

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

ESTUDO DA DIASTEREOSSELETIVIDADE

SIMPLES E FACIAL ENVOLVENDO ÍONS

IMÍNIO E N-ACILIMÍNIO

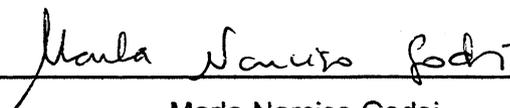
MARLA NARCISO GODOI

Fevereiro de 2003

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Química da
Universidade Federal do Rio Grande do Sul para obtenção do título de
Mestre em Química

O trabalho descrito na presente dissertação foi realizado entre agosto de 2000 e agosto de 2002, no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, inteiramente pelo autor, salvo eventuais agradecimentos que apareçam no texto, sob orientação do Professor Dr. Dennis Russowsky.

MESTRANDA



Marla Narciso Godoi

ORIENTADOR

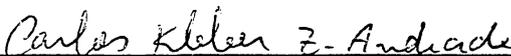


Prof. Dr. Dennis Russowsky

BANCA EXAMINADORA



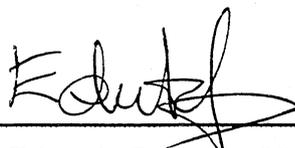
Profa. Dra. Mara Elisa Fortes Braibante
Universidade Federal de Santa Maria



Prof. Dr. Carlos Kleber Zago de Andrade
Universidade de Brasília



Profa. Dra. Adriana Raffin Pohlmann
Universidade Federal do Rio Grande do Sul



Prof. Dr. Eduardo Rolim de Oliveira
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Dedico este trabalho principalmente a minha família, que com todo amor e paciência esteve presente nas horas mais difíceis me ajudando a repor energias, sendo sempre meu porto seguro. Obrigada Pai (palcito) pelo carinho, confiança e conselhos sobre o futuro, Mãe pelo amor e dedicação cuidando sempre de tudo e de todos, Mi minha mana caçula obrigada pela paciência e carinho, e finalmente a Brendinha que apesar da pouca idade já enche minha vida de alegria. Amo muito todos vocês.

*Lalelo, pessoa especial que com
seu amor e companheirismo
muito tem ajudado no meu
crescimento profissional e
pessoal, obrigada pelo carinho e
incentivo.*

À galera do K210: aos colegas que tornaram-se amigos (velha guarda) e que dividiram comigo tantos momentos de alegria e tantos outros de dificuldades, típicos de quem trabalha com síntese orgânica na maioria das vezes simplesmente por amor ao que faz. Com vocês aprendi muito sobre química, amizade, dedicação ao trabalho (ou não), truco, cerveja, boa música e principalmente companheirismo: Brenno (amigão), Éverton (pessegão, sempre solidário), Fabi Sczzzzz (revoltina), Karen (amigona de todas as horas), Márcio (amigão e patrimônio do labi), Adri, Rossana, Rogério, Pablo, Patrícia, Tati. Aos novos colegas Larissa e Kerlen bom futuro prá vocês. As amigas muito queridas Andréia, Tati, Dori e Sá valeu a amizade de todos estes anos. Será com admiração e muita saudade que lembrarei de todos vocês, pois cada um do seu jeito me ajudou a preencher cada linha deste trabalho.

Aos mestres, Professora Beatriz (Bia) e Professor Eduardo (Edu) exemplos de integridade e dedicação ao trabalho como químicos sintéticos, sempre prontos a discutir e contribuir para a realização deste trabalho.

Aos amigos do K202 e K212 (valeu as palhetiadas) Zé, Fernando, Luciane (Luzinha, amiga querida), Olga e Úrsula. Muita sorte e luz prá vocês.

Ao colega Paulo Gonçalves pela prestativa colaboração na execução de cálculos teóricos.

Ao Instituto de Química e seus funcionários que muito auxiliaram ao desenvolvimento deste trabalho, um agradecimento especial ao "Seu Manuel" pessoa querida de todos sempre com um sorriso e uma pequena gentileza pronto a ajudar.

Ao CNPq e à FAPERGS pelo apoio financeiro e a CAPES pela bolsa concedida.

Ao meu orientador Dennis pela oportunidade dada a mim há 5 anos de trabalhar com síntese orgânica e descobrir quão admirável pode ser a química, e que apesar de exata tem que na maioria das vezes ser trabalhada com muito coração.

RESUMO

Na primeira parte deste trabalho foi investigada a diastereosseletividade simples da reação de Mannich envolvendo silil enol éteres **34**, **50** e **85** com faces enantiotópicas e iminas aromáticas **47**, **53** e **81** ativadas *in situ* por quantidades catalíticas de $\text{In}(\text{OTf})_3$ e InCl_3 . Nesta etapa, foi realizado um estudo comparativo da ação dos dois ácidos de Lewis como catalisadores e as β -aminocetonas **51**, **86-92** com dois centros estereogênicos foram obtidas em rendimentos que variaram entre 50-98%. Foi possível constatar a habilidade de InCl_3 e $\text{In}(\text{OTf})_3$ como ácidos de Lewis para promover a formação *in situ* de cátions imínio e posterior obtenção de sistemas β -aminocarbonílicos **51**, **86-92**. Não foi observado um controle significativo da diastereosseletividade simples na formação dos isômeros *syn* e *anti* para os compostos β -aminocarbonílicos **51**, **86-92**, nas condições empregadas neste estudo.

No segundo capítulo deste trabalho, investigou-se as reações de α -amidoalquilação envolvendo os nucleófilos 1-trimetilsiloxi-1-metoxi-2,2-dimetil eteno **63**, aliltrimetilsilano **154**, 1-fenil-1-(trimetilsililoxi) eteno **54** e os íons *N*-acilimínio endocíclicos gerados a partir de *N*-benzil-5-acetoxilactamas **149-153** com diferentes grupos protetores no oxigênio em C-4. Este estudo foi realizado com o intuito de avaliar a influência da natureza desses grupos substituintes sobre a diastereosseletividade facial nestas reações. Os grupos protetores utilizados foram: acetila (Ac), benzoila (Bz), *terc*-butildimetilsilila (TBS), trimetilsilila (TMS), *p*-toluenossulfonila (Ts) e metanosufonila (Ms).

Os precursores **149-153** foram submetidos à ação de InCl_3 (ácido de Lewis) que demonstrou também eficiência na geração *in situ* de cátions *N*-acilimínios, entretanto em quantidades sub-estequiométricas, ou TMSOTf (agente sililante) a fim de gerar *in situ* os cátions correspondentes, seguido da adição dos nucleófilos.

Através destas reações, foi possível obter os compostos aminocarbonílicos **155-165**, na maioria dos casos, como misturas diastereoisoméricas, tendo como produtos majoritários os adutos com estereoquímica relativa *trans*. Nas reações de adição do silil ceteno acetal **63** aos cátions *N*-acilimínio derivados dos compostos **149-152**, observou-se preferência na formação dos isômeros *trans* com boas seletividades em todos os casos e com rendimentos na faixa de 65%, sendo que quando os precursores **150** (R=Bz) e **151** (R=TBS) foram utilizados, apenas o diastereoisômero *trans* foi observado.

Nas reações que envolveram o nucleófilo aliltrimetilsilano **154** e os íons *N*-acilimínio, gerados a partir dos precursores **149-153**, obteve-se as respectivas misturas diastereoisoméricas dos produtos aminocarbonílicos **160-164** em rendimentos que variaram de 20-75%. Observou-se na maioria dos casos uma preferência pela formação dos isômeros *trans* em moderadas seletividades, exceto quando o precursor **151** foi utilizado. Neste caso, o composto **162** foi obtido com seletividade facial (70:30) em favor do diastereoisômero *cis* com um rendimento em torno de 70%.

Finalmente, nas reações envolvendo o nucleófilo silil enol éter **54**, foi possível observar a formação do respectivo produto aminocarbonílico apenas quando o precursor **149** foi utilizado, neste caso o produto aminocarbonílico **165** *trans* foi obtido como majoritário na razão de 91:9.

ABSTRACT

In Chapter I of this work, the simple diastereoselectivity of Mannich reaction between the silyl enol ethers **34**, **50** e **85** with enantiotopic faces and the aromatic aldimines **47**, **53** and **81** promoted by catalytic amounts of InCl_3 and $\text{In}(\text{OTf})_3$ was investigated. The corresponding diastereoisomeric (*syn* and *anti*) β -aminoketonas **51** and **86-92** were isolated in 50-98% yield.

A comparative study of the ability of both indium compounds as a Lewis acid catalyst was performed and the *in situ* formation of na activated imine-indium complex (na iminium ion) was postulated as the reactive specie in the Mannich reaction.

In the reaction conditions used in this work, poor levels of simple diastereoselectivity were observed in the formation of the *syn* and *anti* isomers.

In Chapter II, the α -amidoalkilation reaction between the silylated carbon nucleophiles **54**, **63** and **154**, with the endocyclic *N*-acyliminium ions promoted by InCl_3 or TMSOTf was investigated.

The *N*-acyliminium ions were generated *in situ* from the correspondi 4-O-protected-*N*-benzyl-5-acetoxylactams **149-153** and the influence of a set of O-protecting groups, acetyl (Ac), benzoyl (Bz), Tert-butylidimethylsilyl (TBS), trimethylsilyl (TMS), *p*-toluenesulfonyl (Ts) and methanesulfonyl (Ms) at C-4 position on the facial diastereoselectivity was evaluated.

For the reaction with the silylated nucleophile **63**, the aminocarbonyl compounds **155-165** was isolated in approximately 65% yield as a mixture of *cis* and *trans* isomers with the predominance of the *trans* isomer in all cases. To the Bz and TBS O-protecting groups, only *trans* isomers were formed.

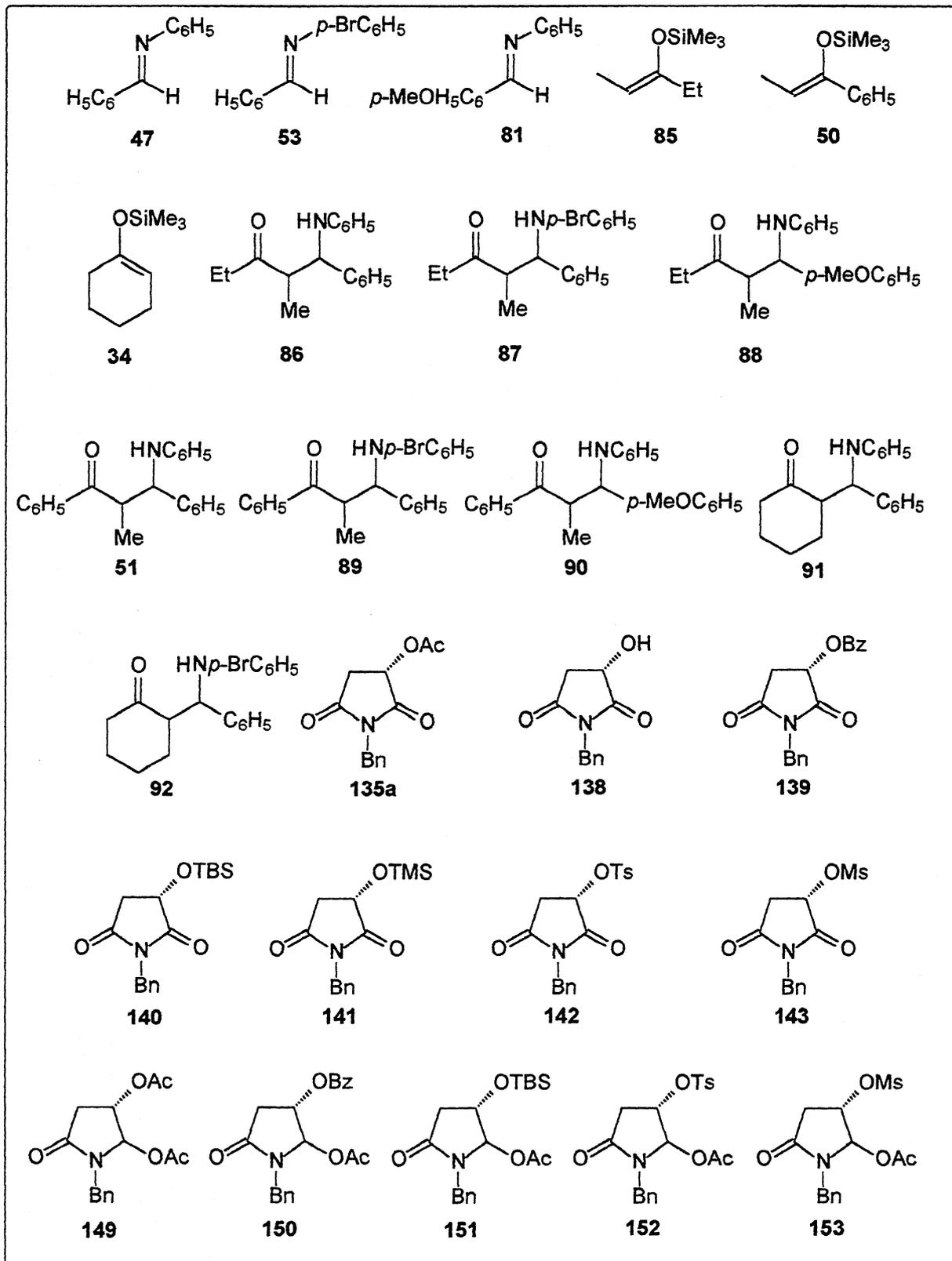
The reactions with the nucleophile **154** and the *N*-acyliminium ions afforded the corresponding aminocarbonyl compounds **160-164** in 20-75% yield. The preferential formation of the *trans* isomers also has been found in this case, excepting the compound **162** (TBS O-protecting group) which leads to unexpected *cis* stereochemistry.

Finally, the nucleophile **54** showed itself a low reactivity in the reactions with the *N*-acyliminium cations and only the aminocarbonyl compound **165** (Ac O-protecting group) was isolated in good yield in a 91:9 ration, in favour of the *trans* isomer.

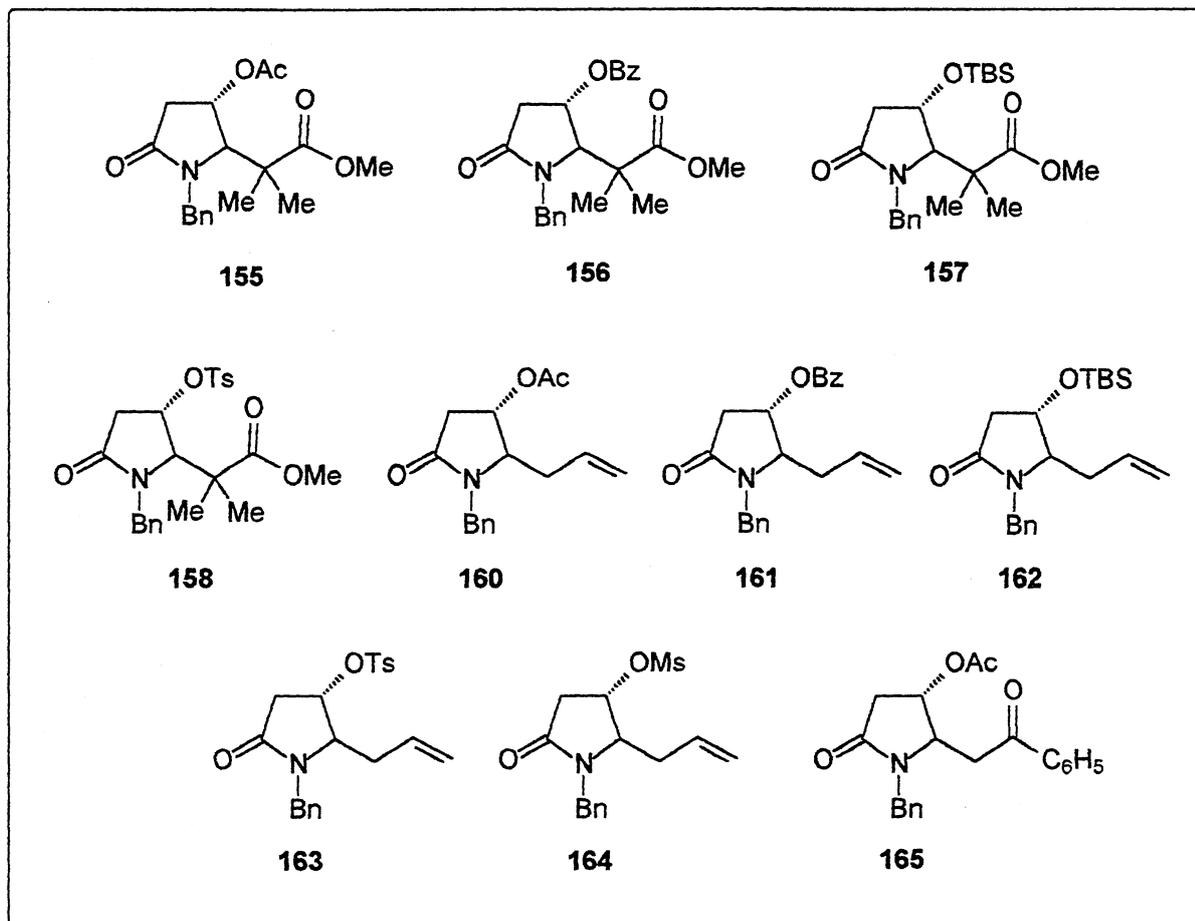
LISTA DE ABREVIATURAS

- Ac:** Acetila
Bz: Benzoila
Bn: Benzila
t-Bu: *tert*-Butila
CG: Cromatografia gasosa
DIBAL-H: hidreto de diisobutilalumínio
DMAP: Dimetilaminopiridina
IV: Infravermelho
LDA: Lítio diisopropilamina
Ms: Mesila
Nu: Nucleófilo
Tf: Trifluormetanosulfonato
ppm: Parte por milhão
RMN: Ressonância magnética nuclear
TBS: *tert*-butildimetilsilila
TMS: Trimetilsilila
Ts: Tosila
THF: Tetrahidrofurano
TMSCN: Cianeto de trimetilsilila
TMSOTf: Trimetilsilil trifluormetanosulfonato
 δ : Deslocamento químico

RELAÇÃO DE COMPOSTOS



RELAÇÃO DE COMPOSTOS



ÍNDICE

INTRODUÇÃO.....	1
OBJETIVOS.....	3

- CAPÍTULO I -

Estudo da Diastereosseletividade Simples na Adição de Silil Enol Éteres a Iminas promovida por $InCl_3$ e $In(OTf)_3$

I.1. REAÇÕES DE α -AMINOALQUILAÇÃO.....	5
I.1.1. A Reação de Mannich Clássica.....	6
I.1.2. A Reação de Mannich Bicomponente.....	9
I.1.2.1. Uso de Íons Imínio Pré-formados.....	9
I.1.2.2. Uso de Iminas.....	11
I.1.2.2.1. Reações de Mannich Assimétricas.....	14
I.1.3. A Reação de Mannich Multicomponente.....	15
I.1.3.1. Reações em meio orgânico.....	16
I.1.3.2. Reações em meio aquoso.....	17
I.1.3.3. Reações em fase sólida.....	17
I.2. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	19
I.2.1. Síntese das Iminas 47, 53 e 81.....	19
I.2.2. Síntese dos Silil Enol Éteres 34, 50 e 85.....	20
I.2.3. Síntese das β -Aminocetonas 51, 86-92.....	21
I.2.3.1. Determinação da Estereoquímica Relativa das β -Aminocetonas.....	24
I.2.3.2.1. Sugestão de Estado de Transição.....	27

- CAPÍTULO II -

**Estudo da Diastereosseletividade Facial na Adição de Nucleófilos a Íons
N-Acilimínios Endocíclicos**

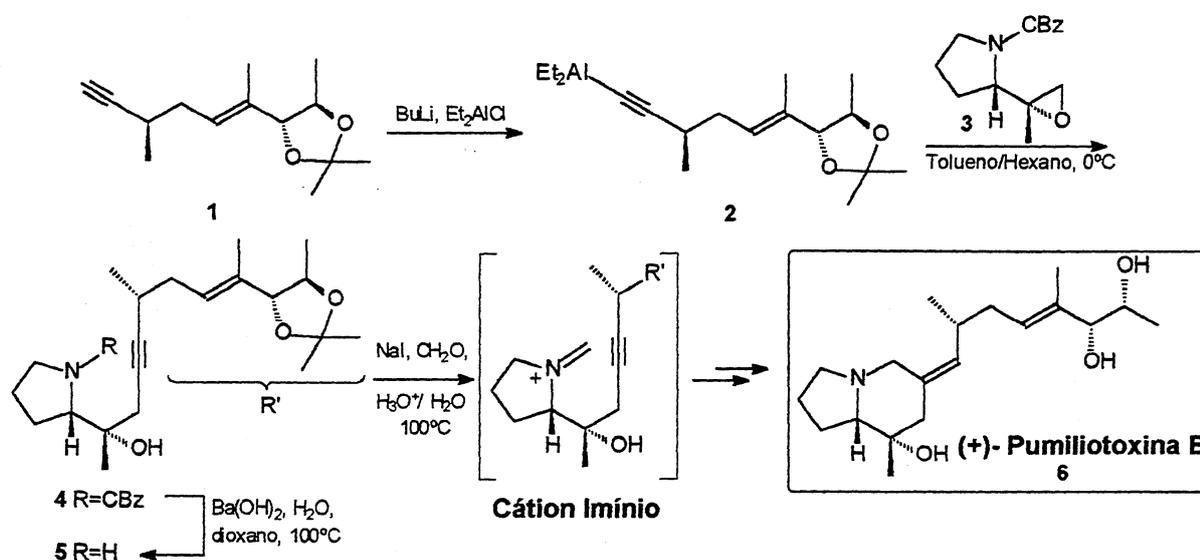
II.1. REAÇÕES DE α -AMIDOALQUILAÇÃO.....	28
II.1.1. Íons N-Acilimínio – Aspectos Gerais.....	29
II.1.2. Síntese dos Precursores dos Íons N-Acilimínio.....	30
II.1.2.1. Redução Parcial de Imidas Cíclicas e Carbamatos.....	31
II.1.3. Adição de Nucleófilos de Carbono à Íons N-Acilimínio.....	33
II.2. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	38
II.2.1. Síntese das N-benzilsuccinimidas Substituídas em C-3 135a, 139-143.....	39
II.2.2. Síntese das N-benzil 5-acetoxilactamas 149-153.....	41
II.2.3. Reações de Adição Nucleofílica aos Íons N-acilimínio Endocíclicos.....	44
II.2.3.1. Reações de Adição do Silil Ceteno Acetal 63 aos Precursores 149-153.....	45
II.2.3.2. Reações de Adição do Aliltrimetilsilano 154 aos Precursores 149-153.....	47
II.2.3.3. Reações de Adição do Silil Enol Éter 54 aos Precursores 149-153.....	49
II.2.3.4. Determinação da Estereoquímica Relativa.....	50
II.2.3.5. Determinação das Proporções Diastereoisoméricas dos Compostos 155-165.....	51
II.2.3.6. Sugestão de Possível Estado de Transição.....	52
II.2.3.7. Cálculos Teóricos: Otimização das Geometrias dos Cátions N-Acilimínio.....	53
CONCLUSÃO.....	55

- CAPÍTULO III -
Parte Experimental

III.1. PARTE EXPERIMENTAL.....	57
III.1.1. Comentários Gerais.....	57
III.1.2. Procedimento Experimental.....	58
III.1.2.1. Procedimento Geral para a síntese dos Silil Enol Éteres 34, 50, 54 e 85.....	58
III.1.2.2. Procedimento Geral para a síntese das Aldiminas 47, 53 e 81.....	58
III.1.2.3. Procedimento Geral para a síntese dos Compostos β -Aminocarbonílicos 51, 86-92.....	60
III.1.2.4. Procedimento Geral para a síntese do Trifluormetanossulfonato de Trimetilsilila.....	64
III.1.2.5. Síntese das <i>N</i> -benzil succinimidas substituídas em C-3.....	65
III.1.2.6. Procedimento geral para a preparação da <i>N</i> -Benzil-5-acetóxilactama 149-153.....	72
III.1.2.7. Preparação dos compostos β -aminocarbonílicos 155-168.....	75
ESPECTROS.....	84
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	182

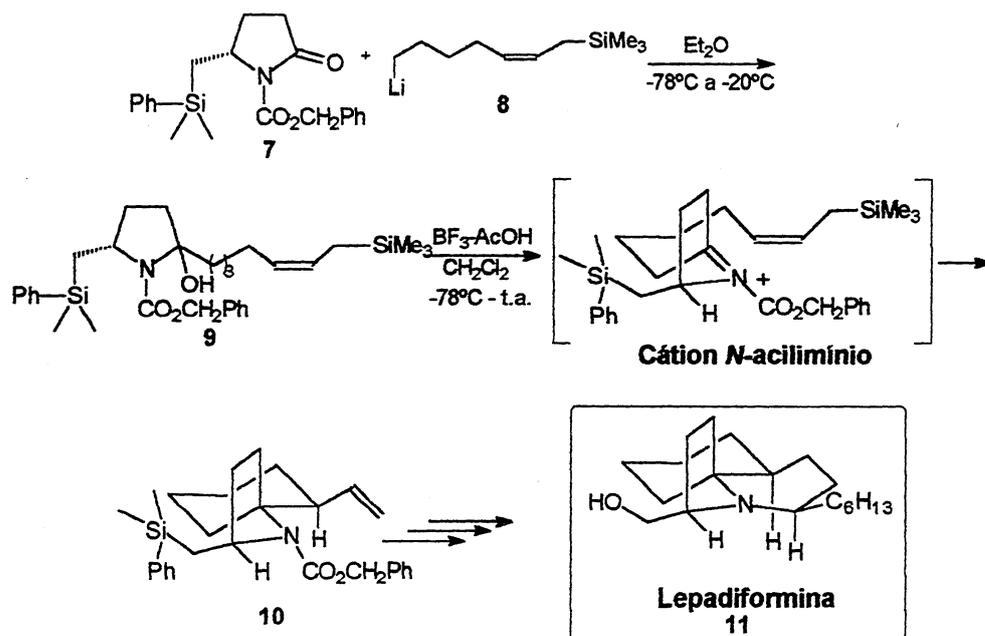
INTRODUÇÃO

Sistemas heterocíclicos nitrogenados compõem a estrutura básica de uma série de produtos naturais, como por exemplo os alcalóides, cujas propriedades estão relacionadas muitas vezes à intensa atividade biológica apresentada por estes compostos^[1]. Advém desse fato o grande interesse em desenvolver rotas sintéticas eficientes para a construção destes sistemas. Muitas são as metodologias sintéticas descritas para a construção destes tipos de sistemas, sendo a reação de Mannich e suas variantes uma das mais empregadas^[2]. Tal metodologia permite a construção de estruturas contendo nitrogênio de forma conveniente pois utiliza espécies nitrogenadas altamente eletrofílicas, como íons imínio ou *N*-acilimínio, as quais reagem com os mais variados tipos de nucleófilos. Um exemplo interessante é a síntese total do alcalóide Pumiliotoxina B (6), toxina isolada da secreção produzida pela pele de sapos da família *Dendrobates pumilio*. A rota sintética descrita por Overman^[3a] tem como passo principal a formação do intermediário imínio que após duas etapas leva à formação da Pumiliotoxina B (6) com um rendimento global de 44%. (Esquema 1)



Esquema 1: Síntese da Pumiliotoxina B (6).

Em um outro exemplo, Weinreb^[3b] descreve a síntese estereosseletiva da forma racêmica do isômero natural do alcalóide tricíclico Lepadiformina (11). Este alcalóide marinho possui uma moderada atividade citotóxica *in vitro* contra diversos tipos de tumores e sua síntese tem como etapa principal a espirociclicação intramolecular de um íon *N*-acilimínio com um alilsilano. (Esquema 2)



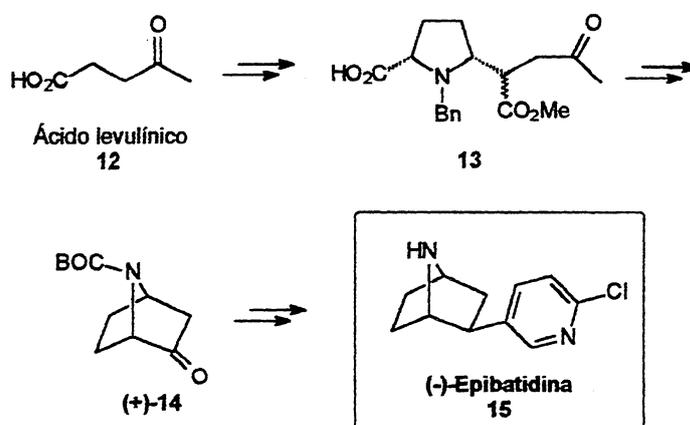
Esquema 2: Síntese da Lepadiformina (11).

I.1. REAÇÕES DE α -AMINOALQUILAÇÃO

As reações de aminoalquilação têm sido descritas por diversos autores desde o século XIX, entretanto foi Carl Mannich, no início do século XX, o primeiro a dar o devido reconhecimento a este tipo de reação. Desde de então, esta reação passou a ser conhecida como reação de Mannich, sendo considerado uma das mais importantes ferramentas para a formação de ligação carbono-carbono α -nitrogênio em química orgânica^[2-7].

A reação de Mannich é um método clássico para a preparação de β -aminocetonas ou bases de Mannich. Alguns compostos orgânicos de relevante importância farmacológica podem ser facilmente preparados a partir das bases de Mannich^[4].

As bases de Mannich e seus derivados apresentam grande versatilidade e têm importante aplicação sintética. Tais compostos são úteis para a construção de estruturas químicas incluindo compostos biologicamente ativos e produtos naturais. Um exemplo interessante é o alcalóide bicíclico (-)-Epibatidina (**15**)^[5], isolado de uma espécie de sapo equatoriano da família *Epipedobates tricolor*. Este composto possui atividade analgésica excepcionalmente forte. Segundo a rota sintética proposta por Rapaport^[5a] o alcalóide Epibatidina (**15**) pode ser preparado a partir do ácido levulínico **12** passando por um intermediário do tipo base de Mannich, a estrutura bicíclica **14**. (Esquema 3)

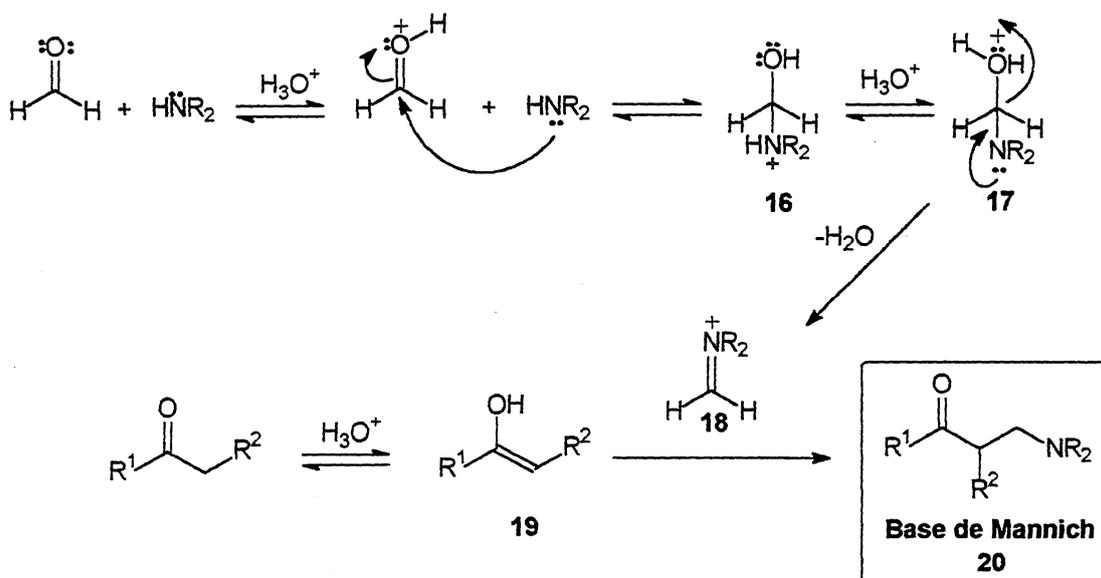


Esquema 3: Síntese da (-)-Epibatidina (**15**).

I.1.1. A Reação de Mannich Clássica

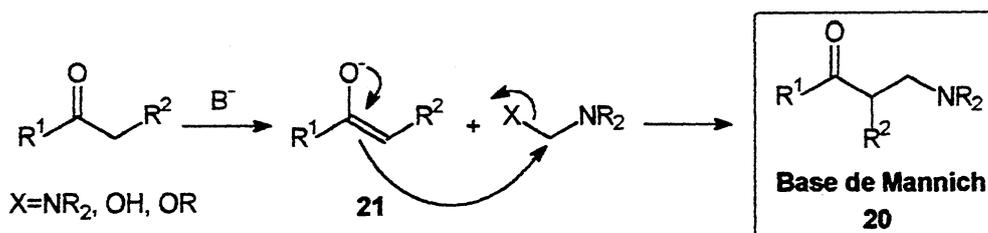
A versão clássica^[2] da reação de Mannich consiste na condensação de um aldeído não enolizável, amônia, uma amina primária ou secundária e um composto metileno ativo. A reação concomitante destes três componentes leva à obtenção da base de Mannich. Dois mecanismos podem ser sugeridos, via catálise ácida ou básica.

O mecanismo via catálise ácida envolve um intermediário altamente reativo, carregado positivamente, íon imínio **18**, o qual reage com o composto metileno ativo na forma de um enol **19** para produzir a base de Mannich **20**. A formação da espécie **18** ocorre pela decomposição de uma metilendiamina **17** ou, em menor grau, a hidroximetilamina **16**, ambos gerados reversivelmente pela condensação do aldeído e amina. Elevadas temperaturas são necessárias para a geração de concentração suficiente de íon imínio. (Esquema 4)



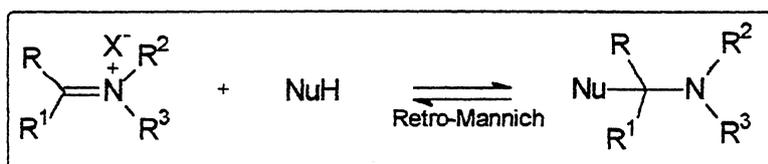
Esquema 4: Mecanismo para a formação da base de Mannich em meio ácido.

Nas reações de Mannich em meio básico, a espécie aminometilante ativa pode ser uma metilendiamina **17**, uma hidroximetilamina **16**, ou uma alcoximetilamina ($\text{R}^3\text{OCH}_2\text{NR}_2$). Propõe-se, para a reação de aminometilação em meio básico, um mecanismo do tipo $\text{S}_{\text{N}}2$ no qual o enolato **21** substitui os grupos NR_2^- , OH^- ou OR^- para fornecer a respectiva base de Mannich **20**. (Esquema 5)



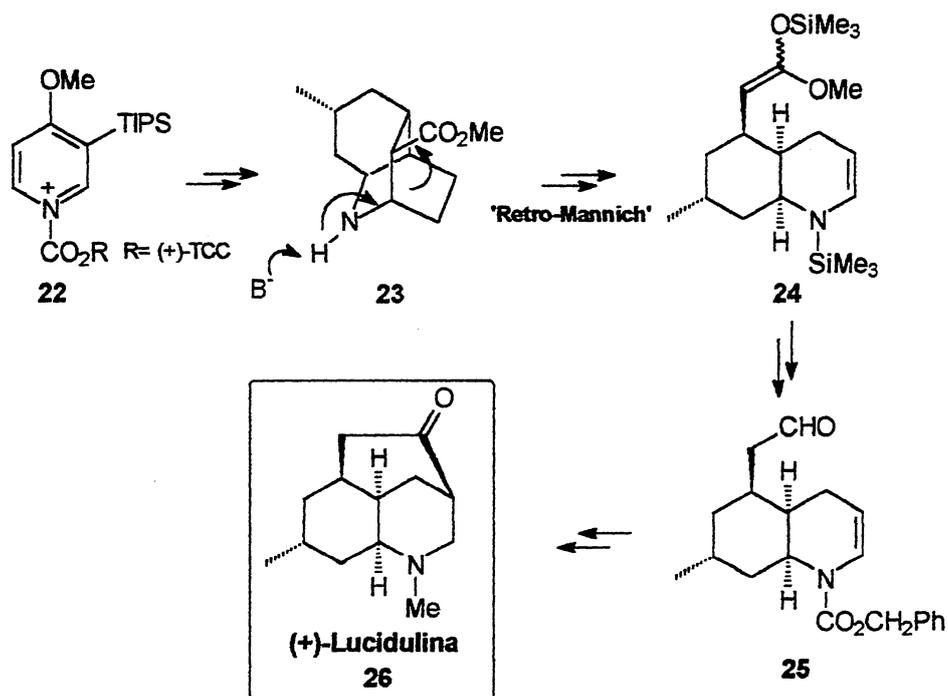
Esquema 5: Formação da base de Mannich em meio básico.

O potencial da reação de Mannich clássica é um tanto modesto, sendo geralmente insatisfatório no que se refere ao controle regio- e estereoquímico durante o curso da reação. Além disso, por causa da baixa eletrofilicidade do carbono imínico, a retro-Mannich, também conhecida como fragmentação de Grob^[6a], pode ocorrer como um processo competitivo. (Esquema 6)



Esquema 6: Fragmentação de Grob ou Retro-Mannich.

Apesar da reação de retro-Mannich ser um processo geralmente indesejado durante uma síntese, esta também tem sua importância e pode ser utilizada de maneira conveniente. A síntese do alcalóide (+)-Lucidulina (26) desenvolvida por Comins^[6b] que parte do sal 1-acilpiridínio 22, preparado *in situ* a partir da 4-metoxi-3-(triisopropilsilil)piridina e do cloroformato (+)-*trans*-2-(α -cumil)ciclohexanol (TCC), é um exemplo da aplicabilidade da reação de retro-Mannich. (Esquema 7)



Esquema 7: Emprego da reação de Retro-Mannich na síntese da (+)-Lucidulina (26).

A reação de Mannich na sua versão clássica apresenta também outras limitações^[7a,b] e em virtude da utilização de condições drásticas e longo tempo de reação, produtos indesejáveis podem ser obtidos, como por exemplo compostos amino-dicarbonílicos 27 e tricarbonílicos 28 quando são utilizadas aminas primárias e amônia. Além disso, a utilização de compostos carbonílicos com mais de uma posição enolizável α -carbonila pode ocasionar a formação de uma mistura de compostos α - α' -aminoalquilados 29. (Figura 1)

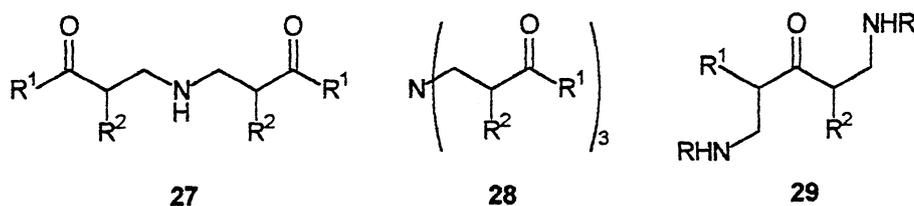


Figura 1: Subprodutos da reação de Mannich clássica.

Diante da grande importância dos compostos β -aminocarbonílicos e dos inconvenientes apresentados pela versão clássica da reação de Mannich^[7a,b], algumas variantes desta reação têm sido postuladas^[7] com o intuito de expandir a aplicabilidade dessa metodologia.

1.1.2. A Reação de Mannich Bicomponente

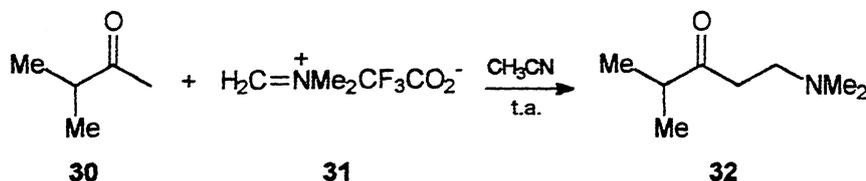
A versão bicomponente^[7] da reação de Mannich utiliza iminas ou sais de imínio pré-formados como eletrófilos. Os nucleófilos podem ser enolatos metálicos^[8,10,19], silil enol éteres^[9,23a,b,e,26], silil ceteno acetais^[11] e enaminas^[12]. Esta variante da reação clássica tem permitido o uso de condições reacionais brandas e a introdução de elementos de controle regio e estereosseletivo.

1.1.2.1. Uso de Íons Imínio Pré-formados

Um grande avanço no escopo e eficiência da reação de Mannich foi alcançado com a utilização de sais de imínio pré-formados. A utilização pioneira de cátions imínio nas reações de Mannich foi através do uso de iodeto de *N,N*-dimetil(metileno)imínio $\text{CH}_2=\text{NMe}_2^+\text{I}^-$, conhecido como sal de Eschenmoser^[13].

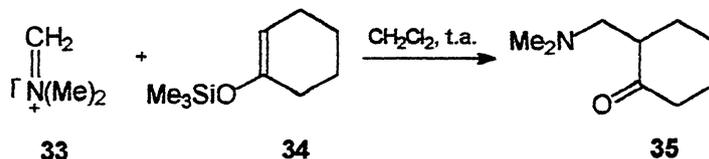
Nesta metodologia, o sal de Eschenmoser e seus análogos são preparados separadamente e isolados, podendo ser armazenados por longos períodos. Diante disso, a reação com o sal imínio é rápida e pode ser feita sob condições reacionais suaves, com a utilização de solventes apróticos, o que permite o controle da regioespecificidade da reação.

Certos compostos carbonílicos reagem diretamente com sais imínio sem necessitar ativação ou catálise. Jasor e colaboradores^[14] demonstraram que a condensação da cetona **30** com o sal de imínio **31** resulta na β -aminocetona **32** como único regioisômero em bons rendimentos. (Esquema 8)



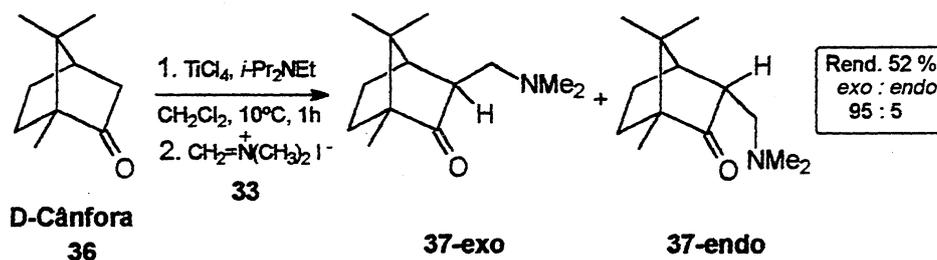
Esquema 8: Utilização de análogo ao sal de Eschenmoser **31** - Síntese da base de Mannich terciária **32**.

Danishefsky^[9], utilizando condições brandas de reação, observou a adição do silil enol éter **34** ao sal de Eschenmoser **33** resultando na β -aminocetona **35**. (Esquema 9)



Esquema 9: Aminometilação de um silil enol éter **34** derivado da ciclohexanona.

Um exemplo interessante de uma reação de aminometilação é descrito recentemente por Pinheiro e Costa^[10] na reação de Mannich estereosseletiva do enolato de titânio derivado da cânfora com o sal de Eschenmoser **33** na preparação do aduto exo **37** como produto majoritário. (Esquema 10)



Esquema 10: Formação dos compostos β -aminocarbonílico terciários **37** a partir da reação do sal de Eschenmoser **33** e o enolato de titânio derivado da cânfora **36**.

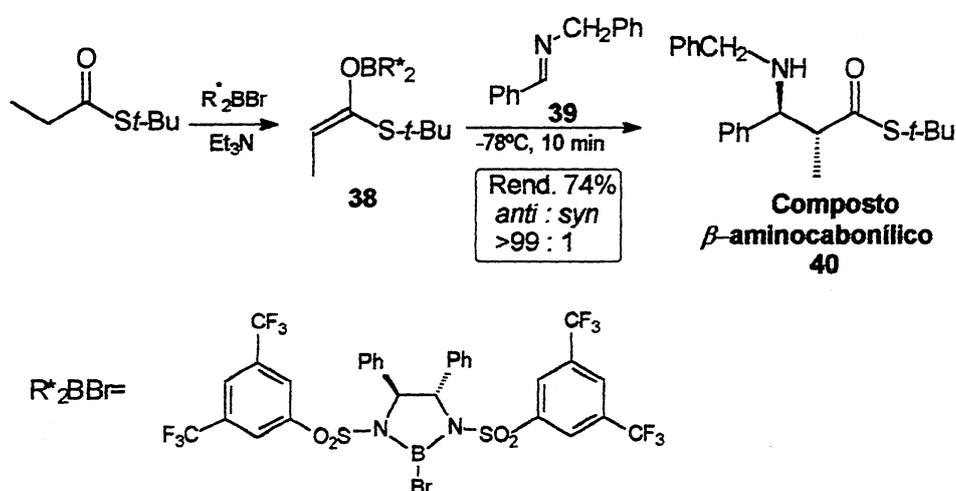
Apesar das diversas vantagens apresentadas pela utilização de sais de imínio, estes possuem versatilidade limitada, já que a partir dos mesmos é possível somente realizar reações de aminometilação resultando em compostos β -aminocarbonílicos terciários como mostrado nos esquemas anteriores.

Esta limitação pode ser superada utilizando iminas como espécies eletrofílicas surgindo uma outra alternativa para a versão bicomponente da reação de Mannich^[3a]. Estas espécies, apesar de serem menos eletrofílicas que os sais de imínio, possibilitam a obtenção de

compostos β -aminocarbonílicos secundários que são compostos de maior versatilidade sintética^[15-18,20].

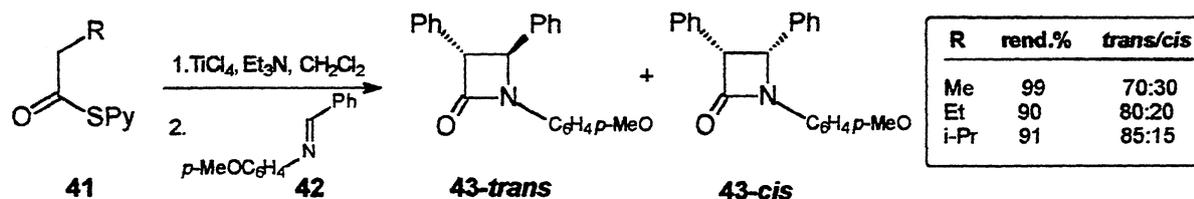
I.1.2.2. Uso de Iminas

Iminas **39** são substratos mais versáteis que sais de imínio já que sua reação com nucleófilos como o enolato de boro **38** permite a preparação de compostos β -aminocarbonílicos secundários **40**^[17], estes por sua vez possuem um sítio adicional no nitrogênio permitindo a funcionalização subsequente nesta posição. (Esquema 11)



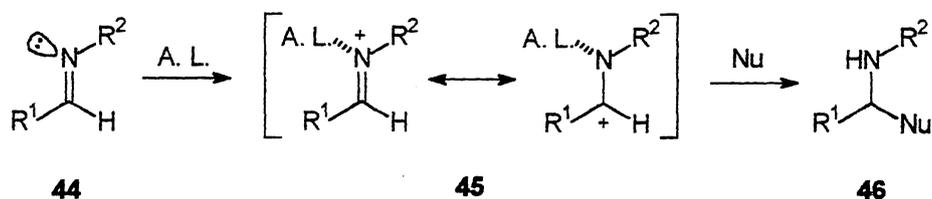
Esquema 11: Formação do composto β -aminocarbonílico secundário **40**.

β -lactamas são conhecidos como componentes chave de muitos compostos biologicamente ativos, como por exemplo o antibiótico penicilina, sendo assim o desenvolvimento de metodologias para a síntese deste tipo de composto recebe muita atenção. A condensação de enolatos metálicos (Li, Ti, entre outros)^[19] com iminas têm sido muito utilizado para a obtenção de β -lactamas, como por exemplo a reação do enolato de titânio derivado de 2-piridiltioéster **41** com a imina **42** permite a síntese estereosseletiva do composto **43** observando-se como produto majoritário o isômero *trans*^[19a]. (Esquema 12)



Esquema 12: Síntese da β -lactama **43** através da condensação de um enolato de titânio e a imina **42**.

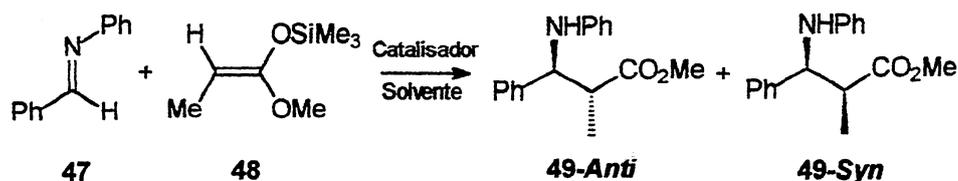
Muitas vezes, em virtude da menor reatividade das iminas, faz-se necessária a ativação destas espécies para a geração do íon imínio **45** *in situ*. Esta ativação pode ser feita através da ação de um ácido de Lewis. Este coordena-se ao par de elétrons livres da imina **44** gerando o cátion, e conseqüentemente tornando o carbono imínico mais eletrofílico para então ser atacado pelo nucleófilo resultando no composto **46**. (Esquema 13)



Esquema 13: Formação do cátion imínio **45** pela ação de um ácido de Lewis.

As reações para formação de ligação carbono-carbono catalisadas por ácidos de Lewis têm despertado o interesse dos químicos orgânicos, pois sua utilização permite, muitas vezes, a obtenção de melhores rendimentos bem como maior controle estereosseletivo das reações. Há vários exemplos na literatura descrevendo a utilização de ácidos de Lewis como TiCl_4 ^[20,23e], FeI_2 ^[20b], $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ ^[18], ZnCl_2 ^[11a,21], BF_3OEt_2 ^[8b,11a,23e], Me_2AlCl ^[22]. Algumas metodologias mais modernas demonstram ainda o uso catalítico de ácido de Lewis como InCl_3 ^[23a,b], $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ ^[23f] e contendo elementos da série dos lantanídeos^[23d,e] como $\text{Yb}(\text{OTf})_3$.

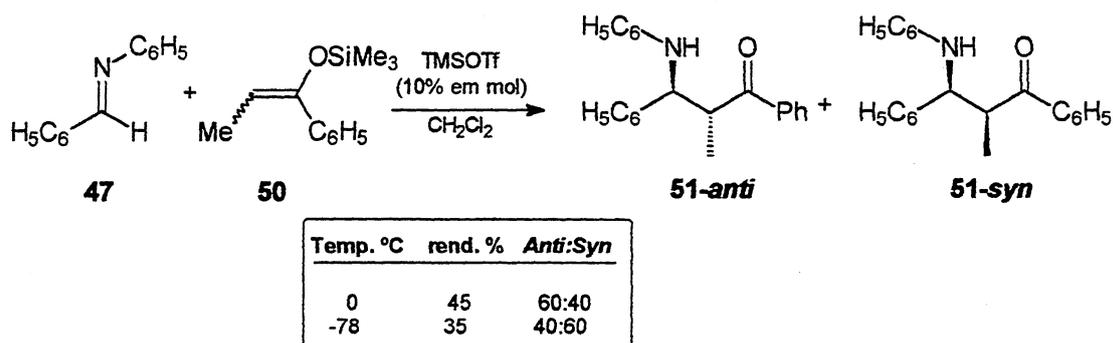
Mukayama^[20a] observou a formação do β -aminoéster **49** *anti* como majoritário através da reação do silil ceteno acetal **48** com iminas aromáticas na presença de diversos tipos de ativantes sendo obtidos bons rendimentos e seletividades satisfatórias. (Esquema 14)



Catalisador	Solvente	Temp. °C	rend. %	Anti:Syn
FeI ₂	CH ₂ Cl ₂	-78	92	82:18
ZnI ₂	Et ₂ O	-78	70	73:27
TiCl ₄	CH ₂ Cl ₂	t.a.	74	54:46

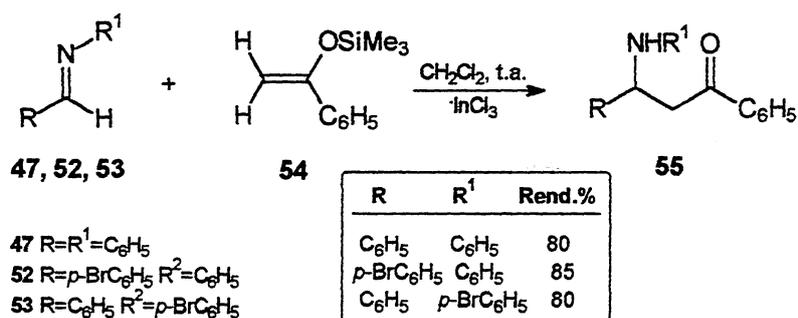
Esquema 14: Síntese do β -aminoéster **49** a partir da reação da imina **47** com o silil ceteno acetal **48**.

Outros compostos também podem ser utilizados como ativantes das iminas como por exemplo triflato de trimetilsilila (TMSOTf)^[23c] como na reação da benzilideno anilina **47** com um silil enol éter **50**. (Esquema 15)



Esquema 15: Síntese da β -aminocetona **51** a partir da reação da imina **47** com o silil enol éter **50**.

Em trabalho publicado por nosso grupo, é reportada a utilização de quantidades catalíticas de InCl₃ como agente ativante de iminas aromáticas^[23a], em reações com diversos tipos de nucleófilos na síntese de compostos β -aminocarbonílicos. (Esquema 16)



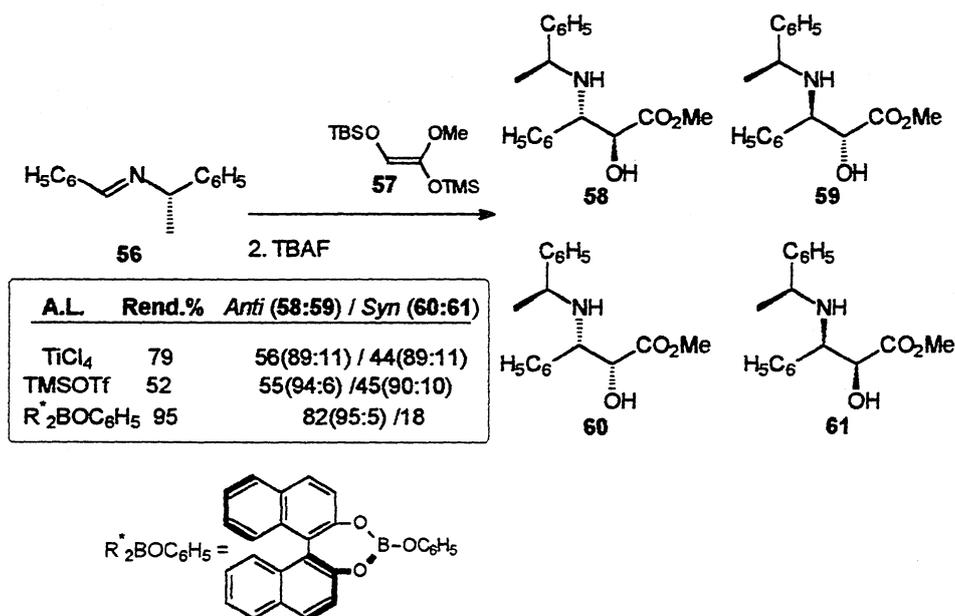
Esquema 16: Obtenção das β -aminocetonas **55** a partir da reação de iminas com siliil enol éter **54** utilizando InCl₃ como ácido de Lewis.

Devido à necessidade do desenvolvimento de sínteses diastereo- e enantiosseletivas, novas metodologias de adição de nucleófilos a íons imínio têm sido investigadas, bem como o controle dos fatores que controlam a regio- e estereosseletividade dessas reações.

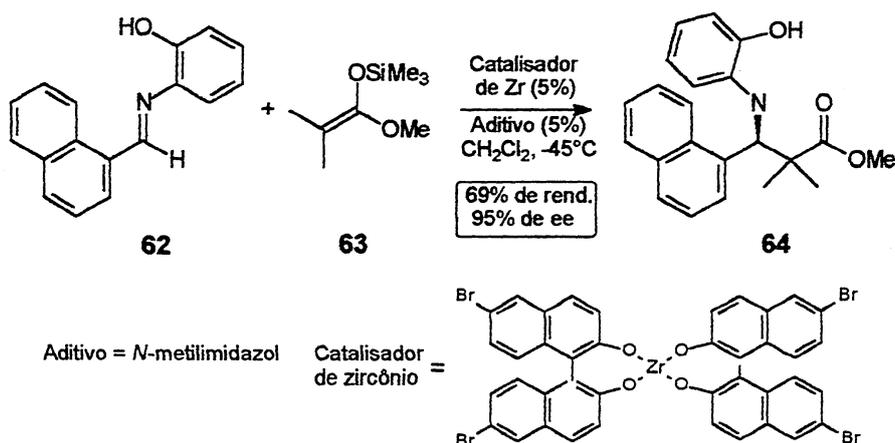
I.1.2.2.1. Reações de Mannich Assimétricas

Reações do tipo Mannich assimétrica tem recebido cada vez mais atenção e há grande interesse no estudo de reações catalíticas enantiosseletivas para a construção de β -aminocetonas e ésteres opticamente ativos. Corey e colab.^[17] reportaram o primeiro exemplo de síntese enantiosseletiva de β -aminotioésteres a partir da reação de iminas aquirais com enolato de boro quiral. (Esquema 11)

Yamamoto e colaboradores^[11a] reportaram reações de condensação de iminas quirais e sililoxi ceteno acetais, como 2-*tert*-butildimetilsililoxi-1-metoxi-1-trimetilsililoxi-etileno **57**, utilizando diversos ácidos de Lewis. Quando foram utilizados ácidos de Lewis como TiCl₄ e TMSOTf, seletividades moderadas foram observadas. Já quando utilizou-se a imina quiral na presença de um complexo de boro também quiral observou-se uma melhora significativa na estereosseletividade. Esta metodologia tem se mostrado eficiente para a construção de compostos α -hidroxi- β -aminoésteres opticamente ativos, sendo utilizada para síntese de unidades estruturais presentes na cadeia lateral do taxol^[11b]. (Esquema 17)

Esquema 17: Obtenção de α -hidroxi- β -amino ésteres 58-61.

Há exemplos na literatura que reportam a eficiência de reações enantiosseletivas do tipo Mannich que utilizam hidrazonas quirais^[25a,b] ou ainda sulfiniminas quirais^[25c]. A utilização de ácido de Lewis quirais^[24] na versão assimétrica deste tipo de reação tem despertado o interesse de muitos químicos orgânicos e em 1997 Kobayashi^[24a] desenvolveu a primeira reação catalítica do tipo Mannich enantiosseletiva envolvendo uma imina aromática 62 e um silil ceteno acetal 63 utilizando um catalisador quiral à base de zircônio. (Esquema 18)



Esquema 18: Reação do tipo Mannich assimétrica, utilizando um catalisador quiral de zircônio.

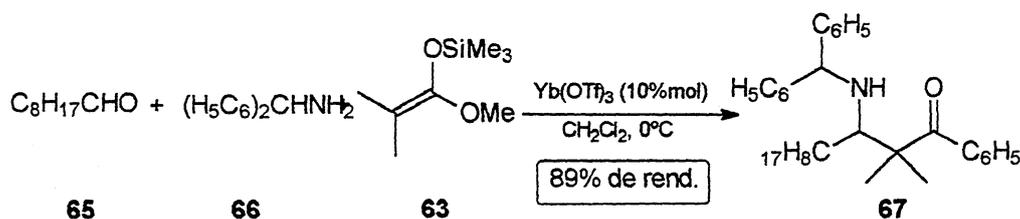
Como visto anteriormente (seção I.1.1), a reação de Mannich multicomponente em condições clássicas apresenta uma série de inconvenientes como por exemplo subprodutos, longos tempos de reação, além da dificuldade no controle da estereoquímica dos produtos. Diante disso, a versão bicomponente foi desenvolvida, melhorando muito o desempenho desta metodologia na síntese das bases de Mannich.

I.1.3. A Reação de Mannich Multicomponente

Modernamente, a reação de Mannich multicomponente tem sido revisitada pelos químicos sintéticos e sofrido algumas modificações e adaptações que permitem o controle regio- e estereosseletivo desta reação. Nestes exemplos são exploradas reações em meio orgânico e aquoso utilizando diferentes ativantes como ácidos de Lewis^[23,28a] e Bronsted^[28b,c], além de aditivos como surfactantes^[28b,c,d] quando se utiliza meio aquoso. Todas essas modificações buscam a modernização e melhoria da eficácia dessa reação de acordo com as tendências da ciência no que diz respeito à “química limpa”.

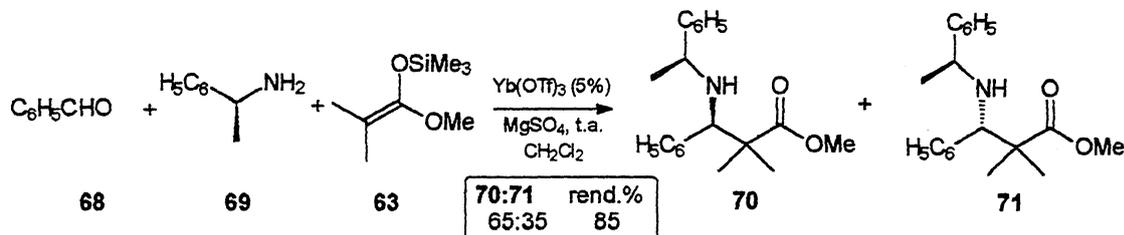
I.1.3.1. Reações em meio orgânico

A literatura reporta um exemplo interessante de um reação do tipo Mannich multicomponente em meio orgânico catalisada por ácidos de Lewis da série dos lantanídeos. Nesta reação descrita por Kobayashi^[27a] a imina é gerada *in situ*, através da reação de um aldeído **65** e uma amina **66**, reage imediatamente com o nucleófilo **63** fornecendo a β -aminocetona **67** em bom rendimento. (Esquema 19)



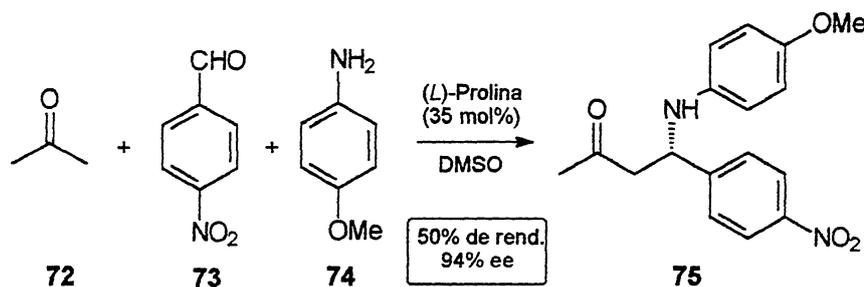
Esquema 19: Reação de Mannich multicomponente utilizando $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ como ácido de Lewis.

Em 1996 Cozzi^[27b] reportou uma reação multicomponente utilizando $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ como ativante e uma imina quiral gerada *in situ* que reage com um silil ceteno acetal levando a formação dos β -aminoésteres **70** e **71** em boa razão diastereoisomérica. (Esquema 20)



Esquema 20: Reação do tipo Mannich multicomponente assimétrica em meio orgânico.

Um outro exemplo da literatura reporta uma versão assimétrica da reação de Mannich multicomponente em meio orgânico, utilizando prolina como catalisador, na obtenção de β -aminocetonas em excelentes excessos enantioméricos^[27c]. (Esquema 21)

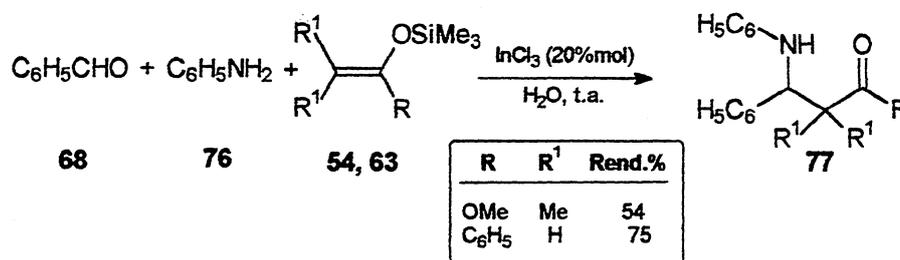


Esquema 21: Reação do tipo Mannich multicomponente assimétrica.

I.1.3.2. Reações em meio aquoso

Nos últimos anos, reações orgânicas em meio aquoso têm chamado a atenção não só pelo fato de se dispensar a utilização exhaustiva de solventes secos como também pela obtenção de bons resultados em termos de rendimentos e seletividades. A literatura reporta alguns exemplos em que reações do tipo Mannich multicomponentes em meio aquoso são empregadas.

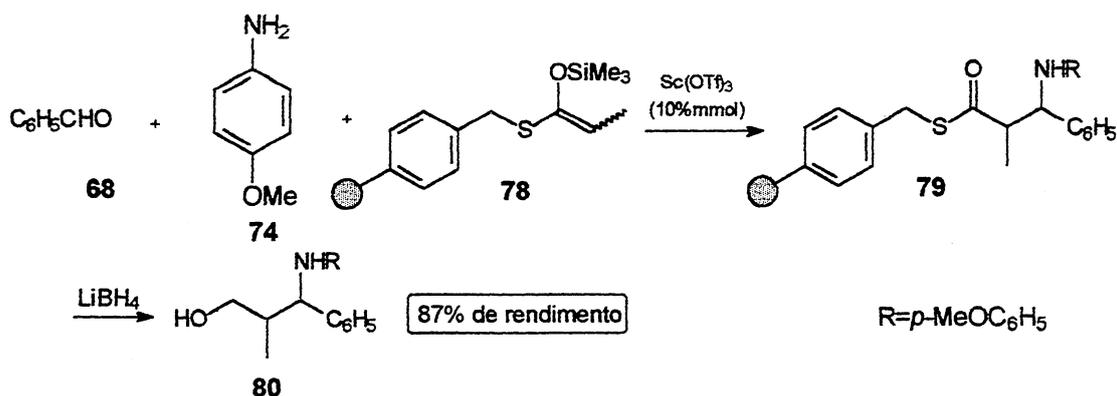
Loh e colaboradores^[23b] reportaram a utilização de InCl_3 como ácido de Lewis em meio aquoso na versão multicomponente desta reação. (Esquema 22)



Esquema 22: Reação do tipo Mannich multicomponente em meio aquoso.

I.1.3.3. Reações em fase sólida

Na síntese orgânica moderna há um grande esforço no sentido da melhoria da eficiência na síntese de compostos orgânicos e a cada dia novas metodologias são desenvolvidas para se alcançar condições reacionais mais brandas aliadas a melhores rendimentos. Kobayashi e colaboradores^[26d] reportaram reações do tipo Mannich multicomponente em fase sólida seguida de seguida de clivagem redutiva na obtenção de γ -aminoalcoóis **80** em 87% de rendimento. Nesta reação, o autor descreve a reação entre o benzaldeído **68**, anisidina **74** e o silil enol éter suportado sob um polímero **78**. (Esquema 23)

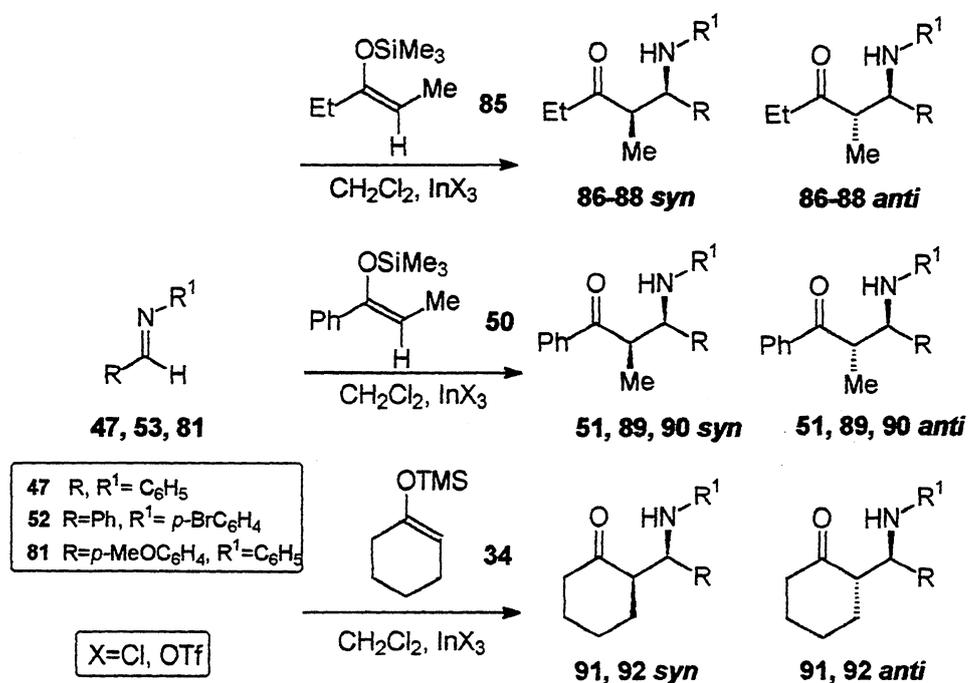


Esquema 23: Reação do tipo Mannich em meio fase sólida.

OBJETIVO

I. Diastereosseletividade Simples – Íons Imínio

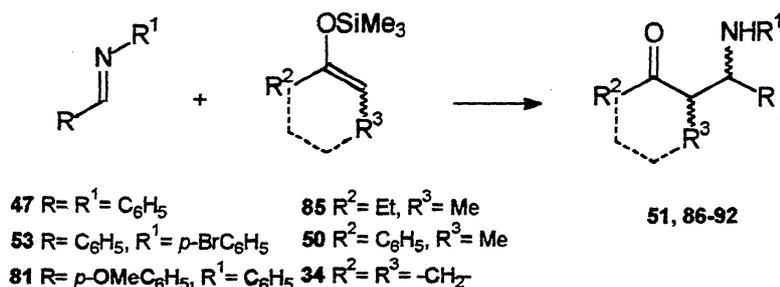
Vários estudos tem sido desenvolvidos no sentido de investigar as potencialidades de metais em síntese orgânica, dentre eles compostos de Índio^[3e,f]. Diante disso, teve-se inicialmente o interesse em realizar um estudo comparativo da ação do InCl_3 e $\text{In}(\text{OTf})_3$ como ácidos de Lewis na adição de silil enoléteres com faces enantiotópicas às iminas aromáticas **47**, **53** e **81** a fim obter-se β -aminocetonas **51**, **86-92** com dois centros estereogênicos. (Esquema 24)



Esquema 24: Síntese de β -aminocetonas utilizando InCl_3 e $\text{In}(\text{OTf})_3$ como ácido de Lewis.

I.2. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A importância da investigação da reação do tipo Mannich bicomponente, envolvendo silil enol éteres e aldiminas, reside no fato desta constituir uma significativa metodologia para a preparação de sistemas β -aminocarbonílicos. É conhecido que tais sistemas são intermediários importantes para a síntese de compostos nitrogenados biologicamente ativos. Diante disso, partiu-se para a preparação das iminas **47**, **53** e **81** e dos silil enol éteres com faces enantiotópicas **34**, **50** e **85**. (Esquema 25)

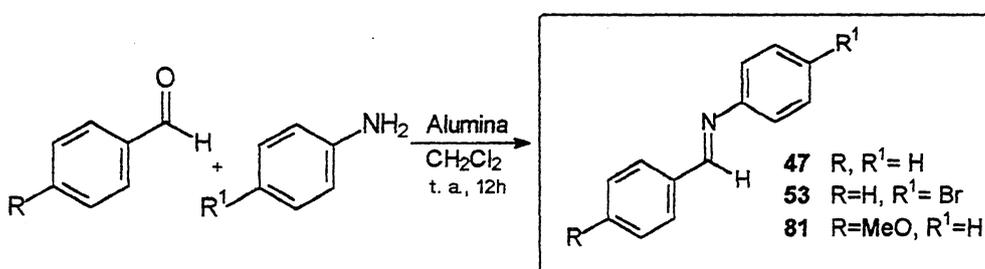


Esquema 25: Síntese dos compostos β -aminocarbonílicos **51**, **86-92**

I.2.1. Síntese das Iminas **47**, **53** e **81**

Diversas metodologias de síntese de iminas são descritas na literatura, entre elas o método usual o qual utiliza catálise ácida e refluxo^[29a]. Esta metodologia demonstra alguns inconvenientes, como por exemplo longo tempo de reação.

