

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

Unicamp

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE

*O Uso de Auxiliares Quirais Cicloexílicos na Adição de
Nucleófilos a Íons N-Acilimínios Cíclicos.
A Reação de Aliltrimetilsilano com Íons Imínios e
N-Acilimínios em Fase Gasosa*

TESE DE DOUTORADO

Junho de 2000

Aluno: Marcelo Gonçalves Montes D'Oca

Orientador: Ronaldo A. Pilli



20101627

UNIDADE BC
 CHAMADA: 7.1/1521
M 964 u
 Ex. 43565
 OMBO BC/ 43565
 ROC. 16-392/01
 C ☐ D ☒
 REC. R\$ 11,00
 DATA 02/02/01
 * CPD

CM-00154288-3

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

m7640
D657o

Montes D'Oca, Marcelo Gonçalves

O uso de auxiliares quirais cicloexílicos na
 adição de nucleófilos a íons *N-acilimínios* cíclicos.
 A reação de aliltrimetilsilano com íons imínios e
N-acilimínios em fase gasosa / Marcelo Gonçalves
 Montes D'Oca. -- Campinas, SP: [s.n], 2000.

Orientador: Ronaldo A. Pilli.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual de
 Campinas, Instituto de Química.

1. Íons N-Acilimínios. 2. (-)-8-Fenilmentol.
3. 2-*terc*-Butildimetilsililoxifurano. I. Pilli, Ronaldo A. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Química. III. Título.

*Ninguém Melhor do que Eles
Para Atravessar o Terreno Pantanoso
de Minha Vida e Transformar Muitas Situações
em Momentos de Eterno Prazer e Alegria,
Obrigado, Mãe, Pai, Fabiano, Valério
e Tati, Minha Pequenininha Companhia,
Amo Muito Vocês.*

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE

*Obrigado Miriam
Pelo Carinho, Amor e Dedicação.*

TESES

...Os homens se cotizaram e levaram a carne e a cerveja, as mulheres levaram saladas e doces, o Remi assou. Aliás, o Remi lançou um movimento de volta a salmoura na feitura do churrasco, sustentando que o sal grosso já cumpriu seu ciclo histórico. Mas isto não tem nada a ver com nada....

do livro, Histórias Brasileiras de Verão,

Luís Fernando Veríssimo.

À Diretoria,

Adriana, Alana, Alice, Cris, Eliane, Marta Souto, Paula, Raquel, Sandrinha, Vandinha, Adriano, Amaurizinho, Betão, Bira, Carlos Souto, Clécio (Sapo), Denão, Sílvio (Baiano), André e juntem-se a estes os novos amigos Ivan e Giovanni, Elisandra, Samísia, Adalto, Regina, Zeca e André.

Vou sentir saudades deste tempo, Marcelo.

Agradecimentos

- *A você Pilli, que sempre com inteligência, competência e com muito respeito apoiou a execução deste trabalho e fez de mim um eterno admirador da arte da síntese orgânica. Sempre vou me dedicar com afinco a esta causa. Obrigado.*
- *Ao Prof. Dr. Marcos N. Eberlin pela, orientação, amizade e que disponibilizou o Thomson MS Lab. e ao Dr. Luis Alberto B. de Moraes (Betão) que com muita competência conduziu os experimentos de EM no aparelho de massa pentaquadrupolar, ambos responsáveis pela realização da segunda parte deste trabalho.*
- *Aos amigos e colegas de trabalho, Maurício, Valéria, Leonardo, Adão, Conceição e também ao mais novos com quem convivi pouco tempo, Fernando, Patrícia, Paulo, Ângelo, Gustavo pelo respeito e convivência agradável. Aos amigos do lab. vizinhos, Claudinha, Marcos, Edson, Davi, Paulão e Rodolfo.*
- *Ao CNPq e Faep pelo apoio financeiro.*

RESUMO

A primeira parte deste trabalho trata da *determinação da razão diastereoisomérica (r.d.) da α -amidoalquilação assimétrica de íons N-acilimínios quirais derivados da pirrolidina e piperidina com aliltrimetilsilano e 2-terc-butildimetilsililoxifurano, utilizando auxiliares quirais cicloexílicos.*

Inicialmente, foi investigada a seletividade facial dos intermediários N-acilimínios quirais de 5-, e 6-membros frente a adição nucleofílica de aliltrimetilsilano. A reação ocorreu com bons rendimentos e baixa seletividade (r.d. = 1:1-2:1) quando (1*R*,2*S*)-*trans*-fenilcicloexanol foi usado como auxiliar quiral. Entretanto foi possível aumentar a seletividade (r.d. = 3:1-6:1) da reação fazendo o uso do (-)-8-fenilmentol como auxiliar quiral. Neste último caso a formação dos produtos majoritários foi atribuída a um ataque nucleofílico do aliltrimetilsilano a face *Si* do íon N-acilimínio levando a configuração absoluta *R* para o novo centro assimétrico α -nitrogênio. Em ambos os casos, os auxiliares quirais foram recuperados em bons rendimentos.

Após foi investigada a reação de Mannich vinílica utilizando o nucleófilo proquiral 2-terc-butildimetilsililoxifurano. Em todos os casos, dos quatro possíveis diastereoisômeros, somente dois foram formados. Tanto com o uso do (1*R*,2*S*)-*trans*-fenilcicloexanol como para o (-)-8-fenilmentol como auxiliares quirais o ataque nucleofílico ocorreu exclusivamente a face *Si* do íon N-acilimínio e formação de misturas diastereoisoméricas (r.d. = 2:1-7:1) foi atribuída à moderada seletividade facial do nucleófilo 2-terc-butildimetilsililoxifurano. Os adutos majoritários apresentaram configuração absoluta *R* para os dois centros estereogênicos formados (C5 e C2'), mostrando a preferência pelo produto de configuração relativa *trans* (*anti*), consistente com os exemplos mostrados na literatura.

Esta nova metodologia permitiu a construção dos alcalóides (*S*)-2-propil pirrolidina e enantiomericamente enriquecida (*S*)-coniina e de intermediários indolizidínicos e quinolizidínicos (5*R*,6*R*)-5-hidróxi-1-azabicyclo[4.3.0]nonano-2-ona e (5*R*,6*R*)-5-hidróxi-1-azabicyclo[4.4.0]decano-2-ona, que são de interesse por estarem presentes em sistemas do tipo pumiliotoxina e homopumiliotoxina, respectivamente.

Na segunda parte, investigou-se a *reação de α -amidoalquilação de íons imínios e N-acilimínios de 5- e 6- membros em fase gasosa, frente à adição dos nucleófilos viniltrimetilsilano e aliltrimetilsilano.* Este estudo foi realizado em um aparelho de massa pentaquadrupolar onde íons gerados a partir da ionização por impacto de elétrons de aminas, lactamas, amidas e carbamatos, reagiram isoladamente com viniltrimetilsilano ou aliltrimetilsilano. A reação ocorreu apenas para a adição de aliltrimetilsilano a íons N-acilimínios derivados de lactamas e carbamatos e levou a formação de intermediários catiônicos β ao átomo de silício. A ordem de reatividade observada para os íons N-acilimínios derivados foi de carbamatos $\gg$ lactamas $>$ amidas, em todos os casos os íons N-acilimínios de 5-membros foram mais reativos que os de 6-membros frente à reação de α -amidoalquilação. Este estudo mostrou a formação de intermediários catiônicos β ao átomo de silício (efeito β -silício) em fase gasosa.

ABSTRACT

The first part of this work comprises the determination of the diastereoisomeric ratio (d.r.) in the asymmetric α -amidoalkylation of chiral 5- and 6-membered N-acyliminium ions bearing cyclohexyl-based chiral auxiliaries with allyltrimethylsilane and 2-*tert*-butyldimethylsilyloxyfuran.

The addition of allyltrimethylsilane to chiral 5- and 6-membered N-acyliminium ions derived from (*1R,2S*)-*trans*-phenylcyclohexanol took place with good yields and low diastereoselection (d.r. = 1:1–2:1). However, the diastereoselection improved (d.r. = 3:1–6:1) when (-)-8-phenylmenthol was employed as the chiral auxiliary. The formation of the major diastereoisomer was rationalized through the addition of the nucleophile to the *Si* face of the chiral N-acyliminium ion. In both cases, efficient recovery of the chiral auxiliaries was achieved.

The addition of 2-*tert*-butyldimethylsilyloxyfuran to chiral 5- and 6-membered N-acyliminium ions afforded only two out of the four possible diastereoisomers with the addition of the prochiral nucleophile also to the *Si* face of the chiral N-acyliminium ions and the mixture of butenolides formed (d.r. = 2:1–7:1) resulted from low to moderate facial selection of the nucleophile.

In all cases, the major diastereoisomer displayed *R* configuration at both newly created stereocenters (*threo* isomer) in accordance with related examples in the literature.

This methodology allowed the preparation of optically pure (*S*)-2-propyl pyrrolidine and enantiomerically enriched (*S*)-coniine as well as (*5R,6R*)-5-hydroxy-1-azabicyclo[4.3.0]nonane-2-one and (*5R,6R*)-5-hydroxy-1-azabicyclo[4.4.0]decane-2-one which are of synthetic interest for the preparation of pumiliotoxin and homopumiliotoxin alkaloids, respectively.

In the second part of this work, the α -amidoalkylation of the 5- and 6-membered iminium and N-acyliminium ions with vinyl- and allyltrimethylsilane in the gas phase was investigated. This study was carried out in a pentaquadrupolar mass spectrometer and the iminium and N-acyliminium ions were generated by ionization of the corresponding amines, lactams, amides and carbamates, followed by addition of vinyl- or allyltrimethylsilane. Gas phase reaction was observed only when allyltrimethylsilane was added to N-acyliminium ions derived from amides and carbamates and allowed the observation of cationic species intermediates β to the silicon atom. The N-acyliminium ions derived from carbamates were more reactive than the ones derived from amides and in all cases 5-membered N-acyliminium ions proved to be more reactive than corresponding 6-membered analogues. These results clearly demonstrated the formation of a cationic intermediates β to the silicon atom (silicon β -effect) in the gas phase.

CURRICULUM VITAE

1. DADOS PESSOAIS

Nome: MARCELO GONÇALVES MONTES D'OCA

Filiação: Moacir Montes D'Oca e Geni Gonçalves Montes D'Oca

Nacionalidade: Brasileira

Nascimento: 14/02/68, Alegrete-RS

RG/RNE: 4033540041-RS

CIC: 587.347.590-34

E-mail: doca@iq.ufrgs.br

2. FORMAÇÃO ACADÊMICA

2.1 DOUTORADO:

Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, Campinas-SP

Curso: Química Área de Concentração: Química Orgânica

Conclusão: Junho/2000

2.2 MESTRADO:

Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, Campinas-SP

Curso: Química Área de Concentração: Química Orgânica

Conclusão: Março/1995

2.3 GRADUAÇÃO:

Universidade Federal de Santa Maria, UFSM, Santa Maria-RS

Curso: Química Industrial

Conclusão: Dezembro/1991

3. TRABALHOS EM CONGRESSOS

VIII Brazilian Meeting on Organic Synthesis, São Pedro, SP, set/1998.

21ª Reunião Anual da SBQ, Poços de caldas, MG, maio/1998.

20ª Reunião Anual da SBQ, Poços de caldas, MG, maio/1997.

VI Brazilian Meeting on Organic Synthesis, São Paulo, SP, set/1994.

V Brazilian Meeting on Organic Synthesis, Campinas, SP, set/1992.

4. PUBLICAÇÕES EM REVISTAS

D'Oca, M. G. M.; Pilli, R. A.; Vencato, I. "The Addition of 2-*tert*-Butyldimethylsilyloxyfuran to Chiral Cyclic N-Acyliiminium Ions Containing Cyclohexyl-Based Chiral Auxiliaries" *Org. Lett.*, 2000 (submetido).

D'Oca, M. G. M.; Pilli, R. A.; Pardini, V. L.; Curi, D.; Comninou, F. C. M. "The Stereochemistry of the Addition of Allyldimethylsilane to Chiral Cyclic N-Acyliiminium Ions Derived from (*S*)-(+)-Mandelic Acid" *J. Braz. Chem. Soc.*, 2000 (submetido).

SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

Ac: Acetil	LDA: Lítio diisopropilamina
Ac₂O: Anidrido acético	LUMO: Orbital molecular desocupado de menor energia
AcOH: Ácido acético	MsCl: Cloreto de mesila
Bn: Benzil	m/z: massa/carga
Boc: Carbonil <i>tert</i> -butóxido	NBS: N-Bromo succinimida
<i>i</i>-Bu: <i>iso</i> -Butil	NOESY: Experimento bidimensional de interação espacial ¹ H- ¹ H
<i>t</i>-Bu: <i>tert</i> -Butil	Nu: Nucleófilo
Cbz: Carbonil benzilóxido	PDS: Pentadieniltrimetilsilil
CCF: Cromatografia em camada fina	Piv: Pivaloil
CG: Cromatografia gasosa	<i>i</i>-Pr: <i>iso</i> -propila
CG/EM: Cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas	PTSA: Ácido <i>p</i> -toluenossulfônico
CID: Dissociação Induzida por Colisão	RMN: Ressonância magnética nuclear
CLAE: Cromatografia líquida de alta eficiência	R_f: Razão de frente
DBU: Diisobutiluréia	SiMe₃: Trimetilsilil
DIBAL-H: Hidreto de diisobutilalumínio	Si(<i>i</i>-Pr)₃: Triisopropilsilil
DMAP: Dimetilaminopiridina	t.a.: temperatura ambiente
DMS: Dimetilssulfeto	TBS: <i>tert</i> -butildimetilsilil
DMSO: Dimetil sulfóxido	TFA: Ácido trifluoracético
EM: Espectrometria de Massas	THF: Tetraidrofurano
EMAR: Espectrometria de massas de alta resolução	TIPS: Triisopropilsilil
FCOH: (<i>1R,2S</i>)- <i>trans</i> -Fenilcicloexanol	TMS: Tetrametilsilano
FMOH: (<i>1R,2S,5R</i>)-8-Fenilmentol	TMSCN: Trimetilsilil cianeto
HETCOR: Experimento bidimensional de correlação heteronuclear ¹ H- ¹³ C	TMSOTf: Trimetilsilil trifluormetanossulfonato
HOMO: Orbital molecular ocupado de maior energia	[α]_D: Rotação específica
IV: Infravermelho	δ: Deslocamento químico
	Δδ: Diferença de deslocamento químico

ÍNDICE

PARTE I

I. O Uso de Auxiliares Quirais Cicloexílicos na Adição de Aliltrimetilsilano e 2-*terc*-Butildimetilsililoxifurano a Íons N-Acilimínios Cíclicos

I.1 INTRODUÇÃO	4
I.1.1 Íons N-Acilimínios: Estrutura e Reatividade	5
I.1.2 Íons N-Acilimínios - Geração e Síntese de Seus Precursores	7
I.1.2.1 A Síntese de Amidas e Carbamatos α -Oxigenados	7
I.1.2.1.1 Reação de Amidas Primárias e Secundárias com Aldeídos e Cetonas	7
I.1.2.1.2 A Redução Parcial de Imidas e Carbamatos Cíclicos	8
I.1.2.1.3 A Adição de Reagentes de Grignard a Imidas Cíclicas	11
I.1.2.1.4 Oxidação Eletroquímica de Amidas e Carbamatos	12
I.1.2.1.4.1 A Reação de Ross-Eberson-Nyberg	14
I.1.3 Íons N-Acilimínios - A Reação de α -Amidoalquilação Assimétrica	20
I.1.4 A Reação de α -Amidoalquilação Utilizando Substratos Quirais	21
I.1.4.1 A α -Amidoalquilação Induzida pelo Centro Estereogênico Residente no Anel Heterocíclico	22
I.1.4.2 A α -Amidoalquilação Induzida pelo Auxiliar Quiral de Sacrifício	24
I.1.4.3 A α -Amidoalquilação Fazendo o Uso de Auxiliares Quirais Recicláveis	27
I.2 OBJETIVO	35

I.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	38
I.3.1 O 8-Fenilmentol e o <i>trans</i> -Fenilcicloexanol como Auxiliares Quirais.....	38
I.3.1.1 Íons N-Acilimínios - O Uso do (-)-8-Fenilmentol como Auxiliar Quiral	41
I.3.2 Síntese dos Precursores dos Íons N-Acilimínios <u>100a-b</u> e <u>101a-b</u>	43
I.3.2.1 A Preparação dos Auxiliares Quirais FMOH (<u>110</u>) e FCOH (<u>111</u>)	43
I.3.2.2 A Síntese dos 2-Metóxi Carbamatos <u>122a-b</u> e <u>123a-b</u>	44
I.3.2.3 A Oxidação Eletroquímica dos Carbamatos <u>124a-b</u> e <u>125a-b</u>	47
I.3.3 Os Nucleófilos Aliltrimetilsilano e 2- <i>terc</i> -Butildimetilsililoxifurano	51
I.3.4 A Adição do Nucleófilo Aliltrimetilsilano (<u>104</u>).....	52
I.3.5 A Determinação da r.d. da Formação dos 2-Alil Carbamatos <u>102a-b</u> e <u>103a-b</u>	54
I.3.6 A Determinação da Configuração Absoluta do Novo Centro α -Nitrogênio Formado e a Recuperação dos Auxiliares Quirais <u>110</u> e <u>111</u>	59
I.3.7 O Curso Estereoquímico da Adição do Aliltrimetilsilano (<u>104</u>)	65
I.3.8 A Adição Nucleofílica do 2- <i>terc</i> -Butildimetilsililoxifurano (<u>105</u>). A Reação de Mannich Viníloga	69
I.3.9 A Determinação da r.d. da Reação Mannich Viníloga. A Configuração Absoluta dos Novos Centros Estereogênicos Formados.	72
I.3.10 Síntese das Hidróxi Lactamas Bíclicas <u>109a-b</u> e a Recuperação dos Auxiliares Quirais <u>110</u> e <u>111</u>	78
I.3.11 A Configuração Absoluta das Hidróxi Lactamas <u>109a'</u> e <u>109b'</u>	89
I.3.12 O Curso Estereoquímico da Reação de Mannich Viníloga	100

PARTE II

II. A Reação de Viniltrimetilsilano e Aliltrimetilsilano com Íons Imínios e N-Acilimínios em Fase Gasosa

II.1 INTRODUÇÃO.....	110
II.1.1 Adição Nucleofílica de Vinilsilanos e Alilsilanos a Sistemas C=X.....	110
II.1.1.1 Vinilsilanos	110
II.1.1.2 Alilsilanos	112

II.1.2 Reações Íon/Moléculas em Fase Gasosa	113
II.2 OBJETIVO	117
II.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	119
II.3.1 A Adição dos Nucleófilos <u>155</u> e <u>104</u> a Íons Imínios	120
II.3.2 A Adição dos Nucleófilos <u>155</u> e <u>104</u> a Íons N-Acilimínios	124
II.3.2.1 Íons N-Acilimínios Endocíclicos	124
II.3.2.2 Íons N-Acilimínios Exocíclicos	125
III. <u>CONCLUSÃO</u>	134
IV. <u>PORTE EXPERIMENTAL</u>	137
V. <u>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u>	290
VI. <u>APÊNDICE</u>	296

PART I

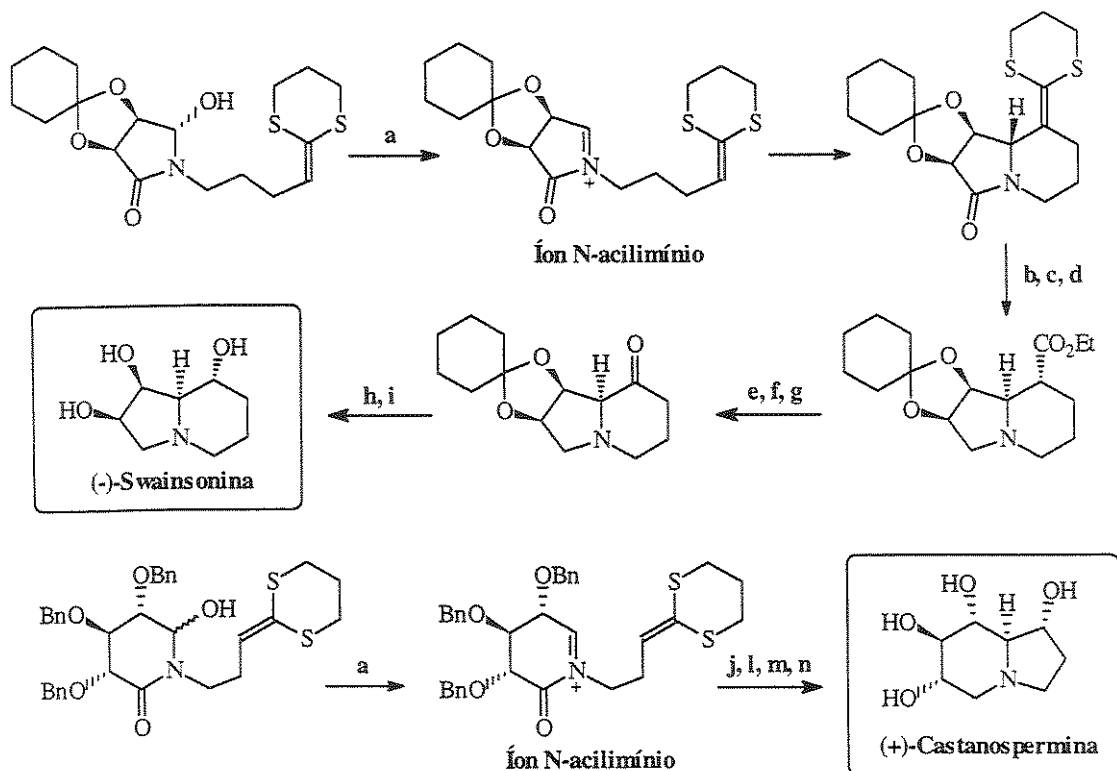
***O Uso de Auxiliares Quirais
Cicloexílicos na Adição de
Aliltrimetilsilano e 2-terc-
Butildimetilsililoxifurano a Íons
N-Acilimínios Cíclicos***

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE

CAPÍTULO 1

I.1 INTRODUÇÃO

A preparação de íons N-acilimínios¹⁻⁶ é um assunto de permanente interesse em síntese orgânica, e várias metodologias vêm empregando a reação de adição de nucleófilos de carbono a estes intermediários eletrofílicos como etapa chave para a síntese de alcalóides. Progressos vêm sendo alcançados na última década referentes a quimio-, regio- e estereosseletividade da formação da ligação carbono-carbono envolvendo esta variante da reação de Mannich.⁷ Novos aspectos quanto a stereoquímica desta reação são investigados, principalmente com respeito a sua aplicação na síntese de alcalóides na forma opticamente ativa e a criação de novas metodologias para o controle da formação de centros assimétricos α -nitrogênio. A síntese na forma enantiomericamente pura dos alcalóides polihidroxilados inibidores de glicosidase, (-)-Swainsonina e (+)-Castanospermina, descrita por Chamberlin e Miller⁸ mostra a versatilidade dos íons N-acilimínios (**Esquema 1**).



a) Et_3N , MsCl , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{CN}$ b) NBS , EtOH , CH_3CN ; DBU , THF , 71%; c) $\text{Et}_3\text{O} \cdot \text{BF}_4$, CH_2Cl_2 ; d) NaCNBH_3 , MeOH , 86%; e) LDA , THF , O_2 , 76%; f) LiAlH_4 , THF ; g) NaIO_4 , H_2O ; h) Na/NH_3 , H_2O , THF , 45%; i) HCl 6M, 95%; j) O_2 , CCl_4/MeOH ; l) L-Selectride , THF ; m) BH_3/DMS , THF , 67%; n) H_2 , Pd/C , MeOH/HCl .

Esquema 1

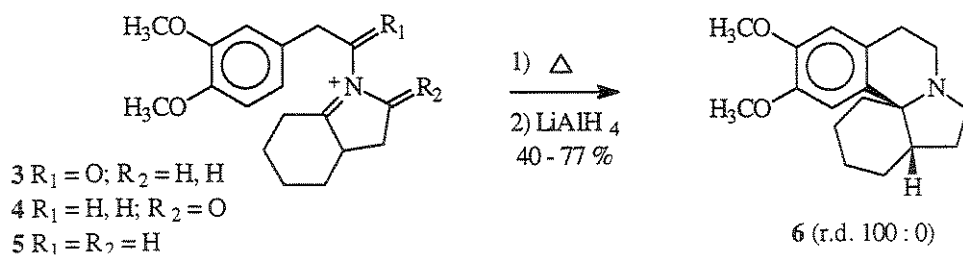
Chamberlin e Miller, 1990.

1
íon imínio

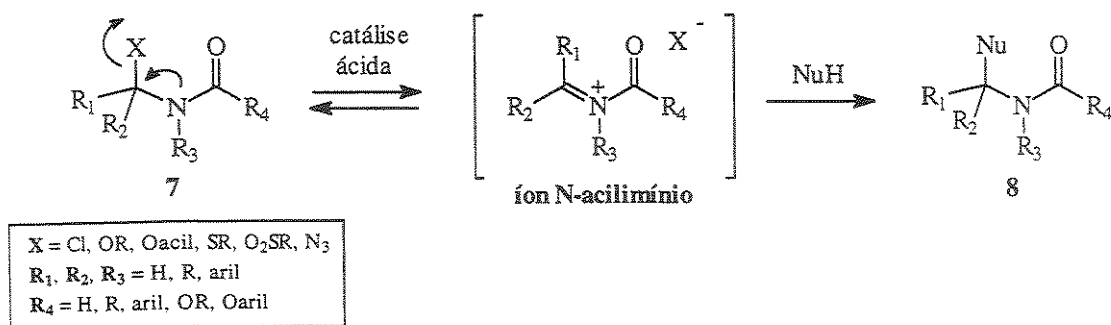
2
íon N-acilímínio

R₁, R₂ = Ph
R₃ = H
R₄ = Me

Devido a sua maior eletrofilicidade os íons N-acilimínios reagem com nucleófilos de carbono através de um processo irreversível. A irreversibilidade desta reação evitando uma posterior fragmentação, reação observada quando fazemos o uso de nucleófilos com duplas ligações não polarizadas com íons imínios (fragmentação de Grob),⁹ faz deste processo uma ferramenta importante para a formação da ligação carbono-carbono em síntese orgânica. Esta diferença de reatividade é exemplificada através da formação do núcleo eritranano (**6**) com alta diastereosseletividade (r.d.,100:0) via íons N-acilimínios exocíclicos **3** e endocíclicos **4**, enquanto que a ciclização via íon imínio **5** não ocorre (**Esquema 2**).¹⁰⁻¹¹ Inicialmente este processo foi mostrado através de abordagens intermoleculares, entretanto este também pode ocorrer através de reações intramoleculares.

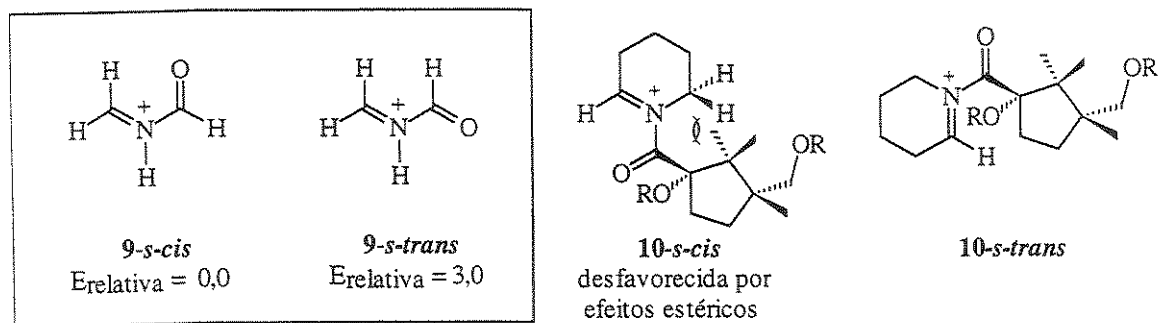


Um dos métodos para formação de intermediários N-aciclimínios ocorre através da heterólise de uma ligação C-X α -nitrogênio (aduto 7), catalisada por ácido. O processo se dá através de uma reação de equilíbrio e na presença de nucleófilos leva a formação de produtos α -amidoalquilados 8 (Esquema 3). A geração do íon N-aciclimínio é a etapa determinante da reação onde este é sempre formado *in situ* na presença ou não do nucleófilo. O sucesso da reação também depende da natureza do grupo abandonador X, do ácido de Lewis e, em alguns casos, do solvente utilizado no meio reacional.



Esquema 3

Estudos teóricos, usando cálculos *ab initio*, mostram uma preferência por conformações do tipo *s-cis* para íons N-aciclimínios.¹²⁻¹⁴ A diferença de energia relativa segundo Allmann e colab.¹² entre as conformações *s-cis* e *s-trans* para íons N-formilimínios (9) é de aproximadamente 3 Kcal/mol. Este fato pode ser entendido considerando-se que uma melhor compensação vetorial de momentos de dipolo ocorre em conformações do tipo *s-cis*. Entretanto, segundo Wanner e colab.,¹³ devido a fatores estéricos íons N-aciclimínios quirais 10 podem adotar preferencialmente conformações do tipo *s-trans* (Figura 2).



Allmann e colab., 1985

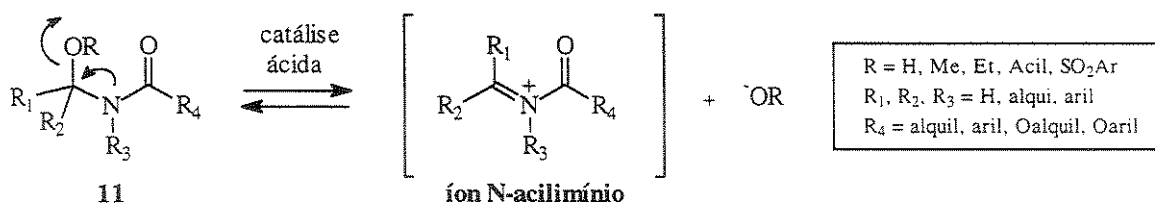
Wanner e colab., 1988

Figura 2. Conformações *s-cis* e *s-trans* para íons N-aciclimínios.

1.1.2 Íons N-Acilimínios - Geração e Síntese de Seus Precursores

Uma grande variedade de métodos sintéticos são conhecidos para a obtenção de precursores de íons N-acicimínios e numerosos caminhos levam a estes intermediários eletrofílicos. Entretanto, a seguir iremos discutir somente a geração destes a partir de α -alcóxi, amidas e carbamatos bem como a preparação destes precursores.

Um dos métodos mais populares para geração de íons N-acicimínios envolve a heterólise de uma ligação C-O α ao nitrogênio de amidas e carbamatos **11** promovida por ácidos (**Esquema 4**). Na grande maioria dos casos o grupo abandonador é um substituinte oxigenado como por exemplo, -OH e -OR (R= Me, Et, Ac e SO₂Ar); outros substituintes menos usados são halogênios, grupos abandonadores nitrogenados e derivados de enxofre. O ácido é geralmente utilizado em quantidades equivalentes, porém este algumas vezes aparece em quantidades catalíticas ou até mesmo em largos excessos. Os ácidos mais freqüentemente usados são os ácidos de Lewis como BF₃OEt₂, TiCl₄, SnCl₄ e AlCl₃, alguns exemplos mais recentes mostram a utilização de ZnCl₂, TiF₄ e InCl₃. Ácidos de Brønsted como por exemplo, ácido acético, ácido trifluoracético, ácido fórmico, etc... e o uso TMSOTf para a clivagem da ligação C-O α nitrogênio também são demonstrados.



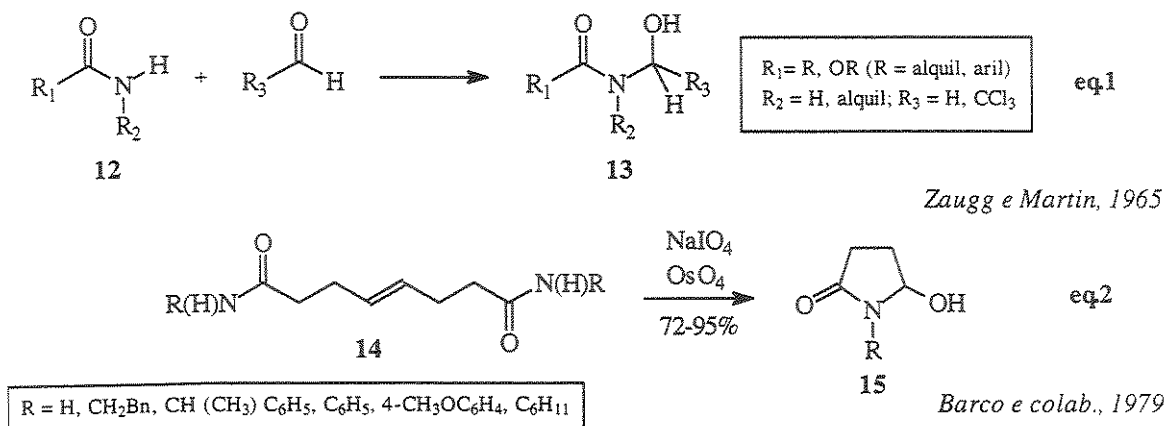
Esquema 4

1.1.2.1 A Síntese de Amidas e Carbamatos α -Oxigenados

1.1.2.1.1 Reação de Amidas Primárias e Secundárias com Aldeídos e Cetonas

O método mais direto para a preparação de α -hidróxi amidas **13** envolve a reação de amidas primárias ou secundárias **12** com aldeídos e cetonas. Porém, este é um processo de

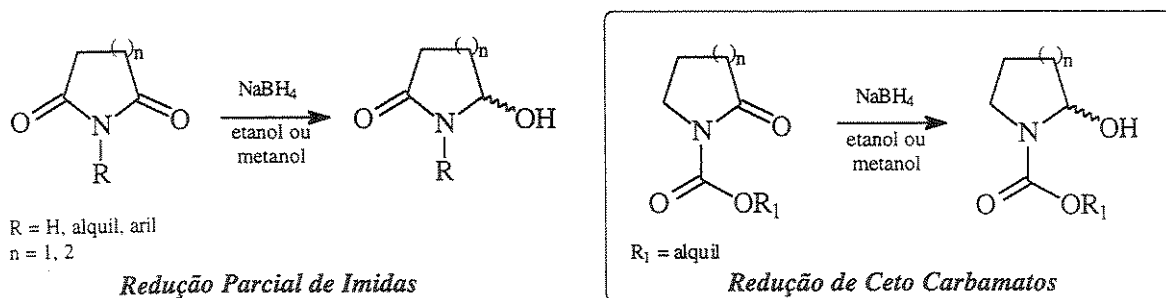
equilíbrio e geralmente a formação do aduto **13** é desfavorecida, exceto para dois casos especiais (**Esquema 5**): A utilização de aldeídos muito reativos, como formaldeído e tricloroacetaldeído (**eq.1**);⁶ e a reação intramolecular de amidas para formar anéis heterocíclicos α -hidroxigenados, como por exemplo, a reação de ciclização a partir da oxidação de diamidas **14**, derivadas do ácido (*E*)- ou (*Z*)-4-octeno-1,8-dióico, para a síntese de α -hidróxi pirrolidinonas **15** (**eq.2**).¹⁵



Esquema 5

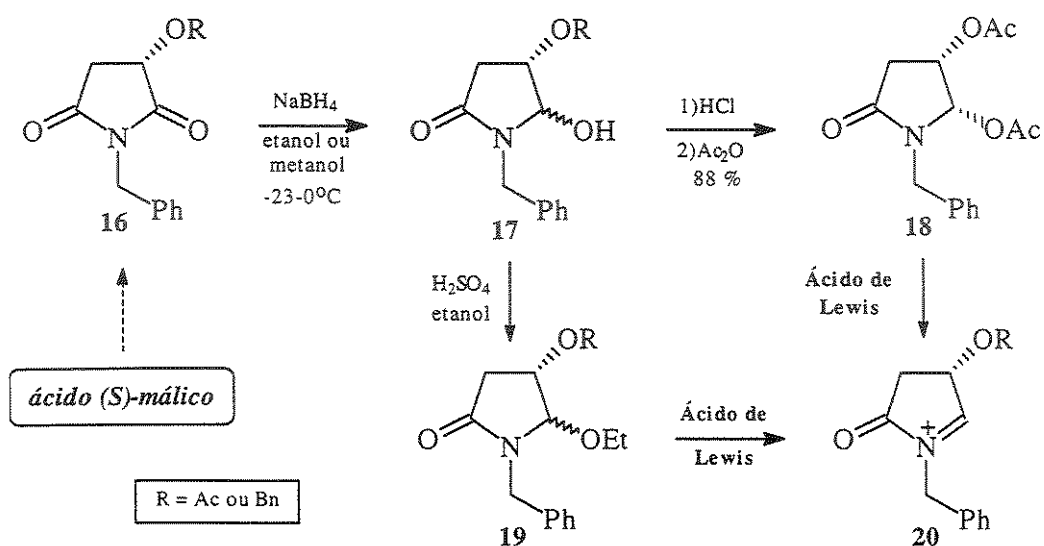
1.1.2.1.2 A Redução Parcial de Imidas e Ceto Carbamatos Cíclicos

A redução parcial de imidas¹⁶ e ceto carbamatos¹⁷ cíclicos é um método bastante simples e muito utilizado para síntese de α -hidróxi e α -alcóxi lactamas e carbamatos cíclicos, respectivamente (**Esquema 6**). Geralmente, a reação ocorre com excesso de $NaBH_4$ em meio alcoólico e nas temperaturas entre -23 e $0^\circ C$, dependendo do tamanho do anel heterocíclico. Durante a redução, uma solução diluída de ácido é lentamente adicionada, pois o meio fortemente básico pode ocasionar a abertura do anel heterocíclico.



Esquema 6

Por exemplo, a acetóxi succinimida (**16**) oticamente ativa, derivada do ácido (*S*)-málico, foi reduzida parcialmente por NaBH_4 à mistura de α -hidróxi lactamas **17**, em bons rendimentos e com alta seletividade (**Esquema 7**). Estas, quando tratadas em meio ácido aquoso (HCl , $\text{pH} \sim 3$) na presença de anidrido acético levaram as α -acetóxi lactamas **18**.¹⁸ Entretanto, tratamento com ácido sulfúrico diluído na presença de etanol favoreceu a formação de α -etóxi lactamas **19**.¹⁹ Posterior tratamento dos compostos **18** e **19** com ácido de Lewis levou aos correspondentes íons N-acicilimínios **20**.

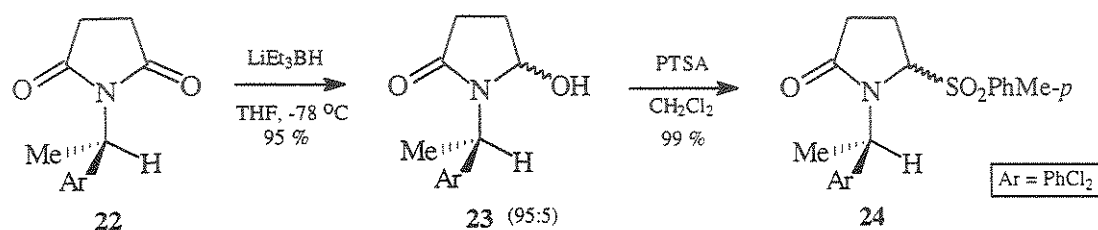
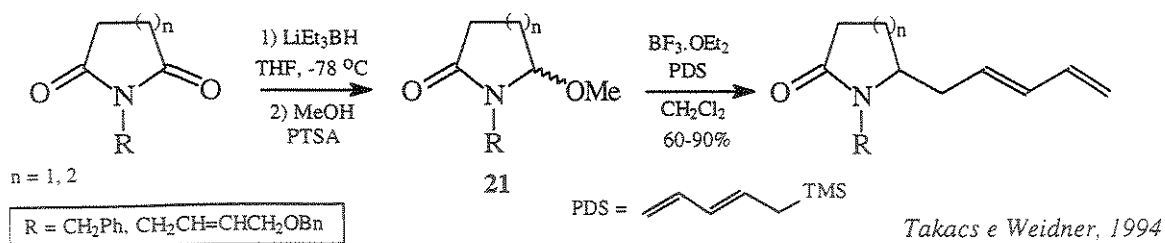


Scolástico e Colab., 1990

Pilli e Russowsky, 1996

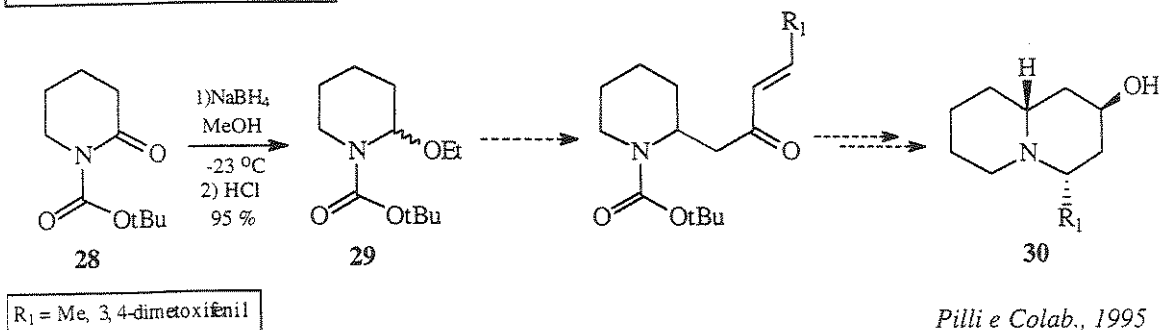
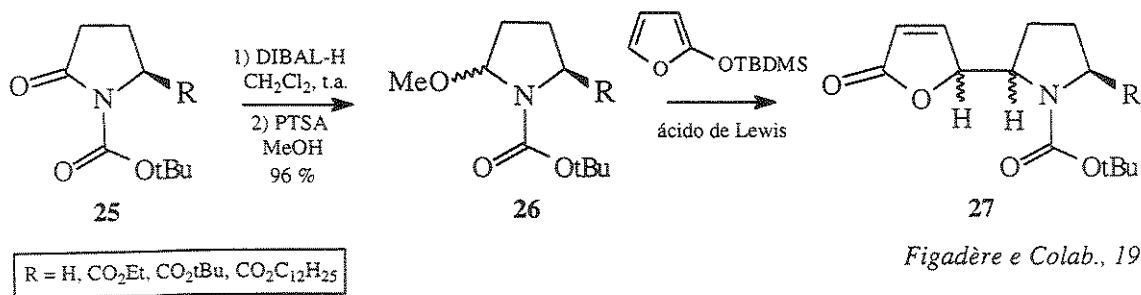
Esquema 7

A redução parcial de imidas cíclicas de 5- e 6-membros também pode acontecer na presença de pequenos excessos de LiEt_3BH usando THF como solvente e baixas temperaturas (-78°C) (**Esquema 8**). Segundo Takacs e Weidner²⁰ a reação é rápida, porém a purificação da α -hidróxi lactama pode ser problemática e o mais aconselhável é a conversão destas às correspondentes α -metóxi lactamas **21**. Para imidas cíclicas **22** com centros assimétricos α ao nitrogênio, devido a efeitos estéricos, a redução parcial também é realizada com LiEt_3BH . A redução da imida quiral **22** mostrada por Polniaszek e Belmont²¹ forneceu a α -hidróxi lactama **23** com alta diastereosseletividade (r.d., 95:5) e em excelentes rendimentos e após esta foi convertida à α -(*p*-toluenosulfonil)-lactama **24** na presença de ácido *p*-toluenosulfônico.



Esquema 8

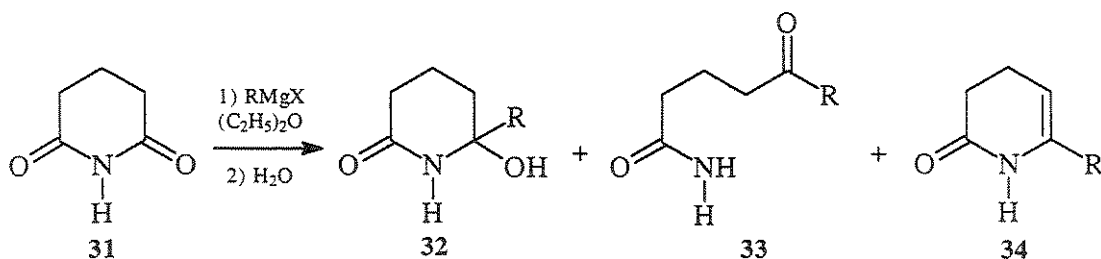
A redução de N-acil lactamas cíclicas **25** e **28** pode ocorrer tanto na presença de DIBAL-H ou NaBH_4 e dá origem a α -alcóxi carbamatos **26** e **29**, intermediários chaves na síntese de alcalóides (**Esquema 9**). A redução de N-acil lactamas cíclicas **25** e **28**, para a obtenção de precursores de íons N-acilimínios de 5- e 6-membros, foi utilizada, por Figadère e colab.²² na síntese de α -butenolidil carbamatos **27** e por Pilli e colab.²³ na síntese de alcalóides quinolizidínicos **30**, respectivamente.



Esquema 9

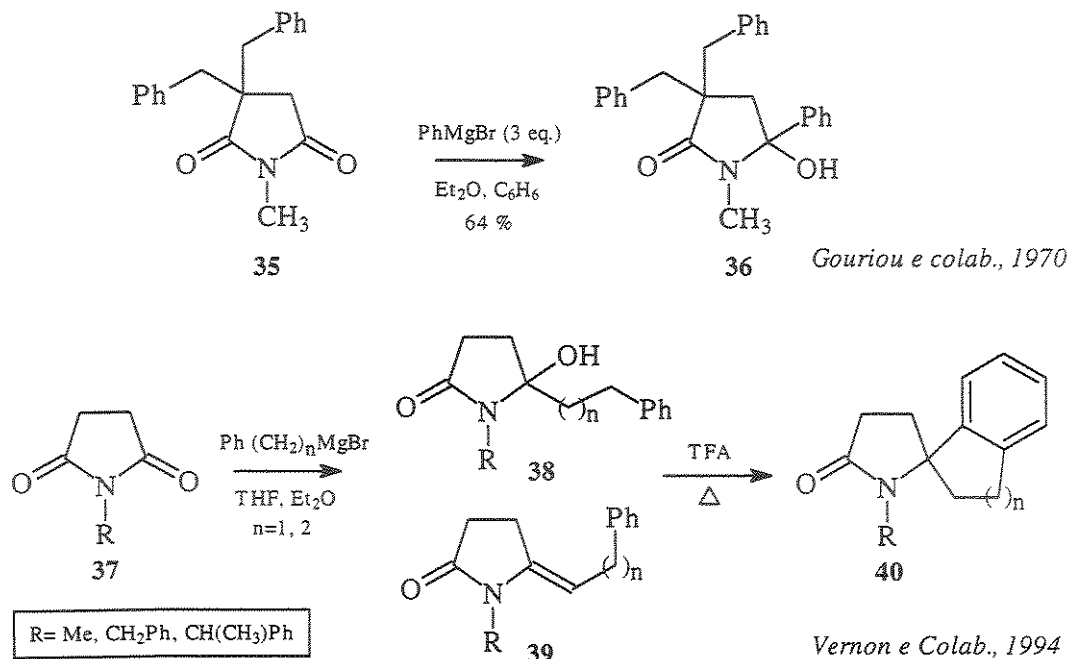
I.1.2.1.3 A Adição de Reagentes de Grignard a Imidas Cíclicas³

Um dos poucos métodos para a geração de íons N-acilimínios dialquil substituídos é a adição de reagentes de Grignard a imidas cíclicas de 5- e 6-membros, este processo dá acesso α -hidróxi α -alquil lactamas com função hidroxila terciária. A adição de reagentes de Grignard a imidas cíclicas de 6-membros **31** leva a α -hidróxi α -alquil lactamas **32** (Esquema 10). Ocasionalmente, a adição do reagente de Grignard é complicada pela dificuldade de isolamento de **32** devido a ocorrência de reações paralelas como, a abertura do anel nitrogenado e a desidratação com formação de enamidas **34**. Entretanto, ambos a α -hidróxi α -alquil lactama **32** e seus produtos de reações paralelas **33** e **34** quando submetidas à catálise ácida podem levar a formação do íon N-acilimínio de interesse. A mudança do solvente do meio reacional, como a troca de éter etílico por diclorometano, em alguns casos, favorece a formação da α -hidróxi α -alquil lactama sem a ocorrência de produtos paralelos.²⁴



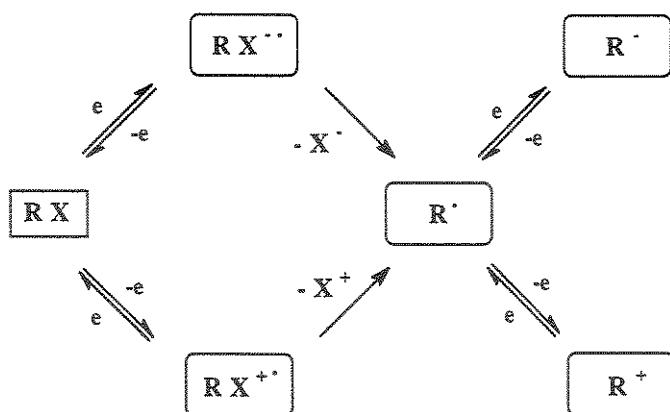
Esquema 10

Segundo Gouriou e colab.,²⁵ a reação de adição de fenil Grignard a imida cíclica assimétrica **35** ocorreu com alta regioseletividade e aconteceu no grupo carbonílico menos impedido para levar a α -hidróxi α -aril lactama **36** (Esquema 11). De acordo Vernon e colab.,²⁶ para a adição de reagentes de Grignards a imidas cíclicas **37** a formação de produtos paralelos, como a enamida **39** e abertura do anel heterocíclico, foi observada. Entretanto, estes produtos paralelos juntos com a α -hidróxi α -alquil lactama **38**, quando tratados com ácido trifluoracético geraram íons N-acilimínios dissustituídos, que na presença de nucleófilos levaram a formação de centros assimétricos quaternários α ao nitrogênio com formação de sistemas do tipo α -*spiro* lactama **40**. De acordo com Vernon,



1.1.2.1.4 Oxidação Eletroquímica de Amidas e Carbamatos²⁷⁻²⁹

12

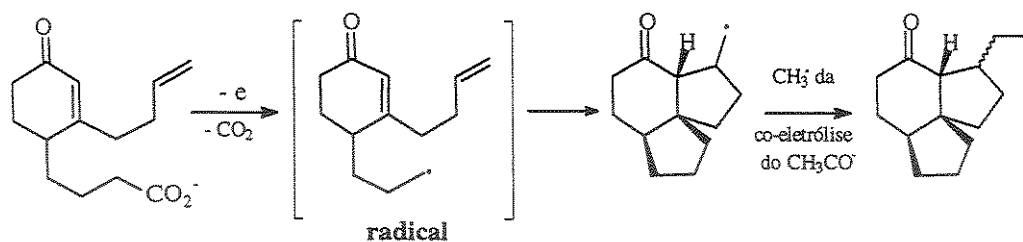
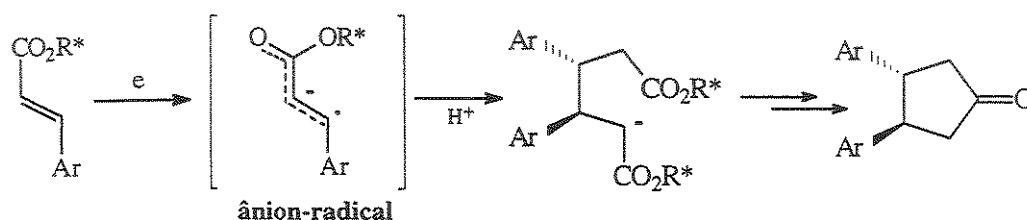
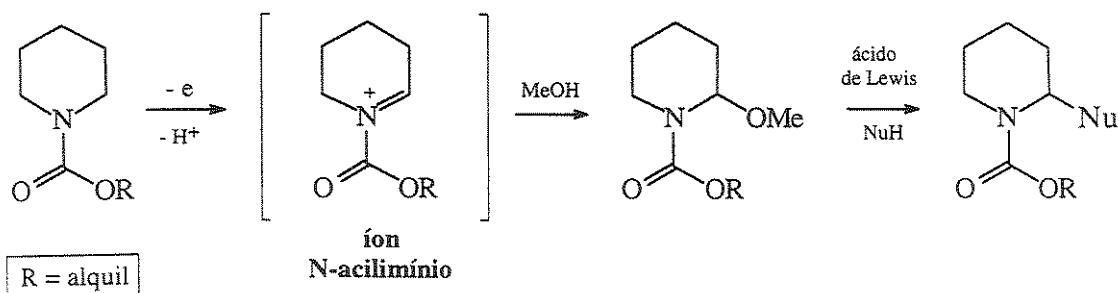
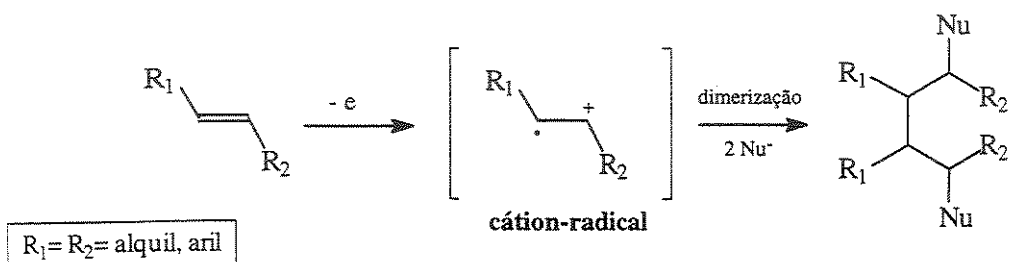


Espécies comuns formadas eletroquimicamente

Esquema 12

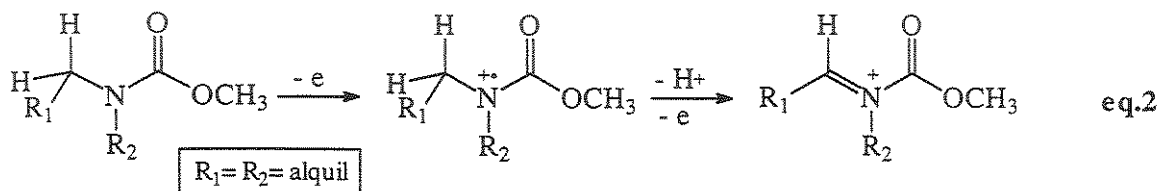
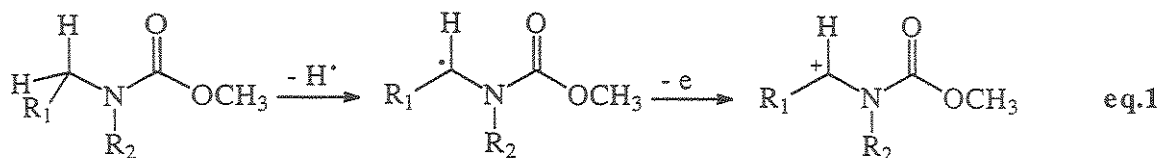
As reações eletroquímicas são facilmente conduzidas com a aplicação de corrente elétrica e acontecem em celas eletroquímicas (reatores eletroquímicos) contendo o cátodo e o ânodo em um único compartimento (celas não-divididas) ou em compartimentos separados por membranas ou materiais microporosos como vidro sinterizado (celas divididas). As conversões eletroquímicas podem ocorrer diretamente no eletrodo ou indiretamente usando-se mediadores eletroquímicos para transferência de elétrons. O material dos eletrodos deve ser inerte às reações de oxidação e redução usadas, e o potencial do eletrodo de trabalho pode ser controlado com respeito ao eletrodo de referência (*Eletrólise Potenciostática*). Este tipo de eletrólise é mais seletiva e evita a formação de produtos paralelos. Alternativamente, a reação pode acontecer a corrente constante (*Eletrólise Galvanostática*) sem o acompanhamento do potencial. Em ambos os casos, as reações ocorrem em soluções contendo sais iônicos (eletrólitos suportes) que devem ser inertes às condições reacionais.

A versatilidade do processo eletroquímico está particularmente direcionada para a formação da ligação carbono-carbono envolvendo três processos principais, a reação de Kolbe, eletrodimerização e acoplamento anódico (**Esquema 13**). A eletrólise de Kolbe e a eletrodimerização (*redução catódica*) são processos bem estabelecidos e acontecem em condições relativamente simples e em uma única etapa levam a formação da ligação carbono-carbono. Em uma menor extensão aparece a reação de oxidação anódica envolvendo a formação de cátions-radicaís, exemplificado pelo acoplamento anódico de alcenos e pela formação de íons N-acilmínios.

*Reação de Kolbe**Eletrodimerização**Acoplamento Anódico***Esquema 13***1.1.2.1.4.1 A Reação de Ross-Eberson-Nyberg*

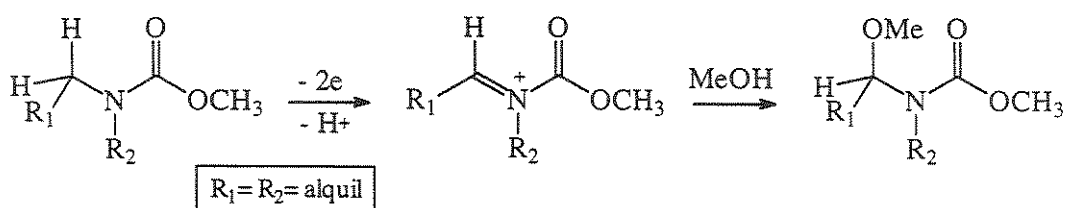
A oxidação eletroquímica de amidas e carbamatos em solvente nucleofílico, conhecida como a reação de Ross-Eberson-Nyberg, é um método sinteticamente muito eficiente e regioseletivo para a introdução de grupos oxigenados na posição α -nitrogênio de amidas e carbamatos. Geralmente, a reação de oxidação anódica de amidas (43)³⁰⁻³³ e carbamatos (41)^{34-36,27,28} (Esquema 14) é conduzida a corrente constante, na presença de

processo de transferência de elétrons envolvendo a formação do intermediário N-acilimínio (eq.2).



Esquema 15

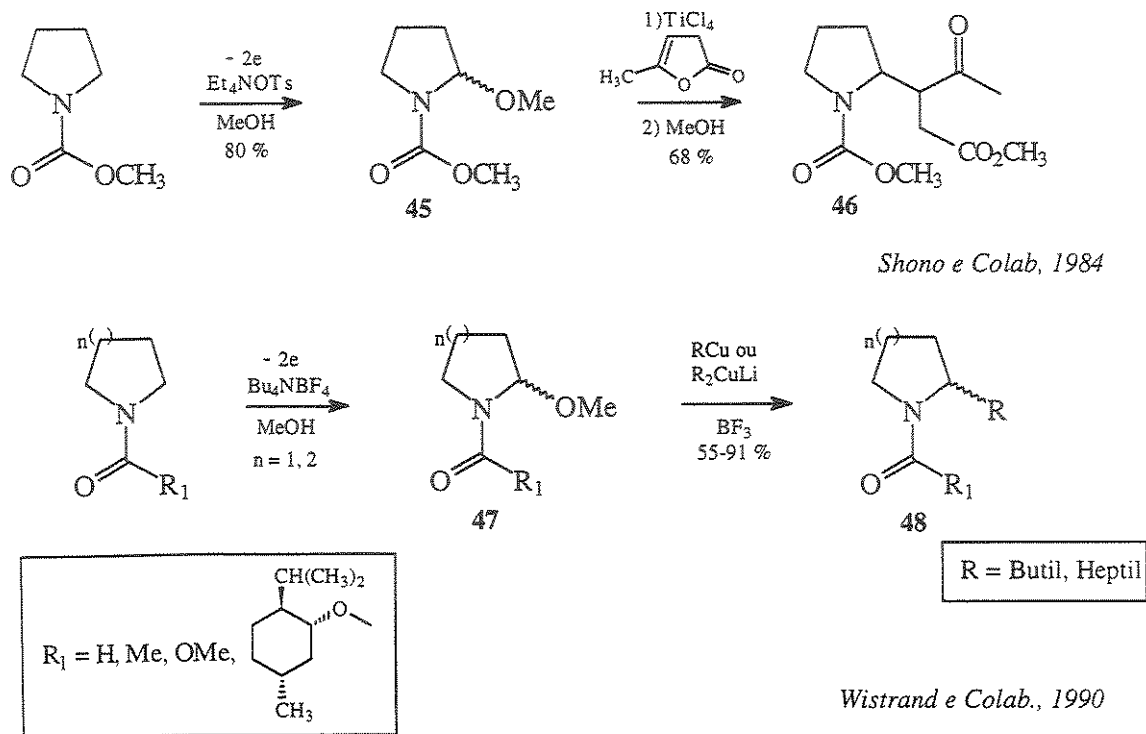
Entretanto, de acordo com estudos de determinação do potencial de oxidação, relação corrente-potencial e principalmente com medidas de efeitos isotópicos utilizando amidas e carbamatos deuterados, Shono mostrou que o processo de transferência de elétrons é responsável pela etapa inicial da reação de oxidação anódica. A segunda etapa do processo se dá através do ataque nucleofílico do solvente ao íon N-acilimínio formado (Esquema 16).



Esquema 16

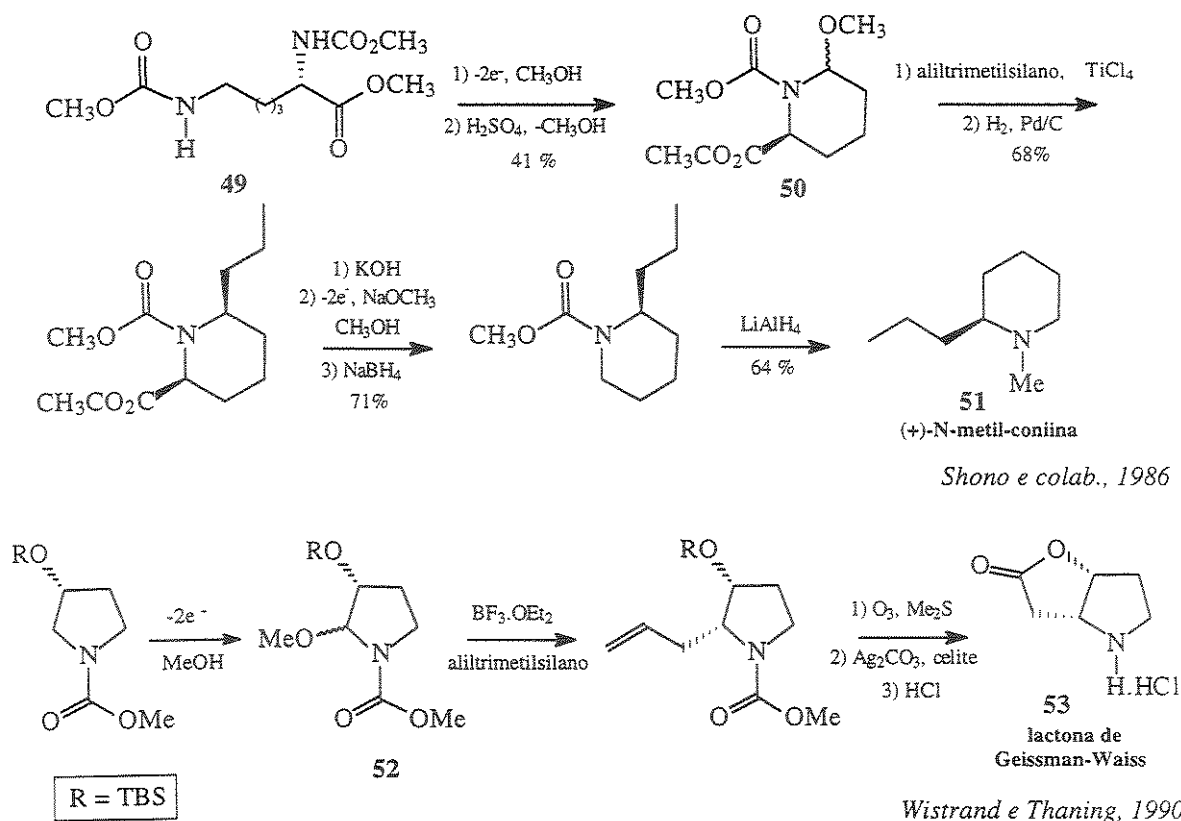
A geração de cátions N-acilimínios a partir de amidas e carbamatos α -metoxilados e subsequente reação com nucleófilos fazem deste processo um excelente método para a formação da ligação carbono-carbono (Esquema 17). Shono e colab.³⁷ vêm explorando esta metodologia com a adição de nucleófilos de carbono, promovida por ácidos de Lewis, a α -metóxi carbamatos como **45** levando a formação de α -alquil carbamatos **46**. Esta sequência é frequentemente utilizada por Shono como etapa chave na síntese de alcaloídes.

Wistrand e colab.,^{38,39} na adição de organocobres a α -metóxi, amidas e carbamatos (**47**) derivados do mentol, também utilizaram a oxidação eletroquímica para a formação de α -alquil, amidas e carbamatos (**48**).



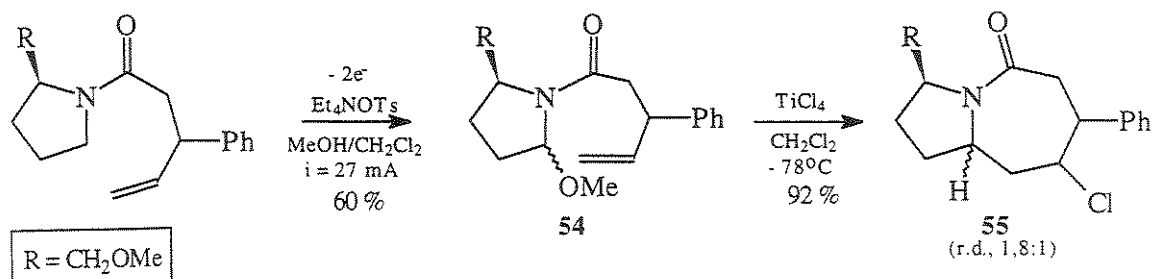
Esquema 17

Poucos exemplos de formação da ligação carbono-carbono são encontrados na literatura envolvendo a aplicação da reação de oxidação eletroquímica para a síntese de compostos enantiomericamente puros (**Esquema 18**). A síntese do alcalóide (+)-N-metilconiina (**51**) a partir do bis-carbamato da L-lisina (**49**), descrita por Shono e colab.,⁴⁰ e a síntese da lactona de Geissman-Waiss (**53**) e seu enantiômero, descrita por Wistrand e Thaning,⁴¹ a partir da adição de aliltrimetilsilano a íons N-acylimínios quirais, derivados de α -metóxi carbamatos quirais **50** e **52**, são exemplos da versatilidade desta reação.



Esquema 18

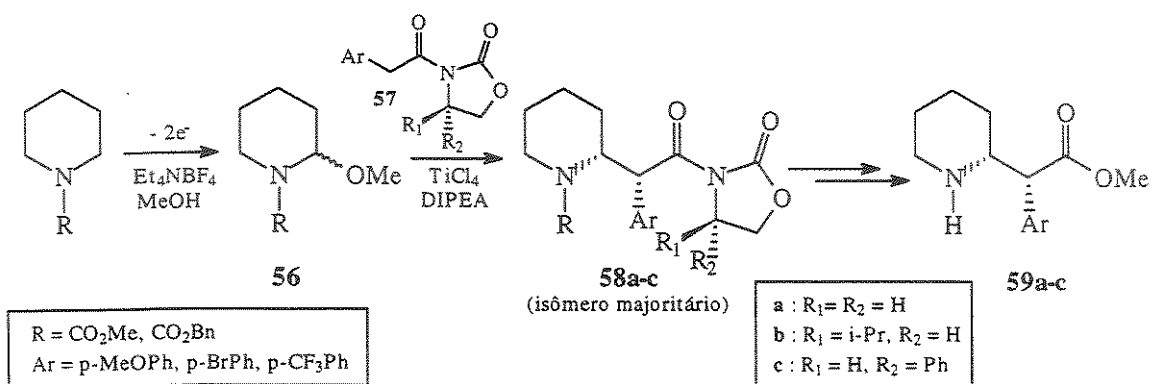
Moeller e Rothfus⁴² mostraram o emprego da oxidação anódica de amidas para a formação de anéis de 7-membros. A reação intramolecular de anelação de duplas ligações de α -metóxi amidas **54**, na presença de TiCl_4 , levou à formação de núcleos **55**. A rota sintética foi completada em nove etapas até a formação de peptídeos análogos aos tiroliberinos, com 13 % de rendimento total e permitiu a sua utilização em grande escala. De acordo com Moeller, a oxidação anódica de amidas foi a etapa chave na síntese e serviu para ilustrar a utilidade desta reação (Esquema 19).



Moeller e Rothfus, 1992

Esquema 19

Recentemente, a oxidação eletroquímica de carbamatos foi empregada em nosso laboratório⁴³ e, por Matsumura e colab.,⁴⁴ para a preparação da forma enantiomericamente pura de (*R,R*)-fenidatos de metila **59a-c**, medicamento utilizado na forma racêmica (nome comercial: Ritalin) para tratamento da síndrome de hiperatividade infantil. A etapa chave da síntese envolveu a adição de enolatos de titânio de oxazolidinonas quirais **57** a α -metóxi carbamatos cíclicos de 6-membros **56** preparados via oxidação anódica (**Esquema 20**). A mesma metodologia também foi aplicada para seus análogos de 5- e 7-membros.



Matsumura e Colab., 1999

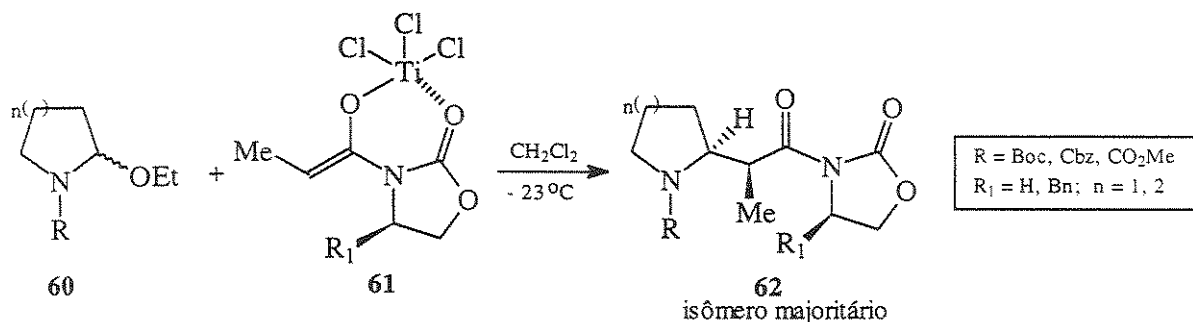
Pilli e Colab., 2000

Esquema 20

1.1.3 Íons N-Acilimínios - A Reação de α -Amidoalquilação Assimétrica

Um número muito grande de trabalhos vem relatando a formação da ligação C-C α ao nitrogênio, através da reação de adição de nucleófilos de carbono com duplas ligações ativadas, como por exemplo, alilsilanos, alilestananas, enoléteres, enaminas e etc..., a íons N-aciclimínios cíclicos e acíclicos. Entretanto, devido a grande quantidade de produtos naturais que possuem em sua estrutura básica anéis heterocíclicos nitrogenados de 5- e 6-membros,⁴⁵⁻⁴⁷ o curso estereoquímico da adição de nucleófilos a íons N-aciclimínios cíclicos possui um maior interesse porém, tem sido pouco investigado.

Geralmente, devido às restrições estéricas no estado de transição, o processo de α -amidoalquilação envolvendo íons N-aciclimínios cíclicos ocorre com maior seletividade, quando comparado com a adição de nucleófilos a íons N-aciclimínios acíclicos. Pilli e colab.⁴⁸ mostraram que a adição de enolatos de titânio de oxazolidinonas **61** a íons N-aciclimínios cíclicos de 5- e 6-membros, derivados de α -etóxi carbamatos **60**, ocorreu com moderada à alta diastereosseletividade favorecendo preferencialmente a formação de isômeros *anti* (**62**) (**Esquema 21**). De acordo com o estado de transição proposto para o processo, a seletividade está relacionada ao tamanho do anel e também a interações estéricas do grupo substituinte do carbamato e a metila do enolato.

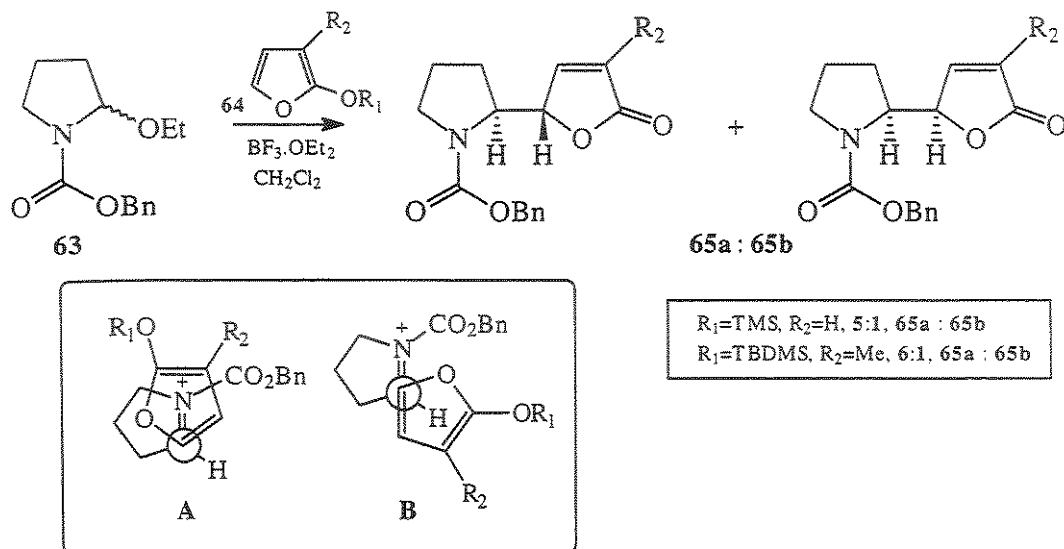


Pilli e Colab., 1999

Esquema 21

A adição nucleofílica de 2-trialquilsiloxifuranos **64** a íons N-aciclimínios, derivados de α -etóxi carbamatos **63**, vem sendo investigada por Martin e Corbett.⁴⁹ De acordo com os resultados obtidos, o aduto majoritário **65a** vêm demonstrando uma estereoquímica relativa *anti* entre os hidrogênios dos centros estereogênicos gerados (**Esquema 22**). Esta estereoquímica preferencial foi também evidenciada por Casiraghi e colab.⁵⁰ com o uso de

2-trialquilsililoxifuranos. Dois modelos de estado de transição foram sugeridos para explicar a formação do produto majoritário: um deles o do tipo Diels-Alder (**A**), favorecido pela sobreposição do sistema π do sililoxifurano com o do íon N-acilimínio, e outro o antiperiplanar (**B**).



Martin e Corbett, 1992.

Esquema 22

1.1.4 A Reação de α -Amidoalquilação Utilizando Substratos Quirais

A obtenção de unidades estruturais não racêmicas e o interesse pela síntese de compostos quirais com atividade biológica levou ao desenvolvimento de metodologias para a síntese de compostos enantiomericamente puros. O grande desafio, o aumento da pureza enantiomérica, está relacionado com a quebra da simetria do substrato que sofrerá reação para possibilitar uma diferenciação entre as faces. De acordo com a literatura, este desafio vem sendo vencido através de três abordagens diferentes envolvendo íons N-acilimínios cíclicos quirais:

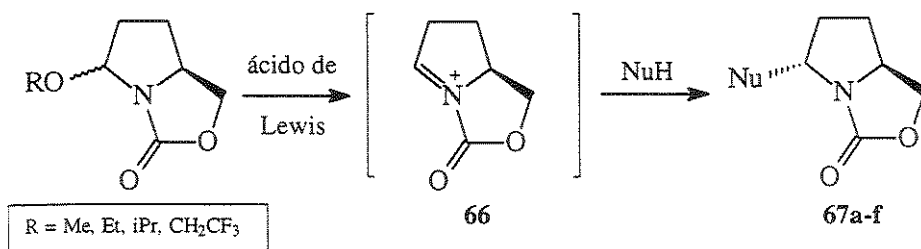
1 – Diastereosseleção induzida pelo centro estereogênico residente no anel heterocíclico: O substrato de partida quiral é a fonte de nitrogênio e seu centro estereogênico encontra-se residente no anel heterocíclico nitrogenado e presente na estrutura do produto final.

2 - Diastereosseleção induzida pelo auxiliar quiral de sacrifício: O auxiliar quiral é do tipo N-benzílico e também é a fonte de nitrogênio, porém seu centro estereogênico não faz parte do anel heterocíclico nitrogenado e não está presente no produto final. A reciclagem do auxiliar ocorre por redução e seu centro estereogênico é sacrificado.

3 - Diastereosseleção induzida pelo auxiliar quiral reciclável: O auxiliar quiral está presente na função N-acil exocíclica do anel nitrogenado, ou na forma de grupos protetores quirais. Geralmente, este é removido do produto final por hidrólise e recuperado em sua forma enantioméricamente pura.

I.1.4.1 A α -Amidoalquilação Induzida pelo Centro Estereogênico Residente no Anel Heterocíclico

Esta abordagem é ilustrada pelo trabalho de Lhommet e colab.⁵¹ que permitiu o acesso a pirrolidinas *trans*-2,5-disubstituídas oticamente ativas, a partir do ácido (*S*)-piroglutâmico. A adição de nucleófilos ao íon N-acilmínio bicíclico quiral **66**, com centro estereogênico residente no anel heterocíclico, levou exclusivamente à formação de *trans*-oxazolidinonas **67a-f** (Esquema 23, Tabela 2).



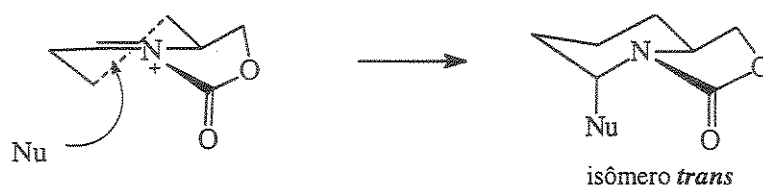
Esquema 23

Tabela 2. A adição de nucleófilos ao íon N-acilmínio bicíclico **66**.

Composto	67a	67b	67c	67d	67e	67f
NuH		TMSCN				
<i>trans</i> : <i>cis</i> ^a	96 : 4	70 : 30	100 : 0	94 : 6	100 : 0	97 : 3
rendimento ^b (%)	65	95	43	86	83	73

a)-Proporção determinada por CG. b)-Rendimento isolado após coluna cromatográfica.

Logo após, Lhommet e colab.⁵² descreveram uma extensão desta metodologia para compostos homólogos e mostraram a formação de piperidinas *trans*-2,6-disubstituídas derivadas do aminoácido L-lisina. O aumento da razão diastereoisomérica foi relacionado à natureza do nucleófilo, e em todos os casos a seletividade *trans* preferencial foi explicada pela aproximação do nucleófilo à face convexa do íon N-acilimínio bicíclico (**Figura 3**). Segundo Lhommet, esta metodologia constitui-se uma ferramenta poderosa para a síntese de produtos naturais com atividade biológica, pois dá acesso exclusivamente a intermediários cíclicos nitrogenados de 5- e 6-membros *trans*-dissubstituídos, subestruturas presentes em grande número dos alcalóides.

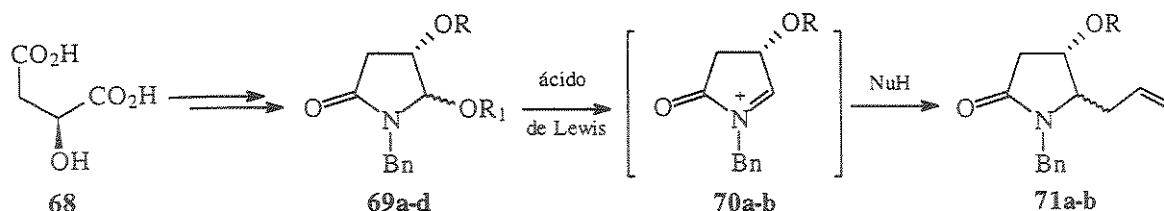


Lhommet e colab., 1998

Figura 3

Outro exemplo de indução assimétrica com centro estereogênico residente no anel heterocíclico foi a síntese da lactona de Geissman-Waiss, intermediário comum na síntese de alcalóides pirrolizidínicos, mostrada por Wistrand e Thaning⁴¹ (veja **Esquema 18**, pág. 18) utilizando íons N-acilimínios exocíclicos quirais derivados da (*S*)-*trans*-hidróxi prolina. O controle da seletividade foi realizado utilizando diferentes grupos protetores no oxigênio do carbono C3: a acetilação do oxigênio forneceu majoritariamente produtos *trans*-2,3-dissubstituídos enquanto que a sililação do mesmo levou a produtos *cis*-2,3-dissubstituídos.

Segundo Scolastico e colab.¹⁹ na síntese de análogos da estatina, a seletividade da adição aliltrimetilsilano e aliltributilestanana a íons N-acilimínios **70**, derivados do ácido (*S*)-málico (**68**), também foi relacionada à natureza dos grupos protetores do átomo de oxigênio (**Esquema 24**, **Tabela 3**). De acordo com Scolastico, a seletividade *trans*-2,3 observada por Wistrand e Thaning para derivados acetilados, foi explicada por uma possível estabilização do íon N-acilimínio pelo grupo acetil presente no oxigênio em C3, favorecendo a adição *trans* do nucleófilo em C2.



Esquema 24

Tabela 3. A adição de nucleófilos aos íons N-acilimínios 70a-b.

Entrada	Substrato (69) (R ₁ , R ₂)	ácido de Lewis	condições	nucleófilo	71a : 71b <i>trans</i> : <i>cis</i> ^a	Conv. (%)
1	R = Ac, R ₁ = Et	TMSOTf	24 h, t.a.	aliltrimetilsilano	3 : 1	80
2	R = Ac, R ₁ = Ac	"	3 h, -20 °C	"	2,5 : 1	90
3	"	BF ₃ .Et ₂ O	"	"	2 : 1	90
4	R = Bn, R ₁ = Et	TMSOTf	3 h, t.a.	"	1 : 1	99
5	"	SnCl ₄	"	"	=	=
6	R = Bn, R ₁ = Ac	"	12 h, t.a.	"	1 : 2	99
7	"	MgBr ₂	"	"	1 : 1,4	93
8	"	"	18 h, t.a.	"	1 : 1,7	99
9	"	SnCl ₄	"	aliltributilestanana	=	=
10	"	MgBr ₂	3 h, t.a.	"	1 : 2	88 ^b
11	"	"	18 h, t.a.	"	1 : 4	85 ^b

a)-Proporção determinada por ¹H RMN e/ou CLAE. b)-Rendimento isolado após coluna cromatográfica.

1.1.4.2 A α-Amidoalquilação Induzida pelo Auxiliar Quiral de Sacrifício

A utilização de auxiliares quirais derivados de benzilaminas ou amino álcoois quirais disponíveis comercialmente e geralmente de baixo custo, também tem sido explorada.⁵³⁻⁶² Entretanto, este processo acontece com sacrifício do estereocentro do auxiliar quiral.

Polniaszek e colab.^{53, 21} desenvolveram esta metodologia e mostraram que a adição de aliltrimetilsilano a íons N-acilimínios quirais **72** de 5- e 6-membros, derivados da condensação do anidrido succínico e glutárico, respectivamente, com (*S*)-fenil etilamina e (*S*)-cloro-fenil etilaminas, levou à formação de produtos α-amidoalilados **73/74** com excessos diastereoisoméricos moderados a excelentes (Esquema 25, Tabela 4).



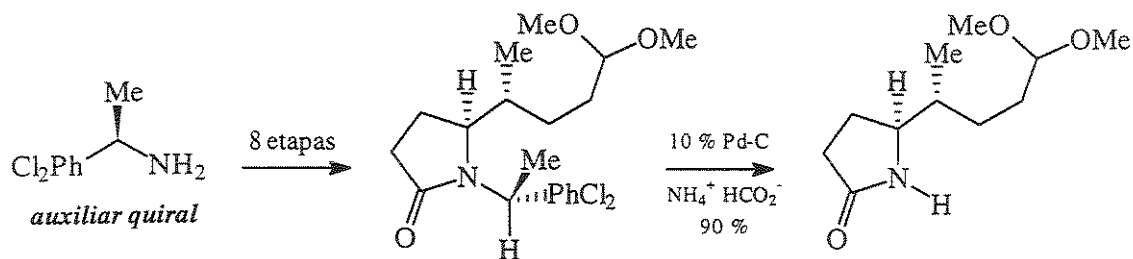
Esquema 25

Tabela 4. Adição de aliltrimetilsilano ao íon N-acilimínio 72.

Entrada	n	Ar	r. d. ^a 73 : 74	rendimiento ^b (%)
1	1	Ph	82 : 18	90
2	"	2-ClPh	71 : 29	90
3	"	2,6-Cl ₂ Ph	9 : 91	91
4	"	Cl ₅ Ph	3 : 97	91
5	2	Ph	83 : 17	92
6	"	2-ClPh	67 : 33	84
7	"	2,6-Cl ₂ Ph	2 : 98	88

a)- Proporção determinada por CG e CLAE. b)- Rendimento isolado após purificação.

Esta metodologia foi estendida para o uso de reagentes de Grignard e crotilsilanos como nucleófilos e aplicada na síntese total dos alcalóides indolizidínicos (-)-205A e (-)-235B (**Esquema 26**).²¹

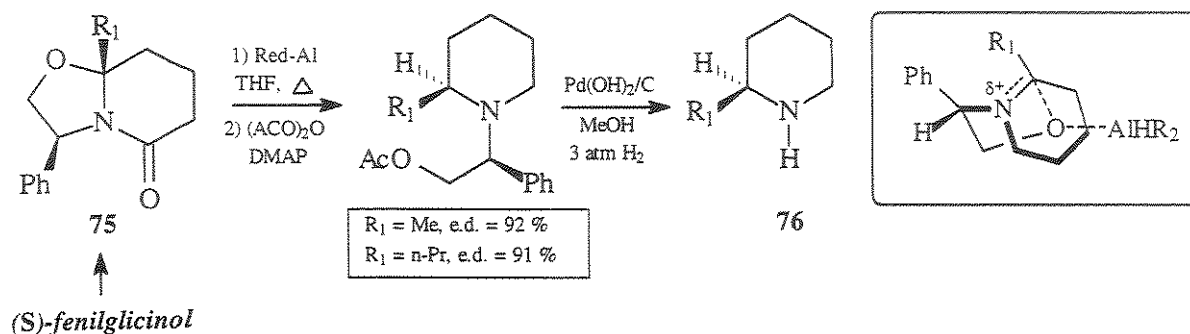


Polniaszek e Belmont, 1991

Esquema 26

Meyers e colab.^{54-56, 60, 61} mostraram que lactamas bicíclicas quirais N-benzílicas, precursoras de intermediários N-acilimínios quirais, podem ser preparadas a partir do (*R*)- ou (*S*)-fenilglicinol e ceto-ácidos. A redução de lactamas bicíclicas quirais **75**, derivadas do (*S*)-fenilglicinol, com hidretos de alumínio ocorreu com excelentes excessos diastereoisoméricos (R_1 = Me e n-Pr; e.d. = 92 % e 91%, respectivamente) e levou à

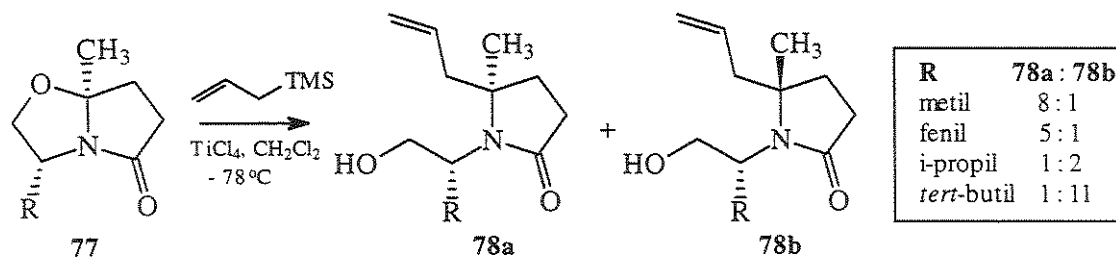
formação de piperidinas 2-substituídas **76** (Esquema 27).⁶⁰ Neste caso, a transferência de hidreto ocorreu pela face oposta ao grupo fenil do auxiliar quiral.



Esquema 27

Meyers e Munchhof, 1995

Esta metodologia foi também utilizada para a adição nucleofílica de aliltrimetilsilano a lactamas bicíclicas **77**, promovida por TiCl₄, e levou à construção de centros assimétricos quaternários α ao nitrogênio e deu acesso a sistemas pirrolidínicos 2,2-dissubstituídos **78ab** (Esquema 28).⁵⁵

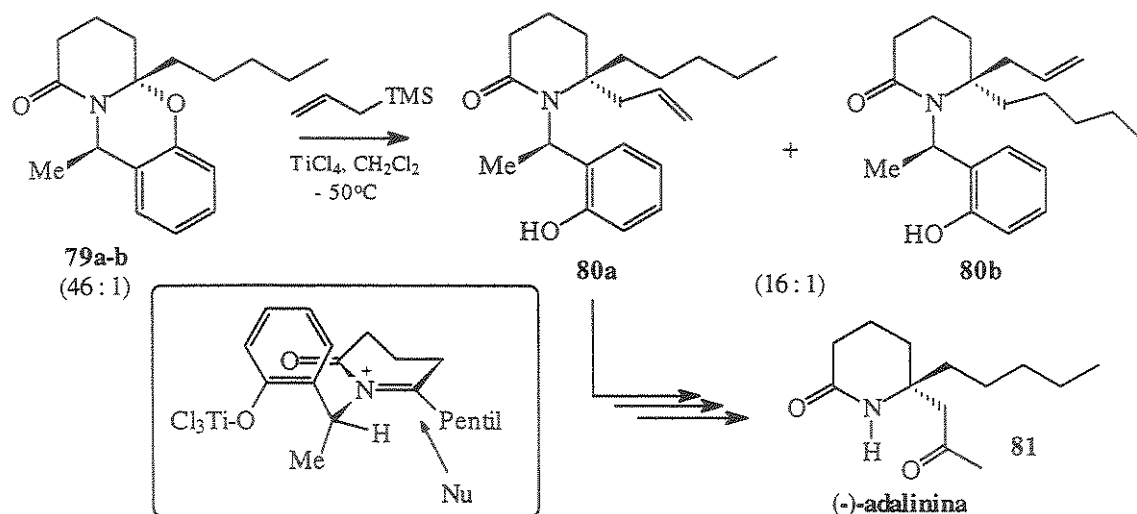


Meyers e Burgess, 1991

Esquema 28

Recentemente foi registrada na literatura a primeira síntese do alcalóide piperidínico (*R*)-(-)-adalina (**81**) reportada por Kibayashi e colab.⁶² (Esquema 29). A adição de aliltrimetilsilano a lactamas bicíclicas quirais N-benzílicas **79a-b** derivadas de amino álcoois levou à formação de centros assimétricos quaternários α ao nitrogênio com alta razões diastereoisoméricas (**80a:80b**, 16:1). A estereoquímica da alilação foi determinada através de análises de difração de raio-X e explicada através da adoção de uma conformação preferencial do íon N-acilimínio onde o átomo de hidrogênio da posição benzílica do auxiliar quiral encontra-se coplanar com o substituinte do carbono imínico,

minimizando interações alílicas do tipo 1,3. A aproximação do nucleófilo ocorreu através da face menos impedida e levou a formação de produtos com configuração absoluta *R*.



Esquema 29

Kibayashi e colab., 1999

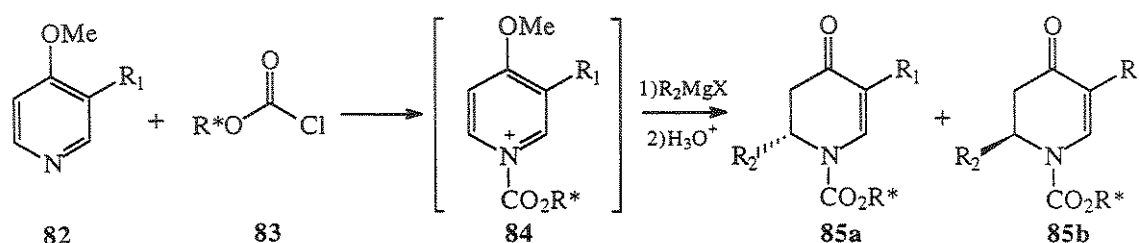
I.1.4.3 A α -Amidoalquilação Fazendo o Uso de Auxiliares Quirais Recicláveis

A síntese de alcalóides enantiomericamente puros vem sendo alcançada em muitos casos através da utilização de auxiliares quirais recicláveis. O uso destes envolve a introdução temporária de um grupo quiral enantiomericamente puro a um substrato aquiral, que quando modificado sofrerá transformações diastereosseletivas formando novos centros estereogênicos que são incorporados ao produto final. A reação de formação do novo centro assimétrico ocorre através de uma estereodiferenciação entre as faces do substrato quiral. Na maioria dos casos esta diferenciação é ocasionada por efeitos estéricos ou estereoeletrônicos provenientes do auxiliar quiral. A eficiência do auxiliar quiral está relacionada com a diastereosseletividade do processo e, em geral, a reciclagem deste é necessária.⁶³

Muitos exemplos são citados na literatura envolvendo o uso de auxiliares quirais para a reação de formação de centros assimétricos α ao nitrogênio. Duas abordagens podem ser consideradas para reações de α -amidoalquilação envolvendo intermediários N-acicilimínios: a adição de nucleófilos de carbono quirais a eletrófilos aquirais e a adição de nucleófilos de carbono aquirais a eletrófilos quirais. A combinação das duas abordagens

também é utilizada. A adição de nucleófilos de carbono aquirais a eletrófilos quirais, que será discutido a seguir, pode ser ilustrada pela adição de nucleófilos a íons N-acilimínios quirais com centros estereogênicos na função N-acil exocíclica esta metodologia é bem representada por Comins e colab.⁶⁴⁻⁶⁹ através da adição de Grignard a íons N-acilpiridínios, sendo esta metodologia responsável pela síntese de vários alcalóides.

Comins e colab.⁶⁶ mostraram a eficiência de grupos indutores quirais derivados do cicloexanol, para a reação de α -amidoalquilação (**Esquema 30, Tabela 5**). Os íons N-acilpiridínios quirais **84**, formados *in situ* através da reação de derivados piridínicos **82** com cloroformatos **83** sofreram a adição de reagentes de Grignard seguido de hidrólise para fornecer α -alquil N-acildiidropiridonas **85a-b**. Os excessos diastereoisoméricos desta reação variaram de moderados a excelentes de acordo com a estrutura do auxiliar quiral.



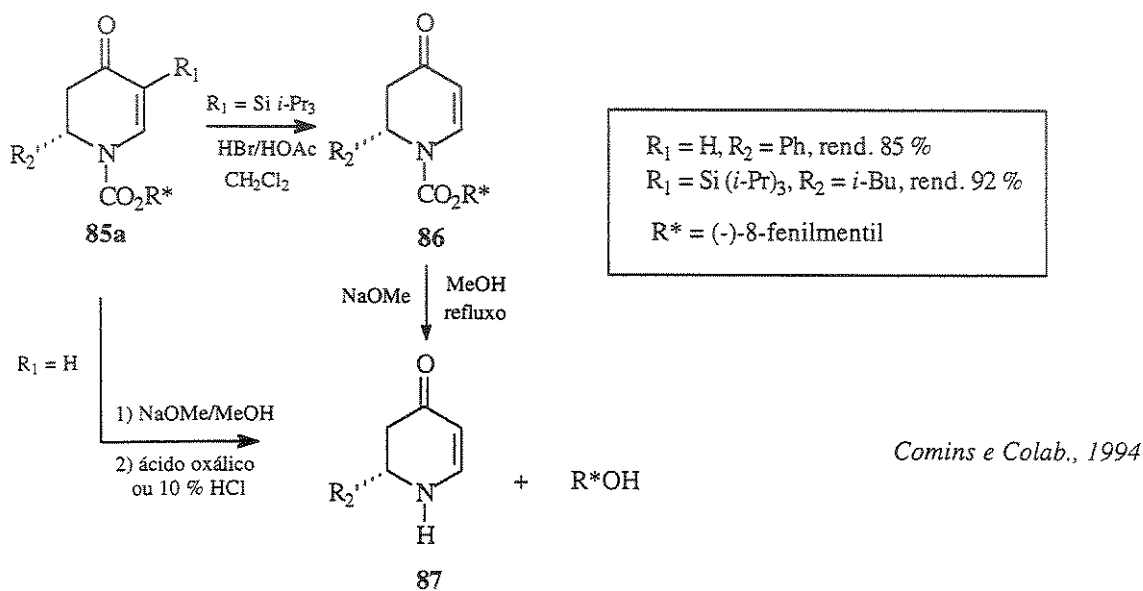
Esquema 30

Tabela 5. O uso de auxiliares quirais na adição de Grignard a íons N-acilpiridínios **84**.

Entrada	R ₁	R* (auxiliar quiral)	R ₂ MgX	e. d. ^a (85a-b)	rendimento (%)
1	H	(-)-mentil	PhMgCl	34	79
2	"	(-)-8-fenilmentil	"	30	30
3	SiMe ₃	(-)-mentil	"	50	88
4	"	(-)-8-fenilmentil	"	65	82
5	"	(-)-8-fenilmentil	<i>o</i> -MePhMgCl	30	90
6	Si(<i>i</i> -Pr) ₃	(-)-8-cicloexilmentil	PhMgCl	60	-
7	"	(-)-8-fenilmentil	"	94	88
8	"	"	<i>o</i> -MePhMgCl	60	81
9	"	"	<i>c</i> -HexMgBr	81	90
10	"	"	VinilMgBr	85	81
11	"	(+)- <i>trans</i> -2-(α -cumil) cicloexil	PhMgCl	92	90

a)-Excessos diastereoméricos (e.d.) determinados por CLAE.

O uso de cloroformatos derivados do (-)-mentol levou a baixos excessos diastereoisoméricos (**Tabela 5**, entradas 1, 3 e 6). Entretanto, diastereosseletividade boa a excelente foi obtida quando derivados do (-)-8-fenilmentol e (+)-*trans*-2-(α -cumil)cicloexanol, respectivamente, foram usados como auxiliar quiral. O aumento do volume do grupo R_1 do anel heterocíclico também levou ao aumento da seletividade e os melhores excessos diastereoisoméricos foram alcançados quando $R_1 = \text{Si}(i\text{-Pr})_3$ (**Tabela 5**, entradas 6-11). Segundo Comins o auxiliar quiral pode ser removido facilmente e recuperado em rendimentos quantitativos, através do refluxo da solução das α -alquil N-acildiidropiridonas **85a** em NaOMe/MeOH fornecendo α -alquil diidropiridonas **87** (**Esquema 31**).



Esquema 31

Esta metodologia que utiliza derivados do (-)-8-fenilmentol e (+)- ou (-)-*trans*-2-(α -cumil)cicloexanol como auxiliares quirais⁷⁰⁻⁷² tem sido muito empregada por Comins e recentemente, vem sofrendo modificações principalmente quanto a variedade de nucleófilos utilizados.^{73, 74}

Outro exemplo do uso de auxiliares quirais recicláveis foi a reação de α -amidoalquilação de íons N-acilimínios **89** derivados de enamidas quirais **88**, promovida por TiCl_4 , com silil enol éter que levou às amidas α -substituídas **90a-b** (**Esquema 32**). De acordo com Wanner e colab.,⁷⁵ dependendo da estrutura do auxiliar quiral a seletividade passou de moderada a excelente, alcançando valores de 95:5 para a relação **90a** : **90b**

(Tabela 6). O auxiliar quiral foi removido por hidrólise básica ou ácida e piperidinas α -substituídas oticamente ativas foram obtidas em bons rendimentos. Esta mesma metodologia foi utilizada por Wanner para síntese de tetraidroisoquinolinas α -substituídas com alta pureza enantiomérica.⁷⁵

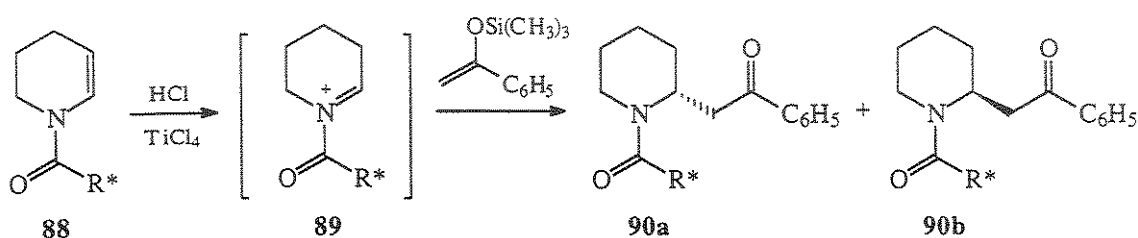


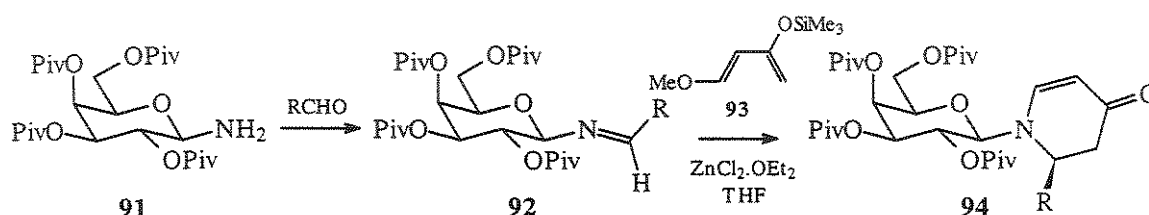
Tabela 6. Adição do 1-trimetilsiloxiestireno ao íon N-acilimínio 89.

Entrada	R*	r. d. ^a 90a : 90b	rendimento (%)
1		69 : 31	50,1
2		65 : 35	58,5
3		84 : 16	37,5
4		94 : 6	62,1
5		95 : 5	65,9

a)- Proporção determinada por CLAE.

Poucas metodologias são demonstradas para a reação de α -amidoalquilação assimétrica envolvendo a formação de intermediários N-acilimínios e auxiliares quirais recicláveis. Entretanto, outros exemplos da utilização de auxiliares quirais recicláveis que não envolvem a participação de íons N-acilimínios para a formação de centros assimétricos α ao nitrogênio são citados na literatura.

Kunz e colab.⁷⁶ mostraram a síntese de alcalóides piperidínicos e indolizidínicos utilizando derivados de açúcares como auxiliares quirais (**Esquema 33, Tabela 7**). Neste caso α -alquilação ocorreu através de uma reação de Mannich-Michael sequencial entre Aldiminas **92**, derivadas da *tetra*-O-pivaloil- β -D-galactosilamina **91**, e o dieno de Danishefsky **93** para levar a formação de enaminonas **94** com alta diastereosseletividade (r.d. >20:1 – 38:1).



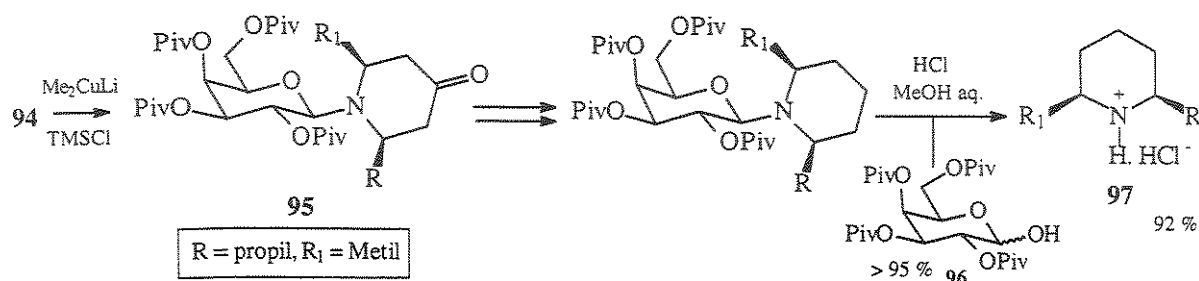
Esquema 33

Tabela 7. Reação de Manich-Michael sequencial de aldiminas **92** com dieno **93**.

Entrada	R	r. d.	rendimento (%)
1	propil	38 : 1	96
2	3-piridinil	34 : 1	90
3	<i>i</i> -propil	> 30 : 1	58
4	4-CN-phenil	> 20 : 1	71

De acordo com Kunz, o grupo O-pivaloil β ao nitrogênio do auxiliar quiral quando coordenado com o ácido de Lewis ocupou a face *re* da imina **92**. O ataque nucleofílico ocorreu através da face *si* do complexo galactosilimina **92**-ácido de Lewis, e explicou a formação do produto majoritário com configuração *R* para o novo centro assimétrico α ao nitrogênio. As enaminonas **94** foram convertidos a piperidinas 2,6-*cis*-disubstituídos **95** e após a clivagem ácida da ligação N-glicosídica foi obtida a diidropinidina (**97**) em 92 % de

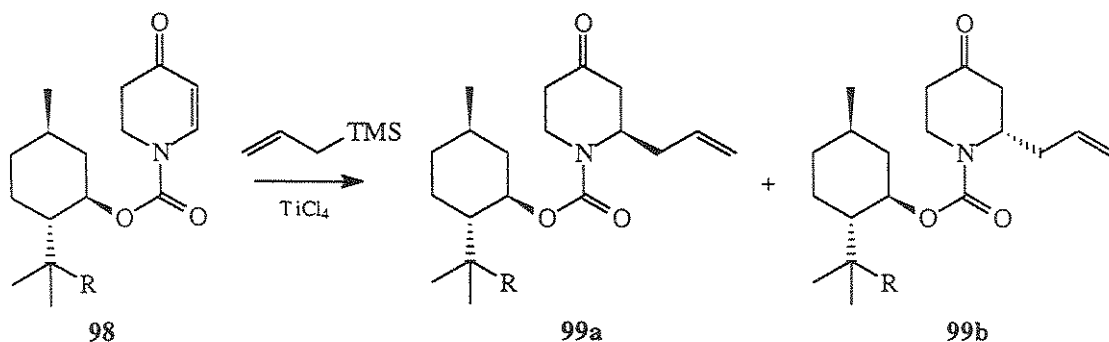
rendimento (**Esquema 34**). O auxiliar quiral **95** foi recuperado quantitativamente (rendimento > 95 %) na forma do carboidrato correspondente.



Kunz e colab., 1997

Esquema 34

Kibayashi e colab.⁷⁷ mostraram que a α -alilação de sistemas N-acil enaminonas **98** promovida por TiCl_4 utilizando o (-)-8-fenilmentol e seus derivados como auxiliares quirais, também ocorreu com alta diastereosseletividade fornecendo α -alil N-acil enaminonas quirais **99a-b** (**Esquema 35**). Segundo os resultados observados em RMN de ^1H grupos substituintes aromáticos do auxiliar quiral foram responsáveis pelo aumento da seletividade (**Tabela 8**, entradas 2-4, 6 e 7). A seletividade diminuiu com a presença de grupos retiradores de elétrons no anel aromático do auxiliar quiral (**Tabela 8**, entrada 5) e com o uso de N-acil enaminonas derivadas de auxiliares quirais contendo substituinte (R) não aromático (**Tabela 8**, entradas 1, 8 e 9).



Esquema 35

Tabela 8. A α -alilação de N-acil enaminonas cíclicas **98**.

Entrada	R	r. d. ^a	rendimento
		99a : 99b	(%)
1	H	1,1 : 1	96
2	Ph	11,7 : 1	97
3	<i>m</i> -MeOPh	17,4 : 1	90
4	<i>p</i> -MeOPh	17,1 : 1	92
5	<i>p</i> -BrPh	8,1 : 1	90
6	<i>m</i> -NO ₂ Ph	12,6 : 1	86
7	2-naftil	30,0 : 1	89
8	cicloexil	1,2 : 1	76
9	<i>trans</i> -4-nitrocicloexil	1,4 : 1	65

a)-Proporção determinada por CLAE.

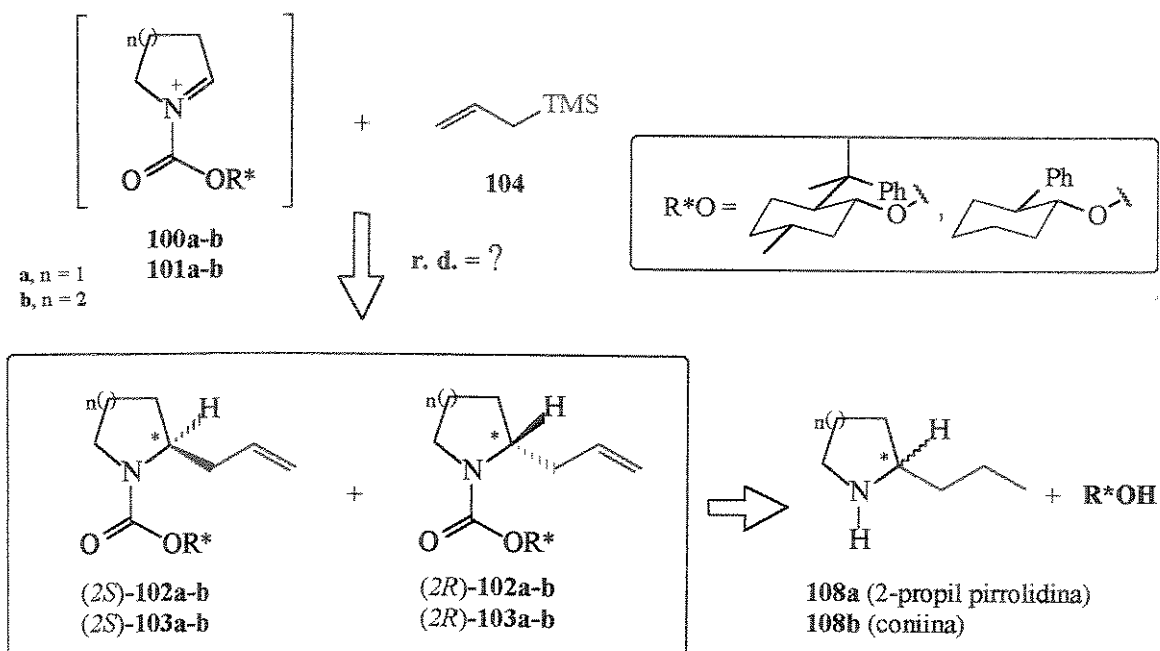
CAPÍTULO 2

I.2 OBJETIVO

Até o momento um número reduzido de metodologias encontra-se descrito na literatura para a reação de α -amidoalquilação assimétrica fazendo o uso de auxiliares quirais e envolvendo íons N-acilimínios cíclicos. Deve-se aqui ressaltar que dentre estas metodologias, poucas abordam a dependência da diastereosseletividade facial em função do tamanho do anel heterocíclico e garantem a recuperação do auxiliar quiral.

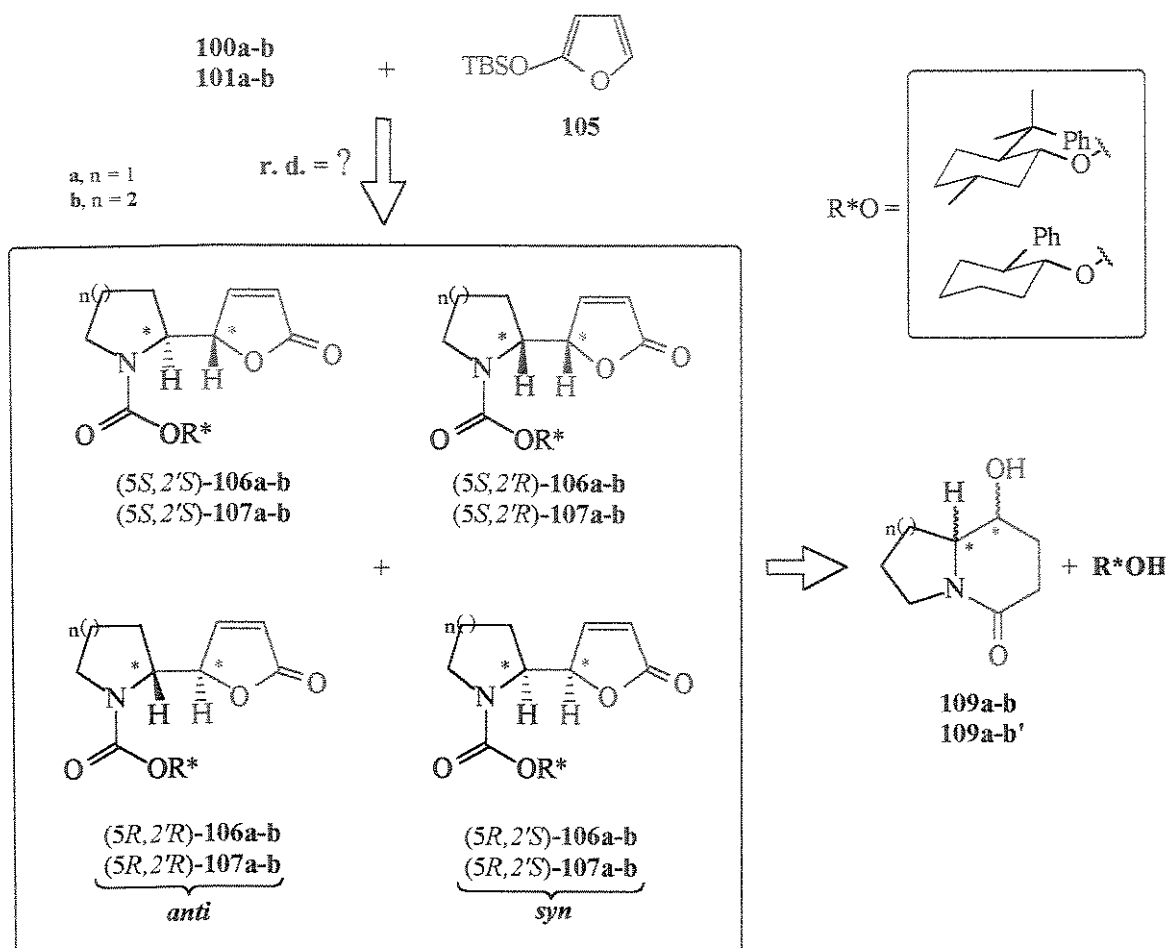
Em razão do grande potencial da reação de α -amidoalquilação para a construção de intermediários para a síntese de alcalóides na forma opticamente ativa, este trabalho visa o estudo da determinação da razão diastereoisomérica (r.d.) da adição dos nucleófilos aquirais aliltrimetilsilano (104) e 2-terc-butildimetilsiloxifurano (105) a íons N-acilimínios cíclicos 100a, 101a e 100b, 101b de 5- e 6-membros, respectivamente, fazendo o uso de auxiliares quirais derivados do cicloexanol (Esquemas 36 e 37).

Primeiro, este estudo investigará a diastereosseletividade facial dos íons N-acilimínios cíclicos 100a-b e 101a-b, derivados de auxiliares quirais cicloexílicos, através da formação dos 2-alil carbamatos 102a-b e 103a-b, respectivamente, utilizando o nucleófilo com faces homotópicas aliltrimetilsilano (104) (Esquema 36).



Esquema 36

Após, será investigada a diastereosseletividade da reação de Mannich vinílica através da formação dos 2-butenolidil carbamatos **106a-b** e **107a-b** produtos da adição do nucleófilo com faces proquirais 2-*tert*-butildimetilsiloxifurano (**105**) aos íons N-aciliminios **100a-b** e **101a-b**, respectivamente (Esquema 37).



Esquema 37

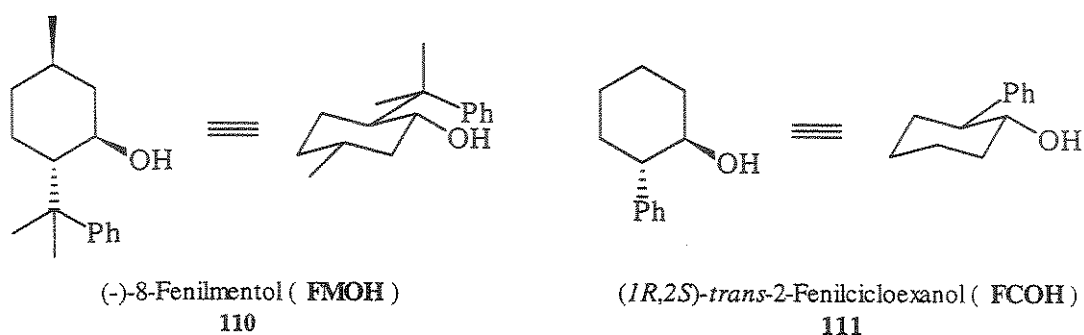
Esta metodologia dará acesso à preparação de alcalóides 2-substituídos, como por exemplo, 2-propil pirrolidina (**108a**)^{78,56} e coniina (**108b**)^{79-83,59,60,76} (conhecido vulgarmente como alcaloide de Hemlock) e também a hidróxi lactamas bicíclicas **109a-b** e **109a-b'**,⁸⁴⁻⁸⁶ que são de interesse por estarem presentes e participarem como intermediários na síntese de alcalóides indolizidínicos e quinolizidínicos.⁴⁵⁻⁴⁷

CAPÍTULO 3

I.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

I.3.1 O 8-Fenilmentol e o *trans*-Fenilcicloexanol como Auxiliares Quirais

A introdução de (+)- e (-)-8-fenilmentol (**110**) e do (*1R,2S*)-*trans*-fenilcicloexanol (**111**) e sua utilização por Corey⁸⁷⁻⁸⁹, Oppolzer⁹⁰⁻⁹³ e Whitesell,⁹⁴⁻⁹⁸ como auxiliares quirais em diferentes tipos de reações mostrou sua utilidade para a formação da ligação C-C de forma assimétrica (**Figura 4**).



Auxiliares Quirais

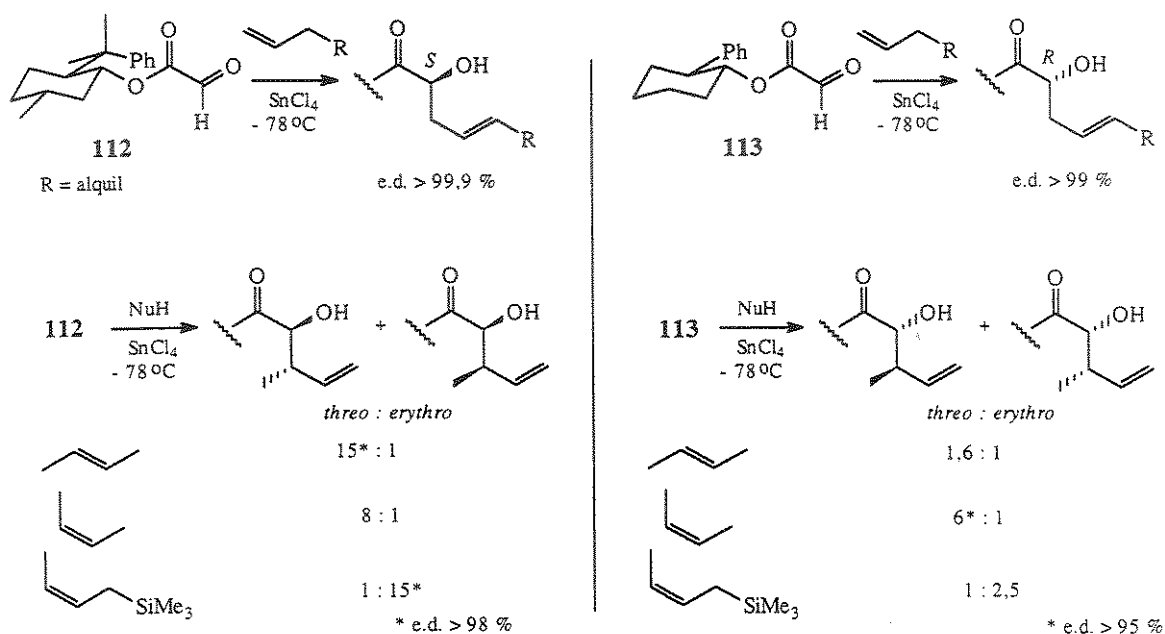
Figura 4

O interesse por estes auxiliares quirais, principalmente o (-)-8-fenilmentol (**110**), esta baseado no fato de que a origem da alta diastereosseletividade observada, em muitos casos, é atribuída à proteção preferencial de uma das faces do substrato pelo anel aromático do auxiliar quiral devido ao efeito “ π -stacking”, definido como interações de sistemas π eletron-deficientes com sistemas ricos em elétrons por transferência de carga ou forças de Van der Waals (**Figura 5**).⁹⁹⁻¹⁰²



Figura 5

Altos níveis de estereoindução são observados na literatura para o uso do 8-fenilmentol (**110**) e do *trans*-fenilcicloexanol (**111**) como auxiliares quirais onde seus derivados aparecem como agentes nucleofílicos, eletrofílicos ou em reações de Diels-Alder.⁹⁸ A adição de alkenos e alilsilanos, na presença de SnCl_4 , aos glioxalatos **112** e **113** derivados do 8-fenilmentol e do *trans*-fenilcicloexanol, respectivamente, ocorre com boa seletividade (**Esquema 38**).^{94, 103} Resultados semelhantes são obtidos por Yamamoto e colab.¹⁰⁴ utilizando TiCl_4 como ácido de Lewis.

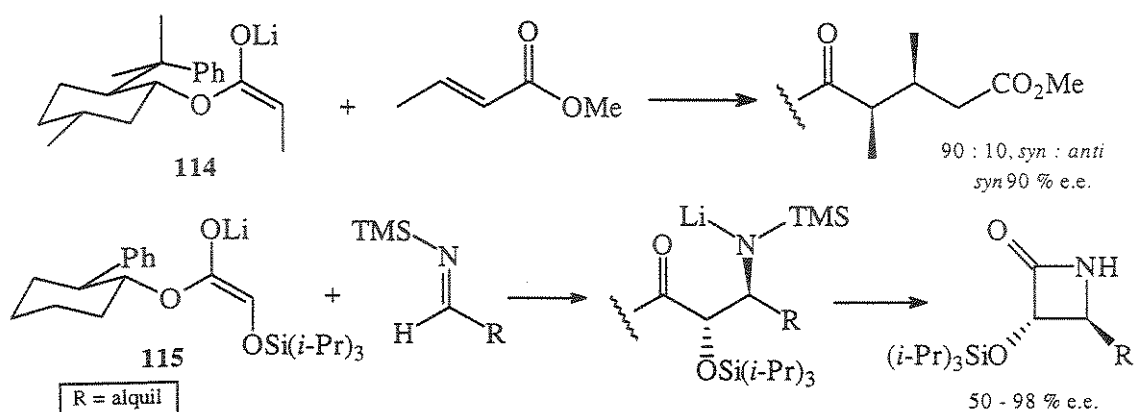


Esquema 38

Ao mesmo tempo que as reações para ambos os auxiliares quirais são similares em rendimentos químicos e excessos diastereoisoméricos, estes auxiliares propiciam direções opostas do controle estereoquímico na maioria dos exemplos mostrados na literatura, revelando uma diferença entre os efeitos dirigentes. Entretanto, nenhuma explicação viável para esta dicotomia é conhecida. Nos exemplos mostrados no **Esquema 38** este comportamento é mostrado ao passo que, a aproximação de um mesmo nucleófilo aos glioxalatos **112** e **113**, derivados do 8-fenilmentol e do *trans*-fenilcicloexanol ocorre por faces diferentes, *si* e *re*, respectivamente, mostrando diferentes caminhos durante o estado de transição deste processo. Uma grande variedade de outros agentes nucleofílicos, como por exemplo, Grignard e hidretos metálicos, podem ser adicionados a glioxalatos derivados

do 8-fenilmentol e do *trans*-fenilcicloexanol com altos níveis de controle estereoquímico.^{98, 101}

A participação de derivados do 8-fenilmentol e do *trans*-fenilcicloexanol como nucleófilos aparece nas alquilações dos enolatos **114** e **115**, respectivamente, proporcionando bons rendimentos e níveis de estereosseletividade (**Esquema 39**).^{105, 106, 89} A origem da seletividade e a natureza exata da participação dos auxiliares quirais, especialmente do grupo fenila substituinte, nestes casos também não é conhecida.

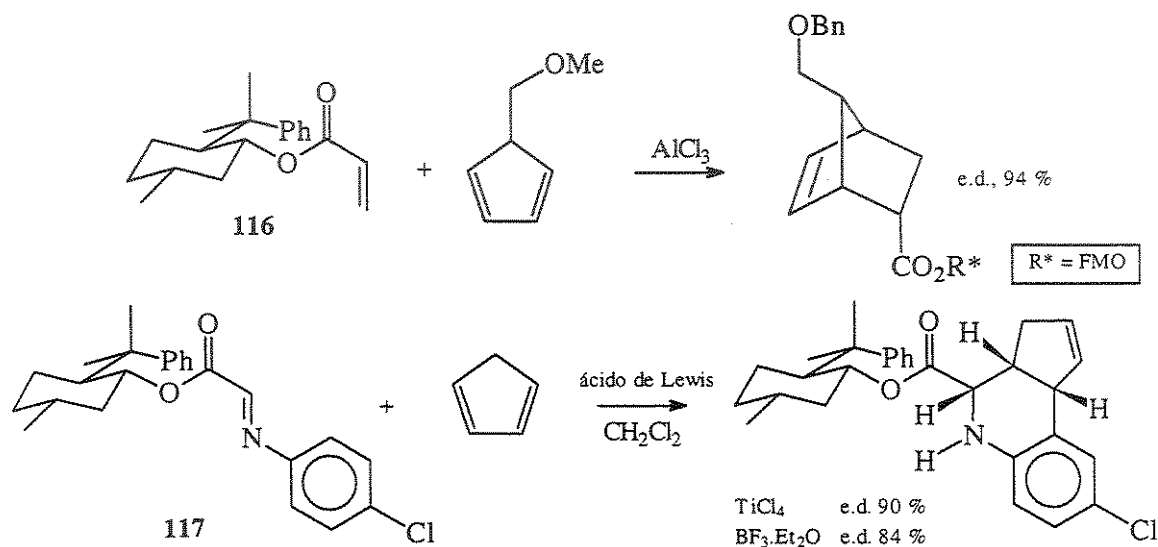


Esquema 39

Um grande número de exemplos de reações de cicloadição empregando os derivados do 8-fenilmentol com controle de múltiplos centros com boa seletividade pode ser encontrado na literatura (**Esquema 40**). O primeiro exemplo do uso de 8-fenilmentol como auxiliar quiral em reações de Diels-Alder foi descrito por Corey,⁸⁷ em 1975, para a reação do éster acrílico do (-)-8-fenilmentol **116** com ciclopentadienos substituídos. Investigações extensivas do processo de cicloadição por Oppolzer,⁹³ examinando também outros auxiliares cicloexílicos, estabeleceram que a seletividade *endo* para o 8-fenilmentol foi sempre na ordem de 94 %. Outro exemplo envolvendo uma reação do tipo hetero Diels-Alder de iminas **117** derivadas do (-)-8-fenilmentol com ciclopentadieno foi demonstrado por Borrión e colab.¹⁰⁷ A reação levou a formação de três centros assimétricos em uma única etapa e com bons excessos diastereoisoméricos.

Em resumo, os altos níveis de controle estereoquímico para o 8-fenilmentol e do *trans*-fenilcicloexanol são inspirados em numerosas hipóteses, a maioria destas tem invocado modelos para o controle absoluto da seletividade mostrando a participação do

substituinte aromático do auxiliar quiral através de interações do tipo π -stacking, principalmente no caso do 8-fenilmentol. Entretanto, nenhuma evidência experimental para esta participação é conhecida e ainda não está claro se a natureza desta seletividade não está relacionada à competição de estados de transições diastereoisoméricos durante o processo. A análise desta questão é complicada devido ao grande número de graus de liberdade existentes em muitos substratos ligados a estes auxiliares quirais. Através dos exemplos mostrados na literatura, a participação do *trans*-fenilcicloexanol como auxiliar quiral é mais discreta quando comparada com a do 8-fenilmentol e, na grande maioria dos casos, ocorre com moderados excessos diastereoisoméricos.



I.3.1.1 Íons N-Acilimínios - O Uso do (-)-8-Fenilmentol como Auxiliar Quiral

De acordo com Comins o uso do (-)-8-fenilmentol (**110**) como auxiliar quiral foi responsável pela alta diastereosseletividade na adição de reagentes de Grignard e outros organometálicos a íons N-acilpiridínios quirais (veja **Esquema 30**, página 28). Comins sugere que existe uma grande possibilidade de efeito “ π -stacking” entre o grupo fenila do auxiliar quiral 8-fenilmentol com a função N-acilpiridínio (**Figura 6**).^{108, 66} Esta hipótese é reforçada pela observação de que a queda da diastereosseletividade ocorre quando o derivado do (-)-8-cicloexilmentol (análogo ao (-)-8-fenilmentol) foi usado como auxiliar quiral (veja **Tabela 5**, entradas 6 e 7, página 28).

