

Universidade Estadual de Campinas

Instituto de Química

SÍNTESE DIASTEREOSSELETIVA DE α -BROMO- β -
HIDRÓXICETONAS E DERIVADOS NITROGENADOS

Aluno: Nei Marcos Castro Grimaldi

Tese de Mestrado

Orientador: Prof. Dr. ^{R.}Ronaldo A. Pilli

Campinas, 1992

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

Este exemplar corresponde a redação final da tese defendida por Nei Marcos Castro Grimaldi e aprovado pela comissão julgadora no dia 17 de dezembro de 1992.

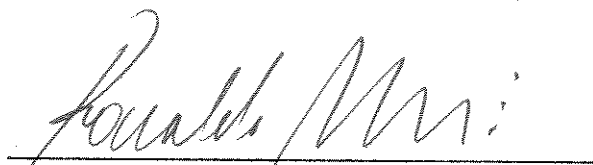
Comissão Julgadora composta pelos seguintes Professores Doutores::

Presidente : Ronaldo A. Pilli

Membros : Vera Lucia Pardini (USP-SP)

: Lucia Helena Brito Baptistella

Suplente : José Augusto Rosário Rodrigues

A handwritten signature in cursive script, reading "Ronaldo A. Pilli", is written over a horizontal line.

Prof. Dr. Ronaldo A. Pilli

Breve Curriculum Vitae do Aluno

1-Dados Pessoais:

Nome : Nei Marcos Castro Grimaldi
Naturalidade : Rio de Janeiro
Nascimento : 07/06/64

2-Formação Acadêmica

2.1 Curso Secundário: 1a. e 2a. série - EEJB de Oliveira - Carangola - MG - 1979/1980 - Curso de Contabilidade
- 3a. série - Colégio Universitário - Universidade Federal de Viçosa - 1981 - Colegial Integrado

2.2 Curso Superior: Universidade Estadual de Campinas - 1982/1985
- Bacharelado em Química

2.3 Pós Graduação: Tese de Mestrado A parte experimental foi desenvolvida no período de 3/1987 a 3/1990 e defendida em 17/12/1992.

3- Atividades Extracurriculares: (UNICAMP)

-Síntese e caracterização de complexos organometálicos 03/1983 a 07/1983 - Prof. Yoshitaka Gushiken (Depto. de Química Inorgânica)

-Estudo Viscosimétrico da fotodegradação de polibutadieno em solução - 08/1983 a 06/1984 - Prof. Marco Aurélio de Paoli (Depto. de Química Inorgânica)

-Isolamento de produtos naturais de plantas nativas brasileiras -
01/1985 à 06/1985 - Prof. Lauro E. S. Barata (Dpto. de Química
Orgânica)

4 Formação Profissional

4.1-Estágio no Laboratório Central das Indústrias Rhodia
S.A.(Usina de Paulínia) Período: 06/12/1983 a 11/02/1984

4.2-Contratado como Trainee, no Centro de Desenvolvimento da
divisão Lever, Indústrias Gessy Lever, Anastácio, São Paulo
Período: 02/86 a 03/87

4.3 Contratado como Químico no Centro de P&D da Hoechst do Brasil
em Suzano - SP - Período: 03/90 a 11/91

4.4 Contratado como Químico no Centro Tecnológico da Resana S.A.
Mogi das Cruzes - Período: 05/92 a 08/92 -

5- Publicação:

Molecular and Crystal Structure of 2-Bromo-1-Hydroxy-1-Phenyl-
4,4-Dimethyl-3-Pentanona, J. Braz. Chem. Soc., 59, 1, 1990

6-Participação em congressos:

-Participação na 40a. Reunião Anual da SBPC com o trabalho:
Síntese estereoseletiva de α -Bromo- β -hidróxicetonas.

-Participação na 41a. Reunião Anual da SBPC com o trabalho:
Síntese estereoseletiva α -amido- β -hidróxicetonas.

Agradeço a Deus pela vida, ao Cristo pela lição e a todos os irmãos e irmãs da caminhada.

Resumo

A diastereosseletividade das condensações aldólicas de enolatos pré-formados de lítio de bromo-pinacolona, bromo acetofenona e bromo propionato de BHT com diferentes aldeídos, foi estudada.

Apenas o emprego da bromopinacolona se mostrou viável nas condições de condensação, apresentando alta diastereosseletividade syn e razoáveis rendimentos.

A conversão dos bromo aldóis a sistemas nitrogenados correspondentes foi conseguida pela acetilação, seguida de substituição nucleofílica do bromo por azida, gerando uma α -azida- β -acetóxicetona com estereoquímica relativa anti.

Após hidrogenação catalítica do grupamento azida, observou-se migração do grupo acetil, formando um sistema α -amido- β -hidróxicetona, em bons rendimentos.

Explorou-se também as reações de Baeyer-Villiger nos aldóis obtidos, como rota de preparação dos ésteres tert-butílicos correspondentes, sem resultados satisfatórios.

ÍNDICE:

I-Introdução:	
Ia-Considerações Gerais:.....	03
Ib-Condensação Aldólica:.....	04
Ic-Seletividade:.....	05
Id-Modelos de Estado de Transição para a Condensação Aldólica	
	08
Ie-Enolatos:.....	11
If- α -Bromo-cetonas:.....	17
Ig- β -Hidróxi-cetonas:.....	18
II-Objetivos:.....	21
III-Discussão:	
IIIa-Condensações com Bromo Pinacolona:.....	22
IIIb-Conversão dos Bromo Aldóis aos Epóxidos:.....	31
IIIc-Análise de Raio-X:.....	33
IIId-Condensações com Bromo Acetofenona:.....	34
IIIe-Condensações com Bromo Acetato de BHT:.....	36
IIIf-Azido Aldóis:.....	39
IIIg-Reações de Baeyer-Villiger:.....	50
IV-Conclusão:.....	52
V-Bibliografia:.....	54
VI-Parte Experimental:	
VIa-Introdução:.....	61
VIb-Procedimentos:.....	62
VIc: Espectros:.....	82

Abreviações

LDA-Diisopropilamideto de Lítio

THF-Tetrahidrofurano

DMP-2,6-dimetoxifenol

BHT-2,6-di-t-butil-4-metilfenol

LHMDS-Hexametildisililazida de Lítio

LTMPA-2,2,6,6-Tetrametilpiperidida de Lítio

TMS-Tetrametilsilano

DMAP-4-N,N-Dimetilaminopiridina

EE-Éter Etil Vinílico

PPTS-p-Tolueno Sulfonato de Piridinium

MCPBA-Ácido m-Cloro Perbenzóico

¹H-RMN-Ressonância Magnética Nuclear de Próton

¹³C-RMN-Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13

IV-Infra Vermelho

EM-Espectro de Massa

δ-Deslocamento Químico (ppm)

J-Constante de Acoplamento (Hz)

TA-Temperatura Ambiente

Bn-Grupo Benzil

I-Introdução:

Ia-Considerações Gerais:

A Síntese Orgânica, na busca de soluções para muitos problemas, caminha no aprimoramento de reações regio e estereosseletivas, rápidas, eficientes e em condições brandas.

O controle estereoquímico associado a uma reação, que até a década de 50 parecia quase insolúvel, hoje encontra-se solucionado para várias classes de reações.

O conceito de assimetria de uma reação pode ser entendido em dois níveis, a saber: a diastereosseletividade e a enancioseletividade.

O primeiro é mais geral, trata da relação entre o arranjo espacial de um centro assimétrico de uma molécula e outros centros assimétricos presentes na mesma. Relação essa que se torna exponencialmente complexa com o aumento do número de centros assimétricos (quirais).

O segundo nível, mais específico, considera o princípio da enantiomeria, onde o arranjo espacial de um centro quiral é tratado de forma absoluta, independente dos demais.

Para muitas finalidades práticas o controle da diastereosseletividade de uma reação é suficiente, mas para outras aplicações, tais como a síntese de compostos que atuam em sistemas vivos, o controle eficiente da estereoquímica absoluta é fundamental, já que a ação de um enantiômero pode ser diversa do seu antípoda.

Ib-Condensação Aldólica:

Em nosso trabalho estivemos preocupados com o nível de diastereosseletividade da condensação aldólica, uma reação praticamente redescoberta nas últimas décadas como ferramenta para a formação de ligações carbono-carbono com utilíssimas variantes estereoseletivas,^(1a,1b) consistindo em três etapas: enolização do composto carbonílico correspondente (cetona, éster, aldeído, etc) condensação com aldeídos, cetonas, etc e transferência de próton. Uma condensação aldólica consiste na adição de um carbono nucleofílico à uma carbonila de aldeído ou cetona, podendo ser catalisada por ácido ou base. O aldol formado pode sofrer posteriormente uma desidratação gerando um composto carbonílico alfa-beta insaturado, reação favorecida termodinamicamente. (Figura 1)

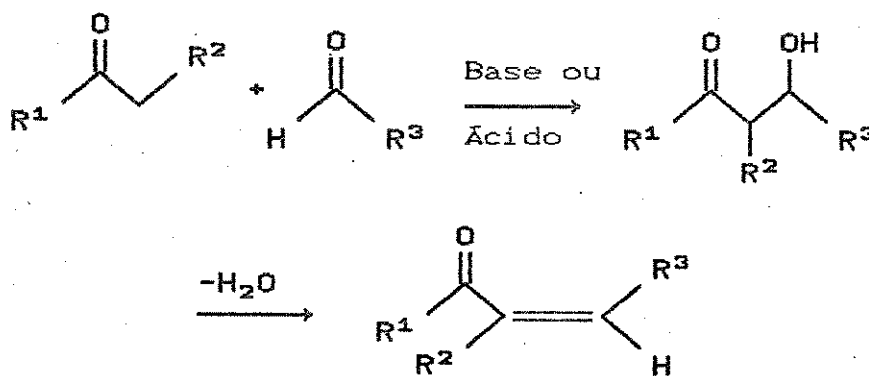


Figura 1

A autocondensação de aldeídos ou de cetonas é favorável na medida em que não forma misturas, enquanto na reação entre dois aldeídos

diferentes, quatro produtos podem ser formados ou oito, se forem considerados os produtos de desidratação.⁽⁴⁾

O equilíbrio na auto condensação de cetonas está deslocado para os reagentes e portanto só é feito quando é possível remover o produto ao longo da reação.⁽⁴⁾

Até a década de 50, a condensação usando aldeídos com hidrogénios ácidos na posição (α) alfa à carbonila, era inviável pela formação de misturas, o que foi contornado com a preparação do enolato anterior à adição do aldeído.

O enolato por sua vez, pode ser usado como o enolato metálico ou um derivado, como por exemplo, siliil enol éteres,^(1c,1d) enol acetatos e enol boronatos,^(15,15a) exigindo cada qual condições específicas de preparação e condensação.

Ic-Seletividade:

A reação entre um enolato com faces homotópicas (sem possibilidades de gerar um centro assimétrico) e um aldeído ou cetona com faces proquirais (capaz de gerar um centro assimétrico), forma apenas um par de aldóis enantioméricos, mas se o enolato possuir também faces proquirais formam-se dois centros assimétricos dando origem a quatro possíveis estereoisômeros, um par de enantiômeros com estereoquímica relativa syn e outro par de enantiômeros com estereoquímica relativa anti.⁽⁴⁾ (Figura 2)

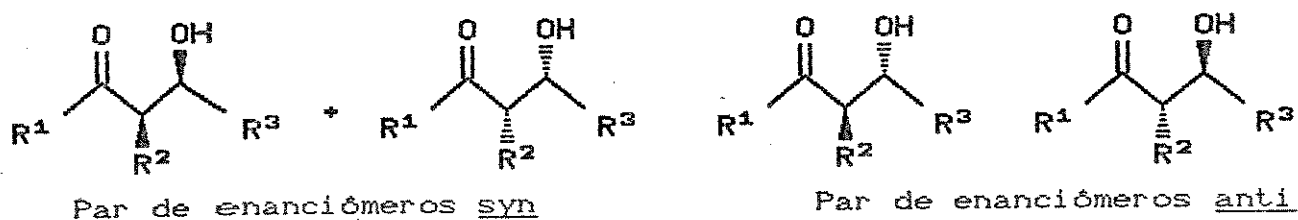


Figura 2

A reação que favorece um dos diastereoisômeros é classificada como diastereosseletiva, e quando se usam enolatos ou aldeídos quirais, poderá se chamar enanciosseletiva caso favoreça um dos enantiômeros.

As evidências experimentais indicam que a geometria do enolato Z ou E e o impedimento estérico causado pelo grupo ligado à carbonila do aldeído determinam a relação syn:anti.

A geometria do enolato é definida, levando-se em conta a relação entre o grupo ligado ao carbono alfa à carbonila e o oxigênio ligado ao cátion, sendo de geometria Z quando ambos estiverem do mesmo lado da dupla e E quando em lados opostos. (Figura 3)

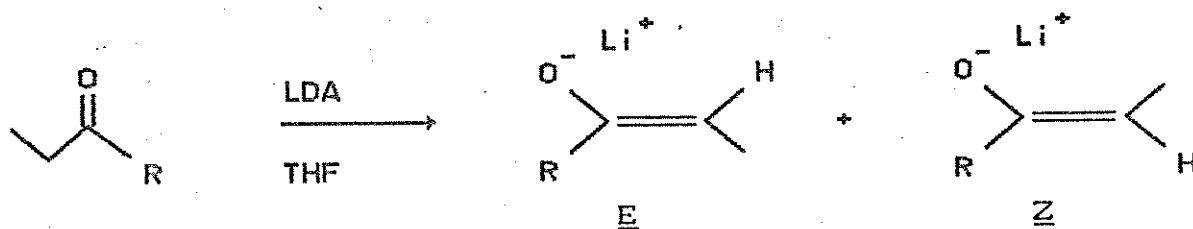


Figura 3

J. E. Dubois e col.,⁽²⁾ observaram que na condensação de enolatos de etil t-butil-cetona com geometria Z, isola-se majoritariamente aldóis syn enquanto a condensação com enolatos de ciclo pentanona, E por razões geométricas, favorece a formação de aldóis anti.

Estas observações foram consideradas como uma regra: enolato E ---> aldol anti e enolato Z ---> aldol syn.

Mais tarde o próprio Dubois⁽³⁾ encontrou exceções à regra, quando fez condensações entre enolatos de 3-pentanona e aldeído piválico, isolando o aldol syn na reação com enolatos Z, o mesmo não ocorrendo com o enolato E que não mostrou diastereosseletividade.

(Figura 4)

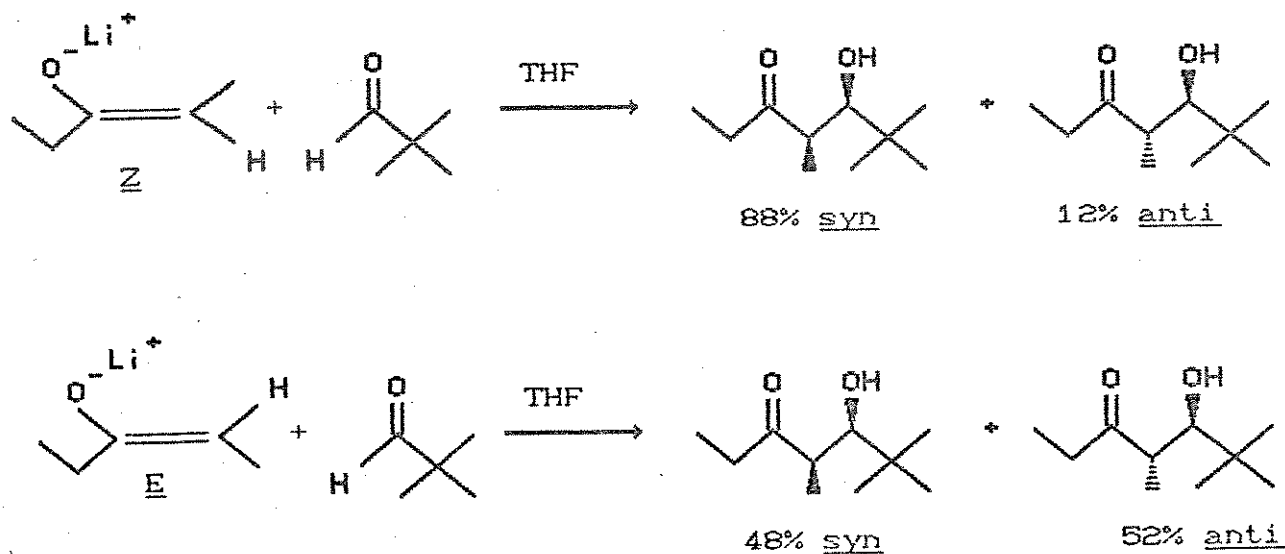


Figura 4

Além disso, a excelente diastereosseletividade syn, >95%, na condensação da etil-tbutil-cetona com benzaldeído,⁽³⁾ cai para 62% na troca do grupo tbutil pelo grupo OMe do propionato de metila e finalmente desaparece com o uso do enolato do propionaldeído.⁽⁴⁾ (Figura 5, Tabela 1)

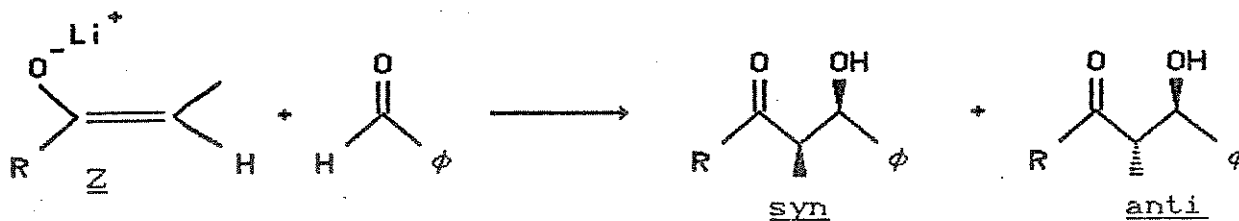


Figura 5

Tabela 1

R	<u>syn</u>	<u>anti</u>
tBu	>95	
iPr	90	: 10
ϕ	88	: 12
OMe	62	: 38
H	50	: 50

Estes resultados mostram a importância do impedimento estérico do grupamento geminal ao Oxigênio do enolato (O^-) na seletividade syn: anti.

Id-Modelos de Estado de Transição para a Condensação Aldólica:

Estas observações podem ser entendidas se for considerada a ocorrência de um estado de transição de 6 centros, proposto em 1957 por Zimmerman-Traxler para a condensação de Ivanov entre o ácido fenil acético e benzaldeído.⁽⁶⁾ (Figura 6)

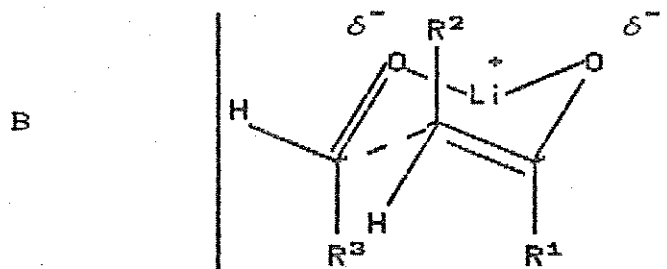
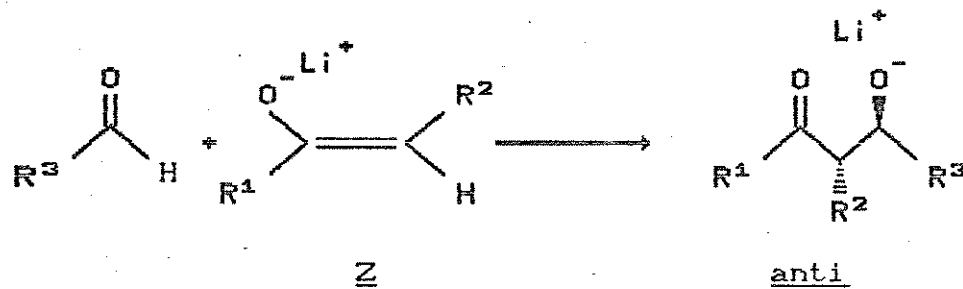
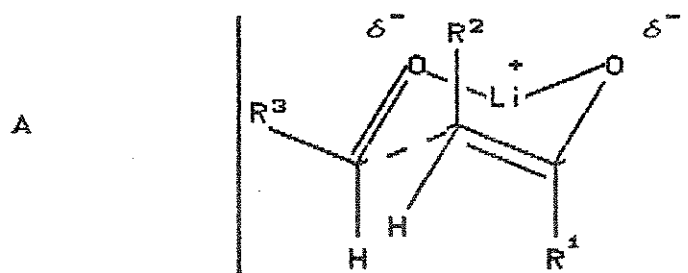
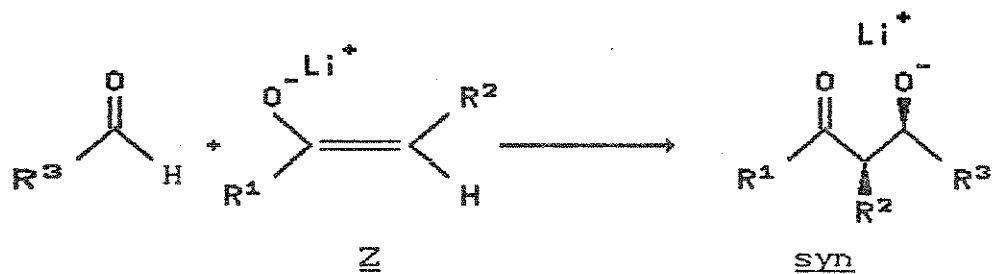


Figura 6

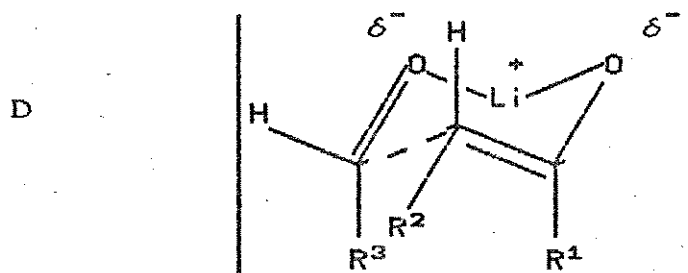
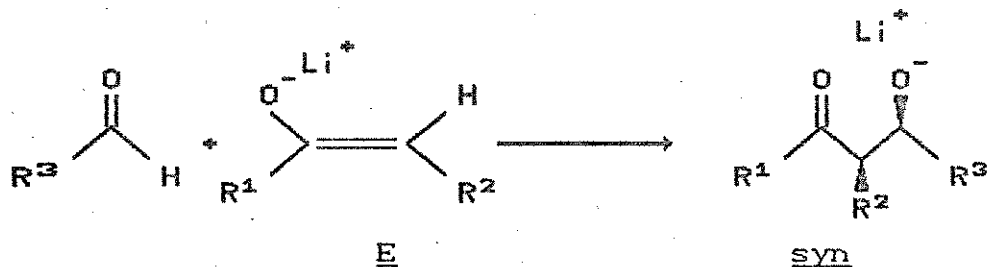
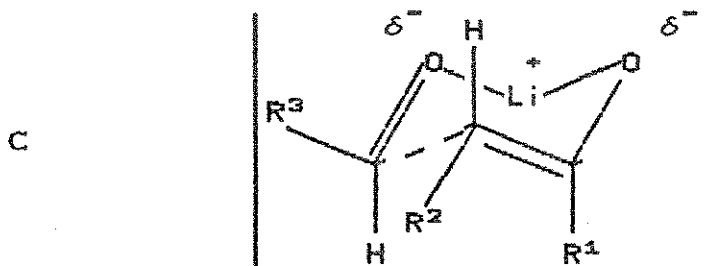
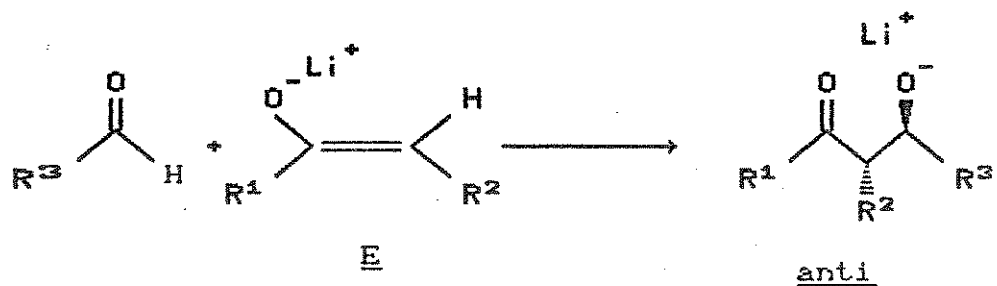


Figura 6

Pode-se notar que quanto maior o impedimento estérico do grupo R_1 , maior será a interação com o grupo R_3 do aldeído nos estados de transição B e D, mantendo-o numa posição pseudo equatorial e consequentemente favorecendo o aldol syn quando o enolato for Z.

Com a diminuição do volume do grupo R_1 ocorre uma queda na diastereosseletividade, no entanto este modelo não explica a maior seletividade de enolatos \underline{Z} em relação a seu isômero \underline{E} .

Fellman e Dubois,⁽⁷⁾ sugerem uma distorção no estado de transição para explicar estas diferenças. Em uma projeção de Newman ao longo da ligação que se forma na qual as duplas ligações da carbonila e do enolato estão aproximadamente perpendiculares, as duas interações estéricas que devem ser consideradas são $R_1:R_3$ e $R_2:R_3$. A primeira ($R_1:R_3$), é importante para os enolatos \underline{Z} e \underline{E} e favorece os estados de transição (a) e (c) respectivamente. A última interação é mais importante para enolatos \underline{E} do que enolatos \underline{Z} desestabilizando o estado de transição (c) e reduzindo a seletividade a menos que R_1 seja muito volumoso. (Figura 7)

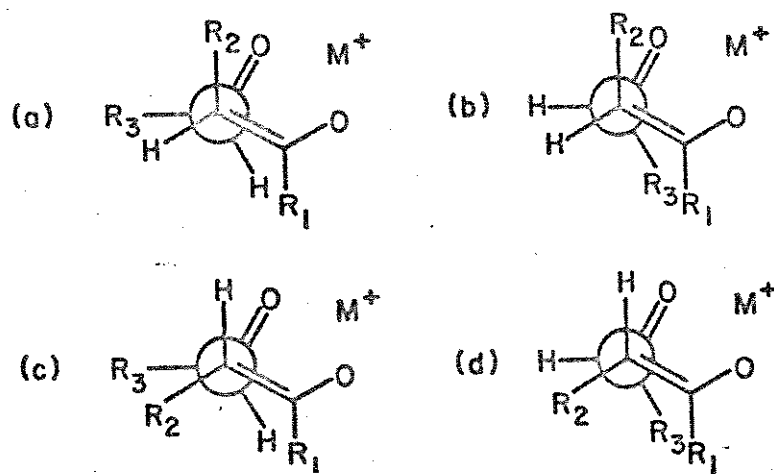


Figura 7

Ie-Enolatos:

Para que as considerações feitas anteriormente possam ser usadas na prática para a obtenção de produtos com estereoquímica desejada é preciso conhecer os meios de controle da geometria do enolato.

Antes devemos considerar que uma cetona com hidrogênios alfa-alfa' enolizáveis pode, em princípio, gerar dois enolatos regioisoméricos em condições cinéticas ou termodinâmicas.

O primeiro é, em geral, preparado pela adição lenta de uma cetona à uma base forte em excesso, estericamente impedida, a baixas temperaturas, em solvente aprótico e portanto em condições que impeçam o equilíbrio.

Por outro lado as condições termodinâmicas são geralmente obtidas à temperatura ambiente ou em refluxo com solventes próticos, favorecendo o enolato mais estável, frequentemente o mais substituído ou o mais conjugado.

Determinadas as condições ideais para a regiosseletividade desejada, resta o controle da geometria, que neste caso também é influenciada pela temperatura, solvente, base e impedimento estérico do substituinte ligado à carbonila como na tabela abaixo: ⁽⁵⁾

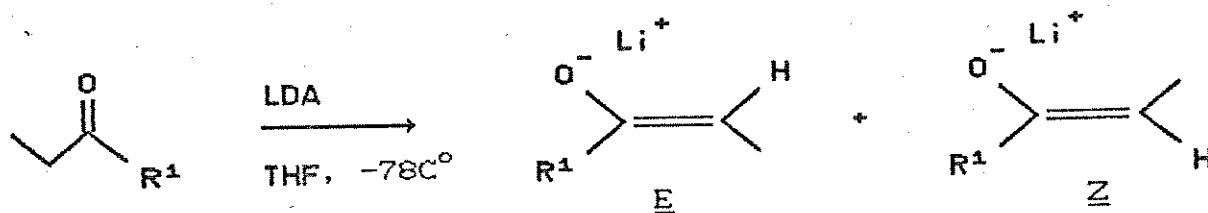
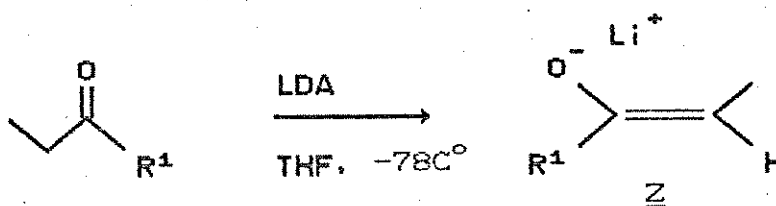
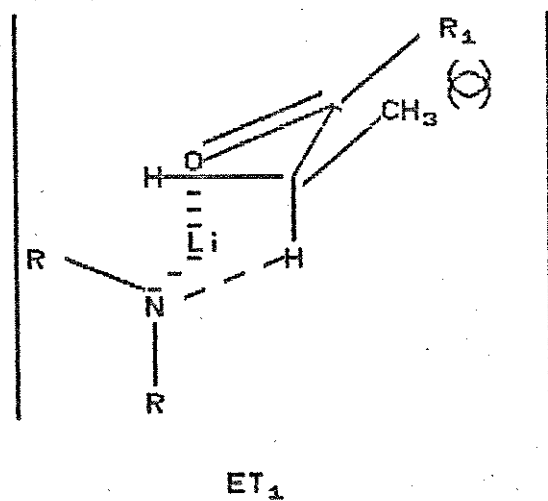
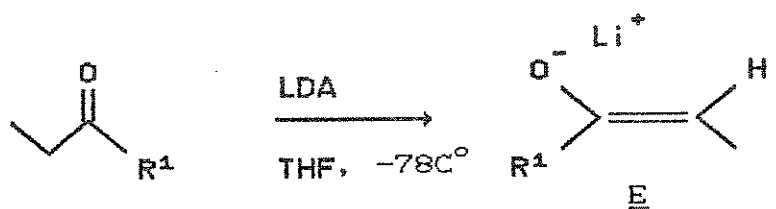


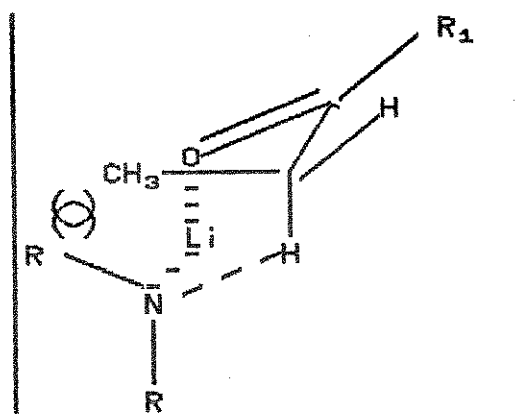
Figura 8

Tabela 2

R ₁	-OMe	-OtBu	-Et	-iPr	-tBu	-Ph	-NH ₂
E%	95	95	77	40	0	0	0
Z%	5	5	23	60	100	100	100

Como pode ser visto pela tabela, o aumento no impedimento estérico do substituinte favorece a formação dos enolatos de geometria Z. Um modelo de estado de transição para estas observações, está descrito abaixo. (Figura 9)





ET₂

Figura 9⁽⁵⁾

Ésteres dão majoritariamente enolatos de geometria E, quando desprotonados por LDA independente da natureza do grupamento RO-, no entanto mostram muito baixa ou quase nenhuma seletividade syn:anti, com exceção de propionatos de DMP (2,6-dimetoxifenol) e (BHT) 2,6-di-t-butil-4-metilfenol, os quais mostram excelente diastereoseletividade anti.⁽⁵⁾

Quando R₁ é pequeno, o estado de transição ET₁ torna-se mais estável do que ET₂ onde ainda permanece o impedimento estérico entre a metila e o grupo isopropil do amideto, por outro lado o aumento de R₁ desestabiliza ET₁, favorecendo enolatos Z.

A base usada também é outro fator importante no controle da geometria de enolatos. O LHMDS⁽⁶⁾ por exemplo, com uma ligação N-Si maior do que N-C e portanto com o grupo -Si(CH₃)₃ mais distante, minimiza a interação repulsiva de ET₂ e favorece enolatos Z. (Figura 9 e 10)

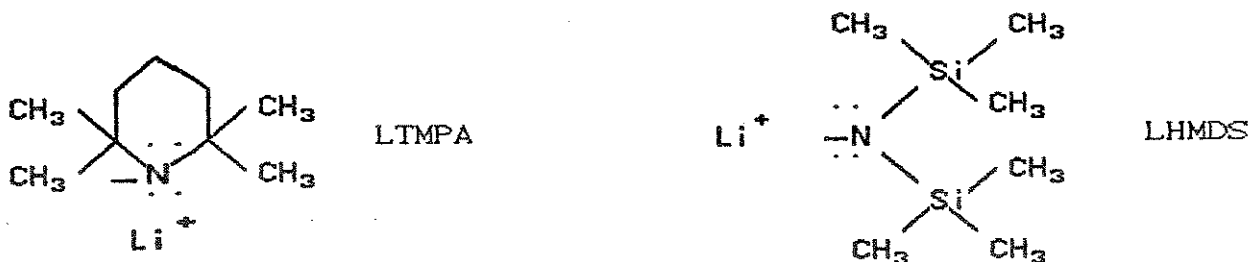


Figura 10

O uso de LTMPA⁽⁹⁾ por outro lado favorece a formação de enolatos E pelo aumento do impedimento estérico em ET_2 (Figura 8). A rigor o modelo de estado de transição de 6 centros (Zimmerman Traxler) é parte de um sistema mais complexo de agregados moleculares. Nesse sentido já existem estudos que comprovam a associação de enolatos metálicos em solução através de medidas de propriedades coligativas.⁽¹⁰⁾

Estudos de Raio-X,⁽¹¹⁾ mostraram que enolatos de lítio de pinacolona existem como agregados tetraméricos no estado sólido e provavelmente estas espécies também existam em solução influenciando na reatividade e diastereosseletividade das reações em que participam.^(45,46)

Outros metais além do lítio podem ser usados como contra íons, dentre os quais podemos citar Estanho II,^(12,12a) Estanho IV,⁽¹³⁾ Zinco,⁽¹⁴⁾ Boro,^(15,15a) e Zircônio.⁽¹⁶⁾

Os enolatos de Boro se destacam pela sua alta diastereosseletividade e podem ser preparados pela adição da base de Hunig ($(iPr)_2NEt$) à uma solução da cetona em cloreto de metileno, seguida de um dialquilboro trifluorometano sulfonato. A ligação do Boro ao oxigênio da cetona aumenta a acidez do hidrogênio alfa permitindo a enolização com uma amina terciária,

gerando o boro enolato.

A condensação de boro enolatos com aldeídos mostra alta diastereosseletividade que é justificada pela formação de um estado de transição mais compacto do que com outros metais devido ao menor comprimento da ligação B-O. (Figura 11)

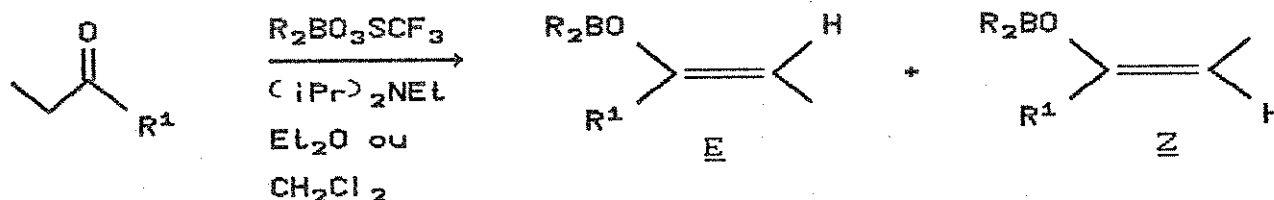


Figura 11

Na tabela 3 pode ser visto os valores do comprimento da ligação de diferentes metais com oxigênio.

Tabela 3

Metal	Comprimento da ligação (Å)
B	1,36 - 1,47
Li	1,92 - 2,00
Mg	2,01 - 2,13
Zn	1,92 - 2,16
Al	1,92
Ti	1,62 - 1,73
Zr	2,15

Enolatos de Zinco II e Estanho IV, podem ser obtidos pela adição de solução etérea de $ZnCl_2$ ou $Sn(nBu)_3Cl$, respectivamente à soluções

de enolatos de lítio a -78°C e aquecendo a -20°C .

O uso de diferentes cátions mostra inúmeras particularidades, a exemplo de enolatos de Zinco que na condensação com alguns aldeídos mostram aumento na diastereosseletividade quando usado em quantidades menores que um equivalente de cetona. Talvez o zinco seja capaz de se ligar a duas moléculas de enolato produzindo um estado de transição mais tensionado.⁽¹⁴⁾

Os enolatos de estanho também mostram variações na diastereosseletividade conforme o método adotado em sua preparação.⁽¹⁷⁾

Alcóxidos de Ítrio (Y) e Lantânio (La), encontram aplicação como catalisadores de condensações aldólicas entre α -cloro-cetonas e benzaldeído.⁽¹⁸⁾

Os enolatos Lítio assumem portanto um importante papel não só pelo seu uso direto em condensações, como também como precursores para enolatos de outros metais via reações de transmetalização.

If- α -Bromo Cetonas:

Dentre os possíveis substratos enolizáveis, as cetonas e ésteres com heteroátomos no carbono alfa, têm despertado muito interesse pelas possibilidades que oferecem na obtenção de aldóis com maior grau de funcionalização.

Nesta linha de trabalho podem ser citados os trabalhos com amino cetonas,⁽¹⁸⁾ amino ésteres,⁽¹⁹⁾ alcóxi ésteres,⁽²⁰⁾ bromo ésteres,⁽²¹⁾ e bromo cetonas.⁽²²⁾

As bromo cetonas se destacam pela grande versatilidade que

apresentam, como por exemplo, na preparação de enolatos de Magnésio⁽⁴⁾ (Grignard) e Zinco⁽²³⁾ (Reformatsky).

Os enolatos de Mg são preparados pela reação direta com Mg metálico em éter seco. (Figura 12)

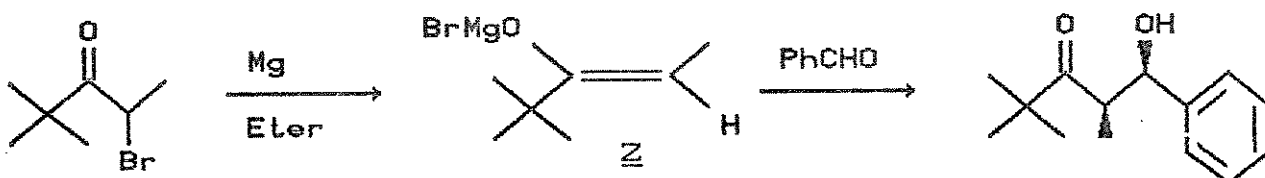


Figura 12

Na reação de Reformatsky, emprega-se zinco metálico ou reagentes alquil zinco.⁽²³⁾ (Figura 13)

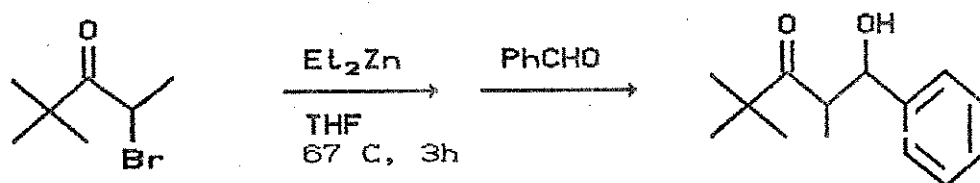


Figura 13

Esses dois métodos no entanto não aproveitam a reatividade do Bromo em substituições nucleofílicas no produto de condensação aldólica.

Mukayama e col.⁽²⁴⁾ também utilizaram bromo cetonas na preparação de enolatos de Sn e sua condensação com aldeídos, isolando α,β -epóxi-cetonas.

O enolato é gerado pela adição de triflato estano a cetona na presença de uma amina terciária e posterior adição do aldeído,

análogo às condensações usando enolatos de Boro.

O produto da condensação do enolato com aldeído reagiu, sem prévia purificação, com Na_2CO_3 , isolando as respectivas α, β -epóxi-cetonas. (Figura 14)

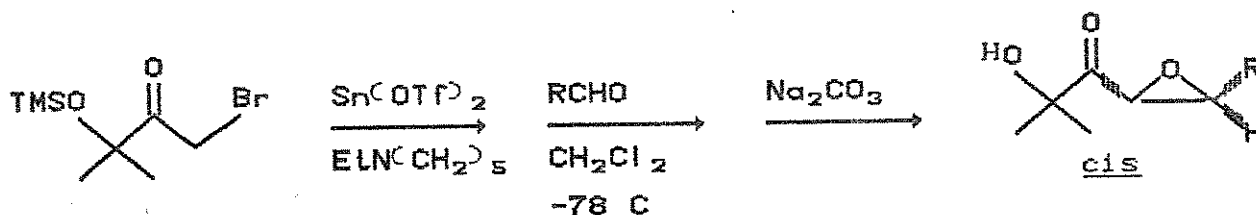


Figura 14

Ig-Sistemas β -hidróxi-carbonílicos:

Sistemas como esse, servem como intermediários na síntese de amino ácidos β -hidroxilados, os quais têm sido o objetivo de muitos grupos de síntese pela atividade biológica demonstrada por alguns deles, isoladamente ou na composição de estruturas maiores, biologicamente ativas. A exemplo do trabalho de Evans⁽²⁵⁾ na síntese do lipopeptídeo Echinocandín D, uma substância com alta atividade antifúngica.

Neste trabalho, foram sintetizados dois α -amino- β -hidróxi-ácidos incomuns, a hidróxi-homo-tirosina (Hht) e a hidróxi-metil-prolina (Hmp). (Figura 15)

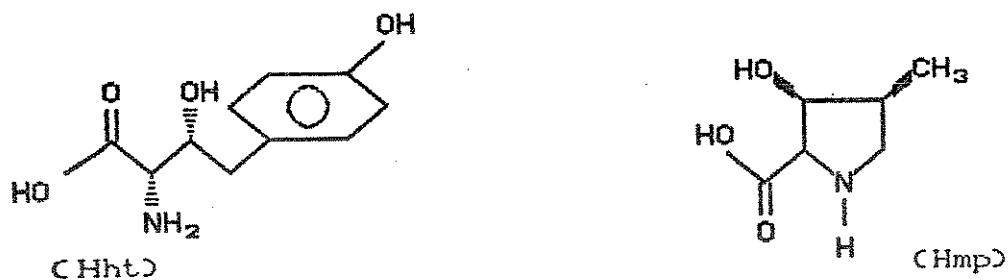


Figura 15

A unidade Hmp foi obtida através da condensação aldólica de boro enolatos de bromo acetil oxazolidinona com metacroleína, onde o grupo amina foi introduzido por um deslocamento nucleofílico do bromo com azida de sódio, seguida de outras etapas. (Figura 16)

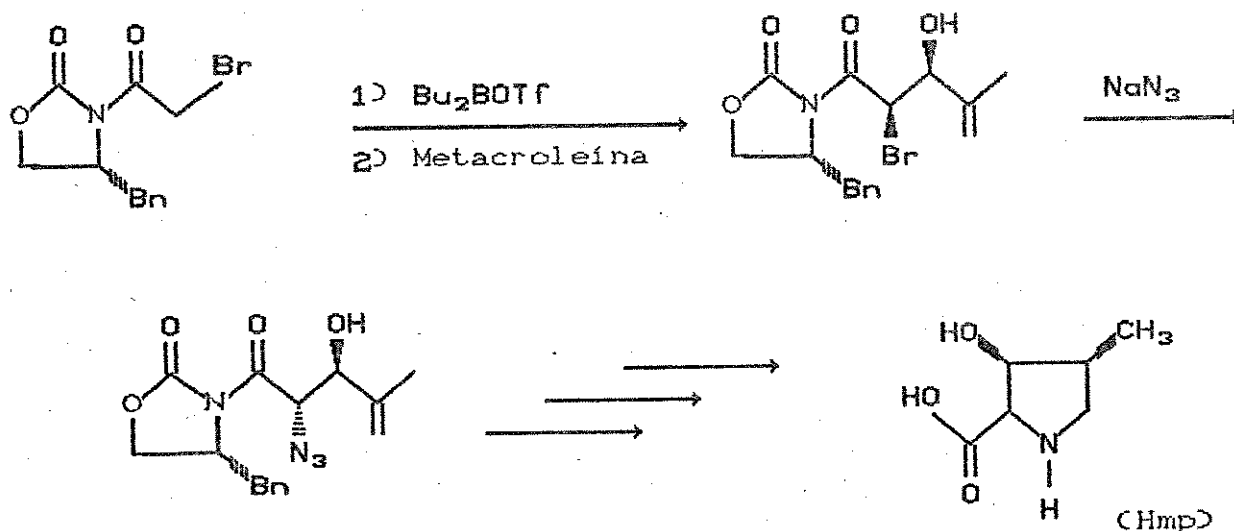


Figura 16

Na síntese, a oxazolidinona, participa como indutor quiral controlando a estereoquímica absoluta dos centros assimétricos formados.

Muitos outros exemplos poderiam ser citados, como os trabalhos de Rapoport,⁽²⁶⁾ Seebach,⁽²⁷⁾ Gardner⁽²⁸⁾ e Guindon⁽⁴⁷⁾ para

exemplificar a importância dos estudos de síntese e reatividade de sistemas α -bromo- β -hidróxi-carbônicos.

II-Objetivo:

Até o início deste trabalho, apenas enolatos de Sn(II), derivados de α -bromocetonas haviam sido empregados com sucesso na preparação de compostos α -bromo- β -hidróxi-carbonílicos.

Em razão da disponibilidade e facilidade de manipulação de enolatos de lítio, nossos objetivos foram:

- verificar a viabilidade de utilização de enolatos de lítio de α -bromocetonas em reações com aldeídos,
- determinar a diastereoseletividade simples (syn vs. anti) destas reações bem como seu alcance e limitações,
- estudar a conversão dos mesmos nos sistemas nitrogenados correspondentes,
- estudar a reação de Baeyer-Viliger nos produtos de condensação para conversão de cetonas em ésteres.

III- Resultados e Discussão:

III.a - Condensações com Bromo Pinacolona:

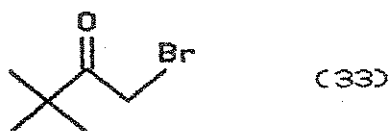


Figura 17

Iniciamos nossos estudos de condensação com enolatos de lítio pré-formados de Bromo Pinacolona por duas razões:

-grande impedimento estérico exercido pelo grupo t-butila, favorecendo a formação de enolatos de geometria Z e consequentemente a formação de aldóis syn⁽⁹⁾

-em reações de Bayer-Villiger o grupo terc-butila apresenta tendência migratória acentuada gerando o éster de terc-butila.^(4,92)

A bromo pinacolona foi preparada pela bromação direta da pinacolona, com Br₂ em CCl₄.

