

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

INSTITUTO DE QUÍMICA

**ADIÇÃO DIASTEREOSSELETIVA DE NUCLEÓFILOS DE CARBONO A
ÍONS N-ACILIMÍNIOS CÍCLICOS.
APLICAÇÃO NA SÍNTESE DE SISTEMAS PIRROLIZIDÍNICO E
INDOLIZIDÍNICO MONOSUBSTITUIDOS**

Aluna: Conceição de Fátima Alves

Tese de Doutorado

Orientador: Prof. Dr. Ronaldo Aloise Pili

UNIDAC	IQ
N.º CDD	
V.	Ex
Y. GO BG	38536
F.	229/99
PR	R\$ 11,00
DATA	25/08/99
N.º CDD	

CM-00134303-1

1037

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE QUÍMICA
UNICAMP**

Alves, Conceição de Fátima
AL87a Adição diastereoseletiva de nucleófilos de carbono à íons N-acilimínios
cíclicos : aplicação na síntese de sistemas pirrolizidínico e indolizidínico
monosubstituídos / Conceição de Fátima Alves - - Campinas, [SP : s.n.].
1998.

Orientador: Ronaldo Aloise Pilli.

Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas. Instituto de
Química.

1. Indolizidinas e pirrolizidinas quirais. 2. Íons N-acilimínios cíclicos. I.
Pilli, Ronaldo Aloise. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de
Química. III. Título.

AGRADECIMENTOS

A todos os colegas de laboratório com quem tive o privilégio de conviver nestes anos, meu reconhecimento pela amizade, incentivo e alegrias proporcionadas. Agradeço especialmente a Alice pelo auxílio na determinação da estereoquímica relativa dos isômeros majoritários da série da pirrolidina e a Conceição pela sua colaboração na leitura deste trabalho.

Aos técnicos

Vanda, Cida e Francisco Adão pela amizade e auxílio técnico prestados. À Paula e Sônia pela colaboração na execução dos espectros de Ressonância Magnética Nuclear. A Aparecido e Zelinda pelos espectros de Massa de Alta Resolução e a Manuela pelas Análises Elementares.

Aos Professores

A todos os professores que contribuíram com a minha formação, em especial à Professora Dra. Eva, minha primeira professora nesta instituição, pela amizade e apoio dados durante todo o tempo em que fui aluna desta universidade.

Ao Instituto de Química

Por facilitar a execução deste trabalho, colocando a disposição todos os recursos disponíveis.

Aos Financiadores

Ao CNPq, FAEP e a FAPESP pelo apoio econômico concedido.

Ao Orientador

Professor Dr. Ronaldo Aloise Pilli, pela amizade e incentivo transmitidos ao longo destes anos. Agradeço especialmente pela paciência e empenho em discutir e ensinar química orgânica aos seus alunos. Finalmente, agradeço também pelo seu esforço em propiciar aos alunos as melhores condições de trabalho possíveis para o desenvolvimento do projeto.

À minha família

Aos meus pais e irmãos que me incentivaram e apoiaram, principalmente nos momentos mais difíceis.

Ao José pelo seu carinho, compreensão e principalmente pela sua colaboração atuando como pai e mãe durante o tempo em que me dediquei a este trabalho. Agradeço às minhas filhas Mariana e Gabriela que, apesar da pouca idade, me deram forças para finalizar este trabalho.

A Deus

Por ter me dado forças para superar todos os obstáculos surgidos no decorrer deste trabalho.

ÍNDICE

Capítulo I

Sínteses estereosseletivas de β -amino ácidos

1.1. Introdução	001
1.2. Métodos sintéticos	003
1.2.1. Resolução enzimática de racematos	003
1.2.2. Homologação de α -amino ácidos	004
1.2.3. Adição nucleofílica à dupla ligação C-N	004
1.2.4. Hidrogenação de derivados de 3-amino acrilatos	005
1.2.5. Reação no centro α de β -amino ácidos	006
1.2.6. Adição de Michael de aminas a acrilatos e derivados	007
1.2.6.1. Utilização de aminas quirais	007
1.2.6.2. Utilização de esteres quirais	008
1.3. Objetivos	011

Capítulo II

Reações de adição de nucleófilos de carbono à íons acilimínios cíclicos derivados da pirrolidina e da piperidina

2.1. Introdução	012
2.2. Resultados e discussão	017
2.2.1. Preparação dos precursores dos íons acilimínios	018
2.2.2. Reação de adição de enolatos de boro derivados de metil cetonas aos α -etoxicarbamatos 79 e 80	019
2.2.3. Adição de sililenoleters, enolatos de boro e sililcetenotioacetais aos α -etoxicarbamatos 79 e 80	023
2.2.3.1. Variação da temperatura, do ácido de Lewis e do solvente na reação de 87 com os α -etoxicarbamatos 79 e 80	027
2.2.3.2. Efeito da geometria do nucleófilo na diastereosseletividade da reação do sililcetenotioacetal 87 com os α -etoxicarbamatos 79 e 80	028
2.2.3.3. Determinação da estereoquímica relativa do isômero majoritário de 86	029
2.2.3.4. Proposta de um modelo de estado de transição para estas reações bimoleculares	032
2.2.4. Adição de nucleófilos de carbono derivados de esteres aos α -etoxicarbamatos 79 e 80	034
2.2.5. Adição de nucleófilos derivados de cetonas aos α -etoxicarbamatos 79 e 80	037
2.2.5.1. Preparação dos reagentes	037
2.2.5.2. Reações de adição dos nucleófilos 104 a-h aos	

α -etoxicarbamatos 79 e 80	038
2.2.5.3. Tentativas de oxidação dos produtos 106c, e, f e g derivados de cetonas aromáticas aos derivados de ácidos carboxílicos correspondentes	043
2.2.5.4. Alquilação competitiva entre os íons acilimínios derivados da pirrolidina e da piperidina	045
2.2.6. Adição estereosseletiva do nucleófilo de carbono derivado da propionil oxazolidinona aos α -etoxicarbamatos 79 e 80	047
2.2.6.1. Estudos visando o acoplamento entre o enolato de boro da propionil oxazolidinona e o íon acilimínio derivado da piperidina	049
2.2.6.2. Adição do enolato de boro derivado da propionil oxazolidinona quiral 116 ao α -etoxicarbamato 79	051
2.3. Conclusão	058

Capítulo III

Síntese enantiosseletiva de sistemas pirrolizidínico e indolizidínico monosubstituídos

3.1. Introdução	060
3.1.1. Alcalóides pirrolizidínicos	062
3.1.1.1. A base necínica isoretronecanol	063
3.1.1.1.1. Síntese racêmica descrita na literatura	064
3.1.1.1.2. Sínteses quirais descritas na literatura	065
3.1.2. Alcalóides indolizidínicos	068
3.1.2.1. Alcalóide indolizidínico tashiromina	069
3.1.2.2. Sínteses descritas na literatura	070
3.2. Estudos visando a síntese do (-)-isoretronecanol	073
3.2.1. Estratégia sintética	073
3.2.2. Resultados e discussões	074
3.2.2.1. Preparação da oxazolidinona quiral 191	074
3.2.2.2. Adição do enolato de boro quiral derivado de 191 ao α -etoxicarbamato 79	075
3.2.2.3. Nova estratégia visando a obtenção do (-)-isoretronecanol	076
3.2.2.3.1. Adição do enolato de boro quiral derivado de 197 ao α -etoxicarbamato 79	077
3.2.2.4. Reação do enolato de titânio derivado de 197 com o α -etoxicarbamato 79	078
3.3. Estudo visando a síntese da (8R,8aR)-8a-epitashiromina	083
3.3.1. Estratégia sintética	083
3.3.2. Resultados e discussões	084
3.3.2.1. Preparação da oxazolidinona quiral 206	084
3.3.2.2. Adição do enolato de boro quiral 202 ao	

α -etoxicarbamato 79	085
3.3.3. Emprego do enolato de titânio derivado de 208 na reação com 79	086
3.4. Conclusão	089

Capítulo IV Conclusão Geral

4.1. Conclusão	090
----------------------	-----

Capítulo V Parte Experimental

5.1. Preparação de reagentes e aparelhos utilizados	092
5.2. Parte experimental do capítulo II	093
5.2.1. Procedimento geral para a preparação dos carbamatos 77 e 78 ..	093
5.2.2. Procedimento geral para a preparação dos etoxicarbamatos 79 e 80	093
5.2.2.1. Procedimento B para a preparação do α -etoxicarbamato 79	093
5.2.3. Procedimento geral das reações de acoplamento entre os enolatos de boro derivados das metilcetonas 81a-c e os α -etoxicarbamatos 79 e 80	094
5.2.4. Preparação do sililcetenotioacetal 87 (E)	097
5.2.5. Preparação do sililcetenotioacetal 87 (Z)	097
5.2.6. Procedimento geral da reação de adição de sililcetenotioacetais e sililenoleteres aos α -etoxicarbamatos 79 e 80	097
5.2.7. Preparação da amina 88	101
5.2.8. Preparação dos compostos 89 e 90	102
5.2.9. Procedimento geral para a preparação dos sililenoleteres	103
5.2.10. Procedimento da reação de competição entre os α -etoxicarbamatos 79 e 80	111
5.2.11. Procedimento geral das reações de acoplamento dos enolatos de boro das propionil oxazolidinonas 110 e 116 com o α -etoxicarbamato 79	111
5.2.12. Procedimento geral das reações de acoplamento entre o N,O-sililcetenotioacetal da propionil oxazolidinona 110 e os α -etoxicarbamatos 79 e 80	113
5.3. Parte experimental do capítulo III	114
5.3.1. Preparação dos compostos 191 e 206	114
5.3.2. Procedimento geral para a preparação dos compostos 197 e 208	116
5.3.3. Procedimento geral para a preparação dos compostos 198 e	

209	117
5.3.4. Procedimento para a preparação dos compostos 196 e 205	119

Anexos

Anexo I - Espectros	122
Anexo II - Dados de difração de raio-x dos compostos 106f, 117 e 198	273

RESUMO

Na adição de nucleófilos de carbono derivados dos tioésteres tiopropionato de terc-butila **84** e tiopropionato de fenila **96** e do ester propionato de terc-butila **95** aos íons acilimínios cíclicos provenientes dos α -etoxicarbamatos **79** (5 membros) e **80** (6 membros), observou-se boa diastereosseletividade na formação dos produtos provenientes da piperidina. Neste caso, a estereoquímica relativa **2RS**, **1'SR** do isômero majoritário derivado do tiopropionato de terc-butila, foi determinada após a conversão dos compostos **86syn** e **86anti** nas respectivas uretanas **89** e **90**.

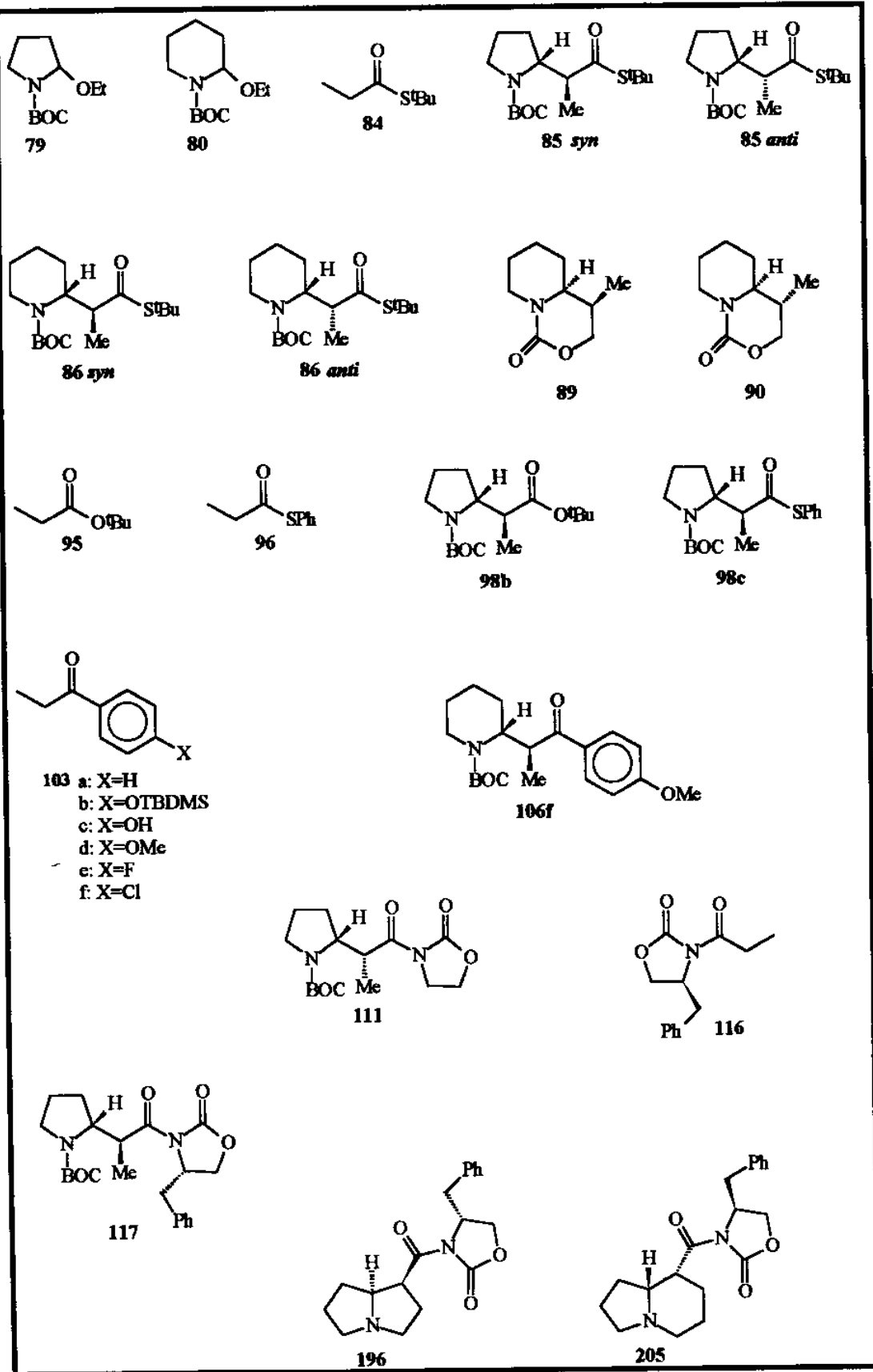
As reações envolvendo a adição de sililenoleteres derivados das cetonas aromáticas **103a-f** aos α -etoxicarbamatos **79** e **80**, mostrou-se altamente diastereosseletiva. A análise cristalográfica de raio-x do composto **106f** (derivado da piperidina) permitiu determinar a mesma estereoquímica relativa **2RS**, **1'SR** observada para o composto **86syn**.

Para explicar os resultados observados nestes estudos foi proposto um modelo de aproximação aberto (Esquema 32) onde, no caso do íon acilimínio derivado da piperidina, o carbono nucleófilico aproxima-se do centro eletrofílico colocando seu menor grupo sobre o anel minimizando desta forma, as possíveis interações estéricas entre nucleófilo e eletrófilo. Na série da pirrolidina, a estereoquímica relativa **2RS**, **1'RS** sugerida para os isômeros majoritários provenientes da adição dos sililcetenotioacetais **85** e **98c** e sililcetenotioacetal **98b**, foi possível através de correlações química entre eles. Entretanto, para os isômeros majoritários derivados das cetonas aromáticas **103a-f** foi determinado a configuração relativa **2RS**, **1'SR** mediante a correlação de RMN¹³C e RMN¹H destes compostos.

A adição de enolatos de boro da propionil oxazolidinona aquiral **111** e quiral **116** ao íon acilimínio de 5 membros, mostrou-se altamente diastereosseletiva, sendo observado a formação exclusiva do diastereoisômero **117** de configuração absoluta **2R**, **1'R** (determinado por raio-x). A formação de **117** pode ser entendida através de um modelo de aproximação (Esquema 46) análogo ao proposto no Esquema 32, entretanto a topologia de aproximação é diferente (a aproximação ocorre entre a face si do acilimínio e face si do enolato).

O mesmo não foi observado para o íon acilimínio derivado da piperidina, onde o grande impedimento estérico entre o enolato de boro da propionil oxazolidinona e o íon acilimínio não possibilitou a formação do produto de acoplamento. Entretanto, a utilização de um nucleófilo menos volumoso, no caso, o N,O-sililcetenotioacetal da propionil oxazolidinona aquiral **111** em reação com o íon acilimínio de 6 membros permitiu isolar o produto de acoplamento, mas em baixa diastereosseletividade.

O emprego desta metodologia permitiu preparar os sistemas pirrolizidínico **196** e indolizidínico **205** nas formas enantiomericamente puras e em elevado rendimento, que se constituem em potenciais precursores dos alcalóides (-)-isoretronecanol e (+)-epi-tashiromina.



SUMMARY

Good diastereoselection was observed in the addition of the carbon nucleophiles derived from S-tert-butyl thiopropionate **84**, S-phenyl thiopropionate **96** and tert-butyl propionate **95** to the 6-membered N-acyliminium ion derived from 2-ethoxy carbamate **80**. The 2RS, 1'SR relative stereochemistry of the major isomer formed in the addition of O-silylketeneacetal derived from tert-butyl S-thiopropionate **84** to the 6-membered N-acyliminium ion was determined after conversion of **86syn** and **86anti** to the corresponding urethanes **89** and **90**, respectively.

The addition of the silylenolethers derived from aromatic ketones **103a-f** to the 6-membered N-acyliminium ion (derived from **80**) was highly stereoselective. X-ray diffraction analysis of **106f** (piperidine derivative) revealed the 2RS,1'SR relative stereochemistry, as determined for **86syn**. The 2RS,1'SR relative configuration of the major isomer for the remaining 2-piperidines emerged from correlation of their ¹H- and ¹³C-NMR data.

An open transition state model (Scheme 32) was proposed to account for the relative configuration of the major product formed in the piperidine series: the nucleophilic carbon approaches the N-acyliminium ion with its less bulky substituent over the 6-membered ring so as to minimize steric interactions.

In the pyrrolidine series, the 2RS,1'RS relative configuration was suggested for the major isomer formed from silylketenethioacetals **85** and **98c** and from silyl keteneacetal **98b**. However, the 2RS,1'SR relative configuration was suggested for the major isomer formed from silylenolethers derived from aromatic ketones **103a-f**.

The addition of the boron enolate from N-propionyl-2-oxazolidinones **116** to the 5-membered N-acyliminium ion (derived from **79**) afforded exclusively **117** which had its 2R,1'R absolute configuration at the newly formed stereogenic centers determined by X-ray diffraction analysis. However, under the same reaction conditions boron enolates (derived from **111**) did not react with the 6-membered N-acyliminium ion (derived from **80**). The lack of reactivity was ascribed to severe steric interactions which develop during the approach of the boron enolate of N-propionyl-2-oxazolidinones and the 6-membered N-acyliminium ion which are in part relieved in the case of the flattened 5-membered N-acyliminium ion (Scheme 46). The N,O-silylketeneacetal derived from N-propionyl-2-oxazolidinone **111** afforded the corresponding 2-piperidine derivative, albeit in low diastereoselectivity.

The methodology described above allowed the stereoselective preparation of chiral non-racemic pyrrolizidine **197** and indolizidine **206** which are potential precursors for the total synthesis of the alkaloids (-)-isoretronecanol and (+)-epi-tashiromine.

CAPÍTULO I

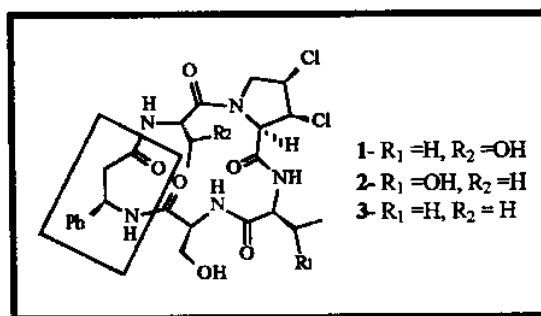
SÍNTESES ESTEREOSSELETIVAS DE β -AMINO ÁCIDOS

1.1 - Introdução

Os amino ácidos, substâncias de baixo peso molecular e que possuem pelo menos um grupamento amina e outro carboxila, podem ser encontrados em tecidos animais e vegetais tanto na forma livre (1-3%) como na forma protéica¹.

Os α -amino ácidos são os mais abundantes desta classe de compostos, pois são os principais componentes de peptídeos, enzimas e proteínas, além de serem utilizados como reagentes quirais para uma variedade de aplicações sintéticas^{2,3}.

Os β -amino ácidos apesar de serem menos abundantes que seus análogos α , também estão presentes em peptídeos e compostos naturais biologicamente ativos. Como exemplo, podemos citar as Astinas A (1), B (2) e C (3)⁴, pentapeptídeos cíclicos que foram isolados de plantas medicinais *Aster tataricus* L.f. (Compositae) conhecidas na medicina chinesa por apresentarem vários terpenóides e saponificantes além de serem populares como flor de jardim. Estes pentapeptídeos apresentaram uma potente atividade anti-tumoral.



A Bestatina (4) é um dipeptídeo simples que foi isolado de culturas filtradas de *Streptomyces olivoreticuli*⁵ que apresenta a capacidade de funcionar como modificador da resposta imunológica. Estudos realizados com derivados no qual o grupo amino estava protegido, revelaram que o grupo amino livre é essencial para a atividade e o grupo carboxil também é importante.

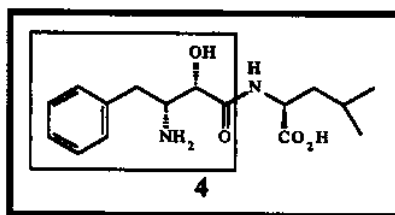
¹ Farfán, J.A. em "Química de Proteínas Aplicada à Ciência e Tecnologia dos Alimentos", 17. Ed. Unicamp (1990).

² Studer, A.; *Synthesis*, 1996, 793

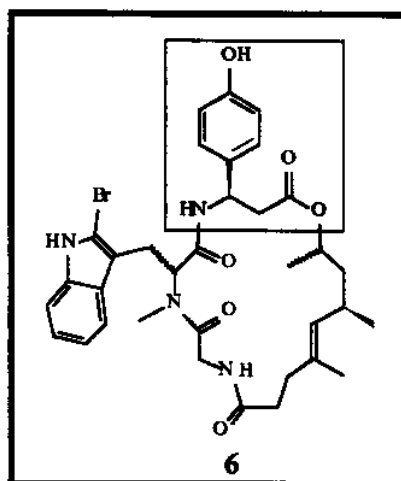
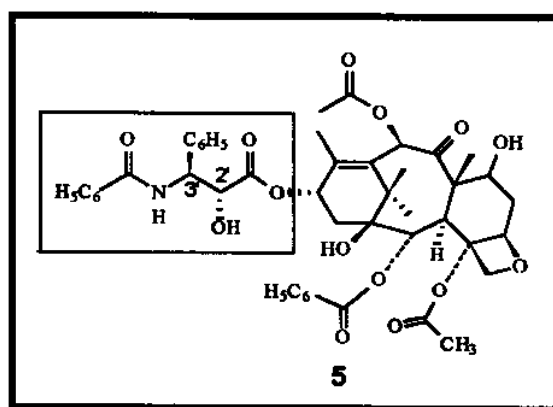
³ Ager, D. J.; Prakash, I.; Schaad, D. R.; *Chem. Rev.*, 1996, 96, 835

⁴ Morita, H.; Nagashima, S.; Takeya, K.; Itokawa, H.; *Chem. Pharm. Bull.*, 1993, 41, 992

⁵ Umezawa, H.; Aoyagi, T.; Suda, H.; Hamada, M.; Takeuchi, T.; *J. Antibiot.*, 1976, 29, 97



O Taxol (5), constituído de um diterpeno polioxigenado e uma cadeia lateral β -amino- α -hidroxiácida, foi isolado em pequenas quantidades de espécies *Taxus* e mostrou-se uma poderosa droga contra o cancro⁶. Embora ainda não seja totalmente esclarecida a função da cadeia lateral do taxol, sabe-se que ela é importante para a função biológica desse agente anti tumoral. Por exemplo, uma das funções polares C(2') ou C(3') podem ser removidas sem qualquer efeito significativo, entretanto, a remoção de ambas ou a troca de suas posições podem levar a uma drástica perda de atividade⁷.



O amino ácido β -tirosina é um componente do macrociclo jasplakinolídeo (6), e foi isolado de um organismo marinho⁸. Este metabólito é de considerável interesse devido a suas propriedades inseticidas, anti-fúngica e antelmítica.

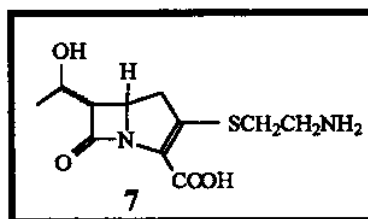
⁶ Guénard, D.; Guéritte-Voegelein, F.; Potier, P; *Acc. Chem. Res.*, 1993, 26, 160

⁷ Nicolaou, K. C.; Dai, W.-M; Guy, R. K.; *Angew. Chem. Int.* 1994, 33, 15

⁸ Crews, P.; Manes, L. V.; Boeheler, M.; *Tetrahedron Lett.*, 1986, 27, 2797

Os β -amino ácidos também são precursores sintéticos de β -lactamas, as quais fazem parte de uma classe de substâncias potencialmente ativas, os antibióticos β -lactâmicos⁹.

Como ilustração podemos citar a tienamicina (7) que apresenta uma excepcional atividade anti bacteriana¹⁰.



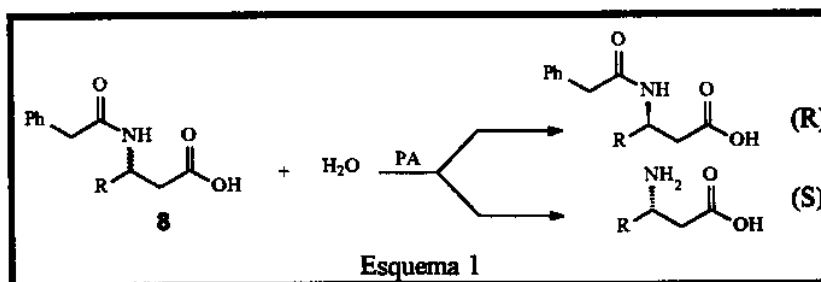
1.2 - Métodos Sintéticos

Em virtude da importância destes compostos, um crescente número de metodologias vem sendo desenvolvidas para a obtenção de β -amino ácidos na sua forma racêmica e quiral e algumas revisões já foram publicadas^{11,12,13}. Abordaremos a seguir algumas destas metodologias, dando maior destaque para as versões assimétricas.

1.2.1 - Resolução enzimática de racematos

Os métodos desenvolvidos para a obtenção de β -amino ácidos na forma racêmica, embora sejam de baixo custo e fácil desenvolvimento, necessitam de uma etapa adicional para resolver o racemato a fim de se obter β -amino ácidos com alto grau de pureza ótica. Dessa maneira, a resolução enzimática vem sendo empregada com a finalidade de fornecer β -amino ácidos enantiomericamente puros.

Como exemplo, podemos citar a hidrólise enzimática de derivados N-fenilacetil β -amino ácidos (8) com acilase penicilínica (PA) levando a separação de ambos enantiômeros com alto grau de pureza ótica¹⁴ (Esquema 1).



⁹ Berks, A. H.; *Tetrahedron*, 1995, 331

¹⁰ Schönberg-Albers, G. et al.; *J. Am. Chem. Soc.*, 1978, 6491

¹¹ Cole, D. C.; *Tetrahedron*, 1994, 50, 9517

¹² Juaristi, E.; Quintana, D.; Escalante, J.; *Aldrichimica Acta*, 1994, 27, 3

¹³ Cardillo, G.; Tomasini, C.; *Chem. Soc. Reviews*, 1996, 117

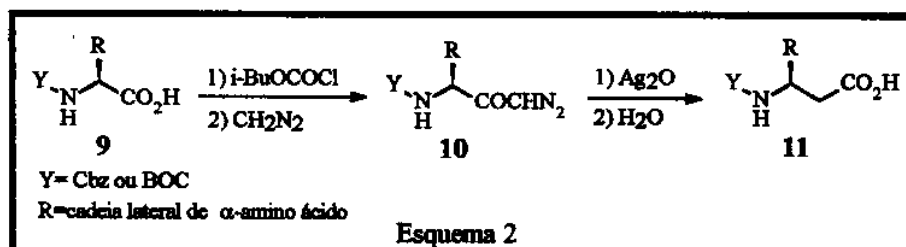
¹⁴ Soloshonok, V. A.; Svedas, V. K.; Kukhar, V. P.; Kirilenko, A. G.; Rybakova, A. V.; Shishkina, I. P.; Galushko, S. V.; *Synlett*, 1993, 339

A resolução enzimática é uma técnica limitada para a obtenção de β -amino ácidos, apesar de muito utilizada para α -amino ácidos, pois a diferente posição do centro quiral em relação aos α -amino ácidos análogos, diminui a especificidade das enzimas por esta classe de substratos.

1.2.2 - Homologação de α -amino ácidos

A homologação de α -amino ácidos opticamente puros vem sendo empregada por vários grupos de pesquisa na preparação de β -amino ácidos enantiomericamente puros¹⁵

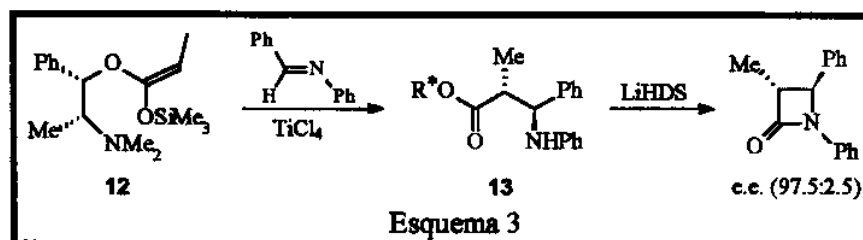
Plucinska¹⁶ usou a reação de Arndt-Eistert para sintetizar β -amino ácidos a partir de seus análogos α -amino ácidos opticamente puros (Esquema 2). Os amino ácidos N-protetidos (9) foram convertidos nas diazocetonas correspondentes (10) via reação dos derivados dos anidridos mistos com diazometano. Posterior rearranjo de Wolff com óxido de prata e água forneceu os β -amino ácidos (11).



1.2.3. Adição nucleofílica à dupla ligação C-N

Os β -amino ácidos β substituídos podem ser preparados a partir da adição nucleofílica 1,2 de reagentes organometálicos¹⁷ ou enolatos à iminas.

Por exemplo, a adição estereosseletiva do sililcetoacetal quiral (12) à benzilidenoanilina, na presença de TiCl_4 , foi reportada por Gennari e col¹⁸, resultando na formação de somente um dos quatro possíveis isômeros do β -amino ester (13) que, após ciclização, forneceu a β -lactama *trans* em excelente excesso enantiomérico (Esquema 3).



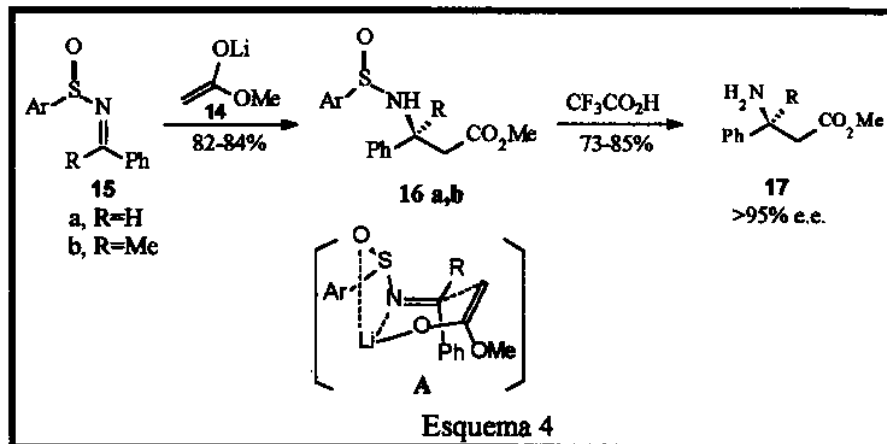
¹⁵ a) Kaseda, T.; Kikuchi, T.; Kibayashi, C.; *Tetrahedron Lett.* 1989, 4539; b) Matsubara, S.; Kodama, T.; Utimoto, K.; *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 6379; c) Dondoni, A.; Perrone, D.; Merino, P.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1991, 1313

¹⁶ Plucinska, K.; Liberek, B.; *Tetrahedron*, 1987, 43, 3509

¹⁷ a) Hua, D. H.; Miao, S. W.; Chen, J. S.; Iguchi, S.; *J. Org. Chem.* 1991, 56, 4; b) Enders, D.; Klatt, M.; Funk, R.; *Synlett* 1993, 226

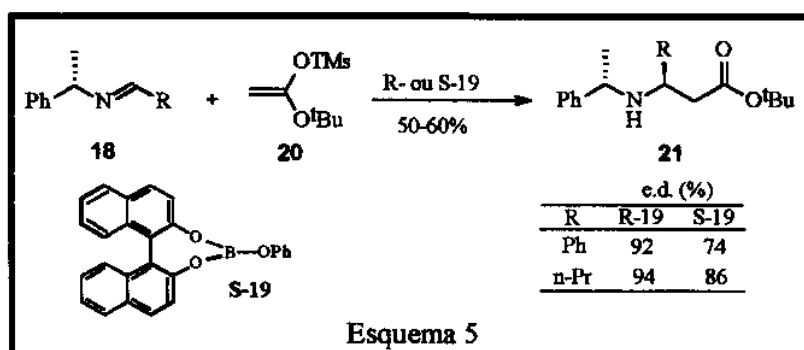
¹⁸ C. Gennari, I. Venturini, G. Gistón, G. Schimperma, *Tetrahedron Lett.*, 1987, 28, 227

Davis e col¹⁹ reportaram a reação de adição 1,2 altamente diastereosseletiva do enolato de lítio do acetato de metila (14) à sulfiniminas quirais (15) para produzir as correspondentes sulfinamidas (16). O produto (16a) foi obtido como uma mistura de proporção 9:1 de distereoisômeros que foram separados, enquanto (16b) foi formado como um só produto. A hidrólise dos produtos 16a e b liberaram os β-amino ésteres (17) (Esquema 4).



Para explicar a estereoquímica observada, o autor propõe um estado de transição de 6 membros do tipo Zimmerman-Traxler (A - Esquema 4) onde é favorecida a aproximação do enolato pela face si da sulfinilimina.

Yamamoto mostrou recentemente que uma adição altamente seletiva pode ser obtida com fenetiliminas (18) pelo uso da técnica da dupla estereodiferenciação. Assim, o reagente de boro quiral (19) (derivado do (R)- ou (S)- binaftol e trifetil borato) promoveu a condensação das iminas (18) com o cetenoacetato (20) para dar (21), com boa diastereosseletividade²⁰ (Esquema 5). Esta metodologia foi utilizada pelo autor na síntese da cadeia lateral do taxol.



1.2.4 - Hidrogenação de derivados de 3-amino acrilatos

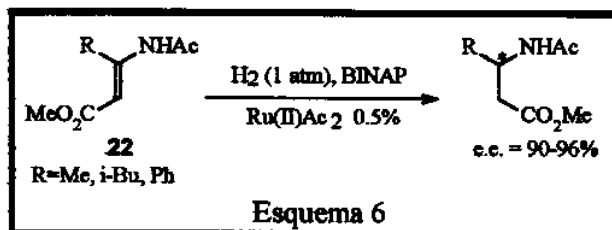
A hidrogenação de derivados de 3-amino acrilatos é um método alternativo para a síntese de β-amino ácidos, onde a formação do novo centro quiral pode ser controlada

¹⁹ A. F. Davis, T. R. Reddy, E. R. Reddy, *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 6387

²⁰ Hattori, K.; Miyata, M.; Yamamoto, H.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 1151

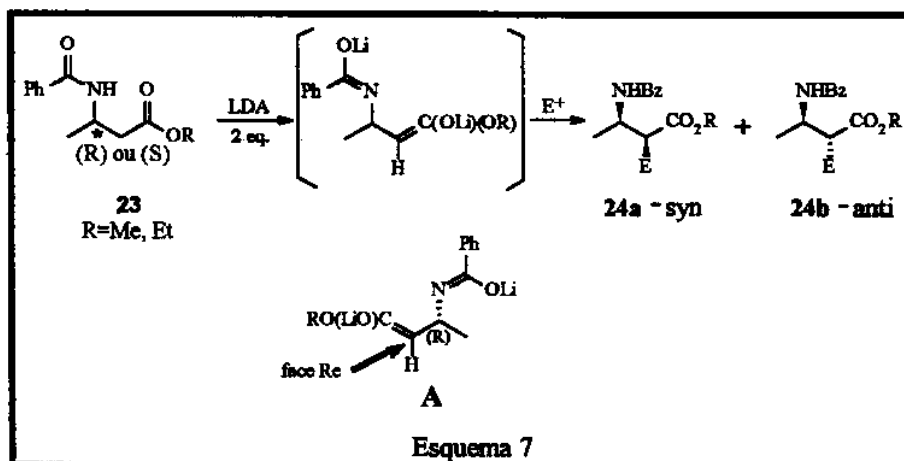
pelo grupo quiral existente na molécula do acrilato²¹ ou pelo uso de um catalisador quiral.

O grupo de Noyori²² demonstrou que o complexo BINAP-Ru(II) [BINAP = 2,2'-bis(diarilfosfino)-1,1'-binaftil] é um excelente catalisador para a reação de hidrogenação enantiosseletiva de enaminoésteres de geometria E (22) (Esquema 6). Uma interessante observação é a respeito dos isômeros Z (o qual possuem uma ponte de hidrogênio intramolecular entre a amida e o grupo ester) que se mostraram mais reativos, embora a hidrogenação tenha se dado com baixa enantiosseletividade (5-55%).



1.2.5 - Reação no centro α de β -amino ácidos

β -amino ácidos α -substituídos geralmente são obtidos a partir da reação de enolatos de β -amino ácidos com um haleto de alquila. Por exemplo, derivados do ácido 3-aminobutanóico (24 a e b) enantiomericamente puros foram preparados por Seebach e col²³, via dilitiação do N-benzoil-3-aminobutanoatos de metila ou etila (23) (Esquema 7). Observou-se excelentes seletividades em favor do isômero *anti* (3:1 a 99:1). A alta seletividade envolvida nestas reações, pode ser entendida pela adição do eletrófilo (E^+) pela face re do enolato (A - Esquema 7).



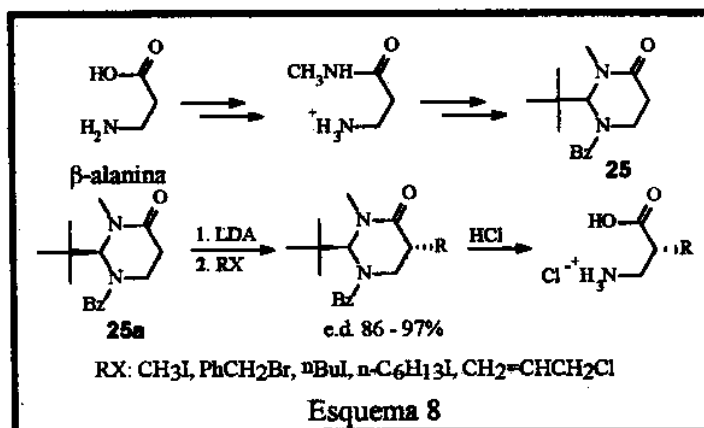
Os compostos do tipo tetrahidropirimidinonas (25) representam a forma protegida de β -amino ácidos e foram empregados na preparação de β -aminoácidos α -substituídos quirais. A tetrahidropirimidinona (25a), preparada a partir da β -alanina

²¹ Potin, D.; Dumas, F.; d'Angelo, J.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 3483

²² Lubell, D. W.; Kitamura, M.; Noyori, R.; *Tetrahedron: Asymmetry*, **1991**, *2*, 543

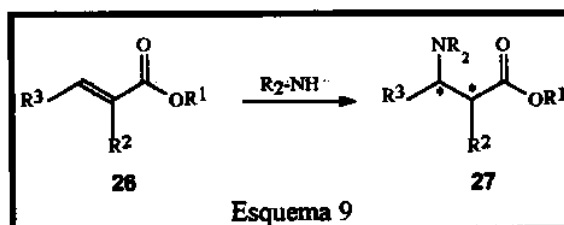
²³ Seebach, D.; Esterman, H.; *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 3103

por Juaristi e col²⁴, foi alquilada com alta diastereosseletividade *trans* (86-97%) (Esquema 8). A hidrólise do aduto resultante forneceu os β-amino ácidos α-substituídos em bons rendimentos. Esta alta diastereosseletividade é atribuída ao impedimento estérico causado pelo grupo terc-butila que bloqueia uma das faces do enolato permitindo ao eletrófilo adicionar-se pelo lado oposto a ele.



1.2.6 - Adição de Michael de aminas a acrilatos e derivados

Um dos métodos mais simples para a construção de β-amino ácidos é através da adição 1,4 de uma amina a um sistema carbonílico α,β-insaturado (26). Esta metodologia foi investigada por vários grupos de pesquisa utilizando uma amina quiral ou derivados de esteres α,β insaturados quirais como indutores de quiralidade. Esta reação pode fornecer β-aminoácidos (27) com 2 centros quirais α e β ao grupo ester (Esquema 9).

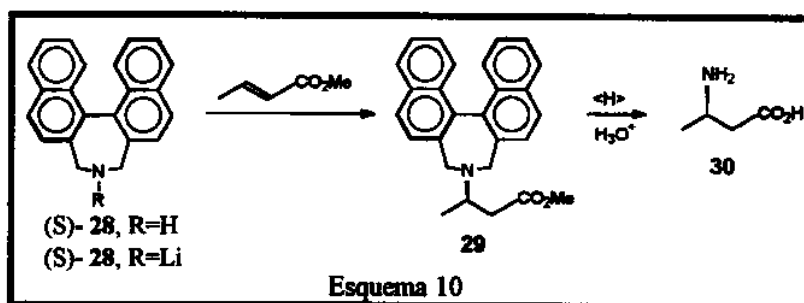


1.2.6.1 - Utilização de aminas quirais

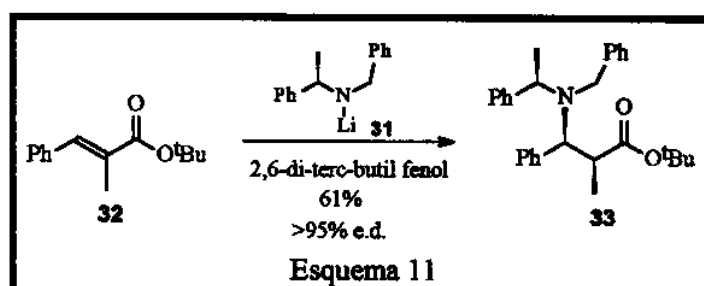
A amina quiral (28) foi utilizada por Hawkins²⁵ e colaboradores na adição ao crotonato de metila, resultando na formação do amino ester (+/-) (29) numa mistura distereoisomérica de 78:20 em 68% de rendimento. Entretanto, a adição do sal de lítio da mesma amina secundária, levou a formação de (R)- (29) em 97% e.d.. A remoção do dimetil binaftil forneceu o (R)-β-amino ácido (30) (Esquema 10).

²⁴ Juaristi, E.; Quintana, D.; Lamatsch, B.; Seebach, D.; *J. Org. Chem.*, 1991, 56, 2553

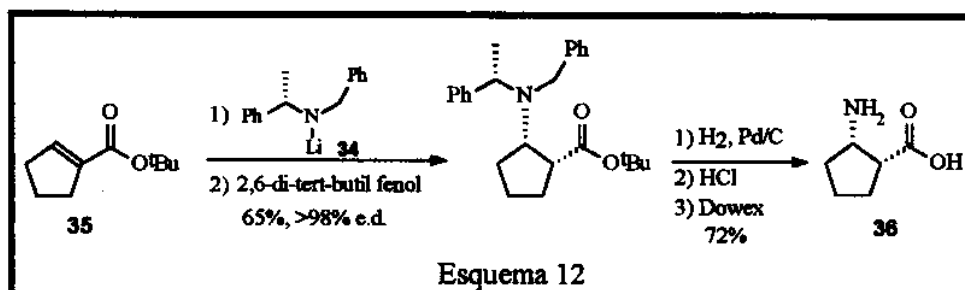
²⁵ a) Hawkins, J. M.; Fu, G. C.; *J. Org. Chem.*, 1986, 51, 2820; b) Hawkins, J. M.; Lewis, T. A.; *J. Org. Chem.*, 1994, 59, 649



Davies e Ichihara²⁶ empregaram a amida de lítio derivada da (R)-N-(α -metilbenzil) benzilamina (31) na adição de Michael ao (E)-2-metil cinnamato de terc-butila (32), seguida por protonação com o ácido impedido 2,6-di-terc-butilfenol, levando ao produto *syn* (33) (Esquema 11).



Esta metodologia foi aplicada na síntese do agente anti-fungos cispentacina²⁷ (36), através da reação de adição conjugada altamente estereosseletiva da amida de lítio (34) ao 1-ciclopenteno-1-carboxilato de terc-butila (35) (Esquema 12).

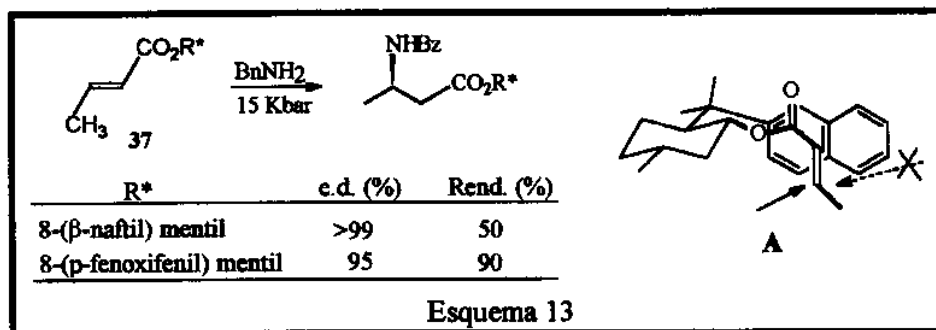


1.2.6.2 - Utilização de esteres quirais

A segunda abordagem para a obtenção de β -amino ácidos enantiomericamente puros é através da adição de uma amina aquiral a aceptores de Michael quirais tais como imidas e esteres.

²⁶ a) Davies, S. G.; Garrido, N. M.; Ichihara, O.; Walters, A. I.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1993, 1153 (1993); b) Synlett 1994, 177

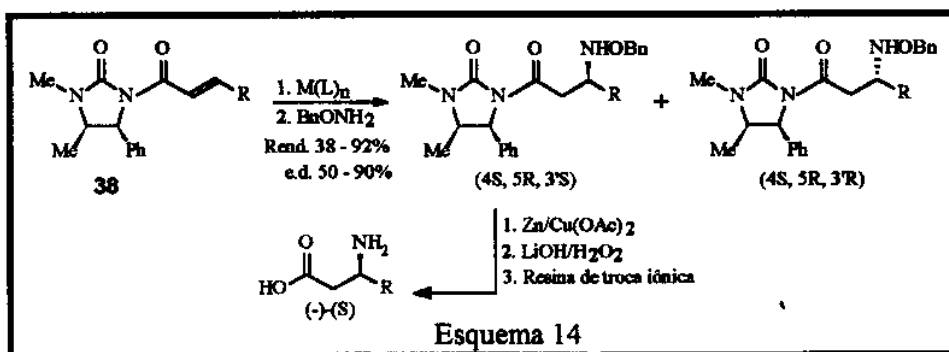
²⁷ Davies, G. S.; Ichihara, O.; Walters, A. I.; *Synlett*, 1993, 461



d'Angelo e colaboradores²⁸ reportaram a adição de benzilamina a uma variedade de crotonatos (37) derivados de álcoois quirais: 1-mentol, 8-fenilmentol, 8-(p-terc-butilfenilmentol, 8-(p-fenoxifenil)-mentol e 8-(β-naftil)-mentol, usando condições de alta pressão para produzir β-amino ácidos com bons rendimentos (Esquema 13).

Somente os dois últimos crotonatos listados acima mostraram-se efetivos no controle da estereoquímica durante a adição. A estereoquímica observada na reação é explicada através de um modelo "π-stacking" onde o grupo aril do indutor protege uma das faces da olefina (A - Esquema 6).

Cardillo e col²⁹ investigaram a adição da O-benzil hidroxilamina à várias imidas α,β-insaturadas (38) na presença de ácido de Lewis (Esquema 14). O autor observou que na ausência do ácido de Lewis a reação não ocorre. A função do ácido de Lewis é de quelar-se às duas carbonilas da imida, de forma a produzir um sistema quiral insaturado rígido que ofereça uma face preferencial para ser atacada pelo nucleófilo, além de aumentar a reatividade eletrofílica da imida.



Dos ácidos de Lewis utilizados, os que apresentaram melhores resultados foram o TiCl_4 e AlMe_2Cl . A reação na presença do AlMe_2Cl levou à formação majoritária do isômero (4S, 5R, 3'R), enquanto que a reação com TiCl_4 resultou na formação majoritária do isômero (4S, 5R, 3'S). A inversão na seletividade foi atribuída à diferença no comprimento da ligação metal-oxigênio e nos ângulos de ligação entre os complexos de alumínio e titânio.

β-amino ácidos carbocíclicos e heterocíclicos foram elegantemente preparados por Enders³⁰ e col. através de uma reação sequencial de adição conjugada de TMS-

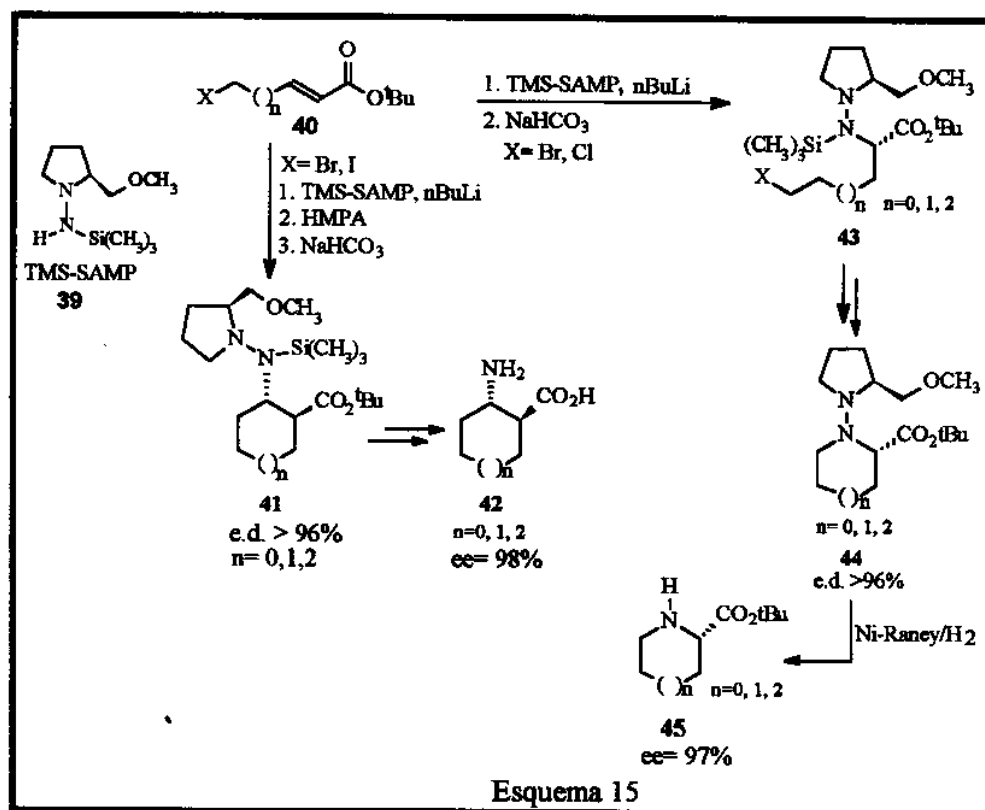
²⁸ d'Angelo, J.; Maddaluno, J.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 8112

²⁹ Amoroso, R.; Cardillo, G.; Sabatino, P.; Tomasini, C.; *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 5615

³⁰ Enders, D.; Wiedemann, J.; *Liebigs Ann./Recueil*, **1997**, 699

SAMP (39) a esteres α,β insaturados ω -substituídos (40), seguida por ciclização intramolecular (Esquema 15).

A formação de (41) foi promovida pela adição de HMPA que teve a função de ativar o enolato intermediário, para a alquilação intramolecular. Posterior desililação e clivagem reductiva da ligação N-N liberou o β -amino ácido (42). A ausência de HMPA e o uso do ester (40) (X=Cl para n= 0, 1 e X=Br para n=2) permitiu isolar (43) que, após desililação, liberou as hidrazinas que foram diretamente ciclizadas fornecendo (44). A remoção do auxiliar permitiu o isolamento do amino éster (45) em 97% de excesso enantiomérico.



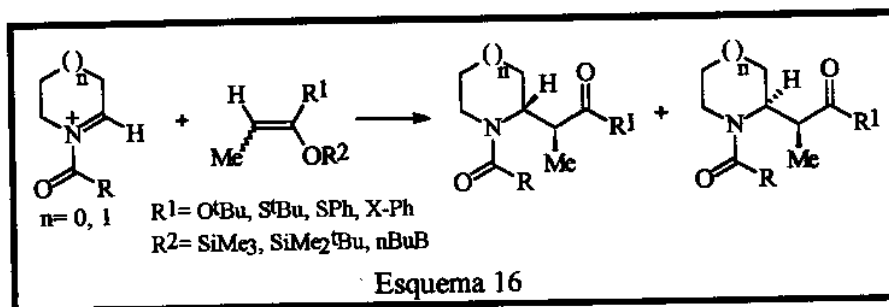
Vale a pena ressaltar que este é um dos poucos exemplos de preparação de β -amino ácidos heterocíclicos, que são particularmente importantes como precursores na síntese de alcalóides.

Em razão de estudos anteriores desenvolvidos em nosso laboratório em que um derivado de um β -amino ácido enantiomericamente puro foi empregado na síntese do alcalóide pirrolizidínico (+)-hastanecina³¹, aliado ao número reduzido de metodologias descritas para a síntese de β -amino ácidos quirais derivados da pirrolidina e da piperidina, decidimos investigar a reação de adição de nucleófilos pró-quirais a íons N-acilimínios cíclicos.

³¹ Pilli, R.A.; Russowsky, D.; *J. Org. Chem.*, 1996, 61, 3187

1.3 - Objetivos

- estudo da diastereosseletividade simples na adição intermolecular de nucleófilos de carbono derivados de cetonas, ésteres e tioésteres a íons N-aciliminios cíclicos de 5 e 6 membros (Esquema 16). Investigar os fatores que podem influenciar a proporção diastereoisomérica dos produtos formados a partir desta reação, como o efeito de temperatura, do ácido de Lewis, do solvente e da geometria do enolato.



- Desenvolver uma metodologia que permita a preparação de derivados de α -alquil β -amino ácidos cíclicos na forma enantiomericamente pura.
- Aplicar esta metodologia na construção de sistemas pirrolizidínicos e indolizidínicos na forma enantiomericamente pura.

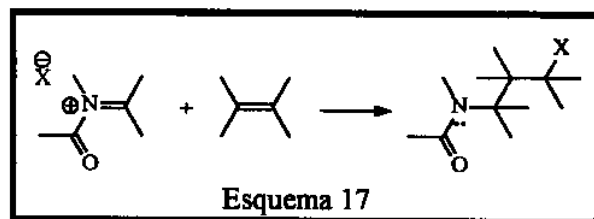
CAPÍTULO II

REAÇÕES DE ADIÇÃO DE NUCLEÓFILOS DE CARBONO À IONS ACILIMÍNIOS CÍCLICOS DERIVADOS DA PIRROLIDINA E DA PIPERIDINA

2.1 - INTRODUÇÃO

Como a proposta deste trabalho é a preparação de derivados de β -amino ácidos a partir da reação de adição de nucleófilos de carbono a íons acilimínios cíclicos, inicialmente faremos um breve relato sobre a química destes íons.

Os íons acilimínios são espécies altamente eletrofílicas, sendo muito utilizados em reações que envolvem a formação de novas ligações carbono-carbono α ao nitrogênio. Seu caráter fortemente eletrofílico (decorrente da presença de um grupamento carbonila ligado ao nitrogênio) faz com que as reações de adição de ligações dupla carbono-carbono não polarizadas tornem-se irreversíveis e, conseqüentemente, muito interessantes do ponto de vista sintético³². (Esquema 17).



A captura intramolecular dos íons acilimínios cíclicos por nucleófilos com ligação- π mostrou-se um método bastante efetivo para a síntese total de muitos alcalóides³³.

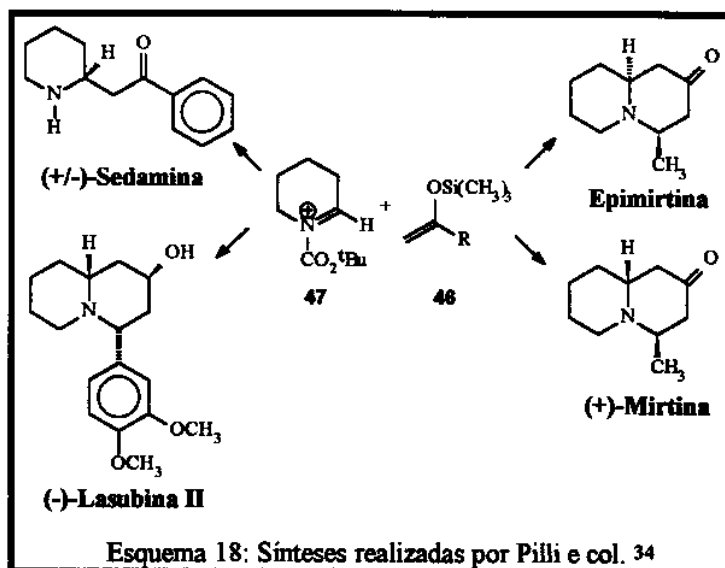
A versão bimolecular das reações envolvendo os íons acilimínios é uma ferramenta poderosa para introduzir um substituinte na posição α de uma amina cíclica, e somente nos últimos anos estas reações vem sendo utilizadas na síntese de alcalóides. A seguir serão apresentadas algumas sínteses que envolvem a participação de íons acilimínios em reações intermoleculares.

Em nosso grupo de pesquisa as reações bimoleculares envolvendo os íons acilimínios vem sendo objeto de estudos e vários alcalóides já foram preparados. A adição de sililenoleters 46 derivados de cetonas ao íon acilimínio 47, foi a etapa chave

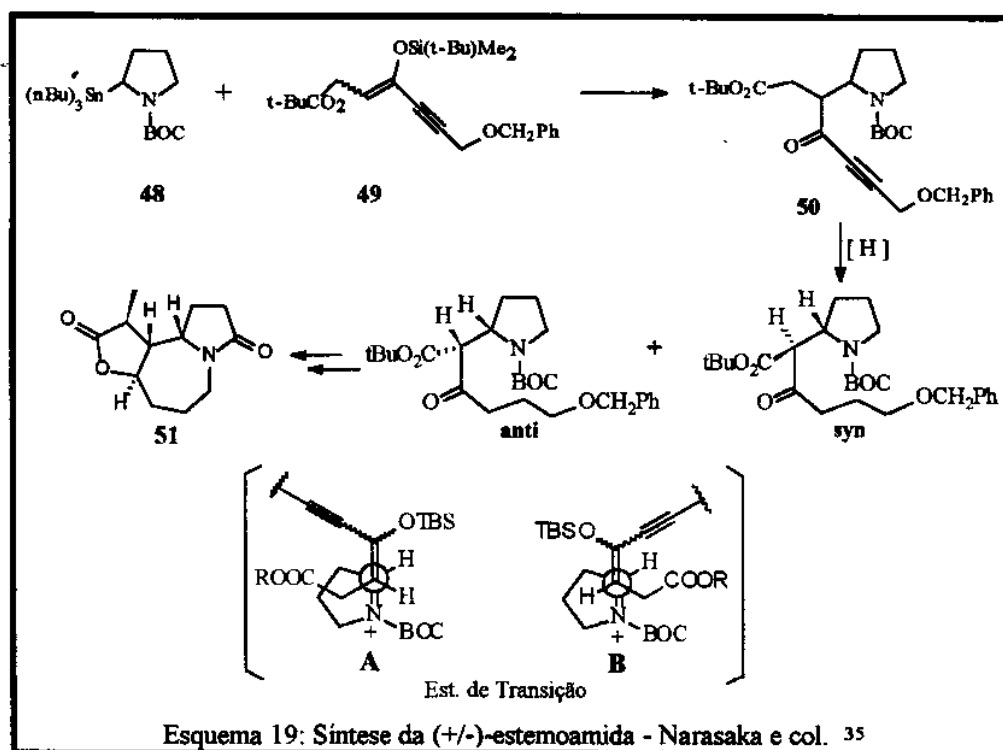
³² Hiemstra, H.; Speckamp, W.N. em "Comprehensive Organic Synthesis", Trost B. M. (Ed.), Pergamon Press, 1991, vol. 2, parte 2, 1047-1082

³³ Arai, Y.; Kontani, T. e Koizumi, T., *Chem. Lett.*, 1991, 2135 ; Hart, D.J. e Yang, T.K.; *J. Org. Chem.* 1985, 50, 235 ; Speckamp, W.N. e Hiemstra, H.; *Tetrahedron*, 1985, 41, 4367; Chamberlin, R.A.; Miller, S.A.; *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, 112, 8100; G-Mialhe, Y.; Gramain, J.C.; Louvet, A.; Resinuson, R.; *Tetrahedron Lett.*, 1992, 33, 73; Resinuson, R.; G-Mialhe, Y.; Gramain, J.C.; Hajouji, H.; *Heterocycles* 1992, 34, 37; Speckamp, W.N.; Klaver, W.J.; Melching, K.H.; *Tetrahedron Lett.*, 1986, 27, 4799; Park, H.; Lee, S.Y.; Kim, S.H.; Jung, S.H.; Lee, S.J.; *Heterocycles* 1994, 37, 303; Chamberlin, A.R.; Nguyen, H.D.; Chung, J.Y.L.; *J. Org. Chem.* 1984, 49, 1682; Keck, G.E.; Cressman, E.N.K.; Enholm, E.J.; *J. Org. Chem.* 1989, 54, 4345; Hiemstra, H.; Speckamp, W.N. In "The Alkaloids", Brossi, A., Ed. Academic: New York, 1989, vol. 32, cap. 4.

das sínteses dos alcalóides (+/-)-sedamina, (-)-lasubina, epimirtina e (+)-mirtina³⁴ (Esquema 18).



Várias das sínteses de alcalóides da família Stemonacea, apresentam como etapa chave a reação bimolecular entre um íon acilímínio cíclico e um nucleófilo de carbono.



O grupo de Narasaka³⁵ desenvolveu a síntese da (+/-)-estemoamida 51, erroneamente designada pelos autores de estemonamida, onde ambos nucleófilo e íon

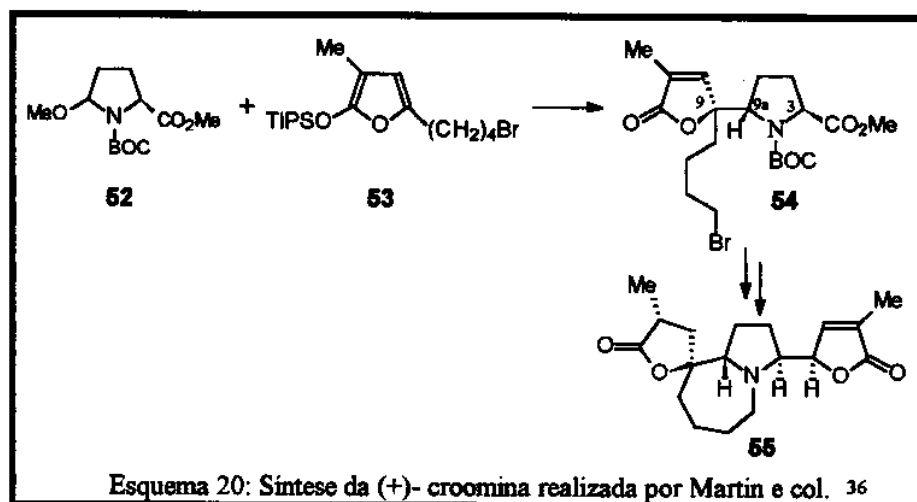
³⁴ Pilli, R.A.; Dias, L.C.; Maldaner, A.O., *Tetrahedron Lett.*, 1993, 34, 2729

³⁵ Narasaka, K.; Kohno, Y.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1996, 69, 2063

acilímínio possuem faces pró-quirais. A etapa chave desta síntese envolveu a adição do sililenoletér 49 à pirrolidina estanilada 48 (Esquema 19). O íon acilímínio foi gerado “in situ” a partir da oxidação da pirrolidina estanilada com nitrato de cério amoniacal e o produto de acoplamento 50 foi obtido em 65% de rendimento, numa mistura de diastereoisômeros inseparáveis por cromatografia.

A hidrogenação do aduto 50 levou a uma mistura de diastereoisômeros separáveis, numa proporção de 4:1 em favor do diastereoisômero *anti*. A estereosseletividade foi entendida considerando os estados de transição A e B (Esquema 19). A adição do sililenoletér procede preferencialmente pelo estado de transição B, já que o estado de transição A é desestabilizado por repulsões estéricas entre o grupo metileno alcóxicarbonil e o grupo metileno da pirrolidina.

O grau de estereosseletividade dessas reações intermoleculares pode ser controlada pela natureza do nucleófilo ou por substituintes no anel imínio. A síntese assimétrica da (+)-croomina 55 foi elaborada por Martin³⁶ e col. a partir da adição nucleofílica do 2-trialquilsililoxi furano 53 ao íon acilímínio gerado “in situ” pela ionização do metoxi carbamato quirál 52 na presença de quantidade catalítica de triflato de triisopropilsilila (Esquema 20).

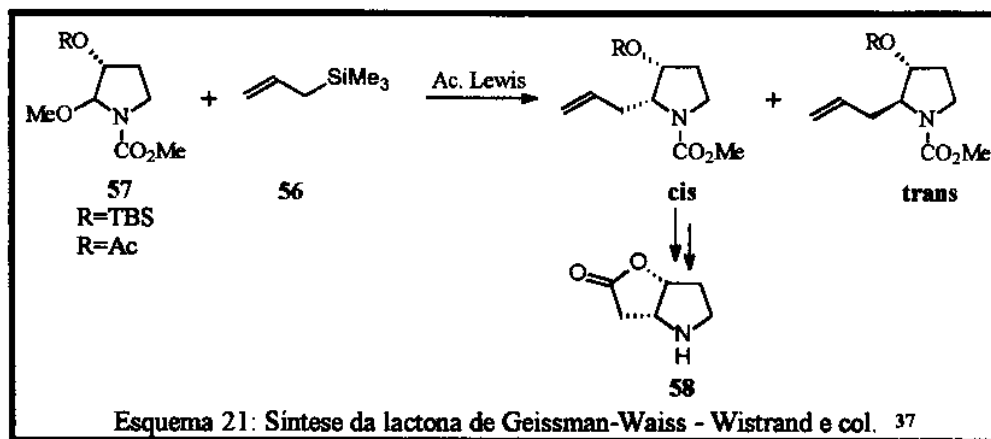


O produto de acoplamento resultou numa mistura na qual o aduto *treo* 54 foi cristalizado em 32% de rendimento. A determinação da estereoquímica em C(3), C(9) e C(9a) do aduto 54 foi assegurada por cristalografia de raio-x.

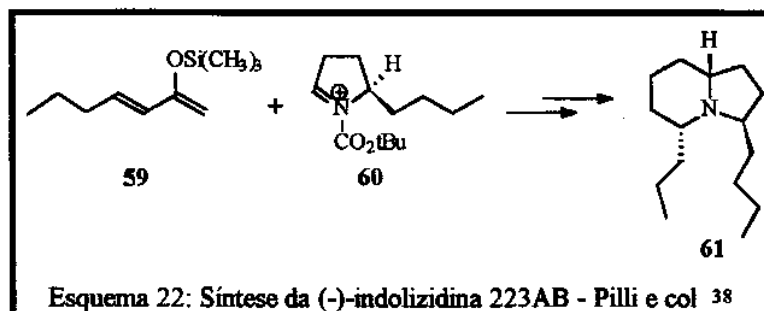
A lactona de Geissman-Waiss³⁷ 58, um importante intermediário para a síntese de alcalóides pirrolizidínicos, foi preparada enantiosseletivamente a partir da reação de adição do aliltrimetilsilano 56 ao α -metoxi carbamato quirál 57 precursor do íon acilímínio (Esquema 21). A estereosseletividade da alilação deve ser controlada pela natureza do grupo protetor do oxigênio em C(3). A razão *cis:trans* variou de 77:23 (R=TBS) para 20:80 (R=Ac). O produto *cis* foi posteriormente convertido na lactona 58.

³⁶ Martin, S.F.; Barr, K.J.; *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, 118, 3299

³⁷ Wistrand, L.G. e Thanning, M.; *J. Org. Chem.*, 1990, 55, 1406



A versatilidade destas reações intermoleculares proporcionou em nosso grupo de pesquisa, a síntese quiral do alcalóide (-) Indolizidina 223AB³⁸ **61** que teve como etapa chave a adição do sililenoalcoól **59** ao íon acilimínio quiral **60** (Esquema 22).



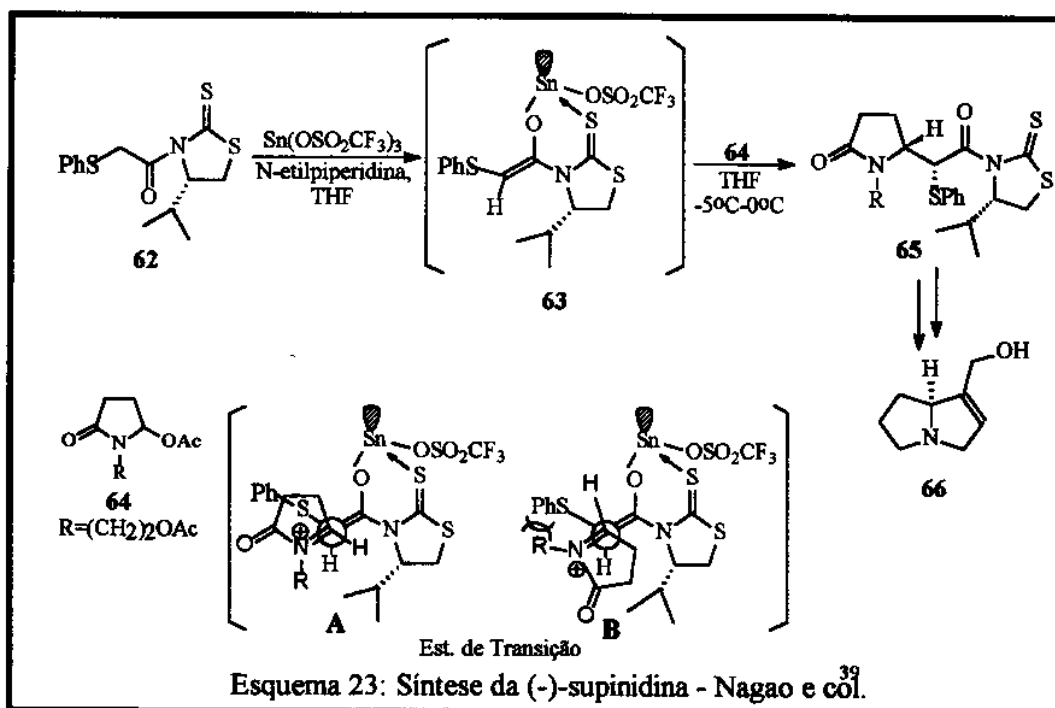
A versão assimétrica das reações bimoleculares envolvendo os íons N-acilimínios pode ser controlada por substituintes no anel imínio (como observado nos exemplos acima) ou por nucleófilos quirais.

Desta maneira, Nagao e colaboradores investigaram a alquilação assimétrica de enolatos de estanho quirais a íon acilimínio cíclico³⁹. Este estudo resultou na síntese assimétrica do alcalóide (-)-supinidina **66** (Esquema 23).

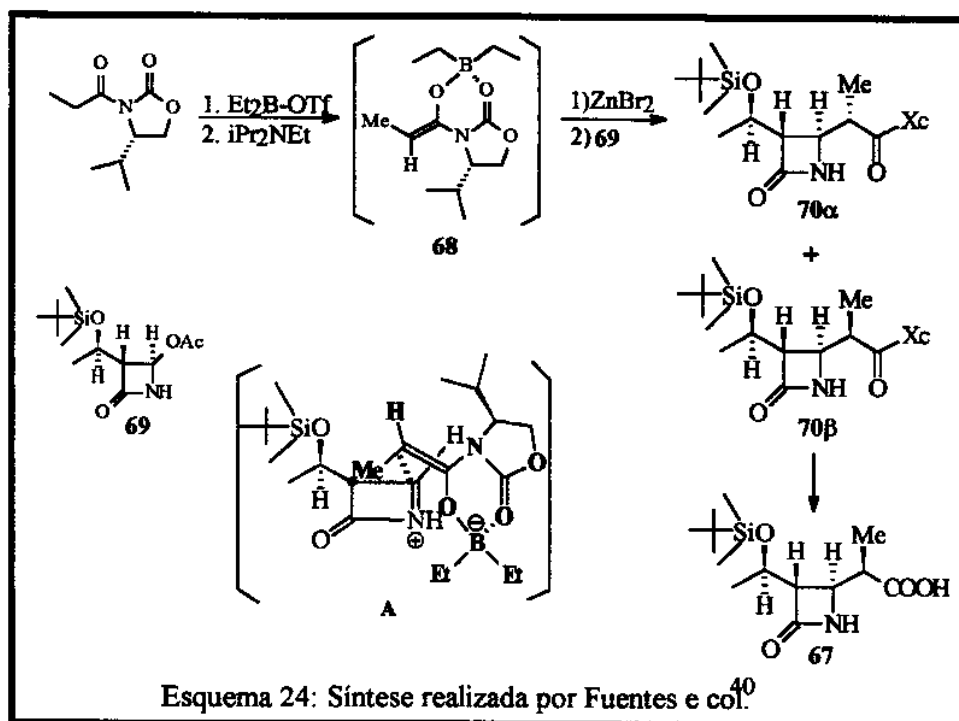
Na síntese apresentada por Nagao, o intermediário chave **65** é formado a partir da reação de alquilação do enolato de estanho quiral **63** derivado da 4(S)-isopropil-1,3-tiazolidina-2-tiona **62** com a 5-acetóxi-2-pirrolidinona **64**. A estereoquímica do aduto **65** é explicada por um modelo de estado de transição não quelado (A e B-Esquema 23). O estado de transição que melhor acomoda as interações estéricas entre nucleófilo e eletrófilo é o apresentado em A, uma vez que o estado de transição B é desestabilizado por repulsões estéricas entre os grupos SPh e R do íon acilimínio.

³⁸ Pilli, R.A.; Dias, L.C.; Maldaner, A.O.; *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 717

³⁹ a) Nagao, Y.; Dai, W.-M.; Ochiai, M.; Shiro, M.; *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 6361; b) Nagao, Y.; Dai, W.M.; Ochiai, M.; *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6133



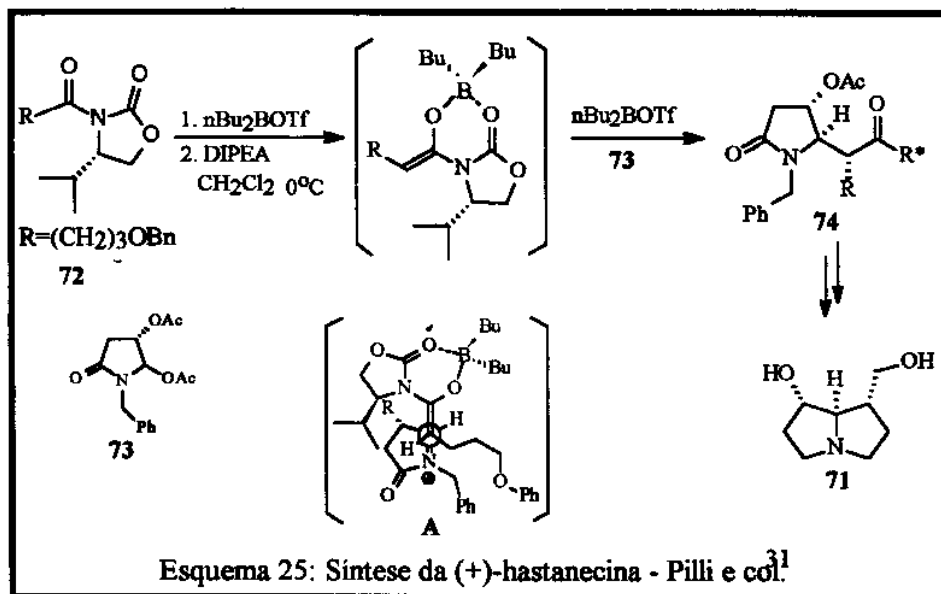
O método de dupla estereodiferenciação que consiste no emprego de ambos nucleófilo e eletrófilo quirais, foi empregado por Fuentes⁴⁰ e col. na preparação do composto 67, que é utilizado como precursor quiral na síntese de antibióticos β -lactâmicos.



⁴⁰ Fuentes, L.M.; Shinkai, I.; Salzmann, T.N.; *J. Am. Chem. Soc.*, 1986, 108, 4675

O composto **67** foi obtido a partir da adição do enolato de boro da N-propionil oxazolidinona quiral **68** à α -acetóxi azetidina **69** (Esquema 24). O enolato de boro foi gerado "in situ" pelo tratamento da N-propionil oxazolidinona com dietil borotriflato e diisopropiletil amina. Posterior adição do ácido de Lewis seguida pela adição da α -acetóxi azetidina **69**, forneceu os diastereoisômeros **70 α** /**70 β** em 73% de rendimento. A adição foi altamente estereosseletiva, sendo obtido >99% do produto **70 β** que teve sua formação explicada através do estado de transição A (Esquema 24) e a estereoquímica (4R,5R) do produto **70 β** foi estabelecida por análise de raio-x.

O método de estereodiferenciação também foi empregado em nosso grupo de pesquisa, na síntese do alcalóide (+)-hastanecina³¹ **71** (Esquema 25).



A reação do enolato de boro quiral proveniente da oxazolidinona **72** com a diacetoxilactama **73**, na presença de quantidades equivalentes de $n\text{Bu}_2\text{BOTf}$, utilizado para promover a formação do íon acilimínio, levou ao isolamento de **74** como único produto em 53% de rendimento. A estereoquímica observada é explicada pelo estado de transição aberto com aproximação antiperiplanar (A-Esquema 25) que permite acomodar a preferência facial entre o enolato de boro quiral e o íon acilimínio.

É interessante observar nas reações que envolvem a formação de centros estereogênicos α e β ao nitrogênio do imínio (Esquemas 19, 23, 24 e 25) que o controle da estereoquímica dos produtos **50**, **65**, **70** e **74**, é explicado por um estado de transição não quelado envolvendo uma aproximação antiperiplanar entre nucleófilo e eletrófilo de forma a minimizar a interação estérica entre eles.

2.2 - RESULTADOS E DISCUSSÃO

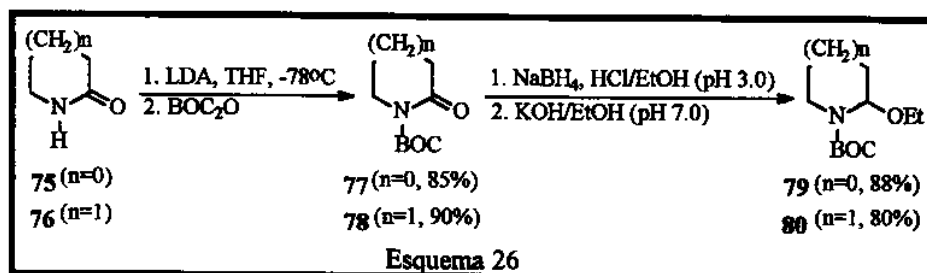
Na literatura a adição de nucleófilos a íons acilimínios cíclicos vem sendo amplamente investigada, principalmente no que se refere ao controle da estereoquímica no centro α ao nitrogênio. Nestes estudos geralmente são empregados como nucleófilos

alilsilanos, sililenoéteres e reagentes organometálicos⁴¹ e a seletividade destas reações pode ser controlada pela presença de grupos quirais ligados no nitrogênio⁴² ou pela utilização de precursores quirais dos íons acilimínios⁴³. Entretanto, nestes estudos observa-se que a alquilação dos íons acilimínios com enolatos metálicos é pouco utilizada.

Desta forma, neste trabalho iniciou-se um estudo preliminar dessas reações, onde foram investigadas as reações entre os enolatos de boro de metil cetonas **81 a-c** e α -etoxicarbamatos **79** e **80**.

2.2.1 - PREPARAÇÃO DOS PRECURSORES DOS ÍONS ACILIMÍNIOS

Os íons acilimínios, por serem espécies altamente eletrofílicas, são gerados "in situ" na presença de um ácido de Lewis. Neste trabalho, foram empregados como precursores dos íons acilimínios os α -etoxicarbamatos **79** e **80**, obtidos em duas etapas a partir da 2-pirrolidinona **75** e da δ -valerolactama **76** Esquema 26. A introdução do grupo BOC nas lactamas **75** e **76** seguiu o método já adotado pelo grupo³⁴. A vantagem do emprego do grupo terc-butil carbamato está na facilidade de sua remoção em presença de ácidos de Brønsted e na estabilidade frente a ácido de Lewis, a agentes oxidantes, a nucleófilos e a reagentes organometálicos⁴⁴.



A redução dos carbamatos **77** e **78** com boroidreto de sódio (NaBH_4) seguiu o procedimento descrito por Speckamp e col⁴⁵. O α -etoxicarbamato **79** também foi obtido a partir da redução de **77**, na presença de trietil borohidreto de lítio⁴⁶ (LiEt_3BH), em meio ácido e a -78°C . Este redutor mostrou-se bastante satisfatório (71% de rendimento) além de necessitar de um menor tempo de reação (1 hora de reação contra 4 horas com NaBH_4).

⁴¹ a) Pedregal, C.; Collado, I.; Ezquerro, J.; *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 5011; b) Wistrand, L.-G.; Skrinjar, M.; *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1775; c) Wistrand, L.-G.; Ludwig, C.; *Acta Chem. Scand.*, **1994**, *48*, 367; d) M. M. d'Oca, *Tese de Doutorado*, em andamento, IQ-UNICAMP

⁴² a) Wanner, K. Th.; Kärtner, A.; *Heterocycles*, **1987**, *26*, 921; b) Wanner, K. Th.; Kärtner, A.; Wadenstorfer, E.; *Heterocycles*, **1988**, *27*, 2549; c) Polniaszek, R. P.; Belmont, S. E.; Alvarez, R.; *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 215; e) Fujisawa, T.; Ukaji, Y.; Tsukamoto, K.; Nasada, Y.; Shimizu, M.; *Chem. Lett.*, **1993**, 221; f) Kibayashi, C.; Suzuki, H.; Aoyagi, S.; *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 6119

⁴³ a) Speckamp, W.N.; *Pure & Appl. Chem.*, **1996**, *68*, 695; b) Speckamp, W.N.; Hiemstra H.; Louwrier, S.; Ostendorf, M.; Boom, A.; *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 2603; c) Hiemstra, H.; Louwrier, S.; Tuynman, A.; *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 2629; d) Shono, T.; Fujita, T.; Matsumura, Y.; *Chem. Lett.*, **1991**, 81.

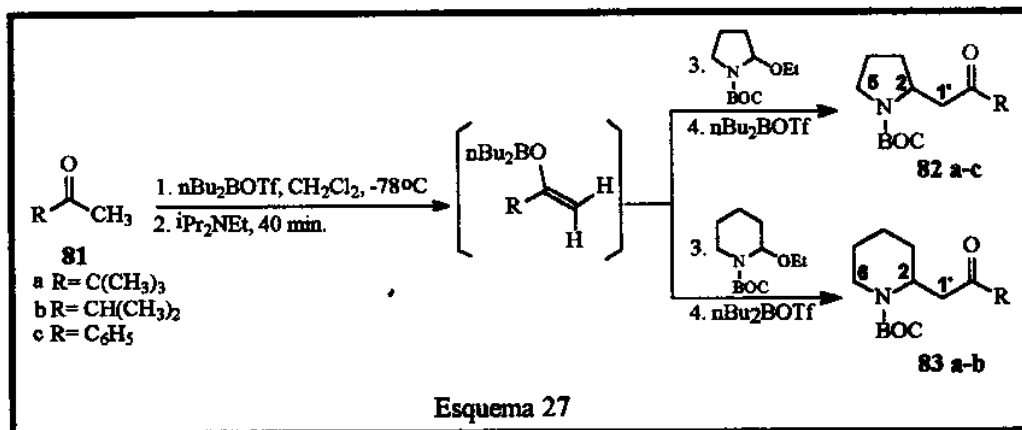
⁴⁴ Smith, M.B. "Organic Synthesis", **1994**, cap. 7, 662, ed. McGraw-Hill, Inc.

⁴⁵ Speckamp, W.N.; Hubert, J.C.; Wunberg, J.B.P.A.; *Tetrahedron* **1975**, *31*, 1437

⁴⁶ Overman, L.E.; Fisher, M.J.; *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 1447

2.2.2 - REAÇÃO DE ADIÇÃO DE ENOLATOS DE BORO DERIVADOS DE METIL CETONAS AOS α -ETOXI CARBAMATOS 79 E 80

As metil cetonas **81 a-c** foram submetidas às condições de enolização descritas por Evans⁴⁷ que consiste na adição inicial de $n\text{-Bu}_2\text{BOTf}$, seguida da adição de diisopropiletil amina (DIPEA).



Após 40 minutos de reação à -78°C , o íon acilimínio foi gerado “in situ” pela adição do α -etoxicarbamato **79** ou **80** na presença de 1,0 equivalente adicional de $n\text{-Bu}_2\text{BOTf}$, Esquema 27. Os produtos de adição foram obtidos em rendimentos moderados, conforme apresentado na Tabela I.

Tabela I: Rendimentos das reações de adição dos enolatos de boro das metil cetonas **81 a-b** aos α -etoxicarbamatos **79** e **80**

Rendimento (%) ^a			
81	R	82	83
a	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	34	37
b	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	41	35
c	C_6H_5	41	^b

^a Rendimentos obtidos após coluna cromatográfica em sílica-gel

^b Reação não realizada.

A seguir na Tabela II encontram-se alguns sinais encontrados nos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C dos produtos **82 a-c**, que confirmam a formação do produto de acoplamento entre os enolatos de boro derivados de **81** e o α -etoxicarbamato **79**. Por exemplo, os prótons metilênicos $\text{C}(1')$ para os produtos **82a** e **82b**, apareceram na região entre 3,3 e 3,4 ppm e em **82c** estes prótons apareceram deslocados para campo mais baixo (entre 3,49-3,75), devido a presença do anel aromático neste composto. O próton metínico em $\text{C}(2)$, dos produtos **82a-c**, foi encontrado na região entre 4,0 e 4,3 ppm. O espectro de RMN ^{13}C destes compostos apresentaram sinais na região de 53, 40 e 46 ppm que foram relacionados aos carbonos $\text{C}(2)$, $\text{C}(1')$ e $\text{C}(5)$, respectivamente.

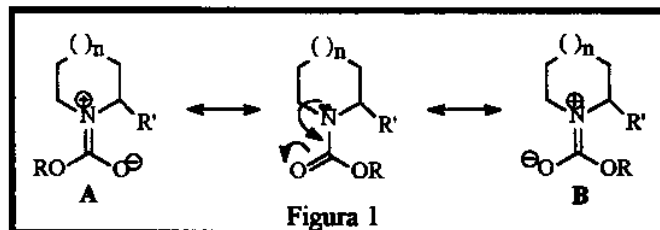
⁴⁷ Evans, D.A.; Nelson, J.V.; Vogel, E. e Taber, T.R.; *J. Am. Chem. Soc.* 1981, 103, 3099

Tabela II: Deslocamentos químicos de ^1H e ^{13}C de C(2), C(1') e C(5) nos produtos 82 a-c

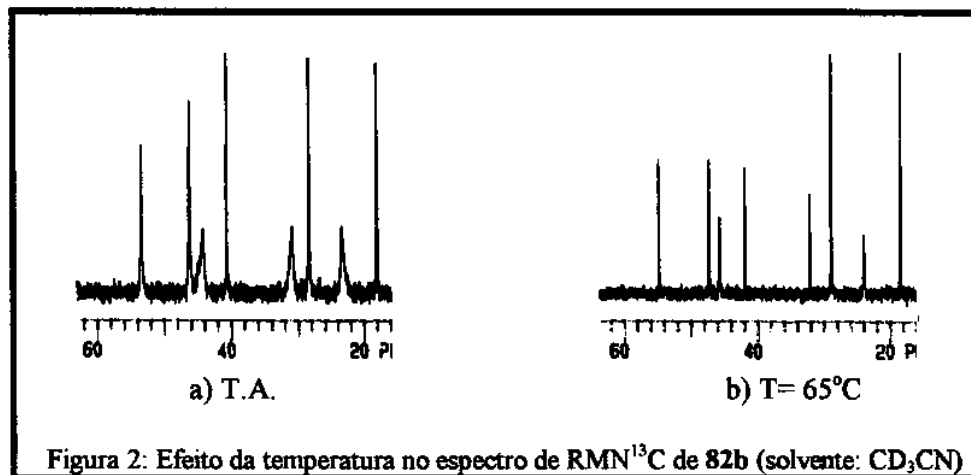
82	H(2)	C(2)	H(1')	C(1')	H(5) α e β	C(5)
a	4.1 - 4.2 (sl)	53.8	3.3 - 3.4 (sl)	41.0	2.4 e 2.5 (2xd, $J=10,2$ Hz) 3.0 - 3.2 (sl)	46.7
b	4.0 (sl)	53.4	3.3 (m)	44.7	2.3 e 2.4 (2xd, $J=10,0$ Hz) 3.0 - 3.1 (sl)	46.2
c	4.3 (m)	54.4	3.49 - 3.75 (sl)	43.9	2.86 (m) 3.4 (m)	46.7

Os deslocamentos químicos de ^1H e ^{13}C citados acima, são dados em ppm (solvente: CDCl_3). Na tabela, sl = sinal largo, 2xd = dois dupletos e m = multipeto.

Deve-se ressaltar neste ponto, a dificuldade na interpretação dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C dos produtos derivados da pirrolidina e piperidinas N-BOC 2-substituídas, que apresentam seus sinais largos devido a barreira de interconversão para os conformêros **A** e **B** (Figura 1), estimada para carbamatos⁴⁸ como da ordem de 16 Kcal.mol⁻¹.

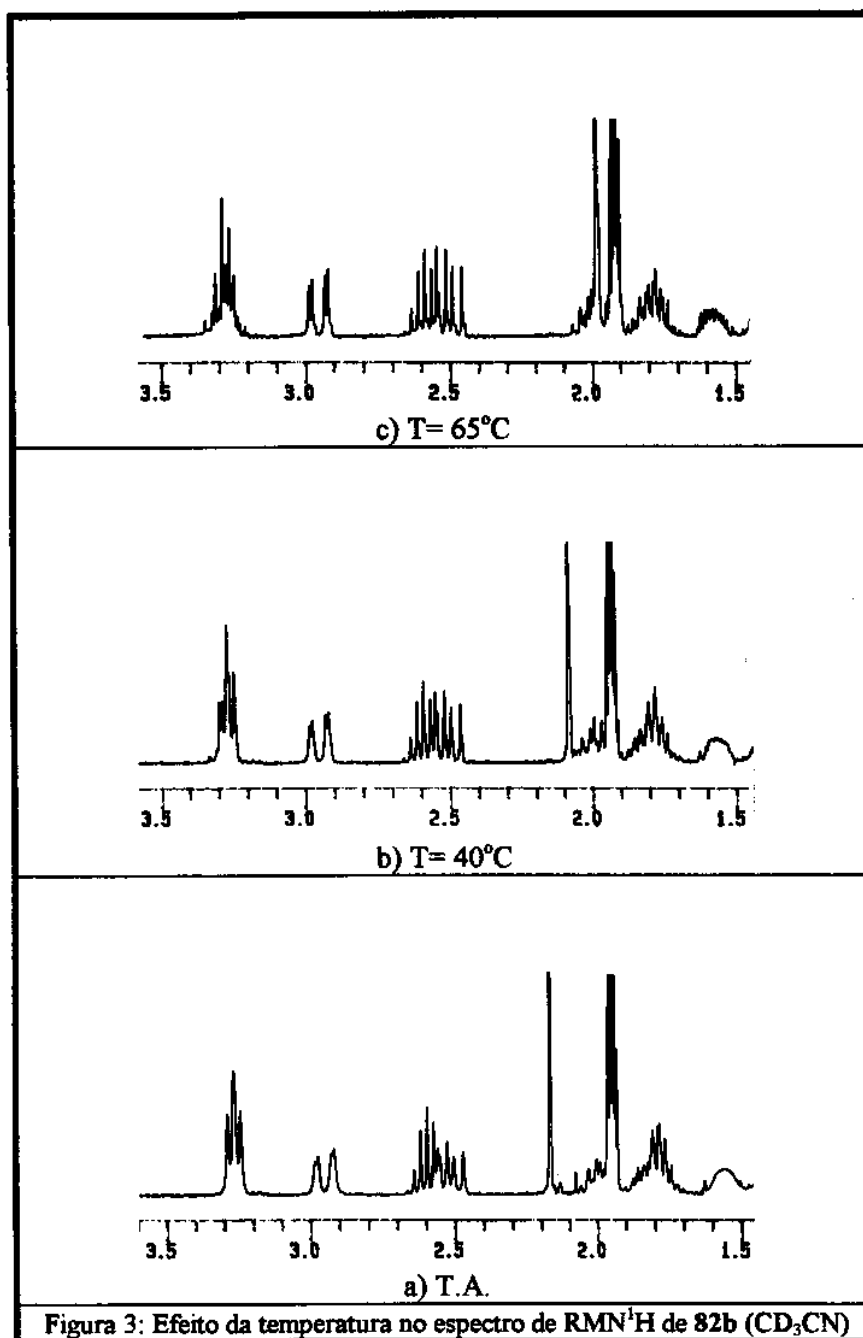


Por exemplo, nos espectros de RMN¹³C do composto **82b** (Figura 2), onde os carbonos em 23,6; 31,8; 45,5 e 47,0 ppm apresentaram sinais alargados quando realizados a temperatura ambiente, pode-se observar uma sensível melhora na resolução destes sinais quando o espectro foi registrado à 65°C.



⁴⁸ Günther, H.; "NMR Spectroscopy", Ed. John Wiley & Sons, Inc., cap.9, 354

No espectro de RMN¹H do composto **82b** (Figura 3) realizado a temperatura ambiente, os sinais em 1,5, 2,9 e 3,3 ppm aparecem alargados e na medida que a temperatura aumenta (até 65°C) estes sinais tornam-se mais resolvidos, tornando-se possível atribuir para 1,5 ppm um multipeto, 2,9 um duplo dubeto e para 3,3 ppm um multipeto.

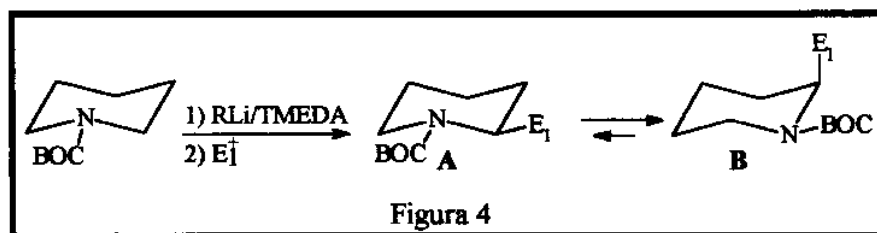


Os compostos **83a** e **83b** derivados da piperidina tiveram suas estruturas confirmadas por RMN de ¹H e ¹³C. No espectro de RMN¹³C destes compostos, o sinal em 47,3 ppm foi assinalado para o carbono metínico C(2) e aos carbonos metilênicos

C(1') e C(5) foram atribuídos os valores de 36,7 e 39,7 ppm para **83a** e 40,8 e 39,6 ppm para **83b**.

O espectro de RMN ^1H do produto **83a** apresentou um multipletto em 4,68 ppm que foi atribuído para H(2), e o duplodubletto em 2,85 ppm ($J = 16,1$ Hz e 6,0 Hz) foi assinalado para os prótons metilênicos em C(1'). Para **83b**, o sinal largo em 4,70 ppm foi designado para H(2) e os duplodubletos em 2,60 e 2,76 ppm ($J = 15,1$ Hz e 8,4 Hz) para os prótons metilênicos em C(1').

Se fizermos uma comparação entre o anel pirrolidinico e o anel piperidinico, podemos dizer que ambos apresentam características conformacionais diferentes. Devido ao fenômeno da pseudo rotação⁴⁹, o anel pirrolidinico não apresenta uma conformação preferida, o substituinte do carbono α ao nitrogênio pode estar na posição pseudo axial ou pseudo equatorial e por ser um fenômeno de troca rápida, na escala de tempo da espectroscopia de RMN, observamos, à temperatura ambiente, uma média dessas conformações. Entretanto, o mesmo não ocorre para o anel piperidinico que, por analogia ao ciclohexano, adota preferencialmente uma conformação tipo cadeira. Beak⁵⁰ e col. observaram que a α -litação de N-BOC-piperidinas ocorre preferencialmente na posição equatorial A (Figura 4). Entretanto, 2-piperidinas substituídas equatorialmente são menos estáveis que seus isômeros substituídos axialmente devido à tensão alílica⁵¹ $A^{1,3}$ e, consequentemente, os isômeros com substituintes na posição equatorial sofrem um equilíbrio conformacional levando a B (Figura 4). Este comportamento foi confirmado por Herdeis e col.⁵² durante a síntese de ácidos homopiepecólicos. A análise de raio-x de derivados piperidínicos revelaram a posição equatorial adotada pelos substituintes quando o nitrogênio estava livre, enquanto que piperidinas na forma de N-BOC apresentaram seus substituintes na posição axial. Estas observações, levam-nos a sugerir que a conformação preferida dos compostos **83a** e **b** é a mesma que está representada em B (Figura 4).



Esta sugestão é amparada pelo efeito de proteção observado para C(2) nos derivados piperidínicos **83a** e **83b** (47,3 ppm) em relação aos respectivos derivados pirrolidinicos **82a** (53,8 ppm) e **82b** (53,4 ppm). Este deslocamento para campo mais alto não é observado para pirrolidinicos 2-substituídos em que o efeito alílico $A^{1,3}$ não ocorre, como pode ser observado nos exemplos⁵³ apresentados na figura 5. Os compostos derivados da pirrolidina (Figura 5-A) não apresentam uma variação significativa no deslocamento químico de RMN ^{13}C em C(2). Entretanto, para os derivados da piperidina (Figura 5-B) observa-se uma diferença de 7,7 ppm no

⁴⁹ Eliel, E. L.; Wilen, S. H.; "Stereochemistry of Organic Compounds", 1994, 11, 758, Ed. John Wiley & Sons, Inc.

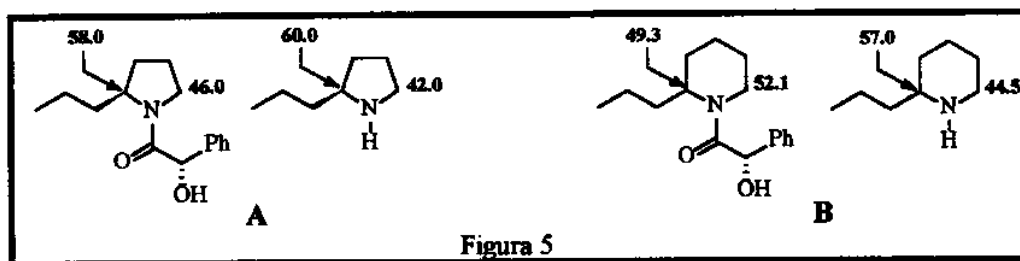
⁵⁰ Beak, P.; Lee, W.K.; *J. Org. Chem.* 1993, 58, 1109

⁵¹ Hoffmann, R.W.; *Chem. Rev.* 1989, 89, 1841

⁵² Herdeis, C.; Held, W.A.; Kirfel, A.; Schwabenländer, F.; *Tetrahedron*, 1996, 52, 6409

⁵³ d'Oca, M.G.M.; *Tese de Mestrado*, UNICAMP, Instituto de Química, março 1995

deslocamento químico de RMN¹³C em C(2), quando o substituinte do anel piperidínico muda sua conformação de axial (devido o efeito alílico) para equatorial (quando o nitrogênio está livre).



Os resultados obtidos deste estudo preliminar demonstraram ser possível a condensação entre enolatos de boro e íons acilimínios gerados “in situ”, pela ação de excesso de $n\text{-Bu}_2\text{BOTf}$. O emprego de enolatos de boro nestas reações, abre a possibilidade de preparação de compostos aminocarbonílicos quirais uma vez que estão descritos na literatura que enolatos de boro quirais apresentam elevada seletividade facial em reações com compostos carbonílicos⁵⁴.

2.2.3 - ADIÇÃO DE ENOLATOS DE BORO, SILILENOLETÉRES E SILILCETENOTIOACETAIS AOS α -ETOXI CARBAMATOS 79 E 80

A seguir foram investigadas aquelas reações que envolvem a formação de mais de um centro estereogênico no produto de acoplamento, ou seja, reações onde os reagentes empregados possuam faces pró-quirais. O objetivo desse estudo é também tentar esclarecer os fatores que possam estar envolvidos no controle diastereofacial dessas reações bimoleculares, e além disso, contribuir com a literatura que é escassa nesse tipo de abordagem.

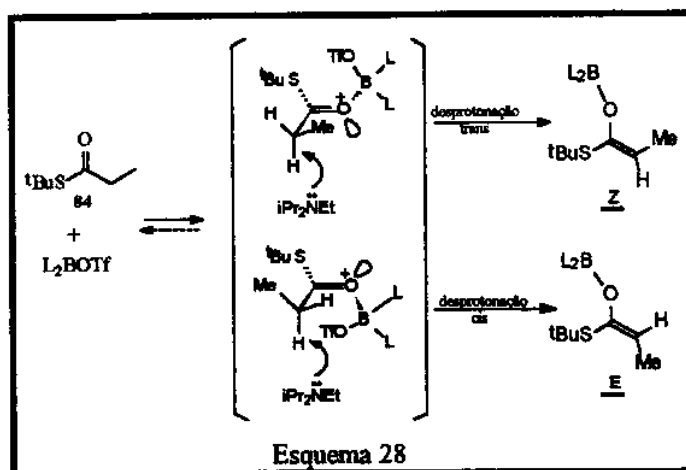
Foi utilizado como precursor de nucleófilo pró-quiral o tiopropionato de terc-butila **84** que foi preparado a partir da reação entre cloreto de propionila e a terc-butil mercaptana⁵⁵. A escolha do tiopropionato de terc-butila deve-se ao fato de que em condensações aldólicas a reação do enolato de boro deste tioéster com aldeídos é altamente diastereosseletiva⁴⁷.

A enolização do tiopropionato de terc-butila nas condições descritas por Evans⁴⁷ (adição inicial de $n\text{-Bu}_2\text{BOTf}$ seguida pela adição da amina (DIPEA), à -78°C) leva a formação predominante do enolato **E** (>95:5). Esta preferência pode ser explicada pelos modelos mecanísticos de desprotonação apresentadas no Esquema 28. A conformação que conduz ao isômero **Z** é desfavorecida pelo impedimento estérico entre o grupo terc-butil e o grupo OTf. Neste trabalho será adotado a nomenclatura utilizada por Evans, onde no carbono 1 do enolato (cujos substituintes são OBL_2 (ou OM) e S^tBu) o grupo OM será sempre o de maior prioridade. Para os substituintes do carbono 2, a prioridade normal será mantida⁵⁶.

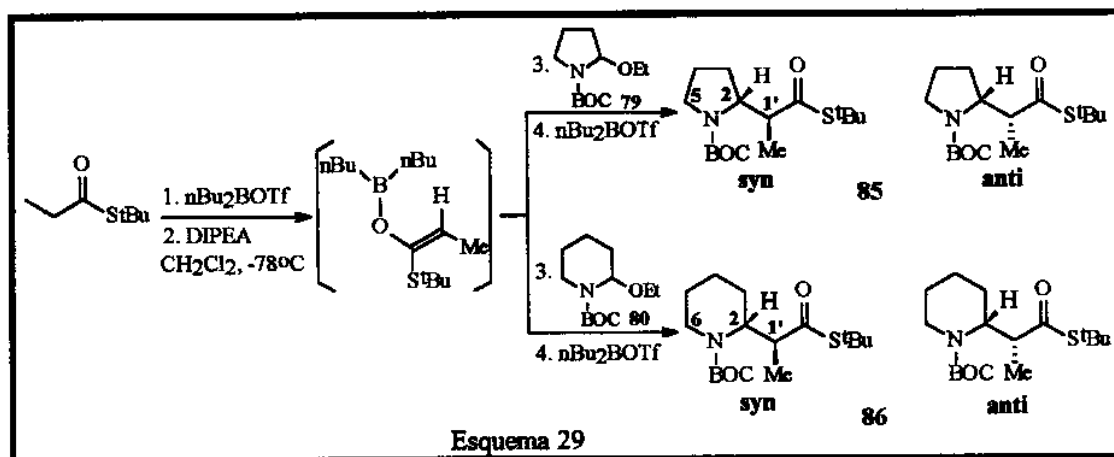
⁵⁴ Masamune, S.; Choy, W.; Kerdesky, F.A.J.; Imperiali, B.; *J. Am. Chem. Soc.*, 1981, 103, 1566

⁵⁵ Andrade, C.K.Z., *Tese de Doutorado*, Instituto de Química, Unicamp (1996).

⁵⁶ Evans, D.A., “Stereoselective Alkylation Reactions of Chiral Metal Enolates”. In: *Asymmetric Synthesis*, 1984, 3, part B, 19, Ed. by James D. Morrison, Academic Press Inc.



O enolato de boro do tiopropionato de terc-butila foi gerado “in situ” durante 40 minutos e a reação de alquilação ocorreu após a adição do etoxicarbamato 79 ou 80 seguida da adição de 1,0 equivalente de n-Bu₂BOTf necessário para promover a formação do íon aciliminio. Após 3 horas de reação, esta foi interrompida e após tratamento apropriado e purificação em coluna de sílica gel, foi possível isolar o produto de acoplamento 85 ou 86 (Esquema 29).



Os produtos 85 e 86 foram obtidos na forma de misturas diastereoisoméricas *syn/anti* (neste trabalho, a relação *syn* corresponde ao H e Me ligados nos centros assimétricos gerados α e β ao nitrogênio) num rendimento de 40 e 50%, respectivamente e a formação destes compostos foi confirmada pela análise de seus espectros de Infravermelho (IV), RMN¹³C e RMN¹H.

O espectro de infravermelho (IV) do composto 85 e 86 apresentou uma absorção intensa (e um ombro) em 1697 cm⁻¹ associada às carbonilas do carbamato e do tioéster.

O espectro de RMN¹³C do composto 85 apresentou dois sinais em 43,2 e 59,4 ppm referentes aos carbonos metínicos C(1') e C(2), respectivamente. O carbono metílico (CH₃) ligado a C(1') foi associado aos sinais em 10,3 e 15,0 ppm (estes sinais referem-se aos dois isômeros obtidos) e o carbono metilênico C(5) foi assinalado com o sinal em 48,2 ppm.

No espectro de RMN¹H do composto 85, o sinal largo entre 3,88 e 4,13 ppm foi atribuído ao hidrogênio em C(2), o multipeto em 3,48 ppm integrando para um próton

foi associado ao próton em C(1') e o multipeto em 3,18 ppm foi atribuído aos prótons metilênicos em C(5). Os hidrogênios metílicos (CH₃) foram associados aos dubletos em 0,94 ppm (J=7,1 Hz) e 1,06 ppm (J=7,2 Hz). A razão diastereoisomérica de 2:1 obtida para o composto **85** foi medida através da integração dos dubletos (0,94 e 1,06 ppm) associados a metila ligada em C(1').

O composto **86** derivado da piperidina apresentou em seu espectro de RMN¹³C sinais duplicados referentes a mistura de diastereoisômeros. Os carbonos metínicos C(2) e C(1') foram associados aos sinais em 53,1 (53,6) e 48,0 (47,2) ppm, respectivamente. O carbono metílico (CH₃) foi atribuído aos sinais em 15,1 e 15,4 ppm e os carbonos C(3), C(4) e C(5) foram relacionados com os sinais na região entre 19,0 e 27,0 ppm. O carbono metilênico C(6) foi associado ao sinal em 38,4 (39,5) ppm.

O espectro de RMN¹H do composto **86** apresentou um multipeto em 1,60 ppm referente a seis prótons, este sinal foi atribuído aos prótons metilênicos em C(3), C(4) e C(5). Os hidrogênios metínicos em C(2) e C(1') foram associados aos sinais largos entre 4,35 e 4,55 ppm e 4,05 e 4,15 ppm, respectivamente. Os prótons metilênicos em C(6) foram atribuídos aos multipetos em 2,50 e 3,05 ppm. Os dupletos em 1,06 ppm (J=6,92 Hz) e 1,09 ppm (J=6,79 Hz) foram atribuídos aos prótons metílicos (CH₃) dos dois diastereoisômeros obtidos da reação entre **84** e o α-etoxicarbamato **80**. O produto **86** foi obtido numa razão diastereoisomérica de 5:1 que foi determinada por RMN¹H.

O rendimento moderado obtido nas reações de acoplamento entre o enolato de boro do tiopropionato de terc-butila e os α-etoxicarbamatos **79** e **80** pode estar associado a pureza do n-Bu₂BOTf (origem Aldrich). Este fato, levou-nos a empregar como nucleófilo o sililcetenotioacetal derivado do tiopropionato de terc-butila **84**. A vantagem de se utilizar este nucleófilo é que ele pode ser isolado e posteriormente submetido à reação de adição, garantindo com isso que quantidades equimolares de nucleófilo e eletrófilo estejam presentes no meio reacional e além disso, o emprego de sililcetenotioacetal em reações com aldeídos é altamente seletiva⁵⁷ o que torna a utilização deste nucleófilo ainda mais atraente.

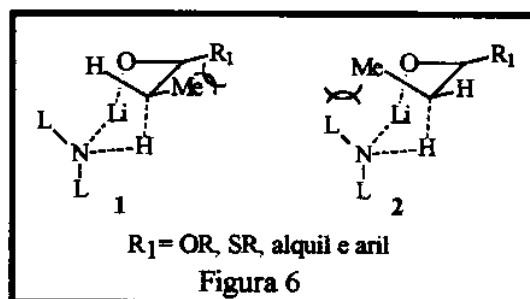
O sililcetenotioacetal **87** foi obtido a partir da enolização do tiopropionato de terc-butila na presença de LDA em THF-DMPU 45%, a -78°C⁵⁸. O enolato de lítio foi interceptado com cloreto de terc-butil dimetilsilila (Me₂^tBuSiCl) resultando na formação majoritária do enolato de geometria Z (85:15) determinada por RMN¹H.

A razão E:Z na formação do sililcetenotioacetal é determinada pelo solvente (THF ou uma mistura THF/DMPU ou THF/HMPA) na etapa de enolização. A formação preferencial do enolato Z (na presença de DMPU ou HMPA) pode ser entendida pelos modelos de estado de transição⁵⁹ apresentados na Figura 6. A solvatação do cátion lítio na presença de DMPU, favorece o estado de transição 2 (que leva a formação do enolato Z) pois minimiza a interação estérica entre o Me e L. Na ausência de DMPU, o átomo de lítio está fortemente coordenado no oxigênio da carbonila e neste caso, a interação estérica entre a Me e L (estado de transição 2) é mais desfavorável que a interação entre Me e R₁ (estado de transição 1) levando a formação preferencial do isômero E.

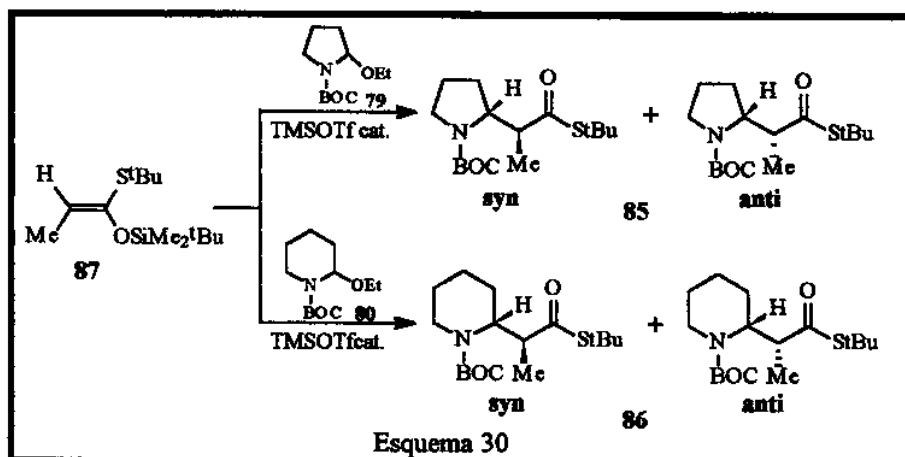
⁵⁷ Gennari, C.; Beretta, M.G.; Bernardi, A.; Moro, G.; Scolastico, C.; Todeschini, R.; *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 893.

⁵⁸ Ireland, R.E.; Wipf, P.; Armstrong, J.D.; *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 650

⁵⁹ Srebnik, M.; Pereira, S.; *Aldrichimica Acta*, **1993**, *26*, 17



A reação de acoplamento entre o sililcetenotioacetal **87** e os α -etoxicarbamatos **79** e **80** foi promovida pela presença de quantidade catalítica de TMSOTf⁶⁰ (10 mol%) numa temperatura de -78°C (Esquema 30). Os produtos **85** e **86** foram obtidos em 77 e 70% de rendimento, após purificação em coluna de sílica-gel utilizando-se como eluente uma mistura binária de hexano:acetato de etila 10%.

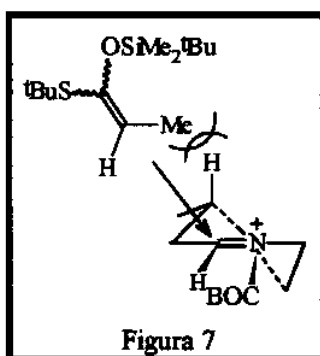


A utilização de sililcetenotioacetal fornece o produto de acoplamento **85** ou **86** em melhores rendimentos quando comparado ao enolato de boro, embora a razão diastereoisomérica destes produtos não tenha sido influenciada pela natureza do nucleófilo (enolato de boro ou sililcetenotioacetal).

Os resultados obtidos revelam baixa seletividade diastereofacial para o composto **85** (2:1) derivado da pirrolidina. A baixa seletividade deve estar associada ao caráter mais planar do anel pirrolidínico que não discrimina as faces re e si durante o ataque do nucleófilo. Entretanto para o composto **86** foi observado uma melhor seletividade (5:1) que deve ser uma consequência da conformação meia cadeira adotada preferencialmente pelo anel desidropiperidínico que discrimina melhor suas faces para o ataque nucleofílico que deve seguir a trajetória de Burgi-Dünitz⁶¹ (ângulo aproximado de 110° entre o nucleófilo e o carbono eletrofílico). O nucleófilo pode aproximar-se do íon acilimínio colocando a metila ou o hidrogênio do carbono nucleofílico sobre o anel piperidínico. A aproximação representada na figura 7 deve ser desfavorecida devido as interações estéricas entre a metila e o hidrogênio axial do carbono metilênico.

⁶⁰ Pilli, R.A.; Russowsky, D.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1987, 1053

⁶¹ Bürgi, H. B.; Dunitz, J. D.; Shefter, E.; *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 5065



2.2.3.1- Variação da temperatura, do ácido de Lewis e do solvente na reação de 87 com os α -etoxicarbamatos 79 e 80.

A pouca seletividade observada na adição do nucleófilo 87 aos α -etoxicarbamatos 79 e 80, levou-nos a investigar se a temperatura, o ácido de Lewis e o solvente podem influenciar a proporção diastereoisomérica dessas reações. Além disso, determinar a estereoquímica relativa dos isômeros majoritários das misturas diastereoisoméricas de 85 e 86 uma vez que é possível funcionalizar a cadeia lateral destes compostos. Na tabela III, estão sumarizados os resultados obtidos desse estudo.

Tabela III: Reação do sililcetenotioacetal 87 com 79 e 80 em diferentes temperaturas, solventes e ácidos de Lewis

Ent.	Ácido de Lewis	T(°C)	Solvente	85		86	
				Rend.(%)	r.d.	Rend.(%)	r.d.
1	TMSOTf	-90	CH ₂ Cl ₂	68	2:1	68	5:1
2	TMSOTf	-78	CH ₂ Cl ₂	77	2:1	70	5:1
3	TMSOTf	0	CH ₂ Cl ₂	42	2:1	20	5:1
4	TMSOTf	t.a	CH ₂ Cl ₂	32	2:1	15	5:1
5	TMSOTf	-78	THF	b	-	26	5:1
6	TMSOTf	-78	C ₆ H ₁₂	b	-	n.r. ^c	-
7	TMSOTf	t.a	C ₆ H ₁₂	b	-	n.r. ^c	-
8	TiCl ₄	-78	CH ₂ Cl ₂	45	2:1	74	5:1
9	SnCl ₄	-78	CH ₂ Cl ₂	85	2:1	60	5:1

^a Rendimentos obtidos após coluna cromatográfica em sílica-gel.

^b Reação não executada. ^c Não houve reação, recuperando-se o tioéster.

O efeito de vários ácidos de Lewis foi estudado em diclorometano (CH₂Cl₂) como solvente e a -78°C (entradas 2, 8 e 9). A reação promovida pelo trifluormetanossulfonato de trimetilsilila (TMSOTf) além de apresentar melhores rendimentos, tem a vantagem de ser utilizado em quantidade catalítica^{60,62}. Entretanto, a razão diastereoisomérica não é influenciada pela natureza do ácido de Lewis.

A variação dos solventes (entradas 2, 5 e 6) mostrou que a reação depende da polaridade do solvente. A reação realizada em hexano (entrada 6), após 3,5 horas teve sua temperatura elevada para 0°C, onde foi observado a formação de um precipitado de cor escura não identificado que pode estar associado à decomposição do íon acilímínio

⁶² Noyori, R.; Murata, S.; Suzuki, M.; *J. Am. Chem. Soc.*, 1980, 102, 3248

no meio reacional, devido a sua insolubilidade neste solvente. Quanto à temperatura, pode-se observar que temperaturas elevadas provocam uma diminuição no rendimento da reação (entradas 1, 2, 3 e 4) que pode estar associada a formação de enamida⁶³, embora não tenha sido possível detectar sua presença.

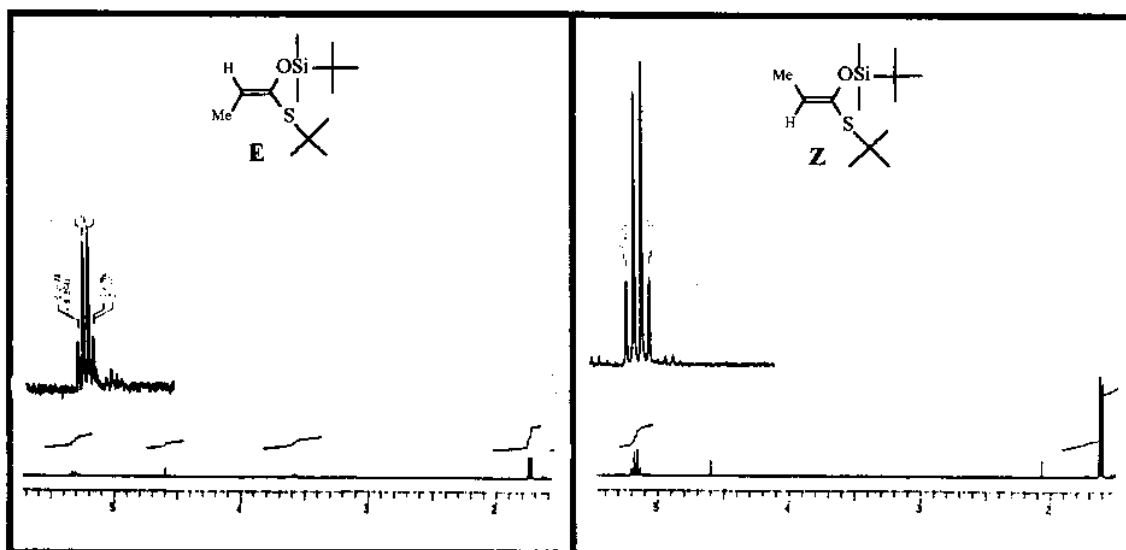
Quanto a proporção diastereoisomérica, pode-se concluir que não existe qualquer dependência significativa em relação a natureza do solvente, do ácido de Lewis ou da temperatura, uma vez que a proporção de 2:1 (para 85) e 5:1 (para 86) não sofreu alteração.

2.2.3.2/- Efeito da geometria do nucleófilo na diastereosseletividade da reação do sililcetenotioacetal 87 com os α -etoxicarbamatos 79 e 80.

A seletividade de algumas reações que envolvem a formação de centros estereogênicos são controladas geralmente, pela geometria do substrato^{47,64}. Por exemplo, nas reações de condensação aldólica a proporção diastereoisomérica dos aldóis depende da geometria do enolato: enolatos E dão preferencialmente aldóis *anti*, enquanto que enolatos Z levam a formação de aldóis *syn*. A seletividade destas reações é explicada por um modelo de estado de transição cíclico⁴⁷ tipo cadeira envolvendo a coordenação do íon metálico no enolato e na carbonila do substrato.

Embora as reações envolvendo os íons acilimínios provavelmente não procedam via um estado de transição cíclico quelado, decidimos investigar se a geometria do enolato pode influenciar a proporção diastereoisomérica destas reações bimoleculares.

Este estudo envolveu a preparação dos isômeros Z e E do sililcetenotioacetal 87 a partir da metodologia desenvolvida por Ireland⁵⁸. O enolato cinético (E) foi gerado na presença de LDA a -78°C em THF. Como o enolato termodinâmico (Z) havia sido obtido anteriormente com uma proporção de 85:15, ele foi novamente preparado na presença de LDA, a -78°C e como solvente uma mistura binária de THF/DMPU 30%.



⁶³ Speckamp, W.N., Boer, J.J.J., Wijnberg, J.B.P.A., *Recueil* 1978, 97, 227

⁶⁴ Heathcock, C.H., Sanner, M.A., Henderson, M.A., Oare, D.A., *J. Org. Chem.*, 1990, 55, 132

A formação dos enolatos **Z** ou **E** pode ser entendida pelos estados de transição apresentados na figura 6 - pág. 26 e a obtenção exclusiva destes enolatos foi determinada por RMN¹H (300 MHz). No enolato **E** o quarteto a δ 5.32 ppm ($J=6,70\text{Hz}$) foi atribuído ao hidrogênio vinílico e o dubleto associado a metila apareceu em 1,74 ppm ($J=6,75\text{ Hz}$). Entretanto, no enolato **Z** estes prótons estão mais protegidos, sendo atribuído ao hidrogênio vinílico o quarteto em 5,16 ppm ($J=7,0\text{Hz}$) e o sinal referente a metila apareceu em 1,61 ppm ($J=7,0\text{Hz}$).

A reação de acoplamento dos enolatos **E** e **Z** com os α -etoxicarbamatos **79** e **80** seguiu o mesmo procedimento apresentado no Esquema 30 e a proporção dos diastereoisômeros dos compostos **85** e **86** foi obtida por análise de seus espectros de RMN¹H. Pode-se observar destas reações, que a geometria do enolato **Z** ou **E** não causa qualquer variação na proporção diastereoisomérica dos produtos **85** (2:1) e **86** (5:1).

Antes de determinar a estereoquímica relativa dos isômeros majoritários de **85** e **86**, estas misturas diastereoisoméricas foram colocadas em meio básico (NaOH/MeOH) durante 2 dias, com o intuito de promover uma equilibração destes compostos. Deste experimento pode-se observar que para o composto **85** derivado da pirrolidina houve uma pequena mudança na proporção diastereoisomérica que passou de 2:1 para 1.5:1, enquanto que para o compostos **86** derivado da piperidina, não ocorreu qualquer variação na proporção diastereoisomérica que era de 5:1.

2.2.3.3 - Determinação da estereoquímica relativa do isômero majoritário de **86**

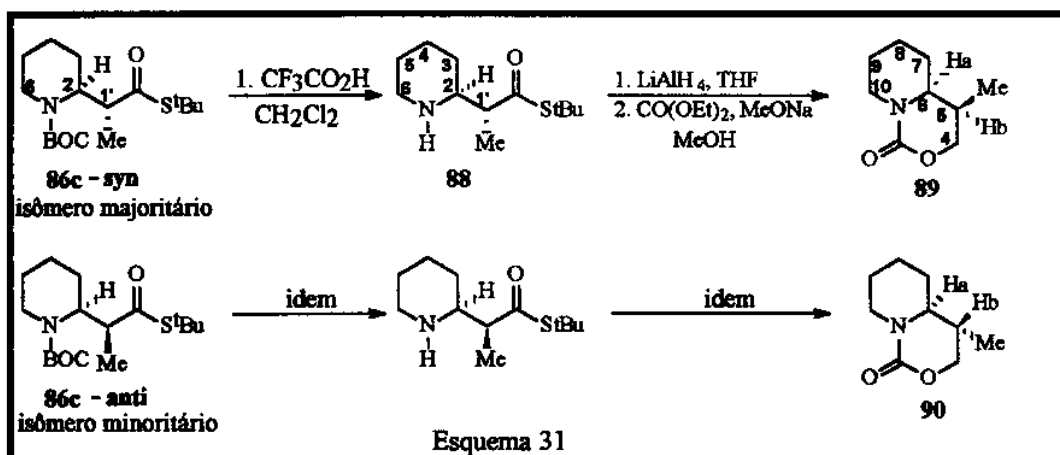
A sugestão de um modelo de estado de transição para estas reações bimoleculares, requer o conhecimento da estereoquímica relativa dos isômeros majoritários de **85** e **86**.

Com este propósito, os isômeros **86***syn/anti*, puderam ser separados quando submetidos a purificação por cromatografia em coluna tipo "flash", empregando-se como eluente uma mistura binária de hexano:acetato de etila 2% ou através de cromatografia preparativa em camada delgada, utilizando-se como eluente uma combinação binária de hexano/eter etílico 15%. As primeiras frações obtidas da coluna cromatográfica, ao serem concentradas apresentaram-se na forma de cristais incolores e corresponderam ao isômero majoritário enquanto o isômero minoritário (mais polar) apresentou-se na forma de um óleo incolor.

A mistura diastereoisomérica **85***syn/anti*, foi exaustivamente submetida a cromatografia em camada delgada, utilizando-se como eluente diversas combinações binárias (hexano/eter etílico 5% a 100%; hexano/clorofórmio 20% a 100%; hexano/acetato de etila 5% a 20%) sem que tenha sido possível obter a separação dos diastereoisômeros.

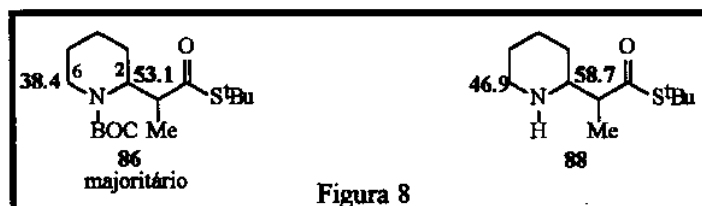
Com a separação dos isômeros de **86** foi possível determinar a estereoquímica relativa dos isômeros majoritário e minoritário, a partir da conversão destes nas correspondentes uretanas cíclicas **89** e **90**, conforme descrito no Esquema 31.

O grupo terc-butoxicarbonil (BOC) dos isômeros majoritário e minoritário foi removido na presença de ácido trifluoracético (CF₃CO₂H) em CH₂Cl₂. As aminas **88***syn/anti* foram obtidas após neutralização em 70 e 73% de rendimento e a desproteção foi confirmada por RMN¹H e RMN¹³C.



No espectro de RMN^1H da amina 88 correspondente ao isômero majoritário, o singlete em 1,4 ppm integrando para 9 prótons foi atribuído aos hidrogênios do grupo terc-butila e o sinal largo centrado em 1,9 ppm foi associado ao hidrogênio da amina. O hidrogênio em C(2) foi deslocado para campo alto, sendo relacionado ao multipeto em 3,0 ppm. O hidrogênio em C(2') foi associado ao quarteto em 2,4 ppm ($J = 6,95\text{Hz}$). Os hidrogênios em C(5) foram assinalados com os multipletos centrados em 2,56 e 2,63 ppm.

No espectro de RMN^{13}C da amina correspondente ao isômero majoritário, a ausência de dois sinais em 79,7 e 155,3 ppm referentes a carbonos não hidrogenados e um sinal em 28,5 ppm associado a carbono metílico, foi uma indicação da perda do grupo terc-butoxicarbonil. Outra evidência da perda do grupo terc-butoxicarbonil está no efeito de desproteção de 5,6 ppm em C(2) e 8,5 ppm em C(6) devido a mudança conformacional da cadeia lateral que passa de axial (composto 86) para equatorial (composto 88) figura 8, como já discutido na pág.23.



A amina correspondente ao isômero minoritário teve sua estrutura confirmada após comparação de seu espectro de RMN^1H com o obtido para a amina correspondente ao isômero majoritário.

As aminas foram reduzidas aos correspondentes amino alcoois na presença de hidreto de lítio e alumínio (LiAlH_4) e, após o isolamento, submetidas a reação com carbonato de dietila e metóxido de sódio durante 12 horas (Esquema 31). As uretanais foram purificadas em cromatografia de coluna em sílica gel, tendo como eluente uma mistura binária de hexano/acetato de etila 50%.

O composto 89 correspondente ao isômero majoritário, apresentou em seu espectro de RMN^{13}C oito sinais referentes a carbonos ligados a hidrogênios: dois sinais foram associados a carbonos metínicos (CH), cinco a carbonos metilênicos (CH_2) e um a carbono metílico (CH_3). O espectro de RMN^1H , apresentou sinais entre 0,90 e 4,50 ppm, que integraram para 15 hidrogênios. Com o auxílio de técnicas bidimensionais (COSY e HETCOR) estes sinais puderam ser relacionados aos seus respectivos carbonos,

conforme apresentado na Tabela IV. Os mesmos experimentos foram realizados para o composto **90**.

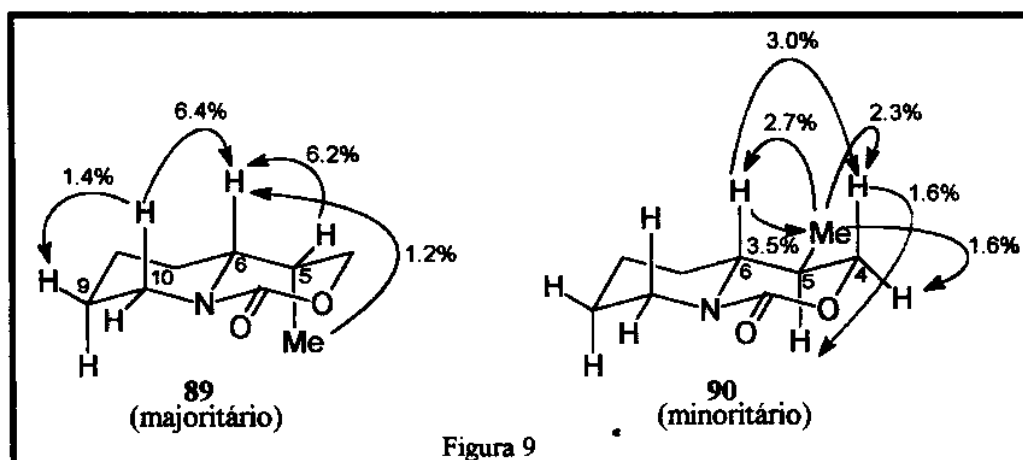
É interessante observar na tabela IV, a diferença nos deslocamentos químicos dos prótons H(10) axial e equatorial das uretanas **89** e **90**. A maior desproteção do próton H(10) equatorial nos dois compostos, deve-se ao seu posicionamento no cone de desproteção da carbonila vizinha.

Tabela IV: Deslocamentos químicos de ^1H e ^{13}C dos compostos **89** e **90**

C (n°)	URETANA 89		URETANA 90	
	$\delta\text{ C (ppm)}$	$\delta\text{ H (ppm)}$	$\delta\text{ C (ppm)}$	$\delta\text{ H (ppm)}$
4	68,9	4,02	69,4	3,80 e 4,08
5	30,2	2,33	34,2	1,90
6	58,4	3,28	61,1	2,85
7	26,9	1,33 e 1,65	31,9	1,19 e 1,90
8	24,3	1,47 e 1,96	23,8	1,45 e 1,90
9	25,5	1,47 e 1,65	25,0	1,45 e 1,66
10	46,5	2,68 e 4,43	45,3	2,64 e 4,45
Me	11,4	0,98	14,0	1,02

Devido a complexidade dos sinais no espectro de RMN ^1H dos compostos **89** e **90**, não foi possível medir as constantes de acoplamento entre H(5)-H(6) (estes sinais apresentaram-se como multipletos) e consequentemente, a estereoquímica relativa dos centros α e β ao nitrogênio não pode ser determinada. Este problema foi solucionado ao ser empregada a técnica espectroscópica de NOE diferencial (Figura 9).

No composto **89**, a irradiação do próton H(10) axial (2,68ppm) provocou um incremento de 6.4% no sinal do hidrogênio H(6) (flecha vermelha), sugerindo uma relação *cis* diaxial entre estes hidrogênios. Quando H(5) (2,33ppm) foi irradiado, observou-se um incremento de 6.2% no sinal correspondente a H(6) (flecha azul) bem superior ao incremento de 1.2% observado para o sinal de H(6) após a irradiação da metila em C(5) sugerindo uma relação *cis* entre H(5) e H(6) e *trans* entre H(6) e a metila em C(5).



A irradiação da metila no composto **90** (flecha preta), resultou em incremento de 2.7% na intensidade do sinal correspondente a H(6), 2.3% no sinal correspondente a H(4) axial (3,80ppm) e 1.6% no sinal correspondente a H(4)equatorial (4,08ppm),

sugerindo uma relação *cis* entre H(6), Me e H(4). Na irradiação de H(6) (flecha azul), observou-se um incremento de 3.5% no sinal da metila e 3.0% no sinal correspondente a H(4), confirmando mais uma vez a relação *cis* entre estes hidrogênios. A irradiação de H(4) (3,80ppm) sugeriu uma relação *trans* diaxial com H(5), já que foi observado um incremento de apenas 1.6%. Como H(5) foi associado ao valor de 1,90 ppm que também se refere aos hidrogênios H(7) e H(8) não foi possível realizar o experimento NOE entre H(6) e H(5).

Estes experimentos sugerem que no composto **89** a relação estereoquímica entre H(6) e a metila seja *trans* e no isômero minoritário **90** esta relação seja *cis*. Consequentemente, a configuração relativa do isômero majoritário **86/syn** pode ser determinada como sendo 2SR,1'RS.

Com a separação do isômero majoritário **86/syn** foi possível colocá-lo nas mesmas condições de reação empregadas para a sua formação (TMSOTf, CH₂Cl₂ a -78°C). Após duas horas de agitação o produto **86/syn** foi isolado sem qualquer conversão ao produto **86/anti**. Este resultado sugere que a proporção **86/syn:86/anti** resulte de um controle cinético da reação de formação destes compostos.

2.2.3.4 - Proposta de um modelo de estado de transição para estas reações bimoleculares

A estereoseleção observada na reação entre o sililcetenotioacetal **87** e o α -etoxicarbamato **80** (derivado da piperidina) pode ser entendida pelos modelos de estados de transição acíclicos estendidos apresentados no Esquema 32.