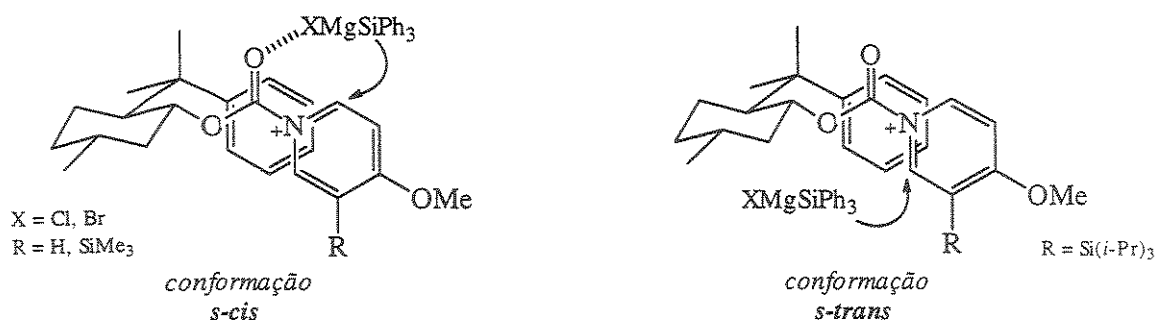
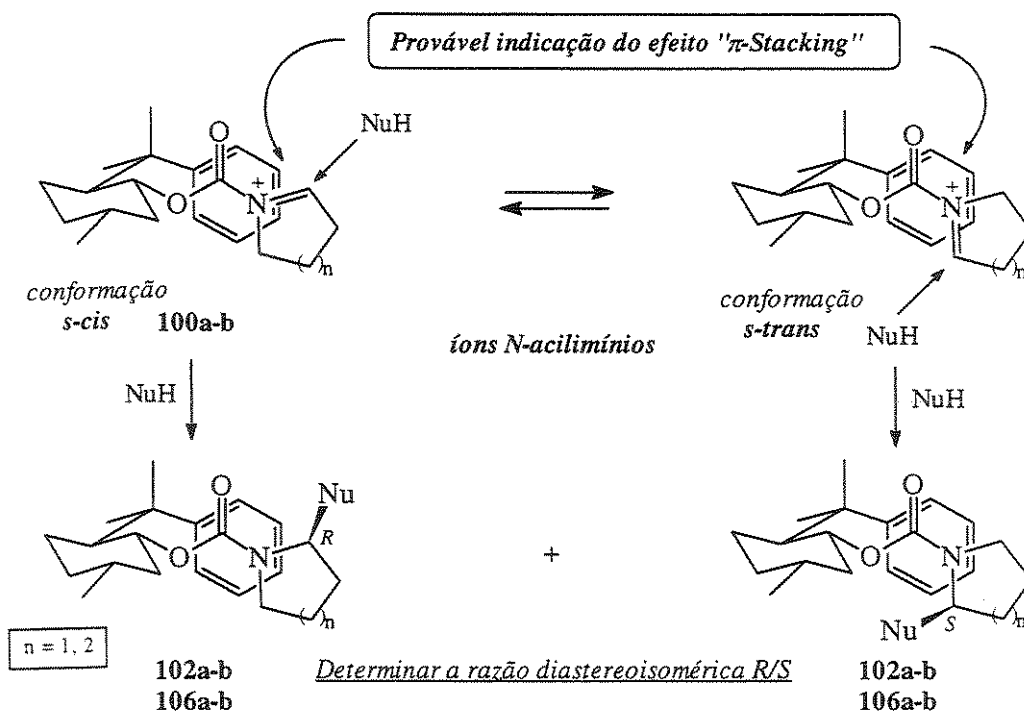
Efeito " π -Stacking" N-acilpiridínio - fenila

Figura 6. Indicação do efeito " π -stacking" entre o íon N-acilpiridínio e substituinte fenila.

Portanto, tendo em vista os exemplos já documentados do uso do (-)-8-fenilmentol (110) e do (1*R*,2*S*)-*trans*-fenilcicloexanol (111) como auxiliares quirais decidimos investigar se o mesmo comportamento seria observado nas reações de α -amidoalquilação envolvendo íons N-acilimínios cíclicos de 5- e 6-membros. Nossa proposta é representada abaixo, utilizando como exemplo derivados do (-)-8-fenilmentol (110) (Esquema 41).



Esquema 41

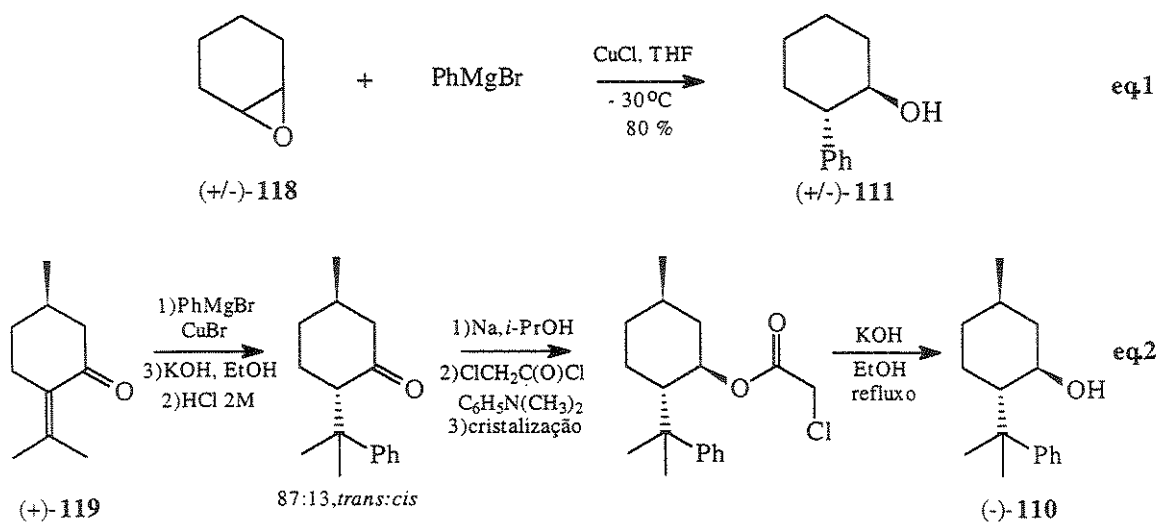
1.3.2 Síntese dos Precursores dos Íons *N*-acilimínios 100a-b e 101a-b

1.3.2.1 A Preparação dos Auxiliares Quirais FMOH (110) e FCOH (111)

Vários procedimentos são encontrados na literatura para preparação dos auxiliares quirais (-)-8-fenilmentol (110) e (*1R,2S*)-*trans*-fenilcicloexanol (111), porém, de acordo com a disponibilidade de reagentes em nosso laboratório, estes auxiliares foram sintetizados nas condições demonstradas a seguir.

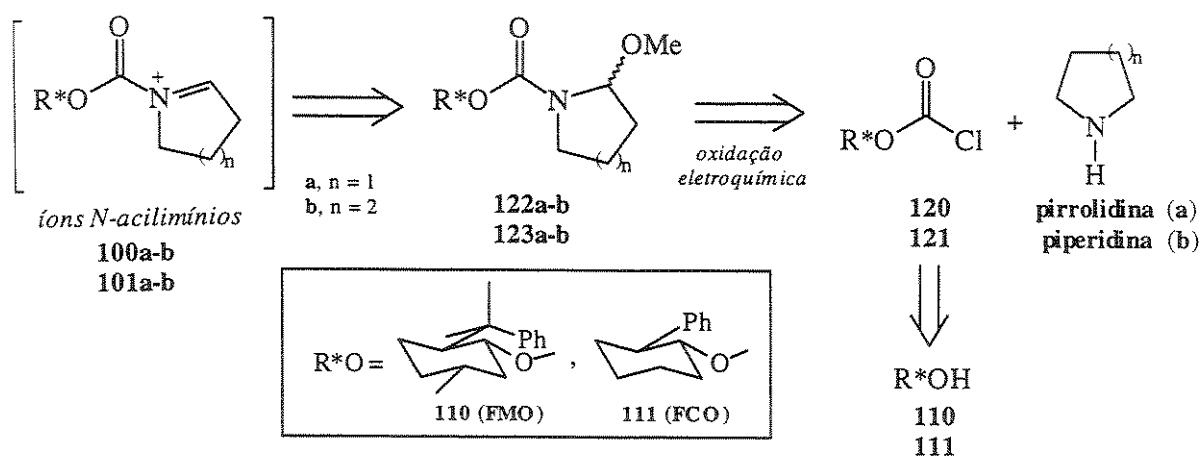
Os testes preliminares deste estudo foram realizados com (+/-)-*trans*-fenilcicloexanol (111). Inicialmente, este foi preparado na sua forma racêmica a partir da abertura do óxido de cicloexeno (118) pela adição de fenil Grignard catalisada por CuCl (Esquema 42, eq.1).¹⁰⁹ Posteriormente, este foi utilizado em sua forma opticamente pura, (*1R,2S*)-*trans*-fenilcicloexanol (111), disponível comercialmente.

O (-)-8-fenilmentol (110) foi preparado de acordo com procedimento descrito por Ort¹¹⁰ sendo sintetizado a partir da (*R*)-(+)-pulegona (119) (grau técnico) com rendimento total de 28,3 % ($[\alpha]_D = -26,1$, *c* 2, EtOH; Lit.¹¹⁰ $[\alpha]_D = -26,4$, *c* 1,97, EtOH) (Esquema 42, eq.2).



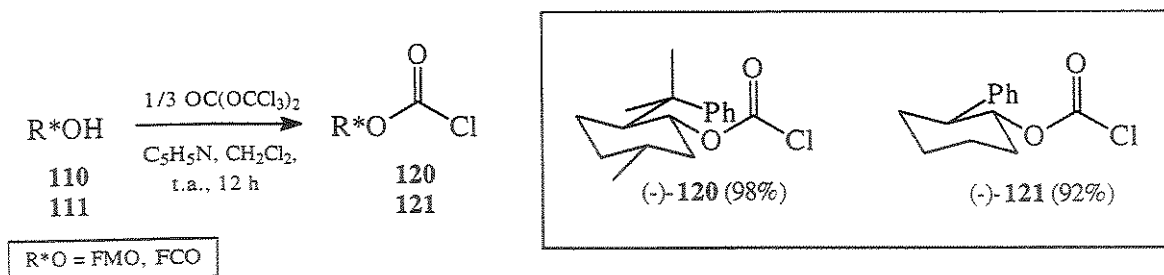
I.3.2.2 A Síntese dos 2-Metóxi Carbamatos **122a-b** e **123a-b**

A síntese dos precursores dos íons N-acilimínios **100a-b** e **101a-b**, os 2-metóxi carbamatos **122a-b** e **123a-b**, derivados do (-)-8-fenilmentol (**110**) e do (*1R,2S*)-*trans*-fenilcicloexanol (**111**), respectivamente, foi realizada a partir da pirrolidina (**a**, $n=1$) e da piperidina (**b**, $n=2$) (**Esquema 43**). A etapa chave da sequência sintética para a formação dos compostos **122a-b** e **123a-b**, ocorreu através da reação de oxidação eletroquímica de carbamatos, produtos de acoplamento dos cloroformatos **120** e **121**, respectivamente, com as aminas **a** e **b**. A obtenção de precursores de íons N-acilimínios através da oxidação eletroquímica de carbamatos foi descrita por Shono e colab.¹¹¹ e já foi utilizada anteriormente em nosso laboratório para a oxidação eletroquímica de amidas quirais derivadas do ácido mandélico.³¹



Esquema 43

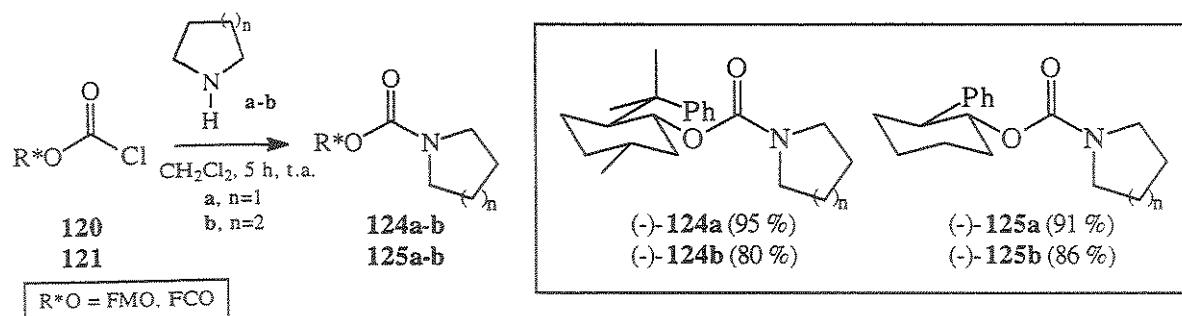
Os cloroformatos (-)-**120** e (-)-**121** foram obtidos a partir dos álcoois (-)-8-fenilmentol (**110**) e (*1R,2S*)-*trans*-fenilcicloexanol (**111**), respectivamente, através do tratamento com trifosgênio e piridina, de acordo com o procedimento descrito por Eckert e Forster¹¹² para síntese de cloroformatos. Os compostos (-)-**120** e (-)-**121** mostraram boa estabilidade química e foram obtidos em excelentes rendimentos (98 % e 92 %, respectivamente) após purificação em coluna cromatográfica (**Esquema 44**).



Esquema 44

Após a acilação dos álcoois **110** e **111** verificou-se, através da análise dos espectros de RMN- ^1H , uma desproteção de aproximadamente 1,0 ppm para os hidrogênios carbinólicos ocasionada pela conjugação do par de elétrons do oxigênio com o sistema carbonílico. Este apresentou-se na forma de um duplo tripleto ($J = 4,4$ e $10,7$ Hz) nas regiões de δ 4,8 e 4,9 ppm para os compostos **120** e **121**, respectivamente. Os espectros de RMN- ^{13}C mostraram também a desproteção do carbono carbinólico observado em δ 84,6 e 85,5 ppm para os compostos **120** e **121**, respectivamente. Nenhuma modificação significativa quanto à multiplicidade dos sinais e deslocamentos químicos ocorreu nas outras regiões dos espectros de RMN para os compostos **120** e **121** quando comparados com seu precursores os álcoois **110** e **111**. No espectro de IV observou-se uma absorção em 1770 cm^{-1} correspondente ao estiramento $\text{C}=\text{O}$ em ambos os cloroformatos. Através da análise de EM (70 eV) para os compostos **120** e **121** observou-se os íons moleculares com m/z 294 e 238 e fragmentos característicos do rearranjo de McLafferty¹¹³ de m/z 214 e 158, respectivamente, referentes à perda de 80 unidades (fragmento $[\text{HO}_2\text{C}-\text{Cl}]^+$).

Após, os cloroformatos **120** e **121** foram convertidos aos correspondentes carbamatos **124a-b** e **125a-b** em excelentes rendimentos através do tratamento com pirrolidina (**a**) e piperidina (**b**). A reação foi conduzida a temperatura ambiente durante 5 h utilizando-se excesso das aminas **a** ($n=1$) e **b** ($n=2$) (Esquema 45).



Os carbamatos **124a-b** e **125a-b** foram caracterizados principalmente através das análises de EM e EMAR e pelo aparecimento dos hidrogênios diastereotópicos α -nitrogênio dos anéis heterocíclicos derivados da pirrolidina (**a**) e piperidina (**b**) nos espectros de RMN- ^1H (Tabela 9).

Tabela 9. Dados de EM, EMAR e RMN- ^1H dos carbamatos **124a-b** e **125a-b**.

Composto	EM (70 eV) $m/z, M^+$	EMAR (70 eV) $m/z, M^+$	RMN- ^1H , H α -nitrogênio δ H (ppm)
124a	n.d. ^c	Calculado: 329,23547 Obtido: 329,23445	3,42 (sl,1H); 3,21 (sl,1H); 2,90 (sl,1H); 2,70 (sl,1H) ^a
124b	343	Calculado: 343,25113 Obtido: 343,25086	3,07 (sl,4H) ^b
125a	273	Calculado: 273,17288 Obtido: 273,17287	3,21 (sl,3H); 2,88 (sl,1H) ^b
125b	287	Calculado: 287,18853 Obtido: n.d. ^c	3,30 (sl,1H); 3,11 (sl,3H) ^b

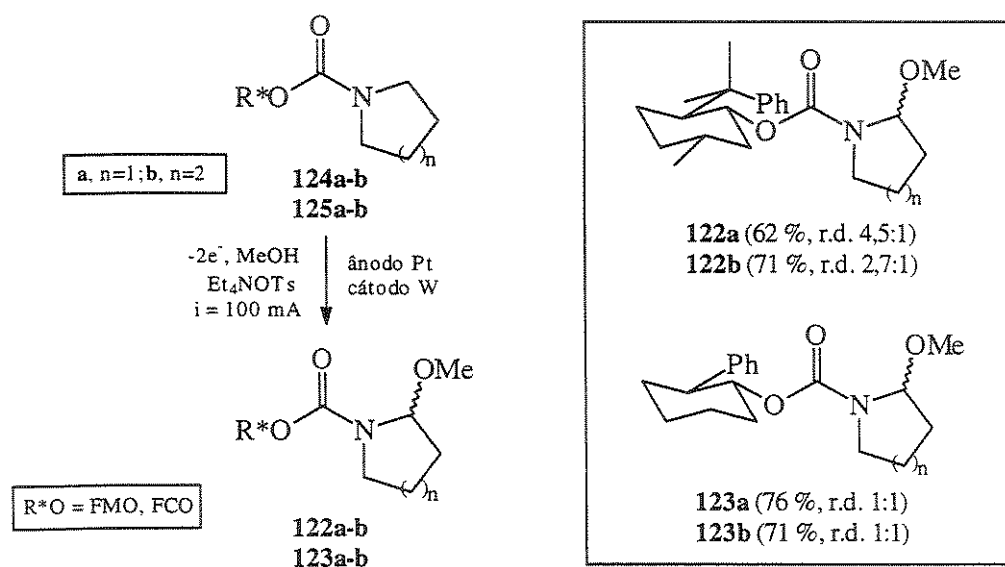
a) RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3). b) RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3). c) Não determinado.

No espectro de RMN- ^{13}C foi observado em todos os casos o aparecimento da carbonila na região de δ 150 ppm. O carbono carbinólico apresentou-se na região entre δ 77,0 e 74,5 ppm e na maioria dos casos coincidiu com os sinais do carbono do clorofórmio deuterado. Os carbonos metilênicos α -nitrogênio apresentaram-se na região de δ 44 ppm, com um alto tempo de relaxação e apresentando dois sinais muito próximos para os compostos **124/125a** ($n=1$) e coincidentes para os compostos **124/125b** ($n=2$). Nos

espectros de IV observou-se uma absorção na região de 1690 cm^{-1} referente a banda de C=O para os carbamatos **124a-b** e **125a-b**.

I.3.2.3 A Oxidação Eletroquímica dos Carbamatos **124a-b** e **125a-b**

Após a preparação dos compostos **124a-b** e **125a-b**, decidimos investigar o processo de oxidação eletroquímica de carbamatos para a síntese dos 2-metóxi carbamatos quirais **122a-b** e **123a-b** por tratar-se de uma metodologia ainda não utilizada para carbamatos derivados do (-)-8-fenilmentol (**110**) e (1*R*,2*S*)-*trans*-fenilciclohexanol (**111**). A ativação oxidativa da posição α ao nitrogênio dos carbamatos **124a-b** e **125a-b**, através deste processo, deu acesso aos 2-metóxi carbamatos **122a-b** e **123a-b**, respectivamente, em bons rendimentos (**Esquema 46**).



Esquema 46

As condições experimentais para a oxidação eletroquímica dos carbamatos **124a-b** e **125a-b** foram otimizadas por cromatografia gasosa (CG) através do monitoramento do consumo dos reagentes e conseqüente formação dos produtos 2-metoxilados **122a-b** e **123a-b**. A oxidação eletroquímica dos carbamatos **124a-b** e **125a-b** foi conduzida a temperatura ambiente, utilizando banho de água externo, e em uma cela eletroquímica não dividida composta por dois eletrodos, ânodo de platina com área de 4 cm^2 e cátodo (fio de tungstênio) conectados a uma fonte de corrente através de fios de cobre (**Figura 7**). O

procedimento geral para a oxidação envolveu a utilização de uma solução metanólica dos carbamatos (**124a-b** e **125a-b**) na presença de tetraetilamônio *p*-toluenosulfonato (Et_4NOTs) como eletrólito suporte e a aplicação de uma corrente (*i*) constante de 100 mA e densidade de corrente (*J*) no valor de 25 mA/cm^2 , até um total de 8 Faradays/mol de carga.

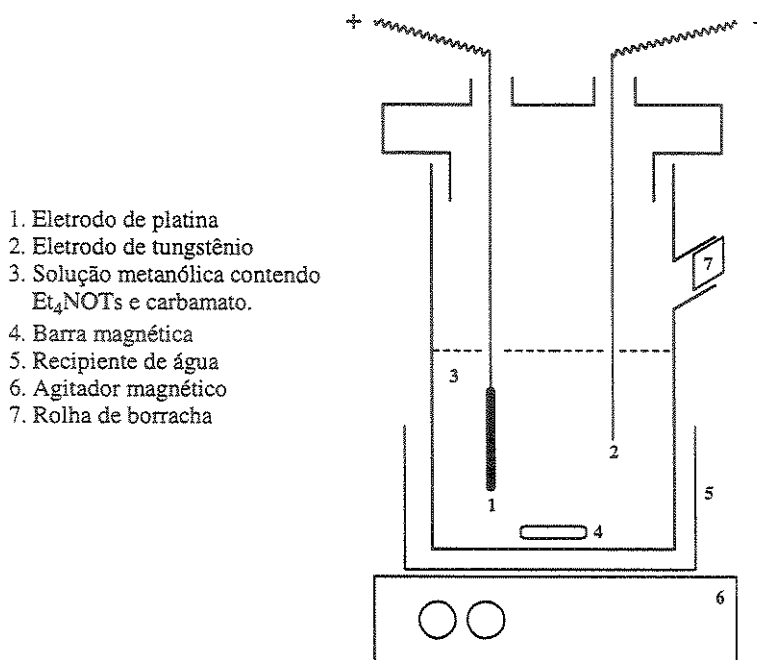


Figura 7. Cella utilizada para a oxidação eletroquímica dos carbamatos **124/125a-b**.

A reação de oxidação eletroquímica foi conduzida a corrente constante de 100 mA, sem o monitoramento do potencial e o tempo de reação dependeu unicamente do número de moles de substrato a ser oxidado. Este tempo pode ser calculado pela equação abaixo.²⁸

$$1 \text{ F/mol} = (60^2 \times t \times A) / (96500 \times M)$$

$$t = (60^2 \times A) / (96500 \times M \times 1 \text{ F/mol})$$

onde *t* = tempo (h), *A* = corrente (A), *M* = *n*^o de moles.

Exemplo: Para a oxidação eletroquímica de 1 g do composto **125a** (272 g/mol)

Condições experimentais:

$$M = 3,67 \times 10^{-3}$$

$$A = 100 \text{ mA (0,1 A)}$$

$$\text{Quantidade de eletricidade} = 8 \text{ F/mol}$$

$$t = (60^2 \times 1 \text{ F/mol} \times A) / (96500 \times M)$$

$$t = (3600 \times 1 \times 0,1) / (96500 \times 3,67 \times 10^{-3})$$

$$t = 1 \text{ h para passar 1 F/mol}$$

$$t = \underline{\underline{8 \text{ h para passagem de 8 F/mol}}}$$

A razão diastereoisomérica dos produtos metoxilados foi determinada por cromatografia gasosa (**Figuras 8a-c**). A formação de produtos dimetoxilados e de enamidas, produtos de eliminação de metanol, também foi observada (**Figuras 8a e 8c**). A formação de enamidas foi mais favorecida para os derivados **122b** e **123b**. Segundo Shono e colab.³⁴ a formação destes subprodutos pode ocorrer no meio eletroquímico e a formação de enamidas é mais favorecida para derivados de 6-membros (Veja **Tabela 1**, página 15).

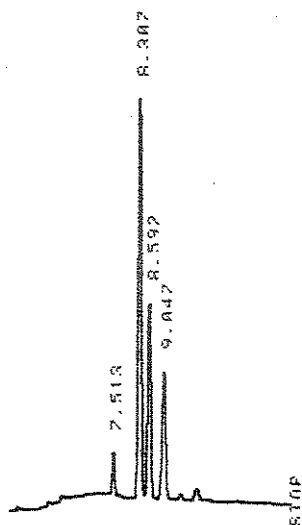
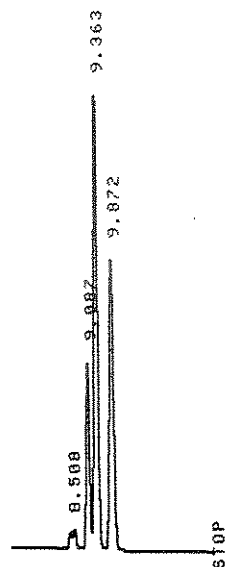
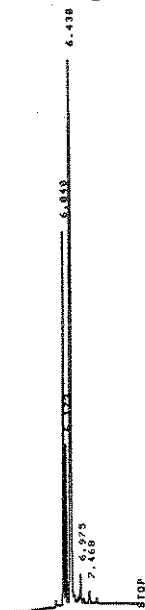
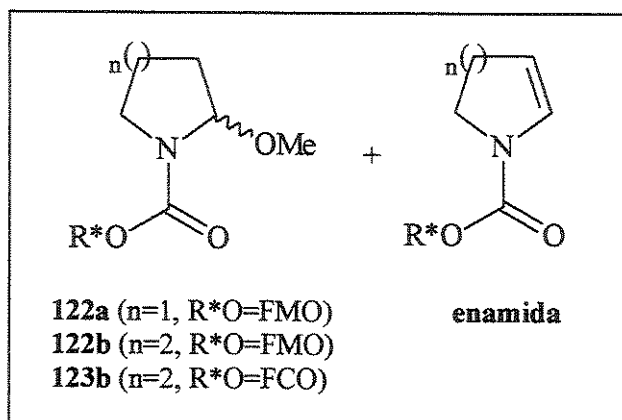
a. CG do composto **122a**b. CG do composto **122b**c. CG do composto **123b**

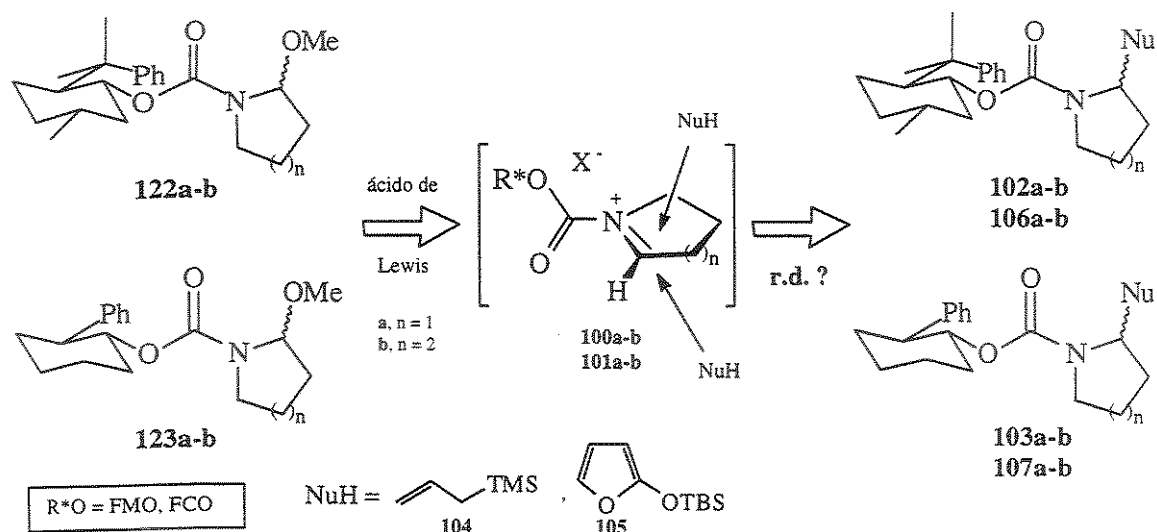
Figura 8

Em razão da grande multiplicidade de sinais nos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C dos 2-metóxi carbamatos **122a-b** e **123a-b**, atribuídos a alta barreira de energia (em torno de 16 Kcal/mol)^{114, 115} entre os isômeros rotacionais em torno da ligação N-C(O)OR* e a presença de epímeros em C2, a caracterização destes foi dificultada. Entretanto, ficou evidente a formação dos produtos **122a-b** e **123a-b**. Nos espectros de RMN- ^1H observou-se na região entre δ 3,7-3,0 ppm sinais referentes a metoxila e consequentemente a observação do hidrogênio metínico (H2) com o surgimento de sinais na região entre δ 4,8-5,5 ppm, coincidindo muitas vezes com o hidrogênio carbinólico do auxiliar quiral. A formação dos produtos 2-metoxilados **122a-b** e **123a-b** foi evidenciada também nos espectros de RMN- ^{13}C com o presença de sinais na região entre δ 90-80 ppm, referentes ao carbono metínico (C2). Os sinais apresentaram-se sempre multiplicados e com uma boa resolução para os derivados do (-)-8-fenilmentol **122a-b**, mostrando uma alta barreira de energia entre os isômeros rotacionais, e com baixa resolução (alargamento de sinais) para os derivados do (1*R*,2*S*)-*trans*-fenilcicloexanol **123a-b**.

No espectro de IV dos compostos **122a-b** e **123a-b** foi observada uma banda de estiramento CH_3O na região entre 2950-2830 cm^{-1} . As análises de EMAR mostraram os fragmentos m/z 359,23963 e 373,26011 para os compostos **122a** e **122b**, respectivamente, referentes ao íon molecular (M^+). A presença de fragmentos de m/z 328 e 342 correspondente aos íons N-acilimínios derivados dos compostos **122a** e **122b**, respectivamente, foi observada nas análises de EM. Esta fragmentação é característica e está relacionada à clivagem da ligação C-OMe α -nitrogênio com a perda de 31 unidades de massa. Nas análises de EM para os derivados do (1*R*,2*S*)-*trans*-fenilcicloexanol também foram observados os fragmentos m/z 286 e 272 referentes aos íons N-acilimínios derivados dos compostos **123a** e **123b**, respectivamente.

A síntese dos precursores (**122a-b** e **123a-b**) dos íons N-acilimínios quirais **100a-b** e **101a-b** foi assim cumprida em três etapas e com bons rendimentos a partir dos álcoois (-)-8-fenilmentol (**110**) e (1*R*,2*S*)-*trans*-fenilcicloexanol (**111**), respectivamente. A etapa chave desta sequência sintética envolveu a oxidação eletroquímica de carbamatos, reação que proporcionou a construção destes precursores através de materiais de partidas de baixo custo e disponíveis comercialmente. Esta metodologia torna-se atrativa para a síntese de precursores de íons N-acilimínios quando comparada com outros métodos clássicos.

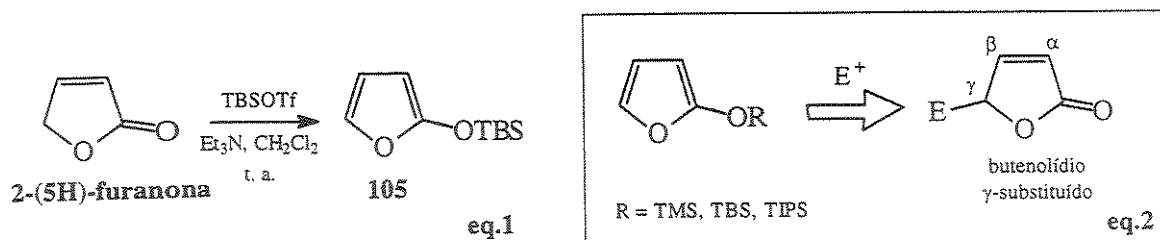
Partimos para a etapa principal do nosso trabalho, o estudo da diastereosseletividade facial do processo de α -amidoalquilação dos íons N-acilimínios quirais **100a-b** e **101a-b** durante a adição dos nucleófilos aliltrimetilsilano (**104**) e 2-*terc*-butildimetilsililoxifurano (**105**) e síntese dos carbamatos **102/103a-b** e **106/107a-b**, respectivamente (Esquema 47).



Esquema 47

1.3.3 Os Nucleófilos Aliltrimetilsilano e 2-*terc*-Butildimetilsililoxifurano

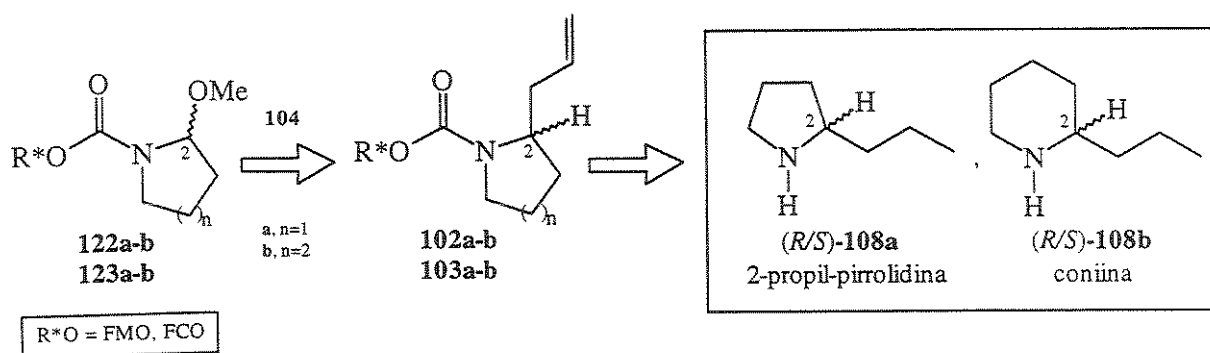
O aliltrimetilsilano (**104**) foi obtido comercialmente e o 2-*terc*-butildimetilsililoxifurano (**105**) foi sintetizado a partir da 2-(5H)-furanona utilizando o procedimento descrito na literatura^{116,117} (Esquema 48, eq. 1). O 2-*terc*-butildimetilsililoxifurano (**105**) e seus derivados possuem um interesse particular pois são nucleófilos do tipo π vinílicos e sua nucleofilicidade está localizada principalmente na posição γ , dando acesso a adutos butenolídicos γ substituídos com relação ao grupo carbonílico (Esquema 48, eq. 2). Estes nucleófilos têm sido utilizados na literatura para a preparação de vários produtos naturais contendo anéis butenolídeos, como por exemplo os alcalóides das espécies *Stemona*¹¹⁸, *Croomia*^{119,120} e *Ergot* (Rugulovasinas A e B).¹²¹



Esquema 48

1.3.4 A Adição do Nucleófilo Aliltrimetilsilano (104)

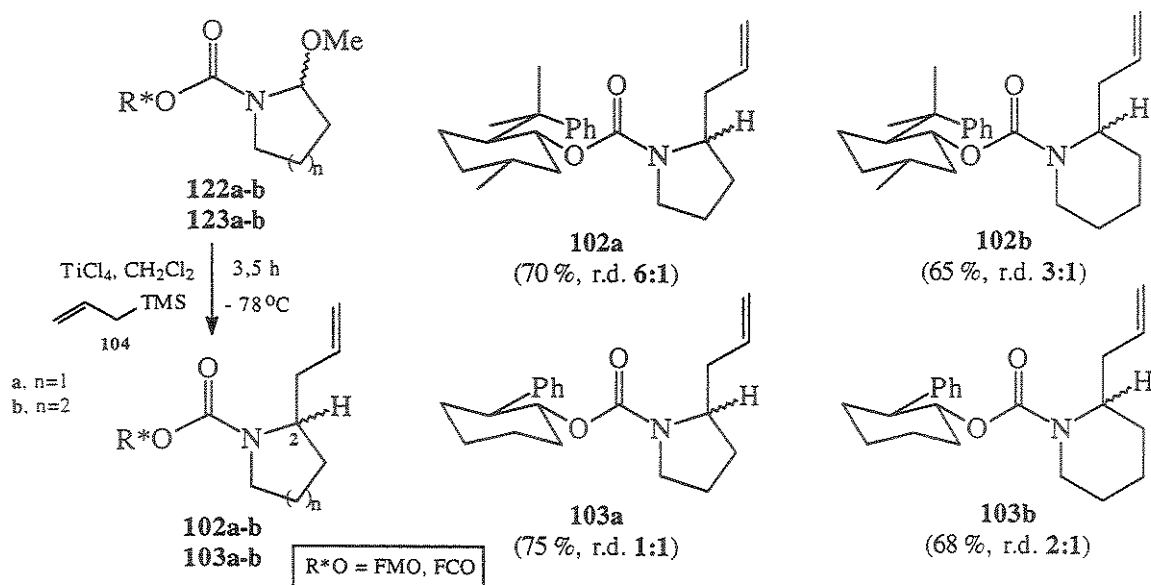
Inicialmente exploramos a adição do nucleófilo aliltrimetilsilano (104) aos 2-metóxi carbamatos 122a-b e 123a-b visando estabelecer uma metodologia para a obtenção de alcalóides pirrolidínicos e piperidínicos 2-substituídos, 108a^{55, 78} e 108b^{59, 60, 76, 78-83}, respectivamente, já descritos na literatura. Assim, poderíamos determinar a discriminação facial do processo de α-amidoalquilação induzida pelos auxiliares quirais 110 e 111 e também a estereoquímica absoluta do novo centro assimétrico (C2) α ao nitrogênio formado (Esquema 49). A determinação desta configuração absoluta seria realizada através da correlação, entre os valores de rotação específica da luz polarizada dos alcalóides 108a e 109b, obtidos experimentalmente, com aqueles valores descritos na literatura para estes compostos.



Esquema 49

A reação de adição do aliltrimetilsilano (104)^{51, 53-56, 59} aos 2-metóxi carbamatos 122a-b e 123a-b, derivados do (-)-8-fenilmentol (110) e (1R,2S)-trans-fenilcicloexanol (111), respectivamente, foi conduzida sob atmosfera inerte, a temperatura de -78 °C,

utilizando como ácido de Lewis tetracloreto de titânio (TiCl_4). Os 2-alil carbamatos **102a-b** e **103a-b** foram obtidos em bons rendimentos na forma de misturas com razões diastereoisoméricas (r.d.) entre 1:1 - 6:1 (**Esquema 50**).^{*}



Esquema 50

Os compostos **102a-b** e **103a-b** foram caracterizados e identificados como sendo os produtos de α -amidoalquilação. Novamente foi observada a presença de isômeros rotacionais nos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C . Entretanto, os hidrogênios e carbonos vinílicos do radical alil puderam ser identificados, porém, devido a presença de rotâmeros a análise dos hidrogênios alílicos foi dificultada. Nos espectros de IV também observou-se banda de estiramento $\text{C}=\text{C}$ em torno de 1640 cm^{-1} . As análises de EMAR mostraram a presença dos íons correspondentes aos fragmentos M^+ ou $[\text{M}+1]^+$ em todos os casos. O fragmento correspondente ao íon N-acilimínio, referente à clivagem da ligação $\text{C}-\text{C}$ α -nitrogênio com perda do fragmento $[\text{C}_3\text{H}_5]^+$ de m/z 41, também foi observado. Os dados de RMN de ^1H e ^{13}C e EMAR para os compostos **102a-b** e **103a-b** são mostrados na **Tabela 10**.

^{*} O mecanismo da reação de adição aliltrimetilsilano a eletrófilos é discutida na **Parte 2** deste trabalho, página 110.

Tabela 10. Dados parciais de RMN e EMAR dos 2-alil carbamatos **102a-b** e **103a-b**.

Composto	RMN- ¹ H	RMN- ¹³ C	EMAR (70 eV)
	Hidrogênios vinílicos	Carbonos vinílicos	<i>m/z</i>
	δ CH (ppm)	δ CH (ppm)	M ou [M+1]
	δ CH ₂ (ppm)	δ CH ₂ (ppm)	M- ou [M+1] - C ₃ H ₅ ⁺
102a	δ [5,79 + 5,50], m, 1H	δ 135,5	Calculado: 370,27935
	δ [5,14 + 4,90], m, 2H ^a	δ 117,0 ^a	Obtido: 370,26754
			[M+1] - C ₃ H ₅ ⁺ : 328,21555
102b	δ [5,80 + 5,60], sl, 1H	δ 135,7	Calculado: 383,28242
	δ [5,20 + 4,90], m, 2H ^b	δ 116,5 ^a	Obtido: 383,28420
			M- C ₃ H ₅ ⁺ : 342,22988
103a	δ [5,7 + 5,5 + 5,4], sl, 1H	δ 135,0	Calculado: 314,21200
	δ [5,00 + 4,80], sl, 2H ^b	δ 116,5 ^b	Obtido: 314,21257
			[M+1] - C ₃ H ₅ ⁺ : 272,16589
103b	δ [5,60 + 4,90], sl, 1H	δ 136,0	Calculado: 328,22765
	δ [5,00 + 4,80], sl, 2H ^a	δ 117,0 ^a	Obtido: 328,22760
			[M+1] - C ₃ H ₅ ⁺ : 286,18139

a) RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃). b) RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃).

1.3.5 A Determinação da r.d. da Formação dos 2-Alil Carbamatos

102a-b e 103a-b

As razões diastereoisoméricas (r.d.) para os compostos **102b** e **103a-b** foram determinadas por cromatografia gasosa (CG) e confirmadas por cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massa (CG/EM). Para a mistura **102a** não foi possível observar a separação dos diastereoisômeros por cromatografia gasosa. A determinação da r.d. de 6:1 da mistura do composto **102a**, que será mostrada posteriormente, foi realizada através da análise de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) e cromatografia gasosa em fase quiral de compostos derivados de **102a**.

Os cromatogramas das misturas diastereoisoméricas dos compostos **102a**, **102b**, **103a** e **103b** são mostradas nas **Figuras 9a, b, c e d**, respectivamente.

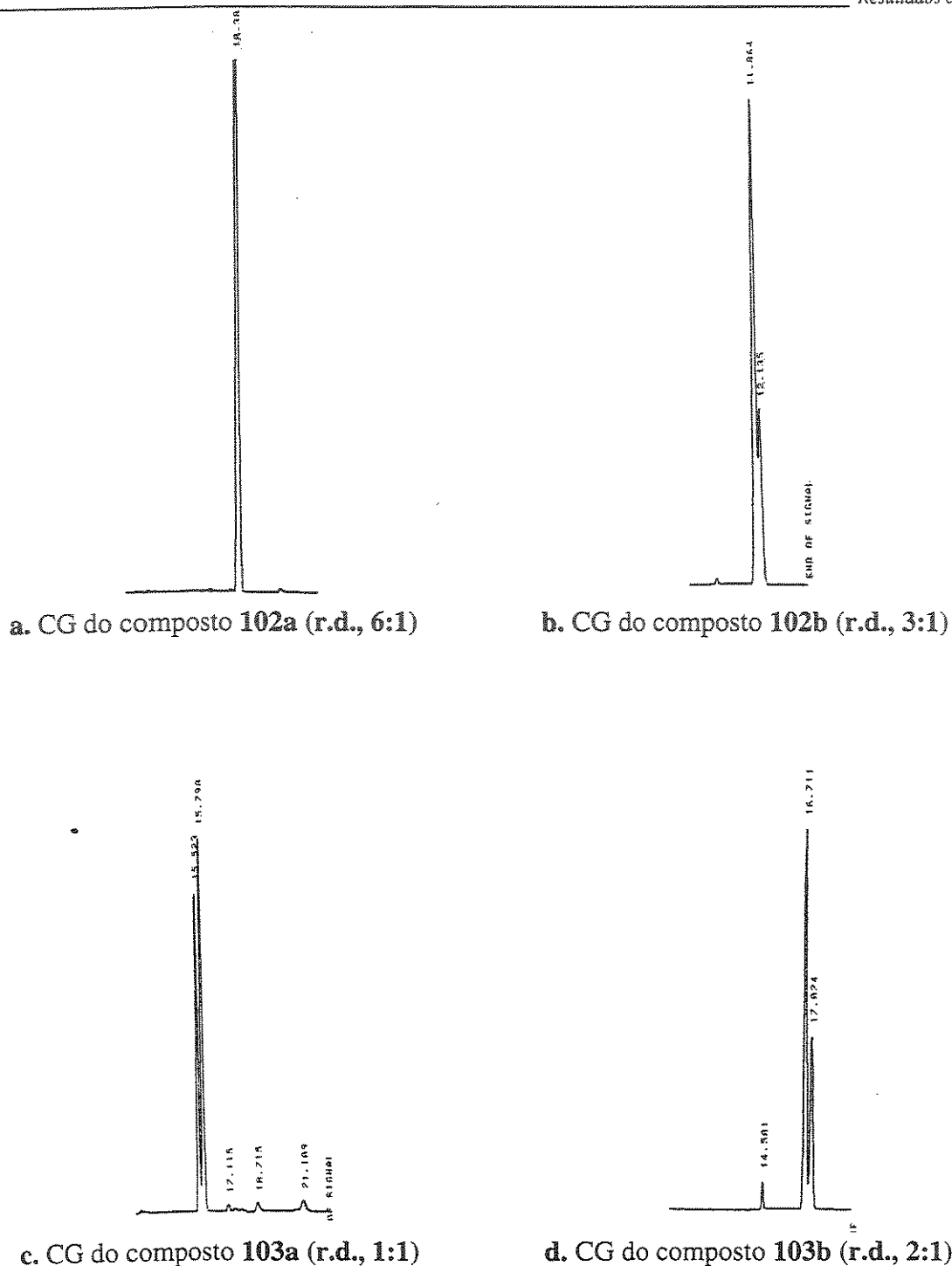


Figura 9

As razões diastereoisoméricas determinadas por métodos cromatográficos não puderam ser confirmadas por RMN. Os espectros de RMN- ^1H mostraram uma baixa resolução e uma grande multiplicidade de sinais devido à presença de isômeros rotacionais, dificultando análise da proporção dos diastereoisômeros. A presença de rotâmeros foi mais evidenciada nos espectros de RMN- ^{13}C . Algumas conclusões quanto à barreira de energia rotacional dos rotâmeros foram tiradas através da observação dos sinais nos espectros de

RMN- ^1H referentes, principalmente, ao hidrogênio vinílico H^{C} (região espectral, δ 5,8 – 5,2 ppm) e também aos hidrogênios H^{A} e H^{B} α ao nitrogênio (região espectral, δ 4,5 – 2,5 ppm).

De acordo com os espectros de RMN- ^1H da série dos 2-alil carbamatos **103a-b**, derivados do (*1R,2S*)-*trans*-fenilcicloexanol (**111**), sugere-se que o composto **103a** (Figura 10), derivado da pirrolidina (a) apresente uma barreira de energia rotacional menor entre os conformeros que o composto **103b** derivado da piperidina (b) (Figura 11).

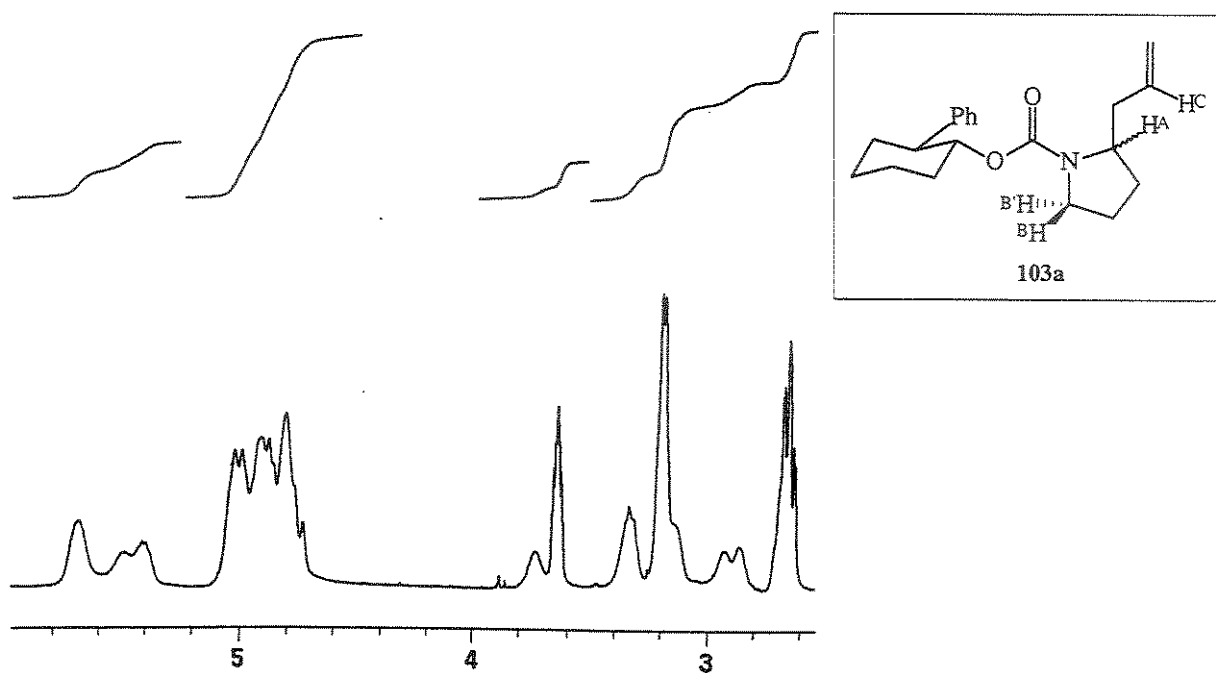


Figura 10. Seção do espectro de RMN- ^1H (CDCl_3 , t.a.) do composto **103a**.

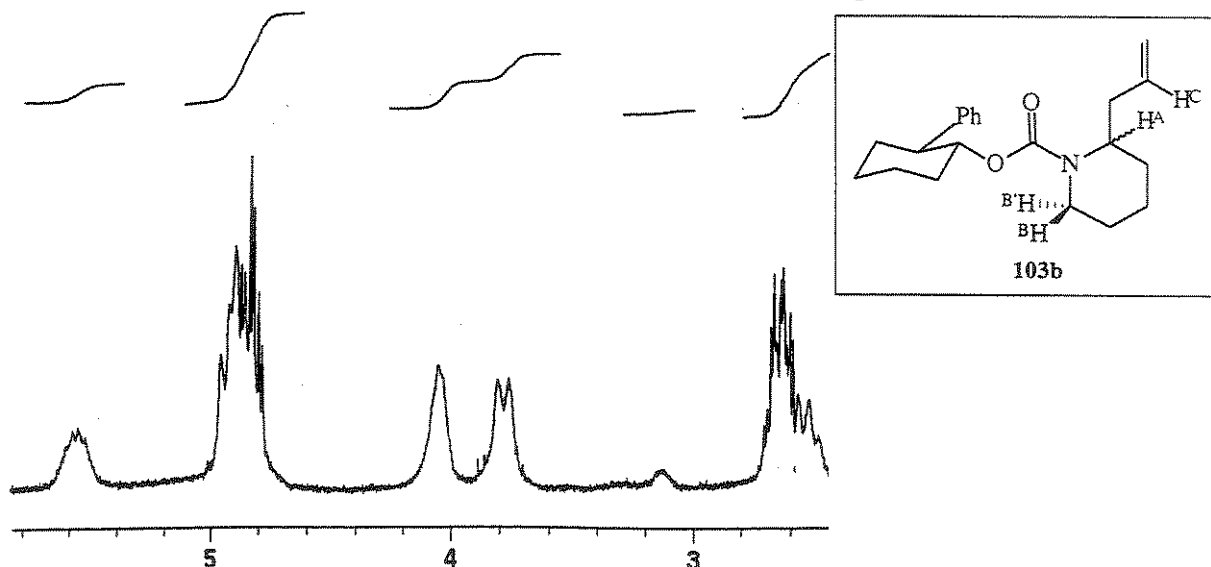


Figura 11. Seção do espectro de RMN- ^1H (CDCl_3 , t.a.) do composto **103b**.

Semelhante comportamento foi observado para a série dos derivados do (-)-8-fenilmentol (**110**), compostos **102a-b**. Os espectros de RMN- ^1H destes derivados pareciam apresentar dois isômeros rotacionais, a temperatura ambiente, porém com diferentes populações. O espectro do composto **102a** mostrava a presença de dois rotâmeros bem definidos na proporção de 1:1 na região de δ 5,7 e 5,5 ppm (**Figura 12**), enquanto que, o espectro do composto **102b** apresentava baixa resolução e com a presença de dois rotâmeros, parcialmente coalescidos, na proporção de 2:1, na região de δ 5,7 e 5,6 ppm (**Figura 13**). Para o composto **102b** foram realizados experimentos de RMN de ^1H a 50 °C e o sinal do hidrogênio H^{C} que se apresentava como dois multipletos largos na proporção de 2:1, na região de δ 5,7 e 5,6 ppm passou a se apresentar como um multipletto em δ 5,7 ppm (**Figura 14**). Outra modificação ocorreu na região do hidrogênio carbinólico do auxiliar quiral (H^{D}) onde o aumento da temperatura levou a uma maior resolução do sinal em δ 4,76 ppm: a temperatura ambiente este se apresentava como um multipletto largo (**Figura 13**), e a temperatura de 50 °C este passou a se apresentar como dois tripletos em δ 4,76 e 4,78 ppm ultrapassando o ponto de coalescência dos sinais (**Figura 14**).

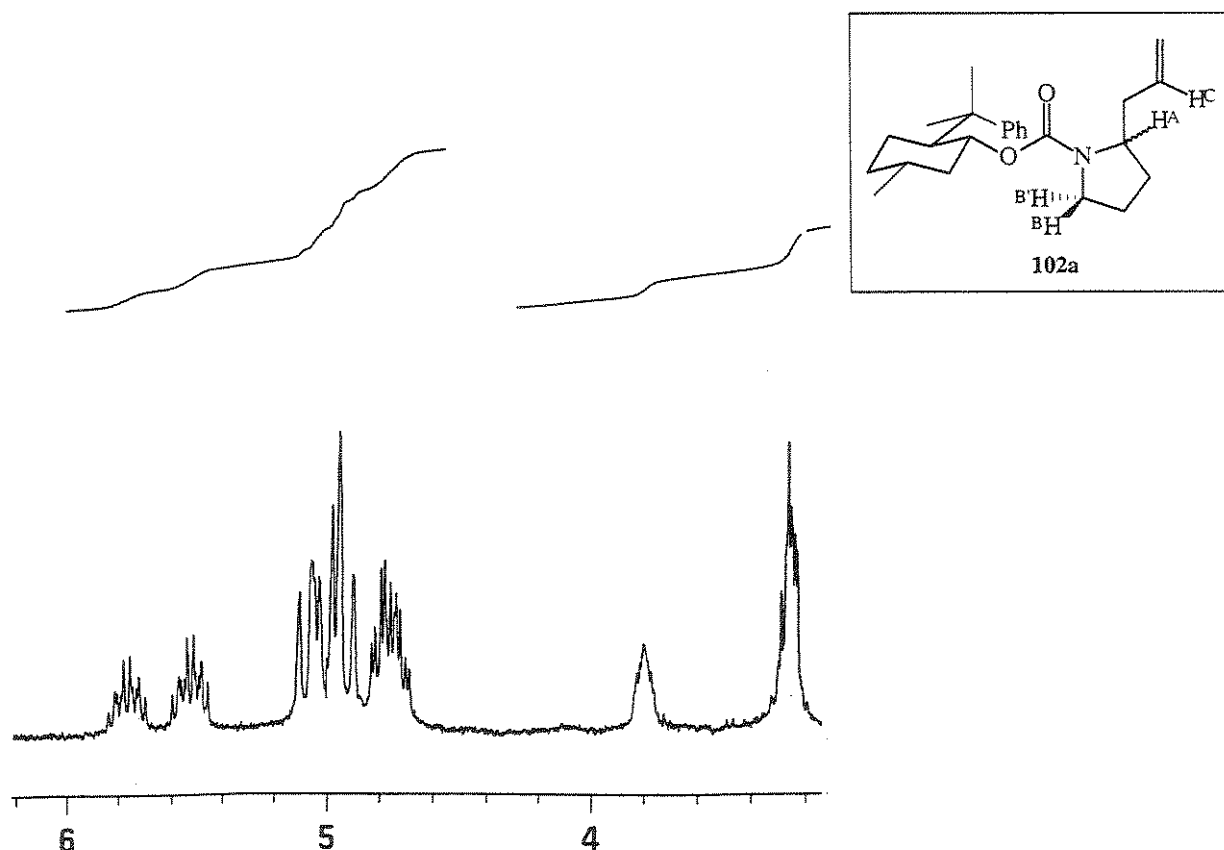


Figura 12. Seção do espectro de RMN- ^1H (CDCl_3 , t.a.) do composto **102a**.

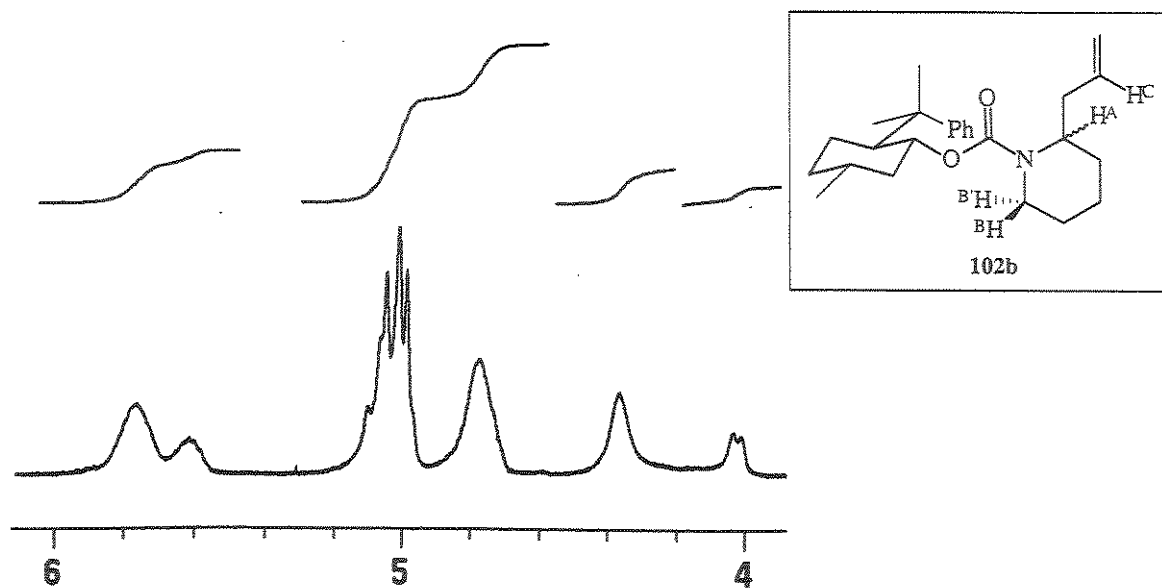


Figura 13. Seção do espectro de RMN- ^1H (CDCl_3 , t.a.) do composto **102b**.

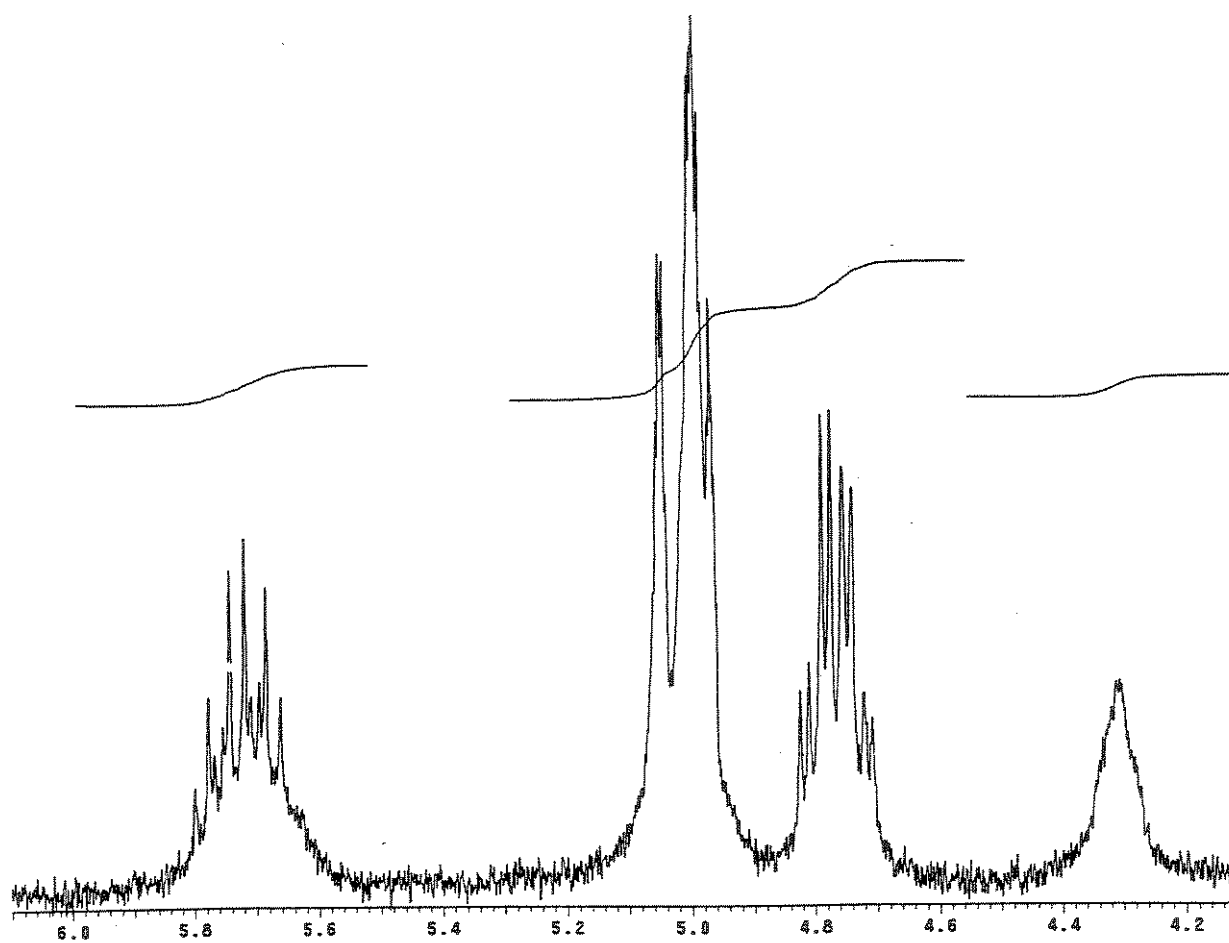


Figura 14. Seção do espectro de RMN- ^1H (CDCl_3 , 50°C) do composto **102b**.

1.3.6 A Determinação da Configuração Absoluta do Novo Centro α -Nitrogênio Formado e a Recuperação dos Auxiliares Quirais 110 e 111

As misturas diastereoisoméricas na proporção molar 1:1 e 2:1 dos 2-alil carbamatos **103a** e **103b**, derivados do (1*R*,2*S*)-*trans*-fenilcicloexanol (**111**), foram colocados sob atmosfera de hidrogênio na presença de quantidades catalíticas de Pd/C fornecendo os 2-propil carbamatos **127a** e **127b** em 94 % e 92 % de rendimento, respectivamente (**Esquema 51**). Os compostos **127a** e **127b** apresentaram-se como misturas com razões diastereoisoméricas de 1:1 e 2:1 determinadas por cromatografia gasosa, confirmando as proporções já observadas anteriormente para seus precursores **103a** e **103b**, respectivamente.

Após a hidrogenação da dupla ligação observou-se nos espectros de RMN-¹H o desaparecimento dos hidrogênios e carbonos vinílicos e consequentemente, o surgimento do grupo metila do substituinte propil na região de δ 14 ppm nos espectros de RMN-¹³C. Uma simplificação de sinais ocorreu nos espectros de RMN-¹H na região entre δ 3,0-2,0 ppm devido ao desaparecimento dos hidrogênios alílicos. As análises de EMAR mostraram a presença dos fragmentos [M+1] nos dois casos. O fragmento correspondente ao íon N-acilimínio, referente à clivagem da ligação C-C α -nitrogênio com perda do fragmento [C₃H₇]⁺ de m/z 43, também foi observado.

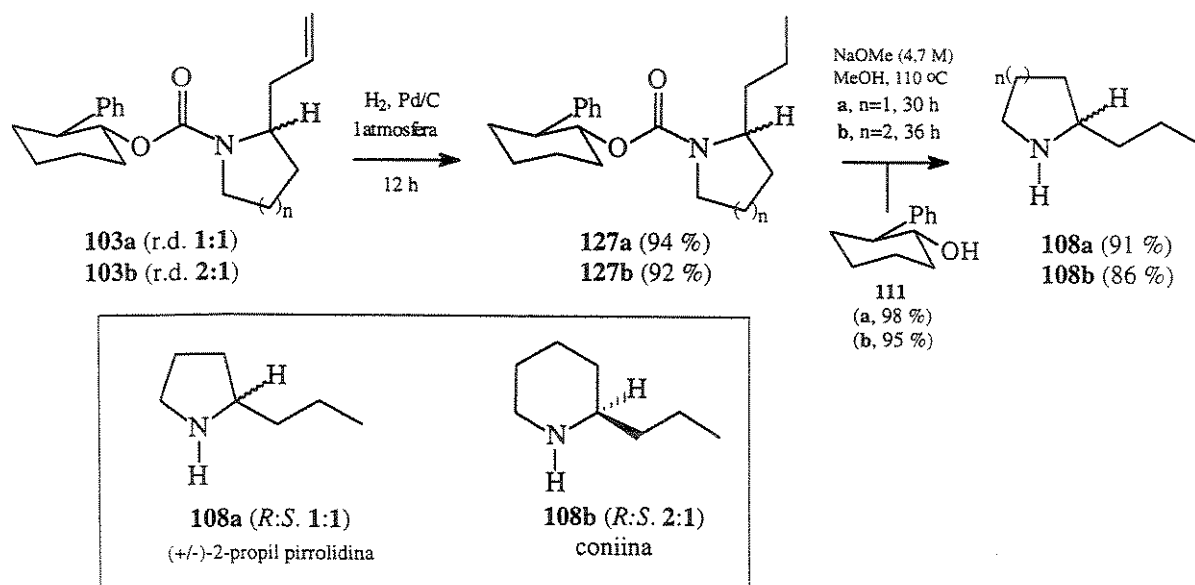
As razões diastereoisoméricas e os dados de RMN-¹³C (δ CH₃) e EMAR para os compostos **127a** e **127b** são mostrados na **tabela 11**.

Tabela 11. Dados de RMN-¹³C, EMAR e r.d. para os compostos **127a** e **127b**.

Composto	r.d. ^a	RMN- ¹³ C ^b	EMAR (70 eV)	
		δ CH ₃ (ppm)	[M+1] m/z	M - C ₃ H ₇ ⁺ , m/z
127a	1:1	δ 14,0	Calculado:316,22756 Obtido: 316,22711	Obtido:272,16396
127b	2:1	δ 13,9	Calculado:330,24330 Obtido: 330,24343	Obtido:286,18084

a) Valores determinados por CG. b) RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃).

Após, os 2-alil carbamatos **127a** e **127b** foram submetidos a condições básicas (NaOMe 4,7 M, MeOH, 110 °C, 30-36 h, ampola selada)^{67, 71, 122} para a metanólise do grupo carbamoila (**Esquema 51**). Subsequente tratamento em meio ácido seguido de purificação em coluna cromatográfica com sílica gel utilizando como eluente $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ (90:9:1), forneceu a 2-propil pirrolidina (**108a**) na sua forma racêmica e uma mistura escalêmica na proporção molar de 2:1 da coniina (**108b**), em excelentes rendimentos. O cloridrato da coniina **108b.HCl**, obtido após tratamento da amina **108b** com HCl/metanol, mostrou-se levorotatório ($[\alpha]_D^{20} = -4,2$, c 1,0, EtOH)^{79-83, 59, 60, 76} que, segundo a literatura, corresponde à predominância do isômero de configuração absoluta *R*. O auxiliar quiral (*1R,2S*)-*trans*-fenilcicloexanol (**111**), em ambos os casos, foi recuperado quantitativamente. Os alcalóides 2-propil pirrolidina (**108a**)^{78, 56} e coniina (**108b**)^{79-83, 59, 60, 76} foram caracterizados por comparação com os dados descritos na literatura para estes compostos.

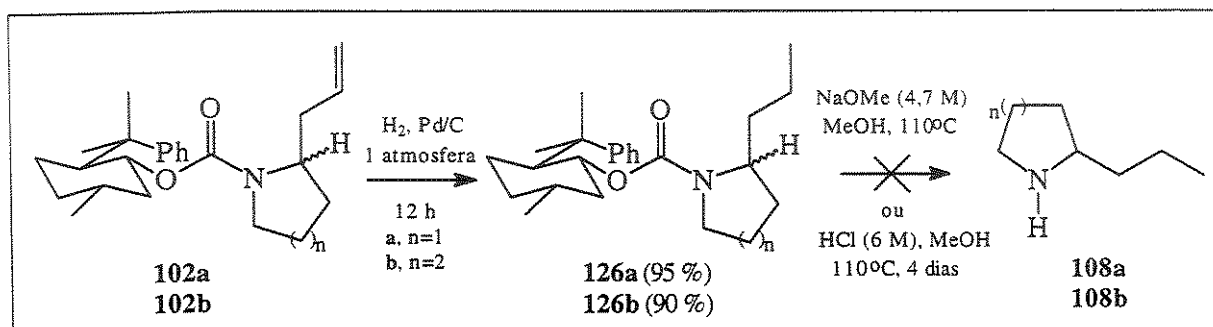


Esquema 51

Dando continuidade ao trabalho, a mesma seqüência reacional, hidrogenação seguida de hidrólise, foi aplicada para os derivados do (-)-8-fenilmentol (**110**). A dupla ligação da cadeia lateral dos 2-alil carbamatos **102a** e **102b** foi hidrogenada em excelentes rendimentos para fornecer os 2-propil carbamatos **126a-b** (**Esquema 52**). A mistura **126b** apresentou uma r.d. de 3:1 após análise por cromatografia gasosa, porém para a mistura **126a**, assim como para o seu precursor **102a** (veja **Figura 9a**, página 55), não ocorreu a separação dos diastereoisômeros. Nos espectros de $\text{RMN-}^{13}\text{C}$ dos 2-propil carbamatos

126a-b observou-se o surgimento do grupo metila do substituinte propil na região próxima de δ 14 ppm. As análises de EMAR para os compostos **126a** e **126b** mostraram a presença dos fragmentos de m/z 372,28438 e 386,28890, respectivamente, referentes ao íon $[M+1]^+$. Os fragmentos correspondentes aos íons N-acilimínios derivados de **126a** e **126b** de m/z 328,21598 e 342,22653, respectivamente, referentes a clivagem da ligação C-C α -nitrogênio com perda do fragmento $[C_3H_7]^+$ de m/z 43, foram observados.

Problemas ocorreram durante a hidrólise destes em meio básico e, após várias tentativas frustradas os compostos **126a-b** foram totalmente recuperados. A hidrólise em meio ácido (HCl/metanol) também não foi bem sucedida.



Esquema 52

A mistura diastereoisomérica do composto **126a** foi analisada por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE, eluente: hexano:acetato de etila (9:1), fluxo: 1 mL/min. e $\lambda = 270$ nm) e após a análise do cromatograma obtido, e comparação com o de uma mistura equimolar diastereoisomérica do mesmo composto* observou-se que a razão diastereoisomérica de 6:1 estava presente na mistura do composto **126a**. Assim, a mesma razão também estaria presente na mistura diastereoisomérica do composto **102a** (veja **Esquema 50**, página 53) cuja determinação da razão diastereoisomérica não pode ser alcançada por métodos analíticos convencionais (como por exemplo, 1H -, ^{13}C -RMN, CG e CG/EM). Os cromatogramas de CLAE da mistura diastereoisomérica do composto **126a** (r.d., 6:1) e da mistura diastereoisomérica equimolar de **126a** obtida a partir da (+/-)-propil-pirrolidina são apresentados nas **Figuras 15a** e **15b**, respectivamente.

* A mistura diastereoisomérica equimolar do composto **126a** foi obtida após o tratamento da (+/-)-2-propil pirrolidina com o cloroformato do (-)-8-fenilmentol (**120**).

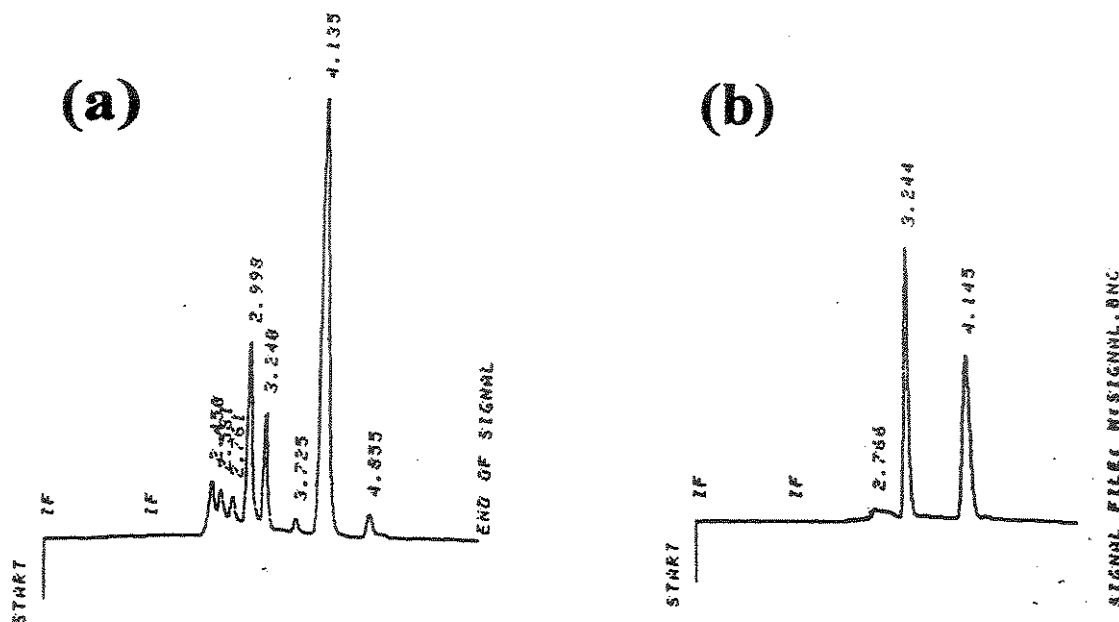
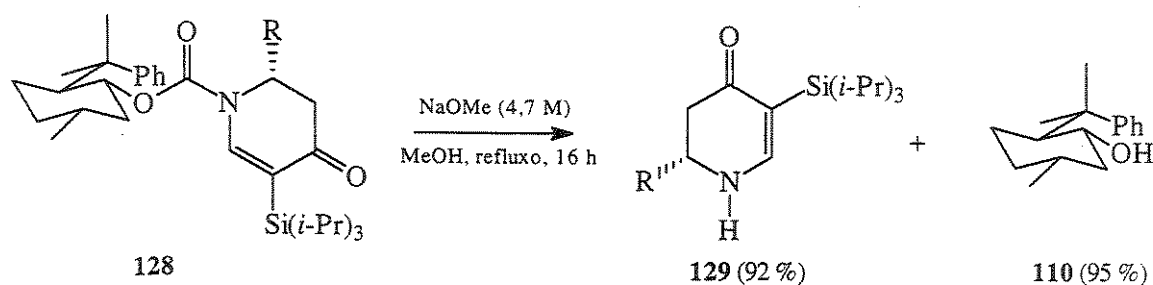


Figura 15. Cromatogramas de CLAE das misturas diastereoisoméricas 6:1(a) e equimolar (b) do composto **126a**.

Segundo Comins e colab.^{67, 71, 122} N-acilenaminonas **128** derivadas do (-)-8-fenilmentol sofreram metanólise em condições básicas para levar a enaminonas **129** em excelentes rendimentos e com total recuperação do auxiliar quiral (**Esquema 53**). No caso da metanólise dos compostos **126a-b** (veja **Esquema 52**, página 61), o menor caráter eletrofílico da carbonila talvez tenha sido responsável pelo fracasso da reação.



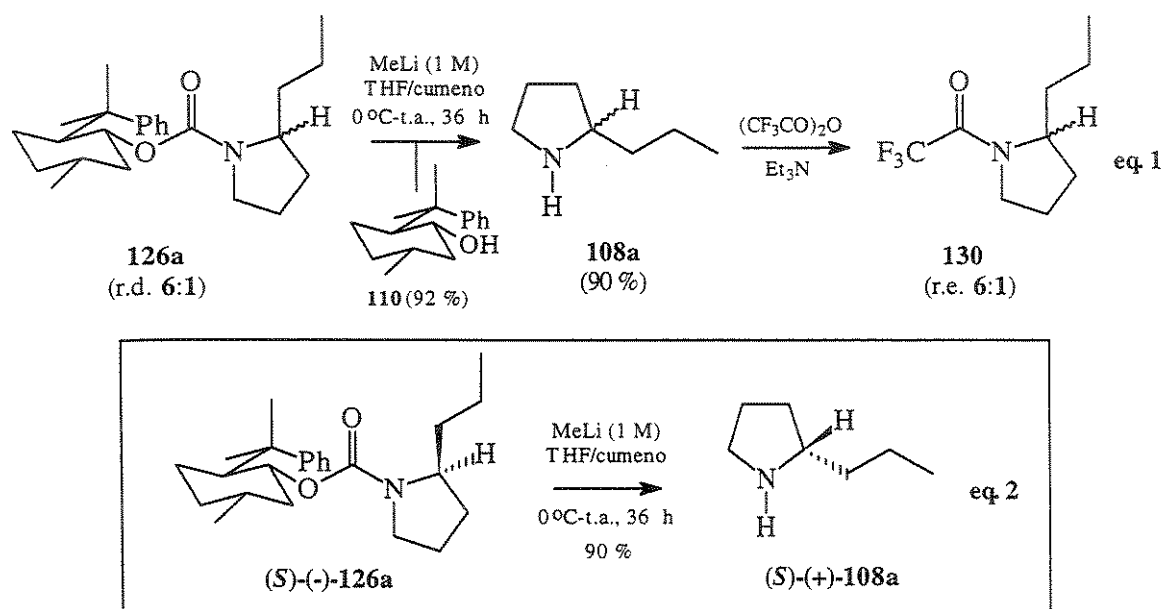
Esquema 53

Comins e Colab., 1990

Diante deste problema o composto **126a** foi tratado com MeLi (0 °C-t.a., THF:cumeno, 9:1). A clivagem da ligação N-C(O) ocorreu em 36 h e em bom rendimento e forneceu a 2-propil pirrolidina (**108a**) (**Esquema 54**). Esta foi convertida para a trifluoracetamida **130** na presença de anidrido trifluoracético e trietilamina (**Esquema 54**, eq.1). Um estudo comparativo de cromatografia gasosa em fase quiral¹²³ da trifluoracetamida **130** derivada de **108a** com uma mistura racêmica da mesma

trifluoracetamida obtida à partir da (+/-)-2-propil pirrolidina utilizando coluna de β -ciclodextrina modificada, revelou que a trifluoracetamida **130** se apresentava como uma mistura enantiomérica na proporção molar de 6:1. A partir deste resultado propõe-se que esta mesma proporção esteja presente nas mistura dos composto **108a**, **126a** e **102a**, derivados do (-)-8-fenilmentol (**110**) e da pirrolidina (**a**, $n=1$).

A mistura diastereoisomérica na proporção molar de 6:1 do composto **126a** foi separada em coluna cromatográfica utilizando-se sílica gel do tipo “flash”¹²⁴ e o isômero majoritário (-)-**126a** foi isolado (Esquema 54, eq. 2). Após, tratamento com MeLi e purificação em coluna cromatográfica com sílica gel utilizando-se uma mistura $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ (90:9:1), forneceu a (S)-(+)-2-propil-pirrolidina (**108a**) ($[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +18,2$, c 1,8, MeOH; Lit:^{78, 56} *R*-**108a**, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -18,0$, c 0,1, MeOH) em 90 % de rendimento.



Esquema 54

O estudo de cromatografia gasosa foi realizado utilizando-se como fase estacionária heptakis-(2,6-metil-3-pentil)- β -ciclodextrina (25 m x 0,25 mm), hélio como gás de arraste e nas seguintes condições experimentais: temperatura do injetor 250 °C, temperatura do detector 280 °C, temperatura inicial 50 °C/tempo inicial 1 min., velocidade da rampa 5 °C/1 min e temperatura final 180 °C/tempo final 5 min. Os cromatogramas da trifluoracetamida racêmica obtida a partir da (+/-)-propil pirrolidina e da trifluoracetamida **130** (r.e., 6:1) são apresentados nas Figuras 16 e 17, respectivamente.

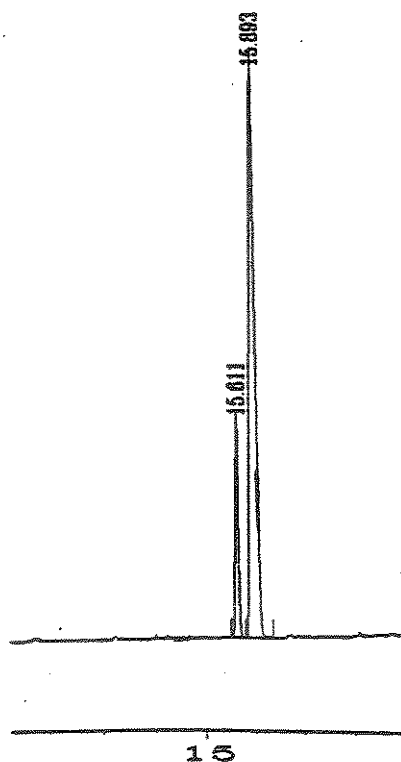


Figura 16. Cromatograma de CG quiral da mistura enantiomérica 6:1 de **130**.

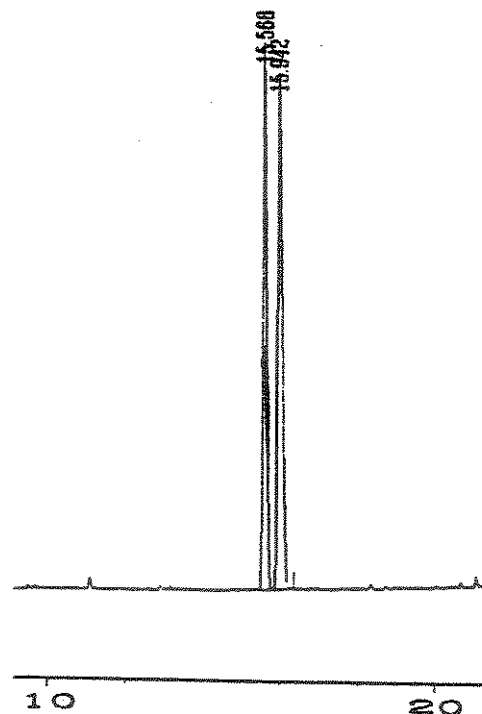
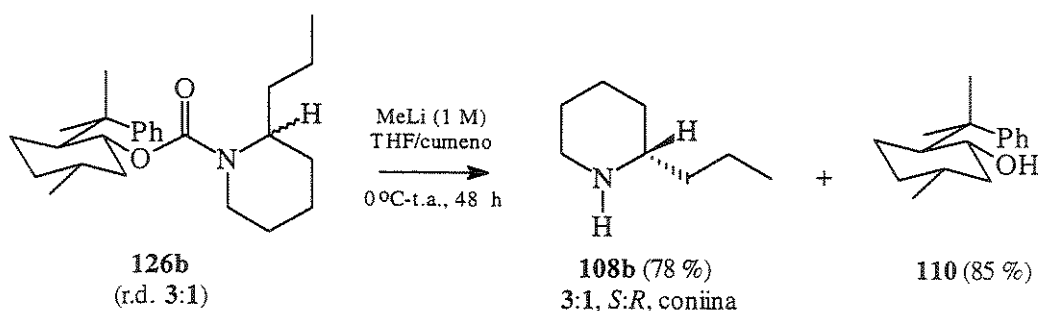


Figura 17. Cromatograma de CG quiral da mistura equimolar de **130**.

A mistura enantiomérica de 3:1 da coniina (**108b**) foi obtida em 78 % de rendimento a partir do tratamento da mistura diastereoisomérica 3:1 do carbamato **126b** com MeLi durante 48 h. A mistura enantiomérica de proporção molar 3:1 da coniina.HCl (**108b**) mostrou-se dextrorrotatória ($[\alpha]_D^{20} = +5,4$, c 2,4, EtOH)^{79-83, 59, 60, 76} e, apresentou-se enriquecida no isômero de configuração absoluta *S* (**Esquema 55**). O auxiliar quiral (-)-8-fenilmentol (**110**) foi recuperado em 85 % de rendimento.



Esquema 55

1.3.7 O Curso Estereoquímico da Adição do Aliltrimetilsilano (104)

De acordo com os resultados obtidos o aumento da seletividade do processo de adição do aliltrimetilsilano (104) a íons N-acilimínios quirais **100a-b** e **101a-b**, derivados do (-)-8-fenilmentol (**110**) e do (1*R*,2*S*)-*trans*-fenilcicloexanol (**111**), respectivamente, está relacionada a ocorrência de um provável efeito “ π -stacking”⁹⁹⁻¹⁰² para os derivados de **110**. Uma variação significativa ocorreu para os derivados pirrolidínicos **103a** e **102a** onde a r.d. passou de 1:1 (e.d. 0%) para 6:1 (*R:S*, e.d. 71%) quando o auxiliar quiral mudou do (1*R*,2*S*)-*trans*-fenilcicloexanol para o (-)-8-fenilmentol, respectivamente. O mesmo comportamento foi observado para os compostos derivados de 6-membros **103b** e **102b** onde a seletividade passou de 2:1 (*S:R*, e.d. 33%) e 3:1 (*R:S*, e.d. 50%), respectivamente.

A baixa diastereosseletividade observada quando o (1*R*,2*S*)-*trans*-fenilcicloexanol (**111**) foi usado pode ser explicada através da inspeção de modelos moleculares e cálculos teóricos. Verificou-se que não há conformação que favoreça o paralelismo entre o anel aromático substituinte do auxiliar quiral e o centro eletrofílico da função N-acilimínio nos intermediários **101a-b** (veja apêndice, pág. 296). Este comportamento permite a participação de várias conformações em torno da ligação da função N-acilimínio disponibilizando igualmente as faces *Si* e *Re* para o ataque nucleofílico de **104** (Figura 18).

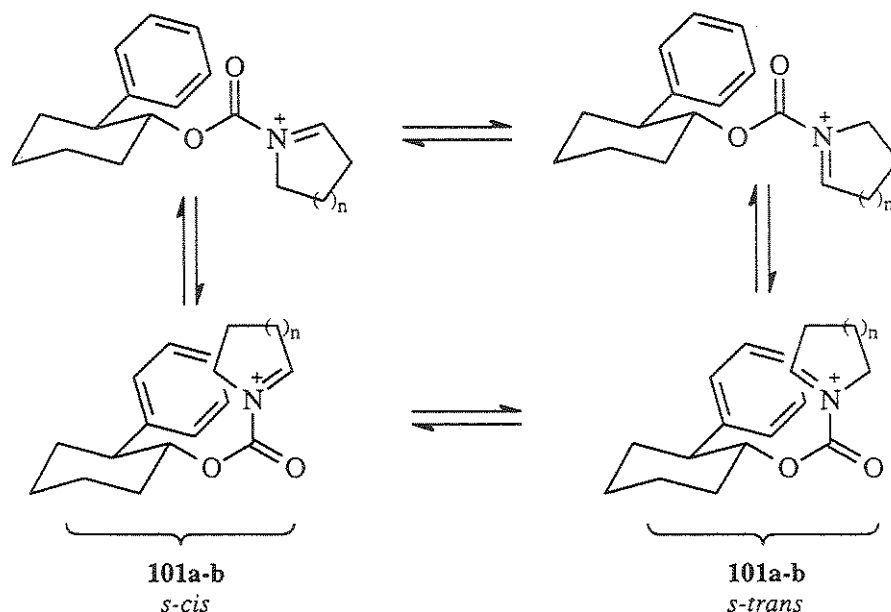
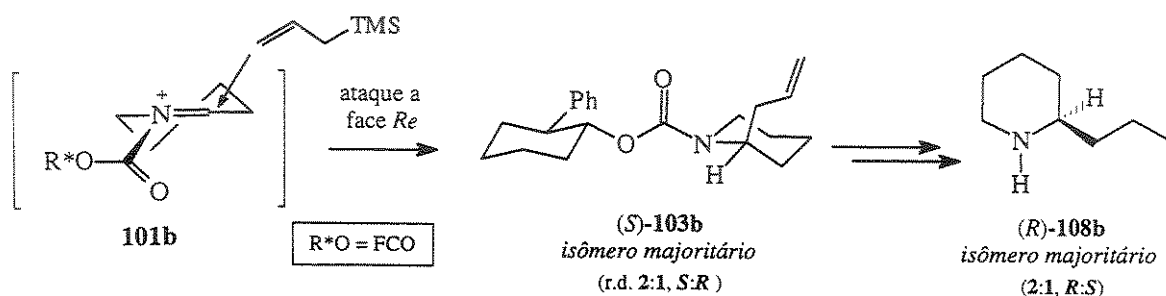


Figura 18. Conformações *s-cis* e *s-trans* para os íons N-acilimínios **101a-b**.

A natureza quase planar do íon N-acilimínio **101a**, derivado da pirrolidina (**a**), associada à baixa estereoidução do auxiliar quiral (*1R,2S*)-*trans*-fenilcicloexanol (**111**) concorreu para uma diferenciação facial nula durante o ataque do aliltrimetilsilano, levando a formação de uma mistura diastereoisomérica equimolar (r.d., 1:1) dos compostos **103a**. Baixa diferenciação facial também foi observada para o derivado da piperidina (**b**) e do (*1R,2S*)-*trans*-fenilcicloexanol (**111**). Entretanto neste caso, o ataque nucleofílico axial do aliltrimetilsilano (**104**), passando por um estado de transição do tipo cadeira de menor energia, pode conferir uma pequena preferência pela face *Re* do íon N-acilimínio **101b**, levando a formação de uma mistura diastereoisomérica na proporção molar de 2:1 (*S*:*R*) dos compostos **103b** (Esquema 56).



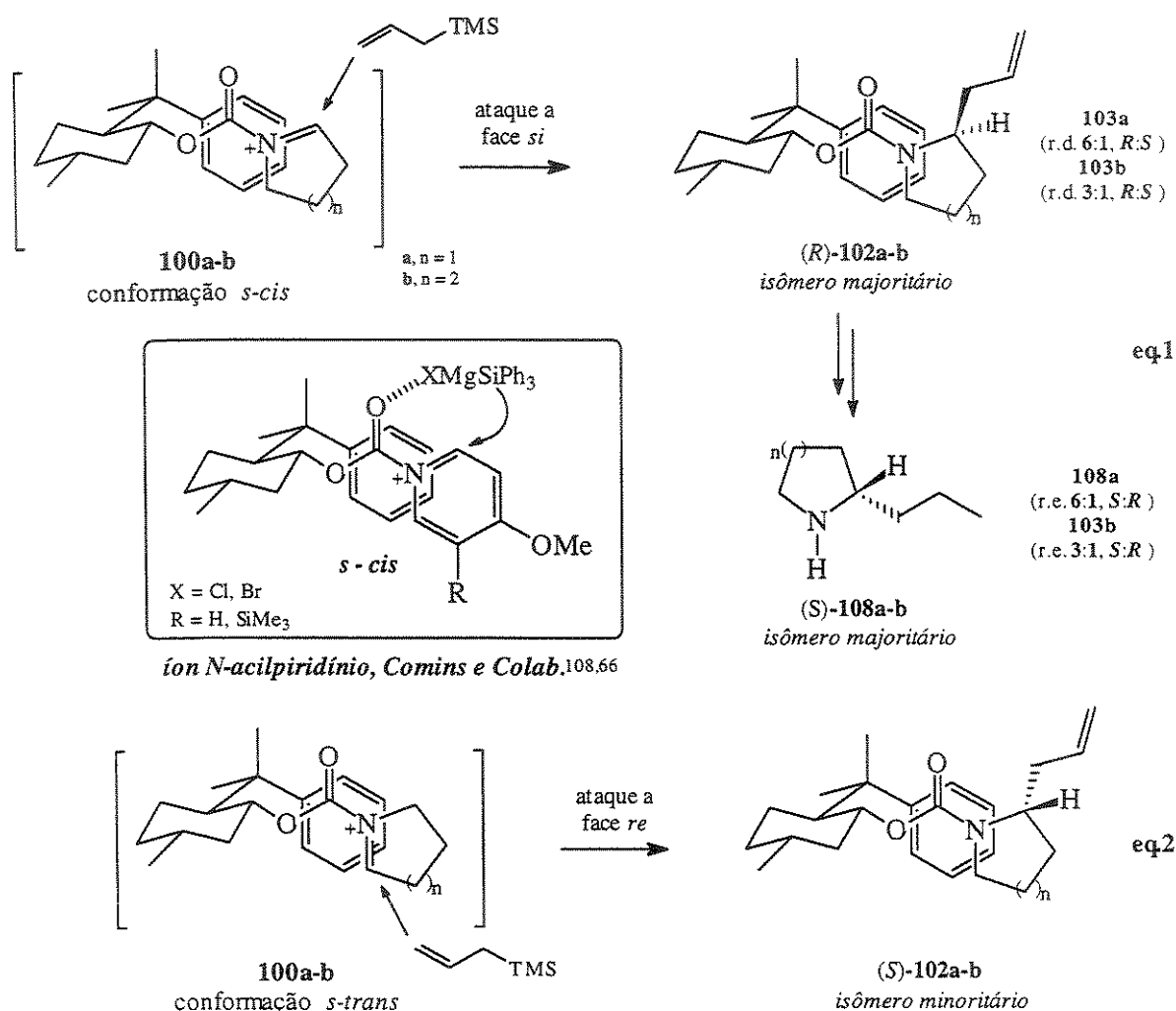
Esquema 56

Assim, como já descrito na literatura, para o nosso caso ao mesmo tempo em que as reações envolvendo os derivados do (-)-8-fenilmentol (**110**) e (*1R,2S*)-*trans*-fenilcicloexanol (**111**) foram similares em rendimentos químicos e estereoquímicos, para os derivados piperidínicos (**b**, *n*=2) os auxiliares quirais providenciaram direções absolutas opostas do controle estereoquímico.

O aumento da diferenciação facial durante a formação dos compostos **102a** (r.d., 6:1, *R*:*S*) e **102b** (r.d., 3:1, *R*:*S*), quando fazemos o uso do (-)-8-fenilmentol (**110**), foi explicada através da participação de um menor número de confôrmeros em torno das ligações da função N-acilimínio e (O)C-OR* ($R^*O = FMO$, íons **100a-b**) devido ao efeito “ π -stacking”⁹⁹⁻¹⁰² (Esquema 57).

A preferência pela formação dos isômeros majoritários de configuração absoluta *R* (C2) foi ocasionada por um ataque nucleofílico do aliltrimetilsilano à face *Si* dos íons N-acilimínios **100a-b**. A blindagem da face *Re* (**100a-b**, *s-cis*) pelo anel aromático do auxiliar quiral através do efeito estereoeletrônico “ π -stacking” favoreceu a aproximação do

nucleófilo aliltrimetilsilano à face *Si*, levando preferencialmente a formação dos produtos (*R*)-102a e (*R*)-102b (Esquema 57, eq.1). Como já foi citado anteriormente (Veja Figura 2, página 6) estudos teóricos utilizando cálculos *ab initio* mostram uma preferência por conformações do tipo *s-cis* para íons N-acilimínios.^{12, 14} No entanto, a participação em menor proporção de conformações *s-trans* que disponibilizaria a face *Re* dos íons N-acilimínios 100a-b levaria a formação dos produtos minoritários (*S*)-102a e (*S*)-102b (Esquema 57, eq.2).

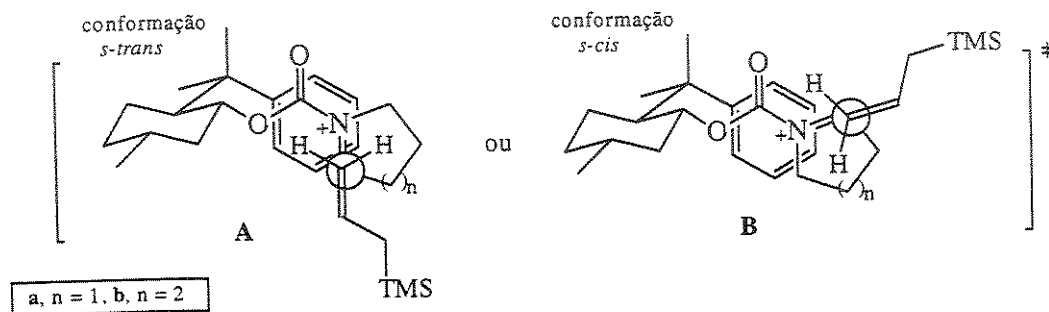


Esquema 57

A presença do efeito estereoeletrônico “ π -stacking” entre a porção N-acilimínio e substituinte aromático do auxiliar quiral (-)-8-fenilmentol (110) para os íons N-acilimínios 100a-b foi demonstrado através experimentos de cálculos teóricos. Entretanto a diferença de energia relativa encontrada para as conformações *s-cis* e *s-trans*, que disponibilizariam

as faces *Si* e *Re*, respectivamente, para o ataque do aliltrimetilsilano (**104**), é muito pequena (veja apêndice, pág. 296).

Considerando uma aproximação durante o estado de transição do tipo antiperiplanar de mais baixa energia associado à participação do efeito “ π -stacking”, conformações *s-cis* do íon N-acilimínio **100a-b** seriam mais suscetíveis ao ataque nucleofílico do aliltrimetilsilano (**104**) devido a menor interação estérica deste com o auxiliar quiral (Esquema 58). Portanto o estado de transição do tipo **B** levaria a formação do produto majoritário através do ataque nucleofílico à face *Si* do íon N-acilimínio **100a-b** enquanto que, o estado de transição do tipo **A**, menos favorecido, disponibilizaria a face *Re* levando à formação do produto minoritário.



O ataque antiperiplanar do aliltrimetilsilano aos íons N-acilimínios **100a-b**

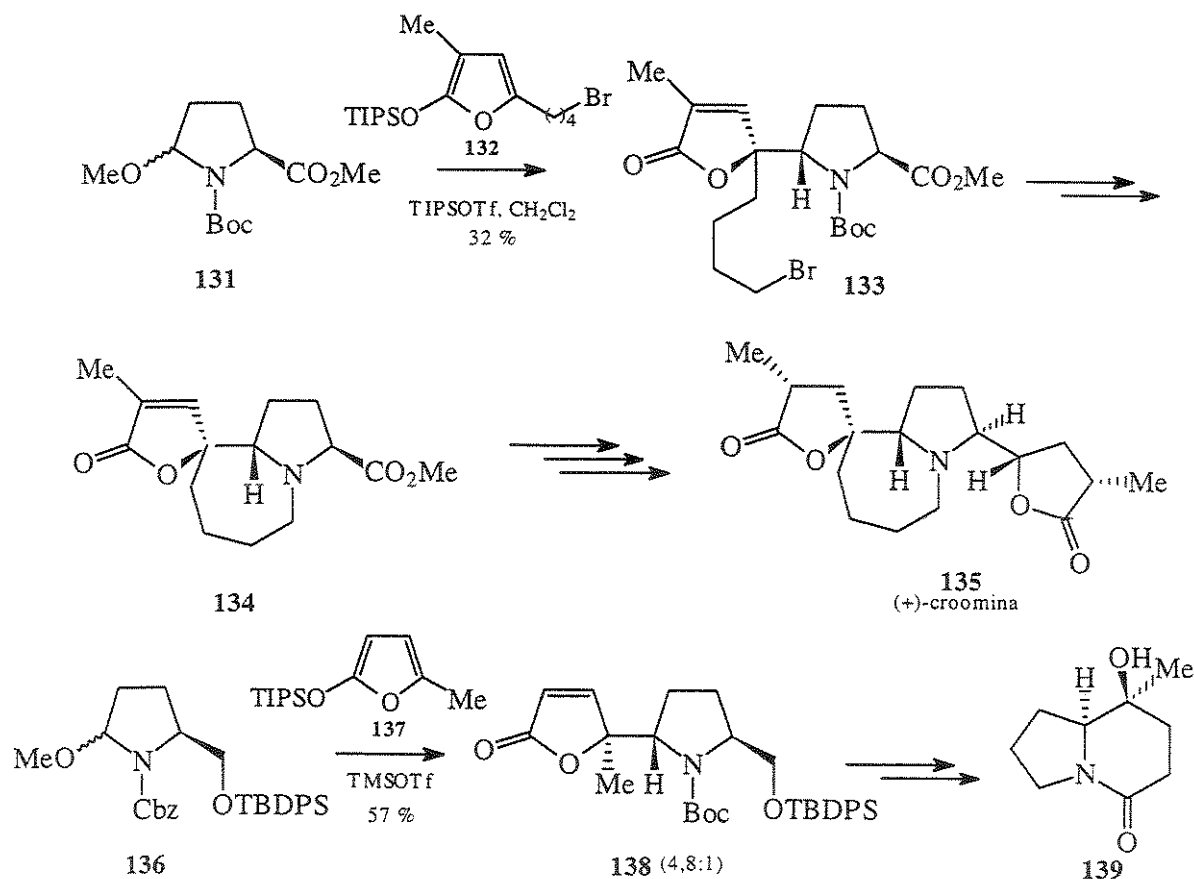
Esquema 58

A maior razão diastereoisomérica de 6:1 (*R:S*) observada para o composto **102a**, derivado da pirrolidina, quando comparada com a r.d. de 3:1 (*R:S*) para o composto **102b**, derivado da piperidina, deve ser função de uma maior tendência por conformações *s-cis* para os íons N-acilimínios cíclicos de 5-membros. Este comportamento levaria ao ataque nucleofílico do aliltrimetilsilano (**104**) a face *Si* com a formação do aduto **102a** com configuração absoluta *R* para C2 em maior proporção molar.

I.3.8 A Adição Nucleofílica do 2-terc-Butildimetilsililoxifurano (**105**)

A Reação de Mannich Viníloga

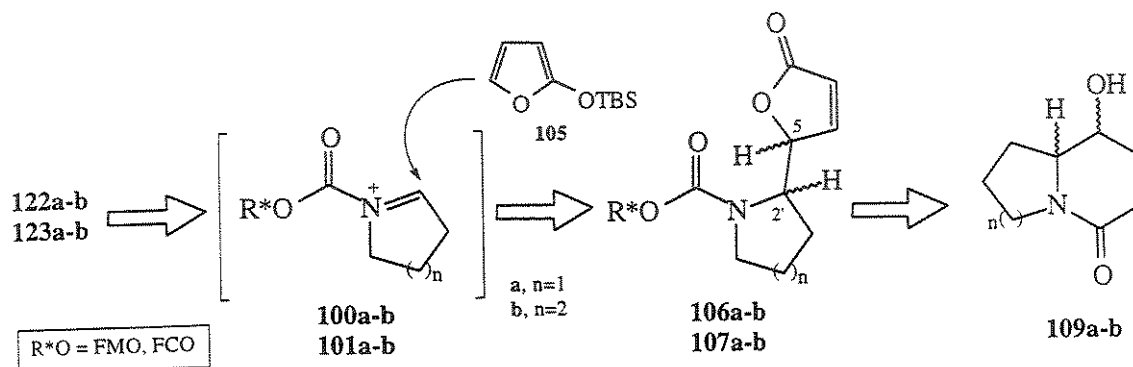
Além dos exemplos já citados anteriormente (veja **Esquema 22**, página 21) da adição nucleofílica de 2-trialquilsililoxifuranos a íons N-acilimínios,^{125, 49, 50, 117, 119}, exemplos recentes descrevem aplicações de versões assimétricas desta reação de Mannich viníloga na síntese de alcalóides. Martin e colab. relataram a síntese total e formal dos alcalóides (+)-croomina (**135**)^{118, 121} utilizando como etapa chave a adição de 2-trialquilsililoxifuranos 3,5-dissubstituídos **132** às α -metóxi pirrolidinas quirais **131** e a da pumilotoxina 251 D (**139**)¹²⁶ a partir da adição de **137** a α -metóxi pirrolidinas **136**, derivadas do ácido piroglutâmico, respectivamente (**Esquema 59**). Nos dois casos, a preferência pela formação de adutos *anti* **133** e **138**, com relação aos dois centros estereogênicos gerados, foi observada.



Esquema 59

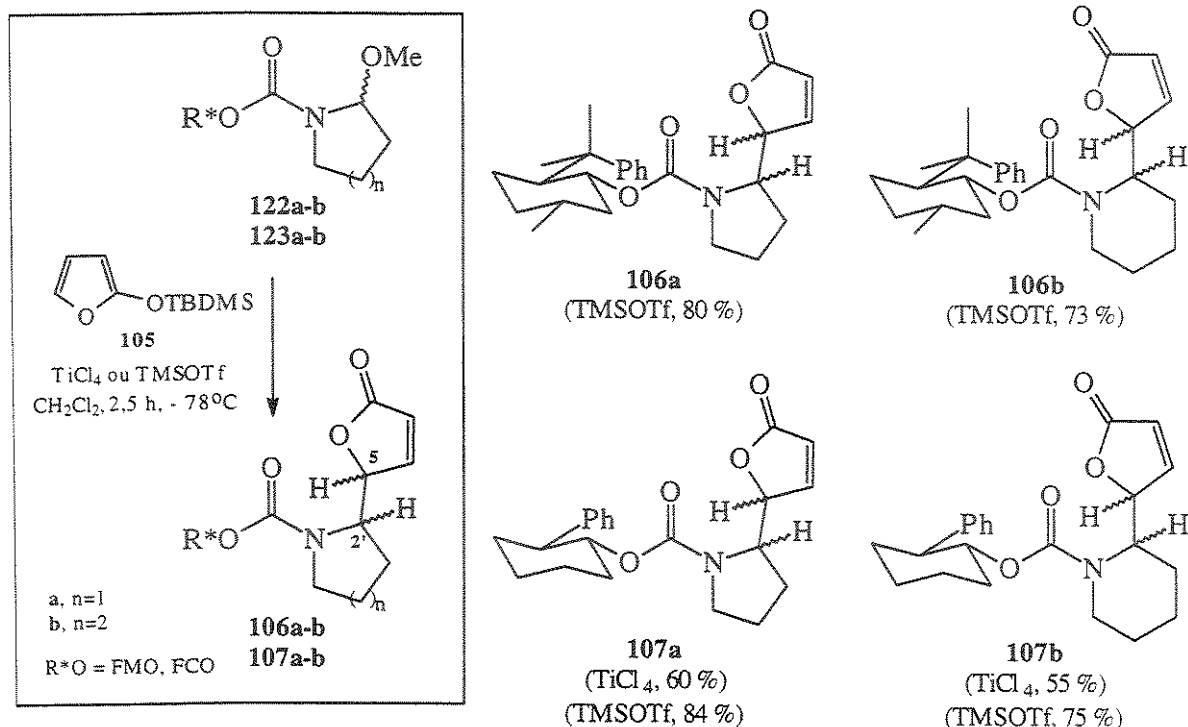
Martin e Colab., 1996, 1999

Em razão da ausência de estudos na literatura que tratam da estereosseletividade da adição de trialquilsililoxifuranos a íons N-acilimínios de 5- e 6-membros derivados de carbamatos quirais que permitam a reciclagem do auxiliar quiral e da importância sintética de intermediários do tipo **109a** e **109b** para a síntese assimétrica de alcalóides indolizidínicos e quinolizidínicos, respectivamente, resolvemos investigar a seletividade da reação de adição do nucleófilo proquiral 2-*tert*-butildimetilsililoxifurano (**105**) aos 2-metóxi-carbamatos **100a-b** e **101a-b**. Este processo levaria a formação de dois centros estereogênicos simultaneamente e resultaria nos sistemas 2-butenolidil carbamatos **106a-b** e **107a-b** que, posteriormente, poderiam ser transformados em 5-hidróxi lactamas do tipo **109a-b** (Esquema 60).



Esquema 60

A reação de adição do nucleófilo 2-*tert*-butildimetilsililoxifurano (**105**) aos 2-metóxi carbamatos **123a-b**, derivados do (*1R,2S*)-*trans*-fenilcicloexanol (**111**), foi conduzida sob atmosfera inerte, a temperatura de $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, utilizando inicialmente tetracloreto de titânio como ácido de Lewis. Os 2-butenolidil carbamatos **107a-b** foram obtidos em bons rendimentos na forma de misturas diastereoisoméricas (Esquema 61). O uso de TMSOTf catalítico levou a melhores resultados e o rendimento da reação para formação dos compostos **107a** e **107b** passou para 84 % e 75 %, respectivamente. Analogamente, a adição do 2-*tert*-butildimetilsililoxifurano (**105**) aos 2-metóxi carbamatos **122a-b** derivados do (-)-8-fenilmentol (**110**) levou à construção dos 2-butenolidil carbamatos **106a-b** em bons rendimentos.



Esquema 61

A grande multiplicidade de sinais nos espectros de RMN dos compostos **106a-b** e **107a-b** devido a presença de isômeros rotacionais em torno da ligação N-C(O)OR* (R*O = auxiliar quiral), já observada para os derivados 2-alil carbamatos **102a-b** e **103a-b**, associada a rotação da ligação anel nitrogenado-radical butenolidil (C2'-C5) dificultou a elucidação estrutural dos compostos. Entretanto, a realização de experimentos de RMN a temperatura acima da ambiente (70 °C, C₆D₆) permitiu uma simplificação significativa em algumas regiões dos espectros a ponto de garantir a caracterização estrutural destes compostos. Nos espectros de RMN-¹H dos compostos **106a-b** e **107a-b** notou-se a presença do radical butenolidil através do aparecimento dos hidrogênios vinílicos α- e β-insaturados nas regiões de δ 6,5-5,5 e 8,0-7,0 ppm, respectivamente, e do hidrogênio H5 na região de δ 5,0-4,0 ppm. Consequentemente, nos espectros de RMN-¹³C também foram observados os carbonos vinílicos α- e β-insaturados nas regiões de δ 120 e 155 ppm, respectivamente, e do carbono C5 entre δ 86-82 ppm.

As análises de IV confirmaram a presença do radical butenolidil com o aparecimento de uma banda de estiramento com forte intensidade no intervalo de 1765-1750 cm⁻¹ referente a C=O da lactona α,β-insaturada.

A determinação da fórmula molecular através de análises de EMAR concluiu o trabalho de elucidação estrutural dos compostos **106a**, **106b**, **107a** e **107b** e, em todos os casos a presença dos íons moleculares (M) ou M+1, 411,24279, 425,25961, 355,17835 e 369,19673, respectivamente, e os fragmentos dos correspondentes íons N-acilimínios, referentes a clivagem da ligação C2'-C5 com perda do radical butenolídil de m/z 83, foram observados.

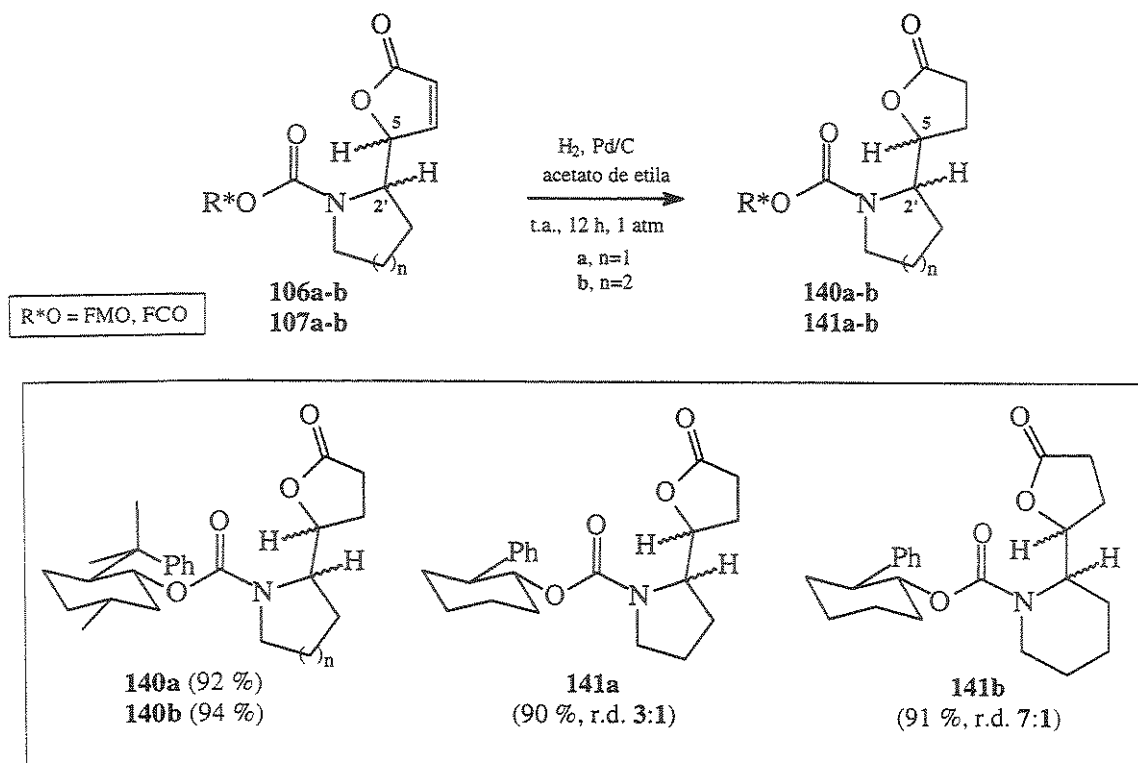
A determinação das razões diastereoisoméricas dos compostos **106a-b** e **107a-b** neste estágio também ficou comprometida devido a presença dos rotâmeros não sendo possível determiná-las por RMN. Outro fator que dificultou a determinação da r.d. foi a epimerização de centros assimétricos durante as análises de CG e CG/EM, provavelmente devido ao processo de retro-Mannich com clivagem da ligação C2'-C5. Ambos os comportamentos já haviam sido relatados por Martin e colab.^{49,126} para sistemas semelhantes.

1.3.9 A Determinação da r.d da Reação de Mannich Viníloga.

A Configuração Absoluta dos Novos Centros Estereogênicos Formados.

O problema da epimerização dos centros assimétricos foi contornado com a hidrogenação da dupla ligação do anel butenolídico. A hidrogenação dos compostos **106a-b** e **107a-b** foi realizada em acetato de etila na presença de Pd/C catalítico sob atmosfera de H₂ e forneceu os compostos **140a-b** e **141a-b**, respectivamente, em excelentes rendimentos (Esquema 62).

A caracterização estrutural dos compostos **140a-b** e **141a-b** foi realizada através da observação nos espectros de RMN de ¹H e ¹³C do desaparecimento dos hidrogênios e carbonos vinílicos, respectivamente, dos correspondentes produtos insaturados. Através das análises de IV notou-se notar um deslocamento da banda de estiramento C=O para região de 1780-1770 cm⁻¹ confirmando a hidrogenação do sistema α,β-insaturado. As análises de EMAR dos compostos **140a-b** e **141a-b** mostraram a presença dos íons moleculares (M) ou M+1 e também os íons N-aciliminios correspondentes, referentes clivagem da ligação C2'-C5 com a perda do fragmento [C₄H₅O₂]⁺ de m/z 85.



Esquema 62

Análise por CG das misturas diastereoisoméricas **141a** e **141b**, derivadas do (*1R,2S*)-*trans*-fenilcicloexanol (**111**), mesmo com baixa resolução de linha de base, apresentaram razões diastereoisoméricas de 3:1 e 7:1, respectivamente (**Figura 19**). Estas razões diastereoisoméricas foram confirmadas pela análise de CLAE. De acordo com os resultados obtidos e através da análise por CG e CLAE pode-se dizer que a diastereosseletividade do processo de adição do 2-*terc*-butildimetilsililoxifurano (**105**) aos 2-metóxi carbamatos **123a-b** não dependeu da natureza do catalisador (TiCl_4 e TMSOTf) utilizado para a geração do íons N-acilímínios **101a-b**, que concorda com as observações de Figadère e colab.²² para a reação de adição de 2-*terc*-butildimetilsililoxifurano a 2-metóxi 5-alcóxi carbonil pirrolidinas. A determinação da r.d. por análise cromatográfica dos compostos **140a** e **140b**, derivados do (-)-8-fenilmentol (**110**) não pôde, no entanto, ser realizada devido ao alto peso molecular destes compostos, que resultou em aumento do tempo de retenção e baixa resolução dos sinais cromatográficos.

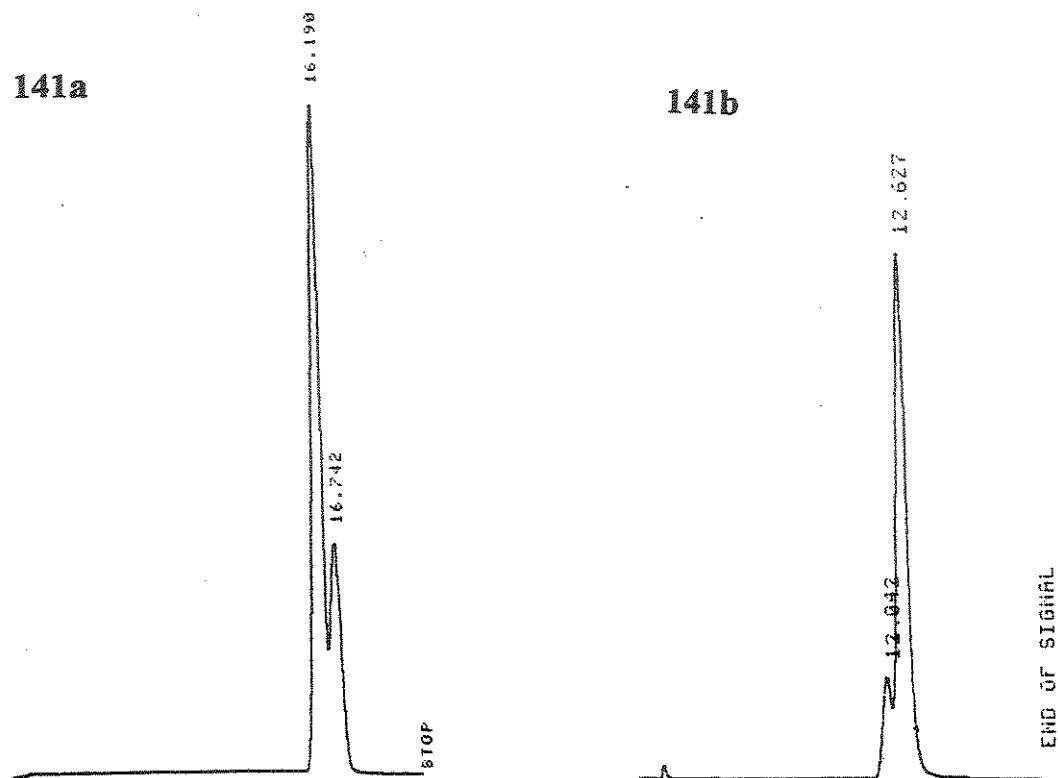


Figura 19. Cromatogramas de CG das misturas diastereoisoméricas dos carbamatos **141a** (r.d., 3:1) e **141b** (r.d., 7:1).

Após a determinação da razão diastereoisomérica dos compostos **141a-b** derivados do *(1R,2S)*-*trans*-fenilcicloexanol (**111**) concluímos que as mesmas razões diastereoisoméricas 3:1 e 7:1 estão presentes nas misturas diastereoisoméricas **107a** e **107b**, respectivamente (veja **Esquema 61**, página 71).

Os isômeros majoritários das misturas diastereoisoméricas **107b** e **141a** (veja Esquema 61 e 62, páginas 71 e 73, respectivamente) foram isolados após cristalização utilizando-se mistura de hexano-acetato de etila como solvente e segundo análises de difração de raio-X ambos apresentaram a configuração absoluta **5R** e **2'R** para os novos centros estereogênicos formados. A estrutura cristalina dos compostos (**5R,2'R**)-**141a** e (**5R,2'R**)-**107b** são apresentados nas Figuras 20 e 21, respectivamente.¹²⁷

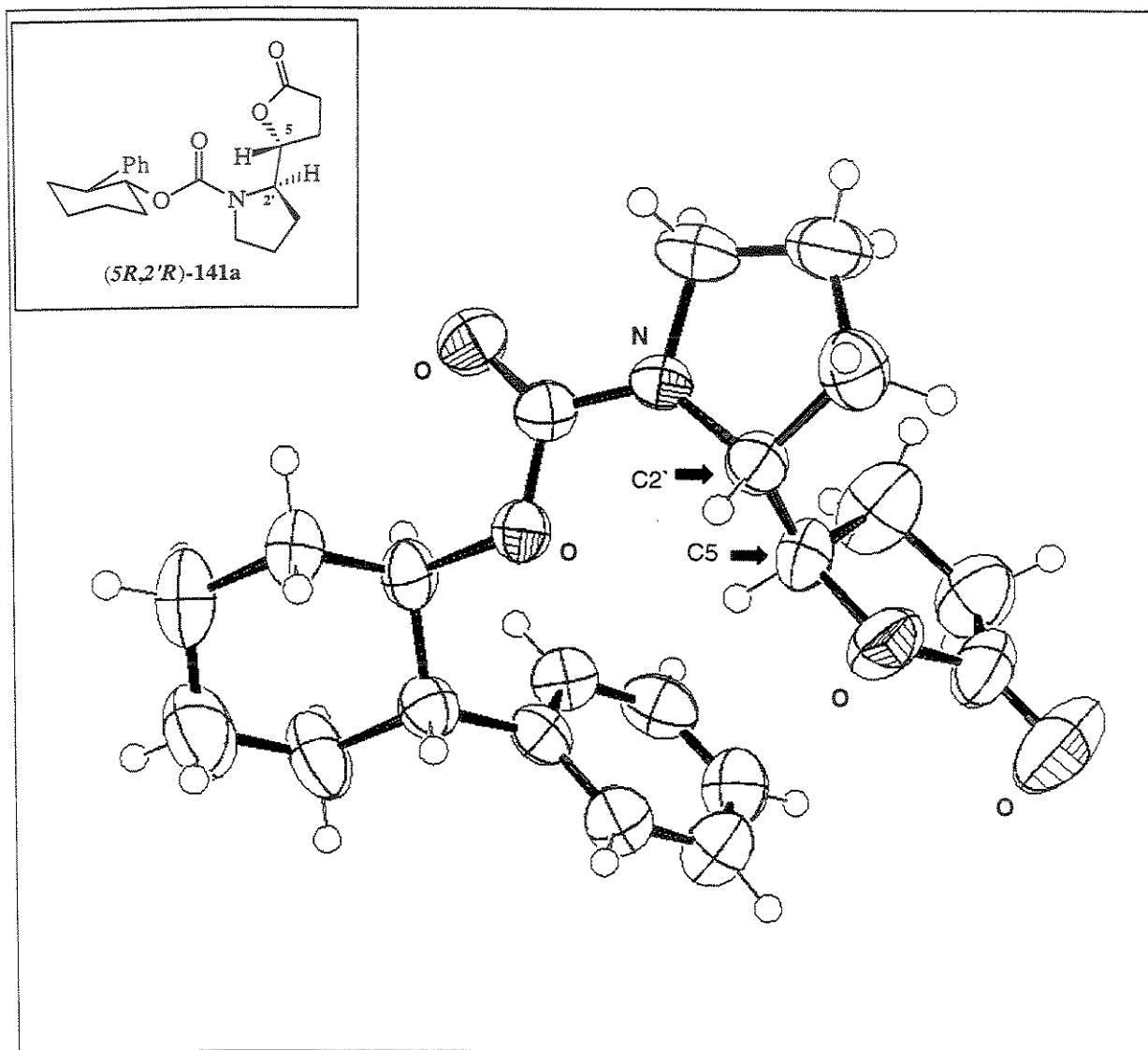


Figura 21. ORTEP da estrutura cristalina do composto (**5R,2'R**)-**141a**.

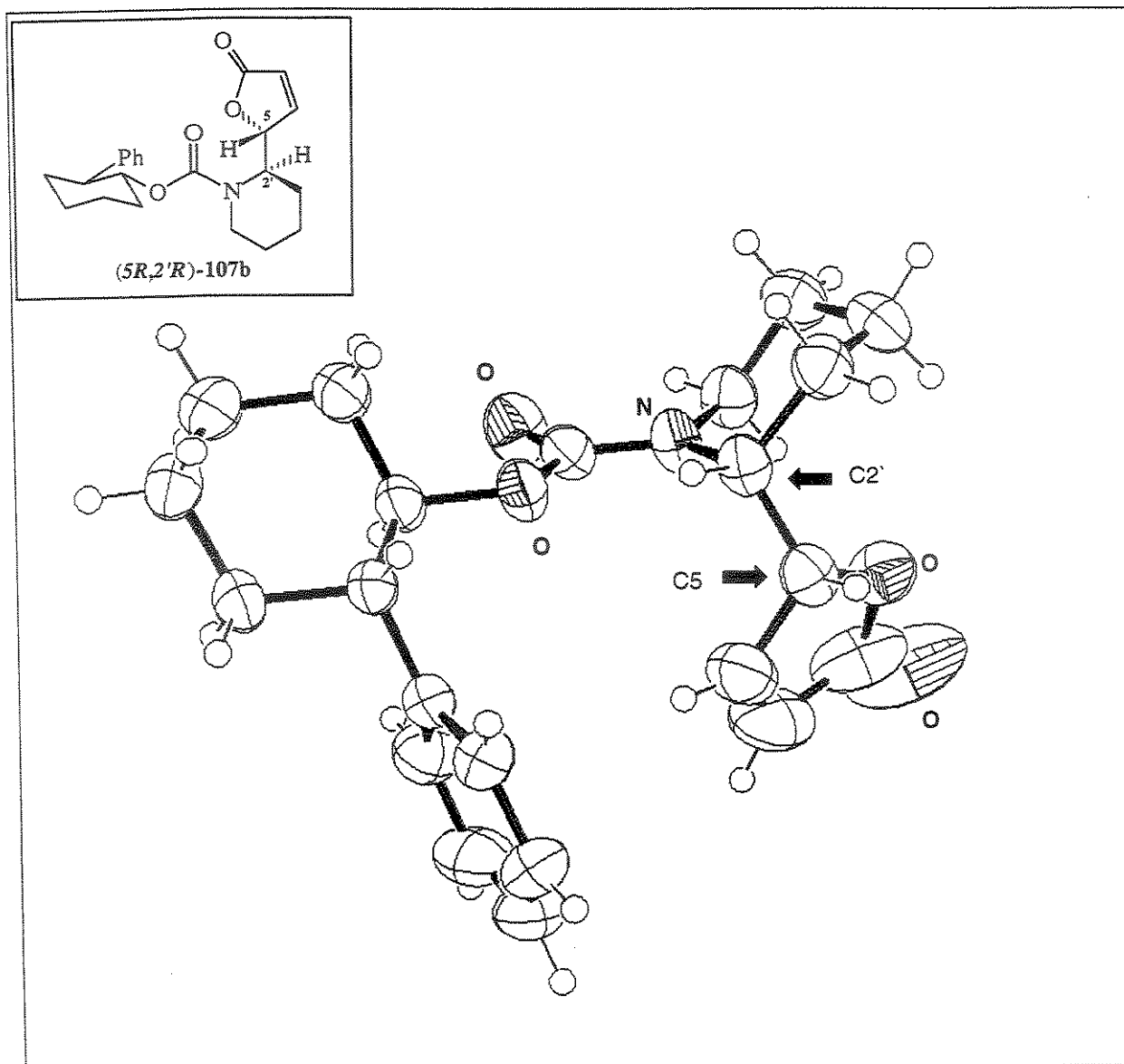


Figura 21. ORTEP da estrutura cristalina do composto (5R,2'R)-107b.

Apesar de ter sido observada uma diminuição nos desdobramentos dos sinais nos espectros de RMN- ^1H dos produtos hidrogenados **140a-b** e **141a-b**, em relação aos correspondentes insaturados, esta simplificação não permitiu que a proporção diastereoisomérica destes compostos pudesse ser determinada de maneira inequívoca. Como mostram os espectros de RMN- ^1H obtidos a temperatura de 50 °C e ambiente (**Figuras 22** e **23**, respectivamente) do isômero majoritário da mistura **141b**, observou-se a simplificação de sinais em algumas regiões do espectro (δ 4,9, 4,4 e 3,8 ppm) em outras a resolução dos sinais foi prejudicada (δ 2,8-1,7 ppm) ou permaneceu inalterada (δ 4,1 ppm).