As primeiras gotas de Bromo dissolvem formando uma solução vermelha que após alguns minutos começa a descolorir indicando andamento da reação.

Com o avanço da reação há formação de HBr que funciona como catalisador ácido aumentando a concentração da forma enólica e fazendo desaparecer rapidamente a cor vermelha, indicando o rápido consumo de Br₂.

A adição deve ser lenta evitando altas concentrações de Br₂

durante a reação o que favoreceria a formação de produto dibromado.

Ao final da reação, é adicionado tiosulfato de sódio ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$) para reduzir o Bromo restante destilando o produto a pressão reduzida com 68% de rendimento. Posteriormente repetimos o procedimento eliminando o $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ e apenas aquecendo lentamente a reação à pressão ambiente para remoção de HBr e posterior destilação do produto em sistema Kugelrohr elevando o rendimento a 74%.

A formação da Bromo pinacolona é comprovada pelo espectro de H^1 -RMN onde se vê um singlete a δ 4,1 ppm e outro em campo alto (1,2 ppm, terc-butila) numa relação de área de 1:4,5 respectivamente. Com a bromo pinacolona descrita, preparamos o enolato de lítio correspondente utilizando LHMS como base estericamente impedida ao invés de LDA.

A escolha foi feita com base no trabalho de Kowalski e col,⁽⁹⁹⁾ onde isolaram cetonas reduzidas quando tentaram enolizar α -halo-cetonas usando LDA a -78°C , largamente usado em condensações aldólicas.

Comprovaram que o LDA, participa como agente redutor, pelo isolamento da forma oxidada, a respectiva isopropilimina da acetona. (Figura 18)

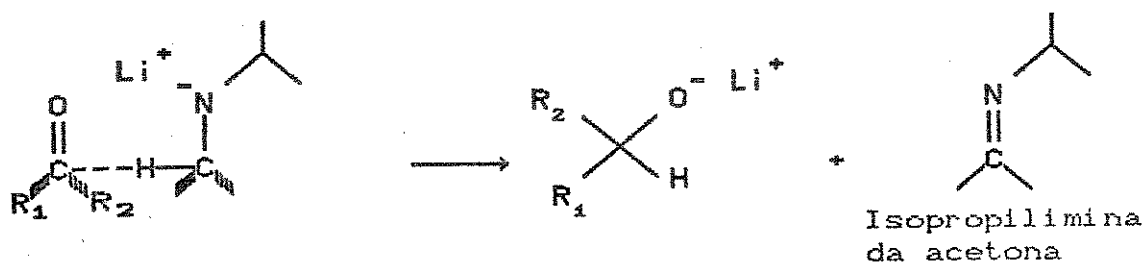
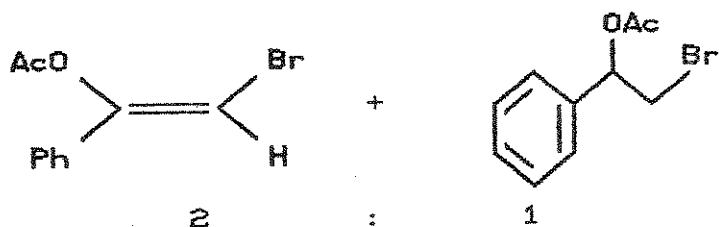
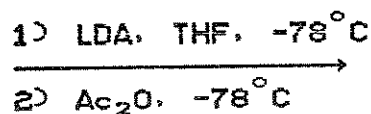
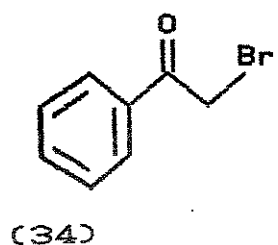


Figura 18

Baseado neste mecanismo, o uso de bases sem hidrogênio alfa-nitrogênio, não deveria permitir tais reações, o que ocorre com o uso de 2,2,6,6-tetrametilpiperidida de lítio e hexametildisilazida de lítio.⁽³³⁾

O enolato de lítio pré-formado da Bromo pinacolona, foi condensado com 4 diferentes aldeídos dando as respectivas haloidrinas que foram caracterizadas por ^1H -RMN, ^{13}C -RMN, IV e EM, como mostra a tabela 4. (Figura 19)

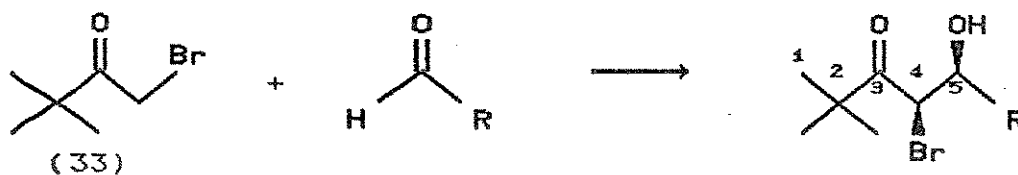


Figura 19

Tabela 4

Aldol	Rend. (%)	$\delta(\text{ppm})\text{H}_4/\text{H}_5$	$J(\text{H}_4-\text{H}_5)\text{Hz}$	$\delta(\text{ppm})\text{C}_4/\text{C}_5$	<u>syn:anti</u>
1	75	4,6/3,6	6,0	49,8/71,9	>95:5
2	68	4,45/3,6	6,0	50,2/70,4	95:5
3	59	4,7/3,3	3,6	47,6/75,1	>95:5
4	50	5,0/4,55	8,0	51,7/73,4	>95:5

A absorçãõ da carbonila no IV, aparece em 1705 cm^{-1} e não mostra qualquer variaçãõ na posiçãõ ao longo da sãrie de aldõis, ao contrãrio da banda de hidroxila, que estã centrada em 3500 cm^{-1} para os aldõis 2 e 3, 3350 cm^{-1} para o aldol 1 e 3200 cm^{-1} no aldol 4, com benzaldeido.

Os grupos hidroxila formam facilmente pontes de hidrogãnio e portanto o estiramento ẽ fortemente influenciado pela forçã da ligaçãõ de hidrogãnio, no espectro de IV isto ẽ medido pelo alargamento da banda de hidroxila e pelo seu deslocamento para maiores frequẽncias do que em sistemas sem ponte.

Estas observações no entanto, nãõ permitem conclusões sobre a natureza das pontes de hidrogãnio dos aldõis da sãrie, jã que os espectros dos aldõis 1, 2 e 3 foram feitos na forma de filmes por se tratarem de lquidos, enquanto o aldol 4 (Sõlido), em pastilha

de KBr.

O espectro de massa feito para os aldóis 1 e 4, mostra no primeiro caso, um par de sinais de abundância insignificante com $m/z = 236$ e 238 referentes ao íon molecular. Este par com uma unidade de massa acima e abaixo do peso molecular do aldol ($M = 237,08$) se deve à distribuição isotópica do Bromo 79 (50,5%) e do Bromo 81 (49,5%), que confirmam a formação da ligação C-C durante a condensação aldólica

Outros fragmentos com Bromo aparecem com $m/z = 218$ e 220 com abundância muito menor que 1, os quais são coerentes com a perda de uma molécula de água pelo íon molecular. (Figura 20)



Figura 20

Outro par de fragmentos com abundância significativa, aparece com $m/z = 178$ e 180 , muito característico de uma possível fragmentação do tipo retro aldol dando a bromo pinacolona de partida. (Figura 21)

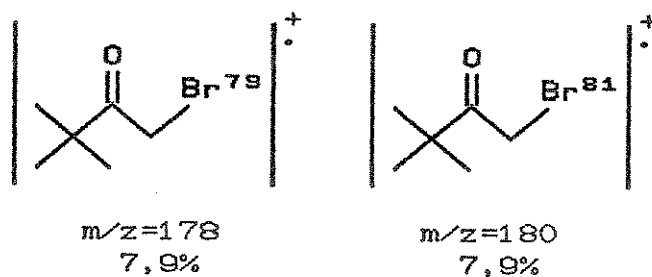


Figura 21

No espectro do aldol 4 não observamos o menor sinal de íon molecular, no entanto aparece com $m/z=205$, um fragmento com 31,4% de abundância, característico da perda de um átomo de bromo, mais intensa do que no mesmo tipo de fragmentação ocorrida no aldol 1 (7,1%). (Figura 22)

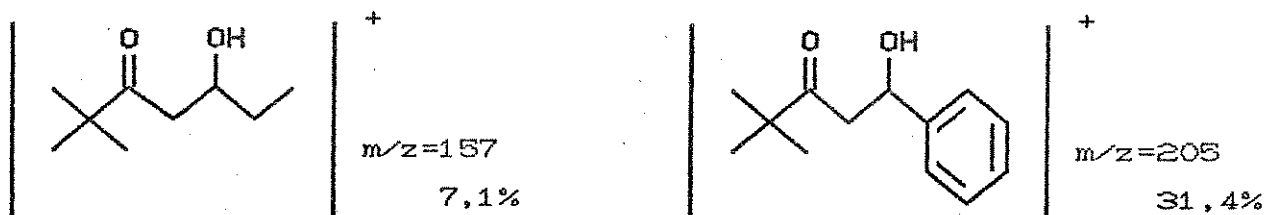


Figura 22

Outra diferença significativa entre os espectros do aldol 1 e 4, está na fragmentação do tipo retro aldol, comparando-se a abundância dos fragmentos de bromo pinacolona $m/z=178$ e 180 onde no aldol 1 aparece com 7,9% de abundância e no aldol 4 com 52%.

No entanto, as diferenças na abundância desses fragmentos não podem ser usadas como indícios de maior instabilidade do aldol 4, já que a abundância de um dado fragmento é resultante da reação que lhe deu origem e da estabilidade do fragmento.

Os espectros de H^1 -RMN e C^{13} -RMN, foram explorados segundo o

modelo desenvolvido por Stilles⁽⁹⁵⁾ e House,⁽⁹⁶⁾ onde demonstraram que compostos β -hidróxi carbonílicos em solução formam ponte de hidrogênio intramolecular, formando um anel de 6 centros, o qual pode assumir diferentes conformações dependendo do impedimento estérico de seus substituintes, como mostrado na figura 23.

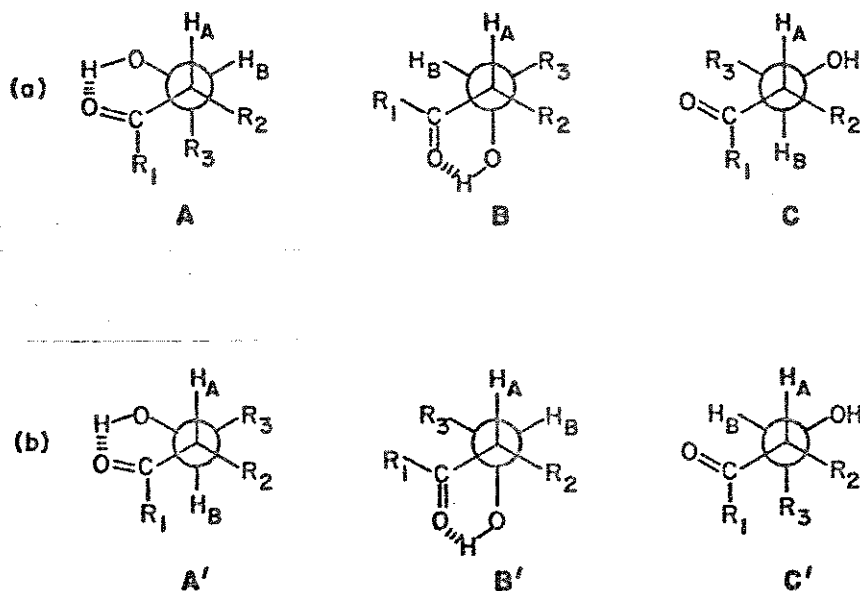


Figura 23

Ambas a conformações do aldol syn em ponte de hidrogênio (A e B), mantêm os hidrogênios H_A e H_B , numa relação gauche entre si e segundo o teorema de Karplus, J_{AB} deve ser pequeno (2-6 Hz), enquanto no aldol anti a conformação B' mantém os hidrogênios em gauche e na conformação A' os mesmos são mantidos numa relação anti, portanto J_{AB} será uma média do acoplamento das duas

conformações e portanto maior (7-10 Hz).^(95,96)

No entanto esta análise não é conclusiva já que existem exemplos na literatura onde a constante de acoplamento de aldóis anti é menor do que em aldóis syn.⁽⁹⁷⁾

Vale lembrar também que a população dos diferentes conformeros (A-C e A'-C'), depende do impedimento estérico dos substituintes R₁, R₂ e R₃. Com o aumento do impedimento estérico entre R₁ e R₂ a conformação C é favorecida para aldóis syn enquanto que para a mesma situação a conformação B' é mais favorecida para os aldóis anti.

Ao produto de condensação de bromo pinacolona com benzaldeído, aldol 4 (Tabela 1), que mostra um $J_{H_A-H_B} = 8\text{Hz}$, deveria ser atribuída a estereoquímica anti ou seria mais uma exceção à regra? Veremos mais adiante.

Nos espectros de ¹H-RMN dos aldóis 1 e 3 podemos observar algumas particularidades. No aldol (1) encontramos um sistema AMXX' onde o sinal do próton M (H_B) se desdobraria teóricamente num sistema de 8 linhas (ddd), no entanto aparece como um multiplete, melhor visualizado no espectro com D₂O. Isto se deve à pequena diferença entre as constantes de acoplamento J_{AM} e J_{MX} fazendo com que o próton M acople com aproximadamente 3 prótons equivalentes, além do que a diferença na constante de acoplamento do próton B com os dois prótons diastereotópicos, J_{MX} e J_{MX'} também não é significativamente diferente. No espectro do aldol (3), onde não temos um par de prótons diastereotópicos, encontramos um sistema AMX, o qual mostra no espectro com D₂O um quarteto com J_{AM} = 3,6Hz e J_{MX} = 6,0Hz. No espectro do aldol (4), encontramos apenas um sistema

AB de segunda ordem com $J_{AB} = 8,0\text{Hz}$. Quanto à pureza diastereomérica, não observamos qualquer outro dublete que indicasse a presença do isômero anti, exceto no espectro do aldol (2) onde vemos um dublete em $\delta = 4,3\text{ppm}$ com $J = 9,0\text{Hz}$, indicando a presença do isômero anti numa proporção de aproximadamente 95:5 que é confirmada no espectro do epóxido correspondente (7). Com os espectros de ^{13}C , também se aplica o modelo descrito acima. Heathcock,⁽³⁸⁾ utilizou esta técnica com sucesso na determinação da estereoquímica de sistemas betahidróxi carbonílicos, comparando os deslocamentos químicos das metilas em alfa, como na estrutura abaixo. (Figura 24)

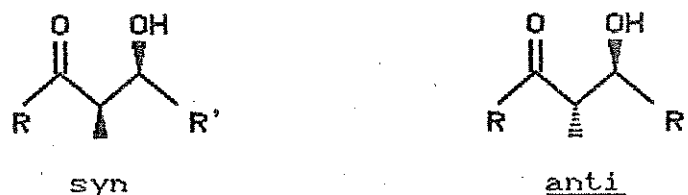


Figura 24

Voltando às estruturas da Figura 23, pode-se observar o maior número de interações γ -gauche nas conformações do isômero syn do que no isômero anti, as quais exercem um efeito de proteção na metila.

Estas considerações não se aplicam ao nosso caso, com bromo em posição alfa e para qual não encontramos estudos na literatura. Neste caso, o trabalho de Whitesell⁽³⁹⁾ seria mais adequado pois mostra que a disposição espacial de dois hidrogênios vicinais numa estereoquímica anti exercem um efeito de desproteção nos átomos de carbono envolvidos na ligação. O autor observou que cada par de

hidrogênios vicinais anti contribui para um aumento de 3 ppm no deslocamento químico.

As estruturas da Figura 23, mostram que o isômero syn teria os carbonos alfa e beta, mais protegidos do que o anti por este último mostrar uma conformação com dois hidrogênios anti na conformação A'.

Os espectros de Carbono 13 dos produtos de condensação (Tabela-1), foram interpretados através de consultas de deslocamento químico de compostos análogos em conjunto com as informações dos espectros SFORD (parcialmente acoplado) e mostram a presença de um produto majoritário. A presença do isômero minoritário em proporção muito pequena na mistura (vide espectros de ^{13}C -RMN) não permitiu aplicar os efeitos de proteção/desproteção descritos por Heathcock⁽³⁸⁾ e Whitesell⁽³⁹⁾ para a atribuição inequívoca da configuração relativa dos produtos majoritários obtidos.

As proporções dos isômeros syn e anti que aparecem na tabela 4, são estimativas baseadas na relação sinal ruído dos espectros de próton feitos em 80MHz e a sugestão da configuração relativa syn para o isômero majoritário baseia-se apenas no valor das constantes de acoplamento vicinais $J_{\text{H}_{(4)}-\text{H}_{(5)}}$.

III.b- Conversão dos Bromo Aldóis a epóxidos:

A conversão das haloidrinas aos epóxidos correspondentes, foi o caminho encontrado para esclarecer a estereoquímica das haloidrinas obtidas. Neste caso, em um sistema cíclico rígido, a constante de acoplamento é cerca de 5 Hz, entre os prótons do anel

do epóxido cis e 2 Hz no epóxido trans.⁽²⁴⁾

A reação ocorre através de um processo SN_2 intramolecular para fechamento do anel do oxirano na presença de Na_2CO_3 como base. As constantes de acoplamento dos epóxidos obtidos, indicam claramente uma geometria cis e como se trata de uma reação estereoespecífica, pudemos concluir que os aldóis de partida apresentavam estereoquímica relativa syn.

Os epóxidos cis foram convertidos parcialmente aos isômeros trans apenas prolongando o tempo de reação, para a confirmação dos dados espectrais que estão na tabela 5.

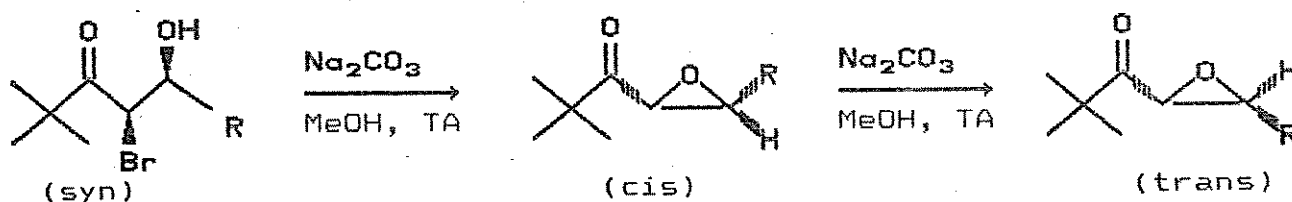


Figura 25

Tabela 5

Epóxido	R	Geometria	$JH_\alpha - H_\beta$ (Hz)	δH_α (ppm)
(5)	CH_3CH_2-	cis	4,7	3,65
(6)	CH_3CH_2-	trans	2,0	3,35
(7)	$CH_3(CH_2)_3-$	cis	4,4	3,65
(8)	$CH_3(CH_2)_3-$	trans	2,4	3,30
(9)	$(CH_3)_2CH-$	cis	4,4	3,65
(10)	$(CH_3)_2CH-$	trans	2,4	3,35
(11)	Ph	cis	4,8	4,03
(12)	Ph	trans	2,0-3,0	3,55

A constante de acoplamento para os isômeros são coerentes com os valores da literatura, o padrão do epóxido com fenila também está na faixa, permitindo sugerir a estereoquímica syn para o aldol de partida e neste caso temos um sistema AB, onde a diferença no deslocamento químico entre os prótons H_A e H_B está na faixa de 12Hz para uma constante de acoplamento de 5,0Hz dando uma relação $\delta/J < 10$ e portanto o deslocamento químico real está deslocado do centro do dublete para o centro do sistema.

A maneira de calcular o valor exato do deslocamento é utilizar a relação: $\delta_A - \delta_B = \sqrt{(\nu_4 - \nu_1)(\nu_3 - \nu_2)}$, onde os ramos do sistema são $\nu_4 = 337,6\text{Hz}$, $\nu_3 = 332,8\text{Hz}$, $\nu_2 = 324,8\text{Hz}$ e $\nu_1 = 320,0\text{Hz}$ resultando $\delta_A - \delta_B = 11,8\text{Hz}$, como o ponto central do sistema está em 328,8Hz obtemos que $H_A = 322,9\text{Hz}$ (4,03ppm) e $H_B = 334,7$ (4,18ppm).⁽⁴⁴⁾

A conversão do epóxido cis ao seu isômero trans pode ser entendida pela enolização da cetona, favorecida pela presença de Na_2CO_3 , que permite a inversão de configuração do carbono α .

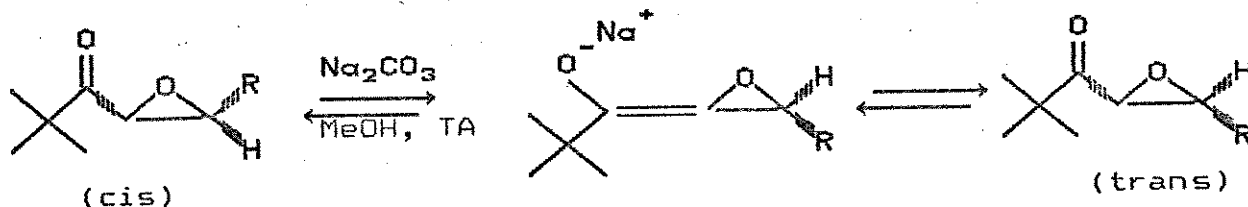


Figura 26

III.c-Análise de Raio X:

A confirmação definitiva da estereoquímica do aldol-4 só foi possível pela análise de Raio-X feita pelos Profs. Ivo Vencato (UFSC) e Ivone Mascarenhas (USP - São Carlos),⁽⁴⁰⁾ a qual mostra

estereoquímica *syn*, formando ponte de hidrogênio intermolecular ao invés de ponte intramolecular. (Figura 27)

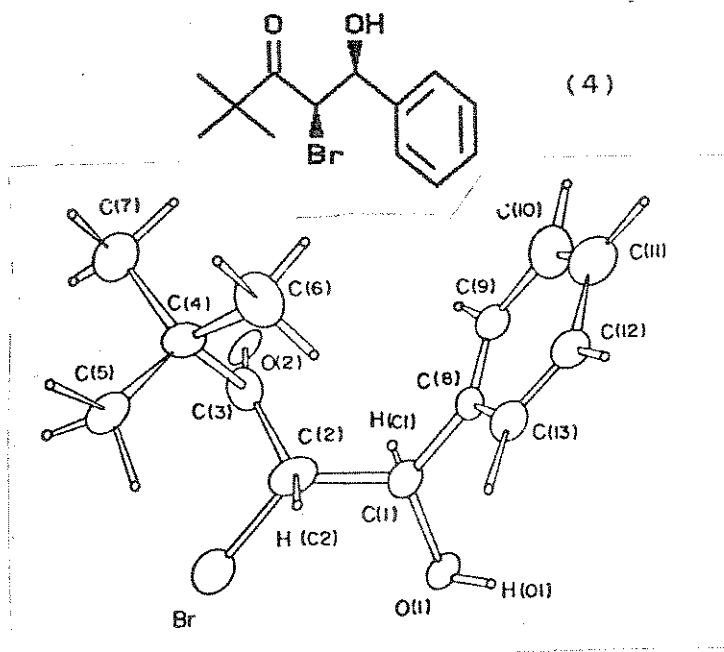


Figura 27

Segundo a análise de Raio X, o ângulo diedro formado pelo $H_{\alpha}-C_{\alpha}-C_{\beta}-H_{\beta}$, é de 175° , explicando o maior valor da constante de acoplamento entre os prótons alfa e beta, considerando que esta conformação permaneça em solução. Explica também o deslocamento para menor comprimento de onda da banda de hidroxila no IR em relação aos outros aldóis da série.

III.a- Condensações com Bromo acetofenona (34):

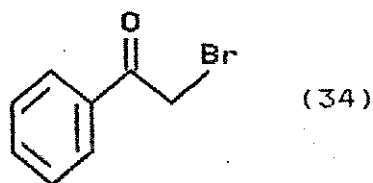


Figura 28

Na tentativa de se avaliar a influência do grupo ligado à carbonila na seletividade da condensação, passamos a estudar a condensação com bromo acetofenona nas mesmas condições de condensação empregadas para a bromo pinacolona (LHMDS, THF, -78°C). Todas as tentativas de condensação usando valeraldeído e propionaldeído, resultaram em misturas de difícil separação, seja por recristalização, destilação ou cromatografia de coluna.

Aliás, pudemos observar várias vezes durante a secagem com $MgSO_4$ para isolamento do produto, uma mudança de cor da solução, passando de incolor para avermelhado, o que sugere possível liberação de Br_2 resultante da degradação do aldol ou de outros produtos formados.

Para comprovar a formação do enolato, tentamos preparar o silil enol éter correspondente pela reação do enolato com $ClTMS$. O espectro de próton da reação mostra sinais do silil enol éter (40) contaminado com bromo acetofenona (34), mesmo após coluna cromatográfica. (Figura 29)

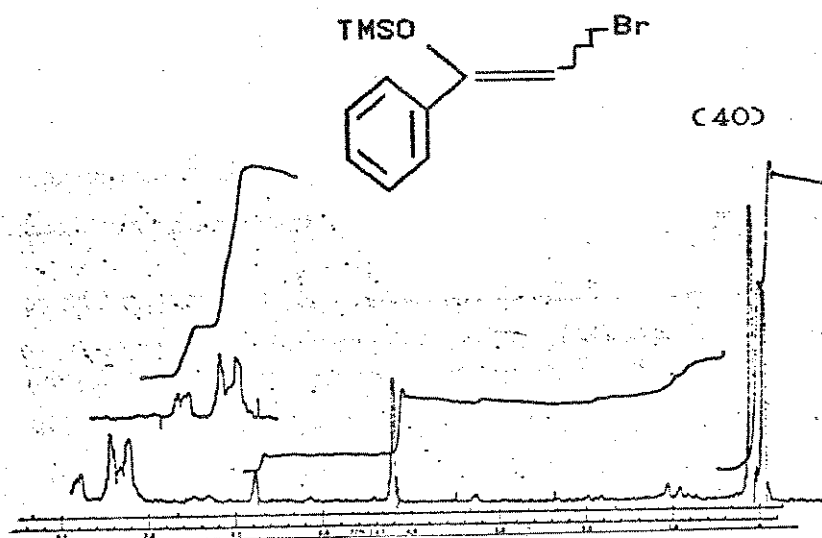


Figura 29

O silil enol éter aparece com o sinal característico do próton olefínico em $\delta=5,8\text{ppm}$ e o sinal das metilas do TMS em $0,15\text{ ppm}$. A contaminação por bromo acetofenona é confirmada pelo sinal do grupo metilênico alfa carbonila em $\delta=4,2\text{ppm}$.(Figura 29)

As condições reacionais das reações de condensação com α -bromoacetofenona, foram as mesmas usadas para a bromopinacolona. Difícil saber ao certo as razões para estas diferenças de reatividade entre o enolato da bromo acetofenona e bromo pinacolona, mas podemos pensar nos efeitos estereoeletrônicos da fenila no enolato interferindo na sua reatividade. Em outro nível podemos também considerar a diferença de reatividade como resultante dos estados de agregação do enolato em solução, função do metal e da polaridade do meio, esta última por sinal passível de alteração pela adição de co-solventes mais polares que o THF. ^(45,46)

Não fizemos no entanto qualquer teste neste sentido por julgar prioritária a continuidade dos testes com outros substituintes na carbonila.

III.c- Condensações com Bromo acetato de BHT (35):

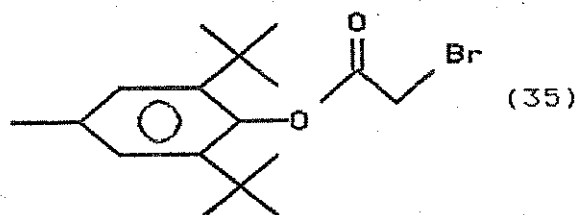


Figura 30

Ésteres quando enolisados, dão majoritariamente enolatos E (pág.

9), no entanto mostram baixa seletividade anti em condensações. Mas ao contrário da maioria, ésteres de DMP e BHT, mostram alta diastereosseletividade anti.

Heathcock e col.⁽⁴¹⁾ usaram a boa diastereosseletividade anti do propionato de BHT (2,6-di-tbutil-4-metilfenol) na preparação de α -metil- β -hidróxi-ésteres, tentamos usar um sistema análogo na forma do bromo acetato de BHT e na falta do produto comercial, fizemos a preparação em laboratório, o primeiro caminho foi acetilar o BHT com cloreto de acetila e bromar o acetato. (Figura 31)

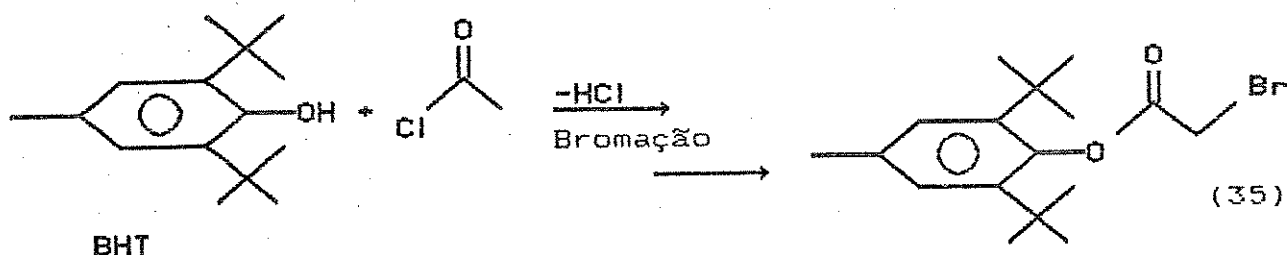


Figura 31

A acetilação não mostrou dificuldades, no entanto a bromação do acetato se mostrou inviável, tentamos a reação com CBr_4 ⁽⁴²⁾ Br_2 em CCl_4 e NBS, obtendo em todas as tentativas misturas de difícil separação.

Tentamos outra rota onde fizemos a bromação do cloreto de acetila com Br_2 em CCl_4 para preparação do cloreto de Bromo acetila e usamos este reagente para esterificar o BHT, isolando o produto com um rendimento menor do que 10%. (Figura 32)

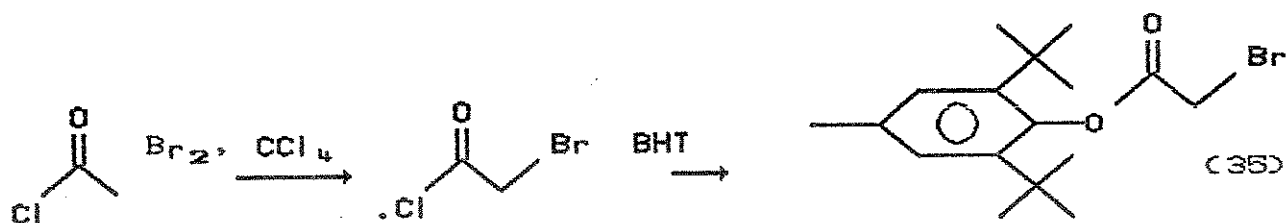


Figura 32

Com o Bromo acetato de BHT, fizemos condensações aldólicas com propionaldeído usando LDA e LHMDS como base a -78° e -23° , no melhor dos casos, obtivemos uma mistura de aldóis syn e anti em 30% de rendimento.

Tentamos isolar o silil ceteno acetal para confirmar a enolização do éster, fazendo reagir o enolato com cloreto de TMS e obtendo após coluna cromatográfica, uma mistura de dois isômeros geométricos. (Figura 33)

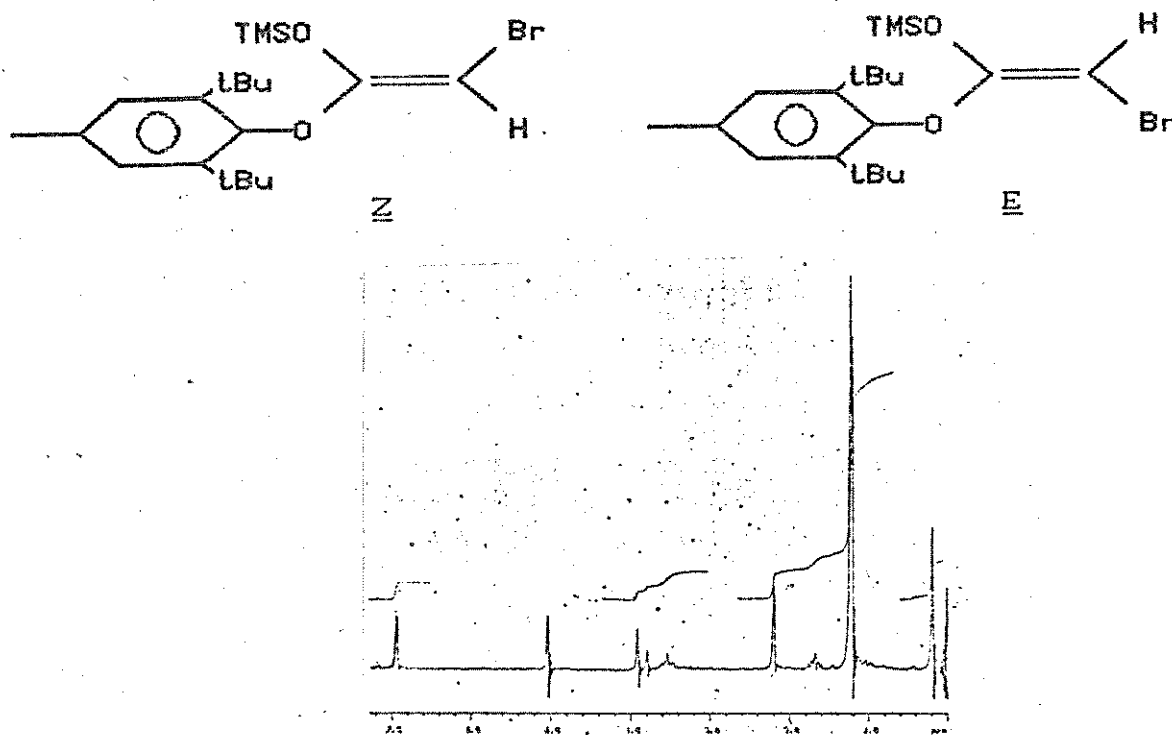


Figura 33

No espectro aparecem dois sinais em $\delta=3,8\text{ppm}$ e $3,95\text{ppm}$ característicos do próton olefínico do silil ceteno acetal. Podemos supor que o sinal mais desprotegido e de maior área seja referente a isômero E, considerando a maior tendência de formação de enolatos E com ésteres de BHT. Neste caso o próton olefínico do enolato Z deve estar sujeito ao efeito de proteção do campo induzido do anel aromático.

O bromo acetato de BHT, se mostrou portanto inviável em condensações aldólicas nas condições testadas, o que não foi completa surpresa, pois já existe referência na literatura sobre a instabilidade dos enolatos de ésteres de BHT os quais podem gerar cetenos, espécies altamente reativas.⁽⁴⁹⁾

A partir deste ponto resolvemos dirigir nosso interesse para os azido aldóis.

III.d: Azido aldóis:

Dando continuidade ao trabalho, passamos a estudar a funcionalização do carbono alfa pela troca do bromo por nucleófilos de nitrogênio, tendo em mente a preparação de α -amino- β -hidróxi cetonas, possíveis precursores para a síntese de α -aminoácidos- β -hidroxilados.

Fizemos várias reações de substituição do bromo por nucleófilos, como descritas na tabela 6. (Figura 34)

Reações de Substituição nucleofílica no aldol

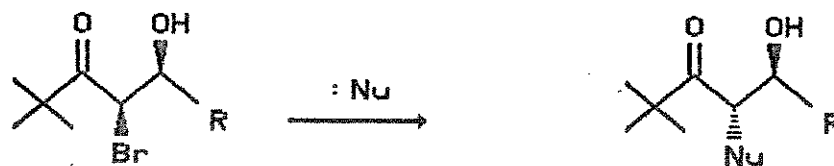


Figura 34

Tabela 6

Aldol	R	Nucleófilo	Solvente	Temp.	Tempo	Rend. %
1	Et	NaN ₉	DMSO	TA	4h	31
1	Et	NaN ₉	DMF	TA	4h	53
1	Et	TsNH ₂	DMF	TA	2h	ñ reage
1	Et	TsNH ₂	DMF	TA	1 noite	ñ reage
1	Et	TsNH ₂	DMF	95°	1h	degrada
2	nBu	NaN ₉	DMF	TA	4h	46
4	φ	NaN ₉	DMF	TA	4h	87
3	iPr	NaN ₉	DMF	TA	4h	36
4	φ	TsNH ⁻	THF	0°C	2h	mistura
4	φ	φCH ₂ NH ₂	CH ₂ Cl ₂	TA	48h	mixtura
4	φ	NaN ₉	DMF	TA	24h	65
4	φ	NaN ₉ +NH ₄ Cl	MeOH	TA	48h	30
4	φ	NaN ₉ +NH ₄ Cl	DMF	TA	48h	80
29	Me	NaN ₉ +NH ₄ Cl	DMF	TA	4h	67
29	Me	NH ₉ (g)	DMF	TA	1h	Degrad
29	Me	NaN ₉ +NH ₄ Cl	DMF(1/2V)	TA	30'	Mistura

Os rendimentos da reação de substituição nucleofílica por azida de sódio não foram em geral satisfatórios, os melhores resultados ficaram com o aldol 4.

Esta reação utilizada por Evans⁽²⁵⁾ em sistema análogo, para a síntese de hidróxi-homo-tirosina, mostrou 82% de rendimento com inversão de configuração absoluta do carbono alfa. No nosso caso a diferença na constante de acoplamento entre o próton alfa e beta, no azido e bromo aldol, não mostram nenhum padrão ao longo da série dos aldóis. (Tabela-7)

Posteriormente, cálculos de mecânica molecular (PCModel) feitos em nosso laboratório, confirmaram a menor energia estérica do isômero anti. (syn: 5,51 Kcal/Mol, anti: 4,54 Kcal/Mol).

Pensamos resolver o problema, preparando uma haloidrina com estereoquímica anti na qual faríamos a substituição para comparação dos espectros. Usamos o aldol (2) mas não conseguimos epimerizar o aldol syn, tentamos a equilibração em DMSO na presença de LiBr (TA \rightarrow 70°C) obtendo uma relação syn:anti de no máximo (3:1).

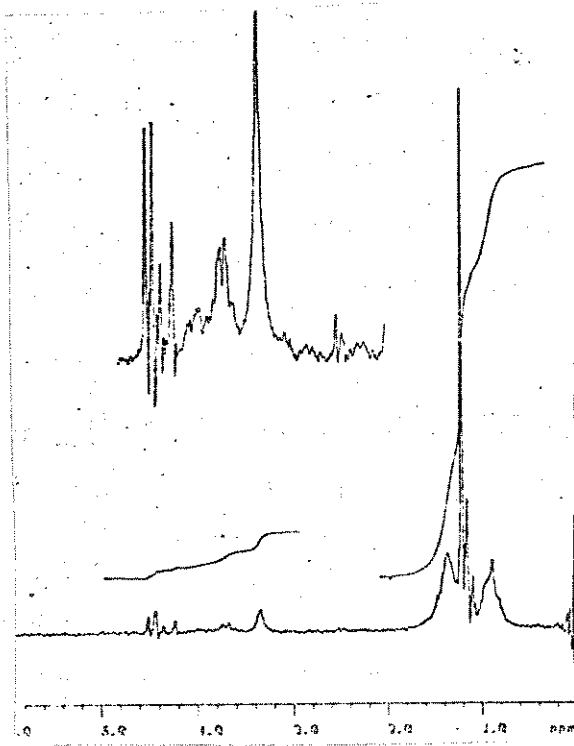
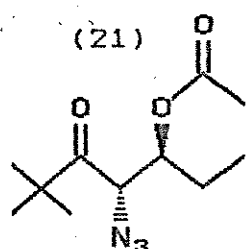


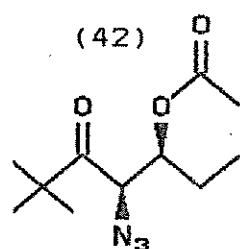
Figura 35

Fizemos outras tentativas de obtenção do isômero anti aumentando o tempo e a temperatura na condensação aldólica ($-78^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{TA}$) apostando na estabilidade termodinâmica do diastereoisômero anti, onde isolamos apenas mistura de epóxidos correspondentes.

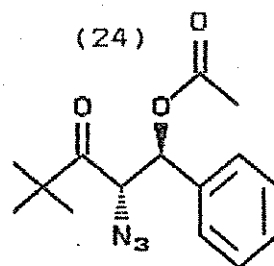
Exploramos então a hipótese da condensação de azido pinacolona com um aldeído. Apesar da reatividade do grupamento azida, foi obtido o azido aldol (41) na condensação da azido pinacolona com propionaldeído em 70% de rendimento, a azido pinacolona por sua vez foi obtida pela substituição de Br por N_3 na bromo pinacolona. O espectro de ^1H -RMN do azido aldol obtido por condensação, de estereoquímica syn,^(18a) não permite o cálculo da constante de acoplamento entre os prótons A e B, devido à superposição dos sinais. Preparamos então o derivado acetilado no qual é possível a visualização dos respectivos sinais, onde o próton metínico (H_A) acopla com o próton carbinólico (H_B) com uma constante de acoplamento de $J=4,0\text{Hz}$ enquanto o seu isômero anti,⁽²¹⁾ preparado por substituição nucleofílica, mostra uma constante de acoplamento de $8,0\text{Hz}$. Os outros azido aldóis acetilados (24) e (31), obtidos por substituição, também mostram $J_{\text{AB}} > 7\text{Hz}$, confirmando a inversão de configuração na troca de Br por N_3 . (Figura 36, Tabela 7)



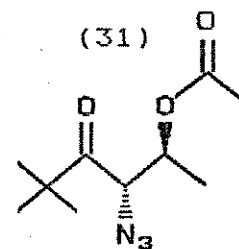
$$J_{\text{AB}} = 8,0\text{Hz}$$



$$J_{\text{AB}} = 4,0\text{Hz}$$



$$J_{\text{AB}} = 9,6\text{Hz}$$



$$J_{\text{AB}} = 7,0\text{Hz}$$

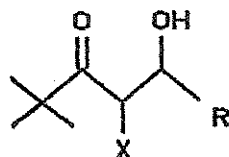


Figura 36

Tabela 7

Aldol	R	X	Constante de acoplamento (J)
(29)	Me	Br	6,0
(30)	Me	N ₃	9,0
(1)	Et	Br	6,0
(13)	Et	N ₃	5,0
(2)	nBu	Br	6,0
(14)	nBu	N ₃	8,0-12,0
(3)	iPr	Br	4,0
(15)	iPr	N ₃	6,0
(4)	Ph	Br	8,0
(16)	Ph	N ₃	8,0

O espectro de ¹H-RMN do azido aldol (14) confirma a obtenção do produto pelos sinais em 2,8ppm e 3,8ppm e um único singlete em 1,2ppm.

A integração do espectro do aldol (15), de tBu e iPr (1,2ppm) mostra 16 hidrogênios ao invés de 15, um desvio aceitável considerando um erro de 5% de medida do aparelho.

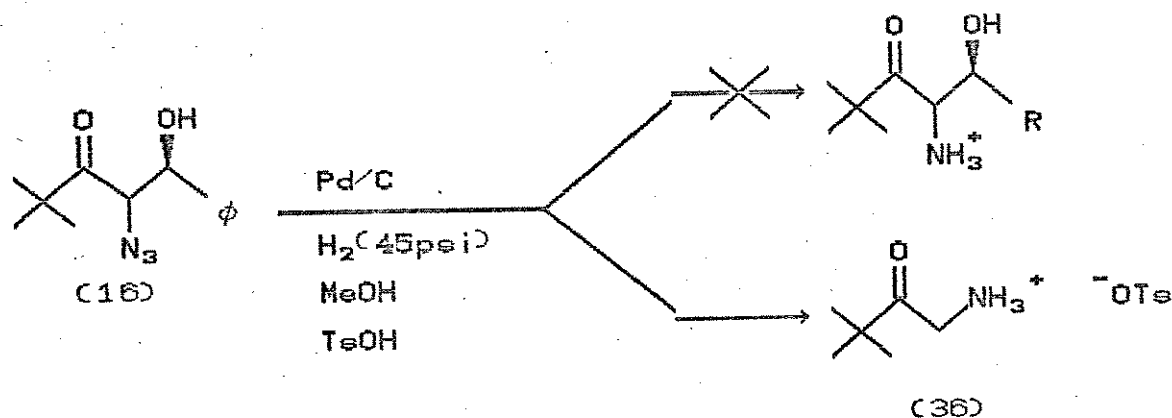
Em duas reações feitas para a preparação de (16), observamos uma diferença nítida no perfil do sinal em 4,9ppm (H_B), na primeira o dublete está relativamente bem resolvido apenas com um pequeno

ombro, enquanto no espectro da segunda reação o mesmo sinal está mal resolvido indicando um possível acoplamento com a hidroxila, já que a possibilidade de impurezas está descartada pela correta integração dos sinais.

O composto (16) foi então submetido a hidrogenação catalítica em MeOH e paládio suportado em carbono (Pd/C) como catalisador com o objetivo de preparar a amino cetona correspondente pela hidrogenação do grupamento azida.

Alfa amino cetonas são compostos pouco estáveis e para tentar evitar sua decomposição a redução foi feita na presença de ácido p-tolueno sulfônico, visando interceptar a amino cetona formada.

(Figura 37)



O IV deste material não mostrou banda de azida (2120 cm^{-1}), indicando que houve redução, e confirmou a presença de carbonila. A análise do espectro de ¹H-RMN permitiu sugerir a estrutura (36) para o produto isolado em 95% de rendimento bruto: 1,2 ppm

(tButila), 4,0ppm (CH_2 metilênico), 2,3 ppm (metila ligada a anel aromático) e 7,0 a 8,0 ppm (prótons do NH_3^+) superposto aos sinais de prótons aromáticos p-disubstituído.

Considerando os fortes sinais de retro aldol, passamos a buscar caminhos para evitá-la e a proteção da hidroxila no bromo aldol nos pareceu o mais simples.

Testamos o éter etil vinílico (EE), cloreto de p-tolueno sulfonila (TsCl) e anidrido acético (Ac_2O). Com EE foi necessário o uso de PPTS (P-tolueno sulfonato de piridinium) um catalisador ácido, mas obtivemos mistura em todas as tentativas, talvez pela grande probabilidade de reações de polimerização do EE.

Com TsCl e DMAP como catalisador também obtivemos misturas, das quais isolamos o produto tosilado em baixíssimo rendimento.

Os melhores resultados no entanto foram obtidos com anidrido acético, quando usado na relação de 2 ou 3 equivalentes e na presença de DMAP (4-N,N-Dimetilaminopiridina) com rendimento de até 95%.

