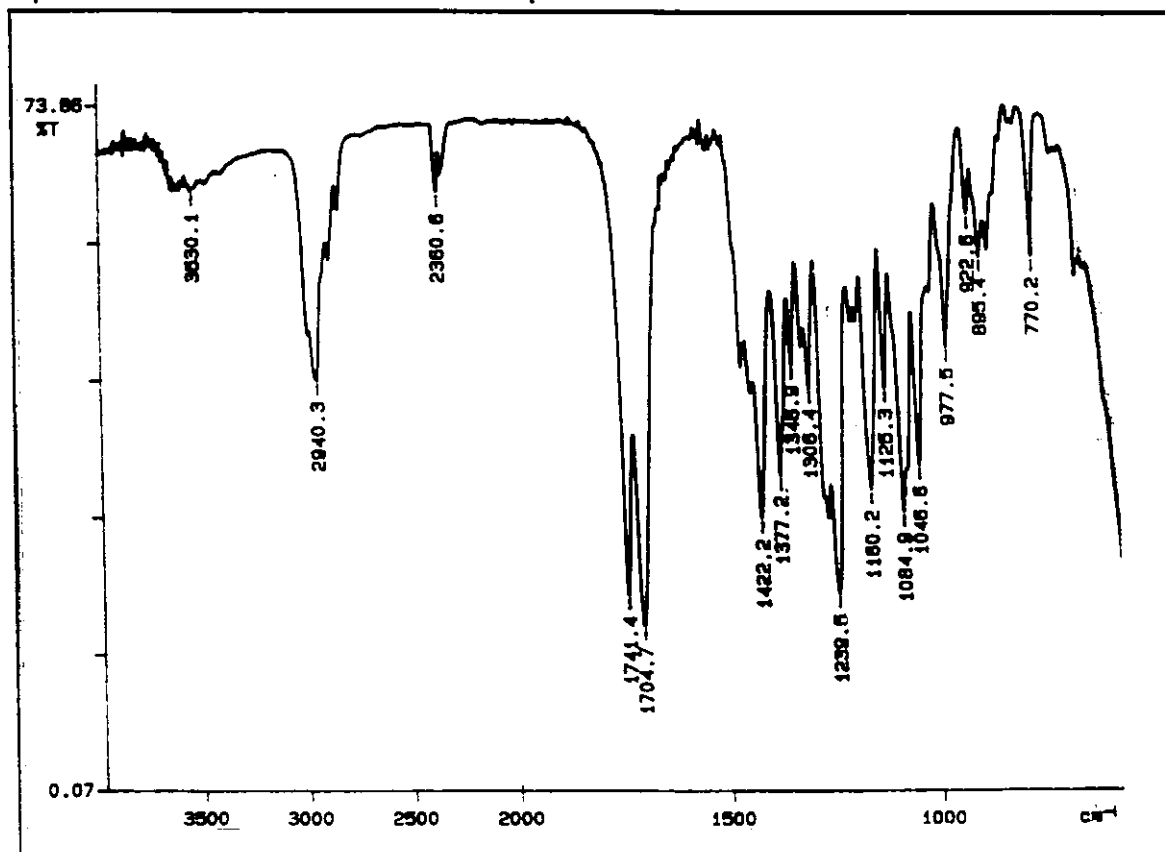
espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ppm) (333 K) do composto (31)



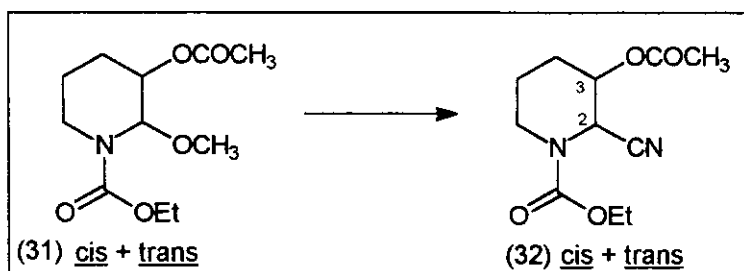
espectro de RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3 , ppm) do composto (31)



espectro de IV (filme, cm^{-1}) do composto (31)



3.11) SÍNTESE DA 3-ACETOXI-2-CIANO-PIPERIDINA (32)



Ao balão (10 ml) contendo 3-acetoxi-2-metoxi-piperidina (145.4 mg; 0.60 mmol; 0.25M em diclorometano seco), sob atmosfera de nitrogênio e a temperatura ambiente, adicionou-se cianeto de trimetilsilano TMS-CN (1.5 equiv.; 0.90mmoles; 0.12 ml) por meio de uma seringa hipodérmica (1,0 ml). Em seguida, adicionou-se lentamente uma solução de $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ (2.0 equiv; 0.6ml de uma solução 2M em diclorometano), sob agitação e a temperatura ambiente. Após transcorrido 4 horas de reação, a análise do meio reacional, por CCD, indicou que o material de partida havia sido consumido. O meio reacional amarelada foi então transferido rapidamente para um erlenmeyer contendo diclorometano e Na_2CO_3 e colocado sob forte agitação por 15 minutos. Adicionou-se MgSO_4 anidro e agitou-se por mais 30 minutos.

Filtração e evaporação do solvente, a vácuo, resultou em um óleo amarelado. O produto foi purificado por cromatografia “flash”(sílica-gel, éter de petróleo / acetato de etila 1:1) obtendo 125.2 mg (0.52 mmol, 87% de rendimento) do produto purificado caracterizado como mistura de cis- e trans-3-acetoxi-2-ciano-piperidina.

DADOS ESPECTRAIS**RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , ppm) (295 K)**

(presença de rotâmeros e mistura de cis e trans)

1,28 [t, J = 7,1 Hz, 3H- $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}$] ; 1,29 [t, J = 7,1 Hz, 3H- $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}$] ; 1,55 - 2,00 [m, 2H-C(4), 2H-C(5)] ; 2,06 [s, 3H- CH_3CO] ; 2,13 [s, 3H- CH_3CO] ; 2,95 - 3,20 [m, 1H-C(6)] ; 4,00 - 4,30 [m, 1H-C(6)] ; 4,18 [q, J = 7,1 Hz, 2H- $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}$] ; 4,20 [q, J = 7,1 Hz, 2H- $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}$] ; 4,75 [ddd, 1H-C(3)] ; 5,03 [m, 1H- C(3)] ; 5,43 - 5,49 [m,1H -C(2), 1H-C(2)]

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , ppm) (333 K)

(mistura de cis e trans)

1,27 [t, J = 7,1 Hz, 3H-CH₃CH₂OCO] ; 1,28 [t, J = 7,1 Hz, 3H-CH₃CH₂OCO] ; 1,55 - 2,02 [m, 2H-C(4), 2H-C(5)] ; 2,04 [s, 3H-CH₃CO] ; 2,11 [s, 3H-CH₃CO] ; 2,85 - 3,10 [m, 1H-C(6)] ; 4,00 - 4,12 [m, 1H-C(6)] ; 4,18 [q, J = 7,1 Hz, 2H-CH₃CH₂OCO] ; 4,20 [q, J = 7,1 Hz, 2H-CH₃CH₂OCO] ; 4,73 [ddd, J = 11,4 Hz, J = 5,4 Hz, J = 4,5 Hz, 1H-C(3)] ; 5,01 [q, J = 2,5 Hz, 1H-C(3)] ; 5,40 [s l., 1H-C(2)] ; 5,48 [d, J = 5,4 Hz, 1H-C(2)]

RMN ¹³C (300MHz, CDCl₃, ppm)

(presença de rotâmeros e mistura de cis e trans)

14,41 (CH₃); 18,95 (CH₂); 20,76 e 20,85 (CH₃); 22,79 (CH₂); 24,86 e 26,27 (CH₂); 40 (vários sinais) (CH₂); 46,77 e 47,84 (CH); 62,53 e 62,80 (CH₂); 66,96 e 67,75 (CH); 114,92 (CN); 115,05 e 115,08 (CN); 169,73 (C=O); 169,80 (C=O)

CG- MS

temperatura inicial = 100° C , tempo inicial = 2 minutos, taxa de aumento = 20°/minuto, temperatura final = 200° C , tempo final = 13 minutos

temperatura do injetor = 200° C; temperatura do detector = 200° C

coluna apolar ULTRA 1)

CG

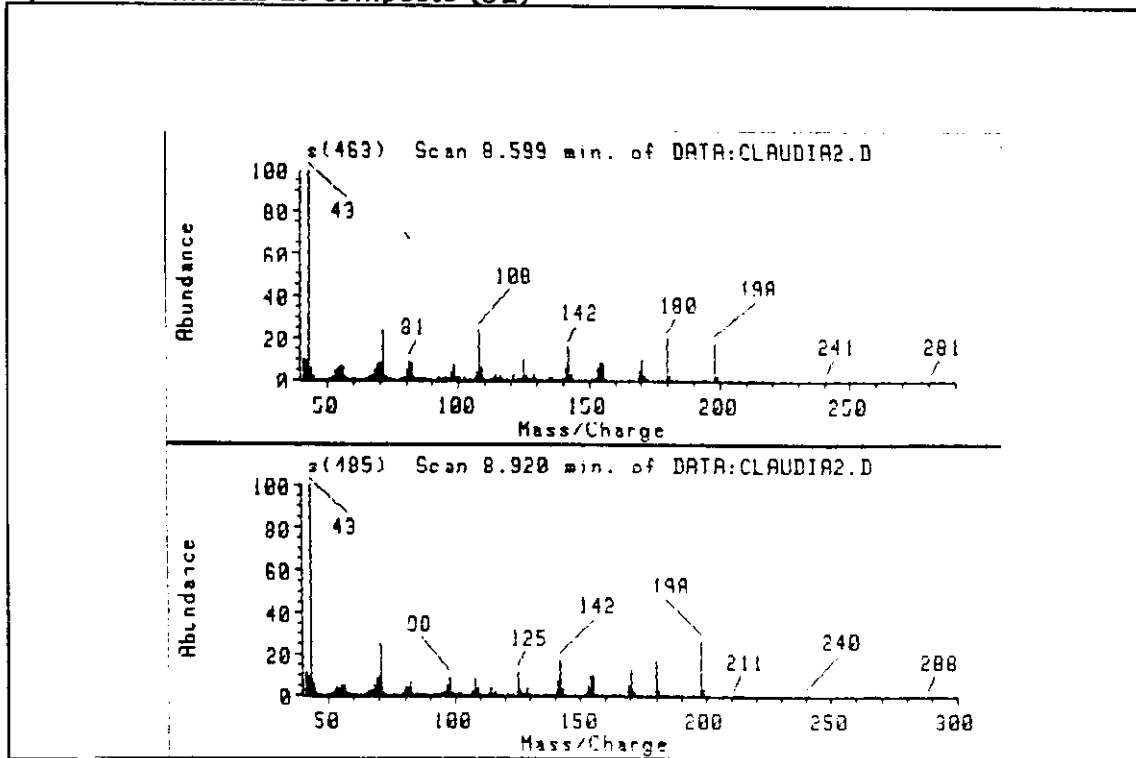
t_r = 8.60 minutos área = 43.43%

t_r = 8.91 minutos área = 55.88%

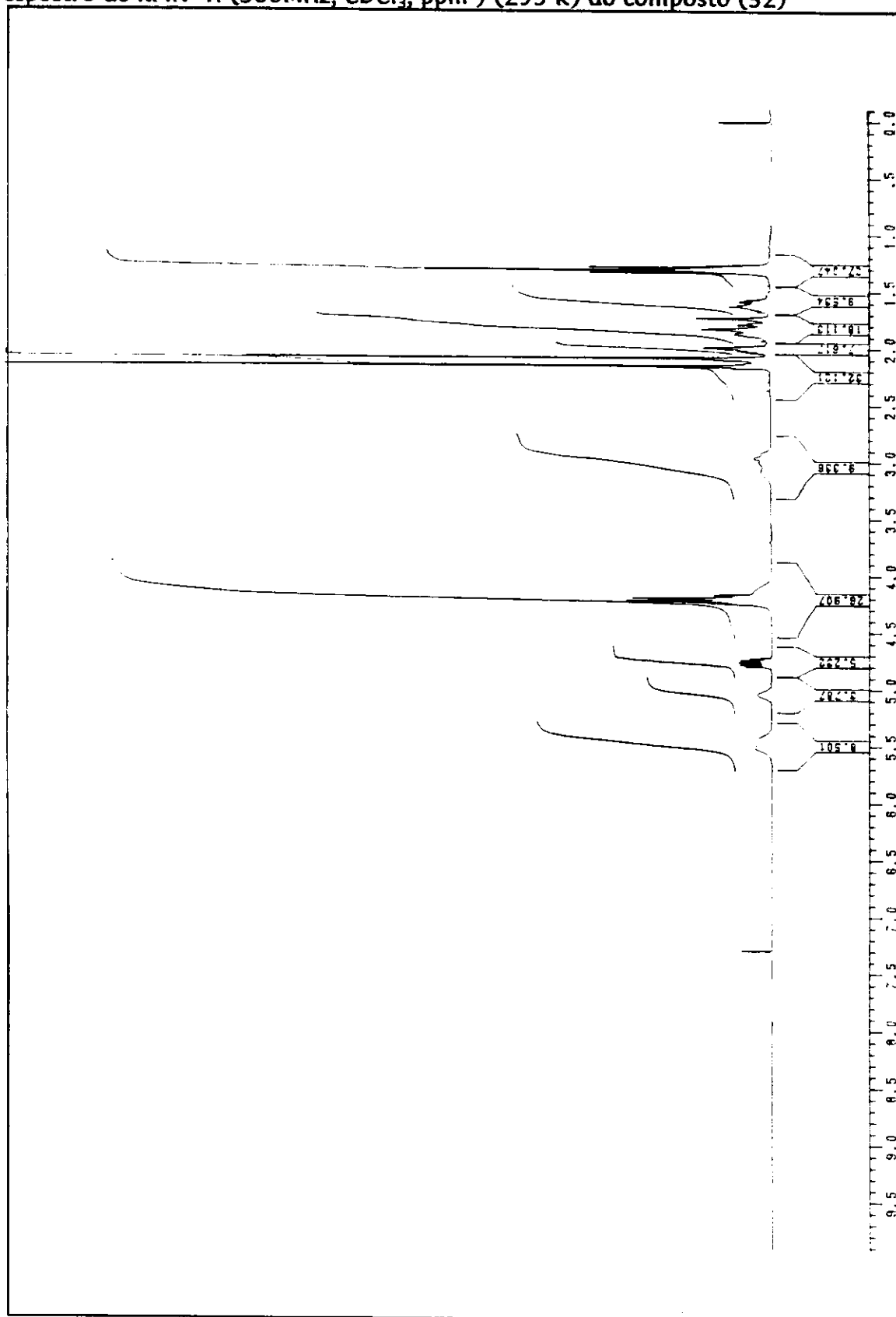
EM (m/e, 70 eV)

240 (M⁺), 198 (M⁺ - CH₂CO), 180 (M⁺ - CH₃COOH), 154 (180 - CN), 142 (M⁺ - CN - OCOCH₂CH₃); 125; 108 (180 - OCOCH₂CH₃); 43