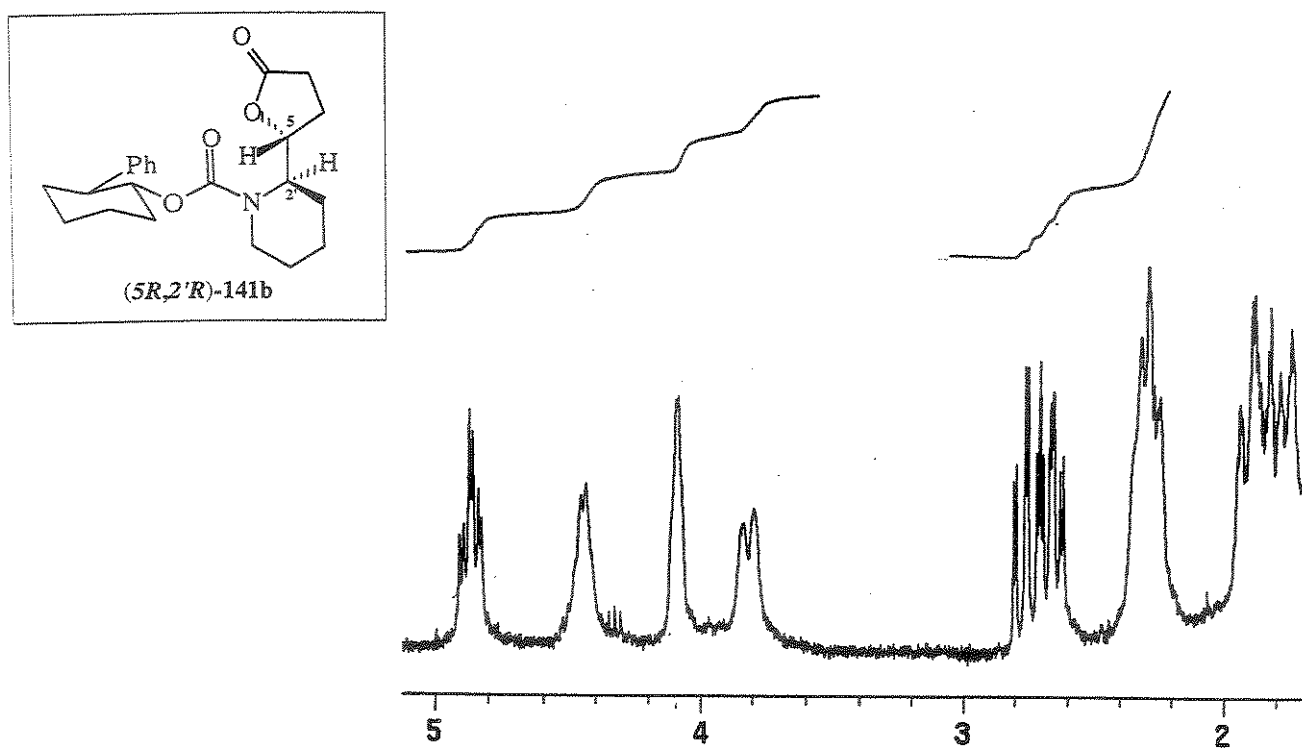


Figura 22. Seção do espectro de RMN- ^1H (CDCl_3 , t.a.) do composto (5R,2'R)-141b.

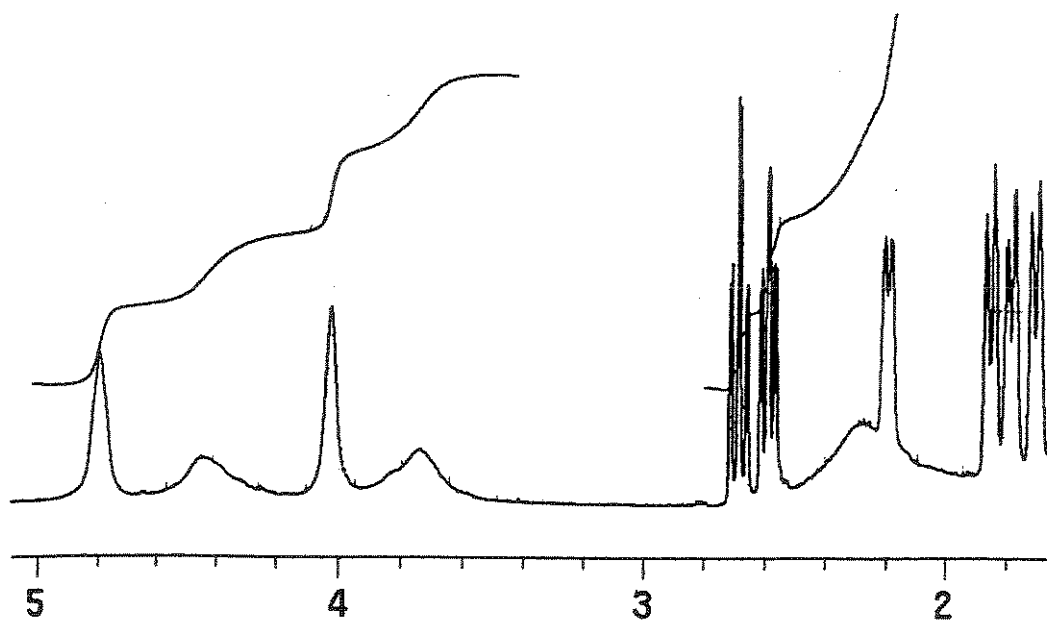
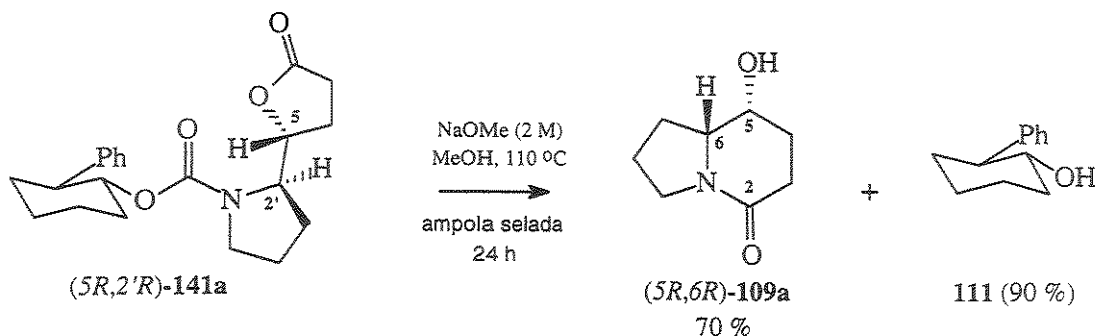


Figura 23. Seção do espectro de RMN- ^1H (CDCl_3 , 50 °C) do composto (5R,2'R)-141b.

A elucidação da configuração absoluta $5R,2'R$ através de experimentos de difração raio-X dos diastereoisômeros majoritários das misturas **141a** e **107b** mostrou que o isômero majoritário **107a**, precursor de **141a**, apresenta também a configuração $5R,2'R$. Como a r.d. das misturas **107a** e **107b** (veja **Esquema 61**, página 71) foi determinada como sendo 3:1 e 7:1, a mesma obtida nas misturas diastereoisomérica **141a** e **141b**, respectivamente, mostrou somente dois dos quatro isômeros possíveis que poderiam ser obtidos da adição do 2-*terc*-butildimetilsililoxifurano (**105**) ao 2-metóxi carbamato **123a**. Segundo a configuração absoluta $5R,2'R$ dos adutos majoritários das misturas diastereoisoméricas **107a** (r.d., 3:1) e **107b** (r.d., 7:1) a configuração relativa para os dois centros estereogênicos formados foi preferencialmente *anti* (*treo*), sendo estes resultados consistentes com os observados para sistemas semelhantes descritos por Martin e colab.¹²⁶ e Morimoto e colab.¹¹⁷.

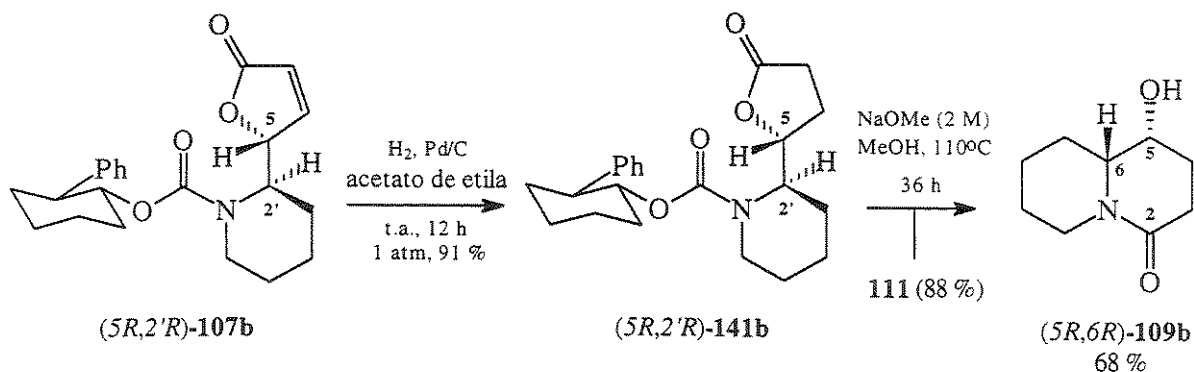
1.3.10 Síntese das Hidróxi Lactamas Bicíclicas 109a-b e a Recuperação dos Auxiliares Quirais 110 e 111

As misturas diastereoisoméricas dos 2-butenolidil carbamatos **141a-b**, derivados do ($1R,2S$)-*trans*-fenilcicloexanol (**111**), foram submetidas as mesmas condições de clivagem básica (NaOMe 4,7 M, MeOH, 110 °C, 30-36 h, ampola selada) já usadas anteriormente para metanólise do grupo carbamato (**Esquemas 63** e **64**). Inicialmente, o isômero majoritário ($5R,2'R$)-**141a** foi hidrolisado em meio básico e o auxiliar quiral ($1R,2S$)-*trans*-fenilcicloexanol (**111**) foi recuperado em 85 % de rendimento, seguido da reação de lactamização intramolecular que levou à formação da ($5R,6R$)-5-hidróxi lactama **109a** em apenas 30 % de rendimento. A reação de metanólise do composto ($5R,2'R$)-**141a** foi monitorada por CG e verificou-se que em apenas 12h ocorria a recuperação do auxiliar quiral ($1R,2S$)-*trans*-fenilcicloexanol (**111**). Entretanto, a formação da 5-hidróxi lactama **109a** só acontecia após um período de 24 h. Devido ao baixo rendimento inicial para a formação da 5-hidróxi lactama **109a** decidimos investigar a utilização de uma solução metanólica mais diluída. O composto ($5R,2'R$)-**141a** foi tratado com uma solução de NaOMe 2M em MeOH (110 °C, ampola selada) e após 24 h a ($5R,6R$)-5-hidróxi indolizidi-2-ona (**109a**) foi obtida em 70 % de rendimento (**Esquema 63**).



Esquema 63

A dupla ligação do isômero majoritário **(5R,2'R)-107b** foi hidrogenada e após 12 h de reação forneceu o composto **(5R,2'R)-141b** em 91 % de rendimento. Após, este foi submetido as condições de metanólise da ligação carbamóila e o auxiliar quiral (*1R,2S*)-*trans*-fenilciclohexanol (**111**) foi recuperado em 88 % de rendimento, seguido da formação da **(5R,6R)-5-hidróxi-quinolizidi-2-ona (109b)** após 36 h em 68 % de rendimento (Esquema 64).



Esquema 64

O composto **(5R,6R)-109a** foi caracterizado inicialmente através da análise de RMN-¹H onde foram observadas a presença do hidrogênio H6 em δ 4,18 ppm, os hidrogênios diastereotópicos α -carbonila em δ 2,52 e 2,40 ppm e também o aparecimento hidrogênio da hidroxila livre em δ 2,9 ppm. Tratamento da amostra com D₂O levou ao desaparecimento do sinal em δ 2,9 ppm (Figura 24). Os hidrogênios H6, de junção de anel, e H9 foram observados em δ 3,5 ppm na forma de multipletos.

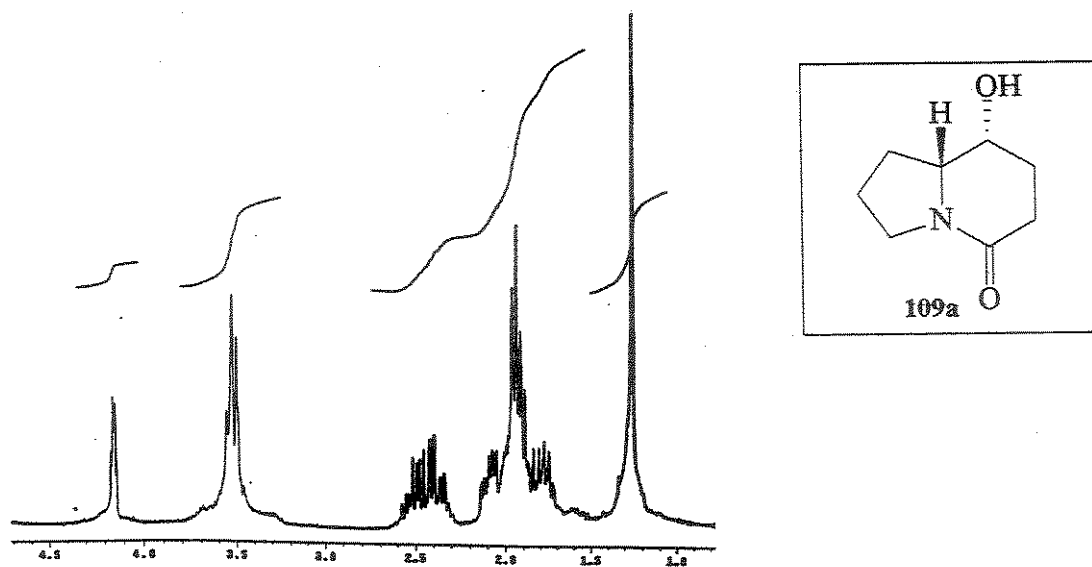


Figura 24. Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3 , t.a.) do composto (5*R*,6*R*)-**109a**.

Os espectros de RMN- ^{13}C de (5*R*,6*R*)-**109a** mostraram a presença do sinal correspondente ao carbono carbonílico (C2) da lactama em δ 170 ppm e também os carbonos C5 e C6 em δ 63,4 e 62,6 ppm, respectivamente. A formação da lactama indolizidínica ficou evidente com o aparecimento de uma banda de forte intensidade referente ao estiramento C=O em 1614 cm^{-1} , região característica para lactamas cíclicas de 6-membros. A banda de estiramento O-H também foi observada na região de 3370 cm^{-1} .

Finalmente, a determinação da fórmula molecular do composto (5*R*,6*R*)-**109a** foi realizada através da análise de EMAR e resultou no valor de 155,09070 que foi comparado ao valor calculado para $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}_2$ de 155,09463.

A lactama quinolizidínica (5*R*,6*R*)-**109b** apresentou uma caracterização bastante semelhante ao seu homólogo (5*R*,6*R*)-**109a**.^{*} Entretanto, uma maior resolução de sinais foi observada nos espectros de RMN- ^1H devido ao melhor equilíbrio conformacional para anéis cíclicos de 6-membros. Outra característica observada para este derivado quinolizidínico foi a grande diferença de deslocamento químico ($\Delta\delta$) de δ 2,6 ppm para os hidrogênios H10 e H10', devido a efeitos anisotrópicos de proteção e desproteção ocasionados pela presença da carbonila da lactama. Este comportamento já havia sido observado em nosso laboratório¹²⁸ para sistemas quinolizidínicos e foi confirmado através

^{*} Os espectros de RMN- ^1H e ^{13}C do isômero majoritário **109b** são mostrados na seção experimental nas páginas 284 e 285, respectivamente.

do experimento de RMN de correlação heteronuclear (HETCOR) para hidróxi lactama (5*R*,6*R*)-**109b** (Figura 25). De acordo com esta análise foi observada a correlação entre os hidrogênios H10 e H10' e carbono metilênico C10 em δ 43 ppm. Após foram caracterizados os hidrogênios carbinólico (H5) e de junção de anel (H6) em δ 4,1 e 3,3 ppm que estavam que foram correlacionados aos carbonos C5 e C6 em δ 66 e 61 ppm, respectivamente.

A caracterização estrutural foi finalizada através da análise EMAR que mostrou a presença do íon molecular de m/z 169,11144 referente a fórmula $C_9H_{15}NO_2$ calculada em 169,11028.

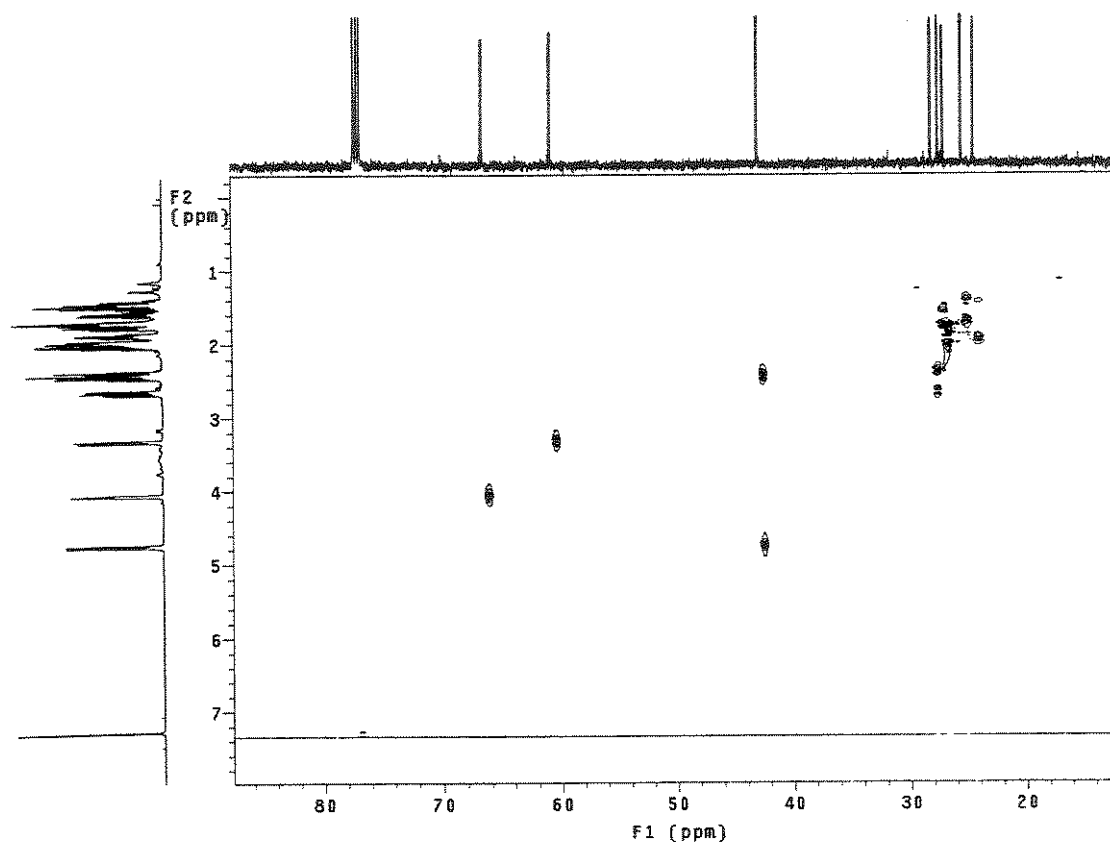
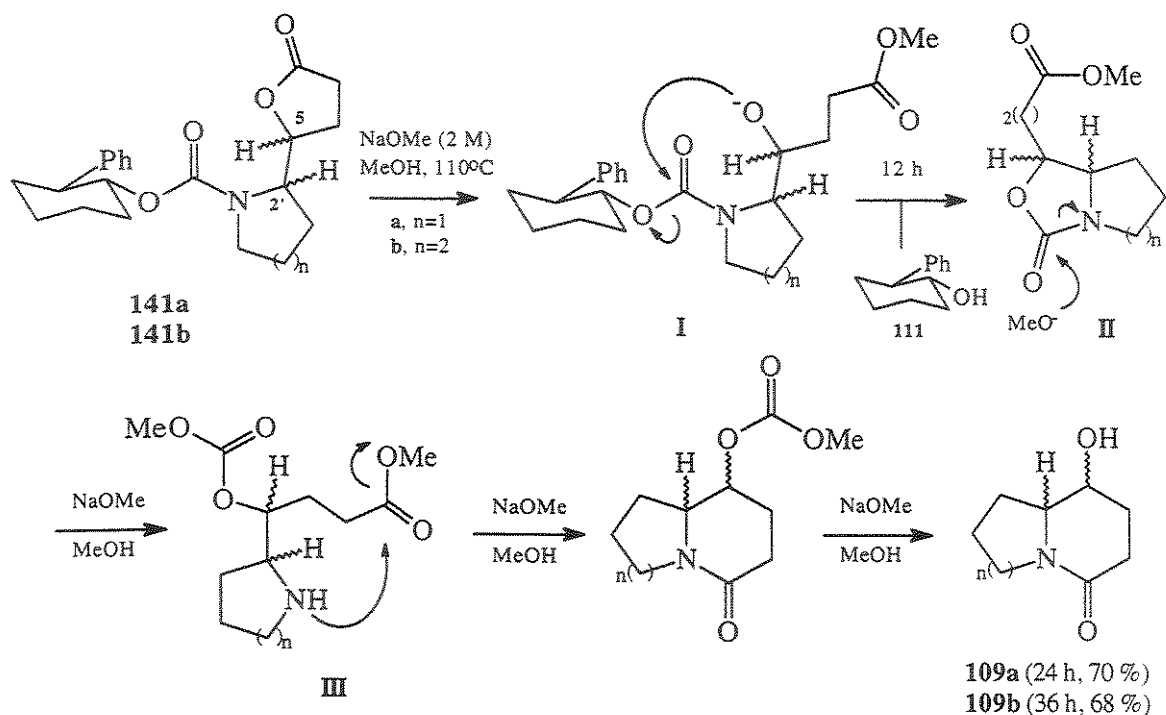


Figura 25. Experimento de RMN de correlação heteronuclear (HETCOR) para hidróxi lactama (5*R*,6*R*)-**109b**.

A queda no tempo de reação (12 h) para a metanólise da ligação carbamóila dos 2-butenolidil carbamatos **141a-b** derivados do (1*R*,2*S*)-*trans*-fenilcicloexanol (**111**) quando comparado aos 2-propil carbamatos **127a-b** análogos, onde eram necessárias 30 h para ocorrer a metanólise (veja **Esquema 51**, página 60), pode estar relacionada a participação do oxigênio (C5) do anel lactônico com formação do intermediário **II** (**Esquema 65**).^{129, 130}

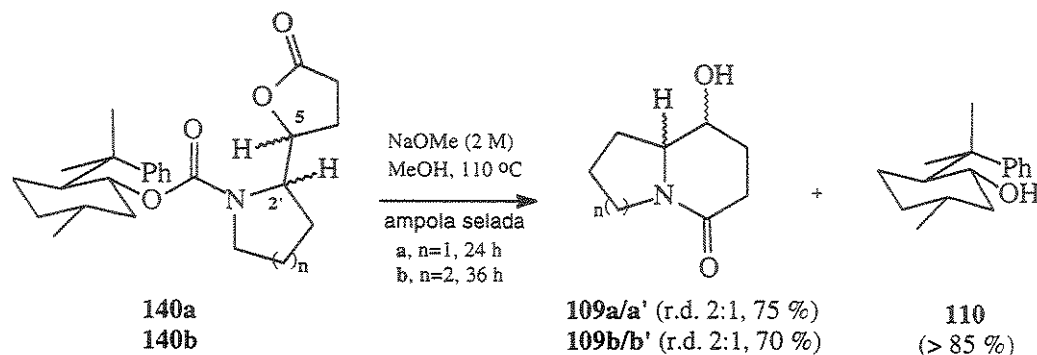


Esquema 65

Inicialmente, o ataque nucleofílico do metóxido com abertura do anel lactônico (intermediário I) favoreceria a recuperação do auxiliar quiral (*1R,2S*)-*trans*-fenilcicloexanol (111), com formação do carbamato cíclico II, através de uma reação intramolecular de adição-eliminação. Após, metanólise do carbamato cíclico II e subsequente ataque nucleofílico intramolecular do nitrogênio ao éster metílico (transaminação intramolecular) e metanólise da função carbonato levaria à formação das hidróxi-lactamas 109a-b.

Enquanto os 2-propil carbamatos 126a-b (veja Esquema 52, página 61), derivados do (-)-8-fenilmentol (110), não puderam ser clivados em condições de metanólise devido ao maior impedimento do auxiliar quiral, sendo a proposta apresentada no Esquema 65 verdadeira, os 2-butenolidil carbamatos 140a-b derivados do (-)-8-fenilmentol (110) poderiam agora ser clivados nestas condições. Assim as misturas dos compostos 140a e 140b, de razões diastereoisoméricas ainda desconhecidas, foram submetidos as condições de metanólise descritas anteriormente (NaOMe 2M, MeOH, 110 °C, ampola selada) e através do monitoramento da reação por CG o auxiliar quiral (-)-8-fenilmentol (110) foi removido em 12 h. Após 24 h e 36 h de reação, respectivamente, as 5-hidróxi-indolizidi-2-ona (109a/109a') e 5-hidróxi-quinolizidi-2-ona (109b/109b') foram obtidas em 75 % e 70

% de rendimento, com razões diastereoisoméricas de 2:1, para ambos os casos e o auxiliar quiral **110** recuperado em bons rendimentos (**Esquema 66**).



Esquema 66

As razões diastereoisoméricas das 5-hidróxi lactamas **109a-b/109a'-b'**, derivadas dos compostos **140a-b**, foram determinadas através de um estudo comparativo de CG destas com as lactamas derivadas dos compostos **141a-b**. Os cromatogramas do bruto da reação de metanólise dos compostos **140a-b** contendo as misturas diastereoisoméricas de compostos **109a:a'** e **109b:b'** (r.d. 2:1) e o auxiliar quiral (-)-8-fenilmentol (**110**) são apresentados nas **Figuras 26** e os cromatogramas dos padrões **109a/a'** e **109b/b'** provenientes da metanólise dos compostos **141a-b** derivados do (*1R,2S*)-*trans*-fenilcicloexanol (**111**) nas **Figuras 27**, respectivamente.

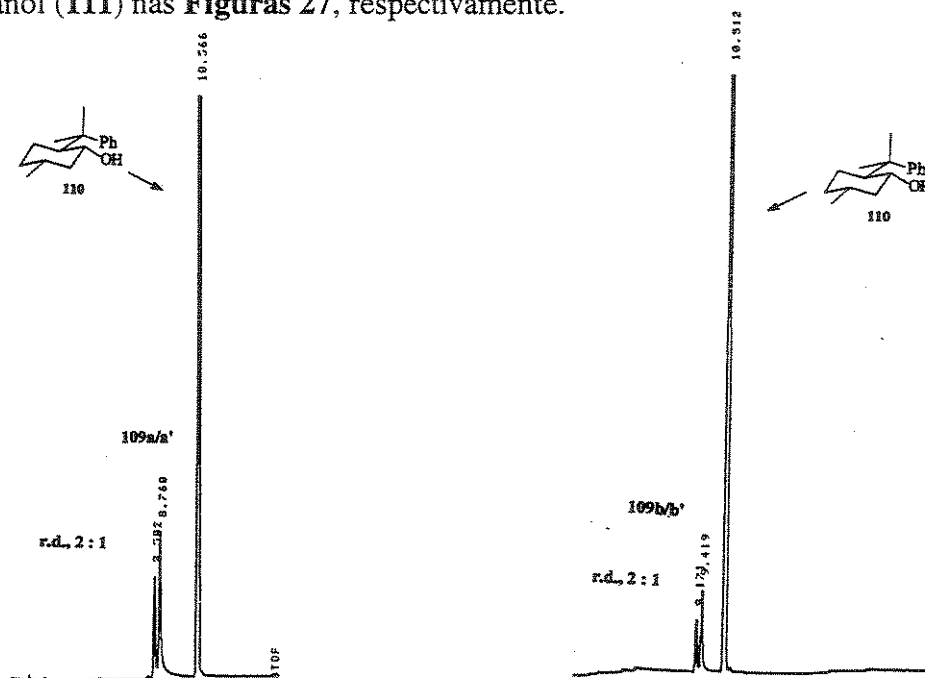


Figura 26. Cromatogramas de CG das misturas diastereoisoméricas dos compostos **109a:a'** e **109b:b'**, r.d. 2:1, derivadas da metanólise de **140a** e **140b**, respectivamente.

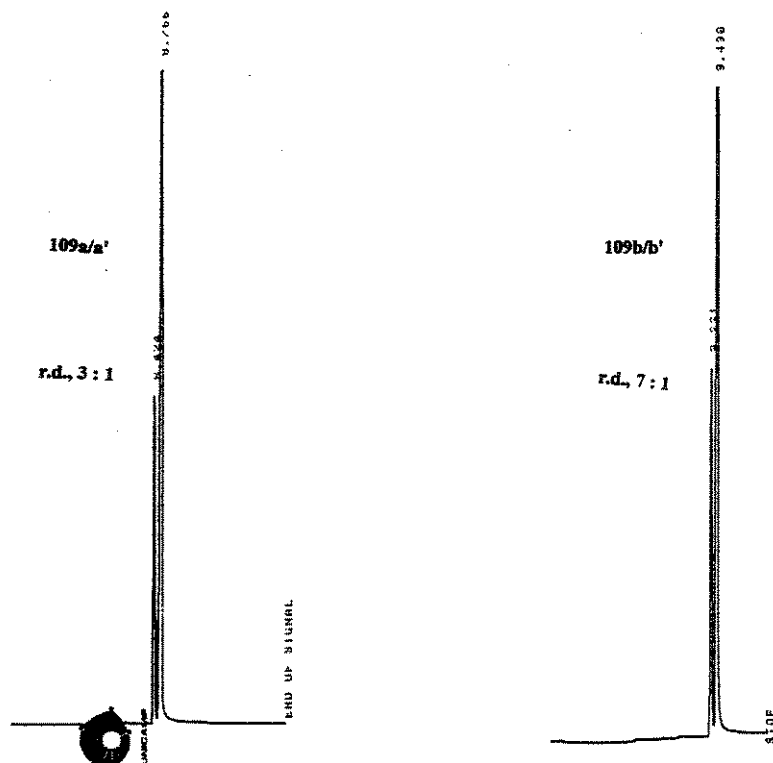


Figura 27. Cromatogramas das misturas diastereoisoméricas dos compostos **109a/a'** e **109b/b'**, derivadas da metanólise de **141a** e **141b**, respectivamente.

A razão diastereoisomérica de 2:1 também foi observada nos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C para os composto **109b/b'** derivado do carbamato **140b** (**Figura 28**). Através da análise do espectro de RMN- ^1H foi possível observar a diferença de deslocamento químico entre os hidrogênios H5 e H6 para os isômeros majoritário e minoritário **109b** e **109b'**, respectivamente. Para o isômero majoritário **109b** ambos, H5 e H6, apresentaram-se mais desprotegidos apresentando-se em δ 4,0 e 3,3 ppm, enquanto que para o isômero minoritário **109b'** estes apresentaram-se em δ 3,7 e 3,1 ppm, mostrando uma diferença de deslocamento químico ($\Delta\delta$) de 0,3 e 0,2 ppm, respectivamente. Para outras regiões do espectro não foram observadas diferenças significativas entre os dois diastereoisômeros. Os espectros de RMN- ^{13}C também mostraram uma grande diferença de deslocamentos químicos para os carbonos C5 e C6 dos dois diastereoisômeros. Entretanto, neste caso os carbonos C5 e C6 do isômero minoritário **109b'** apresentaram-se mais desprotegidos aparecendo em δ 69,5 e 64,5 ppm, contra δ 66,0 e 61,0 ppm para o isômero majoritário, respectivamente. Uma pequena diferença foi também observada para o deslocamento

químico da carbonila da lactama entre os dois diastereoisômeros que para **109b** apareceu em δ 169,4 ppm e para **109b'** em δ 168,7 ppm.*

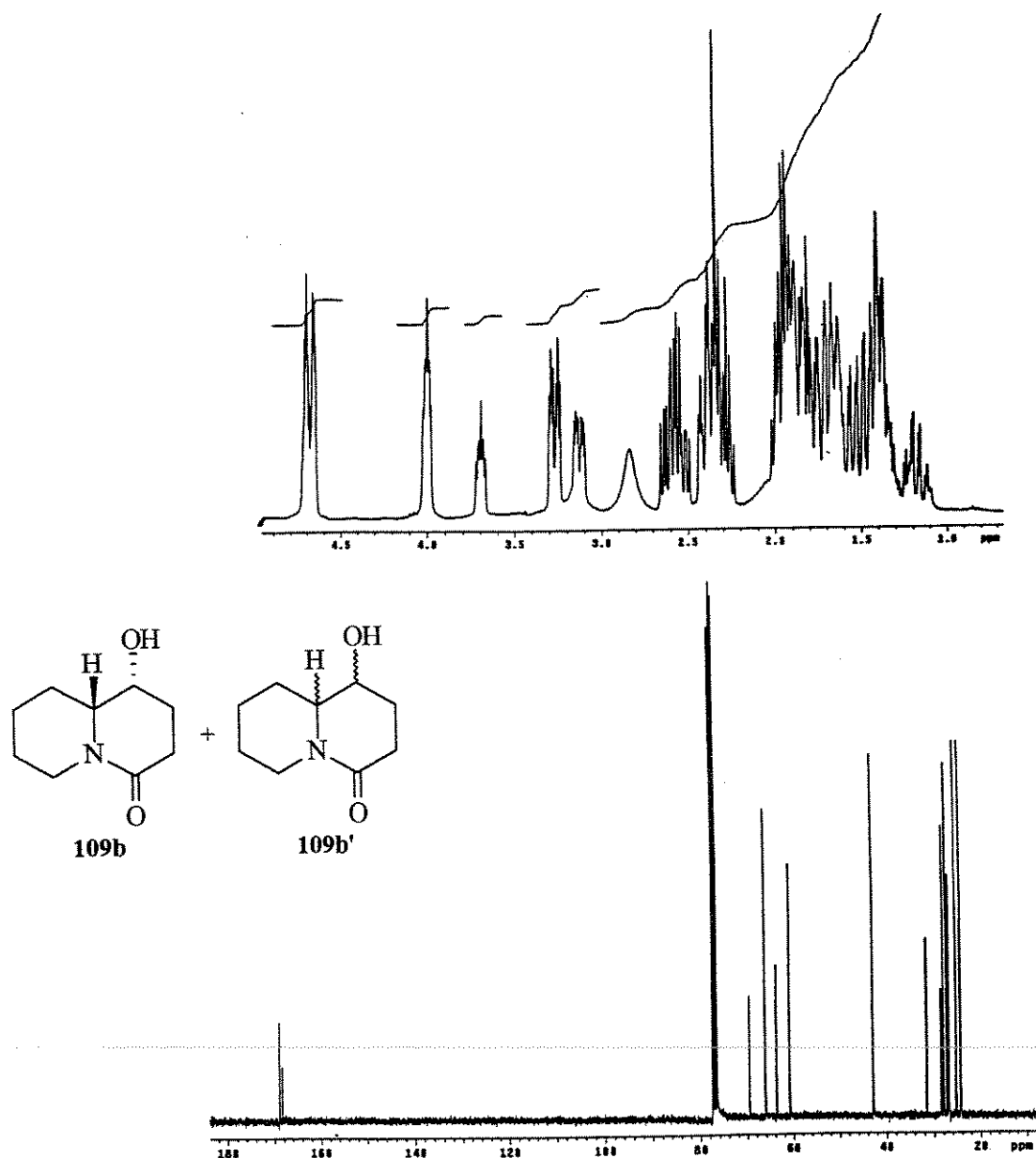


Figura 28. Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C (CDCl_3 , t.a.) do composto **109b:b'** (r.d., 2:1) derivado de **140b**.

* Os espectros de RMN- ^1H e ^{13}C do isômero majoritário **109b** são mostrados na seção experimental nas páginas 284 e 285, respectivamente.

absoluta e relativa, respectivamente. A partir deste resultado propõe-se que a configuração absoluta *R,R* esteja também presente nos centros estereogênicos C5 e C2' dos isômeros majoritários das misturas diastereoisoméricas dos compostos **106a-b**, formados após a adição do 2-*terc*-butildimetilsililoxifurano (**105**) aos 2-metóxi carbamatos **122a-b** (veja Esquema 61, página 71).

Experimentos de NOESY 1D foram realizados para os compostos **109b/b'** para comprovar a estereoquímica relativa dos isômeros majoritário (*5R,6R*)-**109b** e minoritário **109b'**, respectivamente (Figura 30).

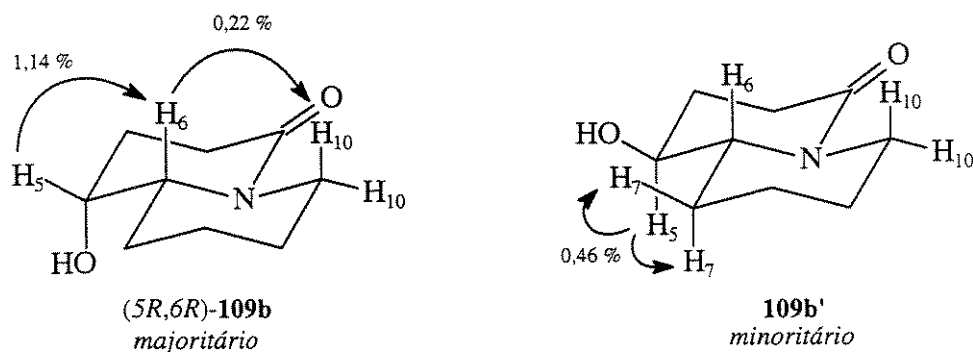


Figura 30. Valores de incrementos obtidos através de experimentos de NOESY 1D para os compostos (*5R,6R*)-**109b** e **109b'**.

A irradiação do hidrogênio H₆ em δ 4,0 ppm, do isômero majoritário (*5R,6R*)-**109b**, levou a 1,14 % de incremento no sinal em δ 3,3 ppm (H₅) estabelecendo a relação *cis* entre H₅ e H₆. Outros incrementos foram observados para os hidrogênios em δ 2,4 (H₁₀), 2,0 (H₄), 1,85, 1,75 e 1,65 ppm de 0,22, 0,72, 0,76, 0,38 e 0,38 %, respectivamente (Figura 31). A irradiação de H₆ do isômero minoritário **109b'** não mostrou incremento de sinal em H₅ sugerindo uma provável relação *trans* entre os hidrogênios H₅ e H₆ (Figura 32).

Para os compostos **109a/a'** foi possível observar diferenças entre os isômeros majoritário e minoritário **109a** e **109a'**, respectivamente, apenas nos espectros de RMN- ^{13}C (Figura 29). Uma maior diferença de δ foi observada entre os carbonos C5 dos isômeros **109a** e **109a'**, assim como para **109b/b'**, aqui também foi observado que os carbonos C5 e C6 de **109a'** apresentaram-se mais desprotegidos aparecendo em δ 71,0 e 64,0 ppm enquanto que para o isômero **109a** estes apareceram em δ 63,0 e 62,5 ppm, respectivamente.*

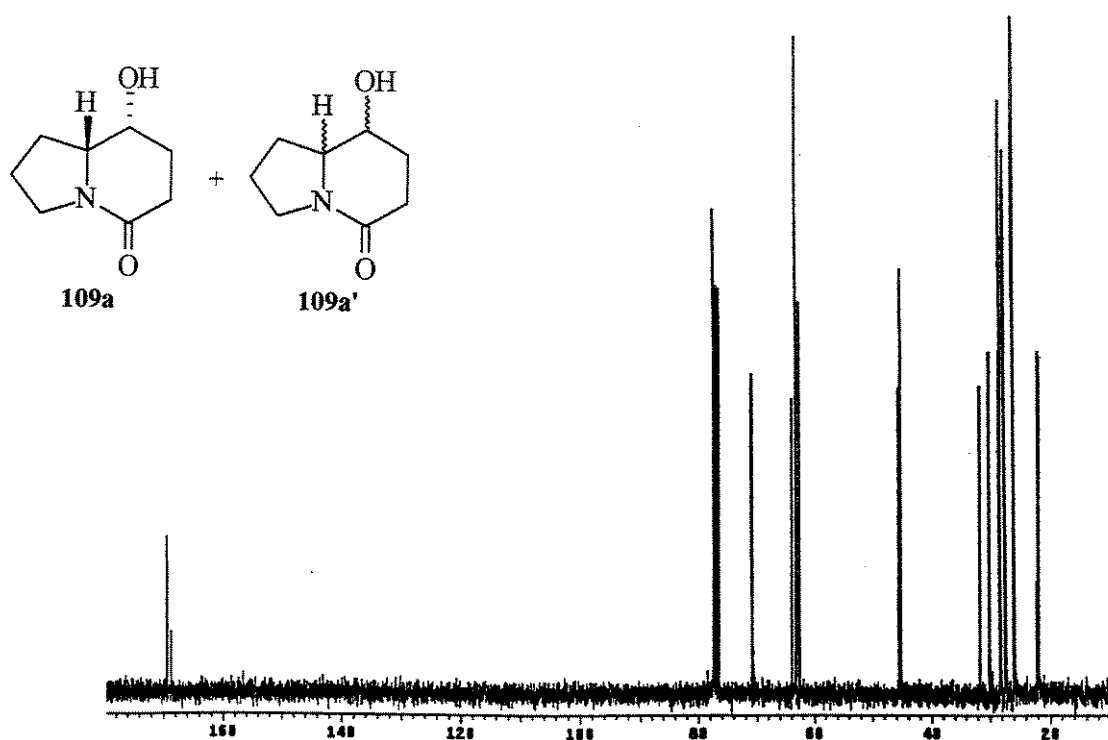


Figura 29. Espectros de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , t.a.) dos compostos **109a:a'** (r.d., 2:1) derivados de **140a**.

Após os estudos cromatográficos e de RMN pode-se dizer que os isômeros majoritários e minoritários das misturas diastereoisoméricas **109a/a'** e **109b/b'**, provenientes da hidrólise dos carbamatos **140a-b** e **141a-b**, derivados do (-)-8-fenilmentol (**110**) e do (*1R,2S*)-*trans*-fenilcicloexanol (**111**), apresentam as mesmas configurações

* Os espectros de RMN- ^1H e ^{13}C do isômero majoritário **109a** são mostrados na seção experimental nas páginas 280 e 281, respectivamente.

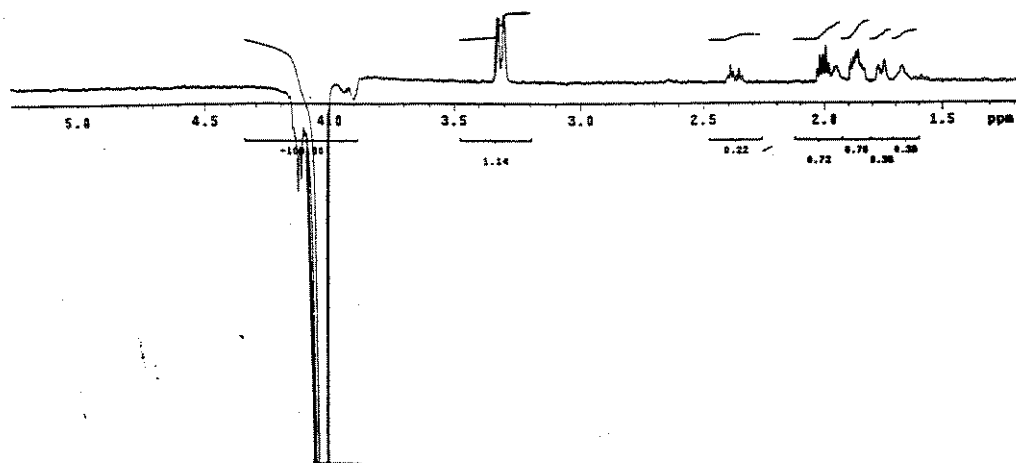


Figura 31. Espectro de NOESY 1D para o composto (5R,6R)-109b.

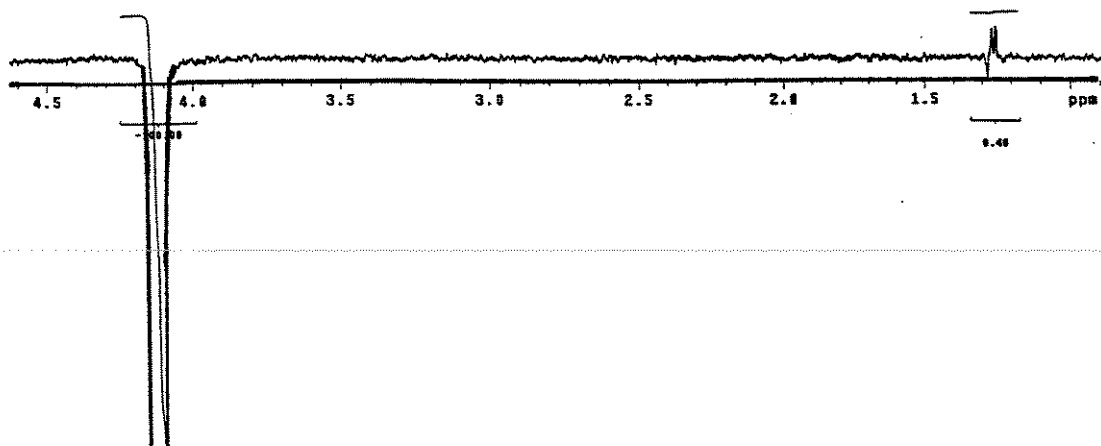


Figura 32. Espectro de NOESY 1D do composto 109b'.

1.3.11 A Configuração Absoluta das Hidróxi Lactamas **109a'** e **109b'**

Em 1969 Mosher¹³¹ mostrou que ésteres derivados de álcoois enantiomericamente puros com ambas as formas (*R*)- ou (*S*)- do ácido α -metóxi α -trifluorometil α -fenil acético (MTPA) apresentavam diferentes deslocamentos químicos (δ) em RMN.^{132, 133} Através destes resultados Mosher propôs um modelo para correlacionar a diferença dos deslocamentos químicos ($\Delta\delta$) observados para os ésteres com a configuração absoluta dos respectivos álcoois. Segundo Mosher, em solução a conformação mais estável para os ésteres **142a-d** (Figura 30) é aquela em que o hidrogênio metínico, a carbonila e o grupo CF₃ encontram-se coplanares, assim a determinação da configuração absoluta poderia ser realizada através da derivatização de um único enantiômero do álcool com ambas as formas do MTPA ou pela derivatização de uma mistura racêmica dos álcoois com MTPA enantiomericamente puro.

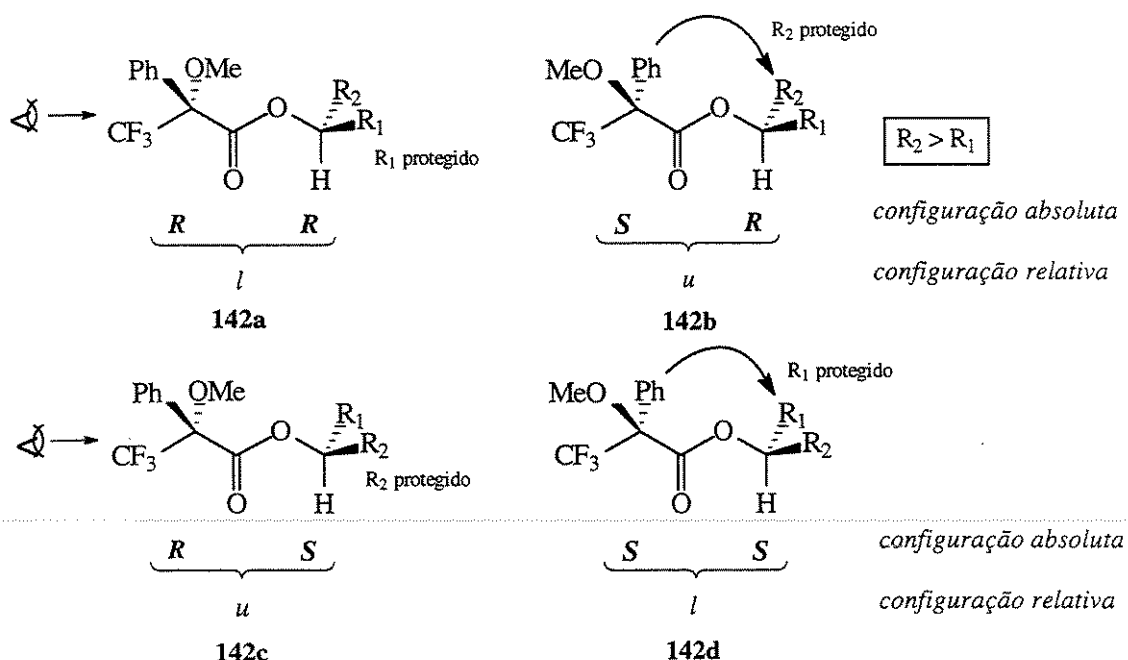


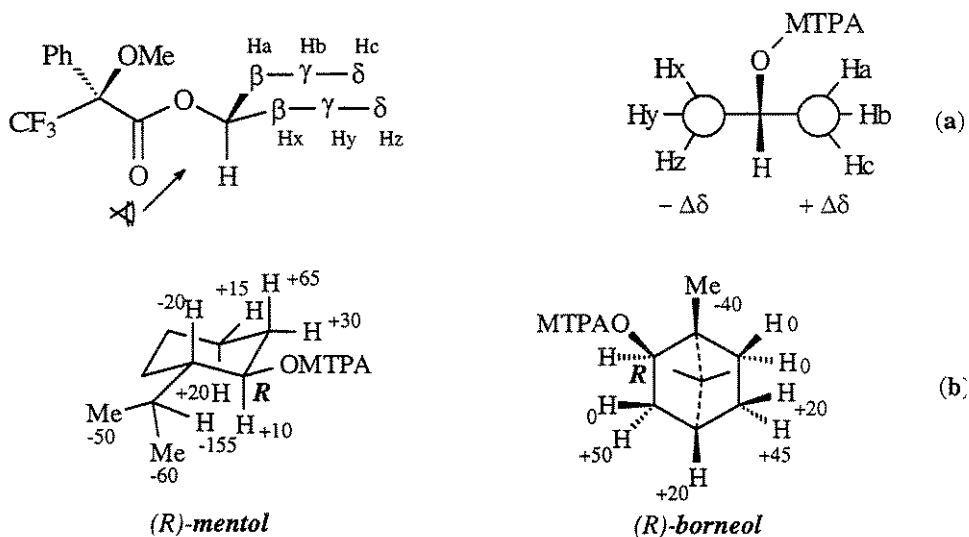
Figura 33. Modelo de Mosher para a determinação da configuração de álcoois secundários.

Através do efeito anisotrópico do grupo fenila α -carbonila o modelo proposto por Mosher explicou a diferença de deslocamentos químicos (proteção e desproteção dos grupos R₁ ou R₂) em RMN de ¹H para os ésteres diastereoisoméricos **142a-b**, **142a-c**,

142b-d e **142c-d**. De acordo com este modelo os grupos R_1 ou R_2 que encontram-se justapostos com o substituinte fenila sofrem um efeito de proteção aparecendo em campo mais alto nos espectros de RMN- ^1H . Exemplificando, nos ésteres diastereoisoméricos **142b** e **142d** derivados do (*S*)-MTPA os grupos R_2 e R_1 encontram-se mais protegidos, respectivamente, e assumindo a ordem de prioridade de Cahn-Ingold-Prelog (CIP) $R_2 > R_1$, a configuração absoluta dos álcoois precursores de **142b** e **142d** pode ser determinada como sendo *R* e *S*, respectivamente.

Ainda que este modelo tenha sido proposto por Mosher e colab.¹³¹⁻¹³⁵, e posteriormente utilizado por outros autores para álcoois acíclicos, efeitos de compressão estérica podem fazer com que a conformação do éster de Mosher afaste-se daquela proposta por Mosher, causando efeitos irregulares de anisotropia magnética.¹³⁶

Segundo Kakisawa e colab.¹³⁷⁻¹³⁹ ésteres de MTPA derivados de álcoois cíclicos podem sofrer desvios significativos de conformações, devido a problemas de interações estéricas, desfavorecendo a coplanaridade entre os grupos CF_3 , carbonila e hidrogênio carbinólico. Para estes casos a configuração absoluta pode ser determinada através da modificação de Kakisawa. Esta modificação do modelo proposto por Mosher, correlaciona a configuração absoluta com a diferença de deslocamentos químicos ($\Delta\delta$) de ésteres derivados do (*S*)- e (*R*)-MTPA (**143**) e é calculada pela diferença de $\delta_S - \delta_R$. De acordo com o modelo de Kakisawa os grupos que encontram-se do lado direito do plano do éster MTPA devem mostrar valores de $\Delta\delta$ positivo ($\Delta\delta = \delta_S - \delta_R$) enquanto grupos que encontram-se do lado esquerdo devem apresentar valores de $\Delta\delta$ negativo (**Figura 34a**). Após, a configuração absoluta é determinada de acordo com a ordem de prioridade dos grupos seguindo a regra de CIP (Cahn-Ingold-Prelog). Segundo Kakisawa e colab.,^{137,138} de acordo com os valores de $\Delta\delta$ ($\delta_S - \delta_R$) observados para os álcoois mentol e borneol, os grupos que apresentaram $\Delta\delta -$ ficariam do lado esquerdo, e $\Delta\delta +$ do lado direito, do plano do MTPA e pela regra de CIP a configuração absoluta nos dois casos foi atribuída com sendo *R* (**Figura 34b**).



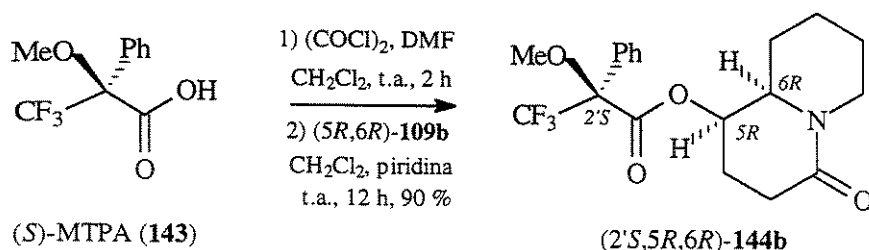
Valores de $\Delta\delta$ obtidos em Hz (500MHz) para os ésteres de MTPA do (*R*)-mentol e borneol

Figura 34. Modelo de Kakisawa para ésteres derivados do MTPA.

Portanto, resolvemos aplicar o modelo de Mosher para determinar a configuração absoluta das hidróxi lactamas **109a'** e **109b'**.

De acordo com análises de RMN- ^1H , ^{13}C e de CG tanto os compostos **109a/a'** ($n=1$) como **109b/b'** ($n=2$) mostraram-se como misturas diastereoisoméricas pois os isômeros majoritários (**109a-b**) e minoritários (**109a'-b'**) em cada uma dessas misturas apresentaram deslocamentos químicos e tempos de retenção diferentes. Portanto se a configuração absoluta dos isômeros majoritários das hidróxi lactamas **109a** e **109b** (veja seção I.3.10, pág. 78-88) foi determinada como sendo *5R,6R* a dos isômeros minoritários **109a'** e **109b'** poderia ser somente *5R,6S* ou *5S,6R*.

Inicialmente, foi necessário validar o método e para este estudo foi utilizado o composto de configuração absoluta conhecida (*5R,6R*)-**109b** que foi transformado nos respectivos ésteres de Mosher. O tratamento do (*S*)-MTPA (**143**) com cloreto de oxalila (DMF, CH_2Cl_2 , t.a., 2 h) levou ao respectivo cloreto de ácido que, após a adição do álcool (*5R,6R*)-**109b** na presença de piridina seca (CH_2Cl_2 , t.a., 12 h) forneceu o éster de Mosher (*2'S,5R,6R*)-**144b** em 90 % de rendimento (Esquema 67).



Esquema 67

No espectro de RMN- ^1H do éster $(2'S,5R,6R)\text{-144b}$ observou-se a presença dos hidrogênios da metoxila e do grupo fenila nas regiões de δ 3,45 e 7,40 ppm, respectivamente, e também os hidrogênios, H5 em 5,02 ppm (δ 1,02 ppm mais desprotegido que no seu precursor $(5R,6R)\text{-109b}$, H5 em δ 4,00 ppm, devido a acilação da hidroxila em C5, veja Espectro 121, pág. 284) e H10 em δ 4,68 ppm e H6 em δ 3,24 ppm (Figura 35).

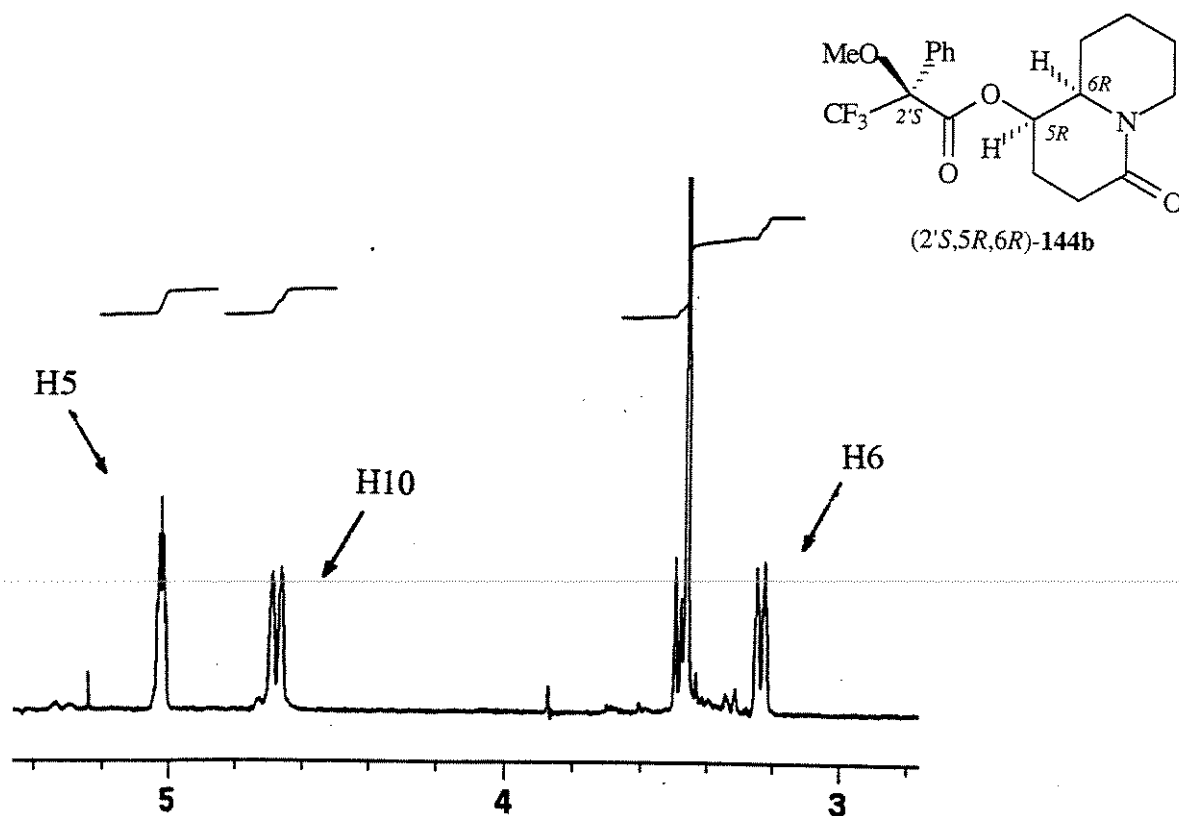
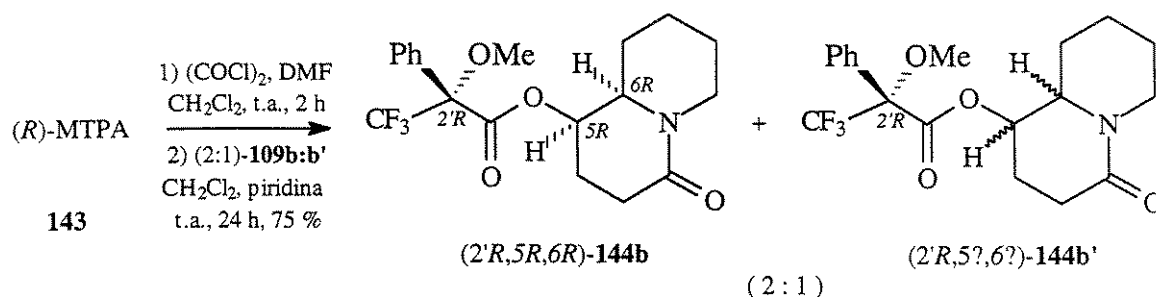


Figura 35. Seção do espectro de RMN- ^1H (500MHz, CDCl_3 , t.a.) do éster $(2'S,5R,6R)\text{-144b}$.

Para validar o método de Mosher para a série do (*R*)-MTPA (**143**) foram realizados experimentos utilizando-se uma mistura 2:1 das hidróxi lactamas (*5R,6R*)-**109b** : (*5?*,*6?*)-**109b'**. A mistura foi submetida às mesmas condições utilizadas no **Esquema 67** (pág. 92) e somente após 24 h os ésteres diastereoisoméricos (*2'R,5R,6R*)-**144b** : (*2'R,5?*,*6?*)-**144b'** (r.d., 2:1) foram obtidos (**Esquema 68**).



Esquema 68

Após a formação e caracterização dos ésteres (*2'R,5R,6R*)-**144b** e (*2'R,5?*,*6?*)-**144b'** observou-se nos espectros de RMN-¹H, a temperatura ambiente, destes compostos a presença de isômeros rotacionais (**Figura 36**). Experimentos a temperatura de 55 °C comprovaram a presença destes rotâmeros porém, o ponto de coalescência dos sinais não foi alcançado. Mesmo com a presença de isômeros rotacionais, no espectro de RMN-¹H, a temperatura ambiente, foi possível observar que os hidrogênios H5 e H6 do isômero (*2'R,5R,6R*)-**144b** apresentaram-se o nas regiões de δ 5,28 (5,33, rotâmero) e 3,39 ppm mostrando uma desproteção de H5 e H6 ($\Delta\delta$ 0,26 e 0,15, respectivamente) quando comparado ao isômero (*2'S,5R,6R*)-**144b** derivado do (*S*)-MTPA (**143**) (H5 em δ 5,02 e H6 em δ 3,24 ppm, **Figura 35**, pág. 92). Devido a presença do isômero (*2'R,5?*,*6?*)-**144b'** foram observados no espectro de RMN-¹H sinais em δ 5,02 (4,95, rotâmero) e 3,23 ppm que foram atribuídos aos hidrogênios H5' e H6', respectivamente.

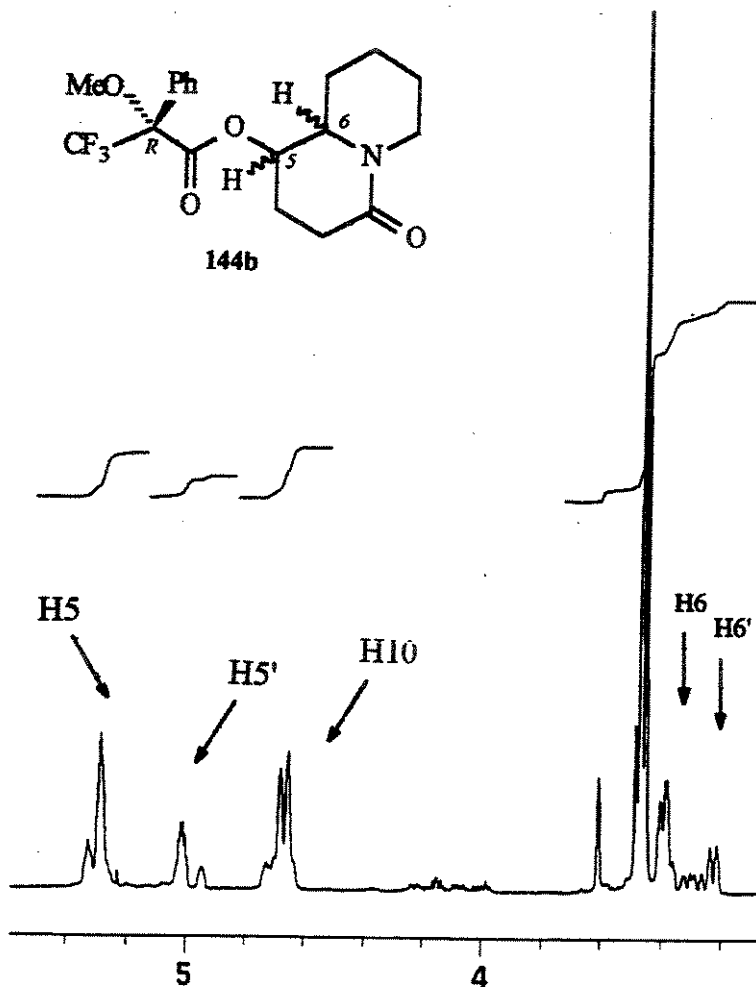


Figura 36. Seção do espectro de RMN- ^1H (500MHz, CDCl_3 , t.a.) dos ésteres (2'*R*,5*R*,6*R*)-**144b** : (2'*R*,5?,6?)-**144b'** (r.d., 2:1).

A derivatização da hidróxi lactama (5*R*,6*R*)-**109b** para os ésteres de Mosher (2'*S*,5*R*,6*R*)- e (2'*R*,5*R*,6*R*)-**144b** utilizando o (*S*)- e (*R*)-MTPA (**143**), respectivamente, mostrou que foi possível observar uma diferença δ ocasionados por efeitos de proteção e desproteção do substituinte aromático. Assim, se no éster (2'*S*,5*R*,6*R*)-**144b** ocorreu a uma proteção do sinal de H6 provavelmente este hidrogênio esteja posicionado justaposto com o substituinte aromático α -carbonila (C2') comportamento que não deve ocorrer no isômero (2'*R*,5*R*,6*R*)-**144b** (**Figura 37**). Através desta $\Delta\delta$ a configuração absoluta 5*R*,6*R* já conhecida para **109b** poderia ser explicada pelo modelo de Mosher.

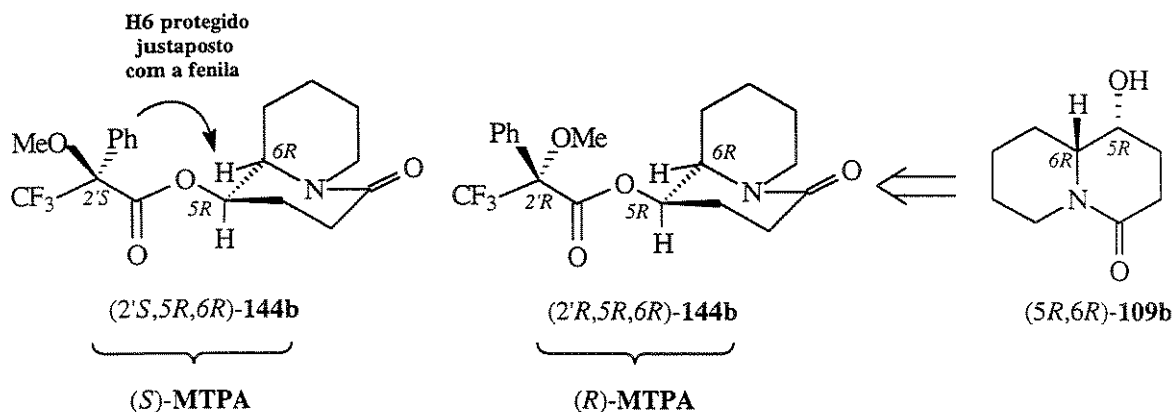


Figura 37. Modelo de Mosher aplicado para os ésteres **144b**.

Entretanto foi observada uma diferença de deslocamento químico ($\Delta\delta$ 0,26 ppm) para o hidrogênio carbinólico H5 entre os ésteres $(2'S,5R,6R)\text{-144b}$ e $(2'R,5R,6R)\text{-144b}$ e a presença de rotâmeros quando o $(R)\text{-MTPA}$ (**143**) foi utilizado. Segundo Mosher o modelo perde a validade se estes comportamentos ocorrerem, pois em ambos os pares diastereoisoméricos derivados do $(S)\text{-}$ ou $(R)\text{-MTPA}$ (**143**) o hidrogênio carbinólico deve possuir um mesmo ambiente químico e encontrar-se coplanar com a carbonila e o grupo CF_3 (veja **Figura 33**, pág. 89), não sofrendo efeitos de proteção e desproteção do grupo fenila e consequentemente não apresentando isômeros rotacionais.

Porém a modificação de Kakisawa prevê este comportamento. No nosso caso foi observado que o uso do $(S)\text{-MTPA}$ (**143**) levou a uma proteção dos hidrogênios H5 e H6, δ 5,02 e 3,24 ppm, do éster $(2'S,5R,6R)\text{-144b}$ quando comparado com a série derivada do $(R)\text{-MTPA}$ (**143**) onde estes hidrogênios apresentaram-se mais desprotegidos e nas regiões de δ 5,28 e 3,39 ppm, respectivamente, para $(2'R,5R,6R)\text{-144b}$, resolvemos investigar o modelo de Kakisawa. Segundo os espectros de RMN- ^1H (veja **Figuras 35 e 36**, págs. 92 e 94, respectivamente) os valores de $\Delta\delta$ ($\delta_S - \delta_R$) calculados para os hidrogênios H5 e H6 dos ésteres **144b** foram de -0,26 e -0,15 ppm. Portanto, seguindo o modelo de Kakisawa para o éster MTPA- $(5R,6R)\text{-109b}$ (**144b**) onde grupos com valores de $\Delta\delta$ negativos ficariam do lado esquerdo do plano do MTPA e de acordo com a regra de CIP a configuração absoluta *R* é atribuída para o centro C5. Como a configuração absoluta de C5 de **109b** já era conhecida como sendo *R* ficou demonstrada a validade do modelo de Kakisawa para os ésteres **144b** (**Figura 38**).

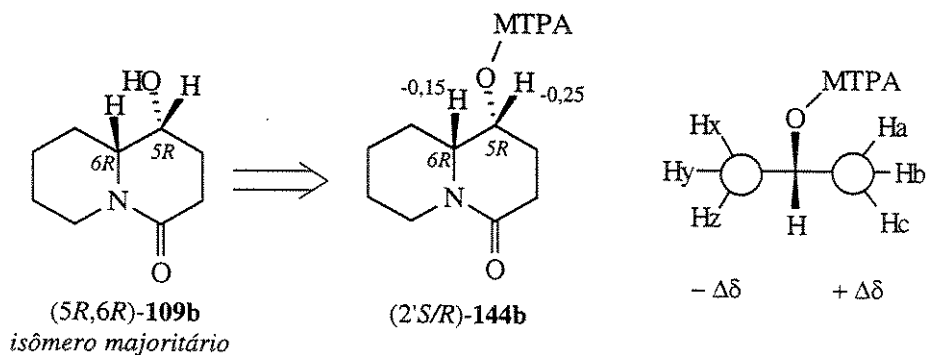


Figura 38. Modelo de Kakisawa para os ésteres **144b** derivados do (*S*)- e (*R*)-MTPA (**143**) e (*5R,6R*)-**109b**.

Após validar o modelo de Kakisawa para a determinação da configuração absoluta da hidróxi lactama (*5R,6R*)-**109b** resolvemos aplicar este modelo para determinar a configuração absoluta do isômero minoritário (*5?,6?*)-**109b'**. Este foi transformado no éster de Mosher **144b'** utilizando como agente derivatizante o (*S*)-MTPA (**143**). Como mostraram os espectros de RMN-¹H (**Figura 39**) o uso do (*S*)-MTPA (**143**) levou a uma desproteção dos hidrogênios H5' e H6', δ 5,33 e 3,38 ppm do éster (*2'S,5?,6?*)-**144b'**, quando comparado com H5' e H6', δ 5,02 e 3,23 ppm do éster (*2'R,5?,6?*)-**144b'**, respectivamente, derivado da série do (*R*)-MTPA (**143**) (veja **Figura 36**, pág. 94).

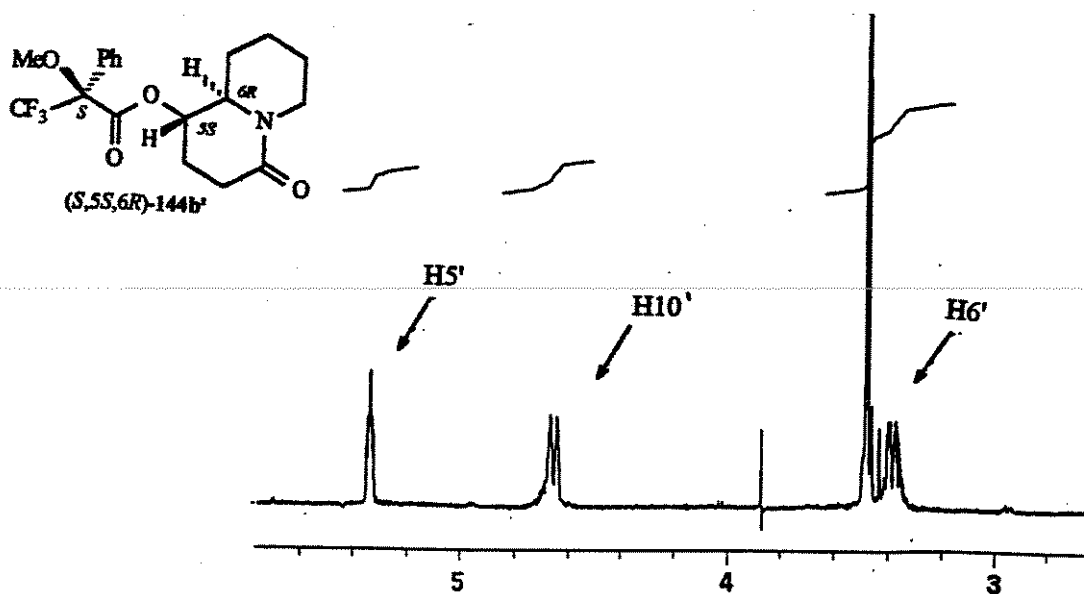


Figura 39. Seção do espectro de RMN-¹H (500MHz, CDCl₃, t.a.) do éster (*2'S,5?,6?*)-**144b'**.

Portanto, os valores de $\Delta\delta$ ($\delta_S - \delta_R$) calculados para os hidrogênios H5' e H6' dos ésteres (2'S/R,5?,6?)-**144b'** foram de +0,31 e +0,15 ppm, respectivamente, diferente do observado para os ésteres (2'S/R,5R,6R)-**144b** ($\Delta\delta$ -0,25 e -0,15 ppm, H5 e H6, respectivamente). Seguindo o modelo de Kakisawa para os ésteres (2'S/R,5?,6?)-**144b'** derivados do (5?,6?)-**109b'** os grupos com valores de $\Delta\delta$ positivos ficariam do lado direito do plano do MTPA e de acordo com a regra de CIP a configuração absoluta para o centro C5 neste caso foi atribuída como sendo *S* (**Figura 40**).

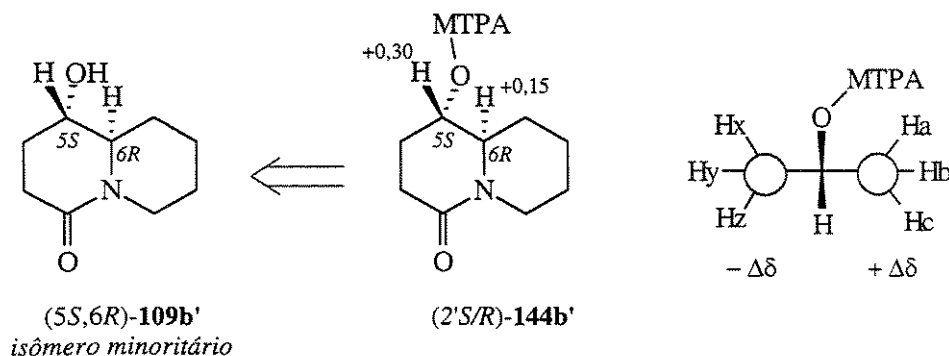
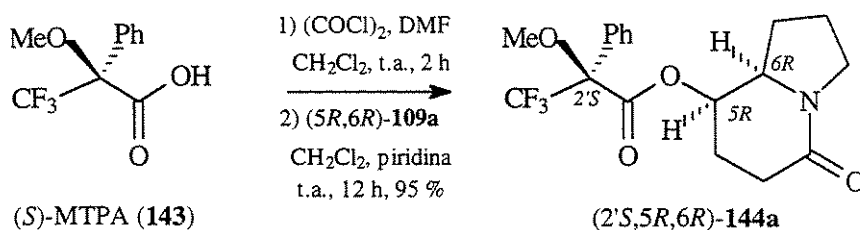


Figura 40. Modelo de Kakisawa para os ésteres **144b'** derivados do (*S*)- e (*R*)-MTPA (**143**) e (*5S,6R*)-**109b'**.

Após a confirmação e a determinação da configuração absoluta dos isômeros majoritário **109b** e minoritário **109b'** como sendo *5R,6R* e *5S,6R*, respectivamente, pelo modelo de Kakisawa a derivatização das hidróxi indolizidinonas **109a** e **109a'** (*n*=1) para os respectivos ésteres de Mosher **144a** e **144a'** também foi realizada. Primeiro o isômero majoritário (*5R,6R*)-**109a** de configuração absoluta conhecida foi transformado no éster (2'*S,5R,6R*)-**144a** utilizando o (*S*)-MTPA (**143**) (**Esquema 69**).



Esquema 69

A análise do espectro de RMN- ^1H do composto (2'*S*,5*R*,6*R*)-**144a** mostrou a presença do hidrogênio carbinólico H5 na região de δ 5,00 ppm, e também foi observada a presença do hidrogênio H6 na região entre δ 3,20 e 3,38 ppm que neste caso coincidiu com H9 e hidrogênios do grupo metoxila (**Figura 41**).

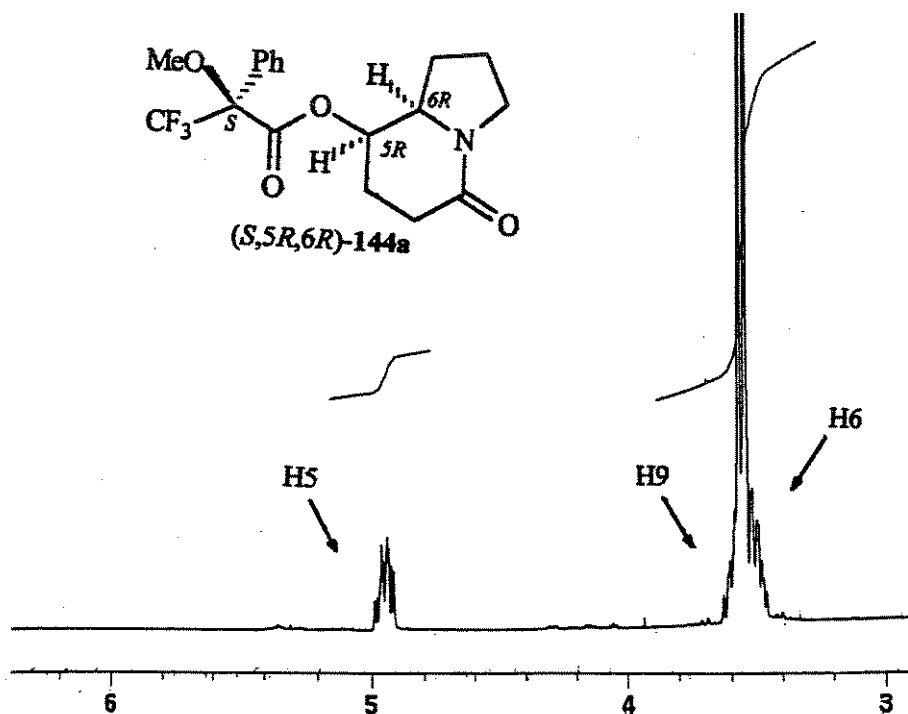


Figura 41. Seção do espectro de RMN- ^1H (500Mz, CDCl_3 , t.a.) do éster (2'*S*,5*R*,6*R*)-**144a** derivado do (*S*)-MTPA (**143**) e da hidróxi lactama (5*R*,6*R*)-**109a**.

Após, uma mistura 3:1 dos isômeros (5?,6?)-**109a'**: (5*R*,6*R*)-**109a** sofreu o mesmo tratamento e através da análise do espectro de RMN- ^1H (**Figura 42**) observou-se que o hidrogênio H5' do éster (2'*S*,5?,6?)-**144a'** apresentava-se em δ 5,35 ppm, mostrando um $\Delta\delta$ de 0,35 ppm mais desprotegido do que o H5 do éster (2'*S*,5*R*,6*R*)-**144a** (**Figura 41**).

Este mesmo comportamento, a diferença de δ 0,35 ppm para H5' e H5 dos isômeros (2'*S*,5*R*,6*R*)-**144a** e (2'*S*,5?,6?)-**144a'** é semelhante ao observado para os isômeros (2'*S*,5*R*,6*R*)-**144b** e (2'*S*,5*S*,6*R*)-**144b'** quando o (*S*)-MTPA (**143**) foi utilizado (veja **Figuras 35** e **39**, pág. 93 e 97, respectivamente). Como não foi observada uma diferença de deslocamentos químicos para o hidrogênio H6' e H6 (coincidência com hidrogênios H9 e hidrogênios do grupo metoxila, δ 3,20-3,38 ppm) dos isômeros (2'*S*,5?,6?)-**144a'** e (2'*S*,5*R*,6*R*)-**144a** para uma possível aplicação do modelo de Kakisawa, sugere-se que: de

acordo com os valores de deslocamentos químicos para H5 e H5' a mesma configuração absoluta *5S,6R*, presente nos centros C5 e C6 do isômero minoritário **144b'**, esteja também presente no isômero minoritário **144a'**. Portanto, esta mesma configuração *5S,6R* deve estar presente na hidróxi lactama minoritária **109a'** precursora de (2'*S,5S,6R*)-**144a'**.

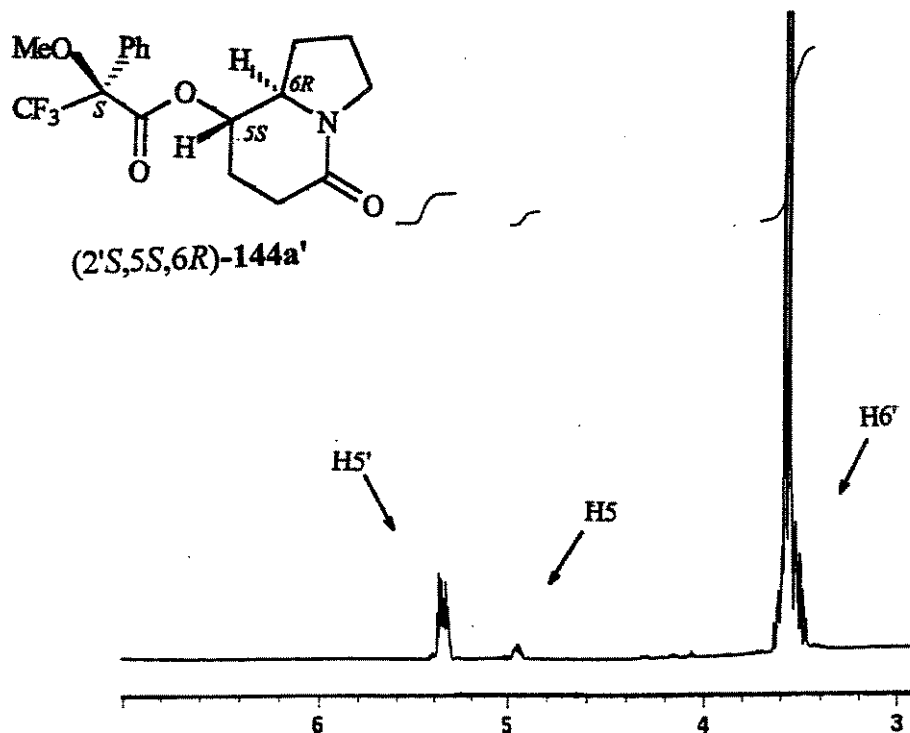


Figura 42. Seção do espectro de RMN-¹H (500MHz, CDCl₃, t.a.) dos ésteres (2'*S,5S,6R*)-**144a'** e (2'*S,5R,6R*)-**144a** (d.r., 3:1) derivados do (*S*)-MTPA (**143**).

1.3.12 O Curso Estereoquímico da Reação de Mannich Viníloga

Martin e colab.^{49,118,119,121,125, 126} mostraram que a adição de 2-trialquilsililoxifuranos a íons N-acilimínios cíclicos de 5-membros em condições semelhantes as utilizadas neste trabalho levou a formação de uma mistura de *syn* (*eritro*) e *anti* (*treo*) 2-butenolidil carbamatos **145** (Figura 43). Segundo Martin a reação de Mannich em sua versão viníloga forma preferencialmente adutos com uma estereoquímica relativa *anti* (*treo*) entre os dois centros estereogênicos gerados. Esta preferência também foi evidenciada por Casiraghi e colab.¹³⁴ durante a adição do 2-*terc*-butildimetilsililoxifurano (**105**) a carbamatos e iminas quirais, catalisadas por ácidos de Lewis e por Jefford e colab.¹³⁵ em reações de condensações aldólicas entre aldeídos e 2-trimetilsililoxifuranos.

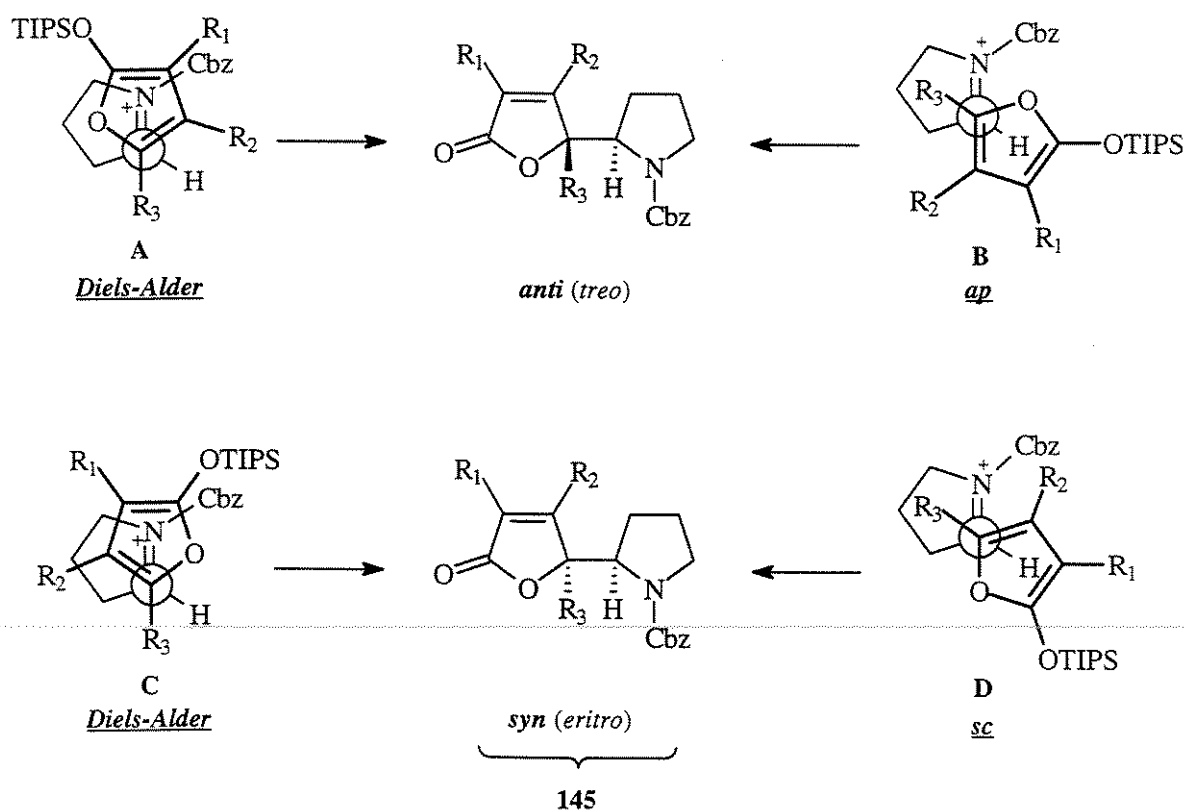


Figura 43. Aproximações para a adição de 2-trialquilsililoxifuranos a íons N-acilimínios cíclicos.

De acordo com Martin,^{49, 121} a formação de produtos *anti* (*treo*) e *syn* (*eritro*) pode ser entendida através de aproximações do tipo Diels-Alder (A e C) ou por aproximação

antiperiplanar (**B**) ou sinclinal (**D**), respectivamente. Entretanto não é possível concluir se uma destas topologias predomina nestas adições. Segundo Martin a aproximação de 2-trialquilsililoxifuranos substituídos com $R_2 \neq H$ a íons N-acilimínios é mais consistente com a aproximação do tipo Diels-Alder **A** onde interações estéricas são diminuídas. Porém, se a substituínte R_1 for $\neq H$ fica claro que estados de transições **B** e **D** são preferidos pois a interação de R_1 nestes é praticamente ausente.

De acordo com os resultados obtidos neste trabalho a adição do nucleófilo 2-*terc*-butildimetilsililoxifurano (**105**) aos íons N-acilimínios cíclicos quirais **100a-b** e **101a-b**, derivados do (-)-8-fenilmentol (**110**) e (1*R*,2*S*)-*trans*-fenilcicloexanol (**111**), levou a formação de 2-butenolidil carbamatos **106a-b** e **107a-b**, respectivamente, na forma de misturas diastereoisoméricas dos adutos *anti* (*treo*) e *syn* (*eritro*). Assim como na literatura aqui também foi observado em todos os casos a formação dos adutos majoritários com estereoquímica relativa *anti* (*treo*) entre os centros estereogênicos C5 e C2' e uma estereoquímica absoluta 5*R*,2'*R*, enquanto que os adutos minoritários apresentaram uma estereoquímica relativa *syn* (*eritro*) com configuração absoluta 5*S*,2'*R*.

Diferente dos resultados para a adição do nucleófilo aliltrimetilsilano (**104**) (veja seção I.3.7, págs. 64-68) a seletividade facial do eletrófilo durante o ataque nucleofílico do 2-*terc*-butildimetilsililoxifurano (**105**) foi completa (ataque exclusivo do nucleófilo a face *si* dos íons N-acilimínios **100a-b** e **101a-b**) evidenciando o efeito do volume do nucleófilo neste processo. Entretanto, a seletividade facial do nucleófilo 2-*terc*-butildimetilsililoxifurano (**105**) ficou entre 7–2:1. Provavelmente esta seletividade esteja relacionada à competição entre as diferentes aproximações **A-D** apresentados por Martin e colab., (veja **Figura 43**, pág. 101) que disponibiliza as diferentes faces do 2-trialquilsililoxifurano durante a adição a íons N-acilimínios cíclicos de 5-membros.

Entretanto devido às características do nucleófilo **105** onde os substituintes dos carbonos C2, C3 e C4 são iguais a hidrogênio e ao grande volume dos auxiliares quirais **110** e **111**, provavelmente as aproximações do tipo Diels-Alder **E** e **F** (análogas as aproximações **A** e **C**, veja **Figura 43**, pág. 100) estejam participando em menor extensão, desfavorecidas por interações estéricas entre os grupos OTBS e CO₂R* (**Figura 44**).

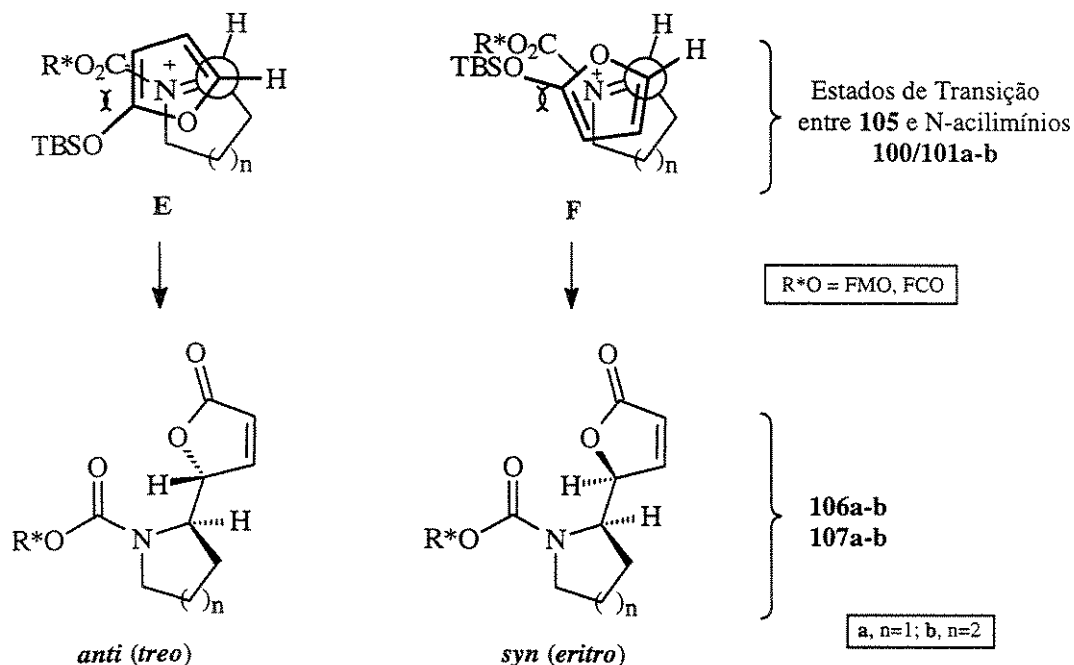


Figura 44. Aproximações do tipo Diels-Alder **E**, **F** para a formação dos 2-butenolidil carbamatos **106/107a-b**.

As aproximações do tipo antiperiplanar (**G** e **I**) e sinclinal (**H** e **J**) seriam mais favorecidas quando comparadas com as do tipo Diels-Alder **E-F** devido ao menor número de interações γ -gauche e também a maior distância entre os grupos OTBS e CO_2R^* (**Figura 45**). Considerando somente efeitos eletrônicos as aproximações antiperiplanares **G** e **I** levariam a uma melhor interação dos orbitais LUMO do íon N-acilimínio com os orbitais HOMO do 2-*terc*-butildimetilsiloxifurano (**105**) favorecendo a formação de adutos *anti* (*treo*).

Assim como durante a adição do aliltrimetilsilano (**104**) aos íons N-acilimínios **100a-b**, derivados do (-)-8-fenilmentol (**110**), também durante o ataque nucleofílico de **105** o efeito eletrônico “ π -stacking”⁹⁹⁻¹⁰² entre o substituinte fenila do auxiliar quiral e a função N-acilimínio de **100a-b** deve estar operando durante o estado de transição. Entretanto, no caso do ataque nucleofílico de **105** este efeito disponibilizou exclusivamente a face *Si* dos íons N-acilimínios **100a-b**. Para os íons N-acilimínios **101a-b**, derivados (*1R,2S*)-*trans*-fenilcicloexanol (**111**) a seletividade facial também foi completa e disponibilizou a mesma face (*Si*) para o ataque nucleofílico. Neste último caso, inspeção de modelos moleculares e

cálculos de mecânica molecular não apoiam a hipótese de uma interação “ π -stacking” (veja apêndice, pág. 296) e sugere-se que efeitos estéricos do auxiliar quiral comandem a seletividade da reação.

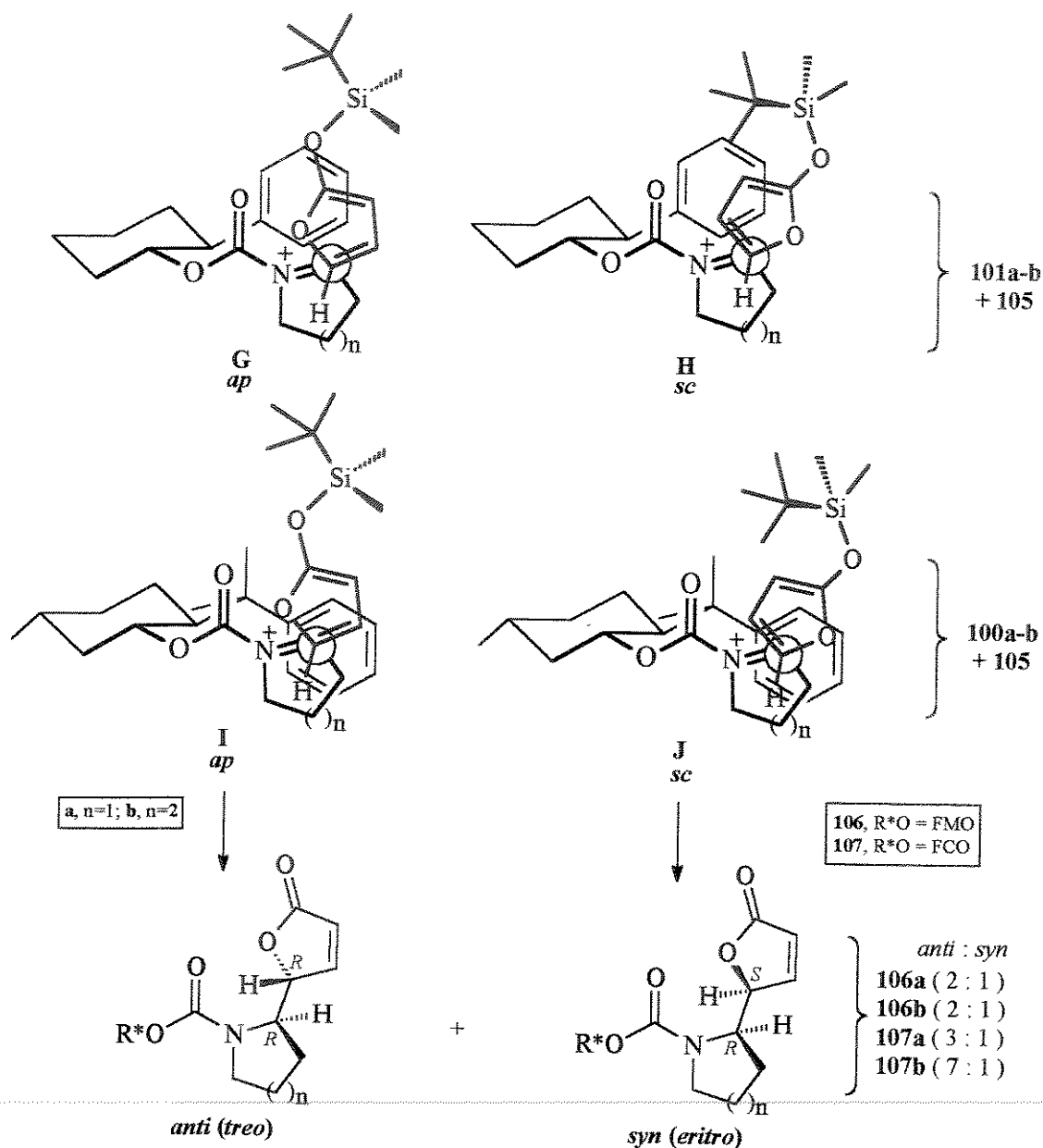
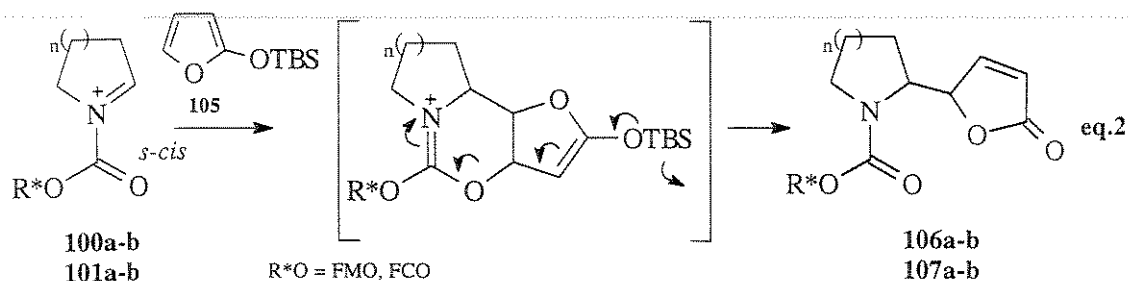
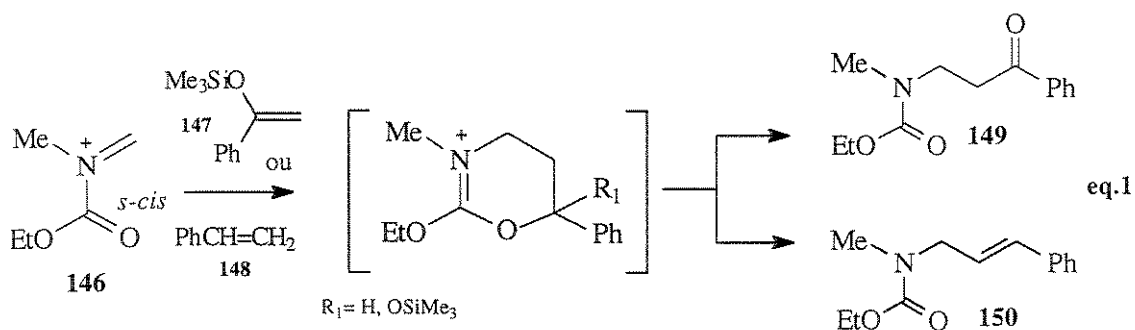


Figura 45. Aproximações antiperiplanares (G e I) e sinclinais (H e J) para a formação dos 2-butenolidil carbamatos 106a-b e 107a-b.

A baixa razão diastereoisomérica (2:1) observada na formação dos compostos 106a-b, derivados do (-)-8-fenilmentol (110), deve estar relacionada a maior restrição do

auxiliar quiral devido ao efeito “ π -stacking”. Este aliviaria interações estéricas durante a aproximação de **105** aos íons N-acilimínios **100a-b** dando um maior grau de liberdade para a aproximação do nucleófilo disponibilizando assim ambas as faces deste. O menor carácter estérico no estado de transição poderia ocasionar uma pequena diferenciação entre as aproximações **I** e **J** que estariam menos suscetível a interações estéricas entre o substituinte aromático do auxiliar quiral e grupo O-Si(Me)₂t-Bu de **105**. No caso da adição nucleofílica aos íons N-acilimínios **101a-b**, derivados do (1*R*,2*S*)-*trans*-fenilcicloexanol (**111**), as interações estéricas entre o substituinte O-Si(Me)₂t-Bu do 2-*tert*-butildimetilsiloxifurano (**105**) e o grupo aromático do auxiliar quiral podem estar diferenciando melhor as aproximações **G** e **H** levando a uma maior seletividade facial do nucleófilo em favor do isômero *anti* (*treo*).

Segundo a literatura íons N-acilimínios **146** na conformação *s-cis* apresentam a geometria correta para participarem de reações de cicloadição [4+2] podendo atuar como heterodienos em reações com demanda inversa de elétrons (Esquema 70, eq.1).^{142,143} Este processo também pode estar operando nas reações de **105** com os íons N-acilimínios **100a-b** e **101a-b** (Esquema 70, eq.2).



Esquema 70

Através da aproximação hetero Diels-Alder a diferença de interação estérica entre o substituinte O-Si(Me)₂t-Bu e o grupo aromático dos auxiliares quirais (-)-8-fenilmentol (110) e (1*R*,2*S*)-*trans*-fenilcicloexanol (111) (**Figura 46**) é mais aparente: enquanto o grupo fenila em **101a-b** projeta-se para a mesma região do espaço ocupado pelo grupo O-Si(Me)₂t-Bu de **105** na aproximação *exo* (L) o mesmo grupo fenila deve orientar-se paralelamente ao anel nitrogenado, devido ao efeito “ π -stacking”, na aproximação *exo* (N) de **105** a **100a-b** ocasionando um menor impedimento estérico.

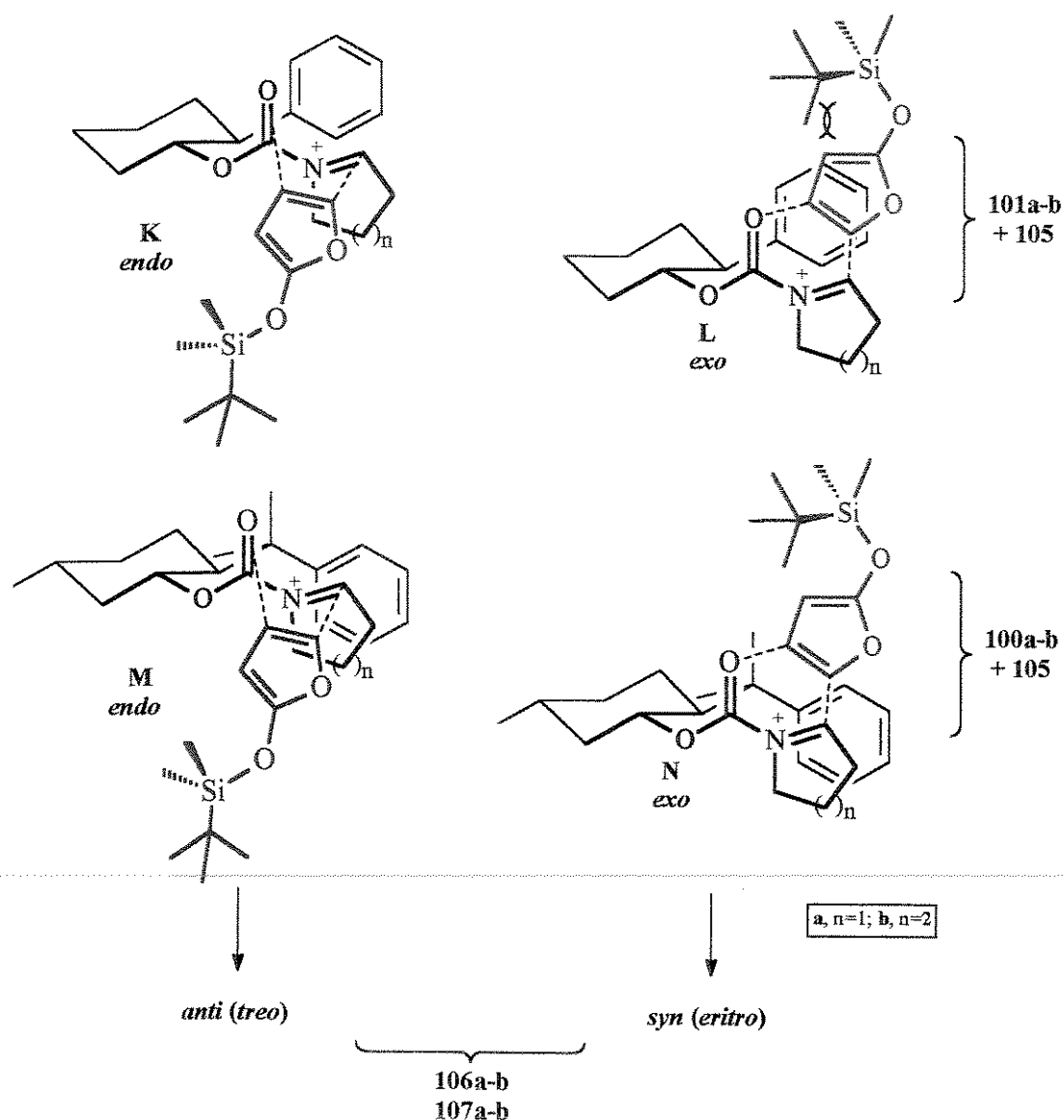


Figura 46. Aproximações Diels-Alder com demanda inversa de elétrons para a formação dos 2-butenolidil carbamatos **106/107a-b**.

Desta maneira, a maior seletividade observada na adição de **105** aos íons N-acilimínios **101a-b** derivados do *trans*-fenilcicloexanol (**111**) estaria refletindo a maior dificuldade de aproximação entre a face *Si* dos íons N-acilimínios **101a-b** e a face *Re* do sililoxifurano **105** (aproximação **L**) devido a interações estéricas do grupo OTBS e o anel aromático do auxiliar quiral **111**. Este comportamento levaria a formação do produto *eritro* (*syn*) em menores proporções para os derivados do *trans*-fenilcicloexanol (**111**).

A menor seletividade observada para o íon N-acilimínio **101a** derivado da pirrolidina pode estar relacionado a maior planaridade e reatividade desta espécie quando comparada ao análogo de 6-membros.^{144, 5}

PART II

A Reação de Viniltrimetilsilano e Aliltrimetilsilano com Íons Imínios e N-Acilimínios em Fase Gasosa

***Este trabalho foi realizado em colaboração com o Prof. Dr.
Marcos N. Eberlin e Dr. Luis Alberto B. de Moraes
(Thomson MS Lab.)***

CAPÍTULO 1

II.1 INTRODUÇÃO

II.1.1 Adição Nucleofílica de Vinilsilanos e Alilsilanos a Sistemas $C=X$ ¹⁴⁵⁻¹⁴⁸

Compostos organosilício são muito utilizados em síntese orgânica devido a sua habilidade de atuar como nucleófilos ou eletrófilos em reações químicas. A reatividade e a seletividade das reações envolvendo estes compostos pode depender tanto de efeitos estéricos como de efeitos eletrônicos, ou de ambos, associados as características do átomo de silício. Vinilsilanos e principalmente alilsilanos, classe mais importante e abrangente desta família de compostos, participam na maioria das vezes como agentes nucleofílicos em reações de adição a sistemas $C=X$ e são responsáveis pelo desenvolvimento de novas metodologias.

II.1.1.1 Vinilsilanos

A reação em fase condensada de vinilsilanos com sistemas $C=X$ deficientes de elétrons ocorre, geralmente, em bons rendimentos. Porém, devido à baixa nucleofilicidade destes compostos esta reação é conduzida freqüentemente através de processos intramoleculares. A alta capacidade de doar elétrons do átomo de silício ($Si^{\delta+}-C^{\delta-}$, valor de eletronegatividade (eV) Si = 1,8 e C = 2,5) confere um caráter parcial nucleofílico ao carbono adjacente ao átomo de silício, estabilizado pelo *overlap* com orbitais de baixa energia (orbital 3d desocupado do silício ou pela interação $\sigma \rightarrow \sigma^*$), e é responsável pela nucleofilicidade π de vinilsilanos (**Figura 47**).

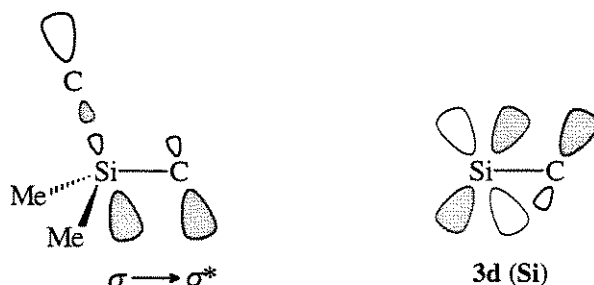


Figura 47

Vinilsilanos reagem com eletrófilos de carbono através de reações de substituição eletrofílica estereo- e regioseletivas levando a formação de produtos vinílicos com retenção de configuração (**Figura 48**).

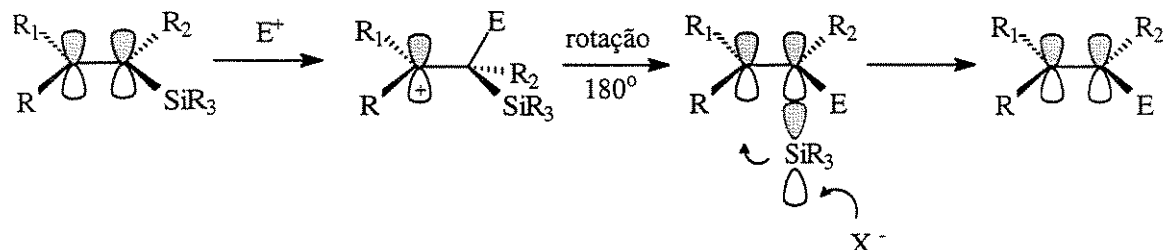


Figura 48

O mecanismo desta reação ocorre com geração *in situ* de um intermediário cationico β -trimetilsililetil onde o orbital p vazio do centro deficiente de elétrons é estabilizado pelo orbital π ocupado da ligação Si-C, fenômeno conhecido como hiperconjugação, proporcionando uma maior estabilidade deste cátion quando comparado ao cátion etílico. O cátion β -silício também é estabilizado pelo orbital σ da ligação C-Si (**Figura 49**).^{145, 146}

Hiperconjugação

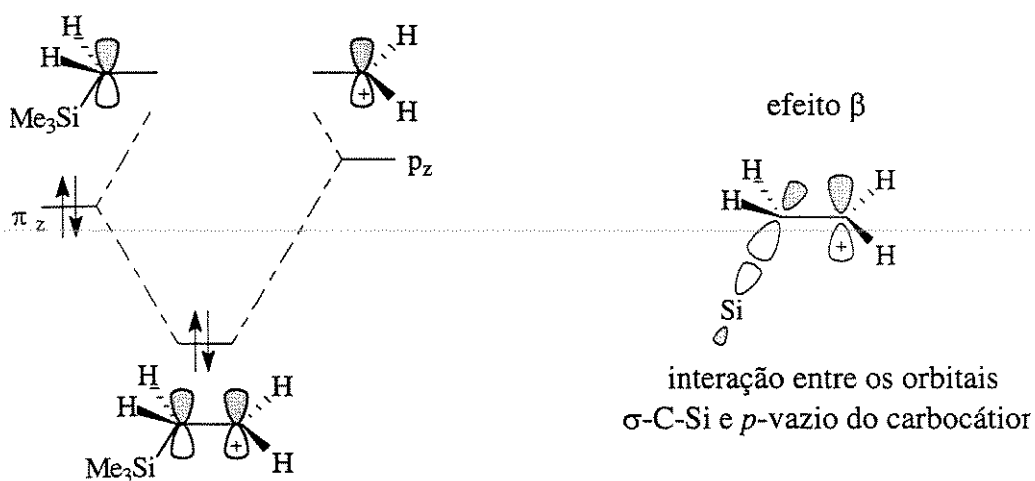
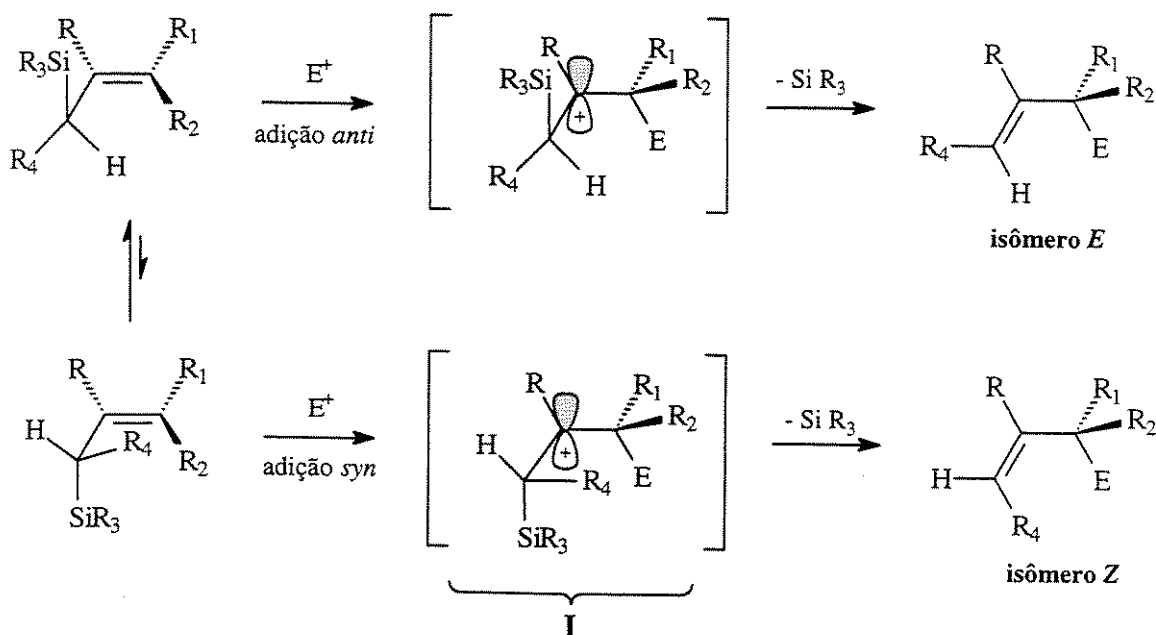


Figura 49

II.1.1.2 Alilsilanos

O mecanismo da adição nucleofílica de alilsilanos a sistemas $C=X$ ocorre através de um caminho semelhante ao mostrado para vinilsilanos. O ataque do eletrófilo ao sistema alílico ocorre a face oposta onde encontra-se o grupo de silício levando a produtos com estereoquímica *anti*. Neste caso também ocorre a formação de um carbocátion secundário β (I) ao átomo de silício que é estabilizado por hiperconjugação, sendo que, para que ocorra uma maior estabilização deste carbocátion é necessário que a ligação Si-C esteja orientada antiperiplanar ao orbital p vazio (Esquema 71). Esta estabilização é responsável pelo alto nível de seletividade *E* na etapa de formação da dupla ligação, após a eliminação do grupo SiR_3 .



Esquema 71

Devido ao seu enorme potencial para a formação da ligação carbono-carbono, maior reatividade e a grande tolerância ao meio reacional os alilsilanos vem participando em um grande número de transformações químicas. Estes reagem com uma variedade de sistemas π , como por exemplo, $C=O$, $C=N$ (imínios, N-acilmínios e iminas), $C=C-C=O$ (adição de Michael) e participam também em reações de adição a acetais, tioacetais e N,O-acetais.^{149,150}

II.1.2 Reações Íon/Moléculas em Fase Gasosa

Átomos e moléculas podem se apresentar eletronicamente neutros ou na forma de íons positivos e negativos. Íons são muito comuns e participam na forma de reagentes, produtos ou intermediários chaves em uma grande variedade de processos químicos importantes. Reações entre íons e moléculas são comuns em química e podem ser estudadas tanto na fase condensada (solução) quanto na fase gasosa. Na fase gasosa, o processo de transformação de reagentes em produtos passa pela formação de um “complexo ativado” que é entalpicamente favorecido.¹⁵¹ Geralmente, este complexo é formado pela atração eletrostática íon-dipolo (complexo de van der Waals) ao longo do caminho reacional. A formação deste complexo ativado é a etapa chave na grande maioria das reações entre íons e moléculas na fase gasosa.¹⁵² Entretanto, a formação deste é menos pronunciada na fase condensada, pois no processo reacional todas as espécies iônicas estão solvatadas.

As **Figuras 50a** e **50b** apresentam o perfil de uma reação íon/molécula na fase gasosa sem e com energia de ativação (E_a) e a **Figura 50c** apresenta o perfil de uma reação íon/molécula em solução.

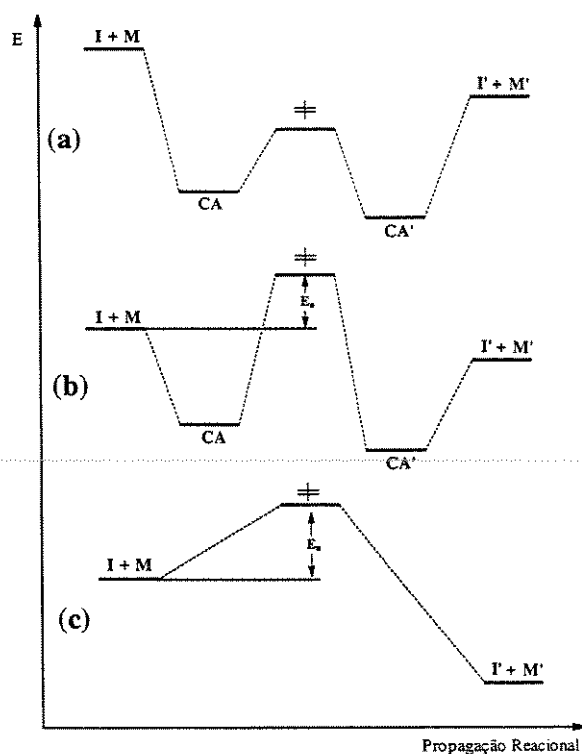


Figura 50. Perfil típico de uma reação íon/molécula (a) na fase gasosa sem energia de ativação E_a ; (b) na fase gasosa com energia de ativação E_a e (c) em solução

As primeiras reações entre íons e moléculas neutras na fase gasosa foram demonstradas por Thomson¹⁵³ e Dempster¹⁵⁴ em 1910. O aumento da compreensão de aspectos fundamentais relacionados aos processos de colisão associado ao desenvolvimento de novos equipamentos e da espectrometria de massas sequencial tem contribuído para o aperfeiçoamento do estudo destas reações íon/moléculas.

A utilidade e aplicação de reações íon/moléculas em fase gasosa são demonstradas pela facilidade na caracterização de espécies iônicas de m/z específicas devido a reatividade, influenciada pelo seu arranjo estrutural, e também a caracterização estrutural de moléculas neutras através da reatividade com íons de estrutura definidas.

Dentre os métodos que permitem o estudo das reações íon/moléculas na fase gasosa e a determinação das propriedades químicas intrínsecas de íons destacam-se a espectrometria de massas (EM) de estágios múltiplos. Esta se apresenta como uma das mais apropriadas e poderosas técnicas para este fim. As técnicas de ionização disponíveis em EM permitem o acesso em fase gasosa a uma grande variedade de íons das mais diferentes classes. Estes íons gasosos apresentam geralmente, na ausência de solventes, tempos de vida suficientemente longos o que permite que estes sejam facilmente selecionados, reagidos e detectados dentro da estreita faixa de tempo requerida por EM na execução destes processos.

Portanto a EM sequencial (ou “tandem”) ou de estágios múltiplos constitui-se em uma poderosa técnica para o estudo de reações íon/molécula. Através de EM sequencial, por exemplo, íons podem ser gerados por intermédio de vários métodos de ionização disponíveis em EM, pré-selecionados através de um analisador da razão massa/carga (m/z), reagidos com uma substância neutra e os produtos analisados por um segundo analisador m/z , sendo em seguida detectados.

A inclusão de mais um estágio de seleção e reação pode ainda levar ao estudo do comportamento químico dos íons produtos da reação, tanto em reações íon/molécula consecutivas como através de processos de dissociação induzida por colisão (CID).

Dentre os instrumentos mais úteis em espectrometria de massas sequencial para o estudo detalhado de reações íon/molécula, estão os aparelhos do tipo “ion-traps” e os aparelhos multiquadropolares. O espectrômetro de massas pentaquadrupolar (**Figura 51**) mostra-se como um dos mais versáteis instrumentos para estudos deste fim.¹⁵² Não somente as razões m/z dos produtos de reação como também as suas estruturas podem ser determinadas através de experimentos EM/EM/EM (EM³), aplicando-se processos de dissociação induzida por colisão (CID) ou reações íon/molécula subsequentes.

Portanto, pentaquadrupolos podem ser classificados como laboratórios completos para o estudo de reações íon/molécula na fase gasosa. No espectrômetro de massas pentaquadrupolar^{*}, os íons são gerados na fonte e selecionados no primeiro analisador de massas **Q1**, reagem na primeira câmara de reação **q2** e os produtos da reação são varridos ou selecionados em **Q3**, enquanto que em **q4** e **Q5** são analisadas as estruturas dos produtos formados tanto por processos dissociativos (CID) como também através da reatividade característica em reações íon/molécula. Outro aspecto importante e de certa forma único deste tipo de instrumento é a possibilidade de se adquirir vários tipos de espectros bidimensionais e tridimensionais (em termos de m/z) através da varredura simultânea dos quadrupolos analisadores de massas (**Q1**, **Q3** e **Q5**).

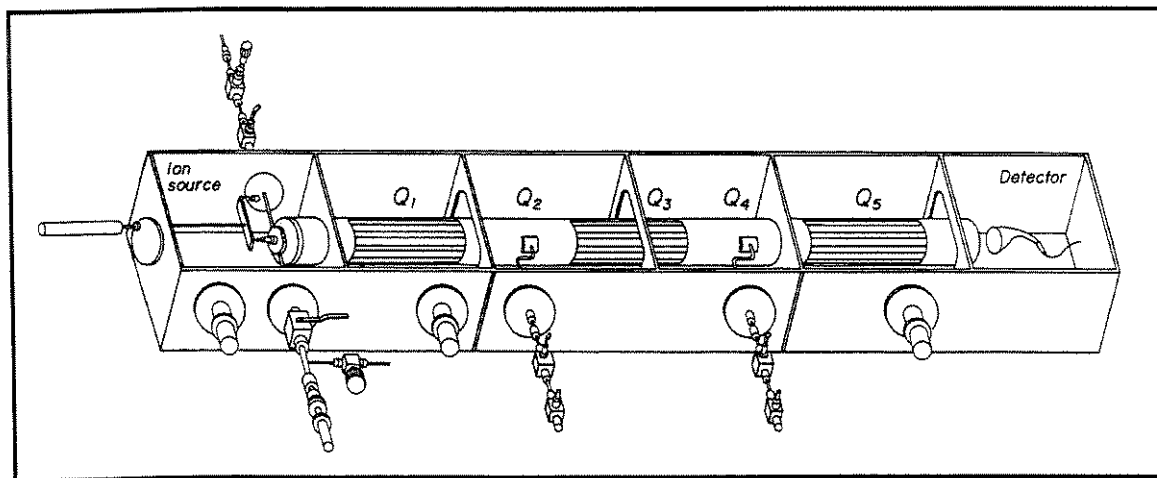


Figura 51. Representação esquemática do espectrômetro de massas pentaquadrupolar.

As reações íon/molécula na fase gasosa podem fornecer também informações importantes para a química em solução, por determinarem as propriedades intrínsecas dos íons¹⁵⁵⁻¹⁵⁸ e das moléculas na ausência de solvente. Estas informações são relevantes para reações onde intermediários iônicos, altamente reativos em solução, estão envolvidos, e como uma poderosa técnica de pré-seleção (“screening”) de reações ainda não testadas em solução, mas com potencial sintético previsto pelos estudos em fase gasosa.

^{*} Espectrômetro de massas composto por cinco quadrupolos, três analisadores de massas **Q1**, **Q3** e **Q5** e dois focalizadores de massas **q2** e **q4**.

CAPÍTULO 2

II.2 OBJETIVO

Íons imínios ($R(H)^+N=C(H)R_1$) e N-aciclimínios ($R_2OC(R)^+N=C(H)R_1$) são considerados intermediários chaves nas reações de α -amidoalquilação, e evidências para a participação destes em reações em fase condensada baseiam-se na interceptação dos mesmos no próprio meio de reação onde são formados.

A reatividade destes íons está associada diretamente ao caráter eletrofílico do carbono α ao nitrogênio, que sofre facilmente ataque de um grupo nucleofílico, caracterizando-se como a principal reação desta classe de íons na fase condensada (veja **Esquema 3**, pág. 6).

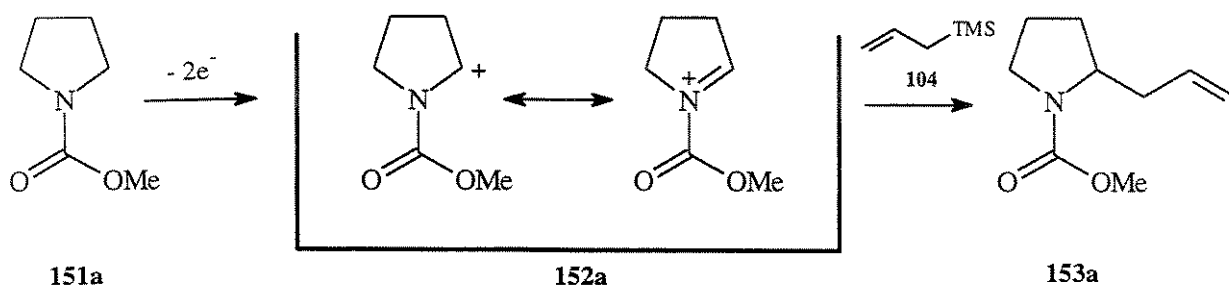
Entretanto, até o momento não existem relatos na literatura sobre a química de íons imínios e N-aciclimínios e seu comportamento frente a adição de nucleófilos de carbono em fase gasosa. Portanto, este trabalho teve como objetivo *estudar a reatividade em fase gasosa de íons imínios e N-aciclimínios, derivados da pirrolidina e da piperidina, frente à adição nucleofílica de viniltrimetilsilano e aliltrimetilsilano* tendo como referência reações destes mesmos intermediários em fase condensada.

Este estudo na fase gasosa será conduzido através de experimentos de espectrometria de massa seqüencial e realizado em um espectrômetro de massa pentaquadrupolar empregando-se experimentos de EM^2 na determinação da reatividade dos íons imínios e N-aciclimínios e experimentos de EM^3 na caracterização estrutural dos produtos formados.