Chegamos a tentar a condensação e acetilação "in-situ", que apesar da simplicidade não deu bons rendimentos.

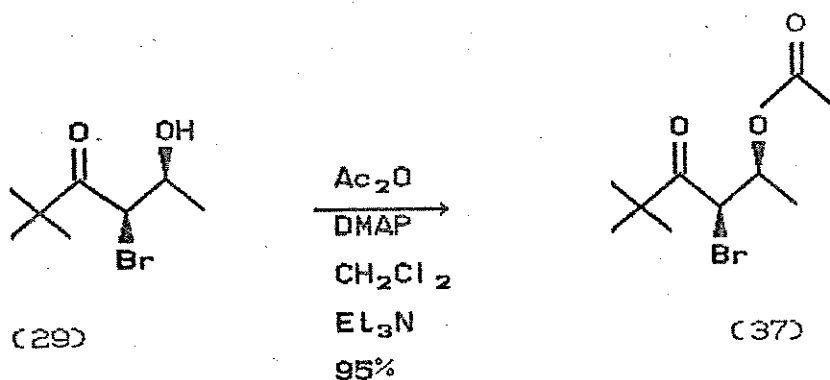


Figura 38

Reações de proteção da hidroxila: (Figura 39, Tabela 8)

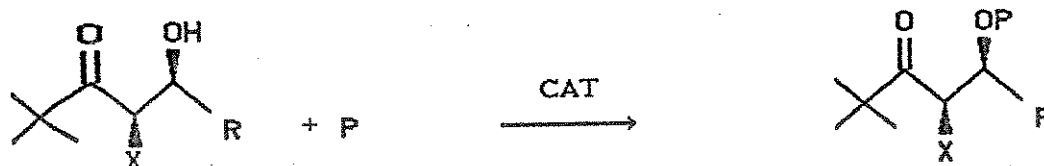
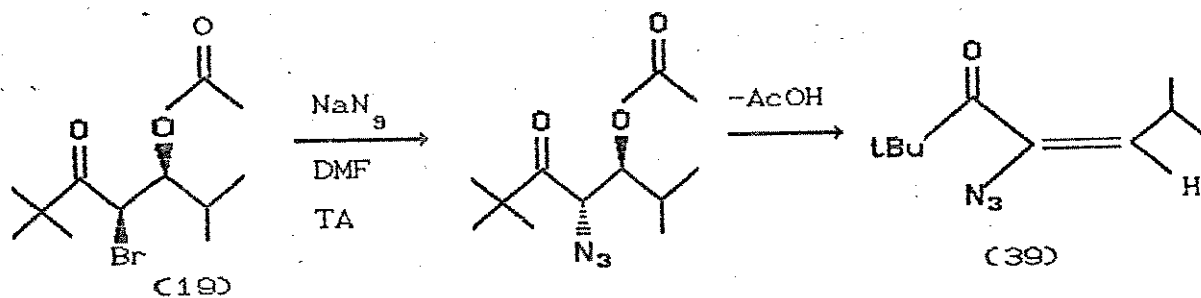


Figura 39

Tabela 8

X	R	P	Cat.	Solv.	°C	Tempo	Rend. (%)
Br	Et	EE	PPTS	CH ₂ Cl ₂	TA	12hs	N reage
N ₃	Et	Ac ₂ O	DMAP	CH ₂ Cl ₂	TA	30'	Reagiu
N ₃	φ	Ac ₂ O	DMAP	CH ₂ Cl ₂	TA	30'	57
Br	iPr	Ac ₂ O	DMAP	CH ₂ Cl ₂	TA	2hs	95
Br	iPr	Ac ₂ O	DMAP	CH ₂ Cl ₂	TA	1h	71
Br	φ	TsCl	DMAP	CH ₂ Cl ₂	TA	2hs	mistura
Br	φ	C Condensação aldólica e acetilação "in situ"					21%
Br	φ	C Condensação aldólica e tosilação "in situ"					baixo%
N ₃	Me	Ac ₂ O	DMAP	CH ₂ Cl ₂	TA	1h	90
Br	Me	Ac ₂ O	DMAP	CH ₂ Cl ₂	TA	1h	78
Br	Me	Ac ₂ O	DMAP	CH ₂ Cl ₂	TA	1h	95

Na troca de Br por N₃ com azida de sódio em DMF, observamos a formação de um produto lateral caracterizado como (39). (Figura 40)



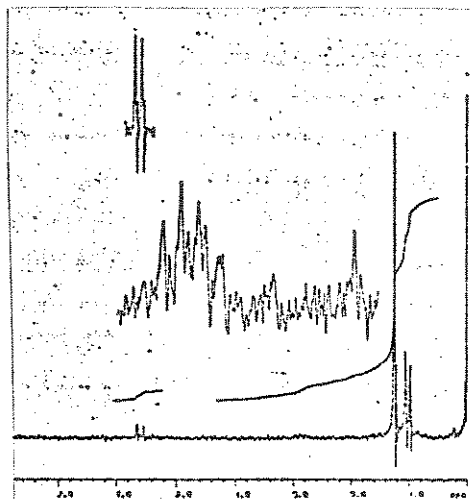


Figura 40

Acompanhando a reação por TLC, pudemos ver que antes do completo consumo do reagente aparece uma terceira mancha que após isolamento em coluna de sílica, mostra no IV uma banda de N_3 em 2120 cm^{-1} e o $^1\text{H-RMN}$ não mostra sinal da região do próton metínico (3,9-4,2 ppm) mas apresenta um dublete em 5,6ppm típico de um próton olefínico. (Figura 40)

A inversão das etapas, ou seja, a troca de Br por N_3 seguida da acetilação do OH se mostrou o caminho mais conveniente. (Figura 41)

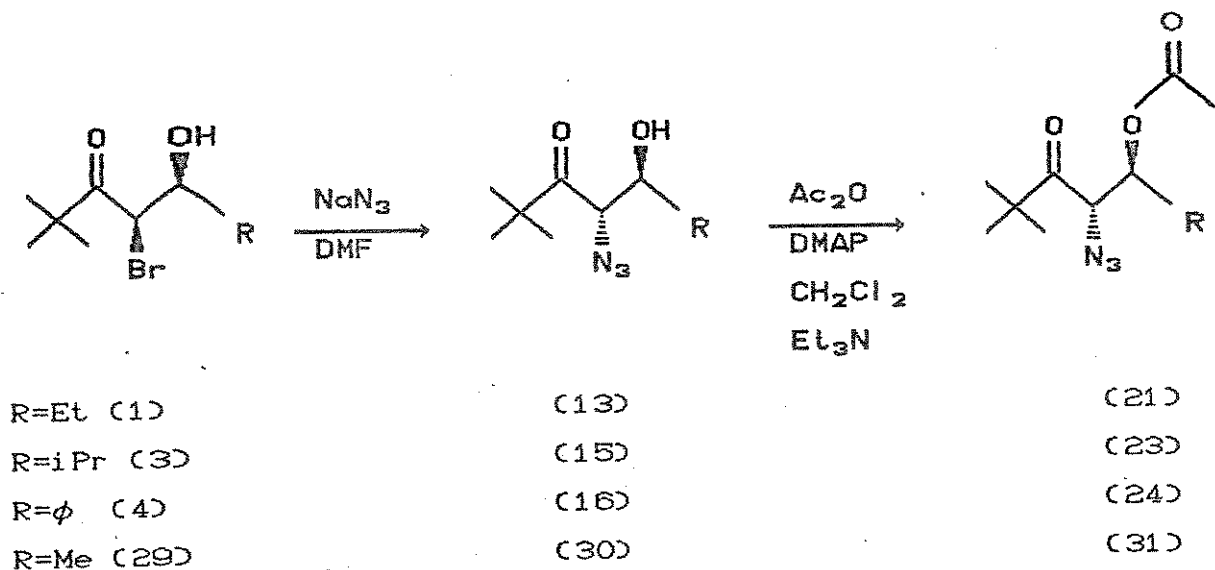


Figura 41

No derivado acetilado (31) e (21), após hidrogenação catalítica com paládio, verificamos a redução do grupo azida e migração O→N do grupo acetila. O IV mostra carbonila de cetona (1700 cm⁻¹), absorção larga (1630 a 1680 cm⁻¹) característica de amida e ausência de N₃ (2120 cm⁻¹).

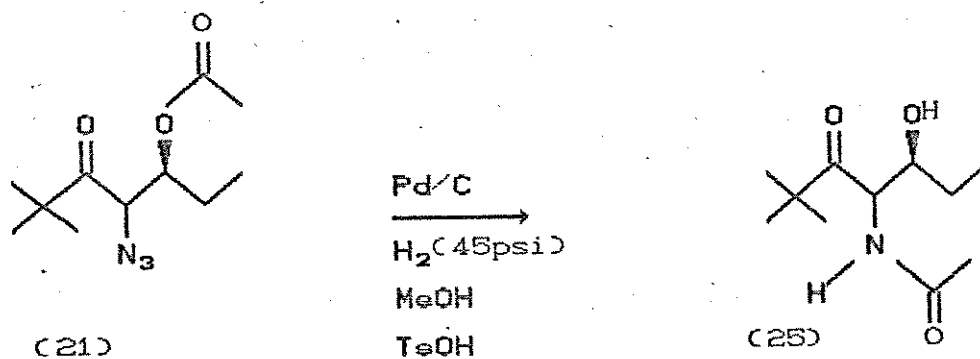


Figura 42

No espectro de ¹H-RMN do composto (25), existe uma banda larga em 3,0 ppm e uma outra em 6,5 ppm, que desaparecem no espectro com D₂O (próton ligado a N e O). O duplo dublete em 5,2 ppm, simplifica a um dublete com J=4,0Hz (H_α) enquanto o duplo multiplete em 3,7

ppm permanece como tal com a adição de D_2O (H_β).

Estas foram as principais informações que confirmaram a migração do acetil para o nitrogênio.

III.g: Reações de Baeyer-Villiger:

O tratamento de cetonas com ácido perbenzóico ou outros peróxidos permite a formação de um éster pela inserção de oxigênio, muito usada para cetonas cíclicas dando lactonas. Em sistemas acíclicos, o grupo migrante deve ser capaz de estabilizar cargas positivas e no caso de cetonas assimétricas teremos a seguinte ordem de migração: C terciário > C secundário > C primário.

Tentamos reações de Baeyer-Villiger com MCPBA em CH_2Cl_2 (seco) na bromo pinacolona, bromo aldol, bromo aldol acetilado, azido aldol e azido aldol acetilado, sem observar qualquer sinal de tBu de éster. (Tabela 9)

Reações de Baeyer-Villiger:

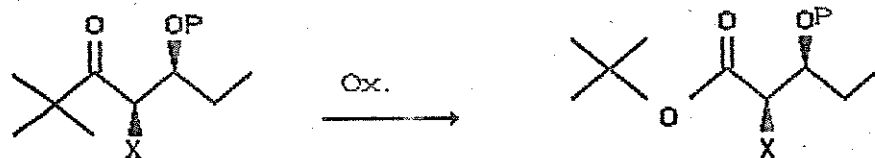


Figura 43

Tabela 9

X	P	Ox.	Solv.	C °	Tempo
Br	H	MCPBA	CH ₂ Cl ₂	TA	36h degrada
Br	H	MCPBA	Benzeno/ TsOH cat.	65	12h degrada
N ₉	H	MCPBA TFA	Benzeno/ TsOH cat.	65	4h não reage
N ₉	H	MCPBA TFA	TFA	TA	3h degrada
Br	Ac	MCPBA TFA	TFA	TA	4h não reage
Br	Ac	MCPBA TFA	TFA CH ₂ Cl ₂	TA	4h degrada
N ₉	Ac	MCPBA TFA	TFA	50	4h não reage

Curran⁽³²⁾ usando a mesma reação em sistemas análogos, observou os menores rendimentos com o uso de MCPBA e principalmente na presença de substituintes volumosos no carbono α o que, segundo o autor, impediria a adição do perácido à carbonila.

III.h: Conclusão

Nas condensações com bromo pinacolona, bromo acetofenona e bromo acetato de BHT, apenas a bromo pinacolona se mostrou viável para condensações aldólicas via o respectivo enolato de lítio com acetaldeído, propionaldeído, valeraldeído, isobutiraldeído e benzaldeído, apresentando alta diastereoseletividade syn e bons rendimentos.

A conversão dos aldóis ao sistema nitrogenado correspondente foi conseguida pela substituição nucleofílica do bromo por N_3^- no aldol acetilado gerando uma α -azido- β -acetóxi-cetona com estereoquímica relativa anti, que após hidrogenação catalítica do grupo azida e migração in situ do grupo acetil formou uma α -amida- β -hidróxi-cetona em bons rendimentos.

As tentativas de Baeyer-Villiger para conversão da cetona em éster não tiveram bons resultados nos compostos testados ao longo da série, o que permitiria a homologação dos aldóis para estruturas mais complexas.

A migração do grupo acetil observada após a hidrogenação da azida, mostrou a possibilidade de usar esta rota como alternativa para estruturas como o Cloranfenicol (Figura 44) com um esqueleto α -amido- β -hidróxi syn, o que exigiria a preparação de α -azido- β -hidróxi-cetonas com estereoquímica relativa syn, o que se mostrou factível nas condensações com azido pinacolona, mas ainda dependeria da conversão da cetona para éster ou amida via Baeyer-Villiger ou Schimdt respectivamente, o que acreditamos ser possível dependendo de mais estudos.

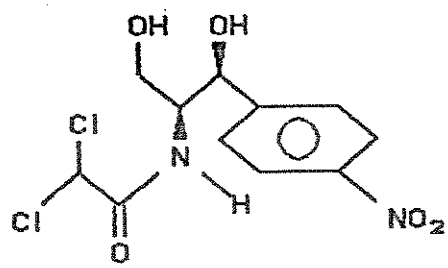


Figura 44

Bibliografia:

- 1-Advanced Organic Chemistry, Jerry March, Wiley Interscience (1985)
- 1a-Heathcock, C. H.; Science, 395, 214, (1981)
- 1b-Evans, D.A.; Aldrichim. Acta, 23, 15, (1982)
- 1c-Masamune, S.; Tempkim, O.; Hong, Y.; Parmee, R. E.; Tetrahedron Letters, 1729, 33, (1992)
- 1d-Hachiya, I.; Kobayashi, S.; Tetrahedron Letters, 1625, 33, (1992)
- 2-Dubois, J.E.; Dubois, M.; Tetrahedron Letters, 4215, 43, (1967); Dubois, J.E.; Dubois, M.; Chem. Commun., 1567, (1968); Dubois, J.E.; Dubois, M.; Bull. Soc. Chim. Fr., 3120, 9, (1969)
- 3-Dubois, J.E. e Fellman, P., Tetrahedron Lett., 1225, (1975)
- 4-Heathcock, C. H.; Buse, C. T.; Kleschick, W. A.; Pirrung, M. C.; Sohn, J. E.; Lampe, J.; J. Org. Chem., 1066, 45, (1980)
- 5-Asymmetric Synthesis, V.3, (1983), James D. Morrison, Ed. Academic Press
- 6-Zimmerman, H.E.; Traxler, M.D.; J. Am. Chem. Soc., 1920, 79, (1957)
- 7-Fellman, P.; Dubois, J. E.; Tetrahedron, 1349, 34, (1978)

- 8-Masamune, S.; Ellingboe, J.W.; Choy, W.; J. Am. Chem. Soc., 5526, 104, (1982)
- 9-Stowell, J. E.; Padegimas, S. J.; J. Org. Chem., 2448, 39, (1974)
- 10-Bauer, W., Seebach, D., Helv. Chim. Acta, 1984, 67, (1972)
- 11-Seebach, D.; Amstutz, R.; Dunitz, D. J.; Helvetica Chimica Acta, 2622, 64, (1981)
- 12-Mukayama, T.; Stevens, R. W.; Iwasawa, N.; Chem. Lett., 353, (1982)
- 12a-Hachiya, I.; Kobayashi, S.; J. Org. Chem., 1324, 57, (1992)
- 13-Yamamoto, Y.; Yatagai, H.; Maruyama, K.; J. Chem. Soc. Chem. Comm., 162, (1981)
- 14-House, H.O.; Gumrine, D.S.; Teranishi, A.Y.; Olmstead, H.D.; J. Am. Chem. Soc., 3313, 95, (1973)
- 15-Evans, D. A.; McGee, L.R.; Tetrahedron Lett., 3975, 21, (1980)
- 15a-Brown, H.C.; J. Org. Chem., 2716, 57, (1992)
- 16-Evans, D. A.; Bartroli, J.; Shih, T.L.; J. Am. Chem. Soc., 2127, 103, (1981); Evans, D.A.; Nelson, J.V.; Vogel, E.; Taber,

T.R.; J. Am. Chem. Soc., 3099, 103, (1981)

17-Pridgen, L. N.; Abdel-Magid, A.; Eggleston, D.S.; Lantos, T.; J. Am. Chem. Soc., 4595, 108, (1986)

18-Agostini, M. I. H. e Pilli, R. A.; trabalho não publicado

18a-Gonçalves, A. e Pilli, R. A.; trabalho não publicado

19-Garst, M. E.; Bonfiglio, J. N.; Grudoski, D. A.; Marks, J.; J. Org. Chem., 2307, 45, (1980)

20-Heathcock, C.H.; Hagen, J.P.; Javi, E.T.; Pirrung, M.C.; Young, S.D.; J. Am. Chem. Soc., 4972, 103, (1981)

21-Borch, R.F.; Tetrahedron Lett., 3761, 36, (1972)

21b-Corey, E.J.; Choi, S.; Tetrahedron Lett., 2857, 32, (1991)

22-Mukayama, T.; Iwasawa, N.; Stevens, R. W.; Haga, T.; Tetrahedron, 1381, 40, (1984)

23-Heathcock, C. H.; Housen, M. M.; Bartlett, P. A.; Organometallics, 2069, 6, (1987)

24-Mukayama, T.; Yura, T.; Iwasawa N.; Chem. Lett., 809, (1985)

25-Evans D.A.; Weber, A.E.; J. Am. Chem. Soc., 7151, 109, (1987)

- 26-Maurer, P.J.; Takahata, H.; Rapoport, H. Rapoport; J. Am. Chem. Soc., 1095, 106, (1984)
- 27-Seebach, D.; Juaristi, E.; Miller, D. D.; Schickli, C.; Weber, T.; Helv. Chim. Acta., 237, 70 (1987)
- 28-Garner P.; Park, J. M.; J. Org. Chem., 2979, 53, (1988)
- 29-Darzens, M. G.; Lemoine, M. G.; Compt. Rend., 1214, 139, (1904)
- 30-Masamune, S., Aldrichim. Acta, 47, 15, (1982)
- 31-Evans, D. A.; Takacs, J. M.; MacGee, L. R.; Ennis, M. D.; Mathre, D. J.; Bartroli, J.; Pure Appl. Chem., 1109, 53, (1981)
- 32-Curran, D. P.; Scanga, S. A.; Fenk, C. J.; J. Org. Chem., 3474, 49, (1984)
- 33-Kowalski, C.; Creary, X.; Rollin, A. J.; Burke, M. C.; J. Org. Chem., 2601, 43, (1978)
- 34-Noyori, R.; Nishida, I.; Sakata, J.; J. Am. Chem. Soc., 2106, 103, (1981)
- 35-Stiles, M.; Winkler, R.R.; Chang, Y.L.; Traynor, L.; J. Am. Chem. Soc., 3337, 86, (1964)

36-House, H.; Crumrine, D.S.; Teranishi, A.Y.; Olmstead, H.D.; J. Am. Chem. Soc., 3310, 95, (1973)

37-Dubois, J.E.; Fellmann, P.; Tetrahedron Lett., 1225, (1975)

38-Heathcock, C. H.; Pirrung, M. C.; Sohn, J. E.; J. Org. Chem., 44, (1979)

39-Whitesel, J. K.; Minton, M. A.; J. Am. Chem. Soc., 225, 109, (1987)

40-Vencato, I.; Mascarenhas, Y. P.; Pilli, R. A.; Grimaldi, N. M. C.; J. Braz. Chem. Soc., 59, 1, (1990)

41-Heathcock, C. H.; Pirrung, M. C.; Montgomery, S. H.; Lampe, J.; Tetrahedron, 4087, 37, (1981)

42-Arnold, R. T.; Kulenovic, S. T.; J. Org. Chem., 3687, 43, (1978).

43-Seebach, D.; Häner, R.; Laube, T.; J. Am. Chem. Soc., 5396, 107, (1985)

44-Fleming, Ian, Spectroscopic Methods in Organic Chemistry, McGraw-Hill, (1966)

45-Arnett, E. M.; Fisher, F. J.; Nichols, M. A.; Ribeiro, A. A.;

J. Am. Chem. Soc., 801, 112, (1990)

46-Arnett, E. M.; Palmer, C. A.; J. Am. Chem. Soc., 7354, 112, (1990)

47-Guindon, Y.; Lavallée, J.F.; Boisvert, L.; Chabot, C.; Delorme, D.; Yoakim, C.; Hall, D.; Lemieux, R.; Simoneau, B.; Tetrahedron Lett., 27, 32, (1991)

48-Sasai, H.; Suzuki, T.; Arai, S.; Arai, T.; Shibasaki, M.; J. Am. Chem. Soc., 4418, 114, (1992)

49-Muchowski, M. J.; Ackrell, J.; J. Org. Chem., 3374, 51, (1986)

VI-Parte Experimental:

Via-Introdução:

O THF usado nas reações, era tratado com Na/benzofenona e destilado imediatamente antes do uso.

Diclorometano, diisopropilamina, trietilamina e dimetilformamida eram tratados com hidreto de cálcio.

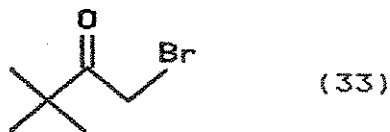
Os aldeídos: propionaldeído, valeraldeído, isobutiraldeído, benzaldeído e acetaldeído eram destilados na presença de hidroquinona imediatamente antes do uso.

Como fase estacionária nas colunas cromatográficas, usamos Sílica Gel Merck (70-230 Mesh e 35-70 Mesh).

Os espectros de ^1H -RMN, foram feitos nos aparelhos Varian T-60 e Bruker AW-80, os espectros de ^{13}C -RMN, no Varian XL-100, os espectros de Infra Vermelho, no Perkin--Elmer 399-B e os espectros de massa no Varian MAT 311A.

Os deslocamentos químicos nos espectros de RMN estão expressos em ppm em relação ao padrão de TMS, a constante de acoplamento (J) em Hz e a multiplicidade descrita por: s (singlete), d (dublete), t (triplete), q (quarteto), dd (duplo dublete), ddd (duplo dublete de dublete) e sl (singlete largo).

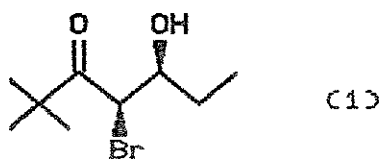
Preparação da α -Bromo-pinacolona (33)



A uma solução de pinacolona (50 mmol, 6,35 mL, $d=0,801$ g/mL) em CCl_4 (25mL) sob agitação magnética à T.A., adicionou-se gota a gota Br_2 (0,5 mmol, 2,5 mL, $d=3,119$ g/mL). Deixou-se sob agitação por 3 horas, então verteu-se em $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (0,1 molar, 100mL). As fases foram separadas, a fase aquosa suplementar extraída com CCl_4 (2x50 mL). Os extratos orgânicos foram combinados e lavados com água (2x50 mL), secos com MgSO_4 e filtrados. Evaporado e destilado, obtendo-se 6,5 g de bromopinacolona (bp 103-105 C, 40mmHg) com rendimento de 73%.

$^1\text{H-RMN}$ (CCl_4) δ 1,2 (s, 9H), 4,1 (s, 2H)

(4RS,5SR) -4-bromo-5-hidróxi-2,2-dimetil-3-heptanona (1)



Procedimento geral para condensação aldólica:

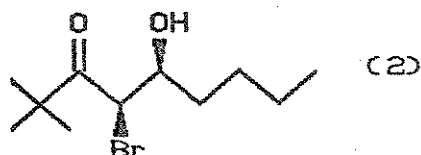
Em um balão flambado com agitação magnética, atmosfera de Argônio e em banho de gelo, foi adicionado THF (2mL), HMDS (0,49mL, 2,2mmol) e solução de nBuLi em hexano 2M (1,0mL, 2mmol). O balão foi mantido sob agitação por 15 min em banho de gelo e em seguida foi resfriado a -78C com banho de gelo seco-acetona, mantendo o fluxo de argônio constante. Foi adicionada bromo-pinacolona (400mg, 2,23mmol) dissolvida em THF (2,0mL), lentamente, para evitar altas concentrações de cetona na presença de enolato e deixada sob agitação por 45 min. À solução de enolato foi adicionado propionaldeído (0,288mL, 4,0mmol) previamente destilado de hidroquinona. Após 1h, a reação foi interrompida com a adição de NH₄Cl sat. (4,0mL), diluída com 25 mL de éter etílico, lavado com HCl 1% (3x5mL), NaHCO₃ 5%, acompanhando com papel indicador até pH neutro, água (2x5mL) e finalmente salmoura, seca com MgSO₄ anidro, filtrada e concentrada em rotaevaporador. O concentrado foi destilado em sistema Kugel-rohr a 100 C e 0,5mmHg isolando-se (1) como um líquido amarelado (355,56mg, 1,5mmol) em 75% de rendimento.

¹H-RMN (80MHz, CDCl₃) δ 0,8-1,6 (14H, m), 3,4 (1H, largo), 3,6 (1H, m), 4,6 (1H, d) ppm

IR (filme) 3490 cm⁻¹ (OH), 1705 cm⁻¹ (C=O)

^{13}C -RMN (25,2MHz, CCl_4) δ 208,78; 71,94; 49,80; 44,50; 26,92; 26,92;
10,24 ppm

- (4RS,5SR)-4-bromo-5-hidróxi-2,2-dimetil-3-nonanona (2)



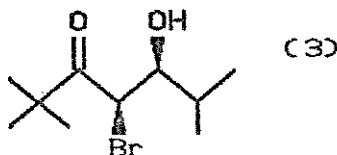
Conforme procedimento geral para condensação aldólica, preparamos o enolato de lítio da bromo pinacolona que foi condensado com valeraldeído (0,42mL, 4,0mmol) e após tratamento, isolamos (2)(402mg, 1,51mmol) com 68% de rendimento, após destilação no Kugel Rohr a 140 C, 0,5mmHg de pressão.

^1H -RMN(80MHz, CCl_4) δ 4,45(1H,d,J=6Hz), 3,6(1H,m), 3,0(1H,largo), 0,8-1,5(18H) ppm

IR-(filme) 3490cm^{-1} (OH), 1705cm^{-1} (C=O)

^{13}C -RMN(25,2MHz, CCl_4) δ 208,7; 70,4; 50,2; 44,4; 33,5; 27,7; 26,8; 22,4; 14,0 ppm

- (4RS,5SR)-4-bromo-5-hidróxi-2,2,6-trimetil-3-heptanona (3)



Conforme procedimento geral para condensação aldólica, preparamos

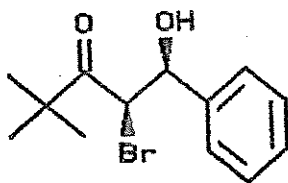
o enolato de lítio da bromo pinacolona que foi condensado com isobutiraldeído (0,36mL, 4,0mmol) e após tratamento e destilação em Kugelrohr a 140°C (0,5mmHg), isolamos (3) (296,31 mg, 1,18mmol) em 59% de rendimento.

$^1\text{H-RMNC}$ (80MHz, CCl_4) δ 1,25(9H, s), 0,9(3H, d), 1,0(3H, d), 1,75(1H, m), 3,4 variável(1H, m), 3,3(1H, m), 4,7(1H, d, $J=3,6\text{Hz}$) ppm

IR(filme) 3525cm^{-1} (OH), 1710cm^{-1} (C=O)

$^{13}\text{C-RMNC}$ (25,2MHz, CCl_4) δ 209,44; 75,12; 47,57; 44,66; 30,96; 26,99; 19,4; 17,55 ppm

(4RS,5SR)-4-bromo-5-hidróxi-2,2-dimetil-5-fenil-3-pentanona. (4)



(4)

Conforme procedimento geral, usamos benzaldeído (0,4mL, 4,0mmol) que após tratamento e purificação em coluna cromatográfica (SiO_2 -Éter:Hexano,1:9), isolamos (4)(285,13mg, 1,0mmol) como um sólido branco em 50% de rendimento.

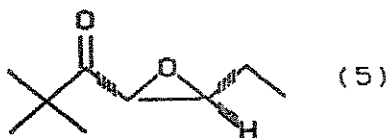
$^1\text{H-RMNC}$ (80MHz, CCl_4) δ 0,9(9H, s), 2,9(1H, largo), 4,55(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 5,0(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7,25(5H, s) ppm

IR-(pastilha de KBr) 3190cm^{-1} (OH), 1710cm^{-1} (C=O), 3070, 3040(fenil-H)

$^{13}\text{C-RMNC}$ (25,2MHz, CCl_4) δ 206,99; 138,62; 128,02; 127,7; 127,37; 73,39; 51,69; 44,42; 26,18 ppm

EM- 57(100%), 77(41%), 79(56,2%), 107(83,3%), 131(16,6%),
147(20,8%), 178(52%), 205(31,4%), 206(16,6%)

cis-4,5-epóxi-2,2-dimetil-3-heptanona. (5)



Procedimento geral para epoxidação:

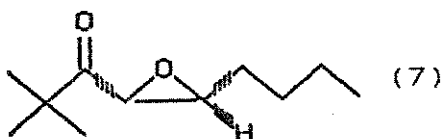
O aldol (1)(46mg, 0,2mmol), foi dissolvido em metanol(1mL), em seguida foi adicionado carbonato de sódio (50mg) e mantido sob agitação por 2,5h à temperatura ambiente. Ao final a reação é concentrada em rotaevaporador, o concentrado é diluído com água (4,0mL), extraído com CH_2Cl_2 (4x5,0mL), seco com MgSO_4 , filtrado e evaporado. Isolamos o composto (5) em 70% de rendimento bruto, a integração na região de $\delta=0,6$ a $1,4$ ppm mostra a presença de impurezas alifáticas.

$^1\text{H-RMN}$ (80MHz, CCl_4) δ 0,8-1,6(14H,m,+impurezas), 3,0(1H,m)

3,65(1H,d,J=4,7Hz) ppm

IR(filme) 1710cm^{-1} (C=O)

- cis-4,5-epóxi-2,2-dimetil-3-nonanona (7)

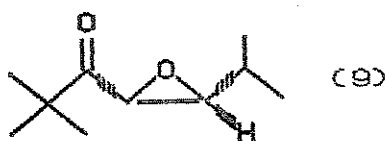


Conforme procedimento geral para epoxidação, usamos (2) (116,6mg, 0,44mmol) e após 3,5h, obtivemos o epóxido (7) em 95% de rendimento.

$^1\text{H-RMNC}$ (80MHz, CCl_4) δ 0,7-1,5(9H, m), 1,15(9H, s), 3,05(1H, m), 3,6(1H, d, J=4,4Hz) ppm

IR-1715(C=O)

- cis-4,5-epóxi-2,2,6-trimetil-3-heptanona (9)

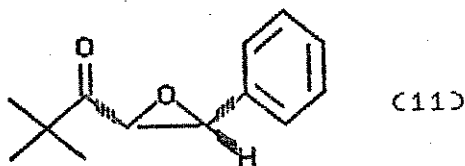


Partindo do aldol (3) (125,5mg, 0,5mmol) e após 5h de reação isolamos o epóxido correspondente (9) em 53% de rendimento.

$^1\text{H-RMNC}$ (80MHz, CCl_4) δ 0,8(3H, d), 1,1(3H, d), 1,15(9H, s), 1,3-1,5(1H, m) 2,7(1H, dd, J=4,4Hz, J=8,0Hz), 3,7(1H, d, J=4,4Hz)

IR(filme) 1710 cm^{-1} (C=O)

- cis-4,5-epóxi-2,2-dimetil-5-fenil-3-pentanona (11)

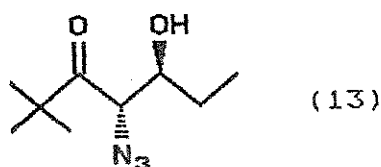


Usamos o aldol (4) (70mg, 0,245mmol) e após 5,5h nas condições

de epoxidação, isolamos o epóxido (11) em 70% de rendimento.

$^1\text{H-RMN}$ (80MHz, CCl_4) δ 0,9(9H,s), 4,0(1H,d,J=4-6Hz),
4,1(1H,d,J=4-6Hz), 7,2(5H,s1) ppm
IR(KBr) 1710cm^{-1} (C=O)

- (4SR,5SR)-4-azido-5-hidróxi-2,2-dimetil-3-heptanona(13)



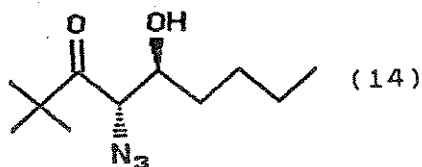
Procedimento geral para substituição de bromo (Br) por Azida (N_3):
118,5mg(0,5mmol) do aldol (1) e NaN_3 (35,7mg 0,55mmol, M=65,01)
foram dissolvidos em DMF (0,66mL) e após 4 horas sob agitação,
foram colocados em bomba de vácuo por aproximadamente 3 horas para
retirar o DMF, o resíduo foi dissolvido em H_2O (20ml) e extraído
com CH_2Cl_2 (4 x 10ml). A fase orgânica foi lavada com H_2O (4 x
10ml), seca com MgSO_4 e evaporada. Foi isolado 53,2mg
(0,26mmol, M=199,18) do produto (13), com 53% de rendimento bruto.
IR(KBr)- 3440cm^{-1} , 2100cm^{-1} , 1725cm^{-1} .

$^1\text{HRMN}$ (80MHz, CCl_4)- δ 1,2 (s, 9H), 0,9-1,2 (m, 3H), 1,4-1,8(2H,m),
2,6 (s1, 1H), 3,5-4,0 (m, 2H) ppm

$^1\text{HRMN}$ (80MHz, $\text{CCl}_4 + \text{D}_2\text{O}$) δ 1,2 (s, 9H), 0,9-1,2 (m, 3H),
1,4-1,8(2H,m), 3,6(1H,d,J=8,0Hz), 3,9(1H,m) ppm

$^{13}\text{CRMN}$ (25,2MHz, CCl_4)- δ 19,6; 25,0; 26,0; 44,0; 61,0; 71,0; 211,0

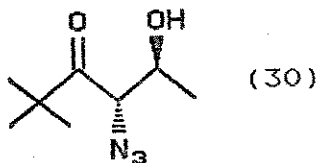
(4SR,5SR)-4-azido-5-hidróxi-2,2-dimetil-5-nonanona(14)



Partiu-se de 132,6mg (0,50mmol, M=265,22) do aldol (2), 35,75mg (60,55mmol, M=65,01) de NaN_3 e conforme o procedimento acima, foram obtidos 54,3mg(0,23mmol, M=227,32) do produto (14) com 46% de rendimento.

$^1\text{HRMN}(80\text{MHz}, \text{CCl}_4)$ δ 0,8-1,0 (3H, m), 1,2 (9H, s), 1,2-1,6 (6H, m), 2,6 (1H, s), 3,5-4,0 (2H, m) ppm

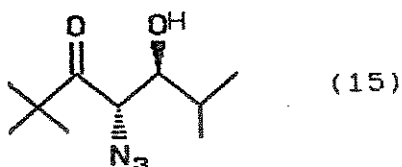
(4SR,5SR)-4-azido-5-hidróxi-2,2-dimetil-3-hexanona (30)



Foram pesados 120mg (0,53mmol, M=222,9) do aldol (29), 143mg (2,2mmol, M=65,01) de NaN_3 , 46,9mg (0,88mmol, M=53,4) de NH_4Cl e dissolvidos em 0,88ml de DMF. Após o procedimento para azidação isolando 67,3mg(0,36mmol, M=185,0) do produto (30) com 67% de rendimento.

$^1\text{HRMN}(60\text{MHz}, \text{CCl}_4)$ δ 1,2 (s, 9H), 1,3(d, 3H, J=6,4Hz), 2,8 (s, 1H), 3,6 (d, 1H, J=9,0Hz), 4,1 (m, 1H) ppm

- (4SR,5SR)-4-azido-5-hidróxi-2,2,6-trimetil-3-heptanona (15)

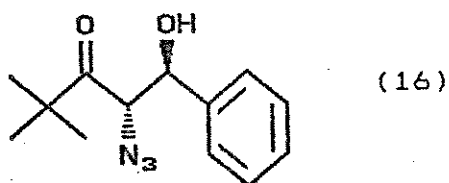


Foi pesado 123,4mg(0,49mmol,M=251,11) do aldol (3), 35,7mg(0,54mmol,M=65,01) de NaN_3 e dissolvidos em 0,66ml de DMF. Seguiu-se o procedimento para azidação e foi isolado 41,3mg (0,19mmol,M=213,21) do produto (15) com 38% de rendimento.

^1RMN (80MHz, CCl_4)- δ = 0,8-1,1 (dd, 6H), 1,2(s, 9H), 1,7-2,4(m, 2H), 3,7-3,9 (s1, 2H)

IR- 3460cm^{-1} , 2090cm^{-1} , 1700cm^{-1}

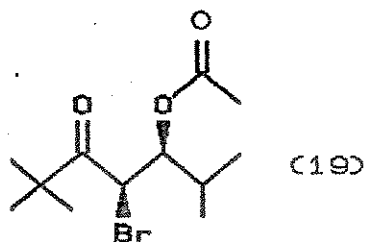
(4SR,5SR)-4-azido-5-fenil-5-hidróxi-2,2-dimetil-3-pentanona (16)



Foi pesado 141,0mg(0,49mmol,M=285,13) do aldol (4), 35,75mg (0,55mmol,M=65,01) de NaN_3 , dissolvido em 0,66ml de DMF e seguido o procedimento para azidação, isolando 108,4mg(0,43mmol,M=247,23) do produto (16) com 87% de rendimento.

$^1\text{H-RMN}$ (60MHz, CCl_4)-1,1(9H,s), 3,85(1H,d,J=8,0Hz), 4,95(1H,d,J=8,0Hz), 7,3(5H,s1), 3,2-3,4(1H)

(4RS,5SR)-5-O-acetil-4-bromo-2,2,6-trimetil-3-heptanona (19)



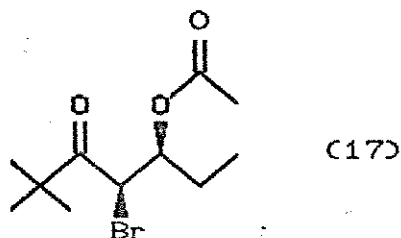
Procedimento para acetilação:

Foi dissolvido em 0,78ml de CH_2Cl_2 (seco), 160mg(0,63mmol, $M=251,11$) do composto (3), 0,1mL(1,9mmol, $M=102,09$) de Ac_2O , e uma quantidade catalítica de DMAP. Após 30 minutos adicionou-se 0,1mL(1,26mmol, $M=101,19$) de Et_3N e a solução foi deixada por mais 30 minutos sob agitação. Foi então diluída com 2ml de CH_2Cl_2 , lavada com solução de NaHCO_3 5%(2x2ml), salmoura e secada com MgSO_4 . Foi isolado 175,1mg(0,6mmol, $M=290,11$) do produto (19), como um líquido com 95% de rendimento.

$^1\text{HRMNC}(60\text{MHz}, \text{CCl}_4)$ δ 0,85 (d, 3H, $J=7\text{Hz}$), 0,95 (d, 3H, $J=7\text{Hz}$), 1,1-1,3(s, 10H), 2,1 (s, 3H), 4,7 (d, 1H, $J=6,5\text{Hz}$), 5,1(dd, 1H, $J=6,5\text{Hz}, J=3,9\text{Hz}$) ppm

IR(Filme) 1755cm^{-1} (C=O éster), 1710cm^{-1} (C=O cetona)

- (4RS,5SR)-4-bromo-5-O-acetil-2,2-dimetil-3-heptanona (17)

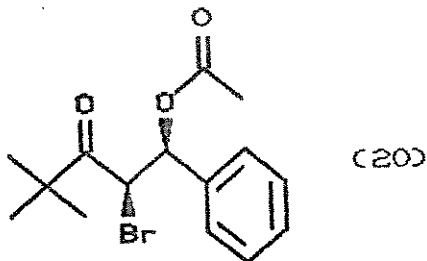


Partimos de 187,4mg (0,79mmol, M=237,08) do aldol (1) e seguindo o procedimento de acetilação, isolamos 154,3mg(0,55mmol, M=279,08) de (17) em 70% de rendimento como um líquido.

$^1\text{H-RMNC}$ (60MHz, CCl_4) δ 0,9-1,1(m, 5H), 1,3(s, 9H), 2,1(s, 3H), 4,7(d, 5,25(m, 1H) ppm

IR(filme) 1750cm^{-1} (C=O, éster), 1710cm^{-1} (C=O, cetona)

- (4RS,5SR)-5-O-acetil-4-bromo-5-fenil-2,2-dimetil-3-pentanona
(20)



Procedimento para condensação e acetilação in-situ:

Em um balão flambado com atmosfera de argônio em banho de gelo, foi adicionado 0,5ml de THF, 0,5ml(2,23mmol, M=161,4) de HMDS, 1,99ml(2,23mmol) de solução 1,12M de nBuLi e deixado 15 minutos sob agitação. A solução foi resfriada a -78°C com banho de gelo seco -acetona e adicionado 0,3ml(2,23mmol, M=178,9) de bromo pinacolona dissolvida em 0,3ml de THF. Após 45 minutos sob agitação, foi adicionado 0,9ml(8,92mmol, M=106) de benzaldeído, previamente destilado. Após 1 hora de reação foi adicionado 0,4ml(4,46mmol, M=102,09) de Ac_2O , quantidade catalítica de DMAP e deixado 1:30 hora sob agitação. Ao final da reação foi adicionada

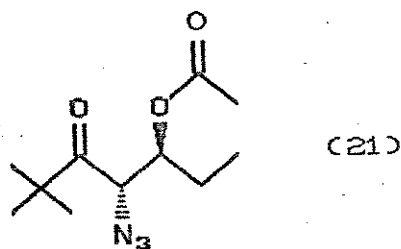
uma solução saturada de NH_4Cl (5ml) e o banho de gelo seco-acetona foi retirado. Alcançada a temperatura ambiente, a reação foi diluída com 25ml de éter etílico, lavada com HCl 1% (3x5ml), NaHCO_3 5% (2x5ml), H_2O (2x5ml), salmuera (2x10ml), seca com MgSO_4 , filtrada e evaporada. O material foi recristalizado com éter etílico/éter de petróleo, dando 160mg (0,48mmol, $M=327,12$) do produto com 21% de rendimento.

$^1\text{HRMNC}$ (80MHz, CCl_4) δ 0,8 (s, 9H), 2,1 (s, 3H), 4,7 (d, 1H, $J=10,8\text{Hz}$), 6,1 (d, 1H, $J=10,8\text{Hz}$), 7,2 (s, 5H) ppm

IR- 1750cm^{-1} , 1700cm^{-1} , 1230cm^{-1} , $3000-3060\text{cm}^{-1}$

EM-e/m(%) - 43(85%), 57(100%), 77(8,5%), 103(8,2%), 107(10%), 120(8,7%), 131(15%), 181 e 183(15,5%), 204(9,5%), 269 e 271(0,1%), 326 e 328(0,2%) M^+

- (4SR,5SR)-5-O-acetil-4-azido-2,2-dimetil-3-heptanona (21)

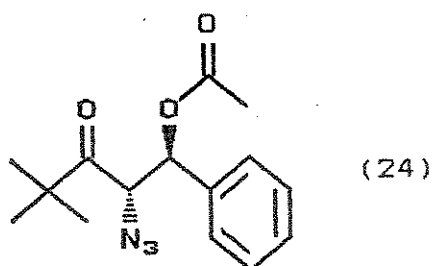


Partimos de 180mg (0,9mmol, $M=199,18$) do aldol (13) e após o procedimento de acetilação, isolamos 130,24mg (0,54mmol, $M=241,18$) de (21) em 60% de rendimento.

$^1\text{H-RMNC}$ (80MHz, CCl_4) δ 0,8-1,3 (m, 3H), 1,2 (s, 9H), 1,2-1,9 (m, 2H), 1,95 (s, 3H), 4,1 (d, 1H, $J=8,0\text{Hz}$), 5,0 (m, 1H) ppm

IR- 2100cm^{-1} (N_3), 1750cm^{-1} (C=O, éster), 1710cm^{-1} (C=O, cetona)

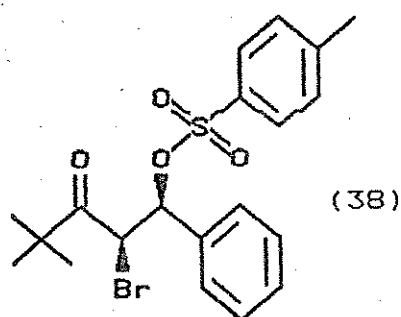
(4SR,5SR)-5-O-acetil-4-azido-5-fenil-2,2-dimetil-3-pentanona(24)



Usando 100mg(0,4mmol,M=247,23) do composto (16) e seguindo o procedimento anterior isolamos 72,3mg(0,25mmol, M=289,23) do produto (24) com 57% de rendimento.

$^1\text{HRMN}-\delta = 1,2$ (s, 9H), 1,9 (s, 3H), 4,2 (d, 1H $_{\alpha}$, J=9,6Hz), 5,9 (d, H $_{\beta}$, J=9,6Hz), 7,3 (s, 5H).

(4RS,5SR)-4-bromo-5-fenil-2,2-dimetil-5-O-p- Toluenosulfonil-3-pentanona(36)



Procedimento para condensação e tosilação in-situ:

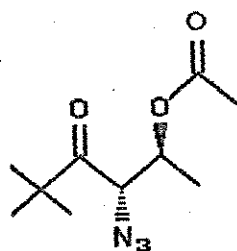
A um balão flambado, com atmosfera de Argônio em banho de gelo, foi adicionado 0,5ml de THF, 0,5ml(2,23mmol,M=161,7) de HMDS,

1,99ml(2,23mmol) de solução 1,12M de nBuLi e deixado 15 minutos sob agitação. A solução foi resfriada a -78°C (gelo seco-acetona) e adicionado 0,3ml(2,23mmol, $M=178,9$) de bromo pinacolona dissolvida em 0,3ml de THF e deixado mais 45 minutos sob agitação. Ao enolato gerado, foi adicionado 0,9ml(8,92mmol, $M=106$) de benzaldeído, previamente destilado, e deixado sob agitação por mais 45 minutos. Foi adicionado 850,3mg(4,46mmol, $M=190,65$) de TsCl e deixado mais 30min. sob agitação. Ao final da reação foi adicionado uma solução saturada de NH_4Cl e daí seguiu-se o procedimento para condensação isolando o produto com 30% de rendimento.

