

PABLO DAVID GRIGOL MARTÍNEZ

ENECARBAMATOS ENDOCÍCLICOS COMO SUBSTRATOS NA ORGANOCATÁLISE. ABORDAGENS PARA A SÍNTESE DE BASES ESFINGÓIDES E ANÁLOGO DA BULGECININA.

CAMPINAS 2013



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS INSTITUTO DE QUÍMICA

PABLO DAVID GRIGOL MARTÍNEZ

ENECARBAMATOS ENDOCÍCLICOS COMO SUBSTRATOS NA ORGANOCATÁLISE. ABORDAGENS PARA A SÍNTESE DE BASES ESFINGÓIDES E ANÁLOGO DA BULGECININA.

ORIENTADOR: PROF. Dr. CARLOS ROQUE DUARTE CORREIA

TESE DE DOUTORADO APRESENTADA AO INSTITUTO DE QUÍMICA DA UNICAMP PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE DOUTOR EM CIÊNCIAS.

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA TESE DEFENDIDA POR PABLO DAVID GRIGOL MARTINEZ E ORIENTADA PELO PROF. DR. CARLOS ROQUE DUARTE CORREIA

ASSINATURA DO ORIENTADOR

CAMPINAS 2013

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA POR SIMONE LUCAS - CRB8/8144 -BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE QUÍMICA DA UNICAMP

M363a	Martínez, Pablo David Grigol (1979-). Enecarbamatos endocíclicos como substratos na organocatálise. Abordagens para a síntese de bases esfingóides e análogo da bulgecinina / Pablo David Grigol Martínez. – Campinas, SP: [s.n.], 2013.
	Orientador: Carlos Roque Duarte Correia.
	Tese (doutorado) - Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química.
	 Enecarbamatos. 2. Bases esfingóides. 3. Reação de Heck-Matsuda. 4. Hidrogenólise. 5. Organocatálise. I. Correia, Carlos Roque Duarte. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Química. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em inglês: Endocyclic enecarbamates as substrates in organocatalysis. Approaches to sphingoid bases synthesis and bulgecinine analogue

Palavras-chave em inglês:

Enecarbamates Sphingoid bases Heck-Matsuda reaction Hydrogenolysis Organocatalysis

Área de concentração: Química Orgânica

Titulação: Doutor em Ciências

Banca examinadora:

Carlos Roque Duarte Correia [Orientador] Pierre Mothé Esteves Alcindo Aparecido dos Santos Ronaldo Aloise Pilli Fábio Cesar Gozzo

Data de defesa: 15/03/2013

Programa de pós-graduação: Química

"Chemical synthesis always has some element of planning in it. But, the planning should never be too rigid. Because, in fact, the specific objective which the synthetic chemist uses as the excuse for his activity is often not of special importance in the general sense; rather, the important things are those that he finds out in the course of attempting to reach his objective."

R. B. Woodward

AGRADECIMENTOS

Em primerio lugar gostaria de agradecer a Deus pelo dom da vida e por sempre estar ao nosso lado, mesmo nos momentos que não percebemos.

Agradeço aos meus pais, Julio e Soleci, por sempre me apoiarem e serem porto seguro nas horas difíceis.

Agradeço ao Prof Carlos Roque Correia pela oportunidade de trabalhar em seu grupo de pesquisa, orientação deste trabalho e por contribuir para meu crescimento profissional e pessoal.

Agradeço a Adriana pelo carinho e companheirismo, apoio e por muitas coisas boas que aprendi nestes últimos três anos.

Aos meus irmãos Gabi & Pandeco e Cristian & Cele (e também o Rafinha) por sempre me incentivarem. A toda minha família que esteve rezando e na torcida para concluir esta jornada.

A todos os colegas do laboratório LASSO: Frantcha, foi muito bom ter você como vizinho de bancada, pois trocar idéias contigo é algo muito proveitoso. Tanoue valeu pelas inúmeras discussões que me fizeram rever constantemente meus conceitos de química (..." a verdadeira ciência ensina sobretudo a duvidar e a ser ignorante"...). Cris (a menina com poderes raio-X) muito obrigado pelas análises de cristalografia. Rô Bobs, agradeço demais a sua leitura cuidadosa desta tese e à Fer Gadini por todo apoio na qualificação e idéias geniais. Super Edson, não há palavras para agradecer sua incansável disposição em manter o laboratório funcionando. Agradeço também ao André J.C., Dani, Alan, Ricardinho, Caio, Carla, Amanda e Danilo. Não poderia (nem quero!) me esquecer dos colegas que já passaram pelo grupo: Marla, Marcelinho, Paty, Jasão, Karen, Ilton, Angélica, Julio, Airton, Damien, Ryan, Luís, Niltão, Andréia, Cristian, Flavio Mussa, Rodrigo, Jaílton, Fer Bombonato, Fer Siqueira, Guilherme, Paulo, Luís Eduardo, Larissa e

ix

Fernandinha. Obrigado pelos bons momentos (chimarrão, cafezinho, lanches, bolos, geladas...) e pela imensa paciência que tiveram comigo.

Ao pessoal do Sobrado Ibirapueram, minha família aqui em Campinas: Indaia e Dudu, obrigado pela ótima convivência.

A todo pessoal do lab do Prof Fábio Gozzo: Amadeu Japa, Luizinho, Pilau, Alex e Alana. Valeu pelas inúmeras vezes que quebraram um galho para mim e também pelas boas conversas. Aos colegas da síntese orgânica que fazem a roda girar nos laboratórios do Prof. Coelho, Prof. Paulão, Prof. Pilli e Prof Dias. Obrigado pela enorme disponibildade nestes anos todos

Ao Prof. Paulo Miranda por sempre estar disposto a esclarecer dúvidas, falar sobre química, política e futebol.

Aos professores Ronaldo Pilli, Fabio Gozzo e Claudio Tormena pelas contribuições durante o exame de qualificação de área. Prof. Claudio, obrigado pelo treinamento no RMN. Prof. Ricardo Aparício, agradeço também por sua fundamental ajuda nas análises de Raio-X.

Aos técnicos do RMN, Soninha, Paula, Anderson e Gustavo e do lab de espectrometria de massas José, Rita e Priscila. Sem vocês, certamente não teria chegado aqui. Ao Ricardo do laboratório de purificação e ao Daniel da microscopia, muito obrigado nesta última fase do doutorado. Aos funcionários Cristiano, Nestor, Marcio, Moacir e Mario, por serem exemplo de compromisso e atitude prestativa.

Ao Instituto de Química, Unicamp, CNPq, pelos recursos humanos, infraestrutura e verba disponibilizada. À CAPES pela bolsa concedida nos primeiros meses do meu doutorado. À Pró-Reitoria de Pesquisa – FAEPEX pela concessão do auxílio ponte.

À FAPESP pela bolsa de doutorado e auxílio financeiro concedidos (Processo No 2008/00122-0).

Х

PABLO DAVID GRIGOL MARTINEZ

Curriculum Vitae

Formação Acadêmica/Titulação

2008- 2013 Doutor em Química Orgânica. Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, Campinas, SP. Título: Abordagens para a Síntese de Bases Esfingóides e Análogos da Bulgecinina. Enecarbamatos Endocíclicos como substrato na Organocatálise. Orientador: Prof. Dr. Carlos Roque Duarte Correia Bolsista: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo.

2002 - 2005 Mestre em Química Orgânica. Universidade Federal do Rio Gande do Sul, UFGRS, Porto Alegre, RS Orientador: Eduardo Rolim de Oliveira Título: Estudo da Adição de Aminas em Alcinos Ativados: Preparação de Intermediários Para a Síntese de Heterociclos Nitrogenados. Bolsista da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, CAPES, Brasil.

 1997 – 2002 Químico Industrial Universidade Federal do Rio Grande do Sul, UFRGS, Porto Alegre, RS. Título: Desenvolvimento de Resinas Termofixas Uréicas, Fenólicas e Melamínicas. Orientador: Sergio Mitzakoff. Bolsista: Synteko Produtos Químicos S A, SYNTEKO, Brasil.

EXPERIÊNCIA PROFISSIONAL

2006 - 2007Universidade Estadual de Campinas, Unicamp, Faculdade de Engenharia
Química, Campinas, SP.
Orientador: Profª Drª Maria Helena Andrade Santana
Titulo: Bioconjugação de α - interferon (α - IFN) com polietileno glicol
modificado.
Bolsista: Blau Farmacêutica S/A.

2005- 2006 Pesquisador Visitante
 Iowa State University, ISU, Estados Unidos. Departamento de Química.
 Orientador: Richard C. Larock
 Título: Cicloadição [3+2] entre Diazo compostos e Arinos.
 Bolsista: National Institutes of Health / Kansas University- Center of Excellence in Chemical Methodologies and Library Development.

2001-2002	Synteko Produtos Químicos A, Departamento de Desenvolvimento Industrial. Estágio. Orientador: Sergio Mitzakoff Título:Desenvolvimento de Resinas Termofixas Uréicas, Fenólicas e Melamínicas. Bolsista: Synteko Produtos Químicos S A
1997 – 2001	Universidade Federal do Rio Grande do Sul, UFRGS, Instituto de Química. Orientador: Eduardo Rolim de Oliveira Título: Alcinos Ativados para reação de Michael Bolsista: Fundação de Amparo à Pesquisa no Rio Grande do Sul – FAPERGS.

PRÊMIOS E TÍTULOS

2002	-	Honra ao Mérito: Aluno Destaque, Conselho Regional de Química da 5a
		Região.
1999	-	Prêmio Jovem Pesquisador do Salão de Iniciação Científica da UFRGS,
		Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
1999	-	Trabalho Destaque no IX Salão de Iniciação Científica, Universidade
		Federal do Rio Grande do Sul.

PRODUÇÃO CIENTÍFICA

Artigos

1. Liu, Zhijian; Shi, F.; Martinez, P. D. G.; Raminelli, C.; Larock, Richard C. Synthesis of Indazoles by the [3+2] Cycloaddition of Diazo Compounds with Arynes and Subsequent Acyl Migration. J. Org. Chem. 2008, 73, 219-226.

Patentes

2. Santana, M. H. A., Correia, C. R. D.; Gozzo, F. C.; Martinez, P. D. G.; Macedo, F. M.; Saito, E. Y. **Processo de produção de conjugados de interferon com óxidos de polialquilenos e seus usos.** Patente brasileira No PI0803944-5 depositada em 23/06/2008.

3. Santana, M. H. A., Correia, C. R. D.; Gozzo, F. C.; Martinez, P. D. G.; Macedo, F. M.; Saito, E. Y. **Processo de produção de carbonatos ativados de polialquileno e seus usos.** Patente brasileira No PI0804889-4 depositada em 22/08/ 2008.

RESUMO

emprego de enecarbamatos endocíclicos como substratos na 0 organocatálise foi avaliado na primeira parte deste trabalho. Explorou-se a ação catalítica de ácidos fosfóricos na reação de Friedel-Crafts envolvendo enecarbamatos di e trissubstiuídos como eletrófilos. Foram empregados indóis, furanos, naftol e sesamol como nucleófílos neste tipo de reação. Foi possível desenvolver um protocolo operacional simples e em condições brandas capaz de fornecer bons rendimentos. A diastereosseletividade observada com enecarbamatos trissubstituídos favoreceu o produto trans numa faixa de 2,7:1 até \geq 95:5. Usando ácidos fosfóricos quirais, a enantiosseletividade também foi verificada. atingindo-se excesso enantiomérico de 20% até o momento, fato que demonstra a potencialidade da metodologia.

Posteriormente, realizou-se um estudo sobre a preparação de aminoálcoois a pela hidrogenólise de 2-aril-3-epoxipirrolidinas. Esses substratos foram obtidos pela arilação de Heck-Matsuda em enecarbamatos derivados do ácido L-piroglutâmico como etapa chave. Observou-se que a estereoquímica dos substituintes da pirrolidina apresentou decisiva influência para as condições reacionais e rendimento da hidrogenólise, permitindo em alguns casos a clivagem de até duas ligações numa única reação. Os aminoálcoois obtidos a partir desta metodologia foram utilizados na síntese concisa da 2-epi-bulgecinina bem como de bases esfingóides exemplificada na síntese de análogo da esfingosina.

xiii

ABSTRACT

In the first part of this work, the use of endocyclic enecarbamates as substrates in organocatalysis was evaluated. The effect of phosphoric acids as catalysts in promoting Friedel-Crafts reactions involving di and trisubstituted enecarbamates as electrophiles was explored. Different arenes were employed as nucleophiles like indols, furans, naftol and sesamol. It was possible to develop a simple protocol with mild conditions and good yields. The diastereoselectivity observed with trisubstituted enecarbamates favored the *trans* product in a range of 2.7:1 to \geq 95:5. By using chiral phosphoric acids, the enantioselectivity achieved, so far, was 20% *ee*, evidencing the potentiality of this methodology.

Later, hydrogenolysis reactions over 2-aryl-3-epoxypyrrolidines were performed to prepare aminoalcohols. The key step to synthesize the former pyrrolidines was the Heck-Matsuda reaction of enecarbamates obtained from L-pyroglutamic acid. The stereochemistry of the substituents in the hydrogenolytic step did influence the experimental conditions and yields, allowing in some cases two bonds cleavage in one pot. The aminoalcohols prepared in this methodology were used in a short synthesis of 2-epibulgecinine and in preparation of sphingoid bases exemplified in the synthesis of sphingosine analogue.

ÍNDICE

Lista de Abreviaturas	xix
Lista de Esquemas	xxiii
Lista de Tabelas	xxvii
Lista de Figuras	xxviii

CAPÍTULO 1- ENECARBAMATOS COMO SUBSTRATOS NA ORGANOCATÁLISE1
1.1 Introdução
1.1.1 Reações Organocatalisadas – Uma Estratégia Antiga, Uma Via
Complementar
1.1.2 Classificação Da Organocatálise6
1.1.3 Reações Organocatalisadas Por Ácidos De Brønsted8
1.1.4 Ácidos Fosfóricos Derivados Do Binol: Catalisadores
"Privilegiados"12
1.1.4.1 Enaminas e Derivados Em Reações Organocatalisadas Por
Ácidos Fosfóricos16
1.2 Objetivos23
1.3 Resultados E Discussão25
1.3.1 Reação de Friedel-Crafts organocatalisada sobre enecarbamatos
endocíclicos: abordagem racêmica25
1.3.2 Diastereosseletividade da reação de Friedel-Crafts
organocatalisada: enecarbamato endocíclico trissubstituído47
1.3.3 Influência de organocatalisadores quirais na enantiosseletividade
da adição sobre enecarbamatos54
1.4 Conclusões63

Capítulo 2- Hidrogenólise de Epoxipirrolidinas na	Síntese	De
AMINOÁLCOOIS		.65
2.1 Introdução		.67
2.1.1 Reações mediadas por metais de transição - Pa	aládio co	mo
catalisador de destaque		.67
2.2 Objetivos		.91
2.3 Resultados E Discussão		.93
2.3.1 Preparação De Intermediários Chaves		.93
2.3.2 Hidrogenólise De Epoxipirrolidinas	1	.17
2.3.3 Aplicação Na Preparação De Derivados De Produtos	Naturais 1	.35
2.3.3.1 Síntese do epímero C-2 da-bulgecinina	1	.35
2.3.3.2 Síntese De Bases Esfingóides	1	.36
2.4 Conclusões	1	50
PARTE EXPERIMENTAL	1	53

LISTA DE ABREVIATURAS

9-BBN: 9-Borabiciclo(3.3.1)nonane

Å: angstrom (10^{-10}m)

ACDC: catálise assimétrica direcionada pelo contraíon (*asymmetric* counterion directed catalysis)

AL: ácido de Lewis

AMCPB: ácido *m*-cloroperbenzóico

APTS: ác *p*-toluenosulfônico

Ar: grupo arila genérico

ATFA: anidrido trifluoracético

ATR: Refletância Total Atenuada (attenuated total reflectance)

BINAP: 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil

Bn: benzil

Boc: terbutoxicarbonila

Boc₂O: diterbutildicarbonato

BOX: bisoxazolina

CAN: hexanitrato de amônio e cério^{IV}

catalisador de Lindlar: 5% Pd/CaCO₃ envenenado com Pb

Cbz: benziloxicarbonila

Cbz-Cl: cloroformiato de benzila

CCD: cromatografia em camada delgada

CLAE: cromatografia líquida de alta eficiência

COD: ciclooctadieno

Cp: ciclopentadienil

CTF: catalisador de transferência de fase

Cy: ciclohexila dba: dibenzilidenoacetona **DBAD**: azodicarboxilato de dibenzila **DBU**: 1,8-diazobicicloundec-7-eno DCE: 1,2-dicloroetano **DCM**: diclorometano **DEMS**: dietoximetilsilano **DIPEA**: diisopropiletilamina **DIPT**: tartarato de diisopropila **DMAP**: 4-(*N*,*N*-dimetilamino)piridina DMI: 1,3-dimetil-2-imidazolidinona **DMS**: dimetilsulfeto DTBMP: 2,4-diterbutil-4-metilpiridina DuPHOS: fosfolanos Dupont (fosfinas cíclicas de 5 membros introduzidos pela empresa Dupont) ee: excesso enantiomérico EI: ionização por elétrons **EM**: espectrometria de massas EMAR: espectrometria de massas de alta resolução equiv. : equivalente molar ESI: ionização por eletrospray FT: transformada de Fourier Ipc: isopinocanfenila IV: infravermelho **KHMDS**: bis(trimetilsilil)amideto de potássio MeI: iodeto de metila **MEM**: metoxietoximetil

Mes: 2,4,6-trimetilfenila

MEV: microscopia eletrônica de varredura

MOM: metoximetil

MP: material de partida

MR: mistura reacional

NBS: N-bromo succinimida

NHC: carbeno de N-heterociclo

NMO: N-óxido de N-Metilmorfolina

NMP: N-metil-2-pirrolidinona

OTf: triflato

OXONE: KHSO₅•0,5KHSO₄•0,5K₂SO₄.

Pd-PEPPSI-iPr:dicloro-[1,3-bis(diisopropilfenil)imidazolilideno)]-(3-cloropiridil)paládio(II)

PEPPSI: aprimoramento da preparação, estabilização e iniciação de precatalisador por piridina (*Pyridine-Enhanced Precatalyst Preparation, Stabilization and Initiation*)

PM: peneira molecular

ppm: partes por milhão

Pro: prolina

Py: piridina

PyrOX: piridiniloxazolina

Raney Ni: liga de Ni-Al finamente dividida

rd: razão diastereomérica

re: razão enantiomérica

Red-Al: alumínio bis(2-metoxietoxi) dihidreto de sódio

RMN: ressonância magnética nuclear

SEM: 2-(trimetilsilil)etoximetil

SOMO: orbital molecular semipreenchido (*single occupied molecular orbital*)

t.a.: temperatura ambiente

TADDOL = α , α , α , α -tetraaril-1,3-dioxolane-4,5-dimetanol

TBAB: brometo de tetrabutilamônio

TBAF: fluoreto de tetrabutilamônio

TBAI: iodeto de tetrabutilamônio

TBCA: ácido tribromoisocianúrico

TBDPS-Cl: cloreto de terbutildifenilsilila

TBS-Cl: cloreto de terbutildimetilsilila

TEMPO: N-óxido de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina

TFA: ácido trifluoracético

THP: tetrahidropirano

TIPS-Cl: cloreto de triisopropilsilila

TMG: *N*,*N*,*N*,*N*-tetrametilguanidina

TMS: trimetilsilila

TMS-Cl: cloreto de trimetilsilila

TON: número de ciclos realizados pelo catalisador (turnover number)

TPAP: perrutenato de tetra-n-propilamônio

TPS-Cl: cloreto de trifenilsilila

Tr: tritila

Trifosgênio: bis(triclorometil) carbonato

TRIP: hidrogenofosfato de 3,3'-bis(2,4,6-triisopropilfenil)-1,1'-binaftil-2,2'diil

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 – Reações enantiosseletivas catalisadas por Prolina
Esquema 2 - Reação de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert e seus modelos de estado de
transição propostos nas décadas de 70 e 805
Esquema 3 – Hidroaminação de dienos organocatalisada por ácidos ditiofosfóricos
Esquema 4 – Exemplos de catalisadores promotores de ligações de hidrogênio usados na
adição de HCN a aldeídos
Esquema 5 – Reação de Strecker enantiosseletiva organocatalisada
Esquema 6 – Reação de Diels-Alder enantiosseletiva catalisada por oxazaborolidina
catiônica11
Esquema 7 – Reação enantiosseletiva de Hetero Diels-Alder catalisada por TADDOL 11
Esquema 8 – Reação de Mannich organocatalisada por Ácido fosfórico quiral e proposta
do intermediário par iônico na reação de Mannich
Esquema 9 – Reação de Mannich direta organocatalisada15
Esquema 10 – Reação organocatalisada de Friedel-Crafts entre 2-metoxifurano e
arilaldiminas
Esquema 11 – Equilíbrio tautomérico imina=enamina
Esquema 12 – Reação de Mannich organocatalisada com enecarbamatos
Esquema 13 – a) Reação do tipo aza-ene organocatalisada por ácido de Brønsted. b)
bifuncionalidade do organocatalisador caracterizada pelas duas ligações de hidrogênio 19
Esquema 14 – Reação de Friedel-Crafts com enecarbamatos catalisada por <i>TRIP</i>
Esquema 15 – a) Reação do tipo aza-ene catalisada por ácido fosfórico derivado do
BINOL. b) bifuncionalidade do organocatalisador caracterizada pelas duas ligações de
hidrogênio
Esquema 16 – Redução de enamidas mediada pelo par ácido BINOL-fosfórico:ácido
acético
Esquema 17 – Sintese do Torcetrapib via reação de Povarov organocatalisada por ácido
tostórico quiral
Esquema 18 – Fluoração de enamidas com Selectfluor [®] catalisada por ácidos fosfóricos. 22
Esquema 19 – Proposta de formação de aciliminios a partir de enecarbamatos via ácido de
Brønsted
Esquema 20 – Ciclo catalitico da adição de alitrimetilisitano em enecarbamatos
endociclicos mediada por acidos de Brønsted.
Esquema 21 – Proposta de formação do lactamol 1.74 mediada por acido acetico
Esquema 22 – Tentativa de alilação organocatalisada
Esquema 23 – Proposta para a reação de Mukayama organocatalisada. A-H = fonte externa
de proton
Esquema 24 – Tentativa de adição de siliencieter sobre enecarbamato 1.70
Esquema $25 - a$) Mecanismo geral para acilação de Friedel-Crafts. b) Proposta de ciclo
catalitico para a Reação de Friedel-Crafts com o indol organocatalisada
Esquema 20 – Estrategia de Jacobsen <i>et al.</i> para controlar a regiosseletividade de pirróis 34
Esquema 21 – Reação organocatalisada de Friedel –Crafts entre o N-TBS indol e
enecarbamato 1.70

Esquema 28 – Preparação do enecarbamato 1.86
Esquema 29 - Efeito do grupo de proteção do indol na Reação de e Friedel - Crafts 35
Esquema 30 – Reação entre o 2-metilfurano e o enecarbamato 1.70 organocatalisada 30
Esquema 31 – Reação entre o 2-metilfurano e o enecarbamato 1.86
Esquema 32 – Autocondensação de enecarbamatos na formação de bis-pirrolidinas 37
Esquema 33 – Potencial sintético da pirrolidina 1.97
Esquema 34 – Proposta de preparação de aminonaftol via reação de Friedel-Crafts 47
Esquema 35 – Adição organocatalisado do sesamol ao enecarbamato 1.86
Esquema 36 – Preparação da N-tosil-2-pirrolina
Esquema 37 – Preparação do enecarbamato trissubstituído 1.112
Esquema 38 – Reação de Friedel-Crafts organocatalisada com enecarbamato
trissubstituído
Esquema 39 – Reação de Friedel-Crafts organocatalisada com β -naftol e o sesamol 5

Esquema 1 – Reação de oxidação de Wacker
Esquema 2 – Reação de Heck: a) tipos de mecanismo; b) regiosseletividade da reação de
acordo com o mecanismo envolvido71
Esquema 3 - a) Arilação de Heck-matsuda sobre olefinas acíclicas. b) Síntese do
rubrolídeo E
Esquema 4 – Arilação de Heck-Matsuda enantiosseletiva sobre olefinas acíclicas. (a)
Regiosseletividade. (b) Mecanismo de migração da dupla sobre a cadeia. (c) Escopo76
Esquema 5 – Síntese da (<i>R</i>)-Tolterodina
Esquema 6 – Síntese da Abamina e modelo para explicar a regiosseleção
Esquema 7 – Arilação de Heck-Matsuda enantiosseletiva sobre ciclopentenos
dissubstituídos
Esquema 8 – Instalação simultânea das unidades amina benzílica e dupla ligação via
arilação de Heck-Matsuda durante a síntese do C-Azanucleosídeo de Schramm80
Esquema 9 – Obtenção de pirrolidinas polihidroxiladas a partir de 2-aril-3-pirrolinas81
Esquema 10 – Exemplos de hidrogenólise da ligação benzílica C-N
Esquema 11 – Exemplos da permanência da ligação benzílica em reações mediadas por H ₂
e Pd
Esquema 12 – 3,4-Epoxipirrolidinas como precursores de aminoálcoois via reação
hidrogenólise
Esquema 13 – Síntese da <i>erithro</i> esfinganina.HCl 2.99
Esquema 14 – Síntese da <i>erithro</i> esfinganina e clavaminol H
Esquema 15 – Síntese da L <i>-threo</i> esfingosina
Esquema 16 – Síntese da bulgecinina descrita por Burger e Fehn
Esquema 17 – Síntese da bulgecinina relatada por Burke
Esquema 18 – Síntese da bulgecinina descrita por Trost
Esquema 19 - Hidrogenólise sobre epoxipirrolidinas obtidas a partir da arilação de Heck-
Matsuda em enecarbamatos endocíclicos
Esquema 20 – Mecanismo geral de diazotação de anilinas
Esquema 21 – Diazotação da <i>p</i> - ^{<i>n</i>} octilanilina

Esquema 22 – Redução do ácido piroglutâmico	96
Esquema 23 – Proteção da hidroxilactama 2.151	97
Esquema 24 – Proteção do nitrogênio na lactama 2.152.	97
Esquema 25 – Preparação do enecarbamato 2.155	98
Esquema 26 – Proposta de mecanismo para a arilação de Heck-Matsuda	em
enecarbamatos.	102
Esquema 27 – Etapas de inserção regio e estereosseletiva e eliminação sin na arilação	o de
Heck-Matsuda sobre o enecarbamato endocíclico 2.155.	103
Esquema 28 – Reação de desproteção do éter de silício com TBAF	106
Esquema 29 – Tentativa de arilação com p-octilbenzenodiazônio	109
Esquema 30 – Nova estratégia para incorporação da cadeia de hidrocarboneto	109
Esquema 31 – Diastereosseletividade esperada na epoxidação na 3-pirrolina 2.156a	112
Esquema 32 – Remoção do grupo protetor t-butildimetilsilil com TBAF.	113
Esquema 33 – Efeito direcionador sin de hidroxila homoalílica na epoxidação	com
perácidos	113
Esquema 34 - Epoxidação do produto da arilação de Heck-Matsuda contendo hidro	oxila
livre	114
Esquema 35 – Rotas distintas para preparação da epóxi pirrolidina 2.163b	114
Esquema 36 – Epóxido α obtido via formação de bromoidrina	115
Esquema 37 – Tentativas de bromação da 3-pirrolina 2.156a e 2.158a com NBS e TB	CA.
	115
Esquema 38 – Síntese do aza-análogo do goniotalesdiol 2.170	116
Esquema 39 – Epoxidação da 3-pirrolina <i>cis</i> 2.169b com Oxone [®] e CF ₃ C(O)CH ₃	116
Esquema 40 – Mecanismo de epoxidação mediado por Oxone [®] e $CF_3C(O)CH_3$	117
Esquema 41 – Síntese da (+)-preussina (2.184) descrita por Bach e colaboradores	117
Esquema 42 – Possíveis cetais oriundos da hidrogenólise de 2.163b	119
Esquema 43 – Proposta para o ciclo da hidrogenólise de epóxidos catalisada por pal	ádio
	126
Esquema 44 – Obtenção do aminodiol 2.160	126
Esquema 45 – Hidrogenólise da aril pirrolidina 2.190 . Rendimento determinado por R	MN
¹ H com padrão interno 3,5-bis(trifluormetil)-1-bromo-benzeno	130
Esquema 46 – Diidroxilação da 3-pirrolina <i>trans</i> 2.158a com K_2OsO_4 catalítico e NI	MO.
	134
Esquema 47 – Acetilação da pirrolidina 2.190	135
Esquema 48 – Degradação oxidativa da fenila no composto 2.193	135
Esquema 49 – Tentativas de abertura seletiva do epóxido 2.163b com diferentes hidro	etos.
-	136
Esquema 50 – Obtenção do δ -aminoácido 2.197	137
Esquema 51 – a) Oxidação de Ru ^{m} a Ru ^{m} mediada por NalO ₄ . b) Mecanismo) da
oxidação Lemieux-von Rudloff	138
Esquema 52 – Redução do ácido carboxílico 2.197 com BH_3 DMS	138
Esquema 53 – Mecanismo de redução de ácidos carboxílicos com BH_3	139
Esquema 54 – Proposta de interação 1,4 entre tosilatos e organocupratos	139
Esquema 55 – Tosilação do álcool primário 2.215.	140
Esquema 56 – Bromação do tosilato 2.216 na tentativa de alquilação catalisada por co	bre.
	141

Esquema 57 – Tentativa de vinilação mediada por cobre do tosilato 2.216.	141
Esquema 58 – a) Ciclo catalítico de acoplamento alquil-alquil (direita) e ciclo comp	oetitivo
de β-eliminação de hidrogênio (esquerda). b) Pré-catalisadores do tipo PEPPSI ("Py	ridine-
Enhanced Precatalyst Preparation, Stabilization and Initiation")	143
Esquema 59 – Acoplamento de Negishi empregado na síntese do ácido α-merom	icólico
descrita por Berreta e Coxon.	144
Esquema 60 – a) Síntese do estearato de etila via acoplamento de Negishi mediada p	or Pd-
PEPPSI. b) espectro de massas do estearato de etila sintetizado	144
Esquema 61 – Preparação do brometo 2.218.	145
Esquema 62 – Tentativa de acoplamento de Negishi	145
Esquema 63 – Acoplamento de Negishi relatado por Chida	146
Esquema 64 – Diproteção da amina 2.196 com Boc ₂ O.	146
Esquema 65 – Obtenção do tosilato 2.237 a partir do areno 2.234.	147
Esquema 66 – Obtenção da olefina 2.239 via eliminação de seleneto	148
Esquema 67 – Obtenção de análogo da treo esfingosina de 20 carbonos	148
Esquema 68 - Alilação de derivados da serina na obtenção de 2-amino-1,3-diols	149

LISTA DE TABELAS

Capítulo 1

Tabela 1 - Modos de ativação de organocatalisadores propostos por MacMillan	9
Tabela 2 - Adição de aliltrimetilsilano sobre o enecarbamato 1.70 mediada por áci	do de
Brønsted	26
Tabela 3 - Efeito das condições reacionais na adição de Friedel-Crafts com indol	32
Tabela 4 - Otimização da Reação de Friedel-Crafts com 2-metilfurano	38
Tabela 5 - Reação de Friedel Crafts organocatalisada com 2-metoxifurano	41
Tabela 6 – Otimização da reação entre 2-naftol e o enecarbamato 1.86	43
Tabela 7 - Otimização da reação de Friedel-Crafts sobre Ts-enecarbamato 1.109	46
Tabela 8 - Reação Aza-Friedel-Crafts catalisada por (+)-TRIP (1.10f)	55
Tabela 9 - Efeito do organocatalisador quiral na Reação de Friedel-Crafts entre	Cbz-
enecarbamato 1.86 e 2-metilfurano	56

Tabela 1 – Primeiros exemplos da reação de Heck-Matsuda72
Tabela 2 – Arilação de Heck com sais de diazônio tetrafluorboratos sobre o eteno
Tabela 3 - Efeito do sal de diazônio na diastereosseletividade da reação de Heck-Matsuda
Tabela 4 - Efeito dos substituintes de proteção na diastereosseletividade da reação de
Heck-Matsuda
Tabela 5 – Otimização para reação de Heck-Masuda com o enecarbamato 2.155
Tabela 6 – Estudo metodológico da epoxidação do aduto de Heck 2.156a110
Tabela 7 – Hidrogenólise e abertura de epóxido da pirrolidina 2.163b 118
Tabela 8 – Comparação entre as sequências de obtenção de aminodiol 2.160127
Tabela 9 – Condições da hidrogenólise do epóxido-α 2.172
Tabela 10 – Composição química dos catalisadores de Pd/C 10%m/m Aldrich® e Acros®.
Tabela 11 – Condições da reação de Hidrogenólise para o triol cis 2.191b134

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Exemplos selecionados de organocatalisadores
Figura 2 – Mecanismos de atuação da organocatálise propostos por Berkessel e Groger7
Figura 3 – Subdivisão da catálise mediada por ácidos de Brønsted
Figura 4 – Catalisadores "privilegiados" com eixo de simetria <i>C</i> ₂ 13
Figura 5 - Características estruturais de organocatalisadores de ácidos de Brønsted
orgânicos14
Figura 6 - Exemplos de reações organocatalisadas por ácidos fosfóricos derivados do
BINOL17
Figura 7 – Escala de nucleofilicidade (<i>N</i>) desenvolvida por Mayr28
Figura 8 – Espectros de RMN 1H dos produtos da reação de Friedel Crafts
organocatalisada entre indol e o enecarbamato 1.70. (a) Composto 1.79. (b) Composto não
identificado
Figura 9 – Determinação do rendimento por RMN ¹ H do produto bruto da reação de
Friedel-Crafts organocatalisada com 2-metilfurano e enecarbamato 1.86
Figura 10 – Espectro de RMN ¹ H do composto 1.103: a) 250MHz, CDCl ₃ , 25°C. b)
250MHz, DMSO d ^o , 25 ^o C. c) 250MHz, DMSO d ^o , 120 ^o C44
Figura 11 – Comparação dos deslocamentos químicos de C3 entre Ts-enecarbamato e Cbz-
enecarbamato
Figura 12 – Espectro de RMN ¹ H da pirrolidina 1.113 (mistura <i>cis/trans</i>) (b) espectros de
RMN ¹ H da pirrolidian 1.113 a diferentes temperaturas. (c) Expansão do espectro de RMN
¹ H da pirrolina 1.113
Figura 13 – Trajetória preferencial de adição do nucleófilo sobre o acilimínio 1.114 50
Figura 14 – Interações entre organocatalisador e enecarbamatos trissubstituídos51
Figura 15 – Determinação da diastereosseletividade das reações de Friedel-Crafts pelo
dupleto das metilas no espectro de RMN ¹ H. (a) nucleófilo 2-naftol (CDCl ₃ , ta, 250MHz).
(b) nucleófilo sesamol (CDCl ₃ , ta, 500MHz)53
Figura 16 – Estrutura do composto 1.113 determinada por difração de raios X54
Figura 17 – Organocatalisadores homoquirais de ácido fosfórico
Figura 18 – Proposta de interação intramolecular responsavel pelo aumento de acidez do
grupo $\mathrm{RO}_2\mathrm{P}(\mathrm{O})\mathrm{OH}$.
Figura 19 – Analise de cromatografia gasosa da reação entre o enecarbamato 1.86 e o 2-
metilifurano organocatalisada. a) racemica. b) via acido fosforico 1.10
Figura $20 - a$) Conformação do acido fosforico derivado do BINOL. <i>b</i>) Modelo de estado
de transição para a reação de Friedel-Crafts mediada por BINOL-acido fosforico proposto
por Goodman e Simon
Figura 21 – Transformações enantiosseletivas sem assistencia de interações covalentes: a)
redução enantiosseletiva de enais com acido de Brønsted quirai. D) alquilação
estereosseletiva de bases de Schill mediada por catalisador de transferencia de fase (CTF).
Eigure 22 a) Modele de estado de transição proposto por Goodman o Simón h) Proposto
Figura $22 - a$) Modelo de estado de transição proposto por Goodinan e Simon. D) Proposta da par jônica descrita por List na apovidação da apois, a) Proposta da par jônica destrica destri
trabalho
u avaiiiv01

Figura 1 - Processos fundamentais que envolvem as transformações mediadas pelo
paládio
Figura 2 – Desenvolvimento da Reação de Heck
Figura 3 – Exemplos da reação de Heck-Matsuda no grupo de Correia
Figura 4 – Equilíbrio entre os esfingolípídeos <i>in vivo</i>
Figura 5 – Exemplos de síntese de bases esfigóides a partir da serina e derivados
Figura 6 – Estrutura das bulgecinas e da aglicona bulgecinina
Figura 7 – Análise retrossintética para a síntese de aminoálcoois envolvendo 2-aril-3-
pirrolinas como precursores de epoxipirrolidinas
Figura 8 – Estabilização por conjugação da metoxila
Figura 9 – Diferenças estruturais e espectroscópicas de interações agósticas e não agósticas
Figura 10 – Espectro de RMN ^{$^{\circ}$} H da ³ -pirrolina 2.156
Figura II – Análise de cromatografia gasosa e espectro de massas do produto arilado
2.156.
Figura 12 – Espectros de RMN [•] H e de nOe. a) pirrolina <i>cis</i> 2.158b . b) pirrolidina <i>trans</i> 2.158a
Figura 13 – Comparação dos espectros RMN ¹ H da 3-pirrolina 2.156a e o produto da sua
epoxidação111
Figura 14 - (a) Conformação mais estável para o cetal de 2.188 obtido por cálculo
computacional (B3LYP/6-31+G*). (b) Diferença de deslocamento químico das metilas de
um acetonídeo pelo efeito anomérico120
Figura 15 – Espectro de APT do cetal preparado a partir do produto da hidrogenólise de
2.163b
Figura 16 – Espectro de HSQC do cetal preparado a partir do produto da hidrogenólise de 2.163b
Figura 17 – (a) Espectro de COSY do cetal preparado a partir do produto da hidrogenólise
de 2.163b . (b) Resultados das correlações entre os hidrogênios
Figura 18 – Interação em 2,3-epoxiálcoois na presença de ácidos de Lewis e proposta de
distorção do epóxido ocasionada pela ligação de hidrogênio124
Figura 19 – Orientação espacial dos orbitais híbridos $p e sp^2$ de um carbono do
ciclopropano. b) Orbitais moleculares de Walsh do ciclopropano125
Figura 20 – Estruturas de raio X do aminoálcool 2.189 e pirrolidina 2.190
Figura 21 - Análises de microscopia eletrônica de varredura dos catalisadores Pd/C
10%m/m Aldrich® e Acros®131
Figura 22 – Estrutura da bulgecinina

CAPÍTULO 1- ENECARBAMATOS COMO SUBSTRATOS NA Organocatálise

1.1 INTRODUÇÃO

1.1.1 REAÇÕES ORGANOCATALISADAS – UMA ESTRATÉGIA ANTIGA, UMA VIA Complementar

Atualmente a área de organocatálise tem dividido, com as estratégias enzimática e organometálica (mais tradicionais e por isso mais aprimoradas), o desenvolvimento da catálise assimétrica de modo a complementá-las. É um tipo de abordagem que compreende as reações mediadas por pequenas moléculas constituídas basicamente por carbono, hidrogênio, nitrogênio, oxigênio, fósforo e enxofre onde o sítio catalítico reside necessariamente sobre estes átomos (Figura 1).



Figura 1- Exemplos selecionados de organocatalisadores.

A organocatálise surgiu como uma estratégia inspirada nas transformações enantiosseletivas encontradas nos sistemas vivos (que em geral não emprega metais de transição) tentando mimetizá-los pelo uso de pequenas moléculas como "versões reduzidas das enzimas". Foi amparada também pelos trabalhos de Knoevenagel, que relatou a condensação aldólica entre malonatos e β -cetoésteres com aldeídos catalisadas por aminas primárias e secundárias.¹ Neste sentido, Jacobsen, apropriadamente, denominou o aminoácido prolina como a "enzima mais simples" ao relatar a grande enantiosseletividade observada pelo seu uso na reação de aldol (Esquema 1).²



Esquema 1 - Reações enantiosseletivas catalisadas por Prolina

Apesar dos primeiros relatos do uso de organocatalisadores quirais terem aparecido na literatura no início do século XX,³ apenas exemplos isolados foram descritos até os anos 50. Já nas décadas de 70 a 90 ocorreu um período de

¹ Knoevenagel, E. Ber. Dtsch. Chem. Ges. **1896**, 29, 172–174.

² Movassaghi, M.; Jacobsen, E. N. *Science* **2002**, *298*, 1904–1905.

³ G. Bredig, W. S. Fiske, *Biochem. Z.* **1912**, 7.

maturação destas reações. Mas somente em 2000 a organocatálise passou a ser uma área de grande desenvolvimento e constituída de reações poderosas (aldol, Diels-Alder, Mannich, Strecker, ...). Isso ocorreu devido ao processo de identificação do mecanismo geral de atuação dos organocatalisadores. Assim deixou-se de ver as reações por eles mediadas como exemplos isolados e pouco abragentes. A reação de Eder-Sauer-Wiechert-Hajos-Parrish é um exemplo da necessidade de se propor um mecanismo consistente para que ocorra o desenvolvimento de uma metodologia (Esquema 2).⁴ Esta reação, que fez uso da prolina como catalisador, foi pouco expandida pela comunidade científica até o final da década de 90. Este fato provavelmente aconteceu pela incerteza sobre seu mecanismo e sua aplicabilidade a outros substratos carbonílicos.⁵



Esquema 2- Reação de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert e seus modelos de estado de transição propostos nas décadas de 70 e 80.

⁴ (a) Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. Angew. Chem., Int. Ed. **1971**, 10, 496–497. (b) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. J. Org, Chem. **1974**, 39, 1615-1621.

⁵ Barbas refere-se à lentidão para que o mecanismo da reação de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert seja elucidado como um exemplo de compartimentalização científica entre bioquímicos e químicos orgânicos. Mesmo sendo conhecido que aldolases do tipo I catalisavam a reação de aldol enantiosseletiva envolvendo equilíbrio imínio/enamina, a percepção de que a prolina poderia converter compostos carbonílicos em nucleófilos úteis não ocorreu simultaneamente. Ver: Barbas, C. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 42–47.

O estabelecimento de modos de atuação generalizados, entretanto, não seria suficente para induzir um crescimento exponencial de trabalhos nesta área se não houvesse benefícios. Sem a intenção de substituir, mas de estar entre as duas categorias de catálise, a organometálica e a enzimática, organocatalisadores tem a vantagem de serem mais robustos, comercialmente disponíveis ou facilmente preparados a partir de reagentes simples e de baixa toxicidade. Uma característica que também merece destaque é a baixa especificidade de substratos. Além disso permitem fáceis processos de triagem e modulação. Estas qualidades podem ser observadas na estabilidade frente à umidade, oxigênio ou temperatura por exemplo. Além disso, a demanda por compostos livres de contaminantes metálicos (fármacos, agroquímicos, perfumaria) faz dos organocatalisadores compostos atrativos na preparação de substâncias de interesse.

1.1.2 CLASSIFICAÇÃO DA ORGANOCATÁLISE

Berkessel e Gröger⁶ retomaram a divisão descrita para a organocatálise de acordo com os mecanismos de atuação proposta entre as décadas de 20 e 40: os que envolvem a formação de adutos covalentes e os não-covalente (Figura 2).

⁶ Berkessel, A.; Groger, H. Asymmetric organocatalysis Wiley-VCH, Weinheim, 2005.



Figura 2-Mecanismos de atuação da organocatálise propostos por Berkessel e Groger. *Fragmentos em azul correspondem ao organocatalisador.*

MacMillan atribuiu uma classificação mais específica conforme o modo de ativação, indução e reatividade.⁷ Segundo o autor,

"Um modo de ativação genérico descreve a espécie reativa que participa em diferentes tipos de reações com consistente alta enantiosseletividade (diferentemente de uma ou duas transformações). Tais espécies reativas provém da interação de um único catalisador quiral com um grupo funcional básico (cetona, aldeído, alceno, imina) em uma maneira altamente organizada e previsível."

Inicialmente o autor identificou cinco modos de ativação: via enamina, via imínio, via *SOMO* (do inglês: *single ocupied molecular orbital*), via ligação de hidrogênio, e via contraíon (Tabela 1).

Apesar de facilitado triagem planejamento de ter a e novos organocatalisadores, esta classificação precisa ser constantemente atualizada, pois não inclui reações de transferência acílica e Baylis-Hillman, por exemplo. Talvez a divisão que melhor abranja os mecanismos de atuação foi a proposta por List. Este divide a organocatálise em 4 tipos: mediada por ácido de Brønsted, por base de Brønsted, por ácido de Lewis e por base de Lewis. Pode-se exemplificar a abrangência desta última classificação, com a recente metodologia de

⁷ MacMillan, D. W. C. *Nature* **2008**, *455*, 304-308.
hidroaminação enantiosseletiva de dienos e alenos com ácidos ditiofosfóricos desenvolvida por Toste (Esquema 3).⁸ Esta é facilmente qualificada como sendo mediada por base de Lewis.



R = 10-(2,4,6-(CH₃)₃-C₆H₂)-9-antracenil

Esquema 3- Hidroaminação de dienos organocatalisada por ácidos ditiofosfóricos

1.1.3 REAÇÕES ORGANOCATALISADAS POR ÁCIDOS DE BRØNSTED

Dentre as diferentes estratégias em organocatálise, as que empregam ácidos de Brønsted capazes de formar ligações de hidrogênio ou protonar substratos formando espécies carregadas possuem extensa aplicação. Embora fosse conhecido o uso de ligações de hidrogênio como ferramenta sintética empregada pelas enzimas, por muito tempo se considerou que ligações de hidrogênio fossem ineficazes para ativar substratos ou criar ambientes rígidos capazes de transmitir efetivamente informação quiral.

⁸ Shapiro, N. D.; Rauniyar, V.; Hamilton, G. L.; Wu, J.; Toste, F. D. *Nature* **2011**, 470, 245-249.

Modo de ativação	Substratos	Exemplo de catalisador	Intermediário reativo	Exemplos de reações
ENAMINA	R R R'	Ph Ph H OTMS 1.14	Ar Ar OTMS R	 Aldol Mannich Michael Intramolecular α-funcionalização de carbonilas
IMÍNIO	R R'	Ph N H 1.15	Ph N-Me R-R' R'	 Diels–Alder Reação 1,3-dipolar Reação de Michael Ciclopropanação Epoxidação, aziridinação
SOMO [*]	R	Ph N H H 1.16	Ph N-Me tBu R	 α-Alilação α-Enolação α-Vinilação α-Heteroarilação
LIGAÇÃO DE HIDROGÊNIO	R R' X = 0, NR"	Phum N Ph N N Ph H 1.17	$\begin{array}{c} Ph''''' \\ Ph''''' \\ N \\ H \\ H \\ X \\ Nu' \\ R \\ R' \\ R' \end{array} Ph$	 Nitroaldol Reação de Strecker Reação de Mannich cianosililação de cetonas Reação Pictet–Spengler Aminação Redutiva
CONTRAÍON	Compostos passíveis de formar intermediários carregados	Ar Br H H H H H	Ar N Substrato [©]	 Redução de iminas Aminação redutiva Alquilação de enolatos Adição em oxocarbênios

Tabela 1 - Modos de ativação de organocatalisadores propostos por MacMillan

* *single ocupied molecular orbital* = orbital molecular semipreenchido

A mudança desta percepção equivocada não foi um processo rápido, pois ao longo do séc XX apenas alguns exemplos que contrariaram este paradigma foram relatados. Bredig e Fiske,³ em 1912, foram os primeiros a revelar o potencial das ligações de hidrogênio na adição de HCN ao benzaldeído em catálise enantiosseletiva ainda que de maneira muito incipiente. O trabalho de Inoue⁹ e posteriormente de Lipton¹⁰ também demonstraram que moléculas pequenas, como dipeptídeos, podiam simular a atividade catalítica enantiosseletiva de enzimas, fazendo uso de ligações de hidrogênio. Estes relatos, no entanto, ainda demonstraram reduzido escopo (Esquema 4).





Esquema 4 – Exemplos de catalisadores promotores de ligações de hidrogênio usados na adição de HCN a aldeídos.