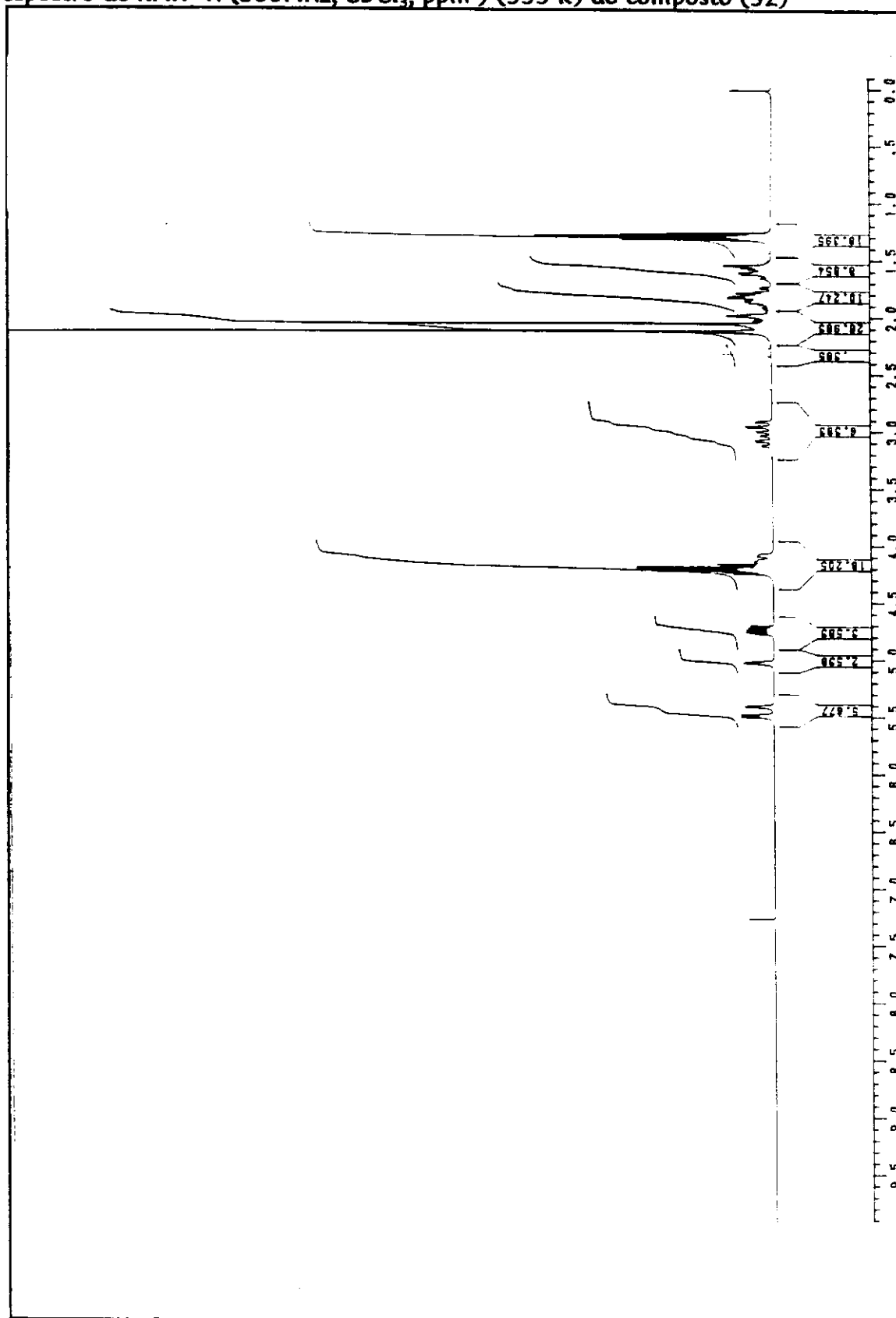
espectro de massas do composto (32)



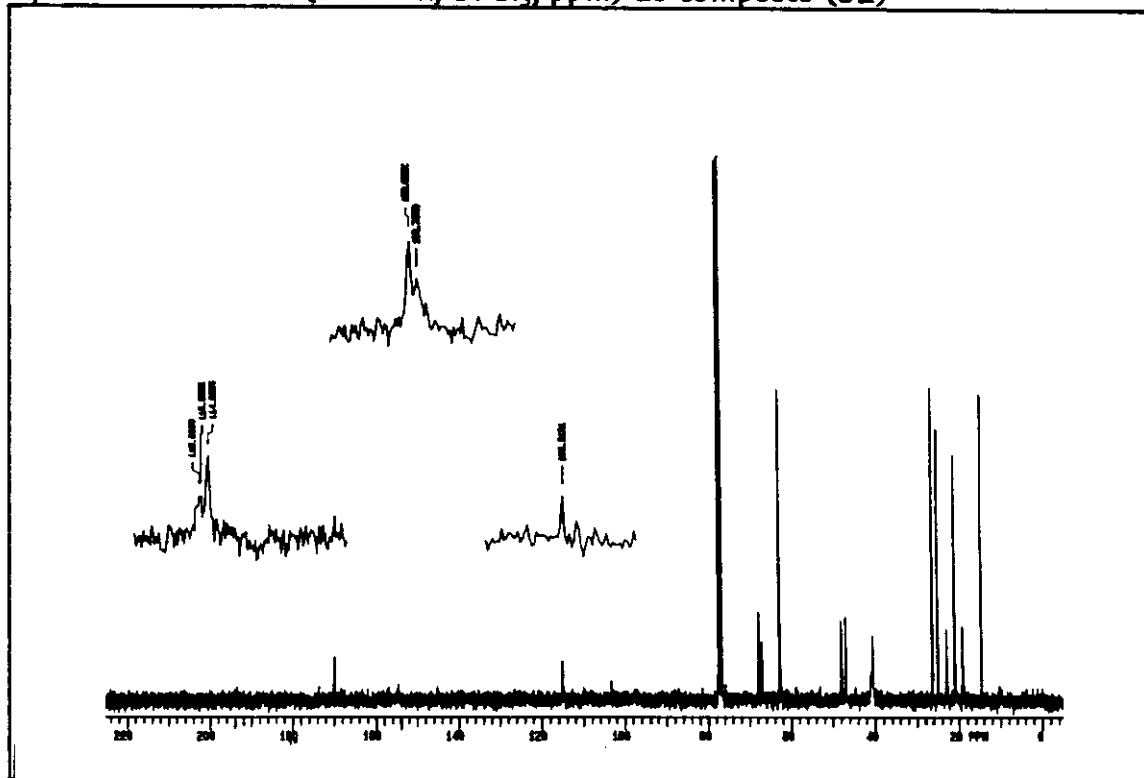
espectro de RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , ppm) (295 K) do composto (32)



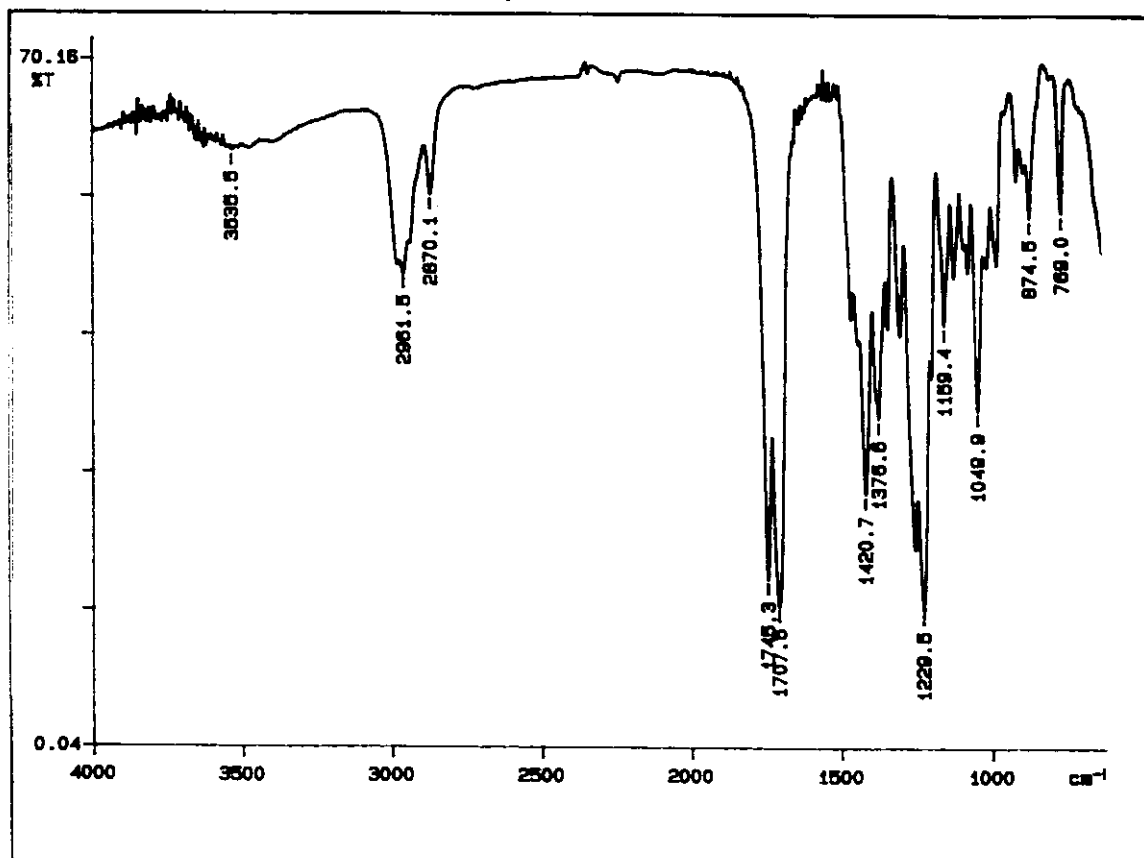
espectro de RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , ppm) (333 K) do composto (32)



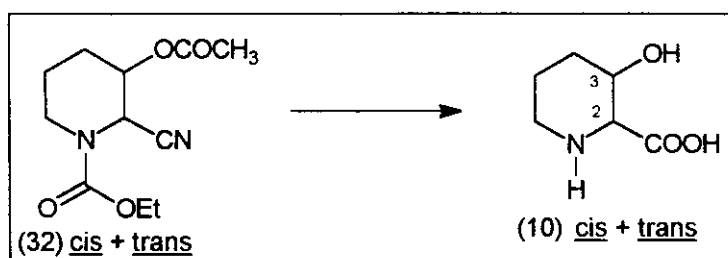
espectro de RMN ^{13}C (300MHz, CDCl_3 , ppm) do composto (32)



espectro de IV (filme, cm^{-1}) do composto (32)



3.12) SÍNTESE DA 3-HIDROXI-HOMOPROLINA (10)



A um balão (25 ml) contendo 3-acetoxi-2-ciano-piperidina (272mg; 1.13mmoles) adicionou-se uma solução aquosa 6M HCl (25 ml)e acoplou-se um condensador de refluxo. O sistema foi aquecido e levada a refluxo por um período de 17 horas. Após este período, destilou-se a solução aquosa de HCl e o produto bruto foi então purificado em uma coluna de troca iônica , contendo resina Dowex 50 x 8 (200-400 mesh), ativada com 2.5M HCl e depois lavada com água. A amostra foi dissolvida em 2 ml de água, eluída com água (100 ml) e depois com uma solução 0.5M piridina (200 ml). Após a evaporação, obteve-se sólidos brancos (150 mg; 90% de rendimento). A recristalização foi feita da seguinte maneira: os sólidos foram dissolvidos em água quente, adicionou-se, gota a gota, etanol quente, até uma leve turvação. Adicionou-se mais algumas gotas de água quente.Ao resfriar, houve a recristalização de agulhas esbranquiçadas e brilhantes, caracterizada como a cis-3-hidroxi-homoprolina. Dados espectrais da água-mãe confirmaram a presença do isômero trans-3-hidroxi-homoprolina, que ficou dissolvido e não recristalizou.

DADOS ESPECTRAIS (isômero cis- produto recristalizado)**RMN ¹H (300MHz, D₂O, ppm)**

1,46 -1,57 [m, H-C(4), H-C(5)]; 1,69 - 1,85 [m, H-C(4) , H-C(5)]; 2,85 - 2,92 [m, 1H-C(6)]; 3,11 - 3,19 [m, 1H-C(6)]; 3,41 [d,J=7,0Hz, H-C(2)] ; 3,96 [ddd, J=7,0; 7,0; 3,0 Hz, H-(3)]

RMN ¹³C (300MHz, D₂O, ppm)

17,85 (CH₂); 27,68(CH₂), 41,94(CH₂), 61,46(CH), 65,40(CH), 171,50(C=O)

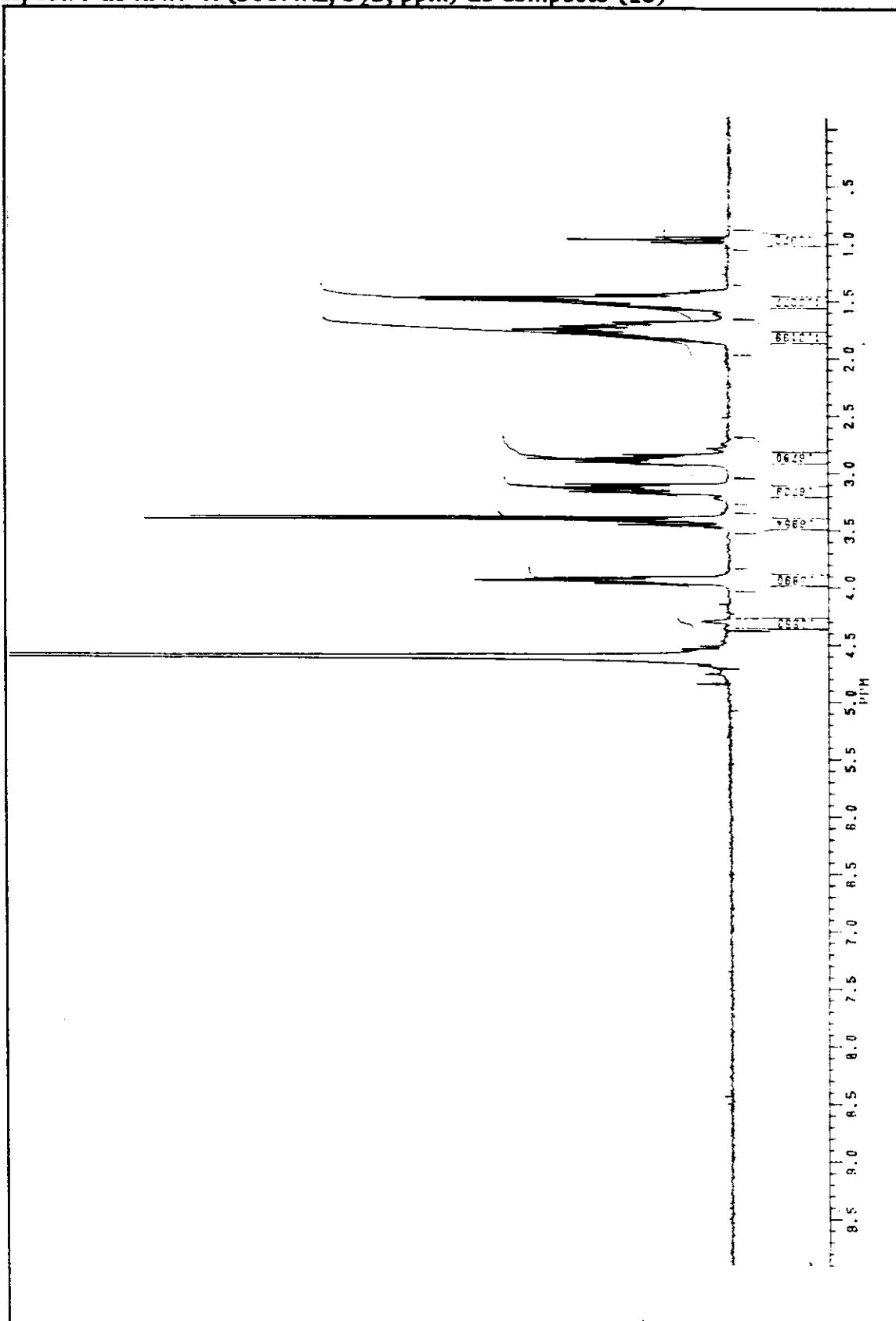
EM (m/e, 70 eV)

145(M⁺); 127 (M⁺-H₂O); 100 (M⁺-CO₂H); 82 (100-H₂O); 74; 55; 41

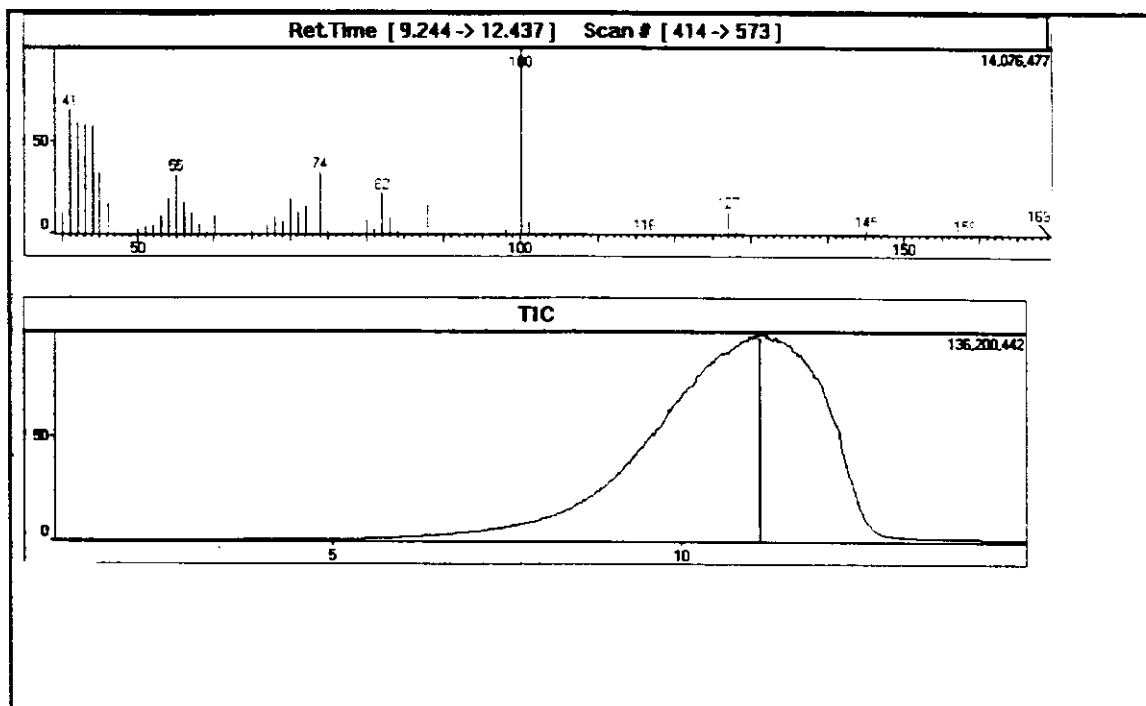
IV (pastilha de KBr, cm⁻¹)