$^1\text{HRMNC}(80\text{MHz}, \text{CCl}_4) - \delta = 0,8(\text{s}, 9\text{H}), 2,4(\text{s}, 3\text{H}), 4,7(\text{d}, 1\text{H}, J=10\text{Hz}), 5,7(\text{d}, 1\text{H}, J_{4,5}=10\text{Hz}), 7,2(\text{d}, 2\text{H}, J=7,6\text{Hz}), 7,2(\text{s}, 5\text{H}), 7,7(\text{d}, 2\text{H}, J=7,6)$ ppm

$^{13}\text{CRMNC}(25,2\text{MHz}, \text{CCl}_4) - \delta = 21,4; 25,8; 44,4; 45,4; 82,7; 127,7; 127,9; 128,3; 128,6; 129,1; 133,3; 134,4; 144,4; 206,1$ ppm

(4SR,5SR)-5-O-acetil-4-azido-2,2-dimetil-3-hexanona(31)



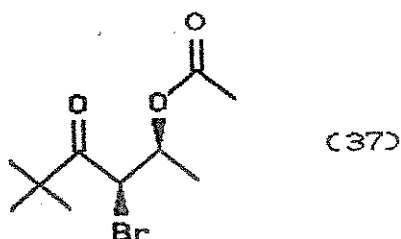
(31)

Foi dissolvido em 0,72ml de CH_2Cl_2 (seco), 67,3mg(0,36mmol, $M=185$) do composto(30), 0,1ml(1,9mmol, $M=102,09$) de Ac_2O , e uma quantidade catalítica de DMAP. Após 30 minutos adicionou-se 0,1ml(1,26mmol, $M=101,19$) de Et_3N e seguiu-se o procedimento 2. Foi

isolado 98,9mg (0,43mmol, M=226,97) do produto(31) com 90% de rendimento.

$^1\text{H-RMNC}(60\text{MHz}, \text{CCl}_4)$ δ 1,2(s, 9H), 1,3(d, 3H, J=6Hz), 2,0(s, 3H), 4,1(d, H_4 , J=7Hz), 5,1(m, H_5) ppm

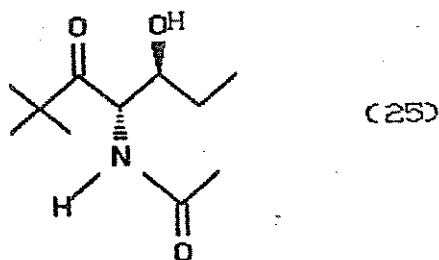
- 5-O-acetil-4-bromo-2,2-dimetil-3-hexanona(37)



Foi dissolvido em 0,3ml do CH_2Cl_2 (seco), 34mg(0,15mmol, M=222,9) do composto(29), 0,05ml(0,95mmol, M=102,09) de Ac_2O , e uma quantidade catalítica de DMAP. Após 30 minutos adicionou-se 0,05ml(0,63mmol, M=101,19) de Et_3N e seguiu-se o procedimento de acetilação. Foi isolado 37,7mg de produto, com 95% de rendimento.

$^1\text{HRMNC}(60\text{MHz}, \text{CCl}_4)$ δ 1,3(s, 12H), 2,0(s, 3H), 4,5(d, H_4 , J=6,0Hz), 3,9(m, H_5)

(4SR,5SR) -4-N-acetil-5-hidróxi-2,2-dimetil-3-heptanona (25)



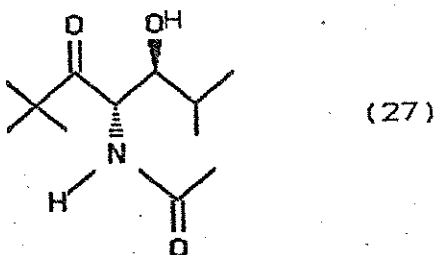
Dissovemos 96,3mg(39,9mmol, M=241,18) de (21) em 40mL de metanol e uma quantidade catalítica de Pd/C(10%). Após 5h de hidrogenação com 45psi de H₂, a solução foi filtrada à vácuo em Celite, seco com MgSO₄ e evaporado, isolando-se 68,73mg (0,32mmol, M=215,18) de (25) como um líquido em 80% de rendimento.

¹H-RMN(80MHz, CCl₄) 0,8-1,5(m, 14H + impurezas), 2,0(s, 3H),
3,0(s1, 1H), 3,65(m, 1H), 5,15(dd, 1H, J=6,0Hz, J=4,0Hz),
6,5(d1, 1H, J=6,0Hz)

¹H-RMN(80MHz, CCl₄+D₂O) 0,8-1,1(m, 3H + impurezas), 1,2(s, 9H),
1,3-1,5(m, 2H) 2,0(s, 3H), 3,65(m, 1H), 5,15(d, 1H, J=4,0)

IR(filme) 3510 cm⁻¹(OH), 3400, 3220cm⁻¹(NH), 3030cm⁻¹,
1700cm⁻¹(C=O, cetona), 1650(C=O, amida)

- 4-N-acetil-5-hidróxi-2,2,6-trimetil-3-heptanona. (27)



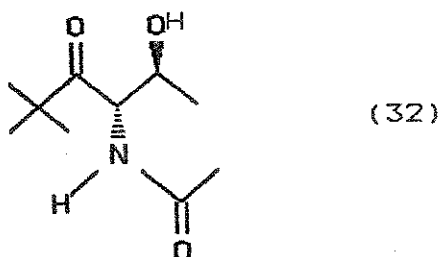
Foi dissolvido, em 10ml de MeOH, 32,2mg(0,12mmol, M=255) do composto(23) e uma quantidade catalítica de Pd/C (10%). Esta solução foi colocada num hidrogenador e aplicada uma pressão de 45psi de H₂, durante 5 horas. O catalisador foi retirado por filtração a vácuo em Celite, o filtrado foi seco com MgSO₄ e

evaporado, rendendo 11mg do produto (27), com 40% de rendimento bruto.

$^1\text{HRMN}(\text{80MHz}, \text{CCL}_4, \text{CDD1}_9) \delta$ 0,8-1,3(m, 16H + impurezas), 1,9(s, 3H), 3,5(m, 2H), 5,2(dd, 1H), 6,2(d1, 1H)

$^1\text{HRMN}(\text{80MHz}, \text{CCL}_4, \text{CDD1}_9, \text{D}_2\text{O}) \delta$ 0,8-1,3(m, 28H, impurezas), 1,9(s, 3H), 3,5(dd, 1H, $J=6,0\text{Hz}$, $J=4,0\text{Hz}$), 5,2(d, 1H, $J=6,0\text{Hz}$)

(4SR,5SR)-4-N-acetil-5-hidróxi-2,2-dimetil-3-hexanona(32)

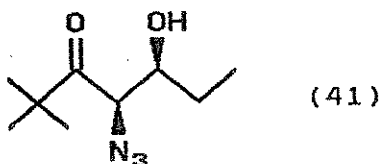


Foi dissolvido em 10ml de MeOH, 98,9mg(0,32mmol, $M=226,97$) do composto(31) e uma quantidade catalítica de Pd/C(10%). Esta solução foi colocada numa hidrogenador a uma pressão de 45psi de H_2 durante 4hs. O catalisador foi retirado por filtração a vácuo em Celite, o filtrado foi seco com MgSO_4 e evaporado, rendendo 63,2mg(0,31mmol, $M=200,97$) de produto, com 96% de rendimento bruto.

$^1\text{HRMN}(\text{CCl}_4, \text{TMS})-\delta=$ 1,0-1,2(s, 12H + impurezas), 2,0(s, 3H + impureza), 3,9(m, 1H); 5,0(m, 2H), 6,7(d1, 1H)

IR- 3320cm^{-1} , 1710cm^{-1} , 1660cm^{-1}

(4RS,5SR)-4-azido-5-hidróxi-2,2-dimetil-3-heptanona (41)



Conforme procedimento geral para condensação aldólica, preparamos o enolato adicionando em THF (10,5mL), HMDS(2,62mL, 11,6mmol) e solução de nBuLi 1,6M (6,62 mL, 10,6mmol). Após 15 min. em banho de gelo foi resfriado a -78°C e adicionado azido pinacolona (1,5g, 10,6mmol).

A solução do enolato foi adicionado propionaldeído (1,5mL, 21mmol) e após 1h de reação, tratamento e destilação no Kugelrohr a 80°C (0,5mmHg) isolamos (41)(1,48g, 7,42mmol) como um líquido em 70% de rendimento bruto.

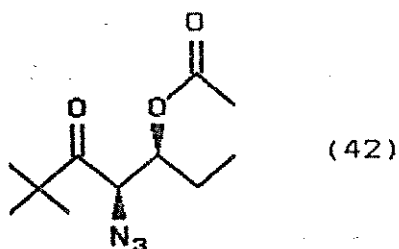
$^1\text{H-RMN}$ (80MHz, CCl_4) δ 0,9-1,6(m, 14H), 3,45(1H), 3,9(m, 2H)

$^1\text{H-RMN}$ ($\text{CCl}_4 + \text{D}_2\text{O}$) δ 0,9-1,6(m, 14H), 3,9(m, 2H)

$^{13}\text{C-RMN}$ (25,2MHz, CCl_4) δ 210,63, 73,09, 62,97, 44,31, 26,87, 26,60, 10,34

IR(KBr)- 3440cm^{-1} , 2100cm^{-1} , 1710cm^{-1} .

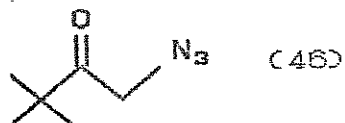
- (4RS,5SR)-5-O-acetil-4-azido-2,2-dimetil-3heptanona (42)



Partimos de 943 mg (4,73mmol), M=199,18) do aldol (41) e após o procedimento de acetilação, isolamos 1,03g(4,26mmol, M=241,18) de (42) em 90% de rendimento.

$^1\text{H-RMNC}$ (80MHz, CCl_4) δ 0,8-1,8(m, 14H+impurezas), 2,0(s, 3H), 3,9(d, 1H, J=4,0Hz), 5,1(m, 1H) ppm
IR(KBr) 2100, 1750 cm^{-1}

- α -azido-pinacolona (46)

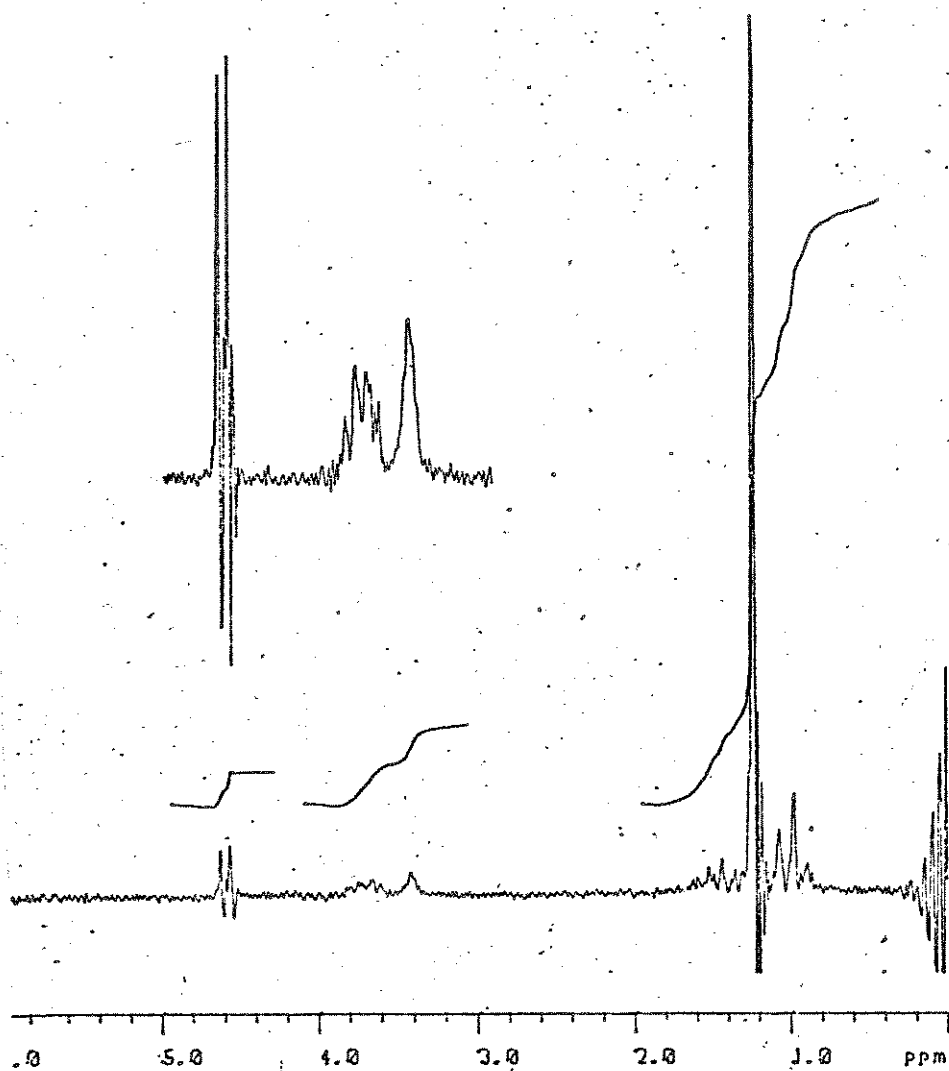
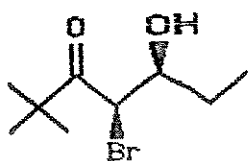


A uma solução de 1,86g(10,41mmol, M=179,1) de bromo pinacolona(33) e 20mL de DMSO a 10C adicionamos 1,35g(20,8mmol, M=65,01) de azida de sódio e após 30min sob agitação nesta temperatura foi adicionada água e o produto extraído com acetato de etila. O extrato foi lavado com água, seco com MgSO_4 e concentrado em vácuo. Isolamos 1,18g(8,33mmol, M=141,2) de (46) em 80% de rendimento.

$^1\text{H-RMNC}$ (80MHz, CCl_4) δ 1,2(s, 9H), 4,0(s, 2H) ppm
IR (Filme, cela de KBr) 2100, 1720 cm^{-1}

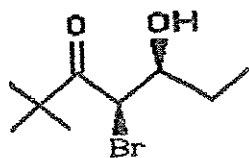
(4RS, 5SR)-4-bromo-5-hidróxi-2,2-dimetil-3-heptanona (1)

$^1\text{H-RMNC}$ (80MHz, CDCl_3)

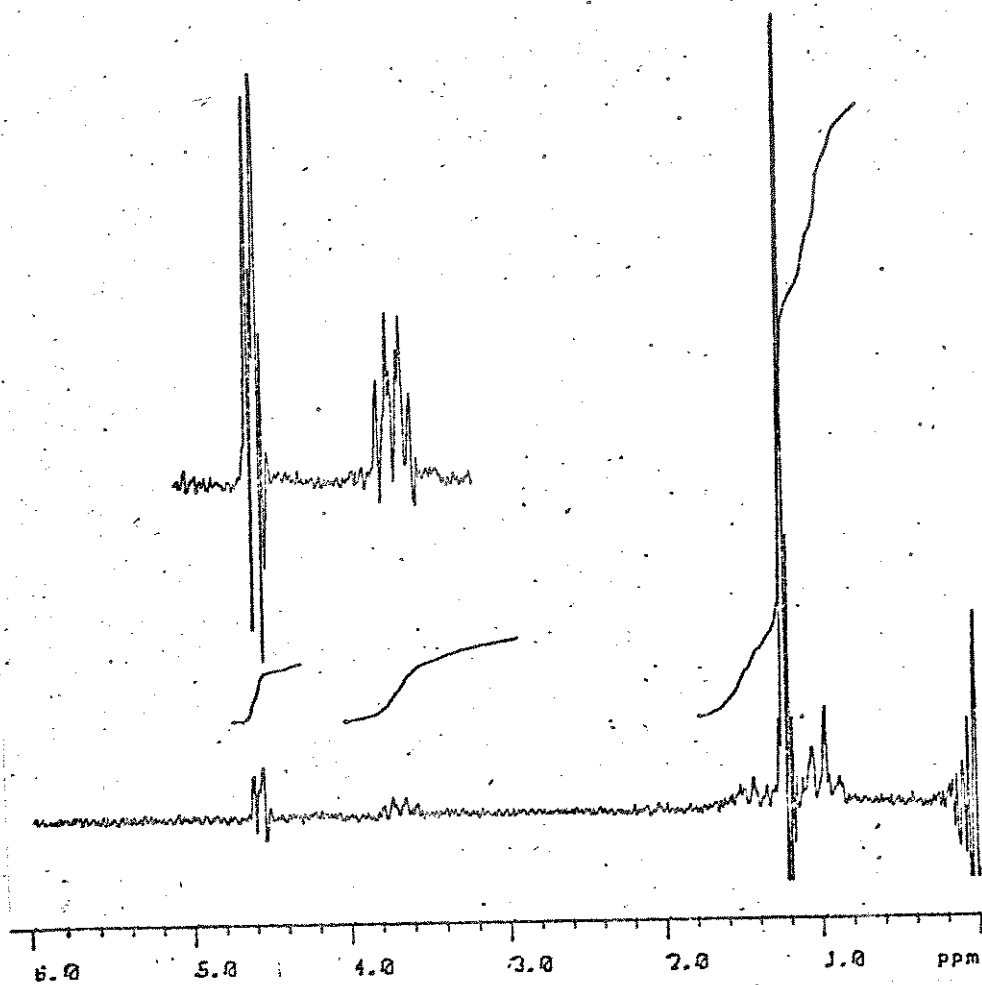


(4RS, 5SR)-4-bromo-5-hidróxi-2,2-dimetil-3-heptanona (1)

$^1\text{H-NMR}$ (80MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$)

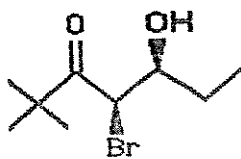


(1)

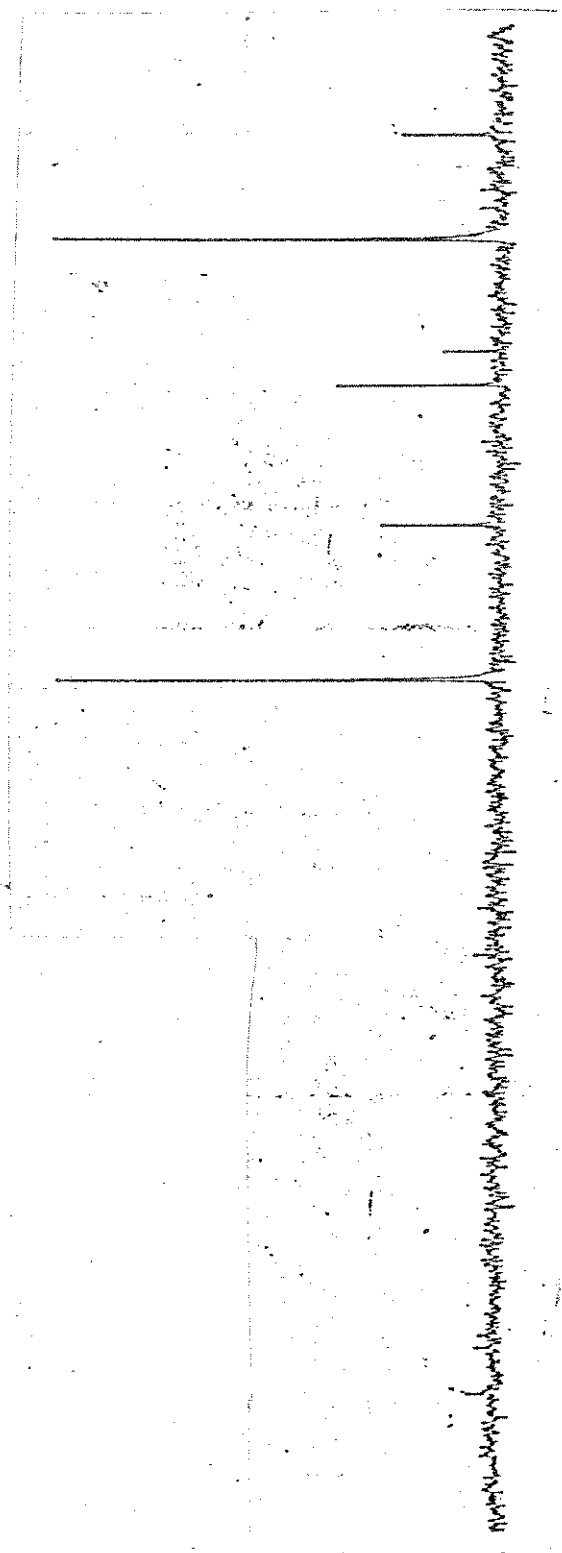


(4RS, 5SR)-4-bromo-5-hidróxi-2,2-dimetil-3-heptanona (1)

^{13}C -RMNC 25, 2MHz, CCl_4

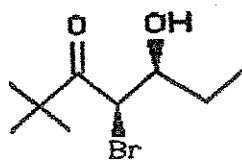


(1)

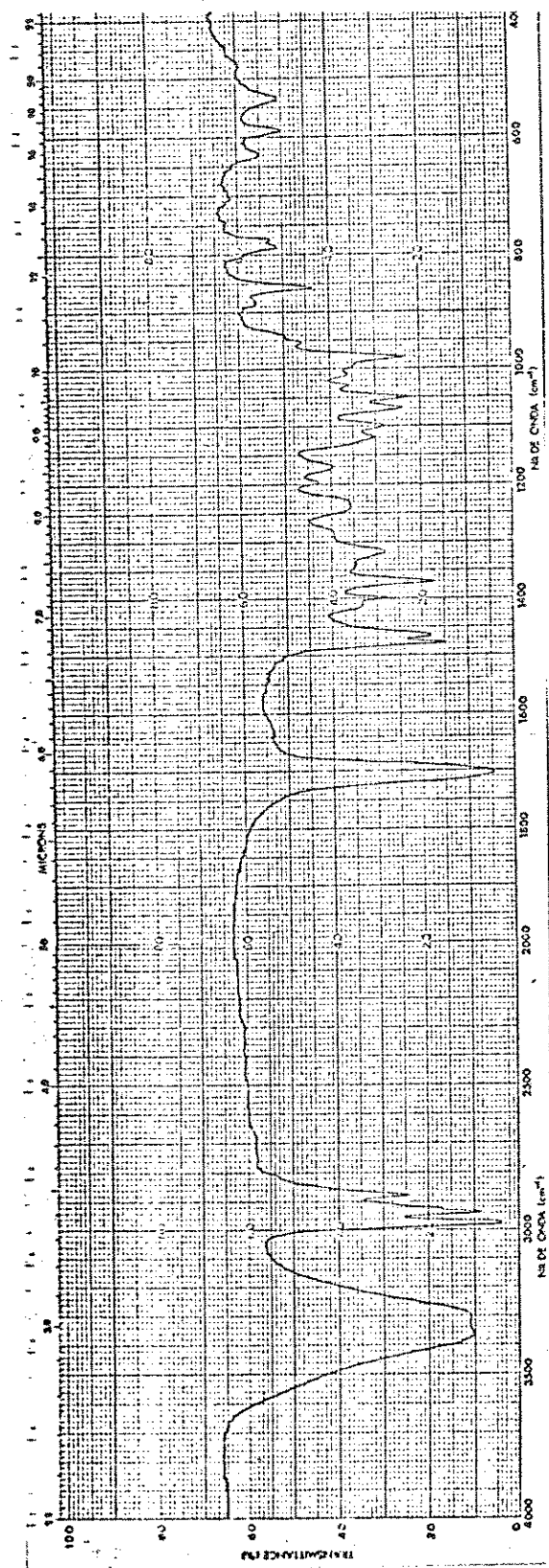


(4R, 5S)-4-bromo-5-hidroxi-2,2-dimetil-3-heptanona (1)

IR (Filme, cela de NaCl)

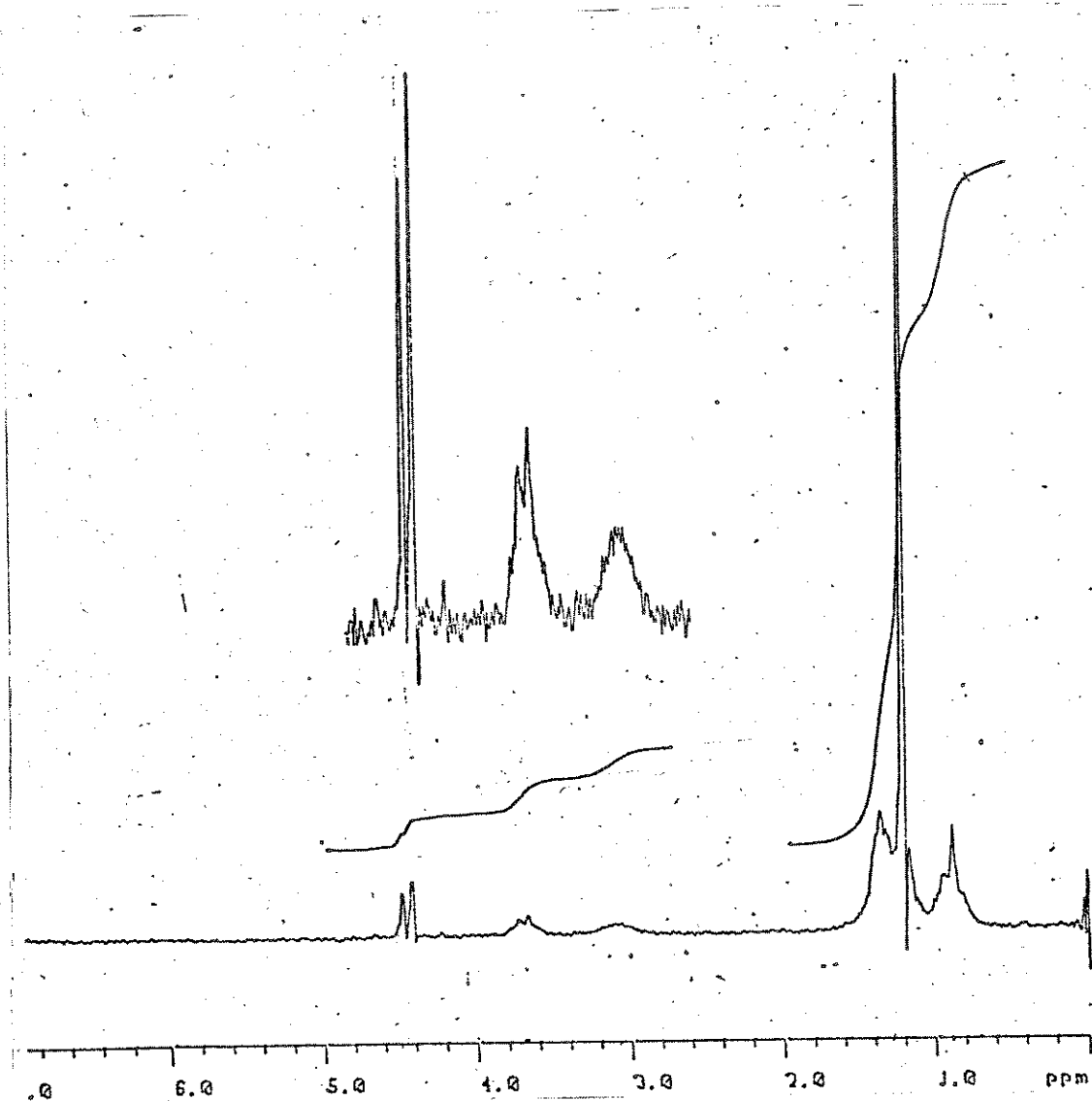
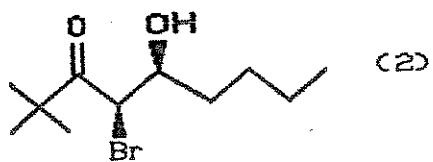


(1)



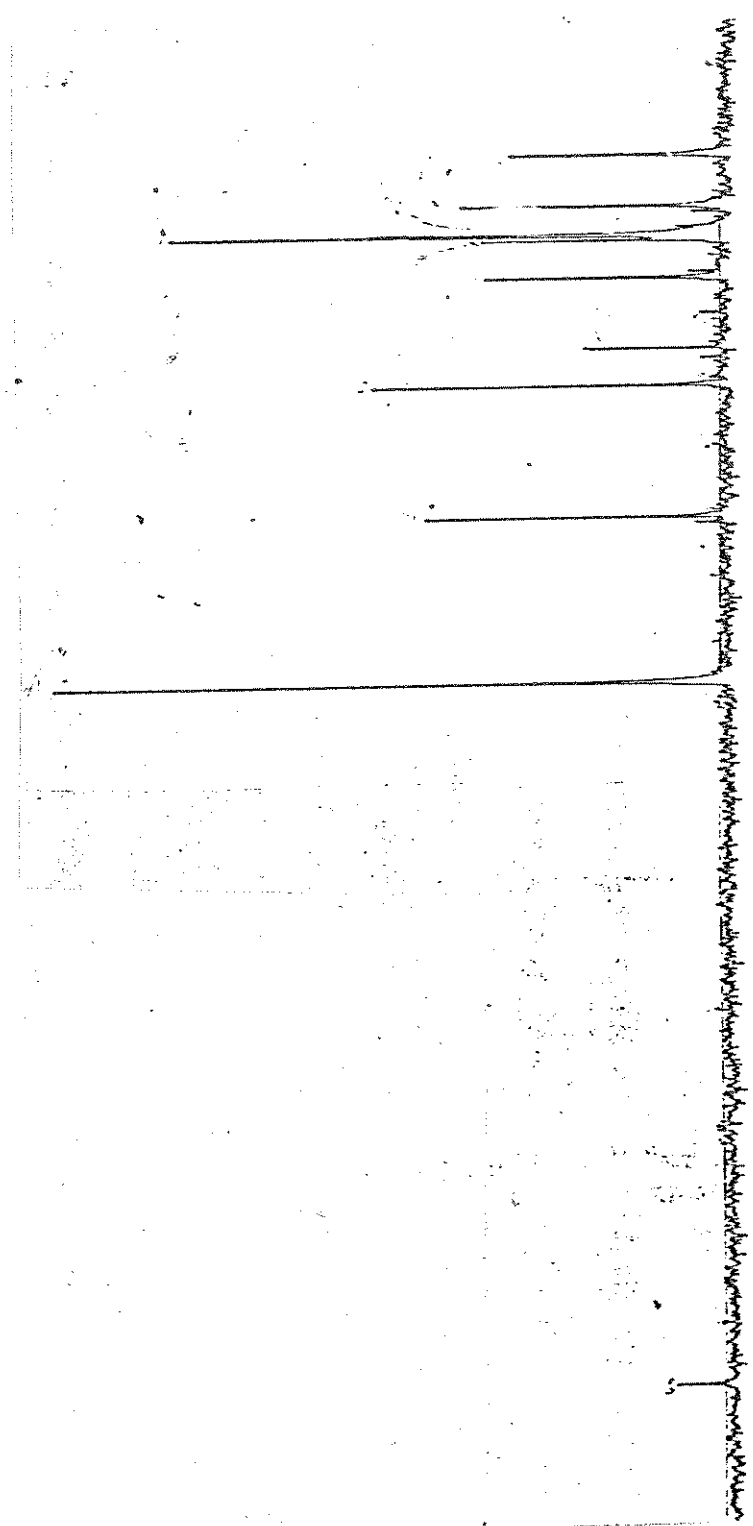
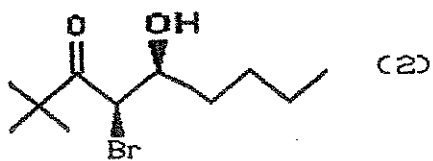
- (4RS,5SR)-4-bromo-5-hidróxi-2,2-dimetil-3-nonanona (2)

$^1\text{H-RMNC}$ (80MHz, CCl_4)



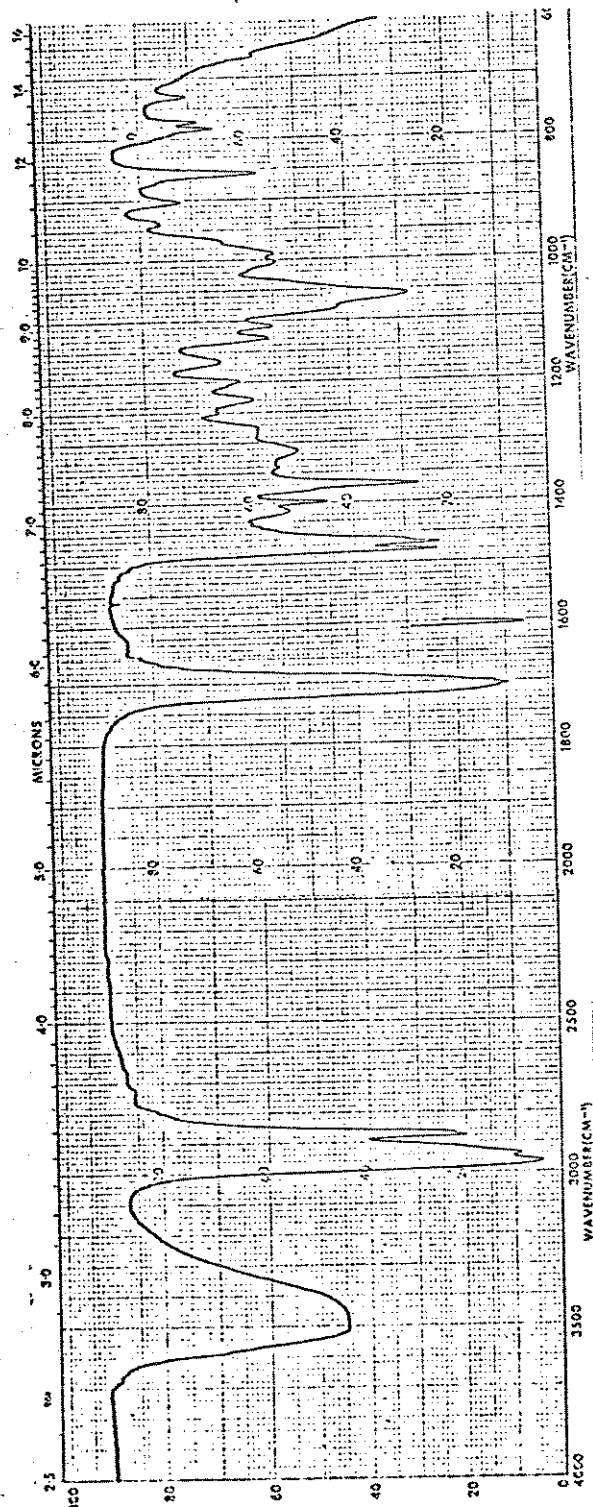
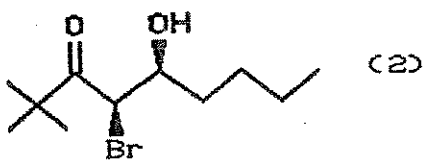
- (4RS,5SR)-4-bromo-5-hidróxi-2,2-dimetil-3-nonanona (2)

^{13}C -RMN(25, 2MHz, CCl_4)



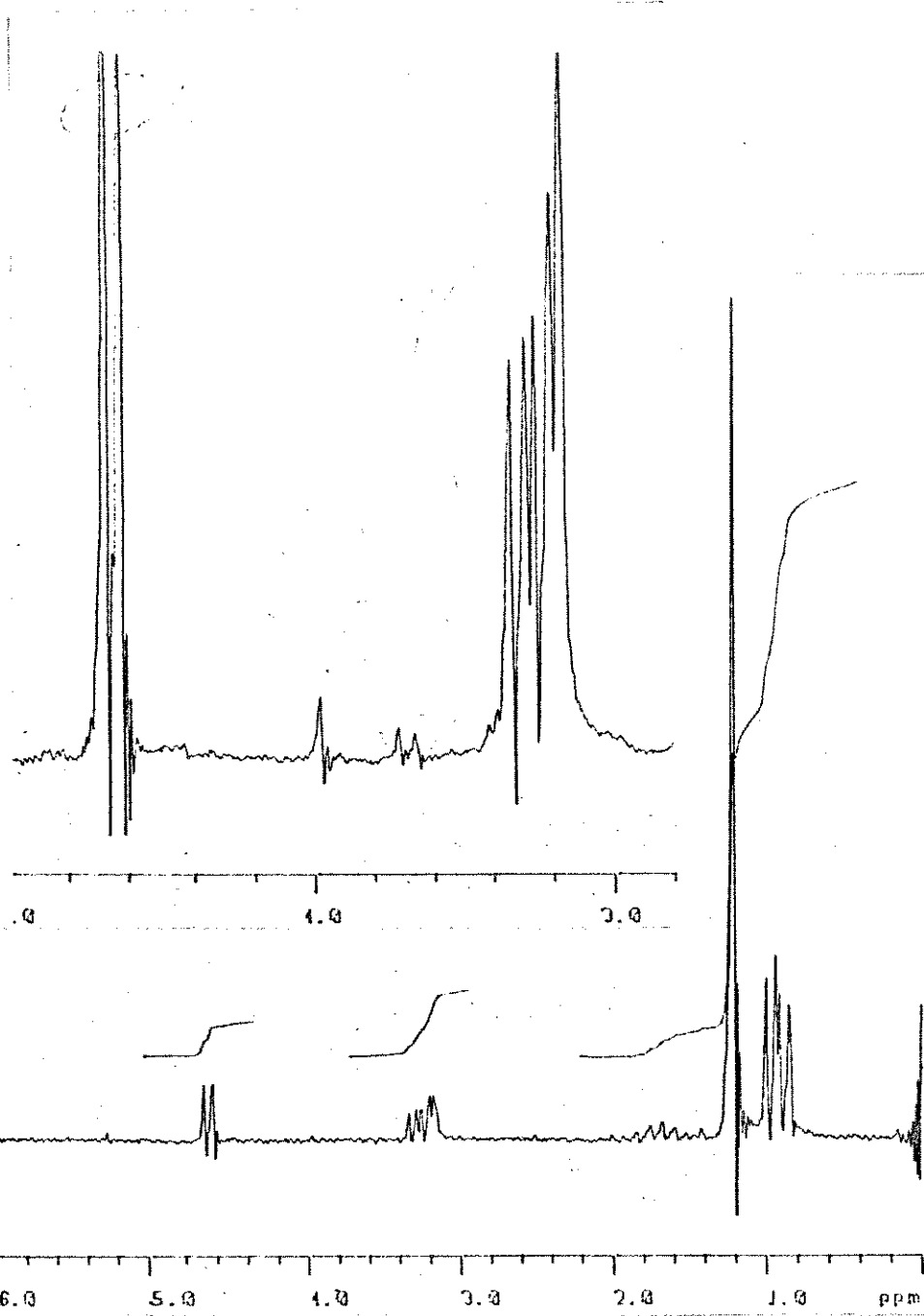
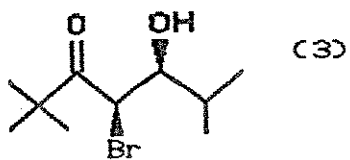
- (4RS,5SR)-4-bromo-5-hidróxi-2,2-dimetil-3-nonanona (2)

IR (Filme, Cela de NaCl)



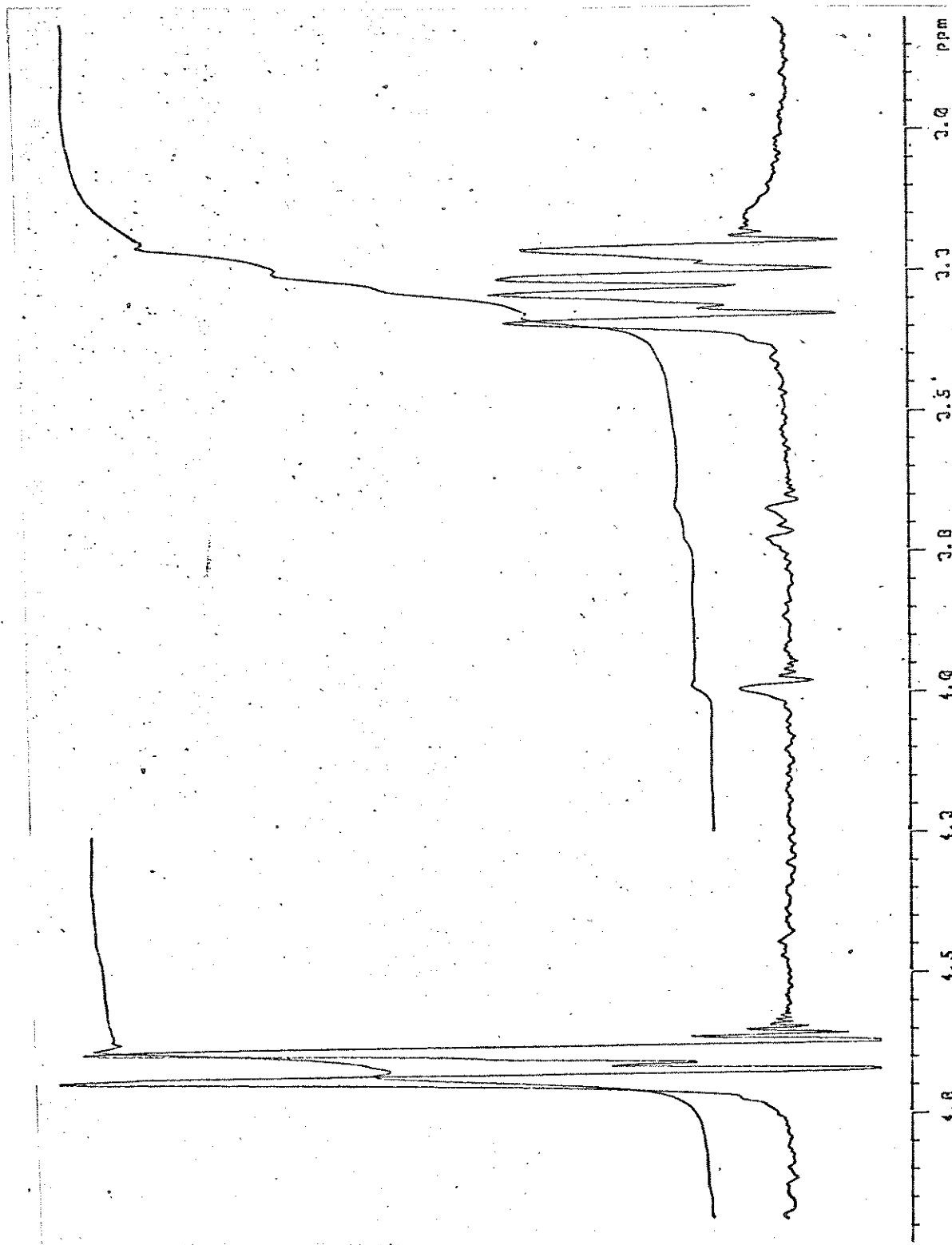
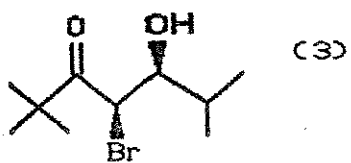
- (4RS, 5SR)-4-bromo-5-hidroxi-2,2,6-trimetil-3-heptanona (3)

^1H -RMNC 80MHz, CCl_4



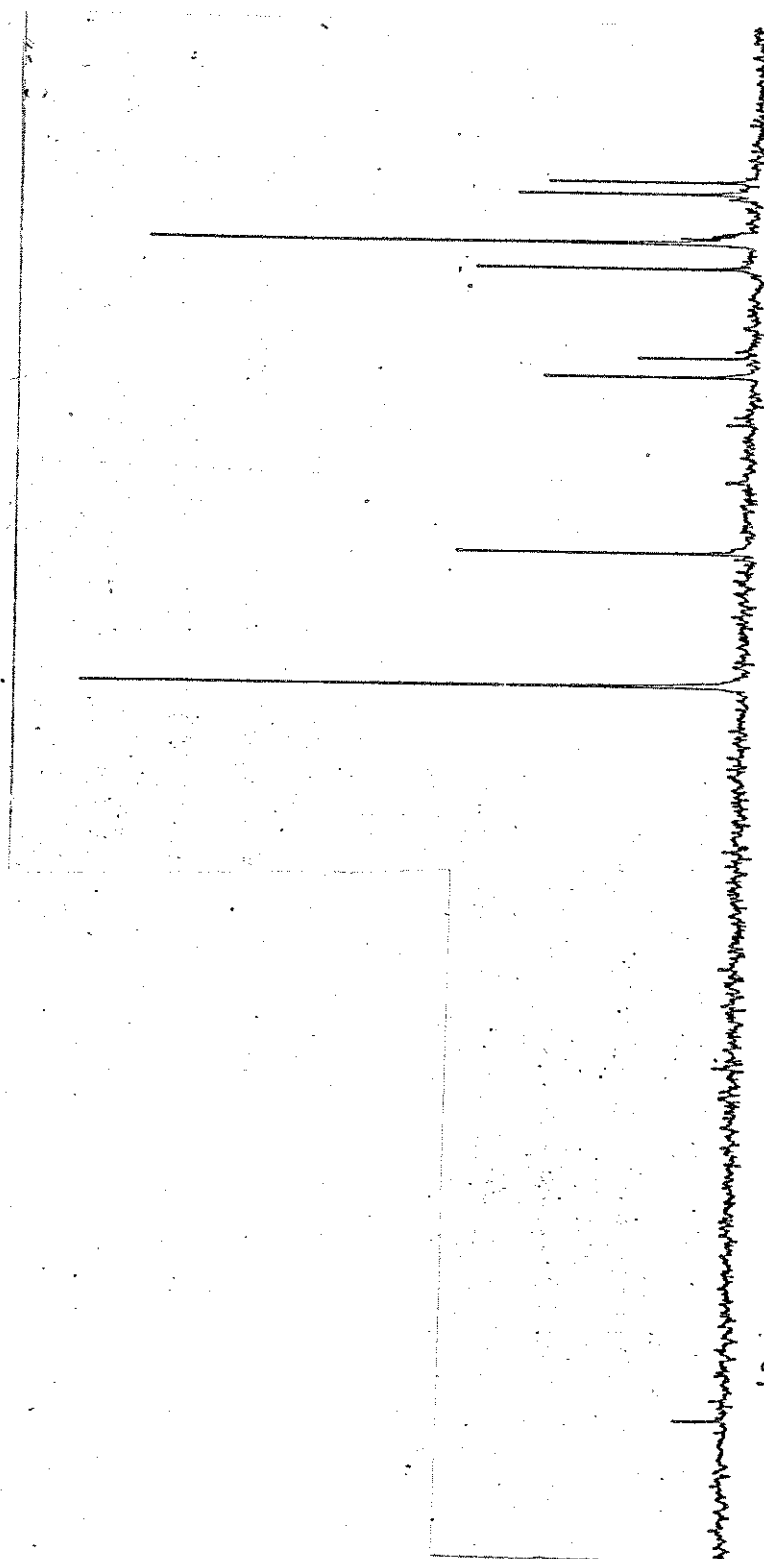
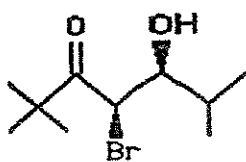
- (4*RS*, 5*SR*)-4-bromo-5-hidróxi-2,2,6-trimetil-3-heptanona (3)

$^1\text{H-RMNC}$ (80MHz, $\text{CCl}_4 + \text{D}_2\text{O}$)

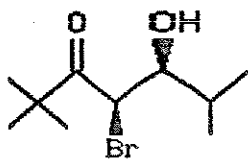


- (4*RS*, 5*SR*)-4-bromo-5-hidróxi-2,2,6-trimetil-3-heptanona (3)

