

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

INSTITUTO DE QUÍMICA



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO:

**“APLICAÇÃO DA REAÇÃO DE HECK NA
SÍNTESE DE COMPOSTOS
HETEROCÍCLICOS”**

Aluno: Leonardo Silva Santos

Orientador: Prof. Ronaldo Aloise Pilli

Março de 1999

UNIDADE	BC
N.º de...	
V	
38257	
229/99	
	X
R\$ 11,00	
10/08/99	

CM-00125689-9

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

Santos, Leonardo Silva
Sa59a Aplicação da reação de heck na síntese de compostos
heterocíclicos / Leonardo Silva Santos. - - Campinas, SP:
[s.n.], 1999.

Orientador : Ronaldo Aloise Pilli

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

1.*Hech. 2.Paládio. 3.*Lactamas. I. Pilli, Ronaldo Aloise.
II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Química.
III. Título.

Banca Examinadora da Dissertação de Mestrado

Prof. Drs.:

Ronaldo Aloise Pilli
(Orientador)

Olivia Ottoni de Souza Campos (DQ- UnB)
(Membro Externo)

Carlos Roque Duarte Correia (IQ- UNICAMP)
(Membro)

Timothy John Brocksom (DQ- UFSCar)
(Suplente Externo)

Luiz Carlos Dias (IQ- UNICAMP)
(Suplente)

Fernando Antônio Santos Coelho (IQ- UNICAMP)
(Suplente)

*Tu sabes
Conheces melhor do que eu
A velha história.
Na primeira noite eles se aproximam
E roubam uma flor do nosso jardim.
E não dizemos nada.
Na Segunda noite, já não se escondem:
Pisam as flores,
Matam nosso cão,
E não dizemos nada.
Até que um dia,
O mais frágil deles
Entra sozinho em nossa casa,
Rouba-nos a luz, e,
Conhecendo nosso medo,
Arranca-nos a voz da garganta.
E já não podemos dizer nada.*

(Eduardo Alves da Costa)

*Dedico este trabalho, que foi ao mesmo tempo
árido e prazeroso,
ao meu amor Gisa.*

Agradecimentos

Ao meu irmão **Leandro Silva Santos** que eu amo muito e me dá muita alegria.

Aos meus pais **Marli Maria da Silva** e **José Nivaldo Leite dos Santos** que me ajudaram e sempre me incentivaram a estudar.

A minha vó **Maria Ananias da Silva** que iniciou a família e me bajula até hoje.

Em especial para os meus queridos tios **Maria Helena da Silva Martins** e **Éder de Sousa Martins** pela ajuda na minha graduação, muito carinho nos dias tristes e alegres, e acima de tudo incentivo nas horas certas.

Aos meus tios **Mariluce, Marinalva, Roberto, Maristela, Maciel e Neila** que sempre me apoiaram e me bajularam demais.

Aos meus professores da **UnB** que me deram a formação de base que não deixou nada a desejar. Em especial aos professores **Roberto Ribeiro da Silva, Olívia Ottoni de Souza Campos** e **Peter Bakuzis**.

Aos amigos de Brasília que ficarão para sempre com um cantinho reservado no meu coração e com os quais eu já gastei muito dinheiro em muitas mesas de bares.: **Meire, Renatinha, Marciana, Karina, Fernando, Averaldo, Onésio** e **Augusto**.

Ao meu professor **Ronaldo Aloise Pilli**, por quem eu tenho uma admiração e respeito muito grande, onde vejo um exemplo de postura profissional incrível, uma competência que me dá a satisfação e orgulho de ser um de seus alunos, e além de tudo isso: **UM AMIGO**.

Um agradecimento especial para os amigos **Adão Sabino** e **Maria da Conceição Ferreira de Oliveira** os quais eu tenho que aturar no meu dia-a-

dia, brincar entre uma coluna e outra, e discutir os desgostos e alegrias da bancada.

Aos antigos membros do grupo **Carlos Souto, Conceição Alves e Denise Cury** com quem eu convivi o bastante para tê-los como amigos.

Aos professores da UNICAMP **Luís Carlos Dias e Maria Vargas** que contribuíram na minha formação.

As meninas do ressonância que sempre capricharam nas minhas amostras: **Paula e Soninha**.

Aos membros do grupo **Adriano, Clécio, Cristina, Alice, Marcelo, Maurício e Valéria** os quais me mostraram muita coisa nesse pouco tempo.

Aos professores **Timothy John Brocksom** (DQ-UFSCar) e **Helena C. Ferraz** (USP) pelo empréstimo de reagentes.

Ao professor **Armin de Meijere**, Gerg-August Universität, Göttingen, Alemanha e Volkswagen Stiftung pela colaboração e reagentes.

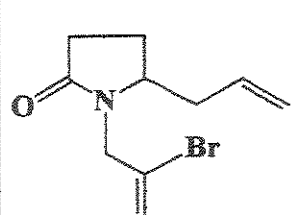
A CAPES/PET-QUI.

Leonardo Silva Santos

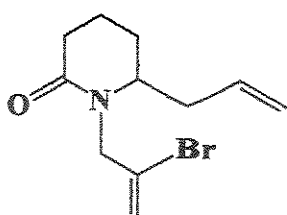
Resumo

A reação de Heck intramolecular para as lactamas **4a**, **4b**, **4g** e **4f** forneceu exclusivamente produtos de ciclização 6-*exo-trig* em bons rendimentos e foram acompanhadas da migração da dupla ligação exocíclica fornecendo o biciclo **5** a partir da γ -lactama **4a**, uma mistura em proporção molar aproximadamente igual a 6:1 dos biciclos **7** e **8** a partir da δ -lactama **4b**, uma mistura dos isômeros **18** e **19** a partir da lactama **4f** na proporção molar aproximadamente igual a 2:1, e apenas o produto exocíclico **21** proveniente da supressão da migração da dupla foi observado a partir da lactama **4g**. As tentativas iniciais de se interceptar os dienos **7** e **10** através de cicloadição [4+2] com dienófilos azodicarboxilato de etila, 1,4-benzoquinona, anidrido maleico e metilvinilcetona não levaram aos cicloadutos esperados. Para as lactamas **4c** e **4e** somente modelos de ciclizações 7-*exo-trig* ocorreram, novamente migração para a posição endo foi observada nos dois casos. Adicionalmente, uma rota estereoseletiva de preparação do sistema 5-metil-5,6,6a,7,8,9-hexaidroazolo[1,2-a]quinolin-9-ona (**20**) foi desenvolvida a partir da hidrogenação catalítica da mistura de **18/19**. A ciclização da enamida **4h** foi acompanhada novamente por migração de dupla ligação fornecendo o triciclo **29b**. A indolizinona **21** forneceu os produtos de cicloadição [4+2] **30** (mistura de isômeros 4,5:1) após reação com anidrido maleico em refluxo de benzeno. As tentativas de se obter os cicloadutos **30** por reação em cascata (reação de Heck seguida de reação de Diels-Alder) com o anidrido maleico, já presente no meio de reação em que ocorre a reação de Heck (DMF, 115 °C), não forneceram os adutos **30** esperados.

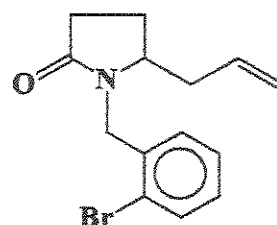
LACTAMAS FUNCIONALIZADAS



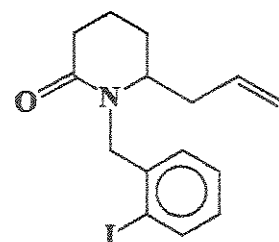
4a



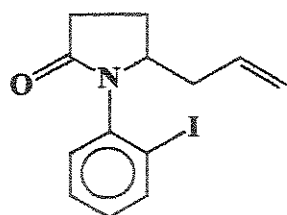
4b



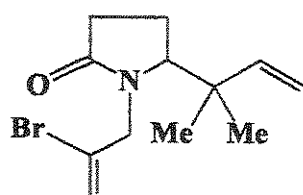
4c



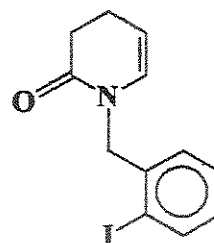
4e



4f

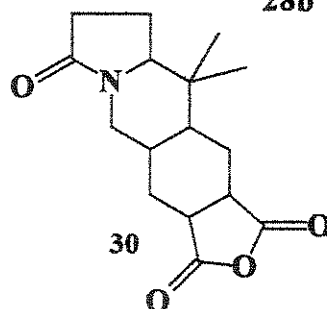
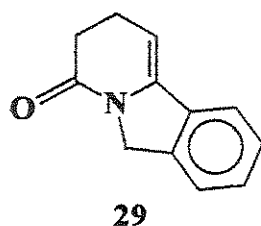
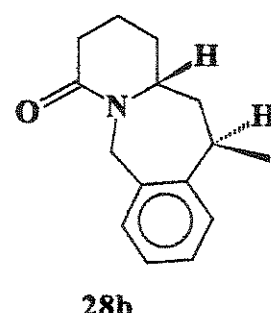
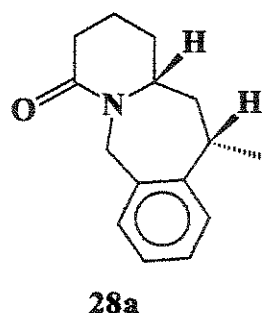
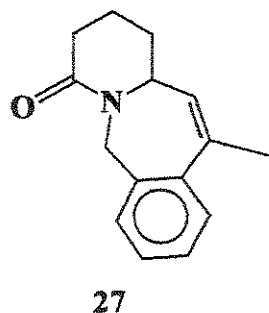
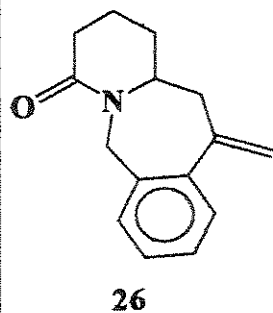
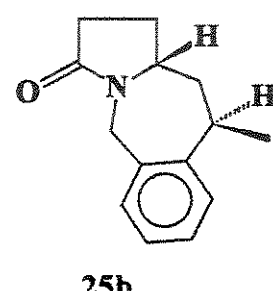
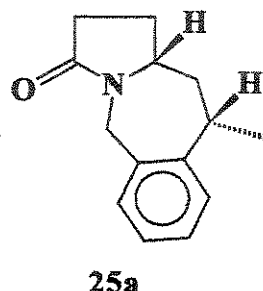
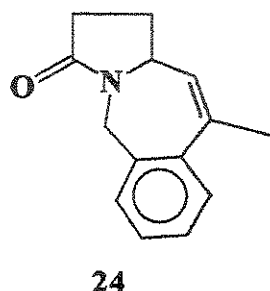
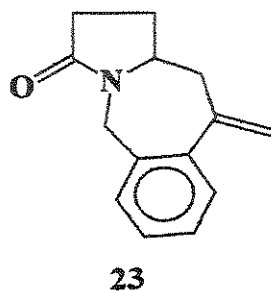
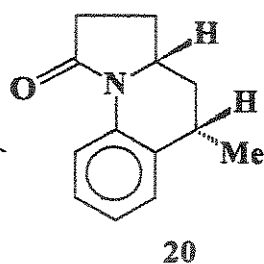
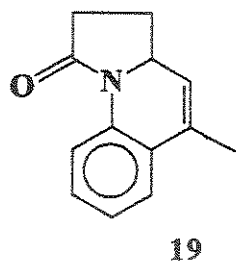
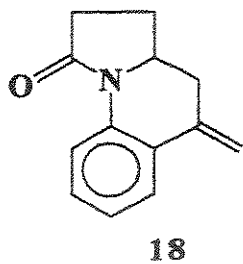
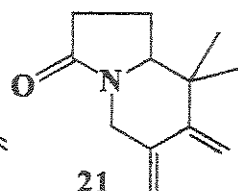
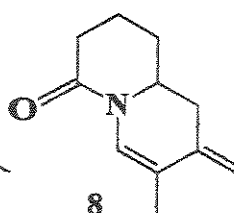
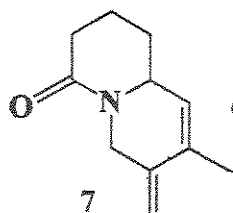
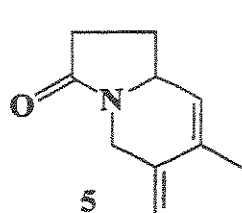


4g



4h

**PRODUTOS OBTIDOS ATRAVÉS DA
REAÇÃO DE HECK INTRAMOLECULAR**



Summary

The intramolecular Heck reaction of lactams **4a**, **4b**, **4g** e **4f** afforded in good yields only products arising from the 6-*exo-trig* mode of cyclization, and migration of the exocyclic carbon-carbon bond: γ -lactam **4a** afforded only indolizinone **5**, while a 6:1 mixture of quinolizinone **8** and **9** was formed from lactam **4b**, and a 2:1 mixture of **18** and **19** from lactam **4f**. All attempts to trap the bis-exocyclic dienes **7** and **10** *in situ* with diethyl azodicarboxylate, 1,4-benzoquinone, maleic anhydride and methyl vinylketone did not afford the expected [4+2] cycloadducts. Lactams **4c** and **4e** yielded only bicyclic products resulting from 7-*exo-trig* mode of cyclization with concurrent double bond isomerization. Additionally, a stereoselective route for the preparation of 5-methyl-5,6,6a,7,8,9-hexahydroazolo[1,2a]quinolin-2-one (**20**) was established through catalytic hydrogenation of **18/19** mixture. The cyclization of enamide **4h** afforded **29b** as a result of migration of the double bond to the endocyclic position. Indolizinone **21**, obtained as a single isomer from intramolecular Heck reaction of **4g**, afforded the expected [4+2] cycloadducts **30** (4,5:1 mixture) with maleic anhydride refluxing in benzene, but attempts to carry out a tandem Heck reaction-Diels-Alder cycloaddition in DMF were not successful.

ÍNDICE

I- INTRODUÇÃO	1
I.1- Utilização de Paládio na Formação da Ligação Carbono-Carbono	1
I.2- Reação de Heck	2
I.2.1- Mecanismo da Reação de Heck	3
I.2.3- Reação de Heck Intramolecular	5
I.2.3- Reação de Heck Intramolecular Assimétrica	11
I.3- Processo Cascata: Reação de Heck Acoplada a uma Reação de Diels-Alder	13
I.4- Aplicação na Síntese de Produtos Naturais	15
II- OBJETIVOS	17
III- DISCUSSÕES E RESULTADOS	20
III.1- SÍNTESE DAS γ -LACTAMAS FUNCIONALIZADAS	20
III.2- PREPARAÇÃO DAS IMIDAS 2a-2e	21
III.2.1- 1-(2-bromoalil)-2,5-azolanadiona (2a) e 1-(2-bromoalil)-2,6-piperidinadiona (2b)	22
III.2.2- 1-(2-bromobenzil)-2,5-azolanadiona (2c)	23
III.2.3- 1-(2-bromobenzil)-2,6-piperidinadiona (2d):	24
III.2.4- 1-(2-iodobenzil)-2,6-piperidinadiona (2e)	24
III.2.5- 1-(2-iodofenil)-2,5-azolanadiona (2f)	25
III.3- PREPARAÇÃO DAS IMIDAS REDUZIDAS 3a- 3f	28
III.3.1- 1-(2-bromoalil)-5-etoxi-2-azolanona (3a, R' = Et)	28
III.3.2- 1-(2-bromoalil)-6-etoxi-2-piperidinona (3b) e 1-(2-bromoalil)-6-hidroxi-2-piperidinona (3b')	29
III.3.3- 1-(2-bromobenzil)-5-etoxi-2-azolanona (3c)	29
III.3.4- 1-(2-bromobenzil)-1,2,3,4-tetraidro-2-piridinona (4i)	30
III.3.5- 6-etoxi-1-(2-iodobenzil)-2-piperidinona (3e) e 1-(2-iodobenzil)-1,2,3,4-tetraidro-2-piridinona (4h)	30
III.3.6- 1-(2-iodofenil)-5-etoxi-2-azolanona (3f)	31
III.4- PREPARAÇÃO DAS LACTAMAS ALILADAS 4a- 4f	32
III.4.1- 1-(2-bromoalil)-5-alil-2-azolanona (4a)	33
III.4.2- 6-alil-1-(2-bromoalil)-2-piperidinona (4b)	34
III.4.3- 5-alil-1-(2-bromobenzil)-2-azolanona (4c)	35
III.4.4- 6-alil-1-(2-iodobenzil)-2-piperidinona (4e)	35
III.4.5- 5-alil-1-(2-iodofenil)-2-azolanona (4f)	36
III.4.6- 1-(2-bromoalil)-5-(1',1'-dimetilalil)-2-azolanona (4g)	36
III.5- REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO INTRAMOLEULAR	38
III.5.1- Processo de Ciclização 6- <i>exo</i> vs 7- <i>endo-trig</i>	39
III.5.2- Processo de Ciclização 7- <i>exo</i> vs 8- <i>endo-trig</i>	53
III.5.3- Processo de Ciclização 5- <i>exo</i> vs 6- <i>endo-trig</i>	56
III.5.4- Processo Cascata: Heck + Diels-Alder	57
IV- Conclusão	63
V- Parte Experimental	65
V.1- GENERALIDADES	65
V.2.1- 1-(2-bromoalil)-2,5-azolanadiona (2a)	67
V.2.2- 1-(2-bromoalil)-2,6-piperidinadiona (2b)	68
V.2.3- 1-(2-bromobenzil)-2,5-azolanadiona (2c)	69
V.2.4- 1-(2-bromobenzil)-2,6-piperidinadiona (2d)	70

V.2.5-	1-(2-iodobenzil)-2,6-piperidinadiona (2e)	71
V.2.6-	1-(2-iodofenil)-2,5-azolanadiona (2f)	72
V.2.7-	1-(2-bromoalil)-5-etoxi-2-azolanona (3a)	73
V.2.8-	1-(2-bromoalil)-6-etoxi-2-piperidinona (3b) e 1-(2-bromoalil)-6-hidroxi-2-piperidinona (3b')	74
V.2.9-	1-(2-bromobenzil)-5-etoxi-2-azolanona (3c)	75
V.2.10-	1-(2-bromobenzil)-1,2,3,4-tetraidro-2-piridinona (4i)	76
V.2.11-	6-etoxi-1-(2-iodobenzil)-2-piperidinona (3e)	77
V.2.12-	5-etoxi-1-phenyl-2-azolanona (3f)	78
V.2.13-	5-alil-1-(2-bromoalil)-2-azolanona (4a)	79
V.2.14-	6-alil-1-(2-bromoalil)-2-piperidinona (4b)	80
V.2.15-	5-alil-1-(2-bromobenzil)-2-azolanona (4c)	81
V.2.16-	6-alil-1-(2-iodobenzil)-2-piperidinona (4e)	82
V.2.17-	1-(2-iodobenzil)-1,2,3,4-tetraidro-2-piridinona (4h)	83
V.2.18-	5-alil-1-(2-iodofenil)-2-azolanona (4f)	84
V.2.19-	1-(2-bromoalil)-5-(1,1-dimetilalil)-2-azolanona (4g)	85
V.2.20-	7-metil-6-metileno-1,2,3,5,6,8a hexaidro-3-indolizinona (5)	86
V.2.21-	8-metil-7-metileno-1,3,4,6,7,9a-hexaidro-2H-4-quinolizinona (8) e 7-metil-8-metileno-1,3,4,8,9,9a-hexaidro-2H-4-quinolizinona (9)	87
V.2.22-	5-metileno-5,6,6a,7,8,9-hexaidroazolo[1,2-a]quinolin-9-ona (18) 5-metil-6a,7,8,9-tetraidroazolo[1,2-a]quinolin-9-ona (19)	88
V.2.23-	5-metil-5,6,6a,7,8,9-hexaidroazolo[1,2-a]quinolin-9-ona (20)	90
V.2.24-	8,8-dimetil-6,7-dimetilenoperidro-3-indolizinona (21)	92
V.2.25-	10-metileno-2,3,5,10,11,11a-hexaidro-1H-azolo[1,2-a]benzo[e]azepin-3-ona (23) e 10-metil- 2,3,5,11a-tetraidro-1H-azolo[1,2-a]benzo[e]azepin-3-ona (24)	94
V.2.26-	10-metil-2,3,5,10,11,11a-hexaidro-1H-azolo[1,2-a]benzo[e]azepin-3-ona (25)	96
V.2.27-	11-metileno-1,2,3,4,6,11,12,12a-octaidrobenzo[e]pirido[1,2-a]azepin-4-ona (26) e 11-metil- 1,2,3,4,6,12a-hexaidrobenzo[e]pirido[1,2-a]azepin-4-ona (27)	97
V.2.28-	11-metil-1,2,3,4,6,11,12,12a-octaidrobenzo[e]pirido[1,2-a]azepin-4-ona (28)	98
V.2.29-	2,3,4,6-tetraidropirido[2,1-a]isoindol-4-ona (29)	99
V.2.30-	10,10-dimetil-3a,4,5,7,8,9,9a,10,11,11a-decaidro-1H,3H-azolo[1,2-b]furo[3,4-g]isoquinolina- 1,3,7-triona (30)	100

VI- Espectros	101
----------------------	------------

VII- Bibliografia	157
--------------------------	------------

I- INTRODUÇÃO

I.1- Utilização de Paládio na Formação da Ligação Carbono-Carbono

I.2- Reação de Heck

I.2.1- Mecanismo da Reação de Heck

I.2.3- Reação de Heck Intramolecular

I.2.3- Reação de Heck Intramolecular Assimétrica

I.3- Processo Cascata: Reação de Heck Acoplada a uma Reação de Diels-Alder

I.4- Aplicação na Síntese de Produtos Naturais

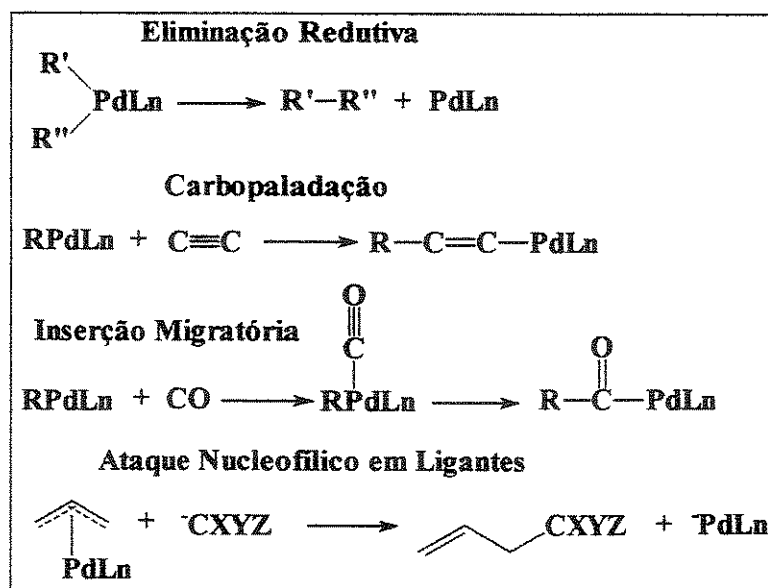
I- INTRODUÇÃO

I.1. Utilização de Paládio na Formação da Ligação Carbono-Carbono

Até aproximadamente 1970, o elemento paládio vinha sendo usado principalmente em processos de reduções e oxidações de compostos orgânicos, como a hidrogenação catalítica e oxidação de Wacker¹. No entanto nas décadas seguintes, o paládio emergiu como um dos metais mais versáteis e úteis em síntese orgânica, especialmente para a formação das ligações carbono-carbono.

O acesso aos seus dois estados de oxidação estáveis (0 e +2), a facilidade de interconversão entre estes dois estados de oxidação, bem como a obtenção de espécies contendo paládio possuindo simultaneamente orbitais cheios, nucleofílico, e vazios, eletrofílico, são os principais fatores responsáveis pela versatilidade e utilidade de complexos de paládio como catalisadores.

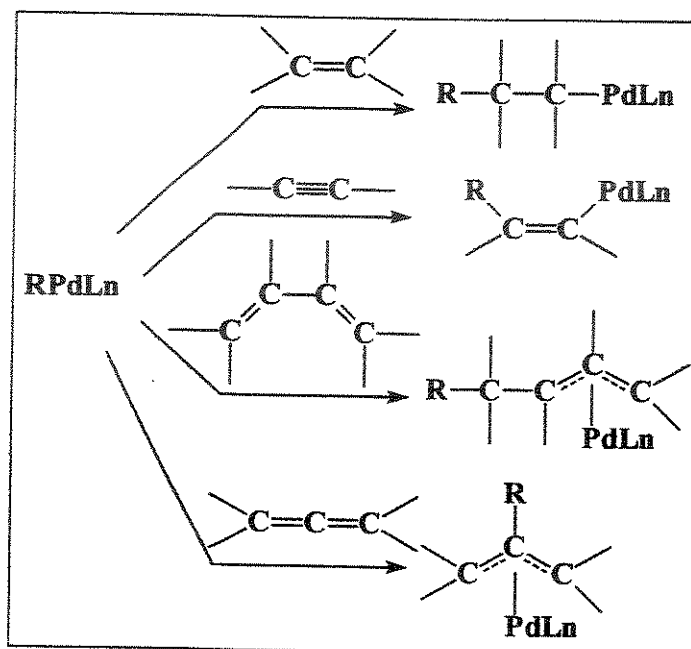
Especificamente, o paládio participa de maneira rápida e fácil de eliminação redutiva, carbopaladação, inserção migratória e substituição nucleofílica (**Esquema 1**), levando a formação da ligação carbono-carbono.



Esquema 1: Participação do paládio na formação da ligação carbono-carbono.

I.2- Reação de Heck

A carbopalação pode ser definida como um processo que envolve a adição de C-Pd à ligação C=C ou C≡C de alquenos, alquinos, alenos e dienos conjugados, inclusive de arenos. Alguns exemplos de carbopalação com alquenos, alquinos, dienos conjugados e alenos descritos na literatura estão indicados no **Esquema 2**.

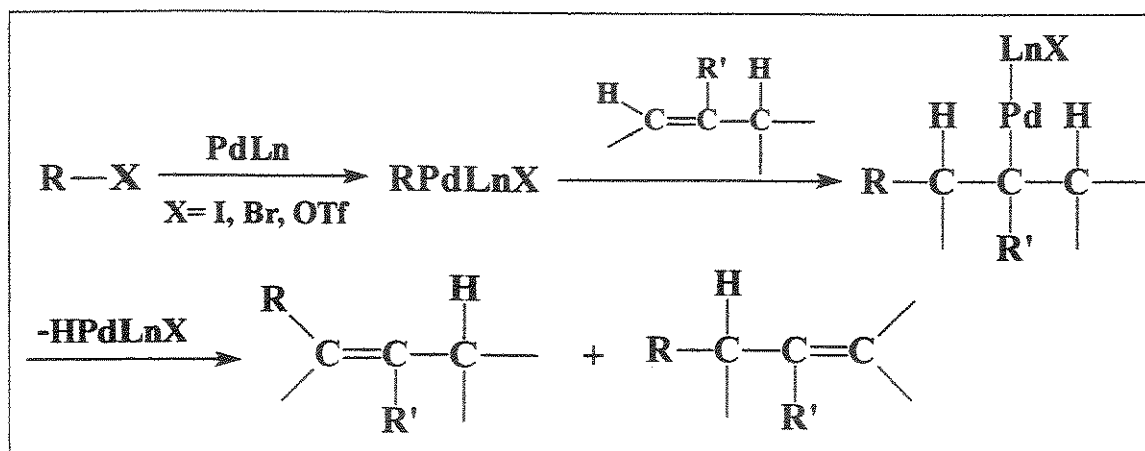


Esquema 2: Adição da ligação C-Pd à ligação C=C ou C≡C.

Em 1968, Heck descreveu a reação de compostos organomercúricos e organometálicos relacionados com alquenos na presença de quantidades estequiométricas de complexos de paládio(II) levando à substituição de um hidrogênio vinílico ou alílico por um grupo carbônico.² O uso de haletos de alila ou alquila no lugar de organomercúrios levou ao desenvolvimento do processo catalítico.³

A versão catalítica da reação de Heck pode ser definida como a reação de haletos orgânicos com alquenos, catalisada por paládio, levando à substituição

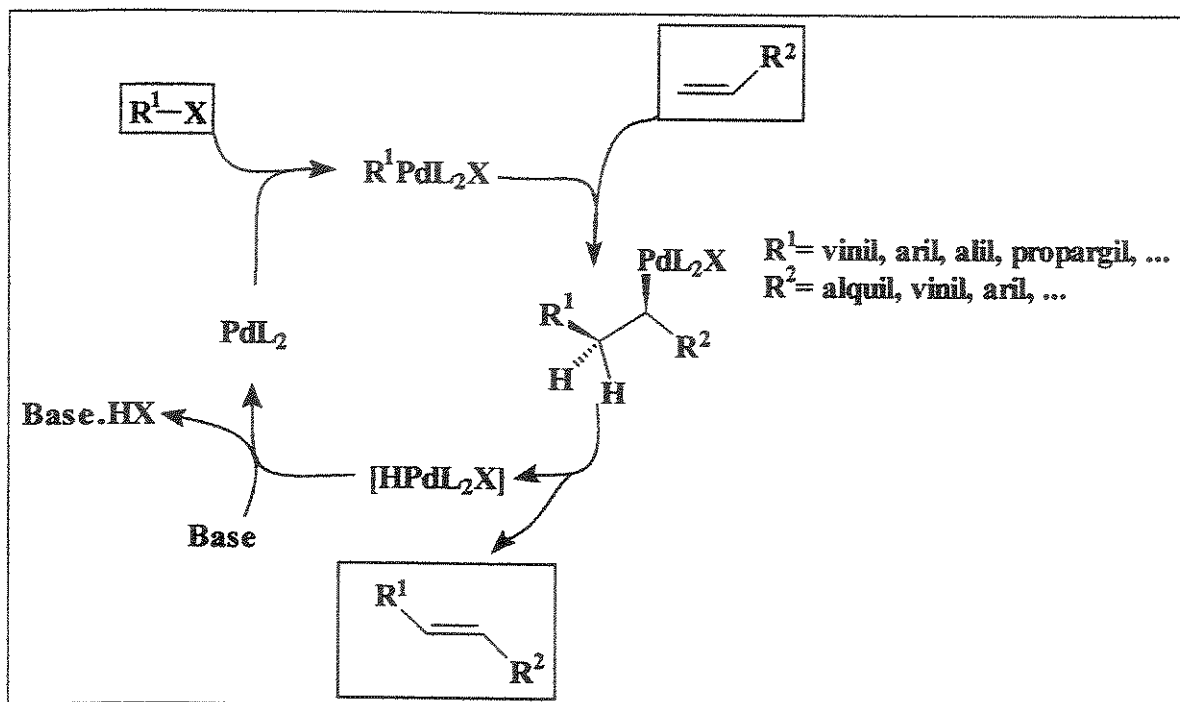
de um hidrogênio alílico e, ou vinílico na etapa de β - eliminação de hidreto, após a adição *syn* do alqueno, possivelmente através de um processo carbopaladação-desidropaladação levando a formação de regioisômeros (**Esquema 3**).



Esquema 3: A versão catalítica da reação de Heck via carbopaladação- desidropaladação.

I.2.1- Mecanismo da Reação de Heck

Uma espécie de paládio (0) coordenativamente insaturada com 14 elétrons π (geralmente coordenada com ligantes fracamente doadores como, por exemplo, fosfinas terciárias) é tida como o complexo cataliticamente ativo. Este complexo é normalmente gerado *in situ*. No primeiro passo do ciclo catalítico, considerado a etapa chave do processo, há a inserção oxidativa de Pd(0) gerando-se um complexo σ - alquenilpaládio (II) ou σ - arilpaládio (II) (**Esquema 4**). Na sequência do processo, uma molécula de um alqueno coordena-se à espécie de paládio (II) formada anteriormente, para em seguida haver a inserção *cis* do alqueno. O passo final é a rotação interna para propiciar a β - eliminação *syn* do hidreto de paládio (II). O catalisador é regenerado pela eliminação redutiva de HX na presença de base.⁴



Esquema 4: Mecanismo proposto para o ciclo catalítico da reação de Heck.

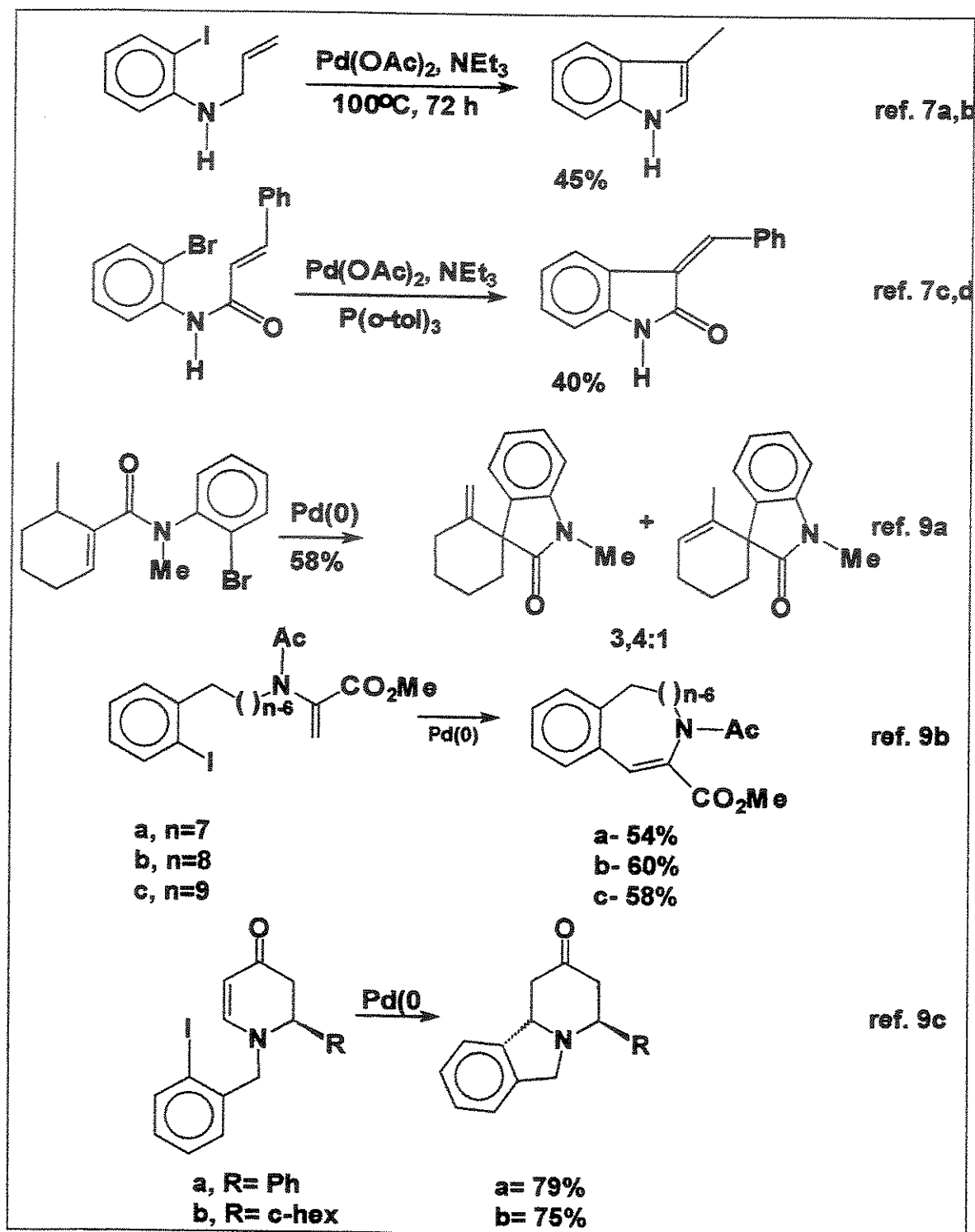
Devido à característica predominantemente eletrofílica dos derivados de organopaládio (II), a reação é geralmente acelerada por substituintes doadores de elétrons no alqueno e retardada por substituintes retiradores de elétrons. Outra característica extremamente importante é a estereoquímica *syn* da carbopaladação absolutamente obedecida em todos os casos conhecidos. Apesar da reversibilidade da carbopaladação não ser observada na maioria dos casos, a descarbopaladação, quando observada, também parece ser um processo exclusivamente *syn*.⁵ Por outro lado, a regioquímica da carbopaladação é menos clara e variável. Em geral, os produtos de substituição linear envolvendo introdução do paládio na posição interna dos alquenos terminais e alquinos predominam na faixa de 80-100% dos casos, exceto com derivados de enamínas e enóis.⁶

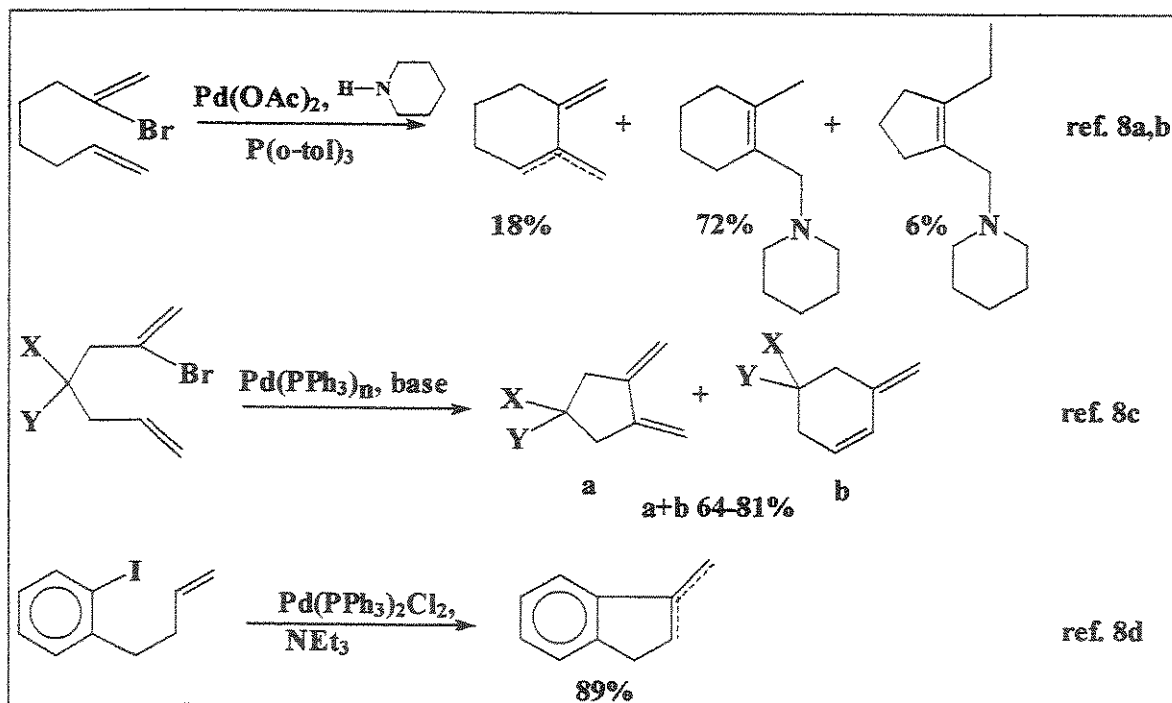
Com o uso de fosfinas bidentadas pode haver a inversão da regioquímica, levando a formação de alquenos 1,1- dissustituídos, exceto com carbonilas α,β -insaturadas e derivados destas.^{6d} A participação de intermediários de paládio

catiônico é proposta^{6d}, embora não esteja claro se a estereoquímica *syn*, observada exclusivamente nos outros casos, também prevaleça nestes casos.

I. 2.3- Reação de Heck Intramolecular

O desenvolvimento da versão intramolecular da reação de Heck teve início no final da década de 70. Até 1982 todos os exemplos descritos na Literatura envolviam a formação de heterociclos⁷ em baixos rendimentos (**Esquema 5**). Embora nos dois anos seguintes alguns trabalhos tenham sido publicados empregando-se a reação de Heck na síntese de carbociclos⁸ (**Esquema 6**), esta metodologia ficou abandonada até o final da década de 80 quando estudos intensivos mostraram que a reação de Heck intramolecular representa uma metodologia nova e versátil para a construção de compostos carbocíclicos e heterocíclicos.

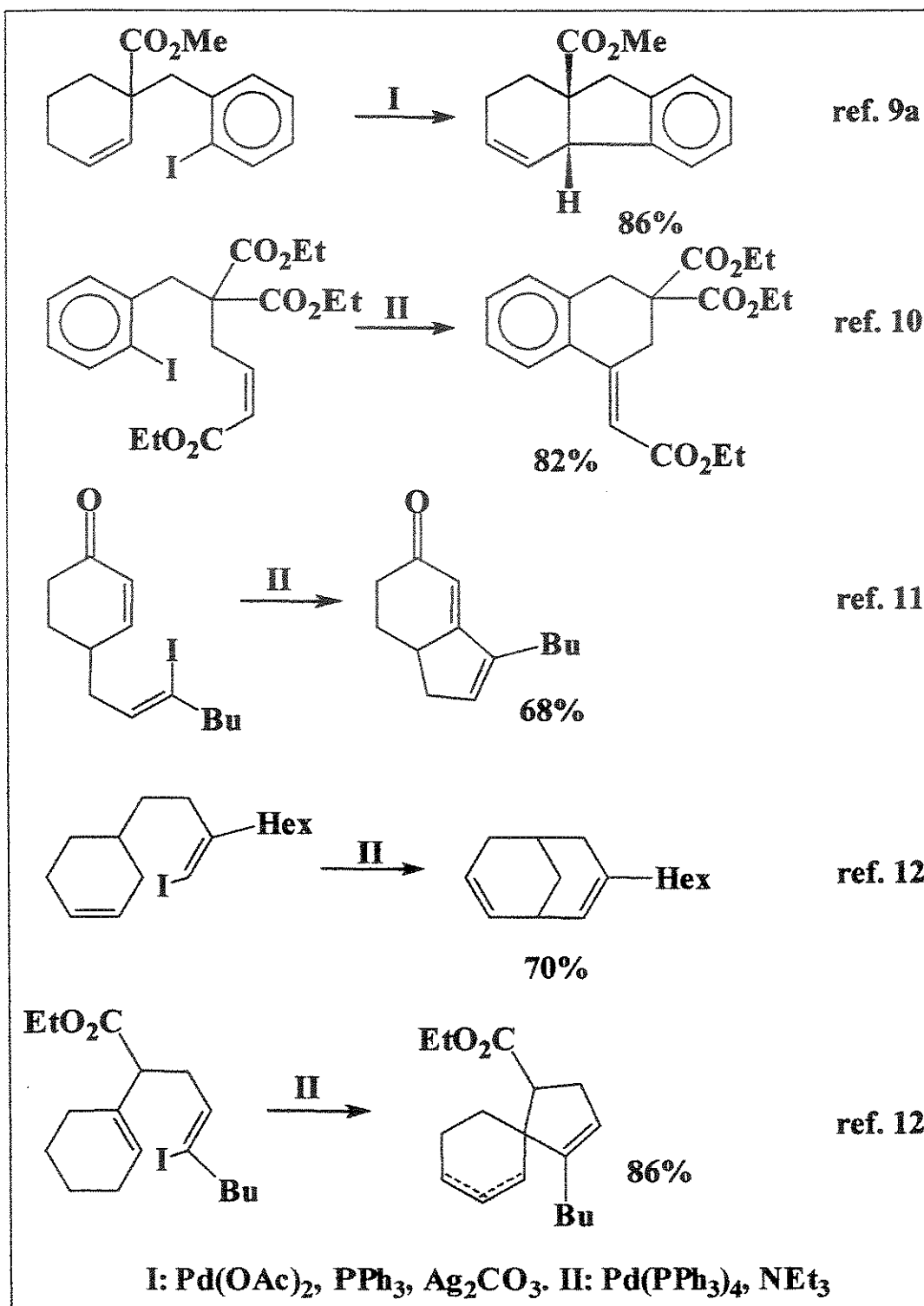




Esquema 6: Exemplos da reação de Heck na formação de carbociclos.

A partir desses estudos foi possível estabelecer algumas características importantes da reação de Heck intramolecular:

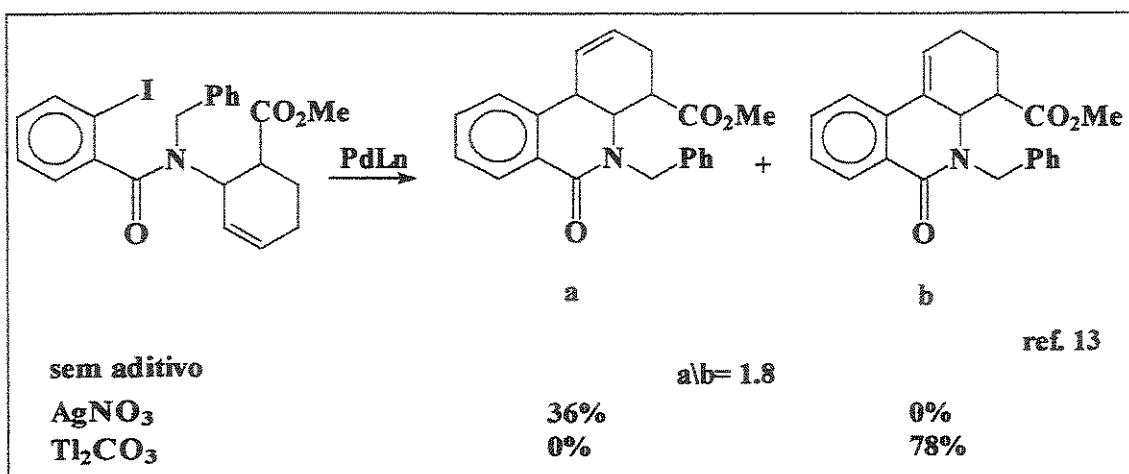
- a reação é aplicável largamente para a síntese de anéis de 5-7 membros, não havendo indicações claras sobre reversibilidade do processo;
- alguns exemplos representativos (**Esquema 7**) indicam que a reação é facilmente adaptada para a formação de sistemas fundidos, inclusive sistemas do tipo biciclos com pontes e anéis policíclicos;
- a fácil formação de centros quaternários é particularmente interessante.



Esquema 7: Reação de Heck para a formação de anéis de 5 à 7 membros.

Um inconveniente da reação de Heck é que geralmente os produtos de reação se apresentam como uma mistura de regioisômeros de dupla ligação.

Porém, em casos onde grupos funcionais regiocontroladores estão presentes, a formação regioespecífica do alqueno é observada. Outra alternativa é o uso de sais de prata e tálio, que podem levar a formação regioespecífica de alquenos¹³ (**Esquema 8**).

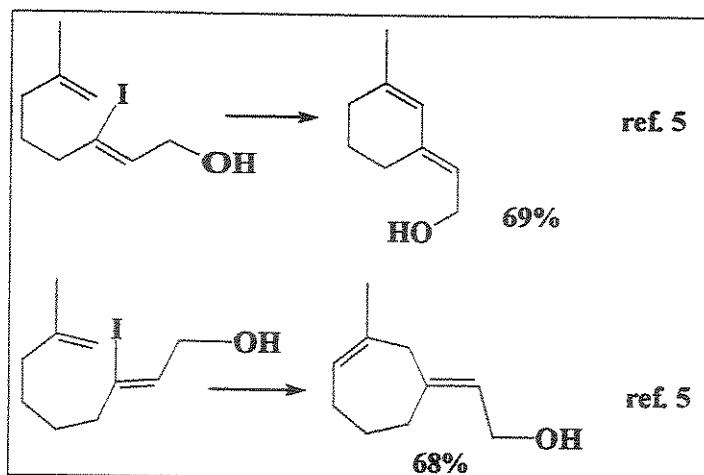


Esquema 8: Formação regioespecífica de alquenos utilizando aditivos.

Outro aspecto relevante à regioquímica é o modelo de ciclização. O modelo de ciclização *exo* tem sido dominante nos casos de anéis sem muitas funcionalizações (**Esquema 7**). Porém, alguns anéis de 6 e 7 membros vêm sendo aparentemente obtidos via modelo de ciclização *endo* (**Esquema 9**).⁵

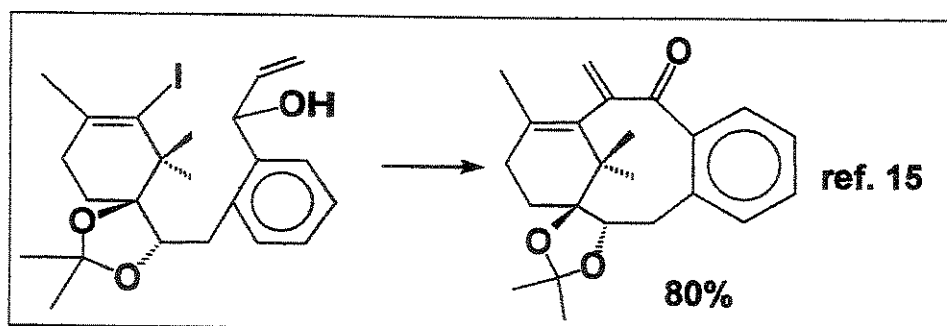
O modelo de ciclização *exo/endo* foi descrito pela primeira vez por Baldwin¹⁴ como uma regra baseada em exemplos descritos na Literatura pré estabelecendo empiricamente a facilidade relativa das reações que formam anéis. Para sistemas trigonais, existem duas regras básicas:

- a- de 3 à 7-*exo-trig* são todos favoráveis;
- b- de 3 à 5-*endo-trig* são desfavoráveis.



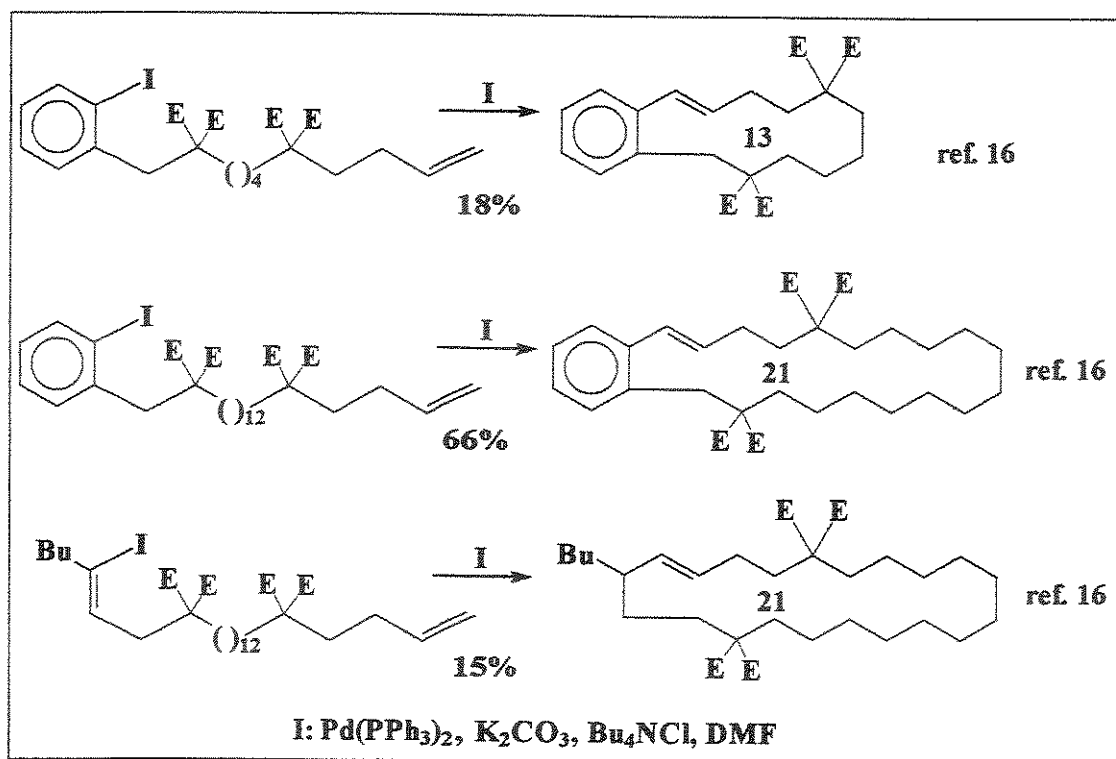
Esquema 9: Ciclizações via modelo *endo-trig*.

Embora a formação de anéis de tamanho médio (8 à 12 membros) em bons rendimentos via reação de Heck intramolecular seja muito rara, a formação de anéis de 9 membros em 80% de rendimento representa uma exceção significativa (**Esquema 10**).¹⁵ É verdade que esta reação pode ser facilitada pela grande rigidez dos precursores da ciclização.



Esquema 10: Formação de anel de 9 membros através da Reação de Heck Intramolecular.

A formação de anéis maiores que 13 membros via reação de Heck intramolecular pode ser feita em alta diluição porém, com rendimentos insatisfatórios^{16a}, salvo um único exemplo no qual a ciclização foi obtida em 66% de rendimento^{16b} (**Esquema 11**).

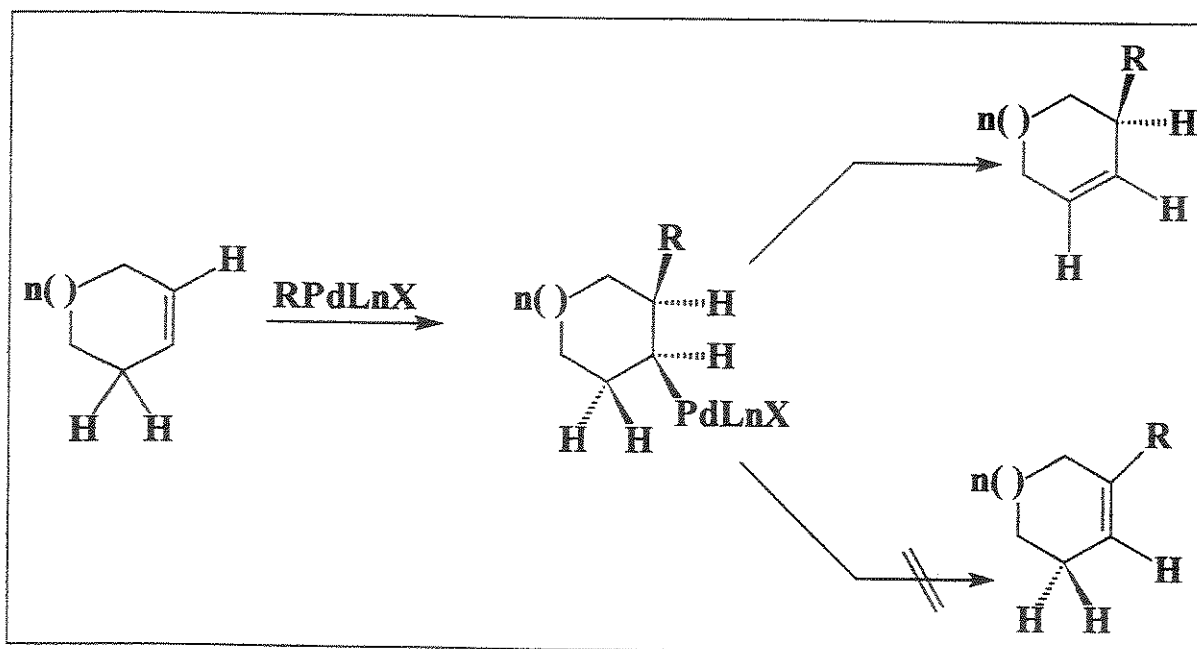


Esquema 11: Formação de anéis grandes via reação de Heck Intramolecular.

Deve-se ressaltar que o modelo de ciclização *endo* e a formação do isômero *E* tendem a predominar no processo intramolecular. A regioquímica observada está de acordo com aquela observada para a reação de Heck intermolecular (**Esquema 1**) sendo esperada, quando não há a participação de efeitos estereoeletrônicos fortes.

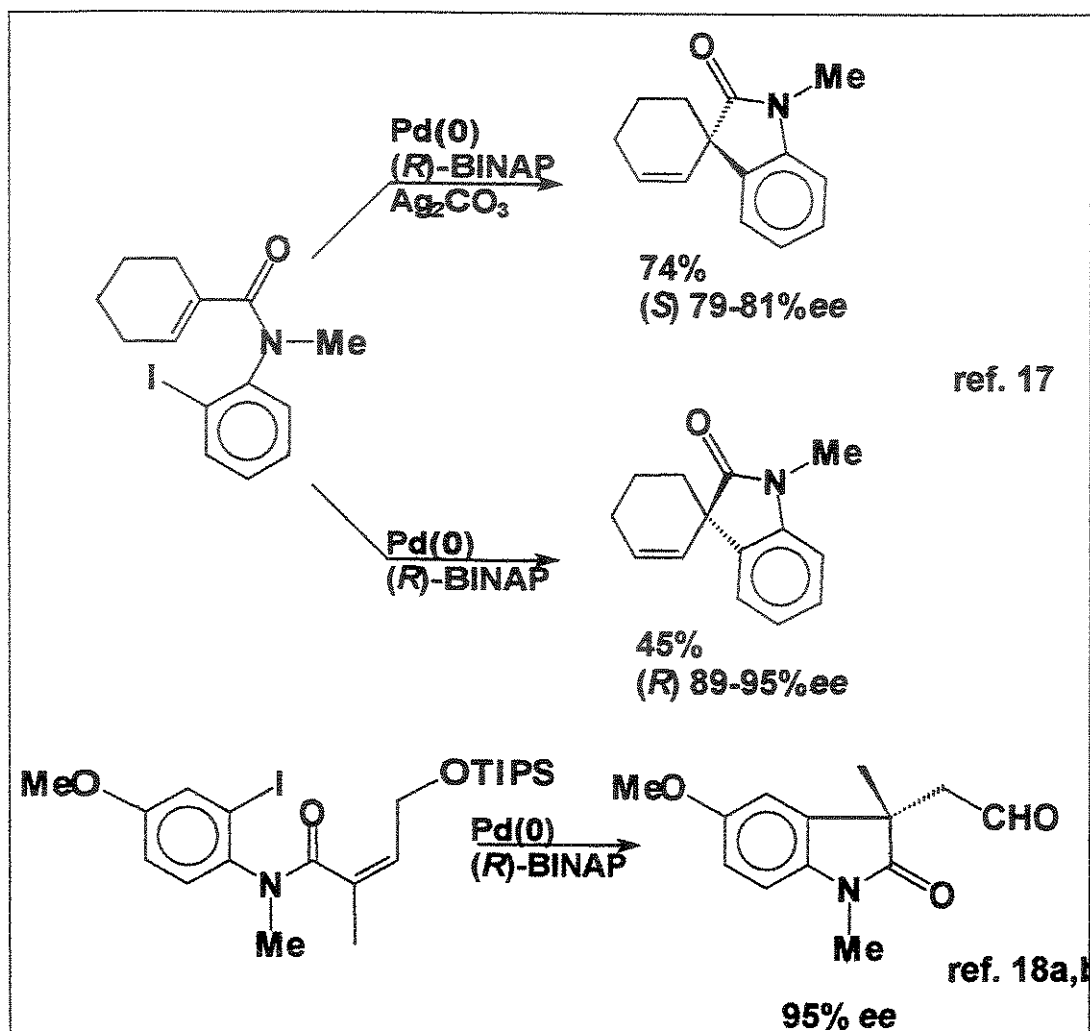
1.2.4- Reação de Heck Intramolecular Assimétrica

Uma consequência importante da exclusiva relação *syn* observada na carbopalação e na hidropalação é a geração de um centro quiral nos casos onde são usados alquenos cíclicos. Estes são objetivos de estudos de indução assimétrica, representando um dos mais interessantes refinamentos atuais da reação de Heck (**Esquema 12**).



Esquema 12: Versão assimétrica da reação de Heck.

Muitos estudos realizados por Overman¹⁷ e Shibasaki^{18a, 18b} (Esquema 13), têm levado a obtenção de produtos de ciclização com excesso enantiomérico $\geq 80\%$. O uso de complexos de $\text{Pd}(\text{BINAP})$ como catalisadores, de triflatos orgânicos e de sais prata (Ag_2CO_3 e Ag_3PO_4) parecem contribuir para excessos enantioméricos elevados.

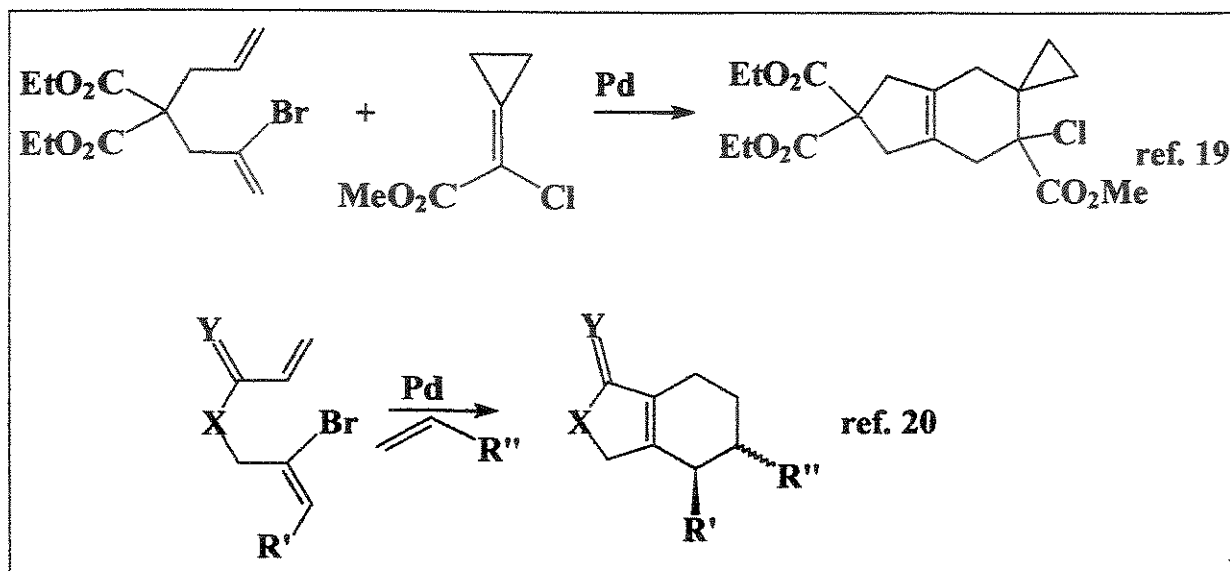


Esquema 13: Exemplos da versão assimétrica da reação de Heck intramolecular.

1.3- Processo Cascata: Reação de Heck Acoplada a uma Reação de Diels-Alder

Uma possibilidade interessante para a construção de sistemas bicíclicos contendo um anel de 6 membros surge quando uma reação de Heck intramolecular ou cicloisomerização de eninas catalisadas por paládio é seguida por uma reação de Diels-Alder. Esta sequência é normalmente feita em duas operações distintas, mas também pode ser feita experimentalmente em um mesmo frasco de reação, sem o isolamento do dieno intermediário, pela adição

de um dienófilo externo imediatamente após a ciclização catalisada por paládio ter se completado. Esta sequência intramolecular consistindo de uma reação de Heck e uma reação de Diels- Alder também pode ser feita com o dienófilo presente desde o início na mistura reacional, salvo quando o dienófilo é um forte oxidante (como benzoquinona) ou forma complexo muito estável com o metal que participa do ciclo catalítico. Também sistemas do tipo 2-bromo-1,6- dienos reagem lentamente na presença de dienófilos para formarem heterociclos em bons rendimentos^{19,20} (**Esquema 14**).



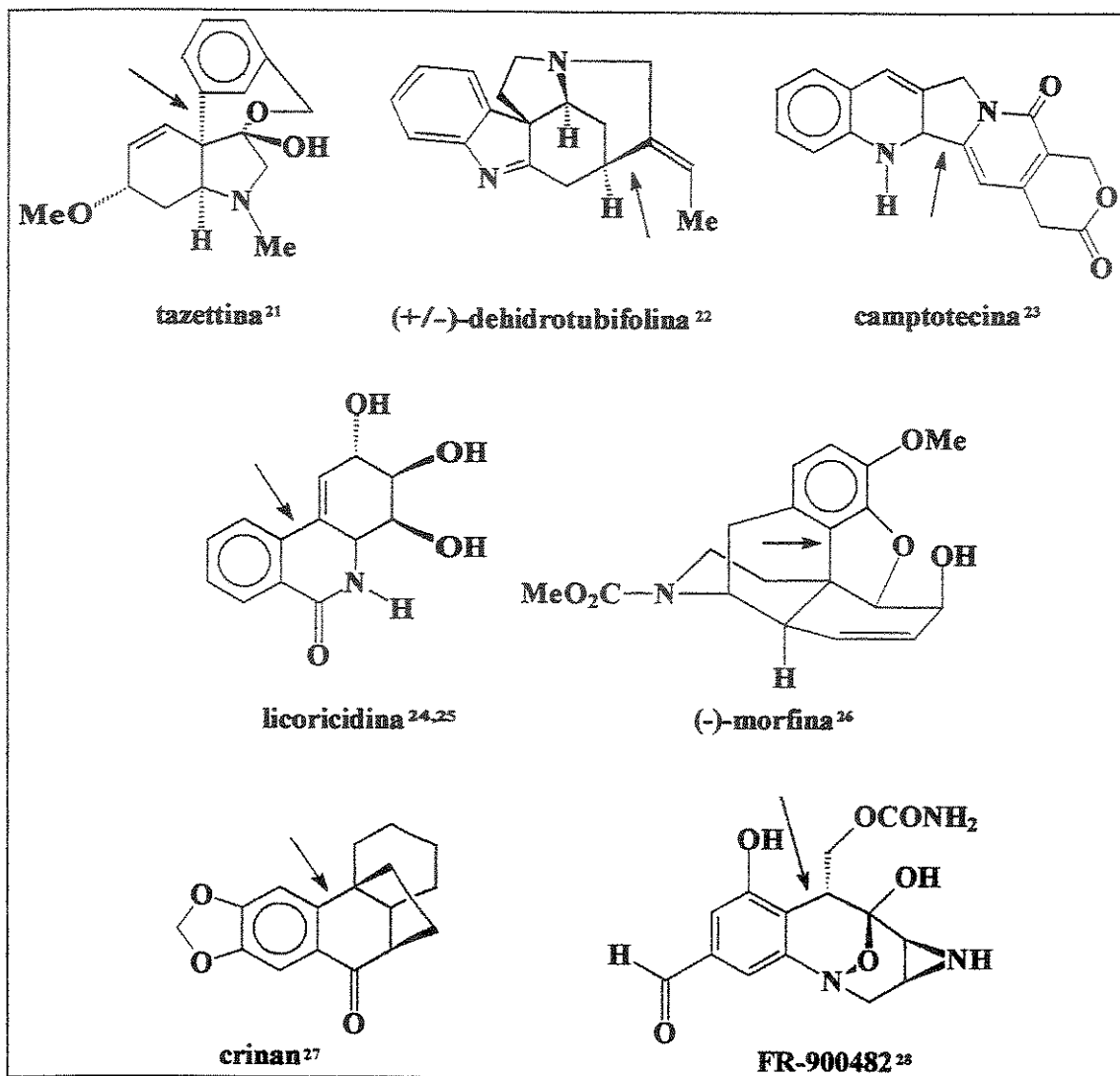
X	Y	R'	R''	%
O	H ₂	Me	CO ₂ Me	55
OCH-N	H ₂	H	CO ₂ Me	62
Bn-N	H ₂	H	CO ₂ Me	46
Ac-N	H ₂	H	CO ₂ tBu	63
p-NO ₂ -C ₆ H ₄ SO ₂ -N	H ₂	H	CO ₂ tBu	72
Bn-N	O	Me	CO ₂ Me	51

Esquemas 14: Exemplo de reação em cascata: Heck + Diels-Alder.