CAPÍTULO 3

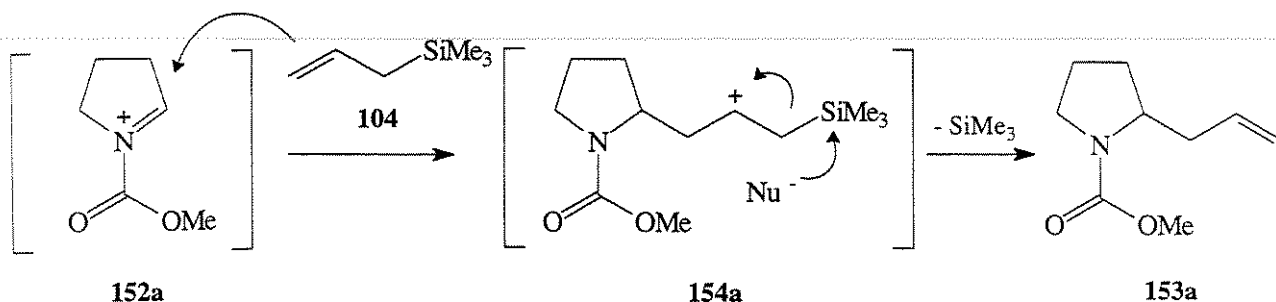
II.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A desprotonação oxidativa de compostos orgânicos para gerar carbocátions, seguida de reações com nucleófilos de carbono é uma das mais poderosas ferramentas para formação da ligação carbono-carbono. Um exemplo recente deste processo, descrito por Yoshida e colaboradores,¹⁵⁹ é a formação direta da ligação carbono-carbono α -nitrogênio (composto **153a**) utilizando o método eletroquímico para a formação de reservatórios de cátions N-acicilimínios **152a**, seguida da adição de nucleófilos π a estes intermediários (**Esquema 72**).



Esquema 72

Como já foi mostrado anteriormente (veja **Esquema 71**, pág. 112) o mecanismo proposto para a adição do alitrimetilsilano (**104**) ao íon N-acicilimínio **152a**, em solução, envolve a participação do intermediário **154a** com carga positiva localizada na posição β ao átomo de silício, estabilizado por hiperconjugação.¹⁴⁵⁻¹⁴⁹ Este não é isolado, pois, no meio reacional ocorre a eliminação do grupo SiMe_3 levando a formação do 2-alil carbamato **153a** (**Esquema 73**).



Esquema 73

Este estudo foi realizado em um espectrômetro de massa pentaquadrupolar e os experimentos EM² envolveram a utilização dos quadrupolos **Q1q2Q5** (veja parte experimental **IV.11**, pág. 287). Os íons imínios e N-acilimínios cíclicos de 5- e 6-membros foram gerados na fonte e selecionados no quadrupolo analisador de massas **Q1** e após reagiram isoladamente com viniltrimetilsilano (**150**) ou aliltrimetilsilano (**104**) em **q2**. Os produtos iônicos deste processo foram analisados por **Q5** (**Figura 52**).

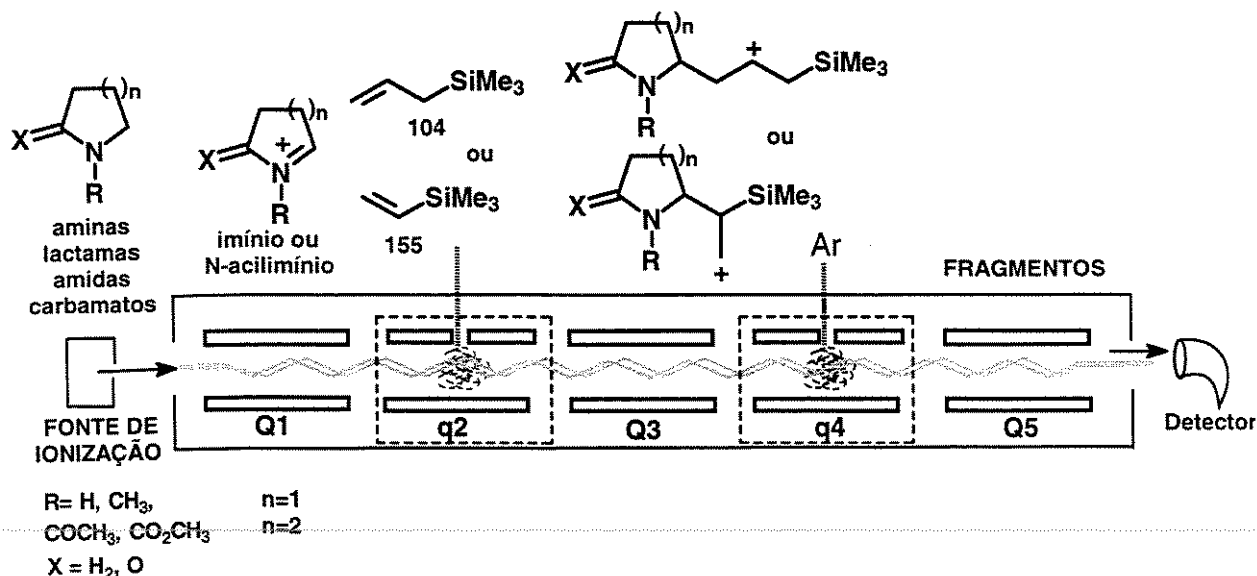
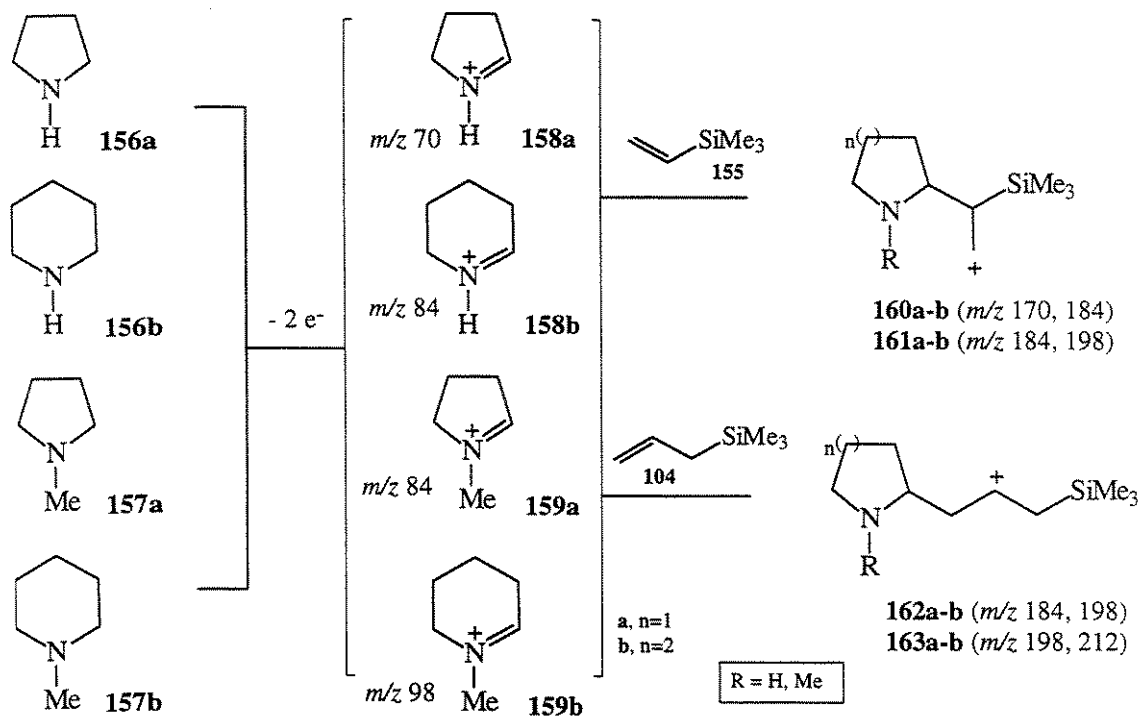


Figura 52. Experimentos EM² dos íons imínios ou N-acilimínios com viniltrimetilsilano ou aliltrimetilsilano realizados em um espectrômetro de massa pentaquadrupolar

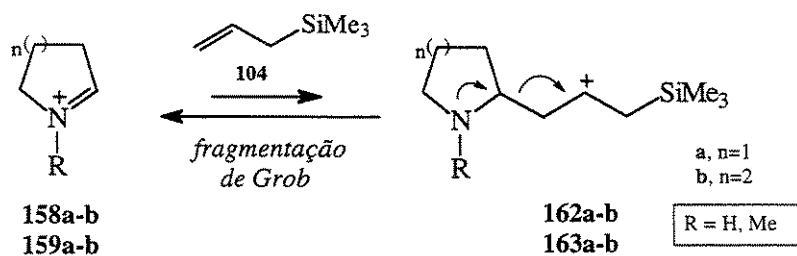
Inicialmente o estudo em fase gasosa foi realizado através da reação de viniltrimetilsilano (**155**) ou aliltrimetilsilano (**104**) com íons imínios cíclicos de 5- e 6-

membros **158a-b** e **159a-b**. Estes íons foram obtidos a partir das aminas comerciais, pirrolidina (**156a**), piperidina (**156b**), N-metilpirrolidina (**157a**) e N-metilpiperidina (**157b**) através da ionização por elétrons (EI) a 70 eV (**Esquema 74**).



A reação dos íons imínios **158a-b** e **159a-b** com viniltrimetilsilano (**155**) e aliltrimetilsilano (**104**) não ocorreu pois em nenhum dos casos os produtos esperados, íons **160/161a-b** e **162/163a-b**, respectivamente, foram observados nos espectros de EM². Os espectros de EM² obtidos do experimento dos íons imínios **158a-b** (I e II) e **159a-b** (III e IV) com o nucleófilo aliltrimetilsilano (**104**) são apresentados na **Figura 53**.

Estes resultados são compatíveis com os observados na literatura para reações da mesma natureza em fase condensada onde o produto α -amidoalquilado proveniente da adição de nucleófilos com duplas ligações não polarizadas a íons imínios não é isolado. Segundo Grob⁹ esta reação em fase condensada é reversível e, após a formação da ligação carbono-carbono α -nitrogênio, pode ocorrer a clivagem da mesma devido a grande disponibilidade do par de elétrons do átomo de nitrogênio (**Esquema 75**).



Esquema 75

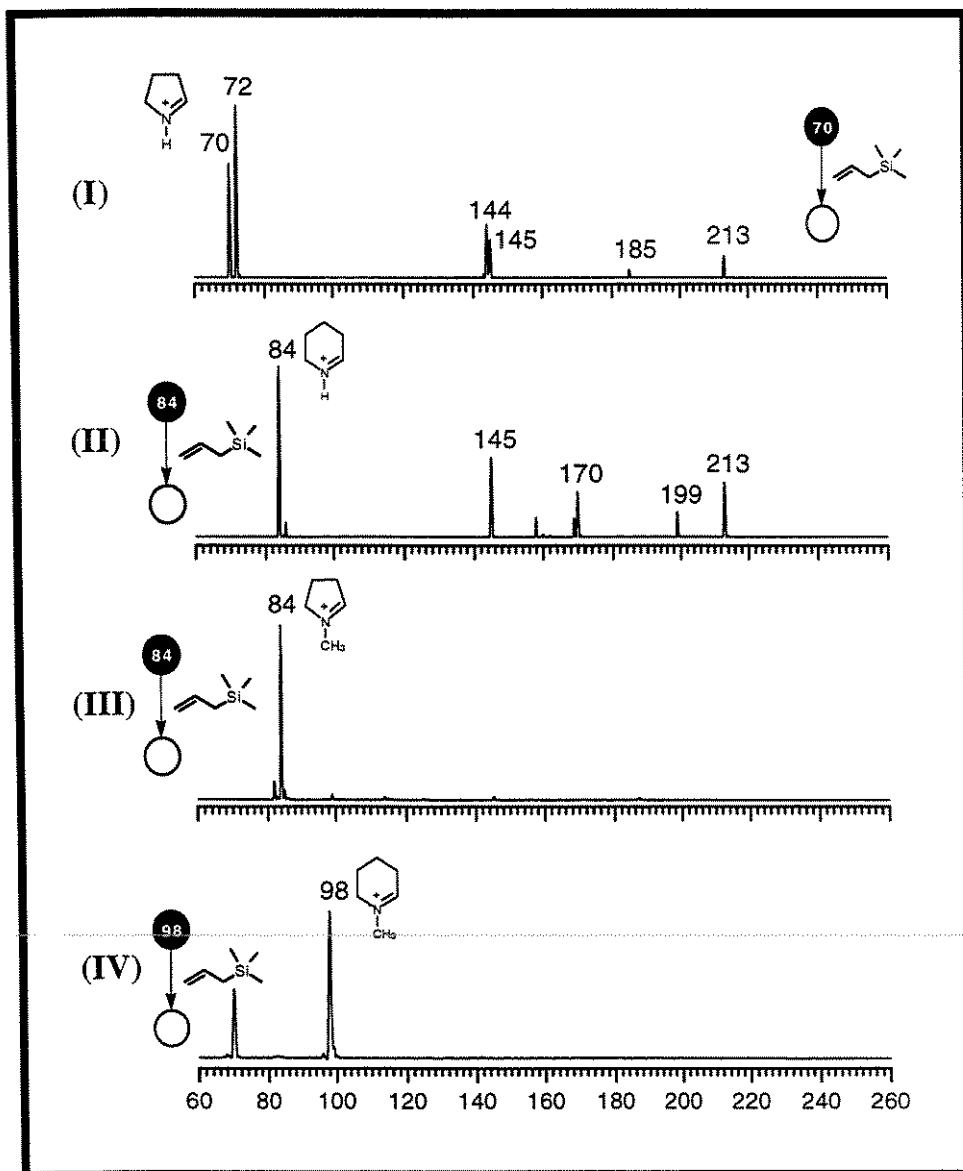


Figura 53. Espectros de EM² da reação dos íons imínios 153a-b (I e II) e 154a-b (III e IV) com aliltrimetilsilano (104).

A reação do aliltrimetilsilano (**104**) com um íon de estrutura desconhecida de m/z 70 (**Figura 54**) serviu como padrão para mostrar que ocorrência dos íons de m/z 187, 213 e 239 eram referentes a produtos da reação do aliltrimetilsilano com íons provenientes da sua própria fragmentação. Os íons de m/z 187 e 213 foram resultados da reação de adição do aliltrimetilsilano com os cátions $(\text{CH}_3)_3\text{Si}^+$ e alil- $(\text{CH}_3)_2\text{Si}^+$ de m/z 73 e 99, respectivamente, fragmentos apresentados nos EM do aliltrimetilsilano (**104**) (**Figura 55**).

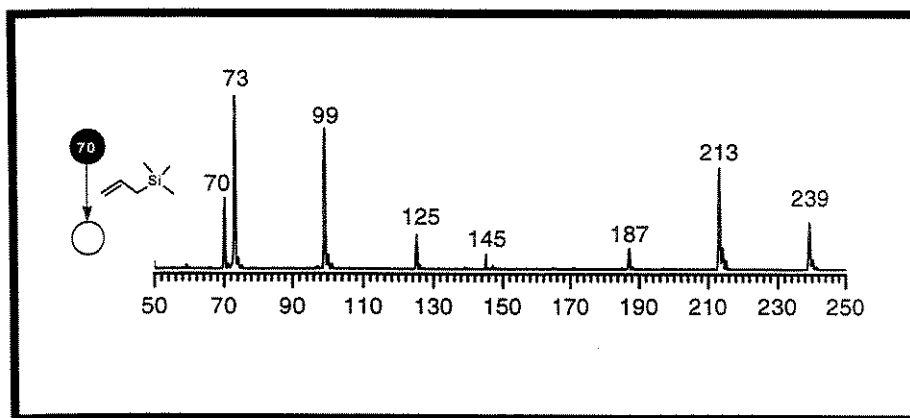


Figura 54. Espectro de EM² da reação do íon de m/z 70 de estrutura desconhecida com aliltrimetilsilano (**104**).

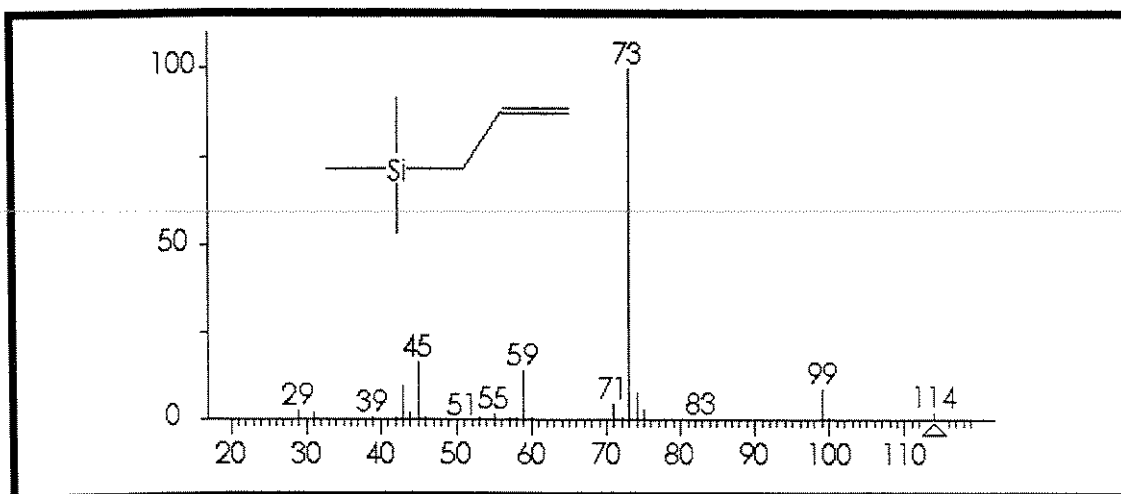
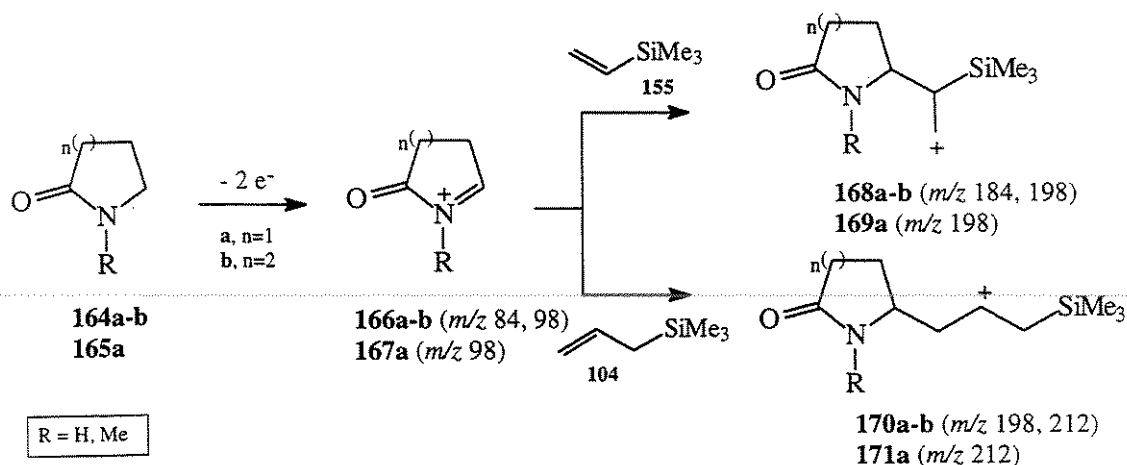


Figura 55. Espectro de EM do aliltrimetilsilano (Fonte, NIST).

II.3.2 A Adição dos Nucleófilos 155 e 104 a Íons N-Acilimínios

II.3.2.1 Íons N-Acilimínios Endocíclicos

Os íons N-acilimínios **166a**, **166b** e **167a** de m/z 84, 98 e 98, foram obtidos a partir da γ -lactama (**164a**), valerolactama (**164b**) e N-metil-2-pirrolidinona (**165a**), respectivamente, por ionização por elétrons (EI) a 70 eV, reagiram isoladamente com viniltrimetilsilano (**155**) ou aliltrimetilsilano (**104**) e os produtos obtidos foram analisados em Q5. Novamente, não foi observada nos espectros de EM² a formação dos adutos **168a-b** e **169a** provenientes da reação com o nucleófilo viniltrimetilsilano (**150**). Entretanto, de acordo com os espectros de EM² (**Figura 56**) foi observada a reação dos íons N-acilimínios **166a** e **166b** com o nucleófilo aliltrimetilsilano (**104**) levando a formação dos adutos catiônicos **170a** e **170b** de m/z 198 e 212, espectros I e II, respectivamente (**Esquema 76**). Uma maior reatividade com **104** foi observada para o íon N-acilimínio **166a** de m/z 84, ocorrendo mais intensamente a formação do produto **170a** de m/z 198 quando comparado com o produto **170b** (m/z 212) proveniente da reação de **104** com o íon N-acilimínio **166b**. Nenhuma reação foi observada envolvendo o íon N-acilimínio **167a** (m/z 98) com aliltrimetilsilano (**104**).



Esquema 76

Os espectros de EM² obtidos da reação dos íons N-acilimínios **166a-b** (I e II) e **167a** (III) com o nucleófilo aliltrimetilsilano (**104**) são apresentados na **Figura 56**.

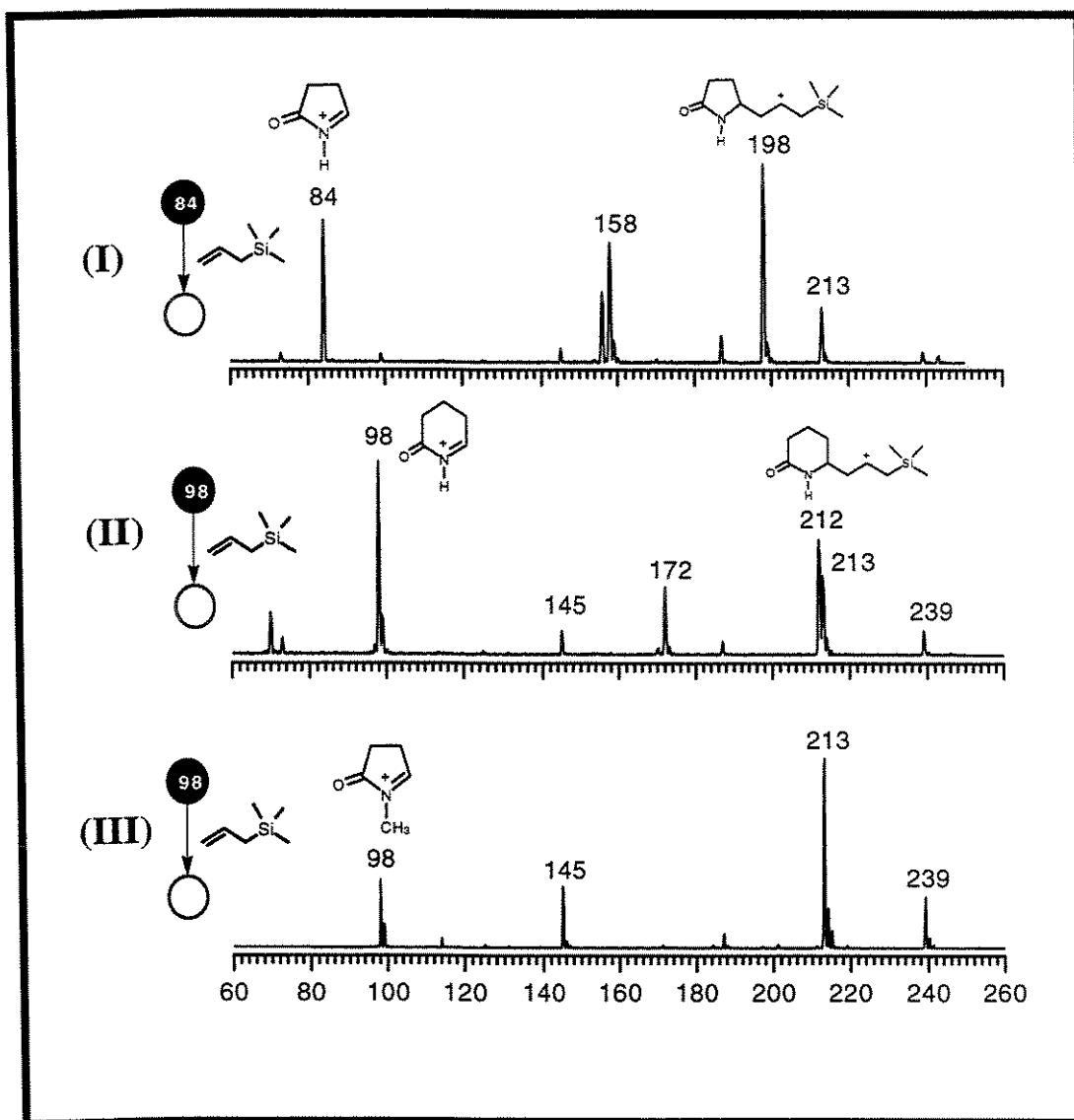
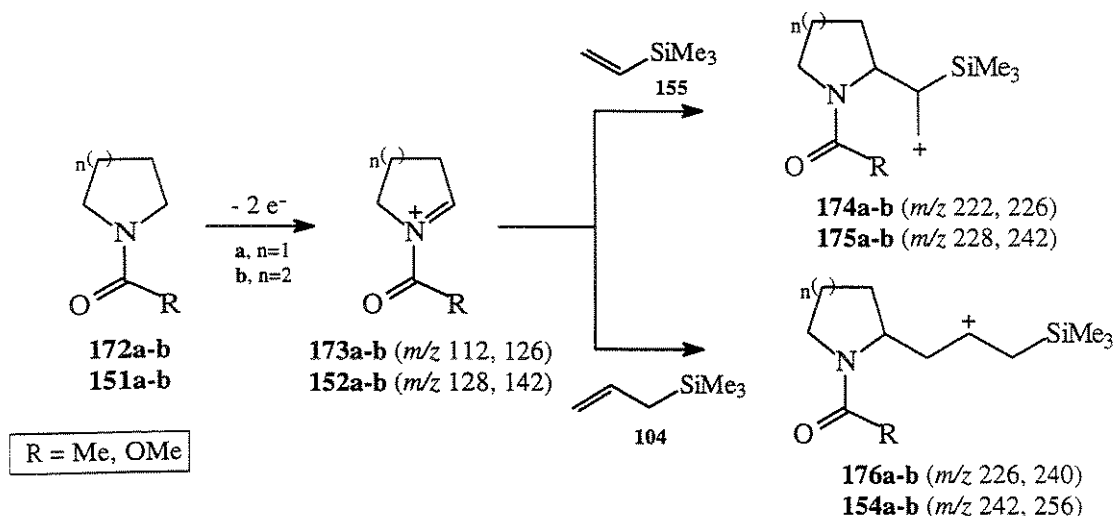


Figura 56. Espectros de EM² da reação dos íons N-acicimínios endocíclicos **166a-b** (I e II) e **167a** (III) com aliltrimetilsilano (**104**).

II.3.2.2 Íons N-Acilimínios Exocíclicos

O estudo realizado para a adição dos nucleófilos **155** e **104** aos íons N-acicimínios exocíclicos **173a-b** e **152a-b** em fase gasosa envolveu a ionização de amidas e carbamatos **172a-b** e **151a-b**, preparadas em nosso laboratório através da reação de acilação de aminas com cloreto de acetila e cloroformato de metila, respectivamente (**Esquema 77**).



Esquema 77

Após a análise dos espectros EM^2 não verificou-se reação para a adição de viniltrimetilsilano (**155**) aos íons N-acilimínios **173/152a-b**, porém, para a adição de aliltrimetilsilano (**104**) a formação do intermediário catiônico β -sílcio **176b** e **154a-b** foi observada (**Figura 57**). Observou-se também uma maior reatividade para a adição de aliltrimetilsilano (**104**) aos íons N-acilimínios **152a-b** (**III** e **IV**) do que para **173a-b** (**I** e **II**) derivados de carbamatos e amidas, respectivamente. A reação dos íons N-acilimínios **173a** (m/z 112) e **173b** (m/z 126) derivados da N-acetilpirrolidina (**172a**) e N-acetilpiperidina (**172b**) com aliltrimetilsilano (**104**) ocorreu em menores proporções e levou somente a formação do aduto catiônico e **176b** (m/z 240), espectro **II**. Já a reação dos íons N-acilimínios **152a** e **152b** de m/z 128 e 142, derivados dos carbamatos **151a** e **151b**, espectros **III** e **IV**, respectivamente, ocorreu com mais intensidade. Uma grande reatividade foi observada para o íon N-acilimínio derivado de 5-membros **152a** quando comparado ao derivado de 6-membros **152b** onde o produto catiônicos **154a** de m/z 242 (**III**) formou-se mais intensamente quando comparado a **154b** de m/z 256 (**IV**). Os EM^2 da reação dos íons N-acilimínios **173a-b** (**I** e **II**) e **152a-b** (**III** e **IV**) com o nucleófilo aliltrimetilsilano (**104**) são apresentados na **Figura 57**.

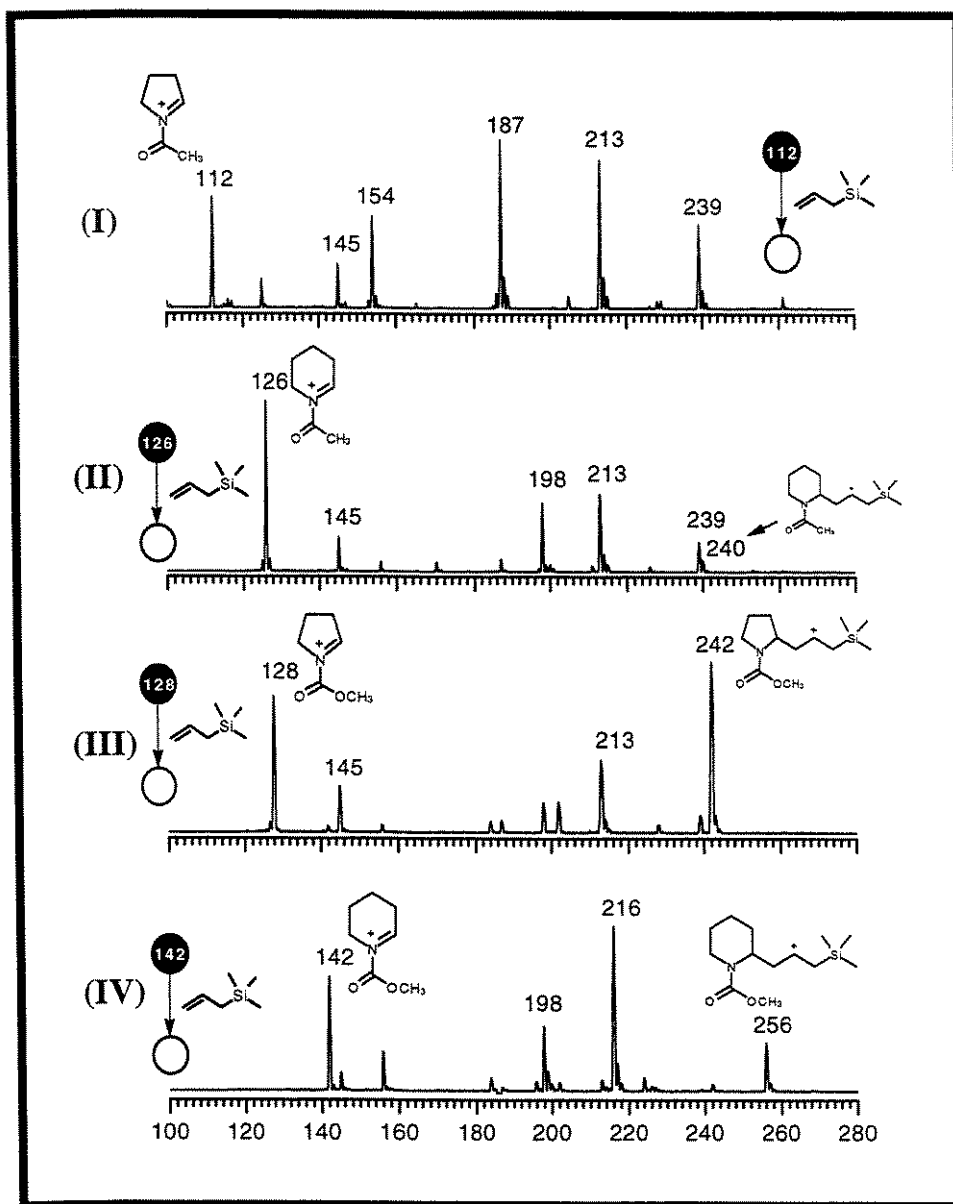


Figura 57. Espectros de EM² da reação dos íons N-acilimínios exocíclicos **173a-b** (I e II) e **152a-b** (III e IV) com aliltrimetilsilano (**104**).

A presença dos intermediários catiônicos com carga positiva β ao átomo de silício foi confirmada através do experimento de dissociação do aduto **154a** (m/z 242), formado após a adição do aliltrimetilsilano (**104**) ao íon N-acilimínio **152a** (m/z 128). A adição em **q4** de argônio, e posterior análise dos produtos em **Q5** mostra que **154a** (m/z 242) dá origem principalmente ao fragmento de m/z 128 correspondente ao íon N-acilimínio **152a** precursor do intermediário **154a** de m/z 242 (**Figura 58**).

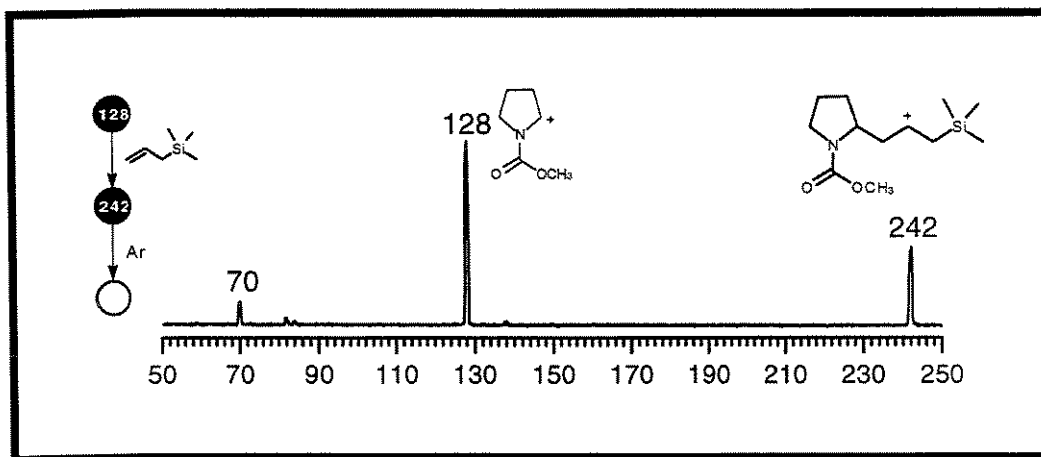
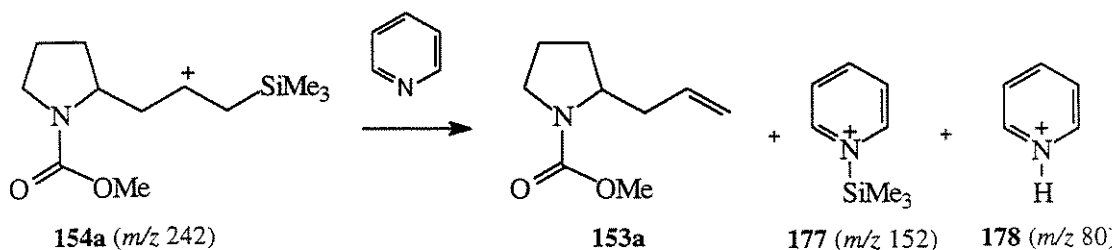


Figura 58. Experimento de dissociação do cátion β -silício **154a**.

O experimento de interceptação do intermediário **154a** (m/z 242) também foi realizado (**Figura 58**). A comprovação de sua estrutura ocorreu através da remoção do grupo SiMe_3^+ e de H^+ pela adição de piridina, o que resultou na formação do alilcarbamato **153a** (**Esquema 78**), produto da adição de aliltrimetilsilano (**104**) a íons N-acilimínios observado em fase condensada (veja **Esquema 73**, pág. 119).



Esquema 78

Assim como no experimento de dissociação de **154a**, o experimento EM³ de interceptação deste íon envolveu a utilização dos cinco quadrupolos (**Q1q2Q3q4Q5**) do aparelho de massa pentaquadrupolar. Após a seleção do íon N-acilimínio **152a** (m/z 128) em **Q1** e adição de aliltrimetilsilano (**104**) em **q2** levando a formação do intermediário catiônico **154a** (m/z 242) em **Q3**, foi realizada a interceptação deste em **q4** através da adição de piridina e os produtos desta reação foram analisados no quadrupolo **Q5**. Através

da análise do espectro de massa EM^3 , resultante deste experimento (**Figura 59**), pode-se observar a formação dos produtos iônicos de m/z 80 e 152 correspondentes aos íons piridínio (**178**) e N-trimetilsililpiridínio (**177**) provenientes da reação captura de H^+ e $SiMe_3^+$, respectivamente. O íon de m/z 128 corresponde a dissociação do íon precursor **154a** de m/z 242 resultante da fragmentação de Grob.

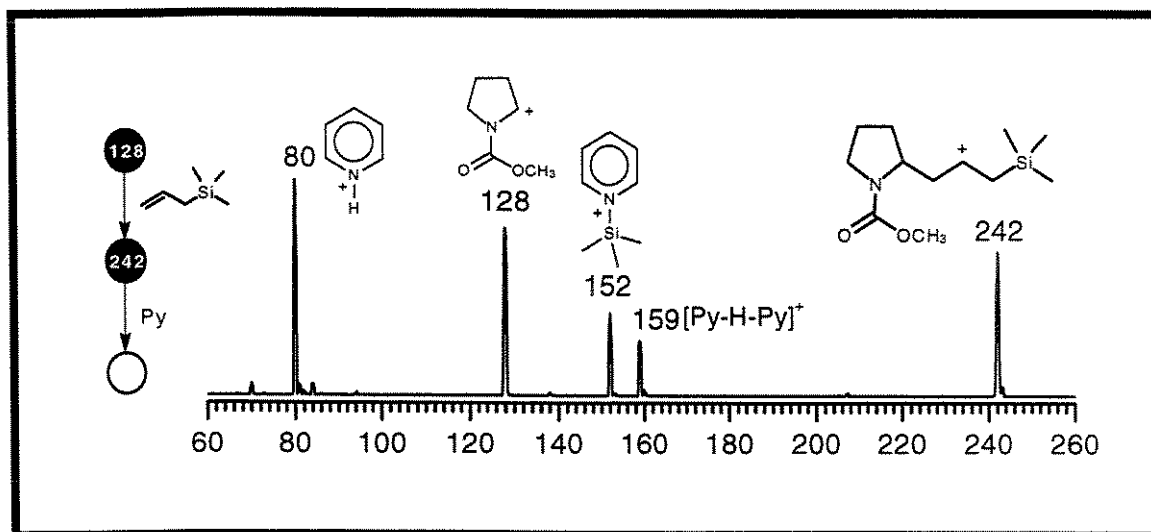


Figura 59. Experimento de interceptação do cátion β -silício **154a** pela adição de piridina.

Estes experimentos comprovaram a formação do cátion β ao átomo de silício em fase gasosa e sugerem a participação destes intermediários em fase condensada durante a reação de α -amidoalquilação envolvendo íons N-acilimínios e aliltrimetilsilano (**104**) (veja **Esquema 73** pág. 119).

De acordo com os resultados mostrados em fase gasosa, não foi observada a formação de produtos provenientes da reação dos íons imínios e N-acilimínios com o nucleófilo viniltrimetilsilano (**155**) que segundo a literatura reage com íons N-acilimínios em fase condensada apenas através de processos intramoleculares devido a sua menor nucleofilicidade quando comparado com o aliltrimetilsilano (**104**).^{145,146}

Os íons N-acilimínios, espécies bastante reativas em fase condensada quando comparadas com íons imínios, também mostraram-se mais reativos na fase gasosa frente a adição nucleofílica do aliltrimetilsilano (**104**). Esta maior reatividade pode ser entendida

devido a maior eletrofilicidade dos íons N-acicimínios levando a altas velocidades de reação e a formação dos produtos através de um processo irreversível evitando uma posterior fragmentação (fragmentação de Grob).⁹

Os íons N-acicimínios **166a-b** (veja **Figura 56, I e II**, pág. 125) derivados de amidas endocíclicas mostraram-se mais reativos que os íons N-acicimínios **173a-b** (veja **Figura 57, I e II**, pág. 127) derivados de amidas exocíclicas. Este comportamento pode ser explicado pois, íons N-acicimínios endocíclicos apresentam uma única forma de conjugação com a carbonila (*s-trans*) enquanto que, os íons N-acicimínios exocíclicos apresentam dois confôrmeros carbonílicos (*s-cis* e *s-trans*). Segundo Malberg e Nyberg¹⁶⁰ a velocidade relativa para as α -metóxi amidas **179-181**, em fase condensada, durante a arilação com 1,3,5-trimetoxibenzeno, catalisada por AlCl_3 é **179** : **180** : **181** = 30 : 4,5 : 1 (**Figura 60**)

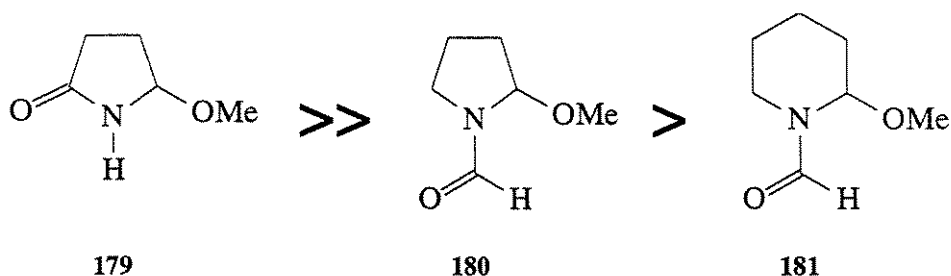
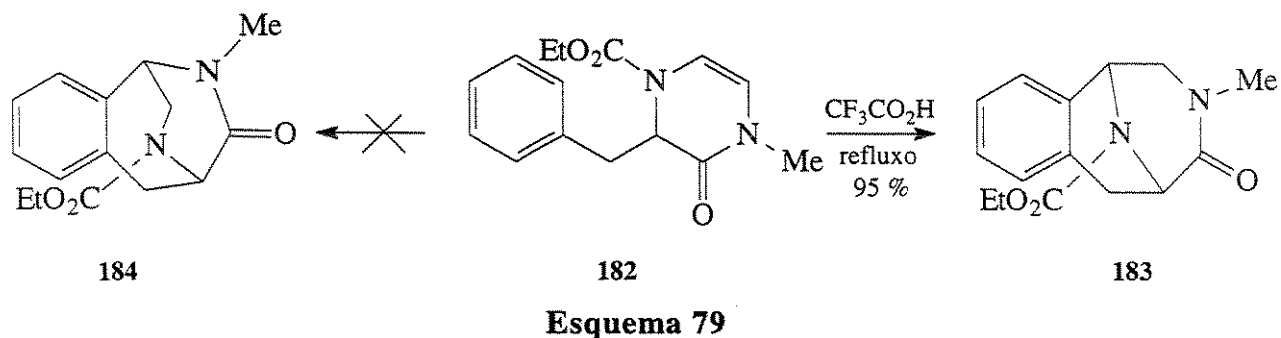


Figura 60. Ordem de reatividade das α -metóxi amidas **179-181** frente a adição de 1,3,5-trimetoxibenzeno, em fase condensada, catalisada por AlCl_3 .

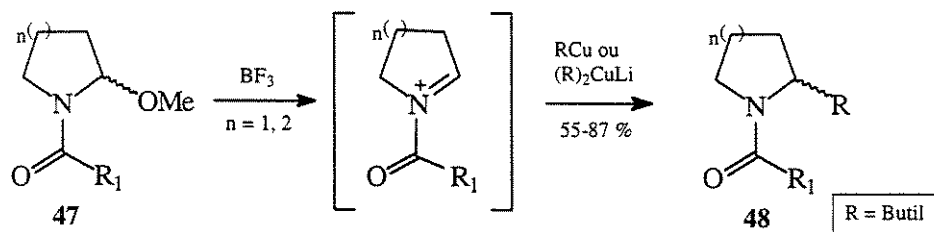
Entre os íons N-acicimínios endocíclicos uma maior reatividade ocorreu para os íons **166a-b** quando comparados com o íon **167a** (veja **Figura 56, I-III**, pág. 125). Neste caso, a presença do grupo metila no nitrogênio desestabilizou o íon N-acicimínio **167a** através da doação de elétrons proporcionando-lhe uma menor eletrofilicidade.

Uma grande diferença de reatividade foi observada entre os íons N-acicimínios **152a-b** (veja **Figura 57, III e IV**, pág. 127) derivados de carbamatos e íons N-acicimínios **173a-b** (veja **Figura 57, I e II**, pág. 127) derivados de amidas. Os íons **152a-b** mostraram-se mais reativos pois, o par de elétrons de um nitrogênio de carbamato está mais disponível para a estabilização do cátion imínio do que o par de elétrons do nitrogênio de uma amida. Esta diferença de reatividade foi evidenciada experimentalmente em fase

condensada por Kurihara e Mishima¹⁶¹ através da ciclização de **182** que procedeu via íon imínio estabilizado por carbamato (composto **183**) e não ocorreu via íon imínio estabilizado por amida (composto **184**) (**Esquema 79**).



Estudos realizados por Wistrand e Ludwig³⁹ também mostraram, em fase condensada, que adição de organocobre a íons N-acilimínios derivados de 2-etóxi carbamatos (**47**, R = OMe) na presença de BF₃, ocorre em melhores rendimentos (**Tabela 12**) quando comparados a 2-etóxi- metilamidas e formilamidas (**47**, R = Me e H, respectivamente) (**Esquema 80**).



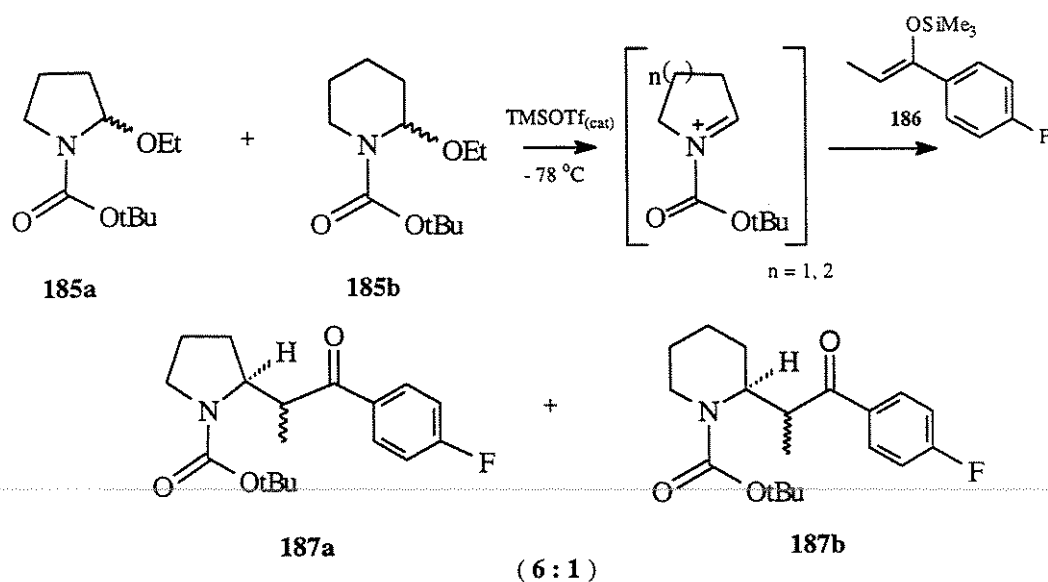
Wistrand e Colab., 1990

Esquema 80

Tabela 12. Adição de organocobre, na presença de BF₃, a 2-etóxi- amidas e carbamatos.

Entrada	Substrato 47	R ₁	Rendimento (%)
1	n = 1	H	-
2	n = 1	Me	65
3	n = 1	OMe	86
4	n = 2	H	-
5	n = 2	Me	55
6	n = 2	OMe	87

De acordo com os resultados obtidos por Wistrand e Ludwig, mostrados na **Tabela 12**, uma pequena diferença de reatividade é observada entre íons N-acicimínios de 5- e 6-membros, $n=1$ e $n=2$, respectivamente. Entretanto, uma maior reatividade foi observada, em todos os casos, em fase gasosa para íons N-acicimínios de 5-membros quando comparado com íons N-acicimínios de 6-membros. A diferença de reatividade entre os íons N-acicimínios derivados da pirrolidina e piperidina se dá a partir de que a presença da ligação $C=N$ é energeticamente mais favorecida em anéis de 5-membros. Esta característica aumenta a reatividade do íon N-acicimínio de 5-membros, pois a maior planaridade destes ocasiona uma melhor conjugação com o grupo carbonílico tornando o íon mais eletrofílico quando comparado com íons N-acicimínios derivados de anéis de 6-membros.⁵ Experimentos realizados em nosso laboratório em fase condensada comprovam estas observações (**Esquema 81**). A adição simultânea de sililenoléteres **186** a 2-etóxi carbamatos **185a** e **185b**, de 5- e 6-membros, respectivamente, mostrou a formação dos produtos **187a** : **187b** na proporção molar de 6 : 1.¹⁴⁴



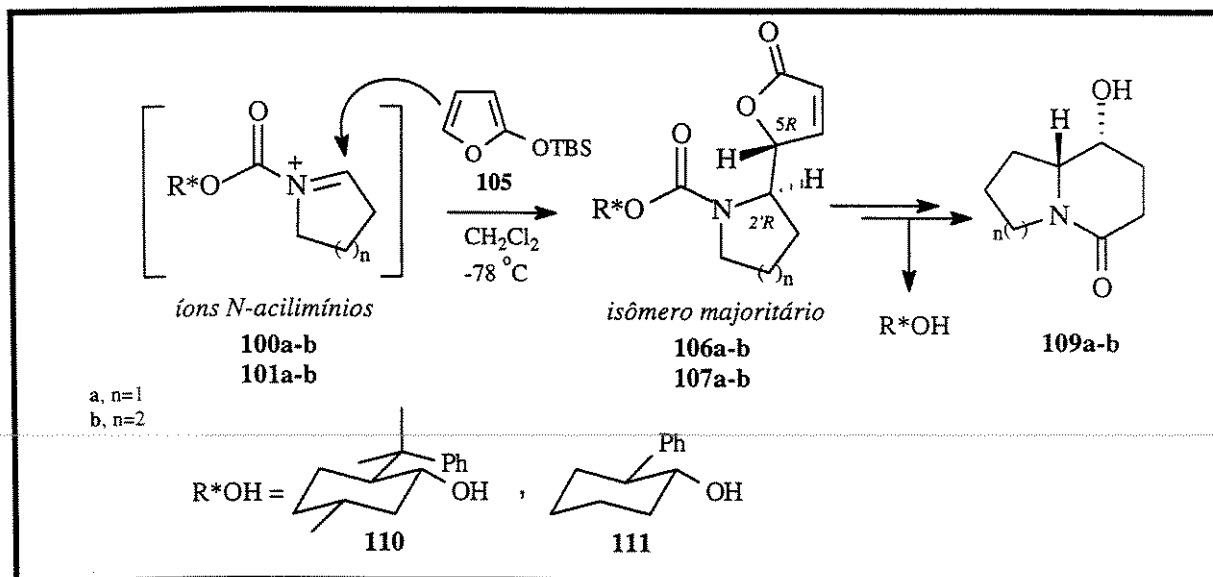
Esquema 81

CONCLUSÃO

III. CONCLUSÃO

Através deste estudo que envolveu a adição de nucleófilos de carbono a íons N-acilimínios em fase condensada e gasosa podemos concluir que:

Parte 1. A adição de nucleófilos a íons N-acilimínios cíclicos **100a-b** e **101a-b** de 5-e 6-membros derivado dos auxiliares quirais (-)-8-fenilmentol (**110**) e (1*R*,2*S*)-*trans*-fenilcicloexanol (**111**) ocorreu com moderada e baixa seletividade facial, respectivamente, com o uso do aliltrimetilsilano (**104**). Entretanto, a utilização do nucleófilo 2-*tert*-butildimetilsililoxifurano (**105**) levou a uma discriminação total das faces dos íons N-acilimínios para ambos os auxiliares quirais. Este estudo, envolvendo a reação de Mannich viníloga, mostrou preferencialmente a formação de adutos *anti* (*treo*) referentes ao ataque nucleofílico de **105** a face *Si* dos íons N-acilimínios **100/101a-b** de 5- e 6-membros, coerente com os exemplos mostrados na literatura para a adição de 2-trialquilsililoxifuranos e íons N-acilimínios de 5-membros.

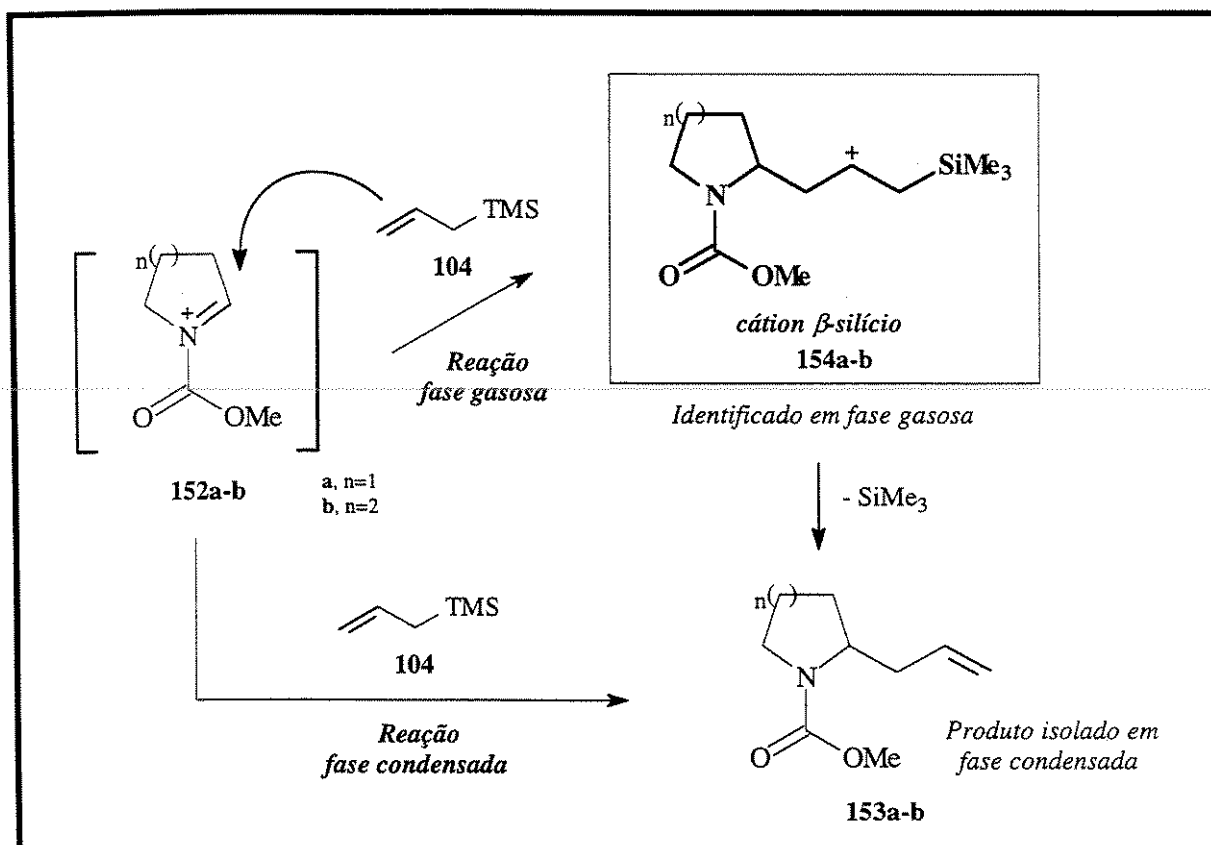


Novamente, ficou demonstrada que a origem da seletividade facial com a utilização do auxiliar quiral (-)-8-fenilmentol (**110**) está relacionada a participação do efeito estereoeletrônico “ π -stacking”.

Esta metodologia mostrou o primeiro estudo da reação viníloga de Mannich envolvendo íons N-acilimínios de 5- e 6-membros, 2-*tert*-butildimetilsililoxifurano e

auxiliares quirais cicloexílicos, dando acesso tanto a sistemas indolizidínicos (**109a**) como quinolizidínicos (**109b**) hidroxilados, respectivamente, com boa seletividade e rendimentos químicos e garantiu a recuperação dos auxiliares quirais. Estudos utilizando esta metodologia para a síntese dos alcalóides pumiliotoxinas e homopumiliotoxinas,^{162,163} através da adição do nucleófilo 1-metil-2-*terc*-butildimetilsililoxifurano aos íons N-acilimínios **100a-b** e **101a-b**, encontram-se em andamento em nosso laboratório.¹⁶⁴

Parte 2. A ionização por elétrons de amidas, lactamas e carbamatos em um espectrômetro de massas pentaquadrupolar mostrou o primeiro exemplo da reação de α -amidoalquilação em fase gasosa. Através da adição de aliltrimetilsilano (**104**) a íons N-acilimínios **152a-b** de 5- e 6-membros foi possível verificar a maior reatividade de íons N-acilimínios **152a** de 5-membros quando comparados com 6-membros (**152b**), derivados de carbamatos. O mesmo comportamento foi observado para íons N-acilimínios derivados de lactamas. Pela primeira vez foi possível mostrar em fase gasosa a formação de cátions β -silício **154a-b**, estabilizados por hiperconjugação, que em fase condensada são sugeridos como intermediários para a reação de íons N-acilimínios com aliltrimetilsilano (**104**).



UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE

PARTE
EXPERIMENTAL

IV. PARTE EXPERIMENTAL

IV.1 Materiais, Métodos e Equipamentos

Aliltrimetilsilano e solventes e reagentes utilizados neste trabalho foram fornecidos por fontes comerciais. Todos os experimentos foram realizados sob atmosfera de argônio exceto as reações eletroquímicas. Diclorometano, pirrolidina, piperidina, trietilamina, piridina e DMF foram tratados com CaH_2 e destilados antes do uso. Metanol foi tratado com Mg^0 e destilado. O sal tetraetilamônio *p*-toluenosulfonato (Et_4NOTs) foi seco em pistola de secagem, utilizando P_2O_5 . Tetracloreto de titânio (TiCl_4) foi destilado sob CaH_2 e estocado em um frasco de Schlenk. TMSOTf, cloreto de tionila, cloreto de acetila, cloroformiato de etila e anidrido trifluoracético foram destilados imediatamente antes do uso.

Todos os compostos foram purificados por cromatografia em coluna utilizando sílica gel Aldrich (60-230 mesh, 230-400 mesh).

As oxidações eletroquímicas foram realizadas utilizando uma fonte Hewlett Packard 6255A (DUAL DC POWER SUPPLY, 0-40 V, 0-1,5 A). Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram obtidos nos aparelhos Bruker AC-300/P e Varian Gemini 300 e Varian Inova 500. Os valores de deslocamento químico tem como padrão tetrametilsilano (RMN- ^1H) e clorofórmio deuterado (RMN- ^{13}C). Os deslocamentos químicos (δ) são registrados em ppm e as constantes de acoplamento (J) em Hz. Os espectros de RMN- ^1H tem seus dados expressos como: multiplicidade (s, singleto; d, dubleto; dd, duplo-dubleto; t, tripleto; dt, duplo-tripleto, q, quarteto; m, multipeto e sl, sinal largo), constante de acoplamento e número relativo de hidrogênios.

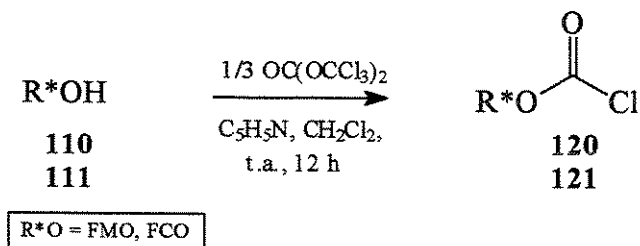
Os espectros de infravermelho em um instrumento Nicolet Impact 410 (FTIR). As análises de espectrometria de massas em alta resolução (EMAR) foram realizadas no aparelho Autoespec-Micromass-EBE. Os valores de rotação ótica específica foram obtidos em um polarímetro Polamat A (Carl Zeiss/Jena) usando cela de quartzo e lâmpada de mercúrio. Os pontos de fusão foram determinados com equipamento Electrothermal 9100 e os valores não foram corrigidos.

As análises cromatográficas gasosas foram realizadas em um cromatógrafo Hewlett Packard 5890 usando uma coluna semi-capilar HP-5 (5 % PhMe silicone, 30 m x 0,53 mm x 1,3 μ m) nas seguintes condições: T/t (inicial) = 100 °C/1 min., T/t (final) = 280 °C/10 min, taxa = 10 °C/min., injetor T = 250 °C e detector T = 280 °C, gás de arraste, N₂ e detector, FID. As análises cromatográficas gasosas e espectrometria de massas foram realizadas em um cromatógrafo Hewlett Packard 5890 acoplado a um espectrômetro de massa Hewlett Packard 5970 MSD.

As análise de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) foram realizadas em um cromatógrafo Hewlett Packard 1050 usando uma coluna HiperSil® (5 μ m, 200 mm x 4,6 mm) nas seguintes condições: 1- Para série derivada de 110, eluente: 13 % acetato de etila:hexano; fluxo: 1 mL/min.; comprimento de onda (λ), 270 nm. 2- Para série derivada de 111, eluente: 10 % *i*-propanol:hexano; fluxo: 0,5 mL/min.; comprimento de onda (λ), 260 nm.

Os experimentos sequenciais EM² e EM³ em fase gasosa foram realizados em um espectrômetro de massas pentaquadrupolar EXTREL [Pittsburgh, PA].

**IV.2 Procedimento Geral para a Síntese dos Cloroformatos de
(1R,2S,5R)-8-Fenilmentila (120) e (1R,2S)-trans-Fenilcicloexila (121)**



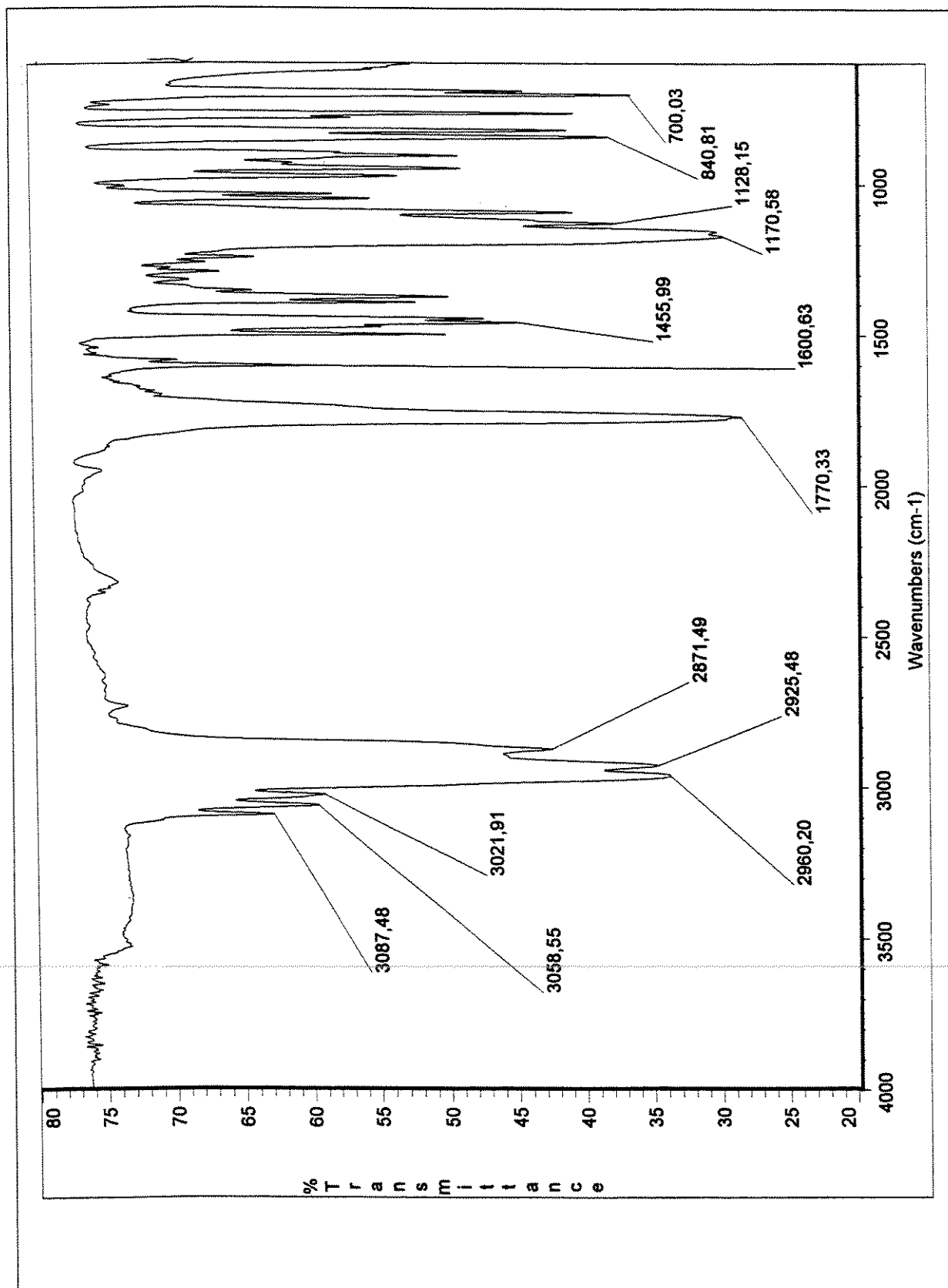
À uma solução de trifosgênio (0,943 mmol) em diclorometano (10 mL) sob atmosfera de nitrogênio seco foi adicionada uma solução dos álcoois 110/111 (2,83 mmol) em diclorometano (10 mL). A solução resultante foi resfriada a temperatura de 0 °C (banho de gelo) e piridina seca (1,0 mmol) foi adicionada e em seguida a solução foi colocada a temperatura ambiente. Ao final de 12 h de agitação, a mesma temperatura, foi adicionada uma solução de HCl 10 % em água (10 mL) deixando-se a solução durante 10 min. sob agitação. Após, a fase orgânica foi extraída com diclorometano (3 x 10 mL). As fases orgânicas foram combinadas, secas com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e o solvente foi removido em evaporador rotatório. A mistura resultante foi purificada em coluna cromatográfica de sílica gel.

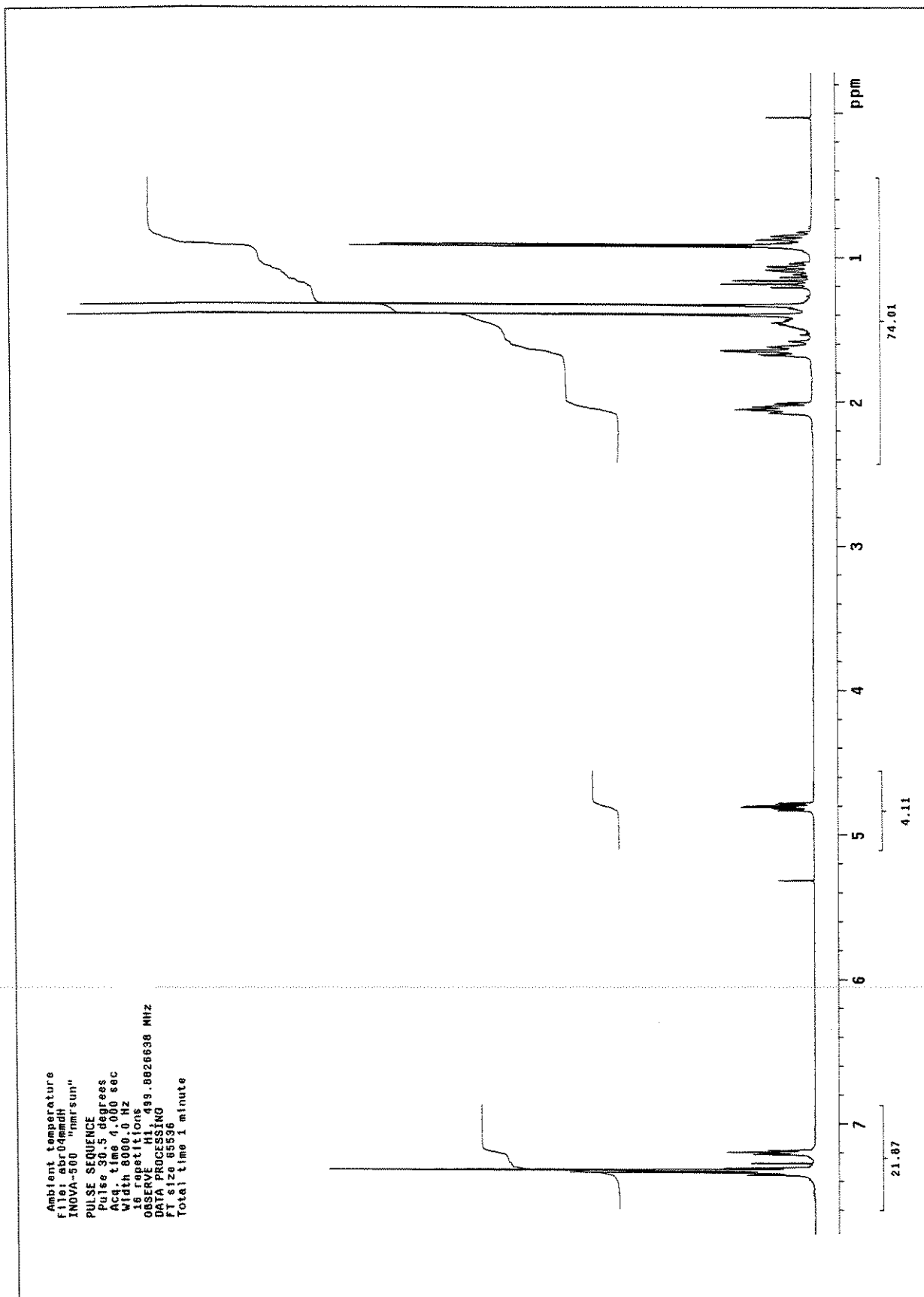
Cloroformato de (1R,2S,5R)-8-Fenilmentila (120)

- **Fórmula Molecular**, $C_{17}H_{23}ClO_2$. **Massa Molecular**, 294,82. **Aspecto**, óleo incolor. **Eluente**, acetato de etila 10 % em hexano (CCF, $R_f = 0,7$). **Rendimento**, 98 %. **Rotação Óptica**, $[\alpha]^{23}_D = -31$ (c 2,7; $CHCl_3$), Lit: $^{66}[\alpha]^{23}_D = -30,6$ (c 2,3; $CHCl_3$).
- **IV** (NaCl, filme): cm^{-1} (intensidade) 3087(f); 3058(f); 3021(f); 2960(F); 2925(F); 2871(m), 1770(F), 1600(f); 1455(m); 1170(F); 1128(m); 840(m); 700(m).
- **RMN- 1H** (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7,35-7,27 (m, 4H); 7,21-7,18 (m, 1H); 4,81 (dt, $^3J = 4,4$ e 10,7, 1H); 2,10-2,00 (m, 2H); 1,68-1,58 (m, 2H); 1,42 (m, 1H); 1,39 (s, 3H); 1,32 (s, 3H); 1,17 (q, $^3J = 12,3$, 1H); 1,08 (dq, $^3J = 3,1$ e 13,1, 1H); 0,90 (d, $^3J = 6,6$, 3H); 0,86 (m, 1H).
- **RMN- ^{13}C** (125 MHz, $CDCl_3$): δ 150,5; 128,9; 126,3; 126,1; 84,6; 51,2; 41,6; 40,5; 34,8; 32,1; 27,5; 27,4; 27,3; 22,3.
- **DEPT** (125 MHz, $CDCl_3$): δ 128,9(CH); 126,3(CH); 126,1(CH); 84,6(CH); 51,2(CH); 32,1(CH); 41,6(CH₂); 34,8(CH₂); 27,4(CH₂); 27,5(CH₃); 27,3(CH₃); 22,3(CH₃).
- **EMAR** (70 eV): m/z M, calculado: 294,12865; Obtido: 294,12888

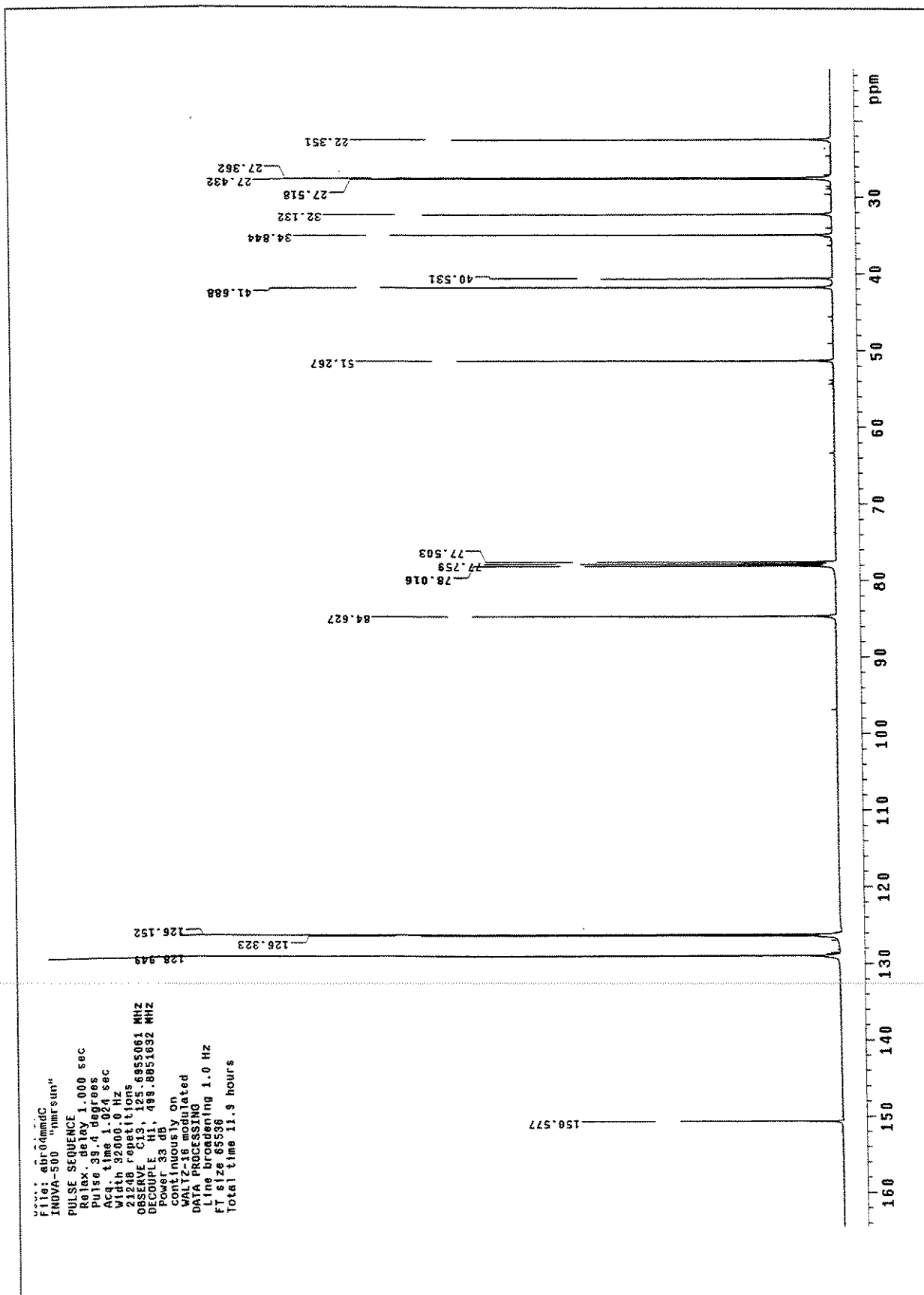
Cloroformato de (1R,2S)-trans-Fenilcicloexila (121)

- **Formula Molecular**, $C_{13}H_{15}ClO_2$. **Massa Molecular**, 238,52. **Aspecto**, óleo incolor. **Eluente**, acetato de etila 10 % em hexano (CCF, $R_f = 0,75$). **Rendimento**, 92 %. **Rotação Óptica**, $[\alpha]^{23}_D = -66$ (c 2,7; $CHCl_3$).
- **IV** (NaCl, filme): cm^{-1} (intensidade) 3067(f); 3031(f); 2936(m); 2865(f), 1777(F), 1456(m); 1177(F); 1123(m); 998(f); 826(f).
- **RMN- 1H** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,35-7,12 (m, 5H); 4,90 (dt, $^3J=4,4$ e 10,6, 1H); 2,7-2,6 (m, 1H); 2,29-2,23 (m, 1H); 2,01-1,88 (m, 2H); 1,82-1,77 (m, 1H); 1,66-1,29 (m, 4H).
- **RMN- ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 150,0; 141,7; 128,7; 127,6; 127,1; 85,5; 49,2; 33,1; 31,5; 25,1; 24,4.
- **DEPT** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 128,7(CH); 127,6(CH); 127,1(CH); 85,5(CH); 49,2(CH); 33,1(CH₂); 31,5(CH₂); 25,1(CH₂); 24,4(CH₂).
- **EM** (70 eV): M/z 238 (M); m/z 158; 143; 130; 117; 104; 91; 77; 63.

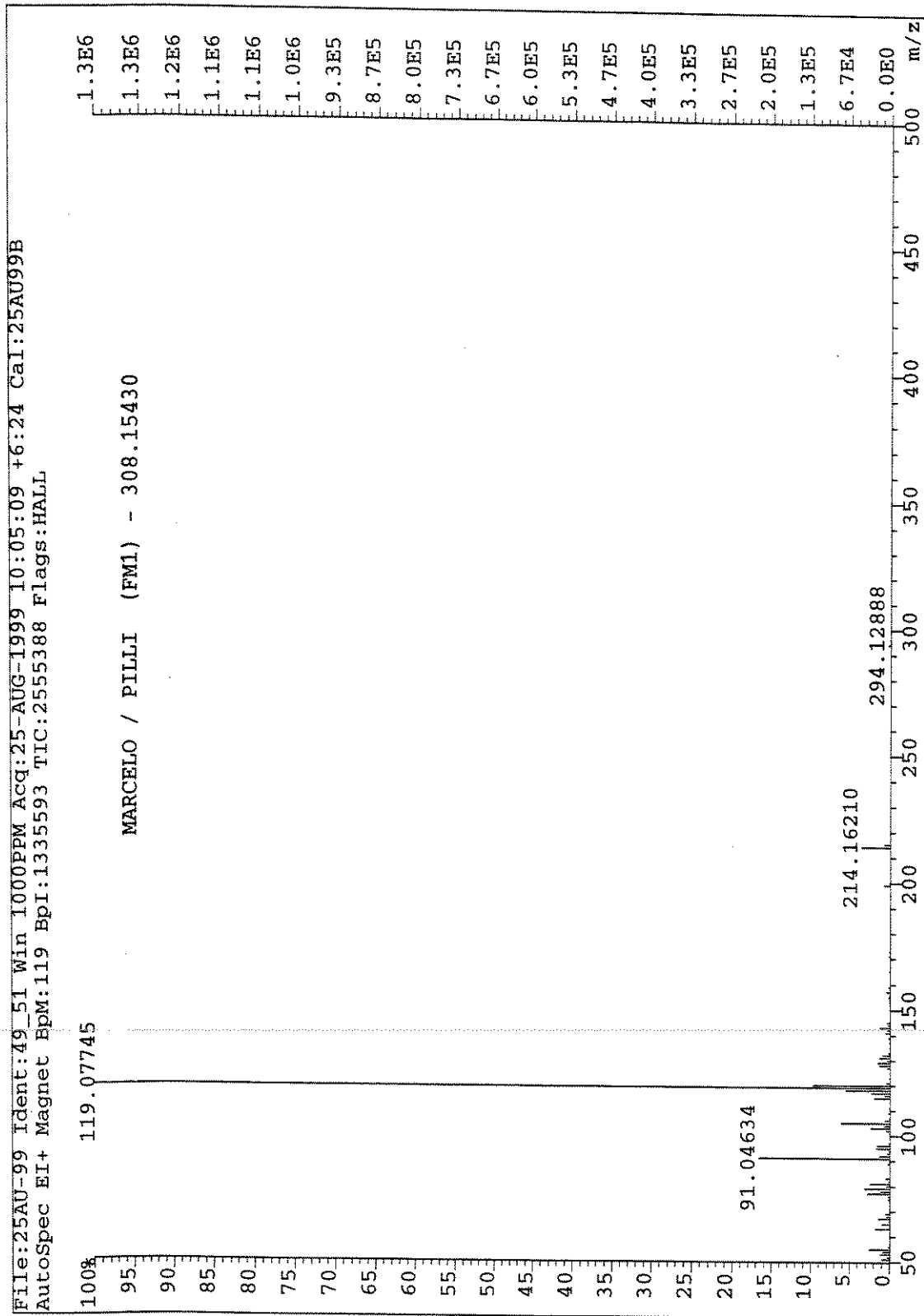
Espectros: Cloroformato de (1R,2S,5R)-8-Fenilmentol (120)**Espectro 1.** Infravermelho (NaCl, filme) do composto 120.



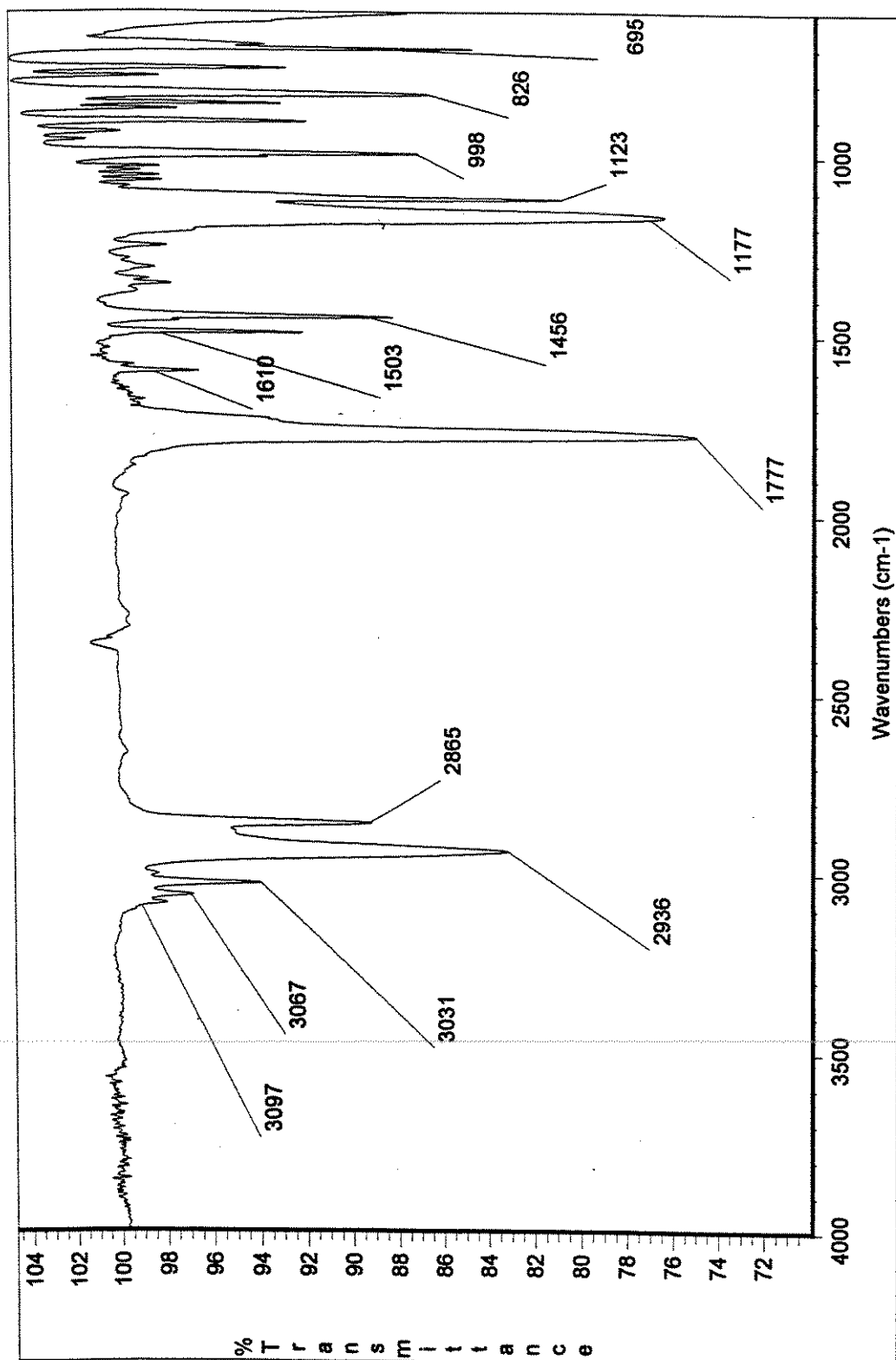
Espectro 2. RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **120**.



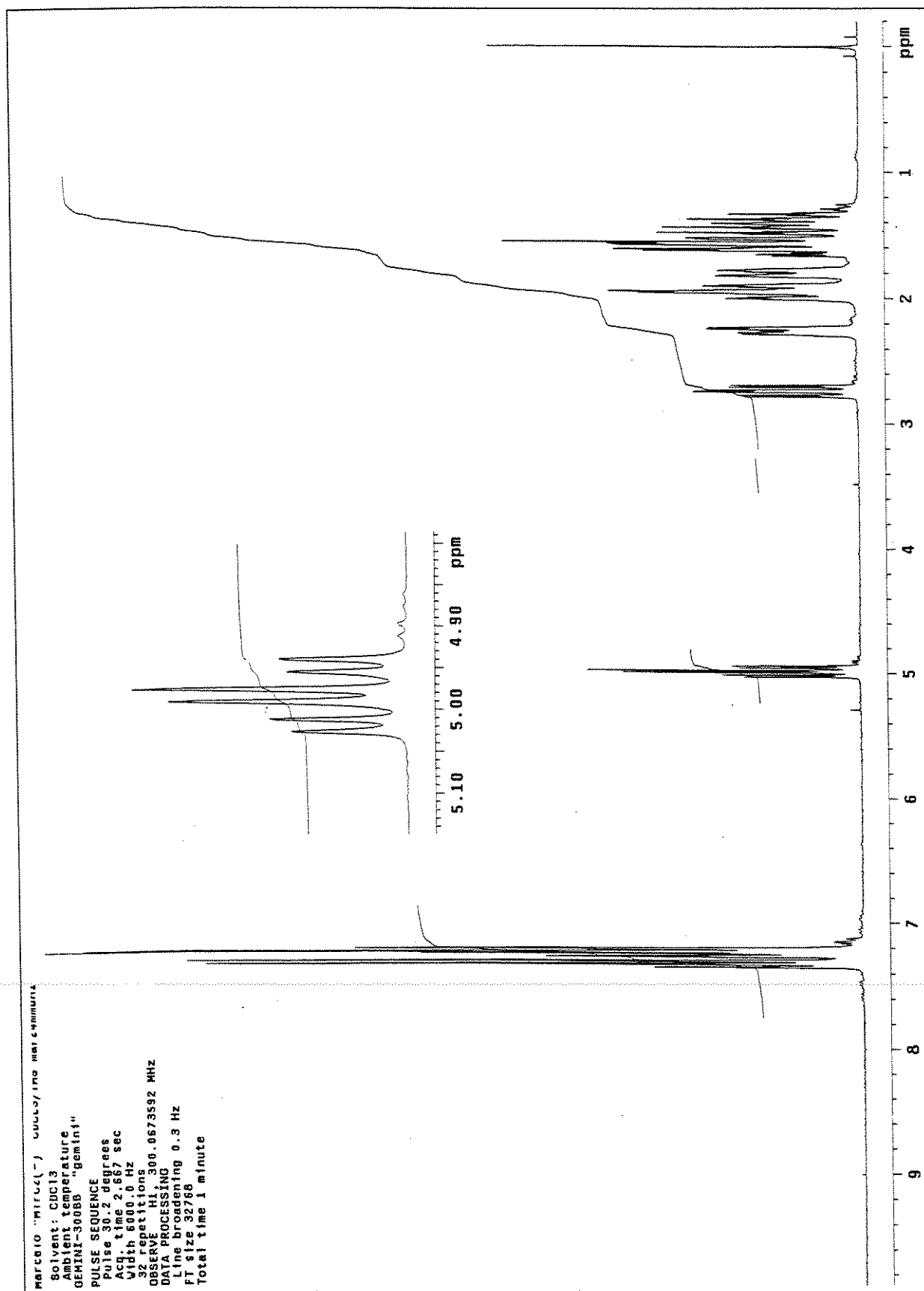
Espectro 3. RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 120.

**Espectro 4.** EM (70 eV) do composto 120.

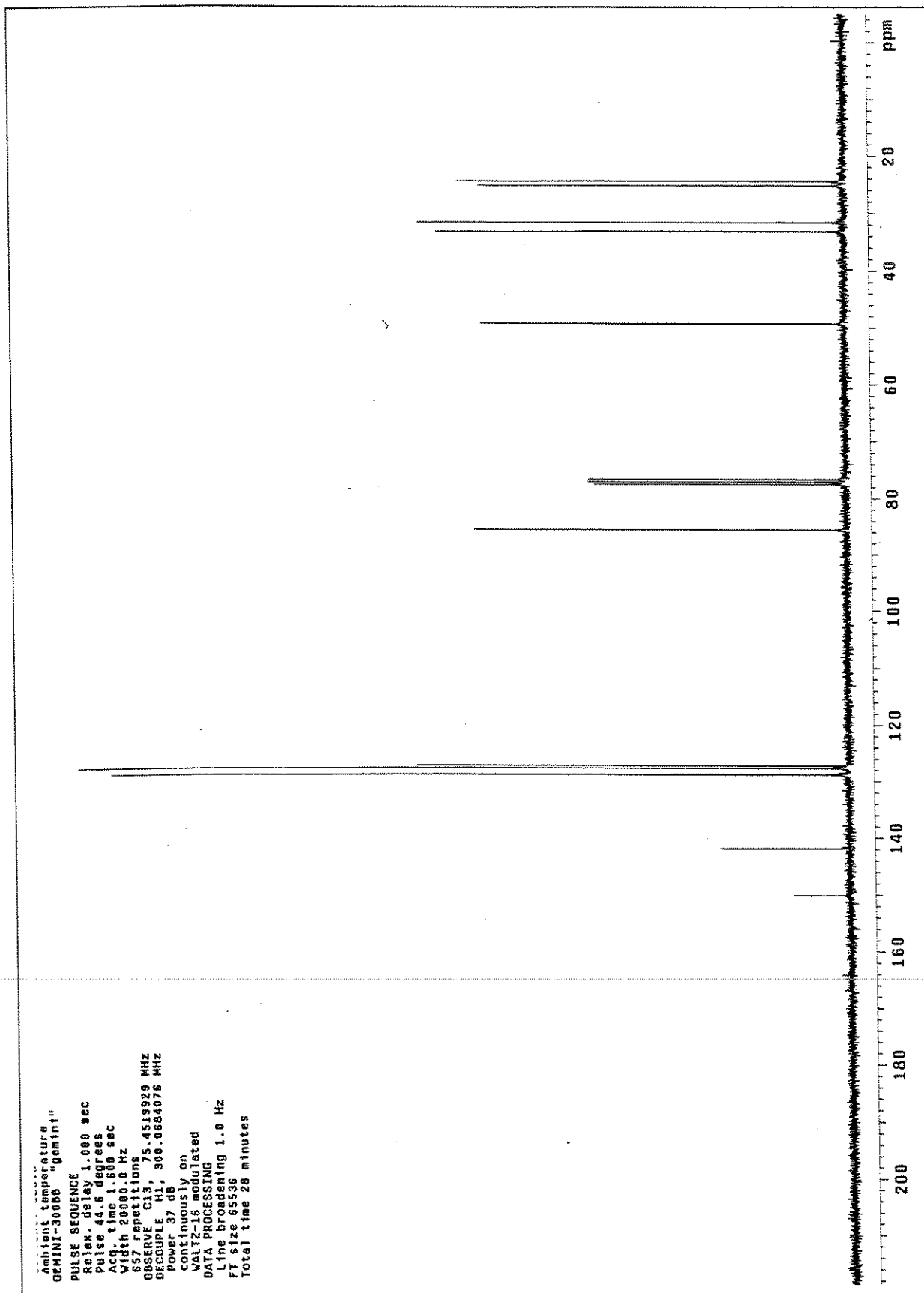
Espectros: Cloroformato de (1R,2S)-trans-Fenilcicloexila (121)



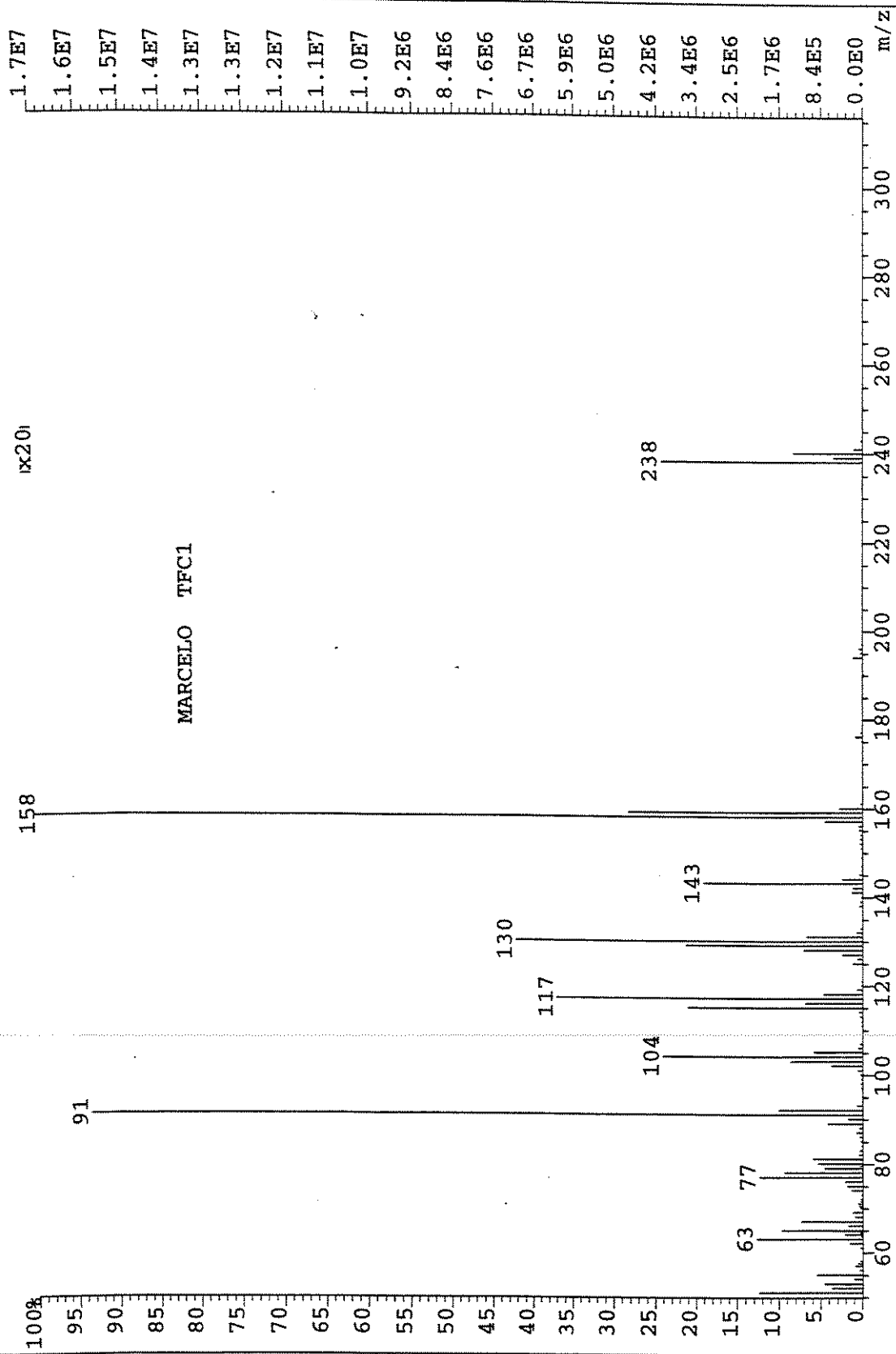
Espectro 5. Infravermelho (NaCl, filme) do composto 121.



Espectro 6. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto 121.

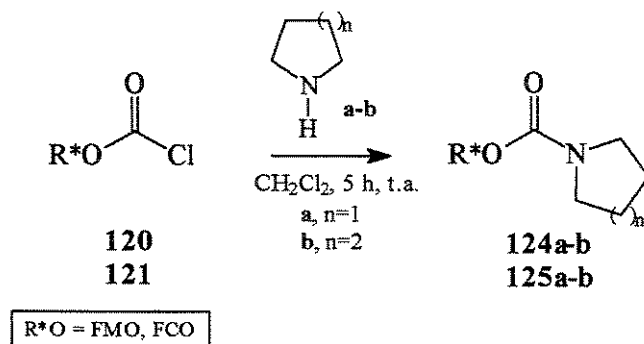
**Espectro 7. RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 121.**

File: JUL23A Ident: 612 Acq: 23-JUL-1998 10:36:12 +1:04:08 Cal: JUL21
AutoSpec EI+ Magnet BpI: 16787382 TIC: 100503736 Flags: HALL



Espectro 8. EM (70 eV) do composto 121.

IV.3 Procedimento Geral para a Síntese dos Carbamatos 124a-b e 125a-b



À uma solução de cloroformato **120/121** (2,52 mmol) em diclorometano (10 mL) sob atmosfera de nitrogênio seco e à temperatura de 0 °C (banho de gelo) foi adicionada, lentamente, amina seca **a/b** (7,50 mmol) e em seguida a solução foi colocada à temperatura ambiente. Após 5 h de agitação, a mesma temperatura, adicionou-se uma solução de HCl 10 % em água (10 mL) para retirar o excesso de amina, deixando-se sob agitação por 5 minutos. A fase orgânica foi extraída com diclorometano (3 x 10 mL). As fases orgânicas foram combinadas, secas com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e o solvente foi removido em evaporador rotatório. A mistura resultante foi purificada em coluna cromatográfica de sílica gel.

1-[(1R,2S,5R)-8-Fenilmentoxicarbonil]-pirrolidina (124a)

- **Fórmula Molecular**, $C_{21}H_{31}NO_2$. **Massa Molecular**, 329,48. **Aspecto**, óleo incolor viscoso. **Eluente**, acetato de etila 25 % em hexano (CCF, $R_f = 0,4$). **Rendimento**, 95 %. **Rotação Óptica**, $[\alpha]^{23}_D = -28$ (c 4; $CHCl_3$).
- **IV** (NaCl, filme): cm^{-1} (intensidade) 3085(f); 3054(f); 2952(F); 2921(F), 2871(F); 1698(F), 1417(F); 1598(f); 1417(F); 1331(F); 1103(F); 985(m); 763(m); 700(m).
- **RMN- 1H** (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7,41-7,30 (m, 4H); 7,15 (m, 1H); 4,75 (dt, $^3J = 4,7$ e 10,2, 1H); 3,42 (ml, 1H); 3,21 (ml, 1H); 2,90 (ml, 1H); 2,70 (ml, 1H); 2,00-1,91 (m, 2H); 1,62-1,42 (m, 7H); 1,22 (s, 3H); 1,06 (m, 1H); 0,93 (q, $^3J = 10,2$, 1H); 0,83 (d, $^3J = 6,2$, 3H).
- **RMN- ^{13}C** (125 MHz, $CDCl_3$): δ 154,5; 151,9; 127,8; 125,3; 124,8; 74,9; 50,8; 44,4; 44,2; 42,4; 39,8; 34,6; 31,2; 26,8; 26,7; 26,3; 25,6; 24,3; 21,8.
- **EMAR** (70 eV): m/z M, Calculado: 329,23547; Obtido: 329,23445.

1-[(1R,2S,5R)-8-Fenilmentoxicarbonil]-piperidina (124b)

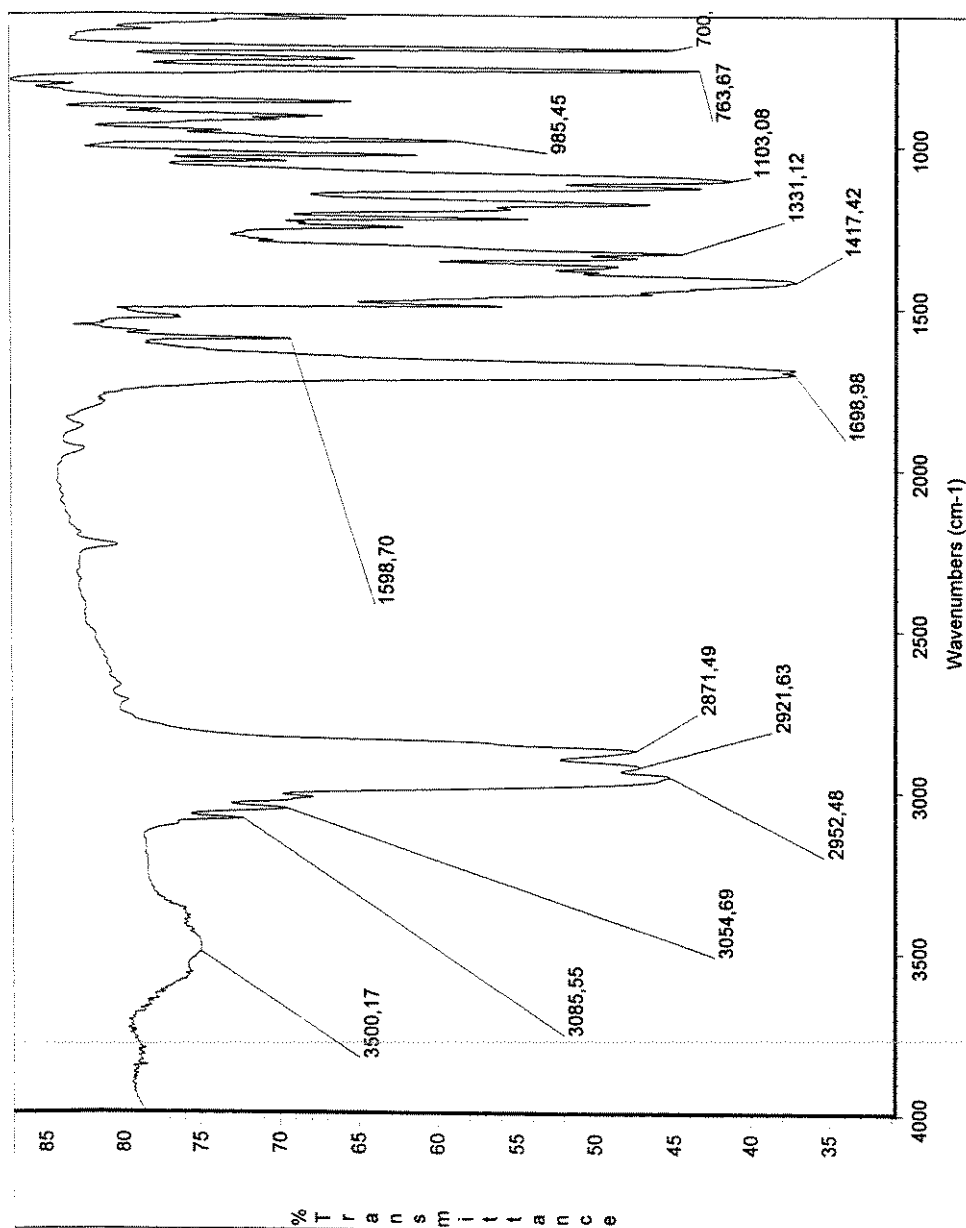
- **Fórmula Molecular**, $C_{22}H_{33}NO_2$. **Massa Molecular**, 343,50. **Aspecto**, óleo incolor viscoso. **Eluente**, acetato de etila 30 % em hexano (CCF, $R_f = 0,5$). **Rendimento**, 80 %. **Rotação Óptica**, $[\alpha]^{23}_D = -35$ (c 4; $CHCl_3$).
- **IV** (NaCl, filme): cm^{-1} (intensidade) 2927 (m); 2854(m), 1691(F), 1599(f); 1429(m); 1261(m); 1232(m); 1149(m); 1092(f); 1026(f); 764(m); 700(m).
- **RMN- 1H** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,31-7,22 (m, 4H); 7,15 (m, 1H); 4,75 (dt, $^3J = 4,4$ e 10,9, 1H); 3,07 (ml, 4H); 2,01-1,90 (m, 2H); 1,64-1,36 (m, 9H); 1,33 (s, 3H); 1,22 (s, 3H); 1,17 (m, 1H); 0,93 (m, 1H); 0,85 (d, $^3J = 6,6$, 3H); 0,82-0,76 (m, 3H).
- **RMN- ^{13}C** (125 MHz, $CDCl_3$): δ 154,7; 152,0; 127,8; 125,4; 124,8; 74,8; 50,6; 44,0; 42,2; 39,5; 34,3; 31,0; 26,5; 26,4; 26,0; 25,3; 24,0; 21,4.
- **EMAR** (70 eV): m/z M, Calculado: 343,25113; Obtido: 343,25086.

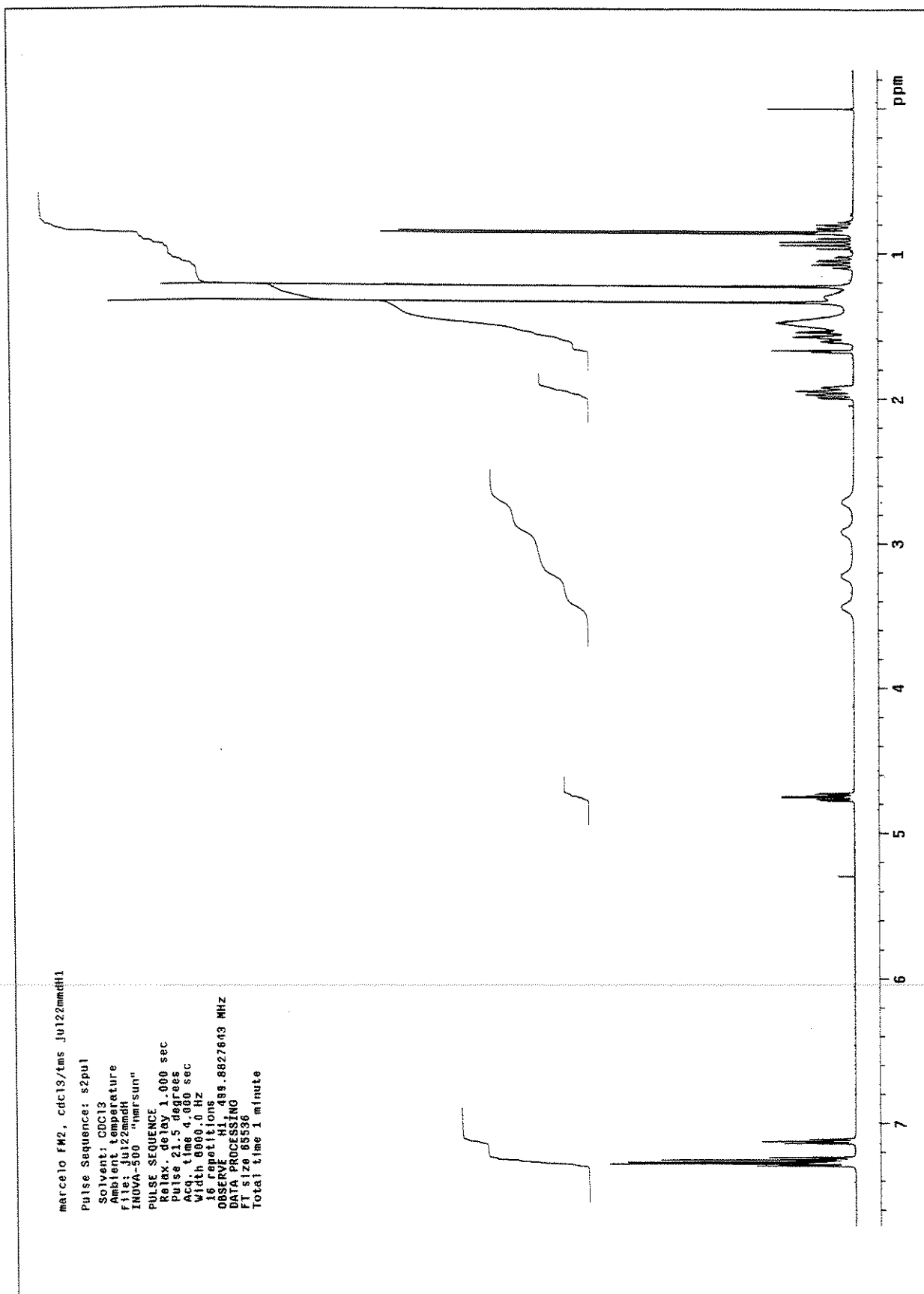
1-[(1R,2S)-trans-Fenilcicloexiloxicarbonil]-pirrolidina (125a)

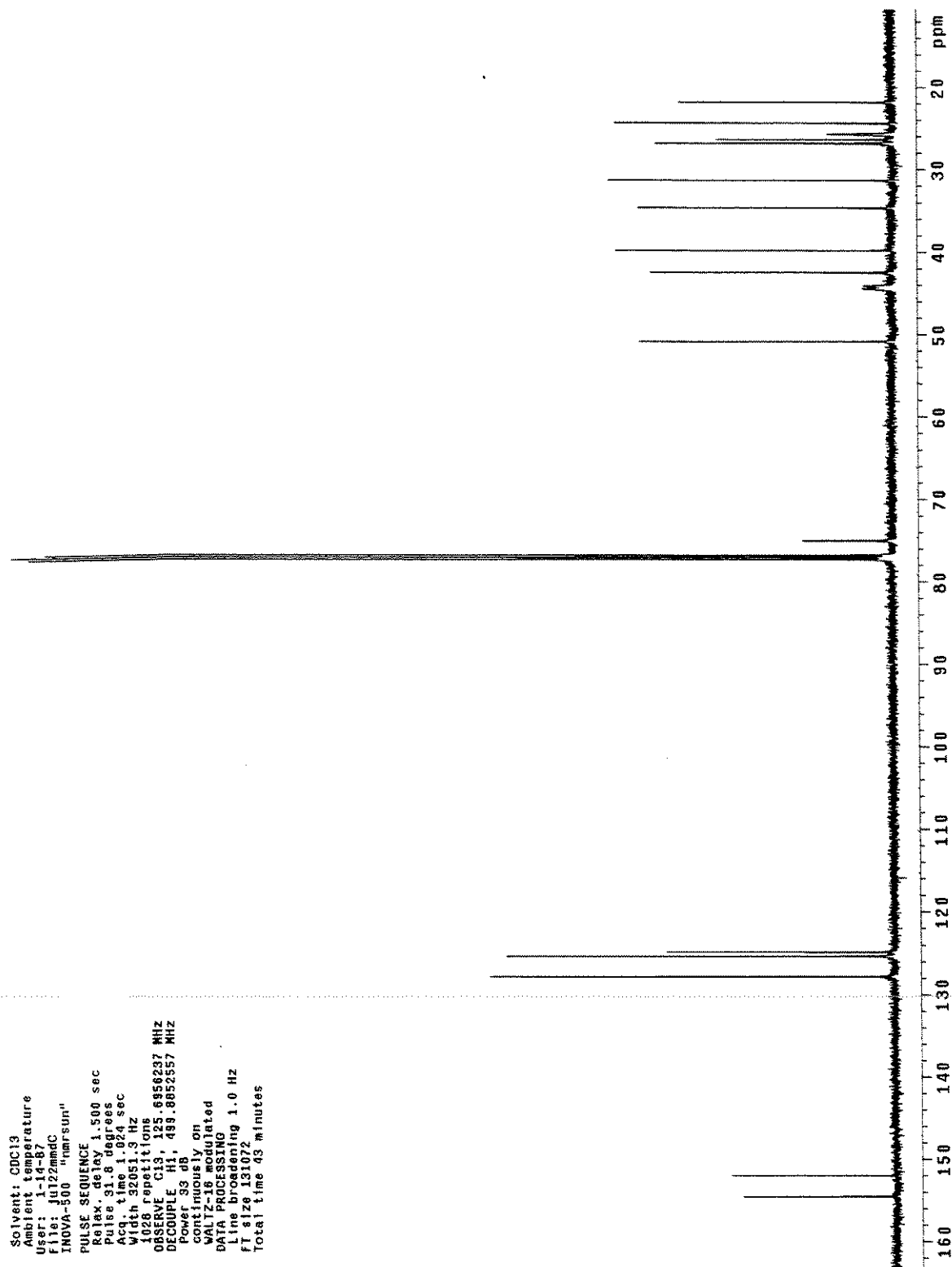
- **Fórmula Molecular**, $C_{17}H_{23}NO_2$. **Massa Molecular**, 273,37. **Aspecto**, óleo incolor
Eluente, acetato de etila 30 % em hexano (CCF, $R_f = 0,55$). **Rendimento**, 91 %.
Rotação Óptica, $[\alpha]^{23}_D = -92$ (c 2,4; $CHCl_3$).
- **IV** (NaCl, filme): cm^{-1} (intensidade) 3027(f); 2933(m); 2859(m), 1698(F), 1417(F); 1355(m); 1178(f); 1101(m); 1033(f); 755(m); 700(m).
- **RMN- 1H** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,29-7,16 (m, 5H); 4,78 (dt, $^3J = 4,4$ e 10,6, 1H); 3,21-3,13 (ml, 3H); 2,88 (sl, 1H); 2,66 (ddd, $^3J = 3,6$, 7,3 e 10,6, 1H); 2,29-2,24 (m, 1H); 1,92-1,25 (m, 11H).
- **RMN- ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 154,9; 143,9; 128,2; 127,8; 126,3; 76,7; 50,0; 45,6; 45,2; 33,6; 32,9; 25,7; 25,2; 24,5.
- **EMAR** (70 eV): m/z M, Calculado: 273,17288, Obtido: 273,17287.

1-[(1R,2S)-trans-Fenilcicloexiloxicarbonil]-piperidina (125b)

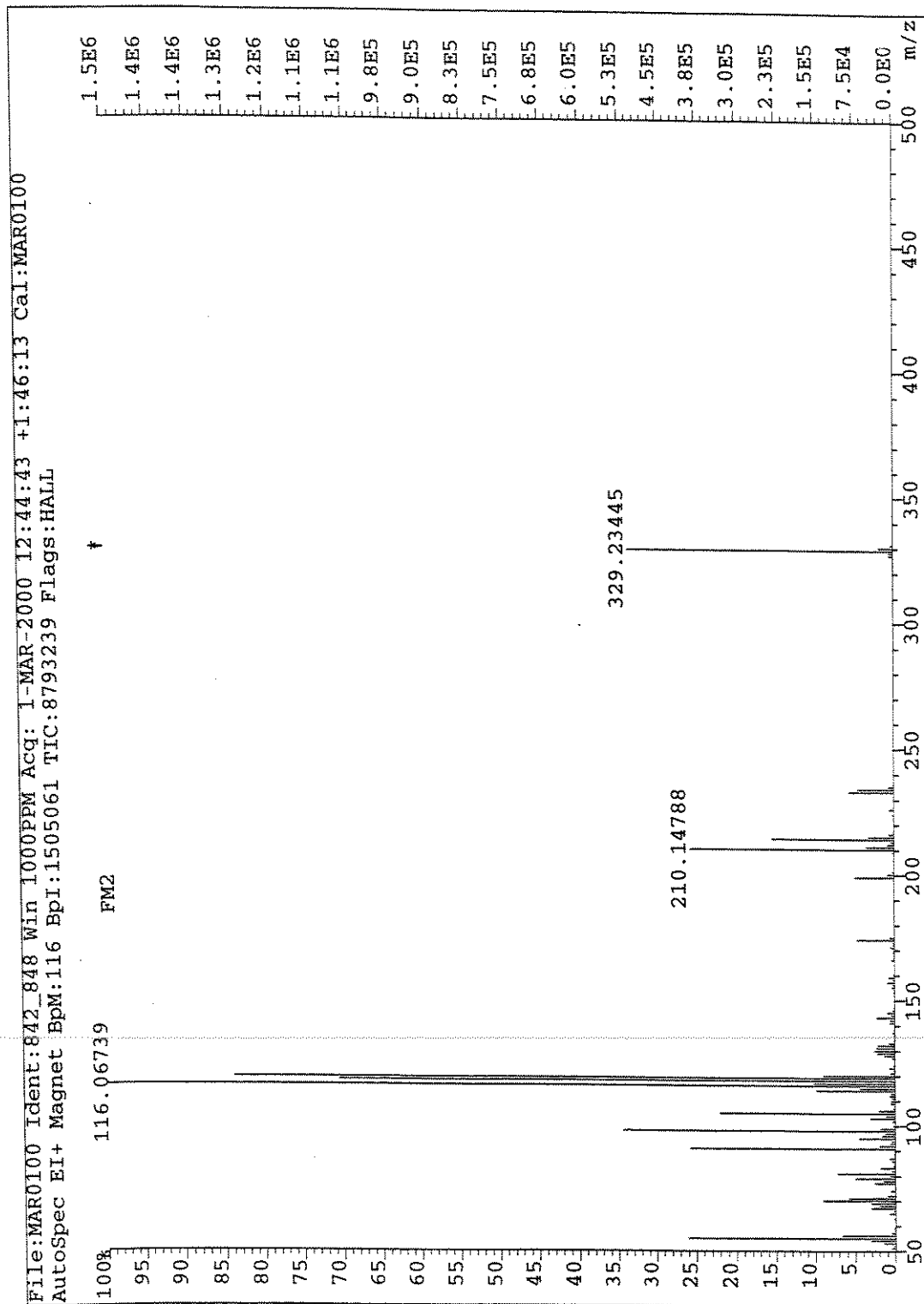
- **Fórmula Molecular**, $C_{18}H_{25}NO_2$. **Massa Molecular**, 288,47. **Aspecto**, óleo incolor
Eluente, acetato de etila 30 % em hexano (CCF, $R_f = 0,65$). **Rendimento**, 86 %.
Rotação Óptica, $[\alpha]^{23}_D = -80$ (c 2,4; $CHCl_3$).
- **IV** (NaCl, filme): cm^{-1} (intensidade) 3060(f); 3028(f); 2933 (m); 2860(m), 1699(F), 1495(f); 1450(m); 1415(F); 1356(m); 1178(m); 1101(m); 756(m); 700(m).
- **RMN- 1H** (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7,26-7,13 (m, 5H); 4,80 (dt, $J = 4,4$ e 10,7, 1H); 3,30 (sl, 1H); 3,11 (ml, 3H); 2,62 (m, 1H); 2,22 (m, 1H); 1,92 (m, 1H); 1,84 (m, 1H); 1,76 (m, 1H); 1,60-1,20 (m, 10H).
- **RMN- ^{13}C** (125 MHz, $CDCl_3$): δ 154,9; 143,5; 128,0; 127,5; 126,0; 76,9; 50,2; 44,6; 33,8; 32,9; 25,8; 25,2; 24,7; 24,2.
- **EM** (70 eV): m/z 288(M+1); M/z 287 (M); m/z 158; 143; 130; 112; 91; 69.

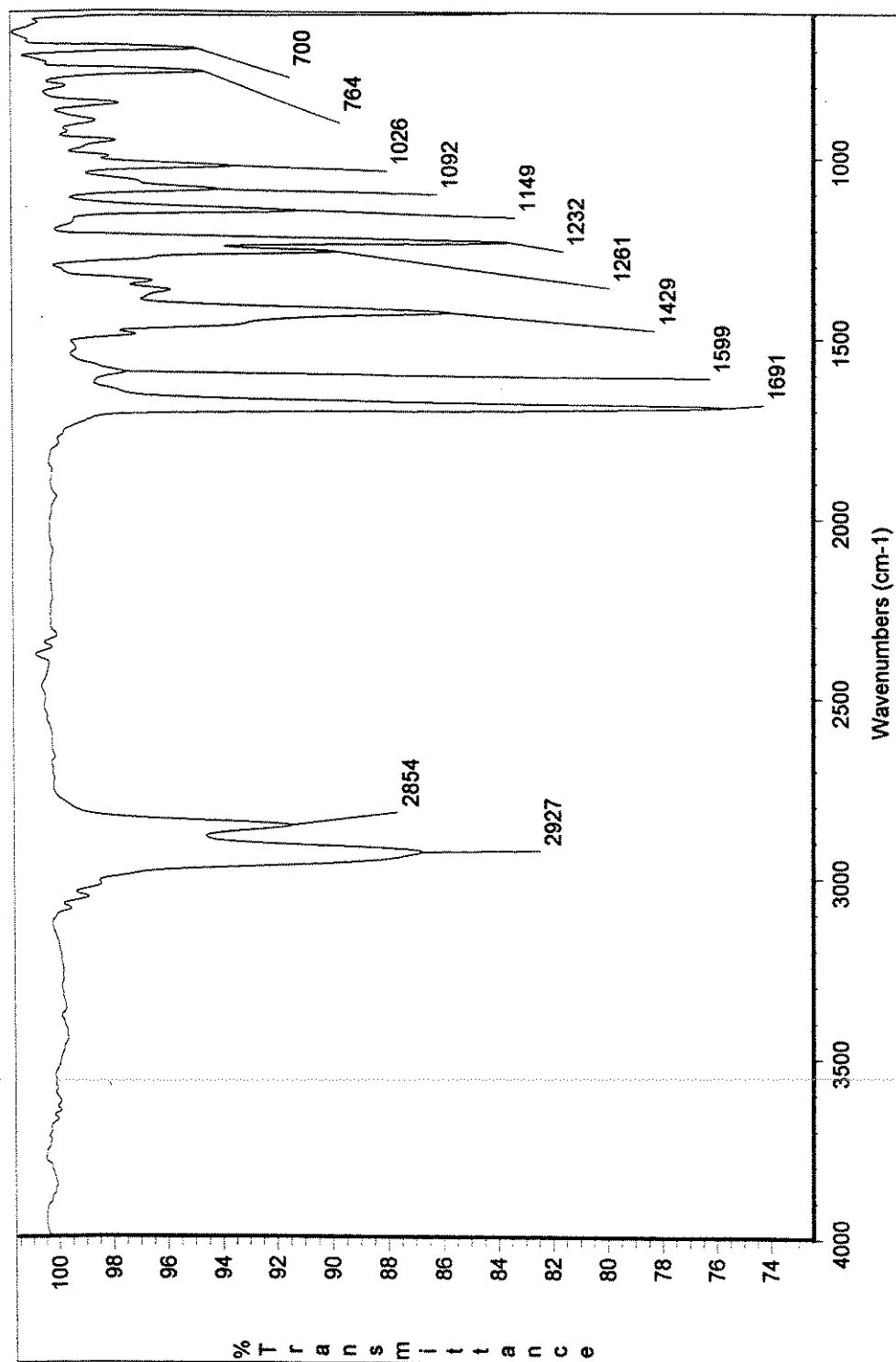
Espectros: 1-[(1R,2S,5R)-8-Fenilmentoxicarbonil]-pirrolidona (124a)**Espectro 9.** Infravermelho (NaCl, filme) do composto 124a.

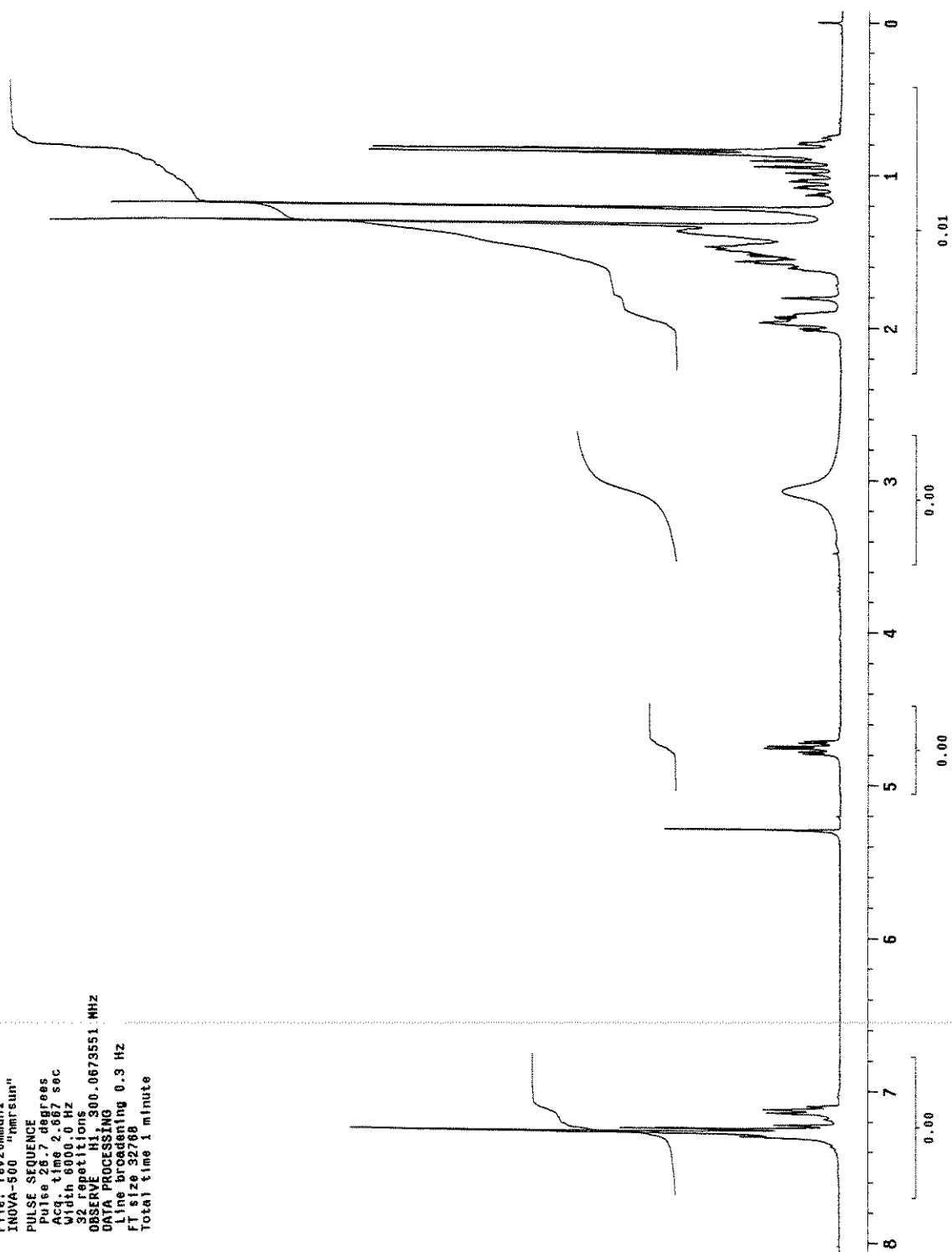
**Espectro 10.** RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 124a.