Para a síntese das aldiminas aromáticas **47**, **53** e **81** utilizou-se uma metodologia já descrita na literatura por Texier-Boullet^[29b]. Este procedimento descreve a preparação dessas espécies através da reação de adição de aminas primárias a aldeídos sob um suporte sólido (Alumina neutra) à temperatura ambiente, utilizando diclorometano como solvente. (Esquema 26)



Esquema 26: Síntese das aldiminas aromáticas **47**, **53** e **81**.

Esta metodologia é bastante prática para a preparação das iminas, visto que permite o isolamento dos produtos por simples filtração e remoção do solvente em bons rendimentos.

As iminas **47**, **53** e **81** obtidas foram analisadas por ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN-¹H), carbono 13 (RMN-¹³C) e infravermelho (IV). Na tabela I, encontram-se dados da caracterização destes compostos.

Tabela I: Caracterização das iminas **47**, **53** e **81**

Imina	R	R ¹	Rend. [%]	p.f. [°C]	IV $\nu_{C=N}$ [cm ⁻¹]	RMN ¹ H	RMN ¹³ C
						$\delta_{H-C=N}$ [ppm]	$\delta_{C=N}$ [ppm]
47	H	H	98	52-53	1635	8,43 (s)	160,3
53	H	Br	90	62-63	1639	8,42 (s)	160,7
81	MeO	H	75	63-65	1625	8,39 (s)	160,1

* (multiplicidade do sinal no RMN de hidrogênio) s = singlete

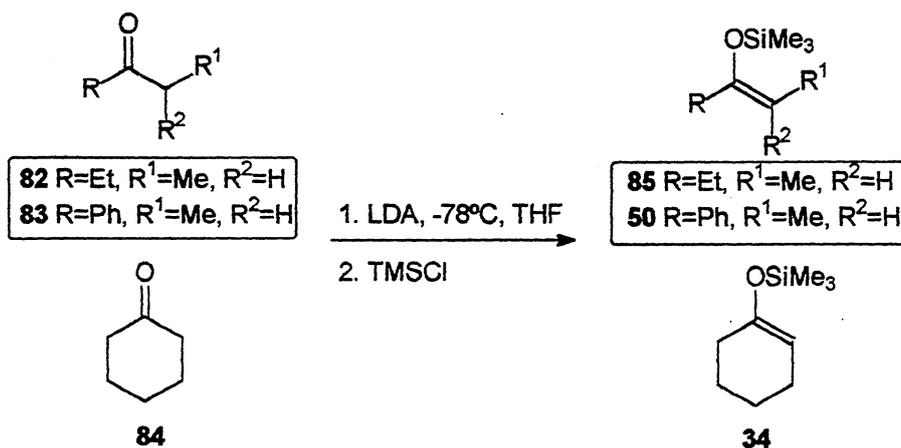
Analisando os espectros de RMN de ¹H observa-se o sinal na forma de um singlete referente ao hidrogênio imínico na região compreendida entre δ 8,39-8,43 ppm. Já no espectro de RMN de ¹³C o sinal característico do carbono imínico aparece em torno de δ 160 ppm.

No espectro de infravermelho, as iminas apresentaram uma banda referente à absorção característica do estiramento C=N na região entre ν 1635-1639 cm⁻¹. Este conjunto de dados são compatíveis para as estruturas dos compostos **47**, **53** e **81**.

1.2.2. Síntese dos Silil Enol Éteres **34**, **50** e **85**

Após síntese e caracterização das iminas partiu-se para a obtenção dos nucleófilos **34**, **50** e **85** derivados da ciclohexanona, propiofenona e 3-pentanona respectivamente.

O método utilizado^[30] para a obtenção dos nucleófilos consiste no tratamento da cetona com LDA a fim de gerar o enolato de lítio, seguido da adição de cloreto de trimetilsilila a -78°C, ocorrendo assim a geração dos silil enoléteres desejados com rendimentos em torno de 95%. Quanto as geometrias dos enol éteres tem-se o silil enol éter **34** com geometria *E*, o silil enol éter **50** com geometria *Z*, e o silil enol éter **85** como uma mistura 75:25 em favor do isômero *E*, as proporções foram medidas com base principalmente na análise dos espectros de RMN de ¹H. (Esquema 27)



Esquema 27: Síntese dos silil enol éteres 34, 50 e 85.

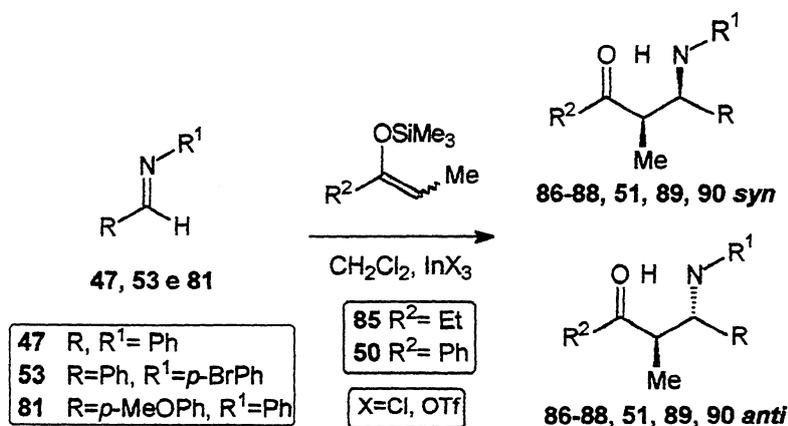
1.2.3. Síntese das β -Aminocetonas 51, 86-92

Diante do grande interesse na obtenção de compostos versáteis como β -aminocetonas, o desenvolvimento de sínteses seletivas e eficientes destes compostos têm recebido muita atenção pelos pesquisadores e, como visto anteriormente, muitas são as metodologias empregadas para obtenção de sistemas deste tipo.

Sabe-se que devido a baixa eletrofilicidade do carbono imínico faz-se necessária a utilização de algum tipo de agente ativante, como um ácido de Lewis por exemplo, que induza a formação do cátion imínio e facilite a captura deste por um nucleófilo. Sendo assim, decidiu-se realizar um estudo comparativo da ação de dois ácidos de Lewis, InCl_3 e $\text{In}(\text{OTf})_3$, com a finalidade de investigar a reação de Mannich bicomponente de iminas e silil enol éteres com faces diastereotópicas, na síntese de compostos β -aminocarbonílicos com 2 centros estereogênicos.

Uma vez obtidos os reagentes de partida, partiu-se para as reações de condensação das iminas 47, 53 e 81 com os silil enoléteres de interesse 34, 50 e 85 para obtenção das β -aminocetonas 51, 86-92. Estas reações foram efetuadas à temperatura ambiente e acompanhadas por cromatografia em camada delgada, onde observou-se a formação do produto e após 2h sob agitação a reação foi interrompida pela adição de NaHCO_3 . Após purificação em coluna de sílica gel, as β -aminocetonas diastereoisoméricas 86-88, 51, 89-90 e 91-92 foram obtidas com rendimentos que variaram de 40-98%, sendo posteriormente caracterizadas por espectroscopia de infravermelho (IV) e ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C .

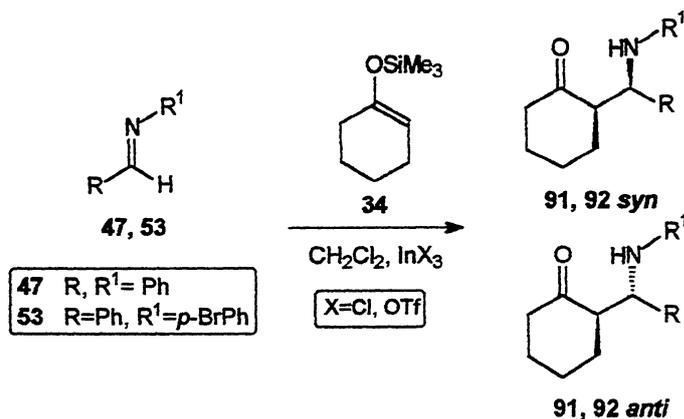
Como já dito anteriormente, utilizaram-se como espécies ativantes das iminas dois compostos de índio, InCl_3 e $\text{In}(\text{OTf})_3$, e as reação procederam em meio orgânico à temperatura ambiente. (Esquema 28 e 29)



Esquema 28: Síntese das β -aminocetonas 86, 51 e 87.

Tabela II: Resultados experimentais na obtenção das β -aminocetonas 51, 86-90.

β -AMC	R	R ¹	R ²	R ³	Rend. %		<i>syn:anti</i>	
					InCl_3	$\text{In}(\text{OTf})_3$	InCl_3	$\text{In}(\text{OTf})_3$
86	Ph	Ph	Et	Me	49	84	1,0:1,0	1,0:1,3
87	Ph	<i>p</i> -BrPh	Et	Me	68	98	1,3:1,0	1,3:1,0
88	<i>p</i> -MeOPh	Ph	Et	Me	45	55	1,0:1,0	2,0:1,0
51	Ph	Ph	Ph	Me	40	52	1,0:1,5	1,0:1,3
89	Ph	<i>p</i> -BrPh	Ph	Me	60	70	1,0:1,0	1,0:1,0
90	<i>p</i> -MeOPh	Ph	Ph	Me	63	50	1,0:1,0	1,0:1,0

Esquema 29: Síntese das β -aminocetonas 91-92.Tabela III: Resultados experimentais na obtenção das β -aminocetonas 91 e 92.

β -AMC	R	R ¹	R ²	R ³	Rend. %		<i>syn:anti</i>	
					InCl ₃	In(OTf) ₃	InCl ₃	In(OTf) ₃
91	Ph	Ph	-CH ₂ -	-CH ₂ -	30	30	1,0:1,4	1,0:2,0
92	Ph	<i>p</i> -BrPh	-CH ₂ -	-CH ₂ -	30	32	1,0:1,0	2,0:1,0

Analisando os espectros de RMN de ¹H, da série de β -aminocetonas (**86-88**), (**51**, **89-90**) e (**91-92**) derivadas da 3-pentanona, propiofenona e ciclohexanona, respectivamente, foi possível observar sinais característicos destes compostos e seus padrões de acoplamento. Por exemplo, no espectro de RMN de ¹H das β -aminocetonas, na região entre 1,10-1,30 ppm foram observados dois dubletos referentes aos grupos CH₃ ligados ao carbono α -carbonila. Foram observados também, multipletos atribuídos ao H $_{\alpha}$ -carbonila na região entre 2,98-3,18 ppm para a série das β -aminocetonas **86-88** (derivadas da 3-pentanona), na região entre 3,87-4,00 ppm para a série das β -aminocetonas **51**, **89**, **90** (derivadas da propiofenona), e finalmente, na região entre 2,78-2,86 ppm para a série das β -aminocetonas **91**, **92** (derivadas da ciclohexanona). Além disso, a existência de dois dubletos na região 4,40-4,85 ppm foi atribuída ao H $_{\beta}$ -carbonila dos dois possíveis isômeros. (Figura 2)

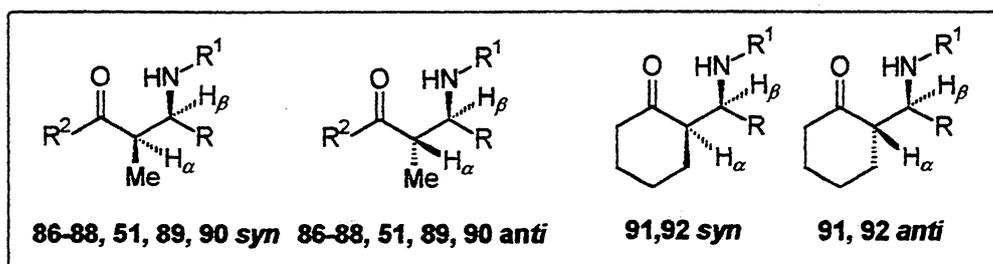


Figura 2: Diastereoisômeros *syn* e *anti* das β -aminocetonas 51, 86-92.

No espectro de RMN de ^{13}C foi possível observar os sinais característicos do carbono β ao grupo carbonila nas regiões compreendidas entre 58-61ppm dos possíveis isômeros. As bandas de absorção referentes ao estiramento do grupo $\text{C}=\text{O}$ e N-H existentes nos compostos, 51, 86-92 apareceram em torno de ν 1670 cm^{-1} e 3380 cm^{-1} , respectivamente.

1.2.3.1. Determinação da Estereoquímica Relativa das β -Aminocetonas

Sabe-se que através de métodos espectroscópicos como RMN de ^1H e ^{13}C é possível obter importantes informações a respeito da estereoquímica relativa de compostos utilizando para isso dados de constantes de acoplamento dos mesmos.

Heathcock^[31] desenvolveu estudos à respeito de sistema β -hidroxicarbonílicos, os quais apesar de serem sistemas acíclicos, podem apresentar uma certa rigidez em suas conformações em virtude da formação de pontes de hidrogênio intramoleculares. Foi observado que para esse tipo de sistema, os aldóis com estereoquímica relativa *syn* apresentavam valores de constante de acoplamento para os hidrogênios β carbonila menores ($J=2,0-6,0\text{Hz}$), enquanto que os produtos com estereoquímica relativa *anti* apresentavam constantes de acoplamento para estes hidrogênios maiores ($J=7,0-10,0\text{Hz}$).

Com base em tais considerações para sistemas β -hidroxicarbonílicos e, admitindo-se que os compostos β -aminocarbonílicos se comportem como sistemas de conformação restrita por apresentarem também pontes de hidrogênio intramoleculares, procedeu-se uma análise semelhante para as possíveis conformações em ponte dos isômeros *syn* e *anti*.

Pode-se observar que para as conformações em ponte dos diastereoisômeros *syn* existem duas possibilidades de interação do tipo *gauche* de H_α e H_β (A e B), enquanto que para os diastereoisômeros *anti* há uma interação do tipo *anti* (C) e uma do tipo *gauche* (D). Visto que as constantes de acoplamento dependem dos ângulos diedros entre H_α e H_β , os valores

médios para J_{H_α, H_β} nos isômeros *syn* devem ser menores do que J_{H_α, H_β} para os isômeros *anti*. (Figura 3)

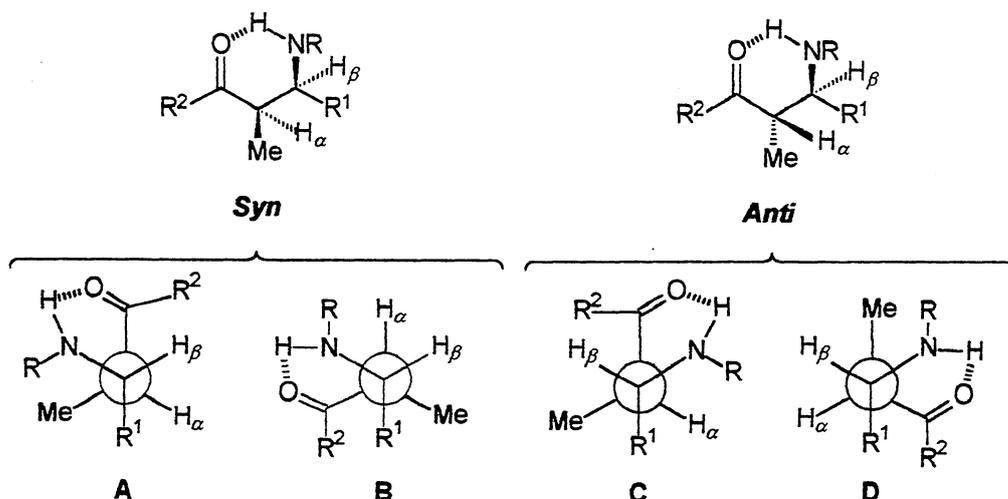


Figura 3: Diastereoisômeros *syn* e *anti* das β -aminocetonas 51, 86-90

Em trabalhos anteriores^[32a] os diastereoisômeros *syn* e *anti* da β -aminocetona 87 foram isolados através de recristalização sendo submetidos à análise difratométrica de raio-X. A análise de dados de raio X disponíveis na literatura^[32b] referentes a estruturas de β -aminocetonas semelhantes também auxiliaram a reforçar a confirmação da estereoquímica destes compostos. (Figura 4)

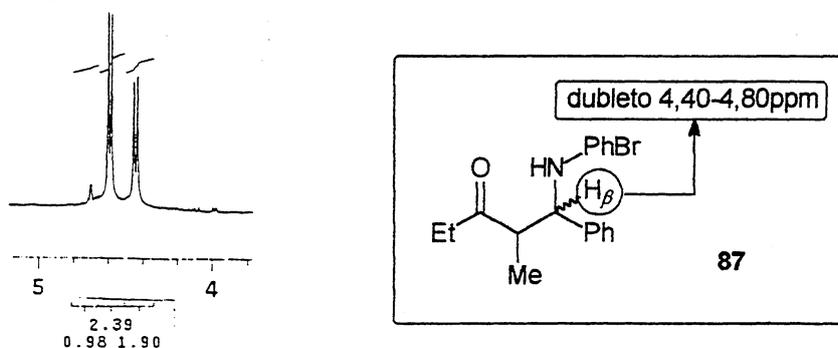


Figura 4: Dubletos referentes ao hidrogênio β -carbonila dos isômeros *syn* e *anti* da β -aminocetona 87.

Com isso foi possível confirmar a estereoquímica relativa destes compostos, onde constatou-se que o isômero *syn* apresenta deslocamento químico para H_β de δ 4,70 ppm e $J_{H_\alpha, H_\beta} = 4,8\text{Hz}$, enquanto que o isômero *anti* apresenta deslocamento químico para H_β de δ 4,40 ppm e $J_{H_\alpha, H_\beta} = 6,4\text{Hz}$. Esta mesma análise foi aplicada para a determinação da estereoquímica relativa dos outros compostos 51, 86-92. (Figura 5)

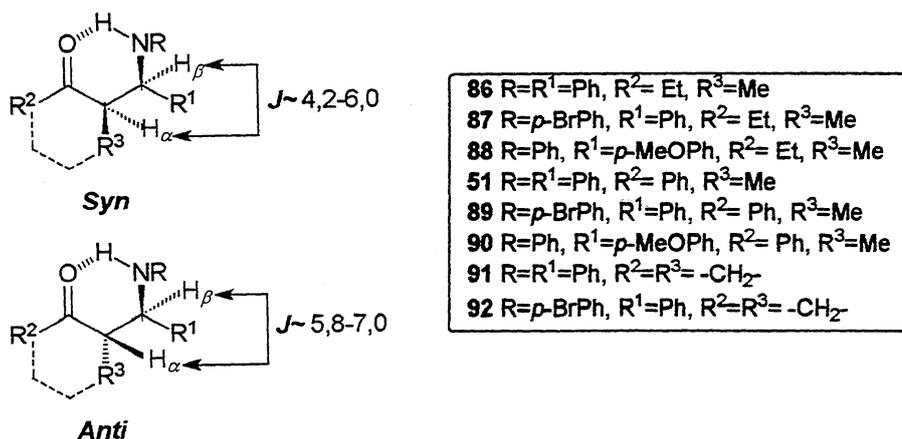


Figura 5: Constantes de acoplamento referentes ao H _{β} carbonila das β -aminocetonas 51, 86-92 *syn* e *anti*.

Os valores das constantes de acoplamento entre o hidrogênio H _{α} na posição α -carbonila e o hidrogênio H na posição β dos compostos carbonílicos 51, 86-92 são apresentados na tabela IV.

Tabela IV: Constantes de acoplamento JH _{α} H _{β} das β -aminocetonas 51, 86-92.

β -Aminocetona	JH _{α} H _{β}	
	<i>syn</i>	<i>Anti</i>
86	5,8	6,1
87	5,6	6,5
88	6,0	6,4
51	5,6	6,0
89	4,9	5,7
80	5,0	6,1
91	4,4	7,0
92	4,2	6,8

As proporções dos isômeros *syn* e *anti* dos compostos aminocarbonílicos 51, 86-92 foram estimadas através da medida das integrações relativas aos sinais dos hidrogênios na posição β ao grupo carbonila no espectro de RMN de ¹H. Alguns desses dados são descritos na tabela II.

I.2.3.2. Sugestão de Estado de Transição

Sendo assim, sabendo que o silil enol éter e o cátion imínio possuem faces enantiotópicas, sugere-se um modelo de estados de transição abertos com aproximação *antiperiplanar* ou *synclinal* para a formação dos isômeros *syn* e *anti* das β -aminocetonas sintetizadas. (Figura 6)

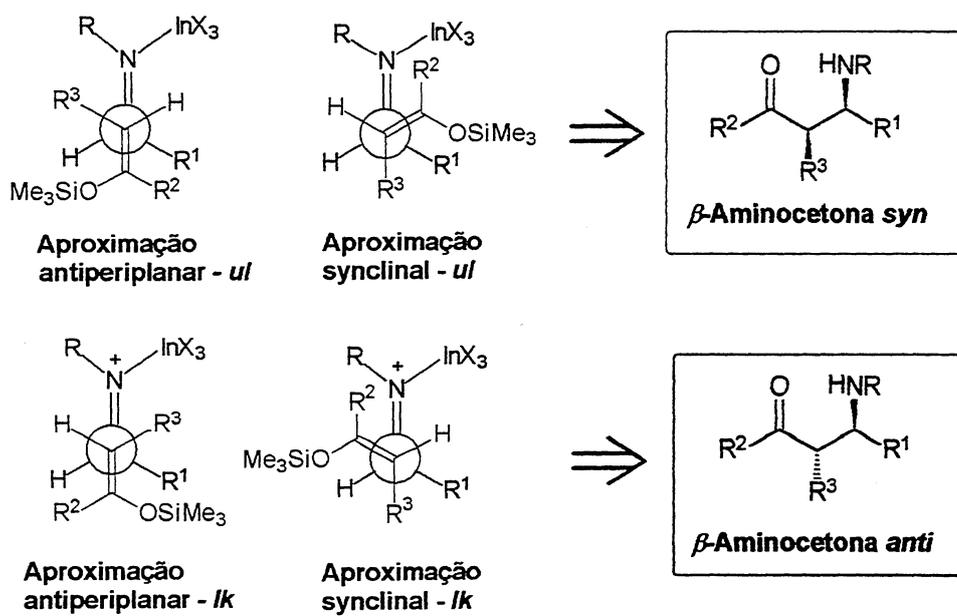
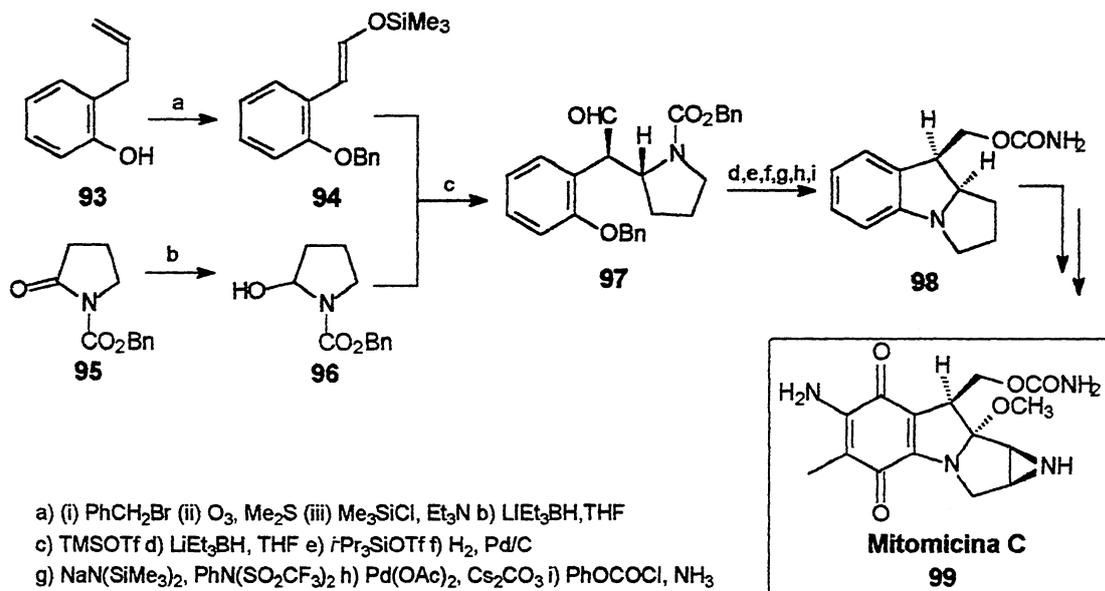


Figura 6: Sugestão de estados de transição para a adição dos silil enol éteres **85** e **50** aos íons imínio derivados das iminas **47**, **53** e **81**.

Observando os modelos de aproximação propostos, pode-se sugerir que o estado de transição resultante da aproximação *antiperiplanar* e topicidade *ul* seria favorecido para a formação do isômero *syn*, já a formação do isômero *trans*, seria resultado do estado de transição com aproximação *synclinal* e topicidade *lk*. Ambos os estados de transição propostos para a formação dos isômeros *syn* e *anti* são favorecidos por evitarem as interações R^1 e R^3 . Diante disso, acredita-se que as diferenças de energia entre os estados de transição diastereoisoméricos, os quais dão origem aos isômeros *syn* e *anti*, possam ser muito pequenas resultando na baixa seletividade observada.

II.1. REAÇÕES DE α -AMIDOALQUILAÇÃO

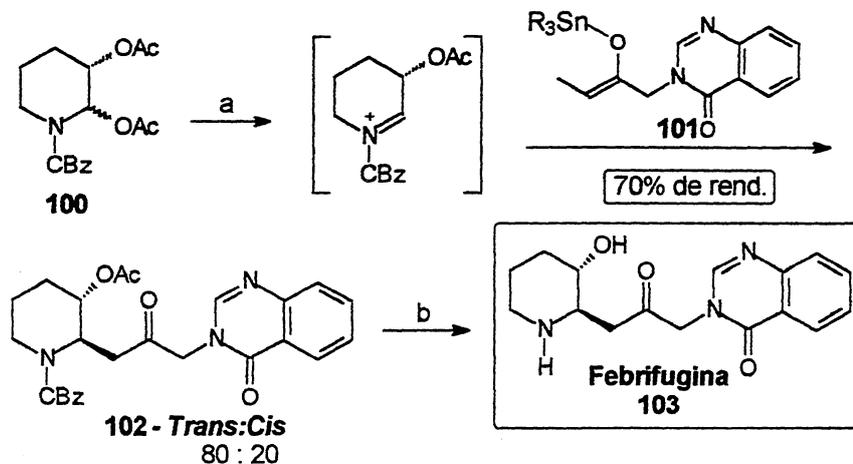
As reações de α -amidoalquilação utilizam como espécie eletrofílica os íons *N*-acilimínio e constituem uma metodologia importante na construção de estruturas nitrogenadas, sendo extensivamente utilizadas como etapa chave na síntese de produtos naturais^[33]. Este assunto vem sendo amplamente estudado e uma série de artigos de revisão encontram-se disponíveis na literatura^[34]. Um exemplo interessante da utilização desta metodologia foi aplicado na síntese da Mitomicina C (**99**) e seus análogos que atuam como agentes quimioterapêuticos no tratamento da neoplasias^[35]. Coleman em 2001^[36] reportou a síntese do sistema tricíclico nitrogenado **98**, que compõem a estrutura básica da família das mitomicinas, envolvendo a adição estereosseletiva do β -aril-enol éter **94** à um cátion *N*-acilimínio derivado da pirrolidina **95**. (Esquema 30)



Esquema 30: Síntese do sistema pirrolo[1,2- α]indol **98** - Estrutura básica da Mitomicina C (**99**).

Um outro exemplo da aplicação sintética desta reação foi na síntese da Febrifugina (**103**), alcalóide encontrado em uma planta de origem chinesa, *Dichroa febrifuga*, que possui acentuada atividade anti-malária. Kobayashi e colaboradores^[33] descreveram a síntese estereosseletiva deste alcalóide e utilizando uma reação de acoplamento da 2,3-diacetoxi-*N*-

benziloxicarbonilpiperidina **100** com o enolato de estanho **101** utilizando $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (triflato de escândio) como ácido de Lewis. (Esquema 31)

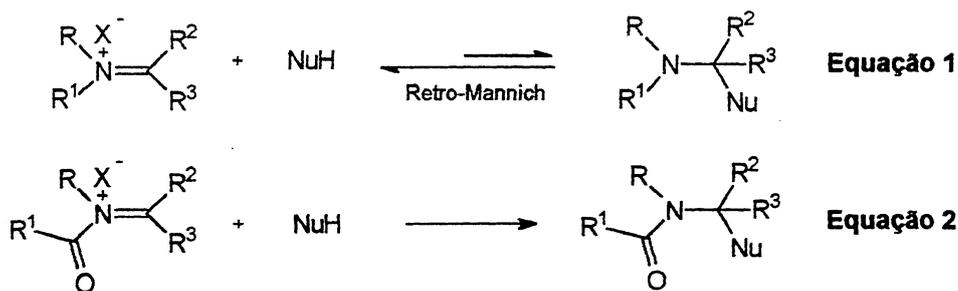


a) CH_2Cl_2 , $\text{Sc}(\text{OTf})_3$, 0°C b) (i) 30% HBr/AcOH (ii) MeONa/MeOH

Esquema 31: Síntese estereosseletiva da Febrifugina (**103**).

II.1.1. Íons *N*-Acilimínio – Aspectos Gerais

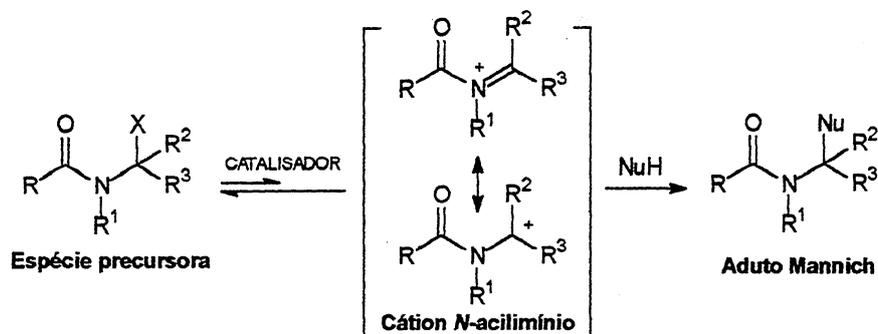
Íons *N*-acilimínio, quando comparados aos íons imínio, podem ser considerados espécies muito mais versáteis, pois além de possuírem maior caráter eletrofílico a reação deste cátion com espécies nucleofílicas ocorre de forma irreversível^[6a]. (Esquema 32)



Esquema 32: Retro-Mannich - íon imínio (equação 1) e íon *N*-acilimínio (equação 2).

Há uma grande variedade de métodos para geração dos íons *N*-acilimínio^[34c], porém o procedimento sinteticamente mais utilizado é o da ruptura da ligação carbono-heteroátomo α -

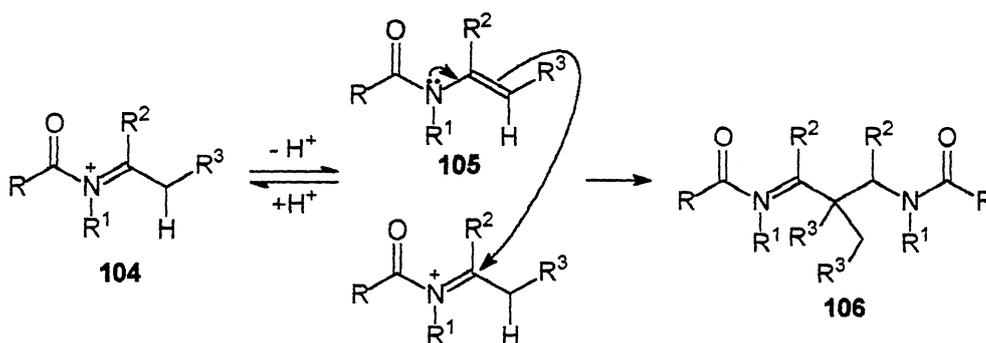
nitrogênio, normalmente promovida pela ação de um ácido de Lewis. A espécie catiônica existe em equilíbrio com seus precursores e após sua geração é capturada por um nucleófilo dando origem ao aduto do tipo Mannich. (Esquema 33)



Esquema 33: Formação do íon *N*-acilimínio e posterior adição nucleofílica.

Devido à sua alta reatividade e baixa estabilidade, os íons *N*-acilimínio são usualmente gerados *in situ* a partir de uma espécie precursora, como por exemplo: os α -alcoxicarbamatos e α -hidroxilactamas. Pode-se considerar a etapa de formação do íon *N*-acilimínio como determinante da velocidade da reação,^[34] pelo fato da espécie catiônica estar presente no meio reacional em baixas concentrações, podendo ser aumentada pela formação de cátions mais estáveis, pela natureza do grupo de saída ($X=OR$, Br , Cl , SR) ou ainda, pelo tipo de catalisador.

Depois da geração do cátion, existe a possibilidade da ocorrência de uma reação lateral via desprotonação do íon *N*-acilimínio **104** levando à formação de enamidas **105**, as quais podem agir também como nucleófilos produzindo espécies do tipo **106**.^[34e] (Esquema 34)



Esquema 34: Mecanismo da formação do dímero **106**.

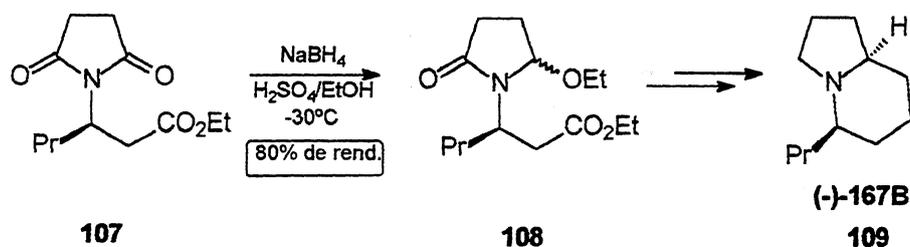
II.1.2. Síntese dos Precursores dos Íons *N*-Acilimínio

Vários métodos são utilizados na obtenção de espécies precursoras de íons *N*-acilimínios. Entre eles podem ser citados: redução de imidas cíclicas^[37a-d,h] e carbamatos^[37e-g], oxidação eletroquímica de carbamatos^[38a-c] e amidas^[38a,d,e], adição de reagente de Grignard à imidas^[38f,g] e descarboxilação oxidativa de aminoácidos^[38h,i].

II.1.2.1. Redução Parcial de Imidas Cíclicas e Carbamatos

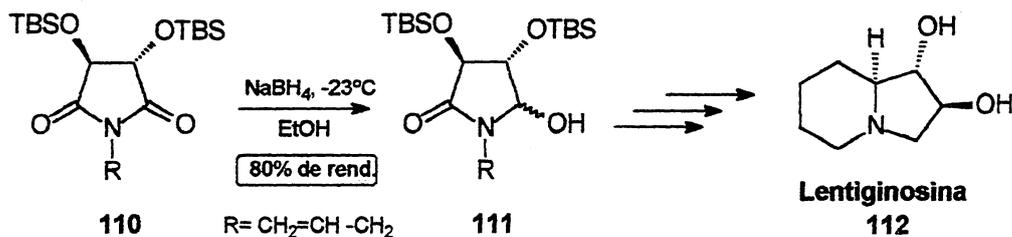
A redução parcial de imidas cíclicas^[37a-d,h] e carbamatos^[37e-g] utilizando hidretos metálicos marcou o início de uma rápida expansão na química dos íons *N*-acilimínio nos últimos anos. Há vários exemplos na literatura que utilizam boroidreto de sódio^[37a,b,h] como agente redutor, porém a utilização de redutores mais poderosos, como hidreto de diisobutilalumínio^[37d,g] e trietilboroidreto de lítio ou potássio^[37e,i], também foram descritos com sucesso.

A imida quiral do tipo **107** foi parcialmente reduzida com NaBH₄ em etanol e meio ácido fornecendo a etoxilactama **108**, em 80% de rendimento. Este precursor foi utilizado na síntese do alcalóide Indolizidínico (-)-167B (**109**), que apresenta acentuada atividade biológica psicomotora e pode ser isolado da pele de uma espécie de sapo equatoriano da família *Dendrobatidae*.^[33h] (Esquema 35)



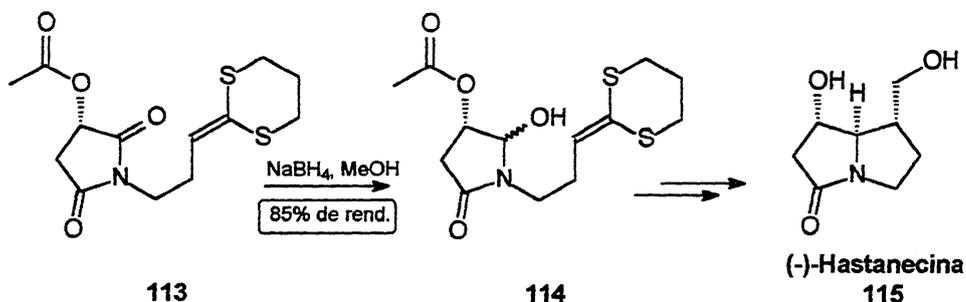
Esquema 35: Preparação do precursor **108** - Síntese da (-)Indolizidina 167B (**109**)

Outro exemplo é a redução parcial da imida da *N*-alilimida **110** com NaBH₄. Neste caso, a utilização de um substrato derivado do ácido tartárico, com as hidroxilas nas posições C-3 e C-4 protegidas com o grupo TBS (*t*-Butildimetilsilila), forneceu a hidroxilactama **111** que foi utilizada por Pilli e colaboradores^[37h] na síntese do alcaloide (+)-Lentiginosina (**112**). (Esquema 36)



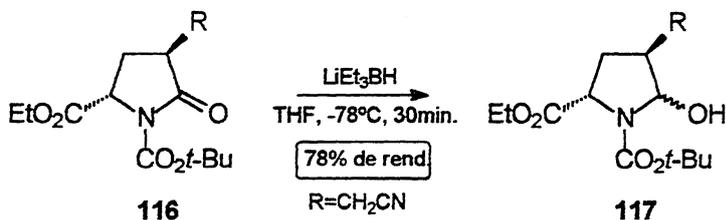
Esquema 36: Preparação de precursor **111** – Síntese da (+)-Lentiginosina (**112**).

A redução regioseletiva e quimiosseletiva da imida cíclica **113** com $\text{NaBH}_4/\text{MeOH}$ foi utilizada por Chamberlin^[33g] na obtenção do precursor **114** na síntese da (-)-Hastanecina (**115**). (Esquema 37)



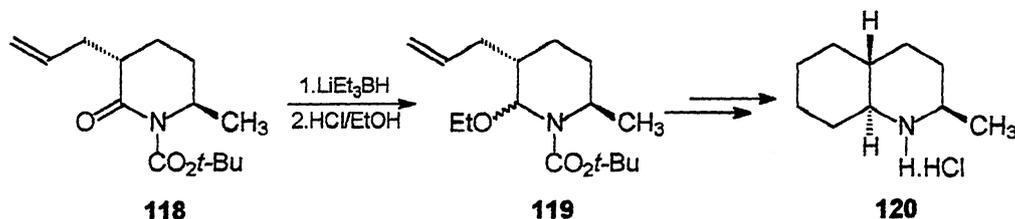
Esquema 37: Preparação do precursor do íon *N*-acilímínio **114** - Síntese da (-)-Hastanecina (**115**).

Segundo Pedregal^[37e], em substratos altamente funcionalizados, como a lactama **116**, é possível efetuar a redução quimiosseletiva em bons rendimentos, utilizando LiEt_3BH (tri-etilborohidreto de lítio) como agente redutor, fornecendo o α -hidróxi carbamato **117** sem prejuízos à integridade estereoquímica dos centros estereogênicos presentes no substrato. (Esquema 38)



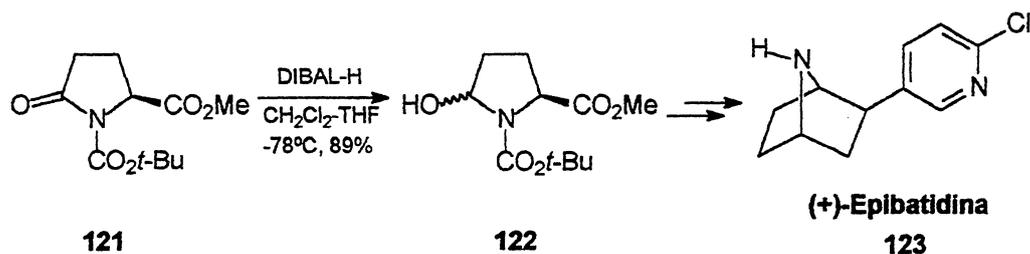
Esquema 38: Preparação do precursor **117** - Redução parcial da lactama **116**.

A obtenção de α -alcóxi carbamatos **119** através da redução da piperidona **118** utilizando LiEt_3BH em THF a -78°C foi utilizada por Pilli e colaboradores^[37f] na síntese estereosseletiva do sistema decahidroquinolínico **120**. (Esquema 39)



Esquema 39: Preparação do α -alcóxi carbamato **119** através da redução da piperidona **118**.

Clive e colaboradores^[37g] utilizaram DIBAL-H (hidreto de diisobutilalumínio) como agente redutor do substrato **121**, derivado do ácido piroglutâmico, para obtenção de α -hidróxi carbamatos em ótimo rendimento na síntese de um importante intermediário na obtenção do alcalóide (+)-Epibatidina (**123**). (Esquema 40)



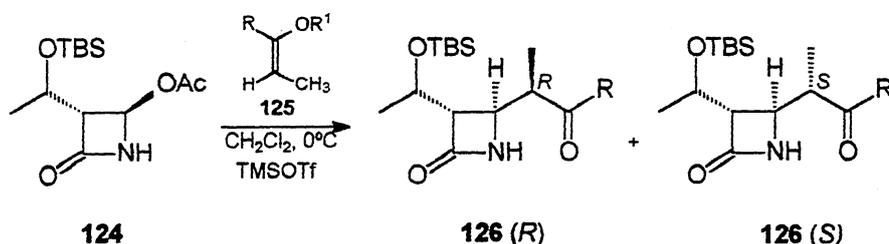
Esquema 40: Preparação do α -hidróxi carbamato **122** através da redução da lactama **121**.

II.1.3. Adição de Nucleófilos de Carbono à Iões *N*-Acilimínio

Na última década, tem-se constatado um substancial progresso na aplicabilidade sintética das reações de Mannich e suas variantes que utilizam espécies catiônicas como íons *N*-acilimínio. A literatura reporta uma série de estudos a respeito da síntese de precursores destes íons, bem como sua utilização na reação com diversos tipos de nucleófilos como enolatos metálicos,^[37a,39a] silil enol éteres,^[37b,39b] alilsilanos,^[37h,i,39a,39c,d,e] e compostos organometálicos como: alil-trialquilestananas,^[37h,39f] organo-boronatos^[39g], organo-cobre^[39e,h,43].

Na síntese estereosseletiva descrita por Kim e colaboradores^[40a], os intermediários **126**, derivados do 1- β -metilcarbapenem, membros de uma importante classe de antibióticos^[40b],

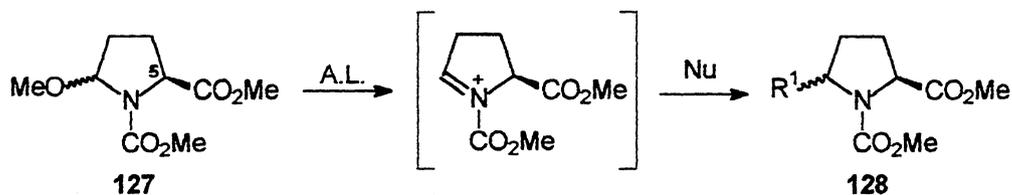
podem ser obtidos em bons rendimentos e seletividades variáveis através da reação dos silil ceteno acetais **125a-b** ou o enolato de zircônio **125c** e o derivado da 4-acetoxiazetidina **124**. (Esquema 41)



Nu	R	R ¹	126 [R:S]	Rend.%
125a	OMe	SiMe ₃	48:52	75
125b	SPh	SiMe ₃	5:95	87
125c	SPh	ZrCl(Cp) ₂	97:3	52

Esquema 41: Reações de amidoalquilação de **125a-c** com o precursor **124**.

Segundo Wistrand^[39e,43], reações de α -amidoalquilação envolvendo substratos cíclicos sofrem influências estéricas e eletrônicas provocadas pelos substituintes do anel heterocíclico. A reação de diversos tipos de nucleófilos com íons *N*-acilimínio exocíclicos, gerados a partir dos α -metoxicarbamatos **127**, levam predominantemente à formação de produtos *cis* com seletividades moderadas, porém quando se utiliza nucleófilos do tipo alquil-cobre observa-se a formação majoritária de produtos de adição *trans*. (Esquema 42)



Nu	A. L.	R ¹	<i>cis:trans</i>	rend.%
	TiCl ₄		70:30	85 ⁴²
	BF ₃ ·Et ₂ O		70:30	85 ⁴¹
	TiCl ₄		72:28	74 ⁴¹
	BF ₃ ·Et ₂ O		77:23	40 ⁴⁴
	BF ₃ ·Et ₂ O		3:97	75 ⁴³
	BF ₃ ·Et ₂ O			6:94

Para justificar este resultado, os autores sugerem a formação de um complexo entre o reagente organocobre e os grupos éster e carbamato presentes no íon *N*-acilimínio. Este complexo bloquearia a face onde se encontra o substituinte em C-5 levando majoritariamente aos produtos com estereoquímica relativa *trans*. (Figura 7)

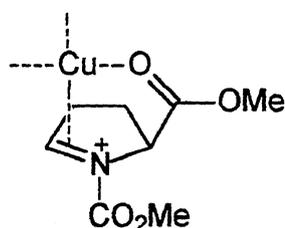
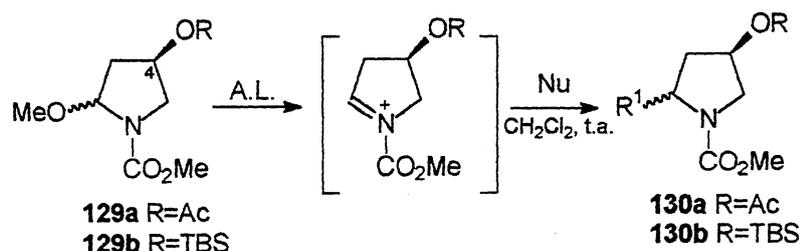


Figura 7: Complexo entre organocobre e íon *N*-acilimínio na obtenção de produtos de adição *trans*.

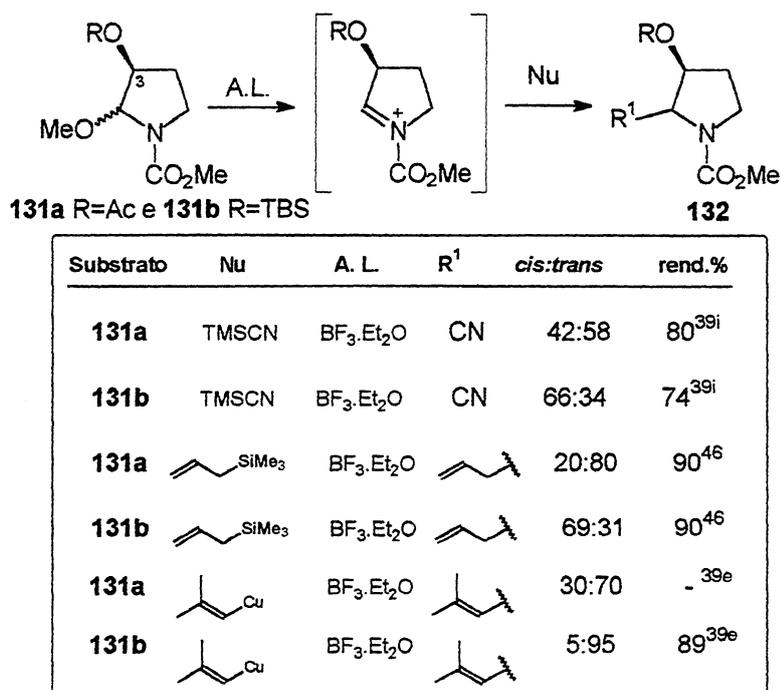
Em substratos com substituintes oxigenados na posição C-4, observa-se preferencialmente seletividade *cis*. Entretanto, de maneira similar aos substratos com grupo substituinte em C-5, quando se utilizam nucleófilos do tipo organocobre observa-se inversão na seletividade, favorecendo a formação de produtos com estereoquímica relativa *trans*. (Esquema 43)



Substrato	Nu	A. L.	R ¹	<i>cis:trans</i>	rend.%
129a	TMSCN	TiCl ₄	CN	91:9	N.D. ⁴⁵
129b	"	TiCl ₄	"	97:3	70 ⁴⁵
129b		TiCl ₄		97:3	75 ⁴⁵
129b		TiCl ₄		90:10	60 ⁴⁵
129a		BF ₃ ·Et ₂ O		45:55	- ^{39e}
129b		BF ₃ ·Et ₂ O		15:85	89 ^{39e}

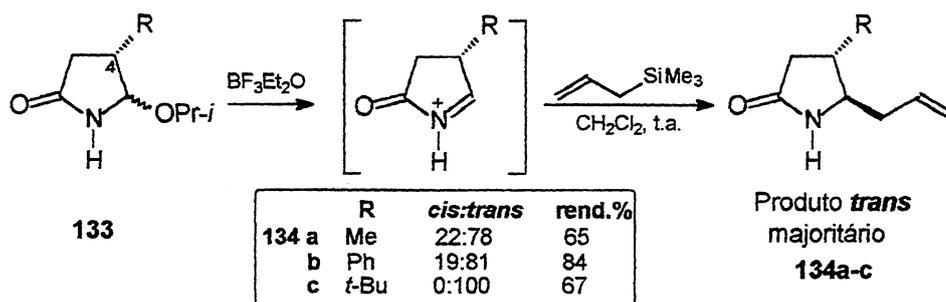
Esquema 43: Reações de adição a íons *N*-acilimínio exocíclicos 4-substituídos

No caso de reações envolvendo substratos com oxigênio como substituinte em C-3, seletividades variáveis foram observadas, sugerindo a dependência do grupo protetor do oxigênio. Nas adições nucleofílicas de aliltrimetilsilano aos íons *N*-acilimínio com R=TBS tem sido reportada a formação predominante do produto *cis*. Em contraste, quando o eletrófilo possui R=CH₃CO (Ac) o produto *trans* resultante da adição é o majoritário. (Esquema 44)



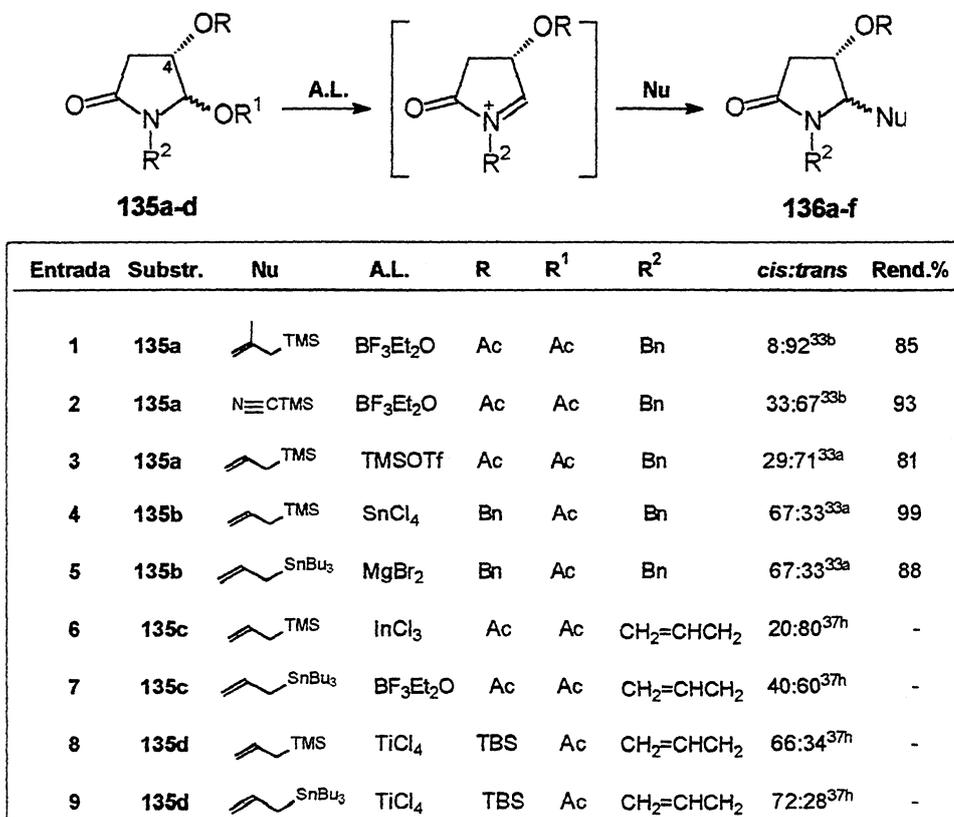
Esquema 44: Reações de adições a íons *N*-acilimínio exocíclicos 3-substituídos.

De maneira similar aos íons *N*-acilimínio exocíclicos, os sistemas com grupo carbonila endo- ao anel sofrem adição preferencialmente *trans* quando o grupo protetor do oxigênio é acetila (R=Ac). Em trabalho reportado por Speckamp e colaboradores^[33c], foi possível observar nas reações de adição de aliltrimetilsilano a influência de grupos alquila na posição C-4 adjacente ao centro catiônico, constatando-se que a demanda estérica deste grupo determina a formação de produtos majoritários com estereoquímica *trans*. (Esquema 45)



Esquema 45: Adição de alitrimetilsilano ao íon *N*-acilímínio a partir do precursor 133.

Entretanto, para substratos endocíclicos com grupos substituintes em C-4, do tipo R=OCH₂Ph (OBn) e R=OTBS, observa-se que as adições de alitrimetilsilano e alitributilestananas levam à formação de produtos com estereoquímica relativa *cis* a estes grupos mais volumosos. (Esquema 46)



Esquema 46: Reações de adições a íons *N*-acilímínio endocíclicos 4-substituídos

Scolástico e colaboradores^[33b] sugerem que as seletividades *trans* observadas nas reações de adição nucleofílica a íons *N*-acilímínio endocíclicos com grupo OAc na posição C-4

poderia ser originada pela assistência do grupo acetila ao centro catiônico da molécula, bloqueando esta face à aproximação do nucleófilo. Este comportamento também foi observado para a adição de silil enol éteres^[37b] e enolatos de boro^[37a]. (Figura 8)

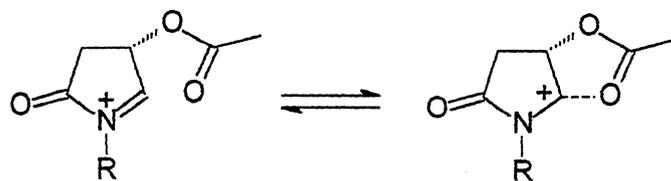
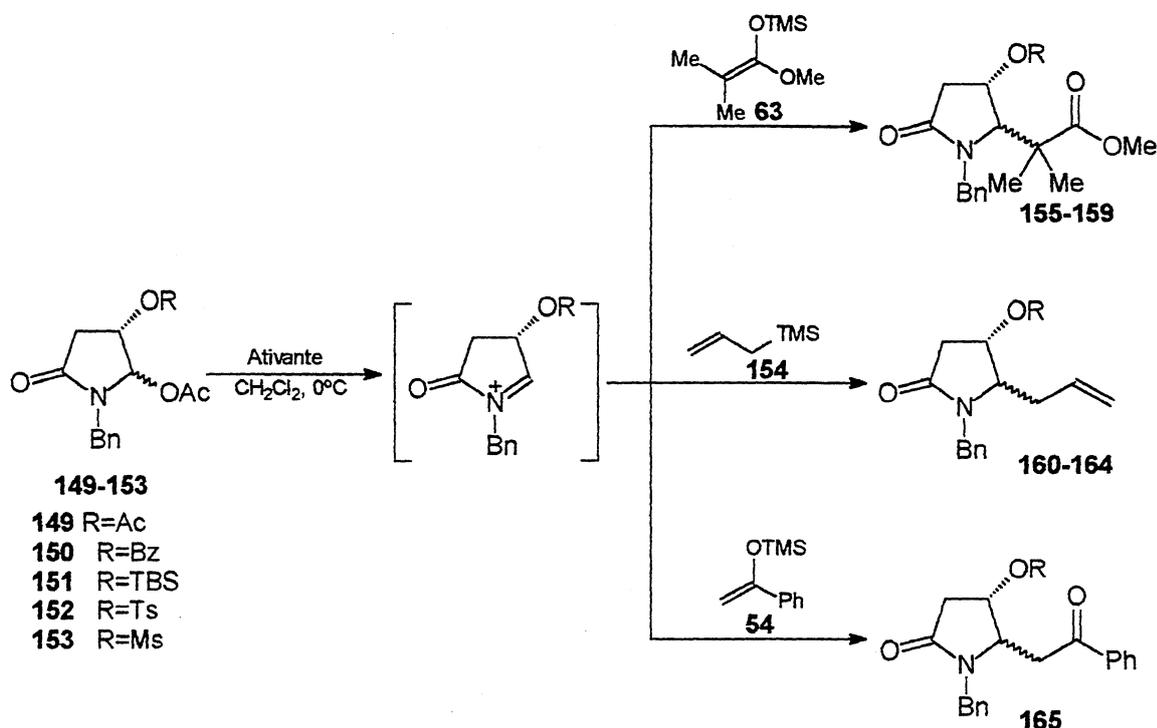


Figura 8: Assistência do grupo acetila ao centro catiônico do íon *N*-acilimínio.

OBJETIVO

II. Diastereosseletividade Facial – Íons *N*-acilimínio

Na segunda parte deste trabalho visa investigar a seletividade facial das reações de adição nucleofílica envolvendo íons *N*-acilimínio cíclicos derivados de *N*-benzil 5-acetoxilactama **149-153** e os nucleófilos 1-fenil-1-(trimetilsililoxi)eteno (SEE **54**), 1-trimetilsililoxi-1-metoxi-2,2-dimetil eteno (SCA **63**) e aliltrimetilsilano (ATS **154**). (Esquema 47)



Esquema 47: Reações de adição nucleofílica à íons *N*-acilimínio

De forma a facilitar a leitura deste trabalho, procurou-se organizar a discussão que se segue em dois capítulos de acordo com o tipo de eletrófilo. Diante disso, no capítulo I serão discutidas as reações de adição de silil enol éteres às iminas ativadas por InCl_3 e $\text{In}(\text{OTf})_3$. Já no capítulo II, serão abordadas as reações de adição de nucleófilos do tipo silil ceteno acetal, aliilsilano e silil enol éter aos íons *N*-acilimínio derivados das 5-acetoxilactamas.

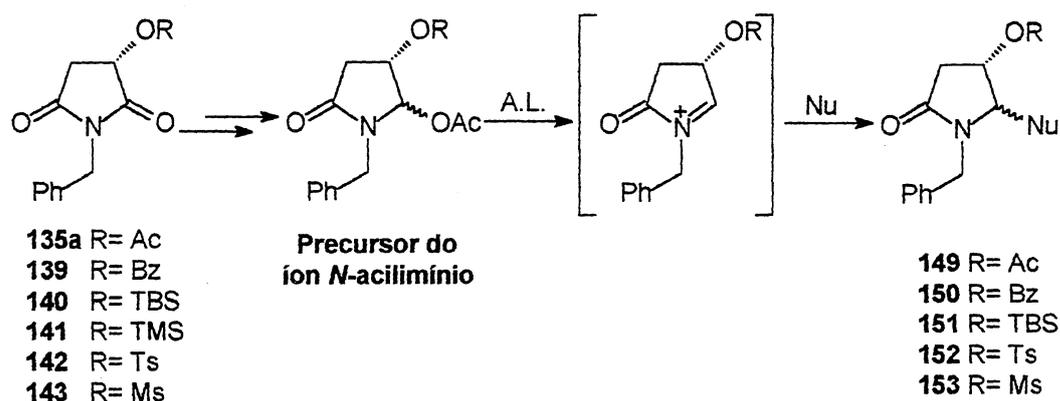
II.2. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Como foi visto anteriormente, os íons *N*-acilimínio têm surgido como uma classe importante de eletrófilos podendo reagir com os mais variados tipos de nucleófilos.

Esta versatilidade tem sido explorada sinteticamente em reações de formação de ligação carbono-carbono e no desenvolvimento de novas metodologias que possam ser empregadas na síntese de produtos naturais.

Sabendo que reações de adição nucleofílica envolvendo íons *N*-acilimínio cíclicos com substituintes no anel heterocíclico são influenciadas pela natureza destes substituintes, pode-se direcionar as seletividades destas reações de maneira conveniente. Diante disso, os substratos **135a**, **139-143**, com diferentes grupos protetores no oxigênio na posição C-3, foram preparados com o intuito de avaliar a sua influência sobre a diastereosseletividade facial nas reações de adição de nucleófilos de carbono.

Os grupos protetores utilizados foram: acetil (Ac), benzoil (Bz), *tert*-butildimetilsilil (TBS), trimetilsilil (TMS), *p*-toluenossulfonil (Ts) e metanosufonil (Ms). (Esquema 48)



Esquema 48: Reações de adição nucleofílica aos íons *N*-acilimínio endocíclicos **149-153**.

Como visto anteriormente, os cátions *N*-acilimínio podem ser gerados *in situ* pela ação de um ácido de Lewis ou de um agente fortemente sililante.

Neste trabalho investigamos a viabilidade do emprego do tricloreto de Índio (InCl_3) e do trifluormetanossulfonato de trimetilsilila (TMSOTf) para a geração dos cátions, procurando estabelecer também qual sua influência sobre a diastereosseletividade facial.

Os nucleófilos utilizados foram o silil cetenoacetal 1-(trimetilsililoxi)-1-metoxi-2-metilpropeno (SCA, **63**), o 3-trimetilsilil-propeno (aliltrimetilsilano, ATS, **154**) e o silil enoléter 1-fenil-1-(trimetilsililoxi)-eteno (SEE, **54**). (Figura 9)

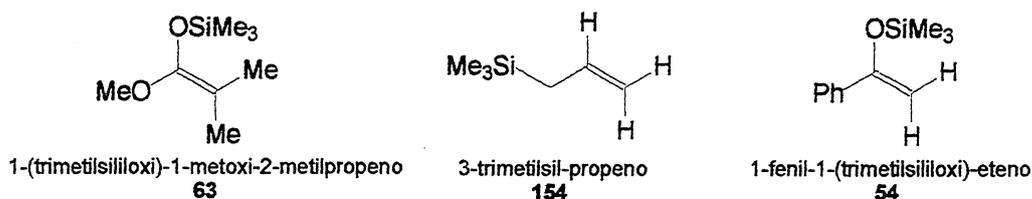
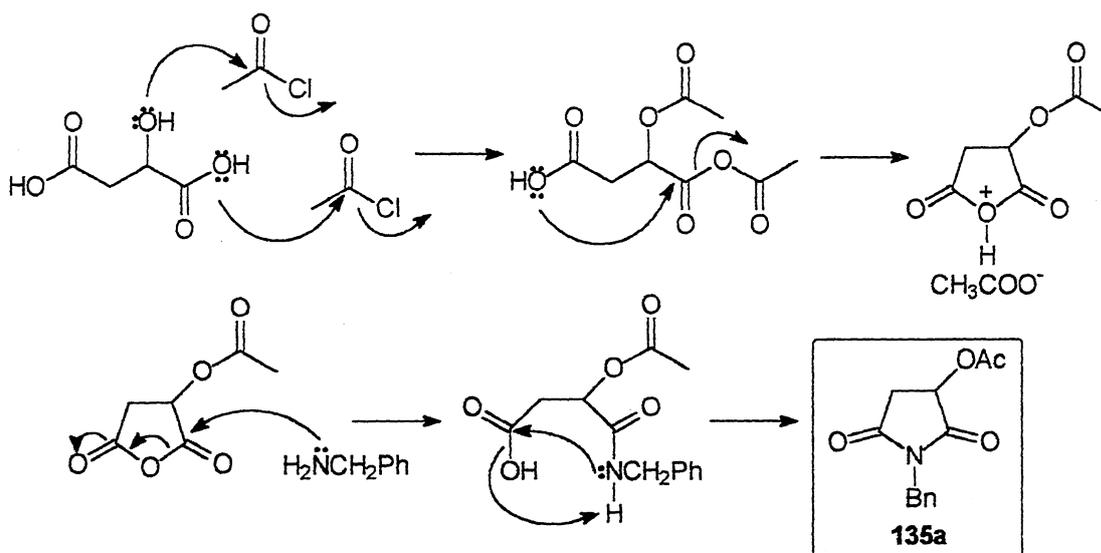


Figura 9: Nucleófilos de Carbono Sililados

II.2.1. Síntese das *N*-benzilsuccinimidas 135a, 139-143

Como visto anteriormente as espécies precursoras dos íons *N*-acilimínio endocíclicos podem ser obtidas a partir de imidas cíclicas. Inicialmente a *N*-benzil-3-acetoxi-succinimida **135a** foi preparada utilizando metodologia descrita por Yoda e colaboradores^[47], onde o ácido málico **137** é tratado com cloreto de acetila, benzilamina e novamente cloreto de acetila fornecendo a respectiva imida com 80% de rendimento. (Esquema 49)



Esquema 49: Mecanismo envolvido na preparação da *N*-benzil-3-acetoxi-succinimida **135a**.

Após a preparação da imida **135a** esta é convertida a *N*-benzil-3-hidroxi-succinimida **138** através de uma reação de etanólise ácida (etanol, cloreto de acetila, refluxo)^[48]. (Esquema 50)

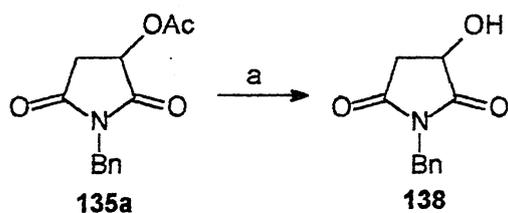


Figura 50: Preparação da *N*-benzil-3-hidroxi-succinimida **138**

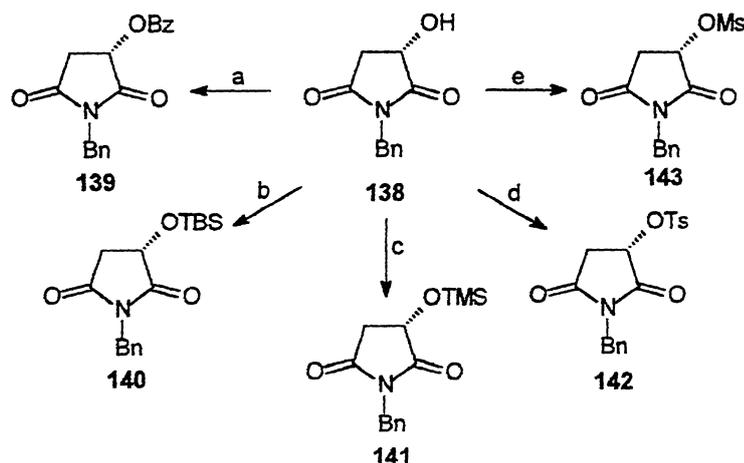
a) AcCl, etanol, refluxo (**138**, 97%)

Observaram-se no espectro de RMN de ^1H sinais característicos dos hidrogênios em C-4 na forma de dois duplos-dubletos nas regiões de δ 2,63 ppm ($J=18,3$ Hz e 4,7Hz), atribuído como H_4 e δ 3,07 ppm ($J=18,2$ e 8,3Hz) atribuído como H_4' . Já no espectro de RMN de ^{13}C pode-se constatar a presença dos sinais referentes às duas carbonilas em δ 173,9 ppm e δ 178,3 ppm confirmando a estrutura do composto **138**. (Figura 10)



Figura 10: Secção do espectro de RMN de ^1H da *N*-benzil-3-hidroxi-succinimida **138**.

De posse da *N*-benzil-3-hidroxi-succinimida **138**, partiu-se para a obtenção das imidas **139-143** através de sucessivas proteções do grupo hidroxila na posição C-3 da espécie **138**, nas condições descritas na figura a seguir. (Esquema 51)



a) BzCl, Py, CH_2Cl_2 (**139**, 65%); b) TBSCl, imidazol, DMF (**140**, 70%); c) TMSCl, Et_3N , CH_2Cl_2 (**141**, 75%); d) TsCl, Py, CH_2Cl_2 (**142**, 53%); e) MsCl, Py, CH_2Cl_2 (**143**, 45%).

Esquema 51: Preparação das *N*-benzil-3-oxi-succinimidas **139-143**.

Os compostos **135a**, **139-143** foram obtidos com rendimentos que variaram de 45-80 % e analisados por RMN de ^1H , ^{13}C e IV. Através da análise dos espectros de RMN de ^1H pode-se verificar a existência do sinal característico do hidrogênio carbinólico na região entre δ 4,55-5,65 ppm com um padrão de acoplamento do tipo duplo dubleto. (Tabela V)

Tabela V: Caracterização das imidas **135a**, **139-143**

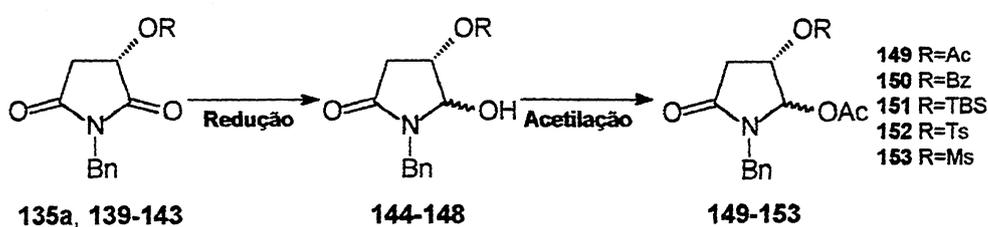
Imidas	R	I.V. $\nu_{\text{C=O}}$ (cm^{-1})	RMN- ^{13}C $\delta_{\text{C=O}}$ (ppm)	RMN- ^1H $\delta_{\text{H-C-OR}}$ (ppm) (*)
135a	Ac	1713	169,7; 172,8; 173,1	5,41 (dd)
139	Bz	1790; 1719	165,4; 172,8; 173,0	5,65 (dd)
140	TBS	1786; 1715	173,7; 176,1	4,55 (dd)
141	TMS	1712	173,8; 176,2	4,55 (dd)
142	Ts	1719	170,1; 171,9	5,17 (dd)
143	Ms	1714	171,7; 171,8	5,48 (dd)

(*) - dd = duplo dubleto

Nos espectros RMN de ^{13}C dos compostos **135a**, **139-143** os sinais referentes as carbonilas apareceram na região compreendida entre δ 165,4-176,2 ppm. No espectro de infravermelho observou-se absorções na região entre ν 1710 cm^{-1} e ν 1790 cm^{-1} referentes ao estiramento C=O nos respectivos compostos.

II.2.2. Síntese das *N*-benzil 5-acetoxilactamas **149-153**

Após a síntese e caracterização as imidas **135a**, **139-143** foram convertidas nas respectivas *N*-benzil-3-oxi-5 acetoxi-lactamas **149-153** através da redução seletiva da carbonila em C-2, seguida de acetilação com anidrido acético. (Esquema 52)

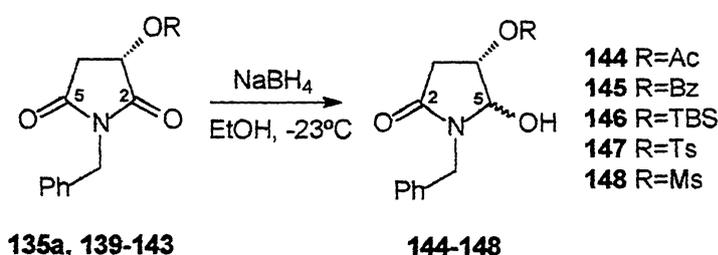


Esquema 52: Preparação dos precursores **149-153**.