3458, 2995, 2962, 2851, 2738, 2660,2537, 3428, 2363, 1624, 1474, 1394, 1304, 1083, 1012, 929, 771, 696

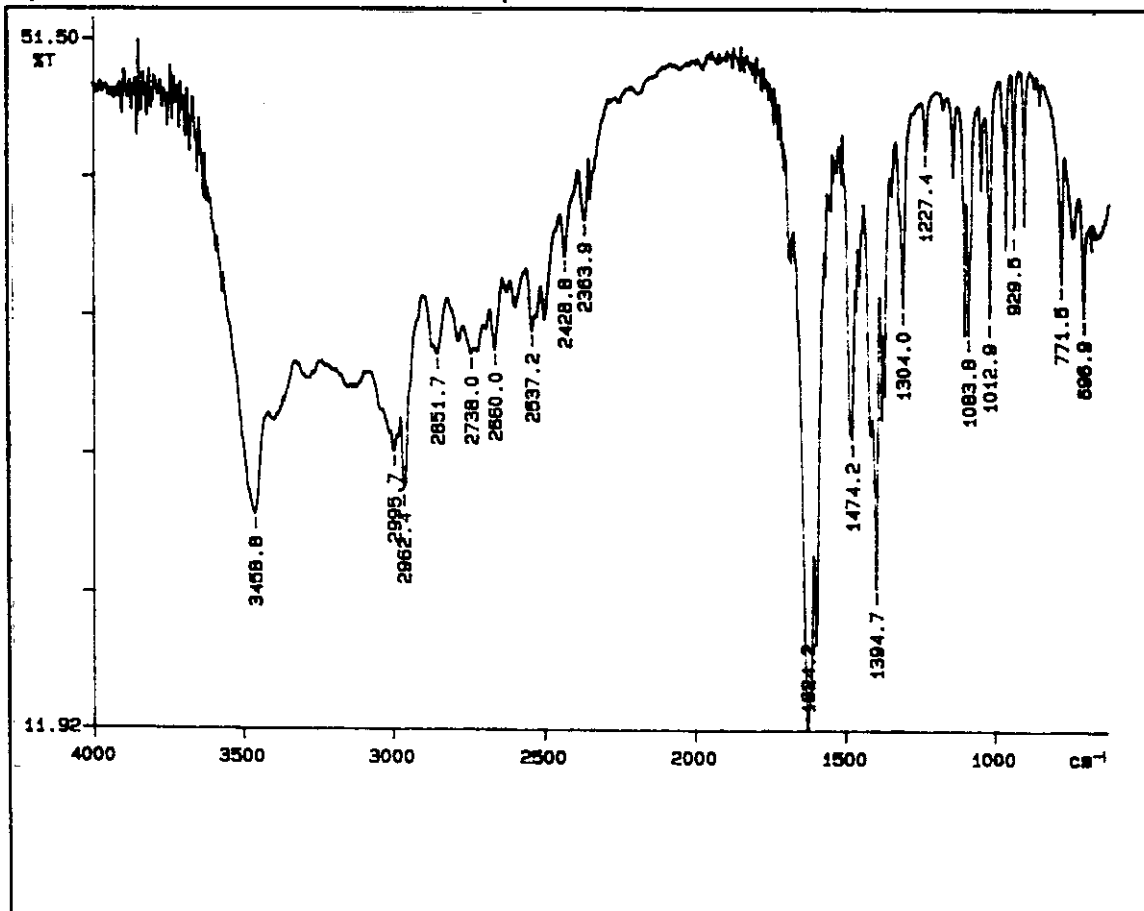
espectro de RMN ^1H (300MHz, D_2O , ppm) do composto (10)



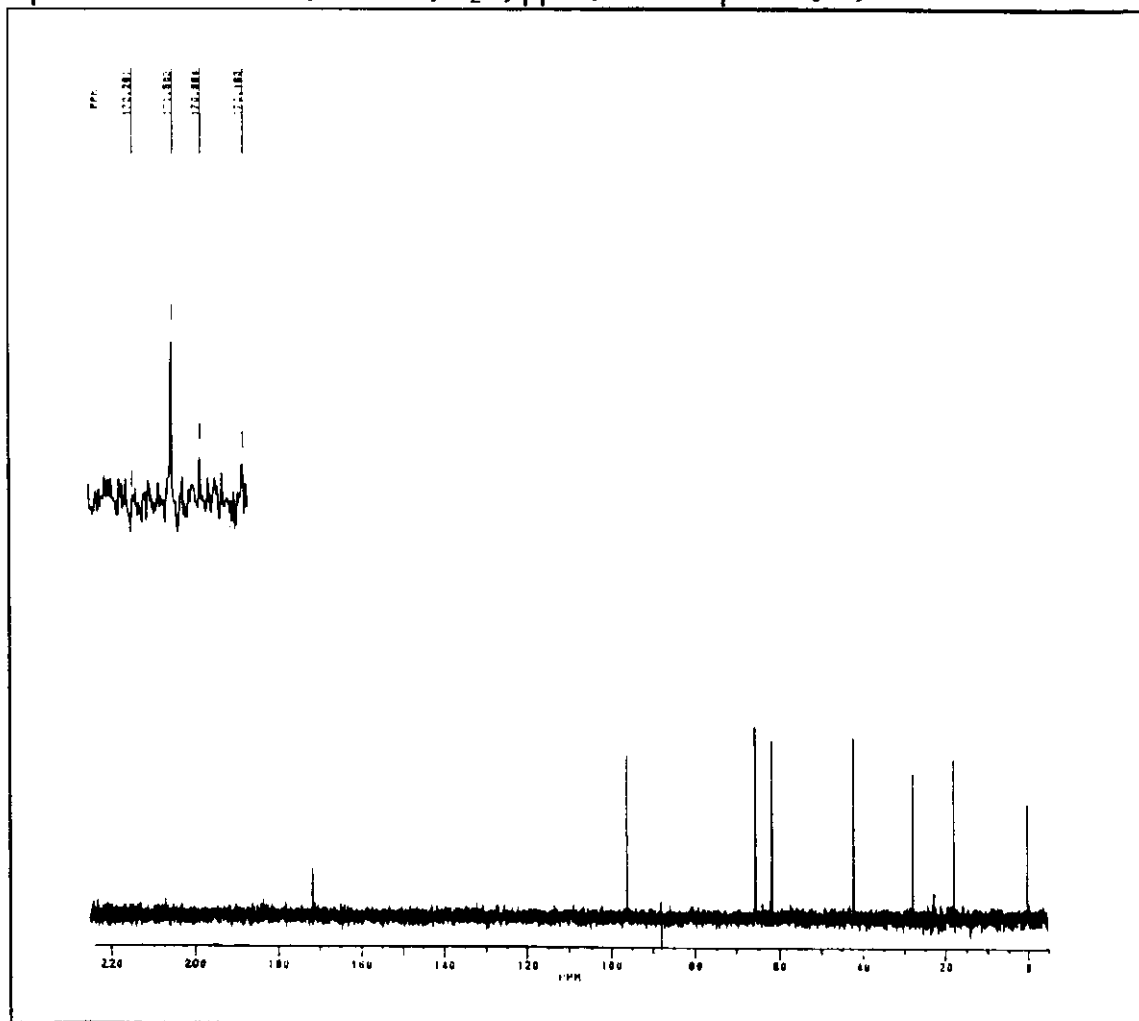
espectro de massas do composto (10)



espectro de IV (filme, cm^{-1}) do composto (10)



espectro de RMN ^{13}C (300MHz, D_2O , ppm) do composto (10)



DADOS ESPECTRAIS (ÁGUA-MÃE- MISTURA DE ISÔMERO CIS E TRANS-3-HIDROXI-HOMOPROLINA)

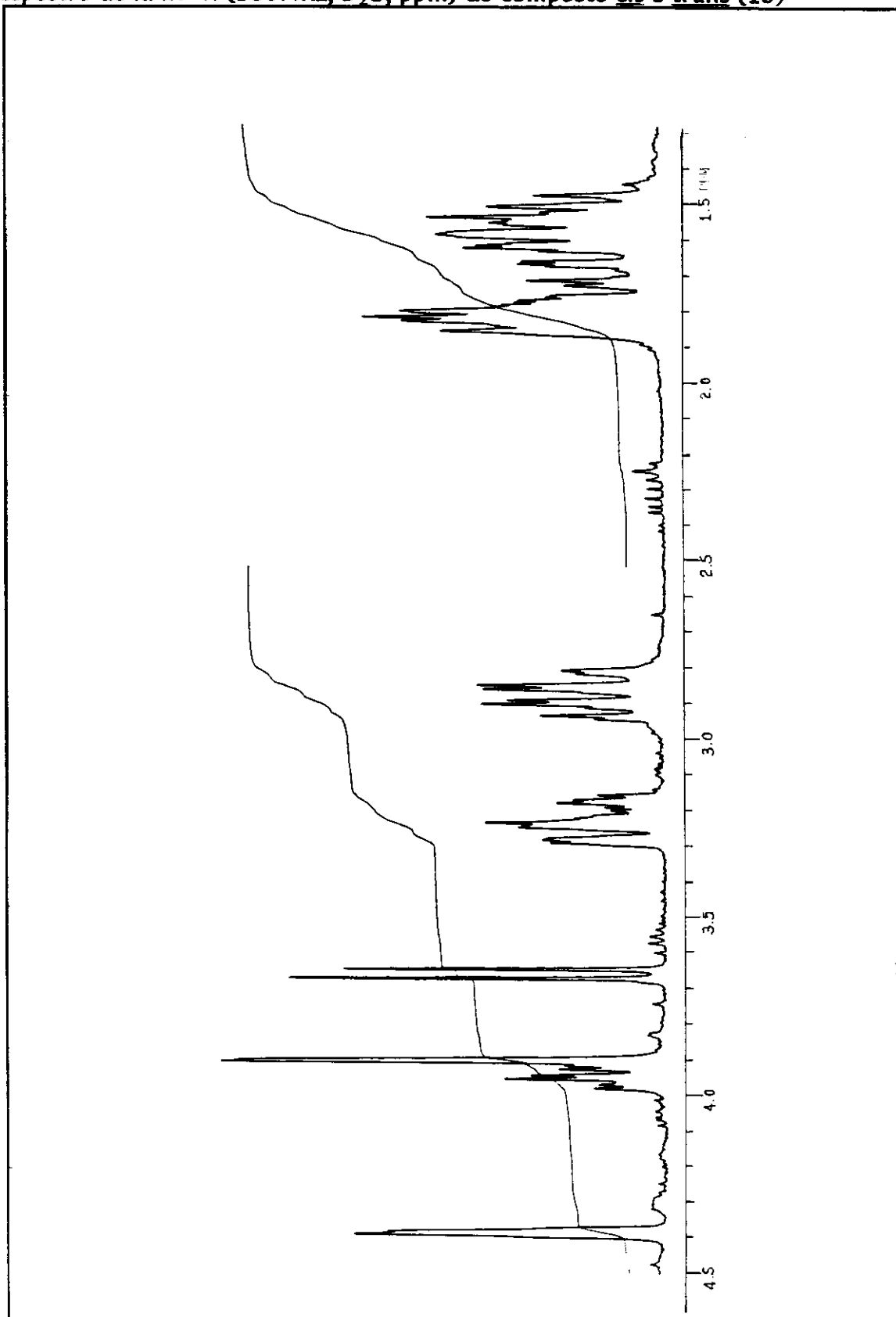
RMN ^1H (300MHz, D_2O , ppm)

1,46 -1,57 [m, H-C(4), H-C(5)]; 1,69 - 1,85 [m, H-C(4) , H-C(5)]; 2,85 - 2,92 [m, 1H-C(6)]; 3,11 - 3,19 [m, 1H-C(6)]; 3,41 [d, $J=7,0\text{Hz}$, H-C(2)] ;3,90[d, $J=2,5\text{Hz}$, H-C(2)]; 3,95 [ddd, $J=7,0$; 7,0; 3,0 Hz, H-(3)]; 4,40 [d, $J=2,5\text{Hz}$, H-C(3)]

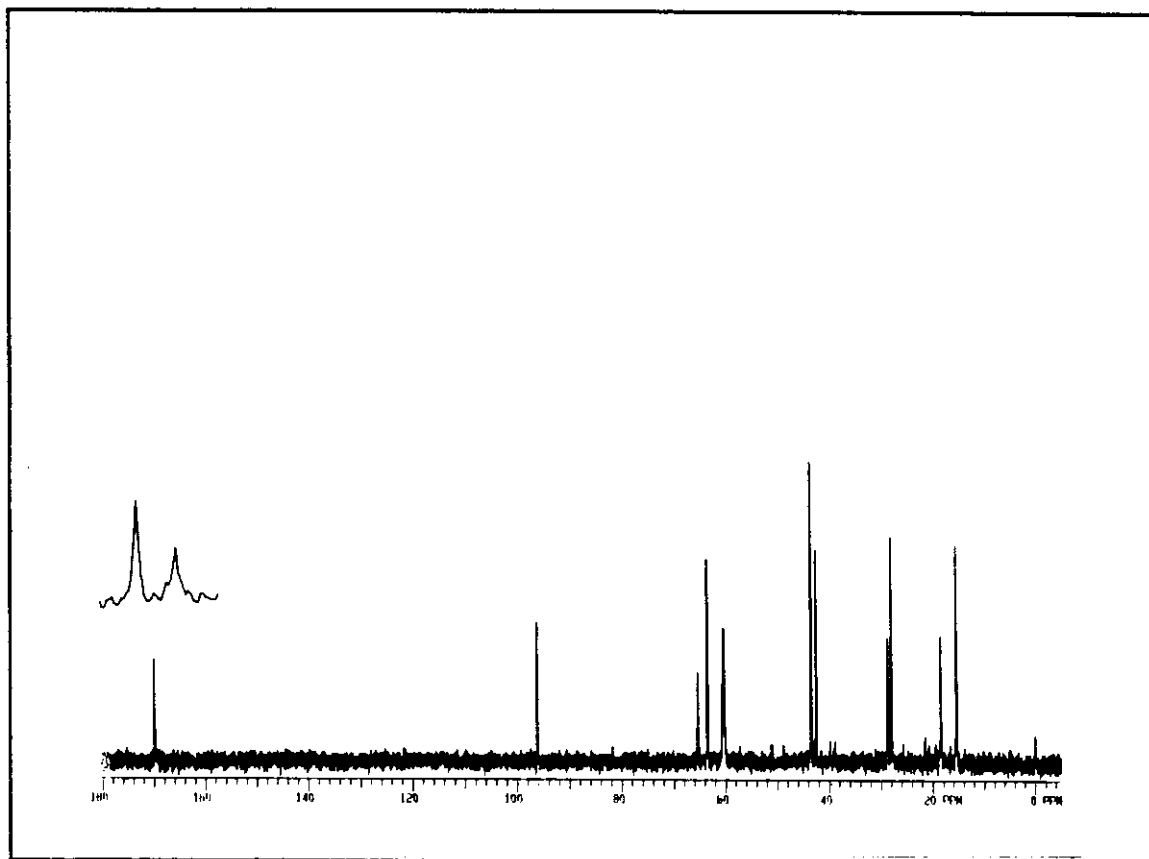
RMN ^{13}C (300MHz, D_2O , ppm)

15,38 (CH_2); 18,45 (CH_2); 27,94 (CH_2), 28,71 (CH_2), 42,42 (CH_2),43,44 (CH_2), 60,10(CH),60,40(CH),63,40(CH),65,37(CH),169,71(C=O), 169,95(C=O)

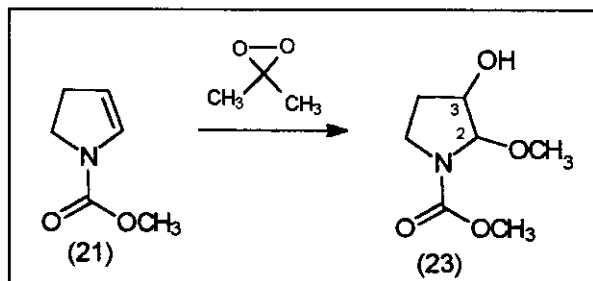
espectro de RMN ^1H (300MHz, D_2O , ppm) do composto *cis* e *trans*-(10)



espectro de RMN ^{13}C (300MHz, D_2O , ppm) do composto cis e trans-(10)



3.13) REAÇÃO DE OXIDAÇÃO COM DIMETILDIOXIRANO GERADO *in situ*

**método 1:** (metanol:água, 1:1 v/v)

A uma mistura contendo o enecarbamato (318 mg, 2.5 mmol), acetona (5.0 ml), metanol (3.0 ml) e bicarbonato de sódio (430 mg, 5,12 mmol), foi adicionado, gota a gota, sob agitação e a 0° C, uma solução aquosa (3 ml) de Oxone® (2KHSO₅.KHSO₄.K₂SO₄) (891 mg, 1.45 mmol). Transcorrido 24 horas, sob agitação, a mistura reacional, incolor com sólidos finos e brancos, não apresentava mais, na CCD, enecarbamato de partida. Evaporou-se os solventes acetona e metanol, e extraiu-se com acetato de etila (3 x 30 ml). A fase orgânica foi seca sob MgSO₄ anidro. Filtrou-se e evaporou-se, a vácuo, o solvente. O produto bruto foi purificado por cromatografia "flash" (sílica-gel, clorofórmio / metanol 10%), obtendo 175 mg (40 % de rendimento) do produto 3-hidroxi-2-metoxi-pirrolidina(23).

método 2: (metanol:água, 20:1 v/v)

A uma mistura contendo o enecarbamato (318 mg, 2.5 mmol), acetona (5.0 ml), metanol (20.0 ml) e bicarbonato de sódio (430 mg, 5,12 mmol), foi adicionado, gota a gota, sob agitação e a 0° C, uma solução aquosa (1ml) de Oxone® (2KHSO₅.KHSO₄.K₂SO₄) (891 mg, 1.45 mmol). Transcorrido 24 horas, sob agitação, a mistura reacional, incolor com sólidos finos e brancos, não apresentava mais, na CCD, enecarbamato de partida. Evaporou-se os solventes acetona e metanol, e extraiu-se com acetato de etila (3 x 30 ml). A fase orgânica foi seca sob MgSO₄ anidro. Filtrou-se e evaporou-se, a vácuo, o solvente. O produto bruto foi purificado por cromatografia "flash" (sílica-gel, clorofórmio / metanol 10%), obtendo 288 mg (66 % de rendimento) do produto 3-hidroxi-2-metoxi-pirrolidina(23).