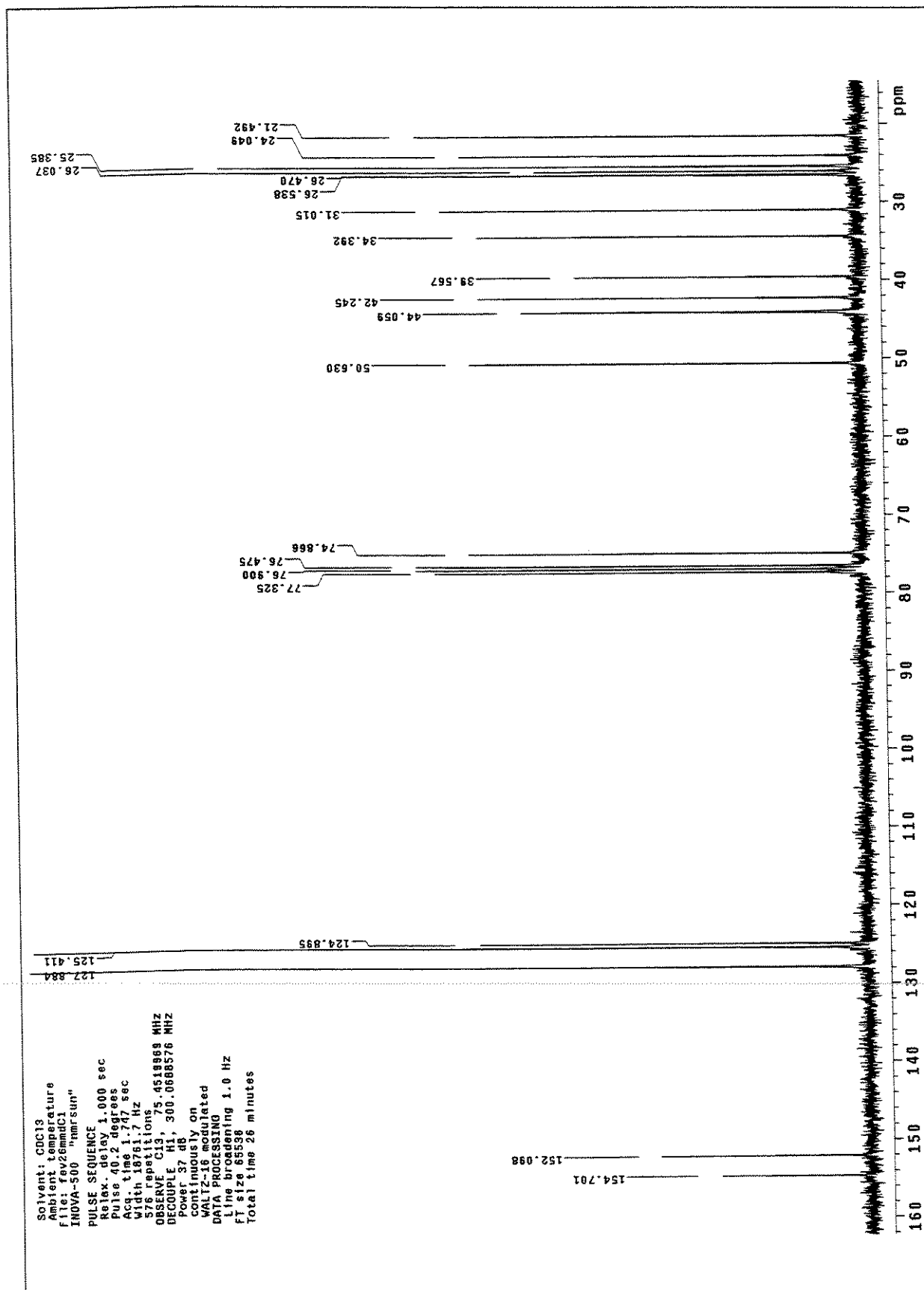
Espectro 11. RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) do composto 124a.

**Espectro 12.** EMAR (70 eV) do composto 124a.

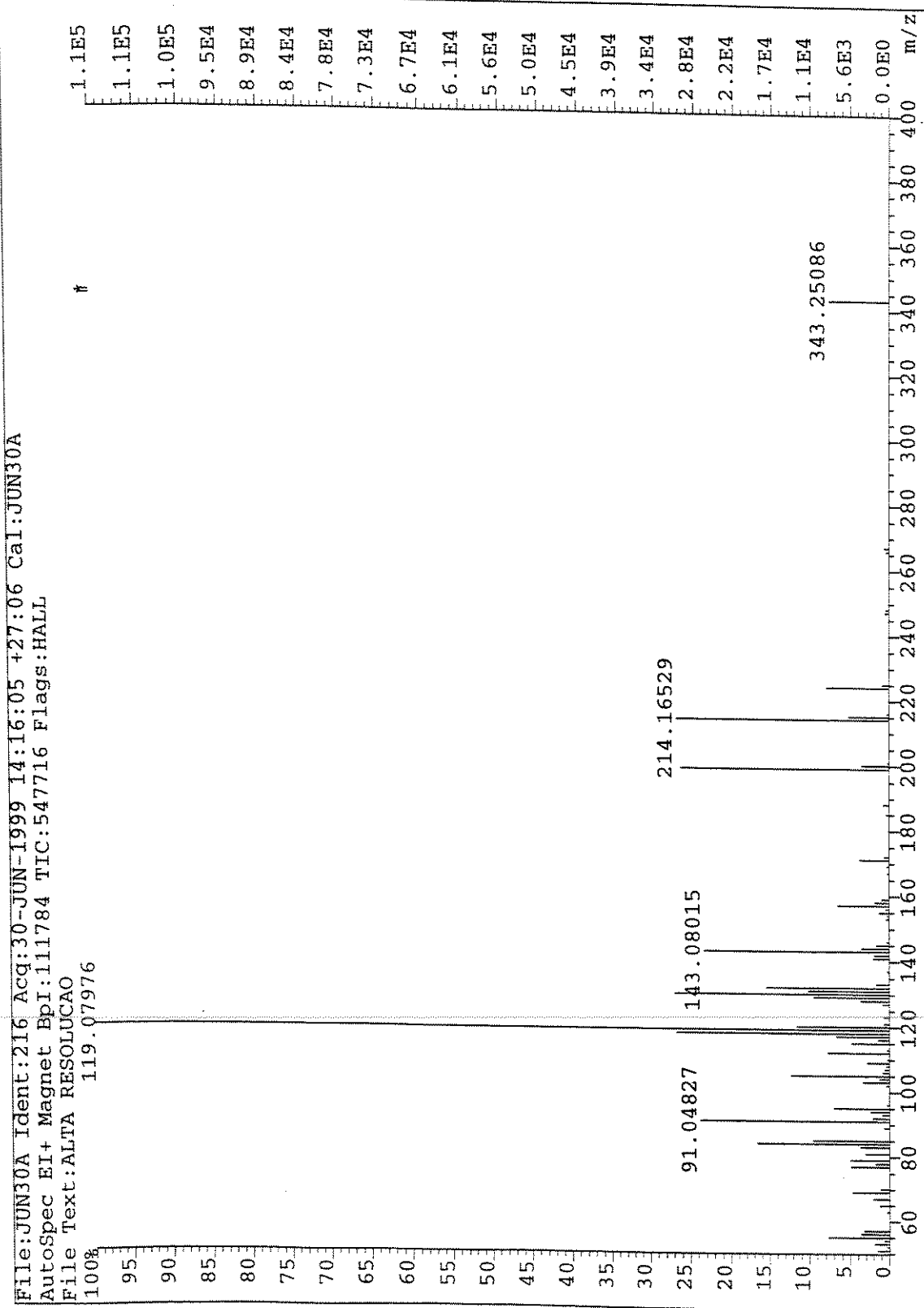
Espectros: 1-[(1R,2S,5R)-8-Fenilmentoxicarbonil]-piperidina (124b)**Espectro 13.** Infravermelho (NaCl, filme) do composto 124b.



157

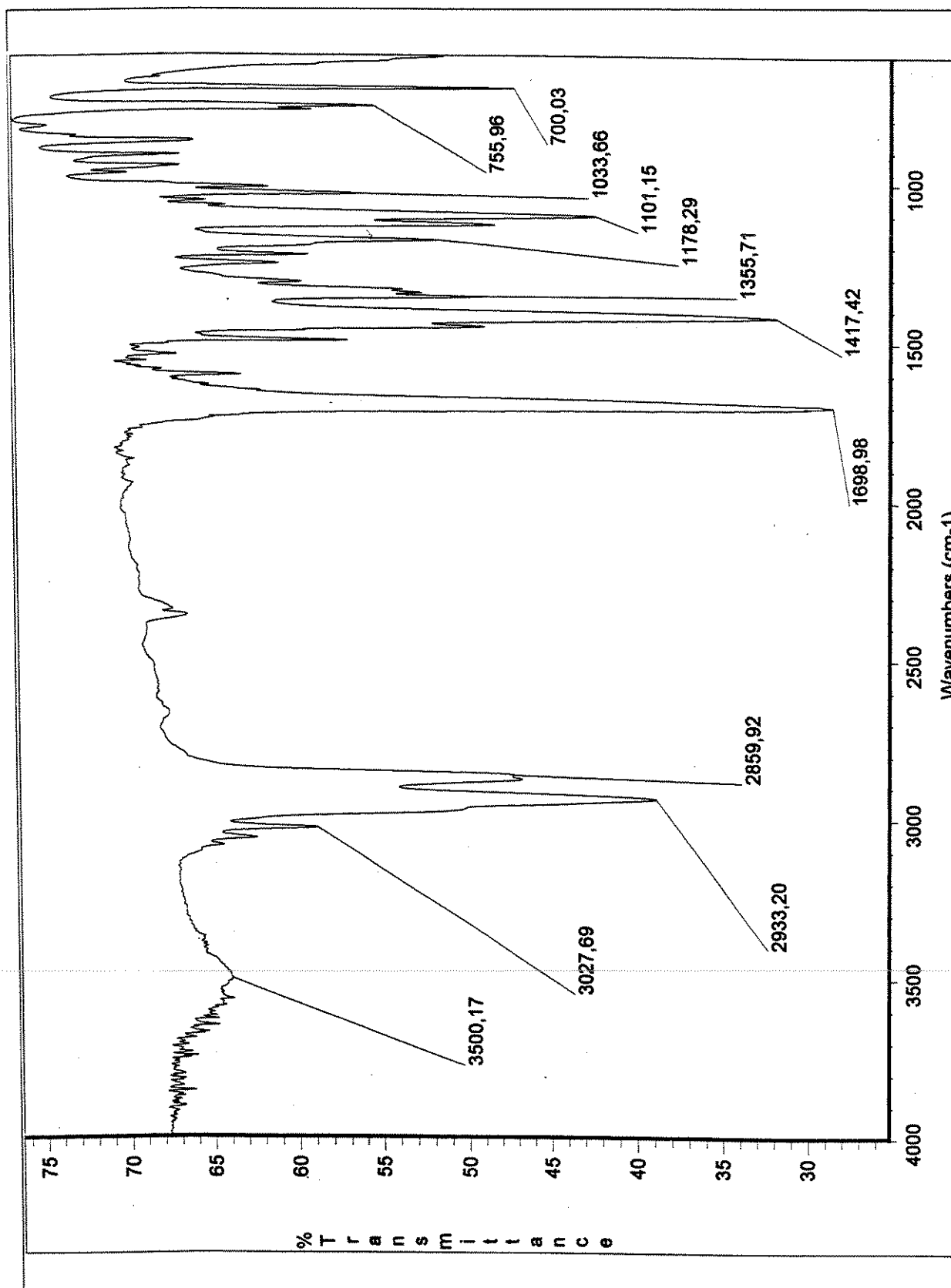


Espectro 15. RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto 124b.

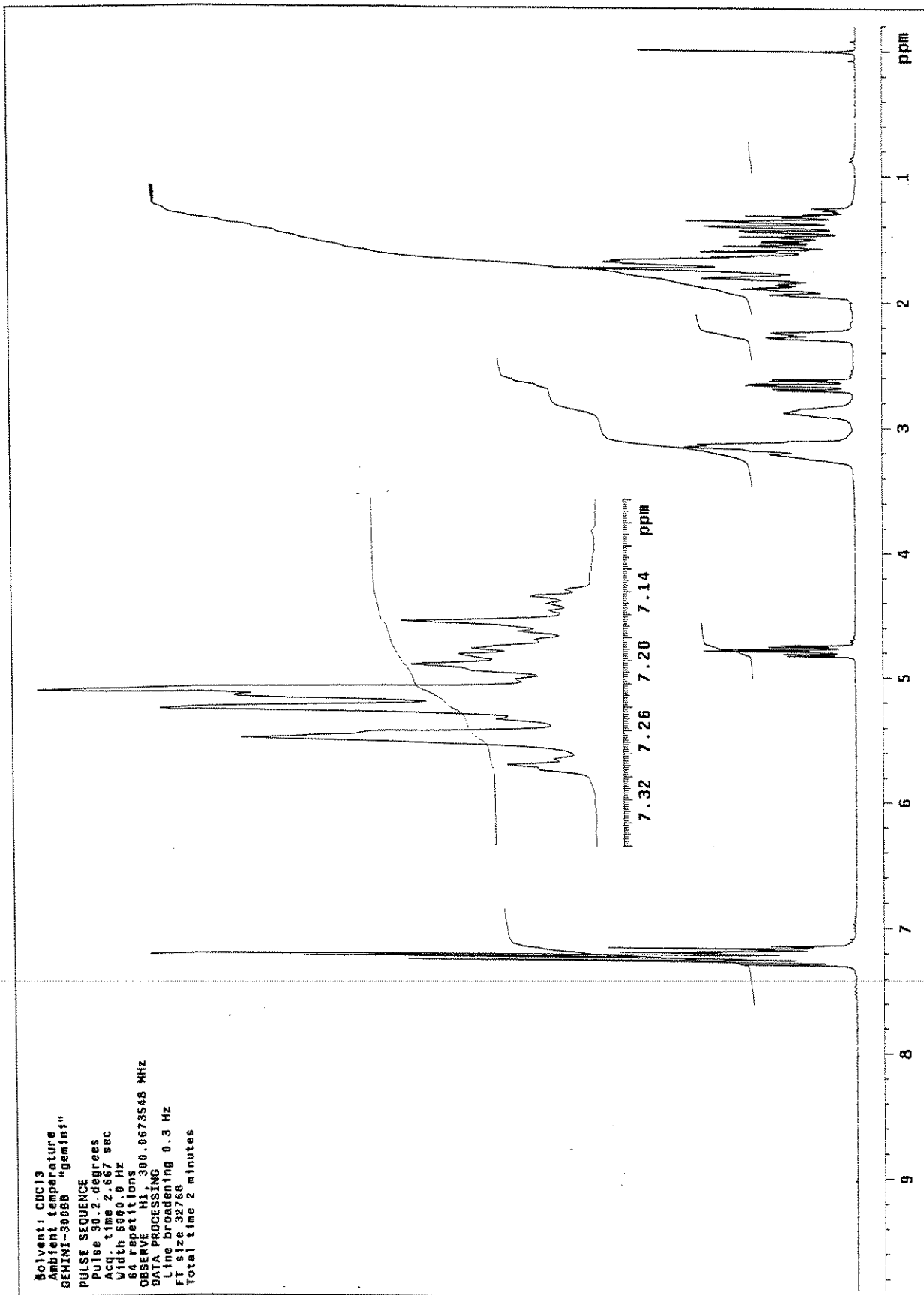


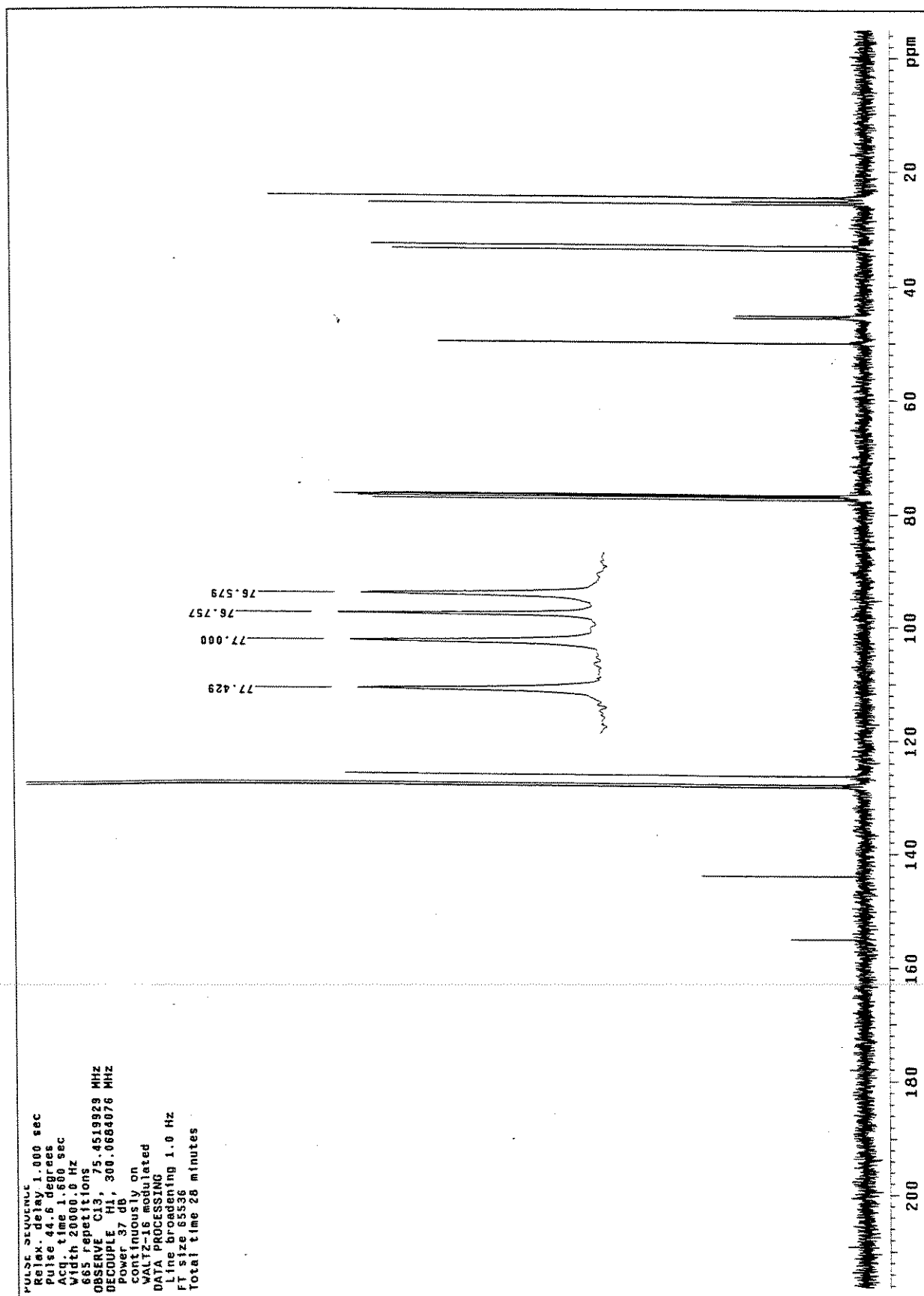
Espectro 16. EMAR (70 eV) do composto 124b.

Espectros: 1-[(1R,2S)-trans-Fenilcicloexiloxicarbonil]-pirrolidina (125a)

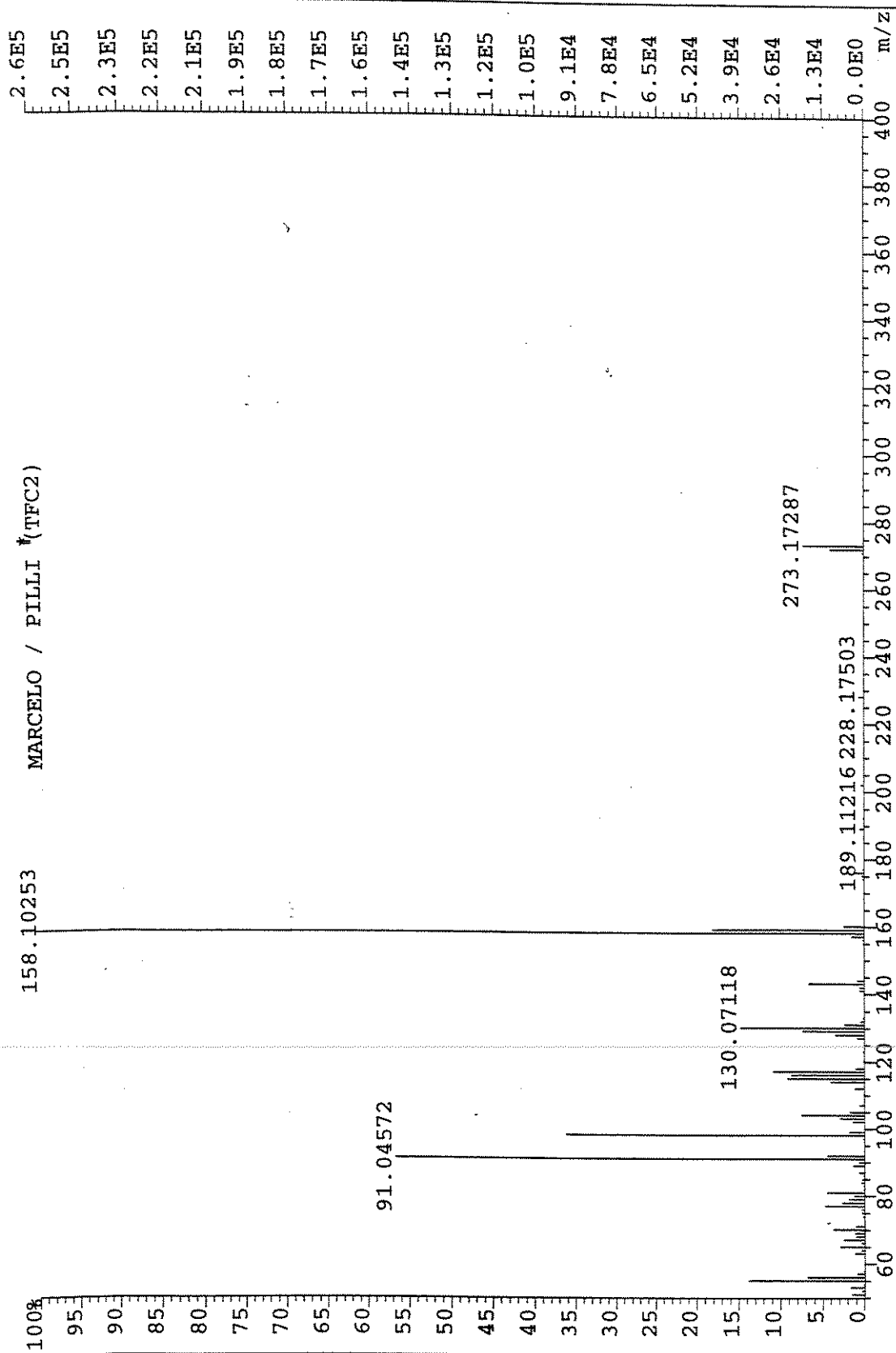


Espectro 17. Infravermelho (NaCl, filme) do composto 125a.

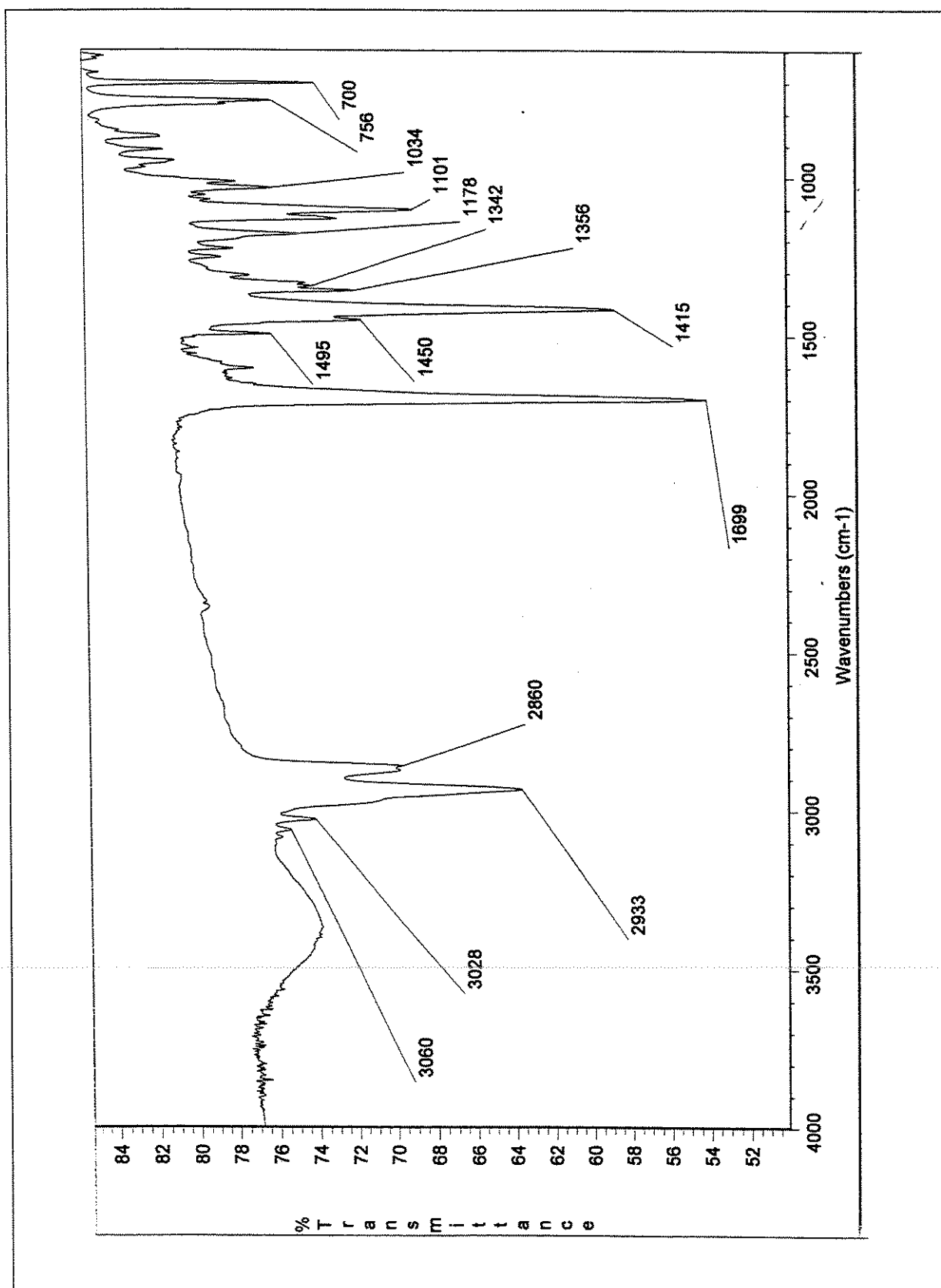
**Espectro 18.** RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto 125a.

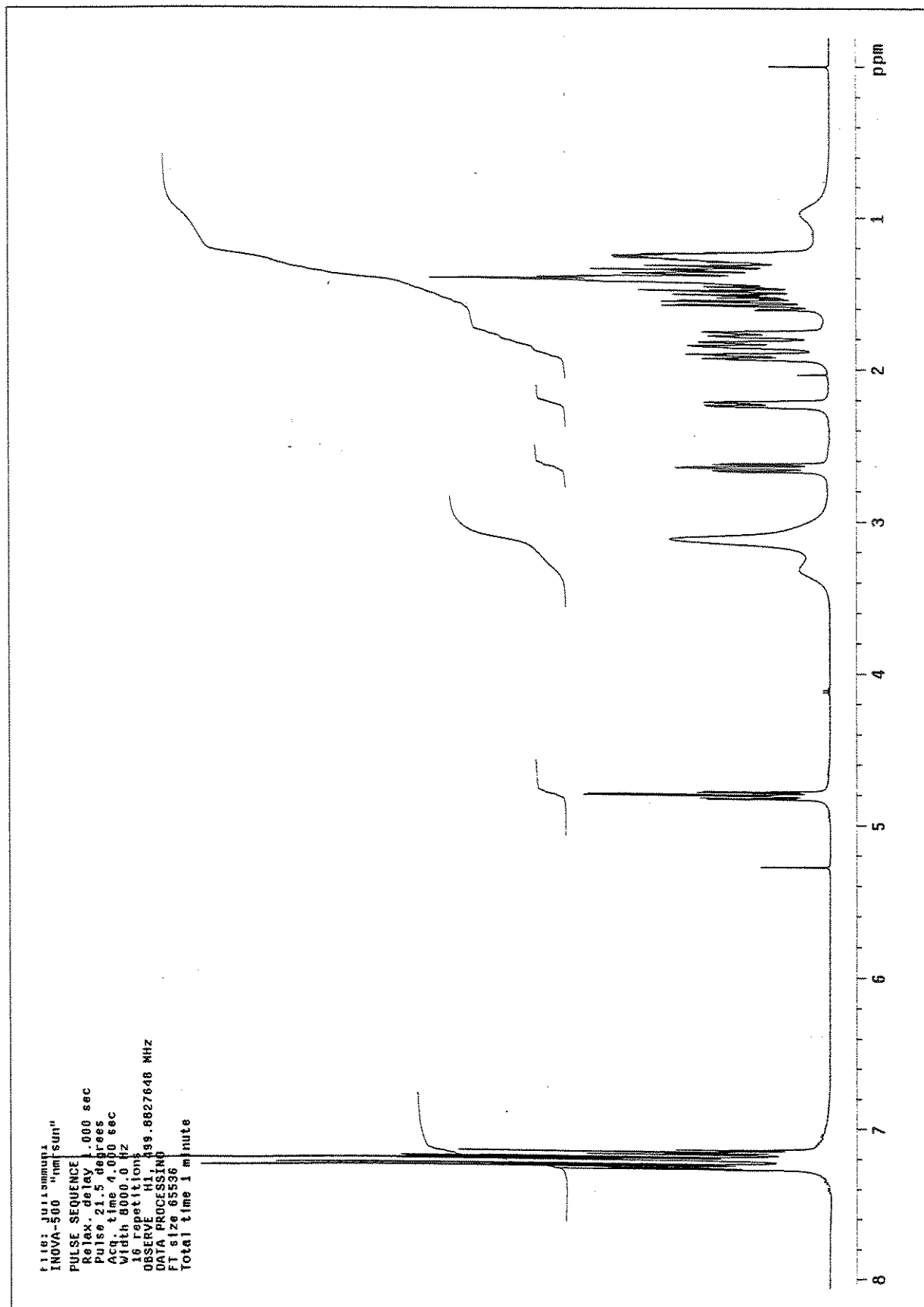
**Espectro 19.** RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 125a.

File:25AU-99 Ident:158 Acq:25-AUG-1999 10:05:09 +19:58 Cal:25AU99B
AutoSpec EI+ Magnet BpI:258787 TIC:985800 Flags:HALL

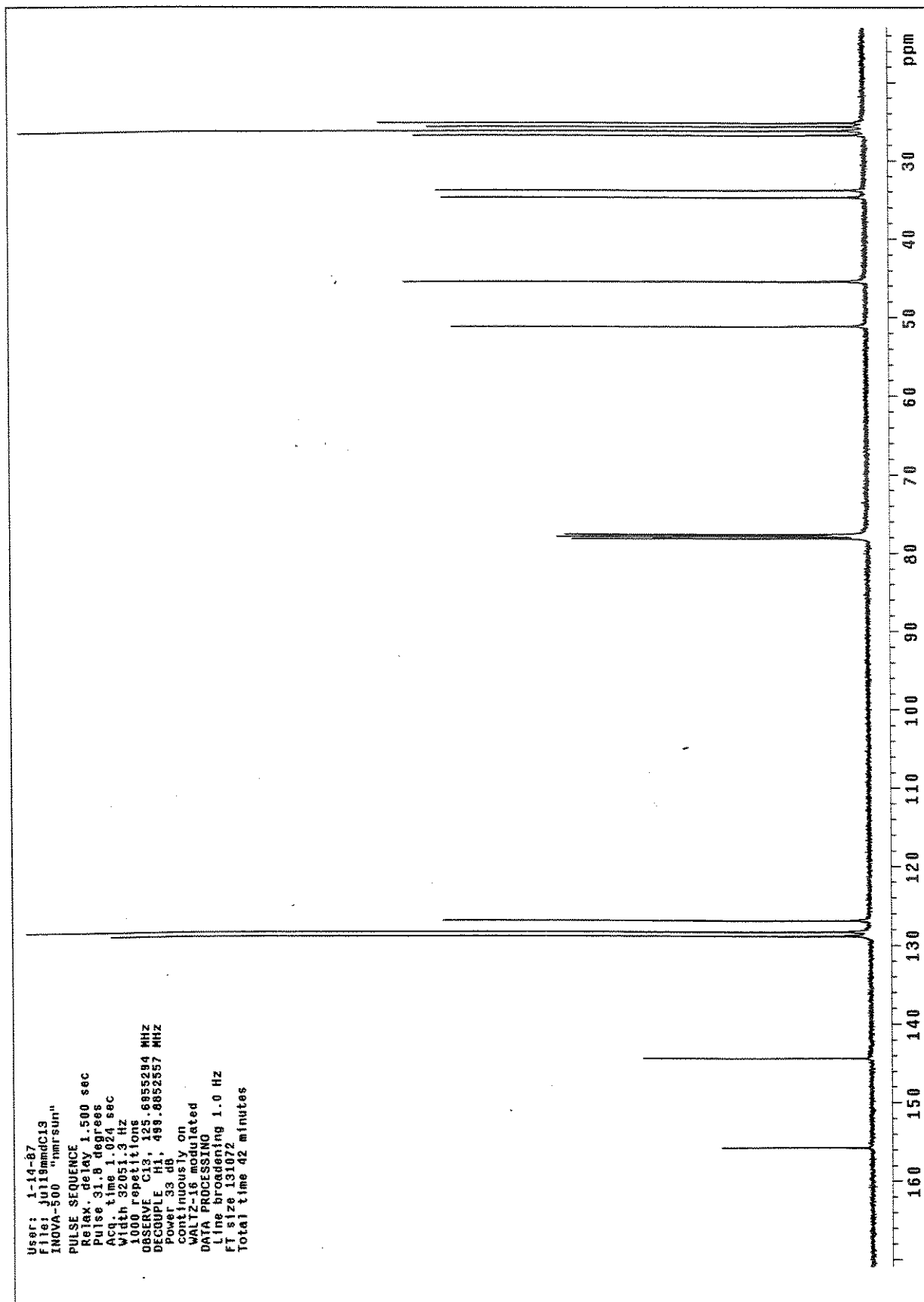


Espectro 20. EMAR (70 eV) do composto 125a.

Espectros: 1-[(1R,2S)-trans-Fenilcicloexiloxicarbonil]-piperidina (125b)**Espectro 21.** Infravermelho (NaCl, filme) do composto 125b.

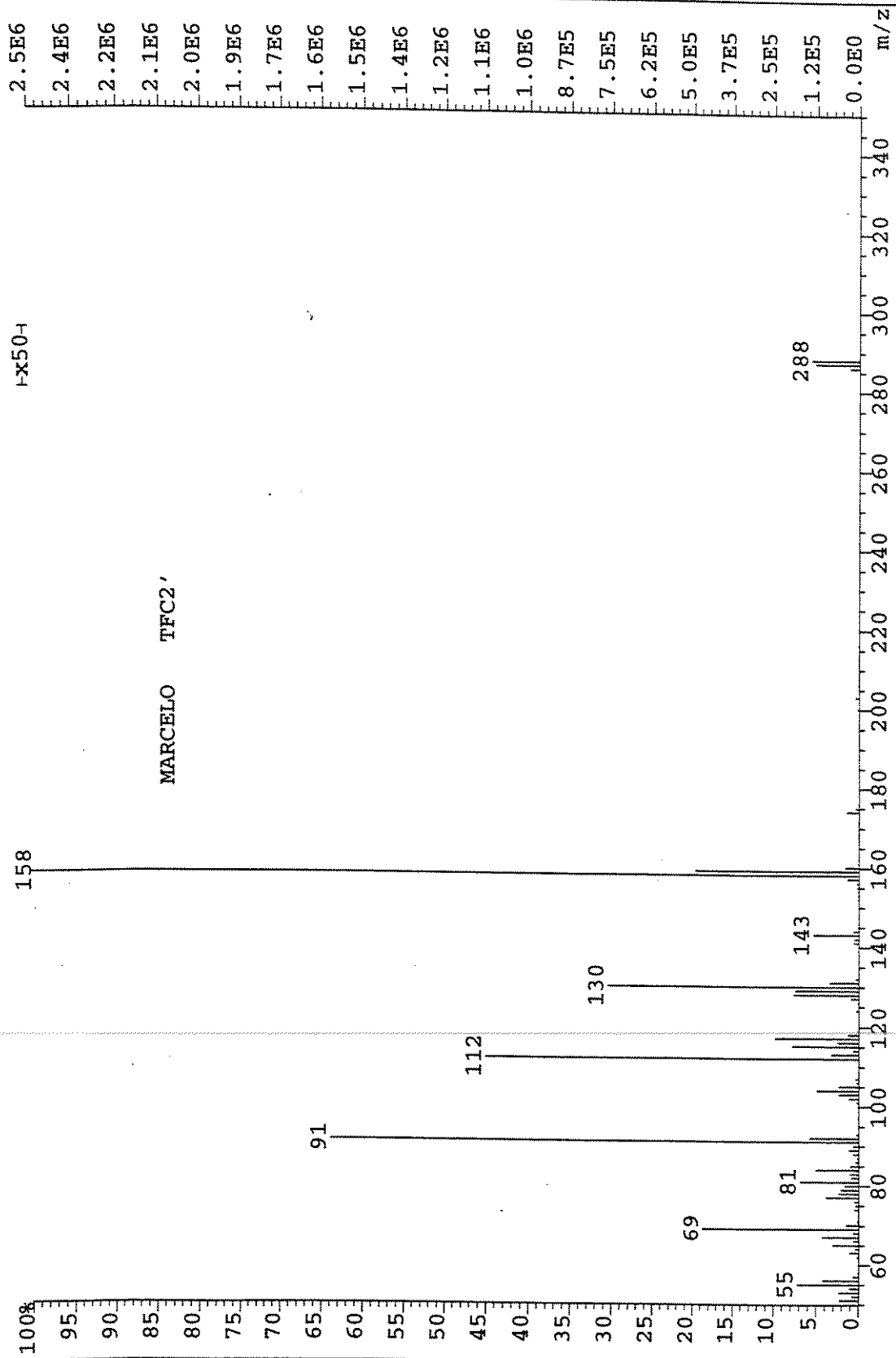


Espectro 22. RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **125b**.



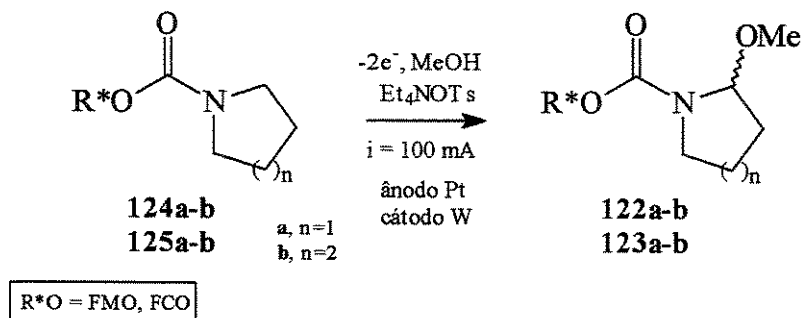
Espectro 23. RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 125b.

File: JUL23B Ident: 106 Acq: 23-JUL-1998 14:12:12 +11:10 Cal: CAL23
 AutoSpec EI+ Magnet BpI: 2496601 TIC: 10390369 Flags: HALL



Espectro 24. EM (70 eV) do composto 124b.

IV.4 A Oxidação Eletroquímica de Carbamatos: Procedimento Geral para a Síntese dos 2-Metóxi carbamatos 122a-b e 123a-b.



Uma solução do carbamato **124/125a-b** (2,38 mmol) e do eletrólito suporte Et₄NOTs (1,20 mmol) em metanol seco (12 mL) foi adicionada em uma cela eletroquímica não dividida, equipada com ânodo de platina (placa de 4 cm²), cátodo de tungstênio (fio), agitador magnético e refrigerada externamente com banho de água. A solução foi submetida a uma corrente (i) constante de 100 mA (densidade de corrente 25 mA/cm²) e a temperatura da reação foi mantida entre 20-25 °C até um total 8 Faradays/mol de carga. Após, a adição de corrente foi cessada e o metanol foi removido em evaporador rotatório com banho de água à temperatura ambiente. O resíduo resultante foi dissolvido em água (15 mL) e a fase orgânica foi extraída com diclorometano (3 x 20 mL). As fases orgânicas foram combinadas, secas com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e o solvente foi removido em evaporador rotatório. A mistura resultante foi purificada em coluna cromatográfica de sílica gel.

2(R/S)-Metóxi-1-[(1R,2S,5R)-8-fenilmentoxicarbonil]-pirrolidina (122a)

- **Fórmula Molecular**, $C_{22}H_{33}NO_3$. **Massa Molecular**, 359,50. **Aspecto**, óleo amarelo-palha. **Eluente**, acetato de etila 35 % em hexano (CCF, $R_f = 0,45-0,50$). **Rendimento**, 62 %. **Razão Diastereoisomérica**, 4,5:1.
- **IV** (NaCl, filme): cm^{-1} (intensidade) 3056(f); 2952(F); 2925(F); 2869(m), 1708(F), 1600(f); 1509(f); 1454(m); 1363(m); 1205(f); 1122(f); 1031(f); 769(m); 700(m).
- **RMN- 1H** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,32-7,07 (m, 5H); 5,16, 5,08, 3,40 e 3,24 (d, $^3J = 4,3$ e m, 1H); 3,39, 3,32, 3,04 (s, 3H); 2,96-2,78, 2,40 (m, 1H); 2,20-1,40 (m, 12H); 1,32, 1,35, 1,75 (s, 3H); 1,24, 1,22, 1,20, 1,18 (s, 3H); 1,12-0,90 (m, 2H); 0,88, 0,84 (d, 3H).
- **RMN- ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 155,3; 154,7; 153,1; 152,5; 128,0; 127,9; 127,7; 125,4; 124,7; 88,7; 88,2; 87,2; 74,9; 74,5; 55,6; 55,3; 50,1; 45,2; 44,7; 44,6; 43,9; 42,5; 42,3; 34,3; 31,0; 29,9; 28,8-23,3; 22,1; 21,5.
- **EMAR** (70 eV): m/z M, Calculado: 359,24605, Obtido: 359,23963.

2(R/S)-Metóxi-1-[(1R,2S,5R)-8-fenilmentoxicarbonil]-piperidina (122b)

- **Fórmula Molecular**, $C_{23}H_{35}NO_3$. **Massa Molecular**, 373,53. **Aspecto**, óleo amarelo-palha. **Eluente**, acetato de etila 35 % em hexano (CCF, $R_f = 0,55-0,60$). **Rendimento**, 71 %. **Razão Diastereoisomérica**, 2,5:1.
- **IV** (NaCl, filme): cm^{-1} (intensidade) 3023(f); 2917(m); 2952(m); 2829(m), 1702(F), 1602(f); 1402(F); 1180(F); 1083(F); 755(m); 700(F).
- **RMN- 1H** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,31-7,22 (m, 4H); 7,16-7,11 (m, 1H); 5,39, 5,35, 4,46 e 3,95 (s e m, 1H); 4,90-4,70 (m, 1H); 3,49, 3,25, 3,19, 3,09 (s, 3H); 2,95, 2,82, 2,72; 2,44, 2,38 (m, 1H); 2,09-2,00 (m, 2H); 1,94 (m, 1H); 1,80-1,40 (m, 9H); 1,39 (s, 3H); 1,20, 1,21 (s, 3H); 1,19-0,90 (m, 2H); 0,85 (m, 4H).
- **RMN- ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 155,0; 152,2; 152,3; 128,2; 125,6; 125,3; 96,0; 95,0; 82,0; 81,0; 87,2; 75,0; 76,0; 54,9; 50,8; 42,7; 41,0; 40,0; 38,5; 35,0; 32,0; 30,5; 27,9; 25,9; 24,5; 21,9; 19,0.
- **EMAR** (70 eV): m/z M, Calculado: 373,26169, Obtido: 373,26011.

2(R/S)-Metóxi-1-[(1R,2S)-trans-fenilcicloexiloxicarbonil]-pirrolidina (123a)

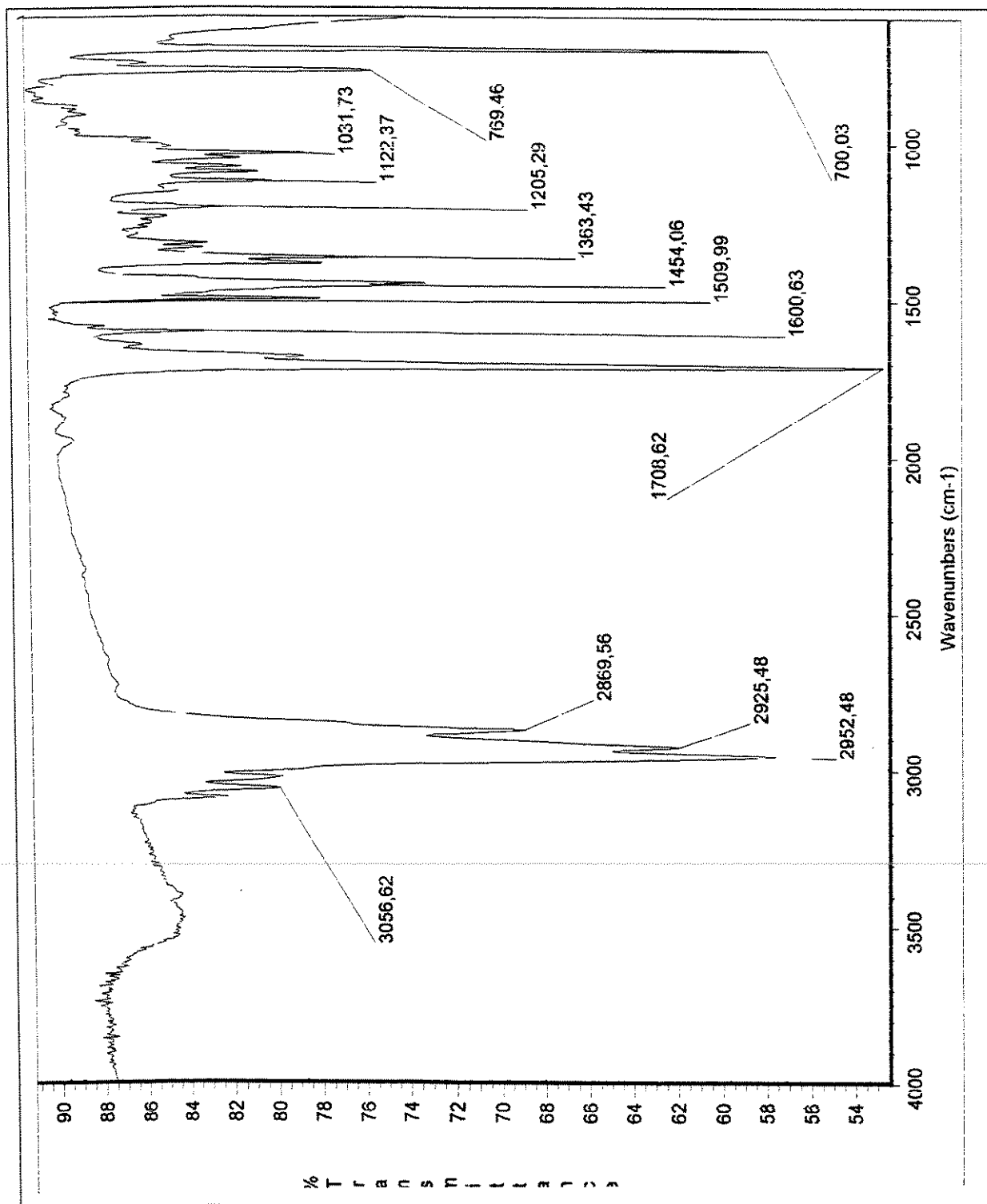
- **Fórmula Molecular**, $C_{18}H_{25}NO_3$. **Massa Molecular**, 303,40. **Aspecto**, óleo amarelo-palha. **Eluente**, acetato de etila 30 % em hexano (CCF, $R_f = 0,55-0,60$). **Rendimento**, 76 %. **Razão Diastereoisomérica**, 1:1.
- **IV** (NaCl, filme): cm^{-1} (intensidade) 3060(f); 3028(f); 2933(F); 2858(m), 2831(f); 1705(F), 1450(m); 1402(F); 1356(m); 1327(m); 1182(m); 1084(m); 1012(m); 756(m); 700(m).
- **RMN- 1H** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,32-7,11 (m, 5H); 5,06, 4,96, 4,62 (sl, 1H); 4,83-4,74 (m, 1H); 3,40-3,10 e 2,99 (m e sl, 5H); 2,78-2,61 (m, 1H); 2,28-2,00 (m, 1H); 1,95-1,28 (m, 11H).
- **RMN- ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 156,0; 154,8; 143,8; 143,5; 129,1; 128,4; 128,3; 128,2; 127,7; 127,6; 127,4; 127,1; 126,5; 126,4; 126,3; 126,2; 88,7; 88,2; 87,6; 77,2; 76,6; 55,5; 55,1; 54,1; 50,2; 49,9; 45,5; 45,2; 44,8; 35,3; 33,9; 33,6; 33,5; 32,8; 32,6; 32,5; 32,1; 31,8; 25,6; 25,2; 24,5; 24,4; 22,2; 21,5.
- **CG/EM** (70 eV): T._r, 17,359 e 17,499 min.; razão diastereoisomérica 1:1.
 m/z 272 [m/z 303(M)– m/z 31 (OMe)]; m/z 272; 228; 207; 158; 128; 91; 55.

2(R/S)-Metóxi-1-[(1R,2S)-trans-fenilcicloexiloxicarbonil]-piperidina (123b)

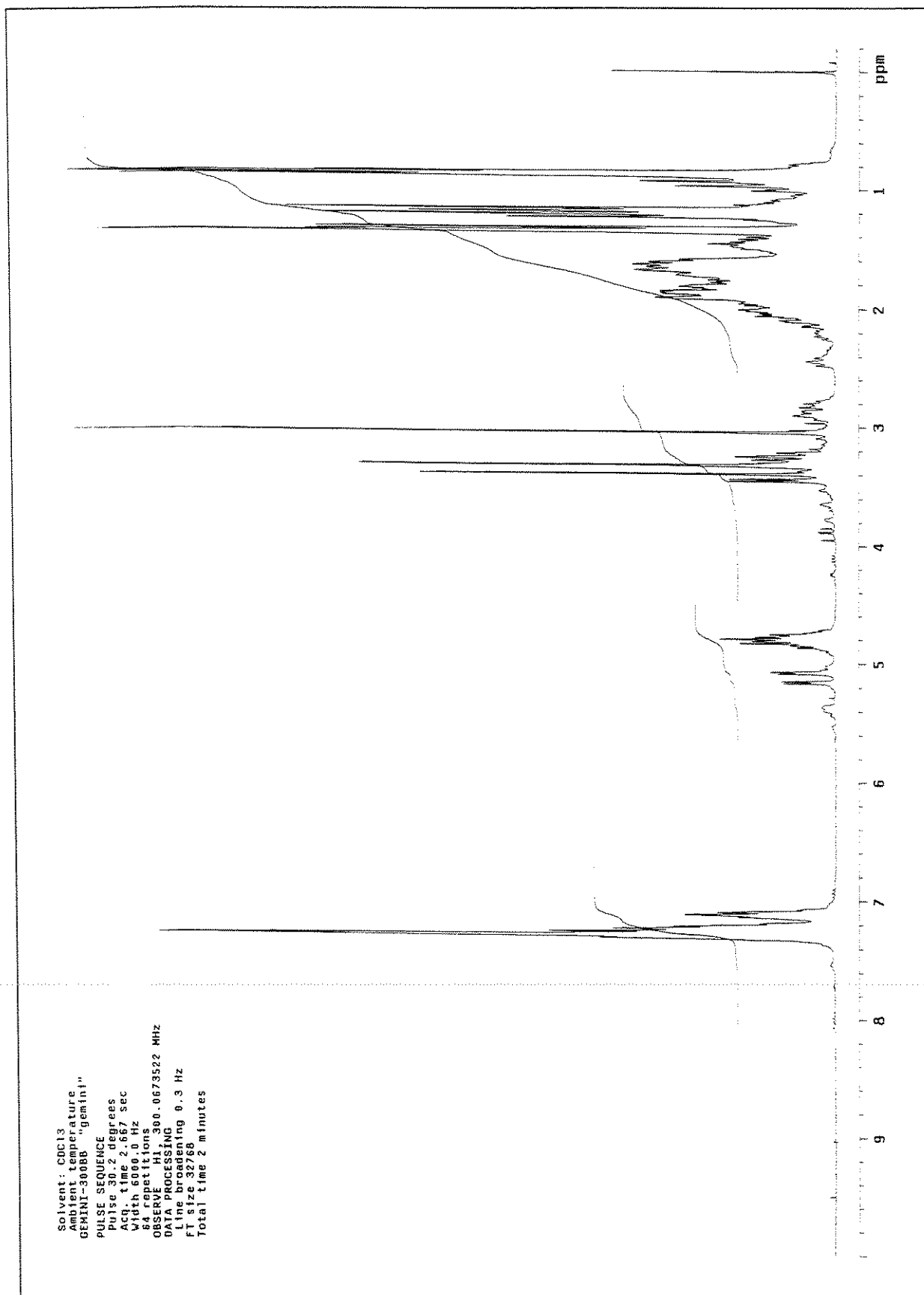
- **Fórmula Molecular**, $C_{19}H_{27}NO_3$. **Massa Molecular**, 317,42. **Aspecto**, óleo amarelo-palha. **Eluente**, acetato de etila 30 % em hexano (CCF, $R_f = 0,60-0,65$). **Rendimento**, 71 %. **Razão Diastereoisomérica**, 1:1.
- **IV** (NaCl, filme): cm^{-1} (intensidade) 3025(f); 2933(m); 2854(m), 1700(F), 1417(F); 1356(m); 1263(m); 1081(m); 1033(m); 755(m); 700(m).
- **RMN- 1H** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,30-7,11 (m, 5H); 5,10, 4,98, 4,62 (sl, 1H); 4,83-4,74 (m, 1H); 3,90-3,20 (m, 2H); 2,15 (sl, 1H); 2,80-2,60 (m, 2H); 2,20 (sl, 1H); 1,95-1,70 (m, 4H); 2,70-1,20 (m, 10H).
- **RMN- ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 155,9 155,0; 143,0; 142,5; 128,3; 127,9; 126,0; 86,0; 84,2; 77,5; 57,8; 57,1; 50,1; 47,8; 47,0; 46,2; 44,8; 35,8; 33,8; 33,0; 32,5; 26,1; 25,9; 24,5; 24,0; 23,5.

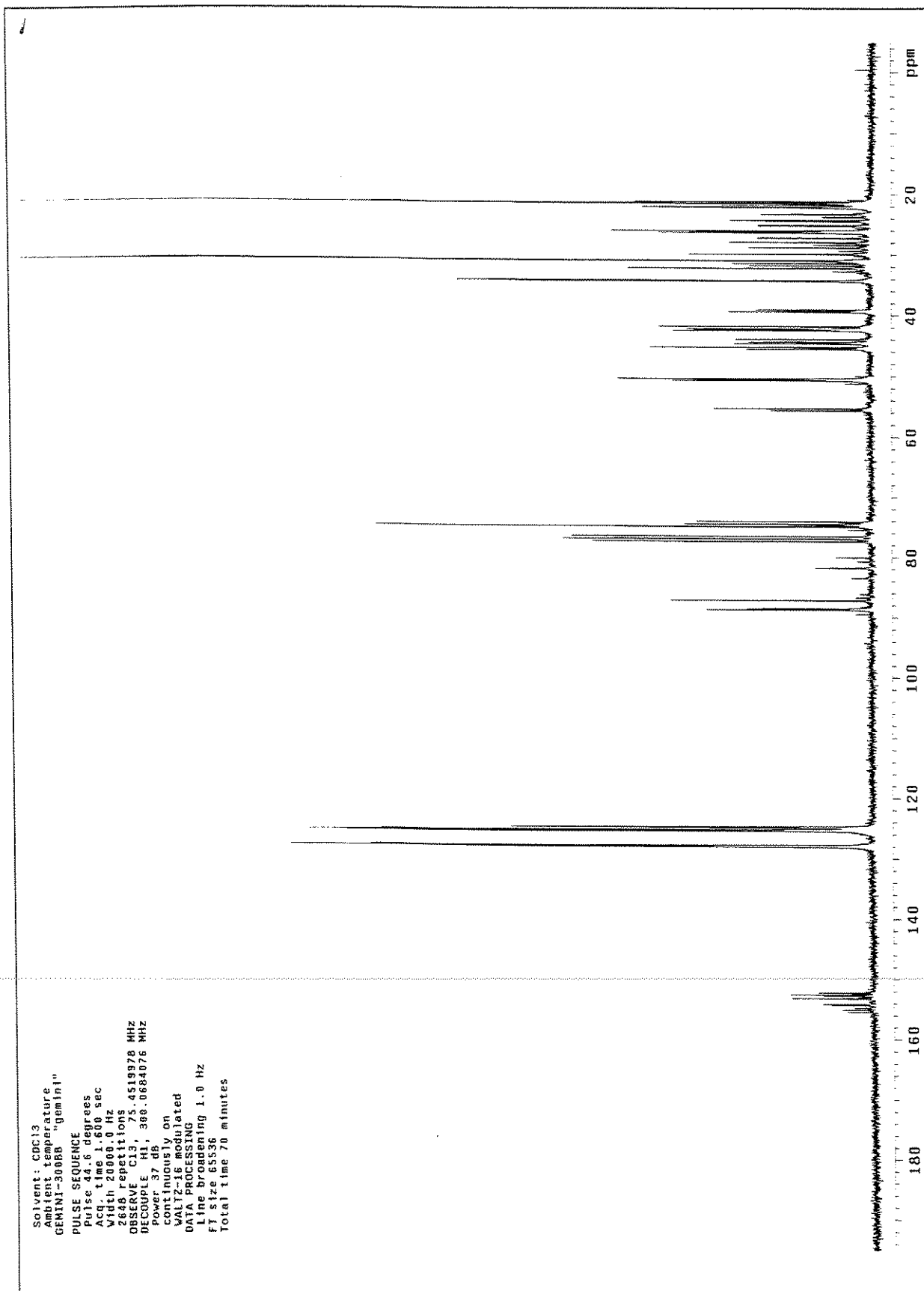
- **CG/EM (70 eV):** T._{r.}, 17,359 e 17,499; razão diastereoisomérica 1:1.
 m/z 272 [M/z 303 – m/z 31 (OMe)]; m/z 272; 228; 207; 158; 128; 91; 55.

Espectros: 2(R/S)-Metóxi-1-[(1R,2S,5R)-8-fenilmentoxicarbonil]-pirrolidina (122a)



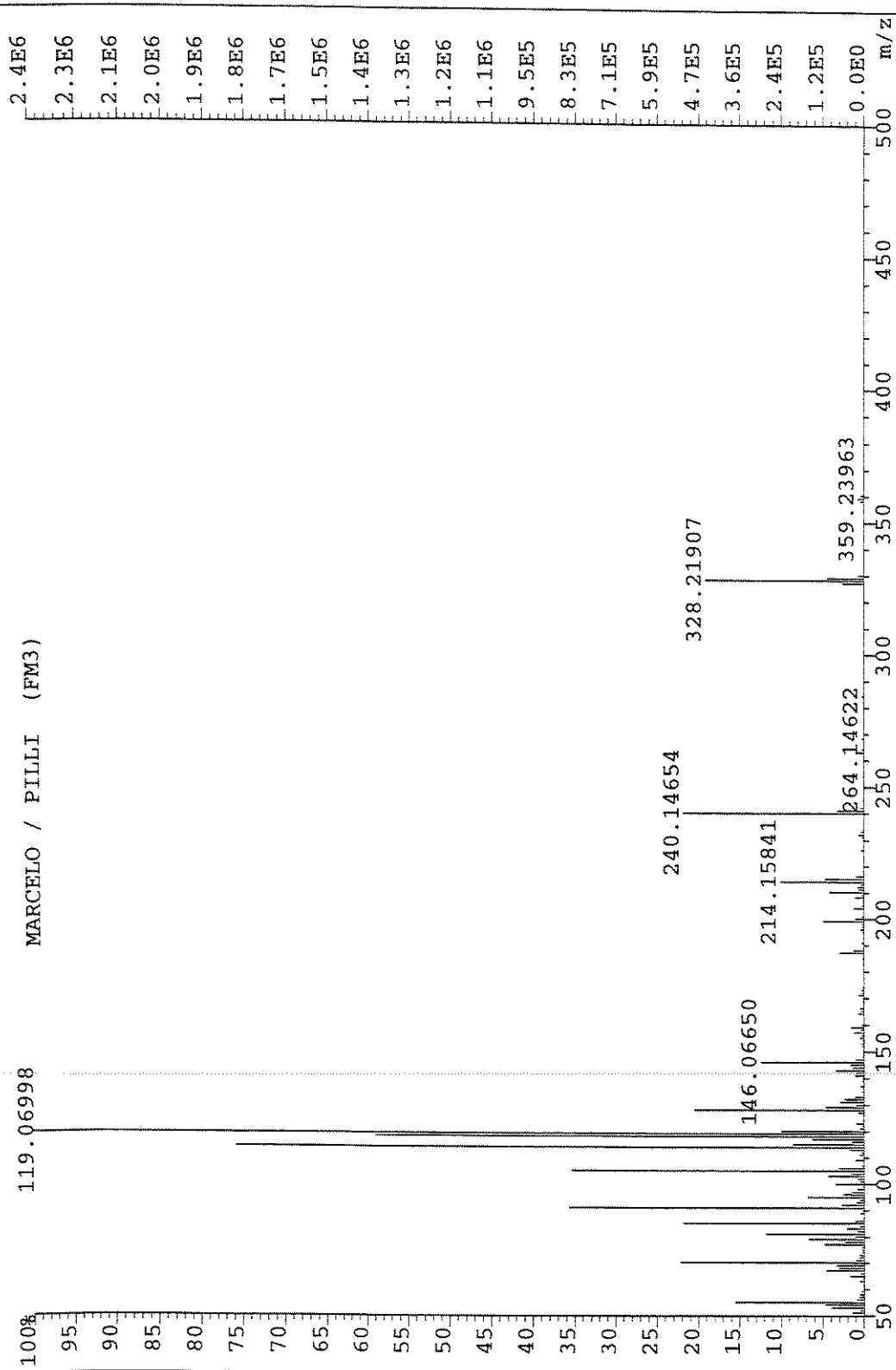
Espectro 25. Infravermelho (NaCl, filme) do composto 122a.

**Espectro 26.** RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto 122a.

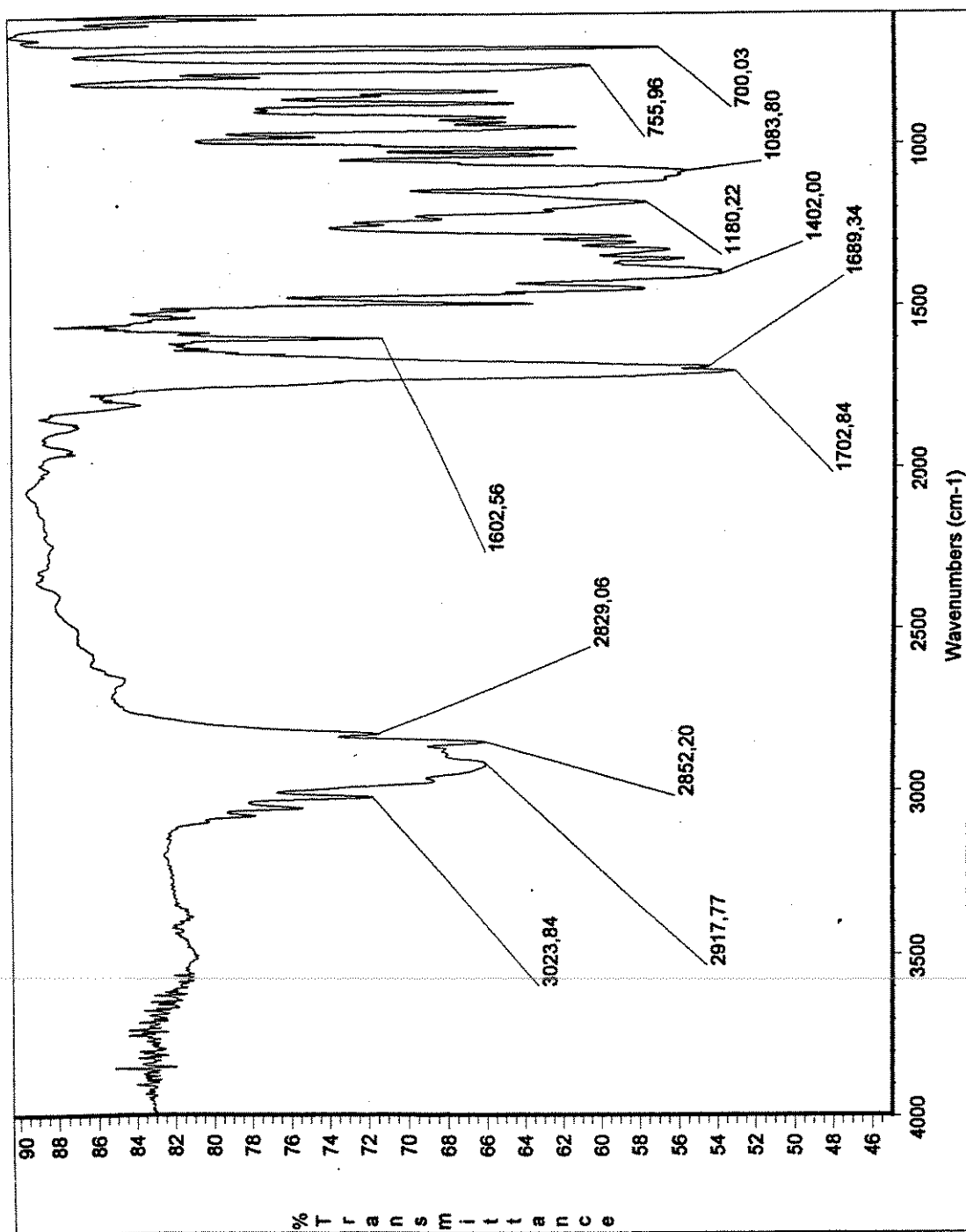
**Espectro 27.** RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto 122a.

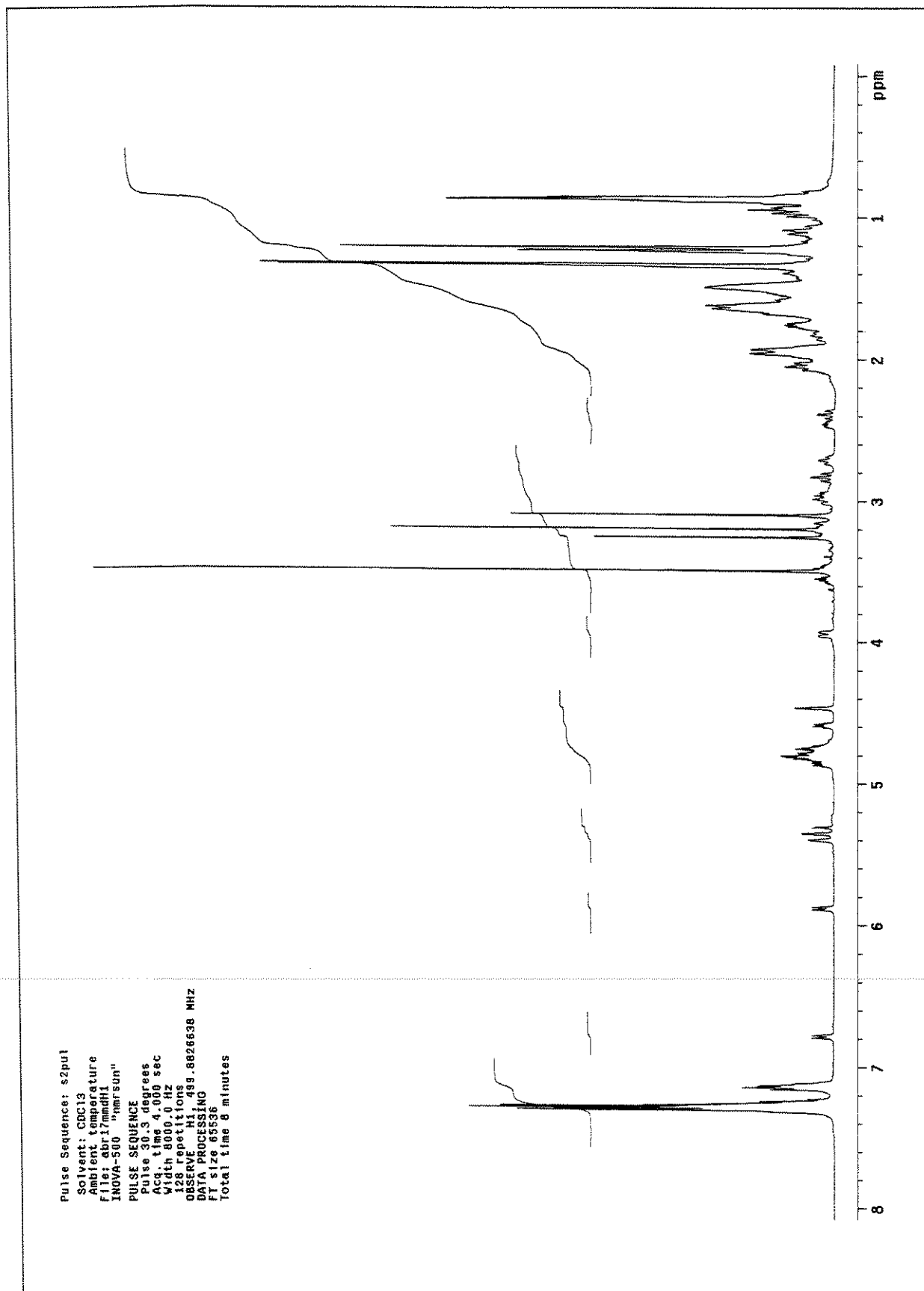
File:25AU-99 Ident:225 Acq:25-AUG-1999 10:05:09 +28:23 Cal:25AU99B
AutoSpec EI+ Magnet BpI:2370646 TIC:15726375 Flags:HALL

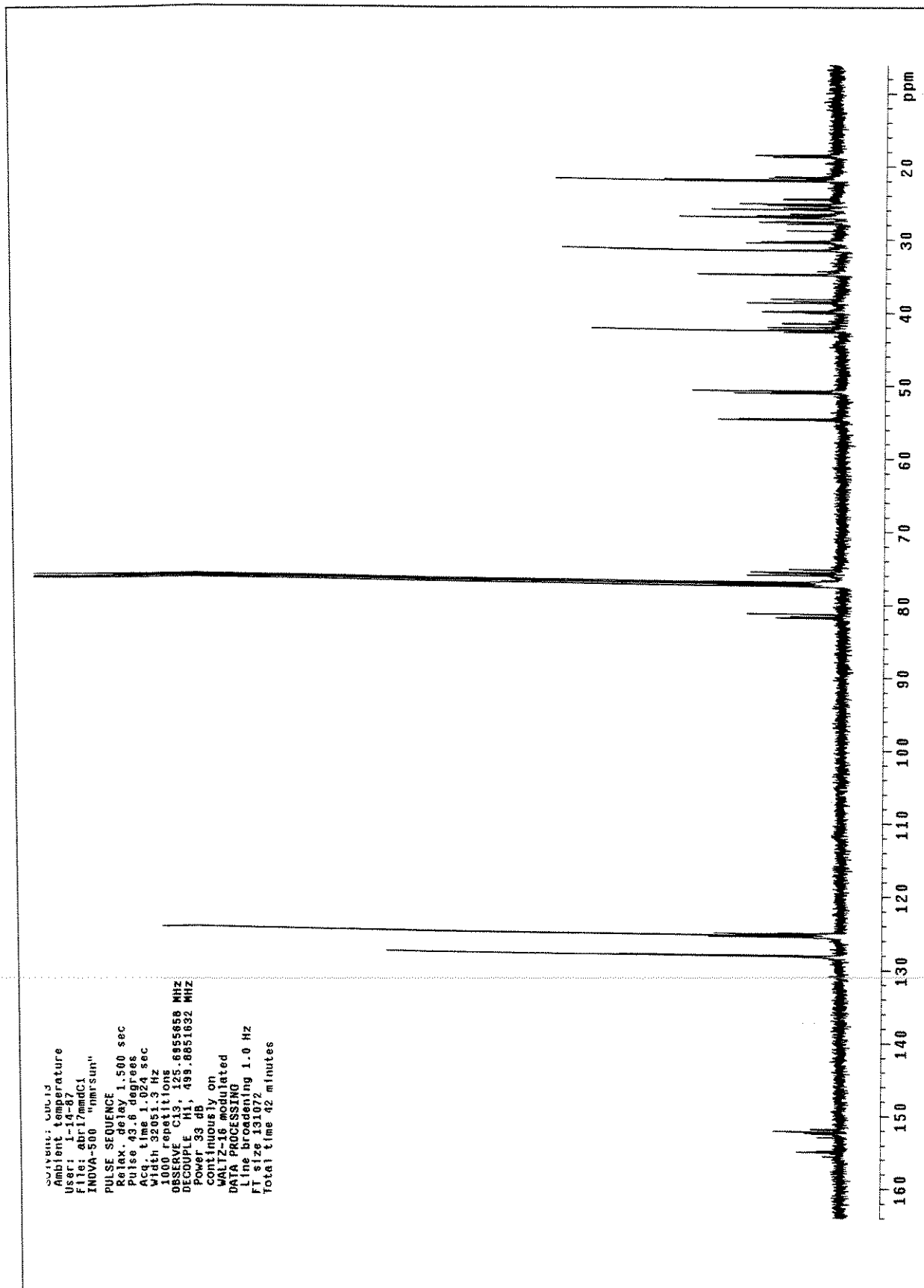
MARCELO / PILLI (FM3)

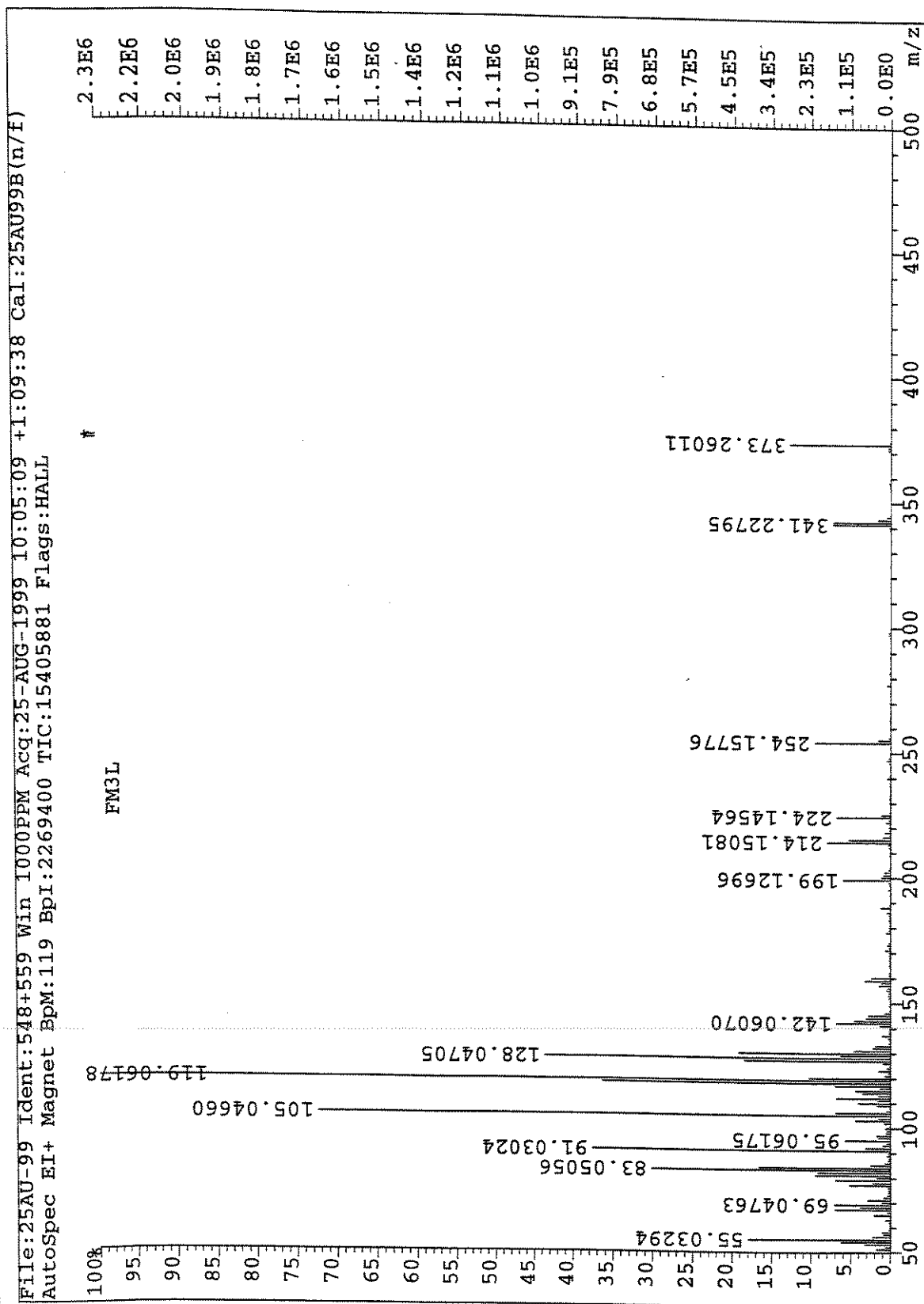


Espectro 28. EMAR (70 eV) do composto 122a.

Espectros: 2(R/S)-Metóxi-1-[(1R,2S,5R)-8-fenilmentoxicarbonil]-piperidina (122b)**Espectro 29.** Infravermelho (NaCl, filme) do composto 122b.

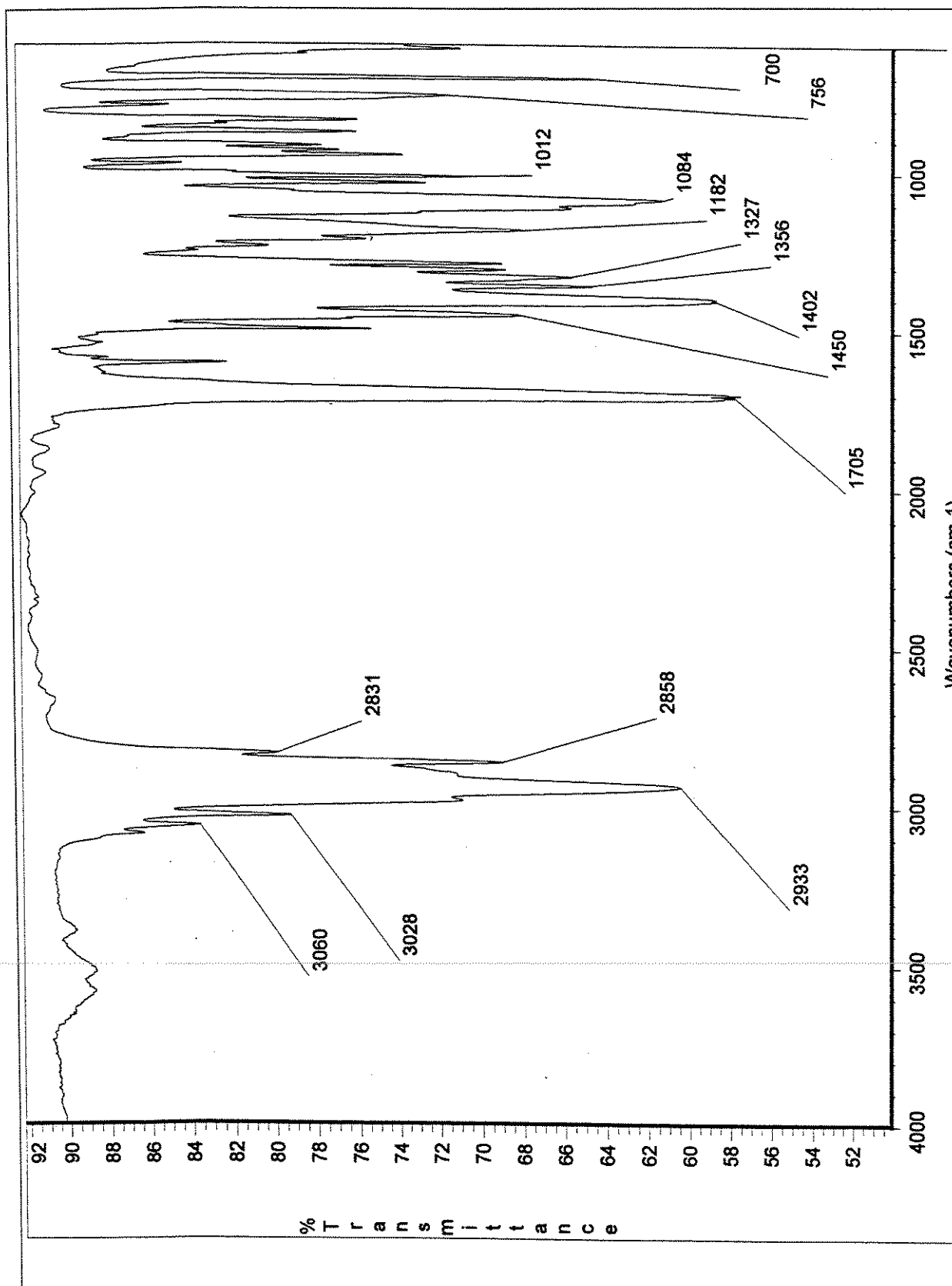
**Espectro 30.** RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 122b.

**Espectro 31.** RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) do composto 122b.

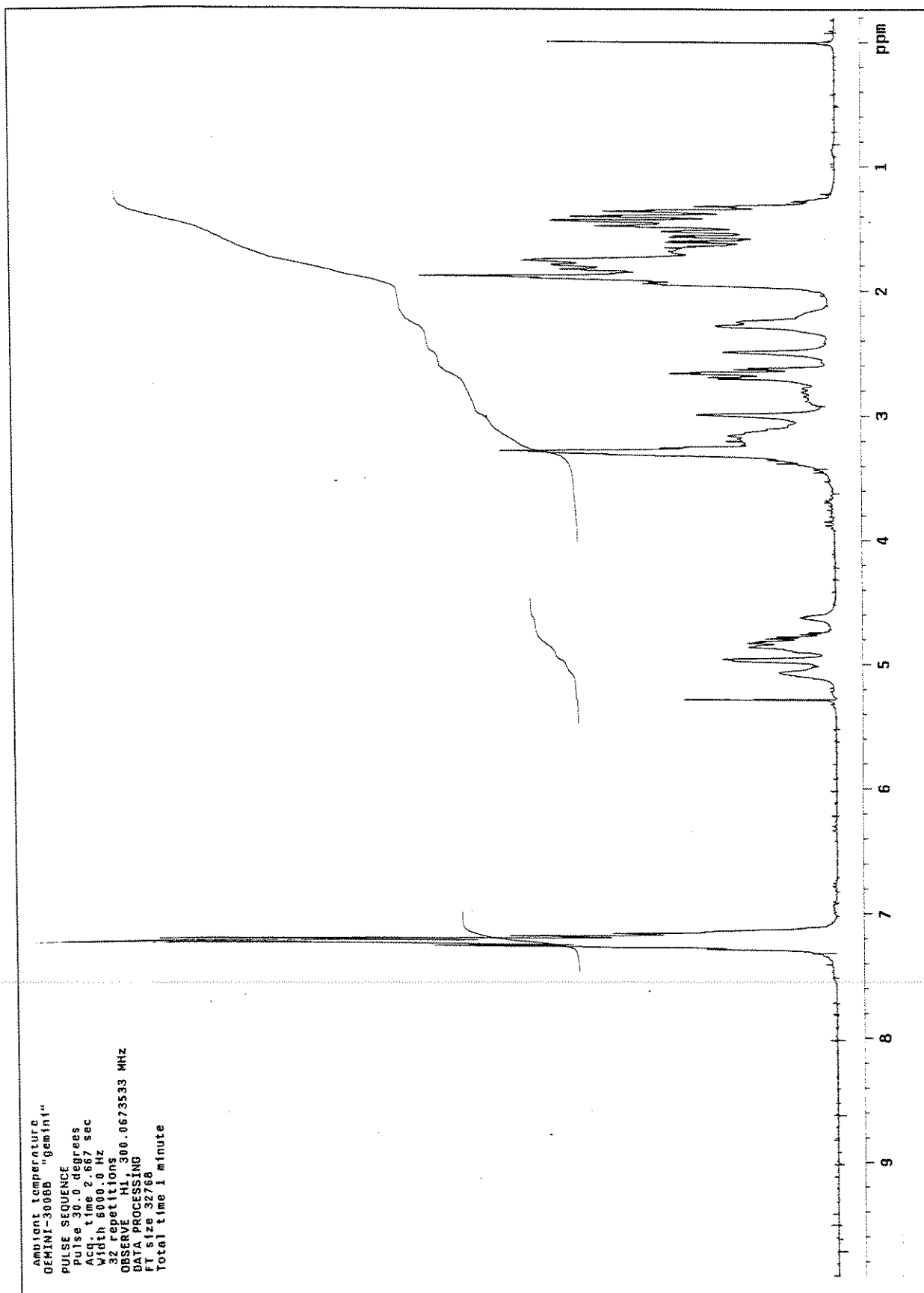


Espectro 32. EMAR (70 eV) do composto 122b.

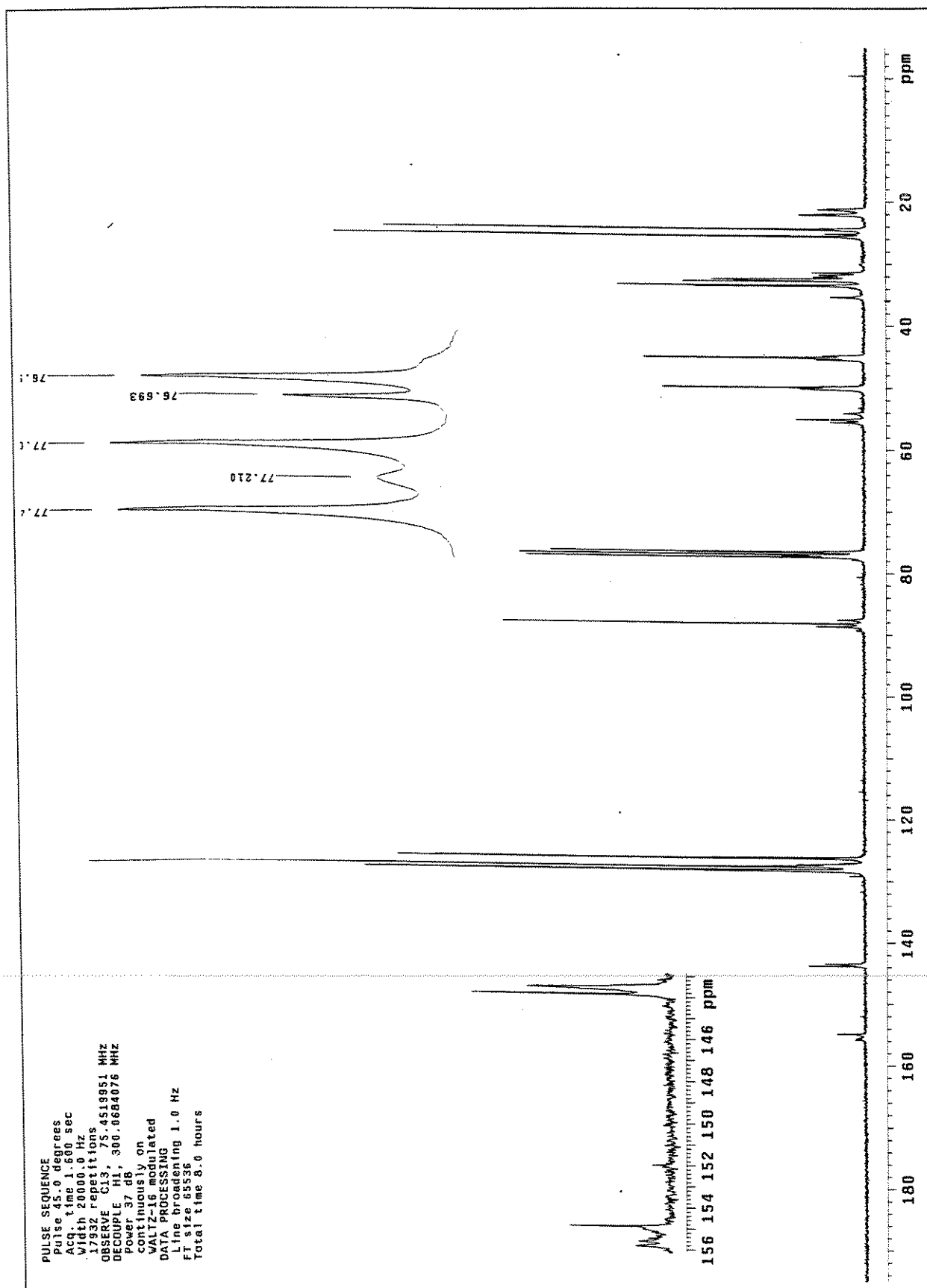
Espectros: 2(R/S)-Metóxi-1-[(1R,2S)-trans-fenilcicloexiloxicarbonil]-pirrolidina(123a)



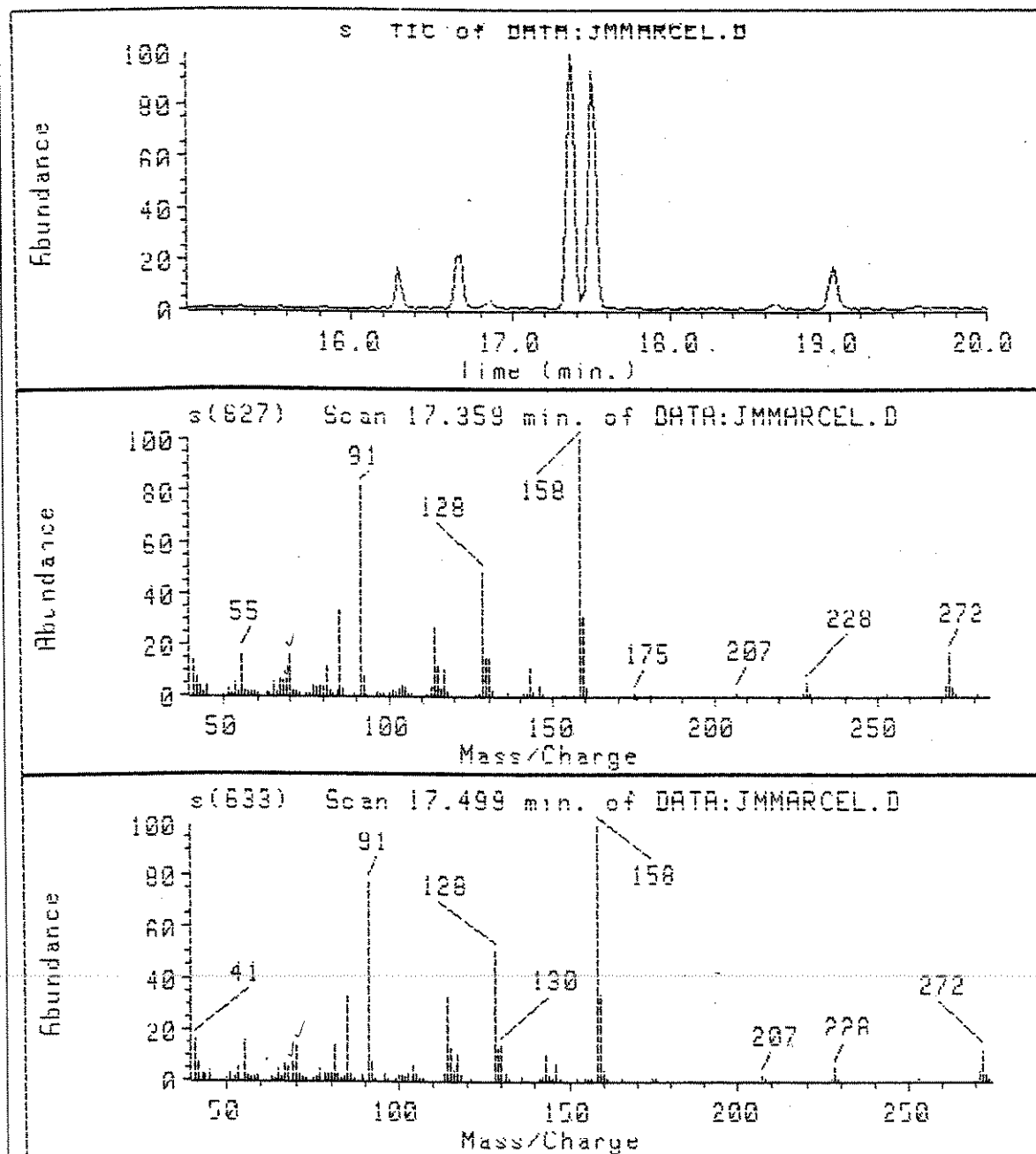
Espectro 33. Infravermelho (NaCl, filme) do composto 123a.



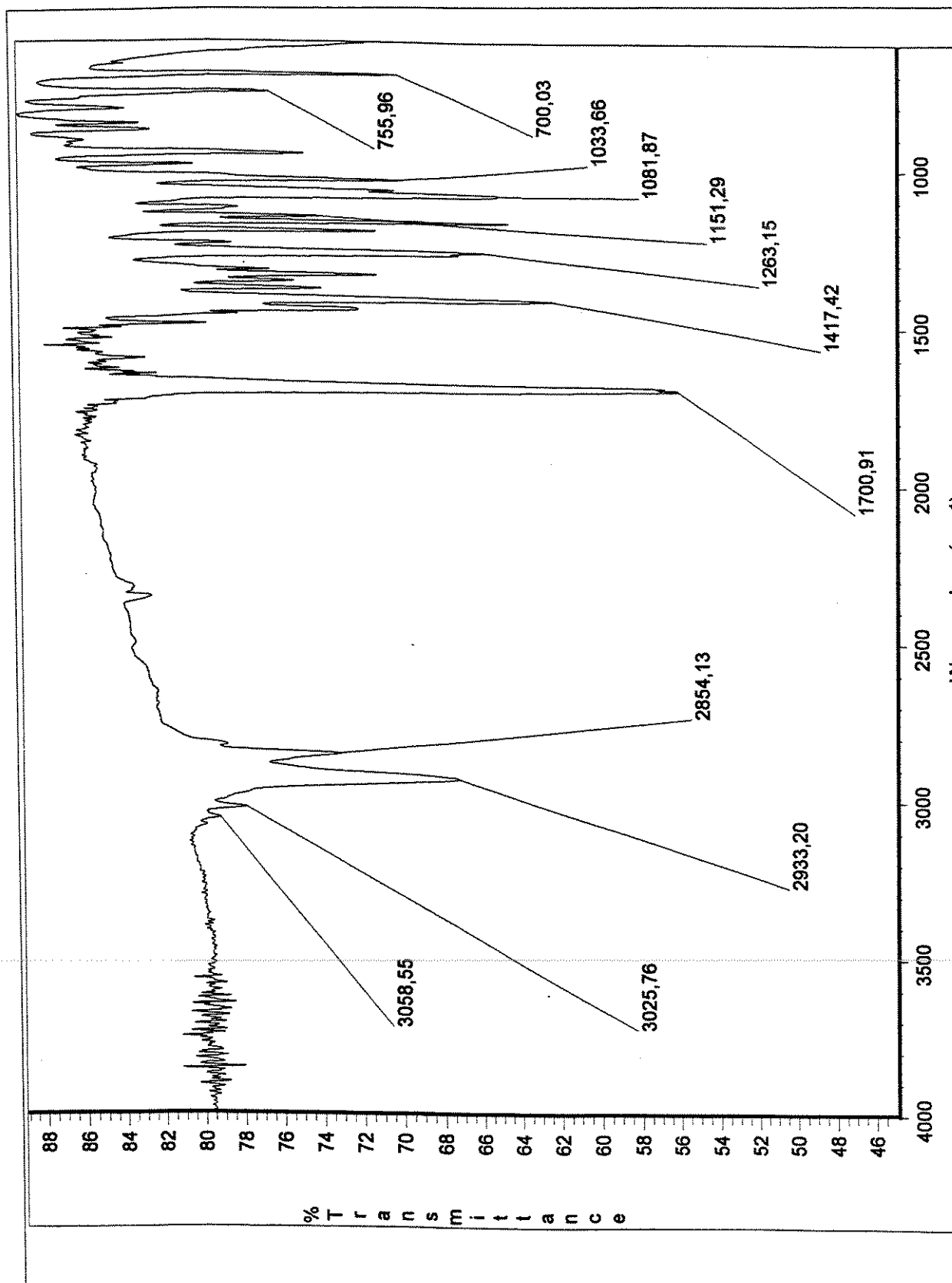
Espectro 34. RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **123a**.



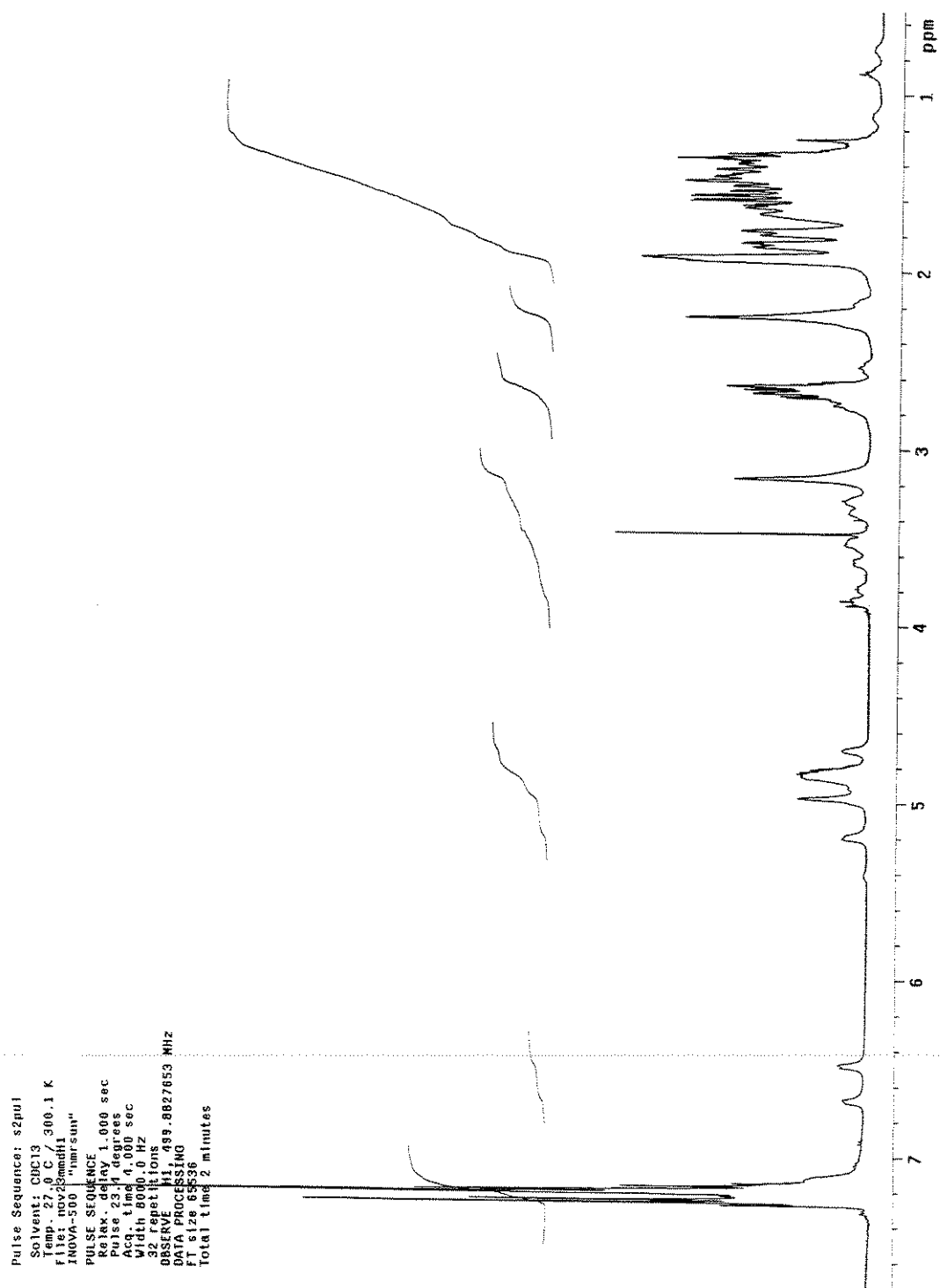
Espectro 35. RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 123a.

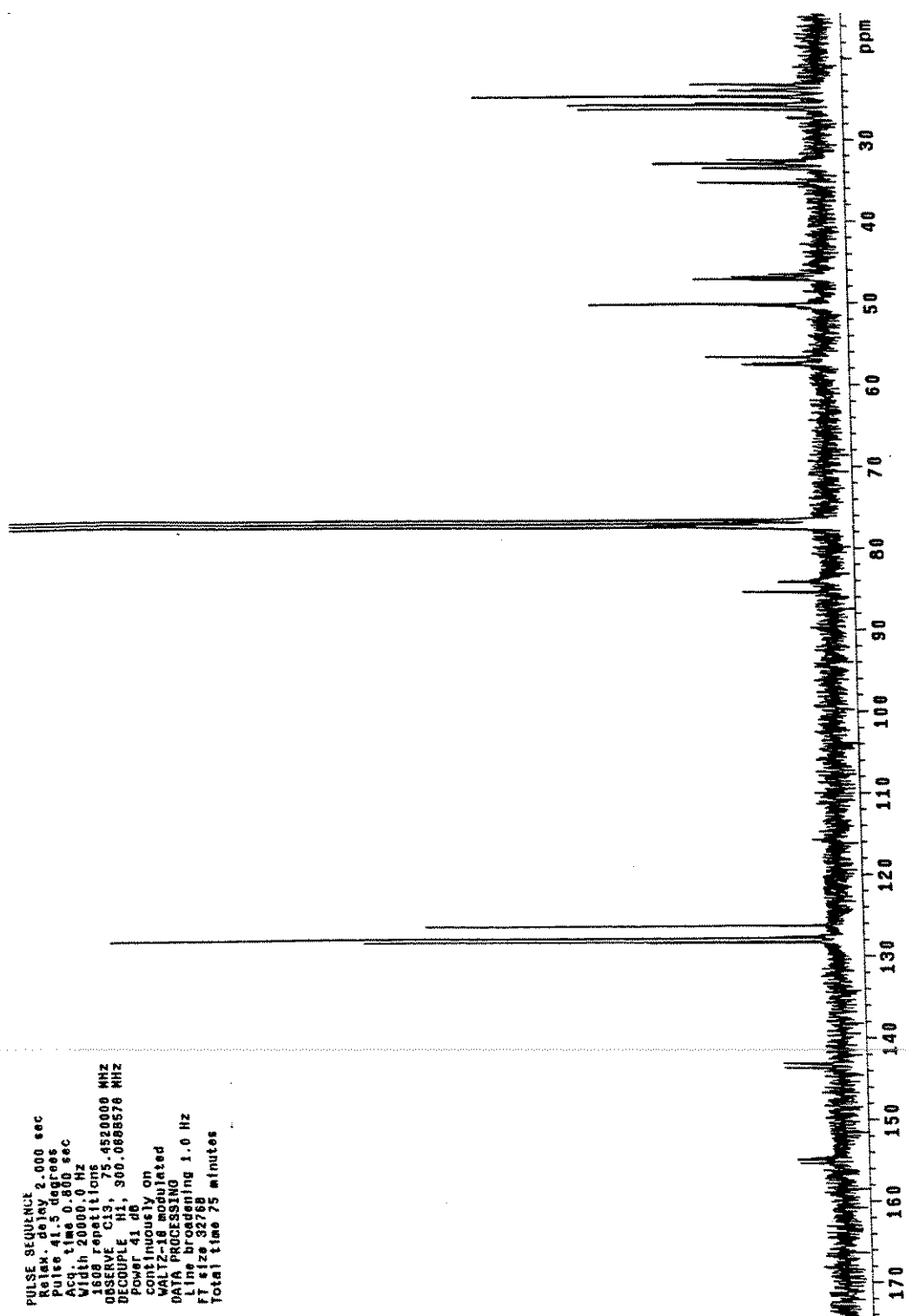
**Espectro 36.** CG/EM (70 eV) do composto 123a.

Espectros: 2(R/S)-Metóxi-1-[(1R,2S)-trans-Fenilcicloexiloxicarbonil]-piperidina (123b)

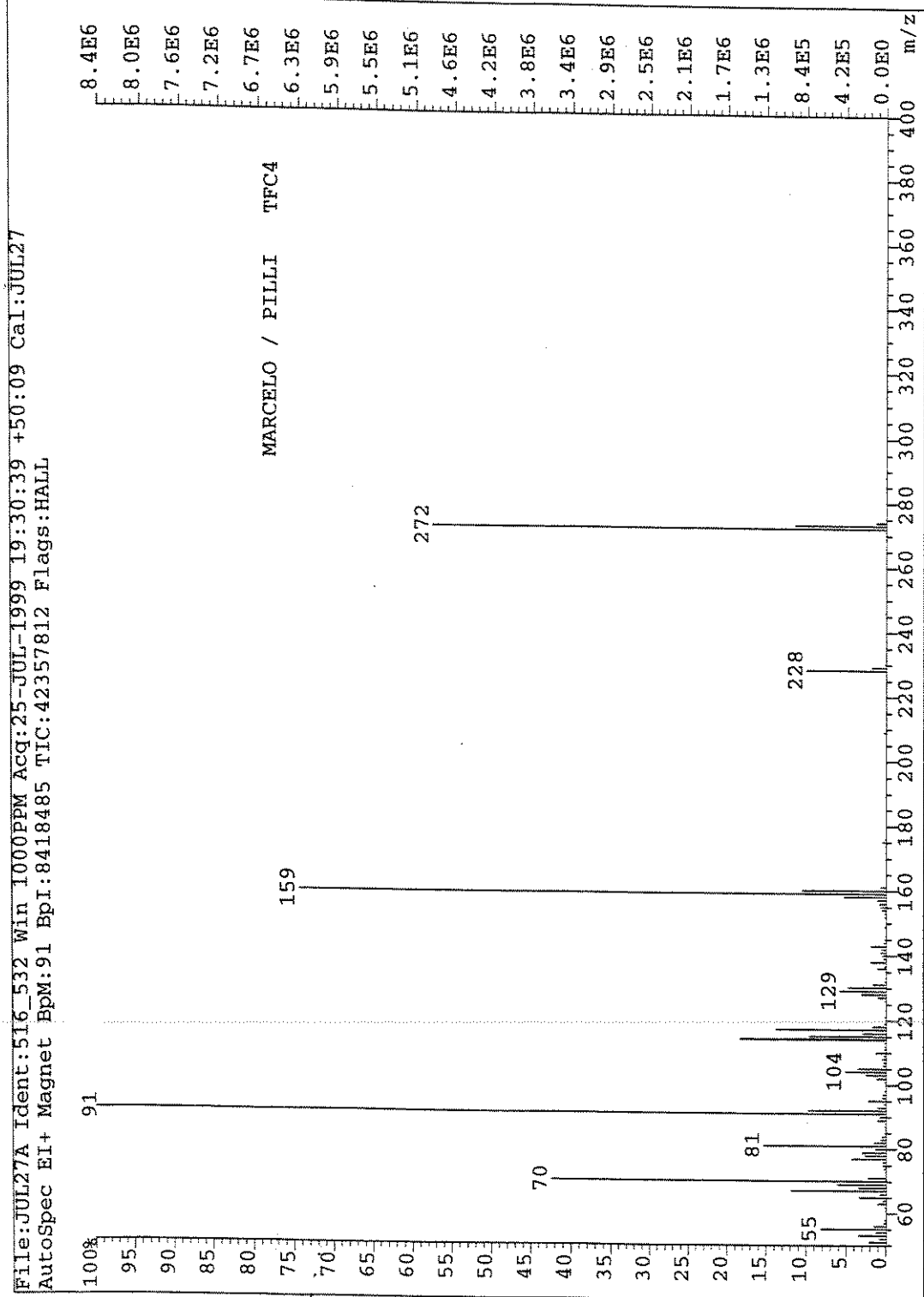


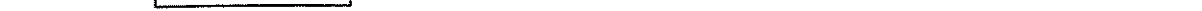
Espectro 37. Infravermelho (NaCl, filme) do composto 123b.

**Espectro 38.** RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto 123b.



Espectro 39. RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **123b**.

**Espectro 40.** EM (70 eV) do composto 123b.



1000

2(R/S)-(1-Propenil)-1-[(1R,2S,5R)-8-fenilmentoxicarbonil]-pirrolidina (102a)

- **Fórmula Molecular**, $C_{24}H_{35}NO_2$. **Massa Molecular**, 369,54. **Aspecto**, óleo incolor. **Eluente**, acetato de etila 35 % em hexano (CCF, $R_f = 0,5$). **Rendimento**, 70 %. **Razão Diastereoisomérica**, 6:1.
- **IV** (NaCl, filme): cm^{-1} (intensidade) 2954(F); 2921(F); 2869 (m), 1693(F), 1641(m); 1407(F); 1330(m); 1184(f); 1108(m); 992(m); 910(m); 755(m); 700(m).
- **RMN- 1H** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,28-7,20 (m, 4H); 7,10 (m, 1H); 5,79, 5,50 (m, 1H); 5,14-4,90 (m, 2H); 4,78 (m, 1H); 3,80, 2,60 (ml, 1H); 3,22 (m, 1H); 2,80, 2,38 (m, 1H); 2,19-1,99 (m, 2H); 1,85-1,40 (m, 9H); 1,35, 1,21 (s, 3H); 1,18 (s, 3H); 1,30-1,20 (m, 1H); 0,90-1,00 (m, 2H); 0,86 (d, 3H).
- **RMN- ^{13}C** (125 MHz, $CDCl_3$): δ 154,0; 153,0; 152,7; 135,9; 127,9; 125,4; 124,7; 117,0; 77,2; 74,1; 56,7; 54,7; 50,8; 46,0; 45,5; 42,5; 42,2; 39,2; 38,4; 38,0; 34,5; 31,1; 29,3; 28,7; 27,9; 26,2; 24,6; 23,2; 22,8; 21,6.
- **EMAR** (70 eV): m/z M+1, Calculado: 370,26935; Obtido: 370,26754.

2(R/S)-(1-Propenil)-1-[(1R,2S,5R)-8-fenilmentoxicarbonil]-piperidina (102b)

- **Fórmula Molecular**, $C_{25}H_{37}NO_2$. **Massa Molecular**, 383,57. **Aspecto**, óleo incolor. **Eluente**, acetato de etila 35 % em hexano (CCF, $R_f = 0,6$). **Rendimento**, 65 %. **Razão Diastereoisomérica**, 3:1.
- **IV** (NaCl, filme): cm^{-1} (intensidade) 3091(f); 3061(f); 2954(m); 2930(m); 2866 (m), 1687(F), 1641(m); 1423(F); 1369(m); 1259(m); 1149(m); 1093(m); 1034(f); 700(m).
- **RMN- 1H** (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7,32-7,20 (m, 4H); 7,10 (m, 1H); 5,80, 5,60 (ml, 1H); 5,10-4,90 (m, 2H); 4,80 (ml, 1H); 4,38, 4,00 (ml, 1H); 3,40, 3,25, 3,19 (ml, 1H); 2,75, 2,60, 2,10 (ml, 1H); 2,40-2,20 (ml, 2H); 2,00-1,90 (ml, 2H); 1,68-1,20 (m, 16H); 1,10 (m, 1H); 0,98-0,80 (m, 4H).
- **RMN- ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 155,0; 152,0; 135,9; 128,0; 125,6; 125,1; 116,5; 75,4; 51,0; 50,5; 49,8; 42,5; 40,2; 39,0; 35,0; 34,4; 31,8; 27,9; 25,7; 25,9; 26,2; 22,0; 18,8.
- **EMAR** (70 eV): m/z M+1, Calculado: 383,28242; Obtido: 383,28420.
- **CG/EM** (70 eV): T.r. = 14,79 min.; razão diastereoisomérica 3:1.
M – 41($C_3H_5^+$), m/z 342; m/z 298; 215; 159; 105; 84; 55; 41.

2(R/S)-(1-Propenil)-1-[(1R,2S)-trans-fenilcicloexiloxicarbonil]-pirrolidina (103a)

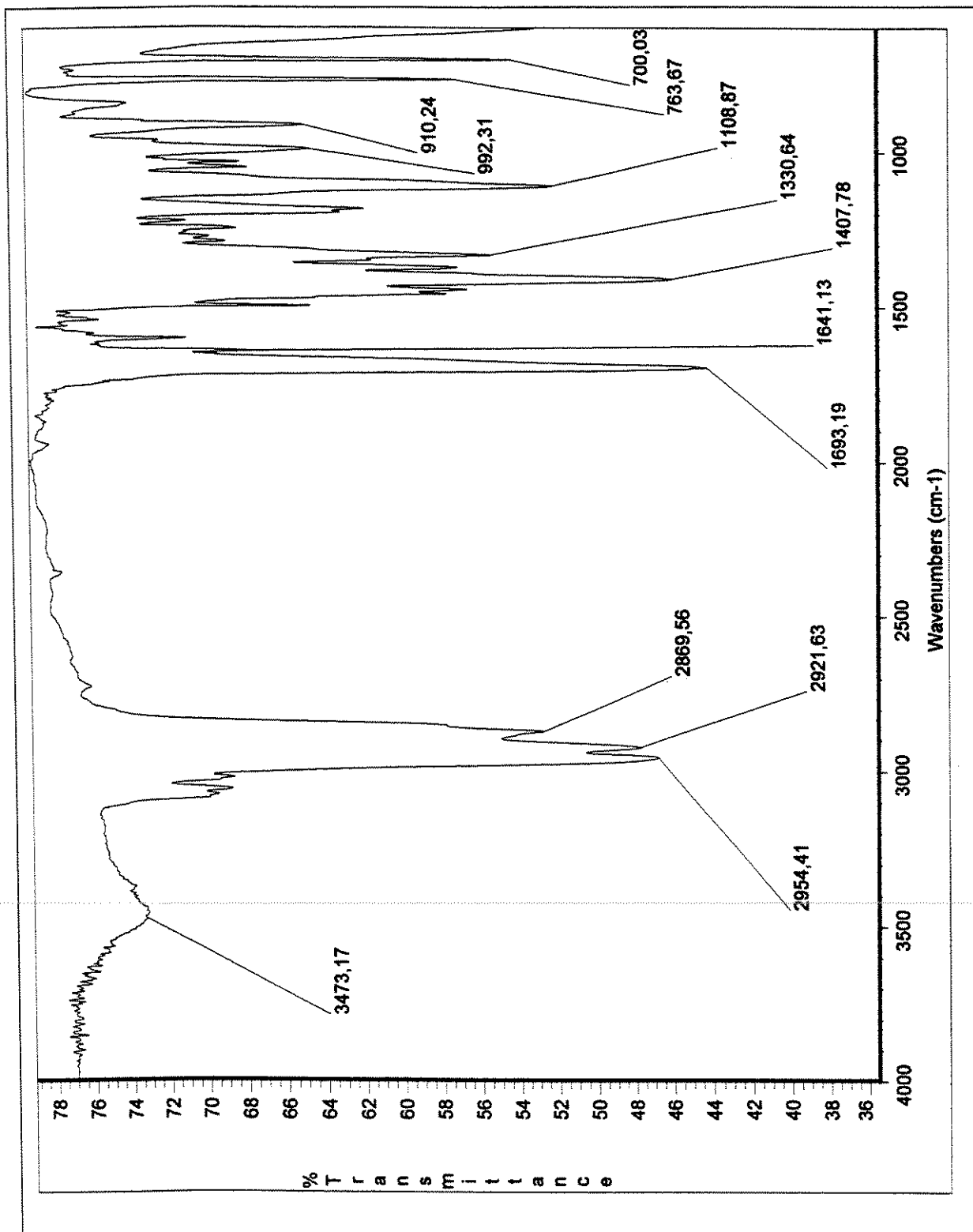
- **Fórmula Molecular**, $C_{20}H_{27}NO_2$. **Massa Molecular**, 313,40. **Aspecto**, óleo incolor. **Eluente**, acetato de etila 30 % em hexano (CCF, $R_f = 0,5$). **Rendimento**, 75 %. **Razão Diastereoisomérica**, 1:1.
- **IV** (NaCl, filme): cm^{-1} (intensidade) 3062(f); 3027(f); 2931(F); 2857(m), 1698(F), 1639(m); 1602(f); 1448(m); 1407(F); 1355(m); 1184(f); 1105(m); 1033(f); 755(m); 700(m).
- **RMN- 1H** (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7,26-7,14 (m, 5H); 5,60-5,30 (ml, 1H); 5,10-4,75 (ml, 3H); 3,66-3,61, 3,33-3,18, 3,00-2,81 (ml, 3H); 2,67-2,61, 2,50-2,05 (ml, 3H); 1,92-1,25 (m, 12H).
- **RMN- ^{13}C** (125 MHz, $CDCl_3$): δ 154,5; 143,5; 135,1; 128,3; 128,0; 127,6; 127,3; 126,1; 76,7; 56,1; 56,9; 50,4; 46,4; 39,0; 38,0; 35,1; 33,7; 33,1; 25,7; 24,7.
- **EMAR** (70 eV): m/z M, Calculado: 314,21200, Obtido: 314,21257.
- **CG/EM** (70 eV): T.r. = 10,97 e 11,05 min.; razão diastereoisomérica 1:1. M, m/z 313; m/z 272; 220; 207; 159; 114; 91; 70.

2(R/S)-(1-Propenil)-1-[(1R,2S)-trans-fenilcicloexiloxicarbonil]-piperidina (103b)

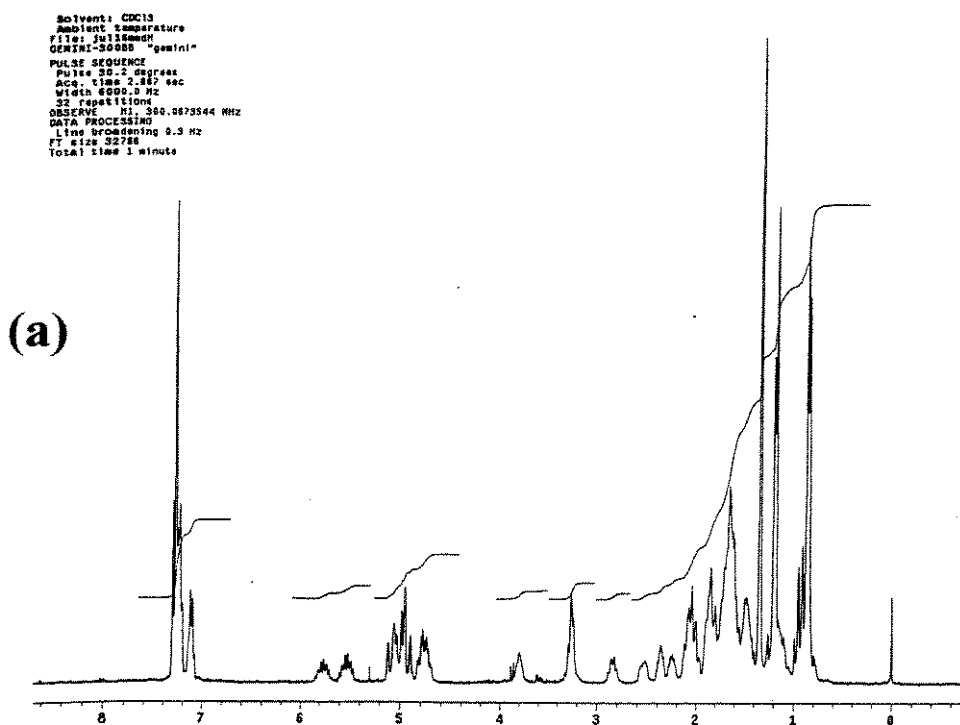
- **Fórmula Molecular**, $C_{21}H_{29}NO_2$. **Massa Molecular**, 327,45. **Aspecto**, óleo incolor. **Eluente**, acetato de etila 30 % em hexano (CCF, $R_f = 0,7$). **Rendimento**, 68 %. **Razão Diastereoisomérica**, 2:1.
- **IV** (NaCl, filme): cm^{-1} (intensidade) 3025(m); 2929(F); 2857(F); 1698(F); 1417(F); 1101(m); 755(m), 700(m).
- **RMN- 1H** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,28-7,13 (m, 5H); 5,56, 4,95-4,78 (m, 4H); 4,05 (sl, 1H); 3,78 (dl, $^3J = 13,0$, 1H); 2,70-2,52 (m, 2H); 2,23-2,05 (m, 2H); 1,94-1,75 (m, 2H); 1,64-1,21 (m, 12H).
- **RMN- ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 155,3; 143,6; 135,4; 128,3; 128,1; 127,7; 127,5; 126,2; 116,5; 77,0; 50,3; 49,9; 49,7; 38,8; 38,7; 33,9; 33,7; 32,8; 27,1; 25,8; 25,1; 25,0; 24,7; 24,6; 18,5; 18,4.
- **EMAR** (70 eV): m/z M+1, Calculado: 328,22765, Obtido: 328,22760
- **CG/EM** (70 eV): T.r. = 12,93 min., razão diastereoisomérica 2:1.

M – 41(C₃H₅), m/z 286; m/z 286; 242; 159; 128; 117; 91; 81; 67; 55; 41.

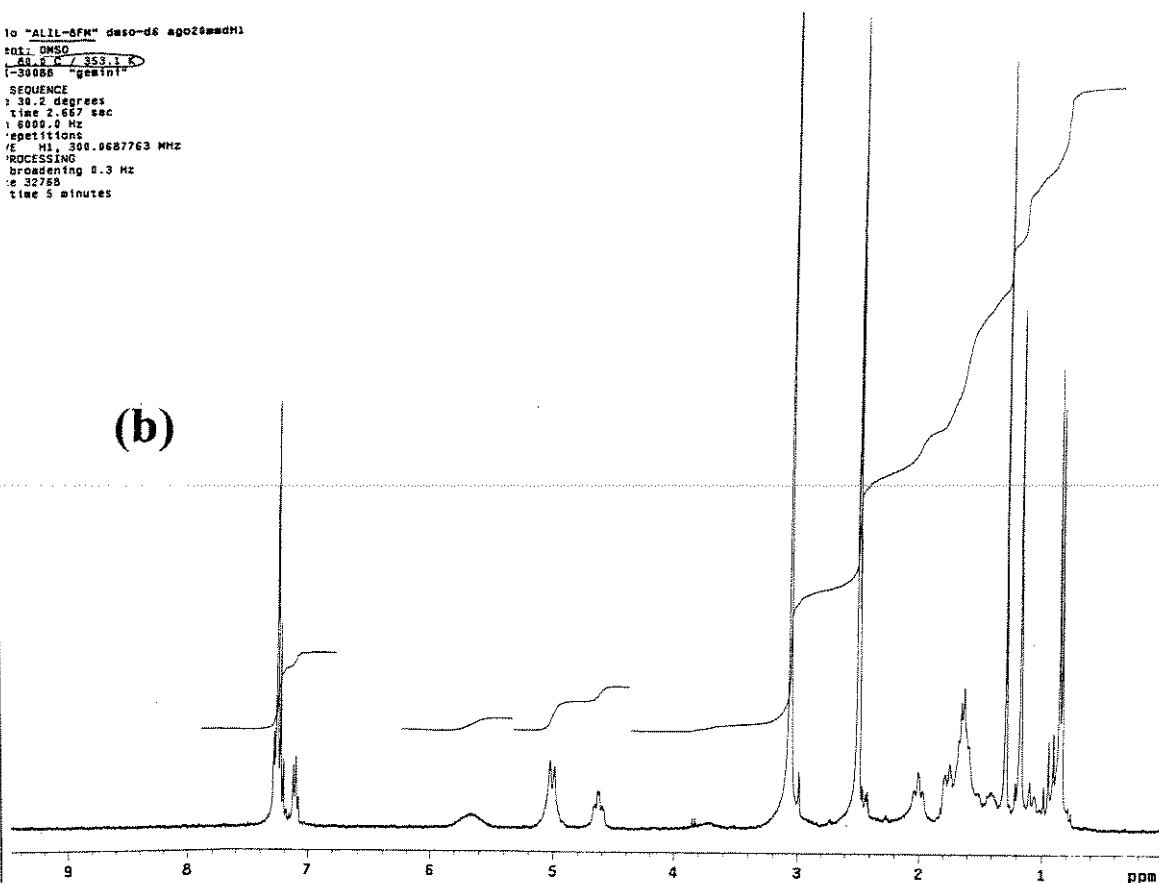
Espectros: 2(R/S)-(1-Propenil)-1-[(1R,2S,5R)-8-fenilmentoxicarbonil]-pirrolidina (102a)



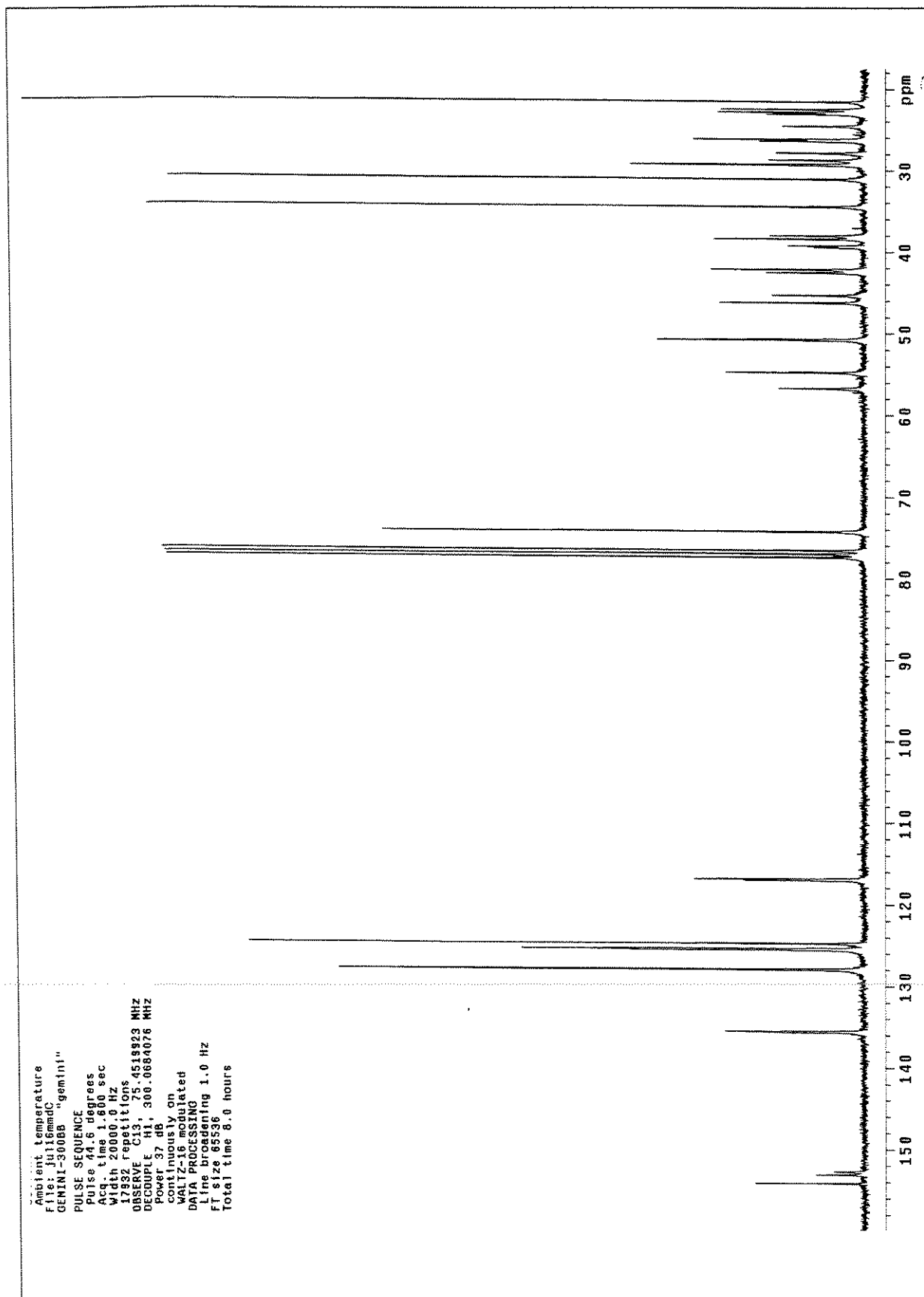
Espectro 41. Infravermelho (NaCl, filme) do composto 102a.