I.4- Aplicação na Síntese de Produtos Naturais

O desenvolvimento da reação de Heck intramolecular produzindo carbociclos e heterociclos levou a sua aplicação na síntese de vários produtos naturais e moléculas complexas, a partir de 1990. Exemplos notáveis da aplicação da reação de Heck intramolecular incluem a síntese da tazettina (Overman)²¹, dehidrotubifolina (Rawal)²², camptotecina (Comins)²³, licoricidina (Ogawa²⁴ e Hudlicky²⁵), morfina (Overman)²⁶, crinan (Grigg)²⁷ e a FR-900482 (Danishefsky)²⁸ (**Esquema 15**).

Uma aplicação cada vez maior desta metodologia para a formação da ligação carbono-carbono na síntese de produtos naturais pode ser prevista, principalmente em função dos progressos alcançados na versão assimétrica e no melhor entendimento sobre o controle da regioquímica do processo.



Esquema 16: Exemplos de produtos naturais sintetizados via reação de Heck (seta indica a ligação química formada na reação).

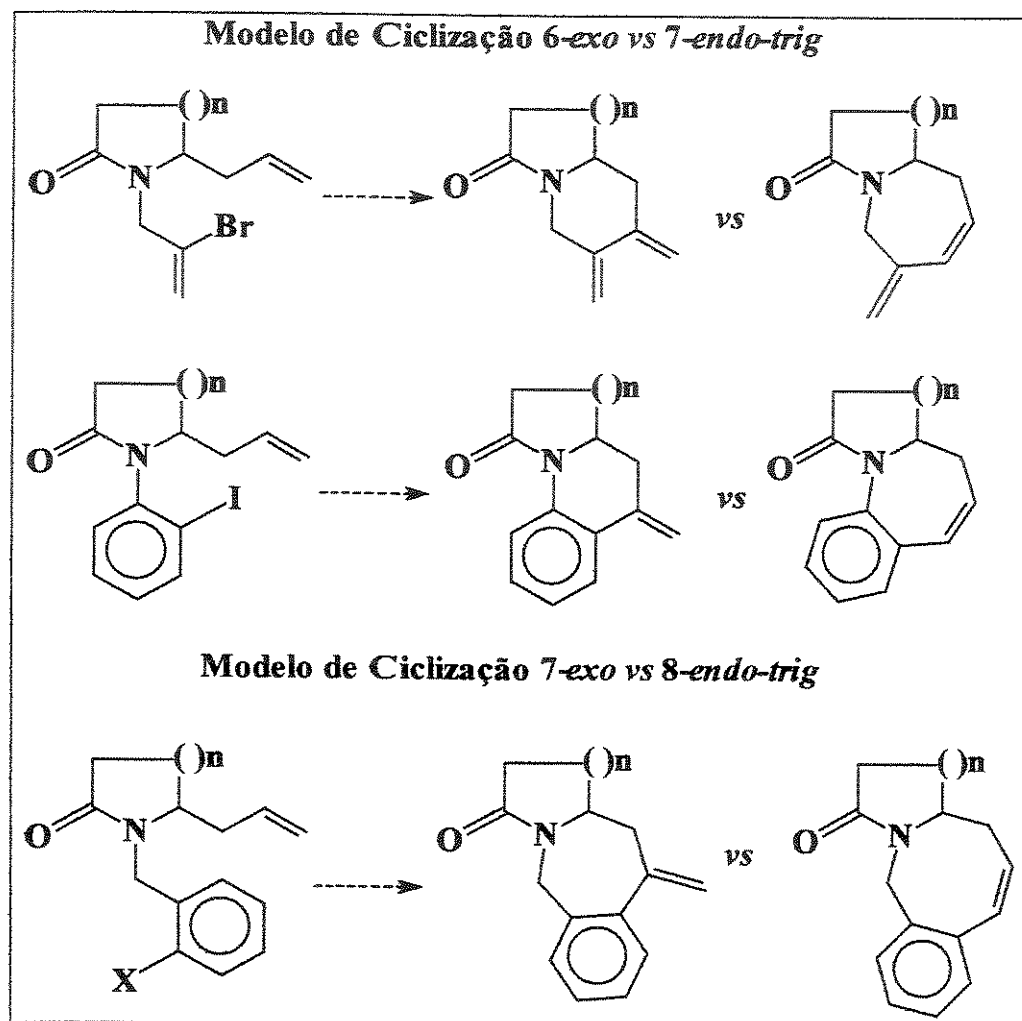
II- OBJETIVOS

II- OBJETIVOS

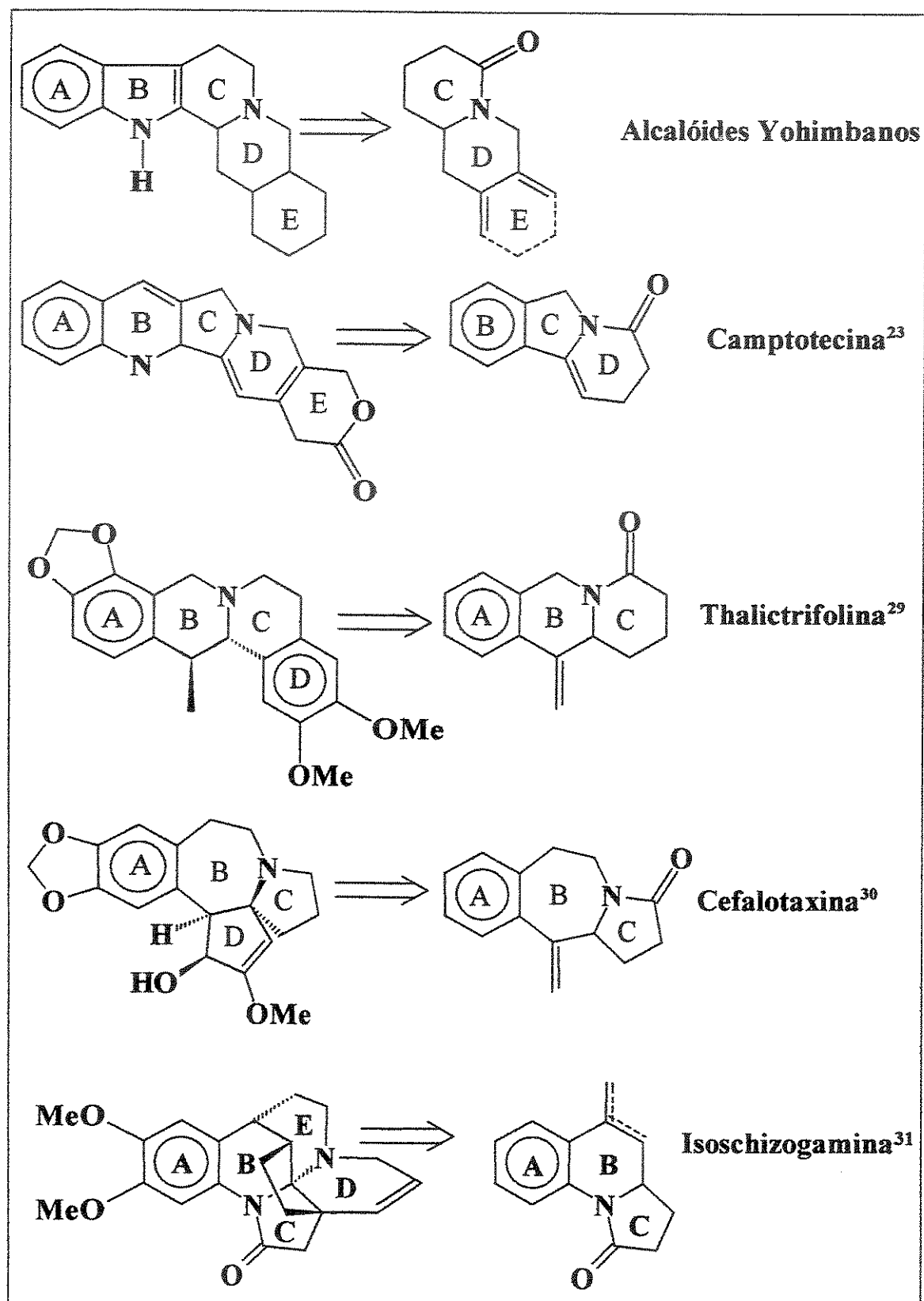
A reação de Heck tem encontrado larga aplicação na síntese orgânica contemporânea, em decorrência do melhor entendimento adquirido nos últimos anos a respeito do mecanismo desta reação, dos fatores que controlam sua regio- e estereoquímica, e, mais recentemente, devido ao desenvolvimento de versões assimétricas. Vários esqueletos heterocíclicos nitrogenados foram preparados, como ilustrado nos **Esquemas 5, 8, 13, 14 e 15**.

A ausência de estudos sobre a regioquímica da reação de Heck intramolecular em γ - e δ -lactamas funcionalizadas (**Esquema 16**) e a possível aplicação dos sistemas heterocíclicos formados na síntese de várias famílias de alcalóides (**Esquema 17**), levaram-nos a investigar a versão intramolecular da reação de Heck para γ - e δ - lactamas funcionalizadas no que se refere:

- a) diferentes condições para a reação de Heck (solventes, temperaturas, aditivos, bases, etc.);
- b) a regioquímica da reação (*6-exo-trig* vs. *7-endo-trig* e *7-exo-trig* vs. *8-endo-trig*) sob as diferentes condições reacionais testadas;
- c) a possibilidade de acoplar uma reação de Diels- Alder à reação de Heck intramolecular, variando-se a natureza do dienófilo a fim de construir sistemas tricíclicos nitrogenados com possível aplicação na síntese de sistemas Yohimbanos.



Esquema 16: Objetivos do estudo da regioquímica da reação.



Esquema 17: Possível aplicação do trabalho.

III- RESULTADOS E DISCUSSÕES

III.1- SÍNTESE DAS γ -LACTAMAS FUNCIONALIZADAS

III.2- PREPARAÇÃO DAS IMIDAS 2a-2e

**III.2.1- 1-(2-bromoalil)-2,5-azolanadiona (2a) e
1-(2-bromoalil)-2,6-piperidinadiona (2b)**

III.2.2- 1-(2-bromobenzil)-2,5-azolanadiona (2c)

III.2.3- 1-(2-bromobenzil)-2,6-piperidinadiona (2d)

III.2.4- 1-(2-iodobenzil)-2,6-piperidinadiona (2e)

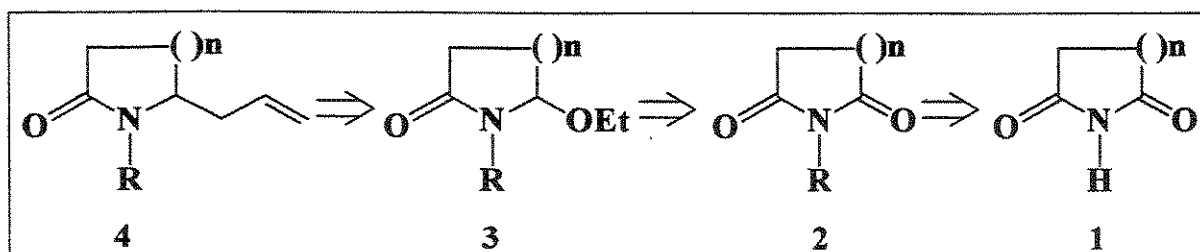
III.2.5- 1-(2-iodofenil)-2,5-azolanadiona (2f)

III- RESULTADOS e DISCUSSÕES

III.1- SÍNTESE DAS γ - e δ -LACTAMAS FUNCIONALIZADAS

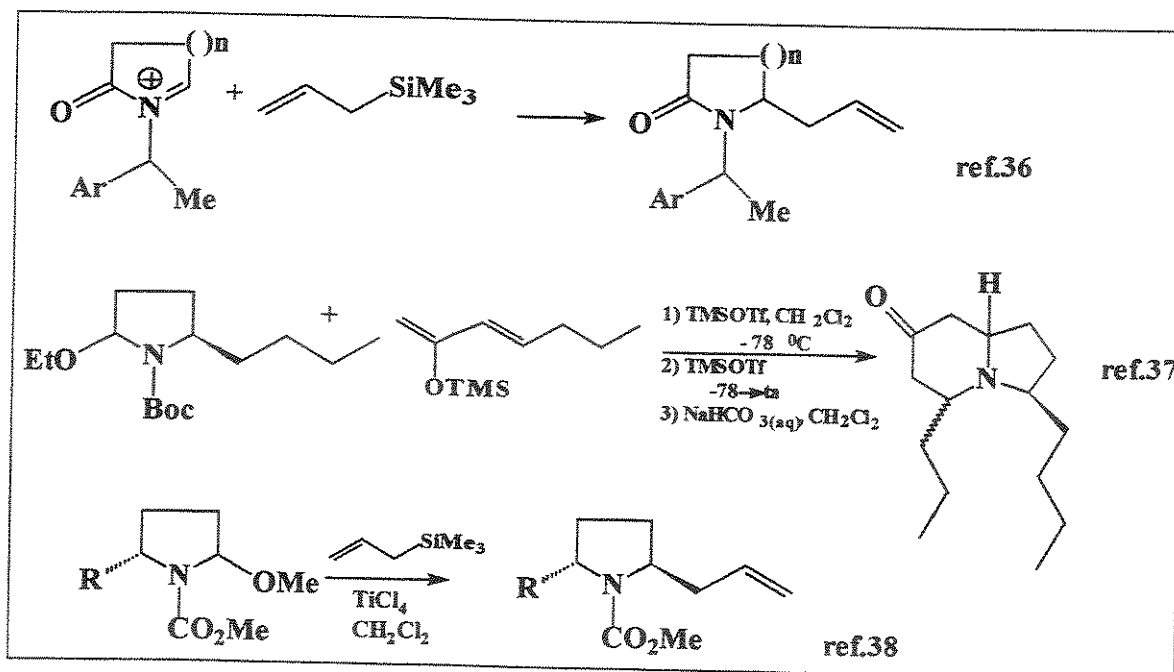
Para a preparação das γ - e δ -lactamas funcionalizadas utilizou-se a imida **1** que foi tratada com NaH fornecendo o sal da imida que juntamente com o agente alquilante forneceu **2**. Submetendo-se **2** à ação de um redutor (LiEt_3BH , NaBH_4 ou DIBAL-H) resulta em redução de uma das carbonilas da imida, gerando uma alcoxi amida, convertida à etoxi lactama **3** ($\text{R}'=\text{Et}$) na presença de solução HCl/EtOH .^{32,33} Neste caso optou-se pelo redutor LiEt_3BH que mostrou os melhores rendimentos.

A etoxi lactama **3** sobre tratamento com um ácido de Lewis e aliltrimetilsilano é transformada no eletrófilo N-acil imínio que é capturado imediatamente pelo alilsilano através de uma reação intermolecular, formando a alil lactama **4** (**Esquema 18**).



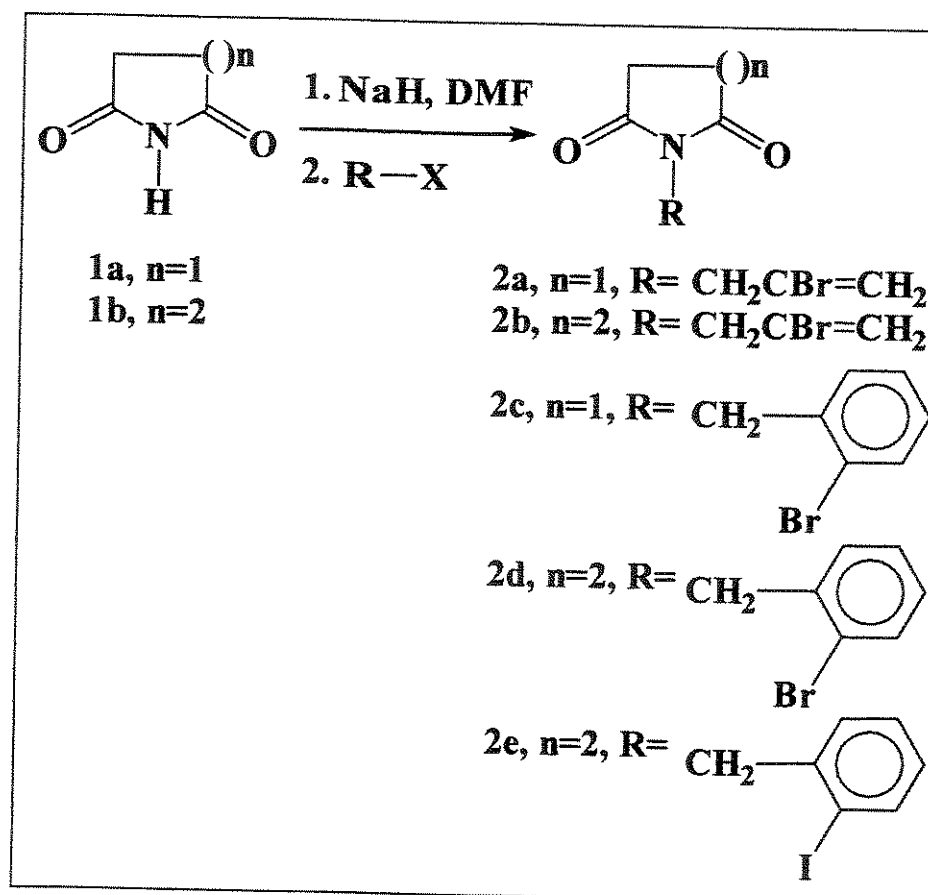
Esquema 18: Análise retrossintética das lactamas funcionalizadas

A análise retrossintética é suportada por uma metodologia bem estabelecida na Literatura de íons N-acil imínios (**Esquema 19**).^{34,35}



Esquema 19: Reações de N-acil imínios.

III.2 - PREPARAÇÃO DAS IMIDAS 2a-2e



Esquema 20: N-alquilações da succinimida e da glutarimida.

III.2.1- 1-(2-bromoalil)-2,5-azolanadiona (**2a**) e 1-(2-bromoalil)-2,6-piperidinadiona (**2b**)

Para a preparação da 1-(2-bromoalil)-2,5-azolanadiona (**2a**) utilizou-se a succinimida (**1a**), que foi tratada com NaH e 2,3-dibromopropeno em DMF fornecendo **2a** em 93% de rendimento. O 2,3-dibromopropeno foi destilado à vácuo (60 mmHg à 57 °C) e usado imediatamente após sua destilação.

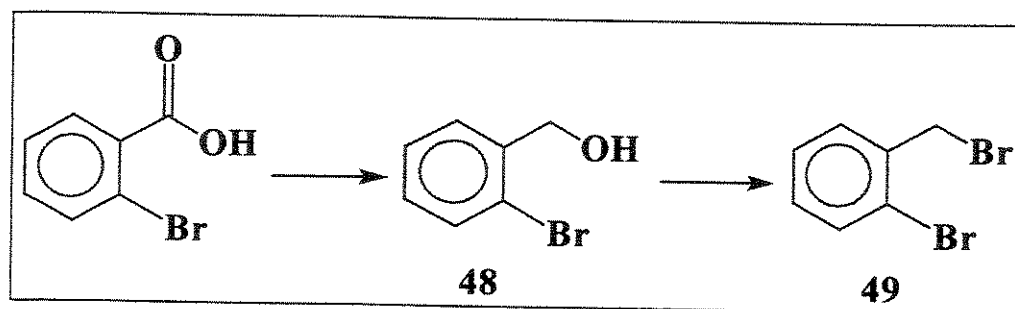
O produto **2a** foi obtido na forma de um líquido viscoso de coloração castanha (**Esquema 20**). A obtenção do produto de N-alquilação foi confirmada através da análise do espectro de IV o qual revelou o desaparecimento da banda de N-H na região de 3300 à 3500 cm^{-1} . O espectro de ^1H -RMN mostrou o aparecimento de um singlete em δ 5.55 e outro em δ 5.76 atribuídos aos hidrogênios vinílicos terminais, além de um singlete em δ 4.29 relacionados aos hidrogênios alílicos α ao nitrogênio. Através da análise do espectro de ^{13}C -RMN mostrou o aparecimento de um sinal em δ 27,7 referentes aos dois metilenos da imida, em δ 119,7 outro metileno referente ao carbono vinílico terminal, em δ 125,3 um carbono quaternário, e finalmente em δ 176,4 dois carbonos quaternários referentes às carbonilas.

Para a síntese da 1-(2-bromoalil)-2,6-piperidinadiona (**2b**) seguiu-se o mesmo procedimento utilizado para o derivado da succinimida, obtendo-se **2b** em 93% de rendimento. O produto se apresentou na forma de um líquido viscoso de coloração avermelhada não sendo observado nenhum estiramento na região entre 3300 e 3600 cm^{-1} no espectro de IV. No espectro de ^1H -RMN observou-se o aparecimento de um singlete em δ 5,40 e outro em δ 5,80 correspondentes aos hidrogênios vinílicos geminais, além dos hidrogênios alílicos α ao nitrogênio que mostraram-se como um singlete em δ 4,60.

III.2.2- 1-(2-bromobenzil)-2,5-azolanadiona (**2c**)

A 1-(2-bromobenzil)-2,5-azolanadiona (**2c**) também foi preparada a partir da succinimida (**1a**), empregando-se procedimento análogo ao descrito anteriormente para **2a** e **2b**. Neste caso utilizou-se o brometo de 2-bromobenzila como agente alquilante, fornecendo **2c** em 80% de rendimento (**Esquema 20**). O produto se apresentou na forma de um líquido de coloração castanha. A obtenção do produto de N-benzilação foi verificada através da análise do espectro de IV, o qual revelou o desaparecimento da banda N-H na região de 3400 à 3500 cm^{-1} , o aparecimento das bandas em 1570 cm^{-1} e 748 cm^{-1} característica do anel aromático orto substituído. O espectro de ^1H -RMN mostrou o aparecimento de um singlete em δ 4.80 com integração relativa à dois hidrogênios referentes ao CH_2 benzílico, além do aparecimento na região de aromático (δ 7.10 à 7.56) de sinais com a integração relativa a quatro hidrogênios. No espectro de ^{13}C -RMN verificamos o aparecimento de um CH_2 em δ 42.4 característico de CH_2 benzílico α ao nitrogênio, e a presença de sinais em δ 123.1(C), 127.6(CH), 128.5(CH), 129.3(CH), 133.2(CH) e 134.3(C) atribuídos aos carbonos aromáticos.

A obtenção do brometo de 2-bromobenzila (**49**) foi alcançada através da redução do ácido 2-bromo benzóico comercial com hidreto de lítio e alumínio em 90% de rendimento. Ao álcool obtido **48**, adicionou-se ácido bromídrico, HBr/HOAc (40%), formando o composto **49** com um rendimento de 70%.



Esquema 21: Obtenção do brometo de 2-bromobenzila.

O brometo de 2-iodobenzila foi obtido através do ácido 2-iodobenzóico com um rendimento de 56% em duas etapas utilizando-se o mesmo procedimento experimental usado para a obtenção do brometo de 2-bromobenzila.

III.2.3- 1-(2-bromobenzil)-2,6-piperidinadiona (**2d**)

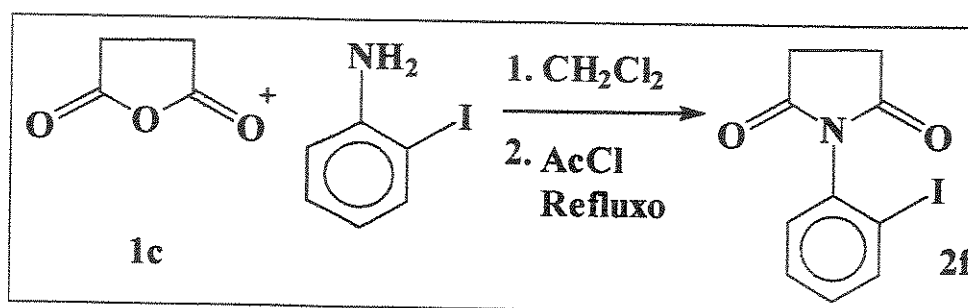
Para a obtenção do composto **2d** utilizou-se a glutarimida **1b** como material de partida, que foi submetida ao mesmo procedimento descrito na preparação de **2c**. O produto se apresentou na forma de um óleo de coloração avermelhada e foi obtido em 76% de rendimento. A obtenção do produto de N-benzilação foi confirmada através de análise de espectro de IV, o qual mostrou o desaparecimento da banda de N-H na região entre 3300 à 3500 cm^{-1} . Pelo espectro de ^1H -RMN observou-se o aparecimento de um singlete em δ 5,1 com integração relativa à dois hidrogênios e sinais na região aromática do espectro com integração relativa à quatro hidrogênios.

III.2.4- 1-(2-iodobenzil)-2,6-piperidinadiona (**2e**)

A obtenção da 1-(2-iodobenzil)-2,6-piperidinadiona (**2e**) foi alcançada de maneira análoga à descrita para a preparação de **2d** através da N-benzilação da glutarimida com o brometo de 2-iodobenzila em 63% de rendimento. O produto se apresentou na forma de um sólido de coloração creme com um ponto de fusão de 125-126 $^{\circ}\text{C}$, e sua obtenção foi confirmada através do desaparecimento da banda de N-H na região entre 3300 à 3500 cm^{-1} no espectro de IV, e pelo o aparecimento no espectro de ^1H -RMN de um singlete em δ 4,95 com integração relativa à dois hidrogênios e sinais entre δ 6,80 e δ 7,83 com integração relativa à quatro hidrogênios. Pela análise do espectro de ^{13}C -RMN observou-se o aparecimento de um sinal em δ 48,1 referente ao metileno benzílico, e ainda pelo espectro de ^{13}C -RMN notamos a presença dos sinais em δ 98,0, 126,0, 128,4, 128,8, 138,5 e 139,7 referentes aos carbonos aromáticos.

III.2.5- 1-(2-iodofenil)-2,5-azolanadiona (2f)

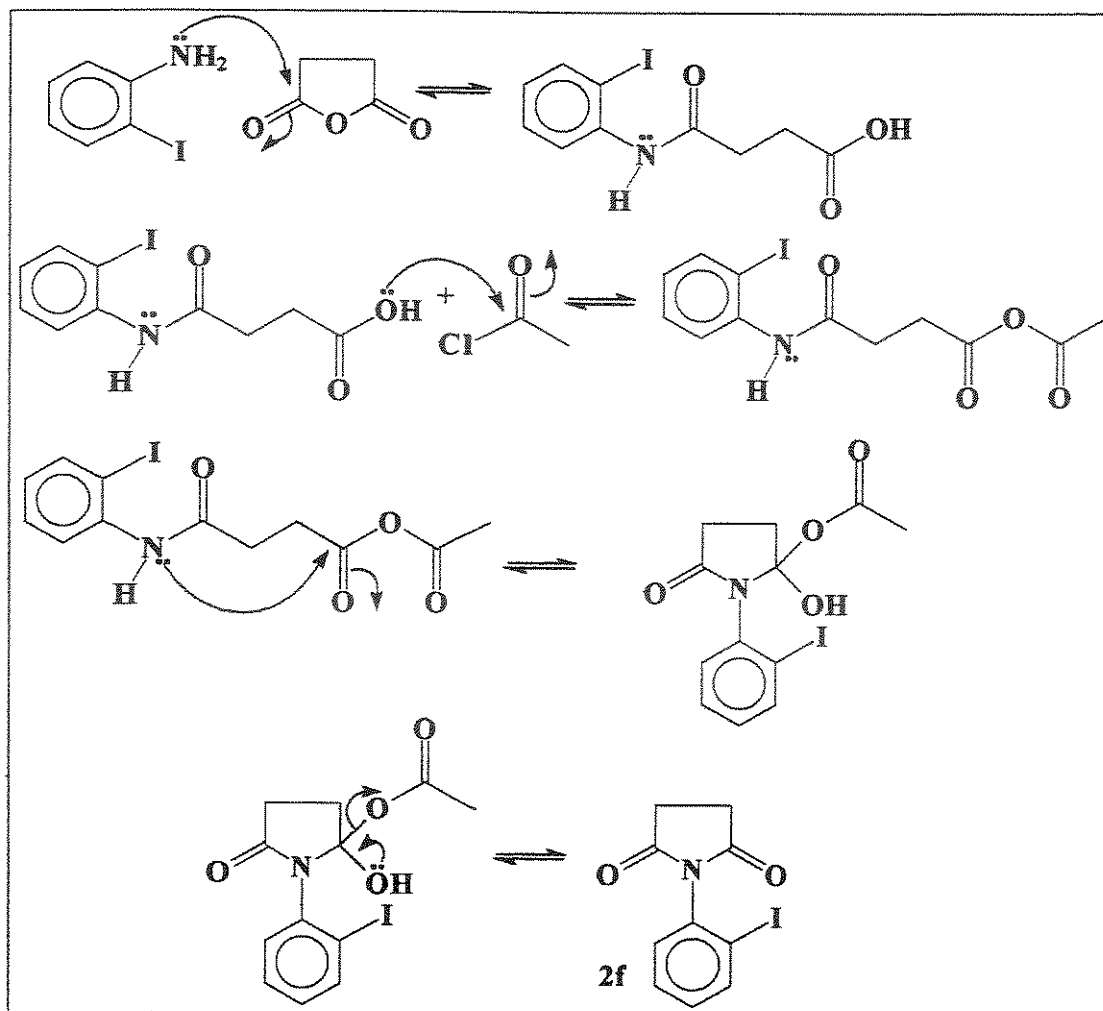
A imida **2f** foi obtida pela adição da 2-iodo anilina ao anidrido succínico **1c** em diclorometano, seguida da adição de cloreto de acetila, para formar o anidrido misto, e submetendo-se a mistura a refluxo. O produto obtido foi caracterizado como o composto **2f** com um rendimento de 40%.



Esquema 22: Preparação da imida **2f**.

O produto se apresentou na forma de um sólido de coloração branca de ponto de fusão 120-121 °C. A obtenção da imida **2f** foi verificada através da análise do espectro de IV, o qual revelou a presença de um sinal em 1712 cm^{-1} referente a carbonila da succinimida N-substituída. No espectro de ^1H -RMN mostrou o aparecimento de um multiplete em δ 2.90-3.02 com integração relativa à quatro hidrogênios referentes aos grupos CH_2 da imida.

O mecanismo proposto para esta ciclização parte do ataque da amina ao anidrido succínico formando-se a amida correspondente. Em seguida, com a introdução de cloreto de acetila ao meio reacional e deixando sobre refluxo ocorre a formação do anidrido misto que é, então, atacado pelo nitrogênio da amida gerando a imida. Esta reação é possível porque o anidrido misto possui um excelente grupo de saída, o acetato, favorecendo a ciclização.



Esquema 23: Mecanismo proposto para a formação da imida **2f**.

A 2-iodoanilina foi preparada por redução do 2-iodonitrobenzeno com boreto de níquel. A escolha do redutor boreto de níquel foi orientada por exemplos encontrados na literatura, nos quais a hidrogenação catalítica, bem como reduções com hidretos metálicos de compostos nitro aromáticos substituídos com iodo levaram a redução da ligação carbono-iodo. O boreto de níquel é de fácil manuseio e sua obtenção é possível a partir do bis-acetato de níquel tetraidratado, boroidreto de sódio e água. A identificação exata da estrutura do boreto de níquel não é conhecida, mas algumas proposta levam a fórmula mínima Ni_2B por alguns autores (**Esquema 24**)³⁹. O método escolhido forneceu a 2-iodo anilina em 40% de rendimento.

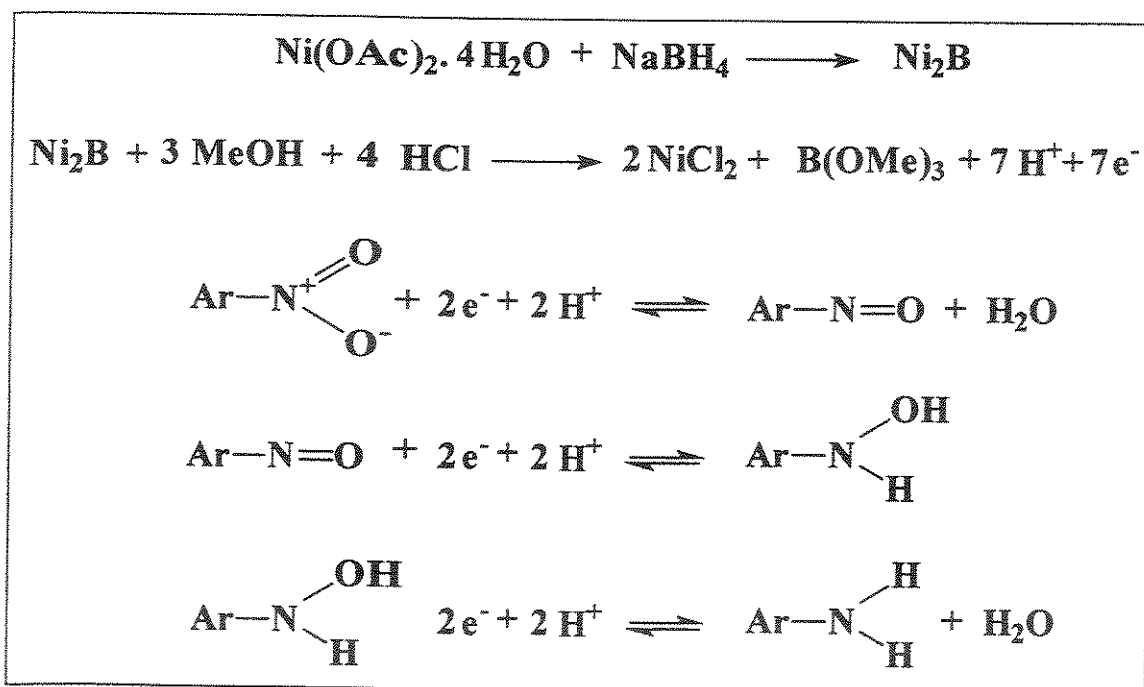


Figura 24: Mecanismo proposto para a formação da 2-iodoanilina.

III.3- PREPARAÇÃO DAS IMIDAS REDUZIDAS 3a- 3f

III.3.1- 1-(2-bromoalil)-5-etoxi-2-azolanona (3a, R' = Et)

**III.3.2- 1-(2-bromoalil)-6-etoxi-2-piperidinona (3b) e
1-(2-bromoalil)-6-hidroxi-2-piperidinona (3b')**

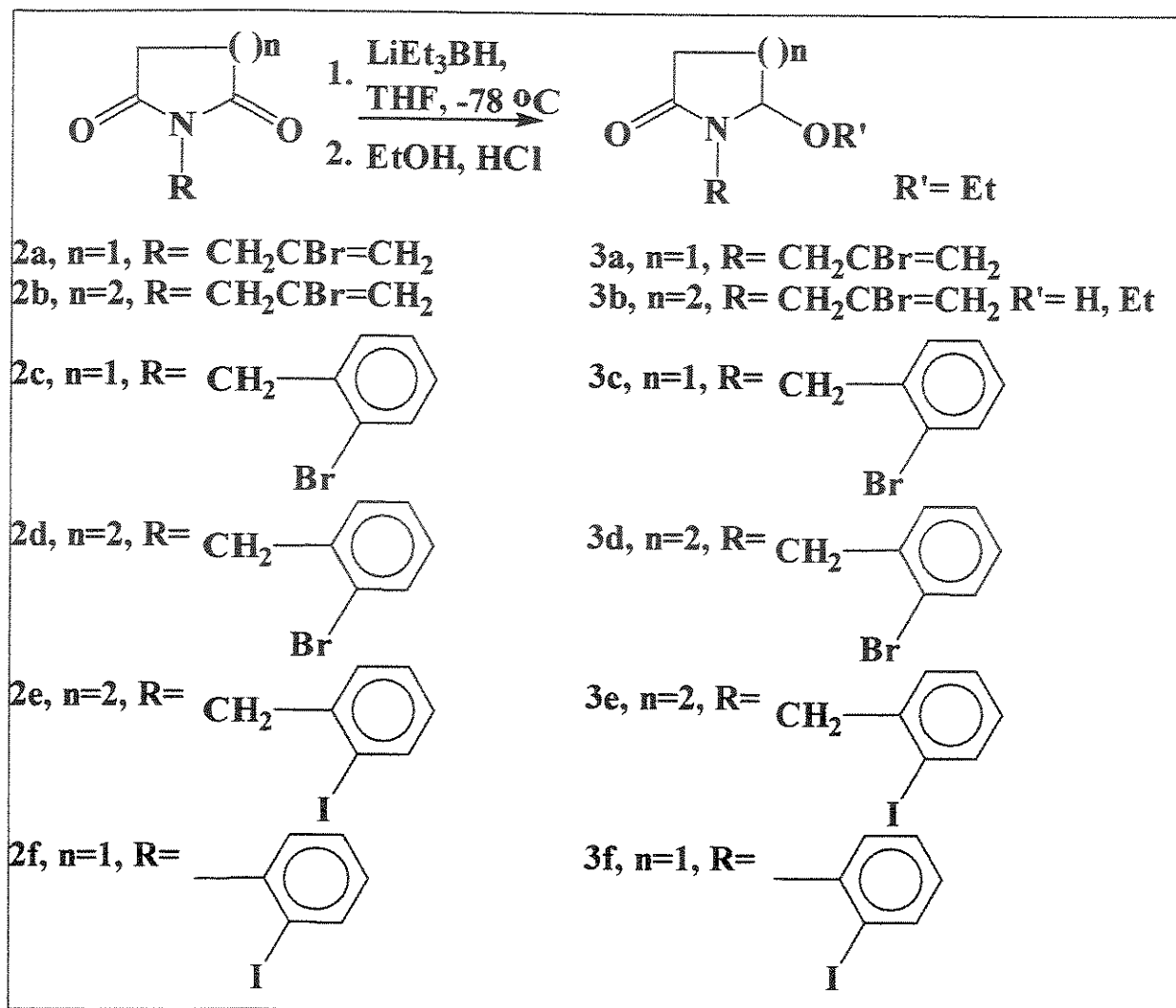
III.3.3- 1-(2-bromobenzil)-5-etoxi-2-azolanona (3c)

III.3.4- 1-(2-bromobenzil)-1,2,3,4-tetraidro-2-piridinona (4i)

**III.3.5- 6-etoxi-1-(2-iodobenzil)-2-piperidinona (3e) e
1-(2-iodobenzil)-1,2,3,4-tetraidro-2-piridinona (4h)**

III.3.6- 1-(2-iodofenil)-5-etoxi-2-azolanona (3f)

III.3- PREPARAÇÃO DAS IMIDAS REDUZIDAS 3a- 3f

Esquema 26: Redução das imidas **2a – 2f** às lactamas correspondentes.III.3.1- 1-(2-bromoalil)-5-etoxi-2-azolanona (**3a**, R' = Et)

Na redução da 1-(2-bromoalil)-2,5-azolanadiona (**2a**) utilizou-se o trietilboroidreto de lítio em THF como redutor, obtendo-se a 1-(2-bromoalil)-5-etoxi-2-azolanona (**3a**), em 83% de rendimento, na forma de um óleo castanho. A caracterização do produto por espectroscopia de IV em pastilha de KBr mostrou o desaparecimento da carbonila da imida (1689 e um ombro em 1705 cm^{-1}) e a presença de uma nova carbonila na região de 1693 cm^{-1} . A análise do espectro de ^1H -RMN mostrou o aparecimento de um multipeto em δ 1,20-1,28 com integração

relativa à três hidrogênios referentes à metila, em δ 3,46-3,54 outro multiplete com integração relativa à dois hidrogênios referente ao CH_2 do grupo etoxila, e finalmente em δ 4,97 um duplo dubleto com integração relativa à um hidrogênio referente ao hidrogênio N-acetal. Pelo espectro de ^{13}C -RMN notamos o aparecimento dos sinais δ 15,0 e δ 88,1 do grupo etoxila, e em δ 62,1 referente ao $\text{CH } \alpha$ -nitrogênio.

III.3.2- 1-(2-bromoalil)-6-etoxi-2-piperidinona (**3b**) e 1-(2-bromoalil)-6-hidroxi-2-piperidinona (**3b'**)

Para a síntese da 1-(2-bromoalil)-6-etoxi-2-piperidinona (**3b**, R= Et) e 1-(2-bromoalil)-6-hidroxi-2-piperidinona (**3b'**, R= H) seguiu-se o mesmo procedimento utilizado para o derivado de **3a**, obtendo-se um mistura dos produtos de redução em 87% de rendimento a partir da glutarimida **2b**. A mistura apresentou-se sob a forma de um óleo acinzentado, e em razão da dificuldade de separação de **3b** e **3b'** caracterizamos a mistura através de espectroscopia de IV que mostrou o desaparecimento da carbonila da imida (1729 e 1684 cm^{-1}) e a presença de uma nova carbonila na região de 1655 cm^{-1} , além do aparecimento do estiramento da hidroxila em 3384 cm^{-1} .

III.3.3- 1-(2-bromobenzil)-5-etoxi-2-azolanona (**3c**)

A N-benzil lactama **3c** foi preparada de maneira análoga à **3a** e **3b** tendo sido observada na etapa de neutralização do produto de redução de **2c**, a fácil incorporação de etanol obtendo-se **3c** (R'=Et) em 90% de rendimento na forma de um líquido incolor. A caracterização por espectroscopia de ^1H -RMN mostrou um tripleto em δ 1.10 com integração relativa à três hidrogênios referentes aos hidrogênios da metila do grupo etoxila, e um duplo dubleto em δ 4,71 com integração relativa à um hidrogênio referente ao hidrogênio α ao nitrogênio. Analisando-se o espectro de ^{13}C -RMN notamos a presença de uma metila (CH_3)

em δ 15.0, um metileno (CH_2) em δ 88.7 referentes ao grupo etoxila, confirmado por experimento de DEPT (90 e 135).

III.3.4- 1-(2-bromobenzil)-1,2,3,4-tetraidro-2-piridinona (**4i**)

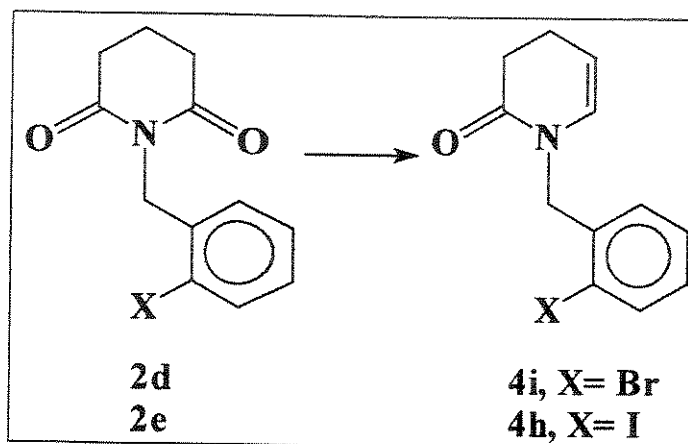
Surpreendentemente, a redução da lactama **2d** não forneceu o produto esperado **3d**, mesmo sem o tratamento com HCl/EtOH já se obtém a enamida **4i** em 66% de rendimento (**Esquema 26**). Este produto apresentou-se na forma de um óleo viscoso amarelado, o qual foi caracterizado pela análise de seu espectro de ^1H -RMN, revelando o aparecimento de um multipeto entre δ 5,17 e δ 5,20 com integração relativa a um hidrogênio e outro em δ 6,01 com integração relativa também para um hidrogênio ambos referentes aos hidrogênios vinílicos. Analisando-se o espectro de ^{13}C -RMN notamos a presença de um sinal em δ 106,8 referente ao carbono sp^2 β ao nitrogênio e de outro sinal em δ 133,1 referente ao carbono sp^2 α ao nitrogênio. Através da análise do espectro de massa de alta resolução com impacto eletrônico observamos o íon molecular ($\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{NOBr}^{+\bullet}$) m/z 264,9707 e 266,9654 concordante com o calculado para **4i**: m/z 265,0102 e 267,0081.

III.3.5- 6-etoxi-1-(2-iodobenzil)-2-piperidinona (**3e**) e 1-(2-iodobenzil)-1,2,3,4-tetraidro-2-piridinona (**4h**)

Por sua vez, a redução da imida **2e** forneceu a etoxilactama **3e**, em 70% de rendimento, e a enamida **4h**, em 23% de rendimento como um produto secundário da reação (**Esquema 26**). O produto etoxilado **3e** apresentou-se na forma de um sólido amarelo apresentando um ponto de fusão de 78-79 °C, sendo verificado por espectroscopia de IV o desaparecimento das bandas em 1728 e 1680 cm^{-1} características das carbonilas da imida, e o aparecimento de uma nova carbonila em 1655 cm^{-1} . Analisando-se o espectro de ^1H -RMN notamos a presença de um tripleto em δ 1,19 com integração relativa a três hidrogênios referente à metila do grupo etoxila, bem como o aparecimento de um multipeto em δ 4,43 com integração relativa a um hidrogênio referente ao hidrogênio α -nitrogênio do anel.

No espectro de ^{13}C -RMN observa-se a presença de uma metila em δ 15,3 e de um metileno em δ 63,6 referentes ao grupo etoxila, e de uma carbono metínico em δ 85,7 referente ao CH do anel α -nitrogênio.

A formação da enamida **4h** foi confirmada pela presença de uma banda em 1674 cm^{-1} no espectro de IV referente a carbonila. Através da análise do espectro de ^1H -RMN observou-se o aparecimento de um multiplete em δ 5,18 com integração relativa à um hidrogênio, e um dubleto em δ 5,98 referentes aos hidrogênios da insaturação. Analisando-se o espectro de ^{13}C -RMN notou-se o aparecimento de um sinal em δ 106,9 referente ao carbono sp^2 β ao nitrogênio e outro sinal em δ 139,7 referente também à um carbono sp^2 α ao nitrogênio. Através da análise do espectro de massa de alta resolução com impacto eletrônico observamos o íon molecular ($\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{NOI}^{+*}$) m/z 312,9964 concordante com o calculado para **4h**: m/z 313,0042.



Esquema 26: Enamidas obtidas nas reduções das imidas correspondentes.

III.3.6- 1-(2-iodofenil)-5-etoxi-2-azolanona (**3f**)

De maneira análoga a redução da 1-(2-iodofenil)-2,5-azolanadiona (**2f**) utilizou-se solução de trietilboroidreto de lítio em THF à -78°C que forneceu a 1-(2-iodofenil)-5-etoxi-2-azolanona (**3f**), em 85% de rendimento após acidificação com solução etanol/HCl, na forma de um óleo incolor.

Na etapa de neutralização com etanol/HCl 2M, obteve-se uma mistura do composto etoxilado e hidroxilado na proporção de 2:1 por cromatografia gasosa,

III.4- PREPARAÇÃO DAS LACTAMAS ALILADAS 4a- 4f

III.4.1- 1-(2-bromoalil)-5-alil-2-azolanona (4a)

III.4.2- 6-alil-1-(2-bromoalil)-2-piperidinona (4b)

III.4.3- 5-alil-1-(2-bromobenzil)-2-azolanona (4c)

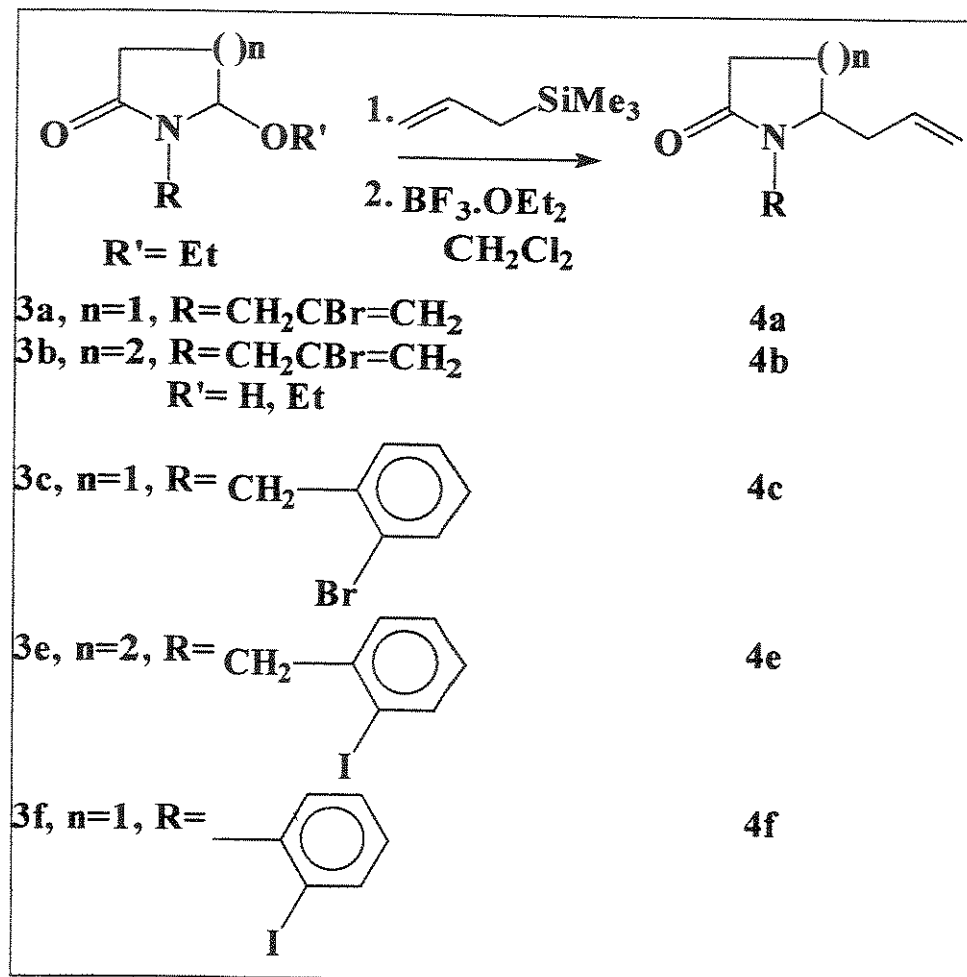
III.4.4- 6-alil-1-(2-iodobenzil)-2-piperidinona (4e)

III.4.5- 5-alil-1-(2-iodofenil)-2-azolanona (4f)

III.4.6- 1-(2-bromoalil)-5-(1',1'-dimetilalil)-2-azolanona (4g)

enquanto que deixando-se o pH a aproximadamente igual a 5 somente o composto etoxilado foi obtido. O composto 3f foi caracterizado por ^1H -RMN através de um multipeto em δ 5,15, um duplo dubleto em δ 5,23 e outro duplo dubleto em δ 5,52 que somados fornecem uma integração relativa à um hidrogênio mostrando a presença de confôrmeros rotacionais em decorrência da elevação da barreira de rotação em torno da ligação $\text{C}_5\text{--C}_{12}$, quando comparado com as N-benzil lactamas correspondentes. Ainda pelo espectro de ^1H -RMN verificou-se a presença de um multipeto em δ 3,29-3,42 com integração relativa à um hidrogênio, e em δ 1,09 um triplete com integração relativa à três hidrogênios referentes ao grupo etoxila.

III.4- PREPARAÇÃO DAS LACTAMAS ALILADAS 4a- 4f

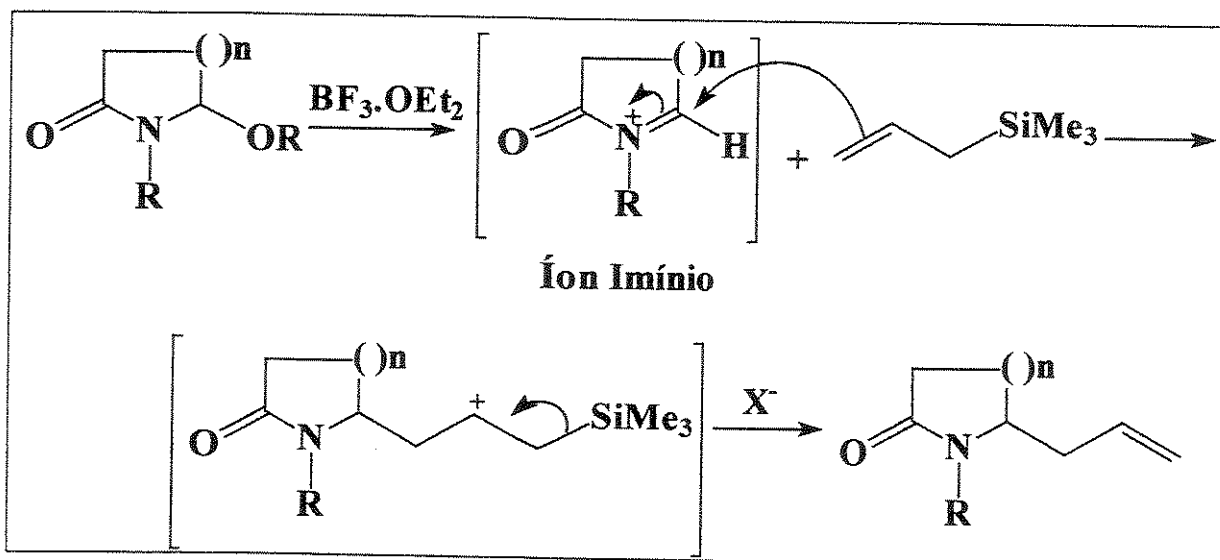


Esquema 27: Alilação das lactamas reduzidas com aliltrimetilsilano.

III.4.1- 1-(2-bromoalil)-5-alil-2-azolanona (**4a**)

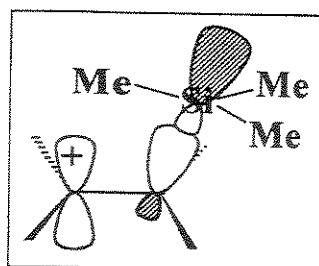
A alquilação da 1-(2-bromoalil)-5-etoxi-2-azolanona (**3a**, $R'=Et$) foi feita utilizando-se aliltrimetilsilano, $BF_3 \cdot OEt_2$ como ácido de Lewis em CH_2Cl_2 como solvente à $0^\circ C$. A reação forneceu **4a** em 59% de rendimento, de acordo com o mecanismo proposto apresentado no **Esquema 28**.^{34,35} Tentativas de acetilação de **3a** ($R'=H$), visando melhorar o rendimento na etapa de alilação, forneceu **3a'** ($R'=Ac$) em 53% de rendimento o qual, por sua vez, forneceu **4a** em 58% de rendimento. Neste caso, o rendimento global de 31% mostrou-se inferior ao obtido através da alilação direta de **3a** ($R'=Et$) (59%).

O produto **4a** se apresentou na forma de um líquido viscoso incolor e sua caracterização foi feita através de análise de 1H -RMN, que revelou os hidrogênios vinílicos em δ 5.62- 5.80 e um duplo dubleto em δ 5.18 dos hidrogênios vinílicos da parte alílica não bromada da molécula. O espectro de ^{13}C -RMN revelou o aparecimento de dois carbonos metilênicos em δ 37,6 e δ 119,7 e um carbono metínico em δ 133,2 referentes ao grupo alila. Na análise do espectro de massa de baixa resolução utilizando a ionização química com iso-butano, o íon molecular ($C_{10}H_{14}NOBr^{+*}$) foi observado a m/z 243 e m/z 245.



Esquema 28: Mecanismo proposto para a alilação de íons imínios com aliltrimetilsilano e $BF_3 \cdot OEt_2$.

A adição de aliilsilanos é favorecida porque uma ligação silício-carbono estabiliza um carbocátion na posição β . Uma vez que o silício é mais eletropositivo que o carbono, o orbital da ligação σ Si-C têm coeficiente maior no carbono do que no silício. Consequentemente, a sobreposição destes orbitais cheios com um orbital p vazio (hiperconjugação) é, portanto, de energia menor que a correspondente ao de uma ligação carbono-hidrogênio ou carbono-carbono. Portanto, aliilsilanos reagem com eletrófilos pelo ataque no C-3 do sistema alílico gerando um cátion estabilizado pela ligação C-Si vizinha⁴⁰ (**Esquemas 28 e 29**).



Esquema 29: Hiperconjugação do orbital carbono-silício cheio com o carbocátion β .

III.4.2- 6-ailil-1-(2-bromoalil)-2-piperidinona (**4b**)

Para a δ -lactama reduzida **3b** o mesmo procedimento foi empregado, obtendo-se o composto **4b** em 93% de rendimento na forma de um óleo viscoso de coloração acinzentada. Seu espectro de ^1H -RMN mostrou o aparecimento de um multiplete em δ 5,13 com integração relativa à dois hidrogênios referentes aos hidrogênios vinílicos geminais, e outro multiplete em δ 5,70 com integração relativa à um hidrogênio referente ao outro hidrogênio vinílico do grupo alila. Pelo espectro de ^{13}C -RMN notamos o aparecimento de um sinal em δ 37,3 referente a um metileno, em δ 119,0 outro metileno e em δ 134,4 um metino referentes ao grupo alila da molécula. Pela análise de espectro de massa de alta resolução utilizando a ionização química com iso-butano, notamos os íons moleculares ($\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NOBr}^{+\bullet}$) m/z 257,0420 e 259,0400 concordantes com os valores calculados para **4b**: m/z 257,0508 e 259,0488.

III.4.3- 5-alil-1-(2-bromobenzil)-2-azolanana (**4c**)

A alquilação da etoxi lactama **3c** na presença de aliltrimetilsilano e $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ forneceu **4c** em 95% de rendimento. O produto **4c** se apresentou na forma de um líquido viscoso incolor e sua caracterização feita através de análise de ^1H -RMN, que revelou os hidrogênios vinílicos como dois singletos largos em δ 5.10 e 5.14 cada um com integração relativa à um hidrogênio e um multipeto entre δ 5.60-5.74 com integração relativa também à um hidrogênio referente ao hidrogênio vinílico da molécula. Ainda pelo espectro de ^1H -RMN notamos que os hidrogênios alílicos diastereotópicos ligados ao átomo de nitrogênio apresentavam-se como dubletos à δ 4.32($J = 16.1$ Hz) e 4.94($J = 16.1$ Hz). Analisando-se o espectro de ^{13}C -RMN notamos a presença de uma um metileno (CH_2) em δ 119.0 referente ao carbono alílico terminal, confirmado pelo experimento de DEPT (90 e 135). Pela análise de massa de alta resolução com impacto eletrônico, o íon molecular não foi observado, mas um fragmento característico da perda do radical alila a partir do íon molecular foi detectado ($\text{M}^{+*} - \text{CH}_2\text{CHCH}_2^{\bullet}$) calculado M^{+*} : m/z 295,0396 e m/z 293,0415; observado: m/z 251.9360 e m/z 253.9343).

III.4.4- 6-alil-1-(2-iodobenzil)-2-piperidinona (**4e**)

Na alilação da etóxi-lactama **3e** obteve-se **4e** em 95% de rendimento na forma de um sólido amarelo com um ponto de fusão de 27-28 °C. Confirmado pelo espectro de ^1H -RMN através do aparecimento de um multipeto entre δ 5,07 e δ 5,13 com integração relativa à dois hidrogênios referentes aos hidrogênios vinílicos geminais, e um multipeto entre δ 5,62 e δ 5,70 com integração relativa à um hidrogênio referente ao hidrogênio vinílico do grupo alila. Pelo espectro de ^{13}C -RMN observou-se o aparecimento dos sinais em δ 37,0, 118,2 e 133,9 referentes aos carbonos do grupo alila.

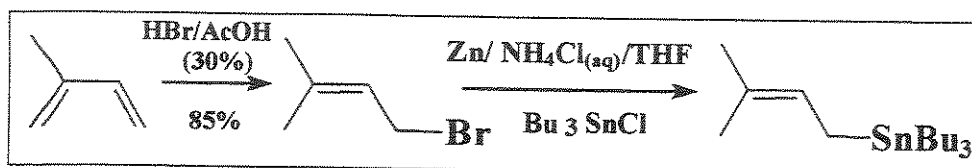
III.4.5- 5-alil-1-(2-iodofenil)-2-azolanona (**4f**)

A N-fenil lactama **4f** foi preparada em 60% de rendimento de maneira análoga aos substratos anteriores alilados utilizando-se $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ como ácido de Lewis e aliltrimetilsilano como agente alquilante. A caracterização por ^1H -RMN revelou os hidrogênios vinílicos terminais como dois singletos largos, um em δ 5,07 com integração relativa à um hidrogênio, e outro em δ 5,13 com integração relativa também à um hidrogênio. Em δ 5,64-5,73 um multipeto com integração relativa a um hidrogênio relativo ao hidrogênio vinílico interno do grupo alila. Ainda pelo espectro de ^1H -RMN notamos em δ 4,16 um singeto largo com integração relativa à um hidrogênio que atribuímos ao hidrogênio α ao nitrogênio. Pelo espectro de ^{13}C -RMN notamos em δ 118,8 e 140,3 sinais referentes aos carbonos vinílicos terminal e interno do grupo vinila, respectivamente. Provavelmente devido a presença de isômeros rotacionais em decorrência da elevação da barreira de rotação em torno da ligação $\text{C}_5\text{--C}_{12}$ quando comparado com as N-benzil lactamas correspondentes, verificou-se o alargamento dos sinais observados no espectro de ^1H -RMN, por exemplo singeto largo a δ 4,16 e, no espectro de ^{13}C -RMN, em particular nos sinais de C-5, C-11, C-12 e C=O. O espectro de massa de alta resolução com impacto eletrônico revelou o íon molecular ($\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{NOI}^{+}$) m/z 327,0120 concordante com o valor calculado para **4f**: m/z 327,0123. Ainda pelo espectro de massa observa-se o fragmento característico da perda do radical alila a partir do íon molecular ($\text{M}^{+} - \text{CH}_2\text{CHCH}_2^{\bullet}$): m/z 285,9709.

III.4.6- 1-(2-bromoalil)-5-(1',1'-dimetilalil)-2-azolanona (**4g**)

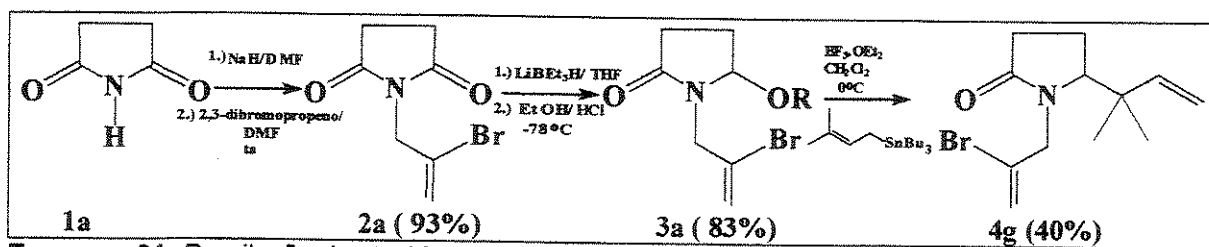
Finalmente a 1-(2-bromoalil)-5-(1',1'-dimetilalil)-2-azolanona (**4g**) foi preparada em rendimentos moderados, a partir da adição da prenitributilestanana abaixo no precursor do íon imínio **3a** (**Esquema 31**). A estanana foi obtida em 74% de rendimento a partir do brometo de prenila⁴¹ (**Esquema 30**), verificada por espectro de ^1H -RMN pelo aparecimento de um multipeto em δ 5,29 com integração relativa à um hidrogênio referente ao hidrogênio vinílico e na região entre δ 0,72 e δ 0,95 um multipeto com integração relativa à quinze hidrogênios, e ainda pelo espectro de ^1H -RMN observou-se outro multipeto com integração

relativa à vinte hidrogênios, estes sinais são referentes às duas metilas e um metileno do grupo prenil e aos três grupos butil da estanana.



Esquema 30: Obtenção da preniltributilestanana.

Obteve-se **4g** em 40% de rendimento na forma de um óleo acinzentado, confirmado pelo espectro de ^1H -RMN pelo aparecimento de um singlete em δ 1,01 e outro singlete em δ 1,02 ambos com integração relativa a três hidrogênios referentes às duas metilas do grupo prenila. Ainda pelo espectro de ^1H -RMN observou-se o aparecimento de um multiplete em δ 5,05 com integração relativa à dois hidrogênios referentes aos hidrogênios vinílicos geminais, e em δ 5,86 outro multiplete com integração relativa à um hidrogênio referente ao hidrogênio vinílico do grupo prenila da molécula. Analisando-se o espectro de ^{13}C -RMN observou-se o aparecimento de sinais em δ 21,8, 25,9, 42,7, 113,5 e 146,5 referentes aos carbonos do grupo prenila. Através do espectro de massa de alta resolução com ionização química por iso-butano revelou o íon molecular ($\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NOBr}^{+}$) m/z 271,0570 e m/z 273,0550 concordante com o valor calculado para **4g**: m/z 271,0653 e m/z 273,0633.



Esquema 31: Prenilação da etoxi-lactama **3a** com preniltributilestanana na presença de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$.

III.5- REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO INTRAMOLEULAR

III.5.1- Processo de Ciclização 6-*exo* vs 7-*endo-trig*

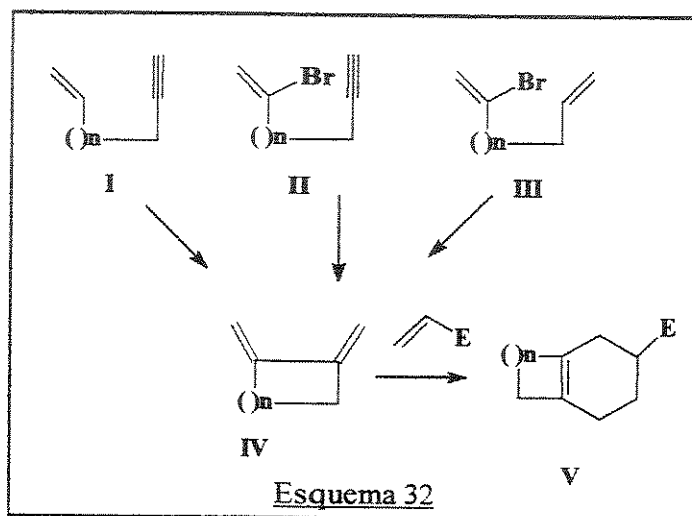
III.5.2- Processo de Ciclização 7-*exo* vs 8-*endo-trig*

III.5.3- Processo de Ciclização 5-*exo* vs 6-*endo-trig*

III.5.4- Processo Cascata: Heck + Diels-Alder

III.5- REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO INTRAMOLECULAR

Particularmente, a formação de 1,3-dienos bis-exocíclicos do tipo IV pode ser conseguida através de pelo menos três processos diferentes catalisados por paládio (**Esquema 32**): 1) a cicloisomerização de 1,5-eninas I de acordo com Trost;⁴² 2) a ciclização com subsequente captura aniônica de uma 2-bromo-enina II;⁴³ 3) reação de Heck intramolecular⁴⁴ de um bromodieno III, os dois últimos desenvolvidos por Grigg.⁴⁵ Dienos do tipo IV são intermediários extremamente úteis, já que podem ser utilizados em reações de Diels-Alder para formar biciclos como V, como tem sido demonstrado extensivamente em um grande número de sínteses elegantes desenvolvidas por Trost *et al.*⁴⁶

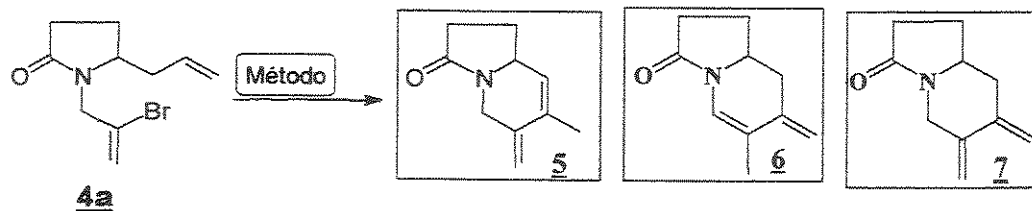


III.5.1- Processo de Ciclização 6-exo vs 7-endo-trig

Nossos estudos preliminares com as lactamas funcionalizadas **4a** e **4b** mostraram que as mesmas são substratos suscetíveis à ciclizações empregando-se Pd(0). Primeiramente empregou-se como base trietilamina e DMF como solvente, nas condições padrão para a reação de Heck intramolecular.¹³ O acompanhamento da reação foi feito através de Cromatografia Gasosa (CG) e por cromatografia em camada delgada (CCD). O produto obtido a partir de **4a** apresentou-se na forma de um óleo de coloração creme e foi caracterizado como o composto ciclizado **5**, em 56% de rendimento a partir da lactama **4a**.