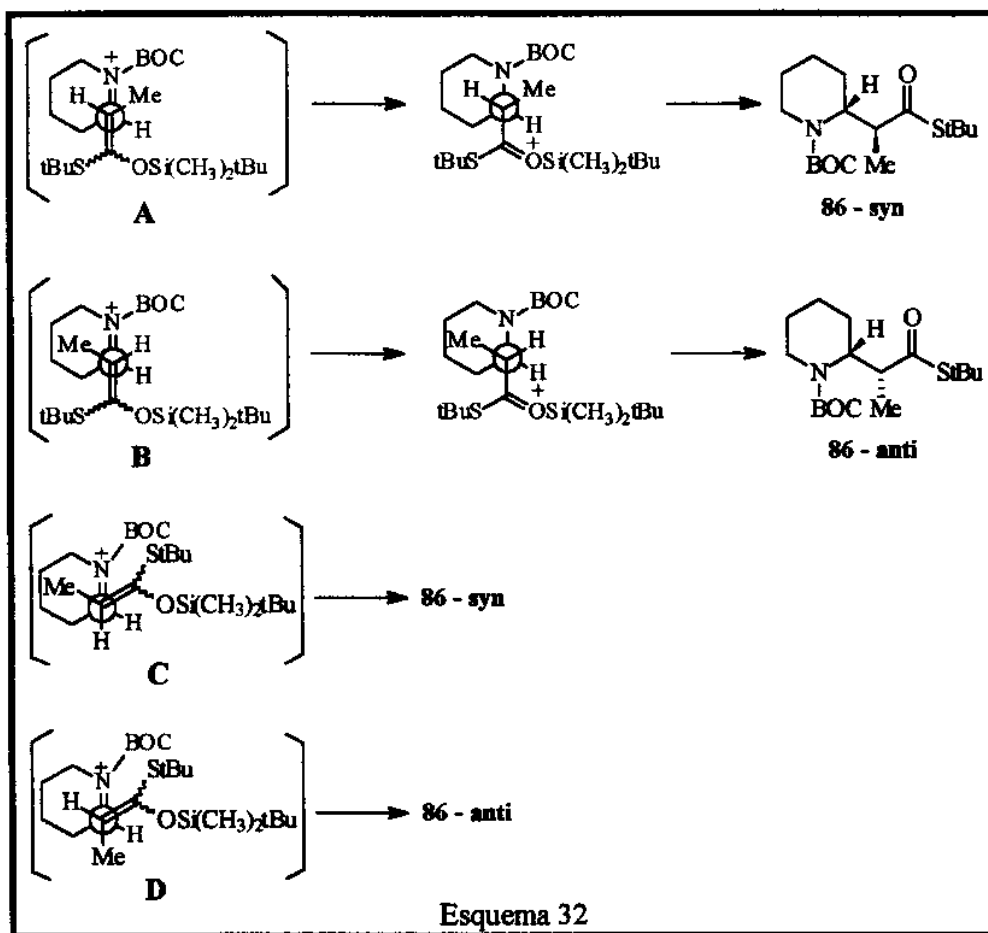
O ataque do nucleófilo ao íon acilimínio pode ocorrer através da estrutura A que coloca o grupo menos volumoso do centro nucleofílico (átomo de H) sobre o anel piperidínico ou através da estrutura B que coloca o grupo mais volumoso do centro nucleofílico (metila) sobre o anel piperidínico.

A estrutura A deve ser a de menor energia devido a minimização da repulsão estérica entre os substituintes do carbono nucleofílico do sililcetenotioacetal e os hidrogênios axiais do anel piperidínico e portanto a que responde pela formação majoritária do isômero *syn*. Este modelo de aproximação (estrutura A) é o mais favorecido independentemente da geometria do enolato, como já foi observado anteriormente.

Uma aproximação sinclinal (estrutura C) entre o sililcetenotioacetal e o íon acilimínio além de desfavorecida em termos estéricos e estereoeletrônicos, requer para a formação do isômero majoritário **86/syn** a aproximação da metila do carbono nucleofílico aos hidrogênios axiais dos grupos metilênicos do anel piperidínico, sendo por estas razões desfavorecida.

A aproximação segundo a estrutura D alivia a repulsão estérica entre a metila do nucleófilo e os hidrogênios do anel do íon acilimínio, mas é desfavorecida pela aproximação dos grupos volumosos terc-butoxicarbonil no nitrogênio do íon acilimínio e os grupos volumosos no carbono (1) do nucleófilo.

Portanto, podemos concluir que a adição do sililcetenotioacetal **87** ao íon acilimínio derivado da piperidina é sensível a fatores estéricos, levando preferencialmente ao estado de transição que coloca o grupo menos volumoso do carbono nucleofílico (estrutura A) sobre o anel piperidínico, independentemente da geometria do enolato.



Embora neste ponto não tenha sido determinada a estereoquímica relativa do isômero majoritário de **85** (derivado da pirrolidina), sugerimos que estas reações ocorrem pelo mesmo mecanismo proposto para a formação dos produtos derivados da piperidina (Esquema 32).

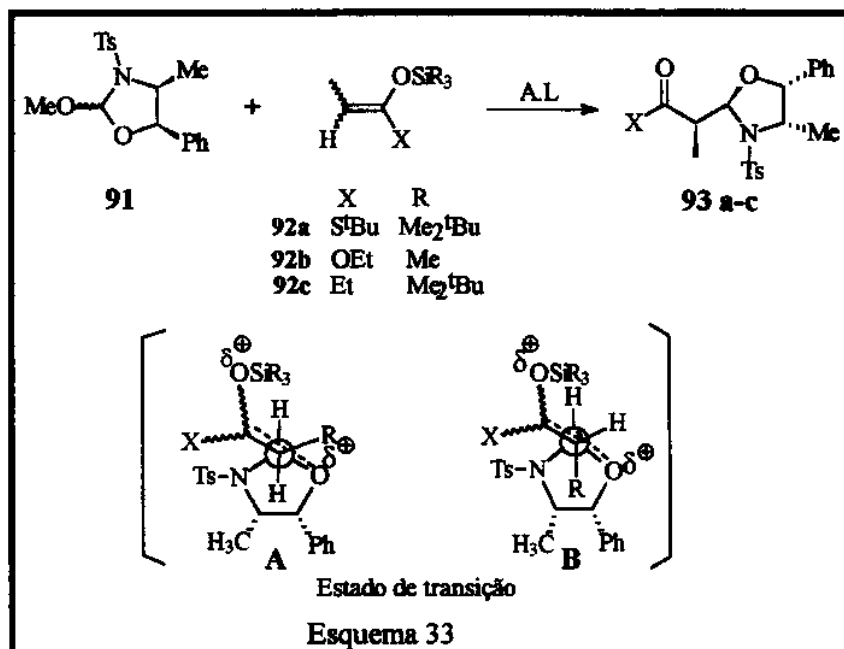
Assumindo que o anel pirrolidínico adote preferencialmente uma conformação próxima da planaridade, não deve haver muita diferença de energia entre os estados de transição **A** e **B** (Esquema 32) e consequentemente, espera-se uma pobre seleção diastereofacial na formação de **85**. De fato, foi observada uma proporção diastereoisomérica de 2:1 em favor do isômero formado provavelmente através do estado de transição **A**. Esta proposta está fundamentada em alguns exemplos descritos na literatura.

Na síntese da (+/-)-estemoamida apresentada por Narasaka (Esquema 19 - pág. 13), a formação preferencial do isômero *anti* (proporção de 4:1) foi explicada pelo estado de transição **A** (Esquema 19) devido a minimização da repulsão estérica entre o sililenoletér (que coloca o hidrogênio sobre o anel) e o anel pirrolidínico.

Scolastico⁶⁵ e col. investigaram a reação de adição dos nucleófilos **92a-c** a ortoamida cíclica **91**, catalizada por ácido de Lewis (Esquema 33). Os compostos **93a-c** foram obtidos como diastereoisômeros majoritários, sendo que a configuração absoluta de **93a** (obtido numa razão diastereoisomérica de 96:4) foi determinada por difração de

⁶⁵ Scolastico, C.; Bernardi, A.; Cardani, S.; Carugo, O.; Colombo, L. e Villa, R.; *Tetrahedron Lett.*, 1990, 51, 2779

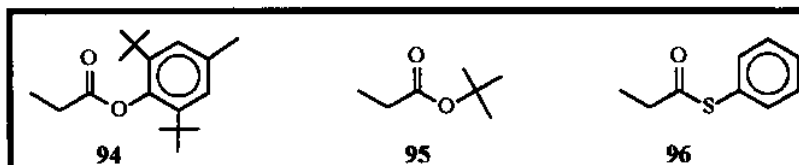
raio-x. A reação com o sililcetenacetato **92b** não foi seletiva, sendo observado uma razão diastereoisomérica de (1:1). A diastereosseletividade observada nestas reações é explicada pelos modelos de estado de transição **A** e **B**, apresentados no Esquema 33. A adição do nucleófilo se dá preferencialmente pela estrutura **A** porque é a que minimiza a interação estérica entre o substituinte do sililenoletor e o anel.



O autor deste trabalho também observou que a razão diastereoisomérica obtida nestas reações é independente da configuração do sililenoletor (*E/Z*) e do ácido de Lewis (TiCl_4 , SnCl_4 , Me_3SiOTf e BF_3OEt_2) utilizado para promover as adições. Estas observações são concordantes com os resultados obtidos neste trabalho.

2.2.4 - Adição de nucleófilos de carbonos derivados de ésteres aos α -etoxicarbamatos **79** e **80**

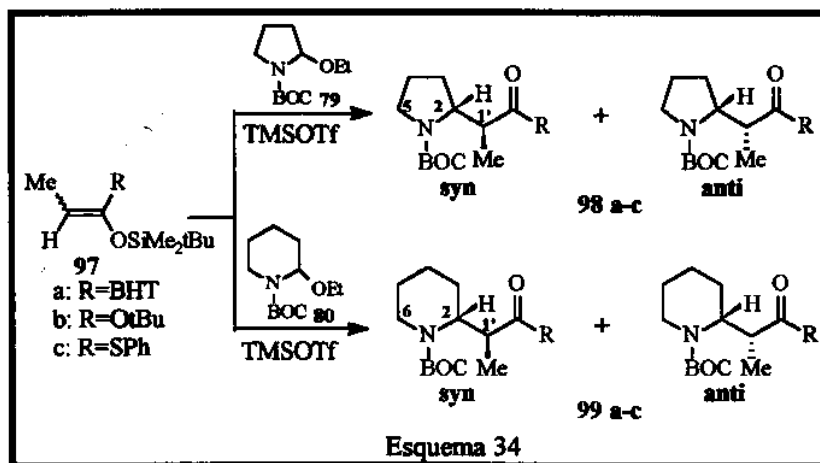
A melhor seletividade observada na adição do sililcetenotioacetato **87** ao α -etoxicarbamato **80** derivado da piperidina, incentivou-nos investigar se o emprego de nucleófilos derivados de ésteres nestas reações bimoleculares são mais seletivos. Também decidimos examinar um outro nucleófilo derivado de tioéster. Neste estudo foram empregados como precursores dos nucleófilos os ésteres **94**, **95** e o tioéster **96**.



O propionato de terc-butila **95** é disponível comercialmente e o ester **94** foi preparado a partir de metodologia descrita na literatura⁶⁶. O tiopropionato de fenila **96** foi obtido através da reação de acoplamento entre o tiofenol e o cloreto de propionila⁵⁵.

A preparação dos sililcetenacetais provenientes dos esteres **94** e **95** e do sililcetenotioacetal derivado de **96** seguiu o mesmo procedimento utilizado para a formação do sililcetenotioacetal **87**, conforme descrito na literatura⁵⁸.

As reações de acoplamento entre os nucleófilos **97a-c** e os α -etoxicarbamatos **79** e **80**, foram realizadas em CH_2Cl_2 , a -78°C e empregando-se quantidades catalíticas de TMSOTf para promover a formação do íon aciliminio, conforme está representado no Esquema 34.



Os produtos destas reações foram obtidos na forma de misturas de diastereoisômeros cujas proporções foram determinadas por análise dos espectros de RMN^1H e na tabela V estão representados os rendimentos obtidos nestas reações bem como a razão diastereoisomérica observada.

As misturas dos diastereoisômeros *syn/anti* obtidos para os produtos **98b-c** e para **99b**, foram evidenciadas pela presença de dois dubletos na região de 1,0 ppm no espectro de RMN^1H e pelos sinais entre 10 e 15 ppm referentes a carbonos metílicos (CH_3) no espectro de RMN^{13}C .

Tabela V: Reação de adição dos nucleófilos **97a-c** com os α -etoxicarbamatos **79** e **80**

			98		99	
Ent.		R	Rend ^a	<i>syn/anti</i>	Rend ^a	<i>syn/anti</i>
1	a	BHT	n.r. ^b	-	n.r. ^b	-
2	b	O'tBu	64	2:1 ^c	60	1:1,9 ^d
3	c	SPh	45	3,7:1 ^e	75	99:1 ^e

^a Rendimentos obtidos após coluna cromatográfica em sílica-gel. ^b Não houve reação. ^c Proporção diastereoisomérica obtida por CG. ^d Proporção diastereoisomérica obtida por RMN^1H (300 Mhz). ^e Proporção diastereoisomérica obtida por HPLC.

No espectro de RMN^{13}C dos produtos **98b** e **98c** (derivados da pirrolidina), os sinais entre 24 e 26 ppm foram associados aos carbonos metilênicos C(3) e C(4) e no espectro de RMN^1H os multipletos entre 1,7 e 1,9 ppm foram relacionados aos

⁶⁶ Heathcock, C.H.; Pirrung, M.C.; Montgomery, S.H.; Lampe, J.; *Tetrahedron*, 1981, 37, 4087

hidrogênios ligados a estes carbonos. Os deslocamentos químicos dos carbonos C(2), C(5), C(1') e da metila bem como os deslocamentos químicos dos hidrogênios associados a estes carbonos, estão descritos na tabela VI. Na tabela VI também estão inseridos os deslocamentos químicos de RMN¹H e RMN¹³C do composto **85** para facilitar uma comparação entre os produtos derivados da pirrolidina.

Tabela VI: Deslocamentos químicos de RMN ¹³C e ¹H dos compostos **98b, **98c** e **85****

	R	C(2)	H(2)	C(5)	H(5)	C(1')	H(1')	Me	
98b	O ^t Bu	58,3 60,0	3,92-4,20	47,4	3,25	42,2	3,40-3,60	9,7 14,6	0,97 1,01
98c	SPh	58,8	4,00-4,30	47,3	3,31 e 3,40-3,65	50,3	3,40-3,65	10,5 14,8	1,14 1,22
85	S ^t Bu	59,0 60,5	3,90-4,20	47,3 46,5	3,18	50,6	3,48	9,9 14,9	0,94 1,06

Obs: Os deslocamentos químicos de RMN¹H e ¹³C que estão em negrito, referem-se ao isômero minoritário.

Na tabela VI é interessante observar que nos compostos **98b**, **98c** e **85** os deslocamentos químicos dos carbonos C(2) e C(5) apresentam valores muito próximos. O carbono C(1') para os compostos derivados de tioésteres também apresentam valores semelhantes. É interessante notar ainda que para o isômero majoritário destes compostos, o carbono metílico (CH₃) bem como os prótons associados a este carbono encontram-se deslocados para campo alto quando comparados ao isômero minoritário. Estas observações podem indicar que nestes compostos o isômero majoritário tenha a mesma estereoquímica relativa.

Com relação a proporção diastereoisomérica, pode-se dizer que a adição do nucleófilo derivado do tiopropionato de fenila **97c** ao íon acilimínio derivado da pirrolidina é mais seletivo (3,7:1) que a adição do nucleófilo derivado do propionato de terc-butila **97b** (2:1) e do tiopropionato de terc-butila **87** (2:1) (tabela VI). Conforme o discutido na pág. 33 sugerimos que os isômeros majoritários de **98b** e **98c** provavelmente, sejam formados através do modelo de aproximação A (onde o carbono nucleofílico aproxima-se do eletrófilo colocando o menor grupo (H) sobre o anel pirrolidínico) representado no Esquema 32. Pode-se concluir também deste estudo, que a adição nucleofílica ao íon acilimínio derivado da pirrolidina é sensível a fatores estéricos, já que o emprego do nucleófilo volumoso **97a** (entrada 1, tabela V) não forneceu o produto de acoplamento.

Para os produtos derivados da piperidina **99b** e **99c**, os carbonos metilênicos C(3), C(4) e C(5) foram relacionados aos sinais em 25, 19 e 27 ppm (respectivamente) e no espectro de RMN¹H, os multipletos entre 1,4 e 1,7 ppm foram atribuídos ao prótons ligados a estes carbonos.

Na tabela VII, estão representados os deslocamentos químicos atribuídos aos carbonos C(2), C(6), C(1') e metila dos produtos **99b**, **99c** e de **86**, bem como os valores encontrados para os prótons ligados a estes carbonos.

Tabela VII: Deslocamentos químicos de RMN ^{13}C e ^1H dos compostos 99b, 99c e 86

	R	C(2)	H(2)	C(6)	H(6)	C(1')	H(1')	Me	
99b	O ^t Bu	53,1	4,30-4,50	38,3	2,90	39,8 40,4	3,9-4,10	15,0 14,5	1,09 1,06
99c	SPh	52,4	4,40	38,3	2,57 e 3,20	47,5	4,06	14,8	1,16
86	S ^t Bu	53,1	4,35-4,55	38,4	2,52 e 3,10	50,6	4,05-4,15	15,1	1,06
		53,6	4,37-4,46	38,5	2,98-3,11	47,2	4,00-4,10	15,4	1,09

Obs: Os deslocamentos químicos de RMN ^1H e ^{13}C que estão em negrito, referem-se ao isômero minoritário.

É interessante notar na tabela VII, que o isômero majoritário de 99b apresenta o deslocamento químico de RMN ^{13}C e de RMN ^1H da metila mais desprotegido, quando comparado ao isômero minoritário. No composto 86 observa-se um efeito contrário, pois a metila referente ao isômero majoritário apresentou o valor de RMN ^{13}C e de RMN ^1H deslocado para campo mais alto quando comparado ao isômero minoritário. Esta diferença nos valores de próton e carbono observados para o isômero majoritário de 99b e 86, sugere que o isômero majoritário de 99b tenha a estereoquímica relativa *anti*. Quanto a proporção diastereoisomérica pode-se dizer a adição do nucleófilo derivado do propionato de terc-butila ao íon acilímínio derivado da piperidina é menos seletiva (1,9:1) que a adição do nucleófilo derivado do tiopropionato de terc-butila (5:1).

Surpreendentemente a adição do sililcetenotioacetal derivado do tiopropionato de fenila ao α -etoxicarbamato 80 levou à formação de um único diastereoisômero 99c (Tabela V - entrada 3). Embora a estereoquímica relativa de 99c não tenha sido determinada, sugerimos que este composto apresente a mesma estereoquímica relativa determinada para o isômero majoritário 86_{syn} derivado do tiopropionato de terc-butila.

Deste estudo, pode-se observar também que o emprego de nucleófilo volumoso na reação de adição ao α -etoxicarbamato 80 derivado da piperidina não forneceu o produto de adição (Tabela V - entrada 1).

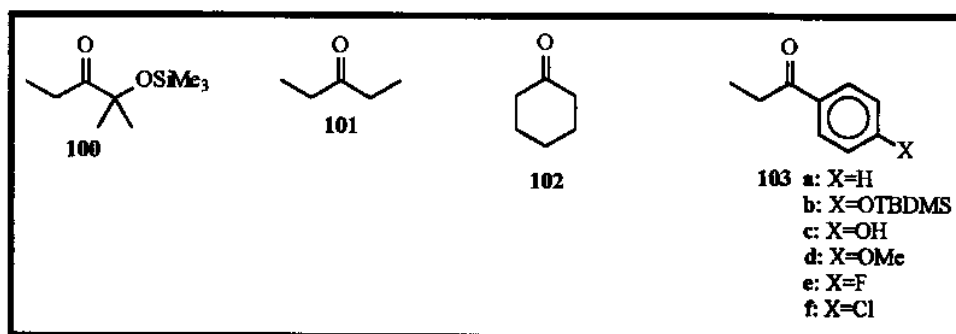
2.2.5 - Adição de nucleófilos derivados de cetonas aos α -etoxicarbamatos 79 e 80

Até este momento, foram investigadas as reações que envolveram a participação de nucleófilos derivados de esteres e tioesteres. Serão examinadas a seguir a seletividade destas reações bimoleculares frente a nucleófilos provenientes de cetonas. Neste estudo serão empregadas as cetonas 100, 101, 102 e 103a-f como precursoras dos nucleófilos.

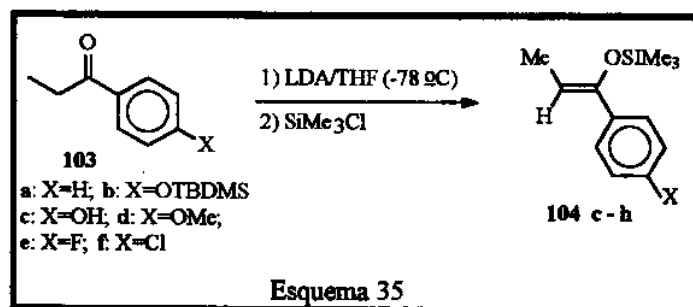
2.2.5.1 - Preparação dos reagentes

As cetonas 101, 102 e 103a, c, e e f são disponíveis comercialmente e a cetona 100 foi preparada a partir de metodologia descrita na literatura⁶⁷. A cetona 103d foi facilmente preparada a partir da reação de Grignard entre o anisaldeído e o brometo de etil magnésio seguida de oxidação do álcool obtido com PCC/ CH_2Cl_2 . A cetona 103c teve inicialmente sua hidroxila protegida com cloreto de terc-butil dimetil silila (TBDMSCl) na presença de Et_3N e quantidade catalítica de DMAP em CH_2Cl_2 .

⁶⁷ a) Heathcock, C.H.; Buse, C.T.; Kleschick, W.A.; Pirrung, M.C.; Sohn, J.E.; Lampe, J.; *J. Org. Chem.*, 1980, 45, 1066. b) Heathcock, C.H.; Young, S. D.; Hagen, J. P.; Pilli, R. A.; Badertscher, V.; *J. Org. Chem.*, 1985, 50, 2095.



A enolização das cetonas 101, 102 e 103a-f foi promovida na presença de LDA, a -78°C e os enolatos foram interceptados com cloreto de trimetilsilila (SiMe_3Cl). A enolização da ciclohexanona 102 forma exclusivamente enolato de geometria E e o sililenoléter derivado da 3-pentanona 101 apresenta majoritariamente geometria E (E/Z 70:30). Entretanto, a enolização das cetonas aromáticas 103a-f forma segundo Evans⁵⁶, exclusivamente sililenoléteres de geometria Z (Esquema 35).



A formação exclusiva dos sililenoléteres com geometria Z é entendida pelos modelos de estado de transição propostos por Ireland (Figura 6-pág. 26). A desprótonação da cetona pelo amideto de lítio é desfavorecida no estado de transição 1 devido a interação estérica entre a metila e R_1 (que neste caso é o anel aromático). No estado de transição 2 (que leva a formação do enolato Z) esta interação é minimizada.

2.2.5.2 - Reações de adição dos nucleófilos 104a-h com os α -etoxicarbamatos 79 e 80

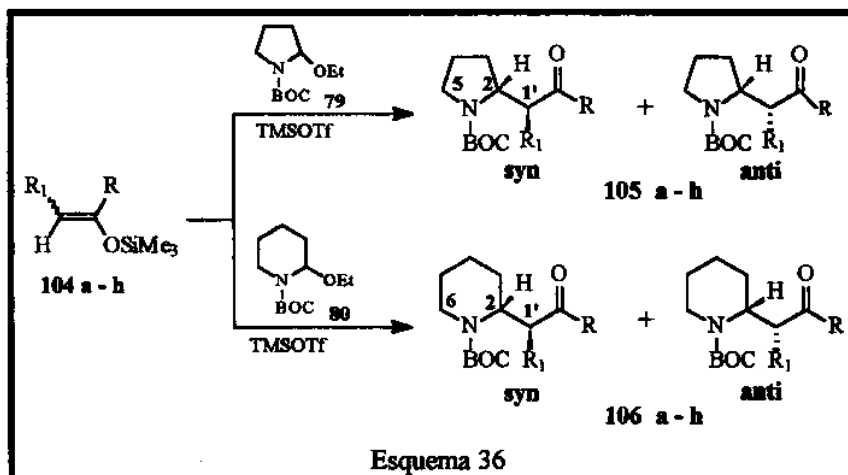
Preliminarmente, decidiu-se examinar um outro nucleófilo volumoso a fim de averiguar se realmente nucleófilos volumosos não se adicionam aos íons aciliminios 79 e 80.

Desta maneira, optou-se por empregar a cetona sililada 100 como precursora de um nucleófilo volumoso. O enolato de boro desta cetona foi gerado na presença de nBu_2BOTf e DIPEA, conforme representado no Esquema 29 (pág. 24). A adição posterior do α -etoxicarbamato 79 ou 80 na presença de 1.0 equivalente de nBu_2BOTf não forneceu após 3 horas de reação o produto de acoplamento, sendo recuperada a cetona de partida. Estes resultados vieram reforçar a sensibilidade destas reações frente a nucleófilos volumosos.

As reações de acoplamento entre os nucleófilos 104a-d, 104f-h e os α -etoxicarbamatos 79 e 80, foram realizadas empregando-se quantidades catalíticas de

TMSOTf como ácido de Lewis para a formação do íon aciliminio, conforme representado no Esquema 36.

Os produtos destas reações foram obtidos na forma de misturas de diastereoisômeros, cujas proporções foram determinadas por análise em cromatografia gasosa (CG), por cromatografia de alta eficiência (HPLC) ou por análise dos espectros de RMN¹H. Na tabela VIII estão representados os rendimentos obtidos nessas reações, bem como a razão diastereoisomérica observada.



Os compostos 105a-h (derivados da pirrolidina) e 106a-h (derivados da piperidina) tiveram suas estruturas confirmadas pela análise de seus espectros de Infravermelho (IV), RMN¹H e RMN¹³C. As misturas dos diastereoisômeros destes compostos foram confirmadas pela presença de dois dubletos na região de 1,0 ppm no espectro de RMN¹H que foram associados aos hidrogênios metílicos (CH₃) e no espectro de RMN¹³C dois sinais entre 10 e 15,0 ppm relacionados a carbonos metílicos.

O espectro de infravermelho (I.V) dos compostos derivados da pirrolidina e da piperidina mostraram, dentre outras, duas absorções (entre 1700 e 1685 cm⁻¹) associadas as carbonilas da cetona e do carbamato.

Tabela VIII: Reação de acoplamento dos nucleófilos 104 a-h com os α-etoxicarbamatos 79 e 80

				105		106	
	104	R	R ₁	Rend ^a	syn/anti ^b	Rend ^a	syn/anti ^b
1	a	C ₂ H ₅	Me	60	1:1	67	2:1 ^c
2	b	CH ₂ -	-CH ₂ (CH ₂) ₂	64	1:1 ^d	60	c
3	c	Ph	Me	70	13:1 ^d	75	21:1
4	d ^f	p-OTBDMSPH	Me	65	30:1	73	99:1
5	f	p-OMePh	Me	71	2:1	61	99:1
6	g	p-FPh	Me	85	6:1	70	22:1
7	h	p-ClPh	Me	79	7:1 ^d	66	12:1

^a Rendimentos obtidos após coluna cromatográfica em sílica-gel.

^b Proporção diastereoisomérica obtida por RMN-¹H (300 MHz). ^c Razão dos isômeros não determinada.

^d Proporção diastereoisomérica obtida por CG. ^e Proporção diastereoisomérica obtida por HPLC. ^f Após a desproteção do grupo silila, R= p-OHPh e os compostos foram chamados de 105e (anel 5) e 106e (anel 6)

Embora os experimentos de RMN¹H e RMN¹³C dos compostos **105a-h** tenham sido realizados a 50°C, os sinais referentes aos hidrogênios ainda se apresentaram como sinais largos e, em alguns casos, desdobrados, devido a presença de rotâmeros. O mesmo foi observado no espectro de RMN¹³C, onde alguns sinais apareceram alargados e com pouca intensidade.

O espectro de RMN¹³C do composto **105a** apresentou para o carbono metílico (CH₃) ligado a C(1') dois sinais em 9,9 e 14,4 ppm sugerindo a formação dos diastereoisômeros *syn* e *anti*. O carbono C(2) foi associado aos sinais em 58,1 e 60,3 ppm. Os carbonos metilênicos C(3) e C(4) foram relacionados aos sinais em 23,9 e 27,0 ppm e o carbono metínico C(1') foi atribuído ao sinal em 48,6 ppm.

Os hidrogênios metilênicos em C(3) e C(4) do composto **105a** foram associados ao multipeto em δ 1,78 ppm. O sinal largo em 4,10 ppm e o quarteto em 4,01 ppm (J=5,85Hz) integrando ambos para um hidrogênio, foi atribuído ao hidrogênio em C(2). Os hidrogênios metílicos em C(1') foram associados aos dubletos em 0,98 e 1,05 ppm (J=7,0 Hz).

Para o composto **105b** os carbonos metínicos C(2) e C(1') foram assinalados com os sinais em 56,4 e 52,3 ppm, respectivamente. Os carbonos metilênicos (CH₂) α ao nitrogênio e α a carbonila, foram relacionados aos sinais em 47,3 e 42,1 ppm, respectivamente.

No espectro de RMN¹H do composto **105b**, os multipletos entre 1,6 e 2,1 ppm integrando para 10 hidrogênios, foram associados aos hidrogênios metilênicos (CH₂) do anel pirrolidínico e do anel da ciclohexanona. O hidrogênio em C(2) foi relacionado ao sinal largo entre 4,05-4,35 ppm enquanto que o hidrogênio em C(1') foi relacionado ao sinal largo entre 3,35-3,50 ppm.

Com relação a proporção diastereoisomérica, pode-se dizer que a adição do nucleófilo de carbono derivado da 3-pentanona **101** e da ciclohexanona **102** ao α -etoxicarbamato derivado da pirrolidina não é seletiva (entradas 1 e 2 - Tabela VIII).

Os carbonos metilênicos C(3) e C(4) nos produtos **105c-h** derivados das cetonas aromáticas foram assinalados com os sinais entre 23 e 27 ppm. Os hidrogênios associados a estes carbonos foram relacionados aos multipletos entre 1,6 e 1,9 ppm. Os deslocamentos químicos dos carbonos C(2), C(5), C(1') e da metila (CH₃) bem como os deslocamentos químicos dos hidrogênios ligados a estes carbonos, encontram-se descritos na Tabela IX.

Tabela IX: Deslocamentos Químicos de C¹³ e H¹ dos compostos **105c-h**

105	R	C(2)	H(2)	C(5)	H(5 α e β)	C(1')	H(1')	Me	
c*	Ph	61,9 60,2	4,09	47,3	2,73 e 3,27	42,6	4,09	15,4 8,6	1,14 1,00
e*	pOHPh	61,9 61,6	4,06	46,7 47,2	2,78 e 3,25	42,8	4,06	15,6 10,5	1,12 1,01
f*	pOMePh	61,9 60,7	4,10	46,7 47,2	2,80 e 3,25	43,0	3,53	15,6	1,14 1,21
g*	pFPh	61,8	4,10	47,2	2,76 e 3,27	43,4	4,10	15,3	1,15
h	pClPh	61,4 58,3	4,10-4,30 4,20-4,35	46,6 47,6	2,75 e 3,22 3,28 e 3,51	42,1 42,7	4,10-4,30 4,20-4,35	14,9 9,4	1,18 1,07

* Experimentos realizados em CD₃CN como solvente.

Obs: Os deslocamentos químicos de C¹³ e de H¹ que estão em negrito, referem-se ao isômero minoritário.

Algumas tendências podem ser observadas na tabela IX. Por exemplo, os sinais referentes ao carbono metilênico C(5) e os carbonos metínicos C(2) e C(1') apresentaram valores muito próximos. O mesmo foi observado para o carbono metílico em C(1'), onde em todos os casos o deslocamento químico deste carbono foi associado ao sinal em torno de 15 ppm. Os valores encontrados para os hidrogênios H(2) e H(5) dos compostos derivados de cetonas aromáticas mostraram-se semelhantes.

No isômero majoritário dos compostos **105c**, **105e**, **105g** e **105h** os prótons metílicos (CH₃) tendem a ser deslocados para campo mais baixo, quando comparados com os valores atribuídos para o isômero minoritário (Tabela IX). A mesma tendência pode ser observada no espectro de RMN¹³C do isômero majoritário, onde o sinal referente ao carbono metílico também encontra-se mais desprotegido. Vale ressaltar neste ponto, que no processo de purificação do composto **105g** proveniente da p-fluor propiofenona, uma das frações continha uma mistura dos diastereoisômeros e o espectro de RMN¹H realizado em CDCl₃ desta fração, quando comparado com o composto **105h** proveniente da p-cloro propiofenona apresentou a mesma tendência (os prótons metílicos do isômero majoritário encontram-se em campo baixo δ 1,20 ppm e no isômero minoritário em campo mais alto δ 1,10 ppm). Esta tendência pode ser um indicativo de que para os compostos **105c**, **105e**, **105g** e **105h**, o isômero majoritário adota a mesma estereoquímica relativa.

Se fizermos uma comparação entre os deslocamentos químicos dos hidrogênios metílicos bem como do carbono metílico em C(1') do isômero majoritário nos compostos derivados de cetonas aromáticas (tabela IX) com o deslocamento químico destes mesmos prótons e carbono no isômero majoritário dos compostos derivados dos tioésteres **84** e **96** e do ester **95** (tabela VI) podemos observar que para os compostos derivados de cetonas aromáticas os sinais referentes aos hidrogênios metílicos e ao carbono metílico em C(1) estão deslocados para campo mais baixo. Entretanto nos compostos derivados dos tioésteres e do ester os hidrogênios metílicos bem como o carbono metílico (aproximadamente 10 ppm) referentes ao isômero majoritário encontram-se deslocados para campo alto. Estas observações podem indicar que para os produtos derivados dos tioésteres e do ester terc-bútilico a estereoquímica do isômero majoritário seja oposta a estereoquímica dos isômeros majoritários provenientes das cetonas aromáticas.

Com referência a proporção diastereoisomérica obtida na adição de nucleófilos derivados de cetonas aromáticas ao íon aciliminio derivado da pirrolidina, pode-se dizer que uma boa diastereosseletividade foi encontrada (tabela VIII).

É interessante observar na tabela VIII (entrada 4), que para o caso do nucleófilo derivado da p-hidroxi propiofenona **104d**, a reação de acoplamento com o íon aciliminio derivado da pirrolidina, forneceu o produto de acoplamento em excelente excesso diastereoisomérico 30:1. Entretanto no processo de desproteção do grupo silila na presença de fluoreto de tetrabutyl amônio (Bu₄NF) em razão de provável equilíbrio pelo ânion fluoreto obteve-se ao final uma mistura diastereoisomérica numa proporção de 7:1. Esta equilíbrio pode indicar que estas reações envolvendo o íon aciliminio derivado da pirrolidina apresentem um componente termodinâmico, pois o mesmo efeito de equilíbrio foi observado no experimento realizado com o produto **85** derivado do tiopropionato de terc-butila (pág. 32).

Nos compostos derivados da piperidina **106a-h** a presença do grupo BOC na molécula resulta na presença de rotâmeros resultantes da barreira de rotação em torno da ligação N-CO₂^tBu e, conseqüentemente em espectros de RMN não resolvidos e com sinais dobrados.

O espectro de RMN¹³C do composto **106a** apresentou cinco sinais referentes a carbonos metilênicos, dois sinais referentes a carbonos metínicos e três sinais referentes a carbonos metílicos. O carbono metílico em C(1') foi associado ao sinal em 14,6 e 14,2 ppm e os carbonos metínicos C(2) e C(1') foram relacionados aos sinais em 52,2 e 45,2 ppm, respectivamente. No espectro de RMN¹H os multipletos entre 1,58 e 2,54 ppm foram associados aos hidrogênios metilênicos em C(3), C(4), C(5) e C(3'). O multipletto em 1,0 ppm referente a 6 hidrogênios foram relacionados aos hidrogênios metílicos ligados em C(1') e em C(4'). O hidrogênio metínico em C(2) foi associado ao sinal largo entre 4,3 e 4,8 ppm e o sinal largo entre 3,8-4,2 ppm foi relacionado ao hidrogênio em C(1'). Quanto a proporção diastereoisomérica, pode-se dizer a adição do sililenoletér **104a** derivado da 3-pentanona ao íon aciliminio derivado da piperidina não é seletiva (tabela VIII - entrada 1).

O composto **106b** apresentou em seu espectro de RMN¹³C 6 sinais entre 19,0 e 40,0 ppm que foram associados a carbonos metilênicos do anel piperidínico e do anel da cetona. Os carbonos metilênicos α ao nitrogênio e α a carbonila foram relacionados aos sinais em 44,0 e 39,6 ppm, respectivamente. Os sinais em 49,1 e 49,0 ppm foram associados aos carbonos metínicos C(2) e C(1'). No espectro de RMN¹H deste composto os multipletos em 1,57 ppm e 1,83 ppm foram associados a 11 hidrogênios metilênicos pertencentes aos anéis piperidínico e da ciclohexanona. O sinal em 3,90 e 4,10 ppm foi relacionado ao hidrogênio em C(1') e o sinal largo entre 4,50-4,85 ppm foi associado ao hidrogênio em C(2).

Nos compostos **106c-h** derivados de cetonas aromáticas, os carbonos metilênicos C(3), C(4) e C(5) foram associados aos sinais em 25, 19 e 27 ppm (respectivamente). No espectro de RMN¹H destes compostos, os multipletos localizados entre 1,30 e 2,00 ppm foram relacionados aos prótons ligados a C(3), C(4) e C(5).

Na tabela X, estão apresentados os deslocamentos químicos atribuídos aos carbonos C(2), C(6), C(1') e metílico dos produtos **106c-h** bem como os valores encontrados para os prótons associados a estes carbonos.

Nos produtos **106c**, **106e** e **106f** os deslocamentos químicos atribuídos para os carbonos C(2), C(6), C(1') e metílico em C(1') mostraram-se similares. A mesma semelhança foi observada para os prótons relacionados a estes carbonos (Tabela X).

Tabela X: Deslocamento químico de ¹³C e de ¹H dos compostos 106c-h

106	R	C(2)	H(2)	C(6)	H(6 α e β)	C(1')	H(1')	Me
c	Ph	53,0	4,65-4,90	39,2	2,70 e 3,9-4,2	38,7	3,90-4,20	15,4 1,13 1,17
e	pOHPh	53,3	4,65-4,80	38,9	2,70 e 4,0-4,2	38,6	4,09-4,20	15,5 1,13
f	pOMePh	53,1	4,65-4,85	39,1	2,80 e 4,02	38,7	4,20	15,5 1,12
g	pFPh	52,8	4,60-4,80	38,6	2,70 e 4,0-4,2	39,1	4,00-4,20	15,2 1,13 1,16
h	pClPh	52,8	4,70	38,6	2,70 e 3,90	39,1	4,20	15,3 1,12 1,17

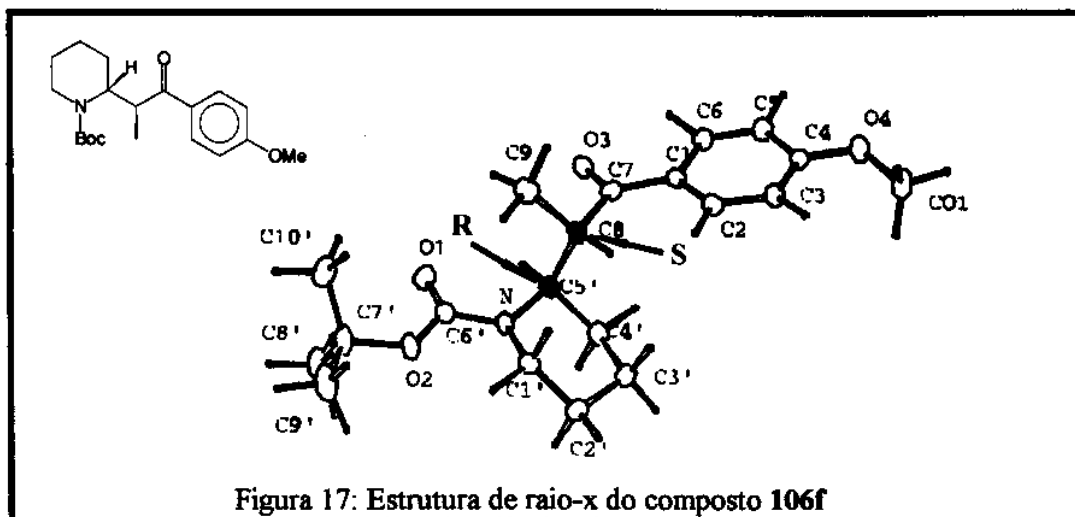
Obs: Os valores de ¹H e ¹³C escritos em negrito, referem-se aos valores atribuídos ao isômero minoritário.

Pode-se observar também na tabela X, a semelhança entre os valores atribuídos aos hidrogênios e aos carbonos dos produtos **106g** e **106h** provenientes da p-fluor propiofenona e da p-cloro propiofenona. A similaridade entre os valores atribuídos aos carbonos e prótons destes compostos, é um indicativo de que nestes casos o isômero majoritário apresenta a mesma estereoquímica relativa.

É interessante notar também na tabela X que os hidrogênios metílicos dos isômeros majoritários destes compostos estão deslocados para campo alto, quando comparados ao isômero minoritário. Esta mesma tendência é observada para o composto **86** derivado do tiopropionato de terc-butila. Estas tendências podem ser um indicativo de que nestes casos o isômero majoritário tenha a mesma estereoquímica relativa *syn*.

Em todos os casos foi observada uma excelente diastereosseletividade (Tabela VIII) e a obtenção do produto **106f** na forma de monocristal permitiu uma análise cristalográfica de raio-x⁶⁸ (figura 10), onde pode-se observar a mesma estereoquímica relativa (R,S) determinada para o composto **86syn**. A estereoquímica relativa observada para este composto vem reforçar o estado de transição A (Esquema 32) sugerido para estas reações de acoplamento.

É interessante notar na figura 10, que a cadeia lateral do anel piperidínico encontra-se na posição pseudo-axial, como foi sugerido na figura 4 (pág. 22) para os compostos piperidínicos substituídos na posição 2, para aliviar a tensão alílica A^{1,3} com o grupo carbamato. Vale ressaltar ainda, na figura 10, que a disposição dos átomos do anel piperidínico e da cadeia lateral é similar ao modelo de aproximação sugerido para estas reações na qual o carbono nucleofílico aproxima-se do íon acilímínio colocando seu menor grupo (no caso o hidrogênio) sobre o anel piperidínico (Esquema 32).



A excelente diastereosseletividade observada para os produtos derivados de cetonas aromáticas (Tabela VIII) deve-se provavelmente, a conformação planar adotada pelos sililenoléteres que minimiza as interações estéricas entre nucleófilo e eletrófilo.

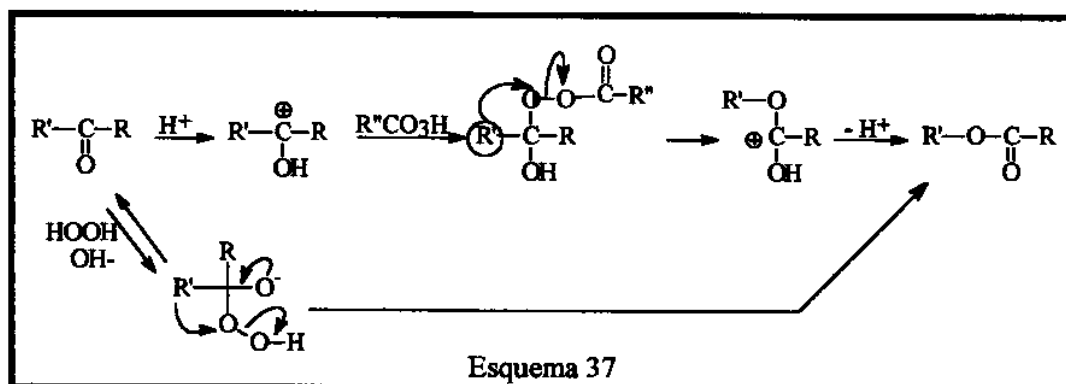
2.2.5.3 - Tentativas de oxidação dos produtos **106 c, e, f e g** derivados de cetonas aromáticas aos derivados de ácido carboxílico correspondentes

A excelente diastereosseletividade observada na reação de adição dos nucleófilos derivados de cetonas aromáticas ao íon acilímínio **80** proveniente da piperidina, incentivou-nos a investigar reações que permitam funcionalizar a cadeia lateral dos produtos obtidos.

⁶⁸ Análise realizada pela professora Ivone P. Mascarenhas, IFQSC-USP, São Carlos - S.P.

Algumas metodologias para o rearranjo de Baeyer-Villiger (B.V.) foram examinadas. O rearranjo de B.V. consiste na preparação de esteres ou lactonas a partir da inserção de oxigênio em uma cetona, pelo tratamento da mesma com um perácido. No esquema 37, está representado o mecanismo deste rearranjo⁶⁹.

Esta reação pode ser catalisada por ácido ou por base. Em ambos os casos, a migração do grupo R' para o oxigênio eletrofílico ocorre com concomitante perda do grupo acila ou hidroxila. Como o grupo hidroxila é um grupo abandonador mais fraco que o grupo acila, a reação catalisada por base é menos eficiente que a reação catalisada por ácido.



A relativa facilidade de migração de R' está associada à habilidade deste grupo migrador em aceitar a carga parcial positiva formada no estado de transição da reação de B.V. Na tabela XI, estão descritos algumas metodologias empregadas.

Tabela XI: Tentativas de oxidação dos produtos 106c, 106e, 106f e 106g

	Substrato	Condições de reação
1	106c	AmCPB/NaHCO ₃ , CHCl ₃ (9 dias)
2	106g	AmCPB/NaHCO ₃ , CHCl ₃ (9 dias)
3	106f	AmCPB/NaHCO ₃ , CHCl ₃ (9 dias)
4	106c	AmCPB, CH ₂ Cl ₂ , refluxo (5 dias)
5	106c	H ₂ O ₂ , MeOH, NaOH (Temperatura: 0°C-5°C / 5 dias)
6	106f	CH ₃ CO ₃ H/HCl (4 dias)
7	106c	Fe ₂ O _{3(cat.)} /O ₂ , PhCHO (17 horas)
8	106f	Fe ₂ O _{3(cat.)} /O ₂ , PhCHO (17 horas)
9	106e	H ₂ O ₂ 30%, NaOHaq. (8 dias)

O produto 106c quando colocado na presença de ácido meta-cloroperbenzóico (AmCPB), não forneceu o éster desejado, sendo recuperado no final da reação o material de partida (entrada 1, tabela XI). A presença de grupos doadores ou retiradores de elétrons no anel aromático, também não produziu o éster desejado (entradas 2 e 3). Nem mesmo a elevação da temperatura (entrada 4) favoreceu a inserção de oxigênio no substrato⁷⁰.

⁶⁹ March, J. em "Advanced Organic Chemistry", 1985, 990, 3ª ed., John Wiley & Sons, Inc.

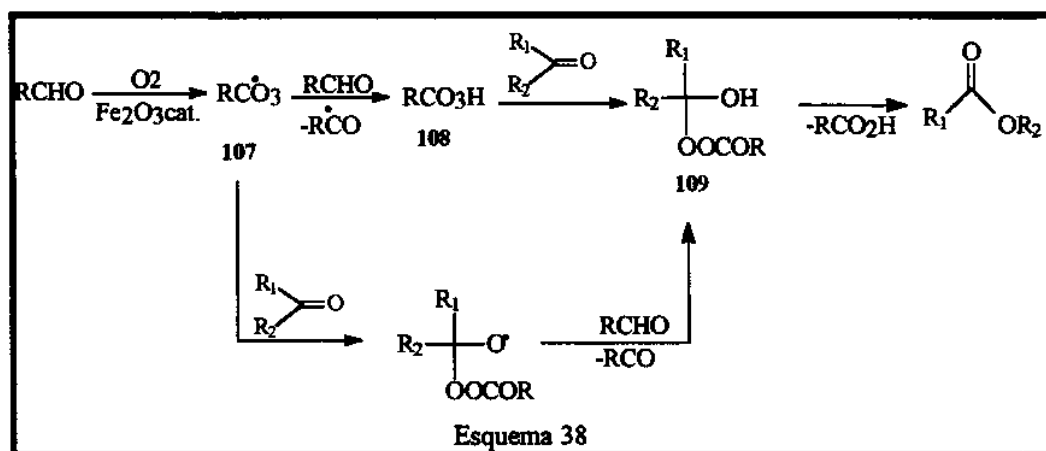
⁷⁰ Lantos, I.; Flisak, J.R.; Gombatz, K.J.; Holmes, M.M.; Jarmas, A.A.; Mendelson, W.L.; Novack, V. J.; Remich, J.J.; Snyder, L.; *J. Org. Chem.*, 1993, 58, 6247

O emprego de peróxido de hidrogênio (H₂O₂) ou de ácido peracético (CH₃CO₃H) como oxidante⁷¹, também não alterou o resultado destas oxidações (entradas 5 e 6).

Murahashi e col.⁷² reportaram que cetonas assimétricas podem ser eficientemente oxidadas com oxigênio molecular, na presença de um aldeído e empregando quantidades catalíticas de Fe₂O₃. A oxidação é explicada através do mecanismo proposto no Esquema 38.

O Fe₂O₃ cataliza a reação do aldeído com o oxigênio molecular produzindo o radical acilperóxi 107, o qual é o intermediário chave da auto oxidação do aldeído. O radical 107 abstrai hidrogênio do aldeído formando o perácido 108 que reage com a cetona para produzir o intermediário 109. Alternativamente, o radical 107 reage com a cetona e subsequentemente com o aldeído para fornecer o intermediário 109. Este intermediário sofre um rearranjo levando a formação do ester e do ácido carboxílico (Esquema 38).

Os produtos 106c e 106f foram colocados nas condições de reação citadas acima (entradas 7 e 8, tabela XI) e após 17 horas de reação, estes compostos foram recuperados sem qualquer traço do ester desejado.



O composto 106e foi submetido às condições de oxidação de Dakin⁷³ (entrada 9). Embora esta reação tenha se mostrado muito eficiente para a oxidação da para hidroxacetofenona, nenhuma alteração foi observada na estrutura do composto 106e.

O insucesso obtido nestas reações de B.V. pode estar associado ao menor caráter eletrofílico da carbonila das cetonas examinadas, devido a presença do anel aromático. Vale ressaltar também a incerteza quanto a regioquímica desta reação, uma vez que poderia ocorrer a migração do grupo aril ou do carbono secundário.

De acordo com Sharpless e col.⁷⁴, cetonas aromáticas são lentamente degradadas a ácidos carboxílicos quando colocados na presença de acetonitrila, tetracloreto de carbono/água juntamente com quantidades catalíticas de tetróxido de rutênio (RuO₄). O insucesso obtido nas reações de B.V., levou-nos a investigar a metodologia desenvolvida por Sharpless. Desta maneira, o composto 106c foi colocado nas mesmas condições de

⁷¹ Krow, G.R.; *Organic Reactions*, 1993, 43, 251

⁷² Murahashi, S.; Oda, Y.; Naota, T.; *Tetrahedron Lett.*, 1992, 33, 7557

⁷³ Hocking, M.B.; *Can. J. Chem.*, 1973, 51, 2385

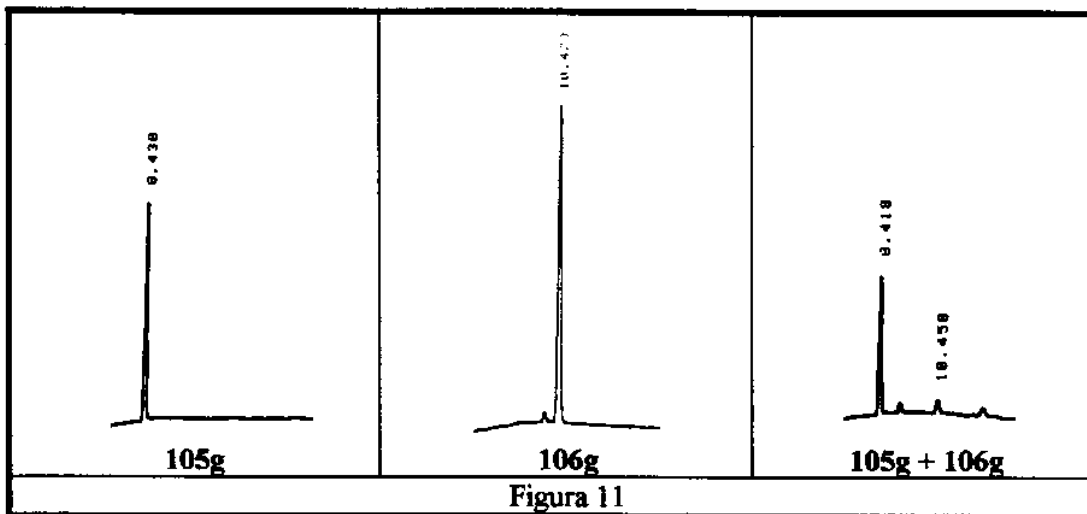
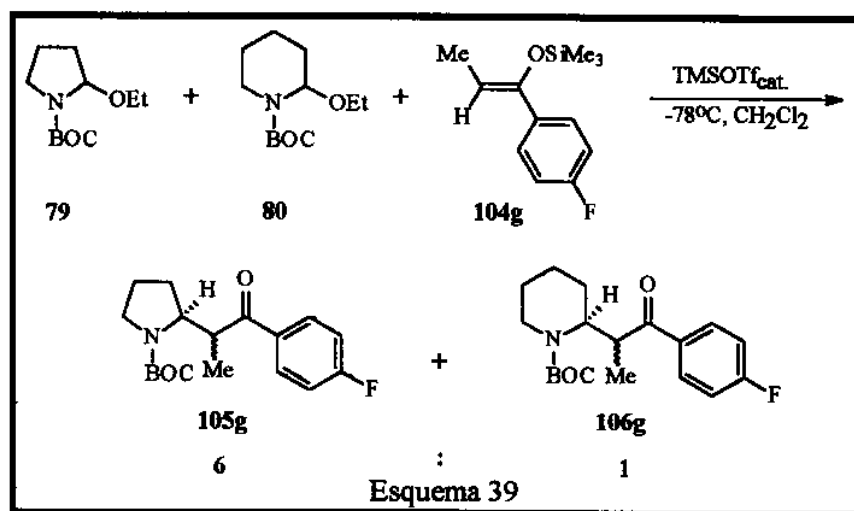
⁷⁴ Sharpless, K.B.; Carlsen, P.H.J.; Katsuki, T.; Martin, V.S.; *J. Org. Chem.*, 1981, 46, 3936

a. reação descritas por Sharpless e após 18 horas de reação, ela foi interrompida e após um
 b. tratamento adequado, não foi detectado a formação do produto desejado.

7. Como ultimo teste, o produto **106c** foi inicialmente convertido ao álcool (na
 c. presença de NaBH_4) e posteriormente submetido às condições de reação reportadas por
 d. Sharpless. Infelizmente também neste caso não foi detectado a formação do ácido
 e. carboxílico.

2.2.5.4 - Alquilação competitiva entre os íons acilimínios derivados da pirrolidina e da piperidina

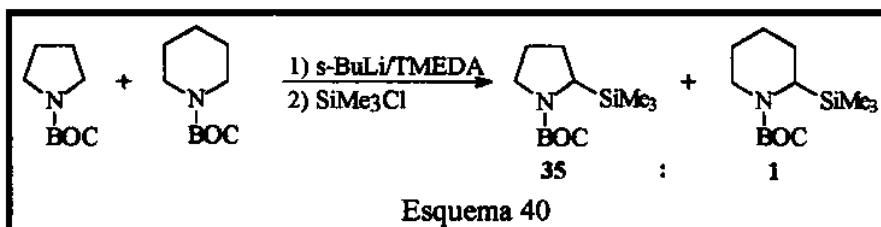
Avaliou-se neste trabalho, a reatividade dos íons N-acilimínios **79** e **80** derivados da pirrolidina e da piperidina, respectivamente. A alquilação competitiva entre eles, foi realizada pelo tratamento de 1,0 mmol de **79** e 1,0 mmol de **80**, com 1,0 mmol do sililenoeter **104g**, derivado da p-fluor propiofenona, na presença de TMSOTf catalítico (Esquema 39).



Temperatura: isotérmica a 150°C por 1 min., depois programada a 220°C em 10°C/min.

A razão dos produtos **105g** e **106g** foi determinado por cromatografia gasosa (figura 11) e este resultado sugere que o íon acilimínio derivado da pirrolidina deve ser formado mais rapidamente que o íon acilimínio derivado da piperidina e também deve ser o mais reativo.

Resultado análogo foi obtido por Beak⁵⁰ e col. em seu estudo de α -litação em BOC-pirrolidinas e Boc-piperidinas. A litação competitiva entre a pirrolidina e piperidina, demonstrou a maior reatividade do anel pirrolidínico devido a formação majoritária da pirrolidina α -substituída (Esquema 40).



Esta diferença de seletividade deve estar associada ao tamanho do anel; o caráter planar adotado pelo anel de 5 membros favorece o ataque do nucleófilo por qualquer uma das suas faces *re* ou *si* (Esquema 39) que resulta em maior reatividade observada para o anel de 5 membros em comparação ao íon acilimínio de 6 membros.

Embora até este ponto do trabalho, a estereoquímica relativa dos isômeros majoritários derivados da pirrolidina não tenha sido determinada, sugerimos que o modelo de aproximação desta reação seja o mesmo proposto no Esquema 32 para as reações envolvendo o íon acilimínio derivado da piperidina.

2.2.6 - Adição estereosseletiva do nucleófilo de carbono derivado da propionil oxazolidinona aos α -etoxicarbamatos **79** e **80**.

Como mencionado no início deste capítulo, a adição estereosseletiva de nucleófilos a íons acilimínios cíclicos vem sendo amplamente investigada, principalmente no que se refere ao controle do centro α ao nitrogênio.

Entretanto, existem poucas informações a respeito de reações de adição diastereosseletiva de nucleófilos pró-quirais a íons acilimínios cíclicos que resulte na formação de produtos com centros estereogênicos α e β ao nitrogênio. A versão assimétrica destas reações foi empregada na síntese dos compostos **66**, **67** e **71**. Nestas sínteses a seletividade foi controlada pela utilização de nucleófilo quiral (Esquema 23) ou pelo emprego de ambos nucleófilo e íon acilimínio quirais (Esquemas 24 e 25).

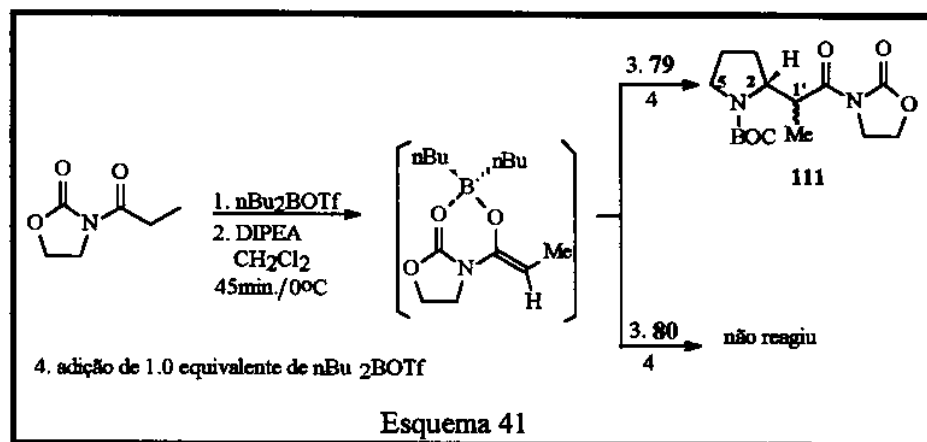
Como este trabalho visa a preparação de derivados de β -amino ácidos enantiomericamente puros, optou-se por empregar como indutor de quiralidade destas reações bimoleculares, um nucleófilo quiral derivado da oxazolidinona.

A escolha da oxazolidinona quiral deve-se ao fato de que em reações de aldol assimétrica, a introdução do enolato de boro quiral a partir da oxazolidinona quiral mostrou-se um método elegante que permite não somente alta diastereosseletividade mas também alta enantiosseletividade, permitindo assim a preparação de um único

estereoisômero⁷⁵. Uma outra vantagem no emprego das oxazolidinonas está na reciclagem do auxiliar quiral que pode ser facilmente recuperado no final da reação⁷⁶.

Inicialmente foram realizados alguns testes com a N-propionil oxazolidinona aquiral 110, que pode ser facilmente obtida a partir da reação de litiação da oxazolidinona seguida pela reação com cloreto de propionila⁷⁵.

A reação de condensação com os α -etoxicarbamatos 79 (derivado da pirrolidina) e 80 (derivado da piperidina), teve como primeiro passo a adição de $n\text{Bu}_2\text{BOTf}$ a propionil oxazolidinona 110 formando um complexo pela coordenação do boro aos dois átomos de oxigênio da oxazolidinona 110. A desprotonação deste complexo com DIPEA produz exclusivamente o enolato de boro Z (o enolato E não é formado devido a presença do anel da oxazolidinona). Após 45 minutos é adicionado o α -etoxicarbamato 79 ou 80, na presença de 1,0 equivalente de $n\text{Bu}_2\text{BOTf}$ necessários para promover a formação do íon acilimínio (Esquema 41).



A reação de acoplamento entre o enolato de boro da propionil oxazolidinona 110 e o α -etoxicarbamato 79 forneceu o produto 111 em 50% de rendimento que teve sua estrutura confirmada mediante análise de seus espectros de I.V. e RMN^1H e RMN^{13}C .

O espectro de I.V. do composto 111 apresentou, dentre outras, duas absorções em 1687 e 1776 cm^{-1} que foram associadas as carbonilas do carbamato e da imida.

O espectro de RMN^{13}C apresentou 4 sinais associados a carbonos não ligados a hidrogênio (Co), 2 sinais associados a carbonos metínicos (CH), 5 sinais referentes a carbonos metilênicos (CH_2) e 2 sinais associados a carbonos metílicos (CH_3). O carbono metílico em $\text{C}(1')$ foi relacionado ao sinal em $13,4\text{ ppm}$ e os sinais em $60,0$ e $39,9\text{ ppm}$ foram associados aos carbonos metínicos $\text{C}(2)$ e $\text{C}(1')$, respectivamente.

No espectro de RMN^1H , os multipletos em $1,8$ e $1,9\text{ ppm}$ foram associados aos prótons em $\text{C}(3)$ e $\text{C}(4)$. Os prótons em $\text{C}(5)$ foram relacionados aos multipletos em $3,29$ e $3,45\text{ ppm}$. Os multipletos entre $4,05$ e $4,15\text{ ppm}$ integrando para 4 hidrogênios, foram relacionados aos prótons em $\text{C}(2)$, $\text{C}(1')$ e aos prótons metilênicos α -ao oxigênio do anel da oxazolidinona. Os hidrogênios da metila ligada em $\text{C}(1')$ foram associados aos dubletos em $1,13\text{ ppm}$ ($J=6,67\text{ Hz}$) e $1,17\text{ ppm}$ ($J=6,94\text{ Hz}$).

A reação de acoplamento entre a propionil oxazolidinona 110 e o α -etoxicarbamato 79 forneceu o produto 111 em excelente excesso diastereoisomérico (proporção de $13:1$), que foi determinado pela integração dos dubletos em $1,13\text{ ppm}$ (correspondente

⁷⁵ Evans, D. A.; Bartoli, J.; Shih, T. L.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 2127

⁷⁶ Evans, D. A.; Ellman, J.A.; Dorow, R. L.; *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1123

ao isômero majoritário) e 1,17 ppm (correspondente ao isômero minoritário) associados aos hidrogênios da metila em C(1').

Surpreendentemente, a reação de acoplamento entre a propionil oxazolidinona 110 e o α -etoxicarbamato 80 não forneceu o produto de acoplamento, sendo recuperado ao final da reação, a propionil oxazolidinona de partida. Este resultado inesperado deve-se provavelmente a maior dificuldade na aproximação entre o enolato de boro B (Esquema 41) da propionil oxazolidinona (que é particularmente volumoso devido a coordenação do átomo de boro aos dois oxigênios das carbonilas da propionil oxazolidinona) e o íon acilimínio derivado da piperidina que adota preferencialmente uma conformação tipo meia cadeira. Entretanto, a maior planaridade do anel pirrolidínico deve aliviar as interações estéricas entre íon acilimínio e nucleófilo, levando consequentemente a formação do produto de acoplamento 111.

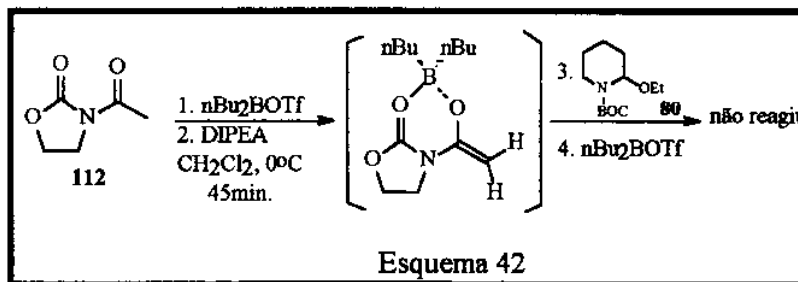
2.2.6.1 - Estudos visando o acoplamento entre o enolato de boro da propionil oxazolidinona e o íon acilimínio derivado da piperidina.

Com o intuito de minimizar as possíveis interações estéricas entre o enolato de boro da propionil oxazolidinona 110 e o íon acilimínio derivado de 80, alguns testes foram realizados.

De acordo com o estado de transição proposto para a reação entre os sililenoleteres derivados de cetonas aromáticas e o α -etoxicarbamato 80 (Esquema 32, pág. 33) o modelo que melhor acomoda as interações estéricas entre nucleófilo e íon acilimínio é aquele onde o menor grupo do carbono nucleofílico (no caso o hidrogênio) é colocado sobre o anel piperidínico (aproximação A).

Uma vez que a metila ligada ao carbono nucleofílico pode dificultar a aproximação do nucleófilo ao íon acilimínio, decidiu-se utilizar como precursor do enolato de boro, a acetil oxazolidinona 112.

A acetil oxazolidinona 112 foi preparada a partir da metodologia utilizada na obtenção da propionil oxazolidinona 110⁷⁵. A reação entre o enolato de boro da acetil oxazolidinona e o α -etoxicarbamato 80 seguiu o mesmo procedimento apresentado no esquema 41, onde o enolato de boro é gerado *in situ* a 0°C (Esquema 42).



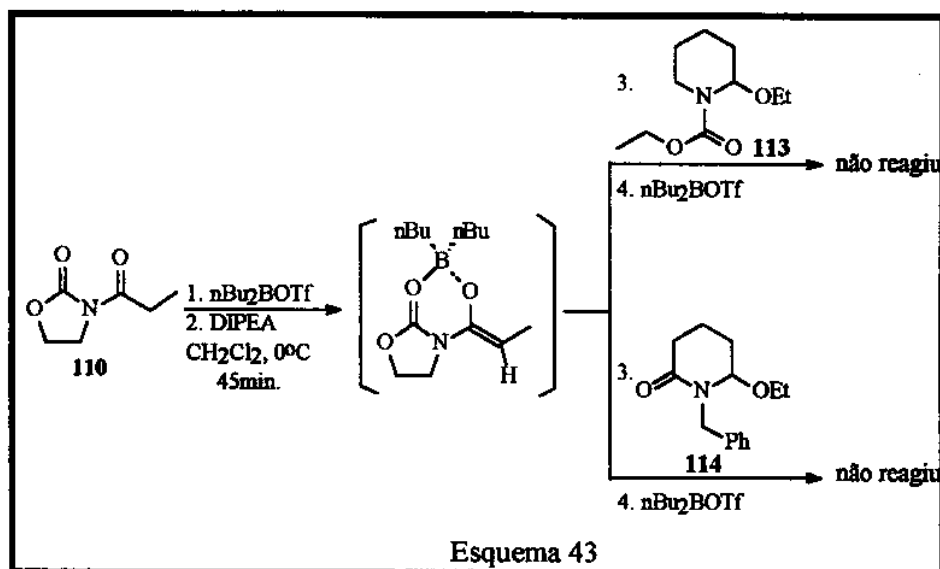
A adição posterior do α -etoxicarbamato não forneceu o produto de acoplamento e após várias tentativas, pode-se concluir que o curso desta reação não é influenciado pelo volume dos grupos no carbono nucleofílico.

Decidiu-se investigar também, se o volume do grupo protetor no átomo de nitrogênio pode exercer alguma dificuldade na formação do produto de acoplamento.

Desta forma, foram preparados os precursores do íon acilimínio derivado da piperidina 113 e 114. O etil carbamato 113 foi preparado em duas etapas a partir da

reação de proteção da δ -valerolactama 76 com cloroformiato de etila, seguida pela redução da carbonila na presença de NaBH_4 , conforme o procedimento empregado na preparação do α -etoxicarbamato 80 (Esquema 26). A etoxi lactama 114 foi facilmente obtido em duas etapas, com a reação inicial de proteção da glutarimida na presença de NaH e brometo de benzila⁷⁷ e como ultima etapa a redução da imida, conforme procedimento descrito por Speckamp e col.⁴⁵.

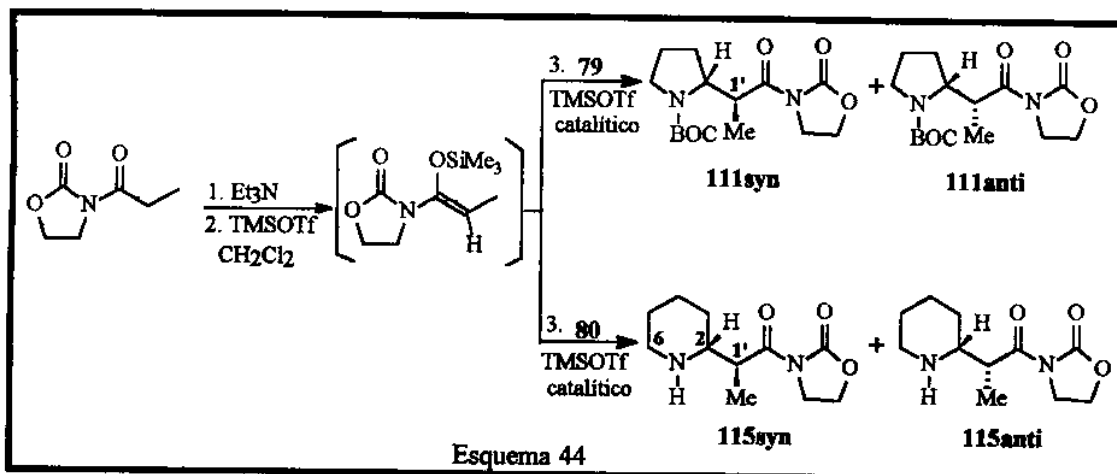
A reação de acoplamento entre o enolato de boro da propionil oxazolidinona 110 e o α -etoxicarbamato 113 (Esquema 43) resultou em todas as tentativas, na recuperação da oxazolidinona de partida 110. O mesmo resultado foi obtido na reação envolvendo a etoxi-lactama 114 (Esquema 43). Estes resultados sugerem que o volume do grupo ligado ao nitrogênio não deve interferir na formação do produto de acoplamento.



Com o objetivo de aliviar a tensão estérica do nucleófilo, optou-se por utilizar como nucleófilo o N,O-sililcetenacetel da propionil oxazolidinona na reação de acoplamento com o α -etoxicarbamato 80. O N,O-sililcetenacetel foi gerado "*in situ*"³⁸ na presença de Et_3N e TMSOTf, sendo adicionado após 45 min. o α -etoxicarbamato 80 juntamente com quantidade catalítica de TMSOTf necessários para a formação do íon acilimínio, conforme esta representado no Esquema 44. O mesmo procedimento foi utilizado na reação envolvendo o α -etoxicarbamato 79.

Os produtos destas reações foram obtidos na forma de misturas de diastereoisômeros cujas proporções foram determinadas por análise dos espectros de RMN^1H .

⁷⁷ Fukuyama, T.; Akasaka, K.; Karenewsky, D. J.; Wang, C.-L.; Schmid, G.; Kishi, Y.; *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 262



Na reação envolvendo o ion aciliminio derivado da pirrolidina foi observado baixa diastereosseletividade, sendo obtido o produto de acoplamento **111syn/anti** em 45% de rendimento e numa proporção de 2.2:1. No espectro de RMN¹H desta mistura diastereoisomérica, os hidrogênios metílicos ligados em C(1') correspondente ao isômero majoritário foi associado ao dubleto em 1,13 ppm ($J=6,60$ Hz) e para o isômero minoritário o dubleto em 1,18 ppm ($J=6,96$ Hz). Estes valores quando comparados com os observados para o composto **111** proveniente da reação envolvendo o enolato de boro da propionil oxazolidinona revelam que o isômero majoritário obtido nestas reações apresentam a mesma stereoquímica relativa. Esta observação pode ser confirmada pelo espectro de RMN¹³C, onde o sinal do carbono metílico ligado em C(1') no isômero majoritário apresenta o mesmo deslocamento químico 13,4 ppm.

A formação do produto **115** (derivado da piperidina) foi confirmada através da análise de seus espectros de I.V., RMN¹³C e RMN¹H.

No espectro de I.V. a banda de absorção em 3453 cm^{-1} característica de estiramento N-H foi um indicativo da perda do grupo protetor no nitrogênio. As absorções em 1705 e 1658 cm^{-1} foram associadas as carbonilas da imida.

No espectro de RMN¹³C alguns sinais apareceram duplicados devido a mistura dos diastereoisomeros. Os carbonos metilênicos C(3), C(4) e C(5) foram assinalados com os sinais em 31,6, 23,6 e 25,6 ppm, respectivamente. O carbono metilênico em C(6) foi relacionado ao sinal em 47,6 ppm e os carbonos metínicos C(2) e C(1') foram associados aos sinais em 57,7 e 38,7 ppm, respectivamente. O carbono metílico ligado em C(1') foi relacionados aos sinais em 10,9 ppm (isômero majoritário) e 13,6 ppm (isômero minoritário).

Os prótons metilênicos em C(3), C(4) e C(5) foram relacionados aos multipletos em 1,45, 1,64 e 1,91 ppm. Os multipletos em 2,79 ppm e 2,93 ppm foram associados aos prótons metilênicos em C(6). Os prótons metínicos em C(2) e C(1') foram assinalados com os multipletos em 3,37 e 3,72 ppm, respectivamente. Os dubletos em 1,19 ppm ($J=7,32$ Hz, isômero majoritário) e 1,28 ppm ($J=6,96$ Hz) foram associados aos hidrogênios da metila ligada em C(1').

O produto **115syn/anti** foi obtido em baixo rendimento (36%) e baixa proporção diastereoisomérica (2,3:1). A obtenção deste composto na forma da amina livre deve-se provavelmente a presença de ácido triflico proveniente do TMSOTf.

Com o objetivo de melhorar o rendimento destas reações envolvendo a geração "in situ" do N,O-sililcetenoacetal da propionil oxazolidinona, decidimos empregar o procedimento descrito por Fuentes e col.⁴⁰ que consiste na preparação e isolamento do

(N,O-silicetenoacetal (LDA, Me₃SiCl, THF, -78°C) e posterior reação com o α-etoxicarbamato. Depois de várias tentativas sem sucesso, este procedimento foi abandonado.

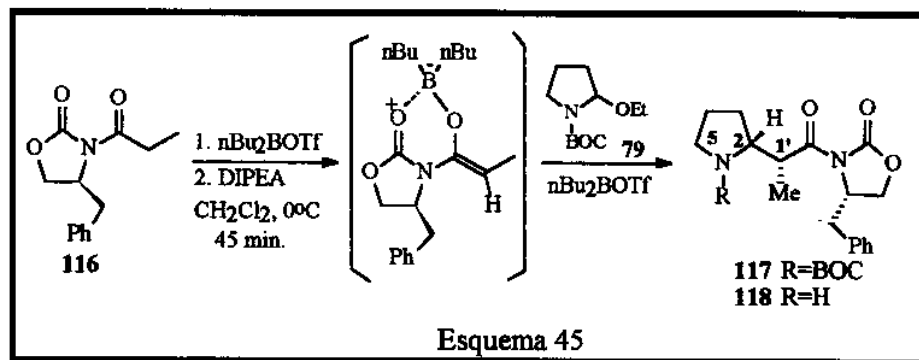
c. Deste estudo, a informação mais relevante é o fato de ter sido obtido o produto de acoplamento 115 *syn/anti* ainda que em baixa diastereosseletividade. Este resultado sugere que a reação envolvendo o íon aciliminio derivado da piperidina é mais sensível a fatores estéricos que o íon aciliminio derivado da pirrolidina, pois foi necessário lançar mão de um nucleófilo menos impedido estericamente (no caso, o N,O-silicetenoacetal) para a formação do produto de acoplamento.

2.2.6.2 - Adição do enolato de boro derivado da propionil oxazolidinona quiral 116 ao α-etoxicarbamato 79.

A excelente diastereosseletividade observada na obtenção do produto 111 via reação com o enolato de boro da propionil oxazolidinona 110, levou-nos a empregar neste estudo a propionil oxazolidinona quiral 116 como indutora de quiralidade, visando a preparação de um derivado de β-amino ácido quiral.

A propionil oxazolidinona quiral 116 foi obtida em rendimento quantitativo através da litiação da oxazolidinona com BuLi, seguida por tratamento com cloreto de propionila⁷⁵.

A reação de acoplamento seguiu o procedimento descrito no esquema 41, que consiste na formação inicial do enolato de boro quiral de 116 “in situ”, seguida pela adição do α-etoxicarbamato 79 juntamente com 1.0 equivalente de nBu₂BOTf (Esquema 45).



O composto 117 foi obtido em 55% de rendimento após purificação em coluna cromatográfica de sílica gel e a sua estrutura foi confirmada através da análise de seus espectros de I.V., RMN¹³C e análise do espectro de RMN¹H foi auxiliada pela técnica bidimensional COSY.

O espectro de I.V. apresentou dentre outras bandas, duas absorções em 1781 e 1693 cm⁻¹ referentes as carbonilas da imida e do carbamato.

A proporção dos isômeros em todas as reações realizadas até o momento foi determinada através das integrações relativas referentes aos prótons metílicos ligados em C(1') que apresentaram deslocamentos químicos distintos no espectro de RMN¹H para cada um dos isômeros formados.

A reação que envolveu a formação de 117 (Esquema 45) apresentou-se altamente diastereosseletiva, uma vez que no espectro de RMN¹H deste composto, a presença de

um único duplete em 1,13 ppm ($J=6,85$) referente aos prótons metílicos ligados em C(1') sugere a formação de um único diastereoisômero.

No espectro de RMN¹H, os prótons metilênicos em C(3) e C(4) foram relacionados aos multipletos em 1,80 e 1,92 ppm. Os prótons H(5) foram associados ao multipletto em 3,30 ppm e ao sinal largo entre 3,40-3,60 ppm. O multipletto em 4,25 ppm integrando para dois prótons, foram associados aos hidrogênios H(2) e H(1'). Os prótons benzílicos foram relacionados ao duplo duplete em 2,63 ppm ($J=10,2$ Hz e $J=13,4$ Hz) e ao sinal largo entre 3,40-3,60 ppm. O multipletto em 4,11 ppm foi atribuído aos hidrogênios metilênicos do anel da oxazolidinona e o próton metínico foi associado ao multipletto em 4,64 ppm.

No espectro de RMN¹³C os carbonos metilênicos C(3), C(4) e C(5) foram associados aos sinais em 28,3, 23,8 e 47,1 ppm, respectivamente. Os sinais em 59,1 e 40,6 ppm foram designados aos carbonos metínicos C(2) e C(1'), respectivamente. O carbono metílico ligado em C(1') foi relacionado ao sinal em 12,6 ppm.

Na reação apresentada no esquema 45, em algumas ocasiões foi observado a formação do produto desprotegido 118 (perda do grupo carbo-terc-butoxi) correspondente a 117. A obtenção de 118, deve-se provavelmente ao lote de Bu₂BOTf empregado na reação.

O espectro de I.V. do composto 118, apresentou uma banda em 3417 cm⁻¹ referente a estiramento N-H. As duas bandas intensas em 1708 e 1666 cm⁻¹ foram associadas as carbonilas da imida.

A ausência de três sinais referentes aos carbonos do grupo carbo-terc-butoxi, no espectro de RMN¹³C sugeriu a obtenção do produto de acoplamento com o nitrogênio do anel pirrolidínico desprotegido. No composto 118, os carbonos C(2), C(5) e C(1') foram relacionados aos sinais em 57,7, 46,0 e 42,1 ppm, respectivamente. O carbono metílico ligado em C(1') foi associado ao sinal em 11,7 ppm.

No espectro de próton, o sinal largo entre 2,65-2,75 ppm foi atribuído ao próton N-H. O duplete em 1,04 ppm ($J=6,8$ Hz) foi associado aos prótons metílicos. Os prótons metínicos em C(2) e C(1') foram relacionados aos sinais em 3,62 ppm e 4,4-4,8 ppm, respectivamente.

A obtenção de um monocristal do composto 117, possibilitou-nos determinar sua estereoquímica absoluta (2R,1'R) através da análise cristalográfica de raio-x⁷⁸ (Figura 12).

Uma comparação dos deslocamentos químicos de próton da metila, nos compostos 111 (proveniente do enolato de boro da propionil oxazolidinona -Esquema 41 e proveniente do N,O-sililcetenoacetal da propionil oxazolidinona -Esquema 44) com o valor encontrado para o composto 117, sugere que o isômero majoritário do composto 111 apresenta a estereoquímica relativa anti (2R,1'R).

⁷⁸ Análise realizada pela professora I. P. Mascarenhas, IFQSC-USP, São Carlos - S.P.

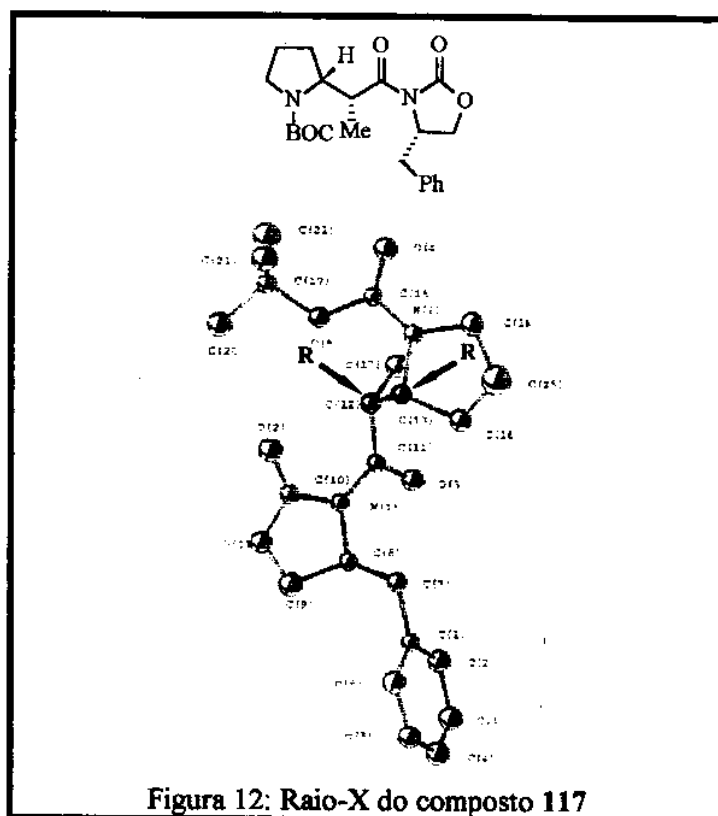
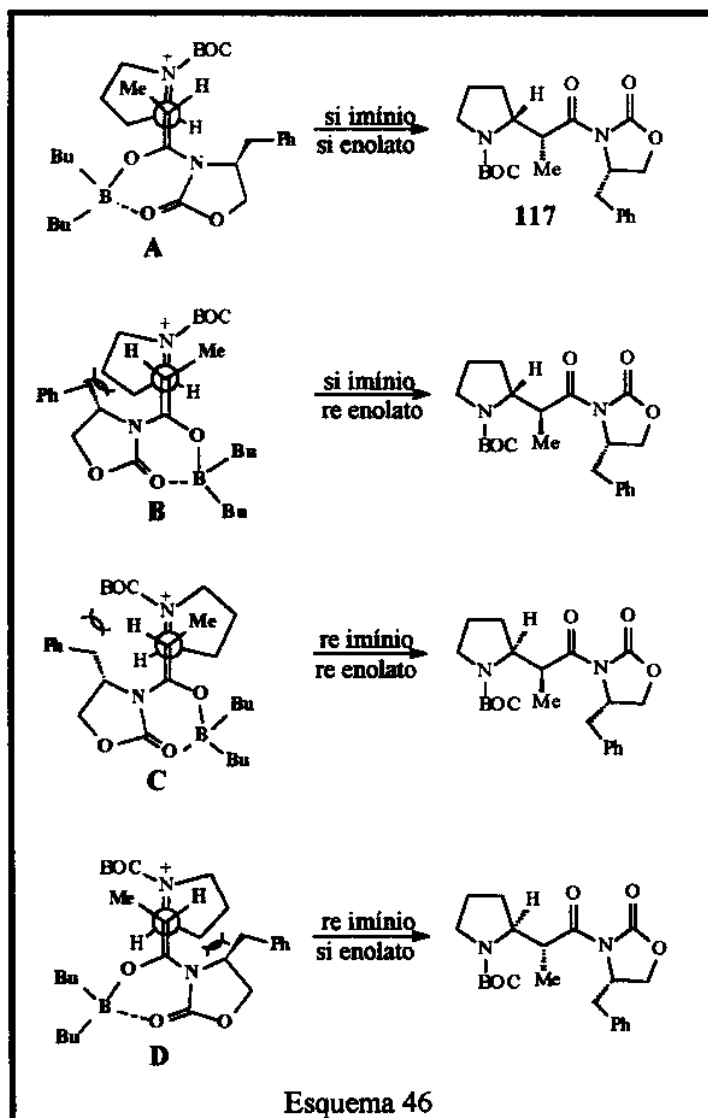


Figura 12: Raio-X do composto 117

De acordo com o modelo de estado de transição acíclico e estendido proposto para estas reações bimoleculares envolvendo os íons acilimínios derivados da piperidina e pirrolidina (Esquema 32), a formação exclusiva do estereoisômero 117 pode ser racionalizada através do modelo de aproximação aberto A - Esquema 46.

Os modelos B e D (Esquema 46) são estericamente desfavorecidos por apresentarem interação entre o carbono metilênico (CH_2) do anel pirrolidínico e o carbono metínico (CH) da oxazolidinona. O impedimento estérico entre o grupo BOC do imínio e o grupo benzil do enolato no modelo C também desfavorece a formação do produto de acoplamento. O modelo A é o que melhor acomoda as interações estéricas entre o enolato e o íon imínio levando à formação de 117. Estas considerações foram feitas assumindo que o íon imínio adota uma conformação planar, a qual permite que H ou Me do enolato aproximem-se sobre o anel sem nenhuma preferência facial.

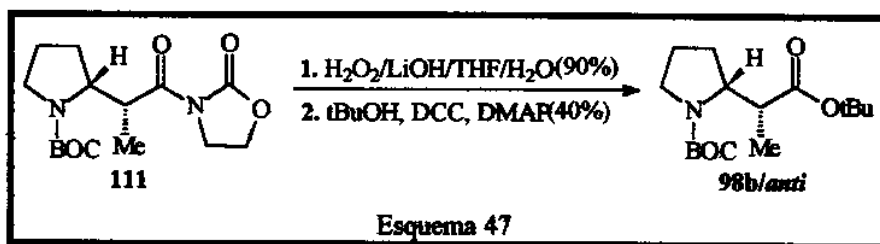
O modelo de estado de transição aberto e acíclico proposto para a formação de 117 é análogo ao sugerido nos Esquemas 19, 23, 24, 25 e 33 para a formação majoritária dos compostos 50 anti , 65, 70 β , 74 e 93a. Neste modelo a aproximação do nucleófilo se dá de tal forma a minimizar as possíveis interações estéricas entre os substituintes do enolato e do íon acilimínio, seja ele de 5 ou de 4 membros. Entretanto, a topologia de aproximação sugerida para as reações envolvendo enolatos de boro (face si do imínio com face si do enolato) é diferente daquela apresentada nos Esquemas 19, 23, 24, 25 e 33. Vale ressaltar também que a topologia de aproximação sugerida para a formação de 117 é diferente da sugerida para as reações envolvendo o íon acilimínio derivado da piperidina e os sililenoleters de cetonas aromáticas e sililcetenotioacetais (A-Esquema 32).



A estereoquímica absoluta ($2R,1'R$) determinada para o composto 117 é a mesma observada para os compostos quirais 65 e 70 β . Entretanto, no composto 74 (Esquema 25), foi observada uma relação *anti* entre os hidrogênios em C(2) e C(1'), enquanto que em 117 a relação entre estes prótons é *syn*.

Conforme discutido anteriormente, a determinação da configuração absoluta de 117, permitiu-nos atribuir ao composto 111 a estereoquímica relativa *anti* ($2RS,1'RS$). Esta informação, nos auxiliou na sugestão da estereoquímica relativa dos isômeros majoritários provenientes da adição de sililcetenotioacetais, sililcetenaoacetal e sililenoleteres de cetonas aromáticas ao íon acilimínio derivado da pirrolidina. Isto foi possível a partir da transformação de 111 no composto 98b (derivado do propionato de terc-butila) e no composto 105c (derivado da propiofenona) (estas reações foram realizadas pela aluna Maria Alice B.).

Desta forma, o composto 111 foi transformado no composto 98b/*anti* (derivado do propionato de terc-butila) a partir de sua hidrólise com peróxido de hidrogênio/hidróxido de lítio. Posterior esterificação do ácido resultante na presença de terc-butanol, forneceu o composto 98b/*anti* em 40% de rendimento (Esquema 47).



Um confronto do espectro de RMN¹³C e RMN¹H de **98b/anti** (Esquema 47) com o obtido para **98b syn/anti** (Esquema 34), permitiu-nos atribuir ao isômero majoritário da mistura *syn/anti*, a mesma stereoquímica relativa (2*RS*,1'*RS*) determinada para 111. Isto foi possível, uma vez que os prótons metílicos (0,97ppm) bem como o carbono metílico (9,7 ppm) do isômero majoritário da mistura, estão deslocados para campo mais alto, como observado para **98b/anti** (Figuras 13a e 13b).

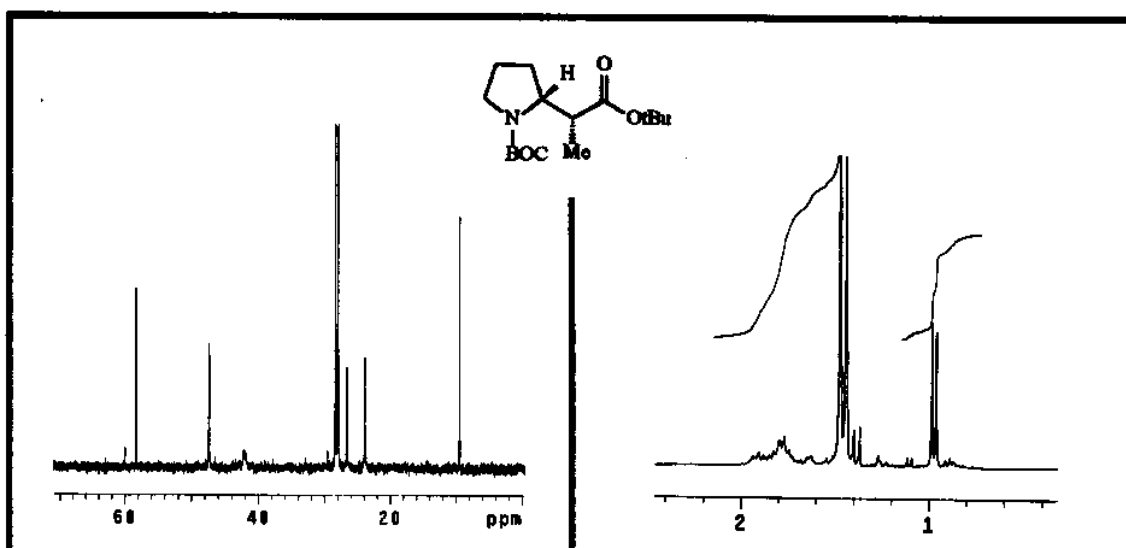


Figura 13a: Espectro parcial de RMN¹³C e ¹H do composto **98b/anti** (CDCl₃) (Esquema 47)

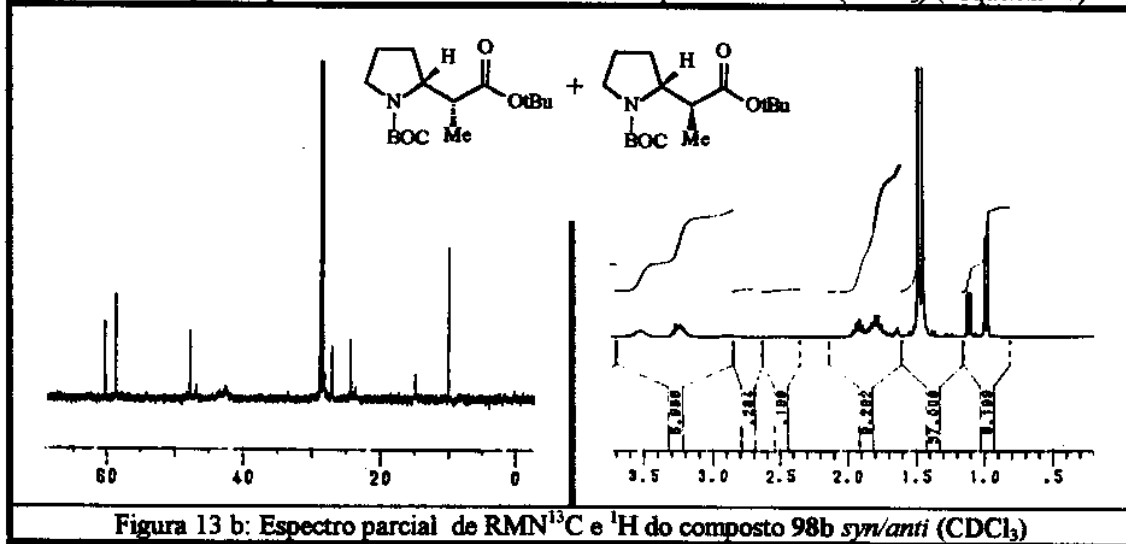


Figura 13 b: Espectro parcial de RMN¹³C e ¹H do composto **98b syn/anti** (CDCl₃)

De acordo com os dados de RMN¹³C e RMN¹H apresentados na Tabela VI (pág. 36) para os compostos **85**, **98c** e **98b** derivados de silicetenotioacetais e

sililcetenacetel, pode-se sugerir que os isômeros majoritários destes compostos apresentam a mesma estereoquímica relativa, ou seja, a estereoquímica relativa 2*RS*, 1'*RS*, determinada acima para o composto 98c (Figuras 13a e b).

A determinação da configuração relativa dos isômeros majoritários de 105c-h derivados de cetonas aromáticas (Tabela VIII), foi possível mediante a transformação de 111 em 105c (derivado da propiofenona). No Esquema 48 estão apresentadas as reações empregadas nesta transformação. Inicialmente, o composto 111 foi submetido às condições de hidrólise (H₂O₂/LiOH), seguida da transformação do ácido na amida de Weinreb correspondente. A amida foi convertida na cetona 105c/*anti* após tratamento com fenil lítio.

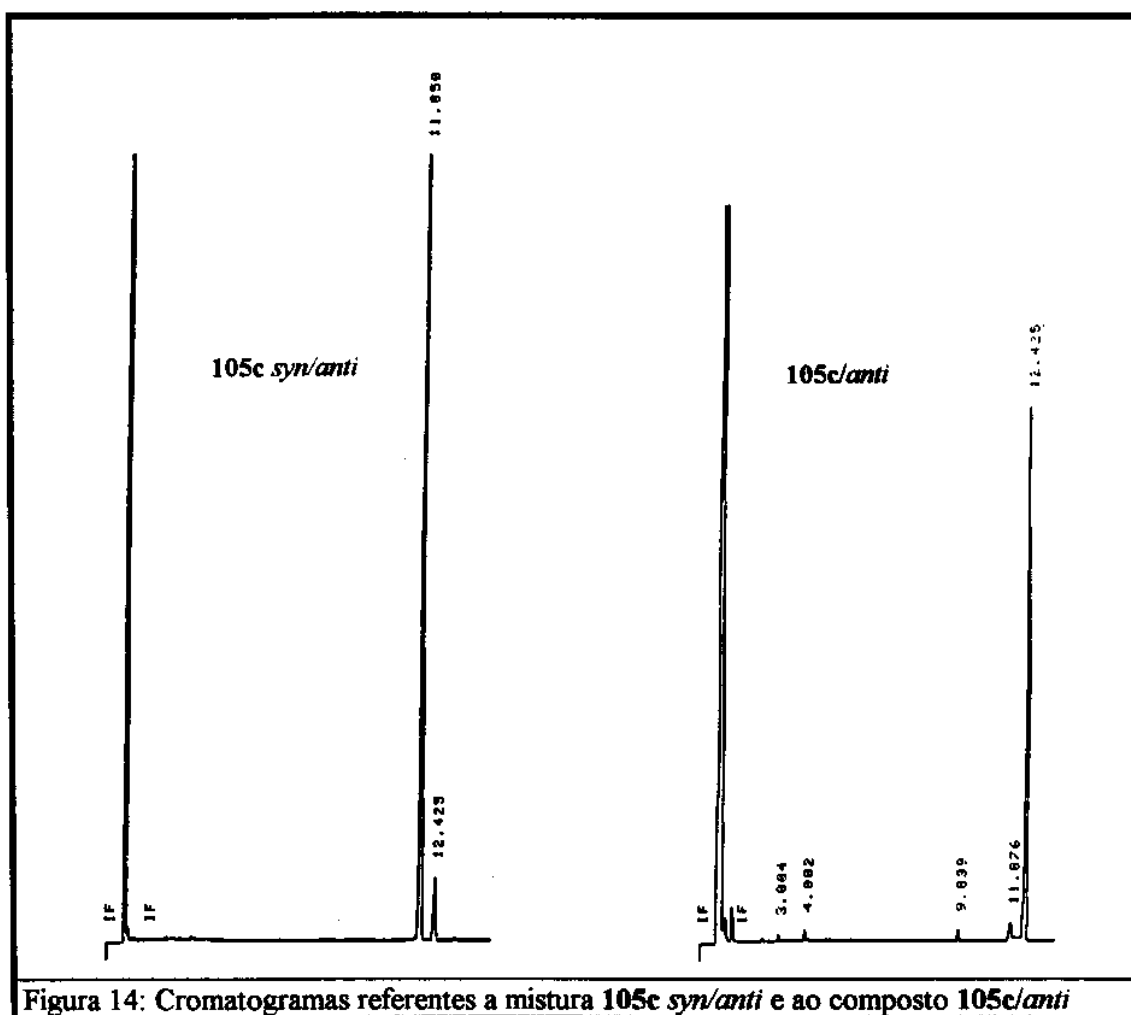
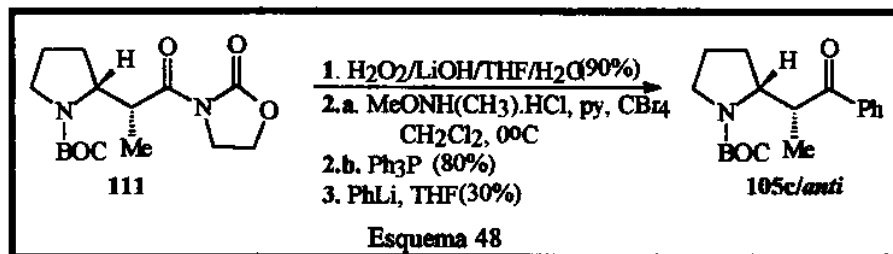


Figura 14: Cromatogramas referentes a mistura 105c *syn/anti* e ao composto 105c/*anti*

A estereoquímica relativa do isômero majoritário de **105c** *syn/anti* foi determinada por cromatografia gasosa. No cromatograma correspondente à mistura diastereoisomérica, o isômero majoritário apresentou tempo de retenção de 11.83 enquanto que o sinal correspondente ao isômero minoritário foi 12.425 (Figura 14). O cromatograma do composto **105c** (derivado de **111**) apresentou um sinal com tempo de retenção 12.425, igual ao observado para o isômero minoritário da mistura **105c** *syn/anti* (Figura 14).

Esta informação sugere que os isômeros majoritários de **105c-h** (derivados de cetonas aromáticas) apresentam a estereoquímica relativa *syn* **2RS,1'SR** contrária aquela proposta para os isômeros majoritários de **85**, **98c** (derivados de tioésteres) e **98b** (derivado do propionato de terc-butila), confirmando portanto, a sugestão apresentada na pág. 41 após comparação dos deslocamentos químicos de próton e carbono-13 da metila em C(1') destes compostos.

2.3 - Conclusão

Pode-se concluir deste estudo que a adição de nucleófilos de carbono pró-quirais ao íon aciliminio derivado do α -etoxicarbamato **80**, é mais seletiva quando comparada ao íon aciliminio derivado da pirrolidina, provavelmente em razão da conformação do tipo meia cadeira adotada pelo anel piperidínico que deve discriminar melhor suas faces enantiotópicas frente ao ataque de nucleófilos.

A adição de sililcetenotioacetais ao íon aciliminio derivado da piperidina mostrou-se seletiva, sendo observado para o produto proveniente do tiopropionato de terc-butila **86** uma proporção de 5:1 enquanto para o derivado do tiopropionato de fenila **99c** foi obtido um único diastereoisômero. A estereoquímica relativa dos compostos **86/syn** (**2SR,1'RS** - isômero majoritário) e **86/anti** foi determinada através de conversão às uretanas **89** e **90** (Esquema 31) e de estudos de NOE diferencial. Um modelo de estado de transição aberto e acíclico (Esquema 32) foi sugerido para explicar a formação dos isômeros majoritários. O emprego de nucleófilos derivados de cetonas aromáticas mostrou-se altamente diastereoseletivo (Tabela VIII), sendo observado uma diastereosseletividade de 12:1 $\rightarrow$ 99:1. A obtenção de um monocristal do composto **106f** (Figura 10) permitiu-nos determinar sua estereoquímica relativa (**2RS,1'SR**) e desta maneira reforçar a proposta do estado de transição sugerido para a formação de **86syn**. Pode-se dizer, portanto, que na série da piperidina, os isômeros majoritários derivados das cetonas aromáticas e dos tioésteres apresentam a mesma estereoquímica relativa **RS,SR**. Pode-se concluir também que enolatos de boro de oxazolidinonas (Esquema 41 e 42) não se adicionam ao íon aciliminio derivado da piperidina devido ao grande impedimento estérico entre nucleófilo (que é muito volumoso) e íon aciliminio (que adota uma conformação tipo meia cadeira).

Nas reações envolvendo o α -etoxicarbamato **79** e os nucleófilos derivados de tioésteres e ester obteve-se em geral, misturas dos isômeros (proporção de 2-3:1 - Tabela V). Pode-se sugerir, baseada nos deslocamentos químicos de RMN^{1H} e RMN^{13C} da metila ligada em C(1'), que os isômeros majoritários dos compostos **85** e **98b-c** (Tabela VI), apresentam a mesma estereoquímica relativa. Através de correlação química entre estes compostos e o composto **98b/anti** (proveniente de **111**) pode-se sugerir que os isômeros majoritários destas misturas apresentam a configuração relativa (**2RS, 1'RS**). A estereoquímica relativa sugerida para os isômeros majoritários pode ser entendida pelo modelo de aproximação B sugerido no Esquema 32.

Sililenoleters derivados de cetonas aromáticas adicionaram-se com boa diastereosseletividade (6→30:1 - Tabela VIII) ao íon acilimínio derivado da pirrolidina. Pode-se sugerir deste estudo que os isômeros majoritários derivados de cetonas aromáticas **105c-h** tenham a estereoquímica relativa oposta aos isômeros majoritários de **85** e **98b-c** (derivados de tioésteres e ester). Esta sugestão deve-se a diferença nos deslocamentos químicos de RMN¹H e de RMN¹³C observado para a metila em C(1') que nos isômeros majoritários das misturas **85** e **98b-c** estão deslocadas para campo alto (Tabela I), enquanto que nos isômeros majoritários provenientes das cetonas aromáticas, o deslocamento químico de próton e carbono-13 da metila encontra-se em campo baixo (Tabela IX).

A utilização de enolatos de boro das oxazolidinonas **110** e **116** em reações com o íon acilimínio derivado da pirrolidina forneceu o produto de acoplamento em elevado excesso diastereoisomérico, que teve sua estrutura, no caso do composto quiral **117**, determinada por difração de raio-x (Figura 12). O modelo de estado de transição aberto e acíclico sugerido para a formação de **117** (Esquema 46) é análogo ao sugerido para a formação de **86** (derivado da piperidina - Esquema 32), mas há diferenças importantes entre a aproximação A (Esquema 32) proposta para os nucleófilos de silício e aproximação A (Esquema 46) sugerida para o enolato de boro das oxazolidinonas.

Pode-se concluir desta maneira, que um mesmo modelo de estado de transição aberto está envolvido nas reações de adição de nucleófilos aos íons acilimínios derivados da pirrolidina e da piperidina. A adição de nucleófilos é mais seletiva para o íon acilimínio de 6 membros devido a conformação meia cadeira adotada por este sistema, enquanto que a planaridade adotada pelo íon acilimínio de 5 membros diminui esta seletividade fornecendo produtos com baixa diastereosseletividade. Entretanto, a adição de enolatos de boro de N-propionil oxazolidinonas que se mostrou altamente diastereosseletiva frente ao íon acilimínio de 5 membros não foi observada frente ao íon acilimínio de 6 membros.

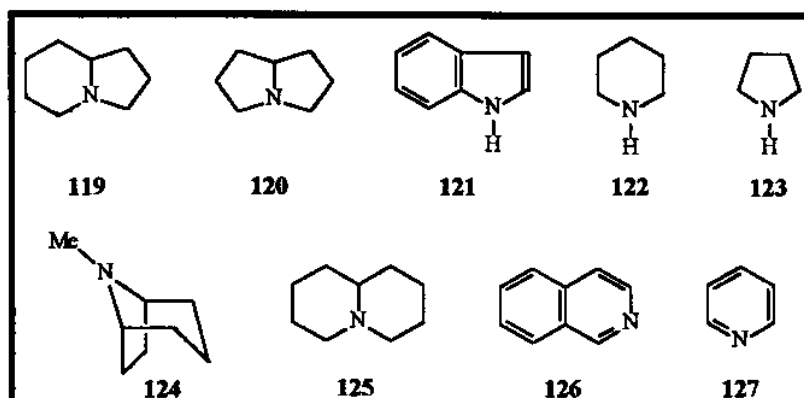
CAPÍTULO III

SÍNTESE ENANTIOSSELETIVA DE SISTEMAS PIRROLIZIDÍNICO E INDOLIZIDÍNICO MONOSUBSTITUIDOS

3.1 - INTRODUÇÃO

Os alcalóides constituem uma classe de compostos largamente distribuída na natureza, sendo conhecidos por possuírem uma marcada ação fisiológica sobre homens e animais. Embora não exista uma definição completamente satisfatória para o termo alcalóide, eles geralmente são denominados como substâncias básicas que contêm um ou mais átomos de nitrogênio, geralmente em combinação com um sistema cíclico⁷⁹.

Atualmente existem mais de 10.000 alcalóides isolados, distribuídos em diferentes classes, como por exemplo: indolizidínico 119, pirrolizidínico 120, indólico 121, piperidínico 122, pirrolidínico 123, tropano 124, quinolizidínico 125, isoquinolínico 126, piridínico 127, etc., as quais diferem na estrutura do esqueleto básico⁸⁰.

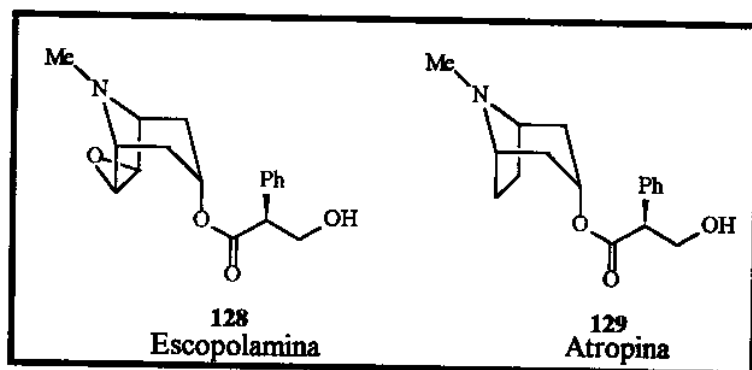


Estes compostos estão intimamente relacionados com o equilíbrio biológico entre plantas e animais, podendo atuar como mecanismo de defesa química contra predadores⁸¹. Algumas espécies de plantas liberam alcalóides para sua vizinhança com o objetivo de envenenar ou inibir a germinação de sementes ou crescimento de pequenas plantas (da mesma ou de outras espécies), evitando com isso a competição por espaço, água, material orgânico ou qualquer outro nutriente. Este é o caso das sementes de *Datura stramonium* (Solanacea) que liberam alcalóides tropanos (escopolamina 128 e atropina 129) para o solo durante aproximadamente 2 semanas com o objetivo de inibir o crescimento antecipado de outras espécies.

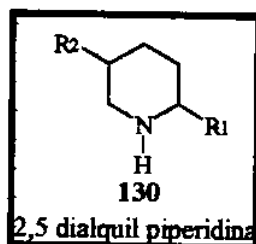
⁷⁹ Harborne, J.B.; "Phytochemical Methods", 1973, 5, 183, Ed. Chapman and Hall, London

⁸⁰ Evans, W.C.; em Trease e Evans "Pharmacognosy", 1996, 5, 340, Ed. WB Saunders Company Limited, 14ª edição.

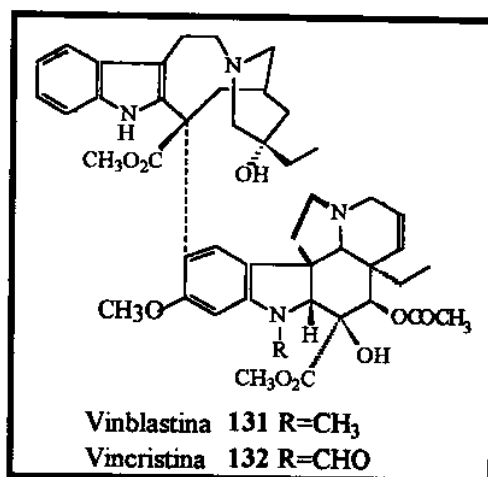
⁸¹ Brown, K. S. Jr e Trigo, J. R. em "The Alkaloids", 1995, 47, 227, Ed. Arnold Brossi, Academic Press Inc., London.



Os alcalóides também são fundamentais para a existência de muitos insetos. Alcalóides do tipo 2,5 dialquil piperidinas **130** foram isolados da glândula venenosa de formigas da espécie *Solenopsis* que os utilizam com o intuito de proteger suas colônias contra a invasão de outras espécies mais agressivas ou para protegerem-se de seus predadores⁸¹.

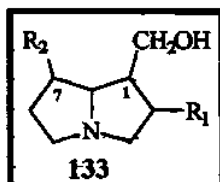


No campo da medicina, os alcalóides vem desempenhando um papel cada vez mais importante, principalmente no combate ao câncer e ao vírus HIV⁸⁰. Por exemplo, a vinblastina **131** e a vincristina **132**, dois alcalóides bis-indólicos isolados de *Catharanthus roseus* (Apocynacea) apresentam uma pronunciada atividade antitumoral, principalmente no tratamento da leucemia infantil⁸⁰.



3.1.1 - Alcalóides Pirrolizidínicos

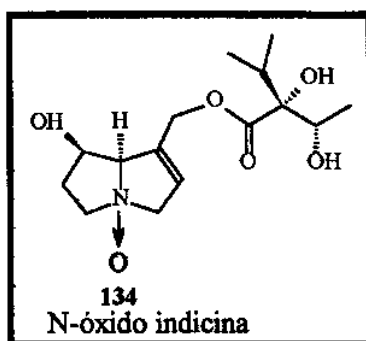
Os alcalóides pirrolizidínicos são constituintes ativos de uma grande variedade de espécies dos gêneros *Senecio*, *Crotalaria*, *Heliotropium* e *Symphytum*⁸². Eles apresentam um esqueleto básico bicíclico 133 constituído de uma base pirrolizidínica (necínica) e de um ácido carboxílico (ácido necínico).



Estas bases apresentam uma variada funcionalização em seu esqueleto e podem ser encontradas como mono alcoois, diois e triois. Embora estas bases já tenham sido isoladas de fontes naturais, elas geralmente são encontradas na forma de esteres, diesteres ou bislactonas macrocíclicas.

Os alcalóides pirrolizidínicos são conhecidos por suas pronunciadas propriedades carcinogênica e hepatotóxica. Foram diagnosticados no mundo inteiro casos de mortes de bovinos e cavalos por ingestão de plantas que continham estes compostos⁸³. Em 1974, no Afeganistão e em 1975 na Índia Central foram constatados muitos casos de intoxicação devido ao consumo de trigo contaminado com sementes de espécies de *Heliotropium* e *Crotalaria*, respectivamente.

Apesar de conhecida a atividade hepatotóxica e carcinogênica destes compostos, alguns constituintes desta família apresentaram atividade anti-tumoral, quando empregados na forma de N-óxido⁸⁴. O N-óxido da indicina 134 (principal alcalóide da *Heliotropium indicum* Linn.) foi o primeiro alcalóide pirrolizidínico a ser utilizado em testes clínicos, mostrando-se muito eficiente contra o cancer gastrointestinal e, em alguns casos, de leucemia. No entanto, sua hepatotoxicidade foi maior que a esperada⁸⁵.



Esta classe de compostos desempenha um papel muito interessante no campo da ecologia química. Certas espécies de borboletas e mariposas ingerem e armazenam

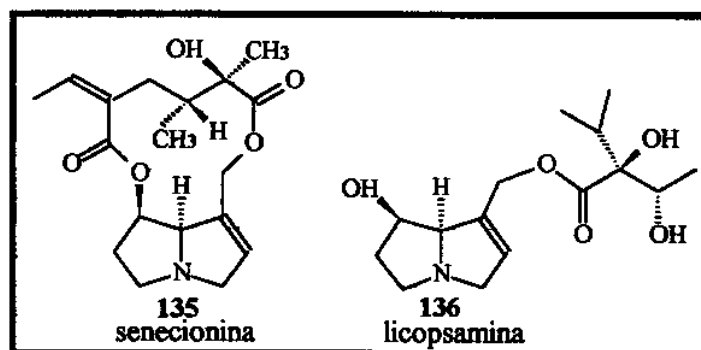
⁸² Suffnes, M.; Cordell, G. A.; em "The Alkaloids", 1985, 25, 21, Ed. A. Brossi, Academic Press: N.Y.

⁸³ C.K. Atal, *Lloydia*, 1978, 41, 312

⁸⁴ Zalkow, L. H.; Glinski, J. A.; Gelbaum, L. T.; Fleischmann, T. J.; Mc Gowan, L. S. e Gordon, M. M.; *J. Med. Chem.*, 1985, 28, 687

⁸⁵ Kovach, J. S.; Ames, M. M.; Powis, G.; Moertel, C. G.; Hann, R. G. e Creagan, E. T.; *Cancer Research*, 1979, 39, 4540

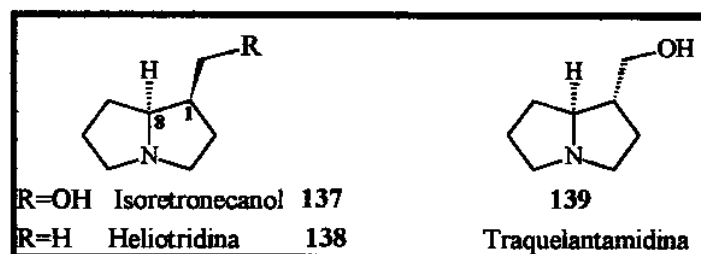
alcalóides do tipo senecionina **135** e licopsamina **136** para se protegerem de seus predadores (aranhas, lagartos ou pássaros). Outras espécies de insetos utilizam as bases necínicas na síntese de feromônio sexual⁸¹.



Existem descritos um grande número de rotas sintéticas para a obtenção destes compostos na forma racêmica^{86,87,88}. Entretanto a síntese destes compostos opticamente puros iniciou-se com Robins e Sakdarat⁸⁹ em 1979. Desta época em diante diversas revisões de sínteses enantiosseletivas foram descritas na literatura^{90,91,92}, onde geralmente derivados da prolina, ácido málico ou carboidratos são empregados como construtores de quiralidade.

3.1.1.1 - A base necínica Isoretronecanol

O isoretronecanol **137**, a heliotridina **138** e traquelantamidina **139** são elementos representativos da família das bases necínicas. Embora **137** e **139** sejam mais comumente relatados, seus enantiômeros também foram isolados de fontes naturais.



Warren⁹³ determinou a configuração absoluta do (-)-isoretronecanol contribuindo dessa maneira, com a determinação da configuração absoluta dos 4 estereoisômeros deste grupo:

isoretronecanol = 1 β -hidroximetil-(8 α)-pirrolizidina
lindelofidina = 1 α -hidroximetil-(8 β)-pirrolizidina

⁸⁶ Nishimura, Y.; Kondo, S.; Umezawa, H.; *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 4210

⁸⁷ Danishefsky, S.; Mc Kee, R. e Singh, R. K.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 7711

⁸⁸ Kametani, T.; Yukawa, H. e Honda, T.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1988**, 833

⁸⁹ Robins, D. J. e Sakdarat, S.; *J.C.S. Chem. Comm.*, **1979**, 1181

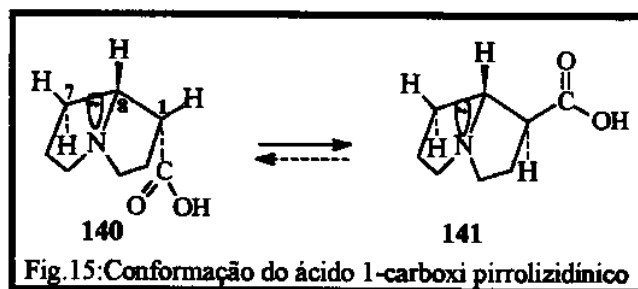
⁹⁰ Wei-Min Dai e Nagao, Y.; *Heterocycles*, **1990**, *30*, 1231

⁹¹ Robins, D. J.; *Nat. Prod. Rep.*, **1994**, 613

⁹² Robins, D. J.; *Nat. Prod. Rep.*, **1992**, 313

traquelantamidina = 1 α -hidroximetil-(8 α)-pirrolizidina
 laburnina = 1 β -hidroximetil-(8 β)-pirrolizidina

Estes bicíclicos apresentam essencialmente fusão cis de anel podendo apresentar os hidrogênios da posição 1 e 8 numa relação cis 140 ou trans 141. Análises conformacionais destes sistemas indicaram que os isômeros termodinamicamente mais estáveis são aqueles que apresentam os hidrogênios 1 e 8 numa relação trans⁹³.



Isto pode ser facilmente entendido analisando-se o comportamento do ácido 1-carboxi pirrolizidínico quando colocado em condições que propiciam a epimerização em C(1) (Figura 15). A estrutura 140 que possui os hidrogênios 1,8-cis apresenta uma interação repulsiva entre os grupos COOH(C-1) e H(C-7), enquanto que em 141 existe uma interação repulsiva somente entre hidrogênios. Esta interação é menor que a anterior, levando conseqüentemente, a um produto termodinamicamente mais estável⁹³. Assim, no grupo do isoretronecanol, a traquelantamidina e seu enantiômero (laburnina) são os estereoisômeros termodinamicamente mais estáveis.

3.1.1.1.1 Síntese racêmica descrita na literatura

Um grande número de rotas sintéticas encontram-se descritas na literatura para a obtenção do isoretronecanol e do seu diastereoisômero na forma racêmica.^{94,95,96,97,98}

Dentre os diversos métodos empregados, a metodologia de ciclização intramolecular via íon N-acilimínio desenvolvida pelo grupo de Speckamp⁹⁹ foi utilizada para a preparação da base necínica 137 (Esquema 49). Esta metodologia baseia-se no ataque intramolecular do alilsilano 142 ao íon N-acilimínio gerado "in situ" na presença do ácido trifluoracético.

A ciclização intramolecular do intermediário 142 ocorre com alto rendimento e completo controle de regio e estereoquímica. O regiocontrole é determinado pelo efeito β do silício que favorece a formação da ligação C-C no carbono γ e o estereocontrole é explicado pela conformação preferencial do tipo cadeira (A) adotada no estado de transição, independentemente da geometria da dupla ligação.

⁹³ Leonard, N. J. em "The Alkaloids", 6, 49, Ed. R.H.F. Manske, Academic Press Inc., N. York

⁹⁴ Pinnick, H. W. e Chang, Y-H.; *J. Org. Chem.*, 1978, 43, 4662

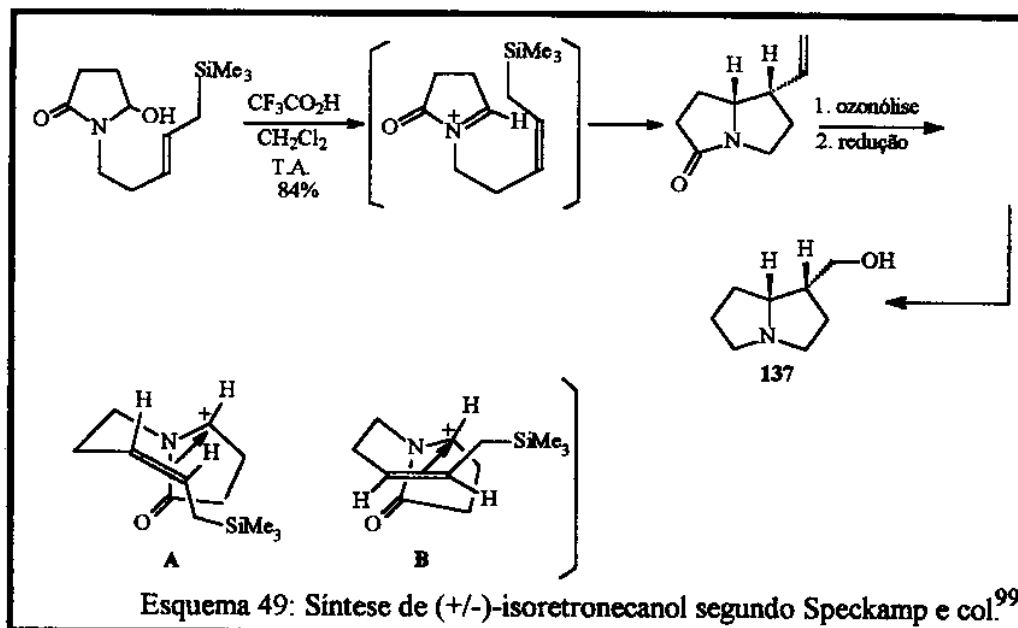
⁹⁵ Blum, Z.; Ekstrom, M. e Wistrand, L-G.; *Acta Chem. Scand.*, 1984, 25, 297

⁹⁶ Kametani, T.; Yukawa, H. e Honda, T.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1986, 651

⁹⁷ Danishefsky, S.; McKee, R. e Singh, R. K.; *J. Am. Chem. Soc.*, 1977, 4783

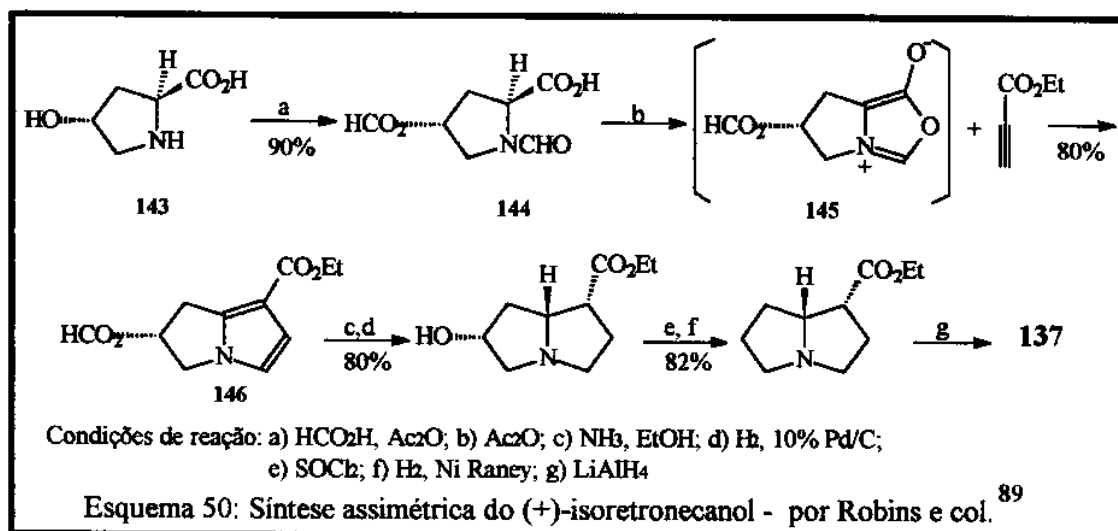
⁹⁸ Pandey, G.; Reddy, G. D. e Chakrabarti, D.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, 1996, 219

⁹⁹ Hiemstra, H.; Sno, M. H. A. M.; Vijn, R. J. e Speckamp, W. N.; *J. Org. Chem.*, 1985, 50, 4014

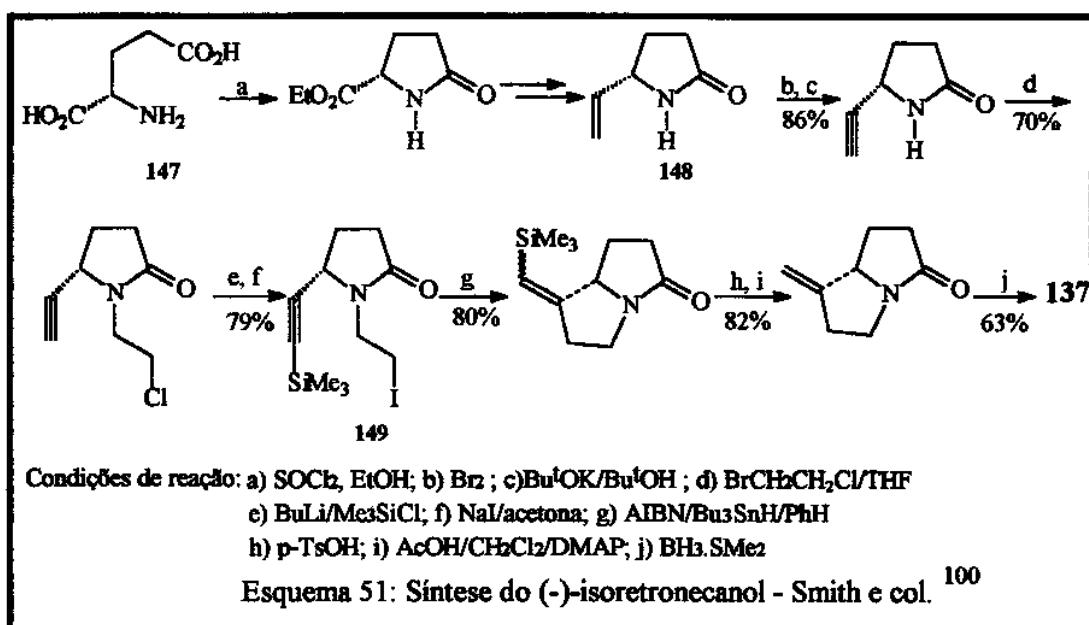


3.1.1.1.2 - Sínteses quirais descritas na literatura

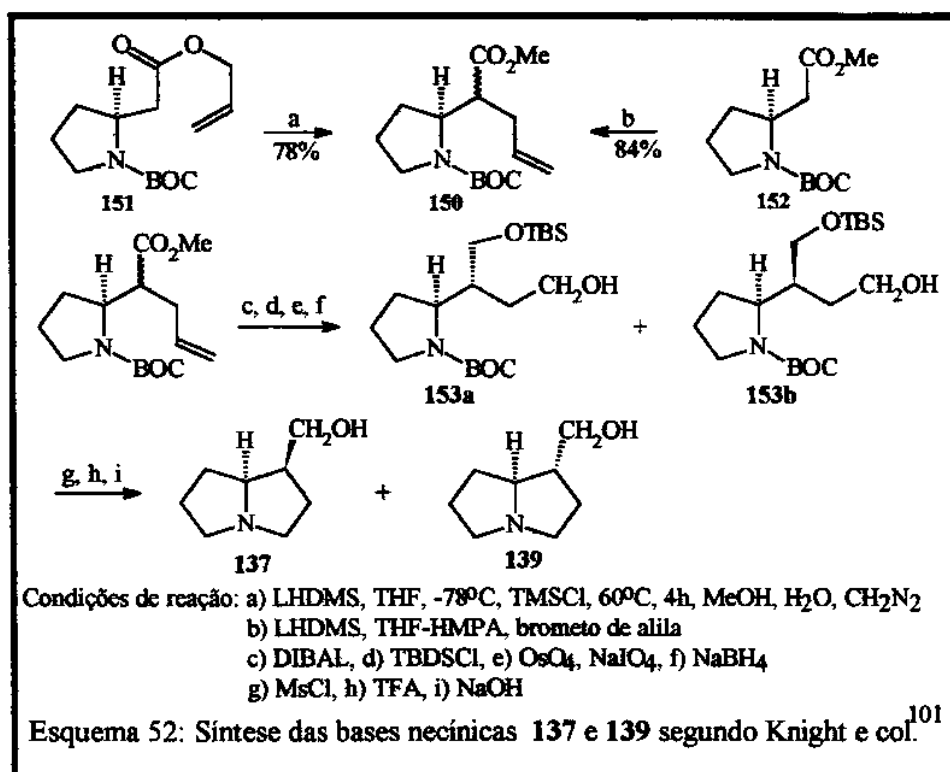
A primeira síntese assimétrica apresentada para a base necínica **137** foi proposta por Robins e Sakdarat⁸⁹ em 1979. Nesta proposta os autores utilizaram a 4-hidroxiprolina como construtora de quiralidade. A etapa chave envolveu uma cicloadição 1,3 dipolar entre o ílidio azometínico **145** (formado por aquecimento de **144** com anidrido acético) e o propiolato de etila (Esquema 50). O éster **146** (principal intermediário) foi obtido em 80% de rendimento levando à obtenção de seis bases necínicas, entre elas, o isoretronecanol.



A formação dos novos centros quirais em C(1) e C(8) foi controlada pela estereoquímica do grupo hidroxila presente na hidroxiprolina durante a etapa de hidrogenação catalítica do éster **146**. O (+)-isoretronecanol foi obtido em 45% de rendimento total a partir de **143** com 89% de pureza ótica.



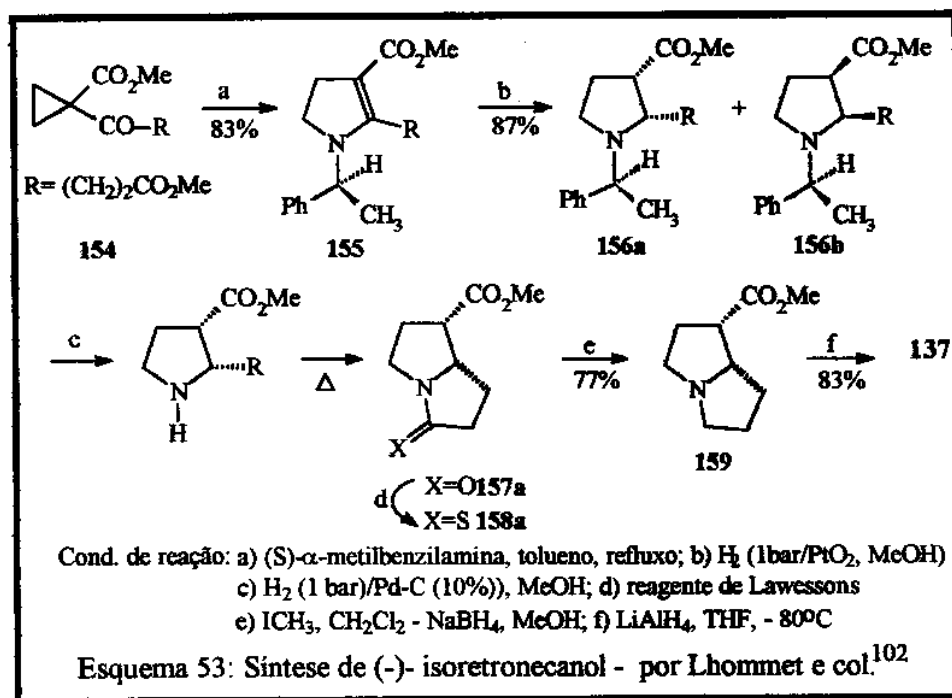
Smith e colaboradores¹⁰⁰ demonstraram a viabilidade do uso do ácido glutâmico 147 como precursor quiral para a síntese de alcalóides pirrolizidínicos (Esquema 51). Sua estratégia sintética envolveu uma ciclicização radicalar do iodeto 149, preparado a partir do (S)-5-vinilpirrolidin-2-ona 148 (elemento chave de sua rota). Nesta síntese, o (-)-isoretronecanol 137 foi obtido num rendimento total de 19% a partir de 148.



¹⁰⁰ Keusenkothen, P. F. e Smith, M. B.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1994, 2485

Knight e colaboradores¹⁰¹ empregaram o intermediário 150 na preparação de 137 e de seu epímero 139. O ester 150 foi obtido por rearranjo de Claisen do éster alílico 151 e também por C-alilação direta do ester metílico da homoprolina 152. Redução da porção ester e degradação de um carbono da cadeia lateral alílica do intermediário 150 levou à formação dos álcoois 153a e 153b numa proporção de 1,3:1. Após fracionamento cromatográfico, os álcoois foram mesilados e ciclizados fornecendo o alcalóide (-)-isoretronecanol 137 e seu epímero 139 (Esquema 52).

Lhommet e colaboradores¹⁰² apresentaram uma rota sintética curta do isoretronecanol, utilizando a (S)- α -metilbenzilamina como indutor de quiralidade (Esquema 53). Reação do ciclopropano 154 com a (S)- α -metilbenzilamina forneceu o diidropirrol 155, em 83% de rendimento. Redução do intermediário 155, levou à formação dos esteres 156a e 156b com um excesso diastereoisomérico de 90%. Hidrogenólise de 156a e 156b seguida de aquecimento em tolueno levou à formação dos biciclos 157a e 157b. A tiolactama oticamente pura foi obtida pela transformação das misturas das lactamas correspondentes com o reagente de Lawesson seguida de recristalização. A redução da tiolactama 158a, seguida da redução do éster 159 levou à formação da base necina com elevado excesso enantiomérico. Esta síntese foi realizada em 7 etapas a partir de 154, com um rendimento total de 20%.



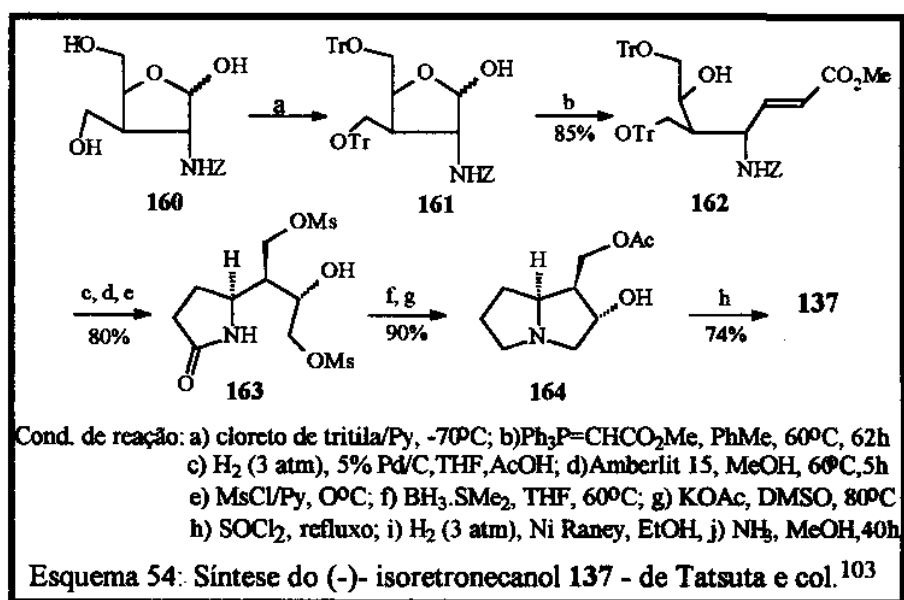
A utilização de carboidratos como material de partida tem sido empregada para a síntese assimétrica de pirrolizidinas poliidroxiladas.