DADOS ESPECTRAIS**RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm) (275 K)**(presença de rotâmeros e dos estereoisômeros cis e trans)

1,6-2,3 [m, 2H-C(4)] ; 3,2-3,7 [m, 2H-C(5)] ; 3,4 (s, 3H-OCH₃); 3,7 (s, 3H-COOCH₃) ; 4,0-4,2 [m, 2H-C(3)] ; 4,9-5,0 [m, 1H-C(2)]

CG- MS

temperatura inicial = 100° C , tempo inicial = 2 minutos, taxa de aumento = 20°/minuto, temperatura final = 200° C , tempo final = 13 minutos

temperatura do injetor = 200° C; temperatura do detector = 200° C

coluna apolar ULTRA-1)

CG

t_r = 5.95 minutos área = 30.83 %

t_r = 6.42 minutos área = 54.52%

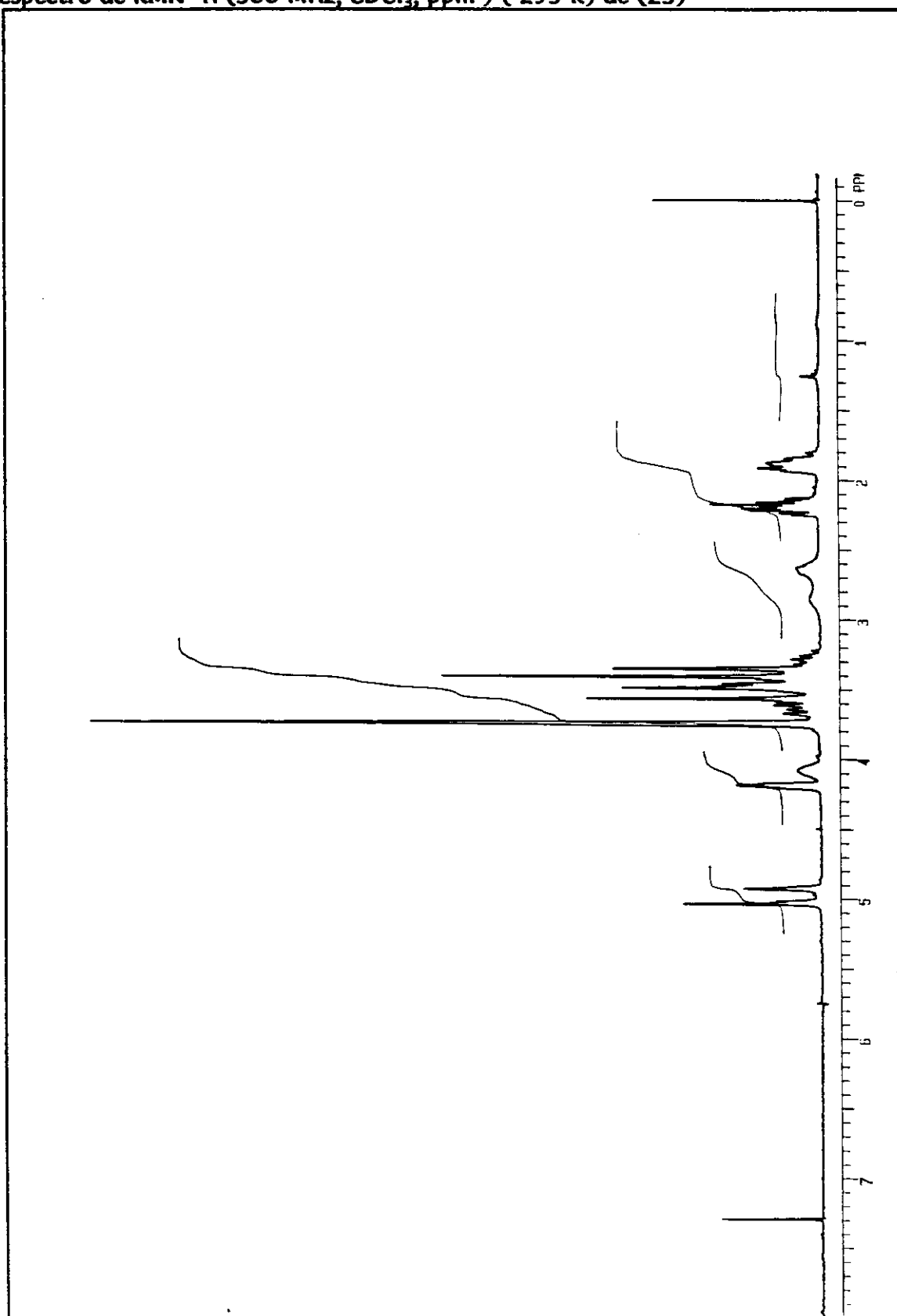
EM (m/e; 70 eV)

175; 160 (M⁺ - CH₃) ; 144(M⁺ - OCH₃) ; 131(M⁺ - CO₂); 118; 101; 88; 72; 42

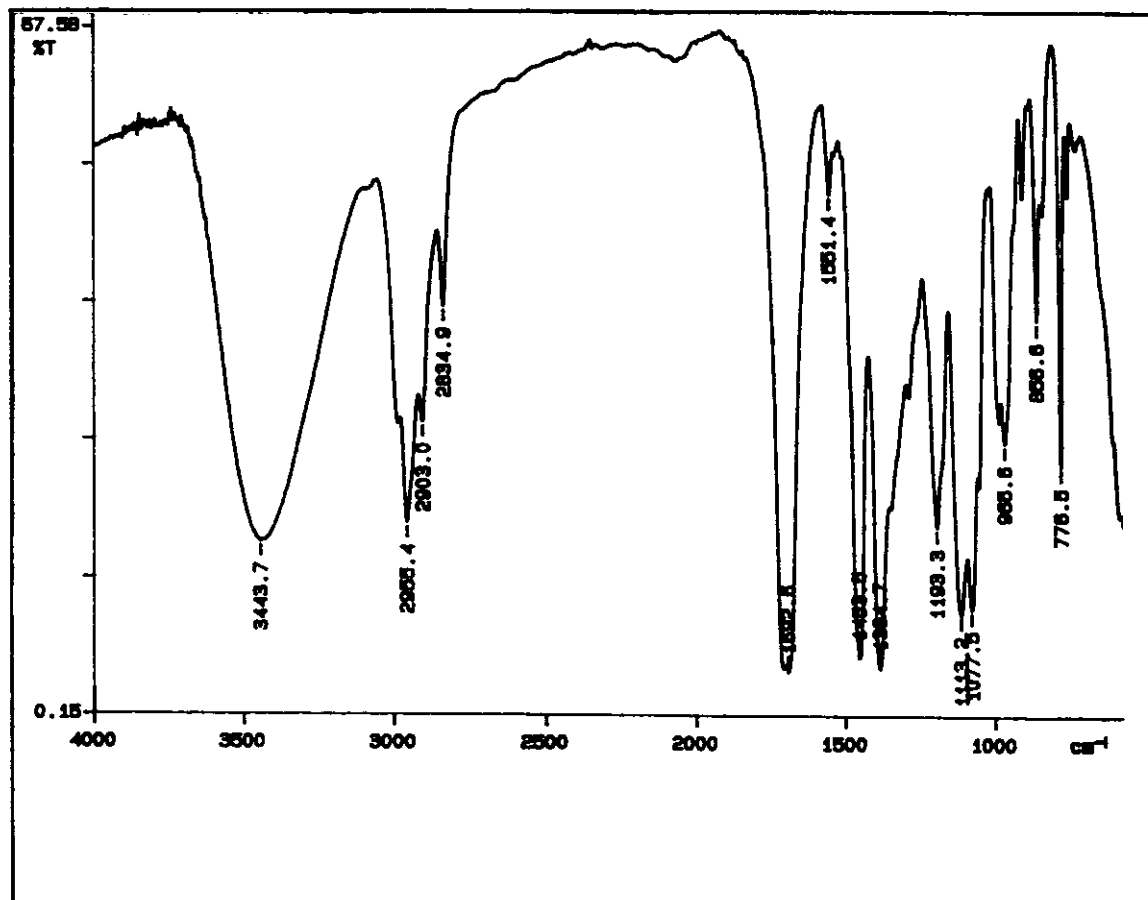
IV (filme, cm⁻¹)

3443 (OH); 1692 (C=O)

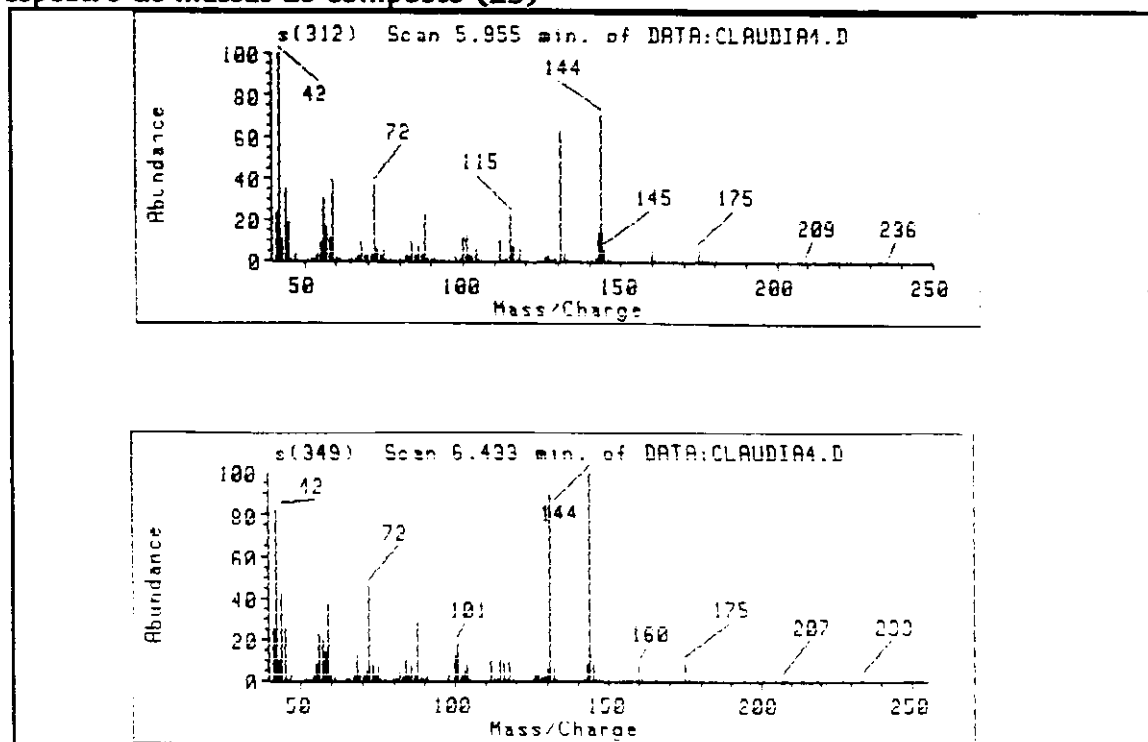
espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ppm) (295 K) de (23)



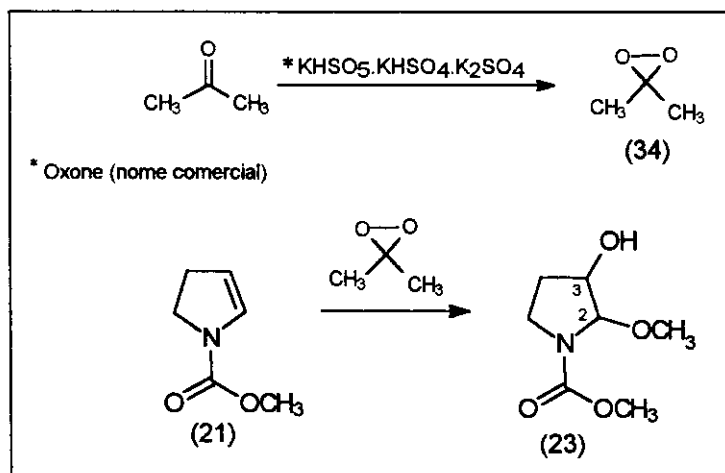
espectro de IV (filme, cm^{-1}) do composto (23)



espectro de massas do composto (23)



3.14) REAÇÃO DE OXIDAÇÃO COM DIMETILDIOXIRANO GERADO E ISOLADO



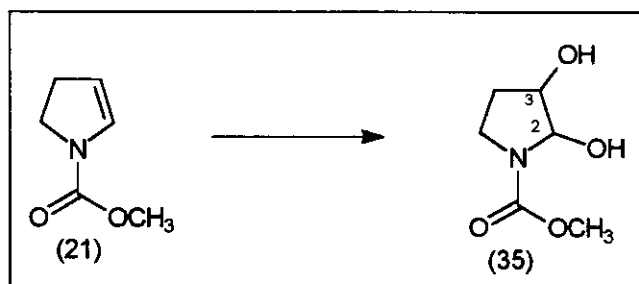
Preparação do dimetildioxirano

Uma mistura de água (20 ml), acetona (12 ml, 163.6 mmol), NaHCO_3 (24,0 g, 286 mmol) foi colocada a um balão de três bocas de 500 ml, equipado com um agitador magnético, um funil de adição para sólido contendo 50,0 g (81.3 mmol) de Oxone ($2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$), um funil de adição contendo 20 ml de água e 14 ml (191 mmol) de acetona, e com um condensador de refluxo. O condensador foi conectado a um frasco coletor num banho de gelo seco-acetona e este a uma trompa d'água.

O Oxone e a solução de acetona foram adicionados lenta e simultaneamente, sob vácuo e rigorosa agitação à temperatura ambiente, de modo a manter um leve borbulhamento da mistura reacional. Após a adição dos reagentes, a mistura permaneceu sob agitação e vácuo até que cessasse o borbulhamento. A solução amarelada coletada foi seca sob sulfato de magnésio anidro e filtrada. Esta solução, recém-preparada, foi empregada na reação de oxidação do enecarbamato (21).

Reação de oxidação com dimetildioxirano isolado

A um balão (50 ml), resfriado a -20°C (banho de gelo-seco e CCl_4), contendo enecarbamato (21) (127 mg, 1 mmol) e metanol seco e destilado (10 ml), foi adicionado, de uma só vez, a solução recém-preparada de dimetildioxirano, em acetona. Deixou-se o meio reacional por mais duas horas a -20°C , sob agitação, e depois a temperatura ambiente. Transcorrido um período de 24 horas de reação, não se observava mais o material de partida enecarbamato. Evaporamos o solvente e o produto foi purificado por coluna cromatográfica (sílica-gel, clorofórmio / metanol 10%), obtendo 70 mg (40 % de rendimento) do produto 3-hidroxi-2-metoxi-pirrolidina (23).