A introdução das ligações de hidrogênio como modo de ativação, de maneira ampla e efetiva, ocorreu em 1998 quando Jacobsen relatou a reação de Strecker enantiosseletiva em aldiminas empregando organocatalisadores baseados numa porção tiouréia e base de Schiff (Esquema 5).¹¹

⁹ Oku, J.; Inoue, S. J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1981, 229–230.

¹⁰ Iyer, M. S.; Gigstad, K. M.; Namdev, N. D.; Lipton, M. J. Am. Chem. Soc. **1996**, 118, 4910–4911.

¹¹ Sigman, M. S.; Jacobsen, E. N. J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 4901-4902.



Esquema 5 – Reação de Strecker enantiosseletiva organocatalisada

Corey, em 2002, com oxazaborolidinas catiônicas¹² (Esquema 6) e Rawal, em 2003, com dióis da classe TADDOL¹³ (Esquema 7), foram pioneiros no uso de catalisadores orgânicos capazes de efetuar ligações de hidrogênio e promover reações pericíclicas, exclusividade, até então, de ácidos de Lewis baseados em metais de transição. Estes exemplos novamente sinalizavam o grande potencial das ligações de hidrogênio como mediadores da catálise enantiosseletiva, um campo que se acreditava pertencer somente às enzimas e anticorpos catalíticos.



Esquema 6 – Reação de Diels-Alder enantiosseletiva catalisada por oxazaborolidina catiônica



Esquema 7- Reação enantiosseletiva de Hetero Diels-Alder catalisada por TADDOL

¹² Corey, E. J.; Shibata, T.; Lee, T. W. J. Am. Chem. Soc. **2002**, 124, 3808–3809.

¹³ Huang Y.; Unni A. K.; Thadani A. N.; Rawal, V. H. Nature 2003, 424, 146.

Com o desenvolvimento desta nova estratégia de organocatálise, Akiyama sugeriu a subdivisão da catálise mediada por ácidos de Brønsted nas seguintes categorias: ácida geral e ácida específica.¹⁴ Enquanto a primeira implica na ativação do substrato por ligação de hidrogênio no estado de transição, a segunda refere-se a uma (quase) completa transferência do próton no sentido catalisador—substrato de modo que o p K_a dos ácidos que participam da catálise ácida geral são maiores que os da específica.



Figura 3 – Subdivisão da catálise mediada por ácidos de Brønsted.

1.1.4 ÁCIDOS FOSFÓRICOS DERIVADOS DO BINOL: CATALISADORES "PRIVILEGIADOS"¹⁵

Apesar do vasto número de catalisadores desenvolvidos (tanto organometálicos como orgânicos), apenas um pequeno conjunto é capaz de mediar reações cujos mecanismos sejam completamente diferentes. Estas moléculas, por terem um escopo de aplicação mais variado foram chamadas de "catalisadores privilegiados".¹⁶ Além disso, atuam sobre um número maior de substratos mantendo os altos níveis de estereosseletividade. Este comportamento é de extremo

¹⁴ Akiyama, T.; Itoh, J.; Fuchibe, K. Adv. Synth. Catal. 2006, 348, 999-1010.

¹⁵ Recentes revisões sobre ácidos fosfóricos quirais: a) Akiyama, T. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5744-5758. b) Terada, M. *Chem. Commun.* **2008**, 4097-4112. c) Adair, G.; Mukherjee, S.; Benjamin List, B. *Aldrichimica Acta*, **2008**, *41*, 31-39.

¹⁶ Yoon, T. P.; Jacobsen, E. N. Science **2003**, 299, 1691-1963.

valor em um planejamento sintético, pois a interação reagente↔catalisador pode ser previsto mais facilmente.

Uma análise mais cuidadosa revela que a maior parte destes catalisadores possui um eixo de simetria C_2 em sua estrutura. Este elemento reduz a quantidade de conformações no estado de transição tendo um efeito benéfico na enantiosseletividade, pois o número de arranjos possíveis é reduzido (Figura 4).¹⁷



Figura 4 – Catalisadores "privilegiados" com eixo de simetria *C*₂.

Em 2004, aproveitando as vantagens do BINOL (**1.32**) em apresentar um eixo de rotação C_2 , Akiyama¹⁸ e Terada¹⁹ relataram, de maneira independente, o uso dos ácidos fosfóricos derivados deste diol como um organocatalisador extremamente eficaz. Além da bifuncionalidade do grupo ácido RO₂P(O)OH, este foi escolhido por apresentar p K_a adequado (~2) e estabelecer ambientes quirais mais estáticos, principalmente nos derivados cíclicos, e mais próximos do centro reativo, características que são reduzidas em ácidos sulfônicos ou carboxílicos (Figura 5).

¹⁷ Pfaltz, A.; Drury III, W. J. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2004, 101, 5723-5726.

¹⁸ Akiyama, T.; Itoh, J.; Yokota, K.; Fuchibe, K. Angew. Chem., Int. Ed. 2004, 43, 1566-1568

¹⁹ Uraguchi, D.; Terada, M. J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 5356-5357.



Figura 5 – Características estruturais de organocatalisadores de ácidos de Brønsted orgânicos

Akiyama, encorajado pelos resultados prévios em que HBF₄ promovia reações de Mannich²⁰ e aza-Diels-Alder,²¹ relatou a reação de Mannich entre aldiminas e sililcetenoacetais com altos níveis de enantiosseletividade organocatalizado por Binol- acído fosfórico (Esquema 8).¹⁸ Neste trabalho, perceberam a importância de introduzir grupos volumosos nas posições 3 e 3' do esqueleto BINOL. Esta modificação permitiu transmitir melhor a informação quiral do eixo estereogênico durante a transferência do próton ao substrato. Como os resultados mostraram que os melhores solventes empregados eram os aromáticos, os autores sugeriram que meios reacionais de baixa constante dielétrica podiam deixar o estado de transição mais compacto, visto que tanto o substrato quanto o catalisador iriam sofrer polarização após estabelecimento da ligação de hidrogênio.

²⁰ Akiyama, T.; Takaya, J.; Kagoshima, H. *Synlett* **1999**, *1999*, 1045-1048.

²¹ Akiyama, T.; Takaya, J.; Kagoshima, H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7831–7834.



Esquema 8 – Reação de Mannich organocatalisada por Ácido fosfórico quiral e proposta do intermediário par iônico na reação de Mannich.

Por sua vez, Uraguchi e Terada,¹⁹ publicaram um trabalho sobre reação de Mannich direta entre acetilacetona e *N*-Boc-arilaldiminas também organocatalisada por ácidos fosfóricos derivados do BINOL (Esquema 9). De modo semelhante aos resultados de Akiyama, Terada também observou a necessidade de presença grupo volumoso na posição 3 das naftilas para alcançarem altos *ee*.



Esquema 9 – Reação de Mannich direta organocatalisada

Uma reação que tem merecido grande destaque é a de Friedel-Crafts. Em 2004, Terada e colaboradores, desenvolveram um protocolo para a alquilação do 2-metoxifurano com *N*-Boc. (Esquema 10).²²

²² Uraguchi, D.; Sorimachi, K.; Terada, M. J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 11804-11805.



Esquema 10 – Reação organocatalisada de Friedel-Crafts entre 2-metoxifurano e arilaldiminas.

Além destes exemplos outras transformações via ativação eletrofílica por ácidos de Brønsted tem sido relatadas, como reações de Diels-Alder, Strecker, aldol, reduções 1,4 e 1,2, epoxidação sendo exemplificadas na Figura 6.

1.1.4.1 ENAMINAS E DERIVADOS EM REAÇÕES ORGANOCATALISADAS POR Ácidos Fosfóricos

O emprego de enaminas ou enamidas e enecarbamatos como substitutos de iminas pode constituir-se um modo muito similar às tranformações sobre iminas mediadas por ácidos de Brønsted previamente descritas. Isto decorre do fato de enaminas e iminas serem formas tautoméricas, portanto interconversíveis entre si (Esquema 11).



Esquema 11 – Equilíbrio tautomérico imina=enamina



Figura 6 – Exemplos de reações organocatalisadas por ácidos fosfóricos derivados do BINOL.

Como se observa no Esquema 11, derivados de enaminas apresentam a vantagem de sofrerem duas transformações numa estratégia em cascata: adição sobre um eletrófilo e posterior ataque de um nucleófilo. Neste sentido podem se tornar substratos mais versáteis se comparadas às correspondentes iminas.

Em 2006, Terada fez uso da reação de Mannich com enecarbamatos para obter 1,3-diaminas (Esquema 12).²³ De modo impressionante, desenvolveram condições reacionais capazes de permitir valores de TON de ~1700 (relação substrato:catalisador de 2000:1). Neste trabalho demonstraram que a eficiência catalítica em reações organocatalisadas também pode atingir níveis similares àquelas mediadas por metais de transição.



Esquema 12 – Reação de Mannich organocatalisada com enecarbamatos

De modo similar, o mesmo grupo²⁴ utilizou enecarbamatos como nucleófilos em reações do tipo aza-ene. A ativação mediada pelo organocatalisador, entretanto ocorreu sobre o glioxalato de etila, sendo este o primeiro exemplo de aldeído complexado com ácidos fosfóricos derivados de BINOL. Cálculos computacionais indicaram que o catalisador atua de maneira bifuncional através de duas ligações de hidrogênio (Esquema 13).

²³ Terada, M.; Machioka, K.; Sorimachi, K. Angew. Chem. Int. Ed. 2006, 45, 2254–2257.

²⁴ Terada, M.; Soga, K.; Momiyama, N. Angew. Chem. Int. Ed. 2008, 47, 4122-4125.



Esquema 13 -a) Reação do tipo aza-ene organocatalisada por ácido de Brønsted. b) bifuncionalidade do organocatalisador caracterizada pelas duas ligações de hidrogênio.

Em 2007, novamente Terada descreveu a reação entre indóis e enecarbamatos acíclicos com elevados valores de *ee* (Esquema 14).²⁵



Esquema 14 – Reação de Friedel-Crafts com enecarbamatos catalisada por TRIP.

A reação de Friedel-Crafts com indóis relatada por Terada teve seu escopo aumentado pelo trabalho de Zhou e colaboradores.²⁶ Após extensa otimização das condições reacionais, foi possível preparar centros quaternários com excelentes

²⁵ Terada, M.; Sorimachi, K. J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 292-293.

²⁶ Jia, Y.-X.; Zhong, J.; Zhu, S.-F.; Zhang, C.-M.; Zhou, Q.-L. Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 46, 5565–5567.

rendimentos e excessos enantioméricos empregando enamidas provenientes de arilmetilcetonas (Esquema 15).



Esquema 15- a) Reação do tipo aza-ene catalisada por ácido fosfórico derivado do BINOL. b) bifuncionalidade do organocatalisador caracterizada pelas duas ligações de hidrogênio.

Em 2009, Antilla e Li desenvolveram a reducão de enamidas catalisada por um sistema com dois ácidos de Brønsted, um quiral e outro aquiral (Esquema 16).²⁷ Esta metodologia, permitiu a obtenção de aminas livres pela desproteção do grupo acetila sob condições brandas. Cetiminas derivadas da anilina, tem a desvantagem de empregar condições mais severas na remoção do anel aromático com o uso de hexanitrato de amônio e cério^{IV} (CAN).



Esquema 16 – Redução de enamidas mediada pelo par ácido BINOL- fosfórico : ácido acético.

Outra abordagem que combina ácidos fosfóricos e enecarbamatos é a reação de Diels-Alder de demanda inversa, também chamada de Povarov. Nesta metodologia o enecarbamato atua como dienófilo e uma *N*-aril imina, como dieno deficiente de elétrons. Embora esse exemplo de organocatálise seja mais recente, ele vem demonstrando evolução, inclusive sendo descrito numa das sínteses do

²⁷ Li, G.; Antilla, J. C. Org. Lett. 2009, 11, 1075–1078.

Torcetrapib, fármaco planejado para combater os elevados níveis de colesterol (Esquema 17) relatada por Masson e colaboradores.²⁸



Esquema 17 – Sintese do Torcetrapib via reação de Povarov organocatalisada por ácido fosfórico quiral.

Pode-se perceber que o uso de enecarbamatos na organocatálise tem recebido considerável atenção, entretanto poucos relatos do emprego de enecarbamatos endocíclicos ou terciários juntamente com ácidos fosfóricos são descritos. Um exemplo é o trabalho de Toste e colaboradores,²⁹ na fluoração enantiosseletiva de enamidas. Aproveitando-se da característica nucleofílica e eletrofílica de enamidas, os autores desenvolveram também a oxifluoração tandem destes compostos empregando o Selectfluor[®] como reagente eletrofílico e água como nucleófilo.³⁰

²⁸ Liu, H.; Dagousset, G.; Masson, G.; Retailleau, P.; Zhu, J. J. Am. Chem. Soc. 2009, 131, 4598–4599.

²⁹ Phipps, R. J.; Hiramatsu, K.; Toste, F. D. J. Am. Chem. Soc. 2012, 134, 8376-8379.

³⁰ Honjo, T.; Phipps, R. J.; Rauniyar, V.; Toste, F. D. Angew. Chem. Int. Ed. **2012**, *51*, 9684–9688.



Esquema 18 – Fluoração de enamidas com Selectfluor[®] catalisada por ácidos fosfóricos.

1.2 OBJETIVOS

Considerando as características atrativas da organocatálise, como simplicidade operacional, estabilidade do catalisador e amplo escopo e o pequeno número de exemplos de enecarbamatos endocíclicos nesta área da catálise será explorado a reatividade destes compostos nitrogenados como precursores de íons imínios. O estudo a seguir relatará o desempenho de enecarbamatos terciários³¹ como substratos para a adição de nucleófilos pela catálise de ácidos de Brønsted conforme descrito no ciclo catalítico abaixo (Esquema 19). A natureza do nucleófilo, as condições reacionais bem como o efeito do grupo protetor instalado no nitrogênio serão alvo de investigação. De igual modo a presença de um substituinte no carbono nucleofílico do enecarbamato permitirá à avaliação da diastereosseletividade *cis:trans* neste tipo de reação.



Esquema 19- Proposta de formação de acilimínios a partir de enecarbamatos via ácido de Brønsted

³¹ Enecarbamatos terciários correspondem àqueles em que o átomo de nitrogênio não possui nenhum hidrogênio como substituinte.

Os ácidos de Brøsnted selecionados para o estudo como organocatalisadores serão derivados do ácido fosfórico, visto apresentarem pK_a adequado, baixa nucleofilicidade e serem capazes de gerar ácidos contendo cadeia carbônica com elementos estereogênicos. A possibilidade de empregar ácidos fosfóricos quirais não racêmicos também será investigada nas transformações envolvendo os enecarbamatos endocíclicos.

ác. fosfórico

`0´^H cadeia de carbonos: possibilidade de elemento estereogênico pKa~1,7

1.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

1.3.1 REAÇÃO DE FRIEDEL-CRAFTS ORGANOCATALISADA SOBRE ENECARBAMATOS ENDOCÍCLICOS: ABORDAGEM RACÊMICA

As primeiras reações nas quais se verificou a potencialidade dos enecarbamatos atuarem como substratos em organocatálise envolveram como nucleófilo o aliltrimetilsilano (Esquema 20). Esta escolha se deu porque o produto **1.73,** a ser gerado, é uma unidade de construção interessante em síntese orgânica servindo, por exemplo, como precursor de aminoálcoois ou aminoácidos.³² Além disso, poucas metodologias para alilação de iminas/imínios cíclicos por mecanismo polar são descritas na literatura.³³



Esquema 20 – Ciclo catalítico da adição de aliltrimetilsilano em enecarbamatos endocíclicos mediada por ácidos de Brønsted.

³² Ding, H.; Friestad, G. K. Synthesis **2005**, 2815-2829.

³³R. Katritzky, A.; Luo, Z. *Heterocycles* **2001**, *55*, 1467. b) Pilli, R. A.; Robello, L. G. *Synlett* **2005**, 2297–2300. c) Pilli, R. A.; Robello, L. G.; Camilo, N. S.; Dupont, J.; Moreira Lapis, A. A.; da Silveira Neto, B. A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1669–1672.

Como pode ser observado no esquema 20, para que o enecarbamato se converta em um *N*-acilimínio, é necessária a presença estequiométrica de uma fonte de próton. Neste sentido, a fim de estudar a viabilidade desta estratégia iniciamos o estudo com doadores de prótons simples e facilmente disponíveis (ácidos carboxílicos) que pudessem mimetizar as condições quando do emprego de um ácido fosfórico quiral (Tabela 2). O diclorometano foi escolhido como solvente inicial por não ser nucleofílico e frequentemente empregado em reações que envolvem a geração de íons acilimínios.³⁴ As reações foram acompanhadas pelo consumo do material de partida através de cromatografia de camada delgada.



Tabela 2 – Adição de aliltrimetilsilano sobre o enecarbamato 1.70 mediada por ácido de

	0 1.70	tBu	Brønsted N SiMe ₃ O O OtBu 1.73	 ∧ OH O⁺OtBu 1.74 	
#	Solvente	Alilsilano	Ácido de Brønsted	Tempo	Rend.
1	CH_2Cl_2	1,4 eq.	AcOH 1eq + H ₃ PO ₄ 10mol%	1h	0% ^a
2	CH_2Cl_2	1,4 eq.	AcOH leq	12h	0% ^{a, b}
3	CH_2Cl_2	3,0 eq.	AcOH 1eq + (PhO) ₂ PO ₂ H 10mol%	2h30	0% a
4	CH_2Cl_2	3,0 eq.	<i>p</i> -NO ₂ PhCO ₂ H 1eq + (PhO) ₂ PO ₂ H 20mol%	72h	0% ^b
5	CH_2Cl_2	10 eq.	(PhO) ₂ PO ₂ H 1eq.	48h	9% ^a

^a lactamol **1.74** foi formado. ^b mistura complexa

Os resultados da tabela 2 indicaram que a adição do alilsilano sobre o carbono do grupo acilimínio não foi efetiva levando à formação do lactamol **1.74** e/ou de uma mistura complexa de produtos. Na entrada 1, observou-se, por cromatografia em camada delgada, apenas o lactamol **1.74**. Pelo fato deste composto ser um

³⁴ Yazici, A.; Pyne, S. Synthesis 2009, 339–368.

precursor do enecarbamato **1.70**, não houve interesse em realizar seu isolamento e determinar seu rendimento. Apesar do solvente e o ácido acético estarem anidros, o ácido fosfórico utilizado possuia 15% de água, que provavelmente atuou como melhor nucleófilo que o alilsilano. Na entrada 2, a fim de avaliar a influência da água na reação, apenas ácido acético foi empregado como ácido de Brønsted. Apesar do consumo do enecarbamato ter sido mais lento (possivelmente pela diferença de acidez)³⁵, mesmo assim foi observada a formação do lactamol **1.74**. Este resultado sugeria também que o grupo acetato poderia atuar como nucleófilo e sofrer posterior hidrólise (Esquema 21).



Esquema 21 – Proposta de formação do lactamol 1.74 mediada por ácido acético.

Para tentar contornar este problema, aumentou-se a quantidade de aliltrimetilsilano e adicionou-se ácido difenilfosfórico anidro (entrada 3). A reação voltou a ser rápida, mas houve somente formação do lactamol da mesma maneira que nos ensaios prévios. Supondo que o ácido acético ainda estivesse atuando como nucleófilo, este foi trocado pelo ácido *p*-nitrobenzóico (entrada 4). Nestas condições o consumo do material de partida foi bastante lento e levou somente a uma mistura complexa. Empregando somente o ácido difenilfosfórico como fonte de próton e elevando a concentração do nucleófilo (entrada 5), a reação continuou lenta porém foi possível obter o produto desejado **1.73** em rendimento de 9%.

³⁵ pK_a AcOH = 4,71; pK_a H₃PO₄ = 2,12; pK_a (EtO)₂P(O)OH = 1,39.

Os ensaios preliminares indicaram que, nestas condições, a eficiência do aliltrimetilsilano para formar a ligação C-C era baixa. Analisando o parâmetro de nucleofilicidade (*N*), proposto por Mayr e colaboradores³⁶ para quantificar a reatividade de nucleófilos π , observou-se neste organosilano uma das mais baixas reatividades (*N*=1,79).



Figura 7 – Escala de nucleofilicidade (*N*) desenvolvida por Mayr.

Tendo em vista este comportamento, optou-se por empregar nucleófilos mais fortes com a finalidade de promover uma reação mais rápida. Ainda com o intuito de estabelecer um protocolo para alilação, optou-se pelo aliltributilestanho visto sua maior reatividade (N = 5,46) (Esquema 22). O ácido difenilfosfórico continuou a ser empregado em quantidade catalítica por ser uma condição importante para realizar a versão enantiosseletiva da reação com ácidos fosfóricos quirais. O ácido acético e ácido trifluoracético foram testados como fontes estequiométricas de ácido de Brønsted a fim de para completar o ciclo catalítico.

³⁶ (a) Mayr, H.; Patz, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 938–957. (b) Mayr, H.; Kempf, B.; Ofial, A. R. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 66–77. Para um extenso banco de dados sobre parâmetros de nucleofilicidade e eletrofilicidade, acesse http://www.cup.uni-muenchen.de/oc/mayr/DBintro.html



Esquema 22 - Tentativa de alilação organocatalisada

Apesar das características mais reativas da organoestanana **1.76** e tempos reacionais prolongados, parte do material de partida permaneceu intacto e parte foi convertido no lactamol correspondente.

Procurando buscar nucleófilos mais fortes, preparou-se o sililenoléter **1.77** derivado da acetofenona conforme procedimento tradicional, empregando LDA e TMSCl.³⁷ Pelo ciclo catalítico da reação, novamente se observou a necessidade de uma fonte externa de próton para restaurar o catalisador. Neste caso, optou-se também por ácido acético (Esquema 23).



Esquema 23- Proposta para a reação de Mukayama organocatalisada. A-H = fonte externa de próton.

³⁷ Eames, J.; Coumbarides, G. S.; Suggate, M. J.; Weerasooriya, N. Eur. J. Org. Chem. 2003, 634–641.

Monitorando a reação por cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas, observou-se a conversão do éter de silício na acetofenona além do enecarbamato **1.70** permanecer inerte (Esquema 24). Este resultado mostrou que, ao invés de reagir como nucleófilo, o composto **1.77** atuou como uma base de Brønsted mais forte que o enecarbamato.



Esquema 24 – Tentativa de adição de sililenoléter sobre enecarbamato 1.70.

Diante dos fatos observados, pareceu-nos que o composto a desempenhar a função nucleofílica não deveria atuar como base de Brønsted, além de apresentar tendência a eliminar H⁺. Esta última característica permitiria que o ciclo catalitíco dispensasse a presença de 1 equivalente de ácido. Nucleófilos que se enquadram nestas características são compostos aromáticos, pois reconhecidamente participam de reações de Friedel-Crafts, durante as quais perdem um próton para recuperar a aromaticidade (Esquema 25).



Esquema 25 – a) Mecanismo geral para acilação de Friedel-Crafts. b) Proposta de ciclo catalítico para a Reação de Friedel-Crafts com o indol organocatalisada.

Por existirem exemplos de sucesso na literatura para reação entre indóis e enecarbamatos acíclicos mediadas por ácidos fosfóricos,²⁵ optou-se inicialmente por este heteroaromático. Além disso, seu parâmetro de nucleofilicidade tem um valor intermediário (N = 5,55) que poderia facilitar a adição sobre o enecarbamatos endocíclicos na reações de Friedel-Crafts.

Para a nossa satisfação a reação procedeu em condições brandas a partir da escolha correta do solvente (Tabela 3). Os tempos reacionais foram drasticamente

reduzidos com relação às tentativas empregando os nucleófilos π de silício e estanho.

	N + K Boc 1.70	PhO'	Р ^{<} ₀₋ н cat <u>1.69</u> ta	N Boc 1.79	
entrada	solvente	Organocat.	indol	tempo	Rend.
1	tolueno	5mol%	1,1eq	144h	$10\%^{a}$
2	CH_2Cl_2	5mol%	1,1eq	72h	15% ^b
3	CH ₃ CN	5mol%	1,1eq	30min	48%
4 ^c	CH ₃ CN	5mol%	10eq	30min	22%
5	CH ₃ CN	0mol%	1,1eq	-	d

Tabela 3 - Efeito das condições reacionais na adição de Friedel-Crafts com indol PhO. .O

^a 5% de material de partida recuperado.^b 25% material de partida recuperado. ^c Adição do enecarbamato à mistura reacional levou 25min. ^d não houve consumo do material de partida.

Na entrada 1, a reação foi deixada por um longo período na tentativa de levar ao consumo completo do enecarbamato. Entretanto, a partir do momento que não se observou mais alteração por cromatografia em camada delgada (CCD) a reação foi encerrada. Seguindo o mesmo raciocínio, o experimento com diclorometano (entrada 2) foi conduzido somente até 72h, mesmo restando material de partida. Trocando-se o solvente por acetonitrila, a reação passou a ocorrer em 30min (entrada 3). À temperatura ambiente, obteve-se um rendimento de 48%. Em todos estes casos foi isolado também um outro produto cuja estrutura ainda não foi completamente elucidada (Figura 8). O espectro de RMN ¹H, revela a presença tanto do fragmento pirrolidínico quanto do indólico. A integração dos sinais, indica que há duas unidades indólicas (em princípio equivalentes) para uma da pirrolidina. A importância do organocatalisador é evidenciada na entrada 5, onde a reação não ocorre em sua ausência.



Figura 8 – Espectros de RMN 1H dos produtos da reação de Friedel Crafts organocatalisada entre indol e o enecarbamato **1.70**. (a) Composto **1.79**. (b) Composto não identificado.

Tentando melhorar o rendimento e suprimir a inserção de um segundo núcleo indólico (possibilidade sugerida para explicar os valores das integrais no subproduto da reação de Friedel-Crafts - figura 8b) adotou-se a estratégia utilizada por Jacobsen *et al.* nos estudos de ciclização regiosseletiva com pirróis.³⁸ Nela, os pesquisadores instalaram o grupo protetor TIPS, impedindo a aproximação do íon acilimínio sobre a posição mais nucleofílica C2. (Esquema 26).



Esquema 26 - Estratégia de Jacobsen et al. para controlar a regiosseletividade de pirróis

Desta forma, protegeu-se o nitrogênio com um grupo volumoso (TBS) e, satisfatoriamente, obteve-se apenas o produto desejado **1.84** (Esquema 27). Contrário às expectativas de que a reação seria mais lenta devido a presença do protetor de silício, o tempo de consumo do enecarbamato se manteve o mesmo.



Esquema 27 – Reação organocatalisada de Friedel –Crafts entre o *N*-TBS indol e enecarbamato **1.70**.

Verificou-se também a influência do grupo protetor do enecarbamato, trocando-se o protetor Boc pelo Cbz, pois é relatado que ácido fosfórico aquoso é

³⁸ Raheem, I. T.; Thiara, P. S.; Jacobsen, E. N. Org. Lett. **2008**, 10, 1577–1580.

um método de desproteção de carbamatos de t-butila.³⁹ Este comportamento poderia causar a degradação dos produtos da reação de Friedel-Crafts durante o processo de *work up*. Empregou-se o protocolo reacional desenvolvido por Correia para preparar o enecarbamato **1.86**.⁴⁰ Partiu-se da lactama **1.85**, a qual após redução com DIBAL-H e posterior desidratação mediada por anidrido trifluoracético forneceu o enecarbamato **1.86** em 77% de rendimento para duas etapas (Esquema 28).



Esquema 28 – Preparação do enecarbamato 1.86.

A reação de Friedel-Crafts com enecarbamato contendo o grupamento Cbz apresentou melhora no rendimento se comparada com o enecarbamato protegido com Boc de modo que o composto **1.88** foi isolado em 65% como único produto. Com o indol sem grupo protetor, a reação permaneceu com rendimento baixo levando também à formação de dois produtos (Esquema 29).



Esquema 29 – Efeito do grupo de proteção do indol na Reação de e Friedel - Crafts

Para aumentar o escopo da reação, o nucleófilo seguinte a ser testado foi o 2metilfurano (N = 3,61), um reagente com nucleofilicidade intermediária ao indol e

³⁹ Li, B.; Berliner, M.; Buzon, R.; Chiu, C. K.-F.; Colgan, S. T.; Kaneko, T.; Keene, N.; Kissel, W.; Le, T.; Leeman, K. R.; Marquez, B.; Morris, R.; Newell, L.; Wunderwald, S.; Witt, M.; Weaver, J.; Zhang, Z.; Zhang, Z. J. Org. *Chem.* **2006**, *71*, 9045–9050.

⁴⁰ Oliveira, D. F.; Miranda, P. C. M. L.; Correia, C. R. D. J. Org. Chem. **1999**, 64, 6646–6652.

o aliltrimetilsilano. Novamente, a escolha deste areno, ocorreu pela sua capacidade de regenerar o ácido de fosfórico ao final do ciclo catalítico. Comparado ao indol, o consumo do material de partida **1.70** foi mais lento e o rendimento foi de apenas 18% (Esquema 30).



Esquema 30 – Reação entre o 2-metilfurano e o enecarbamato 1.70 organocatalisada.

Já com o enecarbamato **1.86** contendo o grupo Cbz, houve um aumento substancial no rendimento que alcançou valor de 48%.



Esquema 31 - Reação entre o 2-metilfurano e o enecarbamato 1.86.

Buscando encontrar explicações para os rendimentos modestos, observou-se que tanto Kuehne quanto Casiraghi relataram a dimerização de acilimínios.⁴¹ Neste trabalho é proposto que enecarbamatos, em equilibrio com íons acilimínio, atuem tanto como nucleófilo quanto como eletrófilo (Esquema 32).

⁴¹ a) Kuehne, M. E.; Shannon, P. J. J. Org. Chem. **1977**, 42, 2082–2087. b) Zanardi, F.; Sartori, A.; Curti, C.; Battistini, L.; Rassu, G.; Nicastro, G.; Casiraghi, G. J. Org. Chem. **2007**, 72, 1814–1817.



Esquema 32 - Autocondensação de enecarbamatos na formação de bis-pirrolidinas.

Baseado nestes relatos, realizou-se uma nova otimização para a reação de Friedel-Crafts, desta vez envolvendo o 2-metilfurano (Tabela 4). Pelo fato das condições reacionais envolverem formação de acilimínio, uma das razões para o baixo rendimento poderia ser a condensação deste cátion com enecarbamato restante no meio reacional (Esquema 32). Para verificar esta hipótese e contornar o problema da baixa eficiência, aumentou-se a quantia do nucleófilo e/ou diminuiu-se a concentração. Isto possibilitaria ao acilimínio sofrer a adição do heteroaromático antes do ataque do próprio enecarbamato.

De maneira geral, como o enecarbamato contendo o grupo Cbz apresentou desempenho melhor nas reações de Friedel-Crafts organocatalisadas, a busca por condições ideais e a procura por novos nucleófilos passou a ser feita sobre este composto.

No processo de otimização com o 2-metilfurano (**1.89**) (Tabela 3), observou-se que 10 equivalentes do nucleófilo, resultou num rendimento de 60% (entrada 1) com o enecarbamato **1.70** e num rendimento de 81% com o enecarbamato **1.86** (entrada 2). Frente aos experimentos realizados com 1,1 equivalentes do 2-metilfurano, que tiverem eficiências de 18 e 48% para os respectivos enecarbamatos (Esquema 30 e 13), o aumento da quantidade deste areno foi benéfico.

37

\sqrt{N} + \sqrt{Me} $\frac{5mo!\%}{5mo!\%}$ \sqrt{N}							
		R ¹	1.89		R'	Me	
#	solvente	[enec] mol/L	Nu (equiv.)	\mathbf{R}^{1}	tempo	Produto	Rend. ^b
1	CH ₃ CN	0,1	10	Boc	90min	1.90	60%
2	CH ₃ CN	0,1	10	Cbz	90min	1.91	81%
3	CH ₃ CN	1,0	10	Cbz	30min	1.91	65%
4	DMF	1,0	10	Cbz	30min	1.91	0% (74%) ^c
5	THF	1,0	10	Cbz	30min	1.91	<5%
6	DCM	1,0	10	Cbz	30min	1.91	47%
7	PhCH ₃	1,0	10	Cbz	30min	1.91	33%
8	Dioxano	1,0	10	Cbz	30min	1.91	45%
9	DCE	1,0	10	Cbz	30min	1.91	97%
10	DCE	1,0	5,0	Cbz	30min	1.91	91%
11	DCE	1,0	1,0	Cbz	30min	1.91	48%
12	DCE	1,0	1,0	Cbz	60min	1.91	70%
13	DCE	1,0	1,0	Cbz	120min	1.91	62%

Tabela 4 – Otimização da Reação de Friedel-Crafts com 2-metilfurano^a

(PhO)₂P(O)OH

^aCondições: 5 mol% de organocatalisador, T=25 °C. ^b Rendimento determinado por análise de RMN ¹H com padrão intrerno 1,3-bis(trifluormetil)-5-bromobenzeno ^c entre parênteses corresponde ao material de partida recuperado.

O tempo reacional foi reduzido para 30min e aumentou-se a concentração do enecarbamato, pois poderia ser mais direto observar variações no rendimento. Percebeu-se que não houve uma relação direta do rendimento com a polaridade do solvente, sendo que a melhor condição foi utilizando dicloroetano (entradas 3-9). Para nossa satisfação, dicloroetano levou a altos rendimentos e manteve o tempo reacional em 30min mesmo diminuindo a quantidade do nucleófilo (entrada 9 e 10). Este solvente mostrou-se capaz de suprimir a formação de subprodutos, pois o espectro do bruto reacional apresenta a pirrolidina **1.91** praticamente pura (Figura 9). Variando-se a concentração do nucleófilo, observou-se que quantidades menores que 5 equivalentes foram deletérias mesmo com tempos reacionais maiores (entradas 12-15).



Figura 9 - Determinação do rendimento por RMN ¹H do produto bruto da reação de Friedel-Crafts organocatalisada com 2-metilfurano e enecarbamato **1.86** nas condições da entrada 9. Adição de 1 equivalente do padrão interno de 3,5-bis(trifluormetil)-1-bromobenzeno.

Com estas novas condições, (diclorometano como solvente e 5 equivalentes do nucleófilo) retornou-se aos ensaios com os indóis e derivados para verificar possível aumento do rendimento. Porém no caso do indol, *N-TBS* indol, *N-*metilindol e 5-fluorindol, não foi observado a formação do produto da adição destes heteroarenos ao enecarbamato **1.86**.

No caso do 2-metilfurano, seu excesso é facilmente removido a pressão reduzida e o uso de 10 equivalentes se justifica inclusive pelo de baixo valor comercial. Para nucleófilos mais nobres, sólidos ou pouco voláteis, optou-se por empregar a condição com 5 equivalentes (entrada 10) ou menos. Isto facilitaria consideravelmente a etapa de isolamento, análise do rendimento pelo bruto reacional além de reduzir desperdício do reagente.

Foi testado também o composto 2-metoxifurano. O interesse por este tipo de furano se deve ao fato do produto formado **1.97** possuir grande potencial sintético, pois pode levar à preparação de alcalóides indolizidínicos via lactama α , β -insaturada **1.99** (Esquema 33).^{22,42}



Esquema 33 - Potencial sintético da pirrolidina 1.97

Como o 2-metoxifurano (**1.100**) sofre polimerização facilmente, iniciou-se a avaliação da reação com apenas 1,1 equivalentes deste composto. Para compensar a tendência de polimerizar, também alterou-se a diluição para 0,1 mol/L do enecarbamato (Tabela 4 entrada 1). Nesta condição, não foi possível identificar o produto desejado. Aumentando a quantia de nucleófilo para 3 equivalentes, o consumo do material de partida foi mais rápido, mas o rendimento foi razoável (entrada 2). Já com 5 equivalentes de metoxifurano e 1,2-dicloroetano como solvente obteve-se um rendimento sinteticamente útil de 53%. Em todos os casos, observou-se por cromatografia em camada delgada, a formação considerável de subprodutos inclusive quando as condições reacionais foram as mesmas da reação com 2-metilfurano que resultara num rendimento de 91%.

⁴² a) Martin, S. F.; Corbett, J. W. *Synthesis* **1992**, 55–57. b) Morimoto, Y.; Nishida, K.; Hayashi, Y.; Shirahama, H. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5773–5776. c) D'Oca, M. G.; Pilli, R. A.; Vencato, I. *Tetrahedron Letters* **2000**, *41*, 9709–9712.

N + Cbz [0,1M] 1.86	OMe 1.100	(PhO) ₂ PO ₂ H 5mol%		
entrada	equiv	solvente	Tempo	Rend.
1	1,1	CH ₃ CN	24h	а
2	3,0	CH ₃ CN	3h	31%
3	5,0	DCE	1h	53%

Tabela 5 – Reação de Friedel Crafts organocatalisada com 2-metoxifurano

^{*a*} mistura complexa de produtos

Dentre os arenos, testou-se a reação com 1,2,3-trimetoxibenzeno, resorcinol e o 2-naftol. Este último tinha o potencial de gerar uma classe interessante de aminoálcoois, muito utilizadas como ligantes e até mesmo organocatalisadores.⁴³ Além de apresentar a posição relativa 1,3 entre as funcionalidades NH e OH, o esqueleto carbônico seria consideralvemente volumoso em virtude do grupo naftila. Isto poderia levar a instalação de uma segunda unidade estereogênica (um eixo) se houvesse restrição de rotação da ligação formada. Com um valor de p*K*a de 9,51, que lhe confere uma característica levemente ácida, o aminonaftol obtido poderia também ser usado como substituto de aminoácidos (Esquema 34).



Esquema 34 - Proposta de preparação de aminonaftol via reação de Friedel-Crafts.

⁴³ Aminoálcoois e derivados como ligantes: (a) Trost, B. M.; Ngai, M.-Y.; Dong, G. *Org. Lett.* 2011, *13*, 1900–1903.
(b) Corey, E. J.; Helal C. J.; *Angew. Chem. Int. Ed.* 1998, *37*, 1986-2012. Aminoálcoois e derivados como organocatalisadores: c) Hayashi, Y.; Yasui, Y.; Kawamura, T.; Kojima, M.; Ishikawa, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, *50*, 2804–2807. d) Enders D.; Hüttl, M. R. M.; Grondal, C.; Raabe, G. *Nature* 2006, *441*, 861-863. e) Franzén, J.; Marigo, M.; Fielenbach, D.; Wabnitz, T. C.; Jørgensen, K. A. J. Am. Chem. Soc. 2005, *127*, 18296–18304.

Nas condições otimizadas para o 2-metilfurano, isto é, (1,2-dicloretano como solvente, 5mol% de catalisador a temperatura ambiente), com os nucleófilos 1,2,3-trimetoxibenzeno e resorcinol observou-se o consumo do enecarbamato **1.86** em ambos os casos. Entretanto, em nenhum momento foi possível identificar o produto da reação de Friedel- Crafts.

Gratificantemente, com o 2-naftol foi possível isolar o aduto de Friedel-Crafts 1.103 (Tabela 6). Apesar dos rendimentos serem de baixo a moderado usando acetonitrila como solvente, pode-se observar a importância da concentração do enecarbamato e do areno. Com aumento para 10 equivalentes do nucleófilo, houve também aumento no rendimento para 21% (entrada 2). Diminuindo 10 vezes a concentração do enecarbamato no meio reacional houve significativa melhora no rendimento para 51% (entrada 3). Com diluição de 0,05M atingiu-se, o rendimento máximo de 57% tendo como solvente a acetonitrila (entrada 4). Para uma concentração menor que 0,033M houve um decréscimo para 47% (entrada 5). Além disso, percebeu-se que esta variável teve maior influência que a quantidade de nucleófilo (entradas 2-5). Estes resultados fortalecem a proposta de degradação do material de partida a partir da auto condensação de enecarbamatos relatada por Casiraghi¹² (Esquema 32). Utilizando as mesmas condições que levaram ao rendimento de 91% para o 2-metilfurano, obteve-se um rendimento de 84% (entrada 7), indicando o 1,2-dicloroetano como excelente solvente para este sistema.



Tabela 6 – Otimização da reação entre 2-naftol e o enecarbamato 1.86

Entrada	equiv. naftol	solvente	[enecarbamato]	rendimento
1	1,5	CH ₃ CN	1,0 mol/L	12%
2	10	CH ₃ CN	1,0 mol/L	21%
3^a	10	CH ₃ CN	0,1 mol/L	51%
4^a	10	CH ₃ CN	0,05 mol/L	57%
5^a	5,0	CH ₃ CN	0,05 mol/L	51%
6	10	CH ₃ CN	0,033 mol/L	47%
7	5.0	DCE	0.1 mol/L	84%

^{*a*} enecarbamato adicionado lentamente (45 min) na forma de uma solução 0,15M sobre a mistura reacional

A caracterização do composto aminonaftol **1.103** revelou-se bastante interessante, pois os hidrogênios benzílicos do grupo de proteção geraram um duplo-dupleto de um sistema AB no espectro de RMN ¹H (Figura 10a). Apesar de eles serem conceitualmente diastereotópicos, não estão próximos ao centro estereogênico α -*N* e esta evidência espectroscópica sugeriu que algum efeito mais pronunciado diferenciava estes hidrogênios. Analisando a estrutura do composto **1.103**, percebeu-se que o grupo naftol poderia estar em uma conformação restrita gerando o segundo elemento estereogênico na molécula (um eixo) e consequentemente, contribuindo para perda da degenerescência dos hidrogênios benzílicos. Ao realizar experimentos de RMN ¹H à temperatura de 110 °C observou-se parcial coalescência dos sinais, levando a acreditar que o grupo naftila estivesse exercendo considerável influência estérica na região próxima aos hidrogênios benzílicos (Figura 10).


Figura 10 - Espectro de RMN ¹H do composto 1.103: a) 250MHz, CDCl₃, 25°C. b) 250MHz, DMSO d⁶, 25° C. c) 250MHz, DMSO d⁶, 120° C.

Ainda sobre o eletrófilo **1.86**, protegido com carbonilbenzilóxi (Cbz), avaliouse a reação de Friedel-Crafts com o sesamol (**104**) obtendo-se o produto **1.105** em 80% de rendimento (Esquema 35).



Esquema 35 – Adição organocatalisado do sesamol ao enecarbamato 1.86.

Por último, verificou-se o comportamento do enecarbamato endocíclicos cujo grupo protetor do nitrogênio é o *p*-toluenosulfonato. Empregando o mesmo protocolo de redução e eliminação dos enecarbamatos anteriores,¹¹ obteve-se o eletrófilo com o grupo tosila **1.109** a partir da *N*-tosilpirrolidinona em 65% de rendimento global (Esquema 36).



Esquema 36 – Preparação da *N*-tosil-2-pirrolina.

Foram realizados experimentos tanto com dicloroetano, aproveitando as melhores condições encontradas para o Cbz-enecarbamato **1.86**, quanto com acetonitrila. Avaliou-se a reatividade de **1.109** na reação de Friedel-Crafts frente ao

2-metilfurano (Tabela 7). Com 5 equivalentes do 2-metilfurano (entradas 1 e 2), a reação apresentou um rendimento consideravelmente menor que na reação com a *N*-carbonilbenzilóxi-2-pirrolina **1.86** e um tempo reacional maior se comparado a este mesmo enecarbamato. Foi recuperado ainda material de partida ao final de 30min. Somente com 10 equivalentes do nucleófilo e 4h de reação (entrada 3) foi possível obter o produto **1.110** com excelente rendimento

Tabela 7 – Otimização da reação de Friedel-Crafts sobre Ts-enecarbamato 1.109

	√N + √ Ts 1.109 1.	5mol% (PhO) ₂ P(O)0 ta, 30min 89	DH N Ts 1.110	<u>I</u>
Entrada	solvente	2-metilfurano	[enec.]	Rend. ^{<i>a</i>}
1	CH ₃ CN	5,0 equiv.	1,0 mol/L	55% (16%)
2	DCE	5,0 equiv.	1,0 mol/L	53% (11%)
3 ^b	DCE	10 equiv.	1,0 mol/L	84%

^{*a*} valor entre parênteses corresponde ao material de partida recuperado. ^{*b*} tempo de reação = 4h

Observa-se pelas análises de RMN ¹³C descritas na literatura⁴⁴ que o grupo tosila causa uma desblindagem maior em C3 (111,2 ppm) no composto **1.109** se comparado ao carbono equivalente no enecarbamato **1.86**, cujo deslocamento é de 108,6 ppm. Portanto, há uma maior densidade eletrônica na posição nucleofílica do enecarbamato **1.89**, que resulta numa velocidade de protonação maior (Figura 11).⁴⁵

⁴⁴ Espectro de RMN ¹³C do Ts-enecarbamato **1.109**: Åhman, J.; Somfai, P. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 9537–9544. Espectro de RMN ¹³C do Cbz-enecarbamato **1.86**: Kraus, G. A.; Neuenschwander, K. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4791–4792.

⁴⁵ Terada e Sorimachi assumem que a etapa lenta para para a Reação de Friedel-Crafts envolvendo enecarbamatos acíclicos é a protonação do substrato. Ver ref 25.



Figura 11 – Comparação dos deslocamentos químicos de C3 entre Ts-enecarbamato e Cbzenecarbamato.

1.3.2 DIASTEREOSSELETIVIDADE DA REAÇÃO DE FRIEDEL-CRAFTS ORGANOCATALISADA: ENECARBAMATO ENDOCÍCLICO TRISSUBSTITUÍDO

Também avaliou-se a diastereosseletividade da reação com enecarbamatos trissubstituídos. Preparou-se a 1-carbonilbenzilóxi-3-metil-2-pirrolina (1.112) pelo protocolo de desidratação de Correia numa estratégia que se iniciou na 2-pirrolidinona 1.106 (Esquema 37).



Esquema 37- Preparação do enecarbamato trissubstituído 1.112.

Para a reação de Friedel-Crafts, empregaram-se as condições que renderam os melhores resultados com o enecarbamato **1.86**, isto é, dicloroetano como solvente, concentração do eletrófilo de 0,1 mol/L; 5,0 equivalentes do areno e 5 mol% do ácido difenilfosfórico. Com o nucleófilo 2-metilfurano, obteve-se um rendimento de 68% para a pirrolidina 2,3-dissubstituída **1.113** (Esquema 38).



Esquema 38 – Reação de Friedel-Crafts organocatalisada com enecarbamato trissubstituído.

A razão diastereomérica foi de 2,7:1, sendo determinada pelo espectro de RMN ¹H. A estereoquímica relativa do produto majoritário foi estabelecida pela comparação da constante de acoplamento J entre os hidrogênios H2 e H3, sabendo-se que o diastereoisômero *trans* possui valor de J menor em comparação ao composto *cis*.⁴⁶

Ao analisar o espectro de RMN ¹H à temperatura ambiente, não foi possível determinar as constantes de acoplamento do sinal em 4,40 e 4,80 ppm devido à existência de rotâmeros. Após realização de experimentos com gradiente de temperatura (Figura 12), observou-se que o sinal em 4,80 ppm apresentou J = 7,5 Hz e o sinal em 4,40 ppm , J = 4,4 Hz. Desta maneira concluiu-se que o isômero majoritário é o *trans*.

a)

⁴⁶ Thaning, M.; Wistrand, L. G. J. Org. Chem. **1990**, 55, 1406–1408.



b)



c)



Figura 12 – Espectro de RMN ¹H da pirrolidina **1.113** (mistura cis/trans) (b) espectros de RMN ¹H da pirrolidian **1.113** a diferentes temperaturas. (c) Expansão do espectro de RMN ¹H da pirrolina **1.113**.

Mesmo não sendo um substituinte muito volumoso, a metila causou diferenciação entre as faces do imínio gerado. Provavelmente substituindo-se por um grupo maior como, isopropila ou benzila ou empregando um nucleófilo mais volumoso, esta razão sofreria considerável aumento



Figura 13 - Trajetória preferencial de adição do nucleófilo sobre o acilimínio 1.114.

Outro efeito observado foi que a presença da metila reduziu a velocidade da reação. O material de partida foi consumido somente após 8 h, bem superior quando comparado aos 30 minutos necessários para o enecarbamato **1.86** (com a dupla ligação dissubstituída), na mesma reação. Isto já era esperado pois

comparado ao hidrogênio, a metila causa maior restrição à aproximação do 2metilfurano.

O fato do produto *trans* ser o majoritário traz consigo evidências sobre a interação do eletrófilo com o organocatalisador (Figura 14). É importante ressaltar que a face na qual se encontra o hidrogênio é mesma pela qual o ácido fosfórico se aproximou, pois este foi o responsável pela protonação do enecarbamato. Portanto, a preferência do 2-metilfurano em atacar o carbono eletrofílico C2 pelo lado oposto à metila (caso 1) aparentemente revela que o catalisador não se encontra mais próximo do intermediário acilimínio. Se ocorresse o contrário, levando ao produto *cis*, poderia se inferir que o catalisador se encontra próximo ao substrato protonado **1.114**, exercendo um efeito estéreo maior que a metila (caso 2).