A única síntese utilizando carboidrato para a obtenção do isoretronecanol foi apresentada pelo grupo de Tatsuta¹⁰³, o qual iniciou sua rota sintética a partir do intermediário 160, derivado da α -D-glucosamina (Esquema 54).

¹⁰¹ a) Knight, D. W.; Share, A. C. e Gallagher, P. T.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, 1991, 1615; b) *idem*, 1997, 2089

¹⁰² Haviari, G.; Celerier, J. P.; Petit, H. e Lhommet, G.; *Tetrahedron Lett.*, 1993, 34, 1599

¹⁰³ Tatsuta, K.; Takahashi, H.; Amemiya, Y. e Kinoshita, M.; *J. Am. Chem. Soc.* 1983, 105, 4096

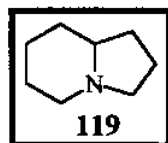


A reação de Wittig do intermediário 161 levou ao éster insaturado 162 o qual, após hidrogenação, lactamização e mesilação forneceu a lactama 163. Ciclização redutiva seguida pelo deslocamento do mesilato com o ânion acetato levou à formação do acetato 164, posteriormente convertido ao (-)-isoretronecanol 137.

As sínteses enantiosseletivas apresentadas para a obtenção do isoretronecanol, em geral, utilizaram derivados da L-prolina, do ácido piroglutâmico, carboidratos e a α -metil benzil amina como construtores de quiralidade, os quais foram incorporados à estrutura do alcalóide ou não foram recuperados no final da síntese.

3.1.2 Alcalóides Indolizidínicos

Os alcalóides indolizidínicos, identificados por apresentarem um sistema [4.3.0] azabicclicnonano 119, são encontrados em uma diversidade de fontes naturais tais como plantas, fungos, anfíbios e insetos¹⁰⁴.

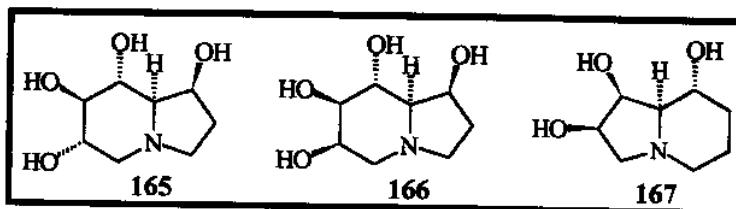


Com a descoberta dos alcalóides indolizidínicos polihidroxiados, esta classe de compostos vem recebendo uma atenção especial por apresentarem atividade biológica anti-viral com potencial para o desenvolvimento de novas drogas contra a AIDS⁸⁰.

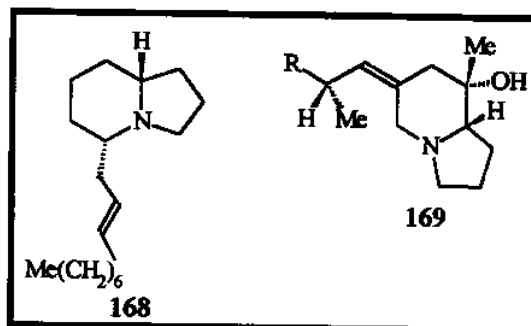
A castanospermina 165, a 6-epi-castanospermina 166 (isoladas de sementes de *Castanospermum australe* e da vagem de *Alexa leiopetala*) e a swainsonina 167 (um constituinte tóxico das espécies *Astragalus* e *Swainsona*) demonstraram potencial utilidade no tratamento de infecção viral e câncer^{105,106,107}.

¹⁰⁴ Howard, A. S. e Michael, J. P.; "The Alkaloids", 1986, 28, 183, Ed. A. Brossi, Academic Press.

¹⁰⁵ Furneaux, R. H.; Gainsford, G. J.; Mason, J. M. e Tyler, P. C.; *Tetrahedron*, 1997, 53, 245

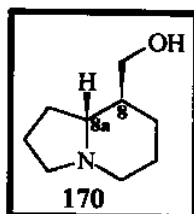


As piclavinas (ex. a piclavina A 168), uma série de alcalóides indolizidínicos com longas cadeias de hidrocarbonetos na posição 5, apresentam uma acentuada atividade antimicrobiana¹⁰⁸. Quando isolados de anfíbios, os alcalóides indolizidínicos apresentam uma alta toxidez¹⁰⁹, como por exemplo, as pumiliotoxinas 169).



3.1.2.1 Alcalóide indolizidínico tashiromina

A tashiromina que apresenta uma estrutura indolizidínica simples 170 foi isolada da espécie *Maackia tashiroi* por Ohmiya e colaboradores¹¹⁰, em 1990. Sua estrutura foi determinada como sendo um sistema (8S,8aR)-8-hidroximetil *trans* indolizidínico.



Os sistemas indolizidínicos podem apresentar junção de anéis *trans* ou *cis*. Entretanto os sistemas *trans*-indolizidínicos são mais estáveis que os conformeros *cis*¹¹¹ análogos. A variação de energia livre (ΔG°) para o equilíbrio *cis/trans* foi determinada como -2,4 Kcal/mol. A fusão *trans*-indolizidínica pode ser estabelecida através de análise na região de 2700-2800 cm^{-1} no espectro de infravermelho. De acordo com a correlação

¹⁰⁶ Olden, K.; Breton, P.; Grzegorzewski, K.; Yasuda, Y.; Gause, B. L.; Oredipe, O. A.; Newton, S. A. e White, S. L., *Pharmac. Ther.*, 1991, 50, 285

¹⁰⁷ Fleet, G. W. J.; Karpas, A.; Dwek, R. A.; Fellows, L. E.; Tynms, A. S.; Petursson, S.; Namgoong, S. K.; Ramsden, N. G.; Smith, P. W.; Son, J. C.; Wilson, F.; Witty, D. R.; Jacob, G. S. e Rademacher, T. W., *Febs Letters*, 1988, 237, 128

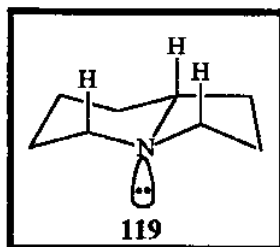
¹⁰⁸ Michael, J. P., *Nat. Prod. Reports*, 1994, 17

¹⁰⁹ Goldstein, S. W.; Overman, L. E.; Rabinowitz, M. H.; *J. Org. Chem.*, 1992, 57, 1179

¹¹⁰ Ohmiya, S.; Kubo, H.; Otomasu, H.; Saito, K. e Murakoshi, I., *Heterocycles*, 1990, 30, 537

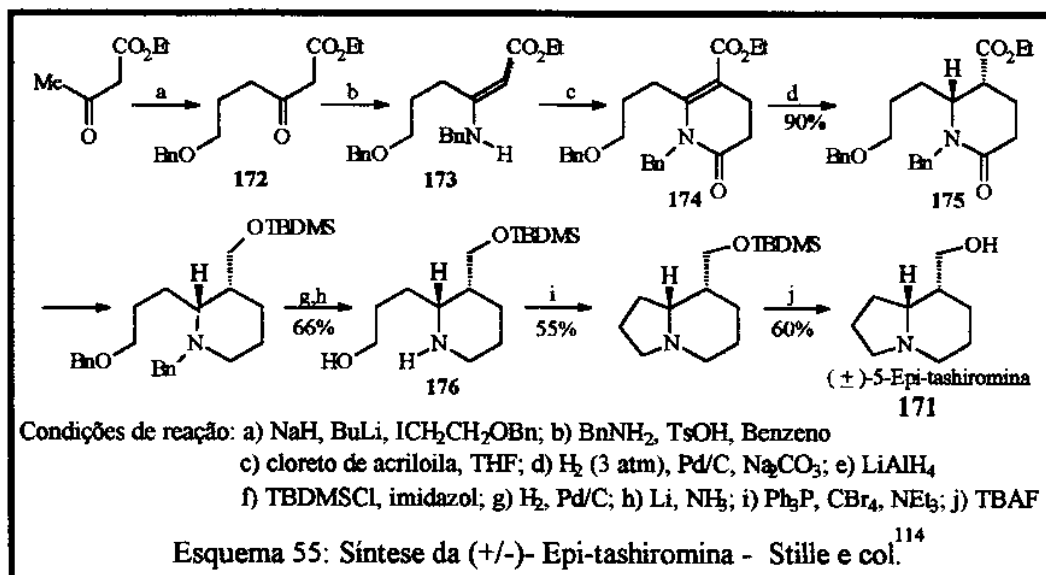
¹¹¹ Crabb, T. A.; Newton, R. F. e Jackson, D., *Chem. Rev.*, 1971, 71, 109

de Bohmann¹¹², o sistema *trans*-quinolizidínico deverá apresentar uma ou mais bandas fortes nesta região quando dois ou mais hidrogênios sob carbonos adjacentes ao nitrogênio são *trans* diaxiais ao par de elétrons livres do nitrogênio. Os sistemas indolizidínicos satisfazem este critério somente na fusão *trans* de anéis 119.



3.1.2.2 - Sínteses descritas na literatura

Algumas sínteses racêmicas da tashiromina e seu epímero, a 8a-epi-tashiromina já foram descritas na literatura¹¹³ e dentre elas, a síntese elaborada pelo grupo de Stille¹¹⁴ utilizou-se de uma sequência de reação de condensação/aza-anelação/hidrogenação para a preparação da (+)-tashiromina 170 e (+)-8a epi-tashiromina 171. A reação de condensação de 172 com benzil amina, seguida pela reação de aza-anelação do intermediário 173, gerou o primeiro anel do sistema indolizidínico 174 em 82% de rendimento a partir de 172 (Esquema 55).



Hidrogenação estereosseletiva de 174 gerou os dois centros estereogênicos da epi-tashiromina, com uma proporção de >95:5 em favor do intermediário 175. A redução da amida, seguida da remoção do grupo benzil, forneceu o intermediário 176,

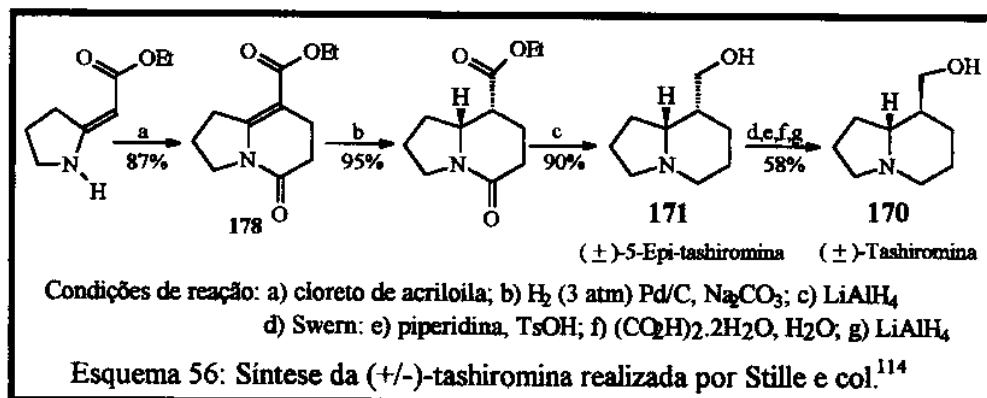
¹¹² Rader, C. P.; Young Jr., R. L. e Aaron, H. S.; *J. Org. Chem.*, 1965, 30, 1536

¹¹³ a) Haddad, M.; Célérrier, J. P.; Haviari, G.; Lhomme, G.; *Heterocycles* 1990, 31, 1251. b) Beckwith, A. L. J.; Westwood, S. W.; *Tetrahedron* 1989, 45, 5269.

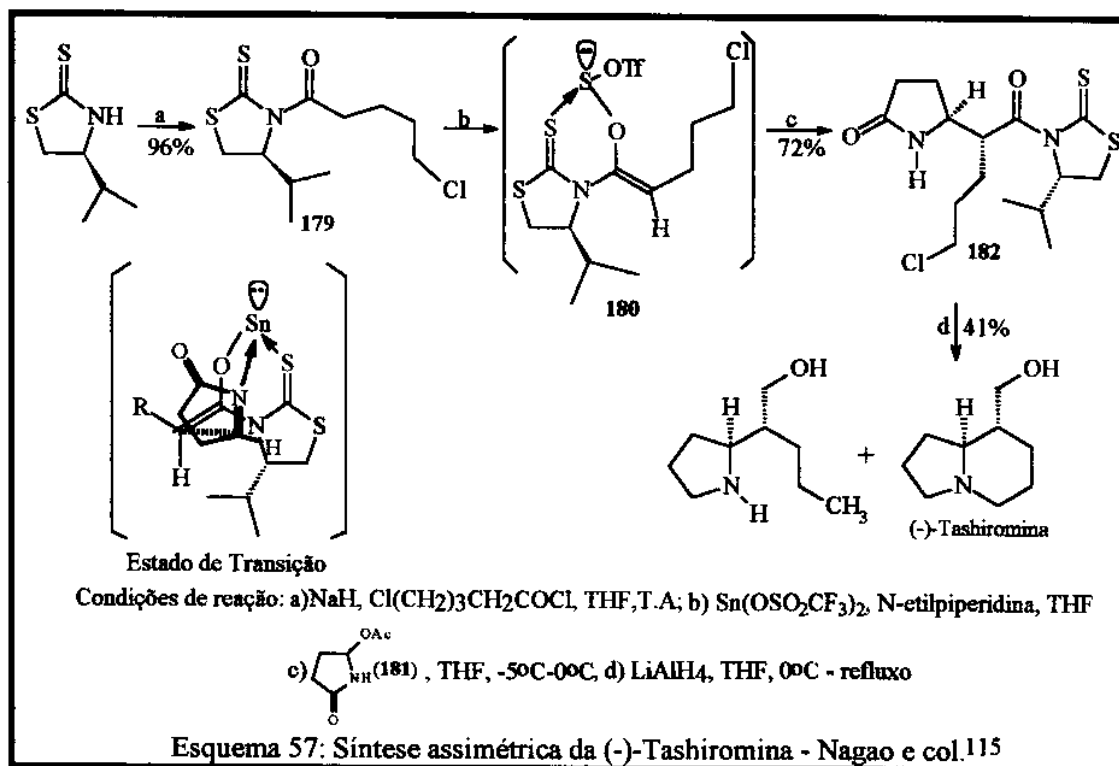
¹¹⁴ Paulvannan, K. e Stille, J. R.; *J. Org. Chem.*, 1994, 59, 1613

que na presença de $\text{PPh}_3/\text{CBr}_4/\text{Et}_3\text{N}$ forneceu **171** num rendimento total de 8% a partir de **172**.

Stille e colaboradores apresentaram também uma rota mais direta para a obtenção de **170** e **171** (Esquema 56). Esta rota envolve uma reação de anelação de **177** com cloreto de acríloila, gerando o intermediário **178** com o sistema indolizidínico. Hidrogenação estereosseletiva de **178**, seguida de redução com LiAlH_4 , forneceu **170** que após epimerização do centro estereogênico α , levou ao alcalóide natural tashiromina num rendimento total de 44% a partir de **177**.



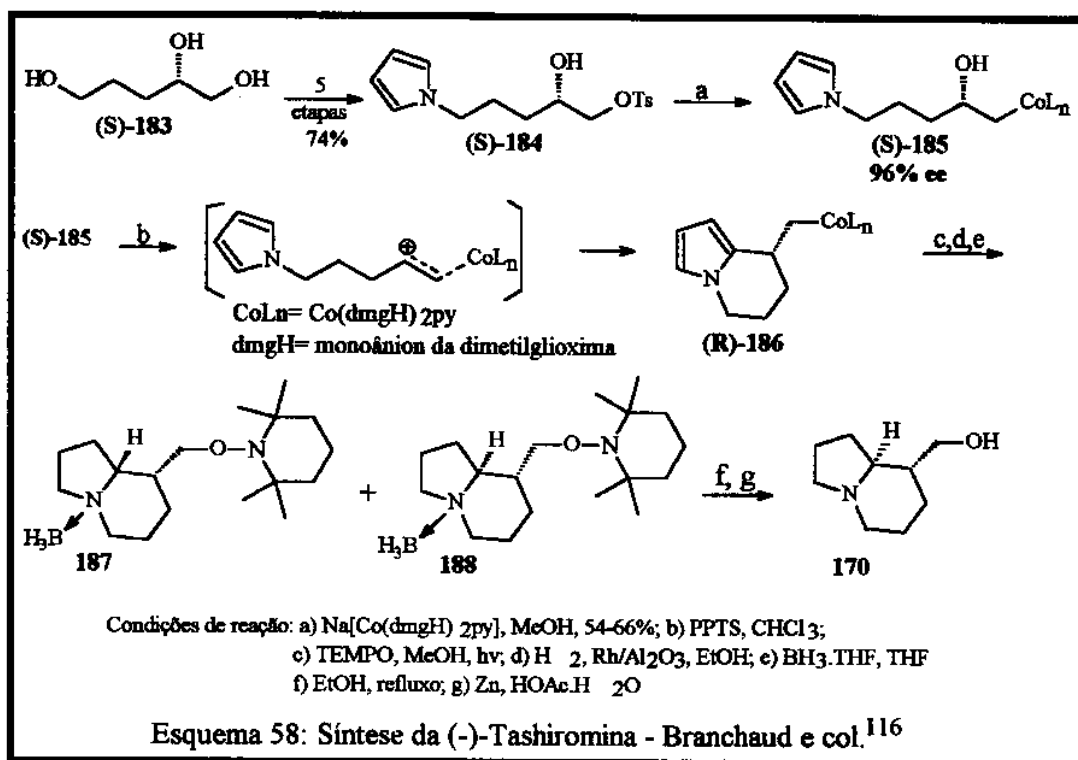
A reação de alquilação assimétrica do enolato de estanho quiral **180** com uma imina cíclica foi a metodologia empregada por Nagao e colaboradores¹¹⁵ para a síntese assimétrica da (-)-tashiromina (Esquema 57).



¹¹⁵ Nagao, Y.; Dai, W.-M.; Ochiai, M.; Tsukagoshi, S. e Fujita, E.; *J. Org. Chem.*, 1990, 50, 1148

O enolato de estanho **180**, formado a partir do 3-acil-4(S)-isopropil-1,3-tiazolidina-2-tiona **179** com triflato de estanho, na presença da 5-acetoxi-2-pirrolidinona **181**, forneceu o intermediário **182** com 97% de excesso diastereoisomérico. Para explicar a alta diastereosseletividade obtida para a formação de **182**, o autor propõe um estado de transição quelado de 6 membros (Esquema 57) envolvendo a coordenação do nitrogênio da acilimina correspondente a **181** ao átomo de estanho do enolato, em um modelo de E.T. análogo ao de Zimmerman-Traxler proposto para condensações aldólicas envolvendo enolatos metálicos pré-formados. A anelação redutiva de **182** com LiAlH_4 , forneceu o bicyclo desejado em 41% de rendimento juntamente com o subproduto correspondente a hidrogenólise de **182**.

A (-)-tashiromina também foi preparada pelo grupo de Branchaud¹¹⁶ em que a etapa chave da síntese consistiu na formação da ligação C-C através de uma ciclização intramolecular altamente enantiosseletiva do intermediário chave (S)-**185**, onde a ciclização ocorre entre o pirrol e o cátion- π da cobaloxima (Esquema 58).



O pirrol (S)-**184** foi obtido em 5 etapas (introdução de um grupo acetonídeo, seguido de formação de um tosilação; alquilação com o ânion pirrol, remoção do grupo acetonídeo e tosilação seletiva do álcool primário) a partir do triol (S)-**183**. Tratamento do tosil (S)-**184** com $\text{Na}[\text{Co}(\text{dmgh})_2\text{py}]$ forneceu a cobaloxima (S)-**185** (96% e.e.) que sofreu a ciclização intramolecular levando a formação do bicyclo (R)-**186**. Devido a instabilidade do bicyclo (R)-**186**, ele foi imediatamente submetido a clivagem oxigenativa da ligação Co-C e hidrogenação do anel pirrólico.

O nitrogênio foi protegido com borano levando a formação dos complexos **187** e **188** que puderam ser separados em coluna cromatográfica numa razão de 2:1 de **187**:**188**. A desproteção do nitrogênio de **188** seguida da clivagem da ligação N-O levou

¹¹⁶ Branchaud, P. B.; Gage, J. L.; *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 7007

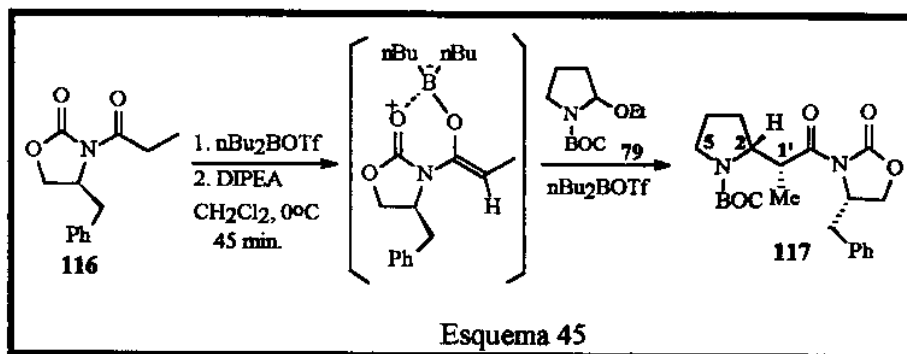
a formação da (-)-tashiromina em 92% e.e.. O complexo **187** sofreu o mesmo tratamento que seu epímero **188** fornecendo a epi-tashiromina **171**.

3.2 - Estudos visando a síntese do (-) Isoretronecanol

3.2.1 - Estratégia sintética

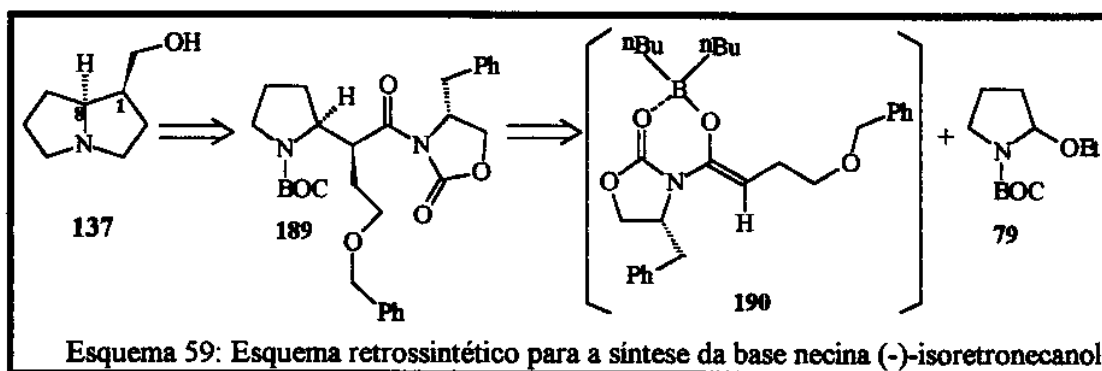
A partir dos resultados obtidos do estudo da adição intermolecular de nucleófilos de carbono derivados de oxazolidinonas aos íons acilimínios de 5 e 6 membros (item 2.2.6, pg. 50) foi desenvolvida uma estratégia para a síntese do (-)-isoretronecanol.

Pode-se observar deste estudo que a adição do enolato de boro da propionil oxazolidinona quiral **116** ao íon acilimínio, gerado "in situ" pela adição de 1,0 equivalente de $n\text{-Bu}_2\text{BOTf}$ ao etoxicarbamato **79**, forneceu o produto de acoplamento **117** em > 98% de excesso diastereoisomérico (Esquema 45).

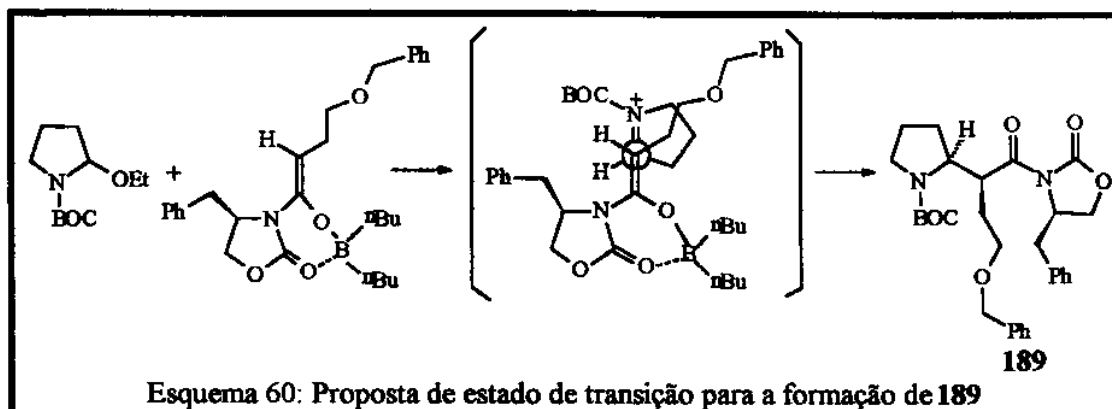


A obtenção do composto **117** na sua forma cristalina permitiu a determinação de sua estereoquímica absoluta com sendo (2R,1'R) através de análise por difração de raio-X (Figura 12). A sua formação pode ser interpretada através do modelo de aproximação antiperiplanar A (Esquema 46, pág.55) que fornece estereoquímica em C(2) oposta àquela observada por Nagao e colaboradores (Esquema 57) que permitiu-lhes desenvolver a síntese da (-)-tashiromina **170**.

Com este resultado em mãos, vislumbrou-se que uma rota atraente para preparação do (-)-isoretronecanol **137** poderia basear-se na obtenção de um intermediário chave **189** já contendo os dois centros estereogênicos em C(1) e C(8) da base necínica **137** e já convenientemente funcionalizado na cadeia lateral para dar origem ao sistema pirrolizidínico. O intermediário chave **189** poderia ser formado a partir da reação de acoplamento do α -etoxicarbamato **79** com um enolato de boro apropriado **190** (Esquema 59).



A estereoquímica absoluta dos centros α e β ao nitrogênio sugerida para o intermediário **189**, apoia-se nos resultados observados para a formação de **117**. Desta forma, o mesmo modelo de aproximação proposto para a formação de **117** poderia ser aplicado a formação de **189**. No Esquema 60 está representada a aproximação que melhor acomoda as tensões estéricas dos grupos substituintes do enolato e do íon acilimínio, responsável pelo controle da estereoquímica *syn* em C(1) e C(8) no intermediário **189**.



De posse do intermediário **189** seriam necessárias para a conclusão da síntese, a hidrólise do grupo terc-butil carbamato, remoção do grupo benzila através de uma reação de hidrogenólise¹¹⁷, reação intramolecular tipo Mitsunobu¹¹⁷, a qual levaria à formação do esqueleto pirrolizidínico e, como última etapa, a remoção do auxiliar quiral¹¹⁸.

3.2.2 - Resultados e Discussões

3.2.2.1 - Preparação da oxazolidinona quiral **191**

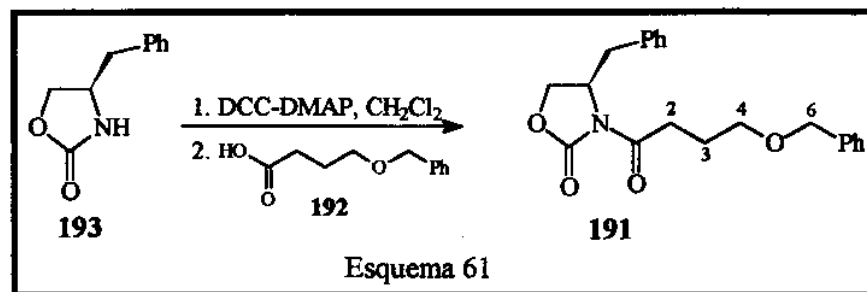
Inicialmente foi preparado o ácido 4-benzilóxibutírico¹¹⁹ **192** empregando-se uma metodologia já utilizada pelo grupo¹²⁰.

¹¹⁷ Palvanan, K.; Schwarz, J. B. e Stille, J. R.; *Tetrahedron Lett.*, 1993, 43, 215

¹¹⁸ White, J. D.; Johnson, A. T.; *J. Org. Chem.* 1994, 59, 3347

¹¹⁹ Sudo, R.; Kaneda, A. e Itoh, N.; *J. Org. Chem.* 1967, 32, 1844

A reação de acoplamento entre a (4R)-4-benziloxazolidinona **193** e o ácido 4-benzilóxibutírico **192**, na presença de DCC e DMAP em CH_2Cl_2 à temperatura ambiente¹²⁰ forneceu a oxazolidinona **191** em 80% de rendimento (Esquema 61).

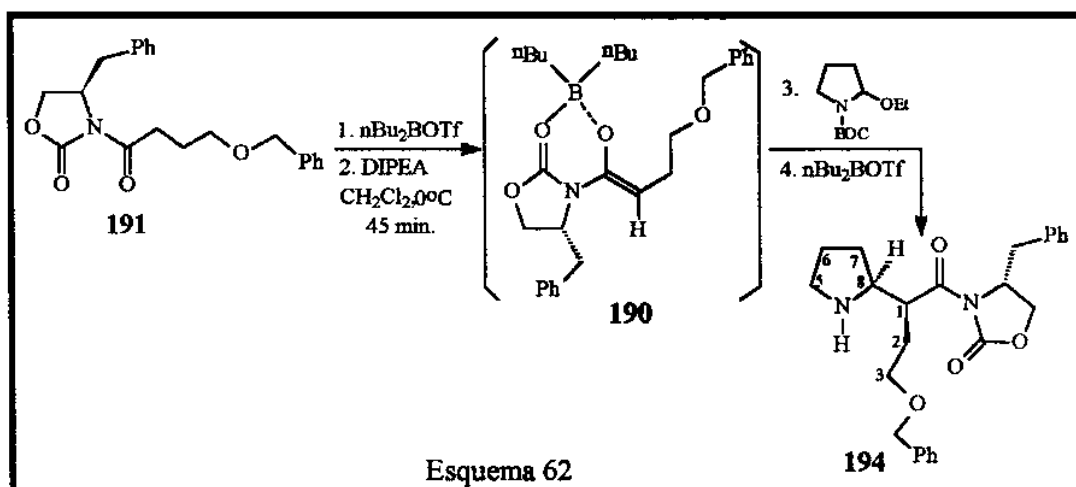


No espectro de I.V. do composto **191** as duas absorções em 1781 e 1698 cm^{-1} foram associadas as carbonilas da imida.

O espectro de RMN^{13}C de **191** apresentou 6 sinais referentes a carbonos metilênicos, 7 sinais referentes a carbonos metínicos e 4 sinais associados a carbonos não ligados a hidrogênio. No espectro de RMN^1H , os prótons benzílicos em C(6) foram associados ao singlete em 4,42 ppm e os prótons carbinólicos em C(4) foram relacionados ao tripleto em 3,49 ppm ($J=3,5\text{Hz}$). O tripleto em 2,98 ppm ($J=7,0\text{Hz}$) e o quinteto em 1,94 ppm ($J=6,2\text{Hz}$) foram associados aos prótons metilênicos em C(2) e C(3), respectivamente.

3.2.2.2 - Adição do enolato de boro quiral derivado de **191** ao α -etoxicarbamato **79**

A formação do enolato de boro **190** seguiu o procedimento descrito por Evans⁷⁵ que consistiu no tratamento da oxazolidinona **191** com $n\text{-Bu}_2\text{BOTf}$ (1.25 mmol) seguido da adição de DIPEA (1.35 mmol) em CH_2Cl_2 , à 0°C. A adição de 1.0 mmol do α -etoxicarbamato **79** ao enolato na presença de 1,0 mmol de $n\text{-Bu}_2\text{BOTf}$ adicional permitiu isolar o aduto **194**, em 44% de rendimento (Esquema 62).



¹²⁰ Russowsky, D.; *Tese de Doutorado*, Instituto de Química, Unicamp 1995

A estrutura de **194** foi confirmada mediante a análise de seus espectros de I.V. e RMN¹H e RMN¹³C.

No espectro de I.V. a presença de uma banda larga na região de 3397cm⁻¹ associada ao grupo N-H revelou a ausência do grupo BOC na molécula. O espectro de RMN¹³C apresentou 8 sinais referentes a carbonos metilênicos (CH₂), 2 sinais associados a carbonos metínicos (CH), 4 sinais relacionados a carbonos não ligados a hidrogênio, e 4 sinais referentes a carbonos aromáticos.

No espectro de RMN¹H, a ausência de um singleto em 1,4 ppm confirmou a ausência do grupo terc-butil carbamato deste composto. O sinal largo centrado em 5,70 ppm foi associado ao N-H.

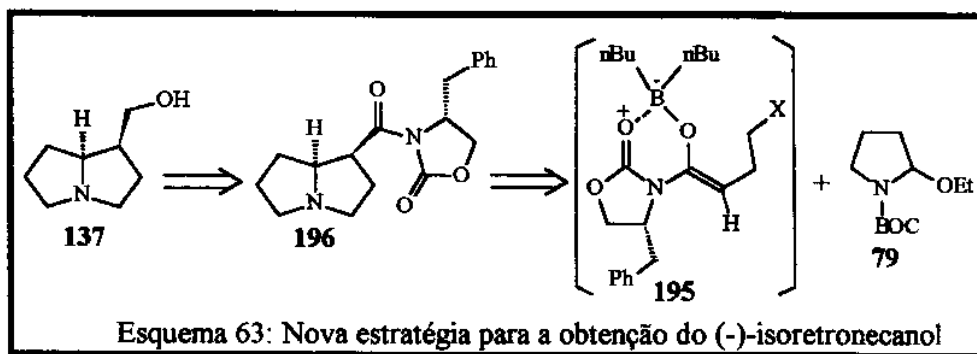
A reação do enolato de boro quiral **190** com o α -etoxicarbamato **79** foi exaustivamente investigada com o objetivo de melhorar o seu rendimento. Todos os esforços para promover a reação em melhores rendimentos nem sempre forneceu o produto desejado, sendo recuperado em alguns casos a oxazolidinona **191**. A dificuldade de reprodução desta reação pode estar associada a pureza do n-Bu₂BOTf, o qual pode conter traços de ácido triflico e promover a desproteção do grupo terc-butil carbamato paralelamente à formação do íon acilimínio.

A formação de **194** em baixo rendimento aliada à dificuldade de reproduzir esta reação, sugeriu a necessidade de explorar um caminho alternativo para a obtenção do isoretronecanol.

3.2.2.3 - Nova estratégia visando a obtenção do (-)-isoretronecanol

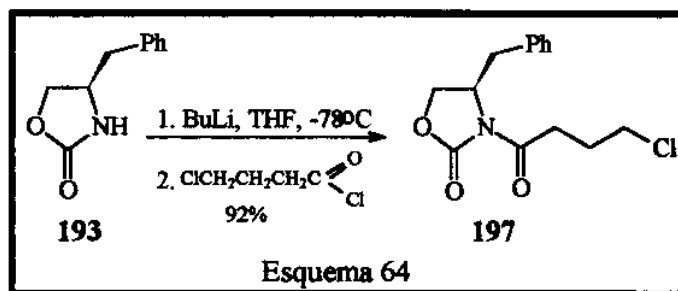
A hidrólise do grupo terc-butil carbamato no meio reacional levou-nos a propor que a presença de um bom grupo abandonador na cadeia lateral da oxazolidinona **191** poderia favorecer uma ciclização intramolecular através de uma reação tipo S_N2 gerando o esqueleto pirrolizidínico já nesta etapa da reação.

A base necínica **137** poderia ser obtida em apenas duas etapas a partir da reação de acoplamento do enolato de boro **195** com **79**, formando nesta etapa o esqueleto pirrolizidínico **196**. Como última etapa bastaria apenas a remoção do auxiliar quiral (Esquema 63).



Com a disponibilidade do reagente cloreto de 4-clorobutirila decidimos modificar a proposta inicial, utilizando a oxazolidinona **197** como precursor do enolato de boro. A presença do cloro no carbono terminal da cadeia lateral da oxazolidinona favorecerá a ciclização intramolecular levando a formação do esqueleto pirrolizidínico **196**.

Desta maneira, a oxazolidinona quiral (4R)-4-benzil-3-(4-clorobutanoil)-1,3-oxazolan-2-ona **197**, foi preparada em bom rendimento por litiação da (4R)-4-benzil oxazolidinona **193** e subsequente reação com cloreto de 4-clorobutirila (Esquema 64).

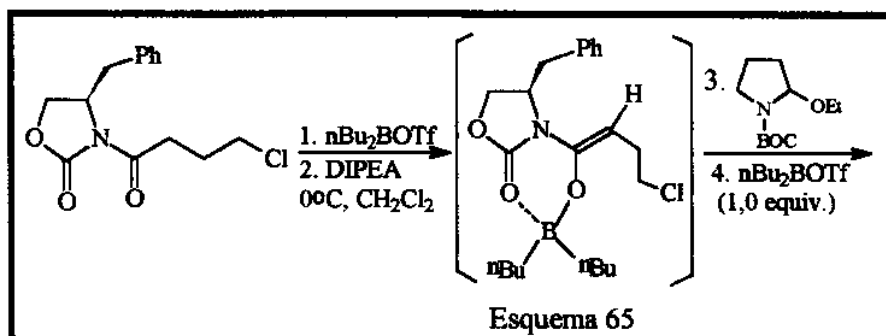


O espectro de I.V. de **197** apresentou duas bandas de absorção intensas de estiramento C=O em 1779 e 1698 cm^{-1} . O espectro de RMN¹³C apresentou 12 sinais que foram associados a 5 carbonos metilênicos (CH_2), 4 carbonos metínicos (CH) e 3 carbonos não ligados a hidrogênio.

No espectro de RMN¹H, os prótons carbinólicos foram relacionados ao multipeto em 3,12 ppm. O tripleto em 3,66 ppm ($J=6,47\text{Hz}$) foi associado aos prótons metilênicos vizinhos ao átomo de cloro. A rotação específica observada para este composto foi $[\alpha]_D -72.9$ (C 4.32, CH_2Cl_2).

3.2.2.3.1 - Adição do enolato de boro quiral derivado de **197** ao α -etoxicarbamato **79**

A formação do enolato de boro derivado da oxazolidinona **197** seguiu o mesmo procedimento utilizado para a formação do enolato **190**. A reação de acoplamento com o etoxicarbamato **79** (Esquema 65) forneceu uma mistura polar de compostos, que após o fracionamento cromatográfico, permitiu isolar em uma das frações um composto que através da análise do espectro de RMN¹H desta fração permitiu-nos sugerir a formação do aduto cilizado **196**, em 20% de rendimento.



O espectro de RMN¹H desta fração mostrou a ausência de sinal na região de 3,50 ppm, característico de próton metilênico ligado a cloro e não foi observado sinal referente a N-H.

O multipeto que apareceu em 4,15 ppm foi associado aos prótons carbinólicos da oxazolidinona e aos prótons em C(1) e C(8). Para os prótons metilênicos H(3) e H(5)

α ao nitrogênio, foram designados os multipletos entre 3,10 e 2,50 ppm. Para os prótons em C(2), C(6) e C(7) foram atribuídos os sinais entre 1,30 e 2,40 ppm.

Os espectros de RMN¹H das outras frações não apresentaram o sinal em 1,40 ppm referente ao grupo terc-butilcarbamato e pode-se observar uma mistura de compostos os quais, quando submetidos a uma repurificação cromatográfica resultaram em decomposição com perda de material.

Em razão do aduto 196 ser obtido em baixo rendimento (20%), varios testes foram realizados com o intuito de melhorar o rendimento desta reação. Houve mudanças na temperatura de adição do etoxicarbamato (0°C até -78°C) e na temperatura da reação (T.A., 0°C e -78°C). Em todos os casos nos deparamos com a dificuldade de reproduzi-la, recuperando-se sempre aproximadamente 40% da oxazolidinona 197 e também uma mistura polar de compostos de difícil separação.

Em nosso grupo de pesquisa observou-se que a adição do enolato de titânio da propionil oxazolidinona 116 ao α -etoxicarbamato 79 também fornece o produto de acoplamento 117 em elevado excesso distereoisomérico¹²¹. Este resultado é um indicativo que nas reações envolvendo a adição de enolatos de titânio ou boro ao íon acilímio 79 um mesmo modelo de aproximação entre o enolato e o íon acilimínio deve governar a reação. Como o enolato de boro e o enolato de titânio reagem na forma quelada (tornando-os nucleófilos bastante volumosos), a aproximação que melhor acomoda as tensões estéricas entre nucleófilo e íon N-acilimínio é a proposta em A (Esquema 46 - pág. 55). Desta forma vislumbrou-se a possibilidade de empregar o enolato de titânio da oxazolidinona 197, em substituição ao enolato de boro.

3.2.2.4 - Reação do enolato de titânio derivado de 197 com o α -etoxicarbamato 79

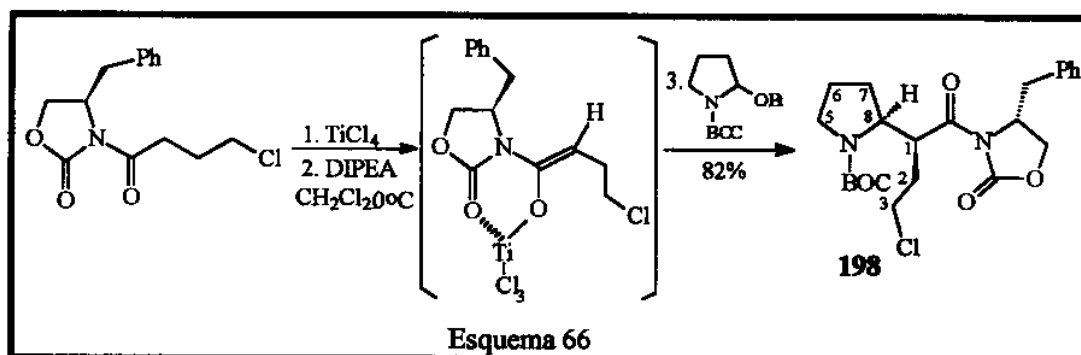
O enolato de titânio da oxazolidinona 197 foi gerado na presença de 1,0 equivalente de TiCl₄, seguida da adição de 1,0 equivalente de diisopropiletilamina (DIPEA) por 1 hora, à -23°C. O surgimento de uma coloração vermelho-escuro foi um indicativo da formação do enolato. A ordem de adição dos reagentes é um fator importante para o desenvolvimento da reação. A complexação do TiCl₄ com o substrato (durante 5 min.) deve preceder a introdução da base, uma vez que a reação do TiCl₄ com a DIPEA leva a formação irreversível do complexo ácido-base de Lewis correspondente¹²². Posterior adição do α -etoxicarbamato 79 (1,1 equivalentes) ao enolato formado, forneceu o produto de acoplamento 198 em 82% de rendimento após purificação em coluna (Esquema 66).

A vantagem do emprego do enolato de titânio, está no fato do titânio possuir um orbital *d* vazio que lhe confere a capacidade de expandir seu octeto quelando-se nas duas carbonilas da imida e também de atuar como ácido de Lewis para promover a geração do íon acilimínio¹²³. Aliado a isto está o maior rendimento reacional observado na formação de 198.

¹²¹ Boeckelmann M.A., *Tese de Doutorado* (em andamento), Instituto de Química, Unicamp

¹²² Evans, D. A.; Urpi, F.; Somers, T. C.; Clark, J. S. e Bilodeau, M. T.; *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, 112, 8215

¹²³ Thornton, E. R.; Nerz-Stormes, M.; *J. Org. Chem.* 1991, 56, 2489

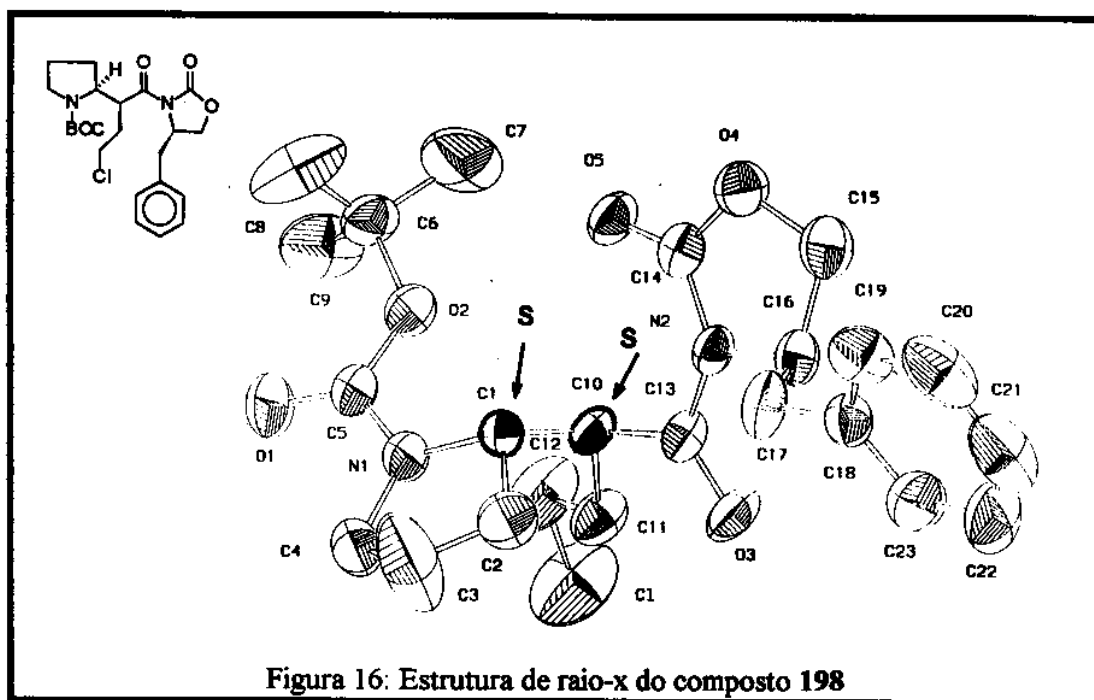


A numeração adotada para o aduto 198 segue a regra da numeração de sistemas pirrolizidínicos, uma vez que ele contém todos os carbonos da base necínica. Devido à complexidade dos sinais apresentados no espectro de RMN¹H não foi possível extrair as informações necessárias para determinar a relação entre os prótons H(8) e H(1) através da multiplicidade dos sinais e das constantes de acoplamento.

Com o auxílio dos experimentos bidimensionais COSY e HETCOR, foi atribuído a H(8) o multipletto em 4,31 ppm e a H(1) o sinal largo entre 4,40–4,60 ppm. Os prótons H(5) apareceram na forma de multipletos em 3,30 ppm e 3,58 ppm. Os multipletos em 3,62 e 3,51 ppm foram assinalados aos prótons metilênicos α-cloro.

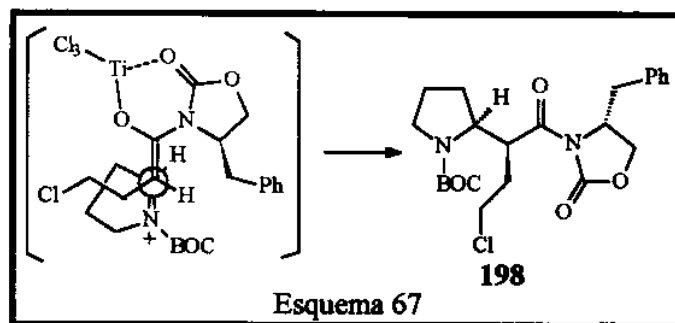
O espectro de RMN¹³C apresentou dois sinais em 58,4 ppm e 44,4 ppm que foram associados aos carbonos metínicos C(8) e C(1), respectivamente. Para os carbonos metilênicos C(5) e C(3) foram atribuídos os valores em 47,4 ppm e 43,1 ppm, respectivamente. O aduto 198 apresentou rotação específica $[\alpha]_D -51.0$ (C 1.50, CH₂Cl₂).

A análise cristalográfica de raio-x do aduto 198, possibilitou a determinação de sua estereoquímica absoluta (8S,1'S)¹²⁴ (Figura 16).



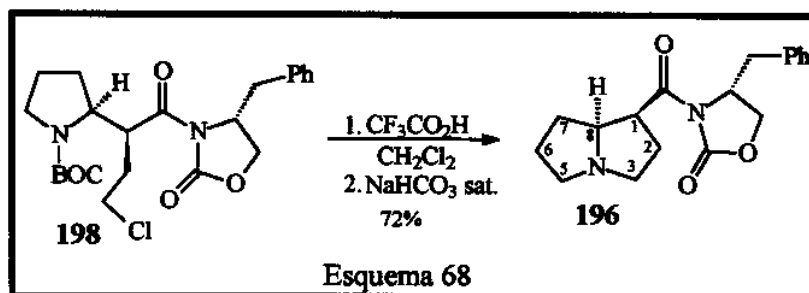
¹²⁴ Análise realizada pelo professor I. V. Vencato, UFSC, Florianópolis - S.C.

A determinação da estereoquímica absoluta de **198** permitiu-nos sugerir que o modelo de aproximação desta reação (Esquema 67), é semelhante ao proposto para a formação de **117**.



Com a preparação do aduto **198**, apenas três etapas seriam necessárias para a obtenção da base necina **137**: a desproteção do grupo terc-butil carbamato do nitrogênio, seguido de uma ciclização intramolecular para fornecer **196** e a remoção redutiva do auxiliar quiral.

O grupo terc-butil carbamato foi removido em meio ácido com 7,0 equivalentes de ácido trifluoracético em CH_2Cl_2 , seguida de tratamento com solução saturada de NaHCO_3 até pH básico, fornecendo o produto ciclizado **196** em 72% de rendimento (Esquema 68).



O espectro de massa deste composto apresentou íon molecular $M = 314$.

No espectro de RMN^{13}C , a ausência de sinal na região de 43 ppm característico de carbono metilênico ligado a cloro e os sinais em 54,9 e 53,3 ppm referentes a 2 carbonos metilênicos que foram atribuídos a C(3) e C(5), confirmou a formação do bicyclo **196**.

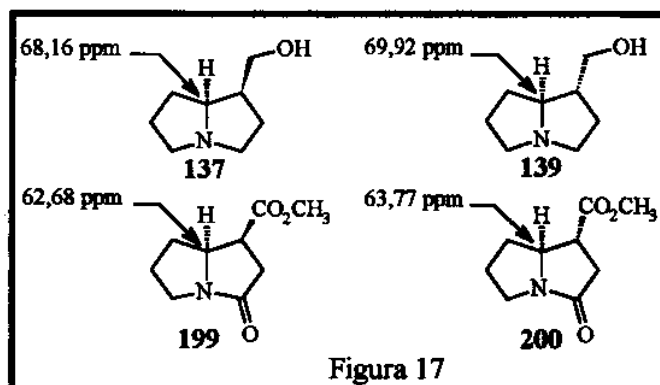
O espectro de RMN^1H , permitiu confirmar a estrutura do aduto **196**, obtido anteriormente, porém em baixo rendimento, a partir do enolato de boro da oxazolidinona **197**. O multipeto em 4,16 ppm foi atribuído a H(1) e o sinal largo em 3,80-4,00 ppm ao próton H(8). Os prótons metilênicos α -nitrogênio apareceram na forma de multipletos em 3,10 ppm (H-3 α), 3,24 ppm (H-3 β), 2,66 ppm (H-5 α) e 2,93 ppm (H-5 β). A rotação específica observada para o composto **196** foi $[\alpha]_D -31,3$ (C1,9; CH_2Cl_2).

A formação exclusiva de **198** (embora seu espectro de RMN^{13}C e RMN^1H não tenha apresentado sinais múltiplos), pode ser confirmada após a obtenção do bicyclo **196**.

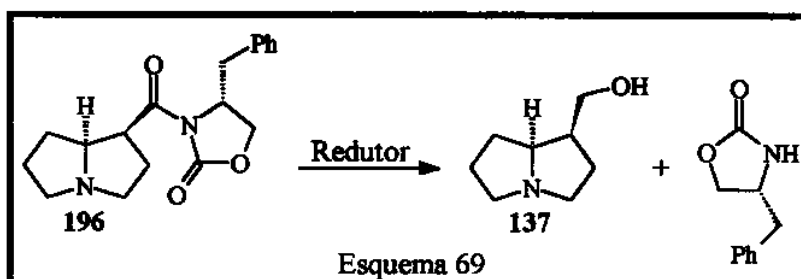
Pode-se observar na literatura, que pares de diastereoisômeros de sistemas pirrolizidínicos apresentam diferentes valores para o carbono da junção de anéis C(8). Por exemplo, os dados de RMN^{13}C para os carbonos C(8) dos pares diastereoisoméricos

isoretronecanol **137** - traquelantamidina¹²⁵ **139** e lactama **199** - lactama¹²⁶ **200**, revelam para os isômeros *cis* valores em campo mais baixo do que para os isômeros *trans* (Figura 17). Desta forma, uma eventual mistura de diastereoisômeros pode ser mais facilmente detectada através do espectro de RMN¹³C de **196** do que de **198**.

Como o espectro de RMN¹³C de **196** apresentou somente um sinal na faixa de 60-70 ppm, pode-se concluir que a reação de formação de **198** forneceu um único diastereoisômero.



Para a obtenção da base necínica (-)-isoretronecanol **137**, será necessária a redução de **196** com a remoção do auxiliar quiral (Esquema 69).



A reação de remoção do auxiliar quiral empregando-se principalmente como agente redutor LiAlH₄ já está bem descrita na literatura^{127,128,129}.

A redução de **196** foi inicialmente realizada com LiAlH₄ em THF, à 0°C (tabela XII - entrada 1), resultando na obtenção de uma quantidade significativa de subprodutos não identificados. Esta redução foi novamente executada, variando-se a temperatura da reação (entrada 2 - tabela XII), entretanto sem sucesso.

Estes resultados levaram-nos a utilizar um redutor mais brando, no caso o LiBH₄ que já havia sido utilizado em nosso laboratório para a remoção da oxazolidinona¹²¹. O emprego deste redutor também resultou na obtenção de uma mistura de produtos

¹²⁵ Roeder, E.; *Phytochemistry*, **1990**, *29*, 11

¹²⁶ Moriwake, T.; Hamano, S. e Saito, S.; *Heterocycles*, **1988**, *27*, 1135

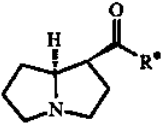
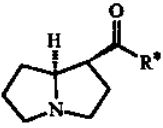
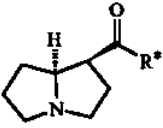
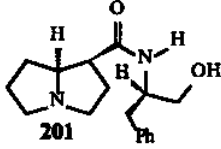
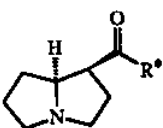
¹²⁷ Evans, D. A.; Gage, J. R. e Leighton, J. L.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 1737

¹²⁸ Tietze, L. F. e Schneider, C.; *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 2476

¹²⁹ Clive, D. L. J.; Murthy, K. S. K.; Wee, A. G. H.; Prasad, J. S.; Silva, G. V. J.; Majewski, M.; Anderson, P. C.; Evans, C. F.; Haugen, R. D.; Heerze, L. D. e Barrie, J. R.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 3018

indesejáveis (entrada 3- tabela XII), onde foi possível identificar um dos sub-produtos por cromatografia em coluna .

Tabela XII: Reações de redução do composto 196

	Substrato	Redutor	Solvente-Temp.	Resultado
1		LiAlH ₄	THF-T.A.	mistura polar inseparável
2		LiAlH ₄	THF-0°C	mistura polar inseparável
3		LiBH ₄	THF-MeOH-0°C	 201
4		Li(C ₂ H ₅) ₃ BH	THF-0°C	mistura polar inseparável

O espectro de RMN¹H deste composto apresentou um dubleto em 6,37 ppm e um sinal largo em 3,37 ppm que desapareceram na presença de óxido de deutério, indicando serem prótons ligados a heteroátomos. O sinal em 6,37 ppm foi atribuído a N-H de amida e o sinal em 3,37 a um próton hidroxílico. O desaparecimento do sinal em 4,70 ppm característico de hidrogênio metínico α ao nitrogênio na oxazolidinona e a presença de um multipeto em 4,18 ppm sugeriu a abertura do anel da oxazolidinona. O multipeto em 2,92 ppm atribuído a prótons carbinólicos também reforçou esta sugestão. Esta análise, aliada a análise do espectro de RMN¹³C, confirmou a estrutura da hidroxiamida 201.

A dificuldade de realizar a remoção redutiva da oxazolidinona no aduto 196 deve-se provavelmente a problemas estéricos existentes neste sistema. Existem na literatura vários casos que relatam a dificuldade de clivar acil oxazolidinonas estericamente impedidas, sendo nestes casos, isolados sub-produtos resultantes da abertura do anel da oxazolidinona^{130,131}.

Analisando-se a conformação não planar adotada pelo sistema pirrolizidínico no aduto 196 (Figura 18), observa-se que o grupo R está posicionado endo ao sistema bicíclico. Isto gera um forte impedimento na carbonila exocíclica que apesar de ser mais eletrofílica não se encontra disponível ao ataque do hidreto.

¹³⁰ Penning, T.D.; Djuric, S.W.; Haack, R.A.; Kalish, V.J.; Miyashiro, J.M.; Rowell, B.W. e Yu, S.S.; *Synth. Commun.*, 1990, 20, 307

¹³¹ Damon, R.E.; Coppola, G. M.; *Tetrahedron Lett.*, 1990, 31, 2849

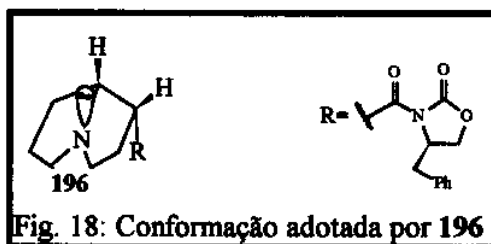


Fig. 18: Conformação adotada por 196

A obtenção da hidroxiamida 201 levou-nos a buscar um redutor que pudesse reduzir diretamente a amida formada no meio reacional ao álcool desejado.

Brown e Kim¹³² reportaram que a redução de amidas terciárias com trietilborohidreto de lítio ($\text{Li}(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{BH}$) se processa com a quebra preferencial da ligação carbono-nitrogênio, levando ao álcool desejado e não a amina. Desta forma, decidimos submeter o aduto 196 à redução com trietilborohidreto de lítio, apesar da possibilidade deste redutor destruir o auxiliar quiral (tabela XII-entrada 4). Infelizmente, este experimento resultou na obtenção de uma mistura de sub-produtos sem qualquer traço da base necínica.

Evans e colaboradores¹³³ relataram que hidroperóxido de lítio (LiOOH) é um nucleófilo altamente regioseletivo para a hidrólise de N-aciloxazolidinonas estericamente impedidas, levando preferencialmente a clivagem da carbonila exocíclica. Desta forma, o aduto 196 foi submetido às condições de hidrólise ($\text{LiOH}/\text{H}_2\text{O}_2$; $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ a 0°C), resultando no final da reação em perda de material.

Embora, a hidrólise do aduto 196 tenha se mostrado problemática, acredita-se que a remoção do auxiliar quiral seja possível uma vez que existem antecedentes na literatura de substratos extremamente volumosos que puderam ser hidrolisados¹³⁴. Dessa forma, novos testes serão realizados com o aduto 196, incluindo a hidrólise com hidroperóxido de hidrogênio que será reavaliada.

3.3 - Estudos visando a síntese da (8R,8aR)-8a-epi-tashiromina

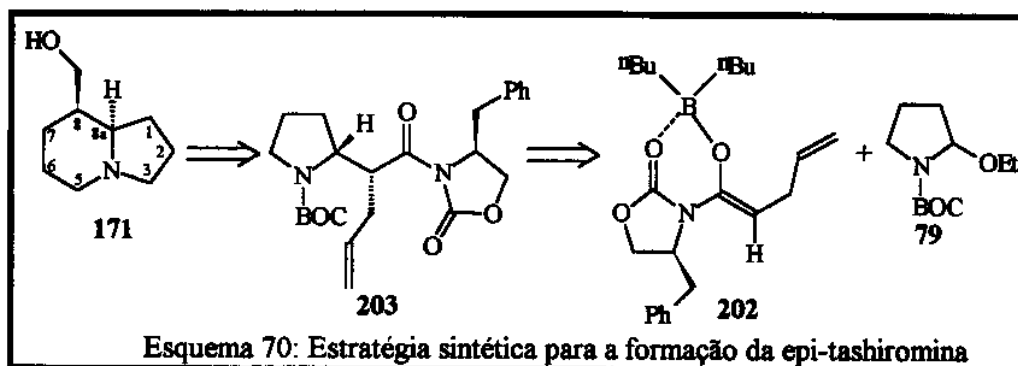
3.3.1 - Estratégia sintética

Para a síntese da epi-tashiromina 171 utilizou-se da mesma estratégia sintética apresentada no Esquema 59 (pág. 74). Esta metodologia consiste na alquilação diastereosseletiva entre o enolato de boro quiral 202 e o íon acilímínio derivado do α -etoxicarbamato 79, onde o intermediário chave 203 formado a partir desta reação, apresentaria os dois centros estereogênicos C(8) e C(9) da epi-tashiromina (Esquema 70).

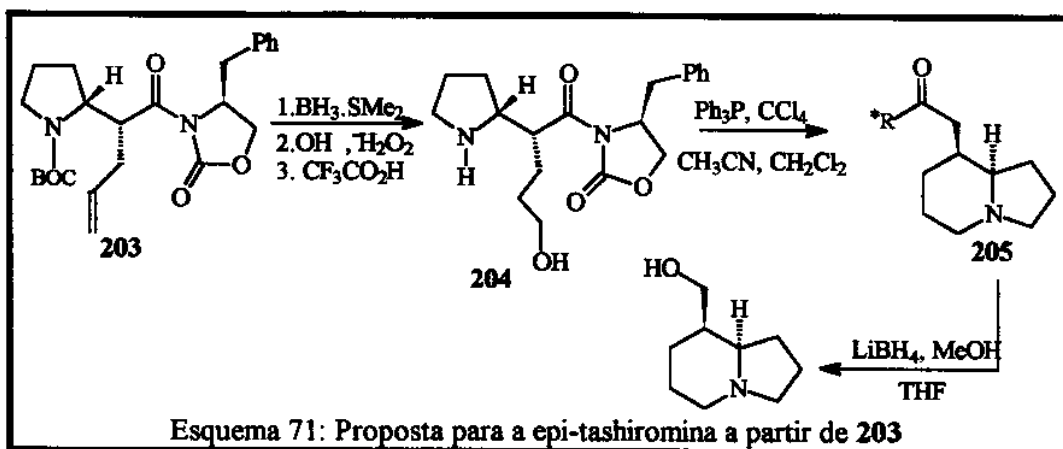
¹³² Brown, H.C. e Kim S.C.; *Synthesis*, 1977, 635

¹³³ Evans, D.A.; Britton, T.C.; Ellman, J.A.; *Tetrahedron Lett.*, 1987, 28, 6141

¹³⁴ a) Evans, D. A.; Britton, T. C.; Ellman, J. A.; Dorow, R. L.; *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 4011; b) Takacs, J. M.; Jaber, M. R.; Vellekoop, A. S.; *J. Org. Chem.* 1998, 63, 2742



A proposta sintética para a obtenção de 171, a partir do intermediário 203, baseia-se na hidroboração da dupla ligação na presença de borano-dimetil sulfeto¹³⁵. Boranos adicionam-se preferencialmente ao carbono menos impedido da dupla ligação (anti-Markovnikov⁴⁴). Assim, a oxidação do borano ao álcool desejado seria obtida através do tratamento com H₂O₂ na presença de base. O amino álcool 204 seria submetido a uma reação intramolecular tipo Mitsunobu, fornecendo o esqueleto indolizidínico 205 restando apenas a remoção reductiva do auxiliar quiral na presença de LiAlH₄ ou LiBH₄ (Esquema 71).



3.3.2 - Resultados e discussões

3.3.2.1 - Preparação da oxazolidinona quiral 206

A oxazolidinona quiral 206 foi preparada a partir do ácido 4-pentenóico e da (4S)-4 benzil oxazolidinona, utilizando o mesmo procedimento descrito no Esquema 61 (pag. 75), num rendimento de 92% após purificação em coluna cromatográfica de sílica-gel. A estrutura de 206 foi confirmada mediante análise de seus espectros de RMN¹³C e RMN¹H.

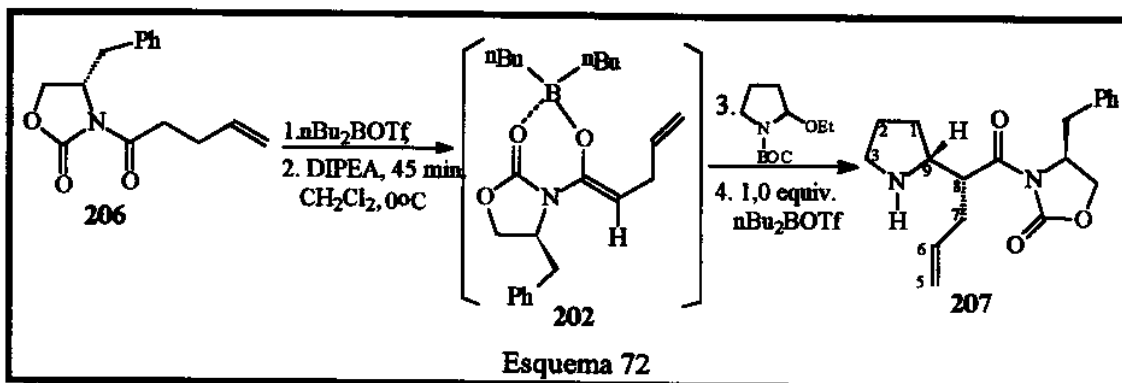
No composto 206, os carbonos olefinicos foram assinalados aos sinais em 115,7 e 136,8 ppm e os carbonos metilênicos α e β a carbonila foram relacionados aos sinais

¹³⁵ Morley, C.; Knight, D. W. e Share, A. C.; *Tetrahedron Asym.*, 1990, 1, 147

em 27,8 e 34,5 ppm, respectivamente. No espectro de RMN^1H , os prótons vinílicos terminais foram relacionados aos dubletos em 5,03 ppm ($J=11,3$ Hz) e 5,13 ppm ($J=19,0$ Hz) e o multipeto em 3,1 ppm foi relacionado aos hidrogênios α a carbonila da cadeia olefínica.

3.3.2.2 - Adição do enolato de boro quiral 202 ao α -etoxicarbamato 79

A reação de alquilação entre o enolato de boro quiral 202 e o α -etoxicarbamato 79 (Esquema 72), foi realizada nas mesmas condições empregadas na preparação do aduto 194 (Esquema 62 - pág. 75). O intermediário 207 foi obtido num rendimento de 50% após purificação em coluna cromatográfica de sílica-gel.



No espectro de I.V. do composto 207, a banda larga em 3426 ppm foi associada ao estiramento N-H, sugerindo a desproteção do nitrogênio pirrolidínico.

O espectro de RMN^1H do composto isolado indicou a ausência de um singlete na região de 1,40 ppm e a presença de um sinal largo entre 2,65-2,85 ppm (atribuído ao N-H) sugerindo a perda do grupo terc-butil carbamato no meio reacional. Para H(9) foi assinalado o multipeto em 3,94 ppm e para H(8) o sinal largo entre 4,50 e 4,80 ppm. O sinal em 5,00 ppm, dois duplo dubletos ($J=17,04$ Hz, $J=10,13$ Hz e $J=5,05$ Hz) foi atribuído a H(5) e para H(6) o multipeto em 5,40 ppm.

O espectro de RMN^{13}C apresentou sete sinais referentes a carbonos metilênicos. Os carbonos metínicos C(9) e C(8) foram relacionados aos sinais em 55,8 ppm e 45,8 ppm, respectivamente.

O espectro de RMN^1H juntamente com o de RMN^{13}C , são coerentes com a estrutura proposta para 207, sendo a estereoquímica sugerida com base nos exemplos estudados anteriormente. A numeração indicada segue a regra de numeração para sistemas indolizidínicos.

Com o objetivo de obter 207 em melhores rendimentos, esta reação foi examinada mais detalhadamente, onde basicamente foram realizados testes variando-se a temperatura de adição do etoxicarbamato (0°C, -23°C e -78°C), visando dificultar a hidrólise do grupo terc-butilcarbamato e aumentar a concentração do íon N-aciliminio no meio reacional. Infelizmente a variação da temperatura não apresentou resultados satisfatórios no que diz respeito ao rendimento da reação, além disso esta reação não se mostrou reprodutível pois alguns testes resultaram somente na recuperação da oxazolidinona 206.

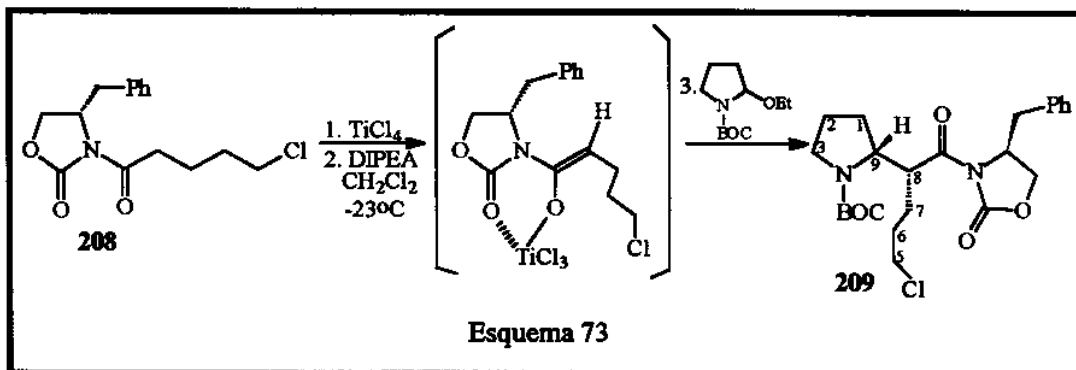
Conforme o discutido para a síntese do isoretronecanol na seção 3.2.2.3 (pág. 76) decidimos utilizar outro enolato de boro quirral na reação de adição ao α -etoxicarbamato **79** e com isso diminuir as etapas necessárias para a formação da 8α -epi-tashiromina.

A oxazolidinona N-4-cloropentanoil **208** foi preparada a partir do cloreto de 5-clorovalerila e da 4-(S)-4-benzil oxazolidinona (conforme procedimento apresentado no Esquema 64, pág. 77 ff), sendo obtida num rendimento de 89%. A formação de **208** foi confirmada pela análise de seus espectros de I.V. e RMN¹H e RMN¹³C que se assemelham aos obtidos para o composto **197**. A rotação específica obtida para este composto foi $[\alpha]_D +63,1$ (C3,1; CH₂Cl₂).

De acordo com o discutido na seção 3.2.2.3.1 (pág. 77) para a reação de acoplamento entre o enolato de boro quirral derivado de **197** e o α -etoxicarbamato **79**, a reação de acoplamento entre o enolato de boro quirral derivado da oxazolidinona **208** e o α -etoxicarbamato **79** também não teve êxito, o que nos levou a optar pelo emprego do enolato de titânio de **208**.

3.3.3 - Emprego do enolato de titânio derivado de **208** na reação com **79**

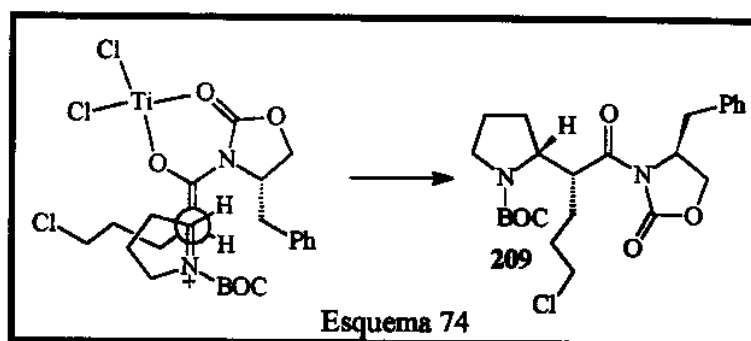
O enolato de titânio derivado da oxazolidinona quirral **208** reagiu com o α -etoxicarbamato **79** (mesmo procedimento utilizado na formação de **198**, Esquema 66-pág. 78) fornecendo o aduto **209** em 81% (Esquema 73).



O espectro de RMN¹³C do composto **209** apresentou um sinal em 44,5 ppm referente a carbono metilênico, o qual foi assinalado para C(5). Aos carbonos metínicos C(8) e C(9) foram atribuídos os valores de 45,7 e 58,7 ppm, respectivamente. Os carbonos C(3), C(2) e C(1) foram relacionados aos valores de 21,6 ppm, 23,6 ppm e 47,1 ppm, respectivamente.

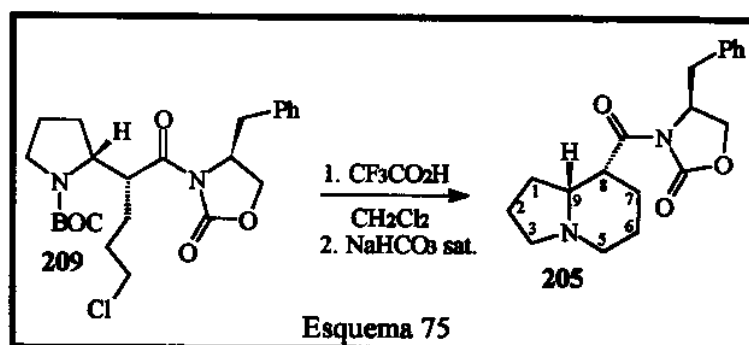
O espectro de RMN¹H apresentou um sinal largo entre 4,2 e 4,3 ppm, integrados para 1H cada, foram atribuídos aos prótons H(8) e H(9). O tripleto em 3,5 ppm (I=6,4 Hz) foi assinalado para os prótons metilênicos H(5). Os multipletos que aparecem em 1,5 e 2,0 ppm integrando para 8 H, foram designados aos prótons metilênicos em C(1), C(2), C(6) e C(7). O composto **209** apresentou rotação específica de $[\alpha]_D +49,62$ (C=3,6; CH₂Cl₂).

Com base nos modelos de aproximação discutidos na seção 3.2.1 (pag. 73) assumimos que os centros quirais em C(8) e C(9) do composto **209** apresentam uma configuração absoluta R. A aproximação que melhor acomoda as interações estéricas entre o íon aciliminio e o nucleófilo está representada no Esquema 74.



Entretanto, a confirmação da estereoquímica absoluta sugerida para **209** poderá ser confirmada com a sua transformação no alcalóide epi-tashiromina **171**. Para a obtenção deste alcalóide seriam necessários a desproteção do grupo terc-butoxicarbonil, seguida de ciclização intramolecular e a remoção do auxiliar quiral.

A hidrólise do grupo terc-butoxicarbonil em meio ácido forneceu, após tratamento da reação com NaHCO_3 saturado e purificação em coluna cromatográfica de sílica gel, o sistema indolizidínico em 80% de rendimento (Esquema 75).



A formação de **205** foi sugerida através da análise dos seus espectros de I.V., RMN^1H e RMN^{13}C . O espectro de I.V. deste composto apresentou uma banda em 2780cm^{-1} (banda de Bohlmann) sugerindo a formação de um sistema indolizidínico com fusão *trans* dos anéis. As bandas em 1774 e 1700cm^{-1} foram atribuídas às carbonilas da imida.

No espectro de RMN^1H os multipletos em 3,16 e 4,23 ppm foram atribuídos a H(9) e H(8), respectivamente. A análise do espectro de COSY sugere uma relação *cis* entre H(8) e H(9) (equatorial-axial) já que nenhuma correlação é observado para eles. Para H(3) e H(5) foram assinalados os multipletos em 2,00, 2,40 e 3,16 ppm.

O espectro de RMN^{13}C não apresentou sinal na região entre 40 e 45 ppm referente a carbono metilênico ligado a cloro. Para os carbonos metilênicos C(3) e C(5) foram atribuídos os valores em 52,7 ppm e 54,1 ppm, respectivamente. Aos carbonos metínicos C(8) e C(9) foram assinalados sinais a 38,4 ppm e 64,2 ppm. Os valores de RMN^{13}C assinalados para **205** (Figura 19) são concordantes com os encontrados para o sistema indolizidínico 119^{136} . A rotação específica obtida para **205** foi de $[\alpha]_D +38,0$ (C 3,58; CH_2Cl_2).

¹³⁶ Wenkert, E.; Bindra, J. S.; Chang, C.; Cochran, D. W. e Schell, F. M.; *Acc. Chem. Res.*, 1974, 7, 46

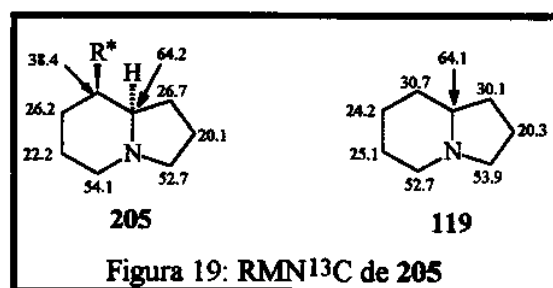


Figura 19: RMN¹³C de 205

A remoção do auxiliar quiral no aduto 205 foi realizada na presença de LiAlH₄ ou LiBH₄ (Tabela XIII). Estas reações não forneceram o álcool desejado, sendo obtido uma mistura de sub-produtos polares de difícil separação decorrentes da abertura do anel da oxazolidinona. Foi possível identificar um dos sub-produtos (entradas 2 e 3) como sendo a hidroxiamida 210.

Tabela XIII: Tentativas de redução do auxiliar quiral no aduto 205

	Substrato	Redutor	Solvente-Temp.	Resultado
1		LiBH ₄	THF-MeOH-0°C	mistura polar inseparável
2		LiBH ₄	Et ₂ O-H ₂ O 0°C-T.A.	
3		LiAlH ₄	THF-0°C	

A estrutura de 210 foi sugerida através da análise de seu espectro de RMN¹H. O sinal largo que aparece em 8,9 ppm foi atribuído ao próton aminico. O próton α ao nitrogênio da amida foi assinalado com o multipeto em 4,23 ppm. O dubleto em 2,81 ppm (J=10,6 Hz) e o duplo dubleto em 2,97 ppm (J=10,6 e 5,5 Hz) foram atribuídos aos prótons carbinólicos. Os prótons H(8) e H(9) foram associados aos sinais em 2,69 (multipeto) e 2,97 (duplo dubleto), respectivamente. Para o próton hidroxílico foi atribuído o valor de 2,60 ppm.

Penning e colaboradores¹³⁰ constataram que LiBH₄ na presença de 1,0 equivalente de água em eter etílico torna-se um sistema eficiente para a redução de aciloxazolidinonas estericamente impedidas. Infelizmente, a realização deste experimento também levou à formação da hidroxiamida 210 juntamente com outros sub-produtos (Tabela XIII, entrada 2).

Estes resultados são similares àqueles observados para o composto 196. Como nos adutos 196 e 205, o sistema bicyclico vizinho a carbonila exocíclica deve ser um grupo volumoso o suficiente para direcionar o ataque do hidreto à carbonila menos impedida, no caso, a carbonila endocíclica. Embora não tenha sido possível remover o auxiliar quiral do sistema indolizidínico 205, outros métodos serão investigados,

inclusive a hidrólise em meio hidróperóxido de lítio, que tem se mostrado bastante eficiente para sistemas estericamente impedidos.

3.4 - Conclusão

A excelente diastereosseletividade observada na reação do enolato de boro quiral da propionil oxazolidinona **116** com o α -etoxicarbamato **79** (Esquema 45), permitiu-nos elaborar uma síntese para os sistemas pirrolizidínico **196** e indolizidínico **205**.

Nestas sínteses, a etapa chave consistiu na reação de acoplamento entre um enolato de boro apropriado e o α -etoxicarbamato **79** (Esquemas 59 e 70). Nesta etapa, foram criados os centros assimétricos α e β ao nitrogênio pirrolidínico e embora os adutos **194** (Esquema 62) e **207** (Esquema 72) tenham sido formados, o baixo rendimento observado nestas reações aliado a obtenção destes compostos na forma de amina, levou-nos a empregar outros precursores para o enolato de boro.

Foram empregados a (4R)-4-benzil-3-(4-clorobutanoil)-1,3-oxazolan-2-ona **197** e a (4S)-4-benzil-3-(5-cloropentanoil)-1,3-oxazolan-2-ona **208** já que a presença do átomo de cloro possibilitaria a obtenção dos sistemas pirrolizidínico e indolizidínico já na etapa de acoplamento.

A reação de acoplamento entre o enolato de boro de **197** e o α -etoxicarbamato **79** (Esquema 65), possibilitou-nos isolar e identificar dentre outros compostos obtidos, o sistema bicíclico **196**. Devido o baixo rendimento obtido nesta reação, uma nova modificação foi realizada no esquema retrosintético inicialmente proposto para a formação dos sistemas pirrolizidínico (Esquema 63) e indolizidínico (Esquema 70). Esta proposta consistiu na substituição do enolato de boro de **197** e **208** pelo enolato de titânio.

Desta maneira, o emprego do enolato de titânio de **197**, permitiu isolar o aduto **198** em 82% de rendimento que teve sua estereoquímica absoluta determinada por difração de raio-x (Figura 16). A formação de **198** foi entendida através de um modelo de aproximação aberto antiperiplanar conforme representado no esquema 67.

O sistema pirrolizidínico **196** foi obtido em 72% de rendimento a partir de **198**, onde os centros estereogênicos de **196** foram construídos com total controle da diastereosseletividade na reação de acoplamento entre o enolato de titânio de **197** e o α -etoxicarbamato **79** (Esquema 66).

Da mesma forma, o sistema indolizidínico **205**, foi obtido em 80% de rendimento a partir do aduto **209** formado com alto controle diastereosseletivo na reação de acoplamento entre o enolato de titânio de **208** e o α -etoxicarbamato **79** (Esquema 73).

CAPÍTULO IV

CONCLUSÃO GERAL

4.1 - Conclusão

A adição de nucleófilos de carbono pró-quirais ao íon acilímínio derivado do α -etoxicarbamato **80** (anel piperidínico) mostrou-se mais seletiva quando comparada ao α -etoxicarbamato **79** (anel pirrolidínico).

A adição do sililcetenotioacetal **87** ao α -etoxicarbamato **80** forneceu os produtos **86syn/anti** numa razão de 5:1 em favor do diastereoisomero *syn*. A estereoquímica relativa de **86syn** e **86anti** foi determinada através de conversão às uretanais **89** e **90** (Esquema 31) e estudos de NOE diferencial (Figura 9). A formação majoritária de **86syn** foi explicada através de um modelo de estado de transição aberto, onde o menor grupo do carbono nucleofílico (no caso o H) aproxima-se sobre o anel piperidínico de forma a minimizar as possíveis interações estéricas entre nucleófilo e íon acilímínio (Esquema 32 - modelo A).

O emprego de sililenoleteres derivados de cetonas aromáticas nas reações envolvendo o α -etoxicarbamato **80**, mostrou-se altamente diastereosseletiva (Tabela VIII), e em um dos casos, a obtenção do composto **106f** na forma de um monocristal permitiu uma análise de raio-x (Figura 10), onde pode-se observar a mesma estereoquímica relativa *R,S* determinada para o composto **86syn**. Desta forma, pode-se dizer que nas reações envolvendo o anel piperidínico, a aproximação preferida do nucleófilo é aquela onde o H do carbono nucleofílico é colocado sobre o anel piperidínico que deve adotar uma conformação tipo meia cadeira. Portanto, os isômeros majoritários obtidos nas reações envolvendo o α -etoxicarbamato **80** devem apresentar a configuração relativa *R,S*.

A conformação tipo meia cadeira adotada pelo anel piperidínico não possibilita a aproximação de nucleófilos volumosos, tais como, nucleófilos de boro derivados de oxazolidinonas. Consequentemente, não foi observado a formação do produto de acoplamento na reação envolvendo o enolato de boro da propionil oxazolidinona **110** (que é muito volumoso). Entretanto, o alívio espacial deste nucleófilo quando muda de enolato de boro para N,O-sililcetenotioacetal propicia a reação de acoplamento com o α -etoxicarbamato **80** (Esquema 44), embora os produtos tenham sido obtidos com baixa diastereosseletividade (2:1).

A adição de nucleófilos derivados de ester e tioésteres ao α -etoxicarbamato **79** (Tabela V) apresentou pobre seleção diastereofacial, devido a provável conformação planar adotada pelo anel pirrolidínico não discriminando com isso, uma face preferida para o ataque nucleofílico. Entretanto, sililenoleteres derivados de cetonas aromáticas adicionaram-se com boa diastereosseletividade (Tabela VIII). Uma comparação dos deslocamentos químicos de RMN^1H e $RMN^{13}C$ da metila em C(1) nos isômeros majoritários obtidos nestas reações, sugerem que os isômeros majoritários derivados de cetonas aromáticas (deslocamento químico de próton e carbono-13 da metila deslocado para campo baixo - Tabela IX) apresentam a estereoquímica relativa oposta aos isômeros majoritários provenientes dos tioésteres e do ester terc-butilico (deslocamento químico de próton e carbono-13 da metila deslocados para campo alto - Tabela VII). Esta

sugestão foi confirmada após a conversão do composto **111** (derivado da propionil oxazolidinona aquiral) nos compostos **98b/anti** (isômero majoritário derivado do propionato de terc-butila) e **105c/anti** (isômero minoritário derivado da propiofenona). Pode-se dessa maneira, atribuir aos isômeros majoritários derivados de ester e tioester, a estereoquímica relativa **2RS,1'RS** e aos isômeros majoritários derivados de cetonas aromáticas, a estereoquímica relativa **2RS,1'SR**.

O emprego de enolatos de boro derivados das oxazolidinonas **110** (Esquema 41) e **116** (Esquema 45) permitiu um elevado controle da seletividade facial em reações com o α -etoxicarbamato **79**, isolando-se o produto de acoplamento em elevado excesso diastereoisomérico. No caso da oxazolidinona quiral **116**, um único produto **117** foi isolado e sua estereoquímica absoluta foi atribuída como sendo **2R,1'R** através de análise de raio-x (figura 12). A formação de **117** foi explicada mediante o modelo de estado de transição proposto no Esquema 46.

A determinação da configuração relativa dos isômeros majoritários **2RS,1'RS** atribuída a **111** permitiu a atribuição absoluta de **117** permitiu atribuir a **116**, a configuração relativa **2RS,1'RS**.

Pode-se concluir portanto, que as reações de adição intermoleculares de nucleófilos de carbono com faces pró-quirais aos íons acilimínios derivados da pirrolidina e da piperidina podem ser entendidas através de um modelo de estado de transição aberto e estendido, como os modelos representados nos Esquemas 32 e 46.

O emprego da metodologia de adição intermolecular do enolato de boro quiral ao íon acilimínio derivado da pirrolidina constituiu-se em uma proposta sintética para a preparação de sistemas pirrolizidínico e indolizidínico. Embora, a utilização do enolato de boro tenha trazido alguns problemas, a substituição do boro pelo titânio possibilitou a preparação dos biciclos **196** (pirrolizidínico) e **205** (indolizidínico) na forma enantiomericamente pura e em excelentes rendimentos.

CAPÍTULO V

PARTE EXPERIMENTAL

5.1 - Preparação de reagentes e aparelhos utilizados

Cloreto de metileno, diisopropilamina (DIPA), diisopropiletilamina (DIPEA) e trietilamina (Et_3N) foram tratados com hidreto de cálcio e destilados antes do uso. Éter etílico e tetrahidrofurano foram tratados com sódio e benzofenona, e destilados antes do uso. Cloreto de trimetilsilano (TMS-Cl), ácido trifluoracético ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$) foram destilados imediatamente antes do uso.

TMSOTf e nBu_2BOTf foram preparados no laboratório e destilados imediatamente antes do uso. TiCl_4 foi destilado sob hidreto de cálcio, antes do uso.

As reações envolvendo o uso de diisopropilamido de lítio (LDA), TMSOTf, TiCl_4 , nBu_2BOTf , nBuLi , SnCl_4 foram realizadas sob atmosfera de argônio em balão previamente flambado. As cetonas alifáticas e aromáticas foram previamente secadas sob sulfato de magnésio e destiladas imediatamente antes do uso. O mesmo procedimento foi adotado para o propionato de terc-butila.

As cromatografias de adsorção em coluna foram realizadas utilizando-se sílica-gel Aldrich (70-230 mesh e 230-400 mesh) e alumina neutra Aldrich (150 mesh, 58A). Os eluentes utilizados foram: hexano, eter de petróleo, acetato de etila, clorofórmio e metanol, puros ou em misturas binárias.

Análises em HPLC foram realizadas no aparelho HP 1050 acoplado ao detector U.V./Visível. A análise por cromatografia gasosa foi realizada em aparelho VANDEW-HP 5890A com uma coluna HP5 (5% de difenil e 95% de dimetil polisiloxano, 30m x 0.53 mm x μm).

As análises de Massa de Alta resolução foram realizadas em um aparelho VG Autospec da Fisions Instruments.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN^1H) e de carbono (RMN^{13}C) foram obtidos nos aparelhos Bruker AW-80, Varian Gemini 300 e Bruker AC-300/P. Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em ppm, tendo como padrão interno o tetrametilsilano, para os espectros de RMN^1H e clorofórmio deuterado e acetonitrila deuterada, para os espectros de RMN^{13}C .

Os espectros de proton são descritos na ordem: multiplicidade (s-singlete, sl-sinal largo, d-duplete, dd-duplo dublete, ddd-duplo duplo dublete, t-triplete, dt-duplo triplete, m- multiplete, q-quarteto, qt-quinteto); número de prótons e constante de acoplamento em hertz (Hz).

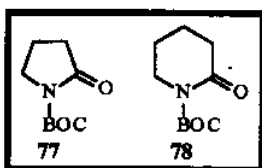
Os espectros de infra-vermelho foram registrados em aparelho Perkin-Elmer 399B e Perkin-Elmer 1600-Séries FTIR com as frequências de absorção sendo expressas em cm^{-1} , utilizando-se pastilhas de KBr ou celas de NaCl.

Os valores de rotação ótica específica foram medidos à 25°C em um polarímetro Polamat A (Carl Zeiss) à 546 nm (lâmpada de mercúrio) e corrigidos à 589 nm (raia D do sódio), utilizando-se como solvente CH_2Cl_2 .

Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho Electrothermal-9100, utilizando-se um termômetro não aferido.

5.2 - PARTE EXPERIMENTAL DO CAPÍTULO II

5.2.1 - Procedimento geral para a preparação dos carbamatos 77 e 78



À uma solução de DIPA (1 mmol) em THF seco (2 ml), foram adicionados uma solução de $n\text{BuLi}$ em hexano (1 mmol), à -78°C sob atmosfera de argônio. Após 20 min. adicionou-se lentamente a lactama (75 ou 76), previamente dissolvida em THF seco (0.5 ml). Depois de 30 min., seguiu-se com a adição de BOC_2O (1 mmol). A mistura reacional permaneceu à -78°C por 3 horas, sendo posteriormente interrompida pela adição de solução saturada de NH_4Cl . Ao atingir a temperatura ambiente, a fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com éter etílico (3x 20 ml). As fases orgânicas foram combinadas e lavadas com solução saturada de NaCl e secada sob MgSO_4 . O solvente foi removido sob pressão reduzida e o material bruto foi submetido à uma purificação em coluna cromatográfica de sílica gel.

O composto 77 foi obtido num rendimento de 85%, após coluna cromatográfica em sílica gel tipo flash, tendo como eluente hexano:acetato de etila 30%.

O composto 78 foi obtido num rendimento de 90% após coluna cromatográfica em sílica gel, empregando como eluente hexano:acetato de etila 10%.

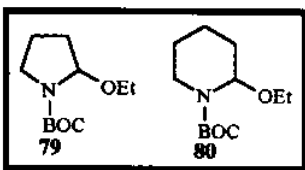
RMN^1H (CDCl_3 , 80 MHz) - Composto 77

δ : 1,40 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{-C}$); 1,90 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$); 2,40 (m, 2H, CH_2CO); 3,60 (t, 2H, $\text{J}=8,0$ Hz, $\text{CH}_2\text{-N}$).

RMN^1H (CDCl_3 , 80 MHz) - Composto 78

δ : 1,43 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{-C}$); 1,80 (m, 4H, $(\text{CH}_2)_2$); 2,45 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CO}$); 3,55 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$).

5.2.2 - Procedimento geral para a preparação dos etoxicarbamatos 79 e 80



A um balão contendo 1 mmol do carbamato 77 ou 78 dissolvidos em 6.9 ml de etanol e mantidos à -23°C , foram adicionados lentamente 4 mmol de NaBH_4 . Após 4 horas de reação a mistura reacional foi acidificada pela adição de uma solução etanólica de HCl 2 N até $\text{pH}=3$. Depois de 2 horas sob agitação, a mistura reacional foi neutralizada pela adição de uma solução etanólica de KOH 10%. Após adição de água à mistura reacional, as fases orgânica e aquosa foram separadas, seguida da extração da fase aquosa com CHCl_3 . As fases orgânicas foram combinadas e lavada com água destilada e solução saturada de NaCl . Após secagem com MgSO_4 anidro, o solvente foi removido e o material bruto submetido à uma purificação em coluna cromatográfica.

O composto 79 após purificação em coluna cromatográfica de sílica gel tipo flash modificada com Et_3N , tendo como eluente hexano/acetato de etila 15%, foi obtido num rendimento de 88%.

O composto 80 foi obtido num rendimento de 80% depois de submetido à uma purificação em coluna cromatográfica de sílica gel modificada com Et_3N , utilizando-se hexano/acetato de etila 5% como eluente.

RMN¹H (CDCl₃, 80 MHz) - Composto 79

δ: 1,10 (t, 3H, J=7,0 Hz, CH₃-CH₂); 1,40 (s, 9H, (CH₃)₃-C); 1,80 (m, 4H, (CH₂)₂); 3,40 (m, 4H, CH₂-N, CH₂-O); 5,10 (sl, 1H, HC-N).

RMN¹H (CDCl₃, 80 MHz) - Composto 80

δ: 1,10 (t, 3H, J=7,0 Hz, CH₃-CH₂); 1,43 (s, 9H, (CH₃)₃-C); 1,90 (m, 6H, (CH₂)₃); 3,30 (m, 2H, CH₂-O); 3,50 (m, 2H, CH₂-N); 5,15 (sl, 1H, HC-N).

5.2.2.1 - Procedimento B para a preparação do etoxicarbamato 79

A um balão contendo 1,0 g. (5,86 mmoles) do carbamato 77 dissolvidos em 18 ml de THF seco, à -78°C e sob atmosfera de argônio, foram adicionados lentamente 23,47 ml de uma solução 1M de LiB(C₂H₅)₃H em THF. Após 30min. sob agitação, foram adicionados à mistura reacional uma solução etanólica de HCl 2M até pH=3,0. A reação foi aquecida até a temperatura ambiente, seguida da adição de eter etílico. A fase orgânica foi lavada com água destilada, seguida de solução saturada de NaCl. Secagem com MgSO₄ anidro e remoção do solvente forneceram 1,19g de material bruto que foi posteriormente purificado em uma coluna cromatográfica de sílica gel modificada com Et₃N, utilizando-se como eluente hexano/acetato de etila 15%. Foram obtidos 0,90g. do produto desejado, num rendimento de 71%.

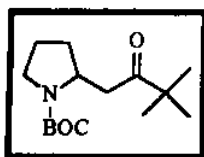
5.2.3 - Procedimento geral das reações de acoplamento entre os enolatos de boro derivados das metil cetonas 81a-c e os α-etoxicarbamatos 79 e 80 (Tabela I)

A um balão contendo 1.0 mmol da metil cetona dissolvida em 2 ml de CH₂Cl₂ e mantidos a -78°C foram lentamente adicionados 1.1 equivalentes de nBu₂BOTf seguidos pela adição de 1.2 mmol de DIPEA. Após 45 minutos sob agitação, foram adicionados a mistura reacional 1.0 mmol do α-etoxicarbamato e 1.0 mmol do nBu₂BOTf. A mistura reacional foi mantida sob agitação e a -78°C por aproximadamente 4 horas, sendo posteriormente interrompida pela adição de uma solução tampão pH 7.0 de fosfato. O material foi extraído com CH₂Cl₂ e após sua concentração, ele foi dissolvido em MeOH e mantido a 0°C sendo posteriormente adicionado lentamente uma solução de H₂O₂ 50%:MeOH numa proporção de 2:1. Após 1 hora sob agitação o solvente foi removido e o material bruto foi dissolvido numa solução saturada de NaCl, extraído com CH₂Cl₂, secô em MgSO₄ anidro, filtrado e concentrado sob pressão reduzida. O material bruto obtido foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel utilizando-se hexano/acetato de etila 5%-10% como eluente.

Composto 82a: 2-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-1-azolanocarboxilato de terc-butila

Purificação: coluna cromatográfica de sílica gel modificada com Et₃N - eluente hexano:acetato de etila 5%.

Rendimento: 36%



$RMN^{13}C$ ($CDCl_3$, 75.5 MHz)

δ : 22,9 ($-CH_2-$); 26,3 ($(CH_3)_3C-$); 28,6 ($(CH_3)_3C$); 31,8 ($-CH_2-$); 41,0 (CH_2-CO); 44,2 ($C(CH_3)_3$); 46,7 (CH_2-N); 53,8 ($CH-N$); 79,3 ($C(CH_3)_3$); 154,6 (COO); 214,9 (CO).

RMN^1H ($CDCl_3$, 300MHz)

δ : 1,13 (s, 9H, $(CH_3)_3C$); 1,45 (s, 9H, $(CH_3)_3C$); 1,56 (m, 1H, H-CH-); 1,78 (m, 2H, $-CH_2-$); 2,08 (m, 1H, H-CH-); 2,50 (2xd, 1H, $J=10,2$; H-CHCO); 3,0-3,2 (sl, 1H, H-CHCO); 3,3-3,4 (sl, 2H, CH_2-N); 4,1-4,2 (sl, 1H, H-CN).

I.V. ($CHCl_3$, cm^{-1}): 2973, 2922, 1693

Análise Elementar

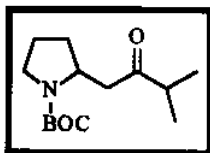
Calculado: C=66,88; H=10,10; N=5,20

Medido: C=66,76; H=10,43; N=5,08

Composto 82b: 2-(3-metil-2-oxobutyl)-1-azolanocarboxilato de terc butila

Purificação: coluna cromatográfica de sílica gel modificada com Et_3N - eluente hexano:acetato de etila 5%.

Rendimento: 41%



$RMN^{13}C$ (CCl_4 , 75.5 MHz)

δ : 17,9 (CH_3-CHCH_3); 18,1 (CH_3-CHCH_3); 23,6 ($-CH_2-$); 28,6 ($(CH_3)_3C-$); 31,8 ($-CH_2-$); 41,5 ($CH(CH_3)_2$); 45,3 (CH_2-CO); 46,9 (CH_2-N); 54,4 ($CH-N$); 79,4 ($C(CH_3)_3$); 153,4 (COO); 214,0 (CO).

RMN^1H (CCl_4 , 300MHz)

δ : 1,07 (d, 6H, $J=6,96$, $(CH_3)_2CH$); 1,42 (s, 9H, $(CH_3)_3C$); 1,65 (m, 1H, H-CH-); 1,80 (m, 2H, $-CH_2-$); 2,05 (m, 1H, H-CH-); 2,32 (m, 1H, H-CHN); 2,55 (m, 1H, H-C(CH_3) $_2$); 3,0-3,2 (sl, 1H, H-CHN); 3,3 (m, 2H, CH_2-CO); 4,1-4,2 (sl, 1H, H-CN).

I.V. ($CHCl_3$, cm^{-1}): 2973, 2933, 1693, 1393, 1366

Análise Elementar

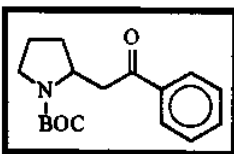
Calculado: C=65,85; H=9,86; N=5,48

Medido: C=65,61; H=9,79; N=5,29

Composto 82c: 2-(2-oxo-2-feniletil)-1-azolanocarboxilato de terc butila

Purificação: coluna cromatográfica de sílica gel modificada com Et_3N - eluente hexano:acetato de etila 5%.

Rendimento: 40%



$RMN^{13}C$ ($CDCl_3$, 75.5 MHz)

δ : 23,5 ($-CH_2-$); 28,8 ($(CH_3)_3C-$); 30,7 ($-CH_2-$); 43,9 (CH_2-CO); 46,7 (CH_2-N); 54,4 ($CH-N$); 79,8 ($C(CH_3)_3$); 128,5 (Arom.); 128,8 (Arom.); 133,3 (Arom.); 137,2 (C-CO); 154,6 (COO); 199,5 (CO).

RMN¹H (CDCl₃, 300MHz)

δ: 1,46 (s, 9H, (CH₃)₃C); 1,84 (m, 3H, H-CH- e -CH₂-); 2,07 (sl, 1H, H-CH-); 2,86 (m, 1H, H-CHN); 3,49-3,75 (sl, 1H, H-CHCO); 3,41 (m, 2H, H-CHCO, H-CHN); 4,37 (m, 1H, H-CN); 7,46 (t, 2H, J=7,6, Arom.); 7,55 (m, 1H, Arom.); 8,0 (m, 2H, Arom.).

I.V. (CHCl₃, cm⁻¹): 2974, 2922, 1683, 1693, 1169

Análise Elementar

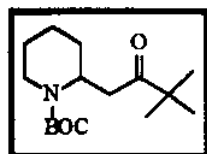
Calculado: C=70,56; H=8,01; N=4,84

Medido: C=69,86; H=8,11; N=4,57

Composto 83a: 2-(3,3-dimetil-2-oxobutyl)-1-piperidinacarboxilato de terc butila

Purificação: coluna cromatográfica de sílica gel - eluente hexano:acetato de etila 10%.

Rendimento: 37%



RMN¹³C (CDCl₃, 75.5 MHz)

δ: 19,0 (-CH₂-); 25,4 (-CH₂-); 26,2 ((CH₃)₃C); 28,0 (-CH₂-); 28,5 ((CH₃)₃C); 36,7 (CH₂-CO); 39,7 (CH₂-N); 44,5 (C(CH₃)₃); 47,3 (CH-N); 79,5 (C(CH₃)₃); 155,1 (COO); 213,8 (CO).

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz)

δ: 1,14 (s, 9H, (CH₃)₃C); 1,44 (s, 10H, (CH₃)₃C e H-CH-); 1,59 (m, 5H, (CH₂)₂, H-CH-); 2,51 (dd, 1H, J=16,1 e 4,8, H-CHCO); 2,76 (m, 1H, H-CHCO); 2,87 (2xd, 1H, J=9,0, H-CHN); 4,0 (sl, 1H, H-CHN); 4,68 (sl, 1H, H-CN)

I.V. (KBr, cm⁻¹): 2987, 1694, 1677, 1416

Análise Elementar

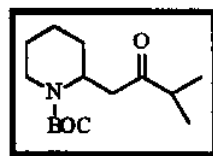
Calculado: C=67,80; H=10,31; N=4,94

Medido: C=67,67; H=10,50; N=4,71

Composto 83b: 2-(3-metil-2-oxobutyl)-1-piperidinacarboxilato de terc butila

Purificação: coluna cromatográfica de sílica gel - eluente hexano:acetato de etila 10%.

Rendimento: 35%



RMN¹³C (CDCl₃, 75.5 MHz)

δ: 18,1 (CH₃-CHCH₃); 18,2 (CH₃-CHCH₃); 18,9 (-CH₂-); 25,3 (-CH₂-); 28,3 (-CH₂-); 28,4 ((CH₃)₃C); 39,6 (CH₂-N); 40,8 (CH₂-CO e CH(CH₃)₂); 47,3 (CH-N); 79,6 (C(CH₃)₃); 155,0 (COO); 213,0 (CO).

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz)

δ: 1,08 (d, 6H, J=6,89, (CH₃)₂CH); 1,44 (s, 9H, (CH₃)₃C); 1,60 (m, 6H, (CH₂)₃); 2,60 (dd, 1H, J=15,1Hz e J=6,0Hz, H-CHCO); 2,69 (m, 1H, H-C(CH₃)₂); 2,76 (2xd, 2H, J=15,1Hz e J=8,4Hz, H-CHCO e H-CHN); 3,90 (sl, 1H, H-CHN); 4,70 (sl, 1H, H-CN)

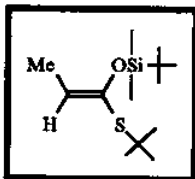
I.V. (KBr): 2972, 2934, 1689, 1412, 1365

Análise Elementar

Calculado: C=66,88; H=10,10; N=5,20

Medido: C=66,56; H=10,38; N=4,91

5.2.4 - Preparação do silicetenotioacetal 87 (Z)

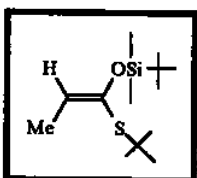


À um balão contendo 2,06 mmoles de LDA dissolvidos em uma mistura de 75:25-THF:DMPU (9ml) à -78°C e sob atmosfera de argônio, foram adicionados lentamente 0,274g. (1,87 mmoles) de tiopropionato de terc-butila. Após 30 min. sob agitação, adicionou-se 0,31g. (2,06 mmoles) de $\text{Me}_2^t\text{BuSiCl}$ previamente dissolvidos em THF. Depois de 5min., a mistura reacional foi aquecida até a temperatura ambiente, diluída em água destilada gelada, seguida de extração com éter de petróleo gelado. A fase orgânica foi seca com MgSO_4 e após a remoção do solvente, o material bruto foi submetido a uma purificação em coluna filtrante de alumina neutra, fornecendo 0,380g. (78%) do material desejado.

RMN^1H (CCl_4 , 300 MHz)

δ : 0,16 (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{-Si}$); 0,94 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C-Si}$); 1,29 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C-S}$); 1,61 (d, 3H, $J=6,99$, $\text{CH}_3\text{-CH}$); 5,16 (q, 1H, $J=7,04$, CH-CH_3).

5.2.5 - Preparação do silicetenotioacetal 87 (E)



Em um balão contendo 1,85 mmoles de LDA dissolvidos em 8,4 ml de THF seco, à -78°C e sob atmosfera de argônio, foram lentamente adicionados 0,246g. (1,68 mmoles) de tiopropionato de terc-butila. Após 30min. sob agitação adicionou-se 0,489g. (1,85 mmoles) de $\text{Me}_2^t\text{BuSiCl}$ previamente dissolvidos em THF. A mistura reacional foi aquecida à temperatura ambiente sendo posteriormente diluída em água gelada, seguida de extração com éter de petróleo gelado. A fase orgânica foi seca com MgSO_4 anidro e concentrada sob pressão reduzida. Após purificação em coluna filtrante de alumina neutra, tendo éter de petróleo como eluente, foram obtidos 0,198g. (45%) do material desejado.

RMN^1H (CCl_4 , 300 MHz)

δ : 0,15 (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{-Si}$); 0,88 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C-Si}$); 1,36 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C-S}$); 1,74 (d, 3H, $J=6,75$, $\text{CH}_3\text{-CH}$); 5,32 (q, 1H, $J=6,71$, CH-CH_3).

5.2.6 - Procedimento geral da reação de adição de silicetenotioacetais e sililenoleteres aos α -etoxicarbamatos 79 e 80 (Tabelas III, V e VIII)

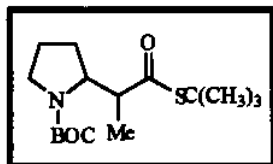
À um balão contendo 1.0 mmol do silicetenotioacetal ou do sililenoleter dissolvido em CH_2Cl_2 seco, sob atmosfera de argônio e à -78°C , foram adicionados 1.0 mmol do etoxicarbamato, previamente dissolvido em CH_2Cl_2 seco. Em seguida foram adicionados TMSOTf catalítico (2 gotas). A reação foi acompanhada por c.c.d. e após 2 horas, a reação foi interrompida pela adição de solução saturada de NH_4Cl . Ao atingir a

temperatura ambiente, a mistura reacional foi extraída com CH_2Cl_2 e a fase orgânica foi seca em MgSO_4 , filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando-se hexano/acetato de etila 5-15% como eluente.

Composto 85syn/anti: 2-[1-(terc-butil sulfonilcarbonil)etil]-1-azolanocarboxilato de terc-butila

Purificação: coluna cromatográfica de sílica gel - eluente hexano:acetato de etila 10%.

Rendimento: 77%



RMN^{13}C (CD_3CN , 75.5 MHz)

δ : 10,3 (15,0) (CH_3); 24,8 ($-\text{CH}_2-$); 27,5 ($-\text{CH}_2-$); 28,5 ($(\text{CH}_3)_3\text{CO}$); 28,9 ($(\text{CH}_3)_3\text{CS}$); 48,2 ($\text{CH}_2\text{-N}$); 48,2 ($\text{SC}(\text{CH}_3)_3$); 43,2 (CH-CO); 59,4 (60,9) (CH-N); 80,7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 155,2 (COO); 177,4 (CO).

RMN^1H (CD_3CN , 300 MHz)

δ : 0,94 e 1,06 (2xd, 3H, $\text{J}=7,09\text{Hz}$ e $\text{J}=7,19\text{Hz}$, CH_3); 1,43; 1,44 e 1,45 (3xs, 18 H, $(\text{CH}_3)_3\text{CO}$ e $(\text{CH}_3)_3\text{CS}$); 1,76 (m, 4H, $(-\text{CH}_2)_2$); 3,18 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$); 3,48 (m, 1H, CH-CO); 3,88 e 4,13 (2xm, 1H, CH-N).

I.V. (CHCl_3 , cm^{-1}): 2967.91, 2929.34, 1697.05, 1455.99, 1392.35, 1363.43, 1164.79, 1106.94, 948.81

Análise Elementar

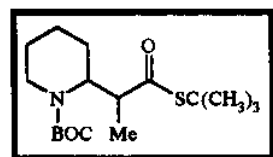
Calculado: C=60,96; H=9,20; N=4,44

Medido: C=61,24; H=8,74; N=4,78

Composto 86syn/anti: 2-[1-(terc-butilsulfonilcarbonil)etil]-1-azinanocarboxilato de terc-butila

Purificação: coluna cromatográfica de sílica gel - eluente hexano:acetato de etila 10%.

Rendimento: 70%



RMN^{13}C (CDCl_3 , 75,5 MHz):

δ : 15,1 (15,4) (CH_3); 19,2 (19,1) ($-\text{CH}_2-$); 25,3 (25,4) ($-\text{CH}_2-$); 27,2 (26,9) ($-\text{CH}_2-$); 28,5 ($(\text{CH}_3)_3\text{-C}$); 29,7 ($(\text{CH}_3)_3\text{-SC}$); 38,4 (39,9) ($\text{CH}_2\text{-N}$); 48,1 (47,1) (CH-CO); 48,1 ($\text{S-C}(\text{CH}_3)_3$); 53,1 (CH-N); 79,8 (79,3) ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 155,3 (154,6) (COO); 203,3 (201,9) (CO).

RMN^1H (CDCl_3 , 300 MHz):

δ : 1,06 e 1,09 (2xd, 3H, $\text{J}=6,88$, CH_3); 1,42, 1,43 e 1,46 (2xs, 19H, $(\text{CH}_3)_3\text{-C}$, $(\text{CH}_3)_3\text{-CS}$, H-CH); 1,60 (m, 5H, $(-\text{CH}_2)_2$ e H-CH); 2,55 (m, 1H, H-CHN); 3,05 (m, 1H, H-CHN); 4,10 (m, 1H, HC-CO); 4,30-4,60 (sl, 1H, H-CN).

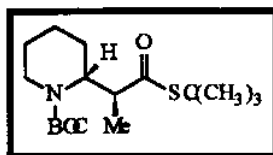
I.V. (filme, cm^{-1}): 2977,8, 2933,6, 2864,7, 1693,8, 1476,6, 1267,3, 1250,0, 955,3.

Análise Elementar:

Calculado: C=62,01%; H=9,41%; N=4,25%

Medido: C=62,37%; H=9,50%; N=4,21%

Composto 86syn



$RMN^{13}C$ ($CDCl_3$, 75,5 MHz):

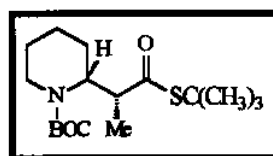
δ : 15,1 (CH_3); 19,3 ($-CH_2-$); 25,4 ($-CH_2-$); 27,2 ($-CH_2-$); 28,5 ($((CH_3)_3C-$); 29,8 ($((CH_3)_3CS-$); 38,5 (CH_2-N); 48,0 ($CH-CO$ e $SC-(CH_3)_3$); 53,2 ($CH-N$); 79,8 ($C(CH_3)_3$); 155,3 (COO); 203,2 (CO).

RMN^1H ($CDCl_3$, 300 MHz):

δ : 1,07 (d, 3H, $J=6,92$, CH_3); 1,60 (m, 6H, $(-CH_2-)_3$); 1,46 (s, 18H, $(CH_3)_3C-$ e $(CH_3)_3CS-$); 2,45 e 2,60 (2xm, 1H, $H-CHN$); 2,95 (m, 1H, $H-CHN$); 4,05 (m, 1H, $CH-CO$); 4,35-4,55 (sl, 1H, $H-CN$).

P.F.: 60,8°C - 61,5°C

Composto 86anti:



$RMN^{13}C$ ($CDCl_3$, 75,5 MHz):

δ : 15,4 (CH_3); 19,27 ($-CH_2-$); 25,5 ($-CH_2-$); 25,8 ($-CH_2-$); 28,5 ($((CH_3)_3C-$); 29,8 ($((CH_3)_3CS-$); 39,5 (CH_2-N); 47,2 ($CH-CO$); 47,9 ($SC-(CH_3)_3$); 53,6 ($CH-N$); 79,4 ($C(CH_3)_3$); 154,7 (COO); 202,0 (CO).

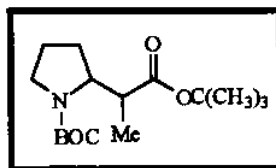
RMN^1H ($CDCl_3$, 300 MHz)

δ : 1,10 (d, 3H, $J=6,79$, CH_3); 1,42 e 1,43 (s, 18H, $(CH_3)_3C-$ e $(CH_3)_3CS-$); 1,60 (m, 6H, $(-CH_2-)_3$); 2,95 e 3,05 (2xm, 2H, $H-CHN$ e $H-CHN$); 4,0-4,1 (sl, 1H, $HC-CO$); 4,37-4,46 (sl, 1H, $H-CN$).

Composto 98b: 2-[1-(terc-butil oxocarbonil)-2-azolanil]-propanoato de terc-butila

Purificação: coluna cromatográfica de sílica gel - eluente hexano:acetato de etila 15%

Rendimento: 64%



$RMN^{13}C$ ($CDCl_3$, 75,5 MHz)

δ : 9,7 (14,6) (CH_3); 24,1 ($-CH_2-$); 26,8 ($-CH_2-$); 28,1 ($((CH_3)_3C-$); 28,5 ($((CH_3)_3C-$); 42,2 ($CH-CO$); 47,4 (CH_2-N); 58,4 (60,01) ($CH-N$); 79,3 ($C(CH_3)_3$); 80,0 ($C(CH_3)_3$); 154,8 (154,5) (COO); 174,3 (173,7) (CO).

RMN^1H ($CDCl_3$, 300 MHz)

δ : 0,97 e 1,09 (2xd, 3H, $J=7,13Hz$ e $J=7,12Hz$, CH_3); 1,43 e 1,46 (2xs, 18H, $(CH_3)_3C-OC(=O)-$ e $(CH_3)_3C-OC(=O)-$); 1,78 e 1,91 (2xm, 4H, $(-CH_2-)_2$); 3,25 (m, 2H, H_2-CN); 3,4-3,6 (sl, 1H, $H-CCO$); 3,92 e 4,2 (2xm, 1H, $H-CN$).

I.V. ($CHCl_3$, cm^{-1}): 2975.09, 1725.98, 1691.27, 1390.42, 1160.94, 1110.80

Massa de alta resolução

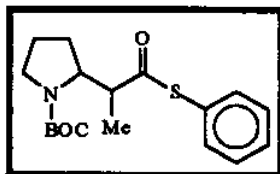
Cálculo para $C_{16}H_{29}NO_4$, $M = 299.2097$

$M: 299.2098$

Composto 98c: 2-(1-fenilsulfonilcarboetil)-1-azolanocarboxilato de terc-butila

Purificação: coluna cromatográfica de sílica gel - eluente hexano:acetato de etila 10%

Rendimento: 45%



$RMN^{13}C$ ($CDCl_3$, 75.5 MHz)

δ : 10,5 (14,8) (CH_3); 24,0 ($-CH_2-$); 26,8 ($-CH_2-$); 28,5 ($(CH_3)_3C-$); 47,3 (46,8) (CH_2-N); 50,3 ($CH-CO$); 58,9 (60,7) ($CH-N$); 79,6 ($C(CH_3)_3$); 128,1 (Co-Arom.); 129,1 (Arom.); 134,4 (Arom.); 134,2 (Arom.); 154,4 (154,7) (COO); 198,9

(199,8) (CO).

RMN^1H ($CDCl_3$, 300 MHz)

δ : 1,14 e 1,22 (2xd, 3H, $J=7.04$ Hz, CH_3); 1,51 e 1,53 (2xs, 9H, $(CH_3)_3C-$); 1,82 e 1,92 (2xm, 4H, $(-CH_2)_2$); 3,31 (m, 1H, $H-CHN$); 3,40-3,65 (sl, 2H, $H-CHN$ e $HC-CO$); 4,30 e 4,00 (2xm, 1H, $H-CN$); 7,38 (s, 5H, Arom.).

$I.V.$ ($CHCl_3$, cm^{-1}): 2973.70, 2931.27, 1691.27, 1477.21, 1392.35, 1166.72, 1108.87, 943.02

Análise Elementar

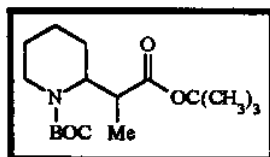
Calculado: C=64,48; H=7,45; N=4,17

Medido: C=64,20; H=7,49; N=4,00

Composto 99b : 2-[1-(terc-butiloxicarbonil)etil]-1-azinanocarboxilato de terc-butila

Purificação: coluna cromatográfica de sílica gel - eluente hexano:acetato de etila 5%

Rendimento: 60%



$RMN^{13}C$ ($CDCl_3$, 75,5 MHz)

δ : 15,0 (14,5) (CH_3); 19,1 ($-CH_2-$); 25,4 (25,3) ($-CH_2-$); 27,5 ($-CH_2-$); 27,9 (28,4) ($(CH_3)_3C-$); 38,3 (CH_2-N); 39,9 (40,3) ($CH-CO$); 53,1 ($CH-N$); 79,2 (80,0) ($C(CH_3)_3$); 154,5 (COO); 174,0 (CO).

RMN^1H ($CDCl_3$, 300 MHz)

δ : 1,09 e 1,06 (2xd, 3H, $J=6,87$ Hz e $J=6,92$ Hz, CH_3); 1,40 e 1,43 (2xs, 18H, $(CH_3)_3C-$); 1,55 (m, 6H, $(-CH_2)_3$); 2,90 (m, 2H, H_2C-N); 3,90-4,15 (sl, 1H, $HC-CO$); 4,22-4,46 (sl, 1H, $HC-N$).

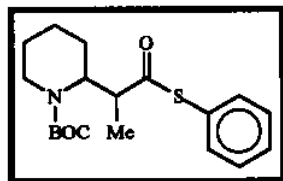
$I.V.$ (filme, cm^{-1}): 2973,7, 2931,27, 1727,91, 1689,34, 1415,49, 1365,35, 1147,44

Análise Elementar:

Calculado: C=65,19%; H=9,90%; N=4,47%

Medido: C=64,97%; H=9,79%; N=4,77%

Composto 99c: 2-(1-fenilsulfonilcarboniletil)-1-azinanocarboxilato de terc-butila
 Purificação: coluna cromatográfica de sílica gel - eluente hexano:acetato de etila 5%
 Rendimento: 75%



$RMN^{13}C$ (CCl_4 , 75,5 MHz):

δ : 14,8 (CH_3); 19,3 ($-CH_2-$); 25,3 ($-CH_2-$); 27,0 ($-CH_2-$); 28,3 ($((CH_3)_3C)$); 38,3 (CH_2-N); 47,6 ($CH-CO$); 52,4 ($CH-N$); 78,7 ($C-(CH_3)_3$); 127,9 (Co-Arom.); 128,6 (Arom.); 128,7 (Arom.); 134,0 (Arom.); 153,7 (COO); 197,1 (CO).

RMN^1H (CCl_4 , 300 MHz):

δ : 1,16 (d, 3H, $J=6,91$ Hz, CH_3); 1,43 (s, 9H, $(CH_3)_3C$); 1,65 (m, 6H, $(-CH_2-)_3$); 2,55 (sl, 1H, H-CHN); 3,20 (sl, 1H, H-CHN); 4,06 (sl, 1H, HC-CO); 4,35-4,50 (sl, 1H, HC-N); 7,33 (s, 5H, Arom.).

I.V. (filme, cm^{-1}): 2977,8; 2935,1; 1690,1; 1415,6; 1365,2; 1267,0; 1169,8; 949,6

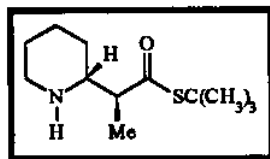
Análise Elementar:

Calculado: C=65,33%; H=7,73%; N=4,01%

Medido: C=65,61%; H=7,43%; N=4,01%

5.2.7 - Preparação da amina 88

Composto 88: (2SR)-2-[(2RS)azinan-2-il]-propanotioato de terc-butila



Uma solução contendo 0.155g. (0.47mmol) do composto **86syn** em 3.0 ml de CH_2Cl_2 , foi resfriada à 0°C e tratada com 0.36 ml (4.7 mmol) de CF_3CO_2H . Depois de completada a adição a mistura reacional foi aquecida à temperatura ambiente e mantida sob agitação por 3 horas. Posteriormente a reação foi tratada com uma solução saturada de $NaHCO_3$ até pH neutro. As fases resultantes foram separadas e a fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 . As fases orgânicas foram combinadas, seca com $MgSO_4$ e filtrada. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi submetido a uma coluna cromatográfica de sílica gel tendo acetato de etila como eluente. Foram obtidos 0.073 g. (68% rend.) de um óleo incolor, identificado como sendo o composto **88**.

$RMN^{13}C$ ($CDCl_3$, 75,5 MHz):

δ : 13,3 (CH_3); 24,4 ($-CH_2-$); 25,9 ($-CH_2-$); 29,5 ($((CH_3)_3C)$); 30,4 ($-CH_2-$); 46,9 (CH_2-N); 47,7 ($CH(CH_3)_3$); 53,9 ($CH-CO$); 58,7 ($CH-N$); 204,1 (CO).

RMN^1H ($CDCl_3$, 300 MHz):

δ : 1,11 (d, 3H, $J=6.96$ Hz, CH_3); 1,31 (m, 3H, $-CH_2-$ e H-CH); 1,40 (s, 9H, $(CH_3)_3C$); 1,53 (m, 2H, CH_2-N); 1,72 (m, 1H, H-CH); 1,94 (sl, 1H, H-N); 2,43 (qt, 1H, $J=6.95$ Hz, HC-CO); 2,56 e 2,63 (2xm, 2H, CH_2-N); 3,01 (m, 1H, CH-N).

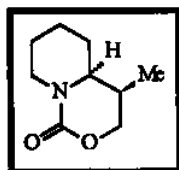
I.V. (filme, cm^{-1}): 2930,07; 1675,87; 1455,94; 1366,78; 1164,69; 956,64; 3340 (pouco intensa).

5.2.8 - Preparação dos compostos 89 e 90

A um balão contendo 0,018g. (0,48 mmoles) de $LiAlH_4$ e 1,0 ml de THF foram adicionados 0,055g. (0,24 mmoles) do composto 88 previamente dissolvidos em THF, num banho a 0°C. Após 12 horas de reação a temperatura ambiente, a temperatura da reação foi levada a 0°C e interrompida pela adição de 0,018 ml de água destilada. Após 30min. foram adicionados 0,018 ml de uma solução de NaOH 15% e depois de 30 min. sob agitação à 0°C, foram adicionados 0,054 ml de água destilada. Neste momento houve a formação de um precipitado branco que foi exaustivamente extraído com eter etílico. A fase etérea foi concentrada fornecendo 0,29g de um óleo amarelado que foi purificado em uma coluna filtrante de alumina neutra tendo como eluente acetato de etila. Foram obtidos 0,020g. do amino álcool desejado.

À uma solução de 0,020g. do amino álcool e 0,25 ml de carbonato de dietila em 0,007 ml de metanol anidro foi adicionado 0,0005g. de sódio metálico que foi acompanhado de liberação de calor. Após 20 horas sob refluxo a temperatura da reação foi diminuída até a temperatura ambiente, sendo neste momento interrompida pela adição de uma solução aquosa de KOH 3N. A extração com eter etílico, secagem com $MgSO_4$ anidro e concentração sob pressão reduzida, forneceram 15 mg. de material que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando-se uma mistura binária de hexano/acetato de etila 50% como eluente. Foram obtidos 6 mg. do produto desejado.

Composto 89: (1SR,9aSR)-1-metilperidro-4-quinolizinona



RMN¹³C ($CDCl_3$, 75.5 MHz)

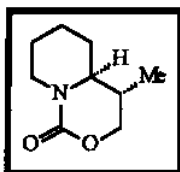
δ : 11,4 (CH_3); 24,4 ($-CH_2-$); 25,5 ($-CH_2-$); 26,9 (CH_2-CH); 30,3 ($CH-CH_3$); 46,6 (CH_2-N); 58,5 ($CH-N$); 68,9 (CH_2-O); 153,5 (CO).

RMN¹H ($CDCl_3$, 300 MHz)

δ : 0,98 (d, 3H, $J=7.16Hz$, CH_3); 1,33 (m, 1H, $H-CHCH$); 1,47 (m, 2H, $H-CHCH_2N$ e $H-CH$); 1,65 (m, 2H, $H-CHCH_2N$ e $H-CHCH$); 1,96 (m, 1H, $H-CH$); 2,33 (m, 1H, $HC-CH_3$); 2,68 (dt, 1H, $J=12,4 Hz$ e $13,1 Hz$, $H-CHN$); 3,28 (dddd, 1H, $J=8,3 Hz$, $J=6,1Hz$, $J=2,4$ e $J=2,2Hz$, $HC-N$); 4,02 (m, 2H, CH_2-O); 4,43 (1H, ddd, $J=13,4 Hz$, $J=4.0 Hz$ e $J=2,0 Hz$, $H-CHN$).

I.V. ($CHCl_3$, cm^{-1}): 2940,91; 2850,0; 1702,84; 1434,78; 1257,36; 1157,08

Composto 90: (1RS,9aSR)-1-metilperidro-4-quinolizinona



$RMN^{13}C$ ($CDCl_3$, 75.5 MHz)

δ : 14,1 (CH_3); 23,8 ($-CH_2-$); 25,0 ($-CH_2-$); 31,9 ($-CH_2-CH$); 34,2 ($CH-CH_3$); 45,3 (CH_2-N); 61,1 ($CH-N$); 69,4 (CH_2-O); 153,6 (CO).

RMN^1H ($CDCl_3$, 300 MHz)

δ : 1,02 (d, 3H, $J=6,84$ Hz, CH_3); 1,19 (m, 1H, $H-CHCH$); 1,45 (m, 2H, $H-CH-$ e $H-CH$); 1,66 (m, 1H, $H-CH$); 1,90 (m, 3H, $H-CH$, $H-CH$ e $H-C-CH_3$); 2,64 (2xdd, 1H, $J=13,1$ Hz, 12,7 Hz e $J=2,9$ Hz, $H-CHN$); 2,85 (m, 1H, $HC-N$); 3,80 (t, 1H, $J=10,0$ Hz, $H-CHO$); 4,08 (dd, 1H, $J=10,8$ Hz e $J=3,9$ Hz, $H-CHO$); 4,45 (m, 1H, $H-CHN$).

$I.V.$ ($CHCl_3$, cm^{-1}): 2927.41, 2854.13, 1700.91, 1442.49, 1259.29, 1159.01

5.2.9 - Procedimento geral para a preparação dos sililenoleters (Esquema 36, Tabela VIII)

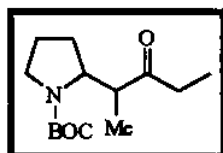
À uma solução de LDA (1.1 mmol) em THF seco, à $-78^\circ C$ e sob atmosfera de argônio, foram lentamente adicionados 1.1 mmol da cetona de interesse. Depois de 30 min. sob agitação, 1,1 mmoles de Me_3SiCl foram lentamente adicionados à mistura reacional. Ao atingir a temperatura ambiente, a reação foi interrompida pela adição de solução saturada de $NaHCO_3$. A fase aquosa foi extraída com eter de petróleo e as fases orgânicas combinadas. Após secagem com $MgSO_4$, filtragem e concentração sob pressão reduzida, o material bruto foi submetido a uma purificação em coluna filtrante de alumina neutra, utilizando-se eter de petróleo como eluente. Os rendimentos variaram entre 70 e 90%.

O procedimento geral das reações de acoplamento dos sililenoleters derivados de cetonas com os α -etoxicarbamatos 79 e 80, está descrito na pág. 97.

Composto 105a: 2-(1-metil-2-oxobutil)-1-azolanocarboxilato de terc-butil

Purificação: coluna cromatográfica de sílica gel modificada com Et_3N - eluente hexano:acetato de etila 10%.

Rendimento: 60%



$RMN^{13}C$ ($CDCl_3$, 75.5 MHz)

δ : 7,8 (CH_3-CH_2); 14,4 (9,9) (CH_3-CH); 23,8 ($-CH_2-$); 27,0 ($-CH_2-$); 28,6 ($(CH_3)_3C-$); 36,7 (34,9) (CH_2-CO); 47,3 (47,0) (CH_2-N); 48,6 ($CH-CO$); 60,3 (58,1) ($CH-N$); 79,6 ($C(CH_3)_3$); 155,3 (154,8) (COO); 213,0 (215,0) (CO).

RMN^1H ($CDCl_3$, 300 MHz)

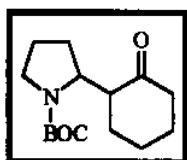
δ : 0,98 (t, 3H, $J=7,0$ Hz, CH_3-CH_2); 1,01 e 0,98 (2xd, 3H, $J=6,96$ Hz e $J=7,32$ Hz, CH_3-CH); 1,48 (s, 9H, $(CH_3)_3C-$); 1,78 (m, 4H, $(-CH_2-)_2$); 2,50 e 2,44 (sl e q, 2H, $J=7,0$ Hz, CH_2-CO); 3,19 e 3,29 (2xm, 2H, CH_2-N); 3,42 (sl, 1H, $CH-CO$); 4,01 e 4,10 (sl e q, 1H, $J=5,85$ Hz, $CH-N$).

$I.V.$ ($CHCl_3$, cm^{-1}): 2920, 2960, 1680, 1400

Composto 105b: 2-(2-oxociclohexil)-1-azolanocarboxilato de terc-butil

Purificação: coluna cromatográfica de sílica gel modificada com Et₃N - eluente hexano:acetato de etila 5%.

Rendimento: 64%



RMN¹³C (CDCl₃, 75.5 MHz)

δ: 23,9 (24,1) (-CH₂-); 25,0 (-CH₂-); 27,2 (-CH₂-); 27,8 (-CH₂-); 31,3 (-CH₂-); 28,6 ((CH₃)₃C-); 42,1 (42,8) (CH₂-CO); 47,3 (CH₂-N); 52,3 (53,5) (CH-CO); 56,4 (CH-N); 79,4 (C(CH₃)₃); 154,9 (155,5) (COO); 212,2 (CO).

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz)

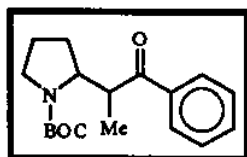
δ: 1,44 e 1,45 (2xs, 9H, (CH₃)₃C-); 1,64 e 1,75 (2xm, 6H, (-CH₂-)); 1,90-2,10 (sl, 4H, (-CH₂-)); 2,10-2,40 (sl, 3H, CH₂-CO e H-CHN); 3,24 (m, 1H, H-CHN); 3,35-3,50 (sl, 1H, CH-CO); 4,05-4,35 (2xsl, 1H, CH-N).

I.V. (CHCl₃, cm⁻¹): 2969,8; 2931,3; 1700,9; 1390,4

Composto 105c: 2-(1-metil-2-oxo-2-feniletil)-1-azolanocarboxilato de terc-butila

Purificação: coluna cromatográfica de sílica gel - eluente hexano:acetato de etila 10%.

Rendimento: 70%



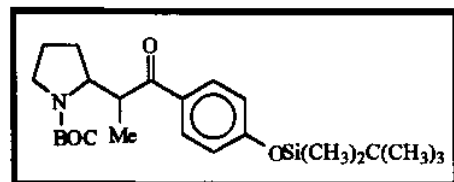
RMN¹³C (CDCl₃, 75.5 MHz)

δ: 15,4 (8,6) (CH₃); 22,4 (-CH₂-); 24,1 (-CH₂-); 28,9 ((CH₃)₃C-); 43,7 (42,6) (CH-CO); 47,3 (CH₂-N); 61,9 (60,2) (CH-N); 79,8 (C(CH₃)₃); 127,3 (Arom.); 129,5 (Arom.); 129,6 (Arom.); 133,8 (Arom.); 139,0 (Co-Arom.); 155,2 (COO); 204,9 (CO).

RMN¹H (CD₃CN, 300 MHz)

δ: 1,14 e 1,00 (2xd, 3H, J=6,59 Hz e 7,57 Hz, CH₃); 1,43 e 1,50 (2xs, 9H, (CH₃)₃C); 1,65 (m, 2H, -CH₂-); 1,85 (m, 2H, -CH₂-); 2,73 (m, 1H, H-CHN); 3,27 (m, 1H, H-CHN); 4,09 (m, 2H, H-CN e H-CCO); 7,47 (t, 2H, J=7,6 Hz, Arom.); 7,58 (m, 1H, Arom.); 7,90 (d, 2H, J=8,05 Hz, Arom.).

I.V. (CHCl₃, cm⁻¹): 2976, 2931, 1677, 1454, 1382, 1157, 1031

Composto 105d:

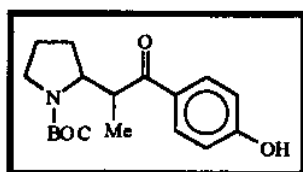
RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz)

δ: 0,22 (s, 6H, (CH₃)₂Si); 0,99 (s, 9H, (CH₃)₃CSi); 1,13 (d, 3H, J=6,82 Hz, CH₃); 1,43 (s, 9H, (CH₃)₃C-); 1,59 (m, 2H, -CH₂-); 1,82 (m, 1H, H-CH); 2,0-2,15 (sl, 1H, H-CH-); 2,73 (m, 1H, H-CHN); 3,21 (m, 1H, H-CHN); 3,97 e 4,10 (2xm, 2H, H-CN e HC-CO); 6,75 (d, 2H, J=8,69 Hz, Arom.); 7,80 (d, 2H, J=8,71 Hz, Arom.).

Composto 105e: 2-[2-(4-hidroxifenil)-1-metil-2-oxoetil]-1-azolanocarboxilato de terc-butila

Purificação: coluna cromatográfica de sílica gel - eluente hexano:acetato de etila 20%.