A caracterização por espectroscopia de IV mostrou o desaparecimento do estiramento na região de 920 cm^{-1} , característica da presença de bromo na molécula. Pelo espectro de ^1H -RMN, o composto **5** apresentou uma diferença substancial na região entre δ 3.50 e 5.70, em relação ao precursor **4a**: o hidrogênio de junção de anel em **5** (δ 4.26, multipletto) mostrou uma desproteção de aproximadamente 0.5 ppm em relação ao próton correspondente no espectro do precursor **4a** (δ 3.70-3.77, multipletto). Os hidrogênios vinílicos geminais em **5** apresentaram-se como dois dubletos ($^2J = 1.5\text{ Hz}$) a δ 4.99 e δ 5.10. O hidrogênio vinílico endocíclico se mostrou como um singletto em δ 5.63 com integração relativa à um hidrogênio. Ainda pelo espectro de ^1H -RMN notamos a presença de uma metila como um singletto em δ 1.86 consistente com grupo metila ligado à carbono sp^2 . Analisando-se o espectro de ^{13}C -RMN observou-se o aparecimento de uma metila em δ 19,3, um metileno em δ 111,5 referente ao carbono vinílico terminal, e outro metileno em δ 128,0 referente ao carbono vinílico endocíclico, e em δ 132,1 e 139,2 o aparecimento de dois carbonos (C). A espectroscopia de massa de alta resolução com impacto eletrônico apresentou o íon molecular ($\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_0^{+*}$) m/z 163,0994 concordante com o calculado para o composto **5**: m/z 163,0997. Através dos dados espectroscópicos caracterizamos o produto como a 7-metil-6-metileno-1,2,3,5,6,8a-hexaidro-3-indolizinona (**5**). Como podemos notar a partir da tabela 1, o produto foi isolado quando se empregou de 2 à 5 mol% de acetato de paládio. Para os demais casos, quando se empregou uma quantidade

superior de paládio, o produto da reação foi uma mistura de difícil caracterização. Na tentativa de melhorarmos o rendimento da reação utilizamos também como base o carbonato de potássio, porém os mesmos resultados e rendimentos obtidos com Et₃N foram observados (vide tabelas 1 e 2).



Esquema 33

Tabela 1: Reação de Heck utilizando-se como solvente DMF e trietilamina como base à 115 °C.

Mét.	Pd(OAc) ₂ , %	PPh ₃ , mol%	NEt ₃ , (eq.)	Dienófilo	5:6:7 (%)
A	10	20	1,2	-	#
B	2	4	1,2	-	55:0:0
C	2	4	1,2	MA	45:0:0
D	2	4	1,2	MVK	50:0:0
E	2	4	1,2	DEAD	40:0:0
F	2	4	1,2	1,4-Q	48:0:0

Tabela 2: Reação de Heck utilizando-se como solvente DMF e carbonato de potássio como base à 115 °C.

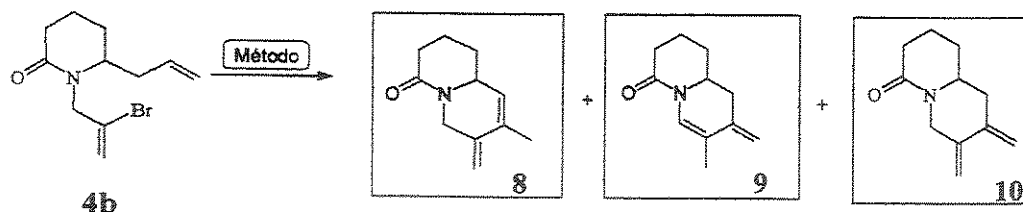
Mét.	Pd(OAc) ₂ , %	PPh ₃ , mol%	K ₂ CO ₃ , (eq.)	Dienófilo	5:6:7 (%)
G	10	20	10	-	#
H	2	4	10	-	55:0:0
I	2	4	10	MA	49:0:0
J	2	4	10	MVK	52:0:0
K	2	4	10	DEAD	45:0:0
L	2	4	10	1,4-Q	50:0:0

mistura intratável; Dienófilos DEAD: azodicarboxilato de etila; 1,4-Q: 1,4-benzoquinona; MA: anidrido maleico e MVK: metilvinilcetona.

Já para a ciclização a partir do substrato piperidínico **4b** observamos a formação de dois isômeros do produto esperado **10**. O produto **8** não apresentou deformação axial no espectro de IV na região de 920 cm^{-1} , referente a ligação C-Br. Pela espectroscopia de ^1H -RMN notamos que os hidrogênios vinílicos apresentam-se como um singlete em δ 4.99 com uma integração relativa para dois hidrogênios, enquanto o hidrogênio vinílico endocíclico também como um singlete em δ 5.42 com uma integração relativa à um hidrogênio. Na região de campo alto notamos a presença de um singlete com integração relativa para três hidrogênios que caracterizamos como a metila ligada a carbono sp^2 na molécula. Pelo espectro de ^{13}C -RMN notamos o aparecimento de uma metila em δ 18,1, um carbono metilênico em δ 110,1, um carbono metínico em δ 128,2, e finalmente dois carbonos não hidrogenados em δ 132,2 e 139,8. A estrutura da molécula e a atribuição dos espectros de ^1H -RMN e ^{13}C -RMN foram confirmados por experimentos DEPT e de correlação de COSY e HETCOR. O espectro de massa de alta resolução com impacto eletrônico mostrou o íon molecular em m/z 177,1153 concordante com o calculado para **8** ($\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}^+$): m/z 177,1154. Ainda pelo espectro de massa, mostrou o aparecimento do fragmento ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$) a m/z 162,0911. Através dos espectros caracterizamos o produto como a 8-metil-7-metileno-1,3,4,6,7,9a-hexaidro-2H-4-quinolizinona (**8**), obtido em 62% de rendimento quando utilizamos carbonato de potássio e em 60% de rendimento quando trietilamina foi empregada como base (tabelas 3 e 4).

O outro isômero da reação de ciclização a partir do substrato **4b** foi caracterizado através dos mesmos métodos descritos acima para o composto **8**. A caracterização por ^1H -RMN do isômero **9** revela uma semelhança no deslocamento químico dos hidrogênios em campo alto com os do isômero **8** (H-3, H-4 e H-5 e H da metila). Na região mais desprotegida do espectro, notamos que o hidrogênio da junção de anel mostrou-se como um singlete em δ 3.54 com uma integração relativa à um hidrogênio, bem mais protegido que no espectro de ^1H -RMN do isômero **8**. Os hidrogênios vinílicos geminais se desdobraram em dubletos (δ 4.88 e δ 4.90, ambos com $^2J = 1.1\text{ Hz}$) e ambos com uma integração relativa para um hidrogênio cada. O espectro de ^{13}C -RMN mostrou o aparecimento

de uma metila em δ 16,1, um carbono metilênico em δ 108,0, um carbono metínico em δ 122,9, e finalmente a presença em δ 117,5 e δ 139,8 de dois carbonos não hidrogenados. O espectro de massa de alta resolução com impacto eletrônico revelou o íon molecular em m/z 177,1157, concordante com o calculado para o composto **9** (m/z 177,1154). Através dos espectros, caracterizamos o produto como a 7-metil-8-metileno-1,3,4,8,9,9a-hexaidro-2H-4-quinolizinona (**9**) com um rendimento de 12% quando utilizamos carbonato de potássio e em 10% de rendimento quando a trietilamina foi empregada como base (vide tabelas 3 e 4).



Esquema 34

Tabela 3: Reação de Heck em DMF/ Et₃N (1,2 eq. em relação a **4b**)/ 115 °C.

Mét.	Pd(OAc) ₂ , %	PPh ₃ , mol%	Dienófilo	8:9:10 (%)
A	10	20	-	#
B	2	4	-	60: 10:0
C	2	4	MA	48: 5:0
D	2	4	MVK	58: 8:0
E	2	4	DEAD	58: 8:0
F	2	4	1,4-Q	58: 8:0

mistura intratável; Dienófilos DEAD: azodicarboxilato de etila; 1,4-Q: 1,4-benzoquinona; MA: anidrido maleico e MVK: metilvinilcetona.

Tabela 4: Reação de Heck em DMF/ K_2CO_3 (10 eq. em relação a **4b**)/ 115 °C.

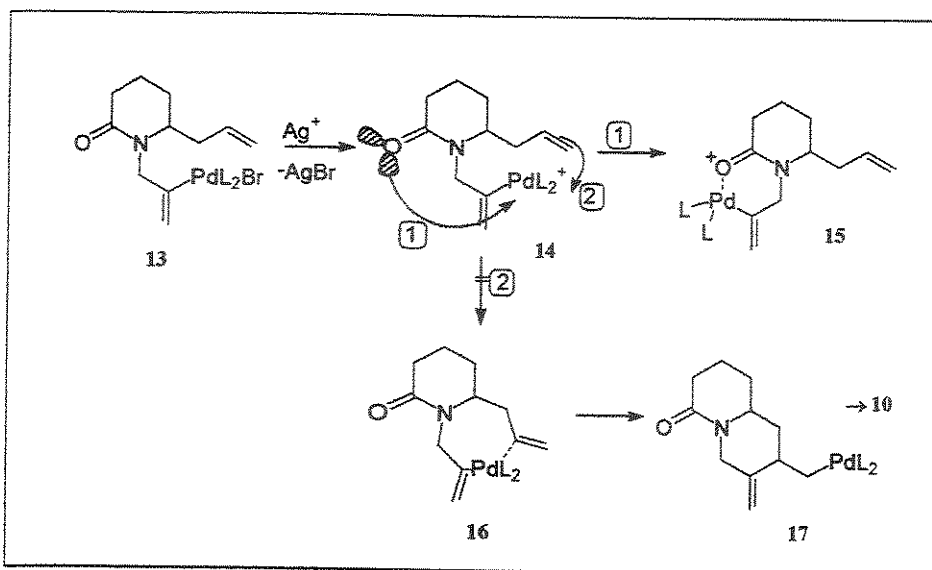
Mét.	$Pd(OAc)_2$, %	PPh_3 , mol%	Dienófilo	8:9:10 (%)
G	10	20	-	#
H	2	4	-	62:12:0
I	2	4	MA	50: 9:0
J	2	4	MVK	56:10:0
K	2	4	DEAD	55:10:0
L	2	4	1,4-Q	55:11:0

mistura intratável; Dienófilos DEAD:azodicarboxilato de etila; 1,4-Q: 1,4-benzoquinona; MA: anidrido maleico e MVK: metilvinilcetona.

A formação da indolizinona **5** e das quinolizinonas **8** e **9** foi interpretada a partir da formação inicial do dieno exocíclico **7** e **10**, através de rearranjo controlado termodinamicamente. A inserção ou não de Pd(II) e posterior eliminação em uma das duplas endocíclica não pode ser descartada neste ponto.

As tentativas iniciais de se interceptar os dienos **7** e **10** através de cicloadição [4+2] no próprio meio reacional em que ocorre a reação de Heck intramolecular desde o início do processo de ciclização, através de adição de vários dienófilos (anidrido maleico, MA; metilvinilcetona, MVK; dietiazodicarboxilato, DEAD; 1,4-quinona), como descrito por de Meijere *et al*⁴⁹, não levaram aos cicloadutos esperados.

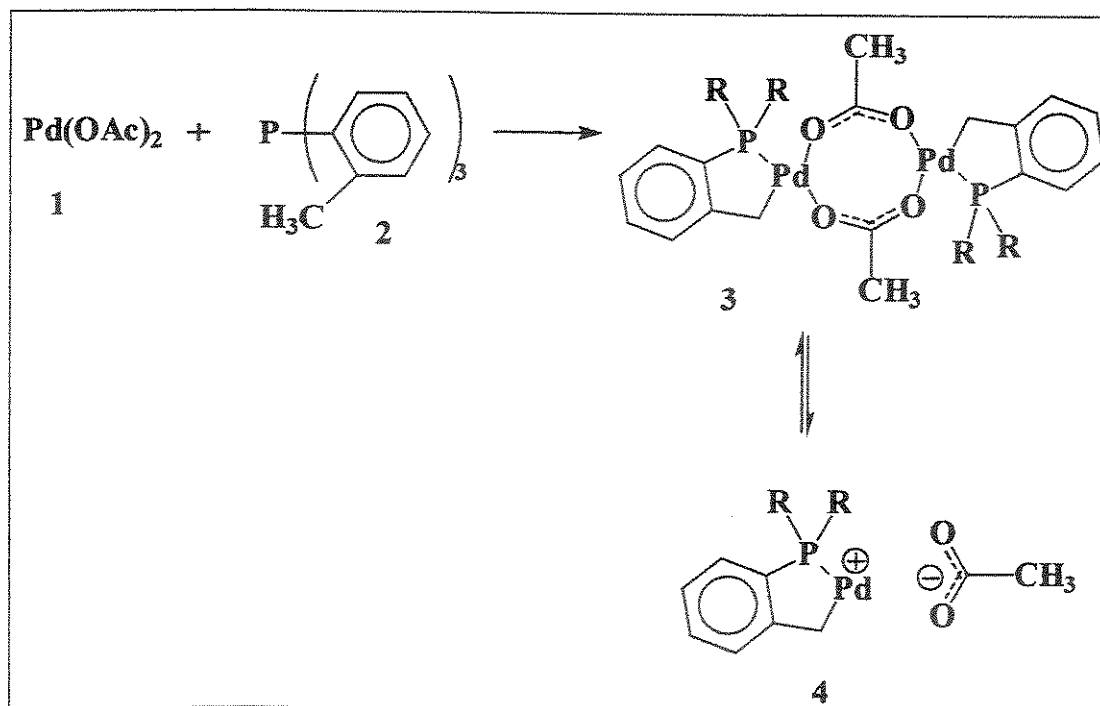
Na tentativa de se isolar ou interceptar os dienos **7** e **10**, produtos resultantes da Heck intramolecular, foi testada a reação de ciclização utilizando-se carbonato de prata como base, como nos modelos descritos por Armin de Meijere *et al* para sistemas abertos⁴⁷ nos quais um processo em cascata Heck/ Diels-Alder intermolecular foi observado. Nessas reações propõe-se a participação do complexo catiônico **11**, o qual promove o ataque nucleofílico de um alceno, por exemplo, no centro alílico mais deficiente de elétrons e previne qualquer rearranjo subsequente. Reações empregando K_2CO_3 como base seguem o complexo neutro **12**. Neste caso, os dois grupos alílicos terminais não se diferenciam apreciavelmente e se rearranjam para a dupla termodinamicamente mais estável. Efeitos estéricos podem perturbar este modelo de reatividade.⁴⁸



Esquema 36: Mecanismo proposto para a quelação do paládio (II).

A influência de grupos funcionais quelantes na reação de Heck não têm sido investigada extensivamente, apesar de algumas publicações sugerirem que esteres, alquenos e carbamatos possam afetar o curso da reação.⁵⁰

Os testes com uma fosfina que forma uma espécie de paládio(0) mais estabilizado, *tri-orto*-toluilsfosfina, que possibilita a diminuição da temperatura reacional através da formação de um quelato entre a fosfina e o paládio com abstração de hidreto da metila do ligante, no próprio meio reacional, formando o quelato (**Esquema 37**). Entretanto para as lactamas **4a** e **4b**, mesmo nas condições mencionadas, só ocorreram as ciclizações nas temperaturas já testadas entre 110°-115°C (**vide tabelas 5 e 6**) observando-se também o rearranjo da dupla ligação terminal.



Esquema 37: Mecanismo proposto para a formação do complexo de paládio com $\text{P}(\text{o-tol})_3$.

Tabela 5: Reação de Heck para **4a** utilizando-se $\text{P}(\text{o-tol})_3$, DMF/ 115 °C.

Mét.	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$, %	$\text{P}(\text{o-tol})_3$, %	Base, (eq.)	5:6:7 (%)
M	2	4	NEt_3 , (1.2)	55:0:0
N	2	4	K_2CO_3 , (10)	56:0:0

Tabela 6: Reação de Heck para **4b** utilizando-se $\text{P}(\text{o-tol})_3$, DMF/ 115 °C.

Mét.	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$, %	$\text{P}(\text{o-tol})_3$, %	Base, (eq.)	8:9:10 (%)
M	2	4	NEt_3 , (1.2)	45: 7:0
N	2	4	K_2CO_3 , (10)	50:10:0

Além dos testes com carbonato de prata e fosfina mais estabilizada, também avaliamos as condições de Jeffrey⁵¹ com sais quaternários de amônio que possibilitam a diminuição da temperatura reacional. Porém para as lactamas **4a** e **4b**, mesmo nas condições mencionadas, só ocorreram as ciclizações nas temperaturas já testadas entre 110°-115°C (vide tabelas 7 e 8) observando-se também o rearranjo da dupla ligação terminal.

Tabela 7 : Reação de Heck em **4a** com Bu₄NCl (1,1eq.) em DMF/ 115 °C.

Mét.	Pd(OAc) ₂ , %	PPh ₃ , %	Base, (eq.)	5:6:7 (%)
O	2	4	NEt ₃ , (1.2)	50:0:0
P	2	4	K ₂ CO ₃ , (10)	52:0:0

Tabela 8 : Reação de Heck em **4b** com Bu₄NCl (1,1eq.) em DMF/ 115 °C.

Mét.	Pd(OAc) ₂ , %	PPh ₃ , %	Base, (eq.)	8:9:10 (%)
O	2	4	NEt ₃ , (1.2)	58:10:0
P	2	4	K ₂ CO ₃ , (10)	58:9:0

Outra tentativa foram os testes com uma fosfina bidentada, a 1,2-bis(difenilfosfino)etano DIPHOS. O ciclo catalítico utilizando como ligante a trifenilfosfina da reação de Heck (**Esquema 4**) e o ciclo utilizando como ligante uma fosfina bidentada são muito semelhantes.

Os fatores que governam a isomerização da dupla ligação são:

- 1) a regioseletividade da inserção Pd-R¹ é muito dependente da natureza dos efeitos estéricos e eletrônicos do alqueno, o qual tem geralmente acontecido limitando a abrangência da reação;
- 2) geralmente se a regioseletividade na etapa de β- eliminação pode ser controlada, um outro problema inerente pode ser na reversibilidade, o qual pode resultar na reinserção do produto formado na ligação Pd-H regenerando novamente **17** (**Esquema 36**), ou formando um regioisômero de ligação com o átomo de paládio ligado ao mesmo carbono de R¹ (**Esquema 37**). Se este substituinte contém um hidrogênio posicionado *syn* com o paládio, então existe a possibilidade de isomerização da dupla ligação, que é um problema que tem uma tendência especial em ocorrer em alquenos endocíclicos.⁵²

Muitos métodos têm sido desenvolvidos com bons resultados para suprimir esta isomerização como já discutimos anteriormente. Outra possibilidade seria a utilização de fosfinas bidentadas que por formarem complexos mais estáveis com o paládio faria com que diminua o caráter eletrofílico da espécie de Pd(II) e na etapa de β- eliminação o Pd-H saísse da esfera de coordenação da dupla ligação

previamente formada, dificultando a reinserção da espécie de paládio(II) e impedindo a isomerização da dupla ligação.

Porém os testes feitos para as lactamas **4a** e **4b** na presença de 1,2-bis(difenilfosfino)etano (DIPHOS) forneceu o mesmo regioisômero **5** a partir da δ -lactama **4a** em 53% de rendimento. A partir da γ -lactama **4b** obteve-se os regioisômeros **8** e **9** em 40% e 8% de rendimento, respectivamente, verificando-se os mesmos resultados que os anteriores realizados com trifenilfosfina e tri(*o*-toluil)fosfina

Testando-se a fosfina bidentada, DIPHOS, na presença de carbonato de prata visando promover a formação da espécie catiônica e impedir a coordenação da carbonila da lactama à espécie de Pd^+ por questões de impedimento estérico, recuperou-se as lactamas **4a** e **4b** em aproximadamente 90% de rendimento (**tabela 9 e 10**). Estes resultados nos levam a propor que aqui, como na utilização de sais de prata com trifenilfosfina, o catalisador seja consumido parando a reação na etapa de formação do complexo catiônico **15** (**Esquema 36**). E ainda, que a fosfina bidentada, DIPHOS, na ausência de sal de prata, não fornece um impedimento estérico que elimine a hidropaladação do dieno exocíclico inicialmente formado (**Esquema 36**).

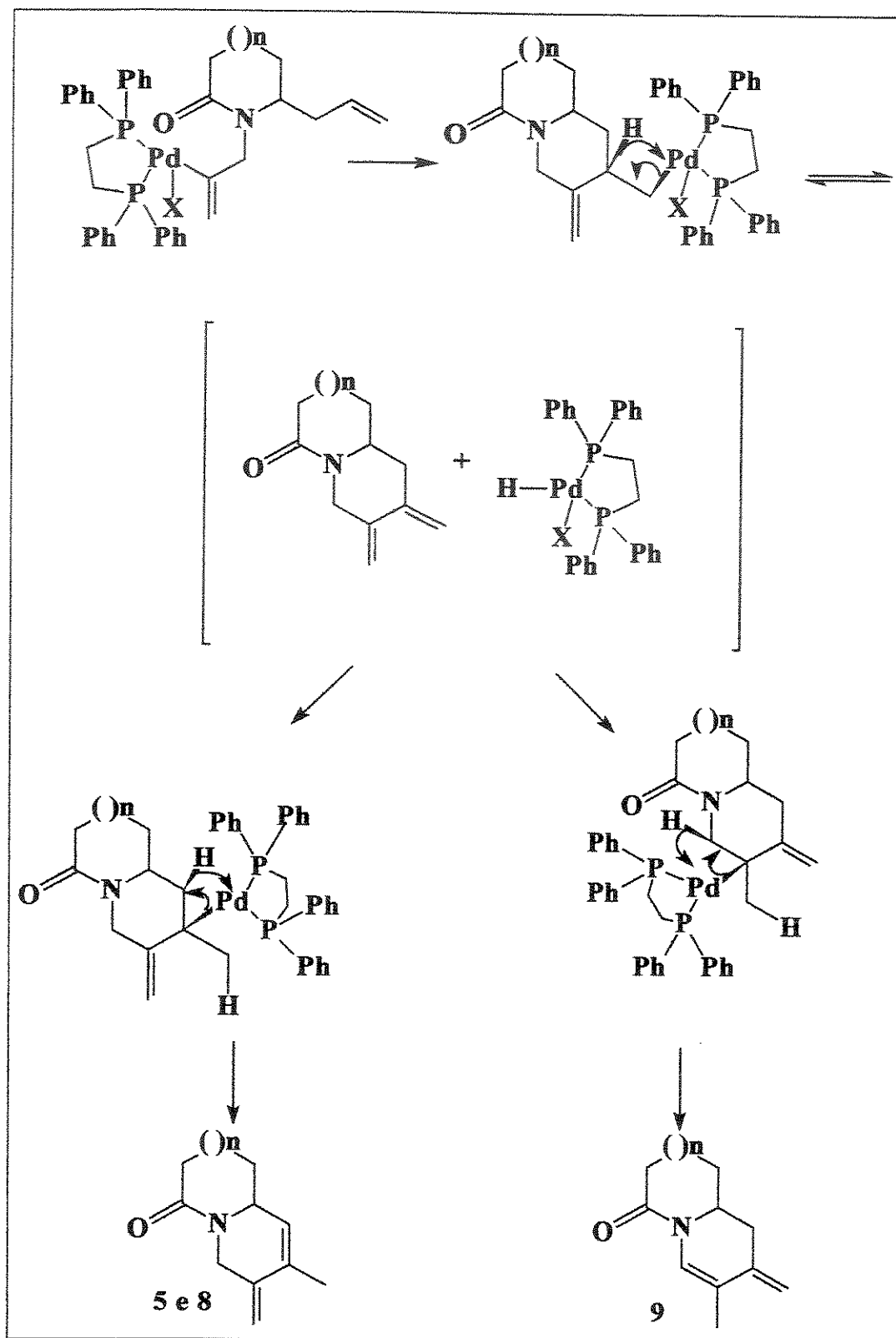
Tabela 9: Reação de Heck com **4a** utilizando-se DIPHOS em DMF/ 115 °C

Mét.	Pd(OAc) ₂ , %	DIPHOS, %	Base, (eq.)	Dienófilo	5:6:7 (%)
Q	2	4	Ag ₂ CO ₃ , (2)	-	##
R	2	4	K ₂ CO ₃ , (10)	-	53:0:0

Tabela 10: Reação de Heck com **4b** utilizando-se DIPHOS em DMF/ 115 °C

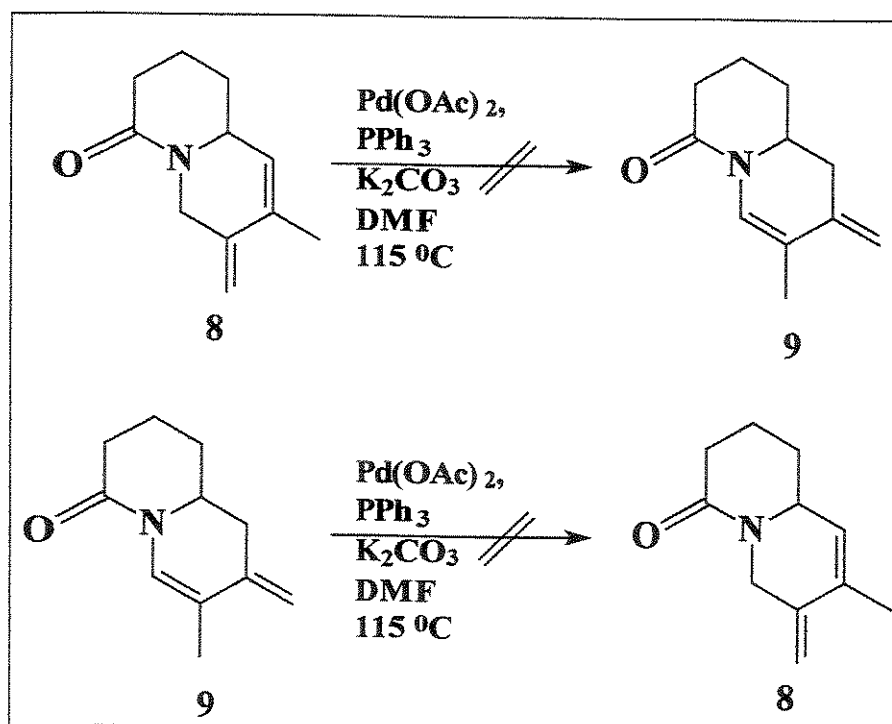
Mét.	Pd(OAc) ₂ , %	DIPHOS, %	Base, (eq.)	Dienófilo	8:9:10 (%)
Q	2	4	Ag ₂ CO ₃ , (2)	-	##
R	2	4	K ₂ CO ₃ , (10)	-	40: 8:0

composto **4b** foi recuperado em aproximadamente 100%;



Esquema 38: Mecanismo proposto para a reinserção de H-PdL_2 para a isomerização das duplas ligações.

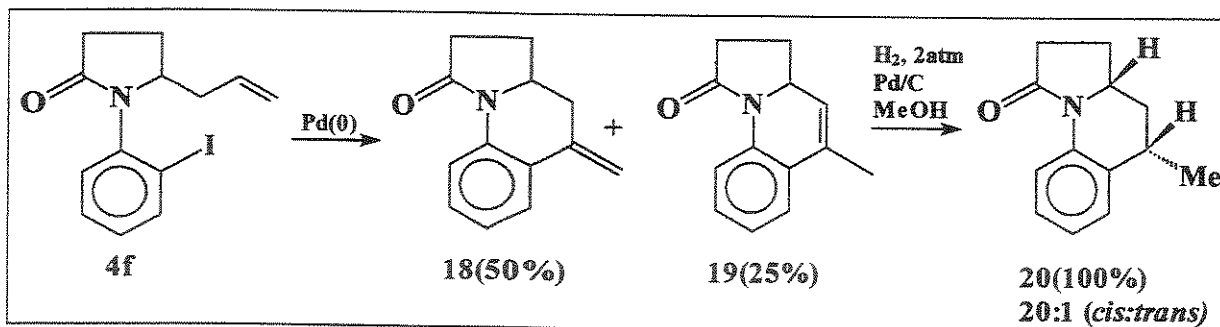
Na tentativa de se equilibrar termicamente os produtos **8** e **9** obtidos da ciclizações acima a partir da δ -lactama **4b**, colocou-se **8** e **9**, separadamente, nas condições reacionais testadas ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$, PPh_3 , K_2CO_3 , DMF, 115°C) para verificar a se ocorreria a interconversão entre os dois isômeros obtidos $\mathbf{8} \rightleftharpoons \mathbf{9}$. Entretanto, acompanhando-se o processo por CG não verificou-se o equilíbrio esperado, recuperando-se os materiais de partida em aproximadamente 100%, mesmo após o tempo reacional de 5 dias à temperatura de 115°C . Neste ponto podemos descartar a conversão $\mathbf{8} \rightleftharpoons \mathbf{9}$ seja favorecida termicamente, porém, como não conseguiu-se isolar o dieno exocíclico **10** não podemos descartar a possibilidade de um rearranjo controlado termicamente, e/ou através de um processo de hidropaladação do dieno exocíclico **10** formado inicialmente (**Esquema 39**), serem responsáveis pela formação dos dienos **8** e **9**.



Esquema 39: Tentativas de equilíbrio térmico.

Utilizando-se a lactama **4f** na reação de Heck intramolecular observamos somente ciclização do tipo 6-*exo-trig* sem, no entanto, ter sido possível suprimir a formação dos produtos de migração da dupla ligação. Obtivemos os produtos **18** e **19** em 50% e 25% de rendimento, respectivamente (**Esquema 40**).

Em razão da dificuldade de separação dos regioisômeros **18** e **19** necessária para uma caracterização completa, submeteu-se essa mistura a hidrogenação catalítica, obtendo-se o composto **20** em rendimento quantitativo.



Esquema 40

O produto reduzido apresentou-se na forma de um sólido branco com ponto de fusão de 144-145 °C. A obtenção da lactama **20** foi verificada através da análise do espectro de ^1H -RMN, o qual mostrou o aparecimento de um dubleto em δ 1,37 com integração relativa à três hidrogênios referente à metila, entre δ 3,04 e δ 3,06 um multiplete com integração relativa à um hidrogênio referente ao hidrogênio benzílico. Ainda pelo espectro de ^1H -RMN notamos que a condição usada para a hidrogenação catalisada por paládio sobre carvão formou uma mistura de estereoisômeros na proporção molar de 20:1 dos isômeros *cis* e *trans*. A stereoquímica do produto majoritário foi proposta ser *cis*, baseada em estudos de NOE diferencial que mostrou um incremento substancial no sinal do hidrogênio da fusão de anel (2,3%), além do esperado incremento nos hidrogênios da metila (3,6%) quando o hidrogênio benzílico é irradiado. Ainda pelo experimento de NOE um incremento no hidrogênio benzílico (3,4%) é observado quando irradiamos o hidrogênio de fusão de anel (δ 3,95 a δ 3,97), não se observando porém nenhum incremento nos hidrogênios da metila. Pelo espectro de ^{13}C -RMN mostrou o aparecimento de uma metila em δ 20,8 e um carbono metilênico em δ 39,9. A análise do espectro de massa de alta resolução com impacto eletrônico mostrou o

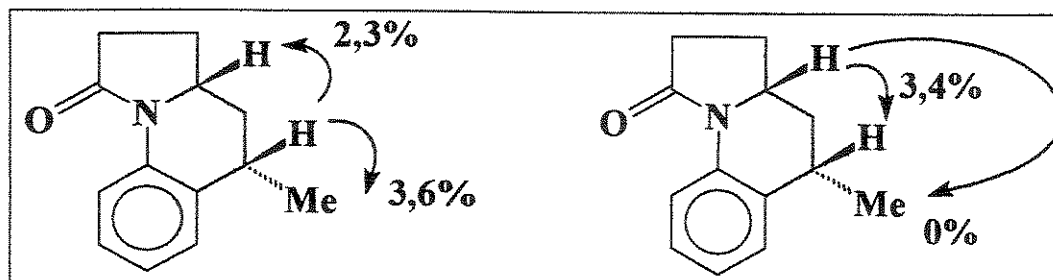
íon molecular ($C_{13}H_{15}NO^{+}$) m/z 201,1153 concordante com o valor calculado para **20**: m/z 201,1154, e o fragmento com m/z 186,0938, referente à perda do radical metila ($M^{+} - \cdot CH_3$).

A seletividade observada na hidrogenação pode ser racionalizada por razões conformacionais dos regioisômeros **18** e **19**. Baseando-se em modelos moleculares e cálculos de mecânica molecular (MM2) verificou-se que:

- se a fusão de anel for *trans* não há razões claras para uma preferência facial acentuada, como observada experimentalmente;
- se a fusão de anel for *cis* verifica-se uma concavidade no sistema formado para ambos os regioisômeros **18** e **19**.

Em razão da dificuldade de aproximação do substrato à superfície do catalisador pela face côncava, sugerimos que a hidrogenação ocorra pela face convexa de **18** e **19** onde se localiza o hidrogênio de fusão de anel, resultando em uma relação *trans* entre este hidrogênio e a metila.

Os dados espectroscópicos obtidos para o composto **20** demonstram a ciclização preferencial 6-*exo-trig* de **4f** permitindo confirmar as estruturas **18** e **19** propostas para os produtos de ciclização. Adicionalmente uma rota estereoseletiva de preparação do sistema 5-metil-5,6,6a,7,8,9-hexaidroazolo[1,2-a]quinolin-9-ona **20** foi desenvolvida.

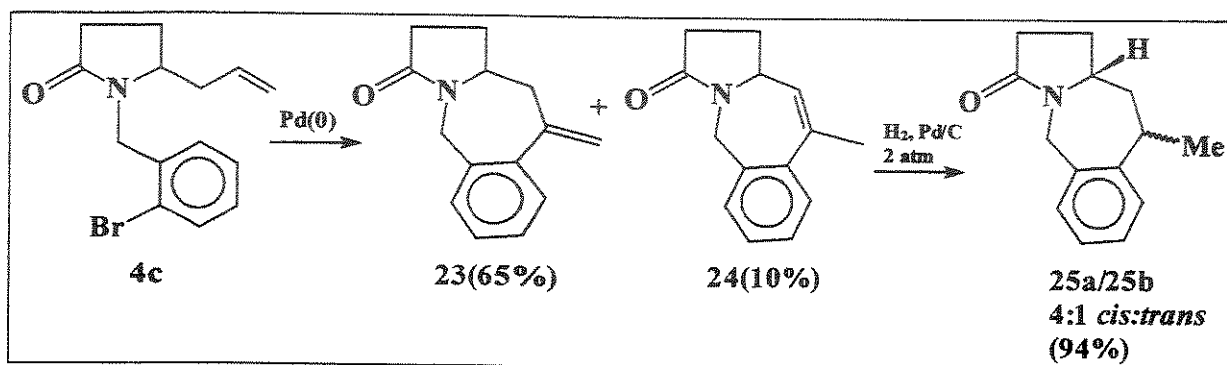


Esquema 41: Experimento de NOE para proposta da estereoquímica do produto obtido **20**.

III.5.2- Processo de Ciclização 7-exo vs 8-endo-trig

Em razão da preferência demonstrada por **4a**, **4b** e **4g** pela ciclização 6-exo-trig, julgamos de interesse estudar a ciclização de **4c** e **4e** que permitiria avaliar a preferência do processo de ciclização 7-exo-trig em relação ao 8-endo-trig.

Nas ciclizações utilizando-se a lactama **4c** apenas os produtos de ciclização 7-exo-trig **23** e **24** foram observados em rendimentos de 65% e 10%, respectivamente (**Esquema 42**).



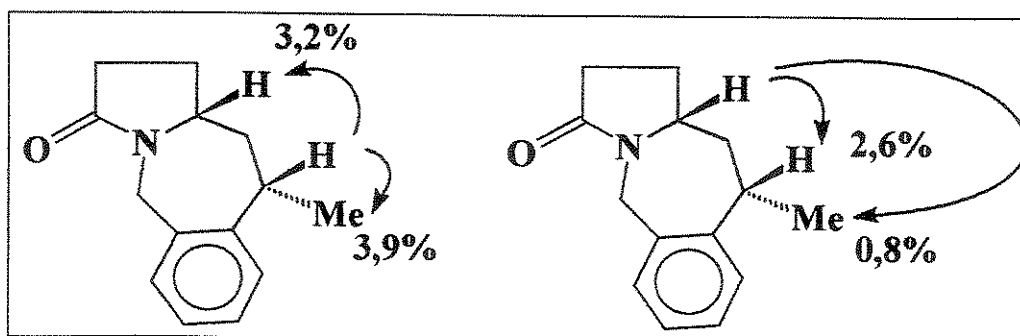
Esquema 42

O composto **23** foi obtido na forma de um líquido incolor após purificação por cromatografia em sílica gel. A análise por espectroscopia de ^1H -RMN mostrou o aparecimento de um singlete largo em δ 5,20 e outro em δ 5,25, ambos com integração relativa à um hidrogênio, referentes aos hidrogênios vinílicos terminais. Pelo espectro de ^{13}C -RMN notamos o aparecimento de um metileno vinílico terminal em δ 117,1 e um carbono não hidrogenado em δ 146,4. Através da análise do espectro de massa de alta resolução com impacto eletrônico verificou-se a presença do íon molecular ($\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}^{+}$ m/z 213,1153) concordante com o valor calculado para o composto **23**: m/z 213,1154.

Em razão da dificuldade de obtenção do isômero **24** na forma pura, submeteu-se a mistura de **23** e **24** a hidrogenação catalítica, obtendo-se o composto **25** em 94% de rendimento na forma de um sólido branco apresentando um ponto de fusão de 89-90 °C. Através da análise do espectro de ^1H -RMN

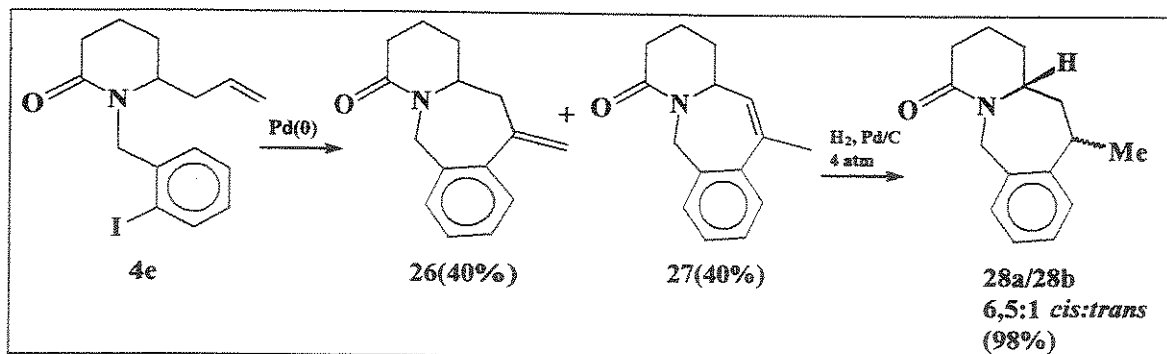
mostrou o aparecimento de um dubleto em δ 1,44 com integração relativa à três hidrogênios referente à metila, e um multiplete entre δ 3,20 e δ 3,29 com integração relativa à um hidrogênio referente ao hidrogênio benzílico ligado a metila. Analisando-se o espectro de ^{13}C -RMN mostrou o aparecimento de uma metila em δ 20,6 e um metileno em δ 34,3. Pela análise do espectro de massa de alta resolução com impacto eletrônico verificou-se o íon molecular ($\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}^{+}$) m/z 215,1312 concordante com o valor calculado para o composto **25**: m/z 215,1311.

Ainda pelo espectro de ^1H -RMN notamos que a condição usada para a hidrogenação catalisada por paládio sobre carvão formou uma mistura de estereoisômeros na proporção molar de 4:1 dos isômeros *cis* e *trans*. A estereoquímica do produto majoritário foi proposta ser *cis*, baseada em um incremento substancial no sinal de NOE para o hidrogênio da fusão de anel (3,2%), e um incremento nos hidrogênios da metila (3,9%) quando o hidrogênio benzílico é irradiado. Ainda pelo experimento de NOE um incremento no hidrogênio benzílico (2,5%) é observado quando irradiamos o hidrogênio de fusão de anel (δ 3,87 à δ 3,96), e observamos um incremento nos hidrogênios da metila (0,8%).



Esquema 43: Experimento de NOE para proposta da estereoquímica do produto obtido **25**.

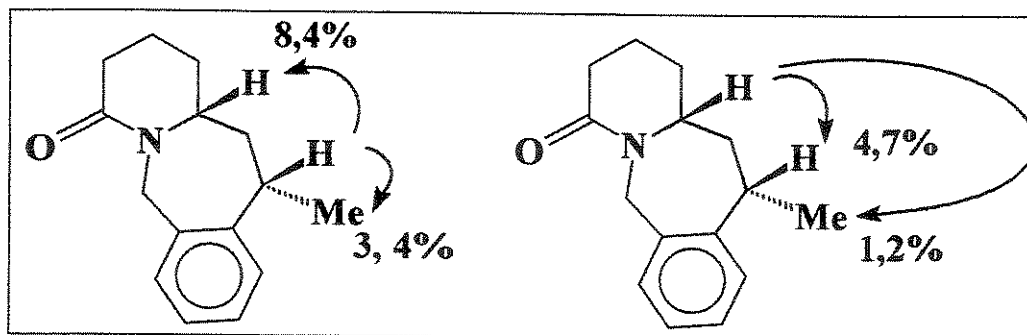
Os produtos de ciclização **26** e **27** formados a partir da δ -lactama **4e** foram caracterizados por ^1H -RMN, e a presença de dois isômeros em proporção equimolar foi confirmada por cromatografia gasosa, **Esquema 44**.



Esquema 44

Em razão da dificuldade de separação dos regioisômeros **26** e **27** submeteu-se esta mistura a hidrogenação catalítica, obtendo-se o composto reduzido **28** em 98% de rendimento na forma de um sólido branco que apresentou um ponto de fusão de 114-115 °C.

Através da análise do espectro de ^1H -RMN mostrou o aparecimento de um dubleto em δ 1,25 com integração relativa à três hidrogênios referente à metila, e um multiplete entre δ 3,83 e δ 3,89 com integração relativa à um hidrogênio referente ao hidrogênio benzílico ligado a metila. Analisando-se o espectro de ^{13}C -RMN mostrou o aparecimento de uma metila em δ 18,3 e um metileno em δ 35,4. Pela análise do espectro de massa de alta resolução com impacto eletrônico verificou-se o íon molecular ($\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}^+$) m/z 229,1313 concordante com o valor calculado para o composto **28**: m/z 229,1314.



Esquema 45: Experimento de NOE para proposta da estereoquímica do produto obtido **28**.

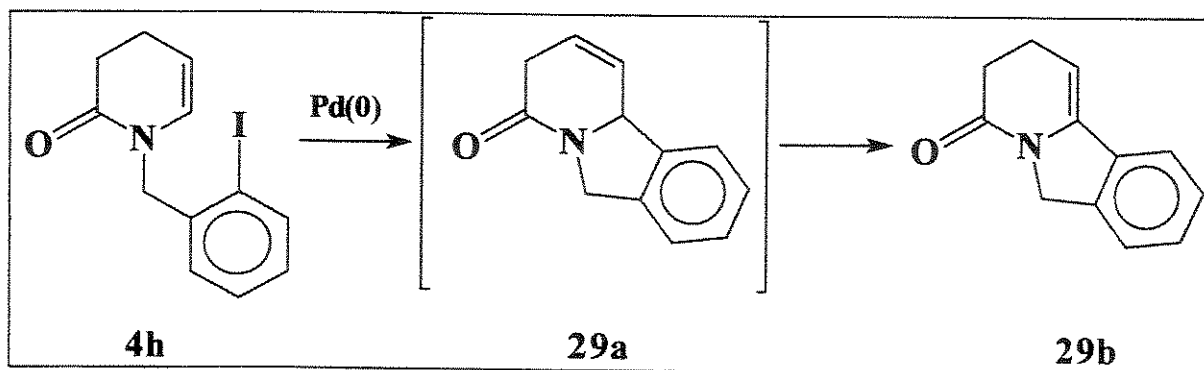
Através do espectro de ^1H -RMN notou-se que a condição de hidrogenação usada também formou uma mistura de estereoisômeros na proporção de 6,5:1 do isômero *cis* e *trans*. A estereoquímica do produto majoritário proposta foi *cis*, baseada no experimento de NOE diferencial através de um incremento substancial

para o hidrogênio de fusão de anel (8,4%), e um incremento nos hidrogênios da metila (3,4%) quando o hidrogênio benzílico é irradiado. Ainda pelo experimento de NOE em incremento no hidrogênio benzílico é observado (4,7%), e ainda um incremento nos hidrogênios da metila (1,2%) quando o hidrogênio de fusão de anel é irradiado.

III.5.3- Processo de Ciclização 5-exo vs 6-endo-trig

Na ciclização do composto **4h** apenas a formação do produto **29b** foi observada através de um processo de ciclização 5-exo-trig em 65% de rendimento. A formação de **29b** é explicada através de processo térmico, ou pela reinserção de hidreto de paládio (Esquema 6), uma vez que a ocorrência de β -eliminação de hidreto *syn* ao paládio para formar diretamente **29b** é impossível por razões geométricas. O composto **29a** é de interesse sintético já que seu isolamento permitiria testar a versão assimétrica da reação de Heck intramolecular com fosfinas quirais (Esquema 46).

Vários testes foram feitos tentando-se verificar a possibilidade de se utilizar as condições de Jeffrey variando-se apenas a temperatura. Contudo a reação de ciclização intramolecular só ocorreu à 115°C, como nos casos anteriores, porém com um rendimento de 55%, bem menor as condições que desenvolvemos para as lactamas funcionalizadas.



Esquema 46

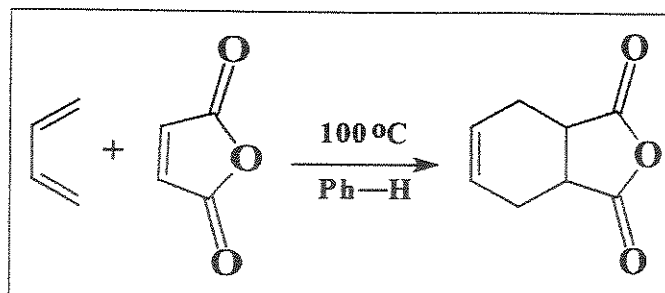
O produto **29b** foi obtido na forma de um óleo amarelo, e verificado através da análise do espectro de ^1H -RMN o qual revelou o aparecimento de um multiplete entre δ 2,54 e δ 2,59 com integração relativa à quatro hidrogênios referentes aos dois CH_2 do anel da lactama, um singlete em δ 4,85 com integração relativa à dois hidrogênios referentes aos hidrogênios benzílicos α ao nitrogênio, e em δ 5,52 um multiplete com integração relativa à um hidrogênio referente ao hidrogênio vinílico. No espectro de ^{13}C -RMN mostrou o aparecimento de um sinal em δ 94,9 referente a um metino e em δ 140,6 um carbono quaternário referente ao carbono de fusão de anel. Analisando-se o espectro de massa de alta resolução com impacto eletrônico notamos o íon ($\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}^{+}$) m/z 185,0842 concordante com o valor calculado para **29b**: m/z 185,0841.

O composto **3d** sobre as condições de Heck intramolecular já utilizadas anteriormente foi consumido totalmente por CCD e CG, porém a mistura formada mostrou-se de difícil caracterização dos seus constituintes.

III.5.4- Processo Cascata: Heck + Diels-Alder

Em 1928, dois químicos alemães Otto Paul Herman Diels e Kurt Alder desenvolveram a reação de cicloadição de 1,4-dienos que desde então é conhecida pelo seus nomes: reação de Diels-Alder. A reação provou ser uma das mais versáteis e de grande utilidade sintética na época, que Diels e Alder da Universidade de Kiel, na Alemanha, foram premiados com o Prêmio Nobel em 1950 pelos trabalhos no desenvolvimento da reação.⁵³

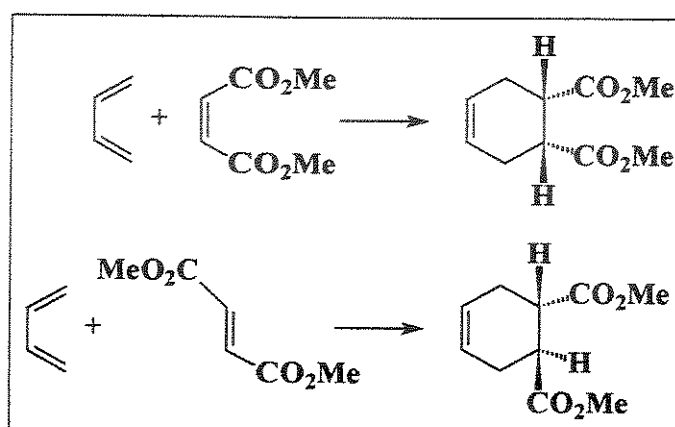
Um exemplo da reação de Diels- Alder é a reação que ocorre quando o 1,3-butadieno e o anidrido maleico são aquecidos à 100 °C formando quantitativamente aduto:



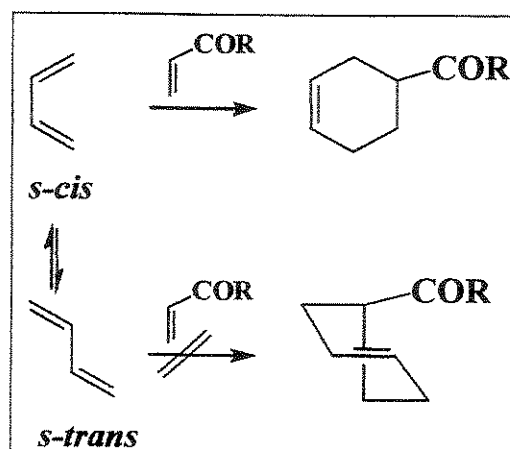
Esquema 47: Reação de Diels- Alder.

Esta reação é altamente estereoespecífica e possui certas particularidades:

- 1) A reação é uma adição *syn* e a configuração do dienófilo é mantido no produto.⁵⁴

Esquema 48: A reação de Diels- Alder é uma adição *syn*.

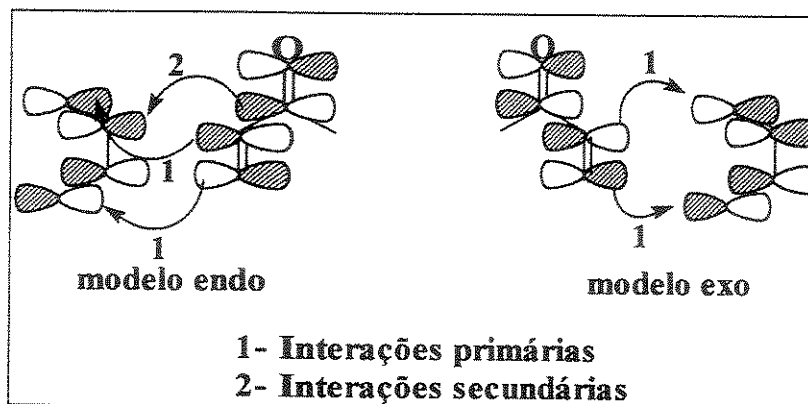
- 2) O dieno tem que reagir na conformação *s-cis*:



Esquema 49: O dieno na reação de Diels- Alder.

As reações na forma *s-trans* produziriam, se ocorressem, um anel de seis membros com uma dupla ligação muito tensionada. Nunca foi observado uma reação de Diels- Alder com um dieno *s-trans*.

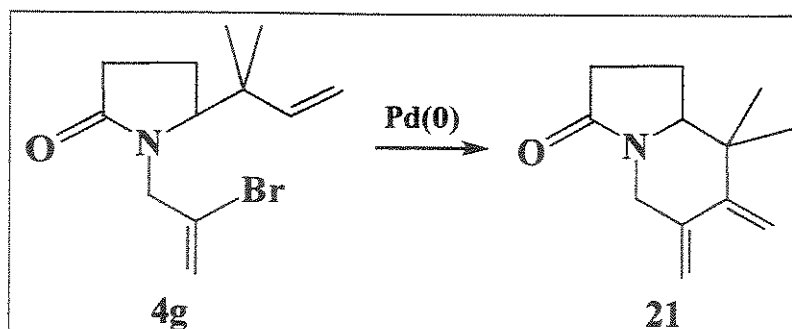
3) A reação de Diels- Alder ocorre preferencialmente de maneira *endo* do que *exo*, quando a reação é controlada cineticamente.⁵⁵



Esquema 50: Regra *endo* de Woodward-Hoffman.

No modelo de ciclização *endo* pode haver uma interação secundária do orbital anti-ligante da ligação π carbono-oxigênio com um orbital π ligante do dieno diminuindo a energia de LUMO do dienófilo, porém estas interações secundárias não aumentam a estabilidade termodinâmica dos adutos *endo* comparados com os *exo*.⁵⁶

A facilidade observada para a migração da dupla ligação exocíclica na ciclização de **4a** e **4b**, levou-nos a utilizar o dieno **4g** que devido a presença do grupo *gem*-di-metila tem uma das possibilidades de migração da ligação dupla impedida (Esquema 51).

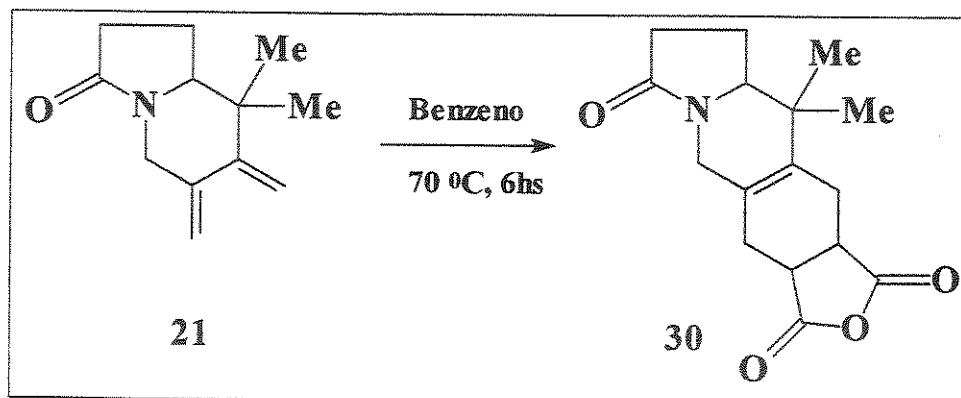


Esquema 51

A ciclização de **4g** em DMF na presença de trifenilfosfina e carbonato de potássio, forneceu o dieno **21** em 65% de rendimento como um óleo amarelado, que foi caracterizado através da análise do espectro de ^1H -RMN apresentando um singlete em δ 0,84 e outro singlete em δ 1,11 ambos com integração relativa à três hidrogênios, referentes às duas metilas. Em δ 3,46 e δ 4,60 aparecem dois dubletos ambos com $J = 14,6$ Hz e integração relativa à um hidrogênio cada, referentes aos hidrogênios α ao nitrogênio. Dois singletos largos em δ 4,84 e em δ 4,90, ambos com integração relativa à um hidrogênio, referentes aos hidrogênios vinílicos geminais γ ao nitrogênio. Os dados obtidos até o momento evidenciam a formação da indolizidinona **21**. Ainda pelo espectro de ^1H -RMN, notou-se o aparecimento de um singlete largo em δ 5,06 com integração relativa à dois hidrogênios, referentes aos hidrogênios vinílicos geminais δ ao nitrogênio. Analisando-se o espectro de ^{13}C -RMN observa-se o aparecimento de uma metila em δ 20,0 e outra metila em δ 22,1; um carbono metilênico em δ 54,7 referente ao CH_2 α ao nitrogênio; outros dois carbonos metilênicos: um em δ 108,5 e o outro em δ 112,3 referentes aos dois carbonos vinílicos terminais. Ainda através do espectro de ^{13}C -RMN, observa-se dois carbonos não hidrogenados em δ 141,8 e δ 155,0, referentes aos carbonos olefinicos internos. O espectro de massa de alta resolução (com impacto eletrônico) revelou o íon molecular ($\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}^{+}$) m/z 191,1310 concordante com o valor calculado para **21**: m/z 191,1392.

Tentativas de interceptação do dieno **21** no próprio meio reacional com anidrido maleico não levaram ao cicloaduto esperado, isolando-se apenas o dieno

exocíclico em 45% de rendimento. Quando isolou-se o dieno e montou-se a reação de Diels-Alder em DMF com anidrido maleico, a reação não se processou. Quando variou-se a natureza do solvente (trocou-se DMF por benzeno), obteve-se o aduto esperado como dois estereoisômeros na proporção molar de 4,5:1 em 70% de rendimento na forma de um sólido amarelado (**Esquema 52**).



Esquema 52: Reação de Heck acoplada a reação de Diels-Alder.

O produto **30** foi caracterizado através da análise do espectro de ^1H -RMN o qual revelou o aparecimento de dois singletos em δ 0,85 e δ 0,99, ambos com integração relativa à três hidrogênios, referentes às metilas. Um singlete largo em δ 4,10 com integração relativa à um hidrogênio, referente ao hidrogênio de fusão de anel α ao nitrogênio. O espectro de ^{13}C -RMN mostrou o aparecimento de um sinal em δ 38,3 e outro em δ 40,6 referente aos dois carbonos metínicos do novo anel formado. Ainda pelo espectro de ^{13}C -RMN verificou-se o aparecimento de quatro carbonos não hidrogenados em δ 122,0, 133,9, 174,0 e 177. Analisando-se o espectro de massa de alta resolução com impacto eletrônico notamos o íon ($\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_4^{+}$) m/z 289,1295 concordante com o valor calculado para **30**: m/z 289,1314. O espectro de massa CG-MS (75eV) revelou a presença de dois compostos com massas relativas à m/z 289 cada, com padrões de fragmentação muito semelhantes e concordantes para a fórmula molecular esperada para **30** ($\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_4$).

Em razão da dificuldade de separação da mistura dos estereoisômeros **30**, não foi possível a determinação da estereoquímica do produto principal. Tanto a aproximação *endo*, favorecida pela interação secundária de orbitais, como a *exo*,

favorecida pela minimização de repulsão estérica entre o dienófilo e as metilas geminais do dieno, podem responder pela formação da mistura.

Apesar da dificuldade encontrada na atribuição da estereoquímica, a formação de **30** demonstra a viabilidade da cicloadição [4+2] ao dieno **21**, desde que as condições para tal sejam empregadas.

IV- Conclusão

IV- Conclusão

As imidas foram preparadas em bons rendimentos a partir da N-alilação ou benzilação dos sais de sódio da succinimida **1a** e glutarimida **1b**. A redução aos aminais foi alcançada em melhor rendimento quando empregou-se solução 1M em THF de trietilboroidreto de lítio. A adição de aliltrimetilsilano aos íons N-acil imínios gerados *in situ* pelo tratamento dos aminais com $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, forneceu as lactamas desejadas em rendimentos moderados.

A reação de Heck intramolecular para as lactamas **4a**, **4b**, **4g** e **4f** forneceu exclusivamente produtos de ciclização 6-*exo-trig* versus 7-*endo-trig* em bons rendimentos e foram acompanhadas da migração da dupla ligação exocíclica fornecendo o biciclo **5** a partir da γ -lactama **4a**, uma mistura em proporção molar aproximadamente igual a 6:1 dos biciclos **8** e **9** a partir da δ - lactama **4b**, uma mistura dos isômeros **18** e **19** a partir da lactama **4f** na proporção molar aproximadamente igual a 2:1, e apenas o produto de ciclização exocíclico **21** foi observado a partir da lactama **4g**.

As tentativas iniciais de se interceptar os dienos **7** e **10** através de cicloadição [4+2] com os dienófilos azodicarboxilato de etila, 1,4-benzoquinona, anidrido maleico e metilvinilcetona não levaram aos cicloadutos esperados.

Para as lactamas **4c** e **4e** somente modelos de ciclizações 7-*exo-trig* ocorreram, novamente migração da dupla ligação para a posição endocíclica foi observada nos dois casos.

Adicionalmente, uma rota estereoseletiva de preparação do sistema 5-metil-5,6,6a,7,8,9-hexaidroazolo[1,2-a]quinolin-9-ona (**20**) foi desenvolvida. A redução dos compostos **23/24** e **26/27** forneceu os estereoisômeros **25a** e **25b** a partir de **23/24**, e **28a** e **28b** a partir da mistura **26** e **27** na proporção molar de 4:1 e 6,5:1, respectivamente.

A ciclização da enamida **4h** foi acompanhada por migração de dupla ligação fornecendo a indolona **29b** em rendimento moderado.

Estudos da reação em cascata: reação de Heck acoplada a uma reação de Diels-Alder não ocorreu. As tentativas de se interceptar o dieno **21** no próprio meio

reacional não levou ao cicloaduto esperado, isolando-se apenas o composto **21** em rendimento inferior aquele observado sem a presença do dienófilo no meio reacional. A cicloadição [4+2] só se processou em benzeno à 70 °C após o isolamento do dieno bis-exocíclico **21**, utilizando-se anidrido maleico como dienófilo. O aduto **30** foi obtido em bom rendimento como uma mistura de estereoisômeros na proporção molar de 4,5:1.

V- Parte

Experimental

V- PARTE EXPERIMENTAL

V.1- GENERALIDADES

Os espectros de RMN- ^1H e RMN- ^{13}C foram feitos a 300,1 MHz e 75,4 MHz em espectrômetro de RMN Varian, modelo GEMINI-2000 à temperatura ambiente, em CDCl_3 com tetrametilsilano ou CHCl_3 (δ 7.26) como padrões internos. Os deslocamentos químicos dos sinais estão expressos em δ e as constantes de acoplamento (J) são dadas em valores absolutos em Hertz (Hz), enquanto que os sinais da multiplicidade são designados da seguinte maneira: s (singleto), d (dubleto), dd (duplo dubleto), t (triplete), dt (duplo triplete), td (triplete duplo), q (quarteto), dq (duplo quarteto), qd (quadruplo dubleto), quint (quinteto), m (multiplete).

Os espectros de infravermelho com Transformada de Fourier (FT-IR) foram feitos em um aparelho Nicolet Impact 410 em pastilha de KBr e os números onda das absorções sendo expressas em cm^{-1} .

Os pontos de fusão das amostras foram feitos em aparelho Eletrothermal AZ9003 MK3 utilizando-se um termômetro sem prévia calibração e expressos em $^{\circ}\text{C}$.

As análises por cromatografia gasosa foram realizadas em aparelho HP 5890A, utilizando-se colunas HP-5 (5% PhMe silicone) com comprimento de 30 metros, diâmetro interno de 1.3 μm e diâmetro externo de 0.53 mm, tendo nitrogênio como gás de arraste e detetor de ionização de chama.

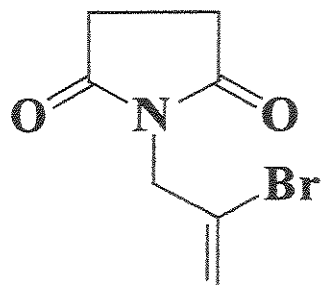
As análises por cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro de massa foram feitos nos aparelhos Hewlett-Packard 5890-série II acoplado ao HP-5988 com a coluna HP-1 (metil-silicone) com comprimento de 25 metros, diâmetro interno de 0.33 μm e diâmetro externo de 0.20 mm, e Hewlett-Packard 5890 acoplado ao MSD 5970 com a coluna HP-5 (Carbowax) com comprimento de 20 metros, diâmetro interno de 0.33 μm e diâmetro externo de 0.20 mm.

Os reagentes comerciais utilizados foram obtidos de fornecedores e

utilizados sem prévia purificação. O 2,3-dibromopropeno, obtido da Merck, foi destilado antes do uso à vácuo, 60 mmHg à 57 °C. O trifluoreto de boro eterato ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) foi destilado antes do uso sobre atmosfera de argônio. O anidrido maleico (MA) foi recristalizado previamente segundo o procedimento descrito em Perrin e Armarego⁵⁷. A metilvinilcetona foi destilada previamente antes do uso sob atmosfera de argônio.

Os solventes tetraidrofurano (THF), benzeno e éter etílico foram tratados com hidreto de cálcio e colocados sobre sódio e destilados imediatamente antes do uso sob atmosfera de argônio. A acetonitrila foi tratada com hidreto de cálcio e colocada sob atmosfera de argônio e acondicionada sobre peneira molecular de 3 A previamente ativada à 300 °C por 2 horas. Diclorometano e trietilamina foram tratados com hidreto de cálcio e destilados sobre argônio antes do uso. Dimetilformamida (DMF) foi tratada com hidreto de cálcio, pentóxido de fósforo, novamente com hidreto de cálcio, filtrada e, em seguida, destilada sobre argônio à vácuo e acondicionada sobre peneira molecular de 3 A previamente ativada à 300 °C por 2 horas.

As colunas cromatográficas foram feitas em sílica gel Merck (70-230 mesh) e "flash" (230-400 mesh), e o acompanhamento por cromatografia em camada delgada, placas de 40x80 mm e 0,25 mm de sílica gel com indicador fluorescente, ALUGRAM[®] SIL G/UV₂₅₄ fabricado pela MACHEREY-NAGEL (MN).

V.2.1- 1-(2-bromoalil)-2,5-azolanadiona (2a)

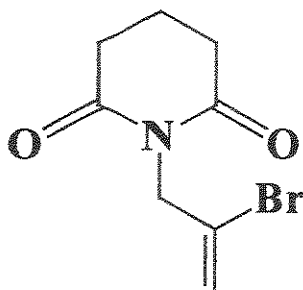
A uma solução de hidreto de sódio (0,864 g, 36,0 mmol) em DMF seco (25,0 mL), adicionou-se lentamente a succinimida **1a** (1,98 g, 20,0 mmol) dissolvida em DMF (4,00 mL), e em seguida o 2,3-dibromopropeno (6,00 g, 3,11 mL, 30,0 mmol) e deixou-se a mistura sob atmosfera de argônio por 4 horas à temperatura ambiente. A reação foi interrompida, e o DMF destilado à vácuo (0,2 mmHg, 40-50 °C) do meio reacional. O resíduo foi dissolvido em diclorometano (25,0 mL) e lavado com uma solução de HCl 1% (25,0 mL). A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (3x 25,0 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO₄.

Após filtração e evaporação do solvente à pressão reduzida obteve-se **2a** (3,88 g, 17,8 mmol) em 89% de rendimento após purificação em coluna cromatográfica flash (eluente: clorofórmio-metanol 5%), CCD (clorofórmio-metanol 5%) $R_f = 0,40$ (UV, KMnO₄). O produto se apresentou na forma de um líquido viscoso de coloração amarronzada.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 2,71(4H, s), 4,29(2H, s), 5,55(1H, d, $J = 15,0$ Hz), 5,76(1H, d, $J = 15,0$ Hz).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75MHz) δ : 28,0 (2CH₂), 46,0 (CH₂), 118,7 (CH₂), 124,6 (C), 176,2 (2C).

IV (KBr) cm^{-1} = 2924(F), 2858(m), 1689(F), 1450(m), 1406(m), 1248(f), 1171(f) e 906(f).