Figura 14 – Interações entre organocatalisador e enecarbamatos trissubstituídos.

Com o β -naftol e o sesamol também foram obtidos os respectivos adutos da reação de Friedel-Crafts, sendo a diastereosseletividade para ambos alta (Esquema 39).



Esquema 39 – Reação de Friedel-Crafts organocatalisada com β-naftol e o sesamol

Para o composto **1.115**, resultado da reação com o 2-naftol, a razão diastereomérica alcançou o valor de >95:5 enquanto que para a pirrolidina **1.116**, formada pela adição do sesamol, obteve-se uma razão de 86:14 (Figura 15). Baseado nos resultados observados para o 2-metilfurano, assumiu-se o mesmo comportamento para estes dois arenos atribuindo ao isômero majoritário a configuração *trans*. O aumento da diastereosseletividade pode ser explicado pelo fato do 2-naftol e o sesamol serem mais volumosos em relação ao 2-metilfurano havendo maior interação repulsiva com a metila do enecarbamato **1.112**.





Figura 15 – Determinação da diastereosseletividade das reações de Friedel-Crafts pelo dupleto das metilas no espectro de RMN 1 H. (a) nucleófilo 2-naftol (CDCl₃, ta, 250MHz). (b) nucleófilo sesamol (CDCl₃, ta, 500MHz).

A pirrolidina 2,3-dissubstituída **1.113** foi também recristalizada e submetida à análise de difração de raio X. Conforme previsto pela analogia ao 2-metilfurano, obteve-se novamente a confirmação da estereoquímica *trans* do composto (Figura 16). É interessante observar que a orientação do grupo naftila é perpendicular ao anel nitrogenado. Esta evidência corrobora com a hipótese previamente abordada de que um eixo estereogênico também é formado na reação (Esquema 34).

53



Figura 16 – Estrutura do composto 1.113 determinada por difração de raios X

1.3.3 INFLUÊNCIA DE ORGANOCATALISADORES QUIRAIS NA ENANTIOSSELETIVIDADE DA ADIÇÃO SOBRE ENECARBAMATOS

Sabendo-se do potencial de ácidos fosfóricos derivados do BINOL em criarem um ambiente quiral, decidiu-se empregá-los como indutores de enantiosseletividade na reação de Friedel-Crafts. Pela presença de um eixo estereogênico como elemento de dissimetria, almejava-se a formação de um par iônico quiral entre o fosfato e o acilimínio gerados após protonação do enecarbamato pelo ácido fosfórico.

Inicialmente avaliou-se a influência do ácido (+)-TRIP $(1.10f)^{47}$ na enantiosseletividade da reação entre o eletrófilo 1.86 e o *N*-TBS-indol (1.51b). O uso deste heteroaromático justificou-se a partir de relatos na literatura nos quais frequentemente fornece altos valores de *ee* para reação organocatalisada de Friedel-

⁴⁷ TRIP é a abreviação para hidrogenofosfato de 3,3'-bis(2,4,6-triisopropilfenil)-1,1'-binaftil-2,2'-diil

Crafts (Tabela 8).⁴⁸ Mesmo realizando variações no solvente e temperatura, nenhuma mudança foi eficaz na enantiosseleção.

\ N C 1.1	+ N Cbz TBS 86 1.51b	cat. 1.10f (5mol%) ►	N Cbz 1.88	$Ar = 2,4,6-iPrC_6H_2$ 1.10f
_	entrada	solvente	temperatura	$\operatorname{ee}(\%)^b$
_	1	CH ₃ CN	25° C	0
	2	CH ₃ CN	-15° C à ta	0
	3	$(CH_2Cl)_2$	25° C	0
	4	CH_2Cl_2	25° C	0
	5	THF	-78° C	_ ^c
	6	tolueno	25° C	0 ^d
	7	tolueno	-78° C	_ ^c

Tabela 8 - Reação Aza-Friedel-Crafts catalisada por (+)-TRIP (1.10f).^a

a) [enecarbamato].= 0,2mol/L Razão molar enecarbamato:indol 1:1,5. *b)* Excesso enantiomérico determinado por CLAE com coluna Chiralcel AD. Hexano:*i*PrOH 98:2; 2mL/min à 25°C. c) reação não ocorreu d) não houve consumo completo do enecarbamato.

Como a reação de Friedel-Crafts com o TBS-indol não apresentou nenhuma enantiosseletividade não houve interesse em realizar o isolamento do produto **1.88** nos casos em que foi formado. Avaliou-se também como substrato o 2-metilfurano, pois este foi o nucleófilo que apresentou reações mais limpas e de melhores rendimentos.

Por questões de disponibilidade, passou-se a utilizar os ácidos fosfóricos **1.10i** e **1.10j** derivados do vapol e binol respectivamente cujo elemento de dissimetria também é um eixo estereogênico (Figura 17).

⁴⁸ Terada, M.; Yokoyama, S.; Sorimachi, K.; Uraguchi, D. Adv. Synth. Catal. 2007, 349, 1863–1867.



Figura 17 – Organocatalisadores homoquirais de ácido fosfórico.

De acordo com os dados da Tabela 9, os dois ácidos quirais levaram a reações muito mais lentas se comparada com o ácido difenilfosfórico, sendo que aquele contendo silício apresentou uma velocidade de reação maior que o derivado do vapol **1.10i** (entrada 1, 4 e 5). Acredita-se que este resultado se deve ao fato de que nos catalisadores **1.10i** e **1.10j**, o ambiente ao redor do hidrogênio ácido está mais congestionado dificultando a aproximação do enecarbamato.

Tabela 9 – Efeito do organocatalisador quiral na Reação de Friedel-Crafts entre Cbzenecarbamato **1.86** e 2-metilfurano.^a

$ \begin{array}{c} $					
Entrada	catalisador	Temp	tempo	ee ^b	
1	Ác. difenilfosforico	ta	30min	0%	
2	1.10i	$0^{\circ}C$	8 dias	с	
3	1.10i	12°C	7 dias	с	
4	1.10i	ta	100h	20%	
5	1.10j	ta	30h	0%	

^aCondições: 5mol% de catalisador, 10 equiv. de 2-metilfurano e concentração 1,0 mol/L de enecarbamato. ^b ee = razão enantiomérica obtida por CG (Coluna chiralsil-DEX CB DF=0,25 WCOT fused silica 25m x 0,32mm). ^c material de partida recuperado.

Como no caso do *N*-TBS indol, não se isolou o produto pelo fato dos excessos enantioméricos terem sido muito baixos.

Ao fazer uma comparação entre os catalisadores quirais **1.10i** e **1.10j**, sugerese que a diferença de velocidade pode ser efeito da acidez do grupo fosfato, pois o impedimento estéreo criado pelo esqueleto de carbono ao redor do grupo RO₂P(O)OH é consideravelmente menor no derivado do vapol **1.10i**. A acidez seria diferenciada em virtude da presença do silício que possui orbitais livres de baixa energia os quais podem atuar como aceptores de densidade eletrônica vinda do anel, bem como dos oxigênios fenólicos. Deste modo haveria um dipolo na direção destes oxigênios que seria responsável pela estabilização da carga do fosfato e assim maior acidez do grupo fosfato (Figura 18).



Figura 18- Proposta de interação intramolecular responsável pelo aumento de acidez do grupo RO₂P(O)OH.

O único catalisador capaz de induzir enantiosseletividade, foi o derivado do Vapol **1.10i**, que possui um esqueleto de carbono maior em relação ao derivado do binol **1.10j** (Figura 19b).



Figura 19 – Análise de cromatografia gasosa da reação entre o enecarbamato **1.86** e o 2metilfurano organocatalisada. a) racêmica. b) via ácido fosfórico **1.10i**. Coluna chiralsil-DEX CB DF=0,25 WCOT fused silica 25m x 0,32mm. Fluxo cte de N₂ de 1mL/min. $T_{inicial}$ =150°C, T_{final} =200°C, Gradiente = 0,5 °C/min.

Buscando relatos na literatura que pudessem explicar a ausência ou a baixa discriminação facial no estado de transição em nossos resultados, encontrou-se um estudo descrito por Simón e Goodman.⁴⁹ Neste trabalho recente, os autores sugerem, através de métodos computacionais por DFT, que ácidos fosfóricos contendo o fragmento BINOL atuam por um mecanismo concertado de ativação do

⁴⁹ Simón, L.; Goodman, J. M. J. Org. Chem. 2010, 75, 589–597.

eletrófilo e nucleófilo concomitante nas reações de Friedel-Crafts entre indóis e iminas. Além disso, os autores observaram que o estado de transição com menor energia e mais compacto, portanto o que melhor pode transmitir a informação quiral do catalisador para o produto, é aquele onde a porção P(O)OH o atua simultaneamente como ácido (protonando a imina) e como base (coordenando-se ao N-H por ligação de hidrogênio) (Figura 20).



Figura 20 - *a*) Conformação do ácido fosfórico derivado do BINOL. *b*) Modelo de estado de transição para a reação de Friedel-Crafts mediada por BINOL-ácido fosfórico proposto por Goodman e Simón.

Contrapondo-se à racionalização anterior, List e colaboradores⁵⁰ sugeriram, através do estudo de redução de enais com éster de Hantzsch catalisada pelo par catalitico TRIP/morfolina, que nem sempre há formação de ligação covalente entre o ácido fosfórico quiral e os reagentes. Na reação desenvolvida por List, o catalisador forma um par iônico com o cátion imínio bloqueando uma das faces do eletrófilo (Figura 21a). Este tipo de racionalização encontra apoio no campo de catálise por transferência de fase (Figura 21b), ACDC[§], bem como em algumas transformações mediadas por metais de transição,⁵¹ onde não há possibilidade de interação covalente (dativa e não dativa) entre substrato/reagente \leftrightarrow catalisador.

⁵⁰ Mayer S., List, B. Angew. Chem. Int. Ed. 2006, 45, 4193.

[§] ACDC = asymmetric counterion directed catalysis (catálise assimétrica direcionada pelo contraíon)

⁵¹ Hamilton, G. L.; Kang, E. J.; Mba, M.; Toste, D. Science **2007**, *317*, 496.

Esta hipótese se opõe à proposta mecanística de Simón e Goodman, mas ao mesmo tempo explica a enantiosseletividade obtida em nosso trabalho.



Figura 21- Transformações enantiosseletivas sem assistência de interações covalentes: a) redução enantiosseletiva de enals com ácido de Brønsted quiral. b) alquilação estereosseletiva de bases de Schiff mediada por catalisador de transferência de fase (CTF).

Em vista dos exemplos de redução de enais e alquilação de aminoésteres, pode-se inferir que, a presença de ligações de hidrogênio não é uma condição fundamental embora seja importante pois deixa o estado de transição mais compacto facilitando a discriminação diasteromérica no estado de transição. A baixa enantiosseletividade encontrada em nossos estudos iniciais evidencia este comportamento. A ausência de ligações de hidrogênio entre o catalisador e o intermediário acilimínio como exemplificado na Figura 22c não propicia a formação de um par iônico tão íntimo, que é mantido coeso por interações eletrostáticas e de van der Waals, reconhecidamente mais fracas.

Embora os catalisadores utilizados neste trabalho tenham pK_a adequado, em nosso caso há uma transferência completa do próton (Figura 22b). Como consequência acontece a perda de interação por ligação de hidrogênio do acilimínio com o ânion fosfato uma vez que o próton doado se transformou em um hidrogênio alifático de acidez praticamente nula. Isto não significa que não existam outras interações favoráveis para diferenciação enantiosseletiva como as eletrostáticas e de van der Waals, apenas que elas são fracas e precisam de um refinamento. Exemplos que comprovam isto são os trabalhos descritos por List⁵² onde não há ligação de hidrogênio entre catalisador e substrato, mas altos excessos enantioméricos são obtidos (Figura 22b).



Figura 22 - a) Modelo de estado de transição proposto por Goodman e Simón. b) Proposta de par iônico descrito por List na epoxidação de enais. c) Proposta de par iônico deste trabalho.

Os resultados experimentais que mostraram o ácido fosfórico derivado do vapol **1.10i** (contendo maior cadeia de hidrocarbonetos) como sendo o único que resultou em enantiosseletividade e os argumentos sobre interação catalisador e acilimínio, permitem algumas proposições. A primeira é de que as forças de van der Waals tem função crucial na coesão do par iônico ácido fosfórico quiral/imínio,

⁵² Wang, X.; List, B. Angew. Chem. Int. Ed. 2008, 47, 1119–1122.

pois do contrário, o catalisador **1.10j**, que possui o fragmento SiPh₃, também deveria induzir enantiosseletividade. Como consequência disso, seria provável que ácidos fosfóricos com uma cadeia hidrofóbica maior levaria a excessos enantioméricos mais altos.

1.4 CONCLUSÕES

O emprego de enecarbamatos endocíclicos como precursores de acilimínios via organocatalise por ácidos fosfóricos orgânicos se mostrou um trabalho bastante desafiador. Desde seu início, foram realizados vários processos de triagem e otimização.

Constatou-se que reação de Friedel-Crafts foi a transformação que rendeu os melhores resultados até o momento, demonstrando a viabilidade de se usar enecarbamatos terciários como eletrófilos latentes na presença de ácidos de Brønsted. Foi possível estabelecer condições brandas e simples para esta reação, como temperatura ambiente, ausência de atmosfera inerte e baixa quantidade de catalisador.

Dentre os diferentes grupos de proteção usados nos enecarbamatos, o que apresentou desempenho superior foi o benzilóxicarbonila (Cbz), levando a produtos com maior rendimento.

No estudo da diastereosseletividade com enecarbamatos contendo dupla ligação trissubstituída o isômero majoritário foi *trans*. A razão diastereomérica chegou a atingir o excelente valor de \geq 95:5, sendo determinada por RMN de ¹H e confirmado por difração de raios-X do monocristal do produto *trans* 1-carbonilbenziloxi-2-(2-hidroxinaftalen-1-il)-3-metilpirrolidina.

Para as reações em que se empregou ácidos fosfóricos quirais enantiomericamente puros foi possível observar enantiossseletividade. Embora ainda se faça necessário uma triagem maior de catalisadores para elevar os valores de *ee*, demonstrou-se o conceito de que enecarbamatos terciários podem formar pares iônicos homoquirais com ácidos de Brønsted contendo a função ácido fosfórico.

63

CAPÍTULO 2- HIDROGENÓLISE DE EPOXIPIRROLIDINAS NA Síntese De Aminoálcoois

2.1 INTRODUÇÃO

2.1.1 REAÇÕES MEDIADAS POR METAIS DE TRANSIÇÃO - PALÁDIO COMO CATALISADOR DE DESTAQUE

A formação de ligações carbono-carbono tem se mostrado de extrema importância na química, em especial na construção de moléculas complexas úteis na preparação de compostos orgânicos de interesse. Reações de aldol, Knoevenagel, Diels-Alder, Grignard, Michael e Wittig, bem como suas variantes foram responsáveis por notável avanço na área de síntese orgânica.

Ao acompanhar a evolução da síntese orgânica, observa-se que, até os anos de 1970, a maior parte destas reações era realizada sem a presença de metais de transição. Por isso, uma limitação pertinente da época era a dificuldade de realizar satisfatoriamente a formação de ligações C-C entre carbonos insaturados como de arila, vinila e alquinila. Este panorama começou a mudar na medida em que se observou que elementos do bloco *d* apresentavam padrão de reatividade diferente das ferramentas sintéticas até então empregadas.

Pode-se destacar o paládio¹ como elemento químico fundamental nesta transição, pois possibilitou o desenvolvimento de inúmeros acoplamentos. Pela sua versatilidade é amplamente utilizado nas reações do tipo Heck, Stille, Tsuji-Trost, Sonogashira, entre outras. O incrível desenvolvimento e extensa aplicabilidade destes métodos de formação de ligação C-C foi refletido no prêmio Nobel de 2010 concedido à Richard Heck, Akira Suzuki Ei-ichi Negishi, todos pesquisadores pioneiros nesta área da síntese orgânica

¹ O paládio foi descoberto em 1802 pelo químico inglês William Hyde Wollaston, que escolheu este nome em alusão ao asteróide Pallas, identificado dois anos antes. Sobre a história do paládio ver: Griffith W. P. *Platinum Metals Rev.*, 2003, **47**,175-183

Ainda que outros metais de transição também possam realizar as reações citadas, o paládio apresenta características vantajosas como a habilidade de interagir com ligações π não polares e tolerância a um grande número de grupos funcionais, que permite a não utilização de grupos protetores. Além disso a baixa sensibilidade ao oxigênio e umidade, se comparada a outros metais (como o níquel por exemplo) torna as reações mediadas por paládio mais robustas.

Embora seja um metal nobre de alto custo, os valores de TON (da ordem de 10^6), justificam o seu emprego em reações catalíticas, tanto que a indústria, emprega-o nos processos de oxidação tipo Wacker para produção do acetaldeído, por exemplo (Esquema 1).



Esquema 1- Reação de oxidação de Wacker

O padrão de reatividade singular do paládio é compreendido basicamente por sete etapas fundamentais que podem ou não ocorrer conjuntamente num mesmo ciclo catalítico (Figura 1).



Figura 1 – Processos fundamentais que envolvem as transformações mediadas pelo paládio.

Atualmente a reação de Heck é um dos métodos mais empregados e versáteis para a formação de ligações C-C envolvendo carbonos sp^2 e/ou sp. Sua descoberta ocorrreu com um protocolo reacional bem diferente daquele utilizado nos dias de hoje. Foi em 1968,² quando Heck empregou cloreto de arilmercúrio e tetracloropaladato de lítio em quantidade estequiométrica ou catalítica para realizar a arilação de vários alcenos (Figura 2a). Posteriormente em 1971,³ Mizoroki relatou a arilação, mediada por cloreto de paládio catalítico, de olefinas com iodobenzeno

² Heck, R. F. J. Am. Chem. Soc. **1968**, 90, 5518-5548.

³ Mizoroki, T.; Mori, K; Osaki, A. Bull. Chem. Soc. Jpn. 1971, 44, 581.

o qual atuava como precursor de organopaládio (Figura 2b). No ano seguinte, Heck⁴ reportou a mesma reação, porém utilizando $Pd(OAc)_2$. como catalisador (Figura 2c). Ambos pesquisadores realizaram uma mudança fundamental nas condições da reação que permitiu a este tipo de acoplamento ser amplamente utilizado na síntese orgânica: o emprego de paládio em quantidades catalíticas pela presença de um haloareno e de uma base no meio reacional que regenerava o metal no ciclo catalítico. Estes trabalhos independentes de 1971 e 72 marcaram, portanto o início do emprego reação de Heck como é conhecida atualmente.



Figura 2 – Desenvolvimento da Reação de Heck

Uma grande quantidade de condições e substratos têm se mostrado apta para realizar a reação de Heck, porém brometos e iodetos de arila/vinila são os eletrófilos frequentemente mais usados. Apesar desta tendência, triflatos, sulfonilas, sais de diazônio, sais de iodônio e mais recentemente cloretos se apresentam como alternativas neste tipo de reação. A característica do grupo abandonador exerce forte influência nas características das espécies de paládio

⁴ Heck, R. F.; Nolley, J. P. J. Org. Chem. **1972**, 37, 2320-2322.

presentes no ciclo catalítico (mecanismo neutro ou catiônico) bem como na regiosseletividade da reação. (Esquema 2). Para um mecanismo neutro, o padrão de arilação ocorre no carbono terminal em virtude do menor impedimento estéreo para aproximação do organopaládio. Já em mecanismos catiônicos, questões estéreas exercem influência, mas as características eletrônicas dos carbonos olefínicos desempenham papel fundamental na regiosseleção, de modo que o paládio, por ser catiônico, prefere se ligar ao carbono com maior densidade eletrônica.



Esquema 2- Reação de Heck: a) tipos de mecanismo; b) regiosseletividade da reação de acordo com o mecanismo envolvido.

Dentre os componentes eletrofílicos cabe destacar os sais de diazônio⁵, descobertos em 1858 por Griess e bastante conhecidos como reagentes nas reações de Sandmeyer e arilação de Meerwein. O primeiro relato do uso destes sais na reação de Heck foi descrito em 1977, por Matsuda e Kikukawa que promoveram a arilação de diferentes olefinas como estireno, acrilato, ciclopenteno e *n*-butilviniléter.⁶ Neste trabalho, os autores empregaram o sistema catalítico LiPdCl₃/formato de sódio ou Pd₂(dba)₃ em acetonitrila além de gerarem o sal de diazônio *in situ* com HCl e nitrito de sódio aquosos (Tabela 1).

R		NaNO ₂	R N ₂ Cl	+ olefina HCOONa CH ₃ CN/H ₂ O	R'
#	olefina	Metodo	^a R	Produto	Rend
1	Ph	А	Н	trans-estilbeno	8%
2 ^b	"	А	Me	trans-4-metilestilbeno	57%
3	\bigcirc	А	Me	1 e 3-toluilciclopenteno (54:46)	30%
4	"	В	Me	" (70:30)	41%
5	"	С	Me	" (50:50)	53%
6	"	В	NO_2	3-(4-nitrofenil)ciclopenteno	11%
7	<i>∕</i> ∕OH	В	Н	2 e 3-fenilpropanal (1:9)	41%
8	"	А	Me	2 e 3-toluilpropanal (2:8)	17%
9	CO ₂ Et	А	Me	4-metilcinamato de etila	10%
10	OBu	В	Н	acetofenona e feniletanal (85:15)	15%

Tabela 1-Primeiros exemplos da reação de Heck-Matsuda

^a Métod **A**: mistura do catalisador LiPdCl₃ e olefina adicionados sobre o sal de diazônio/HCOONa aquoso. **B**: sal de diazônio aquoso adicionado sobre LiPdCl₃/formato de sódio em CH₃CN/H₂O. **C**: Pd₂(dba)₃ usado como catalisador. ^b Empregado 10mol% de catalisador. Me = metil; Tol = toluil; Ph = fenil.

⁵ (a) Para revisões sobre o assunto: Roglans, A.; Pla-Quintana, A.; Moreno-Mañas, M. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4622–4643. (b) Taylor, J. G.; Moro, A. V.; Correia, C. R. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1403–1428. (c) Felpin, F.-X.; Nassar-Hardy, L.; Le Callonnec, F.; Fouquet, E. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2815–2831. (d) Mo, F.; Dong, G.; Zhang, Y.; Wang, J. Org. Biomol. Chem. **2013**, *11*, 1582–1593.

⁶ Kikukawa, K.; Matsuda, T. Chem. Lett. **1977**, 6, 159–162.

Mesmo com rendimentos modestos, os pesquisadores perceberam a potencialidade do método e, dois anos mais tarde, reportaram a arilação de eteno, desta vez com sais mais estáveis (tetrafluorborato como contraíon) e não gerados *in situ*, mas separadamente (Tabela 2).⁷

R	N ₂ BF ₄	+ // 6-8 atm	Pd ₂ (dba) ₃ (2 NaO/ acetona, (l-5mol%), AcAr、 CH₂Cl₂	
entrada	R	Rend	entrada	R	Rend
1	2-Me	75%	7	4-OMe	62%
2	3-Me	30%	8	4-CO ₂ Me	62%
3	4-Me	61%	9	4-Br	14%
4	2-Cl	75%	10	4-NO ₂	3%
5	3-Cl	78%	11	2-NO ₂	-
6	4-Cl	63%	12	2,4,6-(Me) ₃	3%

Tabela 2- Arilação de Heck com sais de diazônio tetrafluorboratos sobre o eteno

Estes agentes arilantes, por atuarem via um mecanismo catiônico, apresentam alto grau de regiosseletividade na reação de Heck em virtude da acentuada eletrofilia do organopaládio formado após adição oxidativa. A alta reatividade dos sais de diazônio (quando comparada com haletos e até mesmo triflatos) permite reações rápidas e capazes de serem conduzidas a temperatura ambiente. Esta característica também permite à reação de Heck-Matsuda dispensar a presença de fosfinas (potencialmente oxidáveis) para estabilizar o paládio. Por consequência, transformações realizadas com estes agentes eletrofílicos podem ser realizadas em condições aeróbicas e sem necessidade de meio reacionais anidros levando a protocolos operacionalmente simples.

⁷ Kikukawa, K.; Nagira, K.; Terao, N.; Wada, F.; Matsuda, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 2609–2610.

Apesar destas vantagens, a reação de Heck-Matsuda, até recentemente, foi pouco explorada pela impressão equivocada que todos os sais são explosivos. pelo fato que o nitrogênio sofre extrusão sob condições fortemente térmicas ou ácidas no caso de cloretos de arenodiazônio.

Há, no entanto, maneiras de aumentar a estabilidade destes compostos e/ou evitar reações violentas. Uma delas é o emprego de contraíons pouco ou não nucleofílicos (CF₃COO⁻, BF₄⁻, PF₆⁻, TsO⁻, ...) que podem fornecer sais relativamente inertes (capazes de durar meses) e até disponíveis comercialmente como os tetrafluoroborato de arildiazônio.⁸ Para contornar a instabilidade, também pode-se gerar os sais de diazônio lentamente e "*in situ*" conforme protocolo descrito por Felpin e colaboradores.⁹ Esta estratégia, porém, sofre da limitação de que os substratos a serem arilados podem ter funcionalidades capazes de reagir com os subprodutos da reação de diazotação.

Um interessante exemplo de aplicação da reação de Heck-Matsuda foi a síntese do Rubrolideo E (2.16) desenvolvido por Cacchi.¹⁰ Este composto é um metabólito marinho isolado dos tunicatos Ritterella rubra e Synoicum blochmanni que possui ação antibiótica. Baseado em trabalhos descritos na literatura que a arila 2-buteno-1,4-diols reação entre haletos de e forneciam 2hidroxitetrahidrofuranos,11 Cacchi e colaboradores decidiram substituir o componente eletrofílico por sais de diazônio. Os melhores resultados foram obtidos com as hidroxilas protegidas com THP.¹² Expandindo o escopo da arilação sobre outras olefinas acíclicas, empregaram também o 4-hidroxi-2-butenoato de metila

⁸ Disponível em < <u>http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/283088?lang=pt®ion=BR</u>.> Acessado em 26 de fevereiro de 2013.

⁹ Le Callonnec, F.; Fouquet, E.; Felpin, F.-X. Org. Lett. **2011**, *13*, 2646 – 2649.

¹⁰ Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Goggiamani, A.; Sferrazza, A. Synlett **2009**, 2009, 1277–1280.

¹¹ (a) Mandai, T.; Hasegawa, S.; Fujimoto, T.; Kawada, M.; Nokami, J.; Tsuji, J. *Synlett* **1990**, *1990*, 85–86. (b) Para uma revisão sobre: Muzart, J. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4179–4212.

¹² Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Goggiamani, A.; Sferrazza, A. Synlett **2009**, 2009, 973–977.

como substratro para iniciar a síntese do Rubrolídeo E. Subsequente condensação de Knoevenagel com *p*-anisaldeído e tratamento com BBr₃ levou ao produto natural em duas etapas com 52% de rendimento global (Esquema 3).



Esquema 3 – a) Arilação de Heck-matsuda sobre olefinas acíclicas. b) Síntese do rubrolídeo E

Recentemente, motivado pela necessidade de estabelecer métodos capazes de realizar a reação de Heck em alcenos eletronicamente isolados (sem influência de grupos polares) Sigman e colaboradores relataram a primeira arilação enantiosseletiva sobre susbtratos acíclicos empregando sais de hexafluorfosfato de arenodiazônio (Esquema 4). Neste trabalho, os autores inspiraram-se no comportamento de álcoois alílicos, que fornecem compostos carbonílicos após reação de Heck devido a migração da dupla ligação. Para tanto desenvolveram um catalisador PirOx (contendo fragmentos piridina e oxazolina) capaz de distinguir hidrogênios carbinólicos de alifáticos na etapa de β -eliminação, com base nas diferenças estéricas dos ambientes que os circundam. Os autores ainda demostraram a possibilidade de usar substratos cuja dupla ligação e a função hidroxila estivessem afastados por mais de um carbono. Em termos mecanísticos,

nesta situação, o paládio "caminharia" ao longo da cadeia de carbonos até o grupo OH através de sucessivas inserções de $[Pd^{II}-H]^+$ e β -eliminações.



Esquema 4 – Arilação de Heck-Matsuda enantiosseletiva sobre olefinas acíclicas. (a) Regiosseletividade. (b) Mecanismo de migração da dupla sobre a cadeia. (c) Escopo. *Condições*: 3mol% Pd₂dba₃, 7mol% PyrOx, DMF, t.a., 3-24h.

Ciente do potencial dos sais de arenodiazônio pela sua reatividade, regio e estereosseletividade, o grupo de Correia tem feito uso intenso destes eletrófilos há mais de uma década na síntese de compostos com acentuada atividade biológica,

tais como a indatralina, o VPC01091, o resveratrol, a policitrina A, a paroxetina entre outros (Figura 3).¹³



Figura 3 - Exemplos da reação de Heck-Matsuda no grupo de Correia.

Um exemplo que demonstra o potencial dos sais de diazônio foi a síntese concisa do medicamento (R)-Tolterodina cuja etapa de instalação do centro estereogênico foi a redução com o sistema CuH/Josiphos (Esquema 5).¹⁴ Neste trabalho, o grupo de Correia relatou o uso da arilação de 2-hidroxicinamatos com sais de diazônio na obtenção de cumarinas.

¹³ a) Moro, A. V.; Cardoso, F. S. P.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 5668. b) Burtoloso, A. C. B; Garcia, A. L. L.; Miranda, K. C.; Correia, C. R. D. *Synlett* 2006, 3145. c) Pastre, J. C.; Correia, C. R. D. *Org. Lett.* 2006, 8, 1657. d) Meira, P. R. R.; Moro, A. V.; Correia, C. R. D. *Synthesis* 2007, 2279. e) Oliveira, C. C.; Dos Santos, E. A. F.; Nunes, J. H. B.; Correia, C. R. D. J. Org. Chem. 2012, 77, 8182–8190.

¹⁴ Barancelli, D. A.; Salles, A. G.; Taylor, J. G.; Correia, C. R. D. Org. Lett. **2012**, 14, 6036–6039.



Esquema 5 - Síntese da (*R*)-Tolterodina.

O grupo de Correia também estudou a reação de Heck-Matsuda sobre acetatos e amidas alílicas.¹⁵ Na maioria dos exemplos a seletividade foi excelente para arilação na posição terminal (devido à complexação com a carbonila do substrato) levando à formação majoritária do produto com geometria *trans* da olefina. Esta metodologia foi aplicada na síntese da abamina, que é inibidora da biossíntese do ácido abscícico, um hormônio vegetal (Esquema 6).



Esquema 6 – Síntese da Abamina e modelo para explicar a regiosseleção.

¹⁵ Prediger, P.; Barbosa, L. F.; Génisson, Y.; Correia, C. R. D. J. Org. Chem. 2011, 76, 7737–7749.

Embora Sigman e colaboradores tenham relatado um método altamento enantiosseletivo de arilação sobre olefinas lineares, o grupo de Correia foi o pioneiro em demonstrar a reação de Heck-Matsuda na sua versão enantiosseletiva. No trabalho de Correia e colaboradores, foram usados substratos cíclicos e um sistema catalítico formado por $Pd(CF_3CO_2)_2/ligante Box (Esquema 7).^{16}$



Esquema 7- Arilação de Heck-Matsuda enantiosseletiva sobre ciclopentenos dissubstituídos

A arilação de enecarbamatos endocíclicos também foi amplamente utilizada na síntese de produtos naturais contendo anéis pirrolidínicos por Correia.¹⁷ Uma característica presente nesta estratégia é a inserção de um grupo arila no carbono α -

¹⁶ Correia, C. R. D.; Oliveira, C. C.; Salles Jr., A. G.; Santos, E. A. F. *Tetrahedron Letters* **2012**, *53*, 3325–3328.

¹⁷ (a) Severino, E. A.; Correia, C. R. D. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3039–3042. (b) Garcia, A. L. L.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1553–1557. (c) Moro, A. V.; Rodrigues dos Santos, M.; Correia, C. R. D. *Eur. J. Org. Chem* **2011**, *2011*, 7259–7270.
N, como se observa na sintese do C-azanucleosídeo de Schramm,¹⁸ levando a formação de uma amina benzílica e migração da dupla para a posição 3 do anel nitrogenado (Esquema 8).



Esquema 8- Instalação simultânea das unidades amina benzílica e dupla ligação via arilação de Heck–Matsuda durante a síntese do C-Azanucleosídeo de Schramm.

Esta reação, portanto, pode ser considerada como estratégia útil para se construir moléculas que apresentem uma pirrolidina polihidroxilada, pois a olefina pode sofrer diferentes tipos de oxidação (epoxidação, dihidroxilação, hidroboração). Neste contexto, uma variedade de padrões de substituição na dupla poderiam ser obtidos a partir de um mesmo substrato, isto é, a pirrolina **2.69** (Esquema 9).

¹⁸ Severino, E. A.; Costenaro, E. R.; Garcia, A. L. L.; Correia, C. R. D. Org. Lett. 2003, 5, 305–308



Esquema 9- Obtenção de pirrolidinas polihidroxiladas a partir de 2-aril-3-pirrolinas

Embora a clivagem, mediada por Pd ou platina catalíticos, da ligação benzílica em aminas lineares é um método bastante empregado na remoção de grupos protetores,¹⁹ para sistemas cíclicos este comportamento não é tão frequente. Na literatura são encontrados exemplos em que pirrolidinas substituídas com arilas na posição α -N apresentam reatividade variada frente a condições redutivas com hidrogênio molecular.

Enquanto Hanessian²⁰ e Huang²¹ observaram como resultado a hidrogenólise da ligação benzílica (Esquema 10), no trabalho de Yu²² somente os grupos de

¹⁹ Greene, T., Wuts, P. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th ed., 2002, John Wiley & Sons.

²⁰ Hanessian, S.; Claridge, S.; Johnstone, S. J. Org. Chem. **2002**, 67, 4261–4274.

²¹ Zhou, X.; Liu, W.-J.; Ye, J.-L.; Huang, P.-Q. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6346–6357.

²² Yu, C.-Y.; Huang, M.-H. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3021–3024.

proteção foram removidos e no de Correia²³ apenas a dupla ligação foi reduzida (Esquema 11).



Esquema 10 – Exemplos de hidrogenólise da ligação benzílica C-N



Esquema 11 – Exemplos da permanência da ligação benzílica em reações mediadas por H₂ e Pd.

Levando em consideração a possibilidade da clivagem da ligação benzílica e/ou hidrogenólise do epóxido (quando na sua presença) em apenas um pote, poderia se imaginar 3,4-epoxipirrolidinas como versáteis precursores de aminoálcoois. Estes compostos poderiam ser intermediários úteis na preparação de

²³ Moro, A. V.; Tiekink, E. R. T.; Zukerman-Schpector, J.; Lüdtke, D. S.; Correia, C. R. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3696–3703.

interessantes classes de compostos nitrogenados como bases esfingóides e derivados das bulgecinas (Esquema 12).



Esquema 12 – 3,4-Epoxipirrolidinas como precursores de aminoálcoois via reação hidrogenólise.

O primeiro grupo se refere aminoálcoois lineares que constituem a classe dos esfingolipídeos. Estes compostos desempenham importantes funções de sinalização celular eucarióticas (Figura 4).²⁴ Enquanto a esfingosina está associada com a interrupção do crescimento celular, sendo uma importante reguladora de componentes da apoptose (a morte celular programada em resposta às diferentes formas de estresse sofrida pela célula),²⁵ a esfingosina-1-fosfato (S1P) atua como um mensageiro molecular de função oposta à anterior. S1P participa da proliferação e sobrevivência, uma vez que pode promover a divisão celular (mitose).²⁶ Tem sido sugerido que o equilíbrio intracelular esfingosina 1-fosfato versus ceramida e esfingosina e a conseqüente regulação destes mecanismos de sinalização opostos são importantes fatores que determinam se a célula irá sobreviver ou morrer. A ausência do balanço destes mecanismos, leva a desordem das funções de multiplicação celular, característica presente nas células cancerígenas.²⁷

²⁴ Fyrst, H.; Saba, J. D. Nat. Chem. Biol. **2010**, *6*, 489–497.

²⁵ Radin, N. S. *Biochem. J.* **2003**, *371*, 243

²⁶ Spiegel, S., Milstien, S. J. Biol. Chem 2002, 277, 25851.

²⁷ Cuvillier, O.; Pirianov, G.; Kleuser, B.; Vanek, P. G.; Coso, O. A.; Gutkind, J. S.; Spiegel, S. *Nature* **1996**, *381*, 800–803.



Figura 4- Equilíbrio entre os esfingolipídeos in vivo.

Dentro deste contexto a síntese de bases esfingóides e análogos constitui uma importante contribuição para o estudo de processos biológicos ligados à proliferação ou apoptose celular e, consequentemente, para desenvolvimento de novos agentes quimioterápicos. Atualmente, diferentes metodologias para a preparação de esfingosinas tem sido descritas, sendo que grande parte delas se baseia na adição de nucleófilos sobre derivados da serina protegidos como aldeído de Garner, amidas de Weinreb ou ésteres (Figura 5).²⁸

²⁸ Para revisões sobre o assunto: a) Koskinen, P. M.; Koskinen, A. M. P. Synthesis **1998**,1075–1089. b) Liao, J.; Tao, J.; Lin, G.; Liu, D. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4715–4733.



Figura 5 – Exemplos de síntese de bases esfigóides a partir da serina e derivados

Outra parcela das sínteses dispensa o "*pool chiral*" ²⁹ como material de partida e faz uso de reações enantio ou diastereosseletivas para gerar o fragmento aminodiol com estereoqúimica controlada. Os exemplos que se seguem ilustram a diversidade de estratégias capazes de serem empregadas na preparação de bases esfingóides. Um interessante trabalho foi o descrito por Greck,³⁰ que teve como etapas chaves a hidrogenação catalisada por Ru/Binap e aminação eletrofílica mediada por Prolina (Esquema 13).

²⁹ Pool chiral = conjunto de substâncias disponíveis na natureza que são isoladas de forma enantiomericamente pura. Ex: aminoácidos, açúcares, terpenos.

³⁰Ait-Youcef, R.; Moreau, X.; Greck, C. J. Org. Chem. **2010**, 75, 5312–5315.



Esquema 13 - Síntese da erithro esfinganina.HCl 2.99.

Com uma estratégia divergente, que envolveu a adição de alenilzinco racêmico sobre sulfiniliminas enantiopuras e reação de metátese cruzada, Ferreira e Chemla,³¹ demostraram uma rota eficiente para síntese da esfinganina e do clavaminol H (Esquema 14).



Esquema 14– Síntese da *erithro* esfinganina e clavaminol H.

³¹ Séguin, C.; Ferreira, F.; Botuha, C.; Chemla, F.; Pérez-Luna, A. J. Org. Chem. **2009**, 74, 6986–6992.

Um terceiro exemplo que exemplifica a variabilidade de abordagens sintéticas foi a descrita por Kumar,³² que se caracteriza por resolução cinética pela epoxidação de Sharpless e aminohidroxilação intramolecular (Esquema 15).



Esquema 15 – Síntese da L-threo esfingosina

A segunda classe de compostos, isto é, das bulgecinas, se refere a metabólitos isolados das culturas *Pseudomonas acidophila, Pseudomonas mesoacidophila e Chromobacterium violaceum* (Figura 6). Estes glicopeptídeos potencializam a atividade de lise de certos antibióticos pela alteração morfológica das paredes de bactéria Gram-negativas, o que aumenta a sensibilidade destes microorganismos à ação das β -lactamas. Este comportamento, entretanto não é observado quando as bulgecinas são administradas isoladamente. Em termos estruturais, todos tem como aglicona um derivado da prolina em sua cadeia, chamado bulgecinina.

³² Kumar, P.; Dubey, A.; Puranik, V. G. Org. Biomol. Chem. 2010, 8, 5074–5086.



Figura 6 - Estrutura das bulgecinas e da aglicona bulgecinina.

A primeira síntese da bulgecinina foi descrita por Shiba³³ e envolveu somente a transformação de grupos funcionais, tendo como material de partida a D-glucose. Muitos relatos de síntese tem sido descritos. Os exemplos selecionados abaixo ilustram algumas das possibilidades de obtenção da bulgecinina.

No trabalho descrito por Burger e Fehn,³⁴ a etapa chave da síntese envolveu a inserção N-H catalisada por $[Rh(OAc)_2]_2$ de um α -diazo- β -cetoéster derivado do ácido aspártico (Esquema 16).



Esquema 16 – Síntese da bulgecinina descrita por Burger e Fehn.

Já estratégia empregada por Burk³⁵, envolveu como etapa enantiosseletiva a hidrogenação quimiosseletiva do α , γ -dienamido éster catalisada pelo sistema

³³ Wakamiya, T.; Yamanoi, K.; Nishikawa, M.; Shiba, T. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4759–4760.

³⁴ Fehn, S.; Burger, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2001–2005.

catalítico Et-DuPHOS-Rh. A rota sintética iniciou-se pela olefinação de Horner-Emmons entre o fosfonato **2.13** e o enal **2.122** que produziu o intermediário chave **2.124** em 70% de rendimento. Este composto foi reduzido ao aminoéster **2.125** com excelente excesso enantiomérico (Esquema 17).



Esquema 17 - Síntese da bulgecinina relatada por Burke.

Uma abordagen bastante criativa foi a descrita por Trost,³⁶ que envolveu duas etapas consecutivas de alquilação alílicas sobre o nitrogênio, uma delas de maneira enantiosseletiva e outra diastereosseletiva (Esquema 18).

³⁵ Burk, M. J.; Allen, J. G.; Kiesman, W. F. J. Am. Chem. Soc. **1998**, 120, 657–663.

³⁶ Trost, B. M.; Horne, D. B.; Woltering, M. J. Chem. Eur. J. **2006**, *12*, 6607–6620.



Esquema 18 – Síntese da bulgecinina descrita por Trost.

2.2 Objetivos

O grupo de Correia tem demonstrado que a arilação de Heck-Matsuda sobre enecarbamatos é uma estratégia eficiente na síntese de epoxi arilpirrolidinas. Estes compostos têm como características estruturais comuns a presença de um oxirano e de uma arila no carbono α -*N*, ambos reconhecidamente suscetíveis a clivagem por hidrogênio molecular via catálise metálica. O primeiro fragmento porque sua reatividade é direcionada à abertura do anel para alívio da tensão e o segundo porque se constitui numa amina benzílica, um grupo protetor apto a sofrer hidrogenólise.

Diante destes fatos, o segundo foco deste trabalho será a investigação da hidrogenólise das ligações C-O e C-N presente nas epoxipirrolidinas (Esquema 19), pois aminoálcoois versáteis (lineares ou cíclicos dependendo da seletividade da reação) podem ser preparados. Estes produtos também serão usados na síntese de produtos naturais como a bulgecinina e bases esfingóides.



Esquema 19 – Hidrogenólise sobre epoxipirrolidinas obtidas a partir da arilação de Heck-Matsuda em enecarbamatos endocíclicos

2.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

2.3.1 PREPARAÇÃO DE INTERMEDIÁRIOS CHAVES

Dentro da proposta de sintetizar aminoálcoois pertencentes às classes das esfingosinas assim como das bulgecinas, imaginou-se fazer uso de um mesmo intermediário chave, isto é, a 2-aril-3-pirrolina **2.145**, preparada pela reação Heck-Matsuda, cuja a metodologia é amplamente desenvolvida no grupo de Correia³⁷ (Figura 7).



Figura 7 – Análise retrossíntética para a síntese de aminoálcoois envolvendo 2-aril-3-pirrolinas como precursores de epoxipirrolidinas.

Na análise retrossintética mostrada na figura 7, os aminoálcoois pertencentes às bases esfingóides seriam obtidos pela reação de metátese cruzada entre um alceno de cadeia apropriada e a olefina derivada da redução do ácido **2.141** e

³⁷ (a) Burtoloso, A.; Garcia, A.; Miranda, K.; Correia, C. *Synlett* **2006**, 2006, 3145–3149. (b) Prediger, P.; Barbosa, L. F.; Génisson, Y.; Correia, C. R. D. J. Org. Chem. **2011**, 76, 7737–7749. (c) Oliveira, C. C.; Dos Santos, E. A. F.; Nunes, J. H. B.; Correia, C. R. D. J. Org. Chem. **2012**, 77, 8182–8190. (d) Biajoli, A. F. P.; Penha, E. T. da; Correia, C. R. D. *RSC Adv.* **2012**, 2, 11930–11935.

eliminação da hidroxila primária correspondente. O composto **2.141** por sua vez, seria obtido a partir da oxidação do grupo arila pertencente ao diacetato **2.142**, o qual dependendo do tamanho da cadeia de hidrocarboneto R, constituiria também um análogo arilado de esfingosinas. A aril esfingosina **2.142** poderia ser preparada a partir da hidrogenólise do grupo epóxido e da ligação C-N benzílica da pirrolidina **2.143**. Este intermediário seria oriundo da epoxidação da 3-pirrolina **2.145** obtida pela reação de Heck-Matsuda sobre o enecarbamato **2.146** (derivado do ácido L-piroglutâmico). Por sua vez, a bulgecinina **2.144**. A disconexão seguinte (hidrogenólise seletiva sobre o epóxido) levaria ao heterociclo **2.143**, cuja a análise retrossíntética fora descrita acima.

Os sais de arenodiazônio foram obtidos a partir da diazotação das anilinas correspondentes conforme protocolo tradicional que envolve nitrito de sódio em meio ácido (Esquema 20).³⁸ Nesta transformação, a quantia de nitrito de sódio deve ser próxima de um equivalente ao da anilina, pois além da reação ser praticamente quantitativa, o excesso de ácido nítrico leva a decomposição de sal de diazônio formado. Em alguns casos onde se faz necessário maior quantia de nitrito de sódio, o excesso deve ser destruído, frequentemente pela adição de ácido sulfâmico (NH₂SO₃H) gerando ácido sulfúrico, nitrogênio molecular e água. É importante também que a diazotação seja conduzida a baixa temperatura pois a solubilidade do ácido nitroso é maior, evitando sua perda para o meio externo e, portanto, adição de excesso de NaNO₂. Uma segunda razão é também a garantia da integridade do sal de diazônio formado.

³⁸ Zollinger, Heinrich. Diazo chemistry 1: Aromatic and heteroaromatic compounds. Weinheim: VCH, 1994.



Esquema 20- Mecanismo geral de diazotação de anilinas.

Escolheu-se a *p*-anisidina, pois estudos prévios relatam que o arenodiazônio correspondente é o que apresenta melhor seletividade facial na arilações de enecarbamatos endocíclicos derivados do ácido piroglutâmico (Tabela 3).^{17,18, 23}

$X + N_2BF_4 + N_R = \frac{Pd(dba)_2, AcONa}{CH_3CN, ta} X + N_R$					
entrada	X	Р	R	Rend.	cis:trans
1	Н	Boc	CO ₂ Me	85%	55:45
2	<i>p</i> -F	Boc	CO ₂ Me	82%	56:44
3	3,4-CHCHCHCH-*	Boc	CO ₂ Me	70%	42:58
4	<i>p</i> -OMe	Boc	CO ₂ Me	90%	14:86
5	<i>p</i> -NHCO ₂ Me	Boc	CH ₂ OH	80%	60:40

Tabela 3 – Efeito do sal de diazônio na diastereosseletividade da reação de Heck-Matsuda

* o areno corresponde ao grupo 2-naftil

Este sal, por conter um grupo doador de elétrons, apresenta boa estabilidade se comparado ao tetrafluorborato de benzenodiazônio ou a sais contendo anel deficiente de elétrons, permitindo estocá-lo por longos períodos. Esta característica se deve à habilidade do substituinte em contrabalancear o forte efeito retirador do grupo diazônio N_2^+ (Figura 8).



Figura 8 - Estabilização por conjugação da metoxila.

O segundo sal de diazônio a ser empregado, cujo plano sintético permitiria a preparação de bases esfingóides contendo anéis aromáticos na cadeia hidrofóbica, foi obtido pelo mesmo procedimento de diazotação a partir da p-ⁿoctilanilina.