Rendimento: 65%



$RMN^{13}C$ (CD_3CN , 75.5 MHz)

δ : 15,6 (10,5) (CH_3); 24,0 ($-CH_2-$); 28,0 ($-CH_2-$); 28,8 ($(CH_3)_3C-$); 42,8 ($CH-CO$); 47,2 (CH_2-N); 62,0 (CH_2-N); 79,8 ($C(CH_3)_3$); 116,1 (Arom.); 131,7 (Arom.); 131,5 (Co-Arom.); 155,7 (COO); 162,4 (Co-Arom.); 203,1 (CO)

RMN^1H (CD_3CN , 300 MHz)

δ : 1,01 e 1,12 (2xd, 3H, $J=6,75$ Hz e 6,79 Hz, CH_3); 1,46 (s, 9H, $(CH_3)_3C-$); 1,83 (m, 2H, $-CH_2-$); 2,78 (m, 1H, $H-CHN$); 3,25 (m, 1H, $H-CHN$); 4,06 (m, 2H, $H-CN$ e $HC-CO$); 2,10-2,30 (sl, OH); 6,85 (d, 2H, $J=8,83$ Hz, Arom.); 7,82 (d, 2H, $J=8,78$ Hz, Arom.)

I.V. (CH_2Cl , cm^{-1}): 3268,7; 2933,2; 1664,3; 1602,5; 1579,4; 1413,6; 1168,6; 912,1; 732,8

Análise Elementar

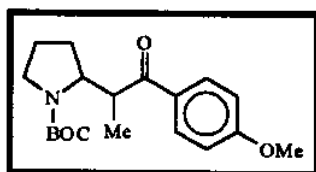
Calculado: C=67,69; H=7,89; N=4,38

Medido: C=67,74; H=7,58; N=3,98

Composto 105f: 2-[2-(4-metoxifenil)-1-metil-2-oxoetil]-1-azolanocarboxilato de terc-butila

Purificação: coluna cromatográfica de sílica gel - eluente hexano:acetato de etila 5%.

Rendimento: 71%



$RMN^{13}C$ (CD_3CN , 75.5 MHz)

δ : 15,6 (CH_3); 24,1 ($-CH_2-$); 24,3 ($-CH_2-$); 28,9 ($(CH_3)_3C-$); 43,0 ($CH-CO$); 47,2 (47,7) (CH_2-N); 56,3 (CH_3-O); 61,9 (60,7) ($CH-N$); 79,1 ($C(CH_3)_3$); 115,4 (Arom.); 123,3 (Arom.); 131,4 (Co-Arom.); 155,7 (COO); 164,6 (Co-Arom.); 203,0 (CO).

RMN^1H (CD_3CN , 300 MHz)

δ : 1,14 e 1,21 (2xd, 3H, $J=6,78$ Hz e $J=7,14$ Hz, CH_3); 1,46 (s, 9H, $(CH_3)_3C-$); 1,67 e 1,85 (2xm, 4H, $(-CH_2-)_2$); 2,80 e 3,25 (m, 2H, CH_2-N); 3,53 e 4,10 (2xm, 2H, $HC-N$ e $HC-CO$); 3,86 e 3,79 (2xs, 3H, CH_3-O); 6,94 (m, 2H, Arom.); 7,89 (dd, 2H, $J=8,95$ Hz e $J=2,1$ Hz, Arom.).

I.V. ($CHCl_3$, cm^{-1}): 2971,7; 2933,2; 1687,4; 1598,7; 1508,1; 1390,4; 1167,3; 1108,9; 844,7

Análise Elementar

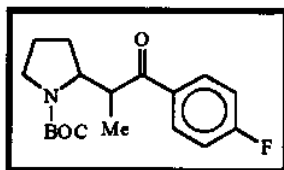
Calculado: C=68,44; H=8,16; N=4,20

Medido: C=68,16; H=8,10; N=4,54

Composto 105g: 2-[2-(4-fluorfenil)-1-metil-2-oxoetil]-1-azolanocarboxilato de terc-butila

Purificação: coluna cromatográfica de sílica gel - eluente hexano:acetato de etila 5%.

Rendimento:85%



$RMN^{13}C$ (CD_3CN , 75.5 MHz)

δ : 15,3 (CH_3); 24,1 ($-CH_2-$); 28,1 ($-CH_2-$); 28,8 ($(CH_3)_3C-$); 43,4 ($CH-CO$); 47,3 (CH_2-N); 61,8 ($CH-N$); 79,8 ($C(CH_3)_3$); 116,4 (Arom.); 131,9 (Arom.); 135,6 ($C\alpha$ -Arom.); 168,1 ($C\alpha$ -Arom.); 155,6 (COO); 203,3 (CO).

RMN^1H (CD_3CN , 300 MHz)

δ : 1,15 (d, 3H, $J=6,71$ Hz, CH_3); 1,44 (s, 9H, $(CH_3)_3C-$); 1,63 (m, 2H, $-CH_2-$); 1,86 (m, 2H, $-CH_2-$); 2,76 (1H, ddd, $J=10,8$ Hz, $J=7,5$ Hz e $J=5,5$ Hz, $H-CHN$); 3,27 (1H, m, $H-CHN$); 4,10 (m, 2H, $H-CN$ e $H-CCO$); 7,16 (t, 2H, $J=8,8$ Hz, Arom.); 7,96 (ddd, 2H, $J=8,95$ Hz, $J=5,5$ Hz e $J=4,6$ Hz, Arom.).

$I.V.$ ($CHCl_3$, cm^{-1}): 2975,1; 1686,6; 1592,9; 1393,7; 1229,8; 1159,5

Massa de alta resolução

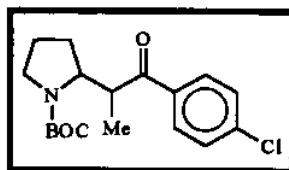
Calculo para $C_{18}H_{24}NO_4F$, $M=321.1740$

M : 321.1740

Composto 105h: 2-[2-(4-clorofenil)-1-metil-2-oxoetil]-1-azolanocarboxilato de terc-butila (correspondente ao isômero majoritário)

Purificação: coluna cromatográfica de sílica gel tipo flash - eluente hexano:acetato de etila 5%.

Rendimento:79%



$RMN^{13}C$ ($CDCl_3$, 75.5 MHz)

δ : 14,9 (CH_3); 23,5 ($-CH_2-$); 26,5 ($-CH_2-$); 28,5 ($(CH_3)_3C-$); 42,1 ($CH-CO$); 46,6 (CH_2-N); 61,5 ($CH-N$); 79,4 ($C(CH_3)_3$); 128,3 (Arom.); 128,7 (Arom.); 136,5 ($C\alpha$ -CO); 139,3 ($C\alpha$ -Cl); 154,9 (COO); 202,8 (CO).

RMN^1H ($CDCl_3$, 300 MHz)

δ : 1,18 e 1,11 (2xd, 3H, $J=6,83$ Hz e $J=6,88$ Hz, CH_3); 1,60-1,90 (2xm, 4H, $(-CH_2-)_2$); 1,46 (s, 9H, $(CH_3)_3C-$); 2,75 (m, 1H, $H-CHN$); 3,27 (m, 1H, $H-CHN$); 4,10 e 4,30 (m, 2H, $H-CN$ e $H-CCO$); 7,38 (d, 2H, $J=8,58$ Hz, Arom.); 7,86 (d, 2H, $J=8,63$ Hz, Arom.).

$I.V.$ ($CHCl_3$, cm^{-1}): 2976,2; 2932,1; 1683,9; 1590,9; 1395,1; 1165,0; 1091,6

Análise Elementar

Calculado: C=63,99; H=7,16; N=4,14

Medido: C=63,96; H=6,83; N=4,02

Composto 105h (correspondente ao isômero minoritário)

RMN¹³C (CDCl₃, 75.5 MHz)

δ: 9,4 (CH₃); 24,3 (-CH₂-); 25,6 (-CH₂-); 28,6 ((CH₃)₃C-); 42,7 (CH-CO); 47,6 (CH₂-N); 58,3 (CH-N); 79,5 (C(CH₃)₃); 129,0 (Arom.); 129,7 (Arom.); 134,7 (Co-Arom.); 139,4 (Co-Arom.); 154,5 (COO); 201,0 (CO).

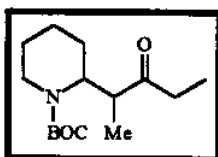
RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz)

δ: 1,07 (d, 3H, J=6,67 Hz, CH₃); 1,70-1,81 (2xm, 4H, (-CH₂)₂); 1,49 (s, 9H, (CH₃)₃C-); 3,28 (m, 1H, H-CHN); 3,51 (m, 1H, H-CHN); 4,20-4,35 (m, 2H, H-CN e H-CCO); 7,44 (d, 2H, J=8,67 Hz, Arom.); 8,02-8,06 (sl, 2H, Arom.).

Composto 106a: 2(1-metil-2-oxobutil)-1-azinanocarboxilato de terc-butila

Purificação: coluna cromatográfica de sílica gel modificada com Et₃N - eluente hexano:acetato de etila 10%.

Rendimento: 67%



RMN¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz):

δ: 7,7 (7,5) (CH₃-CH₂); 14,6 (14,2) (CH₃-CH-); 19,3 (18,9) (-CH₂-); 25,3 (25,4) (-CH₂-); 27,5 (-CH₂-); 28,4 (28,5) ((CH₃)₃C-); 35,6 (35,5) (CH₂-CO); 39,6 (38,6) (CH₂-N); 45,2 (45,7) (CH-CO); 52,3 (CH-N); 79,7 (79,4) (C-(CH₃)₃); 155,5 (154,8) (COO); 214,2 (213,9) (CO).

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz):

δ: 1,00 (m, 6H, CH₃-CH e CH₃-CH₂); 1,46 e 1,48 (s, 9H, (CH₃)₃C-); 1,58 (m, 4H, (-CH₂)₂); 1,85 (m, 2H, -CH₂-); 2,54 (m, 2H, CH₂-CO); 3,00-3,20 (sl, 1H, H-CHN); 3,40-3,60 (sl, 1H, H-CHN); 3,80-4,20 (sl, 1H, HC-CO); 4,30 - 4,80 (sl, 1H, H-CN).

I.V. (filme, cm⁻¹): 2973,7; 2935,1; 1685,5; 1454,0; 1413,6; 1365,3; 1151,3.

Análise Elementar:

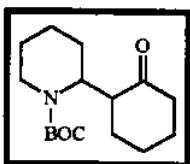
Calculado: C=66,88%; H=10,10%; N=5,19%

Medido: C=67,19%; H=10,52%; N=5,50%

Composto 106b: 2-(2-oxociclohexil)-1-azinanocarboxilato de terc-butila

Purificação: coluna cromatográfica de sílica gel - eluente hexano:acetato de etila 10%.

Rendimento: 60%



RMN¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz):

δ: 18,9 (19,1) (-CH₂-); 25,2 (-CH₂-); 25,5 (-CH₂-); 27,6 (-CH₂-); 28,4 (28,5) ((CH₃)₃C-); 29,3 (CH₂-CHCO); 39,6 (-CH₂-); 44,0 (CH₂-N); 49,0 (CH-N); 49,1 (CH-CO); 79,7 (C(CH₃)₃); 155,0 (155,4) (COO); 212,8 (CO).

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz):

δ : 1,42 (1,45) (s, 9H, (CH₃)₃C-); 1,57 e 1,83 (2xm, 11H, -CH₂-); 2,20, 2,04 e 2,37 (3xm, 3H, CH₂-CO, H-CH); 2,88 (m, 2H, CH₂-N), 3,90 e 4,10 (2xm, 1H, HC-CO), 4,50-4,85 (sl, 1H, HC-N).

I.V. (filme, cm⁻¹): 2933,2; 2861,8; 1708,6; 1685,5; 1415,5; 1365,3; 1168,6; 1151,3; 1027,8.

Análise Elementar:

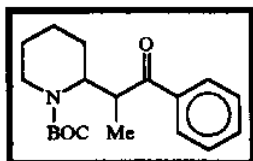
Calculado: 68,29%; H=9,67%; N=4,98%

Medido: C=68,19%; H=9,95%; N=4,75%

Composto 106c : 2-(1-metil-2-oxo-2-feniletil)-1-azinanocarboxilato de terc-butila

Purificação: coluna cromatográfica de sílica gel - eluente hexano:acetato de etila 5%.

Rendimento: 75%



RMN¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz):

δ : 15,4 (CH₃); 19,6 (-CH₂-); 25,4 (-CH₂-); 27,6 (-CH₂-); 28,5 (C(CH₃)₃); 38,8 (CH₂-N); 39,3 (CH-CO); 53,0 (CH-N); 79,8 (79,4) (C(CH₃)₃); 128,4 (Arom.); 129,0 (Arom.); 133,5 (Arom.); 137,1 (C-CO); 155,6 (COO); 203,5 (CO).

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz):

δ : 1,13 (1,17) (d, 3H, J=6,95 Hz, CH₃); 1,30-1,70 (sl, 6H, (-CH₂-)₃); 1,50 (s, 9H, C(CH₃)₃); 2,65-2,79 (sl, 1H, H-CHN); 4,02-4,23 (m, 2H, H-CHN e HC-CO); 4,69-4,82 (sl, 1H, H-CN); 7,50 e 7,60 (2xm, 3H, Arom.); 7,99 (d, 2H, J= 7,86 Hz, Arom.)

I.V. (KBr, cm⁻¹): 2973,7; 2933,2; 1685,5; 1415,5; 1365,35; 1170,6; 1147,4; 968,1

Análise Elementar:

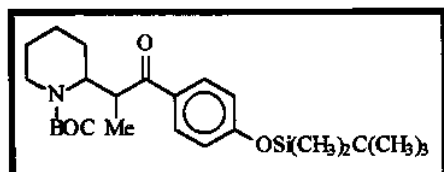
Calculado: C=71,92%; H=8,51%; N=4,41%

Medido: C=71,59%; H=8,24%; N=4,37%

P.F: 88,2-89,7 °C

Composto 106d

Rendimento: 73%



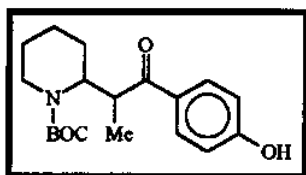
RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz)

δ : 0,24 (s, 6H, (CH₃)₂Si); 0,99 (s, 9H, (CH₃)₃CSi); 1,11 (d, 3H, J=6,95 Hz, CH₃); 1,49 (s, 9H, (CH₃)₃C); 1,40-1,70 (m, 5H, (CH₂)₂ e H-CH-); 1,85 (sl, 1H, H-CH-); 2,70 (m, 1H, HC-CO); 4,00-4,20 (2xsl, 2H, CH₂-N); 4,60-4,80 (sl, 1H, H-CN); 6,88 (dd, 2H, J=7,8 Hz e J=8,6 Hz, Arom.); 7,91 (t, 2H, J=8,3 Hz, Arom.).

Composto 106e: 2-[2-(4-hidroxifenil)-1 metil-2 oxoetil]-1-azinanocarboxilato de terc-butila

Purificação: coluna cromatográfica de sílica gel - eluente hexano:acetato de etila 15%.

Rendimento: 68%



$RMN^{13}C$ ($CDCl_3$, 75,5 MHz):

δ : 15,5 (CH_3); 19,5 ($-CH_2-$); 25,3 ($-CH_2-$); 27,5 ($-CH_2-$); 28,5 ($((CH_3)_3-C)$); 38,6 ($CH-CO$); 38,9 (CH_2-N); 53,3 ($CH-N$); 80,3 ($C(CH_3)_3$); 115,8 (Arom.); 129,0 (Co-Arom.); 130,9 (Arom.); 155,2 (COO); 162,0 (Co-Arom.); 202,1 (CO).

RMN^1H ($CDCl_3$, 300 MHz):

δ : 1,13 (d, 3H, $J=6,94$ Hz, CH_3); 1,36-1,65 (sl, 6H, $(-CH_2-)_3$); 1,51 (s, 9H, $(CH_3)_3-C$); 2,75 (m, 1H, H-CHN); 4,09-4,20 (2xm, 2H, HC-CO e H-CHN); 4,65 e 4,80 (2xm, 1H, HC-N); 6,99 (d, 2H, $J=8,23$ Hz, Arom.); 7,93 (d, 2H, $J=8,65$ Hz, Arom.); 8,55 (sl, 1H, OH).

I.V. (filme, cm^{-1}): 3264,9; 2975,6; 2933,2; 1654,6; 1600,6; 1581,3; 1429,0; 1168,6; 1039,4; 970,0; 757,9.

Massa de Alta Resolução:

Calculo para $C_{19}H_{27}NO_4$, $M=314.1119$

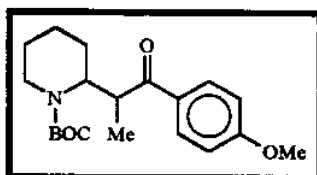
$M=314.1118$

P.F.: 156,9-157,4 °C

Composto 106f: 2-[2(RS),-(4-metoxifenil)-1(SR)-metil-2-oxoetil]-1-azinanocarboxilato de terc-butila

Purificação: coluna cromatográfica de sílica gel - eluente hexano:acetato de etila 10%.

Rendimento: 61%



$RMN^{13}C$ ($CDCl_3$, 75,5 MHz):

δ : 15,5 (CH_3); 19,7 ($-CH_2-$); 25,4 ($-CH_2-$); 27,5 ($-CH_2-$); 28,5 ($((CH_3)_3-C)$); 38,8 ($CH-CO$); 39,1 (CH_2-N); 53,1 ($CH-N$); 55,6 (CH_3-O); 79,7 ($C-(CH_3)_3$); 114,1 (Arom.); 130,1 (Co-Arom.); 130,7 (Arom.); 155,6 (COO); 164,0 (Co-OCH₃); 202,0 (CO).

RMN^1H ($CDCl_3$, 300 MHz):

δ : 1,12 (d, 3H, $J=7,0$ Hz, CH_3); 1,35-1,65 (sl, 6H, $(-CH_2-)_3$); 1,50 (s, 9H, $(CH_3)_3-C$); 2,65-2,80 (sl, 1H, H-CHN); 3,88 (s, 3H, CH_3-O); 4,02 e 4,20 (2xm, 2H, H-CHN e HC-CO); 4,65-4,85 (sl, 1H, HC-N); 6,96 (d, 2H, $J=8,91$ Hz, Arom.); 7,98 (d, 2H, $J=9,03$ Hz, Arom.).

I.V. (KBr, cm^{-1}): 2968,3; 2933,8; 2861,8; 1688,5; 1655,3; 1598,5; 1509,0; 1246,3.

Análise Elementar:

Calculado: C=69,18%; H=8,35%; N=4,03%

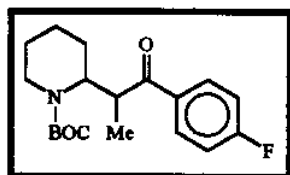
Medido: C=68,89%; H=8,35%; N=4,04%

P.F.: 122,4-124,5

Composto 106g: 2-[2-(4-fluorfenil)-1-metil-2 oxoetil]-1-azinanocarboxilato de terc-butila

Purificação: coluna cromatográfica de sílica gel - eluente hexano:acetato de etila 20%.

Rendimento: 70%



$RMN^{13}C$ ($CDCl_3$, 75,5 MHz):

δ : 15,2 (CH_3); 19,5 ($-CH_2-$); 25,2 ($-CH_2-$); 27,4 ($-CH_2-$), 28,3 ($(CH_3)_3-C$); 38,6 (38,8) (CH_2-N); 39,1 (39,4) ($CH-CO$); 52,8 (52,0) ($CH-N$); 79,7 ($-C(CH_3)_3$); 115,8 (Arom.); 116,1 (Arom.); 130,9 (Arom.); 133,3 (Co-Arom.); 155,4 ($-COO$); 167,7 (164,3) (Co-Arom.); 201,76 ($-CO$).

RMN^1H ($CDCl_3$, 300 MHz):

δ : 1,13 (1,16) (d, 3H, $J=6,96$ Hz, CH_3); 1,55 (m, 6H, $(-CH_2-)_3$); 1,49 (s, 9H, $(CH_3)_3-C$); 2,70 (sl, 1H, H-CHN); 4,00-4,20 (2xm, 2H, H-CHN e HC-CO); 4,62-4,85 (sl, 1H, CH-N); 7,17 (t, 2H, $J=8,42$ Hz, Arom.); 8,02 (dd, 2H, $J=10,0$ Hz e $J=5,3$ Hz, Arom.).

I.V. (KBr , cm^{-1}): 2986,9; 2933,4; 2855,6; 1679,7; 1593,1; 1406,0; 1234,0; 1167,0.

Análise Elementar:

Calculado: C=68,08%; H=7,75%; N=4,17%

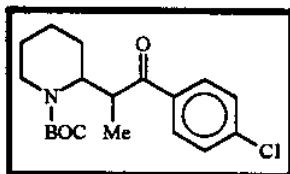
Medido: C=68,09%; H=8,02%; N=4,10%

P.F.: 122,8°C

Composto 106h: 2-[2-(4-clorofenil)-1-metil-2-oxoetil]-1-azinanocarboxilato de terc-butila

Purificação: coluna cromatográfica de sílica gel tipo flash - eluente hexano:acetato de etila 5%.

Rendimento: 66%



$RMN^{13}C$ ($CDCl_3$, 75,5 MHz):

δ : 15,3 (CH_3); 19,6 ($-CH_2-$); 25,3 ($-CH_2-$); 28,3 ($-CH_2-$); 28,4 ($(CH_3)_3-C$); 38,6 ($-CH_2-N$); 39,2 ($CH-CO$); 52,8 ($CH-N$); 79,7 ($-C(CH_3)_3$); 129,1 (Arom.); 129,5 (Arom.); 135,1 (Co-Arom.); 140,0 (Co-Arom.); 155,2 (COO); 201,9 (CO).

RMN^1H ($CDCl_3$, 300 MHz):

δ : 1,12 e 1,16 (2xd, 3H, $J=7,0$ Hz e $J=6,87$ Hz, CH_3); 1,49 (s, 9H, $(CH_3)_3-C$); 1,54-1,61 (sl, 6H, $(-CH_2-)_3$); 2,70 (m, 1H, H-CHN); 3,90-4,20 (2xm, 2H, H-CHN e HC-CO); 4,64-4,84 (sl, 1H, H-CN); 7,46 (d, 2H, $J=8,63$ Hz, Arom.); 7,93 (d, 2H, $J=8,66$ Hz, Arom.).

I.V. (filme, cm^{-1}): 2932,7; 1689,5; 1588,4; 1409,6; 1173,1; 971,1.

Análise Elementar:

Calculado: C=64,89%; H=7,39%; N=3,98%

Medido: C=64,63%; H=7,22%; N=3,89%

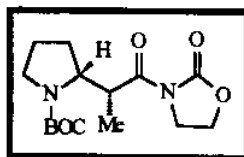
5.2.10 - Procedimento da reação de competição entre os etoxicarbamatos 79 e 80

A um balão contendo 0,094g. (0,42 mmoles) do sililenoeter derivado da p-fluor propiofenona e 2,0 ml de CH_2Cl_2 , foram adicionados 0,090g. (0,42 mmoles) do etoxicarbamato 79 e 0,096g. (0,42 mmoles) do etoxicarbamato 80, previamente dissolvidos em CH_2Cl_2 e a -78°C . Posteriormente foram adicionados 2 gotas de TMSOTf. Após 2 horas sob agitação a reação foi interrompida pela adição de solução saturada de NH_4Cl e as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 e as fases orgânicas combinadas, seca em MgSO_4 , filtrada e concentrada sob pressão reduzida, fornecendo 0,172g. de um óleo incolor.

5.2.11 - Procedimento geral das reações de acoplamento dos enolatos de boro das propionil oxazolidinonas 110 e 116 com o α -etoxicarbamato 79

A um balão contendo 0,062g. (0,266 mmoles) da propionil oxazolidinona e 1,4 ml de CH_2Cl_2 , foram adicionados 0,084 ml (0,33 mmoles) de $n\text{-Bu}_2\text{BOTf}$, à 0°C e sob atmosfera de argônio. Após 3min. adicionou-se à mistura reacional 0,062 ml (0,36 mmoles) de DIPEA. A reação permaneceu 45 min. sob agitação sendo posteriormente adicionados 0,057g. (0,266 mmoles) do etoxicarbamato 79 seguidos da adição de 0,067 ml (0,266 ml) de $n\text{-Bu}_2\text{BOTf}$. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada e após 3 horas, ela foi interrompida pela adição de 1,0 ml de solução tampão de fosfato de sódio e 1,0 ml de MeOH. A mistura reacional foi submetida a um tratamento oxidativo pela adição de 0,2 ml de uma solução de $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}_2$ (2:1). A reação foi mantida a 0°C e sob agitação por 1 hora. Ao final foi efetuado o processo de extração com CH_2Cl_2 e a fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaHCO_3 , NaCl , seca com MgSO_4 anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Fracionamento cromatográfico em sílica gel, utilizando hexano/acetato de etila 20% como eluente forneceu 0,055g. (50%) de um sólido incolor identificado como 111. O composto 117 foi obtido num rendimento de 55%.

Composto 111: 2-(RS)-[1(RS)-metil-2-oxo-2-(2-oxo-1,3-oxazolan-3-il)etil]-1-azolanocarboxilato de terc-butila



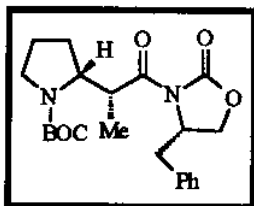
RMN^{13}C (CDCl_3 , 75.5MHz)

δ : 13,4 (CH_3); 23,5 (CH_2); 28,4 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$); 28,9 (CH_2); 39,9 (CH-CO); 43,1 ($\text{CH}_2\text{-N}$); 47,0 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{O}$); 60,0 (CH-N); 61,7 ($\text{CH}_2\text{-O}$); 79,3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 153,3 (CO-N); 154,8 (COO); 175,4 (CO).

RMN^1H (CDCl_3 , 300 MHz)

δ : 1,13 e 1,17 (2xd, 3H, $J=6,67$ Hz e $J=6,94$ Hz, CH_3); 1,43 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$); 1,80 e 1,91 (2xm, 4H, $(\text{CH}_2)_2$); 3,30 (m, 1H, H-CHN); 3,45 (sl, 1H, H-CHN); 4,05-4,15 (2xm, 4H, HC-CO , H-CN e $\text{CH}_2\text{-O}$); 4,33 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{O}$).

Composto 117: 2 - [2 - (4S) - benzil - 2 oxo - 1,3 - oxazolan-3-il] - (1R)- metil - (2R) - oxoetil-1-azolanocarboxilato de terc-butila



RMN^{13}C (CDCl_3 , 75.5 MHz)

δ : 12,6 (CH_3); 23,8 ($-\text{CH}_2-$); 28,3 ($-\text{CH}_2-$); 28,6 ($(\text{CH}_3)_3\text{C-}$); 38,2 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$); 40,6 (CH-CO); 47,2 ($\text{CH}_2\text{-N}$); 55,7 ($\text{CH-CH}_2\text{O}$); 59,1 (CH-N); 66,1 ($\text{CH}_2\text{-O}$); 80,0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 127,2 (Arom.); 128,9 (Arom.); 129,3 (Arom.); 136,1 (Co-Arom.); 153,2 (CO-N); 154,8 (COO); 175,5 (CO).

RMN^1H (CDCl_3 , 300 MHz)

δ : 1,13 (d, 3H, $J=6,85$ Hz, CH_3); 1,45 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C-}$); 1,92 e 1,80 (2xm, 4H, $-\text{CH}_2-$); 2,63 (dd, 1H, $J=13,41$ Hz e $J=10,2$ Hz, H-CHPh); 3,30 (m, 1H, H-CHN); 3,40-3,60 (sl, H-CHN e H-CHPh); 4,11 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$); 4,25 (m, 2H, H-CN e CH-CO); 4,64 (m, 1H, $\text{CH-CH}_2\text{O}$); 7,31 e 7,28 (2xm, 5H, Arom.).

I.V. (CHCl_3 , cm^{-1}): 2975,6; 2931,3; 1781,9; 1693,2; 1392,3; 1211,1; 1166,7; 1106,9

Análise Elementar

Calculado: C=65,69%; H=7,46%; N=6,96%

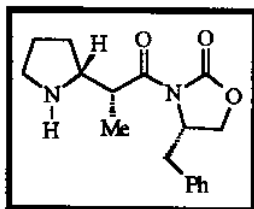
Medido: C=65,80%; H=7,44%; N=7,06%

P.F.: 94.4-95.1 °C

Composto 118 (2R)-2-[(2R)azolan-2-il]-1-[(4S)-4-benzil-2-oxo-1,3-azolan-3-il]-1-propanona

Purificação: coluna cromatográfica de sílica gel - eluente hexano:acetato de etila 50%.

Rendimento: 45%



RMN^{13}C (CDCl_3 , 75.5 MHz)

δ : 11,7 (CH_3); 23,0 ($-\text{CH}_2-$); 32,6 ($-\text{CH}_2-$); 33,8 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$); 42,1 (CH-CO); 46,0 ($\text{CH}_2\text{-N}$); 55,7 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{O}$); 57,7 ($\text{CH}_2\text{-N}$); 64,3 ($\text{CH}_2\text{-O}$); 126,4 (Arom.); 128,2 (Arom.); 129,1 (Arom.); 138,4 (Co-Arom.); 152,4 (COO); 172,5 (CO).

RMN^1H (CDCl_3 , 300 MHz)

δ : 1,04 (d, 3H, $J=6,79$ Hz, CH_3); 1,78 (m, 1H, H-CH-); 1,52 (m, 1H, H-CH-); 2,04 (m, 1H, H-CH-); 2,18 (m, 2H, H-CH e H-CHN); 2,60-2,75 (sl, 1H, N-H); 3,08 (dd, 1H, $J=13,83$ Hz e $J=6,82$ Hz, H-CHPh); 3,22 (dd, 1H, $J=13,8$ Hz e $J=10,2$ Hz, H-CHPh); 3,45 (m, 1H, H-CHN); 3,62 (m, 1H, CH-N); 3,80 (dd, 1H, $J=12,0$ Hz e $J=2,4$ Hz, H-CH-O); 3,91 (dd, 1H, $J=12,0$ Hz e $J=5,0$, H-CHO); 4,40-4,80 (sl, 1H, HC-CO); 5,14 (m, 1H, $\text{HC-CH}_2\text{-O}$); 7,19 (m, 5H, Arom.).

I.V. (CHCl_3 , cm^{-1}): 3417,2; 2971,8; 2877,3; 1708,6; 1666,2; 1444,4; 1378,8; 1247,7; 1162,9; 1033,6

Análise Elementar:

Calculado: C=67,53%; H=7,33%; N=9,26%

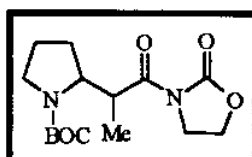
Medido: C=67,68%; H=7,19%; N=9,16%

5.2.12 - Procedimento geral das reações de acoplamento entre o N,O-sililcetenacetato da propionil oxazolidinona 110 e os α -etoxicarbamatos 79 e 80.

A um balão contendo 0,066g. (0,46 mmoles) da propionil oxazolidinona 110 e 2,0 ml de CH_2Cl_2 , foram adicionados 0,089 ml (0,64 mmoles) de Et_3N a 0°C e sob atmosfera de argônio. Posteriormente adicionou-se lentamente 0,106 ml (0,55 mmoles) de TMSOTf. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada e permaneceu a 0°C por 45 min. quando foi observado a formação do N,O sililenoletar. A temperatura da reação foi diminuída até -78°C e foram adicionados 0,096 g. (0,42 mmoles) do etoxicarbamato 80 seguidos da adição de 2 gotas de TMSOTf. Após 2 horas a -78°C a reação foi interrompida pela adição de solução saturada de NH_4Cl . Ao atingir a temperatura ambiente, a fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 e as fases orgânicas foram combinadas, secadas com MgSO_4 anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O material obtido foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel tendo como eluente hexano/acetato de etila 30%. Foram isolados 0,034g. (36%) do composto 115.

O composto 111syn/anti foi obtido em 45% de rendimento.

Composto 111syn/anti: 2 - [1-metil-2-oxo-2-(2-oxo-1,3-oxazolan-3-il) etil] - 1 - azolanocarboxilato de terc-butila



RMN^{13}C (CDCl_3 , 75.5 MHz)

δ : 13,4 (CH_3); 23,6 (CH_2); 28,4 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}-$); 28,9 (CH_2); 40,0 ($\text{CH}-\text{CO}$); 43,2 (CH_2-N); 47,0 ($\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{O}$); 60,0 ($\text{CH}-\text{N}$); 61,9 (CH_2-OCO); 79,4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 153,3 ($\text{CO}-\text{N}$); 154,9 (COO); 175,5 (CO).

RMN^1H (CDCl_3 , 300 MHz)

δ : 1,13 e 1,18 (2xd, 3H, $J=6,59$ Hz e $J=6,96$ Hz, CH_3); 1,44 e 1,45 (2xs, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}-$); 1,91 e 1,80 (2xm, 4H, $(\text{CH}_2)_2$); 3,26 (sl, 1H, $\text{H}-\text{CHN}$); 3,40 (sl, 1H, $\text{H}-\text{CHN}$); 4,00 (m, 2H, CH_2-O); 4,00-4,15 (2xm, 2H, $\text{HC}-\text{CO}$ e $\text{H}-\text{CN}$); 4,33 (m, 2H, $\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{O}$).

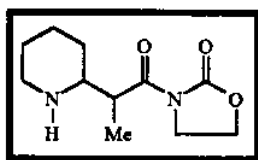
I.V. (CHCl_3 , cm^{-1}): 2971,7; 1776,9; 1687,7; 1390,5; 1218,2; 1170,6; 760,5.

Massa de alta resolução

Calculo para $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$, M:312.1685

Encontrado M:312.1686

Composto 115: 3-[2-(2-azinanil)propanoil]-1,3-oxazolan-2-ona



$RMN^{13}C$ ($CDCl_3$, 75 MHz):

δ : 10,9 (13,6) (CH_3); 23,6 (24,2) ($-CH_2-$); 25,7 ($-CH_2-$); 32,0 ($-CH_2-$); 41,7 (38,7) ($CH-CO$); 43,7 (CH_2-NCOO); 47,4 (CH_2-N); 57,8 (57,2) ($CH-N$); 62,3 (CH_2-O); 154,9 (155,3) (COO); 173,1 (CO).

RMN^1H ($CDCl_3$, 300 MHz):

δ : 1,19 e 1,28 (2xd, 3H, $J=7,32$ Hz e $J=6,96$ Hz, CH_3-CH); 1,22 (s, 1H, N-H); 1,45 (m, 2H, $-CH_2-$); 1,64 (m, 2H, $-CH_2-$); 1,91 (m, 2H, $-CH_2-$); 2,79 (m, 1H, H-CHN); 2,93 (m, 1H, H-CHN); 3,37 (dddd, 1H, $J=12,3$ Hz, $J=8,7$ Hz, $J=6,2$ Hz e $J=3,5$ Hz, HC-N); 3,72 (m, 2H, CH_2-O); 3,98 (m, 1H, HC-CO); 4,07 (m, 1H, H-CHCH₂O); 4,34 (m, 1H, H-CHCH₂O).

I.V. (filme, cm^{-1}): 3453,1; 2941,9; 2858,7; 1705,6; 1658,0; 1461,9; 1206,3; 1039,8.

Massa de Alta Resolução

Cálculo para $C_{11}H_{18}N_2O_3$, M: 226.132

Encontrado, M: 227.140

5.3 - PARTE EXPERIMENTAL DO CATÍTULO III

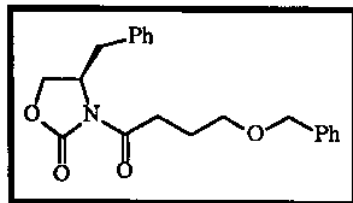
5.3.1 - Preparação dos compostos 191 e 206

Em um balão contendo 1,5 equiv. do ácido **193** ou do ácido pentenóico e 1,0 equiv. da oxazolidinona dissolvidos em CH_2Cl_2 (solução 0,2 M), foram adicionados à 0°C, uma solução de DCC (1,5 equiv.) e DMAP (catalítico) em CH_2Cl_2 . A mistura reacional permaneceu por 12 horas sob agitação a temperatura ambiente, sendo posteriormente filtrada sob celite e o solvente removido sob pressão reduzida. O material bruto foi submetido a uma purificação em coluna cromatográfica de sílica gel.

O composto **191** foi obtido em 80% de rendimento, após coluna cromatográfica em sílica gel, tendo como elunete hexano/acetato de etila 10%.

O composto **206** foi preparado em 92% de rendimento após coluna cromatográfica em sílica gel tipo flash onde o eluente empregado foi uma mistura de hexano/acetato de etila 5%.

Composto 191: (4R)-4-benzil-3-(4-benziloxibutanoil)-1,3-oxazolan-2-ona



$RMN^{13}C$ ($CDCl_3$, 75,5 MHz)

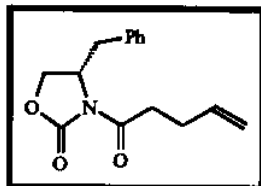
δ : 23,5 (CH_2-CH_2O); 31,5 (CH_2-CO); 36,9 (CH_2-Ph); 54,3 ($CH-CH_2O$); 65,3 (CH_2-OCH_2Ph); 68,5 ($CH_2-OC(=O)N$); 72,1 (CH_2-O); 126,7 (Arom.); 127,0 (Arom.); 127,2 (Arom.); 127,8 (Arom.); 128,3 (Arom.); 128,9 (Arom.); 134,9 (Co); 137,9 (Co); 154,3 (COO); 172,7 (CO).

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz)

δ: 1,94 (qt, 2H, J=7,0 Hz, CH₂-CH₂O); 2,61 (dd, 1H, J=13,1 Hz e J=9,5 Hz, H-CHPh); 2,98 (t, 2H, J=7,0 Hz, CH₂-CO); 3,19 (dd, 1H, J=13,1 Hz e J=3,0 Hz, H-CHPh); 3,49 (t, 1H, J=6,0 Hz, CH₂-OCH₂Ph); 4,01 (m, 2H, CH₂-O); 4,42 (s, 2H, CH₂-Ph); 4,51 (m, 1H, CH-CH₂O); 7,21 (m, 10H, Arom.).

I.V. (CHCl₃, cm⁻¹): 2929,3; 2856,1; 1781,9; 1699,0; 1386,6; 1211,1

Composto 206: (4S)-4-benzil-3-(4-pentenoil)-1,3-oxazolan-2-ona



RMN¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz)

δ: 27,8 (CH₂-CO); 34,5 (CH₂-CH=CH₂); 37,6 (CH₂-Ph); 54,9 (CH-CH₂O); 66,0 (CH₂-O); 115,5 (CH₂=CH); 126,9 (Arom.); 128,6 (Arom.); 129,1 (Arom.); 135,3 (Co); 136,4 (CH=CH₂); 152,1 (COO); 171,2 (CO).

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz)

δ: 2,47 (m, 2H, CH₂-CH=CH₂); 3,07 (m, 2H, CH₂-CO); 2,76 (dd, 1H, J=13,2 Hz e J=9,5 Hz, H-CHPh); 3,29 (dd, 1H, J=13,5 Hz e J=3,0 Hz, H-CHPh); 4,18 (m, 2H, CH₂-O); 4,67 (m, 1H, CH-CH₂O); 5,04 (dd, 1H, J=10,0 Hz e J=1,2 Hz, H-CH=CH); 5,11 (dd, 1H, J=17,2 Hz e J=1,8 Hz, H-CH=CH); 5,87 (m, 1H, CH=CH₂); 7,20 (m, 5H, Arom.).

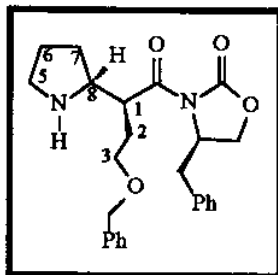
I.V. (CHCl₃, cm⁻¹): 2929,3; 2854,1; 1781,9; 1700,9; 1641,1; 1386,5; 1211,1

O procedimento geral para a preparação dos compostos 194 e 207 encontra-se descrito na seção 4.2.11 - pág. 111.

Composto 194: (4S) - 3- (2S) - 2 - [(2R)azolan-2-il] - 4 - benziloxibutanoil - 4 - benzil - 1,3-oxazolan-2-ona

Purificação em coluna cromatográfica de sílica gel tipo flash - eluente hexano:acetato de etila 20%

Rendimento: 44%



RMN¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz)

δ: 22,2 (C-7); 29,7 (C-6); 32,4 (CH₂-Ph); 37,9 (C-2); 41,45 (C-5); 53,8 (C-1 e C-8); 55,2 (CH-CH₂O); 61,9 (CH₂-O); 66,3 (C-3); 69,6 (CH₂-Ph); 135,2 (Co); 136,0 (Co); 127,2 (Arom.); 127,3 (Arom.); 129,0 (Arom.); 129,4 (Arom.); 153,5 (COO); 173,4 (CON).

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz)

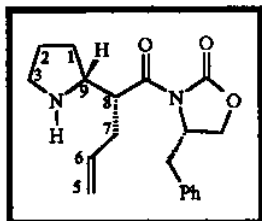
δ: 1,47 (m, 1H, H-CH-); 1,95 (m, 3H, H-CH-, -CH₂-); 2,20 (m, 2H, -CH₂-); 2,75 (dd, 1H, J=13,4 Hz e J=9,5 Hz, H-CHPh); 2,87 (d, 1H, J=6,6 Hz, H-CHN); 3,06 (q, 1H, J=6,9 Hz, H-CHN); 3,30 (dd, 1H, J=13,5 Hz e J=3,3 Hz, H-CHPh); 3,72 (t, 2H, J=6,0 Hz, CH₂-OCH₂Ph); 4,15 (m, 4H, CH₂-O, H-1 e H-8); 4,34 (t, 1H, J=7,0 Hz, H-CHPh);

4,40 (t, 1H, J=7,8 Hz, H-CHPh); 4,70 (m, 1H, H-CN); 5,70 (sl, 1H, NH); 7,30 (m, 10H, Arom.)

I.V. (CHCl_3 , cm^{-1}): 3397,9; 2927,4; 2871,5; 1704,7; 1666,2; 1450,2

Composto 207: (4S)-3-(2R)-2-[(2R)azolan-2-il]-4-pentenoil-4-benzil-1,3-oxazolan-2-ona

Purificação em coluna cromatográfica de sílica gel - eluente hexano:acetato de etila 50%
Rendimento: 50%



RMN^{13}C (CDCl_3 , 75.5 MHz)

δ : 23,0 (C-2); 30,9 (C-7); 32,2 (C-1); 33,8 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$); 46,4 (C-3); 45,8 (C-8); 55,3 ($\text{CH-CH}_2\text{O}$); 55,7 (C-9); 64,5 ($\text{CH}_2\text{-O}$); 117,5 (C-5); 126,4 (Arom.); 128,2 (Arom.); 129,1 (Arom.); 134,0 (C-6); 138,4 (Co); 152,2 (COO); 171,2 (CO).

RMN^1H (CDCl_3 , 300 MHz)

δ : 1,44 (m, 1H, H-CH-); 1,76 (m, 1H, H-CH-); 2,05 (m, 1H, H-CH-); 2,23 (m, 3H, H-CH-, $-\text{CH}_2-$); 2,54 (m, 1H, H-CHN-); 2,65-2,85 (sl, 1H, N-H); 3,04 (dd, 1H, J=13,8 Hz e J=6,1 Hz, H-CHPh); 3,25 (dd, 1H, J=13,8 Hz e J=10,9 Hz, H-CHPh); 3,45 (m, 1H, H-CHN-); 3,63 (m, 1H, H-CHO); 3,85 (dd, 1H, J=12,0 Hz e J=2,1 Hz, H-CHO); 3,94 (m, 1H, H-8); 4,50-4,80 (sl, 1H, H-9); 5,00 (2xdd, 2H, J=17,04 Hz, J=10,13 Hz, J=5,04 Hz, H-5); 5,17 (m, 1H, HC- CH_2O); 5,40 (m, 1H, H-6); 7,2 (m, 5H, Arom.).

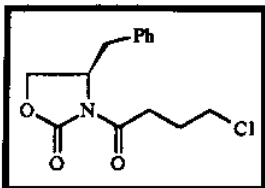
I.V. (CHCl_3 , cm^{-1}): 3426,9; 2925,5; 1704,7; 1664,3; 1450,2; 1375,0

5.3.2 - Procedimento Geral para a preparação dos compostos 197 e 208

Em um balão previamente flambado, contendo 3,95 mmoles (0,700g.) da oxazolidinona R dissolvida em 10 ml de THF seco, foram adicionados, gota a gota, 4,35 mmoles (1,74 ml) de n-butilítio 2,5M em hexano, sob atmosfera de argônio e à temperatura de -78°C . Após 30 min. de agitação, foram adicionados gota a gota, 4,74 mmoles (0,53 ml) de cloreto de 4-clorobutirila, previamente destilado. A mistura reacional permaneceu mais 30 min. à -78°C , sendo posteriormente levada à temperatura ambiente. A reação foi interrompida pela adição de 3 ml de solução saturada de cloreto de amônio. O produto bruto foi extraído com éter etílico e a fase orgânica lavada com solução saturada de cloreto de sódio. O produto bruto foi concentrado sob pressão reduzida, fornecendo 1,31g. de material que foi imediatamente purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel tipo flash. Eluição com uma mistura de hexano:acetato de etila 15% forneceu 1,02g do produto desejado, num rendimento de 92%.

O mesmo procedimento foi empregado para a preparação do composto 208, a partir do cloreto de 5-cloro valeril e da oxazolidinona S. O produto foi obtido num rendimento de 81%, após purificação em coluna de sílica gel tipo flash utilizando com eluente uma mistura de hexano:acetato de etila 15%.

Composto 197: (4R)-4-benzil-3-(4-clorobutanoil)-1,3-oxazolan-2-ona



$RMN^{13}C$ ($CDCl_3$, 75.5 MHz)

δ : 26,9 ($-CH_2-$); 32,7 ($\underline{C}H_2-CO$); 37,8 (CH_2-Ph); 44,0 (CH_2-Cl); 55,1 ($CH-N$); 66,3 (CH_2-O); 127,4 (Arom.); 128,9 (Arom.); 129,3 (Arom.); 135,1 (Co-Arom.); 153,4 ($CO-O$); 172,1 (CO).

RMN^1H ($CDCl_3$, 300 MHz)

δ : 2,17 (qt, 2H, $J=6,7$ Hz, $-CH_2-$); 2,78 (dd, 1H, $J=13,3$ Hz e $J=9,6$ Hz, $\underline{H}-CHPh$); 3,12 (m, 2H, CH_2-CO); 3,27 (dd, 1H, $J=13,5$ Hz e $J=3,3$ Hz, $\underline{H}-CHPh$); 3,66 (t, 2H, $J=6,47$ Hz, CH_2-Cl); 4,20 (m, 2H, CH_2-O); 4,68 (m, 1H, $CH-N$); 7,32 (m, 5H, Arom.)

I.V. ($CHCl_3$, cm^{-1}): 2962,1; 2921,6; 1779,9; 1699,0; 1388,5; 1211,1 1108,1

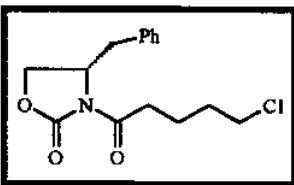
Análise Elementar:

Calculado: C=59,70%; H=5,68%; N=4,97%

Medido: C=59,50%; H=5,78%; N=4,87%

$[\alpha]_D$: -72.86 (C: 4.32, CH_2Cl_2)

Composto 208: (4S)-4-Benzil-3-(5-cloropentanoil)-1,3-oxazolan-2-ona



$RMN^{13}C$ ($CDCl_3$, 75.5 MHz)

δ : 21,6 ($-CH_2-$); 31,9 ($-CH_2-$); 34,8 ($\underline{C}H_2-CO$); 38,0 (CH_2-Ph); 44,7 (CH_2-Cl); 55,2 ($CH-N$); 66,4 (CH_2-O); 127,6 (Arom.); 129,2 (Arom.); 129,6 (Arom.); 135,5 (Co-Arom.); 153,8 (COO); 173,0 (CO).

RMN^1H ($CDCl_3$, 300 MHz)

δ : 1,86 (m, 4H, $(CH_2)_2$); 2,77 (dd, 1H, $J=13,5$ Hz e $J=9,5$ Hz, $\underline{H}-CHPh$); 2,95 (m, 2H, CH_2-CO); 3,29 (dd, 1H, $J=13,2$ Hz e $J=3,3$ Hz, $\underline{H}-CHPh$); 3,58 (m, 2H, CH_2-Cl); 4,19 (m, 2H, CH_2-O); 4,68 (m, 1H, $HC-N$); 7,31 (m, 5H, Arom.).

I.V. ($CHCl_3$, cm^{-1}): 2956,3; 2921,6; 1779,9; 1697,0; 1388,5; 1351,8; 1211,1; 1108,9.

Massa de alta resolução

Calculo para $C_{15}H_{18}NO_3Cl$, M:295.0975

encontrado M: 295.0972

$[\alpha]_D$: +63.12 (C: 3.1, CH_2Cl_2)

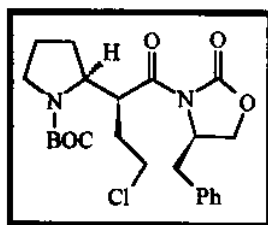
5.3.3 - Procedimento geral para a preparação dos compostos 198 e 209

Em um balão seco, equipado com um agitador magnético e sob atmosfera de argônio, contendo 1.23 mmoles (0.346g.) do composto 197, foram adicionados 6,0 ml

de CH_2Cl_2 seco. Esta solução foi resfriada à -23°C com um banho de CCl_4 -gelo seco e tratada com 1.35 mmoles (0.148 ml) de TiCl_4 , previamente destilado. Após 5 min. de agitação, foram adicionados à esta solução, 1.35 mmoles (0.235 ml) de DIPEA. A mistura reacional adquiriu uma coloração vermelho-escuro e permaneceu sob agitação por 1 hora. Posteriormente, foram adicionados 1.35 mmoles (0.292g.) do etoxicarbamato 79, dissolvido em 1 ml de CH_2Cl_2 seco. Neste momento a mistura reacional foi gradativamente mudando de coloração, passando a apresentar uma coloração marron claro. Após 1 hora de agitação, a reação foi interrompida pela adição de solução saturada de NH_4Cl , diluída com CH_2Cl_2 e as fases resultantes foram separadas. A fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 e as porções orgânicas foram combinadas, secas com MgSO_4 e filtrada. O solvente foi removido, fornecendo 0.590g de material. Coluna cromatográfica de sílica-gel tipo flash do material bruto com hexano:acetato de etila 15% como eluente, forneceu 0.447g (80%) do composto 198 e 0.030g. da oxazolidinona 197.

O mesmo procedimento foi adotado para a preparação do composto 209 (rend. 81%), sendo neste caso, utilizado como reagente a oxazolidinona 208, para a formação do enolato de titânio.

Composto 198: (2S)-2-((1S)-1-((2S)-2-benzil-5-oxazolanil-1-carbonil)-3-propil azolano-1-carboxilato de terc-butila



RMN^{13}C (CDCl_3 , 75.5 MHz):

δ : 23,7 ($-\text{CH}_2-$); 28,6 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}-$); 28,8 (CH_2-CHCO); 29,7 ($-\text{CH}_2-$); 38,3 (CH_2-Ph); 43,1 (CH_2-Cl); 44,4 ($\text{CH}-\text{CO}$); 47,4 (CH_2-N); 55,7 ($\text{CH}-\text{CH}_2\text{Ph}$); 58,4 ($\text{CH}-\text{N}$); 66,2 (CH_2-OCO); 80,0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 127,3 (Arom.); 129,0 (Arom.); 129,3 (Arom.); 135,7 ($\text{CO}-\text{Arom.}$); 153,0 (CO); 155,0 (COO); 173,5 (CO-N).

RMN^1H (CDCl_3 , 300 MHz):

δ : 1,45 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}-$); 1,90 (m, 5H, $(\text{CH}_2)_2$ e $\text{H}-\text{CHCHCO}$); 2,61 (dd, 1H, $J=10,50$ Hz e $J=10,33$ Hz, $\text{H}-\text{CHPh}$); 2,35 (m, 1H, $\text{H}-\text{CHCHCO}$); 3,30 (m, 1H, $\text{H}-\text{CHN}$); 3,45 (m, 2H, $\text{H}-\text{CHPh}$ e $\text{H}-\text{CHCl}$); 3,58 (m, 2H, $\text{H}-\text{CHCl}$ e $\text{H}-\text{CHN}$); 4,12 (m, 2H, CH_2-O); 4,31 (m, 1H, $\text{H}-\text{CN}$); 4,40-4,60 (sl, 1H, $\text{HC}-\text{CO}$); 4,70 (m, 1H, $\text{HC}-\text{CH}_2\text{Ph}$); 7,25 (m, 5H, Arom.).

I.V. (*filme*, cm^{-1}): 2971,8; 2925,5; 1781,9; 1687,4; 1454,0; 1390,4; 1211,1; 1162,9; 1108,9.

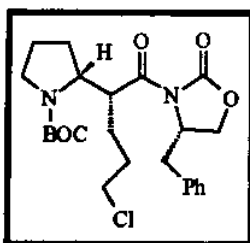
Análise Elementar:

Calculado: C=61,26%; H=6,93%; N=6,21%

Medido: C=61,58%; H=6,66%; N=5,92%

$[\alpha]_D$: - 51.04 (C: 1.50, CH_2Cl_2)

Composto 209: (2R)-2-[(1R)-1-[(2R)-2-benzil-5-oxazolan-1-ilcarbonil]-4-clorobutil]-azolano-1-carboxilato de terc-butila



$RMN^{13}C$ ($CDCl_3$, 75,5 MHz)

δ : 21,6 (-CH₂-); 23,6 (-CH₂-); 28,5 ((CH₃)₃C-); 28,7 (CH₂-CHCO); 30,7 (-CH₂-); 38,1 (CH₂-Ph); 44,5 (CH₂-Cl); 45,7 (CH-CO); 47,1 (CH₂-N); 55,5 (CH-CH₂Ph); 58,7 (CH-N); 66,1 (CH₂-O); 79,8 (C(CH₃)₃); 127,2 (Arom.); 128,9 (Arom.); 129,2 (Arom.); 135,6 (Co-Arom.); 153,0 (CO-N); 154,9 (COO); 174,0 (CO).

RMN^1H ($CDCl_3$, 300 MHz)

δ : 1,44 (s, 9H, (CH₃)₃C-); 1,50-1,20 (m, 8H, (-CH₂-)₄); 2,60 (dd, 1H, J= 13,3 Hz e J=10,4 Hz, H-CHPh); 3,27 (1H, m, H-CHN), 3,40-3,65 (m, 2H, H-CHPh e H-CHN); 3,50 (t, 2H, J= 6,40 Hz, CH₂-Cl); 4,12 (m, 2H, CH₂-O); 4,20-4,35 (sl, 2H, CH-CO e CH-N); 4,68 (m, 1H, HC-CH₂Ph); 7,29 (m, 5H, Arom.)

I.V. ($CHCl_3$, cm⁻¹): 2973,7; 1779,9; 1685,5; 1454,1; 1388,5; 1211,1; 1166,7; 1105,0

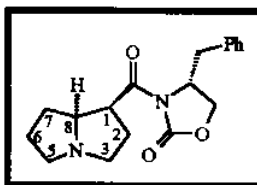
$[\alpha]_D$: + 49.62 (C=3.6, CH₂Cl₂)

5.3.4 - Procedimento para a preparação dos compostos 196 e 205

A um balão contendo 0,342g. (0,76 mmoles) do composto 198 dissolvidos em 3,5 ml de CH₂Cl₂, foram adicionados 0,41 ml (5,31 mmoles) de CF₃CO₂H, num banho a 0°C. A reação foi acompanhada por c.c.d. e após 3 horas sob agitação e a temperatura ambiente, adicionou-se à mistura reacional uma solução saturada de NaHCO₃ até pH básico. A reação permaneceu por mais 1 hora sob agitação sendo posteriormente submetida ao processo de extração com CH₂Cl₂, secagem da fase orgânica com MgSO₄ anidro, filtração e remoção do solvente sob pressão reduzida. O material obtido (0,231g.) foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel, tendo como eluente CHCl₃:MeOH 10%. Foram isolados 0,172g. do produto desejado 196, num rendimento de 72%.

O composto 205 foi obtido num rendimento de 80%, após purificação em coluna cromatográfica de sílica gel utilizando CHCl₃:MeOH 5-15% como eluente.

Composto 196: (4R)-3-[(1S,7aS)perhidro-1-pirrolizinilcarbonil]-4-benzil-1,3-oxazolan-2-ona



$RMN^{13}C$ ($CDCl_3$, 75,5 MHz)

δ : 26,7 (C-2); 27,1 (C-6); 28,1 (C-7); 38,2 (CH₂-Ph); 46,8 (C-1); 53,3 (C-3); 54,9 (C-5); 55,6 (CH-CH₂O); 65,6 (C-8); 66,3 (CH₂-O); 135,3 (Co); 127,4 (Arom.); 129,0 (Arom.); 129,3 (Arom.); 153,1 (COO); 172,7 (CO).

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz)

δ: 1,43 (m, 1H, H-6α); 1,89 (m, 4H, H-2α,β, H-7α, H-6β); 2,37 (m, 1H, H-7β); 2,60 (dd, 2H, J=13,1 Hz e J=10,8 Hz, H-CHPh e H-5α); 2,93 (m, 1H, H-5β); 3,10 (m, 1H, H-3α); 3,24 (m, 1H, H-3β); 3,42 (dd, 1H, J=13,1 Hz e J=3,2 Hz, H-CHPh); 3,80-4,00 (sl, 1H, H-8); 4,17 (m, 3H, H-1 e CH₂-O); 4,67 (m, 1H, HC-CH₂O); 7,35 (m, 5H, Arom.).

I.V. (CHCl₃, cm⁻¹): 2964,0; 2923,5; 1776,1; 1693,2; 1388,5; 1199,5; 1116,6; 763,7

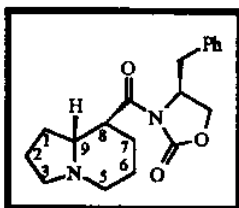
Massa de alta resolução

Calculo para C₁₈H₂₂N₂O₃, M=314.1630

encontrado M:314.1632

[α]_D: - 31.34 (C=1.9, CH₂Cl₂)

Composto 205: (4R)-3-[(8R,8aR)peridro-8-indolizinizilcarbonil]-4-benzil-1,3-oxazolan-2-ona



RMN¹³C (CDCl₃, 75.5 MHz)

δ: 20,1 (C-2); 22,2 (C-6); 26,2 (C-1); 26,7 (C-7); 38,1 (CH₂-Ph); 38,4 (C-8); 52,7 (C-3); 54,1 (C-5); 55,8 (CH-CH₂O); 64,3 (C-9); 65,7 (CH₂-O); 127,2 (Arom.); 128,9 (Arom.); 129,4 (Arom.); 135,7 (Co); 153,4 (COO); 173,5 (CO).

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz)

δ: 1,60 (m, 5H, H-1α,β, H-2α, H-6α, H-7α); 2,02 (m, 4H, H-2β, H-3β, H-6β, H-7β); 2,24 (m, 2H, H-3α, H-5β); 2,62 (dd, 1H, J=12,8 Hz e J=10,6 Hz, H-CHPh); 3,16 (m, 2H, H-5α, H-9); 3,47 (dd, 1H, J=13,18 Hz e J=3,29 Hz, H-CHPh); 4,13 (d, 2H, J=4,76 Hz, CH₂-O); 4,23 (m, 1H, H-8); 4,69 (m, 1H, HC-CH₂O); 7,26 (m, 5H, Arom.).

I.V. (CHCl₃, cm⁻¹): 2931,3; 2780,8; 1774,2; 1700,9; 1378,8; 1348,0; 1209,1; 1101,1

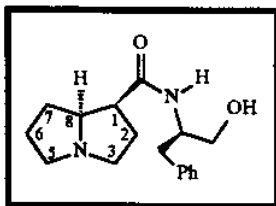
Massa de alta resolução

Calculo para C₁₉H₂₄N₂O₃, M=328.1786

encontrado M: 328.1786

[α]_D: + 38,02 (C=3,58, CH₂Cl₂)

Composto 201: 1N - [(1R)-1-benzil-2-hidroxietil] - (1S,7aS) peridro - 1 - pirrolizina carboxamida



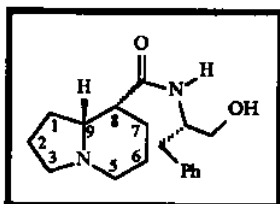
RMN¹³C (CDCl₃+D₂O, 75.5 MHz)

δ: 26,1 (C-2 e C-6); 27,2 (C-7); 36,9 (CH₂-Ph); 48,3 (C-1); 52,8 (CH-CH₂OH); 53,5 (C-5); 55,5 (C-3); 64,2 (CH₂-OH); 66,3 (C-8); 126,7 (Arom.); 128,7 (Arom.); 129,2 (Arom.); 137,9 (Co); 172,9 (CO).

RMN¹H (CDCl₃+D₂O, 300 MHz)

δ: 1,25 (m, 2H, H-6α,β); 1,58 (m, 1H, H-2α); 1,75 (m, 2H, H-7α,β); 2,10 (m, 1H, H-2β); 2,49 (m, 1H, H-CHPh); 2,78 (m, 1H, H-5α); 2,92 (m, 4H, CH₂-OH, H-3αβ); 3,05 (m, 1H, H-5β); 3,46 (q, 1H, J=8,4 Hz, H-CHPh); 3,61 (m, 2H, H-8 e H-1); 4,18 (m, 1H, HC-CH₂OH); 7,27 (m, 5H, Arom.).

Composto 210: 8N - {(1R)-1-benzil-2-hidroxietyl} - (8R,8aR) peridro - 8 - indolizina carboxamida

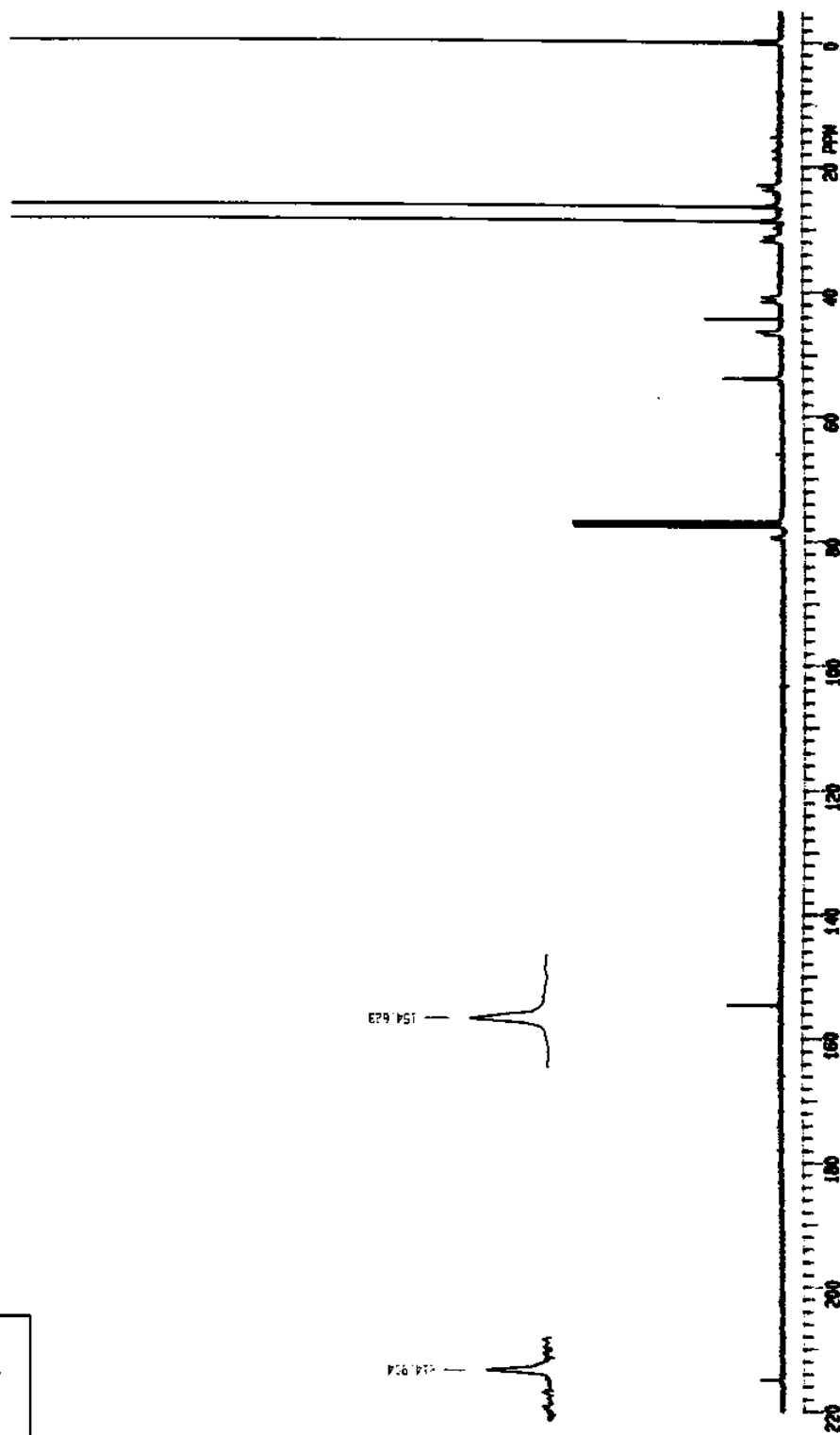
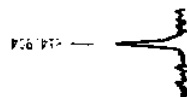
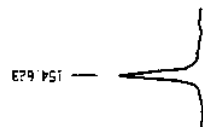
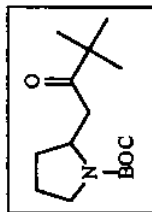


RMN¹H (CDCl₃, 300MHz)

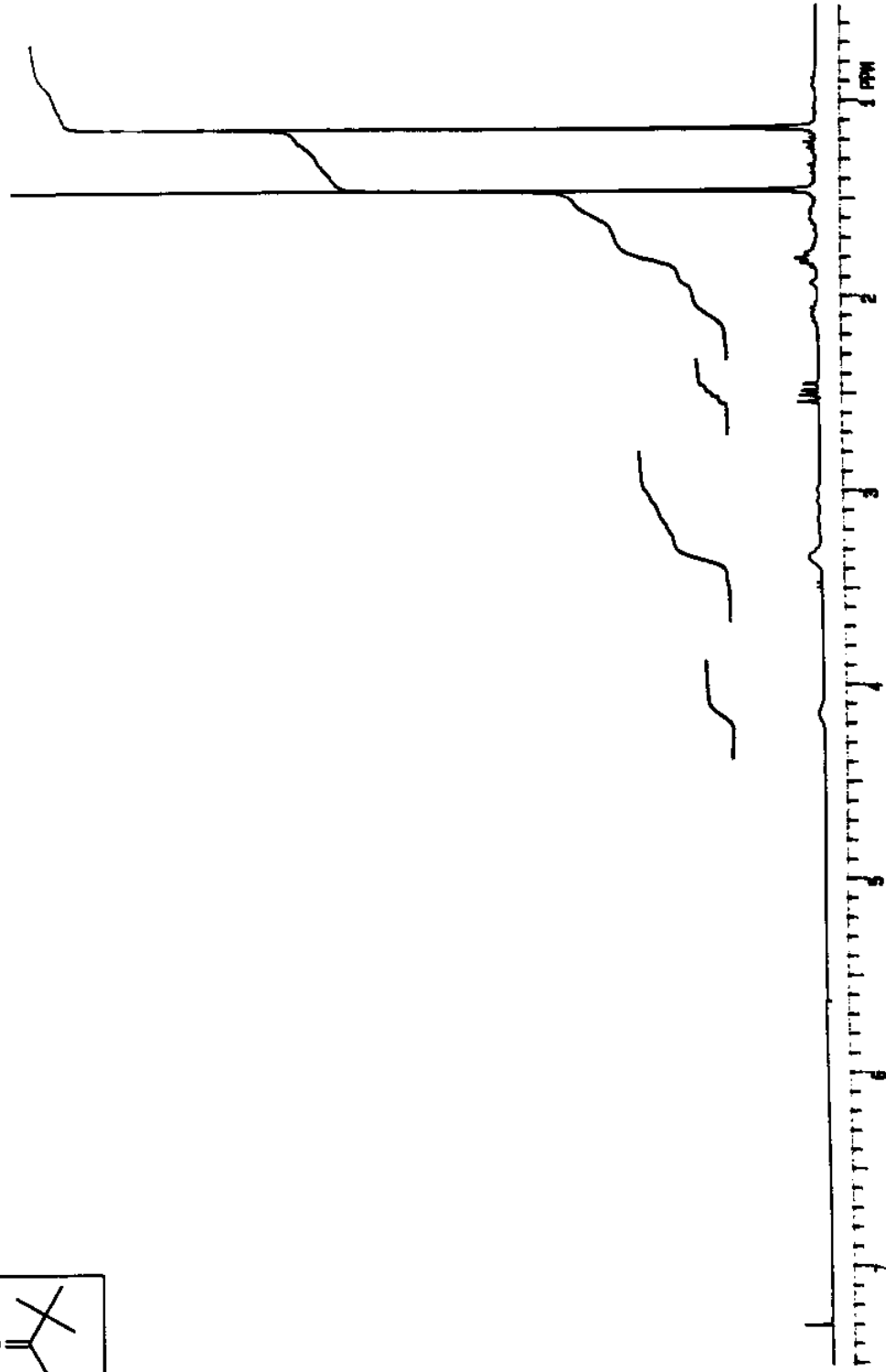
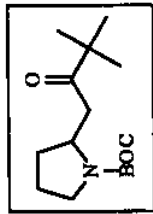
δ: 1,10 (m, 1H, H-2α); 1,27 (m, 2H, H-6α,β); 1,45 (m, 3H, H-1α,β e H-2β); 1,70 (m, 2H, H-7α,β); 1,90 (m, 3H, H-5α,β e H-3α); 2,00-2,20 (sl, 1H, H-3β); 2,60 (s, 1H, OH); 2,69 (dd, 1H, J=14,0 Hz e J=6,5 Hz, H-8); 2,81 (d, 1H, J=10,6 Hz, H-9); 2,97 (dd, 2H, J=13,9 Hz e J=5,5 Hz, CH₂-OH); 3,63 (dd, 1H, J=10,98 Hz e J=6,59 Hz, H-CHPh); 3,75 (dd, 1H, J=10,98 Hz e J=3,29 Hz, H-CHPh); 7,26 (m, 5H, Arom.); 8,94 (sl, 1H, NH).

ANEXO DO CAPÍTULO V

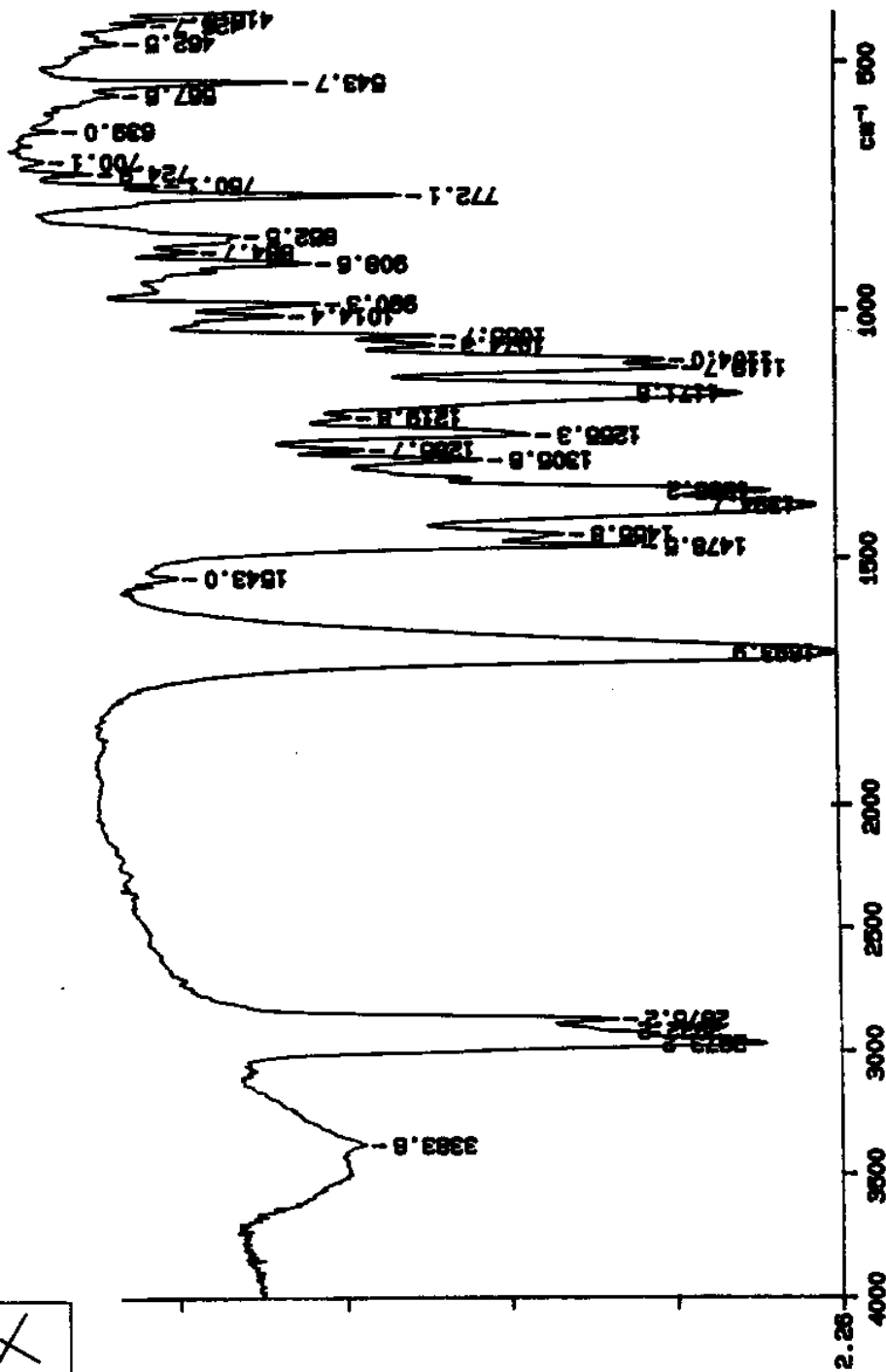
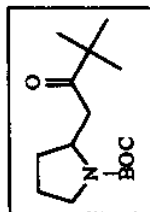
ESPECTROS



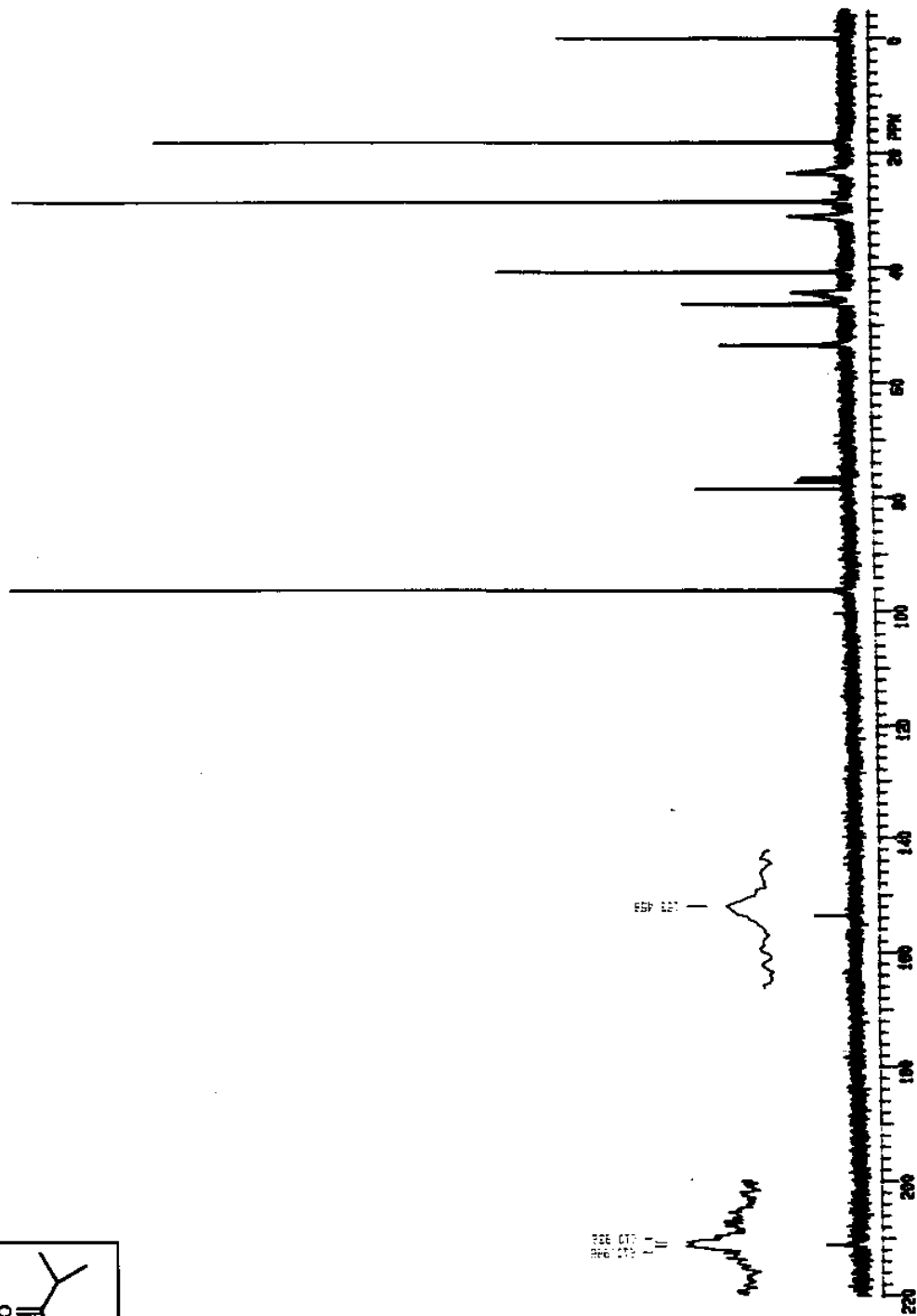
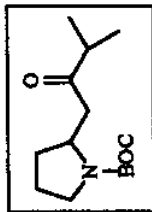
RMN¹³C do composto 82a - (CDCl₃, 75.5 Mhz)



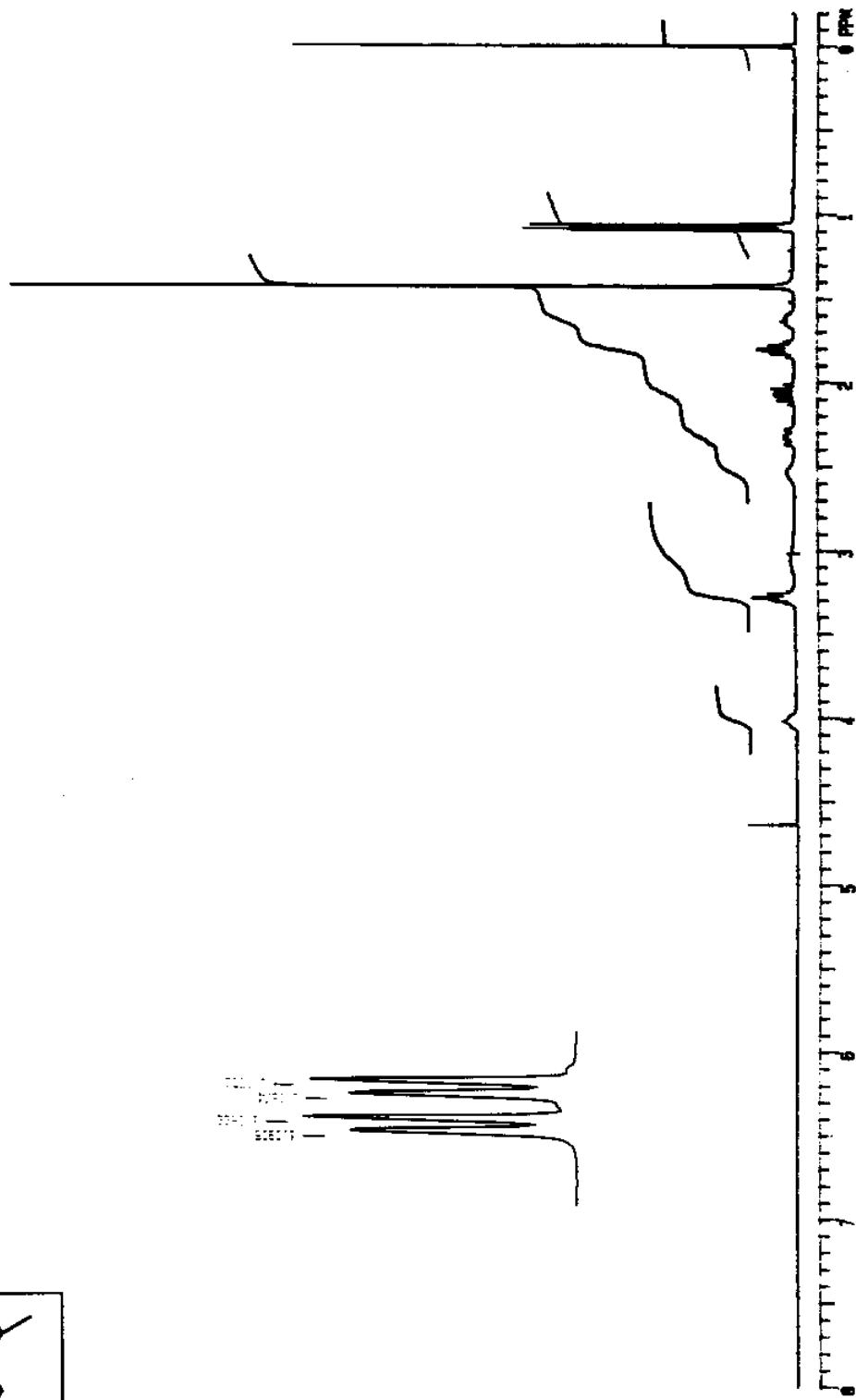
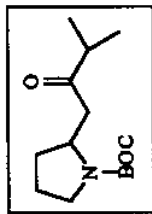
RMN¹H do composto 82a - (CDCl₃, 300 MHz)



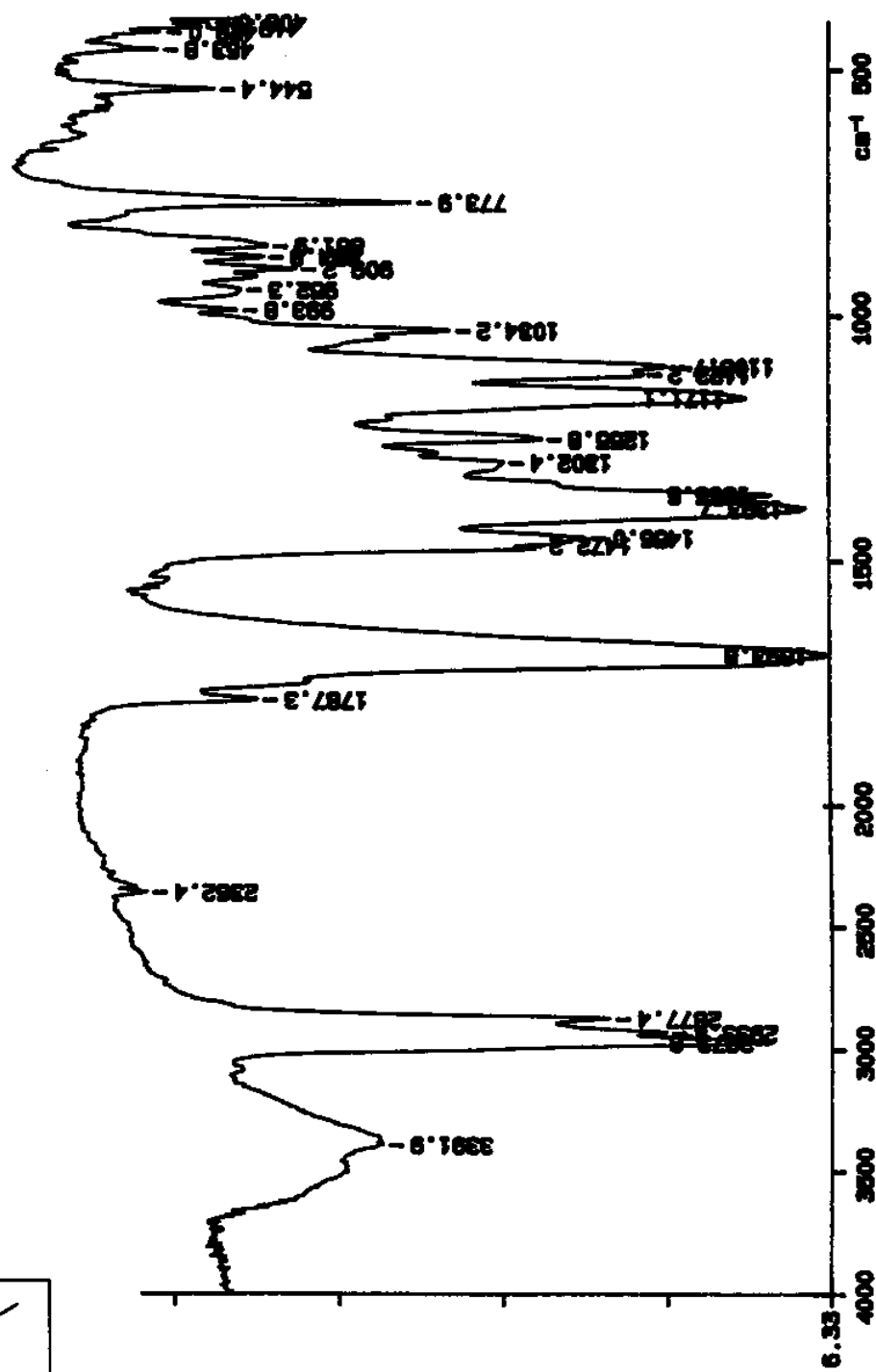
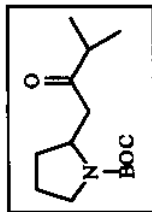
I.V. (filme) do composto 82a



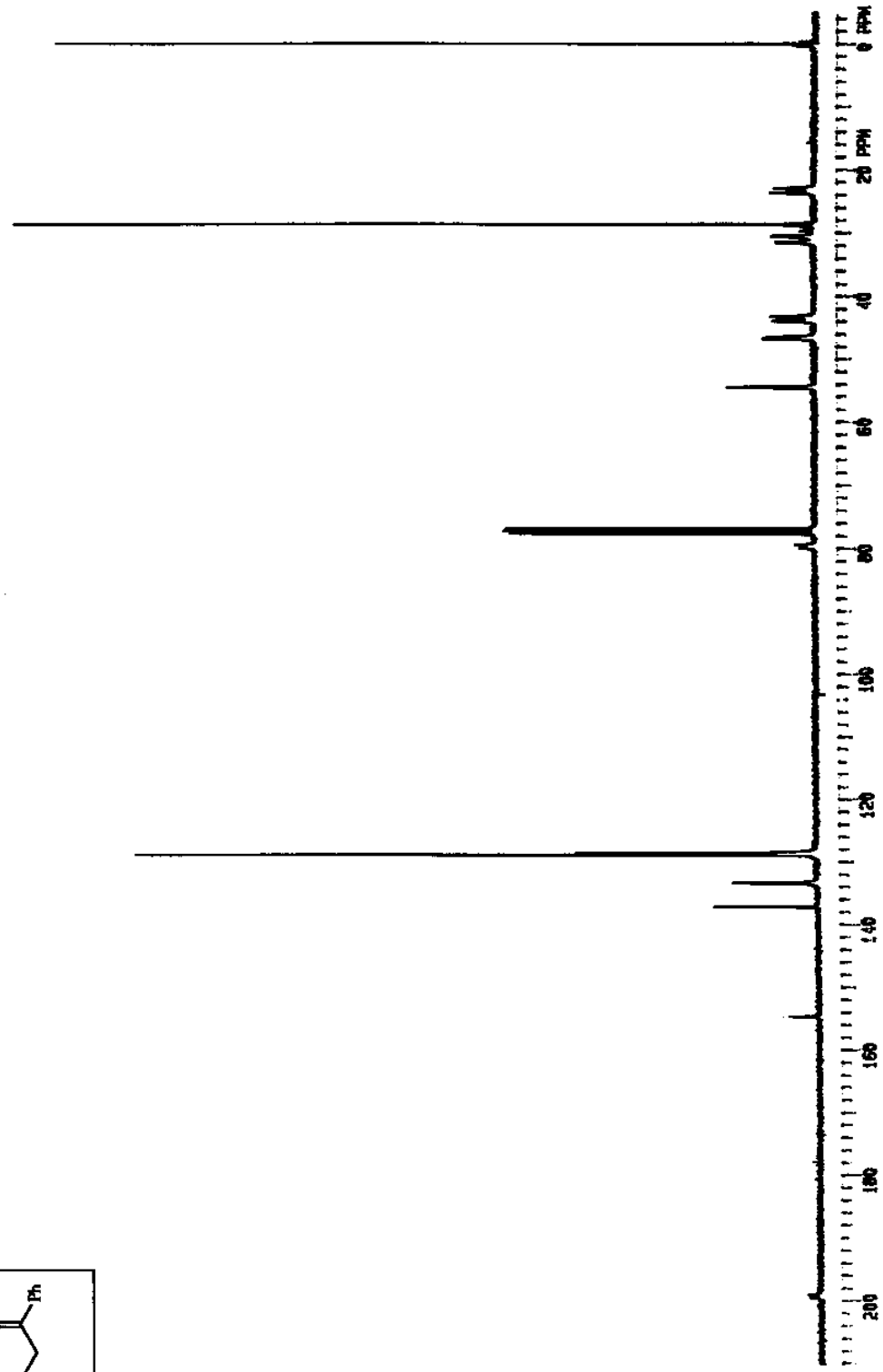
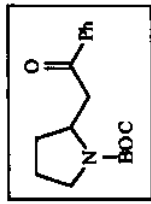
RMN¹³C do composto 82b - (CDCl₃, 75,5 MHz)



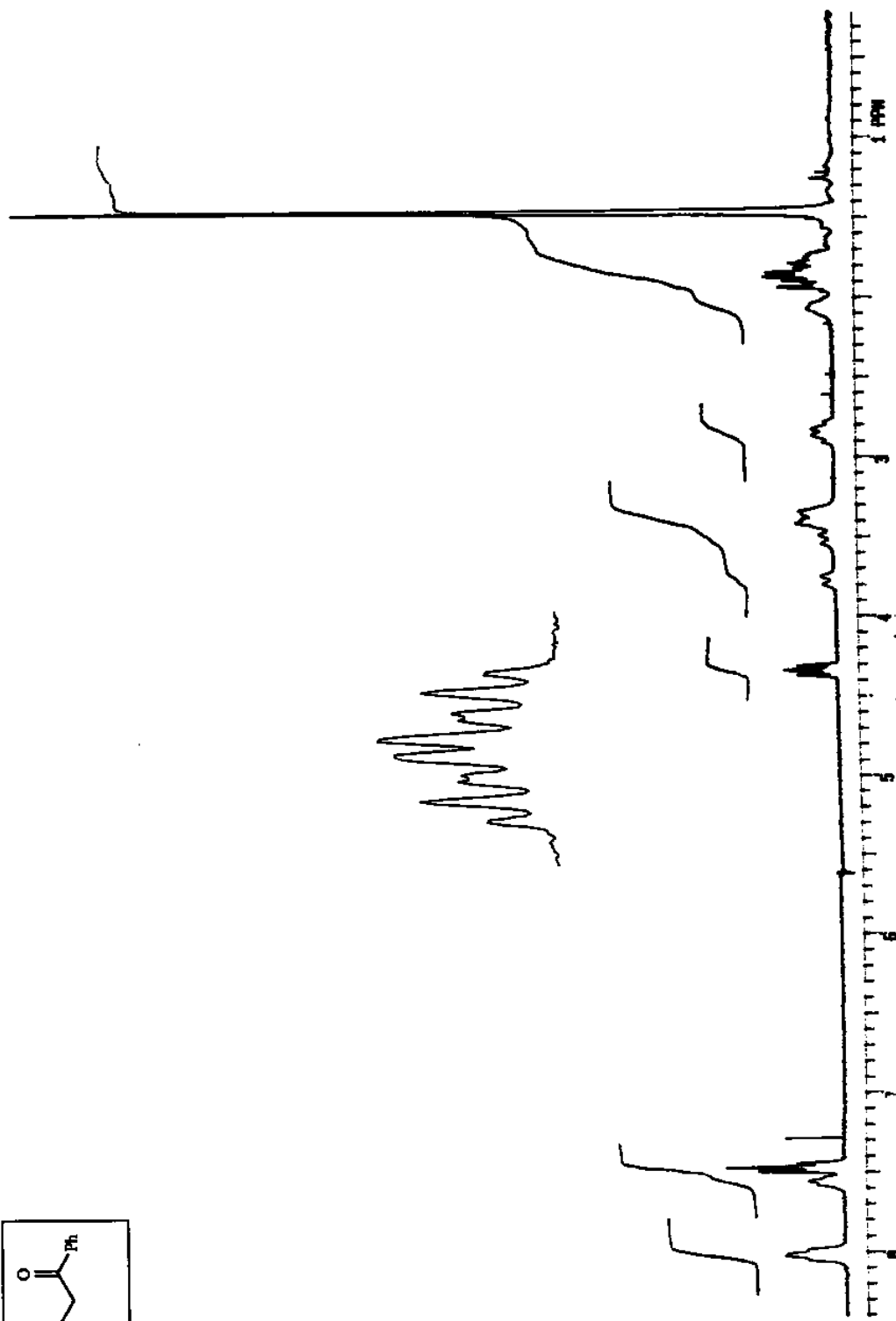
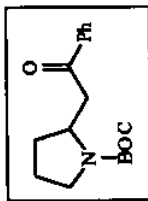
RMN¹H do composto 82b - (CCl₄, 300 MHz)



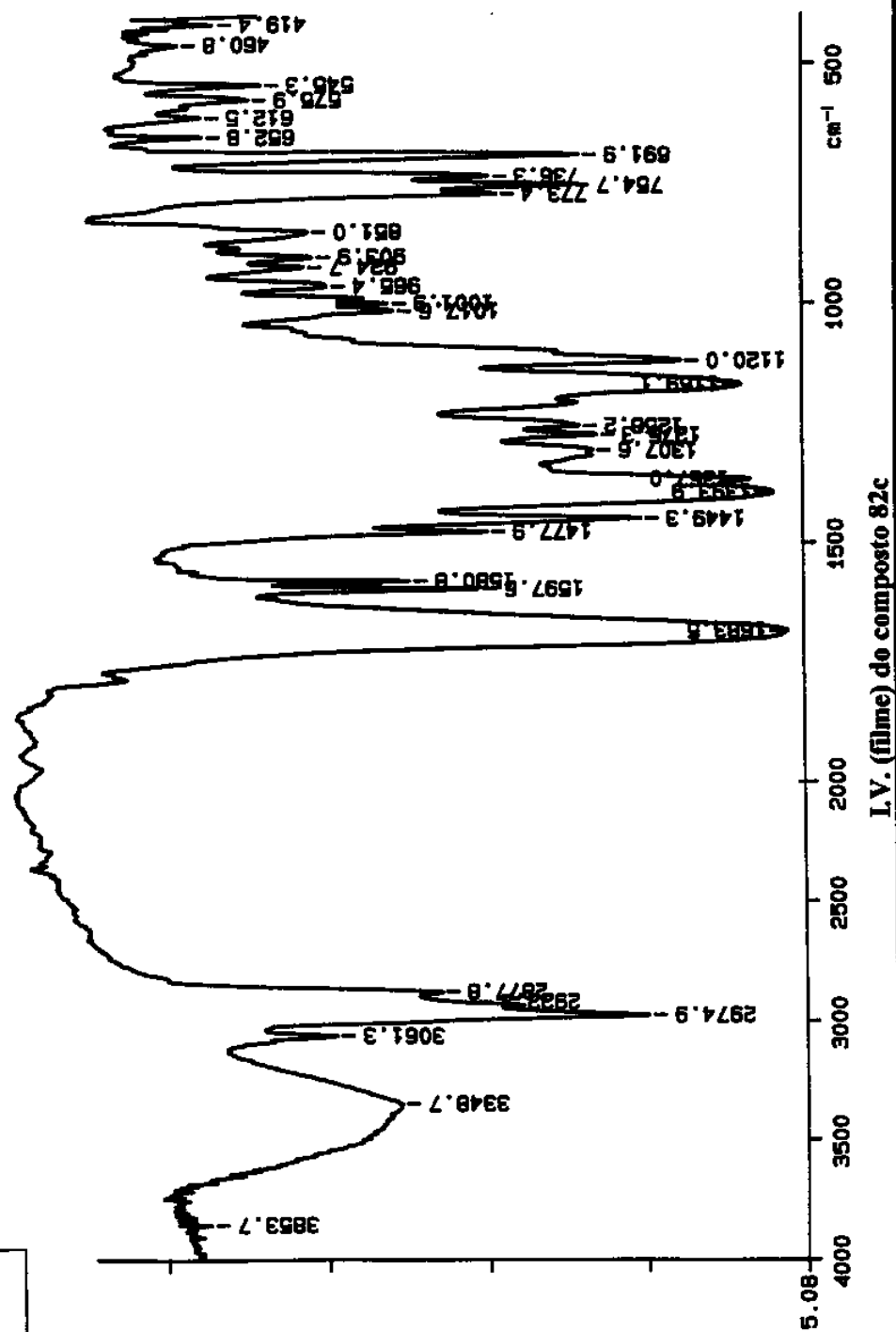
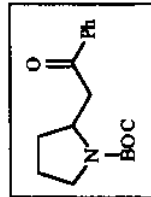
I.V. (filme) do composto 82b

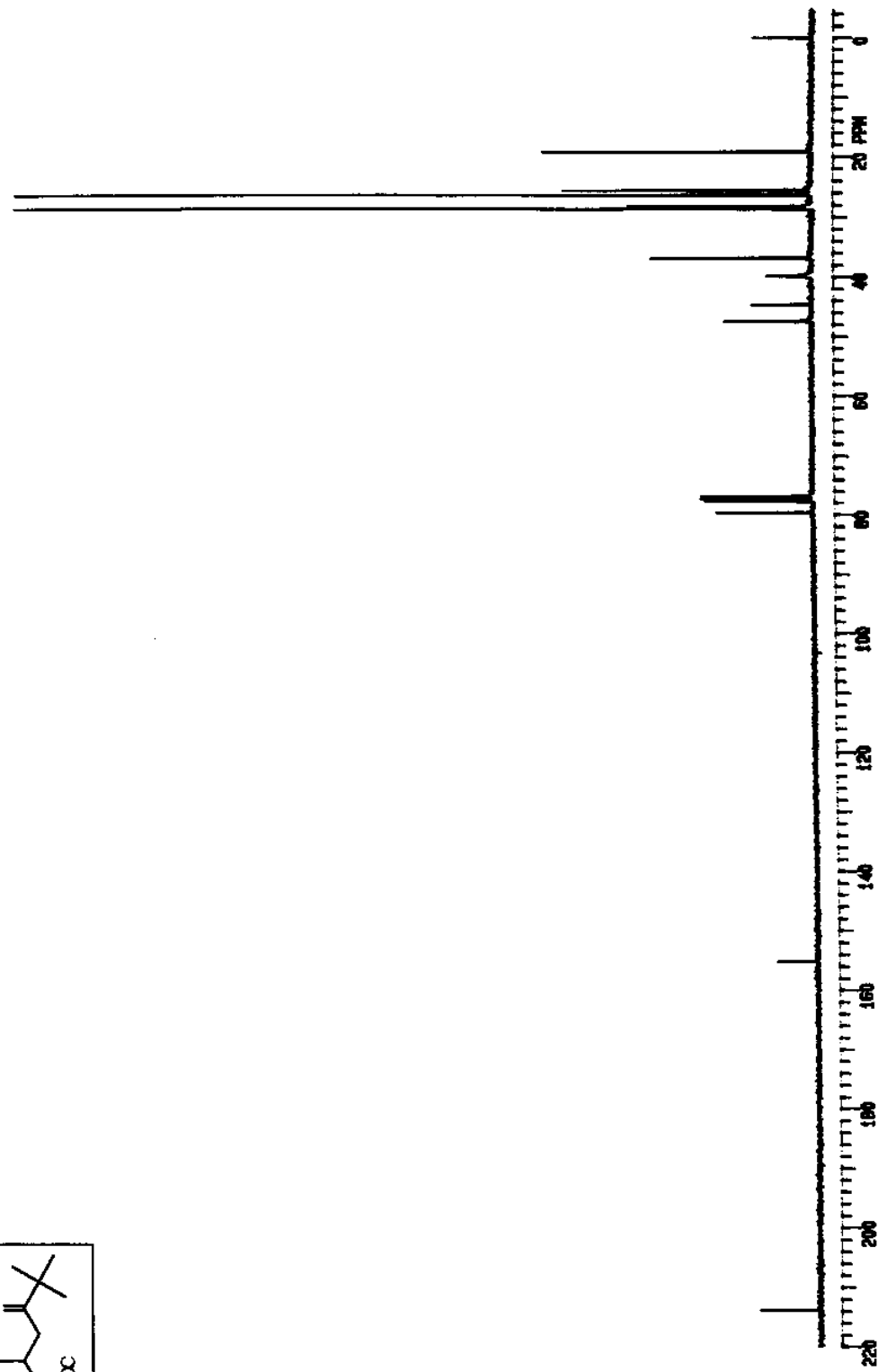
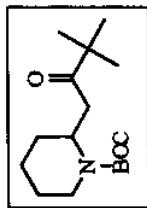


RMN ^{13}C do composto 82c - (CDCl_3 , 75.5 MHz)

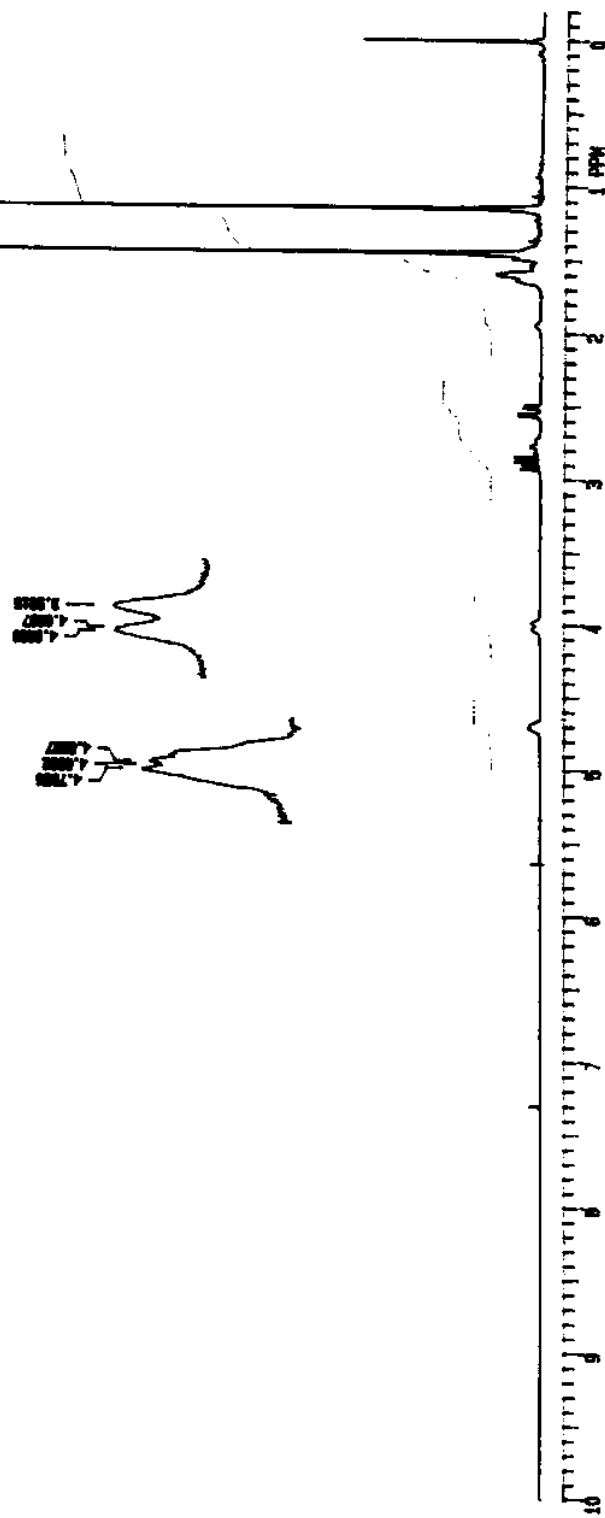
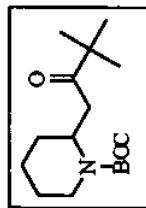


RMN¹H do composto 82c - (CDCl₃, 300 MHz)

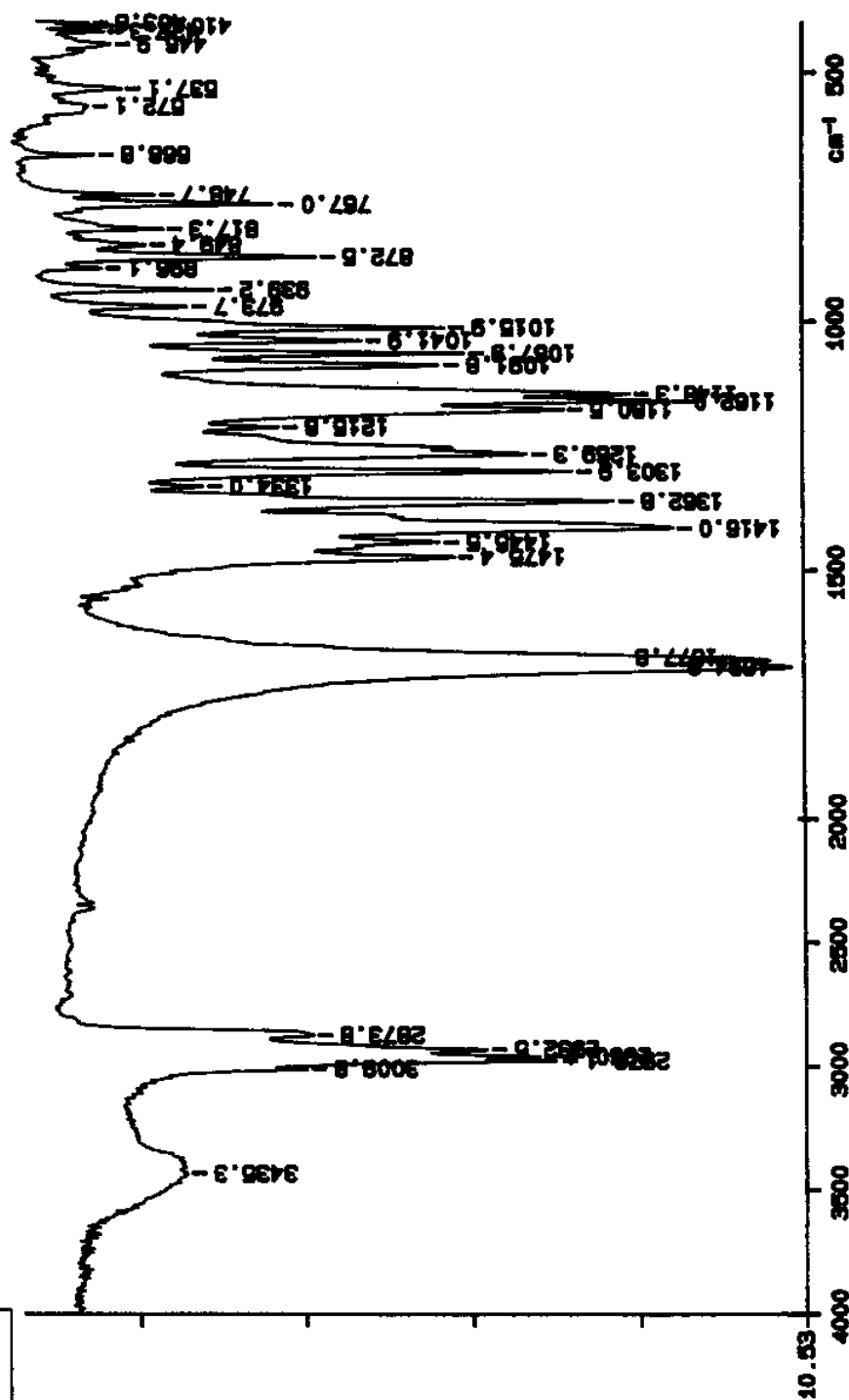
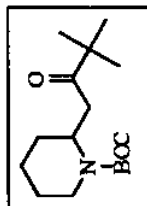




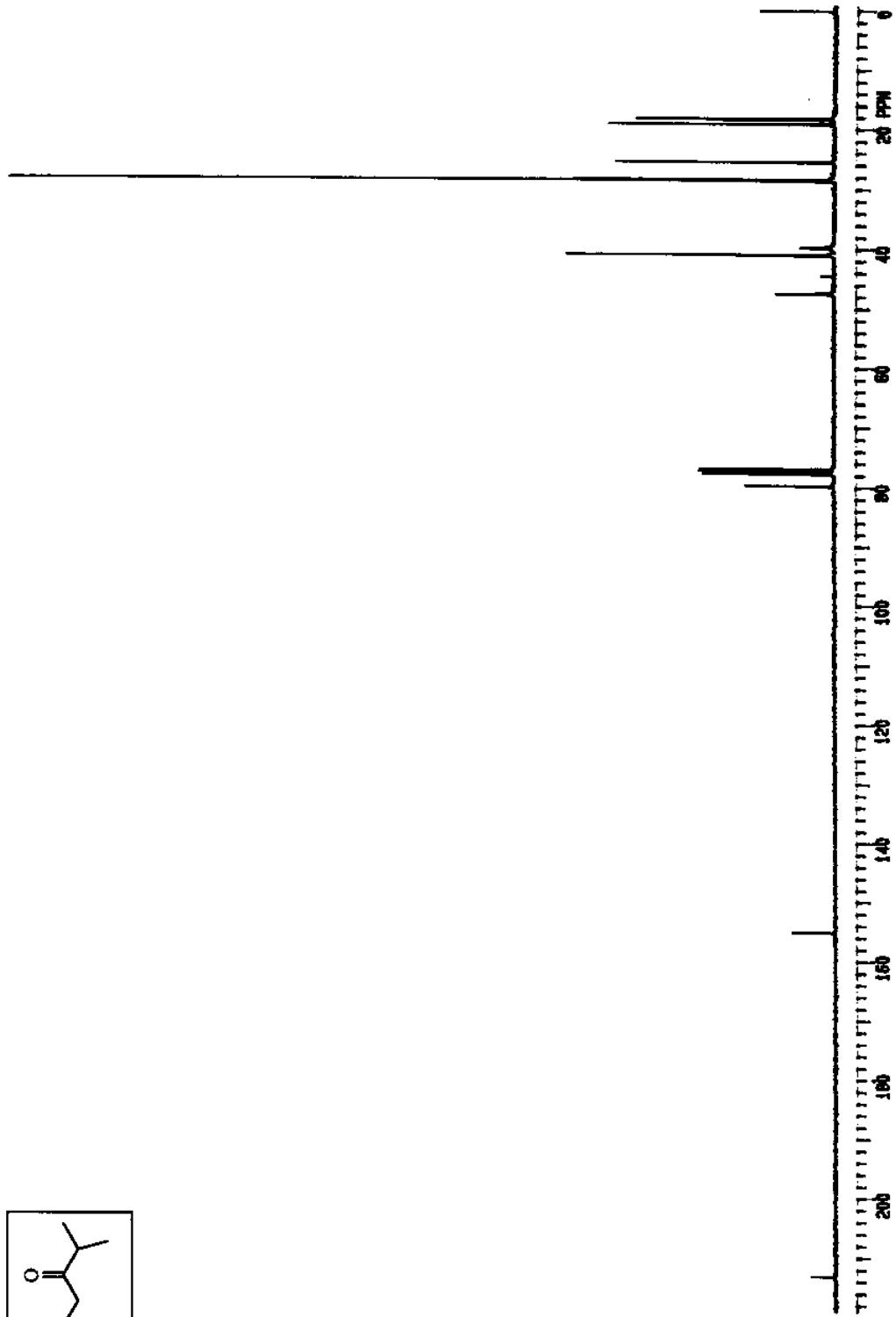
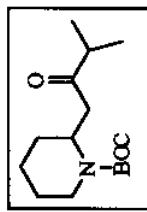
RMN ^{13}C do composto 83a - (CDCl_3 , 75.5 MHz)



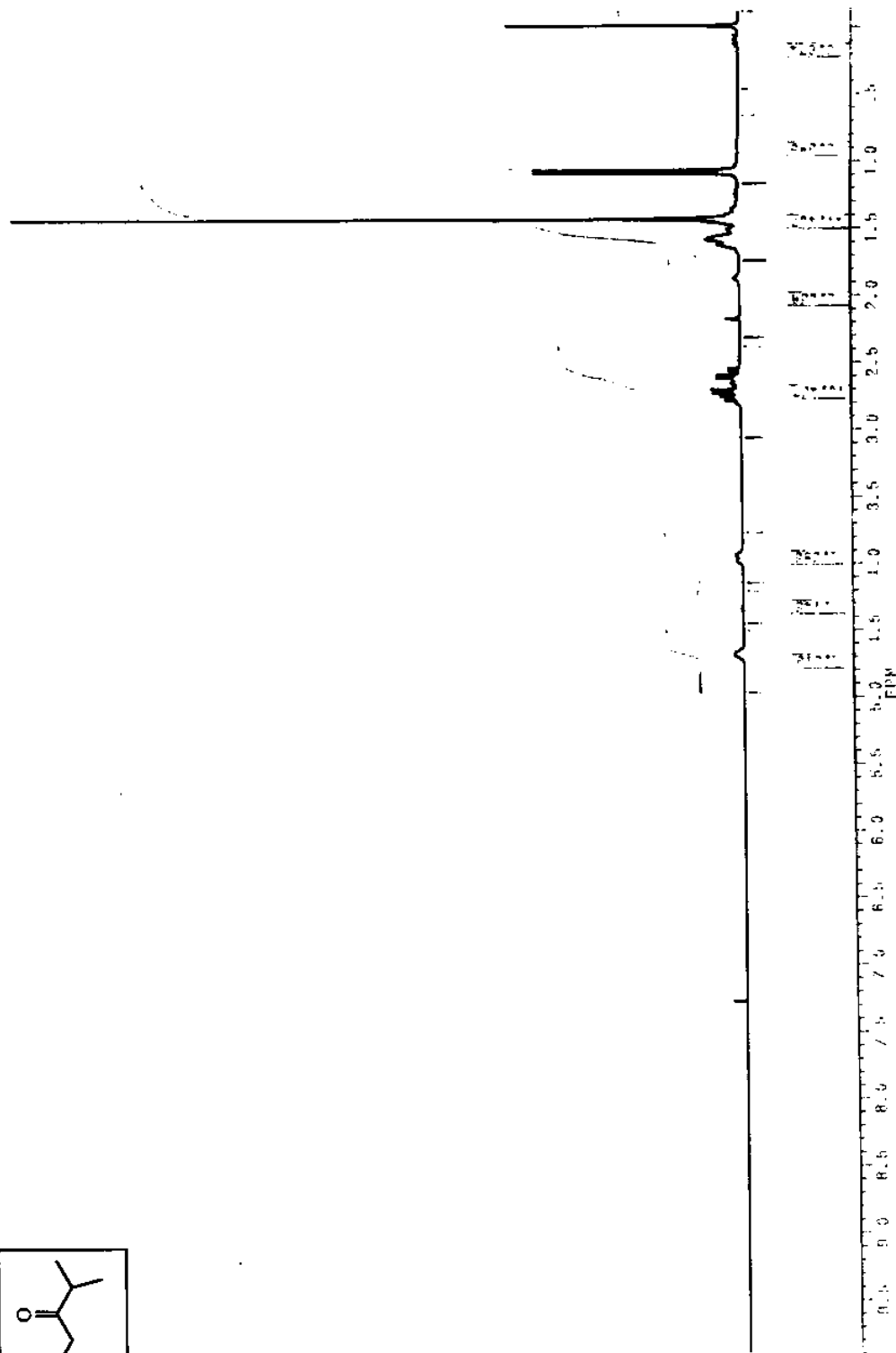
RMN¹H do composto 83a - (CDCl₃, 300 MHz)



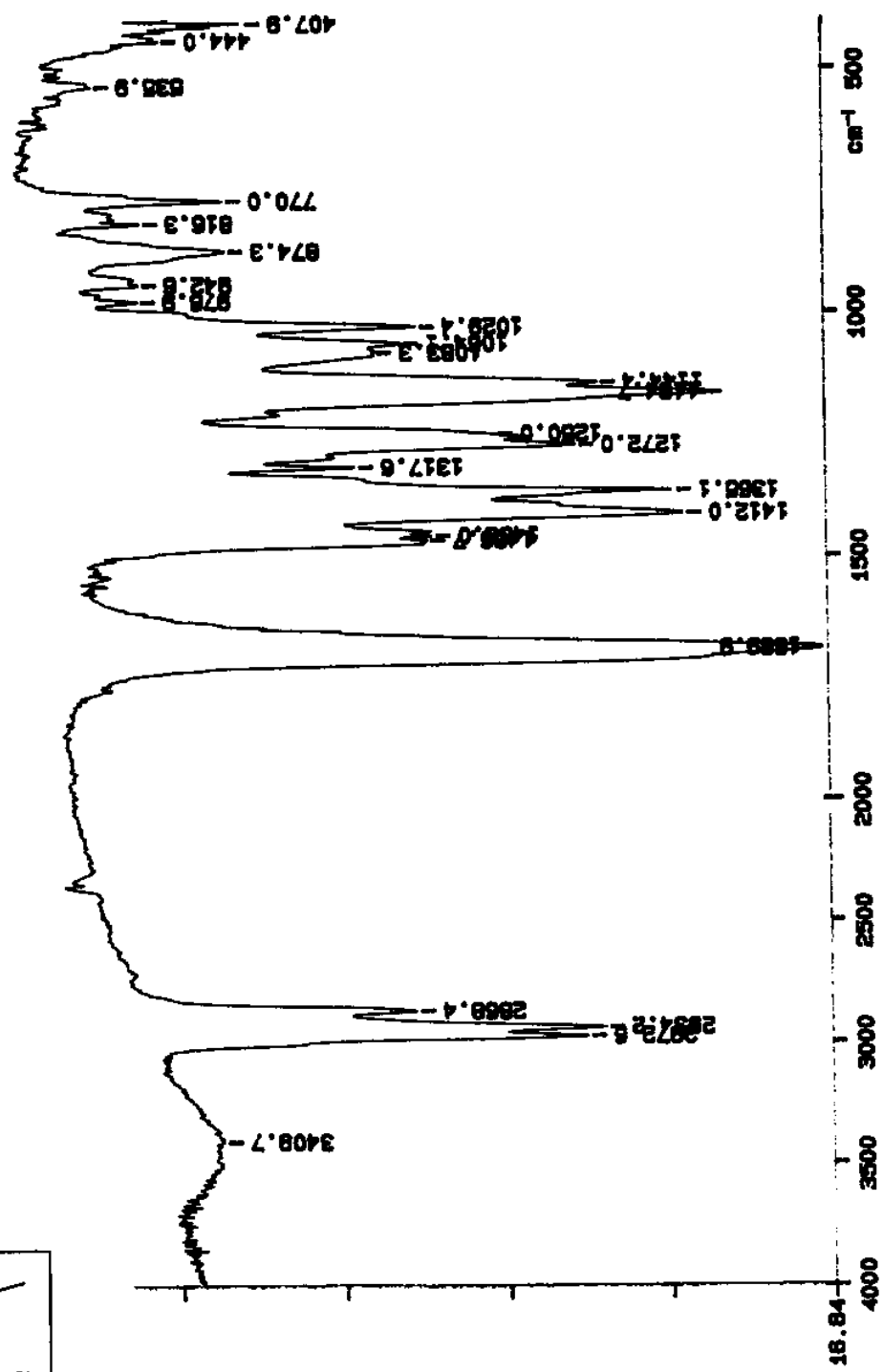
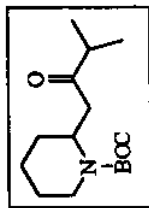
I.V. (KBr) do composto 83a



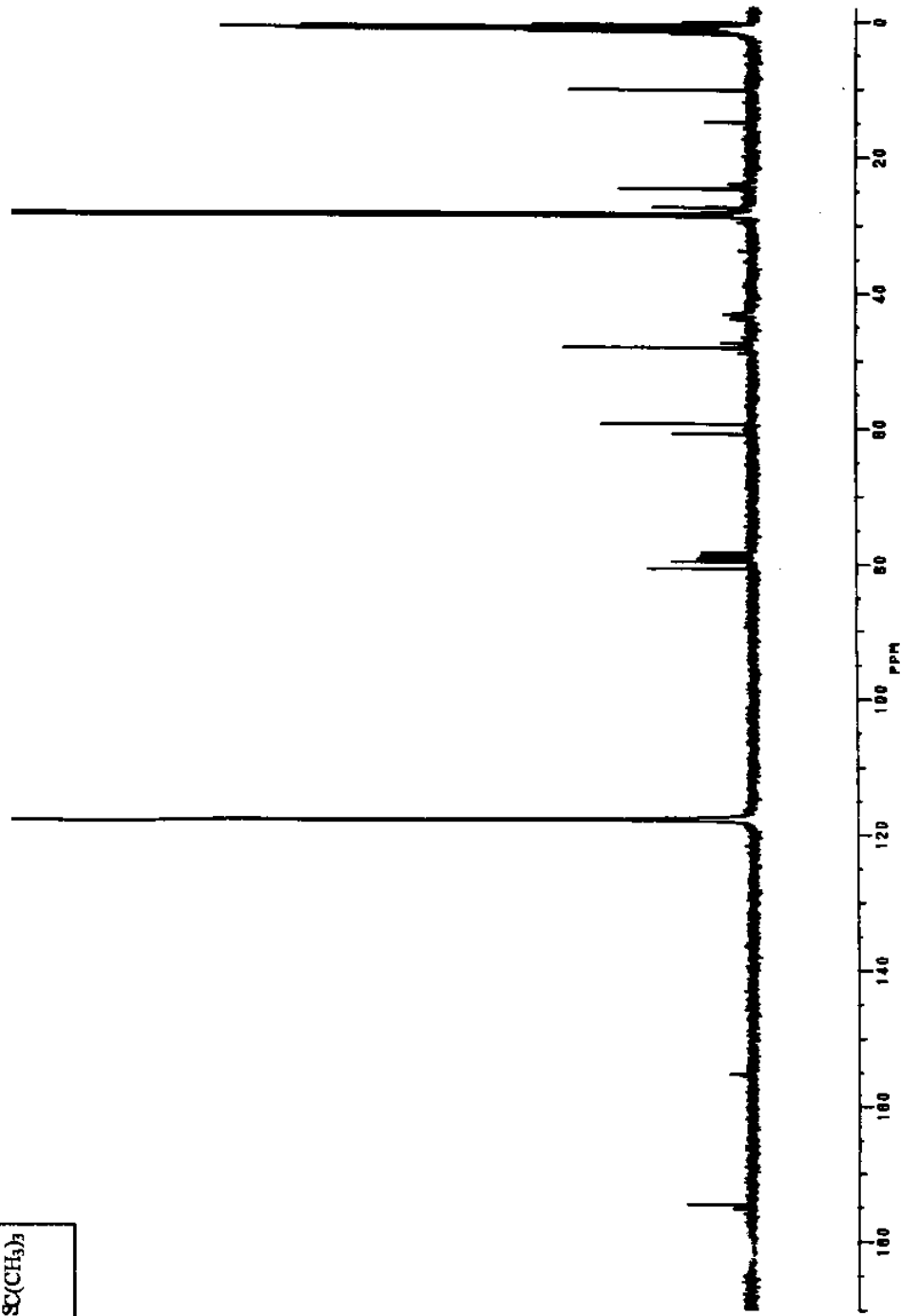
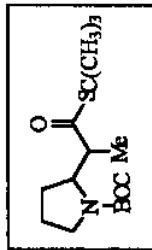
RMN ^{13}C do composto 83b - (CDCl_3 , 75.5 MHz)



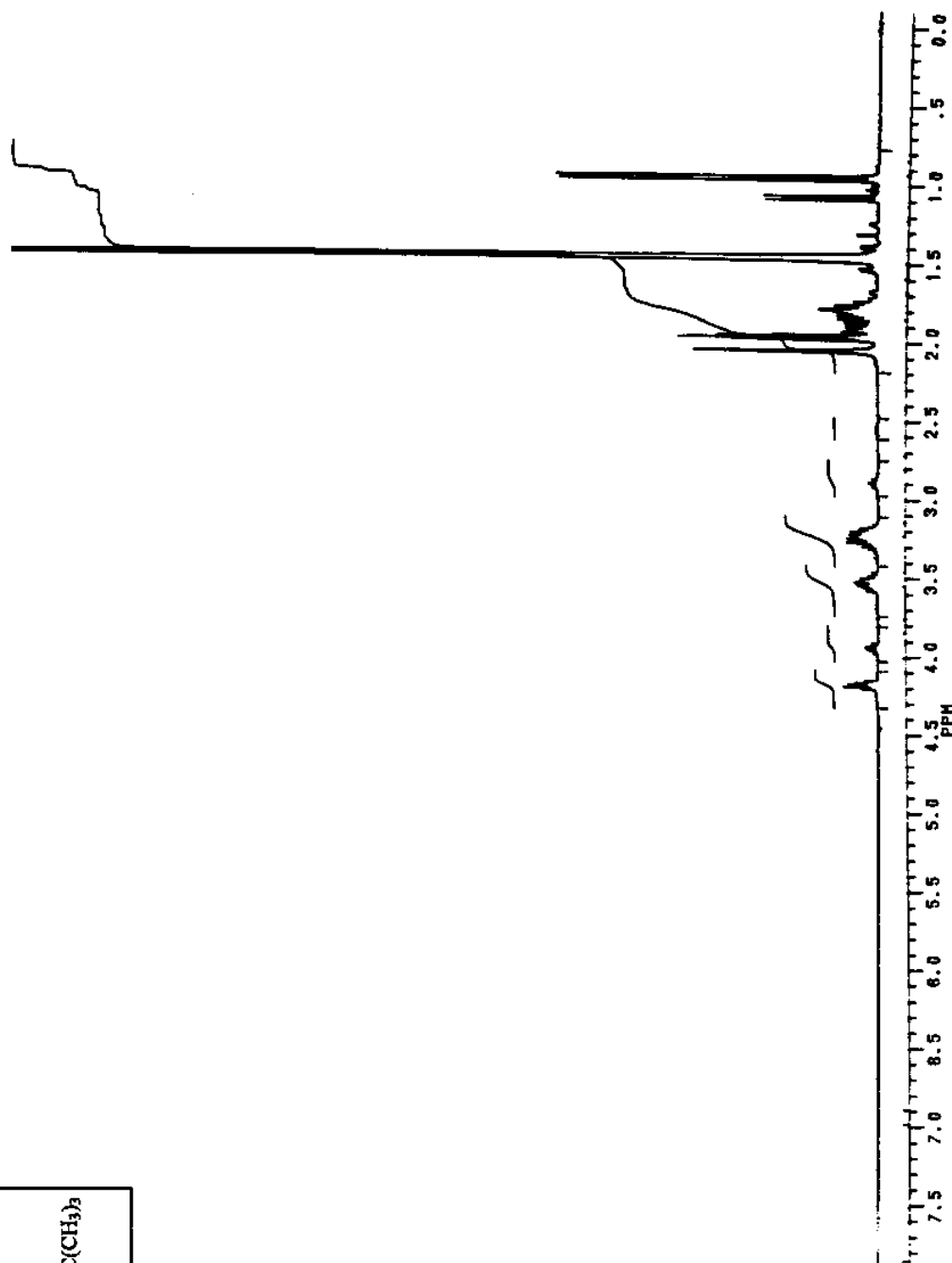
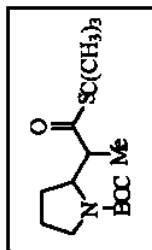
136



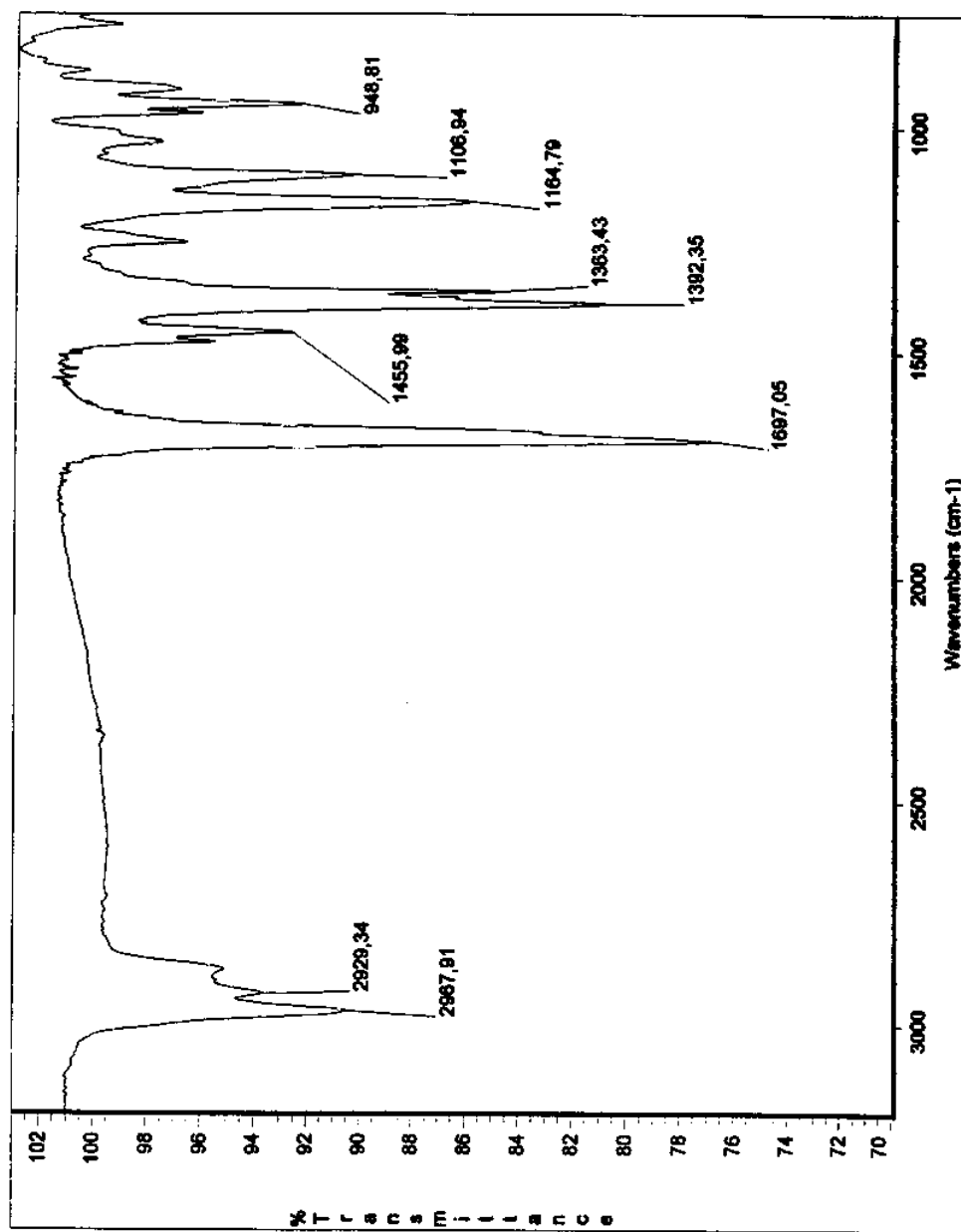
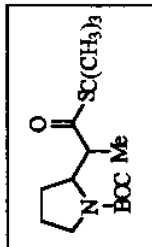
I.V. (KBr) do composto 83b



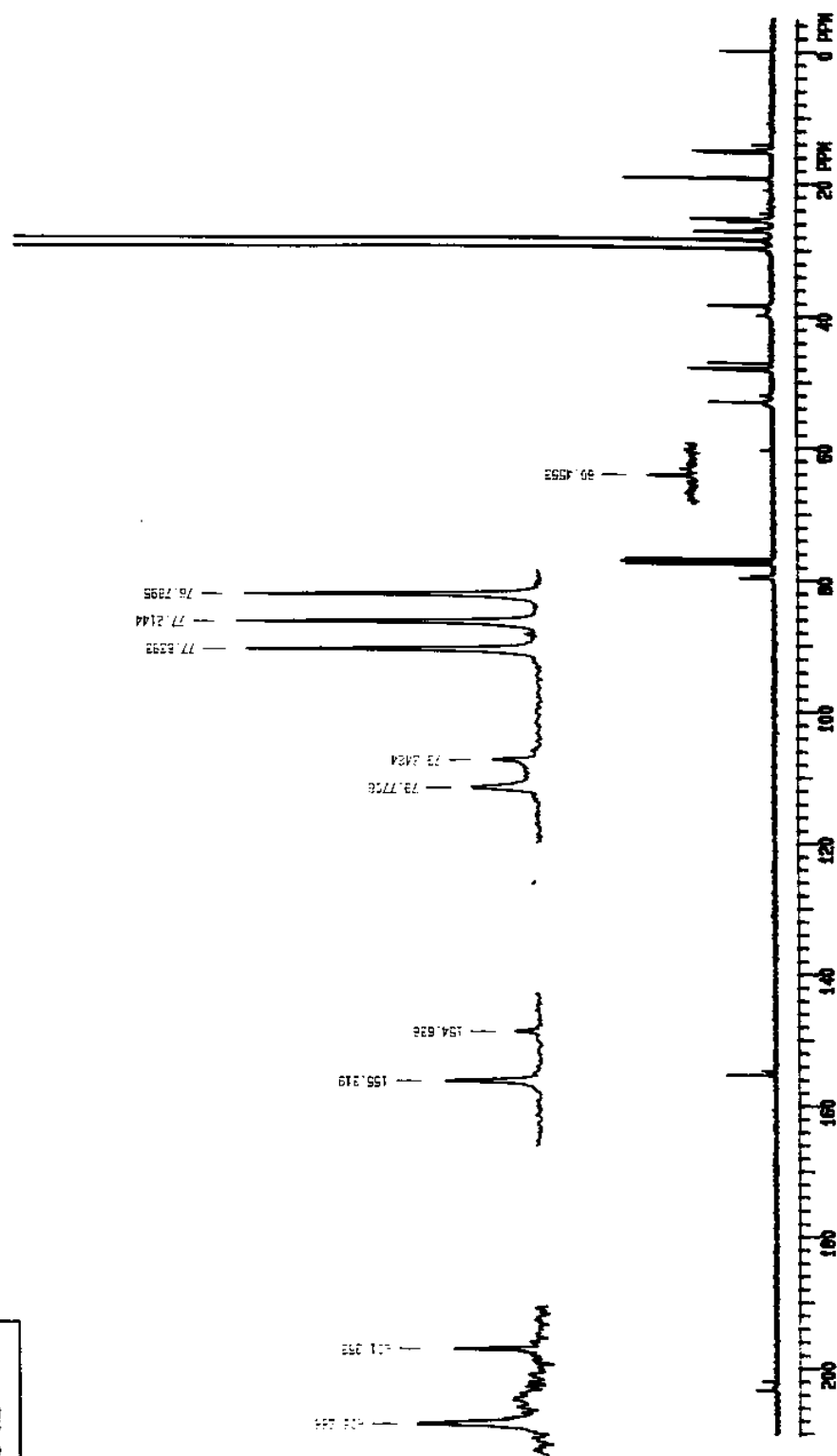
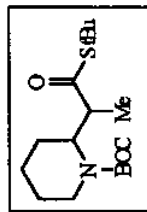
RMN¹³C do composto 85syn/anti - (CD₃CN, 75.5 MHz - realizado a 60°C)