Na primeira etapa, as imidas **135a**, **139-143** foram submetidas à redução regioseletiva^[37a,b] utilizando como agente redutor boridreto de sódio em etanol à -23 °C. O agente redutor é utilizado em excesso e ao término da reação, uma solução diluída de ácido clorídrico é lentamente adicionada à mistura reacional. Tal procedimento previne a abertura do anel heterocíclico acarretada pelo meio fortemente básico.

Baseado em estudos teóricos desenvolvidos por Pilli e Russowsky^[32a,37a] sobre a regioseletividade desta reação, foi observado que para a *N*-benzil-3-acetoxisuccinimida **135a**, os índices de reatividade de Fukui^[49] são diferentes para as duas carbonilas da imida.

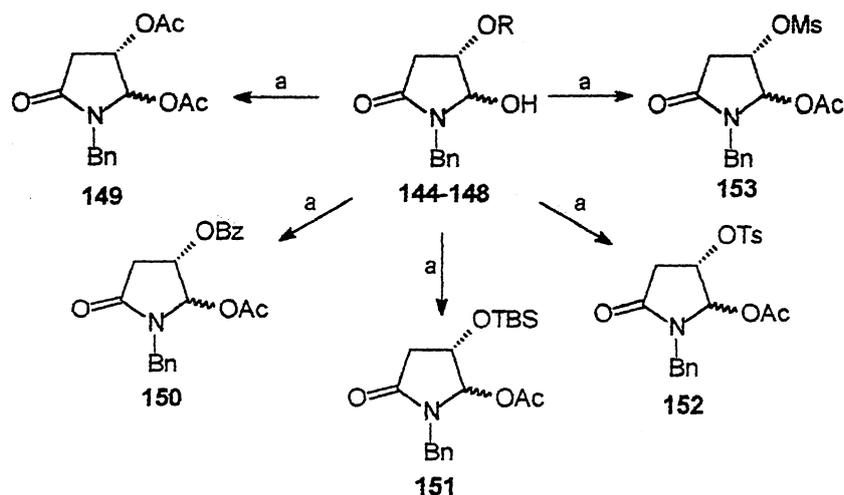
O Índice de Reatividade de Fukui para C-2 é 0,19361 e e para C-5 é 0,08857, indicando qualitativamente que a carbonila em C-2 é a mais reativa. Desta maneira, foram obtidas as *N*-benzil-4-oxi-5-hidroxilactamas **144-148** como misturas diastereoisoméricas *cis* e *trans*, em rendimentos que variaram de 55-85%. (Esquema 53)



Esquema 53: Preparação das *N*-benzil-4-oxi-5-hidroxilactamas **144-148**.

Cabe ressaltar que a redução da imida **141** (R=TMS), nas condições anteriores não permitiu observar a formação da respectiva hidroxilactama, sendo obtida uma mistura complexa de compostos de difícil identificação. Acredita-se que o grupo TMS não tenha resistido às condições reacionais.

Na segunda etapa, para a obtenção dos precursores **149-153**, os compostos reduzidos **144-148** foram submetidos às condições de acetilação utilizando anidrido acético, trietilamina e quantidades catalíticas de 4-*N,N*-dimetilaminopiridina (DMAP), em cloreto de metileno, à 0°C (banho de gelo). As misturas diastereoisoméricas *cis* e *trans* das 5-acetoxilactamas **149-153** foram obtidas em rendimentos que variaram de 60-80%. (Esquema 54)



a) $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$, Et_3N , DMAP, CH_2Cl_2 , 0°C : **149**, 75% de rend.; **150**, 80% de rend.
151, 80% de rend.; **152**, 65% de rend.; **153**, 60% de rend.

Esquema 54: Preparação das *N*-benzil-4-oxi-5-acetoxilactamas **149-153**.

Os compostos **149-153** foram purificados via coluna cromatográfica e as análises espectroscópicas de RMN de ^1H e ^{13}C permitiram a confirmação das estruturas dos produtos.

A estereoquímica relativa dos precursores **149-153** foi atribuída com base nos dados espectroscópicos do RMN de ^1H referentes principalmente ao hidrogênio H_5 na posição α -nitrogênio. Nesta análise, foram levados em conta principalmente sua multiplicidade e constantes de acoplamento. Alguns dados espectroscópicos observados no espectro de RMN de ^1H e ^{13}C , como deslocamento químico (J) e constante de acoplamento característicos para o hidrogênio H_5 (α -nitrogênio) referentes aos compostos **149-153**, podem ser observados mais detalhadamente na Tabela VI, a seguir.

Tabela VI: Dados espectroscópicos das *N*-benzil-5-acetoxilactamas **149-153**

Precursores	R	RMN- ^{13}C $\delta_{\text{C-OAc}}$ (ppm)		RMN ^1H $\delta_{\text{H-COAc}}$ (ppm); J (Hz) (*)	
		<i>cis</i>	<i>trans</i>	<i>cis</i>	<i>trans</i>
149	Ac	81,2	85,8	6,20; 4,3 (d)	5,95 (s)
150	Bz	81,4	85,9	6,46; 5,2 (d)	6,16 (s)
151	TBS	83,1	-	6,07; 5,2 (d)	5,75 (s)
152	Ts	85,8	90,3	6,20; 5,4 (d)	6,00 (s)
153	Ms	80,8	-	6,28; 5,2 (d)	-

(*) - d = dubleto, s = singleto

No espectro de RMN de ^1H das *N*-benzil-4-oxi-5-acetoxilactamas com estereoquímica relativa *cis* observa-se para o hidrogênio H_5 um sinal na forma de um dublete na região entre δ 6,07-6,46 ppm com constantes de acoplamento (J) na faixa de 4,3-5,4 Hz, indicando acoplamento com o hidrogênio H_4 (hidrogênio carbinólico), confirmando a estereoquímica relativa *cis*. Os deslocamentos químicos no espectro de RMN de ^{13}C para os carbonos na posição C-5 dos isômeros *cis* foram observados na região compreendida entre δ 80,8-85,8 ppm.

Já no espectro de RMN de ^1H das acetoxilactamas com estereoquímica relativa *trans* observa-se para o hidrogênio H_5 um sinal na forma de um singlete na região entre δ 5,75-6,16 ppm, indicando que o ângulo diedro entre H_4 e H_5 é de aproximadamente 90° . Os deslocamentos químicos para os carbonos na posição C-5 dos diastereoisômeros *trans* variaram entre δ 85,8-90,3 ppm. (Figura 11)

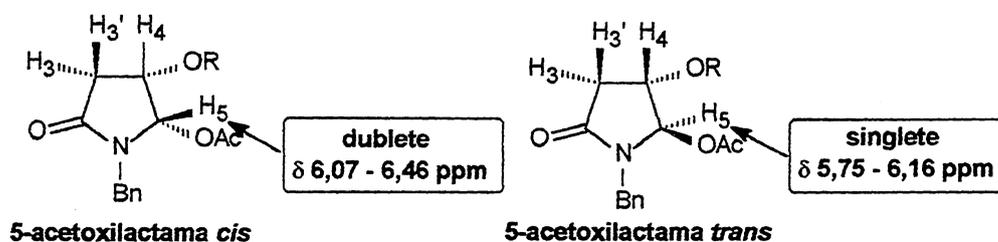


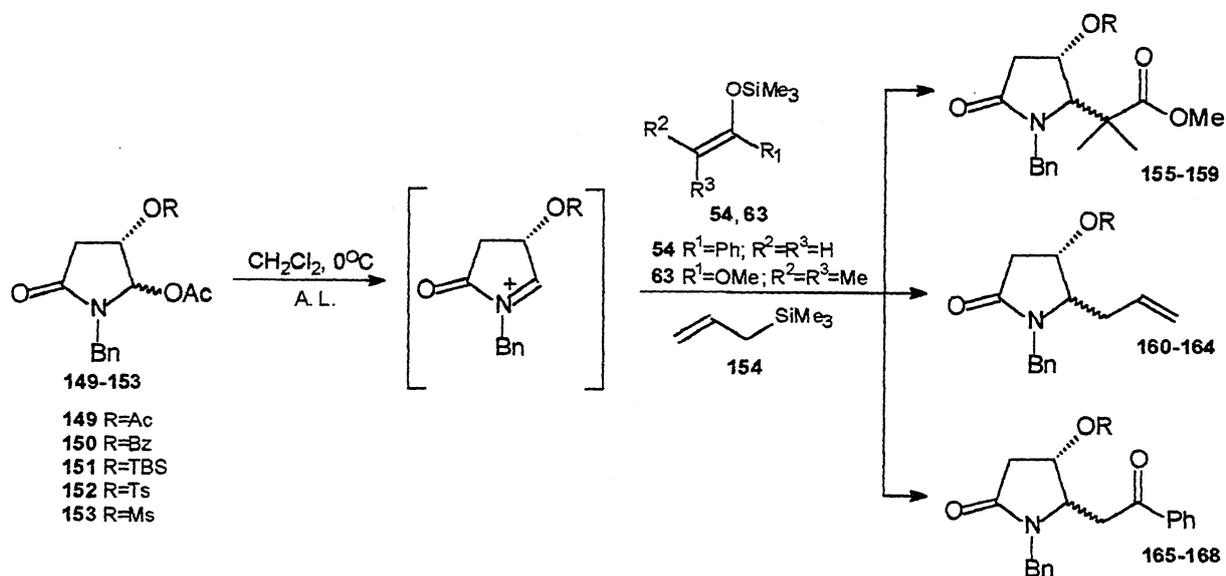
Figura 11: Constantes de acoplamento para H_5 das *N*-benzil-4-oxi-5-acetoxilactamas 149-153 *cis* e *trans*.

II.2.3. Reações de Adição Nucleofílica aos Íons *N*-acilimínio Endocíclicos

Com o intuito de investigar a influência dos vários grupos protetores sobre a diastereosseletividade facial apresentada pelos cátions *N*-acilimínio, gerados a partir das respectivas espécies precursoras 149-153, partiu-se para as reações de adição dos nucleófilos de carbono aos íons derivados destes compostos.

Estas reações envolveram a utilização de nucleófilos como o silil ceteno acetal 63 (1-(trimetilsililoxi)-1-metoxi-2-metilpropeno), aliltrimetilsilano 154 e do silil enol éter derivado da acetofenona 54 (1-fenil-1-(trimetilsililoxi)-eteno). Todos os três nucleófilos estão disponíveis comercialmente, porém o composto 54 foi sintetizado em nosso laboratório utilizando metodologia descrita anteriormente^[29].

Os precursores **149-153** foram submetidos à ação de InCl_3 (ácido de Lewis) ou TMSOTf (agente sililante) a fim de gerar *in situ* os cátions correspondentes, seguido da adição dos nucleófilos: SCA **63**, ATS **154** e SEE **54**. (Esquema 55)



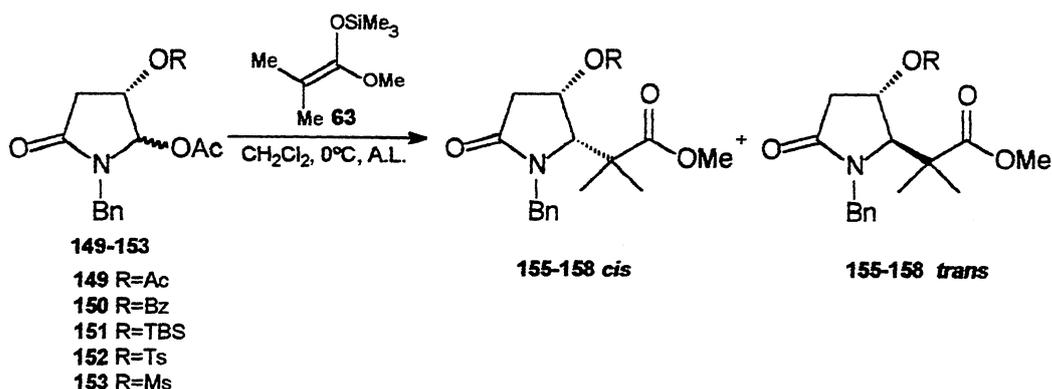
Esquema 55: Adições de nucleófilos aos íons *N*-acilimínio derivados dos precursores **149-153**.

As reações entre os precursores **149-153** com os nucleófilos SCA **63**, ATS **154** e SEE **54** foram feitas à temperatura de 0°C e acompanhadas por cromatografia em camada delgada. Para as reações promovidas por InCl_3 foi utilizado 0,8 equivalente para a geração do cátion *N*-acilimínio, enquanto que TMSOTf foi utilizado em quantidades estequiométricas.

Os produtos resultantes foram isolados em rendimentos que variaram de 30-80% após purificação em coluna cromatográfica.

II.2.3.1. Adição do Silil Ceteno Acetal **63** aos Precursores **149-153**

A adição do SCA **63** aos cátions *N*-acilimínio derivados dos precursores **149-153** permitiu o isolamento de misturas diastereoisoméricas *cis* e *trans* em bons rendimentos para os compostos **155-158**. No caso da reação com o substrato **153** (R=Ms) não foi possível observar a formação do produto (Esquema 56)



Esquema 56 : Adição do SCA **63** aos cátions derivados dos precursores **149-153**.

Na Tabela VII, a seguir, é possível observar dados de rendimentos e proporções diastereoisoméricas dos compostos obtidos nas reações onde silil ceteno acetal **63** foi utilizado como nucleófilo.

Tabela VII: Resultados experimentais na obtenção dos compostos **155-159**

Precursor	R	Promotor	Produto	Rend. (%)	Cis :Trans*
149	Ac	InCl ₃	155	65	9:91
150	Bz	InCl ₃	156	65	0:100
150	Bz	TMSOTf	156	70	0:100
151	TBS	TMSOTf	157	60	0:100
152	Ts	TMSOTf	158	55	20:80

* As proporções dos isômeros foram determinadas por cromatografia gasosa.

A análise do RMN de ¹H dos produtos **155-158** permitiu constatar que o isômero majoritário possui estereoquímica relativa *trans*. O deslocamento químico referente ao hidrogênio H₅ α-nitrogênio nestes isômeros aparece entre δ 3,71-3,98 ppm na forma de um singlete. A multiplicidade deste sinal foi atribuída devido ao ângulo diedro entre o hidrogênio H₅ e o hidrogênio carbinólico H₄ ser da ordem de 90°. No espectros de RMN de ¹³C, o carbono C-5 apareceu em um deslocamento químico em torno de δ 52 ppm. (Veja Tabela VIII, abaixo)

Cabe ressaltar que para as reações do SCA **63** com os substratos **150** (R=Bz) e **151** (R=TBS), foi observada a formação de um único isômero com estereoquímica relativa *trans*.

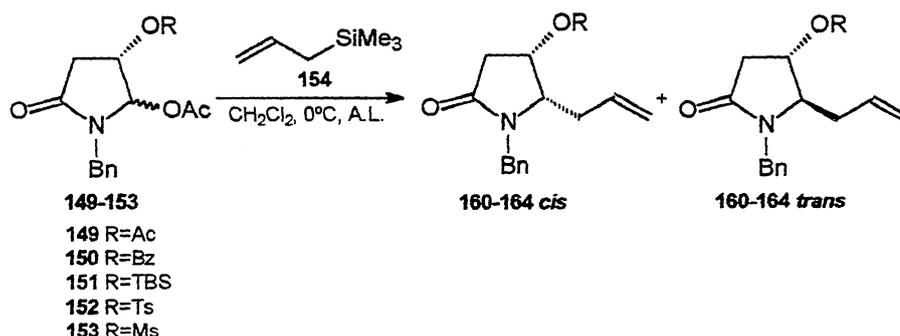
Tabela VIII: Resultados experimentais na obtenção dos compostos 155-158

Produto	R	RMN- ¹³ C δ_{CHN} (ppm)	RMN- ¹ H δ_{CHN} (ppm) (*)**
155	Ac	52,3	3,71 (s)
156	Bz	52,4	3,97 (s)
157	TBS	52,2	3,74 (s)
158	Ts	52,5	3,98 (s)

*s=singlete ** Dados referentes aos diastereoisômeros majoritários *trans*.

II.2.3.2. Adição do Aliltrimetilsilano 154 aos Precursores 149-153

Outro nucleófilo utilizado nas reações de adição aos cátions *N*-acilimínio é o aliltrimetilsilano ATS 154, sendo que através destas reações foi possível obter as misturas diastereoisoméricas *cis* e *trans* dos produtos 159-164, em rendimentos que variam entre 60 e 75%. (Esquema 57)



Esquema 57 : Adição do AS 154 aos cátions derivados dos precursores 149-153.

No caso da reação do substrato 153 (R=Ms) com o aliltrimetilsilano, foi possível observar a formação do aduto 164 através da análise do espectro de RMN de ¹H, porém pelo fato de termos trabalhado em escala muito pequena a purificação foi dificultada. Diante disso, não foi possível obter o aduto 164 puro, impossibilitando a análise do cromatograma e a determinação exata dos tempos de retenção referentes aos dois diastereoisômeros 164 (R=Ms) *cis* e *trans*. Faz-se necessária a otimização desta reação para a obtenção do composto 164 para futuramente estabelecer as proporções diastereoisoméricas.

Na tabela IX a seguir é possível observar dados de rendimentos e proporções diastereoisoméricas dos adutos **160-164** obtidos nas reações onde aliltrimetilsilano **154** foi utilizado como nucleófilo.

Tabela IX: Resultados experimentais na obtenção dos compostos **160-164**

Precursor	R	Promotor	Produto	Rend. (%)	Cis : Trans*
149	Ac	InCl ₃	160	60	25:75
150	Bz	InCl ₃	161	60	30:70
150	Bz	TMSOTf	161	65	27:73
151	TBS	InCl ₃	162	70	66:34
151	TBS	TMSOTf	162	75	70:30
152	Ts	InCl ₃	163	65	30:70
152	Ts	TMSOTf	163	70	33:67
153	Ms	InCl ₃	164	20**	-**

*As proporções dos isômeros foram determinadas por cromatografia gasosa.

**Rendimento bruto e proporção diastereoisomérica não determinada.

Em virtude da maioria dos sinais no espectro de RMN de ¹H dos produtos **160-164** aparecerem sobrepostos, decidiu-se partir para a análise do RMN de ¹³C destes compostos juntamente com base em dados da literatura. Através da análise dos espectros de RMN de ¹³C, foi possível identificar sinais referentes aos isômeros *cis* e *trans* dos compostos **160-164**, como mostrado na tabela X a seguir.

Tabela X: Resultados experimentais na obtenção dos compostos **160-164**

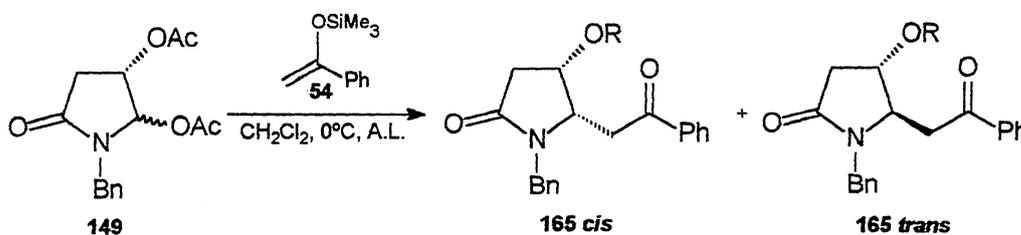
Produto	R	RMN- ¹³ C δ _{CHN} *		RMN- ¹³ C δ _{CHO} *		RMN- ¹³ C δ _{CH=} *	
		<i>cis</i>	<i>trans</i>	<i>cis</i>	<i>trans</i>	<i>cis</i>	<i>trans</i>
160	Ac	59,0	62,3	68,2	71,1	118,7	119,7
161	Bz	59,4	62,8	68,7	71,6	119,0	119,7
162	TBS	59,0	62,5	69,1	72,5	118,4	118,7
163	Ts	59,7	62,5	74,6	76,8	119,5	120,0
164	Ms	59,6	62,9	74,0	76,4	119,6	120,3

* δ dado em ppm

II.2.3.3. Reações de Adição do Silil Enol Éter 54 aos Precursores 149-153

Nas reações do silil enol éter derivado da acetofenona SEE 54 com os precursores 149-153, foi possível observar a formação do respectivo produto de adição quando a *N*-benzil-4,5-diacetoxi-butirolactama 149 ($R=Ac$) foi utilizada como precursor. Neste caso, a mistura diastereoisomérica 165 foi obtida com 65% de rendimento e a proporção dos isômeros *cis:trans*, baseada na análise cromatográfica, foi de 9:91. A ampla obtenção do isômero *trans* como majoritário ilustra perfeitamente resultados encontrados na literatura para compostos semelhantes e, como visto anteriormente na seção II.1.2, pode ser explicada pelo fato de admitir-se que a carbonila do grupo acetila no oxigênio em C-4 faça uma espécie de assistência ao centro catiônico, estabilizando o cátion. Ao mesmo tempo, esta interação bloquearia a face *si* do cátion favorecendo a aproximação do nucleófilo à face *Re*, contrária ao grupo protetor do oxigênio na posição C-4.

Os substratos 150-153 foram submetidos às mesmas condições reacionais anteriores, não sendo possível observar formação dos adutos resultantes da adição do SEE 54 a estes substratos. Várias tentativas foram realizadas para a obtenção dos produtos 150-153, o tempo reacional foi gradativamente aumentado de 2 até 8 horas, porém, em todos os casos, não foi observada a formação de produto de adição, sendo possível apenas o isolamento dos respectivos substratos de partida. (Esquema 58)



Esquema 58: Adição do SEE 54 ao cátion derivado do precursor 149.

Analisando o espectro de RMN de ¹H do composto 165, pode-se constatar que os hidrogênios α -carbonila aparecem como duplos-dubletos em δ 2,52 ppm ($J = 18,0$ Hz e 1,4 Hz) e δ 3,12 ppm ($J = 14,2$ Hz e 7,0 Hz). Além disso, o hidrogênio H₅ (α -nitrogênio) apresentou-se na região de δ 3,99 ppm como um tripleto com constante de acoplamento (J) de 5,0 Hz. No espectro de RMN de ¹³C foi observado um sinal em δ 69,8 ppm que foi atribuído ao C₅ (α -nitrogênio), já o C₄ (carbono carbinólico) apareceu na região de δ 72,1 ppm.

II.2.3.4. Determinação da Estereoquímica Relativa

As estereoquímicas relativas dos compostos **155-165** foram atribuídas através das análises dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C , levando em conta principalmente multiplicidade de sinais e constantes de acoplamento dos mesmos.

Para os compostos **155-158** resultantes da adição do siliil ceteno acetal **63** aos precursores **149-152**, observou-se um padrão de acoplamento que evidencia a estereoquímica relativa do isômero majoritário como sendo *trans*. Esta afirmação fica evidente quando observa-se que o hidrogênio α -nitrogênio H_5 aparece como singlete na região entre δ 3,7-4,0 ppm. Com isso, conclui-se que o ângulo diedro entre H_4 e H_5 deve ser da ordem de 90° , não mostrando acoplamento entre os mesmos, confirmando a estereoquímica *trans* do isômero majoritário. (Figura 12)

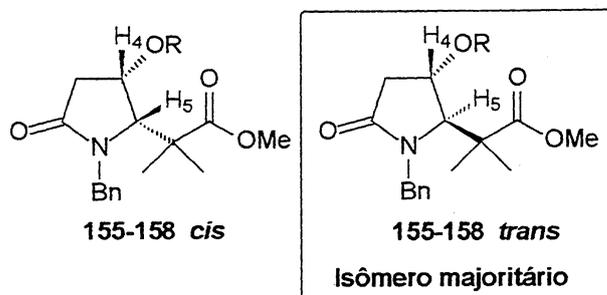


Figura 12: Estrutura geral dos adutos **155-158**

Para atribuição da estereoquímica relativa dos compostos **160-164**, pode-se fazer uma comparação com dados da literatura^[33b,39c,46] para compostos análogos, que mostram que para os isômeros com estereoquímica relativa *cis*, as constantes de acoplamento (J) entre H_4 e H_5 são de 5,0-6,0 Hz, enquanto que para os isômeros *trans*, os valores encontrados foram sempre menores que 1,0Hz.

A estereoquímica do composto **165** ($\text{R}=\text{Ac}$) foi atribuída com base em dados de RMN de ^1H onde o hidrogênio H_5 (α -nitrogênio) apresentou-se na forma de um tripleto na região de δ 3,99 ppm e (J) de 5,0 Hz, devido ao acoplamento com os hidrogênios α -carbonila. Sendo assim, o produto majoritário não mostra acoplamento com H_4 (hidrogênio carbinólico), sugerindo que a estereoquímica relativa deste composto é *trans*. (Figura 13)

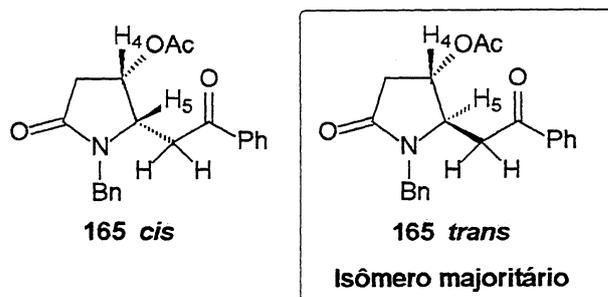


Figura 13: Estrutura geral dos adutos **165**

II.2.3.5. Determinação das Proporções Diastereoisoméricas dos Compostos 155-165

As proporções dos compostos **155-165** foram atribuídas de acordo com a análise em cromatografia gasosa (CG) da mistura bruta de cada uma das reações descritas anteriormente. Observou-se que nas reações de adição do SCA **63** ao íon *N*-acilimínio gerado a partir da acetoxilactama **149** (R=Ac) e **152** (R=Ts), houve a formação dos diastereoisômeros *cis* e *trans* **155** (R=Ac) e **158** (R=Ts), sendo majoritário o isômero com estereoquímica relativa *trans*. Já nos casos em que os precursores **150** (R=Bz) e **151** (R=TBS) foram utilizados, observou-se apenas a formação dos respectivos diastereoisômeros com estereoquímica relativa *trans* **156** e **157**.

Nas reações de adição do ATS **154** aos íons *N*-acilimínio gerados a partir das acetoxilactamas **149** (R=Ac), **150** (R=Bz), **151** (R=TBS), **152** (R=Ts), foi possível observar a formação da mistura dos dois diastereoisômeros *cis* e *trans* **155-158**. As proporções diastereoisoméricas dos compostos obtidos constam na tabela IX.

Na reação envolvendo o SEE **54** e o íon *N*-acilimínio gerado a partir da acetoxilactama **149** (R=Ac) foi possível observar a formação da mistura dos dois diastereoisômeros *cis* e *trans* **165** sendo o isômero *trans* o composto majoritário.

II.2.3.6. Sugestão de Possível Estado de Transição

Os resultados obtidos para estas reações demonstram a preferência pela formação dos isômeros *trans*, ou seja o nucleófilo prefere aproximar-se do cátion pela face oposta ao grupo em C-4. Tal fato é indicativo de que os estados de transição os quais dão origem aos adutos *cis*

e *trans* devem apresentar energias diferentes. Além disso, observando as proporções demonstradas na tabela VII, para a adição do SCA 63 aos cátions gerados a partir dos substratos 149 (R=Ac) e 150 (R=Bz), nota-se que a seletividade facial nestes casos está sendo influenciada pelo tamanho do grupo R protetor do oxigênio em C-4, não sendo possível observar a formação do isômero *cis*.

Diante disso, podem-se sugerir estados de transição abertos com uma aproximação *antiperiplanar* e *sinclinal* para explicar a obtenção do diastereoisômero *trans* como majoritário. (Figura 14)

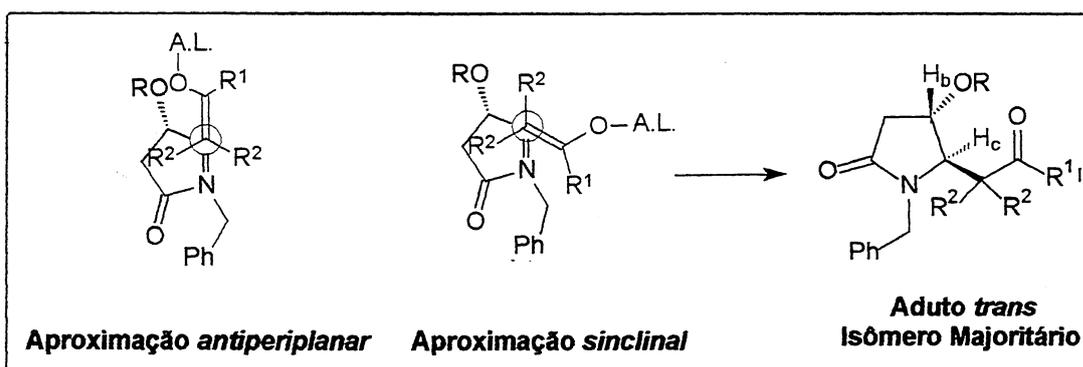


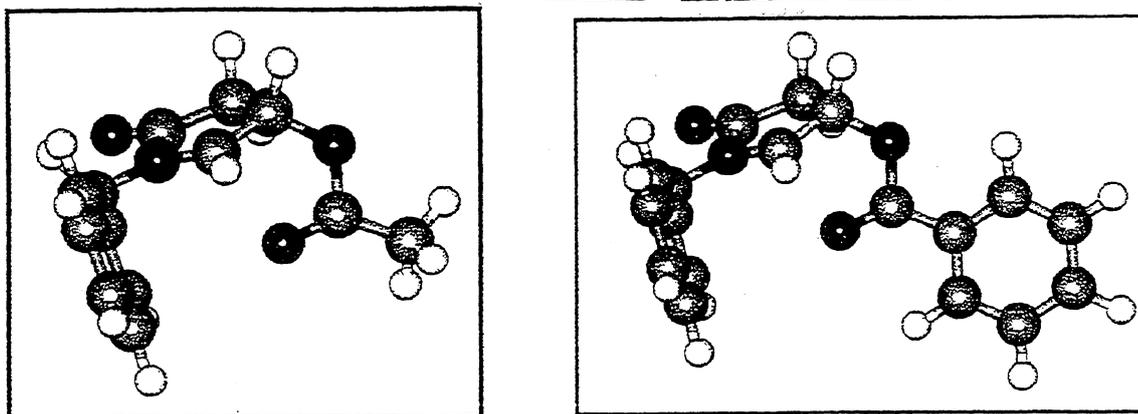
Figura 14: Sugestão de estados de transição abertos para a formação majoritária do aduto *trans*.

Análise semelhante foi feita para os resultados obtidos com ATS 154, sendo a proporção diastereoisomérica menor, mas ainda em favor do aduto *trans*, exceto para o substrato 151 (R=TBS) em que há uma inversão na razão dos isômeros em favor do *cis*, como mostra a Tabela IX anterior.

II.2.3.7. Cálculos Teóricos: Otimização das Geometrias dos Cátions *N*-Acilímínio

A geometria molecular dos cátions *N*-acilímínio resultantes dos precursores 149-153 foi otimizada através de cálculos semi-empíricos AM1^[50] com o objetivo de avaliar a disposição espacial dos grupos substituintes e sua influência sobre a diastereosseletividade facial nas reações de α -amidoalquilação.

Os resultados dos cálculos teóricos para os derivados 149 (R=Ac) e 150 (R=Bz) evidenciam uma forte interação entre o oxigênio da carbonila dos grupos acetila ($d_{C-O} = 2,330 \text{ \AA}$) e benzoil ($d_{C-O} = 2,303 \text{ \AA}$) e o carbono α -nitrogênio do cátion *N*-acilímínio. (Figura 15)



Cátion derivado de 149

Cátion derivado de 150

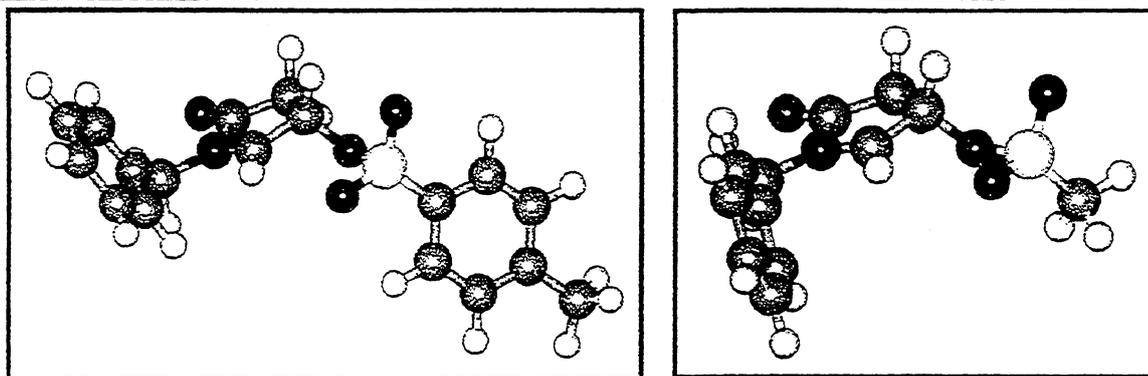
Figura 15: Geometrias otimizadas para os cátion derivados de 149 e 150.

Com base nestes cálculos foi possível visualizar interações eletrônicas e estéricas predominantes em uma das faces dos cátions. Estas interações bloqueariam preferencialmente a face *Si* favorecendo a aproximação dos nucleófilos pela face *Re*, face contrária ao do grupo protetor do oxigênio na posição C-4.

Dessa forma, isso explicaria a formação majoritária dos produtos com estereoquímica relativa *trans* nas reações com os íons derivados de 149 e 150.

Para os cátions derivados dos precursores 152 (R=Ts) e 153 (R=Ms) as distâncias entre o oxigênio diretamente ligado ao enxôfre e carbono α -nitrogênio (d_{C-O}) mostraram-se maiores quando comparadas aos exemplos anteriores. Para o cátion derivado de 152, a distância observada foi de $d_{C-O}=2,907$ Å enquanto que para o derivado de 153 a distância foi de $d_{C-O}=3,022$ Å.

Estes resultados sugerem que, embora os produtos majoritários exibam estereoquímica relativa *trans*, existe uma menor interação entre oxigênio do grupo SO_2 e o carbono α -nitrogênio do cátion *N*-acilimínio, o que poderia explicar a menor reatividade destes substratos frente aos nucleófilos estudados. (Figura 16)

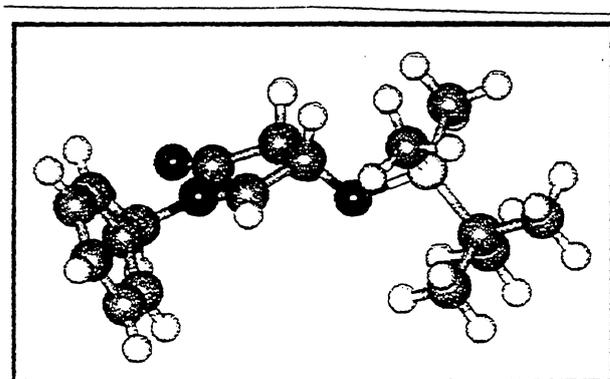


Cátion derivado de 152

Cátion derivado de 153

Figura 16: Geometrias otimizadas para os cátion derivados de 152 e 153.

Finalmente, os resultados dos cálculos teóricos para o derivado 151 (R=TBS) demonstram que a disposição espacial da molécula não difere em muito dos exemplos mostrados na figura 14, onde estão as geometrias otimizadas dos cátions derivados dos precursores 149 (Ac) e 150 (R=Bz). Sendo assim, é possível visualizar interações estéricas predominantes na face *Si* do cátion favorecendo a aproximação dos nucleófilos pela face *Re*, face contrária ao do grupo protetor do oxigênio na posição C-4. Este fato estaria condizente com a maioria dos resultados experimentais, ou seja, a formação majoritária dos produtos com estereoquímica relativa *trans* nas reações envolvendo os íons derivados de 151 (R=TBS). (Figura 17)



Cátion derivado de 151

Figura 17: Geometrias otimizadas para os cátion derivados de 151.

CONCLUSÕES

Os resultados apresentados no Capítulo I demonstraram que $\text{In}(\text{OTf})_3$ e InCl_3 mesmo em quantidades catalíticas são espécies eficientes na ativação de aldiminas aromáticas na reação de Mannich. As β -aminocetonas **51**, **86-92** foram obtidas em rendimentos levemente superiores quando $\text{In}(\text{OTf})_3$ foi utilizado como ácidos de Lewis (50-98%). Sendo assim, fica evidente a viabilidade destes compostos de índio, InX_3 ($X=\text{Cl}$, OTf) como ácido de Lewis constituindo num bom método para geração de cátion imínio. As proporções dos isômeros *syn* e *anti* dos compostos β -aminocarbonílicos **51**, **86-92** obtidos foram determinadas através de métodos espectroscópicos de RMN de ^1H , além de informações já disponíveis na literatura. Não foi observado um controle significativo da diastereosseletividade simples na formação dos isômeros *syn* e *anti* para os compostos β -aminocarbonílicos, nas condições empregadas neste estudo. Contudo, tais resultados merecem maiores investigações futuras com relação a um estudo de condições de reação alternativas que possam produzir um controle mais efetivo da diastereosseletividade simples.

No Capítulo II os resultados mostraram também a eficiência de InCl_3 na geração *in situ* de cátions *N*-acilimínio, metodologia esta desenvolvida em nosso laboratório. Entretanto, quantidades sub-estequiométricas de InCl_3 tiveram que ser empregadas para a obtenção de bons rendimentos.

Através do estudo da diastereosseletividade facial envolvendo os precursores dos íons *N*-acilimínio endocíclicos **149-153** e os nucleófilos silil ceteno acetal **63**, aliltrimetilsilano **154** e silil enol éter **54** podem-se observar seletividades que foram de moderadas a ótimas.

Nas reações de adição do silil ceteno acetal **63** aos íons *N*-acilimínio derivados dos compostos **149-152**, observou-se uma preferência em favor dos isômeros *trans* com boas seletividades em todos os casos, sendo que quando os precursores **150** ($R=\text{Bz}$) e **151** ($R=\text{TBS}$) foram utilizados apenas o diastereoisômero *trans* foi observado. Dessa forma, supõe-se que a seletividade facial observada nas reações envolvendo este nucleófilo e os cátions gerados a partir das espécies precursoras **149-152** com diferentes grupos protetores do oxigênio em C-4 estão sofrendo forte influência de fatores estéricos. Para estas reações, foram obtidos rendimentos que variaram entre 50-70%.

Nas reações que envolveram o nucleófilo aliltrimetilsilano **154** e os precursores **149-153** foram obtidas as misturas diastereoisoméricas dos produtos β -aminocarbonílicos **160-164** em rendimentos em torno de 65%. Observou-se na maioria dos casos uma preferência pela

formação dos isômeros *trans* em moderadas seletividades. O resultado mais favorável em termos de seletividade observada foi de 27:73, em favor do produto **161** *trans*, quando o cátion *N*-acilimínio com grupo R=Bz como protetor do oxigênio na posição C-4 foi utilizado. A reação envolvendo o cátion *N*-acilimínio derivado do precursor **151** (R=TBS) foi a única exceção observada. Neste caso, o composto **162** foi obtido com seletividade facial (70:30) em favor do diastereoisômero *cis*. Este resultado pode significar que a reação deste substrato **151** com o aliltrimetilsilano esteja sendo influenciada por outros fatores, como interações de natureza eletrônica.

Finalmente, nas reações envolvendo o nucleófilo silil enol éter **54** foi possível obter o respectivo produto aminocarbonílico **165** apenas quando o precursor **149** foi utilizado, observando-se neste caso a formação do produto aminocarbonílico *trans* como majoritário na razão de 9:91.

O fato de não ter sido observada a formação de produto nas reações envolvendo este nucleófilo e os substratos **150-153** pode estar relacionado com a baixa nucleofilicidade do silil enol éter aliado à demanda estérica desta espécie nucleofílica, dificultando sua aproximação ao sítio catiônico.

A investigação da geometria molecular otimizada através de cálculos AM1 dos cátions *N*-acilimínio utilizados neste trabalho permitiram sugerir um modelo satisfatório para a explicação dos resultados, exceto para o caso onde o grupo protetor é o TBS nas reações com aliltrimetilsilano.

Fatores estéricos e eletrônicos podem estar envolvidos nos casos onde os grupos substituintes nos precursores são acetila (Ac) e benzoila (Bz), onde o oxigênio da carbonila fornece uma estabilização adicional ao cátion. Nos casos onde foram empregados os grupos toсила (Ts), mesila (Ms) e terc-butildimetilsilila (TBS), um argumento de caráter estérico pode explicar a preferência na formação dos diastereoisômeros *trans*, uma vez que os cálculos parecem não indicar interação dos oxigênios ligados ao átomo de enxofre com o carbono catiônico.

III.1. PARTE EXPERIMENTAL

III.1.1. Comentários Gerais

Os solventes utilizados neste trabalho foram tratados adequadamente antes do uso. Tetrahidrofurano (THF) foi seco sob sódio/benzofenona e destilado imediatamente antes do uso. Diisopropilamina, trietilamina e diclorometano foram secos sob hidreto de cálcio e destilados imediatamente antes do uso. Anidrido acético, benzilamina e cloreto de acetila foram obtidos de fontes comerciais e destilados antes do uso. O tricloreto de Índio (InCl_3) foi obtido da Strem Chemicals e o triflato de Índio ($\text{In}(\text{OTf})_3$) obtido da Sigma-Aldrich Chemicals.

Todos os compostos foram purificados por coluna cromatográfica em sílica gel Aldrich 70-230 mesh e os solventes utilizados como eluentes (acetato de etila e hexano) foram destilados antes do uso.

As análises de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C foram realizadas nos equipamentos VARIAN VXR200 ($B_0 = 3,1\text{T}$) e VARIAN YH300 ($B_0 = 4,7\text{T}$) e os valores de deslocamento químico tem como padrão interno o tetrametilsilano (TMS) para RMN de ^1H e clorofórmio deuterado (CDCl_3) para RMN de ^{13}C . Os espectros de ressonância magnética têm seus dados expressos como: deslocamento químico (δ) em ppm (partes por milhão), multiplicidades: s (singleto); d (dubleto); t (tripleto); dd (duplo-dubleto); dt (duplo-tripleto); td (tripleto-dubleto); q (quarteto); m (multiplete); ddd (duplo-duplo-dubleto) e constantes de acoplamento (J) em Hz.

Os espectros de infravermelho (IV) foram obtidos em um espectrômetro FTIR MATTson 3020, em filme de clorofórmio ou pastilhas de KBr à temperatura ambiente.

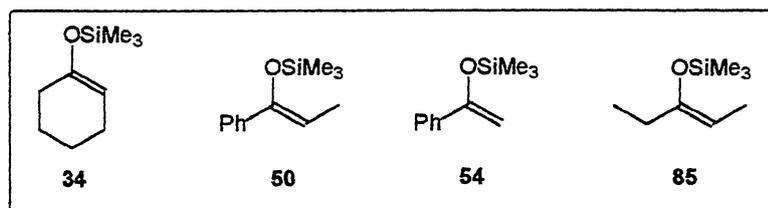
As análises cromatográficas foram realizadas em um cromatógrafo SHIMADZU GC-17A equipado com detector de ionização de chama (FID) e com coluna aquiral DB-1 (15m x 0,53mm x 1,5 μm).

As medidas de ponto de fusão foram determinadas através de um equipamento digital Electrothermal modelo IA9000.

III.1.2. Procedimento Experimental

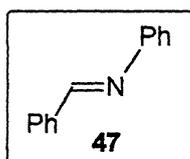
III.1.2.1. Procedimento Geral para síntese dos Silil Enol Éteres 34, 50, 54 e 85

À uma solução de 0,38 mL (3,80 mmol) de diisopropilamina em tetrahydrofurano (THF) seco (30 mL) à 0°C (banho de gelo) foram adicionados 1,8 mL (3,8 mmol) de uma solução 2,2 M de BuLi em hexano. Depois de 20 minutos, a solução foi resfriada à -72°C (etanol/CO₂), e 3,45 mmol da cetona foram adicionados lentamente. Depois de 40 minutos a esta temperatura, 0,39 mL (3,80 mmol) de clorotrimetilsilano foram adicionados, o banho refrigerante foi removido e a solução permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por aproximadamente 1h e 30 minutos. A mistura reacional foi vertida sobre uma solução de gelo/NaHCO₃/hexano, a fase orgânica separada e seca com MgSO₄. O solvente foi retirado em evaporador rotatório e o resíduo de solvente retirado sob vácuo. O produto bruto foi obtido com rendimentos entre 90-98% na forma de um líquido amarelo-claro e foi utilizado sem purificação subsequente.



III.1.2.2. Procedimento Geral para a síntese das Aldiminas 47, 53 e 81.

Em um balão de 50ml com agitador magnético contendo 10 mmol do aldeído e 2,5g de alumina neutra em 5 ml de CH₂Cl₂ adicionou-se 10 mmol de amina desejada, adsorvida em 2,5g de alumina neutra. A mistura reacional foi deixada em agitação por 2h à temperatura ambiente. Após este tempo, o bruto foi diluído em 10 ml de CH₂Cl₂, filtrado e tratado a vácuo. O produto remanescente foi recristalizado em hexano/acetato de etila e analisado por RMN de ¹H, RMN de ¹³C e IV.

Síntese da Benzilidenoanilina 47

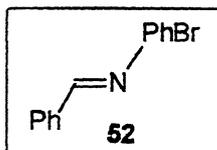
RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 7,10-7,91 (m, 10H, Ph); 8,43 (s, 1H, CH=N). (Espectro 01)

RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 120,8; 125,9; 128,7; 128,7; 129,1; 131,32; 136,1; 152,0 - (C_{aromáticos}); 160,3 (C=N). (Espectro 02)

Infravermelho (KBr): 1635 cm⁻¹(C=N). (Espectro 03)

Ponto de fusão: 52-54°C.

Rendimento: 98 %

Síntese da *p*-bromo Benzilidenoanilina 52

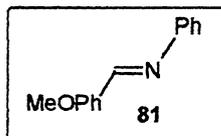
RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 7,10 (d, J=7,0Hz, 2H, Ph); 7,44 -7,63 (m, 5H, Ph); 7,91 (d, J=7,0Hz, 2H, Ph); 8,26 (s, 1H, CH=N). (Espectro 04)

RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 122,5; 128,8; 128,9; 128,9; 129,7; 131,6; 132,2 - (C_{aromáticos}), 160,7 (C=N). (Espectro 05)

Infravermelho (KBr): 1639 cm⁻¹(C=N). (Espectro 06)

Ponto de fusão: 60-63°C.

Rendimento: 90 %

Síntese da *p*-metoxi Benzilidenoanilina 81

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 3,84 (s, 3H, OMe); 6,98 (d, J=8,2Hz, 2H, Ph); 7,15 -7,42 (m, 5H, Ph); 7,85 (d, J=8,2Hz, 2H, Ph); 8,37 (s, 1H, CH=N). (**Espectro 07**)

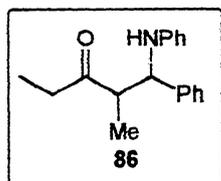
Infravermelho (KBr): 1624 cm⁻¹ (C=N). (**Espectro 08**)

Ponto de fusão: 63-65 °C.

Rendimento: 75 %

III.1.2.3. Procedimento Geral para a síntese das β -Aminocetonas 51, 86-92

Uma solução da imina (0,5 mmol) em diclorometano (5 mL) é adicionada à um balão contendo 10% em mol do ácido de Lewis (InCl₃ ou In(OTf)₃ à temperatura de 0°C (banho de gelo). Após 10 minutos sob agitação, 1,5 mmol do nucleófilo foi adicionado lentamente, neste momento retira-se o banho de gelo e a solução permanece sob agitação por 2 – 6 horas à temperatura ambiente. A reação foi interrompida pela adição de 3 mL de NaHCO₃, a fase orgânica foi extraída, diluída em CH₂Cl₂ (2 mL), lavada com água destilada (3x5mL) e seca com MgSO₄ anidro, o solvente foi retirado com auxílio de evaporador rotatório e vácuo. Os produtos foram purificados por cromatografia em coluna de sílica gel e analisados por RMN de ¹H, RMN de ¹³C e IV.

Síntese do Composto β -Aminocarbonílico 86

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,92 (t, J=7,4Hz, 3H, CH₃); 1,12 (d, J=6,9Hz, 3H, CH₃); 2,25-2,34 (m, 2H, CH₂CH₃); 2,99-3,08 (m, 1H, CHCH₃); 4,53 (d, J=6,3Hz, 1H, CHN); 6,45-7,40 (m, 10H, Ph). (Espectro 09)

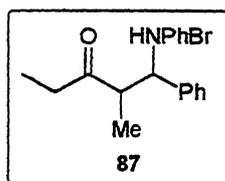
RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 7,1 (CH₂CH₃); 15,5 (CH₃); 36,1(CH₂CH₃); 52,0 (CHCH₃); 60,5 (CHN); 113,5; 117,5; 126,4; 127,2; 128,5; 129,0; 141,0; 146,9 - (C_{aromáticos}); 215,2 (C=O). (Espectro 10)

Infravermelho (KBr): 3411 cm⁻¹ (NH), 1730 cm⁻¹ (C=O). (Espectro 11)

Análise Elementar

Calculado: C (80,90%), H (7,86%), N (5,24%) - Medido: C (80,24%), H (7,39%), N (5,58%).

Síntese do Composto β -Aminocarbonílico 87



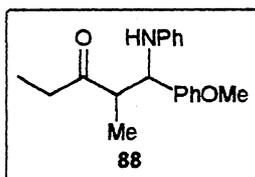
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,91-0,99 (m, 3H, CH₃); 1,12 (d, J=6,8Hz, 3H, CH₃); 2,23-2,42 (m, 2H, CH₂CH₃); 3,02-3,18 (m, 1H, CHCH₃); 4,59 (d, J=5,6Hz, 1H, CHN); 6,18 (d, J=8,5Hz, 2H, Ph); 7,15-7,41 (m, 7H, Ph). (Espectro 12)

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 7,4 (CH₂CH₃); 15,6 (CH₃); 35,5(CH₂CH₃); 51,9 (CHCH₃); 59,1 (CHN); 109,2; 115,2; 126,7; 128,6; 131,6; 140,5; 141,1; 145,9 - (C_{aromáticos}); 213,3 (C=O). (Espectro 13)

Infravermelho (KBr): 3382 cm⁻¹ (NH), 1690 cm⁻¹ (C=O). (Espectro 14)

Análise Elementar

Calculado: C (62,25%), H (5,76%), N (4,03%) - Medido: C (62,05%), H (5,72%), N (3,97%)

Síntese do Composto β -Aminocarbonílico 88

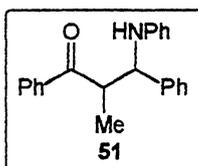
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,85-0,98 (m, 3H, CH₃); 1,13 (d, J=7,08Hz, 3H, CH₃); 2,23-2,39 (m, 2H, CH₂CH₃); 2,97-3,03 (m, 1H, CHCH₃); 3,79 (s, OCH₃); 4,44 (d, J=6,4Hz, 1H, CHN); 6,20-7,18 (m, 9H, Ph). (Espectro 15)

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 7,2 (CH₂CH₃); 15,5 (CH₃); 36,1(CH₂CH₃); 52,3 (CHCH₃); 55,2 (OCH₃); 59,9 (CHN); 113,3; 113,9; 117,1; 127,5; 129,0; 133,6; 146,9; 158,7 - (C_{aromáticos}); 215,4 (C=O). (Espectro 16)

Infravermelho (KBr): 3408 cm⁻¹ (NH), 1730 cm⁻¹ (C=O). (Espectro 17)

Análise Elementar

Calculado: C (76,77%), H (7,74%), N (4,71%) - Medido: C (76,86%), H (7,86%), N (4,61%)

Síntese do Composto β -Aminocarbonílico 51

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,22 (d, J=6,8Hz, 3H, CH₃); 3,98 (m, 1H, CHCH₃); 4,71 (d, J=5,8Hz, 1H, CHN); 6,55 (m, 3H, Ph); 7,10-7,60 (m, 10H, Ph); 7,73 (d, J=7,3Hz, 2H, Ph). (Espectro 18)

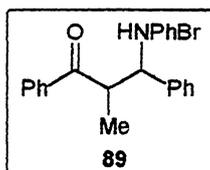
RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 11,9 (CH₃); 47,2 (CHCH₃); 59,5 (CHN); 114,1; 117,8; 127,1; 127,4; 128,5; 128,8; 128,9; 129,2; 133,6; 136,5; 137,4; 141,8; 142,1; 147,5 - (C_{aromáticos}); 202,9 (C=O). (Espectro 19)

Infravermelho (KBr): 3400 cm^{-1} (NH), 1695 cm^{-1} (C=O). (**Espectro 20**)

Análise Elementar

Calculado: C (83,81%), H (6,66%), N (4,44%) - Medido: C (83,53%), H (6,29%), N (4,27%)

Síntese do Composto β -Aminocarbonílico 89



RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,20 (d, $J=6,8\text{Hz}$, 3H, CH_3); 3,99 (m, 1H, CHCH_3); 4,65 (d, $J=5,6\text{Hz}$, 1H, CHN); 6,32 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 2H, Ph); 7,10-7,60 (m, 10H, Ph); 7,75 (d, $J=7,3\text{Hz}$, 2H, Ph). (**Espectro 21**)

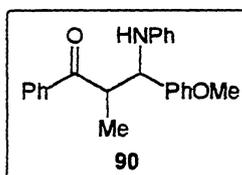
RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 16,7 (CH_3); 46,2 (CHCH_3); 61,0 (CHN); 114,9; 126,6; 128,1; 128,2; 128,6; 131,5; 131,7; 133,2; 133,4; 136,9; 141,2; 146,1 - ($\text{C}_{\text{aromáticos}}$); 204,0 (C=O). (**Espectro 22**)

Infravermelho (KBr): 3395 cm^{-1} (NH), 1670 cm^{-1} (C=O). (**Espectro 23**)

Análise Elementar

Calculado: C (67,00%), H (5,08%), N (3,55%) - Medido: C (67,00%), H (5,09%), N (3,45%)

Síntese do Composto β -Aminocarbonílico 90



RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,25 (d, $J=7,1\text{Hz}$, 3H, CH_3); 3,70 (s, 3H, OCH_3); 3,99 (m, 1H, CHCH_3); 4,68 (d, $J=6,4\text{Hz}$, 1H, CHN); 6,40-7,95 (m, 10H, Ph). (**Espectro 24**)

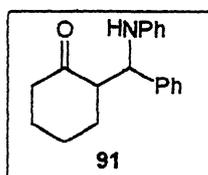
RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 11,6 (CH₃); 47,0 (CHCH₃); 55,1 (OCH₃); 58,6 (CHN); 113,7; 113,9; 114,3; 117,4; 127,8; 128,2; 128,7; 128,9; 131,9; 133,2; 133,4; 136,2; 147,2; 158,6 - (C_{aromáticos}); 202,7 (C=O). (Espectro 25)

Infravermelho (KBr): 3400 cm⁻¹ (NH), 1685 cm⁻¹ (C=O). (Espectro 26)

Análise Elementar

Calculado: C (80,00%), H (6,66%), N (4,06%) - Medido: C (79,85%), H (6,45%), N (4,20%)

Síntese do Composto β -Aminocarbonílico 91



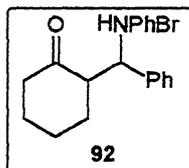
RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 1,60-2,10 (m, 6H); 2,25-2,52 (m, 2H); 2,75-2,90 (m, 1H, CHCH₃); 4,65 (d, J=7,2Hz, 1H, CHN), 6,50-7,50 (m, 10H, Ph) (Espectro 27)

RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 24,4; 28,6; 32,0; 42,5; 57,8; 59,3; 114,9; 118,9; 128,1; 129,2; 129,7; 141,7; 147,0. (Espectro 28)

Infravermelho (KBr): 3382 cm⁻¹ (NH), 1680 cm⁻¹ (C=O). (Espectro 29)

Análise Elementar

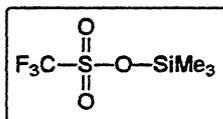
Calculado: C (81,72%), H (7,53%), N (5,02%) - Medido: C (81,62%), H (7,80%), N (5,47%)

Síntese do Composto β -Aminocarbonílico 92

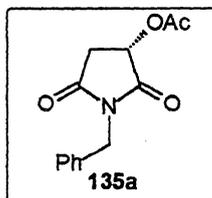
RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 1,62-2,15 (m, 6H); 2,20-2,55 (m, 2H); 2,70-2,90 (m, 1H, CHCH₃); 4,52 (d, J=7,2Hz, 1H, CHN), 6,30-7,50 (m, 10H, Ph). (Espectro 30)

RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 24,8; 27,9; 28,4; 42,3; 56,3; 57,2; 115,1; 115,6; 127,1; 127,4; 128,4; 131,6; 141,0; 146,3, 212,8 . (Espectro 31)

Infravermelho (KBr): 3380 cm⁻¹ (NH), 1730 cm⁻¹ (C=O). (Espectro 32)

III.1.2.4. Procedimento Geral para a síntese do Trifluorometanossulfonato de Trimetilsilila

A um balão sob atmosfera inerte à temperatura ambiente contendo 1,0 mmol de ácido trifílico foi adicionado 1,5 mmol de cloreto de trimetilsilila gota à gota. A solução permaneceu sob aquecimento em banho de óleo a 110 °C por 24 horas. A mistura reacional foi destilada à temperatura de 143-144 °C à pressão ambiente.

III.1.2.5. Síntese das *N*-benzil succinimidas 135a, 138-143 substituídas em C-3**Síntese da *N*-benzil-3-acetoxisuccinimida 135a**

Uma mistura de 4g (29,8 mmol) de ácido málico e 30 mL de cloreto de acetila foi refluxada por 10h, após transcorrido este tempo o excesso de cloreto de acetila foi destilado e o

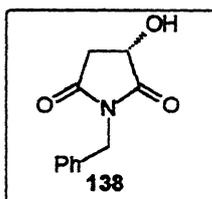
resíduo retirado com bomba à vácuo. O líquido viscoso resultante foi então dissolvido em 15ml de diclorometano seguido de adição lenta de 3,2mL (29,8 mmol) de benzilamina, a mistura reacional permaneceu sob agitação por 6h. Após destilou-se o diclorometano e o resíduo de solvente foi retirado com auxílio de bomba de vácuo. A mistura remanescente permaneceu sob refluxo por 12h com 25 mL de cloreto de acetila. O excesso de cloreto de acetila foi destilado e o óleo resultante concentrado no vácuo. Finalmente o produto bruto foi purificado em coluna de sílica gel utilizando como eluente uma mistura hexano/acetato de etila na proporção de 75:25. Obtendo-se o composto 135a como um óleo viscoso com 85% de rendimento, caracterizado por RMN de ^1H , RMN de ^{13}C e IV.

RMN- ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 2,13 (s, 3H, COCH_3); 2,68 (dd, $J=18,2\text{Hz}$ e $J=4,8\text{Hz}$, 1H, CH_2CO); 3,13 (dd, $J=18,8\text{Hz}$ e $J=8,8\text{Hz}$, 1H, CH_2CO); 4,67 (s, 2H, CH_2Ph); 5,41 (dd, $J=8,6\text{Hz}$ e $J=4,8\text{Hz}$, 1H, CHOCOCH_3); 7,26-7.40 (m, 5H, Ph). (Espectro 33)

RMN- ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 20,4 (COCH_3); 35,6 (CH_2CO); 42,6 (CH_2Ph); 67,4 (CHOCOCH_3); 128,1; 128,4; 128,7; 128,8; 135,0 - ($\text{C}_{\text{aromáticos}}$); 169,7 ($\text{CH}_2\text{NC=O}$); 172,8 (CHNC=O); 173,1 (OC=O). (Espectro 34)

Infravermelho (NaCl, filme): 1793 cm^{-1} , 1740 cm^{-1} , 1713 cm^{-1} . (Espectro 35)

Preparação da N-Benzil-3-hidróxisuccinimida 138



A uma solução da N-benzil-3-acetóxisuccinimida **135a** (1g, 2,9 mmol) em etanol (20 mL), sob agitação magnética à temperatura ambiente foi adicionado, lentamente, cloreto de acetila (0,85 mL) e em seguida a mistura reacional foi colocada sob refluxo por 24h. A mistura bruta foi concentrada em evaporador rotatório e purificada em coluna de sílica gel, utilizando como eluente uma mistura hexano/acetato de etila numa proporção de 65:35, obtendo-se o composto **138** como um sólido branco com um rendimento de 98% que foi caracterizado por RMN de ^1H , RMN de ^{13}C e IV.

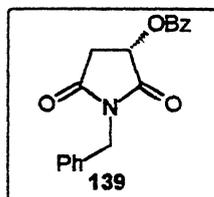
RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 2,65 (dd, J=18,3Hz e J=4,7Hz, 1H, CH₂CO); 3,1 (dd, J=18,2Hz e J=8,3Hz, 1H, CH₂CO); 4,18 (d, J=3,4Hz, 1H, CH₂CO); 4,55 (dd, J=8,2Hz e J=4,1Hz, 1H, CHOH); 4,62 (s, 2H, CH₂Ph); 7,25-7,34 (m, 5H, Ph). (Espectro 36)

RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 20,4 (COCH₃); 37,2 (CH₂CO); 42,3 (CH₂Ph); 66,8 (CHOH); 128,0; 128,6; 128,7; 135,1 - (C_{aromáticos}); 173,9 (CH₂NC=O); 178,3 (CHNC=O). (Espectro 37)

Infravermelho (KBr): 3400cm⁻¹ (OH), 1689cm⁻¹(NC=O). (Espectro 38)

Ponto de fusão: 102-104 °C.

Preparação da N-Benzil-3-benzoilóxi-succinimida 139



A uma solução da 3-hidróxi-succinimida **138** (1,0g, 5,0 mmol) em diclorometano (10 mL) sob atmosfera inerte e à temperatura de 0°C (banho de gelo) foi adicionado o cloreto de benzoíla (0,800g, 5,8 mmol) e em seguida a piridina (0,5g, 6,3 mmol). A mistura reacional permaneceu sob agitação 24h à temperatura ambiente. A solução foi diluída em diclorometano (20 mL), lavada com água (3x10 mL), as fases orgânicas foram extraídas e combinadas, secas com sulfato de magnésio anidro, filtradas e o solvente removido em evaporador rotatório. A mistura resultante foi purificada em coluna de sílica gel, utilizando como eluente uma mistura hexano/acetato de etila numa proporção de 93:7, obtendo-se o produto **139** como um sólido branco com 65% de rendimento, sendo caracterizado por RMN de ¹H, RMN de ¹³C e IV.

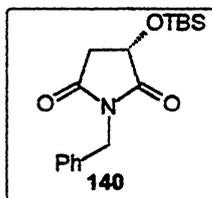
RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 2,82 (dd, J=18,6Hz e J=4,6Hz, 1H, CH₂CO); 3,12 (dd, J=18,6Hz e J=8,6Hz, 1H, CH₂CO); 4,70 (s, 2H, CH₂Ph); 5,66 (dd, J=8,6Hz e J=4,6Hz, 1H, CHO); 7,40 (m, 8H, Ph); 8,03 (d, J=7,6Hz, 2H, Ph). (Espectro 39)

RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 35,8 (CH₂CO); 42,7 (CH₂Ph); 67,9 (CHO); 128,0; 128,3; 128,6; 128,9; 129,9; 133,7; 135,5 - (C_{aromáticos}); 165,9 (CH₂NC=O); 172,8 (CHNC=O); 173,0 (COCH). (Espectro 40)

Infravermelho (KBr): 3100 cm^{-1} , 1760 cm^{-1} , 1700 cm^{-1} . (Espectro 41)

Ponto de fusão: 92-94 °C

Preparação da N-Benzil-3-óxi-terc-butildimetilsilil-succinimida 140



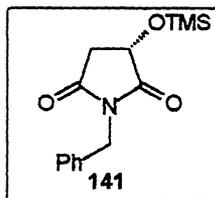
À uma solução da 3-hidróxi-succinimida **138** (0,300g, 1,5 mmol) em dimetilformamida (0,5 mL) sob atmosfera inerte à temperatura ambiente foi adicionado o cloreto de terc-butildimetilsilil (0,270g, 1,8 mmol) e em seguida o imidazol (0,255g, 3,7 mmol). A mistura reacional permaneceu sob agitação 24h à temperatura ambiente. Após a diluição com éter etílico (30 mL), a solução foi lavada com água (3x10 mL), as fases orgânicas foram extraídas e combinadas, secas com sulfato de magnésio anidro, filtradas e o solvente removido em evaporador rotatório. A mistura resultante foi purificada em coluna de sílica gel, utilizando como eluente uma mistura hexano/acetato de etila numa proporção de 95:5, obtendo-se o produto **140** como um sólido branco com 70% de rendimento, sendo caracterizado por RMN de ^1H , RMN de ^{13}C e IV.

RMN- ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 0,90 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 0,16; 0,17 (2s, 6H, 2CH_3); 2,60 (dd, $J=17,9\text{Hz}$ e $J=4,5\text{Hz}$, 1H, CH_2CO); 3,01 (dd, $J=17,9\text{Hz}$ e $J=8,1\text{Hz}$, 1H, CH_2CO); 4,55 (dd, $J=8,1\text{Hz}$ e $J=4,6\text{Hz}$, 1H, CHO); 4,63 (d, $J=2,2\text{Hz}$, 2H, CH_2Ph); 7,23-7,42 (m, 5H, Ph). (Espectro 42)

RMN- ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ -4,6, -5,2 (2CH_3); 18,1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 25,5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 38,7 (CH_2CO); 42,1 (CH_2Ph); 67,8 (CHO); 127,9; 128,6; 128,8; 135,5 - ($\text{C}_{\text{aromáticos}}$); 173,6 ($\text{CH}_2\text{NC}=\text{O}$); 176,1 ($\text{CHNC}=\text{O}$). (Espectro 43)

Infravermelho (KBr): 1793 cm^{-1} , 1714 cm^{-1} . (Espectro 44)

Ponto de fusão: 60-62 °C

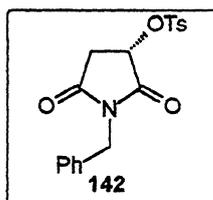
Preparação da *N*-Benzil-3-trimetilsililoxi-succinimida 141

À uma solução da 3-hidróxi-succinimida **138** (1,0g, 5,0 mmol) em diclorometano (20 mL) sob atmosfera inerte à temperatura de 0°C (banho de gelo) foi adicionado o cloreto de trimetilsilila (0,684g, 6,3 mmol) e em seguida trietilamina (0,515g, 5,1 mmol). Após a adição dos reagentes a solução permaneceu sob agitação à 0°C por 1h, depois foi deixada sob agitação por 24h à temperatura ambiente. A solução resultante foi diluída com diclorometano (20 mL), lavada com solução de HCl 5% em água (3x10 mL), água (3x10 mL), as fases orgânicas foram combinadas, secas com sulfato de magnésio anidro, filtradas e o solvente removido em evaporador rotatório. A mistura resultante foi purificada em coluna de sílica gel, utilizando como eluente uma mistura hexano/acetato de etila numa proporção de 93:7, obtendo-se o produto **141** como um sólido branco com 75% de rendimento, sendo caracterizado por RMN de ¹H, RMN de ¹³C e IV.

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 0,20 (s, 9H, 3 CH₃); 2,58 (dd, J=18Hz e J=4,8Hz, 1H, CH₂CO); 2,99 (dd, J=18Hz e J=8,0Hz, 1H, CH₂CO); 4,55 (dd, J=7,0Hz e J=4,6Hz, 1H, CHO); 4,63 (s, 2H, CH₂Ph); 7,32 (m, 5H, Ph). (Espectro 45)

RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 0,0 (3CH₃); 38,7 (CH₂CO); 42,3 (CH₂Ph); 67,5 (CHO); 127,9; 128,5; 128,8; 135,7 - (C_{aromáticos}); 173,8 (CH₂NC=O); 176,2 (CHNC=O). (Espectro 46)

Infravermelho (KBr): 3020 cm⁻¹, 1718 cm⁻¹. (Espectro 47)

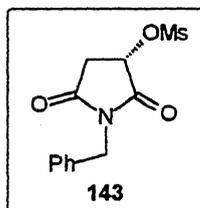
Preparação da *N*-Benzil-3-*p*-toluenosulfoniloxi-succinimida 142

À uma solução da 3-hidróxi-succinimida **138** (0,300g, 1,5 mmol) em diclorometano (5,0 mL) sob atmosfera inerte à temperatura de 0°C (banho de gelo) foi adicionado o cloreto de tosila (0,556g, 2,9 mmol) e em seguida piridina (0,117g, 1,5 mmol). A solução permaneceu sob agitação por 8h à temperatura de 0°C. Após a diluição com diclorometano (20 mL), lavada com solução de HCl 5% em água (3x10 mL), água (3x10 mL), as fases orgânicas foram combinadas, secas com sulfato de magnésio anidro, filtradas e o solvente removido em evaporador rotatório. A mistura resultante foi purificada em coluna de sílica gel, utilizando como eluente uma mistura hexano/acetato de etila numa proporção de 85:15, obtendo-se o produto **142** como um sólido branco com 53% de rendimento, sendo caracterizado por RMN de ^1H , RMN de ^{13}C e IV.

RMN- ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 2,45 (s, 3H, CH_3); 2,82 (dd, $J=18,6\text{Hz}$ e $J=4,6\text{Hz}$, 1H, CH_2CO); 3,12 (dd, $J=18,6\text{Hz}$ e $J=8,6\text{Hz}$, 1H, CH_2CO); 4,62 (s, 2H, CH_2Ph); 5,17 (dd, $J=8,6\text{Hz}$ e $J=4,6\text{Hz}$, 1H, CHO); 7,30 (m, 7H, Ph); 7,85 (d, $J=8,3\text{Hz}$, 2H, Ph). (Espectro 48)

RMN- ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 21,7 (CH_3); 36,0 (CH_2CO); 42,8 (CH_2Ph); 71,7 (CHO); 128,1; 128,3; 128,2; 128,7; 129,9; 130,0; 132,3; 134,7; 145,7 - ($\text{C}_{\text{aromáticos}}$); 170,6 ($\text{CH}_2\text{NC}=\text{O}$); 171,9 ($\text{CHNC}=\text{O}$). (Espectro 49)

Infravermelho (KBr): 1719 cm^{-1} . (Espectro 50)

Preparação da *N*-Benzil-3-metilsulfoniloxi-succinimida 143

À uma solução da 3-hidróxi-succinimida **138** (1,0g, 5,0 mmol) em diclorometano (20 mL) sob atmosfera inerte à temperatura de 0°C (banho de gelo) foi adicionado o cloreto de mesila

(0,726g, 6,3 mmol) e em seguida piridina (0,386g, 5,0 mmol). A solução permaneceu sob agitação por 8h à temperatura de 0°C. Após a diluição com diclorometano (20 mL), lavada com solução de HCl 5% em água (3x10 mL), água (3x10 mL), as fases orgânicas foram combinadas, secas com sulfato de magnésio anidro, filtradas e o solvente removido em evaporador rotatório. A mistura resultante foi purificada em coluna de sílica gel, utilizando como eluente uma mistura hexano/acetato de etila numa proporção de 80:20, obtendo-se o produto **143** como um sólido branco com 45% de rendimento, sendo caracterizado por RMN de ^1H , RMN de ^{13}C e IV.