Esquema 21 – Diazotação da *p*-^{*n*}octilanilina

Conforme descrito anteriormente, a porção nitrogenada da 3-pirrolina **2.145**, foi preparada a partir do enecarbamato derivado do (L)-ácido piroglutâmico. A rota sintética (Esquema 22) se iniciou pela redução da carboxila que levou ao álcool **2.151**, submetido posteriormente à instalação de um grupo protetor de tamanho adequado. Essa transformação se tornou necessária pois é preciso um grupo volumoso no enecarbamato para que possa ocorrer boa diastereosseletividade na arilação. Mesmo existindo protocolos para carboxilas livres, optou-se por transformá-la no éster etílico correspondente e reduzi-la posteriormente com NaBH₄, devido a facilidade operacional e suavidade deste redutor.



Esquema 22 - Redução do ácido piroglutâmico

A proteção do álcool primário obtido foi projetada de modo que um grupo volumoso fosse instalado enecarbamato, maximizar no para а Além de maximizar a influência diastereosseletividade da arilação. na diastereosseleção, o emprego de um grupo de proteção permitiu também que a desidratação do lactamol, precursor ao enecarbamato, fosse possível (Esquema 25). Isso porque hidroxilas primária são mais reativas que grupos hidroxiaminais. A escolha por um éter de silício como grupo protetor foi justificada pela sua ortogonalidade, que facilita sua inserção e remoção. Dentre os diferentes reagentes (TMSCl, TIPSCl, TBDPSCl, TPSCl, ...), selecionou-se o t-butildimetilclorosililano por apresentar resistência e volume apropriado (Esquema 23). Embora existam protetores com desempenho superior neste dois quesitos, a disponibilidade e economia atômica do TBS (relativa aos demais) também norteou sua escolha.



Esquema 23 – Proteção da hidroxilactama 2.151

A segunda proteção, necessária para viabilizar a desidratação do lactamol foi a da lactama **2.152**. Escolheu-se o grupo *t*-butoxicarbonila, pela comodidade na etapa de remoção, pois resultados anteriores do grupo de pesquisa indicaram a necessidade de condições drásticas para desproteção do grupo CO_2Me . Esta etapa se mostrou bastante fácil de conduzir e levou ao produto desejado com excelente rendimento (Esquema 24).



Esquema 24 – Proteção do nitrogênio na lactama 2.152.

A escolha pelo grupo Boc foi orientada pela boa diastereosseletividade obtida na sua presença durante a arilação com o tetrafluorborato de pmetoxibenzenodiazônio em trabalhos previamente relatados ¹⁸ (Tabela 4).

 Tabela 4- Efeito dos substituintes de proteção na diastereosseletividade da reação de Heck

 Matsuda 18

MeO 2.13	_N ₂ BF ₄ +	$O O R \frac{Pd(dba)_2, Ac}{CH_3CN, t}$	ONa a MeO	O OR
entrada	R	R'	Rend.	cis:trans
1	<i>t</i> Bu	CH ₂ OH	95%	52:48
2	Me	CH ₂ OH	92%	48:52
3	<i>t</i> Bu	CO ₂ Me	90%	14:86
4	Me	CO ₂ Me	93%	25:75
5	<i>t</i> Bu	CO ₂ Tr	96%	10:90
6	Me	CO ₂ Tr	90%	13:87
7	<i>t</i> Bu	CH ₂ OTBDPS	92%	8:92

A transformação da lactama **2.153** ao seu correspondentante enecarbamato foi alcançada pelo procedimento desenvolvido por Correia e colaboradores.³⁹ Após uma redução eficiente com DIBAL-H, seguida de desidratação mediada por anidrido trifluoracético e 2,4-lutidina, obteve-se o a olefina **2.155** com rendimento de 72% para as duas etapas (Esquema 25).



Esquema 25 - Preparação do enecarbamato 2.155

³⁹ Oliveira, D. F.; Miranda, P. C. M. L.; Correia, C. R. D. J. Org. Chem. **1999**, 64, 6646–6652.

Com os substratos **2.155** e **2.13** prontos, procedeu-se o acoplamento mediado por paládio. Foi necessária otimização das condições reacionais (Tabela 5), pois o rendimento inicial se mostrou moderado (entrada 1) frente a resultados anteriores do grupo.

Μ	N2BF4 +		OTBS condições tabela	a → MeO	N Boc	OTBS
	2.13	2.155	ONSON		2.156	
entrada	cat	carga	Base (equiv)	sal (equiv)	tempo	Rend
1	Pd(dba) ₂	4mol%	AcONa (3,0)	1,0	30 min	56%
2	Pd(dba) ₂	4mol%	AcONa (3,0)	1,0	60 min	43%
3	$Pd(dba)_2$	4mol%	AcONa (3,0)	1,0	120 min	19%
4	$Pd(dba)_2$	4mol%	AcONa (3,0)	1,3	30 min	65%
5	Pd(dba) ₂	8mol%	AcONa (3,0)	1,3	20 min	39%
6	Pd ₂ (dba) ₃ CHCl ₃	4mol%	AcONa (3,0)	1,0	10 min	59%
7	Pd ₂ (dba) ₃ CHCl ₃	4mol%	AcONa (3,0)	1,3	30 min	72%
8	Pd ₂ (dba) ₃ CHCl ₃	4mol%	AcONa (3,0)	1,3	45 min	66%
9 ^a	$Pd(OAc)_2$	10mol%	DTBMP (4,0)	1,0	-	b
$10^{\rm c}$	$Pd(OAc)_2$	5mol%	AcONa (3,0)	1,3	20 min	b
11	Pd(dba) ₂	2mol%	AcONa (3,0) ^d	1,3	10 min	60%
12	Pd(dba) ₂	2mol%	$AcONBu_4(3,0)$	1,3	-	b
13	Pd(dba) ₂	2mol%	AcONa (3,6) ^d	1,3	10 min	71%
14	Pd(dba) ₂	2mol%	AcONa (3,6) ^d	1,1	10 min	66%
15	$Pd(dba)_2$	2mol%	AcONa (3,6) ^d	1,1 ^e	10 min	86%

Tabela 5- Otimização para reação de Heck-Masuda com o enecarbamato 2.155

^a Solvente EtOH. ^b Mistura complexa. ^c Solvente MeOH. ^d base finamente dividida. ^e Sal de diazônio adicionado em 6 porções

Observou-se que tempos reacionais muito longos eram deletérios ao rendimento (entradas 1, 2, 3). Especula-se que este resultado seja devido a exposição da 3-pirrolina formada, a qual ainda contém uma dupla ligação, à ação

catalítica do paládio. Isto é proposto pois sabe-se que olefinas interagem com metais de transição podendo atuar como ligantes e influenciar na estabilidade e seletividade do catalisador.⁴⁰

O aumento da quantidade de sal de diazônio teve efeito positivo no rendimento (entrada 3 e 4). Por sua vez o acréscimo do pré-catalisador teve efeito inverso (entradas 4 e 5), indicando que a carga adequada nestas condições se encontrava próximo a 4mol%.

Substituindo-se a fonte de paládio por Pd₂(dba)₃.CHCl₃ verificou-se a redução do tempo reacional (entrada 1 e 6), que aliado ao aumento da quantia do sal de diazônio levou a um rendimento de 72% (entradas 6 e 7). Apesar deste resultado, decidiu-se continuar a otimização para encontrar uma condição que fizesse uso do Pd(dba)₂ ou outro catalisador de menor valor comercial.⁴¹ O Pd(OAc)₂ não teve desempenho catalítico eficaz, levando a uma mistura complexa de produtos assim que todos componentes foram misturados (entrada 9) ou após 20min da adição do pré-catalisador (entrada 10).

Um incremento significativo foi alcançado após a observação experimental que a reação era mais rápida e mais limpa quando a base acetato de sódio encontrava-se finamente dividida (entrada 11). Isto facilitou de maneira considerável também a etapa de purificação. Como o acetato de sódio não tem boa solubilidade em acetonitrila, sua atuação como base deve ocorrer de maneira heterogênea. A partir desta informação, sugere-se que o aumento no rendimento obtido quando da maceração da base decorre do aumento da sua superfície de contato, que facilita a neutralização do meio, pois este é acidificado à medida que a reação avança (Esquema 26).

⁴⁰ Para uma revisão sobre olefinas como ligantes, consultar: Johnson, J. B.; Rovis, T. Angew. Chem., Int. Ed. **2008**, 47, 840–871.

Poderia se imaginar o emprego de uma base solúvel que permitisse uma neutralização mais rápida, bem como uma quantia inferior a 3,0 equivalentes. Visando esta solubilidade, substituiu-se o acetato de sódio por acetato de tetrabutilamônio. Nesta condição a reação novamente se transformou numa mistura complexa de produtos de modo instantâneo (entrada 12). Este experimento indicou que a menor concentração de íons acetato no meio conservava a integridade dos componentes da reação inbindo a formação de radicais a partir dos sais de diazônio além de permitir um mecanismo catiônico. Com este protocolo de adicionar a base finamente dividida ao meio reacional, foi possível reduzir pela metade da quantidade de catalisador de paládio para 2 mol% de $Pd(dba)_2$. Após estas modificações, a arilação ficou com um tempo reacional de cerca de 10 minutos e o rendimento em 60%. Elevando a quantia de base para 3,6 equivalentes ocorreu outra vez o aumento do rendimento para o valor de 71%, ficando assim na mesma ordem que $Pd_2(dba)_3$.CHCl₃ (entrada 7 e 13).

Por último, observou-se que a adição do sal em porções, permitiu reduzir para 1,1equivalentes o sal de diazônio, alcançando o rendimento médio de 86% e deixando a reação mais atrativa do ponto de vista econômico (entradas 13, 14 e 15).

É importante salientar algumas características do mecanismo que conferem a esta transformação grande utilidade: a regiosseletividade e a migração da dupla ligação. Baseado nos estudos sobre o ciclo catalítico da arilação de Heck-Matsuda desenvolvidos por Eberlin e Correia,⁴² propõe-se um mecanismo iônico para a arilação do enecarbamato **2.155**, pois neste exemplo também se emprega sais de diazônio, que vem facilitar a alta regiosseletividade da reação (Esquema 26). Deste modo, a preferência pela inserção do Pd (deficiente em elétrons por ser uma espécie

⁴² Sabino, A. A.; Machado, A. H. L.; Correia, C. R. D.; Eberlin, M. N. Angew. Chem. Int. Ed. 2004, 43, 2514–2518.

catiônica) no carbono com maior densidade eletrônica da dupla ligação é bastante acentuada (Esquema 27).



Esquema 26- Proposta de mecanismo para a arilação de Heck-Matsuda em enecarbamatos.

A fim de completar o ciclo catalítico, o metal deve se dissociar do substrato arilado IV. Essa etapa acontece via eliminação de hidropaládio, a qual só é possível com os hidrogênios de C4 visto ser esta etapa do tipo *sin*. Este fato explica a migração da dupla ligação, pois o paládio e o grupo arila se inserem na mesma face, deixando o H da posição 2 indisponível para eliminação (Esquema 27).



Esquema 27- Etapas de inserção regio e estereosseletiva e eliminação *sin* na arilação de Heck-Matsuda sobre o enecarbamato endocíclico **2.155**.

Este processo ocorre pela existência de interação agóstica entre o centro metálico e a ligação C-H, que é definida como uma interação covalente do tipo 3centros-2-elétrons contendo necessariamente a porção Metal-H-C.⁴³ Em termos orbitalares, a interação agóstica envolve a doação de densidade eletrônica associada ao orbital σ C-H para metais (que tenham na camada de valência número de elétrons ≤ 16) e é complementada pela retrodoação dos orbitais *d* do metal ao orbital σ^* C-H. Interações C-H^{....}M cujo caráter é acentuadamente eletrostático não são classificadas como agósticas (Figura 9).



Figura 9 – Diferenças estruturais e espectroscópicas de interações agósticas e não agósticas

Analisando-se o espectro de RMN ¹H do produto da arilação sobre o enecarbamato **2.155** (Figura 10), atribuiu-se aos sinais em 5,86 e 5,67 ppm os

⁴³ Brookhart, M.; Green, M. L. H.; Parkin, G. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2007, 104, 6908–6914.

hidrogênios olefínicos H3 e H4 respectivamente. O multipleto em 5,25 ppm referese hidrogênio benzílico H2 e α -*N*. O multipleto em 4,80 ppm pertence ao outro hidrogênio H5, que está em campo mais alto, por não sofrer o efeito de desblindagem do anel aromático como H2. Por fim, os duplo-dupletos em 3,97 e 3,88 ppm correspondem aos hidrogênios metilênicos α -OTBS. É possível observar que esta molécula possui rotâmeros, uma vez que muitos hidrogênios tem sinais duplicados.



Figura 10 – Espectro de RMN ¹H da 3-pirrolina 2.156.

Pelo fato de apresentar um centro estereogênico no substrato e formar-se um segundo após a arilação, uma mistura de diastereoisômeros seria possível. Entretanto, a diastereosseletividade foi excelente, pois a análise de RMN de ¹H indicou somente um isômero. Por análise de cromatografia gasosa/espectrometria de massas, uma técnica de maior detectabilidade, foi possível determinar a razão diastereomérica com exatidão, visto que os isômeros formaram uma mistura

inseparável por cromatografia preparativa em sílica. Observou-se uma razão de 97:03 (Figura 11). Provavelmente a estereosseletividade da inserção é majoritariamente *trans* devido ao efeito estéreo do grupo metoxisiliéter em C5 (Esquema 27). Este comportamento baseia-se em experimentos anteriores descritos por Correia.⁴⁴



Figura 11 – Análise de cromatografia gasosa e espectro de massas do produto arilado **2.156**. Coluna HP5-MS 30 m x 0,25 mm x 0,25 μ m; V_{cte}=1mL/min de He; T_i=200°C; rampa= 10°C/min; T_f = 250°C (20min).

⁴⁴ Oliveira, D. F.; Severino, E. A.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2083–2086.

Para confirmar a estereoquímica relativa do composto **2.156**, removeu-se o grupo de proteção TBS e comparou-se o produto formado com os dados descritos na literatura para o mesmo álcool. Assim, reagiu-se a 3-pirrolina **2.156** com TBAF e obteve-se o álcool homoalílico **2.158** em excelente rendimento (Esquema 28). A desproteção da hidroxila primária permitiu também isolar o isômero *cis* da arilação de Heck-Matsuda.



Esquema 28- Reação de desproteção do éter de silício com TBAF

Embora o espectro de RMN ¹H dos álcoois **2.158a** e **2.158b** tenham se apresentado coerentes, eles não correspondiam aos da literatura, pois, ou os valores não eram os mesmos^{17a} ou não podiam ser comparados já que a análise fora realizada em CCl_4^{45} A estereoquímica relativa foi então confirmada por experimentos de NOE (Figura 12). No isômero *cis*, irradiando-se os hidrogênios aromáticos em posição *meta* relativa à metoxila, observou-se incremento no sinal correspondente aos hidrogênios carbinólicos de 0,76%, enquanto que no isômero *trans* não foi observado este efeito.

⁴⁵ Garcia, A. L. L. *Tese de Doutorado* 2010, IQ/UNICAMP.





Figura 12 – Espectros de RMN¹H e de nOe. a) pirrolina *cis* 2.158b. b) pirrolidina *trans* 2.158a.

Com o rendimento satisfatório de 86% para arilação com o *p*metoxibenzenodiazônio, passou-se a avaliar a arilação com o *p*octilbenzenodiazônio (**2.148**). O comportamento deste sal de diazônio foi bem diferente do anterior. Em todas as reações executadas, embora o consumo do material de partida tenha sido rápido, sempre ocorreu a formação de uma mistura complexa de produtos. Em nenhum momento foi possível isolar a pirrolina desejado, mesmo em pequenas quantidades (Esquema 29).



Esquema 29 – Tentativa de arilação com p-octilbenzenodiazônio

Em virtude deste resultado, somente o composto **2.158a**, foi direcionado para ser intermediário chave na preparação de bases esfingóides. A proposta inicial de preparar um análogo de esfingosina arilado foi abandonada. Conforme mostrado na análise retrossíntética, a instalação da cadeia de hidrocarboneto, característica estrutural das esfingosinas, seria realizado posteriormente à arilação de Heck. Neste panorama, o anel aromático deveria ser convertido, através de uma clivagem oxidativa, no grupo ácido carboxílico. Esta função, após transformações necessárias, seria o ponto de instalação da cadeia de alifática (Esquema 30).



Esquema 30 – Nova estratégia para incorporação da cadeia de hidrocarboneto

De posse da 3-pirrolinas *trans* **2.156a**, prosseguiu-se às reações subsequentes para a síntese de epoxipirrolidinas. Estudou-se inicialmente a epoxidação mantendo o grupo de proteção TBS (Tabela 6).

	MeO	OTBS	0 N Boc OT 2.162	BS
entrada	solvente	Oxidante (equiv.)	tempo	Rend (%)
1	Acetona/H ₂ O	$OXONE^{\mathbb{R}}(1,5)^{a}$	28h	b
2	$\mathrm{CH_2Cl_2}^{c}$	AMCPB (5,0)	77h	29%
3	Tolueno	AMCPB (5,0)	6 dias	30%
4	Tolueno	AMCPB (5,0)	5 dias	45%
5	Tolueno	AMCPB (5,0)	48h	58%
6	Tolueno	AMCPB (3,0)	48h	53%
7	Tolueno	AMCPB (2,0)	48h	44%
a) OXO	NE [®] é o n	ome comercial do	oxidante	de fórmula

Tabela 6 – Estudo metodológico da epoxidação do aduto de Heck 2.156a

^{*a*)} OXONE^{\heartsuit} é o nome comercial do oxidante de fórmula KHSO₅·0,5KHSO₄·0,5K₂SO₄. ^{*b*)} mistura complexa. ^{*c*)} adição de 2,0 eq de NaHCO₃.

Observou-se que o oxidante ácido *m*-cloroperbenzóico (AMCPB) em comparação com OXONE[®] teve um desempenho superior e que o tolueno foi o solvente de melhor eficiência (entradas 1, 2 e 3). Tempos maiores levaram a rendimentos mais baixos (entradas 3, 4 e 5) e a condição mais efetiva foi obtida com 5,0 equiv. do oxidante (entrada 5). É importante salientar que o processo de purificação desta reação se mostrou bastante laborioso, pois o perácido e seu produto de redução (o ácido correspondente) coeluem com o epóxido durante a etapa de purificação por cromatografia em sílica. Também é importante um processo de *work up* eficiente, pois como a quantia de AMCPB é grande (5,0 equiv) e sua solubilidade em água é baixa, faz-se necessário a lavagem da mistura reacional com solução saturada de NaHCO₃ sucessivas vezes. Isto acarreta na lixiviação do produto para a fase aquosa, a qual deve ser contornada por nova extração com acetato de etila.

O espectro de ressonância do produto confirma a transformação da dupla ligação pelo desaparecimento dos sinais correspondentes aos hidrogênios olefínicos em 5,86 e 5,67 ppm (Figura 13).



Figura 13 – Comparação dos espectros RMN ¹H da 3-pirrolina 2.156a e o produto da sua epoxidação

Na etapa de epoxidação da 3-pirrolina **2.156a**, era esperado que a aproximação do perácido ocorresse pela face α , oposta ao éter de silício, pois acreditava-se que o grupo aril exercesse um impedimento estérico menor que o grupo CH₂OTBS do anel pirrolínico (Esquema 31). Com este resultado, seria formada uma pirrolidina cujos substituintes teriam a mesma estereoquímica relativa da bulgecinina.



Esquema 31 – Diastereosseletividade esperada na epoxidação na 3-pirrolina 2.156a.

Analisando o espectro de RMN ¹H do produto de epoxidação de 3-pirrolina **2.156a** (Figura 13), observou-se que o sinal correspondente ao H2 benzílico, em 4,85 ppm, era um simpleto. Este padrão de multiplicidade induziria a concluir que a relação com H3 era *trans* ⁴⁶ e, portanto, que o epóxido se encontrava na face β , oposta à desejada. É conhecido, entretanto, que hidrogênios ligados a carbonos em posição α -N sofrem alargamento de seus sinais nas análises de RMN.⁴⁷ Admitindose, por hipótese, que os hidrogênios H2 e H3 tivessem orientação *cis* e que a conformação do anel pirrolidínico fosse tal que permitisse um acoplamento magnético pequeno, o efeito alargador do nitrogênio tranformaria o dupleto em um sinal não desdobrado. Assim, a conclusão da estereoquímica relativa pela multiplicidade do sinal em 4,85 ppm seria prejudicada.

Para se obter uma evidência inequívoca da face de epoxidação, removeu-se o grupo TBS (Esquema 32) e comparou-se com o produto da epoxidação da pirrolina sem este mesmo protetor, pois é conhecido que álcoois (homo)alílicos direcionam a epoxidação quando perácidos são empregados.

⁴⁶ É descrito na literatura que a constante de acoplamento entre hidrogênios em posição relativa *trans* em anéis pirrolidínicos é da ordem de 0-1,0Hz. Ver Thaning, M.; Wistrand, L.-G. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 1406.

⁴⁷ Silverstein, Robert M.; Webster, Francis X.; Kiemle, David J. Spectrometric Identification of Organic Compounds. 7th edition. Hoboken: John Wiley & Sons, Inc 2005.



Esquema 32 – Remoção do grupo protetor t-butildimetilsilil com TBAF.

No caso da hidroxila estar livre, o AMCPB sofreria quelação do grupo OH, induzindo à formação seletiva do anel oxirano na face β (Esquema 33).



Esquema 33 – Efeito direcionador sin de hidroxila homoalílica na epoxidação com perácidos.

Nas mesmas condições anteriores (tolueno, 5,0 equivalentes de AMCPB e temperatura ambiente.) obteve-se um rendimento de epoxidação sobre a pirrolina **2.158a** de até 78%. Observou-se que a qualidade do perácido (mesmo sendo utilizado em grande excesso) teve significativa influência no rendimento da reação, podendo variar cerca de 15% (78% para 64%). O tempo reacional para esta tranformação diminuiu pela metade (24h), provavelmente pela maior acessibilidade da dupla ligação que neste caso não sofre mais influência estérica do grupo TBS.

Com a finalidade de tornar o processo de isolamento do produto menos laborioso, empregou-se AMCPB anidro (este reagente na forma comercial contém cerca de 25% de água), que possibilitou sua redução de 5,0 para 4,0 equivalentes e levou a um rendimento de 81% (Esquema 34).



Esquema 34- Epoxidação do produto da arilação de Heck-Matsuda contendo hidroxila livre

Os espectros de RMN ¹H do álcool preparado pelas rotas distintas mostraramse iguais (Esquema 35), confirmando a hipótese de que o epóxido fora formado na face β com o substrato **2.156a** (contendo o grupo TBS).



Esquema 35- Rotas distintas para preparação da epóxi pirrolidina 2.163b.

Para justificar este comportamento, acredita-se que o grupo metilênico ligado em C5, bem como o oxigênio ligado a ele, podem servir como espaçadores e afastar o fragmento volumoso ^tbutildimetilsilil deixando a face β da 3-pirrolina **2.156a** menos impedida. Isto faria com que a arila em C2 exercesse um impedimento estéreo mais acentuado.

Para sobrepor esta característica do sistema e assim obter o epóxido α , tentouse preparar a bromoidrina a partir da dupla ligação. Acreditando que o íon bromônio fosse formado pela face β (tendo em vista os resultados da epoxidação) e permitindo a reação deste com meio aquoso, o epóxido na face α seria formado. Esta estratégia apresenta a vantagem de ser regioconvergente, pois independente do carbono (C3 ou C4) a ser atacado pela água, as bromoidrinas geradas teriam relação *trans* visto que a abertura é do tipo S_N2. Deste modo, a hidroxila levaria ao epóxido pelo lado oposto ao do halônio inicial (Esquema 36).



Esquema 36 – Epóxido α obtido via formação de bromoidrina.

Até o momento, entretanto, não foi possível obter a bromoidrina esperada pela reação tanto com a *N*-bromosuccinimida, em pH ácido, neutro ou básico, como com o ácido tribromoisocianúrico. O que se observou foi a perda do grupo protetor e formação de mistura complexa de produtos. Por análise de RMN ¹H, foi possível observar ainda mudança nos sinais correspondentes ao hidrogênios aromáticos, provavelmente pela reação de substituição eletrofílica com o reagente de bromo presente no meio reacional (Esquema 37).



Esquema 37- Tentativas de bromação da 3-pirrolina 2.156a e 2.158a com NBS e TBCA.

Apesar de não ter havido êxito nas tentativas de obtenção do epóxido α **2.163a**, contornou-se esta limitação empregando-se a pirrolina **2.168** como substrato alternativo para epoxidação. Esta pirrolina foi preparada de acordo com
procedimento descrito na síntese do aza-análogo do goniotalesdiol **2.170** (Esquema 38).⁴⁸



Esquema 38- Síntese do aza-análogo do goniotalesdiol 2.170

Com este novo substrato, o AMCPB, levou a um rendimento de apenas 37% para o epóxido sob as mesmas condições empregadas para pirrolina *trans* **2.158a**. Utilizou-se também OXONE[®] em acetona/água atingindo um rendimento de 52% com 10 equivalentes do oxidante. Quantias menores de OXONE[®] (1 e 5 equivalentes) reduziram drasticamente o rendimento para ~15%. Por último, substituiu-se a acetona pela 1,1,1-trifluoracetona. Com este novo protocolo, empregando o metil(trifluorometi1)dioxirano gerado *in situ*, o epóxido- α foi obtido com rendimento de 77% (Esquema 39).



Esquema 39 – Epoxidação da 3-pirrolina cis 2.169b com Oxone[®] e CF₃C(O)CH₃.

⁴⁸ Composto gentilmente cedido pelo doutorando Eduardo Tanoue e preparado de acordo com a referência 17c.

A vantagem deste composto carbonílico em epoxidações é que a espécie oxidante é mais reativa além de ser gerada com maior velocidade (Esquema 40).



Esquema 40- Mecanismo de epoxidação mediado por Oxone[®] e CF₃C(O)CH₃.

2.3.2 HIDROGENÓLISE DE EPOXIPIRROLIDINAS

Conforme descrito nos objetivos, além da arilação de Heck-Matsuda para obtenção de epoxipirrolidinas, a hidrogenólise do anel oxirano e da ligação benzílica também se constituiu alvo de investigação neste trabalho. Inicialmente testou-se a hidrogenólise sobre o substrato **2.163b** com protocolo semelhante ao descrito por Bach⁴⁹ para clivagem de 2-ariloxetanas na síntese da (+) preussina (**2.184**) (Esquema 41).



Esquema 41 – Síntese da (+)-preussina (2.184) descrita por Bach e colaboradores

Manteve-se o metanol como solvente e temperatura ambiente como condição reacional, mas diminuiu-se a quantia de catalisador de 30 para 10mol% (Tabela 7).

⁴⁹ Bach, T.; Brummerhop, H.; Harms, K. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3838.

Observou-se que o tempo reacional para o Pd(OH)₂/C (entrada 1) foi maior se comparado a clivagem da ligação O-Bn descrita por Bach (3h). Este comportamento era, de certo modo esperado, pois ligações N-Bn são menos suscetíveis à hidrogenólise do que ligações O-Bn.⁵⁰ Além disso, a clivagem da feniloxetana **2.182** diminui a tensão do sistema gerando um estado de transição de menor energia que favorece a cinética da reação.

 Tabela 7- Hidrogenólise e abertura de epóxido da pirrolidina 2.163b

	"Pd" 10mol%, 24h, ta	R'OH I ∣
MeO	solvente	Ar R" NHBoc
2.163b		
		2.160 R' =OH; R" = H
		2.185 R' =H; R" = OH

Entrada	Solvente	Catalisador	Conversão ^a	Rend. ^a
1	MeOH	Pd(OH) ₂ /C 20% m/m	>99%	70%
2	MeOH	PdCl ₂	82%	30%
3	MeOH	Pd/Al ₂ O ₃ 5% m/m	76%	13%
4	MeOH	Pd/C 10% m/m	>99%	77% (65%)
5	AcOEt	Pd/C 10% m/m	37%	17%
6	THF	Pd/C 10% m/m	88%	19%
7 ^b	MeOH	Pd/C 10% m/m	>99%	nd
8 ^c	MeOH	Pd/C 10% m/m	>99%	<30%

^a Calculado por RMN de ¹H empregando-se 1-bromo-3,5-bis(trifluorometil)benzeno como padrão interno. b adição de 1,0eq de TMSCI. c Adição de 0,1eq de TMSCI Valor entre parênteses corresponde ao rendimento isolado. nd = não determinado.

Os resultados indicaram que o paládio suportado (catálise heterogênea) foi mais eficiente que o paládio homogêneo (entradas 1, 2 e 4) e que o melhor suporte foi carvão (entradas 1, 3 e 4). Além disso, Pd/C levou a um redimento um pouco

⁵⁰ Nishimura, Shigeo. Handbook of Heterogeneous Catalytic Hydrogenation for Organic Synthesis. New York: Wiley, 2001.

superior se comparado ao Pd(OH)₂ (entrada 1 e 4). Avaliando-se o solvente, percebeu-se que MeOH frente a outros solventes apróticos conduziu a resultados superiores (entradas 1, 5 e 6). Avaliou-se também a influência de ácido sobre a seletividade e rendimento. Nos dois casos onde se empregou TMSCl (entradas 7 e 8) para gerar no meio reacional HCl em quantidade determinada, houve sempre a formação de uma mistura complexa de produtos. Ao adicionar 1 equivalente de TMSCl, não foi possível identificar os aminodiois **2.160** ou **2.185** no espectro de RMN ¹H. Já com 0,1 equivalente de TMSCl, o espectro de RMN de ¹H se mostrou um pouco menos complexo, mas ainda se percebia subprodutos em considerável quantidade, tanto que o rendimento somente foi estimado pelo uso de padrão interno.

A regiosseletividade da abertura na formação do diol foi confirmado por análises de RMN do cetal correspondente, ao permitir a reação com 2,2dimetoxipropano catalisada por ácido *p*-toluenosulfônico (Esquema 42).



Esquema 42 – Possíveis cetais oriundos da hidrogenólise de 2.163b

Cálculos computacionais indicaram que se a hidrogenólise ocorresse na ligação O-C3, o anel dioxolano do cetal **2.187** formado adotaria a conformação cadeira como mais estável (Figura 14a). Nesta situação, as metilas não seriam

equivalentes e gerariam dois sinais consideravelmente diferentes no espectro de carbono, um referente à metila em axial e outra à equatorial (Figura 14b).



Figura 14 – (a) Conformação mais estável para o cetal de **2.188** obtido por cálculo computacional (B3LYP/6-31+G*). (b) Diferença de deslocamento químico das metilas de um acetonídeo pelo efeito anomérico

Por outro lado, se a abertura do epóxido no composto **2.163b** ocorresse entre O-C4, haveria 2 metilas magneticamente equivalentes que gerariam apenas um sinal no espectro de RMN ¹³C no 1,3-dioxepano **2.186** obtido após cetalização.

O sucesso da cetalização foi confirmado pelo aparecimento, no espectro de RMN ¹H, de um sinal com integração de 6H em (1,41 ppm) característico de metilas ligadas de um cetal (Figura 15). Por sua vez no espectro de RMN ¹³C, houve aparecimento de um sinal em 99 ppm característico de carbonos tetrassubstituído de cetais.



Figura 15 – Espectro de APT do cetal preparado a partir do produto da hidrogenólise de 2.163b.

Para determinar quais sinais correspoderiam às metilas no espectro de RMN ¹³C, realizou-se também a análise de HSQC. Neste experimento, observou-se que os sinais pertecentes às metila em 1,41 ppm correlacionavam (cor azul) com dois picos de deslocamentos diferentes, um em 18,6 ppm e outro em 29,7 ppm, indicando que o cetal está numa conformação cadeira, portanto de seis membros. Observa-se também uma correlação entre o multipleto em 2,55-2,68 ppm com o sinal em 29,8 ppm, mas esta possui fase invertida (cor preta) indicando que é um carbono do tipo CH_2 , o que justifica a presença de dois sinais em 29 ppm no espectros de ¹³C. É possível ainda concluir que os hidrogênios H_B e H_D pertencem ao mesmo carbono assim como H_G e H_H (Figura 16).



Figura 16 - Espectro de HSQC do cetal preparado a partir do produto da hidrogenólise de 2.163b.

Por último, no espectro de COSY, as correlações observadas, confirmaram como estrutura possível somente o composto **2.187** (Figura 17).



Figura 17 – (a) Espectro de COSY do cetal preparado a partir do produto da hidrogenólise de **2.163b**. (b) Resultados das correlações entre os hidrogênios

A explicação para a regiosseletividade da abertura do epóxido pode estar amparada em dois fatos: o primeiro é que o ambiente em torno de C3 é menos impedido se comparado ao de C4 devido a presença do grupo hidroximetileno em C5. O segundo é que a hidroxila primária pode estabelecer uma ligação de hidrogênio com o epóxido. Esta interação, dificultaria igualmente a aproximação do hidropaládio pelo lado do grupo hidroximetil bem como acarretaria no distanciamento do oxigênio com C4 enfraquecendo esta ligação.⁵¹ Este comportamento já foi observado na abertura regiosseletiva de 2,3-epóxiálcoois com a assistência de ácidos de Lewis levando preferencialmente a 1,2-diols (Figura 18).⁵²



Figura 18 – Interação em 2,3-epoxiálcoois na presença de ácidos de Lewis e proposta de distorção do epóxido ocasionada pela ligação de hidrogênio.

Pelo fato de anéis de três membros apresentarem ângulos internos muito pequenos, observa-se que as ligações entre os átomos que o compõe apresentam certo caráter de ligação dupla. Segundo o modelo de Walsh,⁵³ os orbitais moleculares do ciclopropano são resultado da combinação de três orbitais de caráter sp^2 e um orbital p de cada carbono do anel. Dois orbitais sp^2 são usados para formar as ligações CH e os outros dois orbitais (sp^2 e p) remanescentes participam das ligações com os carbonos vizinhos resultando em mais seis orbitais moleculares Ψ (Figura 19).⁵⁴

⁵¹ Dai, L.; Lou, B.; Zhang, Y.; Guo, G. Tetrahedron Let. **1986**, 27, 4343–4346.

⁵² Caron, M.; Sharpless, K. B. J. Org. Chem. **1985**, 50, 1557–1560.

⁵³ Walsh, A. D. *Nature* **1947**, *159*, 712.

⁵⁴ Rauk, Arvi. Orbital Interaction Theory of Organic Chemistry. 2nd edition. New York: John Wiley & Sons, Inc, 2001.



Figura 19 – Orientação espacial dos orbitais híbridos $p e sp^2$ de um carbono do ciclopropano. b) Orbitais moleculares de Walsh do ciclopropano.

Embora a energia e o valor dos coeficientes dos orbitais moleculares do epóxido não sejam iguais ao do ciclopropano, pode-se considerar que sigam a mesma tendência,⁵⁵ exibindo assim certo caráter de dupla ligação. Por isso, assume-se que o mecanismo é similar ao da hidrogenação de insaturações.

Desta maneira, o Pd sofreria inicialmente adição oxidativa do H₂. Após, o intermediário hidropaládio se coordenaria à ligação C-O pelo lado menos impedido, num processo que envolve doação da densidade eletrônica do orbital Ψ preenchido para orbital *d* vazio do metal e retrodoação da ligação σ Pd-H sobre o orbital Ψ^4 do epóxido (análogo ao π^* de ligações duplas). Há então a etapa de inserção (hidropaladação) e posterior eliminação redutiva, para que o metal complete o ciclo catalítico e retorne ao meio reacional com nox = 0 (Esquema 43).

⁵⁵ (a) Walsh, A. D. *Trans. Faraday Soc.* **1949**, *45*, 179–190. (b) Grabowsky, S.; Schirmeister, T.; Paulmann, C.; Pfeuffer, T.; Luger, P. J. Org. Chem. **2011**, *76*, 1305–1318.



Esquema 43 – Proposta para o ciclo da hidrogenólise de epóxidos catalisada por paládio

Igualmente, a hidrogenólise do composto **2.162b** levou ao mesmo aminodiol **2.160**. Como pôde ser observado no espectro de RMN ¹H do produto isolado não havia os sinais do grupo TBS indicando a remoção do grupo protetor (Esquema 44).



Esquema 44 – Obtenção do aminodiol 2.160

Embora o rendimento com o catalisador de Pearlman $[Pd(OH)_2/C]$ tenha alcançado o valor de 20%, esta transformação se mostrou bastante promissora por dois motivos. O primeiro foi que envolveu três reações em uma única etapa (*one*

pot): hidrogenólise benzílica, abertura do anel epóxido e desproteção do álcool primário. A segunda é que o rendimento médio foi razoável (58% para cada etapa).

Testou-se também as condições similares às de Huang que envolvem Pd^0/C como catalisador, metanol como solvente e 1atm de H₂. A diferença é que se conduziu a reação com apenas 10mol% de paládio ao invés de 50% conforme relatado por Huang. A remoção do grupo de proteção TBS ocorreu igualmente e o rendimento para obtenção do aminodiol **2.160** foi de 57%. Apesar da eficiência média das reações de hidrogenólise e desproteção ter aumentado no caso da pirrolina **2.156a** (com grupo protetor TBS), a rota sintética partindo-se do substrato **2.158a** teve um rendimento global superior (Tabela 8). Por isso se adotou como procedimento padrão a sequência em que a desproteção do grupo TBS ocorria antes da etapa de epoxidação.

Sequência de etapas	rend	Sequência de etapas	rend
substrato 2.158a		substrato 2.156a	
1 ^a : desproteção	94%	1ª: epoxidação	58%
2ª : epoxidação	81%	2ª: hidrogenólise + desproteção	57%
3 ^ª : hidrogenólise	65%		
Rend. global	49%	Rend. global	33%

 Tabela 8 – Comparação entre as sequências de obtenção de aminodiol 2.160

Tendo estabelecido uma condição satisfatória para hidrogenólise e abertura de epóxido *"one pot"*, passou-se a estudar a influência da estereoquímica dos substituintes do anel pirrolidínicos. A importância da configuração do epóxido neste tipo de reação também foi avaliada visto que exemplos similares de clivagem de ligação benzílica em anéis nitrogenados de 5 membros requerem uma carga de catalisador e/ou tempos reacionais maiores.

Ao submeter o heterociclo **2.172**, que contém o epóxido na face α , à hidrogenólise, isolou-se dois produtos. Após caracterização por RMN 1D, 2D e raio-X, concluiu que se tratavam do compostos aminodiol **2.189** e da pirrolidina **2.190**. (Figura 20). A proporção entre ambos variou conforme as condições empregadas na hidrogenólise (Tabela 9).

2	0 N Boc OH 172	ndições tabela leOH, ta	OH HN 2.189	OH + Boc	OH N Boc OH 2.190
Entrada	Pd/C 10%	tempo	Pressão H ₂	Razão 2.190:2.189ª	Rend. ^b
1	10mol%	72h	1 atm	56:44	54%
2	1,0 eq	48h	1 atm	100:0	80%
3	1,0 eq.	24h	4 atm	100:0	89%
4	50mol%	24h	1 atm	100:0	83%
5	25mol%	24h	1 atm	68:32	93%
6 ^c	10mol%	24h	1 atm	30:70 ^d	<39% ^d

Tabela 9 – Condições da hidrogenólise do epóxido-α 2.172

^a Obtido por análise de RMN ¹H. ^b Calculado por RMN de ¹H empregando-se 1-bromo-3,5bis(trifluorometil)benzeno como padrão interno. ^c Adição de 0,1eq de TMSCl. d) valores aproximados



Figura 20 – Estruturas de raio X do aminoálcool 2.189 e pirrolidina 2.190

Observou-se pela tabela 7 que a abertura do epóxido é mais rápida que a hidrogenólise da ligação benzílica C-N (entradas 1-6). Além disso, nestas condições, a pirrolidina **2.190** não se converteu no aminodiol linear **2.189**, mesmo em reações mais longas e com maior quantia de catalisador (entrada 1, 2, 5). Este resultado sugere que a presença do epóxido era necessária para a hidrogenólise da ligação benzílica. Diante destes resultados iniciais, concluiu-se que quanto mais lenta fosse a abertura do epóxido, maior seria a probabilidade de ocorrer a quebra da ligação C-N e assim, maior a quantidade do aminodiol linear.

Inesperadamente, ao repetir a hidrogenólise do epóxido **2.172** em maior escala para continuar na síntese de análogo da bulgecinina, observou-se alteração substancial na proporção entre os produtos. Com um catalisador mais novo que o usado previamente (marca Aldrich[®]) e de outro fornecedor (Acros[®]) não foi possível reproduzir o resultado para obtenção da pirrolidina **2.190** em 83% de rendimento (Tabela 9 – entrada 4). O produto que se obteve foi exclusivamente o aminoálcool linear **2.189** em 60% de rendimento isolado. Diante deste fato, a

pirrolidina **2.190** foi ressubmetida às condições de hidrogenólise com este segundo catalisador (Esquema 45). A hipótese sugerida anteriormente de que o epóxido seria indispensável para ocorrer a clivagem da ligação benzílica foi rejeitada pelo menos nestas condições pois foi observado conversão completa do substrato e excelente rendimento para o aminodiol **2.189**.



Esquema 45- Hidrogenólise da aril pirrolidina **2.190**. Rendimento determinado por RMN ¹H com padrão interno 3,5-bis(trifluormetil)-1-bromo-benzeno.

Sabe-se que metais podem apresentar considerável variação de comportamento catalítico dependendo do seu modo de preparo. Em reações heterogêneas isto é observado com relativa frequência. As características físicas do metal (superfície de contato, aglomeração, ...) e de seu material suporte podem exercer grande influência no curso da reação sendo consideradas as principais causas de desativação de catalisadores. Este cenário dificulta acentuadamente a previsão e a reprodutibilidade dos resultados.⁵⁶ Além disso, o processo de crescimento cristalino do catalisador é bastante complexo e, mesmo sob condições muito similares, pode não levar a metais com mesmas propriedades.

Para verificar se o motivo da inversão da seletividade na hidrogenólise se devia às características de morfologia do catalisador realizou-se análise de microscopia eletrônica por varredura (MEV) do dois lotes de Paládio sobre carvão (Figura 21).

⁵⁶ Para uma revisão sobre o assunto direcionada ao paládio ver: Albers, P.; Pietsch, J.; Parker, S. F. J. Mol. Catal. A: Chem. 2001, 173, 275–286.



Figura 21 – Análises de microscopia eletrônica de varredura dos catalisadores Pd/C 10%m/m Aldrich® e Acros®.

Observa-se pelas análises de MEV que o tamanho de particula entre os dois é significantemente diferente, sendo que o catalisador fornecido pela Aldrich® é mais finamente dividido que o da Acros®. Além disso, o primeiro apresenta uma

distribuição de tamanho mais homogênea. A composição química também foi analisada e pode ser comparada na Tabela 10.

Tabela 10 – Composição química dos catalisadores de Pd/C 10%m/m Aldrich® e Acros®.



catalisador Aldrich



catalisador Acros

Catalisador A	Aldrich: %	massa

região	С	0	Na	Si	Pd
ponto 1	93,22	4,53	0,47		1,78
ponto 2	83,65	4,24			12,11
ponto 3	97,29	1,04	0,63		1,05
ponto 4	88,74	1,97	0,80		8,49
ponto 5	95,55	0,75	0,87		2,82
ponto 6	76,25	18,24	0,35	2,72	2,44
ponto 7	83,99	8,89	0,41		6,72
ponto 8	94,18	3,38			2,44
MÉDIA	89,11	5,38	0,44	0,34	4,73

Catalisador Acros: % massa

região	С	0	Cl	Si	Pd
ponto 1	89,82	6,33	0,23	1,11	2,51
ponto 2	66,78		2,71		30,51
ponto 4	72,25	1,62	1,50		24,63
ponto 5	93,64	0,00	0,49		5,87
ponto 6	82,50	2,11	0,84		14,55
ponto 7	67,97		1,90		30,12
ponto 8	80,08	0,53	1,64		17,75
MÉDIA	79,01	1,51	1,33	0,16	17,99

Pode-se notar também que o catalisador fornecido pela Aldrich apresenta uma quantia média de oxigênio maior que o da Acros, podendo sugerir uma concentração maior de paládio oxidado. A diferença mais marcante, porém, na composição química é a quantia de paládio entre os dois. Como ambos tem valor nominal de 10% m/m referente ao metal pode-se inferir que no catalisador da Acros, o paládio está mais agregado, com uma distribuição menos homogênea, pois as concentrações observada tem média de cerca de 18%.

Somando-se evidências obtidas pela análise de MEV com os resultados da hidrogenólise é ainda difícil racionalizar de maneira precisa a diferença de comportamento. O que se pode afirmar é que tanto a composição química quanto a morfologias foram comprovadamente diferentes e, por isso, justificam a diferenciação catalítica. Qual fator específico (tamanho de partícula, presença de interferentes, grau de oxidação do paládio,...) que é responsável por esses comportamentos é uma tarefa que demandará a execução de outros tipos de análise e experimentos

Ao verificar o escopo da clivagem da ligação benzílica e encontrar mais evidências dos fatores que a governam, decidiu-se hidrogenar o triol oriundo da diidroxilação da 3-pirrolina **2.158a**. Seguindo o protocolo de Correia com K₂Os₂O₄ e NMO, obteve-se as pirrolidina polioxigenada **2.191a** e **2.191b** em 81% de rendimento como uma mistura diastereomérica 86:14 favorecendo o composto *cis/cis* (Esquema 46). A proporção dos isômeros foi determinada por análise de RMN ¹H, baseado em resultados prévios do grupo de pesquisa.⁴⁵ Nesta reação, a hidroxila primária atua como direcionador da aproximação do oxidante de ósmio da mesma maneira que na epoxidação com AMCPB.



Esquema 46 – Diidroxilação da 3-pirrolina *trans* 2.158a com K₂OsO₄ catalítico e NMO.

Nos testes realizados até o momento não foi possível obter o aminotriol linear em condições semelhantes às testadas para as epoxipirrolidinas (Tabela 11). Percebe-se novamente a importância do epóxido para ocorrer a hidrogenólise da ligação benzílica em condições brandas.

HO OH MeO OH 2.191b MeOH, ta condições tabela MeO OH OH MeO OH OH MeO OH OH MeO OH OH MeO OH OH MeO OH O					
Entrada	Pd/C 10%	Tempo	Pressão de H ₂	Rend. [#]	
1	10 mol%	96h	1atm	0% ^a	
2	10 mol%	24h	4,6atm	0% ^a	
3	1.0 eq	24h	1atm	_ b	
4	1.0 eq	24h	4,6atm	_ b	

Tabela 11– Condições da reação de Hidrogenólise para o triol cis 2.191b

^a material de partidarecuperado. ^b mistura complexa

Comparando-se com os resultados obtidos por Huang, o qual também possui um triol, mas a função amina desprotegida, pode-se inferir que o grupo de proteção do nitrogênio (terbutoxicarbonil) apresenta influência no curso da reação dificultando a aproximação do paládio na ligação C-N.

2.3.3 APLICAÇÃO NA PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE PRODUTOS NATURAIS

2.3.3.1- SÍNTESE DO EPÍMERO C-2 DA-BULGECININA



Figura 22 – Estrutura da bulgecinina

Com a pirrolidina **2.190** obtida no estudo da hidrogenólise do epóxido **2.172**, partiu-se em direção à síntese de um epímero da bulgecinina (Figura 22). Assim, protegeu-se as hidroxilas deste diol a fim de realizar a degradação oxidativa da fenila posteriormente (Esquema 47).



Esquema 47 – Acetilação da pirrolidina 2.190

A última etapa para a conclusão de esqueleto carbônico foi a oxidação de Lemieux-von Rudloff que rendeu o epímero em C2 da bulgecinina protegida em 49% de rendimento não otimizado (Esquema 48).



Esquema 48 - Degradação oxidativa da fenila no composto 2.193

Para obter epímeros da bulgecinina na posição da hidroxila secundária C4 testou-se também estratégias de abertura de oxiranos com hidretos sobre epoxiálcool **2.163b** (Esquema 49). Isso porque nos protocolos de hidrogenólise sobre este composto testados anteriormente, não foi observado clivagem seletiva somente do epóxido na presença da ligação benzílica. Apesar de existirem relatos na literatura da abertura regiosseletiva de oxiranos com hidretos, a maioria dos exemplos não envolve 3,4-epóxialcool (como neste trabalho) e sim 2,3-epoxiálccois. Talvez, devido esta diferença estrutural, ainda não foi possível observar a pirrolidina polihidroxilada **2.195** fazendo uso dos sistemas Dibal-H, NaBH₃CN/BF₃OEt₂ ou Bu₃SnH/MgI₂. Outras metodologias para redução serão testada para contornar esse resultado em um momento oportuno.