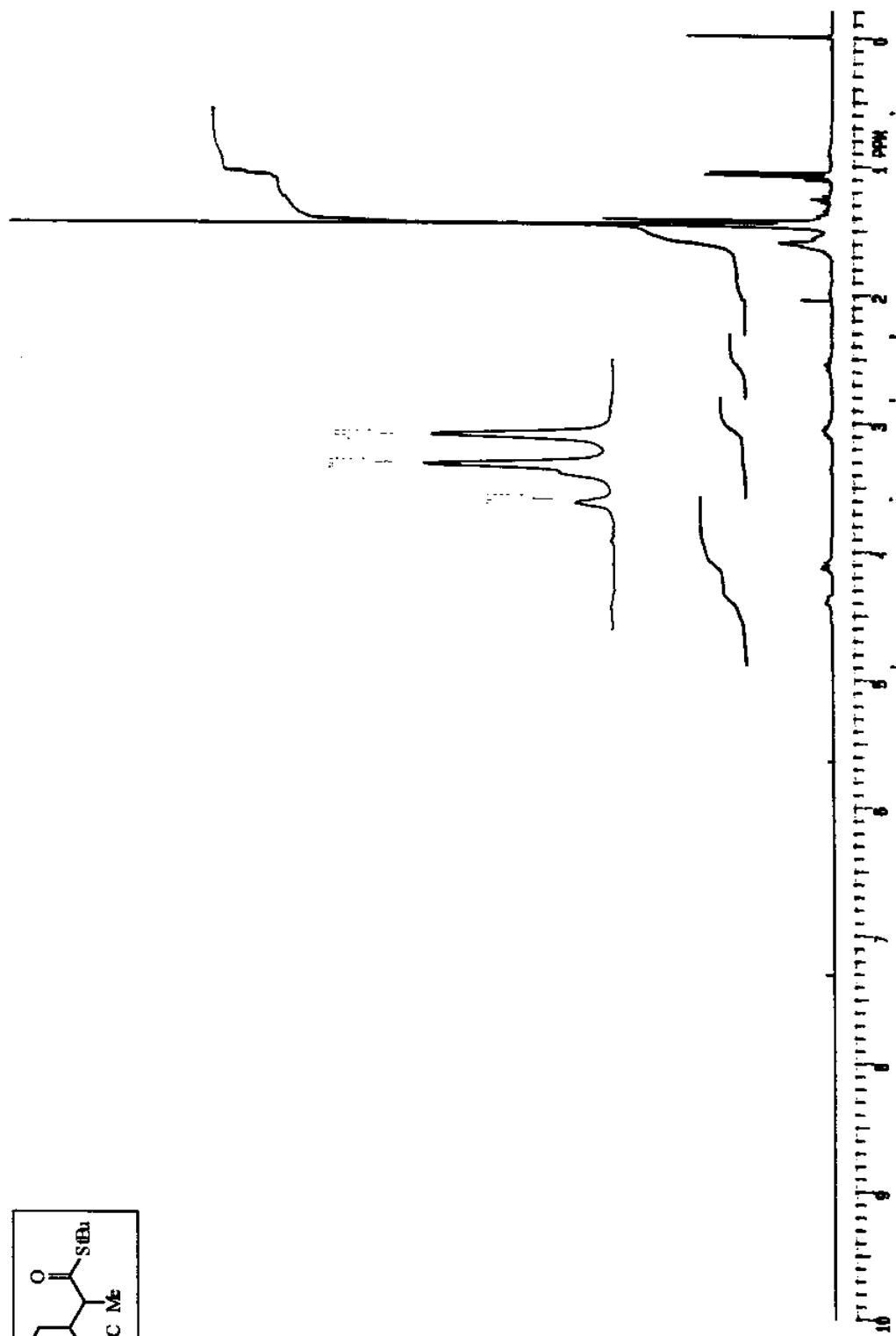
RMN¹H do composto 85syn/anti - (CD₃CN, 300 MHz - realizado a 60°C)



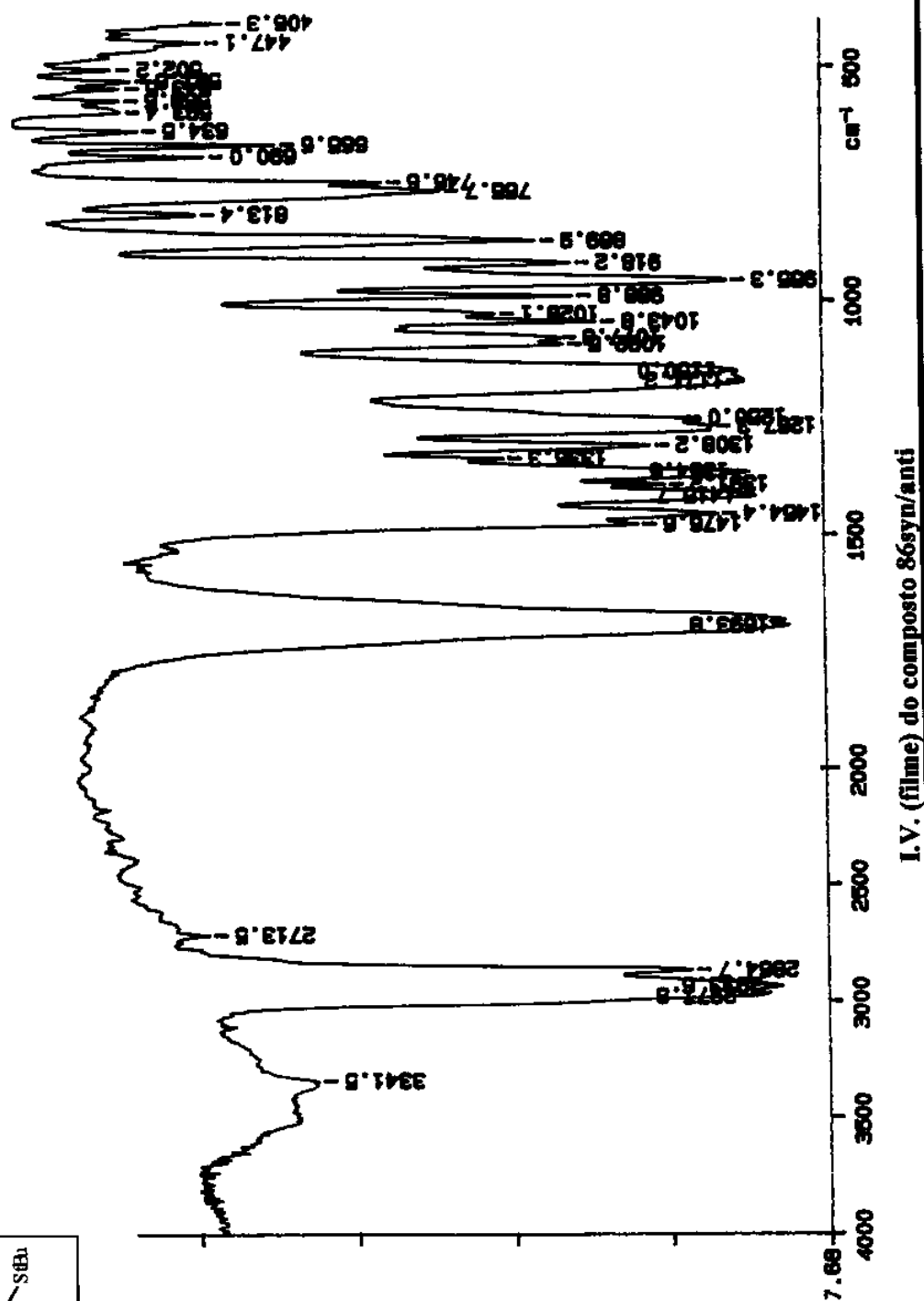
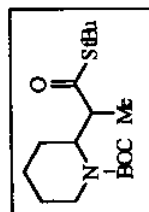
I.V. (filme) do composto 85 syn/anti

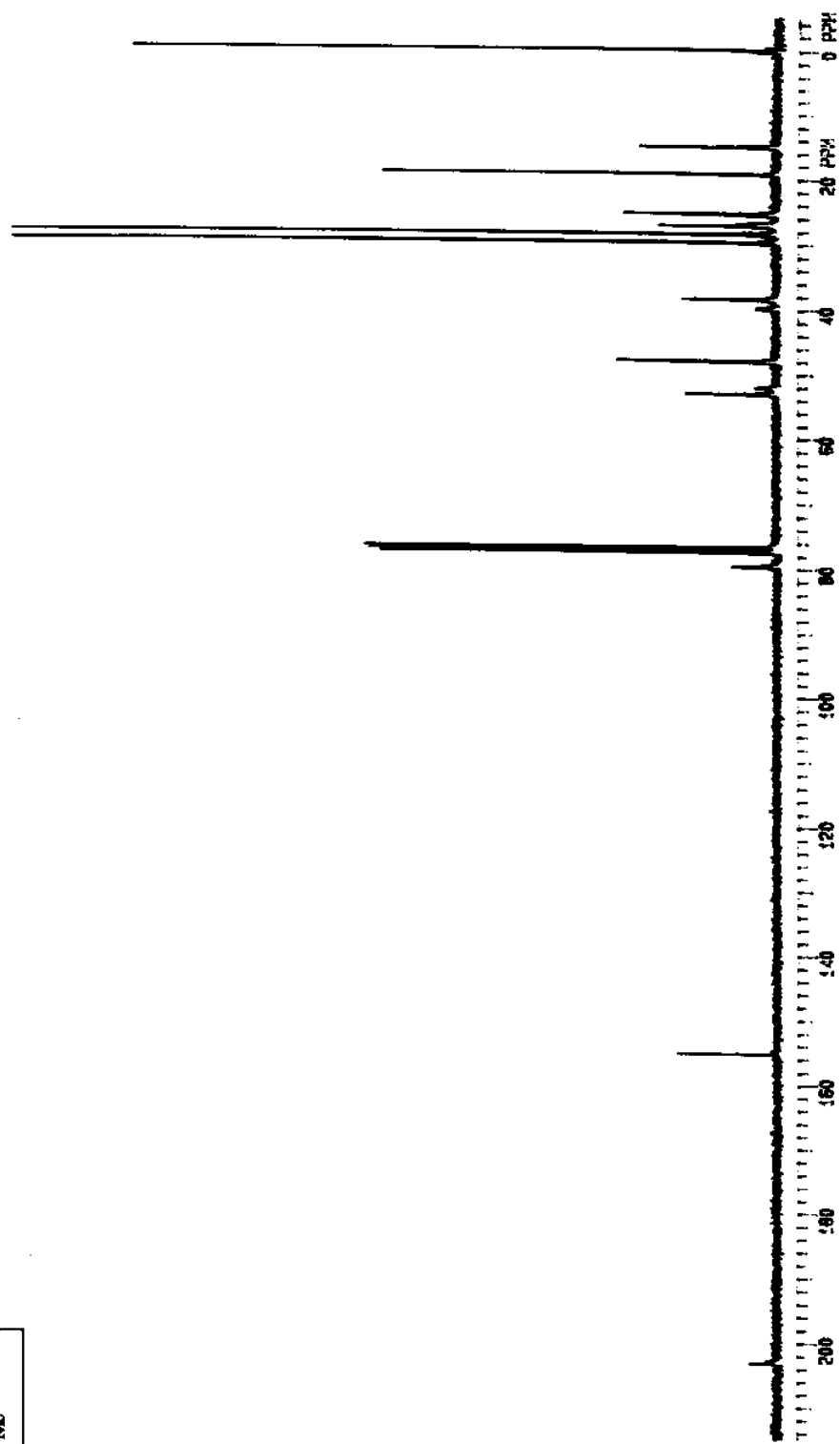
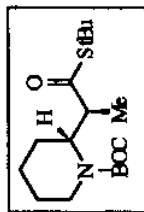


RMN¹³C do composto 86syn/anti - (CDCl₃, 75.5 MHz)

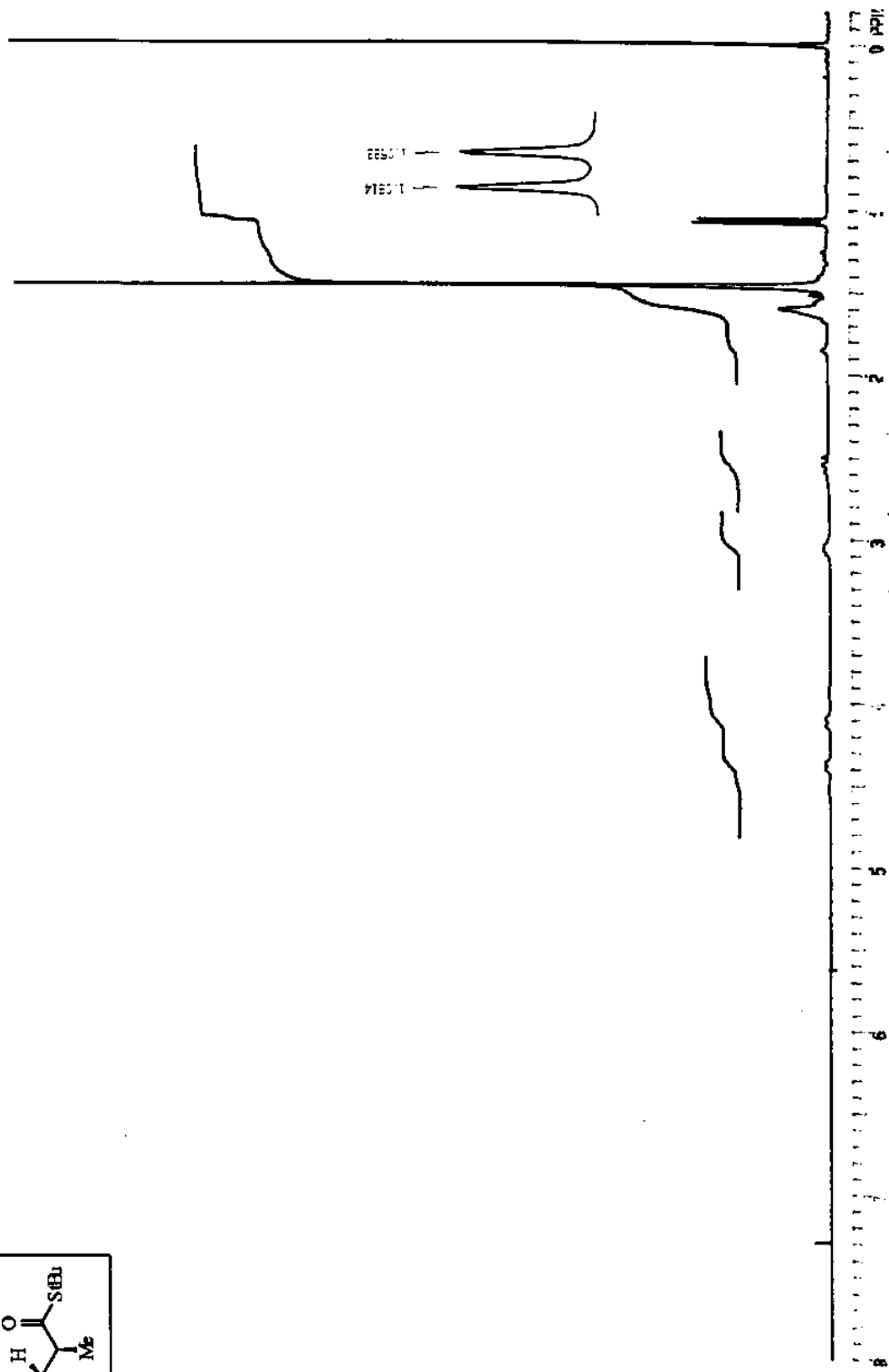
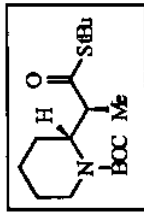


142

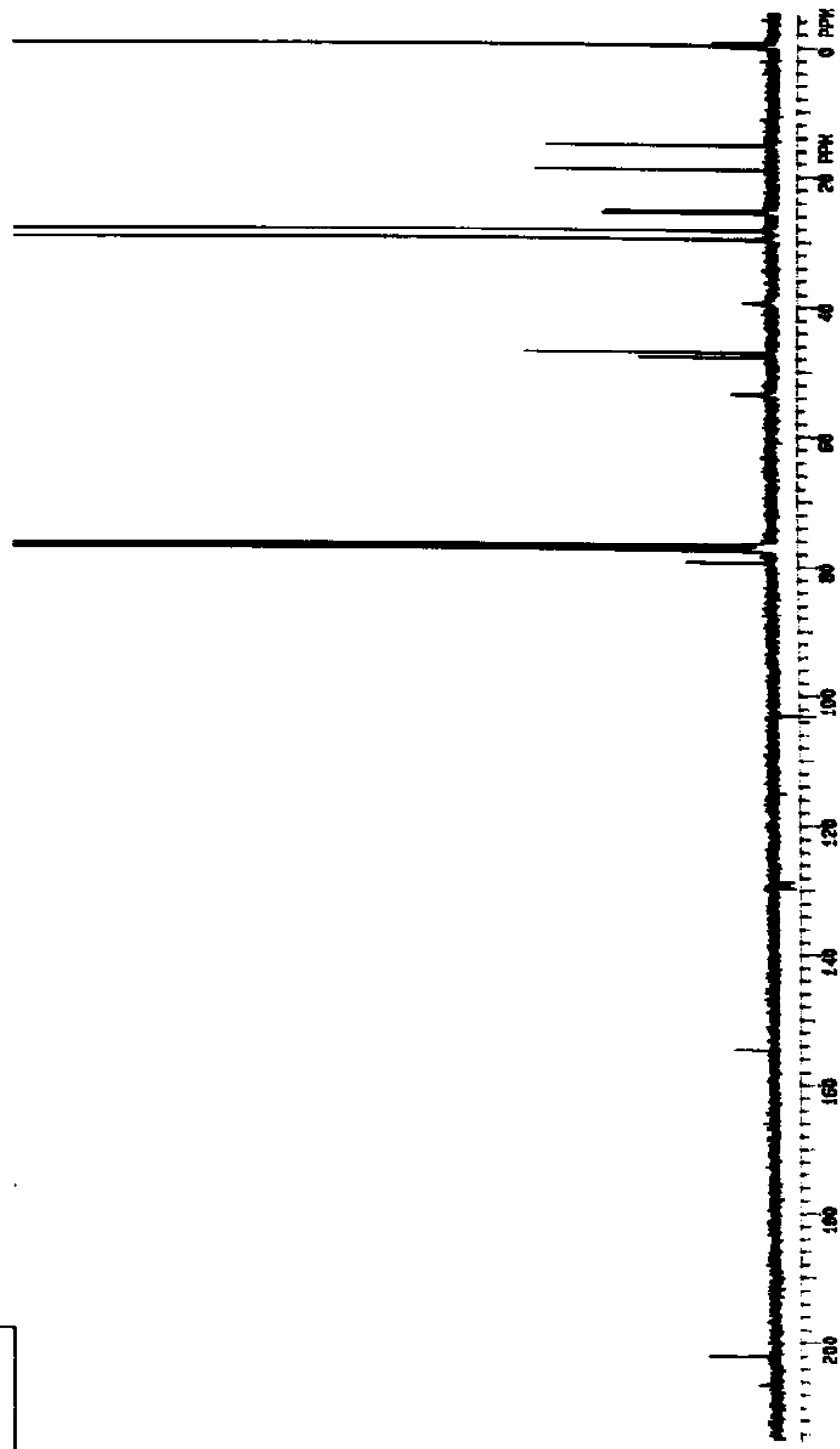
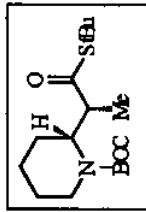




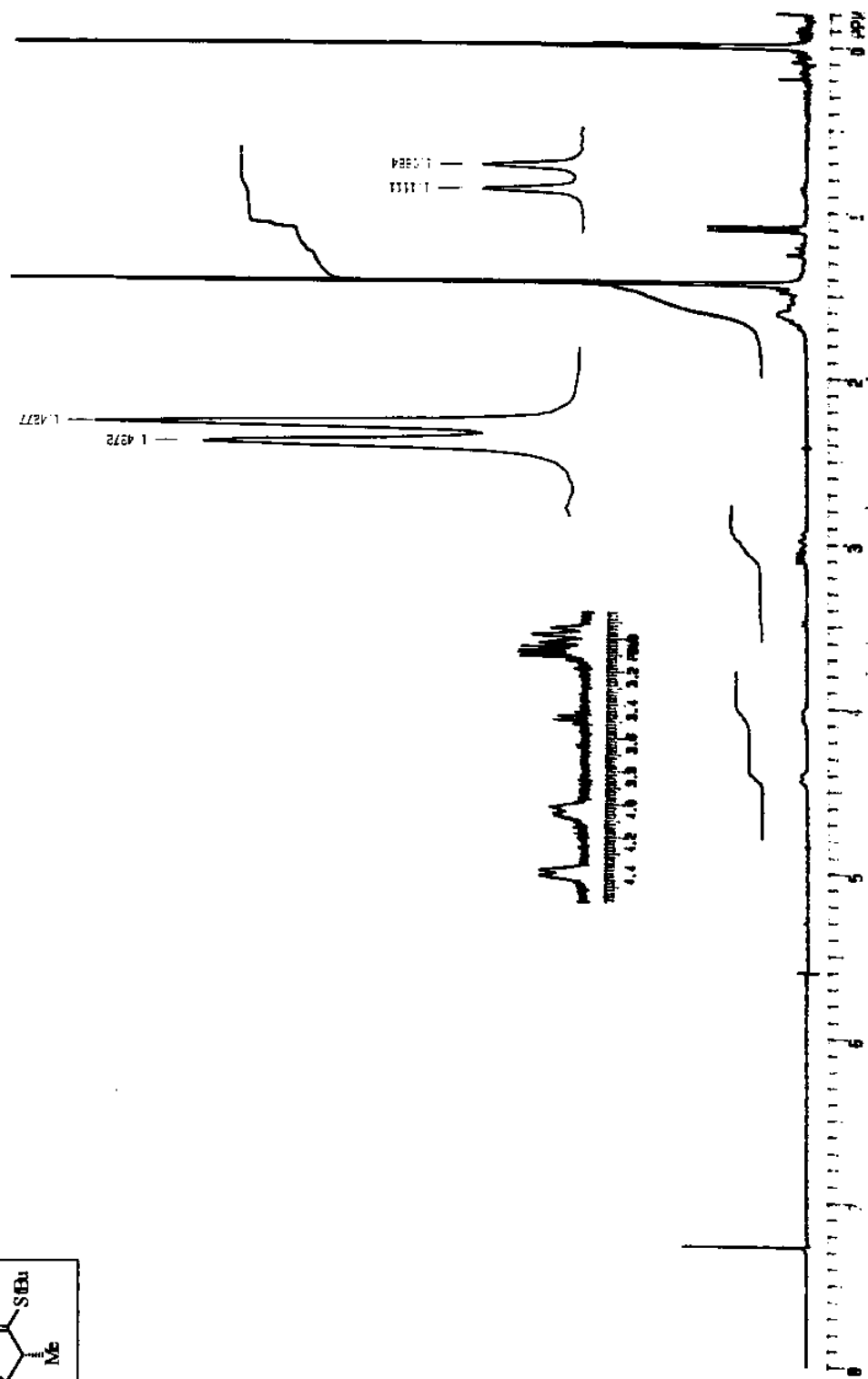
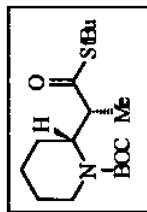
RMN¹³C do composto 86_{syn} - (CDCl₃, 75.5 MHz)



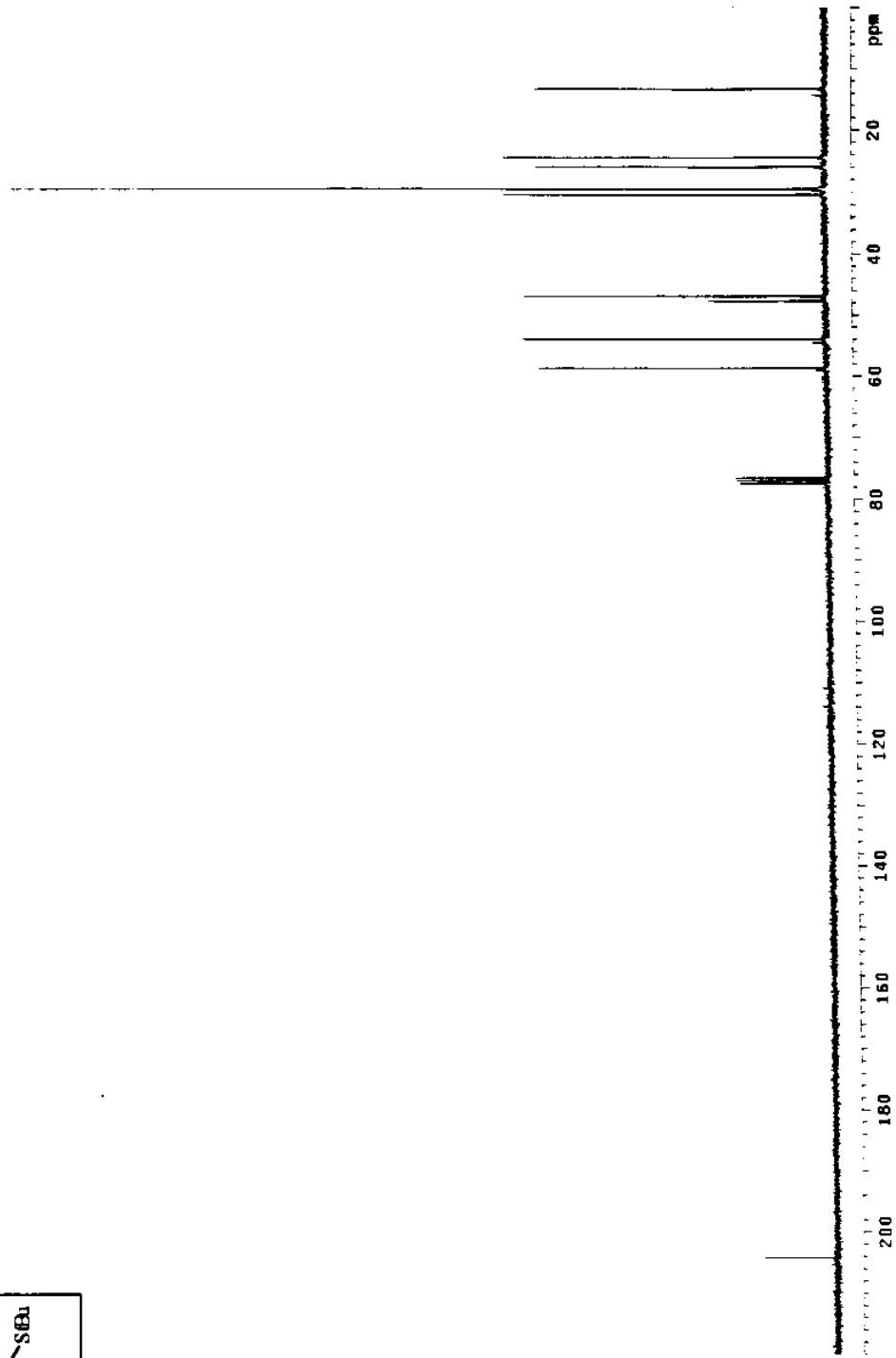
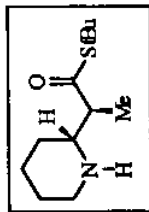
RMN¹H do composto 86syn - (CDCl₃, 300 MHz)



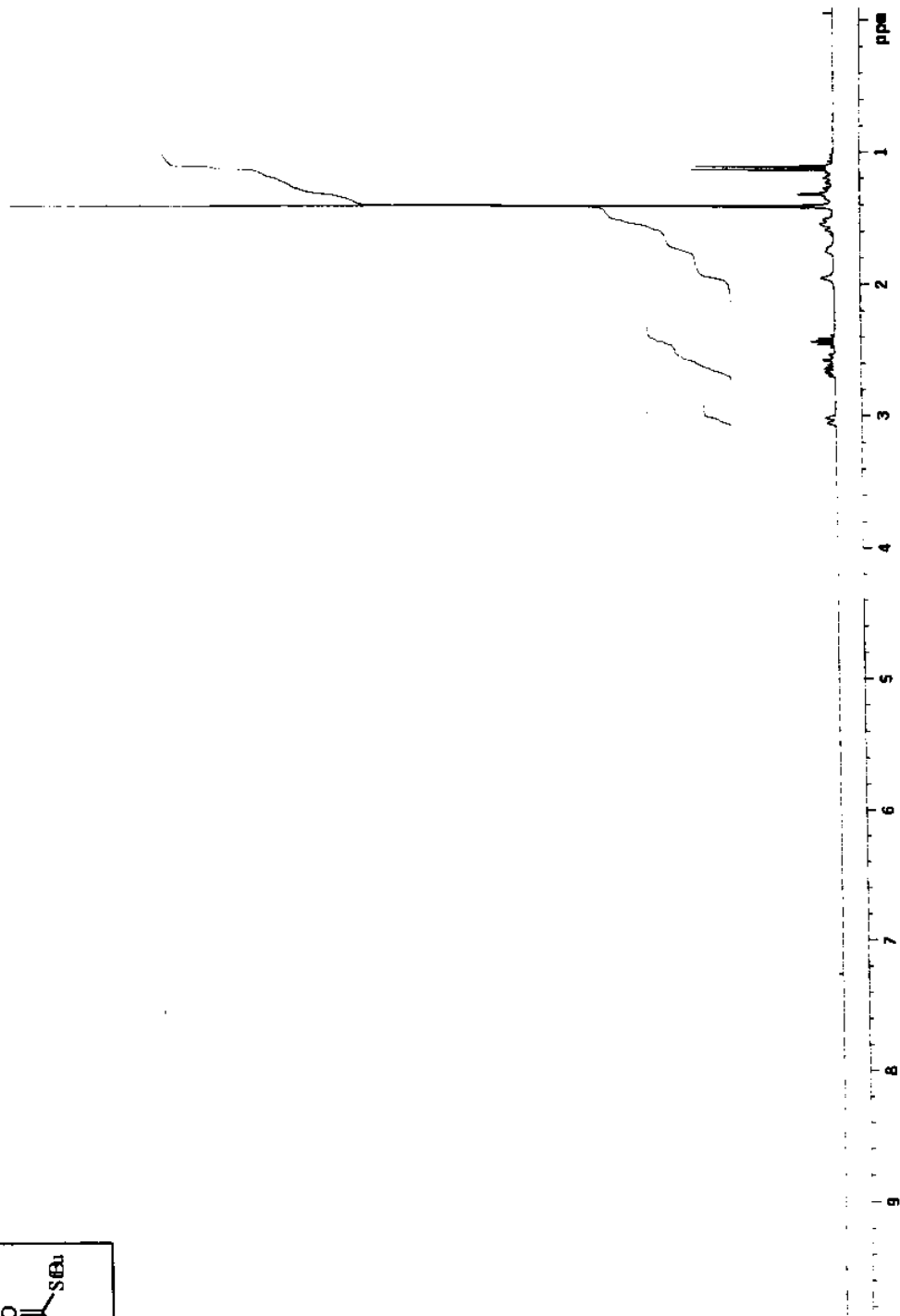
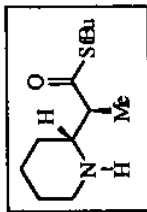
RMN¹³C do composto 86anti - (CDCl₃, 75.5 MHz)



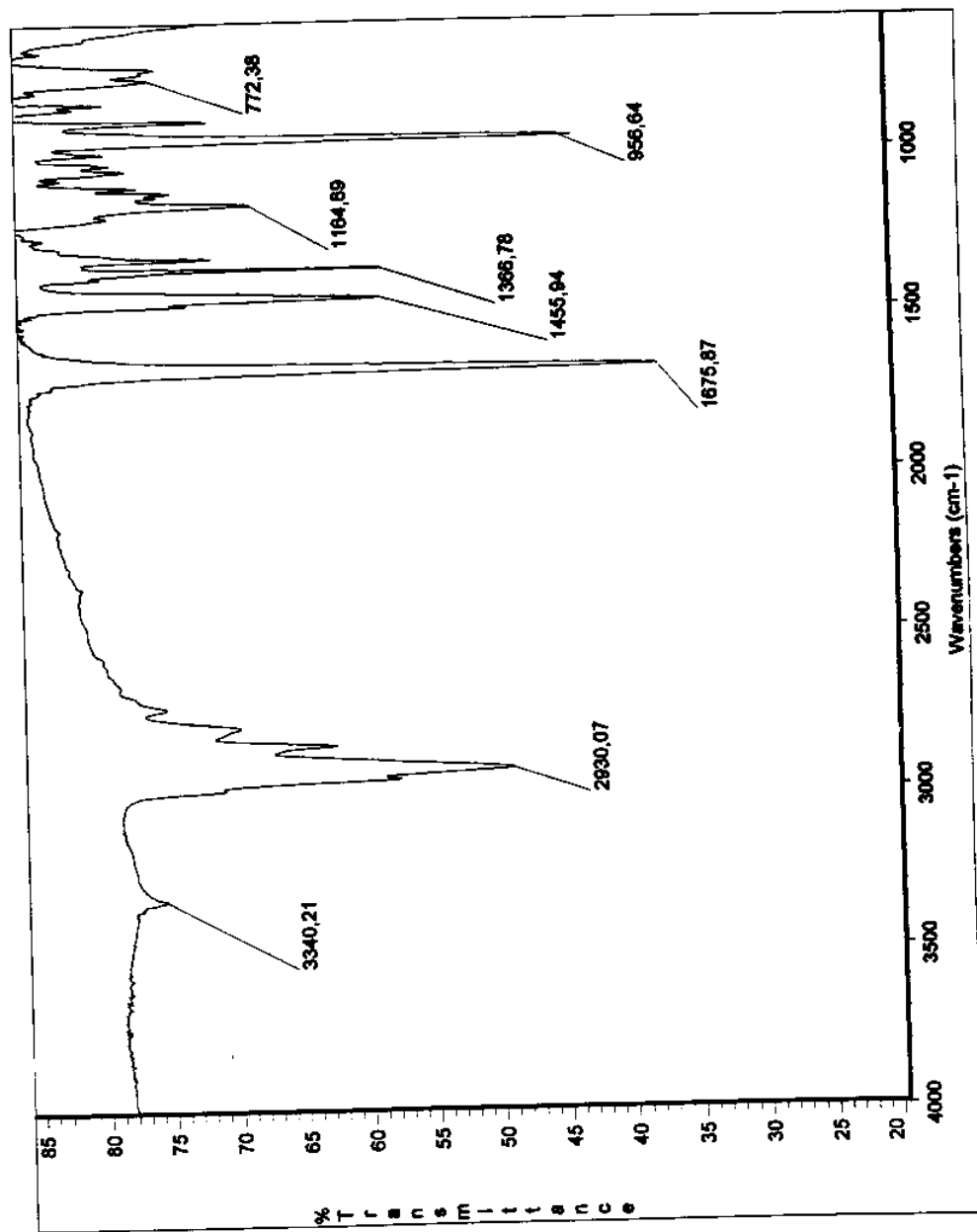
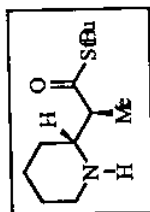
RMN¹H do composto 86anti - (CDCl₃, 300 MHz)



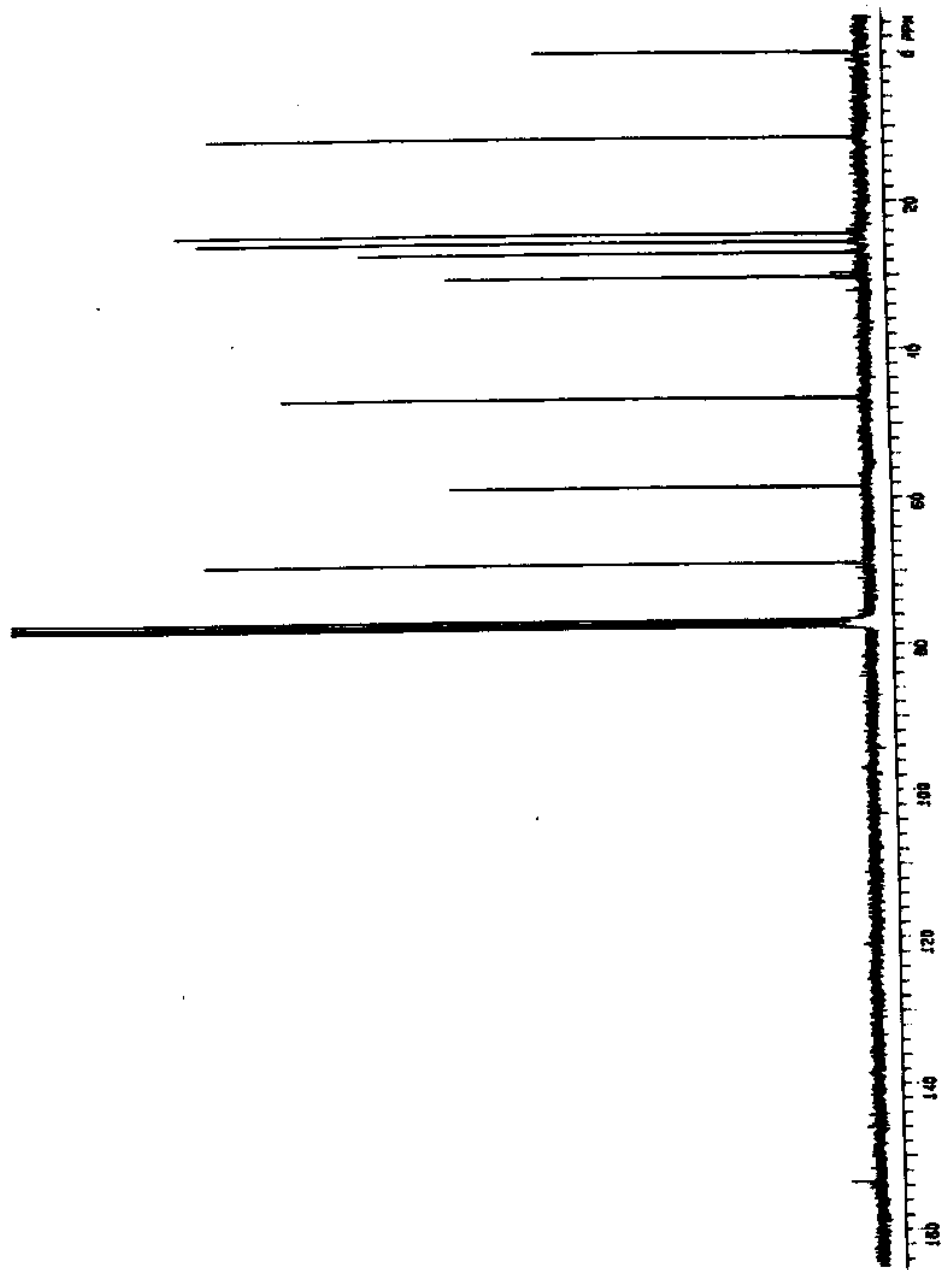
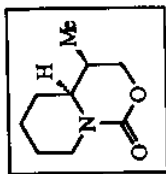
RMN¹³C do composto 88 - (CDCl₃, 75.5 MHz)



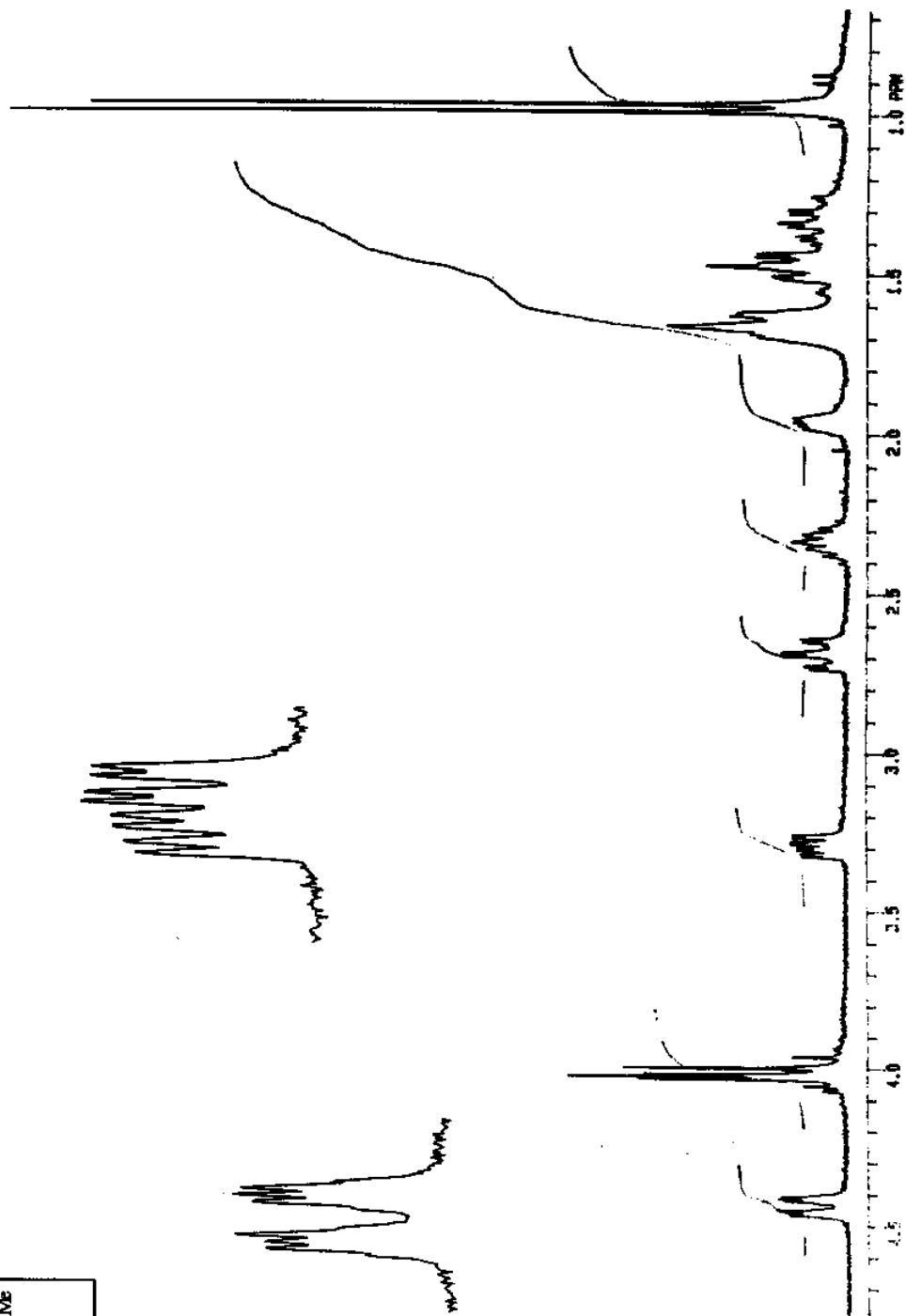
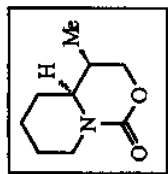
RMN¹H do composto 88 - (CDCl₃, 300 MHz)



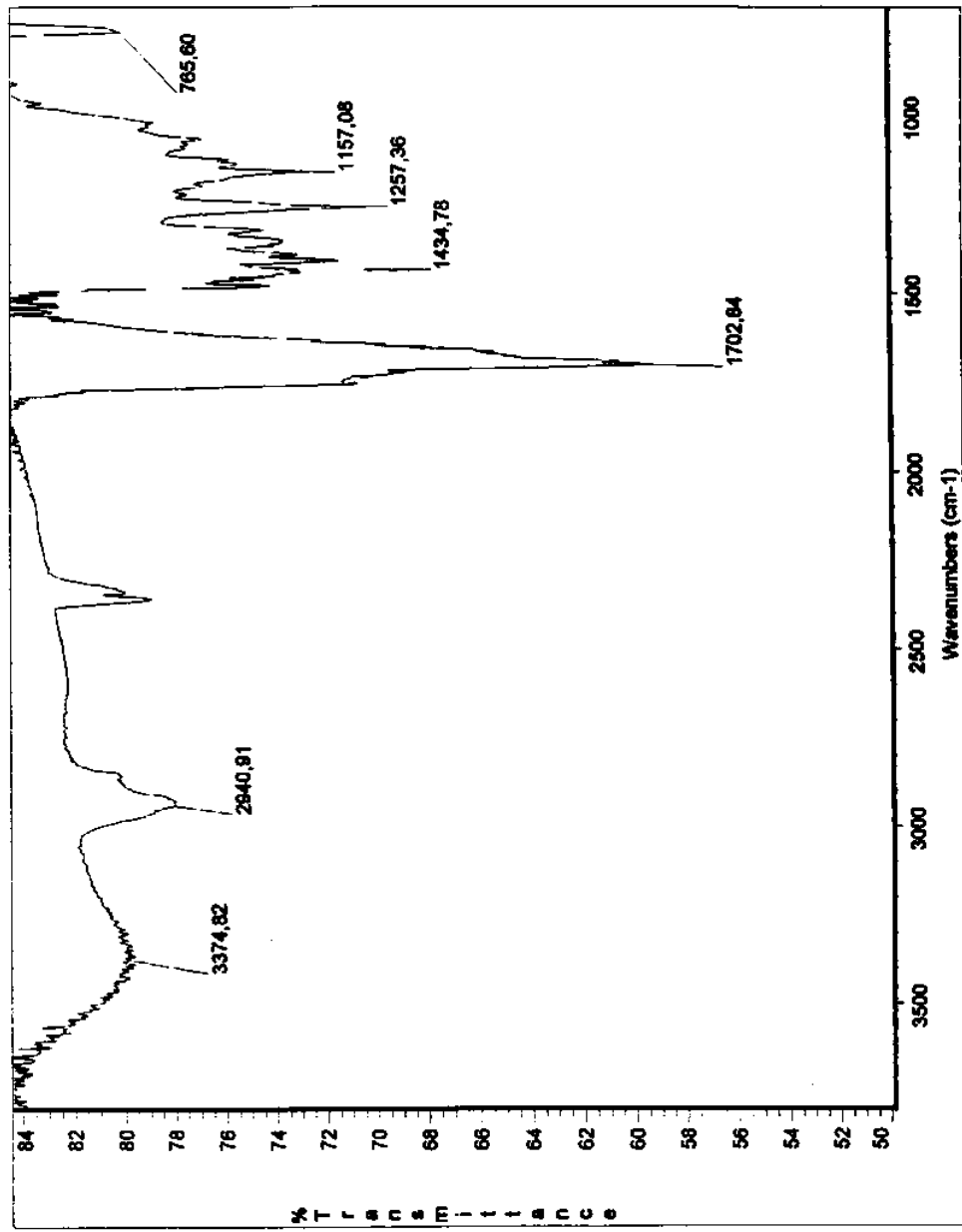
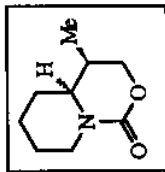
I.V. (filme) do composto 88



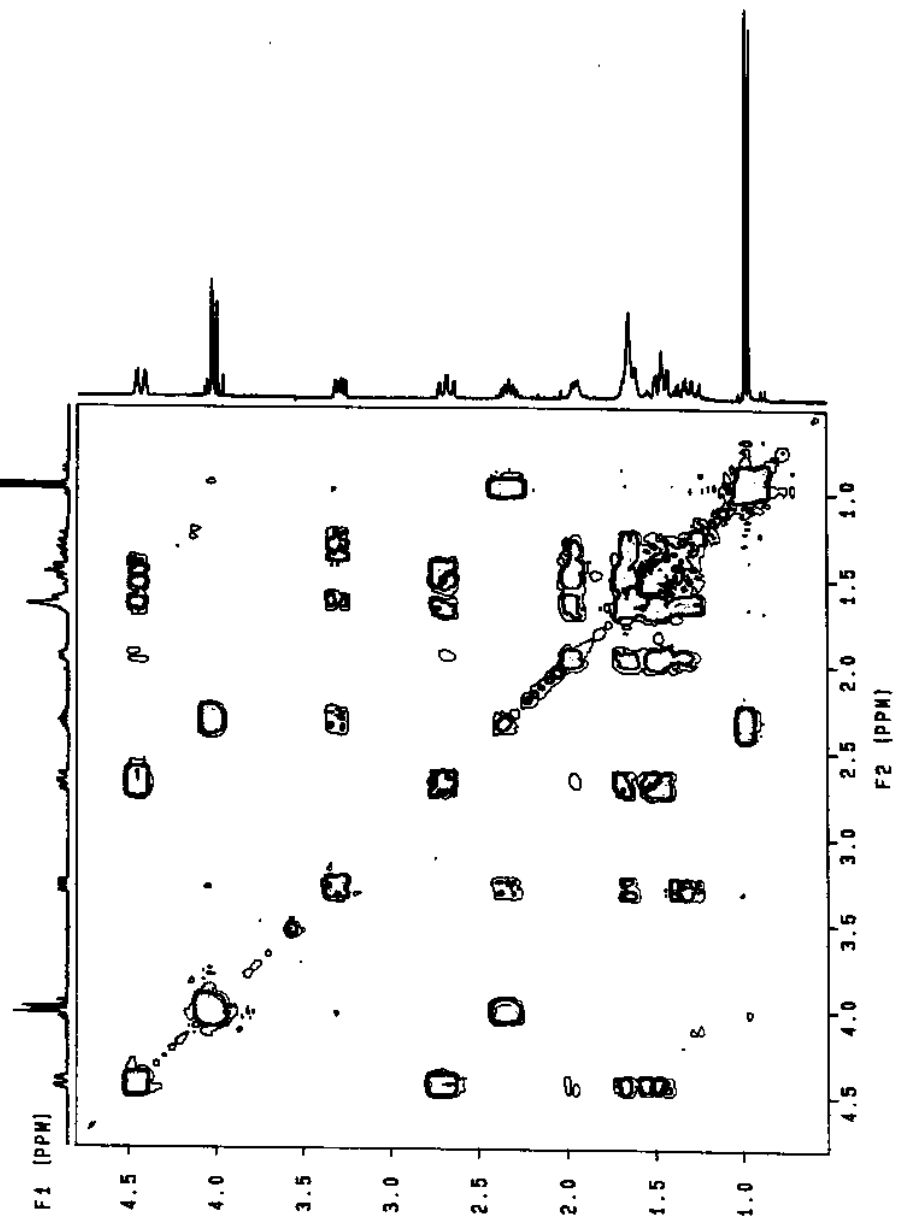
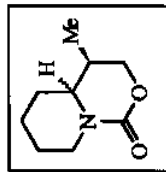
RMN¹³C do composto 89 - (CDCl₃, 75.5 MHz)



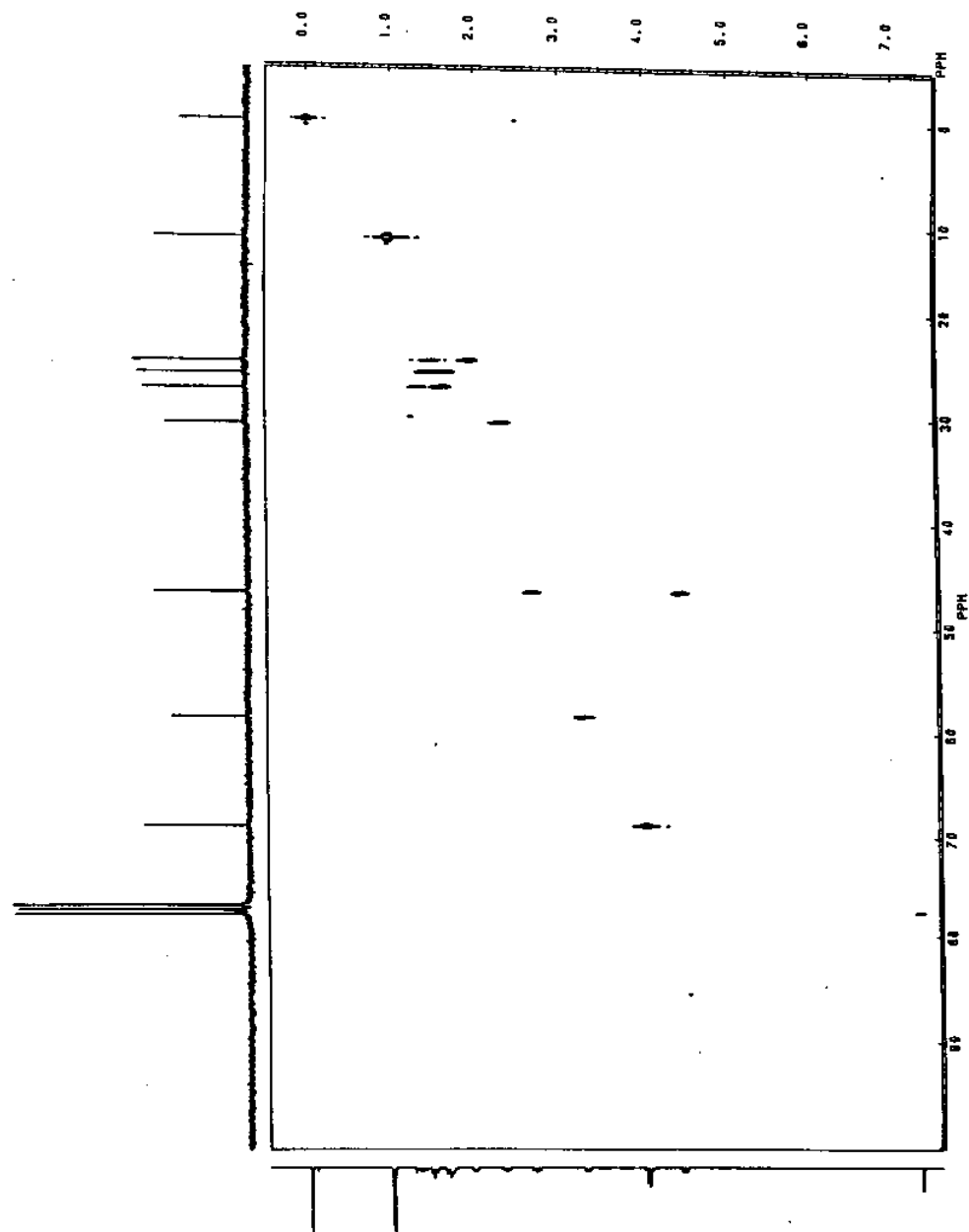
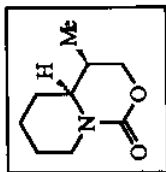
RMN¹H do composto 89 - (CDCl₃, 300 MHz)



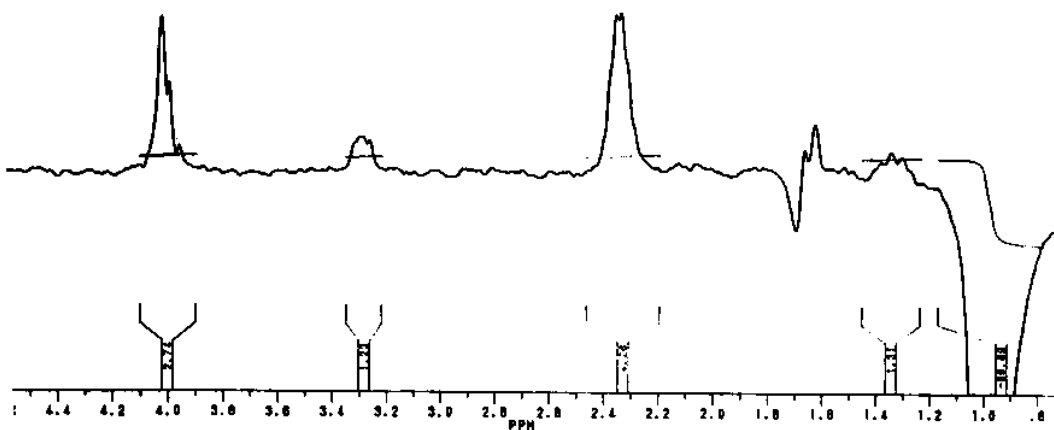
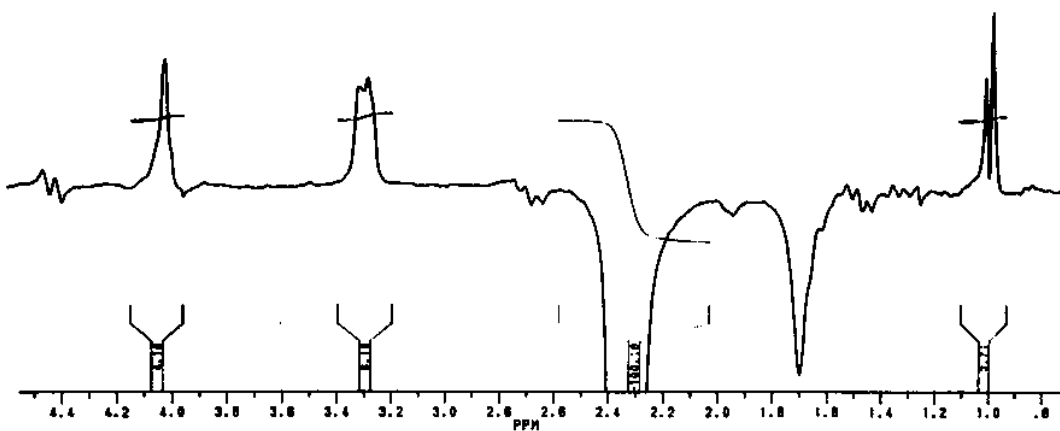
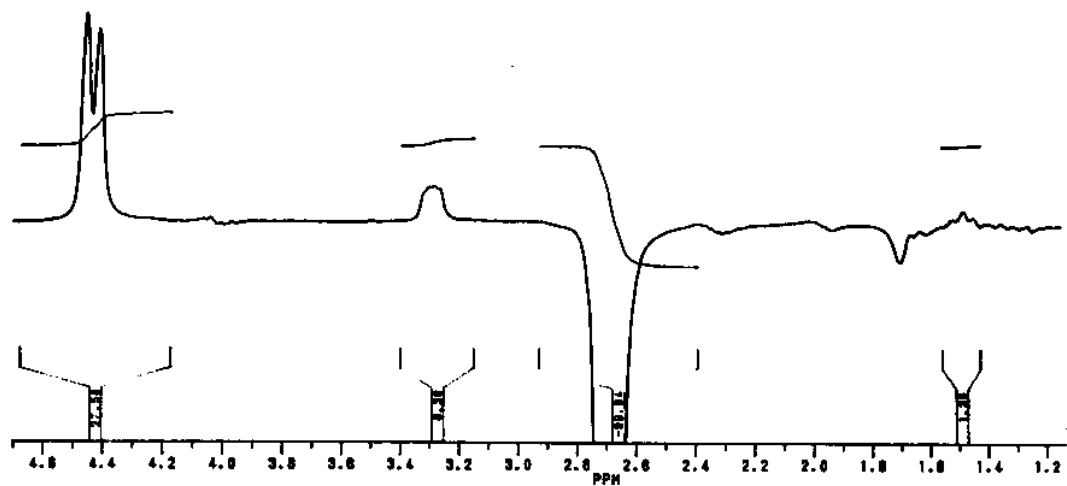
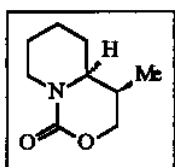
L.V. (filme) do composto 89



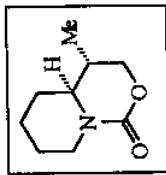
COSY do composto 89



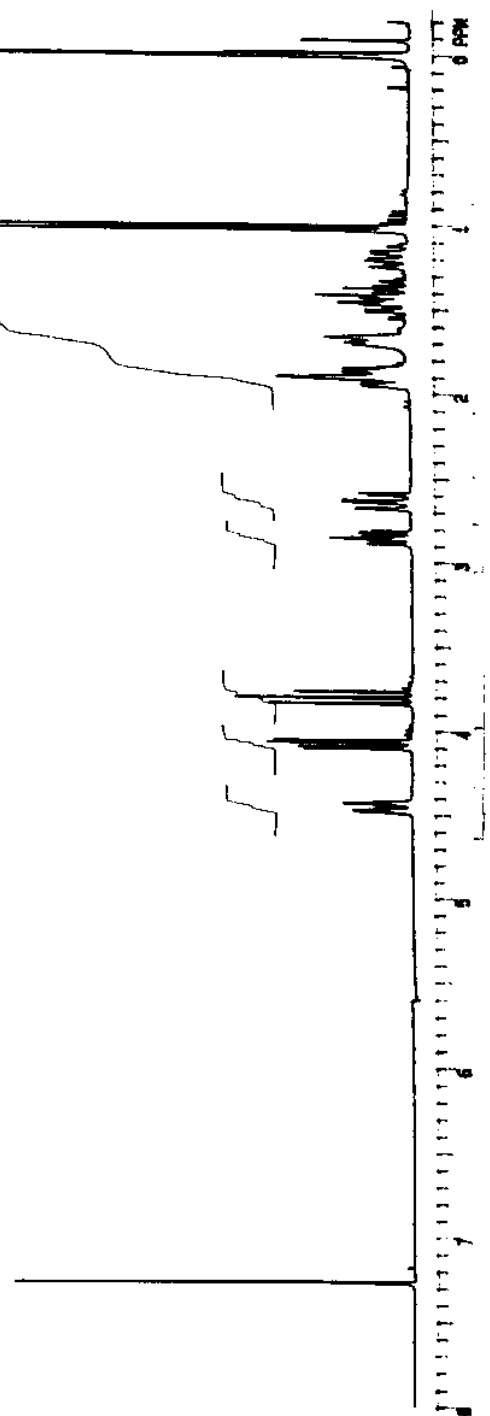
HETCOR do composto 89



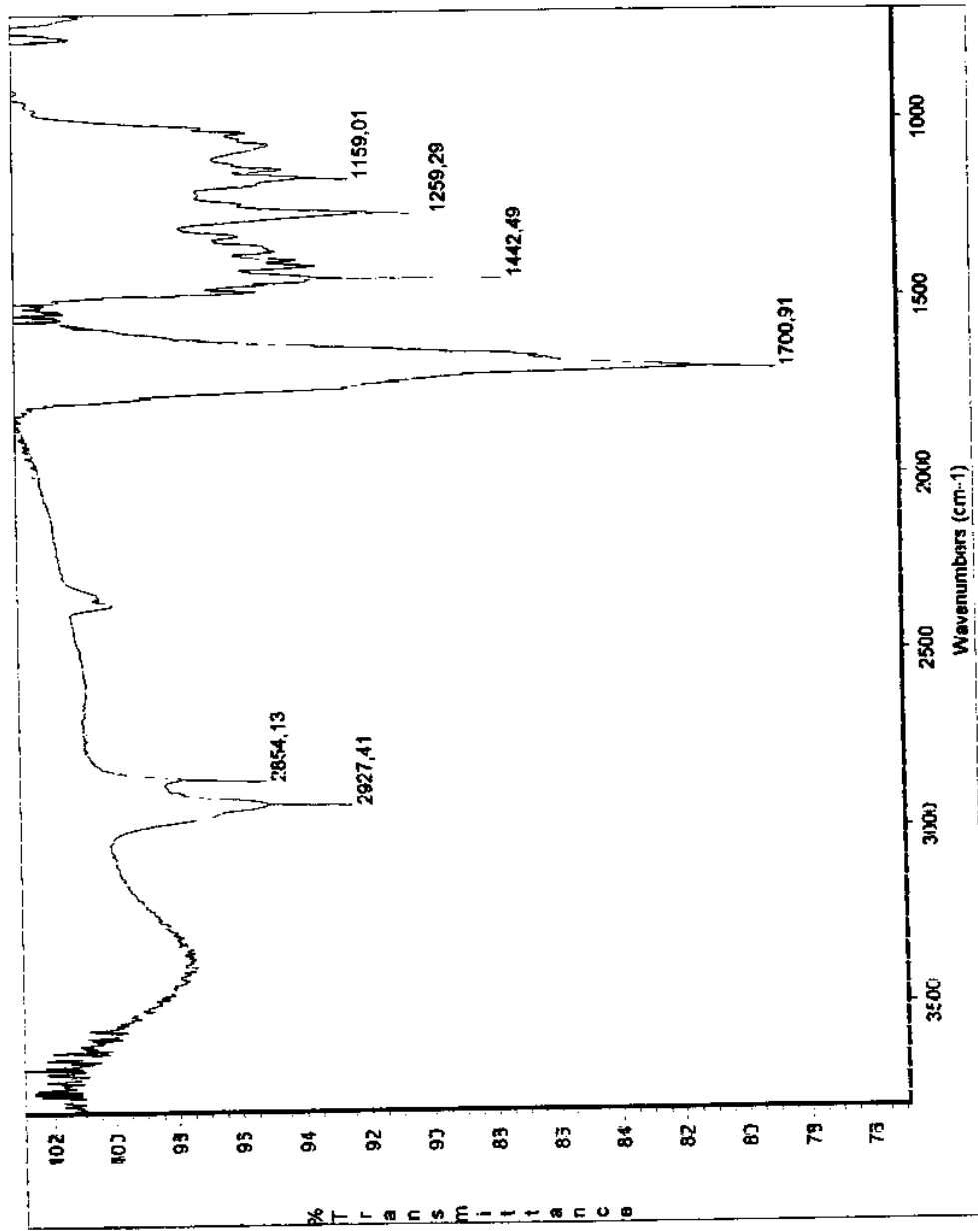
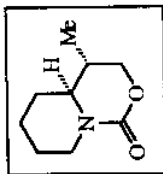
NOE DIFERENCIAL do composto 89



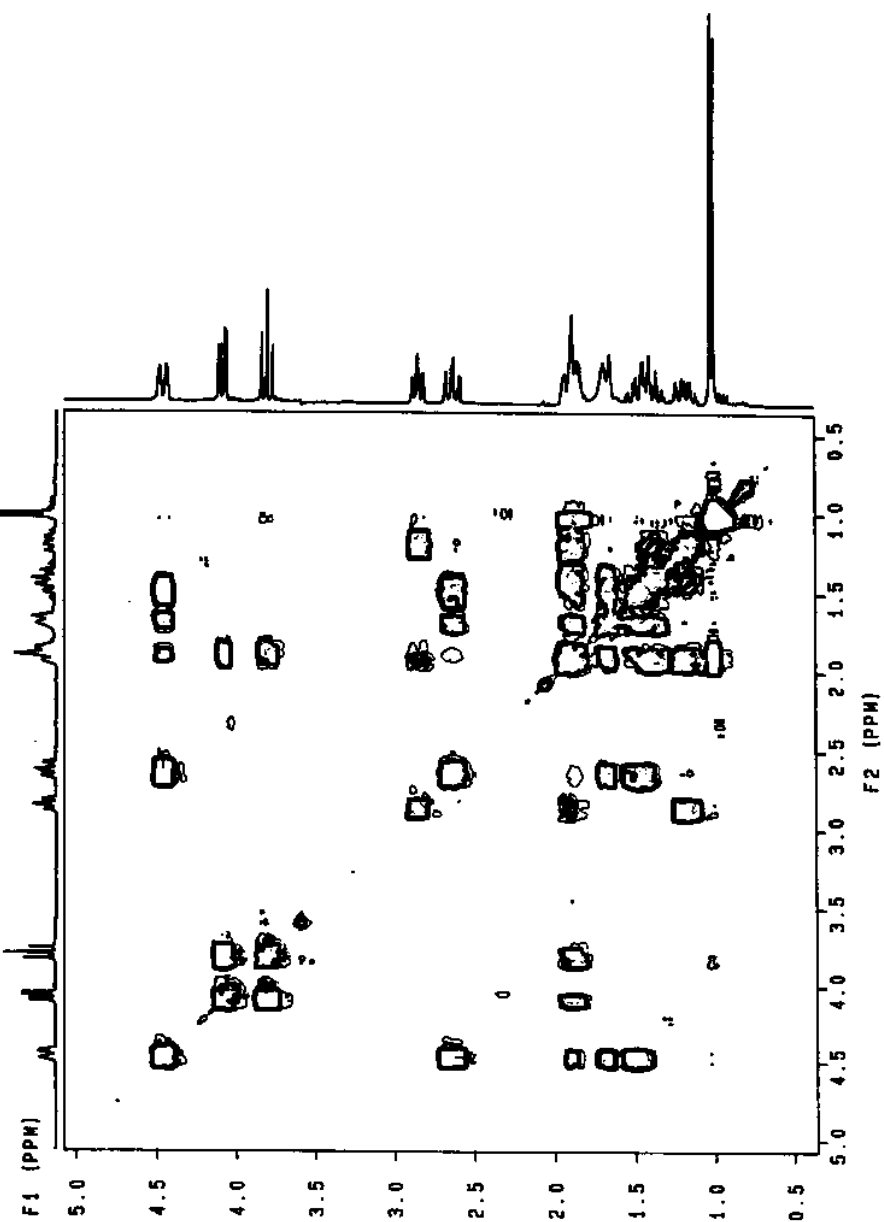
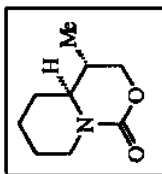
RMN ^{13}C do composto 90 - (CDCl_3 , 75.5 MHz)



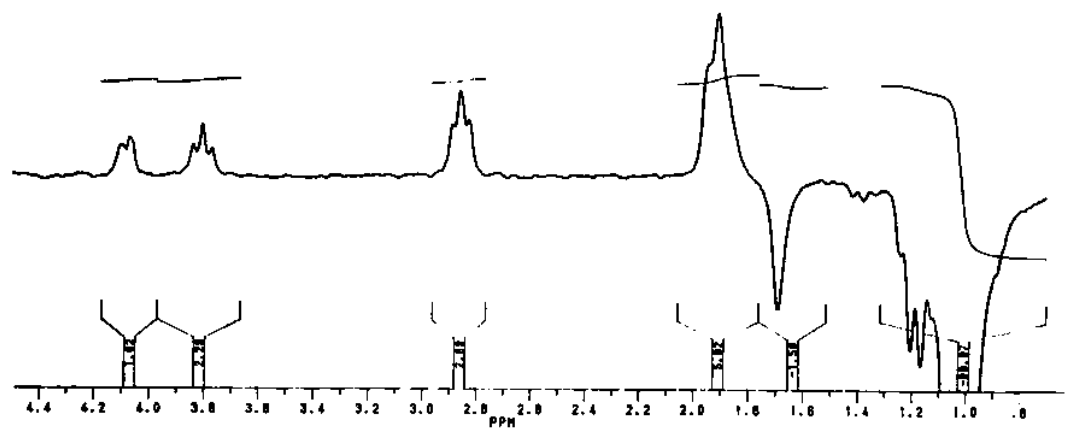
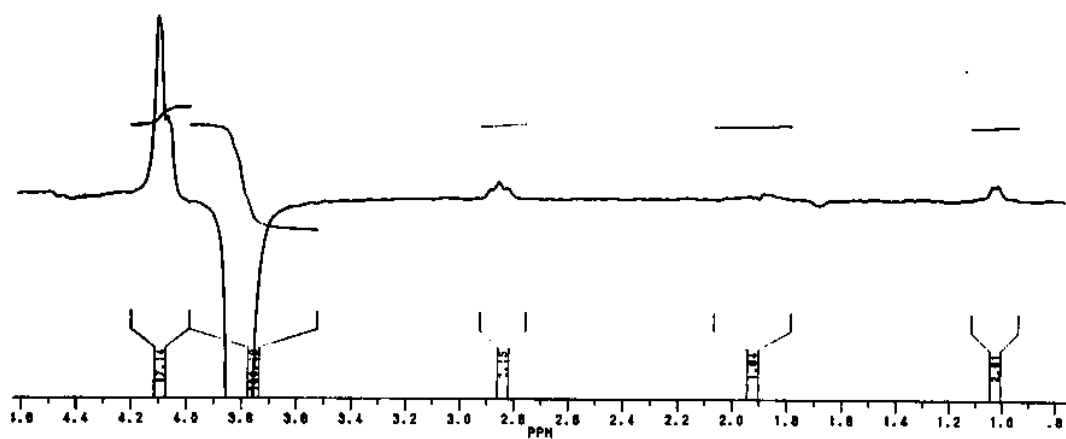
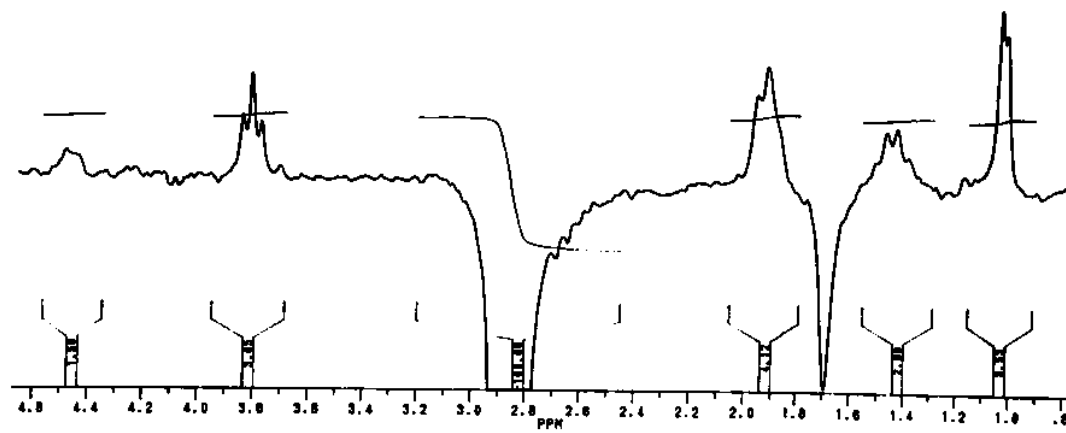
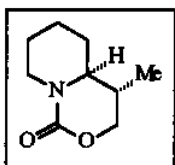
RMN¹H do composto 90 - (CDCl₃, 300 MHz)



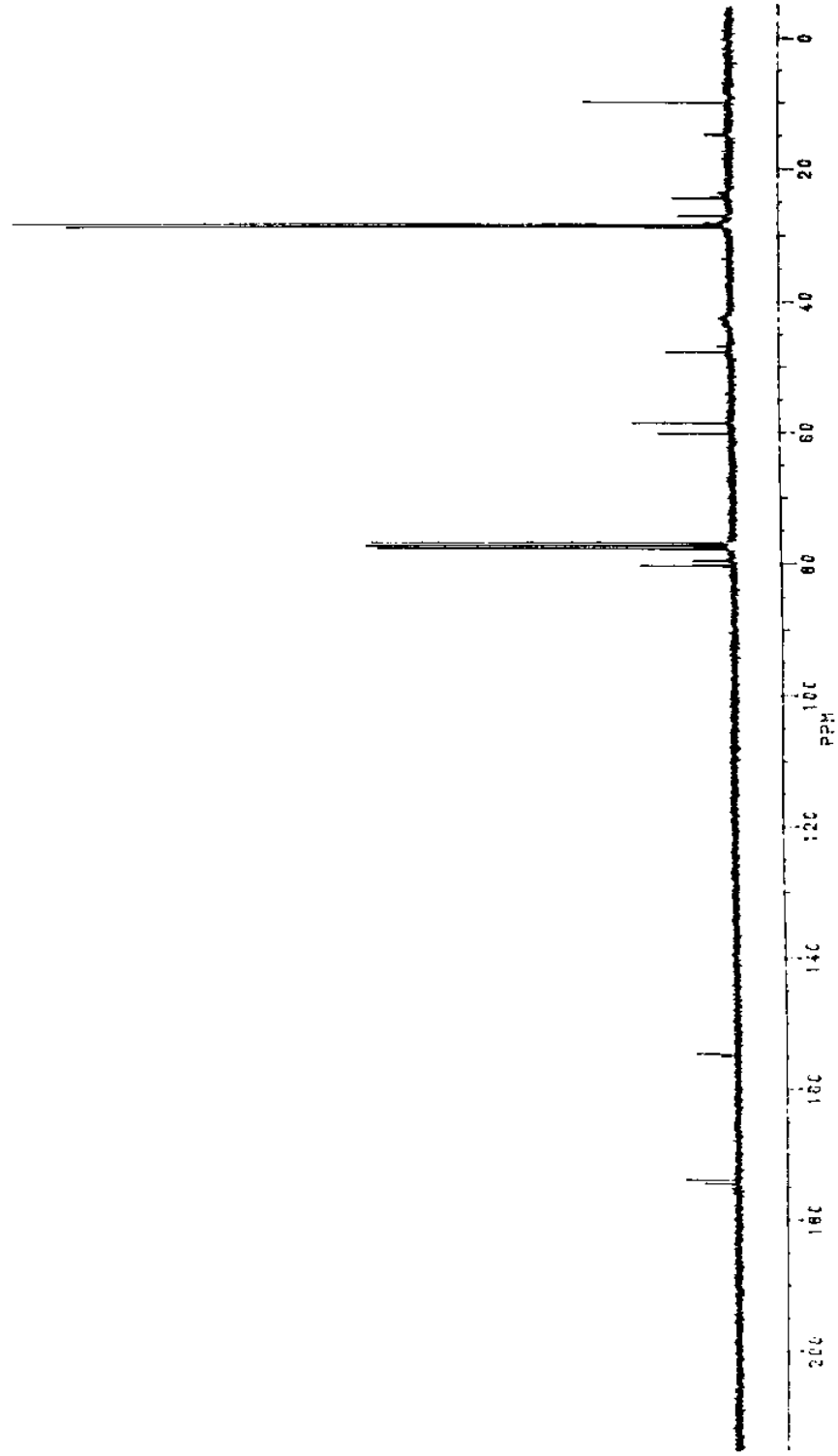
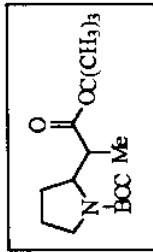
I.V. (filme) do composto 90



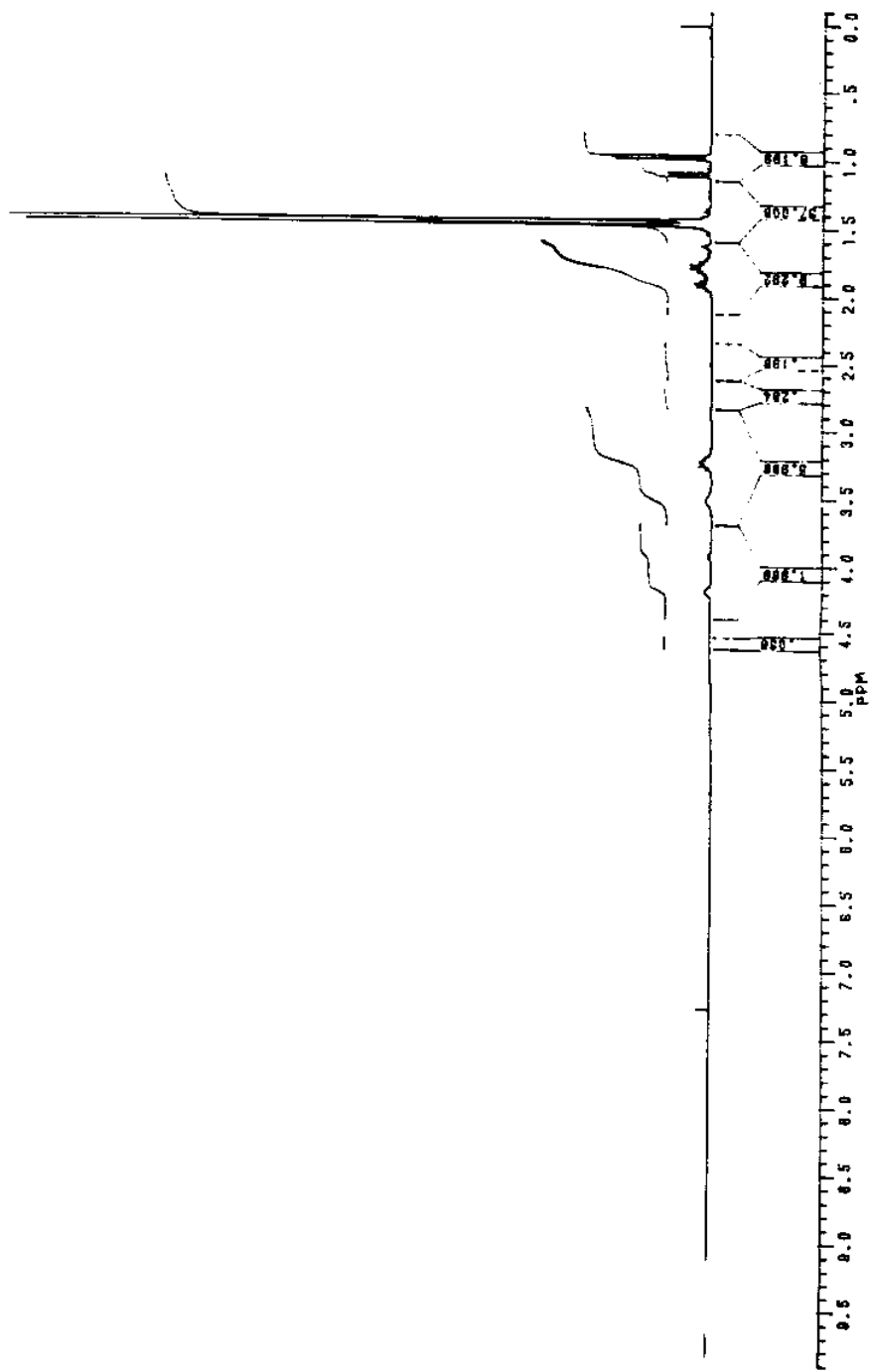
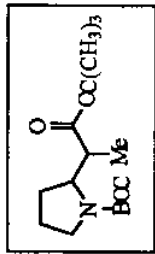
COSY do composto 90



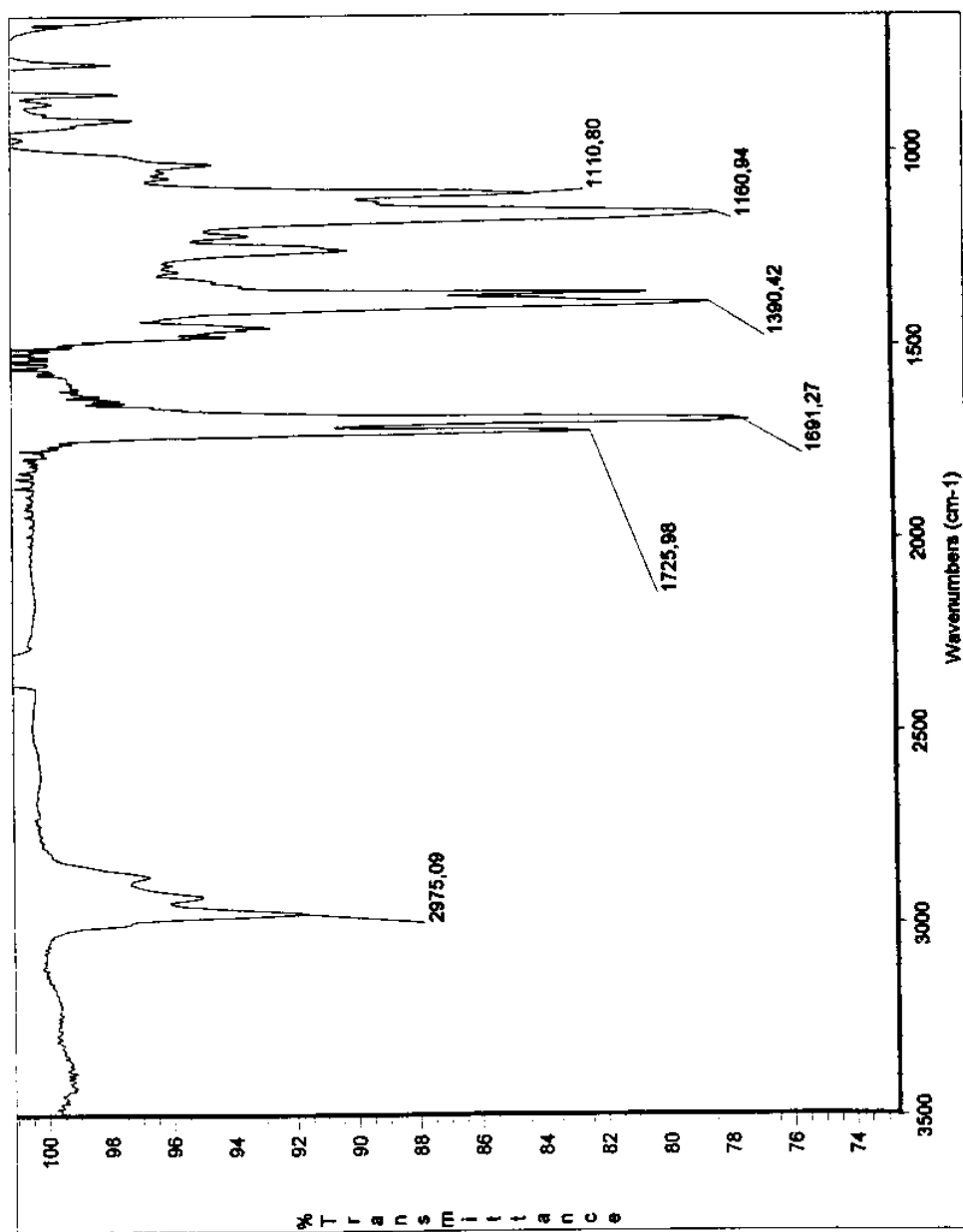
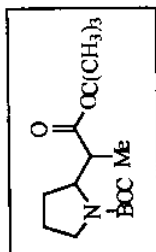
NOE DIFERENCIAL do composto 90



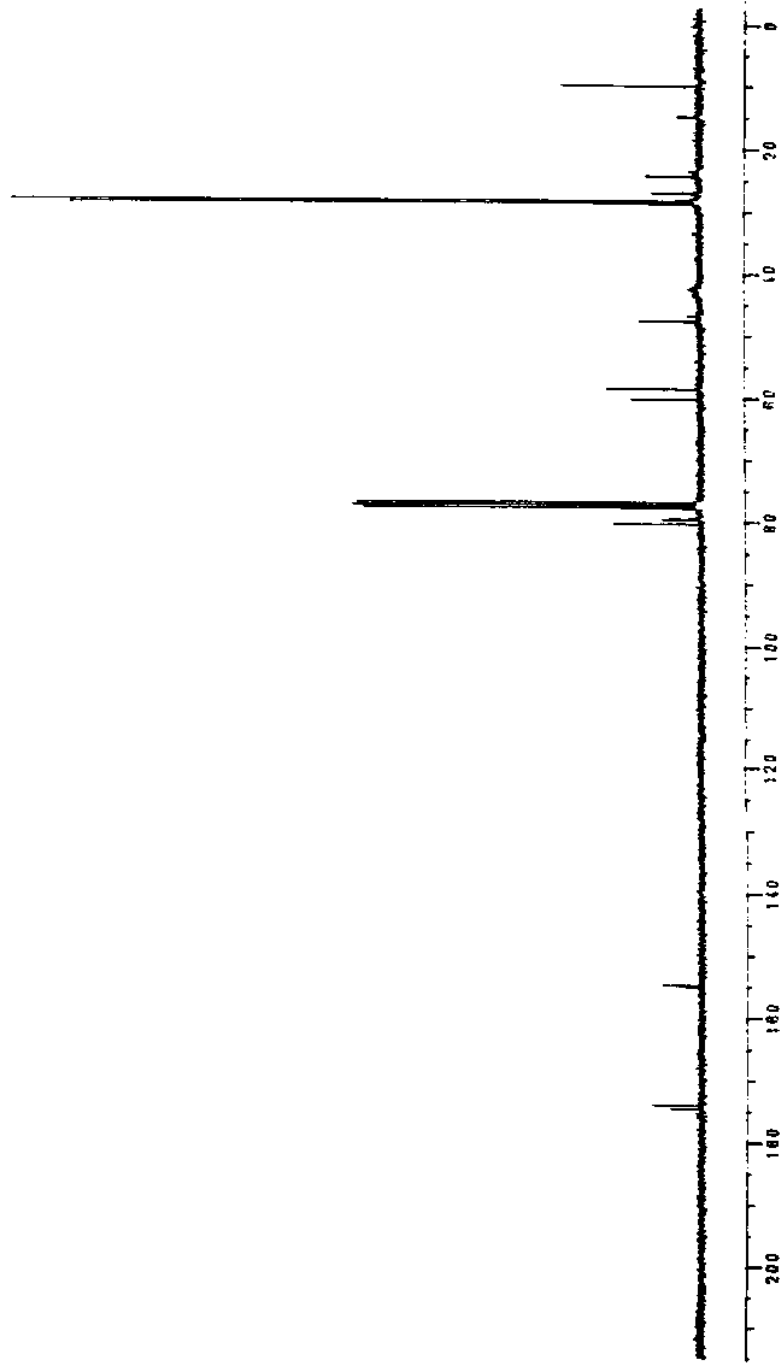
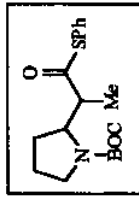
RMN¹³C do composto 98b - (CDCl₃, 75.5 MHz - realizado a 50°C)



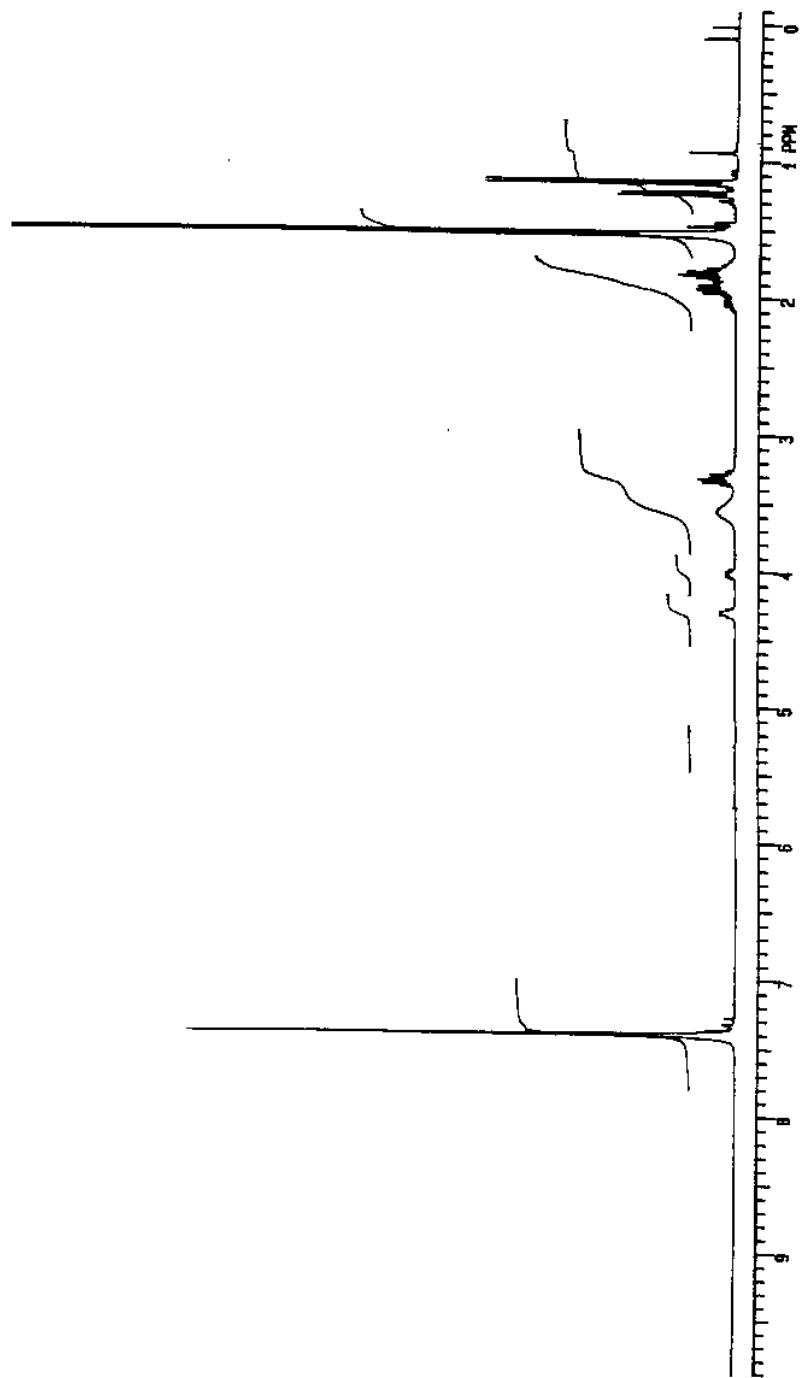
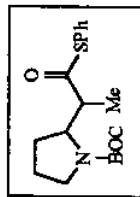
RMN¹H do composto 98b - (CDCl₃, 300 MHz - realizado a 50°C)



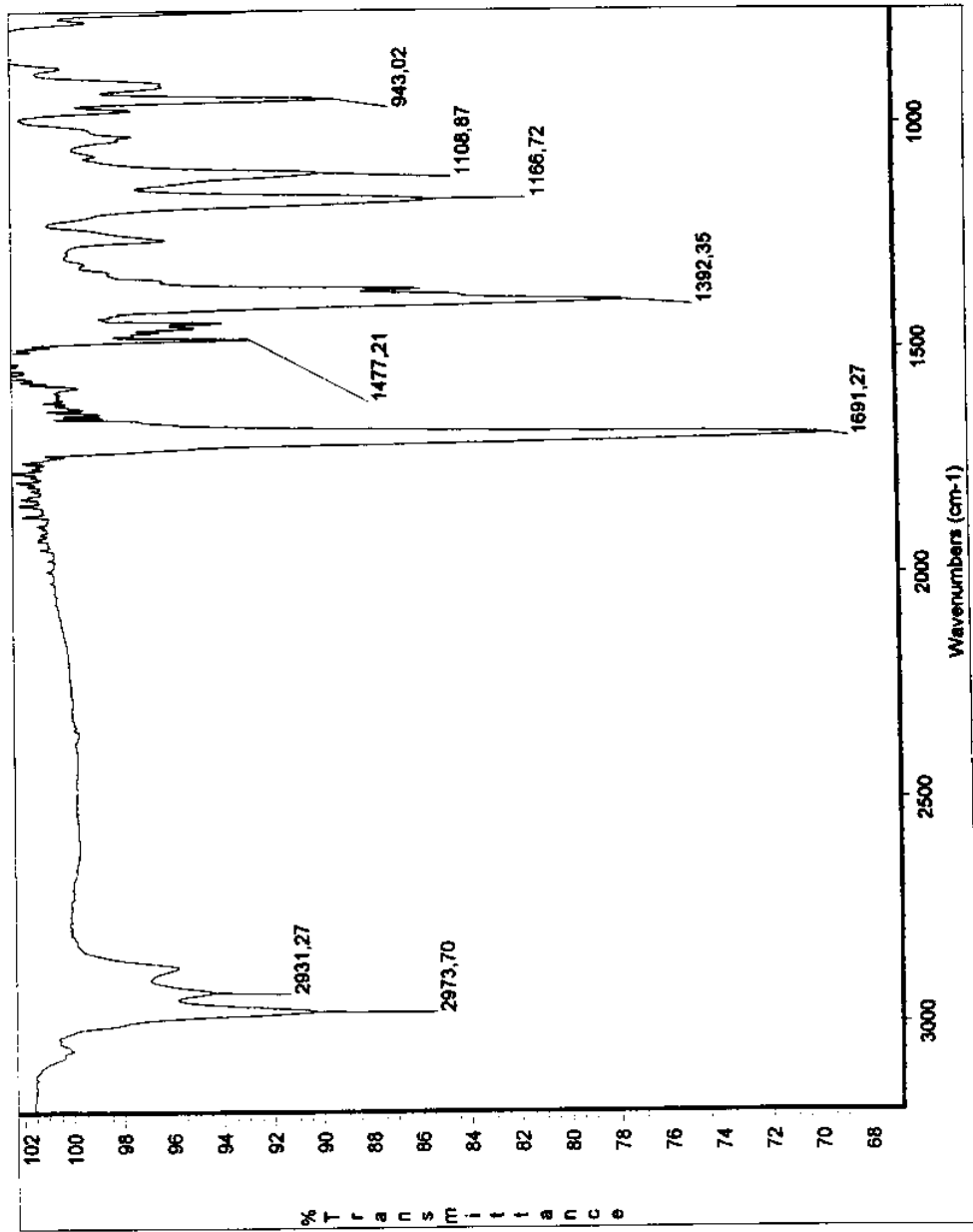
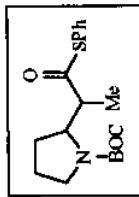
I.V. (filme) do composto 98b



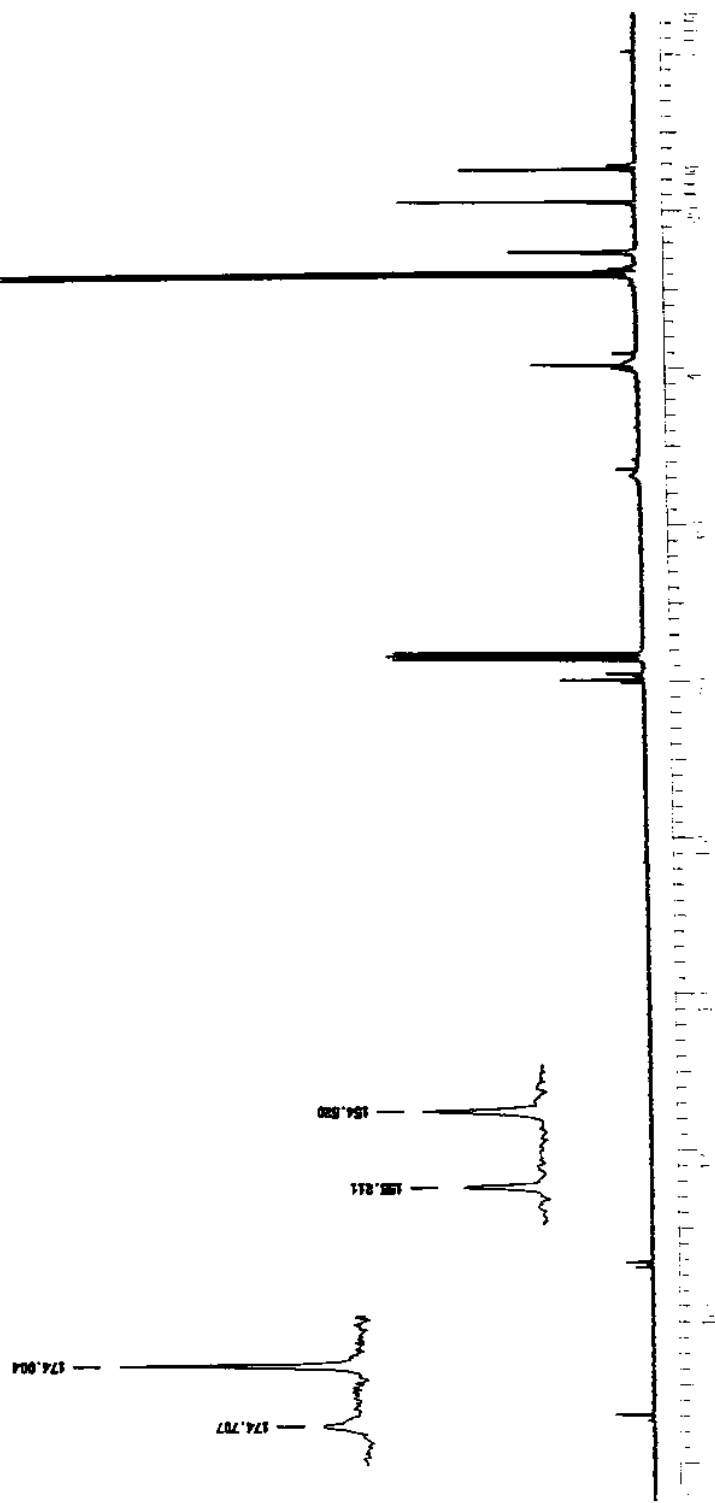
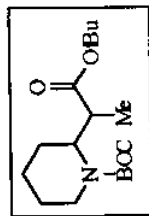
RMN¹³C do composto 98c - (CDCl₃, 75.5 MHz - realizado a 55°C)



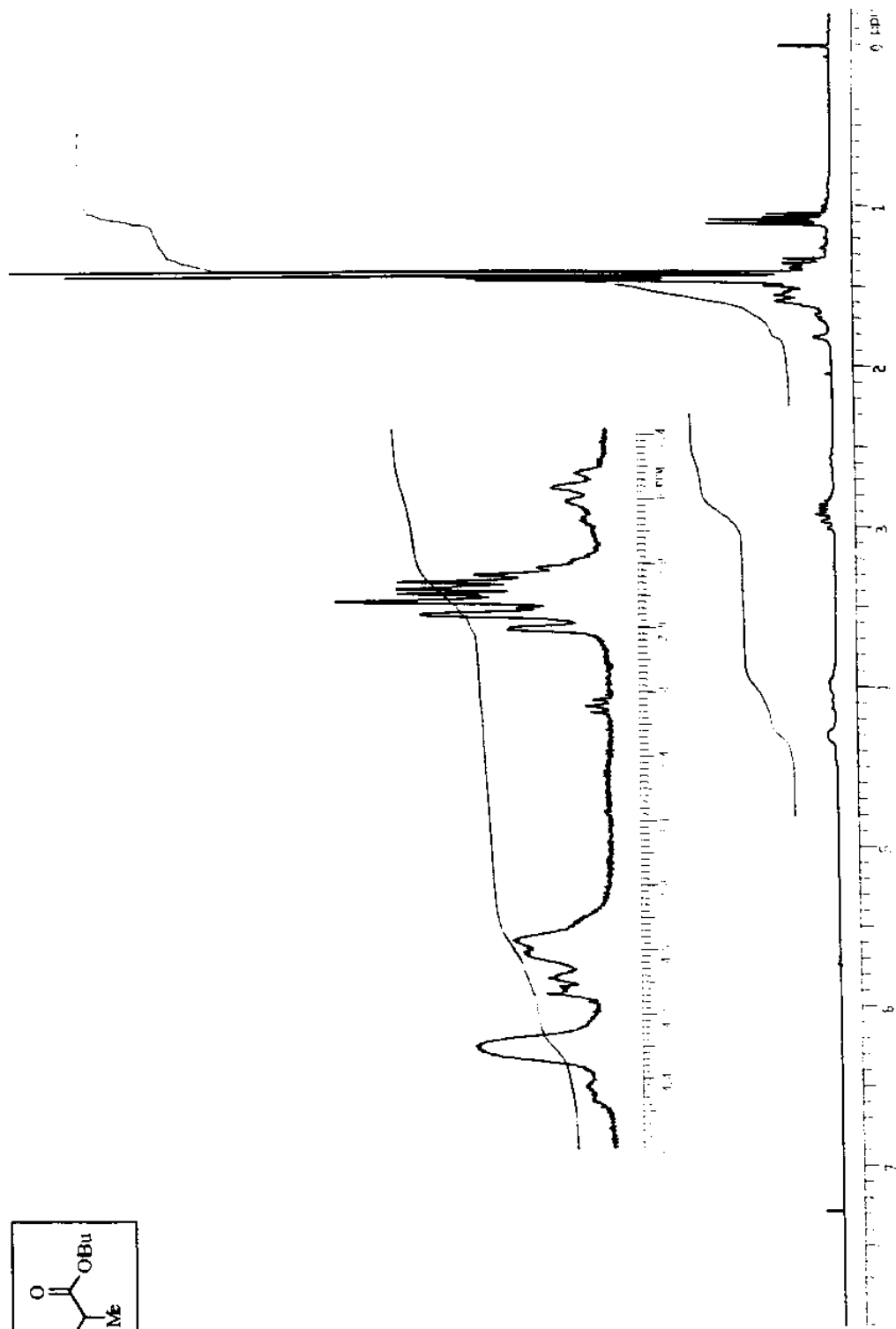
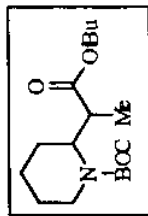
RMN¹H do composto 98c - (CDCl₃, 300 MHz - realizado a 55°C)



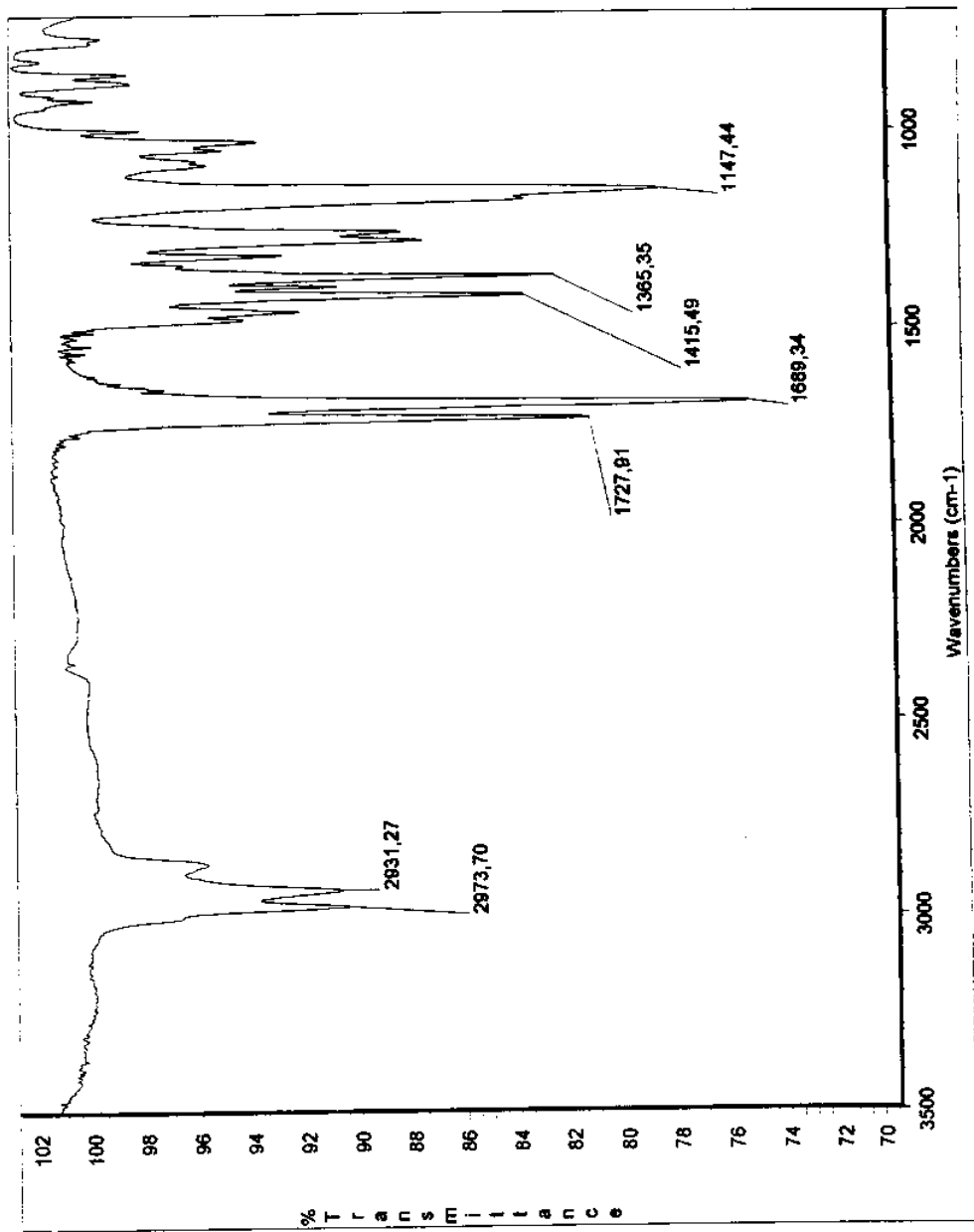
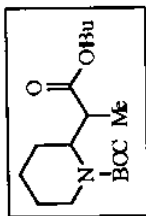
I.V. (filme) do composto 98c



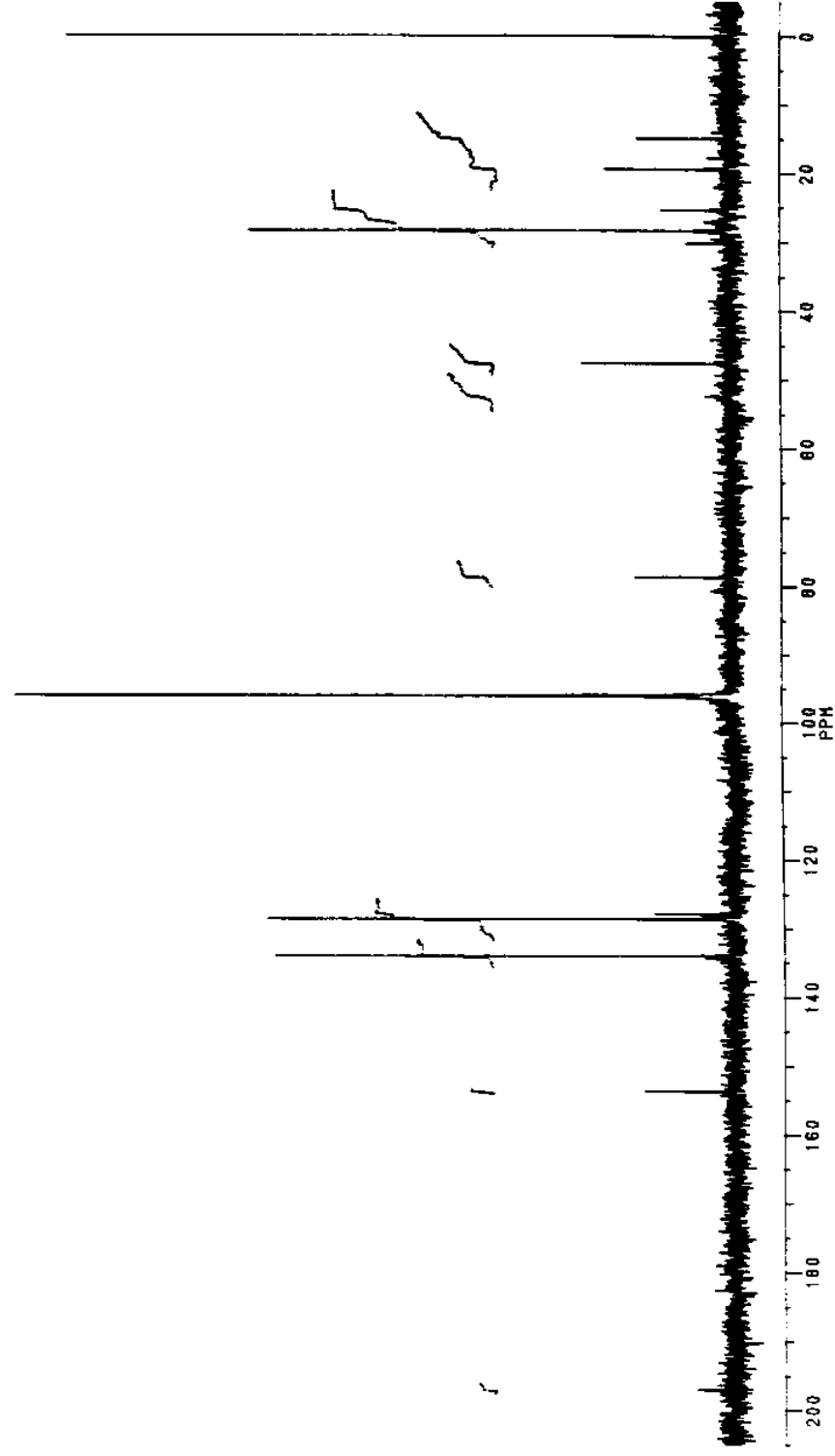
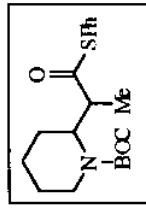
RMN¹³C do composto 99b - (CDCl₃, 75.5 MHz)

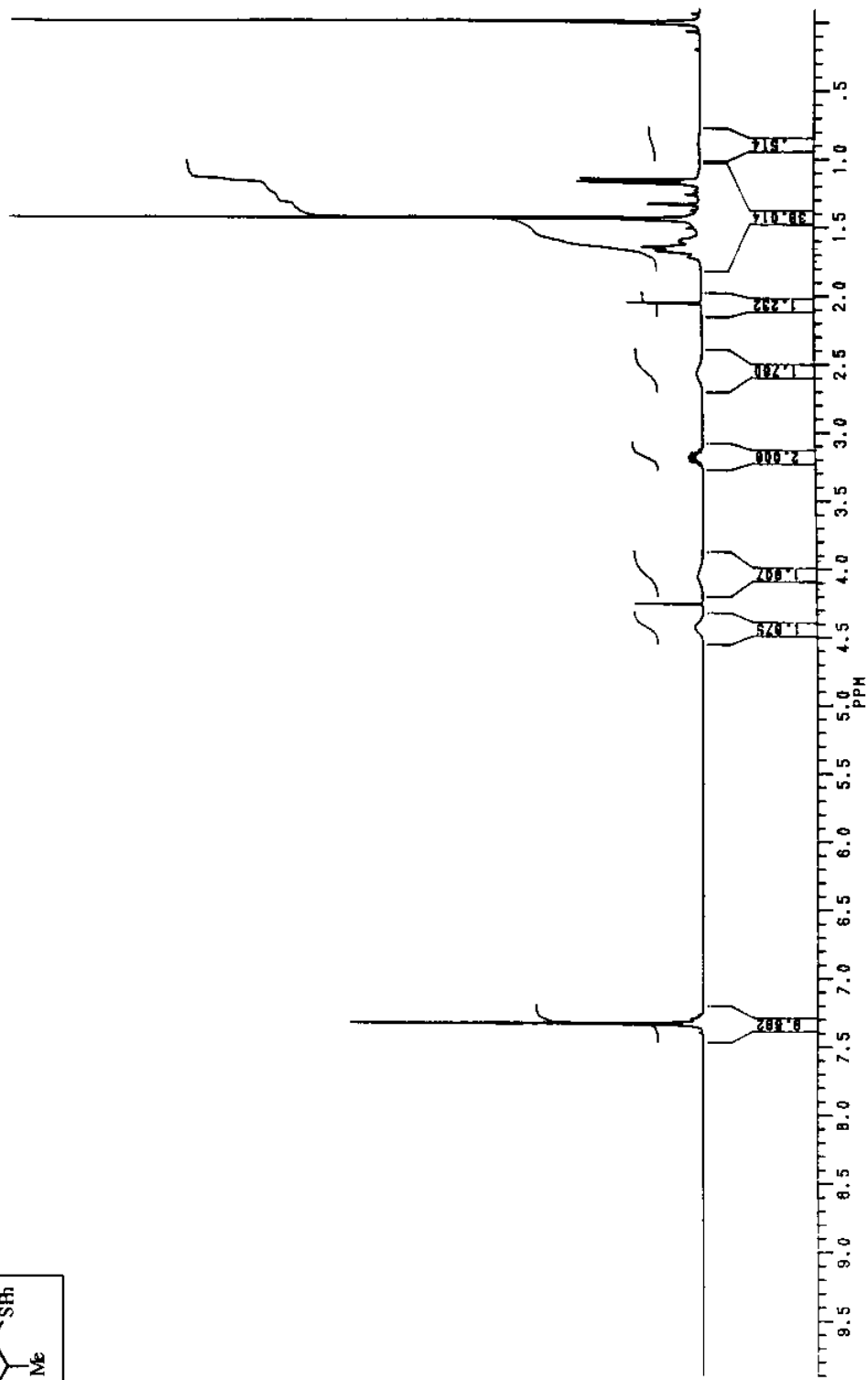
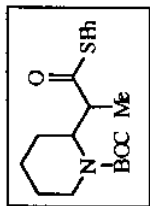


RMN¹H do composto 99b - (CDCl₃, 300 MHz)

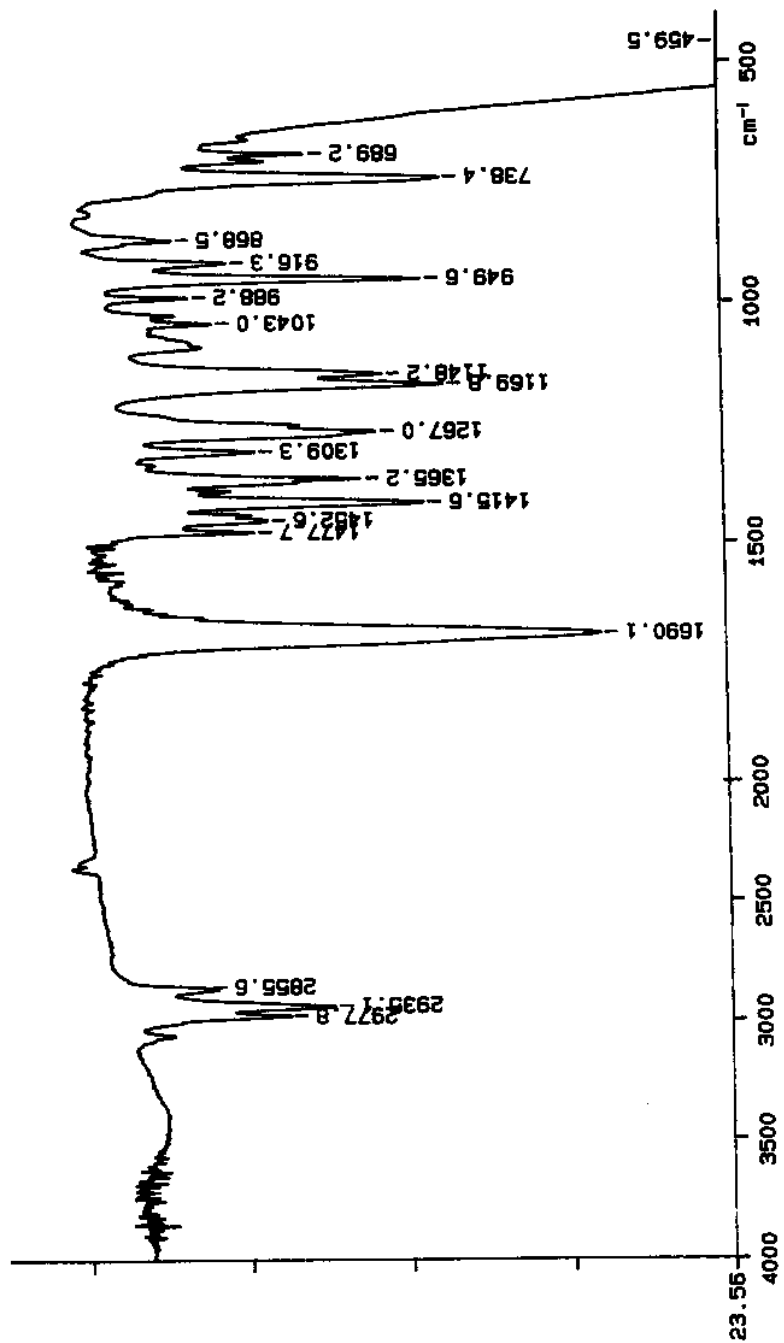


I.V. (filme) do composto 99b

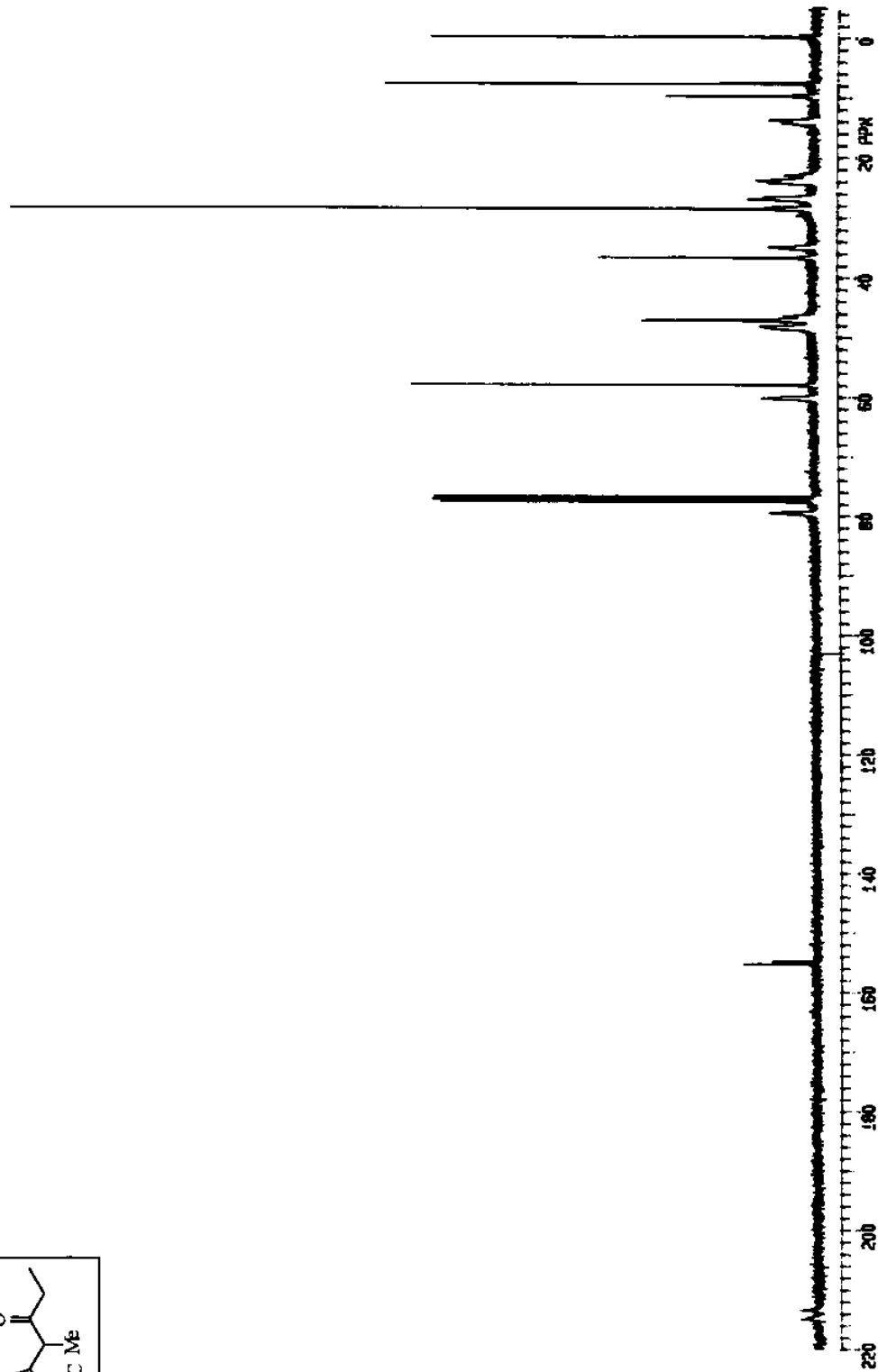
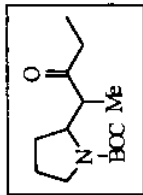




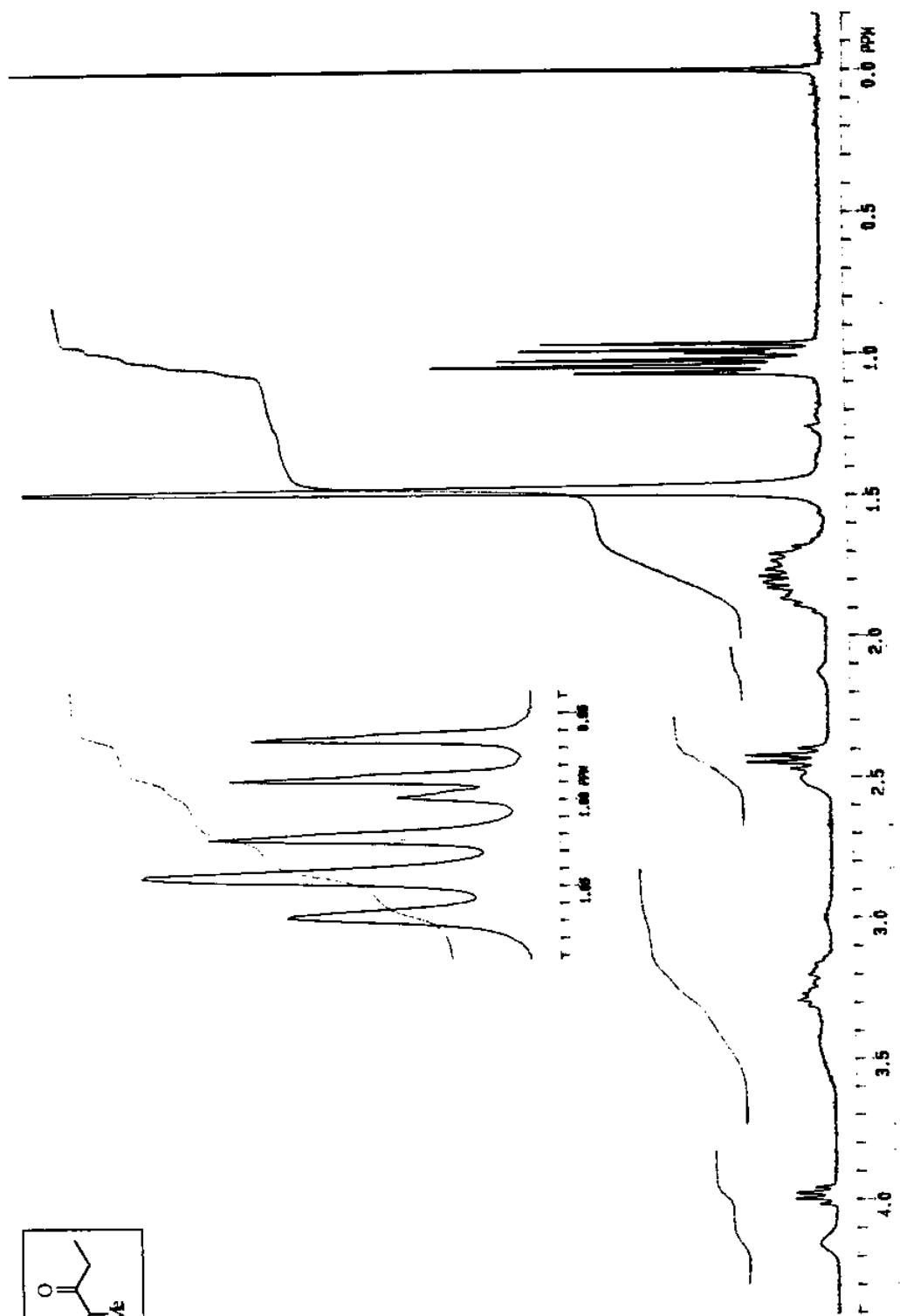
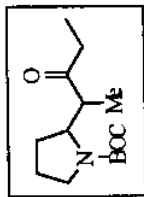
RMN¹H do composto 99c - (CDCl₃, 300 MHz)



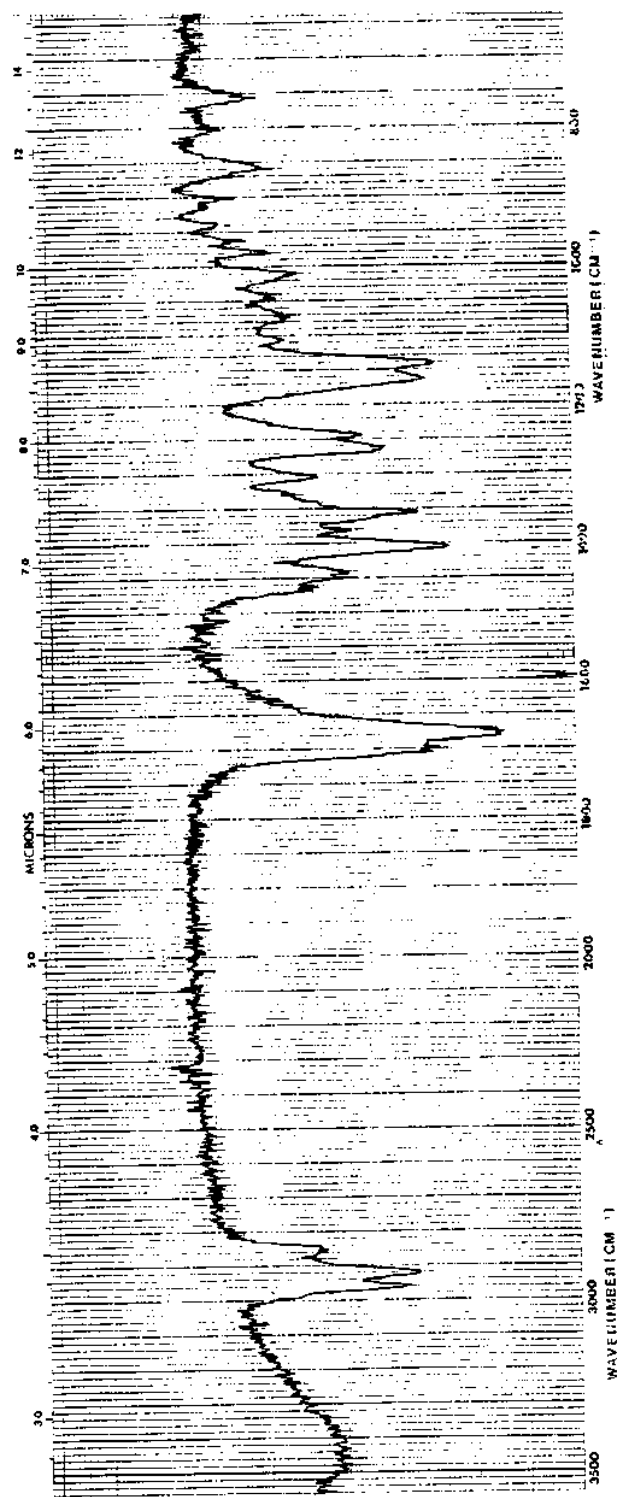
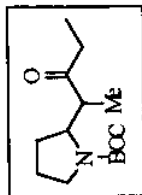
I.V. (filme) do composto 99c



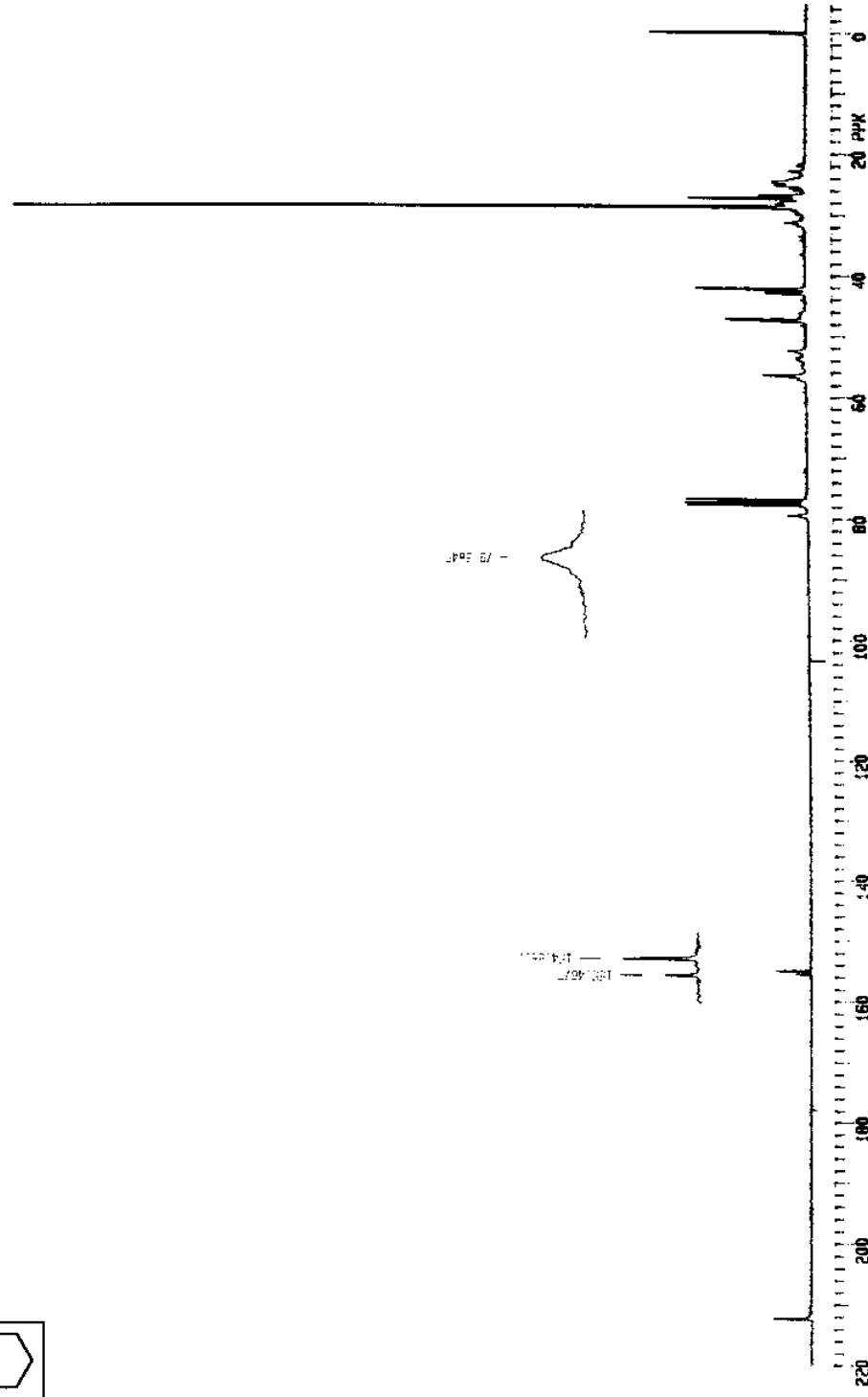
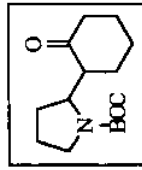
RMN¹³C do composto 105a - (CDCl₃, 75.5 MHz)



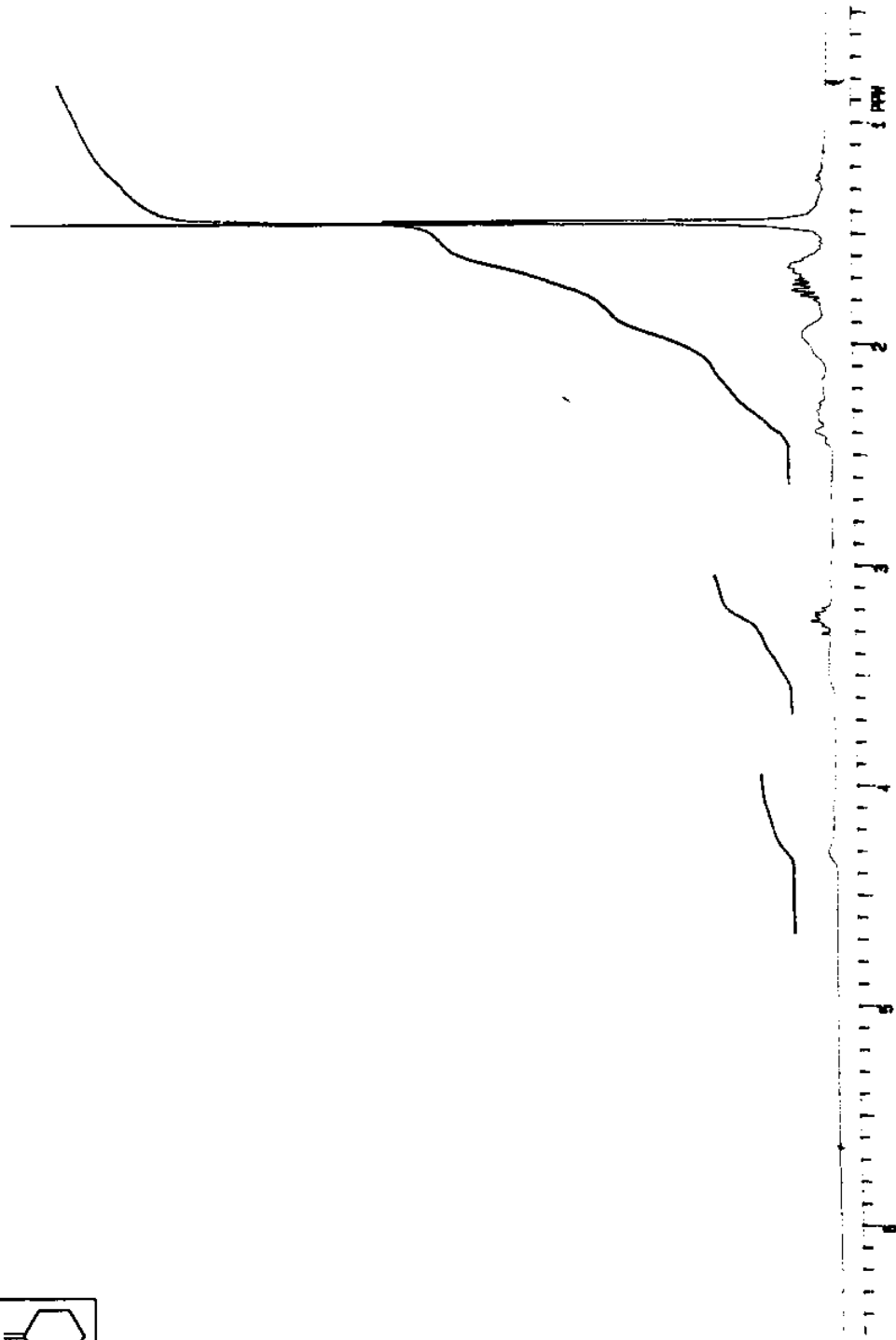
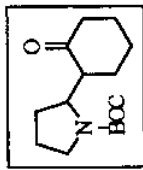
RMN¹H do composto 105a - (CDCl₃, 300 MHz)