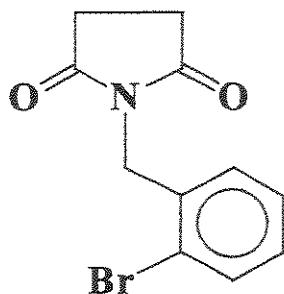
V.2.2-1-(2-bromoalil)-2,6-piperidinadiona (2b)

A uma solução de hidreto de sódio (0,246 g, 10,3 mmol) em DMF seco (8,00 mL), adicionou-se lentamente a glutarimida **1b** (0,768 g, 6,80 mmol) dissolvida em DMF (1,50 mL), e em seguida o 2,3-dibromopropeno (2,06 g, 1,10 mL, 10,3 mmol) e deixou-se a mistura sob atmosfera de argônio por 3 horas à temperatura ambiente. A reação foi interrompida, e o DMF destilado à vácuo (0,2 mmHg, 40-50 °C) do meio reacional.

O resíduo foi dissolvido em diclorometano (10,0 mL) e lavado com uma solução de HCl 1% (10,0 mL). A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (3x 10,0 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO₄.

Após filtração e evaporação do solvente à pressão reduzida obteve-se **2b** (1,40 g, 6,05 mmol) em 89% de rendimento após purificação em coluna cromatográfica flash (eluente: clorofórmio-metanol 5%), CCD (clorofórmio-metanol 5%) $R_f = 0,50$ (UV, KMnO₄). O produto se apresentou na forma de um óleo viscoso incolor.

IV(KBr) cm^{-1} = 2962(f), 1730(f), 1684(F), 1414(f), 1377(f), 1350(m), 1232(f), 1171(m), 1136(m), 1018(f) e 893(f).

V.2.3- 1-(2-bromobenzil)-2,5-azolanadiona (2c)

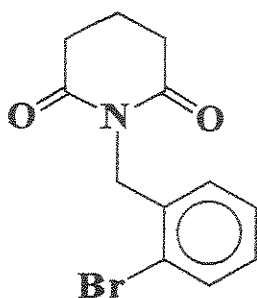
A uma solução de hidreto de sódio (0,44g, 18,4 mmol) em DMF seco (20,5 mL), adicionou-se lentamente a succinimida **1a** (1,22g, 12,3 mmol) dissolvida em DMF (4,00 mL), e em seguida o brometo de 2-bromobenzila (4,30g, 17,2 mmol) e deixou-se a mistura sob atmosfera de argônio, entre 10 à 12 horas à temperatura ambiente. A reação foi interrompida, e o DMF destilado à vácuo (0,2 mmHg, 40-50 °C) do meio reacional. O resíduo foi dissolvido em diclorometano (20,5 mL) e lavado com uma solução de HCl 1% (20,5 mL). A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (3x 20,5 mL). As fases orgânicas foram secas sobre MgSO₄.

Após filtração e evaporação do solvente à pressão reduzida obteve-se **2c** (2,55g, 9,52 mmol) em 77% de rendimento após purificação em coluna cromatográfica flash (eluente: hexano-acetato de etila 1:1 v/v), CCD (hexano-acetato de etila 1:1 v/v) $R_f = 0,5$ (UV, ácido fosfomolibdico). O produto se apresentou na forma de um líquido amarronzado.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 2,80(4H, s), 4,80(2H, s), 7,10-7,14(2H, m), 7,25(1H, td, J= 8,1 e 1.5 Hz) e 7,56(1H, dd, J= 8.1 e 1.5 Hz).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ : 28,0(2CH₂), 42,4(CH₂), 123,1(C), 127,6(CH), 128,5(CH), 129,3(CH), 133,2(CH₂), 134,3(C) e 177,0(2C).

IV(KBr) cm⁻¹: 3077(f), 2925(m), 2854(f), 1776(m), 1711(F), 1469(m), 1396(F), 1171(F), 1026(m) e 748(m).

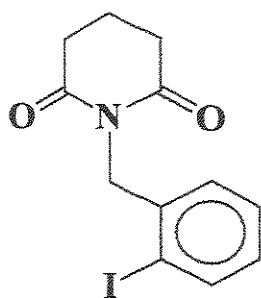
V.2.4- 1-(2-bromobenzil)-2,6-piperidinadiona (2d)

A uma solução de hidreto de sódio (0,271 g, 11,3 mmol) em DMF seco (15,0 mL), adicionou-se lentamente a glutarimida **1b** (0,851 g, 7,50 mmol) dissolvida em DMF (3,00 mL), e em seguida o brometo de 2-bromobenzila (2,83 g, 11,3 mmol) e deixou-se a mistura sob atmosfera de argônio por 13 horas à temperatura ambiente. A reação foi interrompida, e o DMF destilado à vácuo (0,2 mmHg, 40-50 °C) do meio reacional. O resíduo foi dissolvido em diclorometano (15,0 mL) e lavado com uma solução de HCl 1% (15,0 mL). A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (3x 15,0 mL). As fases orgânicas foram secas sobre MgSO₄.

Após filtração e evaporação do solvente à pressão reduzida obteve-se **2d** (1,69 g, 6,00 mmol) em 80% de rendimento após purificação em coluna cromatográfica flash (eluente: hexano-acetato de etila 1:1 v/v), CCD (hexano-acetato de etila 1:1 v/v R_f = 0,5 (UV)). O produto se apresentou na forma de um óleo amarelado.

¹H-RMN (80 MHz, CDCl₃) δ: 2,10 (2H, m, J = 4,0 Hz), 2,75(4H, t, J = 4,0 Hz), 5,10 (2H, s), 6,85-7,70 (4H, m).

IV (KBr) cm⁻¹ = 2950(f), 2920(f), 2881(f), 1684(s), 1474(f), 1474(f) e 761(m).

V.2.5- 1-(2-iodobenzil)-2,6-piperidinadiona (2e)

A uma solução de hidreto de sódio (0,242 g, 10,1 mmol) em DMF seco (8,60 mL), adicionou-se lentamente a glutarimida **1b** (0,582 g, 5,15 mmol) dissolvida em DMF (1,70 mL), e em seguida o brometo de 2-iodobenzila (2,81 g, 5,66 mmol) e deixou-se a mistura sob atmosfera de argônio por 3 horas à temperatura ambiente. A reação foi interrompida, e o DMF destilado à vácuo (0,2 mmHg, 40-50 °C) do meio reacional. O resíduo foi dissolvido em diclorometano (10,0 mL) e lavado com uma solução de HCl 1% (10,0 mL). A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (3x 10,0 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO₄.

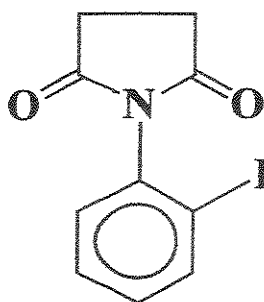
Após filtração e evaporação do solvente à pressão reduzida obteve-se **2e** (1,22 g, 3,70 mmol) em 63% de rendimento após purificação em coluna cromatográfica flash (eluente: hexano-acetato de etila 1:1 v/v), CCD (hexano-acetato de etila 1:1 v/v) $R_f = 0,45$ (UV e ácido fosfomolibdico). O produto se apresentou na forma de um sólido de coloração creme.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 2,04(2H, quint, $J = 7,0$ Hz), 2,75(4H, t, $J = 7,0$ Hz), 4,95(2H, s), 6,80(1H, dd, $J = 1,4$ e 7,9 Hz), 6,90(1H, dt, $J = 3,9$ e 1,3 Hz), 7,25(1H, dt, $J = 3,9$ e 1,3 Hz), 7,83(1H, dd, $J = 1,4$ e 7,9 Hz).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ : 17,1(CH₂), 32,9(CH₂), 48,1(CH₂), 98,0(C), 126,0(CH), 128,4(CH), 128,8(CH), 138,5(C), 139,7(CH) e 172,5(C).

IV(KBr) ν (cm⁻¹): 2945(f), 2877(f), 1728(m), 1680(F) e 748(m).

pf= 125-126 °C

V.2.6- 1-(2-iodofenil)-2,5-azolanadiona (2f)

A uma solução de anidrido succínico **1c** (0,135g, 1,19 mmol) em diclorometano seco (1,20 mL), adicionou-se 2-iodo anilina (0,260g, 1,19 mmol) e deixou-se a mistura sob agitação magnética à temperatura ambiente por 1,5 hora. O solvente foi removido em rotaevaporador e adicionou-se cloreto de acetila (1,20 mL). A mistura foi mantida sob refluxo por 1 hora e o excesso de cloreto de acetila foi removido por destilação simples. O resíduo foi dissolvido em diclorometano, CH_2Cl_2 , (3,00 mL) e lavado com solução aquosa de NaHCO_3 10% (2x 3,00 mL) e a fase orgânica foi seca sobre MgSO_4 .

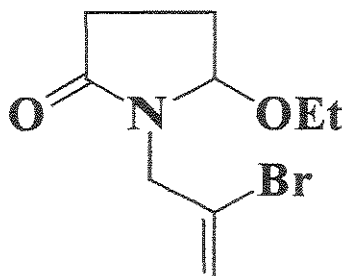
Após filtração e evaporação do solvente à pressão reduzida obteve-se **2f** (0,138g, 0,458 mmol) em 40% de rendimento após purificação em coluna cromatográfica de sílica gel "flash" (eluente: hexano-acetato de etila 50:1 v/v), TLC (hexano-acetato de etila 1:2 v/v) $R_f = 0,1$ (UV). O produto se apresentou na forma de um sólido de coloração branca.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 2,90-3,02(4H, m), 7,16-7,27(2H, m), 7,48(1H, t, $J = 7,7$ Hz) e 7,96(1H, dl, $J = 7,7$ Hz).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 29,0(2 CH_2), 98,0(C), 129,5(2CH), 129,7(CH), 131,2(CH), 140,1(C) e 175,6(2C).

IV (KBr) cm^{-1} : 2927(f), 2854(f), 1712(F), 1470(m), 1388(m), 1192(m), 816(f), 771(f) e 727(f).

p.f. = 120-121 °C

V.2.7- 1-(2-bromoalil)-5-etoxi-2-azolanona (3a)

A uma solução da imida **2a** (3,815 g, 17,50 mmol) em THF seco (35,00 mL) à -78°C e sob agitação magnética adicionou-se lentamente solução 1 M de trietilboroidreto de lítio em THF (19,25 mL, 19,25 mmol). Deixou-se a mistura sob agitação magnética constante por 2 horas e, ao final deste tempo reacional, adicionou-se uma solução 2M HCl em etanol até pH 3. Após agitação por 1 hora à -78 °C, a mistura foi neutralizada com uma solução de hidróxido de potássio 10% em etanol e deixou-se a mistura chegar à temperatura ambiente. A reação foi interrompida e o solvente evaporado à pressão reduzida, e o resíduo foi dissolvido em diclorometano (35,00 mL) e lavado com água destilada (35,00 mL). A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (3x 35,00 ml). As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄.

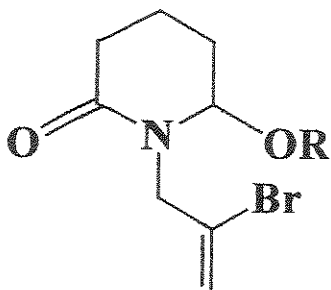
Após filtração e evaporação do solvente à pressão reduzida obteve-se **3a** (3,600 g, 14,52 mmol) em 83% de rendimento após purificação em coluna cromatográfica flash (eluente: clorofórmio-metanol 2%), CCD (clorofórmio-metanol 2%) $R_f = 0,55$ (UV, KMnO₄). O produto se apresentou sob a forma de um óleo castanho.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 1,20-1,28(3H, m), 2,19-2,44(2H, m), 2,51-2,60(2H, m), 3,46-3,54(2H, m), 3,82(1H, d, J=15,8Hz), 4,54(1H, d, J=15,1Hz), 4,97(1H, dd, J=1,5 e 6,2Hz), 5,62(1H, s) e 5,82(1H, s).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75MHz) δ : 15,0(CH₃), 24,7(CH₂), 28,4(CH₂), 47,7(CH₂), 62,1(CH), 88,1(CH₂), 119,2(CH₂), 127,8(C) e 174,9(C).

IV(KBr) cm⁻¹:3337(I,F), 2951(m), 1693(F) e 916(m).

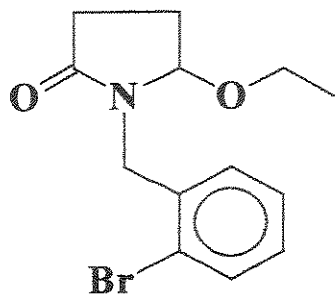
V.2.8- 1-(2-bromoalil)-6-etoxi-2-piperidinona (3b) e 1-(2-bromoalil)-6-hidroxi-2-piperidinona (3b')



A uma solução da imida **2b** (0,204 g, 0,879 mmol) em THF seco (2,00 mL) à -78°C e sob agitação magnética adicionou-se lentamente solução 1 M de trietilboroidreto de lítio em THF (0,97 mL, 0,97 mmol). Deixou-se a mistura sob agitação magnética constante por 3 horas e, ao final deste tempo reacional, adicionou-se uma solução 2M HCl em etanol até pH 3. Após agitação por 12 horas à - 78 °C, a mistura foi neutralizada com uma solução de hidróxido de potássio 10% em etanol e deixou-se a mistura chegar à temperatura ambiente. A reação foi interrompida e o solvente evaporado à pressão reduzida, e o resíduo foi dissolvido em diclorometano (2,00 mL) e lavado com água destilada (2,00 mL). A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (3x 2,00 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄.

Após filtração e evaporação do solvente à pressão reduzida obteve-se **3b** e **3b'** (0,179 g, 0,765 mmol) em 87% de rendimento após purificação em coluna cromatográfica flash (eluente: hexano-acetato de etila 1:1 v/v) na proporção molar de 1,5:1, CCD (eluente: hexano-acetato de etila 1:1 v/v), R_f = 0,20 (UV, KMnO₄). O produto se apresentou sob a forma de um óleo viscoso ligeiramente acinzentado.

IV(KBr) cm⁻¹ = 3358(m), 2948(f), 1684(F), 1448(m), 1419(m), 1280(m), 1177(f) e 1068(m).

V.2.9- 1-(2-bromobenzil)-5-etoxi-2-azolanona (3c)

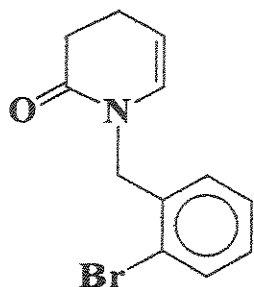
A uma solução da imida **2c** (0,100g, 0,370 mmol) em THF seco (0,750 mL) à -78°C e sob agitação magnética adicionou-se lentamente solução 1 M de trietilboroidreto de lítio em THF (0,410 mL, 0,410 mmol). Deixou-se a mistura sob agitação magnética constante por 2 horas e, ao final deste tempo reacional, adicionou-se uma solução 2M HCl em etanol até pH 3. Após agitação por 12 horas à -78 °C, a mistura foi neutralizada com uma solução de hidróxido de potássio 10% em etanol e deixou-se a mistura chegar à temperatura ambiente. A reação foi interrompida e o solvente evaporado à pressão reduzida, e o resíduo foi dissolvido em diclorometano (0,750 mL) e lavado com água destilada (0,750 mL). A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (3x 0,750 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄.

Após filtração e evaporação do solvente à pressão reduzida obteve-se **3c** (0,097g, 0,330 mmol) em 88% de rendimento após purificação em coluna cromatográfica flash (eluente: hexano-acetato de etila 1:1 v/v), CCD (hexano-acetato de etila 1:1 v/v) $R_f = 0,38$ (UV, ácido fosfomolibdico). O produto se apresentou na forma de um líquido incolor.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 1,10(3H, t, $J = 7,0$ Hz), 1,90-1,97(1H, m), 2,00-2,11(1H, m), 2,26-2,36(1H, m), 2,48-2,57(1H, m), 3,27-3,39(2H, m), 4,30(1H, d, $J = 15,4$ Hz), 4,71(1H, dd, $J = 6,2$ e $7,3$ Hz), 4,81(1H, d, $J = 15,4$ Hz), 7.05-7.10(1H, m), 7.22(2H, m), 7.48(1H, d, $J = 7.7$ Hz).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ : 15,0(CH₃), 24,7(CH₂), 28,5(CH₂), 43,9(CH₂), 62,1(CH₂), 88,7(CH₂), 123,8(C), 127,8(CH), 129,2(CH), 130,2(CH), 133,0(CH), 136,0(C) e 175,4(C).

IV (KBr) cm⁻¹: 3060(f), 2974(m), 2931(m), 2877(m), 1703(F), 1567(f) e 754(m).

V.2.10- 1-(2-bromobenzil)-1,2,3,4-tetraidro-2-piridinona (4i)

A uma solução da imida **2d** (0,053 g, 0,19 mmol) em THF seco (0,40 mL) à -78°C e sob agitação magnética adicionou-se lentamente solução 1 M de trietilboroidreto de lítio em THF (0,21 mL, 0,21 mmol). Deixou-se a mistura sob agitação magnética constante por 2 horas e, ao final deste tempo reacional, adicionou-se uma solução 2M HCl em etanol até pH 7. Após agitação por 1 hora à -78°C , a mistura foi neutralizada com uma solução de hidróxido de potássio 10% em etanol e deixou-se a mistura chegar à temperatura ambiente. A reação foi interrompida e o solvente evaporado à pressão reduzida, e o resíduo foi dissolvido em diclorometano (0,40 mL) e lavado com água destilada (0,40 mL). A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (3x 0,40 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO_4 .

Após filtração e evaporação do solvente à pressão reduzida obteve-se **4i** (0,032g, 0,12 mmol) em 63% de rendimento após purificação em coluna cromatográfica flash (eluente: hexano-acetato de etila 1:1 v/v), CCD (hexano-acetato de etila 1:1 v/v) $R_f = 0,60$ (UV, ácido fosfomolibdico). O produto se apresentou sob a forma de um líquido viscoso avermelhado.

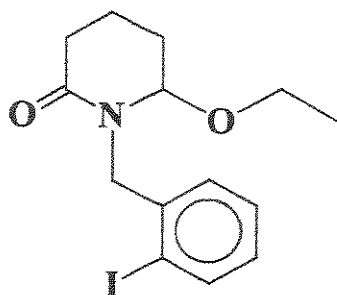
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 2,34-2,41(2H, m), 2,61(2H, t, $J = 8,4$ Hz), 4,78(2H, s), 5,17-5,20(1H, m), 6,01(1H, dt, $J = 1,4$ e $8,0$ Hz), 7,10-7,18(2H, m), 7,25-7,30(1H, m), 7,54(1H, $J = 8,0$ e $1,4$ Hz).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 20,1(CH_2), 31,1(CH_2), 48,8(CH_2), 106,8(CH), 123,3(C), 127,8(CH), 128,8(CH), 129,1(CH), 130,0(CH), 133,1(CH), 136,2(C) e 169,9(C).

IV (KBr) cm^{-1} = 3067(f), 2940(f), 2906(f), 1680(F), 1582(f), 1470(f), 1445(m), 1411(m), 751(m) e 703(m).

Massa Alta Resolução (IE) para ($\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{NOBr}$): Obtido: m/z 264,9707 e 266,9654, Calculado: m/z 265,0102 e 267,0083.

V.2.11- 6-etoxi-1-(2-iodobenzil)-2-piperidinona (3e)



A uma solução da imida **2e** (0,747 g, 2,26 mmol) em THF seco (4,50 mL) à -78°C e sob agitação magnética adicionou-se lentamente solução 1 M de trietilboroidreto de lítio em THF (2,49 mL, 2,49 mmol). Deixou-se a mistura sob agitação magnética constante por 2 horas e, ao final deste tempo reacional, adicionou-se uma solução 2M HCl em etanol até pH 5. Após agitação por 1 hora à -78°C , a mistura foi neutralizada com uma solução de hidróxido de potássio 10% em etanol e deixou-se a mistura chegar à temperatura ambiente. A reação foi interrompida e o solvente evaporado à pressão reduzida, e o resíduo foi dissolvido em diclorometano (4,50 mL) e lavado com água destilada (4,50 mL). A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (3x 4,50 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO_4 .

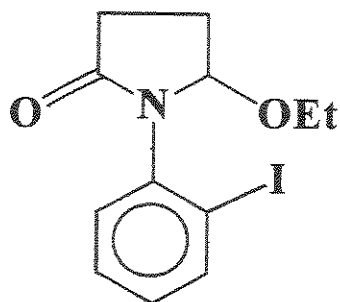
Após filtração e evaporação do solvente à pressão reduzida obteve-se **3e** (0,570 g, 1,58 mmol) em 70% de rendimento após purificação em coluna cromatográfica flash (eluente: hexano-acetato de etila 1:1 v/v), CCD (hexano-acetato de etila 1:1 v/v) $R_f = 0,35$ (UV, ácido fosfomolibdico). O produto se apresentou sob a forma de um sólido amarelo.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,19(3H, t, $J = 7,0$ Hz), 1,64-1,75(3H, m), 1,99-2,58(1H, m), 2,38-2,57(1H, m), 2,60-2,62(1H, m), 3,30-3,51(2H, m), 4,28(1H, d, $J = 15,7$ Hz), 4,40-4,43(1H, m), 5,15(1H, d, $J = 16,1$ Hz), 6,95(1H, dt, $J = 7,7$ e 1,4 Hz), 7,16(1H, dd, $J = 7,7$ e 1,1 Hz), 7,30(1H, dt, $J = 7,7$ e 1,1 Hz) e 7,82(1H, dd, $J = 7,7$ e 1,4 Hz).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 15,3(CH_3), 15,9(CH_2), 27,1(CH_2), 32,5(CH_2), 52,3(CH_2), 63,6(CH_2), 85,7(CH), 99,0(C), 128,6(CH), 128,7(CH), 129,0(CH), 139,6(CH), 139,7(C) e 170,8(C).

IV(KBr) $\text{cm}^{-1} = 3095(\text{f})$, 2960(F), 2879(F), 1655(F), 1456(F), 1340(F) e 750(F).

pf= $78-79^{\circ}\text{C}$

V.2.12- 5-ethoxy-1-phenyl-2-azolanone (3f)

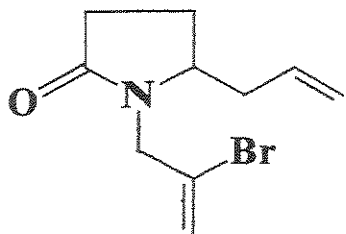
A uma solução da imida **2f** (0,126g, 0,420 mmol) em THF seco (0,840 mL) à -78°C e sob agitação magnética adicionou-se lentamente solução 1 M de trietilboroidreto de lítio em THF (0,460 mL, 0,460 mmol). Deixou-se a mistura sob agitação magnética constante por 2 horas e, ao final deste tempo reacional, adicionou-se uma solução 2M HCl em etanol até pH 5. Após agitação por 12 horas à -78 °C, a mistura foi neutralizada com uma solução de hidróxido de potássio 10% em etanol e deixou-se a mistura chegar à temperatura ambiente. A reação foi interrompida e o solvente evaporado à pressão reduzida, e o resíduo foi dissolvido em diclorometano (1,00 mL) e lavado com água destilada (1,00 mL). A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (3x 1,00 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄.

Após filtração e evaporação do solvente à pressão reduzida obteve-se **3f** (0,118g, 0,357 mmol) em 85% de rendimento após purificação em coluna cromatográfica flash (eluente: hexano-acetato de etila 1:2 v/v), CCD (hexano-acetato de etila 1:2 v/v) $R_f = 0,3$ (UV). O produto se apresentou na forma de um líquido incolor.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 1,09(3H, t, J=7,0 Hz), 2,11-2,19(1H,m), 2,45-2,59 e 2,72-2,77 e 2,92 (4H, m, m e dd, J= 6,0 e 1,7 Hz), 3,29-3,45(1H,m), 5,09 e 5,23 e 5,52(1H, m, dd e dd, J=6,0 e 1,7 Hz), 7,08-7,10(1H, m), 7,25-7,30(1H,m), 7,39-7,45(1H,m) e 7,90-7,94(1H,m).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ : 15,2 (CH₃), 28,5(CH₂), 29,1(CH₂), 69,9(CH), 84,9(CH₂), 91,5(C), 129,4(CH), 130,3(CH), 131,2(C), 139,8(CH) e 140,0(CH).

IV(KBr) cm⁻¹= 3059(f), 2974(f), 2927(f), 2877(f), 1711(F), 1579(f), 1471(F), 1402(m), 1211(m), 1070(m), 758(f) e 717(f).

V.2.13- 5-*alil*-1-(2-bromoalil)-2-azolanona (4a)

A uma solução da etóxi-lactama **3a** (0,412 g, 1,14 mmol) em diclorometano seco (5,70 mL) à 0°C, adicionou-se aliltrimetilsilano (0,262 g, 0,364 mL, 2,29 mmol) e em seguida o $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0,486 g, 0,421 mL, 3,42 mmol) e deixou-se a mistura sob agitação magnética constante por 12 horas. Adicionou-se solução de hidrogênio carbonato de sódio 1% (NaHCO_3) (5,70 mL) à mistura reacional. Separou-se a fase orgânica, e extraiu-se a fase aquosa com diclorometano (3x 5,70 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO_4 .

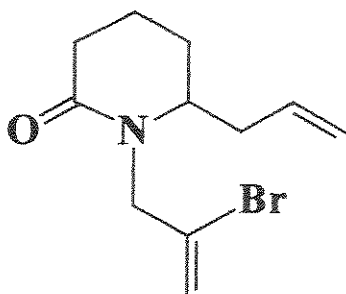
Após filtração e evaporação do solvente à pressão reduzida obteve-se **4a** (0,386 g, 1,08 mmol) em rendimento de 59% após purificação em coluna cromatográfica (eluente: hexano-acetato de etila 1:1 v/v) CCD (hexano-acetato de etila 1:1 v/v) $R_f = 0,50$ (UV, KMnO_4). O produto se apresentou na forma de um óleo incolor.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,76-1,85(1H, m), 2,10-2,33(2H, m), 2,35-2,46(3H, m), 3,70-3,76(2H, d e m, $J = 15,7$ Hz), 4,65(1H, d, $J = 15,7$ Hz), 5,18(2H, m) e 5,62-5,80(3H, m).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 23,6(CH_2), 30,0(CH_2), 37,6(CH_2), 48,5(CH_2), 56,7(CH), 119,5(CH_2), 119,7(CH_2), 128,9(C), 133,2(CH) e 176,0(C).

IV(KBr) cm^{-1} : 3073(f), 2979(f), 2915(f), 1700(F), 1646(f), 1631(f), 1443(m), 1428(m) e 922(m).

Massa (baixa resolução)- Ionização Química(iso-butano) para ($\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{NOBr}$): 243(100%) e 245(98%).

V.2.14- 6-alil-1-(2-bromoalil)-2-piperidinona (4b)

A uma solução da hidróxi-lactama **3b** (0,058g, 0,25 mmol) em diclorometano seco (1,2 mL), abaixou-se a temperatura à 0°C, e adicionou-se o aliltrimetilsilano (0,056 g, 0,080 mL, 0,49 mmol) e em seguida o $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0,10 g, 0,090 mL, 0,74 mmol), e deixou-se a mistura sob agitação magnética constante por 3 horas. Adicionou-se solução de hidrogênio carbonato de sódio 1% (NaHCO_3) (1,2 mL) à mistura reacional. Separou-se a fase orgânica, e extraiu-se a fase aquosa com diclorometano (3x 1,2 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO_4 .

Após filtração e evaporação do solvente à pressão reduzida obteve-se **4b** (0,036 g, 0,14 mmol) em rendimento de 55% após purificação em coluna cromatográfica (eluente: hexano-acetato de etila 1:1 v/v), CCD (hexano-acetato de etila 1:1 v/v) $R_f = 0,38$ (UV, KMnO_4). O produto se apresentou na forma de um óleo acinzentado.

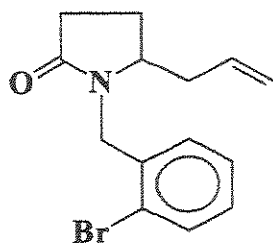
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,76 (1H, m), 1,86 (3H, m), 2,29 (1H, m), 2,44 (3H, m), 3,51 (1H, m), 3,67 (1H, d, $J = 15,0$ Hz), 5,00 (1H, d, $J = 15,0$ Hz), 5,13 (2H, dt, $J = 15,0$ e 2,0 Hz), 5,68 (3H, m).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 17,3 (CH_2), 26,5 (CH_2), 32,1 (CH_2), 37,3 (CH_2), 51,9 (CH_2), 55,8 (CH), 118,7 (CH_2), 119,0 (CH_2), 129,4 (C), 134,4 (CH) e 171,2 (C).

IV (KBr) $\text{cm}^{-1} = 3082(\text{f})$, 2959(m), 1650(F), 1445(m), 1426(m) e 922(m).

CG-MS (70eV): 218(98%), 216(100%), 178(39%) e 98(14%).

Massa Alta Resolução (IQ- iso-butano) para ($\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NOBr}$): Obtido: m/z 257,0420 e 259,0400, Calculado: m/z 257,0508 e 259,0488.

V.2.15- 5-*alil*-1-(2-bromobenzil)-2-azolanana (4c)

A uma solução da etóxi-lactama **3c** (0,049 g, 0,13 mmol) em diclorometano seco (2,0 mL) à 0°C, adicionou-se o aliltrimetilsilano (0,034 g, 0,050 mL, 0,30 mmol) e em seguida o $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0,064 g, 0,060 mL, 0,45 mmol). Deixou-se a mistura sob agitação magnética constante por 12 horas.

Adicionou-se solução de hidrogênio carbonato de sódio 1% (NaHCO_3) (2,00 mL) à mistura reacional. Separou-se a fase orgânica, e extraiu-se a fase aquosa com diclorometano (3x 2,00 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO_4 .

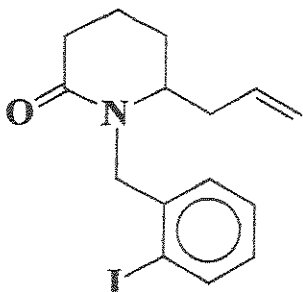
Após filtração e evaporação do solvente à pressão reduzida obteve-se **4c** (0,036 g, 0,124 mmol) em rendimento de 95% após purificação em coluna cromatográfica (eluente: hexano-acetato de etila 1:1 v/v), CCD (hexano-acetato de etila 1:1 v/v) $R_f = 0,45$ (UV, KMnO_4). O produto se apresentou na forma de um líquido incolor.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,78-1,88(1H,m), 2,05-2,25(2H, m), 2,37-2,57(3H, m), 3,52-3,60(1H, m), 4,32(1H, d, $J = 16,1$ Hz), 4,94(1H, d, $J = 16,1$ Hz), 5,10(1H, s), 5,14(1H, sl), 5,60-5,74(1H, m), 7,12-7,17(1H, m), 7,24-7,32(2H, m) e 7,55(1H, d, $J = 7,7$ Hz).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 23,0(CH_2), 29,6(CH_2), 37,2(CH_2), 44,0(CH_2), 57,0(CH), 119,0(CH_2), 123,5(C), 127,9(CH), 129,2(CH), 129,7(CH), 132,8(CH), 133,1(CH), 136,0(C) e 175,8(C).

IV(KBr) cm^{-1} : 3068(f), 2972(m), 2925(m), 1691(F), 1570(f), 1441(m), 754(m) e 661(m).

Massa Alta Resolução (I.E) para ($\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{NOBr}$): Calculado: m/z 293,0415 e 295,0396 Obtido: m/z 251,9360 e 253,9343 ($\text{M}^{++} - \text{C}_3\text{H}_5^+$)

V.2.16- 6-*alil*-1-(2-iodobenzil)-2-piperidinona (4e)

A uma solução da etóxi-lactama **3e** (0,412 g, 1,14 mmol) em diclorometano seco (5,70 mL), abaixou-se a temperatura à 0°C, e adicionou-se o aliltrimetilsilano (0,262 g, 0,364 mL, 2,29 mmol) e em seguida o BF₃.OEt₂ (0,486 g, 0,421 mL, 3,42 mmol), e deixou-se a mistura sob agitação magnética constante por 12 horas. Adicionou-se solução de hidrogênio carbonato de sódio 1% (NaHCO₃) (5,70 mL) à mistura reacional. Separou-se a fase orgânica, e extraiu-se a fase aquosa com diclorometano (3x 5,70 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO₄.

Após filtração e evaporação do solvente à pressão reduzida obteve-se **4e** (0,386 g, 1,08 mmol) em rendimento de 95% após purificação em coluna cromatográfica (eluente: hexano-acetato de etila 1:1 v/v), TLC (hexano-acetato de etila 1:1 v/v) R_f = 0,50 (UV, KMnO₄). O produto se apresentou na forma de um sólido amarelo amarelado.

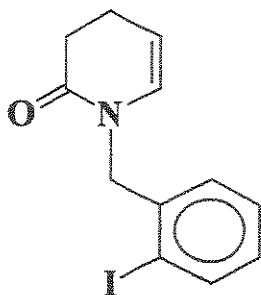
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,74-1,82(3H, m), 1,83-1,96(1H, m), 2,23-2,29(1H, m), 2,49-2,52(3H, m), 3,30-3,34(1H, m), 4,21(1H, d, J = 16,0 Hz), 5,07-5,13(2H, m), 5,21(1H, d, J = 16,0 Hz), 5,62-5,70(1H, m), 6,95(1H, dt, J = 8,1 e 1,5 Hz), 7,26(1H, dd, J = 8,1 e 1,5 Hz), 7,72(1H, dt, J = 3,0 e 1,5 Hz) e 7,82(1H, dd, J = 8,1 e 1,5 Hz).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 17,0(CH₂), 26,0(CH₂), 31,9(CH₂), 37,0(CH₂), 52,5(CH₂), 55,5(CH), 98,7(C), 118,2(CH₂), 128,0(CH), 128,4(CH), 128,8(CH), 133,9(CH), 139,2(C), 139,4(C) e 170,5(C).

IV(KBr) ν (cm⁻¹): 3064(f), 2947(F), 2873(m), 1643(F), 1564(f), 1463(F), 1344(F), 1279(m), 1012(m), 918(m) e 748(F).

Massa Alta Resolução (IE) para (C₁₅H₁₈NOI): Calculado: m/z 355,0429
Obtido: m/z 355,0454.

p.f. = 27-28 °C.

V.2.17- 1-(2-iodobenzil)-1,2,3,4-tetraidro-2-piridinona (4h)

A uma solução da imida **2e** (0,747 g, 2,26 mmol) em THF seco (4,50 mL) à -78°C e sob agitação magnética adicionou-se lentamente solução 1 M de trietilboroidreto de lítio em THF (2,49 mL, 2,49 mmol). Deixou-se a mistura sob agitação magnética constante por 2 horas e, ao final deste tempo reacional, adicionou-se uma solução 2M HCl em etanol até pH 5. Após agitação por 1 hora à - 78 °C, a mistura foi neutralizada com uma solução de hidróxido de potássio 10% em etanol e deixou-se a mistura chegar à temperatura ambiente. A reação foi interrompida e o solvente evaporado à pressão reduzida, e o resíduo foi dissolvido em diclorometano (4,50 mL) e lavado com água destilada (4,50 mL). A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (3x 4,50 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄.

Após filtração e evaporação do solvente à pressão reduzida obteve-se **4h** (0,166 g, 0,529 mmol) como produto secundário da reação em 23% de rendimento após purificação em coluna cromatográfica flash (eluente: hexano-acetato de etila 1:1 v/v), CCD (hexano-acetato de etila 1:1 v/v) $R_f = 0,55$ (UV, KMnO₄). O produto se apresentou na forma de um sólido branco.

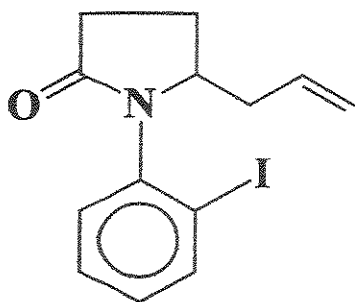
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 2,37-2,40(2H, m), 2,59-2,65(2H, t, $J = 8,1$ Hz), 4,71(2H, s), 5,18(1H, m), 5,98(1H, d, $J = 7,6$ Hz), 6,96(1H, td, $J = 3,9$ Hz), 7,11(1H, d, $J = 1.1$ Hz), 7,31(1H, m), 7,83(1H, d, $J = 7.6$ Hz).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ : 20,4(CH₂), 31,4(CH₂), 53,7(CH₂), 98,4(C), 106,9(CH), 128,1(CH), 128,7(CH), 129,2(CH), 129,7(CH), 139,0(C), 139,7(CH) e 169,7(C).

IV(KBr) $\text{cm}^{-1} = 3060(\text{m})$, 2943(m), 2898(m), 2841(m), 1674(F), 1564(f), 1433(m), 1385(m), 750(m) e 704(m).

Massa Alta Resolução (IE) para (C₁₂H₁₂NOI): Obtido: m/z 312,9964, Calculado: m/z 313,0042.

pf= 83-84 °C

V.2.18- 5-*alil*-1-(2-iodofenil)-2-azolanona (4f)

A uma solução da etóxi-lactama **3f** (0,069g, 0,21 mmol) em diclorometano seco (1,5 mL), abaixou-se a temperatura à 0°C, e adicionou-se o aliltrimetilsilano (0,048g, 0,070mL, 0,42 mmol) e em seguida o BF₃.OEt₂ (0,090g, 0,080mL, 0,63 mmol) como ácido de Lewis, e deixou-se a mistura sob agitação magnética constante por 12 horas. Adicionou-se solução de hidrogênio carbonato de sódio 1% (NaHCO₃) (1,5 mL) à mistura reacional. Separou-se a fase orgânica, e extraiu-se a fase aquosa com diclorometano (3x 1,5 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO₄.

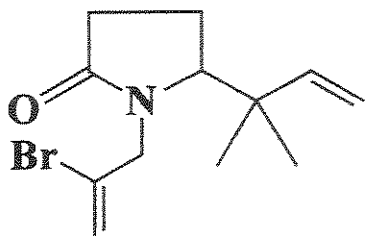
Após filtração e evaporação do solvente à pressão reduzida obteve-se **4f** (0,045g, 0,14 mmol) em rendimento de 65% após purificação em coluna cromatográfica (eluente: hexano-acetato de etila 1:1 v/v), TLC (hexano-acetato de etila 1:1 v/v) R_f = 0,4 (UV, KMnO₄). O produto se apresentou na forma de um líquido incolor.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,92-2,02(1H, m), 2,13-2,51(3H, m), 2,54-2,61(2H,m), 4,16(1H, sl), 5,07(1H, sl), 5,13(1H, sl), 5,64-5,73(1H, m) e 7,09 (1H, td, J= 1,5 e 6,0 Hz), 7,19 (1H, dd, J= 6,0 e 1,5 Hz), 7,40 (1H, td, J= 1,5 e 7,0 Hz) e 7,92(1H, dd, J= 1,5 e 7,0 Hz).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 24,3(CH₂), 29,7(CH₂), 38,3(CH₂), 59,1(CH), 98,0(C), 118,8(CH₂), 129,4(2 CH), 130,0(CH), 131,8(C), 133,1(CH), 140,3(CH) e 175,1(C).

IV(KBr) cm⁻¹: 3069(f), 2974(f), 2925(f), 1698(F), 1577(f), 1016(m), 920(m) e 758(f).

Massa Alta Resolução (IE) para (C₁₃H₁₄NOI): Obtido: m/z 327,0120 Calculado: m/z 327,0123

V.2.19- 1-(2-bromoalil)-5-(1,1-dimetilalil)-2-azolanona (4g)

A uma solução da etóxi-lactama **3a** (0,027 g, 0,11 mmol) em diclorometano seco (0,55 mL), abaixou-se a temperatura à 0°C, e adicionou-se a preniltritulestanana (0,077 g, 0,22 mmol) e em seguida o $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0,053 g, 0,046 mL, 0,38 mmol), e deixou-se a mistura sob agitação magnética constante por 15 horas. Adicionou-se solução de fluoreto de potássio 50% (0,55 mL) à mistura reacional e deixou-se sob agitação magnética por 1 hora. Filtrou-se a fase orgânica, e extraiu-se a fase aquosa com diclorometano (3x 0,55 mL). Adicionou-se novamente solução de fluoreto de potássio 50% (0,55 mL) à fase orgânica deixando-se sob agitação magnética por 1 hora. As fases orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO_4 .

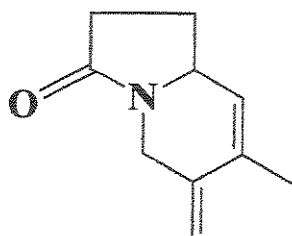
Após filtração e evaporação do solvente à pressão reduzida obteve-se **4g** (12 mg, 0,040 mmol) em rendimento de 40% após purificação em coluna cromatográfica (eluente: hexano-acetato de etila 1:1 v/v), CCD (hexano-acetato de etila 1:1 v/v) $R_f = 0,60$ (UV, KMnO_4 , ácido fosfomolibdico e vanilina). O produto se apresentou na forma de um líquido acinzentado.

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 1,01(3H, s), 1,02(3H, s), 1,94(1H, m), 2,09(1H, m), 2,33-2,43(2H, m), 3,50(1H, dt, $J = 3,5$ Hz e 9,0 Hz), 3,90(1H, d, $J = 15,9$ Hz), 4,78(1H, d, $J = 15,9$), 5,04(1H, dd, $J = 1,0$ e 2,0 Hz), 5,06(1H, dd, $J = 1,0$ e 2,0 Hz), 5,63(1H, dd, $J = 2,0$ e 3,5 Hz), 5,73(1H, dd, $J = 2,0$ e 3,5 Hz), 5,73(1H, m).

^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 21,8(CH_3), 22,0(CH_2), 25,9(CH_3), 30,9(CH_2), 42,7(C), 51,2(CH_2), 65,5(CH), 113,5(CH_2), 120,1(CH_2), 129,6(C), 146,5(CH) e 177,6(C).

IV (KBr) cm^{-1} : 3084(f), 2964(m), 2929(m), 2875(f), 1697(F), 1415(m) e 914(m).

Massa Alta Resolução (IQ- iso-butano) para ($\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NOBr}$): Obtido: m/z 271,0570 e 273,0550, Calculado: m/z 271,0653 e 273,0633.

V.2.20- 7-metil-6-metileno-1,2,3,5,6,8a hexaidro-3-indolizinona (5)

A lactama **4a** (0,096 g, 0,39 mmol) foi transferida para um frasco Pyrex previamente flambado e sob argônio em uma câmara seca, ao qual foi então adicionado DMF seco (16 mL) previamente degaseificado pelo método de congelamento e descongelamento em nitrogênio líquido sob alto vácuo (0,2 mmHg). Em seguida, adicionou-se bis-acetato de paládio (0,0040 g, 0,020 mmol), trifenilfosfina (0,011 g, 0,040 mmol) e carbonato de potássio (0,54 g, 3,9 mmol). O frasco Pyrex contendo a mistura reacional foi aquecido à 110-120 °C por 12 horas, sob agitação magnética constante. A reação foi interrompida e o DMF destilado a vácuo do meio reacional (0,2 mmHg, 40-50 °C), e o resíduo obtido foi dissolvido em acetato de etila (16 mL), e filtrado em coluna com Celite. As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO_4 .

Após filtração e evaporação do solvente à pressão reduzida obteve-se um resíduo orgânico, após purificação em coluna cromatografia "flash" (eluente: hexano-acetato de etila 1:1 v/v), e em seguida em uma coluna cromatográfica de alumina neutra (eluente: hexano-acetato de etila 1:1 v/v), obteve-se na forma de um óleo de coloração creme **5** (36 mg, 0,22 mmol) em 56% de rendimento, CCD (hexano-acetato de etila 1:1 v/v) $R_f = 0,15$ (UV, KMnO_4 , ácido fosfomolibdico) e CCD (alumina: acetato de etila-hexano 1:1 v/v) $R_f = 0,40$ (UV, KMnO_4 , ácido fosfomolibdico).

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,61-1,72(1H, m), 1,86(3H, s), 2,26-2,38(1H, m), 2,39-2,49(2H, m), 3,57(1H, d, $J = 15,4$ Hz), 4,26(1H, m), 4,70(1H, d, $J = 15,1$ Hz), 4,99(1H, d, $J = 1,5$ Hz), 5,09(1H, d, $J = 1,5$ Hz) e 5,63(1H, s).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 19,3(CH_3), 26,3(CH_2), 31,4(CH_2), 43,1(CH_2), 55,6(CH), 111,5(CH_2), 128,0(CH), 132,1(C), 139,2(C) e 173,6(C).

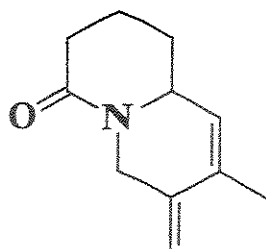
IV(KBr) $\text{cm}^{-1} = 2925(\text{m})$, 2857(f), 1694(F), 1606(f), 1445(m) e 1423(m).

Massa Alta Resolução (IE) para ($\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}$): Obtido m/z 163,0994, Calculado: m/z 163,0997.

**V.2.21- 8-metil-7-metileno-1,3,4,6,7,9a-hexaidro-2H-4-quinolizinona (8) e
7-metil-8-metileno-1,3,4,8,9,9a-hexaidro-2H-4-quinolizinona (9)**

A lactama **4b** (0,101 g, 0,392 mmol) foi transferida para um frasco Pyrex previamente flambado e sob argônio em uma câmara seca, ao qual foi então adicionado DMF seco (20,0 mL) previamente degaseificado pelo método de congelamento e descongelamento em nitrogênio líquido sob alto vácuo (0,2 mmHg). Em seguida, adicionou-se bis-acetato de paládio (0,0040 g, 0,0180 mmol), trifenilfosfina (0,0110 g, 0,0420 mmol) e carbonato de potássio (0,538 g, 3,90 mmol). O frasco Pyrex contendo a mistura reacional foi aquecido à 110-120 °C por 12 horas, sob agitação magnética constante. A reação foi interrompida e o DMF destilado a vácuo do meio reacional (0,2 mmHg, 40-50 °C), e o resíduo obtido foi dissolvido em acetato de etila (20,0 mL), e filtrado em coluna com Celite. As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄.

Após filtração e evaporação do solvente à pressão reduzida obteve-se um resíduo orgânico, após purificação em coluna cromatografia "flash" (eluente: hexano-acetato de etila 1:1 v/v) e em seguida em uma coluna cromatográfica de alumina neutra (eluente: hexano-acetato de etila 1:1 v/v), obteve-se uma mistura na proporção molar de 5,2:1 dos isômeros **8** e **9**, **8** (42,0 mg, 0,238 mmol) em 62% de rendimento na forma de um óleo castanho, CCD (hexano-acetato de etila 1:1 v/v) $R_f = 0,20$ (UV, KMnO₄) e em seguida CCD (alumina: acetato de etila-hexano 1:1 v/v) $R_f = 0,40$ (UV, KMnO₄) para retirar o óxido de trifenilfosfina. O outro isômero **9** (8,00 mg, 0,045 mmol) em 12% de rendimento na forma de um óleo avermelhado, CCD (hexano-acetato de etila 1:1 v/v) $R_f = 0,3$ (UV, KMnO₄).

8-metil-7-metileno-1,3,4,6,7,9a-hexaidro-2H-4-quinolizinona (8):

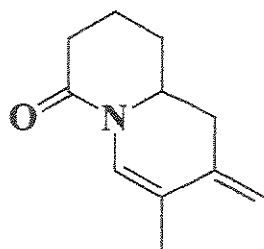
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,44 (1H, m), 1,69 (2H, m), 1,83 (3H, s), 2,00 (1H, m), 2,28 (1H, m), 2,41 (1H, m), 3,28 (1H, d, $J = 15,0$ Hz), 4,04 (1H, dl, $J = 5,0$ Hz), 4,99 (2H, s), 5,22 (1H, d, $J = 15,0$ Hz), 5,42 (1H, s).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 18,1(CH_3), 19,4(CH_2), 29,9(CH_2), 32,1(CH_2), 44,5(CH_2), 55,5(CH), 110,1(CH_2), 128,2(CH), 132,2(C), 139,8(C) e 169,2(C).

IV (KBr) cm^{-1} = 2945(f), 2864(f), 1647(F), 1442(m) e 1412(m).

CG-MS: 177(40%), 162(100%) e 107(24%).

Massa Alta Resolução (IE) para ($\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}$): Obtido: m/z 177,1153, Calculado: m/z 177,1154.

7-metil-8-metileno-1,3,4,8,9,9a-hexaidro-2H-4-quinolizinona (9):

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,50-1,59 (1H, m), 1,64-1,97 (2H, m), 1,84 (3H, s), 2,03-2,10 (1H, m), 2,29-2,61 (4H, m), 3,54 (1H, m), 4,82 (1H, d, $J = 1,1$ Hz), 4,90 (1H, d, $J = 1,1$ Hz) e 7.21 (1H, s).

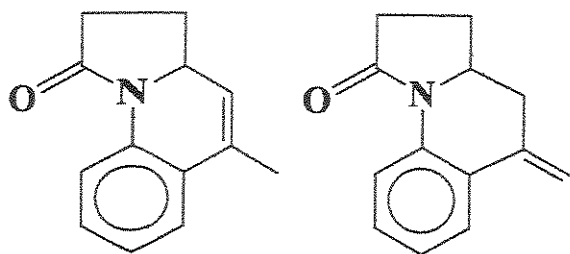
^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 16,1 (CH_3), 19,5 (CH_2), 29,6 (CH_2), 32,2 (CH_2), 38,6 (CH_2), 55,9 (CH), 108,0 (CH_2), 117,5 (C), 122,9 (CH), 139,8 (C) e 167,6 (C).

IV (KBr) cm^{-1} = 2935(m), 2876(f), 1641(F), 1450(m) e 1406(m).

Massa Alta Resolução (IE) para ($\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}$): Obtido: m/z 177,1157, Calculado: m/z 177,1154.

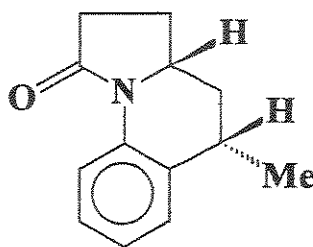
CG-MS: 177(100%), 148(18%), 134(20%), 120(36%), 108(85%) e 93(20%).

V.2.22- 5-metileno-5,6,6a,7,8,9-hexaidroazolo[1,2-a]quinolin-9-ona (18) e 5-metil-6a,7,8,9-tetraidroazolo[1,2-a]quinolin-9-ona (19)



A lactama **4f** (0,200 g, 0,612 mmol) foi transferida para um frasco Pyrex previamente flambado e sob argônio em uma câmara seca, ao qual foi então adicionado DMF seco (30,5 mL) previamente degaseificado pelo método de congelamento e descongelamento em nitrogênio líquido sob alto vácuo (0,2 mmHg). Em seguida, adicionou-se bis-acetato de paládio (0,003 g, 0,012 mmol), trifenilfosfina (0,006 g, 0,024 mmol) e carbonato de potássio (0,842 g, 6,10 mmol). O frasco Pyrex contendo a mistura reacional foi aquecido à 110-120 °C por 9 horas, sob agitação magnética constante. A reação foi interrompida e o DMF destilado a vácuo do meio reacional (0,2 mmHg, 40-50 °C), e o resíduo obtido foi dissolvido em acetato de etila (35,0 mL), e filtrado em coluna com Celite. As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄.

Após filtração e evaporação do solvente à pressão reduzida obteve-se um resíduo orgânico, após purificação em coluna cromatografia “flash” (eluente: hexano-acetato de etila 1:1 v/v) um sólido amarelado na forma de uma mistura 2:1 dos regioisômeros **18** e **19** (90,0 mg, 0,452 mmol) em 74% de rendimento total da mistura, CCD (hexano-acetato de etila 1:1 v/v) $R_f = 0,5$ (UV, KMnO₄) e CCD (alumina: hexano-acetato de etila 1:1 v/v) $R_f = 0,70$ (UV, KMnO₄).

V.2.23- 5-metil-5,6,6a,7,8,9-hexaidroazolo[1,2-a]quinolin-9-ona (20a)

A mistura de regioisômeros **18** e **19** (0,024g, 0,12 mmol) dissolvida em metanol seco (2,0 mL), adicionou-se paládio sobre carvão 10% (10% em massa, 0,002 g), e em seguida purgou-se a mistura com hidrogênio. Deixou-se a mistura reagir por 8 horas sob atmosfera de hidrogênio (2,0 atm) à temperatura ambiente. A reação foi interrompida e filtrada em coluna com Celite, e em seguida seca sobre MgSO_4 .

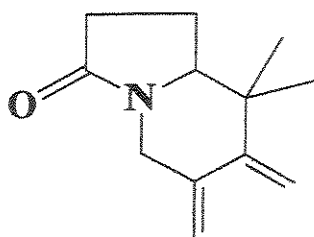
Após filtração e evaporação do solvente à pressão reduzida obteve-se **20a** (0,024 g, 0,12 mmol) em 99% de rendimento na forma de um sólido branco, CCD (hexano-acetato de etila 4:1 v/v) $R_f = 0,5$ (UV).

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 1,37(3H, d, $J = 6,8\text{Hz}$); 1,5(1H, q, $J = 2,0$ e $4,9\text{Hz}$); 1,70-1,75(2H,m); 2,18-2,22(1H,m); 2,27-2,30(1H,m); 2,47-2,57(1H,m); 2,59-2,65(1H,m); 3,04-3,06(1H,m); 3,95-3,97(1H,m); 7,06-7,09(1H,m); 7,19-7,23(1H,m); 7,29-7,31(1H,m) e 8,66-8,68(1H,dd, $J = 1,2$ e $8,5\text{Hz}$).

^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 20,8(CH_3); 25,2(CH_2); 31,4(CH_2); 32,0(CH_2); 39,3(CH); 57,5(CH); 119,0(C); 123,7(CH); 126,8(CH); 127,0(CH); 130,7(CH); 136,2(C) e 173,4(C).

IV(KBr) cm^{-1} : 2982(F), 1687(F), 1485(f), 1029(F) e 800(F).

Massa Alta Resolução (I.E) para ($\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}$): Calculado: m/z 201,1154, Obtido: m/z 201,1153.

V.2.24- 8,8-dimetil-6,7-dimetilenoperidro-3-indolizinona (21)

A lactama **4g** (0,076 g, 0,28 mmol) foi transferida para um frasco Pyrex previamente flambado e sob argônio em uma câmara seca, ao qual foi então adicionado DMF seco (14 mL) previamente degaseificado pelo método de congelamento e descongelamento em nitrogênio líquido sob alto vácuo (0,2 mmHg). Em seguida, adicionou-se bis-acetato de paládio (0,0030 g, 0,014 mmol), trifenilfosfina (0,0070 g, 0,028 mmol) e carbonato de potássio (0,39 g, 2,8 mmol). O frasco Pyrex contendo a mistura reacional foi aquecido à 110-120 °C por 12 horas, sob agitação magnética constante. A reação foi interrompida e o DMF destilado a vácuo do meio reacional (0,2 mmHg, 40-50 °C), e o resíduo obtido foi dissolvido em acetato de etila (14 mL), e filtrado em coluna com Celite. As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄.

Após filtração e evaporação do solvente à pressão reduzida obteve-se um resíduo orgânico, após purificação em coluna cromatografia "flash" (eluente: hexano-acetato de etila 1:1 v/v), e em seguida em uma coluna cromatográfica de alumina neutra (eluente: acetato de etila). Obteve-se na forma de um óleo amarelado **21** (36 mg, 0,19 mmol) em 67% de rendimento, CCD (hexano-acetato de etila 1:1 v/v) $R_f = 0,50$ (UV, KMnO₄) e em seguida em CCD (alumina: acetato de etila-hexano 1:1 v/v) $R_f = 0,55$ (UV, KMnO₄).

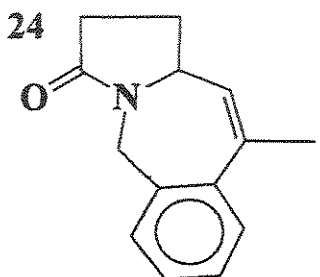
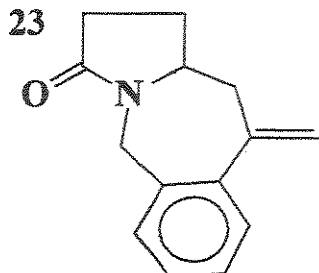
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,84(3H, s), 1,11(3H, s), 1,81-1,86(1H, m), 2,01-2,08(1H, m), 2,38(2H, t, $J = 7,7$ Hz), 3,36(1H, dd, $J = 8,4$ e $5,5$ Hz), 3,46(1H, d, $J = 14,6$ Hz), 4,60(1H, d, $J = 14,6$ Hz), 4,84(1H, sl), 4,90(1H, sl), 5,06(2H, sl).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 18,7(CH_2), 20,0(CH_3), 22,1(CH_3), 30,3(CH_2), 40,1(C), 45,7(CH_2), 64,4(CH), 108,5(CH_2), 112,3(CH_2), 141,8(C), 155,0(C) e 174,0(C).

IV(KBr) cm^{-1} : 2968(m), 2875(f), 1689(F), 1458(m), 1421(m), 1284(f), 1255(f) e 1182(f).

Massa Alta Resolução (IE) para ($\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}$): Obtido: m/z 191,1310, Calculado: m/z 191,1392.

V.2.25- 10-metileno-2,3,5,10,11,11a-hexaidro-1H-azolo[1,2-a]benzo[e]azepin-3-ona (23) e 10-metil-2,3,5,11a-tetraidro-1H-azolo[1,2-a]benzo[e]azepin-3-ona (24)



A lactama **4c** (0,106 g, 0,361 mmol) foi transferida para um frasco Pyrex previamente flambado e sob argônio em uma câmara seca, ao qual foi então adicionado DMF seco (18,0 mL) previamente degaseificado pelo método de congelamento e descongelamento em nitrogênio líquido sob alto vácuo (0,2 mmHg). Em seguida, adicionou-se bis-acetato de paládio (0,0040 g, 0,0180 mmol), trifenilfosfina (0,0090 g, 0,0360 mmol) e carbonato de potássio (0,497 g, 3,60 mmol). O frasco Pyrex contendo a mistura reacional foi aquecido à 110-120 °C por 15 horas, sob agitação magnética constante. A reação foi interrompida e o DMF destilado a vácuo do meio reacional (0,2 mmHg, 40-50 °C), e o resíduo obtido foi dissolvido em acetato de etila (18,0 mL), e filtrado em coluna com Celite. As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO_4 .

Após filtração e evaporação do solvente à pressão reduzida obteve-se um resíduo orgânico, após purificação em coluna cromatografia "flash" (eluente: hexano-acetato de etila 5:3 até 1:1 v/v) um líquido incolor na forma de uma mistura 65:15 dos isômeros **23** e **24** (60,4 mg, 0,288 mmol) em 80% de rendimento, CCD (hexano-acetato de etila 1:1 v/v) $R_f = 0,2$ (UV, KMnO_4).

Isômero Majoritário:

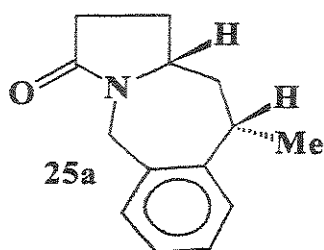
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,77-1,81(1H, m), 2,20-2,36(1H, m), 2,38-2,46(3H, m), 2,80(1H, dd, $J = 3,7$ e $13,2$ Hz), 3,91(1H, m), 4,10(1H, d, $J = 15,0$ Hz), 4,95(1H, d, $J = 15,0$ Hz), 5,20(1H, d, $J = 1,5$ Hz), 5,25(1H, d, $J = 1,5$ Hz), 7,22-7,32(4H, m).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 23,7(CH_2), 29,8(CH_2), 43,0(CH_2), 45,9(CH_2), 60,7(CH), 117,1(CH_2), 127,8(2 CH), 128,6(CH), 128,7(CH), 134,6(C), 142,4(C), 146,4(C) e 174,2(C).

IV(KBr) $\text{cm}^{-1} = 3068(\text{f})$, 2929(m), 1682(F) e 784(m).

Massa Alta Resolução (IE) para ($\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}$): Calculado: m/z 213,1154, Obtido: m/z 213,1153.

V.2.26- 10-metil-2,3,5,10,11,11a-hexaidro-1H-azolo[1,2-a]benzo[e]azepin-3-ona (25)



A mistura de regioisômeros contendo a 10-metil-2,3,5,11a-tetraidro-1H-azolo[1,2-a]benzo[e]azepin-3-ona (**25**) e a 10-metileno-2,3,5,10,11,11a-hexaidro-1H-azolo[1,2-a]benzo[e]azepin-3-ona (**23**) na proporção de 5:1 (0,021g, 0,12 mmol) em metanol seco (2,0 mL), adicionou-se paládio sobre carvão 10% (10% em massa, 0,0020 g), e em

seguida purgou-se a mistura com hidrogênio. Deixou-se a mistura reagir por 10 horas sob atmosfera de hidrogênio (4,0 atm) à temperatura ambiente. A reação foi interrompida e filtrada em coluna com Celite, e em seguida seca sobre MgSO₄.

Após filtração e evaporação do solvente à pressão reduzida obteve-se **25** (0,025 g, 0,11 mmol) em 94% de rendimento na forma de um sólido branco, CCD (hexano-acetato de etila 4:1 v/v) $R_f = 0,5$ (UV).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 1,44(3H, d, $J=7,1$ Hz), 1,53(1H,m), 1,74(1H,m), 1,88(1H,dd, $J=1,1$ e 3,3Hz), 2,19-2,37(3H,m), 3,20-3,29(1H,m), 3,87-3,93(1H,m), 4,09(1H, d, $J=14,3$ Hz), 4,97(1H, d, $J=14,3$ Hz), 7,16-7,32(3H,m) e 7,36(1H,m).

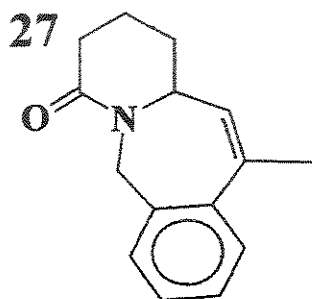
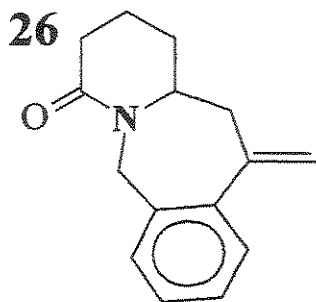
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ : 20,6(CH₃), 24,9(CH₂), 29,7(CH₂), 34,3(CH), 44,4(CH₂), 46,0(CH₂), 62,1(CH), 124,7(CH), 126,5(CH), 128,1(CH), 129,9(CH), 136,6(C), 145,4(C) e 174,1(C).

IV(KBr) cm⁻¹: 2962(f), 2922(f), 2875(f), 2852(f), 1682(F), 1489(f) e 760(f).

Massa Alta Resolução (IE) para (C₁₄H₁₇NO): Calculado: m/z 215,1311, Obtido: m/z 215,1315.

pf= 89-90 °C

V.2.27- 11-metileno-1,2,3,4,6,11,12,12a-octaidrobenzo[e]pirido[1,2-a]azepin-4-ona (26) e 11-metil-1,2,3,4,6,12a-hexaidrobenzo[e]pirido[1,2-a]azepin-4-ona (27)



A lactama **4e** (0,099 g, 0,28 mmol) foi transferida para um frasco Pyrex previamente flambado e sob argônio em uma câmara seca, ao qual foi então adicionado DMF seco (28 mL) previamente degaseificado pelo método de congelamento e descongelamento em nitrogênio líquido sob alto vácuo (0,2 mmHg). Em seguida, adicionou-se bis-acetato de paládio (0,0010 g, 0,0040 mmol), trifenilfosfina (0,0030 g, 0,011 mmol) e carbonato de potássio (0,38 g, 2,8 mmol). O frasco Pyrex contendo a mistura reacional foi aquecido à 110-120 °C por 12 horas, sob agitação magnética constante. A reação foi interrompida e o DMF destilado a vácuo do meio reacional (0,2 mmHg, 40-50

°C), e o resíduo obtido foi dissolvido em acetato de etila (28 mL), e filtrado em coluna com Celite. As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄.

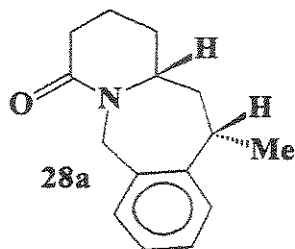
Após filtração e evaporação do solvente à pressão reduzida obteve-se um resíduo orgânico, após purificação em coluna cromatografia "flash" (eluente: hexano-acetato de etila 5:3 até 1:1 v/v) e em seguida em uma coluna cromatográfica de alumina neutra (eluente: acetato de etila) obteve-se um sólido creme na forma de uma mistura 1,1:1 dos isômeros **26** e **27** (55 mg, 0,24 mmol) em 90% de rendimento total da mistura, CCD (hexano-acetato de etila 1:1 v/v) $R_f = 0,2$ (UV, KMnO₄) e CCD (alumina: acetato de etila) $R_f = 0,55$ (UV, KmnO₄).

Mistura

CG-MS: 227(76%), 212(5%), 198(3%), 184(5%), 170(10%), 156(6%), 144(7%), 130(100%), 115(5%) e 98(5%).

CG-MS: 227(31%), 212(100%), 198(23%), 184(13%), 170(13%), 157(21%), 143(8%), 130(21%), 115(22%) e 98(21%).

V.2.28- 11-metil-1,2,3,4,6,11,12,12a-octaidrobenzo[e]pirido[1,2-a]azepin-4-ona (28)



A mistura de regioisômeros **26** e **27** (0,055g, 0,24 mmol) em metanol seco (2,0 mL), adicionou-se paládio sobre carvão 10% (10% em massa, 0,005 g), e em seguida purgou-se a mistura com hidrogênio. Deixou-se a mistura reagir por 8 horas sob atmosfera de hidrogênio (4,0 atm) à temperatura ambiente. A reação foi interrompida e filtrada em coluna com Celite, e em seguida seca sobre MgSO_4 .

Após filtração e evaporação do solvente à pressão reduzida filtrou-se o sólido esverdeado em uma coluna de sílica comum, obtendo-se **28** (0,055g, 0,24 mmol) em 99% de rendimento na forma de um sólido branco, CCD (hexano-acetato de etila 1:9 v/v) $R_f = 0,7$ (UV).

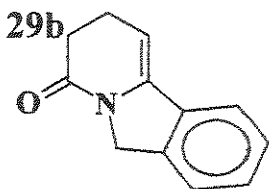
^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 1,25(3H, d, $J = 5,0\text{ Hz}$), 1,56-1,76(5H, m), 1,91-2,12(1H, m), 2,19-2,25(1H, m), 2,29-2,39(1H, m), 3,26-3,33(1H, m), 3,83-3,89(2H, d e m, $J = 13,9\text{ Hz}$), 5,30(1H, d, $J = 13,9\text{ Hz}$), 7,16-7,26(3H, m) e 7,45(1H, dd, $J = 1,5$ e $7,4\text{ Hz}$).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 18,3(CH_3), 20,9(CH_2), 30,5(CH_2), 32,8(CH_2), 35,4(CH_2), 44,6(CH_2), 49,9(CH), 61,4(CH), 124,7(CH), 126,4(CH), 127,7(CH), 130,4(CH), 137,7(C), 145,0(C) e 169,3(C).

IV (KBr) cm^{-1} = 3060(f), 3030(f), 2939(f), 2873(f), 1635(F), 1464(m), 1417(f), 1365(f), 1259(f), 1184(f) e 760(f).