Esquema 49– Tentativas de abertura seletiva do epóxido 2.163b com diferentes hidretos.

2.3.3.2- SÍNTESE DE BASES ESFINGÓIDES

Com um objetivo exploratório, realizamos uma invetigação sobre a possibilidade de empregar o aminoálcool linear **2.160** na síntese de análogos da esfingosinas. Conforme previamente descrito no Esquema 30, para instalar a função ácido carboxílico, o anel aromático foi clivado via oxidação de Lemieux-von Rudloff (Esquema 50). Nesta reação o periodato de sódio desempenha duas funções: atua como oxidante do rutênio e realiza clivagem do glicol formado pela diidroxilação das duplas ligações. Desta forma, poderia ocorrer também a clivagem indesejada entre os carbonos da hidroxila primária e da amina. Neste sentido,

protegeu-se antes o aminodiol *syn* **2.160** com anidrido acético, para somente depois oxidar o anel benzênico a ácido carboxílico



Esquema 50 – Obtenção do δ-aminoácido 2.197.

É importante ressaltar que este tipo de oxidação permite que se enxergue, numa visão sintética, um anel aromático como uma função ácida latente ou protegida de maneira mais resistente, pois uma fenila não é tão sensível a meios ácidos ou básicos como um grupo éster (Esquema 51).





Esquema 51 – a) Oxidação de Ru^{III} a Ru^{VIII} mediada por NaIO₄. b) Mecanismo da oxidação Lemieux-von Rudloff.

O grupo ácido do composto **2.197** foi reduzido com BH_3 .DMS sem a necessidade prévia de esterificação, levando ao álcool primário **2.215** com moderado rendimento (Esquema 52).



Esquema 52 – Redução do ácido carboxílico 2.197 com BH₃ DMS.

Tentando melhorar o rendimento de obtenção do álcool **2.215**, realizou-se a redução com o produto bruto da reação de oxidação Lemieux-von Rudloff. O

rendimento para as duas etapas, apesar de leve aumento, permaneceu ainda modesto no valor de 43%.

Nesta reação não há necessidade de converter o ácido em éster antes da redução, pois o BH_3 forma um triacilborato (com liberação de H_2) que restringe a conjugação do oxigênio com a carbonila, mas não altera seu efeito indutivo sobre a mesma (Esquema 53).



Esquema 53 – Mecanismo de redução de ácidos carboxílicos com BH₃

Para incorporar a cadeia alquílica (presente nas bases esfingóides), planejou-se transformar o álcool num bom grupo de saída e realizar uma substituição nucleofílica com organocuprato de doze carbonos, estabelecendo assim o esqueleto presente nas esfingosinas. A escolha por esta estratégia se deve ao fato de que cupratos são nucleófilos moles e eficientes em substituições nucleofílicas. Por isso, a probabilidade de ocorrerem reações colaterais (eliminação, desproteção dos acetatos) seria menor. Por sua vez, a tosilação foi escolhida pois sulfonatos são capazes de interação 1,4,⁵⁷ facilitando sua saída (Esquema 54).



Esquema 54 – Proposta de interação 1,4 entre tosilatos e organocupratos.

⁵⁷ Fouquet, G.; Schlosser, M. Angew. Chem. Int. Ed. 1974, 13, 82.

A hidroxila livre foi convertida no tosilato **2.216** com rendimento de 75% (Esquema 55).



Esquema 55 – Tosilação do álcool primário 2.215.

Embora existam inúmeros protocolos para reações com organocupratos, que empregam desde CuI, CuBr, CuCN até Li₂CuCl₄ juntamente com alquil-litio ou mesmo reagentes de Grignard como espécies nucleofílicas, optou-se inicialmente por empregar brometo de dodecilmagnésio e tetraclorocuprato de lítio. Esta escolha se deu pelo fato de reagentes de Grignard serem de fácil acesso (comercialmente ou experimentalmente) e pela grande eficiência relatada para este sal de cobre, que é utilizado em quantidade catalíticas neste tipo de acoplamento.⁵⁸ Os resultados, entretanto, não foram positivos. Ao se empregar 0.7 mol % de Li₂CuCl₄ e 1,5 eq do brometo de dodecilmagnésio,⁵⁹ foi recuperado o tosilato de partida e o dodecano. Aumentando a quantidade do alquil Grignard para 3 equivalentes bem como do catalisador de cobre para 1mol%, observou-se o brometo 2.218 correspondente à substituição do grupo tosilato além do material de partida e do alcano de 12 carbonos. Mesmo elevando a quantidade de tetraclorocuprato de lítio para 7,5mol% com o intuito de aumentar a concentração do organocuprato ($R_2CuMgBr$, R = $C_{12}H_{25}$) ainda assim o brometo **2.218** foi obtido com 80% de rendimento (Esquema 56).

⁵⁸ Johnson, D. K.; Ciavarri, J. P.; Ishmael, F. T.; Schillinger, K. J.; Van Geel, T. A. P.; Stratton, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8565–8568.

⁵⁹ Bates, R. W.; Fernández-Megía, E.; Ley, S. V.; Rück-Braun, K.; Tilbrook, D. M. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1917–1926.



Esquema 56 – Bromação do tosilato 2.216 na tentativa de alquilação catalisada por cobre.

Sabe-se que compostos organometálicos de cobre tendem a formar agregados diminuindo sua disponibilidade no meio reacional. Poderia se imaginar a formação de micelas em que os átomos de cobre e, portanto os sítios reativos, estivessem no interior destas estruturas. Aliada a esta limitação, há o fato da cadeia de hidrocarbonetos do organocuprato ser consideravelmente longa, prejudicando ainda mais a nucleofilia do composto. Por isso, substituiu-se o brometo de dodecilmagnésio pelo brometo de vinilmagnésio bem como a fonte de cobre para CuI em quantidade estequiométrica. Esta alteração foi realizada com o objetivo de deixar a concentração do cuprato a maior possível. Apesar das modificações, não se observou-se sinais de hidrogênios olefínicos no espectro de RMN ¹H, mas o brometo **2.218** como produto majoritário.



Esquema 57 – Tentativa de vinilação mediada por cobre do tosilato 2.216.

Em virtudes destes resultados, buscou-se como alternativa para realizar a formação da ligação C_{sp3} - C_{sp3} o acoplamento cruzado de Negishi. Embora este tipo de estratégia tenha se desenvolvido de maneira mais lenta que acoplamentos C_{sp2} - C_{sp2} mediados por Pd e Ni, atualmente já existem protocolos bastante eficazes.⁶⁰ A explicação para este fato se deve principalmente pela relutância de haletos (pseudo-

⁶⁰ Para revisões sobre o assunto: (a) Frisch A. C.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 674. (b) Rudolph A.; Lautens, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2656. c) Terao J.; Kambe, N. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1545.

haletos) de alquila em sofrerem adição oxidativa. Desta forma o metal, que atua como espécie nucleofílica, tem dificuldade de se inserir entre o C_{sp2} e o halogênio. Além disso, a ausência de interação eletrônica estabilizante entre os orbitais *d* do metal com o grupo alquil leva a uma β -eliminação de hidreto rápida, sempre que houver H na posição β ao metal capaz de sofrer interação agóstica (Esquema 58a). Para contornar estas limitações Organ e colaboradores desenvolveram uma classe de pré-catalisadores de paládio cujos ligantes do metal facilitam tanto a adição oxidativa (ligante do tipo NHC) bem como a eliminação redutiva (substituintes arila volumosos) (Esquema 58b). Este grupo de pré-catalisadores é chamado de Pd-PEPPSI (**2.222**) e vem sendo amplamente utilizado em reações de acoplamento.⁶¹



⁶¹ Organ, M. G.; Avola, S.; Dubovyk, I.; Hadei, N.; Kantchev, E. A. B.; O'Brien, C. J.; Valente C. *Chem. Eur. J.* **2006**, 4749-4755.



Esquema 58- a) Ciclo catalítico de acoplamento alquil-alquil (direita) e ciclo competitivo de β eliminação de hidrogênio (esquerda). b) Pré-catalisadores do tipo PEPPSI ("**P**yridine-Enhanced **P**recatalyst **P**reparation, **S**tabilization and **I**nitiation").

A escolha por reagentes organozinco, se deveu por apresentarem reatividade moderada permitindo maior compatibilidade com diferentes funções químicas, bem como facilidade em sofrer transmetalação com outros metais de transição.⁶²

Para preservar o substrato aminoálcool **2.215** durante a otimização das condições para o acoplamento de Negishi, empregou-se como eletrófilo modelo o 6-bromohexanoato de etila. O novo eletrófilo permitiria avaliar a tolerância da função éster às condições reacionais. Partiu-se do protocolo reacional descrito por Berretta e Coxon na síntese do ácido α -meromicolico,⁶³ pois neste trabalho os substratos apresentavam similaridade ao nosso sistema referente ao tamanho da cadeia carbônica (Esquema 59). Além disso, os autores relatam que as quantidades de catalisador (1mol%), alquilzinco (1,6eq) e brometo de lítio (3,2eq), empregadas por Organ e colaboradores,²⁵ resultaram em baixos rendimentos.

⁶²(a) Valente, C.; Belowich, M. E.; Hadei, N., Organ, M. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4343. (b) Zhou, J.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12527.

⁶³ Berretta, G.; Coxon, G. D. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 214–216.



Esquema 59 - Acoplamento de Negishi empregado na síntese do ácido α -meromicólico descrita por Berreta e Coxon.

Com 8h de reação obteve-se o estearato de etila em 19% de rendimento. Tempos reacionais de 3h ou maiores de 20h não levaram à melhora no rendimento (Esquema 60).



Esquema 60 – a) Síntese do estearato de etila via acoplamento de Negishi mediada por Pd-PEPPSI. b) espectro de massas do estearato de etila sintetizado.

Visando aproveitar o tosilato já preparado e sabendo que nas reações mediadas por cobre este composto sofreu substituição por brometo, submeteu-se este eletrófilo à reação com TBAB que forneceu o haleto **2.218** em 90% de rendimento (Esquema 61).



Esquema 61 – Preparação do brometo 2.218.

Nas mesmas condições da obtenção do estearato de etila, o acoplamento de Negishi com o brometo **2.218** não levou ao produto desejado e sim a uma mistura de subprodutos onde só foi possível identificar o dodecanol (Esquema 62). A racionalização para este resultado provavelmente passa pela reação do brometo de dodecilzinco com oxigênio na presença de água.



Esquema 62 – Tentativa de acoplamento de Negishi.

A impossibilidade de instalar o grupo dodecil pelas abordagens via substituição nucleofílica ou acoplamento mediado por paládio pode ser devido à presença de funcionalidades sensíveis (grupos acetila e NH) às condições básicas empregadas. Argumento semelhante foi usado por Chida e colaboradores para explicar o baixo rendimento na reação de Negishi entre o iodeto vinílico **2.231** e o alquilzinco **2.232** na síntese da micestericina A (Esquema 63).⁶⁴

⁶⁴ Yamanaka, H.; Sato, K.; Sato, H.; Iida, M.; Oishi, T.; Chida, N. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 9188–9201.



Esquema 63 – Acoplamento de Negishi relatado por Chida

Em virtude destes resultados, planejou-se uma outra estratégia capaz de tornar o substrato tosilato **2.216** mais resistente. Assim, retornou-se até produto diacetato **2.196** e protegeu-se o nitrogênio com um segundo grupamento Boc (Esquema 64). Embora as condições reacionais tenham sido mais energéticas se comparada à instalação do primeiro grupo terbutoxicarbonil (Esquema 24), esta reação também ocorreu com excelente rendimento.



Esquema 64 – Diproteção da amina 2.196 com Boc₂O.

A partir deste composto a rota se manteve a mesma até a conversão da arila no tosilato primário. Os rendimentos, porém se mostraram superiores, especialmente na etapa de redução com BH₃.DMS (Esquema 65).



Esquema 65 – Obtenção do tosilato 2.237 a partir do areno 2.234.

Com o eletrófilo **2.237**, repetiu-se a tentativa de conexão da cadeia hidrofóbica com o brometo de dodecilmagnásio (1,5eq.) e Li_2CuCl_4 (7,5mol%). A reação levou a uma mistura complexa onde o RMN ¹H não indicava a presença dos grupos acetila.

Diante destes resultados e pelo fato de que a escala em que as reações estavam sendo conduzidas era muito pequena, decidiu-se por escolher uma rota sintética que envolvesse protocolos operacionais menos sujeitos a interferentes como umidade ou oxigênio. Optou-se pela inserção da cadeia de hidrocarboneto via metátese de olefina, que possui diversos precedentes na síntese de bases esfingóides.⁶⁵

Para se gerar a dupla ligação de maneira eficiente a partir de uma hidroxila primária é necessário um protocolo que faça uso de eliminação do tipo *sin*. Isso é explicado pelo fato da orientação adequada dos orbitais durante uma reação de eliminação E2 em um substrato com grupo abandonador terminal é energeticamente desfavorável. Escolheu-se por isso e eliminação via selenóxido baseado no trabalho de Greene para síntese do ácido caínico.⁶⁶ Converteu-se o

⁶⁵ Yamamoto, T.; Hasegawa, H.; Hakogi, T.; Katsumura S. Org. Lett. 2006, 8, 5569.

⁶⁶ Orellana, A.; Pandey, S. K.; Carret, S.; Greene, A. E.; Poisson, J.-F. J. Org. Chem. 2012, 77, 5286–5296.

tosilato **2.237** no seleneto **2.238** que levou a formação da olefina **2.239** em 62% de rendimento para duas etapas (Esquema 66).



Esquema 66 - Obtenção da olefina 2.239 via eliminação de seleneto.

Para completar a síntese do análogo da *treo*-esfingosina, realizou-se a metátese de olefina com hexadeceno⁶⁷ na presença do catalisador de Grubbs de 2ª geração. Obteve-se a base esfingóide **2.241** com rendimento não otimizado de 19% (Esquema 67).



Esquema 67 – Obtenção de análogo da treo esfingosina de 20 carbonos.

Ainda que tenha sido possível chegar a um análogo da esfingosina, a rota utilizada para este alvo não é atrativa do ponto de vista sintético. A olefina **2.239**, bem como seu epímero na posição da hidroxila secundária podem ser obtidos de maneira mais direta a partir da alilação sobre derivados N-protegido da serina. Tanto Nicolaou na síntese do balanol,⁶⁸ como Menche na preparação do fragmento C8-C22 da Rizopodina aplicaram essa abordagem apesar de partirem do aminoácido não natural (Esquema 68).⁶⁹

⁶⁷ Por motivo de disponibilidade comercial, na reação de metátese escolheu-se o hexadeceno apenas para comprovar a viabilidade da transformação.

⁶⁸ Nicolaou, K. C.; Koide, K.; Bunnage, M. E. Chem. Eur. J. 1995, 1, 454–466.

⁶⁹ Kretschmer, M.; Menche, D. Org. Lett. 2012, 14, 382–385.



Esquema 68 - Alilação de derivados da serina na obtenção de 2-amino-1,3-diols

2.4- CONCLUSÕES

Nesta segunda parte do trabalho foi possível avançar no entendimento da reação de Heck-Matsuda sobre enecarbamatos em relação ao papel das bases de Brønsted. Observou-se a necessidade de aumentar sua superfície de contato para uma efetiva neutralização do ácido gerando durante a arilação. Por outro lado é importante que a base não se solubilize no meio reacional, pois isto se mostrou deletério ao rendimento e tempo reacional. A explicação para este fato, provavelmente resida na coordenação da base com o paládio, que coibe o mecanismo de características acentuadamente catiônicas além de promover a degradação radicalar dos sais de diazônio.

Observou-se que a disterosseletividade na epoxidação de 2-aril-5hidroximetileno-3-pirrolinas é governada pelo arila, levando ao produto cujo oxirano se encontra na face oposta ao anel aromático.

A hidrogenólise das 2-aril-3,4-epoxipirrolidinas preparadas pela epoxidação anterior, é influenciada pela estereoquímica dos substituintes presentes no heterociclo nitrogenado bem como pela carga e natureza do paládio. Além disso, observou-se que o catalisador com melhor desempenho hidrogenolítico foi o Pd/C.

A hidrogenólise dos epóxidos, sejam eles na face α ou β , levou somente à clivagem seletiva da ligação C3- O. No caso dos grupos das posições 2 e 5 do anel pirrolidínico tiverem uma relação *trans* ocorre hidrogenólise tanto do epóxido quanto da ligação benzílica C-N em uma única reação e com apenas 10mol% de Pd/C. Se estes mesmos grupos estiverem em posição relativa *cis*, podem ocorrer dois eventos dependendo da quantidade de catalisador, cujos produtos foram confirmados por difração de raios-X:

150

i) somente a clivagem do epóxido, levando a formação de um aminoálcool cíclico com 50mol% de Pd/C;

ii) clivagem concomitante da ligação benzílica C-N e do epóxido originando um aminoálcool linear com 10mol% de Pd/C.

Com o aminoálcool cíclico preparados a partir do epóxido- α foi possível realizar uma síntese concisa da 2-epi-bulgecinina *O* e *N*-protegida, enquanto que o aminoálcool linear, obtido do epóxido- β permitiu a síntese de um análogo da D-*threo*-esfingosina.
PARTE EXPERIMENTAL

ÍNDICE EXPERIMENTAL

REAGENTES E SOLVENTES	158
Métodos Cromatográficos	159
Métodos Espectroscópicos e Instrumentação	159

CAPÍTULO 1- ENECARBAMATOS COMO SUBSTRATOS NA ORGANOCATÁLISE 162
Preparação da 1-(t-butóxicarbonil)-2-pirrolidinona:
Preparação do composto 1.74:
Preparação do composto 1.70:
Preparação do composto 1.86 :
Preparação do composto 1.107:
Preparação do composto 1.109: 166
Preparação do composto 1.111:
Preparação do composto 1.112 : 169
Preparação do composto 1.51b :
Preparação do composto 1.90 : 172
Preparação do composto 1.91 :
Preparação do composto 1.110 :
Preparação do composto 1.113 : 175
Preparação do composto 1.97 : 177
Preparação do composto 1.79 :
Preparação do composto 1.87 :
Preparação do composto 1.84 :
Preparação do composto 1.88 :
Preparação do composto 1.102:
Preparação do composto 1.113 : 185
Preparação do composto 1.105: 186
Preparação do composto 1.116:

CAPÍTULO	2-	HIDROGENÓLIS	E DE	EPOXIPIRROLIDINAS	NA	Síntese	DE
AMINOÁLC	0019	5	•••••		•••••	•••••	. 189
Preparação	o do	composto 2.150:			•••••		. 189
Preparação	o do	composto 2.151:			•••••		. 189
Preparação	o do	composto 2.152:			•••••		. 190
Preparação	o do	composto 2.153:			•••••		. 191
Preparação	o do	composto 2.155:			•••••		. 192
Preparação	o do	composto 2.156a:			•••••		. 193
Preparação	o do	composto 2.162b :			•••••		. 195
Preparação	o do	composto 2.163b :			•••••		196
Preparação	o do	compostos 2.158a e	2 .158 b:		•••••		. 197
Preparação	o do	composto 2.163b :			•••••		200
Preparação	o do	composto 2.160 :			•••••		. 200
Preparação	o do	composto 2.187 :			•••••		202
Preparação	o do	composto 2.172:			•••••		. 203
Preparação	o do	composto 2.189:			•••••		. 204
Preparação	o do	composto 2.190:			•••••		. 205
Preparação	o do	composto 2.193:			•••••		. 206
Preparação	o do	composto 2.194:			•••••		. 207
Preparação	o do	composto 2.196 :			•••••		. 209
Preparação	o do	composto 2.197 :			•••••		210
Preparação	o do	composto 2.215 :			•••••		211
Preparação	o do	composto 2.216 :			•••••		212
Preparação	o do	composto 2.218 :			•••••		. 213
Preparação	o do	composto 2.234 :			•••••		214
Preparação	o do	composto 2.235 :			•••••		. 216
Preparação	o do	composto 2.236 :			•••••		217
Preparação	o do	composto 2.237 :			•••••		. 218
Preparação	o do	composto 2.239 :			•••••		. 219
Preparação	o do	composto 2.241:					. 221

ESPECTROS CAPÍTULO 1	222
ESPECTROS CAPÍTULO 2	
DADOS CRISTALOGRÁFICOS	

REAGENTES E SOLVENTES

As reações envolvendo condições anidras foram realizadas sob atmosfera de nitrogênio, em balão previamente seco com soprador térmico. Acetonitrila, diisopropilamina, trietilamina e diclorometano foram tratados com hidreto de cálcio e destilados imediatamente antes do uso. 2,4-lutidina, 1,2-dicloroetano, e isopropanol foram tratados com hidreto de cálcio, destilados e estocados. Anidrido trifluoroacético, anidrido acético, clorotrimetilsilano foram destilados e estocados. Cloreto de tionila, 2,2-dimetoxipropano, iodeto de metila e 2-metilfurano foram destilados imediatamente antes do uso. O reagente 2-naftol foi recristalizado em água:etanol 10:1 e o sesamol foi purificado pela solubilização em éter/hexano e posterior concentração. Acido *m*-cloroperbenzóico apresenta título de 70% e antes de ser adicionado à reação foi dissolvido em diclorometano, seco com Na₂SO₄ e concentrado em rotavapor (sem aquecimento) e alto vácuo. Tolueno foi tratado com sódio metálico e destilado. Tetraidrofurano e éter etílico foram destilados sobre hidreto de cálcio, refluxados com sódio metálico e benzofenona, sendo destilados imediatamente antes do uso. Peneira molecular foi ativada por dois ciclos de aquecimento com soprador térmico (5min) em alto vácuo (2 mmHg). Os demais reagentes foram utilizados sem tratamento prévio. A molaridade das soluções de n-butillitio foi determinada pela titulação com isopropanol e indicador 1,10-fenantrolina (média de três ensaios).¹ Seringas de polipropileno com pistão de polietileno modelo NORM-JECT da marca HENKE SASS WOLF e agulhas de aço inoxidável da marca CADENCE SCIENCE foram utilizadas para tranferir reagentes líquidos quando necessário. As temperaturas de reação descritas se referem a do banho na qual o balão reacional está imerso.

¹ Schlosser, Manfred. Organometallics in Synthesis: A Manual. 2nd edition. Chichester: Wiley, 2002.

MÉTODOS CROMATOGRÁFICOS

As purificações por cromatografia de adsorção em sílica foram realizadas conforme as condições de Still² utilizando-se sílica-gel da marca Merck com tamanho de partícula entre 35-70 μ m e de poro de 60Å. Os eluentes empregados estão descritos nos respectivos procedimentos. Cromatografia em camada delgada (CCD) foi conduzida em placas de alumínio da marca Merck modelo TLC Silica gel 60 F₂₅₄ (sílica gel 60 com tamanho de partícula 10-12 μ m, diâmetro do poro 60Å, espessura da camada igual a 200 μ m e impregnada com indicador fluorescente verde cuja absorção ocorre à 254 nm).³

MÉTODOS ESPECTROSCÓPICOS E INSTRUMENTAÇÃO

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ¹H) e de carbono (RMN de ¹³C) e experimentos de HSQC, HMBC, COSY e Noe foram adquiridos nos aparelhos Avance DPX 250 MHz (5,87 T), Bruker Avance III 400 MHz (9,40 T), Bruker Avance III 500 MHz (11,7 T) ou Bruker Avance III 600 MHz (14,09T). Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em partes por milhão (ppm) e referenciados pelo sinal do tetrametilsilano ou pelo solvente residual indicado na análise. Dados são relatados da seguinte maneira: deslocamento químico [integração, multiplicidade (s = simpleto, d = dupleto, t = tripleto, q = quarteto, qui = quinteto, se = sexteto, hep = hepteto, m = multipleto, dd = duplo dupleto, dt = duplo tripleto, $\alpha \neq$ = aparente, ℓ = largo), constane(s) de acoplamento em Hertz].

² Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. J. Org. Chem. 1978, 43, 2923.

³ Disponível em <<u>http://www.merckmillipore.com/chemicals/silica-unmodified/c_7GSsHfET75cAAAEzDQIr.xud</u>> Acesso em 05 de janeiro de 2013

Espectros de massas de alta resolução foram adquiridos no CG/MS GCT Premier - Waters (ionização por elétrons - EI) ou no Xevo Q-Tof Waters (ionização por eletronspray - ESI).

Análises de infravemelhos foram adquiridos no aparelho MB100 Bomem (filme em cristal de NaCl ou pastilha de KBr contendo 1% de amostra) ou no aparelho Thermo Nicolet IR200 (modo ATR – amostra pura ou solução) sobre um cristal de germânio entre 4000 e 650cm⁻¹com resolução de 8.0. Dados são relatados da seguinte maneira: frequência de absorção (cm⁻¹), intensidade de absorção (F = forte, m = médio, f = fraco, 1 = largo).

Análises por cromatografia gasosa foram realizadas no aparelho Agilent 7890A GC System com uma coluna HP-5 MS ($30m \ge 0.25 \mu m$) acoplado ao espectrometro de massas Agilent 5975C inert MSD com detector triple-axis. Os valores de excesso enantiomérico foram obtidos por cromatografia gasosa cromatógrafo HP 6890 GC System FID com a coluna Chirasil-Dex CB ($25m \ge 0.32mm \ge 0.25 \mu m$).

A rotação ótica ($[\alpha]_{D}^{20}$) dos compostos foi medida no polarímetro Perkin Elmer 341 sendo que a concentração é descrita em g/100mL.

Purificação em escala semipreparativa por CLAE foi realizada em um sistema composto de uma bomba binaria Waters 1525, um detector de arranjo de diodos Waters 2998 e um coletor de frações Waters serie III. O software utilizado na operação foi o Masslynx da Waters. O desenvolvimento do método foi feito através do sistema analitico de CLAE Waters Alliance serie E2695 dotado de um detector de arranjo de diodos Waters 2998, utilizando o software Empower da Waters.

Os dados de difração de Raio-X foram coletados no difratômetro Bruker Kappa APEX II Duo usando radiação Mo $K\alpha$ ($\lambda = 0.71073$ Å) ou Cu $K\alpha$ ($\lambda = 1.54178$ Å) (conforme indicado na análise) a partir de um tubo selado foco-ajustado com um monocromador de grafite curvo. A temperatura da aquisição de dados foi mantida a 298 K. A redução dos dados e refinamento da célula foi realizada com o software APEX II (Bruker) e a determinação e refinamento estrutural, com o software *SHELXL97* (Sheldrick, 2008).

CAPÍTULO 1- ENECARBAMATOS COMO SUBSTRATOS NA ORGANOCATÁLISE

Preparação da 1-(t-butóxicarbonil)-2-pirrolidinona:



Sobre uma mistura da 2-pirrolidinona (0,76mL; 10mmol) e dicarbonato de di*ter*-butila (2,17g; 10mmol) adicionou-se, à ta, 4-dimetilaminopiridina (12mg; 0,1mmol). Após 16h de reação adicionou-se Et₂O (25mL), lavou-se com HCl 1M (2x/2mL) e extraiu-se com Et₂O (3x/8mL). Os extratos orgânicos reunidos foram secos com com Na₂SO₄ e concentrados fornecendo um óleo amarelo de massa 1,65g (89%).

RMN ¹ H (250 MHz, CDCl3, 25°C):	1,48 [9H, s]; 1,96 [2H, m]; 2.46 [2H, t, J
	= 8,1 Hz]; 3,71 [2H, t, <i>J</i> = 7.1 Hz].
IV FT (filme / ATR) cm ⁻¹	2981 (f), 2936 (f), 2905 (f), 1783 (m),
	1751 (m), 1712 (m), 1460 (f), 1368 (m),
	1307 (F), 1253 (m), 1151 (F), 1019 (f),
	847 (f), 779 (f)

Preparação da 1-(t-butóxicarbonil)-2-hidroxipirrolidina 1.74:



Sobre uma solução da 2-pirrolidinona-1-carboxilato de *t*-butila (185mg; 1,0mmol) em THF (15mL) à -78° C, adicionou-se uma solução 1,0mol/L de trietilboroidreto de lítio em THF (1,2mL, 1,0mmol). Após 30 min, à -78° C, adicionou-se, nesta temperatura, 2mL de NaHCO₃ sat. Após a mistura reacional atingir a temperatura ambiente, o precipitado foi removido e lavado com diclorometano (3x/5mL). Os extratos orgânicos reunidos foram lavados com água (1mL) e solução saturada de NaCl (1mL), secos com com Na₂SO₄ e passados por uma coluna de sílica filtrante e concentrados fornecendo um óleo incolor viscoso de massa 155mg (83%).

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃, 25°C): mistura de rotâmeros; 1,47 [4,5H, s]; 1,50 [4,5H, s]; 1,69-2,15 [4H, m]; 3,10-3,33 [1H, m]; 3,38-3,54 [1H, m]; 5,27-5,58 [1H, m].

Preparação da 1-(t-butóxicarbonil)-2-pirrolina 1.70:



Sobre uma solução da 2-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de *t*-butila (183mg; 1,0mmol) e 2,4-lutidina (535mg; 5,0mmol) em tolueno (7mL) à -55° C, adicionouse uma solução 1,0mol/L de anidrido trifluoracético em tolueno (1,0mL; 1,0mmol) em 15min. Deixou-se atingir a ta gradualmente sem remover o banho refrigerante e, após 16h, refluxou-se vigorosamente por 20 min (banho de óleo já aquecido à temperatura de 150°C). Adicionou-se 3mL de solução saturada de NaHCO₃, agitouse a mistura por 45min e extraiu-se com hexano (2x/5mL). Os extratos orgânicos reunidos foram lavados com solução saturada de NaCl (2mL), secos com Na₂SO₄, concentrados e purificados em coluna de sílica flash (diametro da coluna = 20mm; altura da coluna de sílica =15cm) com eluente hexano:acetato de etila 7:1 fornecendo o enecarbamato como um óleo pálido de massa 95mg (57%).

RMN ¹ H (250 MHz, CDCl3, 25°C):	mistura de rotâmeros; 1,48 [9H, s]; 2,53-
	2,71 [2H, m]; 3,57-3,80 [2H, m]; 4,98
	[1H, sl]; 6,45 [0,5H, sl]; 6,59 [0,5H, sl].
IV FT (filme / ATR) cm ⁻¹	2977 (f), 1700 (F), 1619 (f), 1479 (f),
	1406 (F), 1368 (m), 1177 (m), 1133 (F),
	1093 (f), 882 (m).
EM (EI) m/z	169, 113, 96, 68, 57, 41

Preparação da 1-benziloxicarbonil-2-pirrolina 1.86:



Sobre uma solução da lactama (1235mg, 5,63 mmol) em 16mL de THF seco, adicionou-se DIBAL-H 20% m/v em tolueno (1,2mol/L; 6,60mL, 7,89mmol) à -78° C em 30 min (utilizando-se bomba de seringa). Após 1h30 à -78°C, adicionou-se nesta temperatura 20mL de solução saturada de NH₄Cl. Após 15min de agitação à ta, a mistura reacional tinha aspecto de gelatina. Diluiu-se com 50mL de diclorometano. Extraiu-se a fase aquosa com diclorometano (1x/ 40mL) e com éter

etílico (2x/40mL).e Lavou-se os extratos orgânicos reunidos com solução saturada de NaCl (2x/7mL), secou-se com Na₂SO₄ e concentrou-se obtendo-se um sólido pálido de massa 1370mg, o qual foi usado na etapa seguinte sem prévia purificação. Sobre uma solução do lactamol obtido da reação anterior (332mg, 1,5mmol) em 10 mL de tolueno seco, adicionou-se, à ta, 2,4-lutidina (0,87mL, 804mg, 7,5mmol). À -55°C, adicionou-se uma solução de anidrido trifluoracético 1,0mol/L em tolueno (1,6mL, 330mg, 1,6mmol) em 25min (utilizando-se bomba de seringa). Deixou-se atingir a ta sem remover o banho refrigerante. Após 16h de agitação, a mistura reacional transparente e levemete pálida foi refluxada vigorosamente (banho préaquecido à 150°C) por 20min. Ao atingir a temperatura ambiente, adicionou-se 5mL de solução saturada de NaHCO₃. Agitou-se por 1h. Separaram-se as fases e extraiu-se com hexano (3x/ 10mL). Lavou-se os extratos orgânicos reunidos com 1,5mL de solução saturada de NaCl, secou-se com Na₂SO₄ e concentrou-se em rotavapor (sem aquecimento) para se obter 516mg de um óleo levemente pálido. Purificou-se por cromatografia em sílica (diametro da coluna = 20mm; altura da coluna de sílica =15cm) com eluente hexano:acetato de etila 5:1 obtendo-se um óleo incolor de massa 234mg (77%).

RMN ¹ H (250 MHz, CDCl ₃ , 25°C):	mistura de rotâmeros; $\delta = 2,64$ [2H, m];
	3,78 [2H, m]; 5,04 [0,5H, sl]; 5,09 [0,5H,
	sé]; 5,17 [2H, s]; 6,55 [0,5H, sé]; 6,63 [0,5H,
	sé]; 7,36 [5H, m].
IV FT (filme / ATR) cm ⁻¹	2955 (f), 1704 (F), 1619 (f), 1420 (F), 1344
	(m), 1216 (f), 1127 (F), 1093 (f), 963 (f),
	915 (f), 849 (f)
EM (EI) m/z	203, 159, 91, 65.

Preparação da 1-tosil-2-pirrolidinona 1.107:



Sobre uma solução da lactama (864mg, 10,15mmol) em 86mL de THF seco, gotejou-se sobre as paredes internas do balão, à -72°C, uma solução de BuLi em hexano 2,3mol/L (4,8mL; 11mmol). Após 15min, uma solução de cloreto de tosila em THF 0,26mol/L (77mL; 20mmol), foi gotejada (tempo de adição ~ 40min). Elevou-se a mistura reacional, que era uma suspensão, à temperatura ambiente e deixou-se em agitação por 20h. No final deste período, a mistura reacional era uma solução. Adicionou-se 30mL de água. Separou-se as fases e extraiu-se com éter etílico (4x60mL). Lavou-se os extratos orgânicos reunidos com solução saturada de NaCl (2x5mL) e secou-se com Na₂SO₄. Após concentração, obteve-se um sólido branco de massa 4048mg que foi purificado por cromatografia em sílica flash (diâmetro da coluna = 50mm; altura da coluna de sílica =20cm) com gradiente hexano: acetato de etila 3:2 \rightarrow 1:1 Obteve-se o produto desejado como um sólido branco de massa 2191mg (90%).

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃, 25°C): 2,07 [2H, qui, *J*=7,6Hz]; 2,43 [2H, t ap, *J*=8,1Hz]; 2,44 [3H, s]; 3,90 [2H, t, *J*=7,0Hz]; 7,33 [2H, d, *J*=8,2]; 7,93 [2H, d, *J*=8,5Hz].

EM (EI) m/z

239, 175, 155, 120, 91, 65

Preparação da 1-tosil-2-pirrolina 1.109:



Uma solução da tosil lactama (2191mg, 9,16mmol) em 54mL de THF seco, foi resfriada à -72° C, convertendo-se numa suspensão, na qual fo adicionado uma solução de DIBAL-H em tolueno 1,0M (1,8mL, 1,8mmol) em 20 min (utilizandose bomba de seringa). Elevou-se a temperatura a 0°C e deixou-se sob forte agitaçãopor 2h. Após adicionou-se lentamente, nesta temperatura, 0,52mL de água seguido de 0,52mL de solução aquosa de NaOH 15% e, por último, 1,3mL de água. Deixou-se atingir à ta e permitiu-se agitação por 30min. Adicionou-se mais algumas gotas de água até observar floculação de um ppt branco e depois MgSO₄ (espátula pequena). Após 10min de agitação, filtrou-se num pad de celite 545 (diâmetro da coluna = 20mm; altura =2,5cm) com 300mL de AcOEt. Os voláteis foram removido e obteve-se um sólido branco de massa 2192mg, o qual foi usado na etapa seguinte sem prévia purificação. Sobre uma solução deste lactamol em 64mL de tolueno seco, adicionou-se, à ta, 2,4-lutidina (0,72mL, 6,2mmol). À -72°C, adicionou-se uma solução de anidrido trifluoracético em tolueno 1,0mol/L (10,0mL, 10mmol) em 30min (utilizando-se bomba de seringa). Após, deixou-se a mistura reacional atingir a ta lentamente e, depois de 16h de agitação, a refluxou-se vigorosamente (banho pré-aquecido à 150°C) por 25min. Logo em seguida, destilou-se, à pressão atmosférica, cerca de 40mL de solvente. Adicionou-se à ta 20mL de solução saturada de NaHCO₃ e 40mL de hexano. Agitou-se por 2h. Separaram-se as fases e extraiu-se com hexano (3x40mL). Os extratos orgânicos reunidos foram secos com Na₂SO₄ e concentrados rendendo um óleo amarelo. Purificou-se por cromatografia em sílica flash (diâmetro da coluna = 50mm; altura da coluna de sílica =20cm) com gradiente hexano:acetato de etila $3:1 \rightarrow 1:1$ obtendo-se um sólido branco de massa 1482mg (73% para as duas etapas)

RMN ¹ H (250 MHz, CDCl ₃ , 25°C):	2,43 [3H, s]; 2,39-2,43 [2H, m]; 3,48
	[2H, ta, J=9,0Hz]; 5,08-5,15 [1H, m];
	6,34-6,41 [1H, m]; 7,32 [2H, d,
	<i>J</i> =7,9Hz]; 7,67 [2H, d, <i>J</i> =8,2Hz].
IV FT (filme / ATR) cm ⁻¹	2925 (f), 1616 (f), 1597 (f), 1341 (f),
	1165 (m), 1115 (f), 972 (f).
EM (EI) m/z	223, 155, 139, 91, 68

Preparação da 1-benziloxicarbonil 3-methyl-2-oxopirrolidina 1.111:



Sobre uma solução da lactama (851mg, 10mmol) em 45mL de THF seco, adicionou-se lentamente, à 78° C, uma solução de BuLi em hexano 1,6M (13,1mL; 21mmol). Aqueceu-se a mistura reacional heterogênea à 0°C e agitou-se por 1h sendo, então, adicionado o MeI (0,93mL; 15mmol). Após 1h30, interrompeu-se a reação pela adição de 10mL de solução saturada de NH₄Cl também à 0°C. Separou-se as fases e extraiu-se com diclorometano (3x25mL). Lavou-se os extratos orgânicos com 10mL de solução saturada de NaCl e secou-se com Na₂SO₄. Após concentração, obteve-se um óleo pálido de massa 850mg, que foi dissolvido em 8,6mL de THF seco sem prévia purificação. Nesta mistura gotejou-se à -72°C, uma solução de BuLi em hexano 2,0mol/L (3,6mL; 7,2mmol). Após 30min, uma solução do cloroformiato de benzila em THF 1,0mol/L (7,2mL; 7,2mmol), sendo a mistura reacional agitada à -72° C por 2h. Interrompeu-se a reação pela adição de 8mL de solução saturada de NH₄Cl também à -72°C. Separou-se as fases e extraiu-

se com éter etílico (4x10mL). Lavou-se com 1mL de solução saturada de NaCl e secou-se com Na₂SO₄. Após concentração, obteve-se um óleo caramelo de massa 1838mg que foi purificado por cromatografia em sílica flash (diâmetro da coluna = 46mm; altura da coluna de sílica =19cm) com eluente hexano: acetato de etila 1:1 Obteve-se o produto desejado como um óleo incolor de massa 910mg (40% para duas etapas).

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃, 25°C): 1,25 [3H, d, *J*=7,3Hz]; 1,56-1,72 [1H, ms]; 2,16-2,33 [1H, m]; 2,49-2,68 [1H, m]; 3,56-3,71 [1H, m]; 3,77-3,90 [1H, m]; 5,28 [2H, s]; 7,28-7,49 [5H, m].

Preparação da 1-benziloxicarbonil 3-metil-2-pirrolina 1.112:



Sobre uma solução da lactama (718mg, 3,08mmol) em 9,5mL de THF seco, adicionou-se uma solução de DIBAL-H em tolueno 1,0mol/L (4,30mL, 4,3mmol) à -72° C em 20min (utilizando-se bomba de seringa). Após 3h à -72°C, adicionou-se nesta temperatura 0,17mL de água gota-a-gota, seguido de 0,170mL de solução aquosa de NaOH 15% e, por último, 0,43mL de água. Deixou-se atingir à ta e permitiu-se agitação por 1h30. Houve formação de ppt branco. Filtrou-se num pad de celite 545 (diâmetro da coluna = 20mm; altura =2cm) com 50mL de AcOEt. Concentrou-se e obteve-se um óleo incolor de massa 708mg, o qual foi usado na etapa seguinte sem prévia purificação. Sobre uma solução deste lactamol em 22 mL de tolueno seco, adicionou-se, à ta, 2,4-lutidina (1,80mL, 15,4mmol). Resfriou-se à -55°C e adicionou-se uma solução de anidrido trifluoracético em tolueno 1,0M

(3,20mL, 3,20mmol) em 25min (utilizando-se bomba de seringa). Deixou-se atingir a ta lentamente. Após 16h de agitação, a mistura reacional levemente amarela, foi refluxada vigorosamente (banho pré-aquecido à 150°C) por 25min. Após resfriamento à temperatura ambiente, adicionou-se 9,0mL de solução saturada de NaHCO₃. Agitou-se por 1h. Separaram-se as fases e extraiu-se com hexano (2x25mL). Lavou-se os extratos orgânicos reunidos com 1mL de solução saturada de NaCl. Secou-se com MgSO₄ e concentrou-se apenas em rotavapor. Purificou-se por cromatografia em sílica flash (diâmetro da coluna = 30mm; altura da coluna de sílica =15cm) com gradiente hexano:acetato de etila 85:15 obtendo-se um óleo incolor de massa 575mg (86%).

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃, 25°C):

mistura de rotâmeros: 1,68 [3H, s]; 2,52 [2H, q, *J*= 8,4Hz]; 3,77 [2H, q, *J*=9,2Hz]; 5,14 [2H, s]; 6,24 [0,55H, s]; 6,32 [0,45H, s]; 7,23-7,40 [5H, m].

RMN 13 C (62,5 MHz, CDCl₃, 25°C):mistura de rotâmeros: 152,3; 151,7;
136,6; 128,3; 127,8; 127,7; 123,8;
123,2; 119,3; 119,1; 66,7; 66,5; 45,6;
45,3; 34,0; 32,9; 13,4IV FT (filme / ATR) cm⁻¹2963 (f), 1702 (F), 1428 (F); 1347 (m),
1213 (m), 1188 (m), 1095 (m), 1012
(f), 915 (f), 752 (m), 698 (m).

Preparação do N-(t-butildimetilsilil)indol 1.51b:

→ N Si-

Sobre uma solução amarela esverdeada de indol (1177mg; 10mmol) em 50mL de THF seco num balão de duas bocas, adicionou-se, à 0°C, o n-BuLi 1,37mol/L em hexano (8,4mL, 11,5mmol) em um período de 10min. A mistura reacional adquiriu uma coloração alaranjada. Após 15 min à 0°C, adicionou-se, ainda nesta temperatura, o cloreto de *t*-butildimetilsilila em uma porção. A coloração da mistura voltou a ficar amarelada. Após 30min à 0°C e 1h30 a ta, adicionou-se 10mL de solução saturada de NH₄Cl. Separou-se as fases e a aquosa foi extraída com 20mL de hexano e 20mL de AcOEt. Os extratos orgânicos reunidos foram lavados com 4mL de solução saturada de NaCl, secos com Na₂SO₄ e concentrados fornecendo um sólido marrom de massa 2373mg, que foi purificado por cromatografia em sílica (diametro da coluna = 30mm; altura da coluna de sílica =10cm) com eluente Hexano: AcOEt 20:1. Obteve-se um sólido branco de massa 2330mg (100%).

RMN 1 H (250 MHz, CDCl ₃ , 25°C):	0,59 [6H, s]; 0,92 [9H, s]; 6,61 [1H, dd, J=
	3,2; 0,6Hz]; 7,06-7,21 [3H, m]; 7,48-7,55
	[1H, m]; 7,60-7,66 [1H, m].
IV FT (filme / ATR) cm ⁻¹	2954 (f), 2932 (f), 2859 (f), 1514 (f), 1469
	(f), 1451 (m), 1276 (m), 1258 (m), 1142
	(m), 1079 (f), 986 (f), 837 (m), 810 (m),
	788 (m)
EM (EI) m/z	231, 174

Nos exemplos desdritos abaixo para a reação de Friedel-Crafts com enecarbamatos catalisadas por ácido difenilfosfórico, **<u>quando não houver</u>** <u>**detalhamento experimental**</u>, o procedimento empregado é o seguinte:

Sobre uma solução do enecarbamato (0,2mmol) em 2mL de 1,2-dicloroetano, adicionou-se o (hetero)areno correspondente (1,0mmol) em uma só porção à ta. Após CCD indicar consumo completo do enecarbamato, a reação foi encerrada pela adição de 0,2mL de solução saturada de NaHCO₃ e 2mL de DCM. Separou-se as fases e extraiu-se com DCM (2x2mL). Os extratos orgânicos reunidos foram secos com MgSO₄, concentrados e purificados por cromatografia em sílica flash com eluente especificado abaixo.

Preparação da 1-(t-butoxicarbonil)-2-[2-metilfuran-5-il]-pirrolidina 1.90:



Sobre uma solução da 1-(*t*-butóxicarbonil)-2-pirrolina (62mg, 0,37mmol) e do 2metilfurano (301mg, 3,7mmol) em CH₃CN seca (0,37mL), adicionou-se o ácido difenilfosfórico (4,6 mg, 0,018mmol 5mol%). Após 2h, não se observou material de partida por cromatografia em camada delgada. Adicionou-se 0,3mL de solução saturada de NaHCO₃ e 4mL de diclorometano. Após 10min de agitação, separou-se as fases e extraiu-se com diclorometano (2x/ 4mL). Os extratos clorados reunido foram secos com Na₂SO₄ e concentrados fornecendo um óleo de massa 88mg. Purificou-se por cromatografia em sílica (diâmetro da coluna = 20mm; altura da coluna de sílica =15cm) com eluente hexano: acetato de etila 4:1 fornecendo um óleo de massa 55mg (60%).

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃, 25°C): 1,38 [9H, s*l*]; 1,77-2,18 [4H, m]; 2,24

	[3H, s]; 3	3,26-3,60 [2H, m]; 4,7	9 [1H, s <i>l</i>];
	5,84 [1H]; 5,93 [1H, s].	
RMN ¹³ C (62,5 MHz, CDCl ₃ , 25°C):	13,5; 23	,4; 28,4; 32,1; 46,0; 5	54,7; 79,3;
	105,8; 10	06,0; 150,6; 154,4.	
IV FT (filme / ATR) cm ⁻¹	2976 (f)	, 2930 (f), 2881 (f),	1696 (F),
	1453 (f)	, 1391 (F), 1252 (f),	1162 (F),
	1113 (m)	, 1020 (f), 877 (f), 780) (m)
EMAR (ESI) m/z	Calc	C14H21NO3Na	[M+Na] ⁺ :
	274,1419	encontrado: 274,1429)

Preparação da 1-(benziloxicarbonil)-2-[2-metilfuran-5-il]-pirrolidina 1.91:



Tempo de reação: 30min.

Eluente de purificação: hexano: acetato de etila 4:1

Rendimento: 91%

.

RMN ¹ H (250 MHz, CDCl ₃ , 25°C):	mistura de rotâmeros: 1,79-2,18 [4H, m];
	2,24 [3H, s]; 3,36-3,68 [2H, m]; 4,93
	[1H, se]; 5,01-5,24 [2H, m]; 5,76-6,10
	[2H, m]; 7,13-7,44 [5H, m].
RMN ¹³ C (62,5 MHz, CDCl ₃ , 25°C):	mistura de rotâmeros: 13,5; 23,2; 24,1;
	31,0; 32,0; 46,2; 46,5; 54,7; 55,0; 66,6;
	105,8; 105,9; 106,3; 106,7; 127,5; 127,6;

	127,8; 128,2; 128,3; 136,8; 150,9; 153,2; 153,6: 154,8
	155,0, 154,8.
IV FT (filme / ATR) cm ⁻¹	2954 (f); 1703 (F), 1447 (m), 1410 (F),
	1354 (m); 1274 (f), 1214 (f), 1174 (f),
	1109 (m), 1082 (f), 1022 (f); 771 (m);
	698 (m)
EMAR (ESI) m/z	Calc $C17H19NO3Na^{+}$ $[M+Na]^{+}$ =
	308,1263 encontrado: 308,1300
EM (EI) m/z	285, 194, 150, 91

Preparação do 2-(2-metilfuran-5-il)-1-tosilpirrolidina 1.110:



Tempo de reação: 4h.