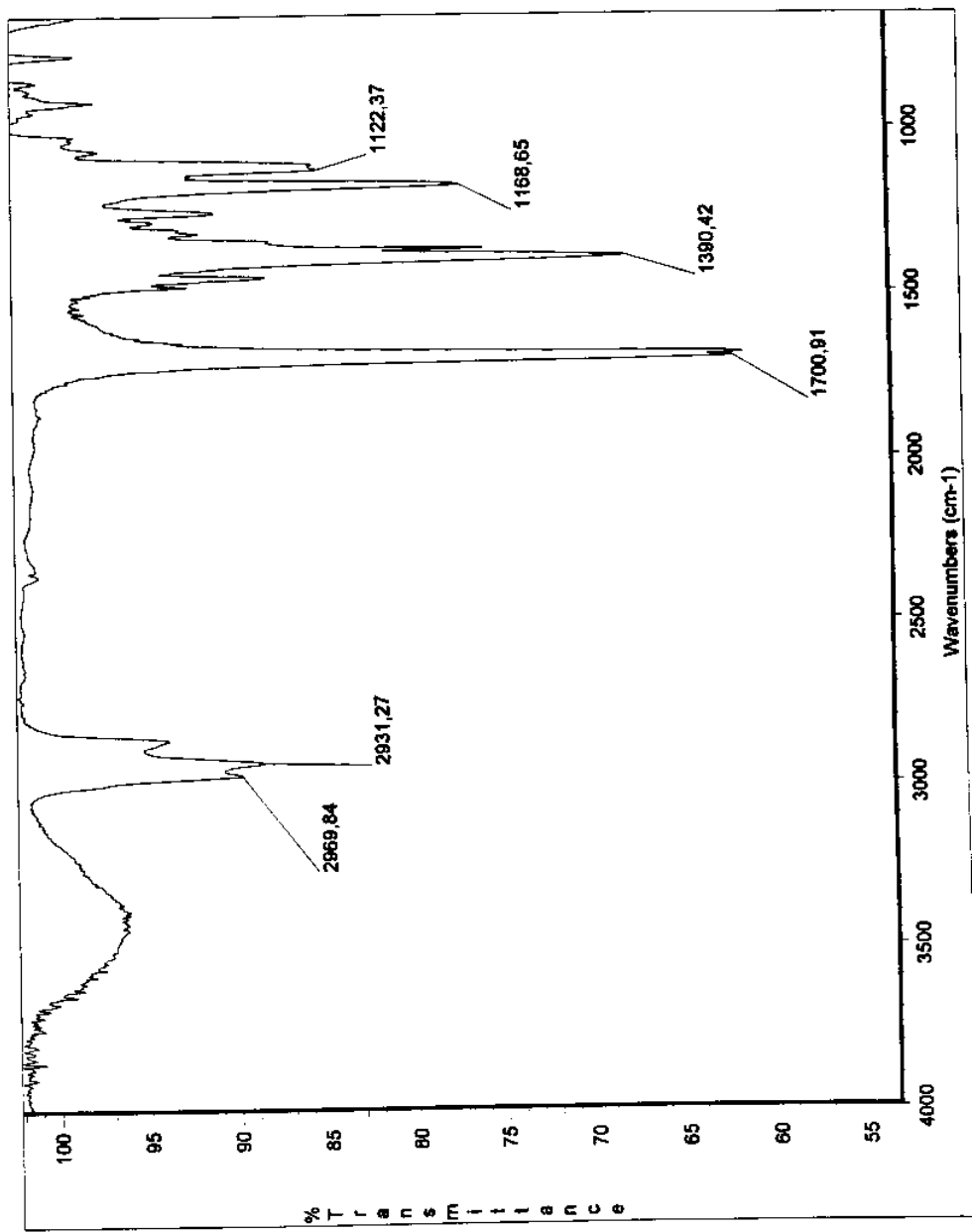
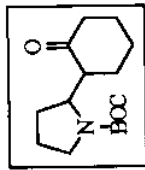
I.V. (filme) do composto 105a



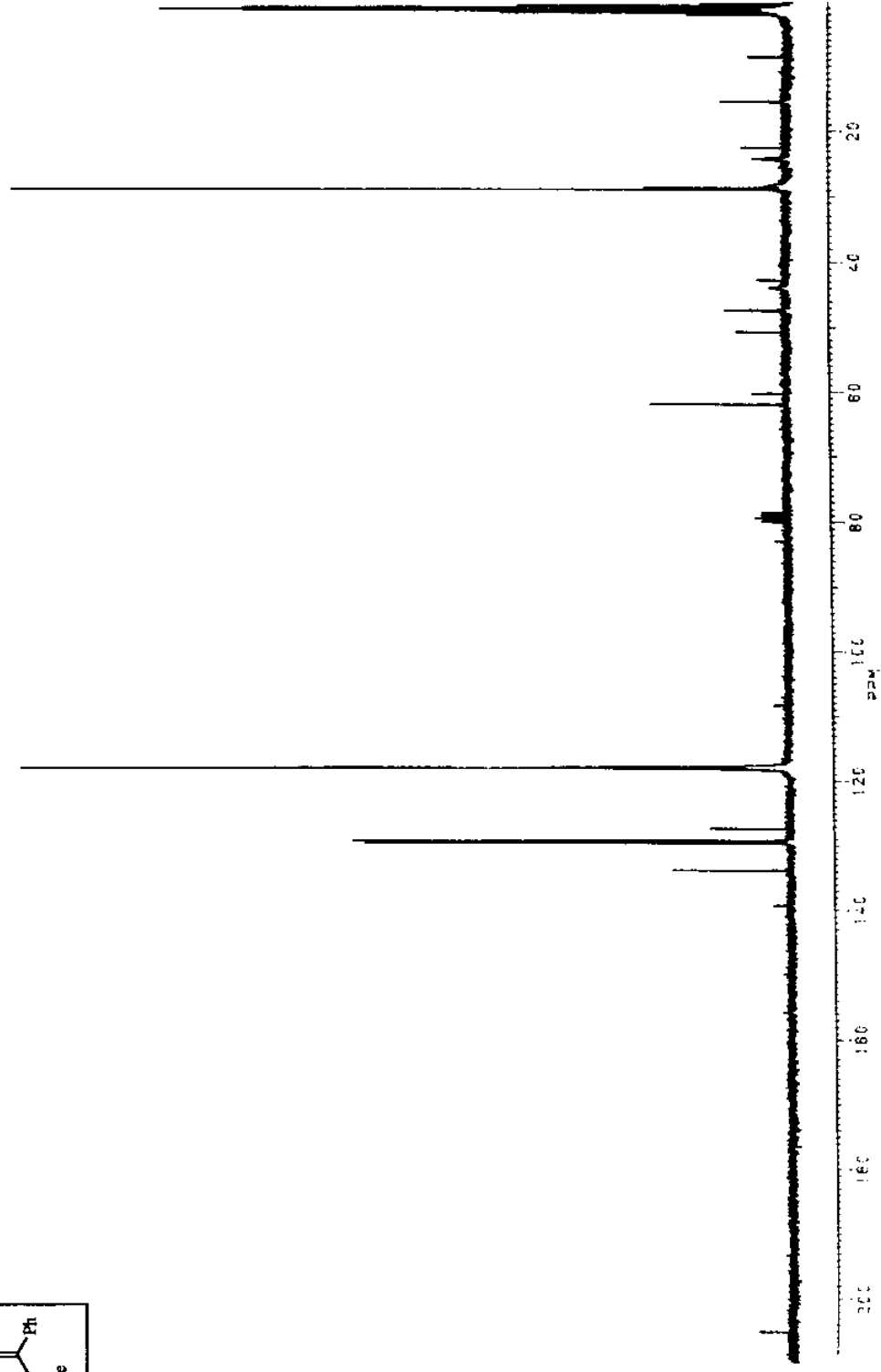
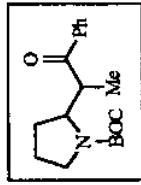
RMN ^{13}C do composto 105b - (CDCl_3 , 75.5 MHz)



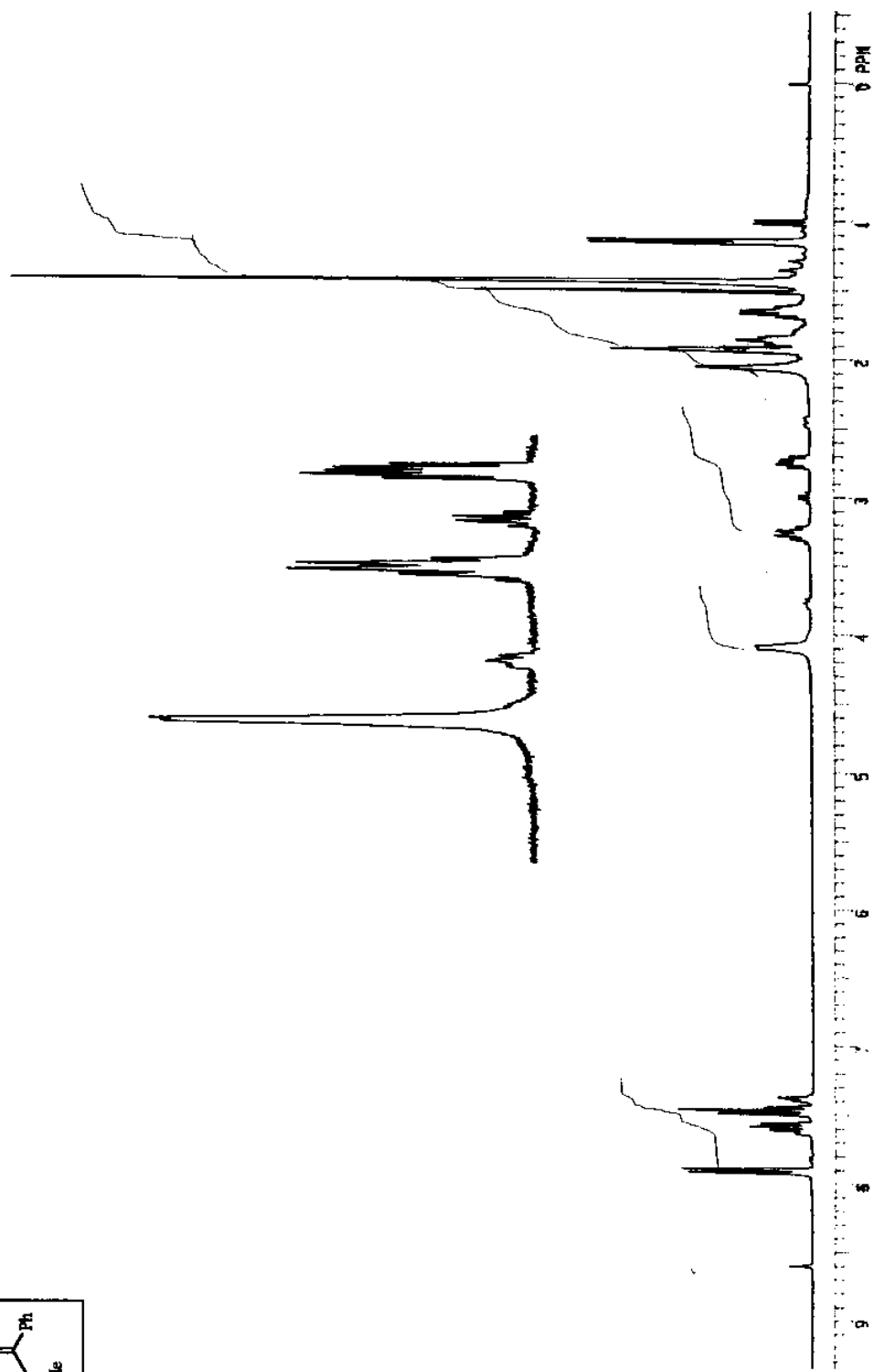
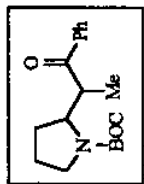
RMN ^1H do composto 105b - (CDCl_3 , 300 MHz)



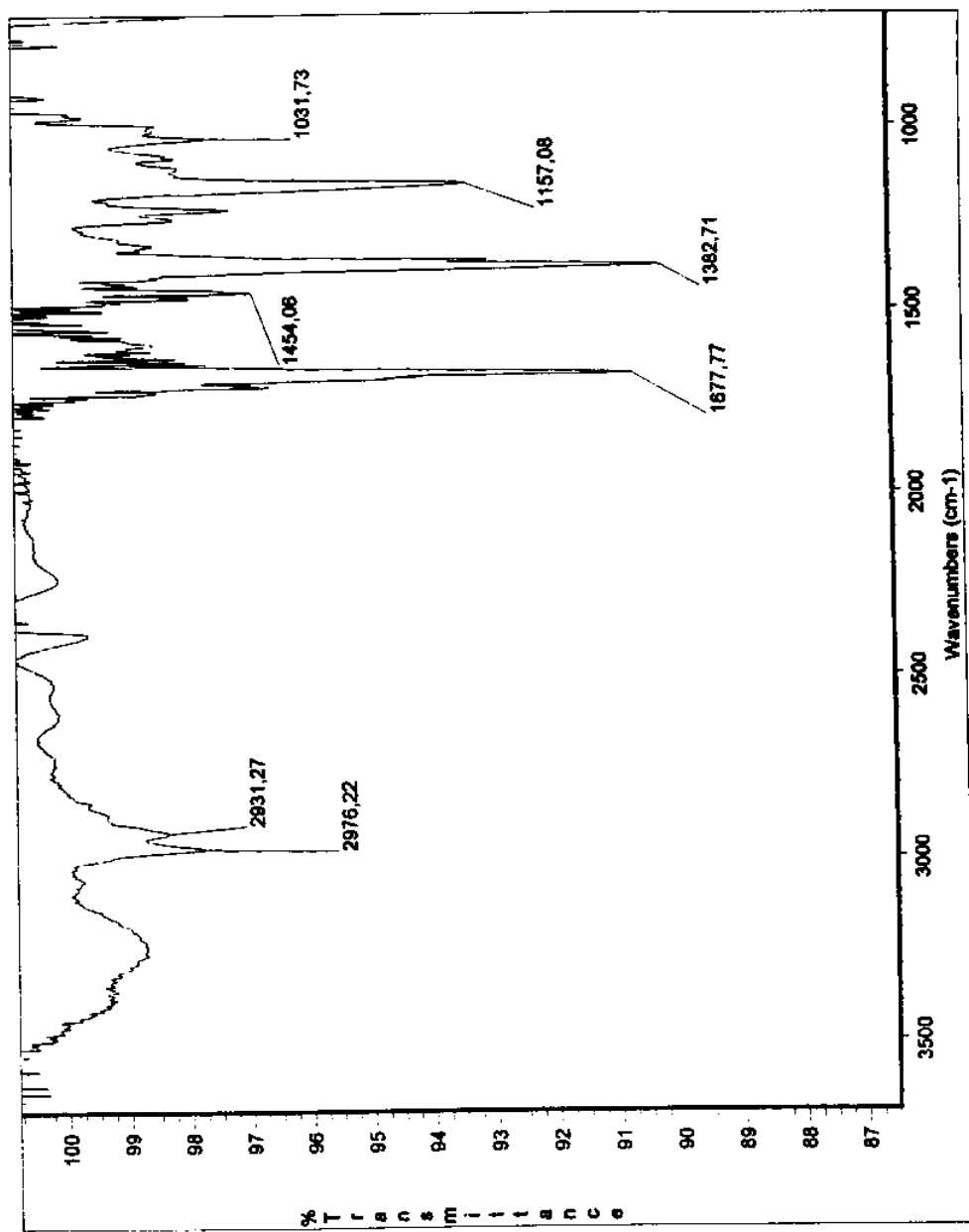
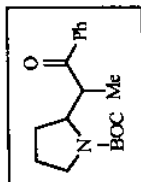
I.V. (filme) do composto 105b



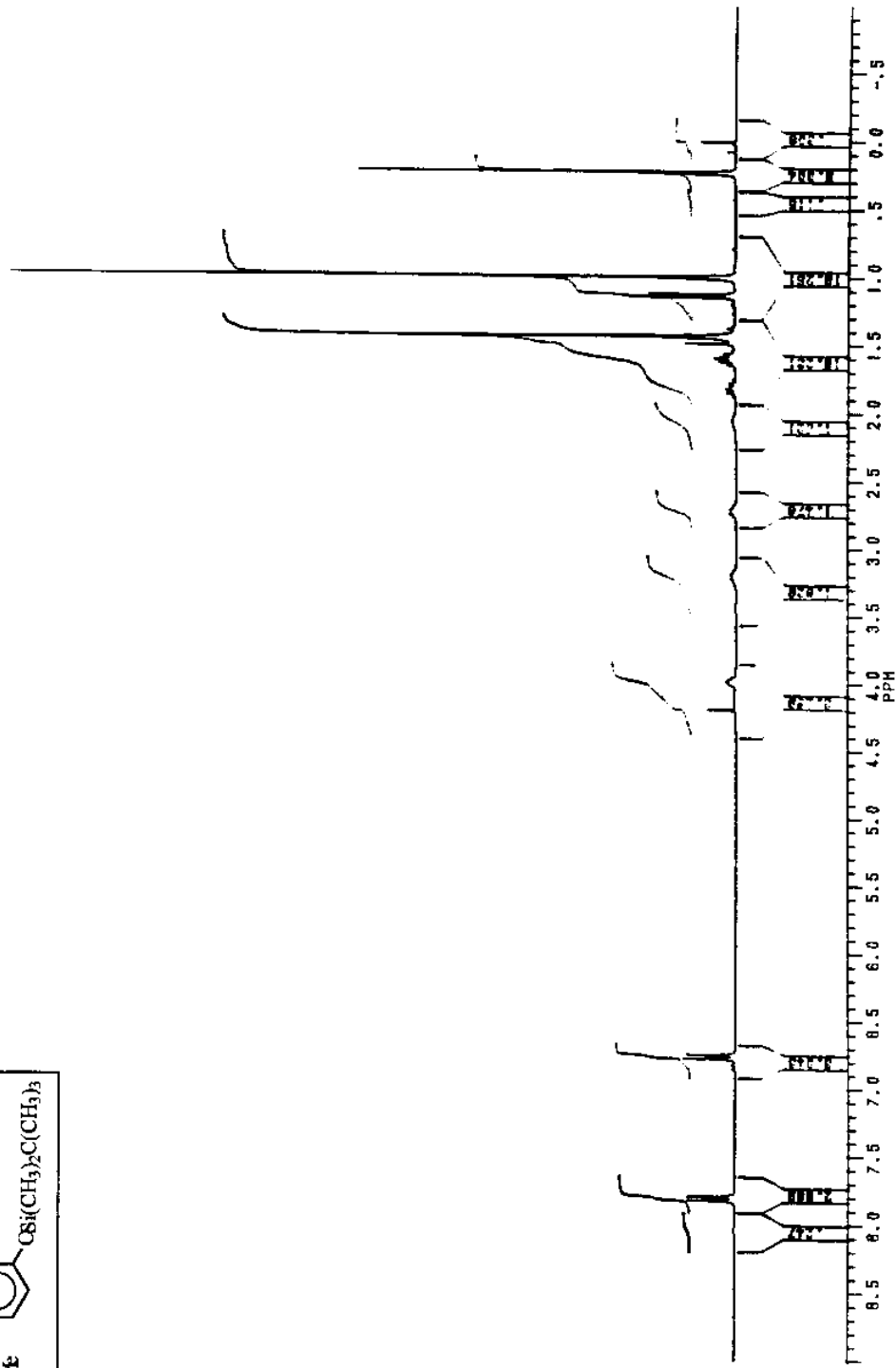
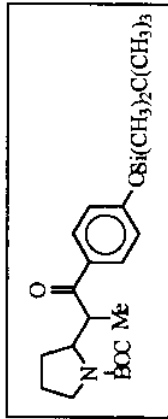
RMN¹³C do composto 105c - (CD₃CN, 75.5 MHz - realizado a 55°C)



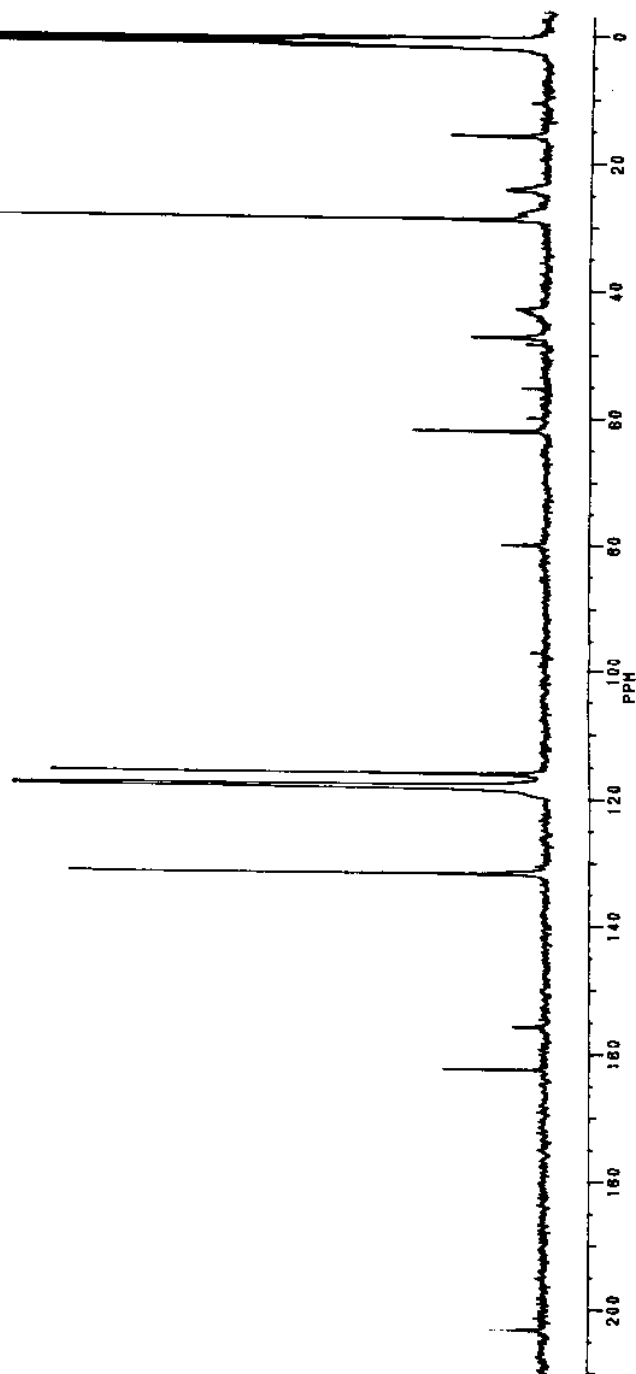
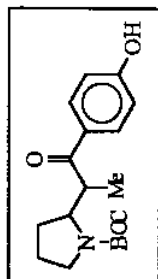
RMN¹H do composto 105c - (CD₃CN, 300 MHz - realizado a 55°C)



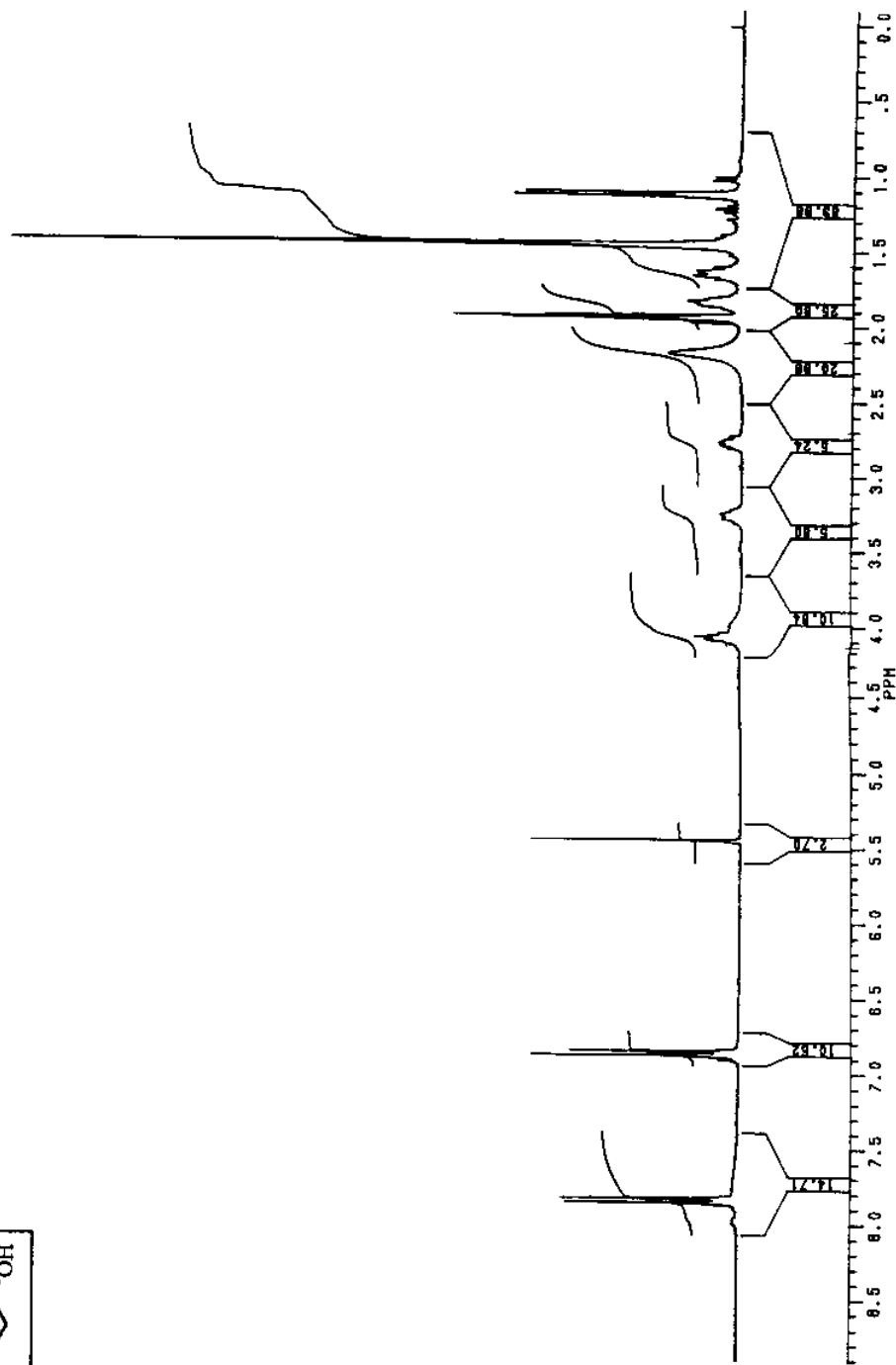
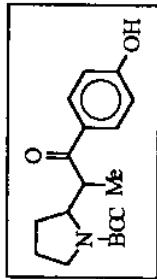
I.V. (filme) do composto 105c



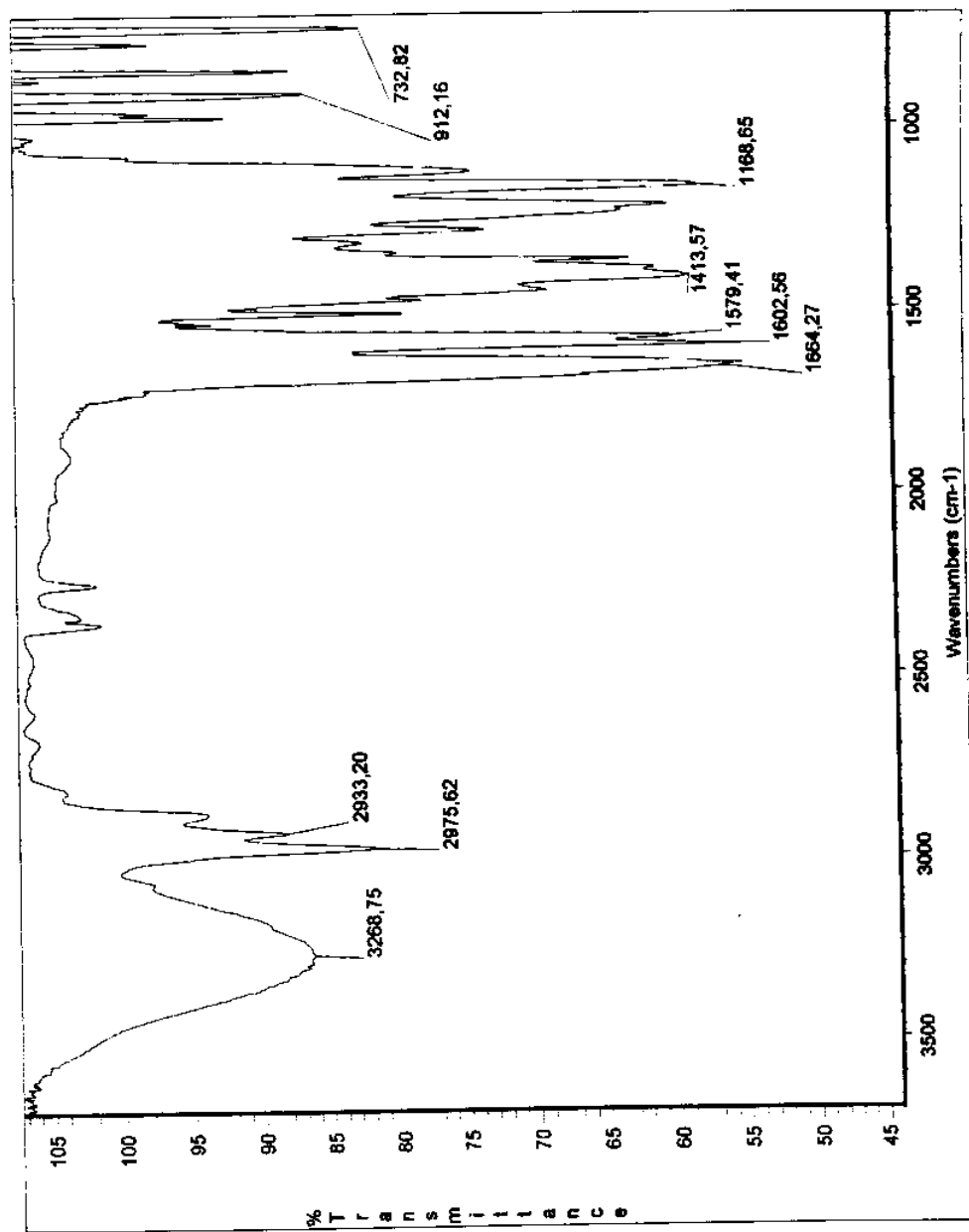
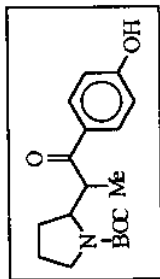
RMN¹H do composto 105d - (CDCl₃, 300 MHz)



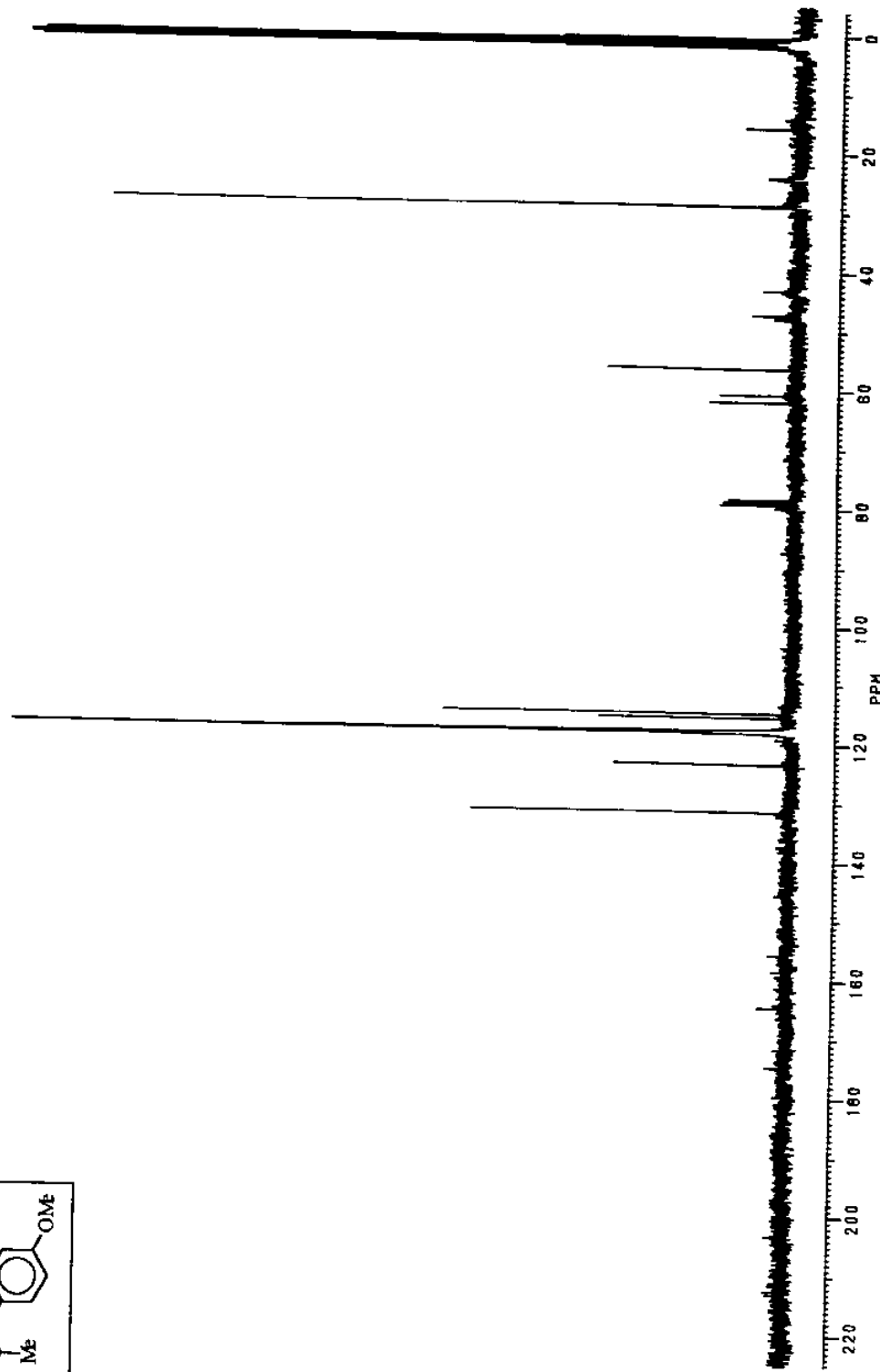
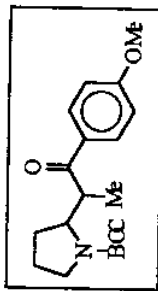
RMN¹³C do composto 105e - (CD₃CN, 75.5 MHz - realizado a 50°C)



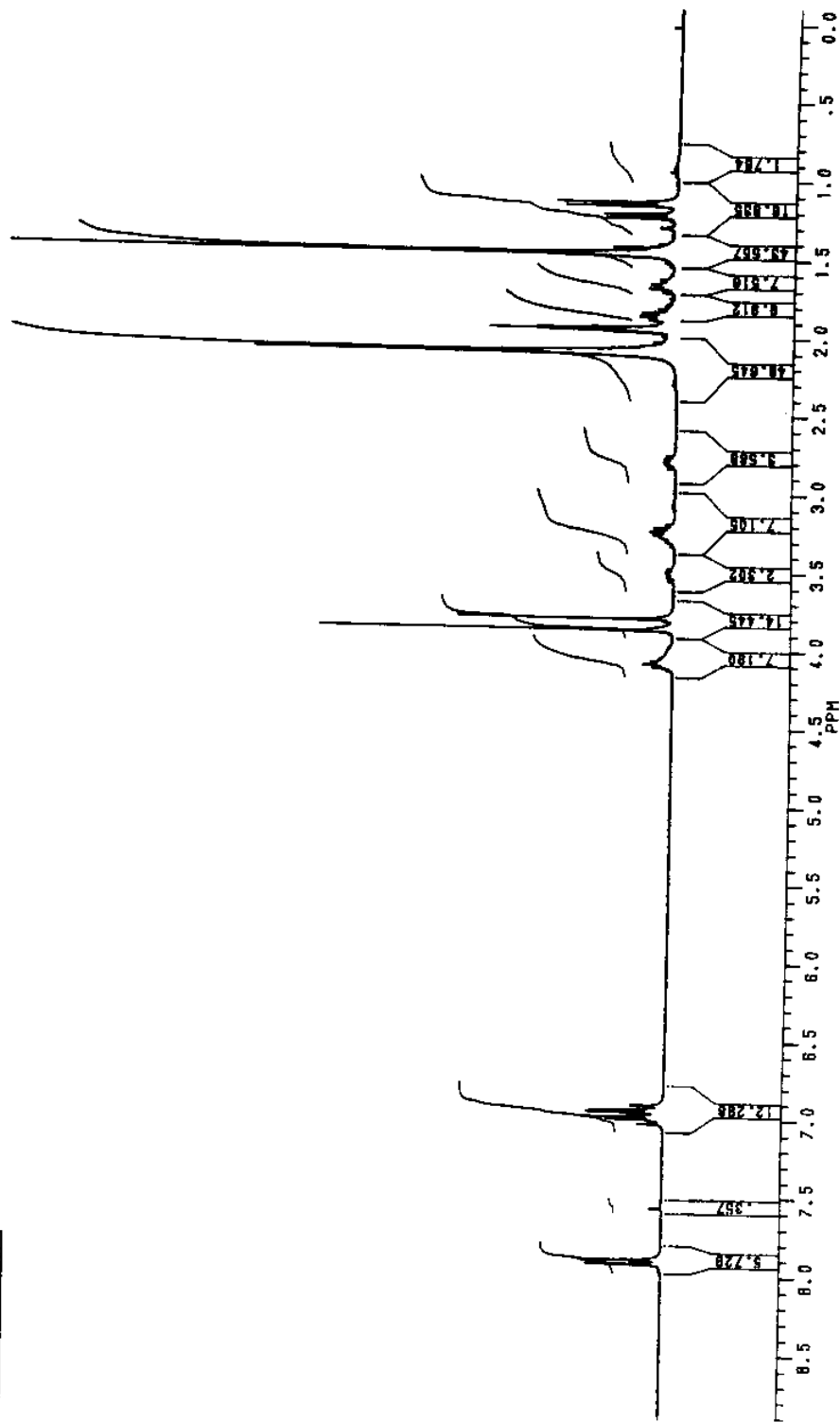
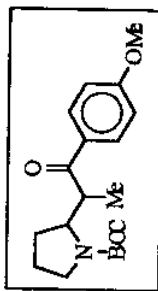
RMN¹H do composto 105e - (CD₃CN, 300 MHz - realizado a 50°C)



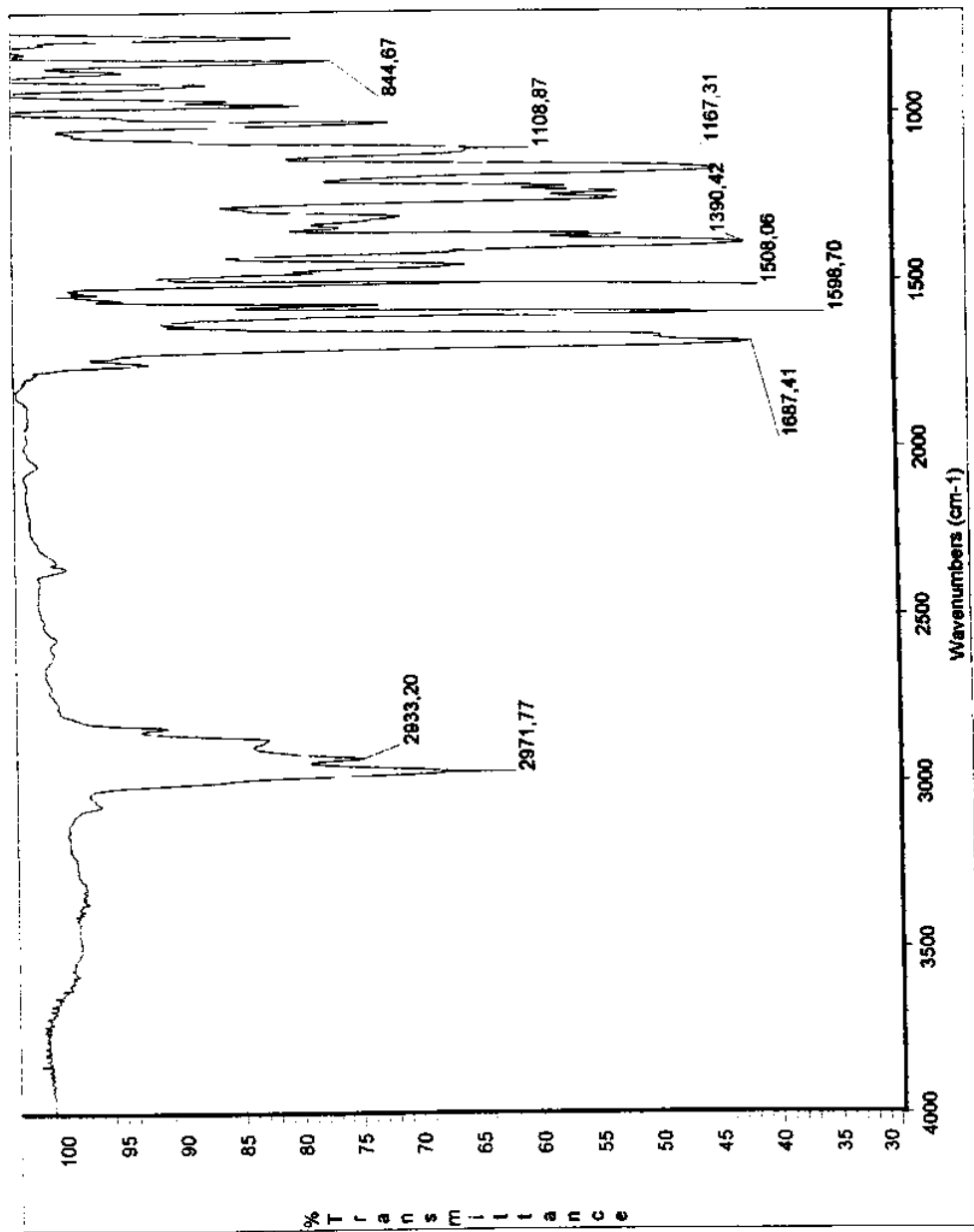
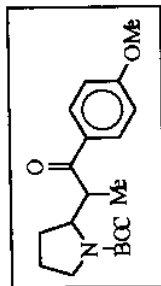
I.V. (filme) do composto 105e



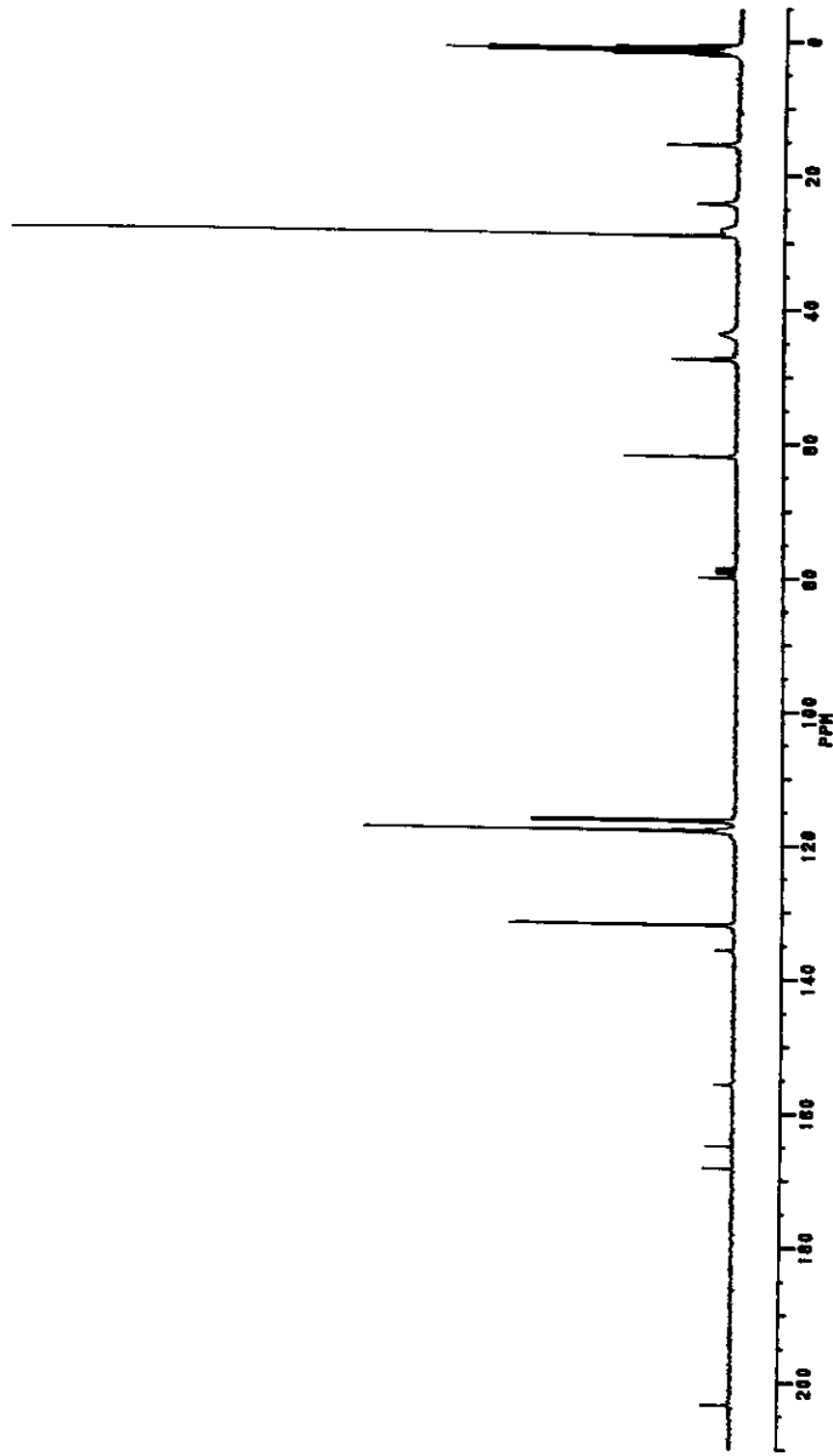
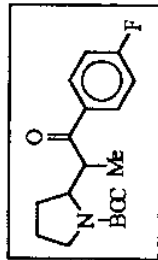
RMN¹³C do composto 105f (CD₃CN, 75.5 MHz - realizado a 60°C)



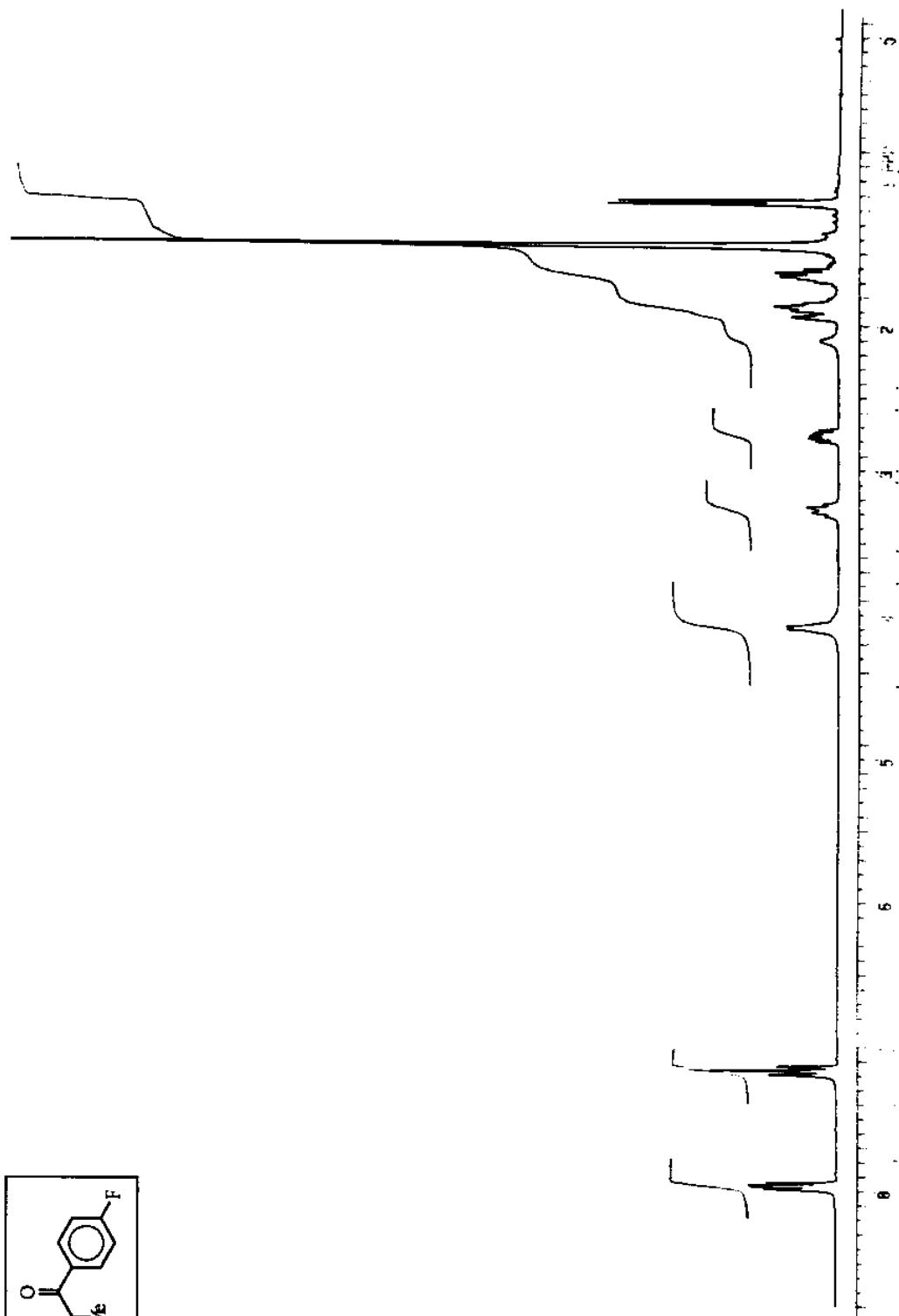
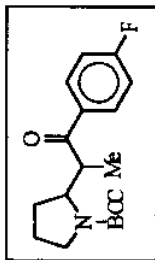
RMN¹H do composto 105f (CD₃CN, 300 MHz - realizado a 60°C)



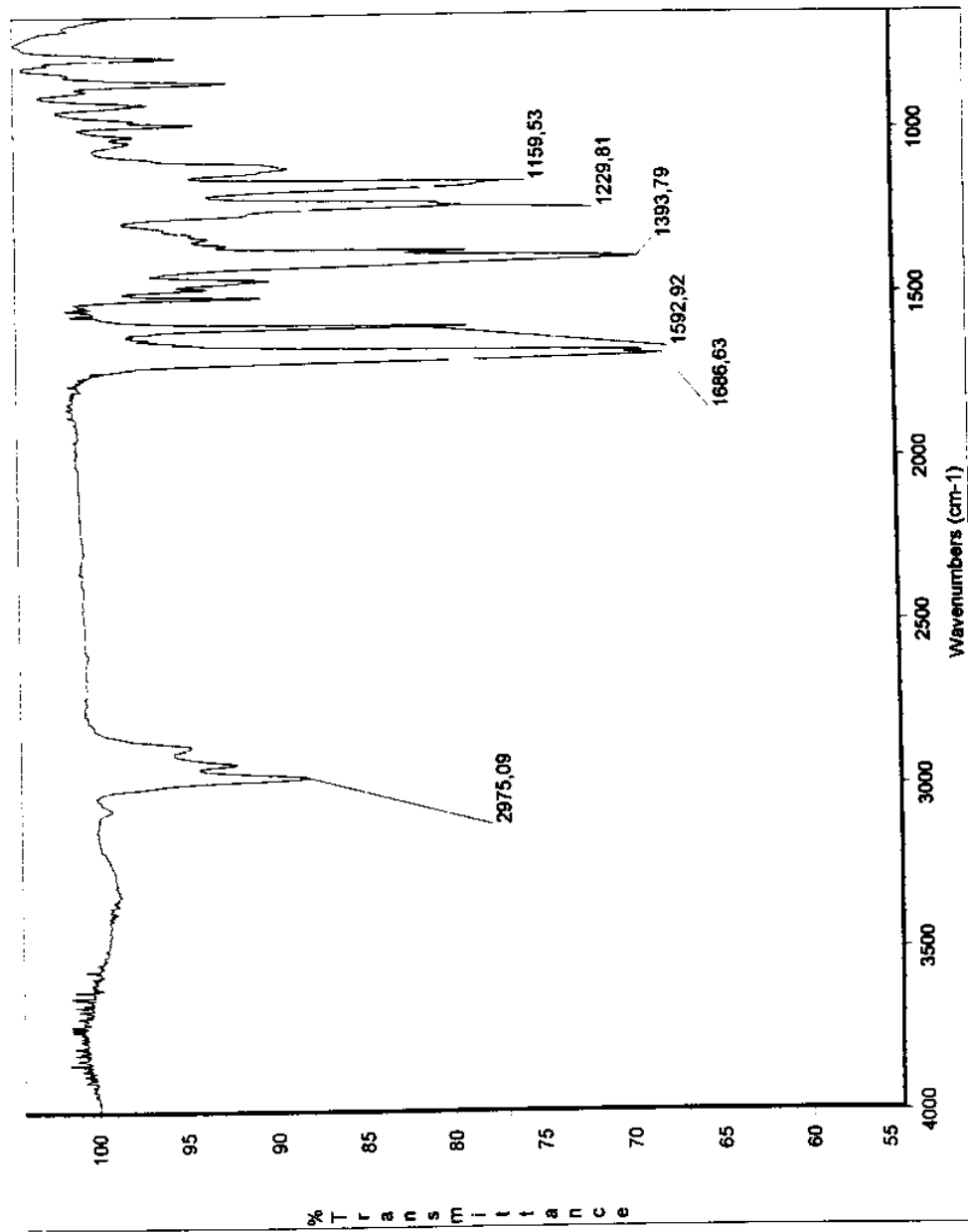
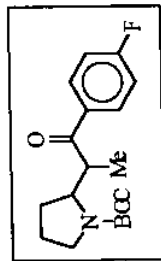
I.V. (filme) do composto 105f



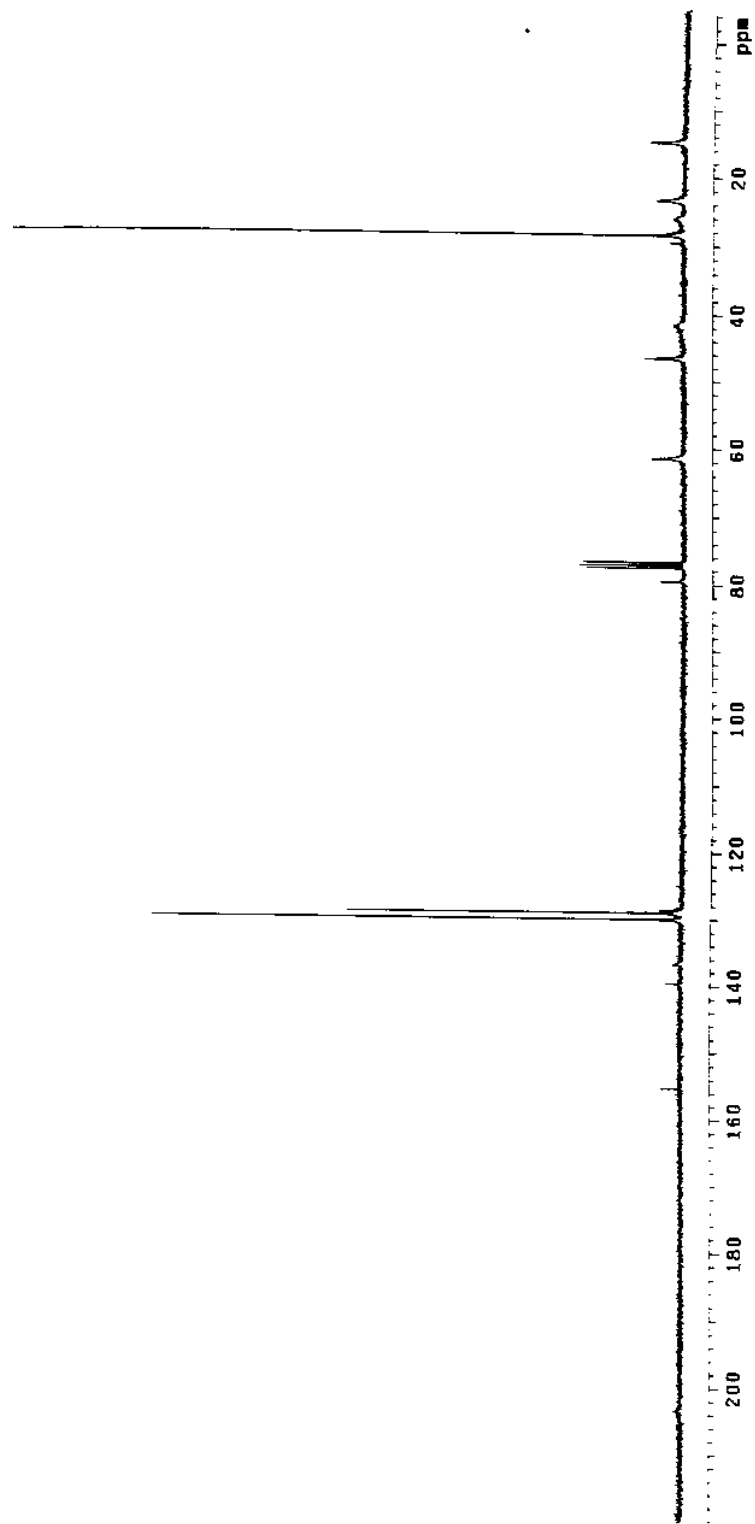
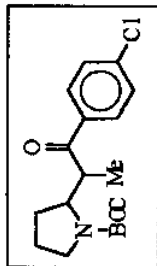
RMN¹³C da fração enriquecida do isômero majoritário do composto 105g (CD₃CN, 75.5 MHz - realizado a 60°C)



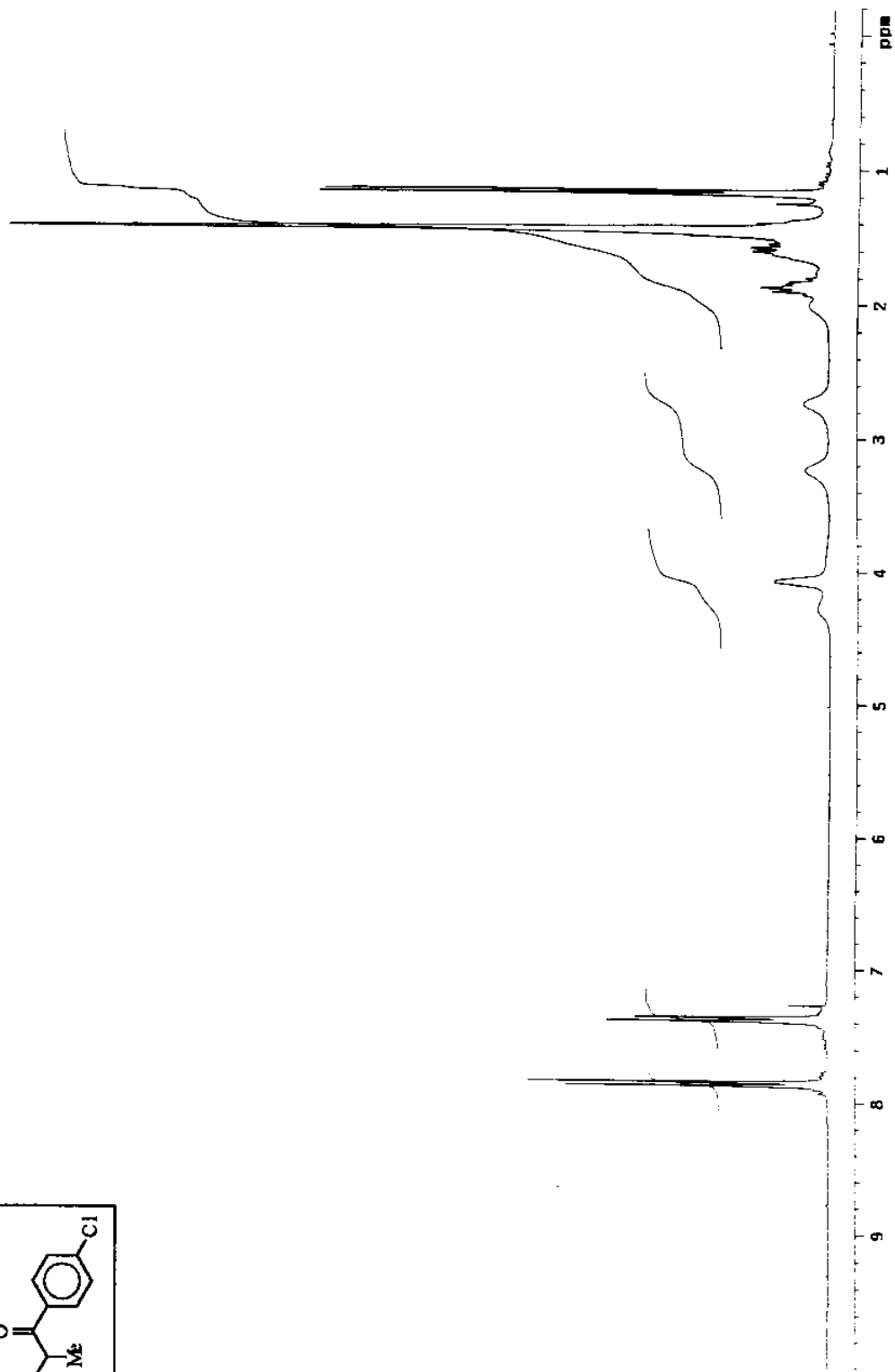
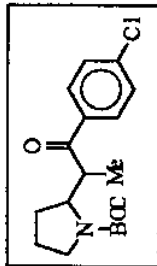
RMN¹H da fração enriquecida do isômero majoritário do composto 105g (CD₃CN, 300MHz, realizado a 60°C)



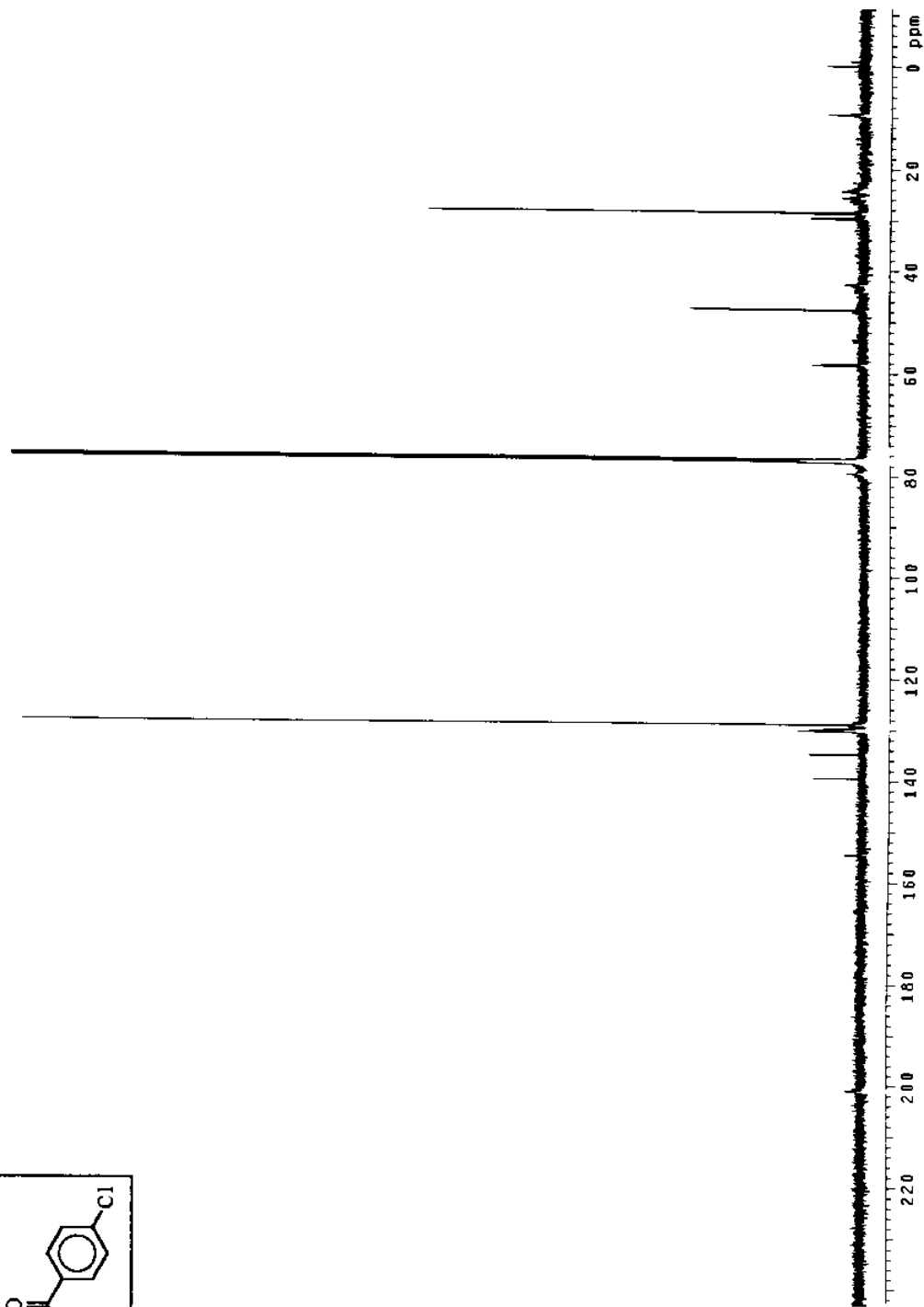
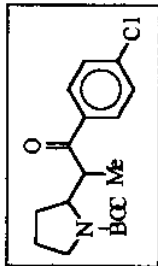
I.V. (filme) do composto 105g



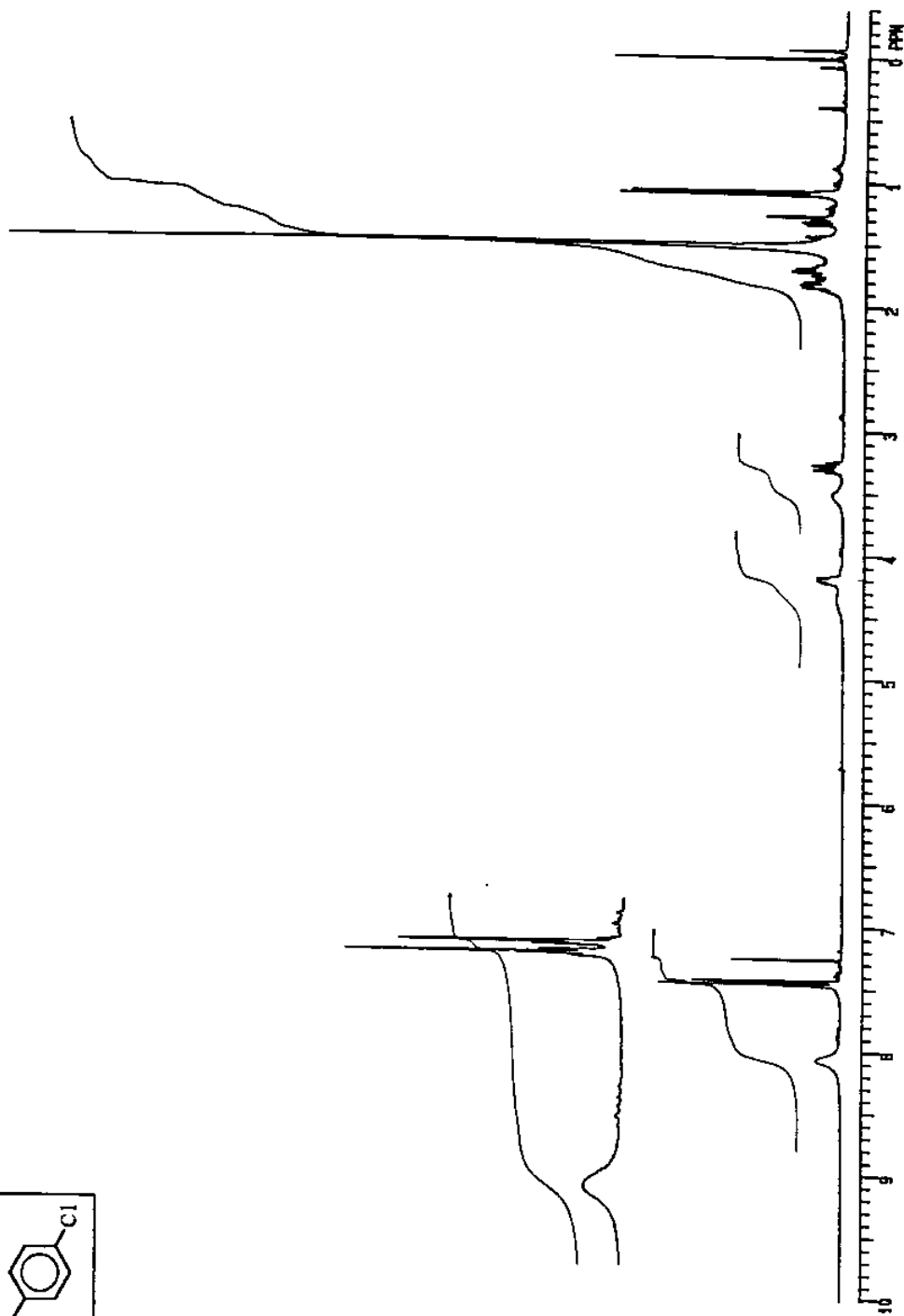
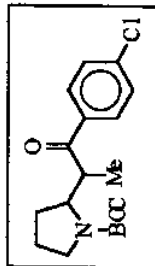
RMN¹³C do isômero majoritário do composto 105h (CDCl₃, 75.5 MHz- realizado a 50°C)



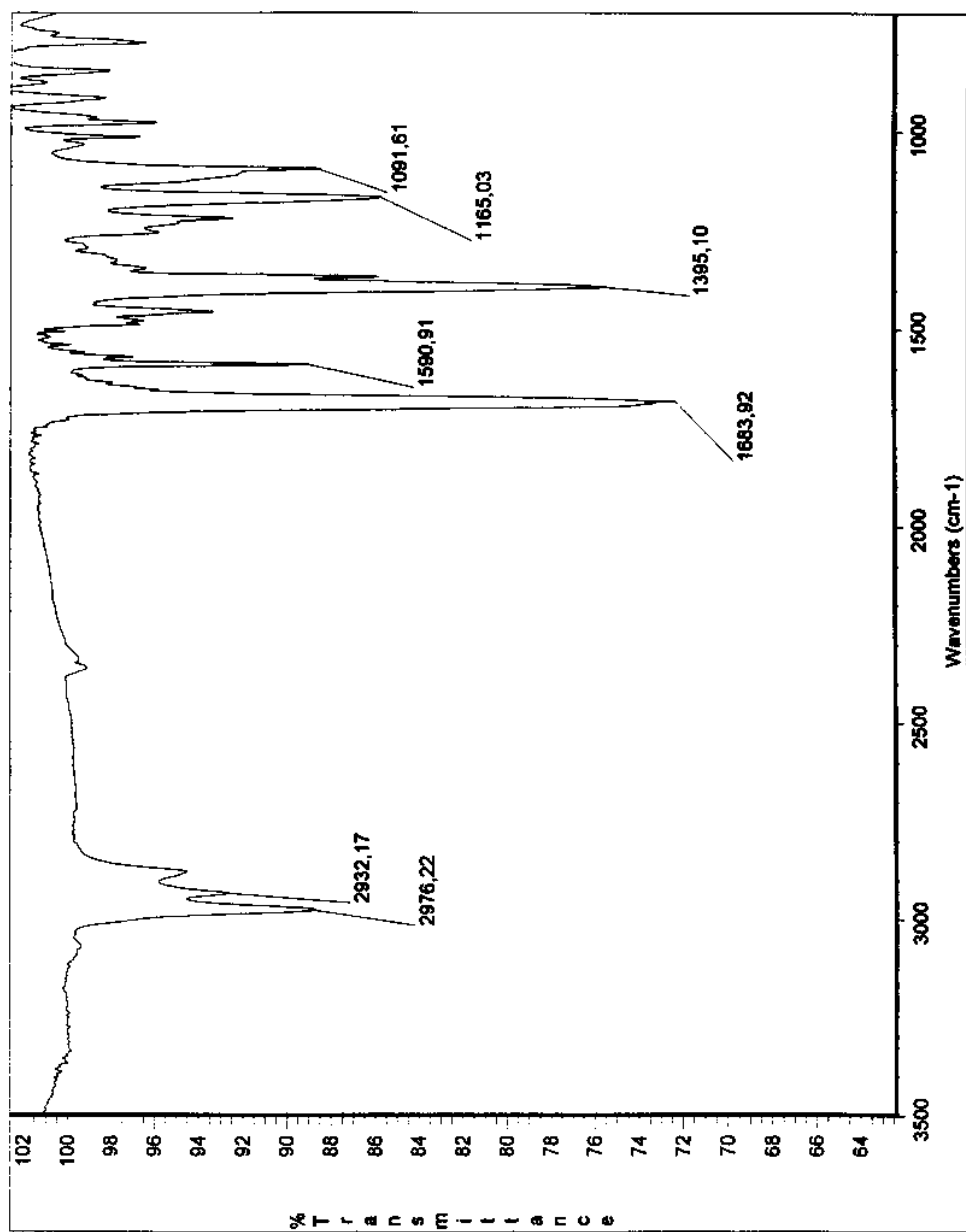
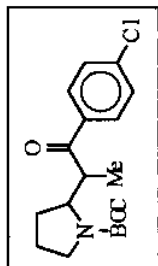
RMN¹H do isômero majoritário do composto 105h (CDCl₃, 300 MHz - realizado a 50°C)



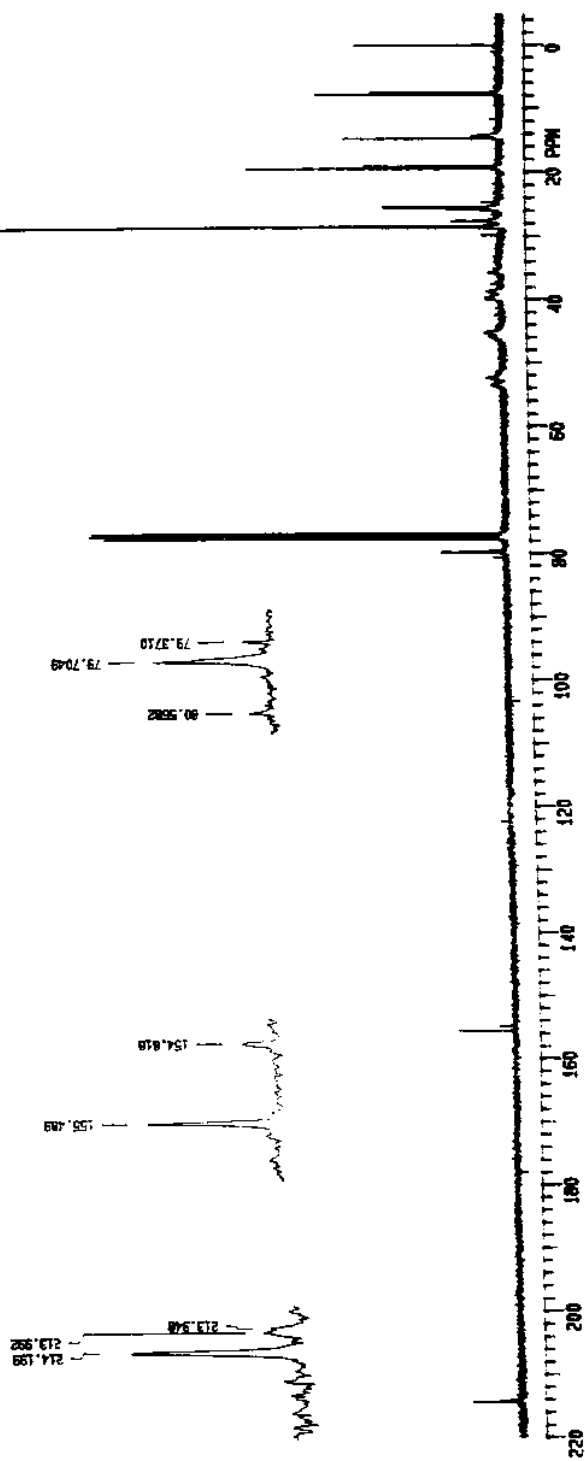
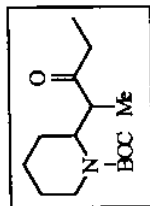
RMN¹³C do isômero minoritário do composto 105h (CDCl₃, 75.5 MHz - realizado a 50°C)



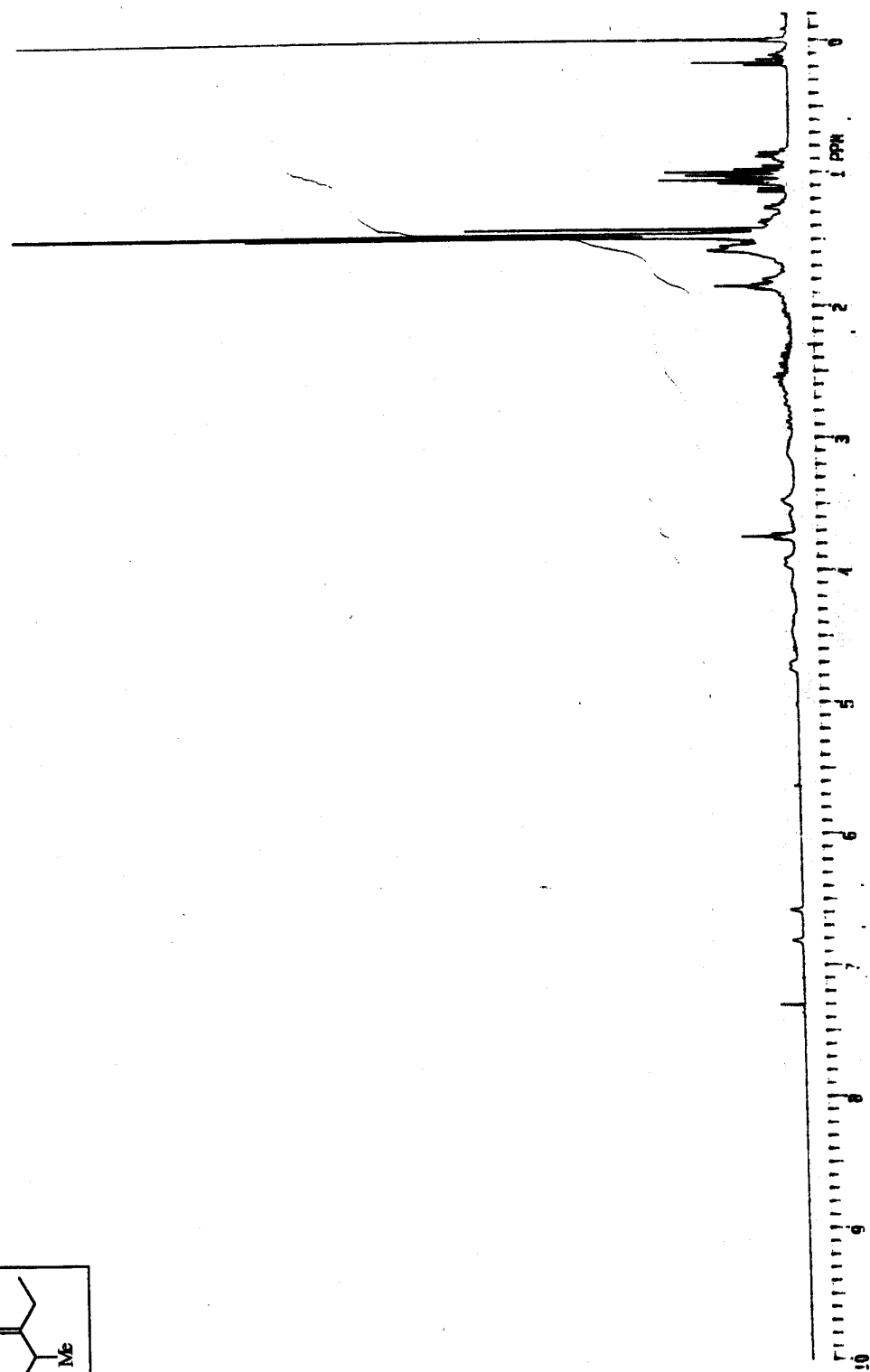
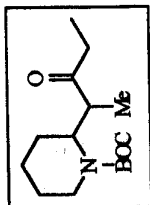
RMN¹H do isômero minoritário do composto 105h (CDCl₃, 300 MHz- realizado a 50°C)



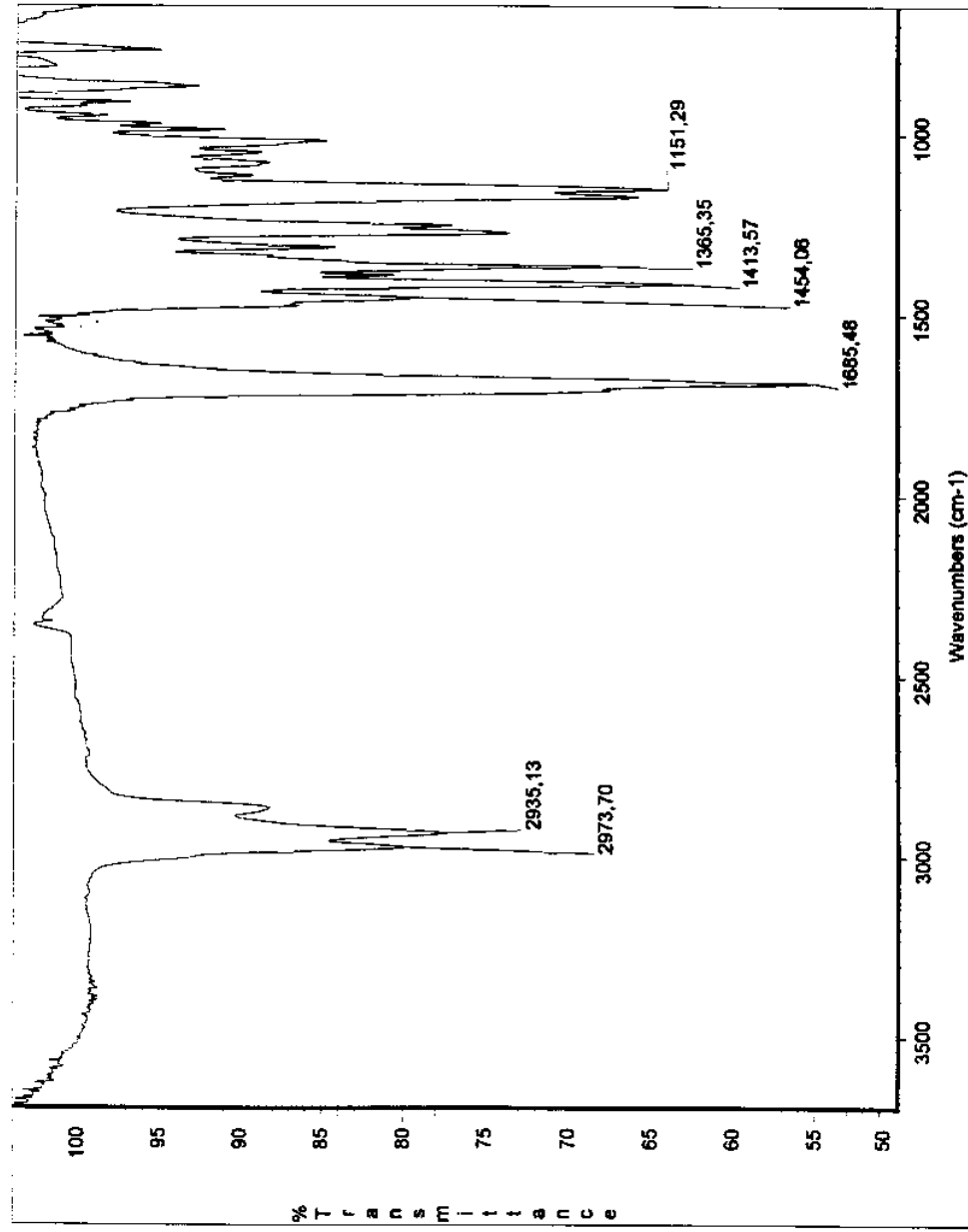
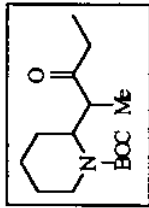
I.V. (filme) do composto 105h



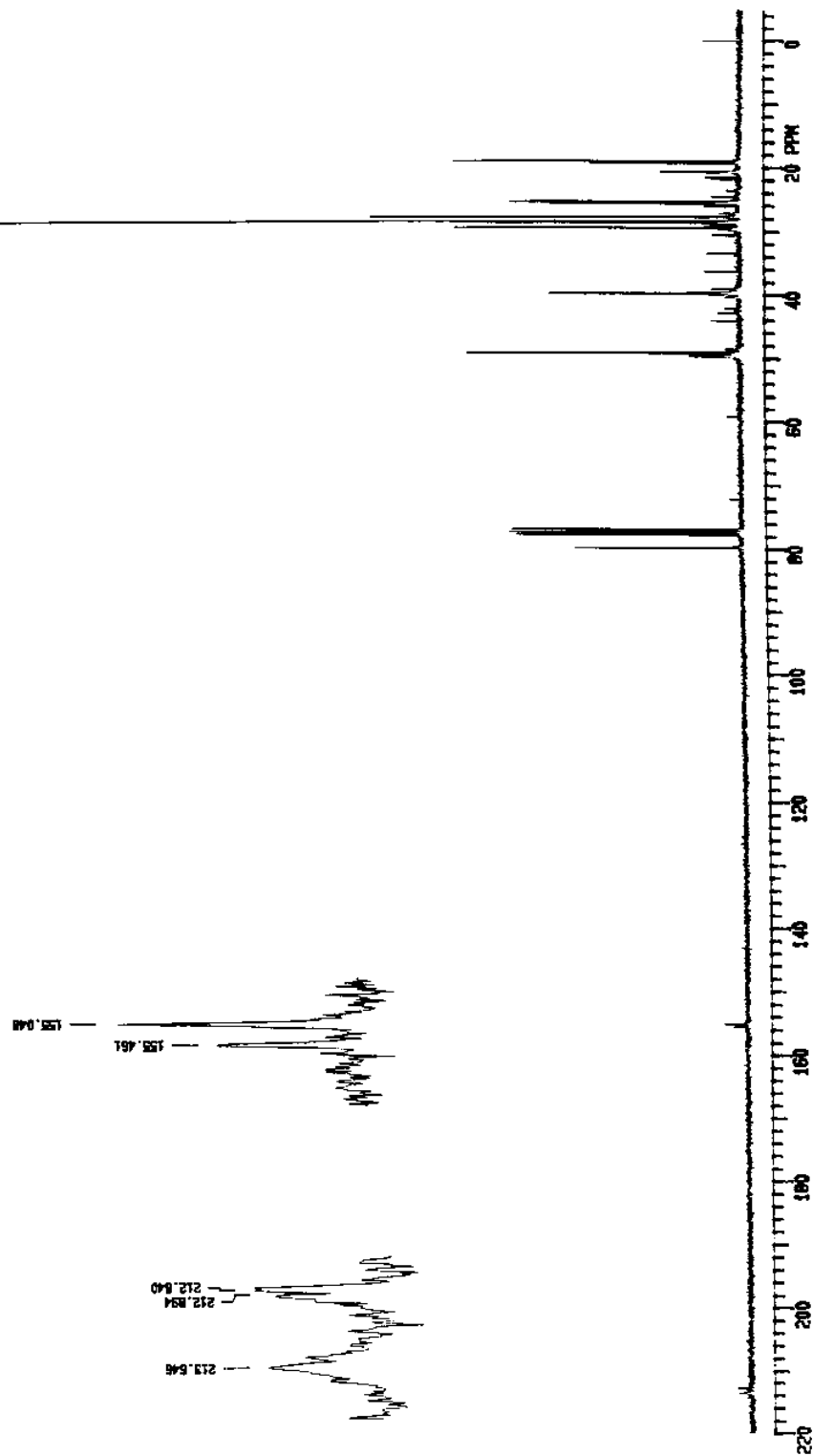
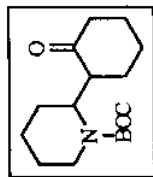
RMN¹³C do composto 106a (CDCl₃, 75.5 MHz)



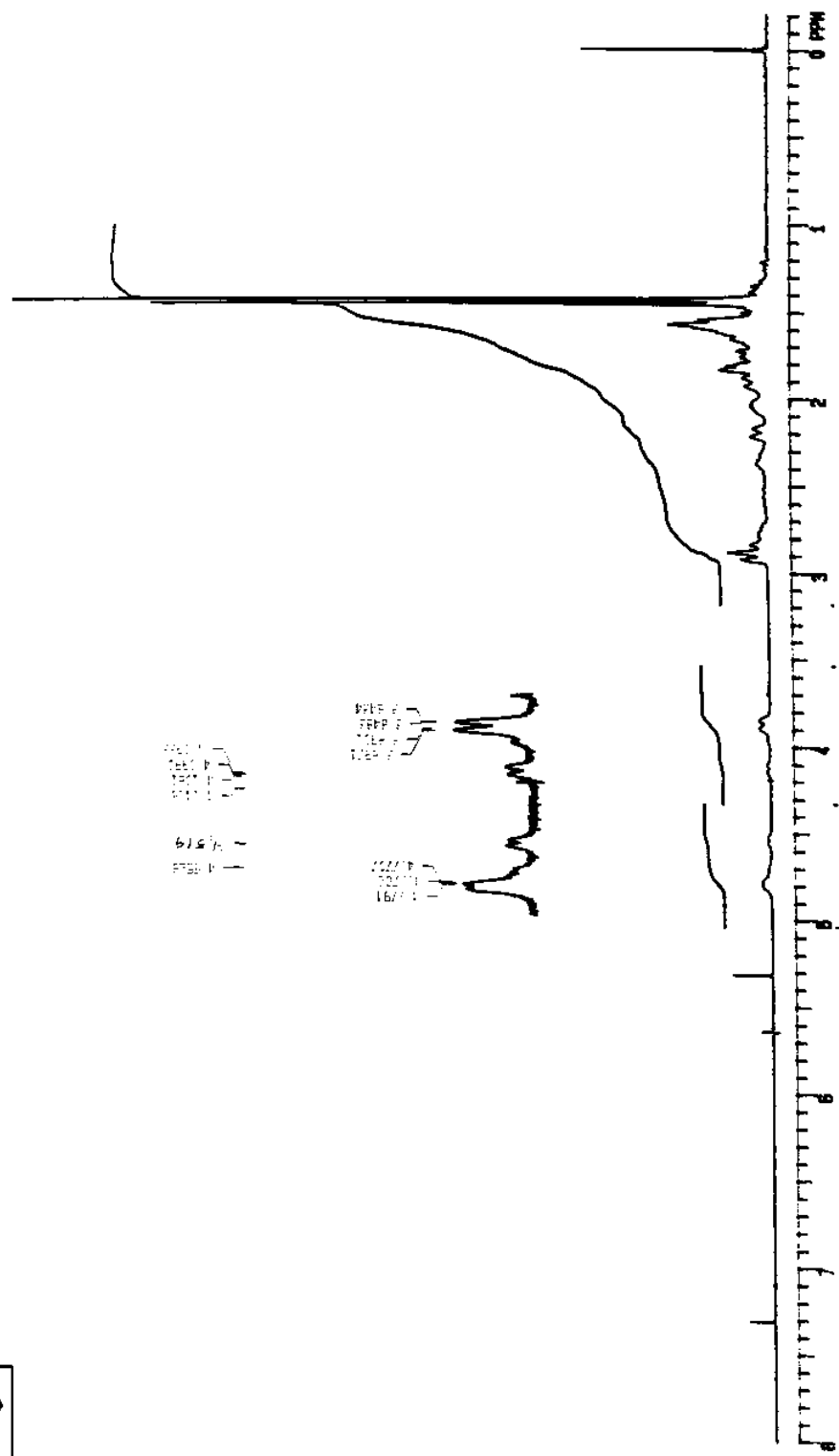
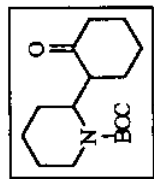
RMN¹H do composto 106a (CDCl₃, 300 MHz)



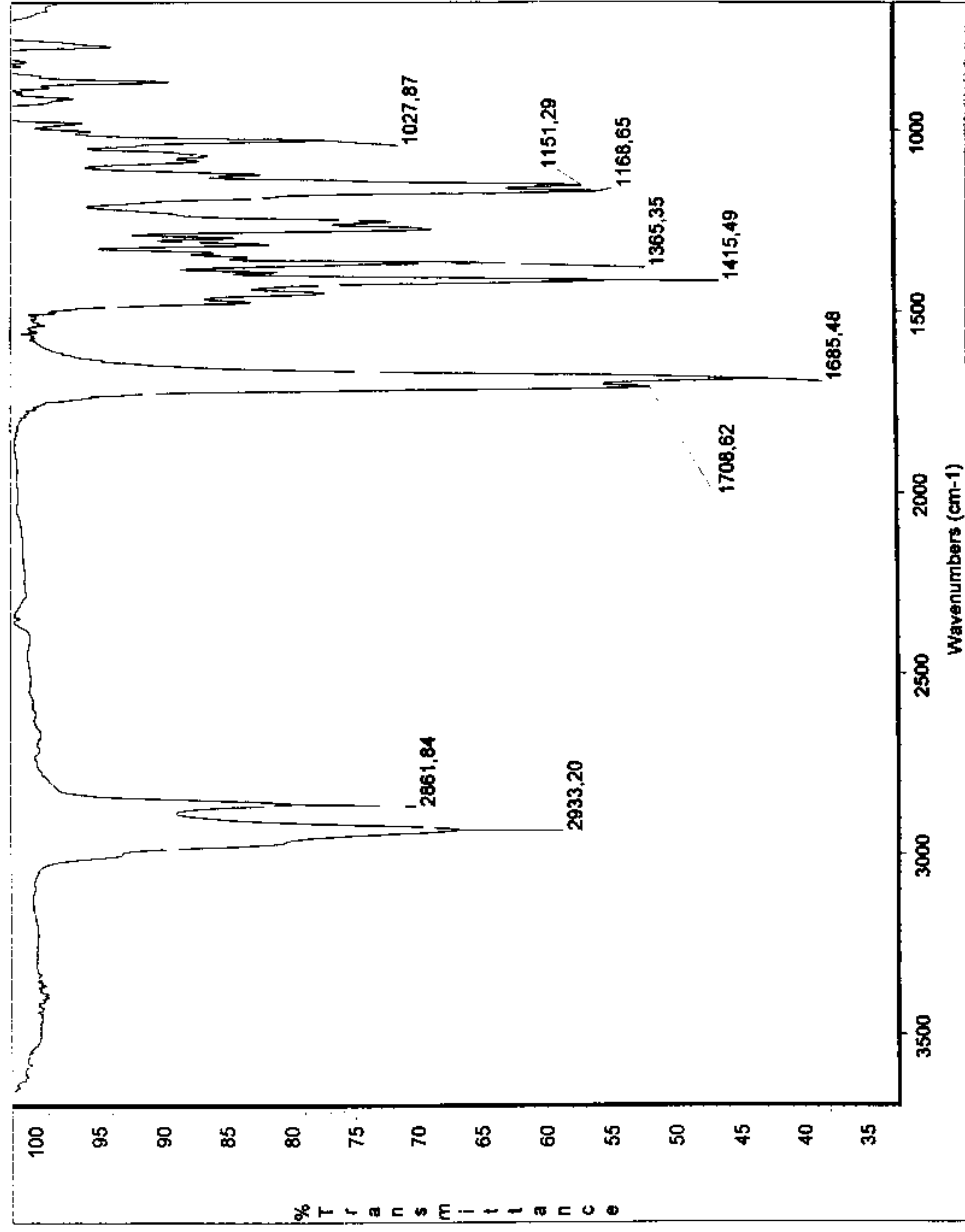
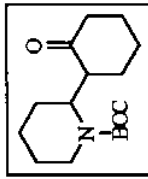
I.V. (filme) do composto 106a



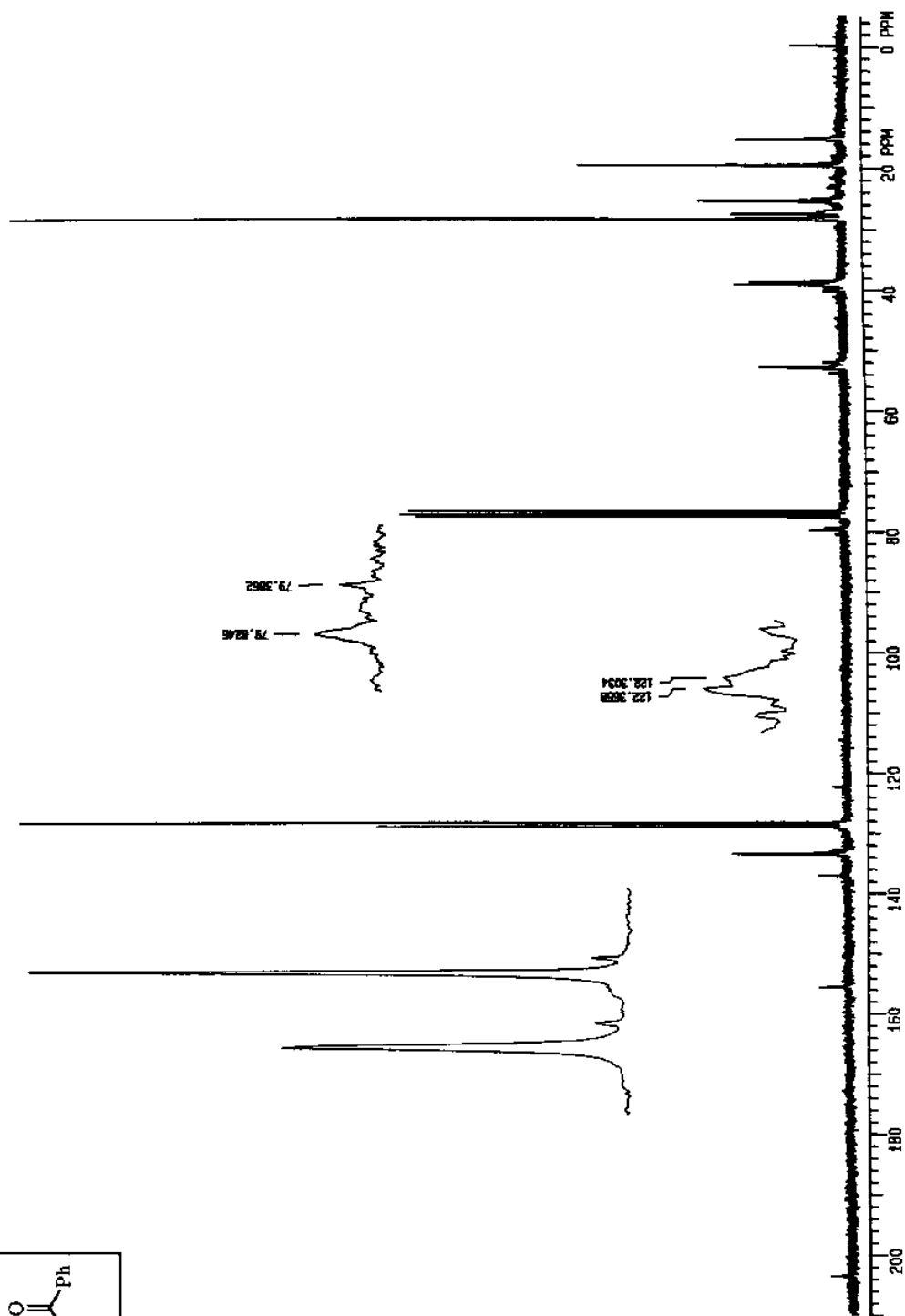
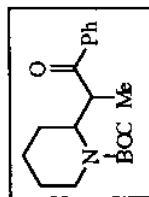
RMN¹³C do composto 106b (CDCl₃, 75.5 MHz)



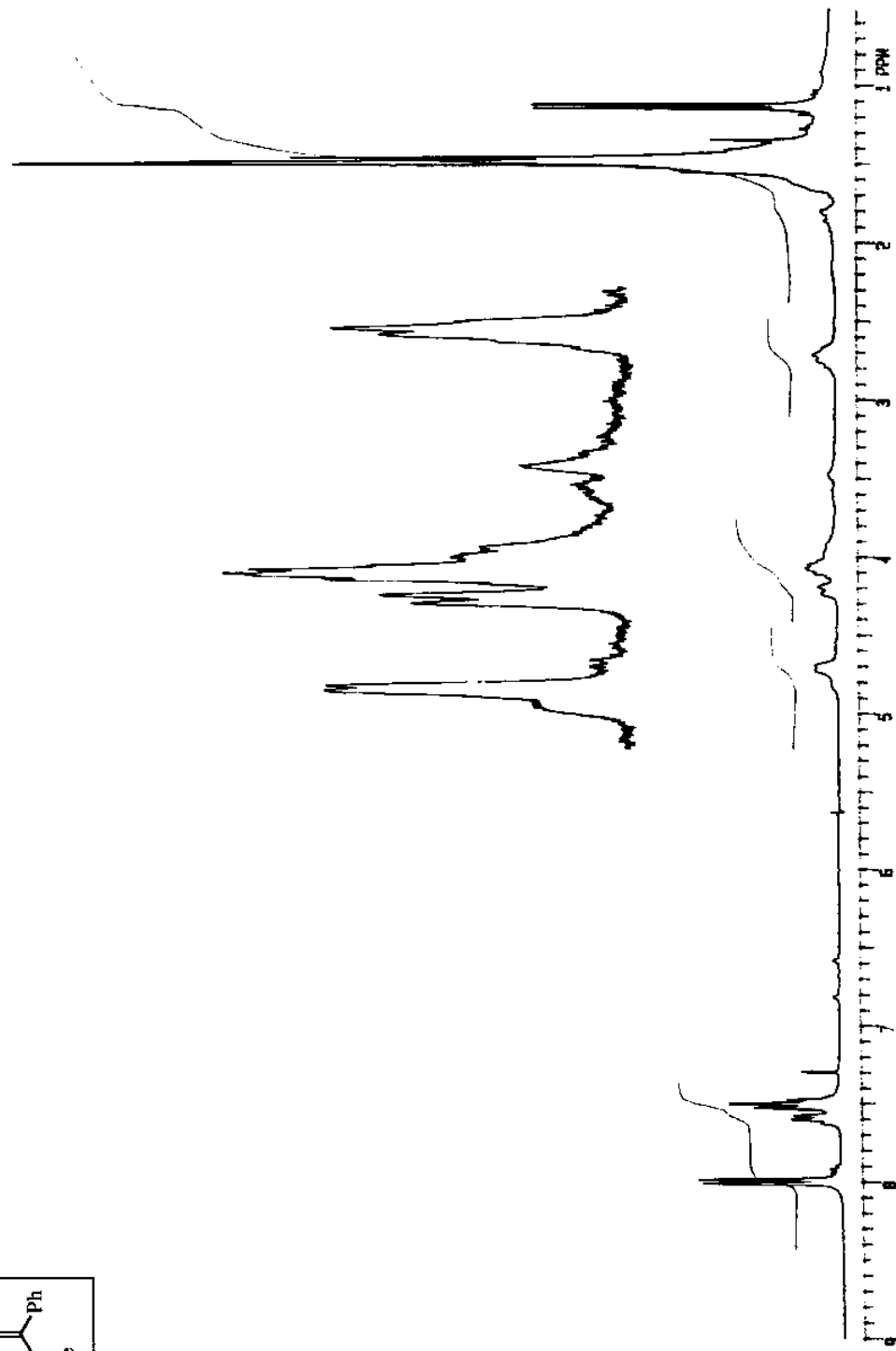
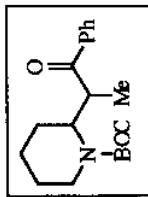
RMN¹H do composto 106b (CDCl₃, 300 MHz)



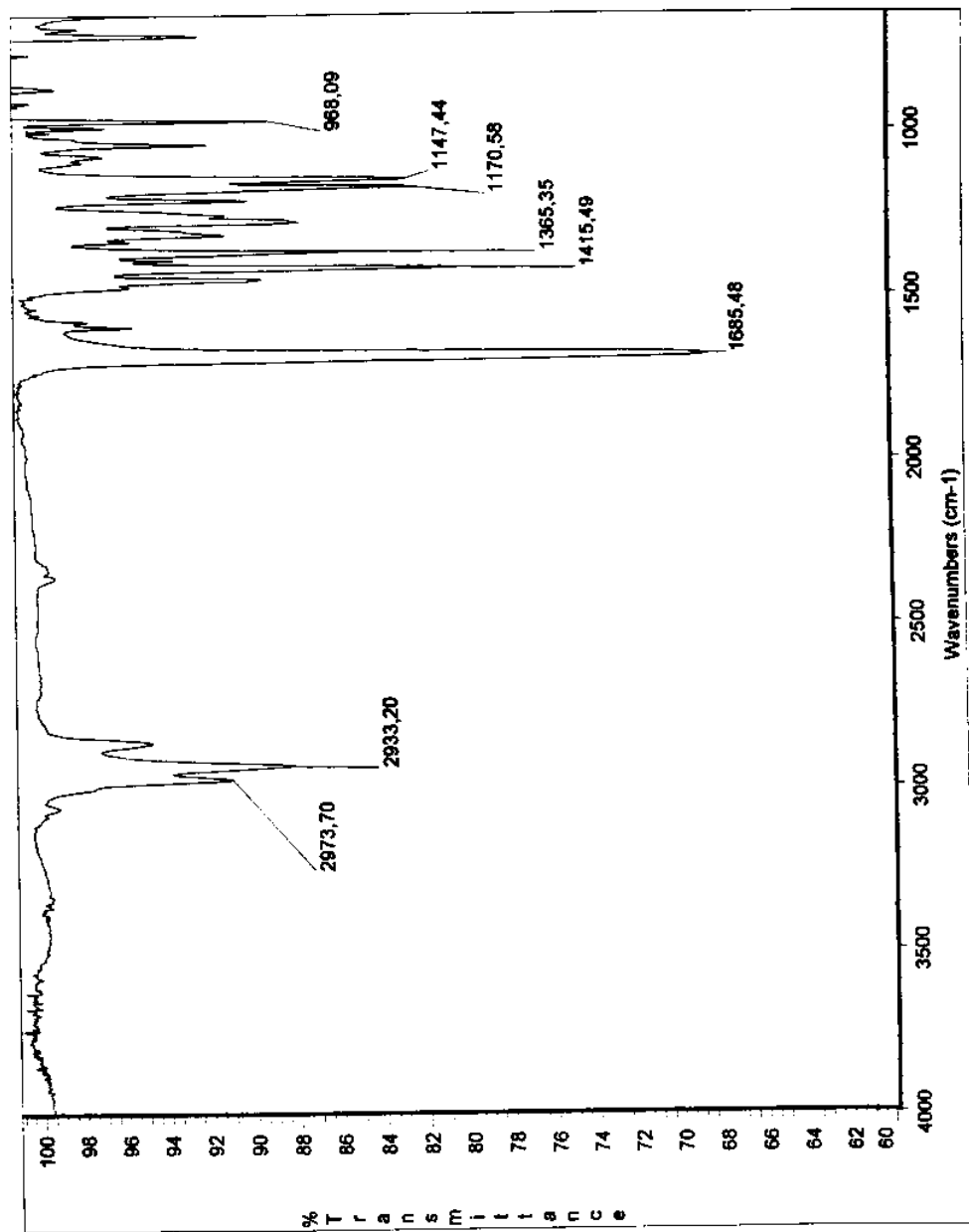
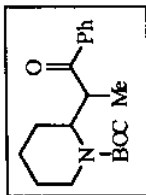
I.V. (filme) do composto 106b



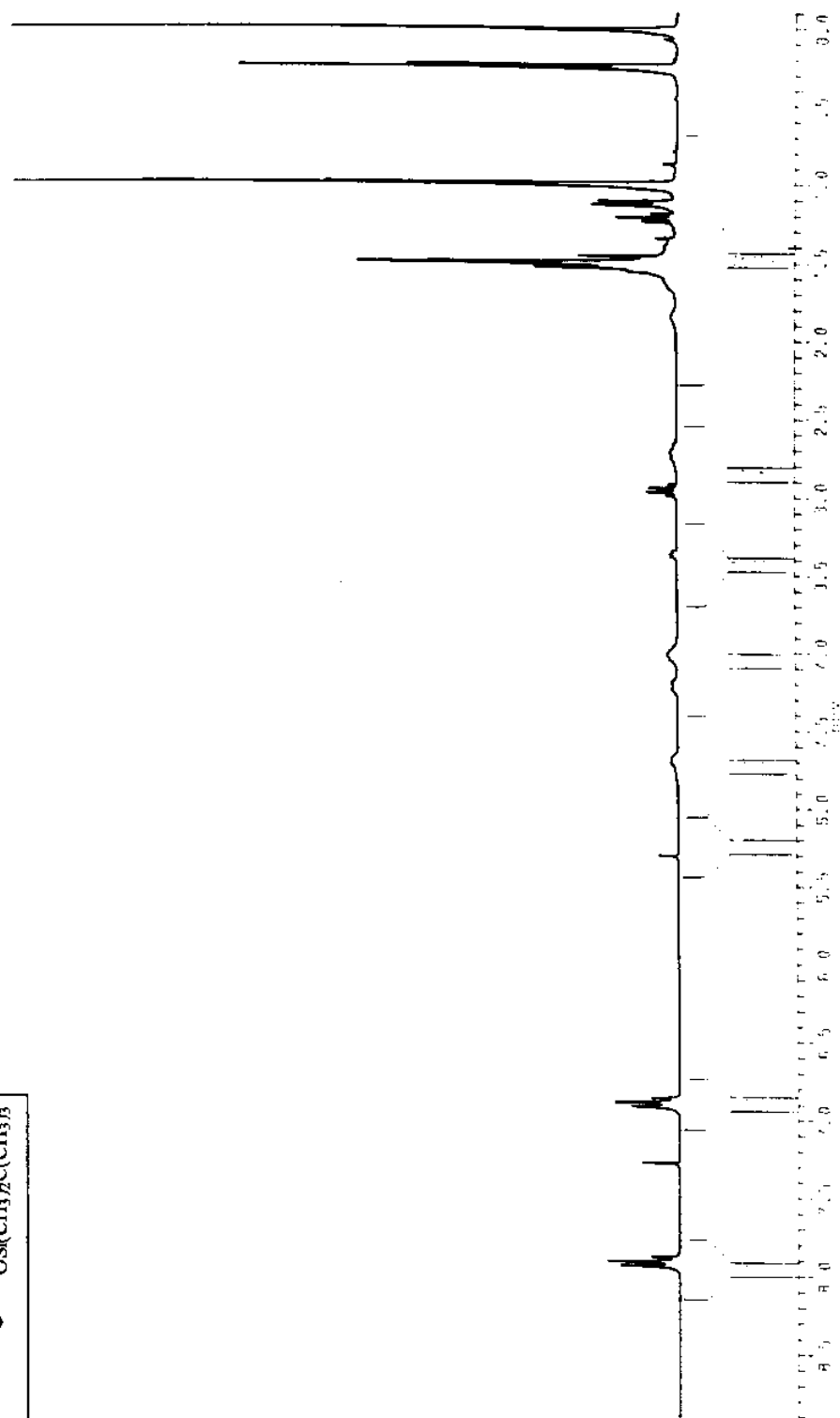
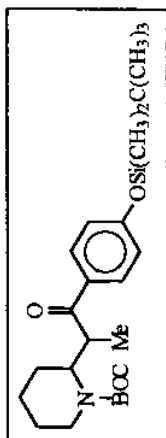
RMN¹³C do composto 106c (CDCl₃, 75.5 MHz)



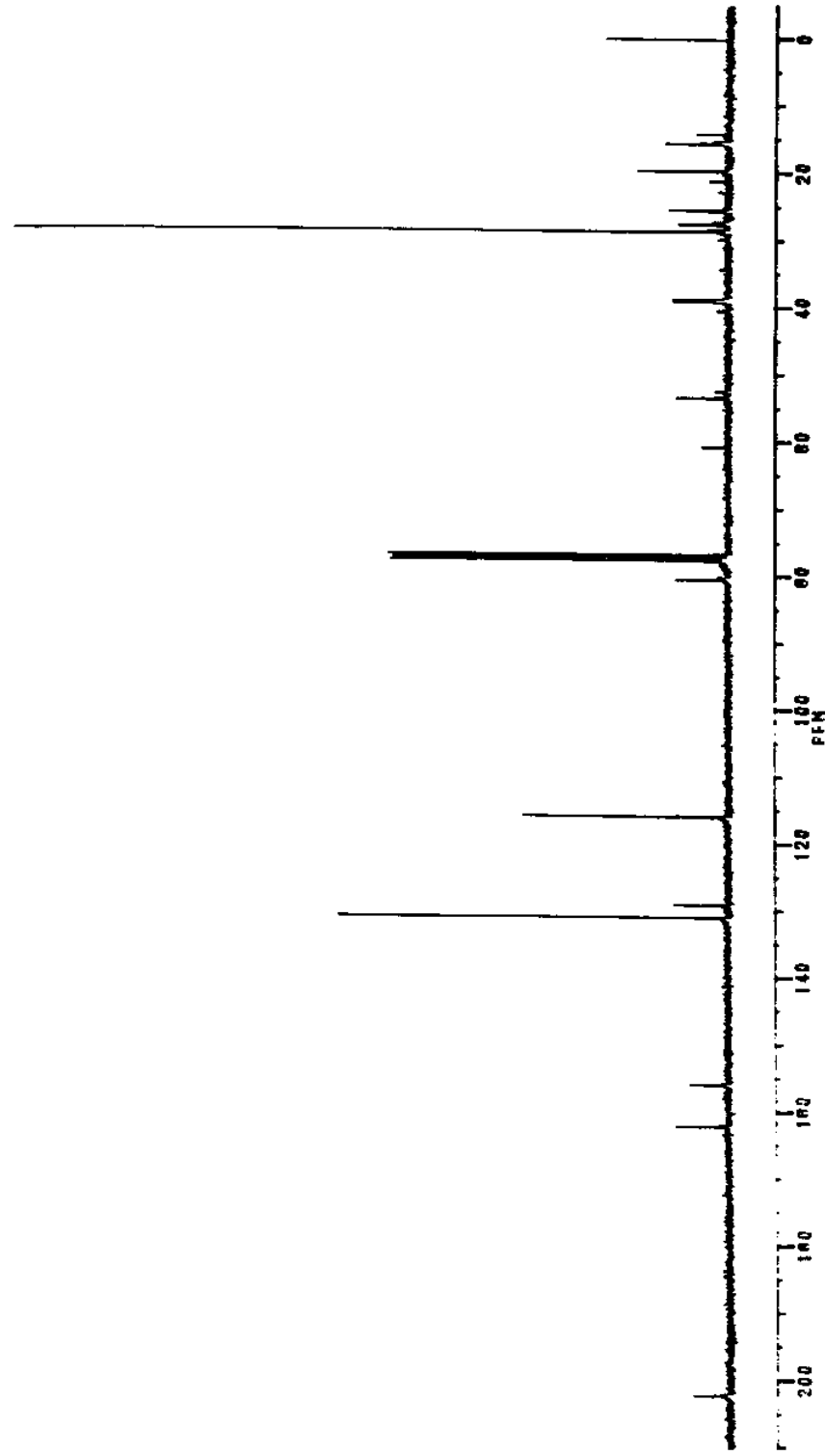
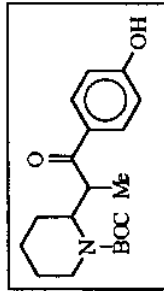
RMN¹H do composto 106c (CDCl₃, 300 MHz)



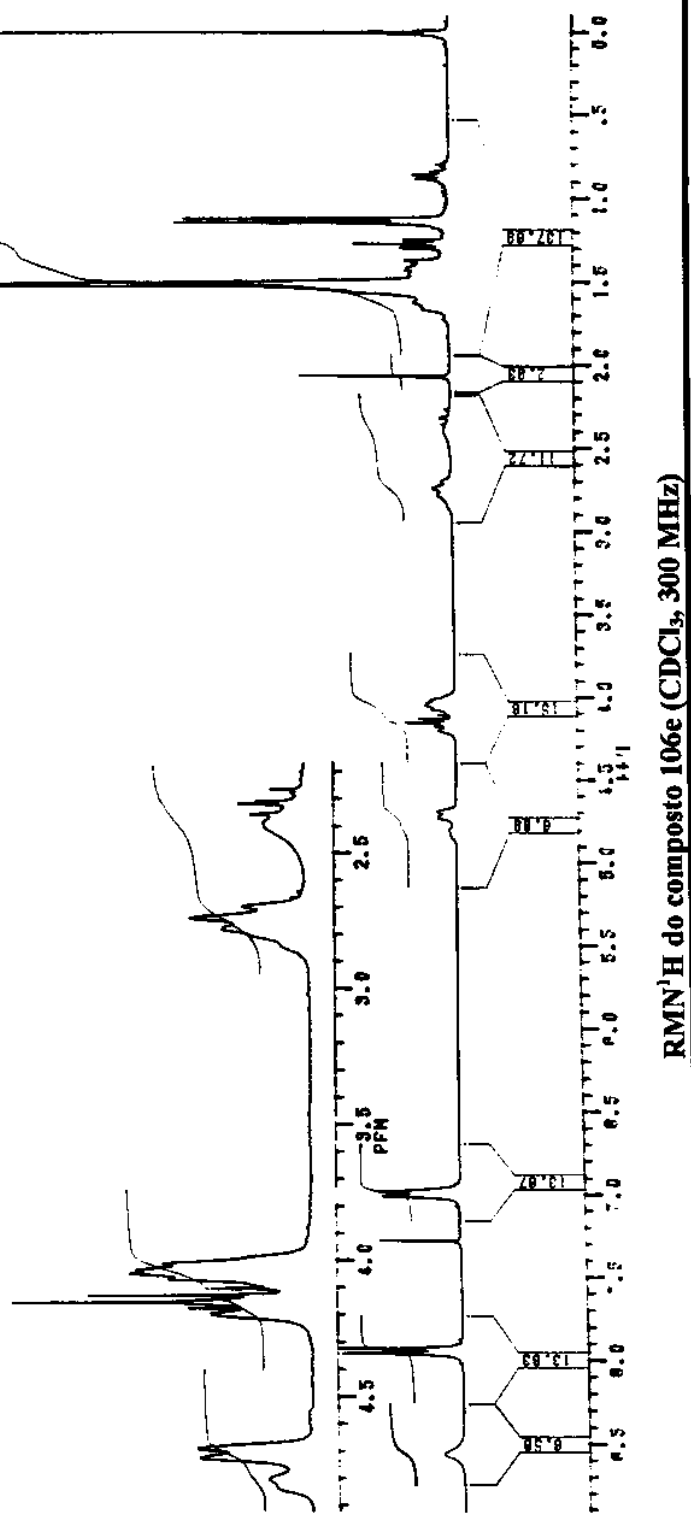
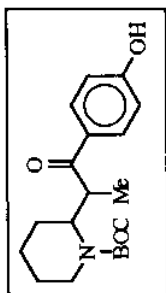
I.V. (filme) do composto 106c

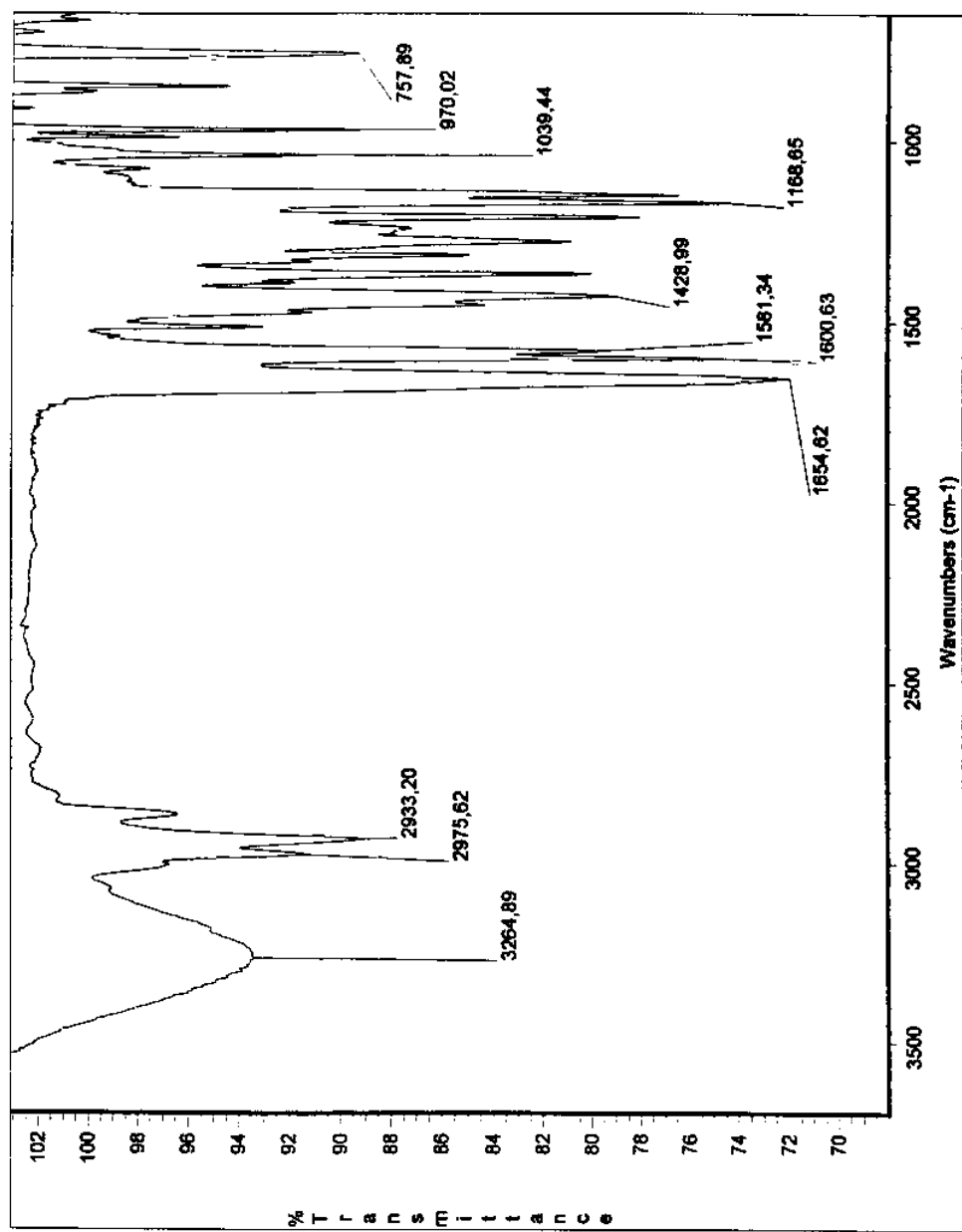


RMN¹H do composto 106d (CDCl₃, 300 MHz)

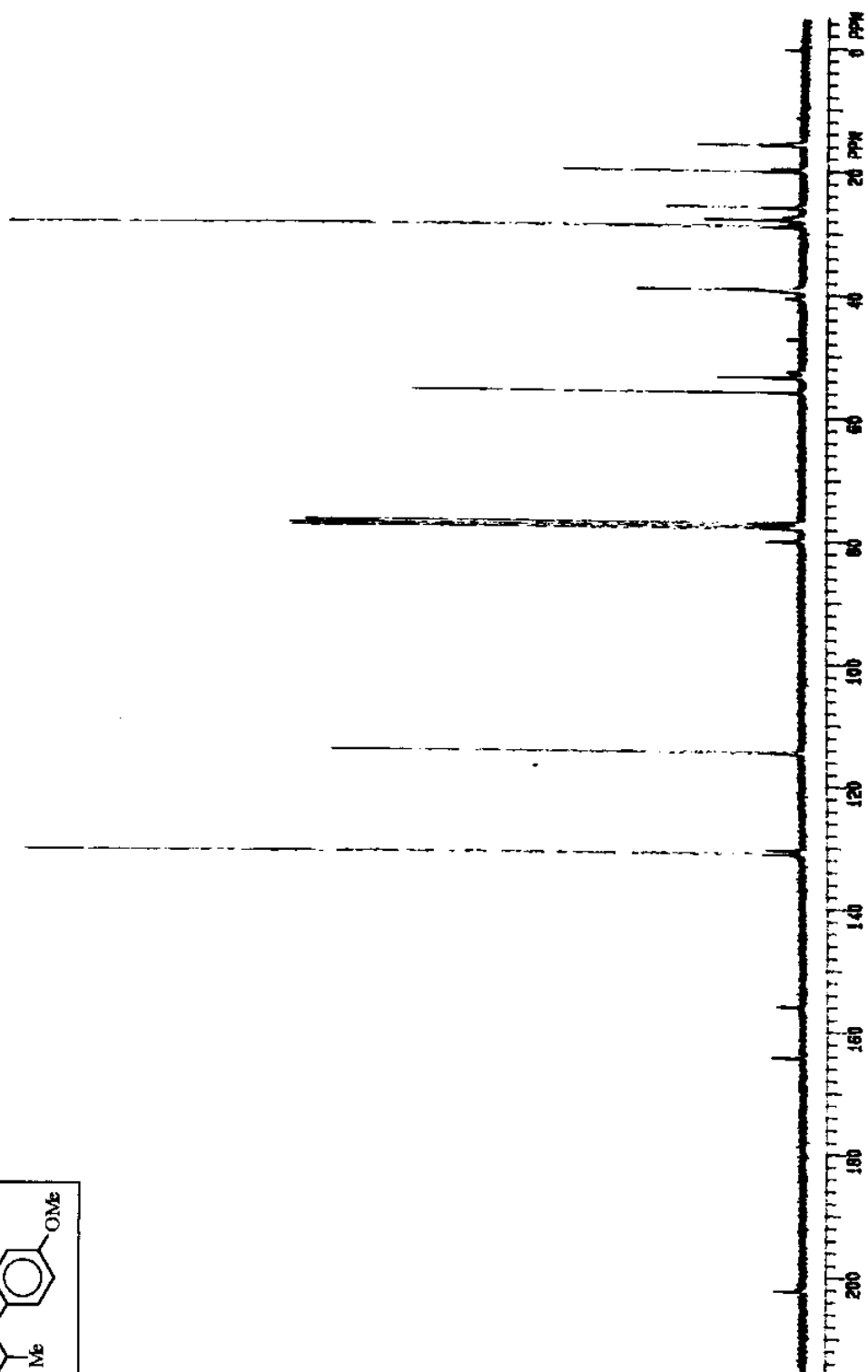
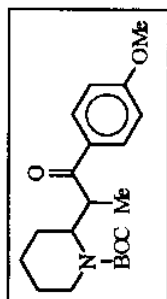


RMN ^{13}C do composto 106e (CDCl_3 , 75.5 MHz)

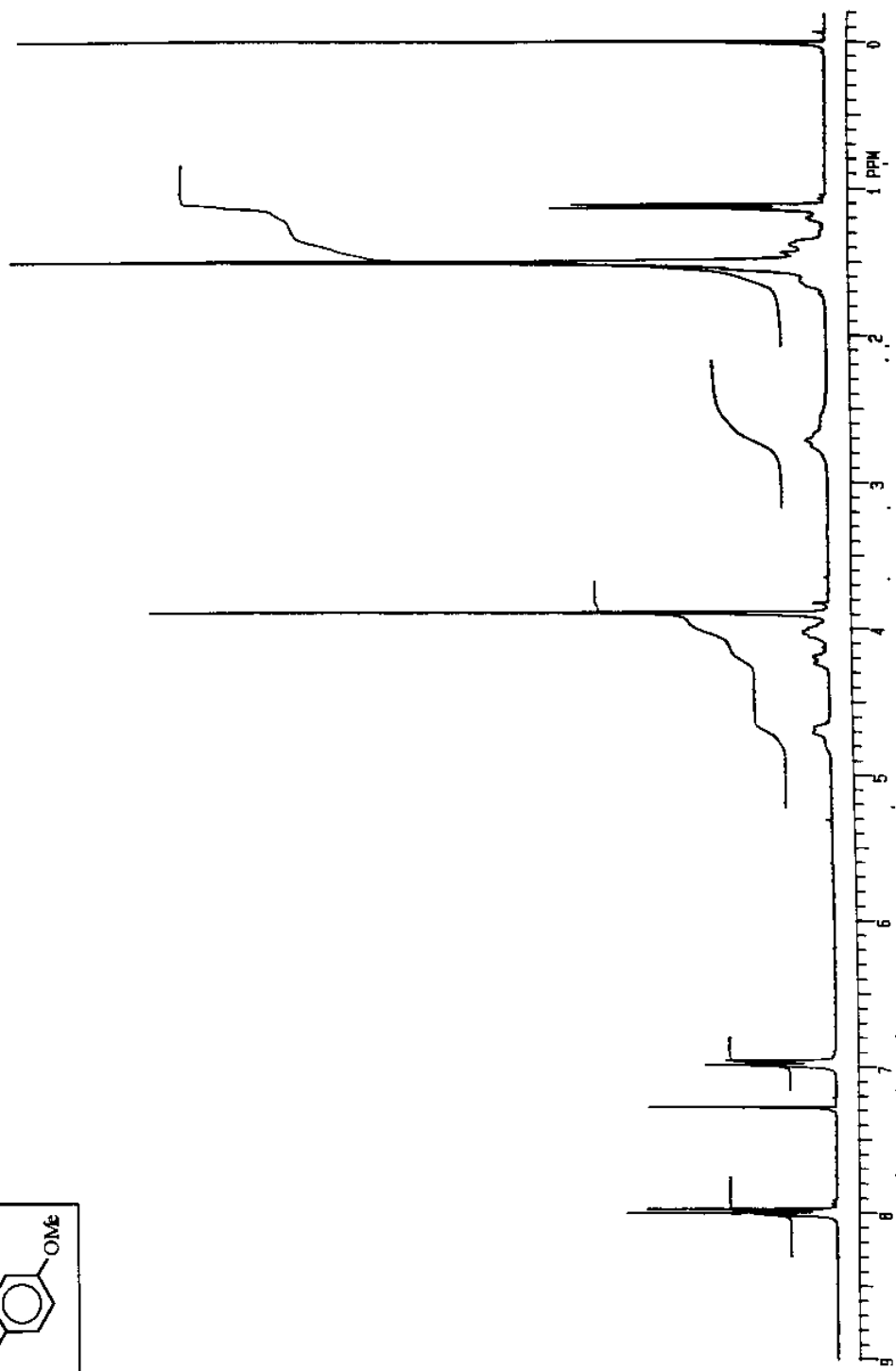
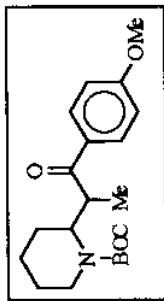




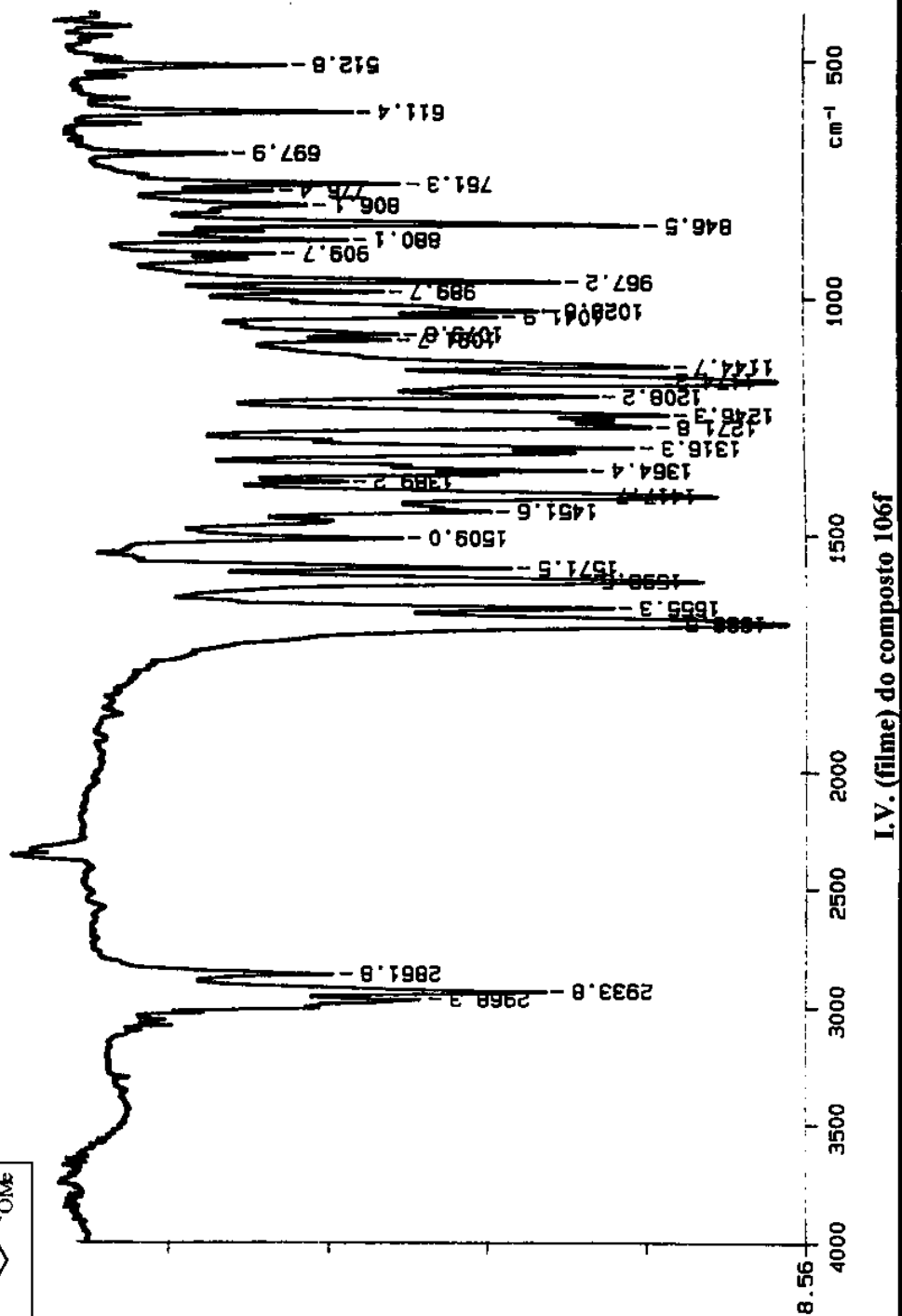
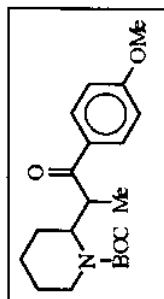
210