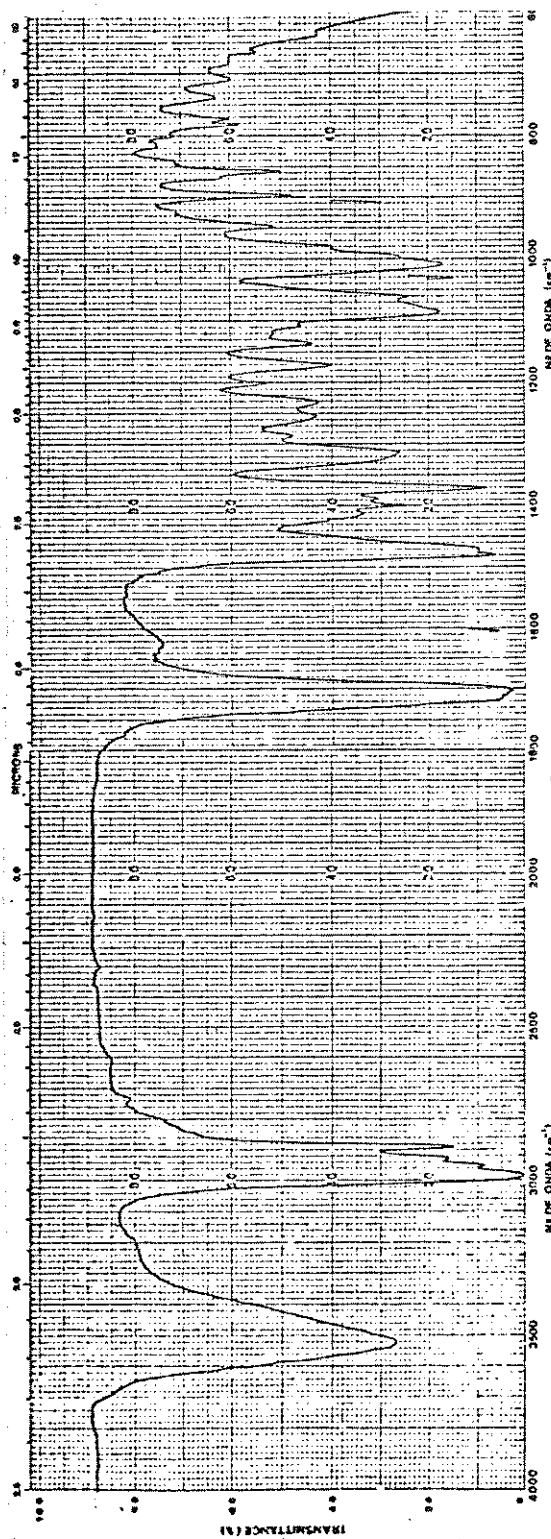
^{13}C -RMNC(25, 2MHz, CCl_4)



- (4RS, 5SR)-4-bromo-5-hidróxi-2,2,6-trimetil-3-heptanona (3)

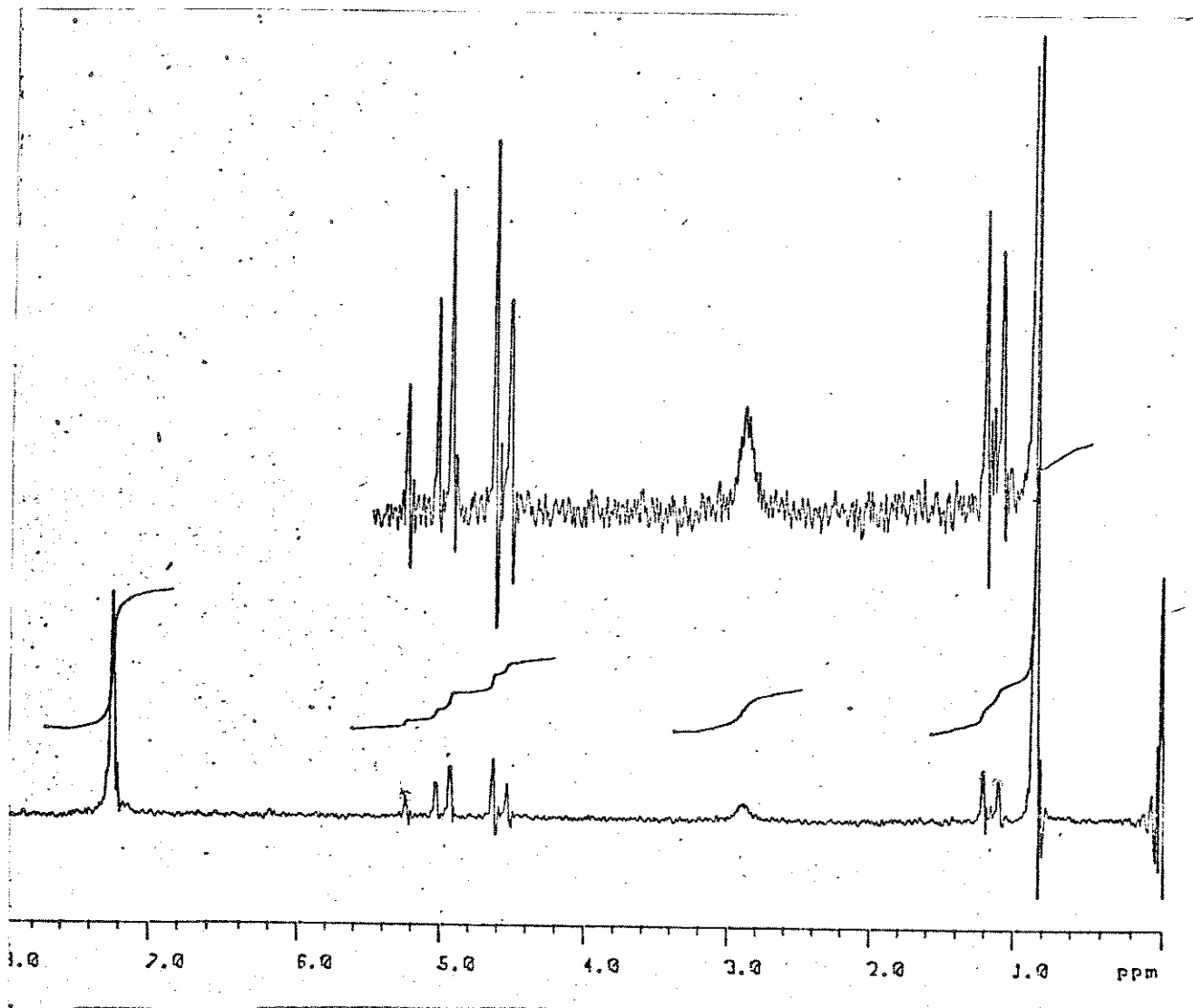
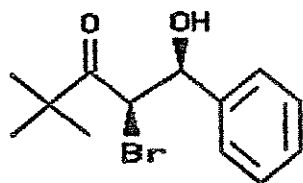


IR (Filme, Cella de NaCl)



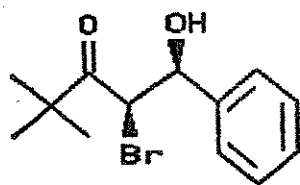
(4RS,5SR)-4-bromo-5-hidróxi-2,2-dimetil-5-fenil-3-pentanona. (4)

$^1\text{H-RMN}$ (80MHz, CCl_4)

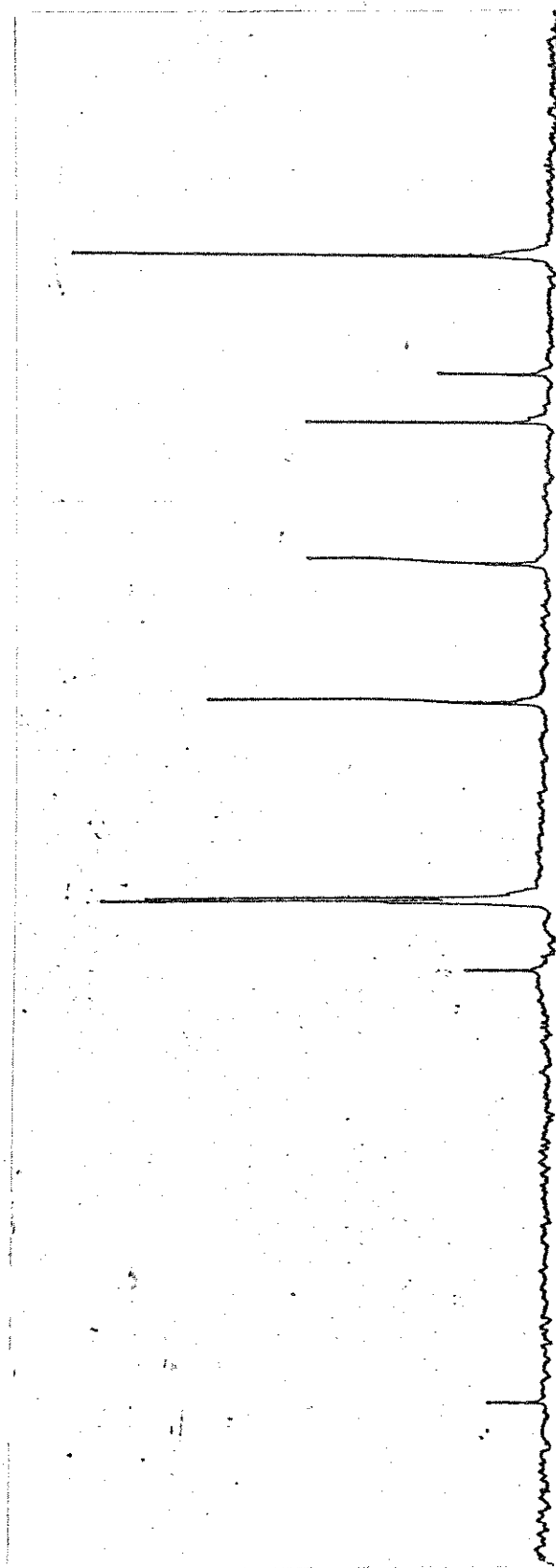


(4R,5S)-4-bromo-5-hidroxi-2,2-dimetil-5-fenil-3-pentanona. (4)

^{13}C -RMN (25,2MHz, CCl_4)

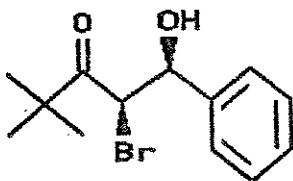


(4)

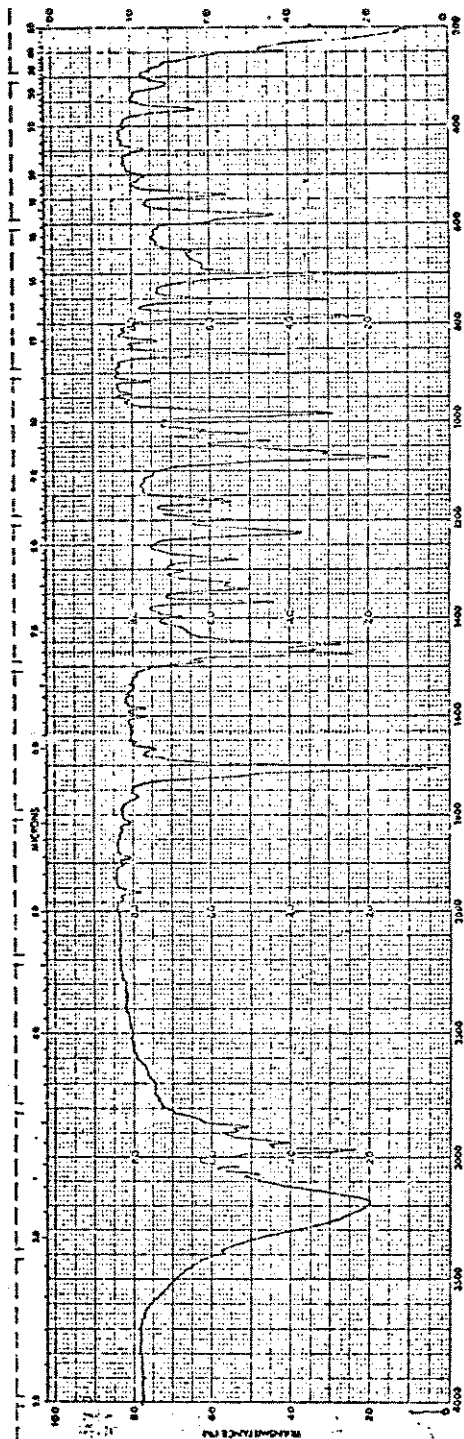


(4RS,5SR)-4-bromo-5-hidroxi-2,2-dimetil-5-fenil-3-pentanona. (4)

IR (Pastilha de KBr)

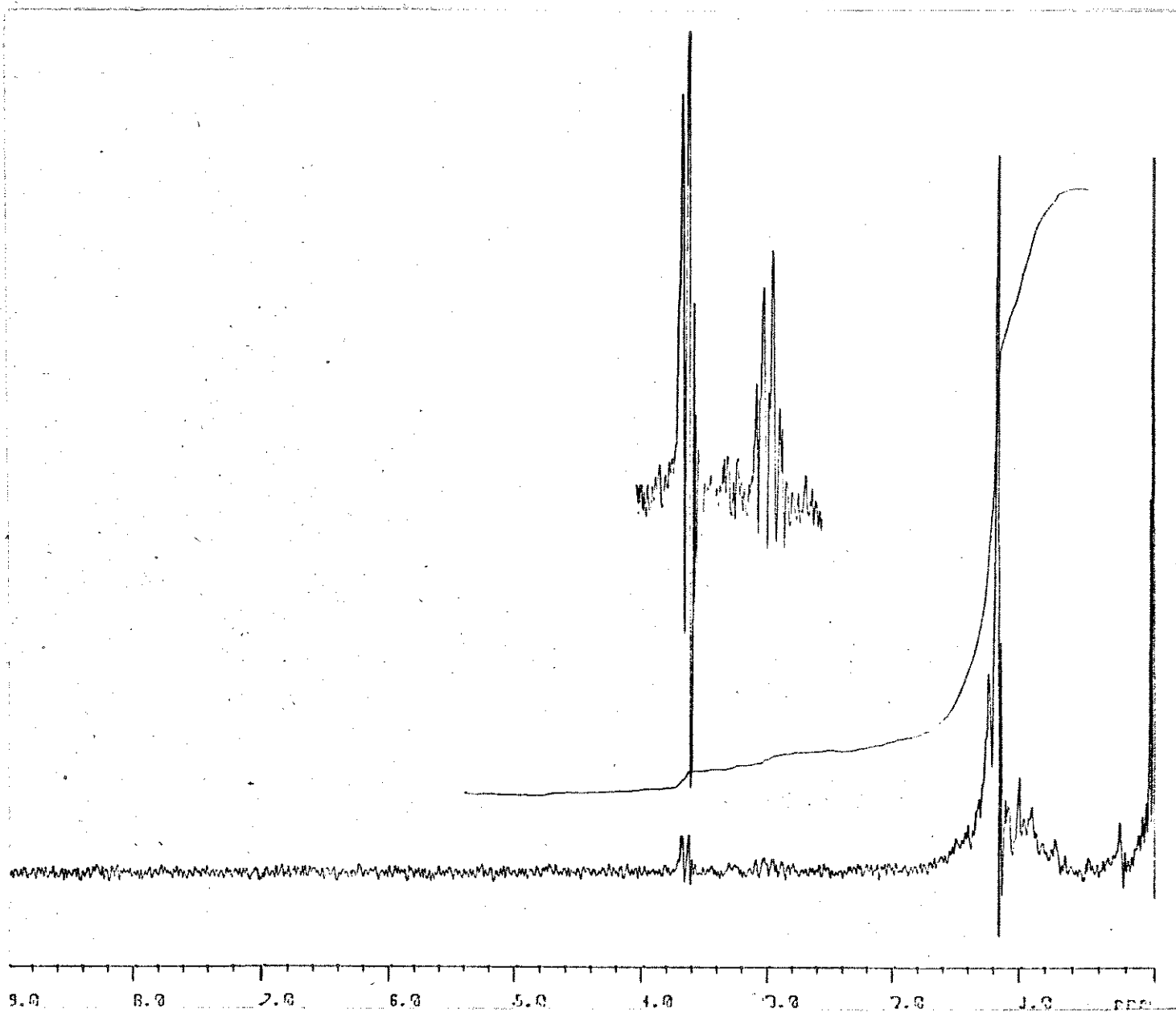
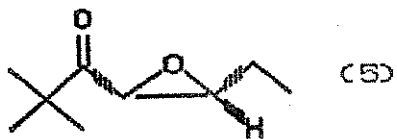


(4)



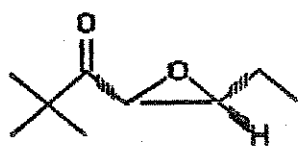
cis-4,5-epóxi-2,2-dimetil-3-heptanona. (5)

^1H -RMN (80MHz, CCl_4)

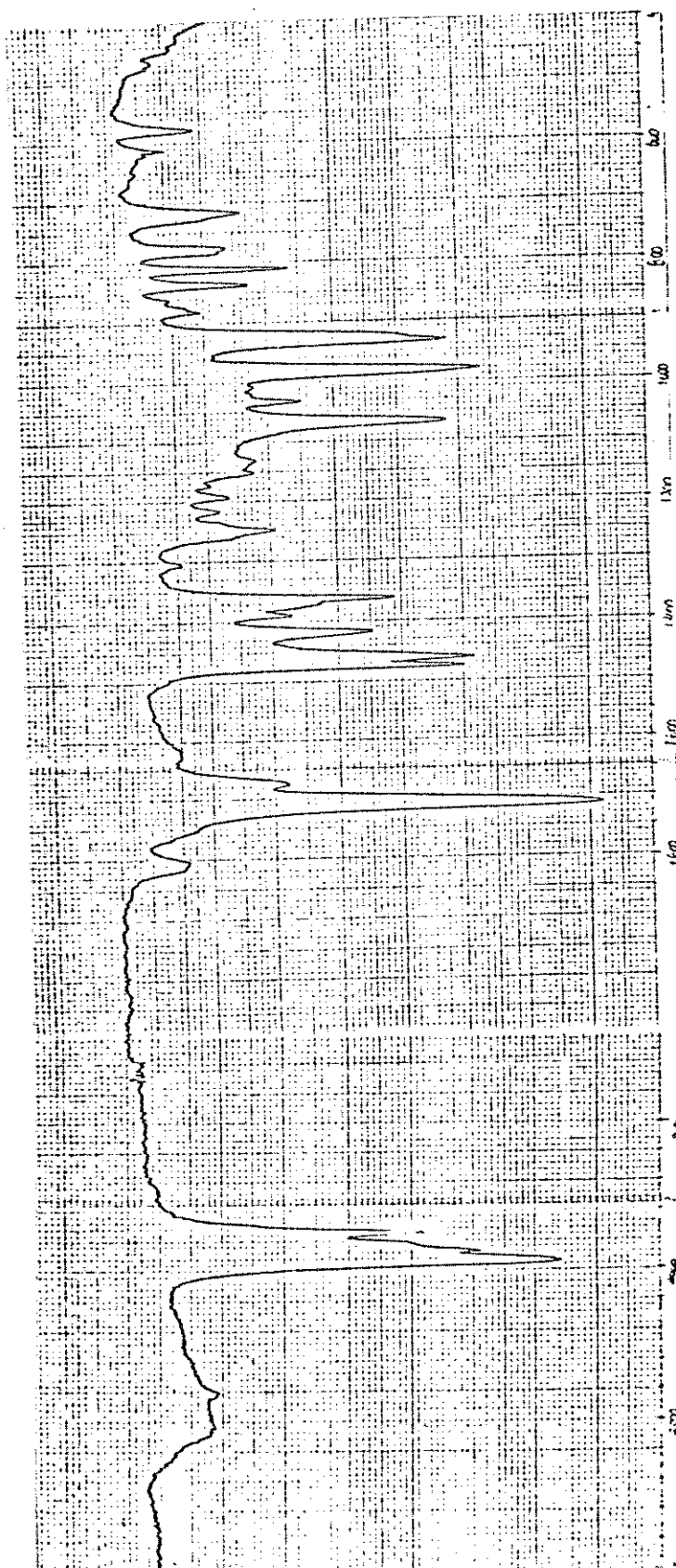


cis-4,5-epóxi-2,2-dimetil-3-heptanona. (5)

IR (Filme, cela de NaCl)

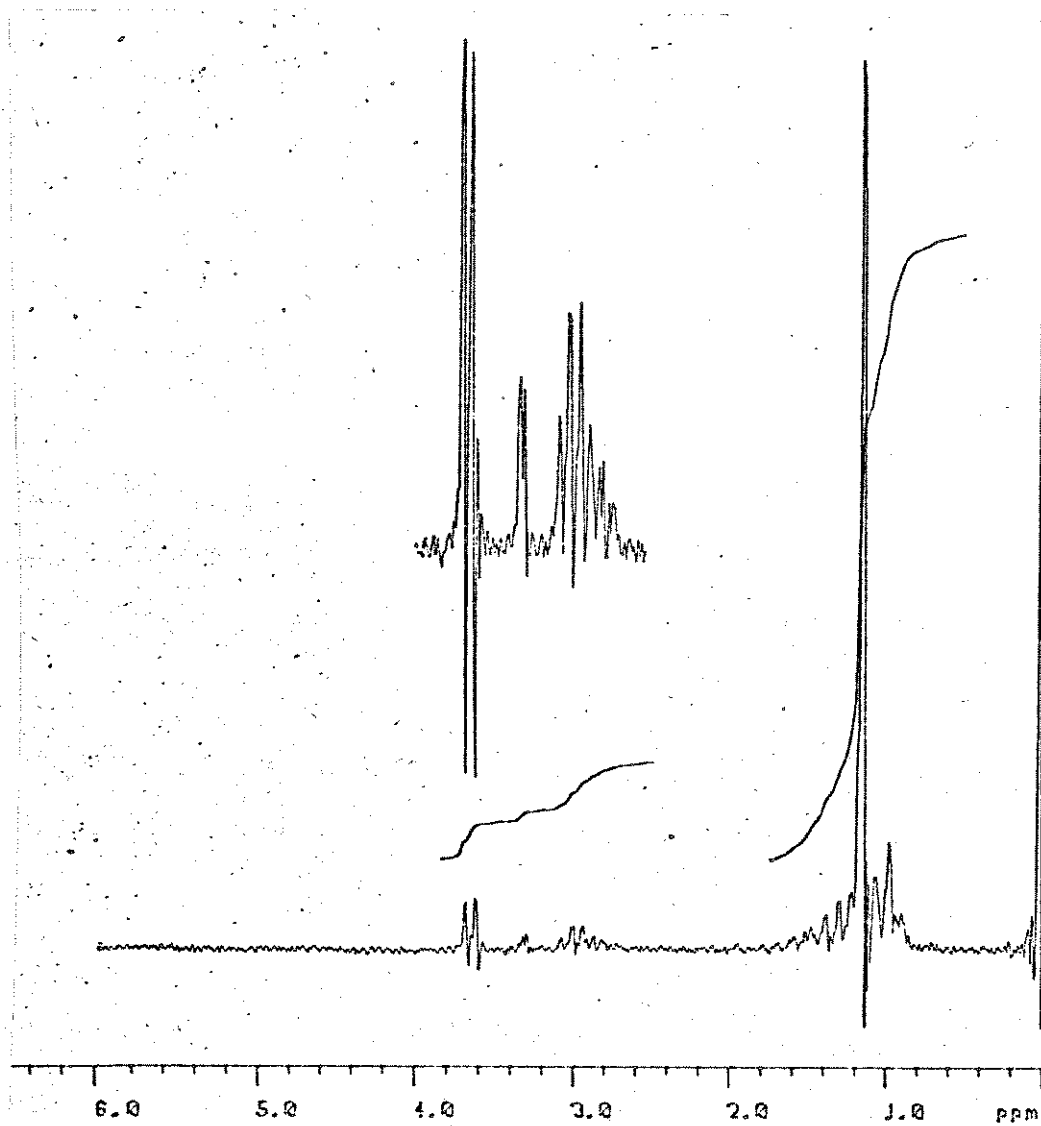
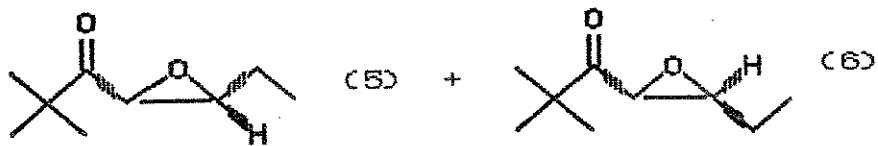


(5)



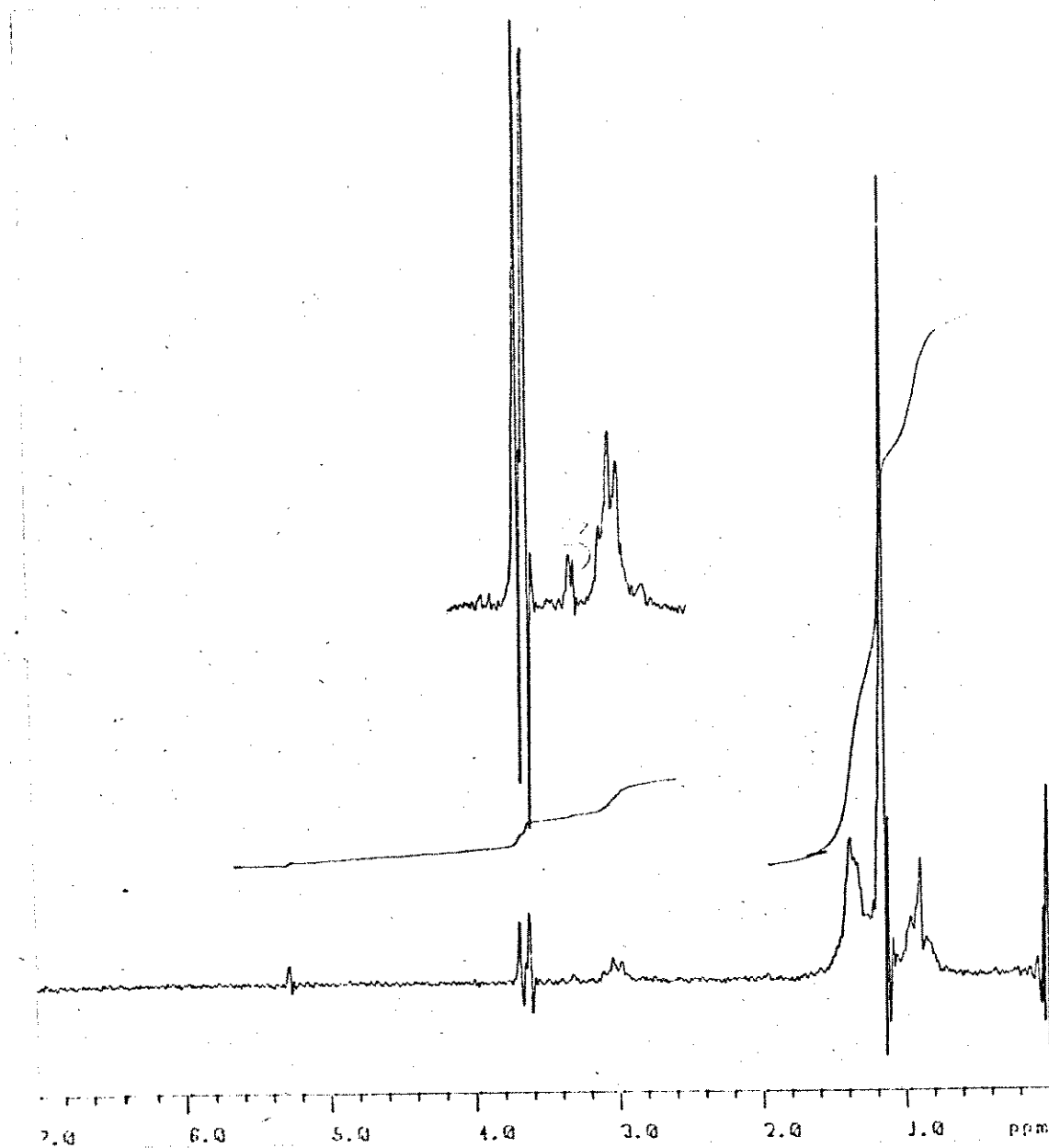
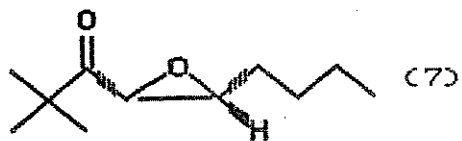
cis + trans-4,5-epóxi-2,2-dimetil-3-heptanona (6)

$^1\text{H-RMN}$ (80MHz, CCl_4)



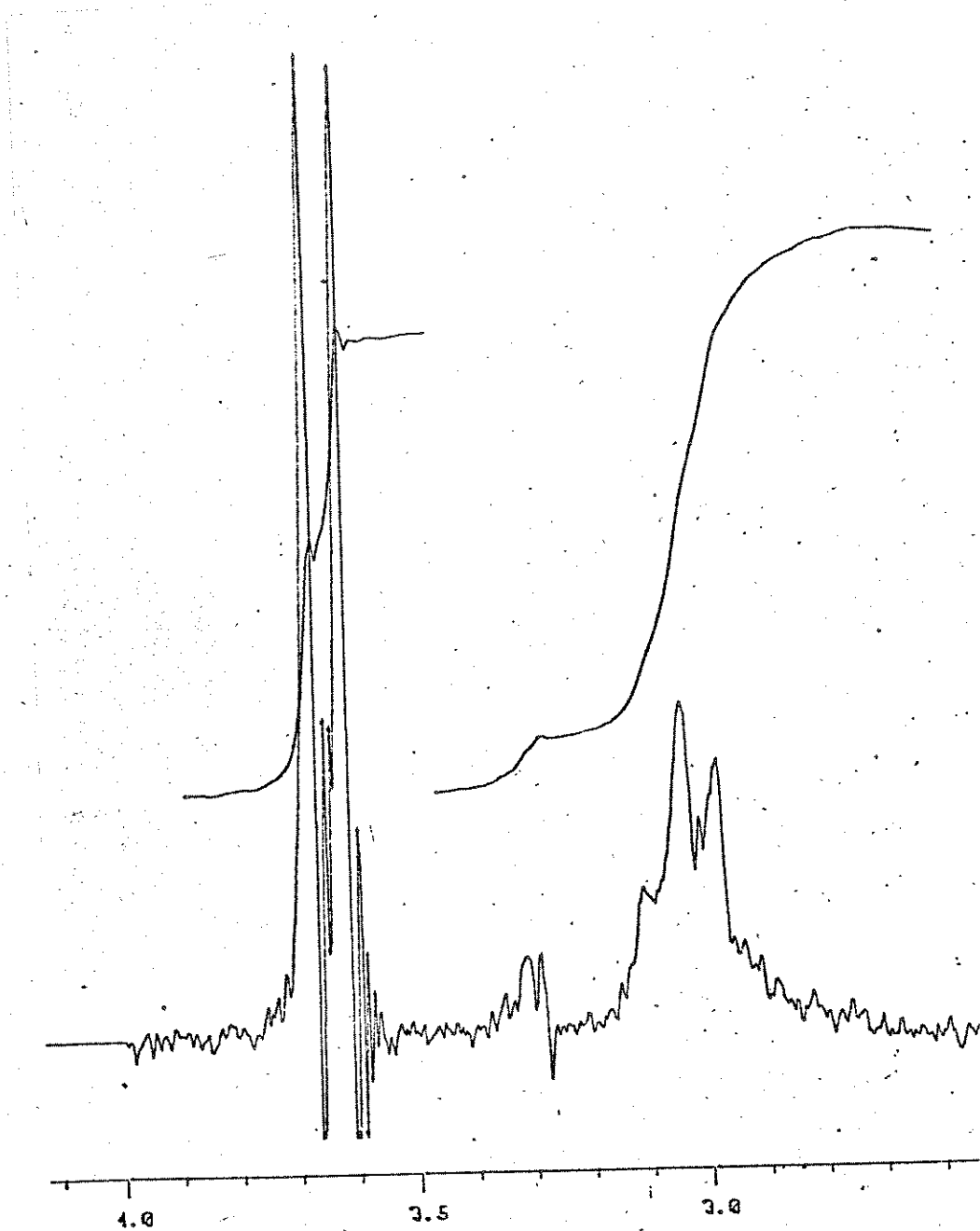
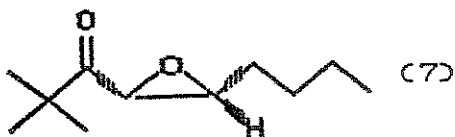
cis-4,5-epóxi-2,2-dimetil-3-nonanona (7)

$^1\text{H-RMN}$ (80MHz, CCl_4)



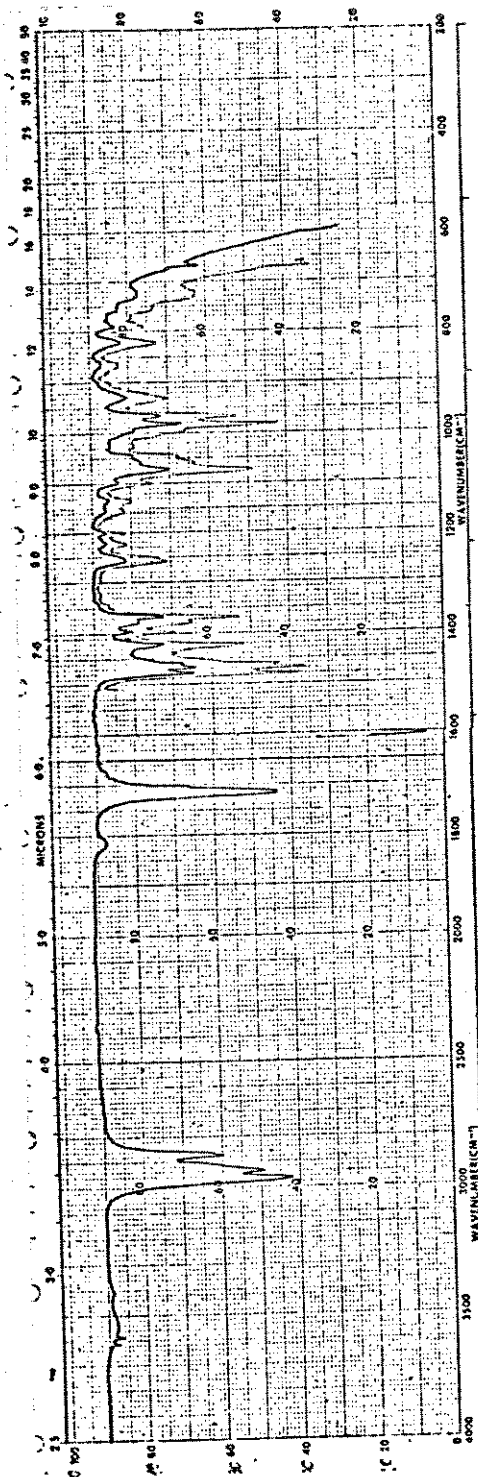
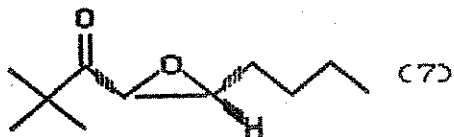
cis-4,5-epóxi-2,2-dimetil-3-nonanona (7)

$^1\text{H-RMN}$ (80MHz, CCl_4)



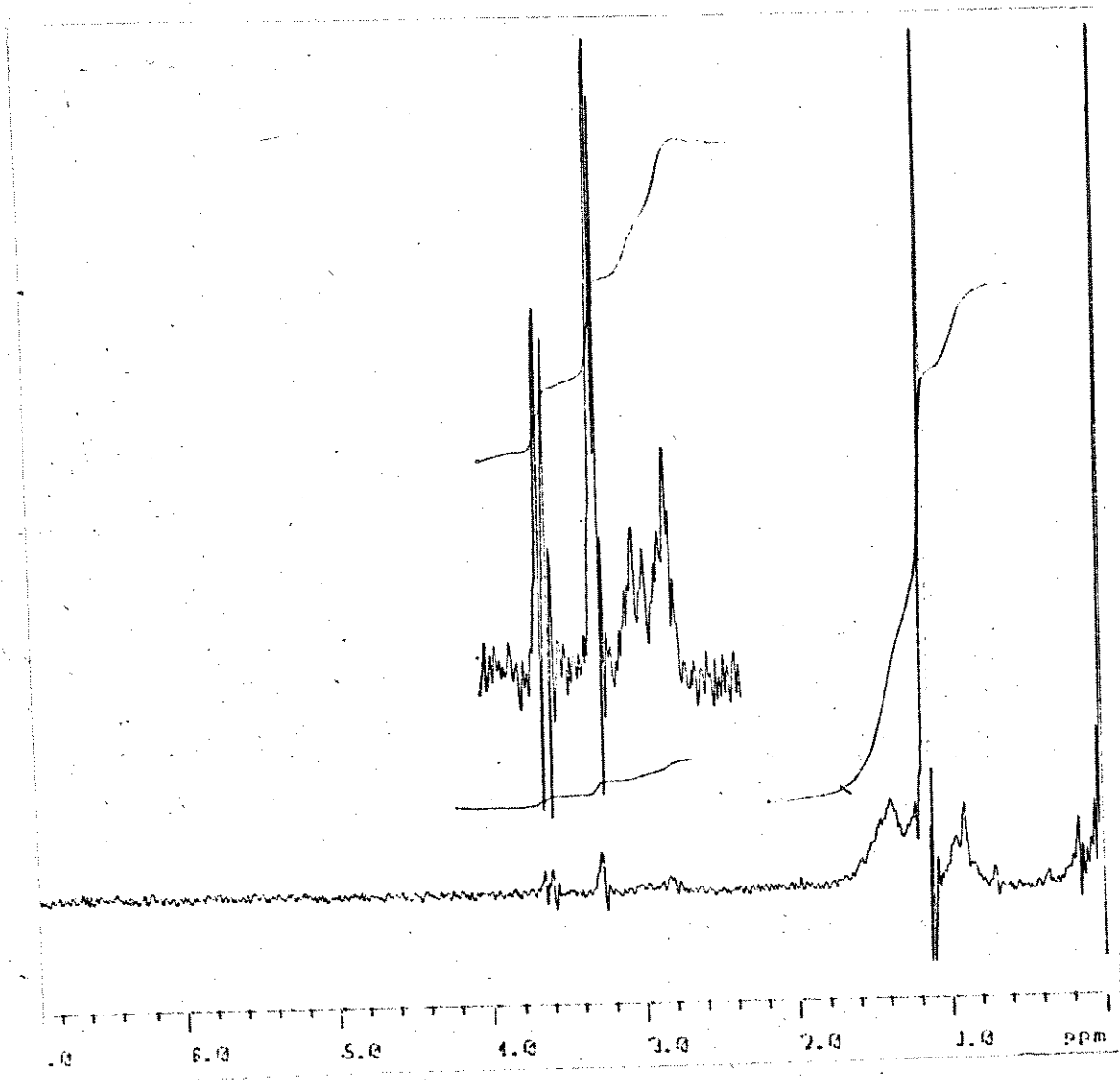
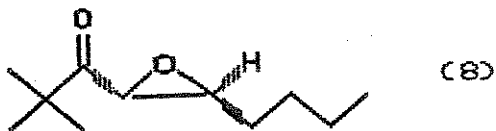
cis-4,5-epóxi-2,2-dimetil-3-nonanona (7)

IR (Filme, cela de KBr)



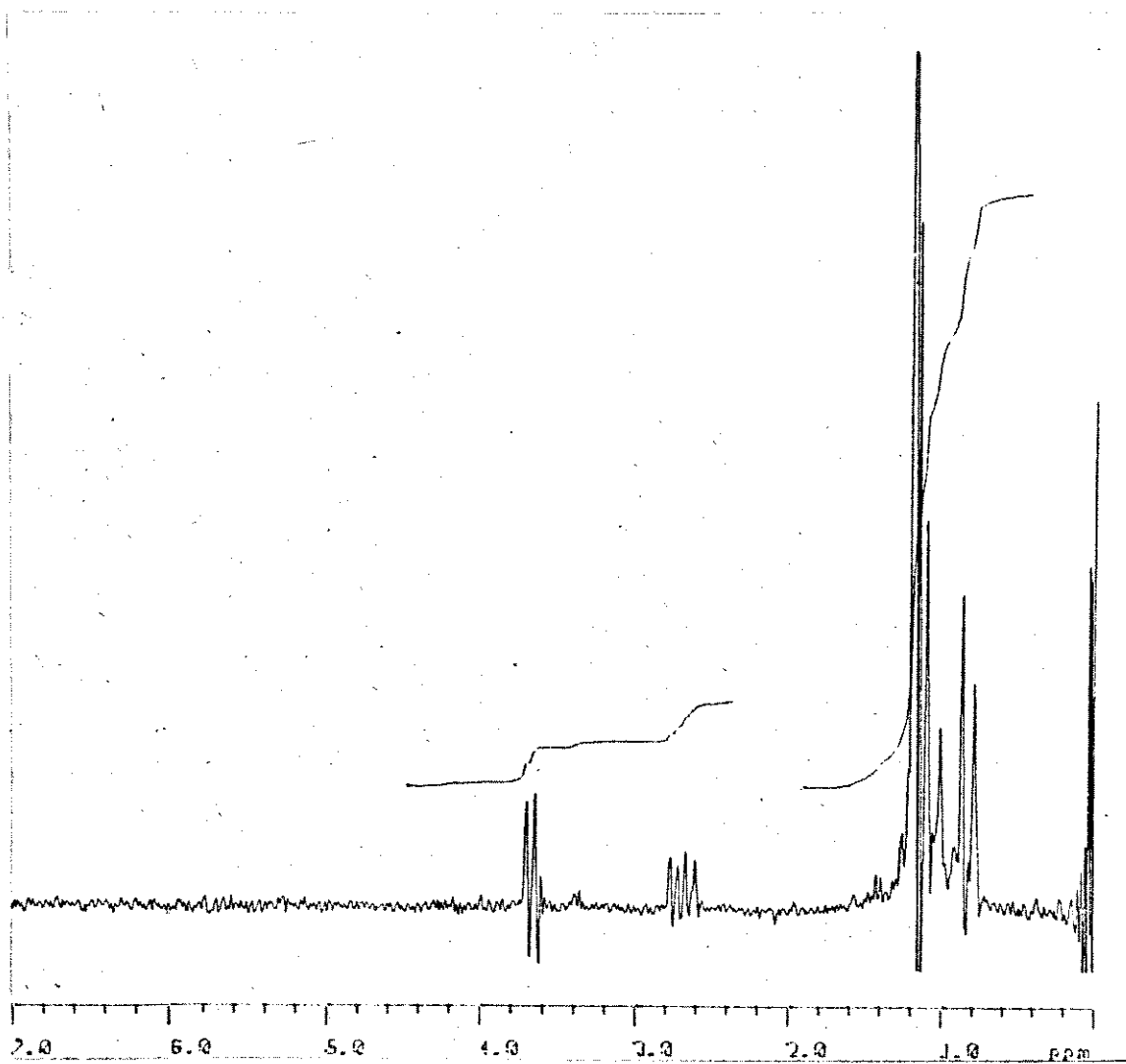
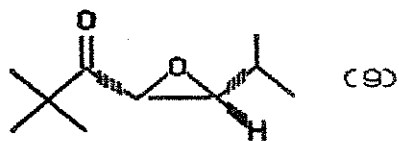
cis + trans-4,5-epóxi-2,2-dimetil-3-nonanona (8)

^1H -RMN (80MHz, CCl_4)



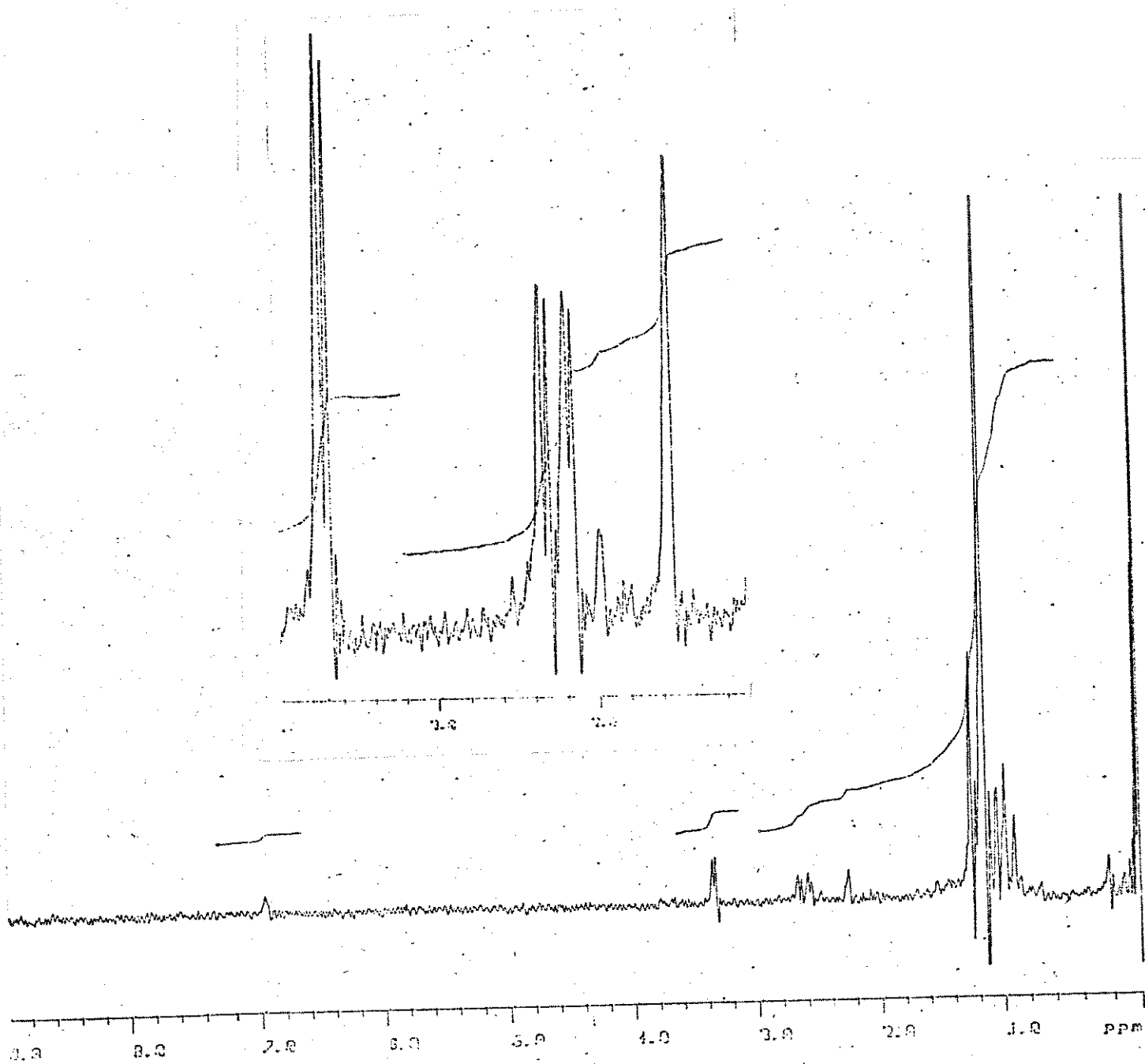
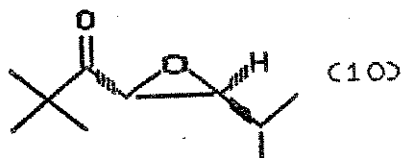
- cis-4,5-epóxi-2,2,6-trimetil-3-heptanona (9)