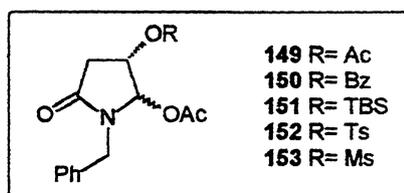
RMN- ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 2,88 (dd, $J=18\text{Hz}$ e $J=4,8\text{Hz}$, 1H, CH_2CO); 3,22 (dd, $J=18\text{Hz}$ e $J=8,8\text{Hz}$, 1H, CH_2CO); 3,24 (s, 3H, CH_3); 4,67 (s, 2H, CH_2Ph); 5,48 (dd, $J=9,8\text{Hz}$ e $J=4,8\text{Hz}$, 1H, CHO); 7,35 (m, 5H, Ph). (Espectro 51)

RMN- ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , APT): δ 33,9 (CH_2CO); -39,4 (CH_3); 42,9 (CH_2Ph); -72,4 (CHO); -128,8; -128,8; -128,9; 134,6 - ($\text{C}_{\text{aromáticos}}$) 171,7 ($\text{CH}_2\text{NC}=\text{O}$); 171,8 ($\text{CHNC}=\text{O}$). (Espectro 52)

Infravermelho (KBr): 3040 cm^{-1} , 1720 cm^{-1} . (Espectro 53)

Ponto de fusão: 112-114 °C

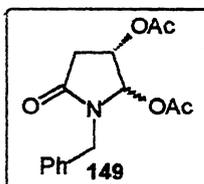
III.1.2.6. Procedimento Geral para a síntese das *N*-Benzil-5-acetóxilactama 149-153



À uma solução das respectivas *N*-benzil-3-oxi-succinimidas **135a**, **139-143** (1,0 mmol) em etanol seco (20 mL) resfriada à -23°C através de um banho de CCl_4 /gelo seco foi adicionado NaBH_4 (2,0 mmol) em pequenas porções. Após transcorrido de 30min – 4h, a reação foi interrompida pela adição de HCl 2N até o pH de 2-3, seguida da adição de uma solução saturada de NaHCO_3 até pH 7. Em seguida, a mistura reacional é deixada tomar a temperatura ambiente e então extraída com CH_2Cl_2 (3 x 10mL), as fases orgânicas combinadas, secas com MgSO_4 e o solvente retirado em evaporador rotatório. À mistura reacional bruta (1,0 mmol) dissolvida em diclorometano (15 mL) sob atmosfera inerte e à temperatura de 0°C

(banho de gelo) foram adicionados o anidrido acético (1,5 mmol), trietilamina (1,0 mmol), e em seguida 4-*N,N*-dimetilamino piridina (0,1 mmol). A solução permaneceu sob agitação de 1h-5h a esta temperatura. Após este período a reação foi interrompida com a adição de uma solução aquosa de HCl (2N), a fase orgânica foi extraída, lavada com solução saturada de NaHCO₃, água (3 x 5 mL), as fases orgânicas depois de combinadas foram secas com sulfato de magnésio anidro, filtradas e o solvente removido em evaporador rotatório. A mistura bruta foi purificada em coluna de sílica gel, utilizando como eluente uma mistura hexano/acetato de etila numa proporção de 80:20 (**149**, R=Ac), 85:15 (**150**, R=Bz), 88:12 (**151**, R=TBS), 80:20 (**152**, R=Ts); 75:25 (**153**, R=Ms). Os produtos obtidos tiveram rendimentos que variaram de 60-80%, sendo caracterizados por RMN de ¹H, RMN de ¹³C e IV.

N-benzil-4,5-diacetoxi-butirolactama 149

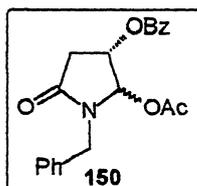


RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 1,83 (s, 3H, CH₃); 1,94 (s, 3H, CH₃); 2,57 (dd, J=5,8 e J=11,2, 1H, CH₂CO); 2,70 (dd, J=5,6 e J=11,2, 1H, CH₂CO); 4,20 (d, J=14,8, 1H, CH₂Ph); 4,58 (d, J=14,8, 1H, CH₂Ph); 5,20 (m, 1H, CHO); 6,20 (d, J=3,6, 1H, CHN); 7,16-7,26 (m, 5H, Ph). (Espectro 54)

RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 20,3 (CH₃); 20,3 (CH₃); 33,6 (CH₂CO); 44,5 (CH₂Ph); 65,7 (CHO); 81,2 (CHN); 127,7; 128,1; 128,9; 135,6 - (C_{aromáticos}); 169,0 (NC=O); 169,8 (OC=O); 171,3 (OC=O). (Espectro 55)

Infravermelho (NaCl, Filme): 1744cm⁻¹. (Espectro 56)

Rendimento: 80 %

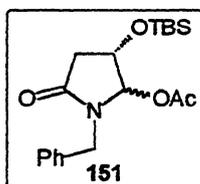
N-benzil-4-benzoiloxi-5-acetoxi-butirolactama 150

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): isômero cis: δ 1,86 (s, 3H, CH₃); 2,82 (dd, J=11,2 e J=5,8, 1H, CH₂CO); 2,95 (dd, J=11,2 e J=5,5, 1H, CH₂CO); 4,29 (d, J=15,0, 1H, CH₂Ph); 4,73 (d, J=15,0, 1H, CH₂Ph); 5,50 (m, 1H, CHO); 6,46 (d, J=5,2, 1H, CHN); 7,30-7,80 (m, 10 H, Ph). (Espectro 57)

RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃): isômero cis: δ 20,5 (CH₃); 34,1 (CH₂CO); 44,7 (CH₂Ph); 66,7 (CHO); 81,4 (CHN); 127,8; 128,4; 128,5; 128,7; 129,5; 129,7; 133,6; 135,8 - (C_{aromáticos}); 165,4 (NC=O); 169,9 (OC=O); 171,4 (OC=O). (Espectro 58)

Infravermelho (KBr): 3055 cm⁻¹, 1742 cm⁻¹, 1721 cm⁻¹. (Espectro 59)

Rendimento: 80 %

N-benzil-4-tercbutildimetilsililoxi-5-acetoxi-butirolactama 151

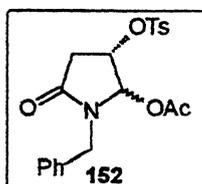
RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): isômero cis: δ 0,04 e 0,06 (2s, 6H, 2CH₃); 0,82; (s, 9H, C(CH₃)₃); 1,92 (s, 3H, CH₃C=O); 2,49 (ddd, J=16,6Hz, J=5,8Hz e J=1,0Hz, CH₂CO); 2,67 (dd, J=16,8Hz e J=7,0Hz, CH₂CO); 4,18 (d, J=14,8Hz, 1H, CH₂Ph); 4,34 (ddd, J=12,0Hz, J=8,6Hz e 5,2Hz, 1H, CHO); 4,67 (d, J=14,8, 1H, CH₂Ph); 6,08 (d, J=5,2Hz, 1H, CHN); 7,20-7,30 (m, 5H, Ph).
Isômero trans: δ 0,05; 0,08 (s, 6H, 2CH₃); 0,83 (s, 9H, C(CH₃)₃); 1,95 (s, 3H, CH₃C=O); 2,30 (d, J=17,2Hz, 1H, CH₂CO); 2,81 (dd, J=17,0Hz e J=5,6Hz, 1H, CH₂CO); 4,10-4,18 (m, 1H, CHO); 4,15 (d, J=14,5Hz, 1H, CH₂Ph); 4,86 (d, J=15,0Hz, 1H, CH₂Ph); 5,77 (s, 1H, CHN); 7,20-7,35 (m, 5H, Ph). (Espectro 60)

RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃): isômero *cis*: δ -5,2, -5,3 (2CH₃); 17,7 (C(CH₃)₃); 20,6(CH₃); 25,4 (C(CH₃)₃); 37,3 (CH₂CO); 44,5 (CH₂Ph); 66,1 (CHN); 83,0 (CHO); 127,6; 128,2; 128,5; 136,0 - (C_{aromáticos}); 170,1 (CH₂NC=O), 172,6 (CH₃C=O). Isômero *trans*: δ -5,0, -5,2 (2CH₃); 17,7 (C(CH₃)₃); 20,7(CH₃); 25,4 (C(CH₃)₃); 38,9 (CH₂CO); 44,1 (CH₂Ph); 69,6 (CHN); 89,0(CHO); 127,4; 127,6; 128,5; 135,8 - (C_{aromáticos}); 170,0 (CH₂NC=O), 174,5 (CH₃C=O). (Espectro 61)

Infravermelho (KBr): 3054 cm⁻¹, 1746 cm⁻¹, 1714 cm⁻¹. (Espectro 62)

Rendimento: 75 %

N-benzil-4-paratoluenosulfoniloxi-5-acetoxi-butirolactama 152

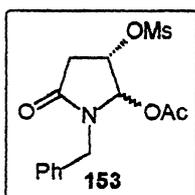


RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): isômero *cis*: δ 1,91 (s, 3H, COCH₃) 2,45 (s, 3H, CH₃); 2,6 (d, J=8,4Hz, 1H, CH₂CO); 2,68 (d, J=8,4Hz, 1H, CH₂CO); 4,19 (d, J=14,8Hz, 1H, CH₂Ph); 4,77 (d, J=14,8Hz, 1H, CH₂Ph); 4,89 (dt, J=8,4Hz e J=5,6Hz, 1H, CHO); 6,20 (d, J=5,4Hz, 1H, CHN); 7,10-7,43 (m, 7H, Ph), 7,74 (d, J= 8,2Hz, 2H, Ph). (Espectro 63)

RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃): isômero *cis*: δ 20,5 (COCH₃); 21,7 (CH₃); 34,3 (CH₂CO); 44,6 (CH₂Ph); 70,9 (CHN); 80,5 (CHO); 127,8; 127,9; 128,4; 128,7; 130,0; 132,6; 135,6; 145,6 - (C_{aromáticos}); 169,9 (CH₂NC=O); 170,2 (CH₂OC=O). (Espectro 64)

Infravermelho (KBr): 3054 cm⁻¹, 1709 cm⁻¹. (Espectro 65)

Rendimento: 65 %

N-benzil-4-parametilsufoniloxi-5-acetoxi-butirolactama 153

RMN-¹H (200 MHz, CD₃CN): δ 1,99 (s, 3H, OCH₃); 2,85 (d, J=8,8Hz, 1H, CH₂CO); 3,00 (d, J=8,8Hz, 1H, CH₂CO); 3,02 (s, 3H, CH₃); 4,22 (d, J=14,6Hz, 1H, CH₂Ph); 4,73 (d, J=14,6Hz, 1H, CH₂Ph); 5,10-5,20 (m, 1H, CHO); 6,28 (d, J=5,2Hz, 1H, CHN); 7,20-7,41 (m, 5H, Ph). (Espectro 66)

RMN-¹³C (50 MHz, CD₃CN): δ 20,6 (COCH₃); 34,4 (CH₃); 38,4 (CH₂CO); 43,7 (CH₂Ph); 70,6 (CHN); 80,8 (CHO); 128,1; 128,5; 128,9; 135,5 - (C_{aromáticos}); 170,2 (CH₂NC=O); 170,2 (CH₂OC=O). (Espectro 67)

Infravermelho (KBr): 3056 cm⁻¹, 1748 cm⁻¹, 1723 cm⁻¹. (Espectro 68)

Rendimento: 55 %

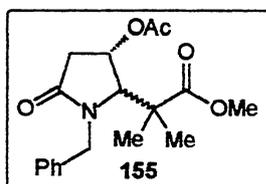
III.1.2.7. Preparação dos Compostos β -Aminocarbonílicos 155-168

Procedimento Geral 1

À uma solução contendo 1,5 mmol do nucleófilo e 0,8 mmol de InCl₃ em CH₂Cl₂ seco (3mL), sob atmosfera inerte e à temperatura de 0°C (banho de gelo), foi adicionado 1 mmol do precursor dissolvido em CH₂Cl₂ seco (2ml). A mistura permaneceu sob agitação por 1h à 0°C, e deixada à temperatura ambiente de 4 a 6h. Após Interromper-se a reação com adição de 3 ml de uma solução saturada de NaHCO₃, a mistura reacional foi diluída com diclorometano (5mL), lavada com H₂O (3 x 5mL), as fases orgânicas extraídas e combinadas, secas com MgSO₄ anidro, o solvente retirado em evaporador rotatório. A mistura bruta foi purificada em coluna de sílica gel, utilizando como eluente uma mistura hexano/acetato de etila. Os produtos obtidos tiveram rendimentos que variaram de 65-80% de rendimento.

Procedimento Geral 2

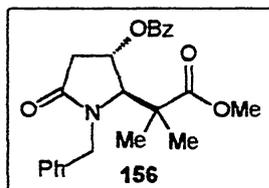
À uma solução contendo 1 mmol do precursor dissolvido em CH_2Cl_2 seco (2ml) e 1,5 mmol do nucleófilo foi adicionado 1,0 mmol de TMSOTf sob atmosfera inerte e à temperatura de 0°C (banho de gelo). Esta mistura permaneceu sob agitação por 1h à temperatura de 0°C , depois a solução é deixada à temperatura ambiente de 4 a 6h. Após Interromper-se a reação com adição de 3 ml de uma solução saturada de NaHCO_3 , a mistura reacional foi diluída com diclorometano (5mL), lavada com H_2O (3 x 5mL), as fases orgânicas extraídas e combinadas, secas com MgSO_4 anidro, o solvente retirado em evaporador rotatório. A mistura bruta foi purificada em coluna de sílica gel, utilizando como eluente uma mistura hexano/acetato de etila. Os produtos obtidos tiveram rendimentos que variaram de 55-75% de rendimento.

Composto β -Aminocarbonílico 155

RMN- ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 1,13 (s, 3H, CH_3); 1,20 (s, 3H, CH_3); 1,88 (s, 3H, COCH_3); 2,32 (d, $J=18,2$, 1H, CH_2CO); 2,78 (dd, $J=6,2\text{Hz}$ e $J=1,2\text{Hz}$, 1H, CH_2CO); 3,56 (s, 3H, OCH_3); 3,70 (d, $J=17,6\text{Hz}$, 1H, CH_2Ph); 3,71 (s, 1H, CHN); 5,12 (s, 1H, CHO); 5,20 (d, $J=17,0\text{Hz}$, 1H, CH_2Ph); 7,09-7,28 (m, 5H, Ph). (Espectro 69)

RMN- ^{13}C (200 MHz, CDCl_3): δ 20,8 (CH_3); 23,1 (CH_3); 37,8 (COCH_3); 45,5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 45,7 (CH_2Ph); 52,3 (CHN); 68,1 (CO_2CH_3); 68,5 (CHO); 127,5; 128,4; 135,7 - ($\text{C}_{\text{aromáticos}}$); 169,6 (NC=O), 173,7 (OC=O); 175,9 (OC=O). (Espectro 70)

Infravermelho (KBr): 2997 cm^{-1} , 1742 cm^{-1} , 1693 cm^{-1} . (Espectro 71)

Composto β -Aminocarbonílico 156

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): isômero *trans*: δ 1,20 e 1,34 (2s, 6H, 2CH₃); 2,54 (d, J=18,0, 1H, CH₂CO); 2,97 (dd, J=18,0Hz e J=6,2Hz, 1H, CH₂CO); 3,66 (s, 3H, OCH₃); 3,76 (d, J=16,8Hz, 1H, CH₂Ph); 3,97 (s, 1H, CHN); 5,20 (d, J=16,8Hz, 1H, CH₂Ph); 5,48 (d, J=6,0Hz, 1H, CHO); 7,20-7,70 (m, 7H, Ph); 7,88 (d, J=7,2Hz, 2H, Ph). (**Espectro 72**)

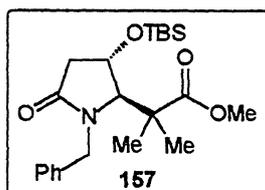
RMN-¹³C (200 MHz, CDCl₃): isômero *trans*: δ 20,9 (CH₃); 23,3 (CH₃); 29,7 (PhCOCH₃); 38,1 (CH₂CO); 45,5 (C(CH₃)₂); 45,7 (CH₂Ph); 52,4 (CHN); 69,1 (CO₂CH₃); 70,1 (CHO); 127,53; 127,64; 127,64; 128,40; 128,58; 129,6; 133,4; 135,7 - (C_{aromáticos}); 165,2 (NC=O), 173,8 (OC=O); 175,9 (OC=O). (**Espectro 73**)

Infravermelho (KBr): 3055 cm⁻¹, 2988 cm⁻¹, 1717 cm⁻¹, 1694 cm⁻¹. (**Espectro 74**)

Análise Elementar

Calculado: C (69,88%), H (6,33%), N (3,54) - Medido: C (69,75%), H (6,67%), N (3,18).

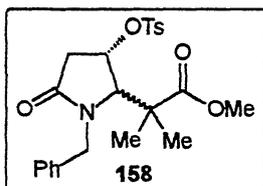
Composto β -Aminocarbonílico 157



RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): isômero *trans*: δ 0,01; 0,06 (2s, 6H, 2CH₃); 0,85 (s, 9H, C(CH₃)₃); 1,17; 1,21 (2s, 6H, C(CH₃)₂); 2,30 (d, J=17,6Hz, 1H, CH₂CO); 2,72 (dd, J=17,0Hz e J=5,2Hz, 1H, CH₂CO); 3,64 (s, 3H, OCH₃); 3,74 (s, 1H, CHN); 3,78 (d, J=16,2Hz, 1H, CH₂Ph); 4,20 (d, J=5,2, 1H, CHO); 5,35 (d, J=16,2Hz, 1H, CH₂Ph); 7,20-7,40 (m, 5H, Ph). (**Espectro 75**)

RMN-¹³C (200 MHz, CDCl₃): isômero *trans*: δ -4,7; -4,9 (2CH₃); 17,6 (C(CH₃)₃); 21,6 (CH₃); 22,7 (CH₃); 25,5 (C(CH₃)₃); 41,3 (CH₂CO); 45,5 (C(CH₃)₂); 45,6 (CH₂Ph); 52,2 (CHN); 67,9 (CO₂CH₃); 72,4 (CHO); 127,1; 127,3; 128,4; 135,7 - (C_{aromáticos}); 174,7 (NC=O), 176,2 (OC=O). (**Espectro 76**)

Infravermelho (KBr): 3030 cm⁻¹, 2954 cm⁻¹, 1728 cm⁻¹, 1691 cm⁻¹. (**Espectro 77**)

Composto β -Aminocarbonílico 158

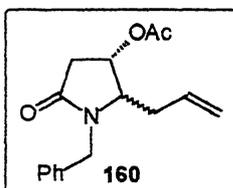
RMN- ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 1,12; 1,15 (2s, 6H, 2CH_3); 2,44 (d, $J=18,4\text{Hz}$, CH_2CO); 2,45 (s, 3H, CH_3); 2,75 (dd, $J=18,0\text{Hz}$ e $J=6,2\text{Hz}$, 1H, CH_2CO); 3,68 (s, 3H, OCH_3); 3,80 (d, $J=15,6\text{Hz}$, 1H, CH_2Ph); 3,98 (s, 1H, CHN); 5,04 (d, $J=6,0\text{Hz}$, 1H, CHO); 7,20 -7,70 (m, 5H, Ph). (Espectro 78)

RMN- ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 20,9 (CH_3); 21,6 (PhCH_3), 23,1(CH_3); 37,9 (CH_2CO); 45,4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 45,8 (CH_2Ph); 52,5 (CHN); 69,4 (CO_2CH_3); 75,8 (CHO); 127,3; 127,5; 127,7; 128,6; 129,9; 133,4; 135,2; 145,3 - ($\text{C}_{\text{aromáticos}}$); 172,7 (NC=O), 175,5 (OC=O). (Espectro 79)

Infravermelho (KBr): 2962 cm^{-1} , 1735 cm^{-1} , 1698 cm^{-1} . (Espectro 80)

Análise Elementar

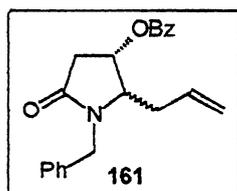
Calculado: C (62,02%), H (6,07%), N (3,15) - Medido: C (62,42%), H (5,94%), N (3,09)

Composto β -Aminocarbonílico 160

RMN- ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 1,98 (s, 3H, CH_3); 2,20-2,40 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{CH}_2$); 2,44 (dd, $J=1,2\text{Hz}$ e $J=18,0\text{Hz}$, 1H, CH_2CO); 2,87 (dd, $J=18,0\text{Hz}$ e $J=6,6\text{Hz}$, 1H, CH_2CO); 3,45 (dd, $J=6,8\text{Hz}$ e $J=4,2\text{Hz}$, 1H, CHN); 3,98 (d, $J=15,2\text{Hz}$, 1H, CH_2Ph); 5,00-5,20 (m, 2H, CHO , CH_2Ph); 5,25-5,40 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 5,51-5,60 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 7,22-7,37 (m, 5H, Ph). (Espectro 81)

RMN- ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 20,9 (CH_3); 34,7 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 37,7 (CH_2CO); 44,2 (CH_2Ph); 62,3 (CHN); 71,1 (CHO); 119,7 ($\text{CH}=\text{CH}_2$); 127,7; 127,8; 128,1 - ($\text{C}_{\text{aromáticos}}$); 132,0 ($\text{CH}=\text{CH}_2$); 136,0 ($\text{C}_{\text{aromático}}$), 170,3 (NC=O); 172,0 (OC=O). (Espectro 82)

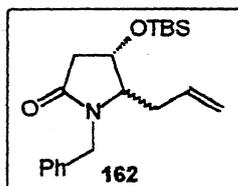
Infravermelho (NaCl, Filme): 2920 cm^{-1} , 1705 cm^{-1} , 1688 cm^{-1} . (Espectro 83)

Composto β -Aminocarbonílico 161

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 2,30-2,75 (m, 2H, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 2,63 (d, J=7,0, 1H, CH₂CO); 2,95 (dd, J=18,0Hz e J=6,6Hz, 1H, CH₂CO); 3,31 (dd, J=7,2Hz e J=4,4Hz, 1H, CHN); 3,98 (d, J=15,2Hz, 1H, CH₂Ph); 5,00-5,40 (m, 3H, CH=CH₂, CHO, CH₂Ph); 5,55-5,85 (m, 1H, CH=CH₂); 7,20-7,55 (m, 7H, Ph); 7,88 (d, J=7,2Hz, 2H, Ph). (Espectro 84)

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 34,7 ($\underline{\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 37,0 ($\underline{\text{CH}_2\text{CO}}$); 44,1 ($\underline{\text{CH}_2\text{Ph}}$); 62,8 ($\underline{\text{CHN}}$); 71,6 ($\underline{\text{CHO}}$); 119,7 (CH=CH₂); 127,6; 127,7; 127,8; 128,4; 128,7; 129,5 - (C_{aromáticos}), 131,8 (CH=CH₂); 133,6; 135,8 - (C_{aromáticos}), 172,0 (NC=O). (Espectro 85)

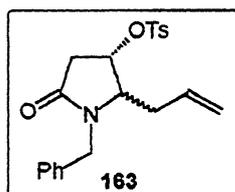
Infravermelho (NaCl, Filme): 3055 cm⁻¹, 1720 cm⁻¹, 1694 cm⁻¹. (Espectro 86)

Composto β -Aminocarbonílico 162

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 0,10; 0,13 (2s, 6H, 2CH₃); 0,95 (s, 9H, C(CH₃)₃); 2,30-2,50 (m, 2H, $\underline{\text{CH}_2\text{C}=\text{CH}_2$); 2,65 (dd, J=16,8Hz e J=7,2Hz, 1H, CH₂CO); 2,78 (dd, J=16,8Hz e J=5,7Hz, 1H, CH₂CO); 3,58 (dd, J=11,2Hz e J=6,3Hz, 1H, CHN); 4,03 (d, J=15,0Hz, 1H, CH₂Ph), 4,45 (dd, J=13,0Hz e J=6,6Hz, 1H, CHO); 5,03 (d, J=15,0Hz, 2H, CH₂Ph); 5,70 (m, 1H, $\underline{\text{CH}=\text{CH}_2$); 5,80 (m, 2H, CH=CH₂); 7,20-7,40 (m, 5H, Ph). (Espectro 87)

RMN-¹³C (200 MHz, CDCl₃): δ -5,1; -4,5 (2CH₃); 18,0 (C(CH₃)₃); 25,7 (C(CH₃)₃); 31,7 ($\underline{\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 40,4 ($\underline{\text{CH}_2\text{CO}}$); 44,1 ($\underline{\text{CH}_2\text{Ph}}$); 61,5 ($\underline{\text{CHN}}$); 67,3 ($\underline{\text{CHO}}$); 118,0 (CH=CH₂); 127,4, 127,8; 128,8 - (C_{aromáticos}); 132,8 (CH=CH₂); 136,7 - (C_{aromáticos}); 172,5 (NC=O). (Espectro 88)

Infravermelho (NaCl, Filme): 2930 cm⁻¹, 1740 cm⁻¹, 1692 cm⁻¹. (Espectro 89)

Composto β -Aminocarbonílico 163

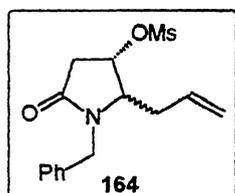
RMN- ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 2,10-2,40 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 2,45 (s, 1H, CH_3); 2,44-2,60 (m, 1H, CH_2CO); 2,73 (dd, $J=12,3\text{Hz}$ e $J=4,4\text{Hz}$, 1H, CH_2CO); 3,55-3,67 (m, 1H, CHN); 3,98 (d, $J=15,2\text{Hz}$, 1H, CH_2Ph); 4,81 (d, $J=4,4\text{Hz}$, 1H, CHO); 5,03-5,20 (m, 3H, $\text{CH}=\text{CH}_2$, CH_2Ph); 5,38-5,45 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 5,60-5,80 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 7,10-7,80 (m, 5H, Ph). (Espectro 90)

RMN- ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 21,6 (CH_3); 31,6 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 37,3 (CH_2CO); 44,0 (CH_2Ph); 59,7 (CHN); 74,6 (CHO); 119,5 ($\text{CH}=\text{CH}_2$); 127,4; 127,5; 127,7; 127,8; 128,0; 128,7 - ($\text{C}_{\text{aromáticos}}$), 131,9 ($\text{CH}=\text{CH}_2$); 135,6; 145,2; 145,3 - ($\text{C}_{\text{aromáticos}}$); 170,7 (NC=O). (Espectro 91)

Infravermelho (NaCl, Filme): 3055 cm^{-1} , 1698 cm^{-1} . (Espectro 92)

Análise Elementar

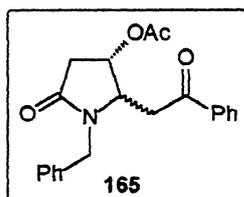
Calculado: C (65,46%), H (5,97%), N (3,64) – Medido: C (65,15%), H (5,63%), N (3,49)

Composto β -Aminocarbonílico 164

RMN- ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 2,30-2,50 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 2,67 (dd, $J=18,2$ e $J=1,6\text{Hz}$, 1H, CH_2CO); 2,79-2,90 (m, 1H, CH_2CO); 2,93 (s, 3H, CH_3); 3,67-3,79 (m, 1H, CHN); 3,99 (d, $J=15,2\text{Hz}$, 1H, CH_2Ph); 4,81 (d, $J=4,4\text{Hz}$, 1H, CHO); 5,03-5,20 (m, 3H, $\text{CH}=\text{CH}_2$, CH_2Ph); 5,60-5,80 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 7,10-7,50 (m, 5H, Ph). (Espectro 93)

RMN- ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 31,4 ($\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 37,3 (CH_2CO); 44,3 (CH_2Ph); 62,9 (CHN); 74,0 (CHO); 120,3 ($\text{CH}=\text{CH}_2$); 127,8; 127,9; 128,8 - ($\text{C}_{\text{aromáticos}}$), 131,1 ($\text{CH}=\text{CH}_2$); 135,5 ($\text{C}_{\text{aromático}}$); 170,7 (NC=O). (Espectro 94)

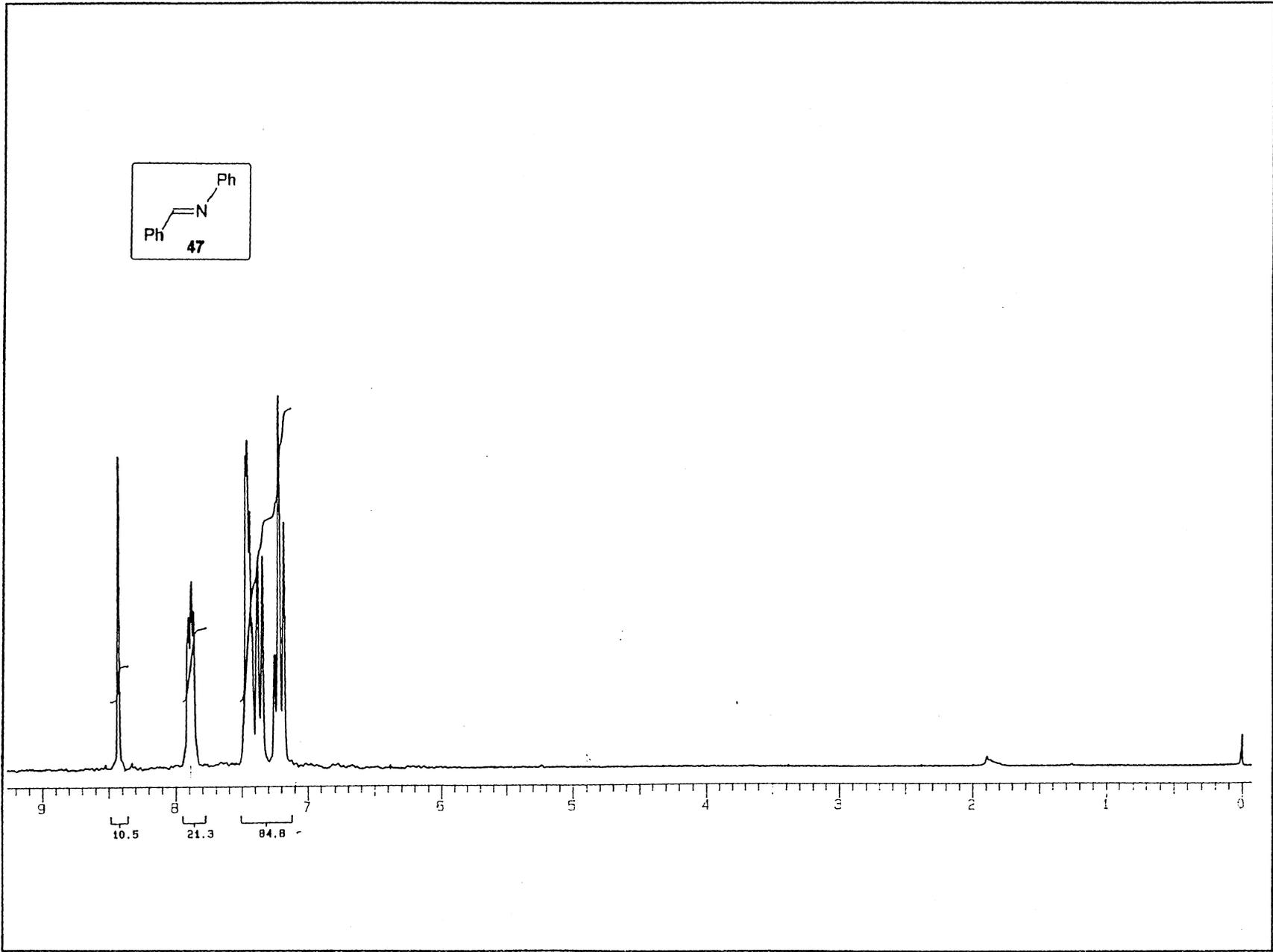
Infravermelho (NaCl, Filme): 3040 cm^{-1} , 1690 cm^{-1} . (Espectro 95)

Composto β -Aminocarbonílico 165

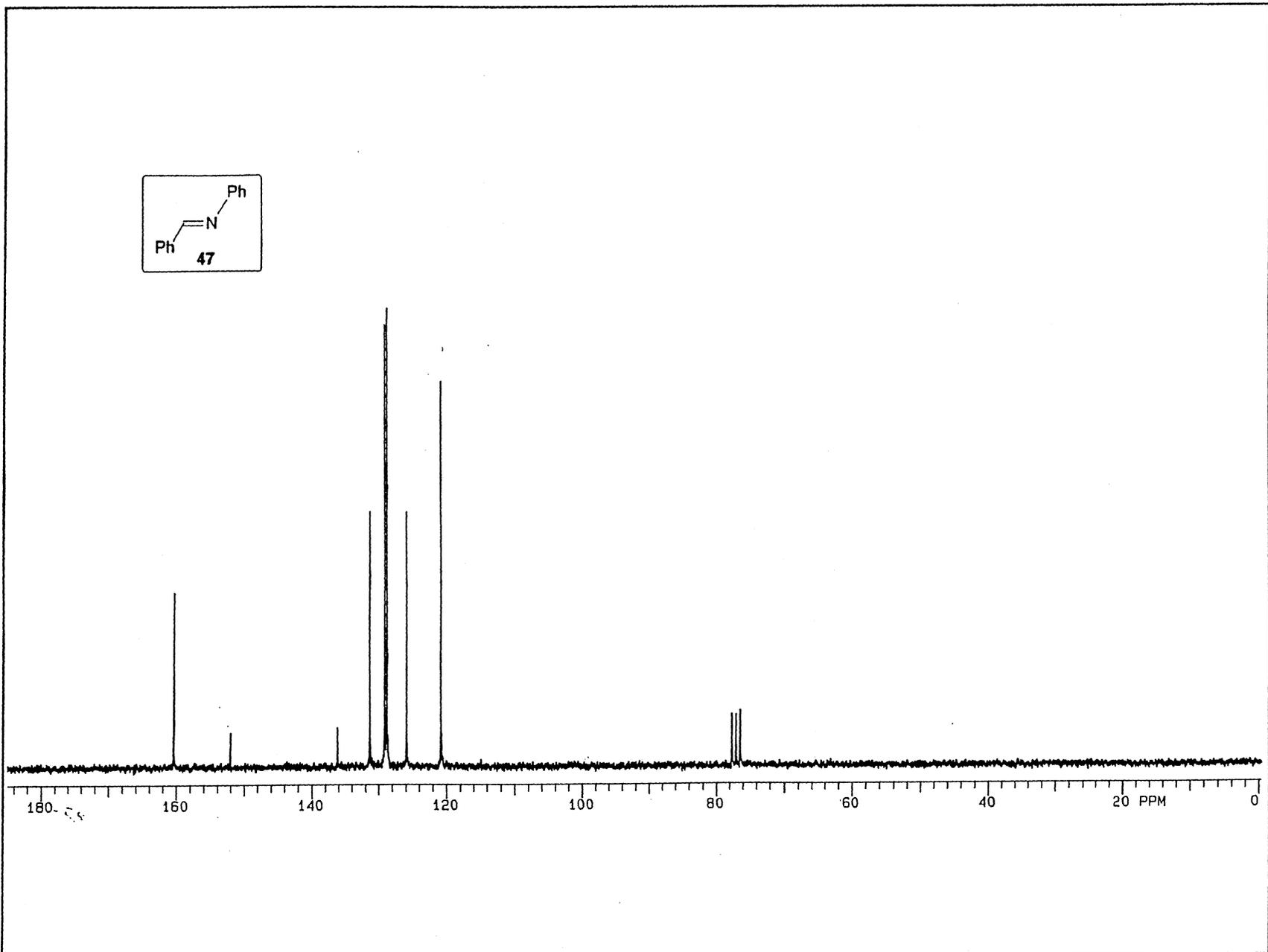
RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 2,01 (s, 3H, CH₃); 2,52 (dd, J=1,4Hz e J=18,0Hz, 1H, CH₂CO); 3,12 (dd, J=7,0Hz e J=14,2Hz, 1H, CH₂CO); 3,22 (d, J=5,0Hz e J=8,4Hz, 2H, CH₂COPh); 3,99 (t, J=5,0Hz, 1H, CHN); 4,20 (d, J=15,0Hz, 1H, CH₂Ph); 4,80 (d, J=15,0Hz, 1H, CH₂Ph); 5,11 (d, J=7,0Hz, 1H, CHO); 7,50 (m, 10H, Ph). (Espectro 96)

RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 20,9 (CH₃); 36,9 (CH₂CO), 39,3 (CH₂Ph); 69,8 (CHN); 72,1 (CHO); 127,6; 127,9; 128,6; 128,7; 133,5; 136,1; 136,5 - (C_{aromáticos}); 170,4 (NC=O); 172,4 (OC=O); 196,4 (COPh). (Espectro 97)

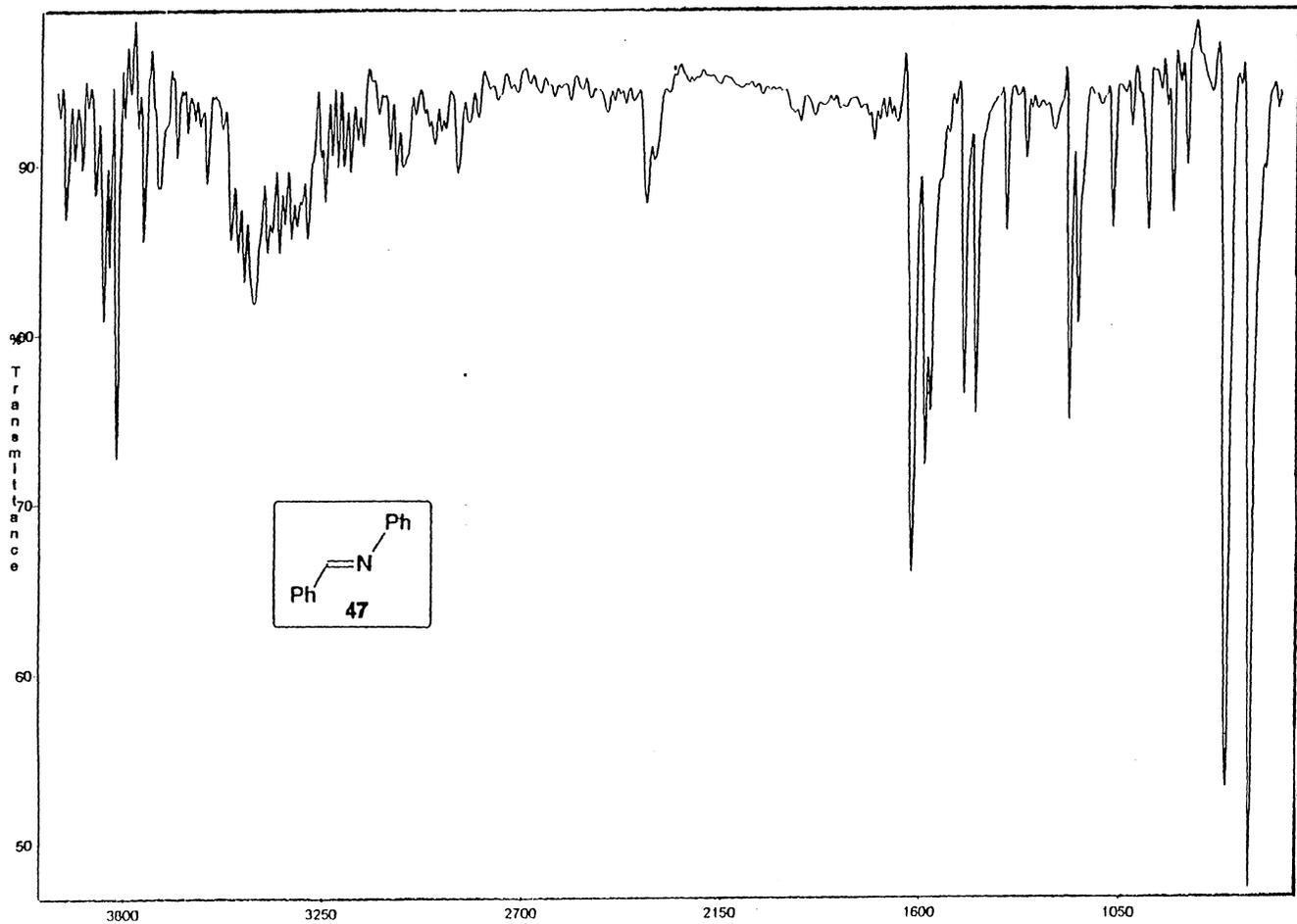
Infravermelho (KBr): 1732cm⁻¹, 1677 cm⁻¹. (Espectro 98)



Espectro 01: RMN- ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto 47.



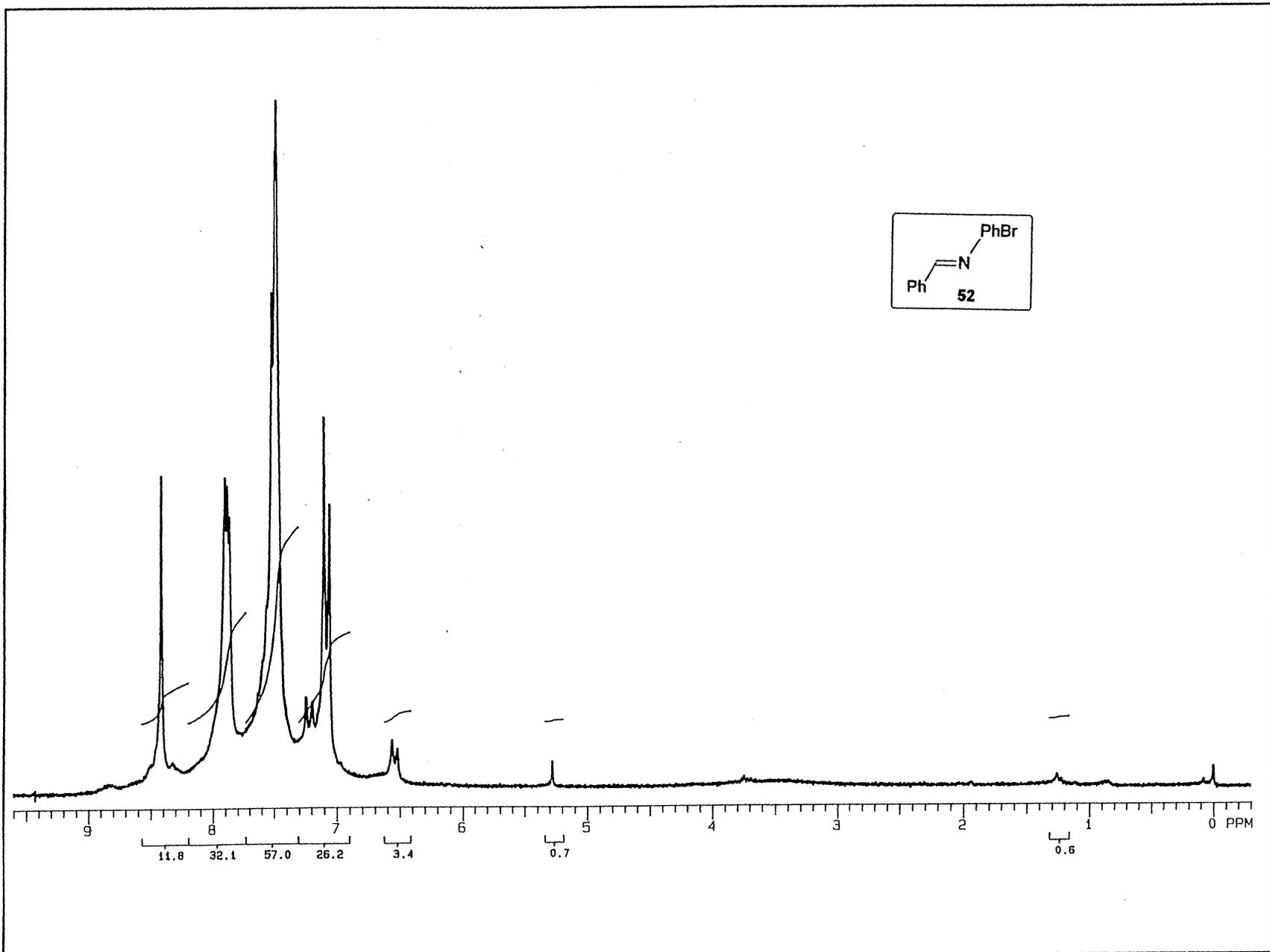
Espectro 02: RMN- ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto **47**.

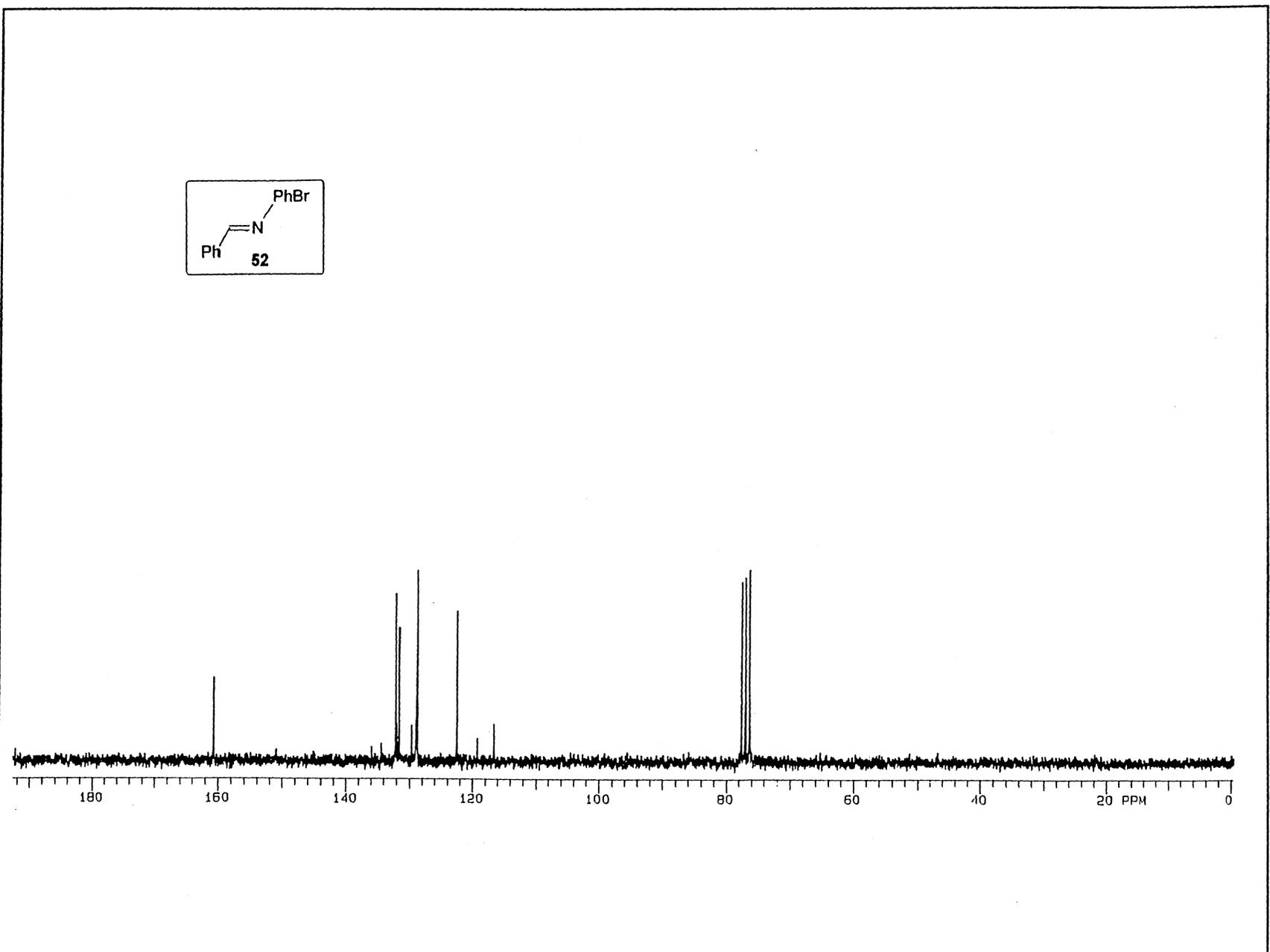


Espectro 03: Infravermelho do composto 47.

Espectro 04: RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃) do composto 52.

86

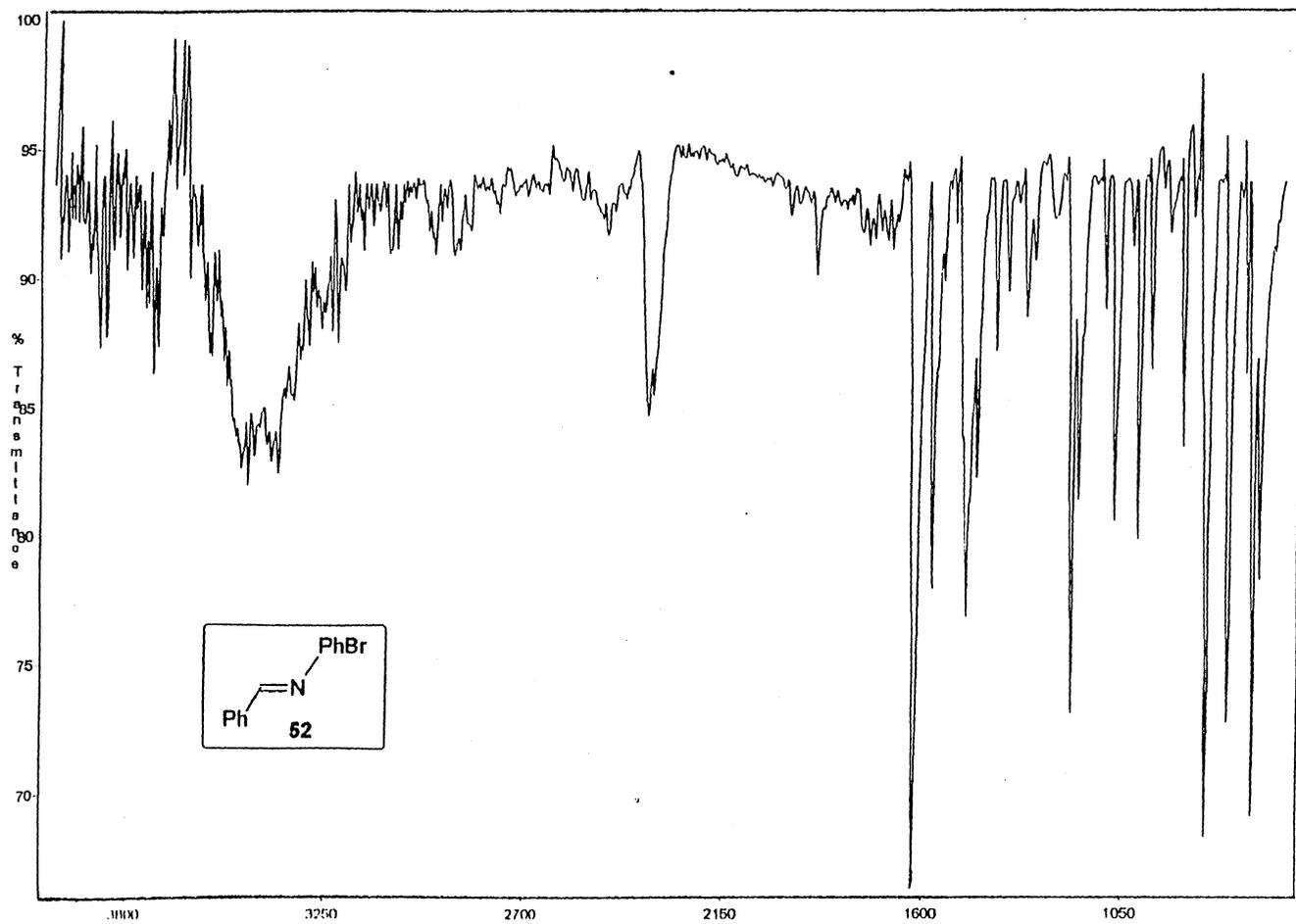


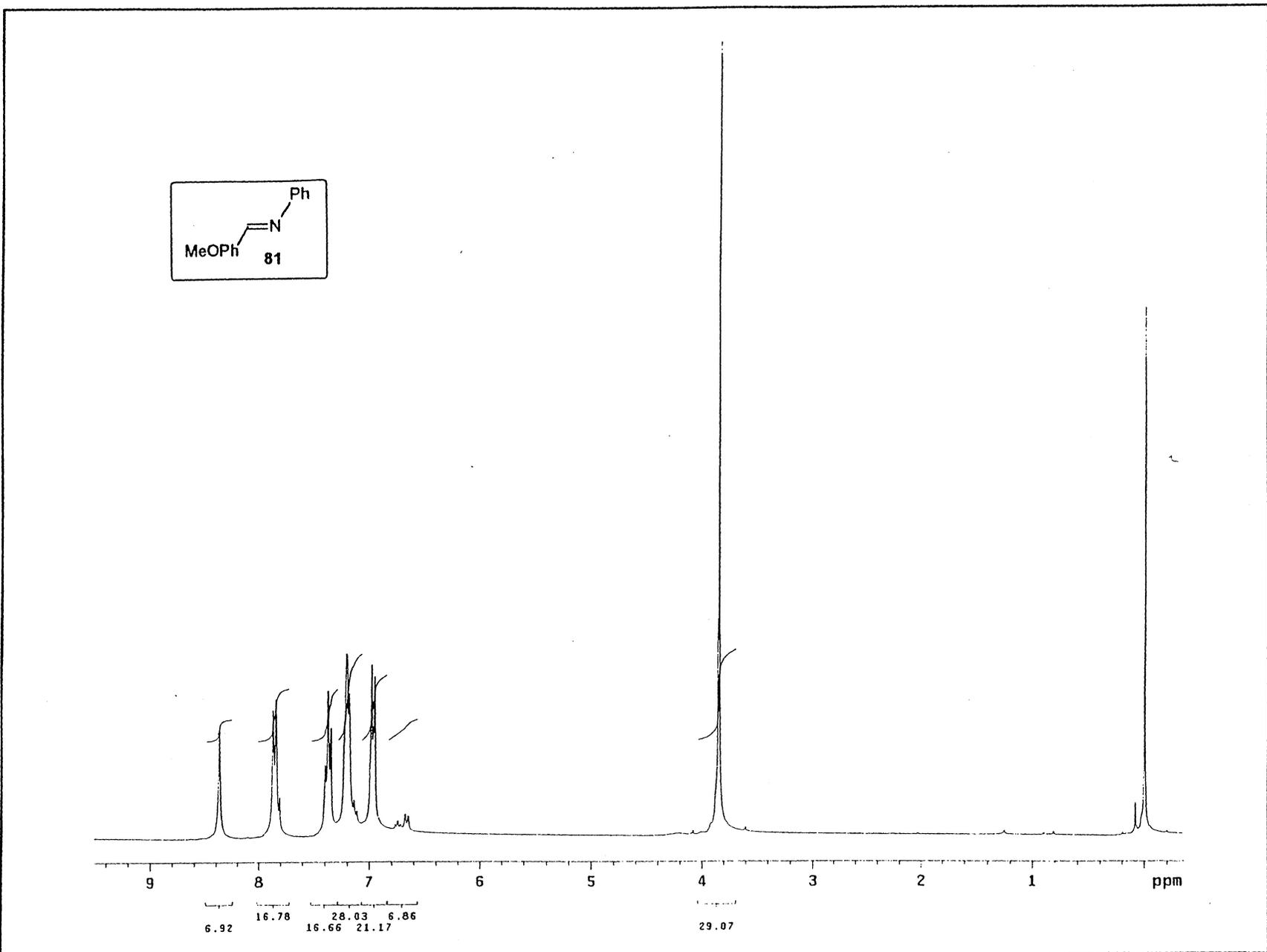


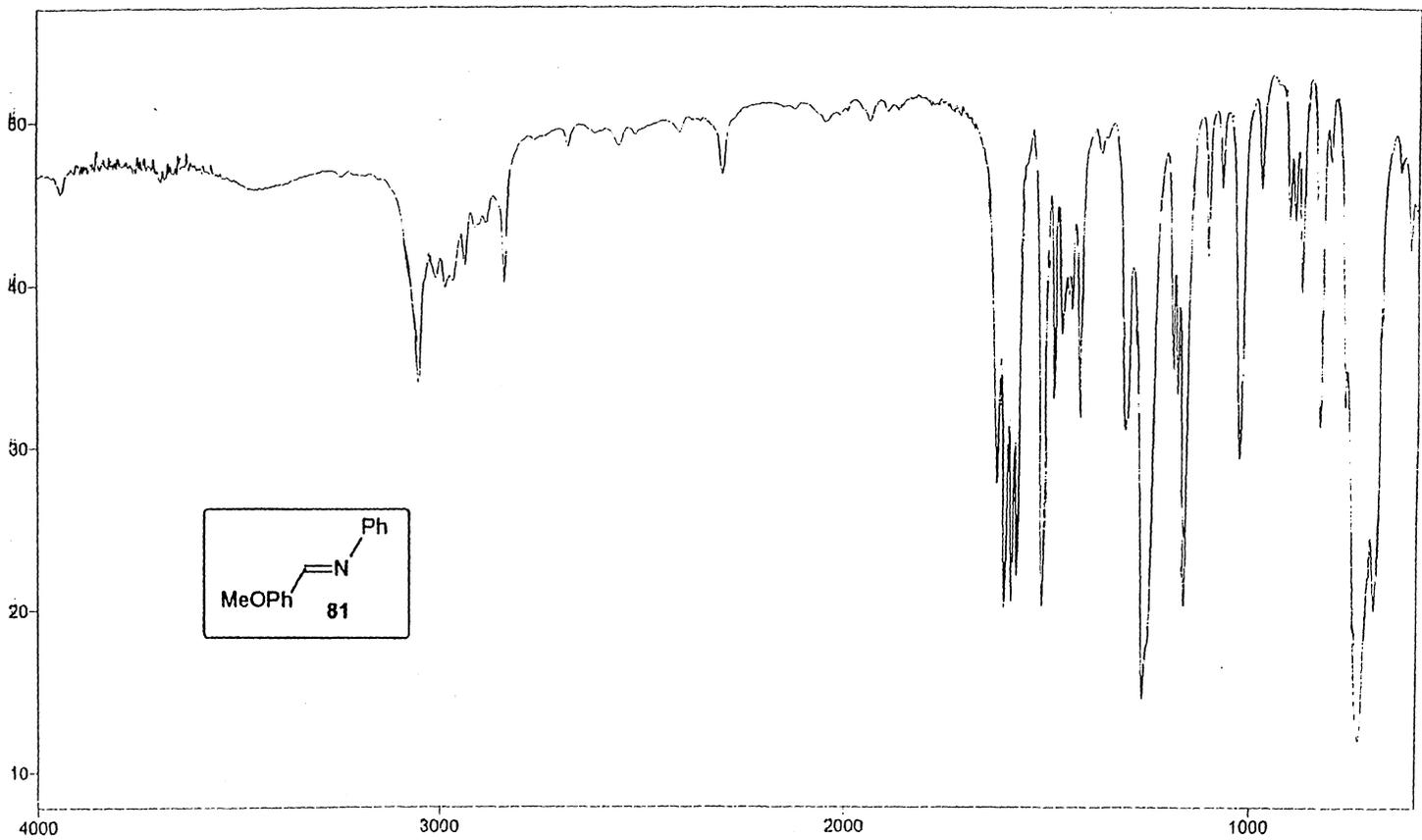
Espectro 05: RMN- ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto **52**.

Espectro 06: Infravermelho do composto 52.

88



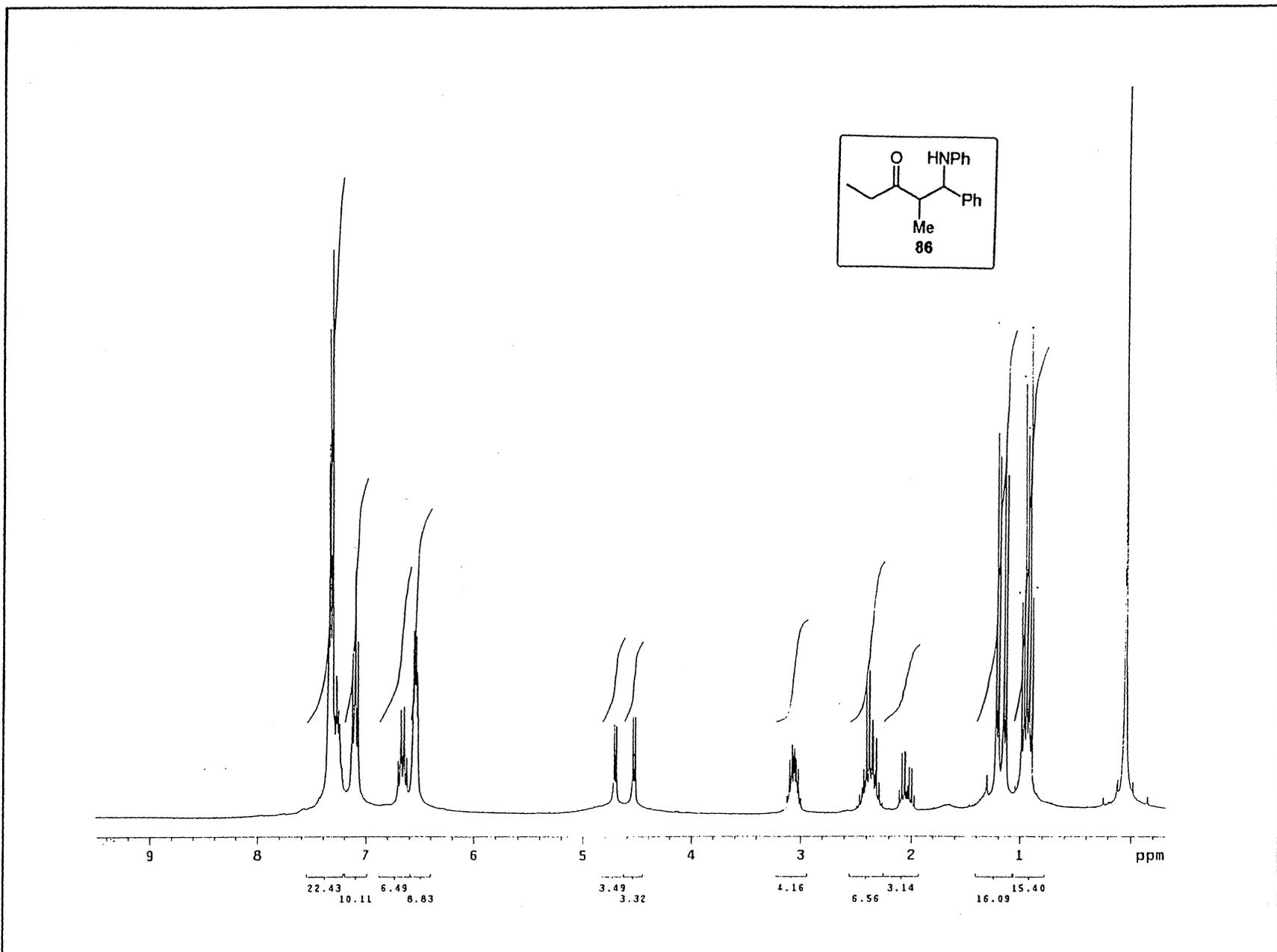


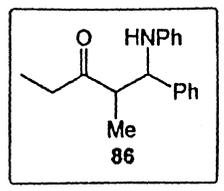
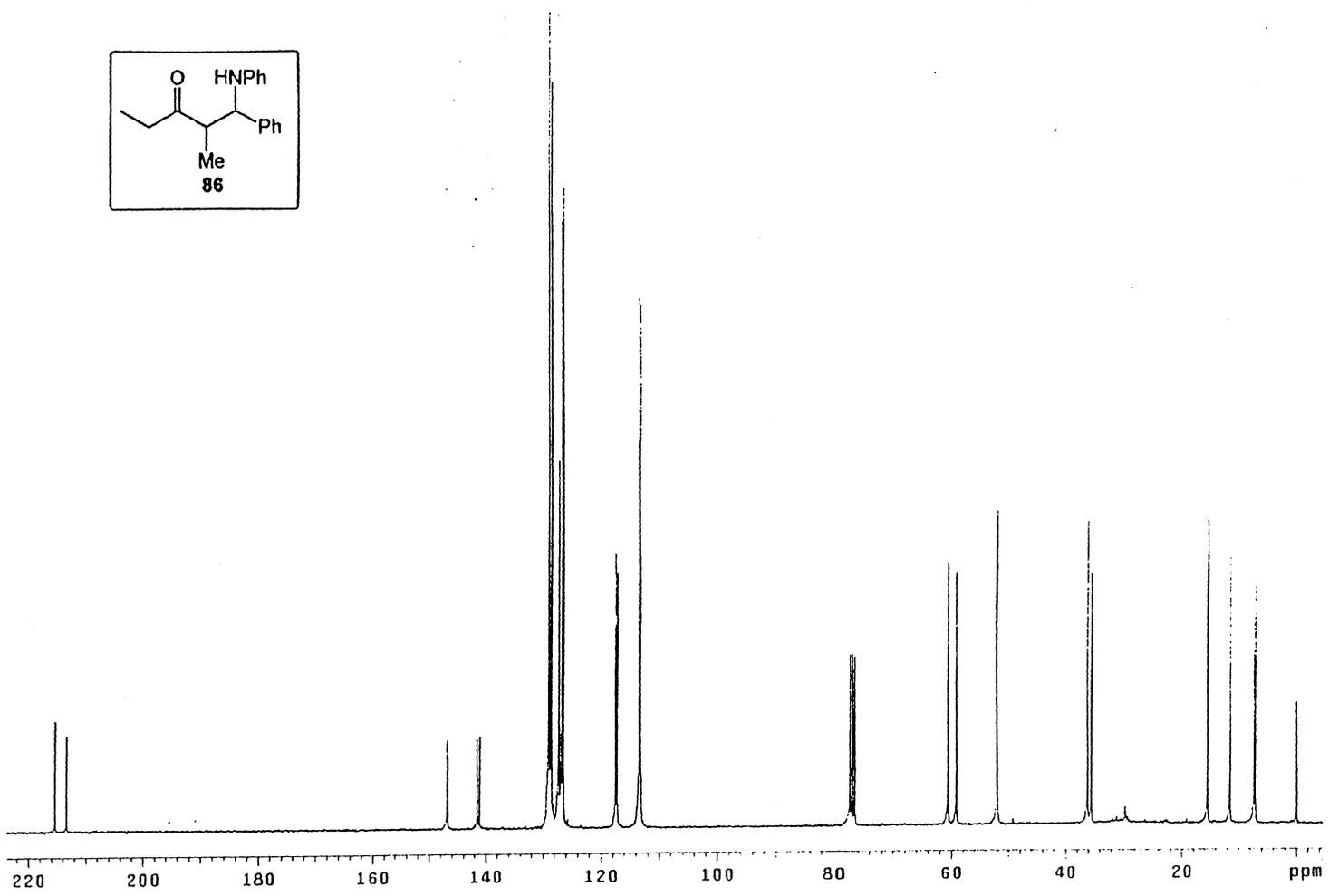


Espectro 08: Infravermelho do composto **81**.

Espectro 09: RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **86**.

91

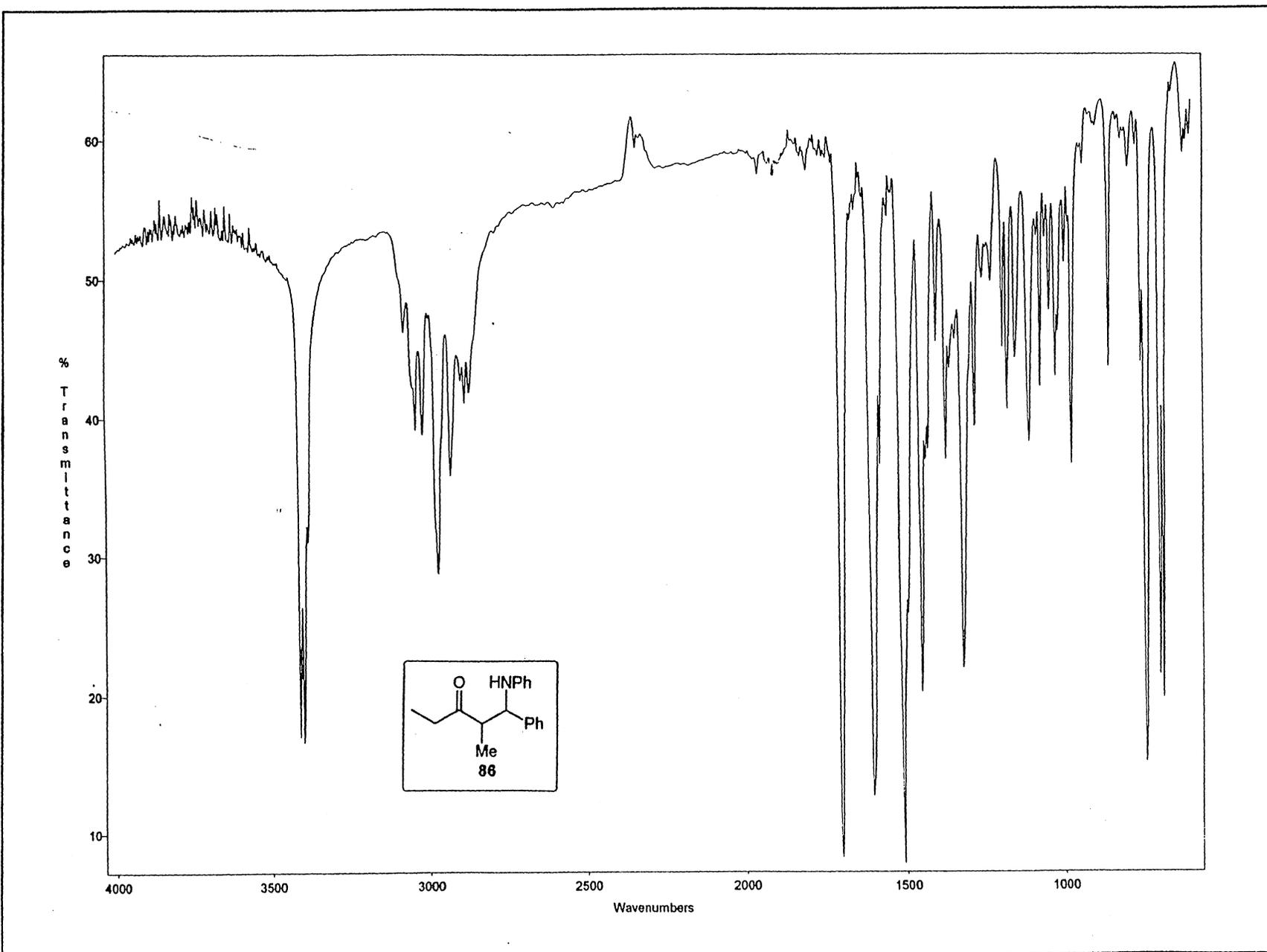




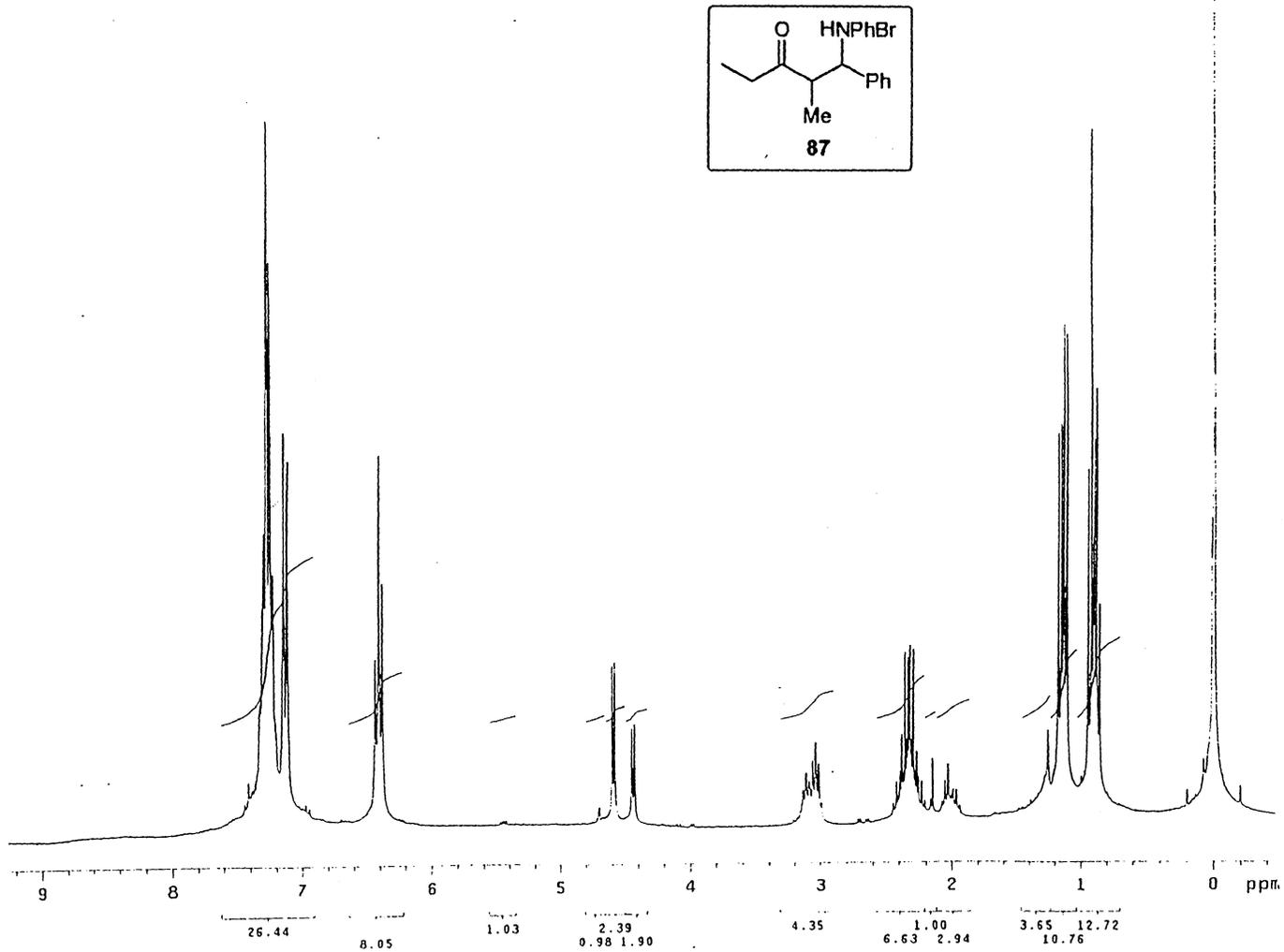
Espectro 10: RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto 86.