Nucleófilo: 10 equivalentes

Eluente de purificação: hexano: acetato de etila 4:1

Rendimento: 84%

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃, 25°C):

7,57 [2H, d, *J* = 8,2Hz]; 7,22 [2H, d, *J* = 8,0Hz]; 6,10 [1H, d, *J* = 3,6Hz]; 5,81 [1H, d, *J* = 2,0Hz]; 4,82 [1H, dd, *J* = 7,0; 2,9Hz]; 3,35-3,55 [2H, m]; 2,40 [3H, s]; 2,11 [3H, s]; 1,71-2,07 [4H, m]

RMN ¹³ C (62,5 MHz, CDCl ₃ , 25°C):	152,6; 152,3; 142,8; 135,7; 129,3; 127,2;
	108,2; 105,9; 56,7; 48,3; 31,9; 24,4;
	21,4; 13,4
IV FT (puro, ATR) cm ⁻¹	2980 (f), 2952 (f), 2923 (f), 2885 (f),
	1344 (F), 1159 (F), 1095 (m), 1009 (f),
	1020 (f), 816 (F).
EMAR (ESI) m/z	Calc C16H19NO3SH [M+H] ⁺ : 306,1164
	encontrado: 356,1129

Preparação da 1-(benziloxicarbonil)-3-metil-2-[2-metilfuran-5-il]- pirrolidina 1.113:



Tempo de reação: 12h. Nucleófilo: 10 equivalentes Eluente de purificação: hexano: acetato de etila 3:1 Rendimento: 63% (mistura *trans:cis* 73:27)

Para separação dos diastereoisômeros, utilizou-se CLAE com método isocrático cujo eluente foi Hexano:Acetato de etila 97:3 (vazão de 17,1mL/min) e coluna preparativa Waters SunFire[™] Prep Sílica OBD (19x100mm) com tamanho de partícula de 5µm e tamanho de poro de 100Å.



RMN ¹ H (250 MHz, CDCl3, 25°C):	7,05-7,50 [5H, m]; 6,04 [0,4H, s l]; 5,92
	[0,6H, sl]; 5,85 [1H, s]; 4,91-5,25 [2H,
	m]; 4,38 [1H, sl]; 3,67 [1H, sl], 3,45-
	3,61 [1H, m]; 2,33-250 [1H, m]; 2,23
	[3H, s] 2,03-2,19 [1H, m] 1,54 [1H, se,
	<i>J</i> = 6,4Hz], 1,07 [3H, d, <i>J</i> = 7,0Hz]
RMN ¹³ C (62,5 MHz, CDCl3, 25°C):	mistura de rotâmeros:154,7; 154,5;
	152,0; 151,6; 151,1; 151,0; 137,1;
	137,0; 128,4; 128,2; 127,8; 127,5;
	127,3; 108,2; 107,8; 105,9; 105,8; 66,6;
	66,5; 59,8; 46,1; 45,9; 38,3; 37,5; 31,4;
	30,5; 14,4; 14,3; 13,6; 13,5
IV FT (ATR, solução CH ₂ Cl ₂) cm ⁻¹	2965 (f), 2982 (f), 1705 (F), 1452 (m),
	1411 (F), 1355 (m), 1217 (f), 1146 (f),
	1114 (m), 1021 (f).
EMAR (ESI) m/z	Calc C18H21NO3H [M+H] ⁺ : 300,1600
	encontrado: 300,1611



RMN ¹ H (250 MHz, CDCl3, 25°C):	mistura de rotâmeros: 7,20-7,42 [4H, m]; 7,08-7,19 [1H, m]; 6,03 [0,4H, d a¢, J =
	2,7Hz]; 5,92 [0,5H, d a\$, J = 2,8Hz];
	5,81-5,89 [1H, m]; 4,96-5,22 [2H, m];
	4,73-4,87 [1H, m]; 3,61-3,78 [1H, m];
	3,34-3,52 [1H, m]; 2,29-2,52 [1H, m];
	2,24 [3H, s]; 1,73-2,03 [2H, m]; 0,79 [3H,
	d, $J = 6,6Hz$]
RMN ¹³ C (62,5 MHz, CDC13, 25°C):	mistura de rotâmeros: 155,0; 153,2; 152,7;
	150,8; 136,9; 128,2; 127,6; 107,0 106,5;
	105,9; 66,6; 62,1; 45,8; 39,9; 38,7; 31,6;
	31,0; 18,2; 13,5.
$\mathbf{W} = \mathbf{T} (\mathbf{A} = \mathbf{T} \mathbf{D} + 1 + \mathbf{T} \mathbf{C} \mathbf{U} = \mathbf{C} \mathbf{U} \mathbf{C} \mathbf{U} + \mathbf{T} \mathbf{C} \mathbf{U} \mathbf{C} \mathbf{U}$	
$IV FI (AIR, solução CH_2Cl_2) cm$	2961 (f), 2976 (f), 1704 (F), 1452 (m),

1108 (m), 1022 (f).

Preparação da 1-(benziloxicarbonil)-2-[2-metoxifuran-5-il]-pirrolidina 1.97:



Tempo de reação: 3h. Nucleófilo: 5 equivalentes Eluente de purificação: hexano: acetato de etila 3:1

Rendimento: 53%

RMN ¹ H (250 MHz, CDCl ₃ , 25°C):	mistura de rotâmeros: 7,18-7,43 [5H, m];
	6,05 [0,5H, se]; 5,88 [0,5H, se]; 4,93-5,42
	[3,1H, m]; 4,86 [0,9H, s <i>l</i>]; 3,80 [3H, s];
	3,35-3,54 [2H, m]; 2,08 [3H, se]; 1,90
	[1H, s <i>l</i>].
RMN ¹³ C (62,5 MHz, CDCl ₃ , 25°C):	mistura de rotâmeros: 160,6; 154,7; 145,0; 144,6; 136,9; 128,4; 128,3; 127,7; 107,4; 106,9; 79,6; 66,6 57,6; 54,9, 54,5;
	46,5; 46,2; 31,8; 30,8; 24,1; 23,2
IV FT (ATR, solução CH ₂ Cl ₂) cm ⁻¹	2940 (f), 1704 (F), 1617 (f), 1586 (f), 1447 (f), 1408 (F), 1357 (m), 1331 (m), 1261 (m), 1179 (m), 1084 (m), 1026 (f), 945 (f).
EMAR (ESI) m/z	Calc C17H20NO4 [M+H] ⁺ : 302,1392 encontrado: 302,1367

Preparação da 1-(t-butóxicarbonil)-2-[3-indolil]-pirrolidina 1.79:



Sobre uma solução do enecarbamato (109mg; 0,65mmol) em 3,3mL de acetonitrila seca, adicionou-se, à ta, o indol (84mg; 0,72mmol) em uma única porção e em seguida o ácido difenilfosfórico (8,1mg; 0,03mmol; 5mol%). Monitoramento via cromatografia em camada delgada. Após 40min, adicionou-se 0,5mL de solução saturada de NaHCO₃ e diluiu-se com 10mL de diclorometano deixando-se a mistura reacional agitando por 10min. Extraiu-se a fase aquosa com diclorometano (2x6mL). Os extratos orgânicos reunidos foram lavados com 1mL solução saturada de NaCl, secos com Na₂SO₄ e concentrados fornecendo um óleo bronze de massa 186mg. Purificou-se por cromatografia em sílica (diametro da coluna = 20mm; altura da coluna de sílica =15cm) com eluente hexano:acetato de etila 2:1 obtendo-se um óleo levemente pardo de massa 89mg (48%).

RMN ¹H (250 MHz, CDCl3, 25°C):

- mistura de rotâmeros; 1,20 [5H, $s\ell$]; 1,48 [4H, $s\ell$]; 1,75-2,31 [4H, m]; 3,59 [2H, $d\ell$, J = 6,0Hz]; 5,17 [0,65H, $s\ell$]; 5,27 [0,35H, $s\ell$]; 6,80 [1H, d, J =2,2Hz]; 6,99-7,35 [3H, m,]; 7,51-7,58 [1H, m]; 8,54 [1H, $s\ell$].
- RMN ¹³C (62,5 MHz, CDCl3, 25°C): mistura de rotâmeros; 23,1; 23,8; 28,3; 32,9; 33,8; 46,3; 46,7; 54,6; 79,0; 111,3; 118,0; 118,8; 118,9; 121,0; 121,5; 125,3; 136,6, 154,9.

Preparação da 1-(benziloxicarbonil)-2-[3-indolil]-pirrolidina 1.87:



Sobre uma solução do enecarbamato (22mg; 0,11mmol) em 0,5mL de acetonitrila seca, adicionou-se, à ta, o indol (15mg; 0,12mmol) em uma única porção e em seguida o ácido difenilfosfórico (1,4mg; 0,006mmol; 5mol%). Monitoramento via cromatografia em camada delgada. Após 1h, a mistura reacional foi concentrada e purificada por cromatografia em sílica (diametro da coluna = 15mm; altura da coluna de sílica =15cm) com o gradiente hexano:acetato de etila $3:1 \rightarrow 2:1$ obtendo-se um óleo levemente amarelado de massa 11mg (32%).

RMN ¹ H (250 MHz, CDCl3, 25°C):	1,80-2,36 [4H, m]; 3,53-3,76 [2H, m];
	4,94-5,24 [2H, m]; 5,35 [1H, se]; 6,78-
	7,64 [10H, m]; 8,07 [1H, s <i>l</i>].
RMN ¹³ C (62,5 MHz, CDCl3, 25°C):	Mistura de rotâmeros: 155,3; 154,9;
	137,0; 136,7; 128,4; 128,1; 127,8; 127,3;
	125,3; 121,8; 121,3; 121,0; 119,2; 118,9;
	111,3; 66,6; 66,4; 55,1; 54,5; 46,8; 33,7;

```
32,8; 23,9; 23,0.
```

Preparação da 1-(t-butoxicarbonil)-2-[N-dimetil^tbutilsil-3-indolil]-pirrolidina 1.84:



Sobre uma solução do enecarbamato (33mg, 0,2mmol) em 1mL de acetonitrila seca adicionou-se, à ta, o indol *N*-protegido (70mg; 0,3mmol) em uma porção e, em seguida, o ácido difenilfosfórico (2,5mg; 0,01mmol; 5mol%). Após 45min, adicionou-se 0,2mL de solução saturada de NaHCO₃ e 2mL de diclorometano. Agitação por 10min. Extraiu-se a fase aquosa com diclorometano (2x/ 2mL). Os extratos orgânicos reunidos foram secos com Na₂SO₄ e concentrados fornecendo um óleo pálido e viscoso de massa 98mg. Purificou-se por cromatografia em sílica (diametro da coluna = 20mm; altura da coluna de sílica =15cm) com eluente hexano:acetato de etila 9:1 obtendo-se um sólido branco de massa 33mg (41%).

¹H RMN (250 MHz, CDCl3, 25°C): Mistura de rotâmeros; 0,57 [3,5H, s]; 0,58 [2,5H, s]; 0,92 [9H, s]; 1,23 [6,5H, s*ℓ*]; 1,48 [2,5H, s*ℓ*]; 1,70-2,35 [4H, m]; 3,37-3,74 [2H, s*ℓ*]; 5,17 [0,65H, s*ℓ*]; 5,06-5,39 [0,35H, s*ℓ*]; 6,86 [1H, s]; 7,02-7,21 [2H, m]; 7,40-7,61 [2H, m]. RMN ¹³C (62,5 MHz, CDCl3, 25°C): -3,9; 19,5; 23,2; 26,3; 28,3; 33,5; 46,3; 54,6; 78,9; 113,9; 118,9; 119,2; 121,0; 121,2; 127,2; 128,9; 141,8; 154,8. IV FT (ATR, solução DCM) cm⁻¹ 2966 (f), 2932 (f), 2861 (f), 1692 (F), 1452

(m), 1394 (F), 1366, 1304 (m), 1258 (m),

EMAR (ESI) m/z

1165 (F), 1141 (F), 1114 (m), 1019 (f), 975 (f), 960 (f), 838 (m), 815 (m), 789 (f), Calc C23H36N2O2SiH [M+H]⁺: 401,2624 encontrado: 401,2683

Preparação da 1-(benziloxicarbonil)-2-[N-dimetil^tbutilsil-3-indolil]-pirrolidina 1.88:



Sobre uma solução do enecarbamato (23mg, 0,11mmol) em 0,60mL de acetonitrila seca adicionou-se, à ta, o indol *N*-protegido (39mg; 0,17mmol) em uma porção e, em seguida, o ácido difenilfosfórico (1,5mg; 0,006mmol; 5mol%). Após 1h, adicionou-se 0,2mL de solução saturada de NaHCO₃ e 2mL de diclorometano. Agitação por 10min. Extraiu-se a fase aquosa com diclorometano (2x/ 2mL). Os extratos orgânicos reunidos foram secos com Na₂SO₄ e concentrados fornecendo um óleo amarelo e viscoso de massa 61mg. Purificou-se por cromatografia em sílica (diametro da coluna = 20mm; altura da coluna de sílica =15cm) com eluente hexano:acetato de etila 5:1 obtendo-se 32mg do produto desejado (65%).

RMN ¹³C (62,5 MHz, CDCl3, 25°C): mistura de rotâmeros: 155,3 (*l*); 141,9;

	137,0 (l); 128,9; 128,1; 127,4; 127,2 (l);
	121,4; 120,6 (<i>ℓ</i>); 119,4; 118,9; 114,0;
	66,4; 54,7 (l), 46,9 (l), 33,6; 32,6; 26,2;
	23,9, 23,1; 19,4; -4,0
IV FT (ATR) cm ⁻¹	2954 (f), 2932 (f), 2884 (f), 2860 (f),
	1701 (F), 1451 (m), 1411 (m), 1355 (m),
	1304 (f), 1142 (m), 1111 (m), 1023 (f),
	838 (m), 812 (m).
EMAR (ESI) m/z	Calc C26H34N2O2SiH ⁺ $[M+H]^+$ =
	435,2468 encontrado: 435,2436

Preparação da 1-(benziloxicarbonil)-2-[2-hidroxinafatelen-1-il]-pirrolidina 1.102:



Tempo de reação: 12h.

Eluente de purificação: hexano: acetato de etila 3:2

Rendimento: 84%

Procedimento alternativo

Sobre uma solução do 2-naftol (211mg, $0,28\mu$ L, 1,5mmol) em 2,0mL de CH₃CN seca, adicionou-se o ácido difenilfosfórico (2,1mg, 5mol%). Em seguida foi gotejado lentamente (~30min) uma solução da 1-(benziloxicarbonil)-2-pirrolina (29,6mg, 0,15mmol) em 1,0mL de CH₃CN seca. Após o término da adição, deixou-

se a mistura reacional agitando por mais 10min, após o qual, não se observou mais material de partida via CCD. Adicionou-se à mistura reacional avermelhada 0,15mL de solução saturada de NaHCO₃ e 2mL de diclorometano. Após 15min de agitação, separou-se as fases e solubilizou-se o precipitado branco formado com 0,1mL de água. Extraiu-se com diclorometano (2x/ 2mL). Os extratos clorados reunidos foram lavados com 0,15mL de NaCl, secos com Na₂SO₄ e concentrados fornecendo um sólido bege. Purificou-se por cromatografia em sílica flash (diâmetro da coluna = 20mm; altura da coluna de sílica =14cm) com eluente hexano: acetato de etila 3:2 obtendo-se um sólido bege de massa 30,6mg (60%).

RMN ¹ H (250 MHz, CDCl3, 25°C):	mistura de rotâmeros; 1,87-2,30 [3H,
	m]; 2,32-2,50 [1H, m]; 3,67-3,81 [1H,
	m]; 3,83-3,95 [1H, m]; 4,97 [1H, s <i>l</i>];
	4,93 [1H, d, <i>J</i> = 12,6Hz]; 5,04 [1H, d, <i>J</i> =
	12,6Hz]; 5.71 [1H, t, J= 7,7Hz]; 6,77-
	7,93 [12H, m].
RMN ¹³ C (62,5 MHz, CDCl3, 25°C):	156,4; 152,4; 136,1; 132,0; 129,3;
	128,91; 128,89; 128,2; 127,6; 127,3;
	126,3; 122,8; 122,0; 119,4; 118,2; 67,2;
	57,1; 48,2; 33,2; 25,1.
IV FT (ATR, solução CHCl ₃) cm ⁻¹	3263 (1 f), 2971 (f), 1668 (F), 1629 (m),
	1515 (m), 1435 (F); 1357 (m), 1333 (m),
	1273 (m), 1212 (m), 1176 (m), 1123
	(m), 1094 (f), 1023 (f), 961 (f), 855 (f),
	814 (m), 748 (F)
EMAR (ESI) m/z	Calc C22H21NO3Na $[M+Na]^+$ =
	370.1419 encontrado: 370.1400

Preparação da 1-(benziloxicarbonil)-2-(2-hidroxinafatelen-1-il)-3-metil pirrolidina 1.113:



Tempo de reação: 12h.

Eluente de purificação: hexano: acetato de etila 2:1

Rendimento: 77%

RMN ¹ H (250 MHz, CDCl3, 25°C):	7,92 [1H, d, J= 8,5Hz], 7,74 [1H, d, J=
	8,0Hz], 7,56 [1H, d, J= 8,8Hz], 7,47-
	7,20 [3H, m], 7,19-6,39 [6H, m]; 5,25
	[1H, d, J= 8,9Hz], 4,96 [1H, d, J=
	12,6Hz]; 4,86 [1H, d, J= 12,6Hz]; 4,01-
	3,86 [1H, m]; 3,85-3,65 [1H, m]; 2,82-
	2,57 [1H, m]; 2,25-2,08 [1H, m]; 1,81-
	1,57 [1H, m]; 1,04 (3H, d, J=6,6Hz)
RMN ¹³ C (62,5 MHz, CDCl3, 25°C):	156,2; 152,4; 136,0; 129,1; 128,9; 128,1;
	127,6; 127,3; 126,2; 122,9; 122,4; 67,2;
	62,9; 47,6; 40,8; 33,5; 17,5.
IV FT (ATR, solução CDCl ₃) cm ⁻¹	3290 (f l), 2960 (f), 1668 (F), 1628 (m),
	1515 (m), 1437 (F), 1356 (m), 1334 (m),
	1275 (m), 1151 (m), 1115 (m), 910 (f),
	814 (m)
EMAR (ESI / EI) m/z	Calc C23H23NO3H [M+H] ⁺ : 362,1756
	encontrado: 362,1731

Preparação da 1-(benziloxicarbonil)-2-(6-hidroxibenzo[d][1,3]dioxol-5il)pirrolidina 1.105:



Tempo de reação: 45min.

Eluente de purificação: hexano: acetato de etila 2:1

Rendimento: 81%

RMN ¹ H (250 MHz, CDCl ₃ , 25°C):	mistura de rotâmeros: 7,34 (5H, sl); 6,54
	(1H, s); 6,25 (1H, sl); 5,85 (0,9H, s); 5,83
	(1,1H, s); 5,26-5,04 (3H, m); 3,68-3,48 (2H, m); 2,39-1,88 (4H, m)
RMN ¹³ C (62,5 MHz, CDCl ₃ , 25°C):	156,3; 149,8; 147,0; 140,9; 136,3; 128,5; 128,1; 127,9; 120,6; 104,9; 100,8; 99,7; 67,5; 55,4; 46,8; 32,3; 24,2.
IV FT (ATR, solução DCM) cm ⁻¹	3308 (f 1), 2977 (f), 2956 (f), 2883 (f), 1674 (F), 1501 (m), 1440 (F), 1427 (F), 1357 (m), 1308 (m), 1250 (m), 1173 (F), 1119 (m), 1040 (m), 937 (m)
EMAR (ESI) m/z	Calc C19H19NO5Ha [M+H] ⁺ : 342,1342 encontrado: 342,1349

Preparação da 1-(benziloxicarbonil)-2-(6-hidroxibenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3metilpirrolidina 1.116:



Tempo de reação: 12h.

Eluente de purificação: hexano: acetato de etila 7:3

Rendimento: 72% (mistura *trans:cis* 86:14)

RMN ¹ H (250 MHz, CDCl3, 25°C):	7,21-7,44 [5H, m]; 6,55 [1H, s]; 6,30
	[1H, s]; 5,85 [2,2H, d, J= 3,5Hz]; 5,30
	[0,13H, se]; 5,17 [1H, d, J= 12,4Hz];
	5,07 [1H, d, J= 12,4Hz]; 4,70 [1H, d ap,
	<i>J</i> = 4,1Hz]; 3,87-3,97 [0,09H, m]; 3,64-
	3,80 [1H, m]; 3,46-3,63 [1H, m]; 2,64-
	2,74 [0,09H, m]; 2,27-2,46 [1H, m] 2,07-
	2,26 [1,1H, m]; 1,49-1,72 [1,5H, m];
	1,10 [3H, d, J= 7,0 Hz]; 0,81 [0,17H, d,
	<i>J</i> = 6,8 Hz].
RMN ¹³ C (62,5 MHz, CDCl3, 25°C):	mistura de diastereoisômeros: 162,6;
	156,3; 150,1; 147,0; 141,1; 136,3; 128,9;
	128,8; 128,5; 128,45; 128,0; 127,8;
	120,3; 105,2; 100,8; 99,8; 69,1; 67,4;
	62,9; 58,8; 46,5; 46,1; 41,6; 40,4; 36,1;
	31,7; 19,0
IV FT (ATR, solução DCM) cm ⁻¹	3314 (f l), 2964 (f), 2888 (f), 1673 (F),
---	---
	1501 (m), 1441 (F), 1357 (m), 1239 (m),
	1171 (F), 1118 (m), 1040 (m), 937 (m).
EMAR (ESI / EI) m/z	Calc C20H21NO5H [M+H] ⁺ : 356,1498
	encontrado: 356,1494

Capítulo 2- Hidrogenólise de Epoxipirrolidinas na Síntese De Aminoálcoois

Preparação do (S)-piroglutamato de etila 2.150:



Sobre uma solução do ácido (*S*)-piroglutâmico (2066mg; 16mmol) em 56mL de etanol absoluto, gotejou-se à -20°C, lentamente e pelas paredes do balão de reação, o cloreto de tionila recém destilado (1,3mL; 2094mg; 17,6mmol). Após 20min, permitiu-se à mistura reacional atingir a temperatura ambiente. Depois de 3h30 de agitação, adicionou-se 2,2g de NaHCO₃ sólido. A suspensão branca formada foi concentrada até ~ 7mL, diluída com 20mL de CHCl₃ e 12mL de H₂O. Neutralizou-se até pH = 7-8 com NaHCO₃ sólido. Separou-se as fases e extraiu-se a aquosa com CHCl₃ (3x/ 12mL). Os extratos clorados reunidos foram lavados com 3mL de solução saturada de NaCl, secos com Na₂SO₄ e concentrados rendendo um óleo levemente amarelo de massa 2822mg, o qual foi usado na etapa seguinte sem purificação.

RMN ¹H (250 MHz, CDCl3, 25°C):

1,30 [3H, t]; 2,14-2,58 [4H, m]; 4,15-4,30 [3H, m]; 6,52 [1H, s*l*]

Preparação da (S)-5-(hidroximetil)-2-pirrolidinona 2.151:



Sobre uma solução do éster obtido na etapa anterior (16mmol) em 40mL de etanol absoluto, adicionou-se à 0°C o NaBH₄ (1207mg, 32mmol) em oito porções a cada 4min. Após 16h de agitação à ta, gotejou-se, à 0°C, solução HCl 3mol/L (*ca* 18mL)

até pH \approx 3. Neutralizou-se (pH \approx 7), também à 0°C, com NaHCO₃ (~20g) e Na₂CO₃ (~ 4g). Após 2h de agitação à ta, a mistura reacional foi filtrada em funil de *Buchner* e concentrada fornecendo um óleo de pálido com alguns cristais de massa 2113mg. Purificou-se por cromatografia em sílica (diametro da coluna = 40mm; altura da coluna de sílica =15cm) com eluente acetato de etila:etanol 2:1 obtendo-se o aminoálcool como um óleo incolor de massa 1774mg (96% para duas etapas). RMN ¹H (250 MHz, CDCl3, 25°C): 1,74-2,48 [4H, m]; 3,26-3,55 [1H, m]; 3,56 -3,97 [2H, m]; 4,90 [1H, s*ℓ*]; 7,63 [1H, s*ℓ*].

Preparação da (S)-5-(t-butildimetilsililoximetil)-2-pirrolidinona 2.152:



Sobre uma solução do aminoálcool (1774mg; 15,4mmol) e imidazol (1461mg; 21,6mmol) em 62mL de diclorometano seco, adicionou-se à 0°C, o TBS-Cl (3012mg; 20mmol). Após 16h de agitação à ta, adicionou-se 12mL de solução saturada de NH₄Cl e 2,5mL de água. Extraiu-se a fase aquosa com diclorometano (3x/ 12mL) e os extratos orgânicos reunidos foram lavados com 2mL de solução saturada de NaCl, secos com Na₂SO₄ e concentrados fornecendo um óleo pálido de massa 3831mg. Purificou-se por cromatografia em sílica (diametro da coluna = 40mm; altura da coluna de sílica =15cm) com gradiente hexano:acetato de etila 1:2 \rightarrow 1:3. Obteve-se o produto desejado como um óleo incolor de massa 3275mg (93%).

RMN ¹H (250 MHz, CDCl3, 25°C):

0,06 [6H, s]; 0,89 [9H, s]; 1,70-1,91 [1H, m]; 2,03-2,47 [3H, m]; 3,50 [1H, dd, *J* =10,2; 6,6Hz]; 3,60 [1H, dd, *J*=10,2; 4,4Hz]; 3,67-3,82 [1H, m]; 6,89 [1H, s*ℓ*];

Preparação da (S)-1-t-butoxicarbonil-5-(t-butildimetilsililoximetil)-2pirrolidinona 2.153:



Sobre uma mistura viscosa do sililéter (223mg; 1,0mmol) e o di-*t*-butildicarbonato (266mg, 1,2mmol), adicionou-se o DMAP (7,4mg; 0,05mmol; 5mol%) à ta. Houve borbulhamento. Após 30min, adicionou-se 1mL de acetonitrila para soloubilizar completamente o DMAP. Depois de 18h de agitação, diluiu-se a mistura reacional com 20mL de Et₂O. Lavou-se com solução de ácido cítrico 10% (3x/ 1mL), 1mL de solução saturada de NaCl e secou-se com Na₂SO₄. Após concentração obteve-se um óleo amarelo de massa 339mg que foi purificado por cromatografia em sílica (diametro da coluna = 20mm; altura da coluna de sílica =11cm) com gradiente hexano:acetato de etila 4:1. O produto desejado foi isolado como um óleo incolor de massa 297mg (93%).

RMN ¹ H (250 MHz, CDCl3, 25°C):	mistura de rotâmeros; 4,08-4,19 [1H, m];
	3,89 [1H, dd, <i>J</i> =10,4; 3,9Hz]; 3,66 [1H, dd,
	<i>J</i> =10,4; 2,2Hz]; 2,57-2,78 [1H, dt, <i>J</i> =17,5;
	10,4Hz]; 2,37 [1H, ddd, J =17,5; 9,2;
	2,7Hz]; 1,90-2,21 [2H, m]; 1,53 [9H, s],
	0,88 [9H, s]; 0,05 [3,0H, s]; 0,03[3,0H, s]
IV FT (ATR) cm^{-1}	2956 (f), 2933 (f), 2860 (f), 1790 (m), 1754
	(m), 1712 (F), 1468 (f), 1367 (m), 1312 (F),
	1255 (F), 1157 (F), 1113 (F), 865 (m), 838
	(F), 778 (F)

Preparação da (S)-1-t-butoxicarbonil-5-(t-butildimetilsililoximetil)-3-pirrolina 2.155:



Sobre uma solução da lactama (1966mg; 6,0mmol) em 18mL de THF seco, gotejou-se à -78° C, num período de 25min, uma solução 1,0mol/L de DIBAL-H em tolueno (8,4mL; 8,4mmol). Após 1h30 à -78°C, adicionou-se ainda nesta temperatura 0,24mL de H₂O lentamente. Em seguida gotejou-se 0,24mL de NaOH 15% e após 0,6mL de H₂O. A mistura reacional foi deixada atingir a temperatura ambiente e agitada por ~ 50min (houve leve exotermia espontânea). Houve formação de um gel que se transformou numa fase líquida contendo precipitado após agitação vigorosa e adição de algumas gotas de H₂O. Adicionou-se um pouco de MgSO₄ para ajudar na agregação do precipitado. Filtrou-se a mistura reacional em celite (diâmetro da coluna = 20mm; altura da coluna de sílica =2cm) com AcOEt. A fase orgânica foi seca com MgSO₄ e concentrada fornecendo um óleo incolor de massa 2014mg que foi utilizado na etapa seguinte sem prévia purificação.

Sobre uma solução do lactamol preparado em tolueno seco (42mL) adicionouse à ta 2,4-lutidina (3,5mL; 30mmol). Resfriou-se, à -55° C, e uma solução recém preparada 1,0mol/L de anidrido trifluoracético em tolueno (6,3mL; 6,3mmol) foi gotejada num período de 25min. Deixou-se atingir a ta gradualmente e, após 12h de agitação, refluxou-se vigorosamente por 15min (banho de óleo pré-aquecido à 150°C). Logo em seguida, destilou-se os voláteis, à pressão atmosférica, até um volume de ~15mL. Após resfriamento, adicionou-se 18mL de solução saturada de NaHCO₃ e 20mL de hexano. Agitação por 45min. Separou-se as fases e extraiu-se com hexano (2x40mL). Os extratos orgânicos foram lavados com 1mL de solução saturada de NaCl e secos com Na₂SO₄. Após concentração à pressão reduzida até ~5mL, purificou-se em coluna de sílica flash (diametro da coluna = 45mm; altura da coluna de sílica =16cm) com eluente hexano:acetato de etila 9:1. Isolou-se o enecarbamato desejado como um óleo incolor de massa 1449mg (77%).

RMN ¹ H (250 MHz, CDCl3, 25°C):	mistura de rotâmeros; 0,02 [3,5H, s]; 0,03
	[2,5H, s]; 0,86 [9H, s]; 1,46 [9H, s]; 2,41-
	2,88 [2H, m]; 3,36-3,81 [2H, m]; 3,96-
	4,30 [1H, m]; 4,87 [0,6H, s]; 4,93 [0,4H,
	s]; 6,36 [0,6H, s]; 6,50 [0,4H, s].
IV FT (ATR) cm ⁻¹	2956 (f), 2932 (f), 2859 (f), 1702 (F),
	1623 (f), 1472 (f), 1401 (F), 1366 (m),
	1254 (m), 1179 (m), 1129 (F), 838 (F),
	776 (F).
EM (EI) m/z	313, 257, 240, 213, 200, 156.
Rotação ótica [c, solvente]	$[\alpha]^{20}_{D=}$ -117,6 [0,52; EtOH]

Preparação da (S)-1-t-butoxicarbonil-2-(4-metoxifenil)-5-(tbutildimetilsililoximetil) -3-pirrolina 2.156a:



Sobre uma solução recém preparada do enecarbamato (1160mg; 3,7mmol) em 24mL de acetonitrila seca, adicionou-se, à ta, acetato de sódio finamente dividido (912mg, 13,4mmol) e em uma só porção. Adicionou-se, então, 1/5 do total do sal tetrafluorborato de *p*-metoxibenzenodiazônio (181mg, 0,82mmol). Após,

adicionou-se à mistura reacional heterogênea levemente esverdeada o $Pd(dba)_2$ (42,8mg, 0,074mmol, 2mol%) em uma só porção. Houve intenso borbulhamento. Posteriormente, em intervalos de 2 minutos, adicionou-se o restante do sal de diazônio em quatro porções de 181mg (totalizando 905mg, 4,08mmol). Após 12min da primeira adição do sal de diazônio, CCD não indicou material de partida. Adicionou-se 7,4mL de solução saturada de NaHCO₃ e 37mL de AcOEt. Agitou-se por 10min. Extraiu-se com AcOEt (2x25mL). Os extratos orgânicos reunidos foram lavados com 7,4mL de água e 3,7mL de solução saturada NaCl. Secou-se com Na₂SO₄ e concentrou-se a pressão reduzida. Análise por CG-MS revelou uma mistura diastereomérica de proporção 96:4 em favor do isômero *trans*. O óleo verde oliva escuro de massa 1789mg foi purificado por cromatografia em sílica flash (diametro da coluna = 46mm; altura da coluna de sílica =19cm) com eluente hexano:acetato de etila 8:1. Isolou-se a 3-pirrolina desejada como um óleo pálido de massa 1331mg (85%).

RMN ¹ H (250 MHz, CDCl3, 25°C):	mistura de diastereoisômeros; 0,05 [s,
	4,4H]; 0,07 [s, 1,1H]; 0,08 [s, 0,5H];
	0,90 [s, 6,5H]; 0,91 [s, 2,5H]; 1,11 [s,
	6H]; 1,40 [s, 3H]; 3,78 [s, 0,8H]; 3,79 [s,
	2,2H]; 3,86-4,12 [m, 2H]; 4,60-4,71 [m,
	0,2H]; 4,75-4,85 [m, 0,8H]; 5,21-5,29
	[m, 0,8H]; 5,37-5,43 [m, 0,2H]; 5,63-
	5,73[m, 1H]; 5,82-5,91 [m, 1H]; 6,68-
	6,78 [m, 2H]; 7,05-7,17 [m, 2H].
RMN ¹³ C (62.5 MHz CDCl3 25°C).	mistura de diastereoisômeros: 1587.

MN ¹C (62,5 MHz, CDCl3, 25 C): mistura de diastereoisomeros; 158,7; 158,6; 153,6; 153,0; 135,1; 133,8; 131,5; 130,4; 128,6; 127,9; 127,6; 127,2; 113,7;

	113,4; 113,2; 79,5; 79,2; 68,9; 68,7;
	66,3; 65,9; 64,5; 62,5; 55,3; 55,2; 28,5;
	28,0; 26,0; 25,8; 18,4; 18,2; -5,3; -5,4
IV FT (ATR) cm ⁻¹	2958 (f), 2931 (f), 2859 (f), 1696 (F),
	1512 (m), 1468 (f), 1389 (F), 1249 (F),
	1177 (m), 1125 (F), 1105 (F), 836 (F),
	776 (F).
EMAR (ESI / EI) m/z	calculado C23H37NO4SiH $[M+H]^+$ =
	420,2570 encontrado = 420,2542

Preparação do epóxido 2.162b:



Sobre uma solução da 3-pirrolina (62mg, 0,15mmol) em 1,9mL de tolueno adicionou-se, à ta, em uma só porção, o ácido *m*-cloroperbenzóico 70% (129mg, 0,75mmol). Após 48h, à mistura reacional heterogênea adicionou-se 1mL de solução saturada de NaHSO₃, 2mL de AcOEt e 2mL de solução saturada de NaHCO₃. Após 30min de agitação adicionou-se mais 1mL de solução saturada de NaHSO₃, e solução saturada de NaHCO₃ até pH =8. Agitação por 10min. A fase aquosa foi extraída com AcOEt (2x/3mL). Os extratos orgânicos reunidos foram agitados com 1mL solução saturada de NaHCO₃ e 45mg de NaHCO₃ solido por 15min. Separou-se as fases, secou-se com Na₂SO₄ e concentrou-se obtendo-se uma pasta amarelada. Purificou-se por cromatografia em sílica flash (diametro da coluna

= 20mm; altura da coluna de sílica =14cm) com eluente hexano:acetato de etila 6:1.Isolou-se o epóxido desejado como um óleo pálido de massa 38mg (58%).

RMN ¹ H (250 MHz, CDCl3, 25°C):	mistura de rotâmeros: 0,12 [6H, s]; 0,93
	[7,3H, s]; 0,94 [1,7H, s]; 1,11 [6,9H, s];
	1,38 [2,1H, s]; 3,48 [1H, d, J= 3,2Hz]; 3,54-
	3,65 [1H, m]; 3,79 [0,8H, s], 3,80 [2,2H, s];
	3,95-4,01 [1H, m]; 4,02-4,10 [0,2H, m];
	4,15 [0,8H, ddd, J= 9,6; 4,6; 1,6Hz]; 4,37
	[0,2H; dd, J= 8,6; 4,6Hz]; 4,50 [0,8H, dd,
	J= 8,6; 4,6Hz]; 4,83 [0,8H, s]; 4,98 [0,2H,
	s]; 6,83-6,91 [2H, m]; 7,04-7,15 [2H, m].
RMN ¹³ C (62,5 MHz, CDCl3, 25°C):	mistura de rotâmeros: 159,2; 159,1; 154,7;
	153,7; 131,9; 130,8; 127,7, 127,5; 114,2;
	113,9; 80,2; 79,7; 63,8; 63,5; 61,7; 60,7;

113,9; 80,2; 79,7; 63,8; 63,5; 61,7; 60,7; 60,2; 59,8; 59,6; 59,4; 58,5; 57,9; 55,3; 55,2; 28,3; 28,0; 25,9; 18,3; 18,2; -5,3; -5,4; -5,5

Boc

Preparação do epoxiálcool 2.163b:

Boc

Sobre uma solução do epóxido (144mg, 0,33mmol) em 2mL de THF, adicionou-se o TBAF na forma de uma solução 1,0M em THF (0,4ml; 0,4mmol) à ta. Após 3h30 adicionou-se 1mL de água. Extraiu-se com AcOEt (3x/2mL), secou-se com Na₂SO₄ e concentrou-se obtendo-se um óleo viscoso amarelo de massa 164mg. Purificou-se

MeO

por cromatografia em sílica flash (diametro da coluna = 20mm; altura da coluna de sílica =15cm) com eluente hexano:acetato de etila 1:1. Isolou-se o epóxido desejado como um óleo incolor de massa 86,6mg (82%).

1,41
3,80
, <i>J</i> =
2Hz;
4,20
H, d,
[, dt,
= 8.6
2,0
.,0
31,0;
31,0;).
31,0; 0.
 31,0; 0. (f), (F),
 31,0; 0. (f), (F), (m),
31,0; 0. (F), (m),
 31,0; 0. (f), (F), (m),

Preparação da (2*S*, 5*S*)-1-t-butoxicarbonil-2-(4-metoxifenil)-5-(hidroximetil) - 3-pirrolina 2.158a e 2.158b:



Sobre uma solução da 3-pirrolina protegida (640mg, 1,5mmol) em 1,3mL de THF, adicionou-se o TBAF na forma de uma solução 1,0M em THF (1,8ml; 1,8mmol) à ta mudando a coloração da mistura reacional para amarelo. Após 3h30, CCD não indicou material de partida. Adicionou-se 4,5mL de água e 36mL de AcOEt. Após separação das fases, extraiu-se com AcOEt (2x/36mL). Os extratos orgânicos reunidos foram lavados com 1mL de solução saturada de NaCl, secos com Na₂SO₄ e concentrados fornecendo um óleo amarelo de massa 1156mg. Purificou-se por cromatografia em sílica flash (diâmetro da coluna = 40mm; altura da coluna de sílica =14cm) com eluente hexano:acetato de etila 1:1. Isolou-se a 3-pirrolina desejada como um óleo amarelo de massa 442mg (94%).

RMN ¹H (250 MHz, CDCl3, 25°C):

IV FT (ATR, solução DCM) cm⁻¹

mistura de rotâmeros; 7,08 [2H, d, *J* = 8,7 Hz]; 6,84 [2H, d, *J* = 8,7 Hz]; 5,62-5,77 [1H, m]; 5,35 [1H, d, J = 5,2 Hz]; 4,93-5,04 [1H, m]; 4,66 (1H, dd, *J* = 9,7; 1,9Hz]; 3,84-3,95 [1H, m]; 3,80 [3H, s]; 3,69 [1H, ddd, J = 11,7; 6,7; 1,9Hz]; 1,42 [0,4H; s]; 1,17 [8,6H; s]

- RMN ¹³C (62,5 MHz, CDCl3, 25°C): 158,8; 155,9; 133,9; 132,3; 127,7; 125,2; 113,5; 80,5; 68,9; 68,5; 67,1; 55,2; 28,0.
 - 3400 (f *l*), 2976 (f *l*), 1692 (F), 1674 (F), 1613 (f), 1512 (m), 1458 (f), 1397 (f), 1368 (m), 1303 (f), 1247 (F) 1175 (F), 1132 (m), 1115 (m), 1078 (f), 1036 (m), 830 (m).

Rotação ótica [c, solvente]

 $[\alpha]_{D}^{20} = -290 [0,15; AcOEt]$ 90-92°C

Ponto de fusão



RMN ¹ H (500 MHz, CDCl3, 25°C):	Mistura de rotâmeros: 7,33 [0,25H; s l];
	7,17 [1,75H, d, J = 8,5Hz]; 6,86 [2H, d ap,
	$J = 8,6$ Hz]; 5,84 [0,22H, s ℓ]; 5,71 [1,78H,
	s <i>l</i>]; 5,58 [0,11H, s <i>l</i>]; 5,42 [0,89H, s <i>l</i>];
	5,00 [1H, d, J = 8,4Hz]; 4,81 [0,88H, d, J
	= 7,8Hz]; 4,66 [0,12H, s $\ell];$ 3,91 [1H, t, J
	= 9,3Hz]; 3,80 [3H, s]; 3,70-3,85 [1H, m];
	1,47 [1H, s l]; 1,29 [8H, s l];
RMN ¹³ C (62,5 MHz, CDCl3,	158,9; 156,6; 133,2; 131,5; 128,2; 125,2;
25°C):	113,5; 80.8; 68,8; 68,2; 67,9; 55,1; 28,1.
IV FT (ATR, solução CHCl ₃) cm ⁻¹	3422 (f l), 2976 (f), 1690 (m), 1671 (F),
	1613 (f), 1512 (m), 1459, (f), 1395 (F),
	1369 (m), 1247 (F), 1173 (F), 1112 (m),
	1036 (m), 912 (f), 830 (m)
EMAR (ESI) m/z	Calculado C17H23NO4Na [M+Na] ⁺ =
	328.1525 encontrado = 328.1523
Rotação ótica [c, solvente]	$[\alpha]_{D}^{20} = +104 [1,6; AcOEt]$

Preparação do epóxido 2.163b:



Uma solução do AMCPB 70% (2763mg) em 40mL de diclorometano foi seca com Na_2SO_4 , filtrada e concentrada em rotavapor sem aquecimento e submetido ao vácuo para render um sólido branco usado na reação de epoxidação seguinte.

Sobre uma solução da 3-pirrolina (856mg, 2,80mmol) em 35mL de tolueno seco, adicionou-se o ácido *m*-cloroperbenzóico previamente seco (1934mg, 11,2mmol) em uma só porção à ta, que foi completamente solubilizado. Após 1h de agitação, a mistura reacional tornou-se uma suspensão. Após 20h de agitação, filtrou-se em funil de *Buchner* com 110mL de hexano. A fase orgânica foi agitada com solução saturada de NaHCO₃ (2x2mL) por 30min e depois com 2mL de solução saturada de NaHSO₃ por 10 min. As fases aquosas reunidas foram extraídas com AcOEt (3x20mL). Os extratos orgânicos foram lavados com solução saturada de Na2O₄ e concentrados fornecendo um sólido amarelado de massa 1534mg. Purificou-se por cromatografia em sílica flash (diâmetro da coluna = 40mm; altura da coluna de sílica =14cm) com eluente hexano:acetato de etila 45:55. Isolou-se o epóxido desejado como um sólido pálido de massa 733mg (82%).





Sobre uma solução do epóxido (307mg, 0,96mmol) em 3mL de MeOH adicionouse, à ta, em uma só porção o Pd/C 10% (102mg, 0,096mmol, 10mol%). Purgou-se o sistema reacional com H₂ e deixou-se em agitação por 24h sob 1atm de H₂, após o qual não se observou mais material de partida por CCD. Filtrou-se em celite 545 (diametro da coluna = 20mm; altura da coluna de celite =2cm) com acetato de etila, obtendo-se um óleo viscoso de massa 329mg após concentração. Purificou-se por cromatografia em sílica flash (diâmetro da coluna = 30mm; altura da coluna de sílica =14cm) com hexano:acetato de etila 1:2. Isolou-se o aminodiol desejado como um sólido branco de massa 203mg (65%).

RMN ¹ H (250 MHz, CDCl3, 25°C):	1,45 [9H, s]; 1,76 [2H, m]; 2,67 [3H, m];
	2,67 [1H, se]; 3,61 [1H, m]; 3,78 [5H, s];
	3,90 [1H, m]; 5,25 [1H, d, J =8,2Hz];
	6,82 [2H, d, <i>J</i> = 8,1 Hz,]; 7,11 [2H, d, <i>J</i>
	= 8,1 Hz].
RMN ¹³ C (62,5 MHz, CDCl3, 25°C):	157,8; 156,5; 133,6; 130,5; 129,3; 113,8;
	79,7; 71,9; 65,0; 55,2; 54,4; 36,0; 35,1;
	30,9; 29,6; 28,3
IV FT (filme / ATR) cm ⁻¹	3417 (f l), 2975 (f), 2936 (f), 1686 (m),
	1613 (f), 1512 (F), 1458 (f), 1393 (f),
	1367 (m), 1245 (F), 1169 (F), 1036 (m),
	831 (m)
EMAR (ESI) m/z	calculado C17H27NO5H $[M+H]^+$ =
	326,1967 encontrado = 326,1959
Rotação ótica [c, solvente]	$[\alpha]^{20}_{D} = -3 [0,59; AcOEt]$
Ponto de fusão	109,5-113°C
	201

Preparação do ((4*R*,5*R*)-4-(4-metoxifeniletil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il) carbamato de tert-butila 2.187:



Sobre uma solução do diol **2.154** (32,2mg; 0,1mmol) e TsOH (2,0mg; 0,01mmol) em 0,4mL de diclorometano, adicionou-se à ta, o 2,2-dimetoxipropano (31 μ L, 0,25mmol). Monitorando por CCD, não se observou material de partida após 5h. A mistura reacional foi concentrada e purificada por cromatografia em sílica flash (diâmetro da coluna = 20mm; altura da coluna de sílica =11cm) com gradiente hexano:acetato de etila 3:1 \rightarrow 1:2. Isolou-se o cetal desejado como um óleo incolor de massa 17,4mg (48%).

RMN
1
H (500 MHz, CDCl3, 25°C):7,09 [2H, d, $J = 8,6$ Hz]; 6,81 [2H, d, $J = 8,6$ Hz,]; 5,32 [1H, d, $J = 9,9$ Hz]; 4,01[1H, dd, $J = 11,9$; 1,9Hz]; 3,83-3,87 [1H,m], 3,78 [3H, s]; 3,73 [1H, dd, $J = 11,9$;1,8Hz]; 3,49 [1H, dd, $J = 9,9$; 1,8Hz];2,55-2,68 [2H, m]; 1,64-1,86 [2H, m];1,45 [9H, s]; 1,42 [3H, m]; 1,41 [3H, s].RMN 13 C (62,5 MHz, CDCl3, 25°C):157,8; 155,8; 133,7; 129,4; 113,7; 99,0;79,4; 70,1; 65,3; 55,2; 47,0; 33,5; 29,8;29,7; 28,4; 18,6.EMAR (ESI) m/zCalculado C20H31NO5Na [M+Na]⁺ = 388.2100 encontrado = 388,2081

Preparação do epóxido α 2.172:



<u>Nesta reação, é fundamental que tanto a seringa quanto a agulha, antes de</u> <u>retirarem a 1,1,1-trifluoracetona sejam resfriados (freezer ou gelo seco por</u> <u>~20min)!</u>

Sobre uma solução da 3-pirrolina (273mg, 1,0mmol) em 12mL de acetonitrila grau PA (sem prévio tratamento) foi adicionado 3,5mL de solução aquosa de EDTA²Na 4.10^{-4} mol/L (1,4.10⁻³ mmol) e depois NaHCO₃ sólido (1680mg, 20mmol) à 0°C. Adicionou-se a 1,1,1-trifluoracetona também a 0°C e, em seguida, ¼ da quantidade total de oxone[®] (2KHSO₅·KHSO₄·K₂SO₄, 1537mg, 2,5mmol). Posteriormente, em intervalos de 30min, adicionou-se o restante do oxone[®] em três porções de 1537mg (totalizando 6148mg, 10mmol). Após 30min da última adição de oxone, aqueceu-se à 15° C e deixou-se em agitação por mais 4h. Filtrou-se então com 60mL de diclorometano, lavou-se com solução saturada de NaCl (2x1mL), secou-se com Na₂SO₄ e concentrou-se, obtendo-se um óleo de massa 621mg. Purificou-se por cromatografia em sílica flash (diâmetro da coluna = 30mm; altura da coluna de sílica =14cm) com hexano:AcOEt 55:45. Isolou-se 221mg do epóxido como um óleo pálido (77%).