Massa Alta Resolução (I.E) para ($\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}$): Calculado: m/z, Obtido: m/z.

pf= 114-115 °C

V.2.29- 2,3,4,6-tetraidropirido[2,1-a]isoindol-4-ona (29b)

A enamida **4h** (0,061 g, 0,19 mmol) foi transferida para um frasco Pyrex previamente flambado e sob argônio em uma câmara seca, ao qual foi então adicionado DMF seco (19 mL) previamente degaseificado pelo método de congelamento e descongelamento em nitrogênio líquido sob alto vácuo (0,2 mmHg). Em seguida, adicionou-se bis-acetato de paládio (0,0010 g, 0,0040 mmol), trifenilfosfina (0,0020 g, 0,0080 mmol) e carbonato de potássio (0,27 g, 1,9 mmol). O frasco Pyrex contendo a mistura reacional foi aquecido à 110-120 °C por 12 horas, sob agitação magnética constante. A reação foi interrompida e o DMF destilado a vácuo do meio reacional (0,2 mmHg, 40-50 °C), e o resíduo obtido foi dissolvido em acetato de etila (20 mL), e filtrado em coluna com Celite. As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄.

Após filtração e evaporação do solvente à pressão reduzida obteve-se um resíduo orgânico, após purificação em coluna cromatografia "flash" (eluente: hexano-acetato de etila 1:1 v/v) obteve-se **29b** na forma de um óleo amarelado (23 mg, 0,13 mmol) em 65% de rendimento, CCD (hexano-acetato de etila 1:1 v/v) $R_f = 0,5$ (UV, KMnO₄).

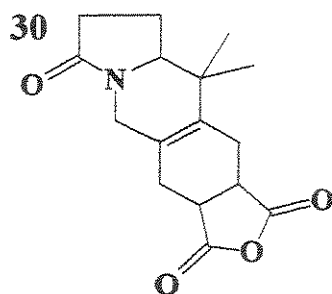
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 2,54-2,59(4H, m), 4,85(2H, s), 5,52(1H, m), 7,31-7,34(3H, m) e 7,47(1H, m).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ : 20,9(CH₂), 30,7(CH₂), 50,2(CH₂), 94,9(CH), 120,5(CH₂), 123,3(CH₂), 128,0(CH₂), 129,0(CH₂), 133,9(C), 136,8(C), 140,6(C) e 168,9(C).

IV(KBr) cm⁻¹ = 3020(f), 2933(f), 1730(F) e 742(m).

Massa Alta Resolução (IE) para (C₁₂H₁₁NO): Obtido: m/z 185,0842, Calculado: m/z 185,0841.

V.2.30- 10,10-dimetil-3a,4,5,7,8,9,9a,10,11,11a-decaidro-1H,3H-azolo[1,2-b]furo[3,4-g]isoquinolina-1,3,7-triona (30)



Ao composto **21** (0,090g, 0,47 mmol) em benzeno seco (1,0 mL), adicionou-se anidrido maleico (0,069g, 0,71 mmol), deixou-se a mistura reagir por 8 horas à 70 °C. A reação foi interrompida e filtrada em coluna com Celite, e em seguida seca sobre MgSO₄.

Após filtração e evaporação do solvente à pressão reduzida obteve-se um resíduo orgânico, após purificação em coluna cromatografia "flash" (eluente: hexano-acetato de etila 3:1 v/v), obteve-se na forma de um sólido higroscópico amarelado **30** (0,088 g, 0,31 mmol) em 65% de rendimento, CCD (hexano-acetato de etila 3:1 v/v) $R_f = 0,60$ (UV, KMnO₄).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ : 0,85 (3H, s), 0,99 (3H, s), 1,88 (1H, m), 2,07-2,54 (5H, m), 2,78-2,83 (1H, m), 3,26-3,29 (1H, m), 3,39-3,48 (1H, m), 3,65-3,75 (3H, s e m) e 4,10 (1H, dl, $J = 2,0$ Hz).

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃) δ : 19,3 (CH₂), 19,7 (CH₃), 21,3 (CH₃), 23,8 (CH₂), 29,2 (CH₂), 30,6 (CH₂), 38,3 (C), 39,0 (CH), 40,6 (CH), 43,8 (CH₂), 62,8 (CH), 122,0 (C), 133,9 (C), 174,0 (C), 174,6 (C) e 177,0 (C).

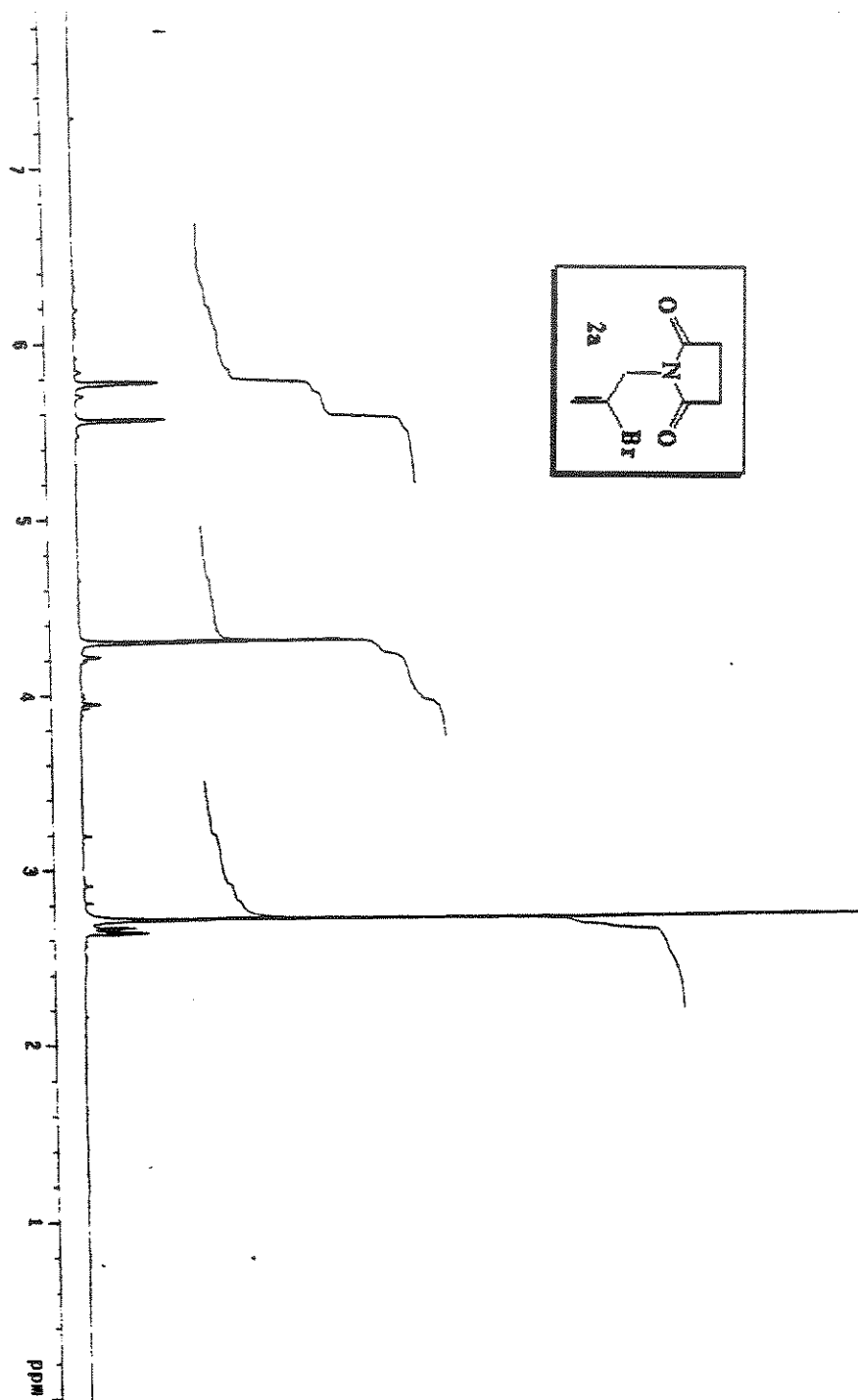
IV (KBr) cm^{-1} = 2960(m), 2925(m), 2852(m), 1732(F), 1678(F), 1641(F), 1464(m), 1361(f), 1288(m), 1207(m), 1174(m), 1039(f), 1012(f) e 754(m).

Massa Alta Resolução (IE) para (C₁₆H₁₉NO₄): Obtido: m/z 289,1295, Calculado: m/z 289,1314.

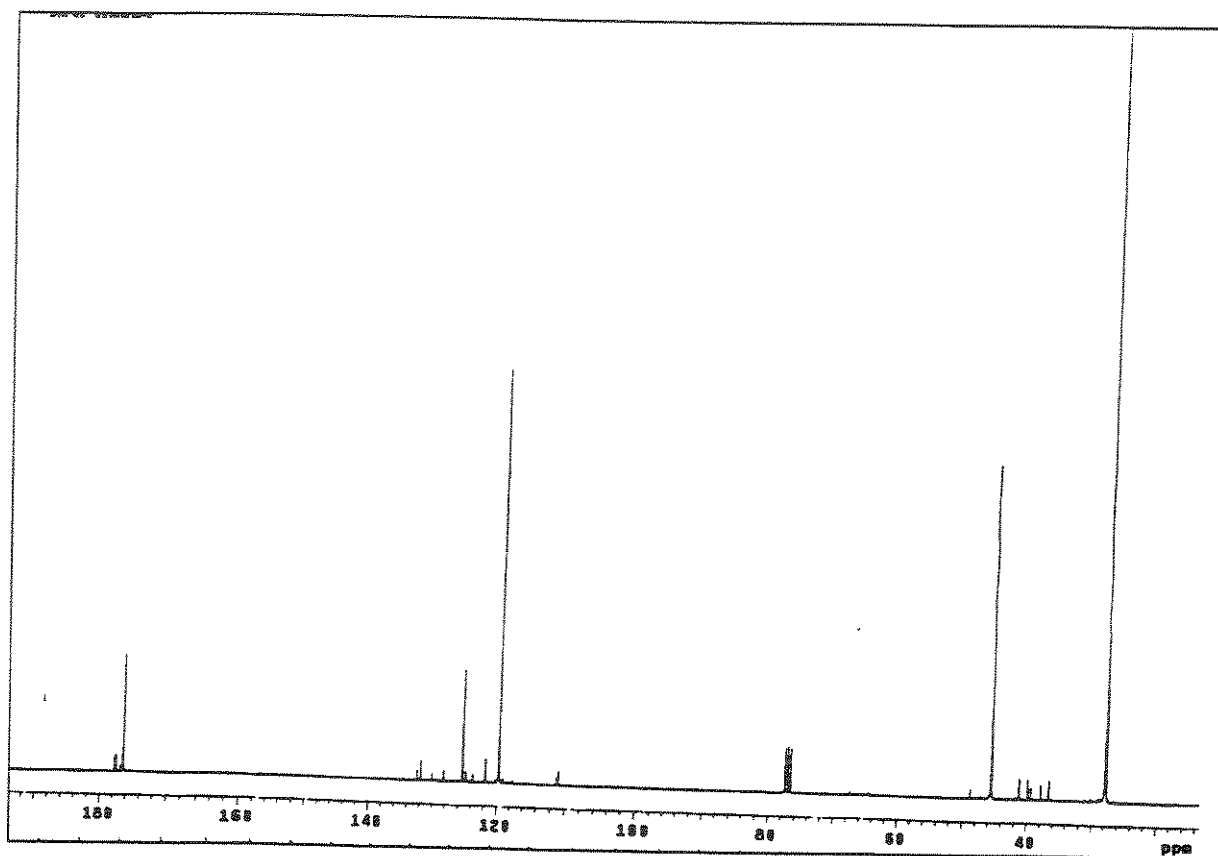
CG-MS (75eV)- Majoritário: 289(20%), 261(4%), 206(15%), 178(20%), 163(5%), 133(51%), 119(17%), 105(15%), 84(100%), 67(12%), 55(17%) e 41(37%).

CG-MS (75eV)- Minoritário: 289(13%), 261(12%), 206(12%), 178(23%), 160(2%), 133(54%), 119(15%), 105(12%), 84(100%), 69(12%), 55(24%) e 41(45%).

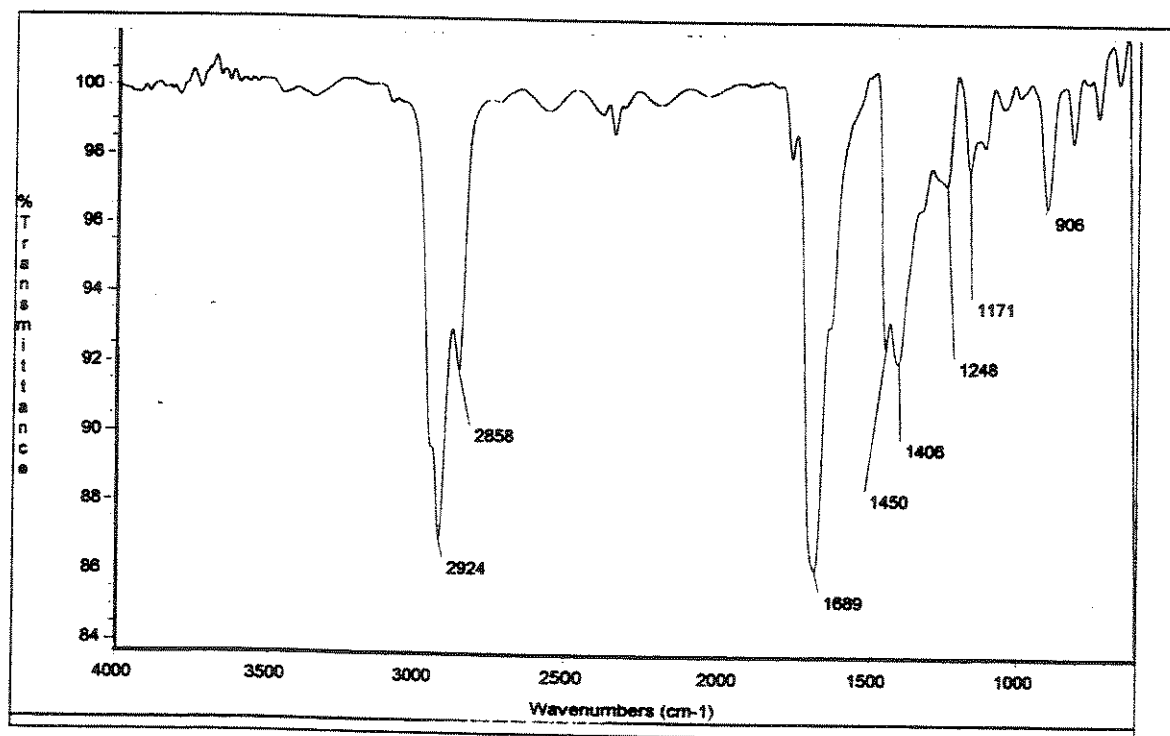
VI-Espectros



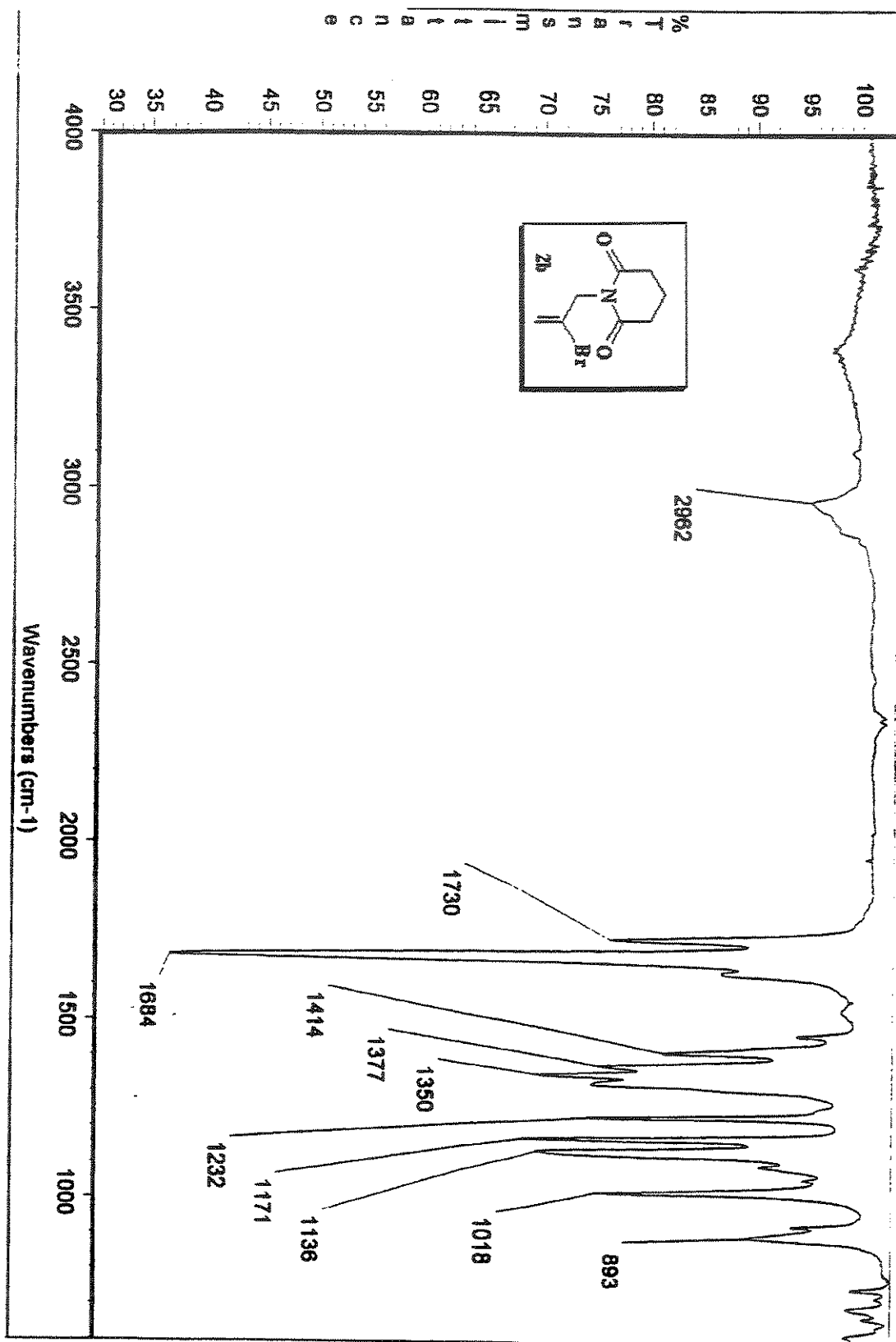
Espectro 1: ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) da imida 2a.



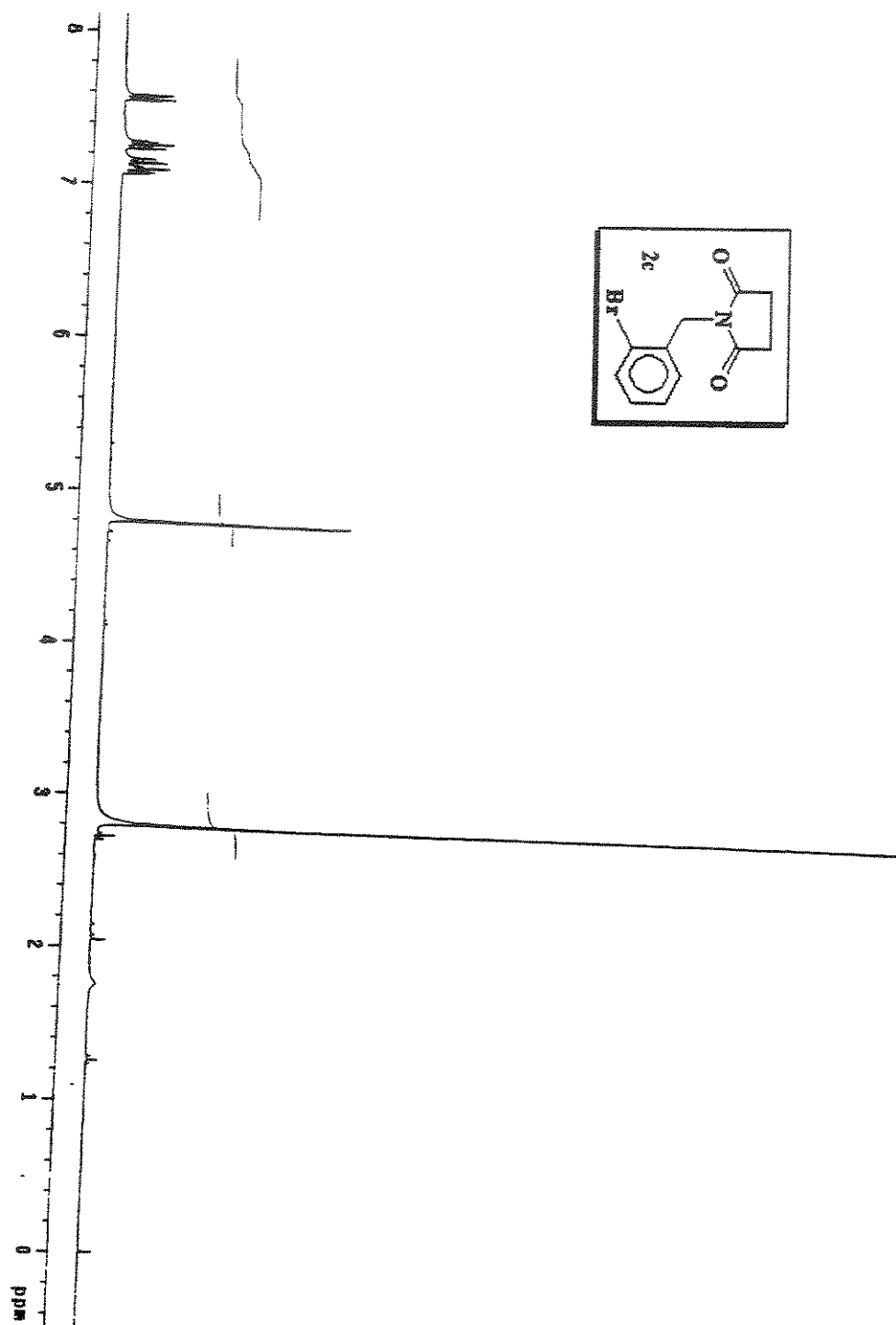
Espectro 2: ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) da imida 2a.



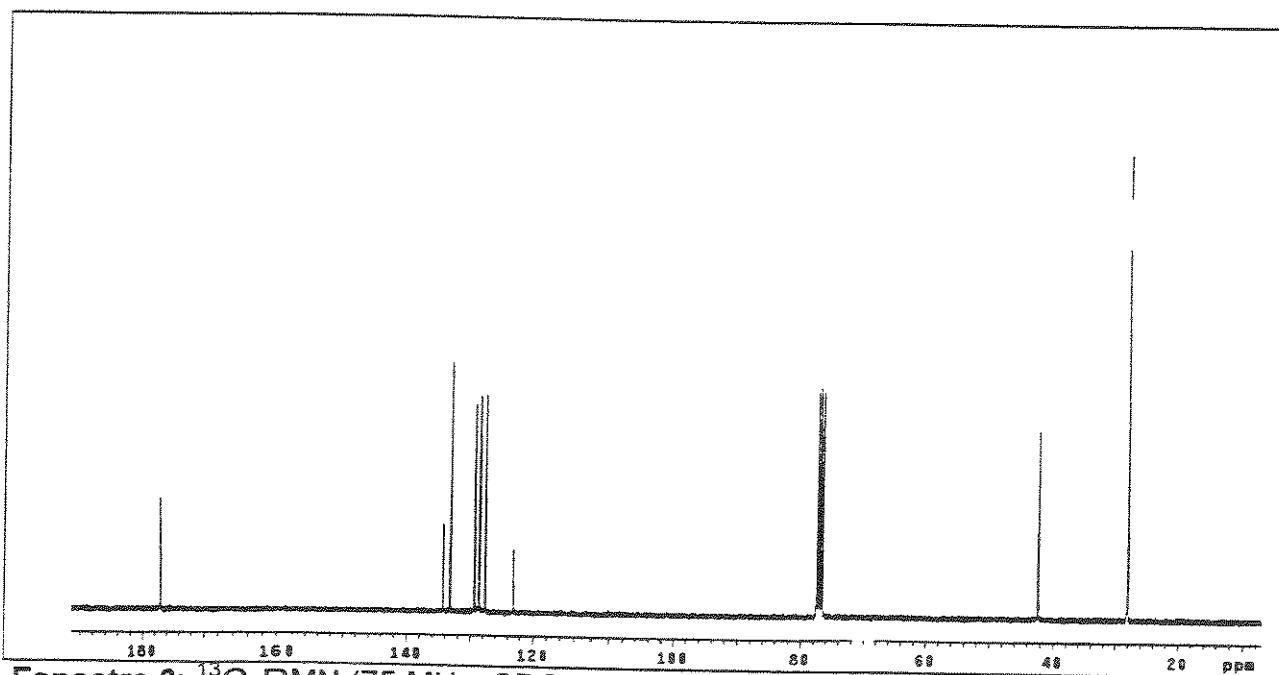
Espectro 3: IV (KBr) da imida 2a.



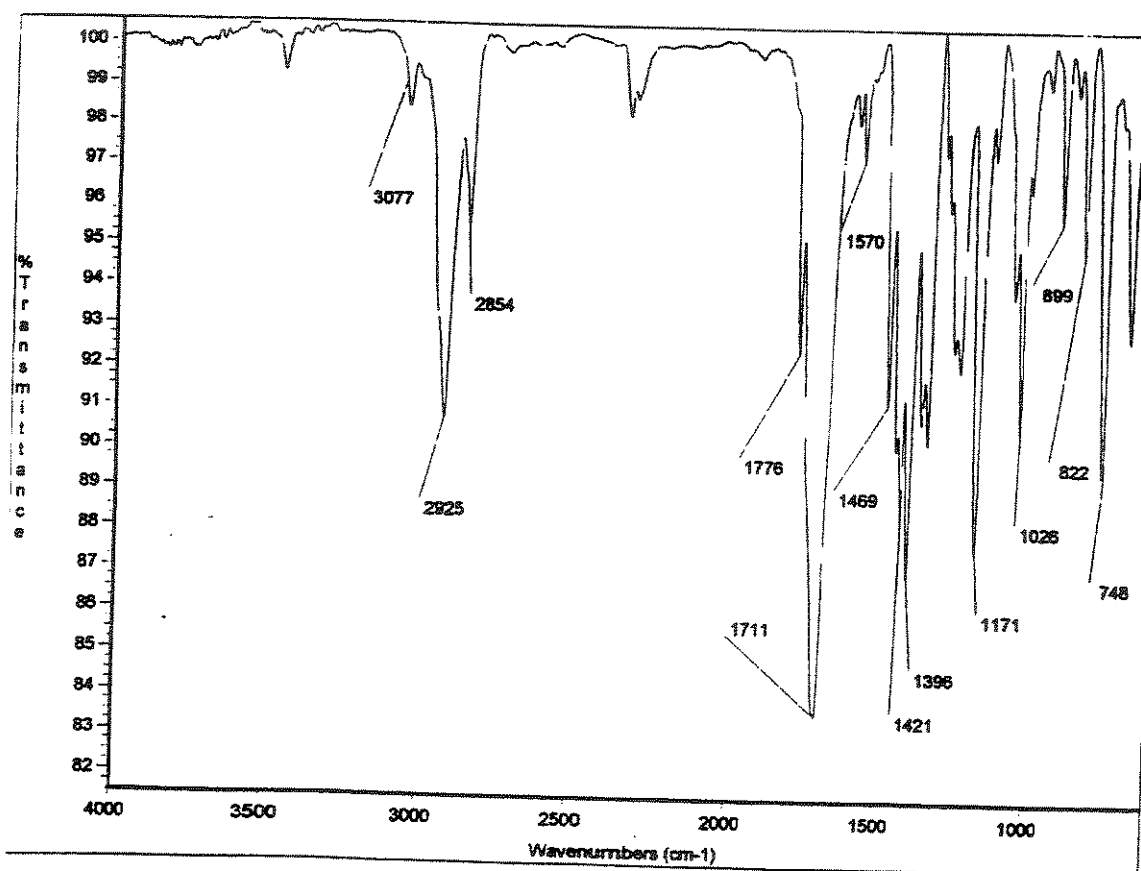
Espectro 4: IV (KBr) da imida 2b.



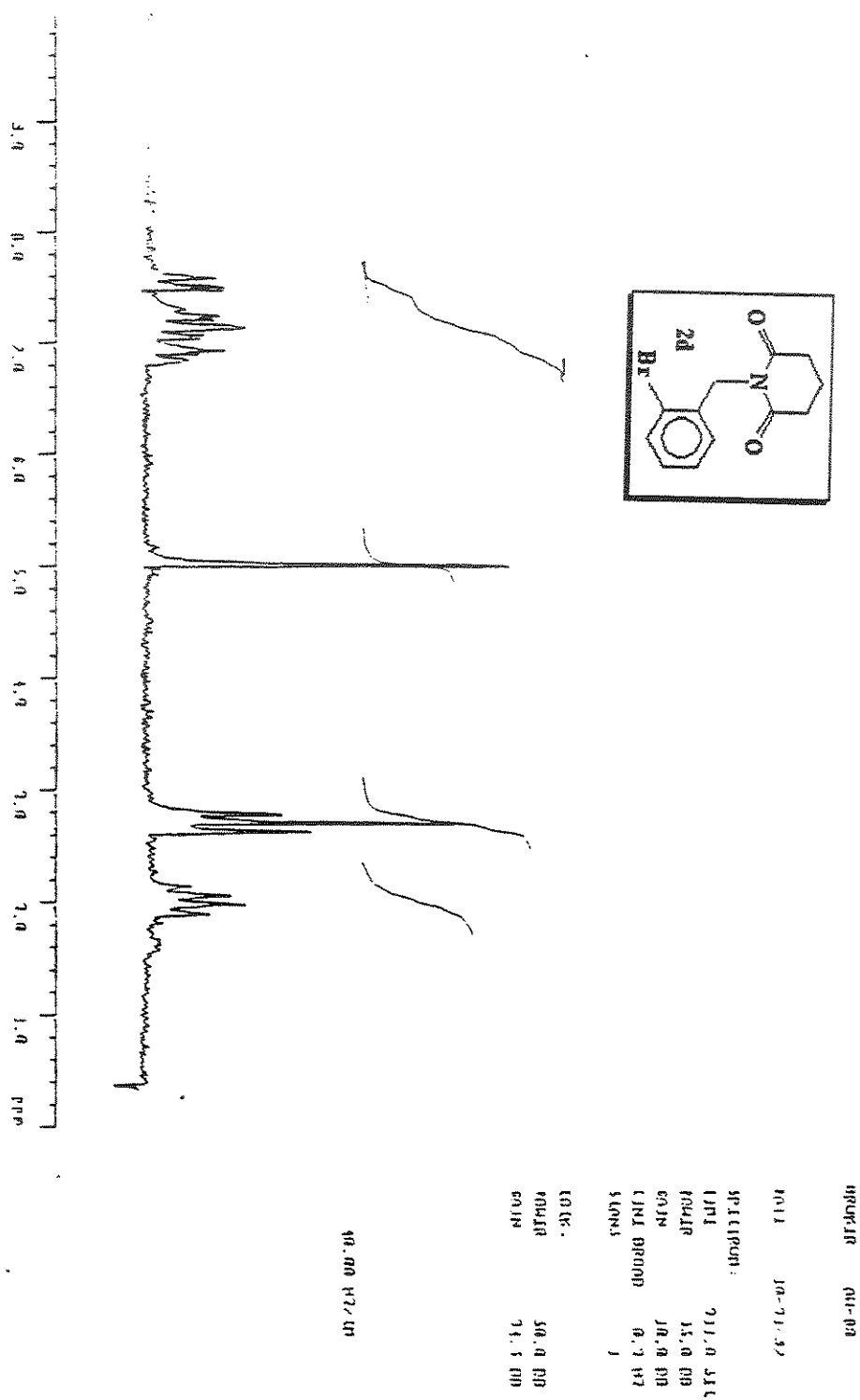
Espectro 5: ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) da imida **2c**.



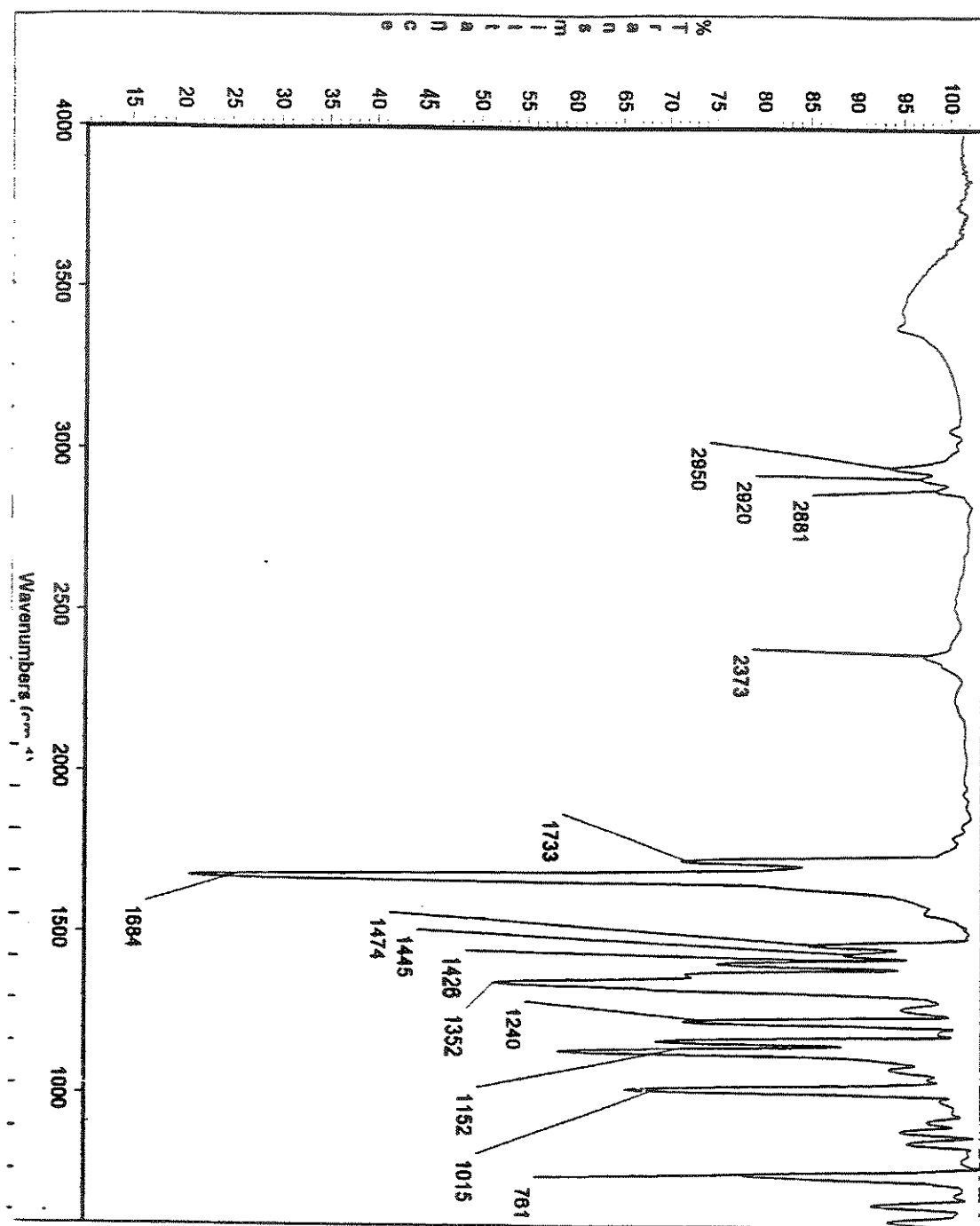
Espectro 6: ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) da imida 2c.



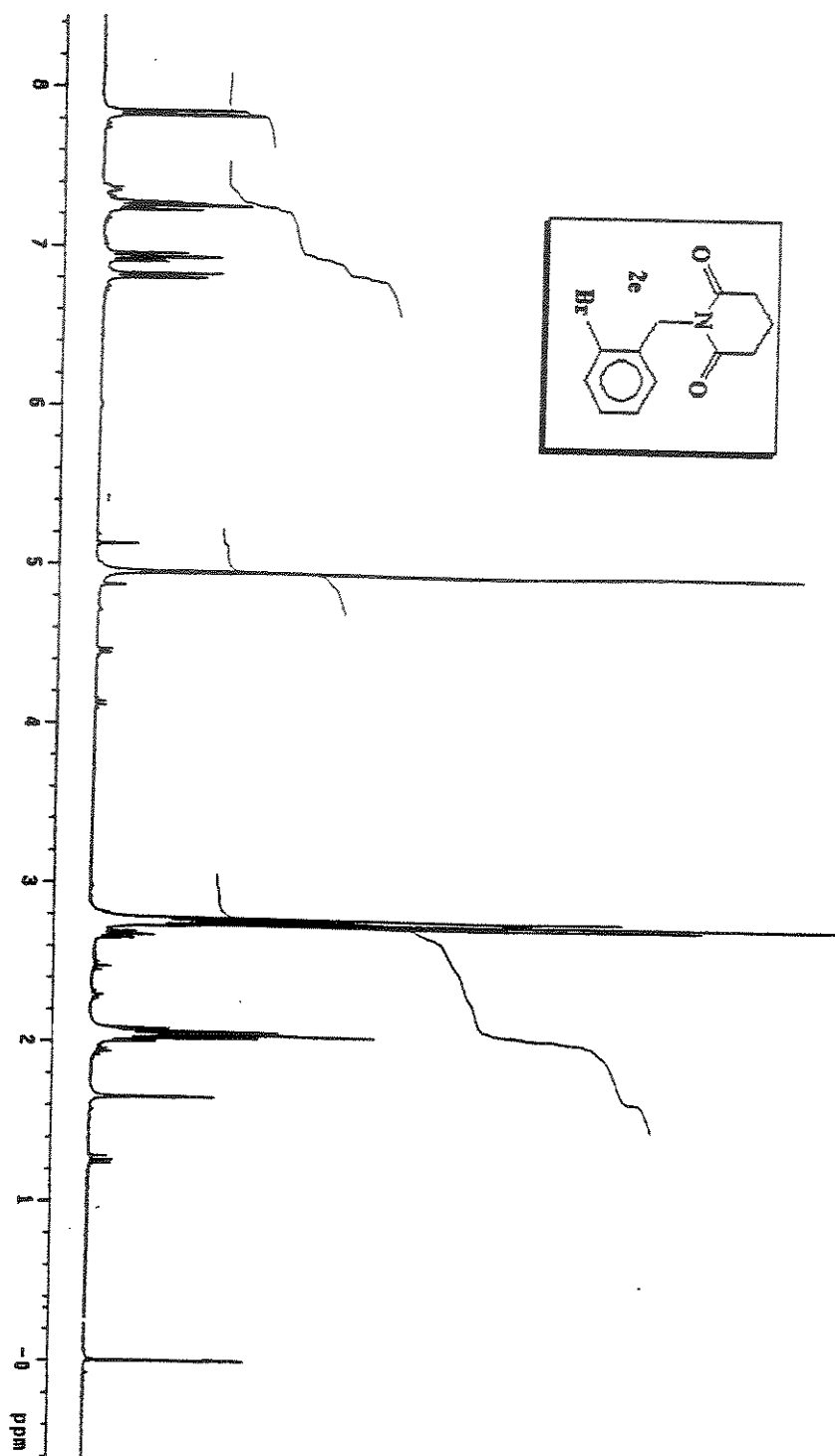
Espectro 7: IV (KBr) da imida 2c.



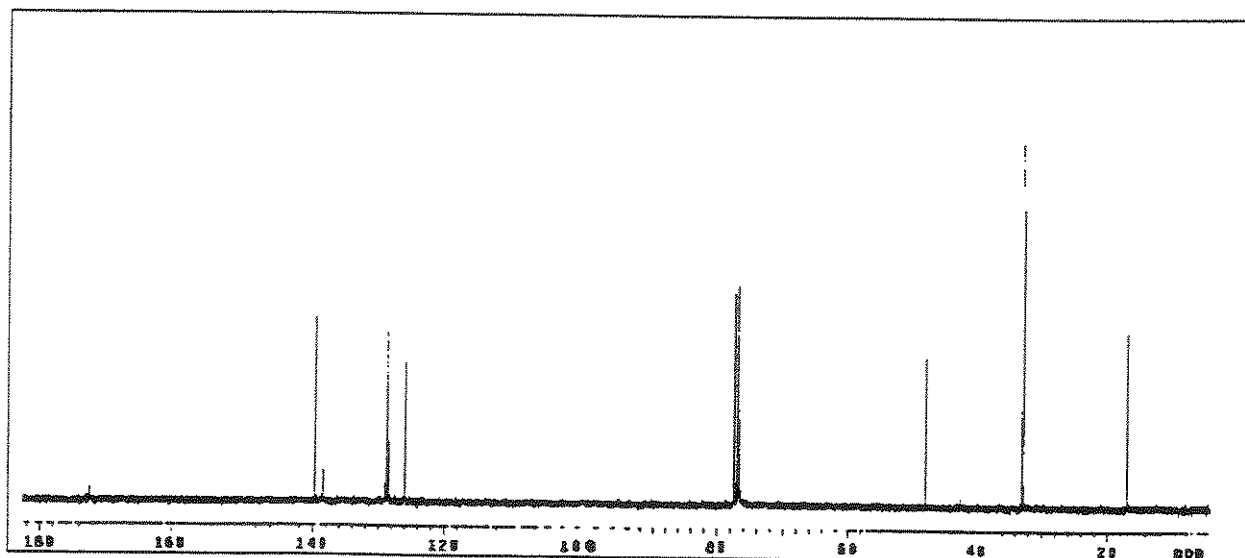
Espectro 8: ^1H -RMN (80 MHz, CDCl_3) da imida **2d**.



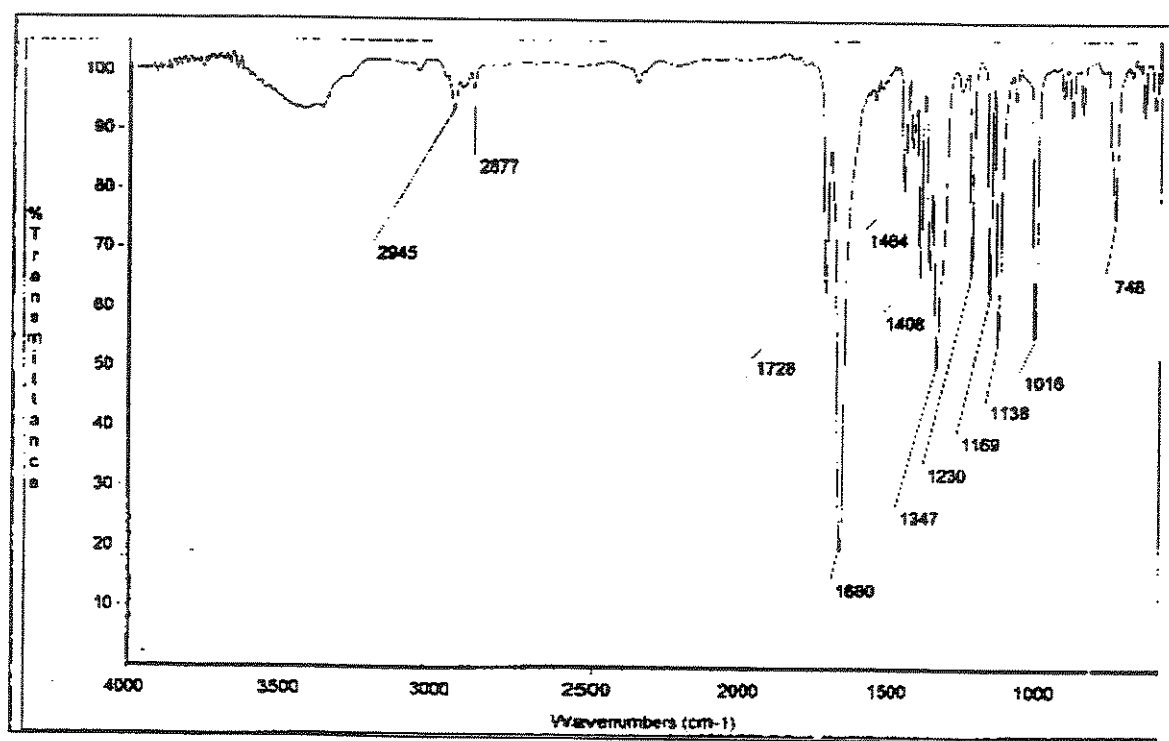
Espectro 9: IV (KBr) da imida **2d**.



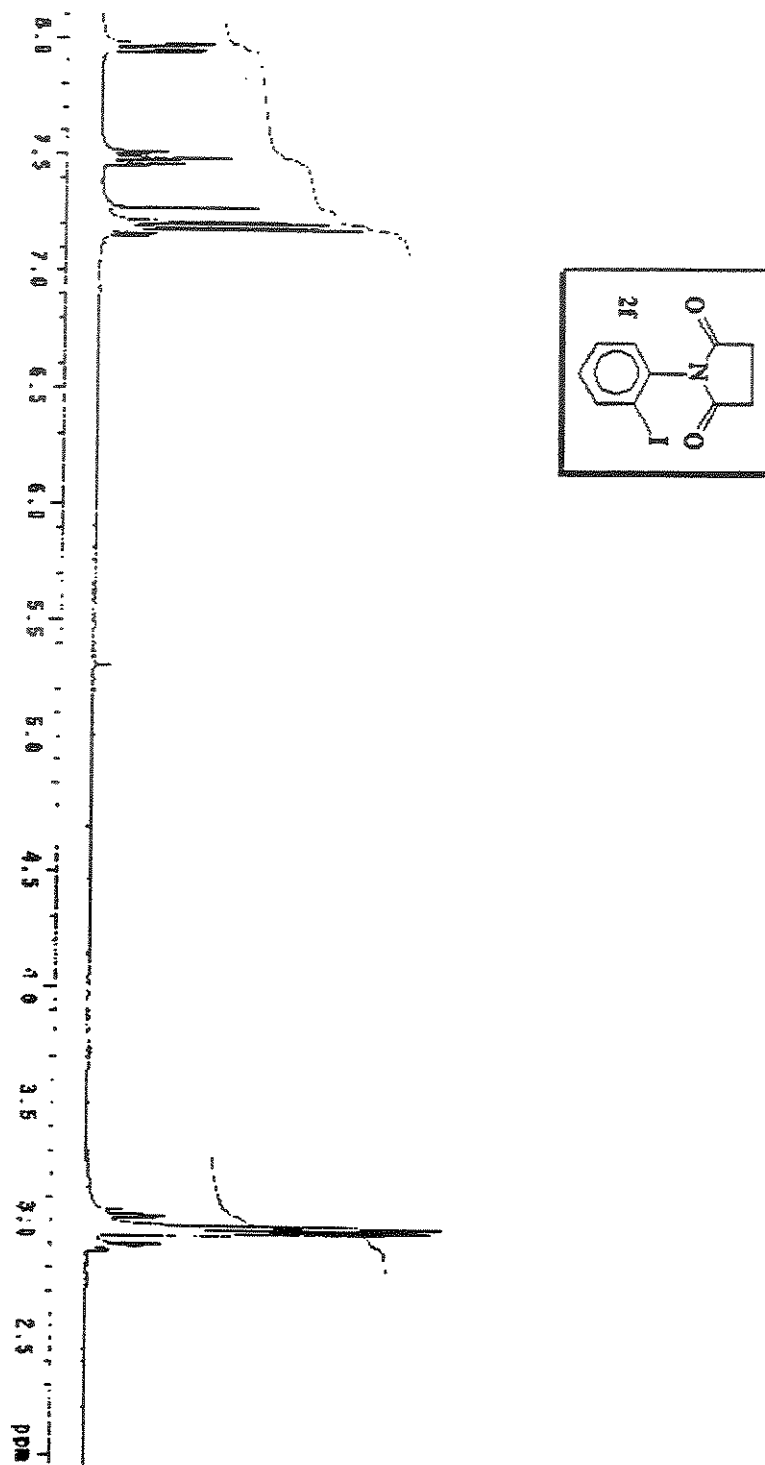
Espectro 10: ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) da imida **2e**.



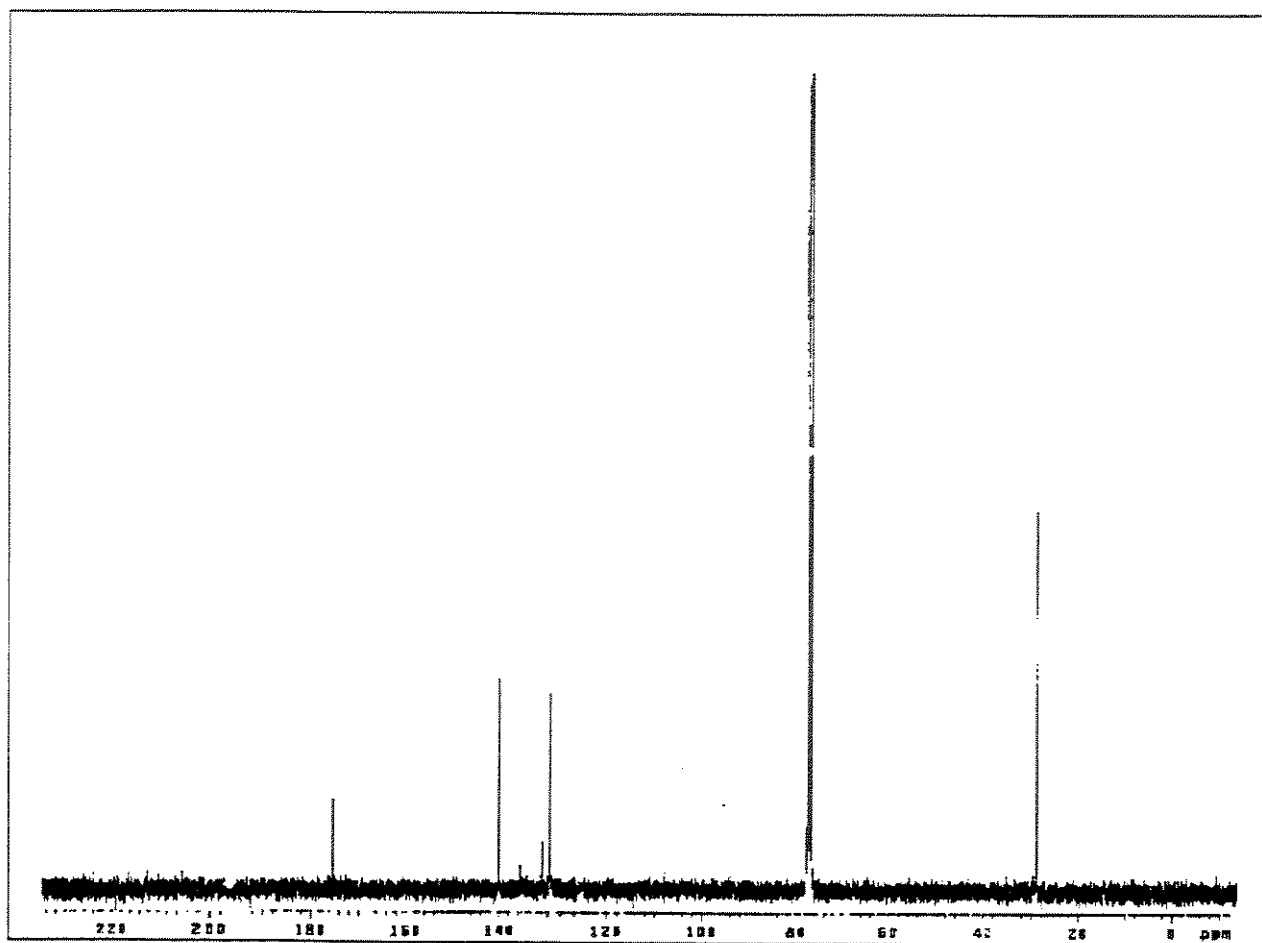
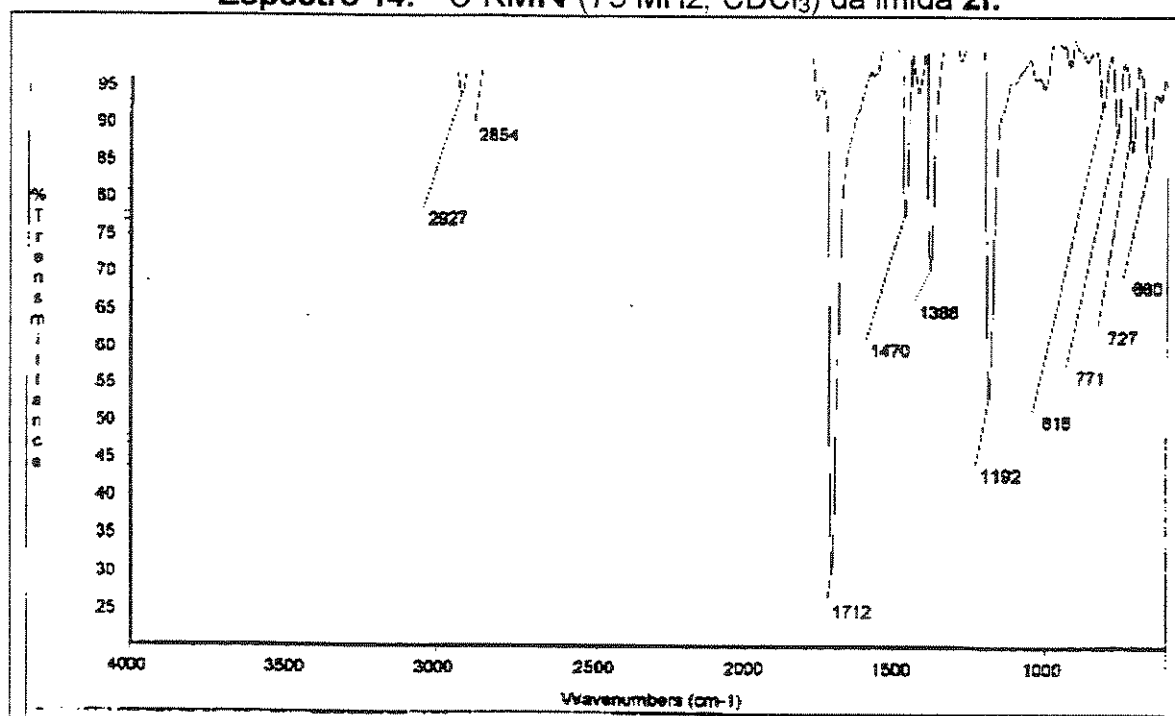
Espectro 11: ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) da imida 2e.



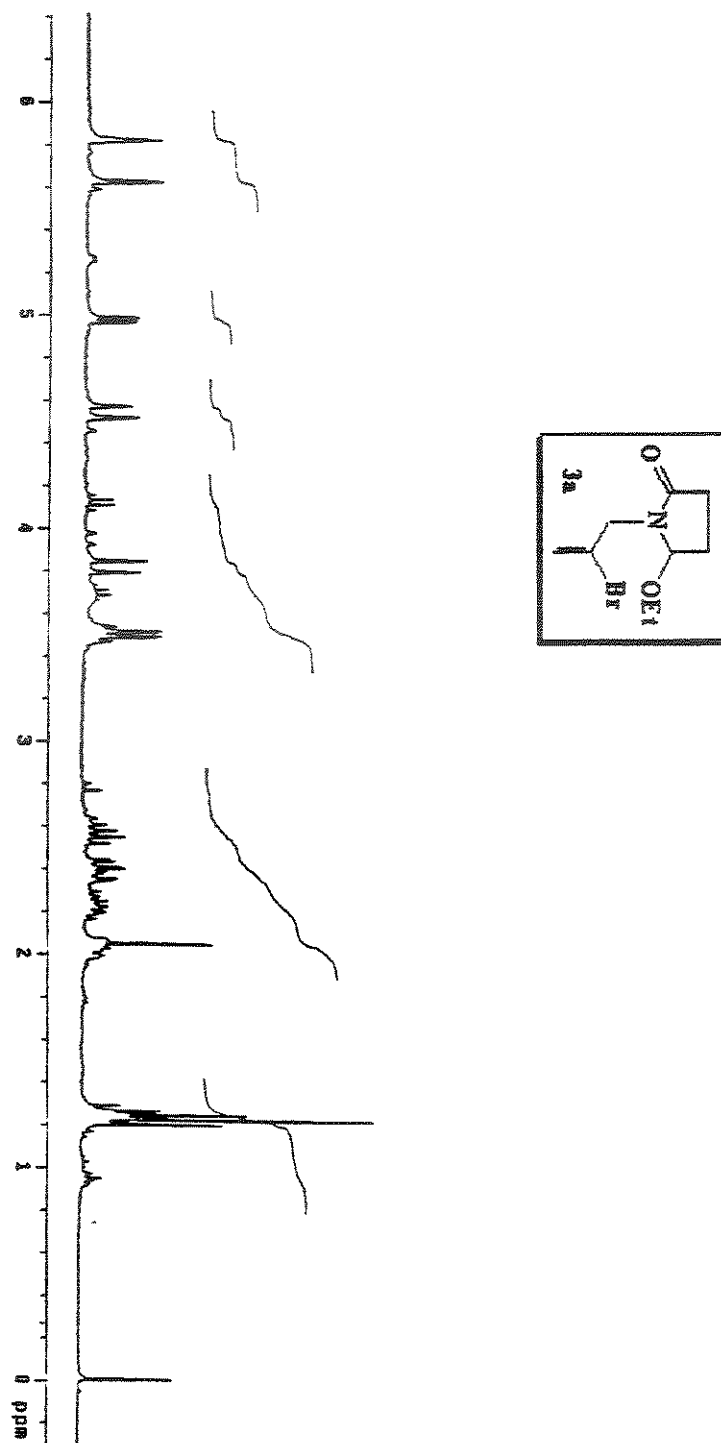
Espectro 12: IV (KBr) da imida 2e.



Espectro 13: ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) da imida **2f**.

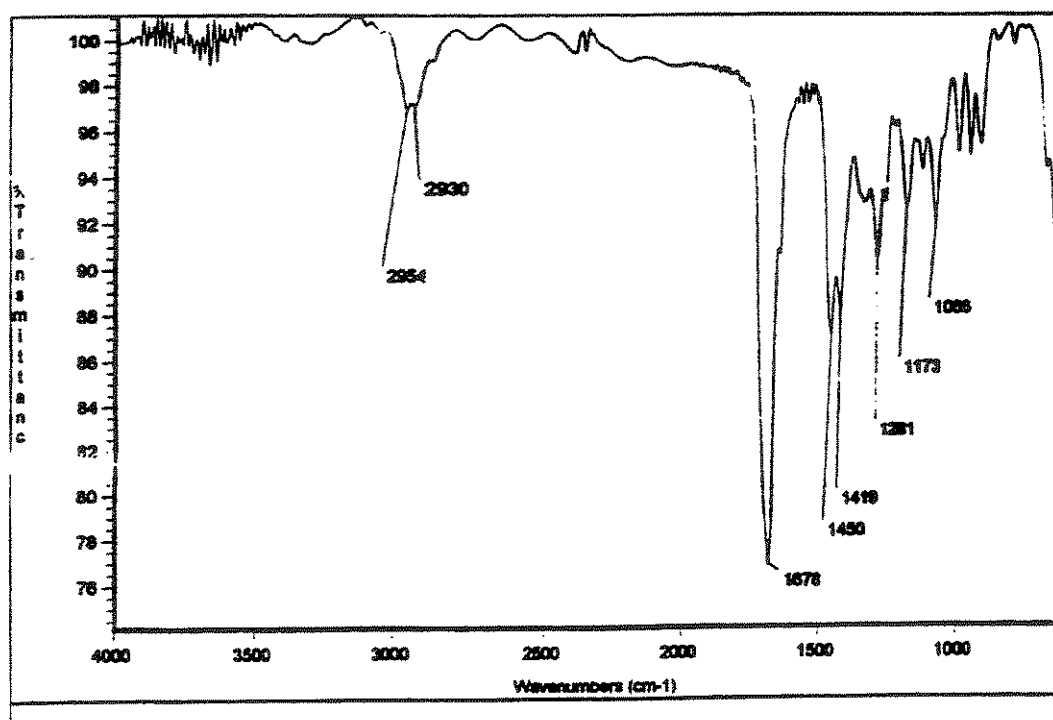
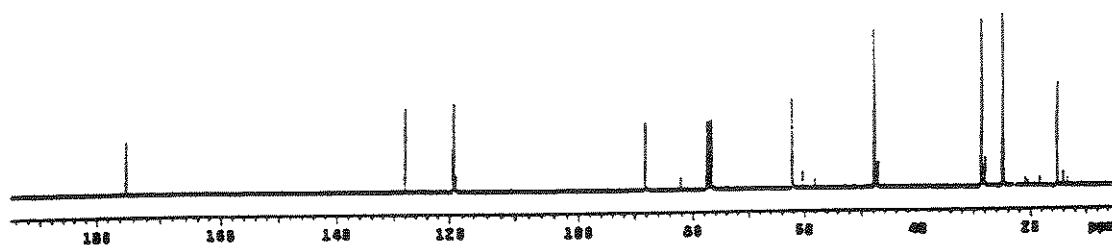
Espectro 14: ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) da imida 2f.

Espectro 15: IV (KBr) da imida 2f.

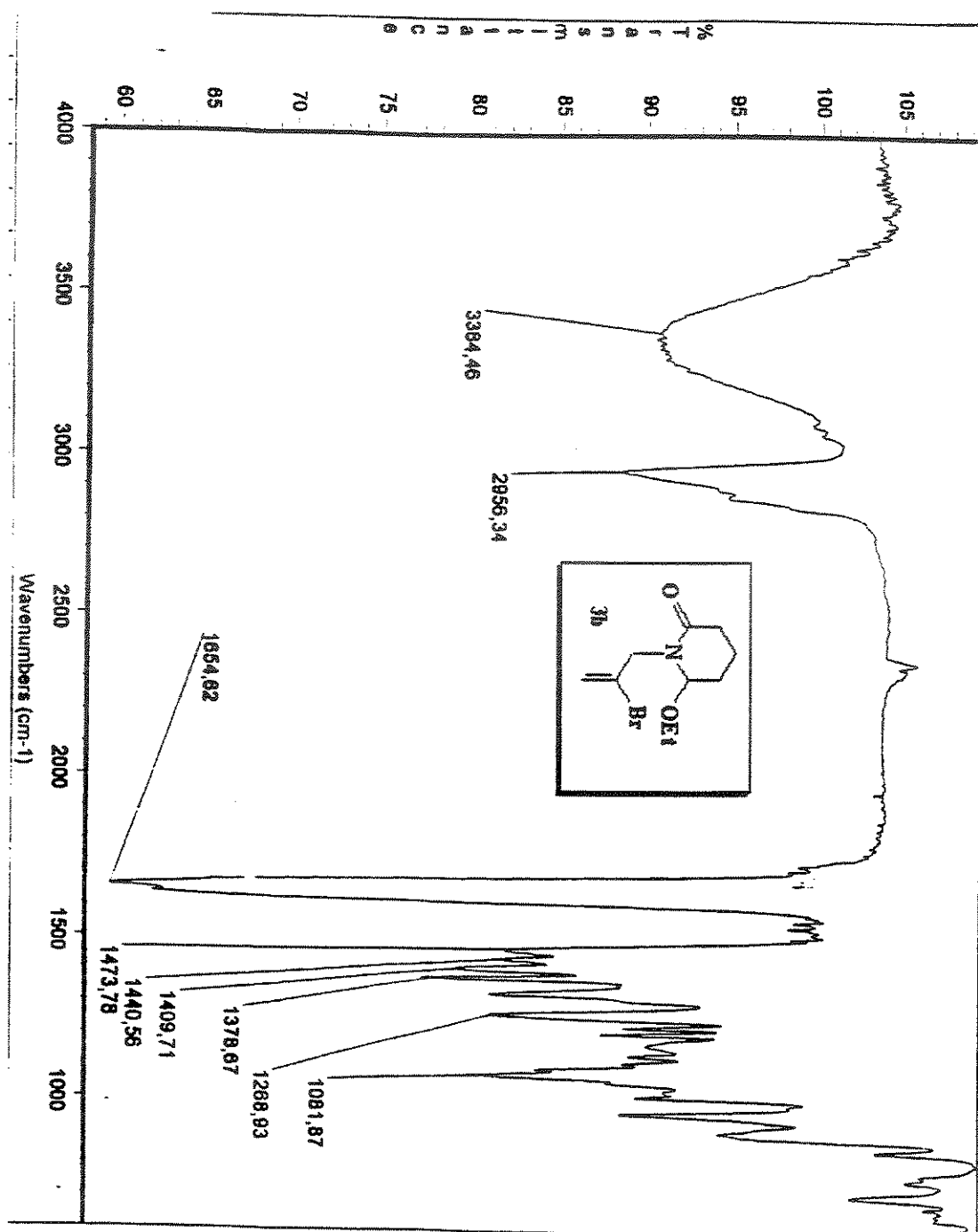


Espectro 16: ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) da lactama **3a**.

LAMARCA 145-148. 00000 00000000
 Pulse Sequence: zgpg30
 Solvent: CDCl3
 Acquisition Temperature:
 F1: 125.000 MHz
 F2: 125.000 MHz
 F3: 125.000 MHz
 PULSE PROGRAM
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 20.0 degrees
 Acq. time 1.747 sec
 Width 10761.7 Hz
 1024 resolutions
 OBSERVE C13. 75.000000 MHz
 DECOUPLE H1. 300.000000 MHz
 Power 50.00
 Continuously on
 WALTZ-16 modulation
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 65536
 Total time 40 minutes

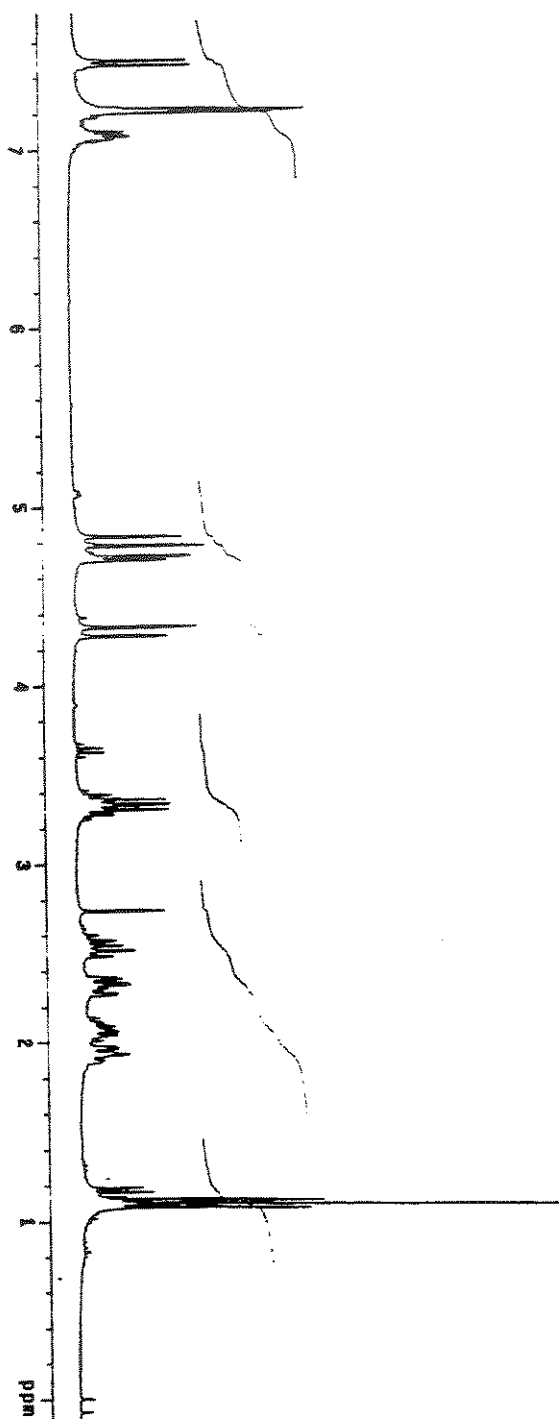
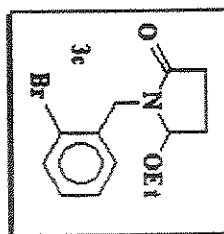


Espectro 17: ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3) da lactama 3a.
 Espectro 18: IV (KBr) da lactama 3a.