$^1\text{H-RMN}$ (80MHz, CCl_4)

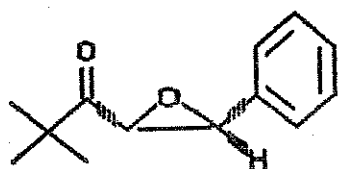


trans-4,5-epóxi-2,2,6-trimetil-3-heptanona (10)

^1H -RMN (80MHz, CCl_4)

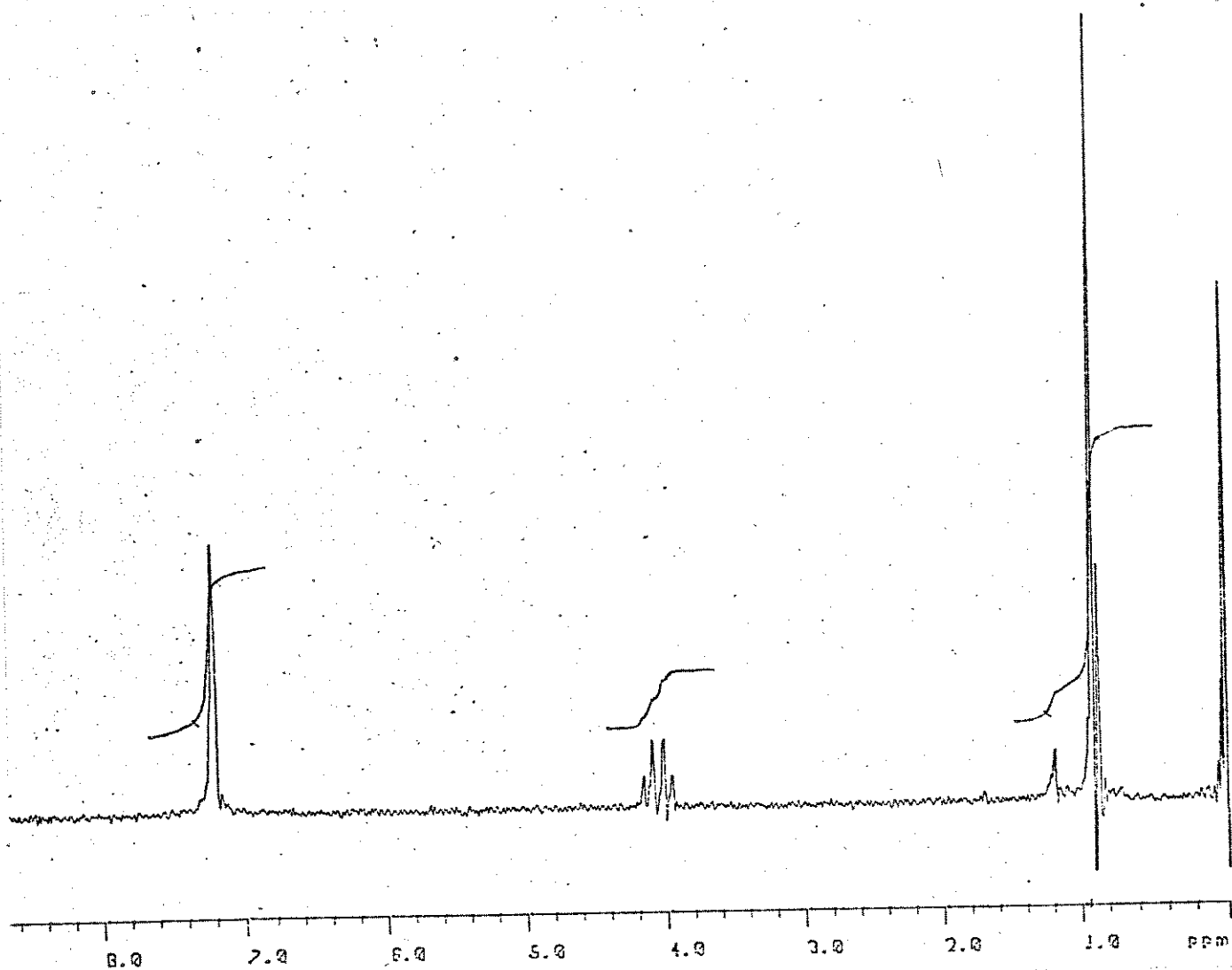


- cis-4,5-epóxi-2,2-dimetil-5-fenil-3-pentanona (11)

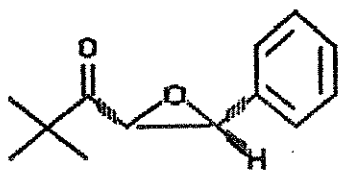


(11)

$^1\text{H-RMN}$ (80MHz, CCl_4)

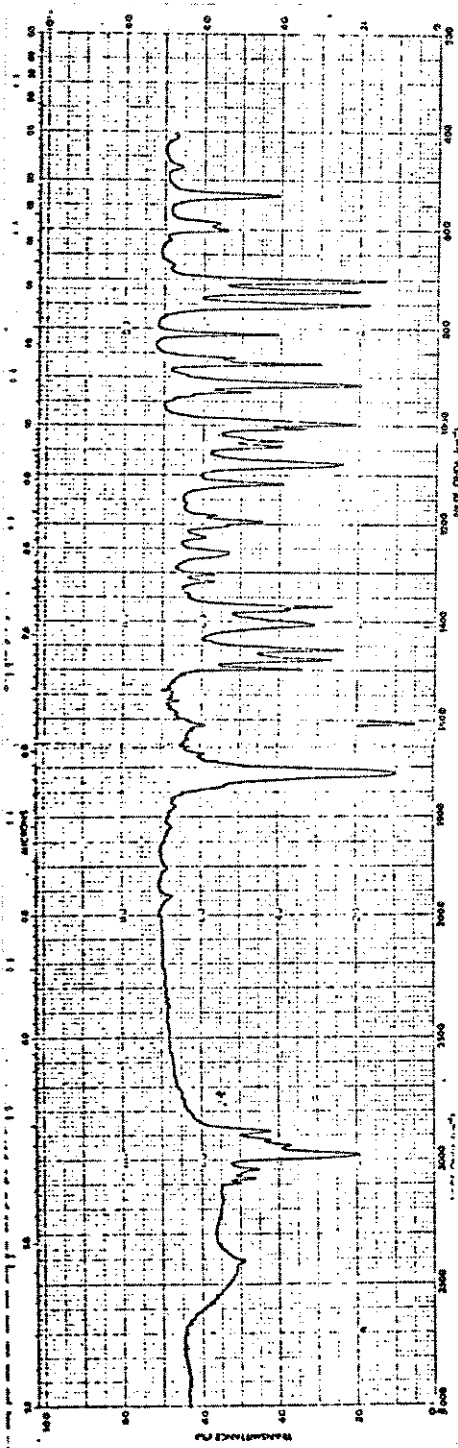


- cis-4,5-epóxi-2,2-dimetil-5-fenil-3-pentanona (11)



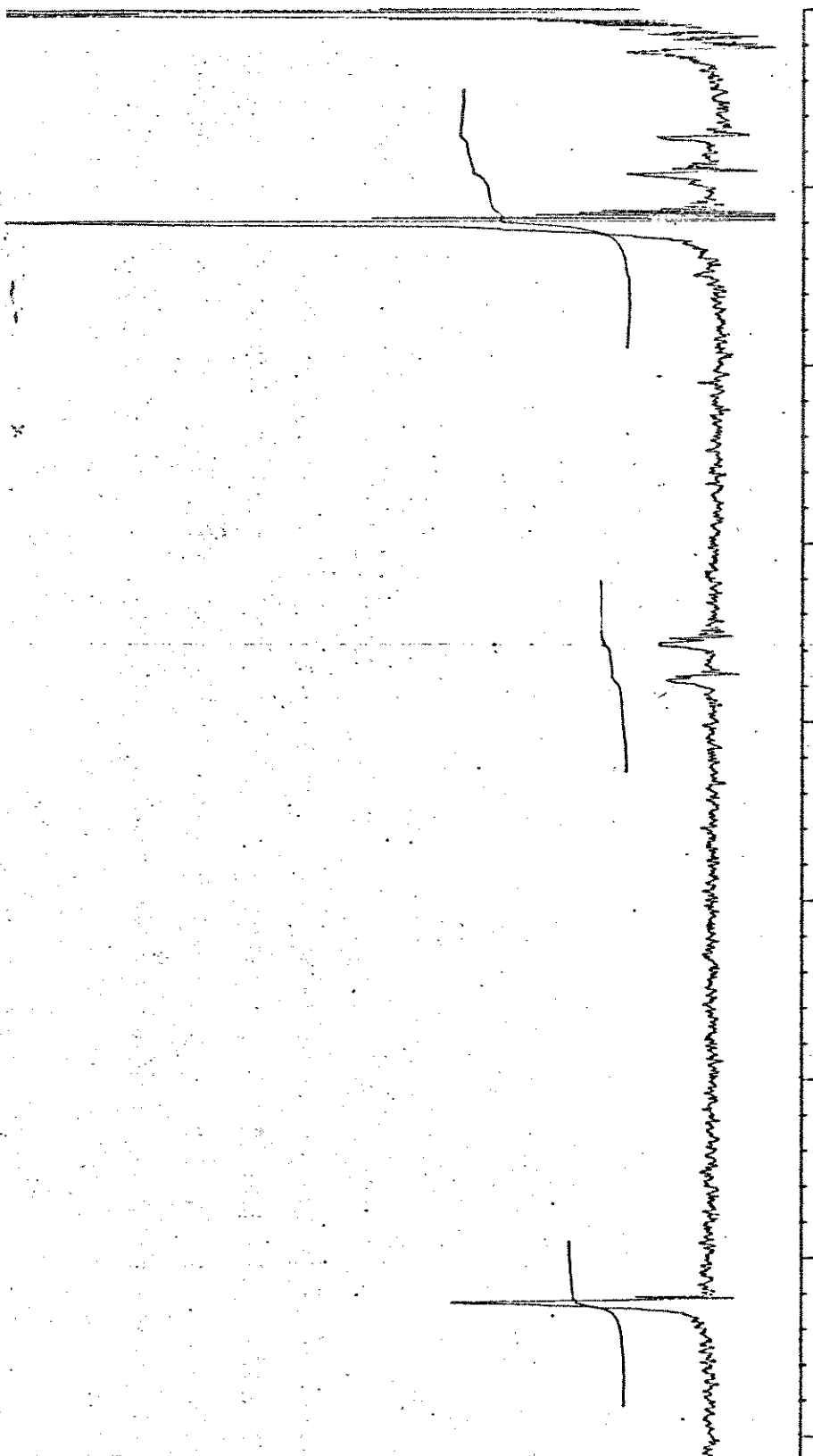
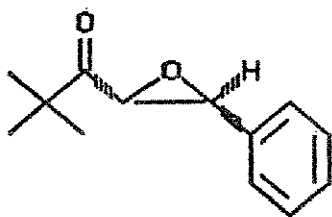
(11)

IR (Pastilha de KBr)

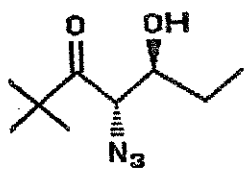


trans-4,5-epóxi-2,2-dimetil-5- fenil- 3 -pentanona(12)

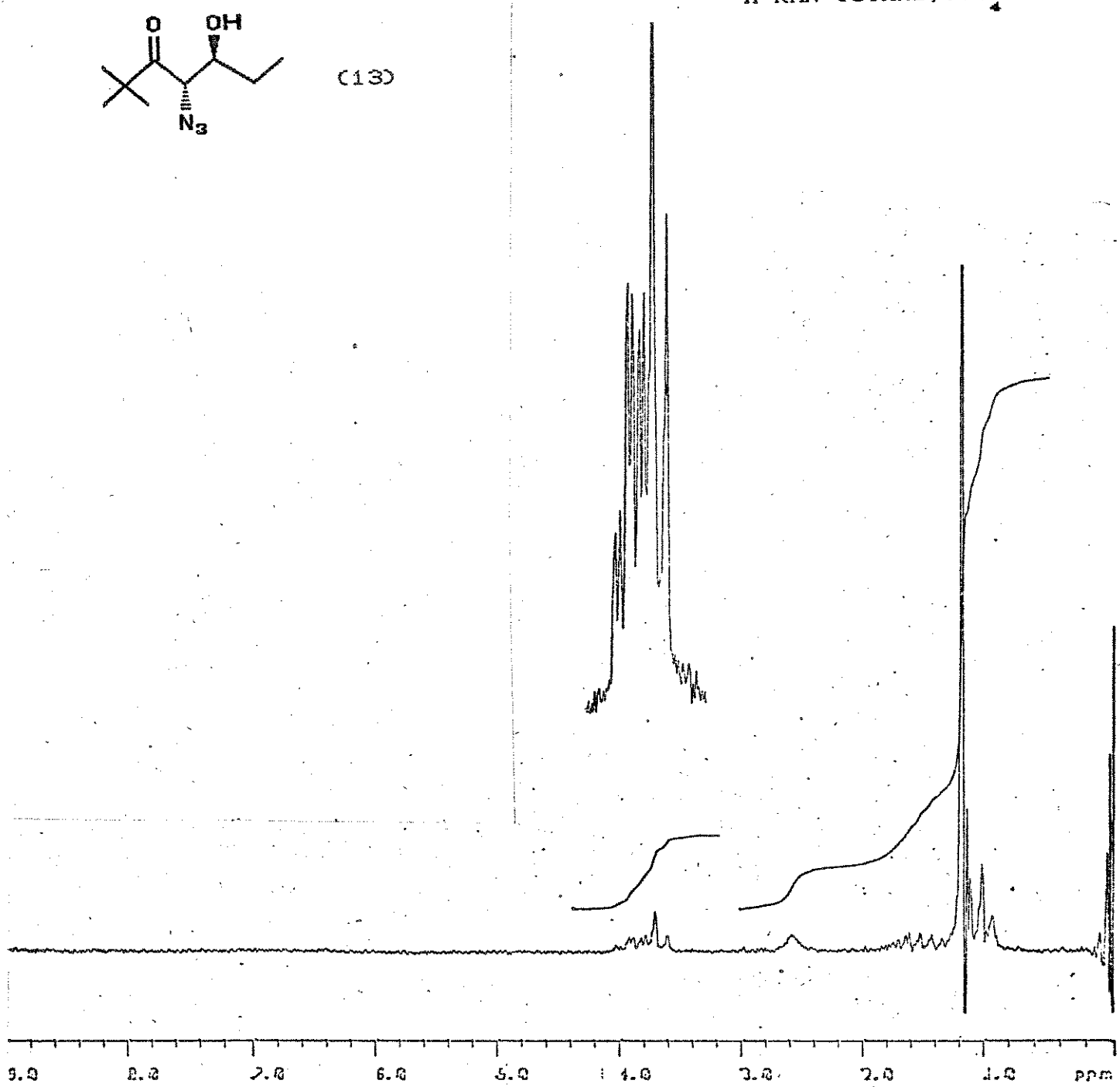
$^1\text{H-RMN}$ (80MHz, CCl_4)



- (4SR,5SR)-4-azido-5hidróxi-2,2-dimetil-3-heptanona(13)

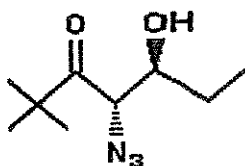


¹H-RMN (80MHz, CCl₄)

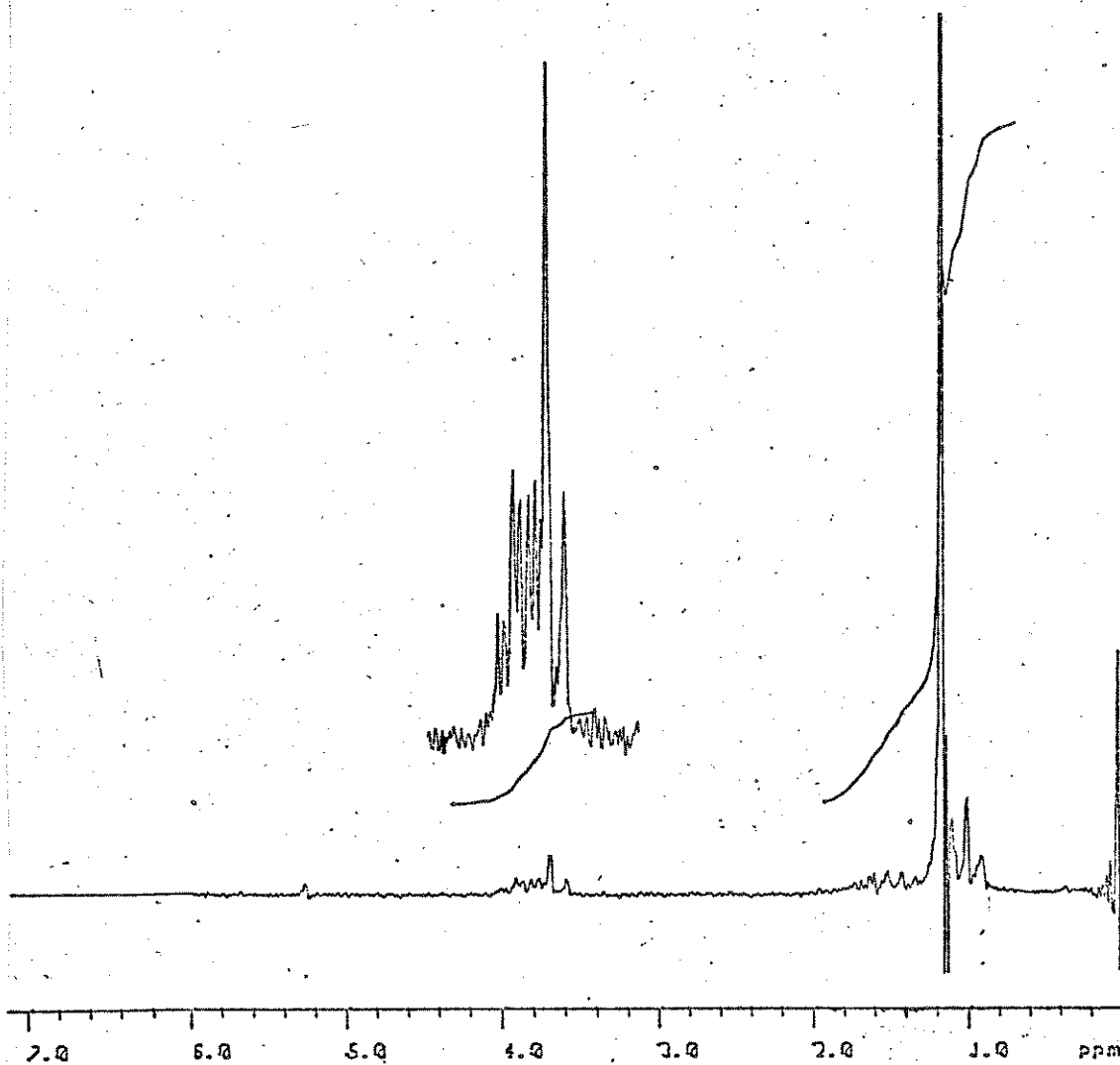


- (4SR,5SR)-4-azido-5hidróxi-2,2-dimetil-3-heptanona(13)

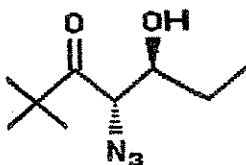
^1H -RMN (80MHz, $\text{CCl}_4 + \text{D}_2\text{O}$)



(13)

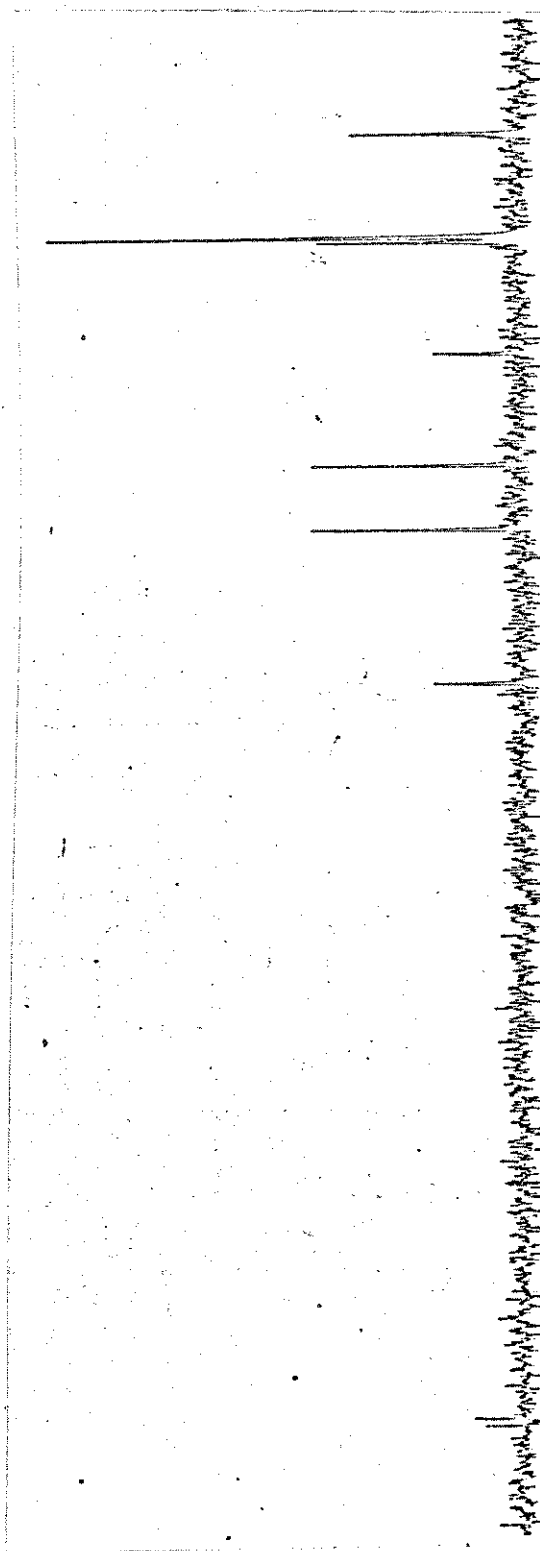


- (4SR,5SR)-4-azido-5hidróxi-2,2-dimetil-3-heptanona(13)



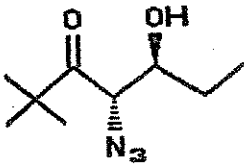
(13)

^{13}C -RMN (25, 2MHz, CCl_4)

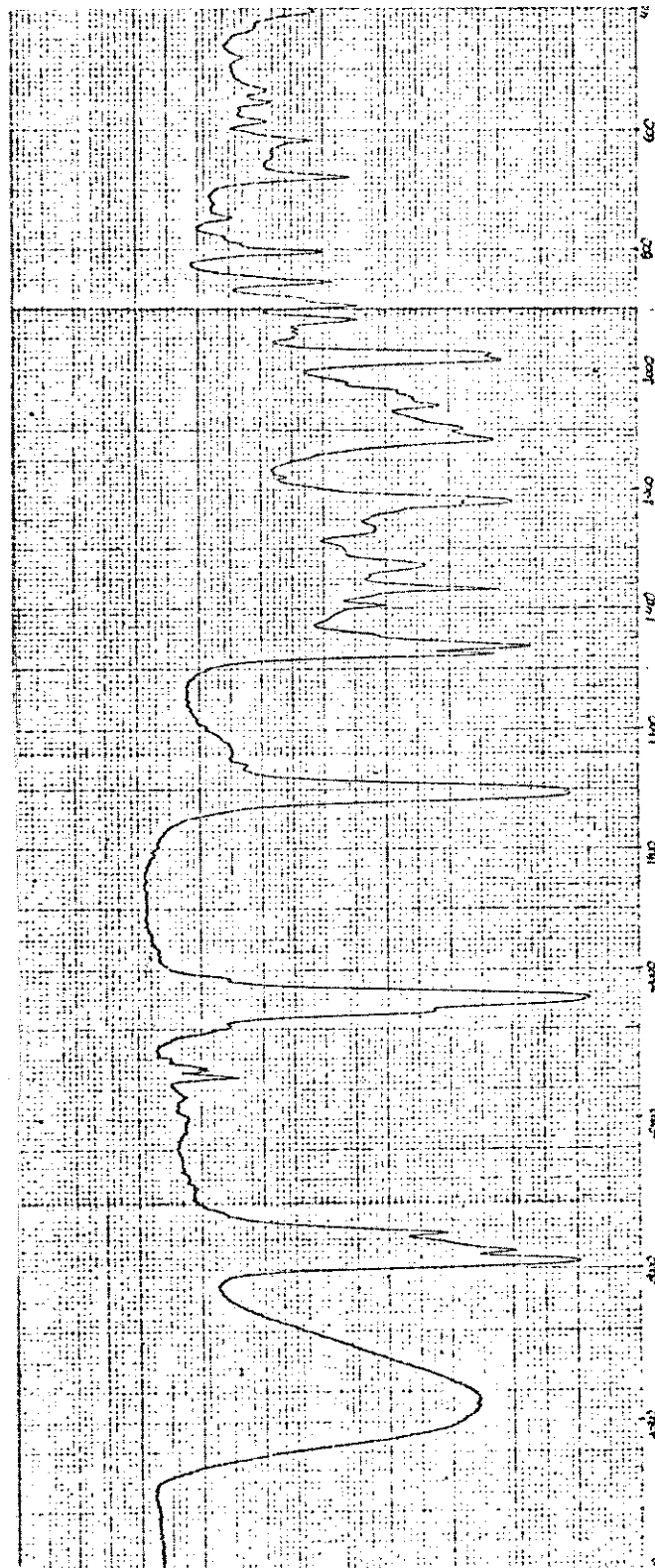


- (4SR,5SR)-4-azido-5hidróxi-2,2-dimetil-3-heptanona(13)

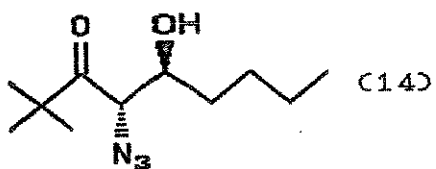
IR (Filme, cela de NaCl)



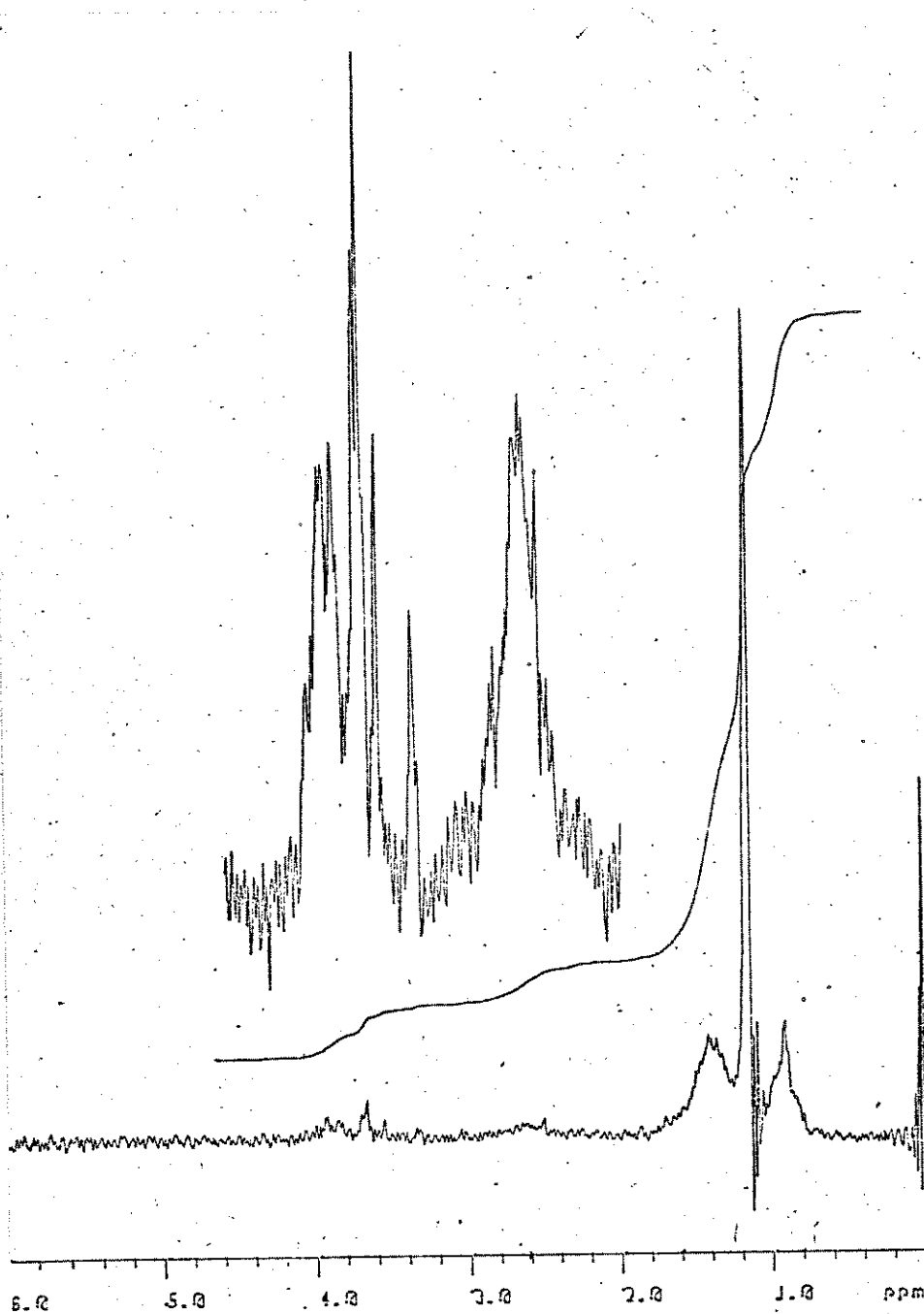
(13)



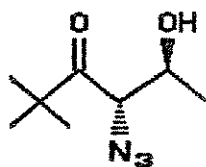
- (4SR,5SR)-4-azido-5-hidróxi-2,2-dimetil-5-nonanona(14)



$^1\text{H-RMN}$ (80MHz, CCl_4)

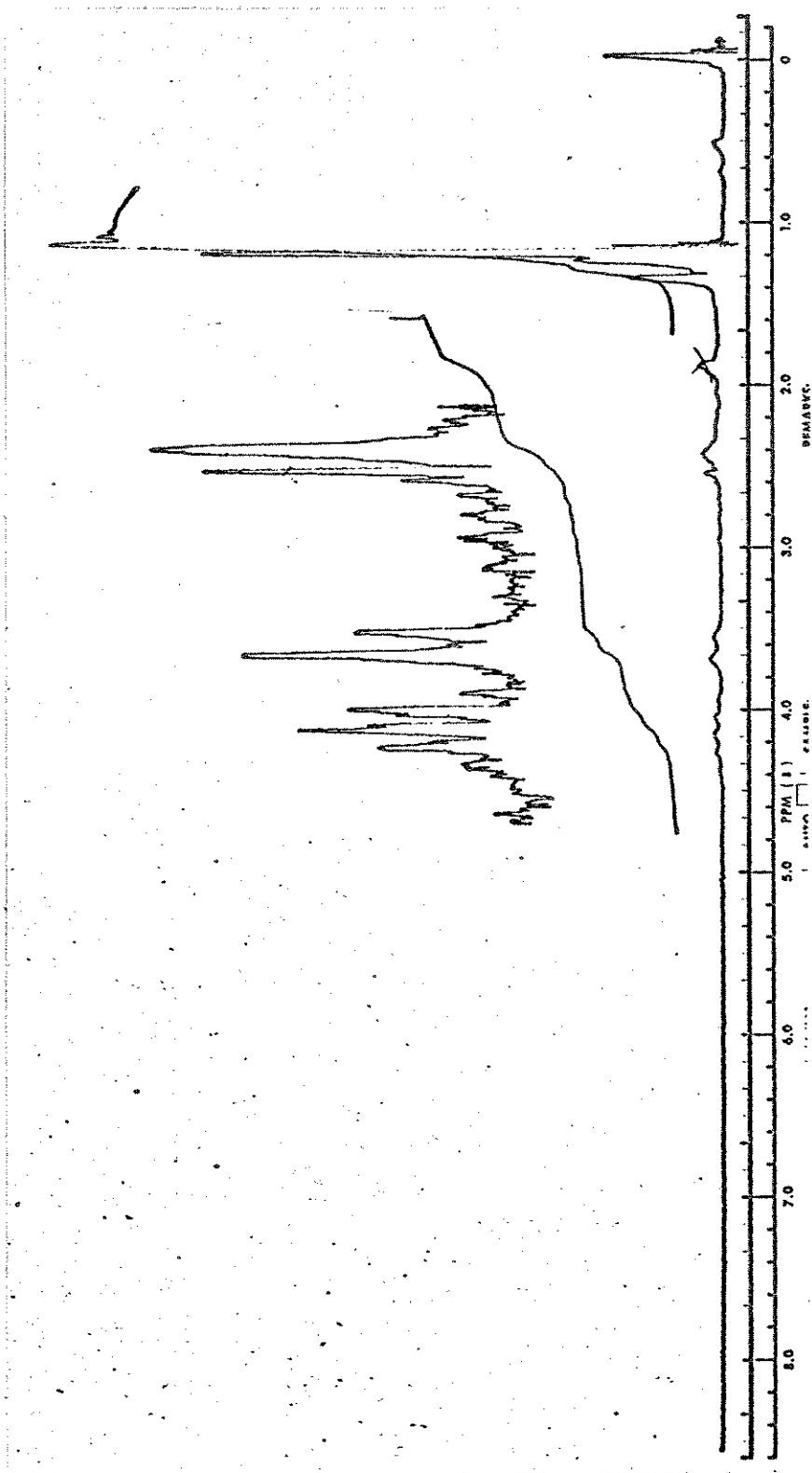


- (4SR,5SR)-4-azido-5-hidróxi-2,2-dimetil-3-hexanona (30)

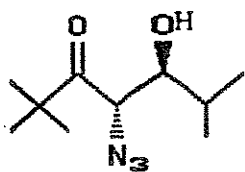


(30)

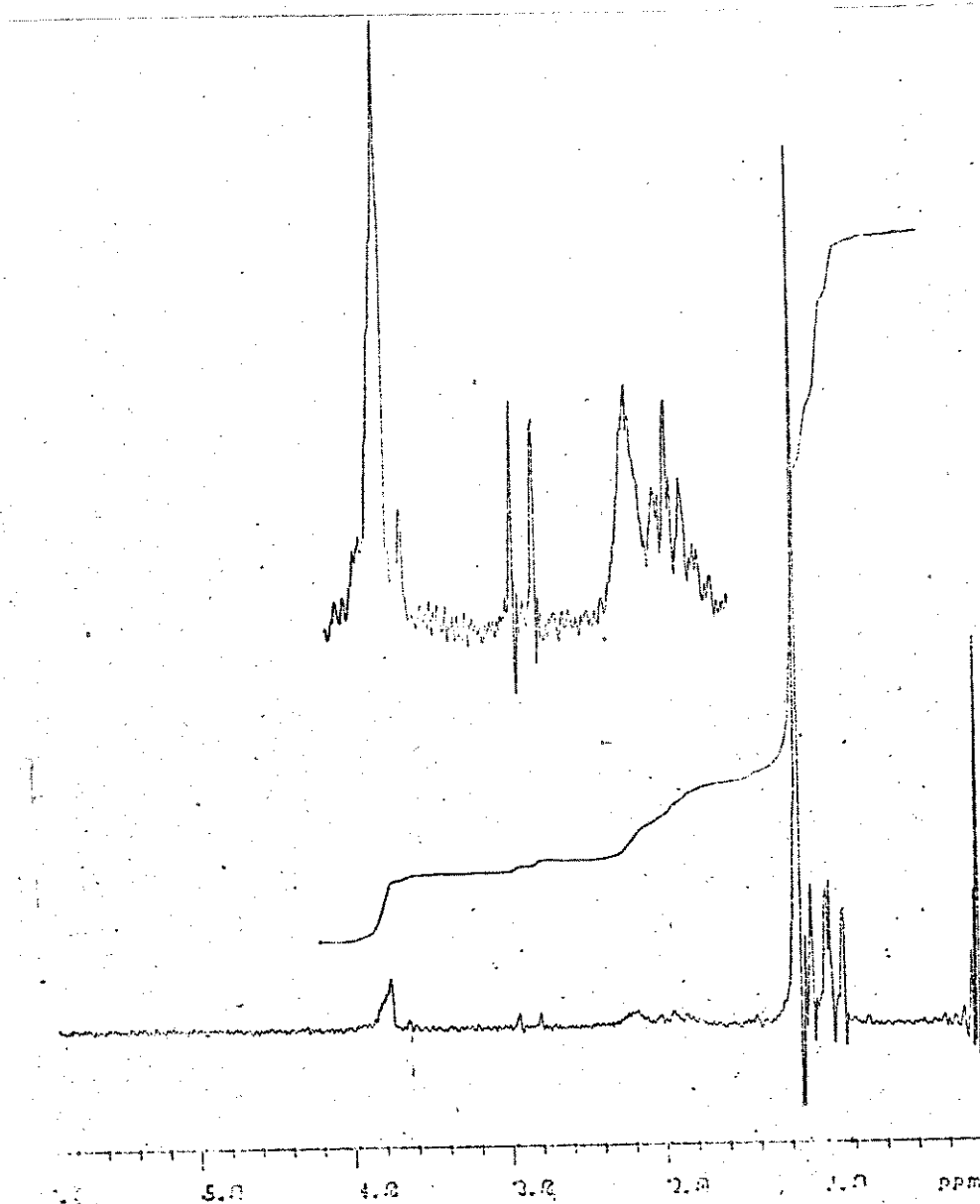
$^1\text{H-RMN}$ (60MHz, CCl_4)



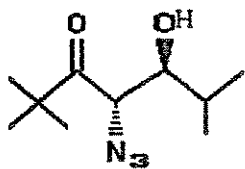
- (4SR, 5SR)-4-azido-5-hidróxi-2,2,6-trimetil-3-heptanona (15)



$^1\text{H-RMN}$ (80MHz, CCl_4)

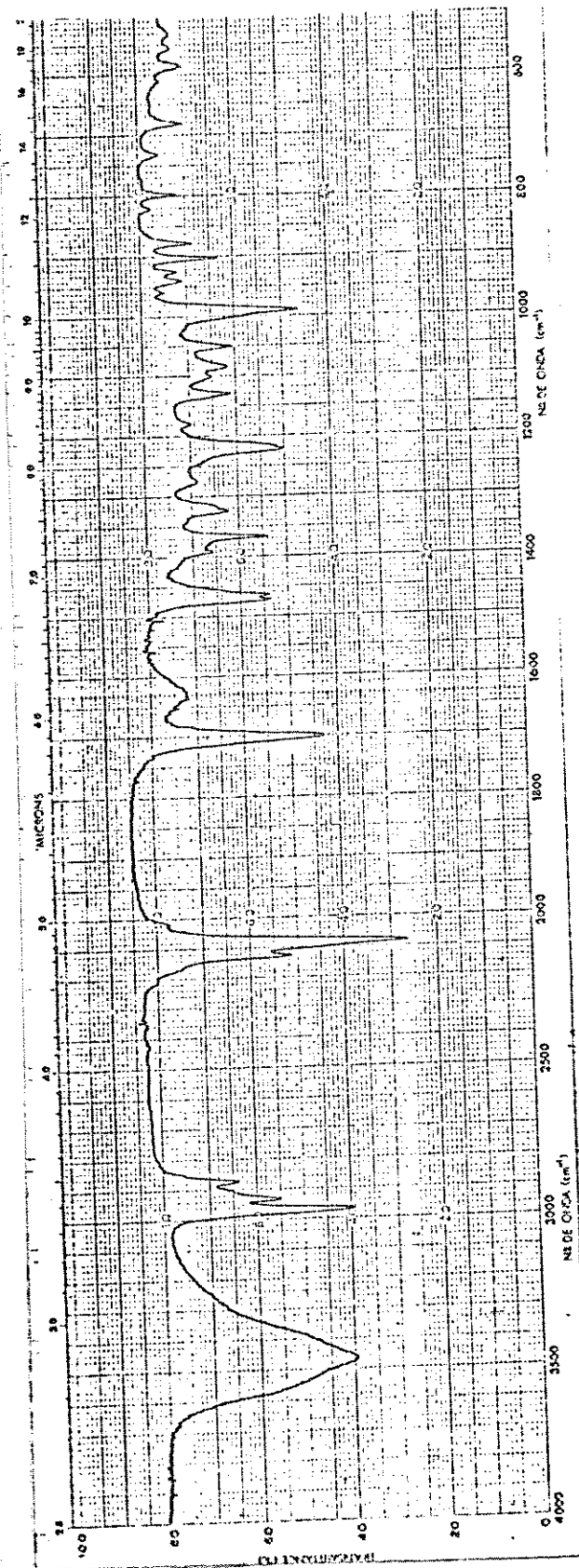


- (4SR, 5SR)-4-azido-5-hidróxi-2,2,6-trimetil-3-heptanona (15)



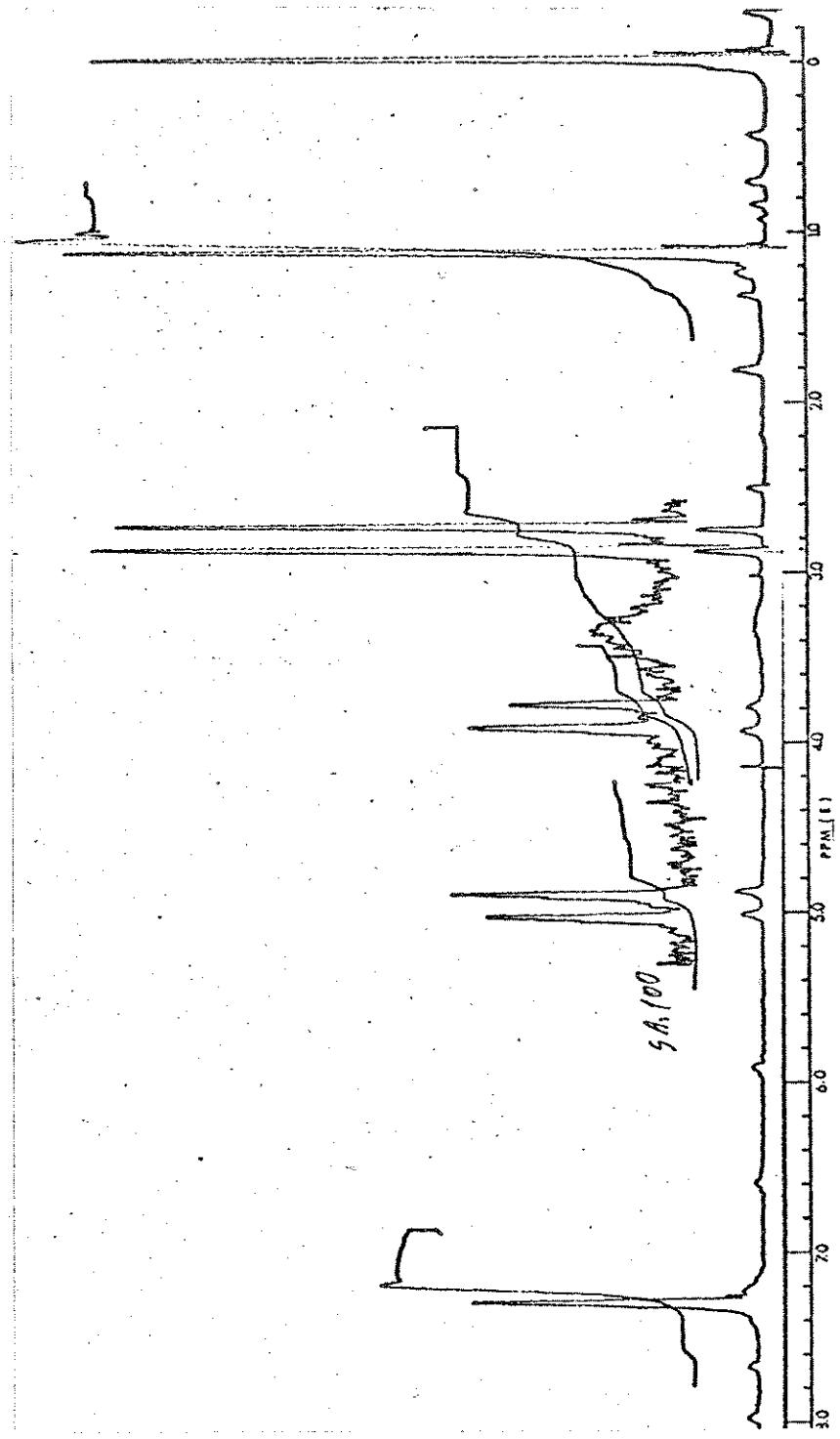
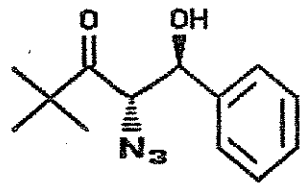
(15)

IR (Filme, cela de NaCl)