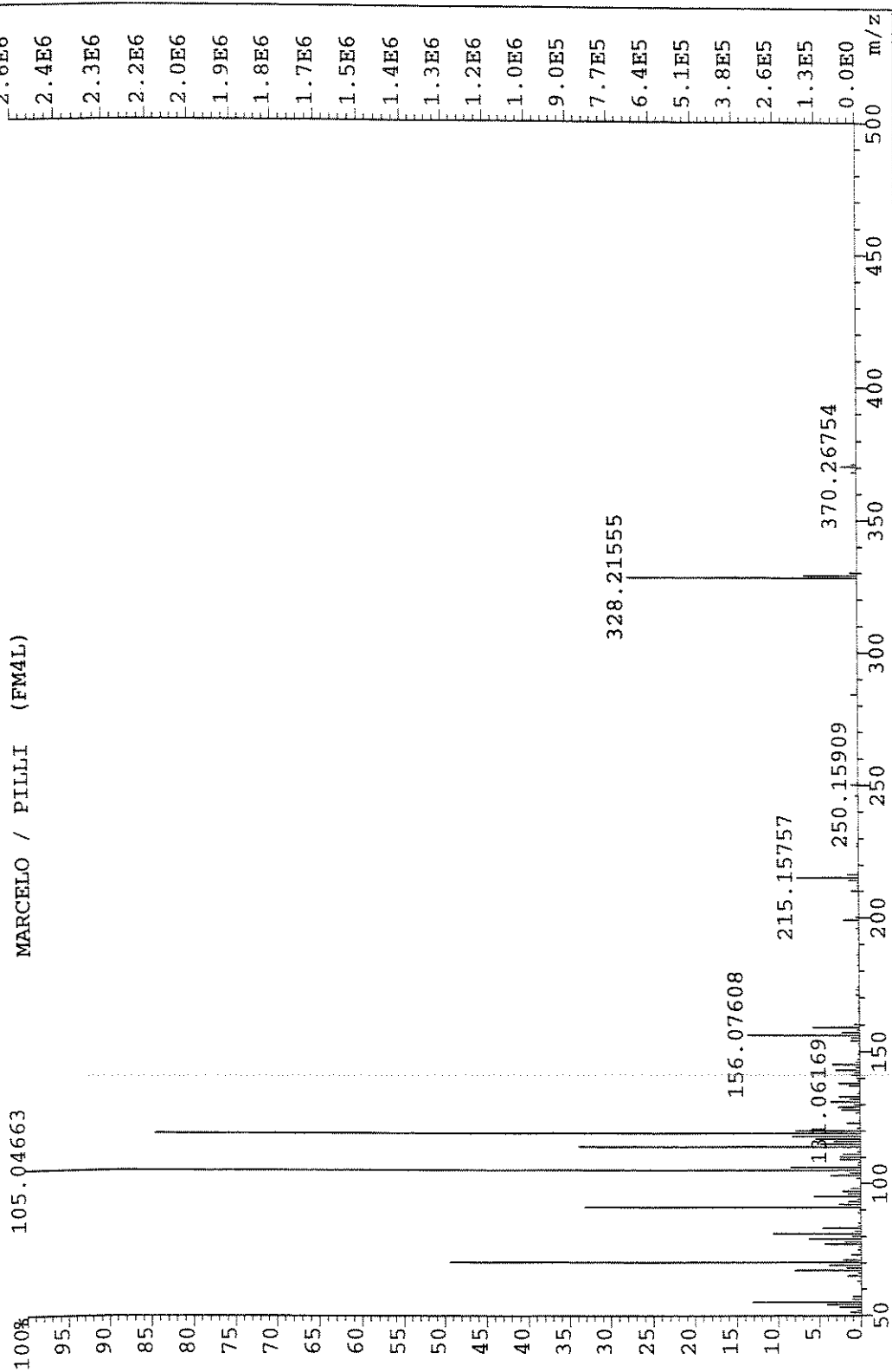
10 "ALIL-5FW" dms0-d6 ago26madh1
SOL: DMSO
60.0 K / 353.1 K
(-30000 "gemin")
SEQUENCE
Pulse 30.2 degrees
Time 2.667 sec
Width 8000.0 Hz
Repetitions
H1, 300.068763 MHz
PROCESSING
Line broadening 0.3 Hz
FT size 32768
Time 5 minutes



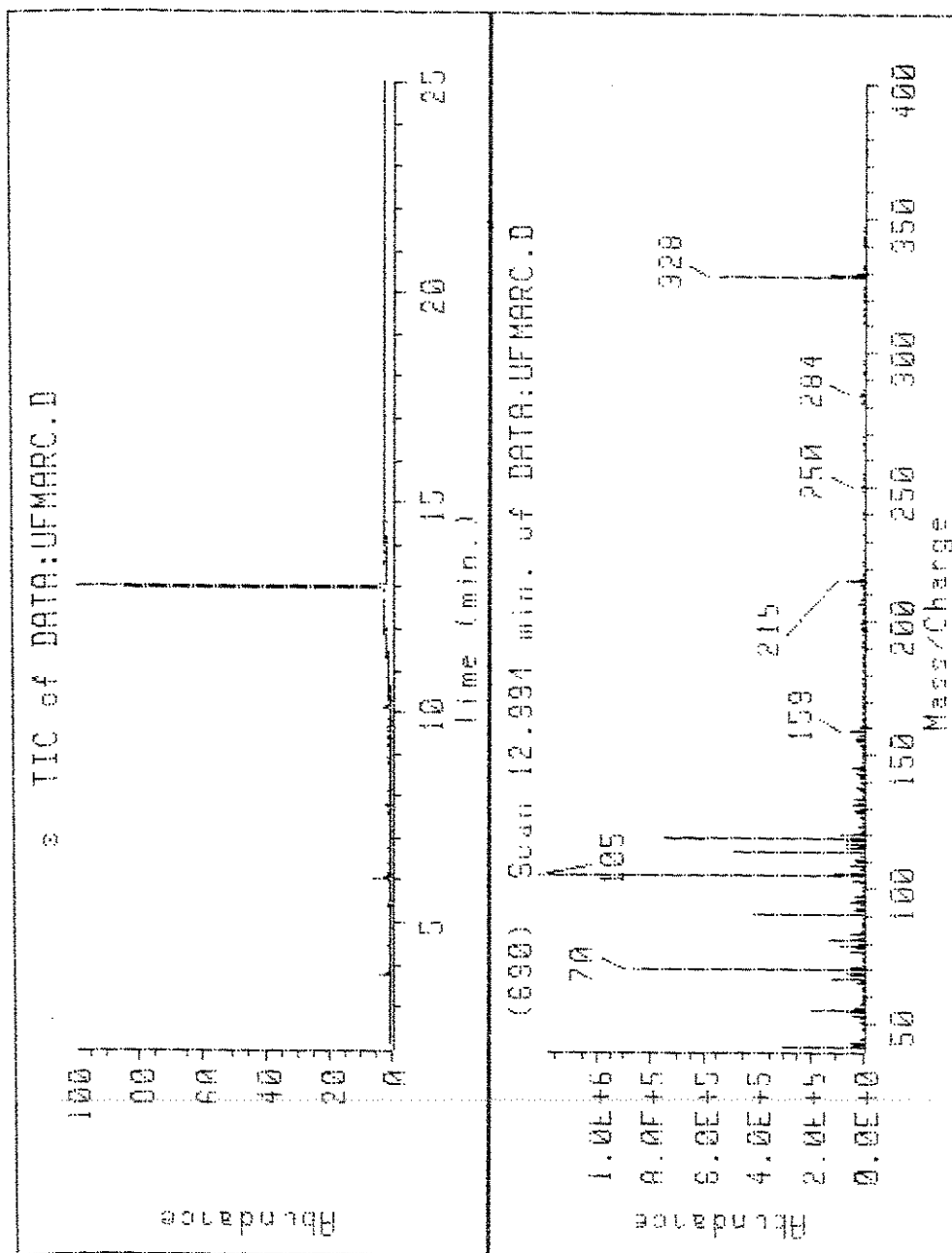
Espectro 42. RMN-¹H 300 MHz, t.a., CDCl₃ (a) e 80 °C, DMSO (b) do composto 102a.

**Espectro 43.** RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 102a.

File: 25AU-99 Ident: 495 Acq: 25-AUG-1999 10:05:09 +1:02:17 Cal: 25AU99B
AutoSpec EI+ Magnet BpI: 2562474 TIC: 14640363 Flags: HALL

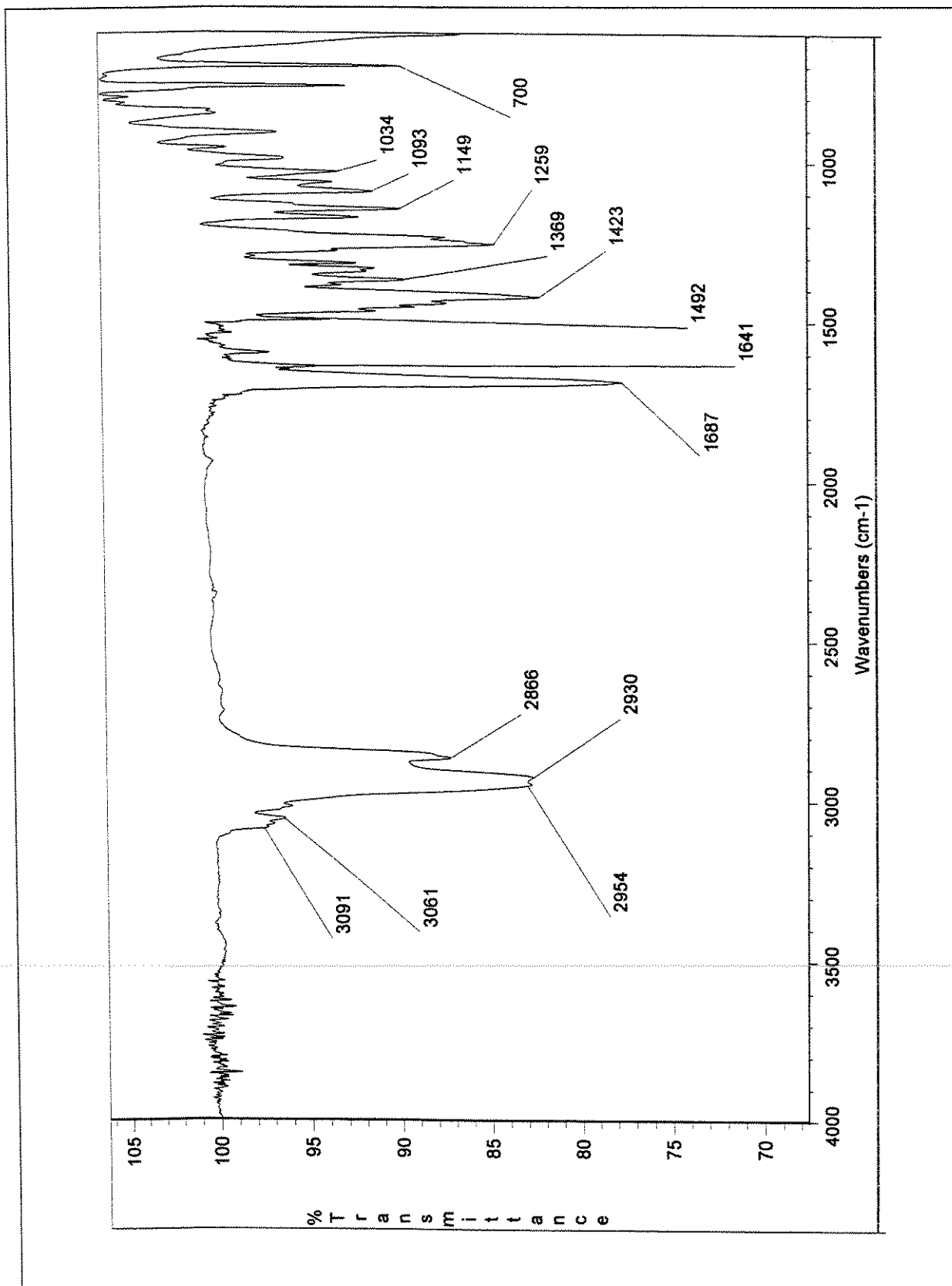


Espectro 44. EMAR (70 eV) do composto 102a.



Espectro 45. CG/EM (70 eV) do composto 102a.

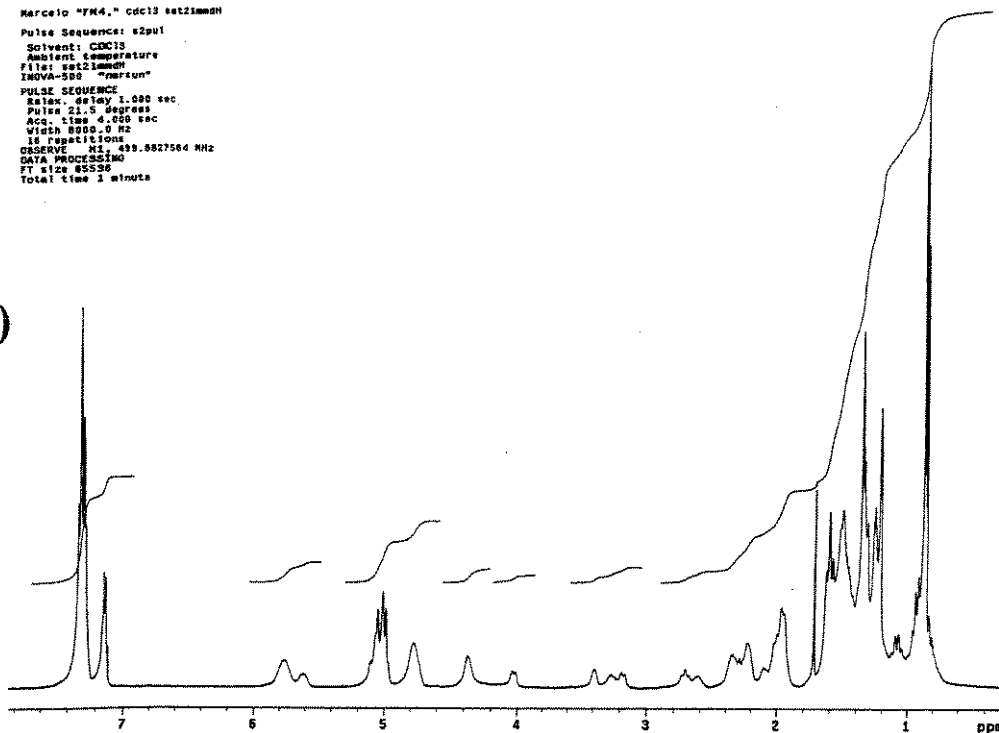
Espectros: 2(R/S)-(1-Propenil)-1-[(1R,2S,5R)-8-fenilmentoxicarbonil]-piperidina (102b)



Espectro 46. Infravermelho (NaCl, filme) do composto 102b.

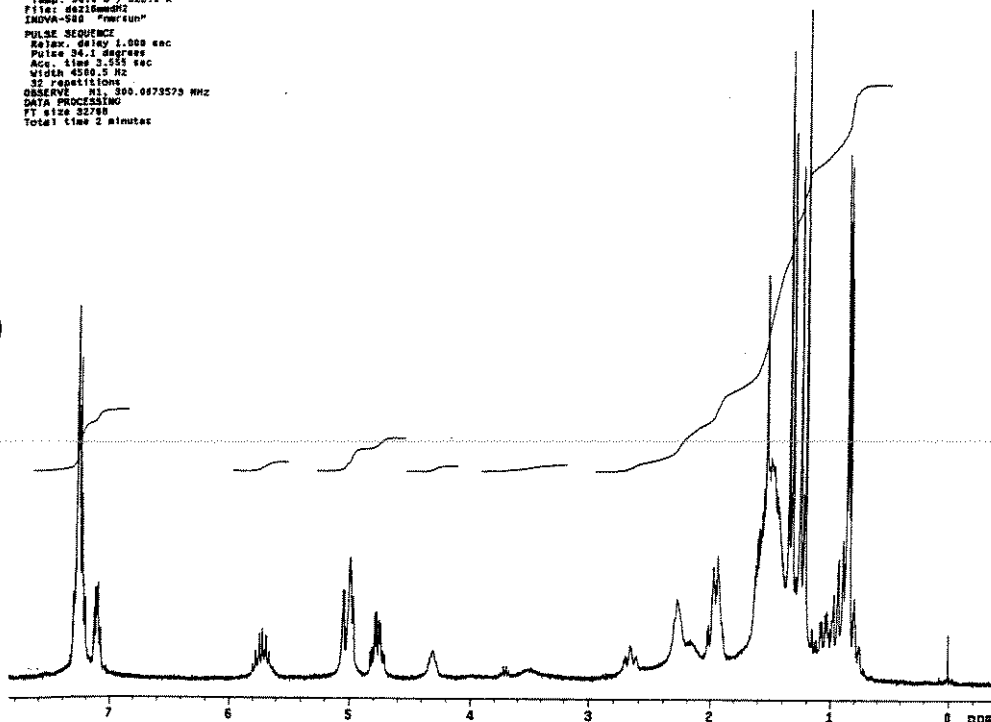
Marcelo "FM4," cdcl3 sat2ismdh
Pulse Sequence: s2pul
Solvent: CDCl3
Ambient temperature
File: sat2ismdh
INOVA-500 "mercur"
PULSE SEQUENCE
Relax. delay 1.000 sec.
Pulse 21.5 degrees
Acq. time 4.000 sec
Width 8000.0 Hz
16 repetitions
OBSERVE N1: 499.8827584 MHz
DATA PROCESSING
FT size 85536
Total time 1 minute

(a)

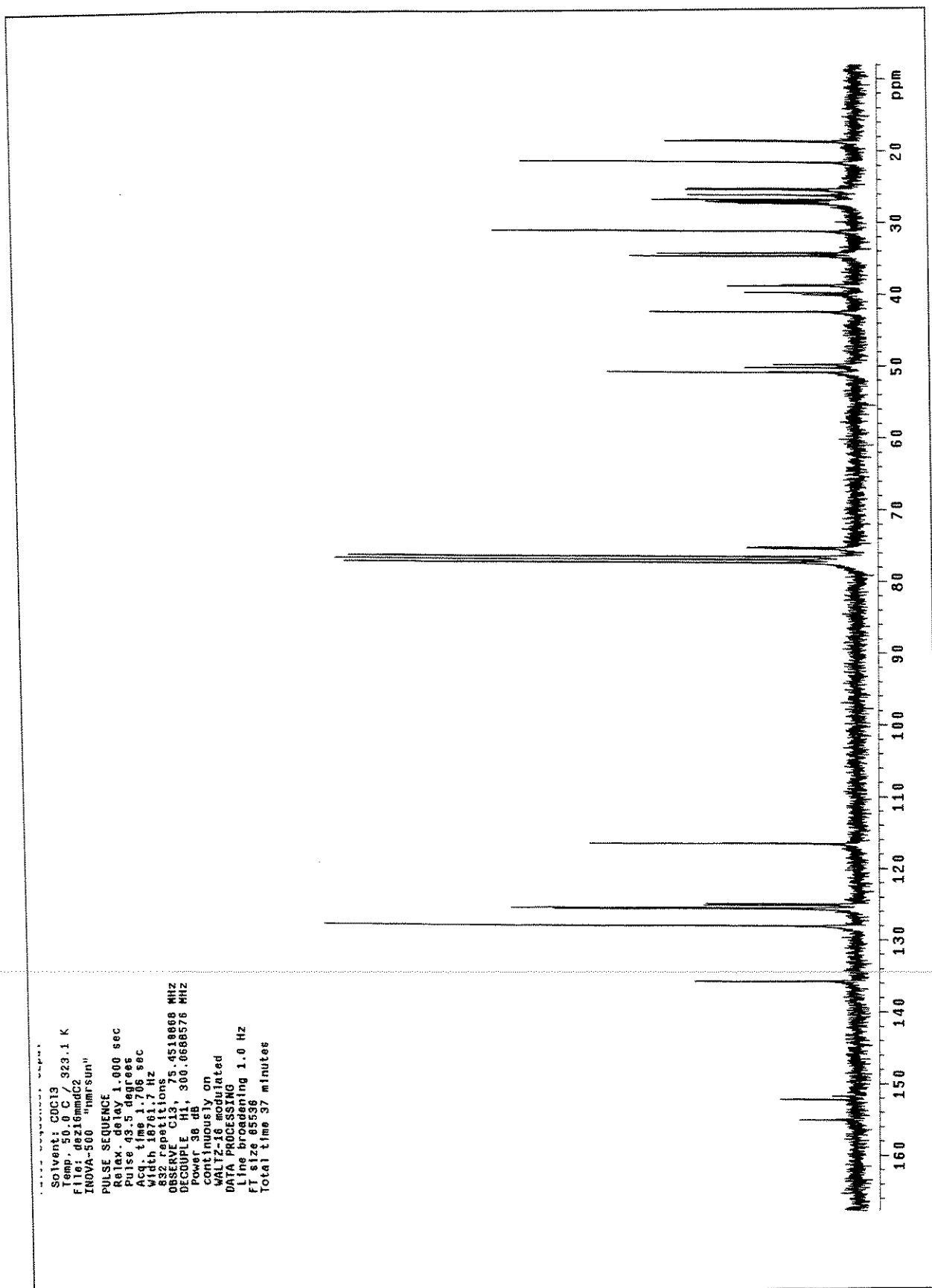


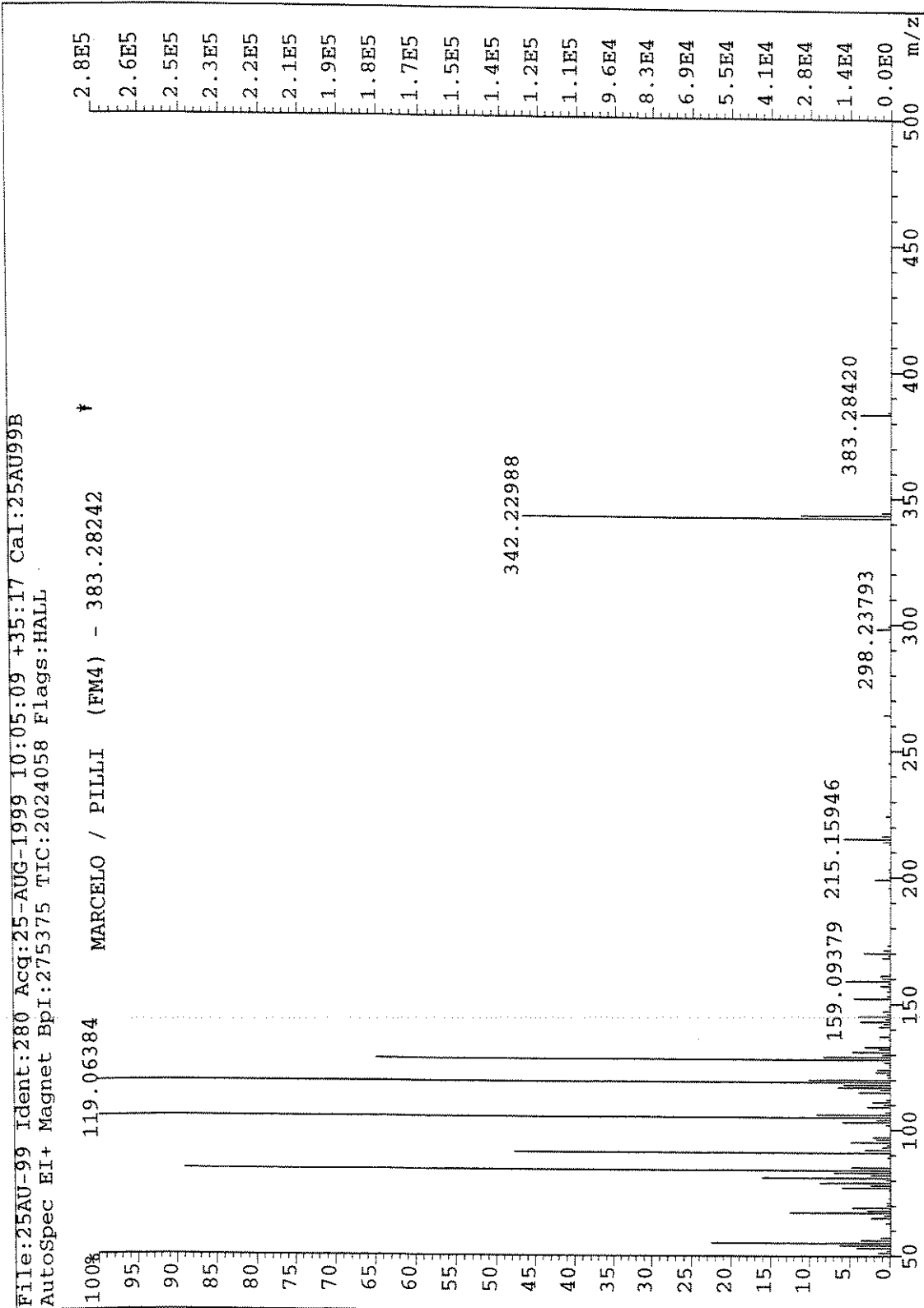
Solvent: CDCl3
Temp. 50.0 C / 323.1 K
File: sat2ismdh2
INOVA-500 "mercur"
PULSE SEQUENCE
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 24.1 degrees
Acq. time 3.555 sec
Width 4500.0 Hz
32 repetitions
OBSERVE N1: 300.0673573 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 2 minutes

(b)

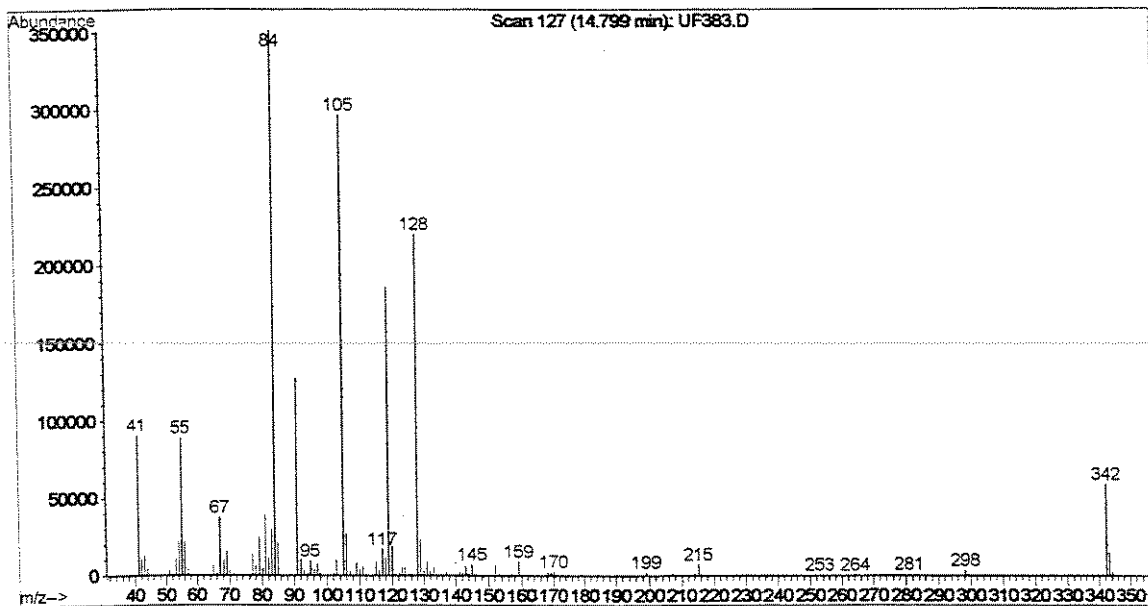
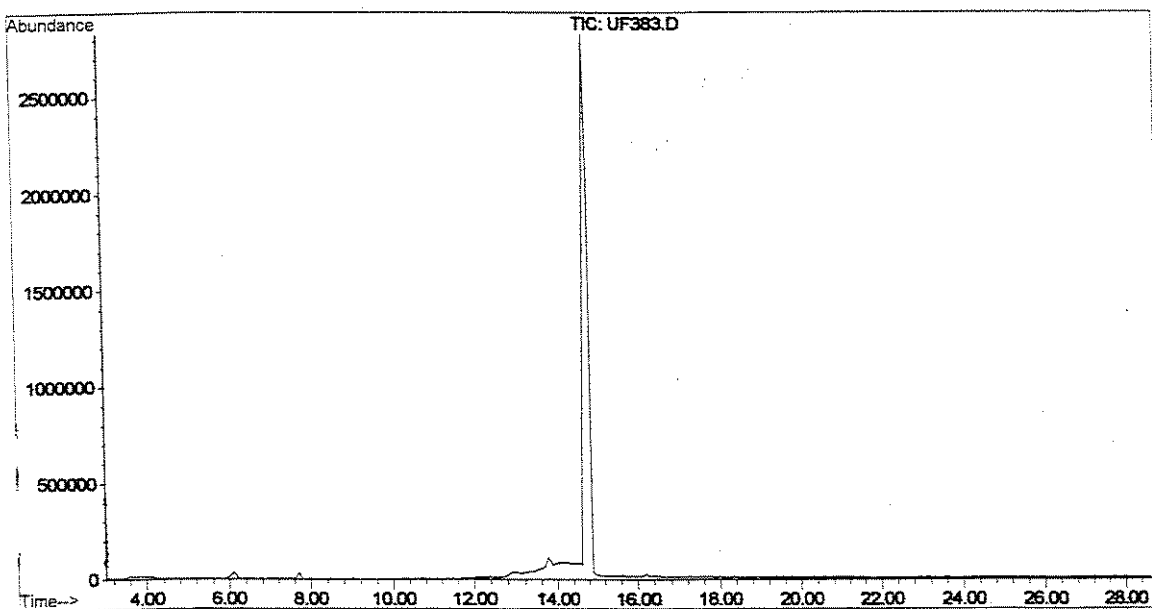


Espectro 47. RMN- ^1H , 500 MHz, t.a, CDCl_3 (a) e 300 MHz, 50 $^\circ\text{C}$, CDCl_3 (b) do composto 102b.

**Espectro 48.** RMN-¹³C (75 MHz, 50 °C, CDCl₃) do composto 102b.

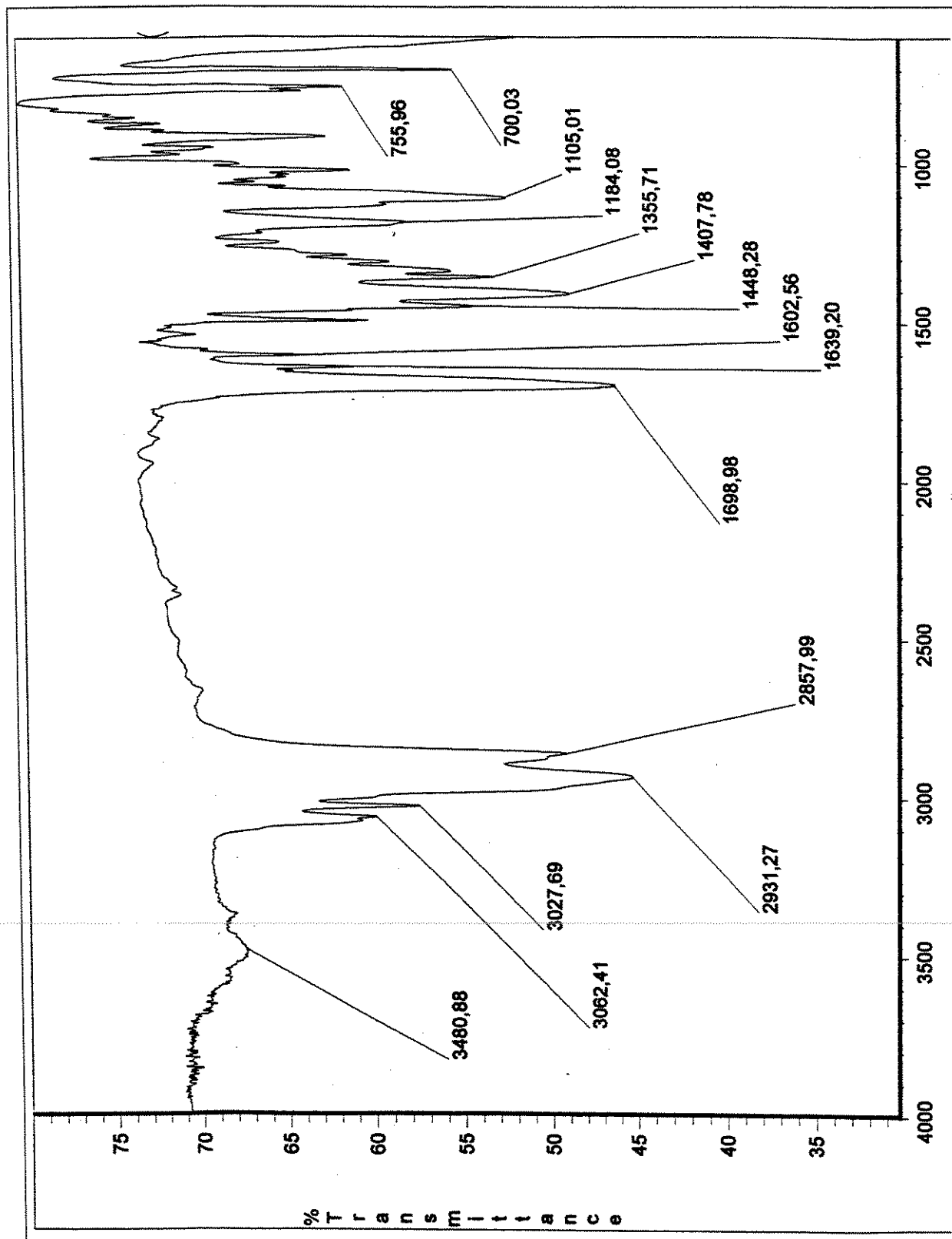
**Espectro 49.** EMAR (70 eV) do composto **102b**.

File : A:\UF383.D
Operator : Bira
Acquired : 13 Jul 1999 17:51 using AcqMethod BIRASINT
Instrument : HP 5970B
Sample Name:
Misc Info : HP5-30m 10psi 100-290, rate 15
Vial Number: 1

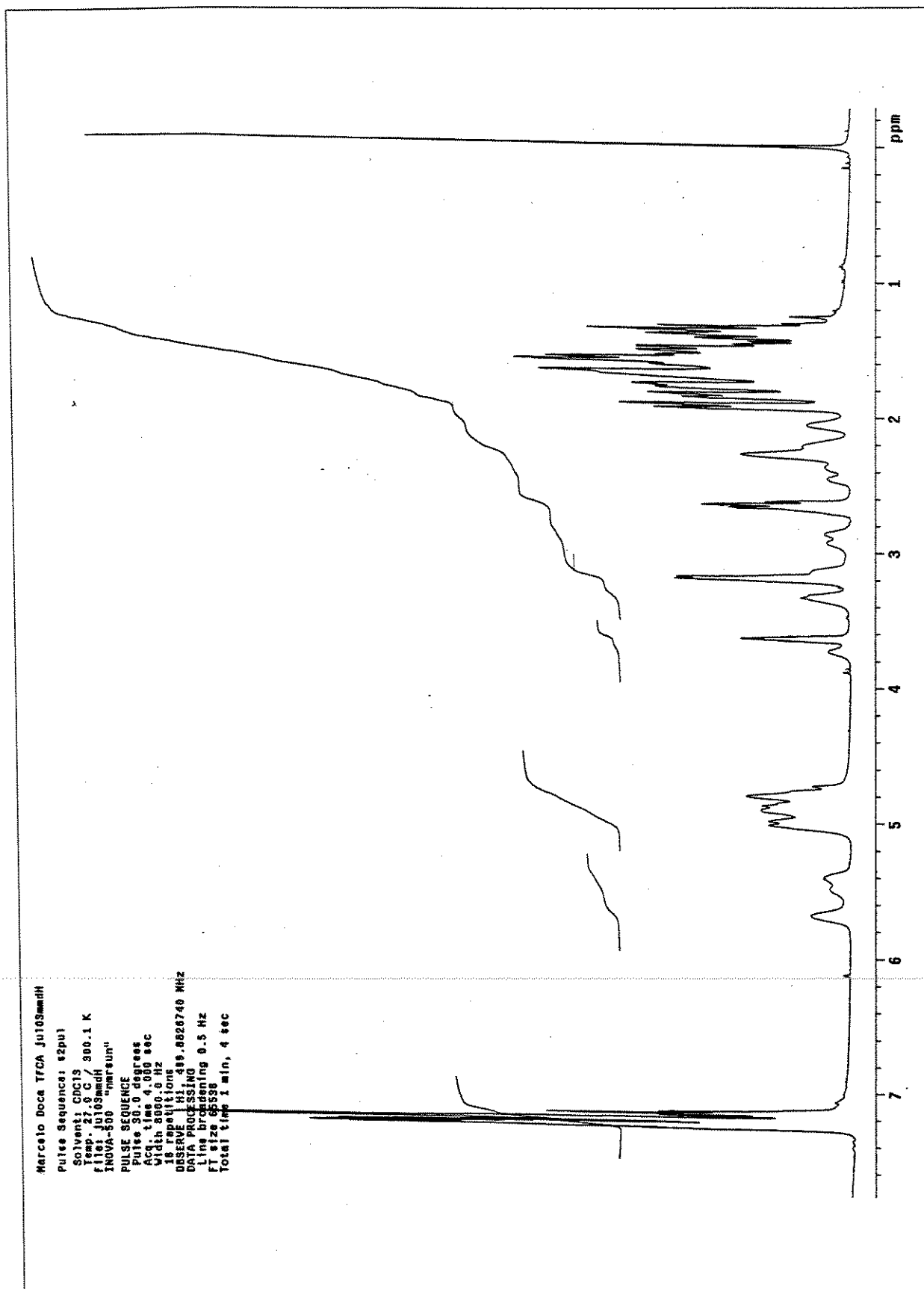


Espectro 50. CG/EM (70 eV) do composto 102b.

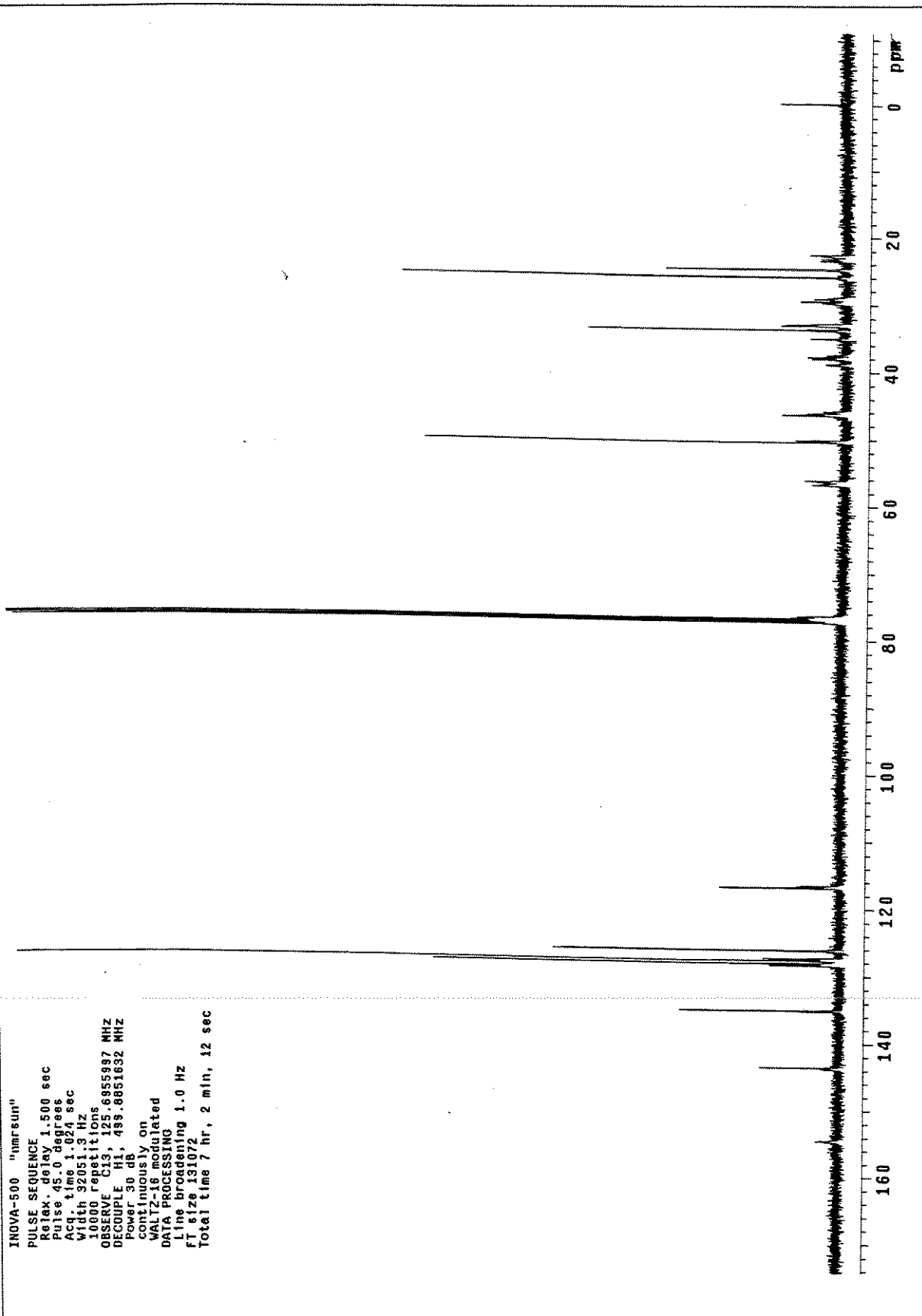
**Espectros: 2(R/S)-(1-Propenil)-1-[(1R,2S)-trans-fenilcicloexiloxicarbonil]-pirrolidina
(103a)**



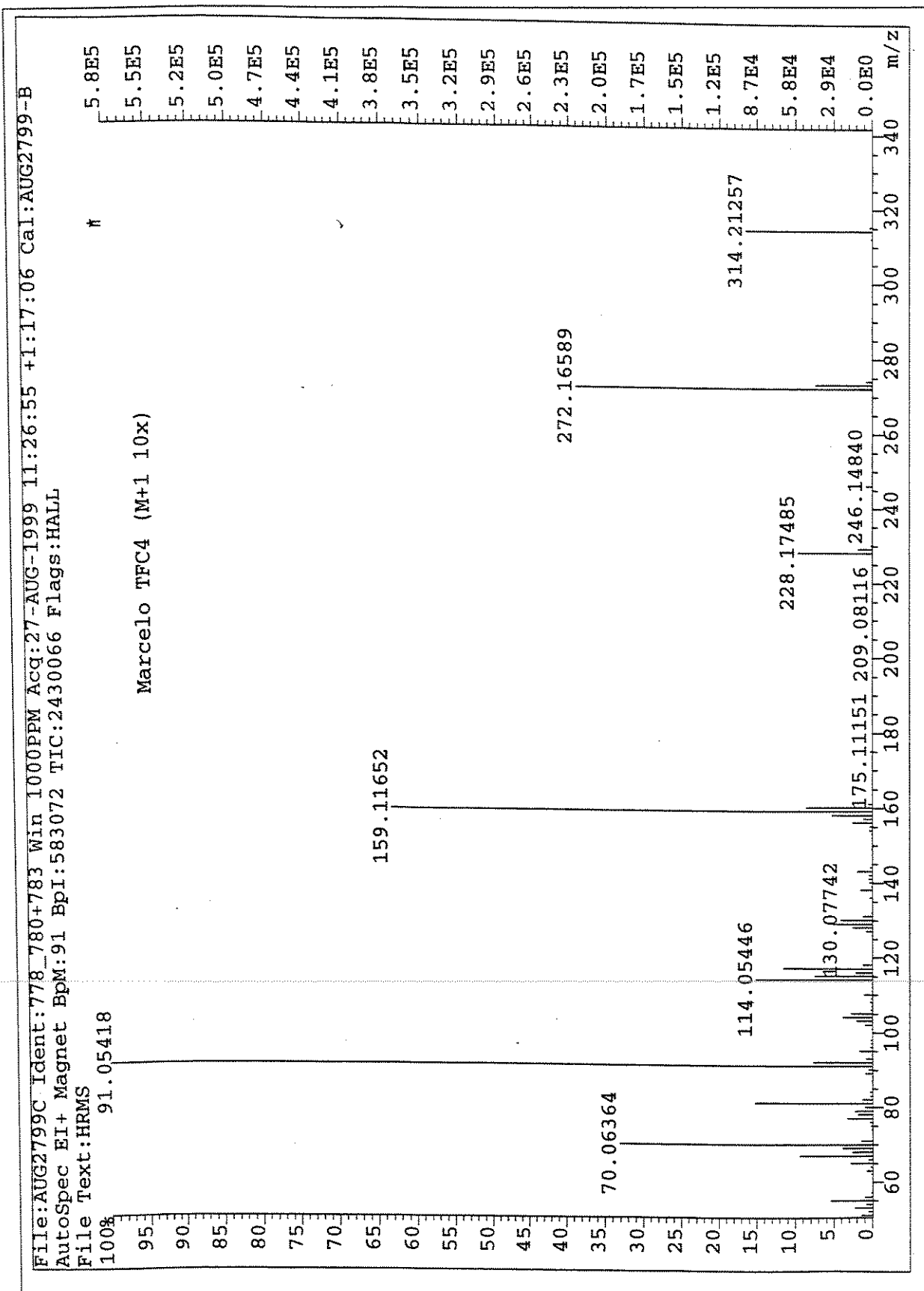
Espectro 51. Infravermelho (NaCl, filme) do composto 103a.



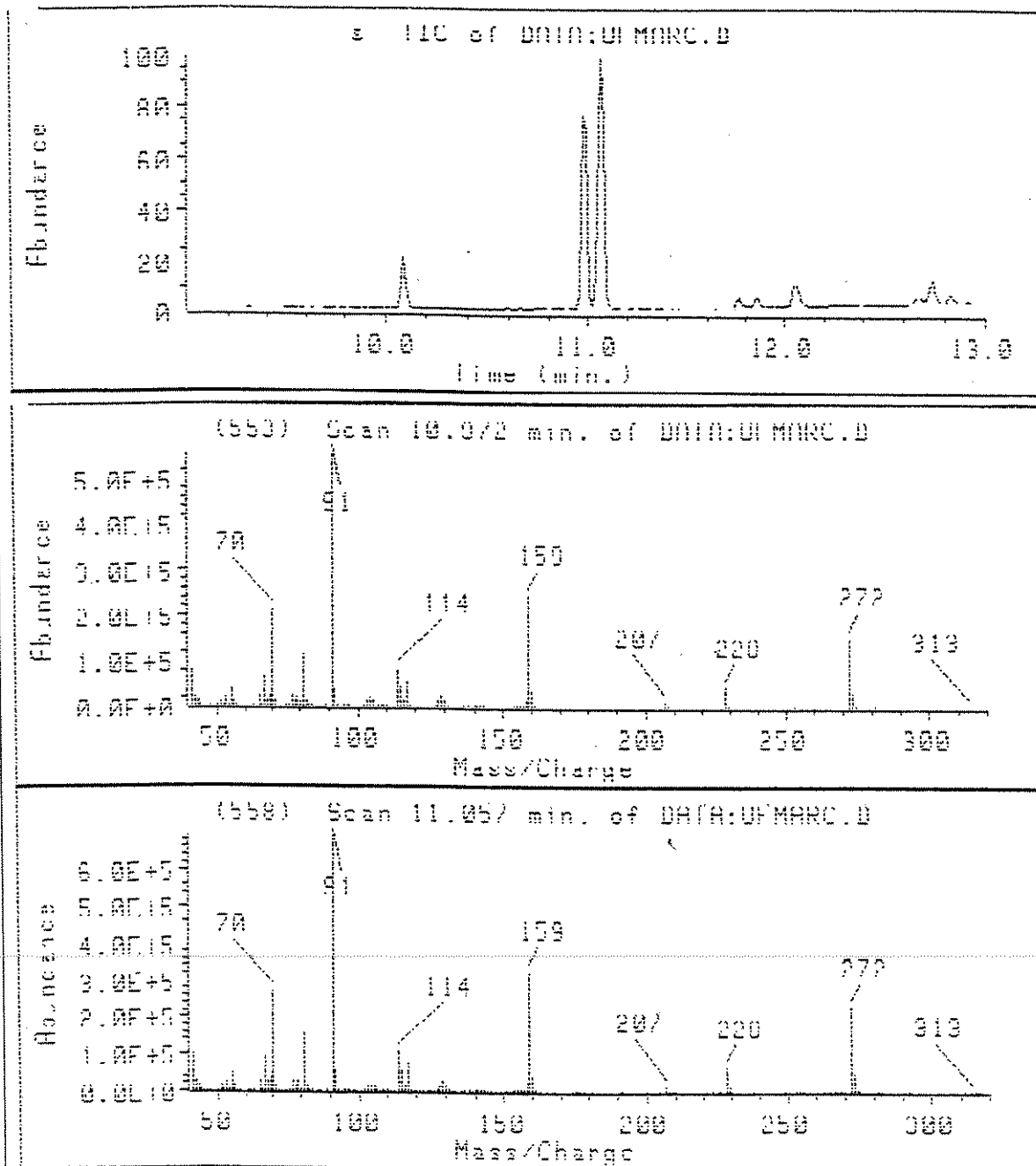
Espectro 52. RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **103a**.



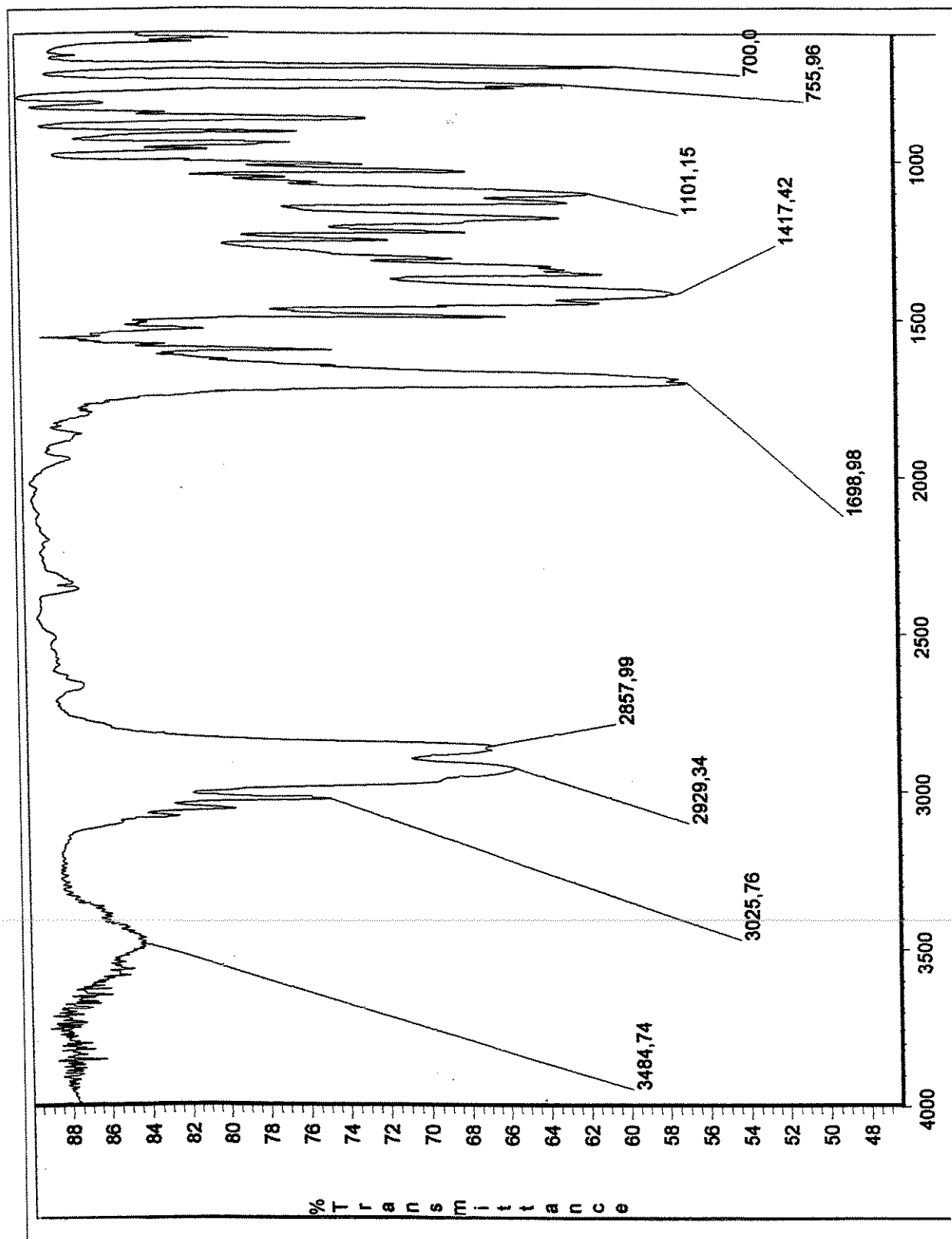
Espectro 53. RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 103a.



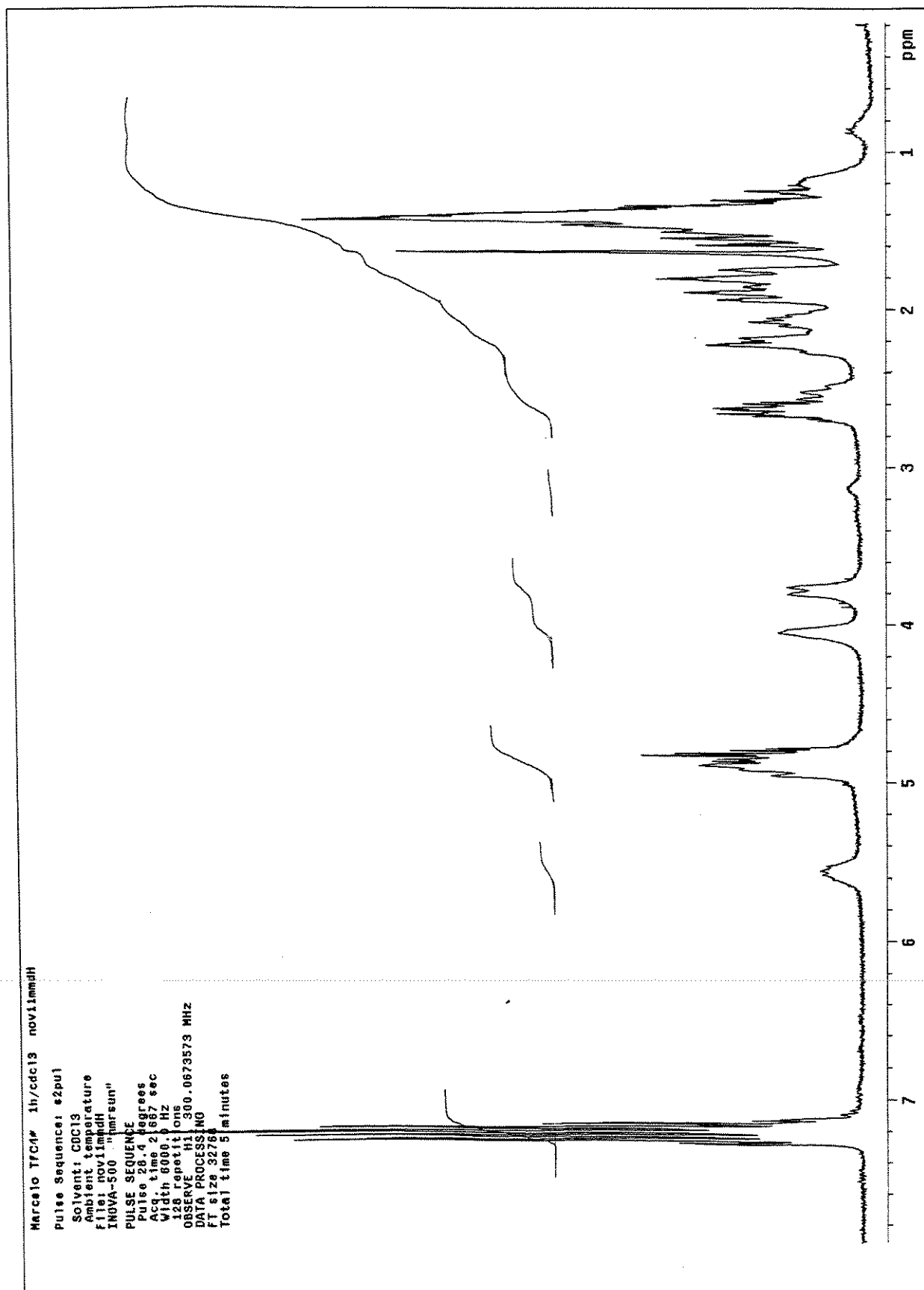
Espectro 54. EMAR (70 eV) do composto 103a.

**Espectro 55.** CG/EM (70 eV) do composto 103a.

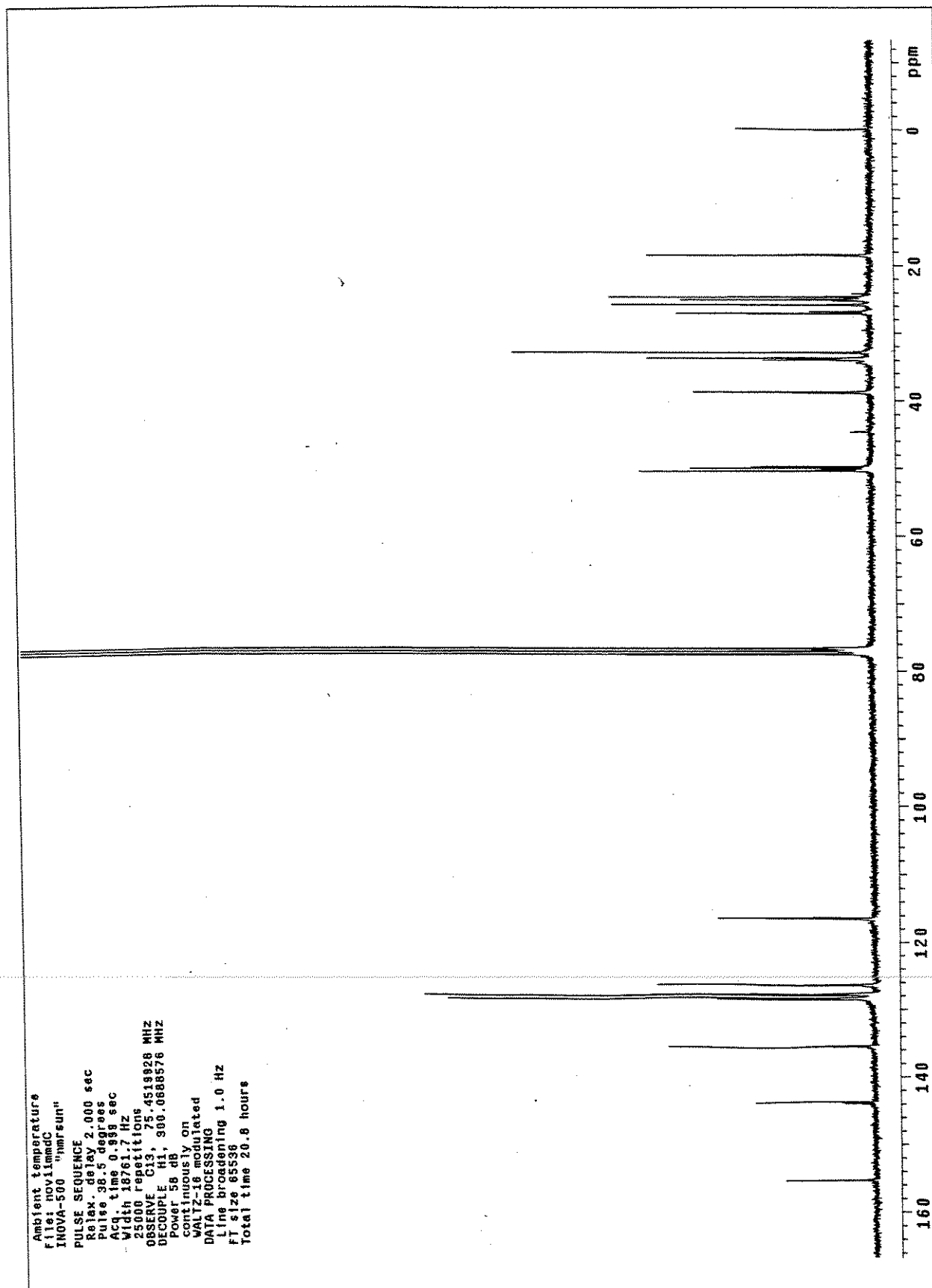
**Espectros: 2(R/S)-(1-Propenil)-1-[(1R,2S)-trans-fenilcicloexiloxicarbonil]-piperidina
(103b)**



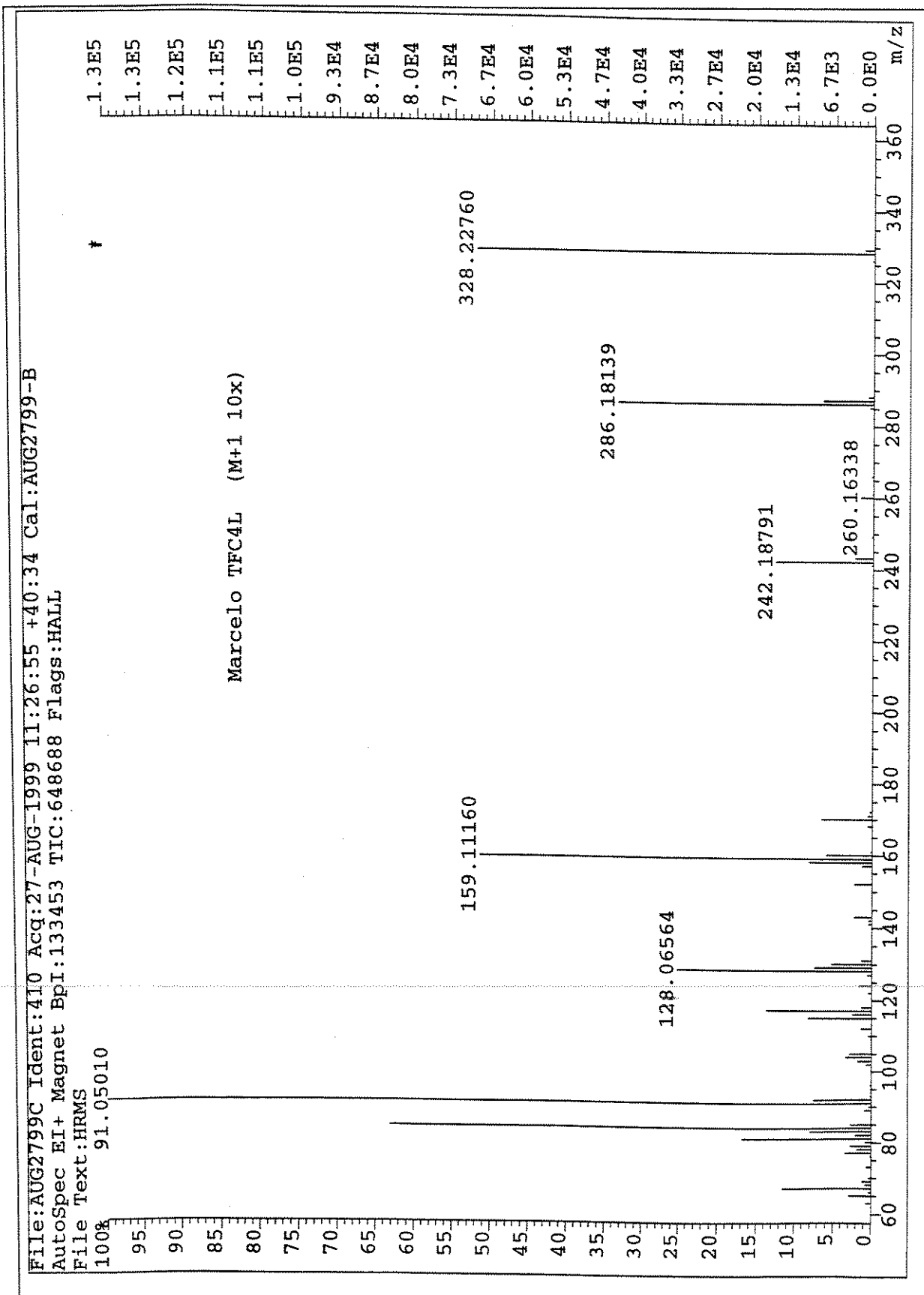
Espectro 56. Infravermelho (NaCl, filme) do composto 103b.



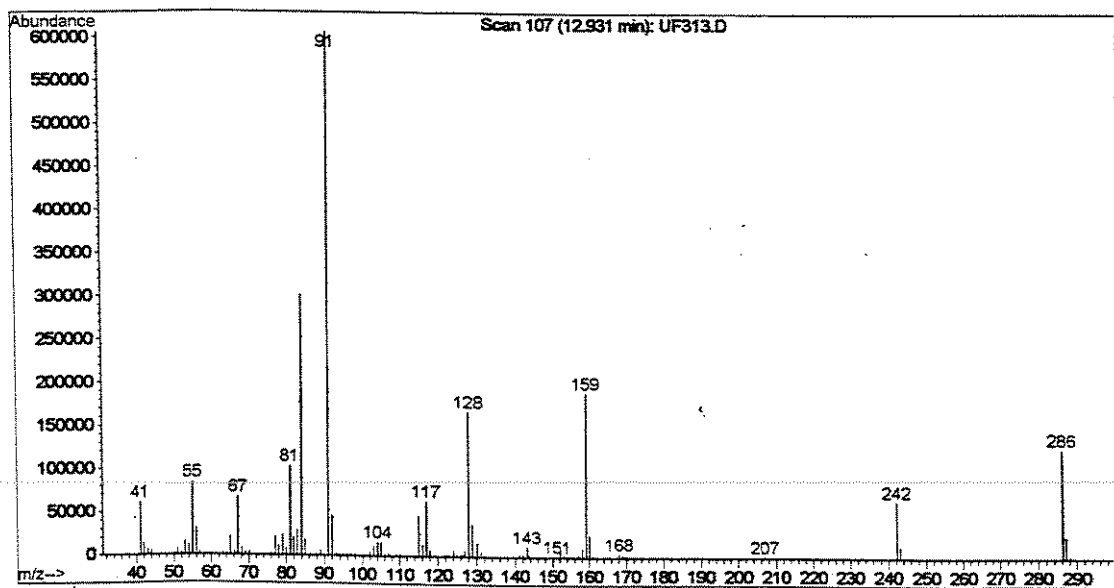
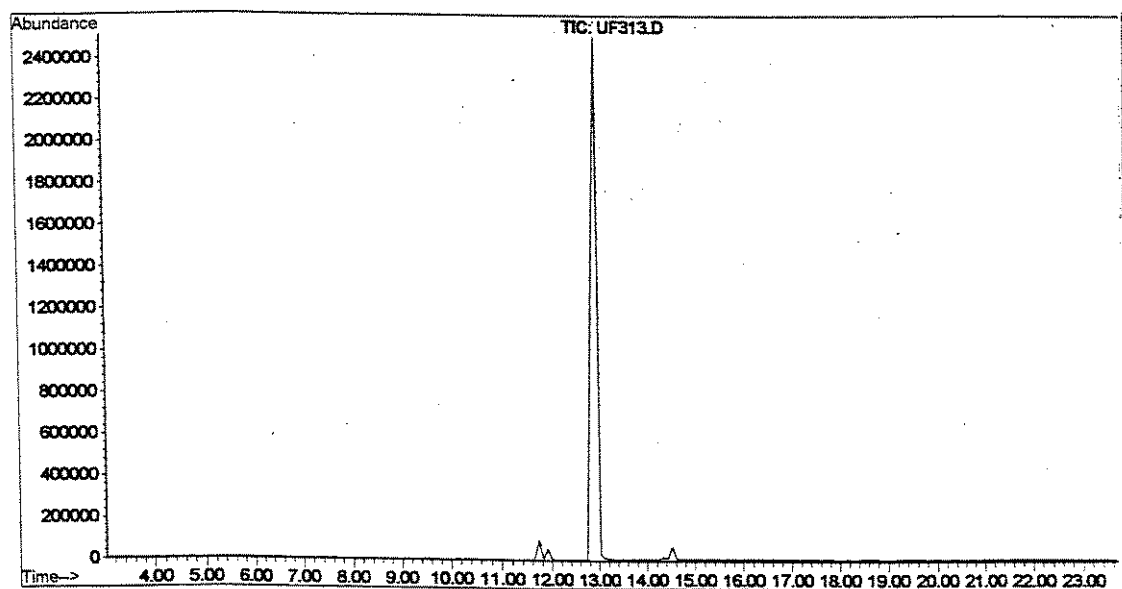
Espectro 57. RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **103b**.



Espectro 58. RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 103b.



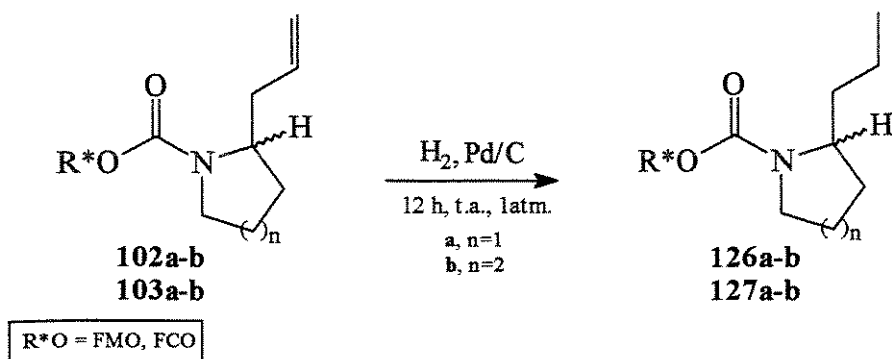
Espectro 59. EMAR (70 eV) do composto 103b.



Espectro 60. CG/EM (70 eV) do composto 103b.

IV.6 Procedimento Geral para a Síntese dos 2-Propil Carbamatos

126a-b e 127a-b



Uma solução do 2-alil-carbamato **102/103a-b** (0,91 mmol) em etanol seco (2 mL) foi colocada sob atmosfera de hidrogênio e na presença de uma quantidade catalítica de Pd/C (0,01 mmol). Em seguida a solução foi deixada sob agitação à temperatura e pressão ambiente durante 12 h. Após, a solução foi filtrada em celite® com éter etílico (3 x 10 mL) e o solvente removido em evaporador rotatório. A mistura resultante foi filtrada em coluna cromatográfica de sílica gel.

2(S)-Propil-1-[(1R,2S,5R)-8-fenilmentoxicarbonil]-pirrolidina (126a)

- **Fórmula Molecular**, $C_{24}H_{37}NO_2$. **Massa Molecular**, 371,56. **Aspecto**, óleo incolor. **Eluente**, acetato de etila 35 % em hexano (CCF, $R_f = 0,5$). **Rendimento**, 94 %. **Rotação Óptica**, $[\alpha]_D^{20} = -46,7$ (c 2, CH_2Cl_2).
- **IV** (NaCl, filme): cm^{-1} (intensidade) 3086(f); 3055(f); 3020(f); 2954(m); 2824(m); 2870(m); 1693(F); 1456(f); 1408(F); 1329(f); 1182(f); 1103(m); 987(f); 764(m); 700(m).
- **RMN- 1H** (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7,30-7,20 (m, 4H); 7,10 (m, 1H); 4,80, 4,75 (dt, $^3J = 4,4$ e 10,7, 1H); 3,73, 2,41 (sl, 1H); 3,26 (m, 1H); 2,84, 2,25 (m, 1H); 2,01 (m, 1H); 1,89 (m, 1H); 1,80-1,60 (m, 8H); 1,30 (s, 3H); 1,20 (s, 3H); 1,15-0,80 (m, 10H).
- **RMN- ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 154,6; 153,5; 128,5; 125,8; 125,6; 125,0; 74,5; 57,6; 55,9; 51,0; 46,2; 45,4; 42,5; 39,7; 36,0; 34,9; 31,4; 29,8; 29,3; 27,3; 26,9; 23,5; 21,9; 19,7; 19,6; 14,1.
- **EMAR** (70 eV): m/z M+1, Calculado: 372,28500, Obtido: 372,28438.

2(R/S)-Propil-1-[(1R,2S,5R)-8-fenilmentoxicarbonil]-piperidina (126b)

- **Fórmula Molecular**, $C_{25}H_{39}NO_2$. **Massa Molecular**, 385,59. **Aspecto**, óleo incolor. **Eluente**, acetato de etila 35 % em hexano (CCF, $R_f = 0,6$). **Rendimento**, 90 %. **Razão Diastereoisomérica**, 3:1.
- **IV** (NaCl, filme): cm^{-1} (intensidade) 3097(f); 3055(f); 3031(f); 2952(F); 2930(F); 2868(m); 1687(F); 1423(m); 1371(m); 1259(m); 1151(m); 1052(m); 764(m); 700(m).
- **RMN- 1H** (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7,30-7,20 (m, 4H); 7,10 (m, 1H); 4,80-4,70 (sl, 1H); 4,25, 4,00 (sl, 1H); 3,50, 3,41, 3,10 (sl, 1H); 2,40-2,60, 2,20 (sl, 1H); 2,00-1,90 (m, 2H); 1,70-1,40 (m, 10H); 1,35 (s, 3H); 1,33-1,10 (m, 7H); 0,99-0,80 (m, 8H).
- **RMN- ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 155,0; 152,3; 127,9; 125,4; 125,3; 125,0; 75,2; 58,0; 50,0; 45,9; 44,5; 43,0; 42,3; 36,0; 34,7; 34,6; 31,9; 31,3; 29,6; 27,7; 26,0; 24,0; 23,0; 21,8; 19,3; 19,1; 14,1.
- **EMAR** (70 eV): m/z M+1, Calculado: 386,29807, Obtido: 386,28890.

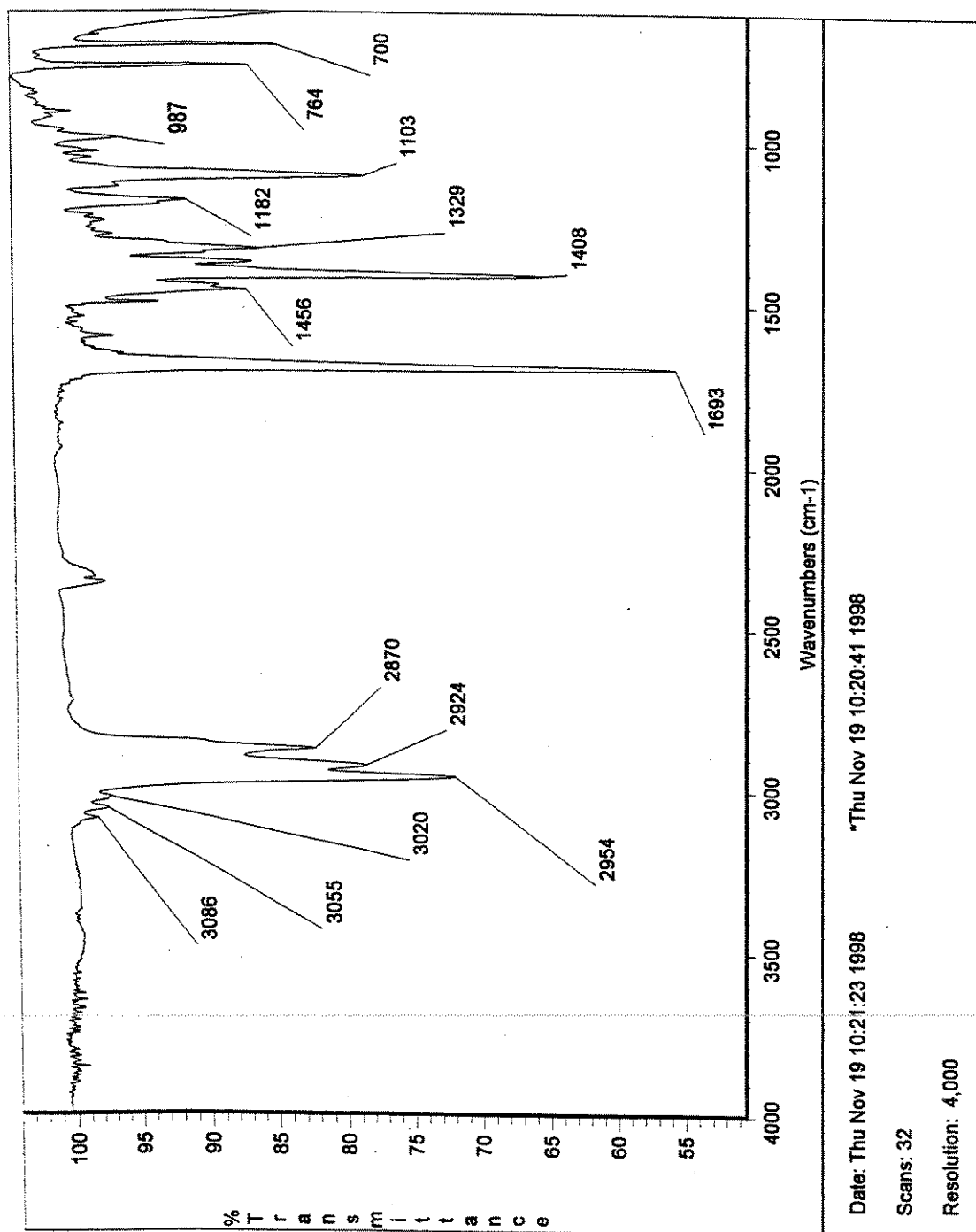
2(R/S)-Propil-1-[(1R,2S)-trans-fenilcicloexiloxicarbonil]-pirrolidina (127a)

- **Fórmula Molecular**, $C_{20}H_{29}NO_2$. **Massa Molecular**, 315,45. **Aspecto**, óleo incolor. **Eluente**, acetato de etila 30 % em hexano (CCF, $R_f = 0,5$). **Rendimento**, 94 %. **Razão Diastereoisomérica**, 1:1.
- **IV** (NaCl, filme): cm^{-1} (intensidade) 3060(f); 3028(m); 2933(F); 2858(m), 2831(m); 1705(F); 1603(f); 1495(m); 1450(m); 1402(F); 1356(m); 1327(m); 1182(m); 1084(F); 1012(m); 756(m); 700(m).
- **RMN- 1H** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,19-7,06 (m, 5H); 4,90, 4,73 (sl, 1H); 3,60, 3,50, 3,24, 3,11, 2,90, 2,80 (sl, 3H); 2,59 (m, 1H); 2,20 (sl, 1H); 1,86-1,00 (m, 13H); 1,00-0,60 (m, 5H).
- **RMN- ^{13}C** (125 MHz, $CDCl_3$): δ 154,7; 143,6; 128,3; 128,0; 127,6; 127,3; 126,0; 75,8; 56,7; 50,4; 50,0; 46,1; 35,8; 35,3; 33,7; 33,1; 30,0; 29,7; 29,6; 25,9; 24,7; 22,8; 19,2; 14,0.
- **EMAR** (70 eV): m/z M+1, Calculado: 316,22765, Obtido: 316,22711.

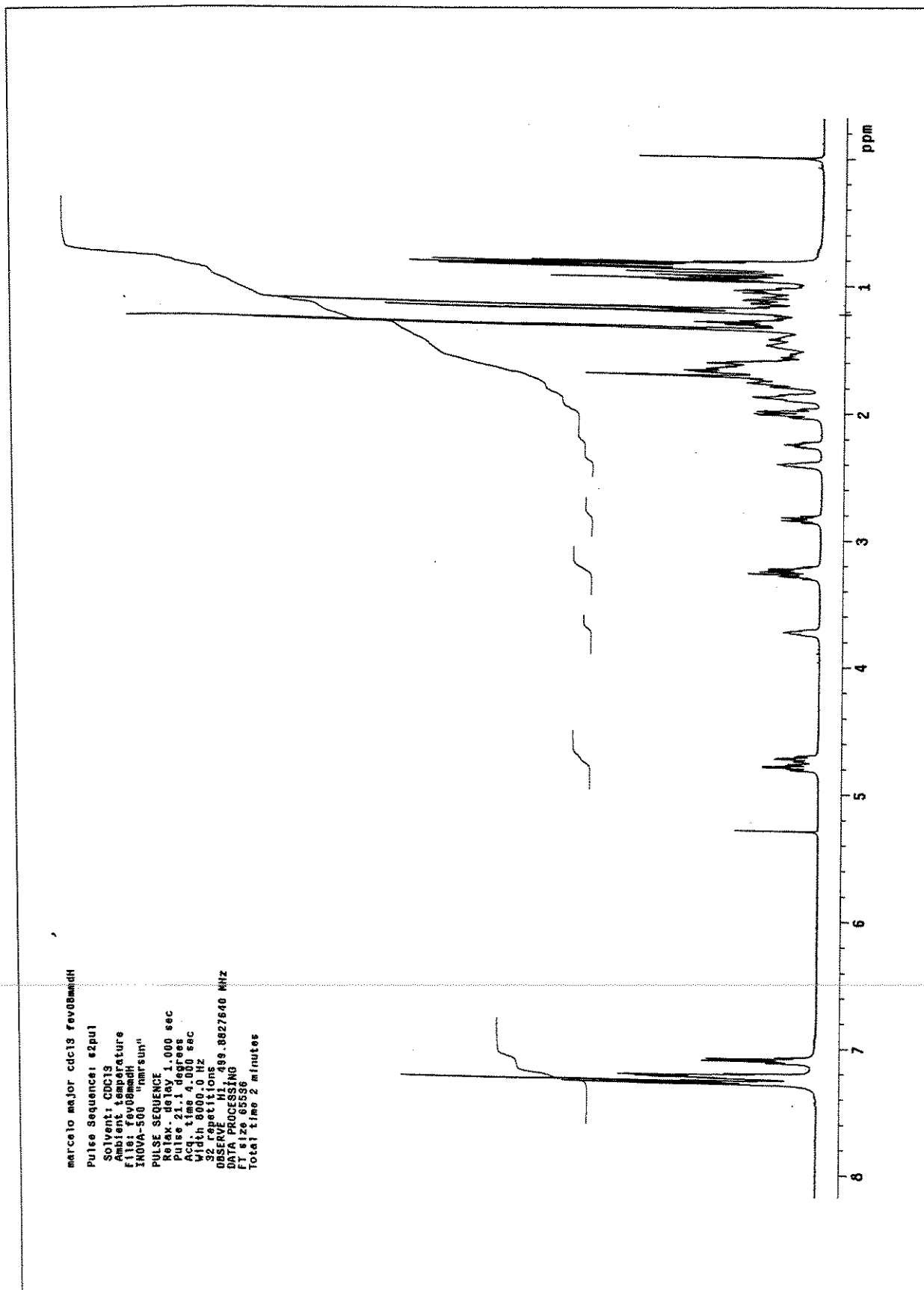
2(R/S)-Propil-1-[(1R,2S)-trans-fenilcicloexiloxicarbonil]-piperidina (127b)

- **Fórmula Molecular**, $C_{21}H_{31}NO_2$. **Massa Molecular**, 329,48. **Aspecto**, óleo incolor. **Eluente**, acetato de etila 30 % em hexano (CCF, $R_f = 0,6$). **Rendimento**, 92 %. **Razão Diastereoisomérica**, 2:1.
- **IV** (NaCl, filme): cm^{-1} (intensidade) 3060(f); 3028(f); 2931(F); 2858(m); 1693(F); 1446(m); 1423(F); 1377(m); 1259(m); 1180(f); 1151(m); 1088(m); 1072(m); 1026(m); 754(m); 698(m).
- **RMN- 1H** (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7,27-7,14 (m, 5H); 4,83 (dt, $J = 4,4$ e $10,9$, 1H); 3,99 (sl, 1H); 3,78 (sl, 1H); 2,68-2,61 (m, 1H); 2,59 (m, 1H); 2,25-2,19 (m, 1H); 1,95-1,93 (m, 1H); 1,92-1,84 (m, 1H); 1,83-1,77 (m, 1H); 1,66-1,23 (m, 13H); 1,20 (sl, 2H); 0,84 (m, 2H).
- **RMN- ^{13}C** (125 MHz, $CDCl_3$): δ 155,2; 143,5; (128,2 + 128,1); 127,6; 127,5; 126,1; 76,8; (50,5 + 50,3); 49,9; (38,7; 38,5); (33,8 + 33,7); 32,9; 31,5; 28,2; 27,9; 25,9; 25,3; (24,8 + 24,7); 19,0; (18,9 + 18,8); 13,9.
- **EMAR** (70 eV): m/z M+1, Calculado: 330,24330, Obtido: 330,24343.

Espectros: 2(S)-Propil-1-[(1R,2S,5R)-8-fenilmentoxicarbonil]-pirrolidina (126a)

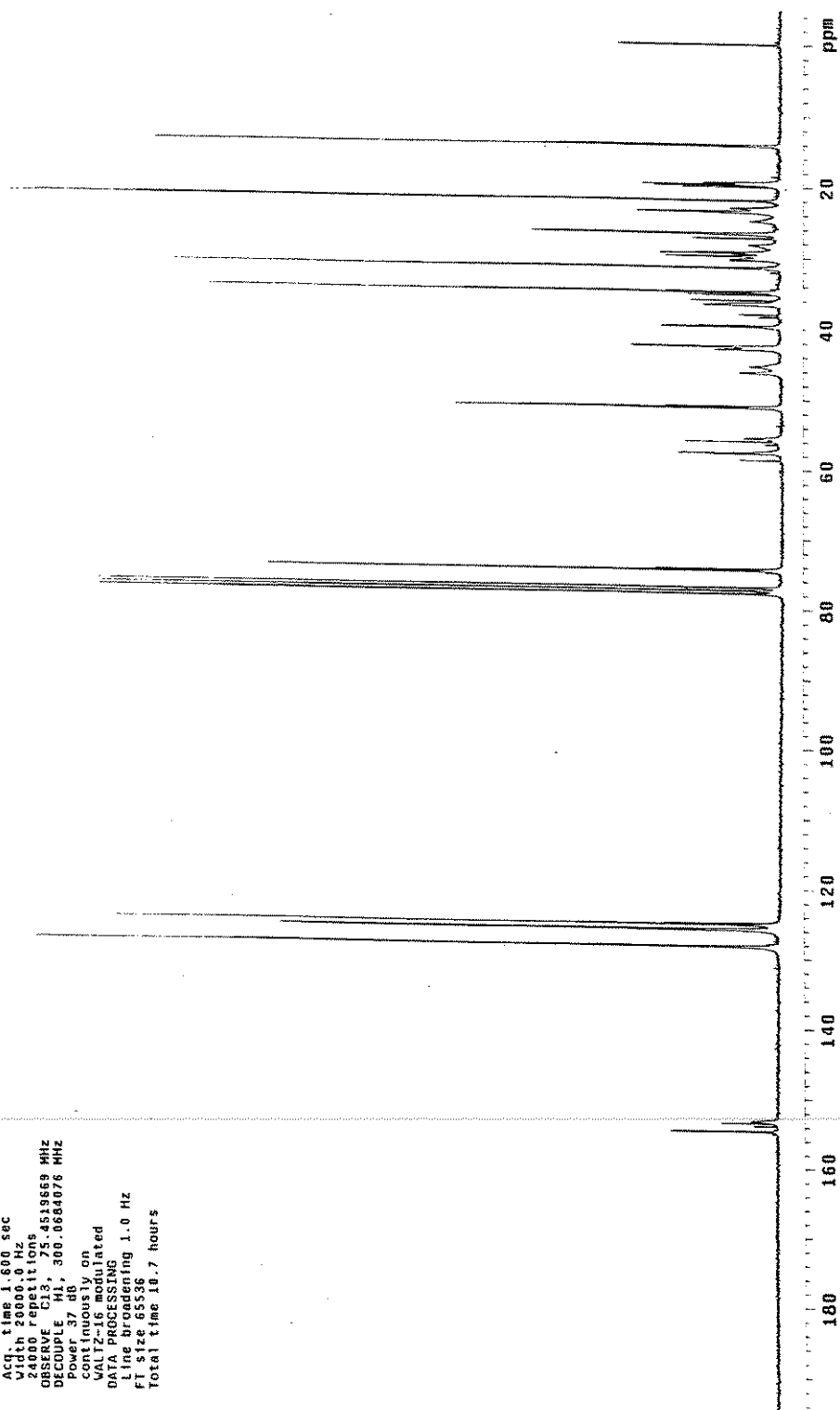


Espectro 61. Infravermelho (NaCl, filme) do composto 126a.

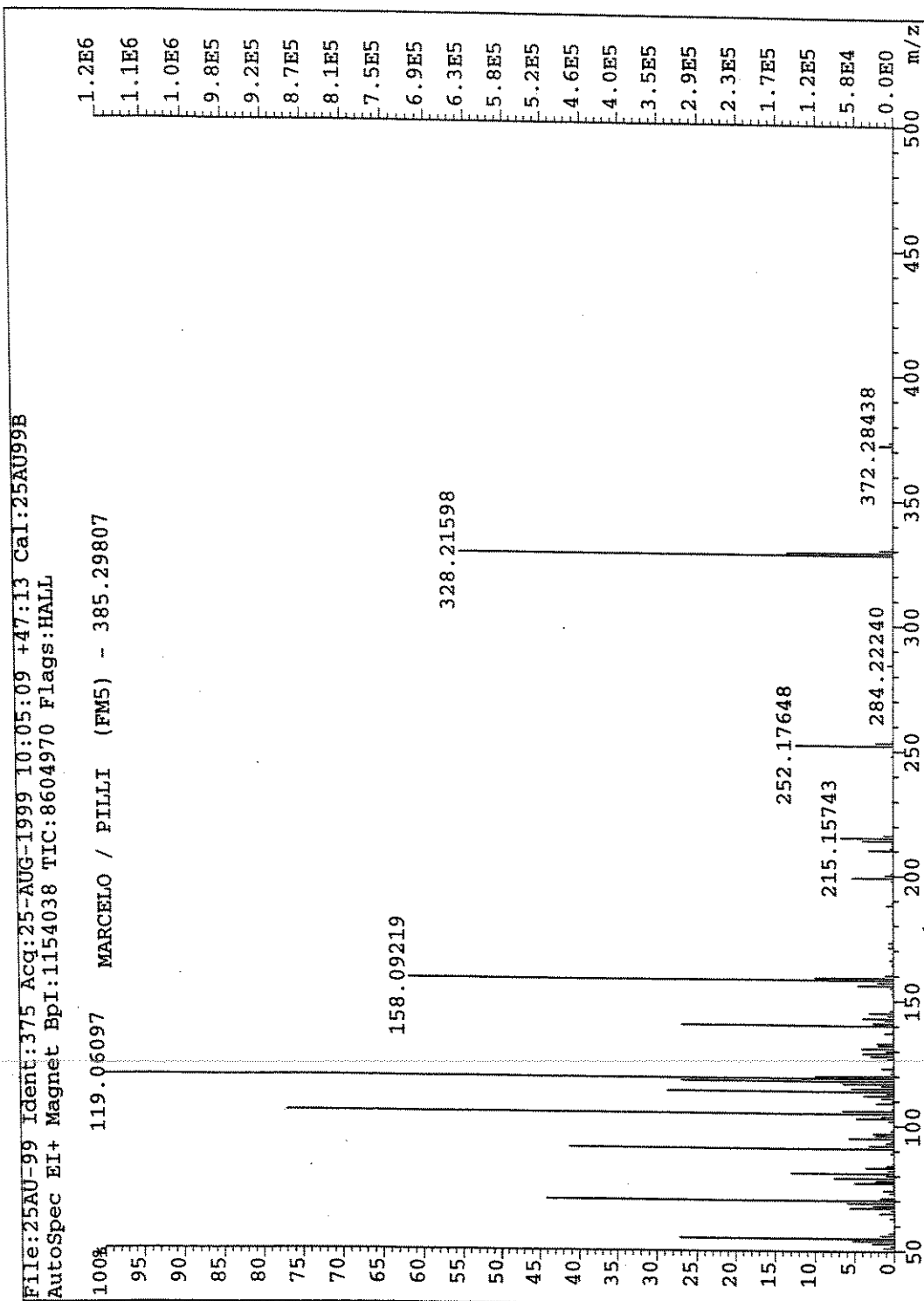


Espectro 62. RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **126a**.

solvent: CDCl₃
 Ambient temperature
 P1: 1.00000000
 GEMINI-30000 "gemin1"
 PULSE SEQUENCE
 pulse 44.6 degrees
 Acq. time 1.600 sec
 Width 20000.0 Hz
 24000 repetitions
 DECOUPLE C13, 75.4619658 MHz
 DECOUPLE H1, 300.664076 MHz
 Power 37 dB,
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FI size 65536
 Total time 18.7 hours

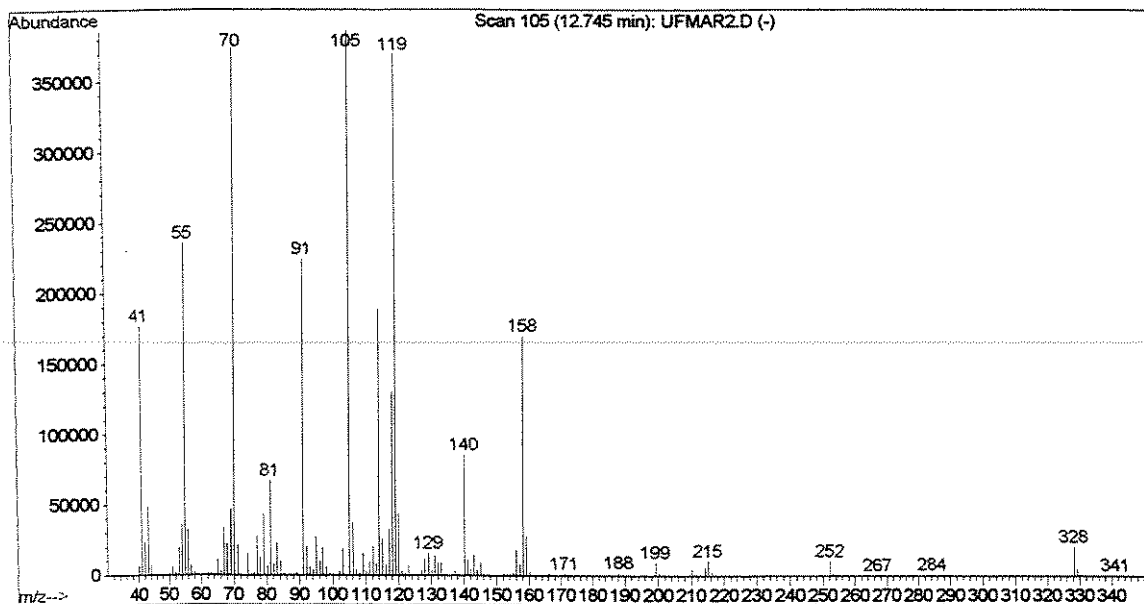
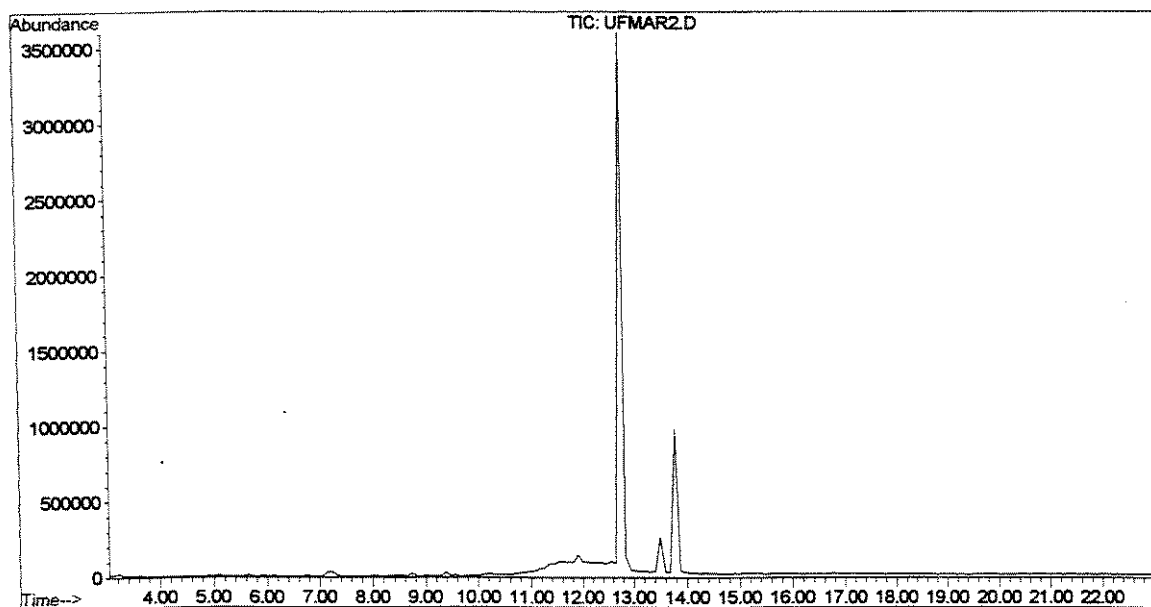


Espectro 63. RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto 126a.

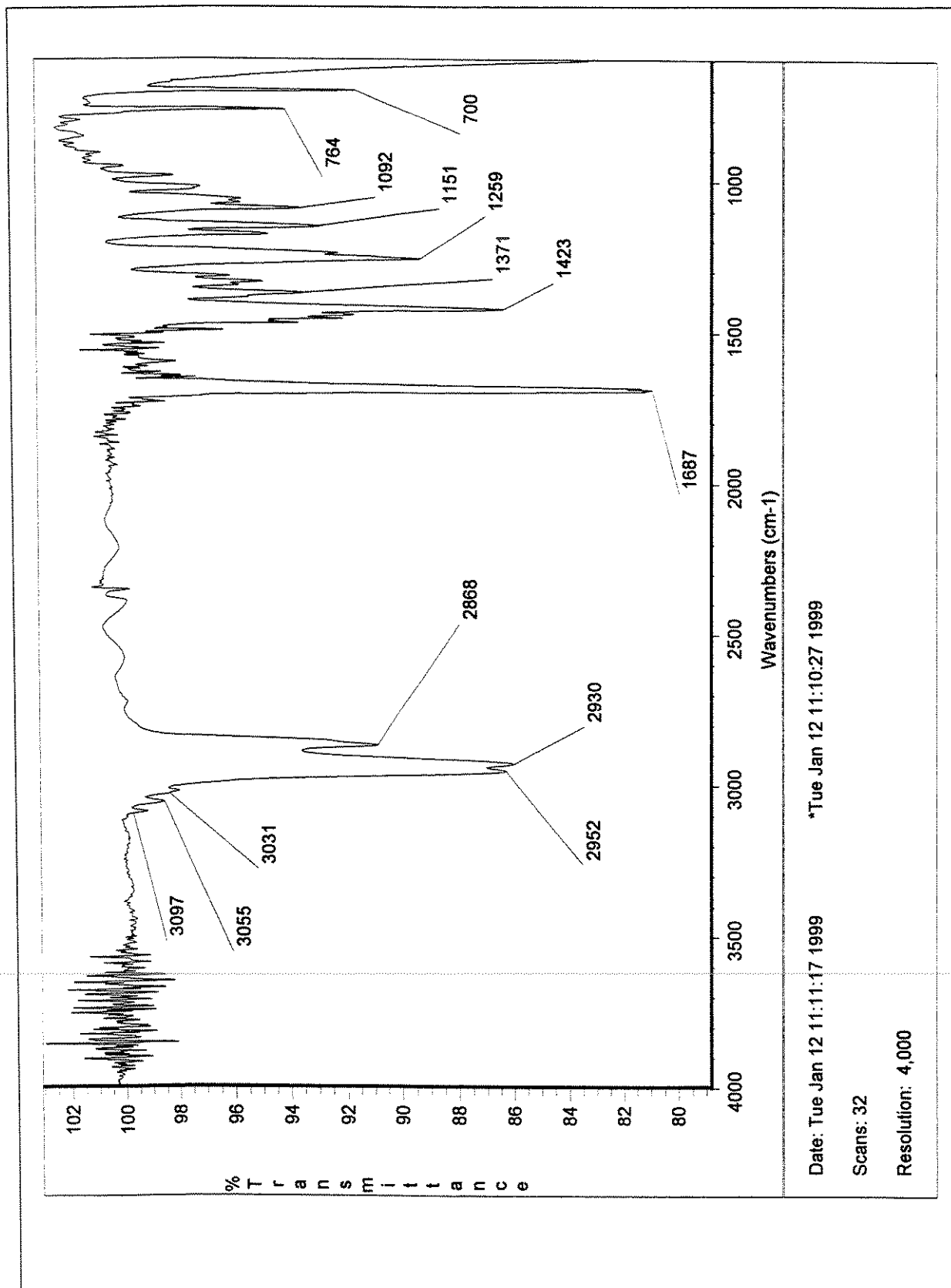


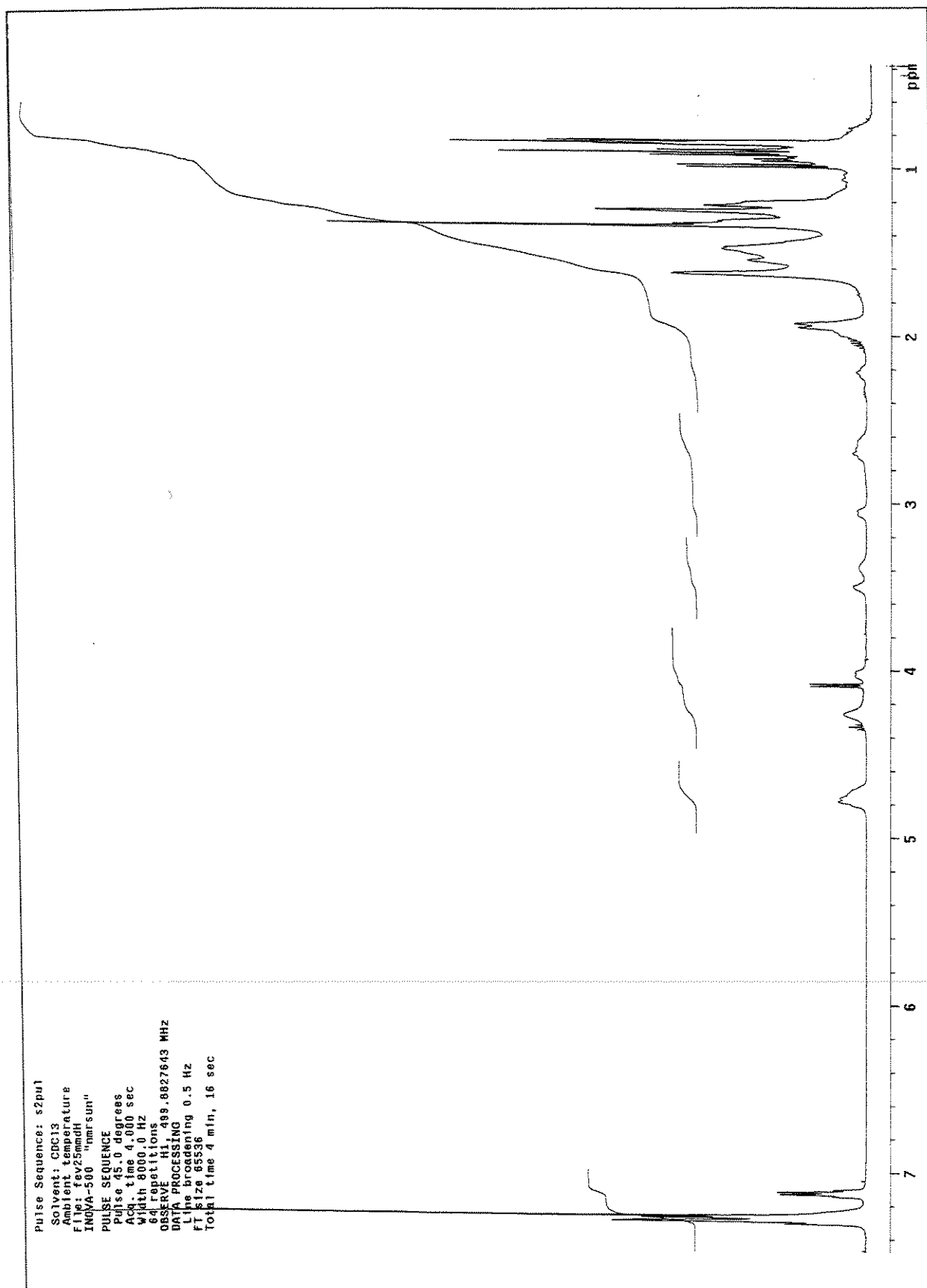
Espectro 64. EMAR (70 eV) do composto 126a.

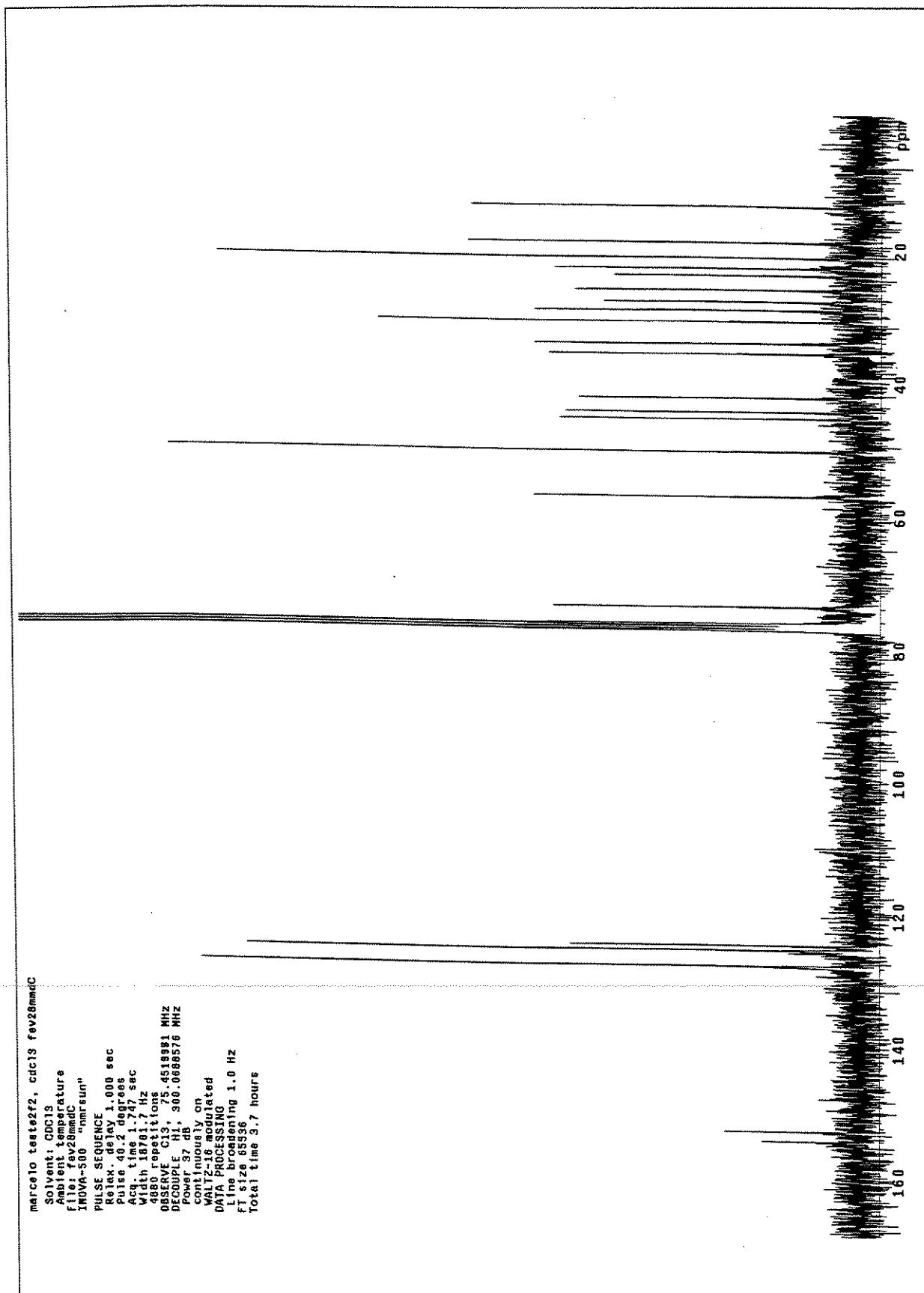
Operator : bira
Acquired : 9 Feb 98 6:21 pm using AcqMethod BIRASINT
Instrument : HP 5970B
Sample Name: 2
Misc Info : 100-290 20c/min i=250
Vial Number: 1



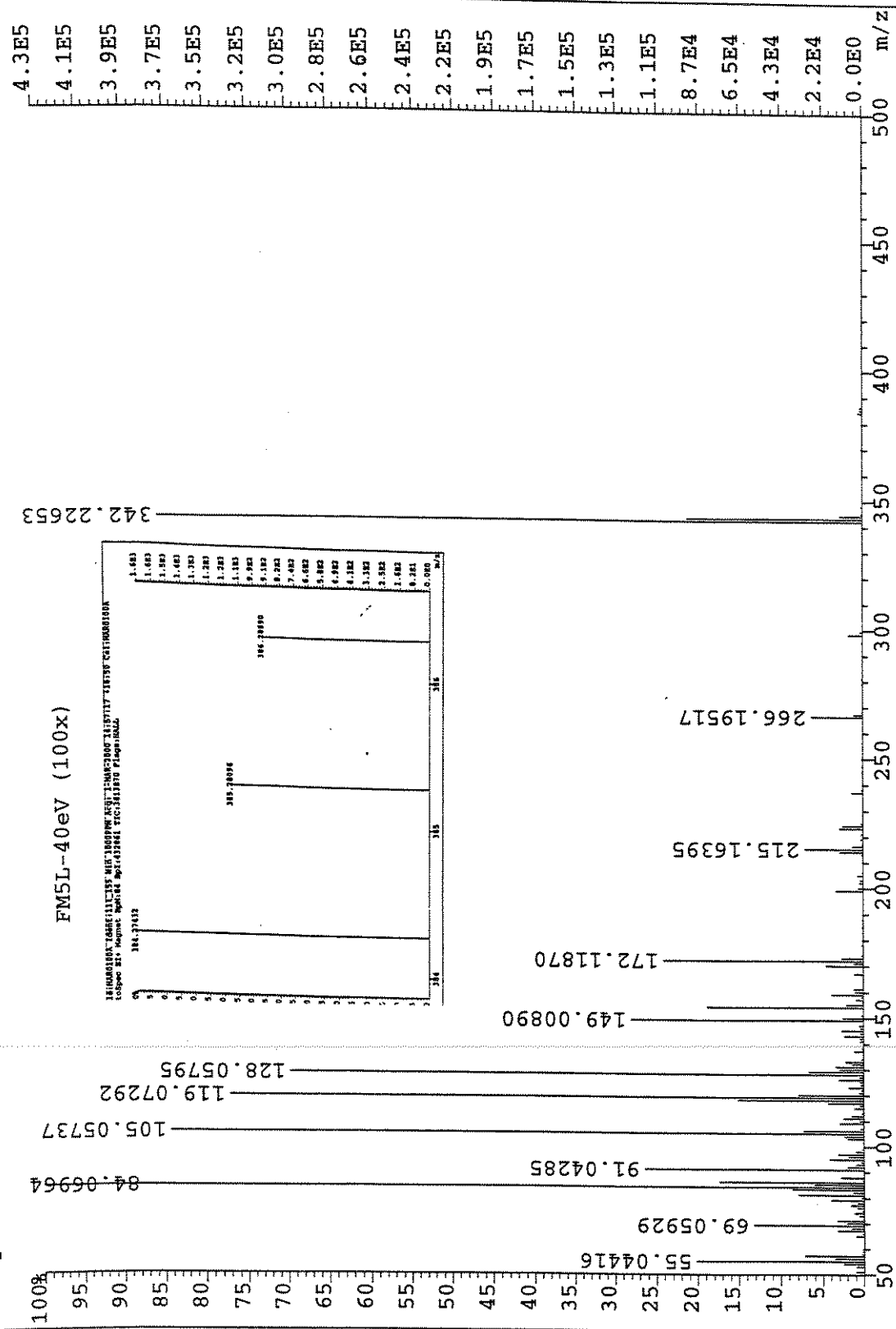
Espectro 65. CG/EM (70 eV) do composto 126a.

Espetros: 2(R/S)-Propil-1-[(1R,2S,5R)-8-fenilmentoxicarbonil]-piperidina (126b)**Espectro 66.** Infravermelho (NaCl, filme) do composto 126b.

**Espectro 67.** RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **126b**.

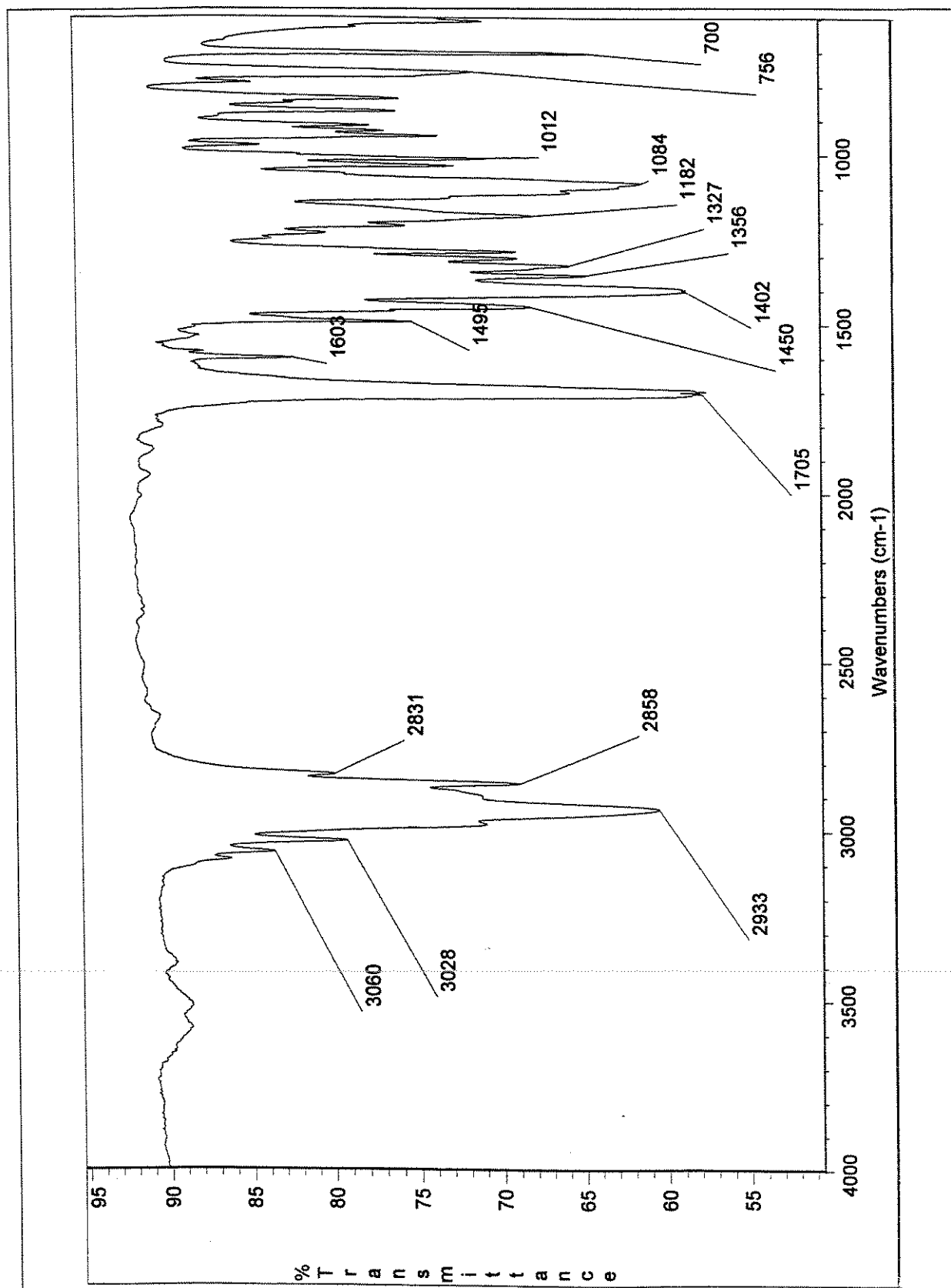
**Espectro 68.** RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 126b.

File:MAR0100A Ident:111_155 Win 1000PPM Acq: 1-MAR-2000 14:57:17 +16:50 Cal:MAR0100A
AutoSpec EI+ Magnet BpM:84 BpI:432861 TIC:3613870 Flags:HALL

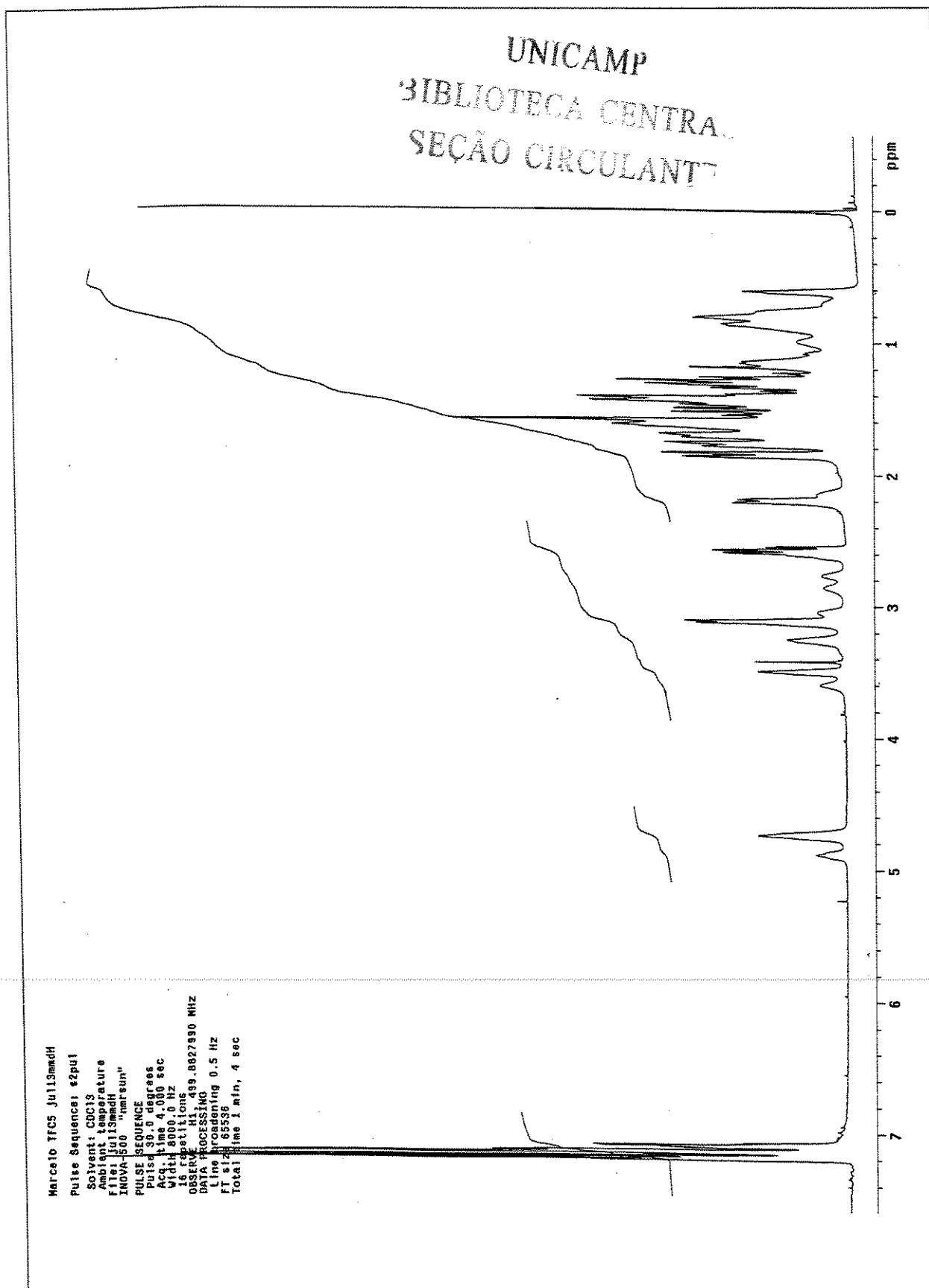


Espectro 69. EMAR (70 eV) do composto 126b.

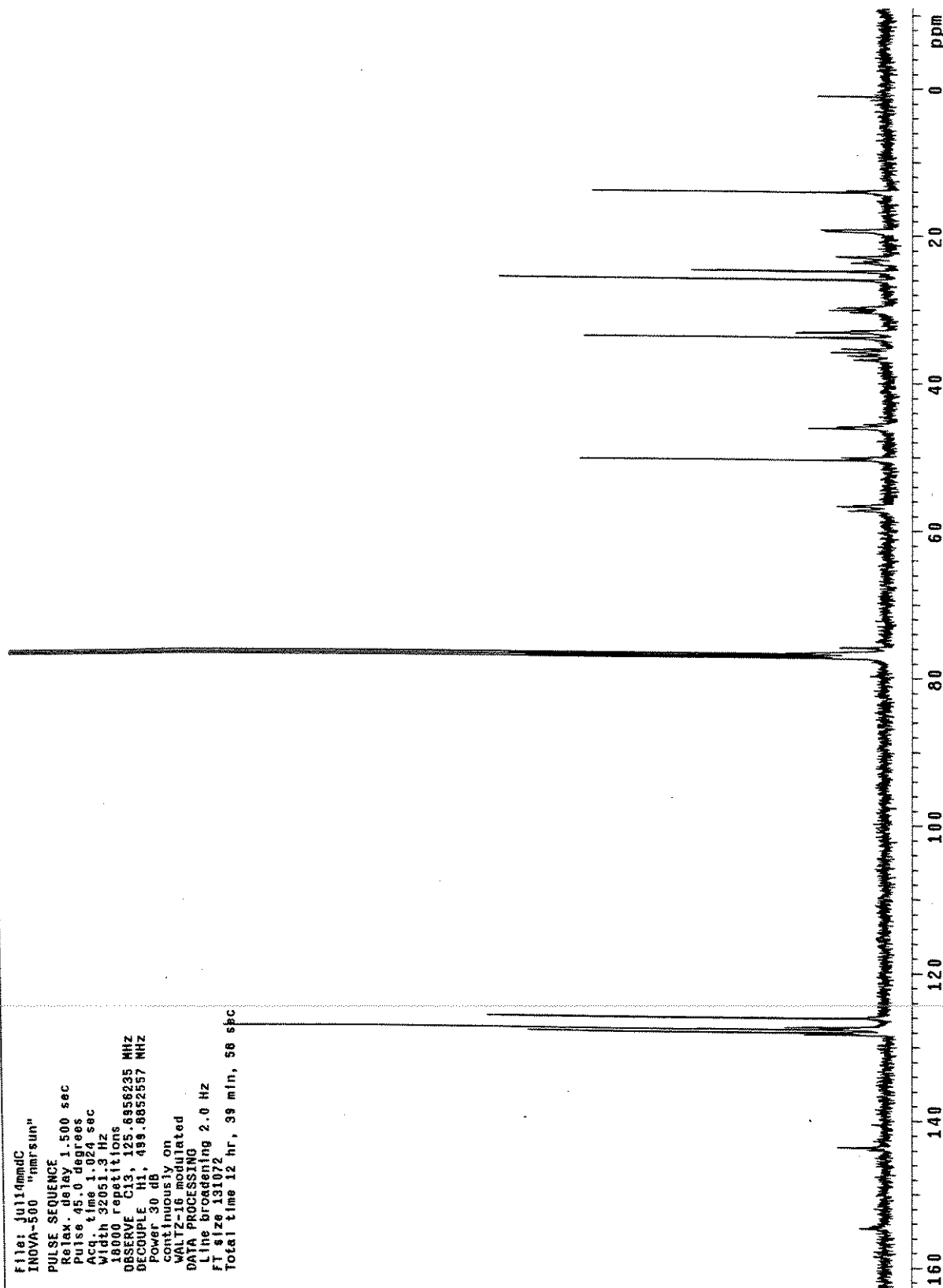
Espectros: 2(R/S)-Propil-1-[(1R,2S)-trans-fenilcicloexiloxicarbonil]-pirrolidina (127a)



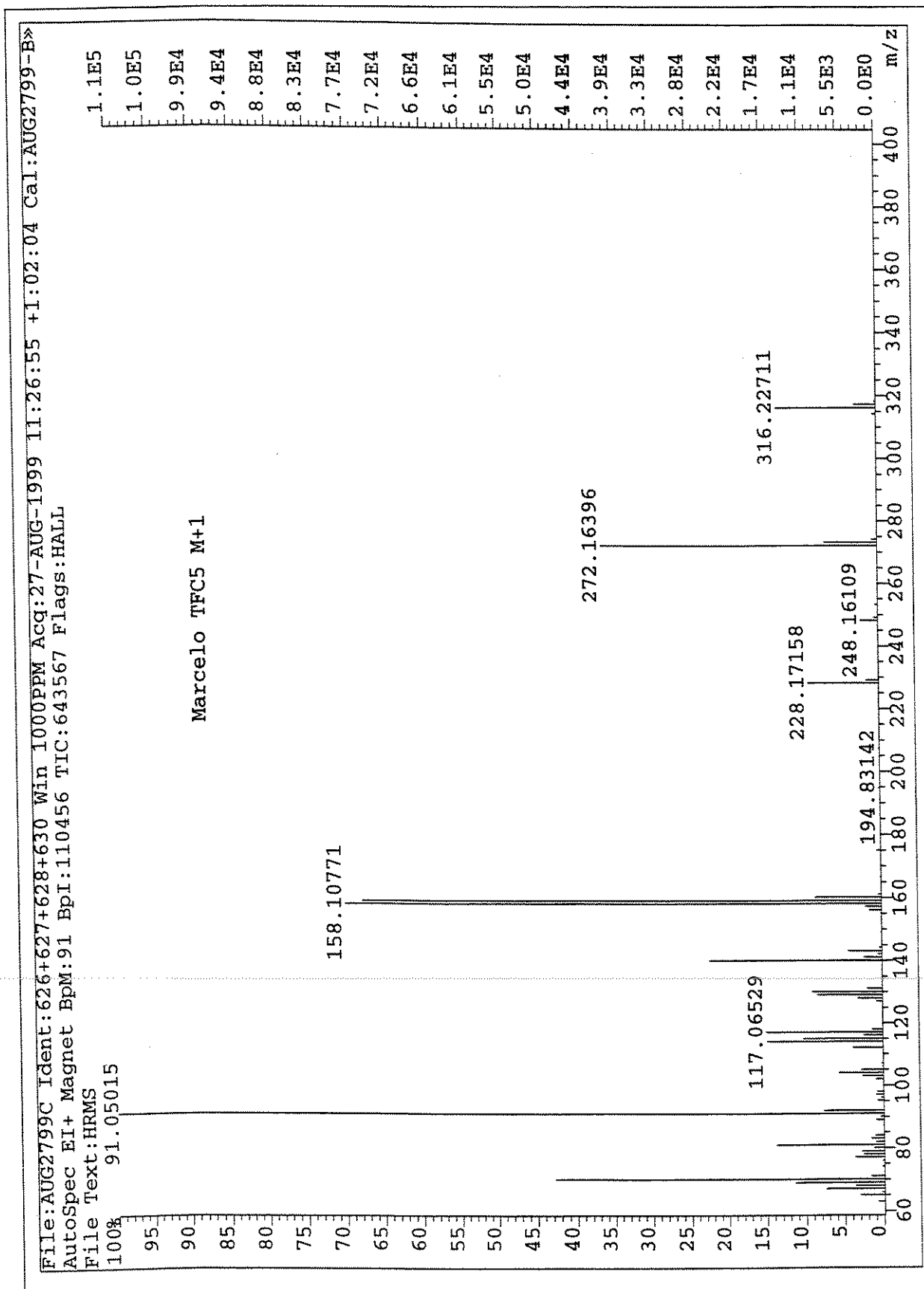
Espectro 70. Infravermelho (NaCl, filme) do composto 127a.

Espectro 71. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) do composto 127a.