RMN 1 H (250 MHz, CDCl3, 25°C):	7,27-7,45 [5H, m]; 5,20 [0,2H, s <i>l</i>]; 5,06
	[0,8H, se]; 4,30-4,44 [0,8H, m]; 4,17-4,27
	[0,2H, m]; 3,56-3,99 [3H, m]; 1,47 [2H, s <i>l</i>];
	1,30 [7H, s <i>ℓ</i>].
IV FT (ATR, puro) cm ⁻¹	3399 (f l), 2979 (f), 1675 (F), 1454 (f),
	1418 (m) 1373 (F) 1254 (f) 1169 (F)

1124 (F), 1080 (m), 1035 (m), 845 (m)

Rotação ótica [c, solvente] $[\alpha]^{20}_{D} = +36 [0,43; CHCl_3]$

Preparação do (2*R*,3*S*)-2-(amino t-butoxicarbonil)-1,3-diidroxi-5-fenilpentano: 2.189:



Sobre uma solução do epóxido **2.167** (73,2mg, 0,25mmol) em 7,5mL de metanol grau HPLC, adicionou-se à ta e em uma só porção o Pd/C 10% (26,8mg, 0,025mmol de Pd). Purgou-se com H₂ e deixou-se em agitação por 72h à ta sob pressão de 1 atm de H₂. Após este período, filtrou-se com 40mL de AcOEt em um pad de celite 545 (altura = 2cm, diâmetro externo = 20mm) e sílica (altura = 1cm, diâmetro externo = 20mm). Secou-se com Na₂SO₄, concentrou-se e obteve-se um óleo amarelo de massa 78mg. Purificou-se por cromatografia em sílica flash (diâmetro da coluna = 20mm; altura da coluna de sílica =15cm) com gradiente hexano:AcOEt 1:2 \rightarrow 1:3. Isolou-se 17,7mg do diol esperado como um sólido branco (24%).

RMN ¹ H (250 MHz, CDCl3, 25°C):	7,13-7,35 [5H, m]; 5,30-5,48 [1H, d, J
	=8,2Hz]; 3,88-4,05 [1H, m]; 3,66-3,87
	[2H, m]; 3,43-3,65 [1H, m]; 2,57-3,10
	[4H, m]; 1,74-1,95 [2H, m]; 1,44 [9H, s].
RMN ¹³ C (62,5 MHz, CDCl3, 25°C):	156,1; 141,6; 128,5; 128,4; 126,0; 79,9;
	73,6; 62,7; 55,0; 36,1; 32,2; 29,7; 28,4
IV FT (ATR solução DCM) cm ⁻¹	3372 (f), 2977 (f), 2930 (f), 1687 (F),
	1504 (m), 1455 (m), 1393 (m), 1368 (m),

1250 (m), 1167 (F), 1052 (m), 904 (f),

852 (f). EMAR (ESI) m/z cal C16H25NO4Na $[M+Na]^+ = 318,1681$ encontrado = 318,1664 Rotação ótica [c, solvente] $[\alpha]^{20}{}_{D} = -15 [0,53; CHCl_3]$

Preparação da (2*R*,3*S*,5*R*)-1-t-butoxicarbonil-3-hidroxi-2-(hydroximetil)-5-fenilpirrolidine 2.190:



Sobre uma solução do epóxido **2.167** (28,9mg, 0,1mmol) em 3,0mL de metanol grau HPLC, adicionou-se à ta e em uma só porção o Pd/C 10% (53,8mg, 0,05mmol de Pd). Purgou-se com H₂ e deixou-se em agitação por 24h à ta sob pressão de 1 atm de H₂. Após este período, filtrou-se com 40mL de AcOEt em um pad de celite 545 (altura = 2cm, diâmetro externo = 20mm) e sílica (altura = 1cm, diâmetro externo = 20mm). Secou-se com Na₂SO₄ e concentrou-se. RMN ¹H do produto bruto com 1 equivalente molar de 3,5-bis(trifluormetil)bromobenzeno revelou um rendimento de 83%.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 25°C):

7,27-7,34 [2H, m]; 7,18-7,25 [3H, m]; 4,96 [1H, $t\ell$, J = 7,5Hz]; 4,63 [0,5H, $s\ell$]; 4,28 [1H, $s\ell$]; 4,08 [1H, $s\ell$]; 3,87-3,94 [1H, m]; 3,70-3,83 [1H, m]; 3,34-3,63 [1H, $s\ell$]; 2,34 [1H, ddd, J=13,6; 7,1; 1,3Hz]; 1,99 [1H, ddd, J=13,7; 9,3; 4,5Hz]; 1,26 [1H,

RMN 13 C (62,5 MHz, CDCl3, 25°C):156,8; 143,8; 128,4; 126,8; 125,6; 80,7;
71,7; 69,5; 64,6; 61,4; 42,9; 28,0.IV FT (pastilha de KBr) cm⁻¹3400 (F ℓ), 3032 (m), 3004 (m), 2978 (m),
2930 (F), 2887 (m), 2522 (f), 1668 (F),
1459 (m), 1409 (F), 1367 (F), 1334 (m),
1249 (m), 1195 (F), 1169 (F), 1138 (F),
1097 (m), 1084 (m), 1073 (m), 1004 (m),
976 (f), 955 (f), 915 (m), 854 (m).EMAR (ESI) m/zcal C16H23NO4Na [M+Na]⁺ = 316,1525
encontrado = 316,1554Rotação ótica [c, solvente][α]²⁰_D = -7 [0,74; CHCl₃]

sel; 1,13 [8H, sel.

Preparação da (2*R*,3*S*,5*R*)-1-t-butoxicarbonil-3-acetoxi-2-(acetoximetil)-5-fenilpirrolidina 2.193:



Sobre uma solução do diol (21,7mg; 0,074mmol) em 1,2mL de CH_2Cl_2 seco adicionou-se à ta, o anidrido acético (0,17,mL; 1,85mmol) gota-a-gota e depois a trietilamina (0,20mL; 1,48mmol). Por último, adicionou-se o DMAP _(s) (1cristal, 10mol%). Após 4h30, CCD não indicou mais MP. Concentrou-se e obteve-se um óleo amarelo e viscoso de massa 49mg. Purificou-se por cromatografia em sílica flash (diâmetro da coluna = 20mm; altura da coluna de sílica =12cm) com hexano:acetato de etila 7:3. Isolou-se o diacetato desejado como um óleo incolor de massa 23mg (82%).

7,05-7,30 [5H, m]; 5,12 [1H, d, <i>J</i> = 4,3];
4,62-4,95 [1H, s <i>l</i>]; 4,19-4,39 [2H, m];
4,13 [1H, s ℓ]; 2,34 [1H, dd, $J = 14,3$;
6,9Hz] 1,90-2,14 [1H, m]; 2,04 [3H, s];
2,00 [3H, s]; 1,06 [9H, sl].
170,6; 170,3; 154,8; 143,6; 128,4; 127,0;
125,4; 80,4; 74,9; 63,8; 63,6; 61,3; 41,1;
28,0; 21,2; 20,8.
3055 (f), 2984 (f), 1741 (m), 1695 (m),
1456 (f), 1392 (m), 1367 (m), 1266 (F),
1239 (m), 1168 (f), 1132 (f), 1067 (f),
1022 (f)
Calc C20H27NO6Na $[M+Na]^+$ =
400,1736 encontrado: 400,1729
$[\alpha]_{D}^{20} = -13 [1,06; CHCl_3]$

Preparação da (2*R*,4*S*,5*R*)-4-acetoxi-5-(acetoximetil)-1-(tbutoxicarbonil)pirrolidina-2-ácido carboxílico 2.194:



Sobre uma solução do diacetoxi (28,9mg, 0,077mmol) em 0,33mL de CH_3CN (grau PA) e 0,33mL de AcOEt (grau PA), adicionou-se, à ta, 1,5mL de água e NaIO₄ sólido (408mg, 191mmol) em uma só porção. Por último, adicionou-se o RuCl₃.xH₂O 35% Ru (1,4mg, 4,8 x 10⁻³mmol de Ru^{III}) seguido de mais 1,8mL de

água (usados para lavar o frasco que continha o rutênio). A mistura reacional ficou instantaneamente laranja escura. Após 5h sob agitação à ta, CCD não indicou material de partida. Havia um precipitado branco. Diluiu-se a mistura reacional heterogênea com 3,5mL de AcOEt. Separou-se as fases e extraiu-se com AcOEt (3x3mL). Lavou-se os extratos orgânicos reunidos com solução aquosa de NaHSO₃ _{sat} (3x0,5mL) (agitando até a fase orgânica perder a cor marrom) seguido de 0,3mL de solução de NaCl _{sat}. Secou-se com MgSO₄, concentrou-se e obteve-se um óleo amarelado de massa 27mg. Purificou-se por cromatografia em sílica flash (diâmetro da coluna = 20mm; altura da coluna de sílica =10cm) com diclorometano:metanol 10:1. Isolou-se o ácido desejado como um óleo incolor de massa 12,4mg (47%).

RMN ¹ H (250 MHz, CDCl3, 25°C):	mistura de rotâmeros: 5,2 [1H, s <i>l</i>]; 4,39-
	4,54 [1H, m], 3,94-4,38 [3H, m]; 2,47-
	2,78 [2H, m]; 2,08 [3H, s]; 2,07 [3H, s];
	1,49 [6H, s] 1,45 [3H, s]
RMN ¹³ C (62,5 MHz, CDC13, 25°C):	176,9; 174,6; 170,9; 170,7; 170,3; 170,2;
	155,6 153,5; 82,6; 81,5; 75,2; 74,5; 63,5;
	63,1; 62,4; 59,0; 58,7; 35,0; 33,4; 29,7;
	28,3; 28,1; 21,1; 20,8
IV FT (ATR solução DCM) cm ⁻¹	2980 (f), 1743 (F), 1703 (m), 1394 (m),
	1370 (m), 1233 (F), 1169 (m), 1137 (m),
	1052 (m)
EMAR (ESI) m/z	Calc C15H23NO8Na $[M+Na]^+$ =
	368,1321 encontrado: 368,1346
Rotação ótica [c, solvente]	$[\alpha]_{D}^{20} = +18 [0,94; CHCl_3]$

Preparação do 1,3-diacetato metoxifenil)pentano 2.196:

(2R,3R)-2-(amino^t-butoxicarbonil)-5-(4-



Sobre uma solução do diol (277mg, 0,85mmol) em 13,6mL de CH_2Cl_2 seco adicionou-se à ta, a trietilamina seca (2,37mL, 17mmol) e, em seguida, o anidrido acético destilado (2,01mL, 21,28mmol) gota-a-gota. Por último, adicionou-se, em uma só porção, o DMAP (10,4mg, 0,085mmol). Após 4h30, CCD não indicou mais MP. Concentrou-se e obteve-se um óleo viscoso de massa 792mg. Purificou-se por cromatografia em sílica flash (diâmetro da coluna = 30mm; altura da coluna de sílica =14cm) com hexano:acetato de etila 2:1. Isolou-se o diacetato desejado como um óleo pálido de massa 323mg (93%).

RMN ¹ H (250 MHz, CDCl3, 25°C):	1,46 [9H, s]; 1,89 [2H, m]; 2,03 [3H, s];
	2,05 [3H, s]; 2,59 [2H, m]; 3,77 [3H, s];
	3,93-4,05 [2H, m]; 4,11 [1H, m]; 4,77
	[1H, d, J =8,2Hz]; 5,07 [1H, m]; 6,82
	[2H, d, <i>J</i> = 8,1 Hz,]; 7,11 [2H, d, <i>J</i> = 8,1
	Hz].
RMN ¹³ C (62,5 MHz, CDCl3, 25°C):	170,6; 170,2; 157,9; 155,5; 132,9; 129,2;
	113,8; 79,8; 72,0; 63,5; 55,1; 51,1; 33,2;
	30,5; 28,2; 20,8; 20,6
IV FT (filme / ATR) cm ⁻¹	2974 (f), 1742 (m), 1714 (m), 1513 (m),
	1457 (f), 1369 (f), 1233 (F), 1168 (m),
	1037 (m), 833 (f)
EMAR (ESI) m/z	calculado C21H31NO7H $[M+H]^+$ =

410,2179 encontrado = 410,2152

Rotação ótica [c, solvente]

 $[\alpha]_{D}^{20} = -2 [0,33; CHCl_3]$

Preparação do ácido (4*R*,5*R*)-4,6-diacetoxi-5-(amino^t-butoxicarbonil) hexanóico 2.197:



Sobre uma solução do diacetoxi (204mg, 0,50mmol) em 2,3mL de CH₃CN (grau PA) e 2,3mL de AcOEt (grau PA), adicionou-se, à ta, 16,5mL de água e NaIO₄ (2674mg, 12,5mmol) em uma só porção. Por último, adicionou-se o RuCl₃.xH₂O 35% Ru (7,2mg, 0,025mmol de RuCl₃) seguido de mais 6,0mL de água (usados para lavar o frasco que continha o rutênio). A mistura reacional ficou instantaneamente laranja escura que ficou sob agitação à ta por 3h30 Após este período, CCD não indicou material de partida. Havia um precipitado branco. Diluiu-se a mistura reacional com 13mL de AcOEt. Separou-se as fases e extraiu-se com AcOEt (2x13mL). Diluiu-se o sólido branco da fase aquosa com 4,5mL de água e extraiu-se com mais 13mL de AcOEt. Lavou-se os extratos orgânicos reunidos com solução aquosa de NaHSO_{3 sat} (3x1,5mL) e 1mL de NaCl_{sat}. Secou-se com Na₂SO₄ e concentrou-se obtendo-se um óleo marrom de massa 174mg. Purificou-se por cromatografia em sílica flash (diâmetro da coluna = 20mm; altura da coluna de sílica =14cm) com diclorometano:MeOH 10:1. Isolou-se 144mg do ácido como um óleo incolor (83%).

RMN ¹H (250 MHz, CDCl3, 25°C):

1,40 [9H, s]; 1,82-1,97 [2H, m]; 2,01 [3H, s]; 2,03 [3H, s]; 2,25-2,43 [2H, m]; 3,83-4,10 [3H, m]; 4,80 [0,7H, d, J=8,8Hz];

4,97-5,14 [1H, m]; 8,50-9,50 [1H, s <i>l</i>].
mistura de rotâmeros: 177,3; 170,7; 170,4;
156,6; 155,6; 81,4; 80,1; 71,4; 71,0; 63,4;
52,6; 51,5; 29,8; 28,2; 26,3; 20,7; 20,6
3342 (f l), 2978 (m), 2936 (f), 1743 (F),
1719 (F), 1523 (m), 1456 (f), 1369 (m),
1235 (F), 1167 (F), 1048 (m)
calculado C15H25NO8H $[M+H]^+$:
348,1658 encontrado: 348,1649
$[\alpha]^{20}_{D} = +12 [1,2; CHCl_3]$

Preparação do (2*R*,3*R*)-2-(amino^t-butoxicarbonil)-6-hidroxi-1,3-diacetato hexano 2.215:



Sobre uma solução do ácido (215mg, 0,62mmol) em 0,62mL de THF seco, adicionou-se lentamente 0,62mL de uma solução BH₃·DMS (2,0M em THF) à 0°C. Após 30min, elevou-se para temperatura ambiente e deixou-se em agitação por 3h30, após o qual CCD não indicou material de partida. Adicionou-se lentamente o MeOH até não se observar mais borbulhamento. Após concentração, o óleo obtido foi purificado por cromatografia em sílica flash (diâmetro da coluna = 20mm; altura da coluna de sílica =14cm) com diclorometano:MeOH 15:1. Isolou-se 95mg do álcool primário como um óleo incolor (46%).

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃, 25°C) 1,46 [9H, s]; 1,52-1,77 [4H, m]; 2,06 [3H,

	s]; 2,07 [3H, s]; 3,65 [2H, t, <i>J</i> = 5,8Hz];
	3,90-4,21 [3H, m]; 4,75 [0,8H, d, J =
	8,8Hz]; 5,05 [1H, td, <i>J</i> =6,5; 2,4Hz].
RMN ¹³ C (62,5 MHz, CDCl3, 25°C):	170,7; 170,3; 155,7; 79,9; 72,2; 63,5;
	61,9; 51,1; 28,2; 28,1; 27,5; 20,8; 20,6.
IV FT (ATR) cm^{-1}	3349 (f l), 2975 (f), 2936 (f), 1740 (m),
	1716 (m), 1522 (f), 1369 (m), 1233 (F),
	1167 (m), 1045 (m)
EMAR (ESI) m/z	calc C15H27NO7Na [M+Na] ⁺ : 356,1685
	encontrado: 356,1689
Rotação ótica [c, solvente]	$[\alpha]_{D}^{20} = +9.8 [0.61; CHCl_3]$

Preparação do (2*R*,3*R*)-2-(amino^t-butoxicarbonil)-6-(tosiloxi)-1,3-diacetate hexano 2.216:



Sobre uma solução do álcool (138mg, 0,41mmol) em 2mL de diclorometano, adicionou-se, à ta, a trietilamina (0,11mL, 0,84mmol). À 0°C adicionou-se lentamente a solução do cloreto de tosila em diclorometano 1,0M (0,8mL; 0,8mmol). Após 1h de agitação à 0°C e 16h à ta, adicionou-se 0,8mL de água e 8mL de diclorometano. Separou-se as fases e extraiu-se com CH_2Cl_2 (3x8mL). Secou-se com Na_2SO_4 e concentrou-se obtendo-se um óleo amarelo de massa 284mg. Purificou-se por cromatografia em sílica flash (diâmetro da coluna = 20mm; altura da coluna de sílica =15cm) com hexano:AcOEt 3:2. Isolou-se 151mg do tosilato como um óleo incolor (75%).

RMN ¹ H (250 MHz, CDCl3, 25°C):	1,45 [9H, s]; 1,55-1,78 [4H, m]; 2,05 [6H, s4]: 2,45 [3H, s]: 3,90,4,09 [5H, m]: 4,61
	x_{1}^{2} , z_{2}^{2} , z_{3}^{2} , $z_{$
	4,83 [1H, III]; $5,00$ [1H, 82]; $7,53$ [2H, $0, J =$
	7,9 HZ,]; $7,78$ [2H, 0, $J = 8,2$ HZ].
RMN ¹³ C (125 MHz, CDCl3, 25°C):	170,6; 170,1; 155,5; 144,8; 132,9; 129,8;
	127,9; 80,0; 71,4; 69,7; 63,3; 51,2; 28,3,
	28,2; 27,4; 24,8; 21,6; 20,8; 20,7
IV FT (filme / ATR) cm ⁻¹	2976 (f), 1741 (F), 1712 (m), 1515 (m),
	1454 (f), 1364 (m), 1231 (F), 1175 (F), 1044
	(m), 1024 (m), 932 (m), 817 (m), 664 (m)
EMAR (ESI) m/z	Calculado C22H33NO9SH [M+H] ⁺ :
	488,1954 Encontrado: 488,1985
Rotação ótica [c, solvente]	$[\alpha]^{20}_{D} = +10 [0,78; CHCl_3]$

Preparação do (2*R*,3*R*)-2-(amino^t-butoxicarbonil)-6-bromo-1,3-diacetate hexano 2.218:



Sobre uma solução do tosilato (10,4mg; 0,05mmol) em 0,25mL de THF seco, adicionou-se o brometo de tetrabutilamônio sólido (21mg, 0,15mmol) em uma só porção à ta. Após 4h de agitação, CCD não indicou mais material de partida. Adicionou-se 1mL de Et_2O e 0,1mL de água. Separou-se as fases e extraiu-se com 1mL de Et_2O . As fases etéreas reunidas foram secas com Na₂SO₄ e concentradas

rendendo um óleo incolor de massa 7,6mg, o qual por análise de RMN ¹H revelou ser somente o brometo desejado (90%).

RMN ¹ H (250 MHz, CDCl3, 25°C):	1,46 [9H, s]; 1,68-1,97 [4H, m]; 2,06 [3H,
	s]; 2,08 [1H, s]; 3,34-3,45 [2H, m]; 4,03
	[3H, se]; 4,65-4,77 [0,8H, m]; 5,00-5,13
	[1H, m].
RMN ¹³ C (62,5 MHz, CDCl3, 25°C):	mistura de rotâmeros: 170,6; 170,2; 155,5; 80,1; 71,4; 63,4; 51,3; 32,9; 30,0; 29,7; 28,3; 20,9; 20,7
IV FT (filme / ATR) cm ⁻¹	2972 (f), 1741 (m), 1714 (m), 1511 (f), 1453 (f), 1368 (f), 1230 (F), 1166 (m), 1046 (m)
EMAR (ESI) m/z	cal. C15H26BrNO6Na [M+Na] ⁺ : 418,0841. Encontrado: 418,0874
Rotação ótica [c, solvente]	$[\alpha]_{D}^{20} = +15 [0,76; CHCl_3]$



Sobre uma mistura da amina (40,3mg; 0,1mmol) e Boc_2O (138µL, 0,6mmol) adicionou-se, à ta, o DMAP sólido (3,1mg; 0,025mmol) e em seguida 0,11mL de THF. Aqueceu-se a mistura reacional à temperatura de 60°C (com o balão reacional conectado a um borbulhador). Após 5h, adicionou-se à mistura reacional marrom escura 0,11mL de THF. Após 18h do início da reação, adicionou-se novamente Boc_2O (57µL, 0,25mmol), DMAP (3,1mg, 0,025mmol) e 0,11mL de THF. Após mais 6h de aquecimento, CCD não indicou material de partida. Concentrou-se e obteve-se um óleo marrom que foi purificado por cromatografia em sílica flash (diâmetro da coluna = 20mm; altura da coluna de sílica =14cm) com hexano:AcOEt 2:1. Isolou-se 46,1mg do produto desejado como um óleo incolor (92%).

RMN ¹ H (250 MHz, CDCl3, 25°C):	7,08 [2H, d, J= 8,4Hz]; 6,82 [2H, d, J=
	8,5Hz]; 5,32-5,46 [1H, m]; 4,49-4,64 [1H,
	m]; 4,26-4,45 [2H m]; 3,78 [3H, s]; 2,51-
	2,69 [2H, m]; 2,03 [3H, s]; 2,01 [3H, s];
	1,80-1,97 [2H, m]; 1,49 [18H, s];
RMN ¹³ C (62,5 MHz, CDCl3, 25°C):	170,4; 170,1; 157,9; 152,8; 133,2; 129,2;
	113,9; 82,7; 71,5; 62,7; 58,1; 55,3; 33,7;
	30,3; 27,9; 20,8.
IV FT (filme / ATR) cm^{-1}	2980 (f), 2935 (f), 1743 (F), 1705 (m),
IV FT (filme / ATR) cm ⁻¹	2980 (f), 2935 (f), 1743 (F), 1705 (m), 1513 (f), 1366 (m), 1303 (f), 1228 (F),
IV FT (filme / ATR) cm ⁻¹	2980 (f), 2935 (f), 1743 (F), 1705 (m), 1513 (f), 1366 (m), 1303 (f), 1228 (F), 1173 (m), 1153 (m), 1123 (F), 1033 (m),
IV FT (filme / ATR) cm ⁻¹	2980 (f), 2935 (f), 1743 (F), 1705 (m), 1513 (f), 1366 (m), 1303 (f), 1228 (F), 1173 (m), 1153 (m), 1123 (F), 1033 (m), 851 (f).
IV FT (filme / ATR) cm ⁻¹ EMAR (ESI / EI) m/z	2980 (f), 2935 (f), 1743 (F), 1705 (m), 1513 (f), 1366 (m), 1303 (f), 1228 (F), 1173 (m), 1153 (m), 1123 (F), 1033 (m), 851 (f). Calc C26H39NO9Na [M+Na] ⁺ : 532.2523
IV FT (filme / ATR) cm ⁻¹ EMAR (ESI / EI) m/z	2980 (f), 2935 (f), 1743 (F), 1705 (m), 1513 (f), 1366 (m), 1303 (f), 1228 (F), 1173 (m), 1153 (m), 1123 (F), 1033 (m), 851 (f). Calc C26H39NO9Na [M+Na] ⁺ : 532.2523 encontrado: 532.2497
IV FT (filme / ATR) cm ⁻¹ EMAR (ESI / EI) m/z Rotação ótica [<i>c</i> , solvente]	2980 (f), 2935 (f), 1743 (F), 1705 (m), 1513 (f), 1366 (m), 1303 (f), 1228 (F), 1173 (m), 1153 (m), 1123 (F), 1033 (m), 851 (f). Calc C26H39NO9Na $[M+Na]^+$: 532.2523 encontrado: 532.2497 $[\alpha]^{20}{}_{D} = +12 [0,43; CHCl_3]$

Preparação do ácido butoxicarbonil)hexanóico 2.235:

(4R,5R)-4,6-diacetoxi-5-(aminodi^t-



Sobre uma solução do diacetoxi (265mg, 0,52mmol) em 2,3mL de CH₃CN (grau PA) e 2,3mL de AcOEt (grau PA), adicionou-se, à ta, 15mL de água e NaIO₄ sólido (2782mg, 13mmol) em uma só porção. Por último, adicionou-se o RuCl₃.xH₂O 35% Ru (8,6mg, 0,030mmol de RuCl₃) seguido de mais 8,0mL de água (usados para lavar o frasco que continha o rutênio). A mistura reacional ficou instantaneamente laranja escura. Após 2h30 sob agitação à ta, CCD não indicou material de partida. Havia um precipitado branco. Diluiu-se a mistura reacional heterogênea com 18mL de AcOEt. Separou-se as fases e extraiu-se com AcOEt (3x18mL). Lavou-se os extratos orgânicos reunidos com solução aquosa de NaHSO_{3 sat} (3x2mL) e 2mL de NaCl _{sat}. Secou-se com Na₂SO₄, concentrou-se e obteve-se um óleo acinzentado. Filtrou-se em um "*pad*" de sílica flash (diâmetro da coluna = 20mm; altura da coluna de sílica =3cm) com 40mL de AcOEt. Obteve-se após concentração um óleo pálido de massa 217,4mg (93%) usado na etapa seguinte sem prévia purificação.

RMN ¹ H (250 MHz, CDC13, 25°C):	5,42 [1H; td, J= 8.5Hz, 3,2Hz]; 4,29-
	4,59 [3H, m]; 2,42 [2H, t, <i>J</i> = 7,5Hz];
	2,05 [3H, s]; 2,02 [3H, s]; 1,70-2,14
	[4H, m]; 1,50 [18H, s].
RMN ¹³ C (62,5 MHz, CDCl3, 25°C):	177,2; 170,7; 170,3; 155,6; 80,2; 71,4;
	63,4; 51,5; 29,8; 28,3; 27,9; 26,4; 20,8;
	20,7.

IV FT (filme em NaCl) cm ⁻¹	3240 (m, l), 2982 (F), 2936 (m), 1746
	(F), 1712 (F), 1479 (m), 1456 (m),
	1394 (F), 1369 (F), 1231 (F), 1170 (F),
	1126 (F), 1032 (F), 853 (m), 738 (F).
Rotação ótica [c, solvente]	$[\alpha]^{20}_{D} = +9 [1, 18; CHCl_3]$

Preparação do (2*R*,3*R*)-2-(aminodi^t-butoxicarbonil)-6-hidroxi-1,3-diacetato hexano 2.236:



Sobre uma solução do ácido (217mg, 0,49mmol) em 1mL de THF seco, adicionouse, à 0°C e gota-a-gota, 0,3mL de uma solução BH₃DMS (2,0M em THF). Houve borbulhamento. Após 45min, removeu-se o banho de gelo deixando sob agitação por mais 2h15. A reação foi interrompida pela adição de 8mL de MeOH à 0°C. Concentrou-se e diluiu-se novamente com 8mL de MeOH. Os volateis foram evaporados e obteve-se um óleo pálido de massa 202,7mg que foi filtrado num pad de sílica (diâmetro da coluna = 20mm; altura da coluna de sílica =2cm) com 45mL de AcOEt. Obteve-se após concentração um óleo incolor de massa 194mg (92%) usado na etapa seguinte sem prévia purificação por apresentar pureza adequada.

RMN ¹ H (250 MHz, CDCl3, 25°C):	5,27-5,46 [1H, m]; 4,47-4,61 [1H, m];
	4,28-4,46 [2H, m]; 3,66 [2H, t, J =
	5,8Hz]; 2,04 [3H, s]; 2,02 [3H, s];
	1,56-1,89 [4H, m]; 1,50 [18H, s].
RMN ¹³ C (62,5 MHz, CDCl3, 25°C):	mistura de rotâmeros: 170,5; 170,1;
	152,8; 82,7; 1,4; 62,6; 62,1; 58,1; 28,0;

	27,9; 27,8; 20,8; 20,7.
IV FT (filme NaCl) cm ⁻¹	3521 (m, l), 2980 (m), 2936 (m), 2875
	(m), 1746 (F), 1705 (F), 1479 (m),
	1456 (m), 1393 (m), 1369 (F), 1308
	(m), 1232 (F), 1170 (m), 1127 (F),
	1035 (m), 919 (f), 854 (m), 734 (m).
EMAR (ESI / EI) m/z	Calc C20H35NO9Na [M+Na] ⁺ :
	456.2209 encontrado: 472.2212
Rotação ótica [c, solvente]	$[\alpha]^{20}_{D} = +24 [0,61; CHCl_3]$

Preparação do (2R,3R)-2-aminodi^t-butoxicarbonil-6-tosiloxi-1,3-diacetate hexano 2.237:



Sobre uma solução do álcool (190mg, 0,44mmol) em 0,9mL de diclorometano seco, adicionou-se à ta DMAP sólido (6,1mg; 0,05mmol) e depois trietilamina (0,15mL, 1,10mmol). Resfriou-se à 0°C e gotejou-se 0,9mL de uma solução de cloreto de tosila (1,0M em CH₂Cl₂). Elevou-se lentamente à temperatura ambiente (sem remover o banho de gelo) deixando a mistura reacional sob agitação por 12h. Após este período, CCD não indicou material de partida e a reação, de coloração marrom, foi encerrada pela adição de 0,5mL de água. Extraiu-se com diclorometano (3x8mL). Os extratos orgânicos foram secos com MgSO₄ e concentrados rendendo um óleo marrom (contendo precipitado) de massa 362mg. Purificou-se por cromatografia em sílica flash (diâmetro da coluna = 20mm; altura da coluna de sílica =14cm) com hexano:AcOEt 7:3. Isolou-se 176mg do tosilato como um óleo incolor (68%).

RMN ¹ H (250 MHz, CDCl3, 25°C):	7,78 [2H, d, J= 8,3Hz]; 7,35 [2H; d, J=
	8,1Hz]; 5,20-5,44 [1H, m]; 4,20-4,56
	[3H, m]; 3,95-4,12 [2H, m]; 2,45 [3H,
	s]; 2,04 [3H, s]; 1,99 [3H, s]; 1,54-1,80
	[4H, m]; 1,49 [18H, s].
RMN ¹³ C (62,5 MHz, CDCl3, 25°C):	170,4; 169,9; 152,8; 144,8; 133,0; 129,9;
	127,8; 82,8; 70,8; 69,8; 62,6; 58,0; 27,9;
	27,8; 24,5; 21,6; 20,7
IV FT (ATR) cm^{-1}	2980 (f); 1742 (F); 1704 (m); 1360 (F);
	1307 (f); 1228 (F); 1175 (F); 1125 (F);
	1029 (m); 929 (m); 851 (f); 815 (f).
EMAR (ESI) m/z	Cal C27H40NO11SNa [M+Na] ⁺ :
	610.2298. encontrado: 610.2271
Rotação ótica [c, solvente]	$[\alpha]_{D}^{20} = +17 [1,07; CHCl_3]$

Preparação do (2R,3R)- 2-amino^t-butoxicarbonil-1,3-dihidroxi-5-hexeno 2.239:



Sobre uma solução do tosilato (17,9mg; 0,03mmol) e do difenildisseleneto (19mg; 0,06mmol) em 0,45mL de MeOH. A esta solução amarela, adicionou-se à ta, em uma só porção, o NaBH₄ (4,6mg; 0,12mmol). Houve intenso borbulhamento. Após 2h à 70° C seguido de 2h à ta, CCD não revelou material de partida. Após

concentração até a secura, obteve-se um sólido amarelo que foi purificado por cromatografia em sílica flash (diâmetro da coluna = 15mm; altura da coluna de sílica =12cm) com hexano:AcOEt 1:2. Isolou-se 7,5mg do seleneto desejado (0,019mmol) que foi dissolvido em 0,23mL de THF em um tubo selado. Adicionou-se trietilamina (12,8 μ L; 0,09mmol) e H₂O₂ 50% m/m (10 μ L; 0,17mmol, d=1,196mg/mL). Após 4h à 65°C, CCD não indicou seleneto. Adicionou-se então 2mL de Et₂O, 0,2mL de H₂O e 0,2mL de NaHCO_{3 sat} e uma espátula pequena de KHSO₄ (s) (houve borbulhamento). Separou-se as fases e extraiu-se com Et₂O (2x2mL). Secou-se os extratos orgânicos com MgSO₄ e concentrou-se, obtendo-se um óleo amarelo de massa 4,9mg. Purificou-se por cromatografia em sílica flash (diâmetro da coluna = 10mm; altura da coluna de sílica =15cm) com hexano:AcOEt 1:2. Isolou-se 4,5mg do alceno desejado (64%).

RMN 1 H (250 MHz, CDC13, 25°C):	1,46 [9H, s]; 2,24-2,53 [4H, m]; 3,58-3,72
	[1H, m]; 3,75-3,89 [2H, m]; 3,90-4,02
	[1H, m]; 5,07-5,30 [3H, m]; 5,71- 5,95
	[1H, m].
12	

RMN ¹³C (62,5 MHz, CDCl3, 25°C): 28,4; 38,9; 53,9; 65,6; 72,2; 79,7; 118,8; 134,0; 156,3.

IV FT (ATR) cm⁻¹

3393 (f *l*), 2978 (f), 2935 (f), 1687 (F), 1506 (m), 1393 (m), 1367 (m), 1249 (m), 1168 (F), 1066 (m), 1012 (m), 917 (m), 866 (m).

EMAR (ESI / EI) m/z

Cal C11H21NO4H [M+H]⁺: 232,1549. encontrado: 232,1572 Preparação do (2*R*,3*R*,*E*)- 2-(carbamato de ^t-butil)- 1,3-dihidroxi-5-icoseno 2.241:



Sobre uma solução do aminodiol **2.239** (4,5mg; 0,02mmol) e 1-hexadeceno 90% (12,2 μ L; 0,04mmol) em 0,62mL de DCM seco, adicionou-se o catalisador de Grubbs de 2^a geração (1,3mg; 0,0015mmol). A mistura reacional ficou avermelhada e transparente. Após 14h de agitação à ta, removeu-se os voláteis e purificou-se por cromatografia em sílica flash (diâmetro da coluna = 10mm; altura da coluna de sílica =14cm) com hexano:AcOEt 1:1. Obteve-se 1,6mg do produto desejado (19%).

RMN ¹ H (600 MHz, CDCl3, 25°C):	5,51-5,63 [1H, m]; 5,34-5,43 [1H, m];
	5,12-5,26 [1H, m]; 3,75-3,96 [3H, m];
	3,59-3,69 [1H, m]; 2,41 [1H, sl]; 2,32
	[1H, se]; 2,13-2,29 [2H, m]; 1,97-2,08
	[2H, m]; 1,46 [9H, s]; 1,25 [24H, s <i>l</i>];
	0,88 [3H, t, <i>J</i> = 7,0Hz].
RMN ¹³ C (62,5 MHz, CDCl3, 25°C):	156,4; 135,8; 134,5; 124,8; 124,0; 79,6;
	72,5; 65,7; 53,9; 37,7; 32,7; 32,3; 31,9;
	29,7; 29,66; 29,6; 29,5; 29,4; 29,36;
	29,21; 28,4; 22,7; 14,1
EMAR (ESI) m/z	Calc C25H49NO4Na $[M+Na]^+$ =
	450.3559 encontrado: 450.3531
Rotação ótica [c, solvente]	$[\alpha]_{D}^{20} = +12 [0,06; CHCl_3]$














































Espectros Capítulo 2







Espectros Capítulo 2





Espectros Capítulo 2







Espectros Capítulo 2



Espectros Capítulo 2







Espectros Capítulo 2





Espectros Capítulo 2




Espectros Capítulo 2





Espectros Capítulo 2





DADOS CRISTALOGRÁFICOS

Composto 1-(benziloxicarbonil)-2-(2-hidroxinafatelen-1-il)-3-metil pirrolidina **1.113**:



racêmico

Computing details

Data collection: Bruker *APEX2*; cell refinement: Bruker *SAINT*; data reduction: Bruker *SAINT*; program(s) used to solve structure: *SHELXS97* (Sheldrick, 2008); program(s) used to refine structure: *SHELXL97* (Sheldrick, 2008); molecular graphics: Bruker *SHELXTL*; software used to prepare material for publication: Mercury 2.4.

(cu_roque_pablo_menaftol_0m)

Crystal data

C ₂₃ H ₂₃ NO ₃	F(000) = 768
$M_r = 361.42$	$D_{\rm x} = 1.281 {\rm ~Mg~m^{-3}}$
Monoclinic, $P2_1/n$	Cu $K\alpha$ radiation, $\lambda = 1.54178$ Å
a = 13.8854 (4) Å	Cell parameters from 9927 reflections
b = 8.9932 (3) Å	$\theta = 4.2 - 67.7^{\circ}$
c = 15.0741 (5) Å	$\mu = 0.68 \text{ mm}^{-1}$
$\beta = 95.172 \ (1)^{\circ}$	T = 296 K
$V = 1874.70 (10) \text{ Å}^3$	Losango, colourless
Z = 4	$0.33 \times 0.27 \times 0.12 \text{ mm}$

Data collection

Bruker APEX-II CCD diffractometer	3144 reflections with $I > 2\sigma(I)$
Radiation source: sealed tube	$R_{\rm int} = 0.040$
graphite	$\theta_{max} = 68.1^{\circ}, \theta_{min} = 4.2^{\circ}$
ϕ and ω scans	$h = -16 \rightarrow 16$
30663 measured reflections	$k = -10 \rightarrow 10$
3309 independent reflections	$l = -17 \rightarrow 17$

Refinement

Refinement on F^2	Secondary atom site location: difference Fourier map
Least-squares matrix: full	Hydrogen site location: inferred from neighbouring sites
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.035$	H-atom parameters constrained
$wR(F^2) = 0.093$	$w = 1/[\sigma^{2}(F_{o}^{2}) + (0.0467P)^{2} + 0.2833P]$ where $P = (F_{o}^{2} + 2F_{c}^{2})/3$
<i>S</i> = 1.05	$(\Delta/\sigma)_{\rm max} = 0.001$
3309 reflections	Δ _{max} = 0.16 e Å ⁻³
247 parameters	$\Delta \lambda_{\rm min} = -0.18 \ {\rm e} \ {\rm \AA}^{-3}$
0 restraints	Extinction correction: SHELXL
Primary atom site location: structure-invariant direct methods	Extinction coefficient: 0.0070 (5)

Special details

Geometry. All s.u.'s (except the s.u. in the dihedral angle between two l.s. planes) are estimated using the full covariance matrix. The cell s.u.'s are taken into account individually in the estimation of s.u.'s in distances, angles and torsion angles; correlations between s.u.'s in cell parameters are only used when they are defined by crystal symmetry. An approximate (isotropic) treatment of cell s.u.'s is used for estimating s.u.'s involving l.s. planes.

Refinement. Refinement of F^2 against ALL reflections. The weighted R-factor wR and goodness of fit S are based on F^2 , conventional R-factors R are based on F, with F set to zero for negative F^2 . The threshold expression of $F^2 > 2\sigma(F^2)$ is used only for calculating R-factors(gt) etc. and is not relevant to the choice of reflections for refinement. R-factors based on F^2 are statistically about twice as large as those based on F, and R- factors based on ALL data will be even larger.

	x	У	Z	$U_{\rm iso}$ */ $U_{\rm eq}$
C1	-0.06973 (9)	0.17446 (12)	0.31947 (8)	0.0516 (3)
C2	-0.15060 (10)	0.14423 (15)	0.36316 (9)	0.0630 (3)
H1	-0.1471	0.0742	0.4087	0.076*
C3	-0.23644 (10)	0.21696 (17)	0.33982 (11)	0.0750 (4)
H2	-0.2904	0.1955	0.3699	0.09*
C4	-0.24335 (11)	0.32028 (17)	0.27302 (10)	0.0717 (4)
Н3	-0.3018	0.3679	0.257	0.086*
C5	-0.16279 (12)	0.35300 (19)	0.22986 (10)	0.0775 (4)
H4	-0.1665	0.4246	0.1852	0.093*
C6	-0.07659 (11)	0.28042 (17)	0.25241 (9)	0.0700 (4)
Н5	-0.0227	0.3027	0.2224	0.084*
C7	0.02419 (9)	0.09719 (13)	0.34434 (9)	0.0570 (3)
H6	0.0179	0.0333	0.3953	0.068*
H7	0.0406	0.0354	0.2952	0.068*
C8	0.11257 (8)	0.24844 (12)	0.45125 (7)	0.0454 (3)
C9	0.21677 (10)	0.39964 (16)	0.55364 (8)	0.0627 (3)
H8	0.2209	0.3155	0.594	0.075*
Н9	0.178	0.4772	0.5776	0.075*
C10	0.31595 (10)	0.45615 (16)	0.53686 (9)	0.0657 (3)
H10	0.3612	0.3747	0.5331	0.079*
H11	0.3408	0.524	0.5835	0.079*
C11	0.29811 (8)	0.53610 (14)	0.44781 (8)	0.0547 (3)
H12	0.2656	0.6304	0.4582	0.066*
C12	0.38720 (10)	0.57020 (19)	0.40017 (11)	0.0753 (4)
H13	0.4284	0.6372	0.4357	0.113*
H14	0.368	0.6154	0.3436	0.113*
H15	0.4216	0.4796	0.391	0.113*
C13	0.22516 (7)	0.43411 (12)	0.39362 (7)	0.0454 (3)
H16	0.2611	0.3614	0.3611	0.055*
C14	0.15543 (7)	0.51704 (11)	0.32746 (7)	0.0423 (2)
C15	0.08367 (8)	0.60588 (12)	0.35721 (7)	0.0464 (3)
C16	0.01699 (8)	0.68210 (13)	0.29763 (8)	0.0537 (3)
H17	-0.0317	0.7388	0.3195	0.064*
C17	0.02349 (9)	0.67316 (14)	0.20863 (8)	0.0563 (3)
H18	-0.0213	0.7233	0.1699	0.068*

Fractional atomic coordinates and isotropic or equivalent isotropic displacement parameters (\AA^2)

C18	0.09724 (8)	0.58880 (12)	0.17367 (8)	0.0499 (3)
C19	0.10659 (11)	0.58302 (15)	0.08097 (8)	0.0636 (3)
H19	0.0619	0.6328	0.042	0.076*
C20	0.17956 (12)	0.50622 (16)	0.04771 (9)	0.0691 (4)
H20	0.1854	0.5055	-0.0133	0.083*
C21	0.24560 (10)	0.42850 (14)	0.10544 (8)	0.0610 (3)
H21	0.2956	0.3763	0.0826	0.073*
C22	0.23784 (8)	0.42798 (13)	0.19528 (8)	0.0511 (3)
H22	0.2819	0.3731	0.2322	0.061*
C23	0.16410 (7)	0.50928 (11)	0.23359 (7)	0.0434 (3)
N1	0.17773 (7)	0.35588 (10)	0.46407 (6)	0.0489 (2)
01	0.10036 (5)	0.20452 (8)	0.36575 (5)	0.0504 (2)
O2	0.06881 (6)	0.19264 (9)	0.51068 (6)	0.0581 (2)
03	0.07859 (6)	0.62089 (11)	0.44652 (5)	0.0618 (3)
H23	0.0336	0.6762	0.4556	0.093*

Atomic displacement parameters (Å²)

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{12}	U^{13}	U^{23}
C1	0.0578 (6)	0.0464 (6)	0.0505 (6)	-0.0093 (5)	0.0049 (5)	-0.0064 (5)
C2	0.0634 (7)	0.0577 (7)	0.0690 (8)	-0.0080 (6)	0.0117 (6)	0.0057 (6)
C3	0.0581 (8)	0.0758 (9)	0.0921 (11)	-0.0053 (7)	0.0123 (7)	0.0020 (8)
C4	0.0645 (8)	0.0738 (9)	0.0736 (9)	0.0024 (7)	-0.0124 (7)	-0.0107 (7)
C5	0.0894 (10)	0.0799 (10)	0.0606 (8)	0.0025 (8)	-0.0067 (7)	0.0132 (7)
C6	0.0717 (8)	0.0774 (9)	0.0617 (8)	-0.0046 (7)	0.0109 (6)	0.0124 (7)
C7	0.0621 (7)	0.0445 (6)	0.0654 (7)	-0.0060 (5)	0.0114 (6)	-0.0048 (5)
C8	0.0491 (6)	0.0408 (5)	0.0476 (6)	0.0101 (4)	0.0109 (4)	0.0047 (4)
С9	0.0743 (8)	0.0682 (8)	0.0445 (6)	0.0020 (6)	-0.0009 (6)	0.0010 (5)
C10	0.0636 (7)	0.0721 (8)	0.0587 (7)	0.0068 (6)	-0.0099 (6)	-0.0077 (6)
C11	0.0459 (6)	0.0551 (7)	0.0625 (7)	0.0019 (5)	0.0014 (5)	-0.0045 (5)
C12	0.0496 (7)	0.0856 (10)	0.0911 (10)	-0.0092 (7)	0.0088 (7)	-0.0062 (8)
C13	0.0447 (5)	0.0458 (6)	0.0466 (6)	0.0032 (4)	0.0082 (4)	0.0013 (4)
C14	0.0410 (5)	0.0405 (5)	0.0459 (6)	-0.0030 (4)	0.0076 (4)	0.0015 (4)
C15	0.0450 (5)	0.0474 (6)	0.0481 (6)	-0.0005 (4)	0.0105 (4)	0.0020 (5)
C16	0.0456 (6)	0.0520 (6)	0.0645 (7)	0.0059 (5)	0.0100 (5)	0.0053 (5)
C17	0.0502 (6)	0.0559 (7)	0.0616 (7)	0.0021 (5)	-0.0013 (5)	0.0123 (5)
C18	0.0529 (6)	0.0468 (6)	0.0498 (6)	-0.0084 (5)	0.0035 (5)	0.0039 (5)

C19	0.0771 (8)	0.0637 (8)	0.0486 (7)	-0.0070 (6)	-0.0016 (6)	0.0071 (6)
C20	0.0963 (10)	0.0680 (8)	0.0445 (6)	-0.0107 (7)	0.0144 (6)	-0.0050 (6)
C21	0.0744 (8)	0.0560 (7)	0.0553 (7)	-0.0064 (6)	0.0207 (6)	-0.0094 (5)
C22	0.0552 (6)	0.0474 (6)	0.0520 (6)	-0.0026 (5)	0.0120 (5)	-0.0028 (5)
C23	0.0452 (5)	0.0390 (5)	0.0467 (6)	-0.0076 (4)	0.0076 (4)	0.0005 (4)
N1	0.0575 (5)	0.0482 (5)	0.0411 (5)	0.0004 (4)	0.0053 (4)	0.0033 (4)
01	0.0521 (4)	0.0495 (4)	0.0509 (4)	-0.0040 (3)	0.0114 (3)	-0.0025 (3)
O2	0.0684 (5)	0.0515 (5)	0.0576 (5)	0.0054 (4)	0.0239 (4)	0.0096 (4)
03	0.0619 (5)	0.0745 (6)	0.0511 (5)	0.0187 (4)	0.0165 (4)	0.0002 (4)

Geometric parameters (Å, °)

C1—C2	1.3792 (17)	C11—H12	0.98
C1—C6	1.3862 (18)	С12—Н13	0.96
C1—C7	1.4952 (18)	C12—H14	0.96
C2—C3	1.377 (2)	С12—Н15	0.96
С2—Н1	0.93	C13—N1	1.4773 (14)
C3—C4	1.367 (2)	C13—C14	1.5213 (14)
С3—Н2	0.93	С13—Н16	0.98
C4—C5	1.376 (2)	C14—C15	1.3830 (15)
С4—Н3	0.93	C14—C23	1.4325 (15)
C5—C6	1.379 (2)	C15—O3	1.3612 (13)
С5—Н4	0.93	C15—C16	1.4085 (16)
С6—Н5	0.93	C16—C17	1.3551 (18)
C7—O1	1.4468 (14)	C16—H17	0.93
С7—Н6	0.97	C17—C18	1.4140 (17)
С7—Н7	0.97	C17—H18	0.93
C8—O2	1.2335 (13)	C18—C19	1.4160 (17)
C8—N1	1.3259 (15)	C18—C23	1.4275 (16)
C8—O1	1.3442 (13)	C19—C20	1.359 (2)
C9—N1	1.4628 (15)	С19—Н19	0.93
C9—C10	1.510 (2)	C20—C21	1.394 (2)
С9—Н8	0.97	С20—Н20	0.93
С9—Н9	0.97	C21—C22	1.3682 (17)
C10—C11	1.5232 (18)	C21—H21	0.93
С10—Н10	0.97	C22—C23	1.4224 (15)
С10—Н11	0.97	С22—Н22	0.93

C11—C12	1.5166 (18)	O3—H23	0.82
C11—C13	1.5445 (16)		
C2—C1—C6	118.58 (12)	C11—C12—H14	109.5
C2—C1—C7	121.19 (11)	H13-C12-H14	109.5
C6—C1—C7	120.23 (11)	C11—C12—H15	109.5
C3—C2—C1	120.50 (13)	H13—C12—H15	109.5
С3—С2—Н1	119.7	H14—C12—H15	109.5
С1—С2—Н1	119.7	N1-C13-C14	113.96 (8)
C4—C3—C2	120.84 (14)	N1-C13-C11	102.49 (9)
С4—С3—Н2	119.6	C14—C13—C11	113.82 (9)
С2—С3—Н2	119.6	N1—C13—H16	108.8
C3—C4—C5	119.19 (14)	C14—C13—H16	108.8
С3—С4—Н3	120.4	C11—C13—H16	108.8
С5—С4—Н3	120.4	C15—C14—C23	118.40 (10)
C4—C5—C6	120.46 (14)	C15—C14—C13	120.34 (9)
С4—С5—Н4	119.8	C23—C14—C13	121.23 (9)
С6—С5—Н4	119.8	O3—C15—C14	118.76 (10)
C5—C6—C1	120.42 (13)	O3—C15—C16	119.51 (10)
С5—С6—Н5	119.8	C14—C15—C16	121.72 (10)
C1—C6—H5	119.8	C17—C16—C15	120.25 (11)
O1—C7—C1	110.45 (9)	C17—C16—H17	119.9
O1—C7—H6	109.6	C15—C16—H17	119.9
С1—С7—Н6	109.6	C16—C17—C18	121.06 (11)
O1—C7—H7	109.6	C16—C17—H18	119.5
С1—С7—Н7	109.6	C18—C17—H18	119.5
Н6—С7—Н7	108.1	C17—C18—C19	121.42 (11)
O2—C8—N1	124.40 (11)	C17—C18—C23	118.98 (10)
O2—C8—O1	123.30 (11)	C19—C18—C23	119.59 (11)
N1-C8-01	112.29 (9)	C20—C19—C18	121.36 (12)
N1—C9—C10	101.75 (10)	С20—С19—Н19	119.3
N1—C9—H8	111.4	C18—C19—H19	119.3
С10—С9—Н8	111.4	C19—C20—C21	119.67 (12)
N1—C9—H9	111.4	C19—C20—H20	120.2
С10—С9—Н9	111.4	C21—C20—H20	120.2
Н8—С9—Н9	109.3	C22—C21—C20	120.90 (12)
C9—C10—C11	103.19 (10)	C22—C21—H21	119.5

C9—C10—H10	111.1	C20—C21—H21	119.5
C11—C10—H10	111.1	C21—C22—C23	121.59 (12)
C9—C10—H11	111.1	С21—С22—Н22	119.2
C11—C10—H11	111.1	С23—С22—Н22	119.2
H10—C10—H11	109.1	C22—C23—C18	116.84 (10)
C12—C11—C10	115.97 (11)	C22—C23—C14	123.62 (10)
C12—C11—C13	113.19 (11)	C18—C23—C14	119.52 (10)
C10—C11—C13	103.44 (10)	C8—N1—C9	121.45 (10)
C12—C11—H12	108	C8—N1—C13	125.79 (9)
C10—C11—H12	108	C9—N1—C13	112.53 (9)
C13—C11—H12	108	C8—O1—C7	115.87 (9)
С11—С12—Н13	109.5	С15—О3—Н23	109.5

Hydrogen-bond geometry (Å, °)

D—H···A	<i>D</i> —Н	Н…А	$D \cdots A$	D—H···A
$O3$ — $H23$ ··· $O2^{i}$	0.82	1.95	2.7668 (11)	174

Symmetry code: (i) -*x*, -*y*+1, -*z*+1.