3.15) REAÇÃO DE DIIDROXILAÇÃO COM OsO₄ (catalítico)

sistema	reagente oxidante	co-oxidante	amina
1	OsO ₄ (0.5M tolueno)	NMO	piridina
2	OsO ₄ (0.1M água)	NMO	piridina
3	K ₂ OsO ₂ (OH) ₄	K ₃ Fe(CN) ₆ K ₂ CO ₃	DABCO

sistema1:

Ao balão (25 ml) contendo o enecarbamato (148,0 mg , 1.2 mmol) , N-óxido-N-metil-morfolina (NMO) (281,0 mg, 2.4 mmol), piridina (0.1 ml) em um sistema de acetona/ água (10:1), a temperatura ambiente e sob agitação, adicionou-se uma solução aquosa de 0.1M OsO₄ (0.1 ml, 0.01 mmol). A reação é em princípio heterogênea e o consumo do enecarbamato é bem lenta. Após transcorrido um período de 72 horas, o meio reacional homogêneo e de cor alaranjada, não continha mais enecarbamato (acompanhado por CCD). Após adição de solução aquosa de metabissulfito de sódio e agitação por 1 hora, evaporou-se a acetona (no rota -evaporador) e extraiu-se, várias vezes, a fase aquosa com acetato de etila. Secou-se a fase orgânica sob MgSO₄ anidro , filtrou-se e evaporou-se o solvente, obtendo cristais e um óleo amarelo (120,0 mg). O diol não foi purificado em coluna cromatográfica de sílica.

sistema 2:

O sistema 2 utiliza o OsO₄ em solução aquosa, e não mais em tolueno.

Ao balão (25 ml) contendo o enecarbamato (90 mg , 0.70 mmol) , N-óxido-N-metil-morfolina (NMO) (100 mg, 0.85 mmol), piridina (0.1 ml) em um sistema de acetona/ água (10:1), a temperatura ambiente e sob agitação, adicionou-se uma solução aquosa de 0.1M OsO₄ (0.1 ml, 0.01 mmol). Após transcorrido um período de 19 horas, o meio reacional homogêneo e amarelo não continha mais enecarbamato (acompanhado por CCD). Adicionou-se então metabissulfito de sódio e agitou-se por 1 hora. Evaporou-se a acetona e extraiu-se, repetidas vezes, com acetato de etila (5 x 20 ml) e solução aquosa saturada de NaCl. Secou-se a fase orgânica sob MgSO₄ anidro , filtrou-se e evaporou-se o solvente, obtendo cristais e um óleo amarelo (106.mg). O diol não foi purificado em coluna cromatográfica de sílica.

sistema 3:

Fizemos também um ensaio utilizando as condições do sistema 3, onde um sal de ósmio e DABCO são empregados. O sistema de co-oxidantes é composto por ferricianeto de potássio e carbonato de potássio. O sistema de solventes, neste caso, foi t-butanol :água (1:1).

Em um balão (25 ml) pesou-se K₃Fe(CN)₆ (700 mg), K₂CO₃ (295 mg), K₂OsO₂(OH)₄ (2,6 mg) e DABCO ((1,0 mg). Adicionamos água (10 ml) e t-BuOH (9ml). Resfriando a 0° C, sob agitação, o meio reacional era heterogêneo, de cor amarelada e com sais precipitados. Adicionamos, de uma só vez, o enecarbamato (21) (134,0 mg, 1.07 mmol), dissolvido em t-BuOH (1 ml). Após 72 horas houve o consumo total do enecarbamato(acompanhamento por CCD). Adicionamos sulfito de sódio (agitação por mais 1 hora), extraímos a fase aquosa, várias vezes, com acetato de etila e a fase orgânica, foi seca sob sulfato de magnésio anidro. Obtivemos 119 mg de produto "bruto", após a evaporação do solvente. O diol não foi purificado em coluna cromatográfica de sílica.

DADOS ESPECTRAIS

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm) (295 K)

(produto "bruto" obtido pelo sistema 2)

1,90 - 2,21 [m, 2H-C(4)] ; 3,24 - 3,29 [m, OH] ; 3,50 - 3,64 [m, 2H-C(5)] ; 3,71 [s, 3H-OCH₃]; 3,74 [s, 3H-OCH₃] ; 4,10 - 4,18 [m, 1H-C(3)] ; 5,24[s l., 1H-C(2)] ; 5,31 [s, 1H-C(2)]

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm) (333 K)

(produto "bruto" obtido pelo sistema 2)

1,83 - 2,30 [m, 2H-C(4)] ; 2,70 - 3,15 [m, OH] ; 3,25 - 3,46 [m, 1H-C(5)] ; 3,52 - 3,67 [m, 1H-C(5)] ; 3,73 [s, 3H-OCH₃]; 4,10 - 4,21 [m, 1H-C(3)] ; 5,29 [d, J = 3,8 Hz, 1H-C(2)] ; 5,31 [s, 1H-C(2)]

RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3 , ppm) (produto "bruto" obtido pelo sistema 2)
29 (CH_2); 44 (CH_2); 52 (CH_3); 70 (CH); 75 (CH); 79 (CH); 87 (CH); 156 ($\text{C}=\text{O}$)

CG- MS (produto "bruto" obtido pelo sistema 2)

temperatura inicial = 100°C , tempo inicial = 2 minutos, taxa de aumento = $20^\circ/\text{minuto}$, temperatura final = 200°C , tempo final = 13 minutos
temperatura do injetor = 200°C ; temperatura do detector = 200°C
coluna apolar HP - 5)

CG

t_r = 5.87 minutos área = 44.14 %

t_r = 6.41 minutos área = 38.36%

EM (m/e, 70 eV)

161 (M^+) ; 143 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$) ; 130 ($\text{M}^+ - \text{OCH}_3$); 117 ($\text{M}^+ - \text{OCOCH}_3$); 104; 88; 71;
58; 44

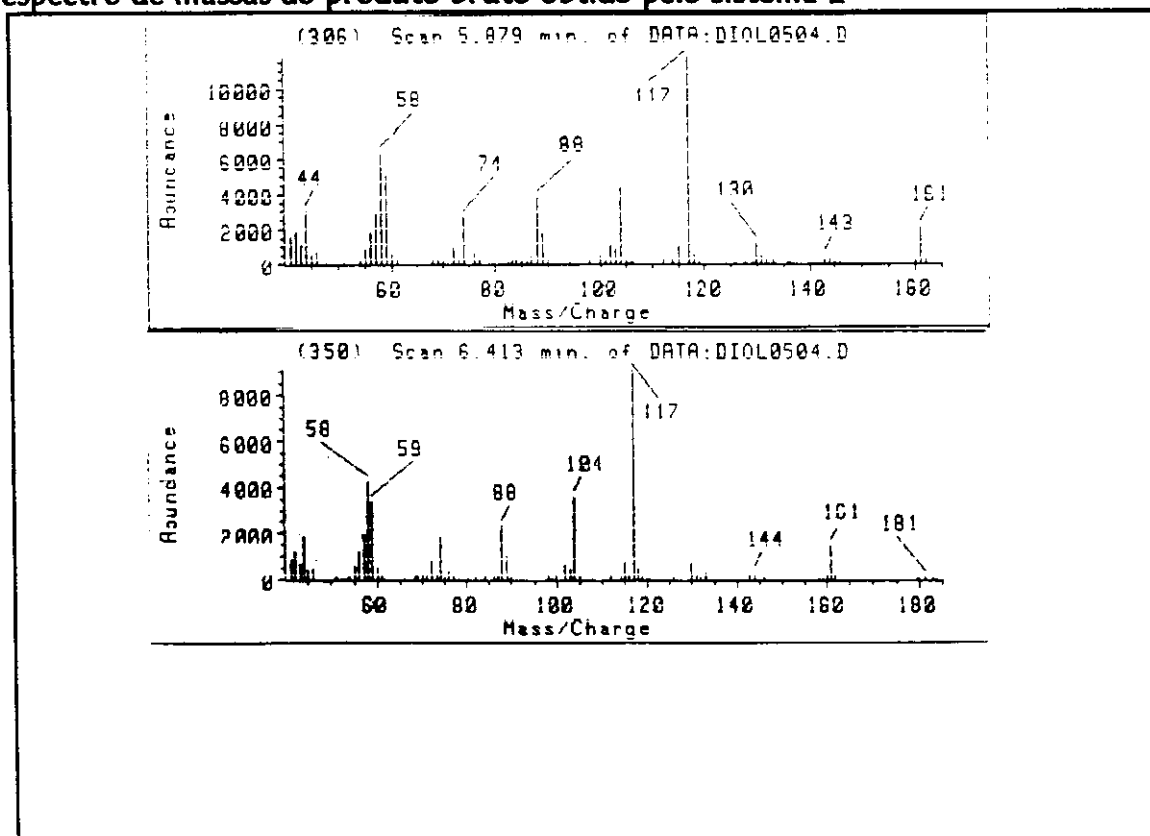
IV (filme, cm^{-1})

(produto "bruto" obtido pelo sistema 1) 3425 (OH)

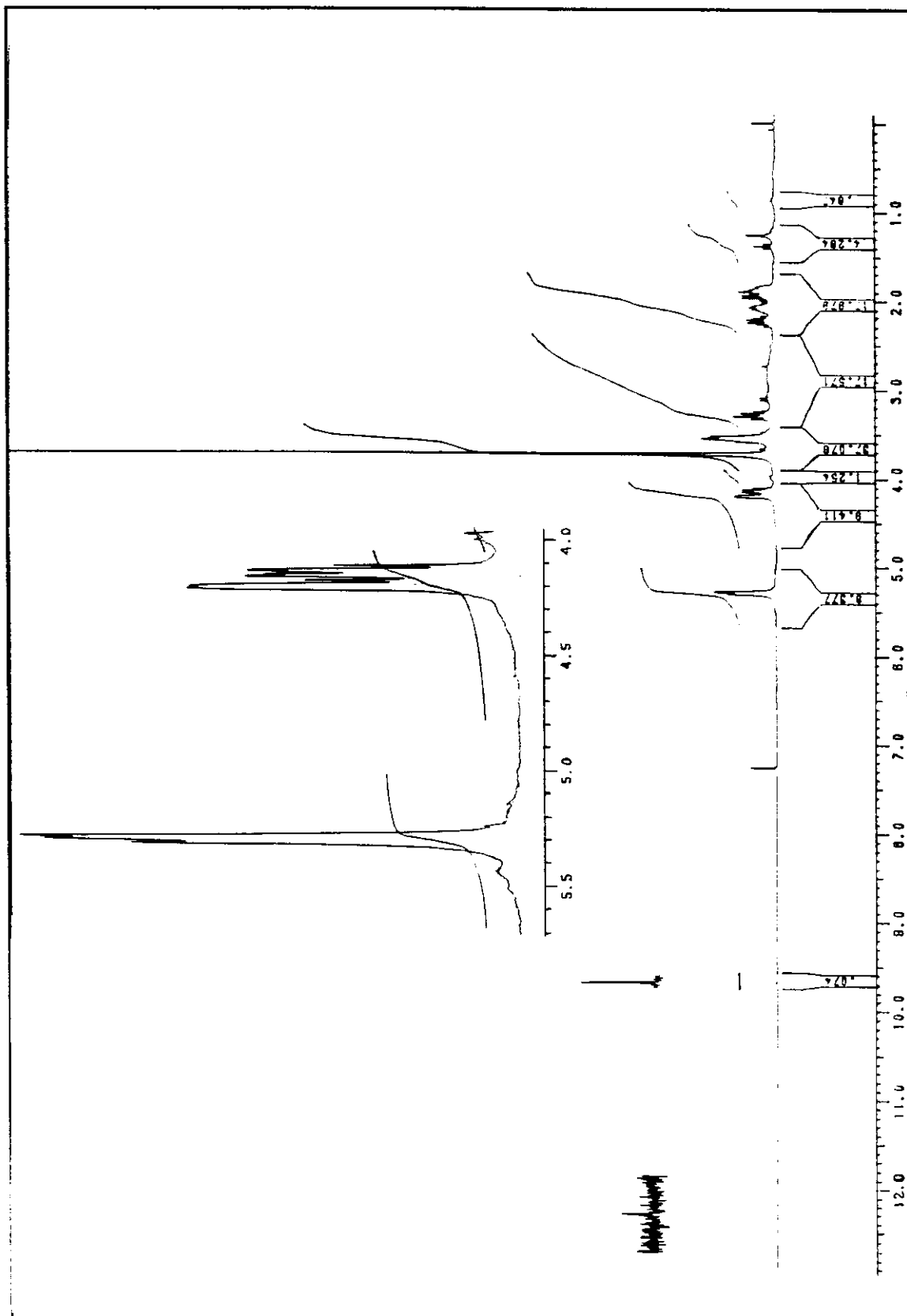
(produto "bruto" obtido pelo sistema 2) 3424 (OH); 1694 ($\text{C}=\text{O}$)

(produto "bruto" obtido pelo sistema 3) 3421 (OH)

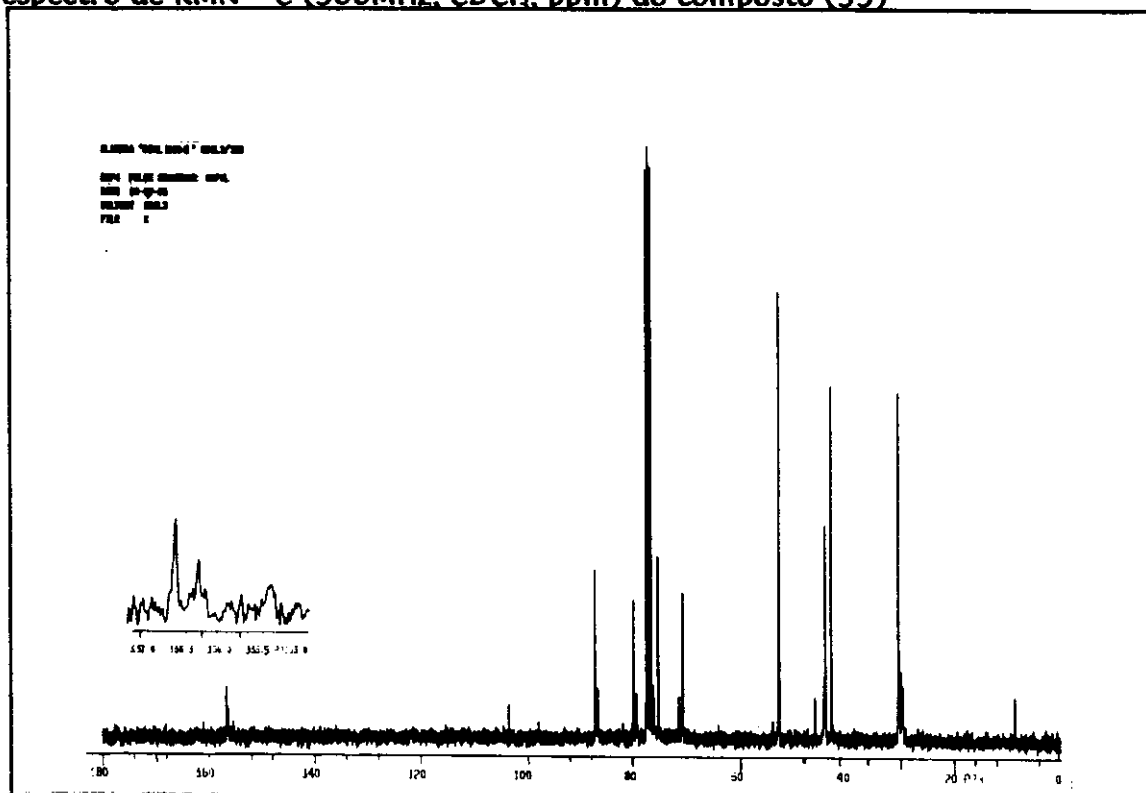
espectro de massas do produto bruto obtido pelo sistema 2