Espectro 11: Infravermelho do composto 86.

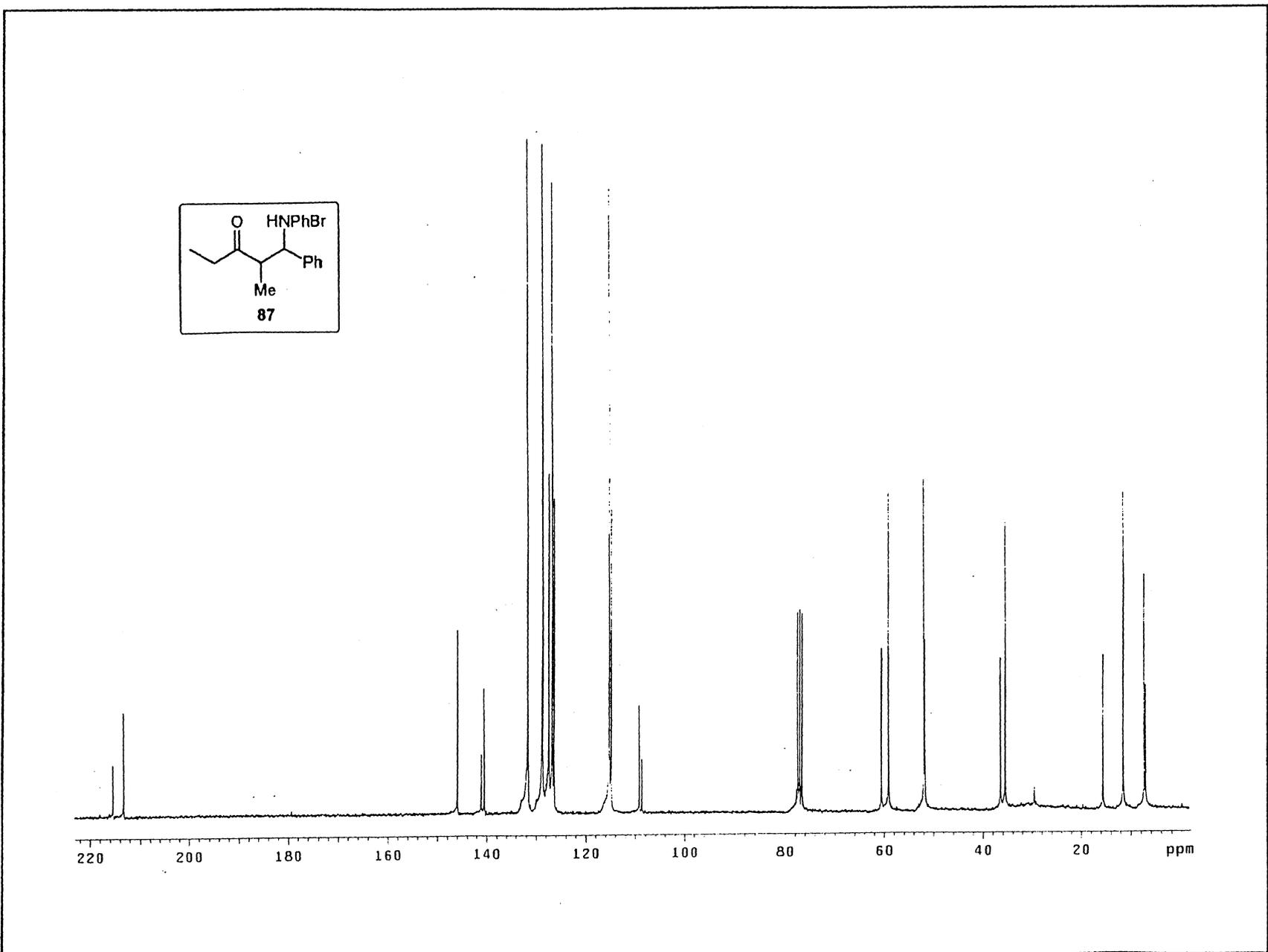
93



ESPECTROS



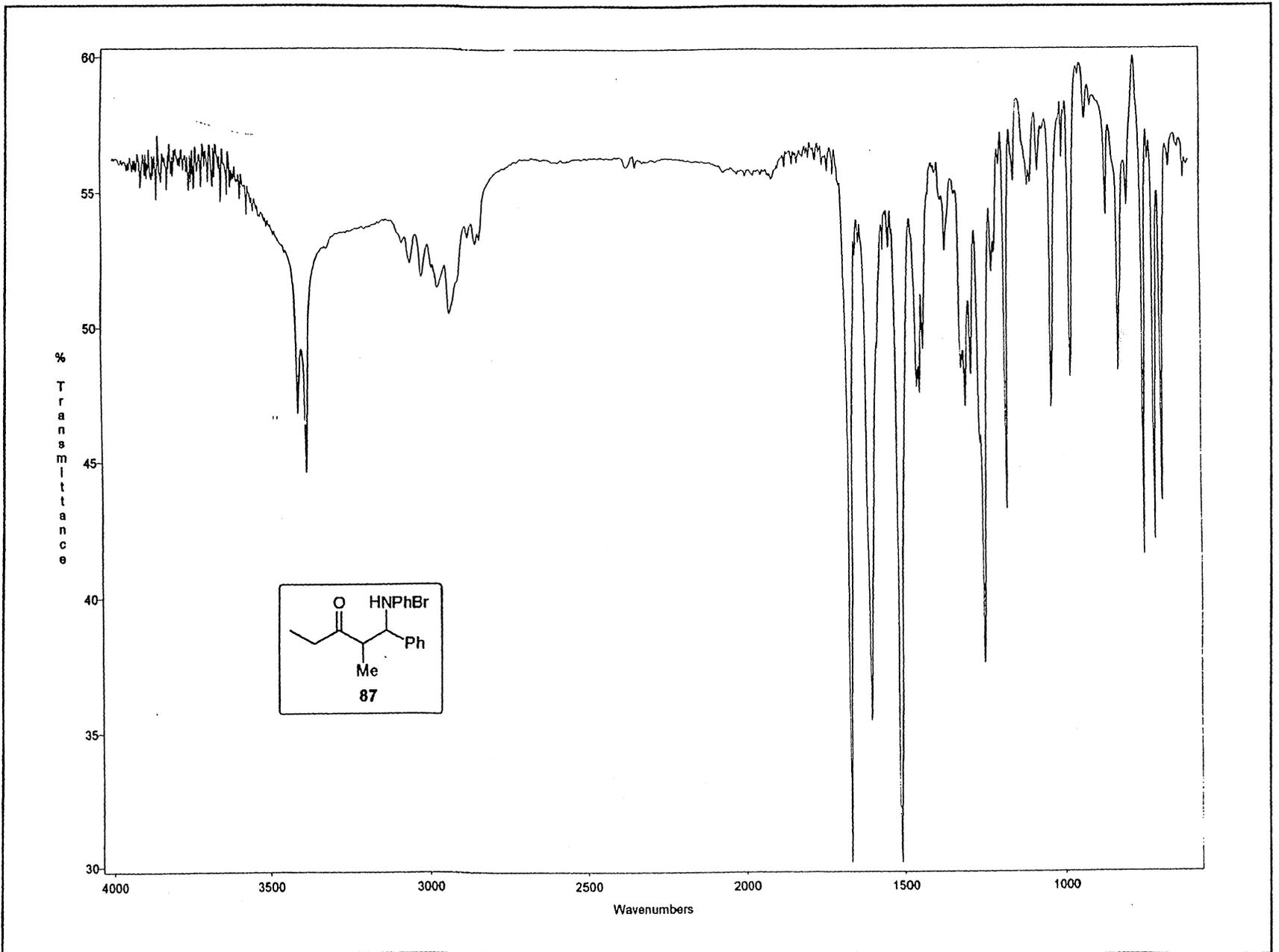
Espectro 12: RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto 87.

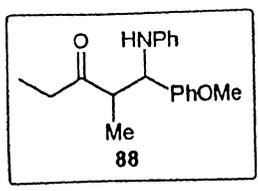
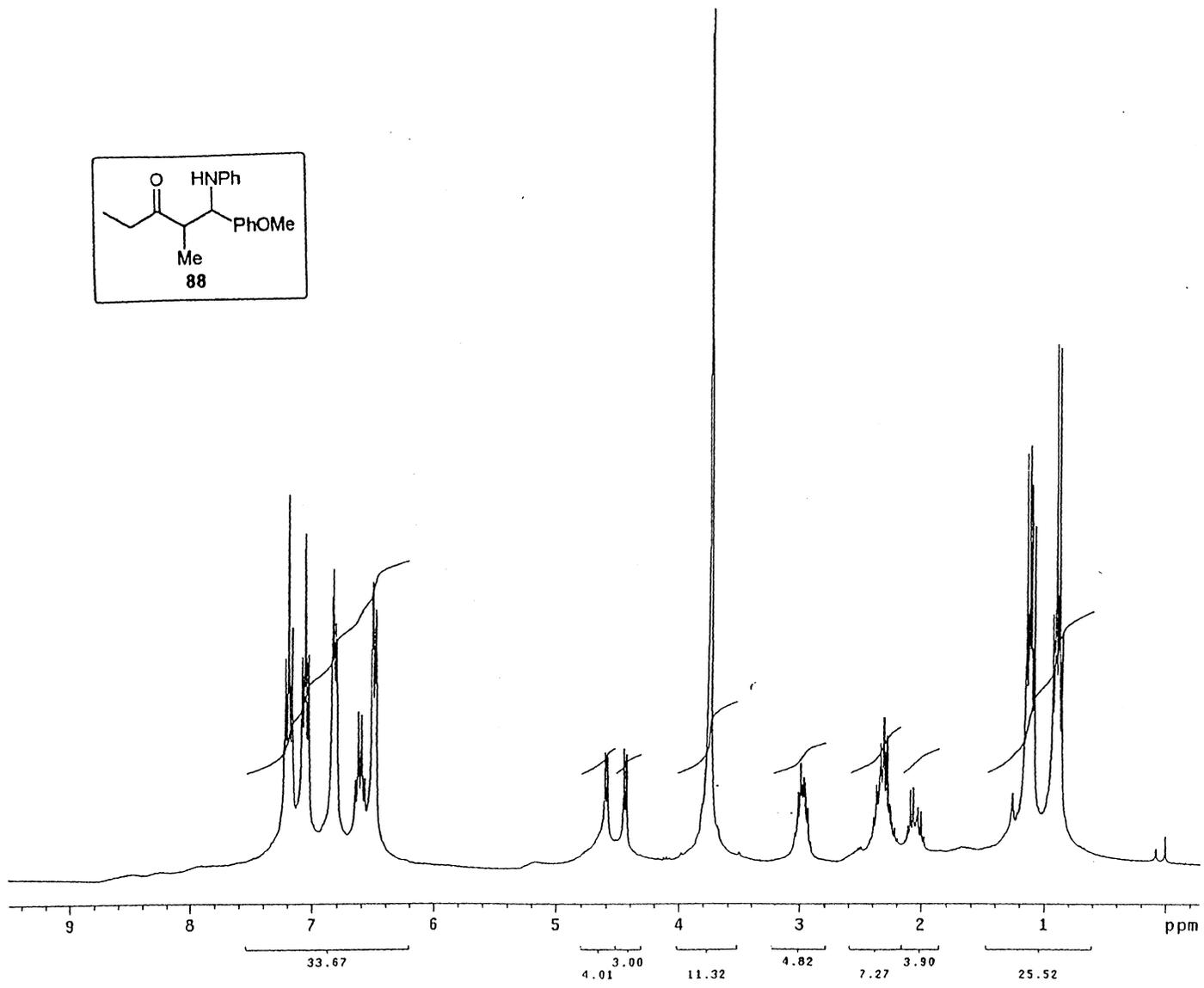


Espectro 13: RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **87**.

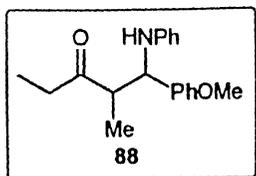
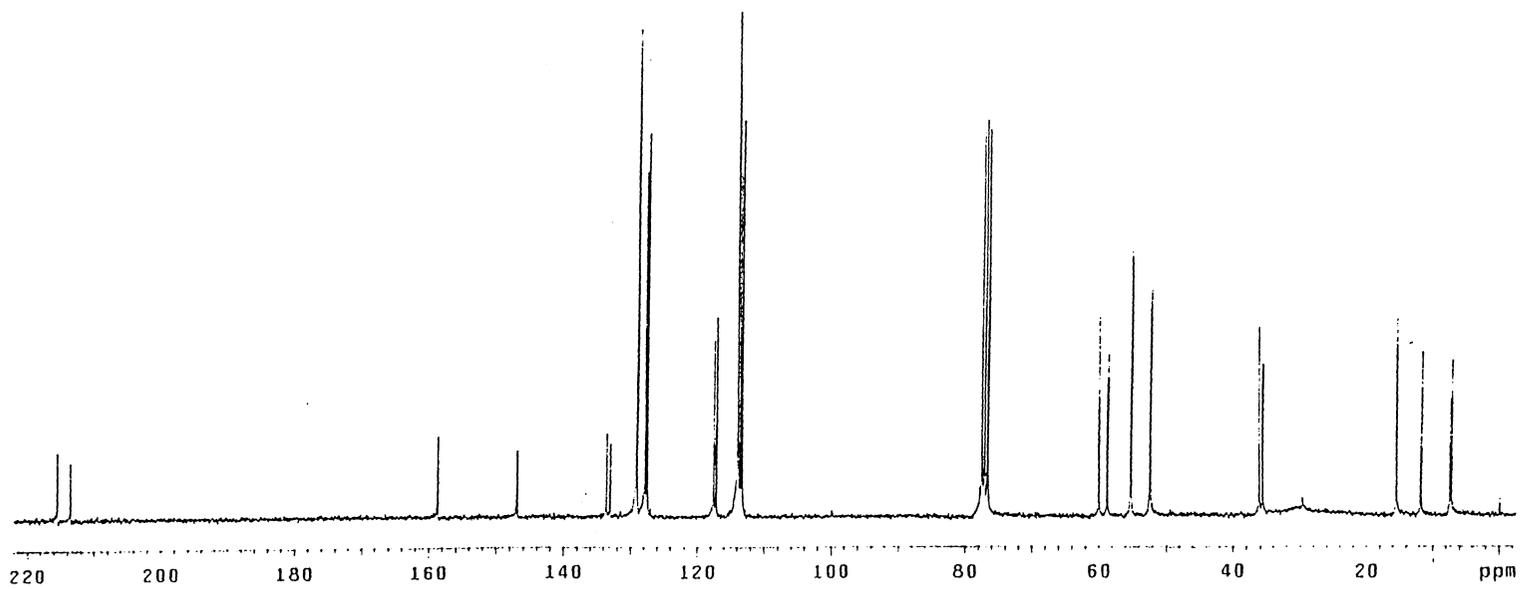
Espectro 14: Infravermelho do composto 87.

96





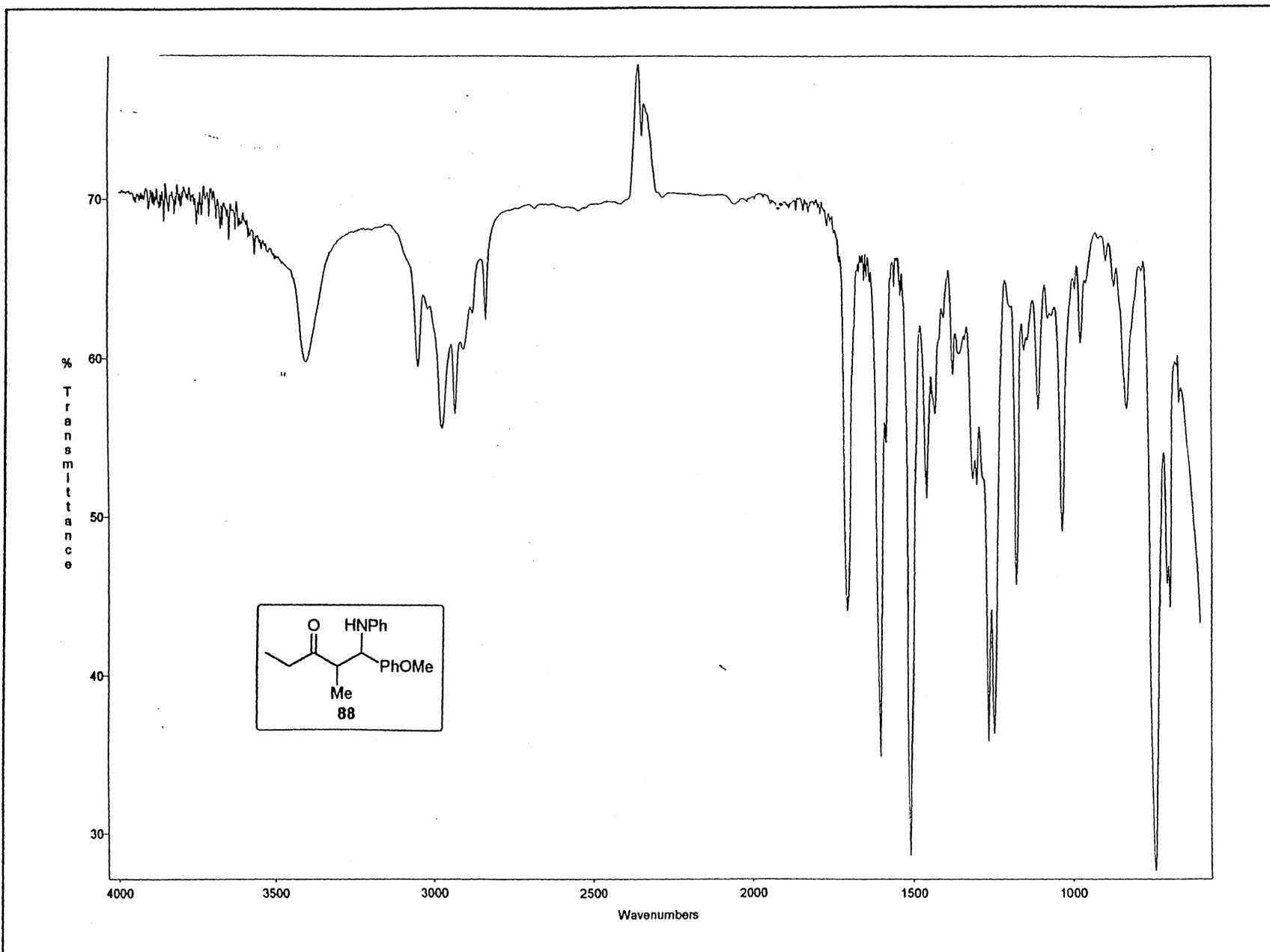
Espectro 15: RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto 88.

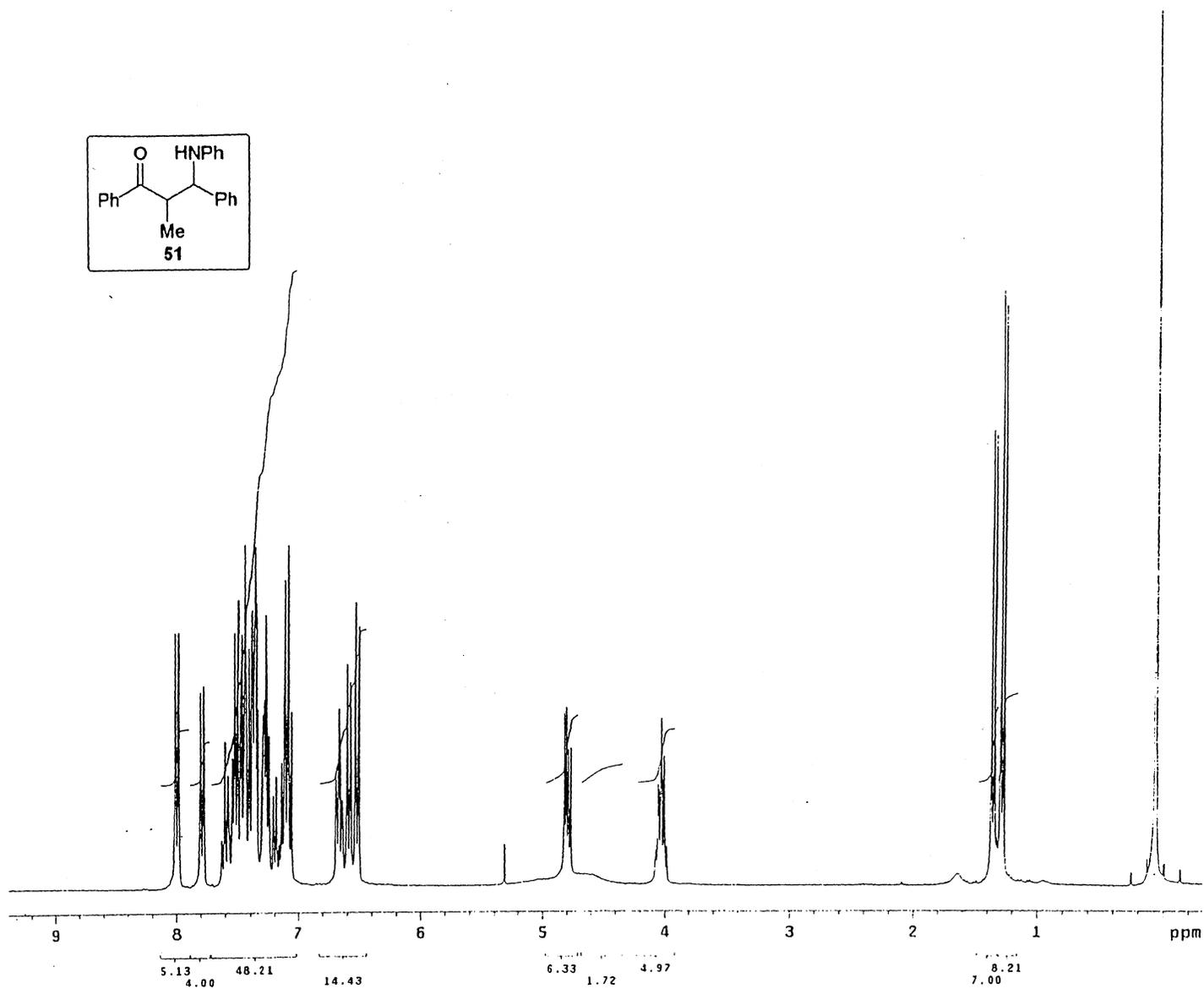


Espectro 16: RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 88.

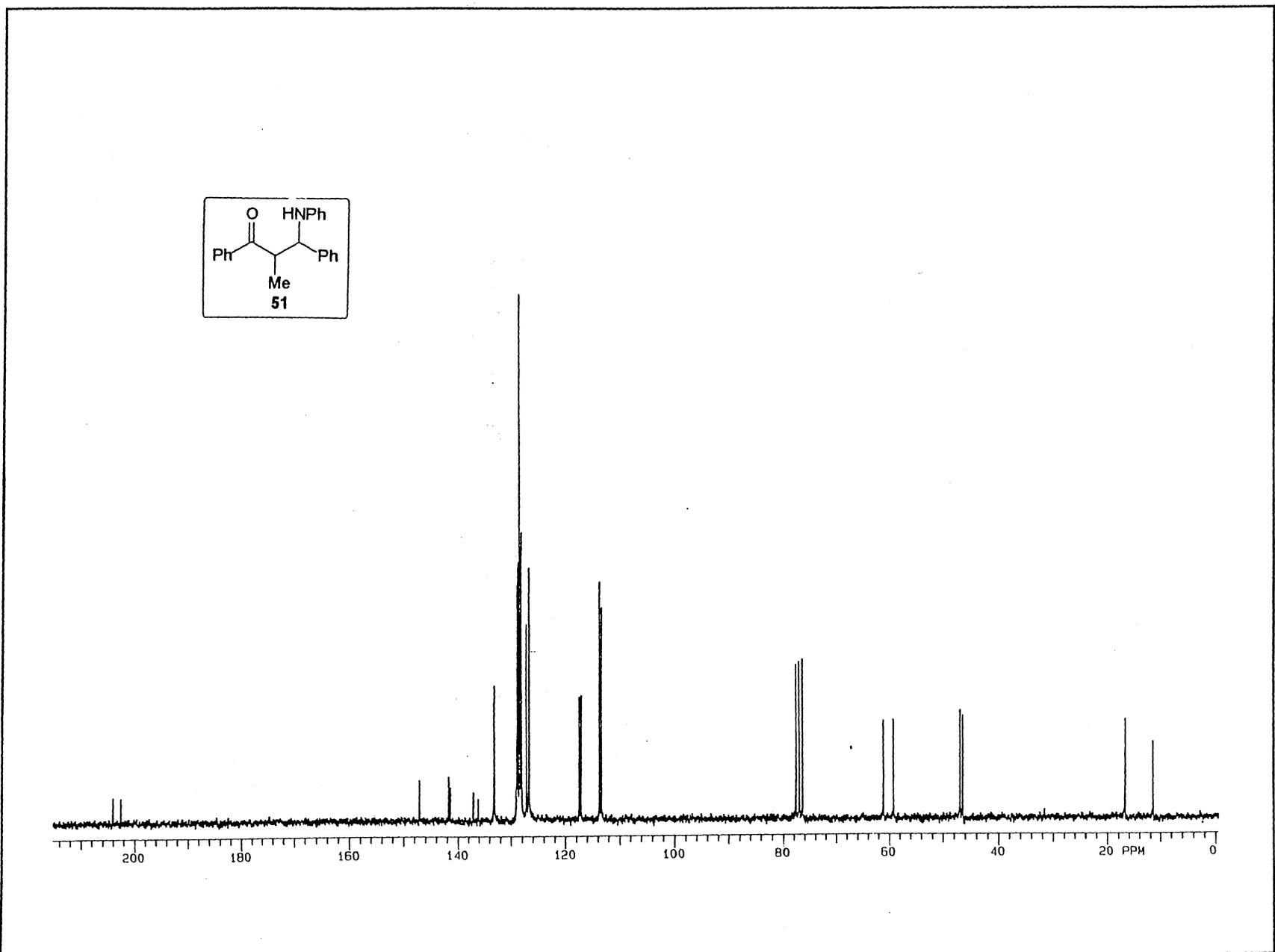
Espectro 17: Infravermelho do composto 88.

99





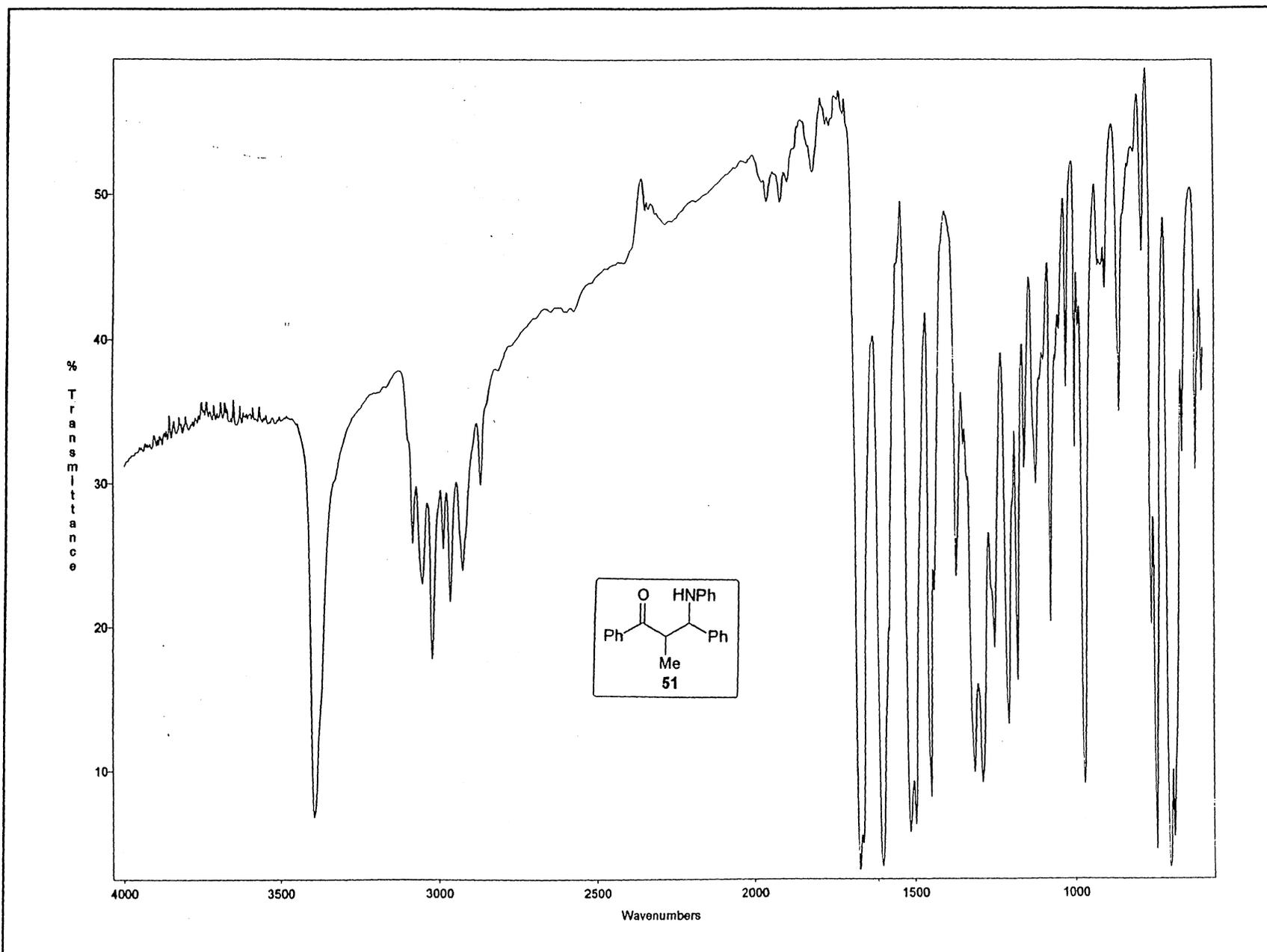
Espectro 18: RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 51.

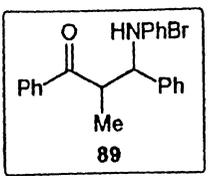
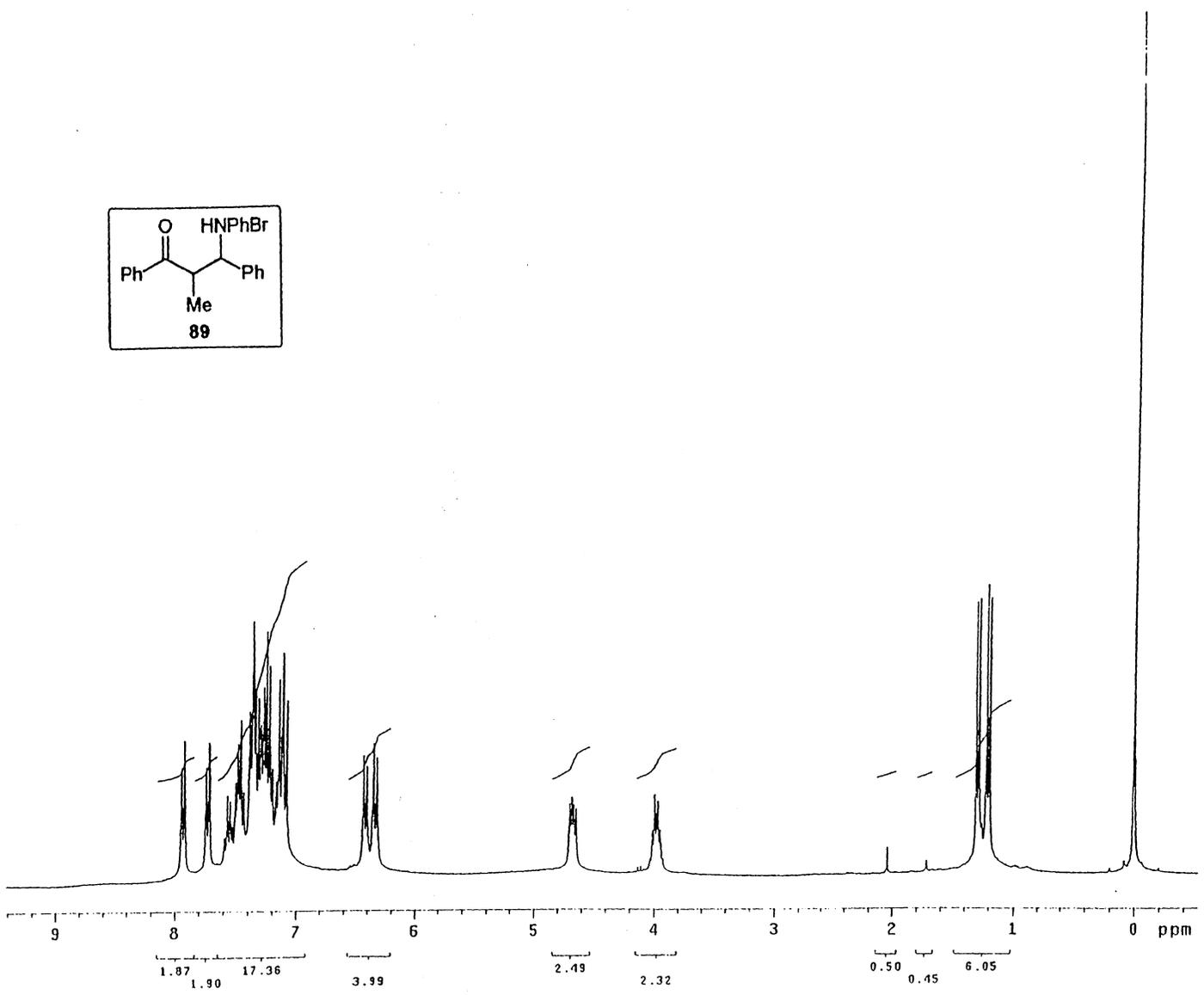


Espectro 19: RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 51.

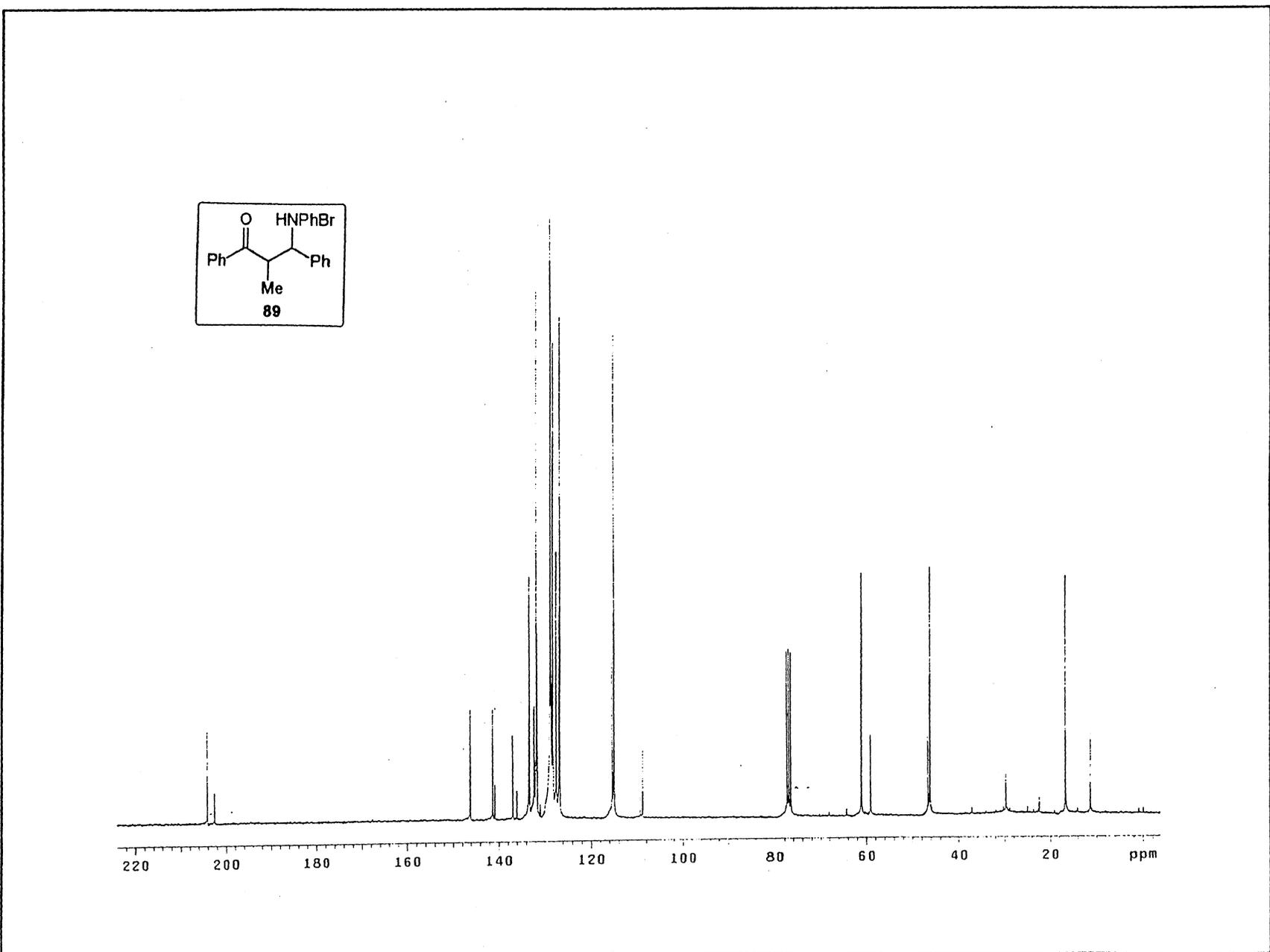
Espectro 20: Infravermelho do composto 51.

102





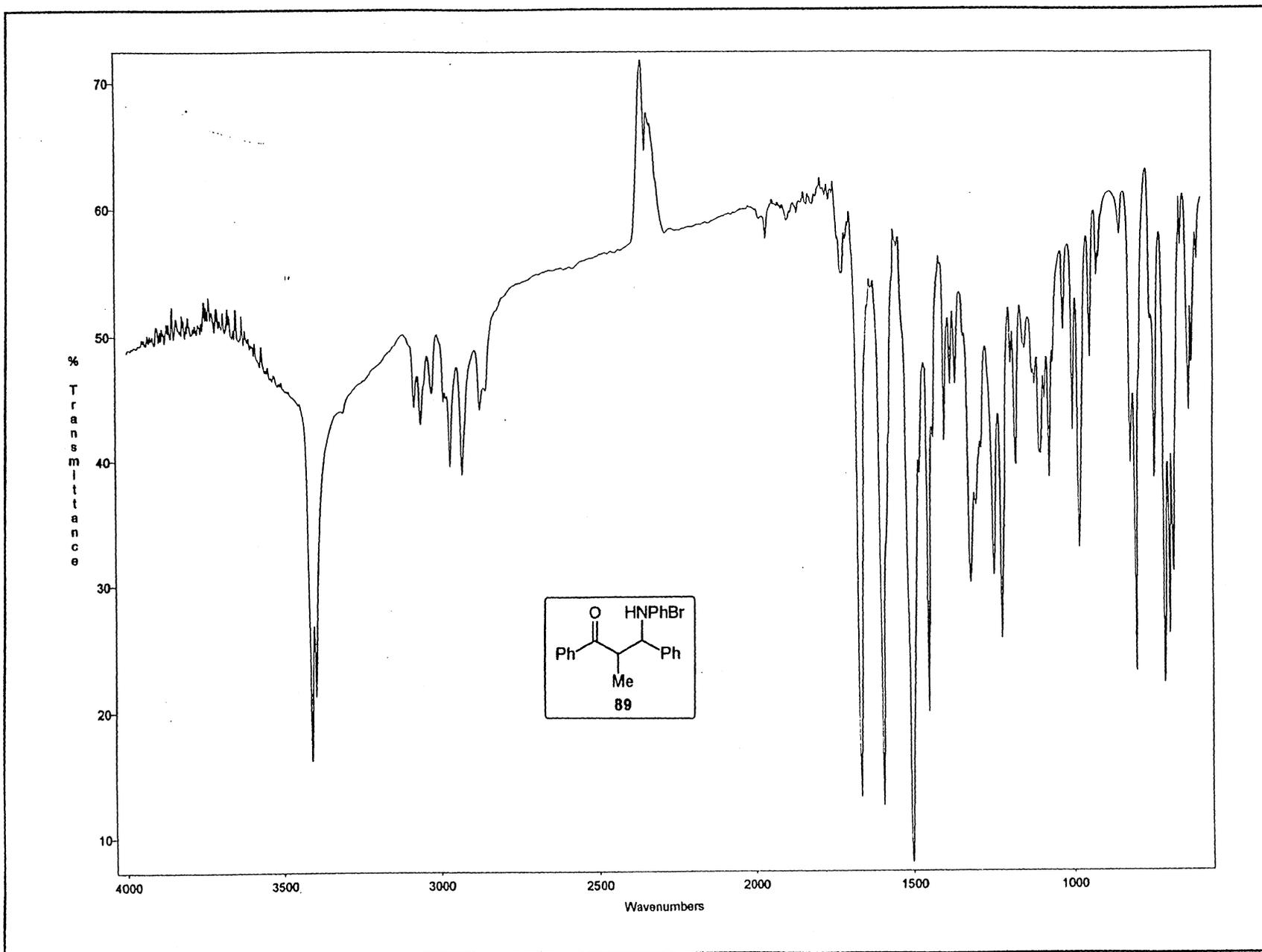
Espectro 21: RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto 89.



Espectro 22: RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **89**.

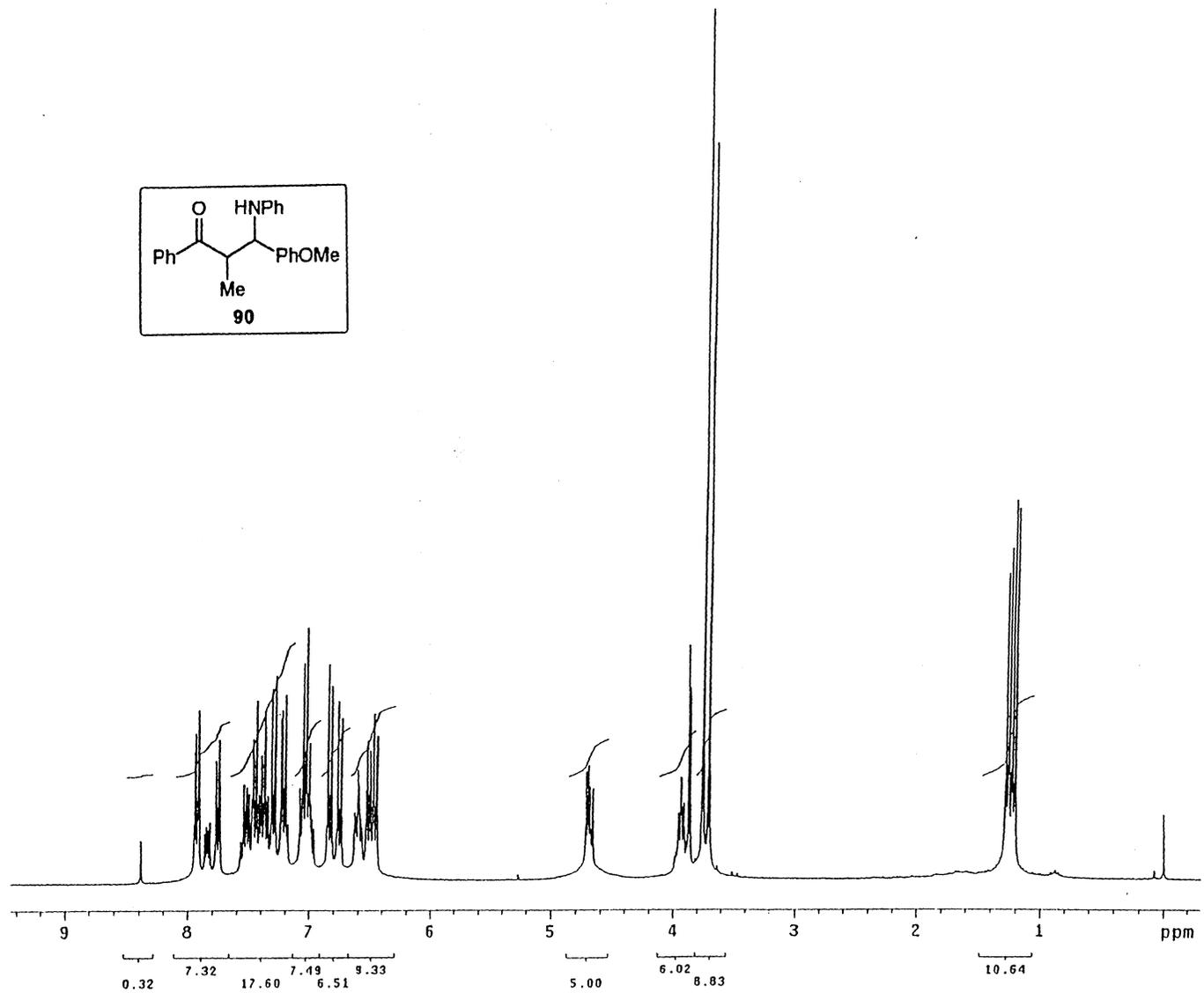
Espectro 23: Infravermelho do composto 89.

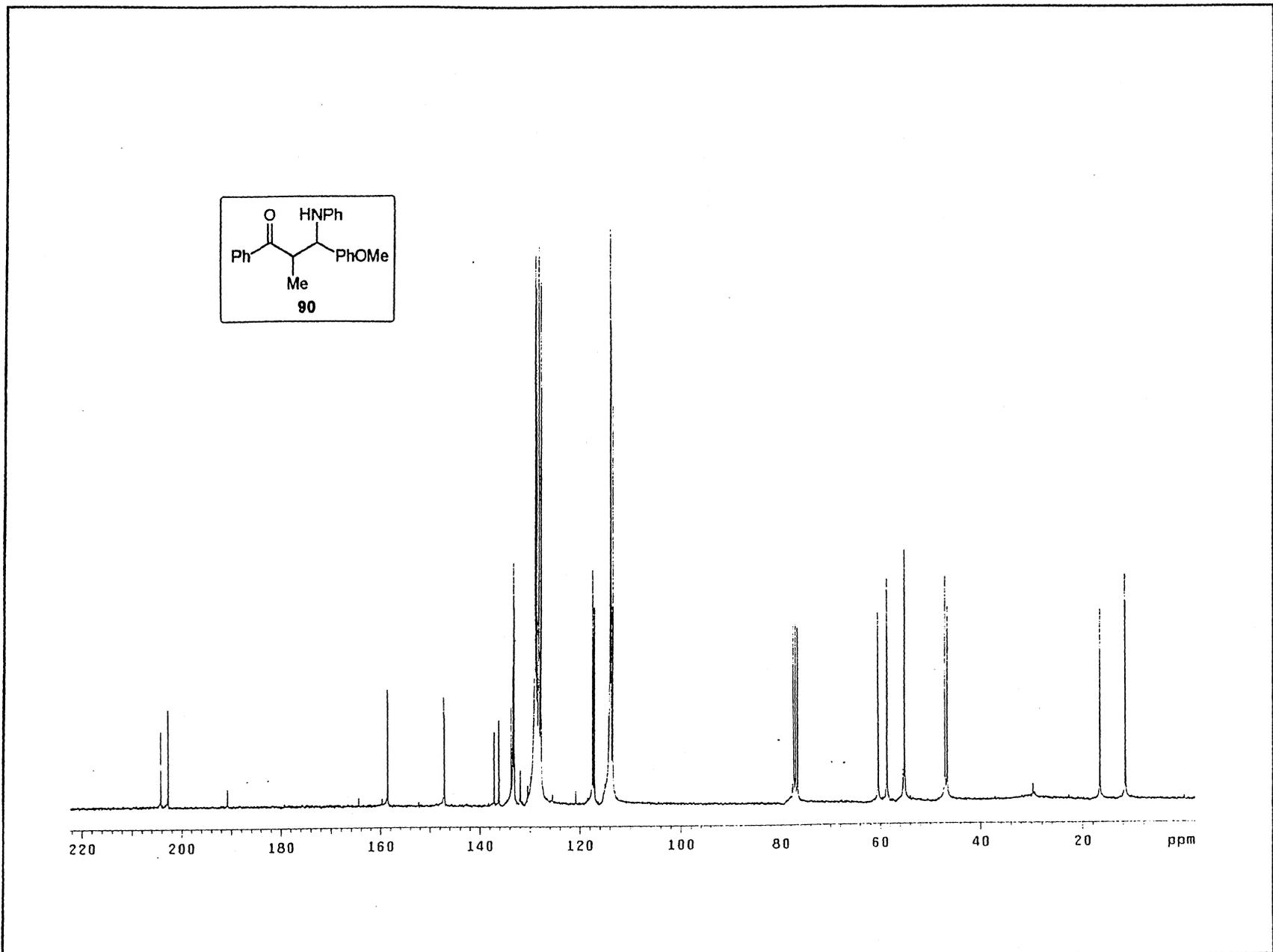
105



Espectro 24: RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **90**.

106

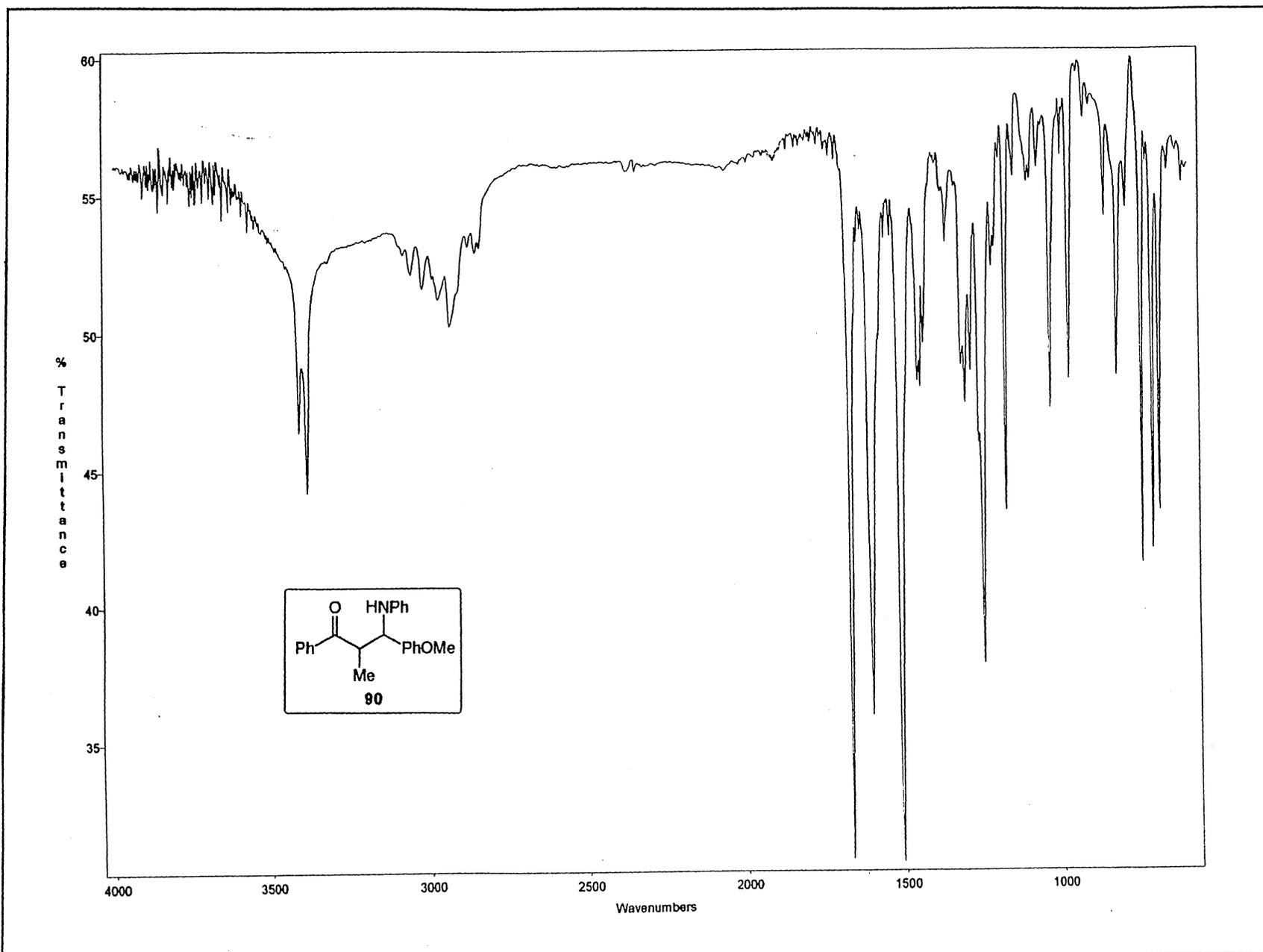


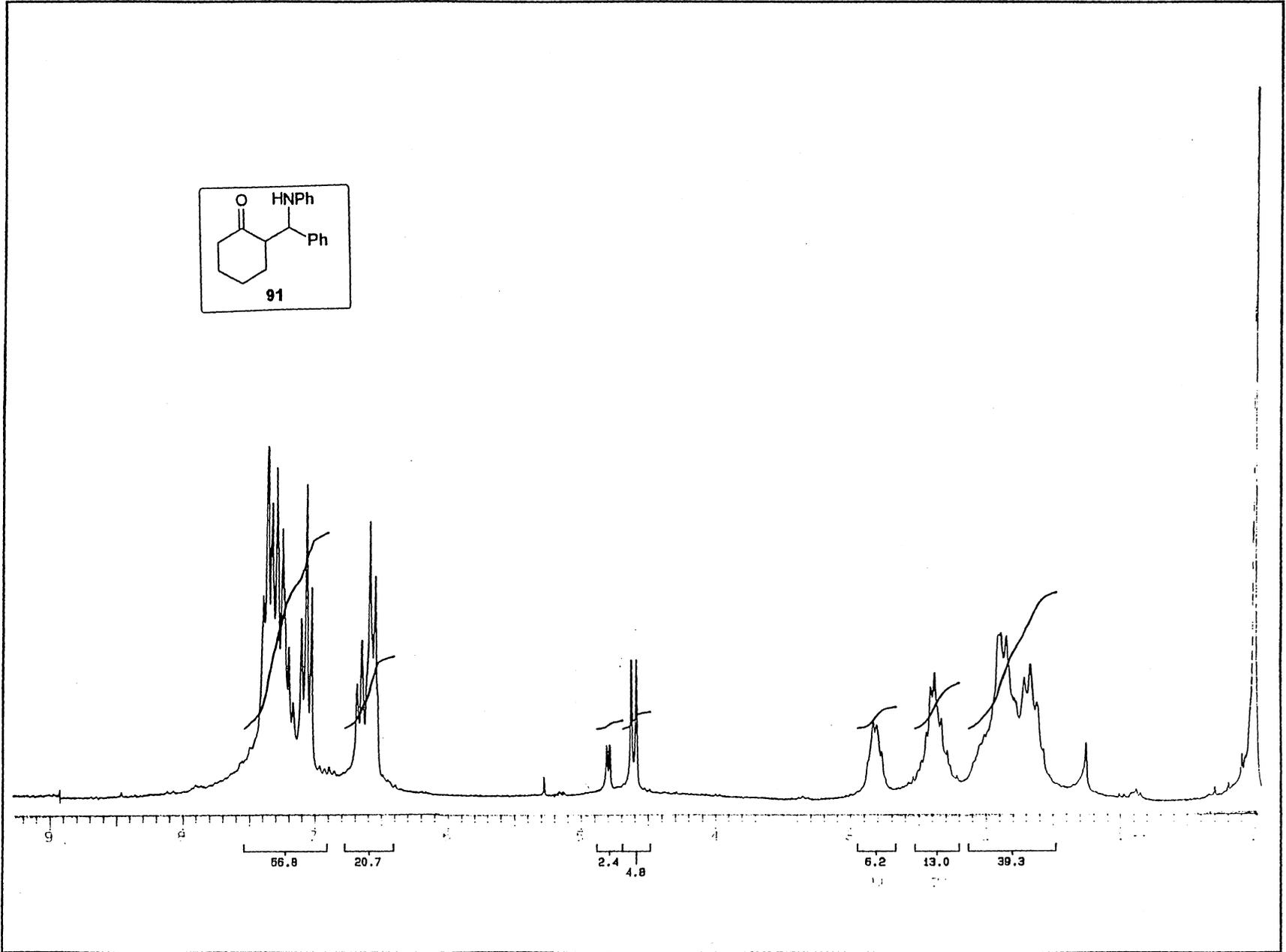


Espectro 25: RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **90**.

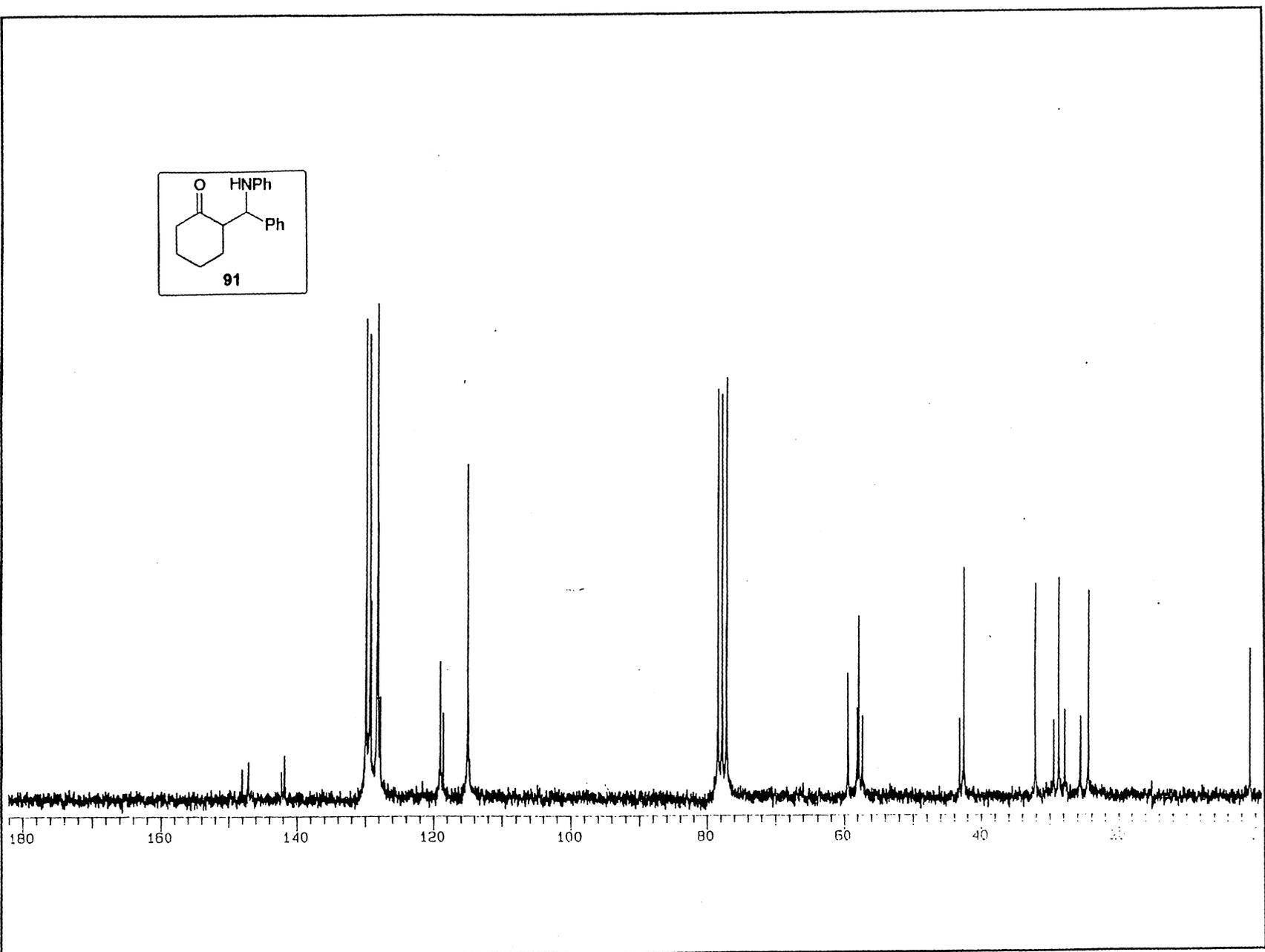
Espectro 26: Infravermelho do composto 90.

108

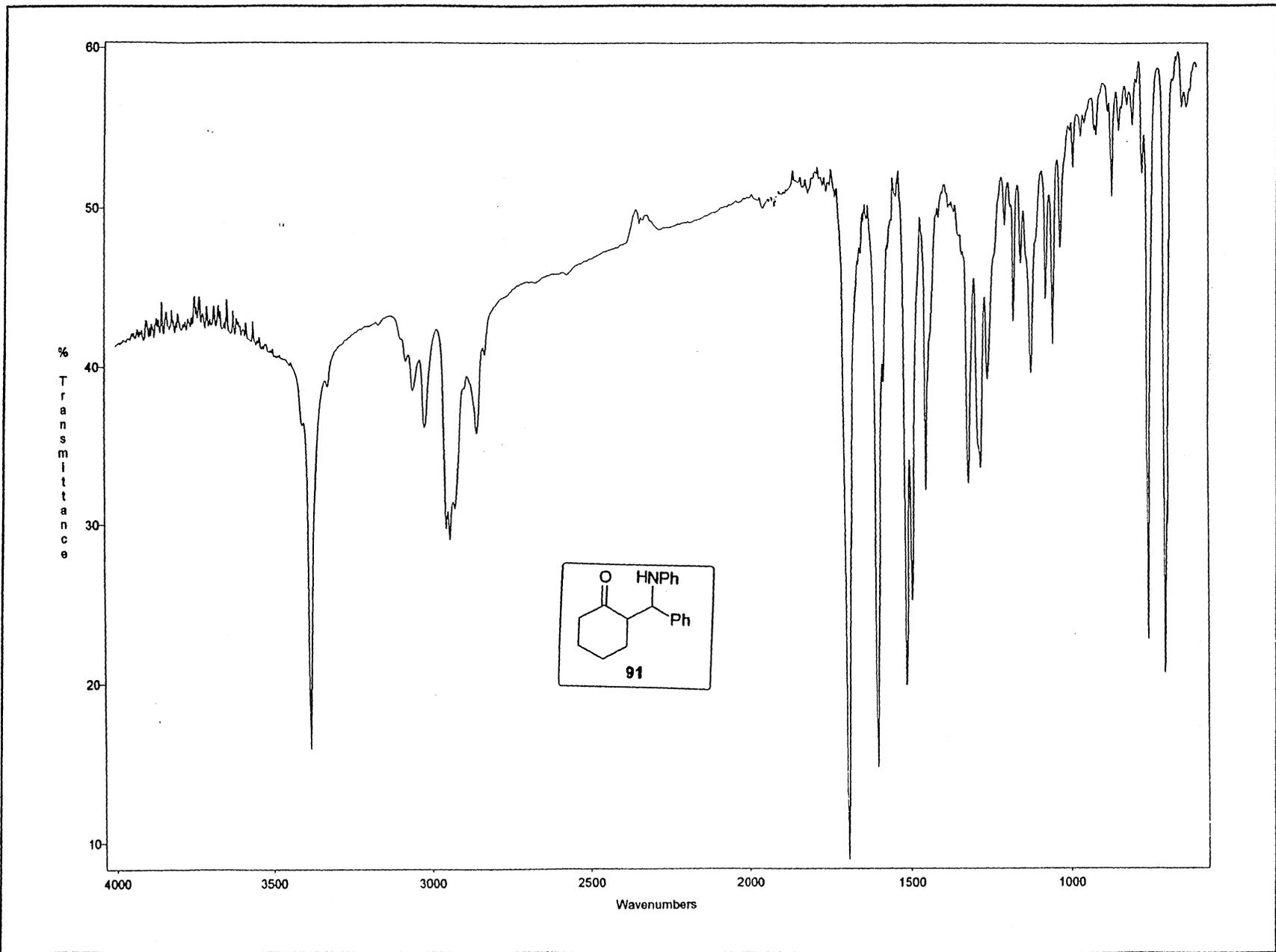




Espectro 27: RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃) do composto 91.



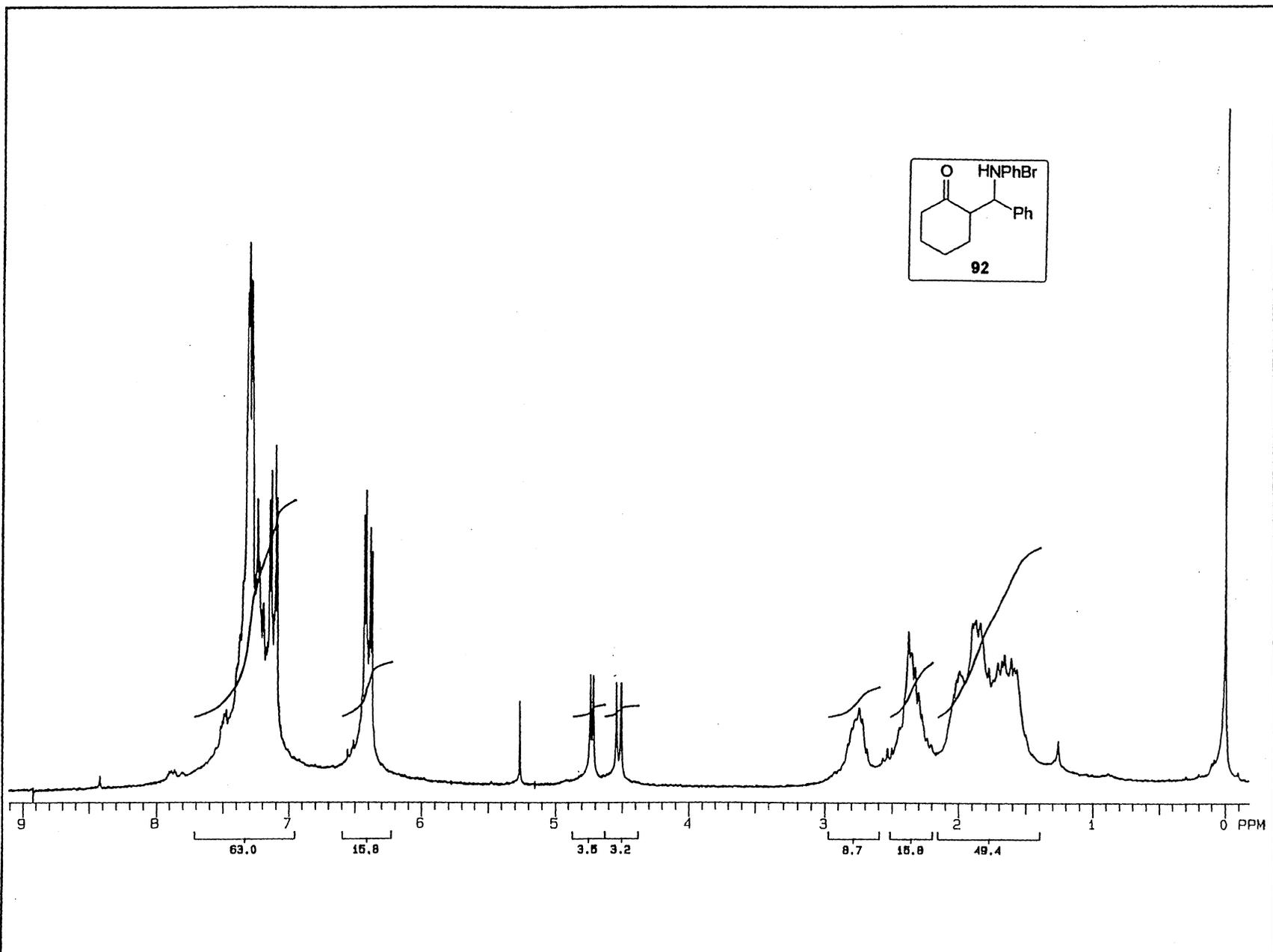
Espectro 28: RMN- ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto 91.