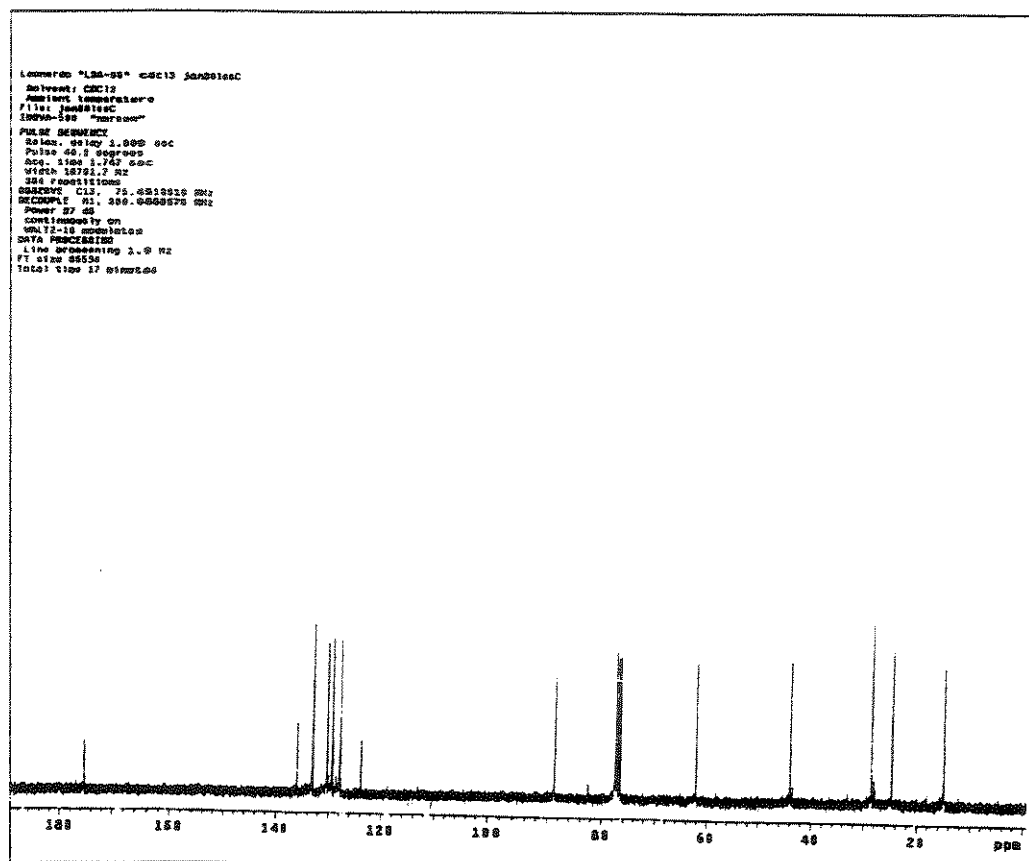
Espectro 19: IV (KBr) da lactama 3b.

```
Leonardo "M8-09" ccd19 jms@nist
Solvent: CDCl3
Reagent temperature
101.76 MHz
NMRH: 500 "nmrhp"
Pulse sequence
Pulse p1 = 9.000 us
ACQ: 1.00 2.867 sec
Width 400.0 Hz
64 repetitions
Observed 41.300, 69.329, 223 MHz
Data folder: /dms/ldm
File d_032900.d, 5.3 Hz
Total time 8 minutes
```

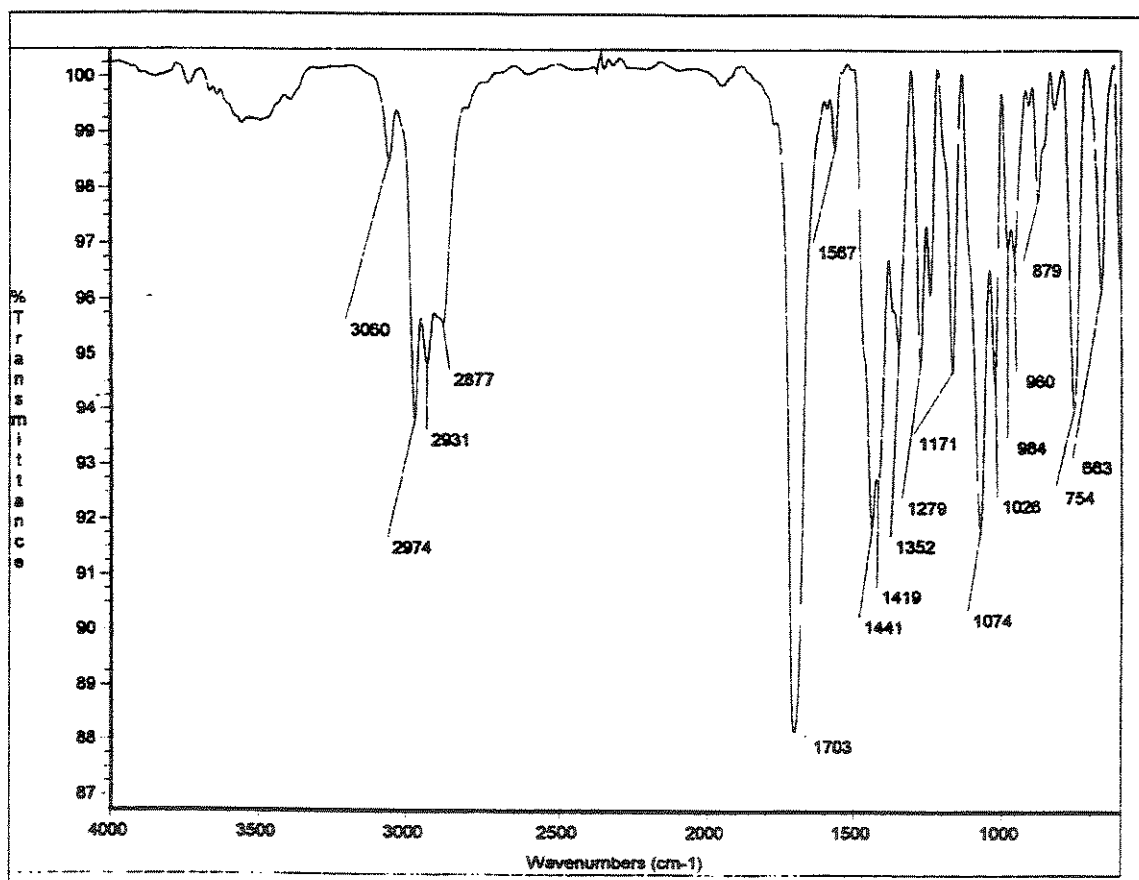


3c

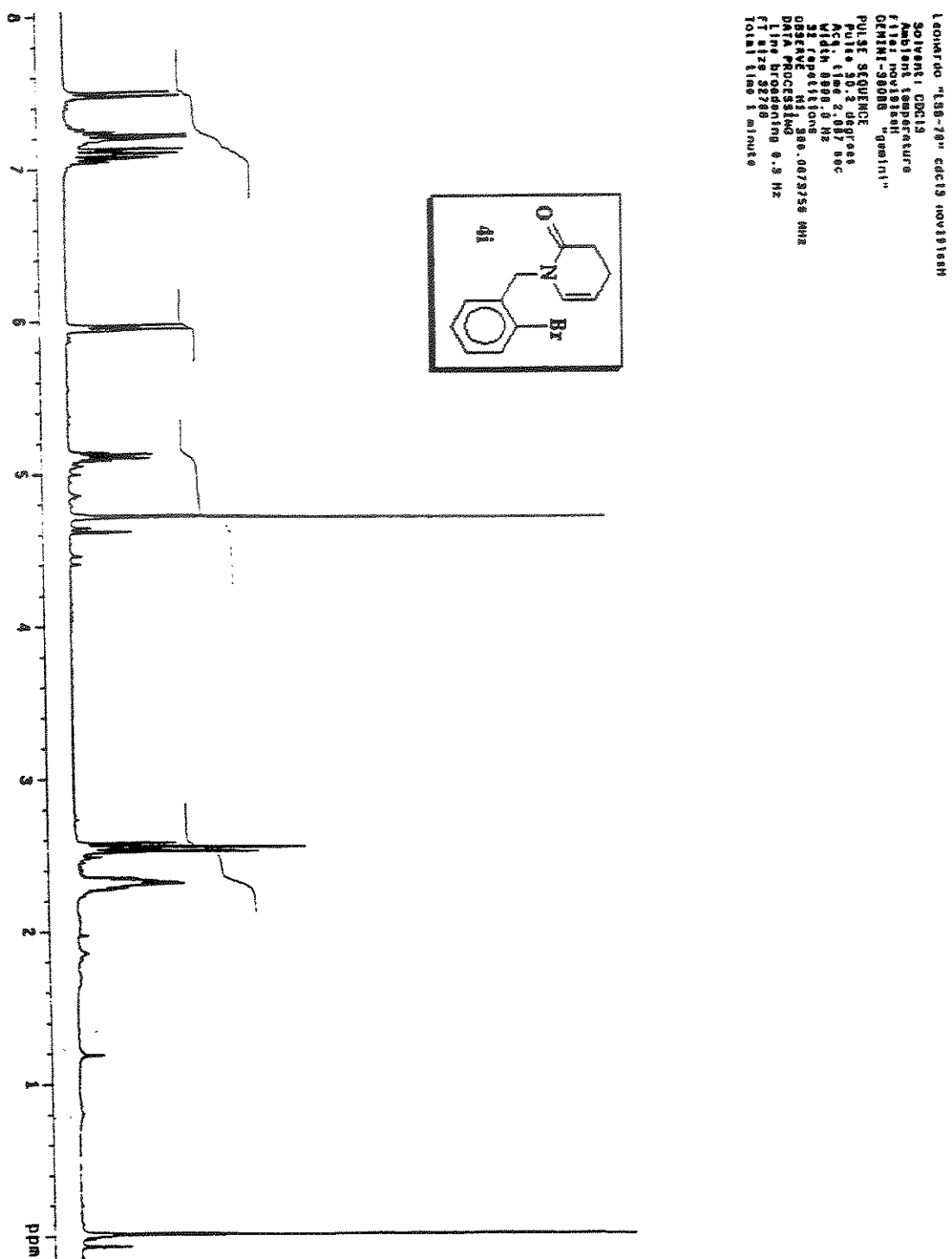
Espectro 20: ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) da lactama **3c**.



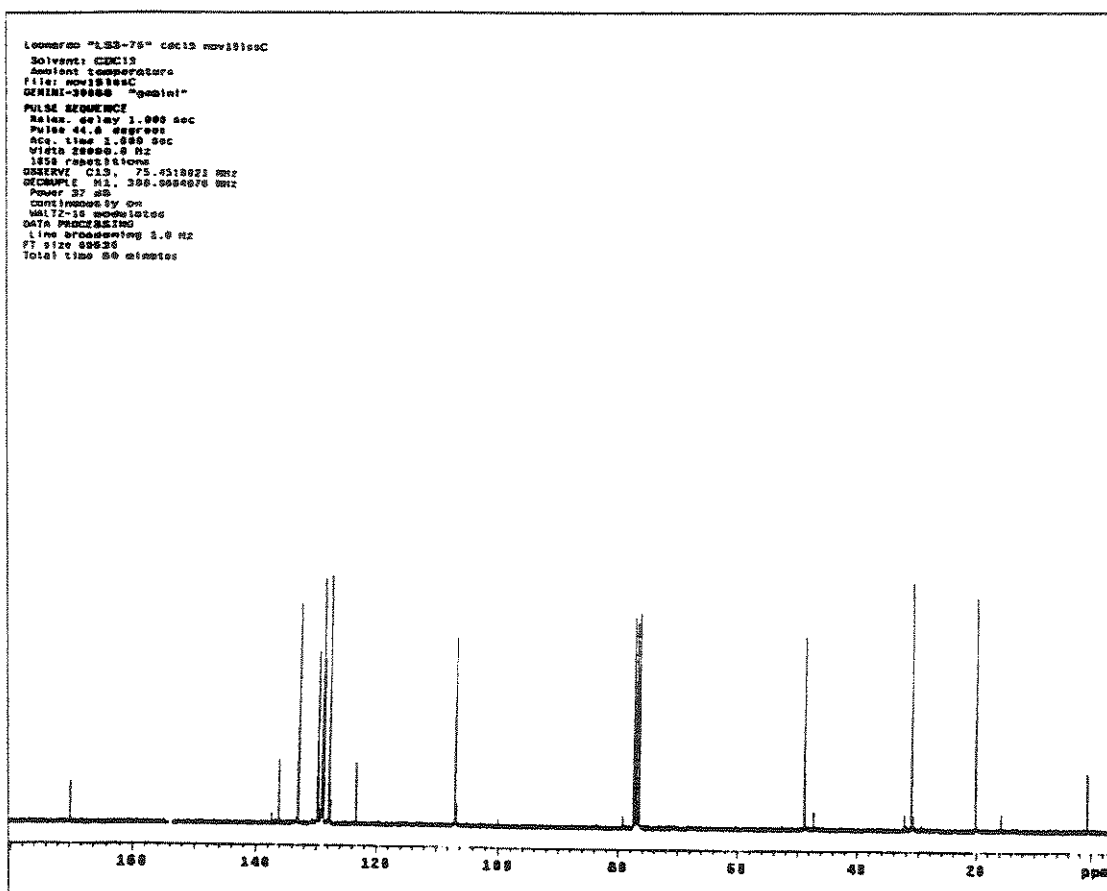
Espectro 21: ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) da lactama **3c**.



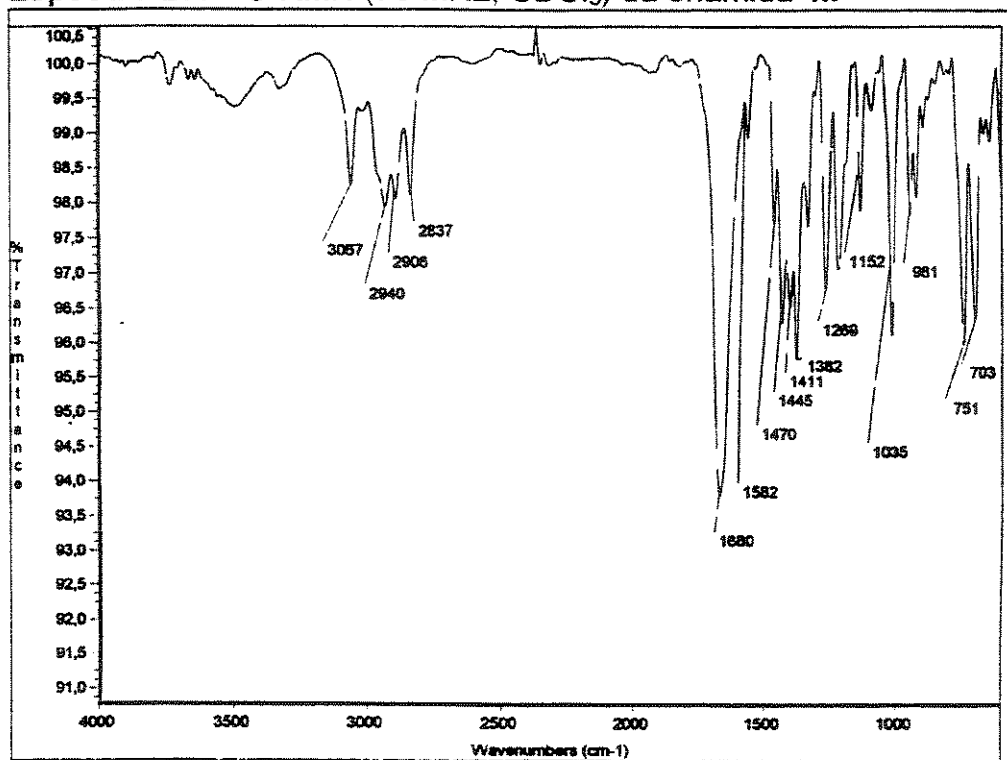
Espectro 21: IV (KBr) da lactama **3c**.



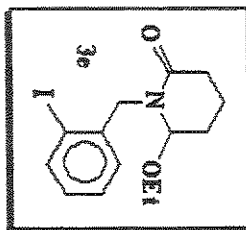
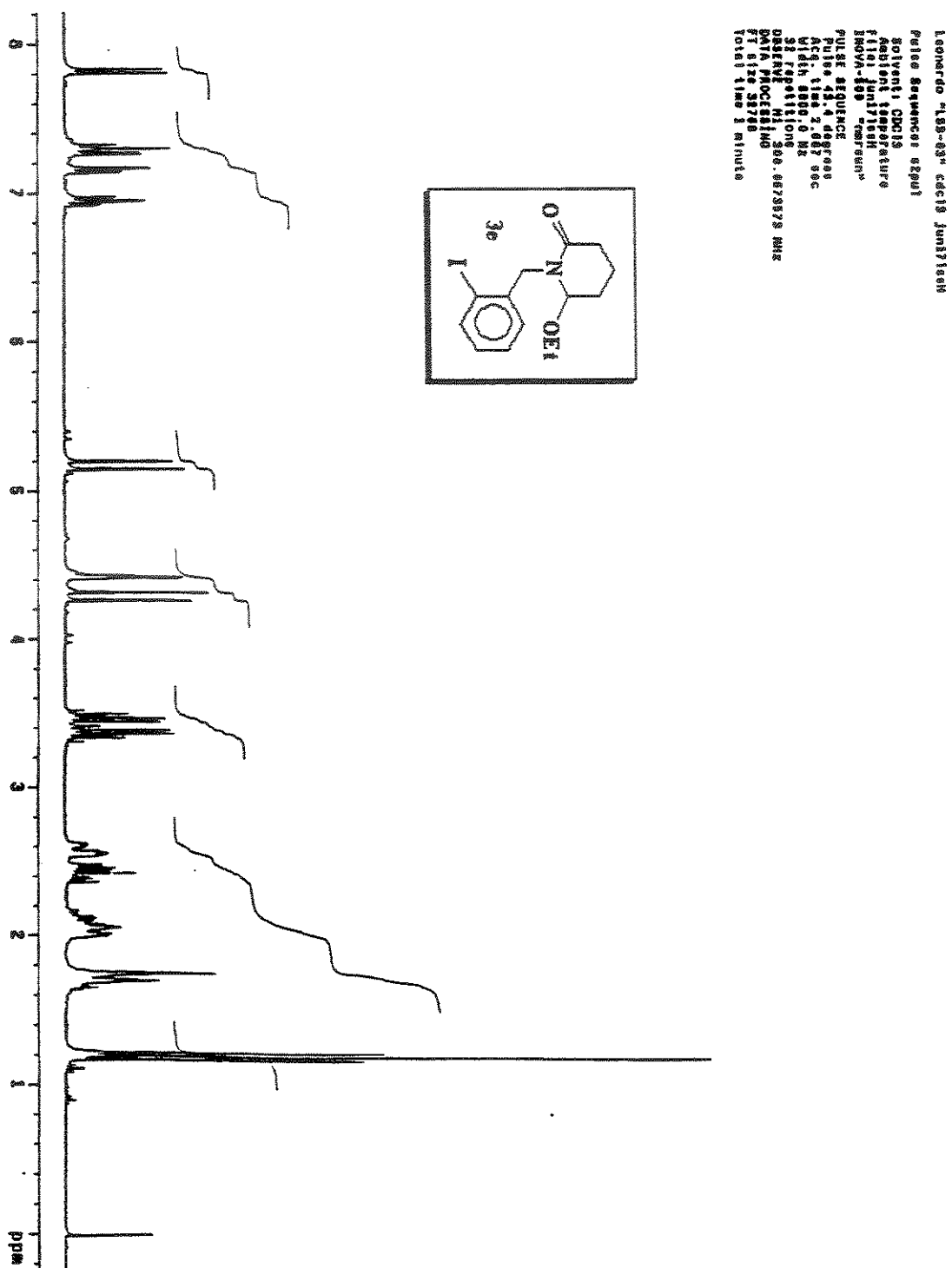
Espectro 22: ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) da enamida 4i.



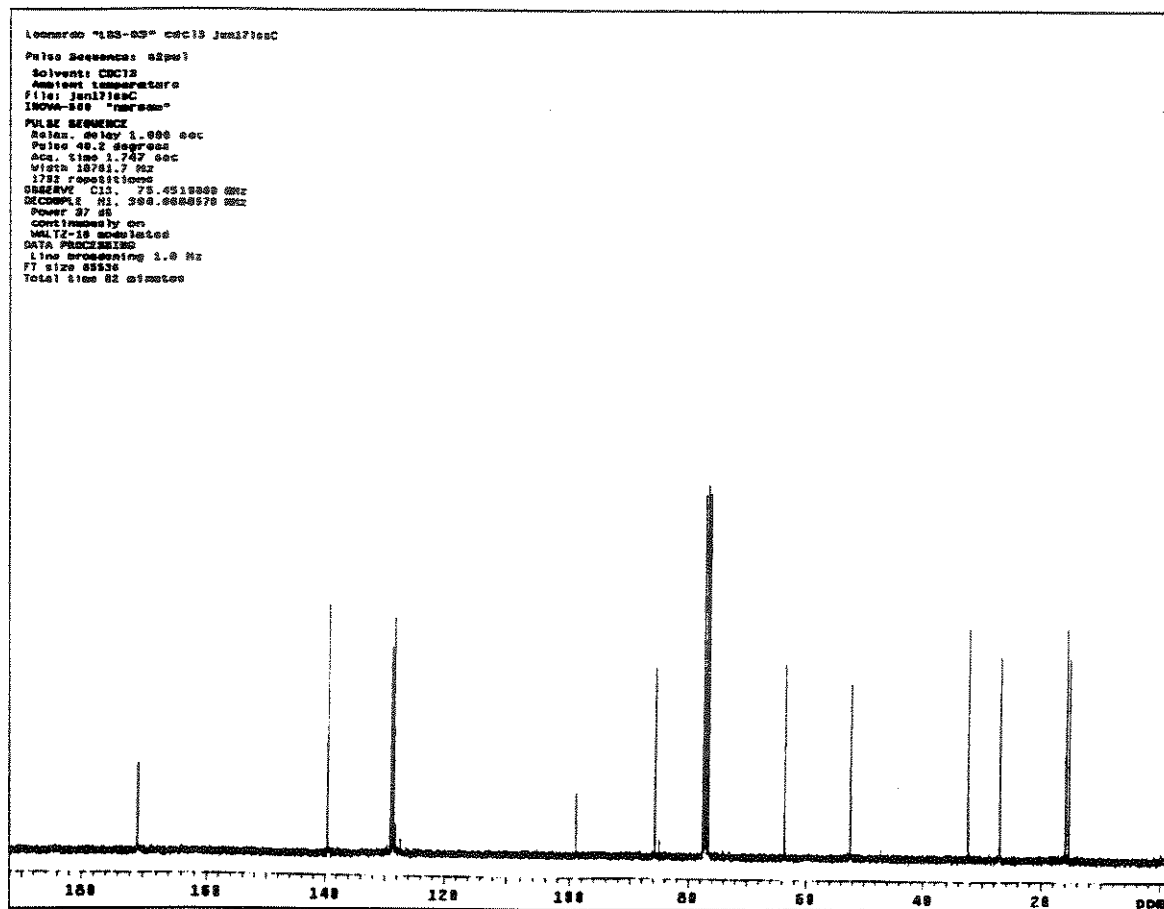
Espectro 23: ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) da enamida **4i**.



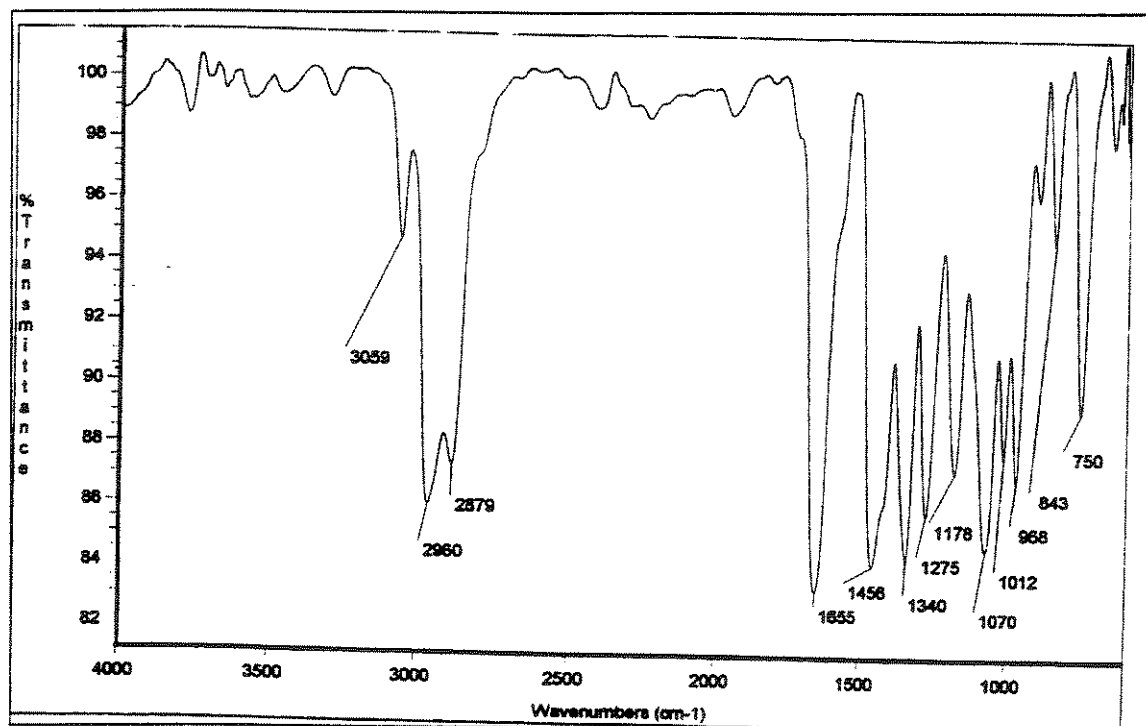
Espectro 24: IV (KBr) da enamida **4i**.



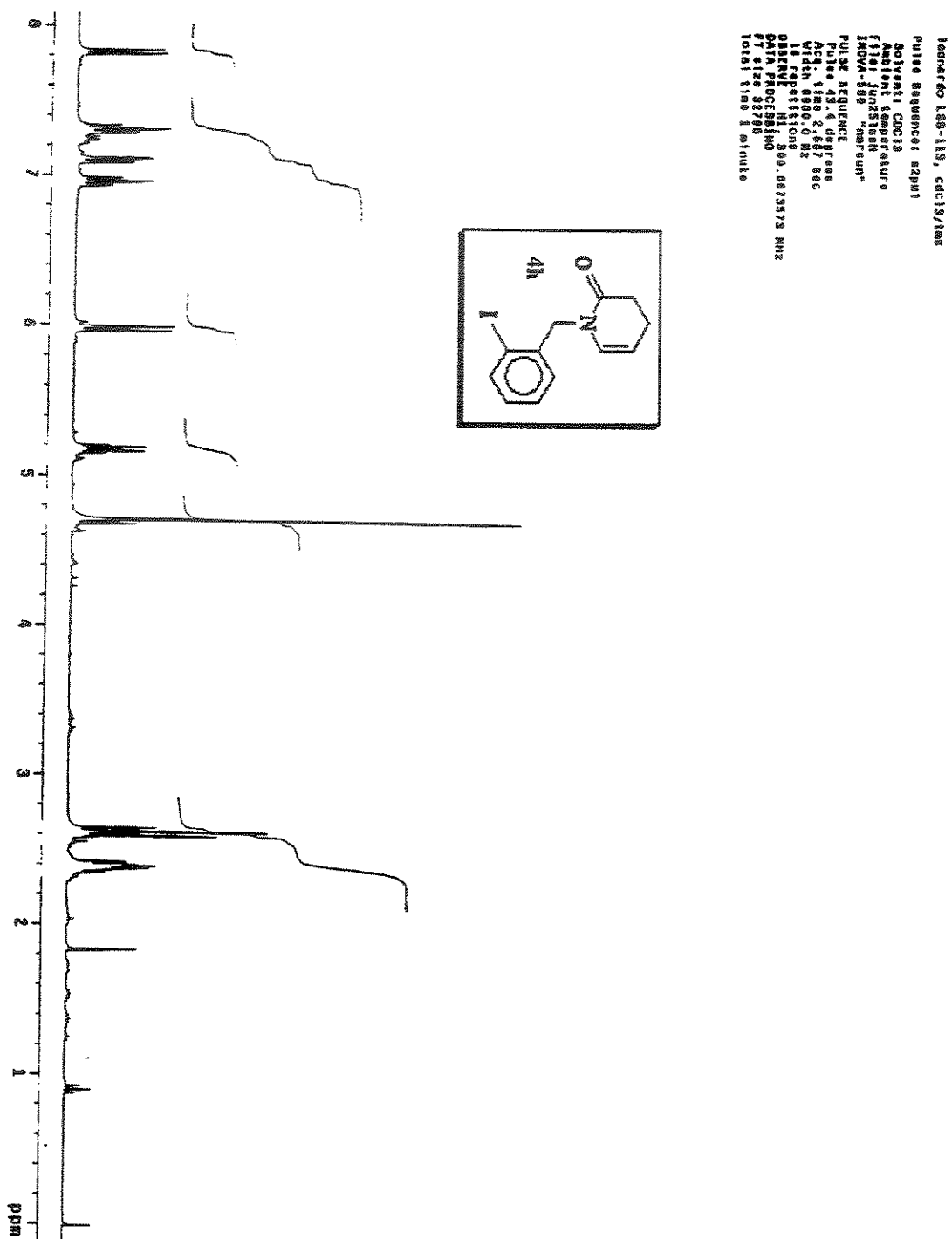
Espectro 25: ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) da lactama **3e**.



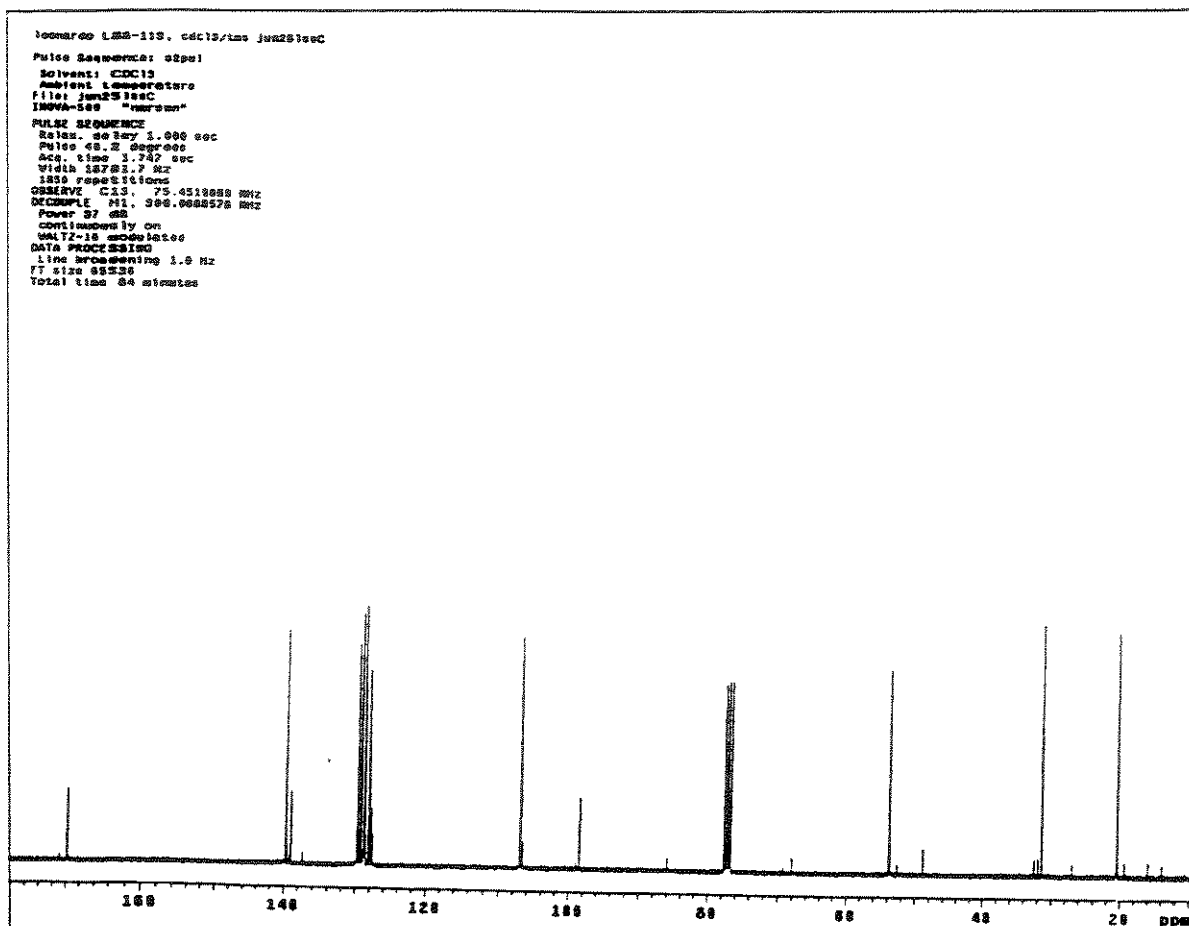
Espectro 26: ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) da lactama **3e**.



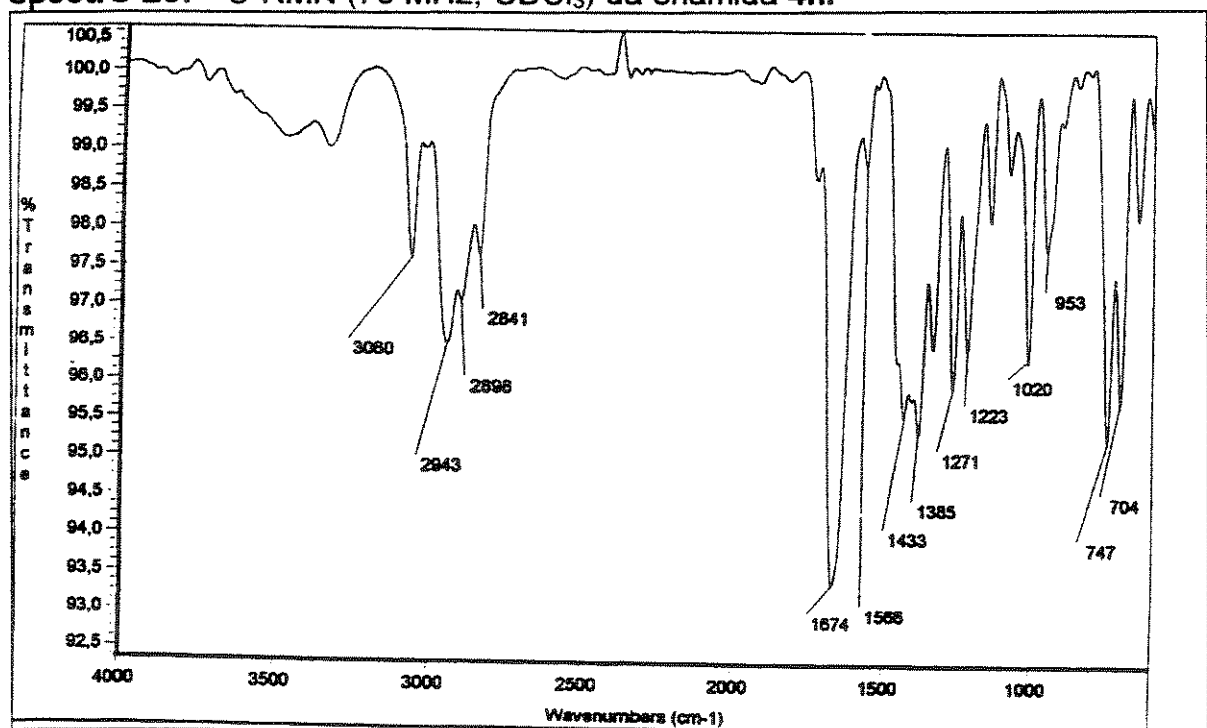
Espectro 27: IV (KBr) da lactama **3e**.



Espectro 28: ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) da enamida **4h**.

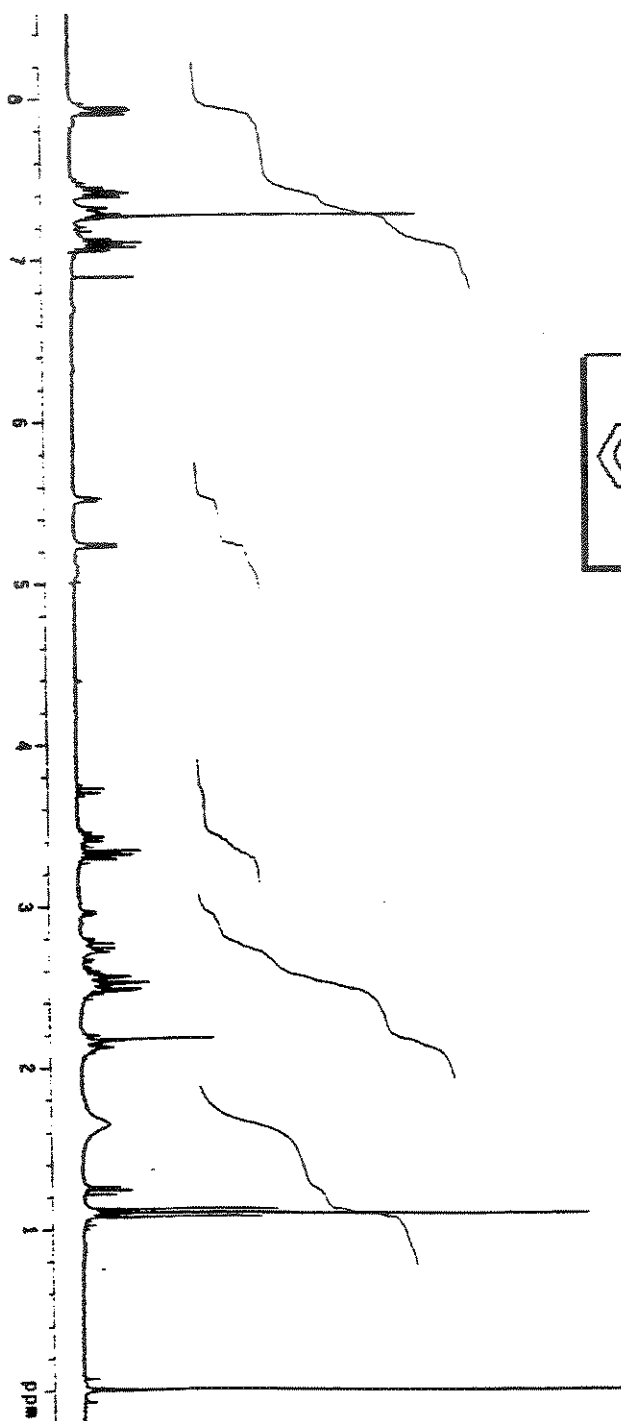
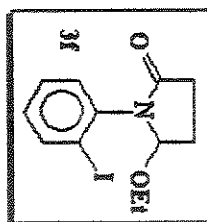


spectro 29: ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) da enamida 4h.

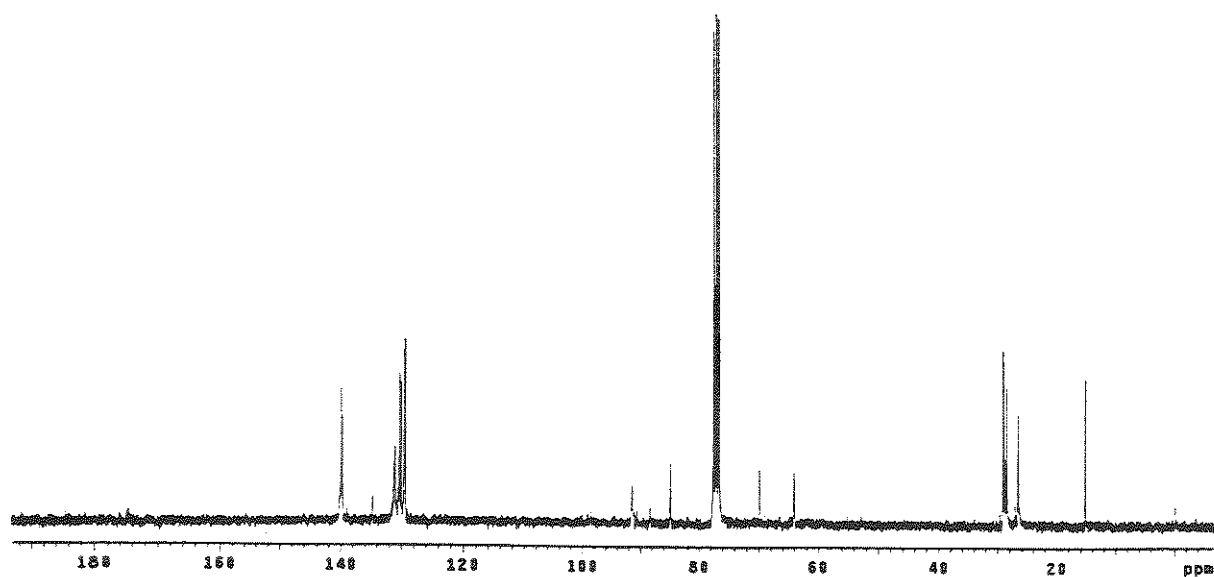


Espectro 30: IV (KBr) da enamida 4h.

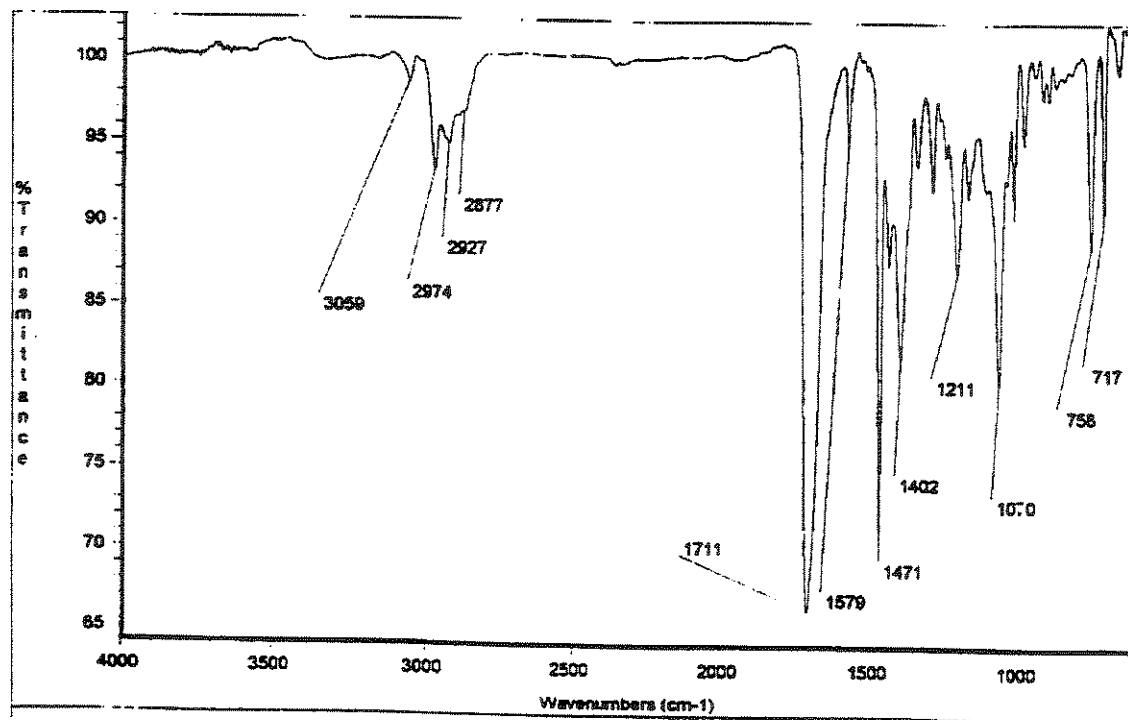
Leonardo LSS-866 Jan27/1981
Pulse Sequence: zgpg3
Solvent: CDCl3
Acquire Temperature
110.000/100.000
1000-500 "Hz/um"
PULSE SEQUENCE
Relax: delay 1.000 sec
Pulse: 8.4 0.000 sec
Pulse: 12.0 0.000 sec
Acq: 4.000 0.000 sec
132 repetitions
DSS: NI 500.0873546 MHz
DATA PROCESSING
FI size 82768
Total time 14 minutes



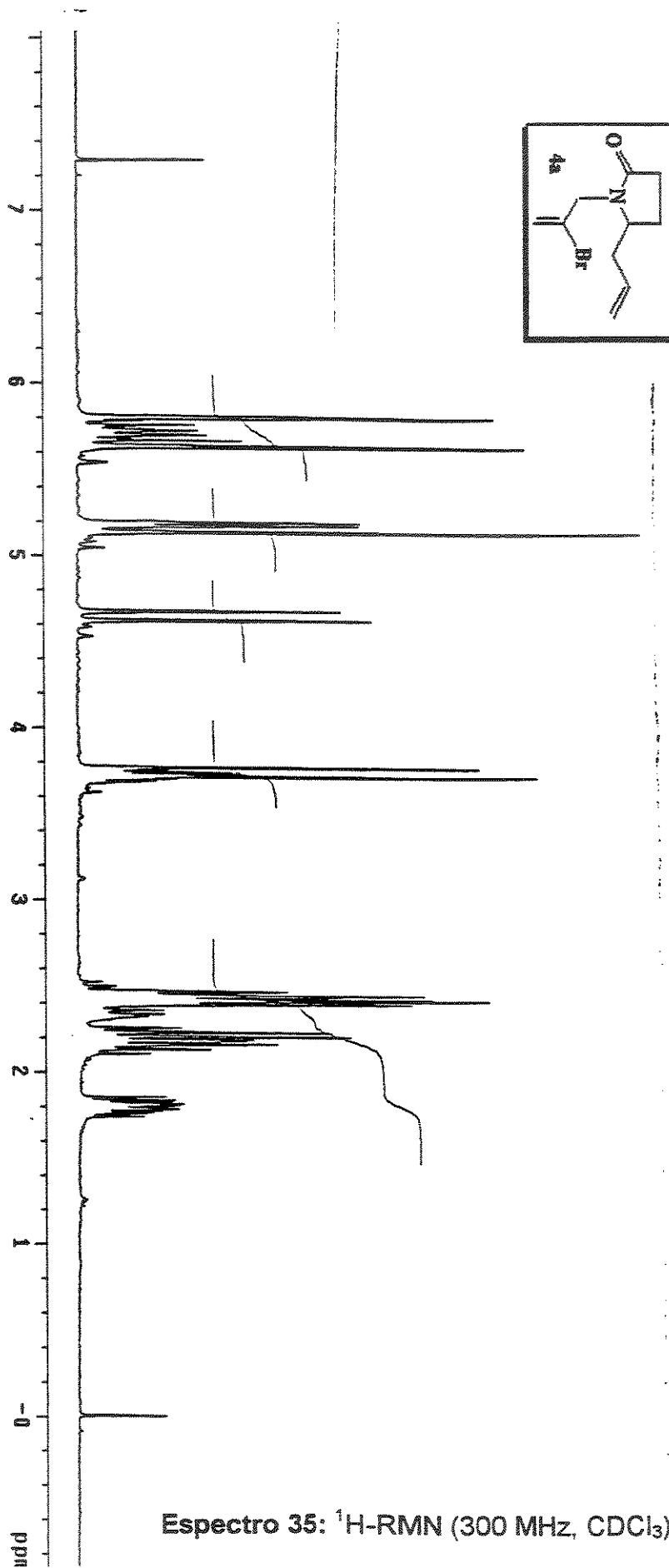
Espectro 23: ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) da lactama 3f.



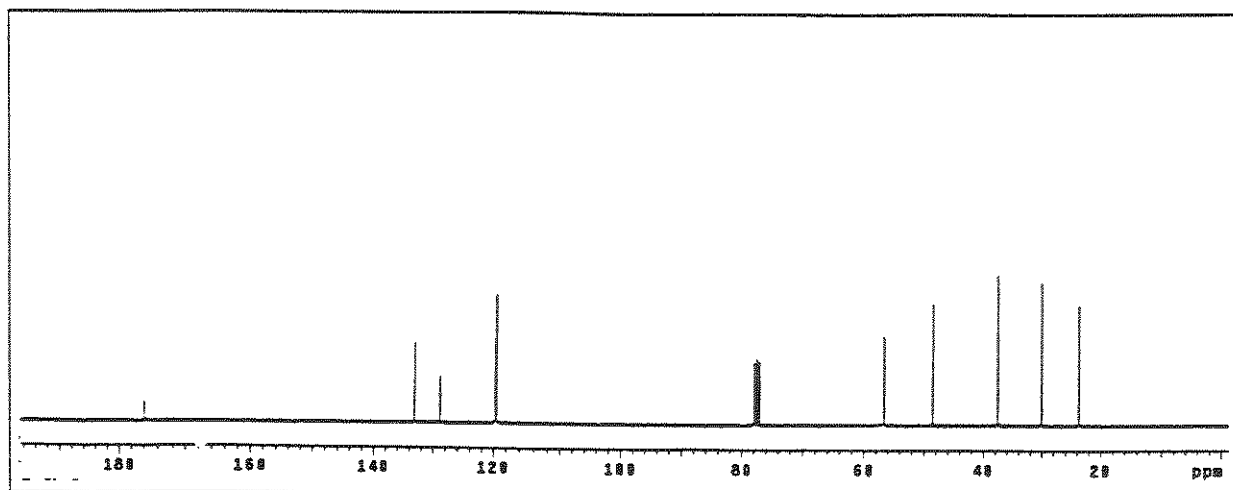
Espectro 24: ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) da lactama 3f.



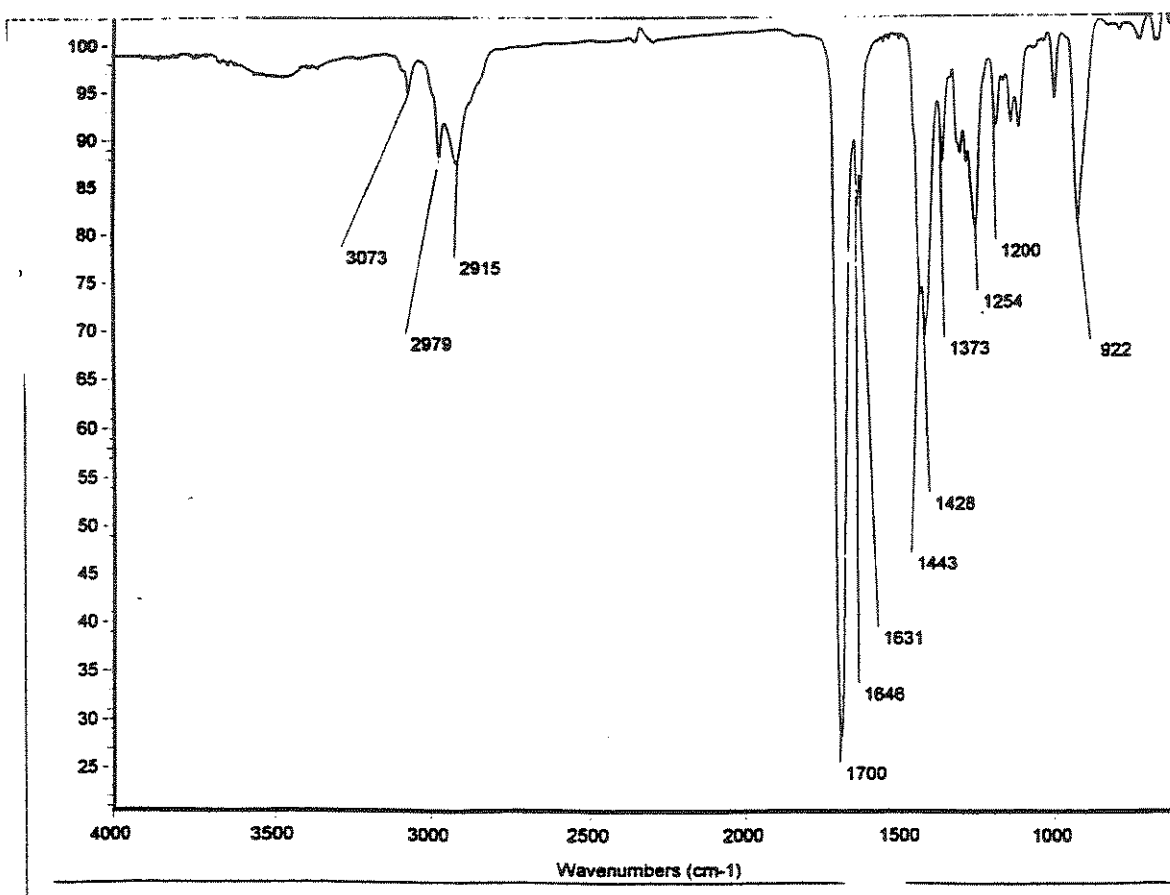
Espectro 25: IV (KBr) da lactama 3f.



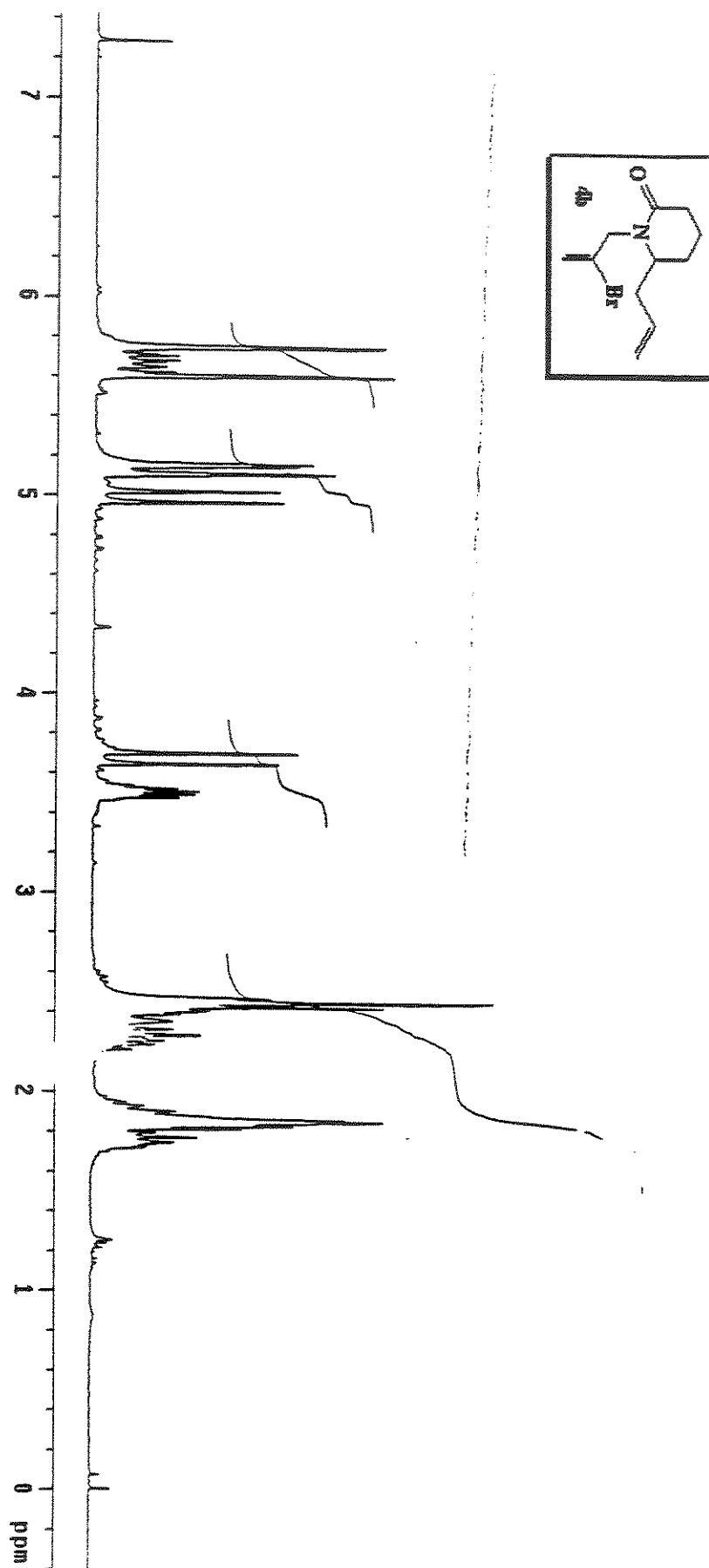
Espectro 35: ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) da lactama 4a.



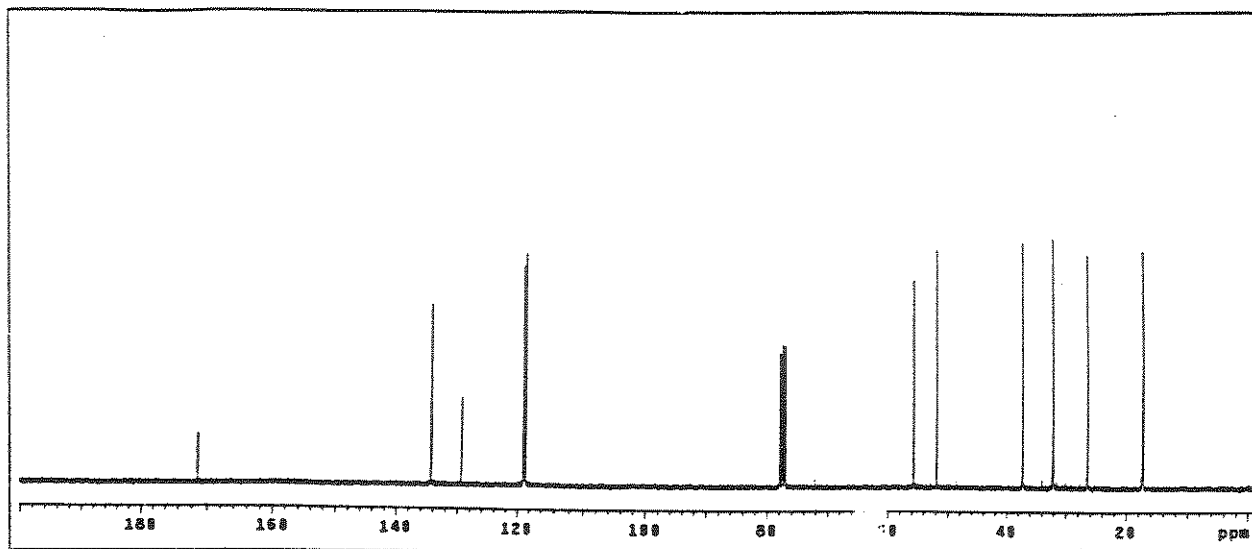
Espectro 36: ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) da lactama 4a.



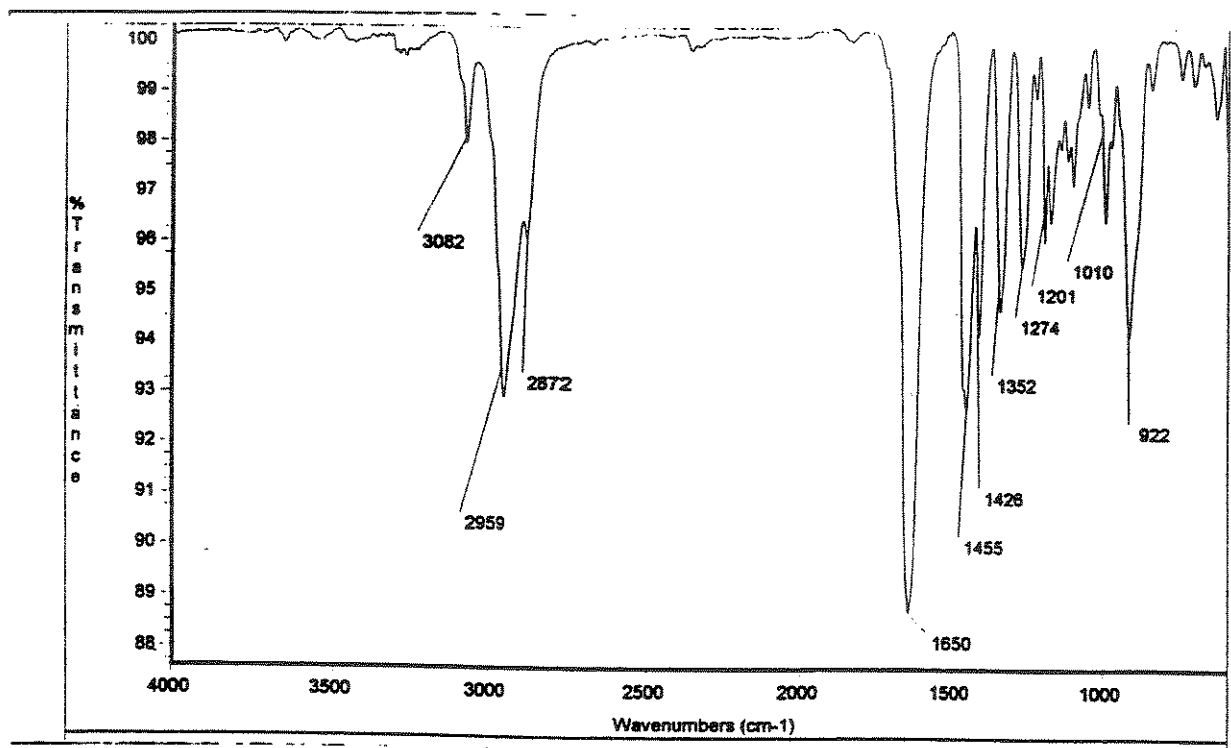
Espectro 37: IV (KBr) da lactama 4a.



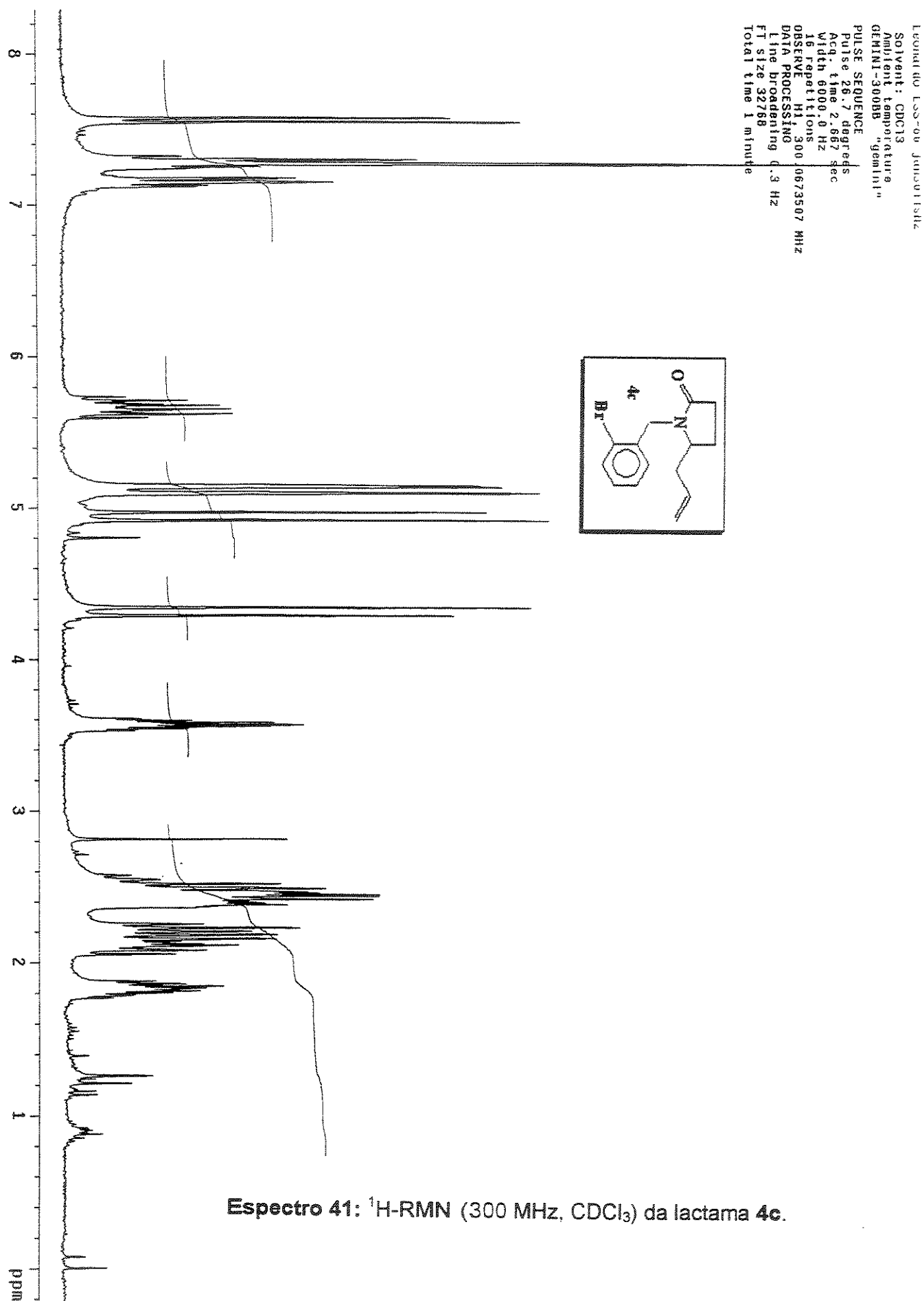
Espectro 38: ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) da lactama 4b.