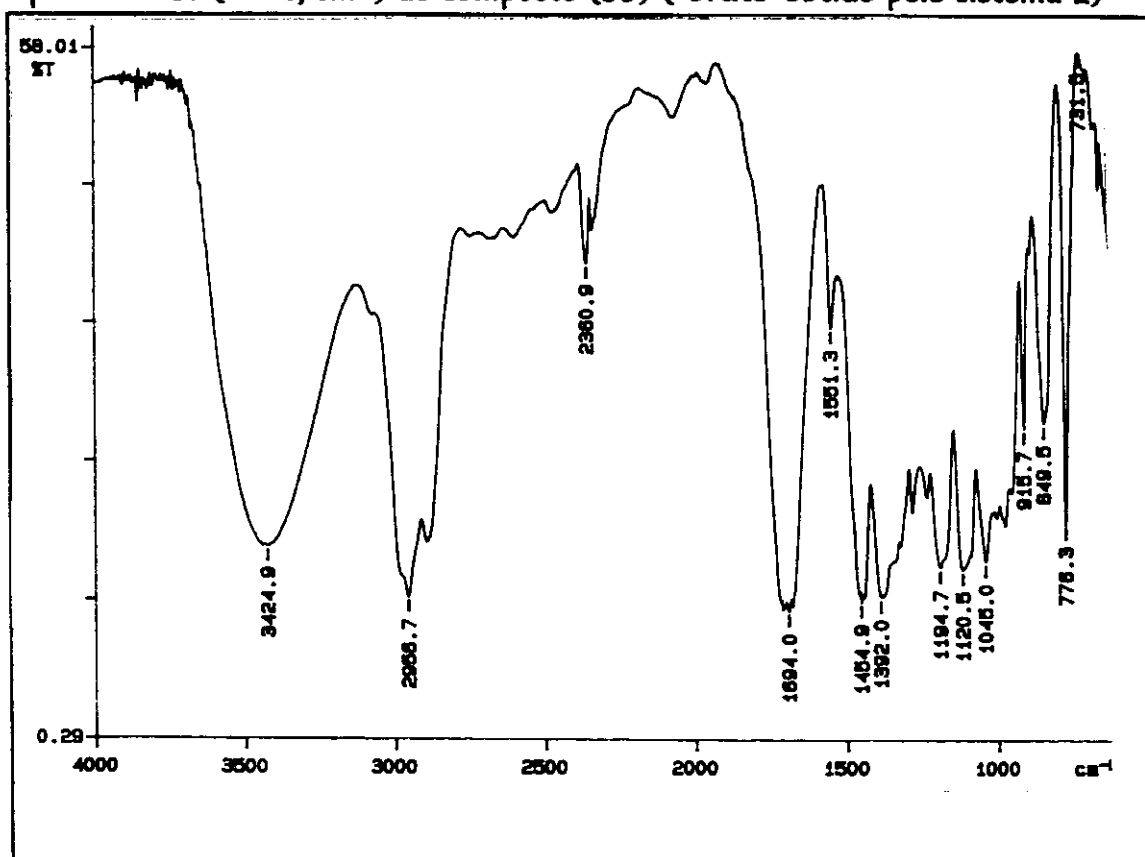
espectro de RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , ppm) (333K) de (35)

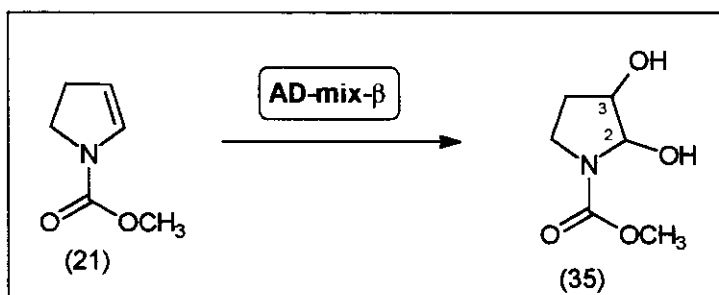


espectro de RMN ^{13}C (300MHz, CDCl_3 , ppm) do composto (35)



espectro de IV (filme, cm^{-1}) do composto (35) ("bruto" obtido pelo sistema 2)



3.16) REAÇÃO DE DIIDROXILAÇÃO COM AD-MIX β 

Pesou-se em um balão (25 ml) $K_3Fe(CN)_6$ (980 mg, 3.0 mmol), K_2CO_3 (410 mg, 3.0 mmol), 4-clorobenzoato de dihidroquinidina (7 mg, 0.01mmol) e $K_2OsO_2(OH)_4$ (1.0 mg, 0.027 mmol). Adicionou-se então t-butanol (9 ml) e água (10 ml) e agitou-se a 0° C. Sob forte agitação, adicionou-se o enecarbamato (127.0 mg, 1.0 mmol) dissolvido em t- butanol (1 ml). Após um período de 72 horas de agitação, a temperatura ambiente, o meio reacional não apresentava mais o enecarbamato de partida (acompanhado por CCD). Adicionou-se sulfito de sódio e agitou-se por mais 1 hora e extraiu-se com acetato de etila (5 x 20 ml) e solução aquosa saturada de NaCl . Secou-se a fase orgânica sob $MgSO_4$ anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente. O produto bruto (150 mg) contem o composto caracterizado como o diol(35).

DADOS ESPECTRAIS (produto “bruto”)**RMN 1H (300MHz, D_2O , ppm)**

1,7 - 2,10 [m, 2H-C(4)] ; 3,03 - 3,24 [m, H-(5) ; 3,28 - 3,50 [m, H-C(5)]; 3,53 [s, 3H-CH₃OCO]; 3,54 [s, 3H-CH₃OCO] ; 3,95 - 3,99 [m, 1H-C(3)] ; 5,05 [s, H-C(2)]

CG- MS

temperatura inicial = 100° C , tempo inicial = 2 minutos, taxa de aumento = 20°/minuto, temperatura final = 200° C , tempo final = 13 minutos

temperatura do injetor = 200° C; temperatura do detector = 200° C

coluna apolar ULTRA-1

CG

t_r = 5.92 minutos área = 15.06 %

t_r = 6.46 minutos área = 14.09%

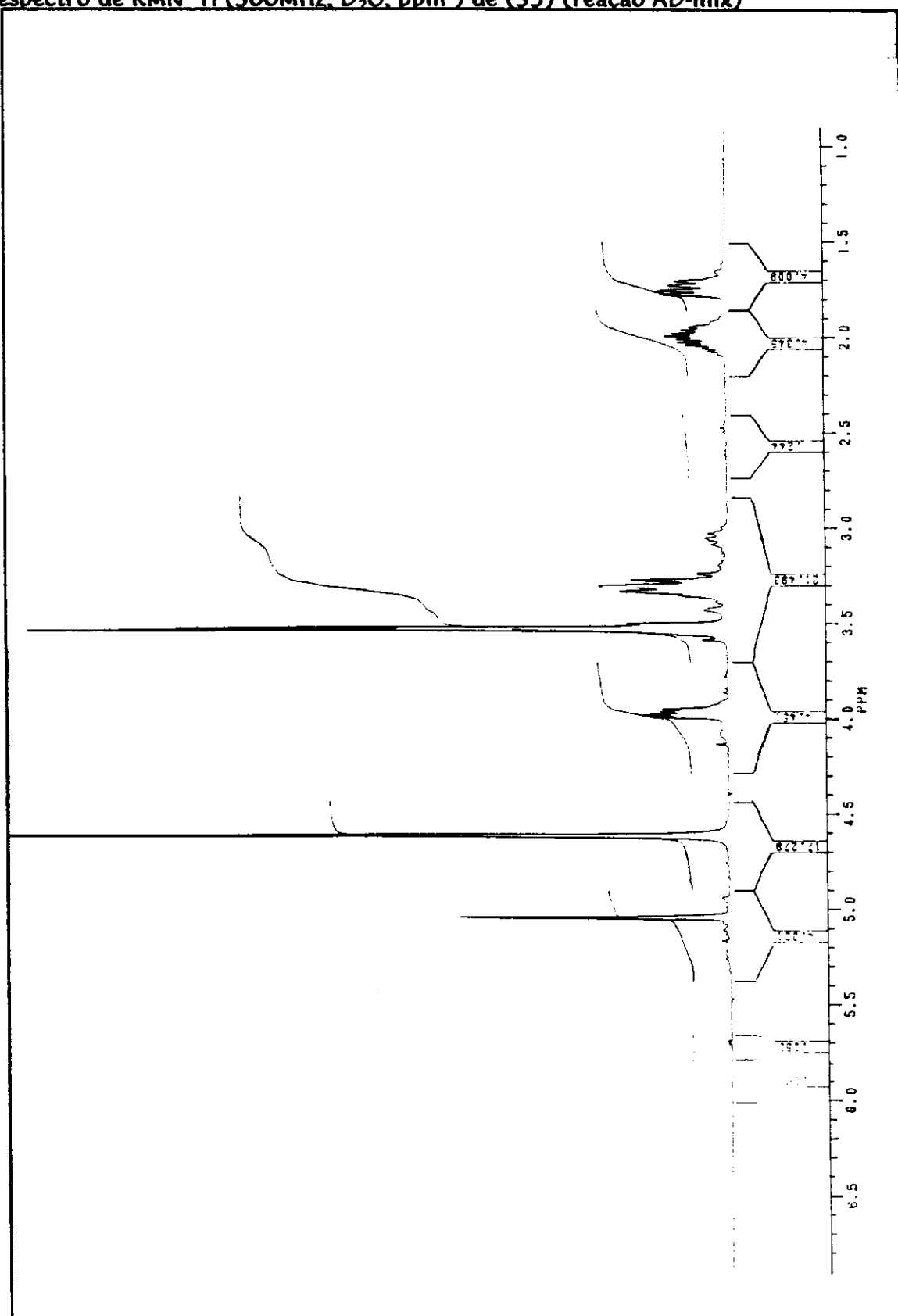
EM (m/e, 70 eV)

161 (M^+) ; 143 ($M^+ - H_2O$) ; 130 ($M^+ - OCH_3$); 117 ($M^+ - OCOCH_3$); 104; 88; 71; 58; 44

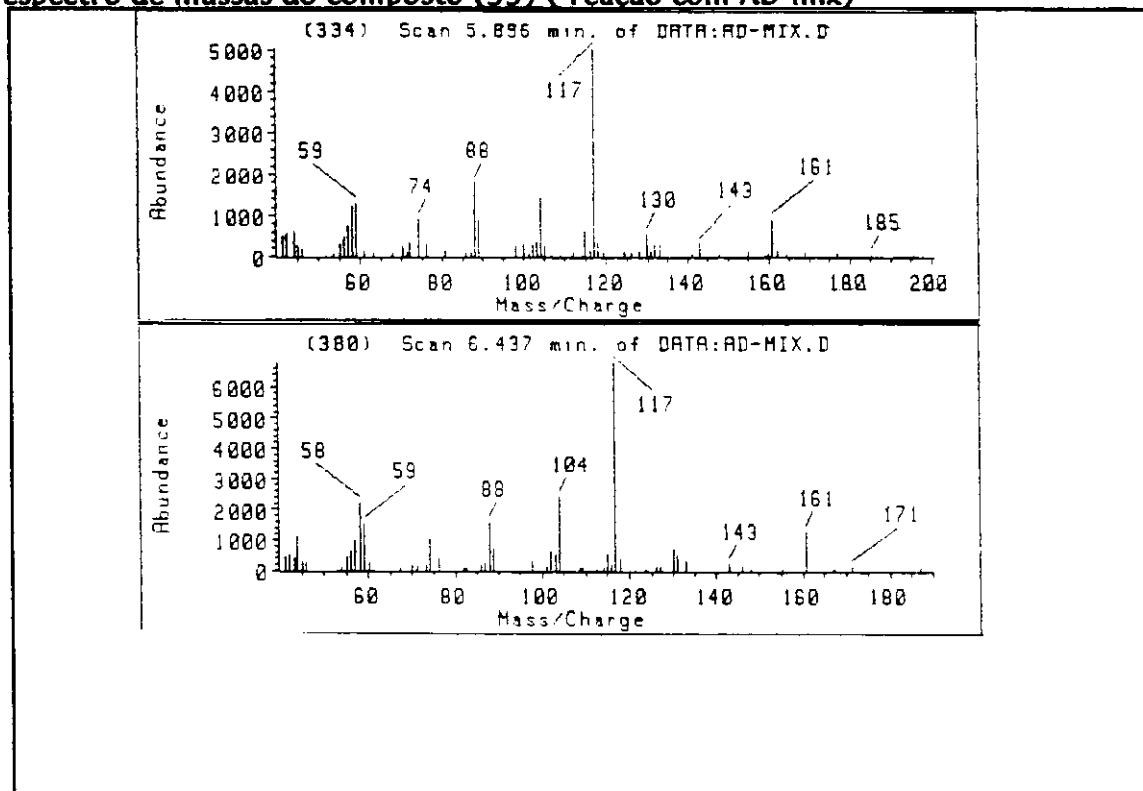
IV (filme, cm^{-1})

3386 (OH); 1689 (C=O)

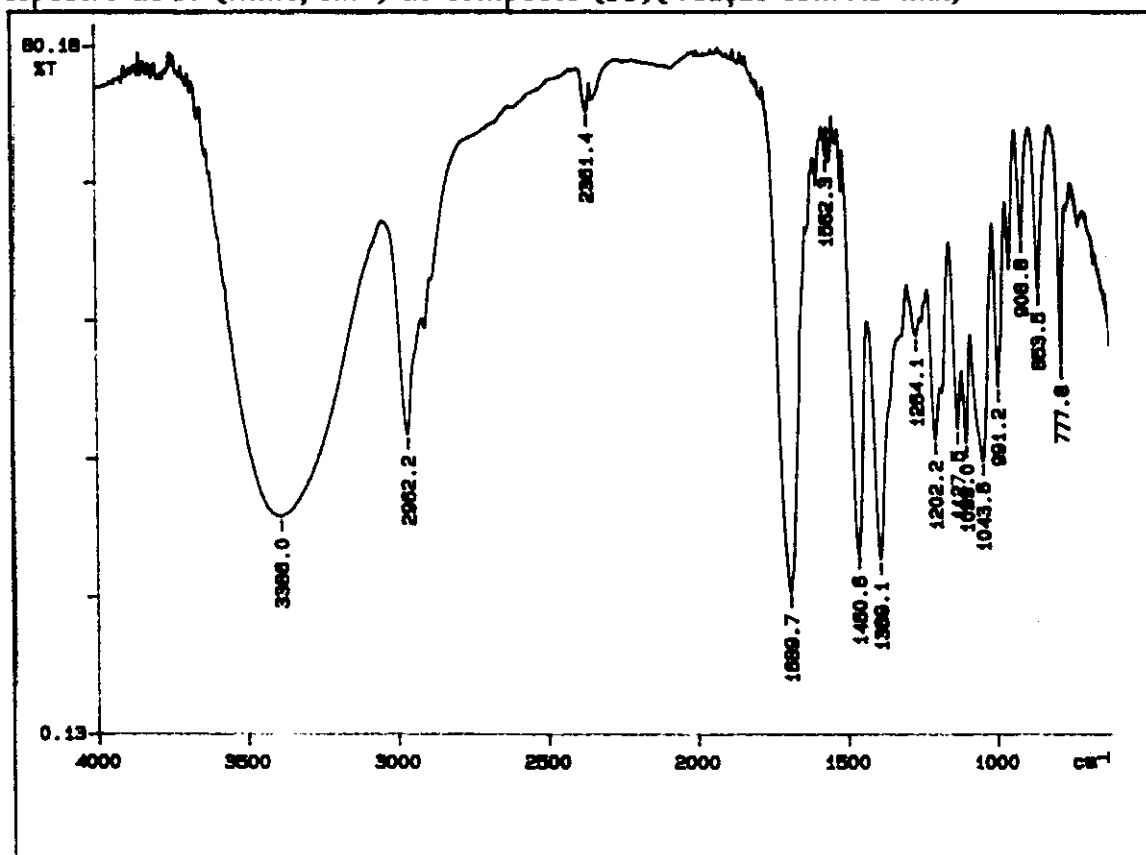
espectro de RMN ^1H (300MHz, D_2O , ppm) de (35) (reação AD-mix)



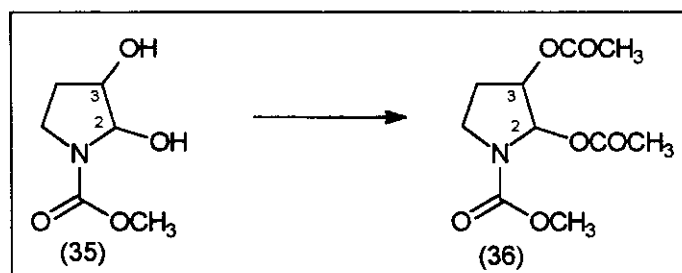
espectro de massas do composto (35) (reação com AD-mix)



espectro de IV (filme, cm^{-1}) do composto (35)(reação com AD-mix)



3.17) Reação de proteção do diol com anidrido acético



A um balão (25 ml) contendo o bruto obtido pela reação do enecarbamato com AD-mix (capítulo 3.16) adicionou-se anidrido acético (10,0 ml) , piridina (1,5 ml) e DMAP (em quantidade catalítica). Acoplou-se um condensador de refluxo e o sistema foi aquecido a 75° C, durante 12 horas. Ao final deste período de aquecimento, resfriou-se o meio reacional a temperatura ambiente (coloração castanha) e adicionou-se uma solução aquosa de Na₂CO₃ . Deixou-se agitando por 30 minutos e extraiu-se o meio reacional com clorofórmio (3x 30 ml). A fase orgânica foi lavada com 10%HCl (aq.) e solução aquosa saturada de NaCl e seca sob MgSO₄ anidro. Após filtração e remoção a vácuo do solvente, o óleo amarelo obtido foi purificado por cromatografia “flash” (sílica-gel, hexano / acetato de etila 40%), obtendo-se a mistura cis- e trans-3,2-diacetoxi-pirrolidina (36) e cis- e trans-3-acetoxi-2-metoxi-pirrolidina(24).