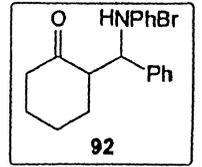
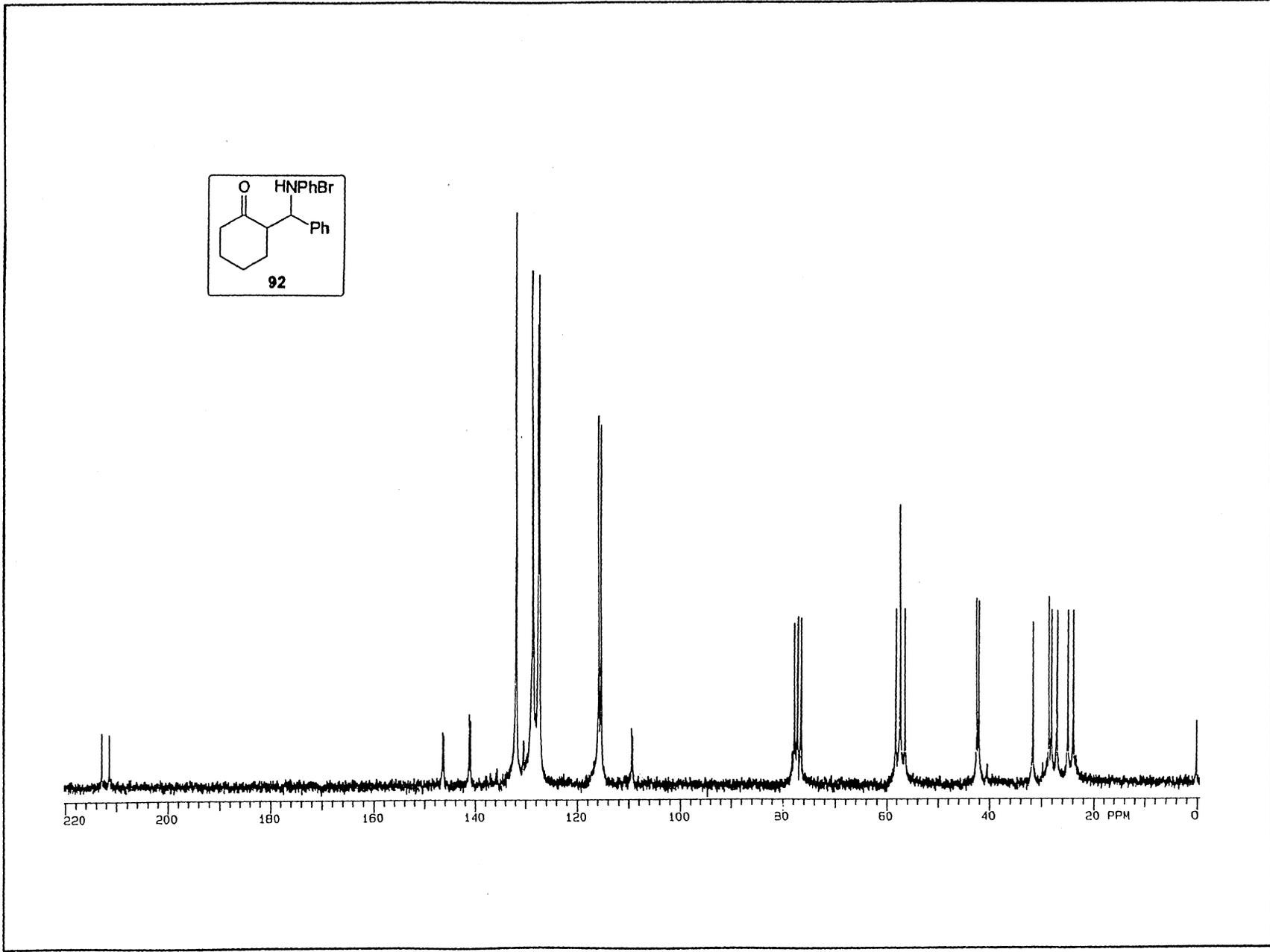


Espectro 29: Infravermelho do composto 91.

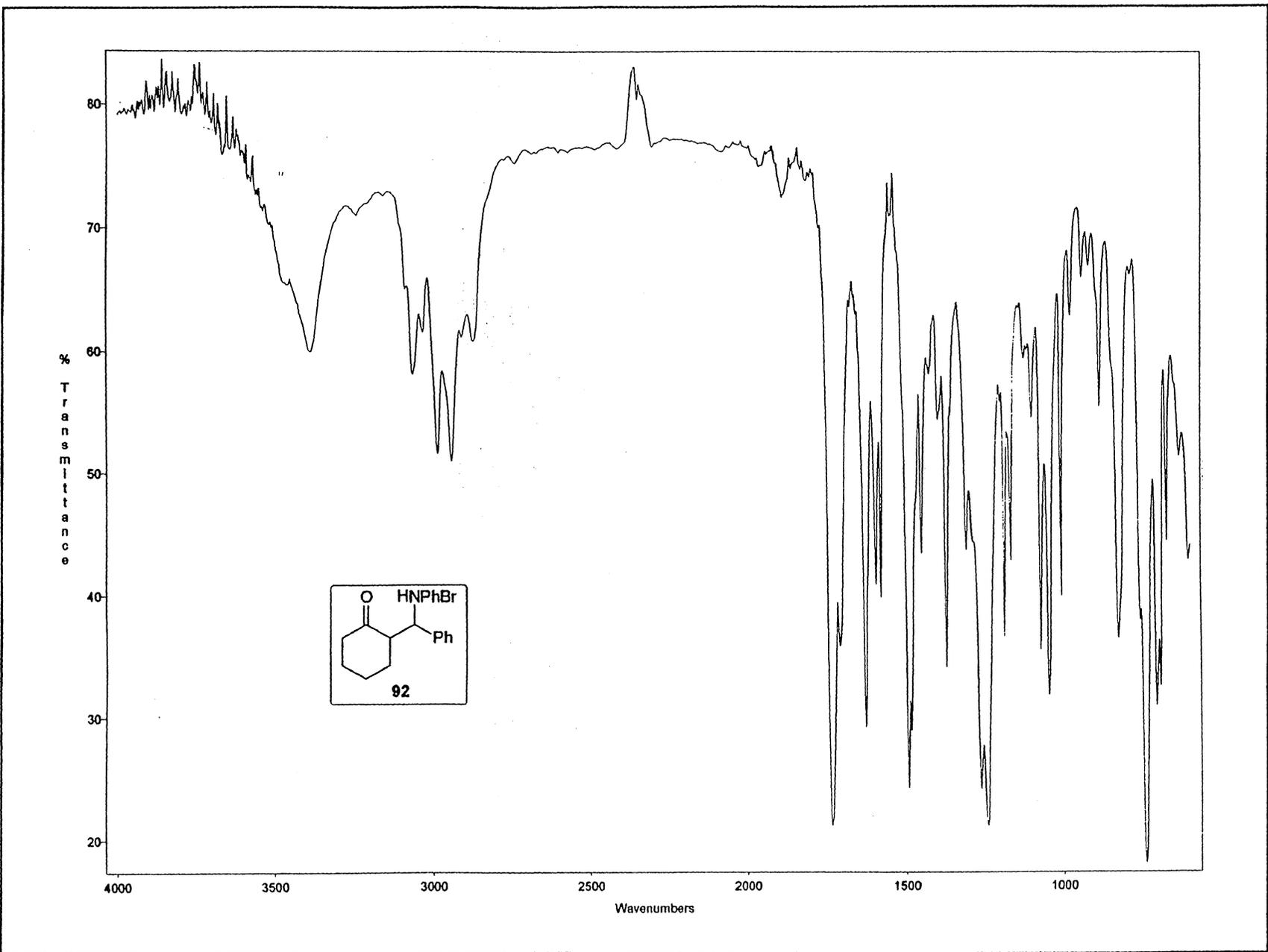
Espectro 30: RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃) do composto 92.

112

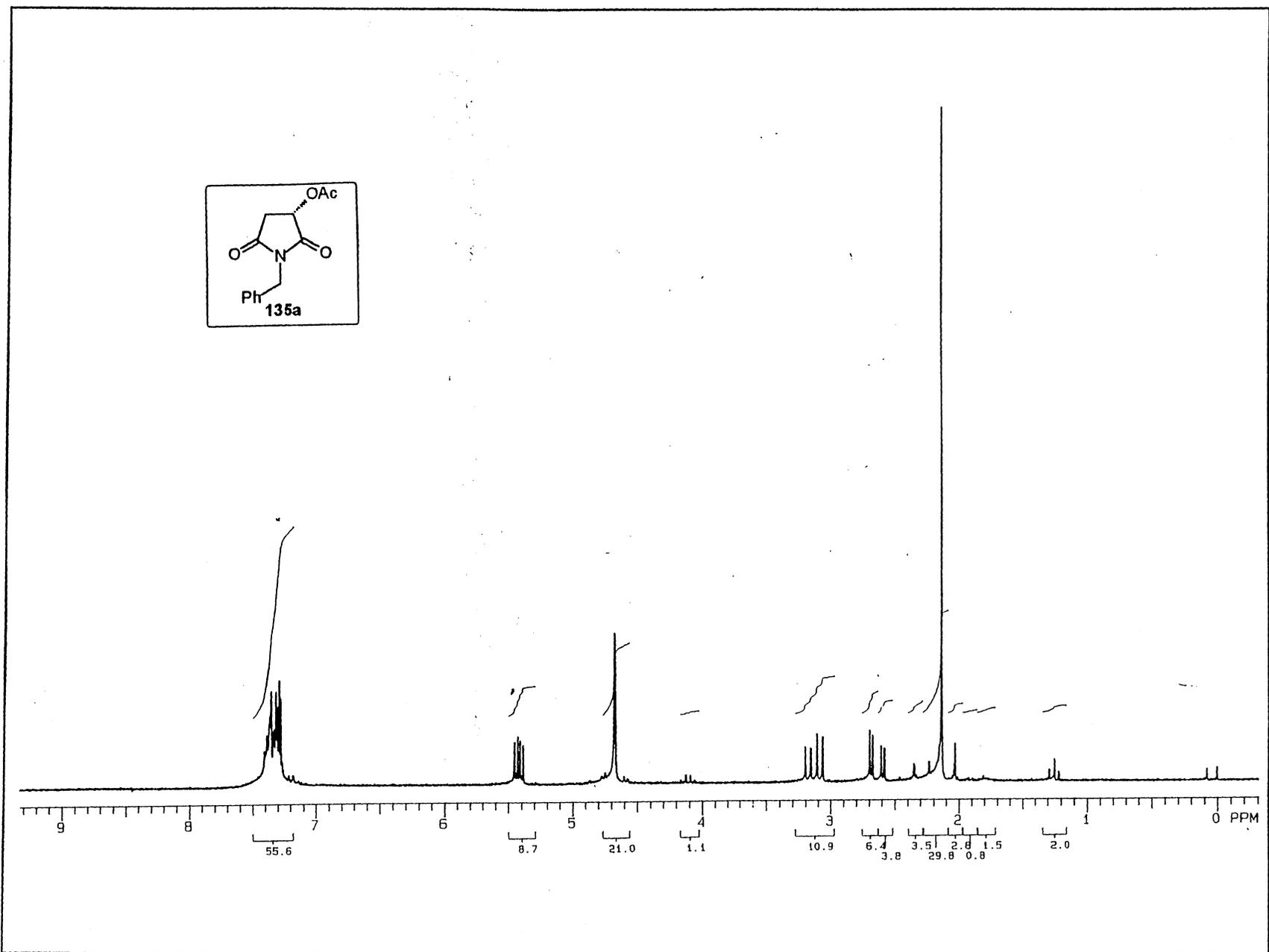




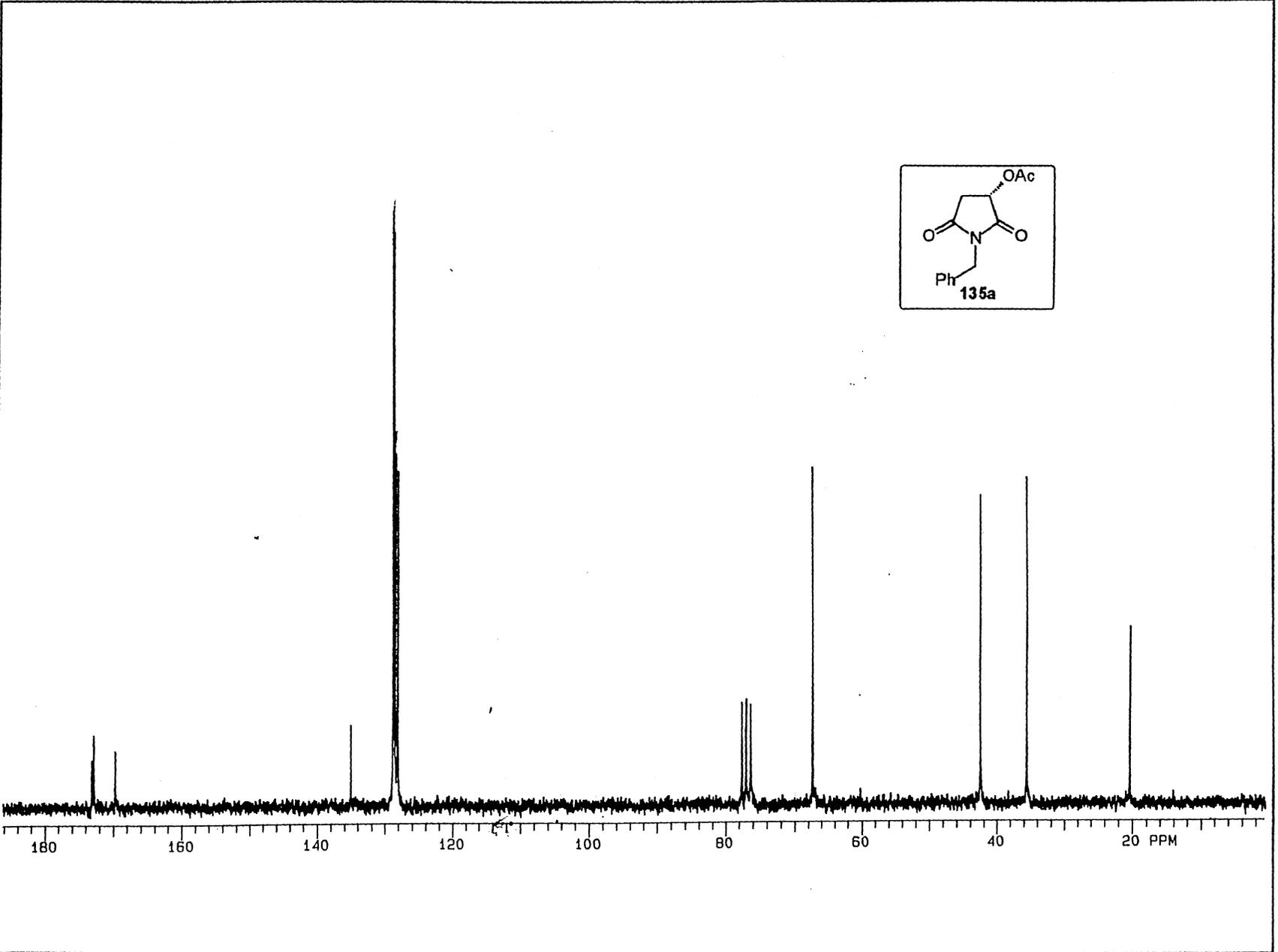
Espectro 31: RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃) do composto 92.



Espectro 32: Infravermelho do composto 92.



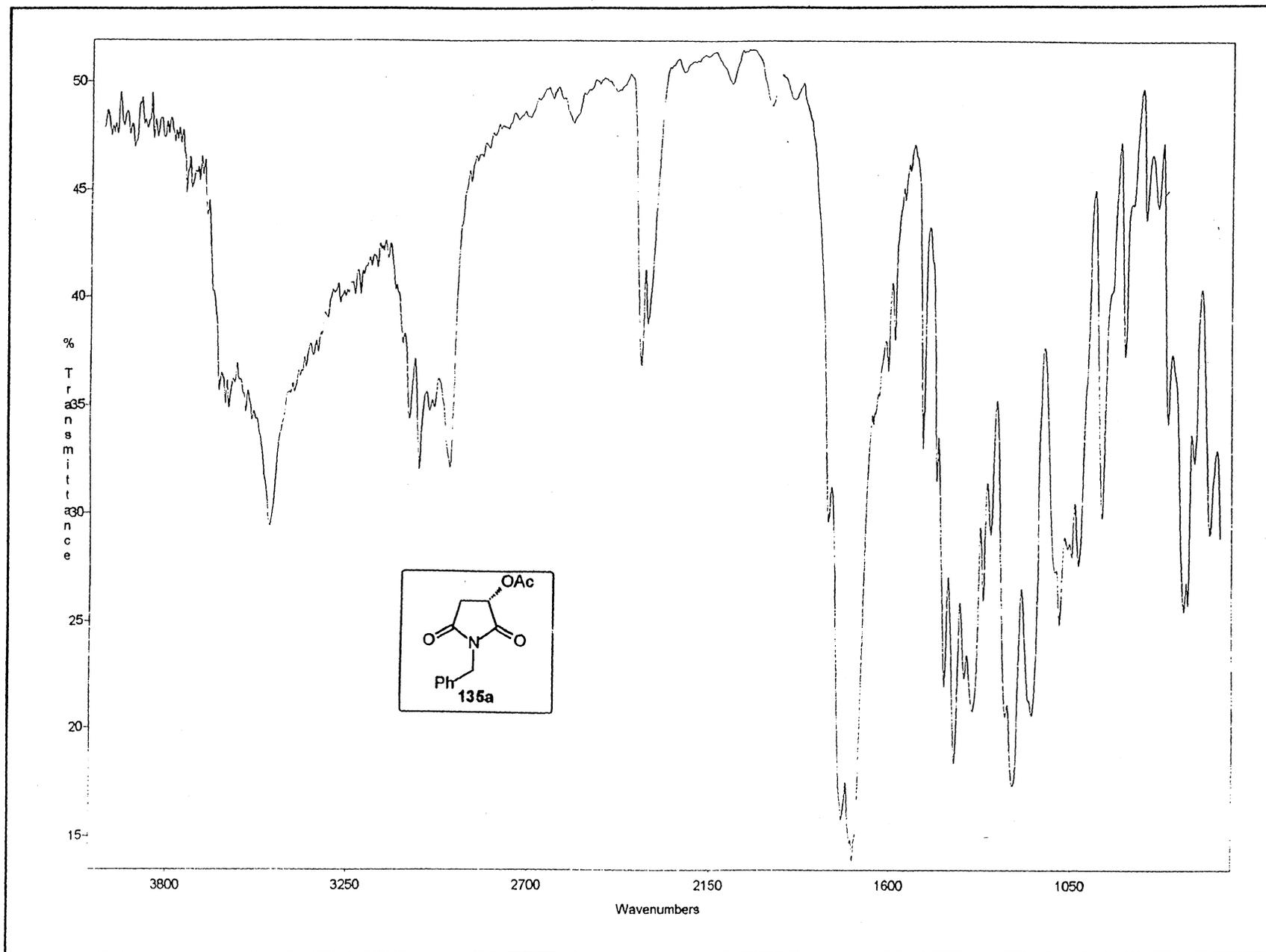
Espectro 33: RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃) do composto **135a**.

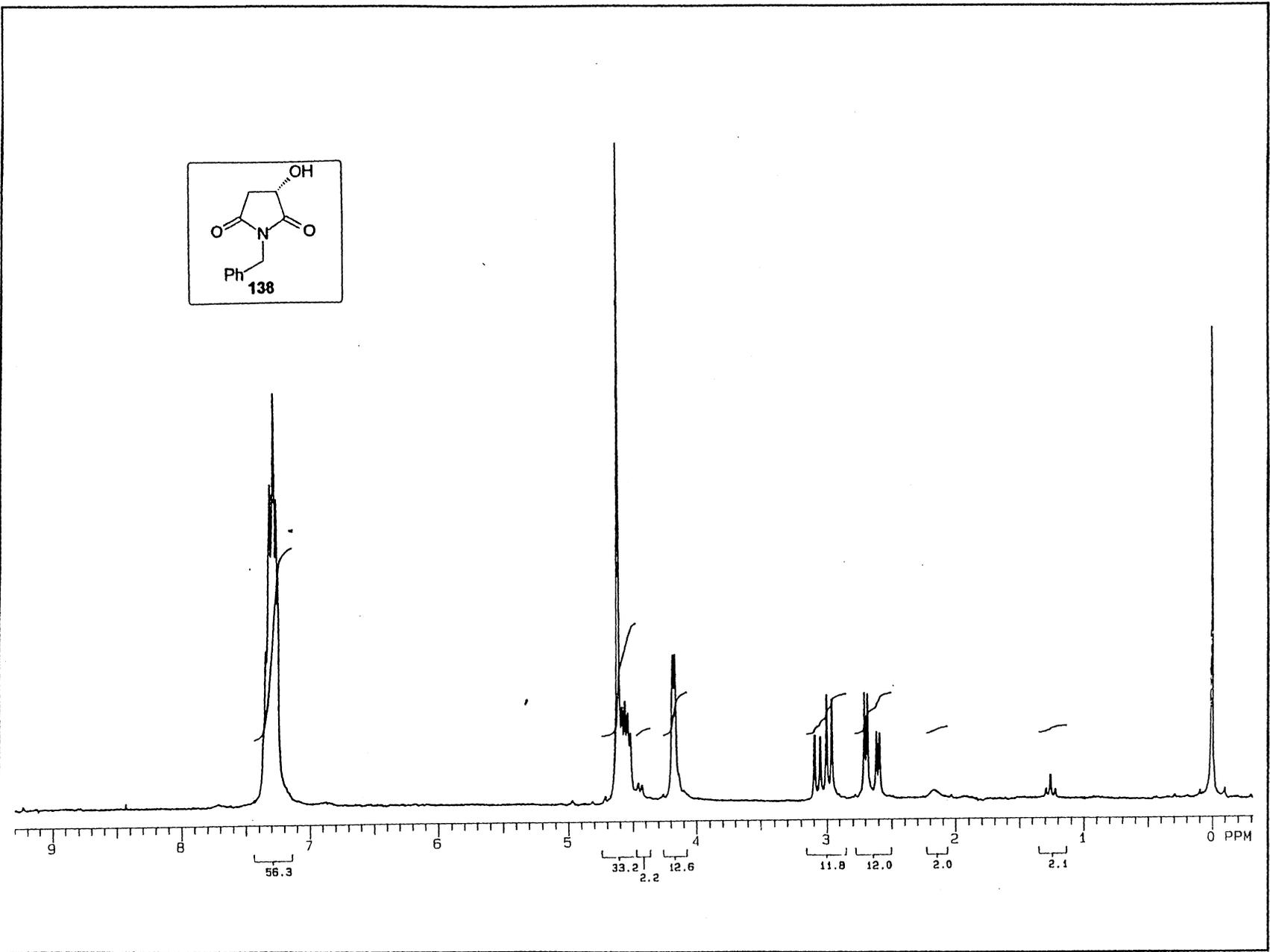


Espectro 34: RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃) do composto **135a**.

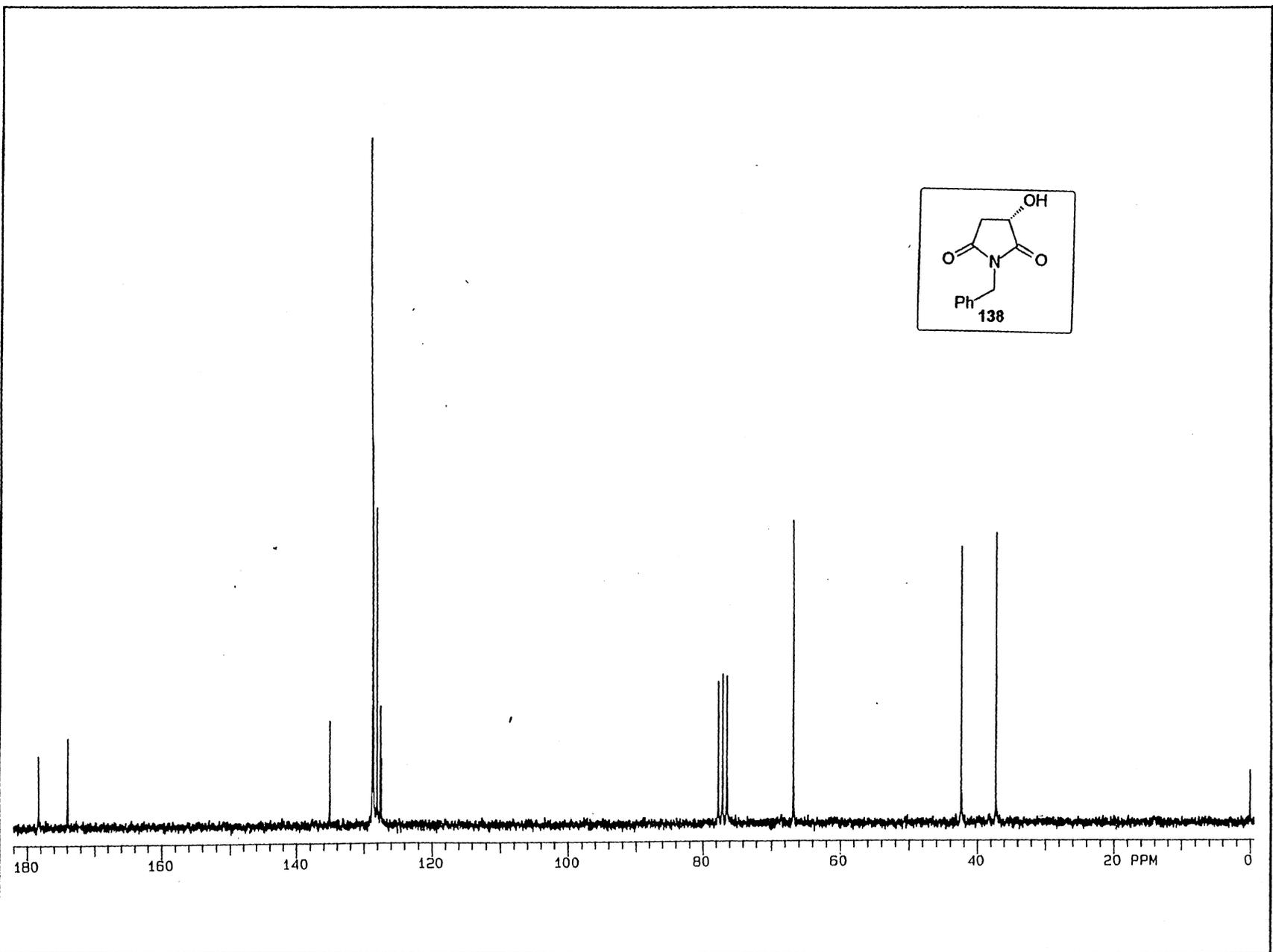
Espectro 35: Infravermelho do composto 135a.

117



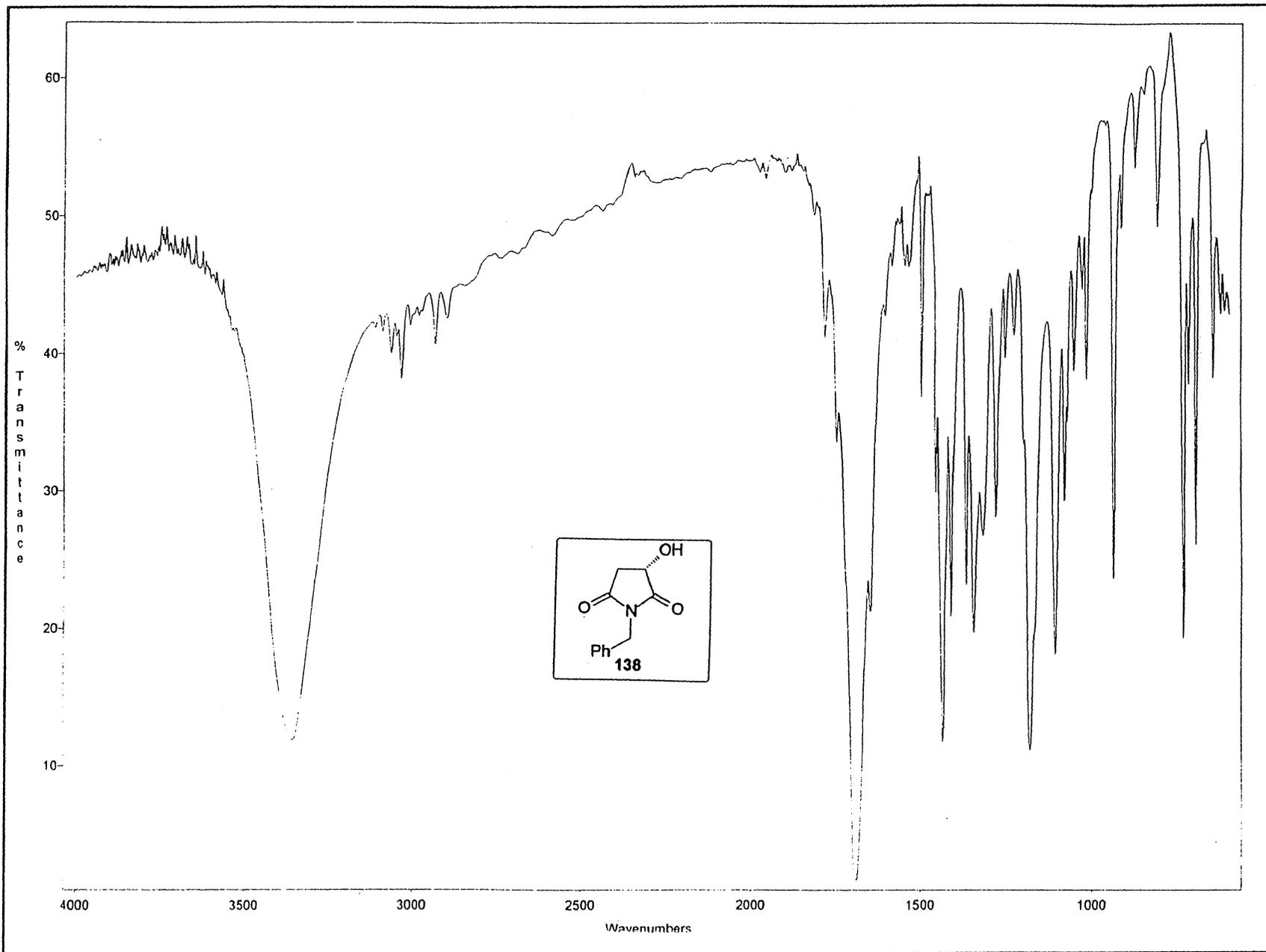


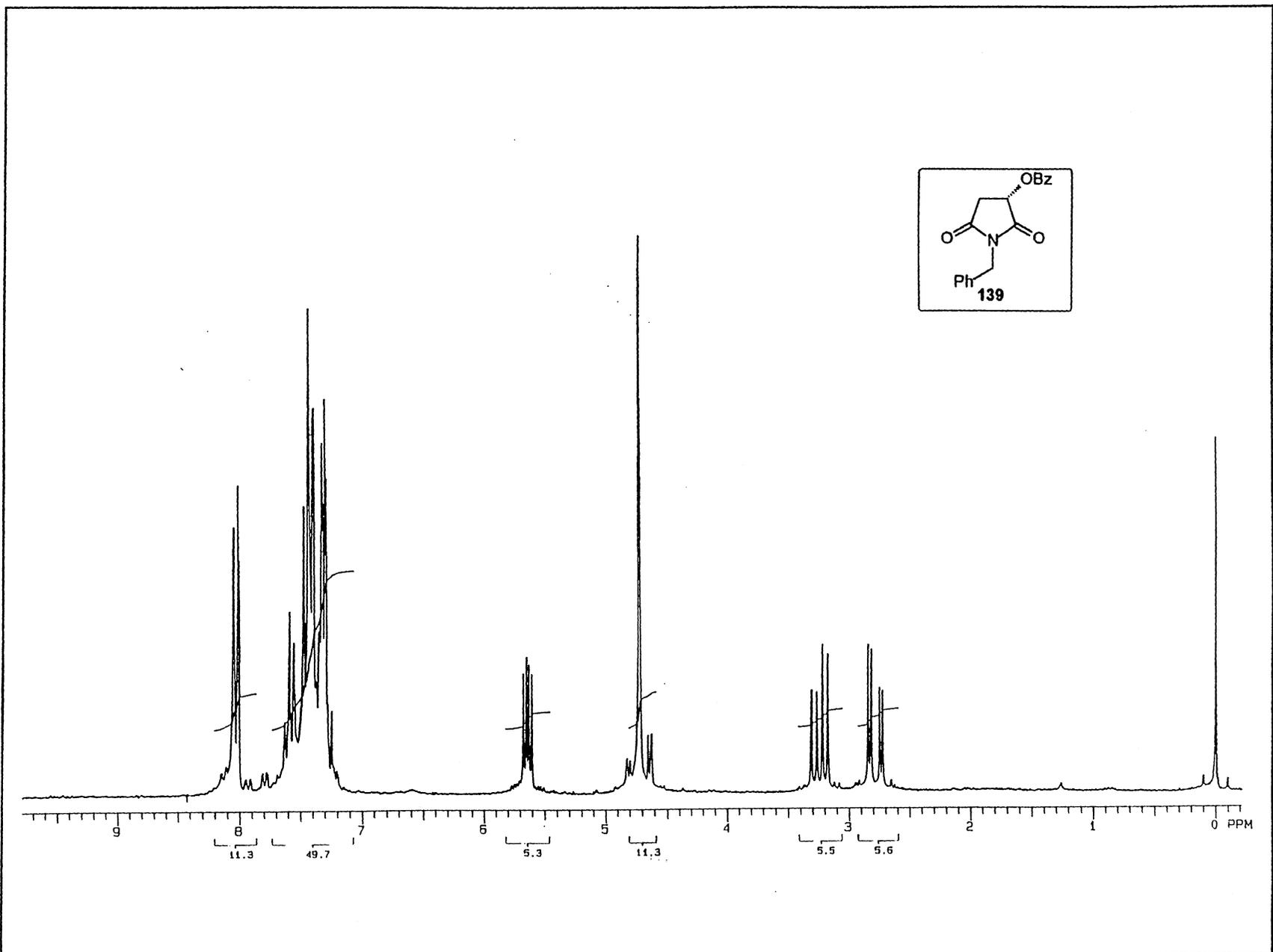
Espectro 36: RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃) do composto **138**.



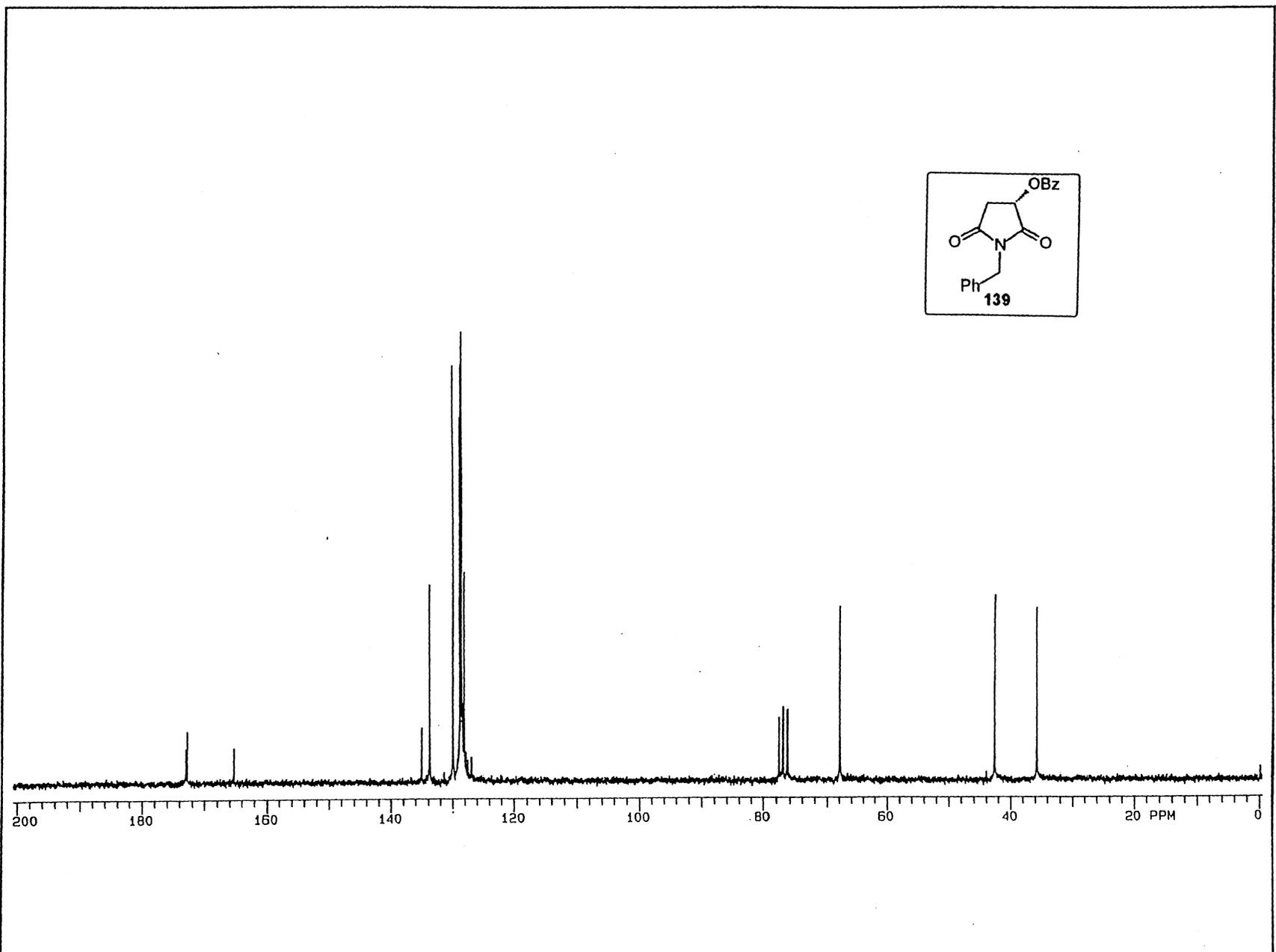
Espectro 37: RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃) do composto **138**.

Espectro 38: Infravermelho do composto 138.
120





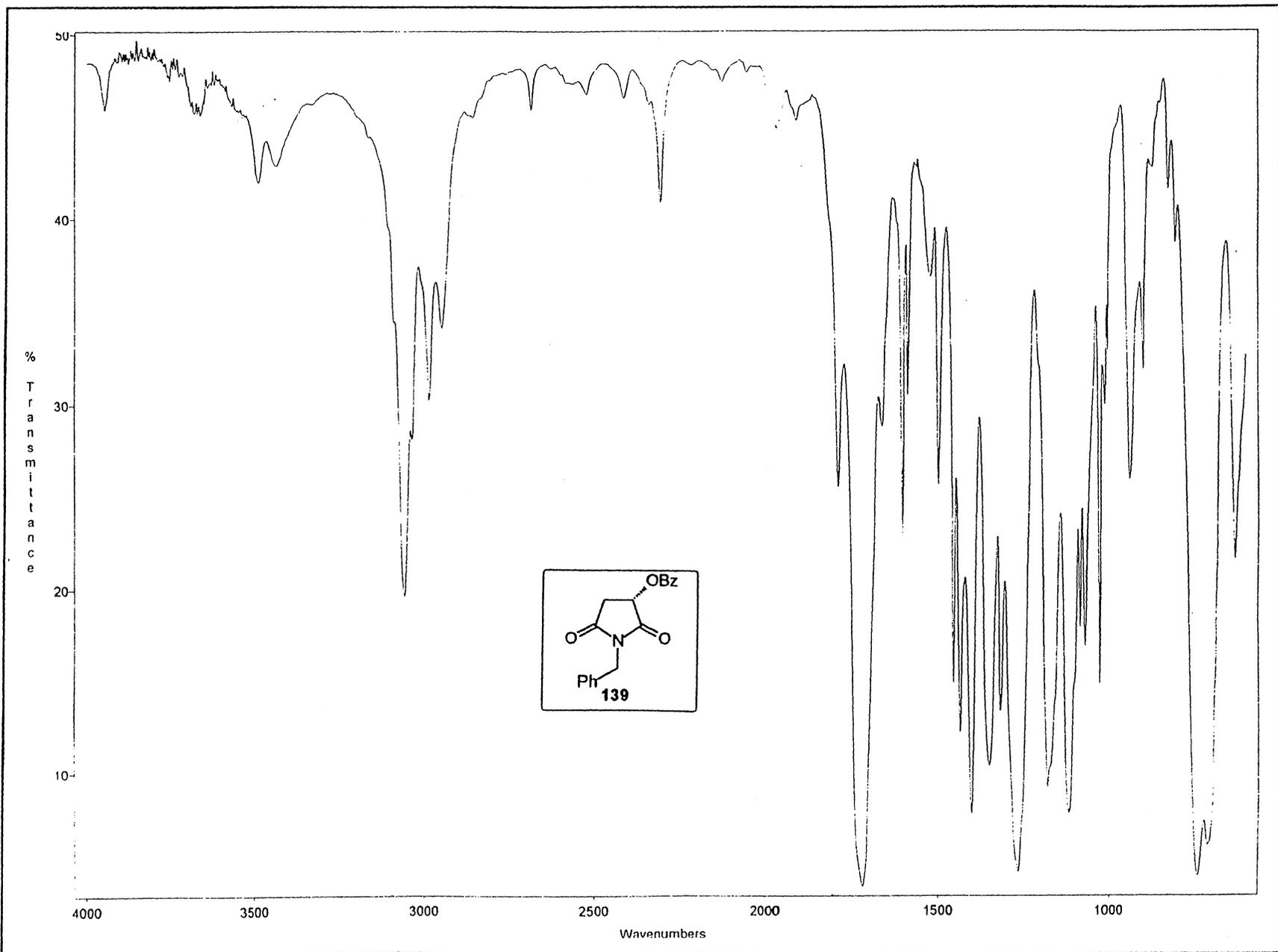
Espectro 39: RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃) do composto **139**.

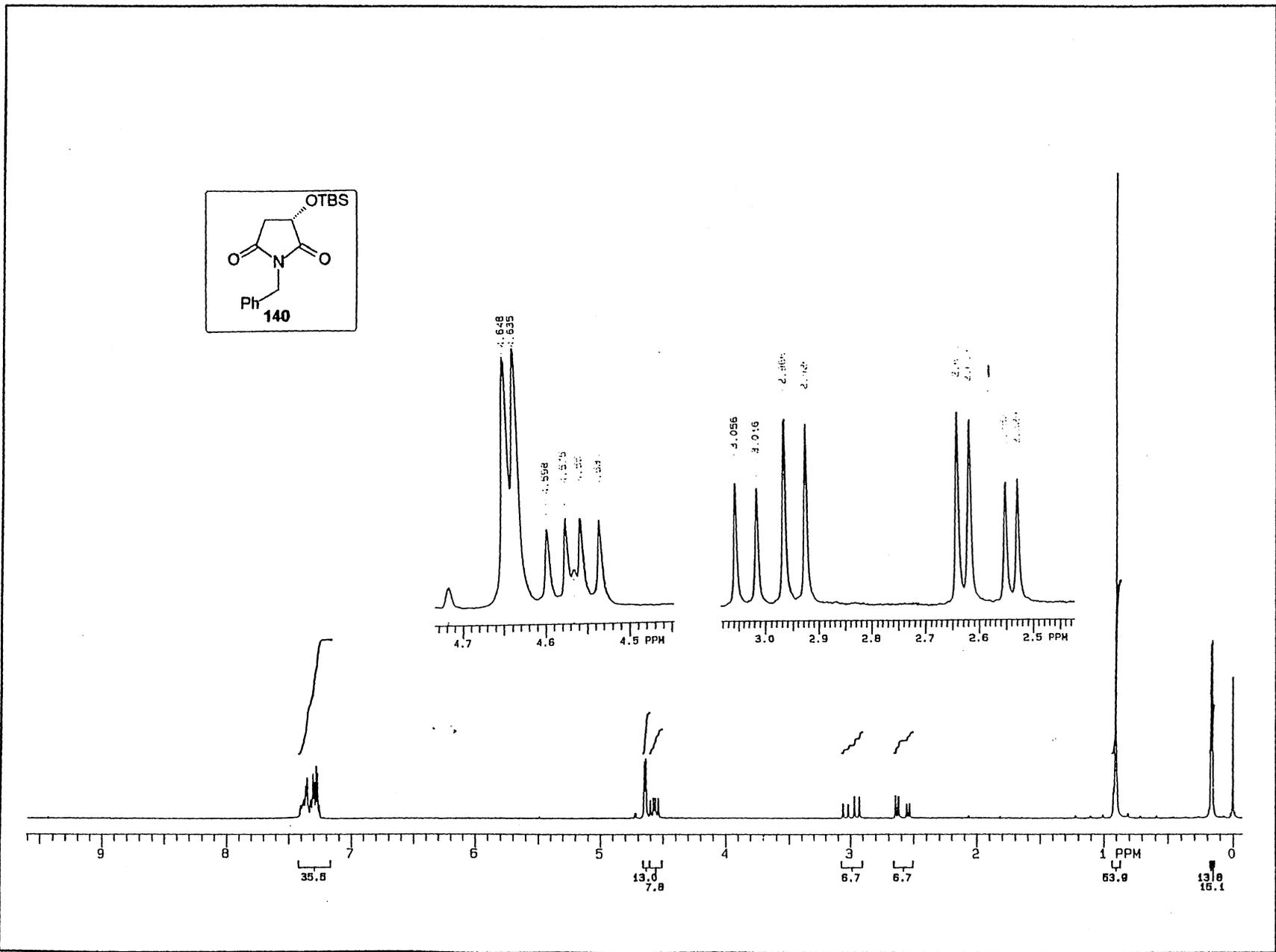


Espectro 40: RMN- ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto **139**.

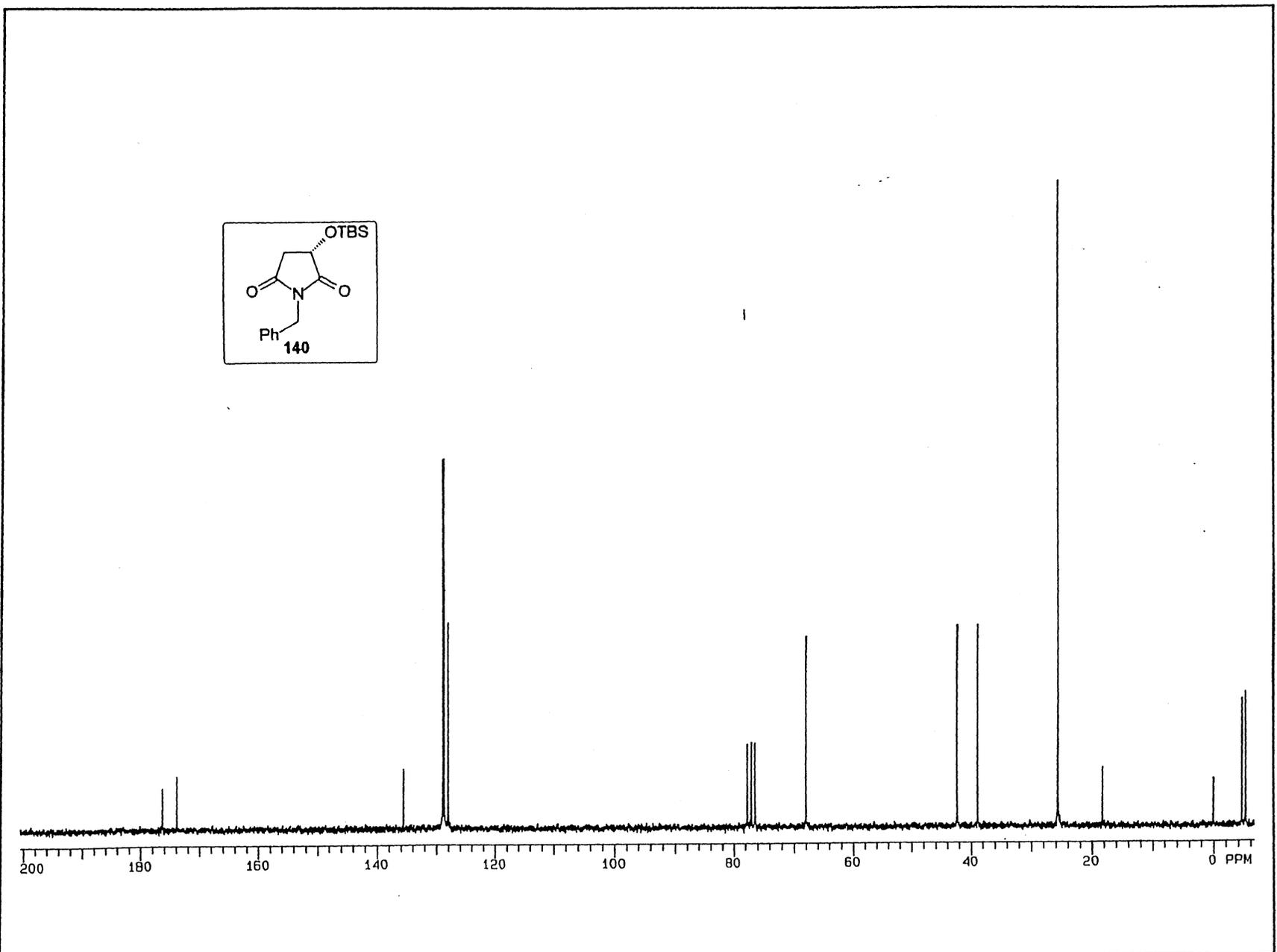
Espectro 41: Infravermelho do composto 139.

123

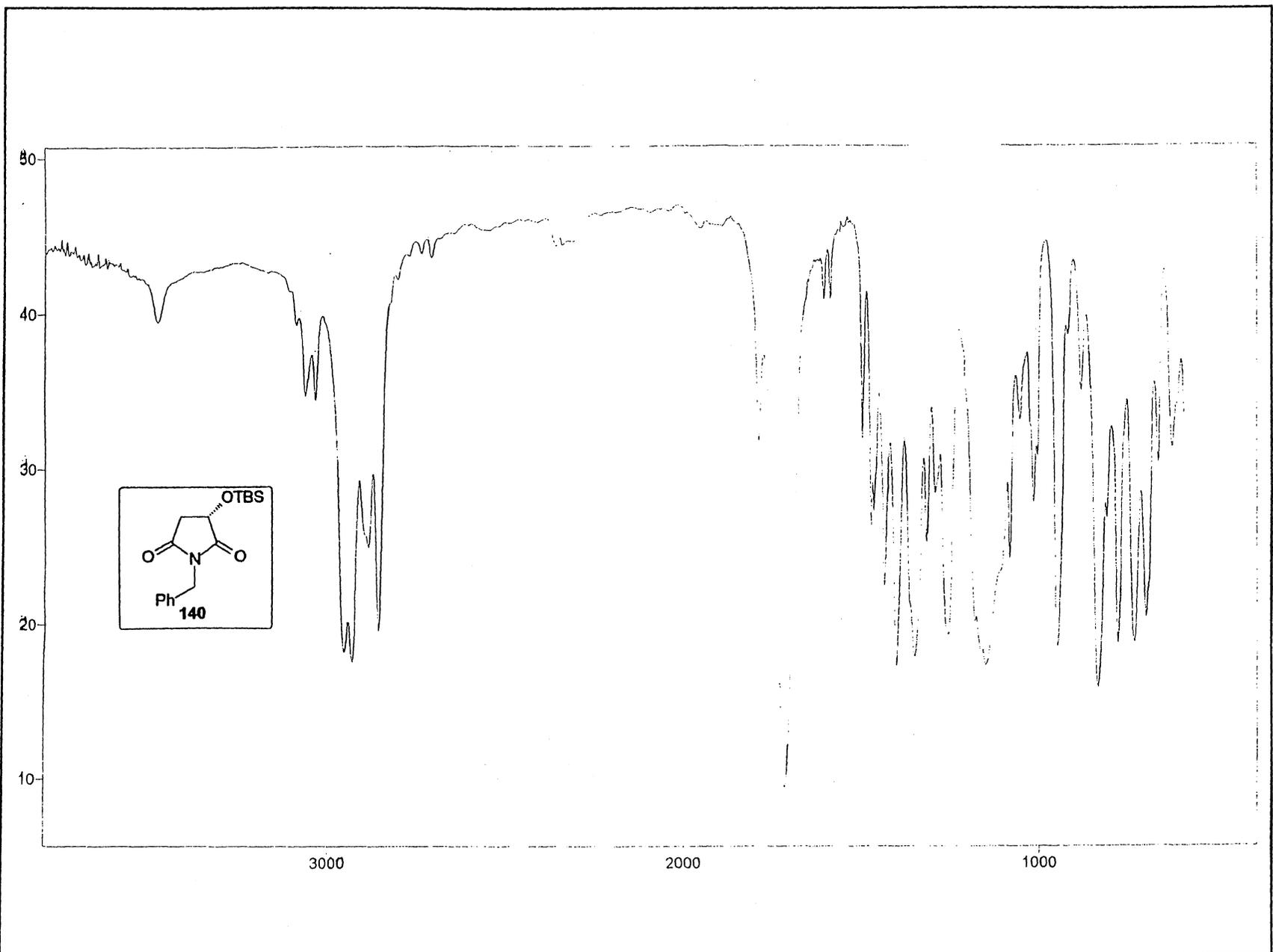




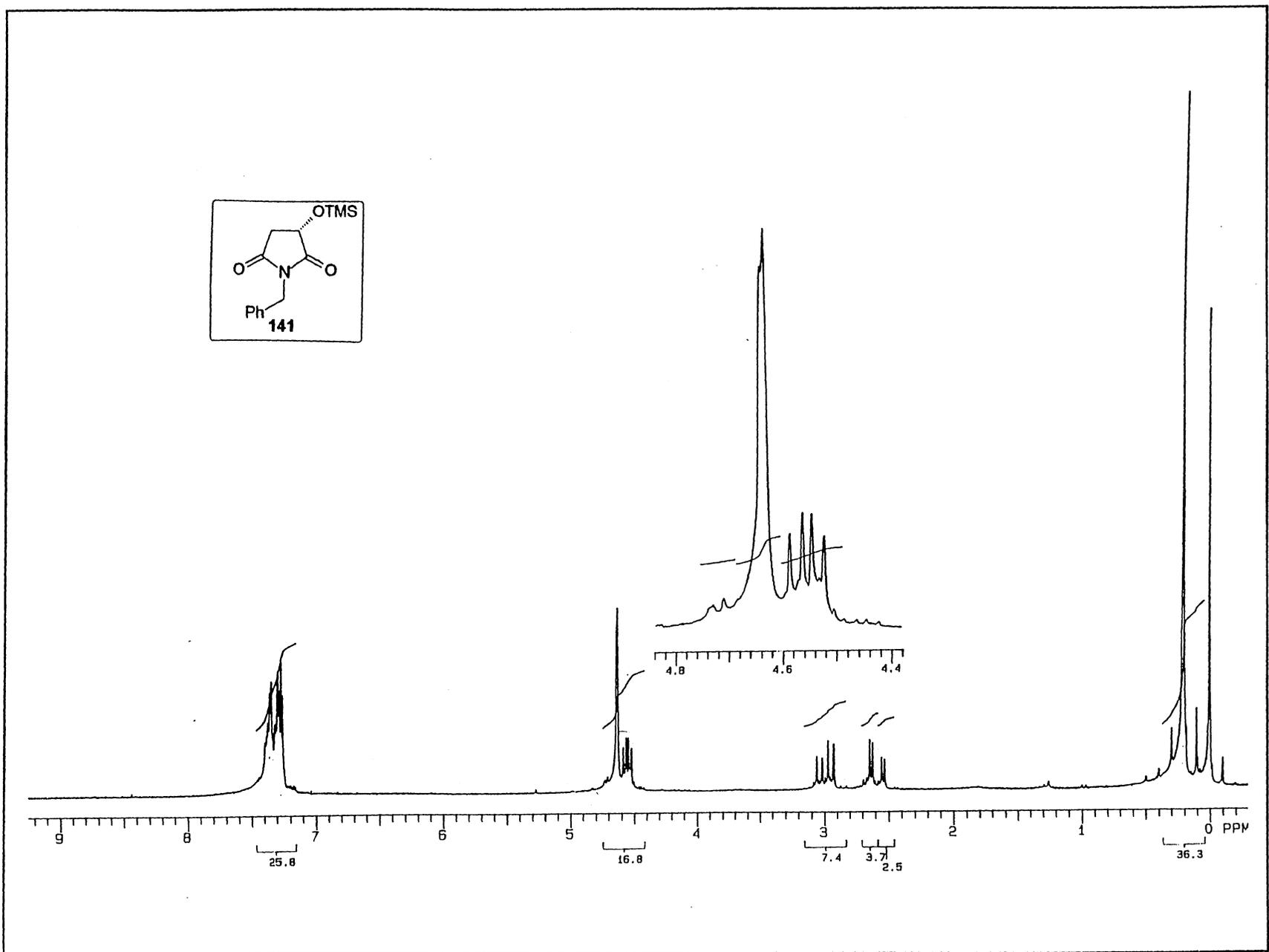
Espectro 42: RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃) do composto 140.



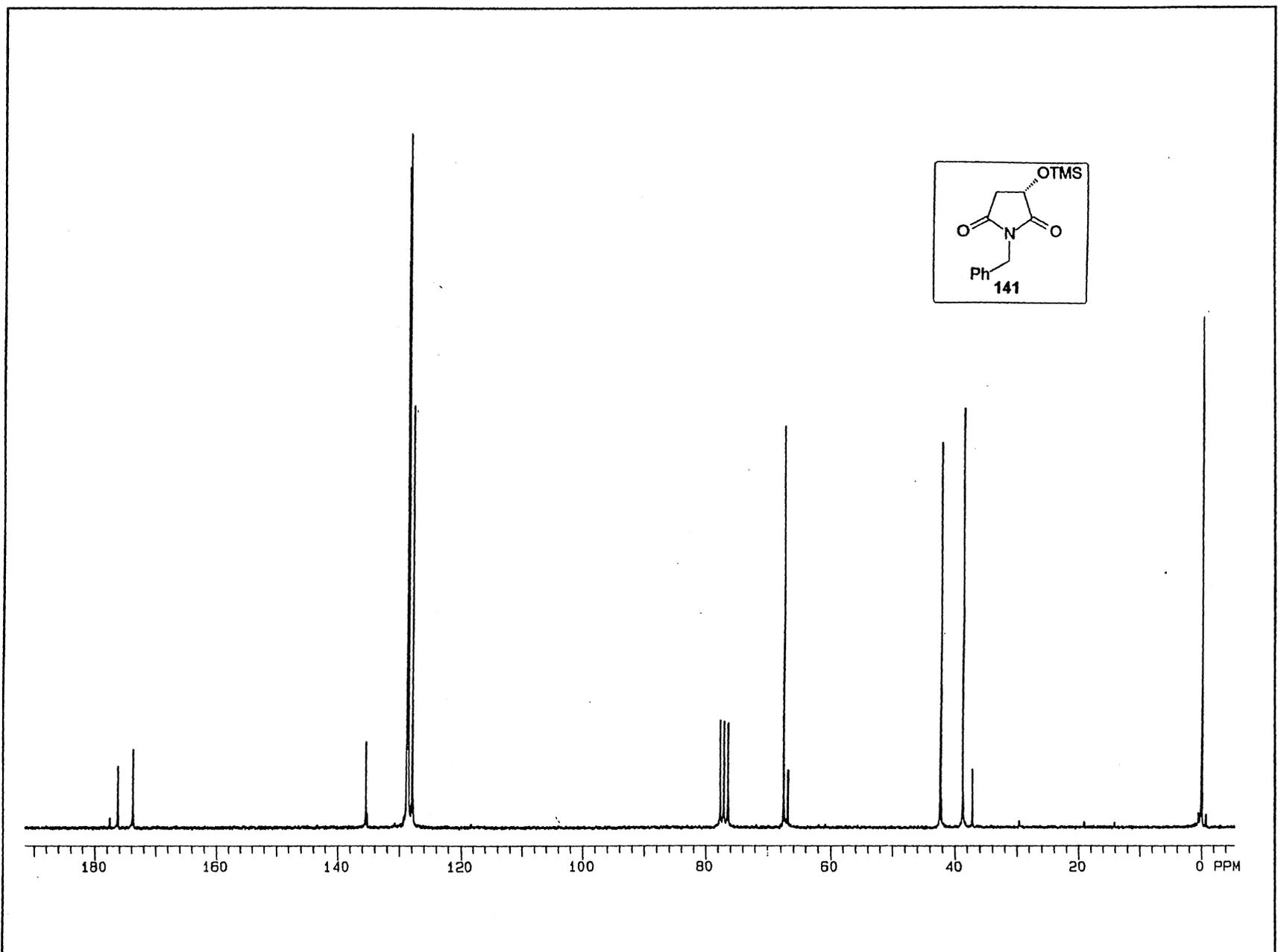
Espectro 43: RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃) do composto **140**.



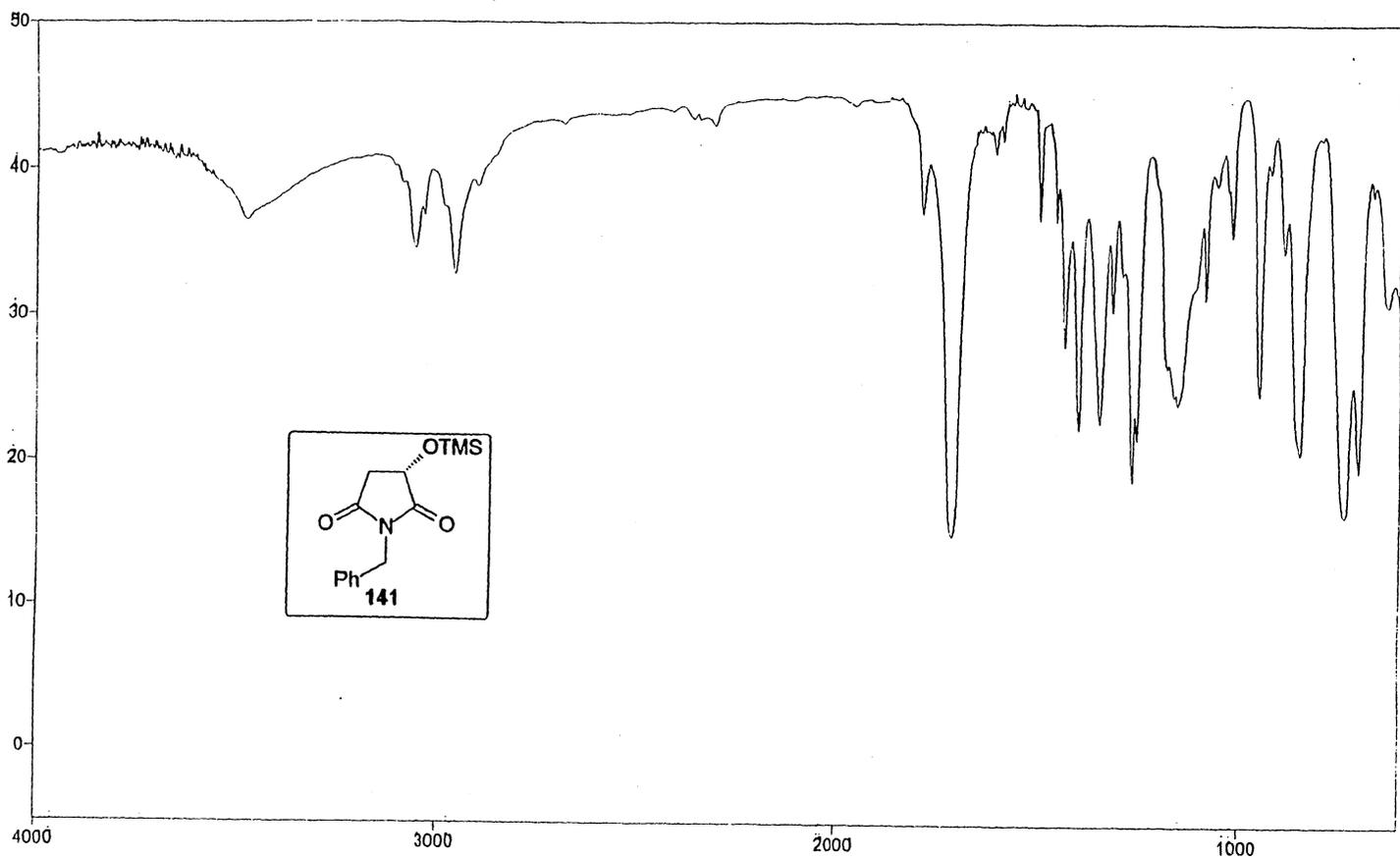
Espectro 44: Infravermelho do composto **140**.



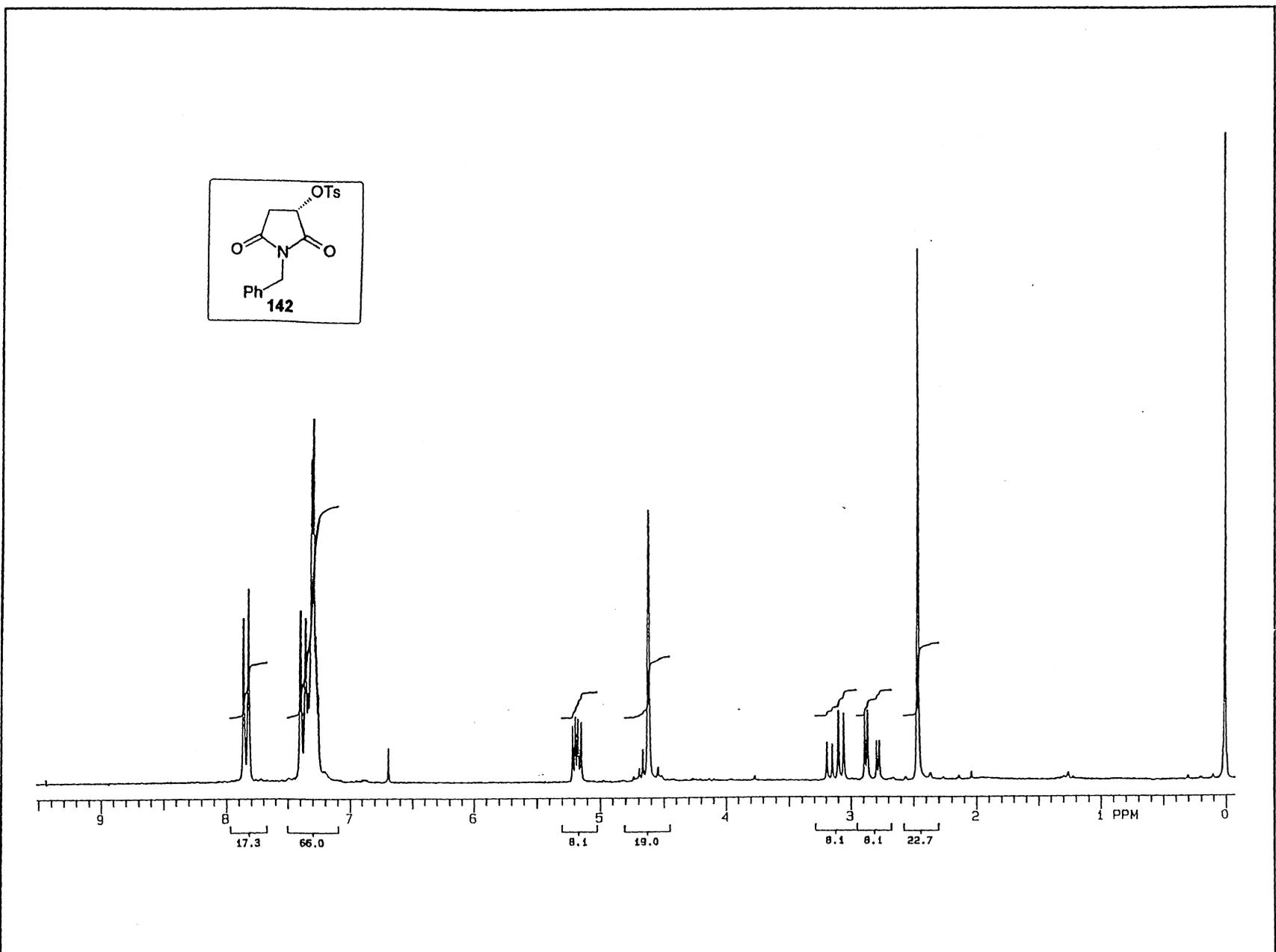
Espectro 45: RMN- ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **141**.



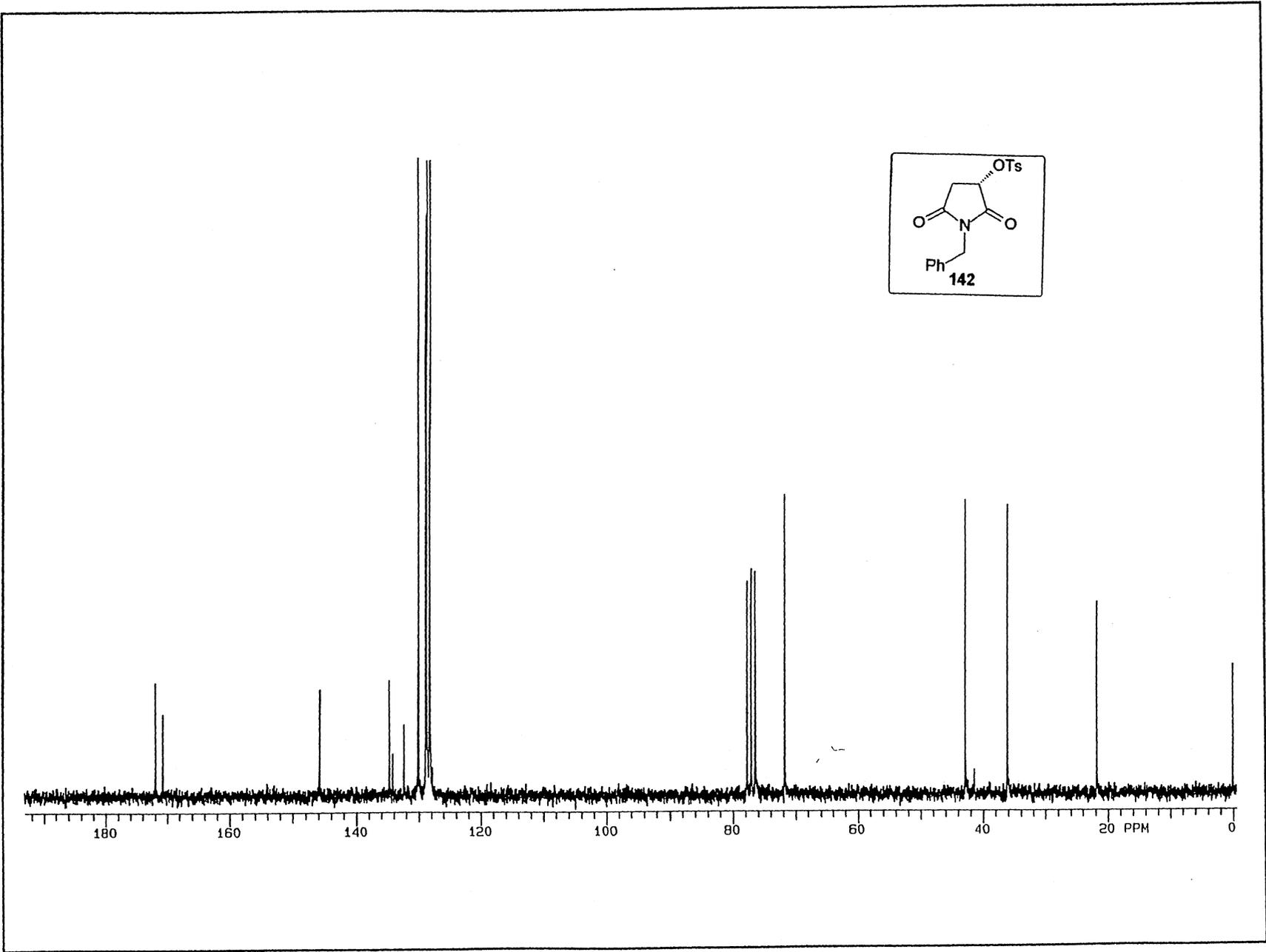
Espectro 46: RMN- ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto **141**.