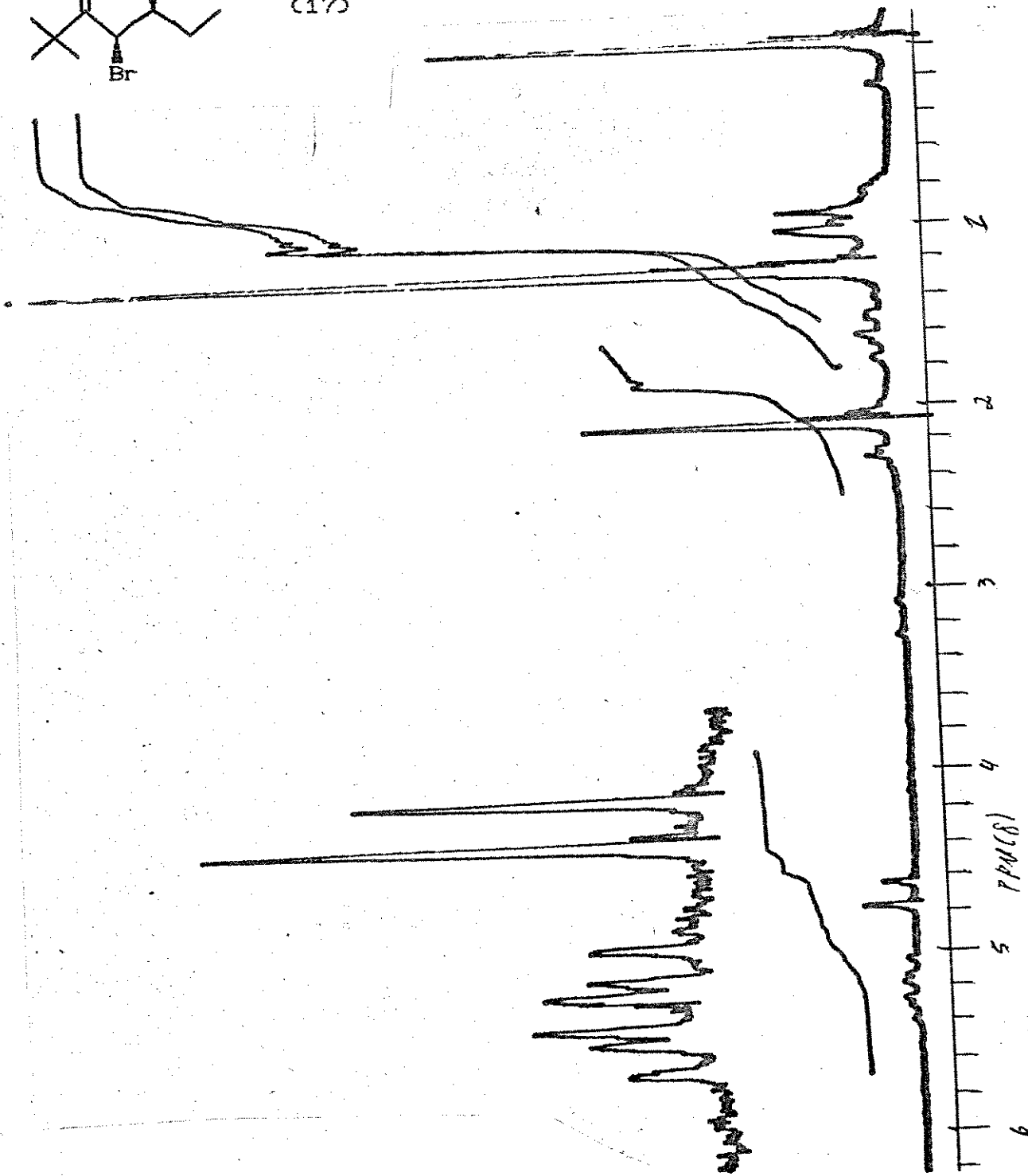
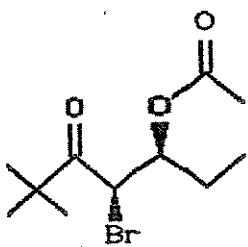
(4SR,5SR) -4-azido-5-fenil-5-hidr6xi-2,2-dimetil-3- pentanona (16)

¹H-RMN (60MHz, CCl₄)

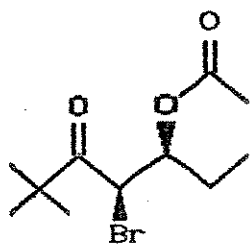


- (4RS,5SR)-4-bromo-5-O-acetyl-2,2-dimethyl-3-heptanona (17)

$^1\text{H-NMR}$ (60MHz, CCl_4)

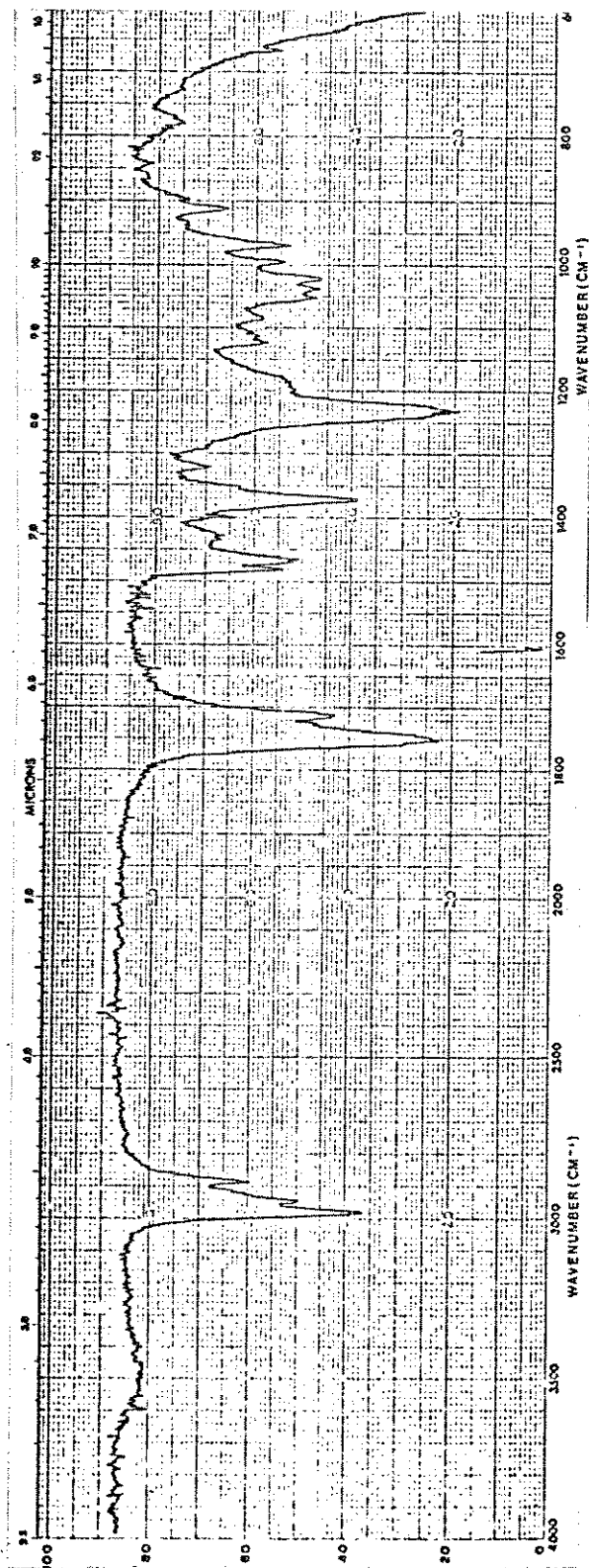


(4RS, 5SR)-4-bromo-5-O-acetyl-2,2-dimethyl-3-heptanona (17)

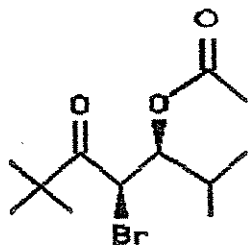


(17)

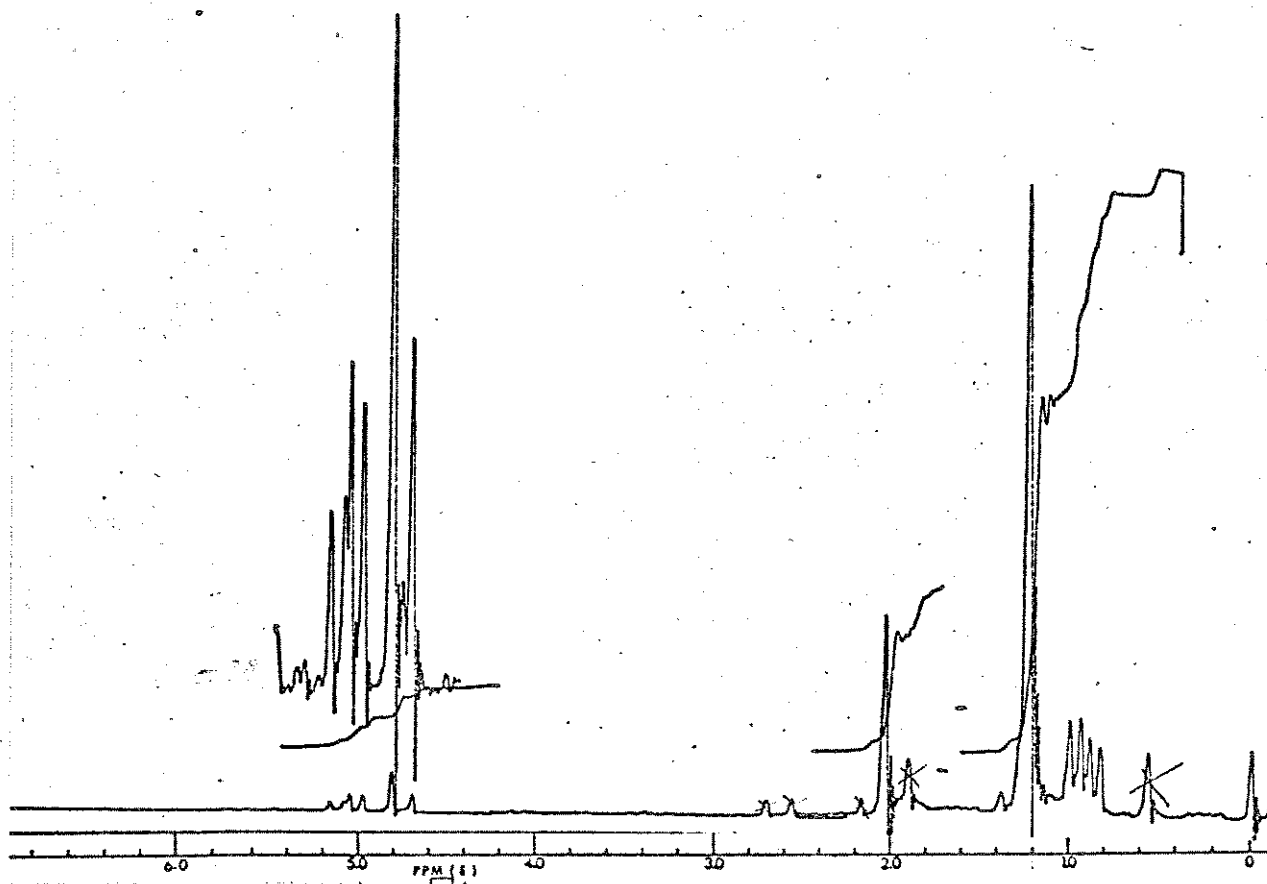
IR (Filme, cela de KBr)



(4R,5S)-5-O-acetyl-4-bromo-2,2,6-trimethyl-3-heptanona (19)

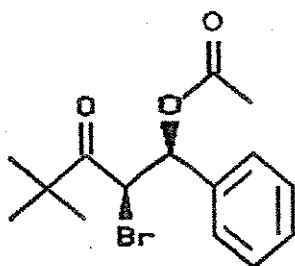


$^1\text{H-NMR}$ (60MHz, CCl_4)

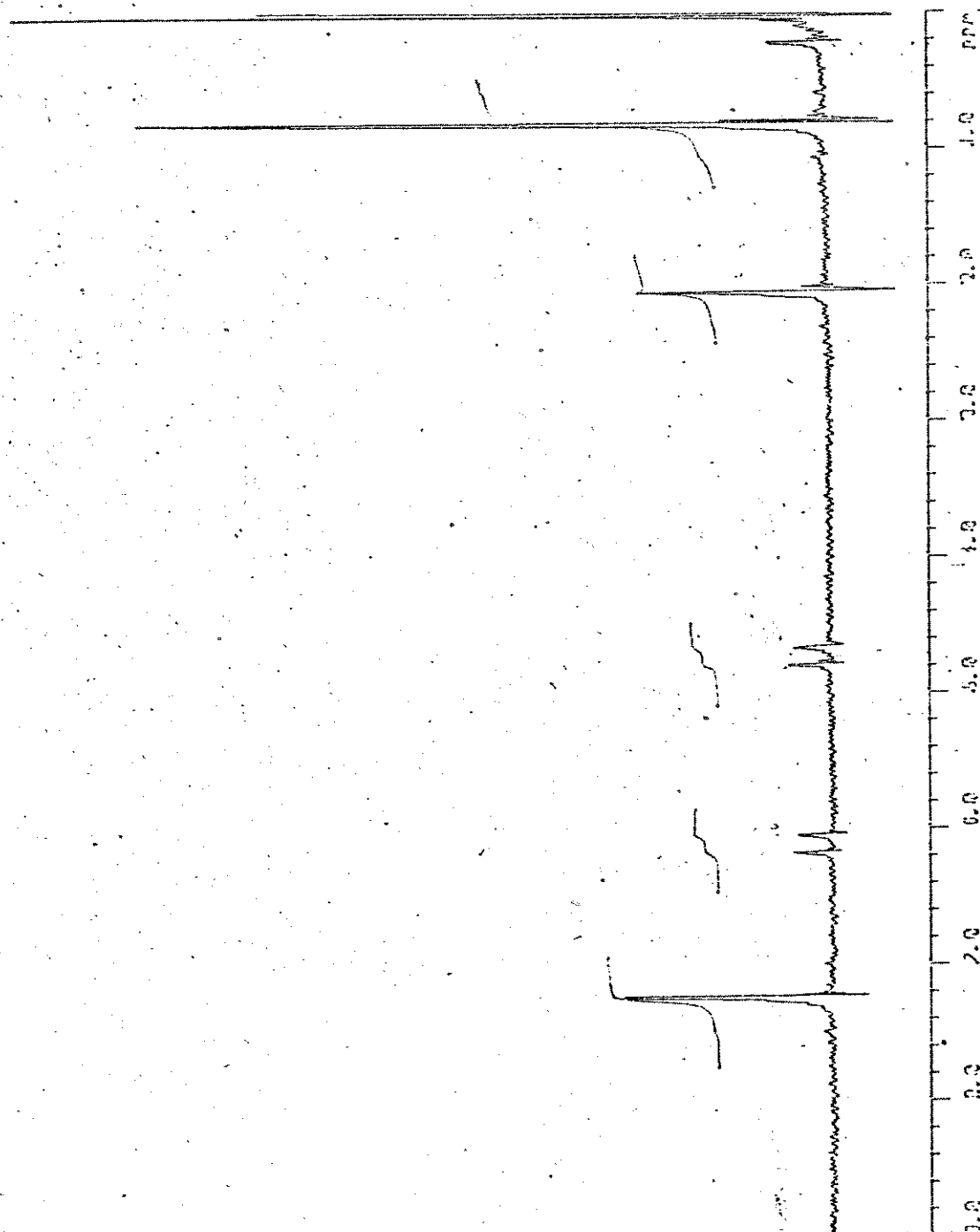


(4RS,5SR)-5-O-acetyl-4-bromo-5-phenyl-2,2-dimethyl-3-pentanona (20)

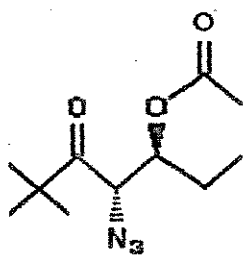
$^1\text{H-RMN}$ (80MHz, CCl_4)



(20)

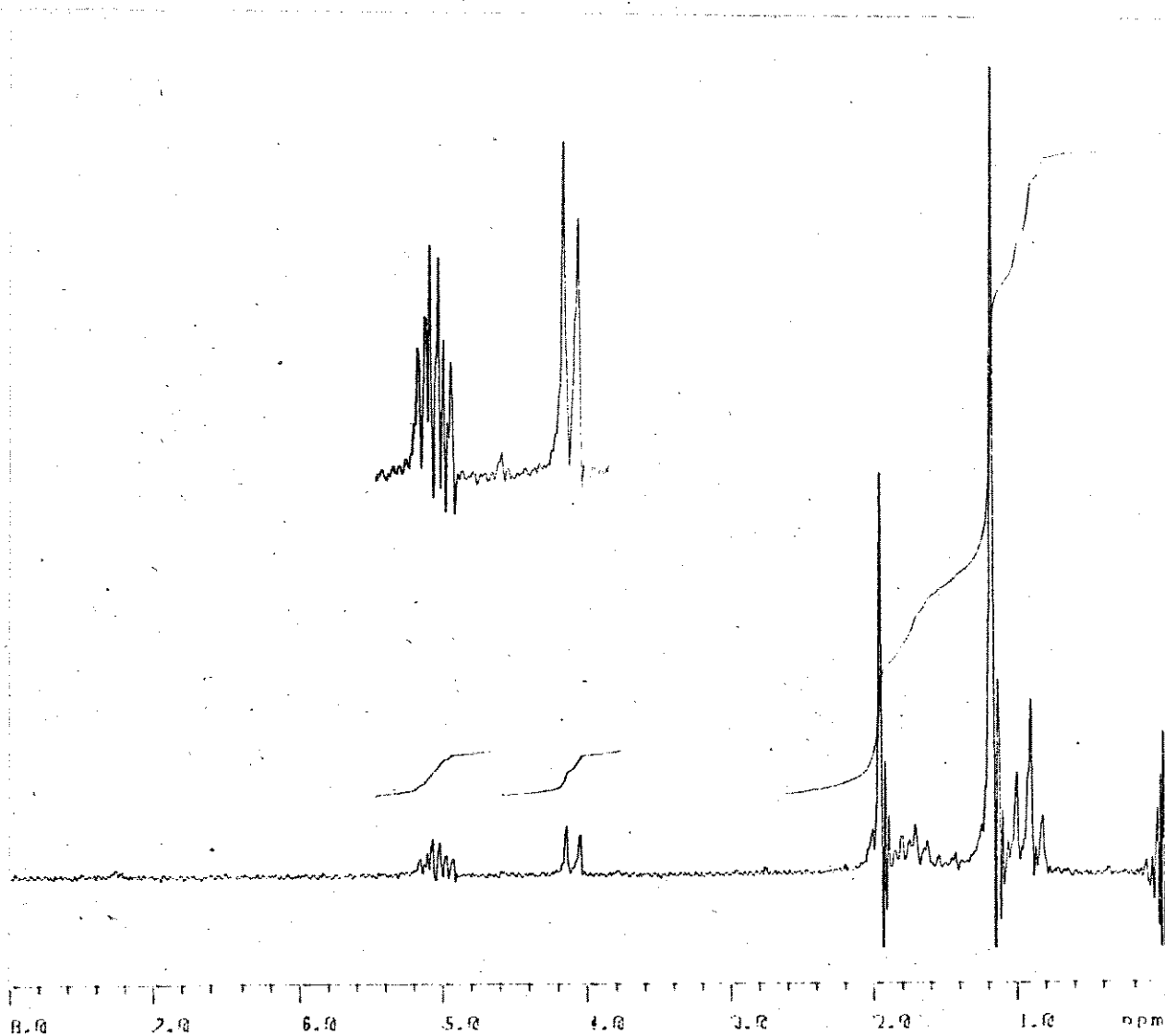


(4SR, 5SR)-5-O-acetyl-4-azido-2,2-dimethyl-3-heptanona (21)

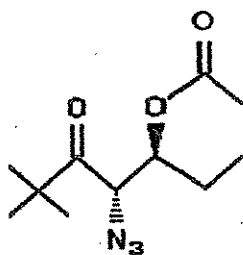


(21)

$^1\text{H-RMN}$ (80MHz, CCl_4)

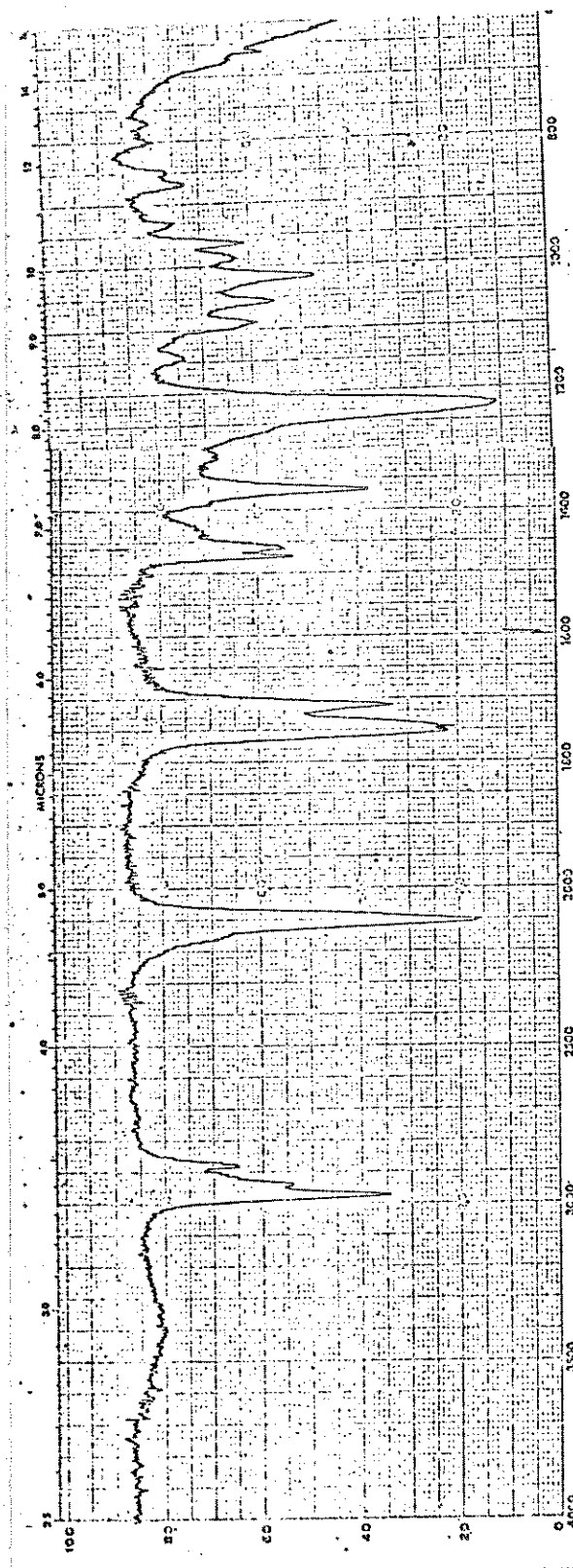


(4SR, 5SR)-5-O-acetil-4-azido-2,2-dimetil-3-heptanona (21)

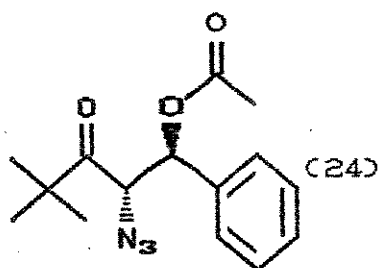


IR (Filme, cela de KBr)

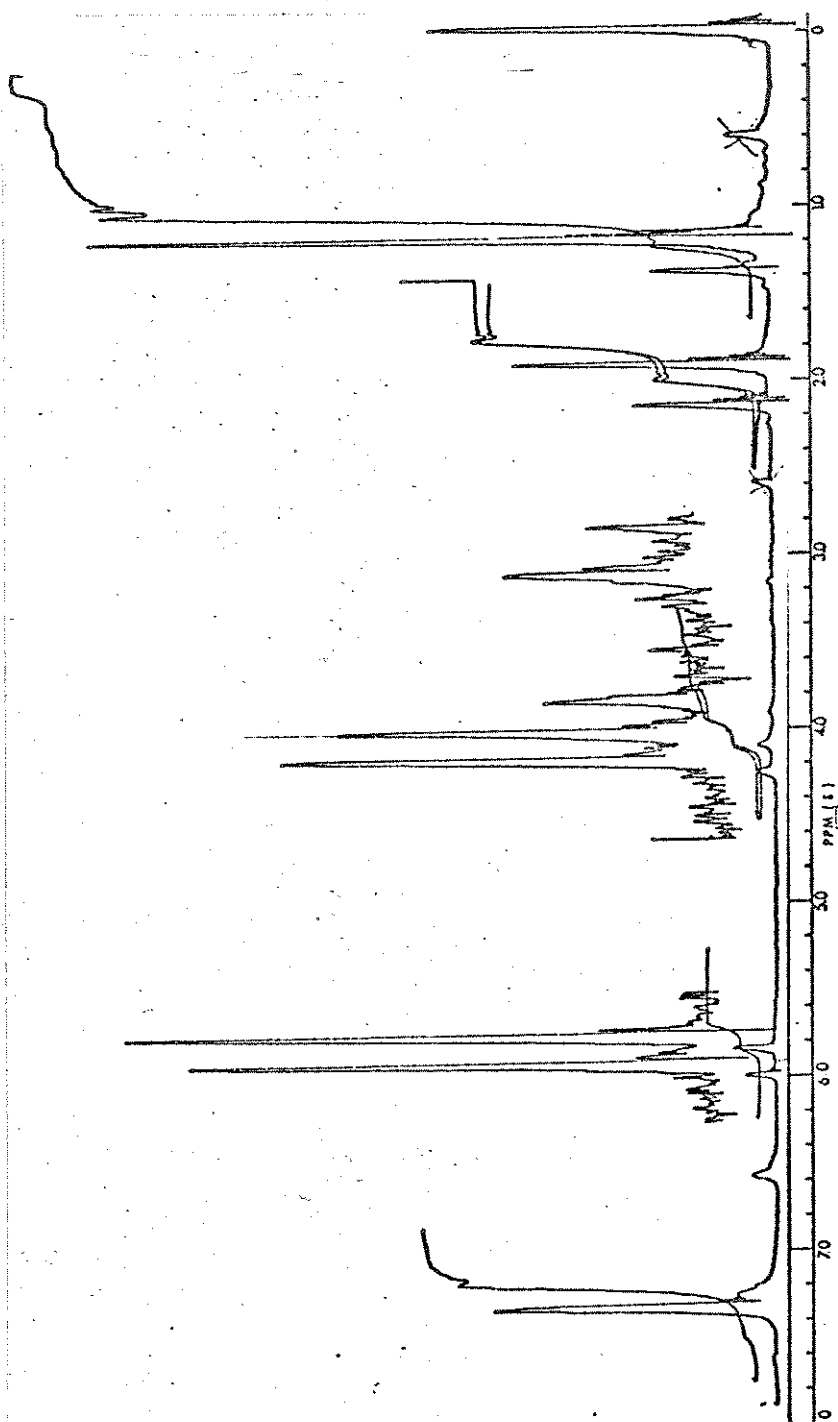
(21)



- 5-O-acetil-4-azido-5-fenil-2,2-dimetil-3-pentanona(24)

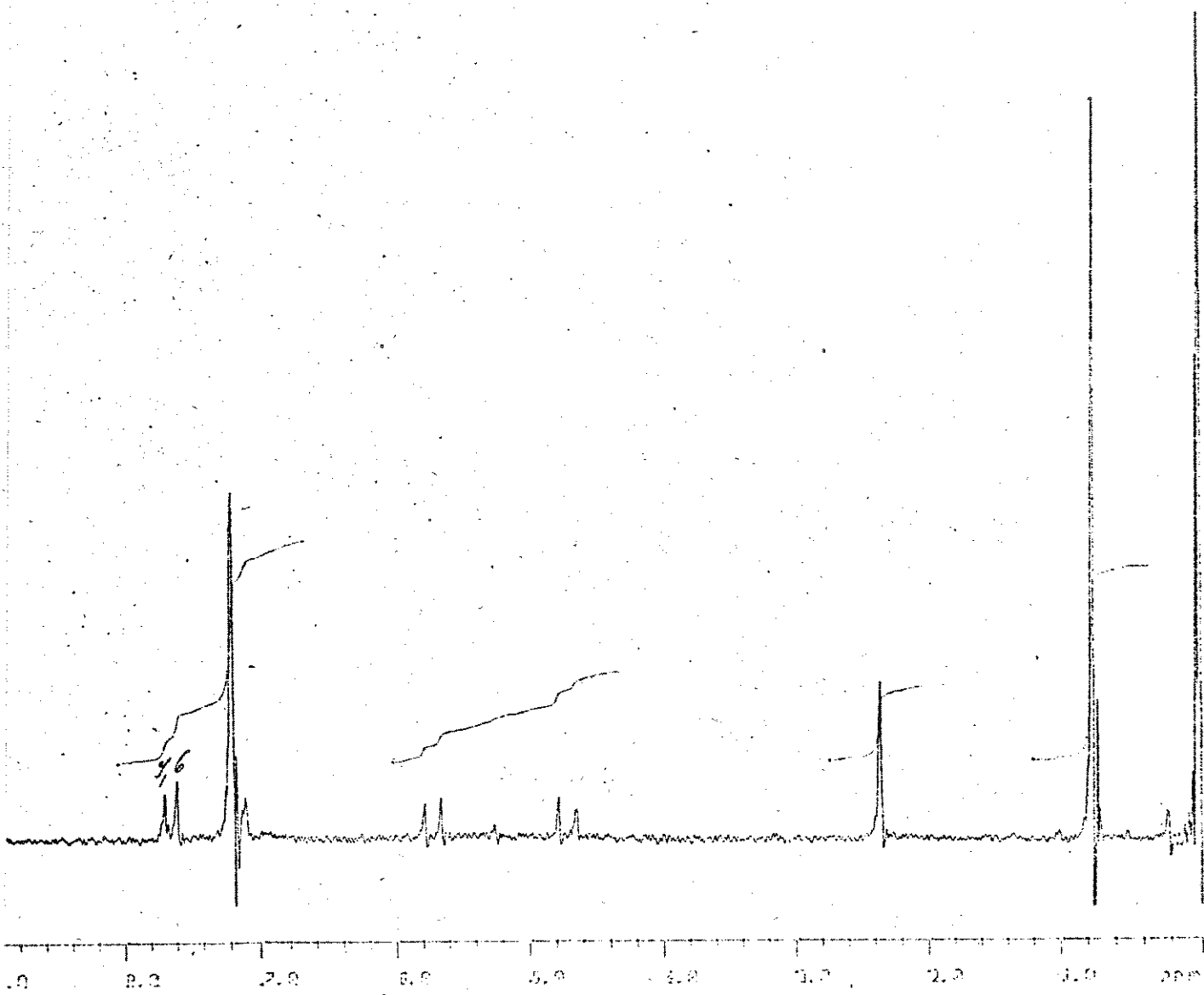
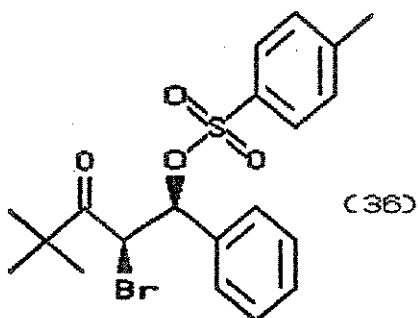


$^1\text{H-RMN}$ (60MHz, CCl_4)



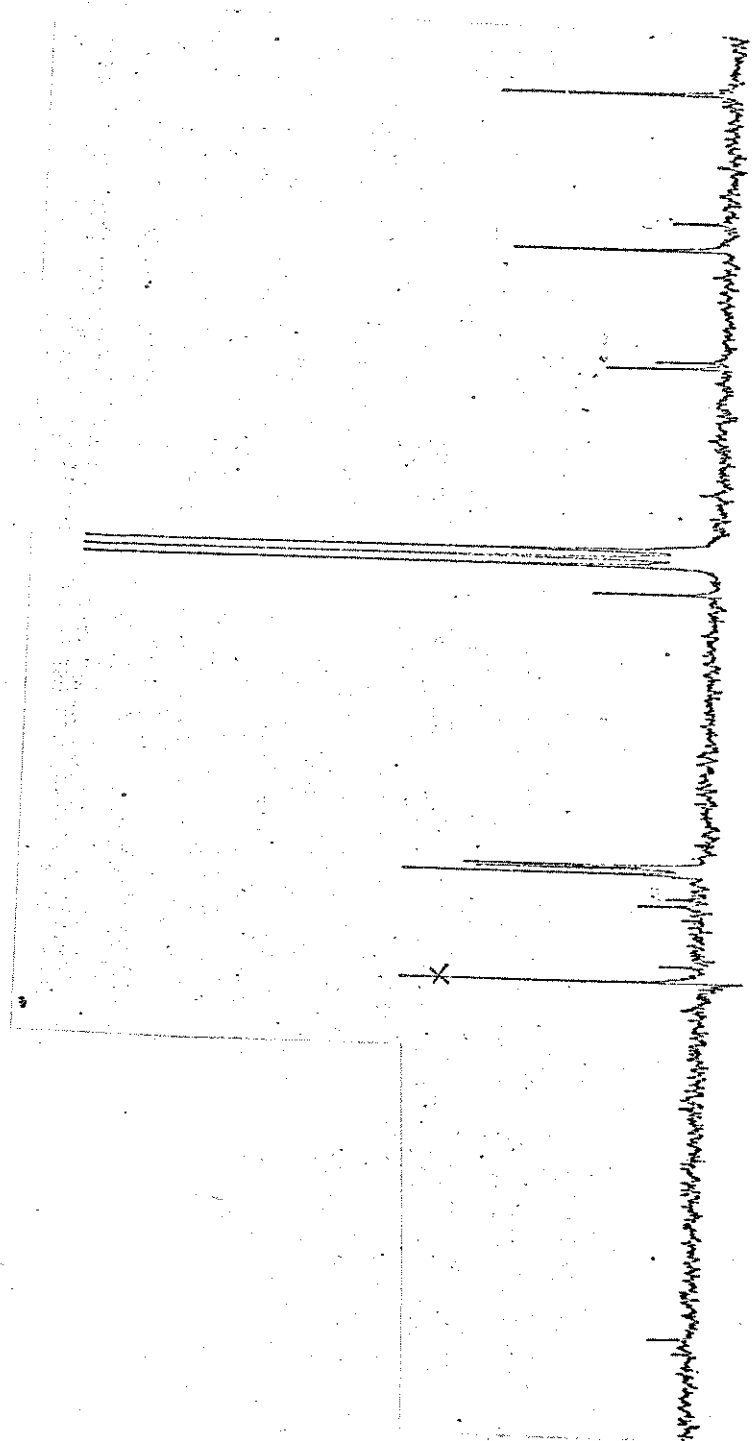
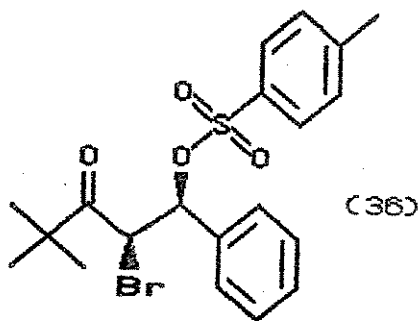
(4R,5S)-4-bromo-5-phenyl-2,2-dimethyl-5-O-p-Toluenesulfonyl-3-pentanona (36)

$^1\text{H-NMR}$ (80MHz, CCl_4)



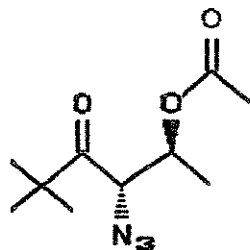
(4RS,5SR)-4-bromo-5-fenil-2,2-dimetil-5-O-p-Toluenosulfonil-3-pentanona(36)

^{13}C -RMN (25,2MHz, CCl_4)

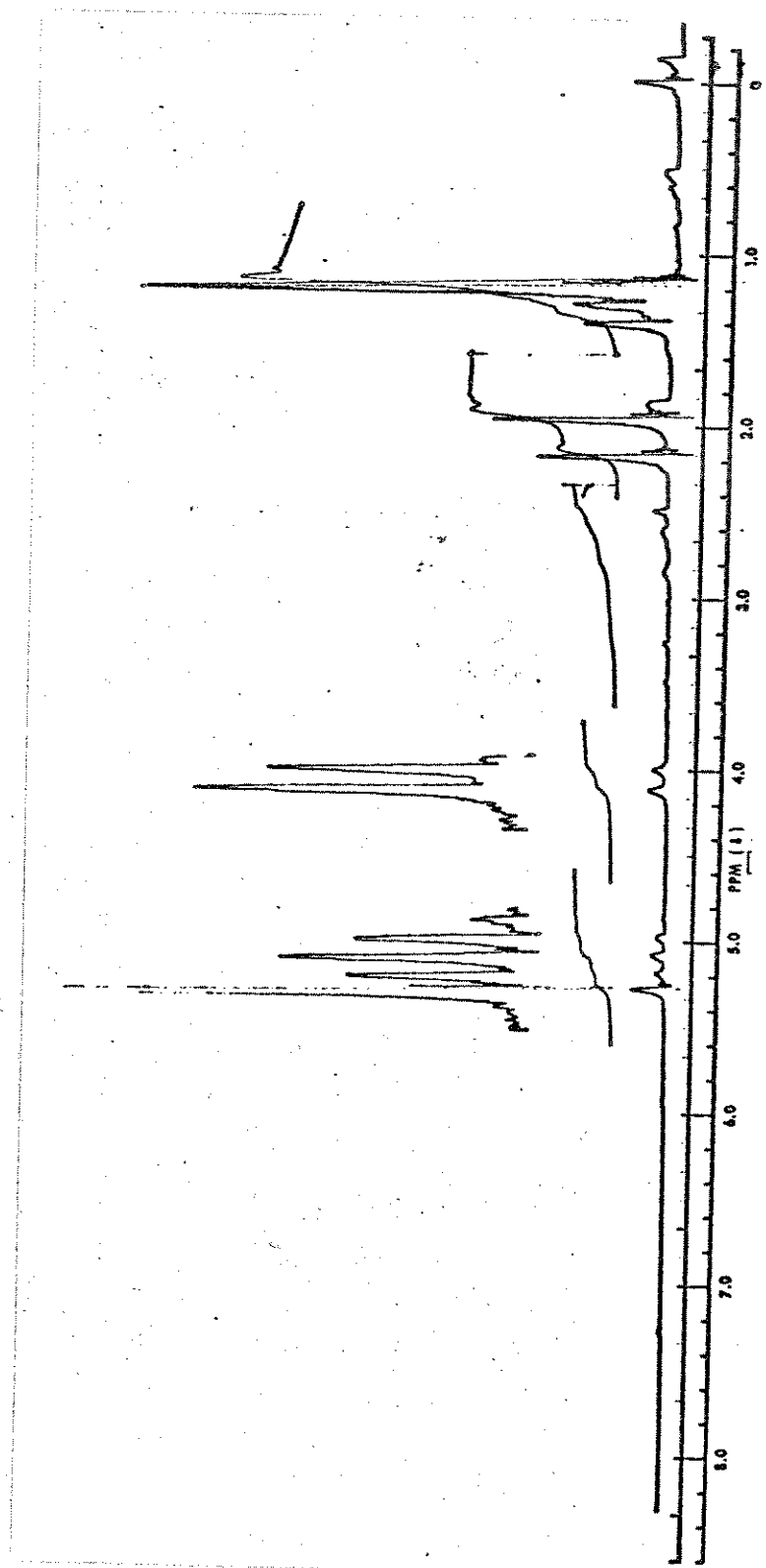


5-O-acetyl-4-azido-2,2-dimethyl-3-hexanona (31)

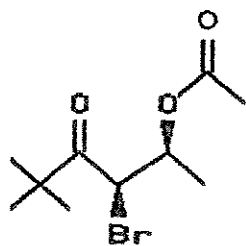
$^1\text{H-RMN}$ (60MHz, CCl_4)



(31)

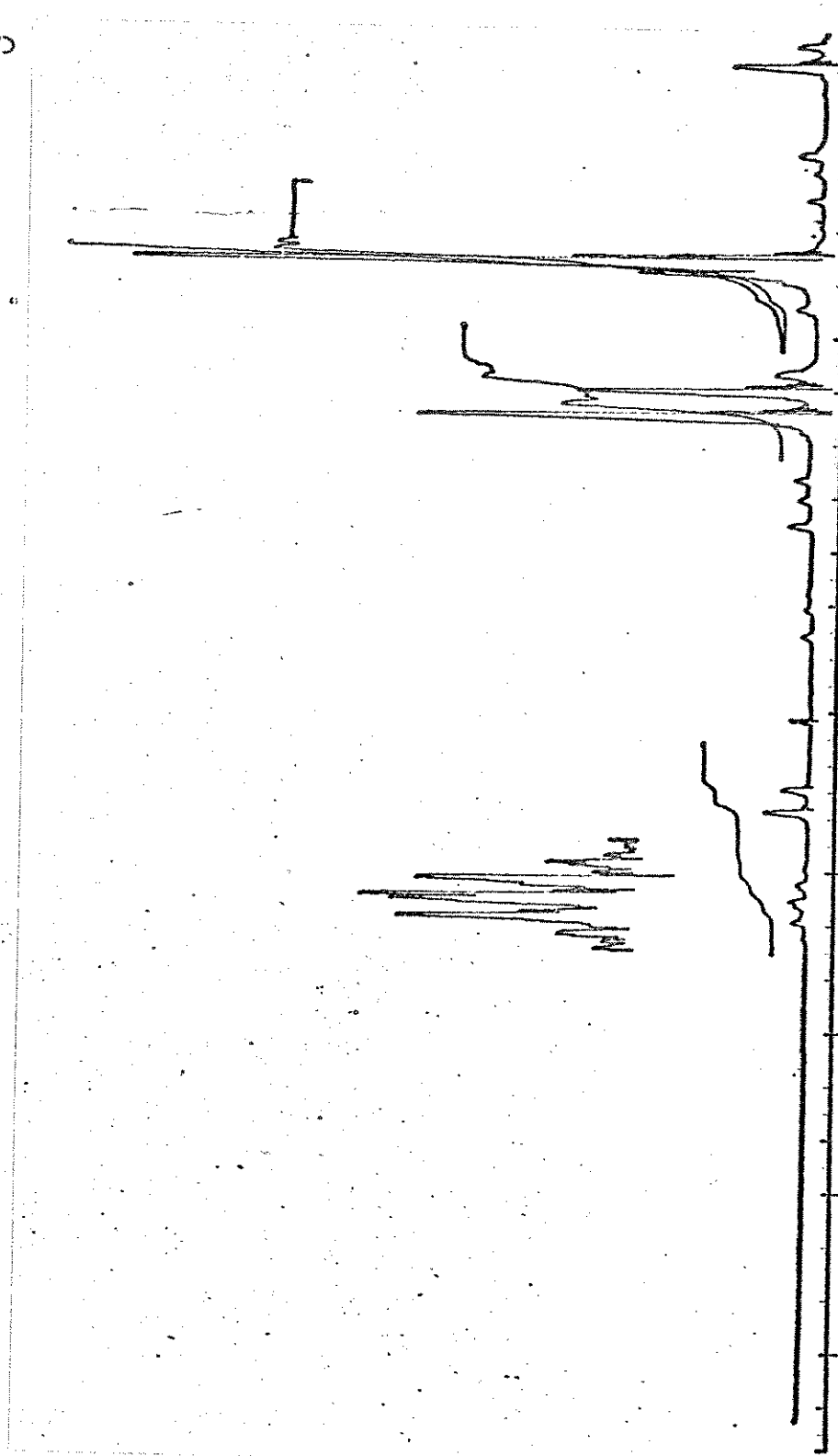


5-O-acetyl-4-bromo-2,2-dimethyl-3-hexanona(37)

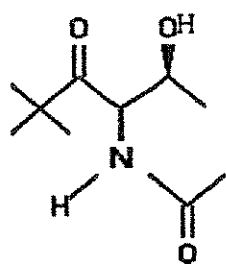


(37)

$^1\text{H-NMR}$ (60MHz, CCl_4)

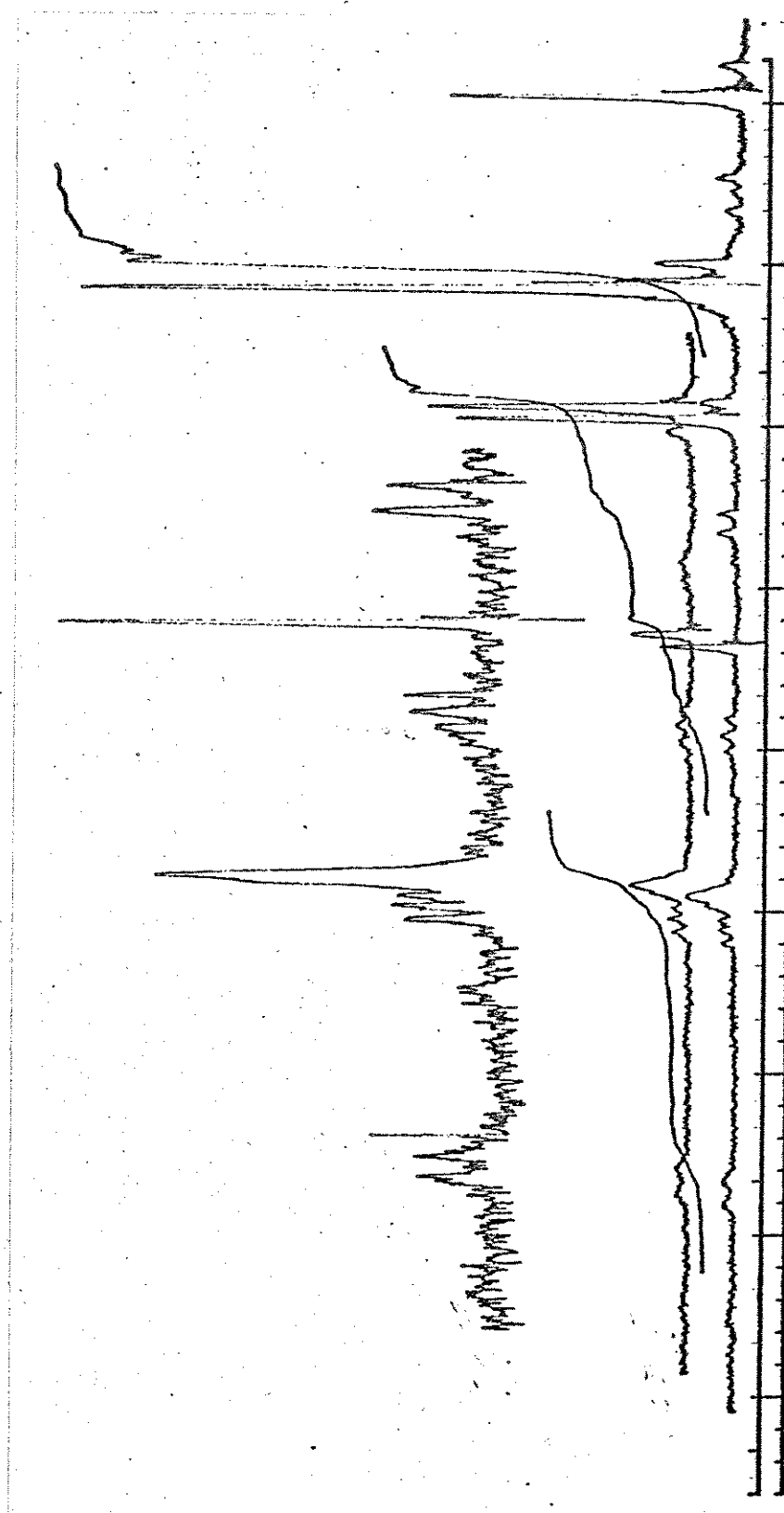


- 4-N-acetil-5-hidr6xi-2,2-dimetil-3-hexanona(32)

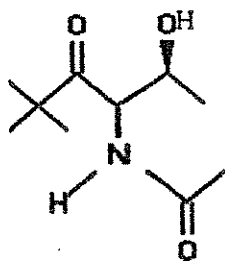


(32)

¹H-RMN (60MHz, CCl₄)