Composto (2R,3S)-2-(amino t-butoxicarbonil)-1,3-diidroxi-5-fenilpentano 2.189:



Computing details

Data collection: Bruker *APEX2*; cell refinement: Bruker *SAINT*; data reduction: Bruker *SAINT*; program(s) used to solve structure: *SHELXS97* (Sheldrick, 2008); program(s) used to refine structure: *SHELXL97* (Sheldrick, 2008); molecular graphics: Mercury 2.4; software used to prepare material for publication: Mercury 2.4.

References

NOT FOUND

(cu_roque_pablo_re25f1722_0m)

Crystal data

C ₁₆ H ₂₅ NO ₄	F(000) = 640
$M_r = 295.37$	standard setting
Orthorhombic, $P2_12_12_1$	$D_{\rm x} = 1.178 {\rm ~Mg} {\rm m}^{-3}$
Hall symbol: P 2ac 2ab	Mo K α radiation, $\lambda = 0.71073$ Å
a = 5.254 (5) Å	Cell parameters from 9992 reflections
b = 12.352 (5) Å	$\theta = 3.4^{\circ}$
c = 25.659(5) Å	$\mu = 0.08 \text{ mm}^{-1}$
$V = 1665.2 (18) \text{ Å}^3$	<i>T</i> = 293 K
Z = 4	$1.07 \times 0.38 \times 0.2$ mm

Data collection

Bruker APEX-II CCD diffractometer	2940 independent reflections
Radiation source: sealed tube	2905 reflections with $I > 2\sigma(I)$
graphite	$R_{\rm int} = 0.041$
ϕ and ω scans	$\theta_{max} = 25.2^{\circ}, \ \theta_{min} = 1.6^{\circ}$
Absorption correction: analytical ?	$h = -6 \rightarrow 5$

$T_{\min} = 0.688, T_{\max} = 1.000$	$k = -14 \rightarrow 14$
13658 measured reflections	$l = -30 \rightarrow 30$

Refinement

Refinement on F^2	Secondary atom site location: difference Fourier map
Least-squares matrix: full	Hydrogen site location: inferred from neighbouring sites
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.041$	H-atom parameters constrained
$wR(F^2) = 0.102$	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0589P)^2 + 0.1597P]$ where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
S = 1.05	$(\Delta/\sigma)_{\rm max} = 0.092$
2940 reflections	$\Delta \rangle_{\text{max}} = 0.17 \text{ e} \text{ Å}^{-3}$
217 parameters	Δ _{min} = -0.21 e Å ⁻³
0 restraints	Extinction correction: SHELXL
Primary atom site location: structure-invariant direct methods	Extinction coefficient: 0.088 (6)

Special details

Geometry. All s.u.'s (except the s.u. in the dihedral angle between two l.s. planes) are estimated using the full covariance matrix. The cell s.u.'s are taken into account individually in the estimation of s.u.'s in distances, angles and torsion angles; correlations between s.u.'s in cell parameters are only used when they are defined by crystal symmetry. An approximate (isotropic) treatment of cell s.u.'s is used for estimating s.u.'s involving l.s. planes.

Refinement. Refinement of F^2 against ALL reflections. The weighted R-factor wR and goodness of fit S are based on F^2 , conventional R-factors R are based on F, with F set to zero for negative F^2 . The threshold expression of $F^2 > 2\sigma(F^2)$ is used only for calculating R-factors(gt) etc. and is not relevant to the choice of reflections for refinement. R-factors based on F^2 are statistically about twice as large as those based on F, and R- factors based on ALL data will be even larger.

	x	y	z	$U_{\rm iso}$ */ $U_{\rm eq}$	Occ. (<1)
01	-0.0031 (2)	-0.20145 (8)	0.49976 (4)	0.0591 (3)	,
H1	0.1354	-0.2269	0.5079	0.089*	
02	0.2483 (2)	0.00560 (11)	0.30064 (4)	0.0634 (3)	
03	0.5532 (2)	-0.07704 (12)	0.34855 (5)	0.0708 (4)	
<u>N1</u>	0.1369 (2)	-0.08095 (10)	0 37157 (4)	0.0482 (3)	
H17	-0.0084	-0.0507	0 3664	0.058*	
<u>C9</u>	0.1792.(3)	-0.02278 (11)	0.48739 (6)	0.0503 (3)	
Н9А	0.2009	0.034	0.4616	0.06*	
H9B	0.347	-0.0479	0.4975	0.06*	
C8	0.0333 (3)	-0.11612 (10)	0.46296 (5)	0.0445 (3)	
H8	-0.1352	-0.0889	0.4531	0.053*	
C5	0.3327 (3)	-0.05356 (12)	0.34061 (5)	0.0475 (3)	
<u>C10</u>	0.0451 (4)	0.02417 (14)	0.53516(7)	0.0686 (5)	
H10A	-0.1198	0.052	0.5247	0.082*	
H10R	0.0164	-0.0334	0.5602	0.082*	
<u>Гб</u>	0.1603 (3)	-0.15994 (11)	0.41355 (5)	0.0448 (3)	
H6	0.1005 (5)	-0.1689	0.421	0.054*	
C12	0.1323 (4)	0.22139 (14)	0.55389(7)	0.0672.(4)	
H12	-0.0043	0.2397	0.5326	0.081*	
C11	0 1934 (3)	0.11363 (13)	0.56120 (6)	0.0578 (4)	
C1	0.4212 (3)	0.04966 (17)	0.26071 (6)	0.0662 (5)	
C2	0.6030(4)	0.12854 (19)	0.28566 (10)	0.0857 (6)	
H2A	0 5095	0.1785	0.307	0.128*	
H2B	0.6927	0.1676	0.259	0.128*	
H2C	0.7227	0.0897	0.3069	0.128*	
C13	0.2711 (5)	0.30233 (15)	0.57774 (8)	0.0770 (5)	
H13	0.2261	0.3744	0.5726	0.092*	
C14	0.4732 (4)	0.27752 (17)	0.60869 (8)	0.0771 (5)	
H14	0.5665	0.3324	0.6246	0.093*	
C16	0.3988 (4)	0.09066 (16)	0.59317 (8)	0.0734 (5)	
H16	0.4437	0.0189	0.5992	0.088*	
C15	0.5378 (5)	0.17254 (19)	0.61623 (8)	0.0819 (6)	
H15	0.6769	0.1555	0.6371	0.098*	
C4	0.5596 (6)	-0.0398 (2)	0.23318 (11)	0.1097 (9)	
H4A	0.6689	-0.0765	0.2574	0.165*	

Fractional atomic coordinates and isotropic or equivalent isotropic displacement parameters (Å $^2\!\!$)

H4B	0.6599	-0.01	0.2054	0.165*	
H4C	0.4385	-0.0902	0.2191	0.165*	
C3	0.2404 (5)	0.1100 (3)	0.22516 (11)	0.1295 (13)	
H3A	0.114	0.0609	0.2121	0.194*	
H3B	0.3338	0.1403	0.1965	0.194*	
НЗС	0.1588	0.167	0.2443	0.194*	
C7A	0.0558 (10)	-0.2709 (4)	0.3965 (2)	0.0549 (15)	0.732 (4)
H7A	0.1234	-0.2896	0.3625	0.066*	0.732 (4)
H7B	0.1096	-0.3261	0.4211	0.066*	0.732 (4)
O5A	-0.2290 (3)	-0.26757 (14)	0.39416 (8)	0.0697 (6)	0.732 (4)
H5A	-0.274	-0.2197	0.374	0.105*	0.732 (4)
C7B	0.041 (4)	-0.2594 (15)	0.3976 (7)	0.089 (7)	0.268 (4)
H7C	-0.1203	-0.2446	0.3805	0.107*	0.268 (4)
H7D	0.0095	-0.3055	0.4275	0.107*	0.268 (4)
O5B	0.2309 (10)	-0.3159 (4)	0.35853 (19)	0.0741 (17)	0.268 (4)
H5B	0.3754	-0.3137	0.3705	0.089*	0.268 (4)

Atomic displacement parameters (\AA^2)

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{12}	U^{13}	U^{23}
01	0.0751 (7)	0.0497 (5)	0.0524 (5)	-0.0110 (5)	0.0013 (5)	0.0138 (4)
O2	0.0438 (5)	0.0923 (8)	0.0540 (6)	0.0030 (6)	0.0033 (5)	0.0271 (6)
03	0.0431 (6)	0.0903 (8)	0.0791 (7)	0.0123 (6)	0.0051 (5)	0.0307 (7)
N1	0.0408 (6)	0.0567 (6)	0.0470 (6)	0.0072 (5)	0.0018 (5)	0.0107 (5)
C9	0.0542 (8)	0.0453 (6)	0.0515 (7)	-0.0057 (6)	0.0061 (6)	-0.0003 (6)
C8	0.0484 (7)	0.0393 (6)	0.0457 (6)	-0.0023 (5)	0.0026 (6)	0.0069 (5)
C5	0.0439 (7)	0.0521 (7)	0.0466 (7)	0.0027 (6)	-0.0002 (6)	0.0033 (5)
C10	0.0722 (11)	0.0642 (9)	0.0693 (10)	-0.0182 (9)	0.0189 (9)	-0.0168 (8)
C6	0.0485 (7)	0.0391 (7)	0.0467 (7)	0.0046 (6)	-0.0003 (6)	0.0029 (5)
C12	0.0738 (11)	0.0631 (9)	0.0648 (9)	-0.0007 (9)	-0.0013 (9)	-0.0036 (7)
C11	0.0643 (10)	0.0570 (8)	0.0519 (7)	-0.0073 (7)	0.0138 (7)	-0.0097 (6)
C1	0.0512 (9)	0.0949 (12)	0.0526 (8)	-0.0021 (8)	0.0080 (7)	0.0212 (8)
C2	0.0803 (13)	0.0801 (12)	0.0965 (14)	-0.0063 (10)	0.0128 (12)	0.0141 (11)
C13	0.0972 (14)	0.0518 (8)	0.0820 (11)	-0.0074 (9)	0.0059 (11)	-0.0050 (8)
C14	0.0841 (13)	0.0721 (11)	0.0751 (11)	-0.0162 (10)	0.0022 (10)	-0.0205 (9)
C16	0.0852 (13)	0.0608 (9)	0.0740 (10)	0.0067 (9)	-0.0014 (10)	-0.0093 (8)
C15	0.0823 (13)	0.0880 (14)	0.0753 (11)	0.0021 (11)	-0.0123 (10)	-0.0138 (10)

C4	0.128 (2)	0.1161 (19)	0.0856 (14)	-0.0184 (16)	0.0466 (15)	-0.0195 (13)
C3	0.0732 (13)	0.218 (3)	0.0977 (15)	-0.0071 (19)	-0.0013 (13)	0.097 (2)
C7A	0.070 (3)	0.0345 (15)	0.060 (3)	-0.0064 (15)	0.0006 (18)	-0.0138 (13)
O5A	0.0684 (11)	0.0593 (9)	0.0814 (11)	-0.0087 (8)	-0.0114 (9)	-0.0055 (8)
C7B	0.090 (10)	0.107 (13)	0.071 (9)	0.057 (8)	0.024 (7)	0.029 (7)
O5B	0.078 (3)	0.073 (3)	0.071 (3)	-0.004 (2)	0.006 (2)	-0.032 (2)

Geometric parameters (Å, °)

O1—C8	1.4279 (15)	C1—C3	1.513 (3)	
O1—H1	0.82	C2—H2A	0.96	
O2—C5	1.3351 (17)	C2—H2B	0.96	
O2—C1	1.4737 (19)	C2—H2C	0.96	
O3—C5	1.212 (2)	C13—C14	1.361 (3)	
N1—C5	1.343 (2)	C13—H13	0.93	
N1—C6	1.4587 (17)	C14—C15	1.354 (3)	
N1—H17	0.86	C14—H14	0.93	
С9—С8	1.520 (2)	C16—C15	1.381 (3)	
C9—C10	1.528 (2)	C16—H16	0.93	
С9—Н9А	0.97	C15—H15	0.93	
С9—Н9В	0.97	C4—H4A	0.96	
C8—C6	1.5316 (19)	C4—H4B	0.96	
С8—Н8	0.98	C4—H4C	0.96	
C10-C11	1.508 (2)	С3—НЗА	0.96	
C10—H10A	0.97	С3—Н3В	0.96	
C10—H10B	0.97	С3—Н3С	0.96	
С6—С7В	1.44 (2)	C7A—O5A	1.498 (6)	
C6—C7A	1.540 (3)	С7А—Н7А	0.97	
С6—Н6	0.98	С7А—Н7В	0.97	
C12—C13	1.380 (3)	O5A—H5A	0.82	
C12—C11	1.382 (3)	C7B—O5B	1.577 (19)	
C12—H12	0.93	C7B—H7C	0.97	
C11—C16	1.385 (3)	C7B—H7D	0.97	
C1—C4	1.500 (3)	O5B—H5B	0.82	
C1—C2	1.507 (3)			
C8—O1—H1	109.5	C4—C1—C3	112.5 (2)	

C5—O2—C1	122.10 (12)	C2—C1—C3	109.6 (2)
C5—N1—C6	122.71 (12)	C1—C2—H2A	109.5
C5—N1—H17	118.6	C1—C2—H2B	109.5
C6—N1—H17	118.6	Н2А—С2—Н2В	109.5
C8—C9—C10	112.73 (13)	C1—C2—H2C	109.5
С8—С9—Н9А	109	H2A—C2—H2C	109.5
С10—С9—Н9А	109	H2B—C2—H2C	109.5
С8—С9—Н9В	109	C14—C13—C12	120.50 (19)
С10—С9—Н9В	109	C14—C13—H13	119.7
Н9А—С9—Н9В	107.8	C12—C13—H13	119.7
O1—C8—C9	110.78 (11)	C15—C14—C13	119.64 (19)
O1—C8—C6	110.17 (11)	C15—C14—H14	120.2
C9—C8—C6	112.94 (12)	C13—C14—H14	120.2
O1—C8—H8	107.6	C15—C16—C11	121.06 (19)
С9—С8—Н8	107.6	C15—C16—H16	119.5
С6—С8—Н8	107.6	C11—C16—H16	119.5
O3—C5—O2	125.30 (13)	C14—C15—C16	120.5 (2)
O3—C5—N1	124.95 (14)	C14—C15—H15	119.8
O2—C5—N1	109.74 (12)	C16—C15—H15	119.8
С11—С10—С9	113.28 (14)	C1—C4—H4A	109.5
С11—С10—Н10А	108.9	C1—C4—H4B	109.5
C9—C10—H10A	108.9	H4A—C4—H4B	109.5
C11—C10—H10B	108.9	C1—C4—H4C	109.5
C9—C10—H10B	108.9	H4A—C4—H4C	109.5
H10A—C10—H10B	107.7	H4B—C4—H4C	109.5
C7B—C6—N1	108.9 (8)	С1—С3—Н3А	109.5
C7B—C6—C8	110.3 (7)	C1—C3—H3B	109.5
N1—C6—C8	109.76 (11)	НЗА—СЗ—НЗВ	109.5
C7B—C6—C7A	5.0 (10)	C1—C3—H3C	109.5
N1—C6—C7A	110.8 (2)	НЗА—СЗ—НЗС	109.5
C8—C6—C7A	113.2 (2)	НЗВ—СЗ—НЗС	109.5
С7В—С6—Н6	112.6	O5A—C7A—C6	110.1 (4)
N1—C6—H6	107.6	О5А—С7А—Н7А	109.6
С8—С6—Н6	107.6	С6—С7А—Н7А	109.6
С7А—С6—Н6	107.6	O5A—C7A—H7B	109.6
C13—C12—C11	120.99 (19)	С6—С7А—Н7В	109.6
C13—C12—H12	119.5	H7A—C7A—H7B	108.2

C11—C12—H12	119.5	C6—C7B—O5B	106.4 (12)
C12—C11—C16	117.29 (16)	С6—С7В—Н7С	110.4
C12—C11—C10	121.71 (18)	O5B—C7B—H7C	110.4
C16—C11—C10	120.99 (17)	C6—C7B—H7D	110.4
O2—C1—C4	110.75 (18)	O5B—C7B—H7D	110.4
O2—C1—C2	109.53 (15)	H7C—C7B—H7D	108.6
C4—C1—C2	111.67 (18)	C7B—O5B—H5B	109.5
O2—C1—C3	102.35 (15)		

Hydrogen-bond geometry (Å, °)

D—H···A	<i>D</i> —Н	H···A	$D \cdots A$	D—H···A
01—H1…01 ⁱ	0.82	2.1	2.888 (2)	160
$O1$ — $H1$ ··· $O5A^{i}$	0.82	2.61	3.103 (2)	120
N1—H17···O3 ⁱⁱ	0.86	2.37	3.123 (3)	146
O5A— $H5A$ ···O3 ⁱⁱ	0.82	2.09	2.867 (2)	159

Symmetry codes: (i) *x*+1/2, -*y*-1/2, -*z*+1; (ii) *x*-1, *y*, *z*.

Composto (2R,3S,5R)-1-t-butoxicarbonil-3-hidroxi-2-(hydroximetil)-5-fenilpirrolidina **2.190**:



Computing details

Program(s) used to refine structure: SHELXL97 (Sheldrick, 2008).

(cu_roque_pablo_pirrodiol_c5_0m)

Crystal data

C ₁₆ H ₂₃ NO ₄	<i>Z</i> = 4
$M_r = 293.35$	F(000) = 632
Monoclinic, <i>P</i> 2 ₁	standard setting
Hall symbol: P 2yb	$D_{\rm x} = 1.167 {\rm ~Mg} {\rm m}^{-3}$
a = 9.3059 (2) Å	Cu $K\alpha$ radiation, $\lambda = 1.54178$ Å
b = 11.4164 (3) Å	$\theta = 4.8^{\circ}$
c = 16.3305 (4) Å	$\mu = 0.68 \text{ mm}^{-1}$
$\beta = 105.745 \ (1)^{\circ}$	<i>T</i> = 296 K
$V = 1669.85 (7) \text{ Å}^3$	$0.27 \times 0.16 \times 0.11 \text{ mm}$

Data collection

Bruker APEX-II CCD diffractometer	5697 independent reflections
Radiation source: sealed tube	5448 reflections with $I > 2\sigma(I)$
graphite	$R_{\rm int} = 0.031$
ϕ and ω scans	$\theta_{max} = 67.9^{\circ}, \ \theta_{min} = 2.8^{\circ}$
Absorption correction: multi-scan ?	$h = -9 \rightarrow 10$
$T_{\min} = 0.897, T_{\max} = 1.000$	$k = -13 \rightarrow 13$
33809 measured reflections	$l = -19 \rightarrow 18$

Refinement on F^2	Hydrogen site location: inferred from neighbouring sites
Least-squares matrix: full	H atoms treated by a mixture of independent and constrained refinement
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.052$	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.1004P)^2 + 0.2161P]$ where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
$wR(F^2) = 0.149$	$(\Delta/\sigma)_{\rm max} = 0.007$
<i>S</i> = 1.05	Δ _{max} = 0.62 e Å ⁻³
5697 reflections	Δ _{min} = -0.32 e Å ⁻³
414 parameters	Extinction correction: SHELXL
6 restraints	Extinction coefficient: 0.030 (3)
Primary atom site location: structure-invariant direct methods	Absolute structure: Flack H D (1983), Acta Cryst. A39, 876-881
Secondary atom site location: difference Fourier map	Flack parameter: -1.9 (10)

Refinement

Special details

Geometry. All s.u.'s (except the s.u. in the dihedral angle between two l.s. planes) are estimated using the full covariance matrix. The cell s.u.'s are taken into account individually in the estimation of s.u.'s in distances, angles and torsion angles; correlations between s.u.'s in cell parameters are only used when they are defined by crystal symmetry. An approximate (isotropic) treatment of cell s.u.'s is used for estimating s.u.'s involving l.s. planes.

Refinement. Refinement of F^2 against ALL reflections. The weighted R-factor wR and goodness of fit S are based on F^2 , conventional R-factors R are based on F, with F set to zero for negative F^2 . The threshold expression of $F^2 > 2\sigma(F^2)$ is used only for calculating R-factors(gt) etc. and is not relevant to the choice of reflections for refinement. R-factors based on F^2 are statistically about twice as large as those based on F, and R- factors based on ALL data will be even larger.

Fractional atomic coordinates and isotropic or equivalent isotropic displacement parameters (\AA^2)

	x	У	z	$U_{\rm iso}$ */ $U_{\rm eq}$	Occ. (<1)
C1	1.7177 (4)	0.7411 (5)	0.9036 (2)	0.1075 (13)	
H1A	1.7249	0.8178	0.8808	0.161*	
H1B	1.8148	0.716	0.9362	0.161*	
H1C	1.6515	0.7436	0.9395	0.161*	
C2	1.5153 (4)	0.7051 (6)	0.7765 (2)	0.136 (2)	

H2A	1.4637	0.6452	0.7385	0.203*	
H2B	1.5368	0.7697	0.7441	0.203*	
H2C	1.4538	0.7315	0.8114	0.203*	
C3	1.6482 (9)	0.5358 (5)	0.8628 (4)	0.167 (3)	
НЗА	1.7465	0.5079	0.8909	0.251*	
H3B	1.6037	0.4856	0.8156	0.251*	
НЗС	1.588	0.5355	0.9022	0.251*	
C4	1.6580 (3)	0.6566 (3)	0.83175 (15)	0.0694 (7)	
C5	1.7613 (2)	0.59804 (19)	0.71404 (14)	0.0512 (5)	
C6	1.8810 (2)	0.57384 (18)	0.59985 (13)	0.0489 (5)	
H6	1.7809	0.5895	0.5628	0.059*	
C7	1.9187 (3)	0.4457 (2)	0.59387 (15)	0.0660 (6)	
H7A	2.0187	0.431	0.6298	0.079*	
H7B	1.8498	0.3983	0.6148	0.079*	
C8	1.9923 (2)	0.6565 (2)	0.57760 (14)	0.0582 (5)	
H8	2.0394	0.6203	0.537	0.07*	
С9	2.1060 (3)	0.6799 (3)	0.66211 (16)	0.0643 (6)	
H9A	2.1574	0.7534	0.6607	0.077*	
H9B	2.179	0.6173	0.6761	0.077*	
C10	2.0125 (2)	0.6851 (2)	0.72684 (14)	0.0543 (5)	
H10	1.9748	0.765	0.7287	0.065*	
C11	2.1019 (2)	0.6494 (3)	0.81518 (14)	0.0616 (6)	
C12	2.1258 (4)	0.5351 (3)	0.83883 (19)	0.0825 (8)	
H12	2.081	0.4764	0.801	0.099*	
C13	2.2156 (5)	0.5052 (4)	0.9183 (2)	0.1095 (13)	
H13	2.2286	0.4266	0.9335	0.131*	
C14	2.2842 (5)	0.5869 (6)	0.9736 (2)	0.1242 (17)	
H14	2.3468	0.5654	1.0261	0.149*	
C15	2.2610 (5)	0.7040 (6)	0.9519 (2)	0.1210 (17)	
H15	2.3058	0.7617	0.9906	0.145*	
C16	2.1701 (4)	0.7355 (4)	0.87176 (19)	0.0850 (8)	
H16	2.1558	0.814	0.8567	0.102*	
C17	1.3225 (7)	1.0359 (6)	0.7946 (3)	0.1401 (19)	
H17A	1.4216	1.0064	0.8188	0.21*	
H17B	1.2642	0.9778	0.7575	0.21*	
H17C	1.2769	1.0535	0.8393	0.21*	
C18	1.1823 (4)	1.1745 (6)	0.6842 (3)	0.138 (2)	

H18A	1.1369	1.1043	0.6564	0.207*
H18B	1.1968	1.229	0.6423	0.207*
H18C	1.1186	1.2089	0.715	0.207*
C19	1.3937 (6)	1.2440 (6)	0.8053 (4)	0.146 (2)
H19A	1.3998	1.3137	0.7736	0.22*
H19B	1.4917	1.2229	0.8393	0.22*
H19C	1.3301	1.2581	0.8418	0.22*
C20	1.3301 (3)	1.1453 (3)	0.74462 (19)	0.0796 (7)
C21	1.4329 (3)	1.0486 (2)	0.64000 (15)	0.0626 (6)
C22	1.5592 (3)	0.9733 (2)	0.53793 (15)	0.0606 (5)
C24	1.6823 (3)	1.0289 (2)	0.50554 (17)	0.0636 (6)
H24	1.737	0.9685	0.4837	0.076*
C25	1.7803 (3)	1.0866 (3)	0.57819 (19)	0.0797 (8)
H25A	1.8316	1.1515	0.56	0.096*
H25B	1.8543	1.0321	0.6104	0.096*
C26	1.6773 (3)	1.1321 (2)	0.63402 (15)	0.0644 (6)
H26	1.6388	1.2104	0.6155	0.077*
C27	1.7647 (2)	1.1337 (2)	0.72567 (15)	0.0616 (6)
C28	1.8037 (4)	1.2390 (3)	0.7667 (2)	0.0842 (8)
H28	1.7683	1.3085	0.7388	0.101*
C29	1.8955 (6)	1.2426 (5)	0.8496 (3)	0.1205 (16)
H29	1.9235	1.3141	0.8764	0.145*
C30	1.9440 (5)	1.1410 (7)	0.8909 (3)	0.139 (2)
H30	2.0039	1.1433	0.9467	0.167*
C31	1.9064 (4)	1.0370 (5)	0.8523 (2)	0.1100 (13)
H31	1.9407	0.9682	0.8816	0.132*
C32	1.8174 (3)	1.0314 (3)	0.76940 (19)	0.0783 (7)
H32	1.793	0.9591	0.743	0.094*
N1	1.88698 (18)	0.60667 (15)	0.68798 (11)	0.0482 (4)
N2	1.5568 (2)	1.04518 (18)	0.61250 (12)	0.0568 (4)
01	1.77408 (16)	0.65945 (17)	0.78579 (10)	0.0627 (4)
02	1.65371 (18)	0.54074 (17)	0.67713 (11)	0.0670 (4)
03	1.9109 (2)	0.41208 (19)	0.50900 (11)	0.0807 (6)
H3	1.8315	0.4344	0.4772	0.121*
O4	1.91413 (19)	0.76035 (16)	0.54331 (12)	0.0722 (5)
H4	1.9711	0.8051	0.5283	0.108*
05	1.44382 (19)	1.13049 (18)	0.69897 (13)	0.0755 (5)

O6	1.32773 (19)	0.9820 (2)	0.61503 (13)	0.0796 (5)	
07	1.6218 (3)	1.1133 (2)	0.44079 (15)	0.0980 (7)	
H7	1.5859	1.0796	0.3955	0.147*	
08	1.6113 (5)	0.7683 (4)	0.4964 (3)	0.0833 (15)	0.503 (6)
H8A	1.6995	0.7564	0.4994	0.125*	0.503 (6)
C23B	1.600 (2)	0.8450 (7)	0.5638 (8)	0.066 (3)	0.503 (6)
H23C	1.6954	0.8445	0.607	0.079*	0.503 (6)
H23D	1.5261	0.8136	0.5895	0.079*	0.503 (6)
09	1.6916 (7)	0.8208 (4)	0.6194 (3)	0.0857 (16)	0.497 (6)
Н9	1.7638	0.8234	0.5997	0.129*	0.497 (6)
C23A	1.5605 (19)	0.8446 (11)	0.5544 (13)	0.098 (6)	0.497 (6)
H23A	1.4731	0.8221	0.5723	0.117*	0.497 (6)
H23B	1.5604	0.8013	0.5033	0.117*	0.497 (6)
H22	1.463 (3)	0.965 (2)	0.4963 (16)	0.049 (6)*	

Atomic displacement parameters (Å²)

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{12}	U^{13}	U^{23}
C1	0.093 (2)	0.164 (4)	0.0717 (18)	0.004 (2)	0.0329 (16)	-0.035 (2)
C2	0.0635 (18)	0.261 (7)	0.085 (2)	0.042 (3)	0.0245 (15)	-0.033 (3)
C3	0.276 (8)	0.115 (3)	0.175 (5)	-0.030 (4)	0.169 (6)	0.003 (3)
C4	0.0557 (13)	0.1003 (19)	0.0606 (12)	-0.0033 (13)	0.0302 (10)	-0.0069 (13)
C5	0.0442 (11)	0.0571 (11)	0.0550 (11)	-0.0010 (9)	0.0183 (9)	-0.0010 (9)
C6	0.0458 (10)	0.0551 (11)	0.0486 (10)	0.0055 (8)	0.0178 (8)	0.0013 (8)
C7	0.0820 (17)	0.0593 (13)	0.0591 (13)	0.0168 (11)	0.0233 (11)	0.0013 (10)
C8	0.0456 (10)	0.0767 (14)	0.0569 (11)	0.0053 (10)	0.0219 (9)	0.0097 (10)
С9	0.0413 (10)	0.0877 (16)	0.0662 (13)	-0.0029 (10)	0.0184 (9)	0.0105 (12)
C10	0.0395 (10)	0.0637 (12)	0.0612 (12)	-0.0013 (8)	0.0161 (9)	0.0006 (9)
C11	0.0415 (10)	0.0915 (16)	0.0543 (11)	0.0001 (11)	0.0170 (9)	-0.0042 (12)
C12	0.0825 (19)	0.0899 (19)	0.0678 (15)	0.0146 (15)	0.0079 (13)	0.0065 (14)
C13	0.110 (3)	0.140 (3)	0.0704 (19)	0.028 (2)	0.0102 (18)	0.022 (2)
C14	0.101 (3)	0.198 (6)	0.0604 (19)	0.022 (3)	-0.0009 (17)	0.011 (3)
C15	0.095 (3)	0.193 (5)	0.068 (2)	-0.027 (3)	0.0108 (18)	-0.030 (3)
C16	0.0761 (17)	0.111 (2)	0.0682 (16)	-0.0165 (17)	0.0201 (13)	-0.0161 (16)
C17	0.169 (5)	0.160 (4)	0.110 (3)	0.021 (4)	0.070 (3)	0.015 (3)
C18	0.074 (2)	0.208 (6)	0.135 (3)	0.058 (3)	0.034 (2)	0.003 (3)
C19	0.133 (4)	0.158 (4)	0.166 (5)	-0.002 (3)	0.070 (3)	-0.079 (4)

C20	0.0602 (14)	0.0971 (19)	0.0862 (17)	0.0095 (14)	0.0278 (12)	-0.0111 (16)
C21	0.0461 (12)	0.0767 (14)	0.0642 (13)	0.0000 (11)	0.0136 (10)	0.0018 (12)
C22	0.0494 (12)	0.0747 (15)	0.0557 (11)	-0.0037 (10)	0.0104 (10)	0.0001 (11)
C24	0.0555 (12)	0.0631 (13)	0.0765 (15)	0.0083 (10)	0.0255 (11)	0.0084 (11)
C25	0.0706 (16)	0.101 (2)	0.0744 (16)	-0.0141 (15)	0.0322 (13)	-0.0024 (15)
C26	0.0551 (12)	0.0748 (14)	0.0625 (13)	-0.0146 (11)	0.0143 (10)	0.0055 (12)
C27	0.0446 (11)	0.0815 (15)	0.0633 (12)	-0.0093 (10)	0.0224 (9)	-0.0052 (11)
C28	0.092 (2)	0.0877 (18)	0.0798 (18)	-0.0256 (16)	0.0349 (16)	-0.0187 (15)
C29	0.136 (4)	0.140 (4)	0.086 (2)	-0.055 (3)	0.030 (2)	-0.044 (3)
C30	0.110 (3)	0.220 (6)	0.070 (2)	-0.053 (4)	-0.004 (2)	-0.011 (3)
C31	0.084 (2)	0.148 (4)	0.084 (2)	0.003 (2)	-0.0023 (18)	0.009 (2)
C32	0.0695 (16)	0.0893 (18)	0.0727 (16)	0.0035 (14)	0.0136 (13)	0.0009 (14)
N1	0.0417 (8)	0.0553 (9)	0.0505 (9)	-0.0009 (7)	0.0175 (7)	-0.0005 (7)
N2	0.0429 (9)	0.0648 (11)	0.0635 (10)	-0.0061 (8)	0.0158 (8)	0.0006 (9)
01	0.0443 (7)	0.0907 (11)	0.0575 (8)	-0.0057 (8)	0.0215 (6)	-0.0156 (8)
O2	0.0527 (9)	0.0835 (10)	0.0690 (9)	-0.0209 (8)	0.0235 (7)	-0.0151 (8)
O3	0.0821 (12)	0.0904 (13)	0.0646 (10)	0.0374 (11)	0.0116 (9)	-0.0175 (9)
O4	0.0602 (9)	0.0734 (11)	0.0813 (11)	-0.0052 (8)	0.0163 (8)	0.0284 (9)
05	0.0523 (9)	0.0843 (12)	0.0947 (12)	-0.0036 (8)	0.0283 (8)	-0.0209 (10)
O6	0.0495 (9)	0.1105 (15)	0.0794 (11)	-0.0244 (10)	0.0183 (8)	-0.0133 (11)
07	0.1031 (16)	0.1063 (17)	0.0778 (13)	-0.0053 (13)	0.0128 (12)	0.0208 (12)
O8	0.071 (2)	0.080 (3)	0.095 (3)	-0.0034 (19)	0.016 (2)	-0.026 (2)
C23B	0.086 (7)	0.055 (4)	0.061 (5)	-0.020 (3)	0.027 (5)	-0.006 (3)
09	0.115 (4)	0.069 (2)	0.076 (3)	0.033 (2)	0.031 (3)	0.0125 (19)
C23A	0.097 (10)	0.078 (7)	0.125 (11)	-0.026 (5)	0.042 (8)	-0.027 (6)

Geometric parameters (Å, °)

C1—C4	1.504 (5)	C18—H18A	0.96
C1—H1A	0.96	C18—H18B	0.96
C1—H1B	0.96	C18—H18C	0.96
C1—H1C	0.96	C19—C20	1.512 (6)
C2—C4	1.494 (5)	C19—H19A	0.96
C2—H2A	0.96	C19—H19B	0.96
C2—H2B	0.96	C19—H19C	0.96
C2—H2C	0.96	C20—O5	1.461 (3)
C3—C4	1.481 (6)	C21—O6	1.219 (3)

	0.07	~~~ ~~~	
С3—НЗА	0.96	C21—O5	1.326 (3)
С3—Н3В	0.96	C21—N2	1.347 (3)
С3—Н3С	0.96	C22—N2	1.473 (3)
C4—O1	1.473 (3)	C22—C23A	1.493 (13)
C5—O2	1.211 (3)	C22—C24	1.525 (3)
C5—O1	1.343 (3)	C22—C23B	1.544 (8)
C5—N1	1.352 (3)	С22—Н22	0.97 (3)
C6—N1	1.474 (3)	C24—O7	1.428 (3)
C6—C7	1.513 (3)	C24—C25	1.444 (4)
C6—C8	1.516 (3)	C24—H24	0.98
С6—Н6	0.98	C25—C26	1.579 (4)
C7—O3	1.421 (3)	C25—H25A	0.97
С7—Н7А	0.97	C25—H25B	0.97
С7—Н7В	0.97	C26—N2	1.467 (3)
C8—O4	1.423 (3)	C26—C27	1.497 (3)
C8—C9	1.517 (3)	C26—H26	0.98
C8—H8	0.98	C27—C28	1.377 (4)
C9—C10	1.541 (3)	C27—C32	1.388 (4)
С9—Н9А	0.97	C28—C29	1.391 (6)
С9—Н9В	0.97	C28—H28	0.93
C10—N1	1.472 (3)	C29—C30	1.356 (9)
C10—C11	1.513 (3)	С29—Н29	0.93
С10—Н10	0.98	C30—C31	1.346 (8)
C11—C12	1.361 (5)	С30—Н30	0.93
C11—C16	1.380 (4)	C31—C32	1.383 (5)
C12—C13	1.382 (5)	С31—Н31	0.93
С12—Н12	0.93	С32—Н32	0.93
C13—C14	1.334 (7)	O3—H3	0.82
С13—Н13	0.93	O4—H4	0.82
C14—C15	1.385 (8)	O7—H7	0.82
C14—H14	0.93	O8—C23B	1.432 (12)
C15—C16	1.398 (6)	O8—H8A	0.82
С15—Н15	0.93	C23B—H23C	0.97
C16—H16	0.93	C23B—H23D	0.97
C17—C20	1.503 (7)	09—C23A	1.409 (14)
С17—Н17А	0.96	О9—Н9	0.82
С17—Н17В	0.96	C23A—H23A	0.97

C17—H17C	0.96	C23A—H23B	0.97
C18—C20	1.496 (5)		
C4—C1—H1A	109.5	H18B—C18—H18C	109.5
C4—C1—H1B	109.5	C20—C19—H19A	109.5
H1A—C1—H1B	109.5	C20—C19—H19B	109.5
C4—C1—H1C	109.5	H19A—C19—H19B	109.5
H1A—C1—H1C	109.5	C20—C19—H19C	109.5
H1B—C1—H1C	109.5	H19A—C19—H19C	109.5
С4—С2—Н2А	109.5	H19B—C19—H19C	109.5
C4—C2—H2B	109.5	O5—C20—C18	110.6 (3)
H2A—C2—H2B	109.5	O5—C20—C17	109.1 (3)
C4—C2—H2C	109.5	C18—C20—C17	111.9 (4)
H2A—C2—H2C	109.5	O5—C20—C19	102.2 (3)
H2B—C2—H2C	109.5	C18—C20—C19	113.1 (4)
С4—С3—Н3А	109.5	C17—C20—C19	109.3 (4)
С4—С3—Н3В	109.5	O6—C21—O5	125.4 (2)
НЗА—СЗ—НЗВ	109.5	O6—C21—N2	123.5 (2)
С4—С3—Н3С	109.5	O5—C21—N2	111.0 (2)
НЗА—СЗ—НЗС	109.5	N2—C22—C23A	113.6 (8)
НЗВ—СЗ—НЗС	109.5	N2—C22—C24	103.6 (2)
O1—C4—C3	108.5 (3)	C23A—C22—C24	120.1 (8)
O1—C4—C2	109.8 (2)	N2—C22—C23B	111.1 (5)
C3—C4—C2	115.1 (5)	C23A—C22—C23B	13.5 (12)
O1—C4—C1	102.5 (2)	C24—C22—C23B	109.6 (6)
C3—C4—C1	112.0 (4)	N2—C22—H22	114.5 (14)
C2—C4—C1	108.2 (3)	C23A—C22—H22	89.7 (16)
O2—C5—O1	125.56 (19)	C24—C22—H22	115.6 (14)
O2C5N1	123.49 (19)	C23B—C22—H22	102.5 (16)
01—C5—N1	110.95 (17)	O7—C24—C25	109.6 (2)
N1—C6—C7	111.16 (17)	O7—C24—C22	110.8 (2)
N1-C6-C8	103.21 (17)	C25—C24—C22	105.8 (2)
C7—C6—C8	113.65 (19)	O7—C24—H24	110.2
N1—C6—H6	109.5	C25—C24—H24	110.2
С7—С6—Н6	109.5	C22—C24—H24	110.2
С8—С6—Н6	109.5	C24—C25—C26	106.1 (2)
O3—C7—C6	111.89 (19)	C24—C25—H25A	110.5

O3—C7—H7A	109.2	C26—C25—H25A	110.5
С6—С7—Н7А	109.2	C24—C25—H25B	110.5
O3—C7—H7B	109.2	С26—С25—Н25В	110.5
С6—С7—Н7В	109.2	H25A—C25—H25B	108.7
Н7А—С7—Н7В	107.9	N2-C26-C27	114.83 (19)
O4—C8—C6	107.68 (16)	N2-C26-C25	100.6 (2)
O4—C8—C9	111.6 (2)	C27—C26—C25	109.4 (2)
C6—C8—C9	104.13 (18)	N2—C26—H26	110.6
O4—C8—H8	111.1	C27—C26—H26	110.6
С6—С8—Н8	111.1	С25—С26—Н26	110.6
С9—С8—Н8	111.1	C28—C27—C32	118.4 (3)
C8—C9—C10	104.28 (18)	C28—C27—C26	119.8 (3)
С8—С9—Н9А	110.9	C32—C27—C26	121.6 (2)
С10—С9—Н9А	110.9	C27—C28—C29	120.7 (4)
С8—С9—Н9В	110.9	С27—С28—Н28	119.6
С10—С9—Н9В	110.9	С29—С28—Н28	119.6
Н9А—С9—Н9В	108.9	C30—C29—C28	119.6 (4)
N1-C10-C11	114.43 (19)	С30—С29—Н29	120.2
N1—C10—C9	102.12 (18)	С28—С29—Н29	120.2
С11—С10—С9	112.14 (18)	C31—C30—C29	120.8 (3)
N1-C10-H10	109.3	С31—С30—Н30	119.6
С11—С10—Н10	109.3	С29—С30—Н30	119.6
C9—C10—H10	109.3	C30—C31—C32	120.7 (5)
C12—C11—C16	118.8 (3)	С30—С31—Н31	119.7
C12—C11—C10	122.3 (2)	С32—С31—Н31	119.7
C16—C11—C10	118.7 (3)	C31—C32—C27	119.9 (4)
C11—C12—C13	120.9 (4)	С31—С32—Н32	120
С11—С12—Н12	119.5	С27—С32—Н32	120
С13—С12—Н12	119.5	C5—N1—C10	124.16 (17)
C14—C13—C12	121.3 (5)	C5—N1—C6	118.84 (17)
C14—C13—H13	119.4	C10—N1—C6	113.01 (16)
С12—С13—Н13	119.4	C21—N2—C26	124.6 (2)
C13—C14—C15	119.3 (4)	C21—N2—C22	119.86 (19)
C13—C14—H14	120.4	C26—N2—C22	113.14 (18)
C15—C14—H14	120.4	C5—O1—C4	121.98 (18)
C14—C15—C16	120.0 (4)	С7—О3—Н3	109.5
C14—C15—H15	120	C8—O4—H4	109.5

C16—C15—H15	120	C21—O5—C20	121.9 (2)
C11—C16—C15	119.7 (4)	С24—О7—Н7	109.5
C11—C16—H16	120.2	O8—C23B—C22	115.7 (7)
C15—C16—H16	120.2	O8—C23B—H23C	108.4
С20—С17—Н17А	109.5	С22—С23В—Н23С	108.4
С20—С17—Н17В	109.5	O8—C23B—H23D	108.4
H17A—C17—H17B	109.5	C22—C23B—H23D	108.4
С20—С17—Н17С	109.5	H23C—C23B—H23D	107.4
H17A—C17—H17C	109.5	С23А—О9—Н9	109.5
H17B—C17—H17C	109.5	O9—C23A—C22	106.8 (11)
C20—C18—H18A	109.5	O9—C23A—H23A	110.4
C20—C18—H18B	109.5	С22—С23А—Н23А	110.4
H18A—C18—H18B	109.5	O9—C23A—H23B	110.4
C20—C18—H18C	109.5	С22—С23А—Н23В	110.4
H18A—C18—H18C	109.5	H23A—C23A—H23B	108.6

Hydrogen-bond geometry (Å, °)

D—H···A	<i>D</i> —Н	$H \cdots A$	$D \cdots A$	D—H···A
O3—H3…O6 ⁱ	0.82	1.88	2.689 (3)	167
O4—H4····O3 ⁱⁱ	0.82	1.85	2.672 (2)	176
O7—H7⋯O2 ⁱⁱⁱ	0.82	2.27	2.879 (3)	132

Symmetry codes: (i) -*x*+3, *y*-1/2, -*z*+1; (ii) -*x*+4, *y*+1/2, -*z*+1; (iii) -*x*+3, *y*+1/2, -*z*+1.