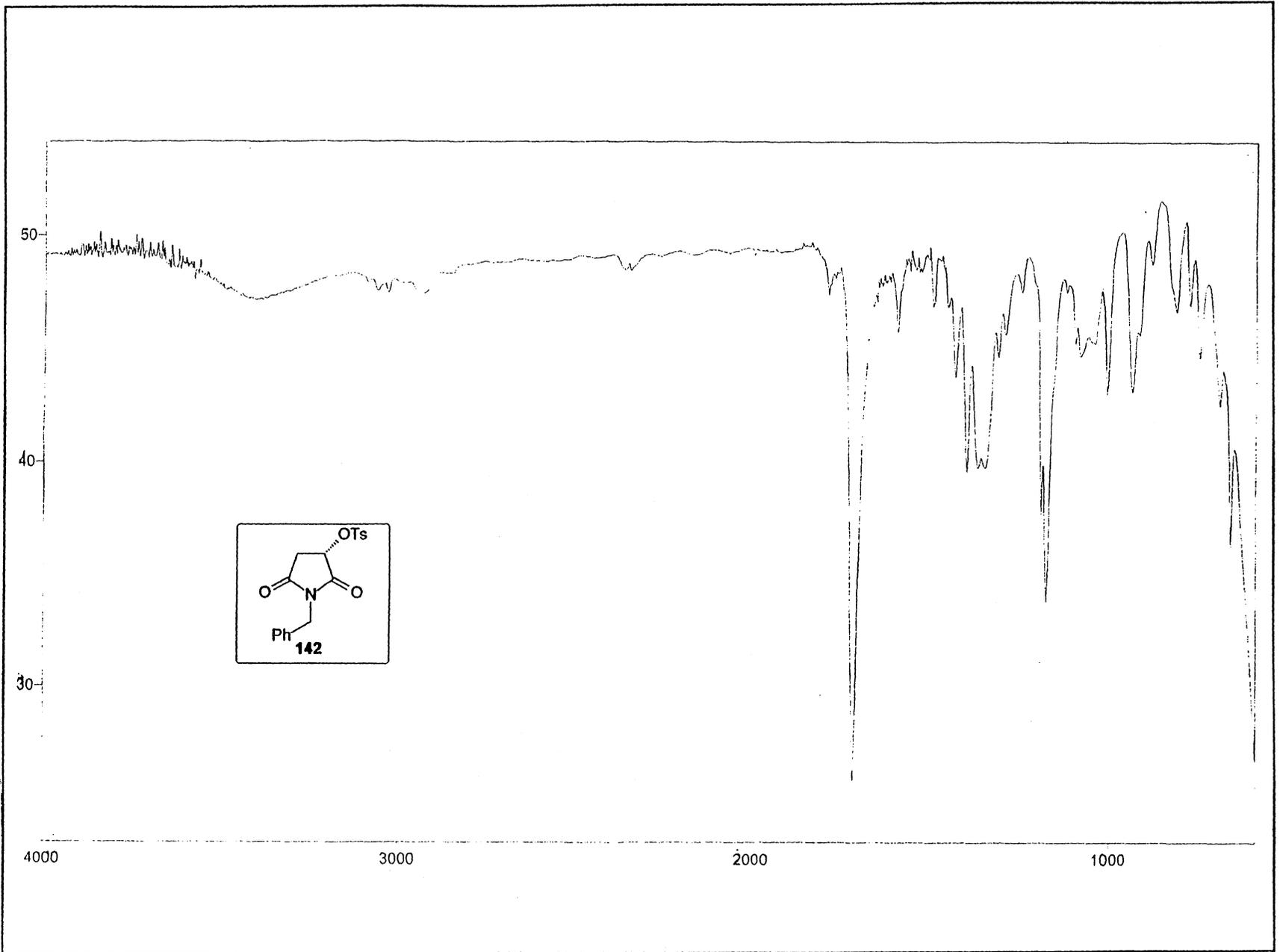
Espectro 47: Infravermelho do composto 141.

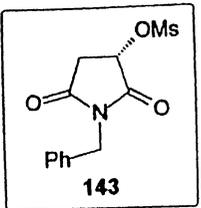
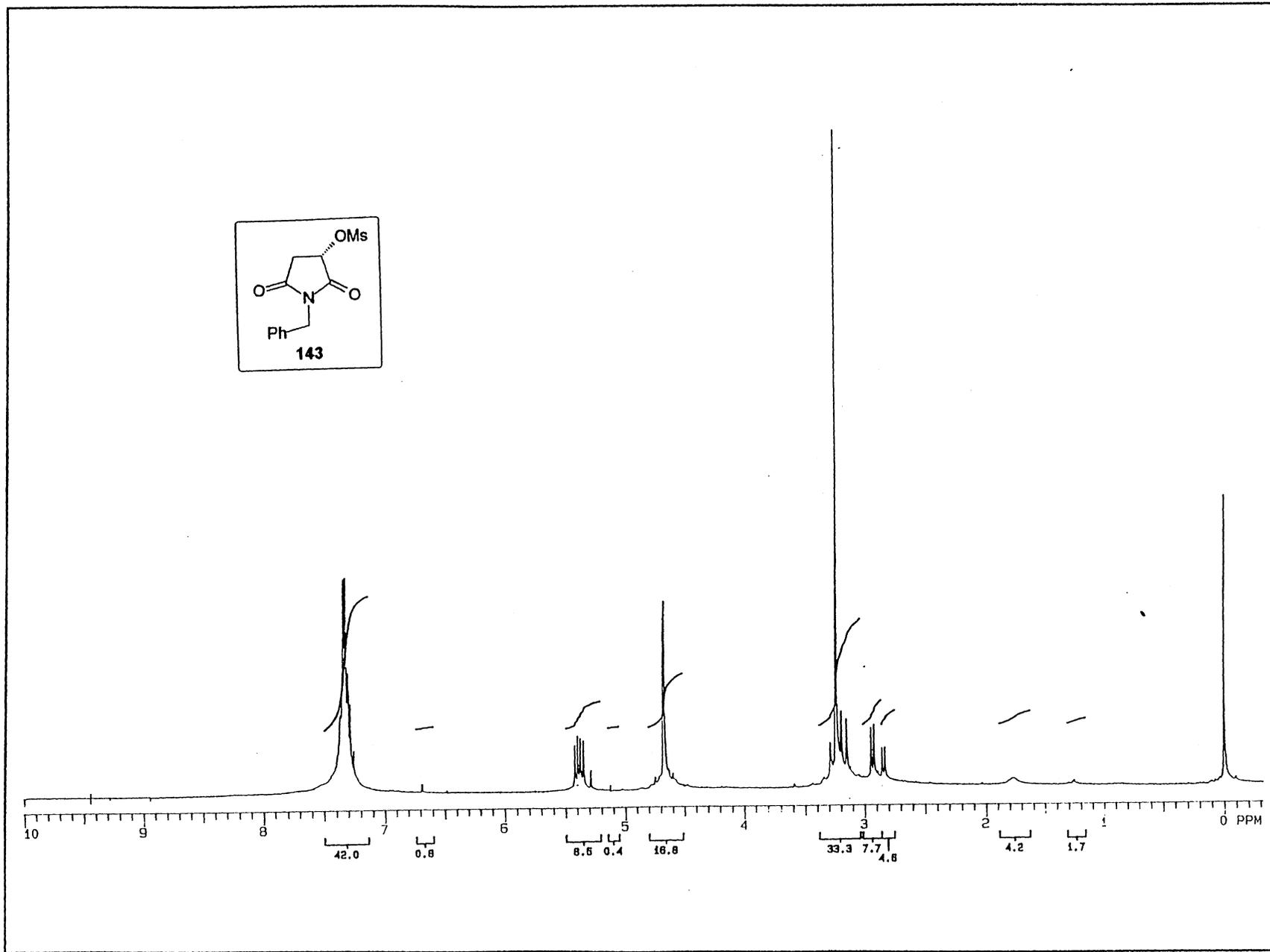


Espectro 48: RMN- ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **142**.

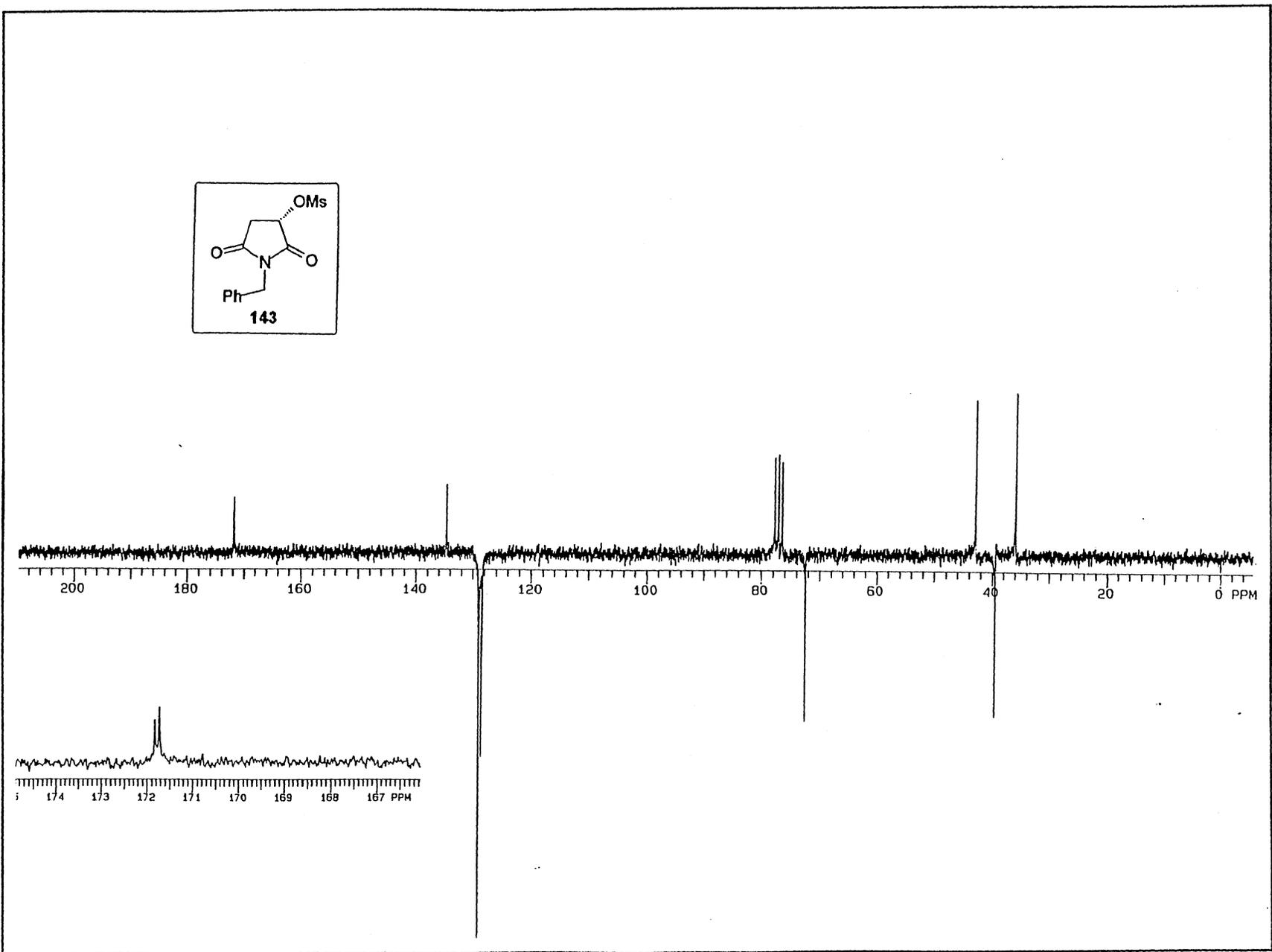


Espectro 49: RMN- ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto 142.

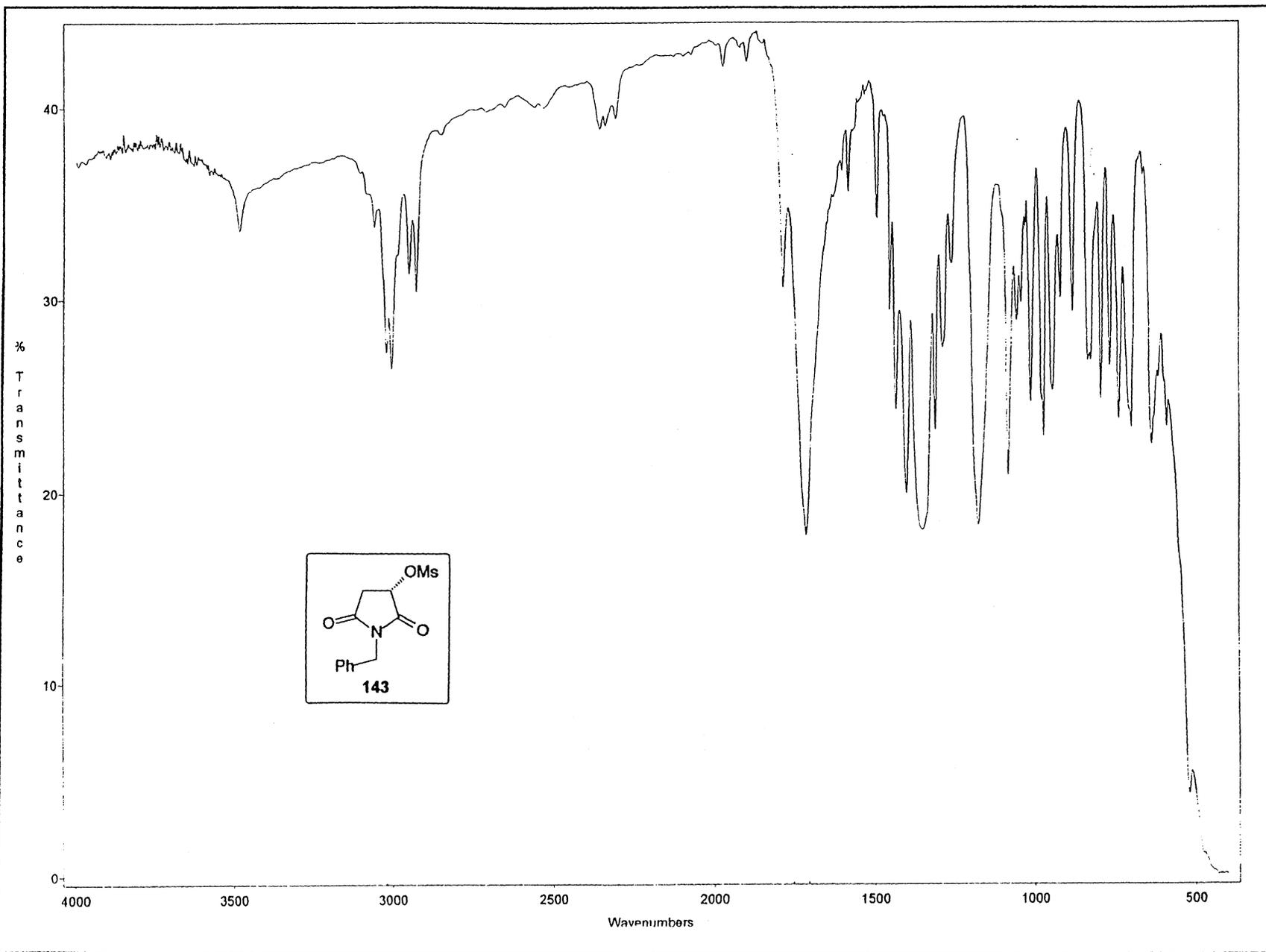
Espectro 50: Infravermelho do composto 142.



Espectro 51: RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃) do composto 143.

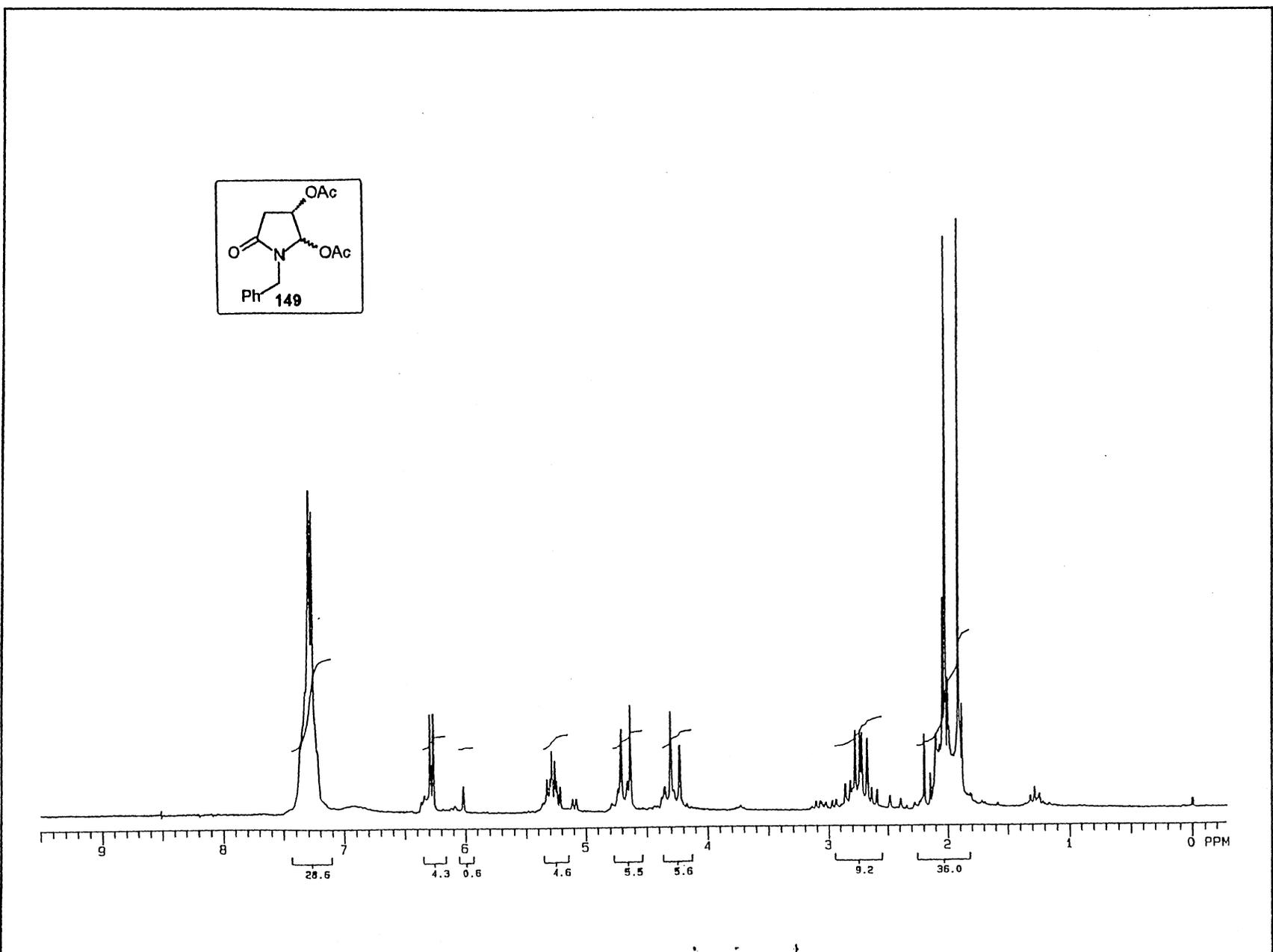


Espectro 52: RMN- ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto **143**.

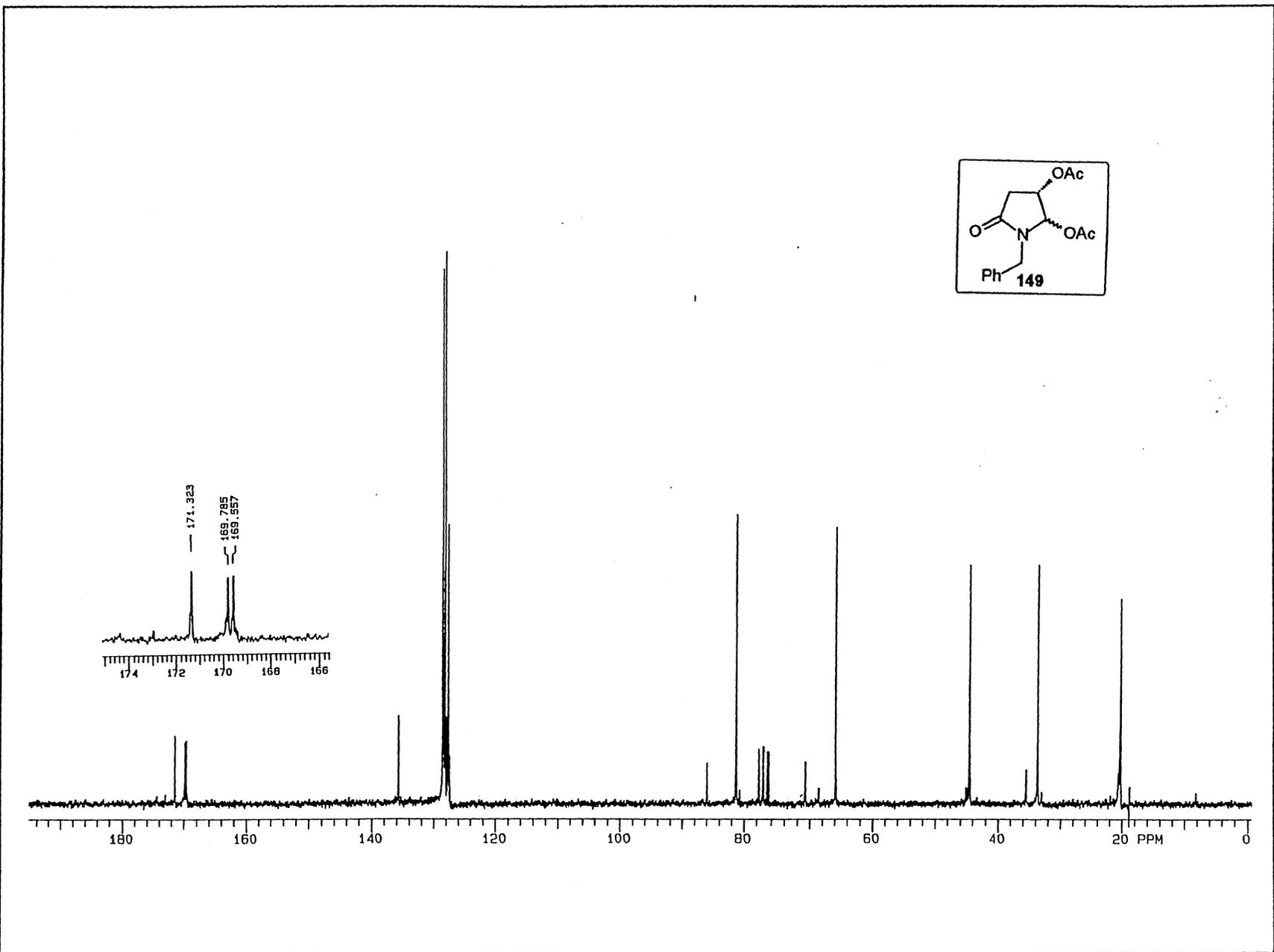
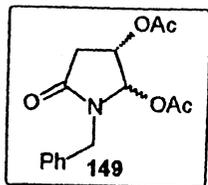


Espectro 53: Infravermelho do composto 143.

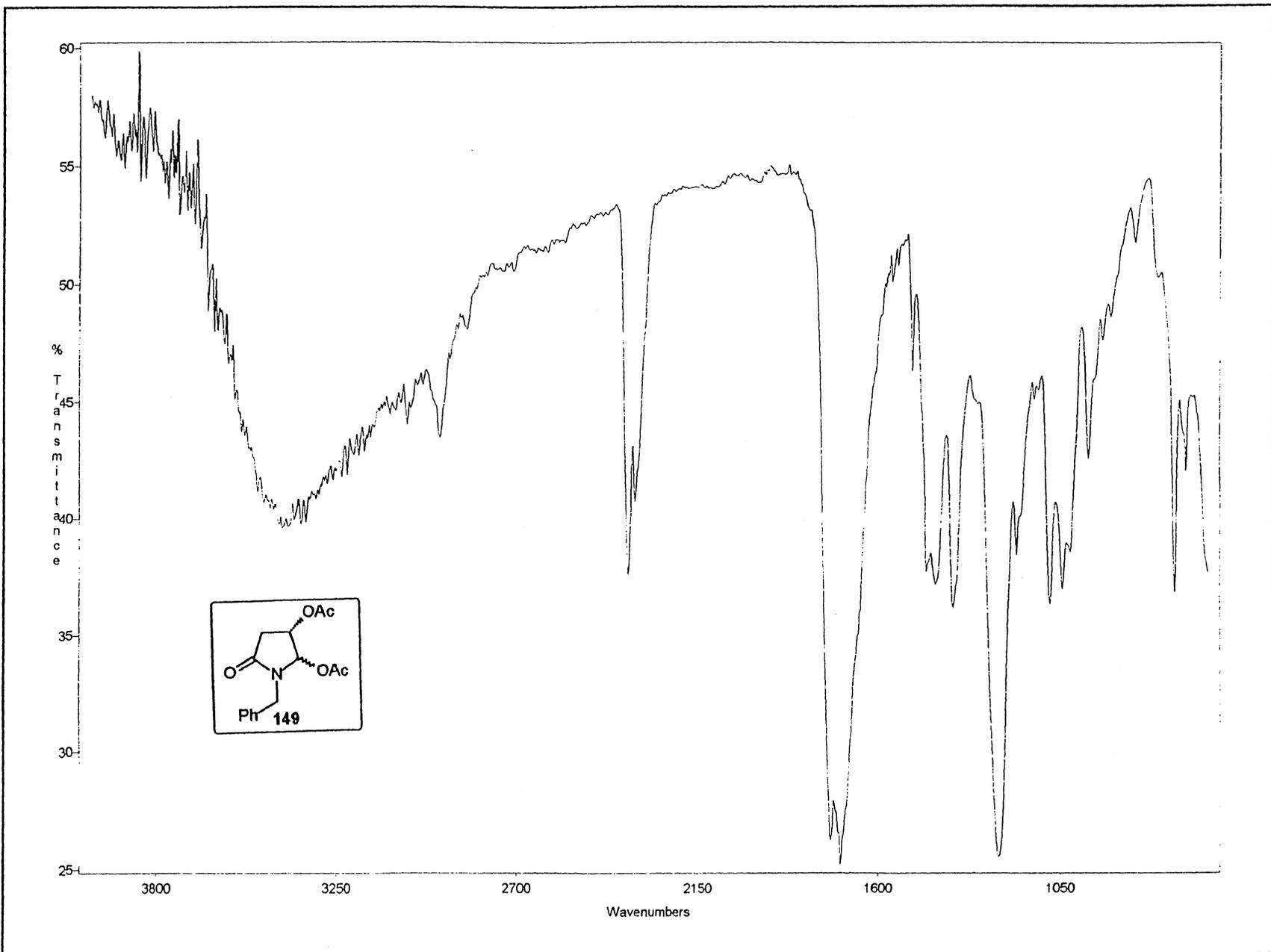
135



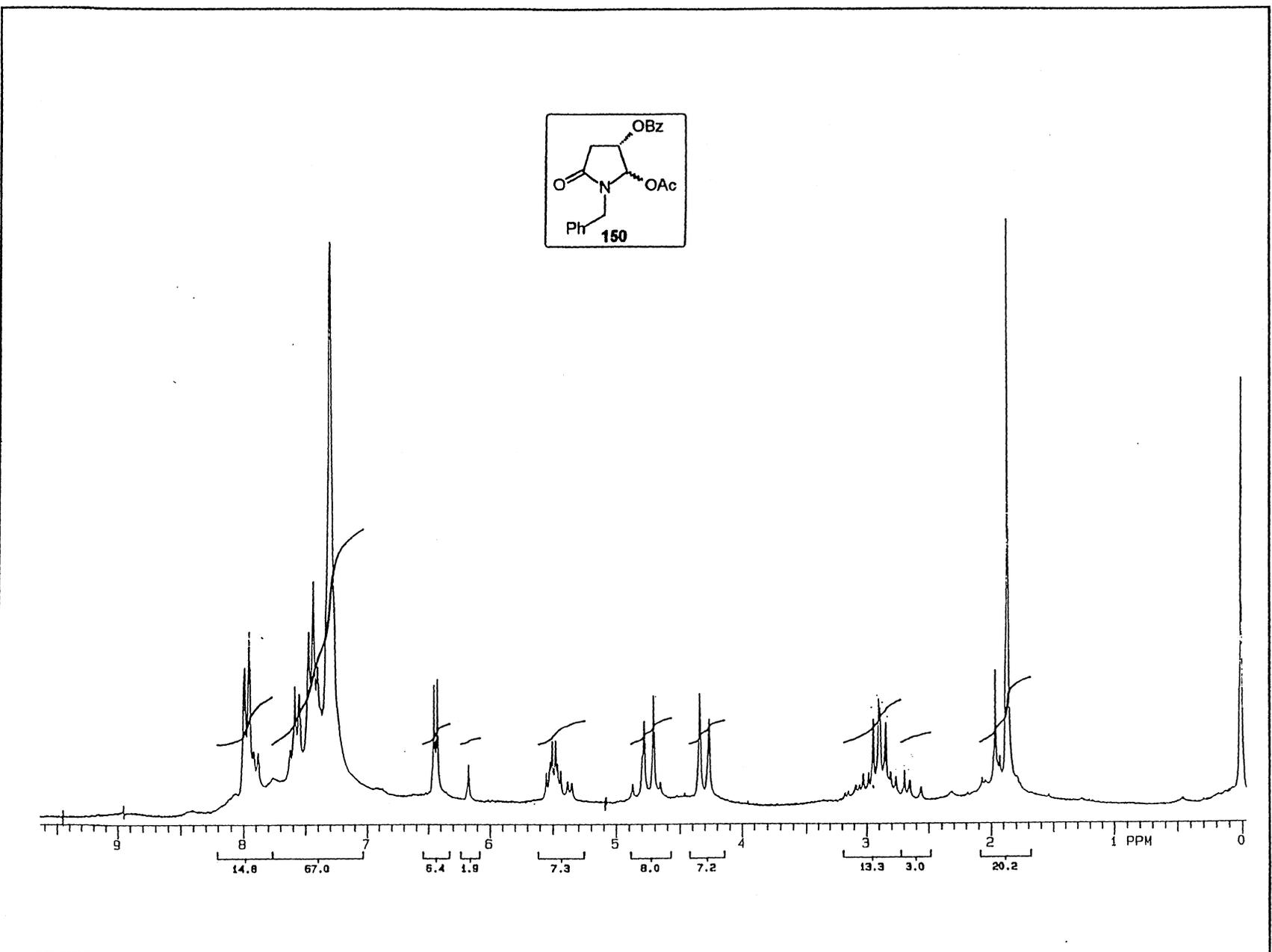
Espectro 54: RMN- ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **149**.



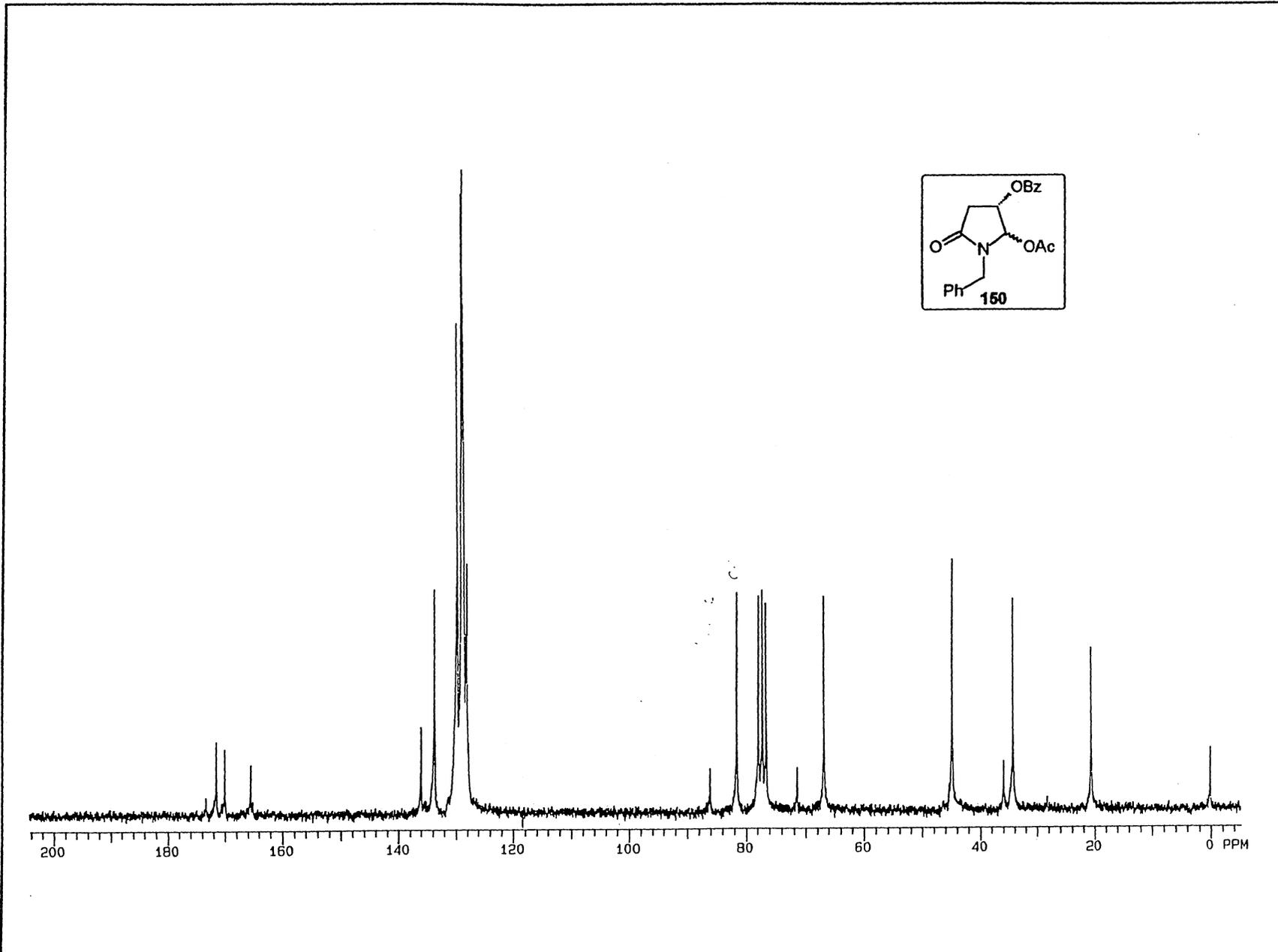
Espectro 55: RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃) do composto 149.



Espectro 56: Infravermelho do composto 149.



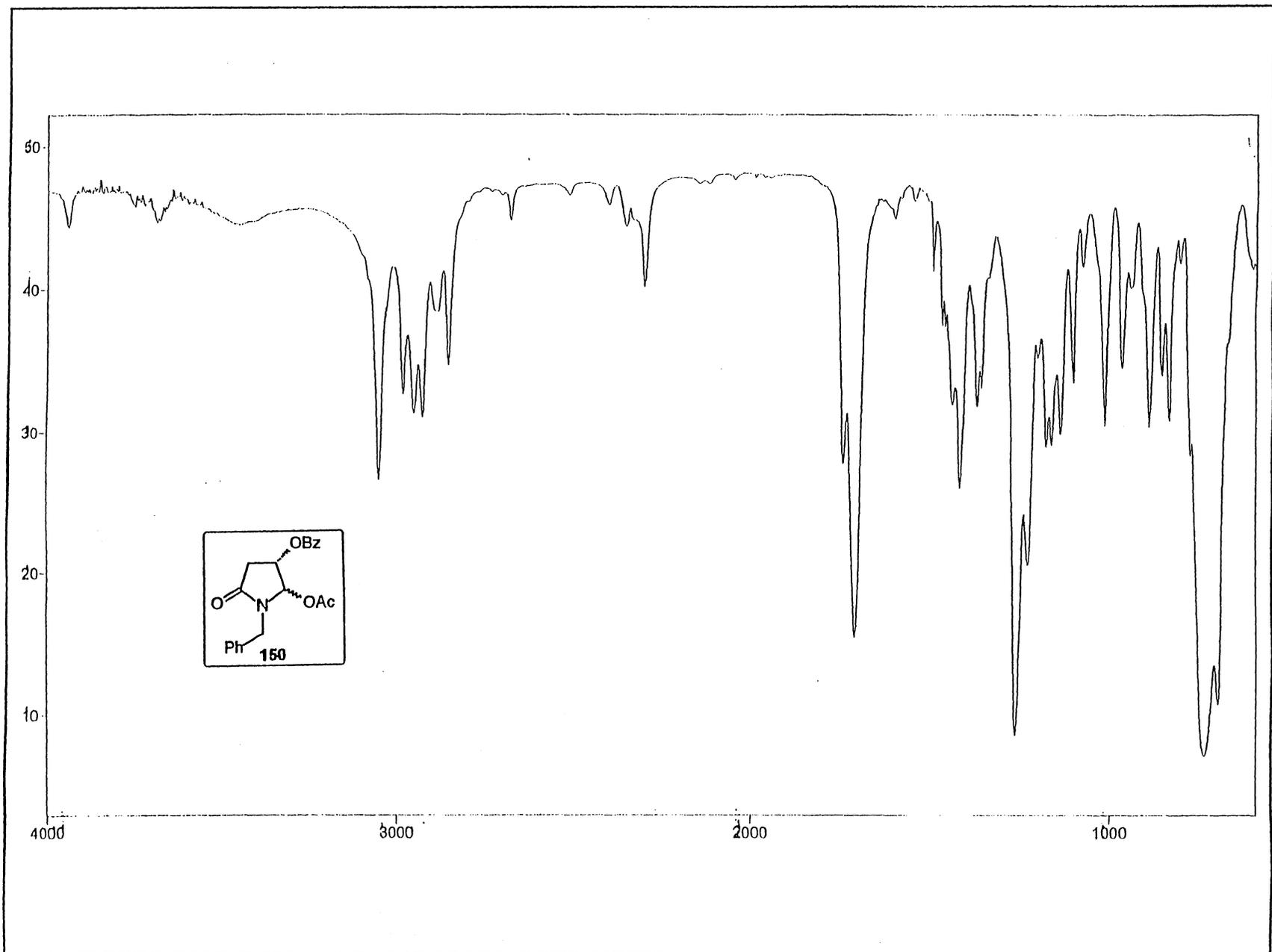
Espectro 57: RMN- ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **150**.

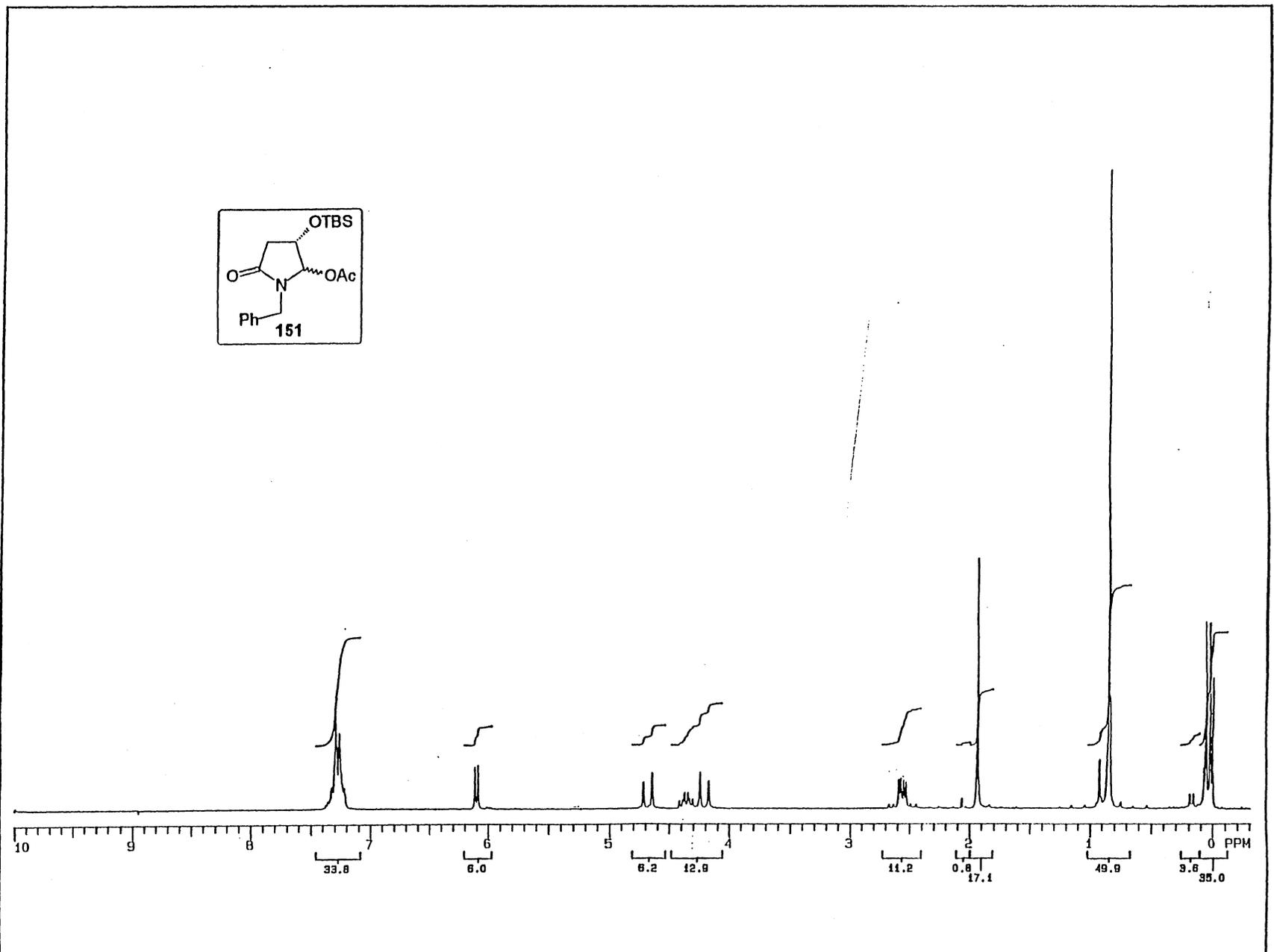


Espectro 58: RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃) do composto 150.

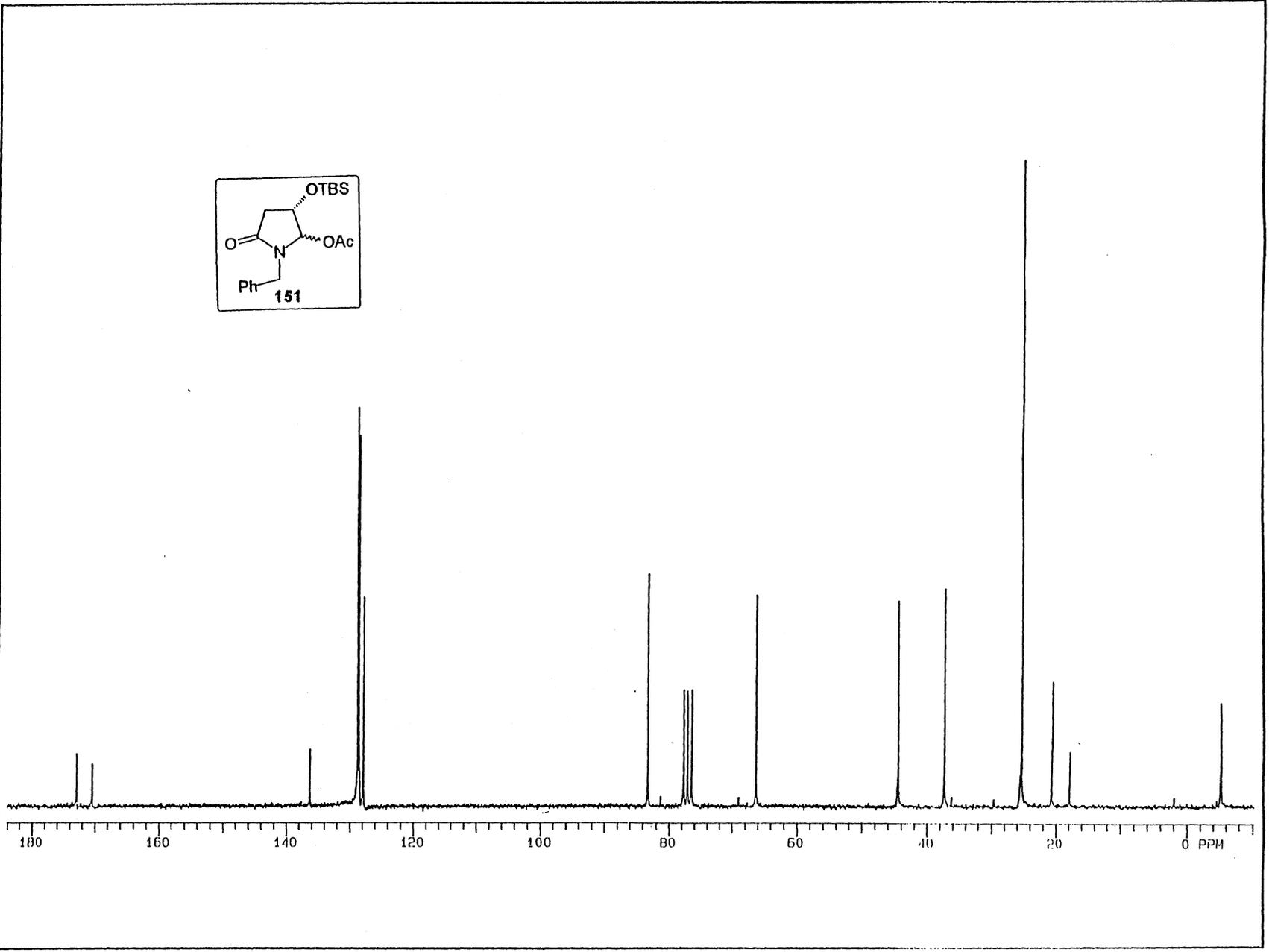
140

Espectro 59: Infravermelho do composto 150.

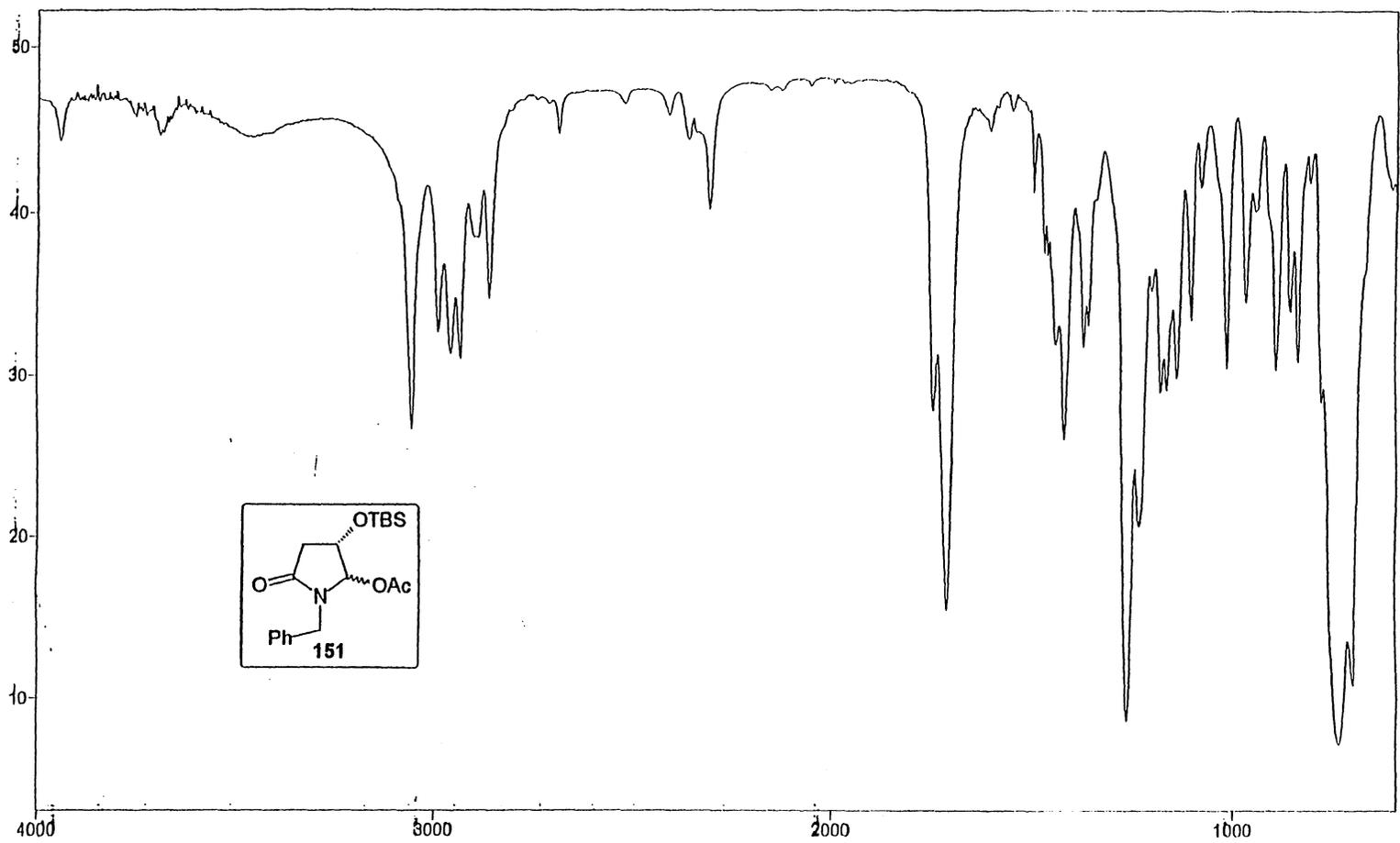




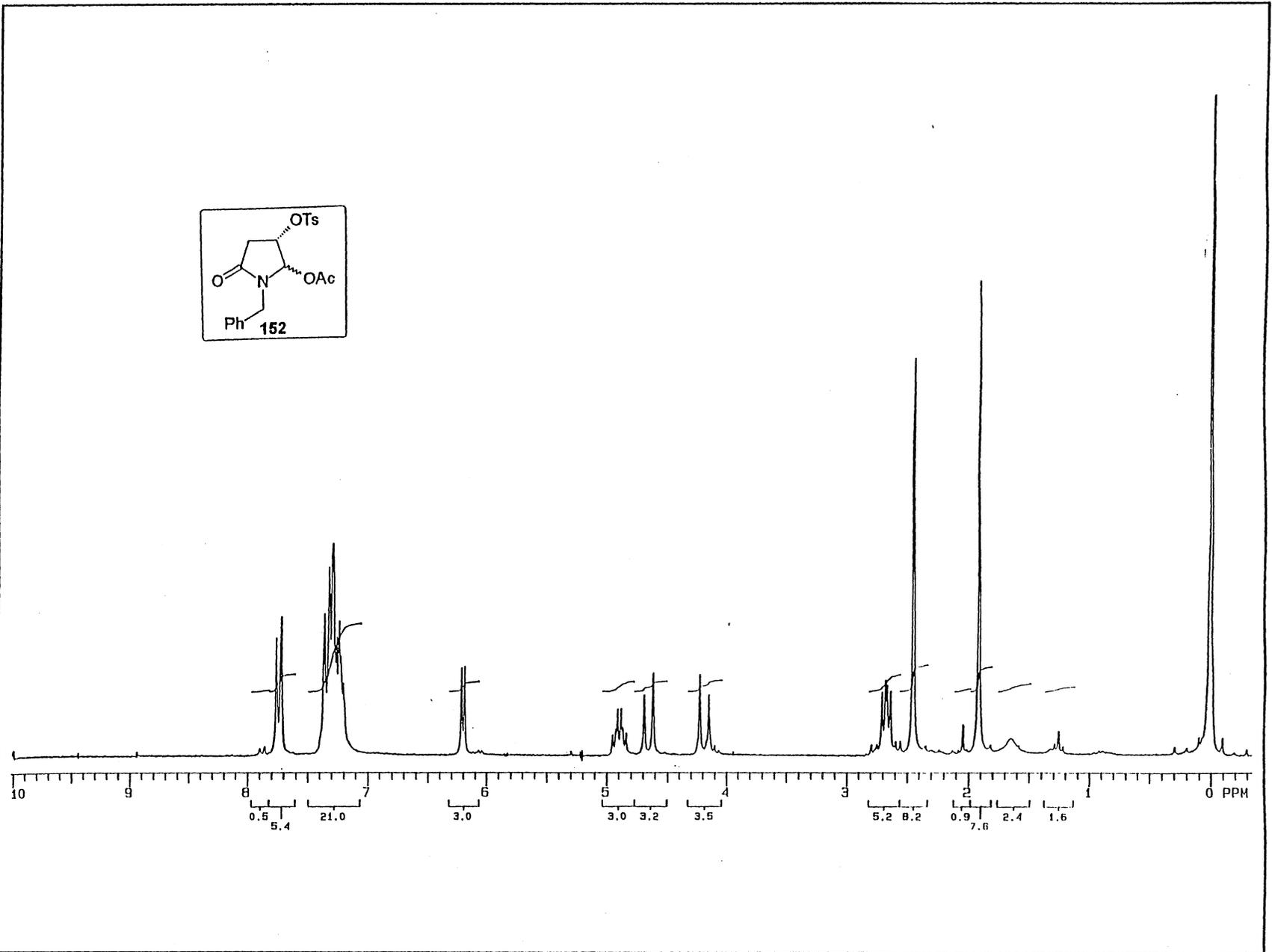
Espectro 60: RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃) do composto **151**.



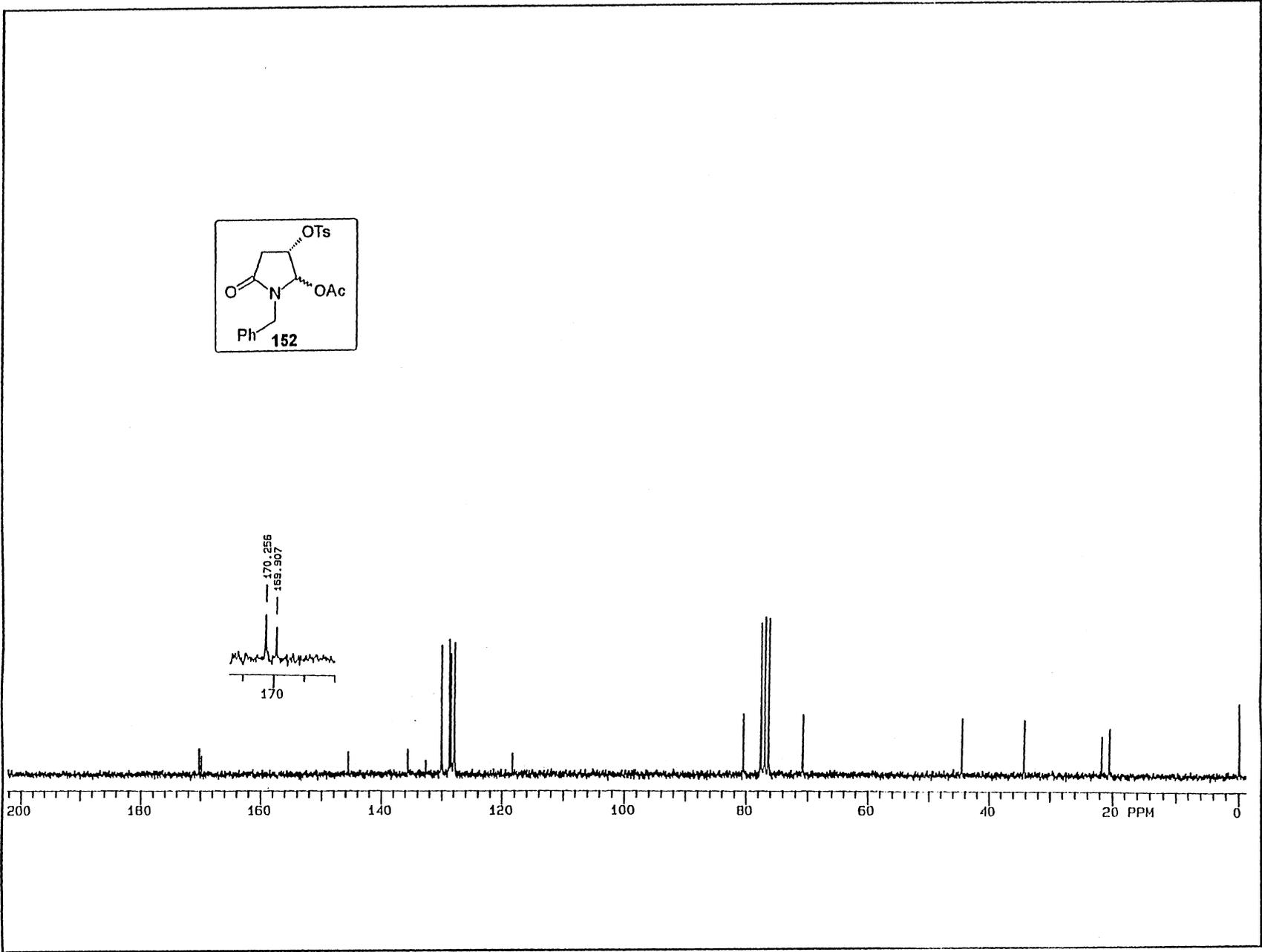
Espectro 61: RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃) do composto **151**.



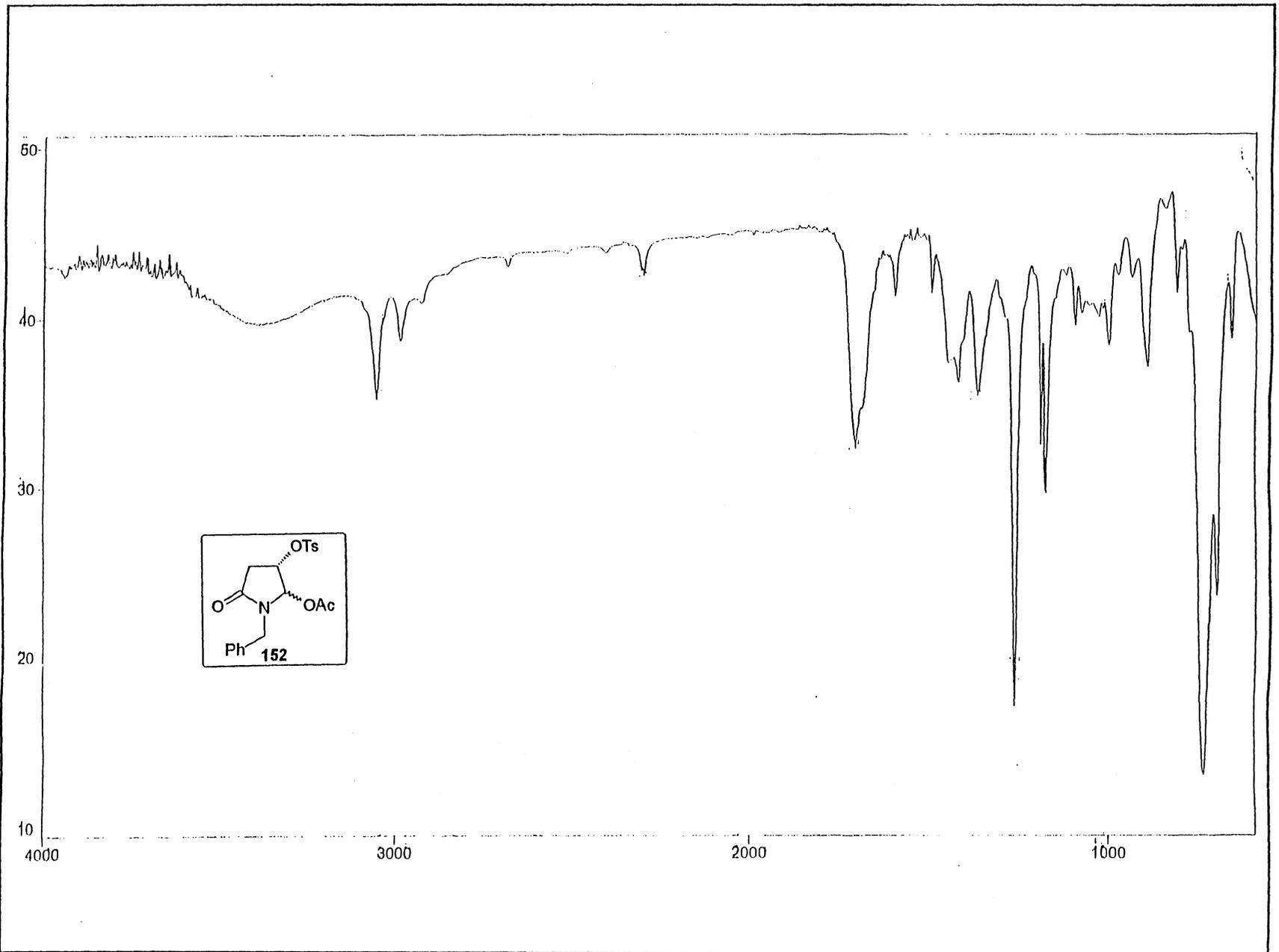
Espectro 62: Infravermelho do composto **151**.



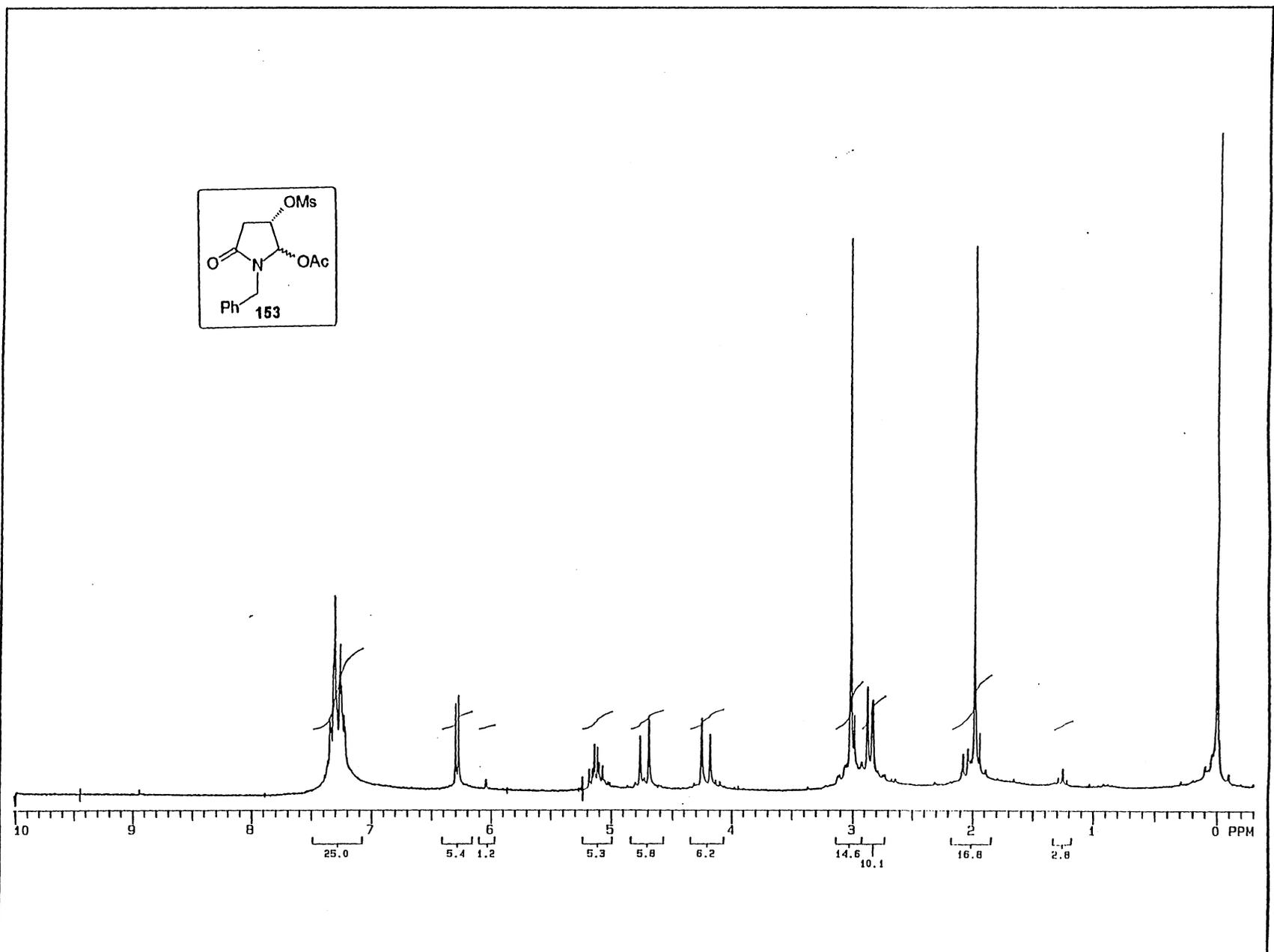
Espectro 63: RMN- ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **152**.



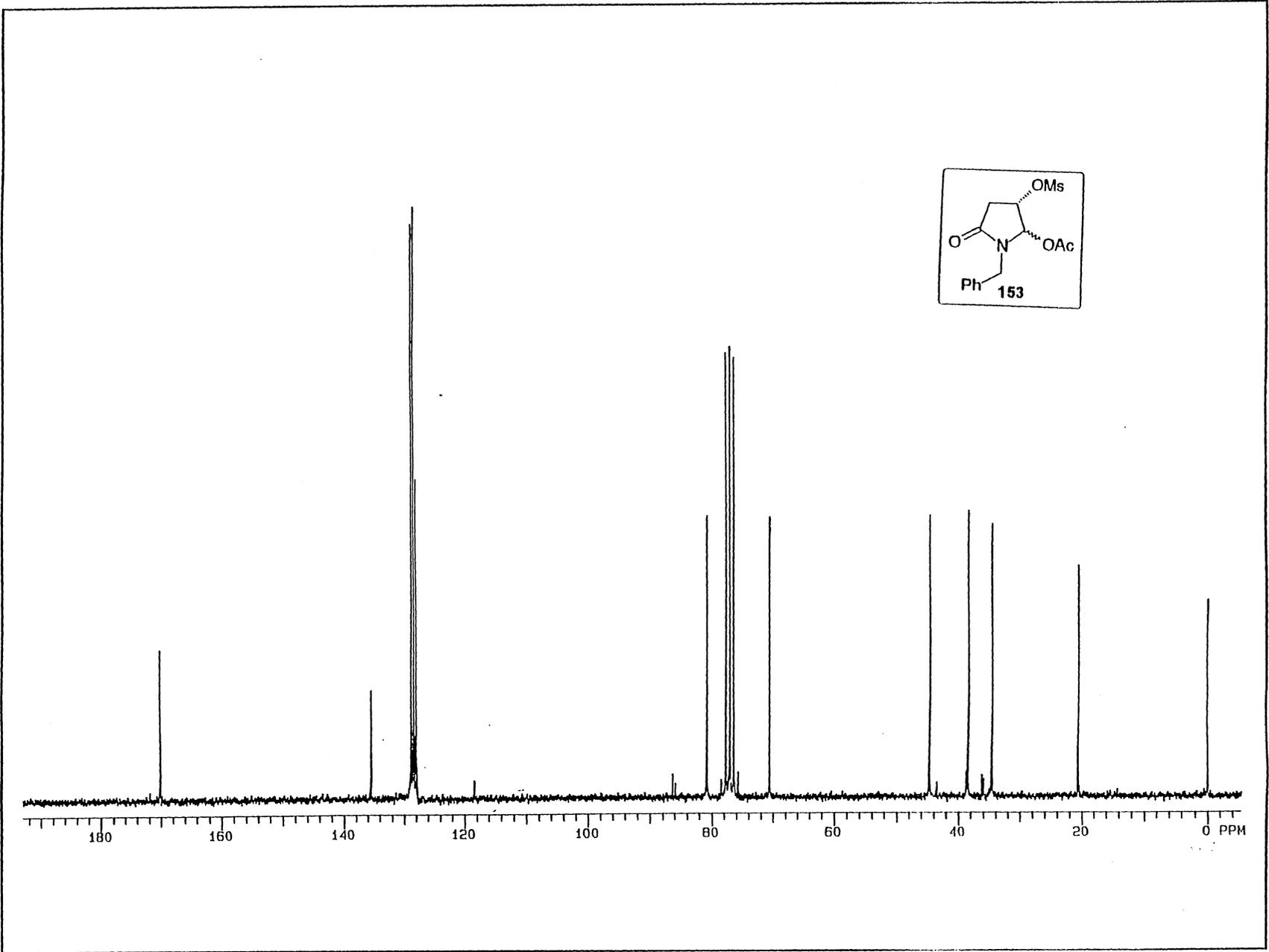
Espectro 64: RMN- ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto **152**.



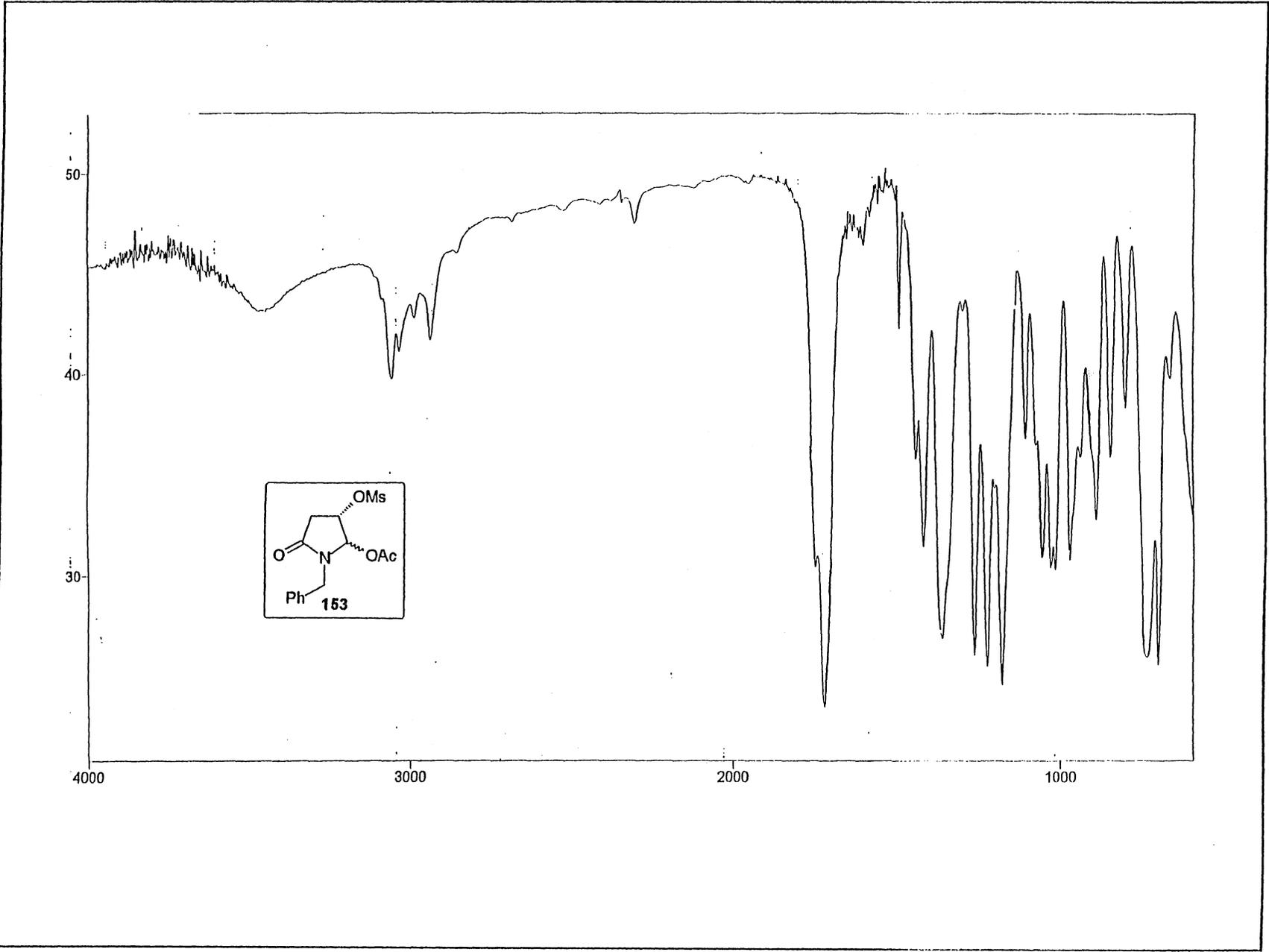
Espectro 65: Infravermelho do composto 152.