DADOS ESPECTRAIS**RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm) (295 K)**

(presença de rotâmeros , dos estereoisômeros cis e trans dos compostos 36 e 24)

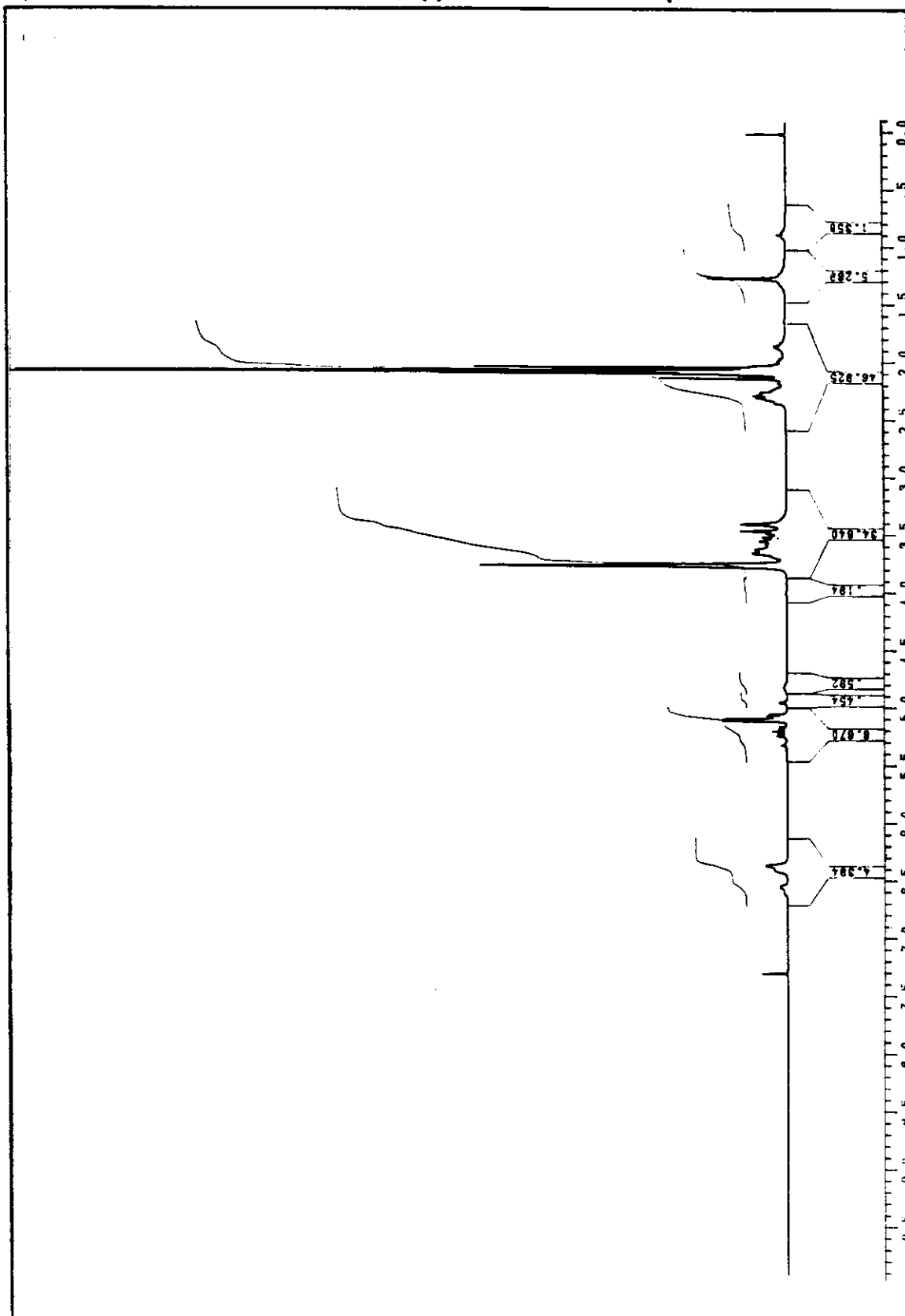
2,02, 2,05, 2,07,2,08[s, 3H- CH₃CO] ; 2,24 - 2,30 [m, 2H- C(4)]; 3,39, 3,44 [s, 3H- OCH₃]; 3,50 - 3,64 [m, 2H- C(5)]; 3,73, 3, 75 [s, 3H, COOCH₃]; 4,70 -5,30 (m),6,3 - 6,6 (m)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm) (333 K)

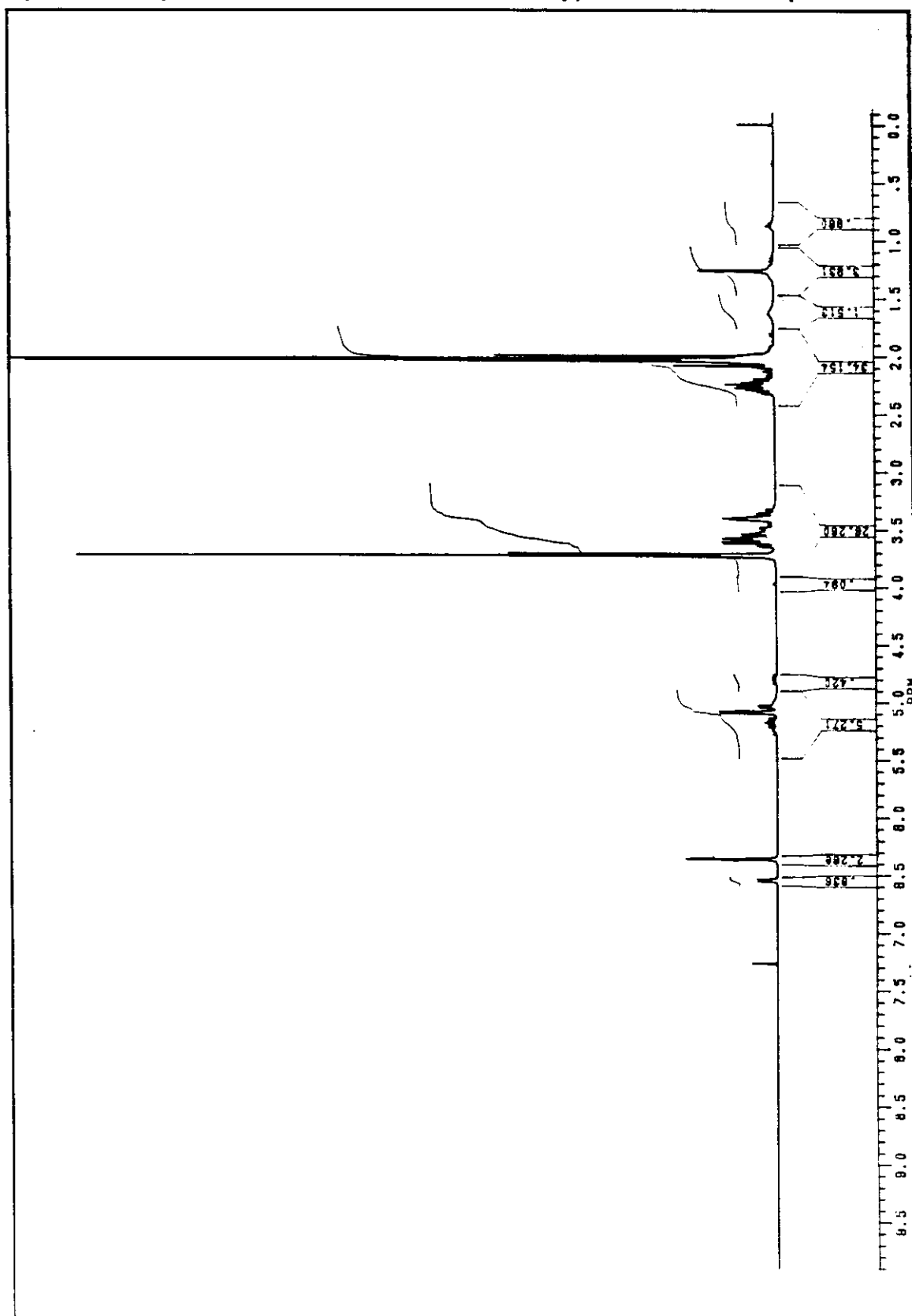
(presença dos estereoisômeros cis e trans dos compostos 36 e 24)

2,02, 2,03, 2,04, 2,05 [s, 3H- CH₃CO]; 2,20 - 2,30 [m, 2H- C(4)]; 3,41 [s, 3H- OCH₃]; 3,50 - 3,65 [m, 2H- C(5)]; 3,73 [s, 3H, COOCH₃]; 4,80 [ddd,J=10,9, 7,5, 4,3 Hz, H-C(3) do composto 24]; 5,00-5,05 [m, H-C(2),H-C(3) do composto 24]; 5,10 [d, J =4,5Hz, H-C(3) do composto 36]; 5,18 [ddd, J= 4,6 Hz, H-C(3) do composto 36]; 5,25 [d, J=4,3 Hz, H- C(2) do composto 24]; 6,36 [s, H-C(2) do composto 36]; 6,55 [d, J =4,5 Hz, H-C(2) do composto 36]

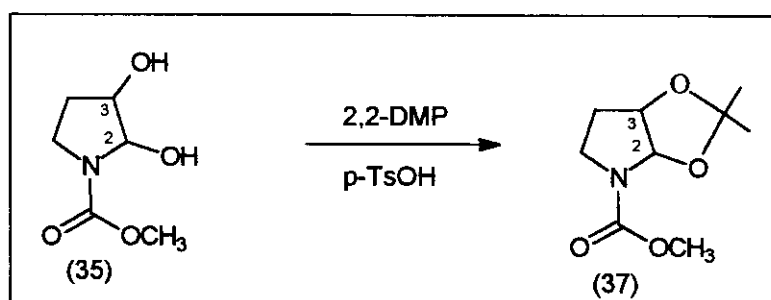
espectro de RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , ppm) (297K) do composto (36)



espectro de espectro de RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , ppm)(333K)do composto (36)



3.18) REAÇÃO DO DIOL COM 2,2-DIMETOXIPROPANO



Ao um balão (25 ml) contendo o diol bruto (153.0 mg, "0.95 mmol"), obtido pela reação de dihidroxilação com AD-mixβ, adicionou-se 2,2-dimetoxipropano (0.13 ml; 1.04 mmoles), ácido p-toluenosulfônico (seco na bomba de vácuo com leve aquecimento) em quantidade catalítica em acetona (seca e destilada) (10 ml), sob atmosfera de nitrogênio e temperatura ambiente. Após um período de 48 horas, evaporou-se a acetona, adicionou-se uma solução aquosa de NH_4OH (0.2 ml em 2.0 ml de água) e extraiu-se várias vezes com acetato de etila (5 x 20 ml). Secou-se a fase orgânica sob MgSO_4 anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente. O produto bruto foi purificado por cromatografia "flash" (éter de petróleo/ acetato de etila 60% / Et_3N 1%) obtendo 69 mg do composto protegido (sólido, 33% de rendimento a partir do enecarbamato), caracterizado como o acetonídeo (37).

DADOS ESPECTRAIS**RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , ppm)**

1,35 [s, 3H- CH_3CCH_3], 1,43 [s, 3H- CH_3CCH_3]; 1,82 - 1,88 [m, 1H-C(4)]; 2,02 - 2,09 [dd, $J = 8,0 \text{ Hz}$, $J = 5,5 \text{ Hz}$, 1H-C(4)]; 3,42 - 3,49 [m, 2H-C(5)]; 3,73, 3,76 [s, 3H- CH_3OCO]; 4,74 - 4,78 [m, 1H-C(3)]; 5,81, 5,91 [d, $J = 4,5 \text{ Hz}$, 1H-C(2)]

RMN ^{13}C (300MHz, CDCl_3 , ppm)

25 (CH_3); 26 (CH_3); 30 (CH_2); 43 (CH_2); 52 (CH_3); 80 (CH); 88 (CH); 111 (C); 154 (C=O)

CG- MS

temperatura inicial = 100°C , tempo inicial = 2 minutos, taxa de aumento = $20^\circ/\text{minuto}$, temperatura final = 200°C , tempo final = 13 minutos
temperatura do injetor = 200°C ; temperatura do detector = 200°C
coluna apolar HP-5

CG

t_r = 6.60 minutos área = 98.79%

EM (m/e, 70 eV)

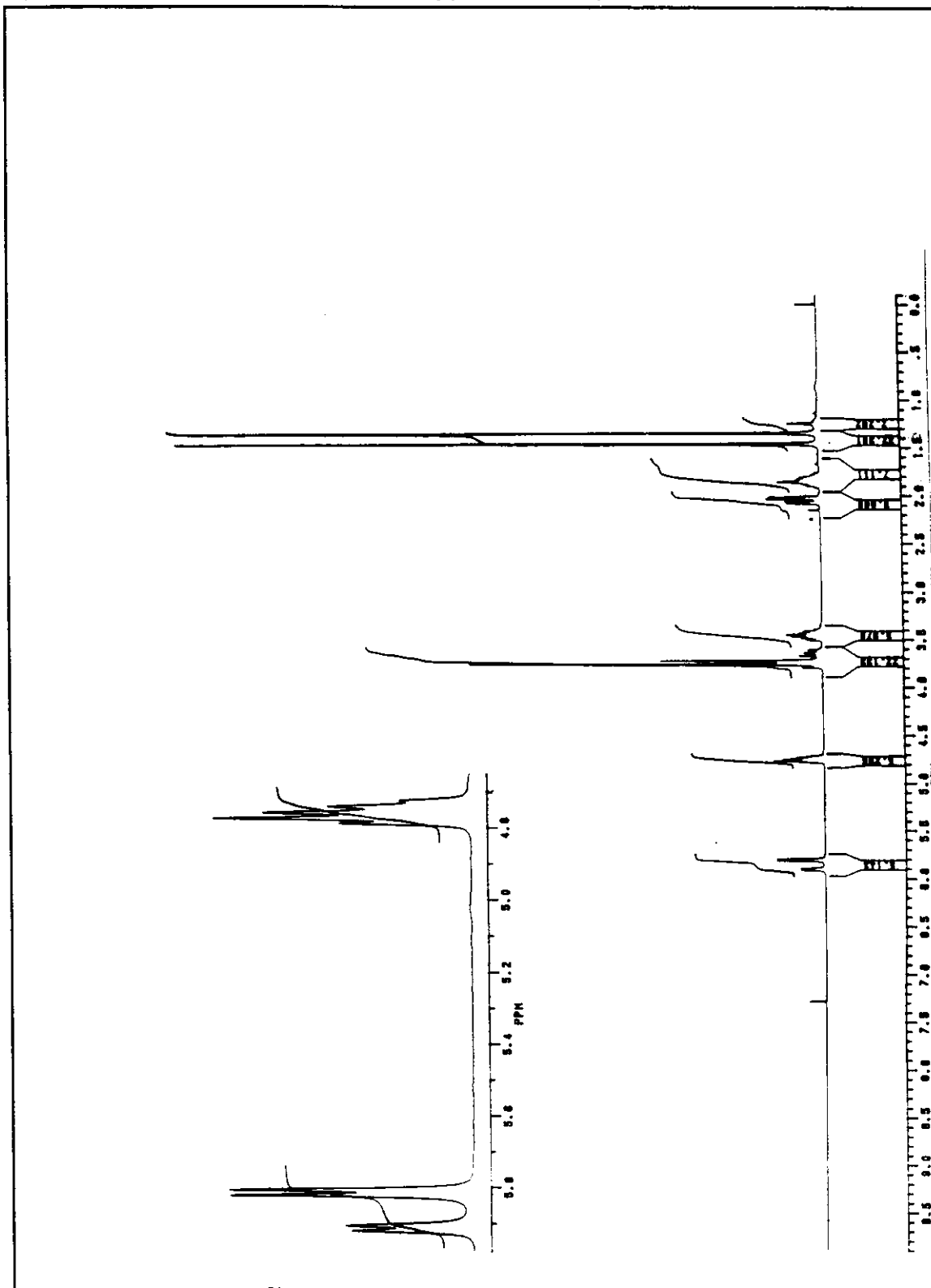
186; 170; 144; 112; 88; 68; 43

IV (pastilha de KBr, cm^{-1})