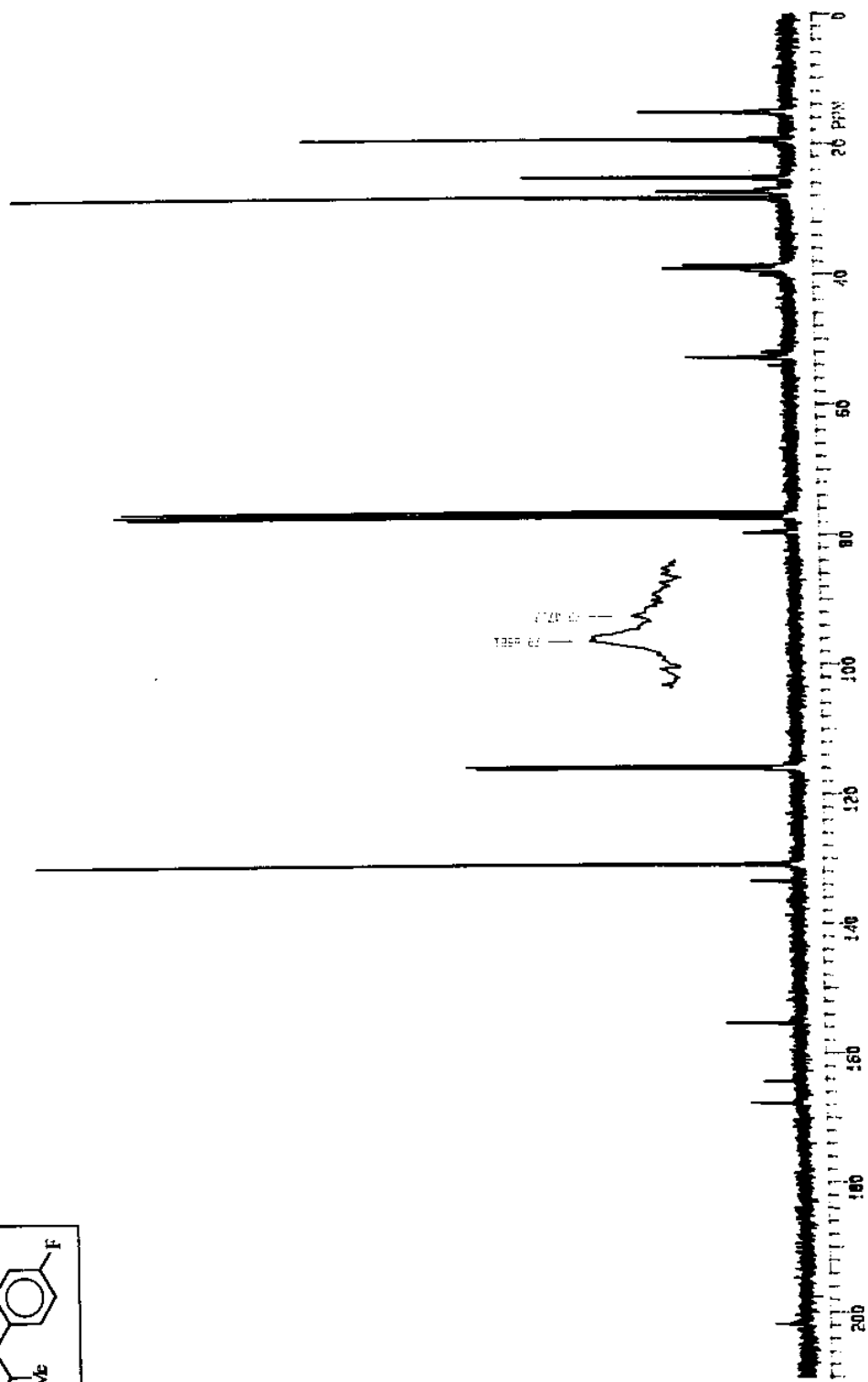
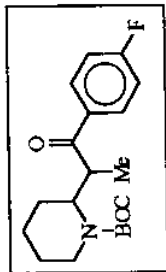


RMN¹³C do composto 106f (CDCl₃, 75.5 MHz)

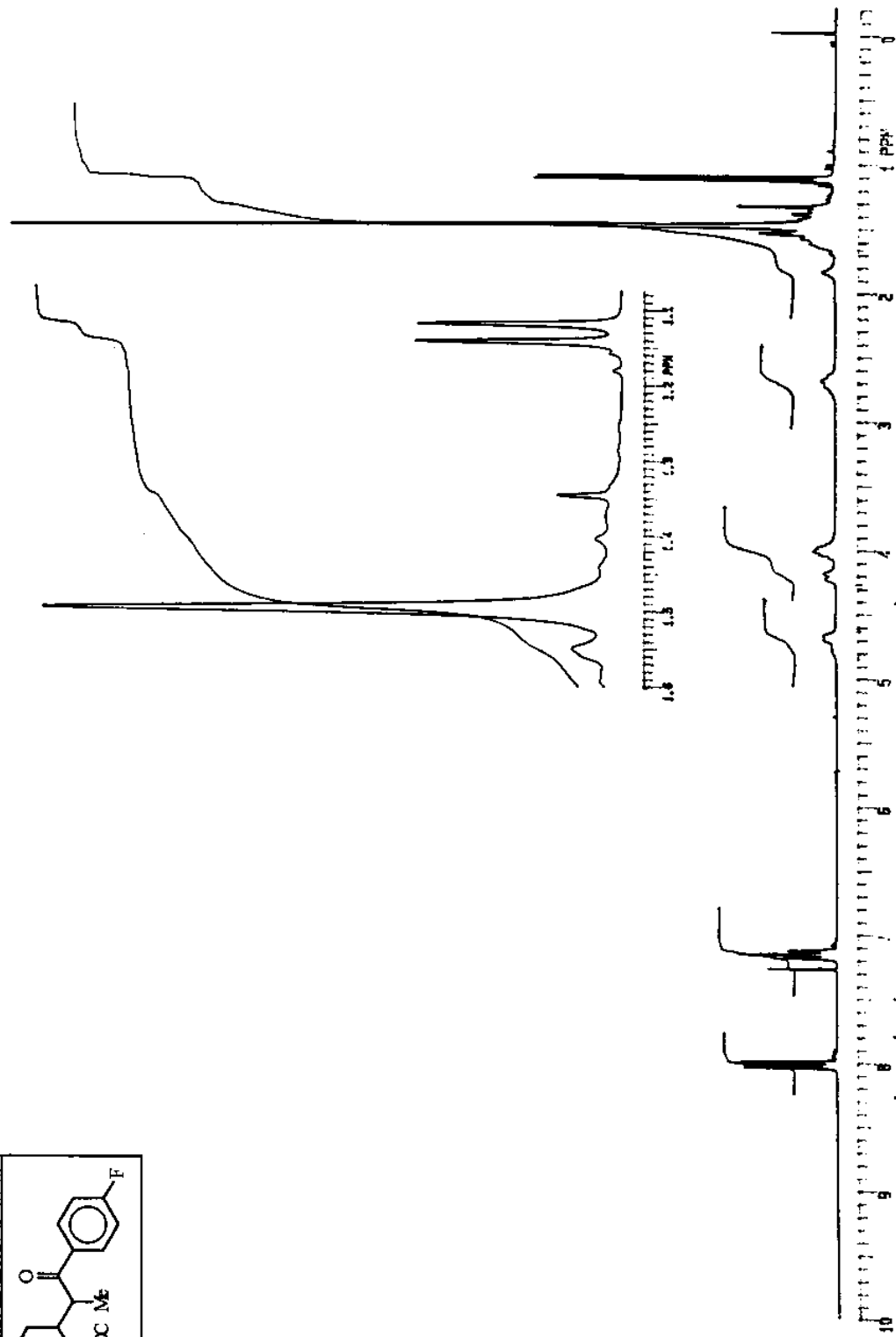
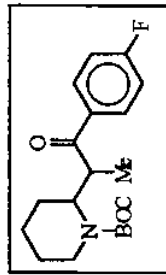


RMN¹H do composto 106f (CDCl₃, 300 MHz)

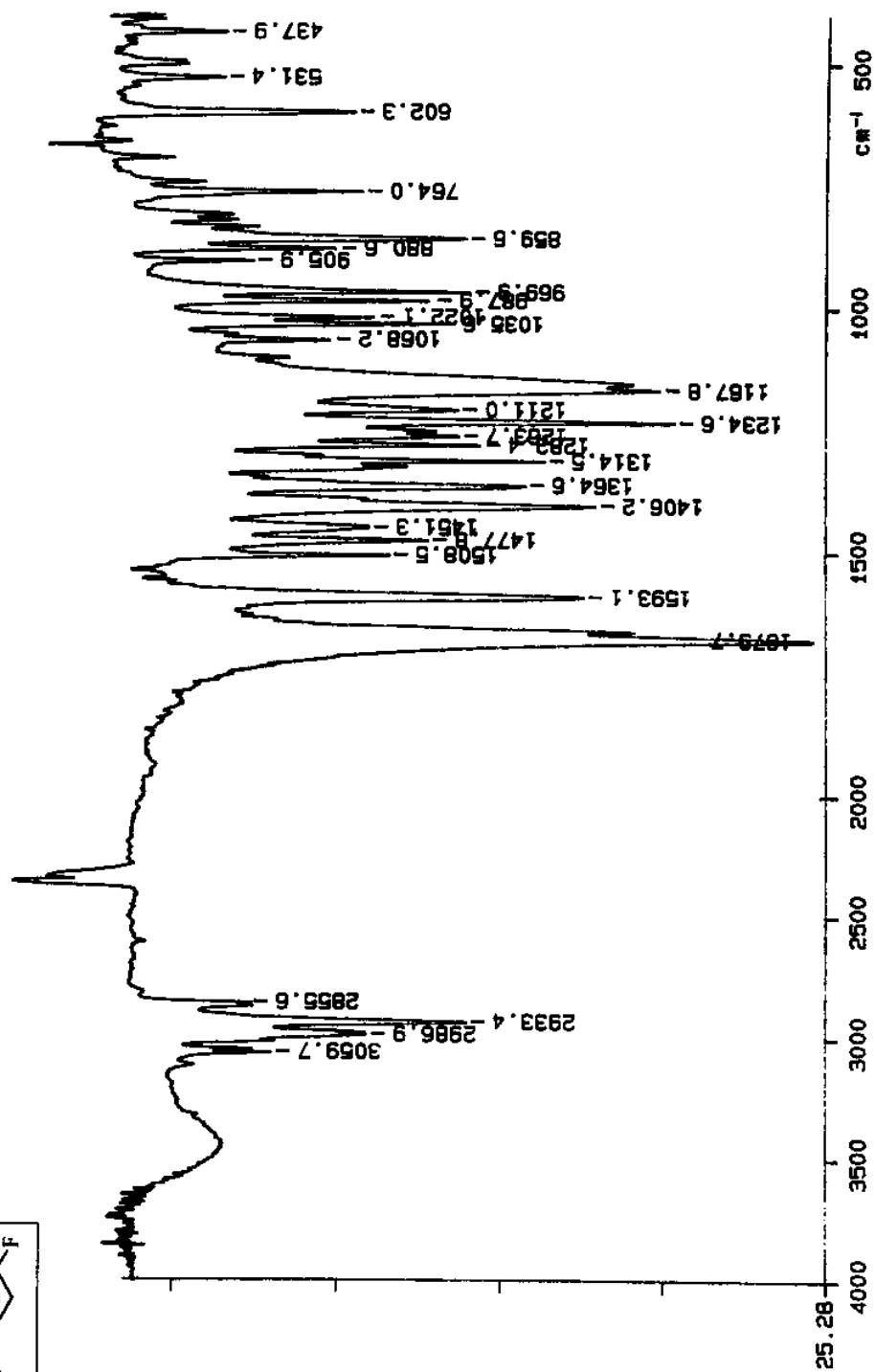
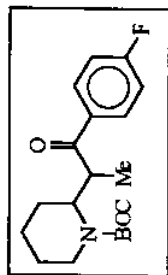




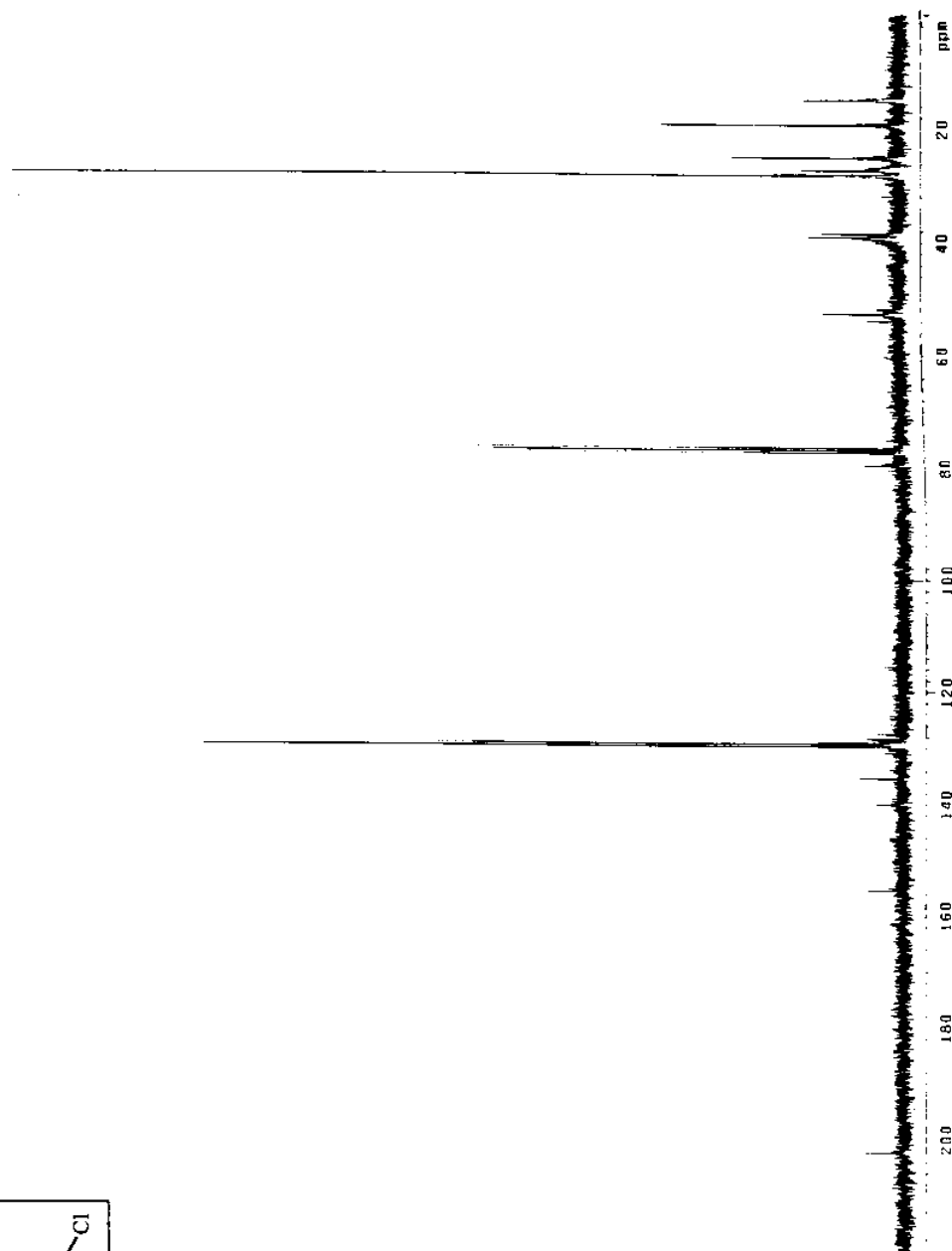
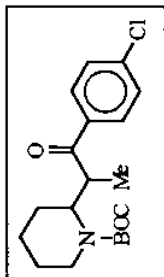
RMN¹³C do composto 106g (CDCl₃, 75.5 MHz)



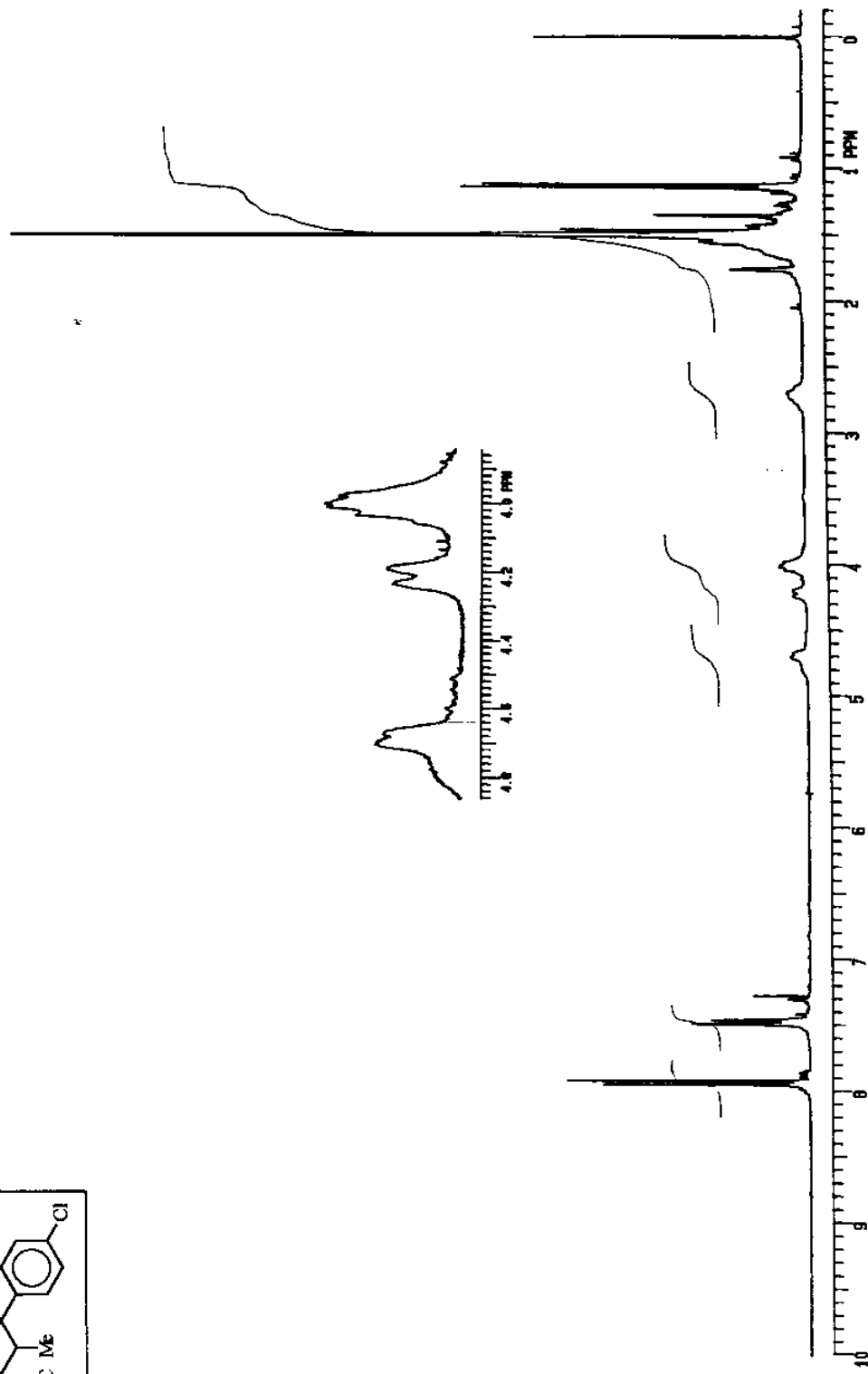
RMN¹H do composto 106g (CDCl₃, 300 MHz)



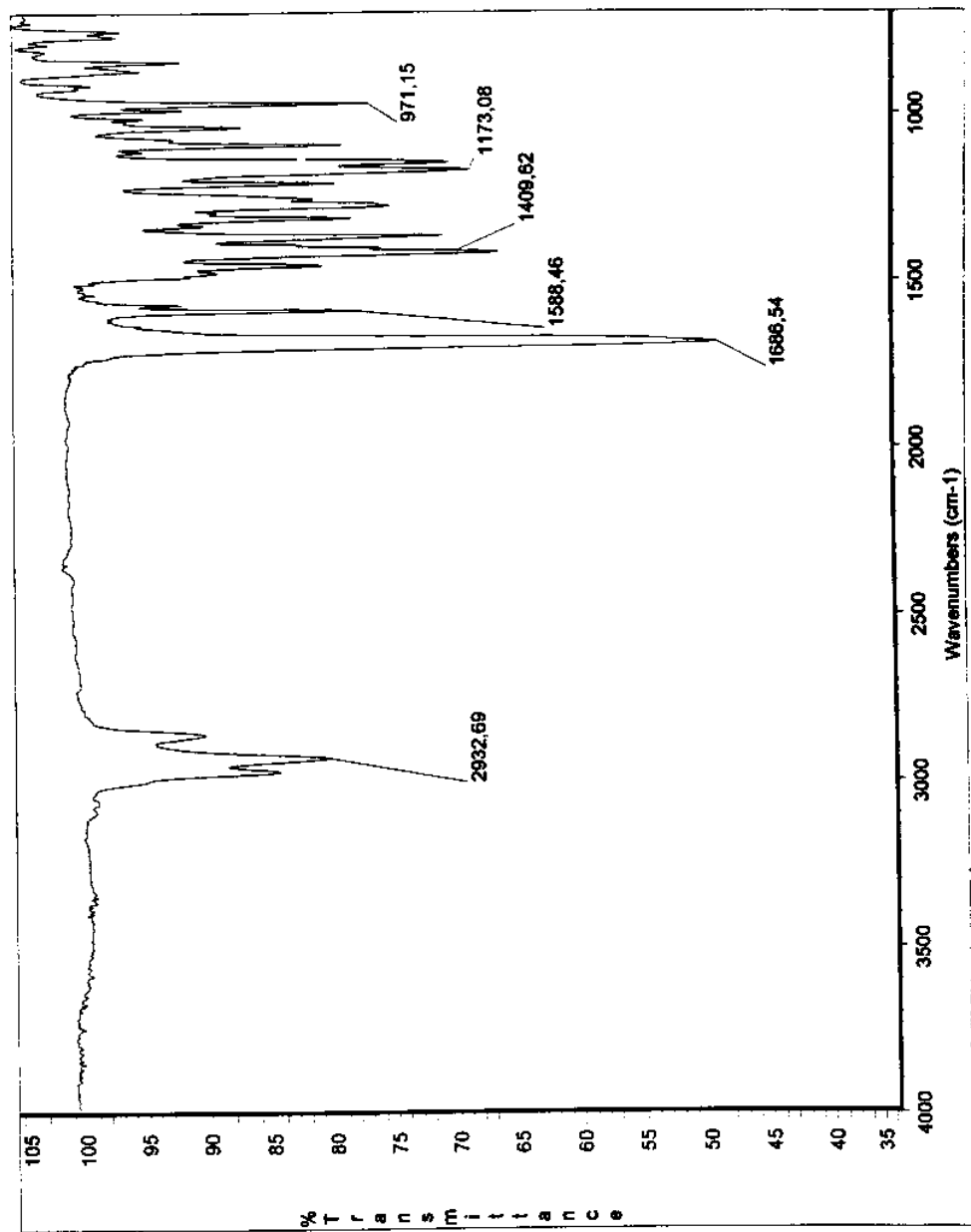
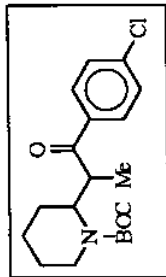
I.V. (filme) do composto 106g



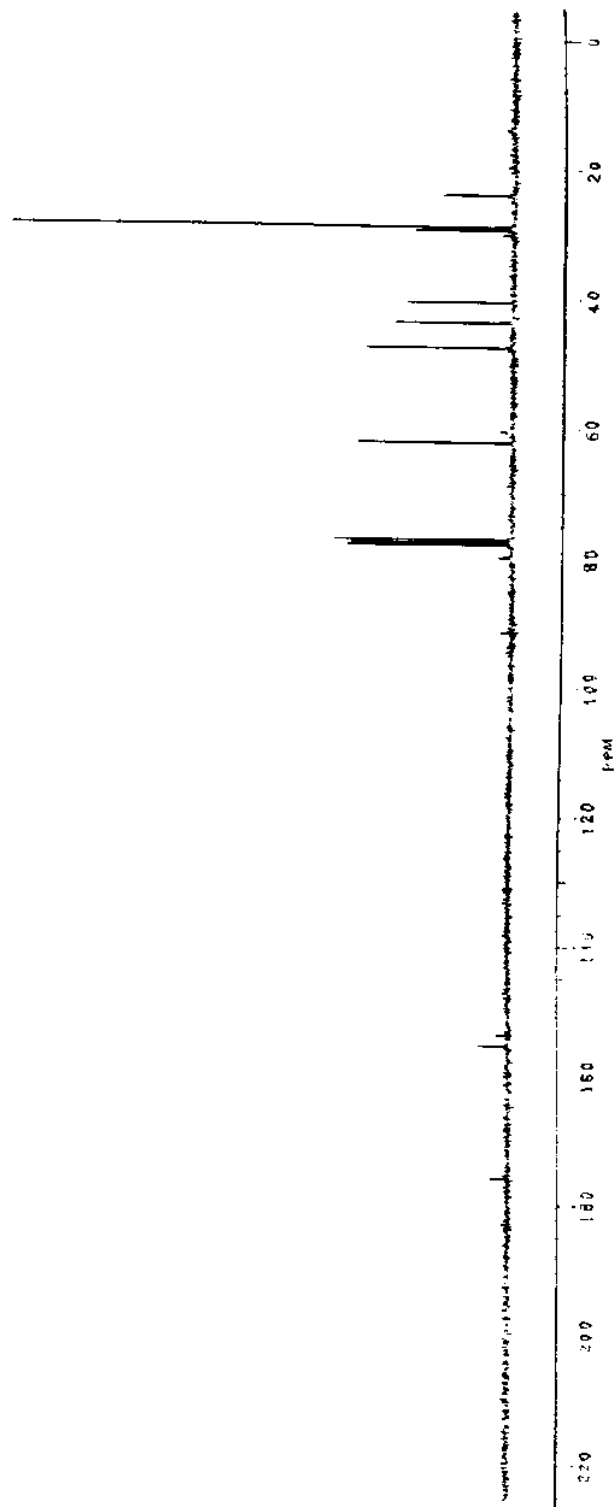
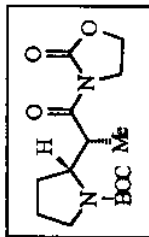
RMN¹³C do composto 106h (CDCl₃, 75.5 MHz)



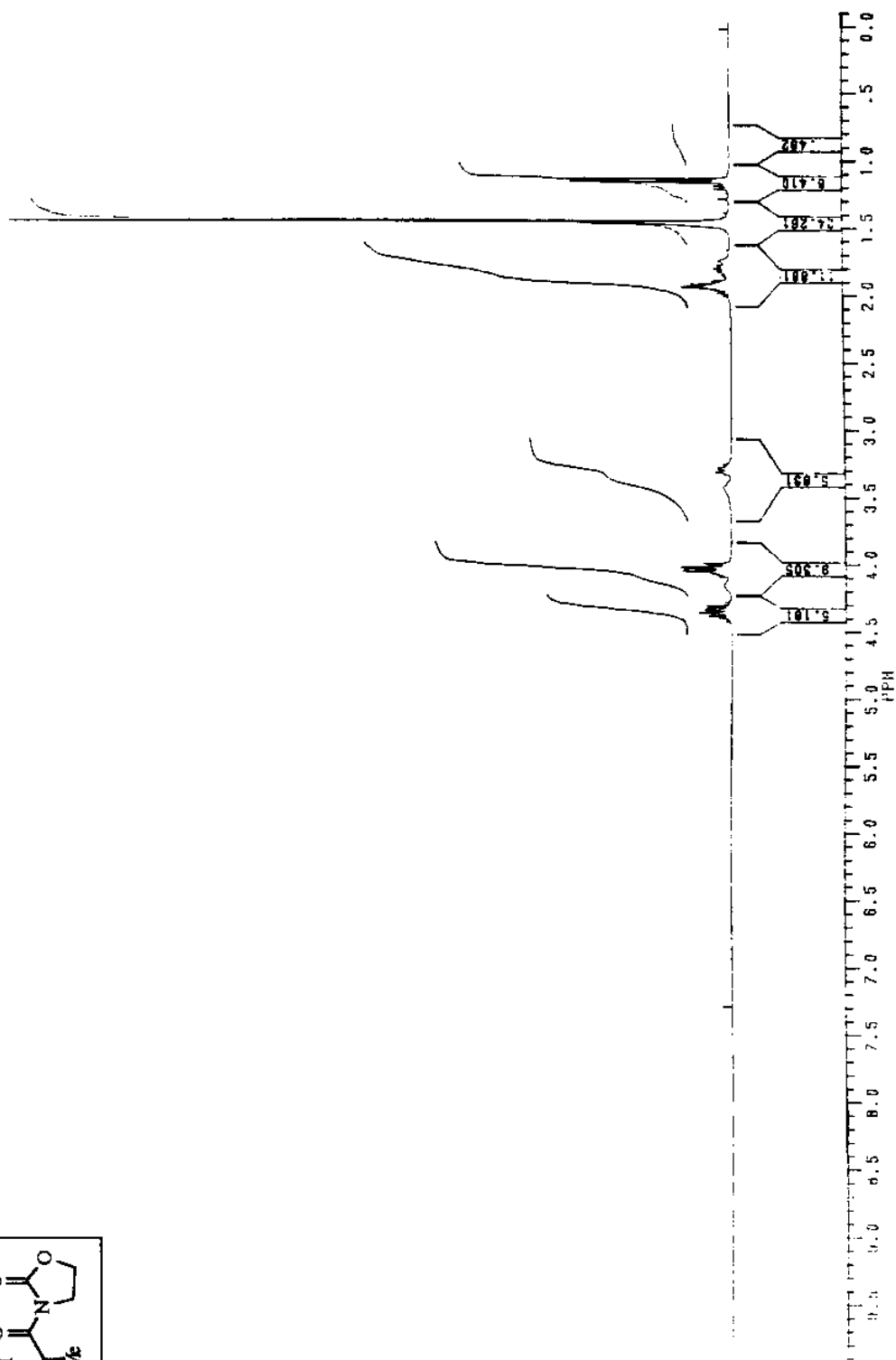
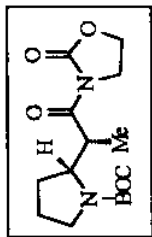
RMN¹H do composto 106h (CDCl₃, 300 MHz)



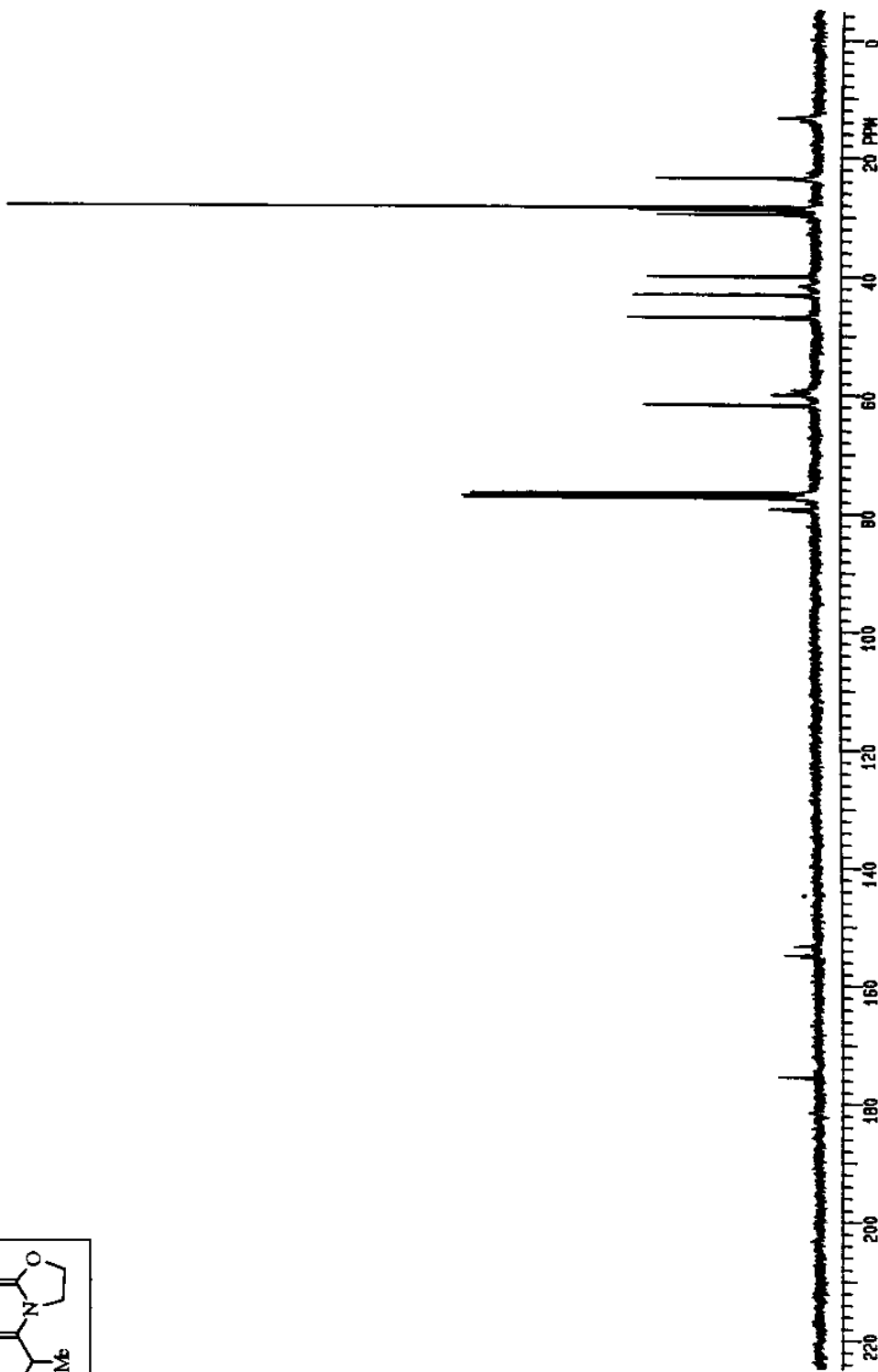
I.V. (filme) do composto 106h



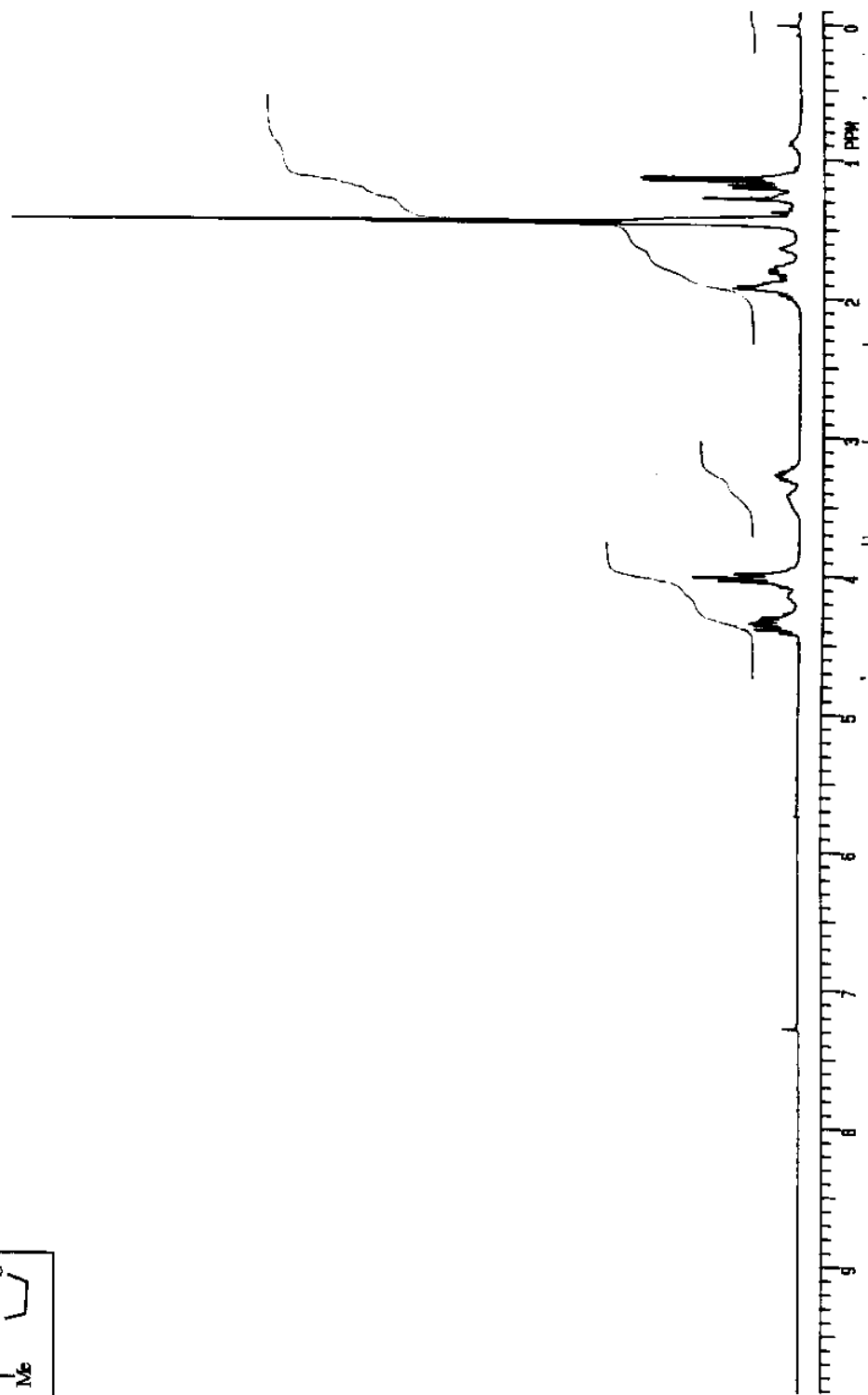
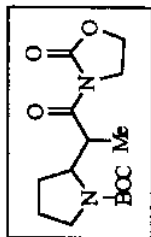
RMN¹³C do composto 111anti (CDCl₃, 75.5 MHz - realizado a 50°C)



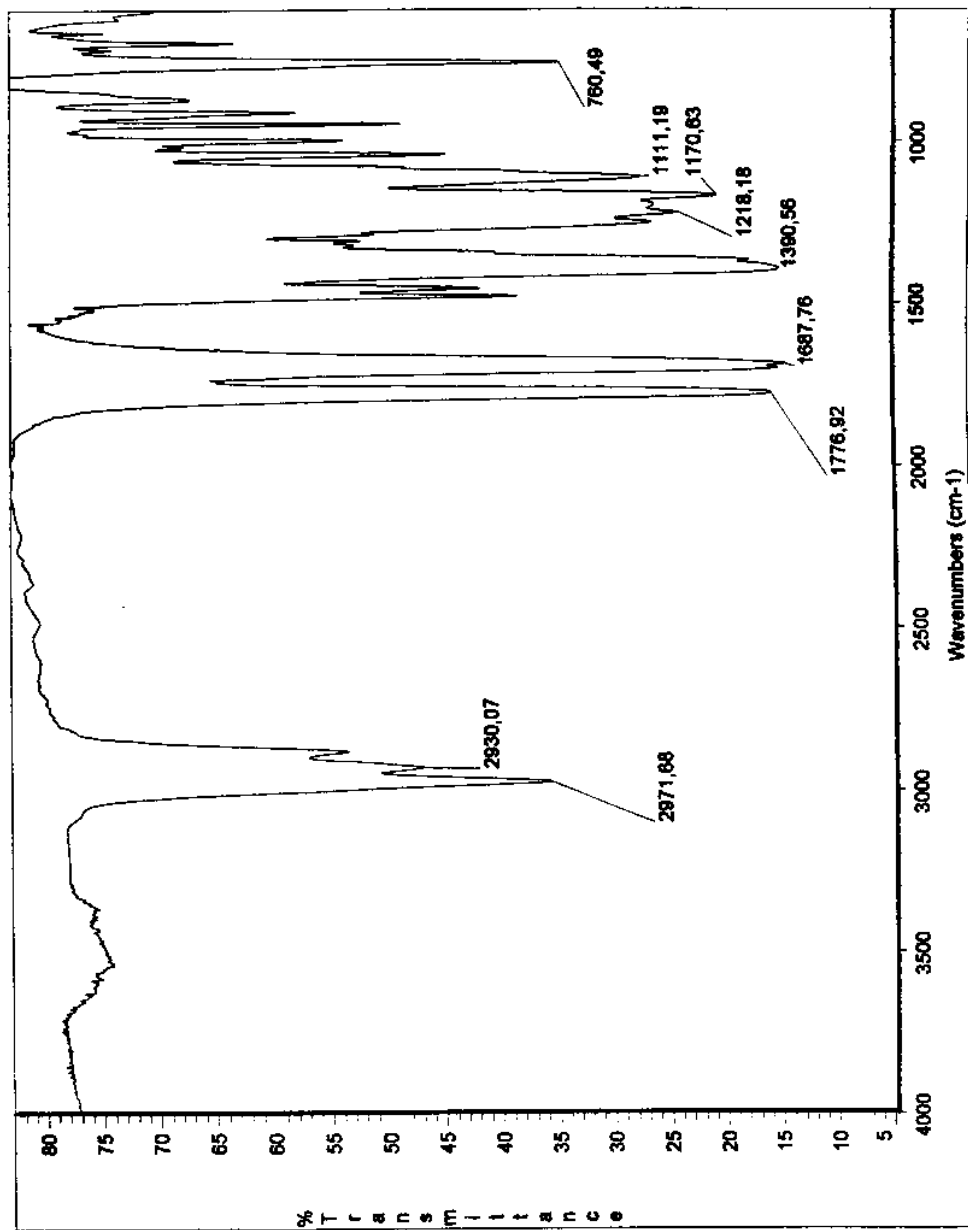
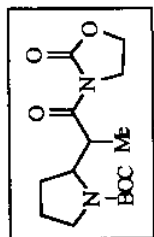
RMN¹H do composto 11anti (CDCl₃, 300 MHz - realizado a 50°C)



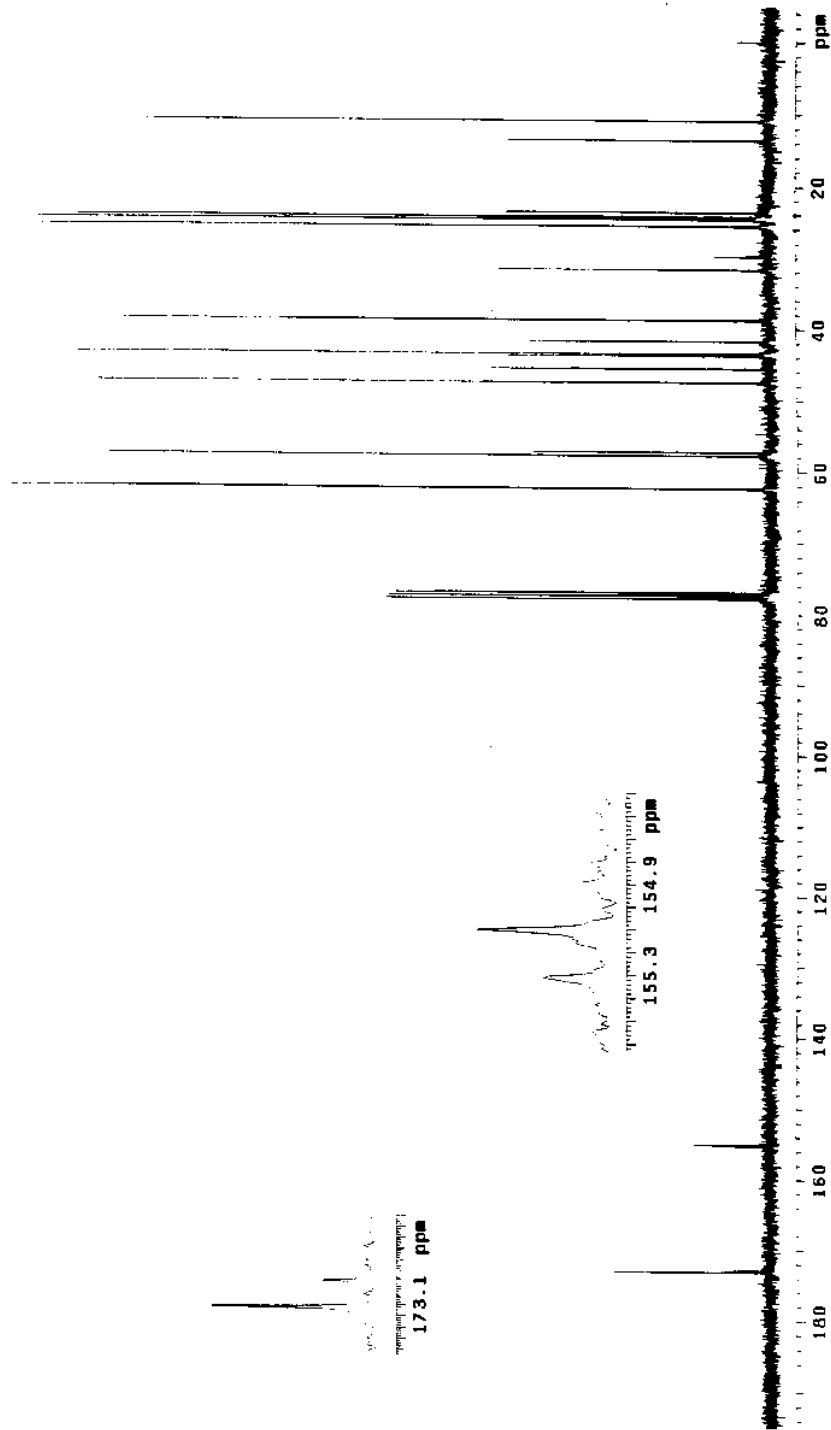
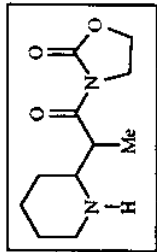
222



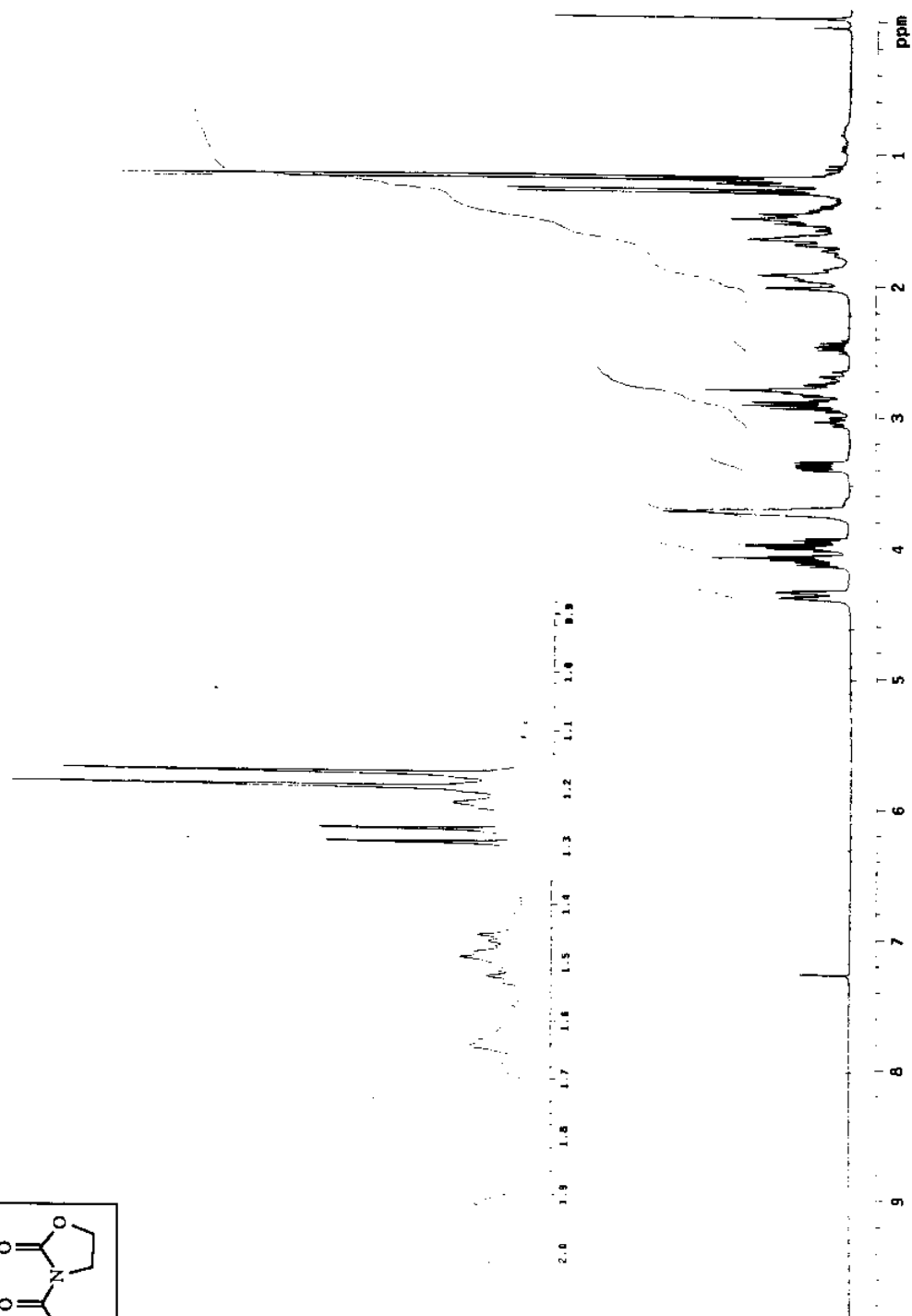
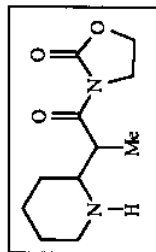
RMN¹H do composto 111syn/anti (CDCl₃, 300 MHz - realizado a 50°C)



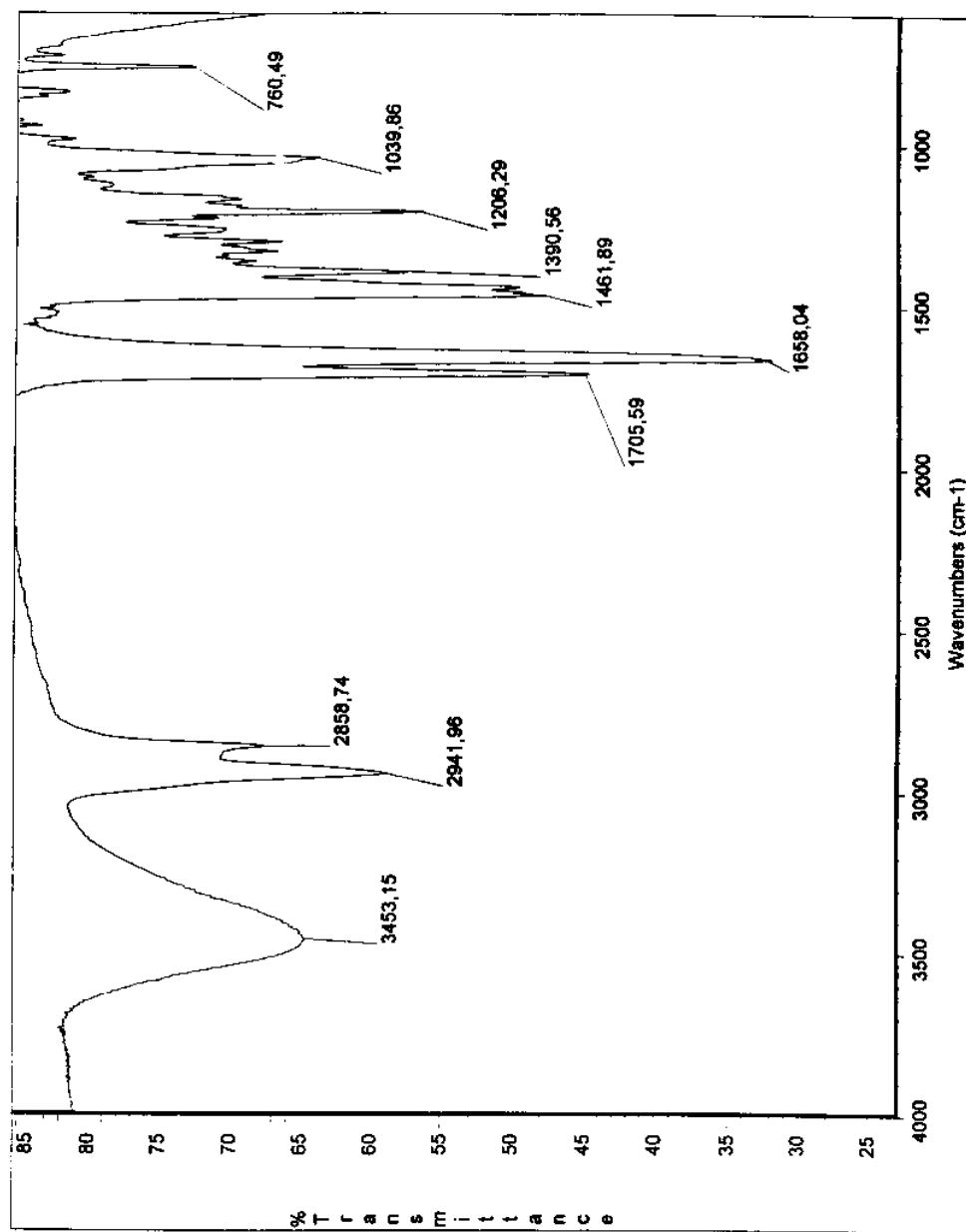
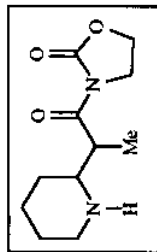
L.V. (filme) do composto 111



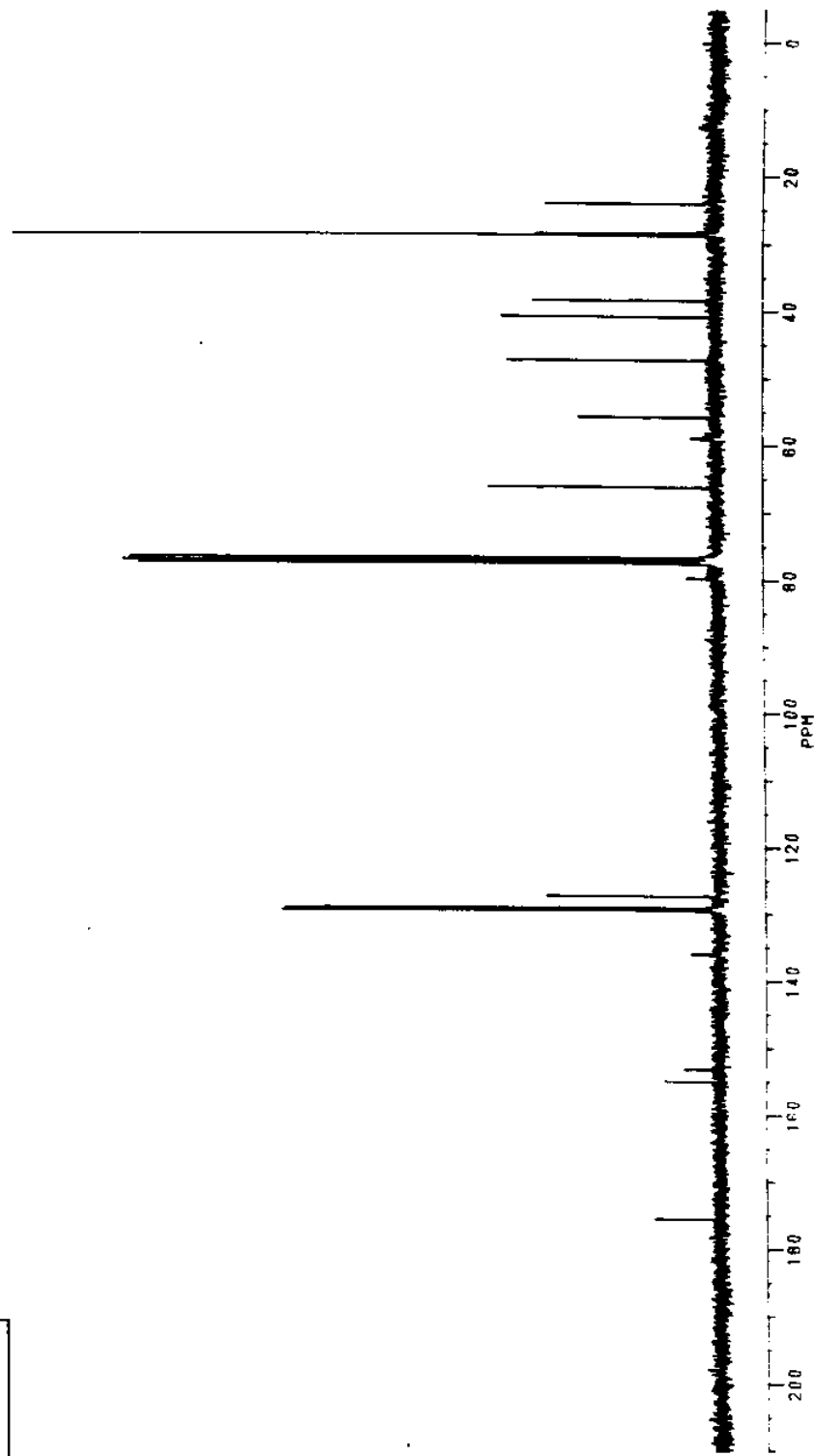
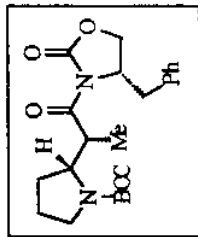
RMN¹³C do composto 115 (CDCl₃, 75.5 MHz)



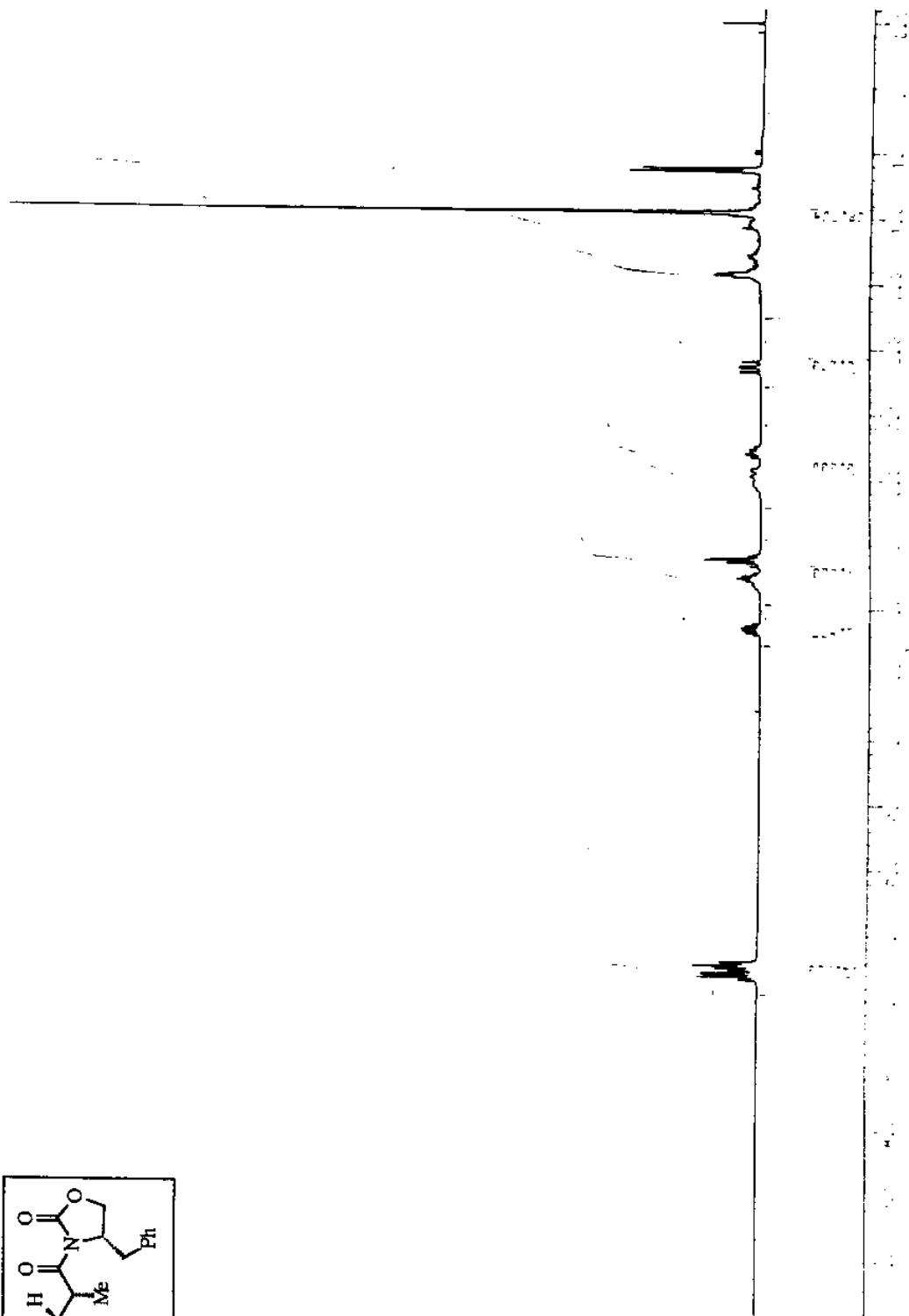
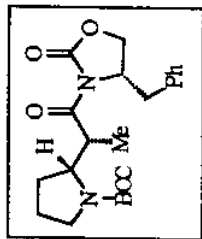
RMN¹H do composto 115 (CDCl₃, 300 MHz)



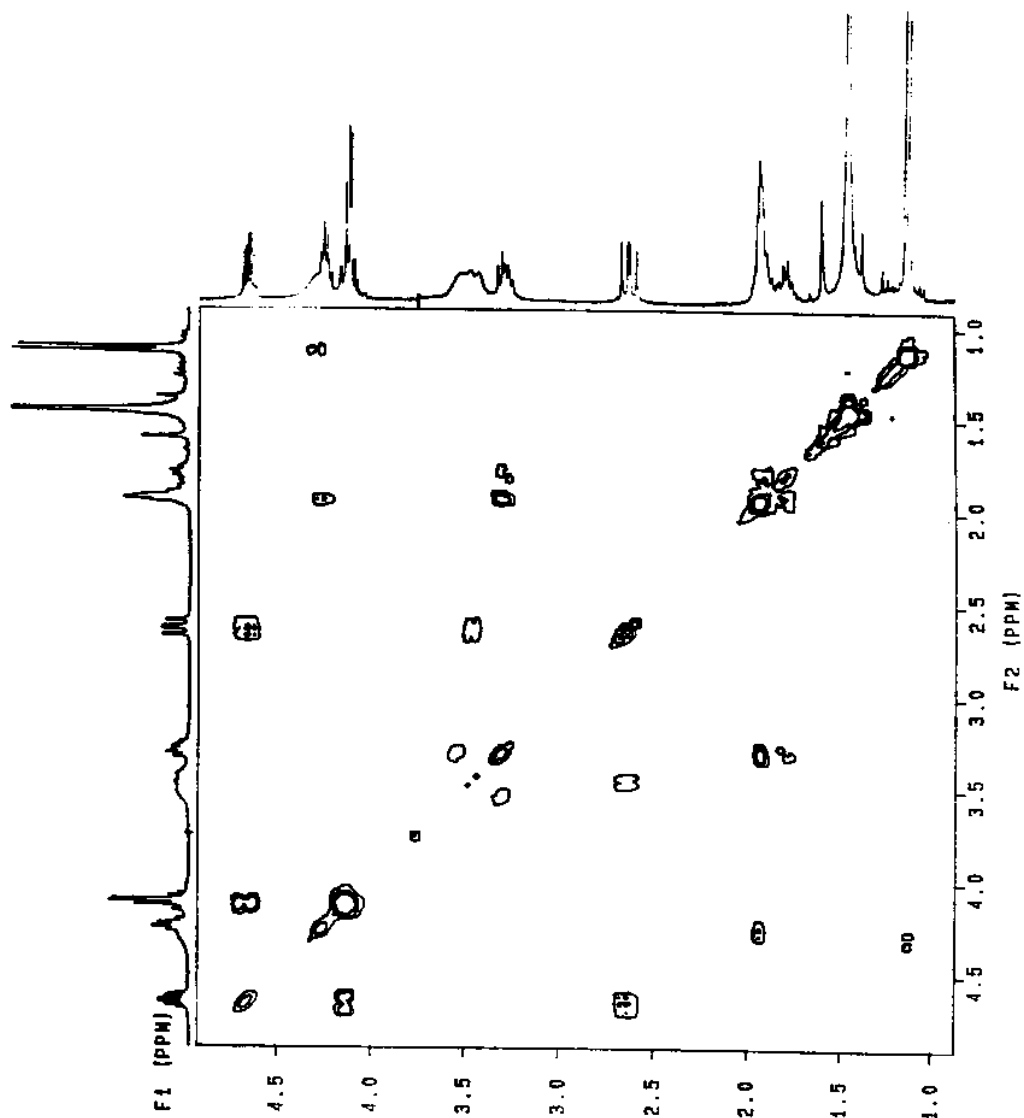
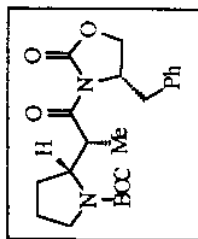
I.V. (filme) do composto 115



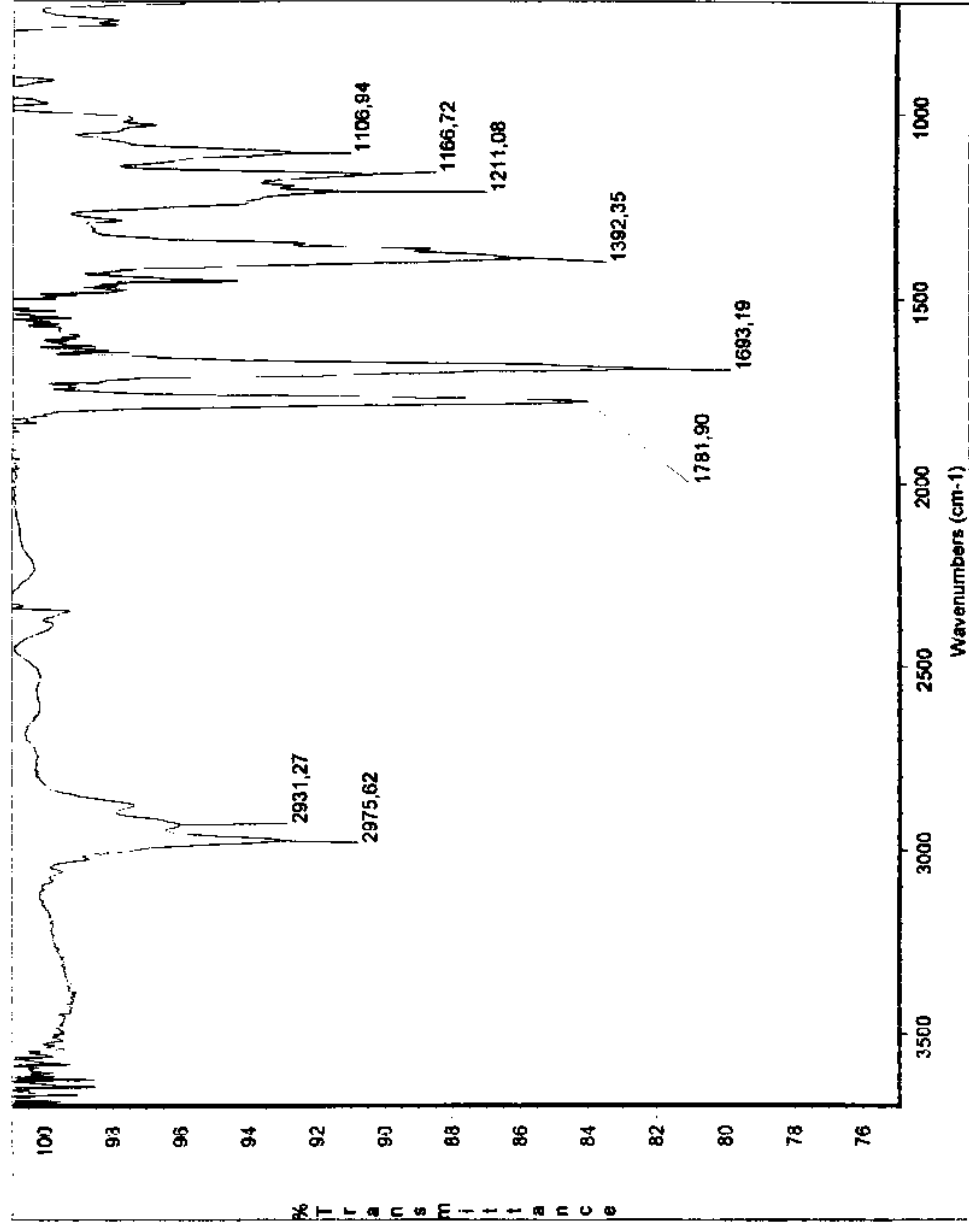
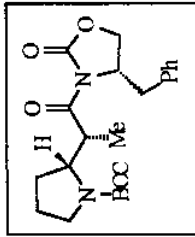
RMN¹³C do composto 117 (CDCl₃, 75.5 MHz - realizado a 50°C)



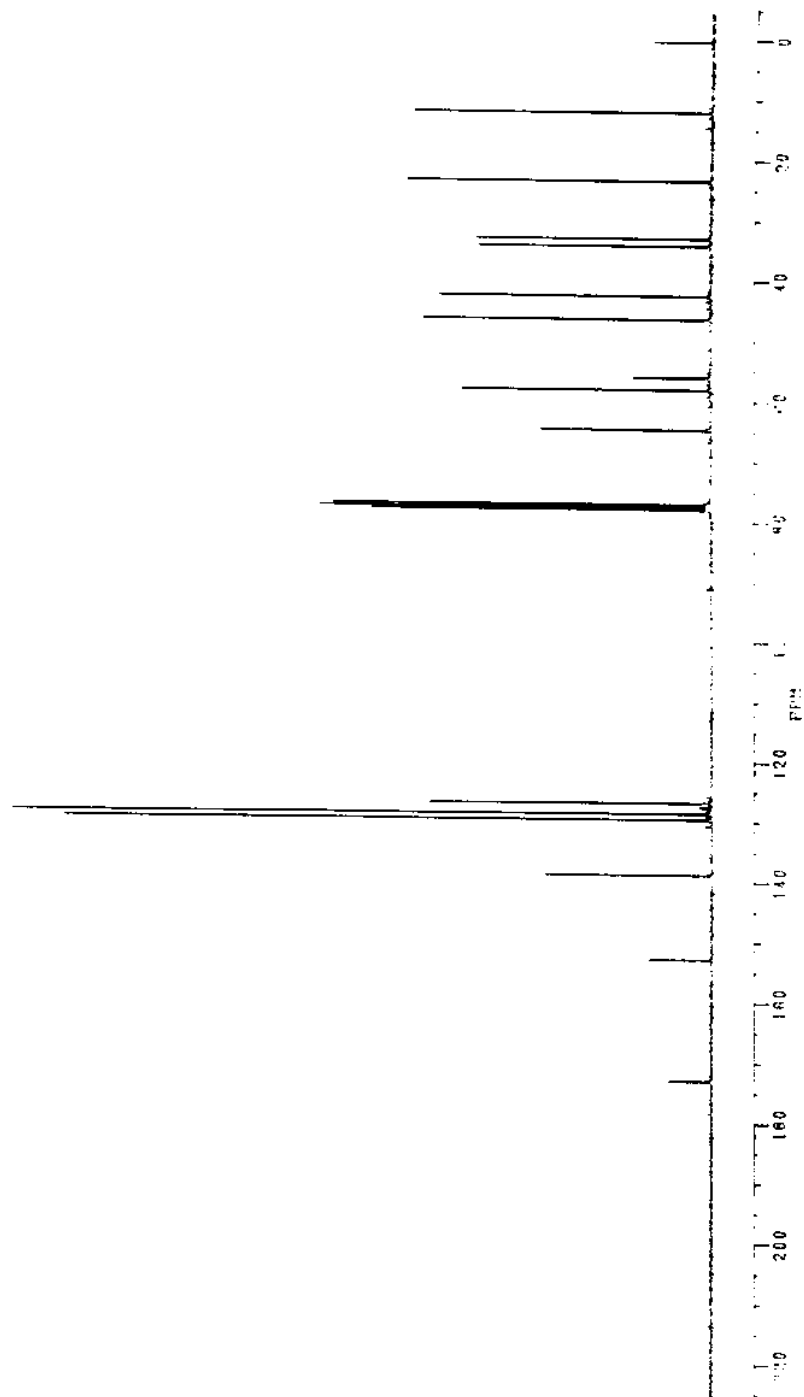
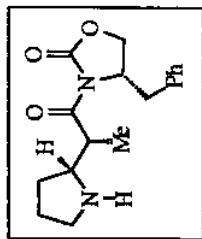
RMN¹H do composto 117 (CDCl₃, 300 MHz - realizado a 50°C)



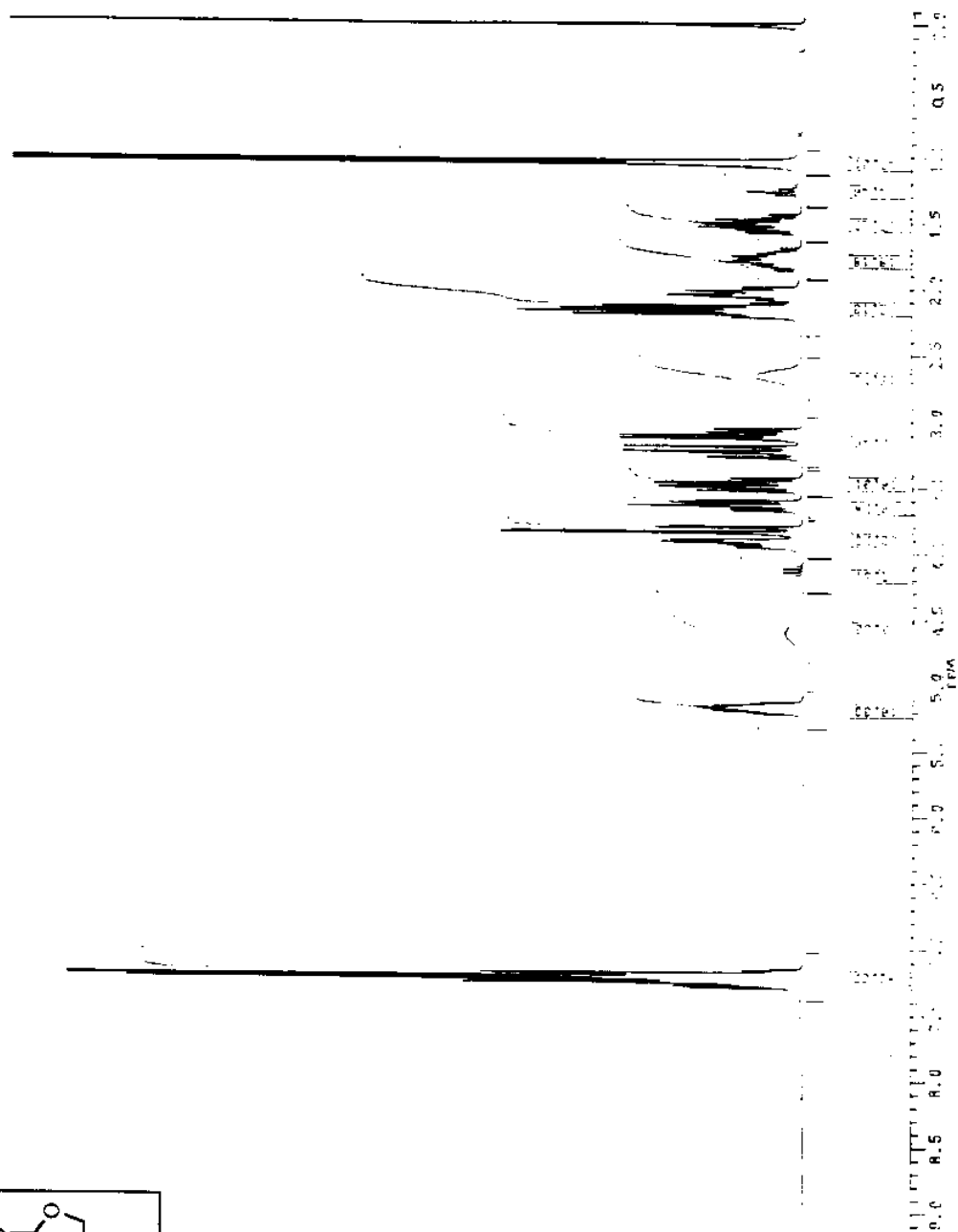
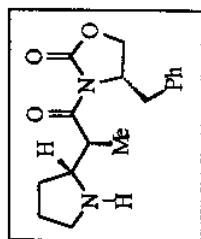
COSY do composto 117



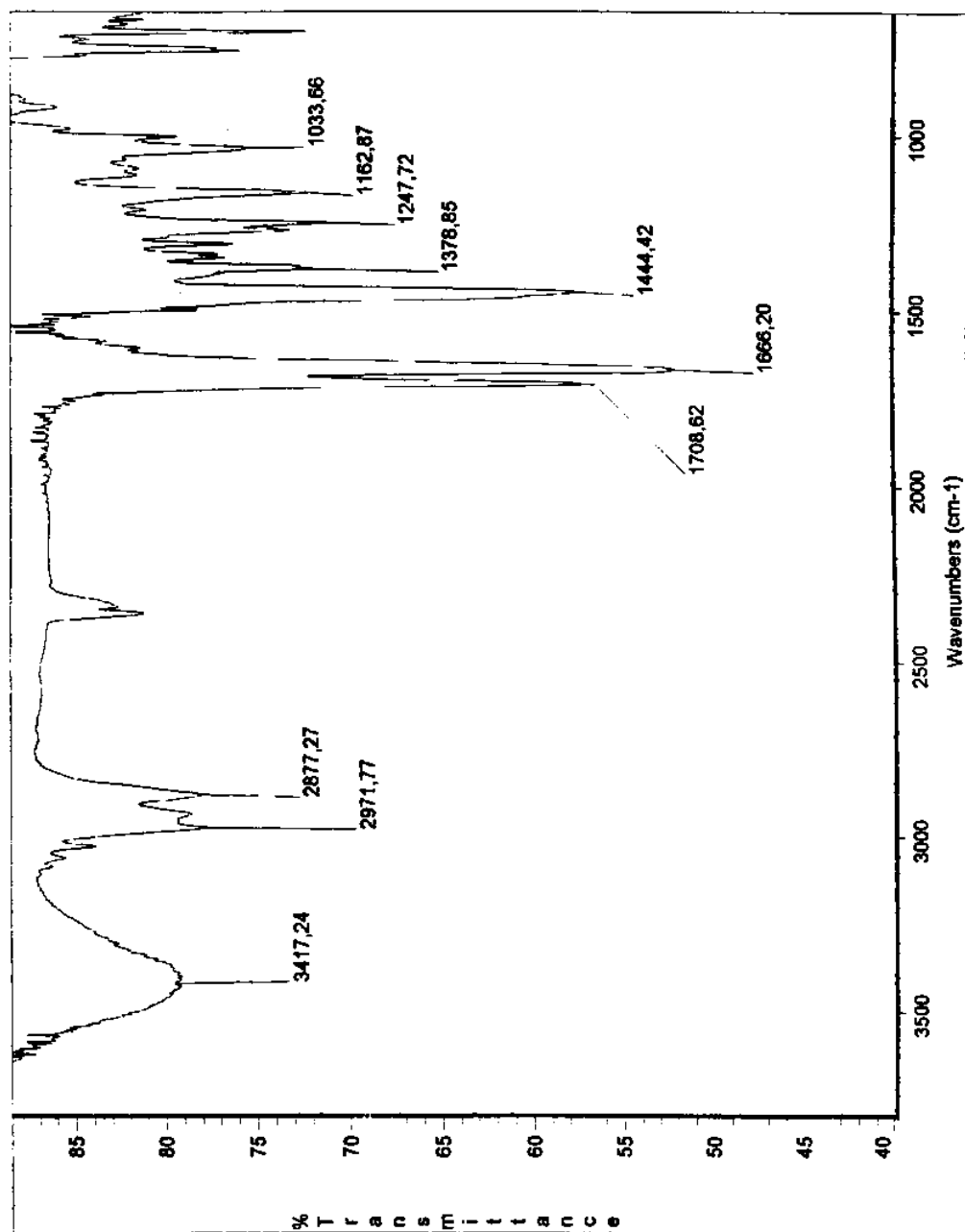
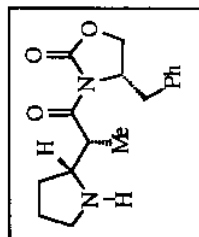
I.V. (filme) do composto 117



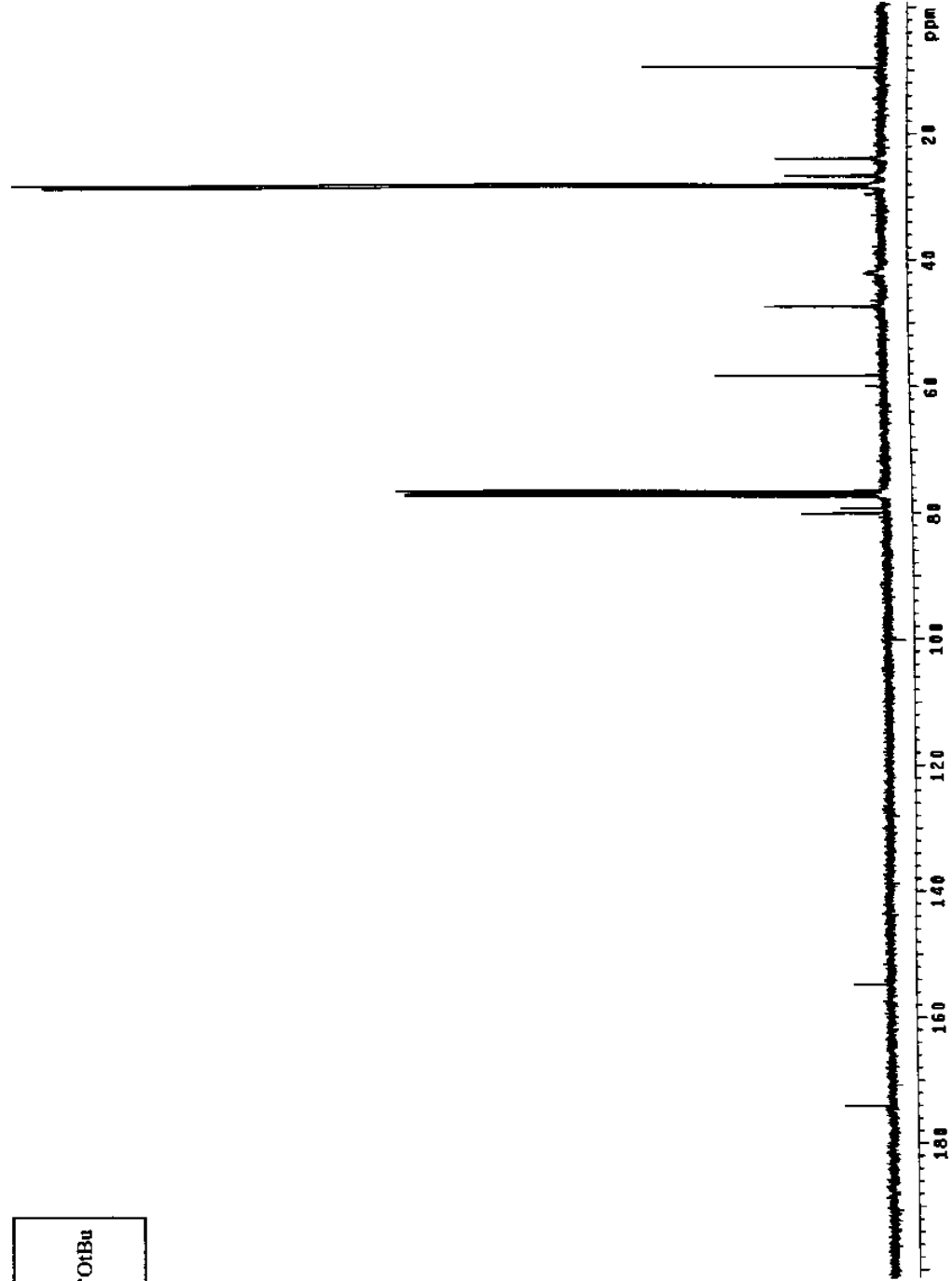
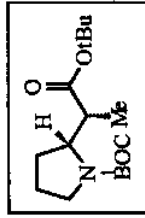
RMN¹³C do composto 118 (CDCl₃, 75.5 MHz)



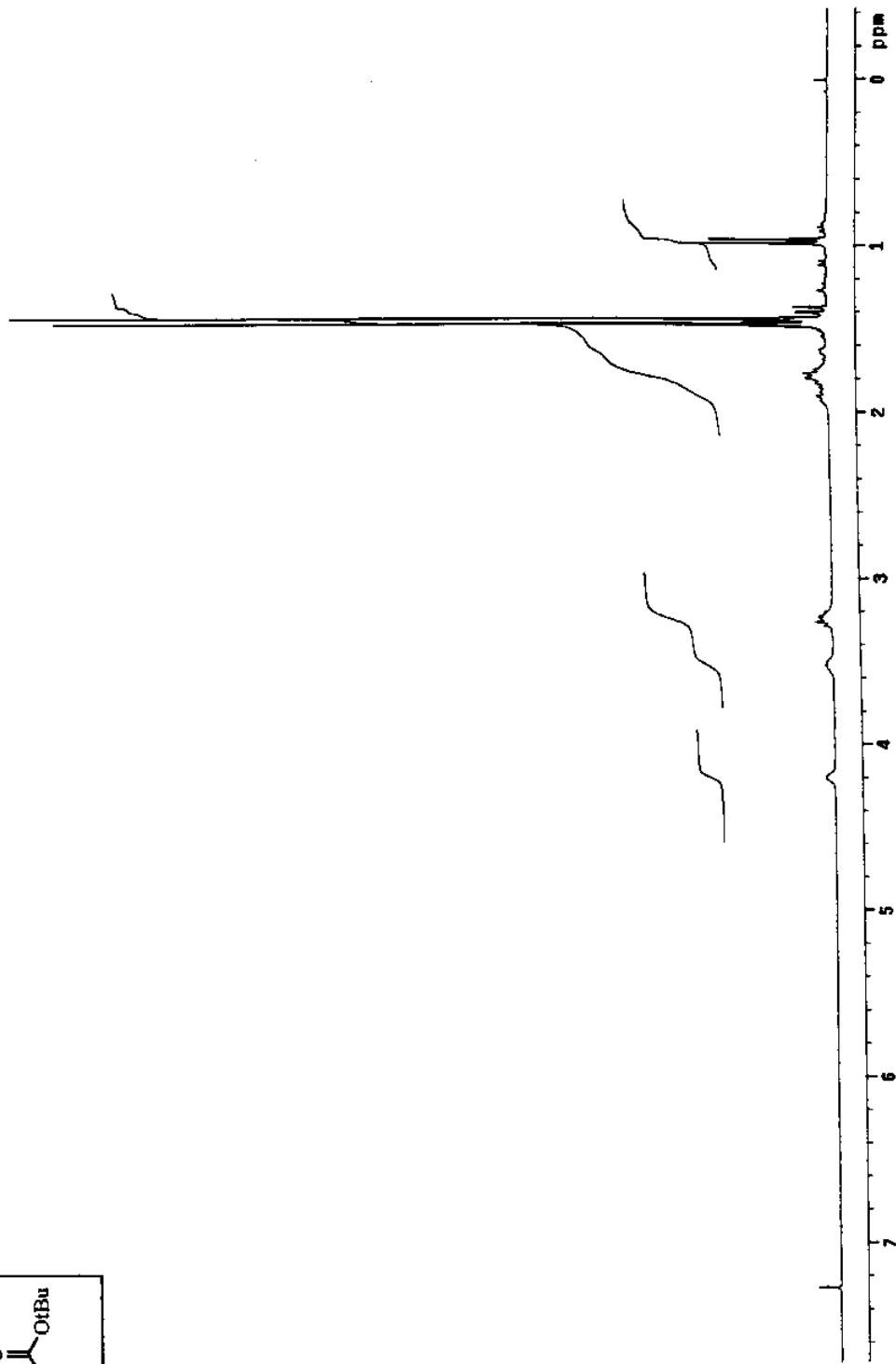
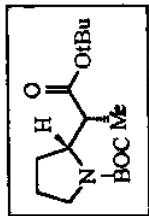
RMN¹H do composto 118 (CDCl₃, 300 MHz)



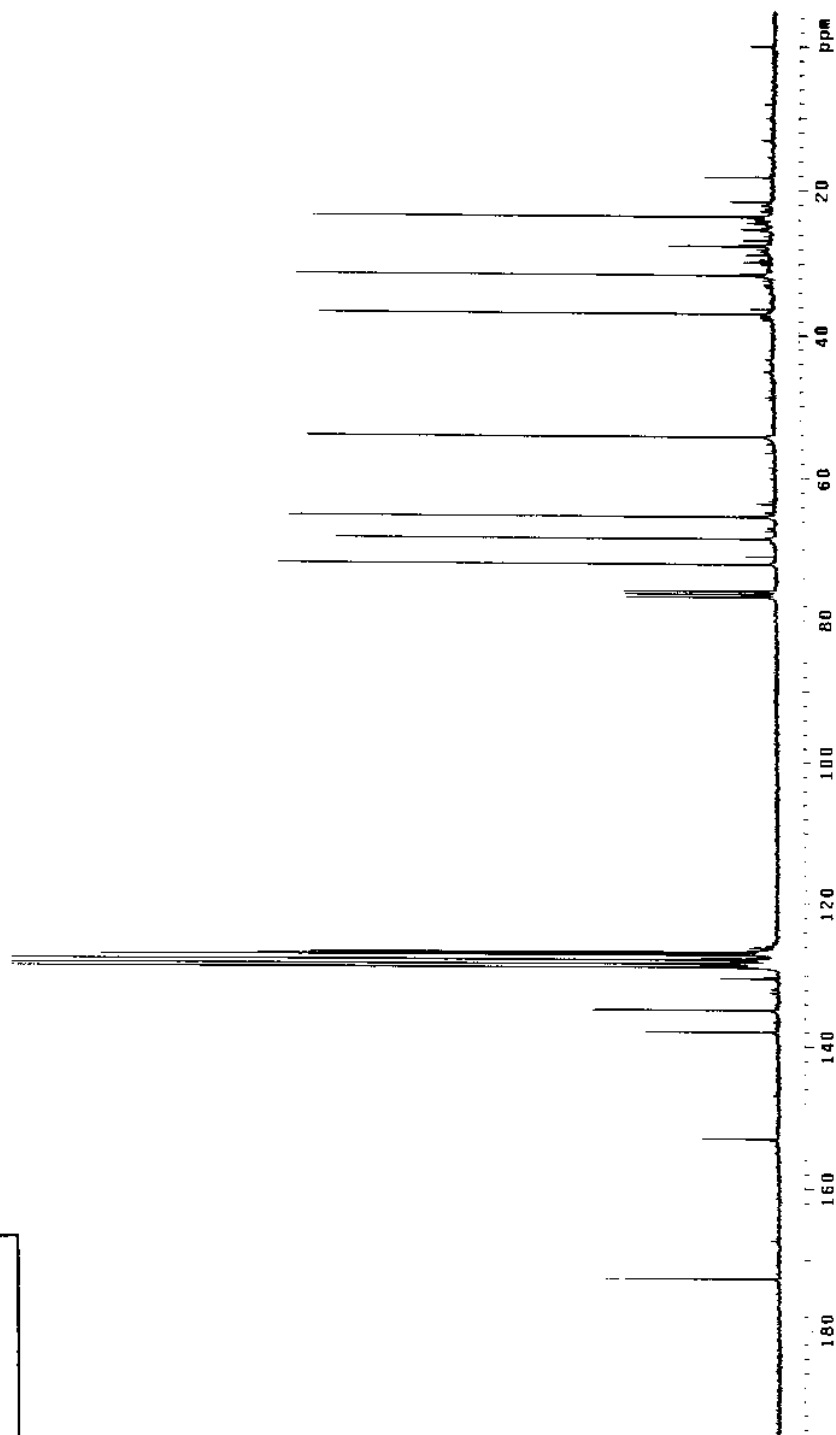
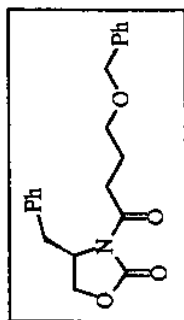
I.V. (filme) do composto 118



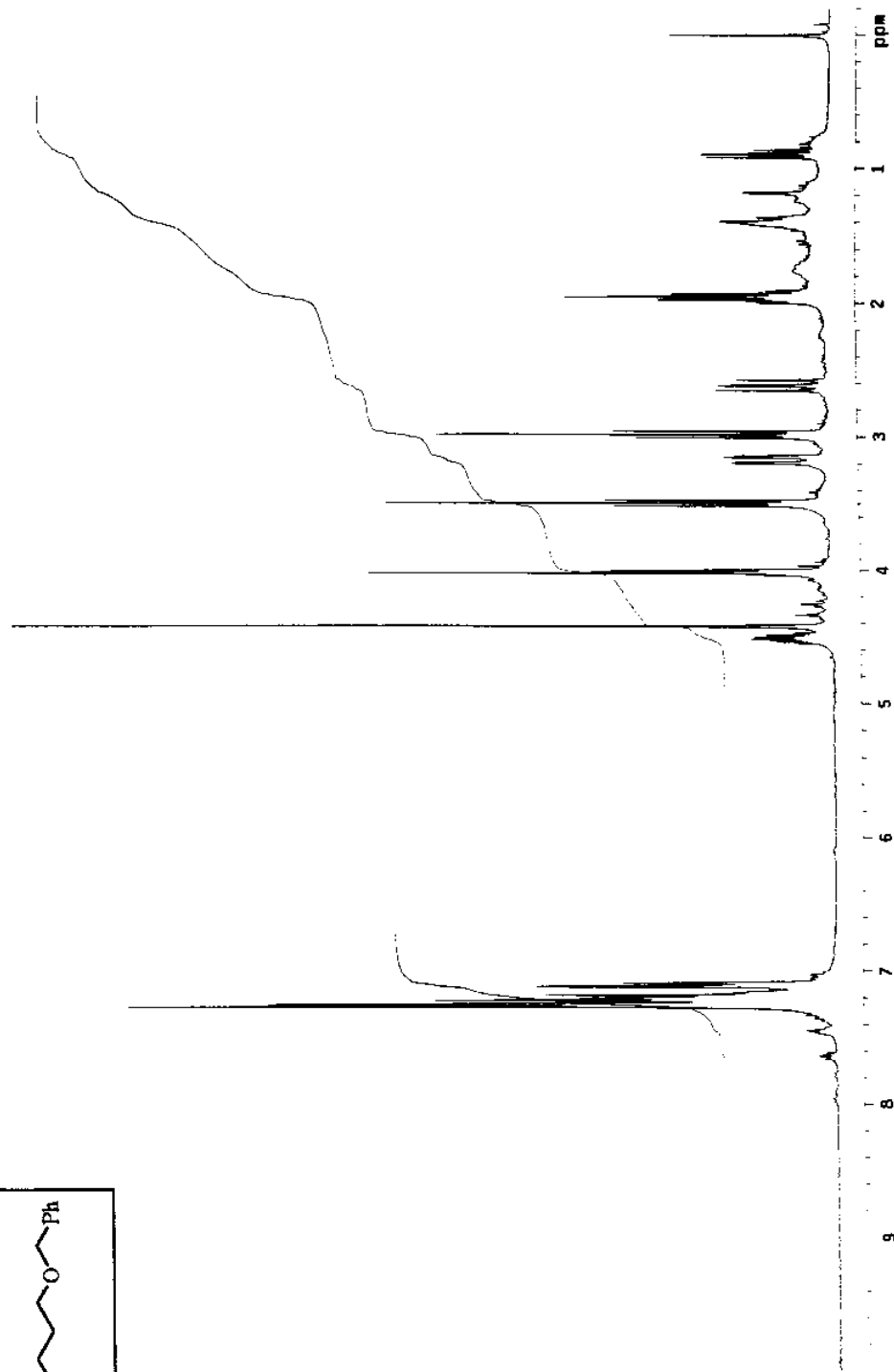
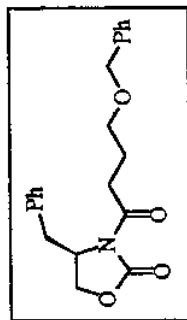
RMN¹³C do composto 98b/anti - Esquema 47 (CDCl₃, 75,5 MHz - realizado a 50°C)



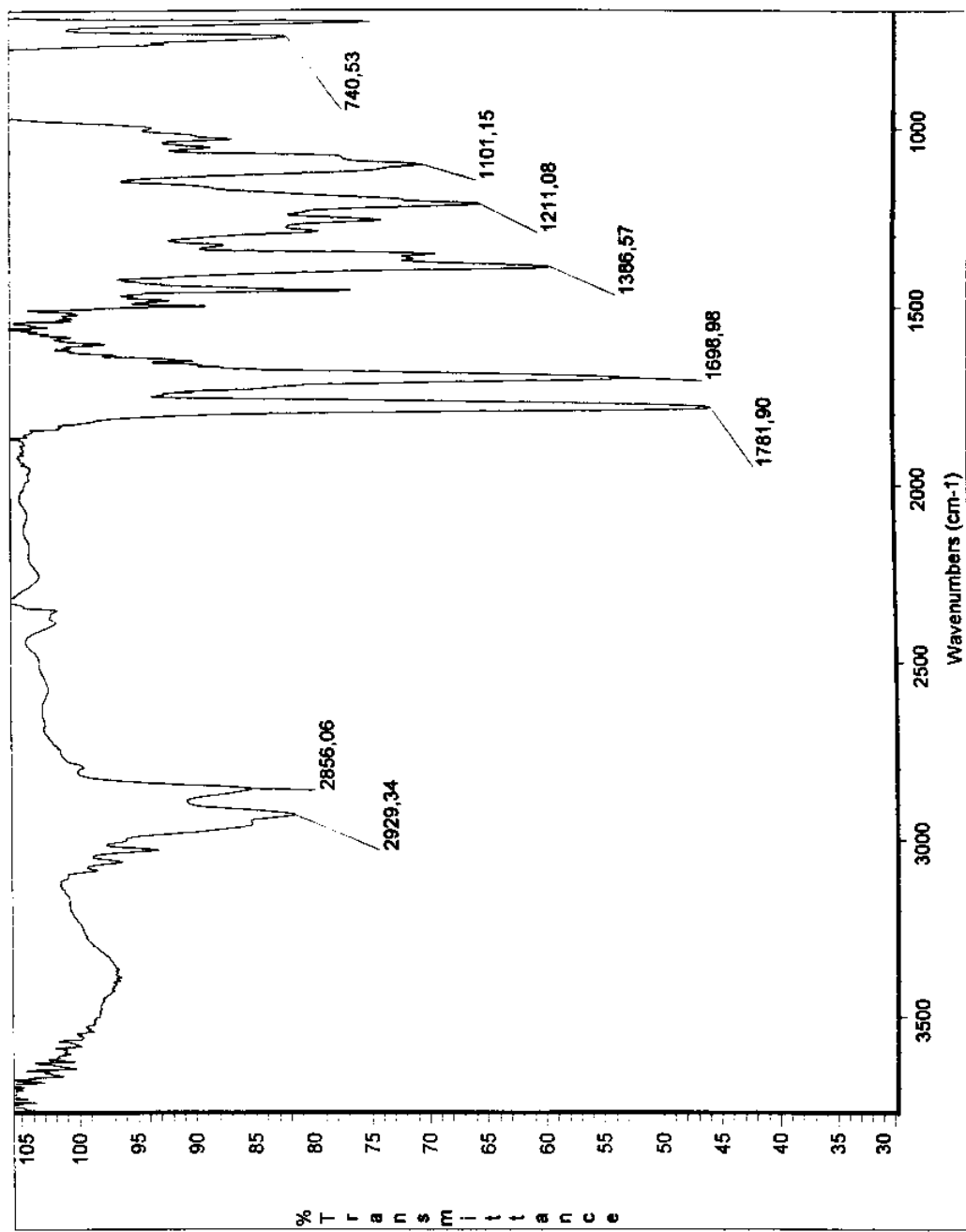
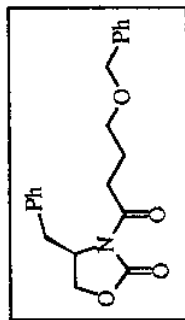
RMN¹H do composto 98b/anti - Esquema 47 (CDCl₃, 300 MHz - realizado a 50°C)



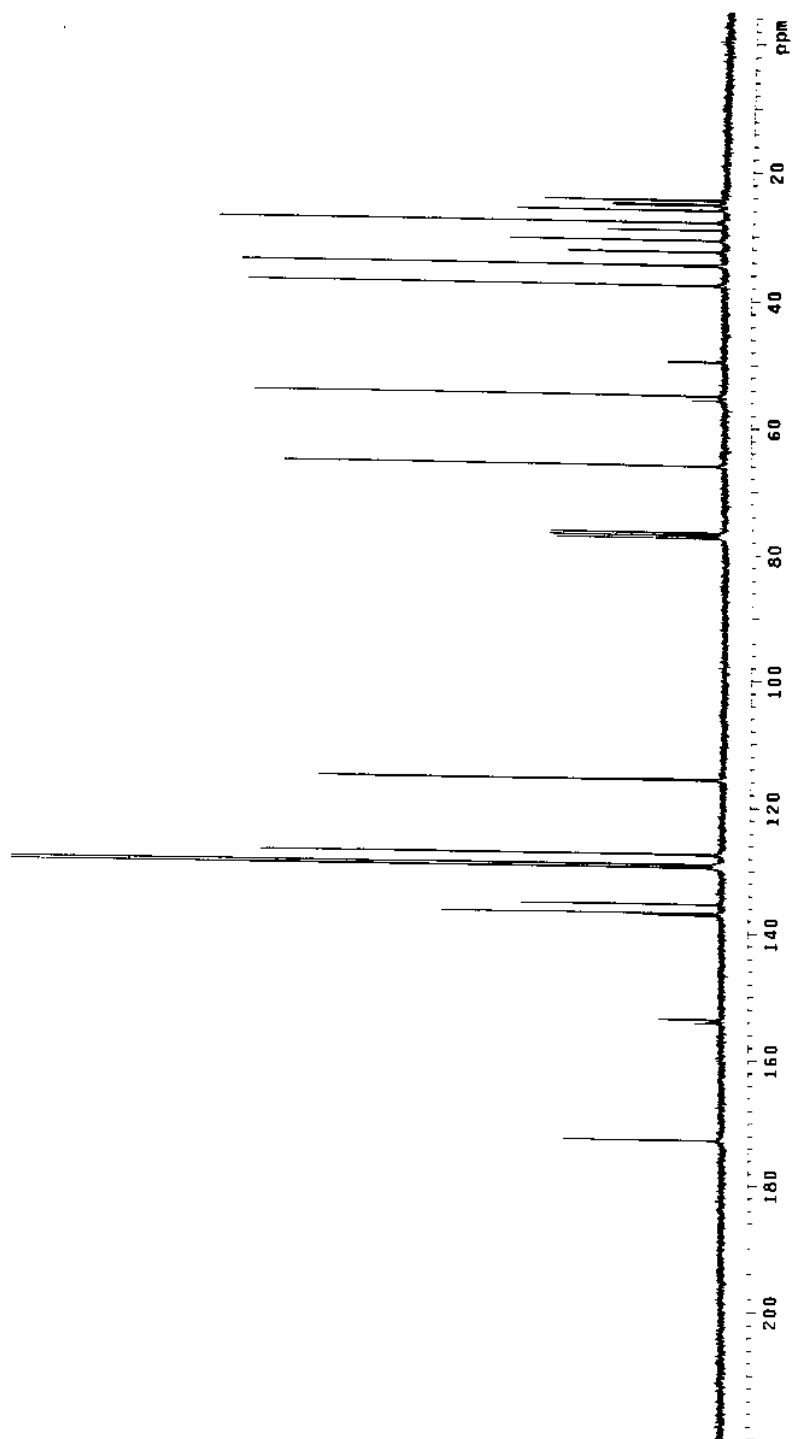
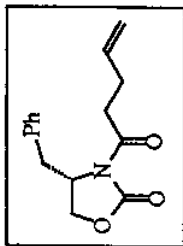
RMN¹³C do composto 191 (CDCl₃, 75,5 MHz)



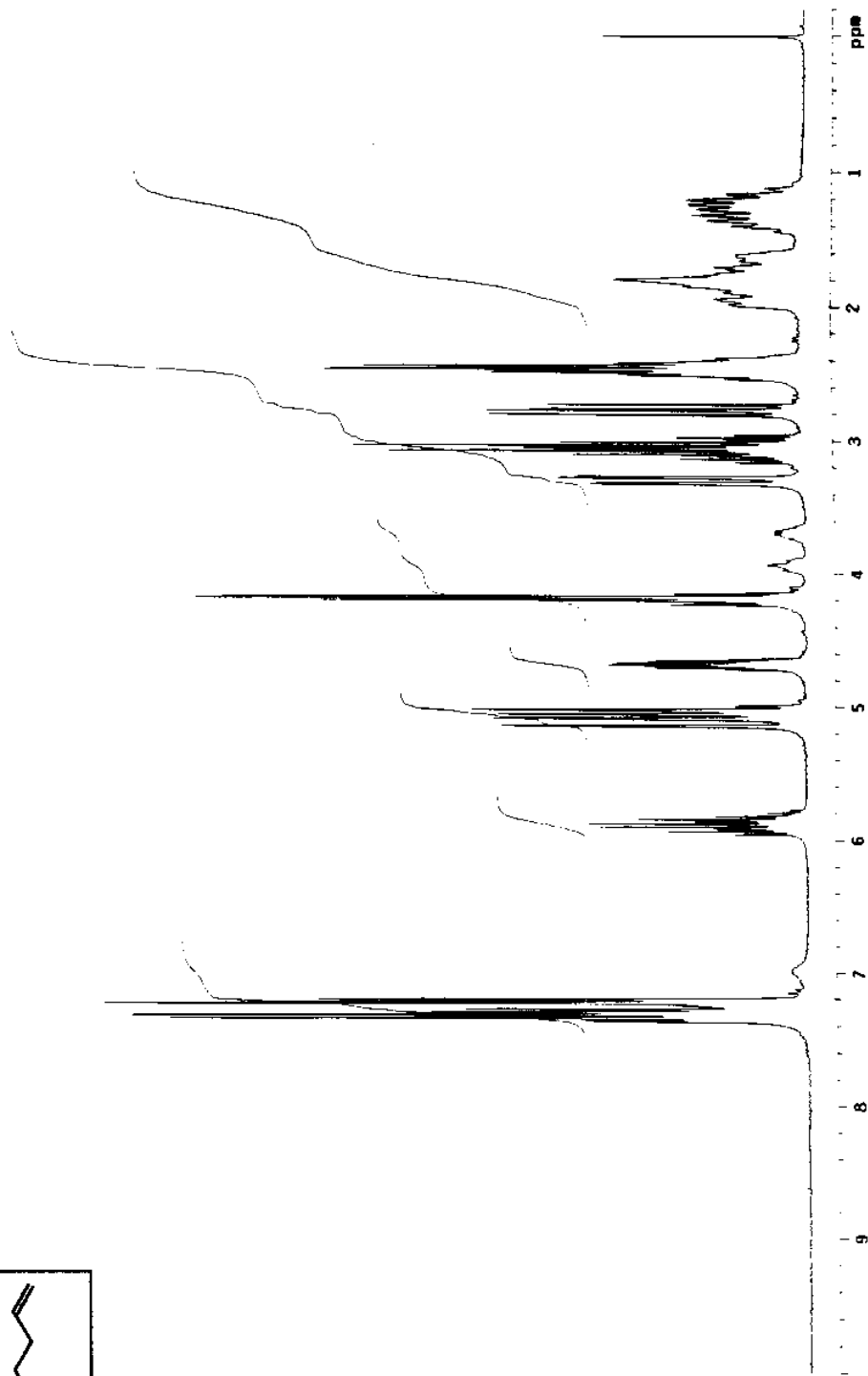
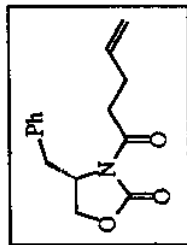
RMN¹H do composto 191 (CDCl₃, 300 MHz)



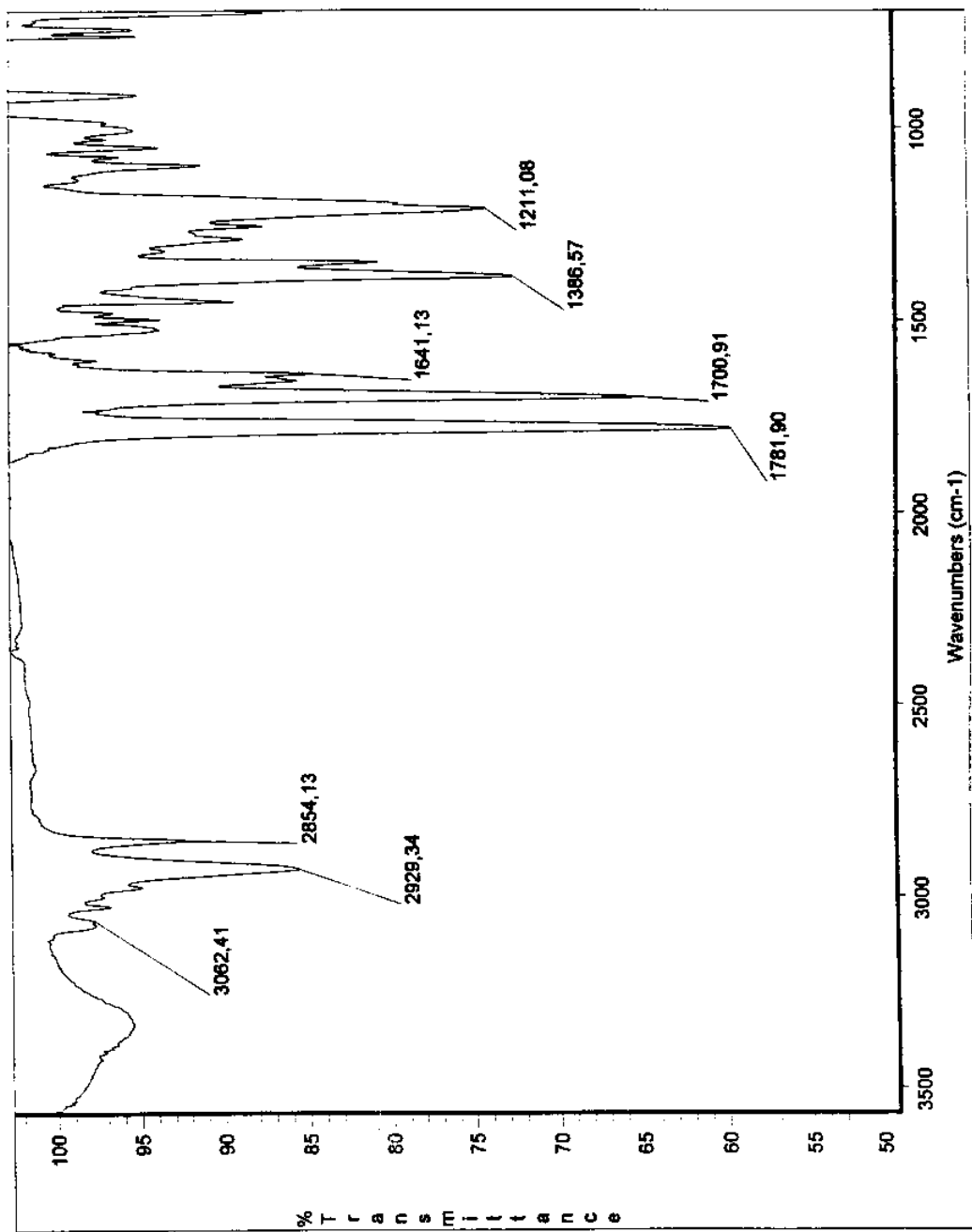
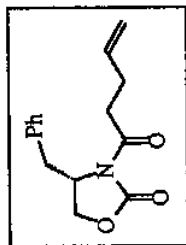
I.V. (filme) do composto 191



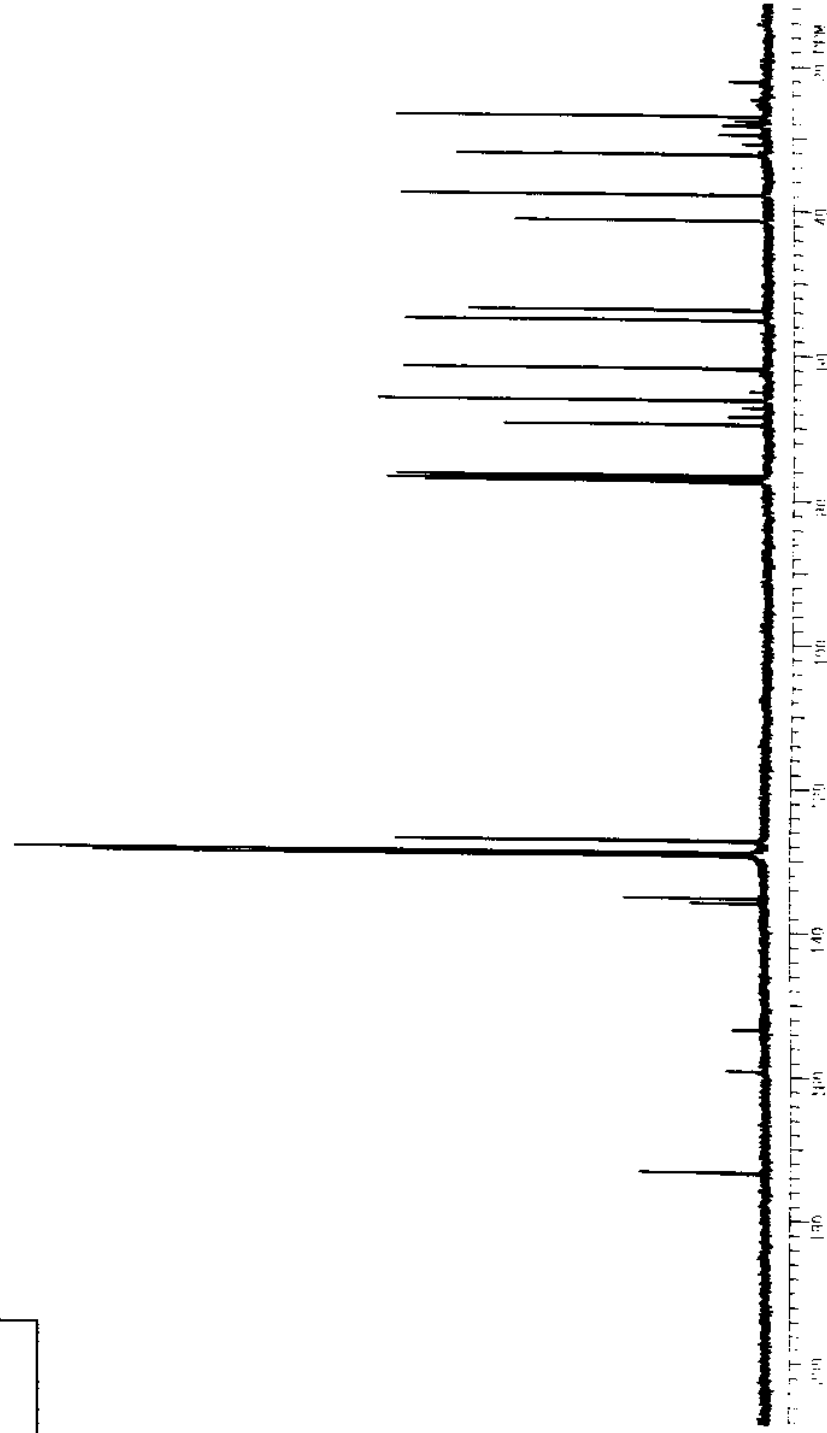
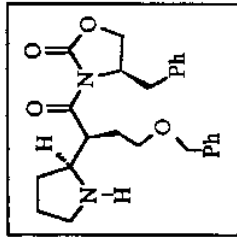
RMN¹³C do composto 206 (CDCl₃, 75.5 MHz)



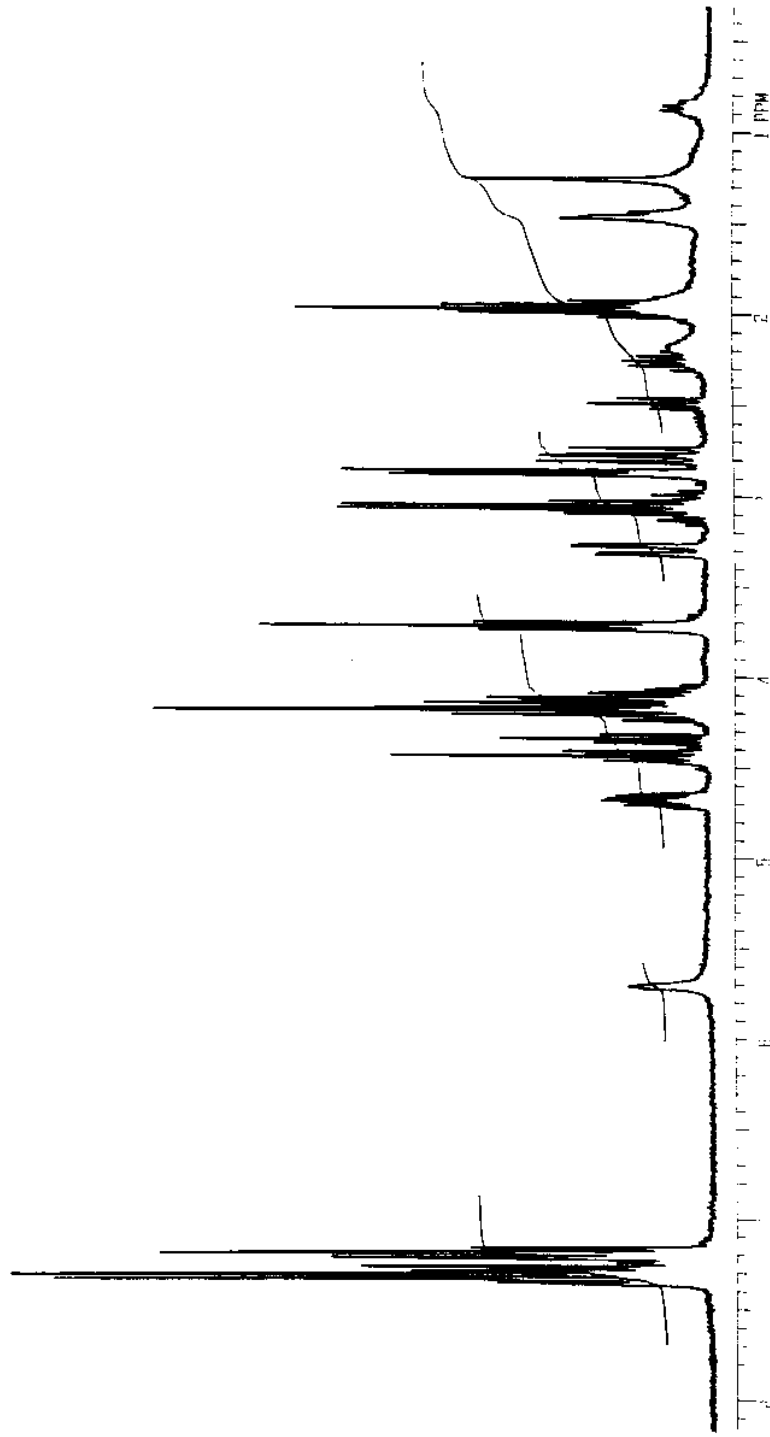
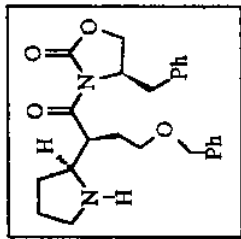
RMN¹H do composto 206 (CDCl₃, 300 MHz)



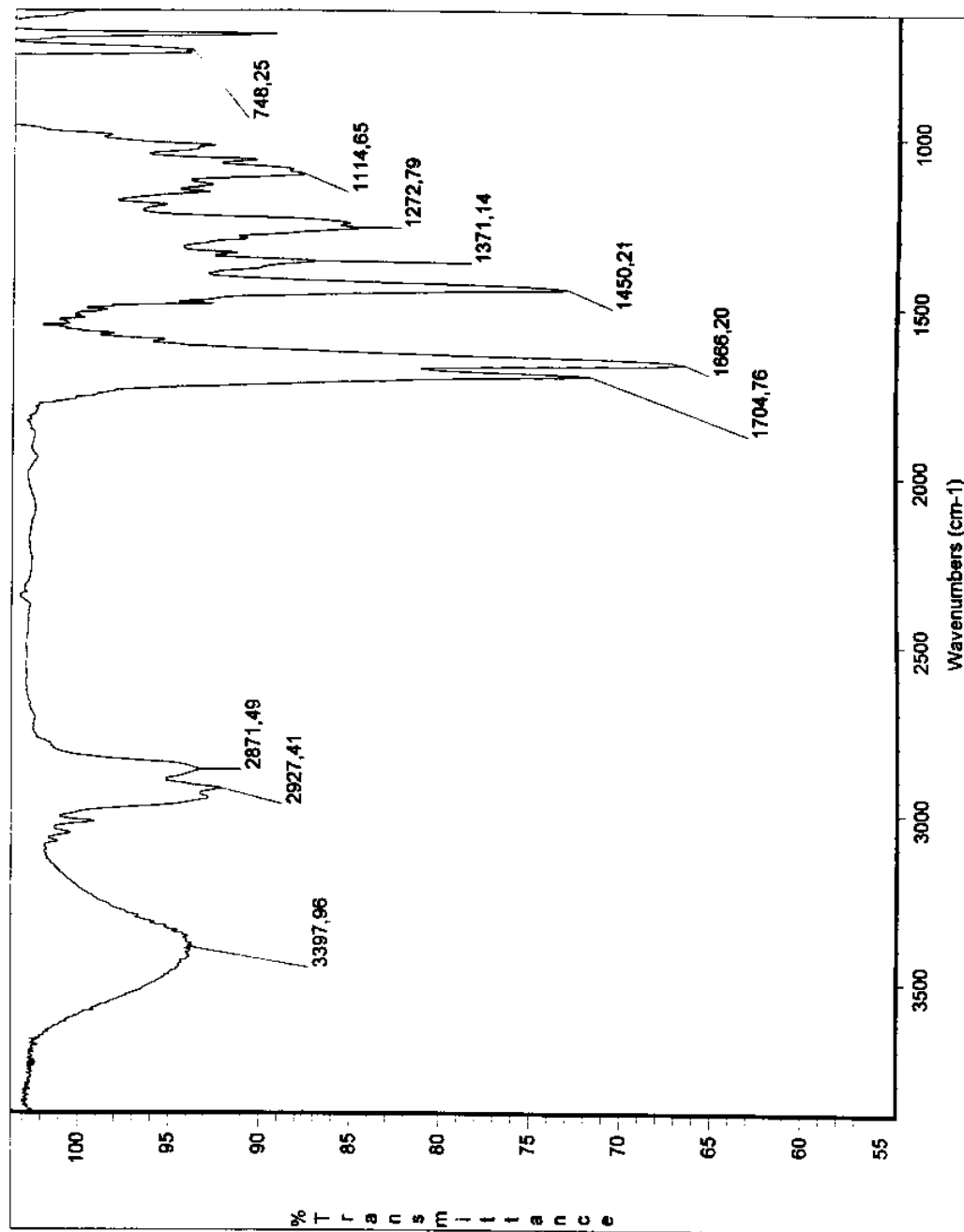
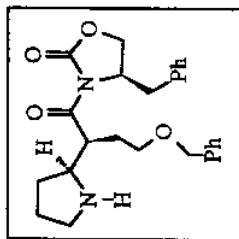
I.V. (filme) do composto 206



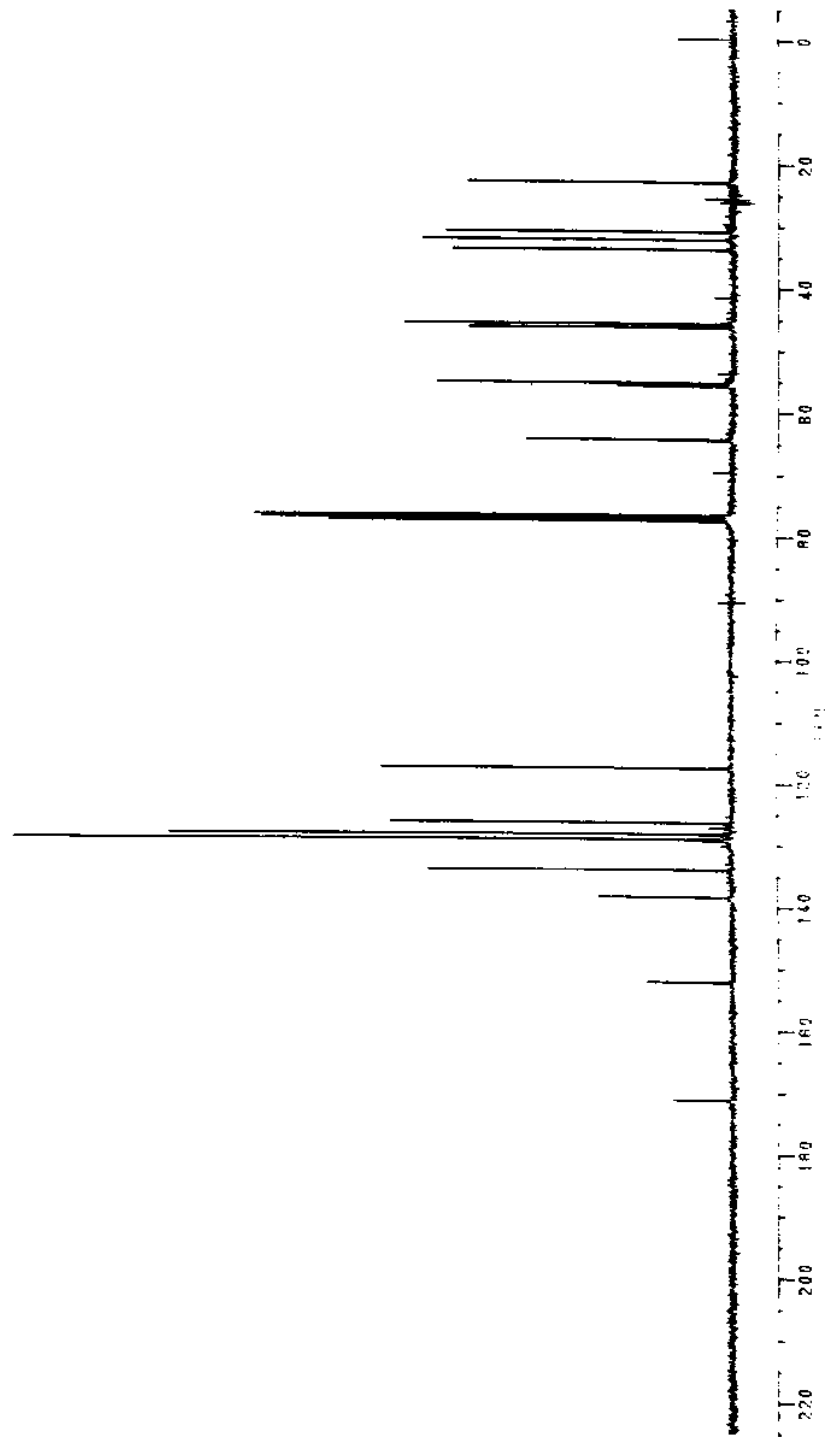
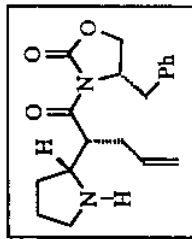
RMN¹³C do composto 194 (CDCl₃, 75.5 MHz)



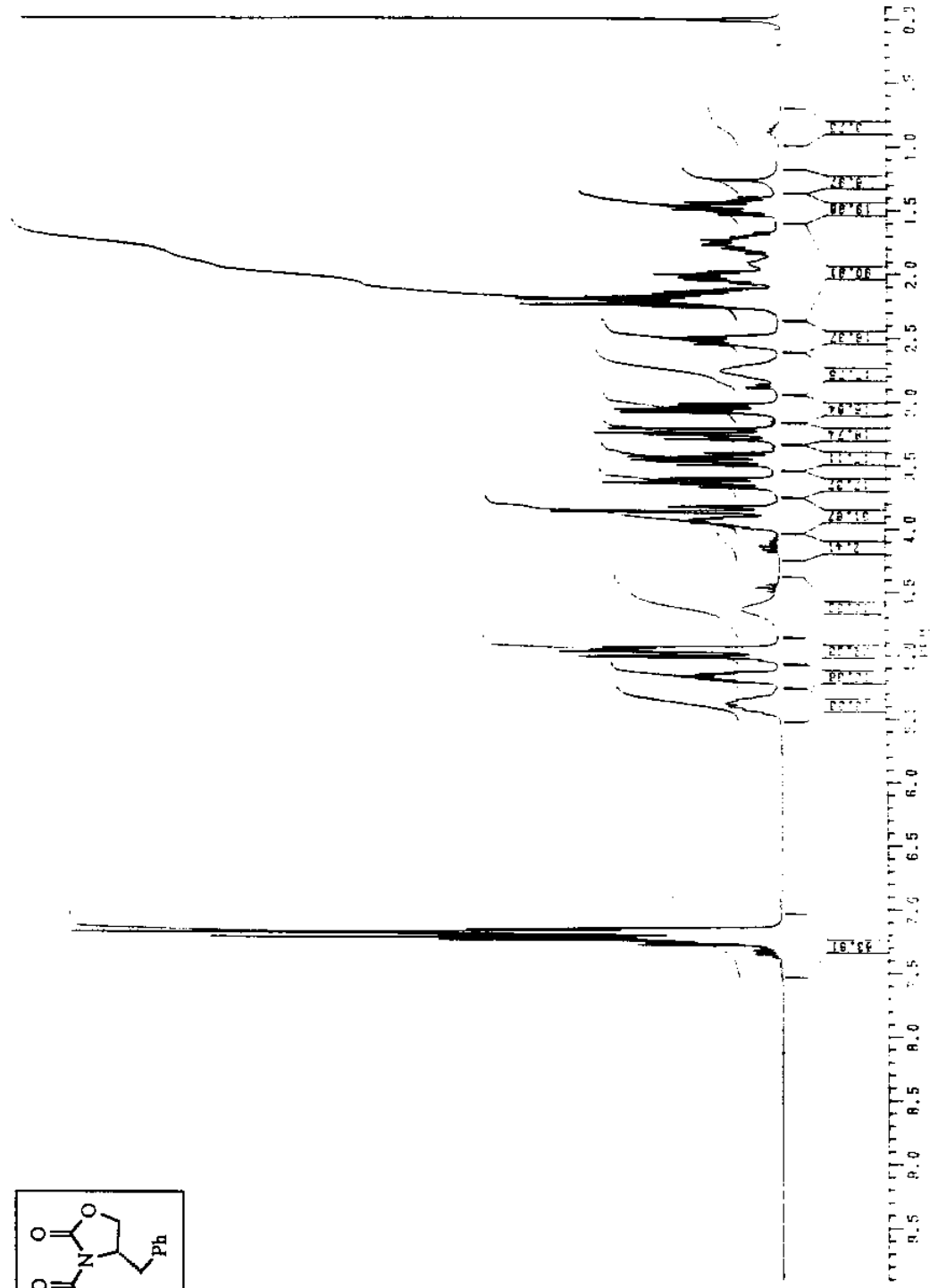
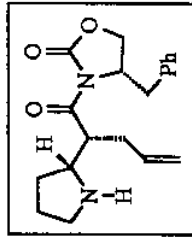
RMN¹H do composto 194 (CDCl₃, 300 MHz)



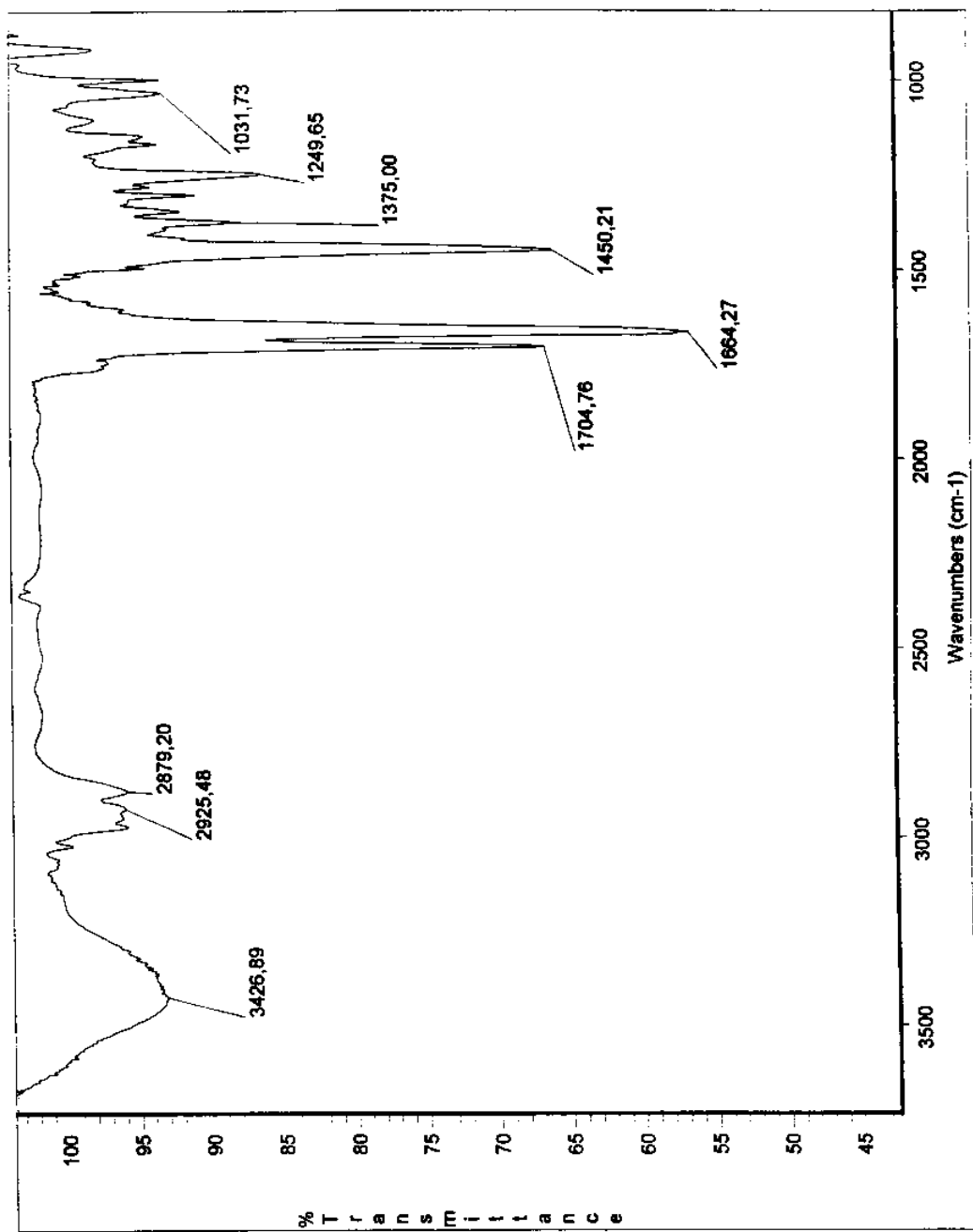
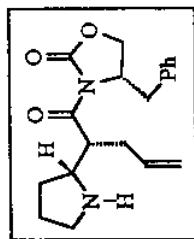
I.V. (filme) do composto 194