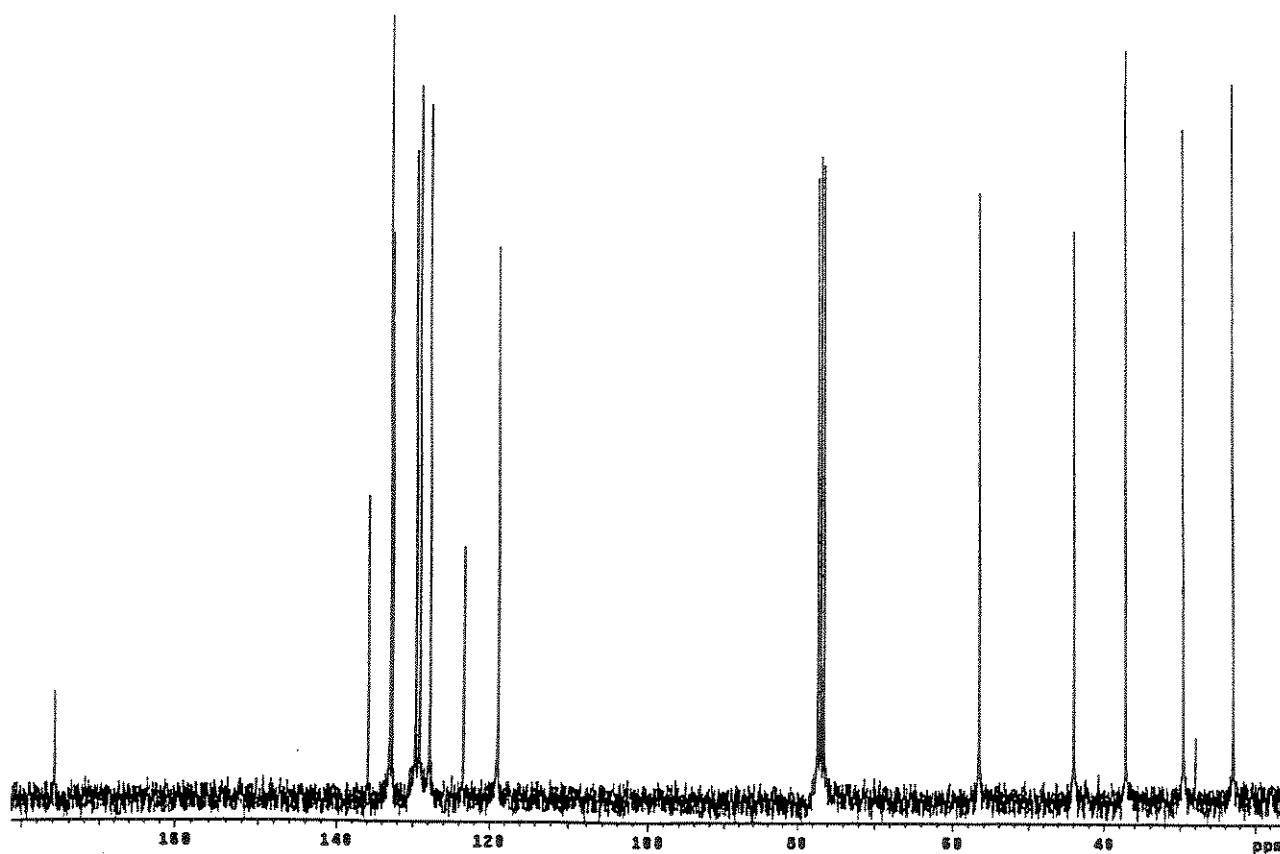


Espectro 39: ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) da lactama 4b.

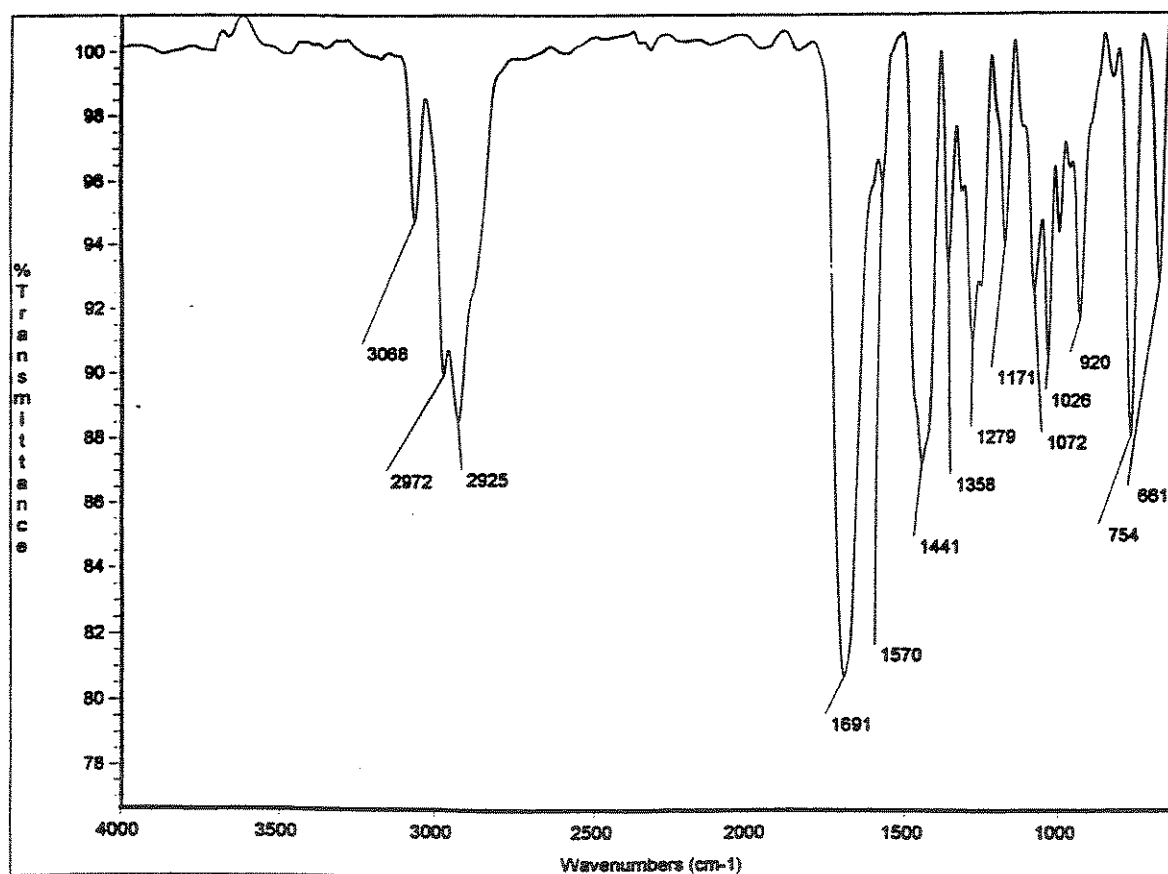


Espectro 40: IV (KBr) da lactama 4b.

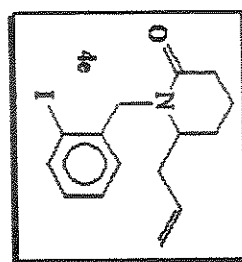
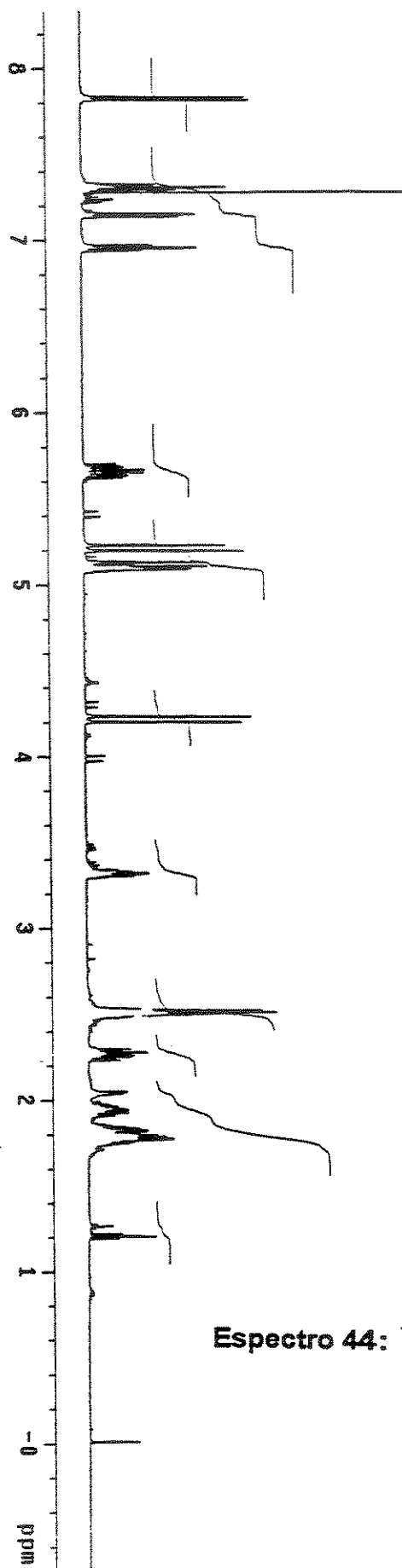
Espectro 41: ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) da lactama 4c.



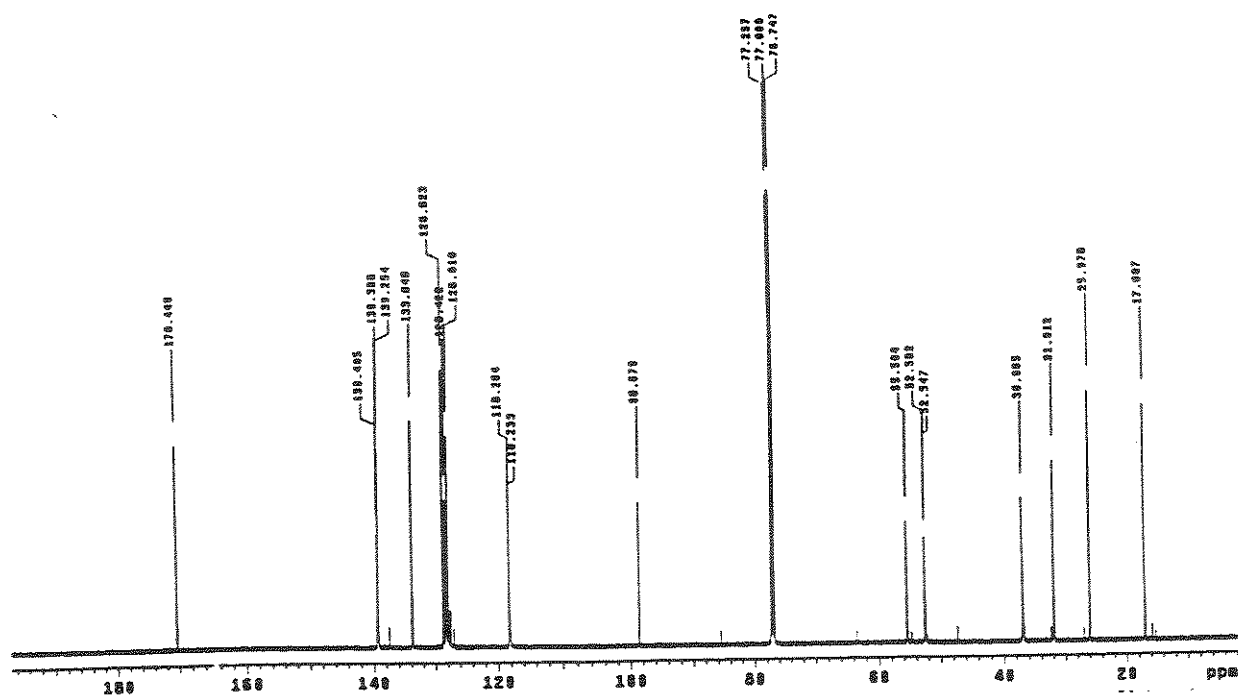
Espectro 42: ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) da lactama 4c.



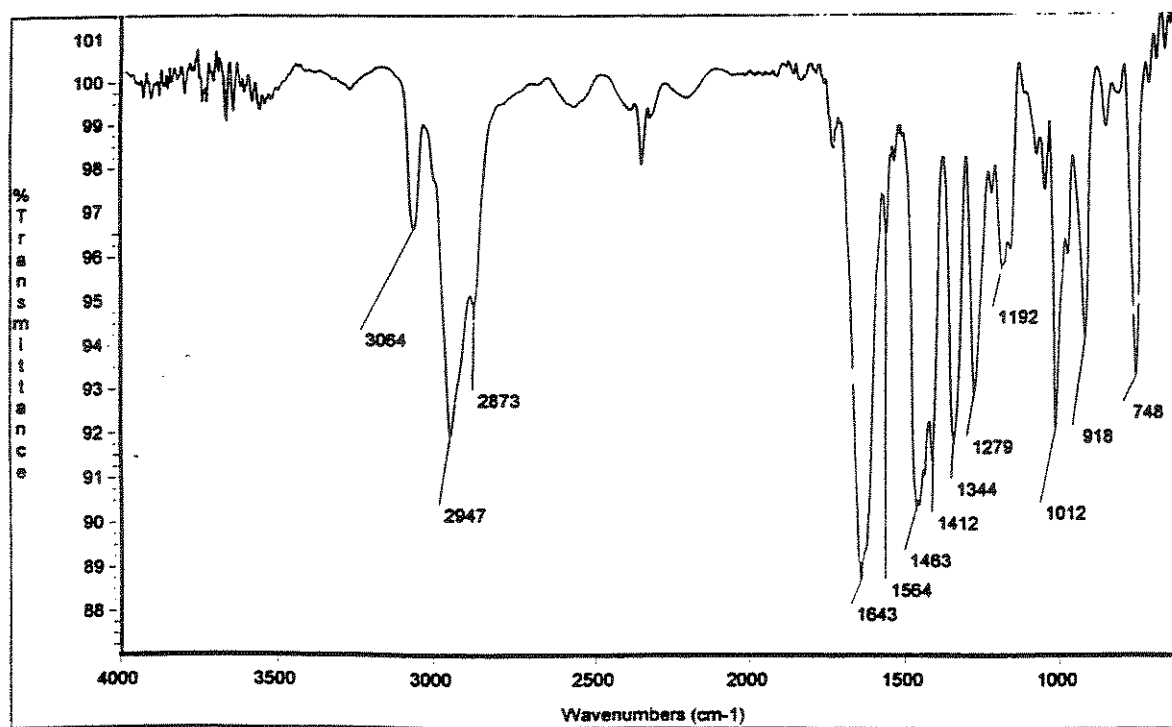
Espectro 43: IV (KBr) da lactama 4c.



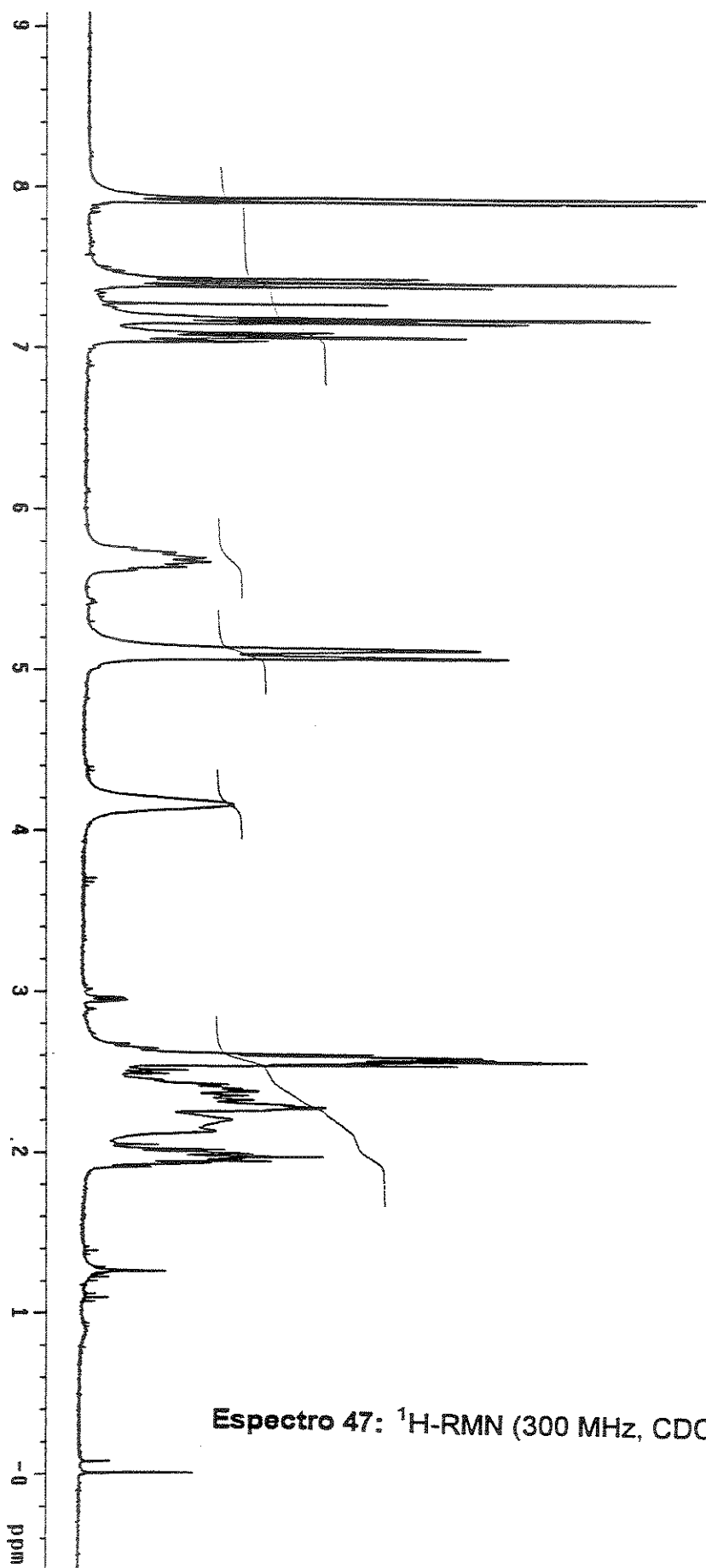
Espectro 44: ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) da lactama **4e**.



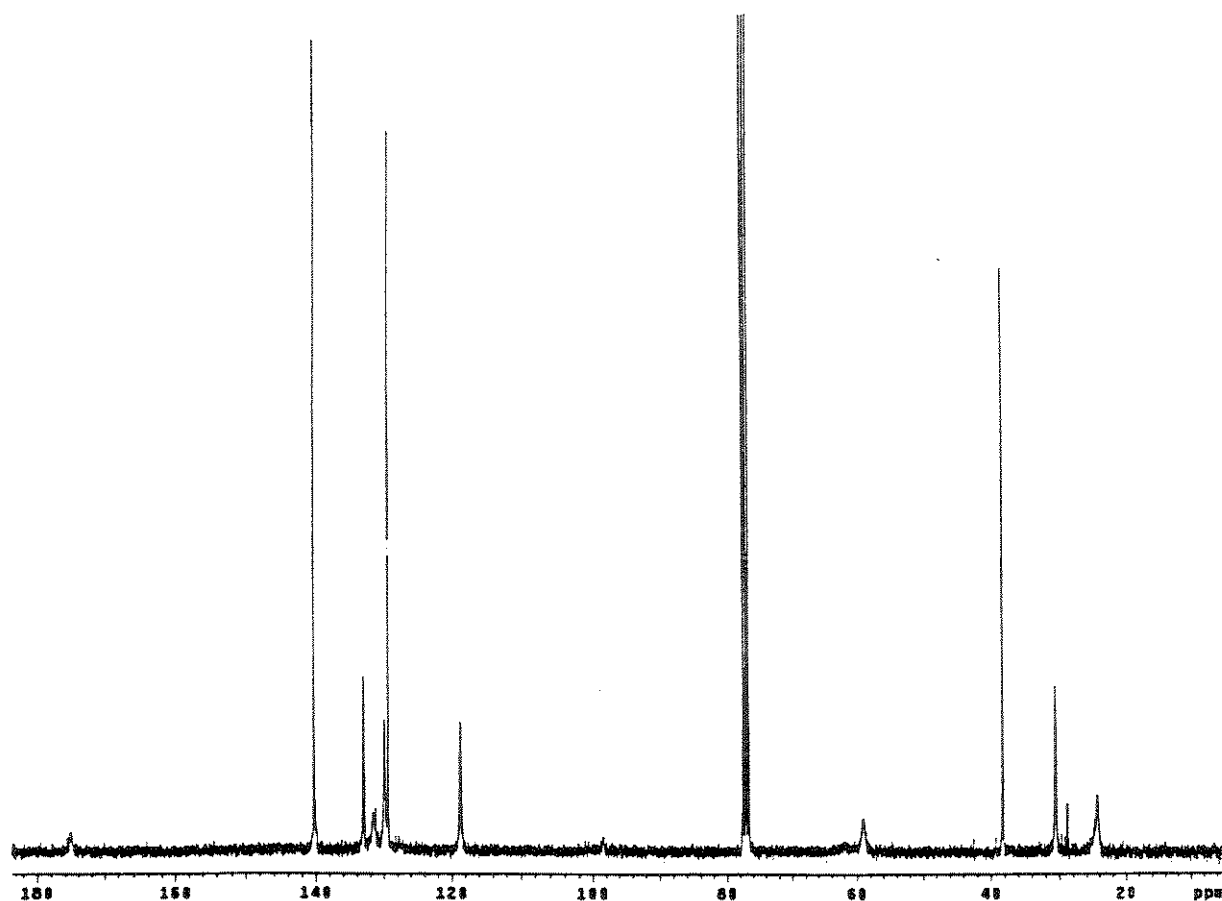
Espectro 45: ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) da lactama **4e**.



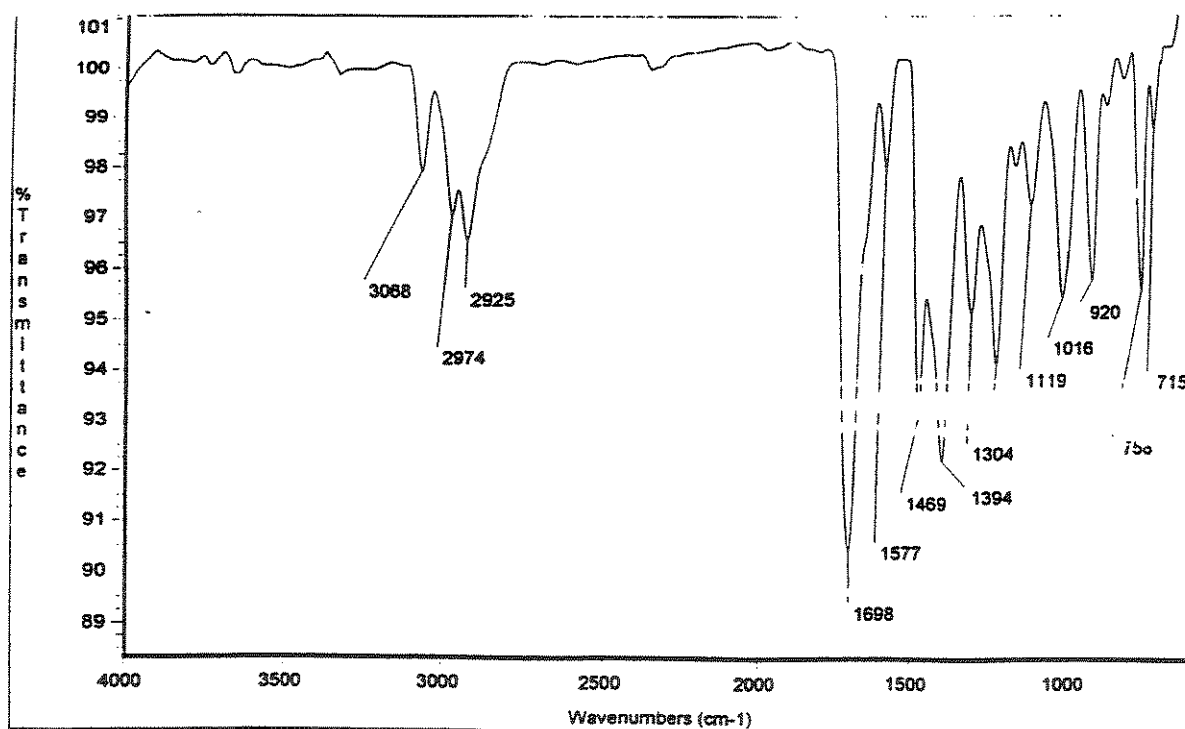
Espectro 46: IV (KBr) da lactama **4e**.



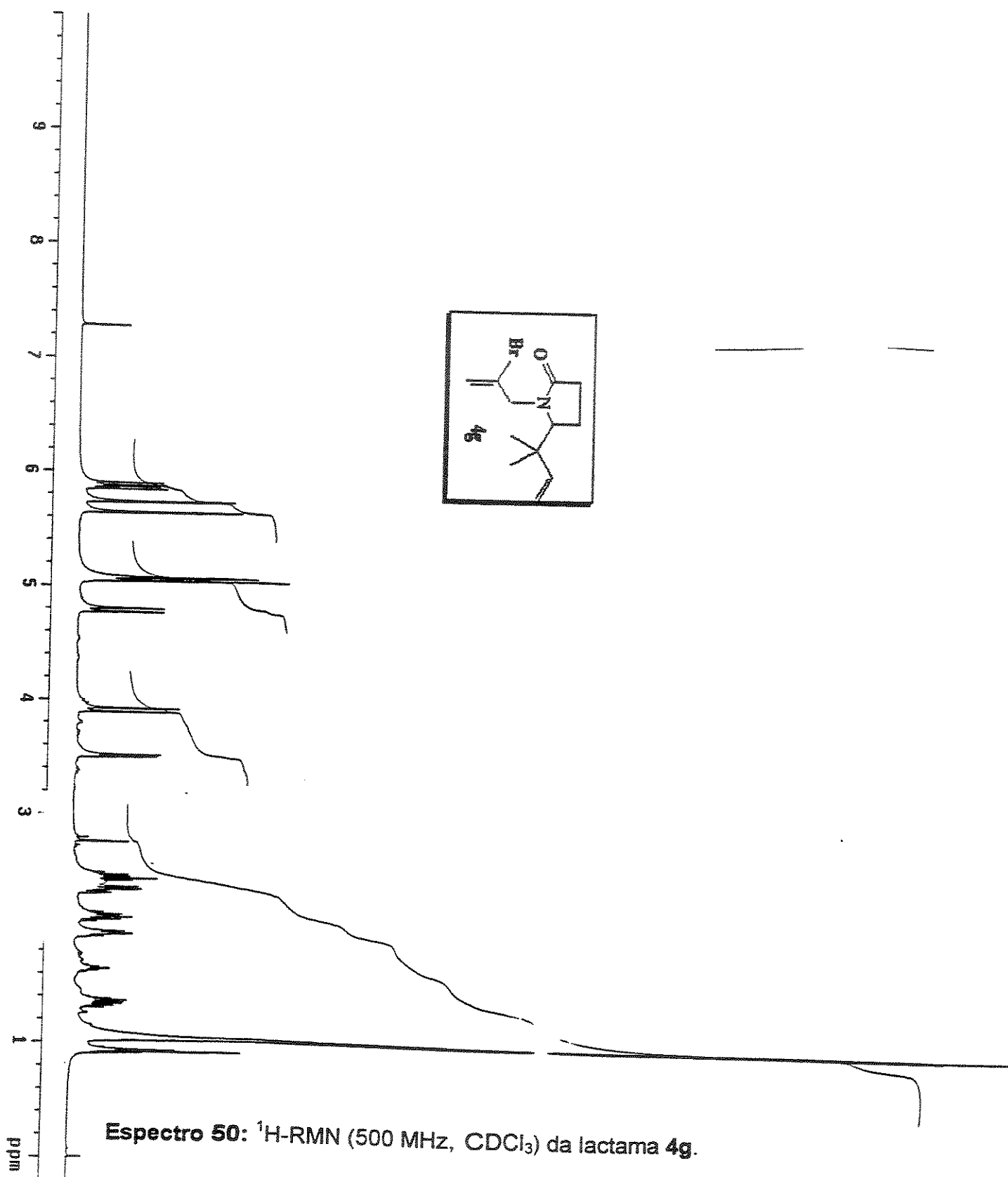
Espectro 47: ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) da lactama **4f**.

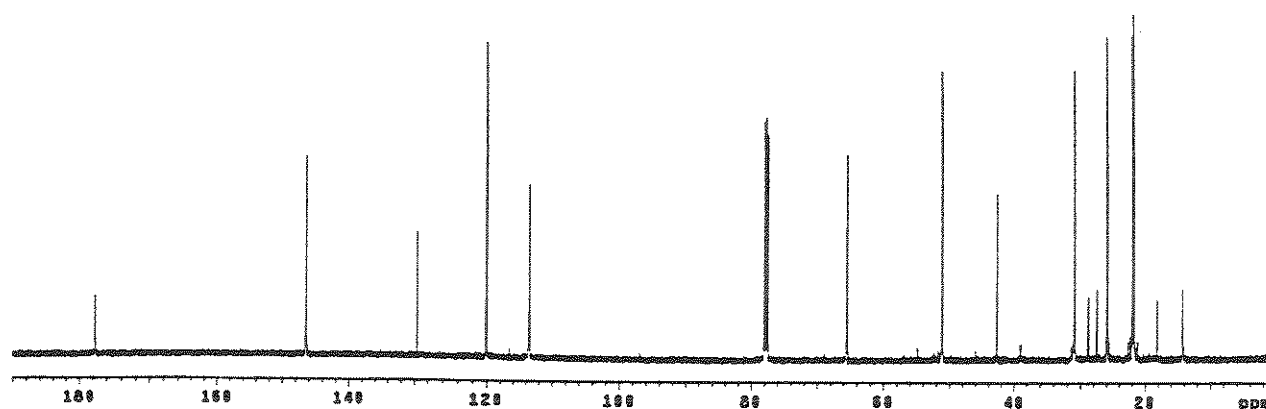


Espectro 48: ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) da lactama 4f.

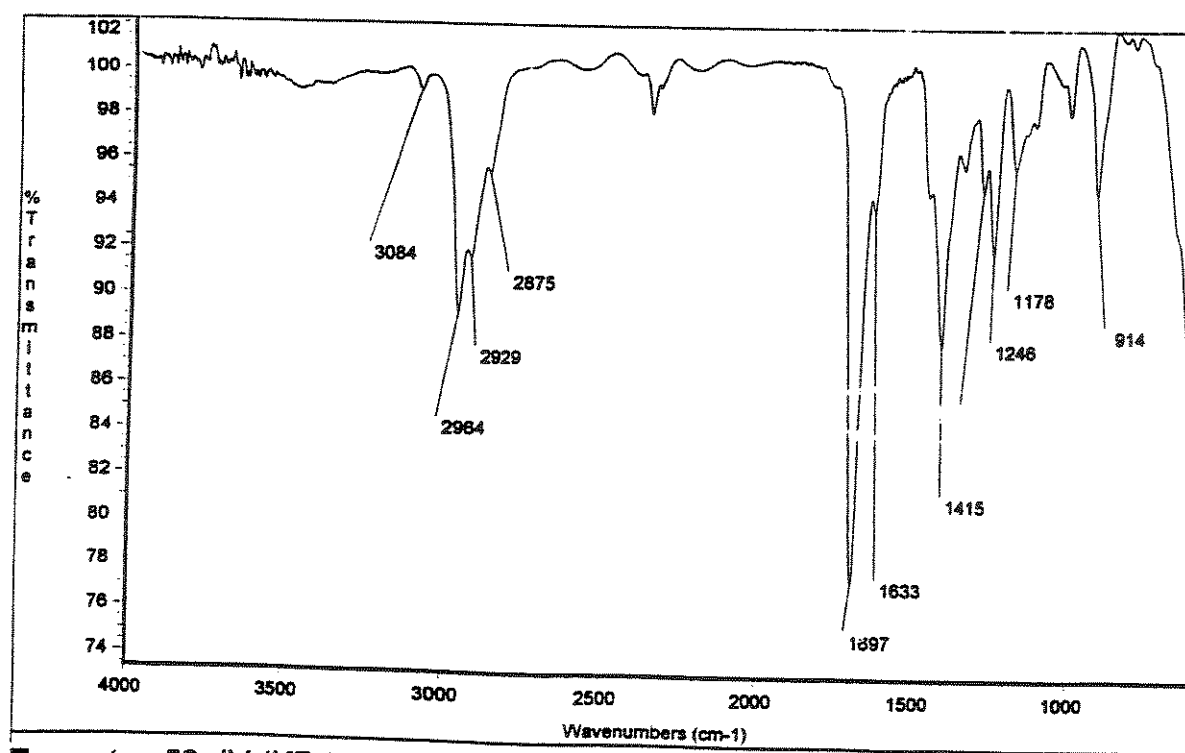


Espectro 49: IV (KBr) da lactama 4f.

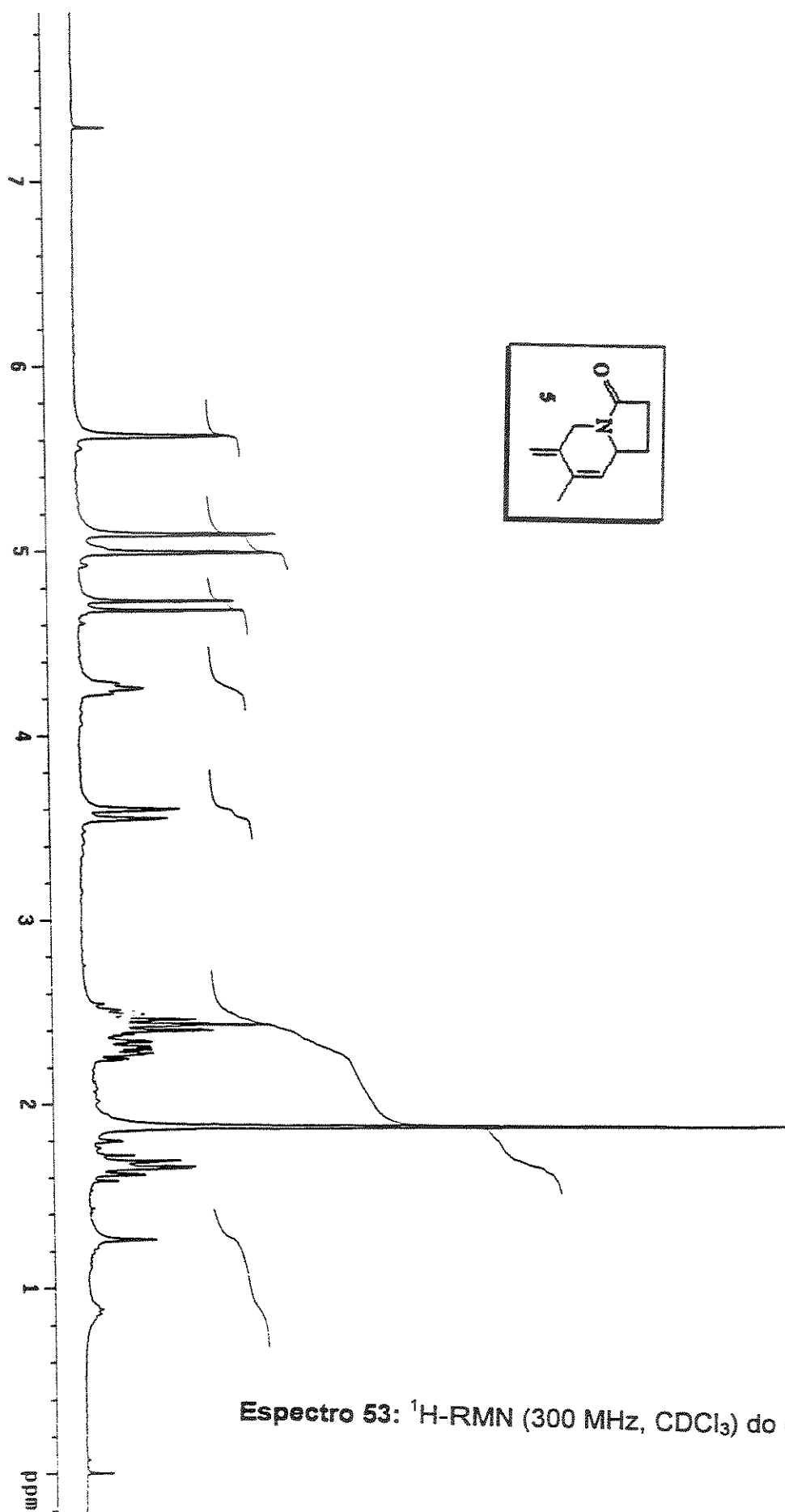




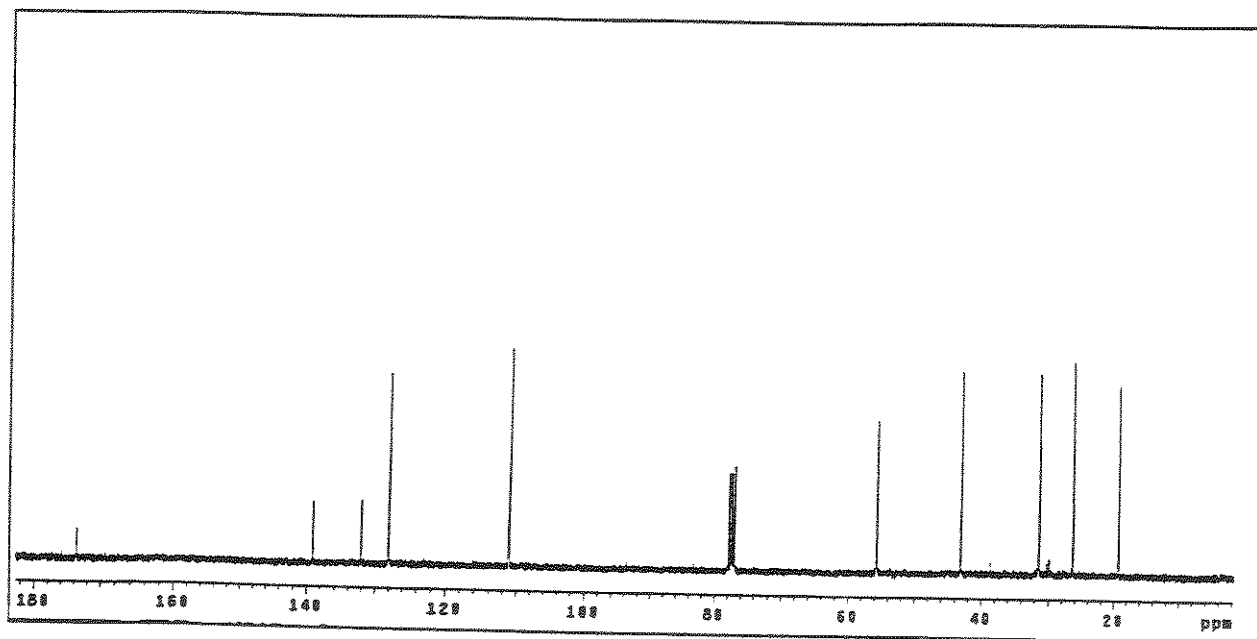
Espectro 51: ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3) da lactama **4g**.



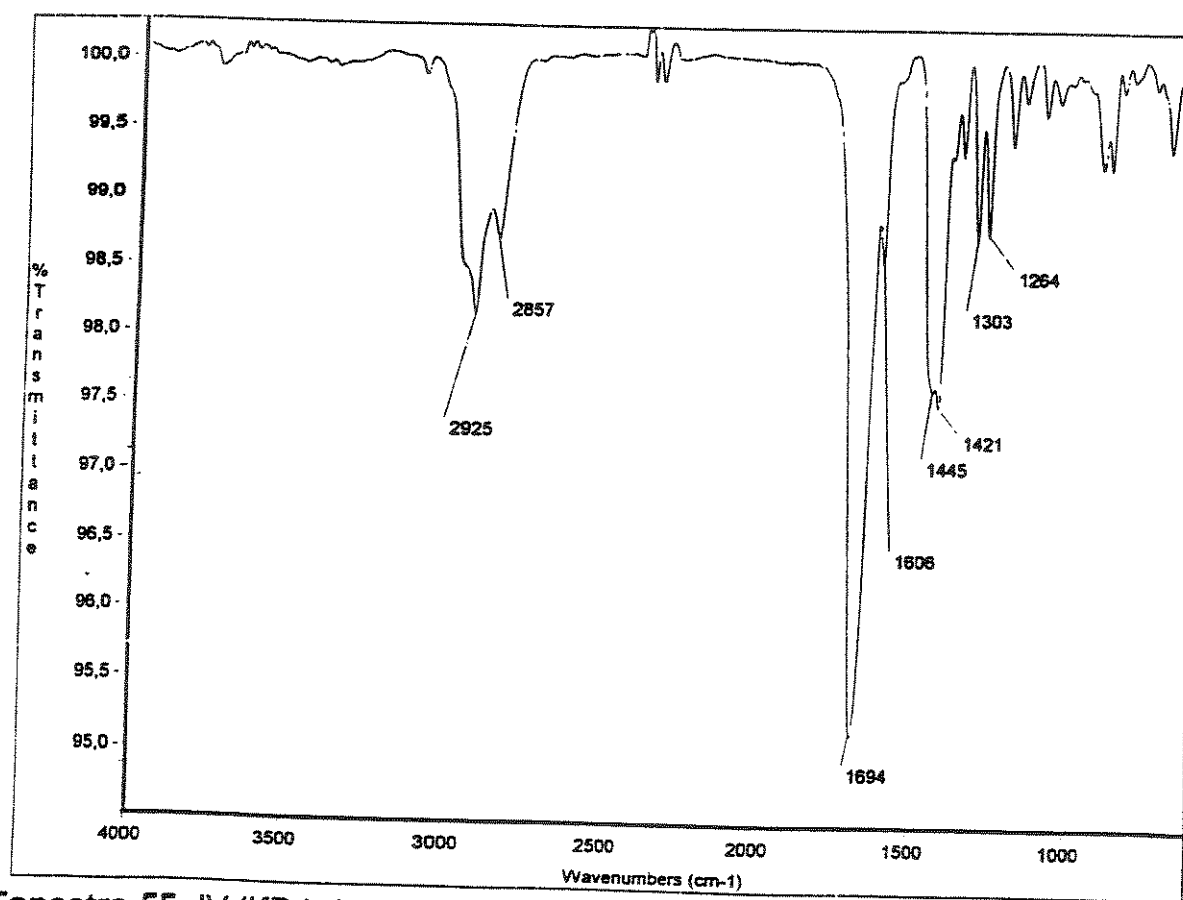
Espectro 52: IV (KBr) da lactama **4g**.



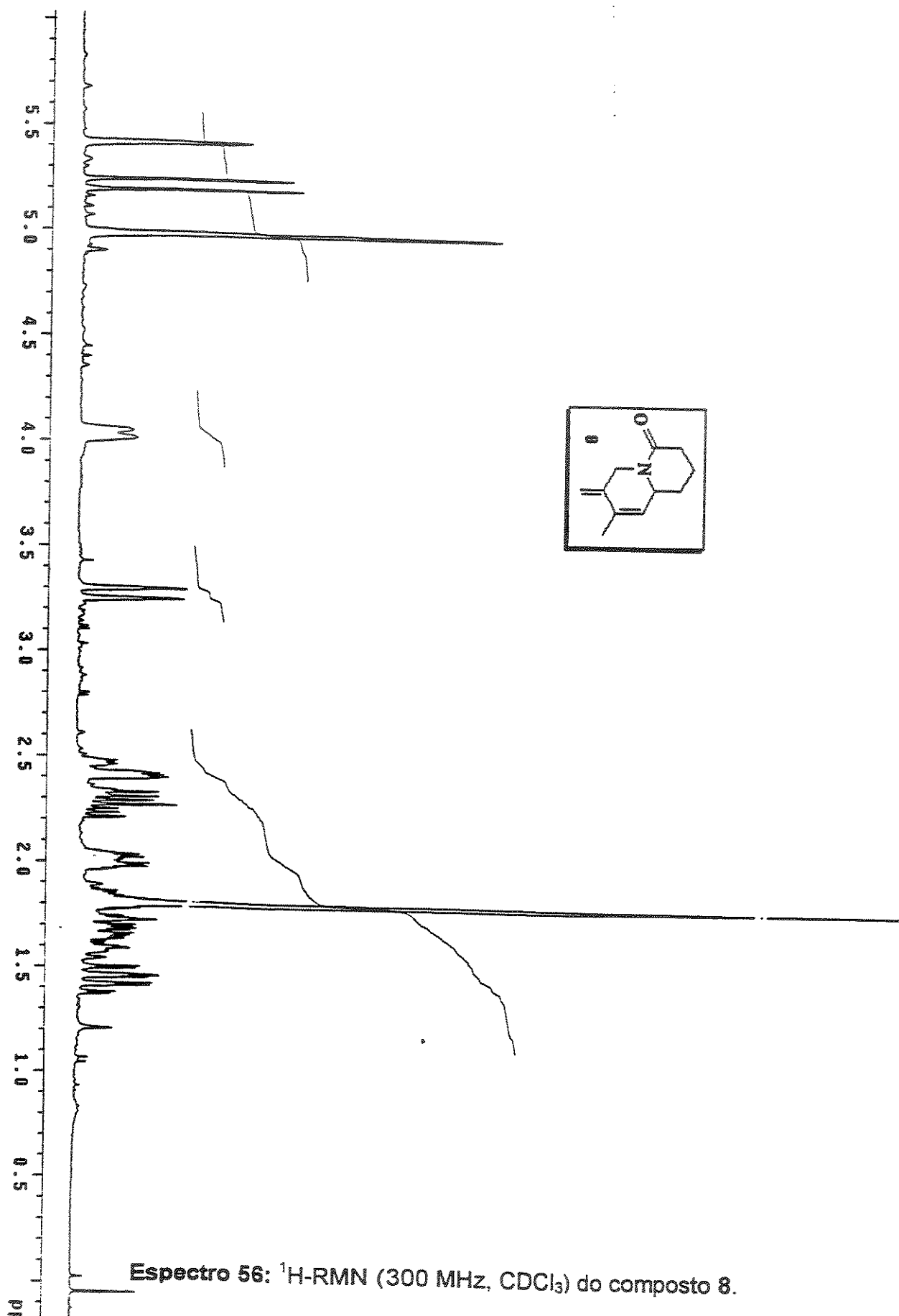
Espectro 53: ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) do composto 5.

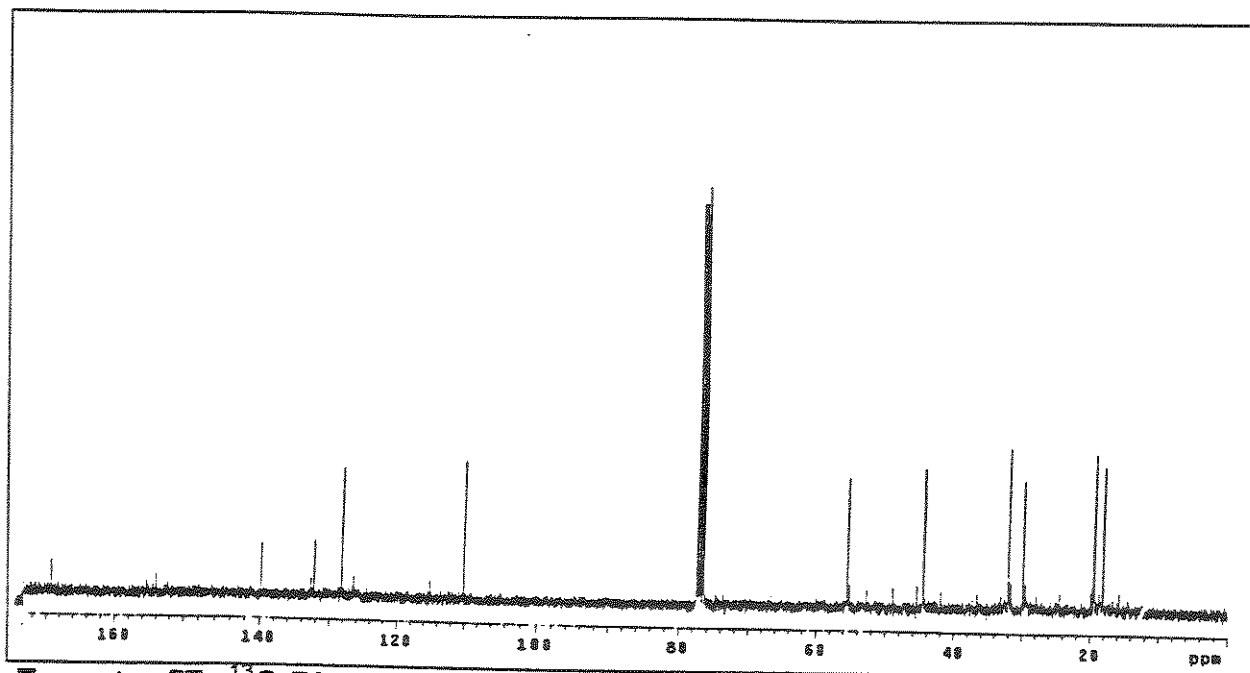


Espectro 54: ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) do composto 5.

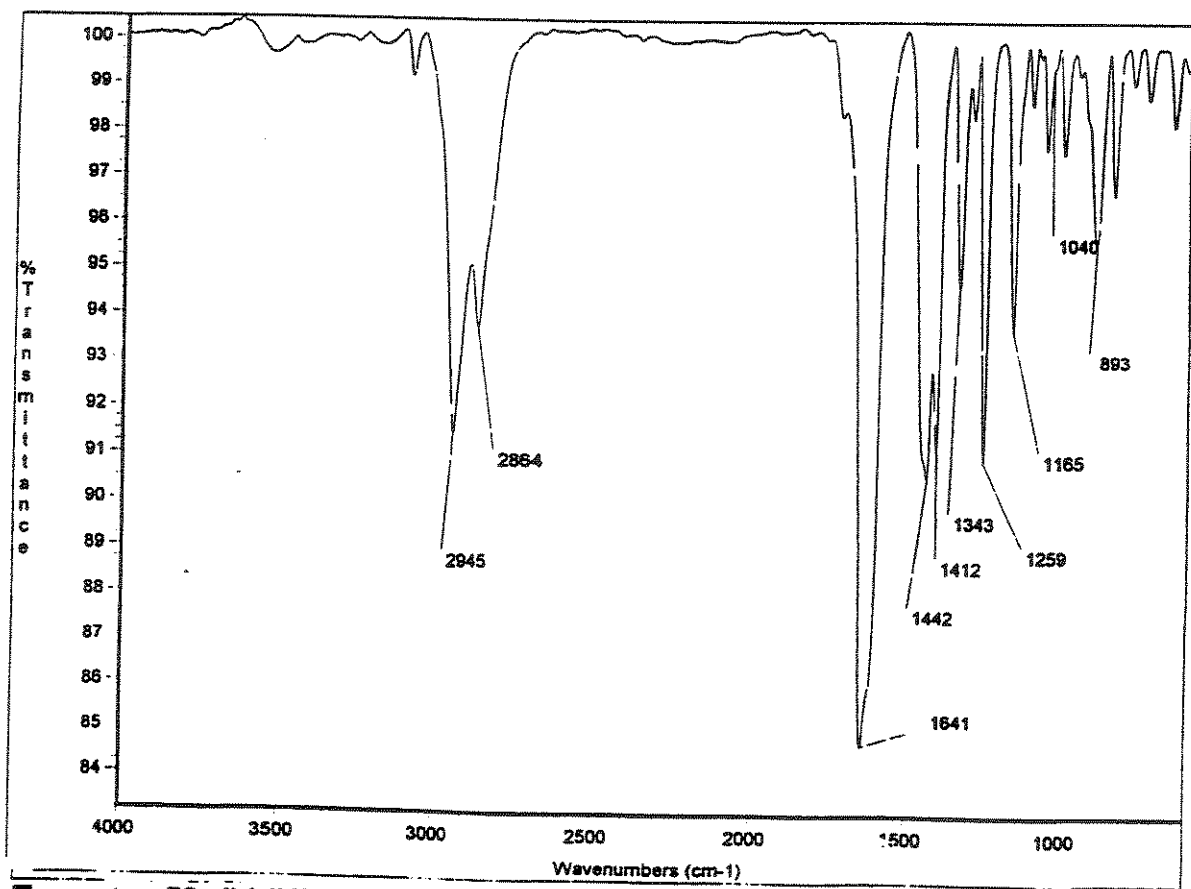


Espectro 55: IV (KBr) do composto 5.

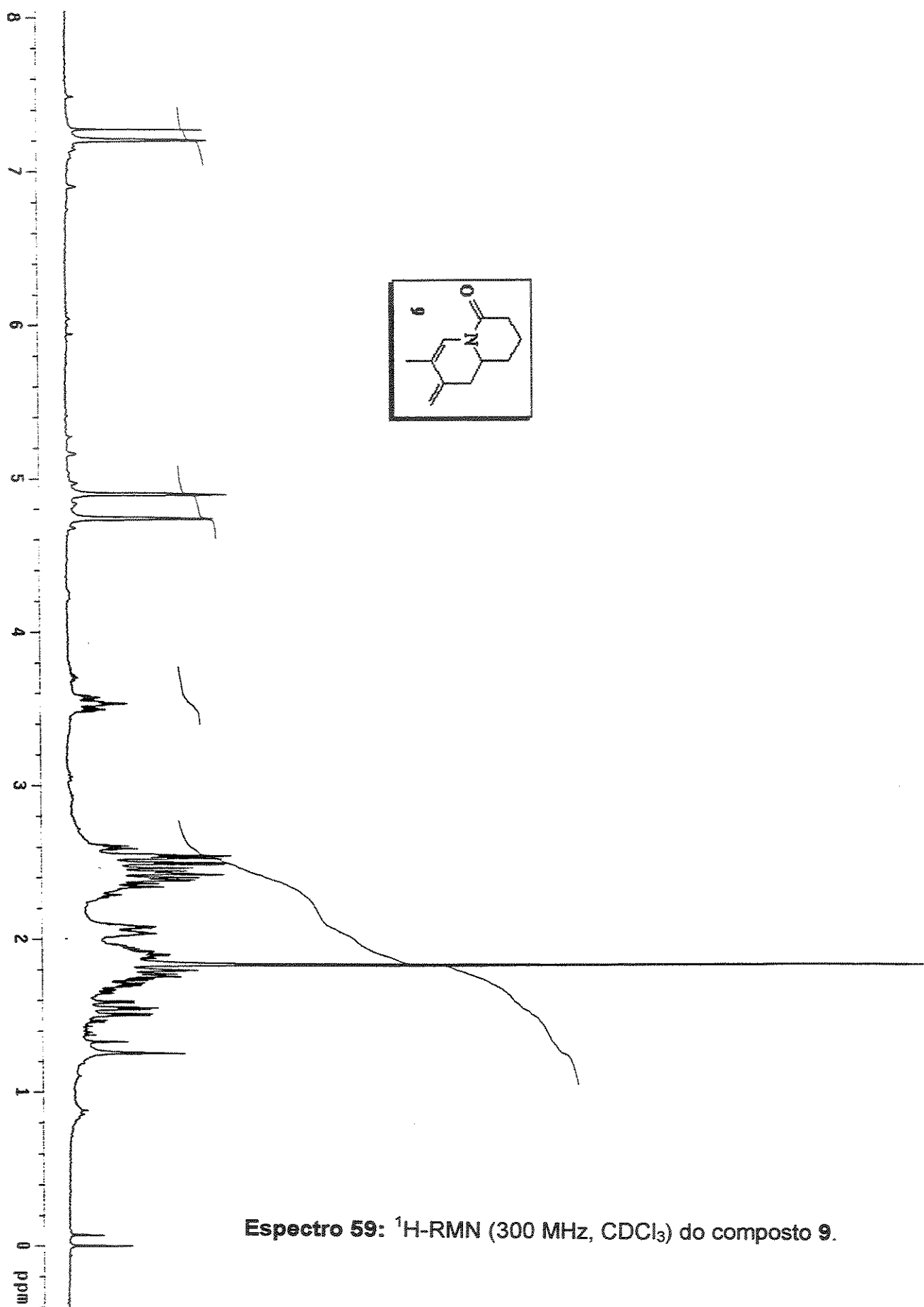




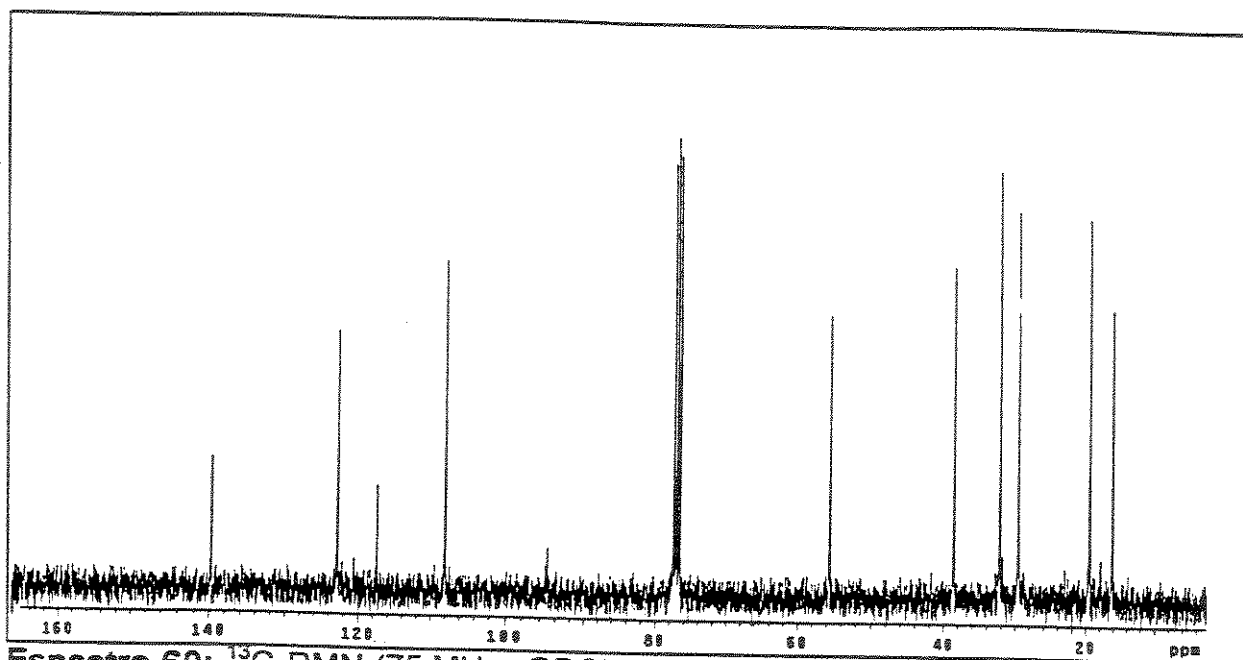
Espectro 57: ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) do composto 8.



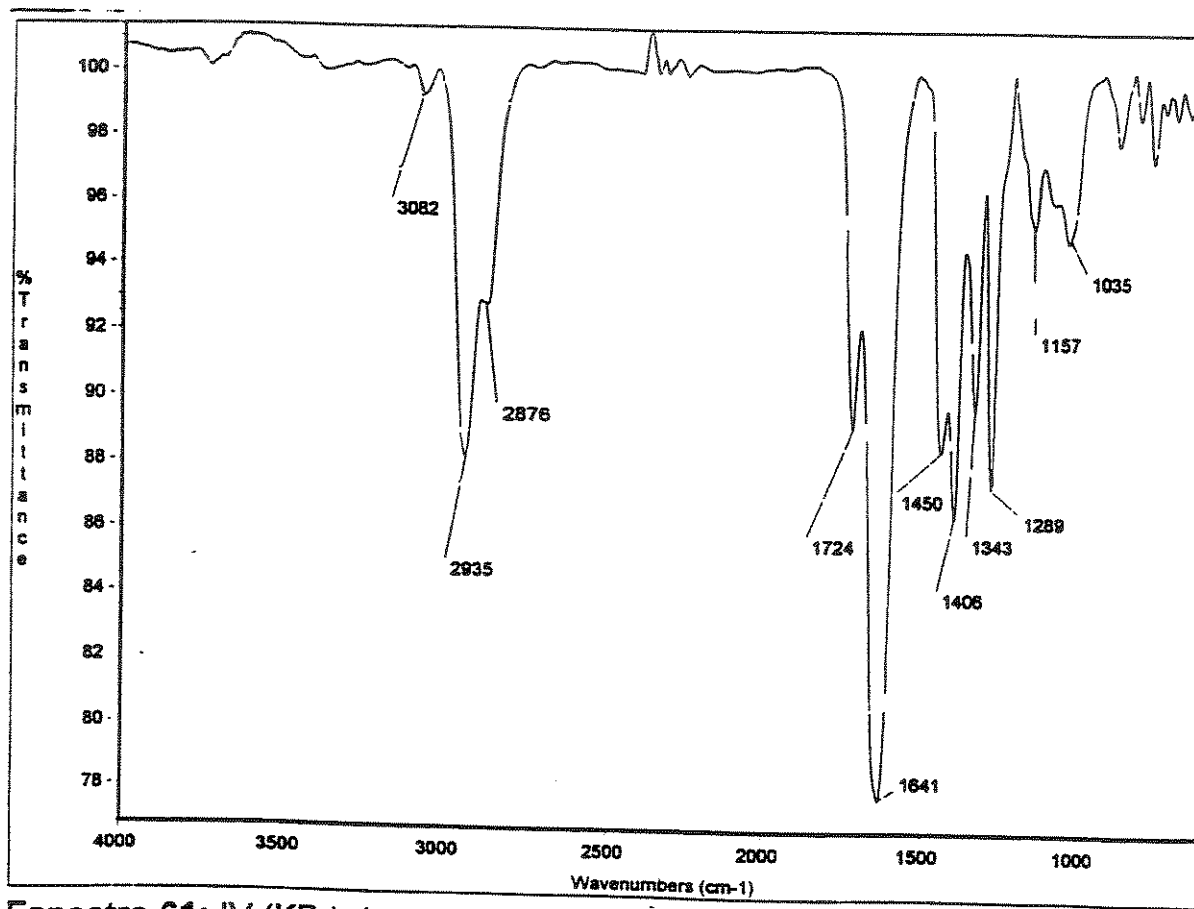
Espectro 58: IV (KBr) do composto 8.



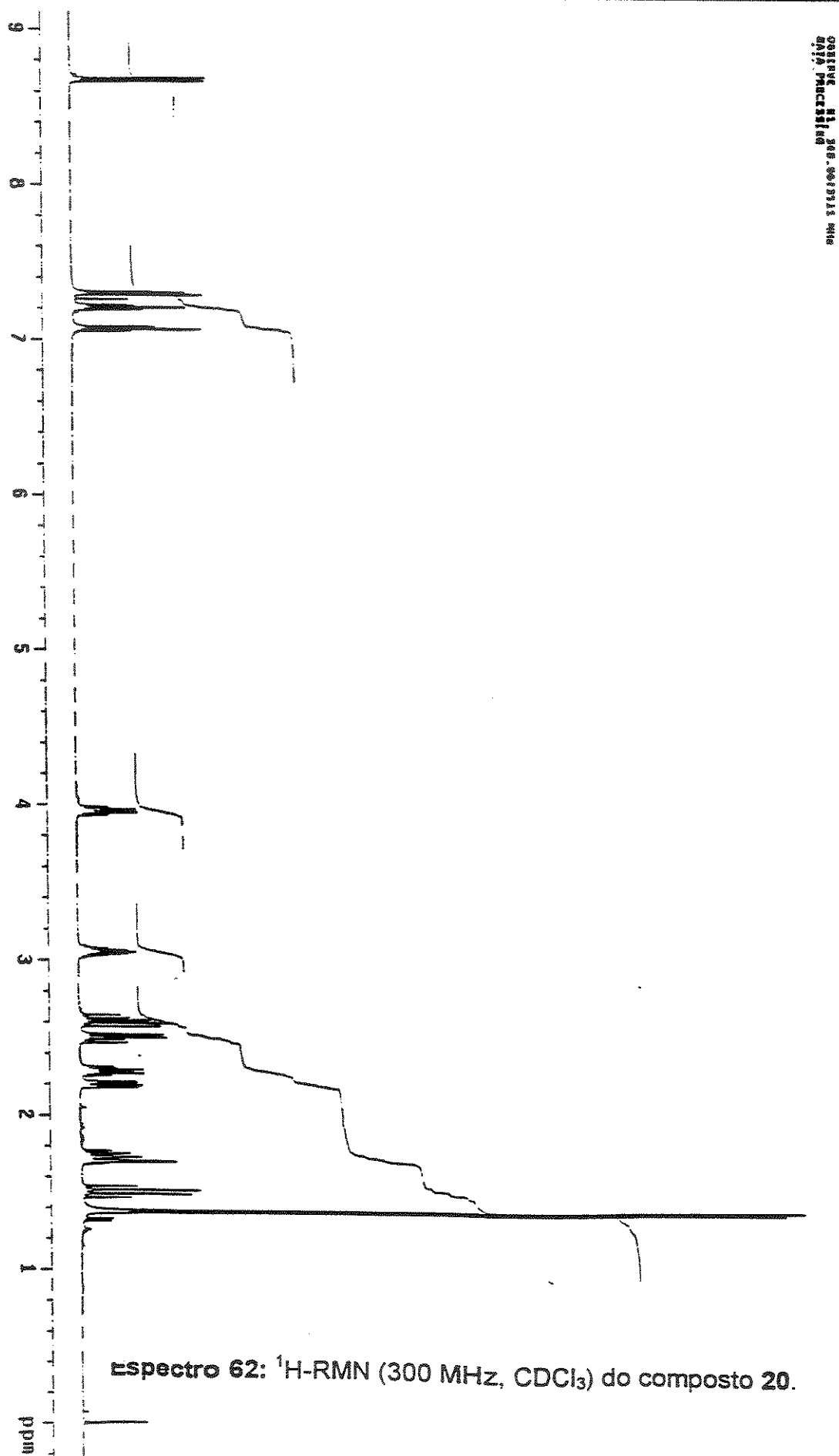
Espectro 59: ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) do composto 9.

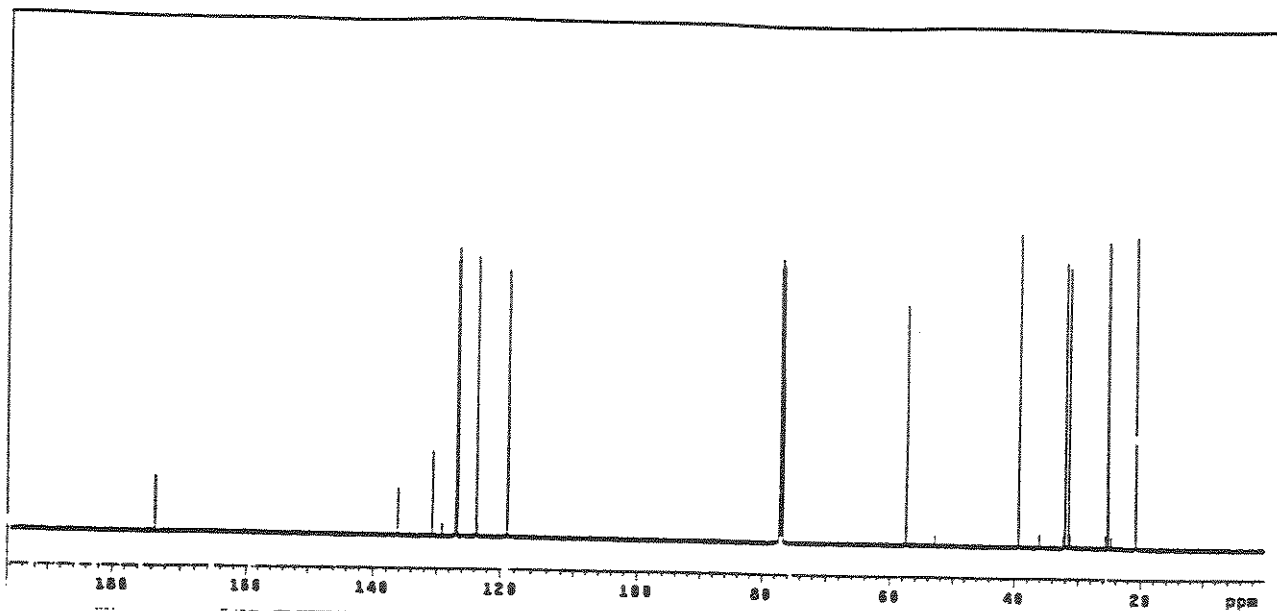


Espectro 60: ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) do composto 9.