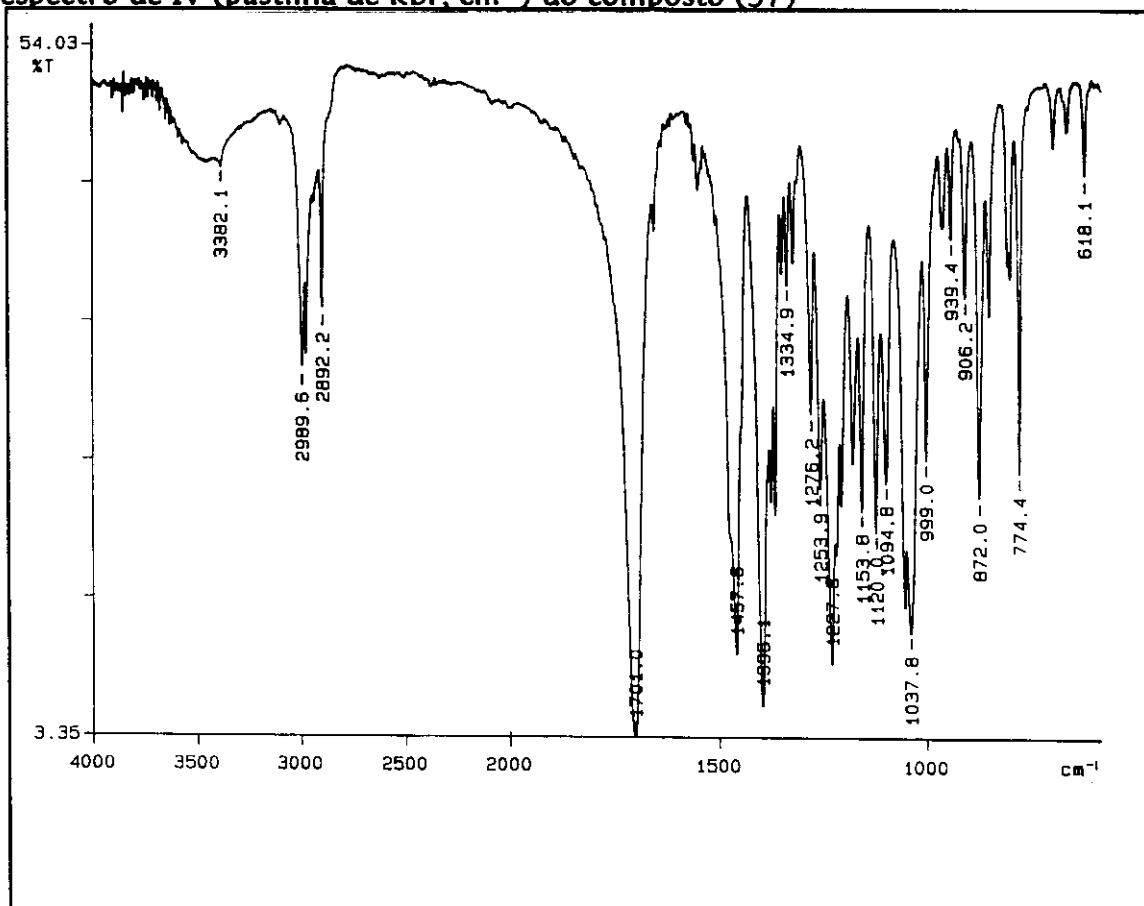
1701 ; 1457; 1395; 1334;1227;1037;999;872;774

$\alpha_d = -0.04$ (c = 1, acetato de etila)

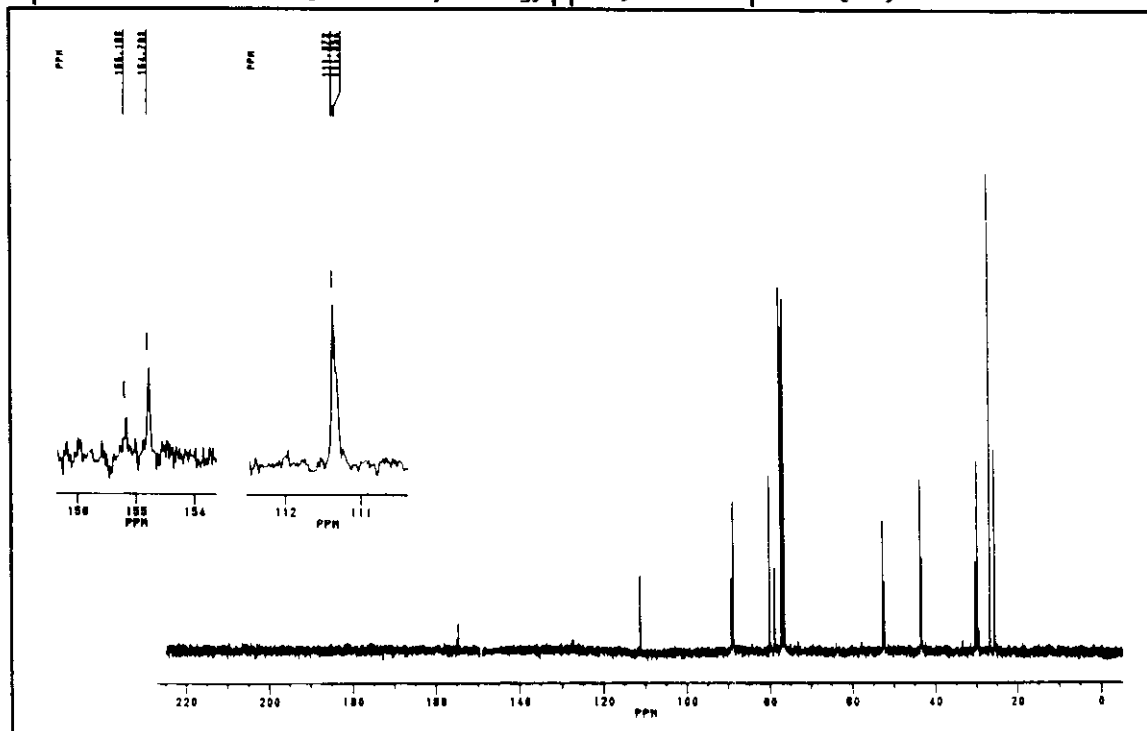
espectro de RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , ppm) do composto (37)



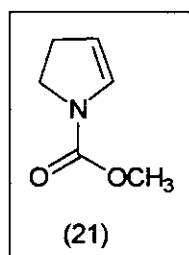
espectro de IV (pastilha de KBr, cm^{-1}) do composto (37)



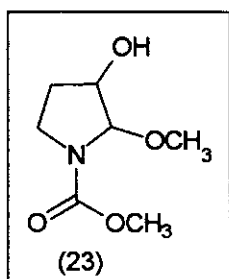
espectro de RMN ^{13}C (300MHz, CDCl_3 , ppm) do composto (37)



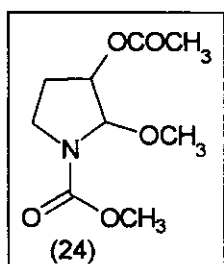
ÍNDICE DOS COMPOSTOS



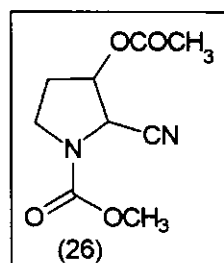
87



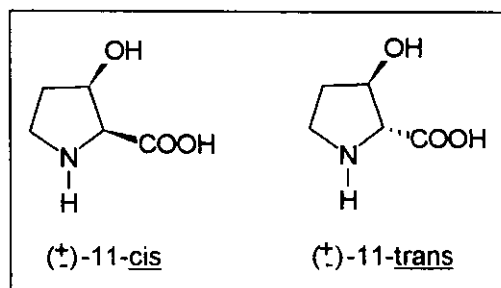
91, 149, 153



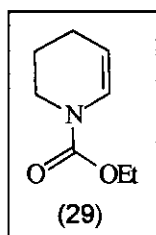
96



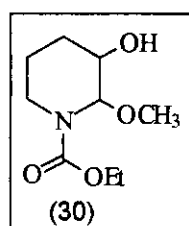
101



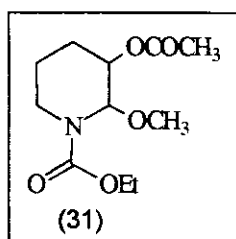
114



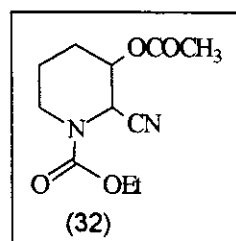
125



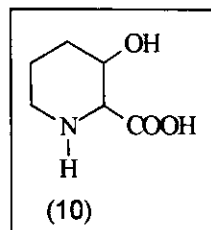
128



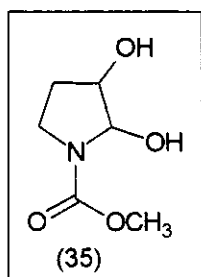
133



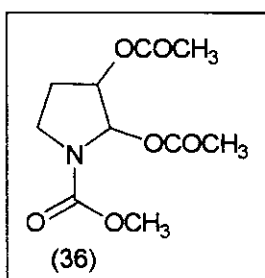
138



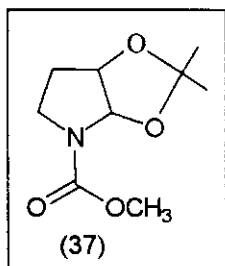
143



154, 160



163



166

Capítulo

4

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Willians, R.M.; *Synthesis of Optically Active α -amino Acids* **1989**, Pergamon Press, vol. VII
2. Cativiela, C., Villegas, M.D.D., Gálvez, J.A.; *Tetrahedron* **1994**, 50, 9837
3. Suman, R.T., Ornstein, P.L., Paschal, J.W., Gesellchen, P.D.; *Journal of Organic Chemistry* **1990**, 55, 738 e referências citadas
4. Hughes, P., Clardy, J.; *Journal of Organic Chemistry* **1989**, 54, 3260
5. - Olson, G.L., Bolin, D.R., Bonner, M.P., Bos, M., Cook, C.m., Fry, D.C., Graves, B.J., Hatada, M., Hill, D.E., Kahn, M., Madisom, V.S., Rusiecki, V.K., Sarabu, R., Sepinwall, J., Vincent, G.P., Voss, M.E.; *Journal of Medicinal Chemistry* **1993**, 36, 3039
- Germanas, J.P., Dumas, J.P.; *Tetrahedron Letters* **1994**, 35, 1493
- Ohfuné, Y., Shimamoto, K., Ishida, M., Shinozaki, H.; *Journal of Organic Chemistry* **1991**, 56, 4167
- Kozikowski, A.P., Fauq, A.H.; *Tetrahedron Letters* **1990**, 31, 2967
6. - Lombart, H.G., Lubell, W.D.; *Journal of Organic Chemistry* **1994**, 59, 6147
- Roberts, E.; *Journal of Organic Chemistry* **1994**, 59, 4418
7. - Swain, L.A., Romeo, J.T.; *Phytochemistry* **1988**, 27, 397
- Berrien, J.F., Royer, J., Husson, H.P.; *Journal of Organic Chemistry* **1994**, 59, 3769 e referências citadas
8. Schreiber, C., Ikeda, Y., Schultz, W., Clardy, J.; *Journal of American Chemical Society* **1994**, 116, 4143
9. - Koh, K., Ben, R.N., Durst, T.; *Tetrahedron Letters* **1993**, 34, 4473
- Ohtani, B., Tsuru, S., Nishimoto, S., Kagiya, T., Izawa, K.; *Journal of Organic Chemistry* **1990**, 55, 5551
10. - Agami, C., Couty, F., Poursoulis, M., Vaissermann, J.; *Tetrahedron* **1992**, 48, 431
- Dolle, R.E., Li, C.S., Shaw, A.N.; *Tetrahedron Letters* **1989**, 30, 4723
11. Fote, C.J., Comins, D.L.; *Journal of Organic Chemistry* **1995**, 60, 2656
12. Romeo, J.T., Swain, L.A., Bleecker, A.B.; *Phytochemistry* **1983**, 22, 1615
13. Kusano, G., Ogawa, H., Takahashi, A., Nozoe, S., Yokouama, K.; *Chemical Pharmaceutical Bulletin* **1987**, 35, 3482

14. Hays, S.J., Malone, T.C., Johnson, G.; *Journal of Organic Chemistry* **1991**, 56, 4084
15. Ornstein, P.L., Schaus, J.M., Chambers, J.W., Huser, D.L., Leander, J.D., Wong, D.T., Paschal, J.W., Jones, N.D., Deeter, J.B.; *Journal of Medicinal Chemistry* **1989**, 32, 827
16. Fleet, G.W.J., Witty, D.R.; *Tetrahedron:Asymmetry* **1990**, 1, 119
17. Drummond, J., Johnson, G., Nickel, D.G., Ortwine, D.F., Bruns, R.F., Welbaum, B.; *Journal of Medicinal Chemistry* **1989**, 32, 2116
18. Rapoport, H., Roemmele, R.C.; *Journal of Organic Chemistry* **1989**, 54, 1866
19. Sarhan, S., Seeler, N.; *Gen. Pharmac.* **1989**, 20, 53
20. Bartosch, B., Vycudilik, W., Popow, C., Lubec, G.; *Archives of Diseases in Childhood* **1991**, 66, 248
21. Ogle, J.D., Arlinghaus, R.B., Logan, M.A.; *Journal of Biological Chemistry* **1962**, 237, 3667
22. Tschesche, R., Kaubmanm, E.U., Fehlhaber, H.W.; *Chem.Ber.* **1972**, 105, 3094
23. Taylor, S.W., Waite, J.H. ; *Journal of American Chemical Society* **1994**, 116, 10803
24. Sheehan, J.C., Whitney, J.G.; *Journal of American Chemical Society* **1962**, 84, 3980
25. Joullié, M.M., Li, W.R., Han, S.Y.; *Heterocycles* **1993**, 36, 359
26. Geissman, T.A. ; Waiss, A.C. ; *Journal of Organic Chemistry* **1962**, 27, 139
27. Cooper, J. , Gallagher, P.T., Knight, D.W.; *Journal of Chemical Society Chemistry Communication* **1988**, 509
28. Herdeis, C., Hubman, H.P.; *Tetrahedron : Asymmetry* **1994**, 5, 119
29. Sundran, H., Golebiowski, A., Johnson, C.R.; *Tetrahedron Letters* **1994**, 35, 6975
30. Cooper, J., Gallagher, P.T., Knight, D.W.; *Journal of Chemical Society Perkin Trans I* **1993**, 1313
31. Jurczak, J., Prokopowicz, P., Golebiowski, A.; *Tetrahedron Letters* **1993**, 34, 7107
32. Thaning, M. Wistrand, L.G.; *Acta Chemica Scandinavica* **1989**, 43, 290
33. Nomura, Y., Ogawa, K., Takeuchi, Y., Tomoda, S.; *Chemistry Letters* **1977**, 693

-
34. Kraus, G.A. , Neuenschwander, K.; *Journal of Organic Chemistry* **1981**, 46,4791
 35. Silverstein, R.M., Bassler, G.C., Morrill, F.C.; *Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos* **1987**, Editora Guanabara, 199
 36. Smith, M.B., *Organic Synthesis* **1994**, McGraw-Hill, Inc., 270
 37. Thaning, M. , Wistrand, L.G.; *Acta Chemica Scandinavica* **1992**, 46, 194
 38. Bellon, G., Berg, R., Chastang, F., Malgras, A., Borel, J.P.; *Analytical Biochemistry* **1984**, 137, 151
 39. Claxton, G.P., Allen, L., Grisar, J.M.; *Organic Synthesis Collection*, vol VI, 968
 40. Nin, A.P., Varela, O., De-Lederkremer, R.M.; *Tetrahedron* **1993**, 49, 9459
 41. Herdeis, C., Engel, W.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 945
 42. Brown, E., Dhal, R., Casals, P.F.; *Tetrahedron* **1972**, 28, 5607
 43. Murray, R.W.; *Chemical Review* **1989**, 89, 1187
 44. Murray, R.W., Jeyaraman, R.; *Journal of Organic Chemistry* **1985**, 50, 2847
 45. Kurihara, M., Ito, S., Tsutsumi, N., Miyata, N.; *Tetrahedron Letters* **1994**, 35, 1577 e referências citadas
 46. Adam, W., Bialas, J., Hadjirapoglou, L.; *Chem.Ber.* **1991**, 124, 2377
 47. Curci, R., Fiorentino, M., Troisi, L.; *Journal of Organic Chemistry* **1980**, 45, 4758
 48. Vietler, H., Ferraz, H.M.C., Brito, J.G.A., Muzzi, R.M.; *resumo da 18ª Reunião Anual da SBQ*, **1995**, QO-120
 49. Ojima, I.; *Catalytic Asymmetric Synthesis*, **1993**, VCH Publishers, 227-268
 50. Sharpless, K.B., VanNieuwenhze, M.S., Kolb, H.C.; *Chemical Review* **1994**, 94, 2483
 51. Cook, J.M., Petterson, A.C.; *Journal of Organic Chemistry* **1995**, 60, 120
 52. Kwong, H.L., Sorato, C., Ogino, Y., Chen, H., Sharpless, K.B.; *Tetrahedron Letters* **1990**, 31, 2999
 53. Lohray, B.B., Kalantrar, T.H., Kim, B.M., Park, C.Y., Shibata, T., Wai, J.S.M., Sharpless, K.B.; *Tetrahedron Letters* **1989**, 30, 2041
 54. Still, W.C., Kahn, M., Mitra, A.; *Journal of Organic Chemistry* **1978**, 43, 2923