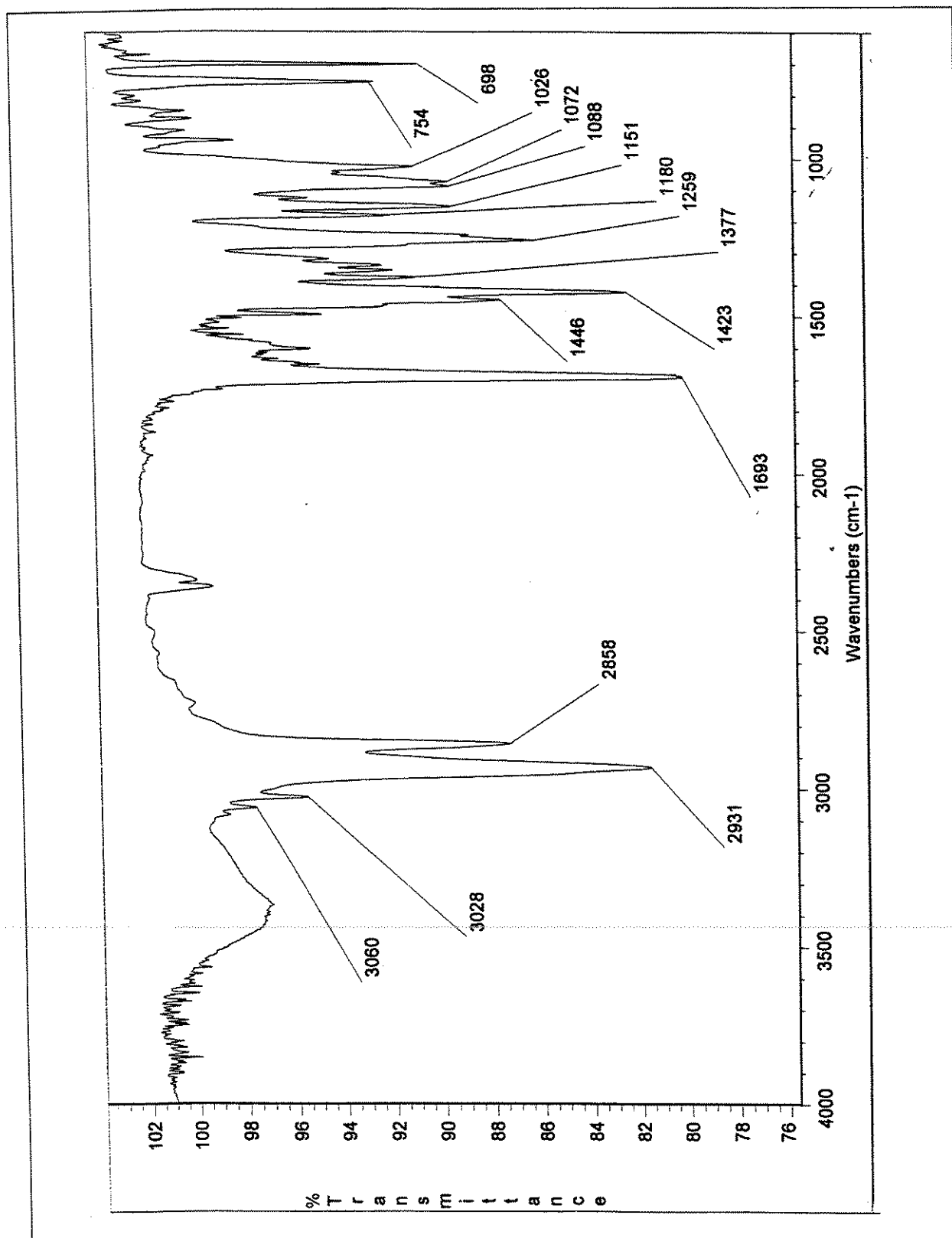
File: j111dmdC
INNOVA-500 "nmrsum"
PULSE SEQUENCE
Relax. delay 1.500 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.024 sec
Width 32051.3 Hz
18000 repetitions
OBSERVE C13, 125.6956235 MHz
DECOUPLE H1, 499.8852557 MHz
Power 30 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 2.0 Hz
FT size 131072
Total time 12 hr, 39 min, 58 sec



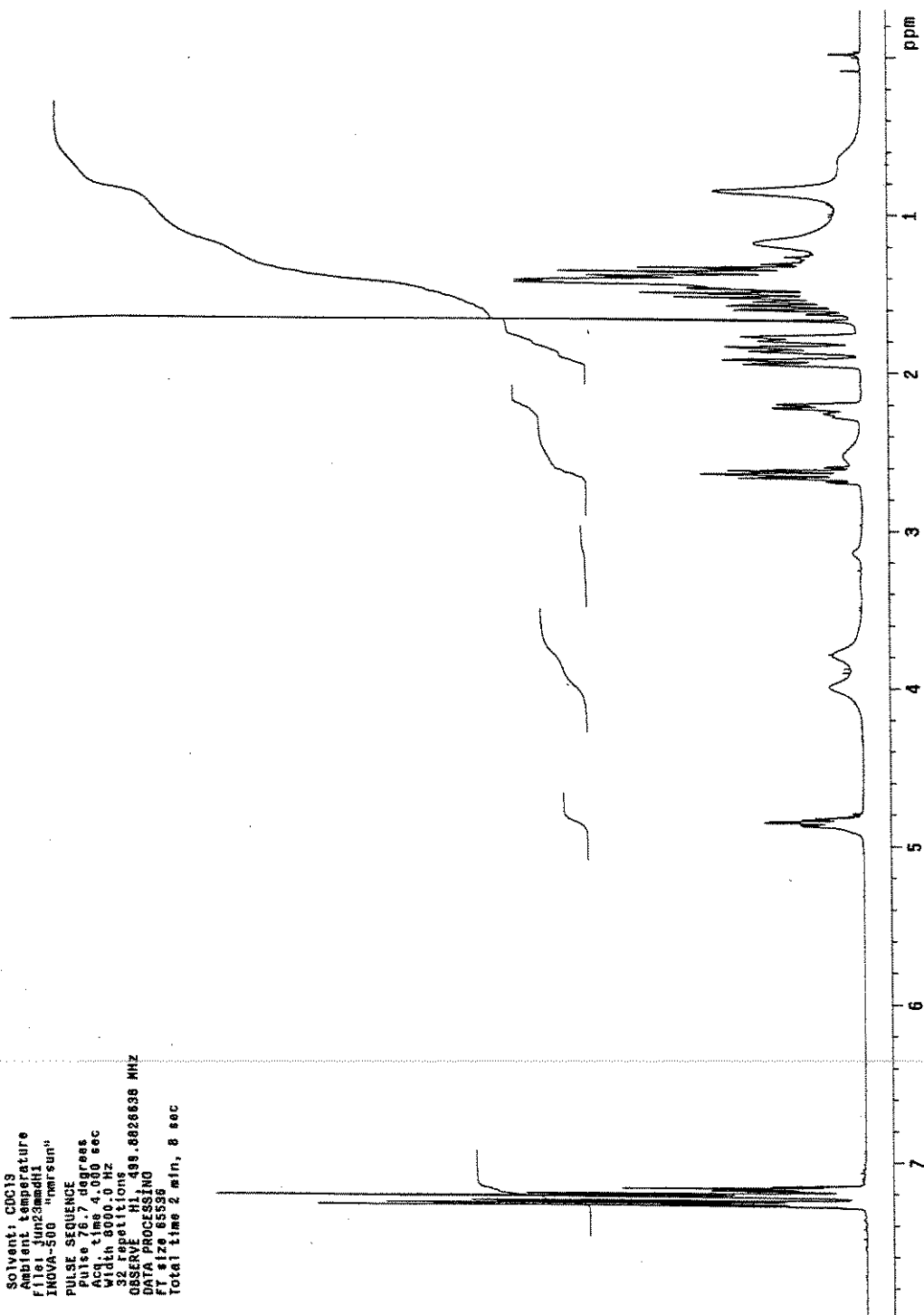
Espectro 72. RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 127a.



Espectro 73. EMAR (70 eV) do composto 127a.

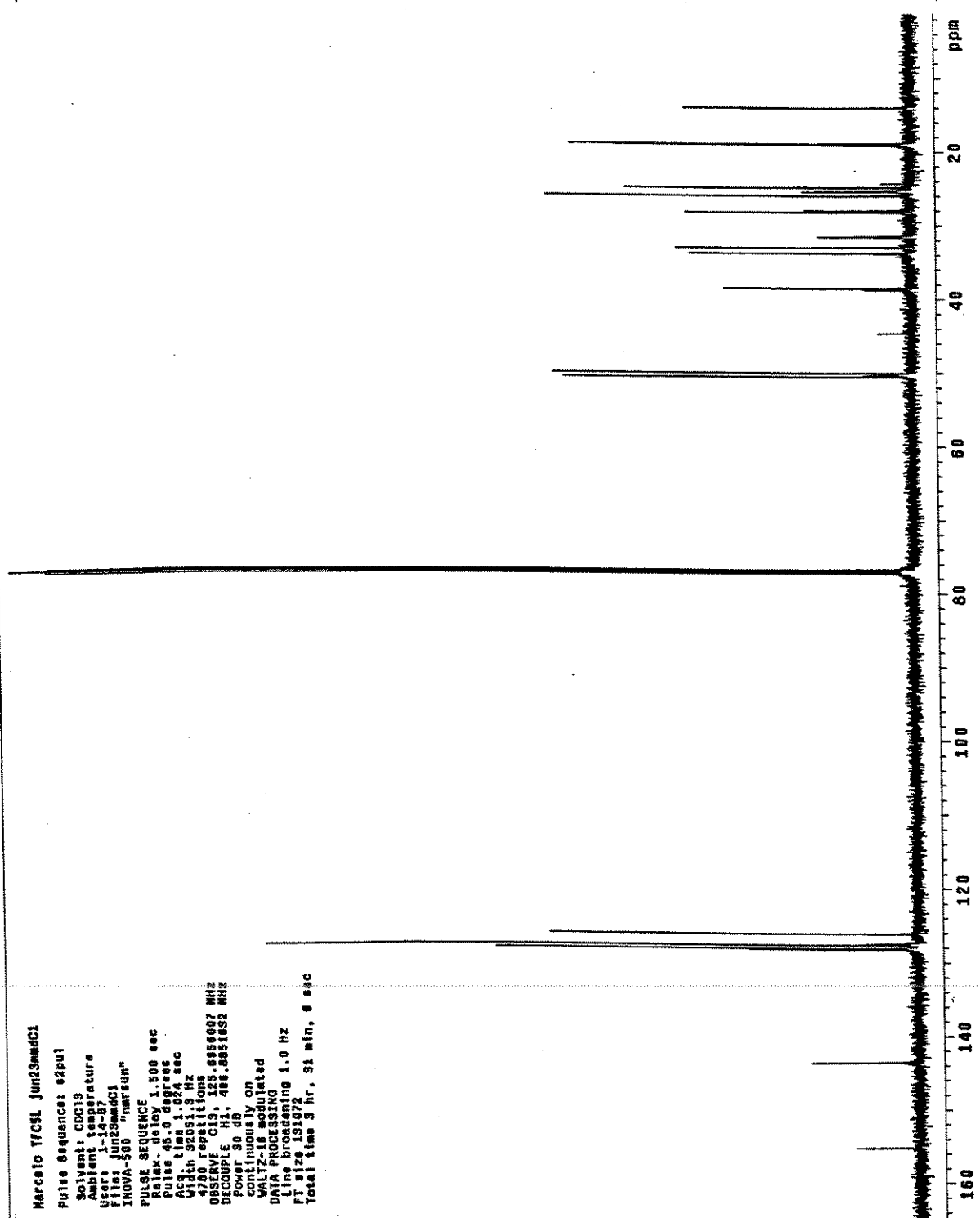
Espectros: 2(R/S)-Propil-1-[(1R,2S)-trans-fenilcicloexiloxicarbonil]-piperidina (127b)**Espectro 74.** Infravermelho (NaCl, filme) do composto 127b.

Marcelo TFC5L Jun23madH1
Pulse Sequence: s2pul
Solvent: CDCl3
Ambient temperature
File: Jun23madH1
INOVA-500 "mrseun"
PULSE SEQUENCE
Pulse 76.7 degrees
Acq. time 4.000 sec
Width 8000.0 Hz
32 repetitions
OBSERVE H1, 499.882638 MHz
DATA PROCESSING
F1 size 85536
Total time 2 min, 8 sec

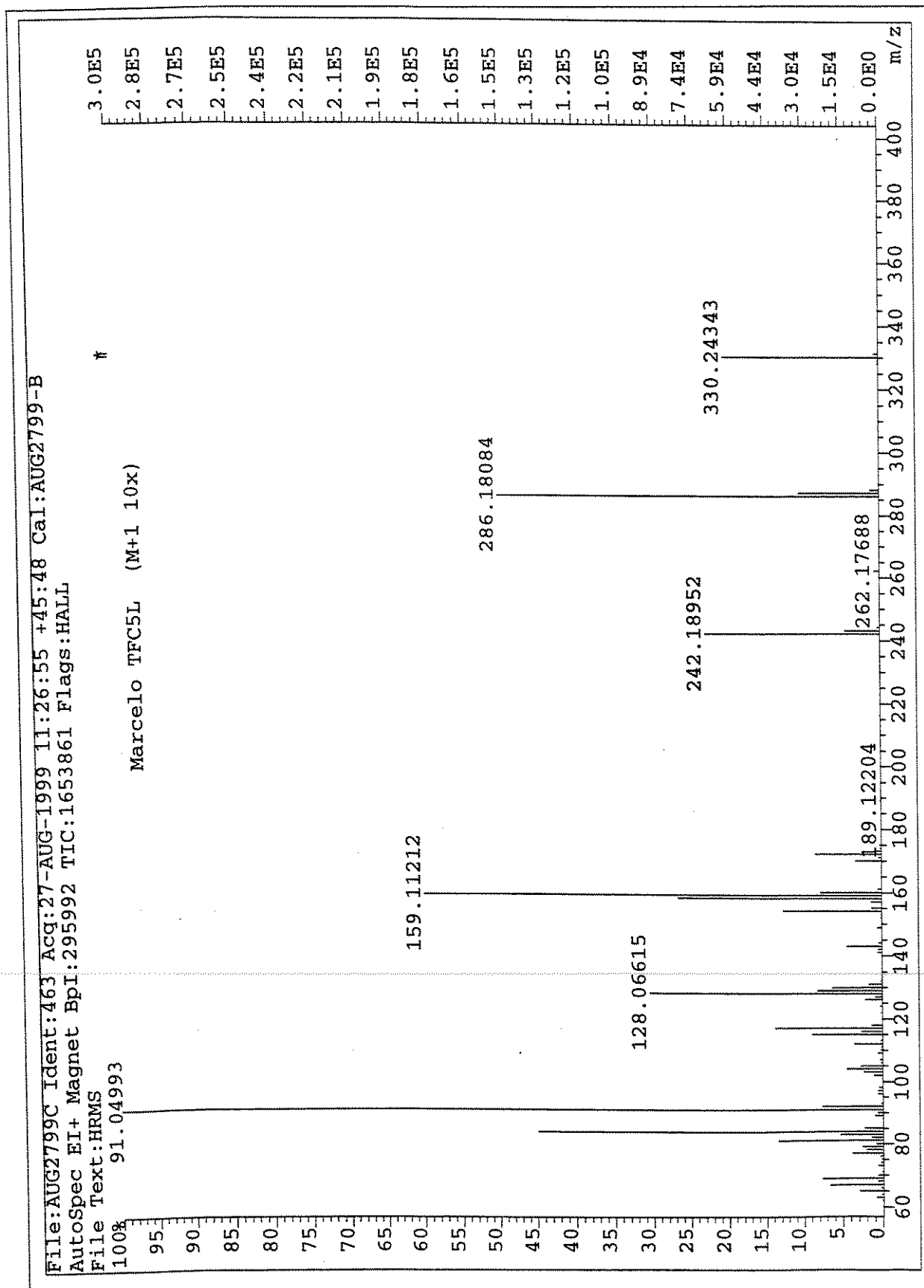


Espectro 75. RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 127b.

Marcelo TFCSL Jun23madC1
 Pulse sequence: e2pul
 Solvent: CDCl₃
 Ambient temperature
 User: 1-14-87
 File: Jun23madC1
 INOVA-500 "marsun"
 PULSE SEQUENCE
 Relax delay 1.500 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.024 sec
 Width 32051.9 Hz
 4780 repetitions
 OBSERVE CH: 13
 DECOUPLE CH: 1H, 400.8551632 MHz
 Post-acquisition processing
 continuously on
 VALIZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 131072
 Total time 3 hr, 31 min, 0 sec



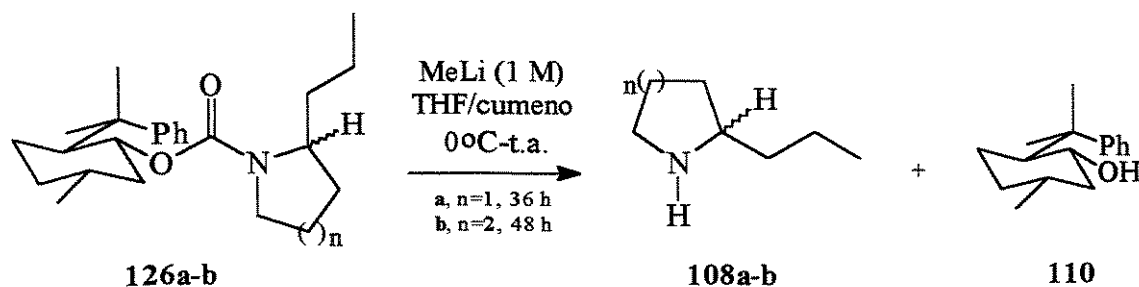
Espectro 76. RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) do composto 127b.



Espectro 77. EMAR (70 eV) do composto 127b.

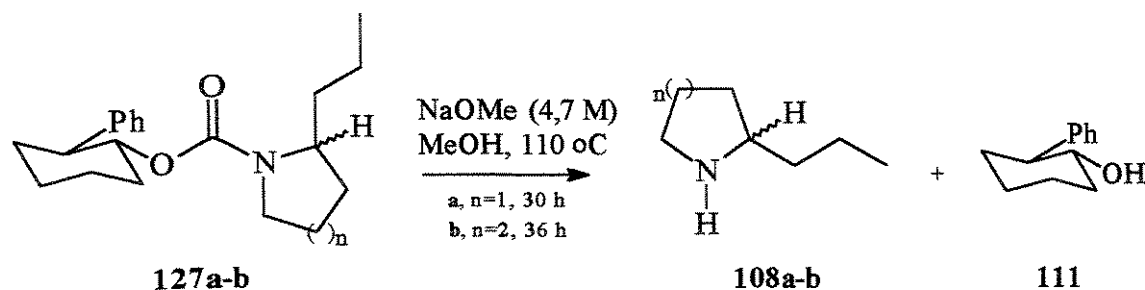
IV.7 Procedimentos para a Síntese dos Alcalóides 2-Propil Pirrolidina (108a) e Coniina (109b). A Recuperação dos Auxiliares Quirais (-)-8-Fenilmentol (110) e (1R,2S)-trans-Fenilcicloexanol (111)

IV.7.1 Procedimento 1: A recuperação (-)-8-fenilmentol (110)



À uma solução do composto **126a-b** (0,40 mmol) em THF (2 mL), sob atmosfera de argônio seco, foi adicionada uma solução de MeLi 1 M em THF/cumeno (2,0 mmol) a temperatura de 0 °C. Em seguida elevou-se a temperatura da solução para temperatura ambiente e deixando-se sob agitação durante 36 h (**a**, n=1) e 48 h (**b**, n=2). Após água (3 mL) foi adicionada a solução e a fase orgânica foi extraída com éter etílico (3 x 5 ml). As fases orgânicas foram combinadas, secas com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e após o filtrado foi acidificado até pH = 1 com uma solução de HCl 10 % em metanol e a solução foi concentrada em evaporador rotatório. A mistura resultante foi fracionada em coluna cromatográfica de sílica gel utilizando inicialmente como eluente clorofórmio e o auxiliar quiral **110** foi recuperado em 92 % (**a**, n=1) ou 85 % (**b**, n=2). Após a coluna foi eluída com uma mistura de CHCl₃ : MeOH : NH₄OH (90 : 9 : 1) fornecendo a amina (*S*)-**108a** em 90 % ou **108b** (r.e. 3:1) em 78 % de rendimento.

IV.7.2 Procedimento 2: A recuperação do (1*R*,2*S*)-*trans*-fenilcicloexanol (**111**)



Em uma ampola de 10 mL contendo uma solução de MeONa 4,7 M em metanol (2 mL), sob atmosfera de argônio seco, foi adicionada uma solução do composto **127a-b** (0,32 mmol) em metanol seco (0,5 mL). Em seguida deixou-se à temperatura de 110 °C durante 30 h (**a**, $n=1$) e 36 h (**b**, $n=2$). Após a solução foi filtrada em sílica gel utilizando como solvente metanol. A solução resultante é acidificada até pH = 1 com solução de HCl 10 % em metanol e em seguida o solvente foi removido em evaporador rotatório. A mistura resultante foi fracionada em coluna cromatográfica de sílica gel utilizando inicialmente como eluente clorofórmio e o auxiliar quiral **111** foi recuperado em 98 % (**a**, $n=1$) ou 95 % (**b**, $n=2$). Após a coluna foi eluída com uma mistura de CHCl_3 : MeOH : NH_4OH (90 : 9 : 1) fornecendo a amina **108a** (r.e. 1:1) em 91 % ou **108b** (r.e. 2:1) em 86 % de rendimento.

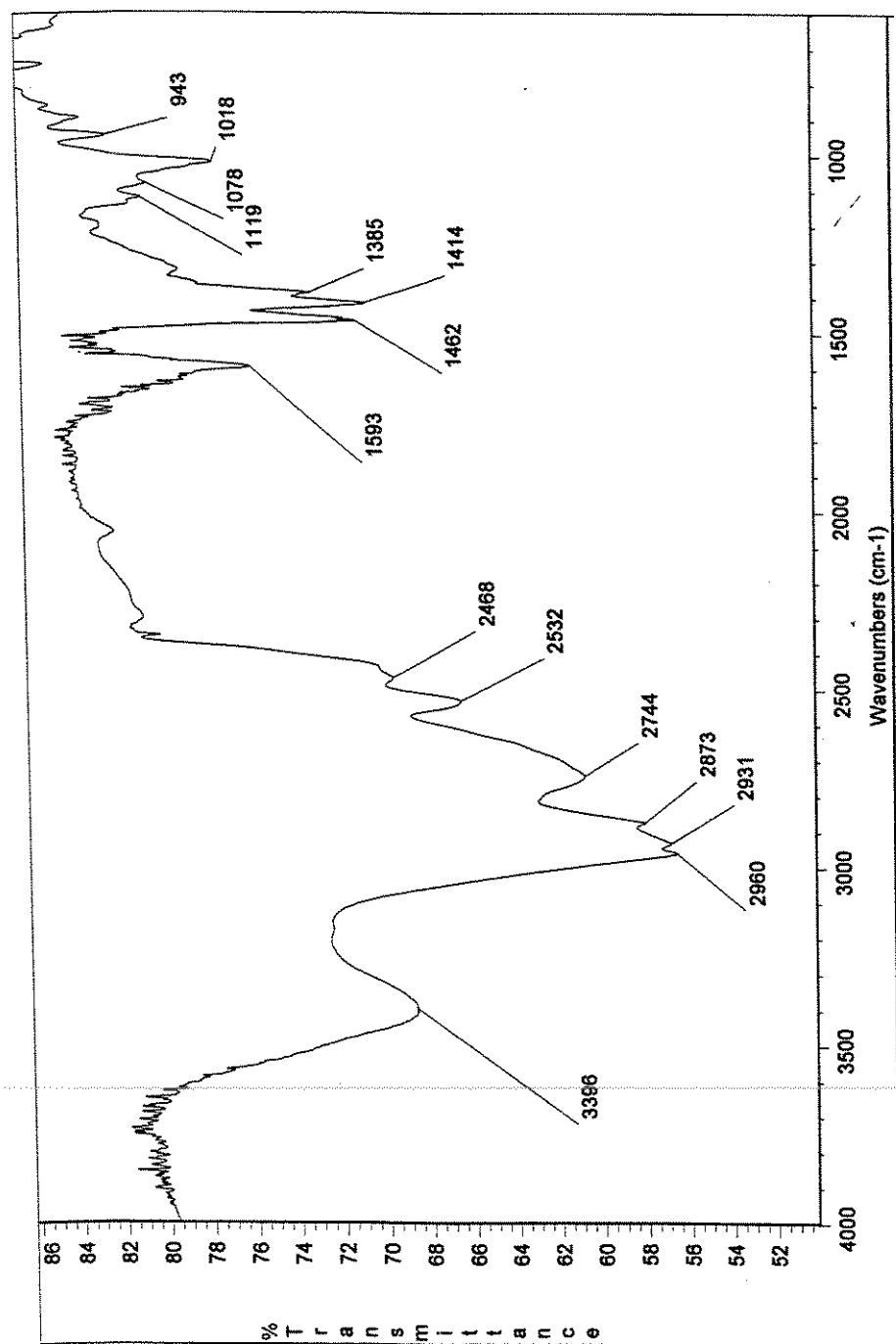
Para dados espectroscópicos do *(-)-8-Fenilmentol* (110) e *(1R,2S)-trans-Fenilcicloexanol* (111) veja referências 110 e 109, respectivamente.

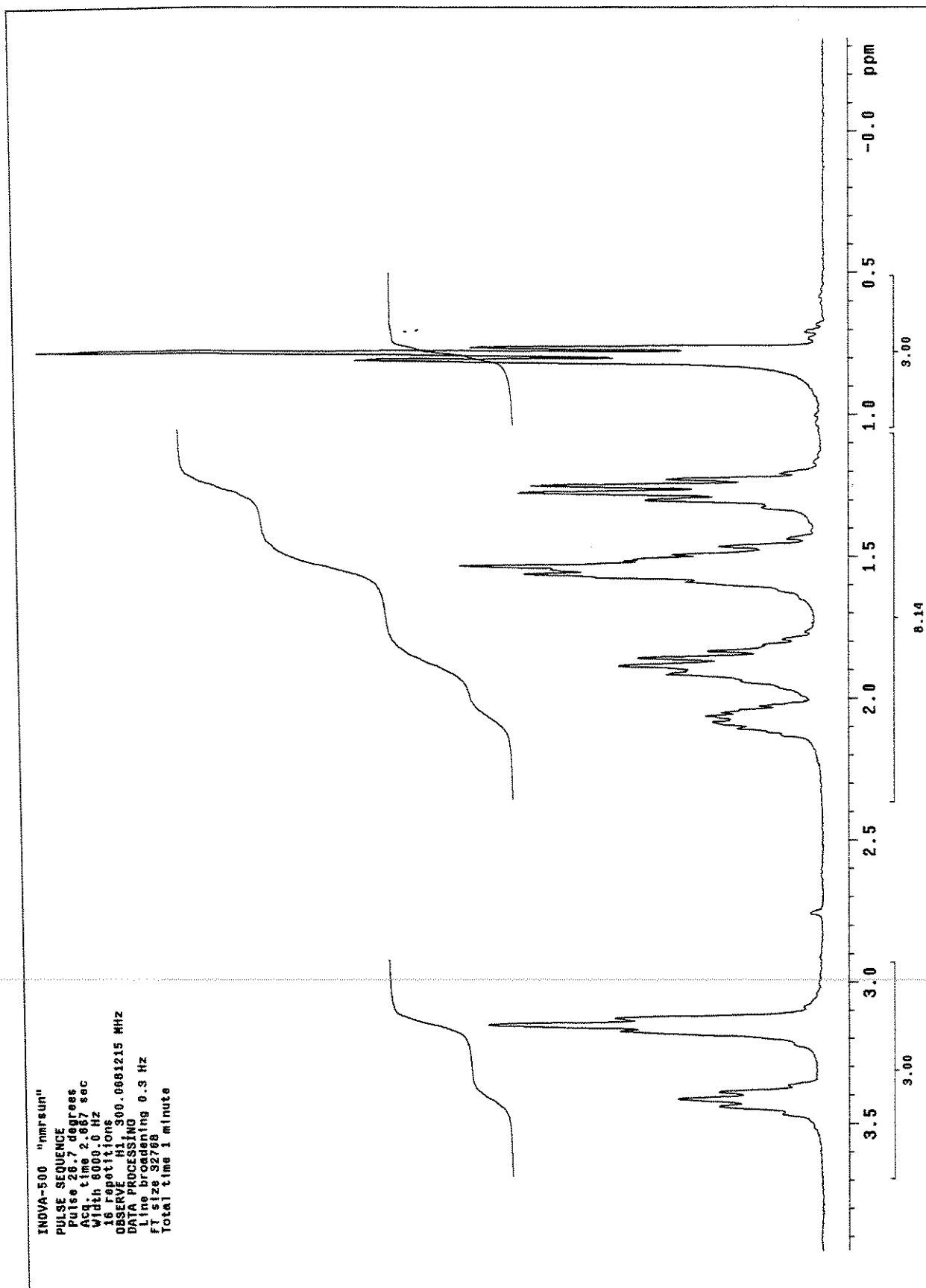
2-Propil pirrolidina (108a)^{56, 78}

- **Fórmula Molecular**, C₇H₁₅N. **Massa Molecular**, 113,20. **Aspecto**, Óleo marrom-avermelhado. **CCF**, R_f = 0,3; CHCl₃ : MeOH : NH₄OH (90 : 9 : 1). **Rotação Óptica**, $[\alpha]^{20}_D = +18,2$ (c 1,8, MeOH), (*S*)-**108a**.
- **IV** (NaCl, filme): cm⁻¹(intensidade) 3396(m); 2960(F); 2931(F); 2873(F); 2744(F); 2532(m); 2466(m); 1593(m), 1462(m); 1414(m); 1385(m); 1078(f); 1018(m); 943(f).
- **RMN-¹H** (300 MHz, D₂O): δ 3,45 (qt, ³J = 7,69, 1H); 3,15 (m, 2H); 2,10 (m, 1H); 1,80 (m, 2H); 1,55 (m, 3H); 1,28 (sext., ³J = 7,3, 2H); 0,79 (t, ³J = 7,3, 3H).
- **RMN-¹³C** (75 MHz, D₂O): δ 60,3; 44,6; 33,2; 29,3; 22,6; 19,0; 12,5.

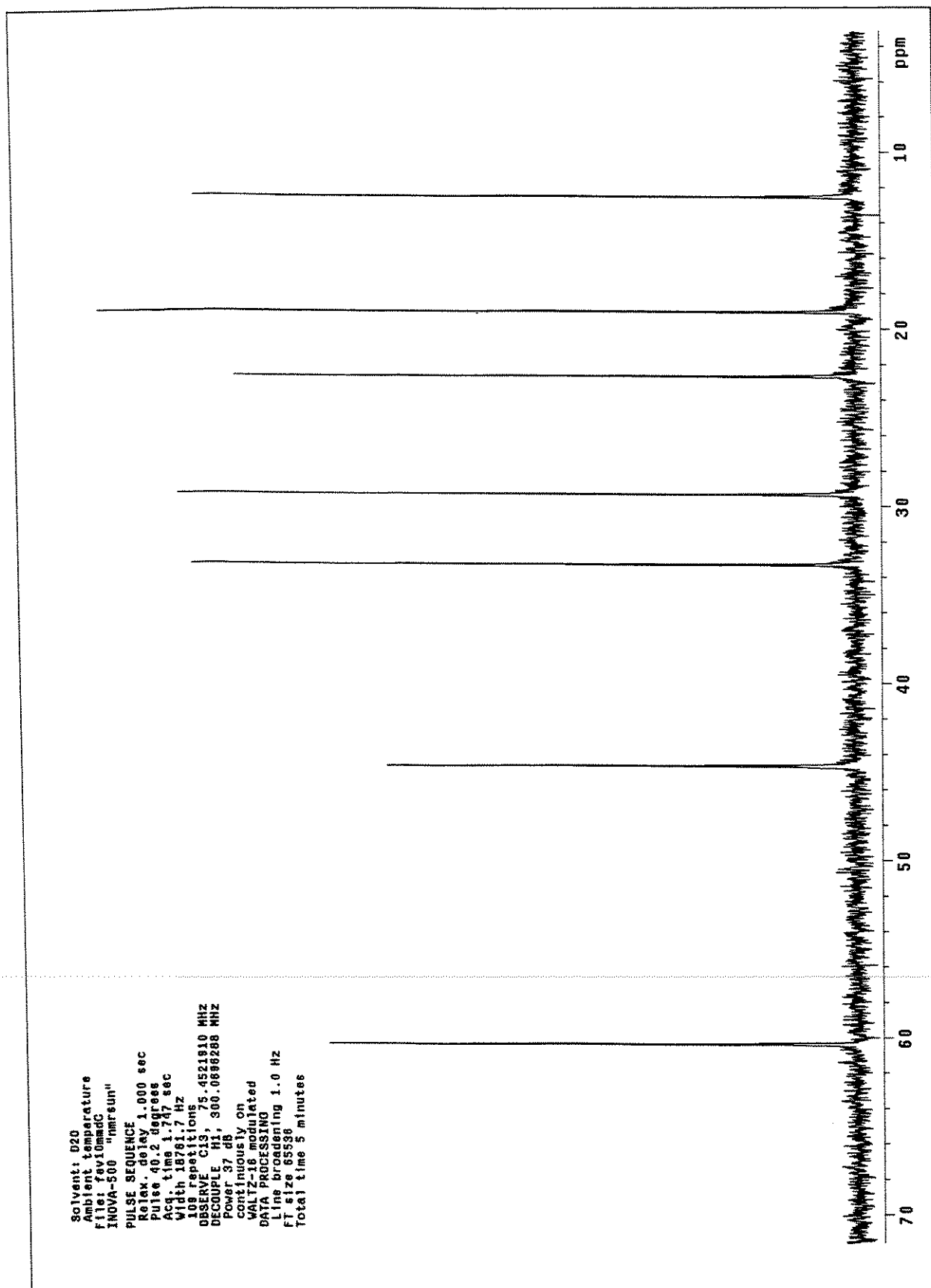
Coniina (108b)^{59, 60, 76, 79-83}

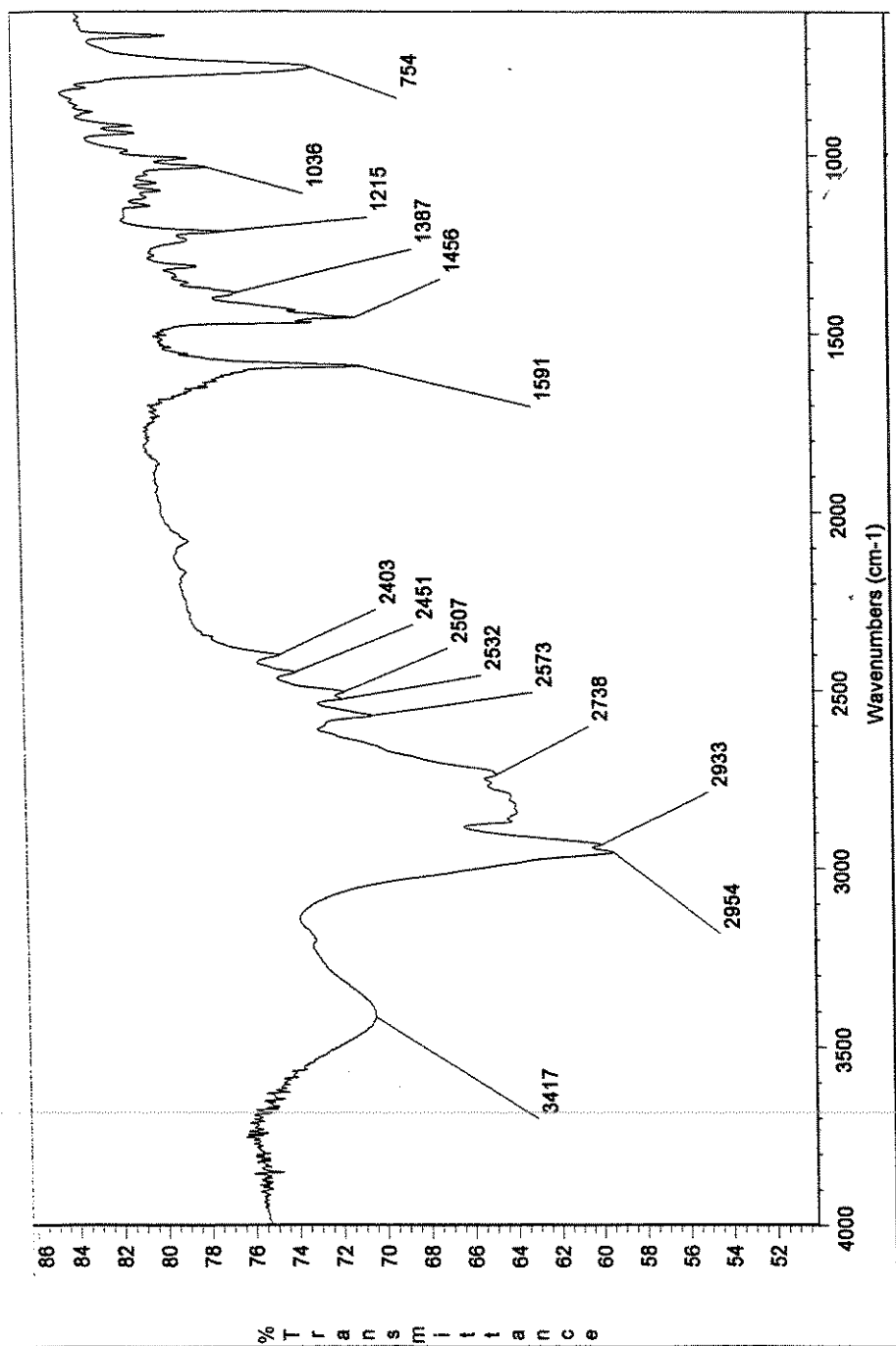
- **Fórmula Molecular**, C₈H₁₇N. **Massa Molecular**, 127,22. **Aspecto**, Óleo marrom-avermelhado. **CCF**, R_f = 0,5; CHCl₃ : MeOH : NH₄OH (90 : 9 : 1). **Rotação Óptica**, $[\alpha]^{20}_D = -4,2$ (c 1, EtOH), 2:1, (*R/S*)-**108b.HCl**. $[\alpha]^{20}_D = +5,4$ (c 2,4, EtOH), 3:1, (*S/R*)-**108b.HCl**.
- **IV** (filme, NaCl): cm⁻¹(intensidade) 3417(m); 2954(F); 2933(F); 2738(m); 2573(m); 2532(m); 2507(m), 2451(m); 2403(m); 1591(m), 1456(m); 1387(f); 1215(f); 1036(f); 754(m).
- **RMN-¹H** (300 MHz, D₂O): δ 3,29 (dl, ³J = 14,0, 1H); 3,05 (m, 1H); 2,87 (tl, ³J = 12,6, 1H); 1,90 (dl, ³J = 12,9, 1H); 1,78-1,65 (m, 2H); 1,50 (m, 3H); 1,30 (m, 4H); 0,82 (t, ³J = 7,4, 3H).
- **RMN-¹³C** (75 MHz, D₂O): δ 56,7; 44,7; 35,2; 28,2; 22,0; 21,5; 17,7; 13,0.

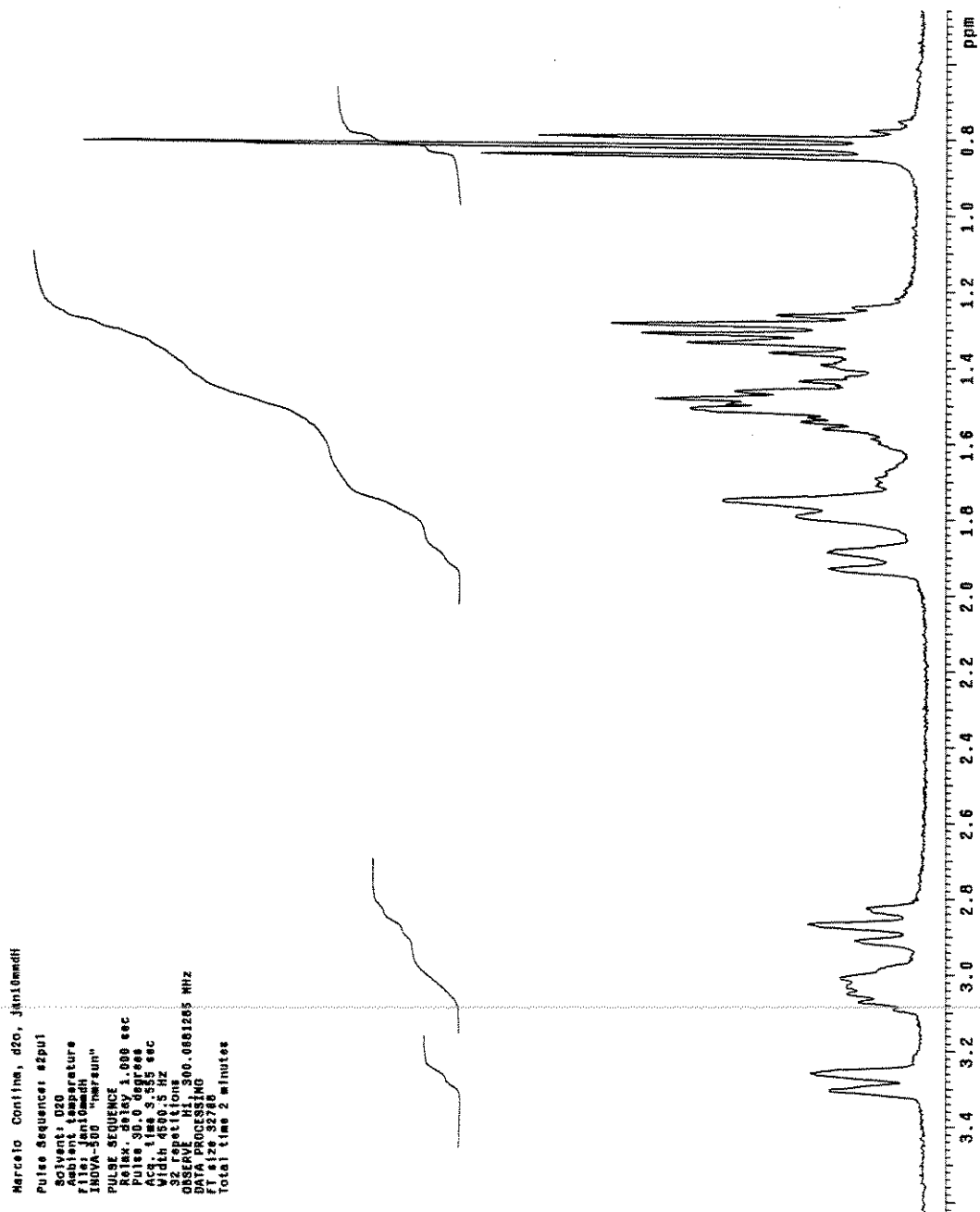
Espectros: 2-Propil pirrolidina (108a)**Espectro 78.** Infravermelho (NaCl, filme) do composto 108a.



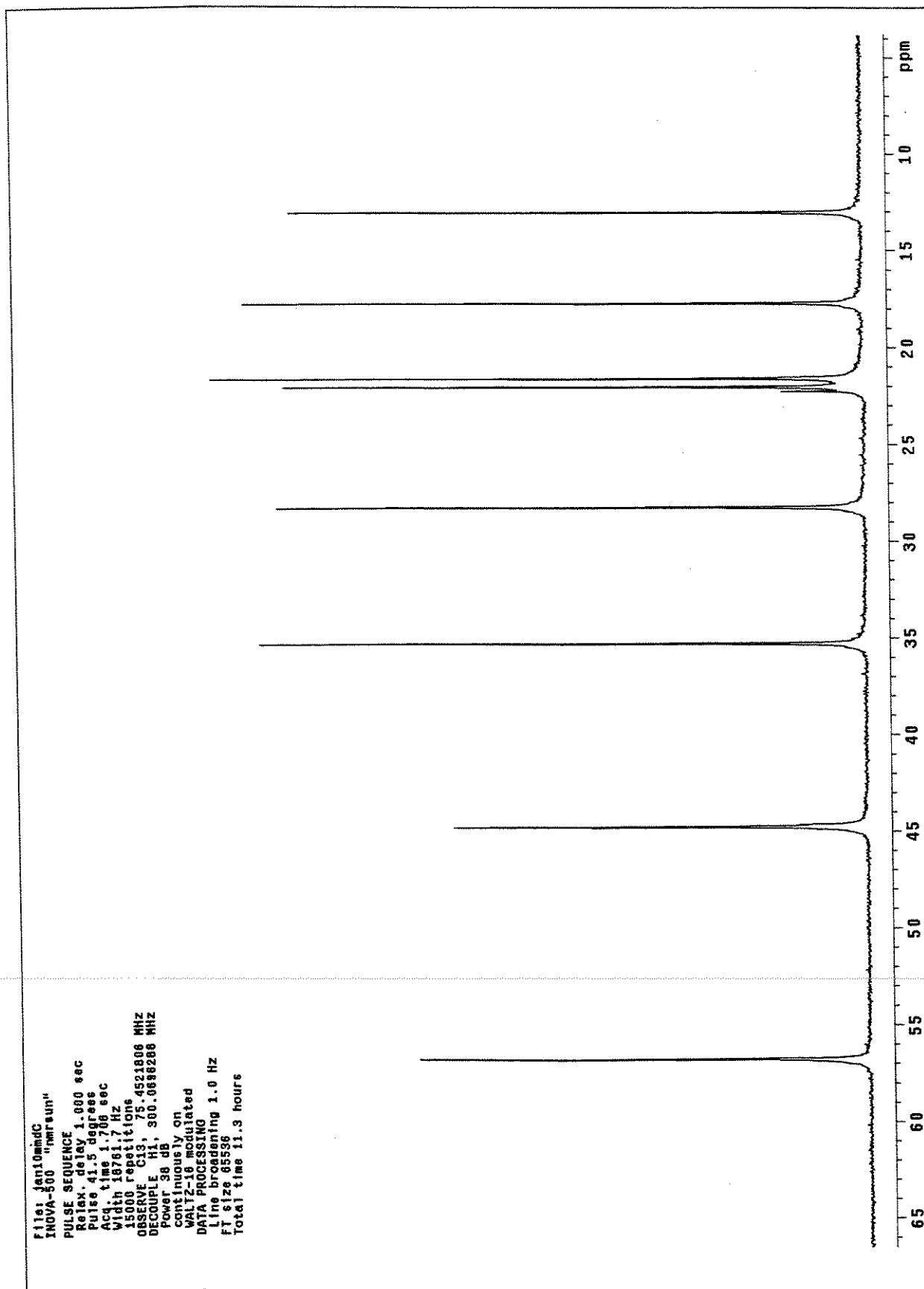
Espectro 79. RMN- ^1H (300 MHz, D_2O) do composto **108a**.

Espectro 80. RMN-¹³C (75 MHz, D₂O) do composto 108a.

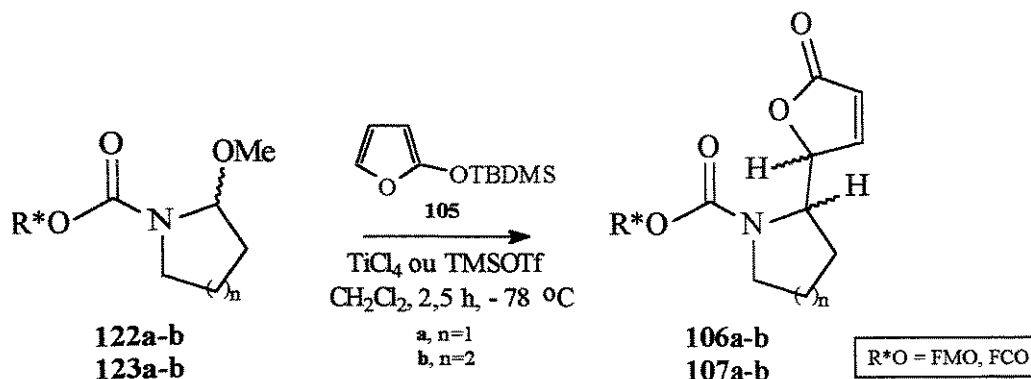
Espectros: Coniina (108b)**Espectro 81.** Infravermelho (NaCl, filme) do composto **108b**.



Espectro 82. RMN- ^1H (300 MHz, D_2O) do composto **108b**.

Espectro 83. RMN- ^{13}C (75 MHz, D_2O) do composto 108b.

IV.8 Procedimento Geral para a Síntese dos 2'-[2(5H)-Furanona]- Carbamatos 106a-b e 107a-b



À uma solução de 2-metóxi carbamato **122/123a-b** (1,65 mmol) em diclorometano (7 mL) sob atmosfera de nitrogênio seco e à temperatura de -78°C (banho de gelo seco/etanol) foi adicionado, lentamente, TiCl_4 ou TMSOTf (1,65 mmol) e a solução foi deixada a esta temperatura durante 30 min.. Em seguida, a mesma temperatura, adicionou-se 2-*terc*-butildimetilsililoxifurano (**105**) (654 mg, 3,30 mmol) deixando-se sob agitação por 2 h. Após, lentamente, foi adicionada água (12 mL) e elevou-se gradativamente a temperatura da solução até a temperatura ambiente. A fase orgânica foi extraída com diclorometano (3 x 20 mL), as fases orgânicas foram combinadas, secas com sulfato de magnésio anidro e o solvente foi removido em evaporador rotatório. A mistura resultante foi purificada em coluna cromatográfica de sílica gel.

2'-(R/S)-[(5R/S)-2(5H)-Furanona]-1-[(1R,2S,5R)-8-fenilmentoxicarbonil]-pirrolidina
(106a)

- **Fórmula Molecular**, C₂₅H₃₃NO₄. **Massa Molecular**, 411,54. **Aspecto**, óleo incolor viscoso. **Eluente**, acetato de etila 50 % em hexano (CCF, R_f = 0,5). **Rendimento**, 80 % (TMSOTf). **Razão Diastereoisomérica**, 2:1, (2'R,5R : 2'R,5S)-106a.
- **IV** (NaCl, filme): cm⁻¹(intensidade) 3086(f); 3055(f); 3013(m); 2954(F); 2924(F); 2882(m); 1771(F), 1688(F); 1598(m); 1450(m); 1402(F); 1331(m); 1159(m); 1111(m); 1034(m); 909(m); 820(m); 772(F), 707(m).
- **RMN-¹H** (500 MHz, CDCl₃): δ 7,54-7,42 (m, 1H); 7,26-7,12 (m, 4H); 7,06-7,00 (m, 1H); 6,10-5,90 (m, 1H); 5,20-5,10 (m, 1H); 4,73, 4,64, 4,54 (m, m, dt, ³J= 4,4 e 10,6, 1H); 4,18, 3,80 (m, 1H); 3,30-3,08 (m, 1H); 2,86-2,64 (m, 1H); 2,30-1,35 (m, 10H); 1,30, 1,15 (s, 3H); 1,10 (s, 3H); 0,90-0,80 (m, 5H).
- **RMN-¹³C** (75 MHz, CDCl₃): δ 173,0; 155,0; 154,5; 153,9; 152,3; 127,9; 127,8; 127,7; 125,1; 125,0; 122,0; 121,0; 120,3; 85,4; 83,9; 75,7; 75,4; 75,1; 58,0; 55,9; 51,0; 46,5; 45,6; 43,0; 42,9; 40,0; 35,5; 31,5; 29,2; 28,0; 27,4; 26,3; 25,5; 24,0; 23,6; 22,2; 21,7.
- **EMAR** (70 eV): *m/z* M, Calculado: 411,24096; Obtido: 411,24279.

2'-(R/S)-[(5R/S)-2(5H)-Furanona]-1-[(1R,2S,5R)-8-fenilmentoxicarbonil]-piperidina
(106b)

- **Fórmula Molecular**, C₂₆H₃₅NO₄. **Massa Molecular**, 425,56. **Aspecto**, óleo incolor viscoso. **Eluente**, acetato de etila 50 % em hexano (CCF, R_f = 0,55). **Rendimento**, 73 % (TMSOTf). **Razão Diastereoisomérica**, 2:1, (2'R,5R : 2'R,5S)-106b.
- **IV** (NaCl, filme): cm⁻¹(intensidade) 3087(f); 3055(f); 3018(f); 2951(m); 2925(m); 2570(m); 1759(F), 1682(F); 1601(f); 1417(m); 1255(m); 1176(m); 1032(m); 895(f); 764(m); 700(m).
- **RMN-¹H** (300 MHz, C₆D₆, 70 °C): δ 7,40-7,00 (m, 6H); 5,60 (m, 1H); 4,94 (dt, ³J= 4,5 e 10,4, 1H); 4,45 (m, 1H); 4,30 (q, ³J= 4,1, 1H); 3,40 (m, 1H); 2,70 (dt, ³J= 3,4 e 12,8, 1H); 2,10-1,95 (m, 2H); 1,63-1,10 (m, 16H); 1,00-0,80 (m, 2H); 0,82 (d, ³J= 6,6, 3H).
- **RMN-¹³C** (125 MHz, CDCl₃): δ 173,0; 155,5; 155,3; 152,3; 151,7; 127,9; 125,2; 124,9; 121,4; 120,4; 88,3; 81,3; 76,3; 75,8; 52,4; 52,0; 50,8; 50,3; 42,1; 41,9; 41,0; 34,5; 31,2;

27,3; 26,7; 26,5; 24,7; 24,6; 21,8; 21,7; 19,6.

- **EMAR (70 eV):** m/z M, Calculado: 425,25661; Obtido: 425,25961.

2'-(R/S)-[(5R/S)-2(5H)-Furanona]-1-[(1R,2S)-trans-fenilcicloexiloxicarbonil]-pirrolidina
(107a)

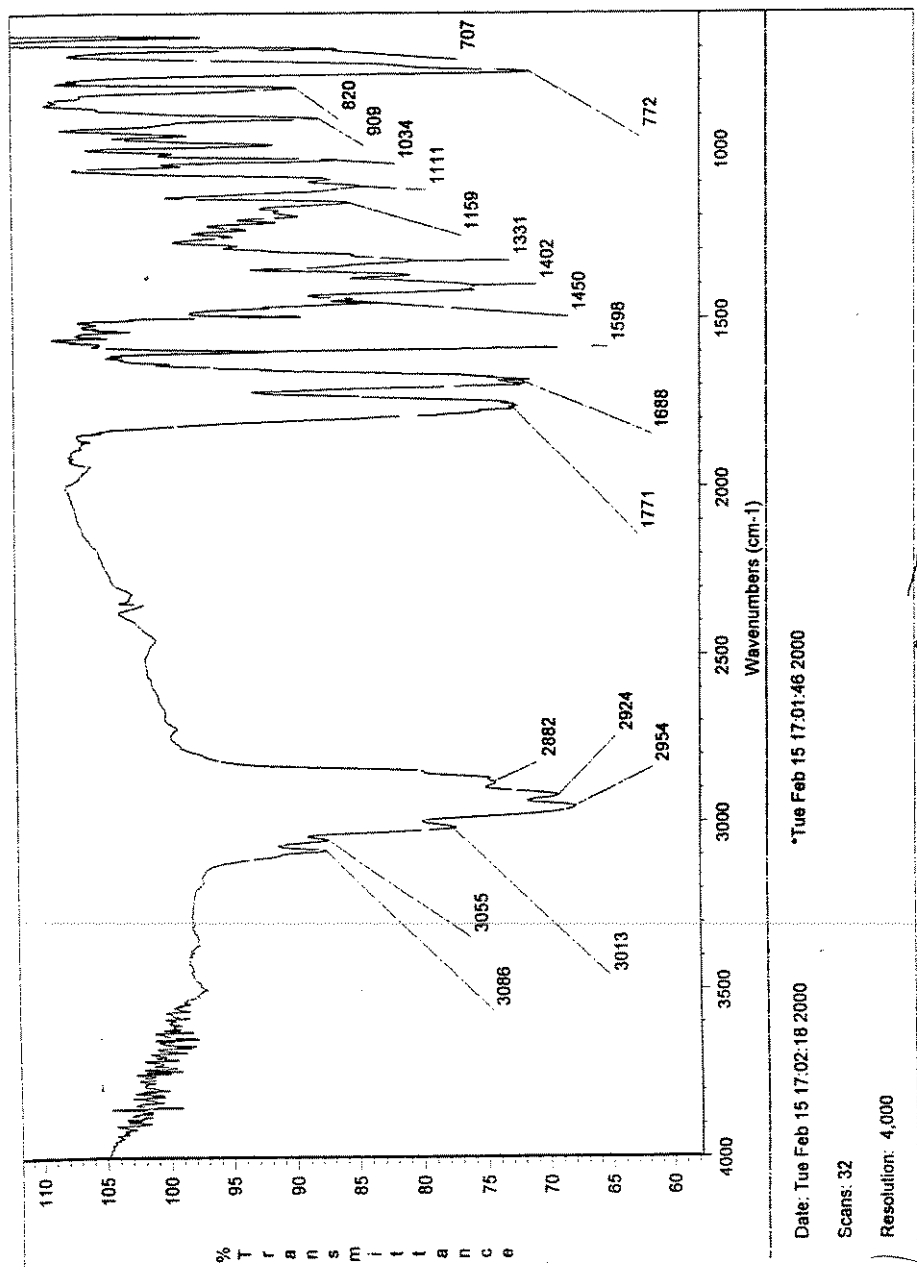
- **Fórmula Molecular,** $C_{21}H_{25}NO_4$. **Massa Molecular,** 355,43. **Aspecto,** sólido branco. **Eluente,** acetato de etila 50 % em hexano (CCF, $R_f = 0,55$). **Rendimento,** 60 % ($TiCl_4$) e 84 % (TMSOTf). **Razão Diastereoisomérica,** 3:1, (2'R,5R : 2'R,5S)-107a.
- **IV (NaCl, filme):** cm^{-1} (intensidade) 3086(f); 3060(f); 3026(f); 2933(F); 2887(m); 2858(m); 1766(F), 1693(F); 1682(F); 1681(f); 1450(m); 1404(F); 1356(m); 1196(m); 1159(m); 1109(m); 1034(m); 908(m); 758(m); 702(m).
- **RMN- 1H** (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,6-7,4 (m, 5H); 7,9, 7,8, 7,2, 6,8, 6,5, 6,3, 6,0 (m, 2H); 5,4, 4,8 (sl, 1H); 5,5-4,9 (m, 1H); 4,5, 4,4, 4,1 (sl, 1H); 3,7, 3,2 (m, 1H); 3,5 (m, 1H); 2,9 (m, 1H); 2,6, 2,4 (m, 1H); 2,2-1,6 (m, 11H).
- **RMN- ^{13}C** (75 MHz, C_6D_6 , 70 °C): δ 172,0; 153,0; 143,0; 144,1; 128,6; 128,5; 127,8; 126,6; 121,6; 83,8; 77,3; 57,8; 50,6; 47,1; 46,8; 34,8; 33,3; 26,3; 26,1; 25,0; 24,9; 23,7.
- **EMAR (70 eV):** m/z M, Calculado: 355,17835; Obtido: 355,17683.

2'-(R)-[(5R)-2(5H)-Furanona]-1-[(1R,2S)-trans-fenilcicloexiloxicarbonil]-piperidina
(107b)

- **Fórmula Molecular,** $C_{22}H_{27}NO_4$. **Massa Molecular,** 369,46. **Aspecto,** cristais incolores (hexano-acetato de etila). **Eluente,** acetato de etila 50 % em hexano (CCF, $R_f = 0,6$). **Rendimento,** 55 % ($TiCl_4$) e 75 % (TMSOTf). **Razão Diastereoisomérica,** 7:1, (2'R,5R : 2'R,5S)-107b. **Rotação Óptica,** (2'R,5R)-107b, $[\alpha]^{23}_D = -117$ (c 0,8; $CHCl_3$). **Ponto de Fusão,** 130,1-130,3 °C.
- **IV (filme, NaCl):** cm^{-1} (intensidade) 3028(f); 2935(m); 2858(m); 1789(m), 1759(F), 1687(F); 1601(f); 1448(m); 1417(m); 1260(m); 1159(m); 1030(m); 756(m); 700(m).
- **RMN- 1H** (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7,30-7,10 (m, 6H); 6,00-5,40 (m, 1H); 4,95 (sl, 1H); 4,72 (dt, $^3J = 4,4$ e 10,7, 1H); 4,20, 4,15 (m, 1H); 3,76 (m, 1H); 2,60-2,40 (m, 2H); 2,10 (m, 1H); 1,90-1,10 (m, 3H).

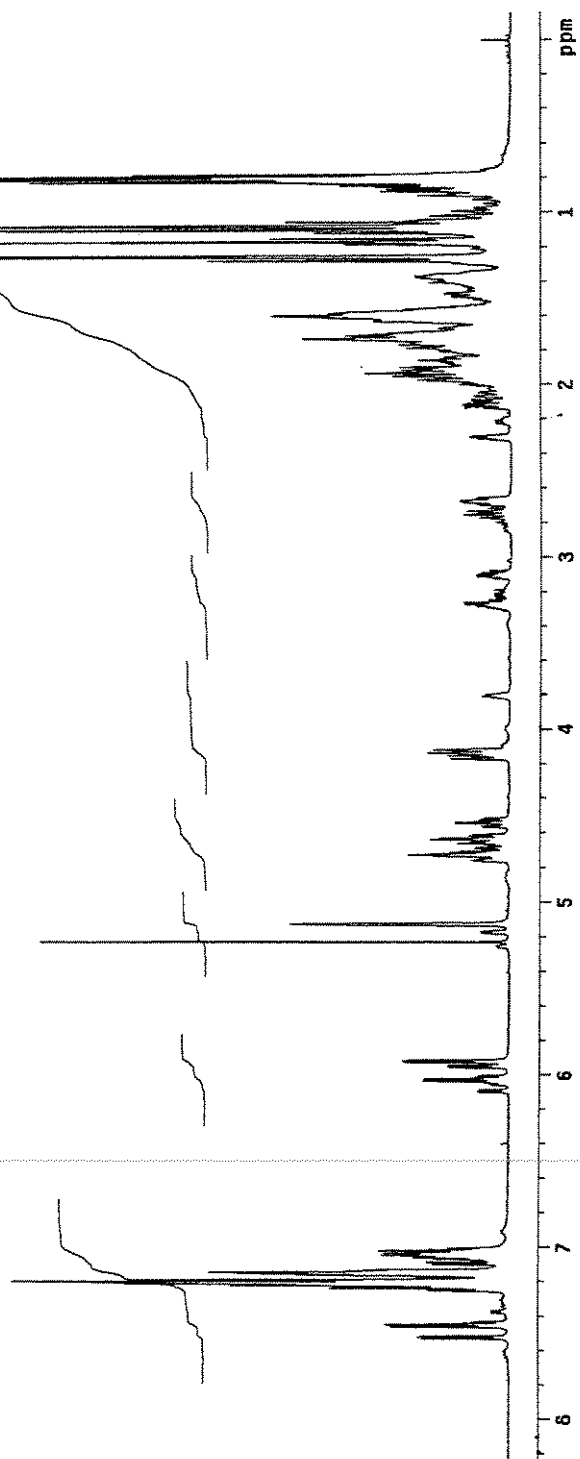
- RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ 173,0; 154,8; 154,4; 143,2; 128,2; 127,6; 127,5; 126,4; 121,1; 88,0; 77,6; 50,3; 50,1; 41,2; 33,7; 32,9; 32,7; 25,8; 25,8; 24,8; 24,7; 24,2; 19,7.
- EMAR (70 eV): m/z M+1, Calculado: 369,194008; Obtido: 369,19673.

Espectros: 2'-(R/S)-[(5R/S)-2(5H)-Furanona]-1-[(1R,2S,5R)-8-fenilmentoxicarbonil]-pirrolidina (106a)

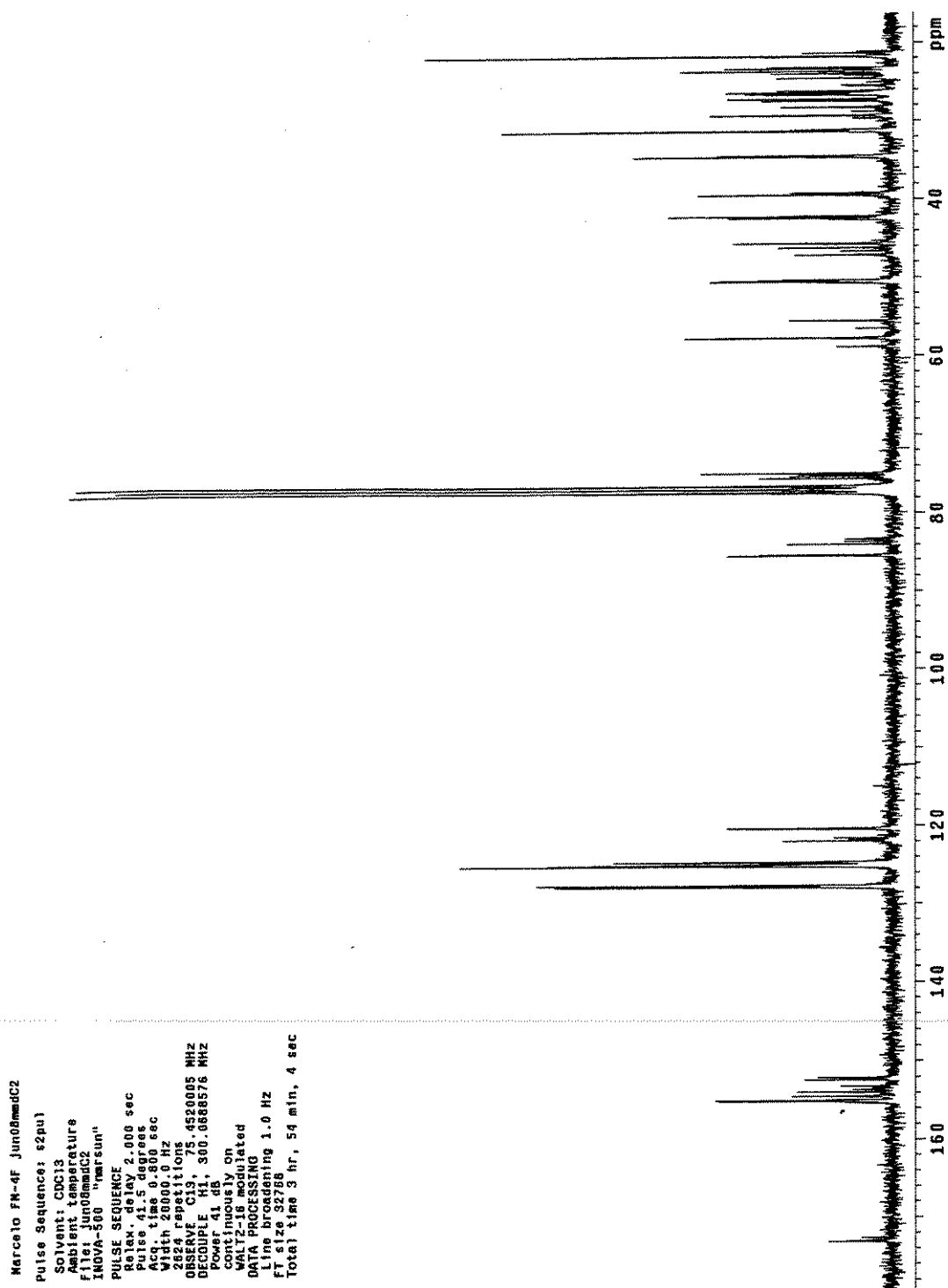


Espectro 84. Espectro de infravermelho (NaCl, filme) do composto **106a**.

Marcato F40F cdc13 Jun03mmH2
Pulse Sequence: s2pul
Solvent: CDCl3
Acquire temperature
F1: 500.136025 MHz
INVA: 500 "H1" sun"
PULSE SEQUENCE
Pulse 39.0 degrees
Acq time 4.000 sec
Width 8000.0 Hz
16 repetitions
OBSERVE H1 498.8827025 MHz
DATA PROCESSING
FI size 65536
Total time 1 min, 4 sec

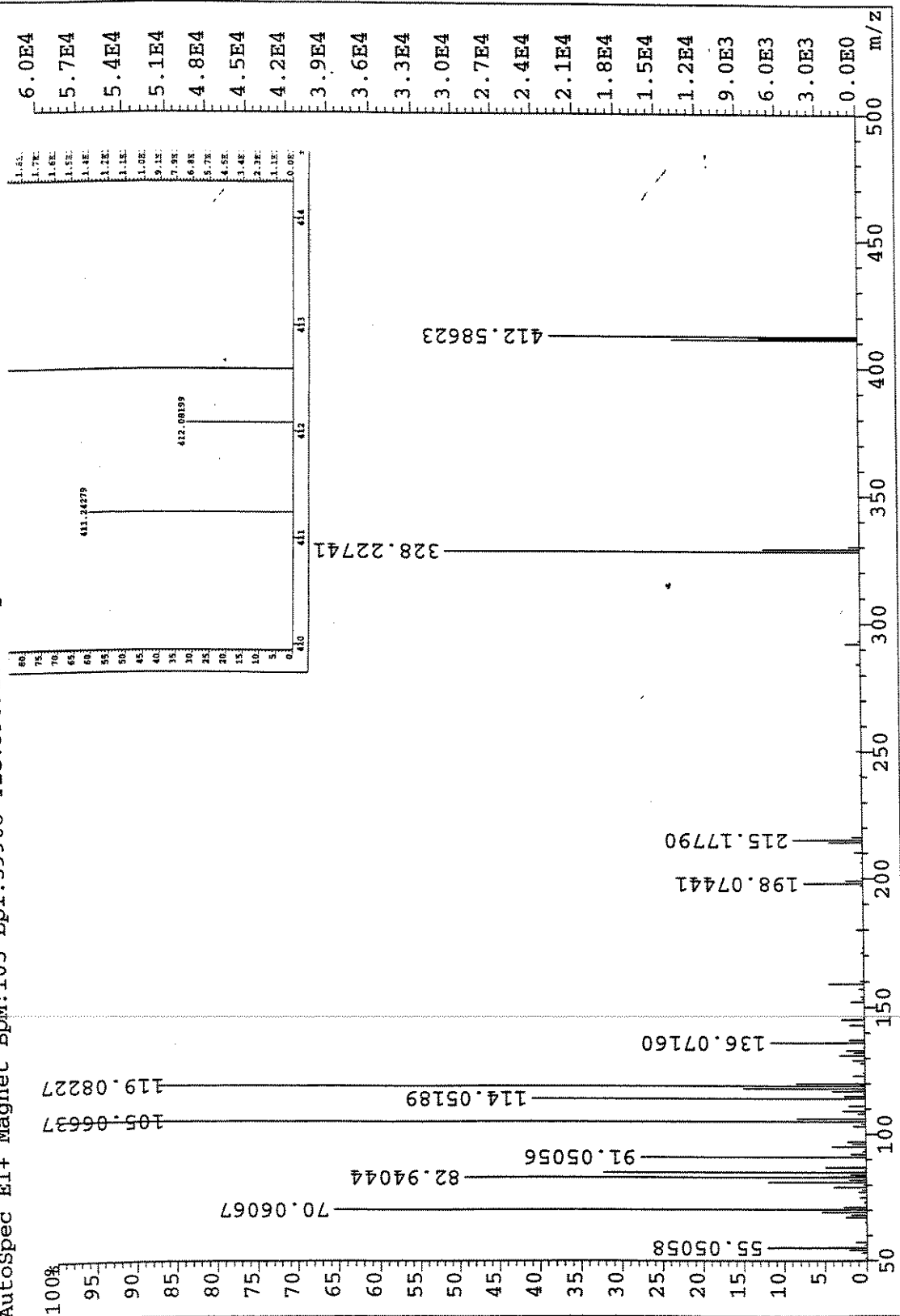


Espectro 85. Espectro de RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **106a**.



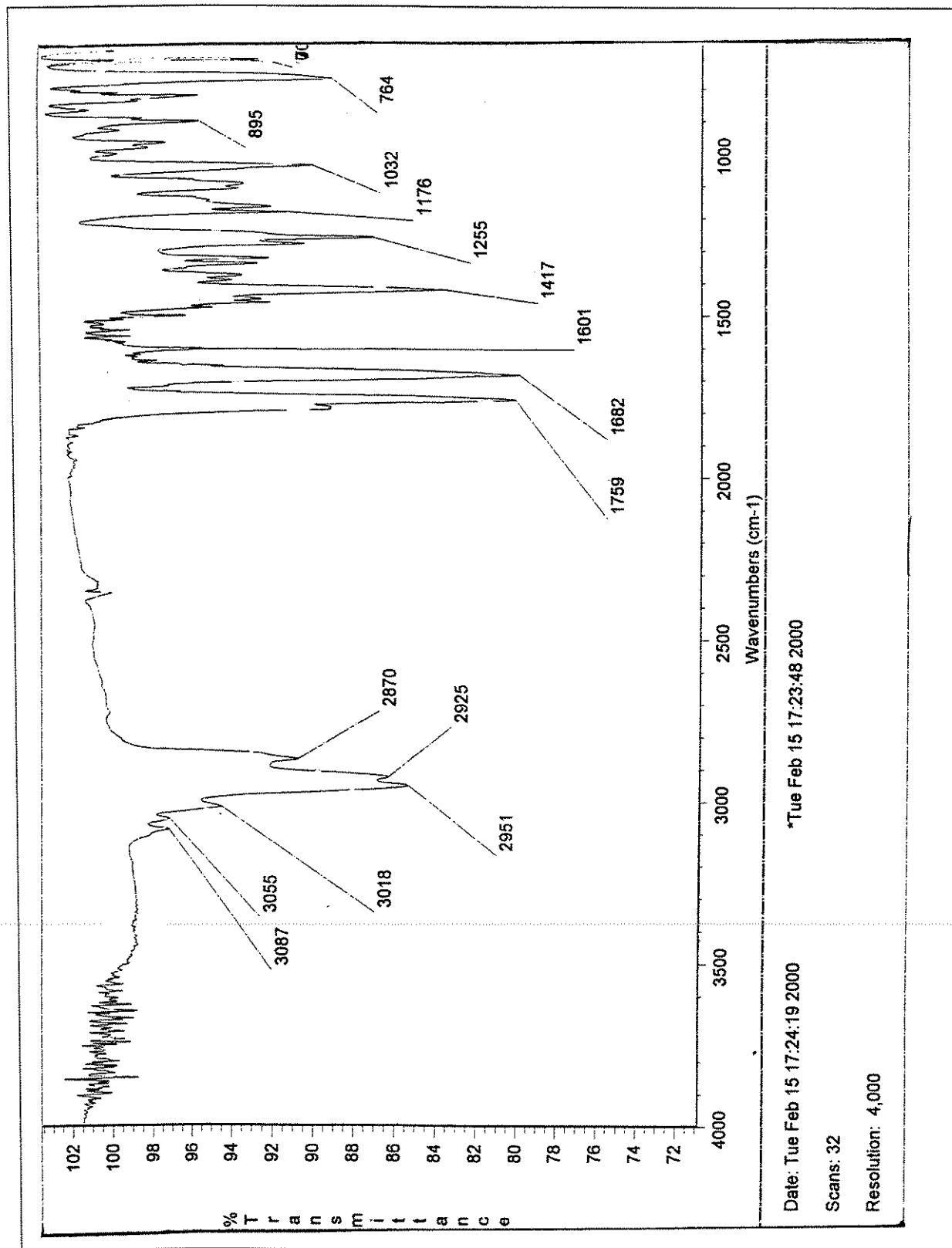
Espectro 86. Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **106a**.

File:MAR0100 Ident:488+488 Win 1000PPM Acq: 1-MAR-2000 12:44:43 +1:04:35 Cal:MAR0100
 Autospec EI+ Magnet BpM:105 BpI:59968 TIC:395918 Flags:HALL

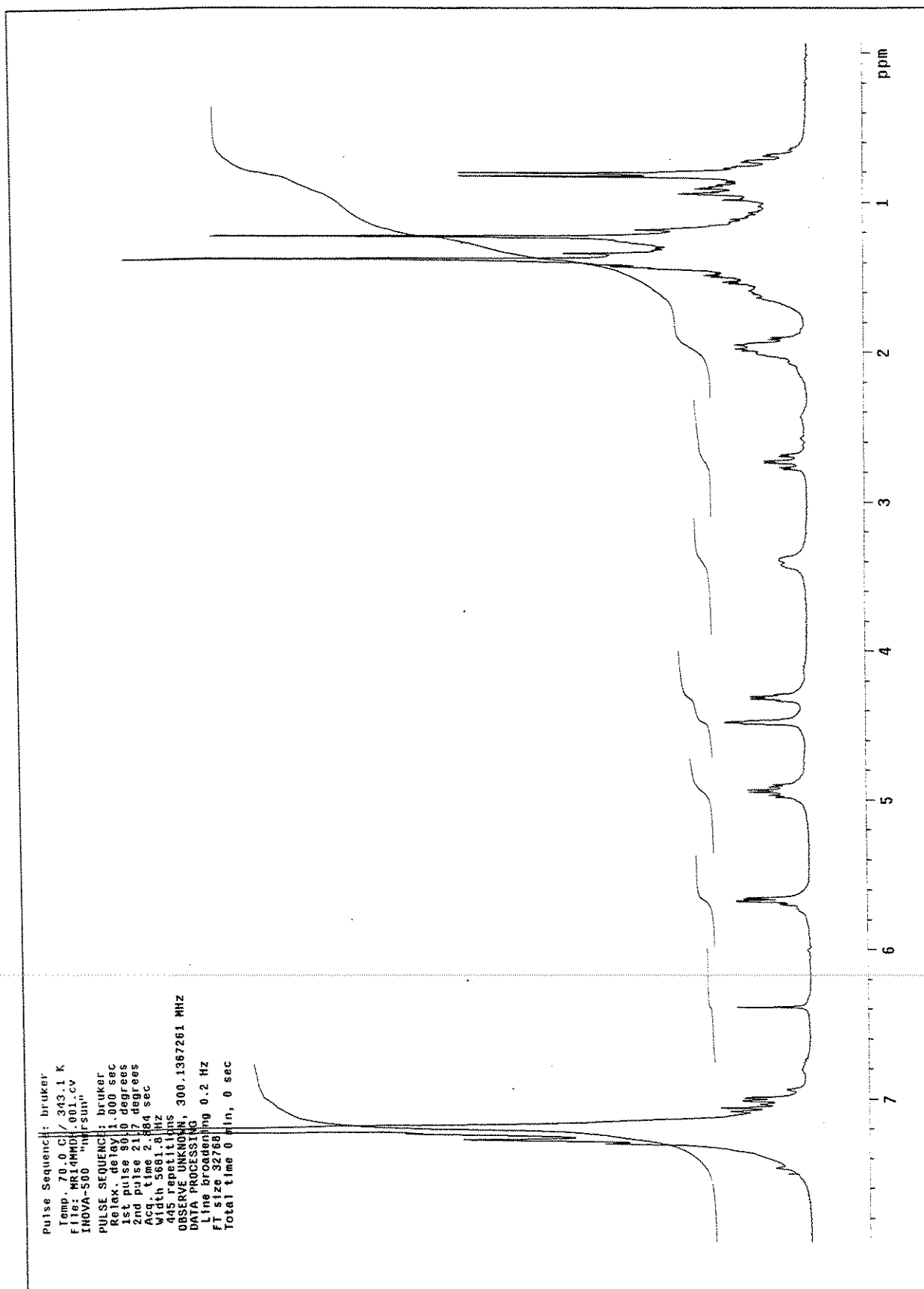


Espectro 87. EMAR (70 eV) do composto 106a.

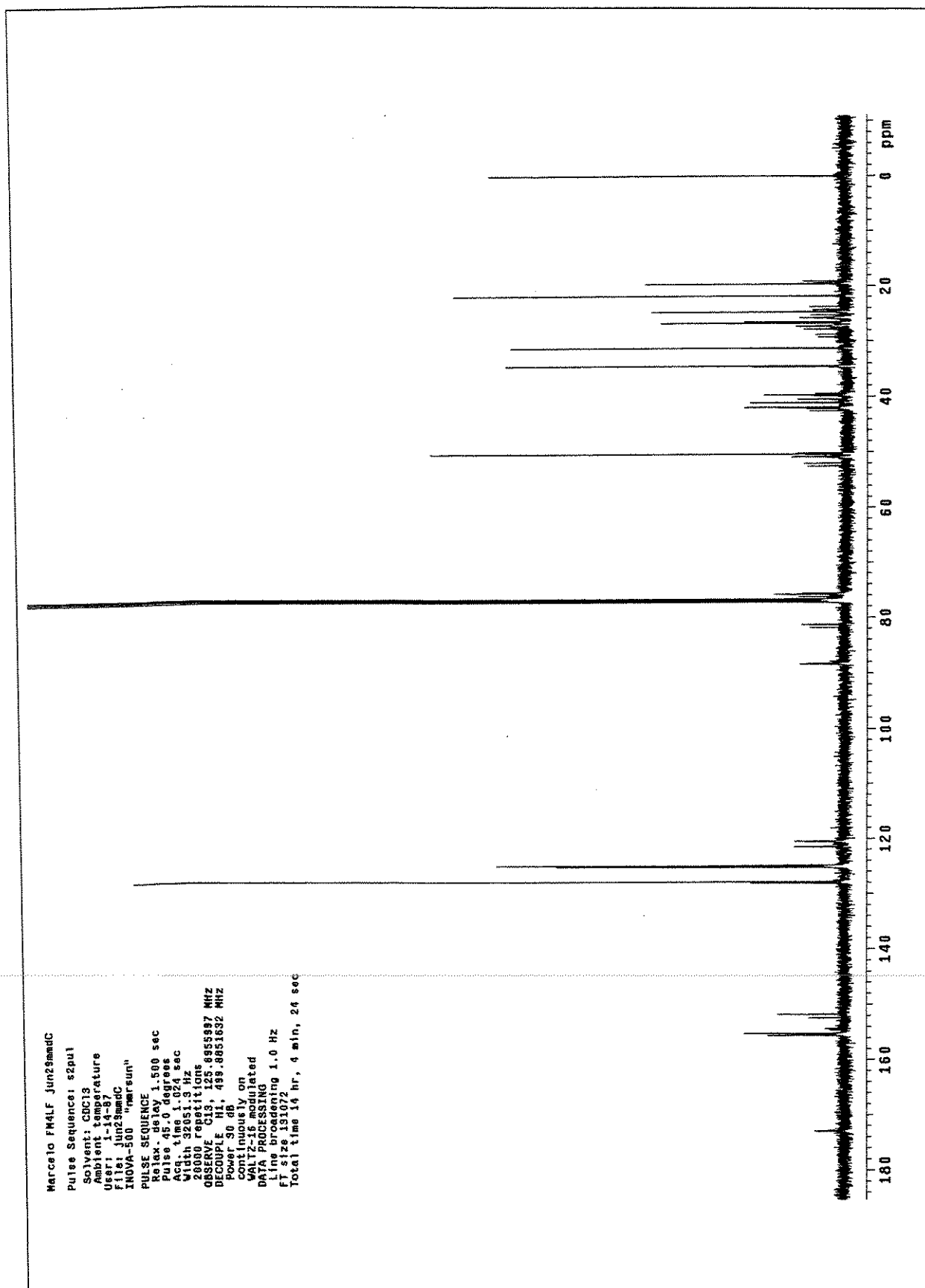
Espectros: 2'-(R/S)-[(5R/S)-2(5H)-Furanona]-1-[(1R,2S,5R)-8-fenilmentoxicarbonil]-piperidina (106b)



Espectro 88. Espectro de infravermelho (NaCl, filme) do composto 106b.



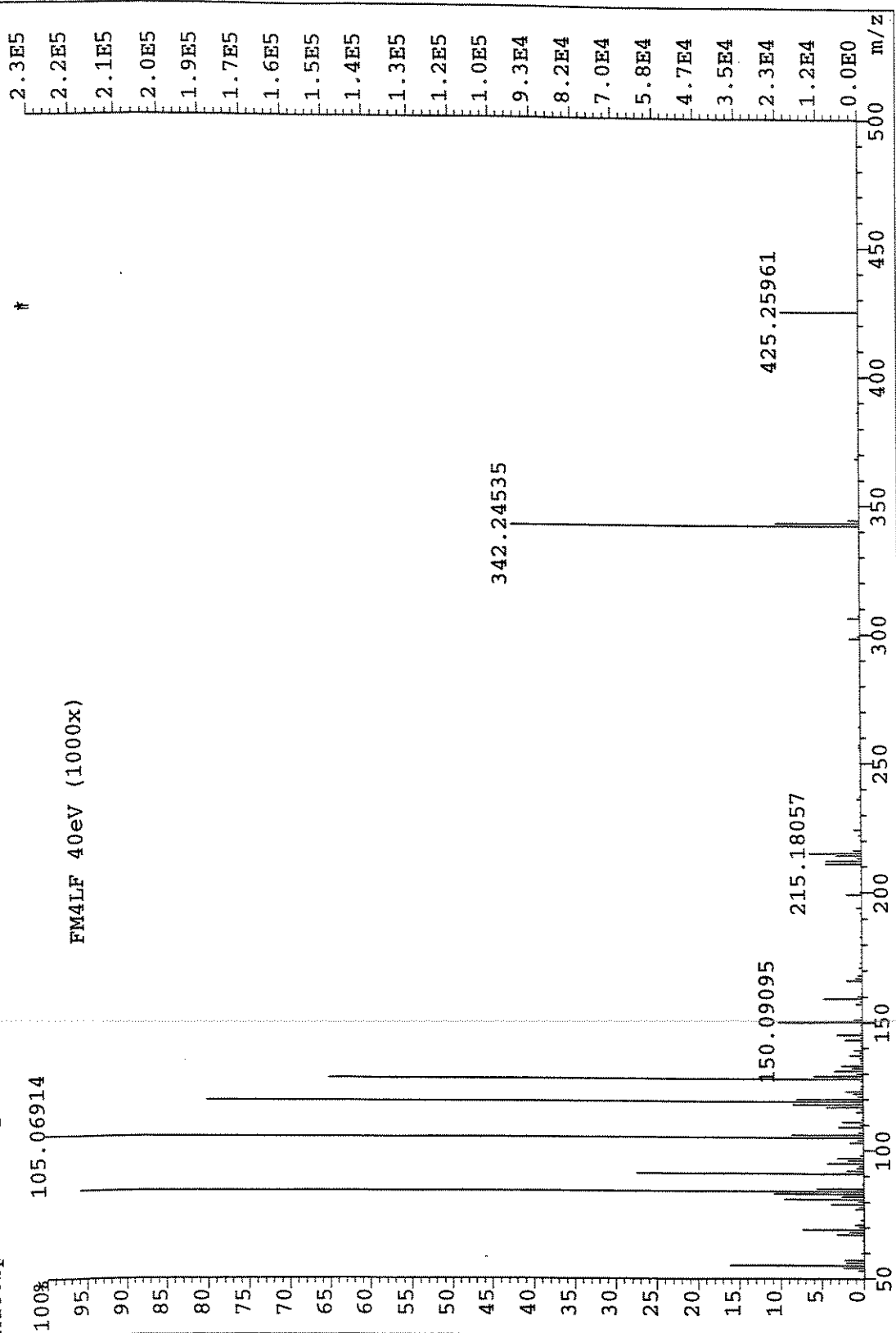
Espectro 89. Espectro de RMN- ^1H (300 MHz, 70 °C, C_6D_6) do composto **106b**.



Espectro 90. Espectro de RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 106b.

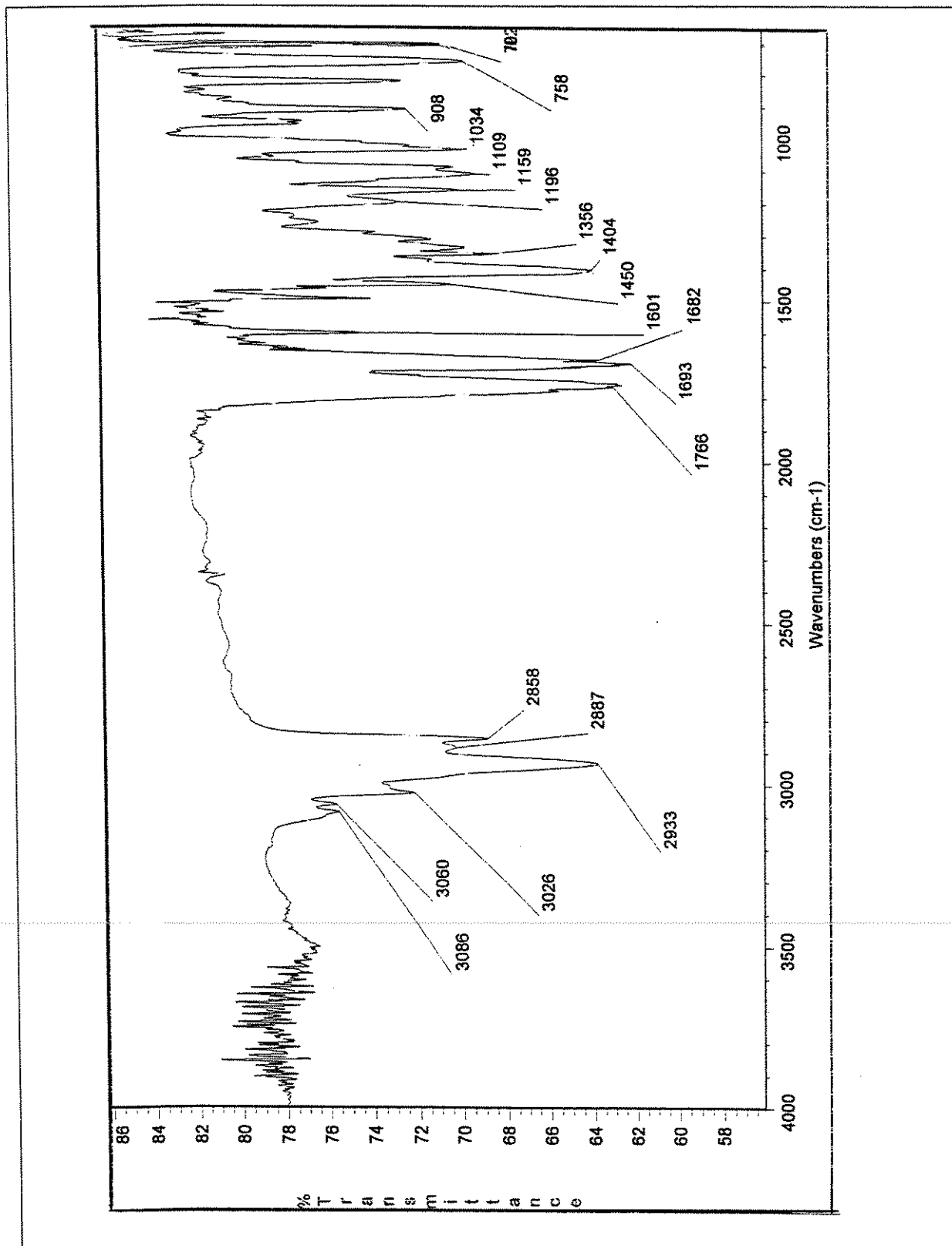
File:MAR0100 Ident:612_649 Win 1000PPM Acq: 1-MAR-2000 12:44:43 +1:19:17 Cal:MAR0100

AutoSpec EI+ Magnet BpM:105 BpI:233280 TIC:1484433 Flags:HALL



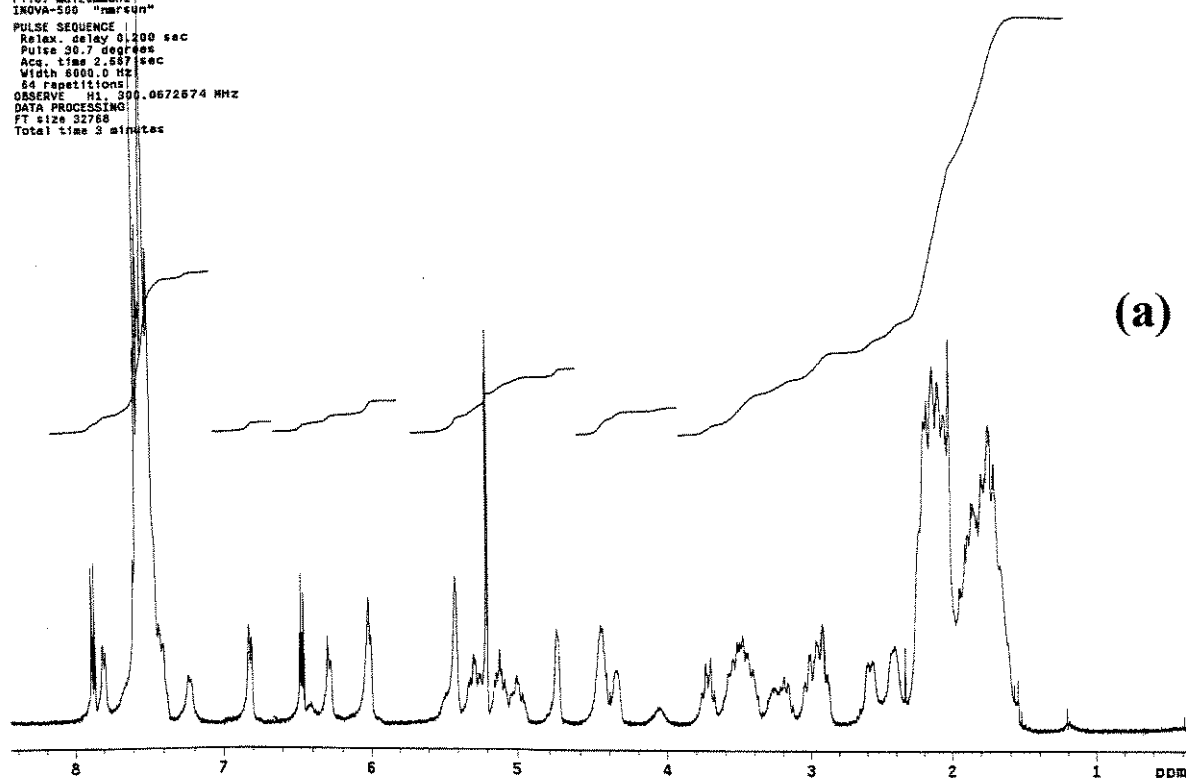
Espectro 91. EMAR (70 eV) do composto 106b.

Espectros: 2'-(R/S)-[(5R/S)-2(5H)-Furanona]-1-[(1R,2S)-trans-fenilcicloexiloxicarbonil]-pirrolidina (107a)

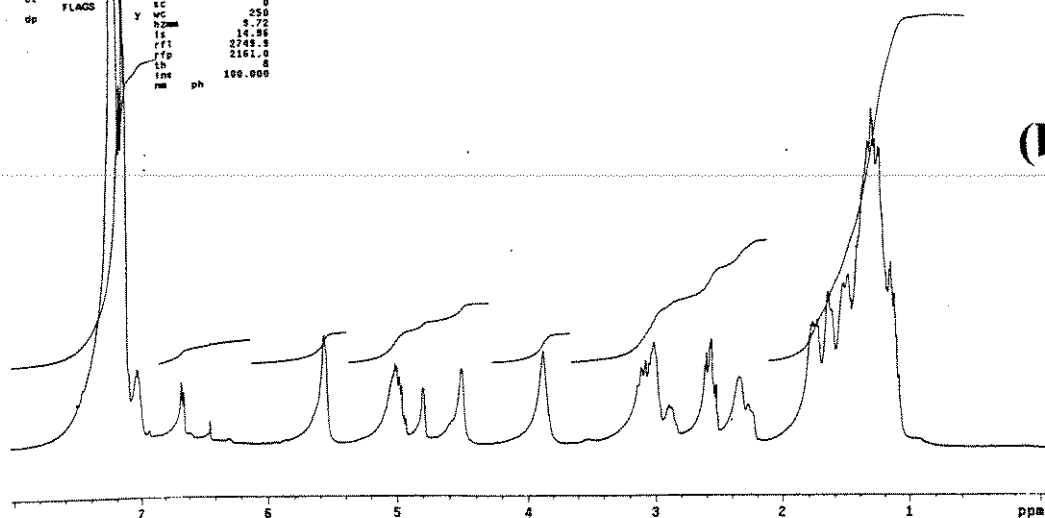


Espectro 92. Espectro de infravermelho (NaCl, filme) do composto 107a.

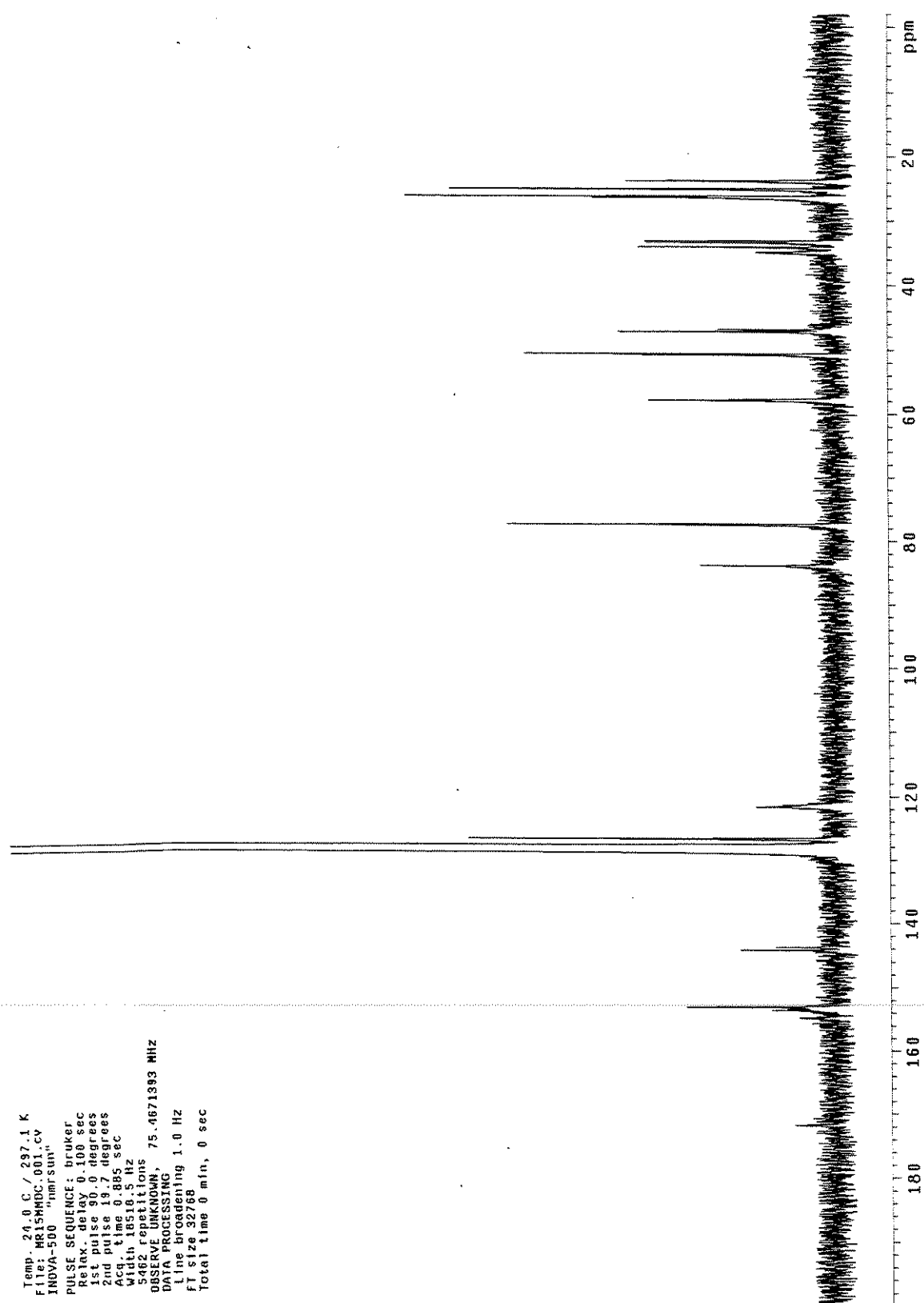
Solvent: CDCl₃
 Ambient temperature
 File: m120med11
 INOVA-500 "nmrun"
 PULSE SEQUENCE
 Relax. delay 0.200 sec
 Pulse 30.7 degrees
 Acq. time 2.557 sec
 Width 6000.0 Hz
 64 repetitions
 OBSERVE H1, 300.0672674 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 3 minutes



exp3 bruker
 cv
 SAMPLE
 date 02-15-00 dfrs DEC. & VT 300.133
 solvent dmf 3200.0
 file NR15K00H.001 dpr 83
 cv dpr 20
 dlo 20
 temp 70.0
 ACQUISITION
 srrg 300.133 PROCESSING
 at 0.004 lb 0.20
 nb 12760
 sw 561.8 wfile
 fd 1100 proc rft
 se 2 fn not used
 pw 3.5 math
 rd 6.250 sp DISPLAY -19.4
 tof -1 vp 2429.0
 nt 589 vs 351
 ct sc 0
 dp Y wc 250
 hgm 9.72
 ls 14.96
 rft 2749.9
 rfp 2161.0
 th 8
 ime
 nm ph 100.000

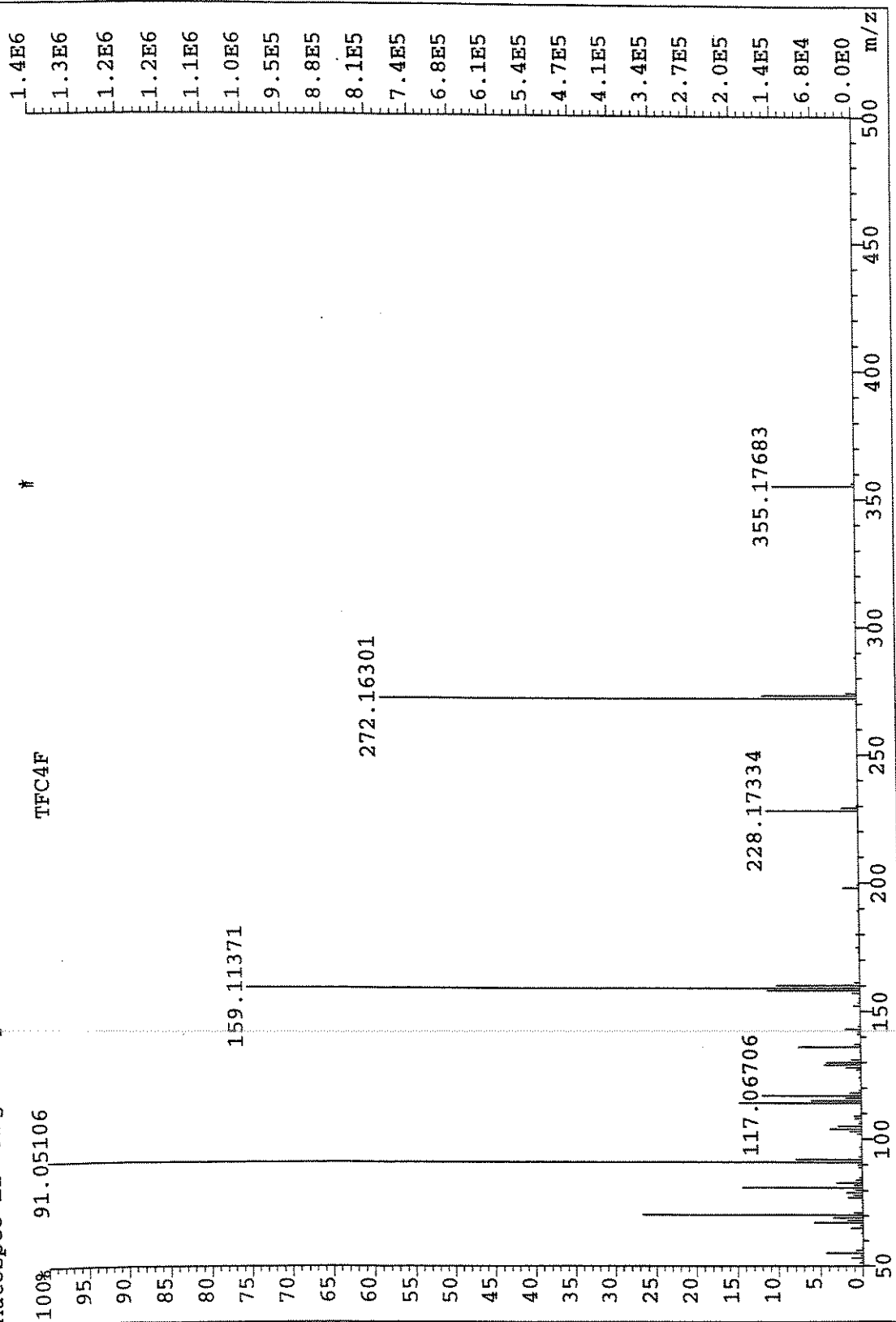


Espectro 93. RMN-¹H 300 MHz, t.a., CDCl₃ (a) e 70 °C, C₆D₆ (b) do composto 107a.



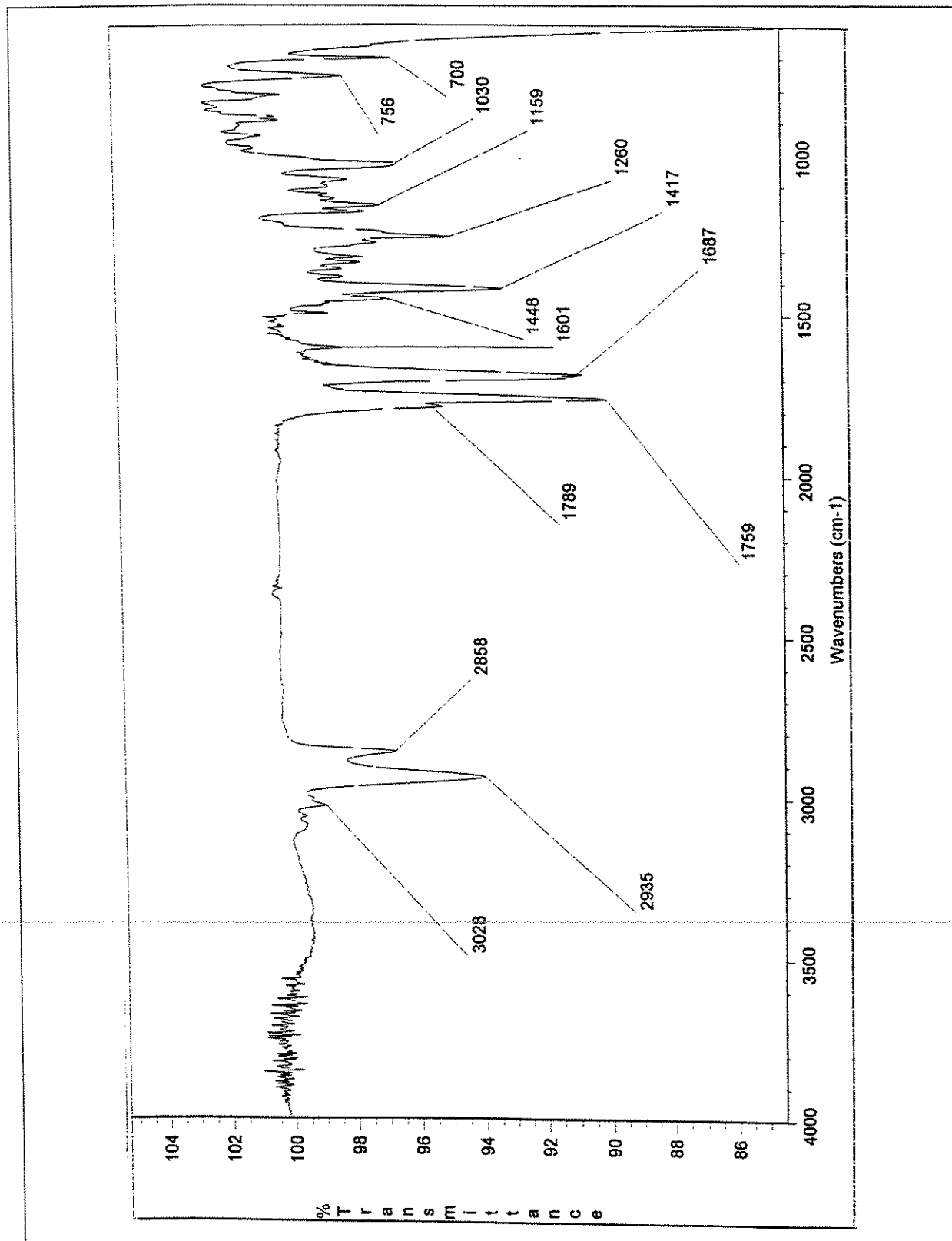
Espectro 94. Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz, 70 °C, C_6D_6) do composto 107a.

File:MAR0100 Ident:756_762 Win 1000PPM Acq: 1-MAR-2000 12:44:43 +1:35:25 Cal:MAR0100
 AutoSpec EI+ Magnet BpM:91 TIC:1354460 TIC:6046297 Flags:HALL



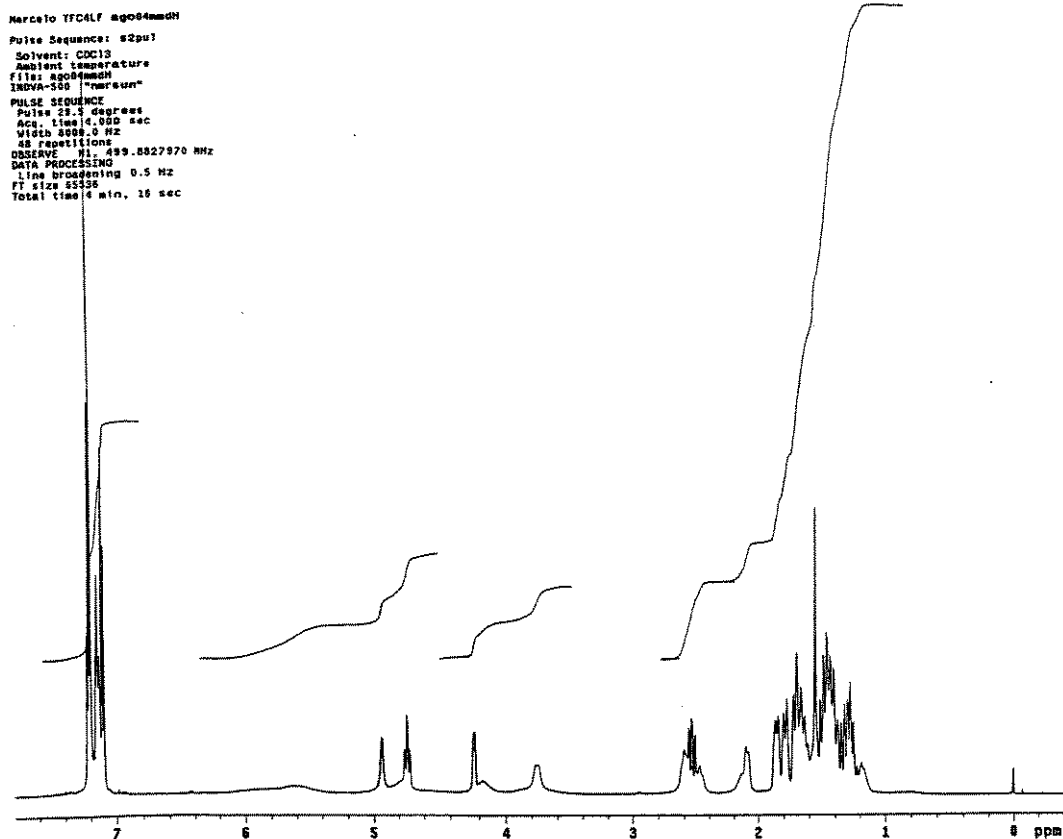
Espectro 95. EMAR (70 eV) do composto 107a.

Espectros: 2'-(R/S)-[(5R/S)-2(5H)-Furanona]-1-[(1R,2S)-trans-fenilcicloexiloxicarbonil]-piperidina (107b)

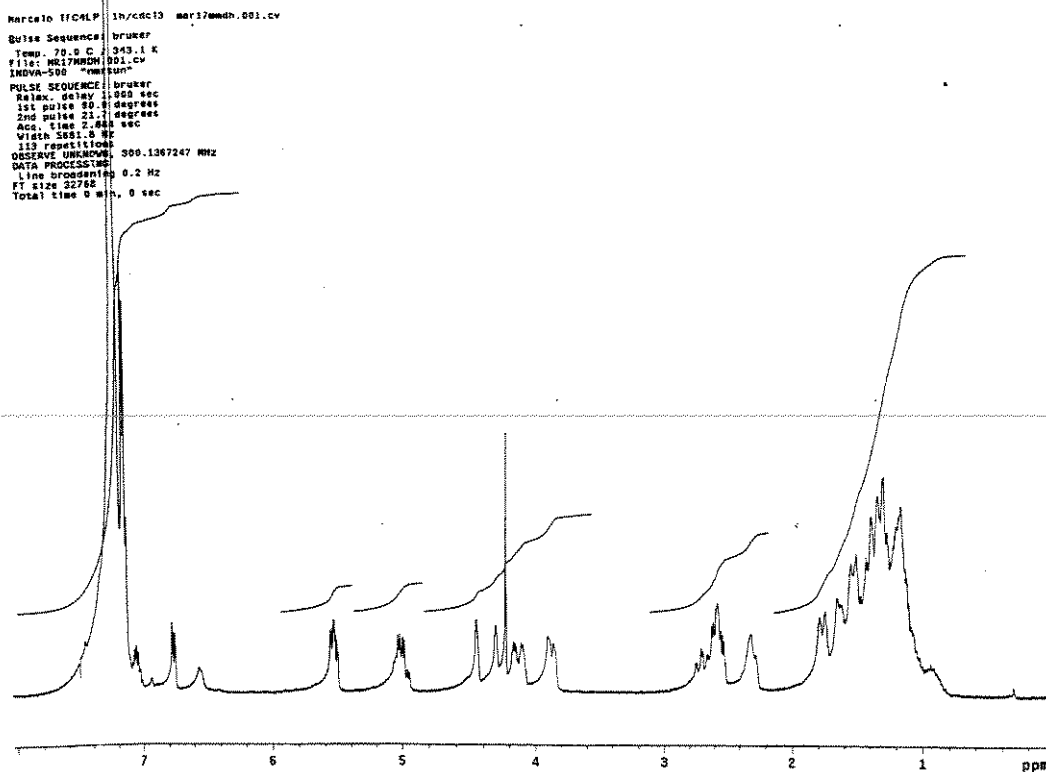


Espectro 96. Espectro de infravermelho (NaCl, filme) do composto 107b.

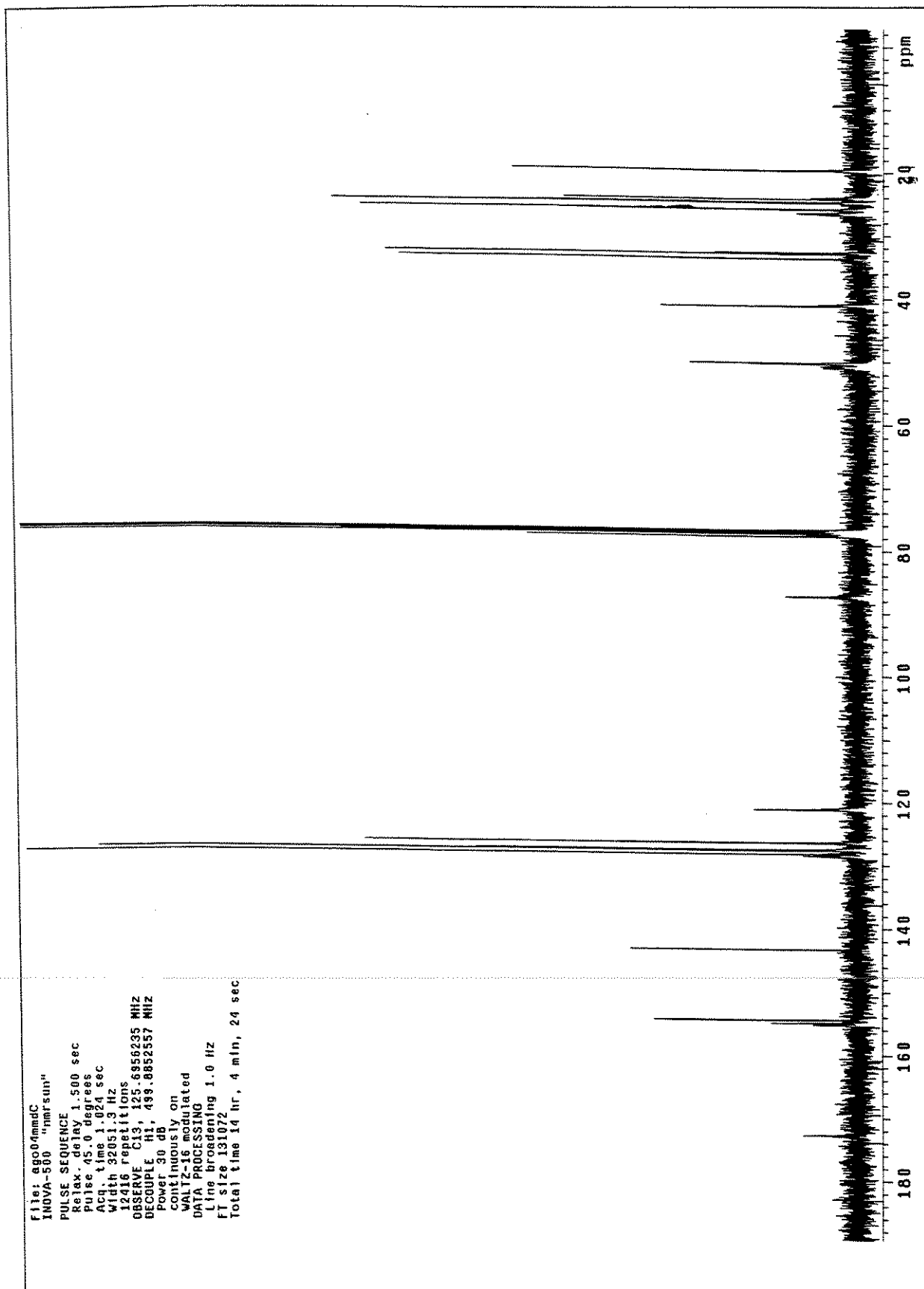
(a)



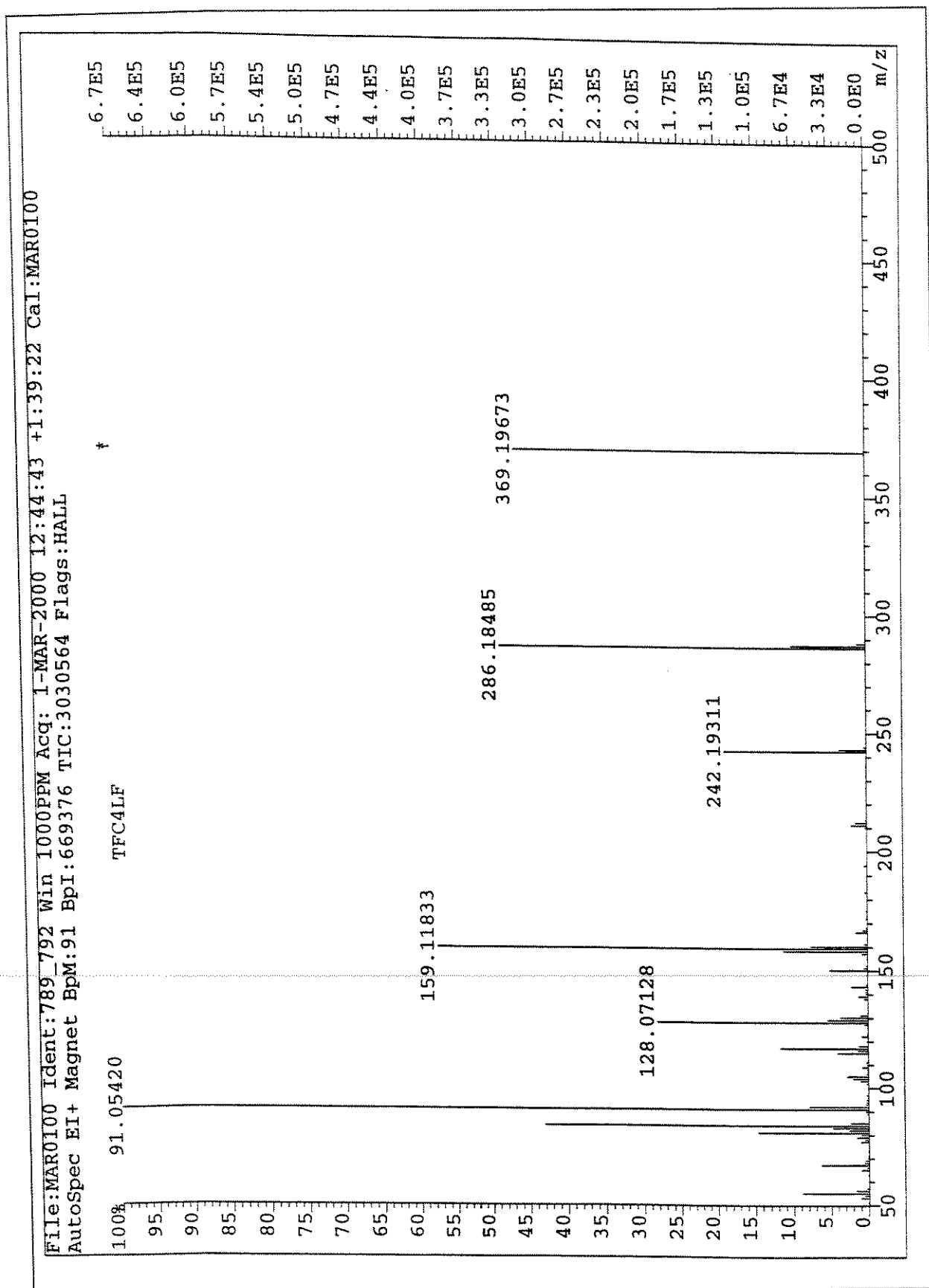
(b)



Espectro 97. RMN- ^1H , 500 MHz, t.a., CDCl_3 (a) e 300 MHz, 70 °C, C_6D_6 (b) do composto 107b.



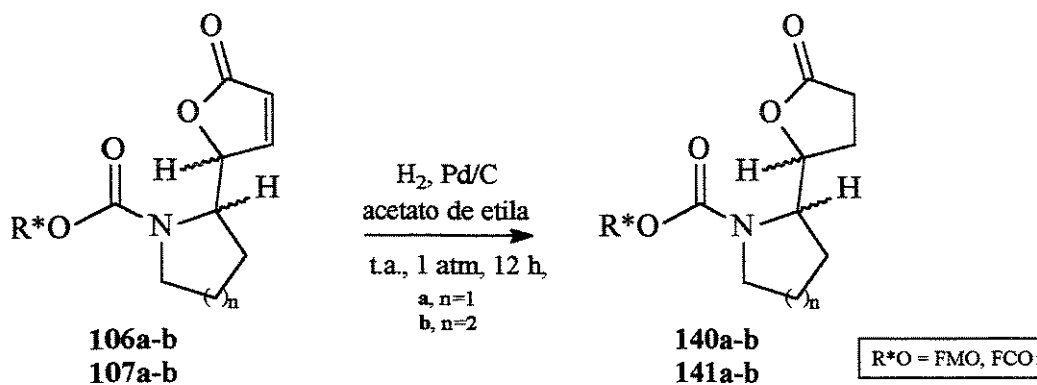
Espectro 98. Espectro de RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 107b.



Espectro 99. EMAR (70 eV) do composto 107b.

IV.9 Procedimento Geral para a Síntese do 2'-(γ -Butirolactonil) Carbamatos

140a-b e 141a-b



À uma solução do 2'-[2(5H)-furanona]-carbamato **106/107a-b** (0,54 mmol) em acetato de etila (5 mL) foi colocada sob atmosfera de hidrogênio na presença de uma quantidade catalítica de Pd/C deixando-se à temperatura e pressão ambiente durante 12 h. Em seguida a solução foi filtrada em celite[®] com acetato de etila (3 x 10 mL) e o solvente removido em evaporador rotatório. A mistura resultante foi filtrada em coluna cromatográfica de sílica gel.

2'-(R/S)-[(5R/S)- γ -butirolactonil]-1-[(1R,2S,5R)-8-fenilmentoxicarbonil]-pirrolidina
(140a)

- **Fórmula Molecular**, C₂₅H₃₅NO₄. **Massa Molecular**, 413,55. **Aspecto**, óleo viscoso. **Eluente**, acetato de etila 50 % em hexano (CCF, R_f = 0,5). **Rendimento**, 92 %. **Razão Diastereoisomérica**, 2:1, (2'*R*,5*R* : 2'*R*,5*S*)-140a.
- **IV** (NaCl, filme): cm⁻¹(intensidade) 3079(f); 3055(f); 2956(F); 2922(m); 1777(F), 1694(F); 1456(m); 1404(f); 1329(m); 1180(m); 1101(m); 1032(m); 985(m); 912(m); 764(m); 702(m).
- **RMN-¹H** (500 MHz, CDCl₃): δ 7,30-7,20 (m, 4H); 7,10 (m, 1H); 4,80 (m, 1H); 4,60 (m, 1H); 4,20, 4,10 (m, 1H); 3,80, 3,50, 3,30, 3,20, 3,15 (m, 1H); 2,90, 2,80, 2,70, 2,50 (m, 1H); 2,40-1,40 (m, 14H); 1,31, 1,29 (s, 3H); 1,20-1,00 (m, 4H); 0,99-0,80 (m, 4H).
- **RMN-¹³C** (75 MHz, CDCl₃, 70 °C): δ 177,0; 155,3; 152,2; 127,8; 127,9; 125,3; 125,2; 124,1; 82,6; 75,3; 75,2; 59,2; 50,6; 46,2; 42,6; 39,7; 34,7; 34,6; 31,3; 28,2; 28,1; 27,8; 26,6; 24,1; 23,7; 21,6.
- **EMAR** (70 eV): *m/z* M+1, Calculado: 414,25661; Obtido: 414,24751.

2'-(R/S)-[(5R/S)- γ -butirolactonil]-1-[(1R,2S,5R)-8-fenilmentoxicarbonil]-piperidina
(140b)

- **Fórmula Molecular**, C₂₆H₃₇NO₄. **Massa Molecular**, 427,58. **Aspecto**, óleo viscoso. **Eluente**, acetato de etila 50 % em hexano (CCF, R_f = 0,55). **Rendimento**, 94 %. **Razão Diastereoisomérica**, 2:1, (2'*R*,5*R* : 2'*R*,5*S*)-140b.
- **IV** (NaCl, filme): cm⁻¹(intensidade) 3055(f); 3018(f); 2951(m); 2925(m); 2868(m); 1780(F), 1682(F); 1423(m); 1257(m); 1157(m); 1034(m); 991(f); 764(m); 700(m).
- **RMN-¹H** (500 MHz, CDCl₃): δ 7,30-7,20 (m, 4H); 7,10 (m, 1H); 4,75 (m, 1H); 4,65 (m, 1H); 4,30-4,10 (m, 1H); 3,30, 3,10, 2,90 (m, 1H); 2,60 (m, 1H); 2,45 (m, 1H); 2,25 (m, 1H); 2,10-1,99 (m, 2H); 1,80-1,40 (m, 12H); 1,33 (s, 3H); 1,29-1,13 (m, 3H); 0,88 (d, ³J = 6,6, 3H); 0,99-0,80 (m, 2H).
- **RMN-¹³C** (125 MHz, CDCl₃): δ 176,0; 154,8; 154,4; 128,2; 127,6; 127,5; 126,4; 121,1; 79,9; 77,0; 52,3; 50,2; 43,0; 41,1; 33,7; 32,9; 32,7; 25,9; 25,8; 24,8; 24,7; 24,2; 22,0; 19,7.
- **EMAR** (70 eV): *m/z* M, Calculado: 427,27226; Obtido: 427,81809.