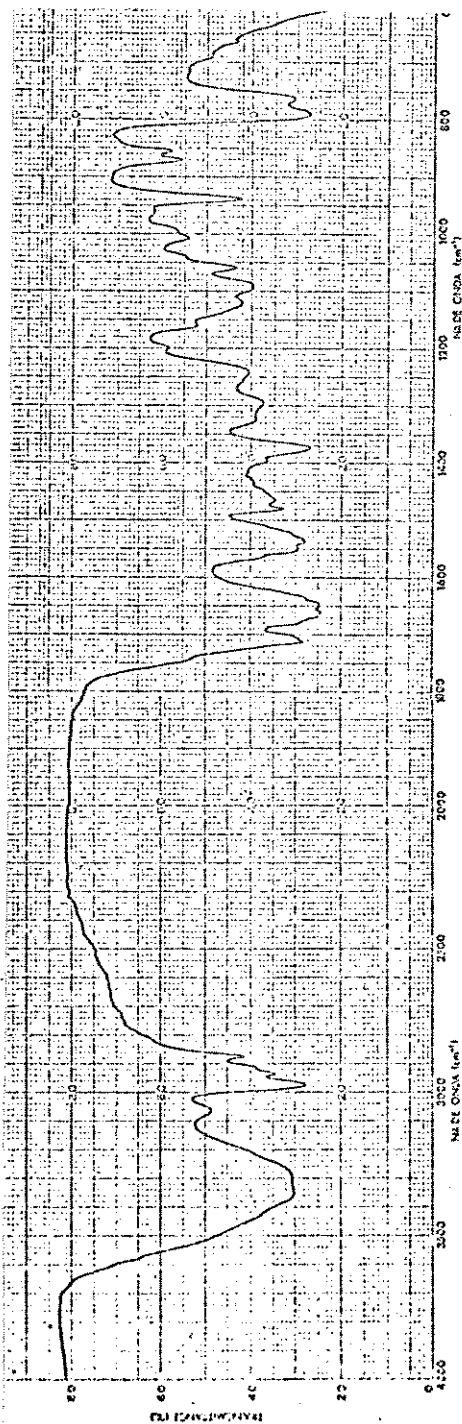


- 4-N-acetil-5-hidróxi-2,2-dimetil-3-hexanona(32)



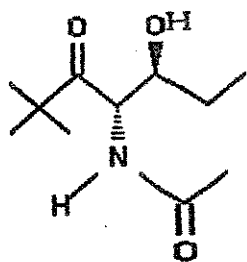
(32)

IR (Filme, cela de KBr)

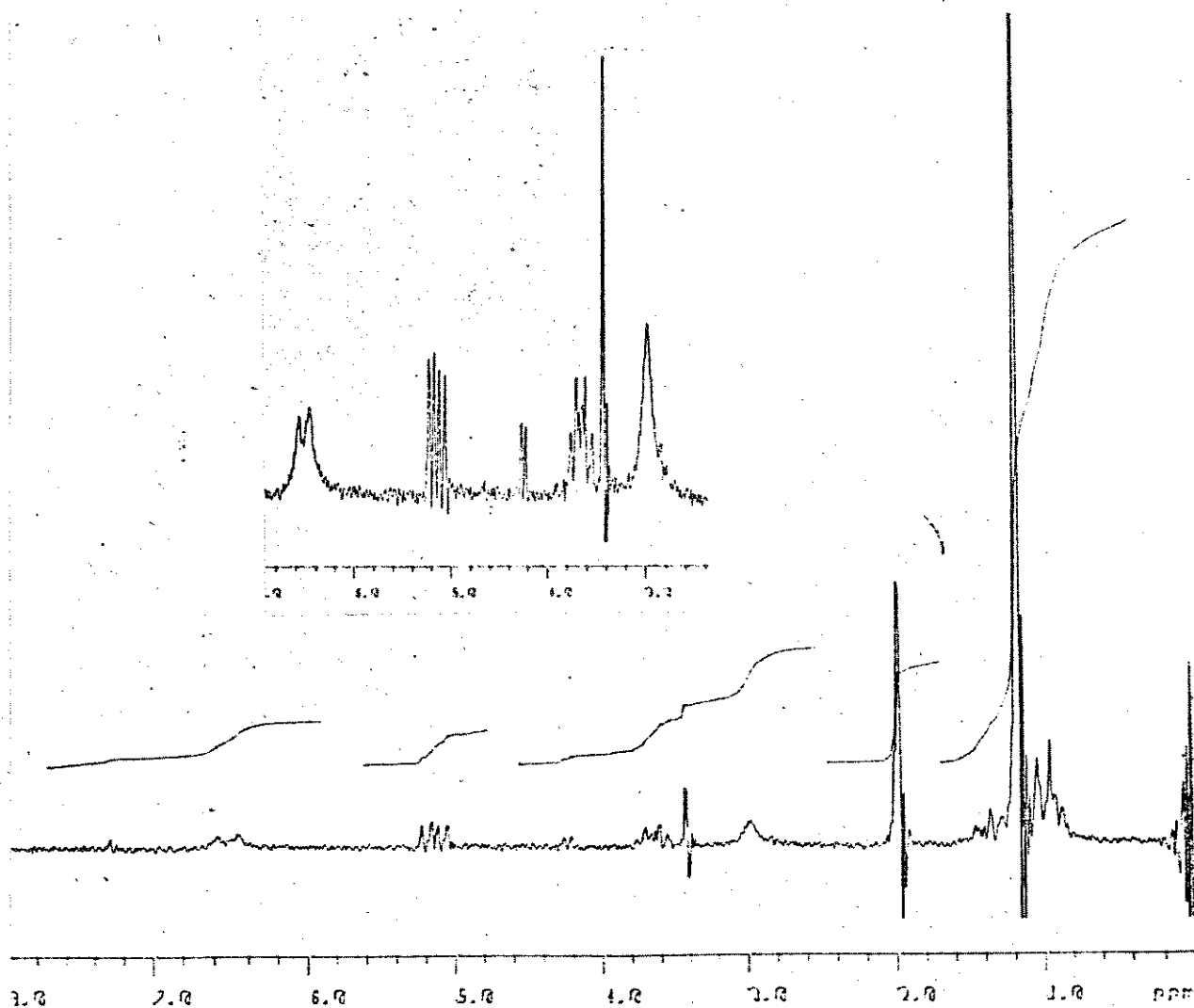


- (4SR, 5SR)-4-N-acetil-5-hidróxi-2,2-dimetil-3-heptanona (25)

$^1\text{H-RMN}$ (80MHZ, CCl_4)

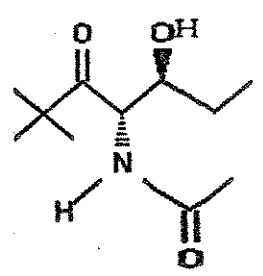


(25)

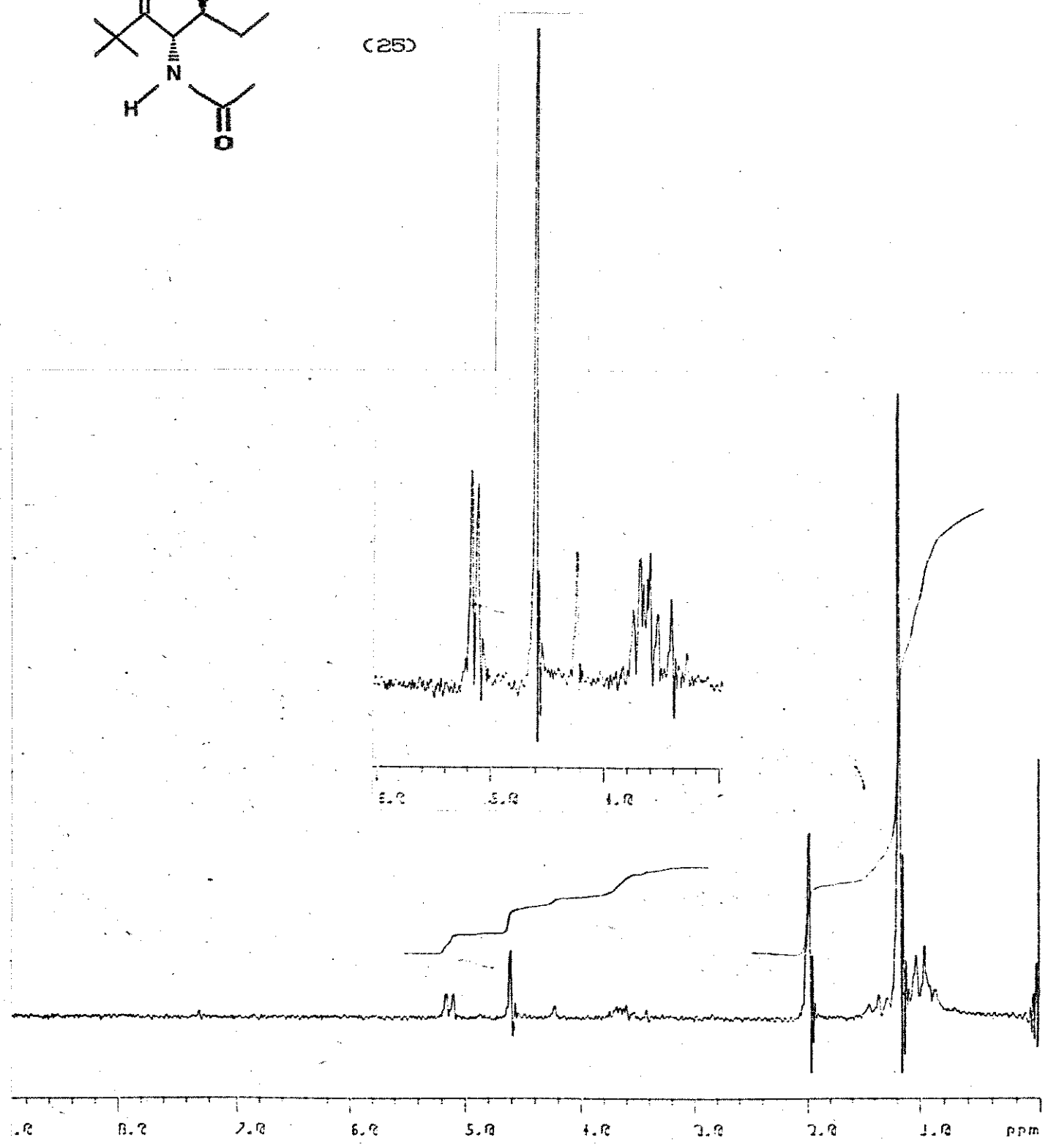


- (4SR, 5SR)-4-N-acetil-5-hidr6xi-2,2-dimetil-3-heptanona (25)

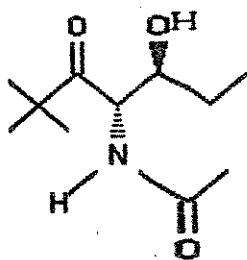
$^1\text{H-RMN}$ (80MHZ, $\text{CCl}_4 + \text{D}_2\text{O}$)



(25)

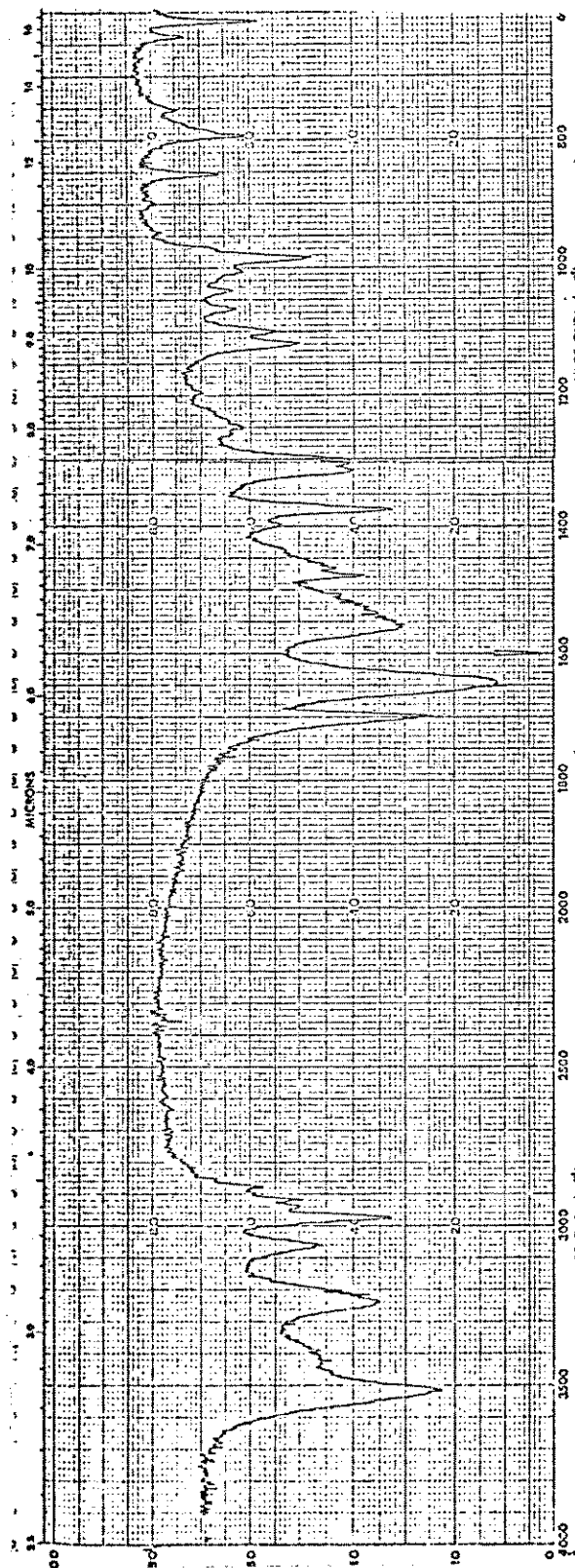


- (4SR, 5SR)-4-N-acetil-5-hidróxi-2,2-dimetil-3-heptanona (25)

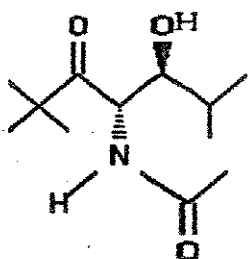


(25)

IR (Filme, cela de NaCl)

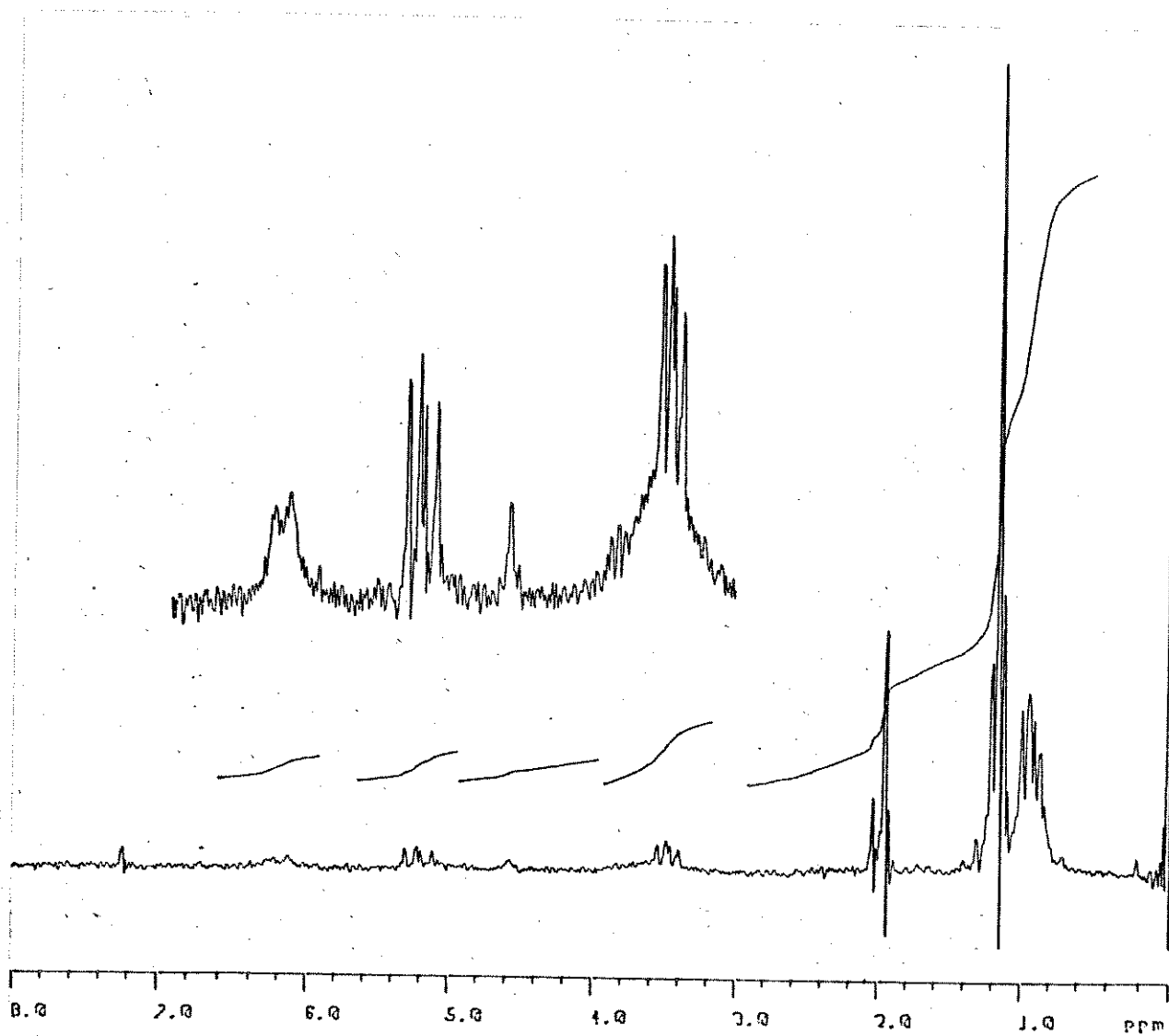


4-N-acetil-5-hidróxi-2,2,6-trimetil-3-heptanona. (27)

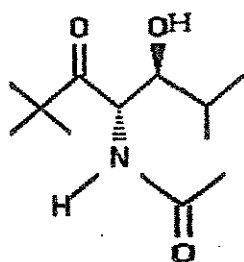


(27)

$^1\text{H-RMN}$ (80MHz, CCl_4)

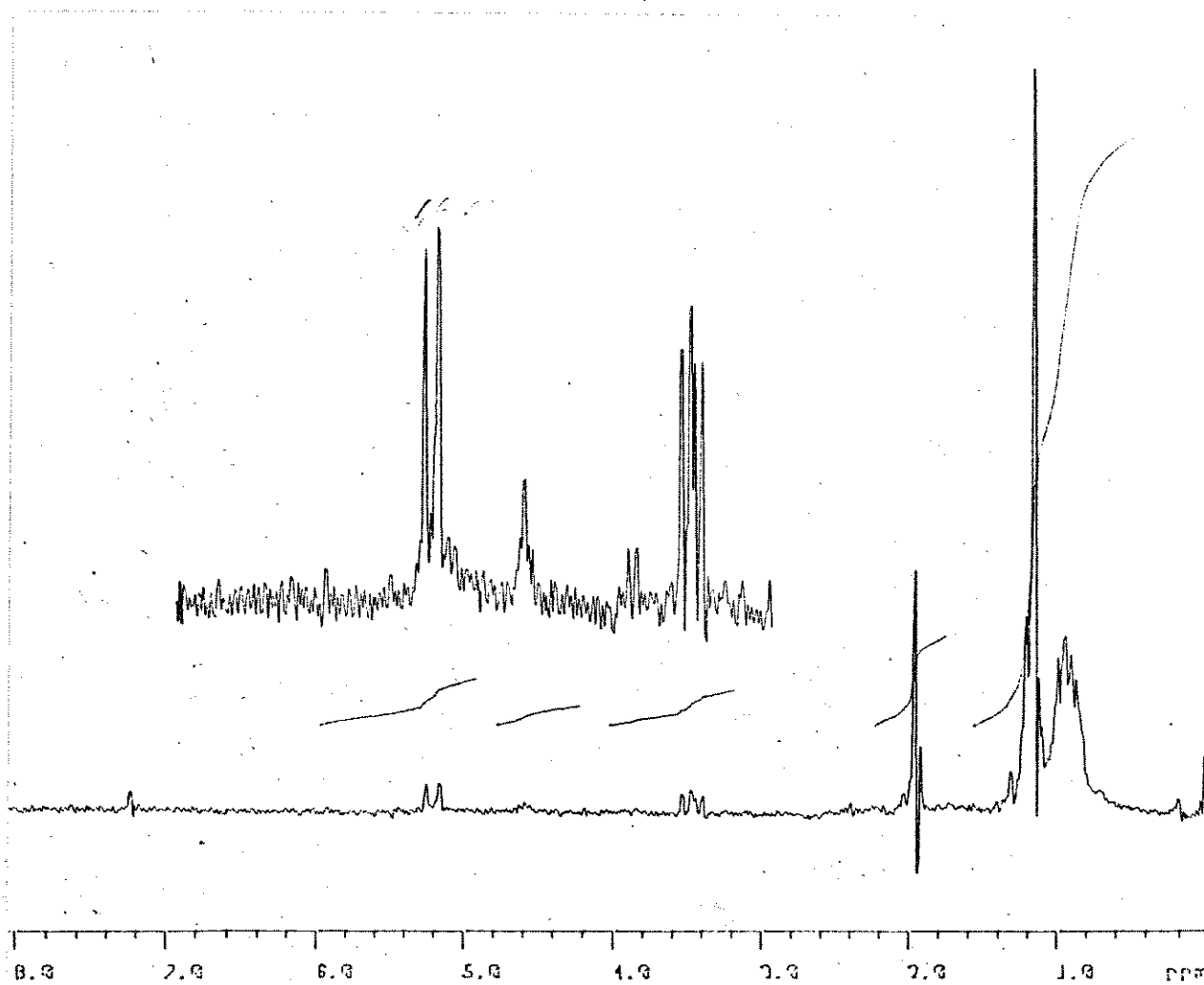


4-N-acetil-5-hidroxi-2,2,6-trimetil-3-heptanona. (27)



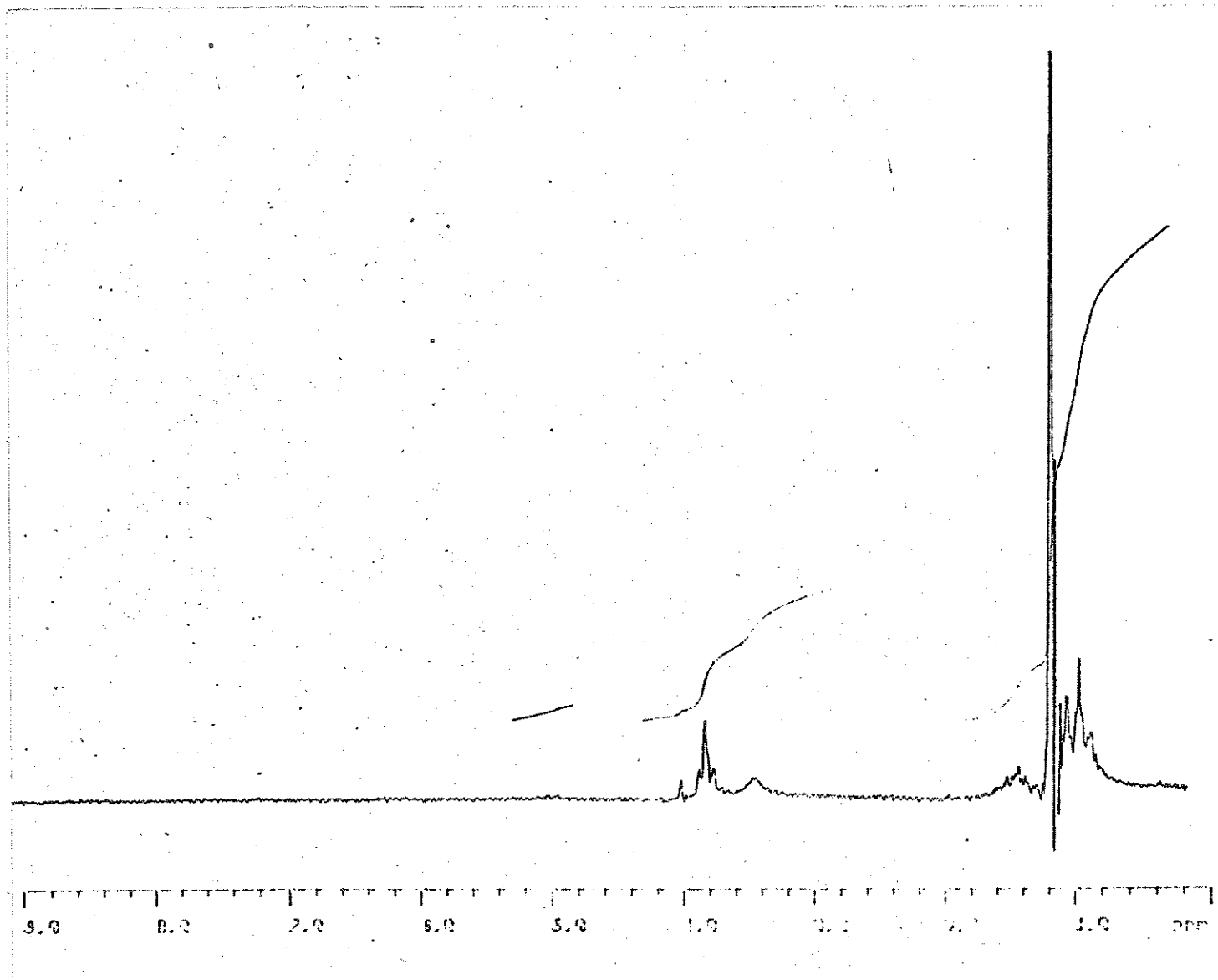
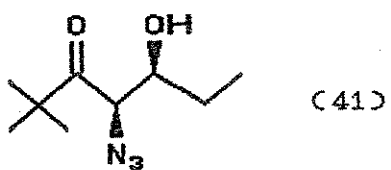
(27)

$^1\text{H-RMN}$ (80MHz, $\text{CCl}_4 + \text{D}_2\text{O}$)



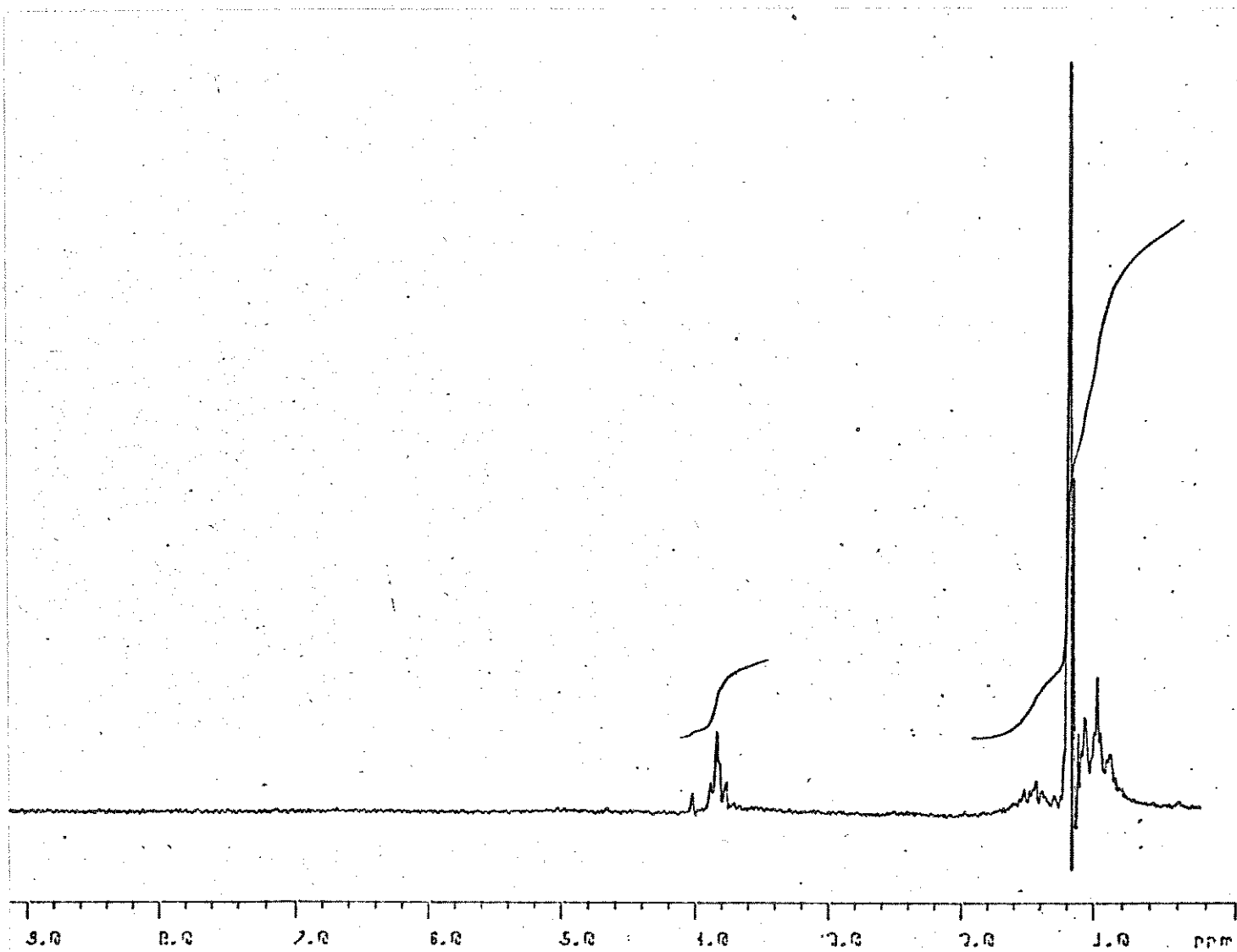
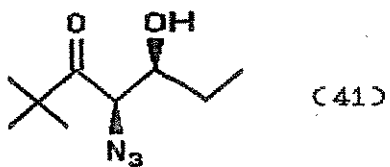
- (4RS,5SR)-4-azido-5-hidróxi-2,2-dimetil-3-heptanona (41)

$^1\text{H-RMN}$ (60MHz, CCl_4)

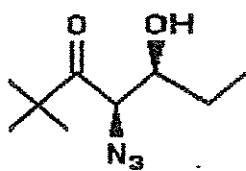


(4RS, 5SR)-4-azido-5-hidroxi-2,2-dimetil-3-heptanona (41)

$^1\text{H-RMN}$ (80MHz, $\text{CCl}_4 + \text{D}_2\text{O}$)

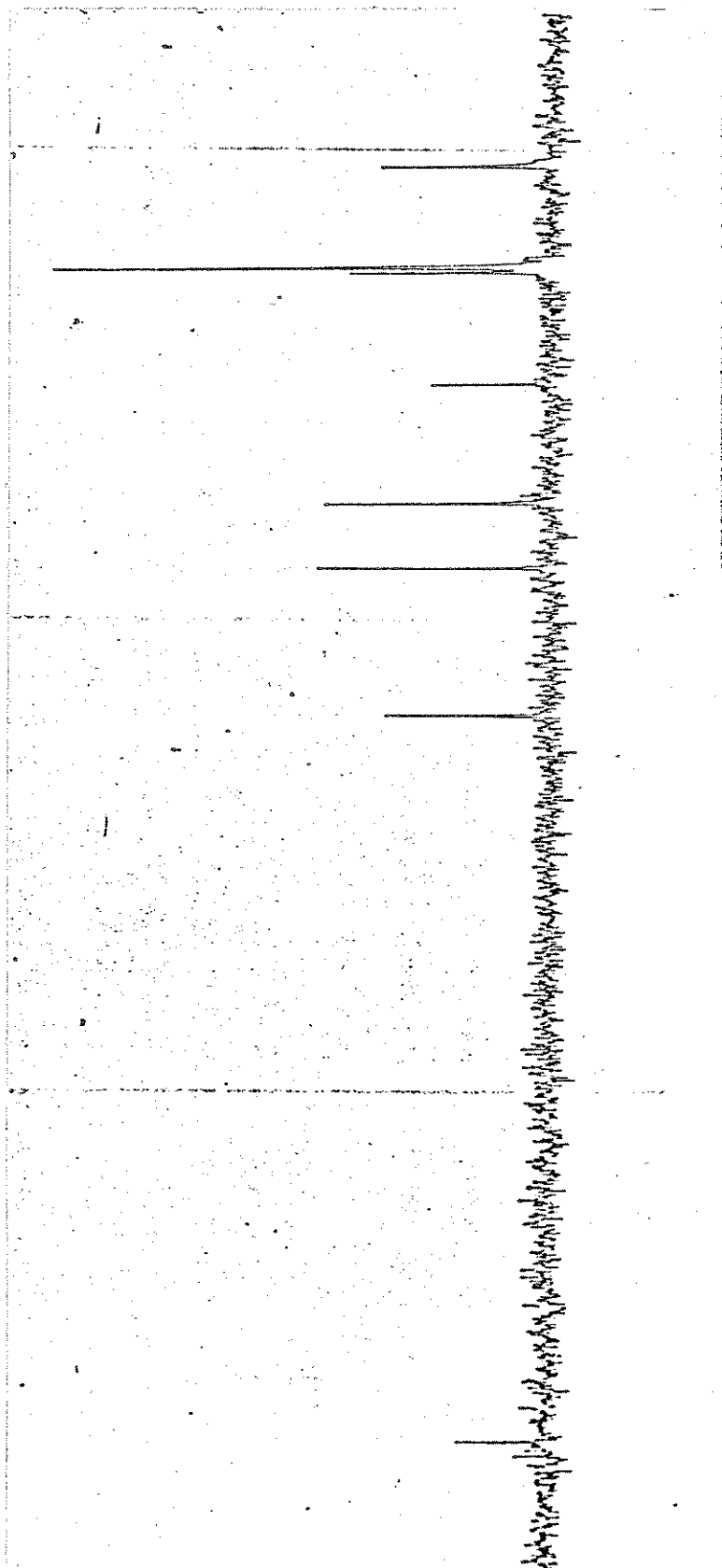


- (4RS,5SR)-4-azido-5-hidróxi-2,2-dimetil-3-heptanona (41)

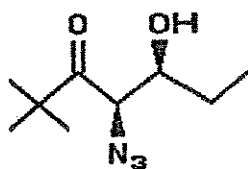


(41)

¹³C-RMN (25,2MHz, CCl₄)

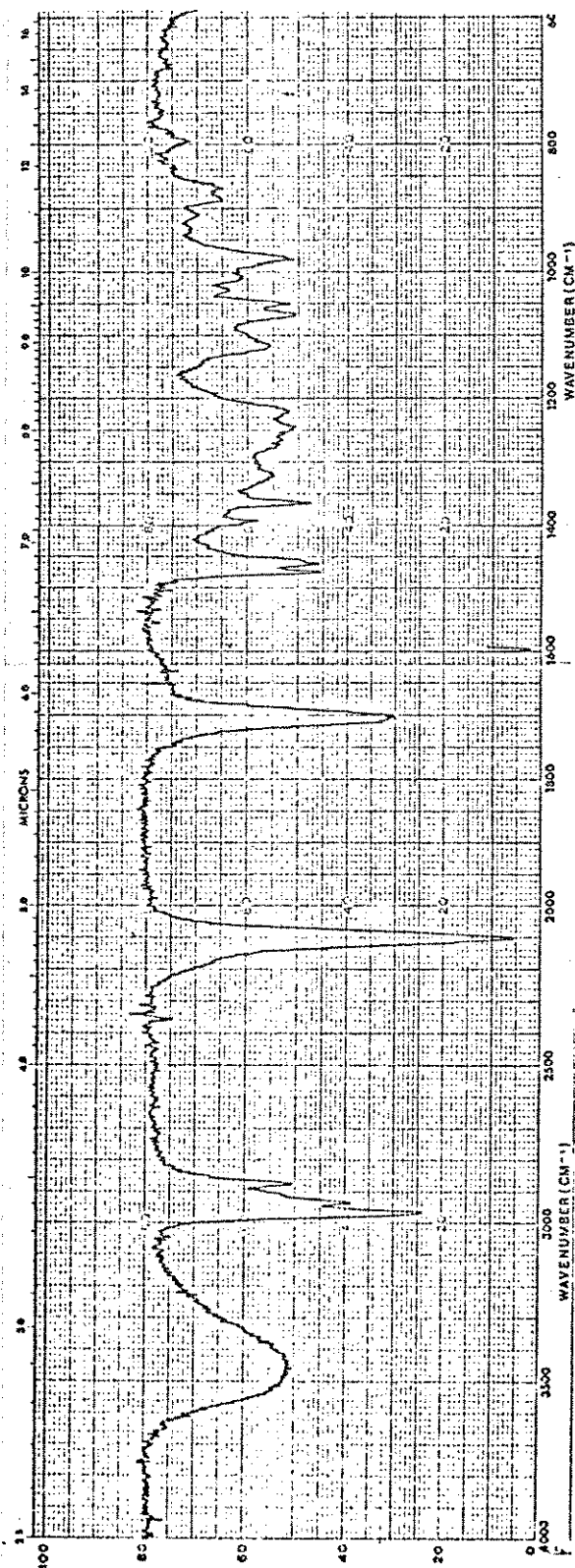


- (4RS,5SR)-4-azido-5-hidróxi-2,2-dimetil-3-heptanona (41)



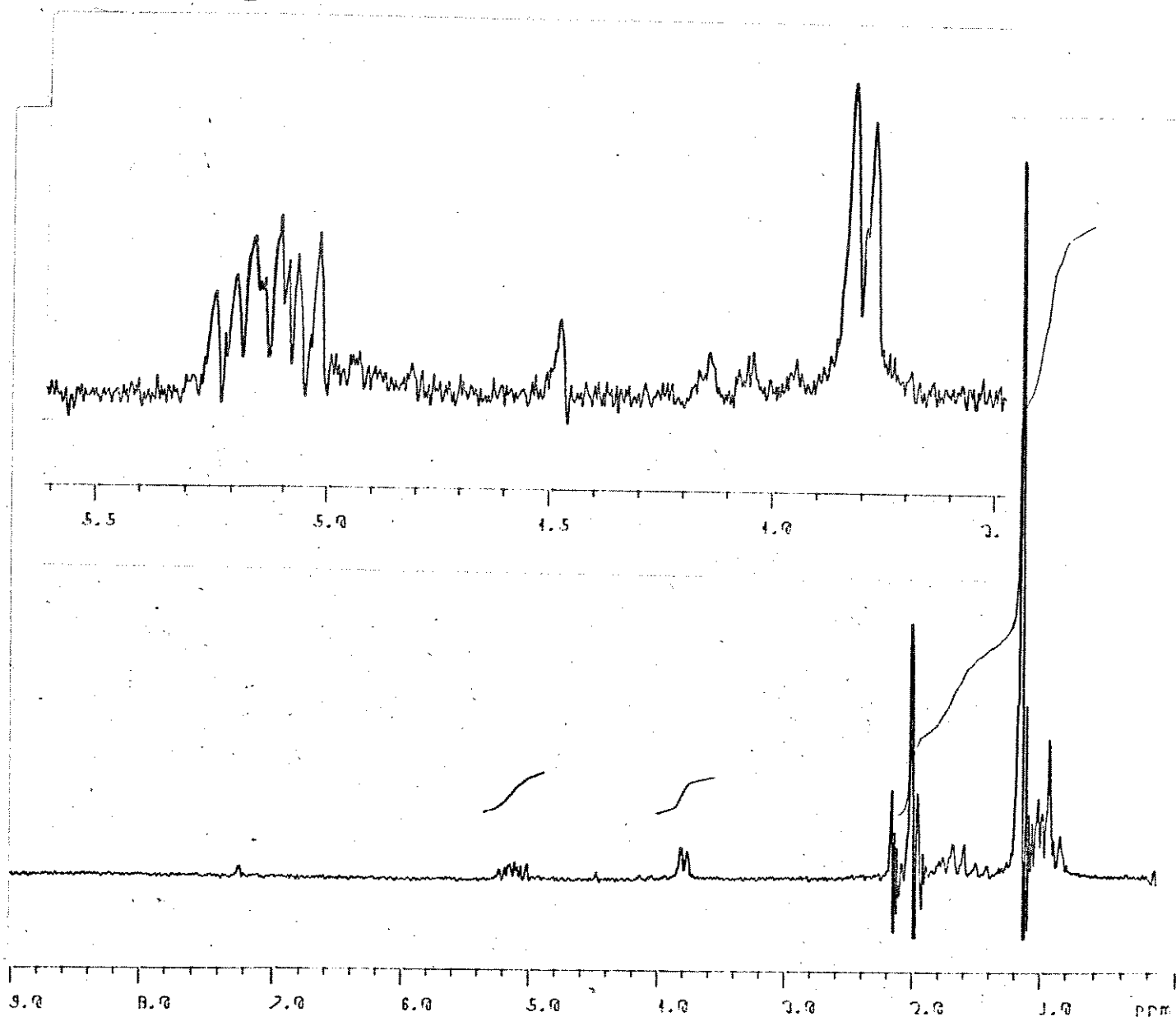
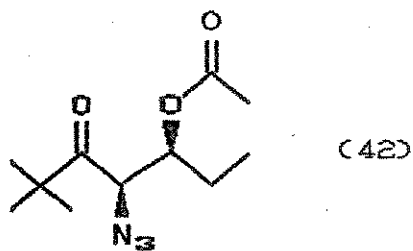
(41)

IR (Filme, cela de NaCl)

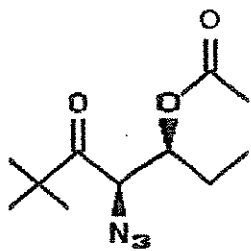


(4*RS*, 5*SR*)-5-O-acetyl-4-azido-2,2-dimethyl-3heptanona (42)

¹H-RMN (80MHz, CCl₄)

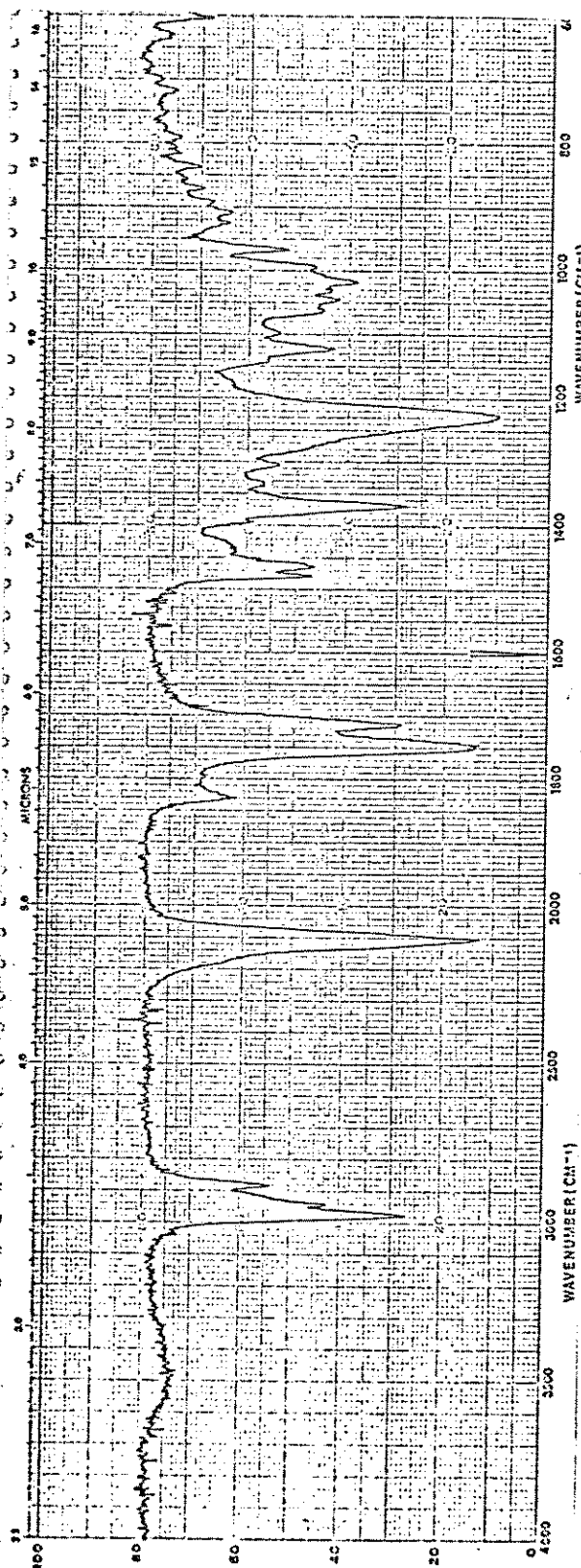


(4RS, 5SR)-5-O-acetil-4-azido-2,2-dimetil-3heptanona (42)



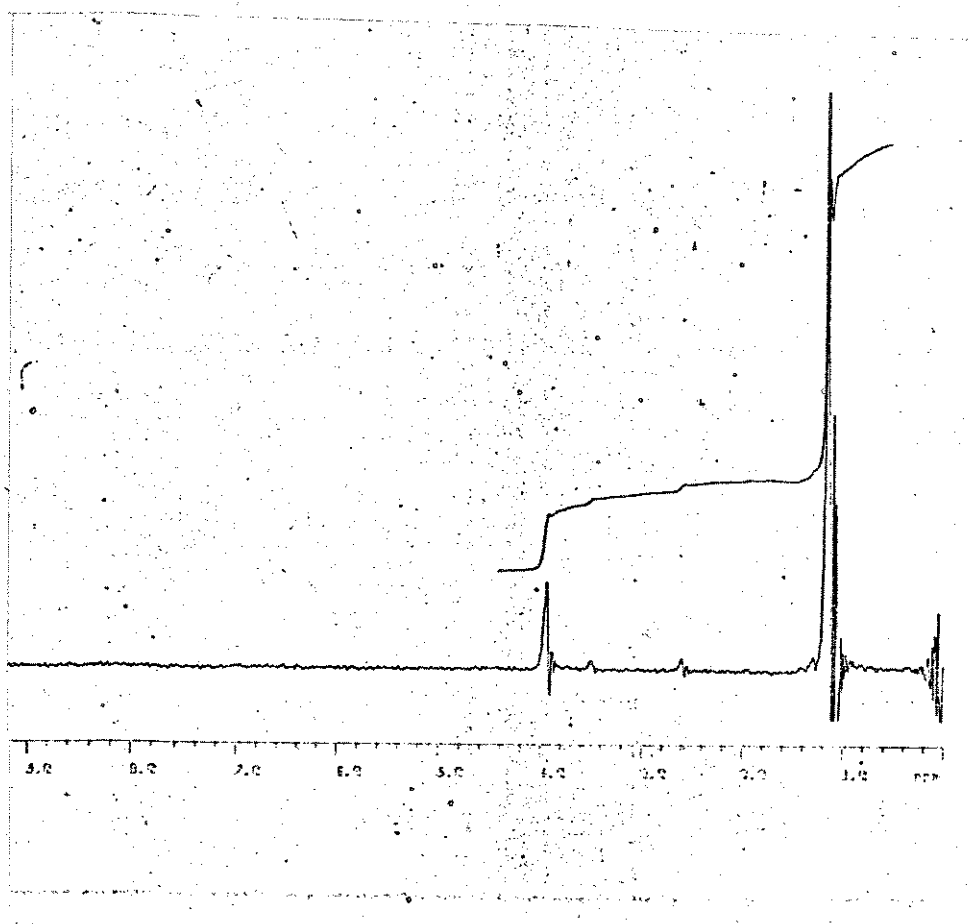
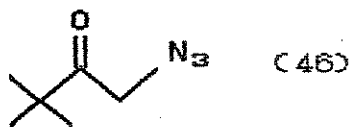
(42)

IR (Filme, cela de NaCl)



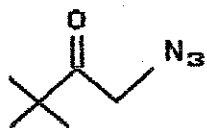
- α -azido-pinacolona (46)

$^1\text{H-RMN}$ (80MHZ, CCl_4)



- α -azido-pinacolona (46)

IR (Filme, cela de KBr)



(46)