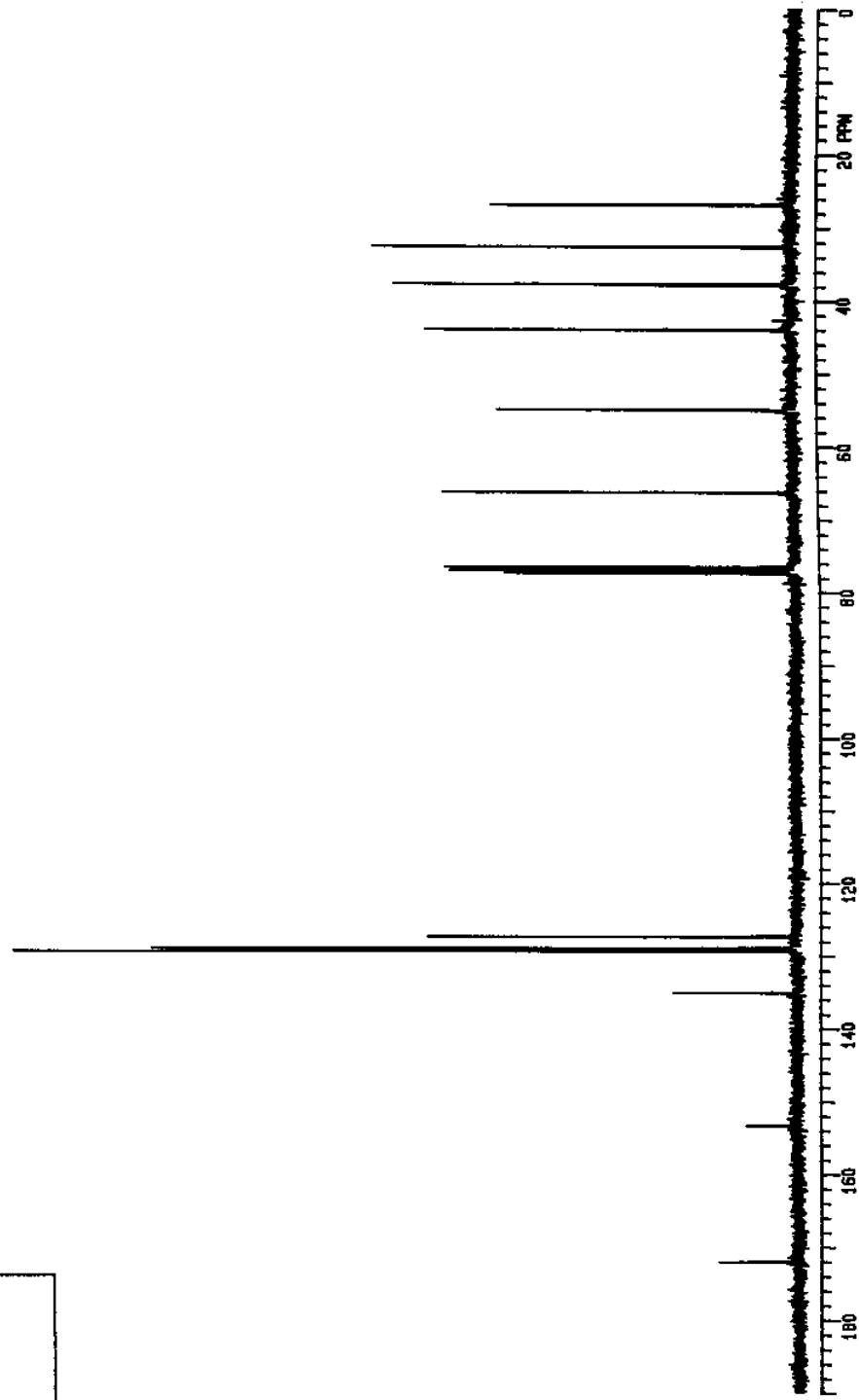
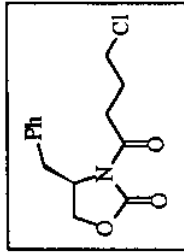
RMN¹³C do composto 207 (CDCl_3 , 75.5 MHz)

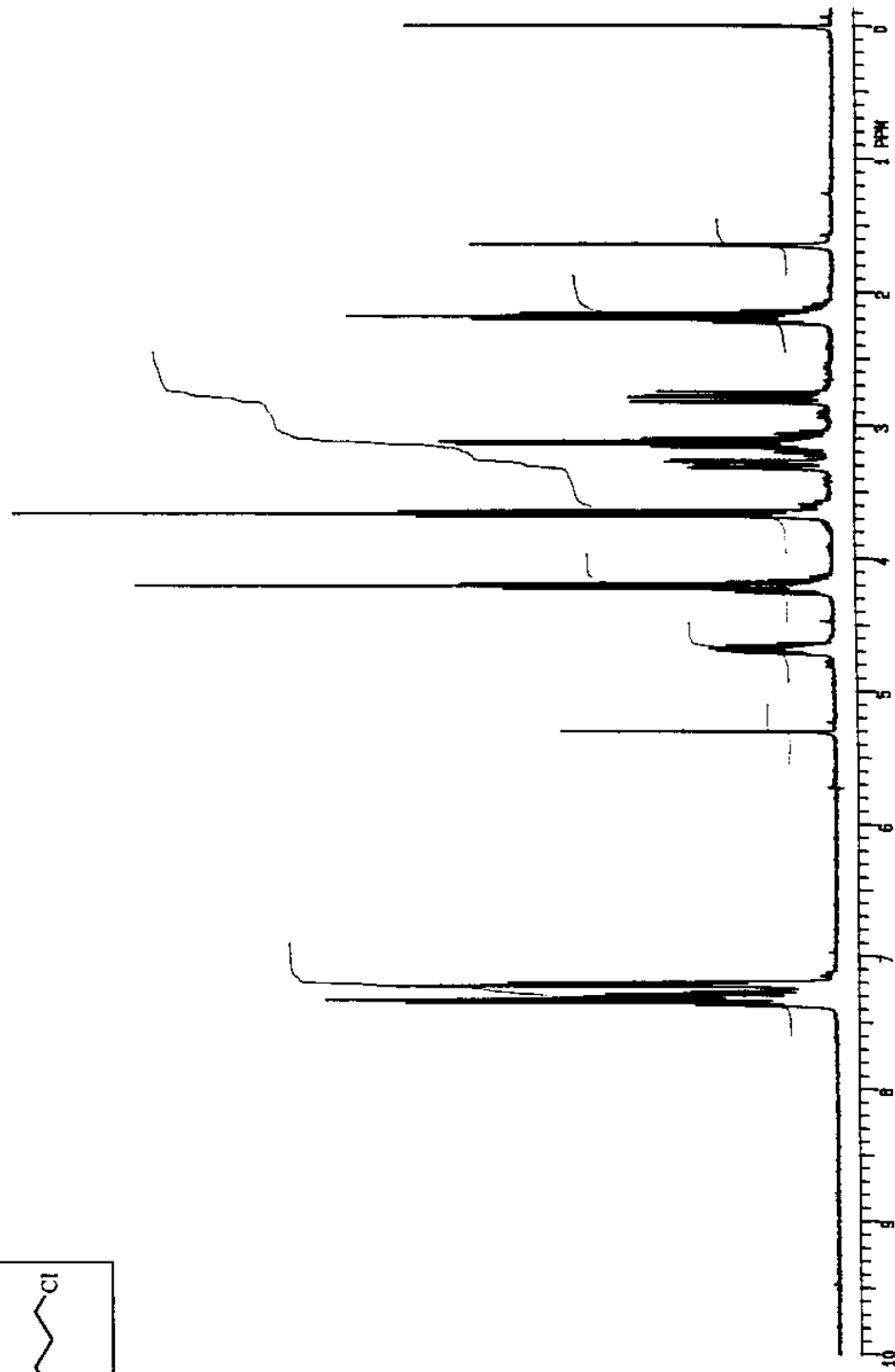
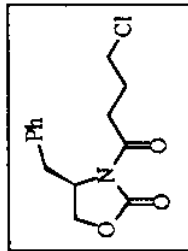


RMN¹H do composto 207 (CDCl₃, 300 MHz)

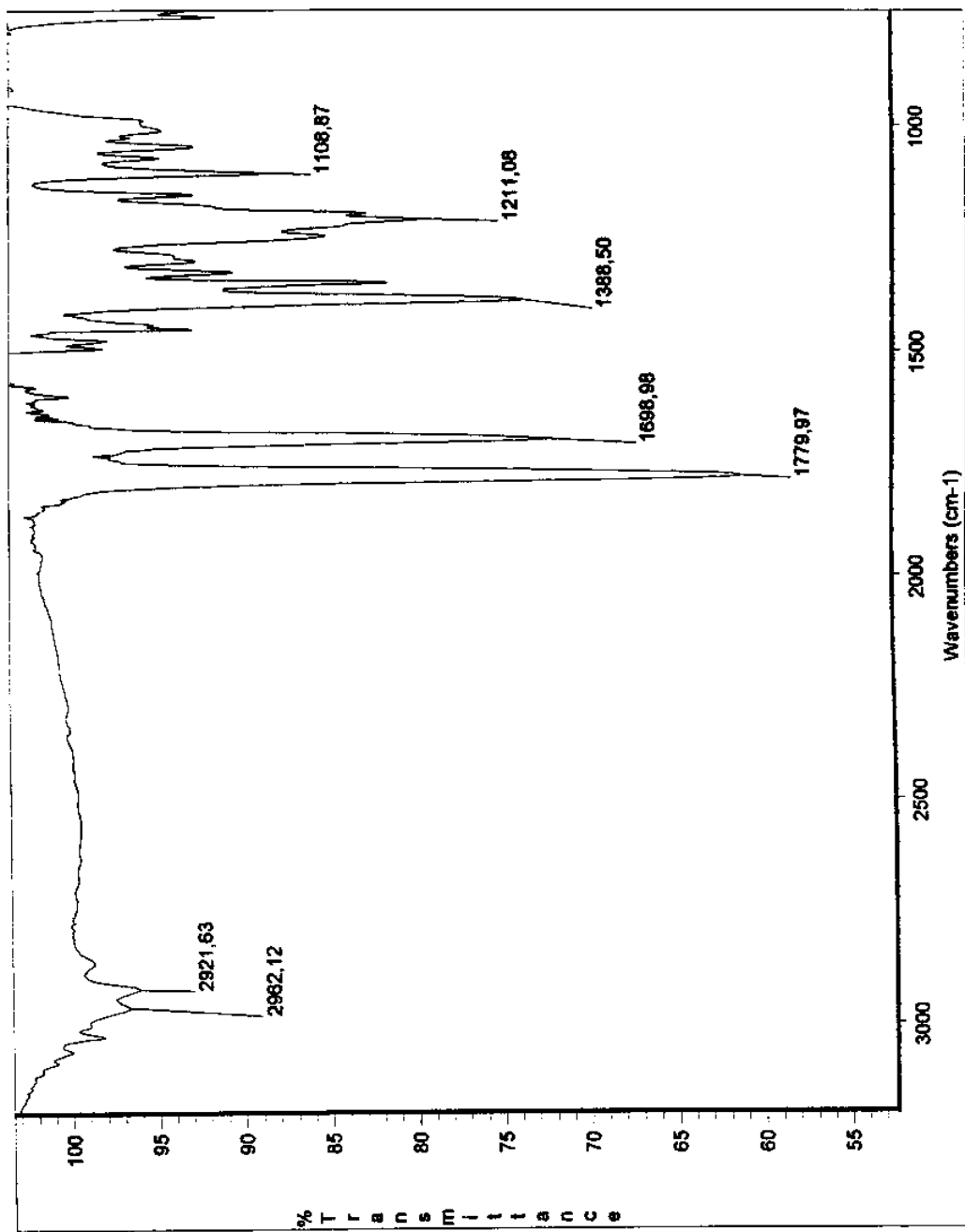
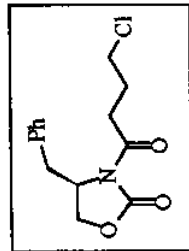


I.V. (filme) do composto 207

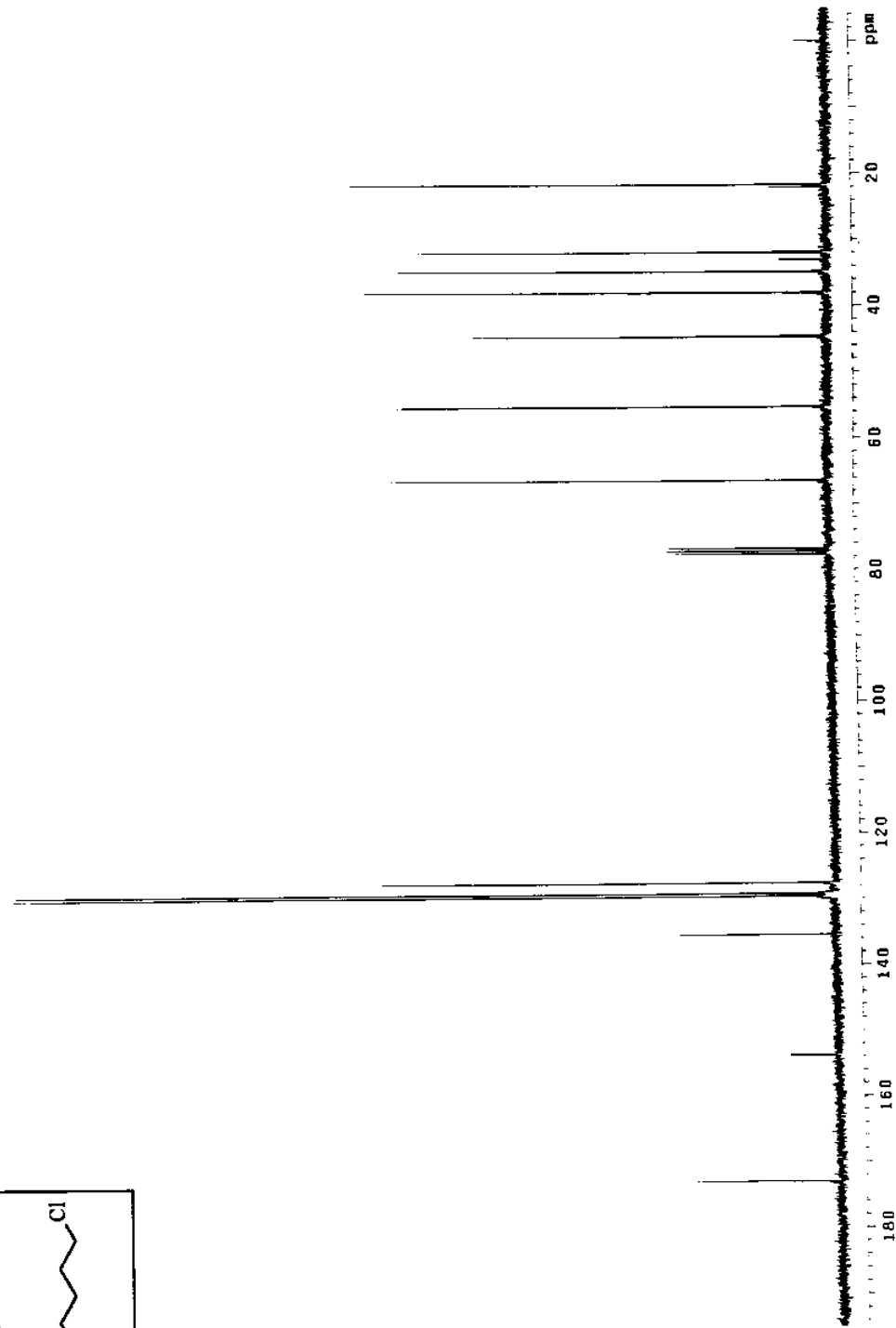
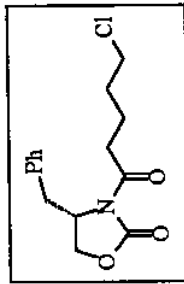




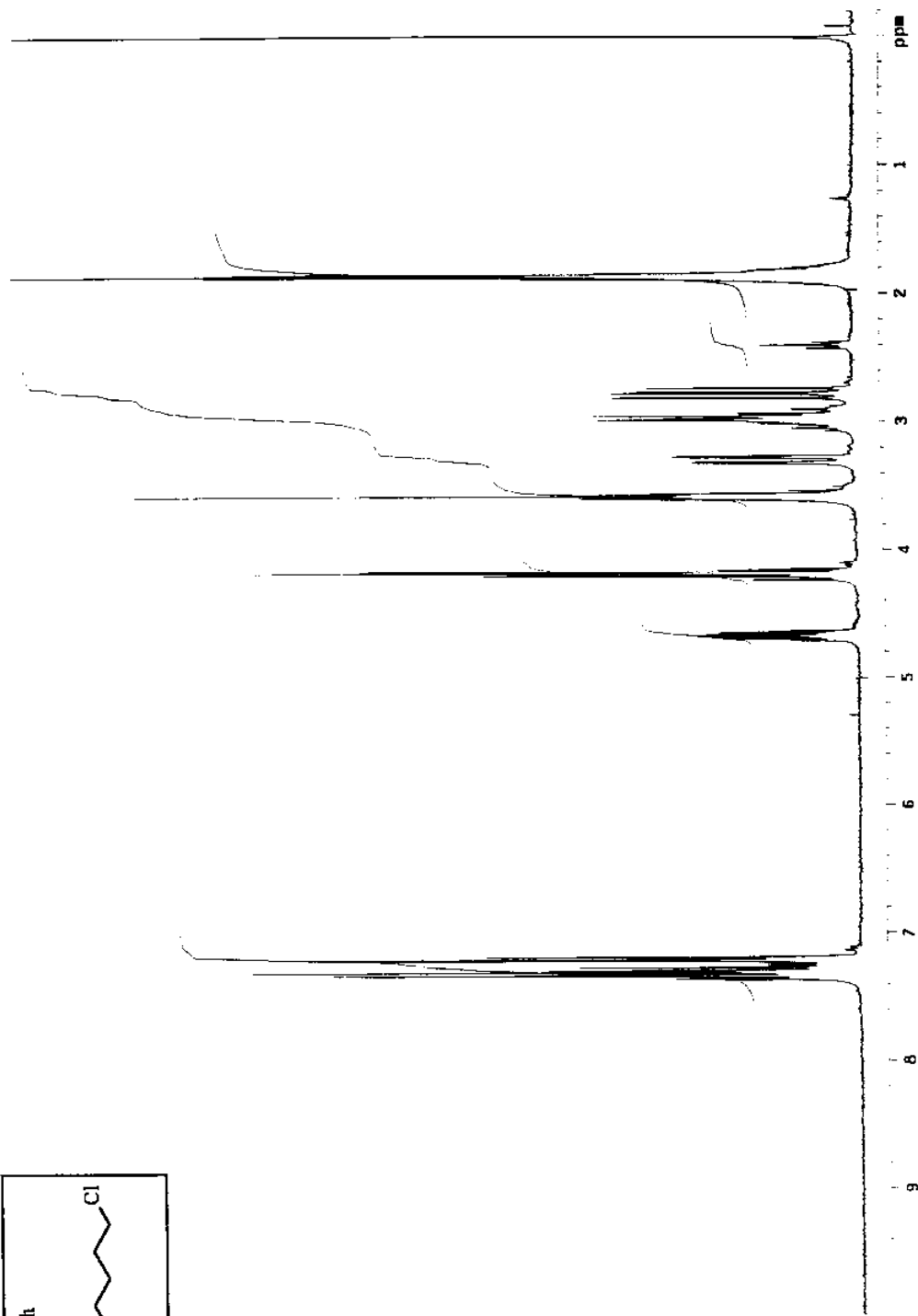
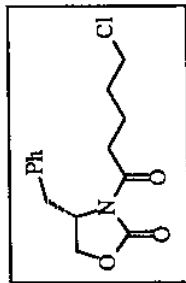
RMN¹H do composto 197 (CDCl₃, 300 MHz)



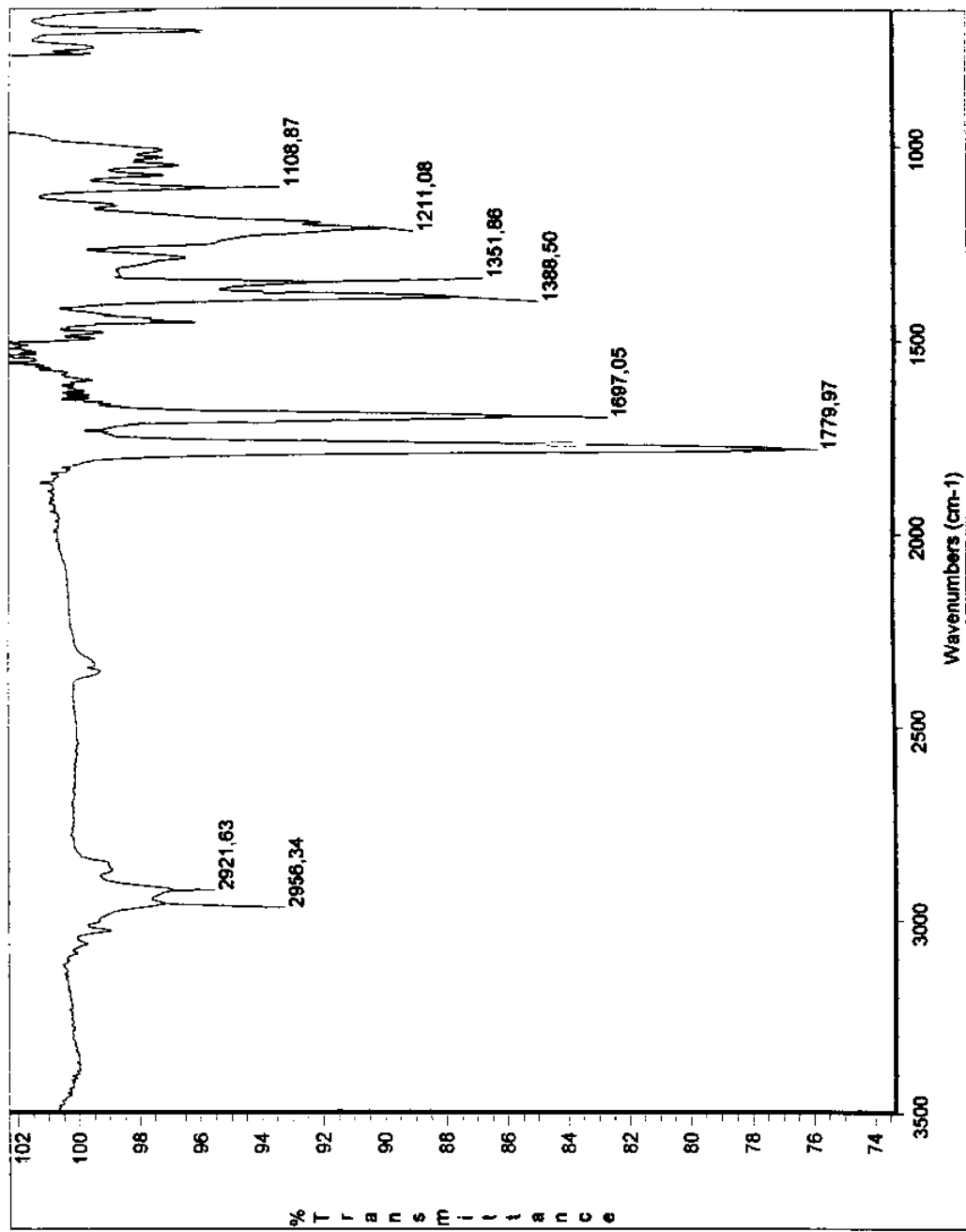
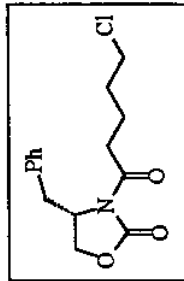
I.V. (filme) do composto 197



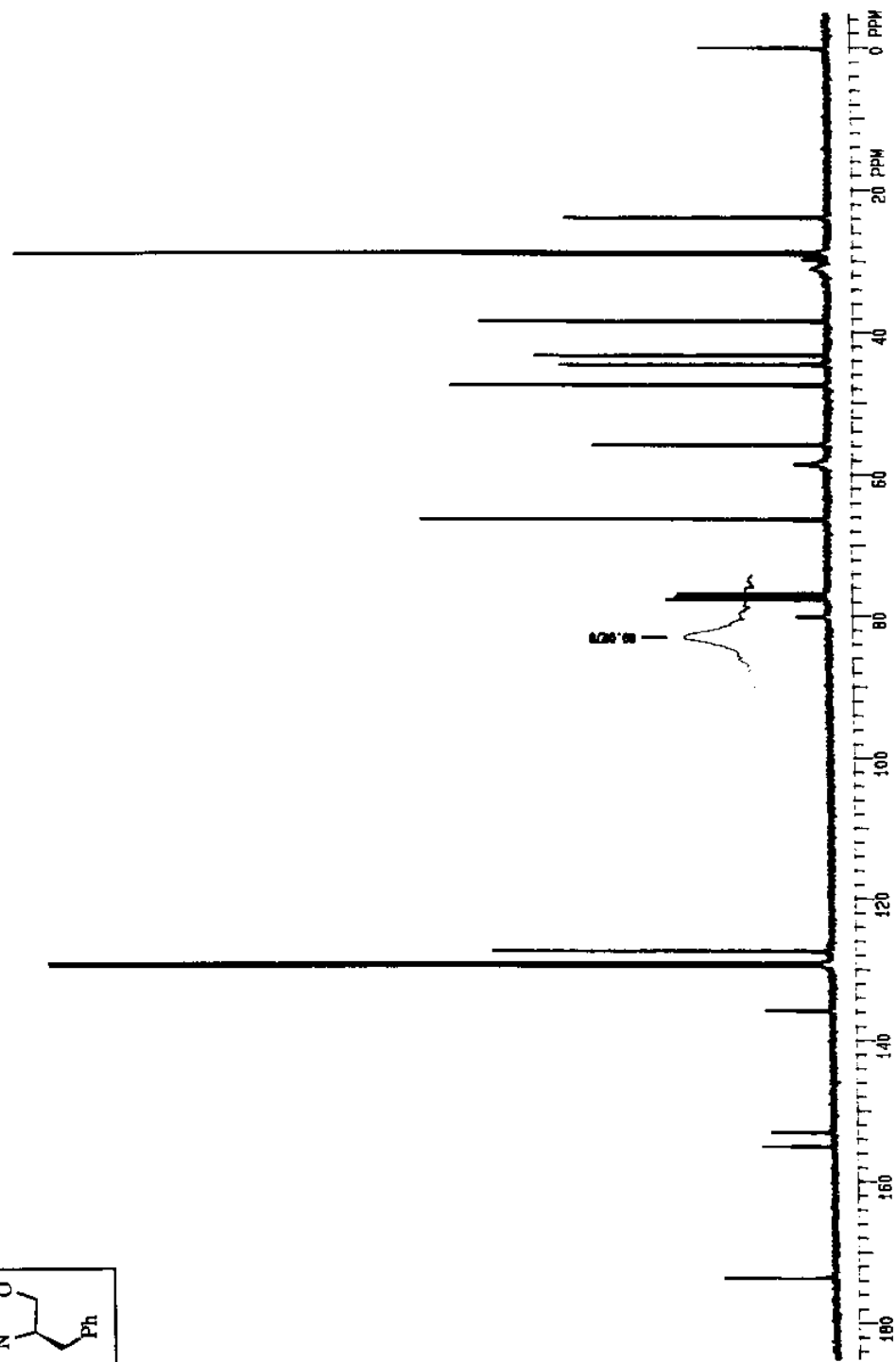
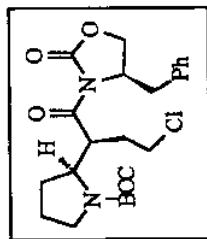
RMN ^{13}C do composto 208 (CDCl_3 , 75.5 MHz)



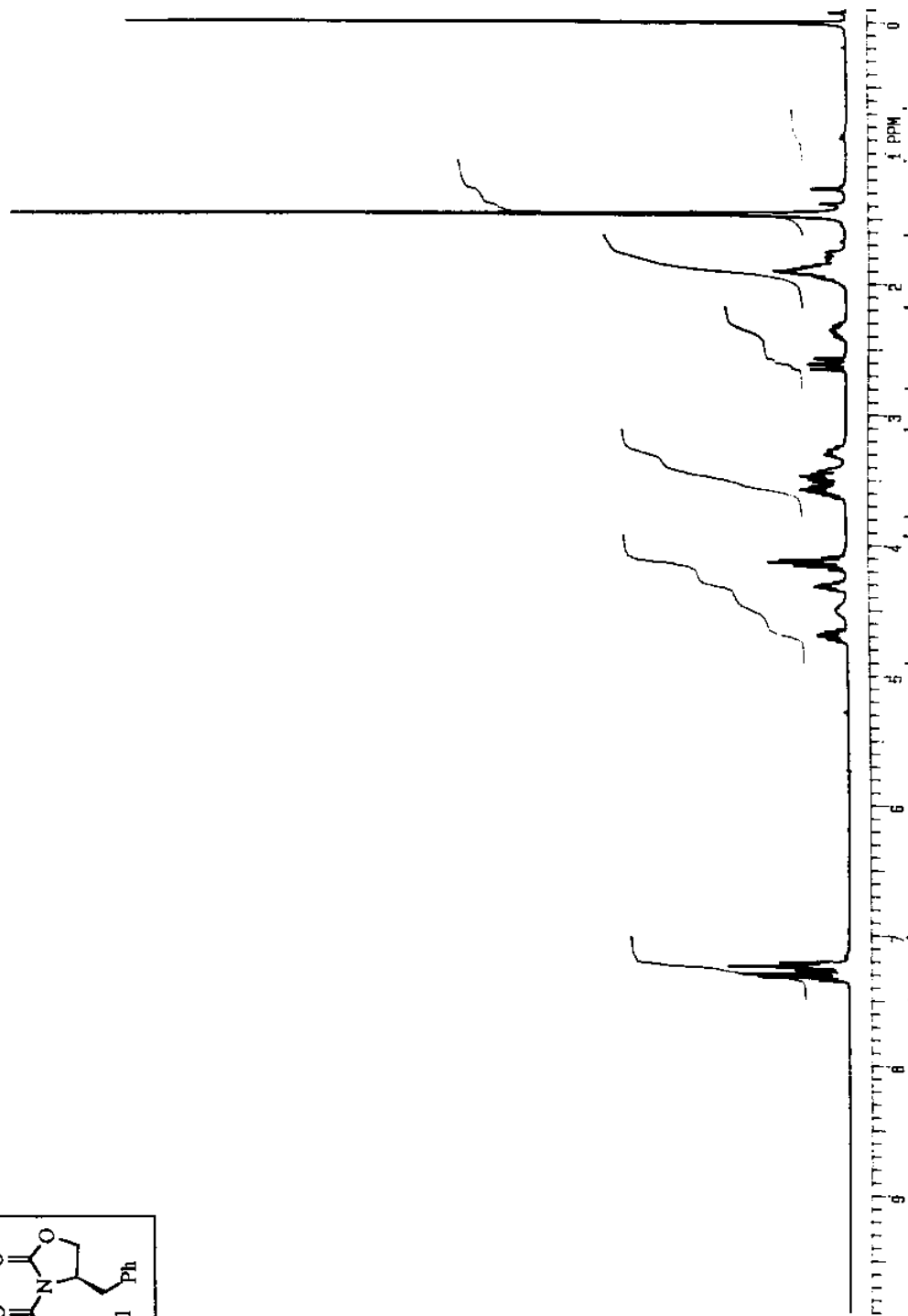
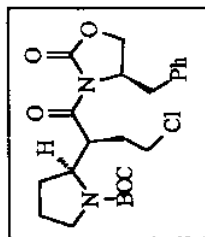
RMN¹H do composto 208 (CDCl₃, 300 MHz)



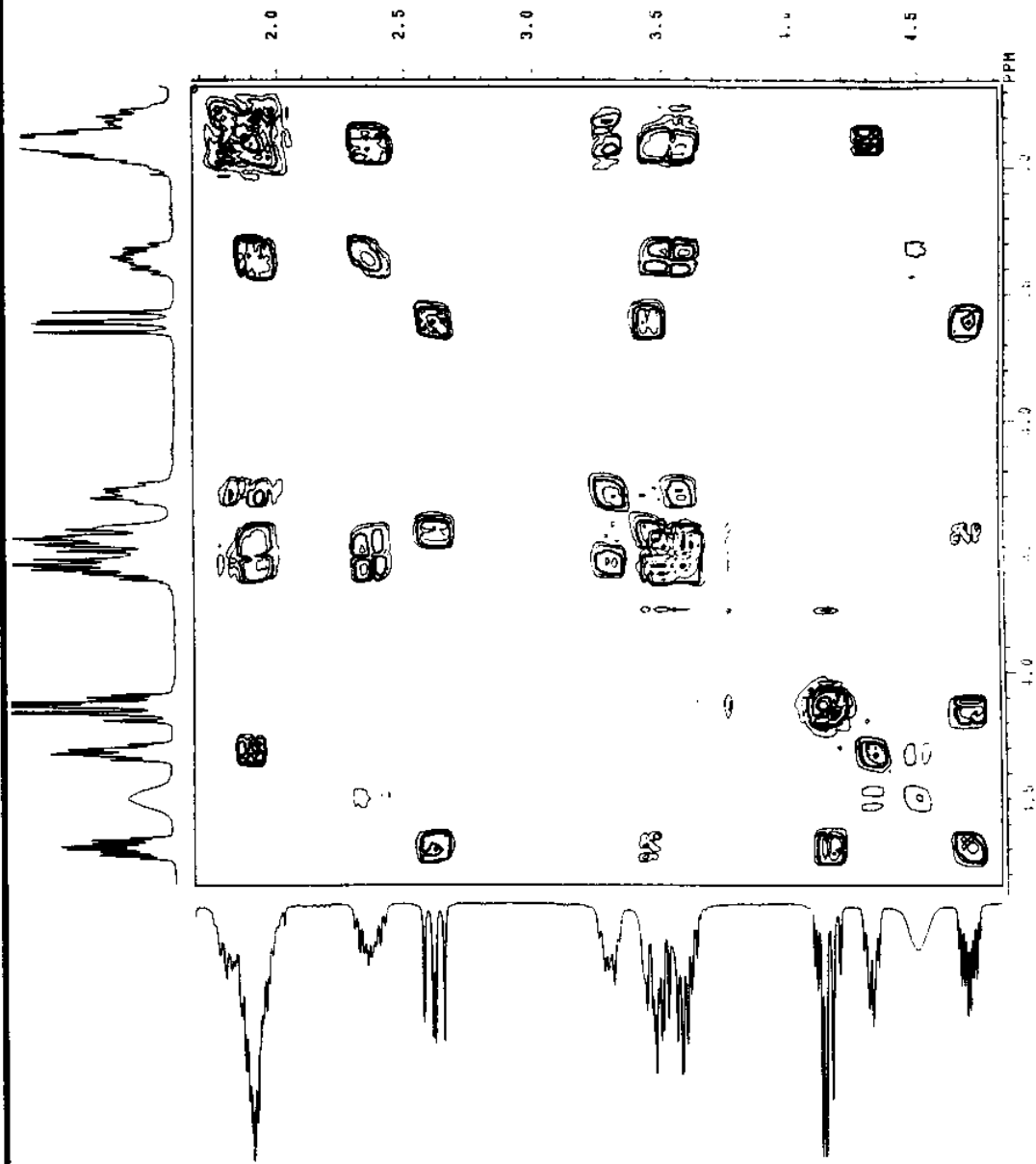
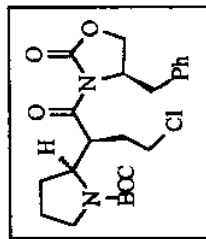
I.V. (filme) do composto 208



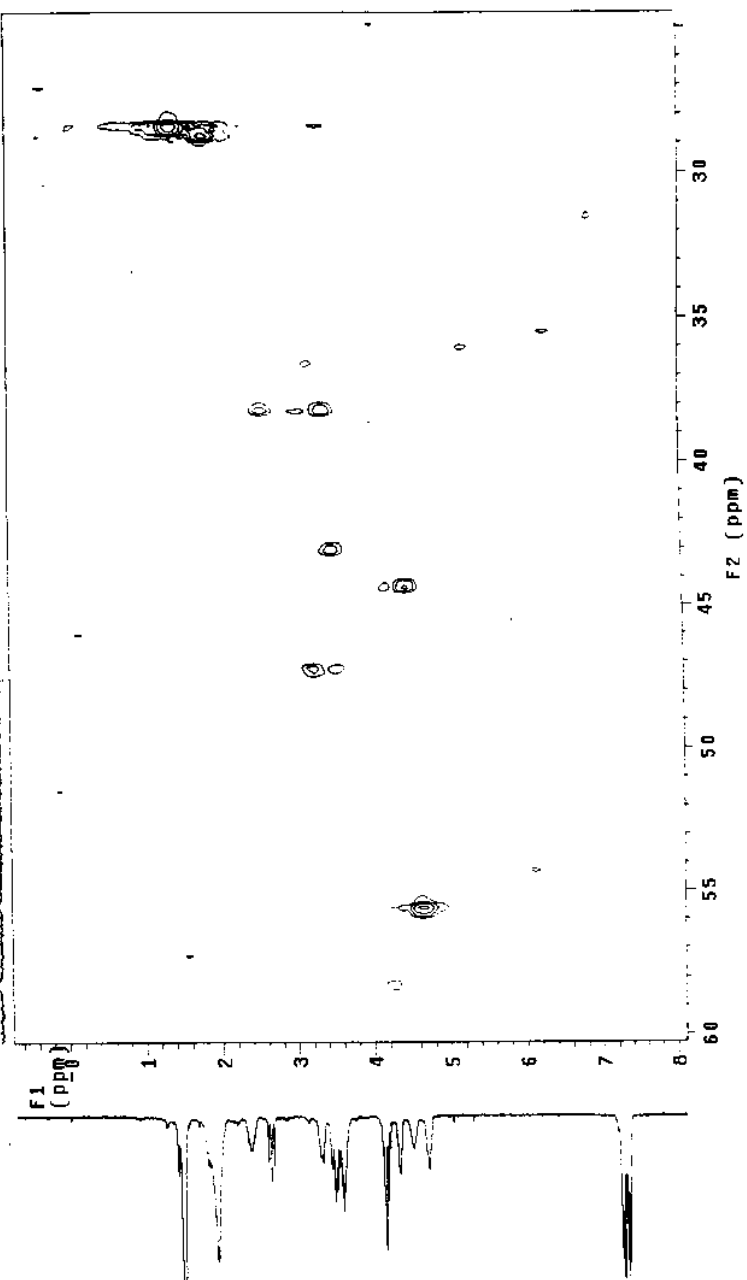
RMN¹³C do composto 198 (CDCl₃, 75.5 MHz - realizado a 50°C)



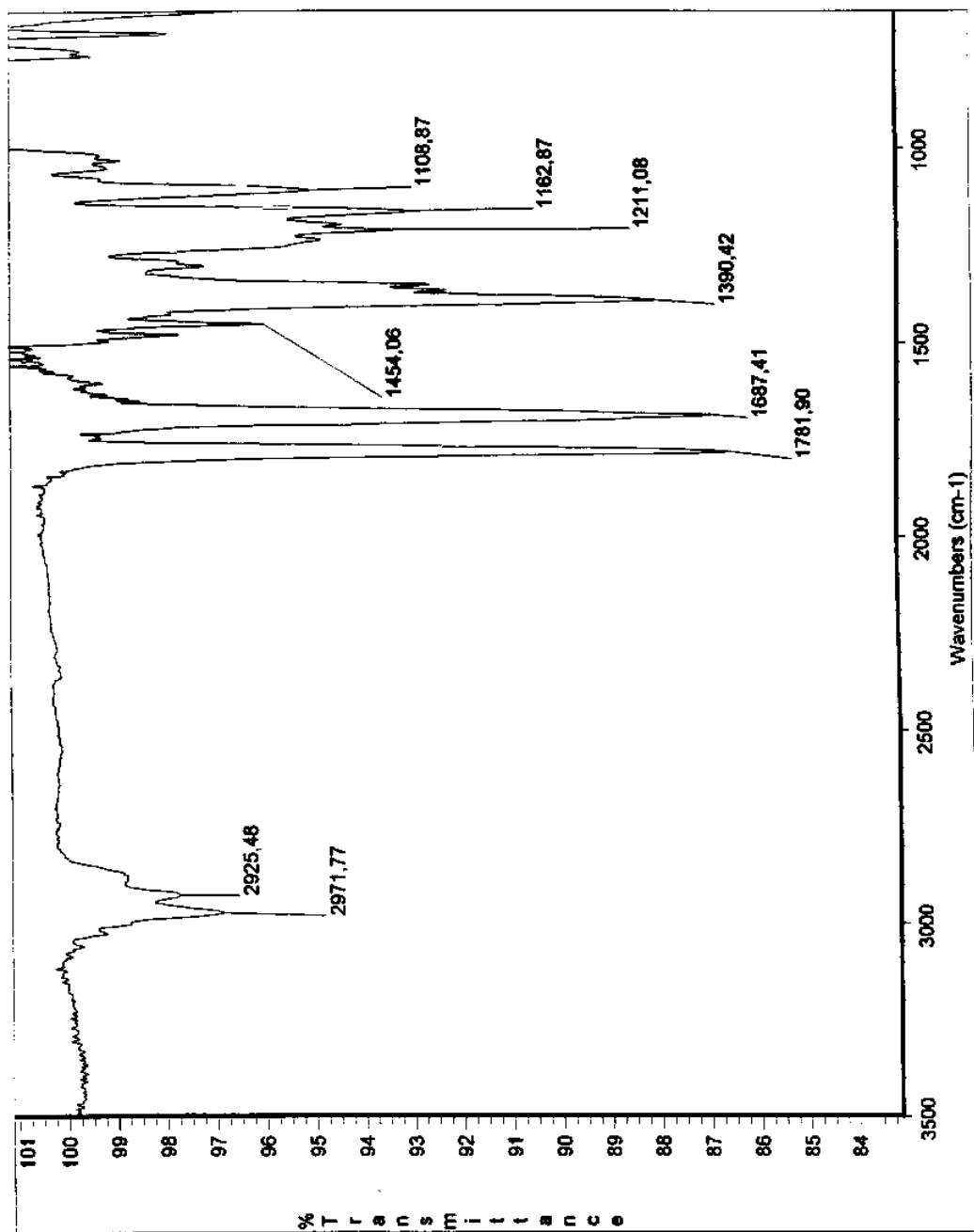
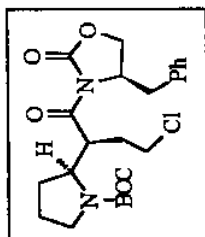
RMN¹H do composto 198 (CDCl₃, 300 MHz - realizado a 50°C)



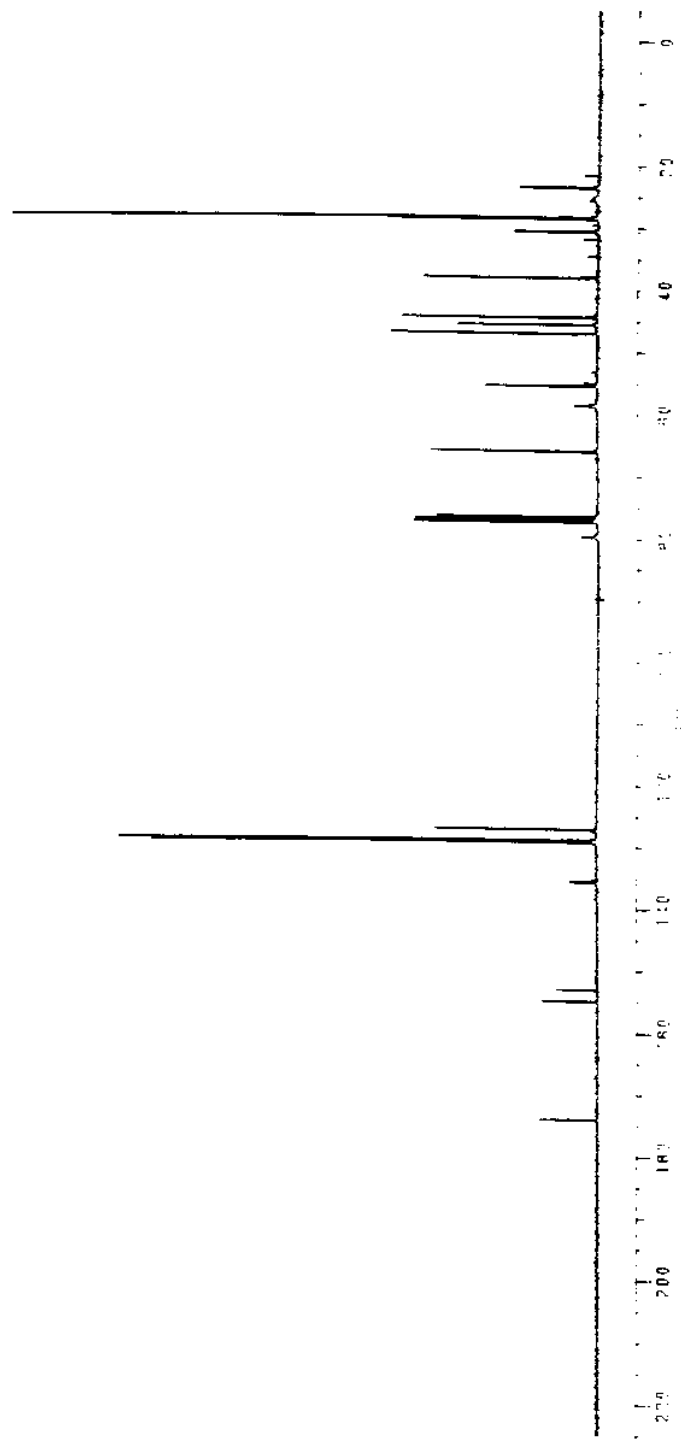
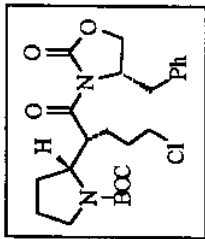
COSY do composto 198



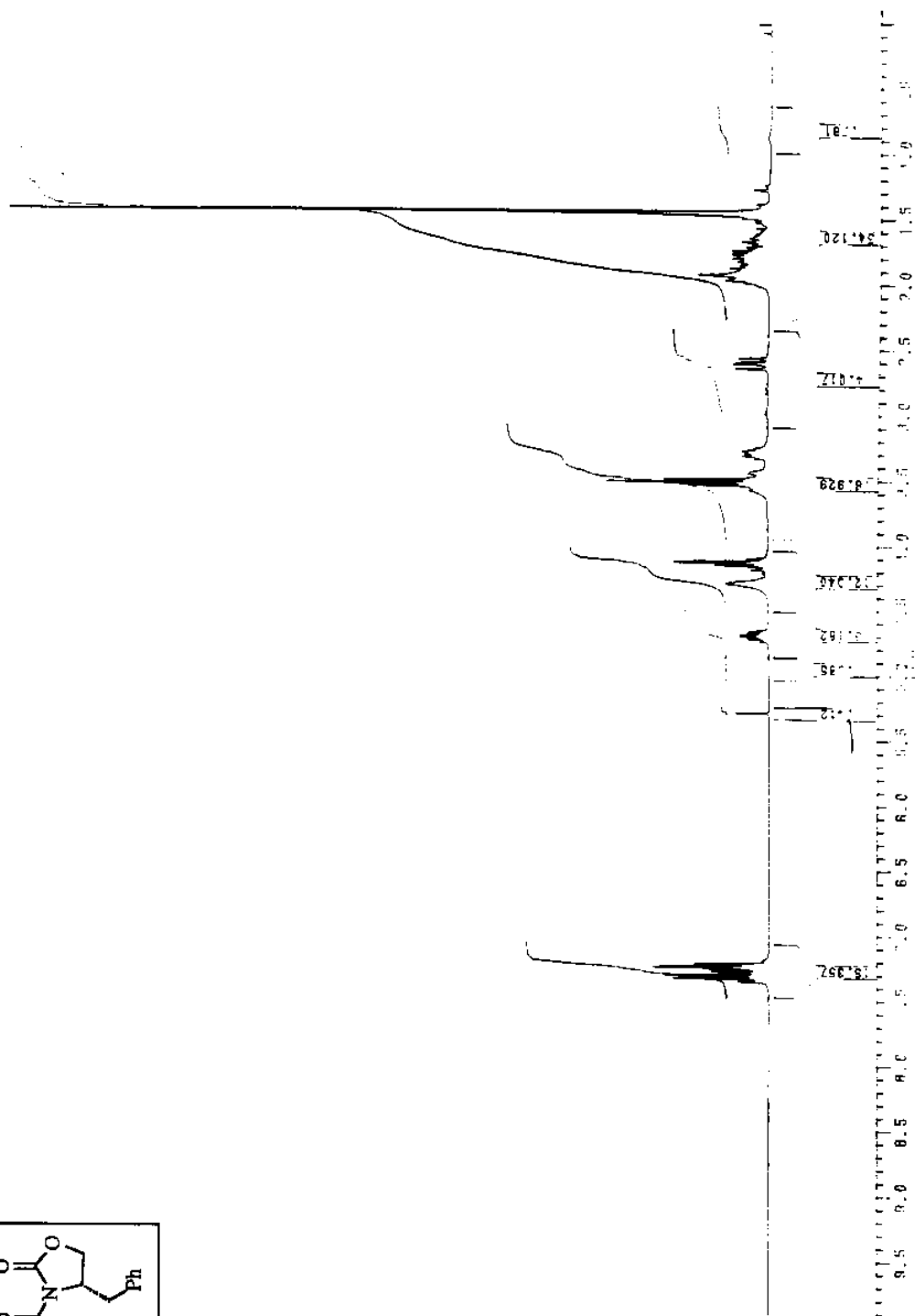
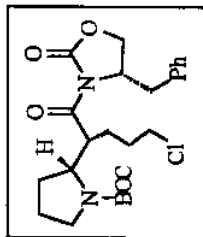
258



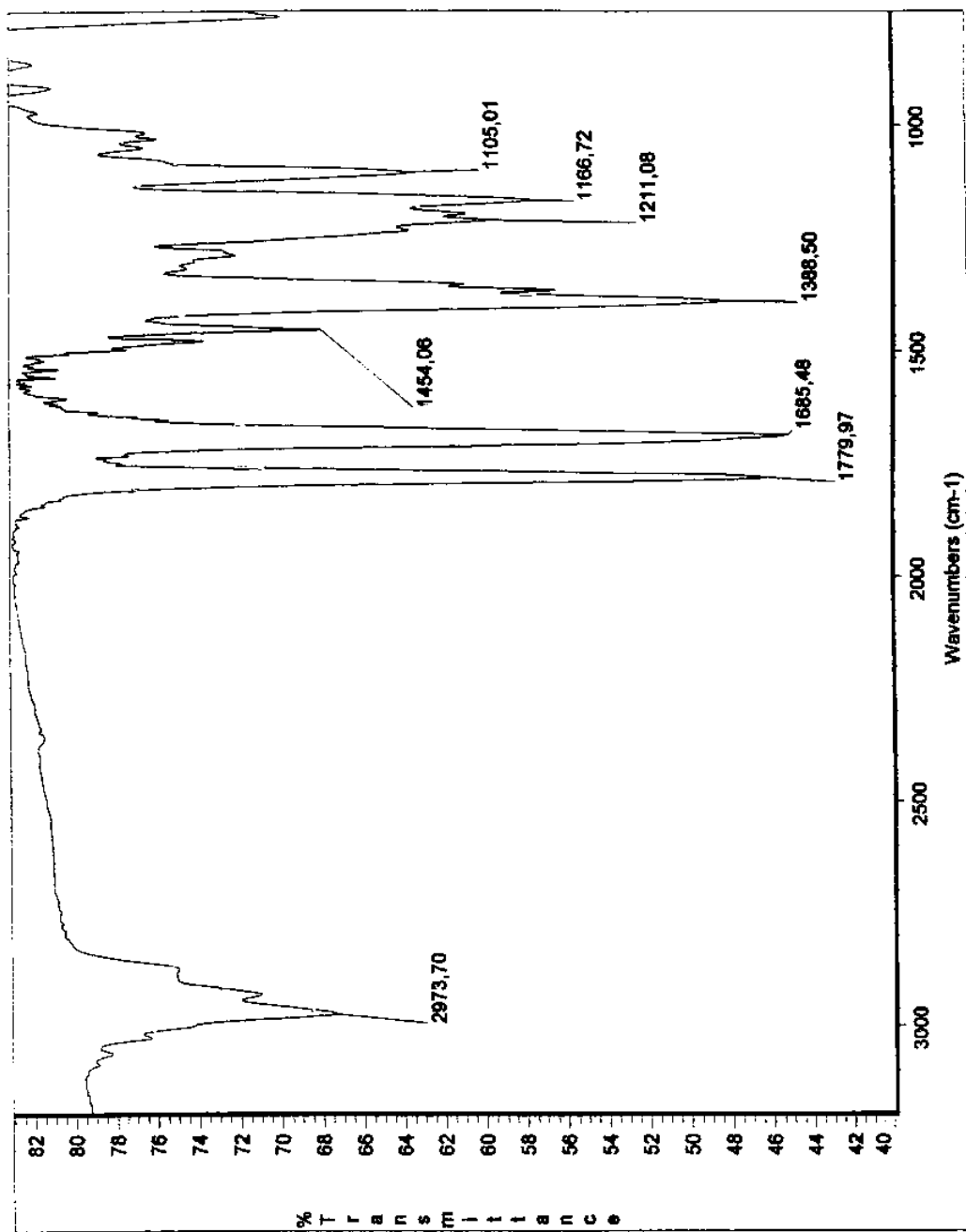
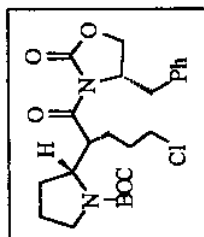
I.V. (filme) do composto 198



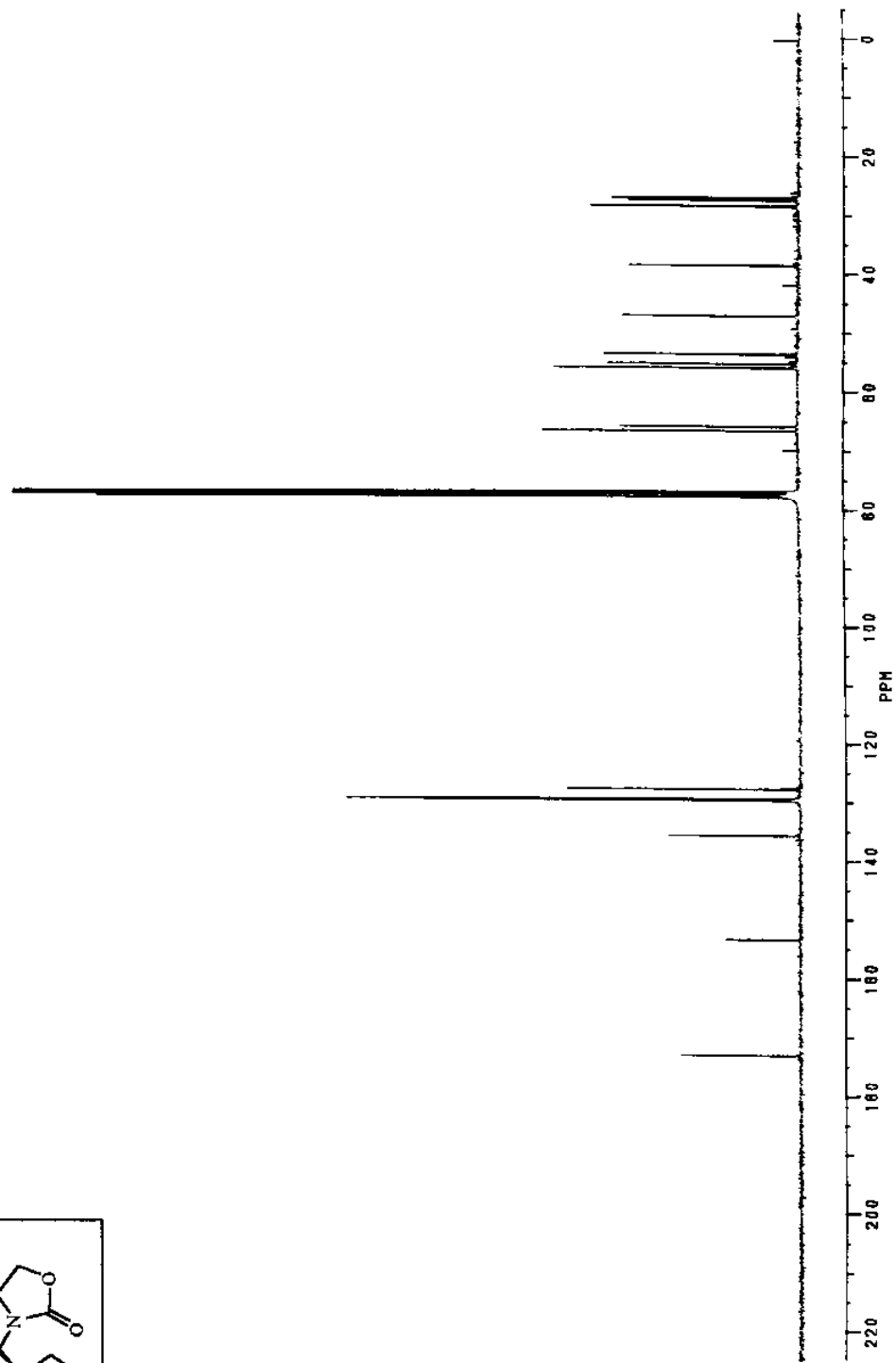
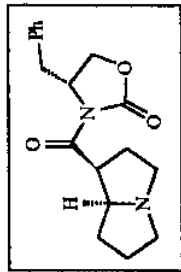
RMN¹³C do composto 209 (CDCl₃, 75.5 MHz - realizado a 50°C)



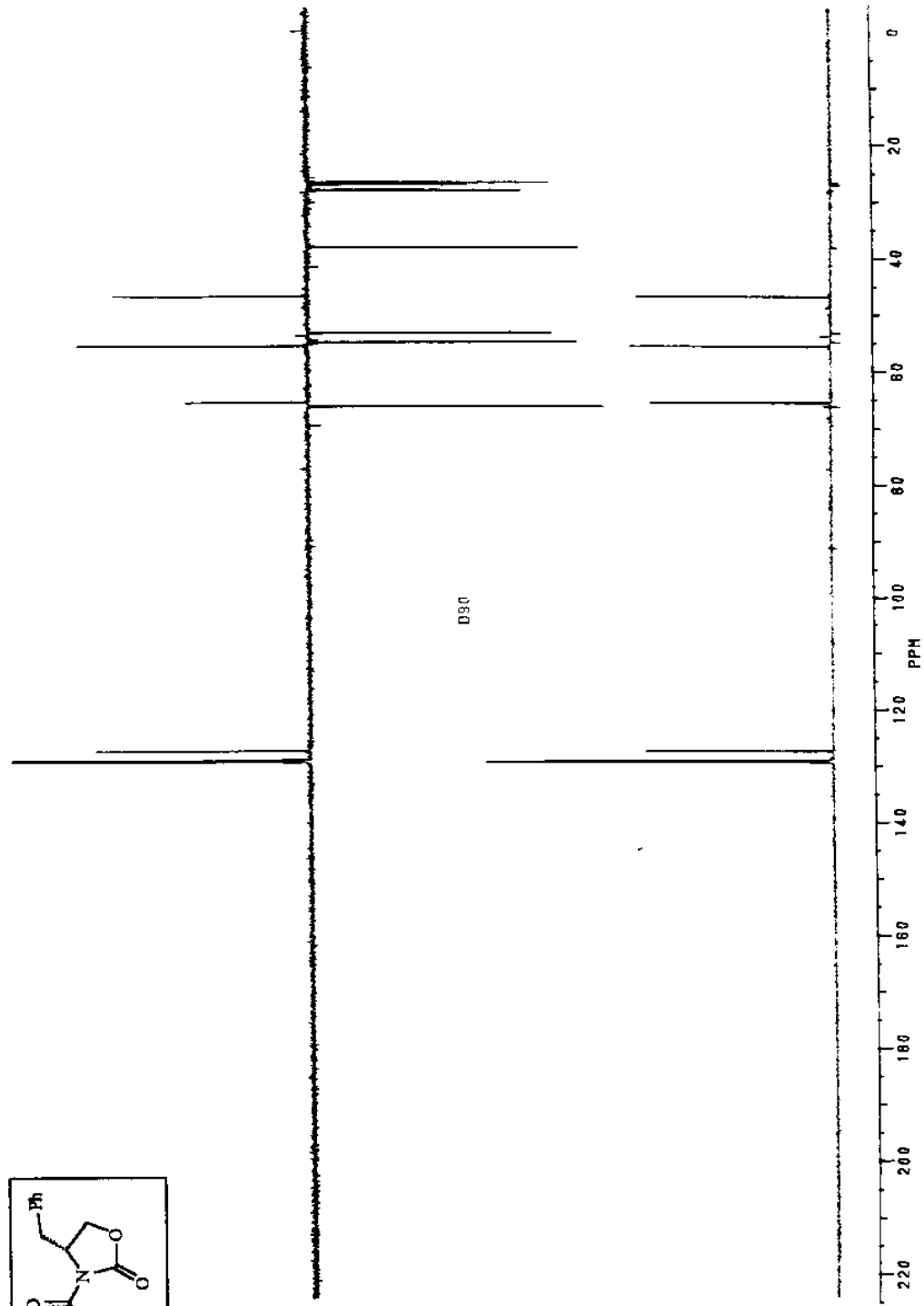
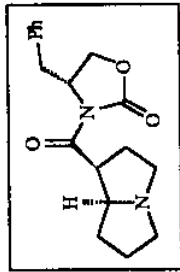
RMN¹H do composto 209 (CDCl₃, 300 MHz - realizado a 50°C)



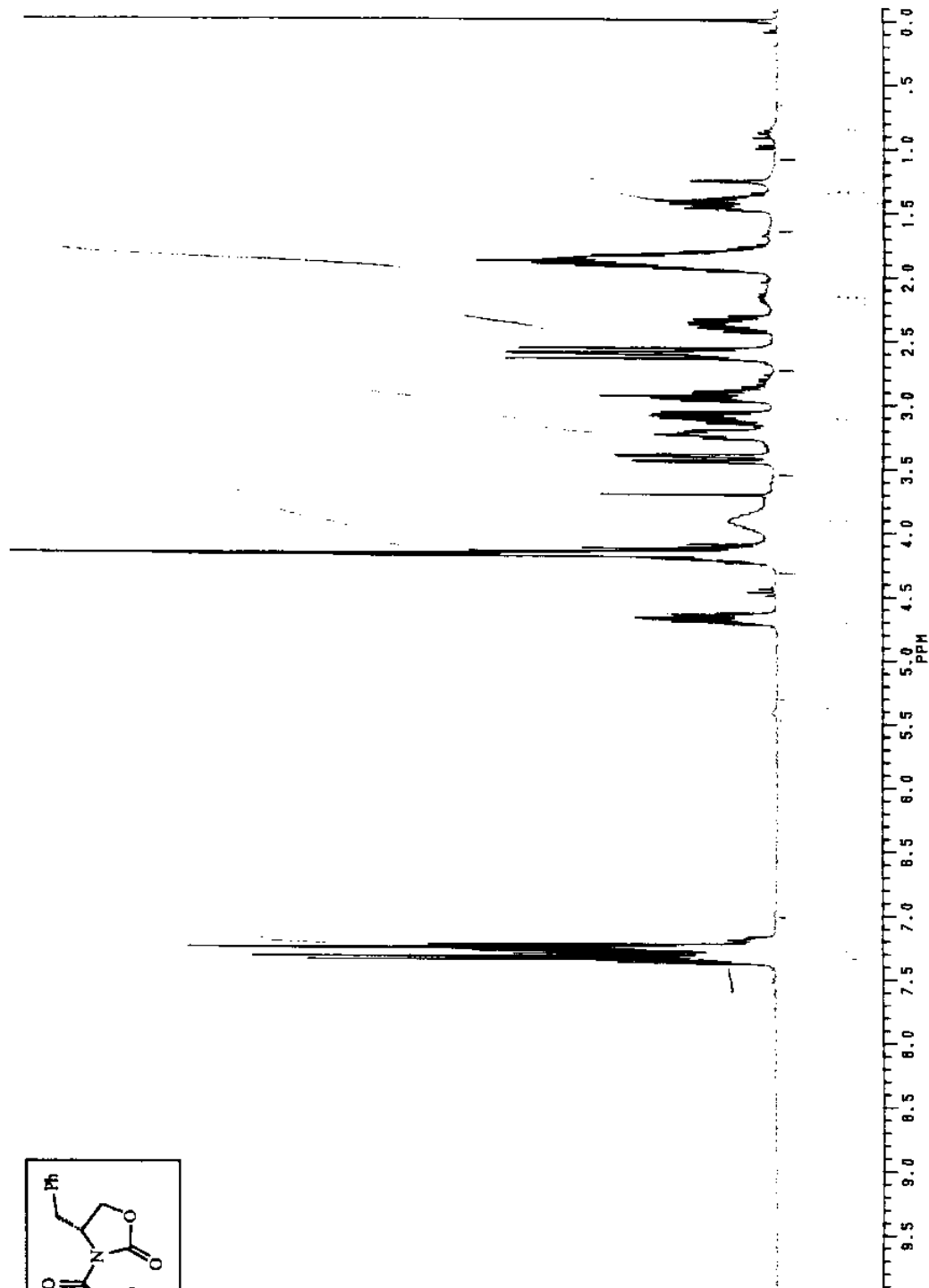
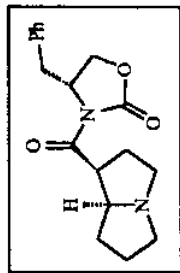
I.V. (filme) do composto 209



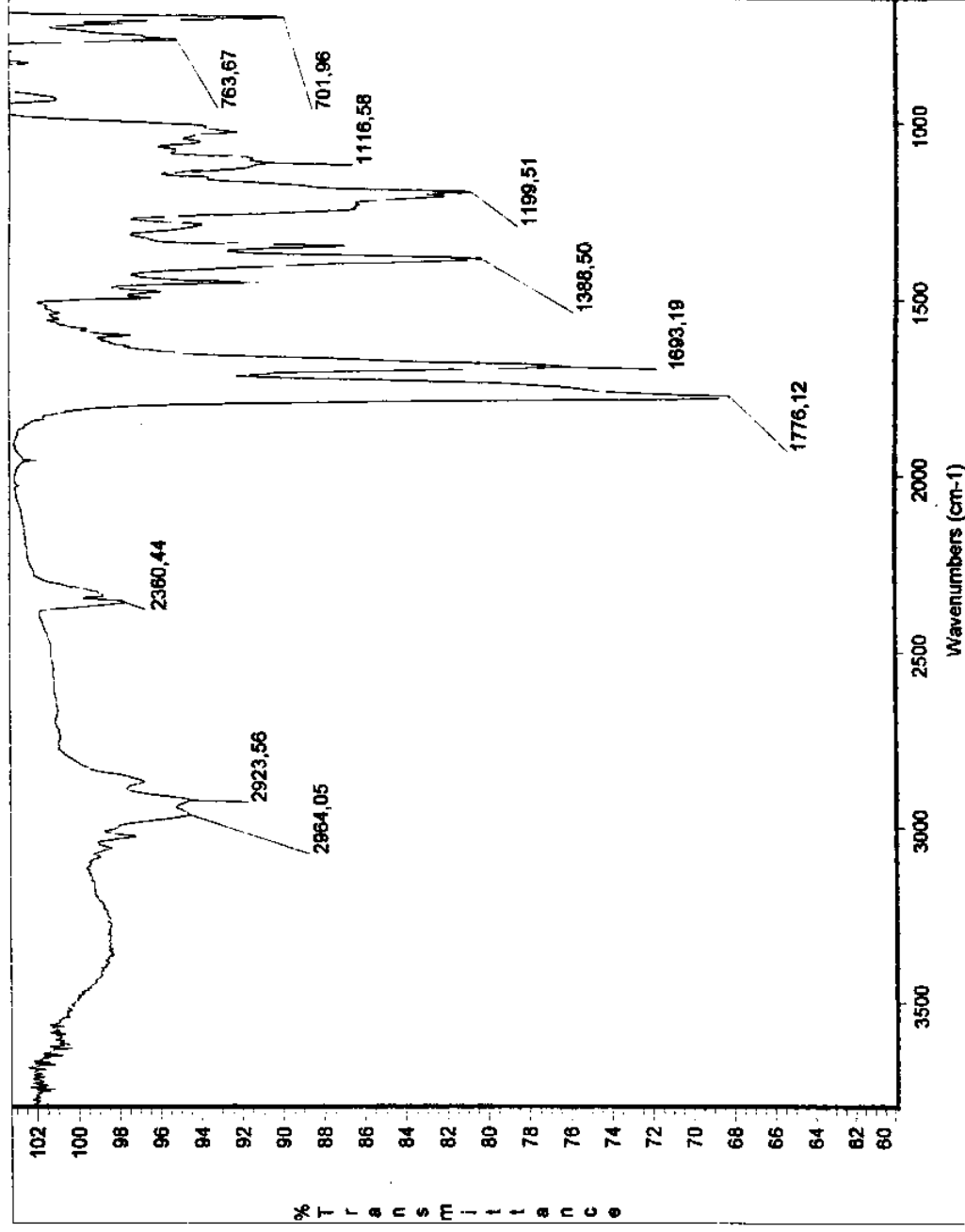
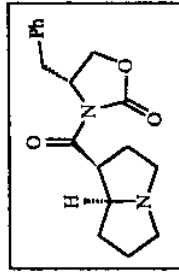
RMN¹³C do composto 196 (CDCl_3 , 75.5 MHz)



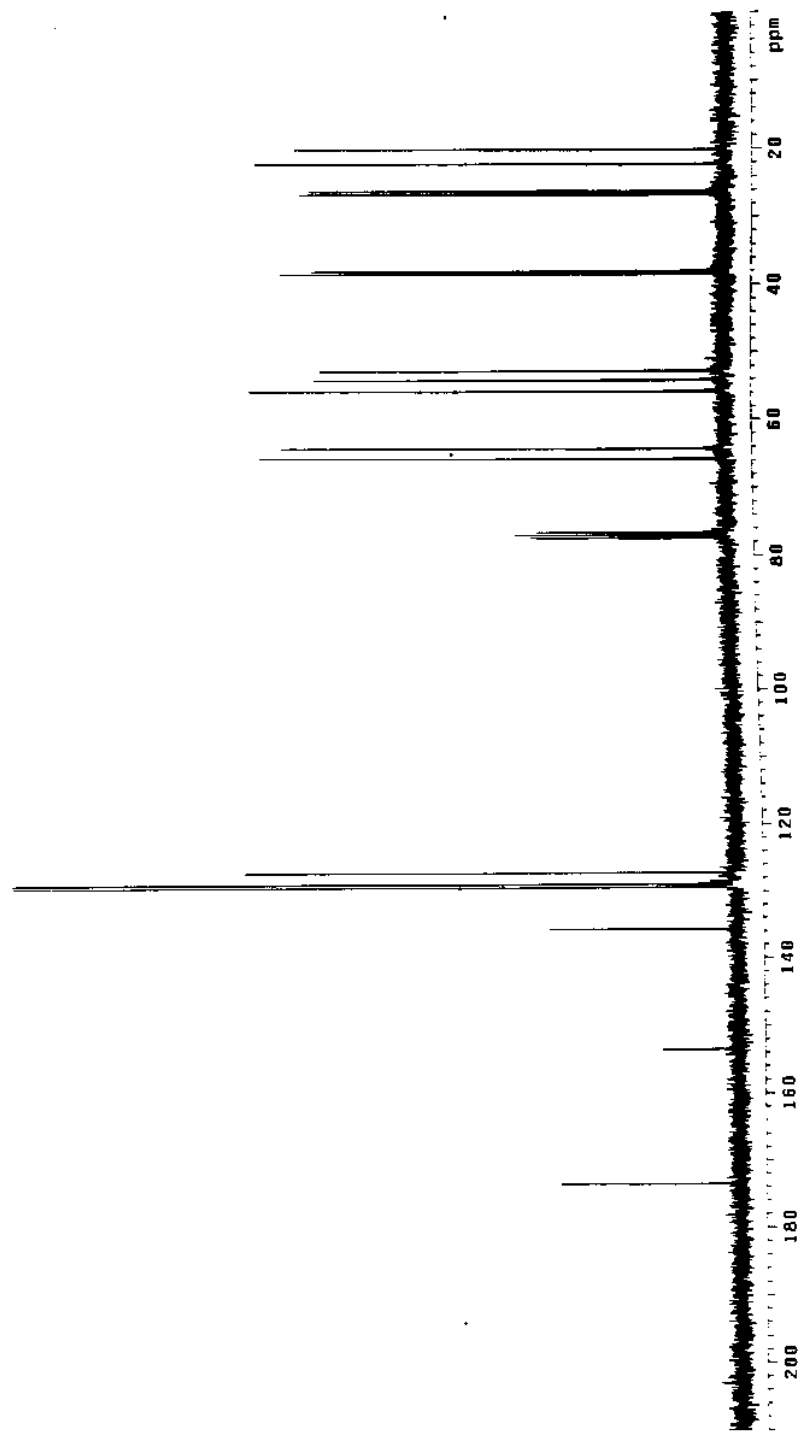
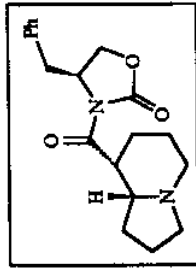
DEPT do composto 196



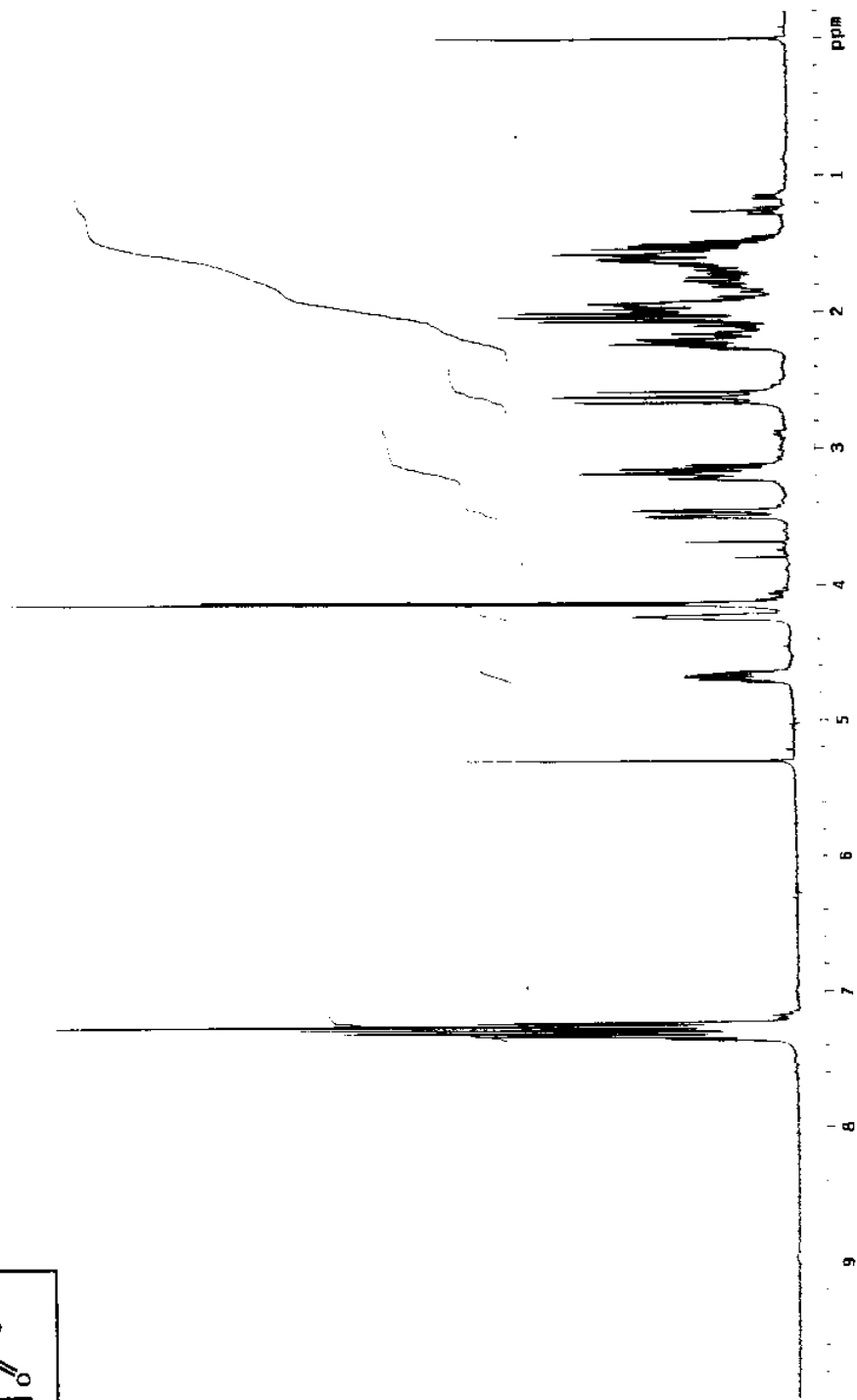
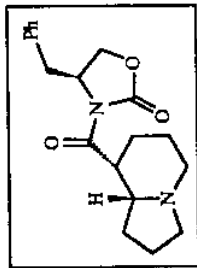
RMN¹H do composto 196 (CDCl₃, 300 MHz)



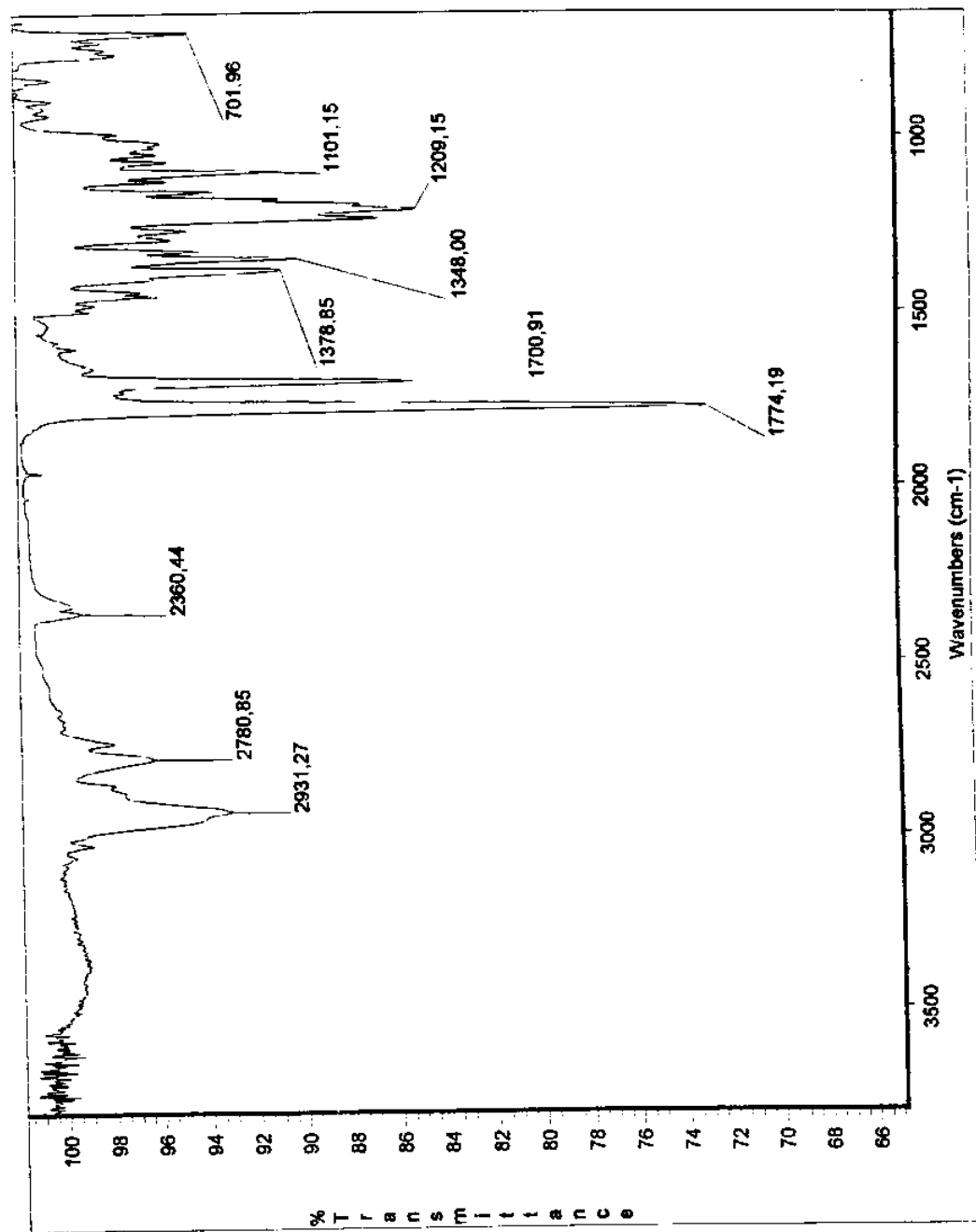
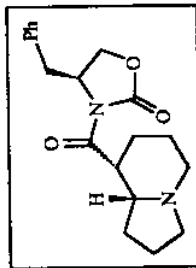
L.V. (filme) do composto 196



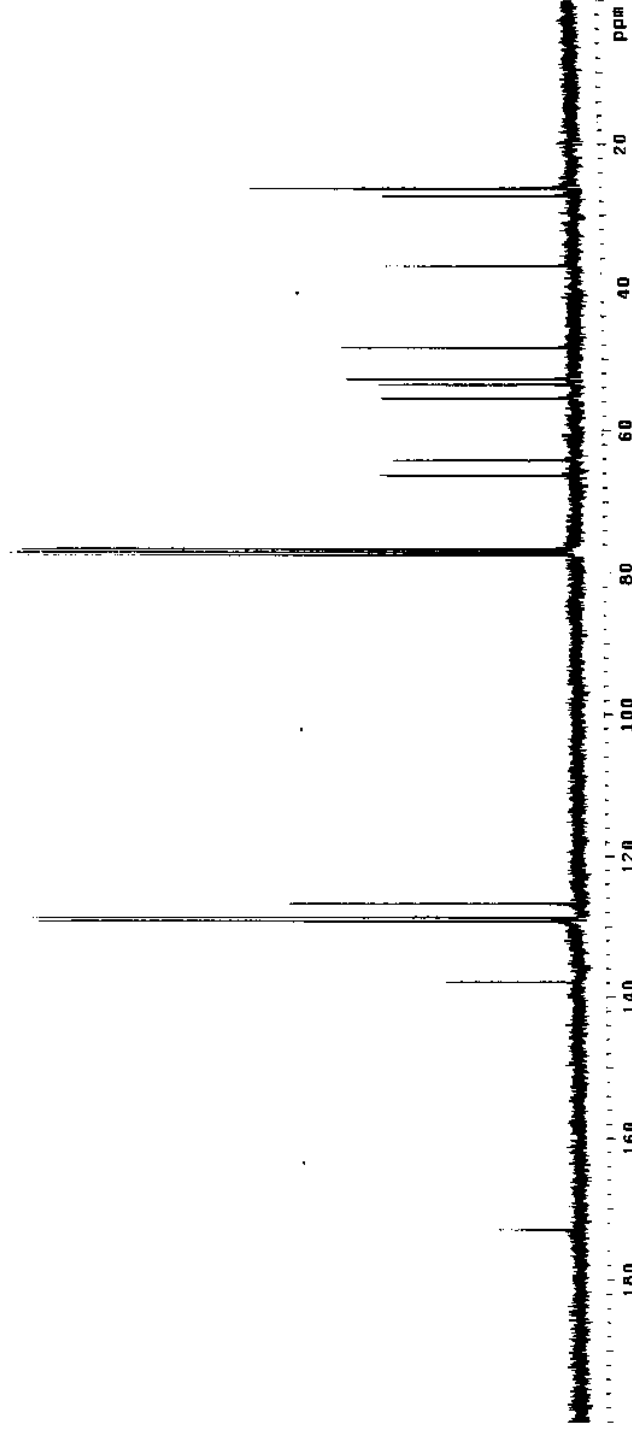
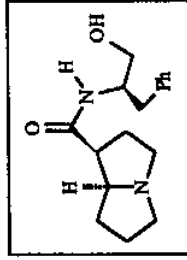
RMN¹³C do composto 205 (CDCl₃, 75.5 MHz)



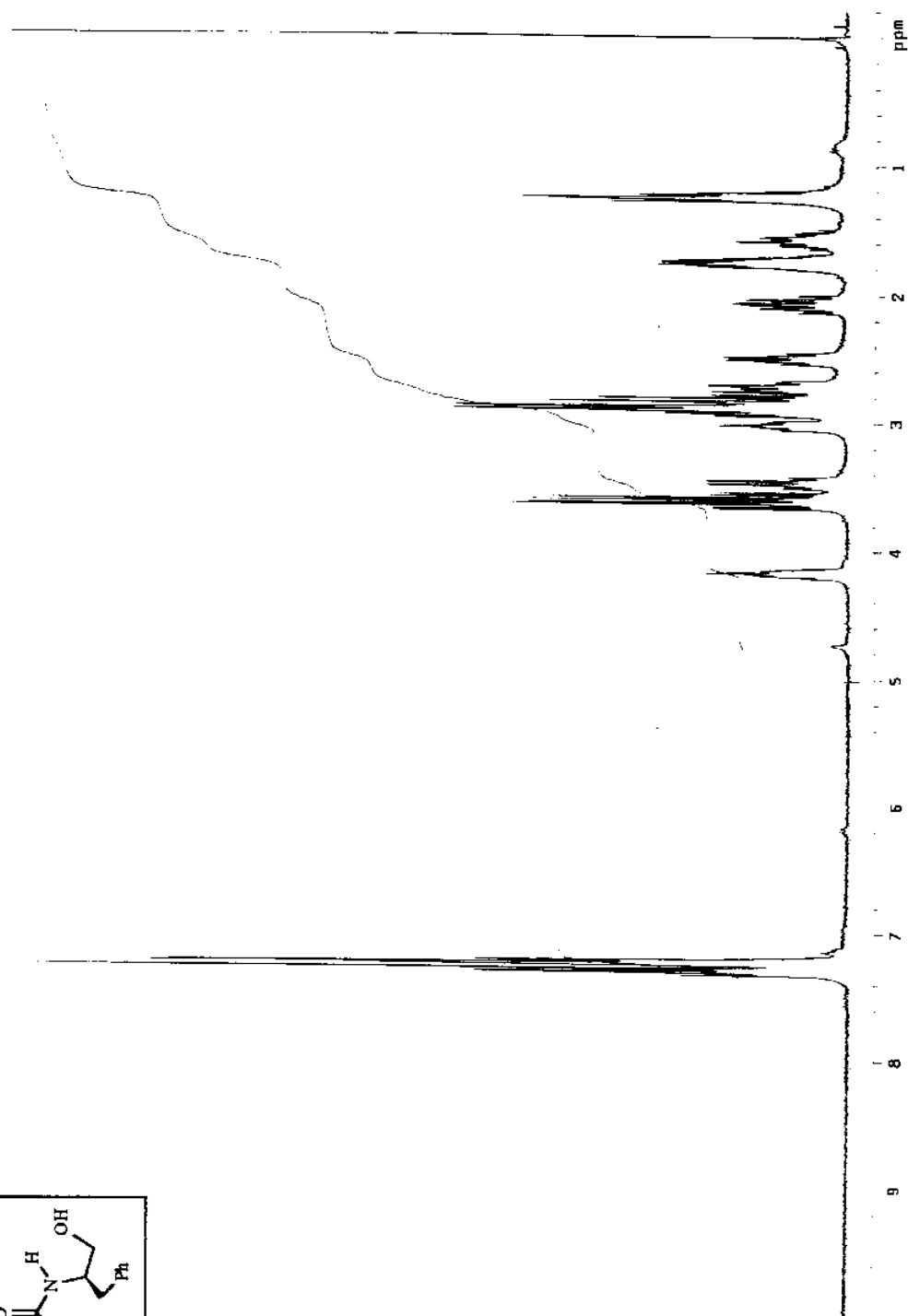
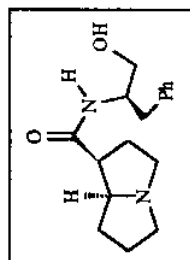
RMN¹H do composto 205 (CDCl₃, 300 MHz)



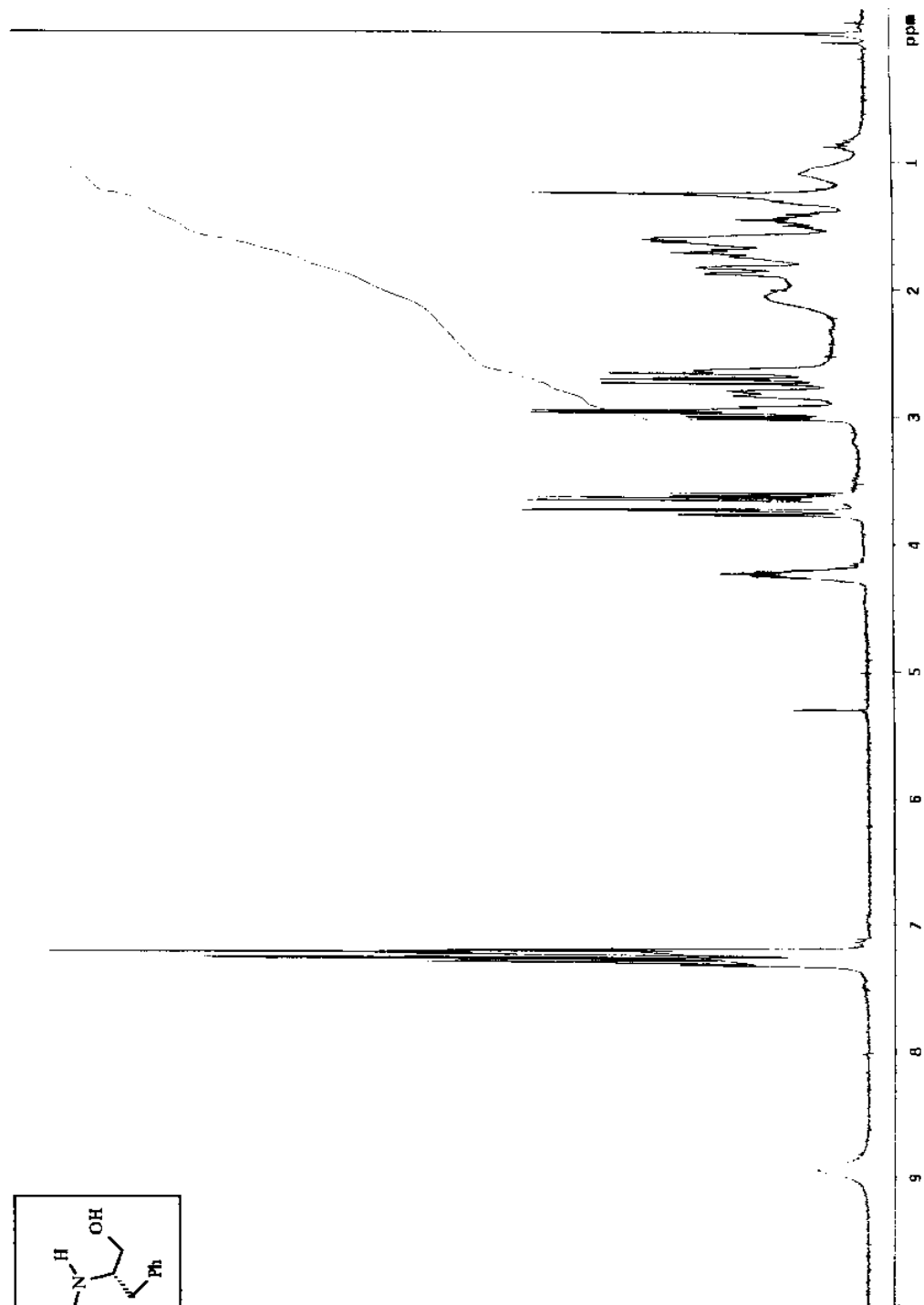
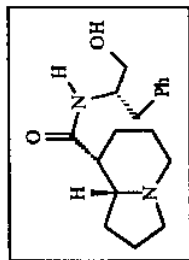
I.V. (filme) do composto 205



RMN ^{13}C do composto 201 ($\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$, 75.5 MHz)



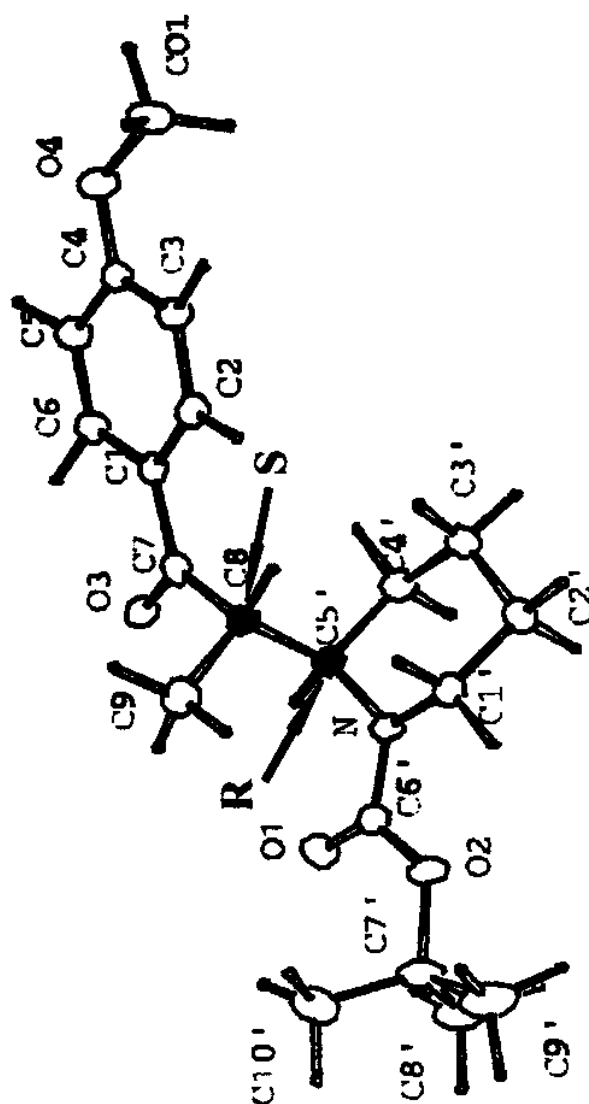
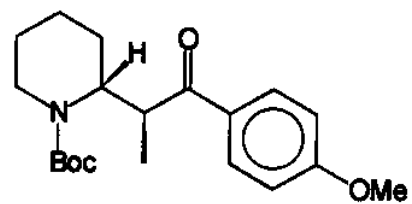
RMN¹H do composto 201 (CDCl₃ + D₂O, 300 MHz)



RMN ^1H do composto 210 (CDCl_3 , 300 MHz)

**ANEXO DOS DADOS DE DIFRAÇÃO DE RAIOS-X
COMPOSTOS 106f, 117 e 198**

COMPOSTO 106f - Figura 10



Dados Cristalográficos

- $C_{20}H_{29}NO_4$

Sistema Cristalino - Ortorrômbico

Grupo Espacial - Pbcn

Parâmetros da Cella Unitária -

a = 10.989(5) Å

b = 11.711(3) Å

c = 30.021(7) Å

V = 3864(4) Å³

Z = 8

Distâncias Interatômicas

- $C_{20}H_{29}NO_4$ (Å)

C1	-	C2	1.389(7)
C1	-	C6	1.398(6)
C1	-	C9	1.486(7)
C2	-	C3	1.390(7)
C3	-	C4	1.385(7)
C4	-	C5	1.390(8)
C4	-	O7	1.359(6)
C5	-	C6	1.366(7)
O7	-	C8	1.420(7)
C9	-	C11	1.509(7)
C9	-	O10	1.223(6)
C11	-	C12	1.552(7)
C11	-	C13	1.536(7)
N18	-	C17	1.464(7)
N18	-	C13	1.455(6)
N18	-	C19	1.361(6)
C17	-	C16	1.517(8)
C16	-	C15	1.528(8)
C15	-	C14	1.516(8)
C14	-	C13	1.538(7)
C22	-	C23	1.494(9)
C22	-	C24	1.523(8)
C22	-	C25	1.500(9)

Ángulos para				- C ₂₀ H ₂ NO ₄	
C2	-	C1	-	C6	117.3 (4)
C2	-	C1	-	C9	124.7 (4)
C6	-	C1	-	C9	117.9 (4)
C1	-	C2	-	C3	122.1 (4)
C2	-	C3	-	H2	124.2 (5)
C2	-	C3	-	C4	118.9 (4)
C3	-	C4	-	C5	119.9 (5)
C3	-	C4	-	O7	124.7 (4)
C5	-	C4	-	O7	115.5 (4)
C4	-	C5	-	C6	120.4 (5)
C1	-	C6	-	C5	121.4 (5)
C4	-	O7	-	C8	119.2 (4)
C1	-	C9	-	C11	122.2 (4)
C1	-	C9	-	O10	119.4 (4)
C11	-	C9	-	O10	118.3 (4)
C9	-	C11	-	C12	108.3 (4)
C9	-	C11	-	C13	107.1 (4)
C12	-	C11	-	C13	111.7 (4)
N18	-	O20	-	C19	63.1 (5)
C17	-	N18	-	C13	116.3 (4)
C17	-	N18	-	C19	124.0 (4)
C17	-	N18	-	O20	129.0 (4)
C13	-	N18	-	C19	119.2 (4)
C13	-	N18	-	O20	110.1 (3)
C19	-	N18	-	O20	28.3 (3)
N18	-	C17	-	C16	110.5 (4)
C17	-	C16	-	C15	111.1 (5)
C17	-	C16	-	C8	118.0 (5)
C15	-	C16	-	C8	82.4 (4)
C16	-	C15	-	C14	110.7 (5)
C15	-	C14	-	C13	112.7 (4)
C11	-	C13	-	N18	111.7 (4)
C11	-	C13	-	C14	112.4 (4)
N18	-	C13	-	C14	109.1 (4)
N18	-	C19	-	O20	88.6 (6)
C23	-	C22	-	C24	110.9 (5)
C23	-	C22	-	C25	111.9 (5)
C24	-	C22	-	C25	111.0 (5)
C22	-	C25	-	O21	74.9 (4)

Coordenadas Atómicas - C₂₀H₂₂NO₄

Atom	X/A	Y/B	Z/C	Biso
C1	0.2205 (4)	0.8439 (4)	0.2570 (1)	3.0 (2)
C2	0.3133 (4)	0.9244 (4)	0.2569 (2)	3.6 (2)
H2	0.3637 (4)	0.9455 (4)	0.2867 (2)	7.3 (3)
C3	0.3460 (4)	0.9834 (4)	0.2186 (2)	3.5 (2)
H3	0.4162 (4)	1.0478 (4)	0.2174 (2)	7.3 (3)
C4	0.2832 (5)	0.9619 (4)	0.1794 (2)	3.6 (2)
C5	0.1864 (5)	0.8855 (5)	0.1793 (2)	4.6 (2)
H5	0.1308 (5)	0.8834 (5)	0.1497 (2)	7.3 (3)
C6	0.1563 (4)	0.8276 (5)	0.2172 (2)	4.0 (2)
H6	0.0762 (4)	0.7764 (5)	0.2230 (2)	7.3 (3)
O4	0.3100 (3)	1.0094 (3)	0.1393 (1)	5.2 (2)
C7	0.1889 (4)	0.7704 (4)	0.2956 (2)	3.4 (2)
C8	0.2527 (4)	0.7807 (4)	0.3400 (2)	3.3 (2)
H8	0.3259 (4)	0.8417 (4)	0.3366 (2)	7.3 (3)
C9	0.1573 (5)	0.8155 (5)	0.3755 (2)	4.7 (2)
H9	0.2032 (5)	0.8295 (5)	0.4068 (2)	7.3 (3)
H9	0.0918 (5)	0.7474 (5)	0.3792 (2)	7.3 (3)
H9	0.1111 (5)	0.8927 (5)	0.3655 (2)	7.3 (3)
O1	-0.3075 (3)	1.0468 (3)	0.0823 (1)	4.7 (1)
O2	0.1675 (3)	0.8890 (3)	-0.0324 (1)	4.7 (1)
N	0.3525 (3)	0.6568 (3)	0.3961 (1)	3.7 (2)
C1'	0.4597 (5)	0.7255 (5)	0.4072 (2)	4.6 (2)
H1'	0.4322 (5)	0.8135 (5)	0.4039 (2)	7.3 (3)
H1'	0.4863 (5)	0.7092 (5)	0.4413 (2)	7.3 (3)
C2'	0.5650 (5)	0.6951 (6)	0.3769 (2)	5.5 (3)
H2'	0.6413 (5)	0.7513 (6)	0.3829 (2)	7.3 (3)
H2'	0.5921 (5)	0.6080 (6)	0.3833 (2)	7.3 (3)
C3'	0.5281 (5)	0.7042 (5)	0.3279 (2)	5.1 (3)
H3'	0.6011 (5)	0.6745 (5)	0.3068 (2)	7.3 (3)
H3'	0.5127 (5)	0.7940 (5)	0.3220 (2)	7.3 (3)
C4'	0.4147 (5)	0.6342 (5)	0.3187 (2)	4.3 (2)
H4'	0.3905 (5)	0.6503 (5)	0.2844 (2)	7.3 (3)
H4'	0.4415 (5)	0.5461 (5)	0.3224 (2)	7.3 (3)
C5'	0.3094 (4)	0.6637 (4)	0.3503 (2)	3.4 (2)
H5'	0.2359 (4)	0.6026 (4)	0.3485 (2)	7.3 (3)
C6'	0.2845 (5)	0.5998 (5)	0.4267 (2)	3.6 (2)
C7'	0.2714 (6)	0.5632 (5)	0.5068 (2)	4.9 (2)
C8'	0.3529 (7)	0.6010 (6)	0.5439 (2)	8.0 (3)
H8'a	0.4411 (7)	0.5679 (6)	0.5347 (2)	7.3 (3)
H8'b	0.3274 (7)	0.5677 (6)	0.5762 (2)	7.3 (3)
H8'c	0.3568 (7)	0.6931 (6)	0.5454 (2)	7.3 (3)
C9'	0.2686 (7)	0.4335 (5)	0.5034 (2)	7.1 (3)
H9'a	0.2146 (7)	0.4055 (5)	0.4754 (2)	7.3 (3)
H9'b	0.2315 (7)	0.3984 (5)	0.5338 (2)	7.3 (3)
H9'c	0.3612 (7)	0.4044 (5)	0.4993 (2)	7.3 (3)
C10'	0.1454 (5)	0.6108 (6)	0.5114 (2)	6.8 (3)
H10'	0.0844 (5)	0.5883 (6)	0.4846 (2)	7.3 (3)
H10'	0.1534 (5)	0.7026 (6)	0.5133 (2)	7.3 (3)
H10'	0.1100 (5)	0.5784 (6)	0.5425 (2)	7.3 (3)
O3	0.1093 (3)	0.6981 (3)	0.2915 (1)	4.0 (1)
CO1	0.4180 (5)	1.0750 (5)	0.1349 (2)	5.7 (3)
HCO	0.4242 (5)	1.0973 (5)	0.1001 (2)	7.3 (3)
HCO	0.4996 (5)	1.0306 (5)	0.1450 (2)	7.3 (3)
HCO	0.4080 (5)	1.1518 (5)	0.1545 (2)	7.3 (3)

Parâmetros de Vibração Térmica - $C_{20}H_{22}NO_4$

Atom	U(1,1)	U(2,2)	U(3,3)	U(2,3)	U(1,3)	U(1,2)
C1	0.036 (3)	0.034 (3)	0.043 (3)	-0.003 (2)	-0.005 (2)	-0.001 (3)
C2	0.050 (3)	0.040 (3)	0.048 (3)	-0.005 (3)	-0.012 (3)	-0.004 (3)
H2	0.092 (4)					
C3	0.048 (3)	0.040 (3)	0.045 (3)	0.002 (3)	-0.005 (3)	-0.008 (3)
H3	0.092 (4)					
C4	0.042 (3)	0.050 (4)	0.045 (3)	0.005 (3)	-0.002 (3)	-0.001 (3)
C5	0.049 (4)	0.076 (5)	0.049 (4)	0.005 (3)	-0.010 (3)	-0.018 (4)
H5	0.092 (4)					
C6	0.040 (3)	0.062 (4)	0.051 (3)	0.007 (3)	-0.004 (3)	-0.014 (3)
H6	0.092 (4)					
O4	0.063 (3)	0.083 (3)	0.051 (2)	0.017 (2)	-0.006 (2)	-0.022 (2)
C7	0.037 (3)	0.036 (3)	0.055 (3)	-0.003 (3)	-0.003 (3)	0.000 (3)
C8	0.045 (3)	0.038 (4)	0.042 (3)	0.004 (3)	-0.008 (3)	-0.005 (3)
H8	0.092 (4)					
C9	0.076 (4)	0.044 (4)	0.058 (3)	-0.008 (3)	0.003 (3)	0.006 (3)
H9	0.092 (4)					
H9	0.092 (4)					
H9	0.092 (4)					
O1	0.051 (3)	0.052 (3)	0.074 (3)	-0.010 (2)	-0.004 (2)	-0.016 (2)
O2	0.068 (3)	0.068 (3)	0.042 (2)	-0.016 (2)	-0.002 (2)	-0.008 (2)
N	0.043 (3)	0.054 (3)	0.044 (3)	0.014 (2)	-0.006 (2)	-0.015 (2)
C1'	0.043 (4)	0.067 (4)	0.063 (4)	0.020 (3)	-0.014 (3)	-0.020 (3)
H1'	0.092 (4)					
H1'	0.092 (4)					
C2'	0.038 (4)	0.090 (5)	0.082 (4)	0.023 (4)	-0.005 (3)	-0.013 (4)
H2'	0.092 (4)					
H2'	0.092 (4)					
C3'	0.050 (4)	0.077 (5)	0.066 (4)	0.014 (3)	0.010 (3)	0.000 (3)
H3'	0.092 (4)					
H3'	0.092 (4)					
C4'	0.056 (4)	0.053 (4)	0.052 (3)	0.004 (3)	0.000 (3)	0.001 (3)
H4'	0.092 (4)					
H4'	0.092 (4)					
C5'	0.041 (3)	0.047 (4)	0.042 (3)	0.007 (3)	-0.006 (2)	-0.005 (3)
H5'	0.092 (4)					
C6'	0.051 (4)	0.034 (4)	0.052 (4)	0.009 (3)	0.005 (3)	0.006 (3)
C7'	0.090 (5)	0.045 (4)	0.049 (3)	0.008 (3)	0.020 (3)	-0.004 (3)
C8'	0.147 (7)	0.105 (6)	0.050 (4)	0.007 (4)	0.009 (4)	-0.016 (5)
H8'a	0.092 (4)					
H8'b	0.092 (4)					
H8'c	0.092 (4)					
C9'	0.138 (7)	0.057 (5)	0.075 (4)	0.017 (4)	0.034 (4)	0.012 (4)
H9'a	0.092 (4)					
H9'b	0.092 (4)					
H9'c	0.092 (4)					
C10'	0.094 (6)	0.062 (5)	0.103 (5)	0.006 (4)	0.046 (4)	0.011 (4)
H10'	0.092 (4)					
H10'	0.092 (4)					
H10'	0.092 (4)					
O3	0.047 (2)	0.048 (2)	0.058 (2)	0.010 (2)	-0.012 (2)	-0.011 (2)
CO1	0.073 (5)	0.084 (5)	0.060 (4)	0.009 (3)	0.003 (3)	-0.037 (4)
HCO	0.092 (4)					
HCO	0.092 (4)					
HCO	0.092 (4)					

COMPOSTO 117 - Figura 12

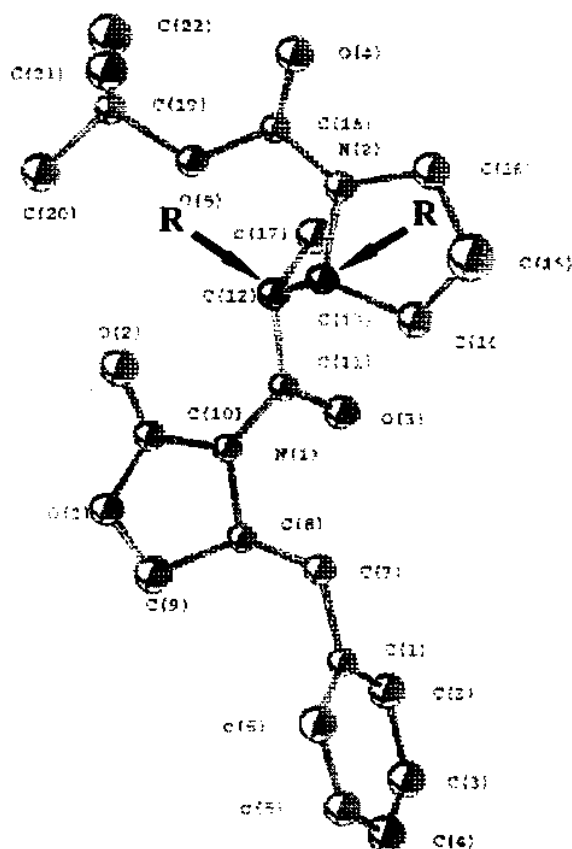
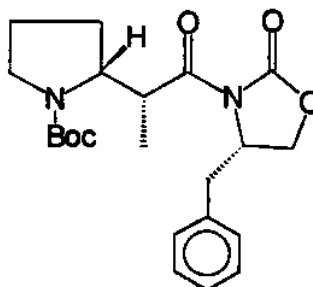


Table 1 . Experimental cristal data for $C_{22}O_6N_2H_{30}$

Formula	$C_{22}O_6N_2H_{30}$
moi Wt	403.50
Space group	$P2_12_12_1$
lattice parameters	
a(Å)	10.5937(2)
b(Å)	11.4180(2)
c(Å)	18.1461(5)
$\alpha(^{\circ});\beta(^{\circ});\gamma(^{\circ})$	90.000(5)
$V(\text{\AA}^3)$	2194.9(2)
Z	4
$D_{\text{calc}}(\text{gcm}^{-3})$	1.11
sample dimens (mm)	20 x 16 x 35
radiation (Å)	Mok α , $\lambda = 0.70930$
T ($^{\circ}\text{C}$)	25
linear absorption coeff(m)(mm $^{-1}$)	0.8
absorp. correc. factors (max,min)	1.214 ; 0.716
scan technique	w - 2 θ
θ range for data collect($^{\circ}$)	0 - 25
F(000)	864.0
no. independent reflections	2381
no. reflections above 3 σ	1524
no. refined parameters	263
minimized function	$\sum W (F_o - F_c)^2$
weighting scheme	$W = [\sigma^2(F_o) + 0.001 F_o ^{-2}]^{-1}$
$R = \sum F_o - F_c / \sum F_o $	0.0653
$R_w = [\sum W (F_o - F_c)^2 / \sum W F_o ^{-2}]^{1/2}$	0.0689
$S = [\sum W (F_o - F_c)^2 / (M - N)]^{1/2}$	3.49
$h_{\text{min}}; h_{\text{max}}; k_{\text{min}}; k_{\text{max}}; l_{\text{min}}; l_{\text{max}}$	-12 , 12 ; 0 , 13 ; 0 , 21
max,min residual r(elec. Å $^{-3}$)	0.3203; -0.3150

Table 2. Fractional atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2$) for $\text{C}_{22}\text{O}_5\text{N}_2\text{H}_{30}$

Atom	X/A	Y/B	Z/C	U_{eq}
C(1)	-0.5158(6)	0.6703(7)	0.1083(4)	4.4(3)
C(2)	-0.5917(8)	0.7469(7)	0.0710(4)	5.3(3)
C(3)	0.6942(9)	0.7067(9)	0.0322(4)	6.7(4)
C(4)	0.7176(8)	0.5870(1)	0.0298(4)	6.8(4)
C(5)	0.6414(9)	0.5103(8)	0.0663(5)	6.2(4)
C(6)	-0.5416(8)	0.5488(7)	0.1047(4)	5.6(3)
C(7)	-0.4038(6)	0.7136(6)	0.1528(4)	4.5(3)
C(8)	-0.4435(6)	0.7765(6)	0.2229(4)	4.3(3)
C(9)	-0.4974(8)	0.6960(9)	0.2816(4)	6.5(4)
O(1)	-0.3931(5)	0.6704(5)	0.3304(3)	5.5(2)
C(10)	-0.3012(7)	0.7469(6)	0.3210(4)	4.3(3)
N(1)	-0.3277(5)	0.8196(5)	0.2608(3)	4.2(2)
O(2)	-0.2068(6)	0.7500(5)	0.3595(3)	6.2(2)
C(11)	-0.2680(6)	0.9213(6)	0.2371(4)	3.9(2)
O(3)	-0.3200(5)	0.9777(4)	0.1898(3)	5.8(2)
C(12)	-0.1412(6)	0.9523(6)	0.2697(4)	3.8(2)
C(13)	-0.0406(6)	0.8736(7)	0.2283(4)	4.1(2)
C(14)	-0.0498(7)	0.8687(8)	0.1449(4)	5.8(3)
C(15)	0.0609(9)	0.9000(2)	0.1129(5)	15.3(7)
C(16)	0.1477(7)	0.9420(1)	0.1694(5)	7.3(4)
N(2)	0.0897(5)	0.9146(5)	0.2397(3)	4.5(2)
C(17)	-0.1163(7)	1.0836(7)	0.2613(6)	6.7(3)
C(18)	0.1563(6)	0.9069(7)	0.3022(4)	4.4(3)
O(4)	0.2679(5)	0.9312(6)	0.3063(3)	6.5(2)
O(5)	0.0833(4)	0.8699(5)	0.3573(2)	4.7(2)
C(19)	0.1303(6)	0.8624(7)	0.4329(4)	4.6(3)
C(20)	0.0183(7)	0.8150(1)	0.4703(4)	8.2(4)
C(21)	0.1580(1)	0.9880(1)	0.4597(5)	8.8(5)
C(22)	0.2403(9)	0.7764(9)	0.4365(5)	7.9(4)

Table 3. Selected geometric parameters (Å)

C(1)	C(2)	1.35(1)
C(1)	C(6)	1.41(1)
C(1)	C(7)	1.48(1)
C(2)	C(3)	1.42(1)
C(3)	C(4)	1.31(1)
C(4)	C(5)	1.33(1)
C(5)	C(6)	1.36(1)
C(7)	C(8)	1.57(1)
C(10)	N(1)	1.358(9)
C(10)	O(1)	1.327(9)
C(10)	O(2)	1.226(9)
C(8)	C(9)	1.51(1)
C(8)	N(1)	1.456(8)
C(9)	O(1)	1.394(9)
N(1)	C(11)	1.402(9)
C(11)	O(3)	1.242(9)
C(11)	C(12)	1.468(9)
C(12)	C(17)	1.59(1)
C(12)	C(13)	1.541(9)
C(16)	C(15)	1.46(1)
C(16)	N(2)	1.42(1)
C(15)	C(14)	1.33(1)
C(14)	C(13)	1.52(1)
C(13)	N(2)	1.478(8)
N(1)	C(18)	1.352(9)
C(18)	O(4)	1.208(8)
C(18)	O(5)	1.345(8)
O(5)	C(19)	1.440(8)
C(19)	C(21)	1.57(1)
C(19)	C(22)	1.52(1)
C(19)	C(20)	1.47(1)

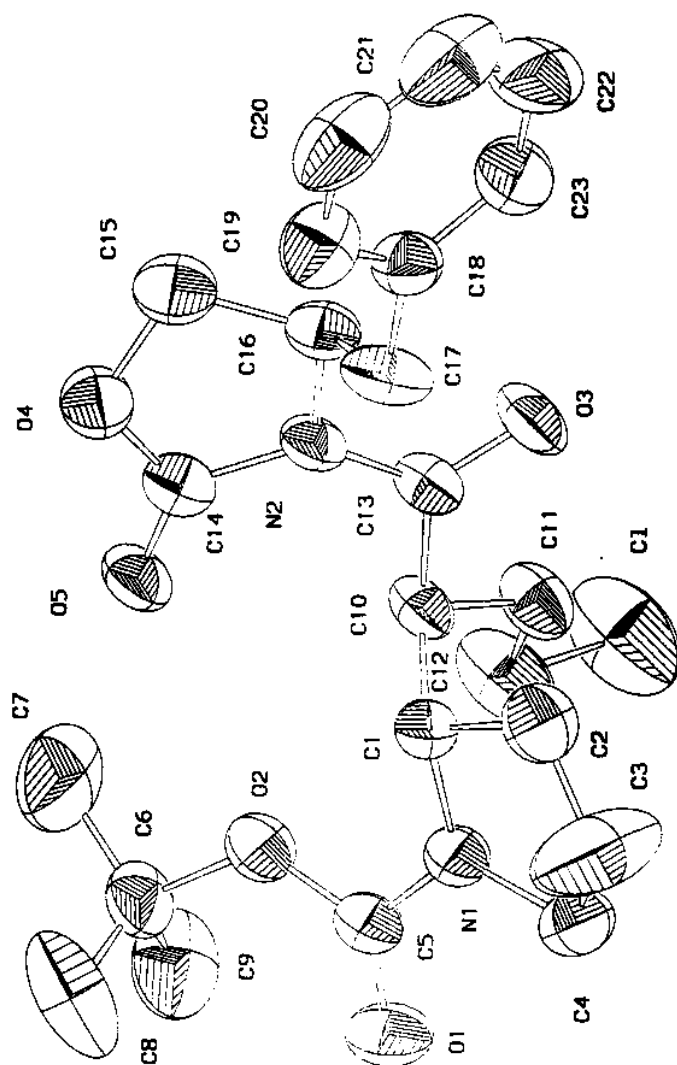
Table 4. Anisotropic displacements parameters for C₂₂O₅N₂H₃₀

Atom	U(1,1)	U(2,2)	U(3,3)	U(2,3)	U(1,3)	U(1,2)
C(1)	0.050(4)	0.071(5)	0.046(4)	-0.009(4)	0.003(4)	-0.006(4)
C(2)	0.074(5)	0.063(5)	0.063(5)	-0.001(4)	-0.010(5)	0.000(5)
C(3)	0.089(6)	0.101(8)	0.064(5)	-0.005(5)	-0.019(5)	0.012(6)
C(4)	0.076(5)	0.127(9)	0.053(5)	-0.020(6)	-0.005(5)	-0.037(7)
C(5)	0.103(7)	0.071(6)	0.062(5)	0.000(5)	-0.008(5)	-0.037(6)
C(6)	0.088(6)	0.063(6)	0.062(5)	-0.011(5)	-0.010(5)	0.001(5)
C(7)	0.048(4)	0.071(5)	0.053(4)	-0.012(4)	-0.002(4)	-0.007(4)
C(8)	0.045(4)	0.061(5)	0.059(4)	-0.004(4)	-0.009(4)	-0.009(4)
C(9)	0.075(5)	0.117(8)	0.054(5)	0.002(5)	-0.004(5)	-0.046(6)
O(1)	0.077(4)	0.076(4)	0.054(3)	0.009(3)	0.011(3)	-0.032(3)
C(10)	0.071(5)	0.051(5)	0.042(4)	0.001(4)	-0.001(4)	-0.003(5)
N(1)	0.045(3)	0.056(4)	0.057(4)	-0.008(3)	0.001(3)	-0.006(3)
O(2)	0.093(4)	0.068(3)	0.073(4)	0.016(3)	-0.026(4)	-0.023(4)
C(11)	0.045(4)	0.042(4)	0.062(5)	0.000(4)	-0.001(4)	0.004(4)
O(3)	0.066(3)	0.053(3)	0.100(4)	0.008(3)	-0.012(3)	0.014(3)
C(12)	0.054(4)	0.037(4)	0.053(4)	0.005(4)	0.001(4)	-0.003(3)
C(14)	0.075(5)	0.045(5)	0.133(8)	-0.019(5)	0.010(6)	-0.010(4)
C(13)	0.052(4)	0.057(5)	0.048(4)	0.007(4)	-0.005(3)	-0.006(4)
N(2)	0.047(3)	0.076(4)	0.046(3)	0.014(3)	-0.004(3)	-0.011(3)
C(16)	0.067(5)	0.142(9)	0.067(5)	0.027(6)	0.016(5)	-0.034(6)
C(15)	0.069(6)	0.470(3)	0.045(5)	0.010(1)	0.017(5)	-0.050(1)
C(14)	0.067(5)	0.092(6)	0.062(5)	-0.006(5)	-0.019(5)	0.000(5)
C(18)	0.040(4)	0.069(5)	0.057(4)	0.011(4)	-0.002(4)	-0.011(4)
O(4)	0.058(3)	0.128(5)	0.060(3)	0.010(4)	-0.004(3)	-0.027(4)
O(5)	0.044(3)	0.088(4)	0.046(3)	0.007(3)	-0.009(3)	-0.007(3)
C(19)	0.048(4)	0.086(6)	0.040(4)	0.001(4)	-0.006(3)	-0.001(4)
C(20)	0.056(4)	0.20(1)	0.057(5)	0.052(7)	0.000(4)	0.012(7)
C(21)	0.133(8)	0.127(9)	0.074(6)	-0.004(6)	-0.004(6)	-0.045(7)
C(22)	0.120(8)	0.110(8)	0.069(5)	-0.014(6)	-0.041(6)	0.027(7)

Table 4. Selected geometric parameters (°)

				O(3)	C(11)	C(12)	123.4(6)
C(2)	C(1)	C(6)	117.7(7)	C(11)	C(12)	C(17)	108.9(6)
C(2)	C(1)	C(7)	122.5(7)	C(11)	C(12)	C(13)	107.7(5)
C(6)	C(1)	C(7)	119.9(7)	C(17)	C(12)	C(13)	111.6(6)
C(1)	C(2)	C(3)	121.8(7)	C(15)	C(16)	N(2)	103.4(8)
C(2)	C(3)	C(4)	118.5(8)	C(16)	C(15)	C(14)	114.9(1)
C(3)	C(4)	C(5)	121.1(9)	C(15)	C(14)	C(13)	108.9(8)
C(4)	C(5)	C(6)	123.2(8)	C(12)	C(13)	C(14)	116.8(6)
C(1)	C(6)	C(5)	117.8(7)	C(12)	C(13)	N(2)	114.9(5)
C(1)	C(7)	C(8)	113.3(6)	C(14)	C(13)	N(2)	101.6(6)
N(1)	C(10)	O(1)	110.6(6)	C(16)	N(2)	C(13)	112.3(6)
N(1)	C(10)	O(2)	127.7(7)	C(16)	N(2)	C(18)	120.7(6)
O(1)	C(10)	O(2)	121.6(7)	C(13)	N(2)	C(18)	124.8(6)
C(7)	C(8)	C(9)	110.6(6)	N(2)	C(18)	O(4)	122.5(7)
C(7)	C(8)	N(1)	108.5(5)	N(2)	C(18)	O(5)	111.0(6)
C(9)	C(8)	N(1)	101.0(6)	O(4)	C(18)	O(5)	126.4(7)
C(8)	C(9)	O(1)	106.5(6)	C(18)	O(5)	C(19)	121.8(5)
C(10)	N(1)	C(8)	109.9(5)	O(5)	C(19)	C(21)	108.7(6)
C(10)	N(1)	C(11)	128.3(6)	O(5)	C(19)	C(22)	111.6(6)
C(8)	N(1)	C(11)	121.5(5)	O(5)	C(19)	C(20)	101.6(6)
C(10)	O(1)	C(9)	110.2(6)	C(21)	C(19)	C(22)	112.1(7)
N(1)	C(11)	O(3)	117.3(6)	C(21)	C(19)	C(20)	109.6(7)
N(1)	C(11)	C(12)	119.3(6)	C(22)	C(19)	C(20)	112.8(7)

COMPOSTO 198 - Figura 16



Identification code	pic2
Empirical formula	C23 H30 Cl N2 O5
Formula weight	449.94
Temperature	293(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	[P2(1) nr. 4]
Unit cell dimensions	a = 9.931(2) Å alpha = 90 deg. b = 11.137(2) Å beta = 108.30(3) deg. c = 11.208(2) Å gamma = 90 deg.
Volume	1176.9(4) Å ³
Z	2
Density (calculated)	1.270 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.198 mm ⁻¹
F(000)	478
Crystal size	0.16 × 0.33 × 0.50 mm
Theta range for data collection	2.16 to 24.97 deg.
Index ranges	-11 ≤ h ≤ 11, -1 ≤ k ≤ 13, 0 ≤ l ≤ 13
Reflections collected	2545
Independent reflections	2418 [R(int) = 0.0418]
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	2418 / 1 / 281
Goodness-of-fit on F ²	1.143
Final R indices [I > 2sigma(I)]	R1 = 0.0543, wR2 = 0.1318
R indices (all data)	R1 = 0.1050, wR2 = 0.1735
Absolute structure parameter	-0.1(2)
Extinction coefficient	0.011(3)
Largest diff. peak and hole	0.338 and -0.284 e.Å ⁻³

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for 1. $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	$U(\text{eq})$
Cl	1945(3)	8812(2)	3059(3)	118(1)
O(1)	-1771(5)	6392(5)	-640(5)	72(2)
O(2)	-1152(4)	5341(5)	1184(4)	67(2)
O(3)	4483(4)	4743(5)	3282(4)	60(1)
O(4)	2113(4)	1673(5)	4100(4)	60(1)
O(5)	623(4)	3088(4)	3067(4)	54(1)
N(1)	425(4)	5613(5)	194(4)	49(1)
N(2)	3057(4)	3238(5)	3423(4)	43(1)
C(1)	1420(5)	4743(6)	1038(5)	43(1)
C(2)	2554(6)	4600(8)	393(6)	62(2)
C(3)	1972(10)	5049(16)	-846(9)	154(7)
C(4)	886(7)	5963(8)	-872(6)	66(2)
C(5)	-915(6)	5801(7)	165(6)	49(2)
C(6)	-2573(6)	5283(7)	1328(7)	60(2)
C(7)	-2254(9)	4829(14)	2625(10)	130(5)
C(8)	+3435(9)	4422(11)	349(11)	120(4)
C(9)	-3253(9)	6488(9)	1217(10)	96(3)
C(10)	2004(5)	5181(6)	2413(6)	44(2)
C(11)	2465(7)	6513(6)	2586(7)	57(2)
C(12)	1292(8)	7350(7)	2525(10)	88(3)
C(13)	3264(6)	4413(6)	3078(5)	45(2)
C(14)	1804(6)	2725(6)	3480(6)	48(2)
C(15)	3658(6)	1516(8)	4610(7)	65(2)
C(16)	4285(6)	2429(6)	3947(5)	47(2)
C(17)	4788(6)	1916(8)	2915(6)	58(2)
C(18)	6081(7)	1137(6)	3383(6)	50(2)
C(19)	6007(8)	-110(8)	3327(7)	66(2)
C(20)	7225(11)	-801(9)	3761(8)	86(3)
C(21)	8503(11)	-283(12)	4195(9)	92(3)
C(22)	8612(8)	905(12)	4255(8)	91(3)
C(23)	7405(7)	1630(9)	3858(7)	71(2)

Table 3. Selected bond lengths ($\text{\AA}$) and angles ($^\circ$) for 1.

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 4. Bond lengths [Å] and angles [deg] for 1.

C1-C(12)	1.785(8)	C(5)-O(2)-C(6)	122.8(5)
O(1)-C(5)	1.220(7)	C(14)-O(4)-C(15)	110.1(5)
O(2)-C(5)	1.338(7)	C(5)-N(1)-C(4)	120.3(5)
O(2)-C(6)	1.471(7)	C(5)-N(1)-C(1)	124.9(5)
O(3)-C(13)	1.216(7)	C(4)-N(1)-C(1)	112.2(5)
O(4)-C(14)	1.348(8)	C(14)-N(2)-C(13)	127.5(5)
O(4)-C(15)	1.469(7)	C(14)-N(2)-C(16)	111.7(5)
O(5)-C(14)	1.188(7)	C(13)-N(2)-C(16)	120.3(5)
N(1)-C(5)	1.338(7)	N(1)-C(1)-C(2)	102.0(5)
N(1)-C(4)	1.461(8)	N(1)-C(1)-C(10)	113.2(5)
N(1)-C(1)	1.491(7)	C(2)-C(1)-C(10)	113.8(5)
N(2)-C(14)	1.388(8)	C(3)-C(2)-C(1)	107.0(6)
N(2)-C(13)	1.399(8)	C(2)-C(3)-C(4)	109.4(8)
N(2)-C(16)	1.481(7)	N(1)-C(4)-C(3)	102.4(6)
C(1)-C(2)	1.526(8)	O(1)-C(5)-N(1)	124.0(6)
C(1)-C(10)	1.545(8)	O(1)-C(5)-O(2)	124.7(5)
C(2)-C(3)	1.417(11)	N(1)-C(5)-O(2)	111.1(5)
C(3)-C(4)	1.477(14)	O(2)-C(6)-C(7)	101.9(5)
C(6)-C(7)	1.477(11)	O(2)-C(6)-C(9)	112.1(6)
C(6)-C(9)	1.490(11)	C(7)-C(6)-C(9)	110.0(8)
C(6)-C(8)	1.505(12)	O(2)-C(6)-C(8)	107.1(6)
C(10)-C(13)	1.505(8)	C(7)-C(6)-C(8)	113.3(9)
C(10)-C(11)	1.547(10)	C(9)-C(6)-C(8)	112.0(7)
C(11)-C(12)	1.476(10)	C(13)-C(10)-C(1)	107.9(5)
C(15)-C(16)	1.505(10)	C(13)-C(10)-C(11)	108.4(5)
C(16)-C(17)	1.509(9)	C(1)-C(10)-C(11)	115.5(6)
C(17)-C(18)	1.501(9)	C(12)-C(11)-C(10)	113.7(5)
C(18)-C(23)	1.369(10)	C(11)-C(12)-C1	111.2(5)
C(18)-C(19)	1.391(11)	O(3)-C(13)-N(2)	117.0(6)
C(19)-C(20)	1.388(11)	O(3)-C(13)-C(10)	123.1(6)
C(20)-C(21)	1.339(14)	N(2)-C(13)-C(10)	119.8(5)
C(21)-C(22)	1.33(2)		
C(22)-C(23)	1.396(12)		

Table 5. Anisotropic displacement parameters A^2 in $\text{\AA}^2$ for 1.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$$

	U ₁₁	U ₂₂	U ₃₃	U ₂₃	U ₁₃	U ₁₂
C1	99(2)	51(1)	190(3)	-34(2)	23(2)	-7(1)
O(1)	46(2)	87(4)	74(3)	29(3)	4(2)	20(3)
O(2)	28(2)	100(4)	73(3)	28(3)	17(2)	10(3)
O(3)	28(2)	58(3)	84(3)	2(3)	4(2)	-6(2)
O(4)	48(2)	54(3)	74(3)	14(3)	14(2)	5(2)
O(5)	30(2)	54(3)	73(3)	8(3)	6(2)	2(2)
N(1)	34(2)	61(4)	50(3)	12(3)	12(2)	6(3)
N(2)	27(2)	47(3)	49(3)	4(3)	5(2)	5(2)
C(1)	38(3)	44(3)	44(3)	6(3)	9(2)	-1(3)
C(2)	53(4)	71(5)	67(4)	0(4)	27(3)	7(4)
C(3)	109(7)	276(20)	95(7)	89(10)	58(6)	99(11)
C(4)	51(4)	91(6)	56(4)	23(4)	16(3)	7(4)
C(5)	36(3)	57(4)	50(3)	4(4)	8(3)	2(3)
C(6)	38(3)	62(5)	83(5)	17(4)	22(3)	6(4)
C(7)	67(5)	192(13)	157(9)	83(10)	70(6)	34(7)
C(8)	72(5)	117(9)	183(10)	-47(9)	58(6)	-34(6)
C(9)	85(6)	79(7)	143(8)	13(7)	63(6)	18(6)
C(10)	28(3)	44(4)	55(3)	-3(3)	7(2)	-1(3)
C(11)	46(4)	43(4)	76(4)	-9(4)	12(3)	-5(3)
C(12)	62(5)	51(5)	134(8)	-22(5)	9(5)	0(4)
C(13)	36(3)	46(4)	48(3)	-6(3)	5(3)	-2(3)
C(14)	42(4)	52(4)	48(4)	-3(3)	10(3)	3(3)
C(15)	50(4)	66(5)	73(4)	16(4)	12(3)	18(4)
C(16)	39(3)	48(4)	48(3)	3(3)	6(2)	11(3)
C(17)	43(3)	74(5)	49(3)	-9(4)	1(3)	15(4)
C(18)	45(4)	55(5)	48(4)	6(3)	12(3)	5(3)
C(19)	71(5)	66(5)	70(5)	2(4)	35(4)	10(4)
C(20)	118(8)	65(6)	91(6)	27(5)	58(6)	40(6)
C(21)	94(7)	110(9)	87(6)	40(6)	52(6)	58(7)
C(22)	45(4)	139(11)	86(6)	23(7)	15(4)	20(5)
C(23)	50(4)	80(6)	81(5)	16(5)	18(3)	6(4)

Table 6. Hydrogen coordinates, $\times 10^4$, and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for 1.

	x	y	z	U(eq)
H(1)	933(5)	3974(6)	1016(5)	65
H(2A)	3399(6)	5048(8)	842(6)	93
H(2B)	2808(6)	3761(8)	374(6)	93
H(3A)	1547(10)	4397(16)	-1414(9)	230
H(3B)	2716(10)	5402(16)	-1122(9)	230
H(4A)	1289(7)	6765(8)	-761(6)	99
H(4B)	108(7)	5932(8)	-1653(6)	99
H(7A)	-1816(9)	4053(14)	2689(10)	195
H(7B)	-3119(9)	4763(14)	2833(10)	195
H(7C)	-1622(9)	5374(14)	3197(10)	195
H(7D)	-2555(9)	5407(14)	3124(10)	195
H(7E)	-1252(9)	4697(14)	2979(10)	195
H(7F)	-2749(9)	4086(14)	2616(10)	195
H(8A)	-3606(9)	4765(11)	-471(11)	180
H(8B)	-4323(9)	4270(11)	491(11)	180
H(8C)	-2924(9)	3681(11)	403(11)	180
H(8D)	-3630(9)	3713(11)	753(11)	180
H(8E)	-2912(9)	4207(11)	-209(11)	180
H(8F)	-4312(9)	4796(11)	-121(11)	180
H(9A)	-3456(9)	6777(9)	372(10)	144
H(9B)	-2621(9)	7036(9)	1786(10)	144
H(9C)	-4119(9)	6427(9)	1422(10)	144
H(9D)	-3341(9)	6717(9)	2015(10)	144
H(9E)	-4176(9)	6457(9)	601(10)	144
H(9F)	-2679(9)	7066(9)	964(10)	144
H(10)	1270(5)	5054(6)	2816(6)	66
H(11A)	3193(7)	6605(6)	3393(7)	85
H(11B)	2879(7)	6730(6)	1939(7)	85
H(12A)	746(8)	7045(7)	3041(10)	132
H(12B)	667(8)	7400(7)	1666(10)	132
H(15A)	3926(6)	710(8)	4448(7)	97
H(15B)	3983(6)	1655(8)	5510(7)	97
H(17A)	4027(6)	1447(8)	2355(6)	88
H(17B)	4996(6)	2573(8)	2432(6)	88
H(19)	5131(8)	-483(8)	2994(7)	79
H(20)	7154(11)	-1634(9)	3751(8)	103
H(21)	9315(11)	-756(12)	4454(9)	110
H(22)	9502(8)	1259(12)	4565(8)	110
H(23)	7503(7)	2460(9)	3917(7)	85