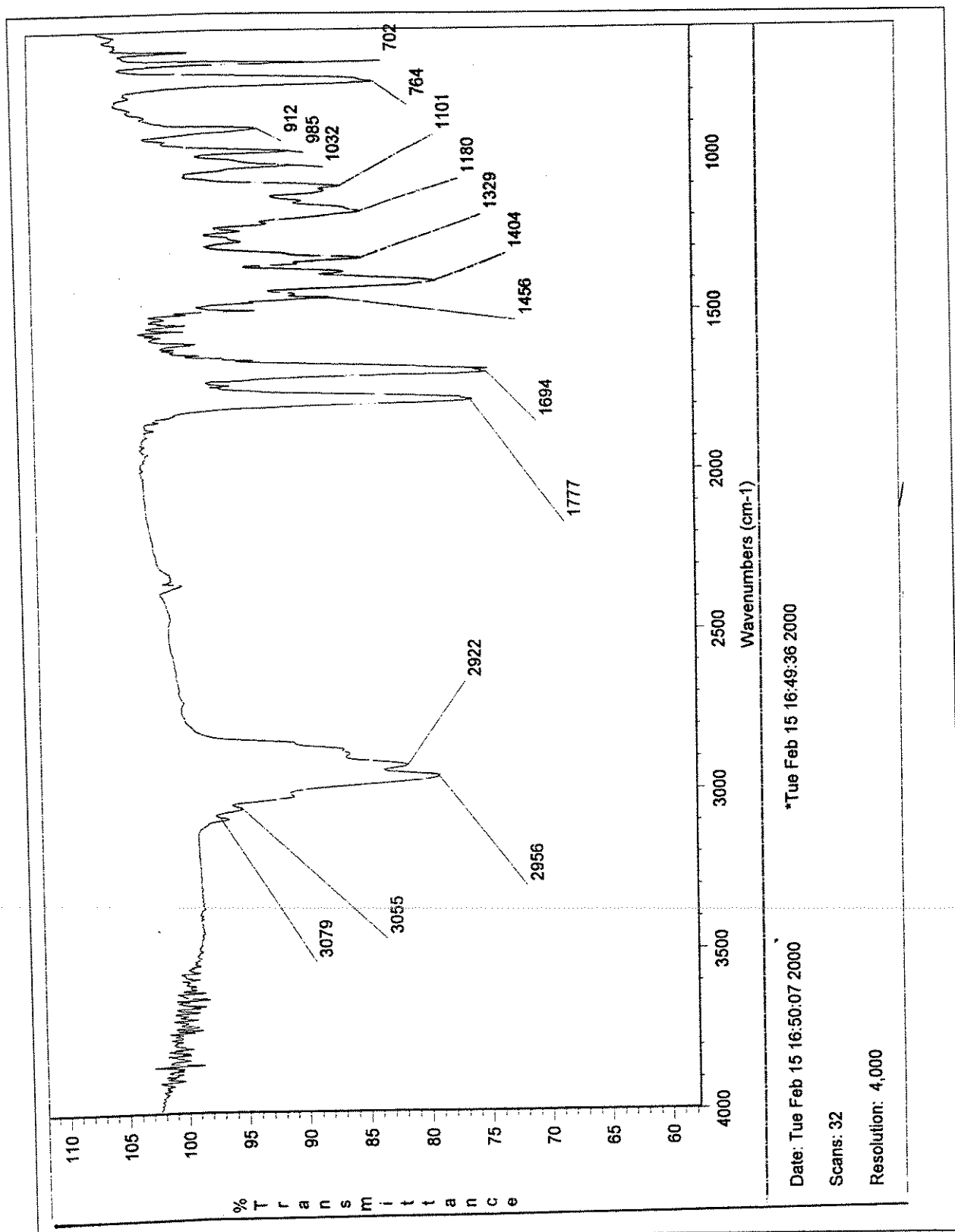
2'(*R*)-[(5*R*)- γ -butirolactonil]-1-[(1*R*,2*S*)-trans-fenilcicloexiloxicarbonil]-pirrolidina
(141a)

- **Fórmula Molecular**, C₂₁H₂₇NO₄. **Massa Molecular**, 357,44. **Aspecto**, agulhas cristalinas incolores (hexano-acetato de etila). **Eluente**, acetato de etila 50 % em hexano (CCF, R_f = 0,6). **Rendimento**, 90 %. **Razão Diastereoisomérica**, 3:1, (2'*R*,5*R* : 2'*R*,5*S*)-141a. **Rotação Óptica**, (2'*R*,5*R*)-141a, $[\alpha]^{23}_D = -17,2$ (*c* 1; CHCl₃). **Ponto de Fusão**, 122,3-122,6 °C.
- **IV** (NaCl, filme): cm⁻¹(intensidade) 3060(f); 3026(f); 2931(F); 2858(m), 1770(F), 1693(F); 1682(F); 1495(f); 1450(m); 1410(m); 1355(m); 1334(m); 1169(m); 1101(m); 1034(m); 914(m); 758(m); 702(m).
- **RMN-¹H** (300 MHz, CDCl₃): δ 7,26-7,15 (m, 5H); 5,03, 4,81, 4,56 (ml, 1H); 4,20-3,91 (ml, 1H); 3,60, 3,15, 3,00 (ml, 2H); 2,70, 2,20, 2,10 (ml, 4H); 2,10-1,63 (m, 8H); 1,60-1,20, 1,10 (m, 6H).
- **RMN-¹³C** (75 MHz, CDCl₃): δ 168,1; 154,2; 153,9; 128,1; 128,0; 126,3; 80,4; 69,2; 60,9; 60,6; 50,0; 44,7; 33,1; 32,1; 27,4; 26,3; 26,0; 26,5; 25,2 ; 24,7.
- **EMAR** (70 eV): *m/z* M+1, Calculado: 358,20183; Obtido: 358,20066

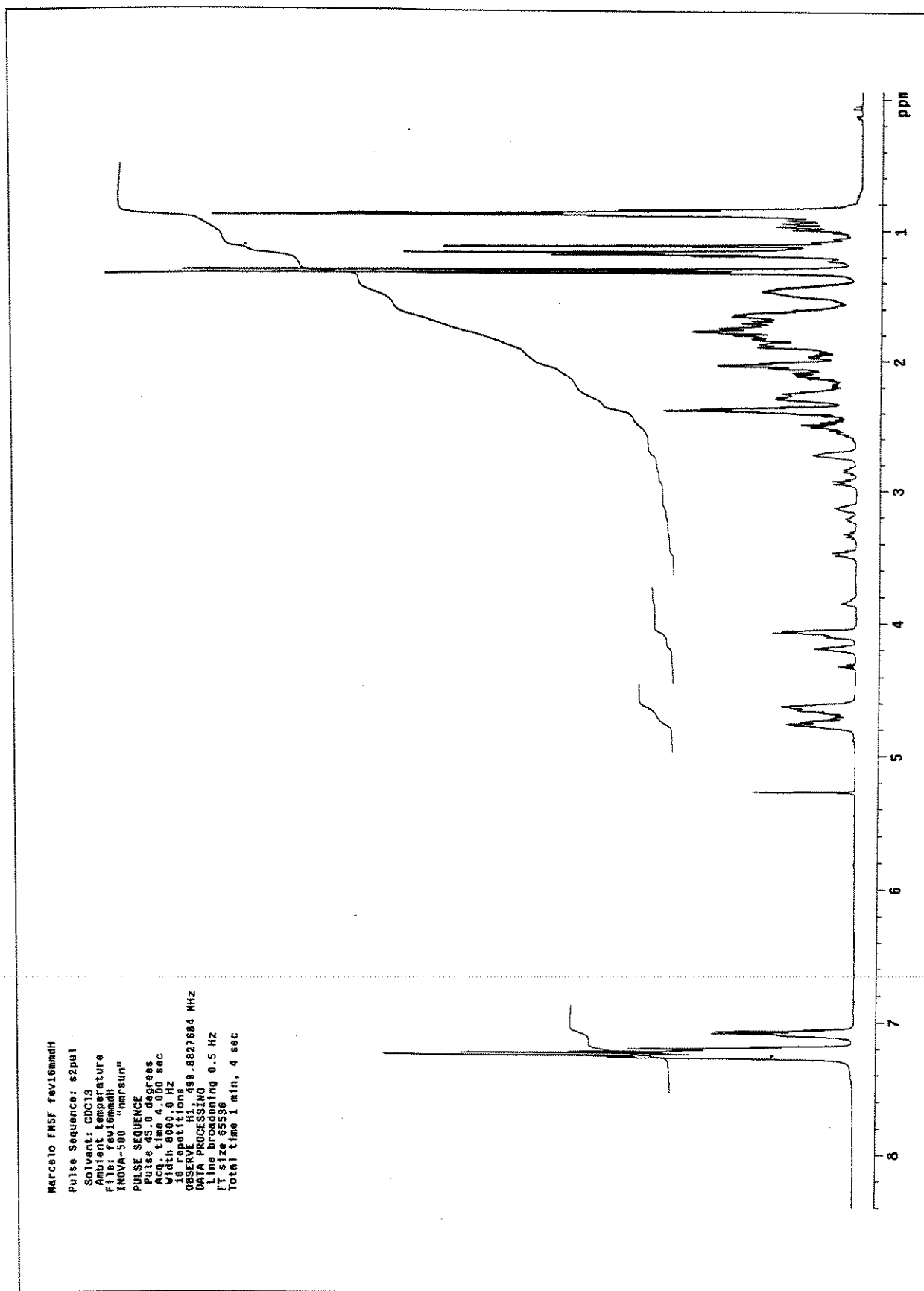
2'(*R/S*)-[(5*R/S*)- γ -butirolactonil]-1-[(1*R*,2*S*)-trans-fenilcicloexiloxicarbonil]-piperidina
(141b)

- **Fórmula Molecular**, C₂₂H₂₉NO₄. **Massa Molecular**, 371,47. **Aspecto**, sólido branco. **Eluente**, acetato de etila 50 % em hexano (CCF, R_f = 0,7). **Rendimento**, 91 %. **Razão Diastereoisomérica**, 7:1, (2'*R*,5*R* : 2'*R*,5*S*)-141b. **Rotação Óptica**, (2'*R*,5*R*)-141b, $[\alpha]^{23}_D = -26,1$ (*c* 1,3; CHCl₃).
- **IV** (NaCl, filme): cm⁻¹(intensidade) 3060(f); 3026(f); 2931(F); 2856(m), 1778(F), 1682(F); 1454(m); 1417(F); 1323(m); 1257(F); 1186(m); 1159(F); 1036(m); 943(m); 756(m); 700(m).
- **RMN-¹H** (300 MHz, CDCl₃, 50°C): δ 7,27-7,11 (m, 5H); 4,87 (dt, ³J = 4,6 e 10,7; 1H); 4,44 (m, 1H); 4,08 (m, 1H); 3,8 (m, 1H); 2,80-2,63 (m, 2H); 2,32-2,24 (m, 2H); 1,94-1,60 (m, 4H); 1,60-1,20, 0,98 (m, 12H).
- **RMN-¹³C** (75 MHz, CDCl₃, 50°C): δ 176,5; 156,0; 143,9; 128,4; 127,7; 126,3; 81,3; 77,5; 52,5; 50,4; 40,6; 34,4; 32,8; 28,1; 25,9; 25,0; 24,7; 24,2; 19,4.
- **EMAR** (70 eV): *m/z* M+1, Calculado: 372,20965; Obtido: 372,21863

**Espectros: 2'-(R/S)-[(5R/S)- γ -butirolactonil]-1-[(1R,2S,5R)-8-fenilmentoxicarbonil]-
pirrolidina (140a)**



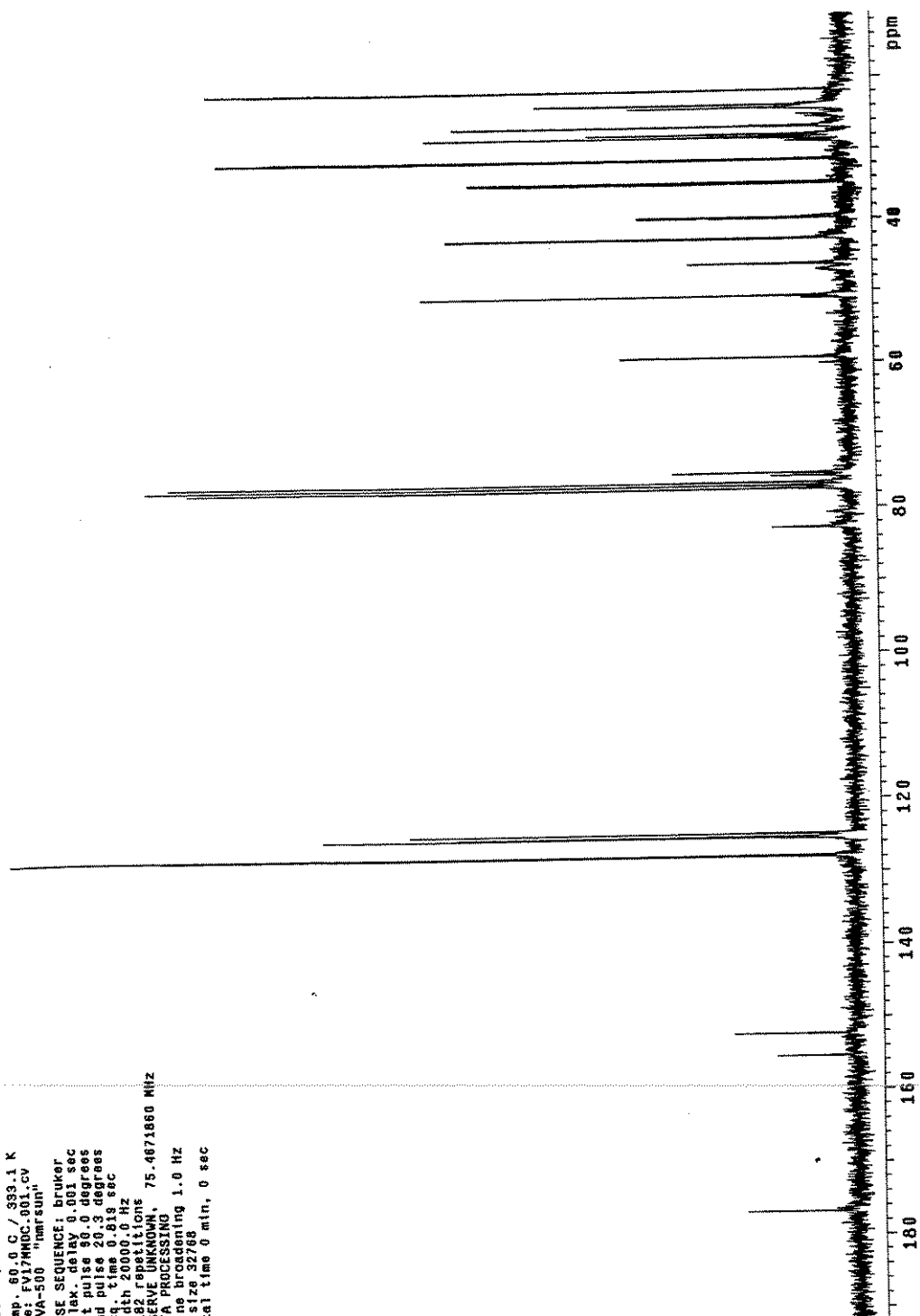
Espectro 100. Espectro de infravermelho (NaCl, filme) do composto 140a.



Espectro 101. Espectro de RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **140a**.

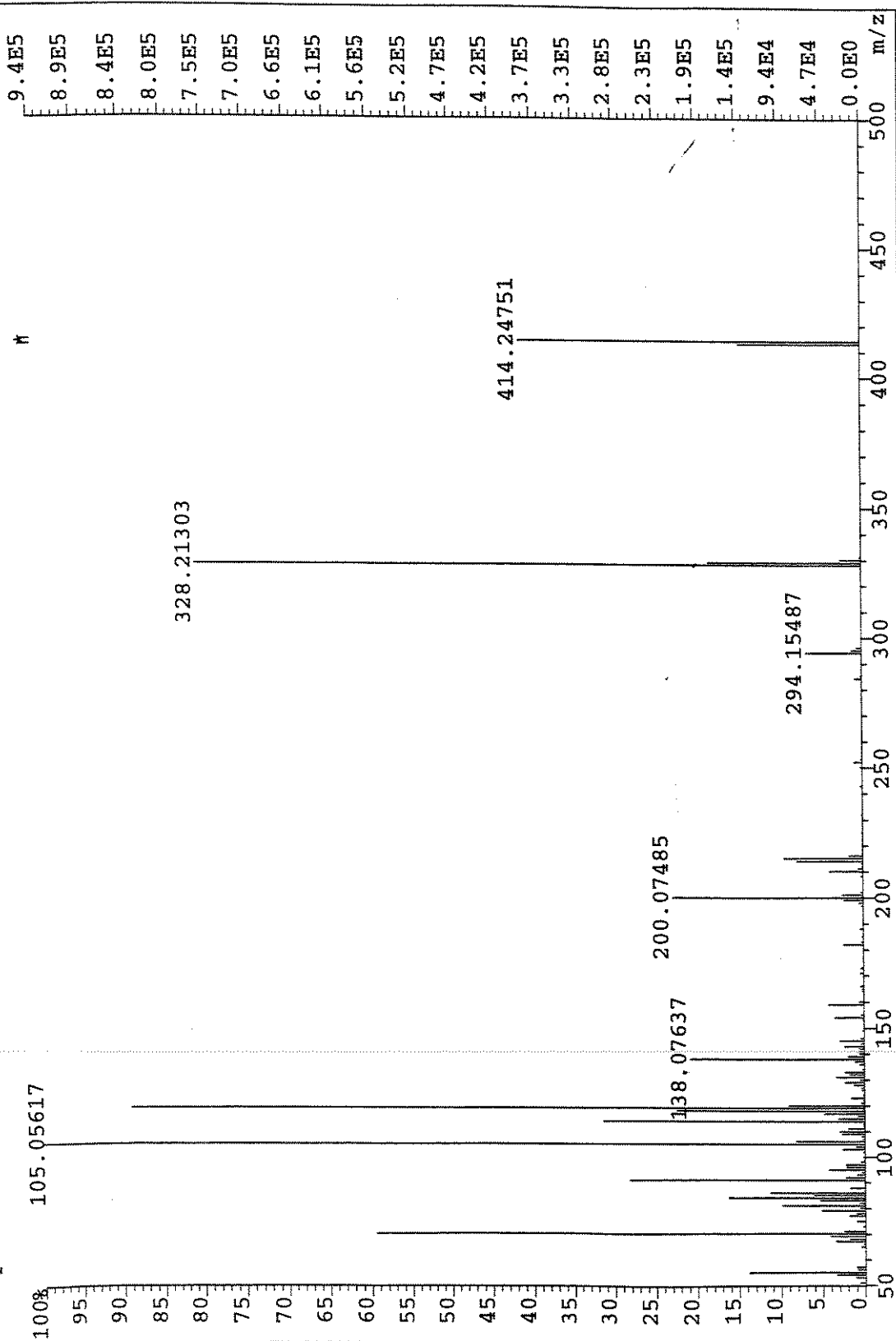
Bruker Data

Pulse Sequence: bruker
Temp. 60.0 C / 333.1 K
File: FV17MDC.001.cv
INOVA-500 "nmrsum"
Pulse Sequence: bruker
Relax delay 0.001 sec
1st pulse 90.0 degrees
2nd pulse 20.3 degrees
Acq. time 0.819 sec
Width 20000.0 Hz
1182 repetitions
OBSERVE UNKNOWN, 75.4671860 MHz
DATA PROCESSING
Line broadening 1.0 Hz
FI size 32768
Total time 0 min, 0 sec



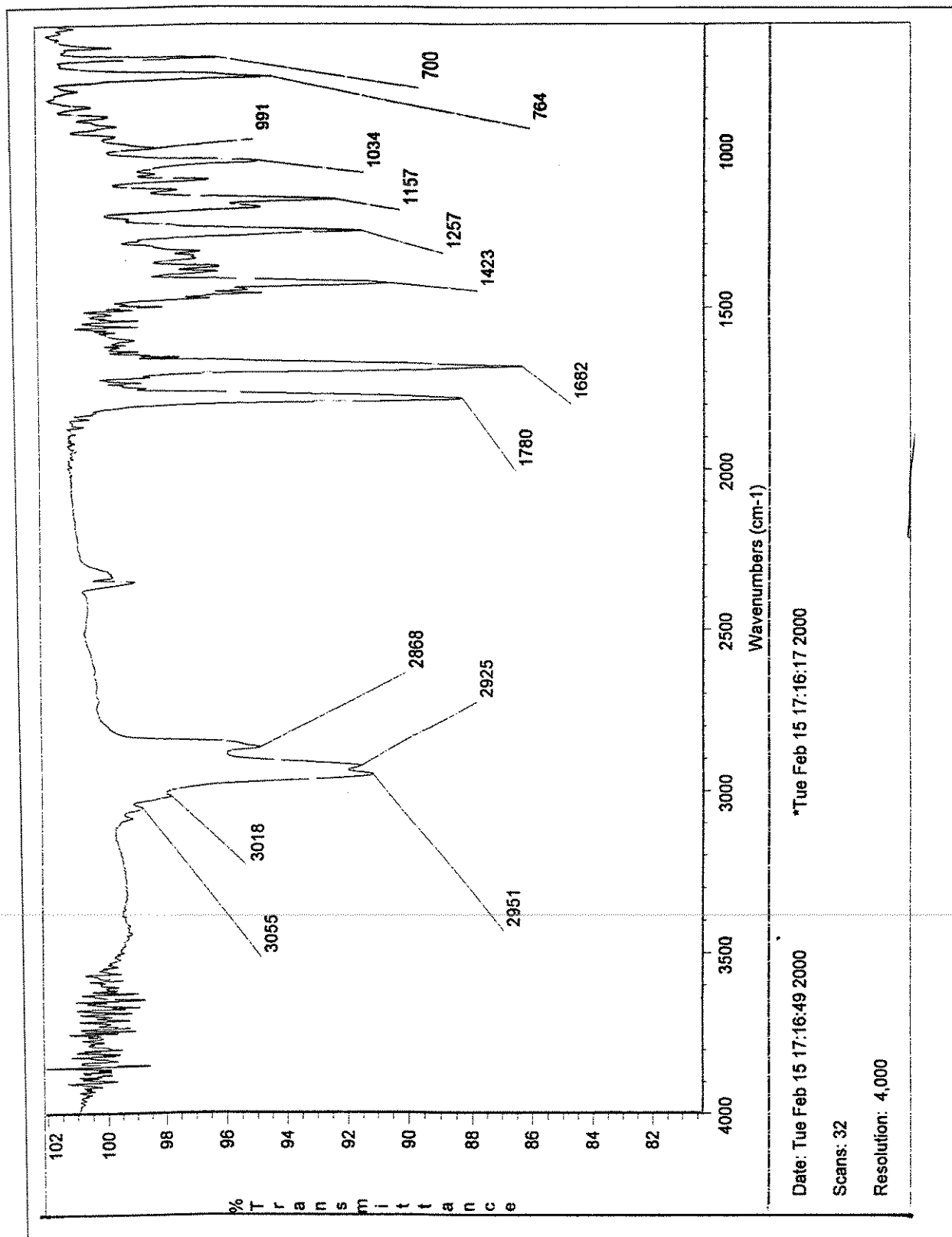
Espectro 102. Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz, 60 $^{\circ}\text{C}$, CDCl_3) do composto 140a.

File: MAR0100A Ident: 174 Acq: 1-MAR-2000 14:57:17 +21:59 Cal: MAR0100A
AutoSpec EI+ Magnet BpI: 937205 TIC: 6748056 Flags: HALL

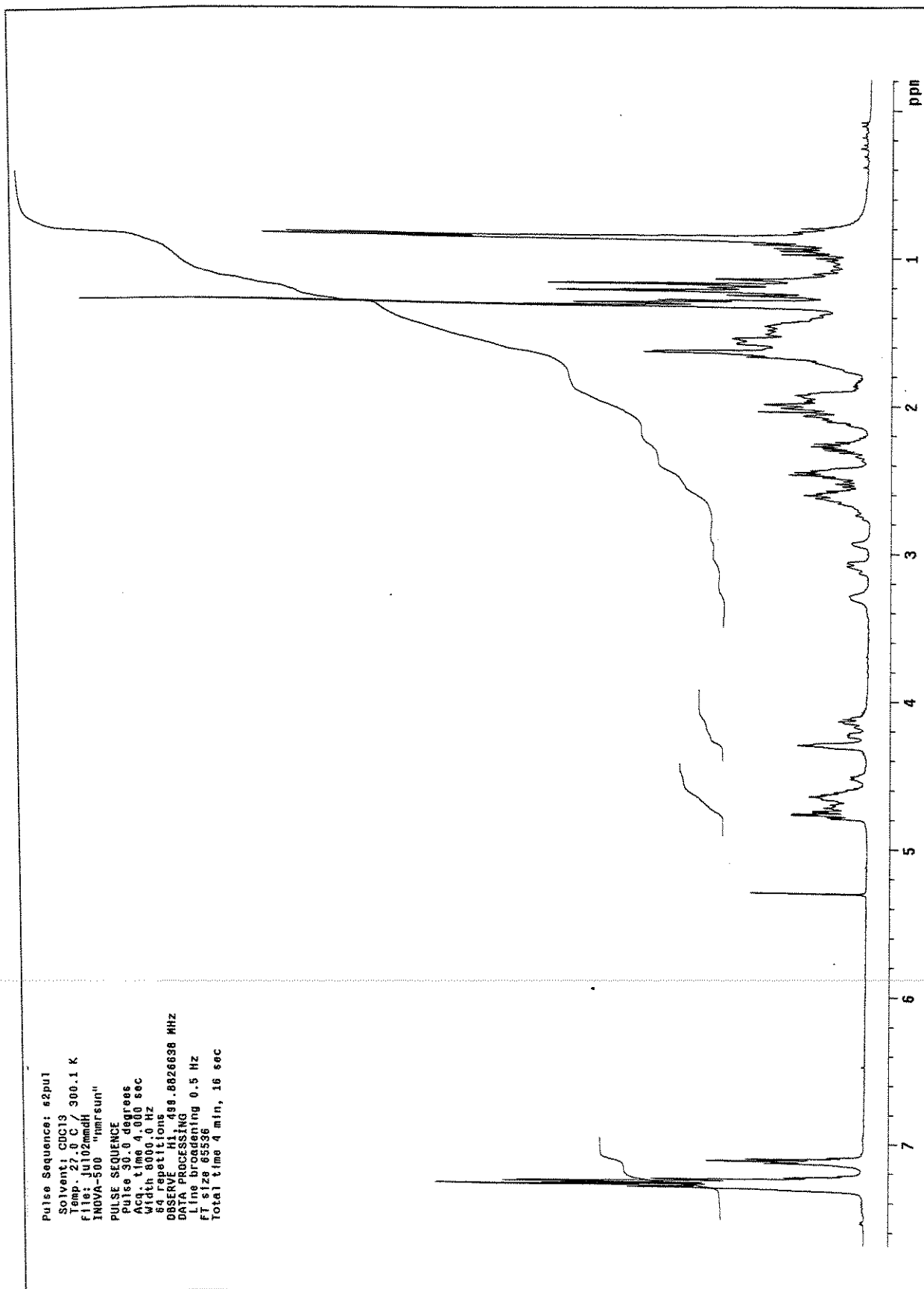


Espectro 103. EMAR (70 eV) do composto 140a.

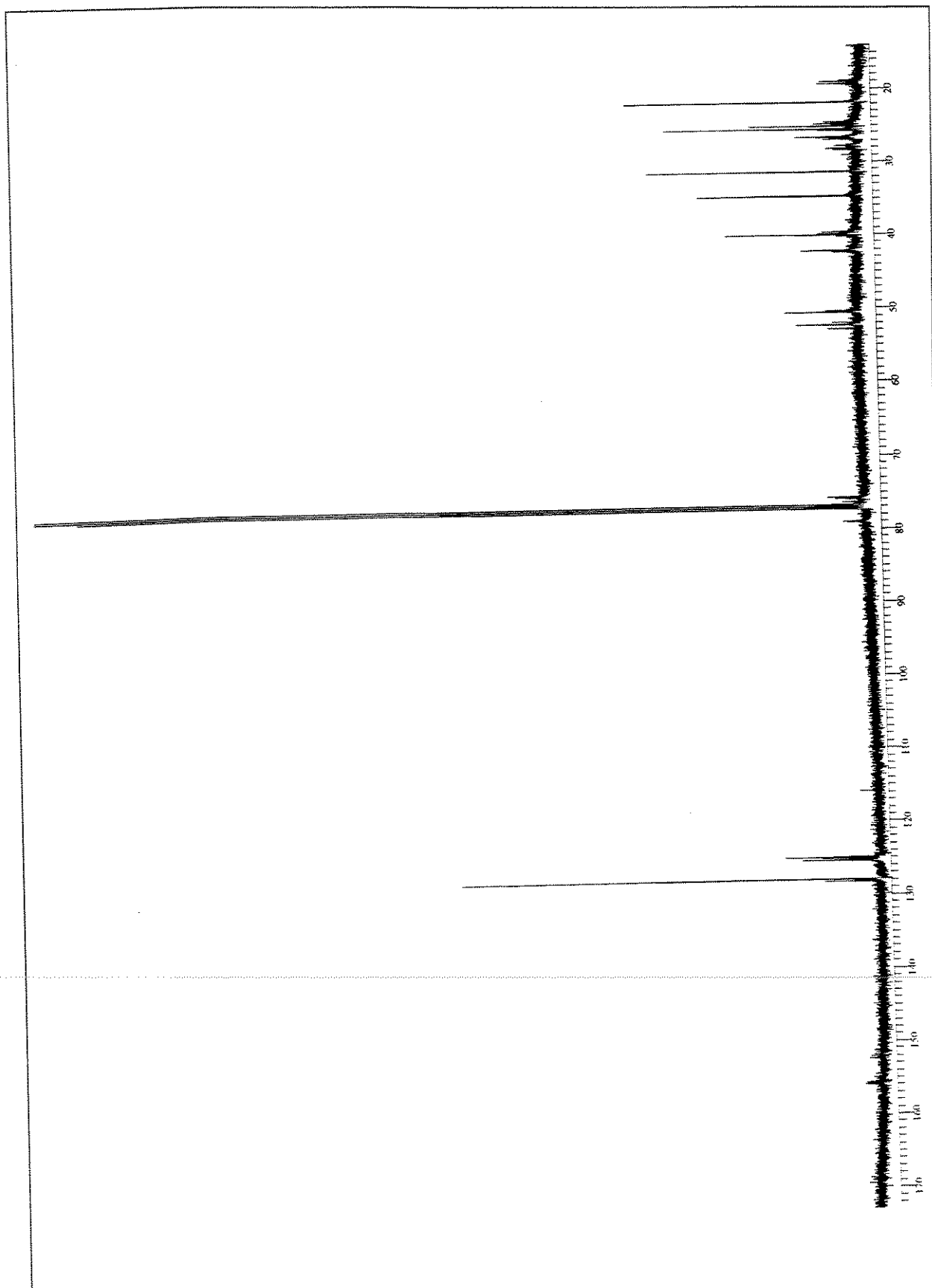
Espectros: 2'-(R/S)-[(5R/S)- γ -butirolactonil]-1-[(1R,2S,5R)-8-fenilmentoxicarbonil]-piperidina (140b)



Espectro 104. Espectro de infravermelho (NaCl, filme) do composto 140b.

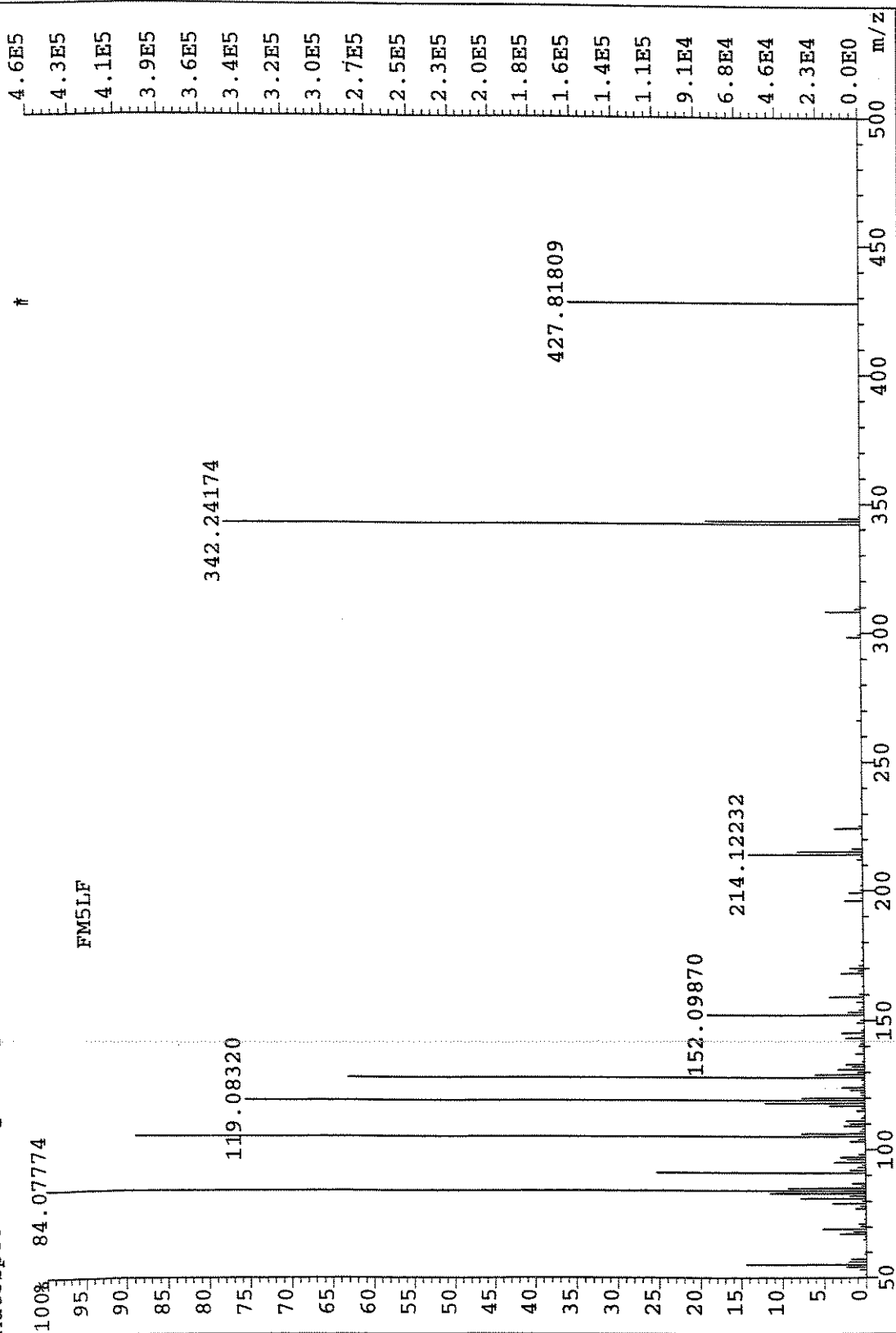


Espectro 105. Espectro de RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 140b.



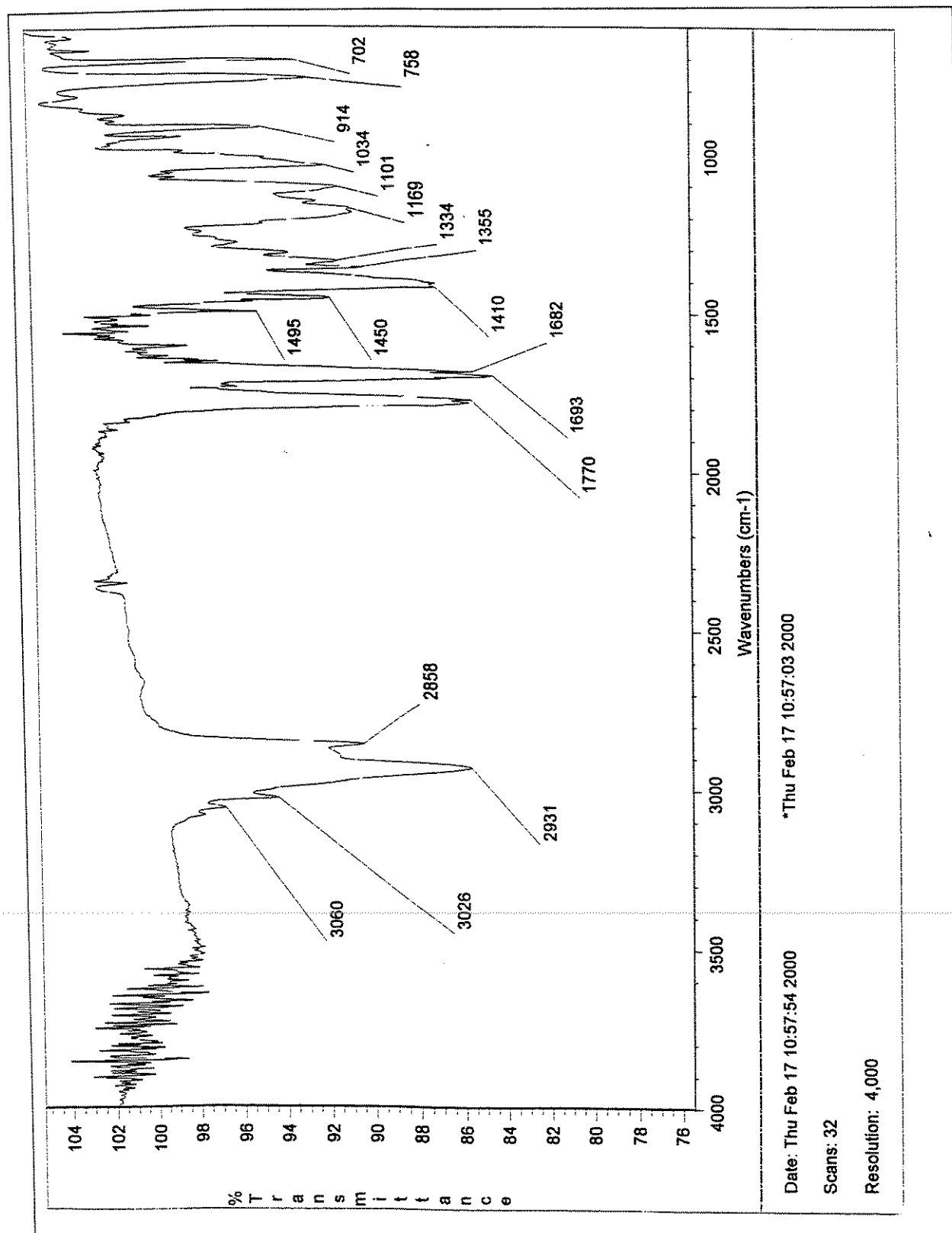
Espectro 106. Espectro de RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 140b.

File:MAR0100 Ident:660_676 Win 1000PPM Acq: 1-MAR-2000 12:44:43 +1:23:59 Cal:MAR0100
AutoSpec EI+ Magnet BpM:84 BpI:455345 TIC:3218979 Flags:HALL

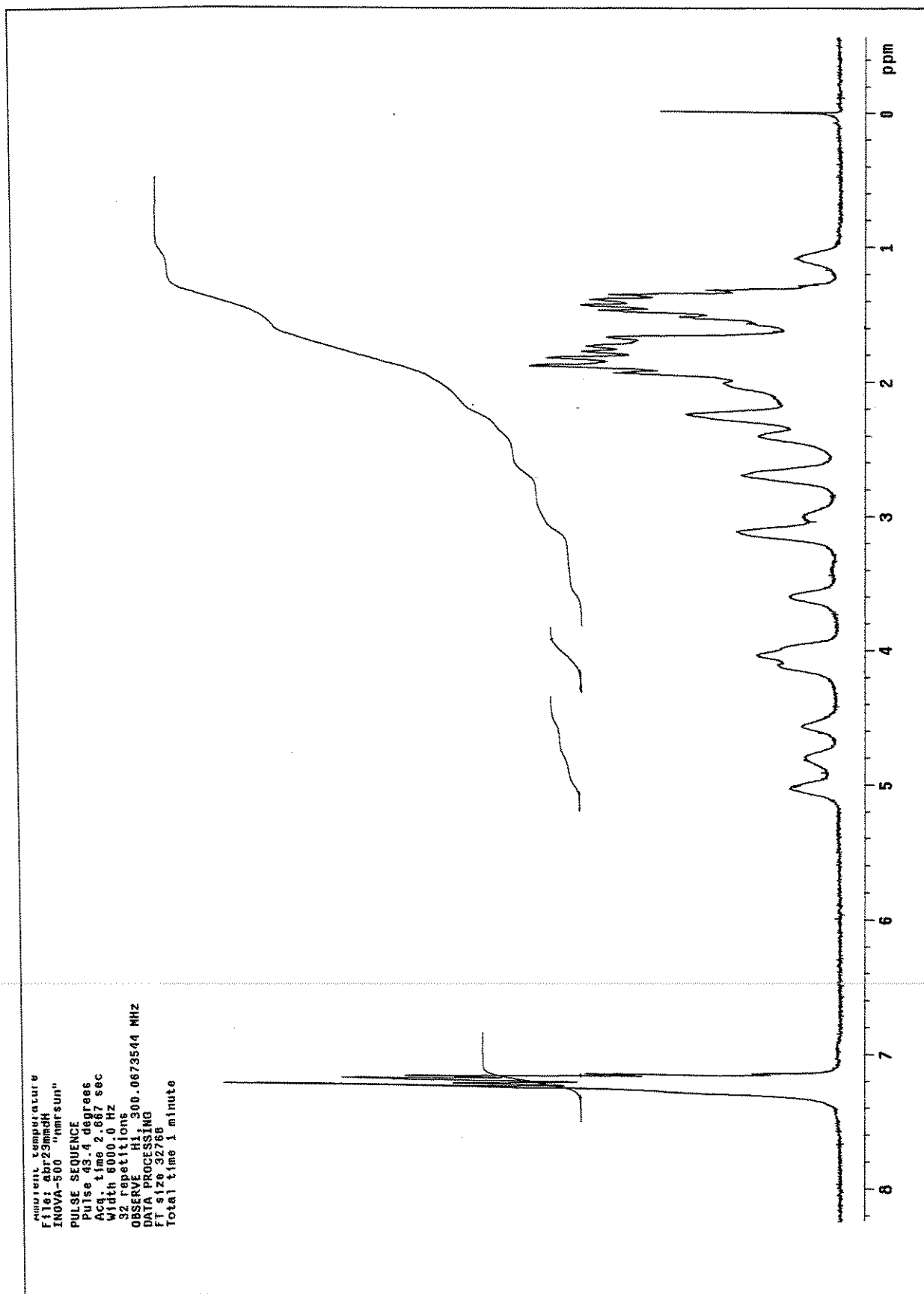


Espectro 107. EMAR (70 eV) do composto 140b.

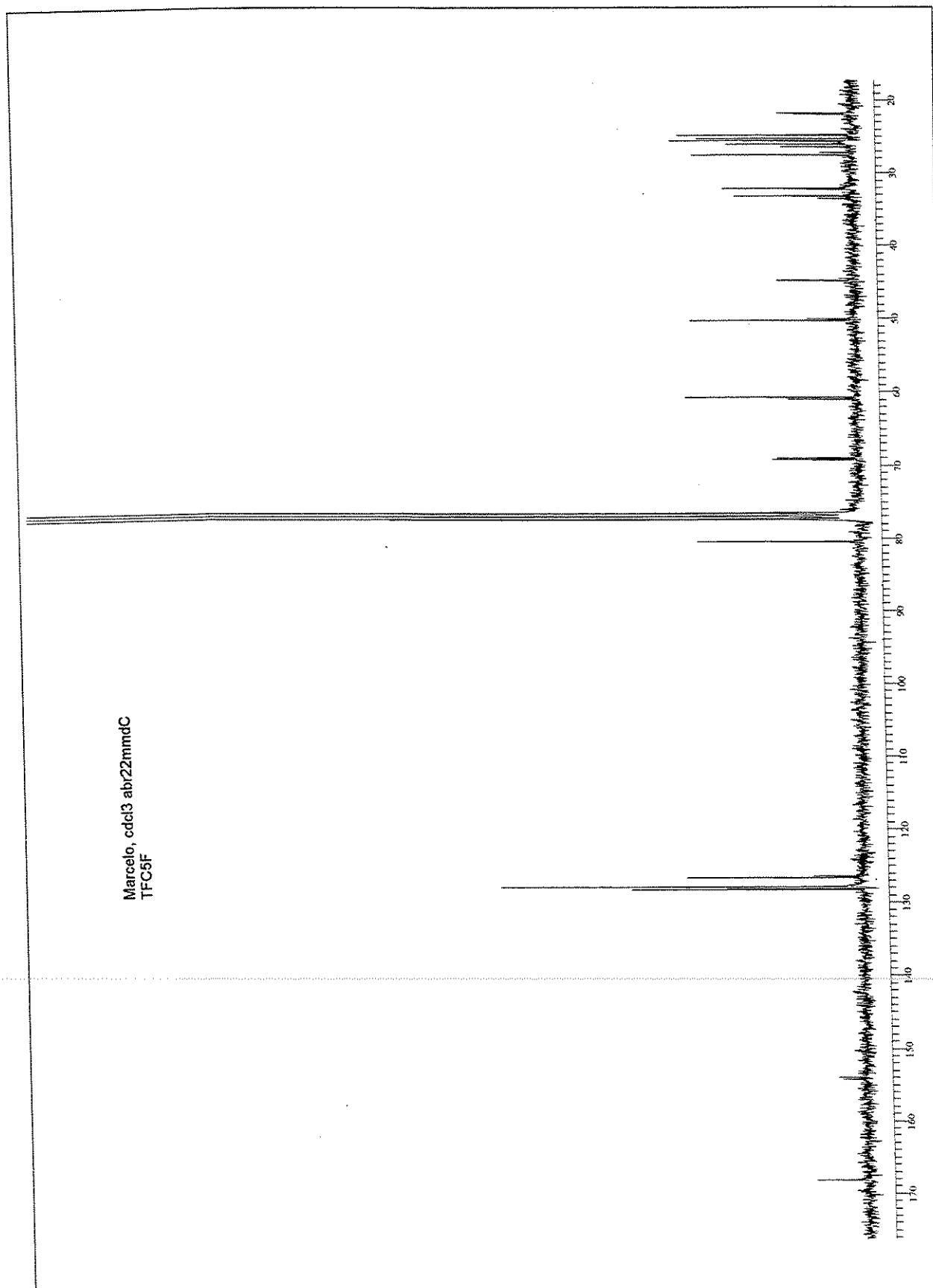
Espectros: 2'-(R/S)-[(5R/S)- γ -butirolactonil]-1-[(1R,2S)-trans-fenilcicloexiloxicarbonil]-pirrolidina (141a)



Espectro 108. Espectro de infravermelho (NaCl, filme) do composto 141a.



Espectro 109. Espectro de RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 141a.



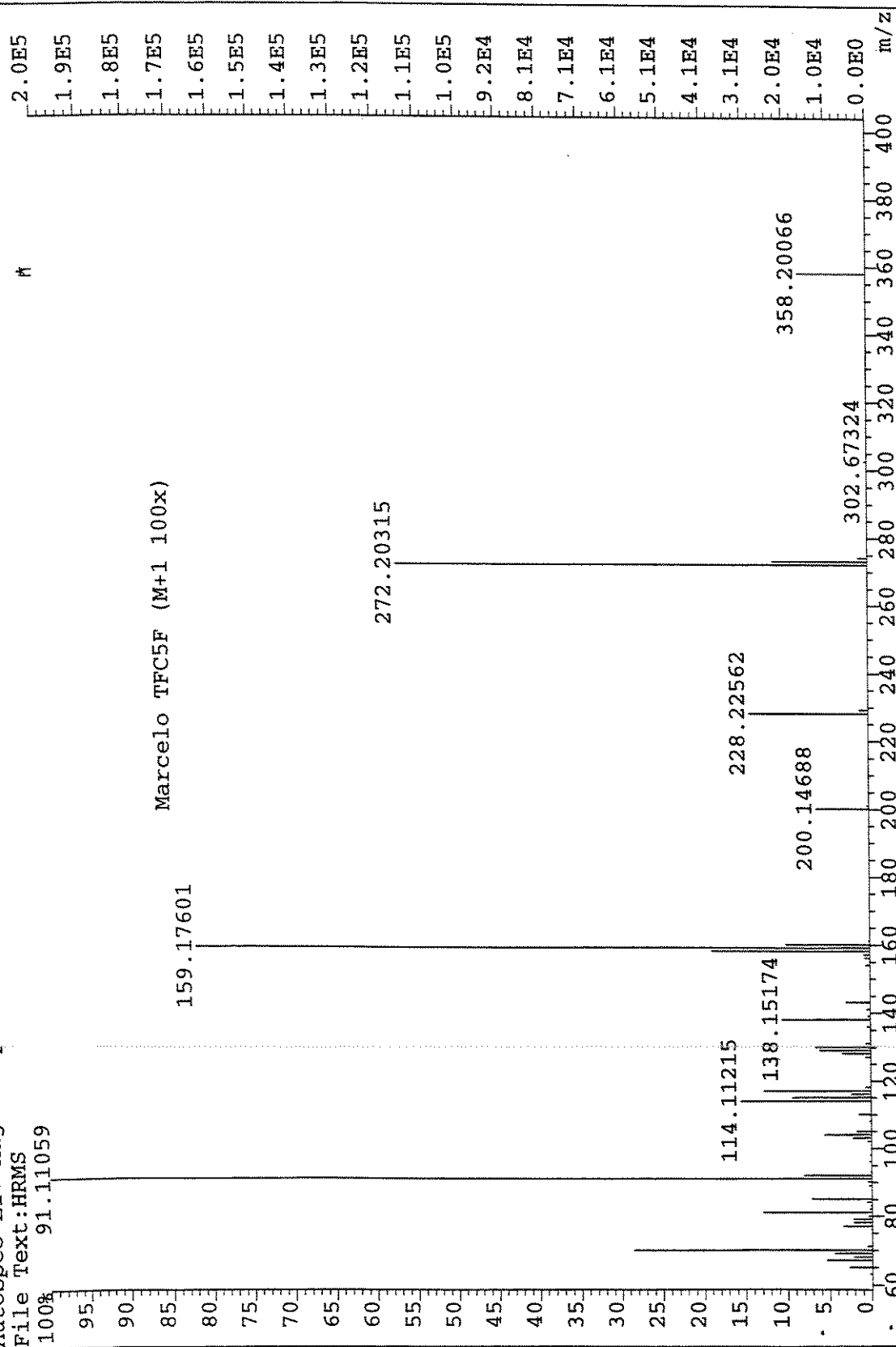
Espectro 110. Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 141a.

File: AUG2799C Ident: 1256 Acq: 27-AUG-1999 11:26:55 +2:04:05 Cal: AUG2799-B

AutoSpec EI+ Magnet BpI: 203599 TIC: 995031 Flags: HALL

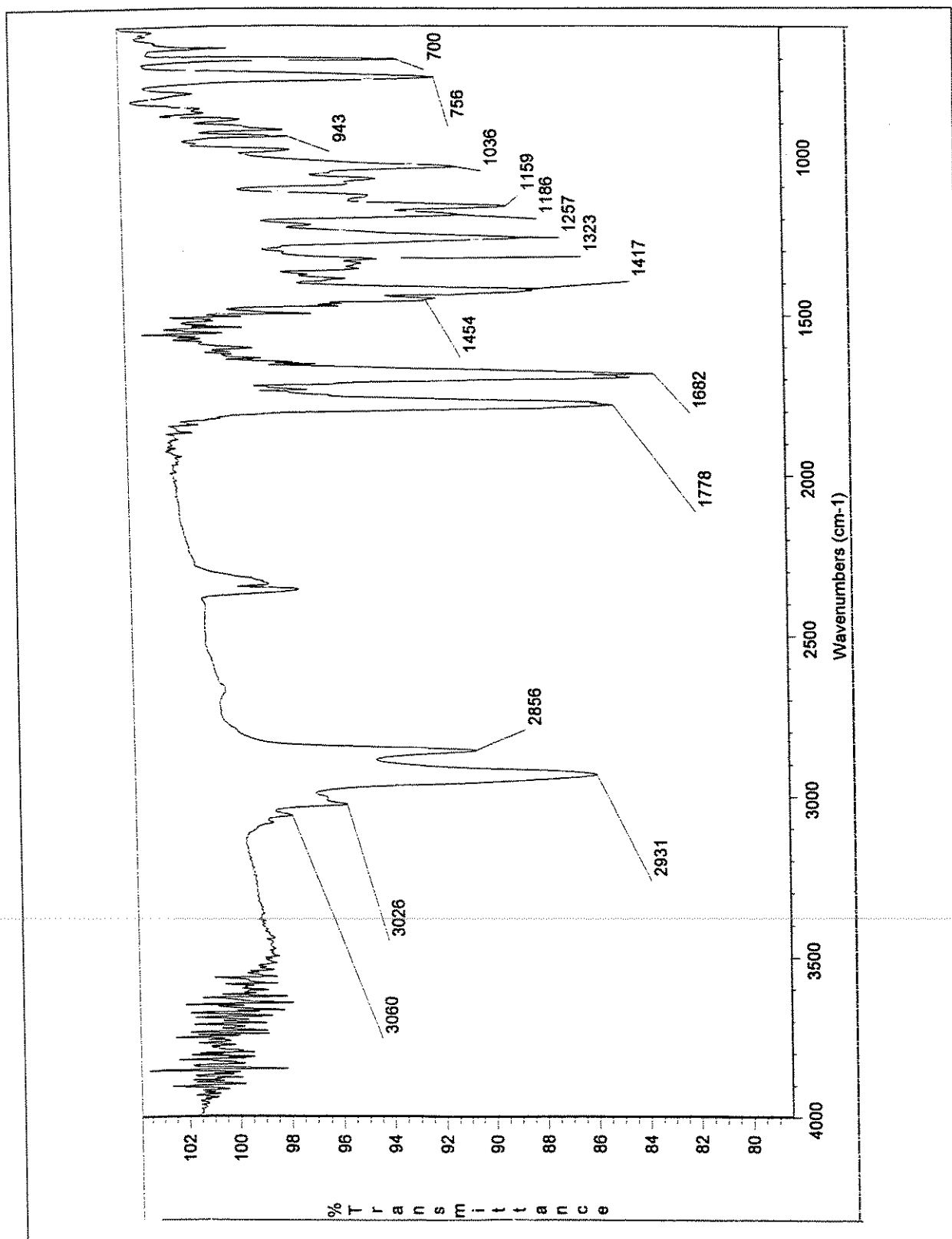
File Text: HRMS

100% 91.11059

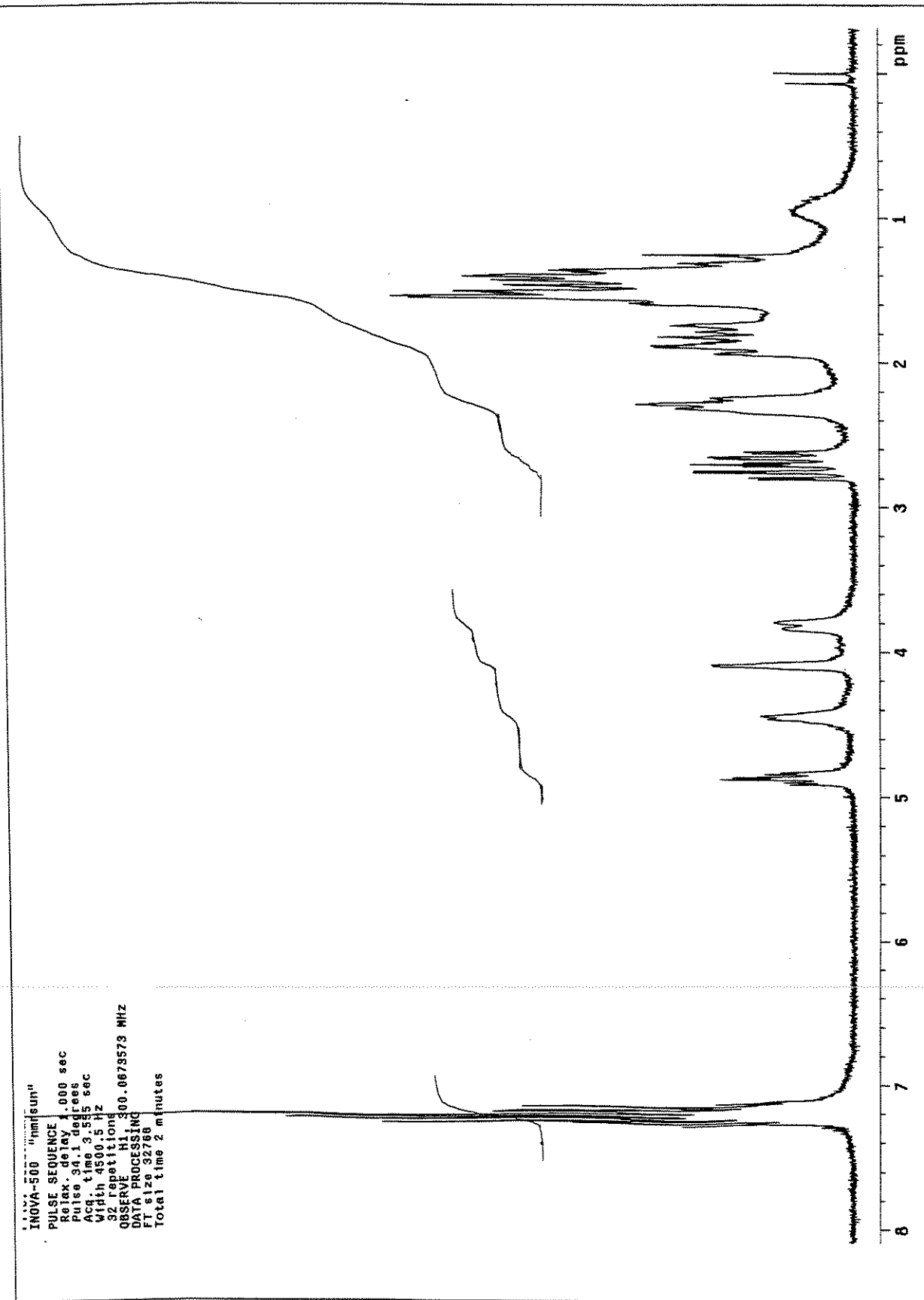


Espectro 111. EMAR (70 eV) do composto 141a.

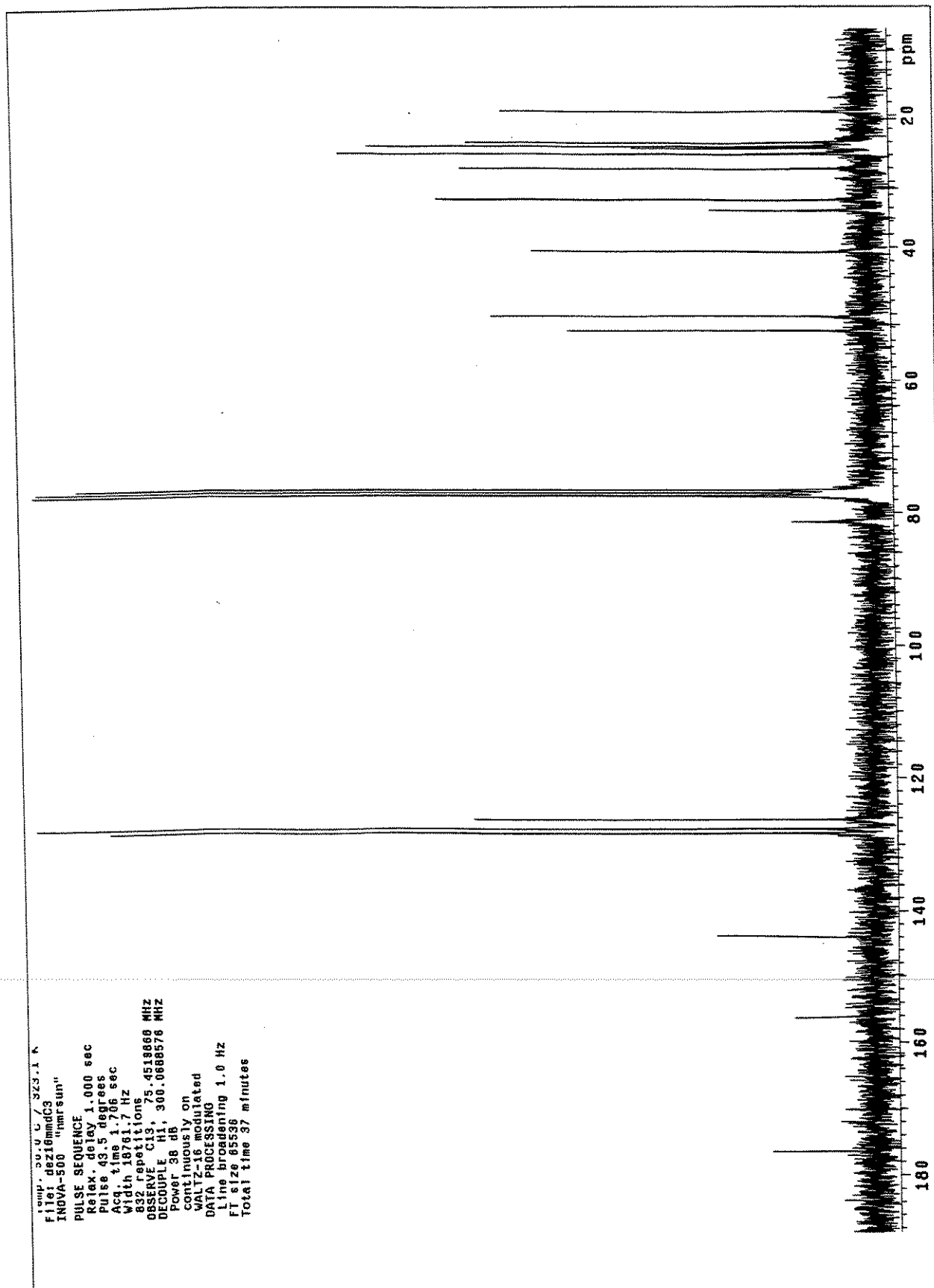
Espectros: 2'-(R/S)-[(5R/S)- γ -butirolactonil]-1-[(1R,2S)-trans-fenilcicloexiloxicarbonil]-piperidina (141b)



Espectro 112. Espectro de infravermelho (NaCl, filme) do composto 141b.

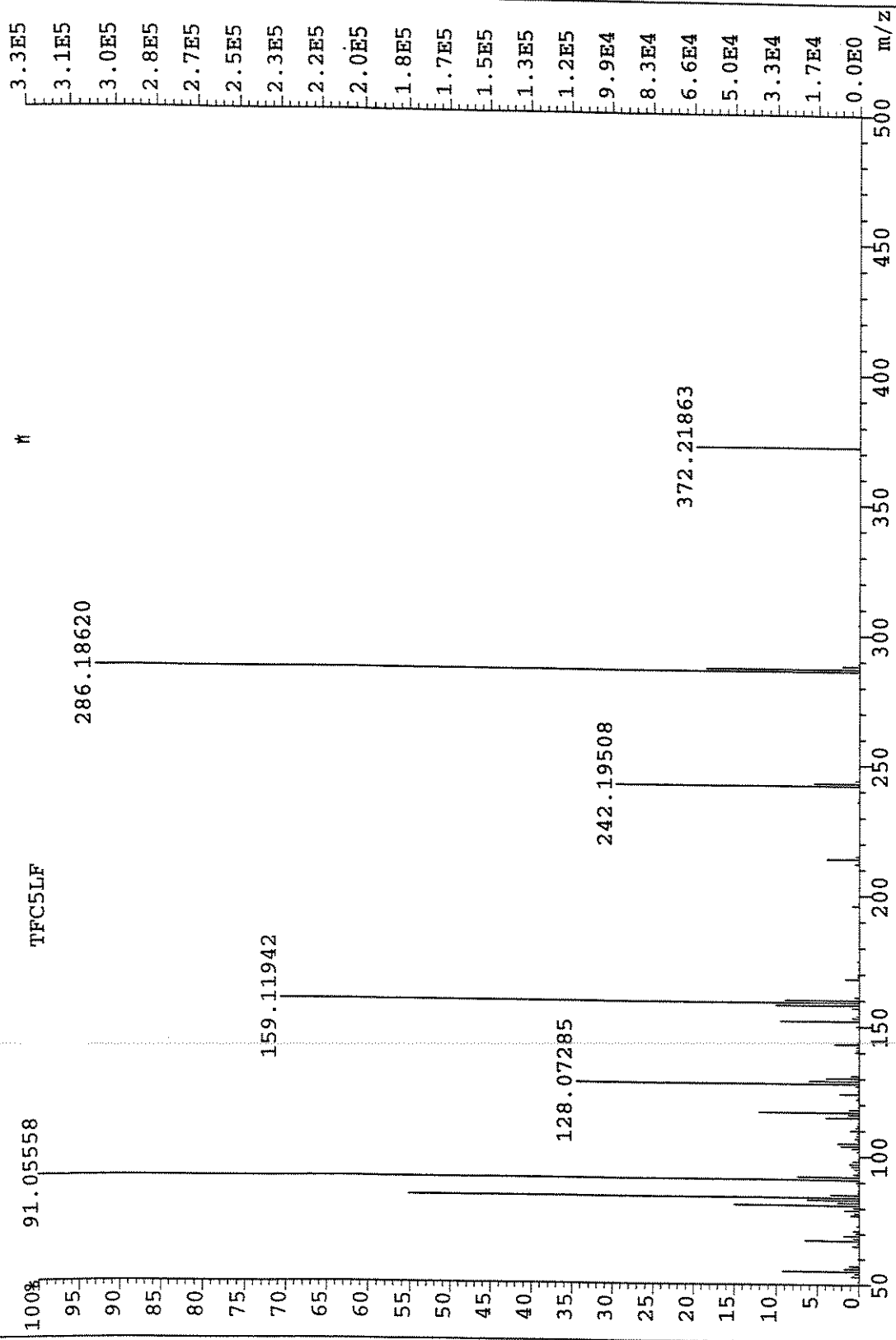


Espectro 113. Espectro de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **141b**.



Espectro 114. Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz, 50 °C, CDCl_3) do composto 141b.

File:MAR0100 Ident:809 820 Win 1000PPM Acq: 1-MAR-2000 12:44:43 +1:42:23 Cal:MAR0100
AutoSpec Ei+ Magnet BpM:91 BpI:331564 TIC:1888448 Flags:HALL

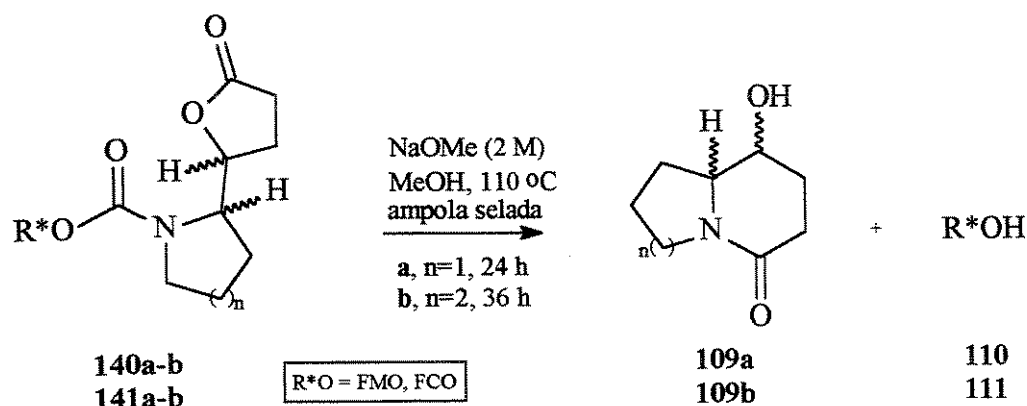


Espectro 115. EMAR (70 eV) do composto 141b.

IV.10 Procedimento Geral para a Síntese das Hidróxi Lactamas **109a-b**.

A Recuperação dos Auxiliares Quirais

(-)-8-Fenilmentol (**110**) e (1R,2S)-trans-Fenilcicloexanol (**111**)



Em uma ampola de 30 mL contendo uma solução de MeONa 2 M em metanol (4 mL), sob atmosfera de argônio seco, foi adicionada uma solução do 2'-(γ -butirolactonil)-carbamato **140/141a-b** (0,40 mmol) em metanol seco (1 mL). A ampola foi fechada e em seguida deixou-se à temperatura de 110 °C durante 24 h (**a**, n=1) ou 36 h (**b**, n=2). Após a solução foi filtrada em sílica gel utilizando como solvente metanol. A mistura resultante foi fracionada em coluna cromatográfica de sílica gel utilizando inicialmente como eluente clorofórmio, fornecendo o auxiliar quiral **110** (**a**, n=1, 90 %; **b**, n=2, 88 %) ou **111** (**a**, n=1, 85 %; **b**, n=2, 90 %). Após a coluna foi eluída com uma mistura de CHCl_3 : MeOH : NH_4OH (95 : 4,5 : 0,5) fornecendo a hidróxi lactama **109a** (70-75 %) ou **109b** (68-70 %).

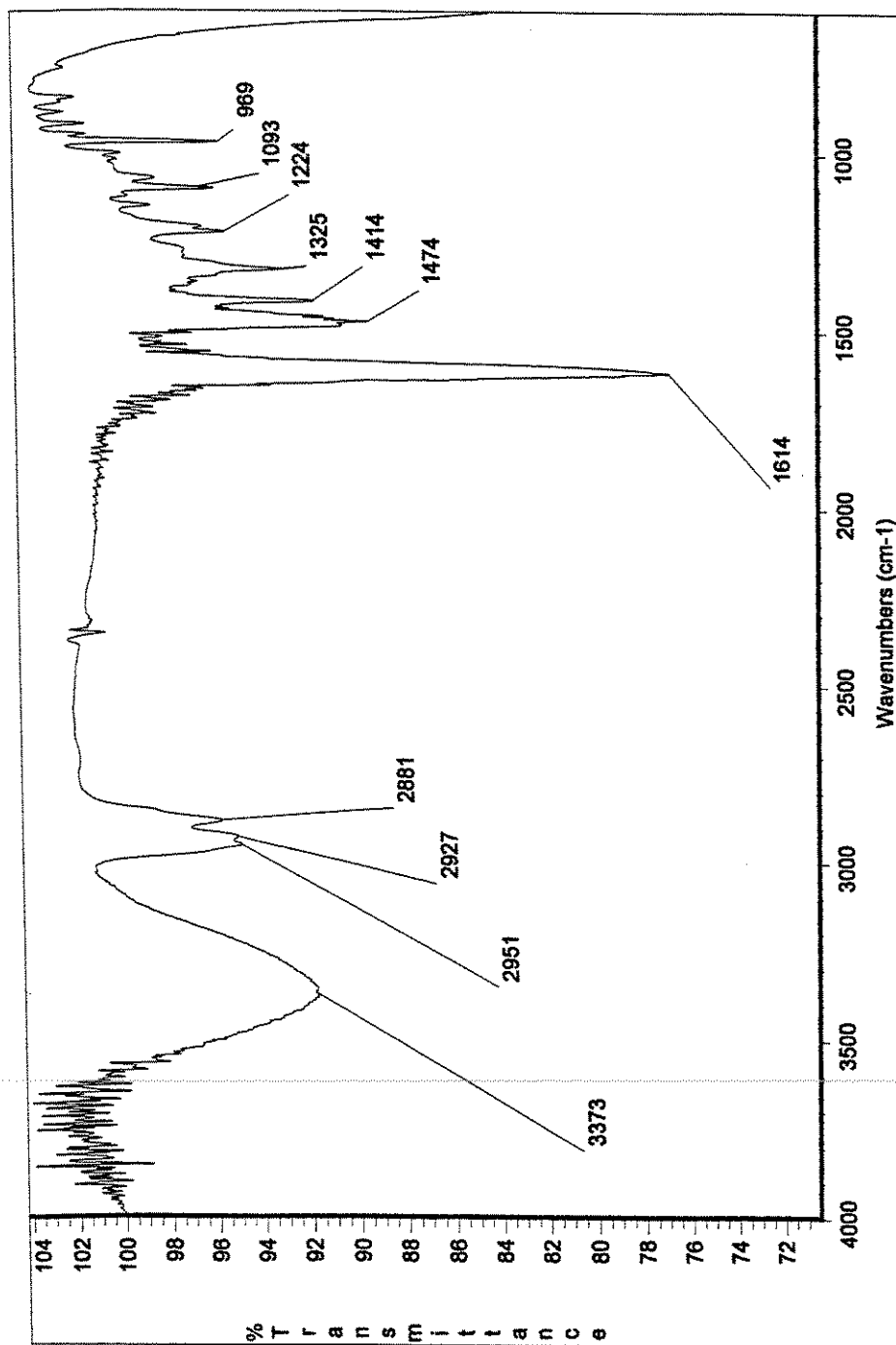
Para dados espectroscópicos do *(-)-8-Fenilmentol* (110) e *(1R,2S)-trans-Fenilcicloexanol* (111) veja referências 110 e 109, respectivamente.

***(5R,6R)-5-Hidróxi-1-azabicyclo[3.4.0]nonana-2-ona* (109a)**

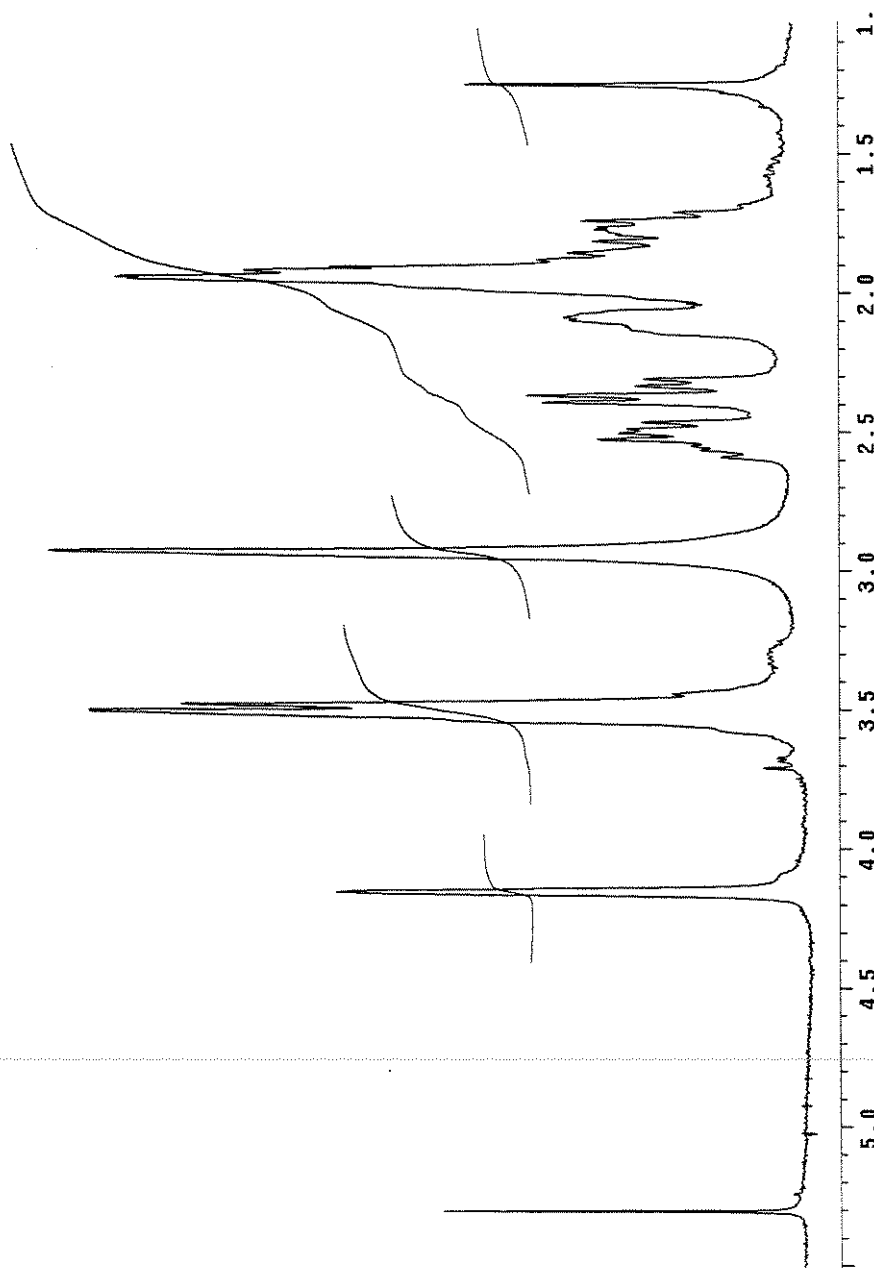
- **Fórmula Molecular**, $C_8H_{13}NO_2$. **Massa Molecular**, 155,19. **Aspecto**, óleo incolor. CCF, $R_f = 0,5$; $CHCl_3$: MeOH : NH_4OH (95 : 4,5 : 0,5). **Rendimento**, 70-75 %. **Rotação óptica**, $[\alpha]^{23}_D = +12$ (c 0,7; MeOH)
- **IV** (NaCl, filme): cm^{-1} (intensidade) 3373 (m); 2951(m); 2927(m); 2881(m); 1614(F); 1474(m); 1414(m); 1325(m); 1224(m); 1093(m); 969(m).
- **RMN- 1H** (500 MHz, $CHCl_3$): δ 4,15 (m, 1H); 3,50 (m, 3H); 2,50 (m, 1H); 2,40 (m, 1H); 2,10-1,70 (m, 6H).
- **RMN- ^{13}C** (75 MHz, $CHCl_3$): δ 169,6; 63,4; 62,6; 45,3; 28,2; 27,4; 25,9; 21,9.
- **EMAR** (70 eV): m/z M, Calculado: 155,09463; Obtido: 155,09070.

***(5R,6R)-5-Hidróxi-1-azabicyclo[4.4.0]decana-2-ona* (109b)**

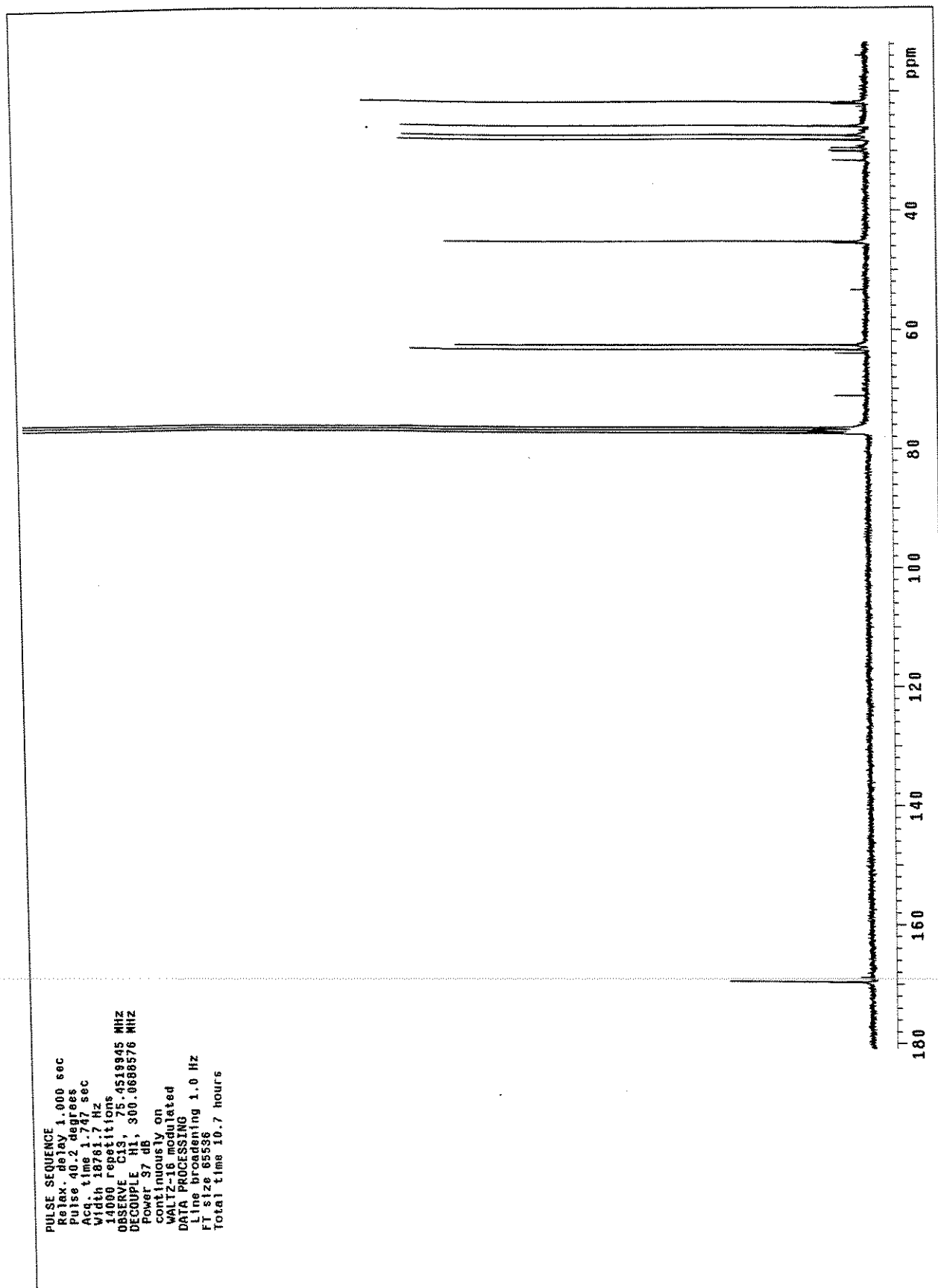
- **Fórmula Molecular**, $C_9H_{15}NO_2$. **Massa Molecular**, 169,22. **Aspecto**, óleo incolor. CCF, $R_f = 0,4$; $CHCl_3$: MeOH : NH_4OH (95 : 4,5 : 0,5). **Rendimento**, 68-70 %. **Rotação óptica**, $[\alpha]^{23}_D = +21$ (c 2; MeOH)
- **IV** (NaCl, filme): cm^{-1} (intensidade) 3383 (m); 2933(m); 2856(m); 1616(F); 1471(m); 1446(m); 1417(m); 1361(m); 1273(m); 1196(m); 1101(m); 1064(m); 963(m).
- **RMN- 1H** (500 MHz, $CHCl_3$): δ 4,73 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,40 (m, 2H), 2,02-1,90 (m, 3H), 1,89-1,80 (m, 1H), 1,76-1,71 (m, 1H), 1,70-1,65 (m, 1H), 1,65 (sl, 1H), 1,58-1,51 (m, 1H), 1,50-1,38 (m, 1H).
- **RMN- ^{13}C** (75 MHz, $CHCl_3$): δ 168,8; 66,4; 60,7; 42,8; 27,9; 27,3; 26,9; 25,2; 24,2.
- **EMAR** (70 eV): m/z M, Calculado: 169,11028; Obtido: 169,11144.

Espectros: (5R,6R)-5-Hidróxi-1-azabicyclo[3.4.0]nonana-2-ona (109a)**Espectro 116.** Espectro de infravermelho (NaCl, filme) do composto 109a.

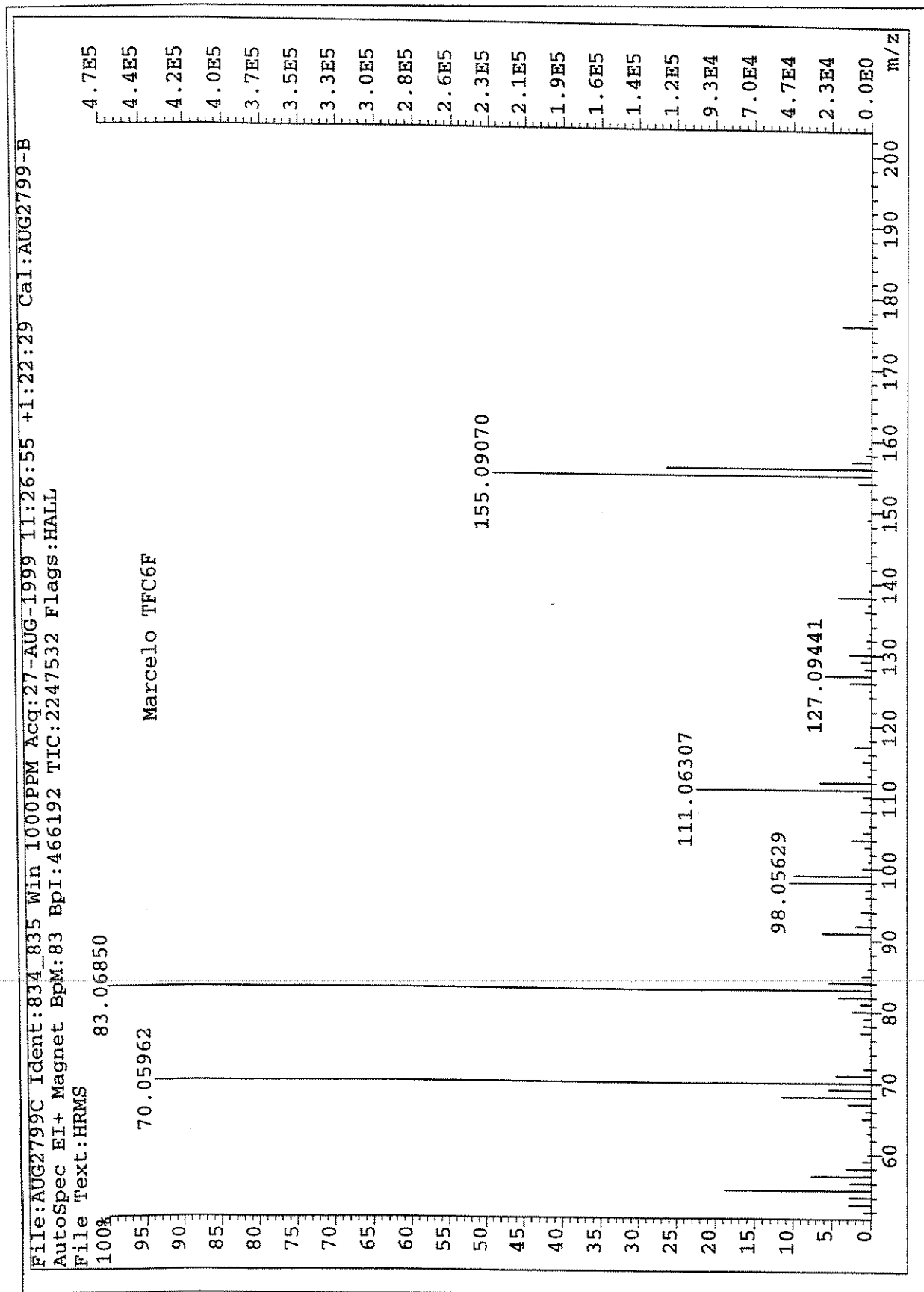
marcelo.nirolis@coluna -15 mg, cdc13
Solvent: CDC13
Ambient temperature
File: m116mndH
INOVA-500 "mrsun"
PULSE SEQUENCE
zgpg30, zgpg30, zgpg30
Pulse, 43.4 degrees
Acq. time 2.867890
Width 6000.0 Hz
84 repetitions
OBSERVE H1, 300.8673493 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 2 minutes



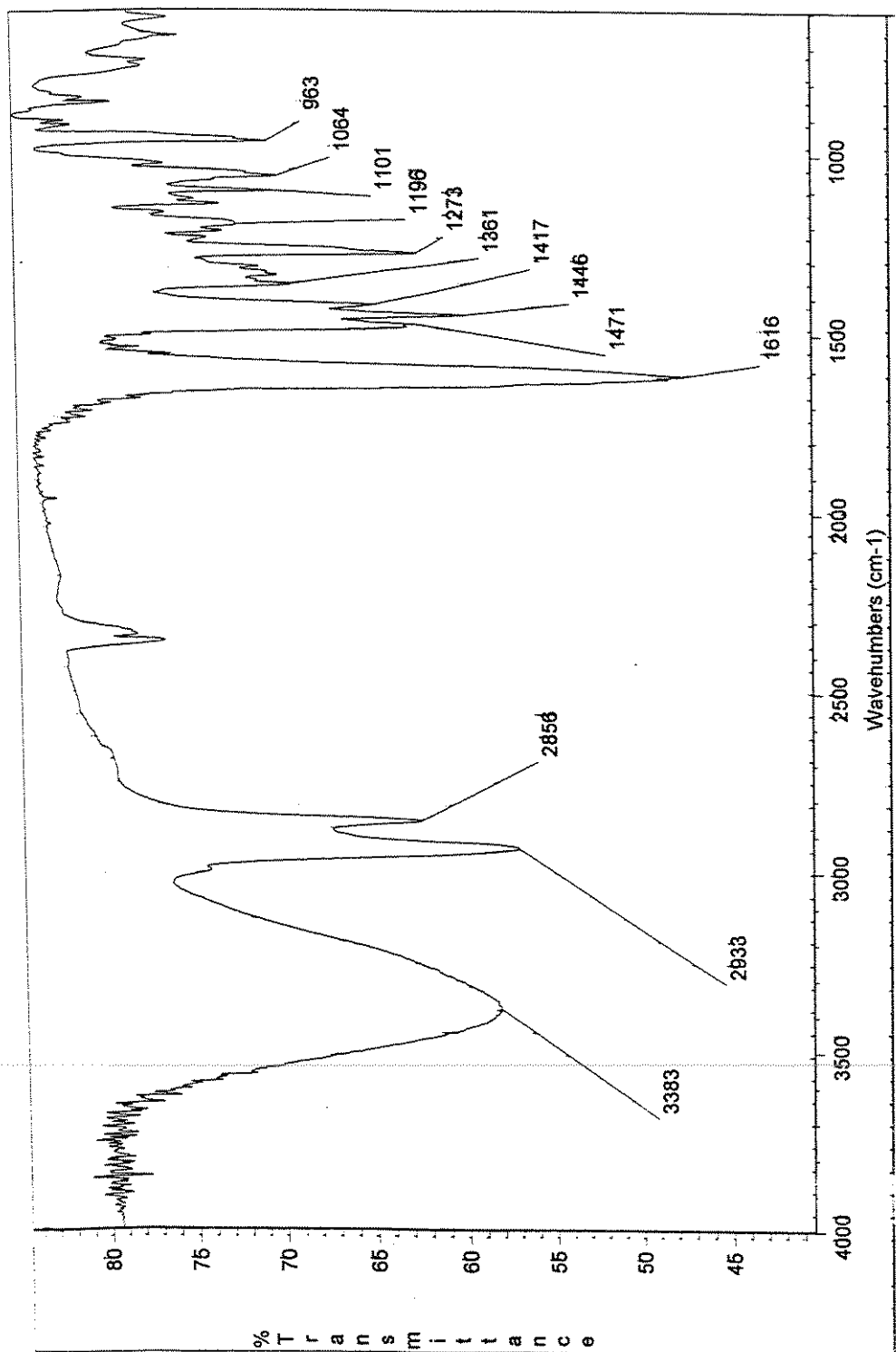
Espectro 117. Espectro de RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 109a.

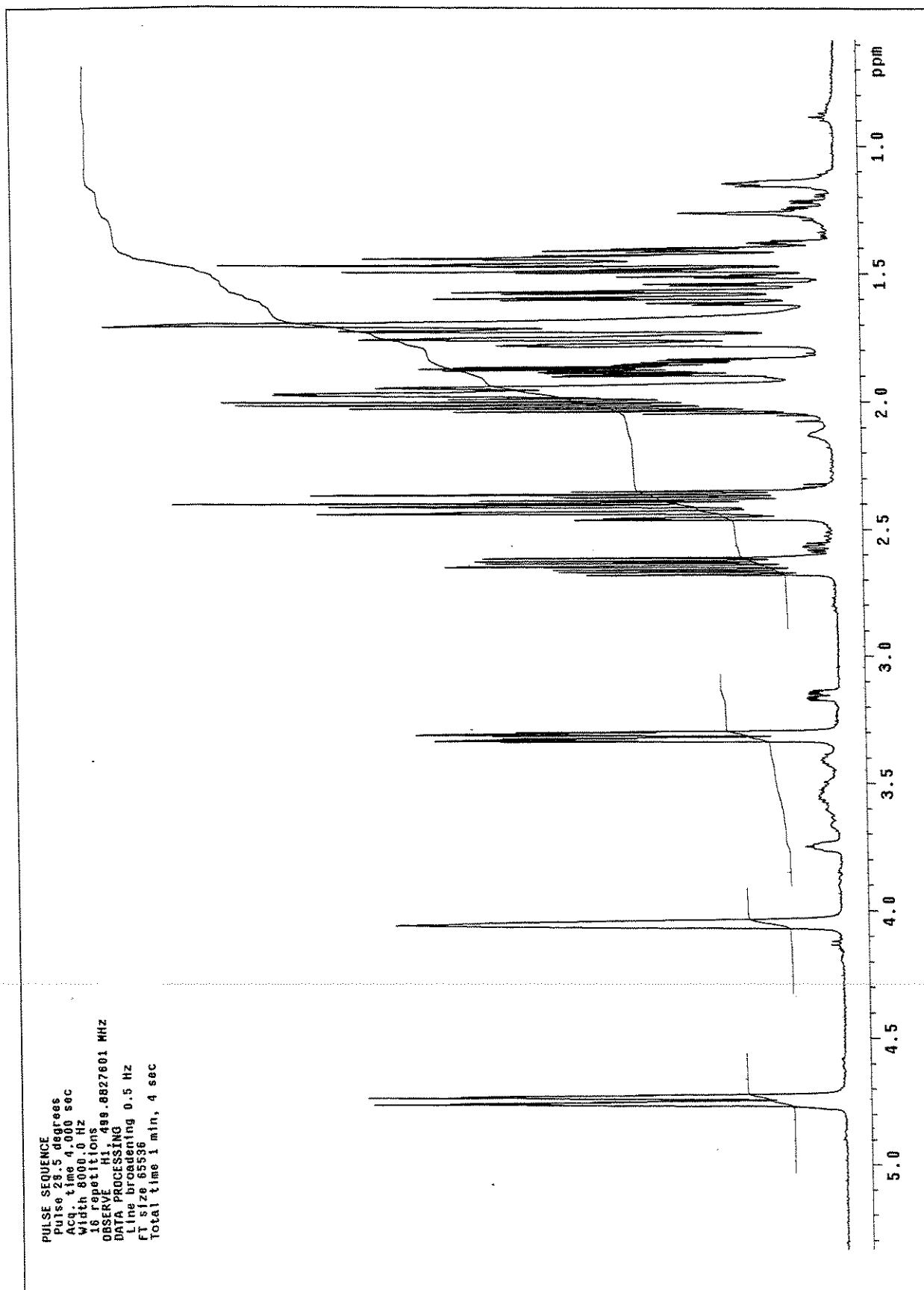


Espectro 118. Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 109a.



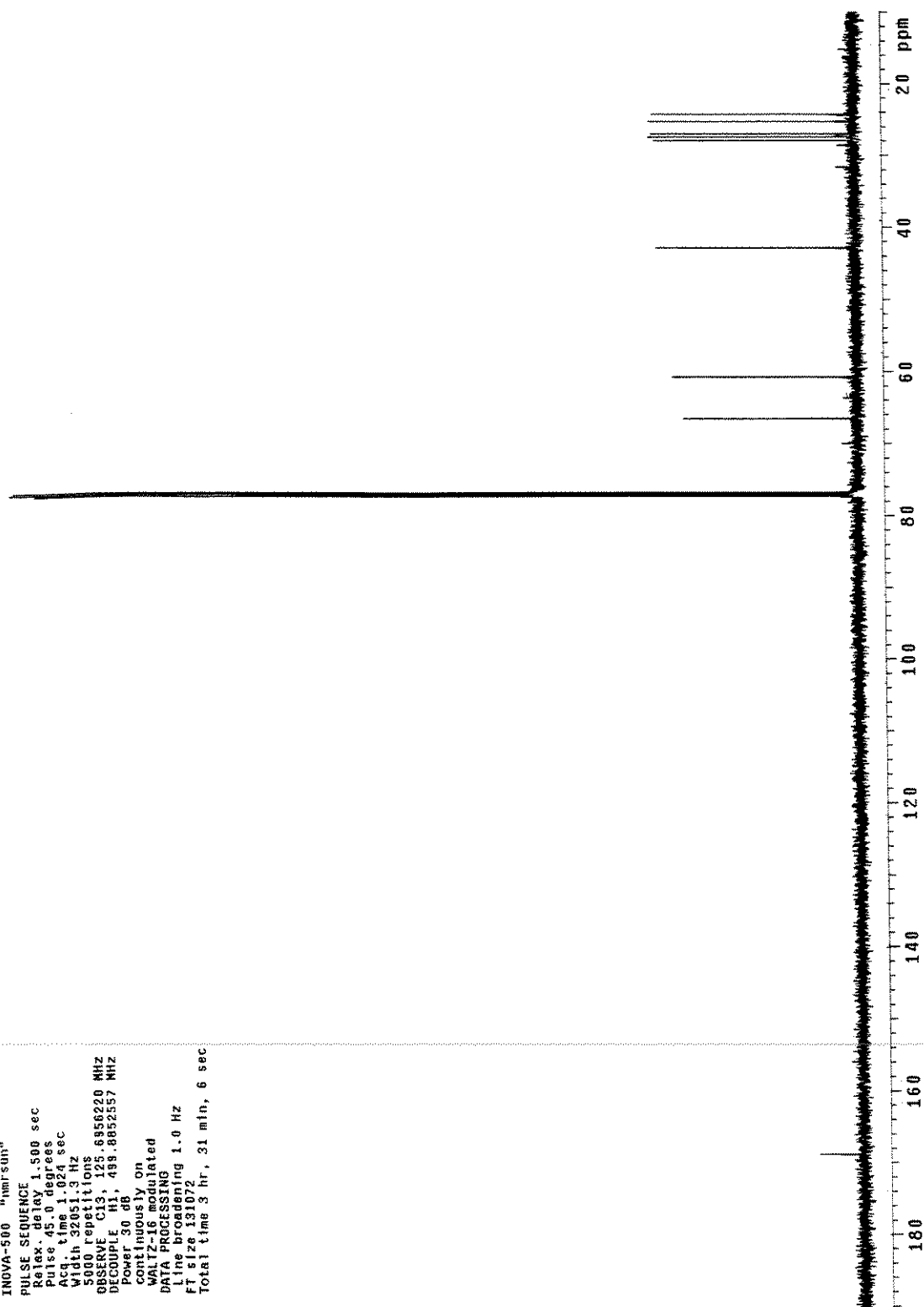
Espectro 119. EMAR (70 eV) do composto 109a.

Espectros: (5R,6R)-5-Hidróxi-1-azabicyclo[4.4.0]decana-2-ona (109b)**Espectro 120.** Espectro de infravermelho (NaCl, filme) do composto 109b.



Espectro 121. Espectro de RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 109b.

Solvent: CDCl₃
Ambient temperature
User: 1-14-87
File: ag005mmdc
INNOVA-500 "nmr.sun"
PULSE SEQUENCE
Relax. delay 1.500 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.024 sec
Width 32051.3 Hz
5000 repetitions
OBSERVE C13, 125.856220 MHz
DECOUPLE H1, 499.8852357 MHz
Power 30 dB
Continuously on
WALTZ16 decoupled
DATA PROCESSING
Line broadening 1.0 Hz
FT size 131072
Total time 3 hr, 31 min, 6 sec

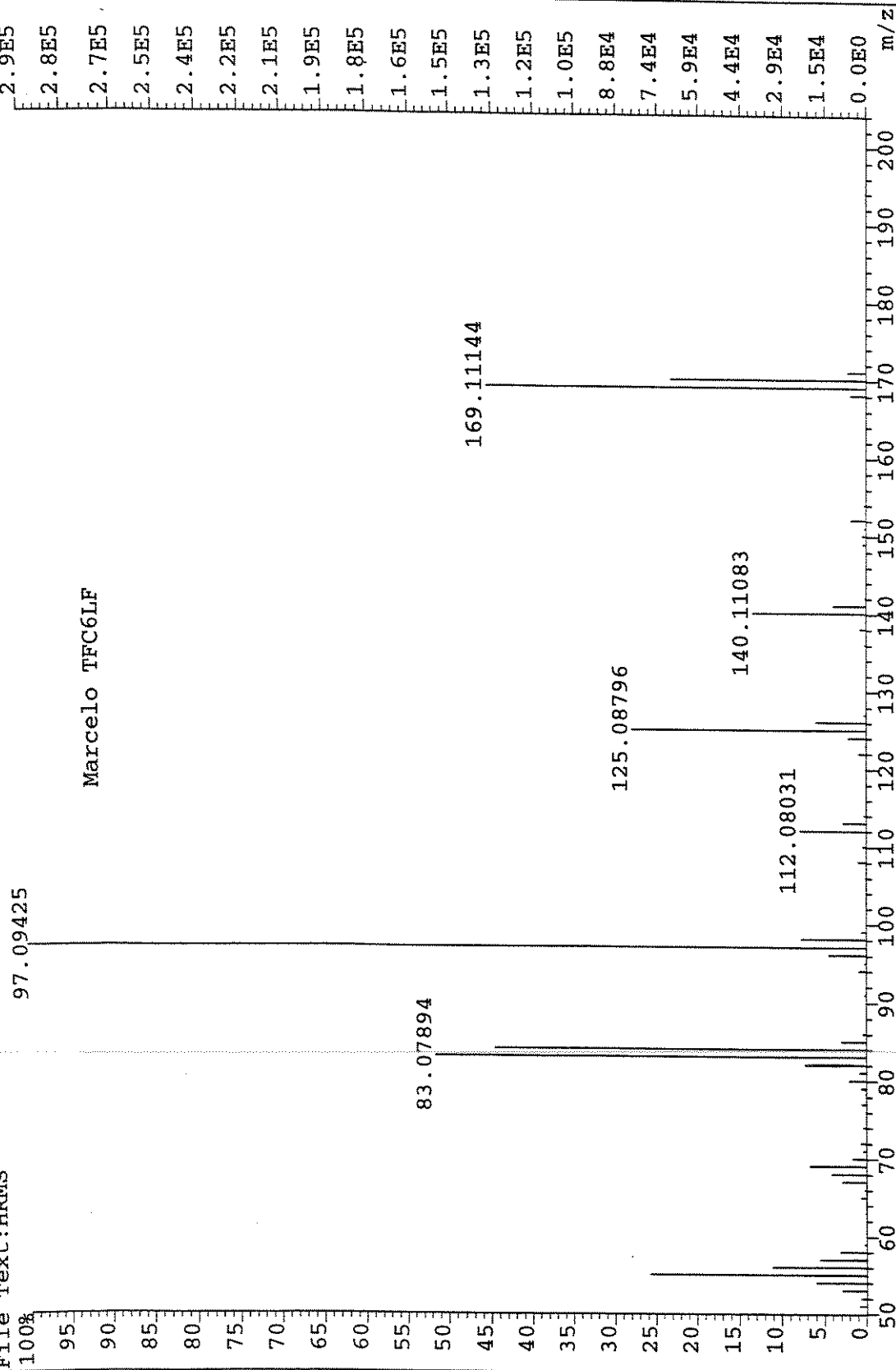


Espectro 122. Espectro de RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) do composto 109b.

File:AUG2799C Ident:968_969 Win 1000PPM Acq:27-AUG-1999 11:26:55 +1:35:42 Cal:AUG2799-B

AutoSpec EI+ Magnet BpM:97 BpI:294944 TIC:1348826 Flags:HALL

File Text:HRMS



Espectro 123. EMAR (70 eV) do composto 109b.

IV.11 Procedimento Geral para as Reações em Fase Gasosa. Espectrômetro de Massas Pentaquadrupolar

IV.11.1 Experimentos Sequenciais EM² e EM³.

Os experimentos sequenciais EM² e EM³ apresentados neste trabalho foram realizados em um espectrômetro de massas pentaquadrupolar EXTREL (Pittsburgh, PA) com pressão interna “de fundo” de aproximadamente 1×10^{-7} Torr, mantida por três bombas turbo moleculares e quatro bombas mecânicas e composto basicamente por:

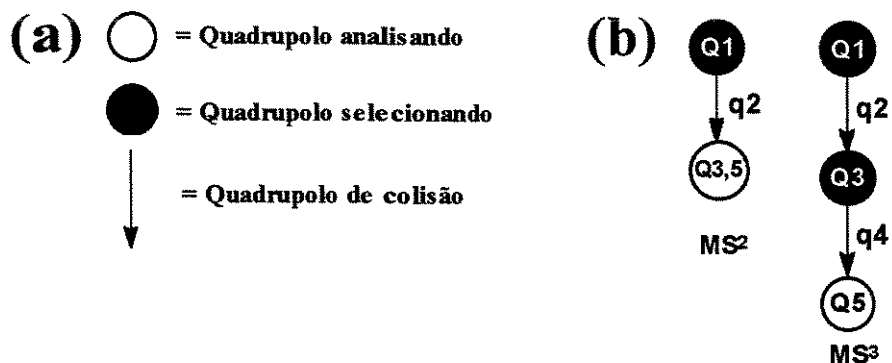
- Uma fonte de ionização, que pode operar por ionização eletrônica (EI) a 70 eV ou por ionização química (CI).
- Cinco quadrupolos, sendo três analisadores de massas rf/DC (Q1, Q3 e Q5) e dois focalizadores de massas (q2 e q4) que operam somente rádio frequência (rf).
- Um detector do tipo multiplicador de elétrons.

As reações íon/moléculas sequenciais EM² são realizadas através da seleção de um íon específico em Q1 e sua reação posterior com uma molécula neutra em q2 com uma energia translacional de aproximadamente 1 eV, valor este calculado através da razão m/z 39/41 da reação do etileno/etileno ionizado. Os produtos são analisados pela varredura de Q5, enquanto Q3 é mantido no modo rf. O aumento da pressão em q2 ocasionada pela introdução do gás neutro causa uma atenuação do feixe de íons de aproximadamente 50-70%. Nestas condições, ocorrem múltiplas colisões que favorecem os produtos de reações íon/molécula.

Para experimentos EM³, Q3 é operado no modo rf/DC, para selecionar produtos de massas específicas, os quais são dissociados a 15 eV através da colisão com argônio em q4. A energia de 15 eV é determinada pela diferença de voltagem entre a fonte de íons e o quadrupolo de colisão.

IV.11.2 Simbologia das Reações íon/molécula na Espectrometria de Massas Seqüencial.

A simbologia adotada em espectrometria de massas para descrever um experimento seqüencial de estágios múltiplos é apresentada abaixo:



Representação de uma reação íon/molécula em múltiplos estágios

Na **figura a** o círculo vazio representa um quadrupolo no modo “varredura” rf/DC adquirindo assim espectros de massas, o círculo cheio representa um quadrupolo selecionando um íon de m/z específica e a seta representa o fluxo dos íons. A **figura b** mostra a representação para os experimentos seqüenciais EM², onde o quadrupolo Q1 está sendo utilizado na seleção e o quadrupolo Q3/Q5 estão analisando os produtos formados em q2. Para experimentos EM³, o quadrupolo Q1 seleciona o íon reagente formado na fonte, o quadrupolo Q3 seleciona o produto específico formado na reação com a molécula neutra no quadrupolo q2 e o quadrupolo Q5 analisa os fragmentos/produtos provenientes da dissociação/reação em q4.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

V. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zaugg, E. H. *Synthesis* **1984**, 85, 181.
2. Hiemstra, H.; Speckamp, W. N. em *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I. Ed.; Pergamon Pres, Oxford, **1991**, 2, pág. 1047.
3. Koning, H.; Speckamp, W. N. em *Stereoselective Synthesis* (Houben-Weyl) Vol E 21; Helmchen, G.; Hoffmann, R. W.; Mulzer, J.; Schaumann, E.; Ed.; Georg Thieme Verlag.: Stuttgart, **1996**, pág. 1553.
4. Pilli, R. A.; Russowsky, D. *Trends in Org. Chem.* **1997**, 6, 101.
5. Speckamp, W. N.; Hiemstra, H. *Tetrahedron* **1985**, 41, 4367.
6. Zaugg, H. E.; Martin, W. B. *Org. React.* **1965**, 14, 52.
7. Overman, L. E.; Ricca, D. J. em *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I. Ed.; Pergamon Pres, Oxford, **1991**, 4, pág. 1007.
8. Chamberlin, A. R.; Miller, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 8100.
9. Grob, C. A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, 8, 535.
10. Belleau, B. *Can. J. Chem.*, **1957**, 35, 651.
11. Mondon, A. *Chem. Ber.* **1959**, 92, 1461.
12. Kupfer, R.; Würthwein, E.-U.; Nagel, M.; Allmann, R. *Chem. Ber.* **1985**, 118, 643.
13. Wanner, K. T.; Kartner, A.; Wadenstorfer, E. *Heterocycles* **1988**, 27, 2549.
14. Seebach, D.; Lamatsch, B. *Helv. Chem. Acta* **1992**, 75, 1095.
15. Barco, A.; Benetti, S.; Pollini, G. P. *Synthesis* **1979**, 68.
16. Hubert, J.C.; Wijnberg, J. B. P. A.; Speckamp, W. N. *Tetrahedron* **1975**, 31, 1437.
17. Nagasaka, T.; Tamano, H.; Hamaguchi, F. *Heterocycles* **1986**, 24, 1231.
18. Pilli, R. A.; Russowsky, D. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3167.
19. Bernardi, A.; Micheli, F.; Potenza, D.; Scolastico, D.; Villa, R. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 4949.
20. Takacs, J. M.; Weidner, J. J. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6480.
21. Polniaszek, R.; Belmont, E. S. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4868.
22. Pichon, M.; Figadère, B.; Cavé, A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7963.
23. Pilli, R. A.; Dias, L. C.; Maldaner, A. O. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 717.
24. a) Dijkink, J.; Speckamp, W. N. *Heterocycles* **1979**, 12, 1147.
b) Evans, D. A.; Thomas, E. W.; Cherpeck, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 3695.
c) Shoemaker, H. E.; Speckamp, W. N. *Tetrahedron* **1980**, 36, 951.
25. Gouriou, Y.; Fayat, C.; Foucaud, A. *Bull. Soc. Chem. Fr.* **1970**, 2293.

26. Bailey, P. D.; Morgan, K. M.; Smith, D. I.; Vernon, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 7115.
27. Shono, T. *Top. Curr. Chem., Eletrochemistry III*, Steckhan, E. Ed.; Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, **1988**, 148, pág. 131.
28. Shono, T. em *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I. Ed.; Pergamon Press; Oxford, **1991**, 7, pág. 789.
29. Utley, J. *Chem. Soc. Rev.* **1997**, 26, 157.
30. Rudd, E. J.; Finkelstein, M.; Ross, S. D. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 1763.
31. D'Oca, M. G. M. *Dissertação de Mestrado* **1995**, Unicamp, Campinas, SP.
32. Finkelstein, M.; Ross, S. D. *Tetrahedron* **1972**, 28, 4497.
33. Thaning, M.; Wistrand, L.-G. *Helv. Chim. Acta* **1986**, 69, 1711.
34. Shono, T.; Hamaguchi, H.; Matsumura, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 4264.
35. Shono, T.; Tereuchi, J.; Ohki, Y.; Matsumura, Y. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 6385.
36. Barry, J. E.; Finkelstein, M.; Mayeda, E. A.; Ross, S. D. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 2695.
37. Shono, T.; Matsumura, Y.; Uchida, K.; Tsubata, K.; Makino, A. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 300.
38. Wistrand, L.-G.; Skrinjar, M.; *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 1775.
39. Ludwig, C.; Wistrand, L.-G. *Acta Chem. Scand.* **1990**, 44, 707.
40. Shono, T.; Matsumura, Y.; Tsubata, K.; Uchida, K. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 2590.
41. Thaning, M.; Wistrand, L.-G. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1406.
42. Moeller, K. D.; Rothfus, S. L. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2913.
43. Böckelmann, M. A. *Tese de Doutorado* **2000**, Unicamp, Campinas, SP (em andamento).
44. Matsumura, Y.; Kanda, Y.; Shirai, K.; Onomura, O.; Maki, T. *Org. Lett.* **1999**, 1, 175.
45. Brown, Jr., K. S.; Trigo, J. R., *The Alkaloids. Chemistry and Pharmacology*, ed. G. A. Cordell, Academic Press, San Diego, **1995**, 47, 4, pág. 227.
46. Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **1997**, 14, 21.
47. Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **1998**, 15, 571.
48. Pilli, R. A.; Alves, C. F.; Böckelmann, M. A.; Mascarenhas, Y. P.; Nery, J. G.; Vencato, I. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2891.
49. Martin, S. F.; Corbett, J. W. *Synthesis* **1992**, 55.
50. Zanardi, F.; Battistini, L.; Rassu, G.; Pinna, L.; Mor, M.; Culeddu, N. Casiraghi, G. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 1368.
51. Dhinane, H.; Vanucci, C.; Lhommet, G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1415.
52. David, M.; Dhinane, H.; Vanucci, C.; Lhommet, G. *Synlett* **1998**, 206.
53. Polniaszek, R.; Belmont, E. S.; Alvarez, R. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 215.
54. Meyers, A. I.; Burgers, L. E. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2294.
55. Burgess, L. E.; Meyers, A. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 9858.

56. Burgess, L. E.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1656.
57. Génisson, Y.; Marazano, C.; Das, B. C. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2052.
58. Berrien, J.-F.; Royer, J.; Husson, H.-P. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3769.
59. Amat, M.; Llor, N.; Bosch, J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2223.
60. Munchhof, M. J.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7084.
61. Munchhof, M. J.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7086.
62. Yamazaki, N.; Ito, T.; Kibayashi, C. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 739.
63. Seyden-Penne, J. *Chiral Auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis*; John Wiley & Sons; New York, **1995**, pág. 43.
64. Comins, D. L.; Myoung, Y. C. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 292.
65. Comins, D. L.; Baevsky, M. F.; Hong, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10971.
66. Comins, D. L.; Joseph, S. P.; Goehring, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4719.
67. Comins, D. L.; Dehghani, A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 794.
68. Comins, D. L.; LaMunyon, D. H. Chen, X. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8182.
69. Brown, J. D.; Foley, M. A.; Comins, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7445.
70. Comins, D. L.; Salvador, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 801.
71. Comins, D. L.; Salvador, J. M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4656.
72. Comins, D. L.; Guerra-Weltzien, L. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3807.
73. Comins, D. L.; Kuethe, J. T.; Hong, H.; Lakner, F. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2651.
74. Comins, D. L.; Libby, A. H.; Al-awar, R. S.; Foti, C. J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2184.
75. Wanner, K. T.; Praschak, I. *Heterocycles* **1989**, *29*, 29.
76. Weymann, M.; Pfrengle, W.; Schollmeyer, D.; Kunz, H. *Synthesis* **1997**, 1151.
77. Sato, M.; Aoyogi, S.; Yago, S.; Kibayashi, C. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9063.
78. Seebach, D.; Blarer, S. *J. Chem. Ber.* **1983**, *116*, 2250.
79. Guerrier, L.; Royer, J.; Griegson, D. S.; Husson, H.-D. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7754.
80. Enders, D.; Tiebes, J. *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 173.
81. Oppolzer, W.; Bochet, G. C.; Merifield, E. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7015.
82. Moody, C. J.; Lightfoot, A. P.; Gallagher, P. T. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 746.
83. Para biossíntese da coniina veja: Leete, E.; Olson, J. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 5472.
84. Martín-López, M. J.; Bermejo-González, F. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8843.
85. Ari, K. M. P.; Paul, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6853.
86. Barton, D. H. R.; Pereira, M. M. M. A.; Taylor, D. K. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9157.
87. Corey, E. J.; Ensley, H. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 6908.
88. Ensley, H. E.; Parnell, C. A.; Corey, E. J. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1610.
89. Corey, E. J.; Peterson, R. T. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5025.

90. Oppolzer, W.; Robbiani, C.; Battig, K. *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63*, 2015.
91. Oppolzer, W. *Pure Appl. Chem.* **1981**, *53*, 1181.
92. Oppolzer, W.; Kurth, M.; Reichlan, D.; Chapuis, C.; Mohnhaupt, M.; Moffatt, F. *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 2802.
93. Oppolzer, W. *Tetrahedron Report* **1987**, *26*, 1969.
94. Whitesell, J. K.; Chen, H. H.; Lawrence, R. M. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4663.
95. Whitesell, J. K.; James, D.; Carpenter, J. F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1449.
96. Whitesell, J. K.; Carpenter, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2839.
97. Whitesell, J. K. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1581.
98. Whitesell, J. K. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 953.
99. Corey, E. J.; Becker, K. B.; Varma, R. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 8616.
100. Maddaluno, J. F.; Gresh, N.; Giessner-Prettre, C. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 793.
101. Jones, G. B.; Chapman, B. J. *Synthesis* **1995**, 475.
102. Dumas, F.; Mezrhah, B.; d'Angelo, J.; Riche, C.; Chiaroni, A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2293.
103. Whitesell, J. K.; Bhattacharya, A.; Buchanan, C. M.; Chen, H. H.; Deyo, D. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2993.
104. Yamamoto, Y.; Maeda, N.; Maruyama, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 774.
105. Ojima, I.; Habus, I. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4289.
106. Ojima, I.; Habus, I.; Zhao, M.; Georg, G. I.; Jayasinghe, L. R. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1681.
107. Borriore, E.; Prato, M.; Scorrano, G.; Stivanello, M.; Lucchini, V. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1989**, 2245.
108. Comins, D. L.; Kilpakc, M. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10972.
109. Schwartz, A.; Madan, P.; Whitesell, J. K.; Lawrence, R. M. *Org. Synth.* **1991**, *69*, 1.
110. Ort, O. *Org. Synth.* **1987**, *65*, 203.
111. Shono, T.; Matsumura, Y.; Tsubata, K. *Org. Synth.* **1985**, *63*, 206.
112. Eckert, H.; Forster, B. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 894.
113. Silverstein, R. M. (Robert Milton) *Spectrometric Identification of Organic Compounds*; Silverstein, R. M.; Bassler, C. G.; Morrill, T. C., 5th Ed.; John Wiley & Sons, **1991**.
114. Jackman, L. M. "Rotational About Partial Double Bonds in Organic Molecules", *Dynamic Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*; Cotton, F. A., Ed.; Academic Press; New York, **1975**, pág. 203.
115. Correia, C. R. D.; Fontoura, L. A. M.; Rigotti, I. J. C. "Determinação da Barreira Rotacional de Enecarbamatos e Enamidas Endocíclicas por RMN-¹H Dinâmica"; *An. Ressonância Magn. Nucl.* **1999**, *6*, 115.

116. a) Näsman, H.; Pensar, K. G. *Synthesis* **1985**, 786.
b) Brimble, M. A., Brimble, M. T. Gibson, J. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1989**, 179.
117. Casiraghi, G.; Rassu, G. *Synthesis* **1995**, 607.
118. Morimoto, Y.; Nishida, K.; Hayashi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 5773.
119. Martin, S. F.; Barr, K. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 3299.
120. Martin, S. F.; Liras, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 10450.
121. Martin, S. F.; Barr, K. J.; Smith, D. W.; Bur, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 6990.
122. Comins, D. L.; Goehring, R. R.; Joseph, S. P.; O'Connor, S. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 2574.
123. König, W. A. "Gas Chromatographic Enantiomer Separation with Modified Cyclodextrins"
König, W. A., Ed.; Heidelberg:Huthing, **1992**, pág. 118.
124. Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2923.
125. Martin, S. F.; Bur, S. K. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7641.
126. Martin, S. F.; Bur, S. K. *Tetrahedron* **1999**, 55, 8905.
127. As análises de difração de raio-x foram realizadas pelo Prof. Ivo Vencato do Dept^o de Química da Universidade Federal de Santa Catarina.
128. Santos, L. S. *Dissertação de Mestrado* **1999**, Unicamp, Campinas, SP
129. Majewski, M.; Shao, J.; Nelson, K.; Nowak, P.; Irvine, N. M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6787.
130. Pettit, G. R.; Burkett, D. D., Barkóczy, J.; Breneman, G. L.; Pettit, W. E. *Synthesis*, **1996**, 719.
131. Dale, J. A.; Dull, D. L.; Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 34, 2543.
132. Dale, J. A.; Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 512.
133. Yamaguchi, S. em *Asymmetric Synthesis*; Morrison, J. D., Ed.; Academic Press, **1983**, 7, pág.125.
134. Uray, G. em *Stereoselective Synthesis* (Houben-Weyl) Vol E 21; Helmchen, G.; Hoffmann, R. W.; Mulzer, J.; Schaumann, E.; Ed.; Georg Thieme Verlag.: Stuttgart, **1996**, pág. 253.
135. Gawley, R. E.; Aubé, J. em *Principles of Asymmetric Synthesis*;Tetrahedron Organic Chemistry Series; Baldwin, J. E; Magnus, P. D., Eds.; **1996**, 14, 2, pág. 45.
136. Ohtani, I.; Hotta, K.; Ichikawa, Y.; Isobe, M. *Chem. Letters* **1995**, 513.
137. Ohtani, I.; Kusumi, T.; Kashman, Y.; Kakisawa, H. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1296.
138. Ohtani, I.; Kusumi, T.; Kashman, Y.; Kakisawa, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 4092.
139. Ohtani, I.; Kusumi, T.; Ishisuka, M. O.; Kakisawa, H. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 3147.
140. Battistini, L.; Rassu, G.; Pinna, L.; Zanardi, F.; Casiraghi, G. *Tetrahedron Asymm.* **1999**, 10, 765.
141. Jefford, C. W.; Jaggi, D.; Boukouvalas, J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4037.

142. Merten, R.; Müller, G *Angew. Chem.* **1962**, 74, 866.
143. Danishefsky, S.J.; Guingant, A.; Prisbylla, M. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 2033.
144. Alves, C. F. *Tese de Doutorado* **1998**, Unicamp, Campinas, SP.
145. Fleming, I.; Dunogues, J. Smithers, R. *Org. React.* **1989**, 37, 57.
146. Fleming, I. em "*Comprehensive Organic Chemistry*", Barton, D. H. R., Ollis, W. D., Ed.; Pergamon Press, Oxford, **1979**, 3, pág. 539.
147. Panek, J. S. em *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Ed.; Pergamon Pres, Oxford, **1991**, 1, pág. 579.
148. Lambert, J. B.; Zhao, Y.; Emblidge, R. W.; Salvador, L. A.; Liu, X.; So, J-H.; Chelius, E. *C. Acc. Chem. Res.* **1999**, 32, 183.
149. Thomas, E. J. *Stereoselective Synthesis* (Houben-Weyl) Vol E 21; Helmchen, G.; Hoffmann, R. W.; Mulzer, J.; Schaumann, E.; Ed.; Georg Thieme Verlag.: Stuttgard, **1996**, pág. 1491.
150. Yamamoto, Y.; Asao, N. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2207.
151. Zahradnik, R.; Hess, B. A.. Jr. *J. Mol. Strut.: THEOCHEM.* **1991**, 230, 387.
152. Zahradnik, R. *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 306.
153. Thomson, J. J. "*Rays of Positive Electricity and their Application to Chemical Analysis*", Longmans, Green and Co., N.Y., **1913**, (2nd ed.) pág.1921.
154. Dempster, A. J. *Phil. Mag.*, **1916**, 31, 438.
155. Eberlin, M. N. *Mass Spectrom. Rev.* **1997**, 16, 113.
156. Brodbelt, J. S.; Cooks, R. G. *Anal. Chim. Acta*, **1988**, 239.
157. Kenttämää, H. I.; Cooks, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 4122.
158. Kascheres, C.; Cooks, R. G. *Anal. Chim. Acta*, **1988**, 223.
159. Yoshida, J.; Suga, S.; Suzuki, S.; Kinomura, N.; Yamamoto, A.; Fugiwara, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 9546.
160. Malmberg, M.; Nyberg, K. *Acta Chem. Scand., Ser. B* **1981**, 35, 411.
161. Kurihara, H.; Mishima, H. *Heterocycles* **1982**, 17, 191.
162. Franklin, A. S.; Overman, L. E. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 505.
163. Garraffo, H. M.; Caceres, J.; Daly, J. W.; Spande, T. F.; Andriamaharavo, N. R.; Andriantsiferana, M. *J. Nat. Prod.* **1993**, 56, 1016.
164. Santos, L. S. *Tese de Doutorado*, Unicamp, Campinas, SP (em andamento).

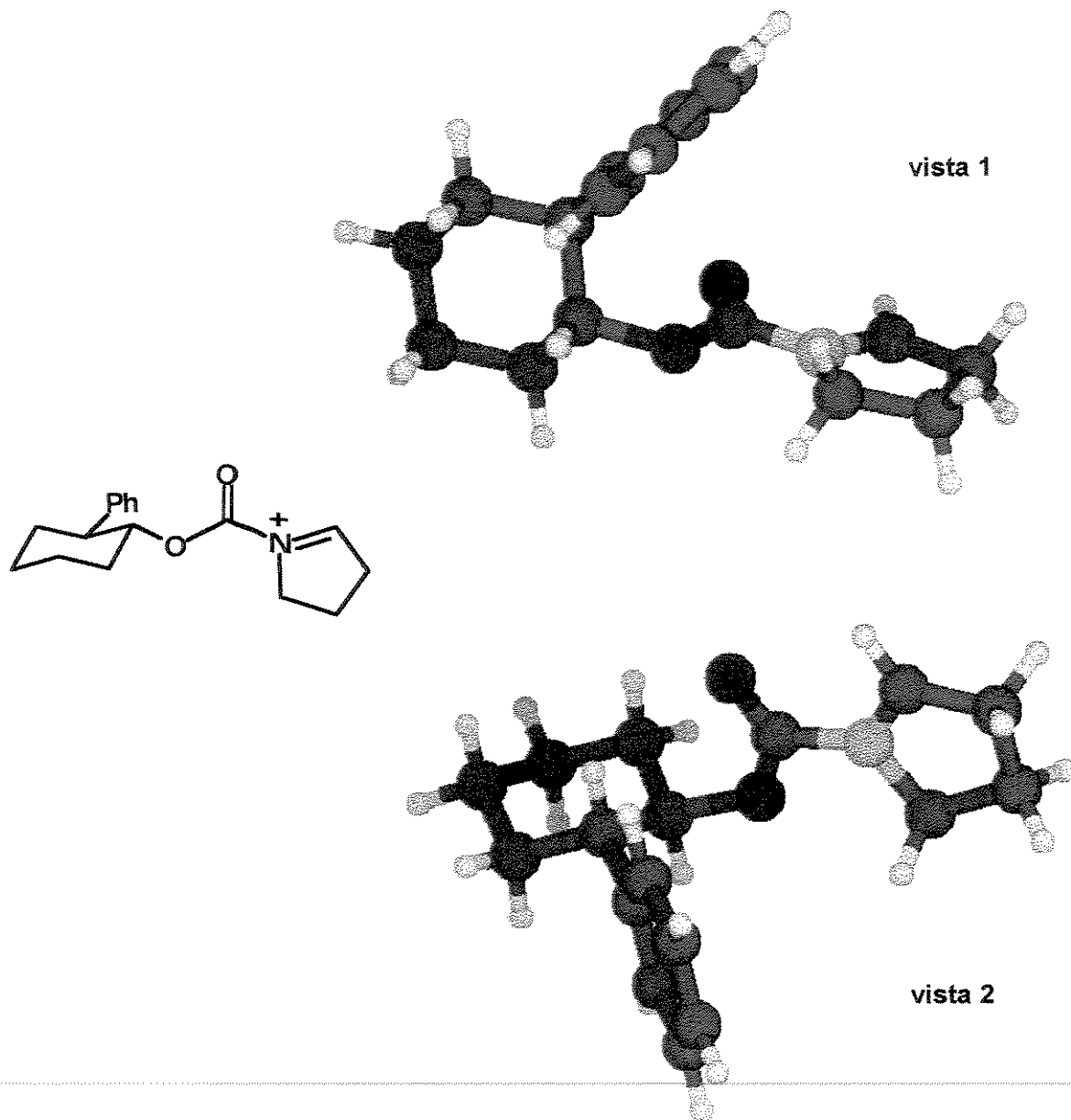
APÊNDICE

VI. APÊNDICE

VI.1 Cálculos Teóricos

A otimização completa das geometrias dos íons N-acilimínios **100a** e **101a** foi realizada empregando cálculos da teoria do funcional de densidade (DFT), utilizando a base Becke3LYP/6-31G e o programa Gaussian 98.

Íons N-Acilimínios 101a



s-cis

HF = -905,1135564

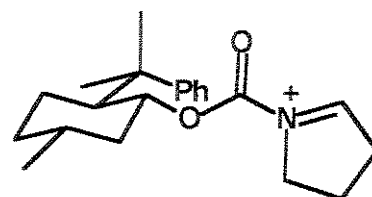
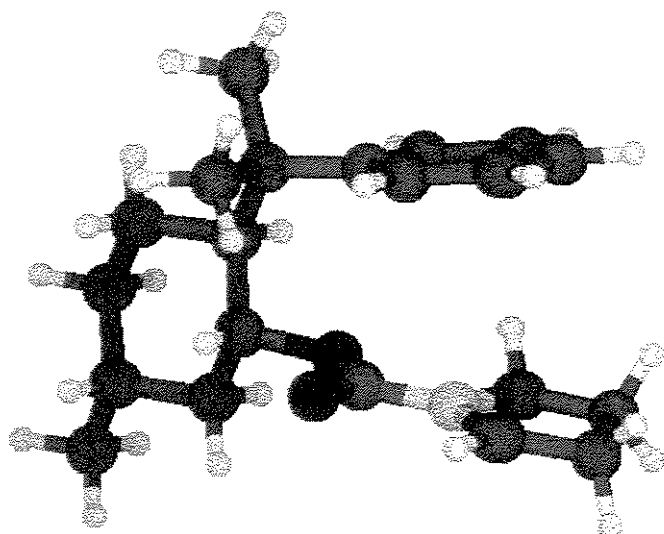
Becke3LYP/631G (DFT)

Íons N-Acilimínios 100a

UNICAMP

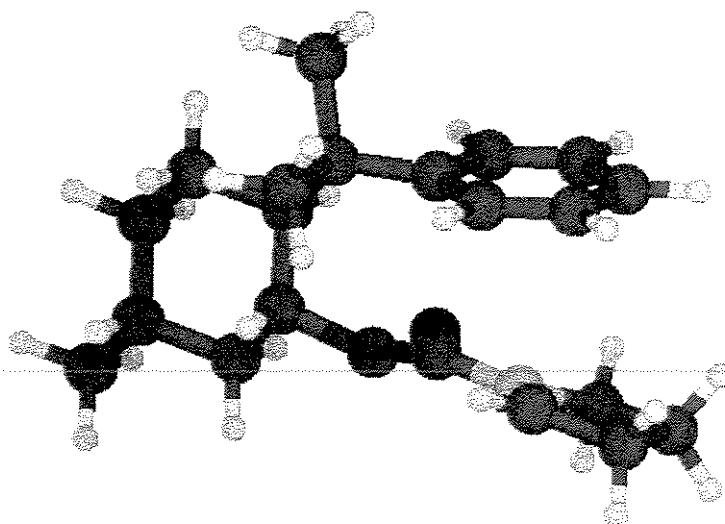
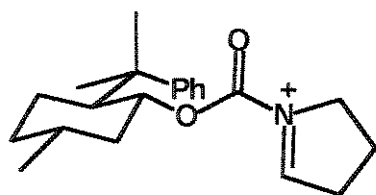
BIBLIOTECA CENTRAL

SEÇÃO CIRCULANTE



s-cis

HF = -1023,019809



s-trans

HF = -1023,021406

Becke3LYP/631G (DFT)