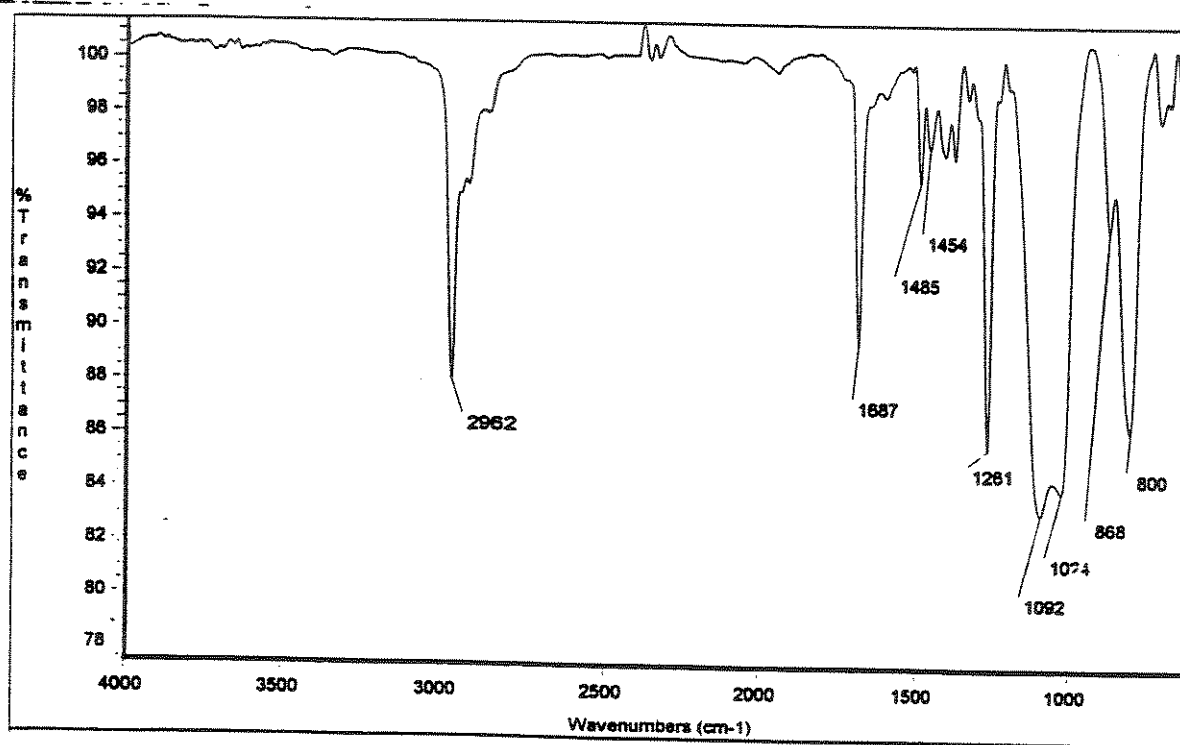


Espectro 61: IV (KBr) do composto 9.

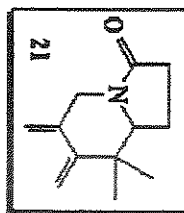
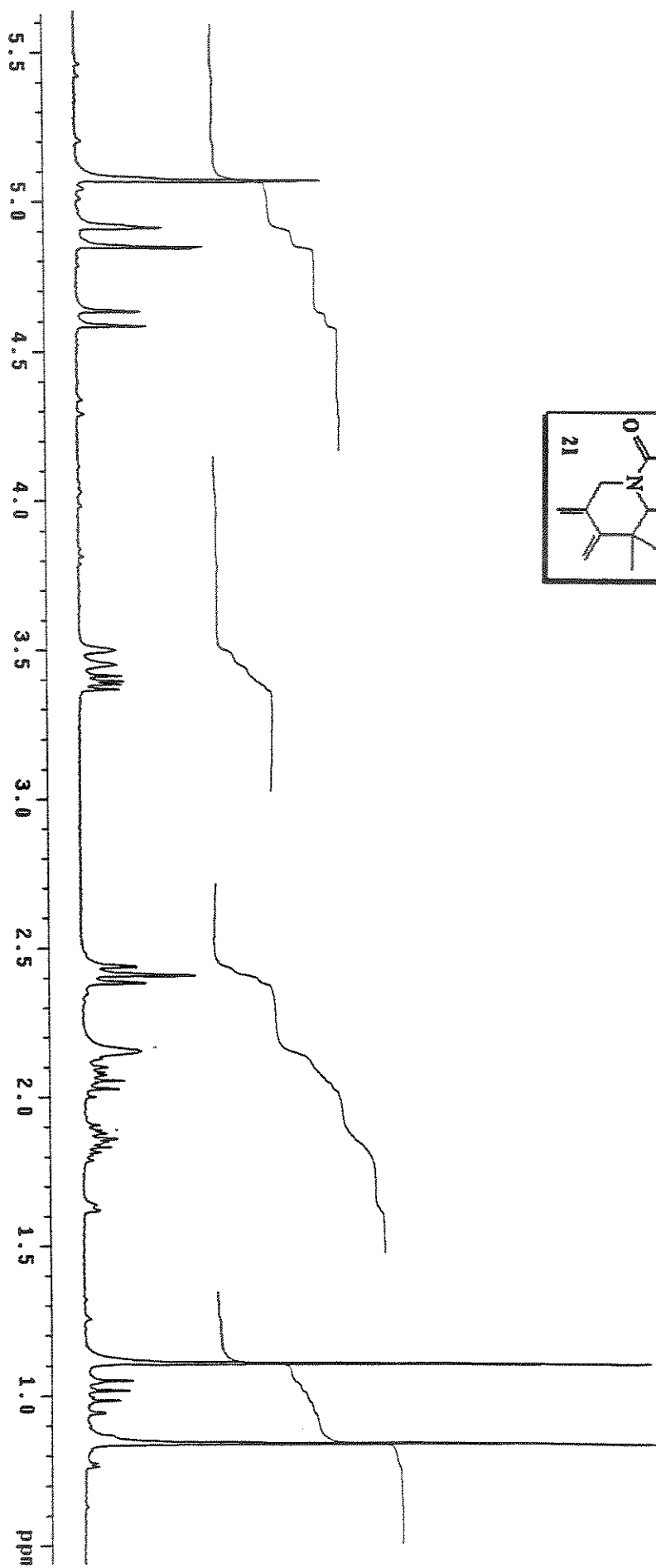


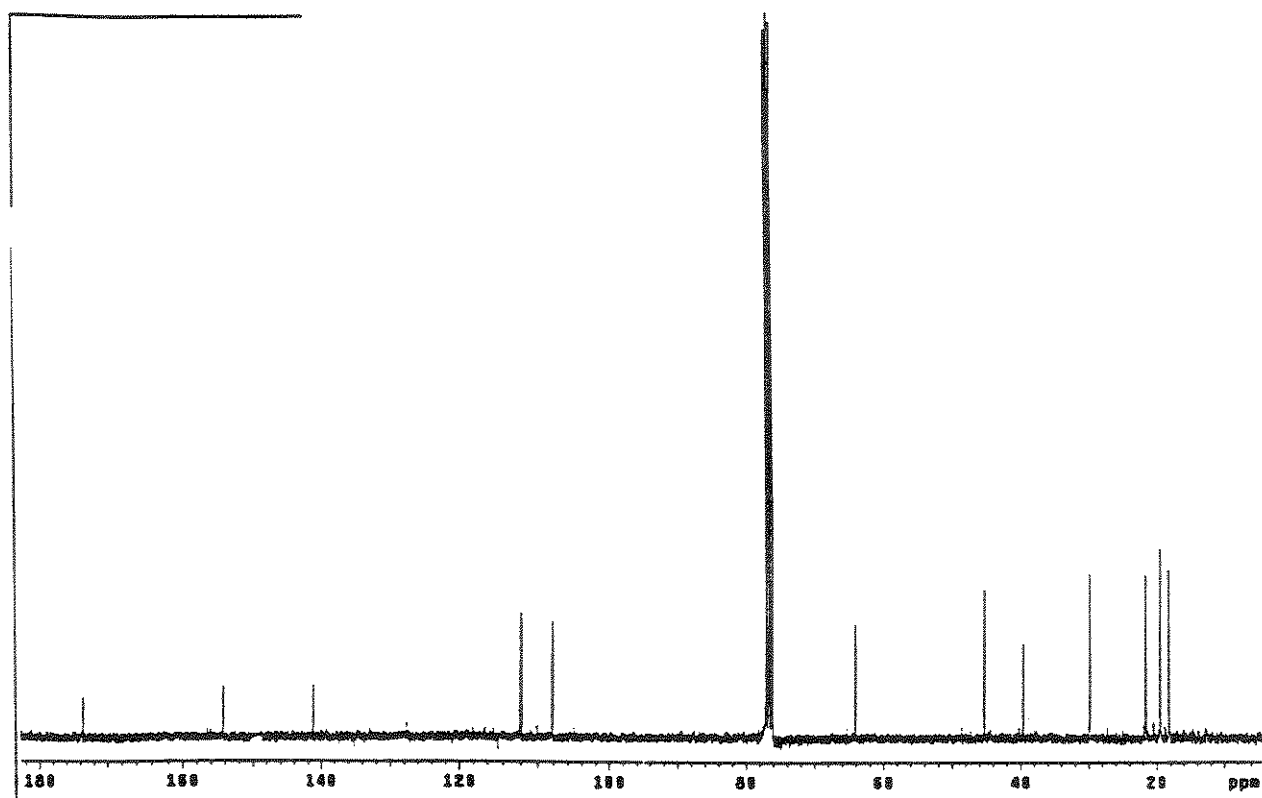


Espectro 63: ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) do composto 20.

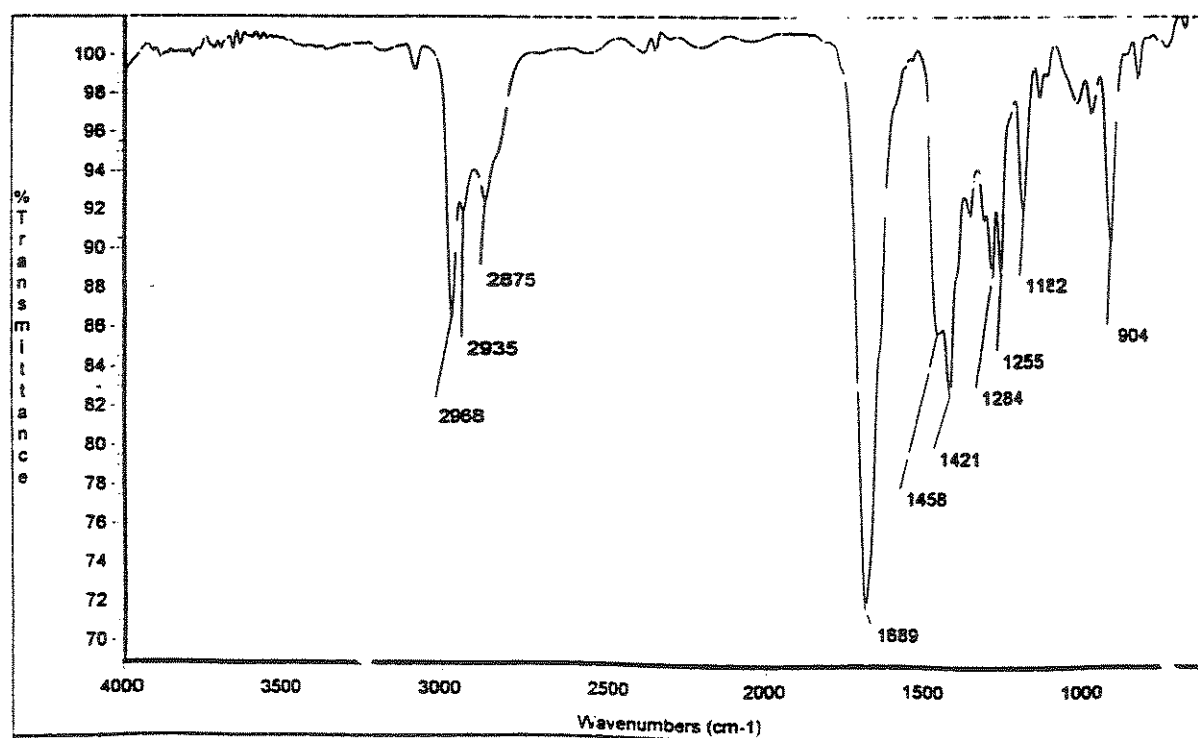


Espectro 64: IV (KBr) do composto 20.

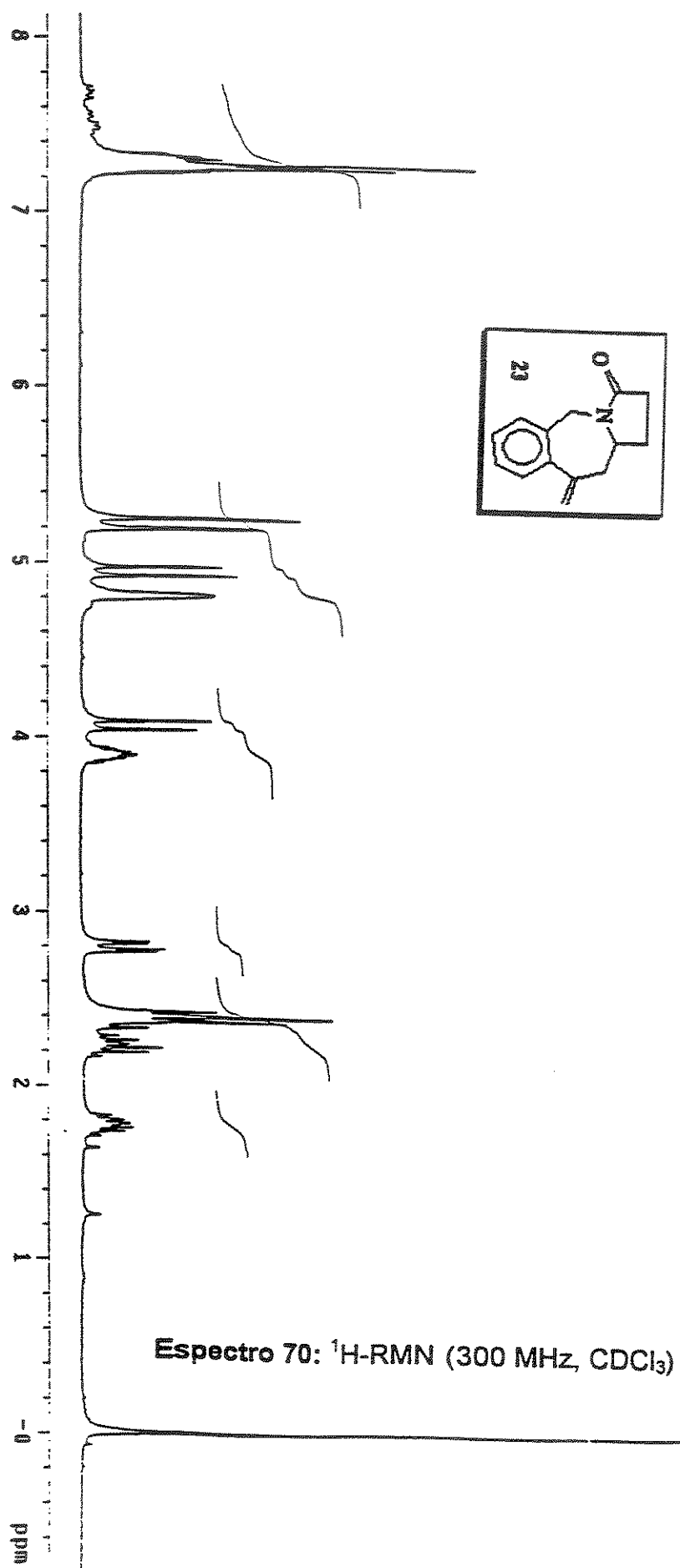


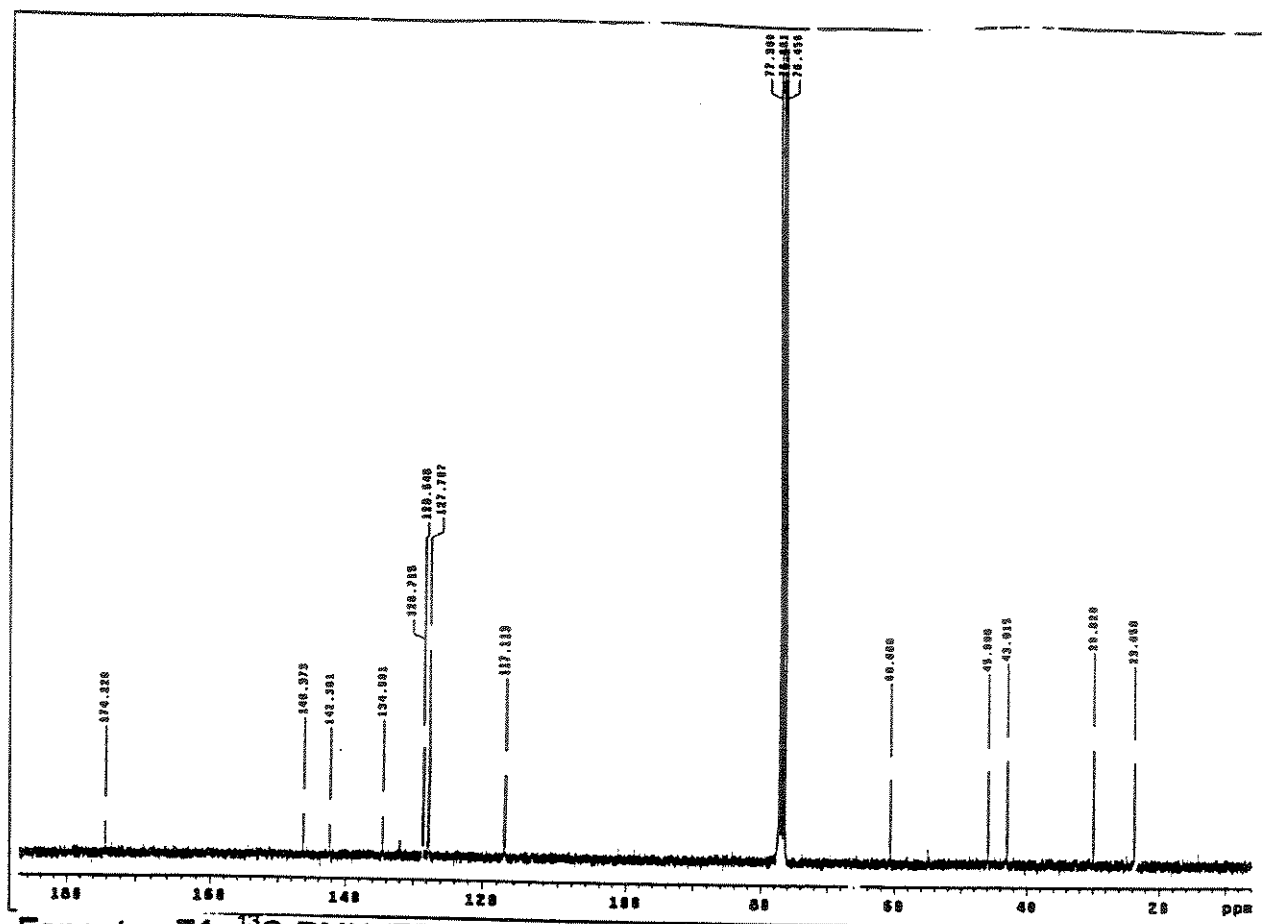


Espectro 66: ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) do composto 21.

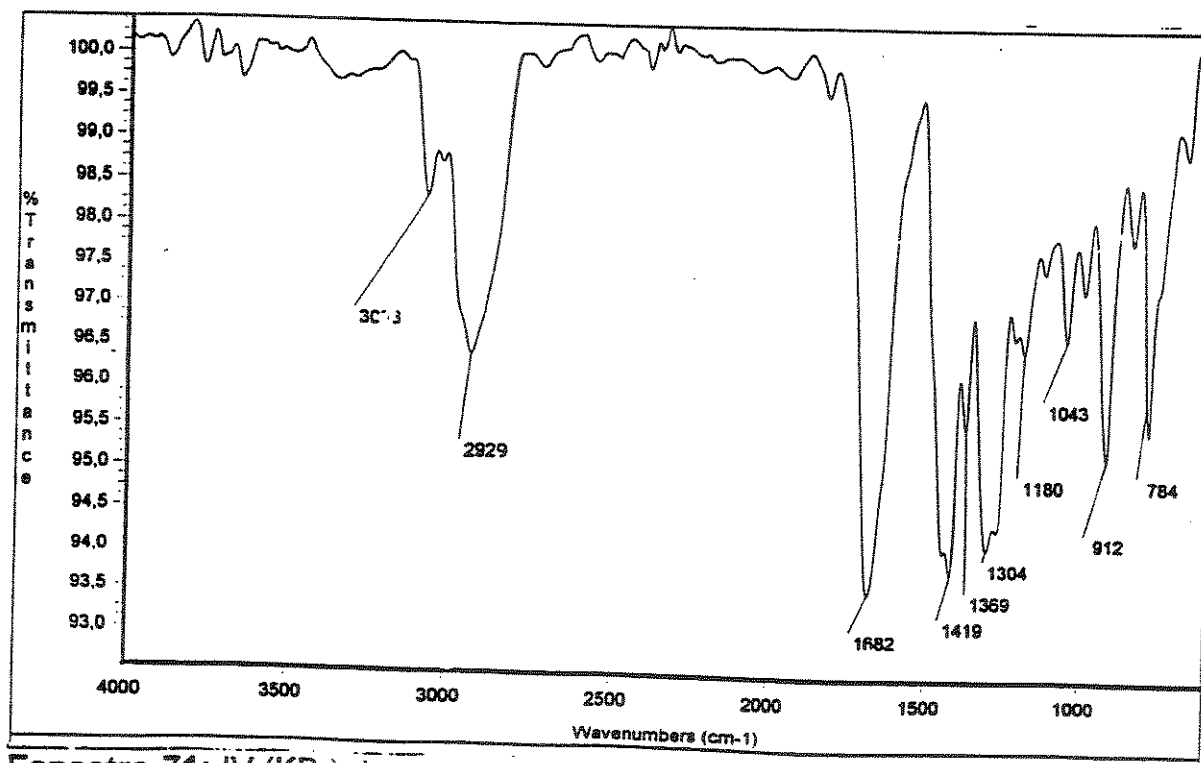


Espectro 67: IV (KBr) do composto 21.

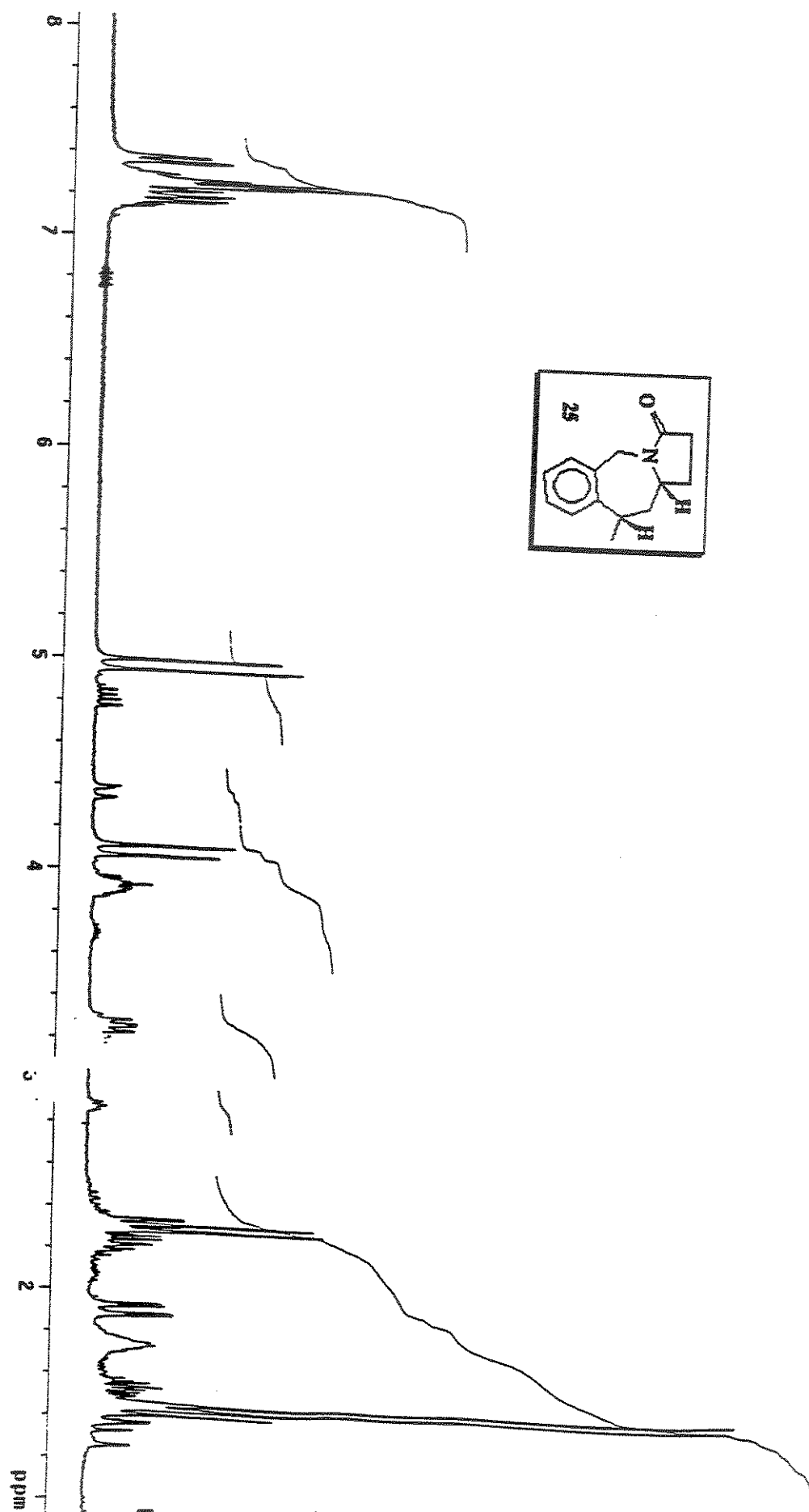


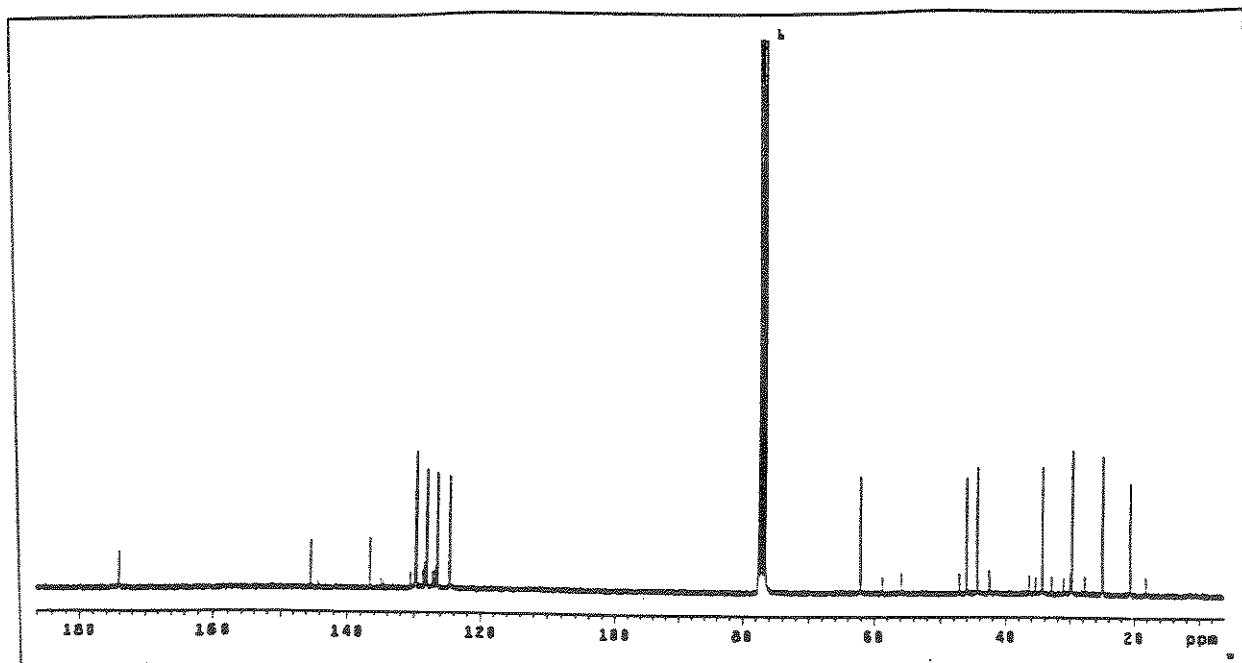


Espectro 71: ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) do composto 23.

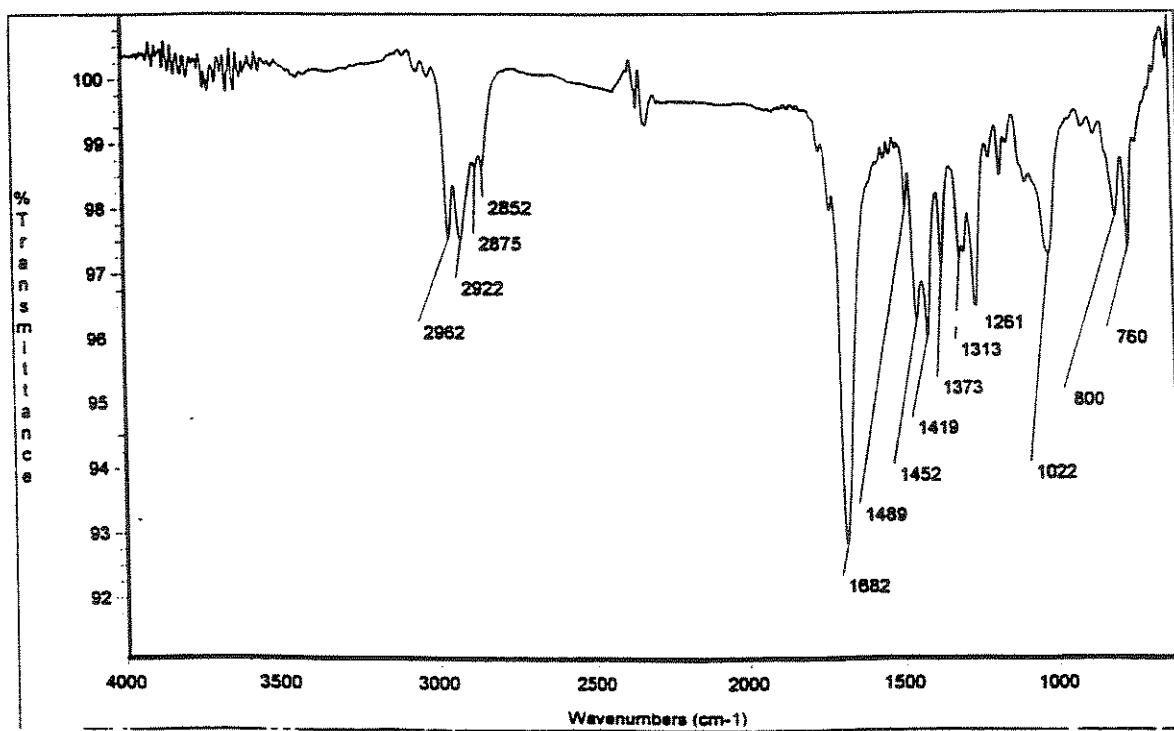


Espectro 71: IV (KBr) do composto 23.

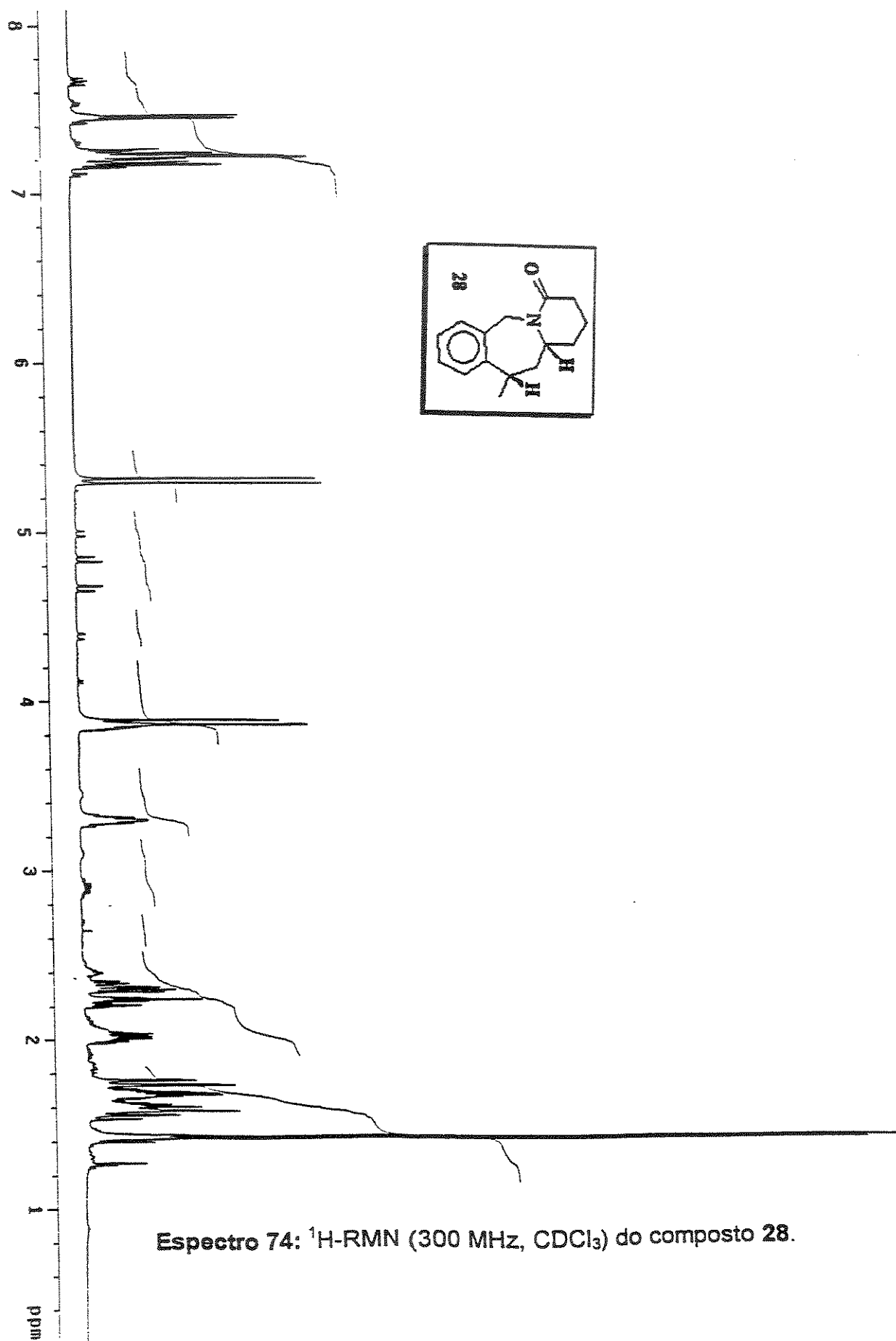


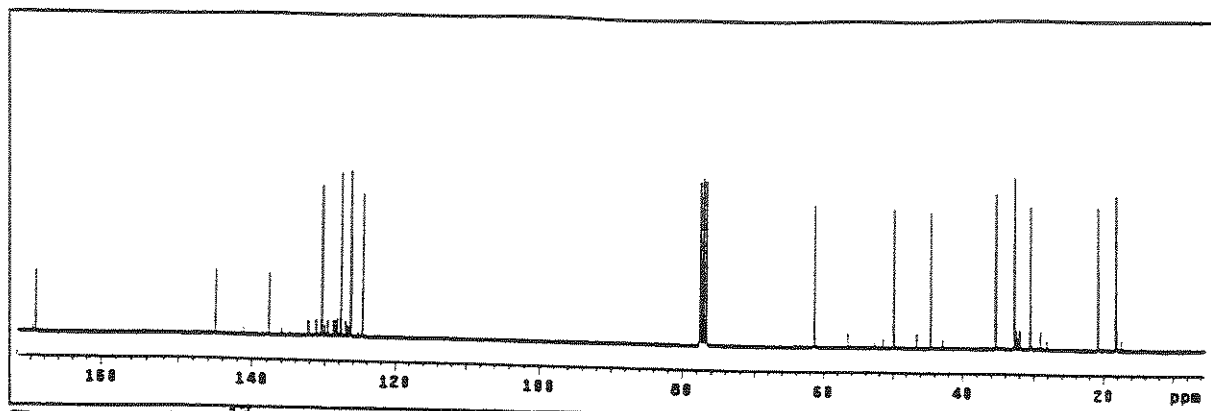


Espectro 73: ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) do composto 25.

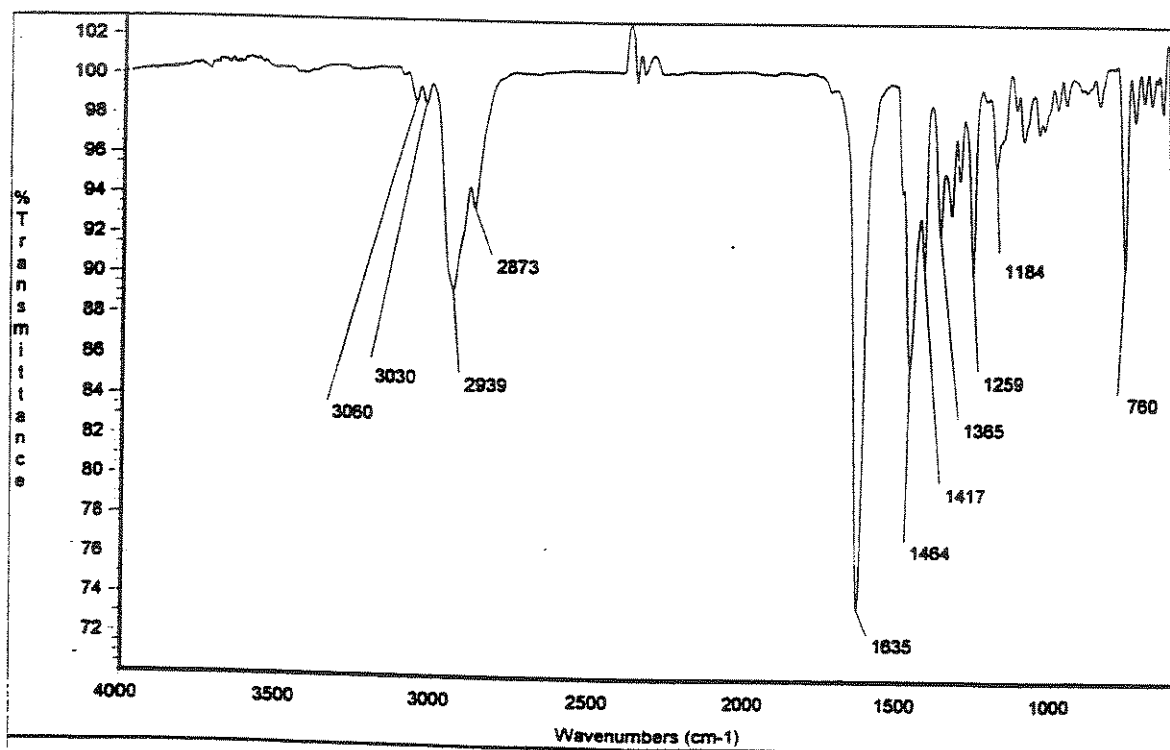


Espectro 73: IV (KBr) do composto 25.

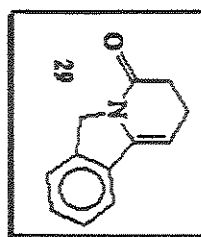
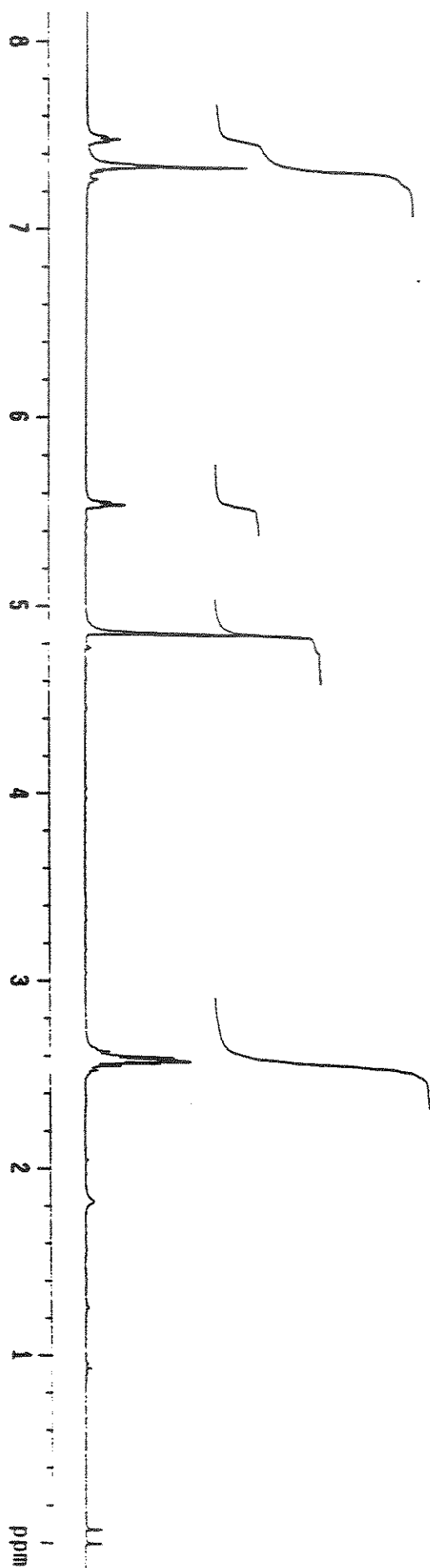


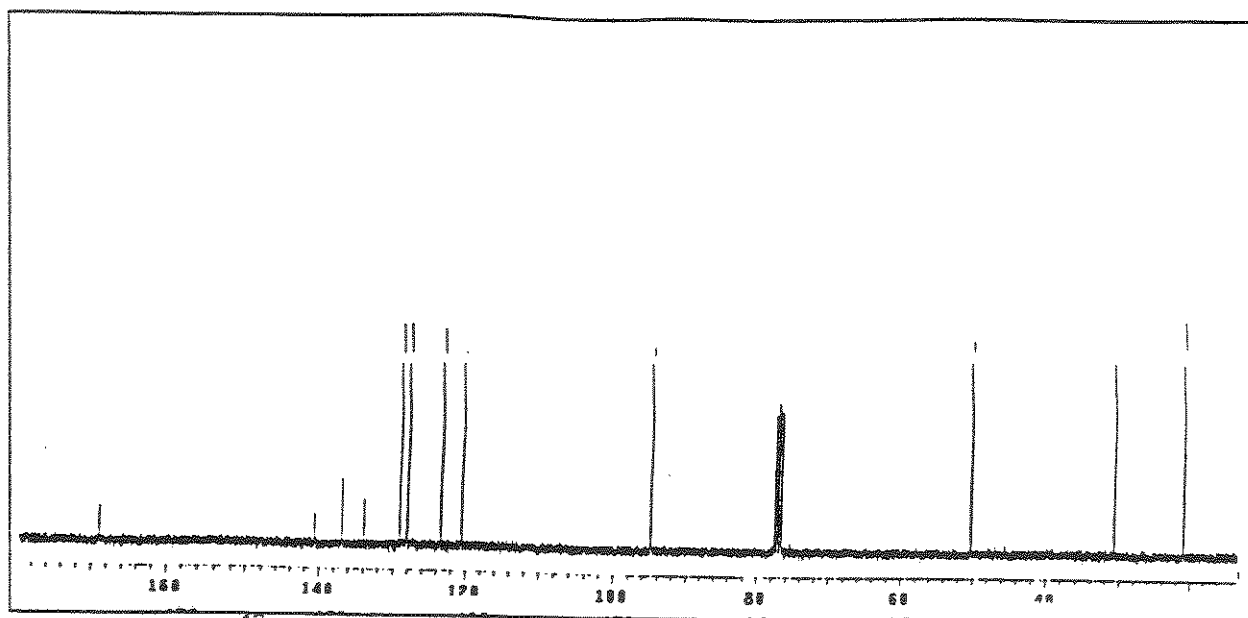


Espectro 75: ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) do composto 28.

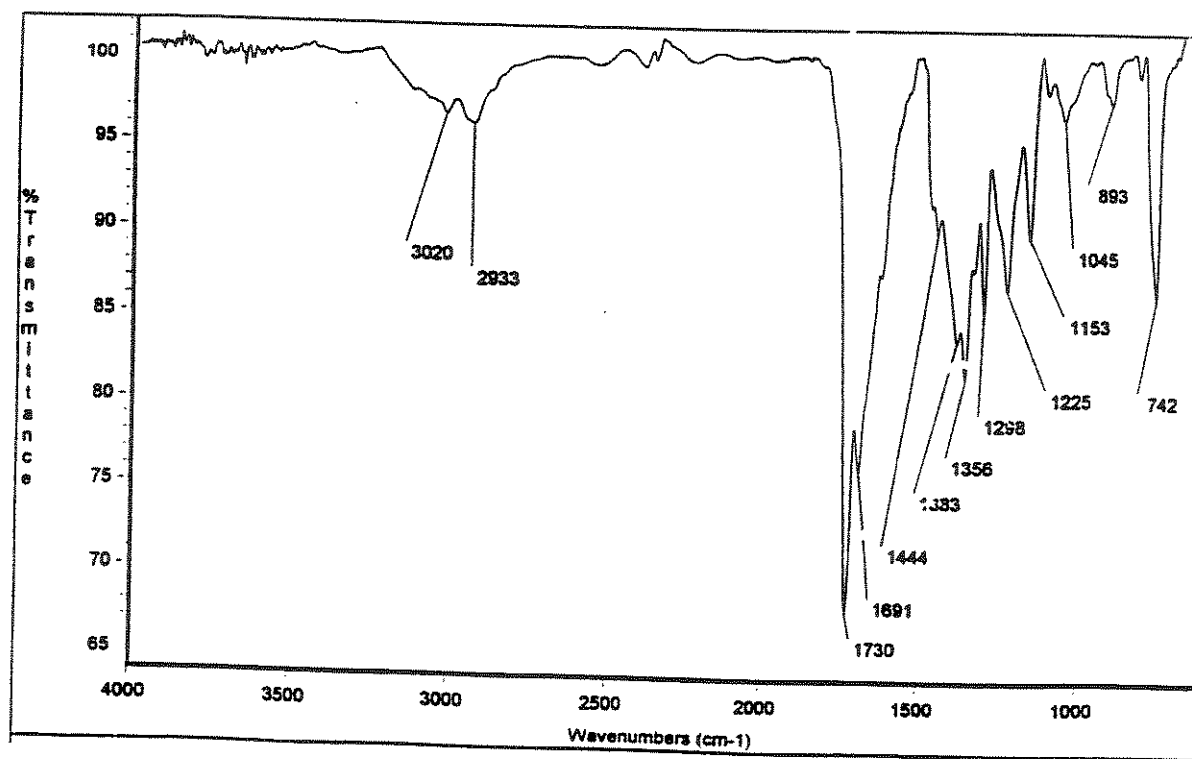


Espectro 76: IV (KBr) do composto 28.

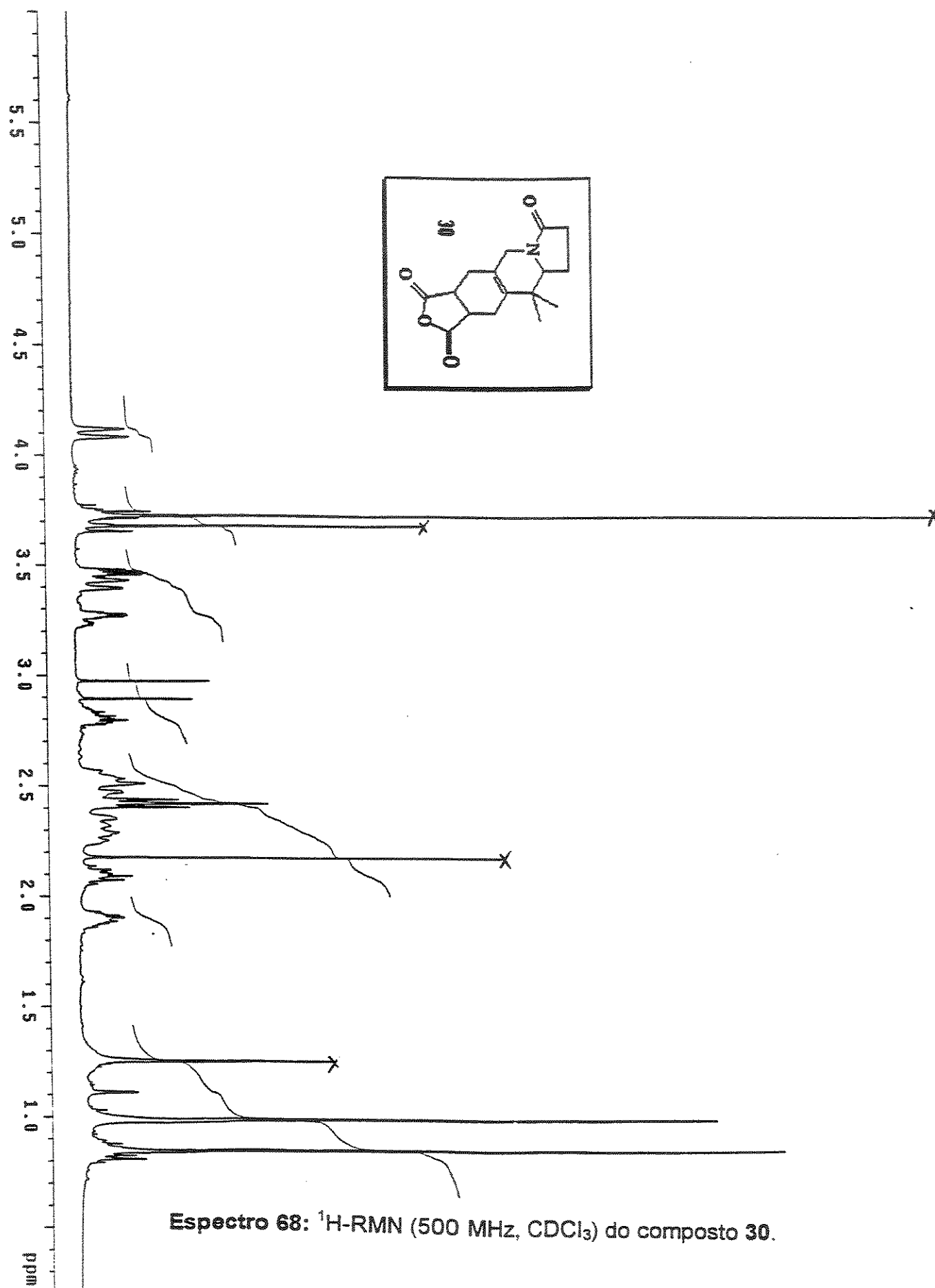




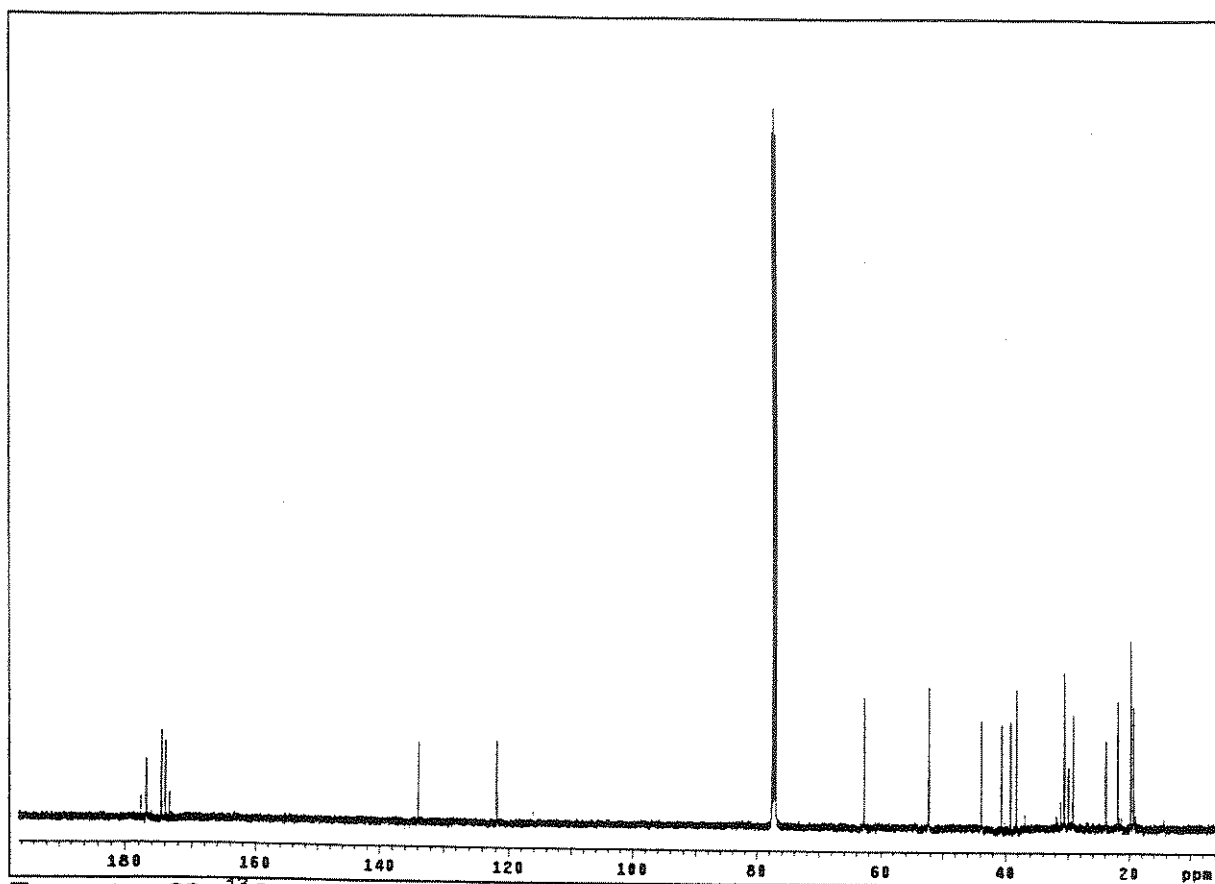
Espectro 77: ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) do composto 29.



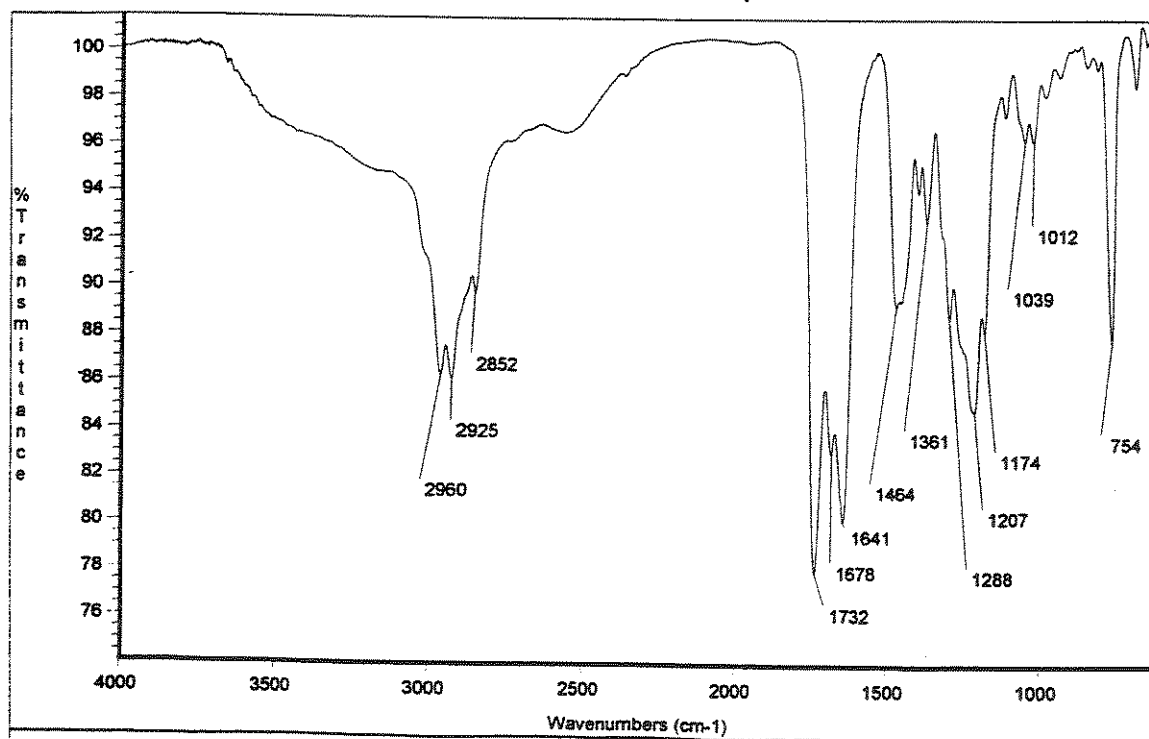
Espectro 78: IV (KBr) do composto 29.



Espectro 68: ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) do composto 30.



Espectro 69: ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3) do composto 30.



Espectro 69: IV (KBr) do composto 30.

VII- Bibliografia

VII- Bibliografia

- 1- a-Tsuji, J.; *Synthesis* **1984**, 369
 - b- Kishi, Y.; Pearlman, B.A.; McNamara, J.M.; Hasan, I.; Hatakeyama, S.; Sekizaki, H.; *J.Am.Chem.Soc.* **1981**, 103, 1981
 - c- Hegedus, L.S.; Korte, D.E.; Wirth, R.K.; *J.Org.Chem.* **1977**, 42, 1329
 - d- Hegedus, L.S.; *Angew.Chem.Int.Ed.Eng.* **1988**, 27, 1113
- 2- Heck, R.F.; *J.Am.Chem.Soc.* **1968**, 90, 5518
- 3- Heck, R.F.; Nolley, J.P. *J.Org.Chem.* **1972**, 37, 2320
- 4- de Meijere, A.; Meyer, F.E. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 2379
- 5- Negishi, E.; Owczarczyk, Z.; Lamaty, F.; Vawter, E.J.; *J.Am.Chem.Soc.* **1992**, 114, 10091
- 6- a- Heck, R.F.; *Org. React.* **1982**, 27, 345.
 - b- Heck, R.F.; *In Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B.M.; Fleming, I., Eds; Pergamon: Oxford, **1991**; Vol 4.
 - c- Ref. 3
 - d- Cabri, W.; Candiani, I. *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28,2.
- 7- a- Mori, M.; Ban, Y.; *Tetrahedron Lett.* **1977**, 1037; **1979**, 113; **1982**, 23, 3894
 - b- Heck, R.F.; Cortese, N.A.; Ziegler, C.B.; Hrnjiz, B.J.; *J.Org.Chem.* **1978**, 43, 2952
 - c- Heck, R.F.; Terpkko, M.O. *J.Am.Chem.Soc.* **1979**, 101, 5281
 - d- Hegedus, L.S.; Odle, R.; Ratcliff, M.; *J.Org.Chem.* **1980**, 45, 2709
 - e- Kibayashi, C.; Iida, H.; Yuasa, Y.; *J.Org.Chem.* **1980**, 45, 2938
 - f- Ziegler, F.E.; Chakraborty, U.R.; Weinsensfeld, R.B.; *Tetrahedron* **1981**, 37, 4035
- 8- a- Heck, R.F.; Narula, C.K.; Mak, K.J.; *J.Org.Chem.* **1983**, 48, 2792
 - b- Heck, R.F.; Shi, L.; Narula, C.K.; Mak, K.T.; Kao, L.; Xu, Y.; *J.Org.Chem.* **1983**, 48, 3894
 - c- Grigg, R.; Stevenson, P.; Worakun, J.; *JCS, Chem. Commun* **1984**, 1073
 - d- Negishi, E.; Tour, J.M.; *J.Am.Chem.Soc.* **1985**, 107, 8289
- 9- a- Overman, L.E.; Abelman, M.M.; Oh, T.; *J.Org.Chem.* **1987**, 52, 4133

- b- Gibson, S.E.; Middleton, R.J.; *JCS, Chem. Commun* **1995**, 1743
- c- Comins, D.L.; Joseph, S.J.; Zhang, Y.M.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 793
- 10- Negishi, E.; O'Connor, B.; Zhang, Y.; Luo, F.T.; Chang, J.W.; *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3903
- 11- Negishi, E.; Zhang, Y.; Nguyen, T.; O'Connor, B.; Evans, J.M.; Silveira, A.; *J.Org.Chem.* **1988**, 53, 5588
- 12- Negishi, E.; Zhang, Y.; O'Connor, B.; *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 2915
- 13- Grigg, R.; Loganathan, V.; Santhakumar, V.; Sridharan, V.; Teasdale, A.; *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 687
- 14- Baldwin, J.E.; *JCS, Chem. Commun* **1976**, 734
- 15- Danishefsky, S.J.; Young, W.B.; Masters, J.J.; *J.Am.Chem.Soc.* **1995**, 117, 5228
- 16- Ma, S.; Negishi, E.; *J.Am.Chem.Soc.* **1995**, 117, 6045
- 17- a- Overman, L.E.; Ashimori, A.; *J.Org.Chem.* **1992**, 57, 4571
- b- Overman, L.E.; Ashimori, A.; Matsuura, T.; Poon, D.J.; *J.Org.Chem.* **1993**, 58, 6949
- 18- a- Shibasaki, M.; Sato, Y.; Matanabe, S.; *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2589
- b- Shibasaki, M.; Kagechika, K.; *Tetrahedron* **1993**, 49, 1773
- 19- de Meijere, A.; Mayer, F.E.; *Org. Synth.* **1990**, 69, 148
- 20- Bhat, L.; Steinig, A.G.; de Meijere, A.; resultados não publicados
- 21- Overman, L.E.; Abelman, M.M.; Tran, V.D.; *J.Am.Chem.Soc.* **1990**, 112, 6959
- 22- a- Rawal, V.H.; Michoud, C.; *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1695
- b- Rawal, V.H.; Michoud, C.; Monestel, R.F.; *J.Am.Chem.Soc.* **1993**, 115, 3030
- 23- Comins, D.L.; Baevsky, M.F.; Hong, H.; *J.Am.Chem.Soc.* **1992**, 114, 10971
- 24- Ogawa, S.; Chida, N.; Ohtsuka, M.; *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 4525
- 25- Hudlicky, T.; Olivo, H.F.; *J.Am.Chem.Soc.* **1992**, 114, 9694
- 26- a- Overman, L.E.; Hong, C.Y.; *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3453
- b- Overman, L.E.; Hong, C.Y.; Romero, A.; *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8439

- 27- Grigg, R.; Santhakumar, V.; Sridharan, V.; Thornton-Pett, P.M.; Bridge, A.W.; *Tetrahedron* **1993**, 49, 5177
- 28- Danishefsky, S.J.; Schkeryantz, J.M.; *J.Am.Chem.Soc.* **1995**, 117, 4722
- 29- a- Clark, R.D.; Jahangir; *J.Org.Chem.* **1989**, 1174
b- Tietze, L.F.; Burkhardt, O.; Henrich, M.; *Liebs Ann./ Recueil* **1997**, 1407
- 30- a- Hudlick, L.D.; Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives, vol.5, Wiley, New York, **1987**, pg. 639
b- Tietze, L.F.; Schirok, H.; *Angew.Chem.Int.Ed.Engl.* **1997**, 36, 1124
- 31- Hájíček, J. *et al*; *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 505
- 32- Speckamp, W.N.; Hubert, J.C.; Wijnberg, J.B.P.A.; *Tetrahedron* **1975**, 31, 1437
- 33- Yankee, E.W.; Thomas, E.N.; Rynbrandt, R.H.; Zimmermann, D.C.; Bell, L.T.; Muchmore, C.R.; *J.Org.Chem.* **1989**, 54, 4535
- 34- Hiemstra, H., Speckamp, W.N.; In Comprehensive Organic Synthesis, Trost, B.M., Fleming, I., Eds., Pergamon Press: New York, **1991**, Vol.2, p.1047.
- 35- Speckamp, W.N., Hiemstra, H.; *Tetrahedron* **1985**, 41, 4367
- 36- Polniaszek, R.P.; Belmont, S.E.; Alvarez, R.; *J.Org.Chem.* **1990**, 55, 215
- 37- Pilli, R.A.; Dias, L.C.; Maldaner, A.O.; *J.Org.Chem.* **1995**, 60, 717
Pilli, R.A.; Dias, L.C.; Maldaner, A.O.; *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2729
Pilli, R.A.; Dias, L.C.; *Synth. Commun.* **1991**, 21, 2213
- 38- Shono, T.; Fujita, T.; Matsumura, Y.; *Chem. Lett.* **1991**, 81
- 39- a- Brown, C.A.; *et al*; *J.Org.Chem.* **1970**, 35, 1900
b- Seltzman, H.H.; Berrang, B.D.; *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 3083
- 40- Fleming, I. **1991**, Comprehensive Org. Synthesis, vol.7, Trost, B.M.; Fleming, I.; Heathcock, C.H.; Eds., Pergamon Press.
- 41- Tagliavini, G., Carofiglio, T.; *Organometallics* **1992**, 11, 2961-2963.
- 42- a- Kuroda, T., Suzuki, F.; *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6915.
b- Trost, B.M.; *Acc. Chem. Res.* **1990**, 23, 34
- 43- Grigg, R., *et al*; *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2545
- 44- Heck, R.F.; *Org. React.* **1982**, 27, 345
- 45- Grigg, R.; *et al*; *Tetrahedron* **1988**, 44, 2033
- 46- Trost, B.M.; Hipkind, P.A.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 1502

- 47- a- Heck, R.F.; *Acc. Chem. Res.* **1979**, 12, 146-151
b- Negishi, E.; Copéret, C.; and others; *Chem. Rev.* **1996**, 96, 365-393.
- 48- Drögemüller, M.; De Meijere, A.; Pilli, R.A.; *18^a RASBQ, QO-044* **1995**
- 49- Ang, K.H.; Bräse, S.; Steinig, A.G.; Meyer, F.E.; Liebaria, A.; Voigt, K.; De Meijere, A.; *Tetrahedron* **1996**, 52, 11503-11528
- 50- a- Overman, L.E.; *et alli*; *Tetrahedron* **1988**, 29, 3785
b- Overman, L.E.; *et alli*; *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4859
c- Overman, L.E.; *et alli*; *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 6959
d- Hegedus, L.S.; *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4547
e- Ref 4
f- Ref 22b
- 51- a- Jeffery, T.; *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2667-2670;
b- Jeffery, T.; *et all*; *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2122-2124;
c- Jeffery, T.; *et all*; *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1133-1136;
- 52- Shibasaki, M.; *et alli*; *Tetrahedron* **1997**, 53, 7371
- 53- a- Marvell, E.N.; Pippin, W *Tetrahedron* **1973**, 29, 378
b- Skattebol, L.; *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 2789
- 54- Berson, J.Á.; *Tetrahedron* **1992**, 48, 3
- 55- a- Marshall, J.A.; Xie, S.; *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2987
b- Yamamoto, H.; Furuta, K.; Shimizu, S.; Miwa, Y.; *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 1481
c- Yamamoto, H.; Furuta, K.; Kanematzu, A.; *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 7231
- 56- a- Sauer, J.; Sustmann, R.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, 19, 779
b- Jorgensen, W., Blake, J.F.; Lim, D.; *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 2936
c- Jorgensen, W.; Houk, N.K.; Loncharich, R.J.; Blake, J.F.; *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 9172
d- Yates, P., Eaton, P.; *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 4436
e- Sauer, J.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1967**, 6, 16
f- Reusch, W.; Tou, J.S.; *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 5012
- 57- Perrin, D.; *Purification of Laboratory Chemicals*, 3^a ed. **1988**, Pergamon Press.