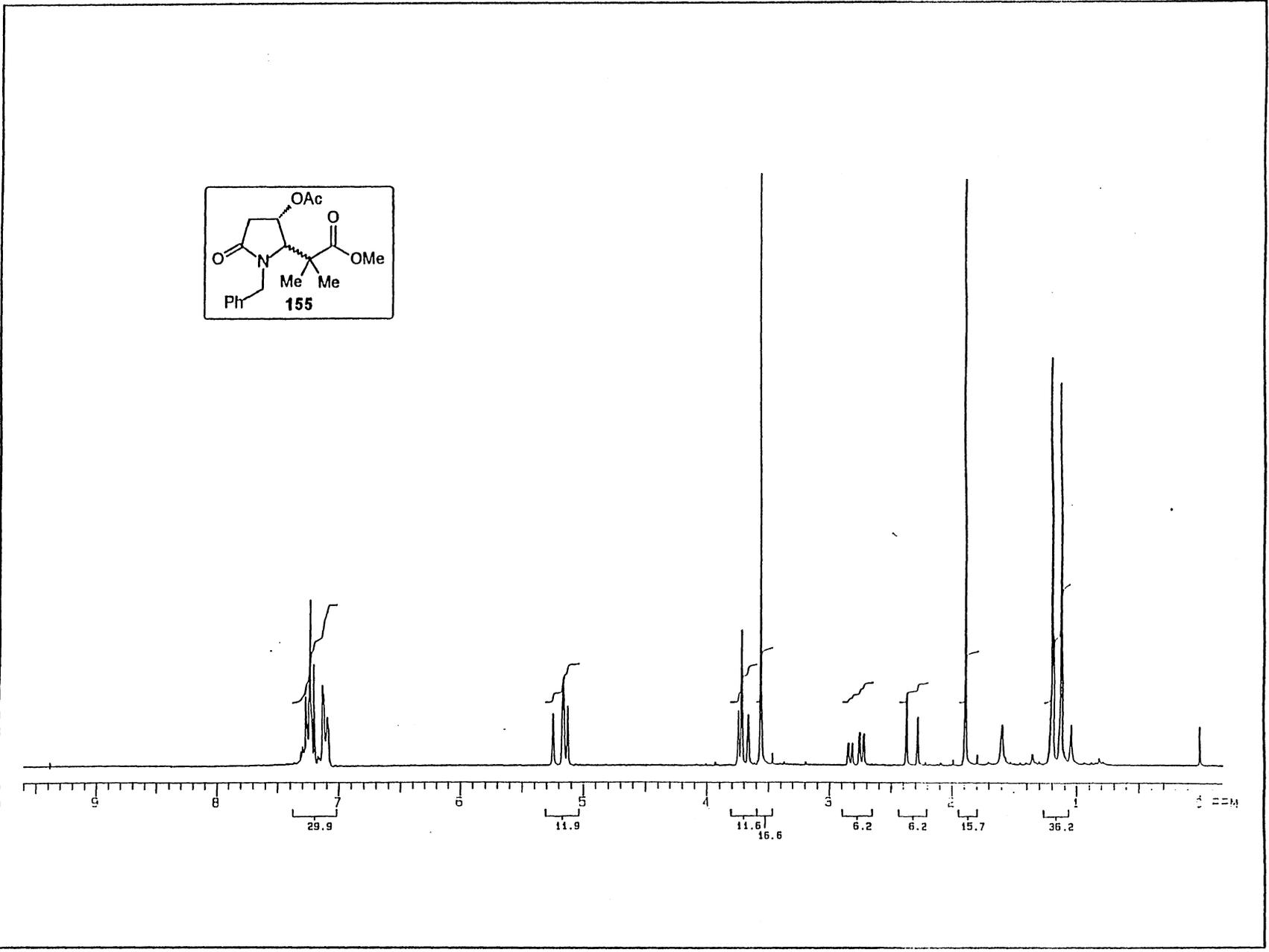
Espectro 66: RMN- ^1H (200 MHz, CD_3CN) do composto **153**.



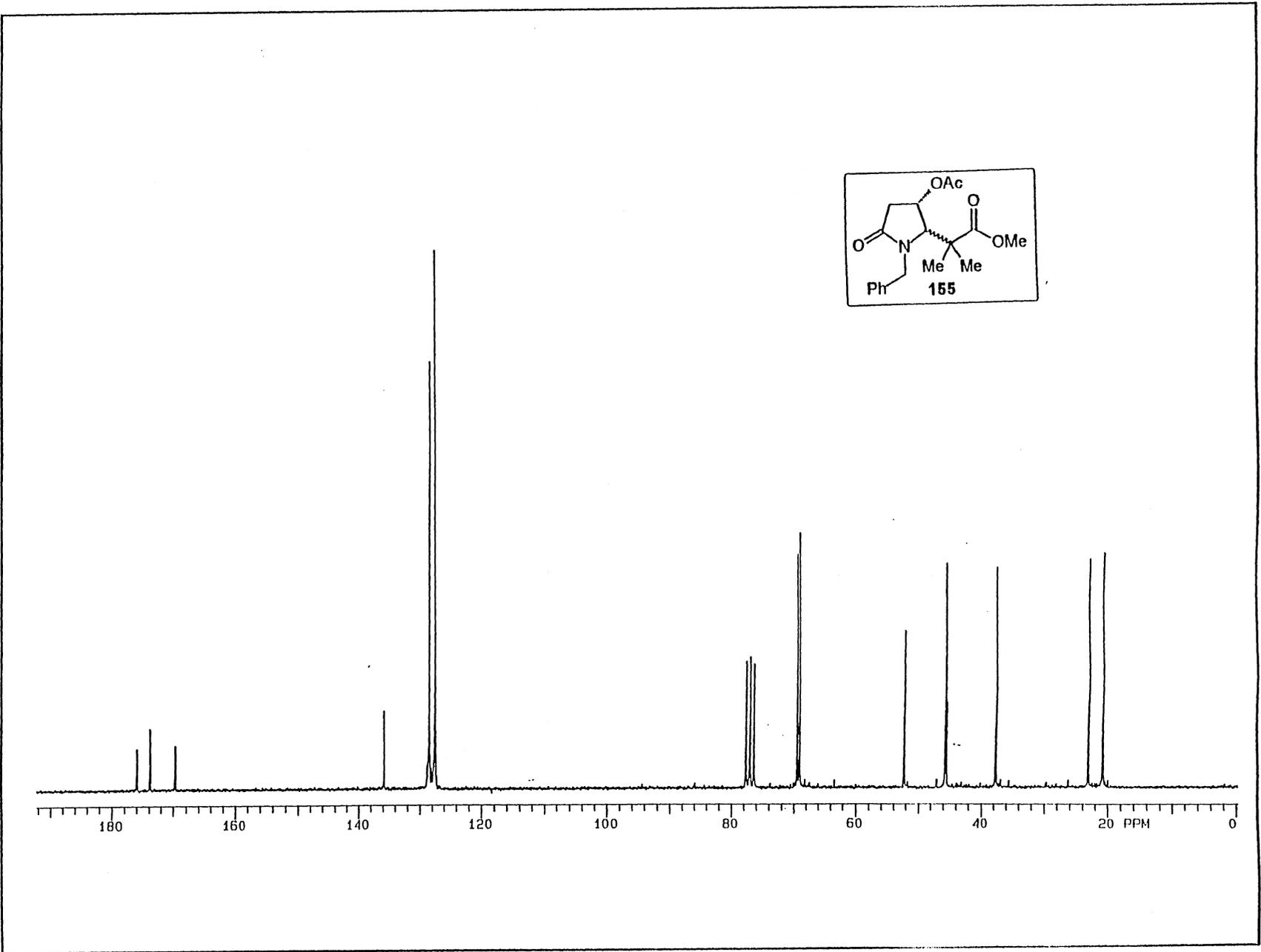
Espectro 67: RMN- ^{13}C (50 MHz, CD_3CN) do composto **153**.



Espectro 68: Infravermelho do composto 153.



-Espectro 69: RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃) do composto 155.

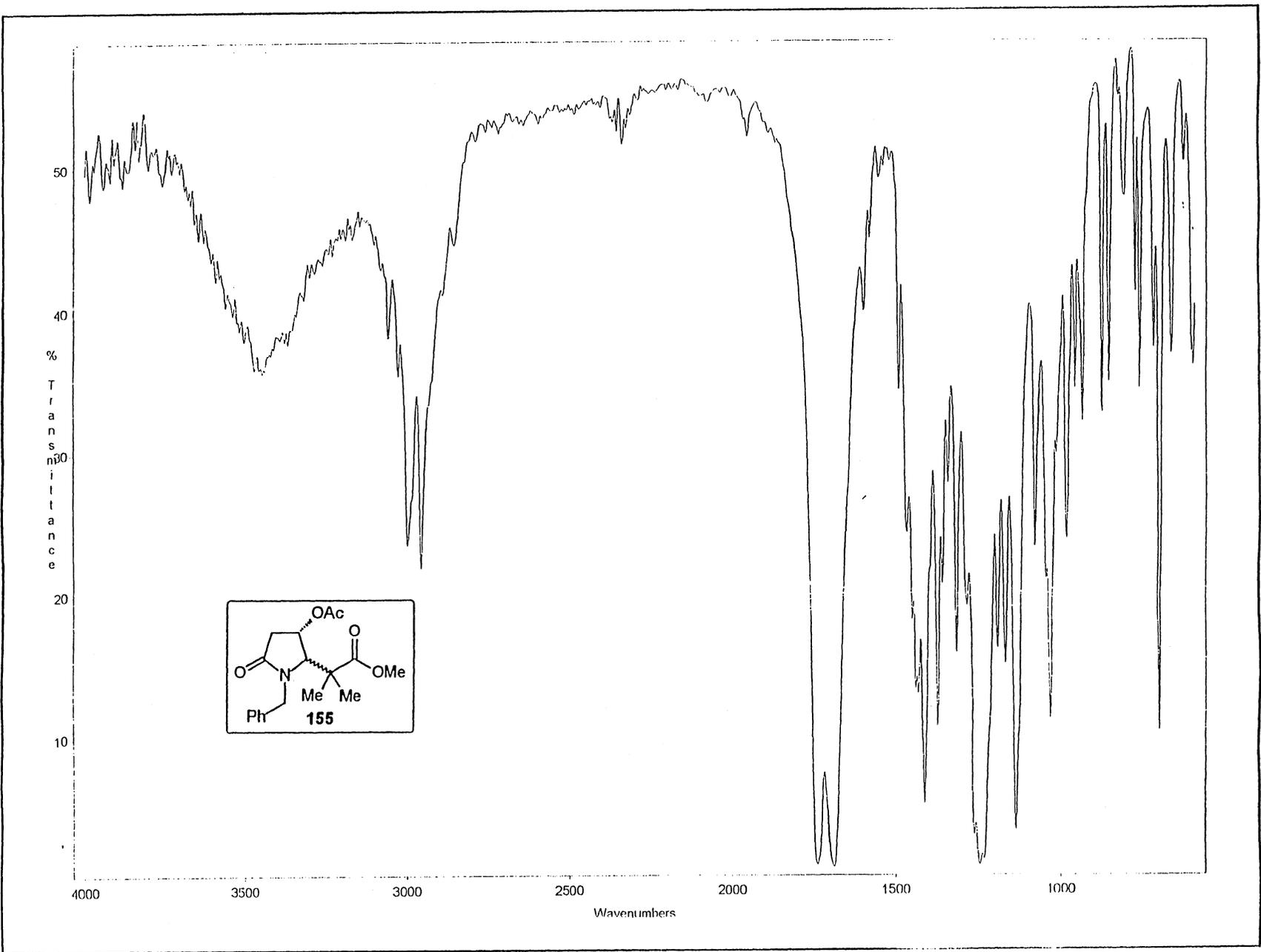


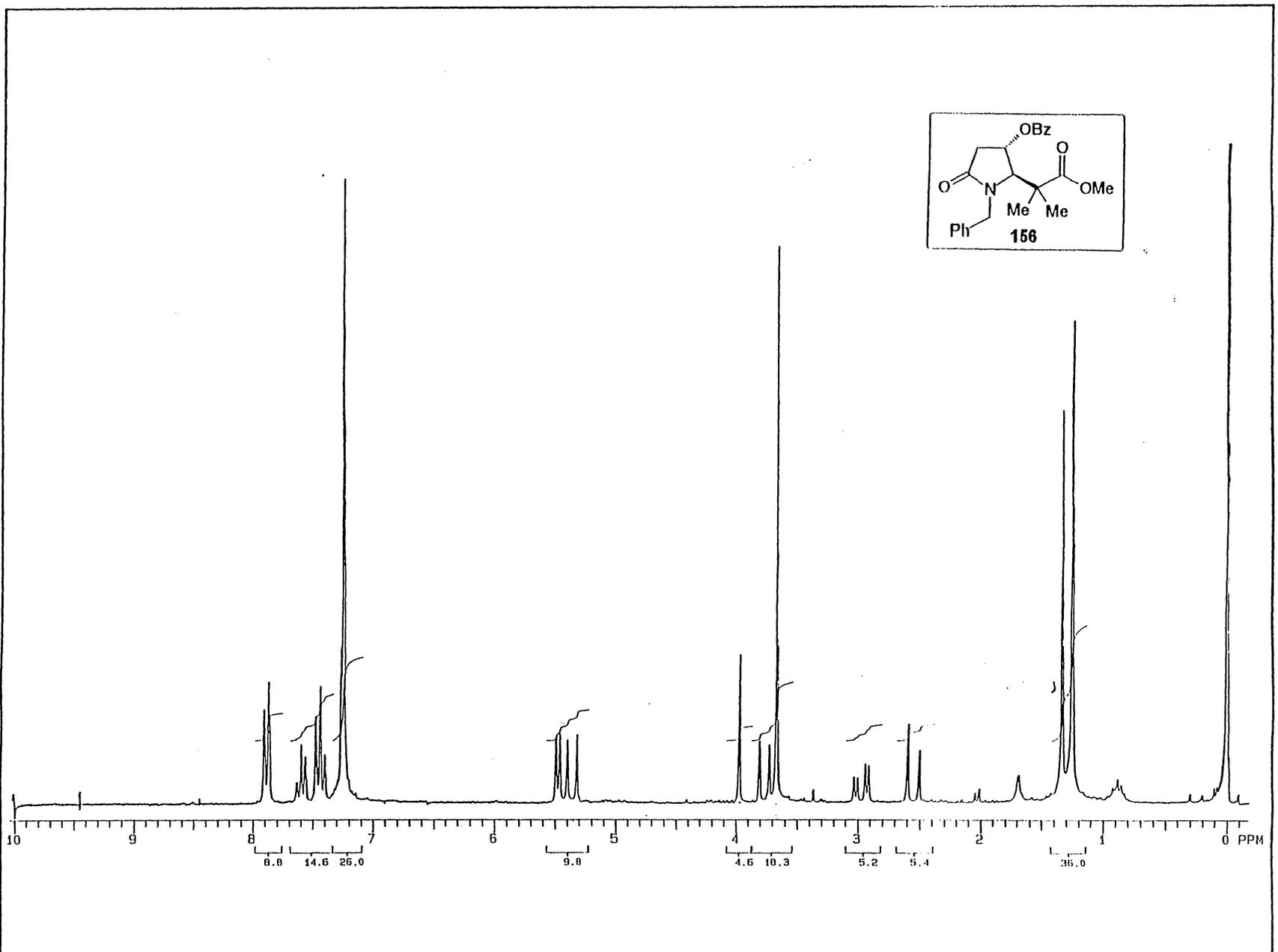
Espectro 70: RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃) do composto **155**.

152

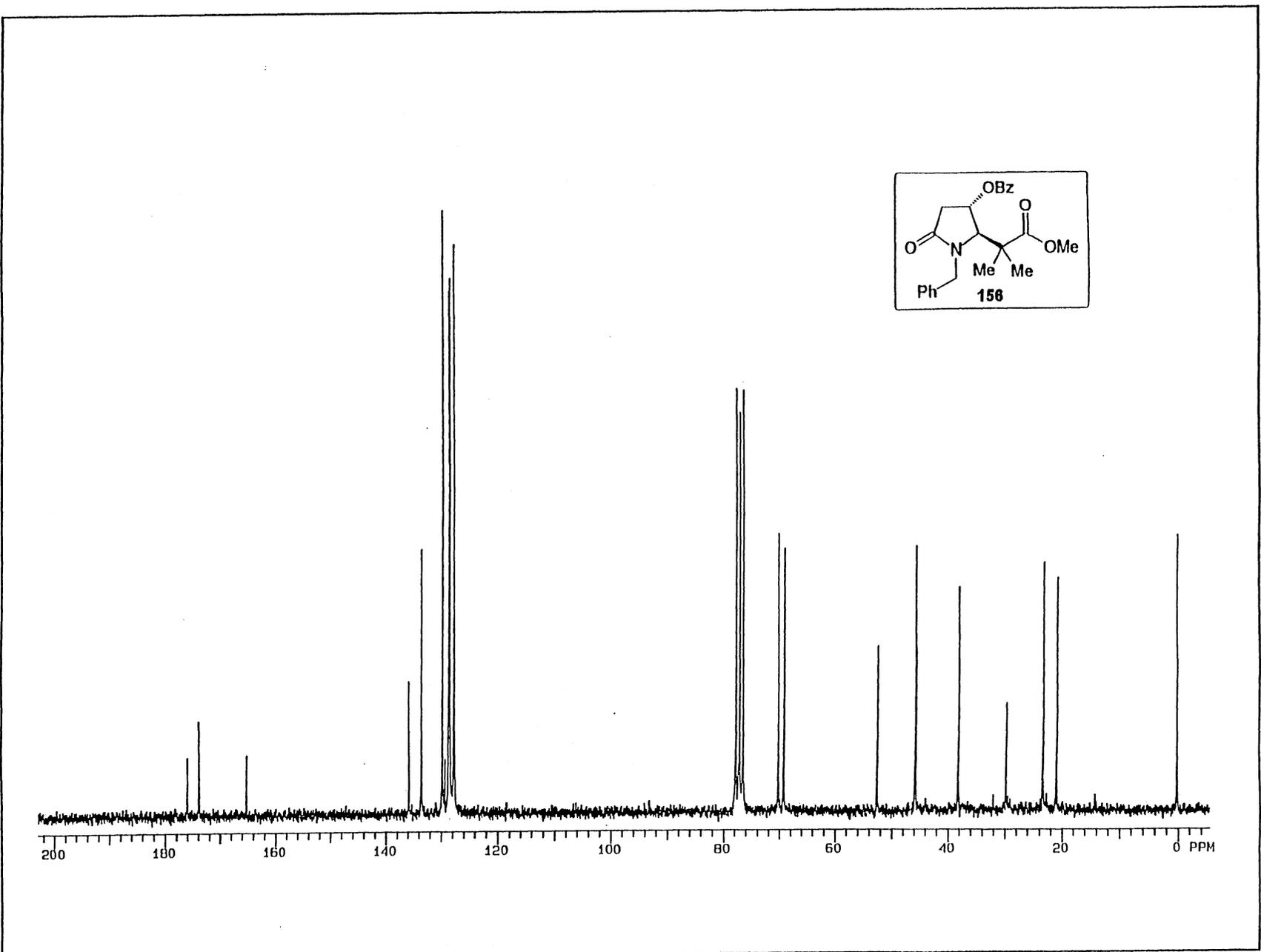
Espectro 71: Infravermelho do composto 155.

153





Espectro 72: RMN- ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **156**.

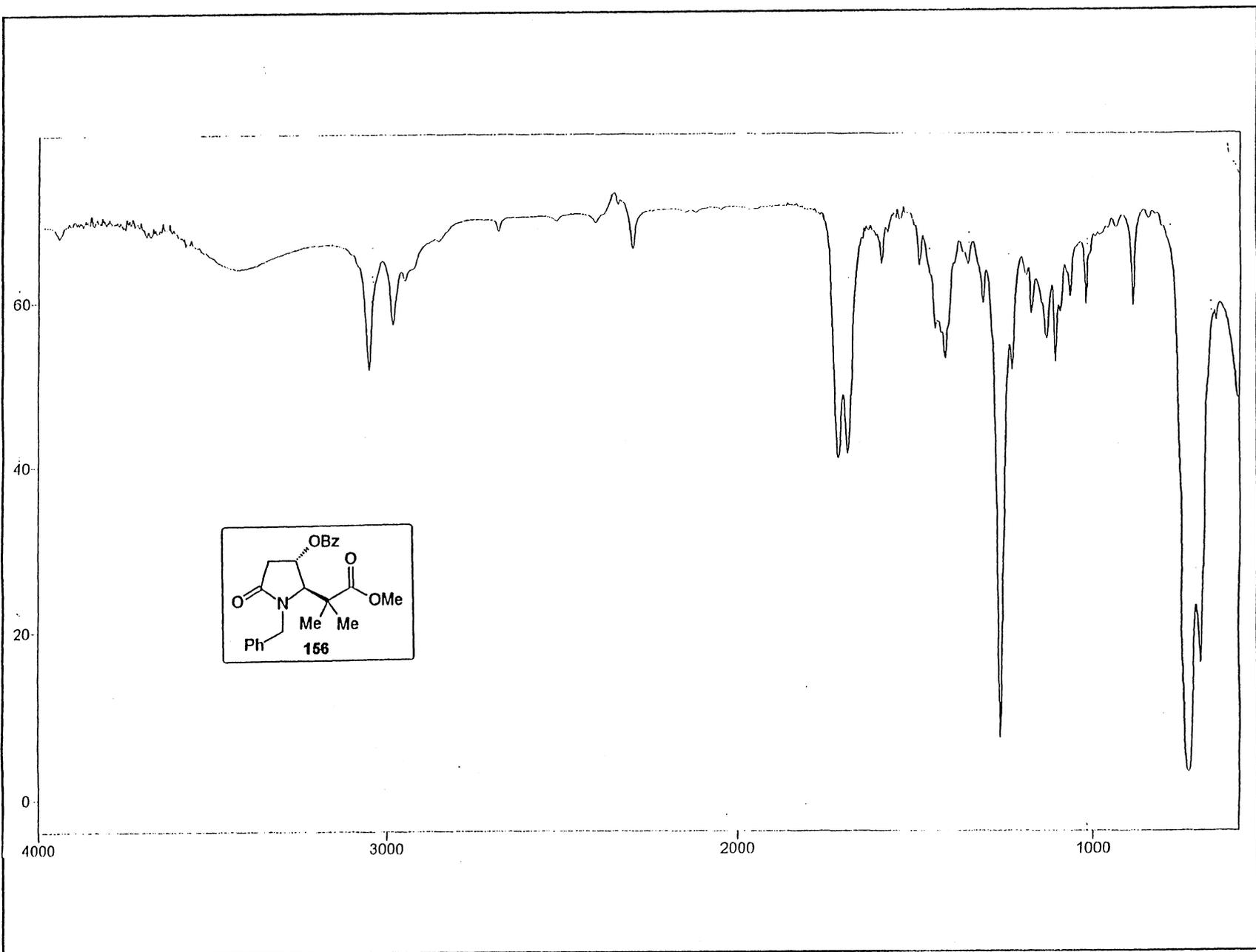


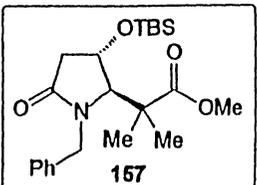
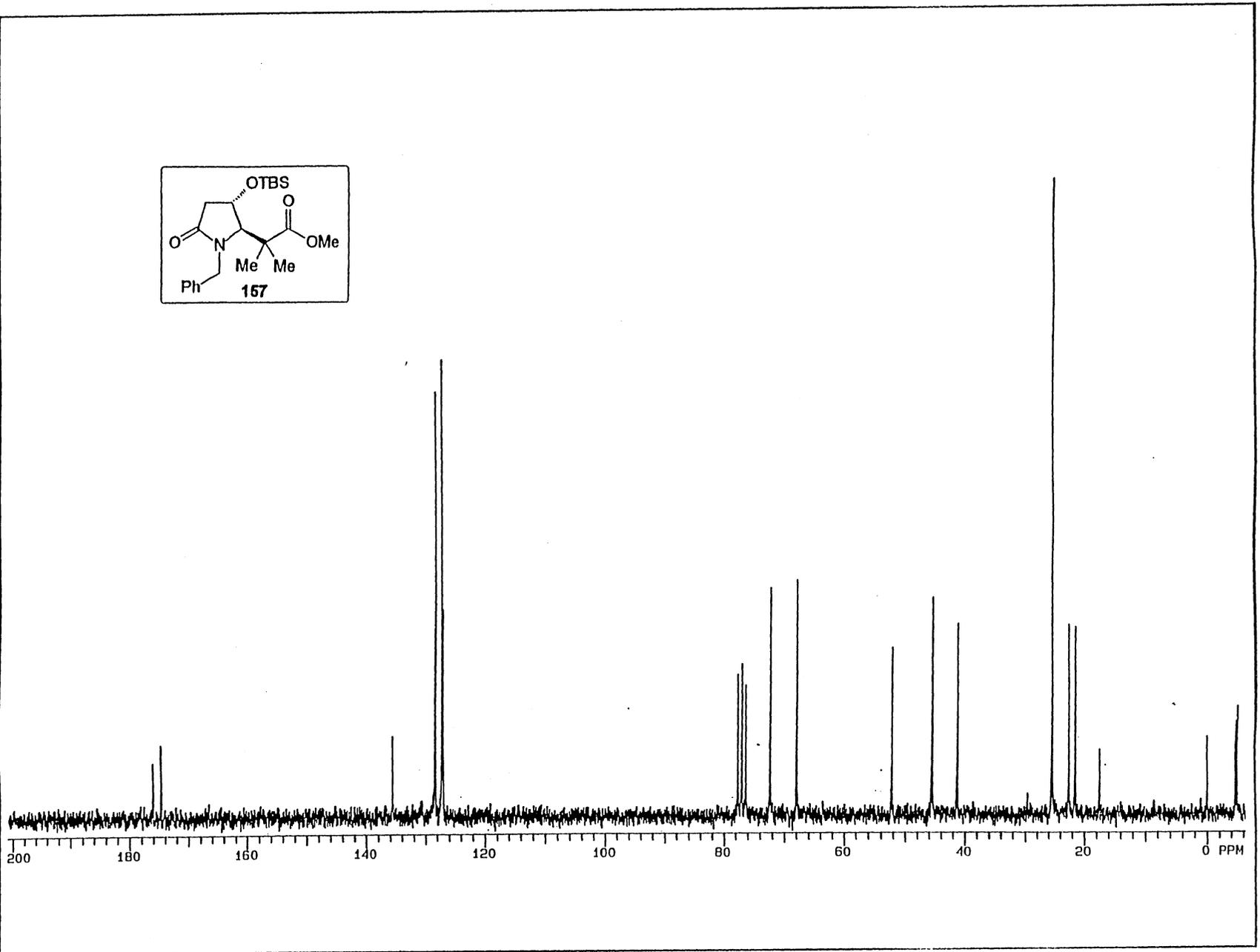
Espectro 73: RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃) do composto 156.

155

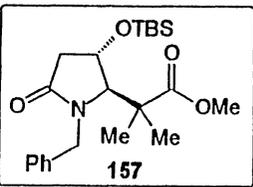
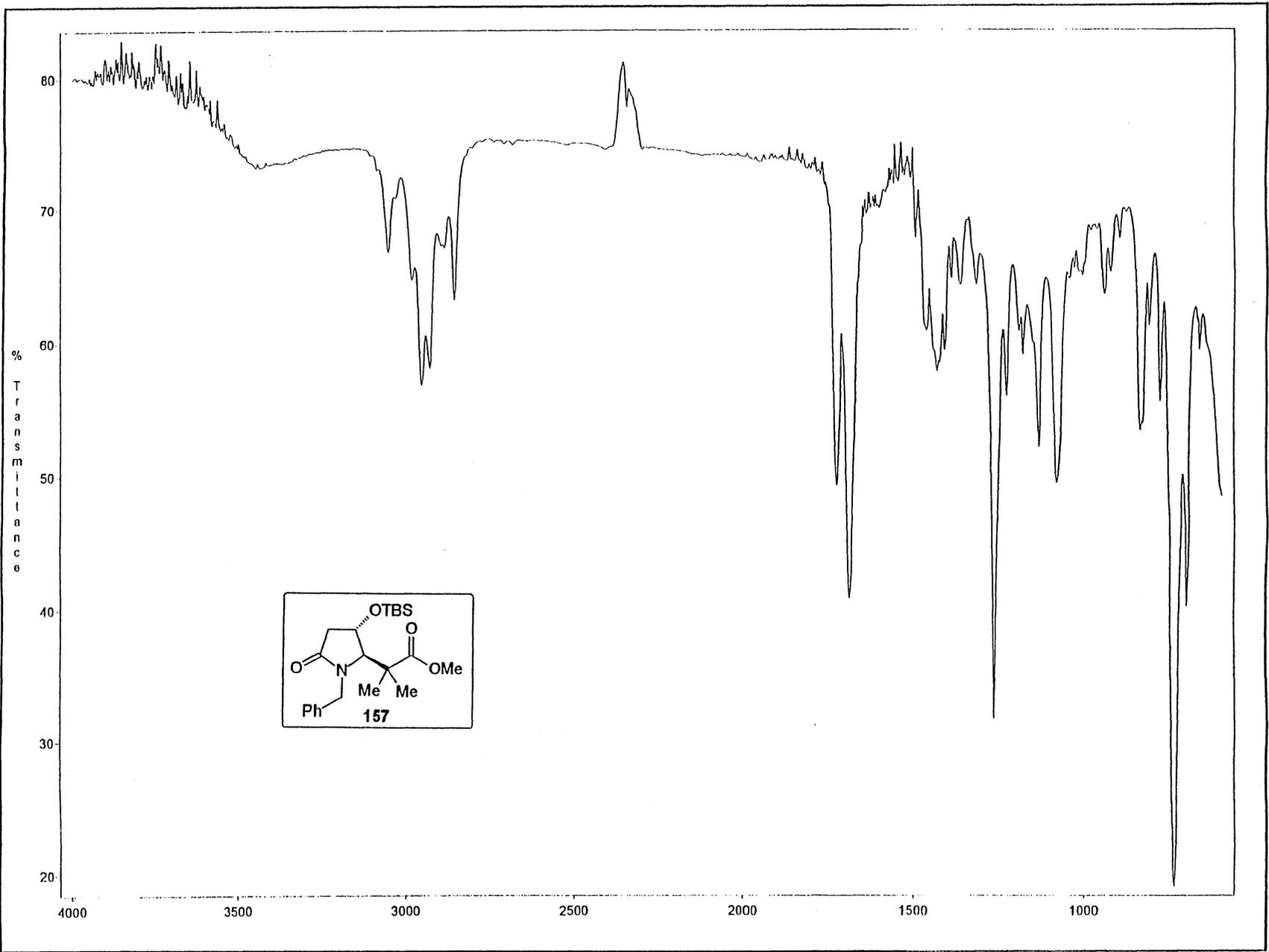
Espectro 74: Infravermelho do composto 156.

156

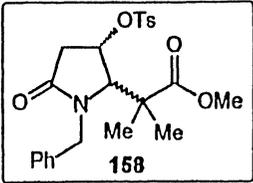
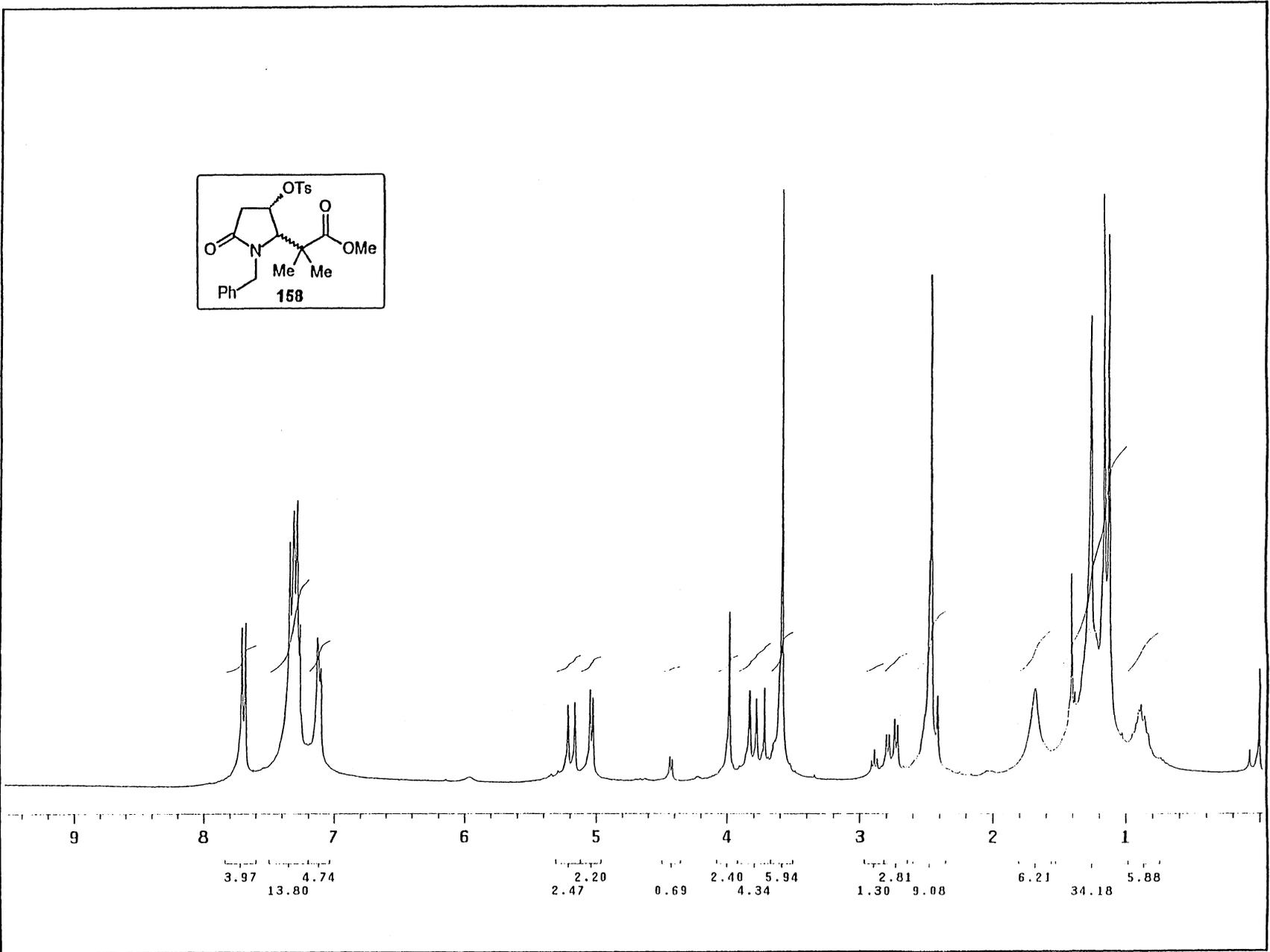




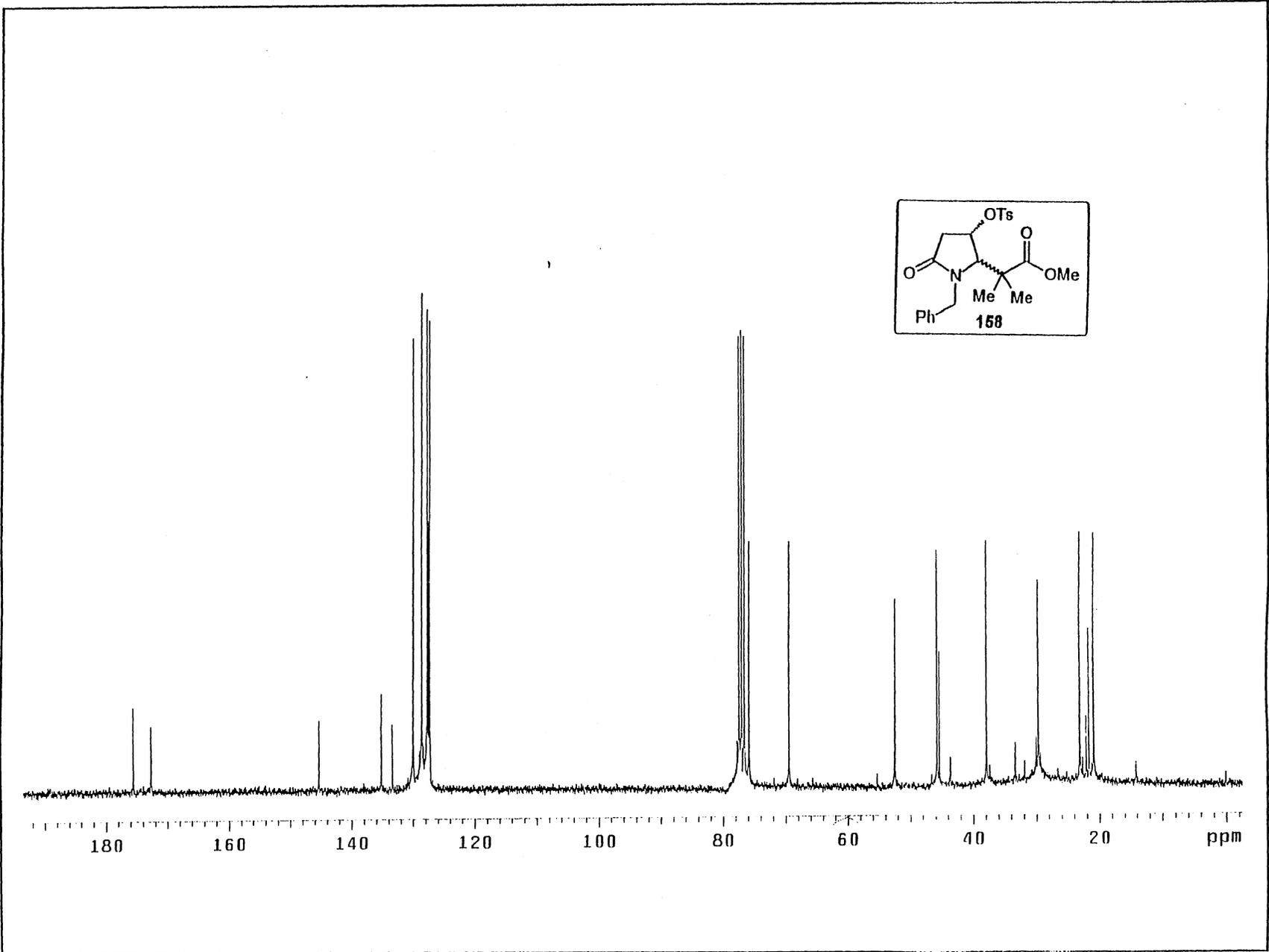
Espectro 76: RMN- ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto 157.



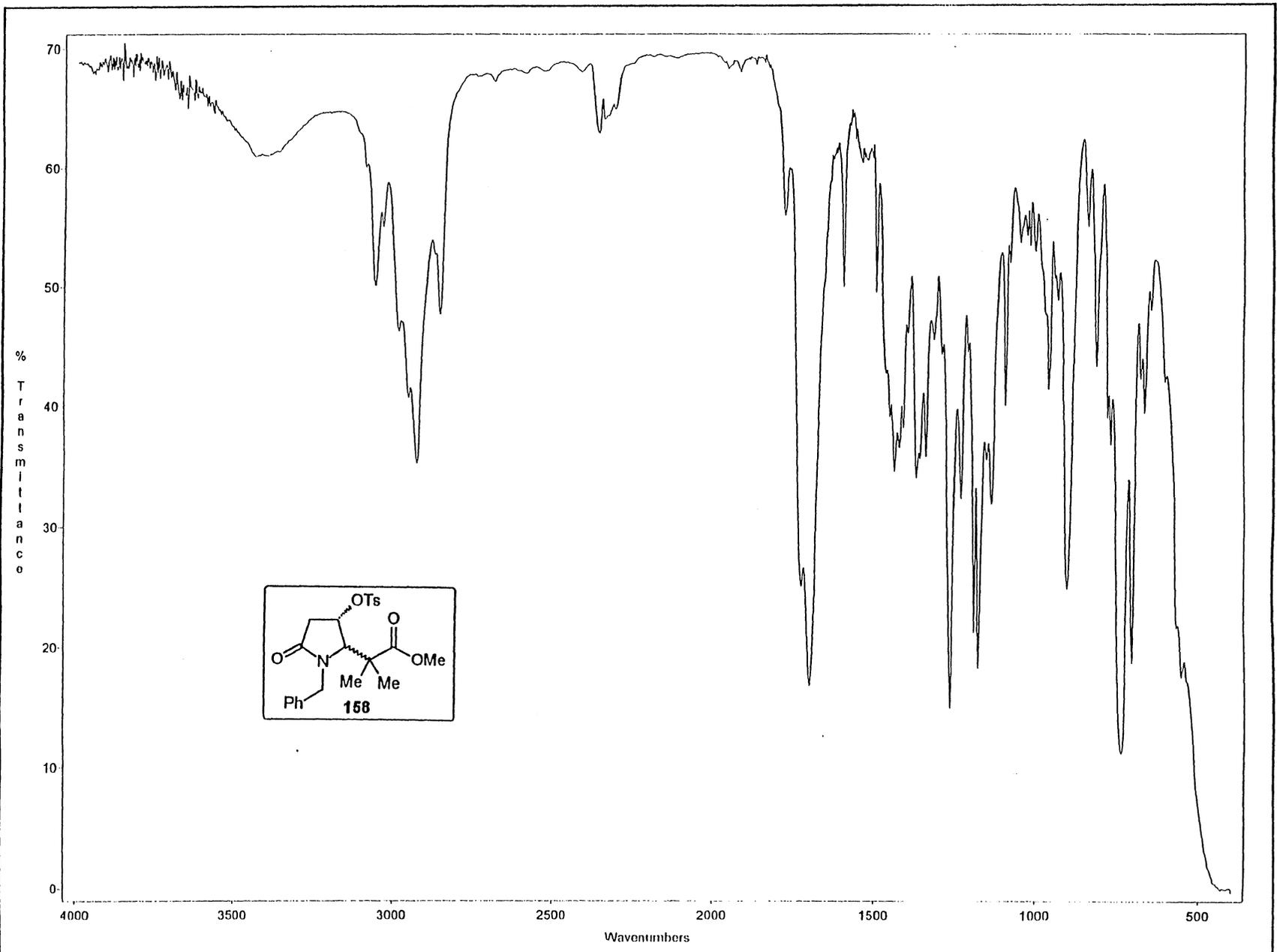
Espectro 77: Infravermelho do composto 157.



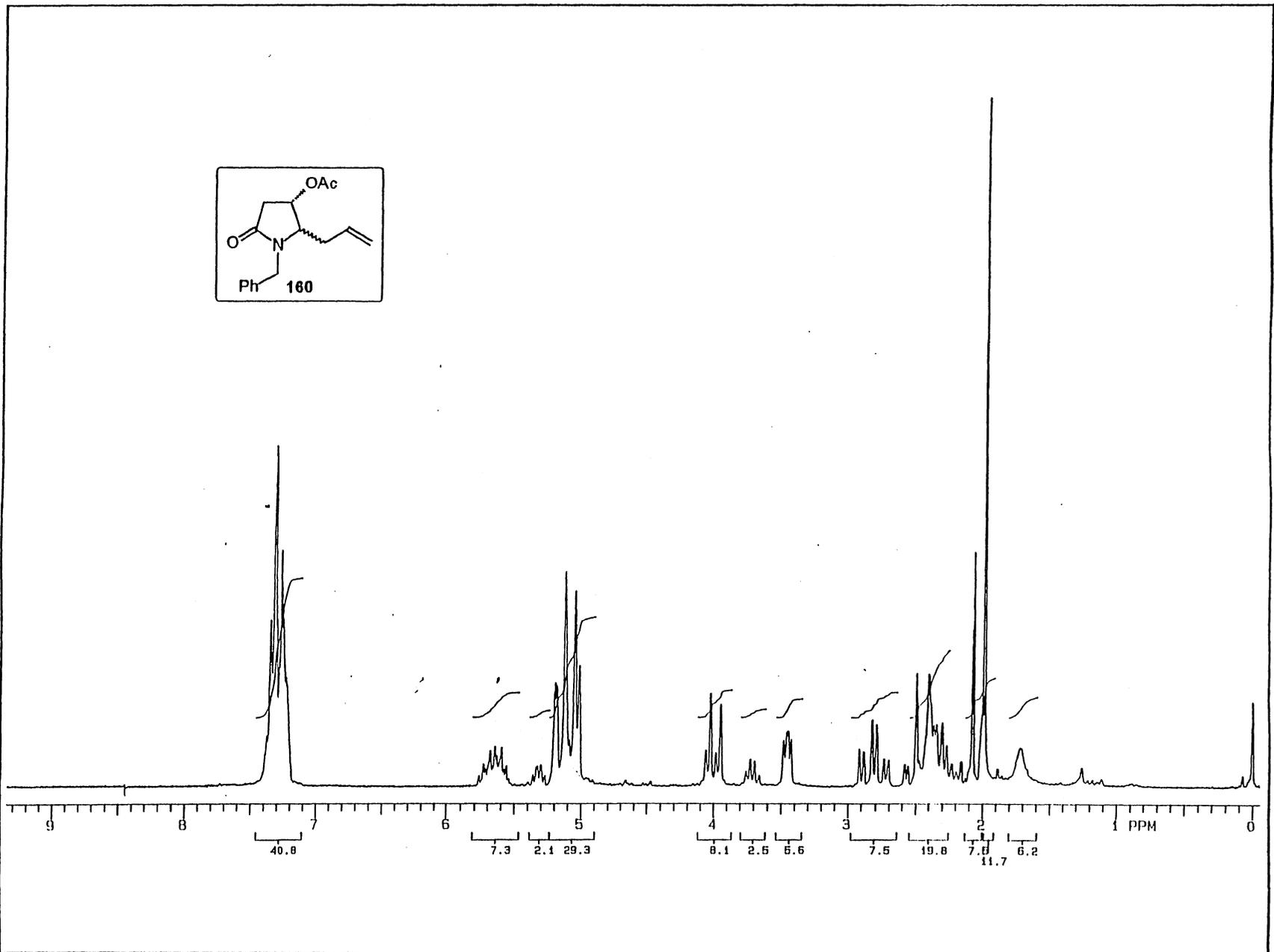
Espectro 78: RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃) do composto 158.



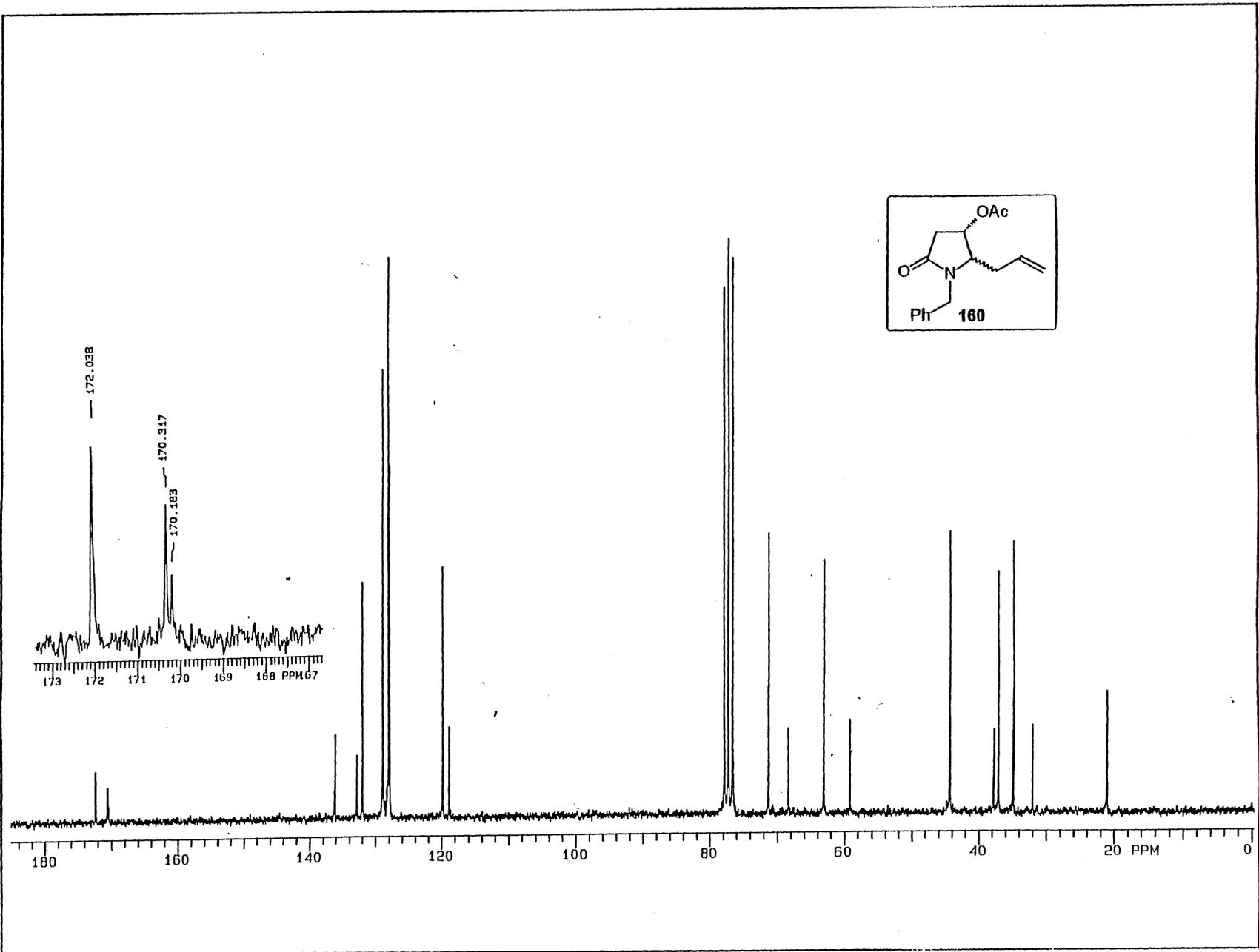
Espectro 79: RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃) do composto **158**.



Espectro 80: Infravermelho do composto **158**.



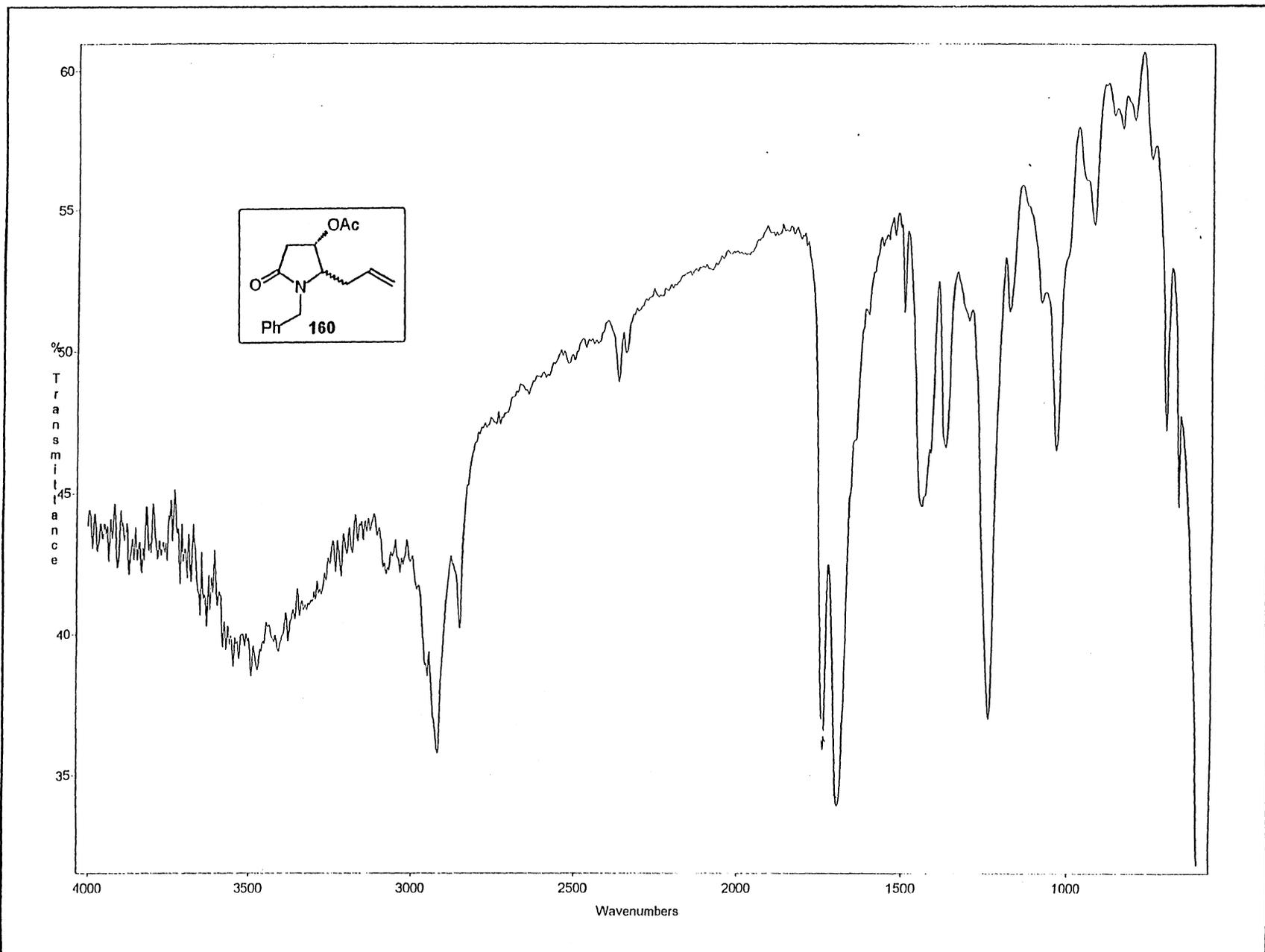
Espectro 81: RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃) do composto **160**.

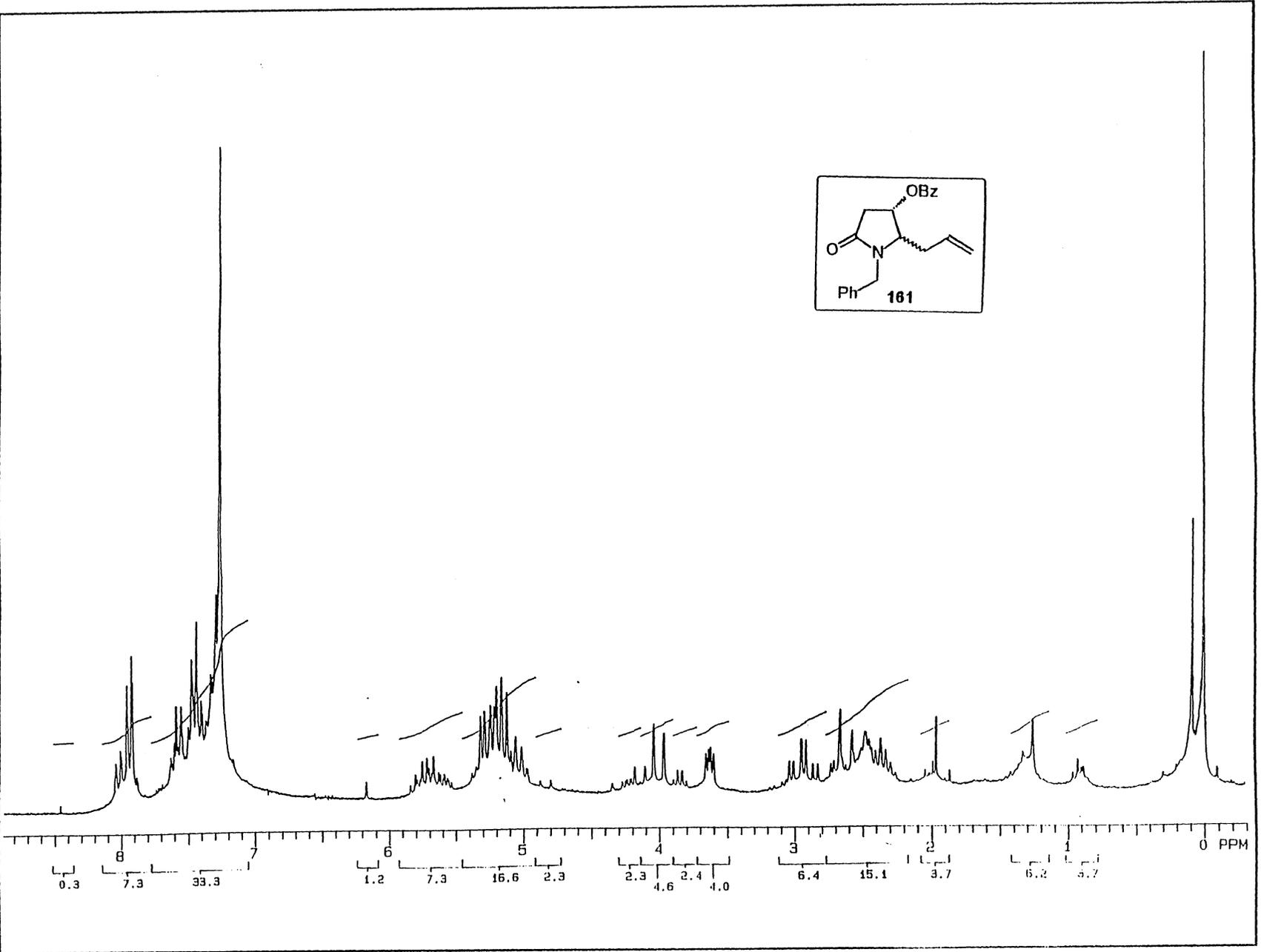


Espectro 82: RMN- ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto **160**.

Espectro 83: Infravermelho do composto 160.

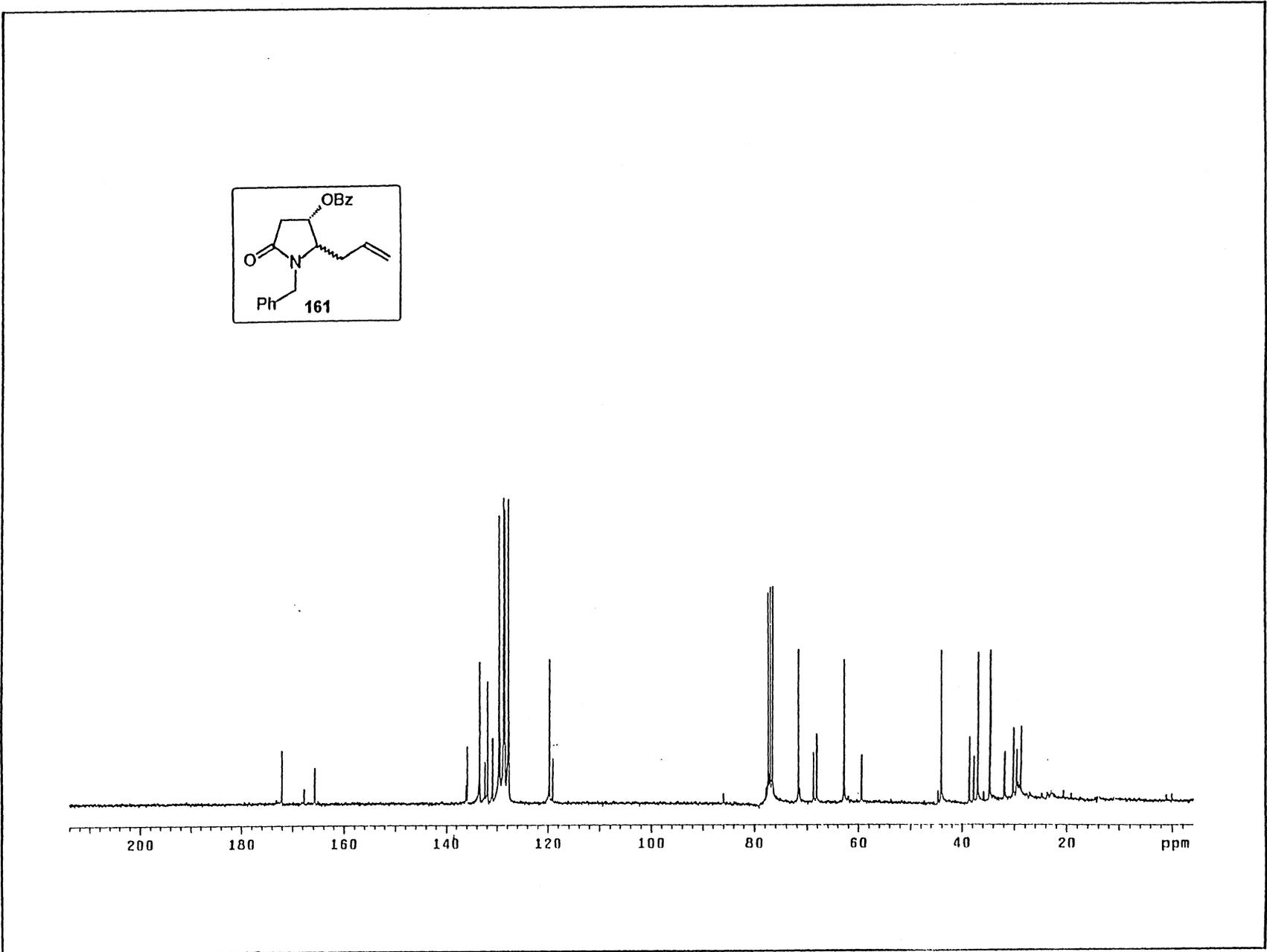
165



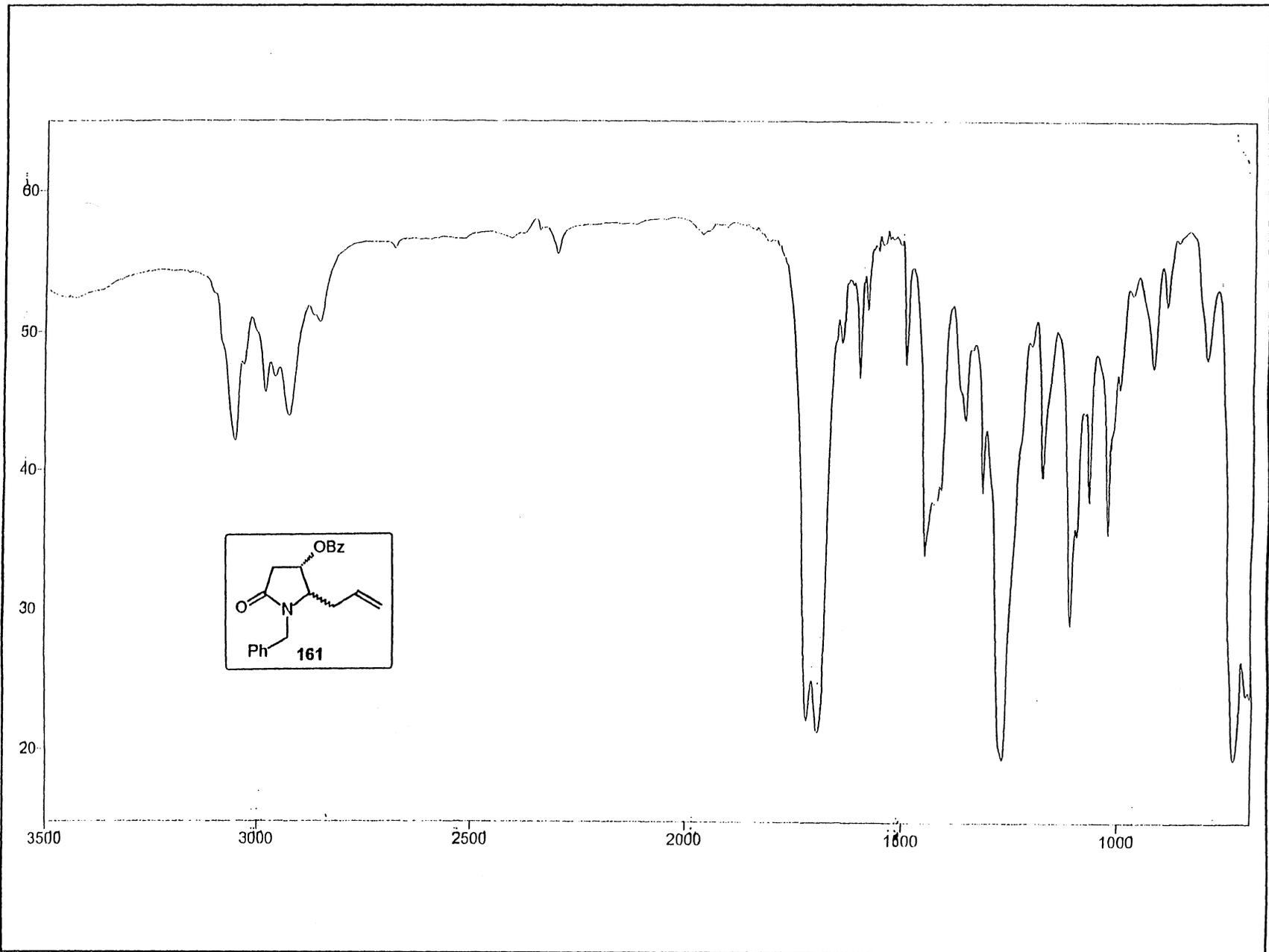


Espectro 84: RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃) do composto **161**.

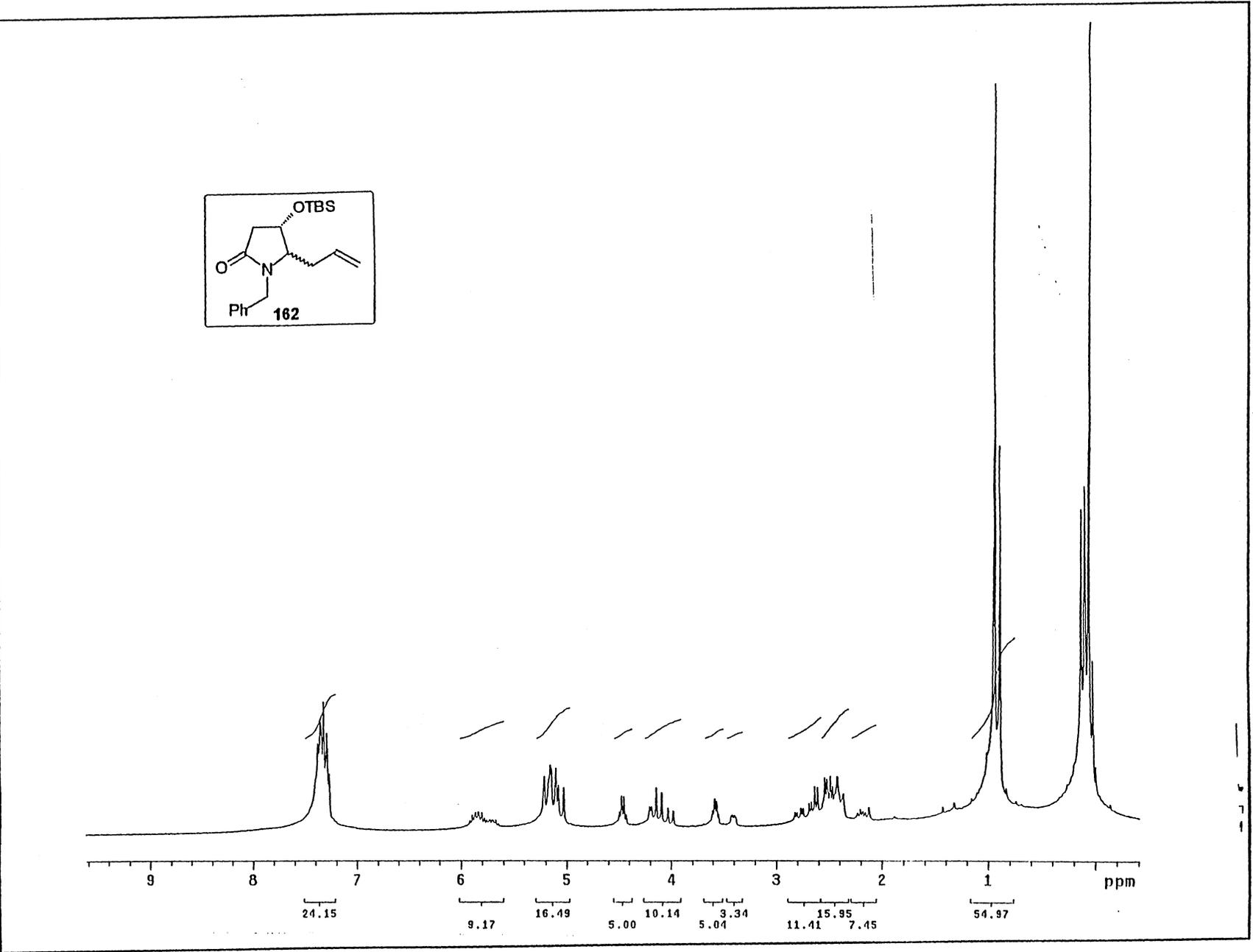
166



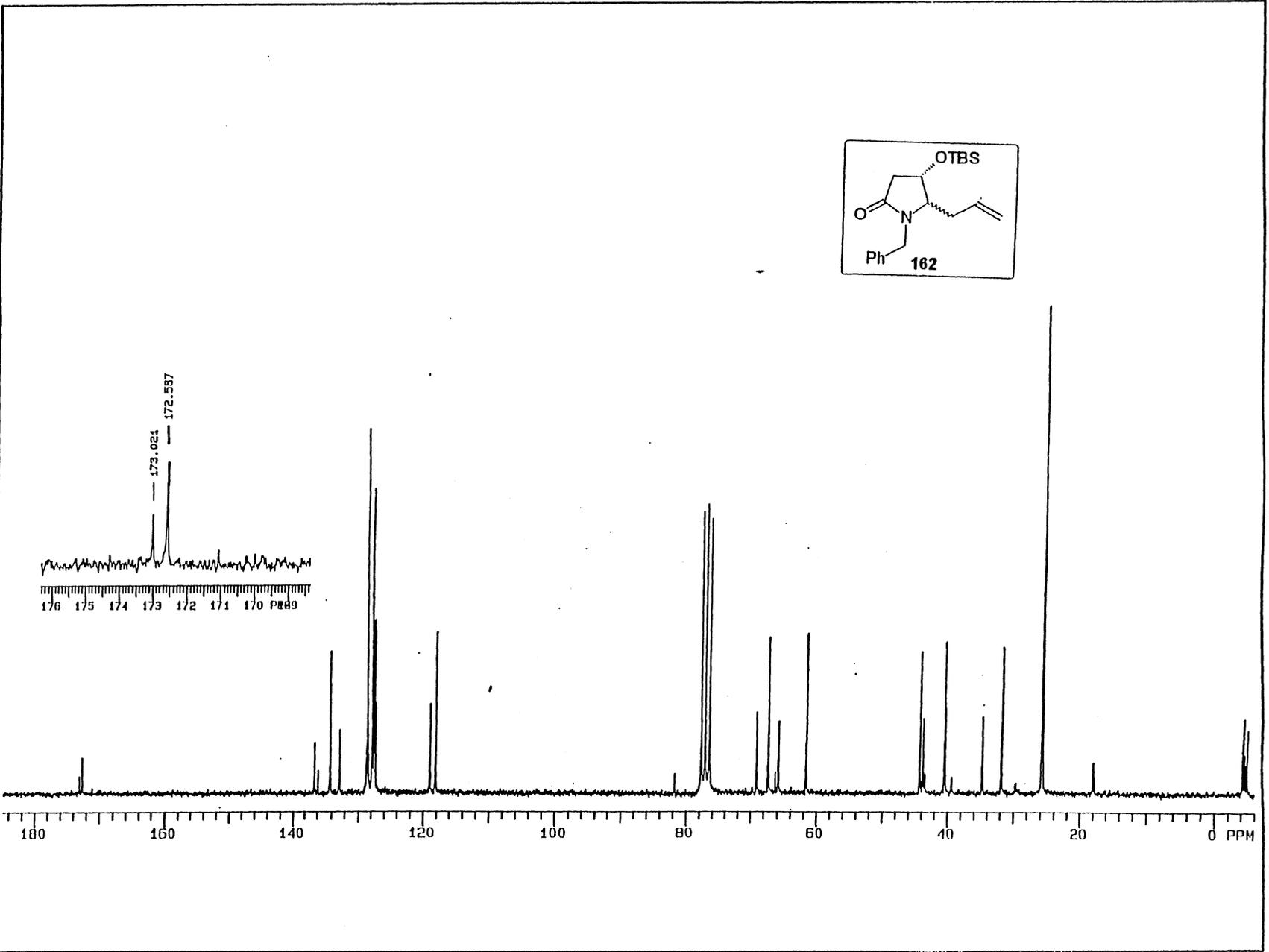
Espectro 85: RMN- ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto **161**.



Espectro 86: Infravermelho do composto 161.



Espectro 87: RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃) do composto **162**.

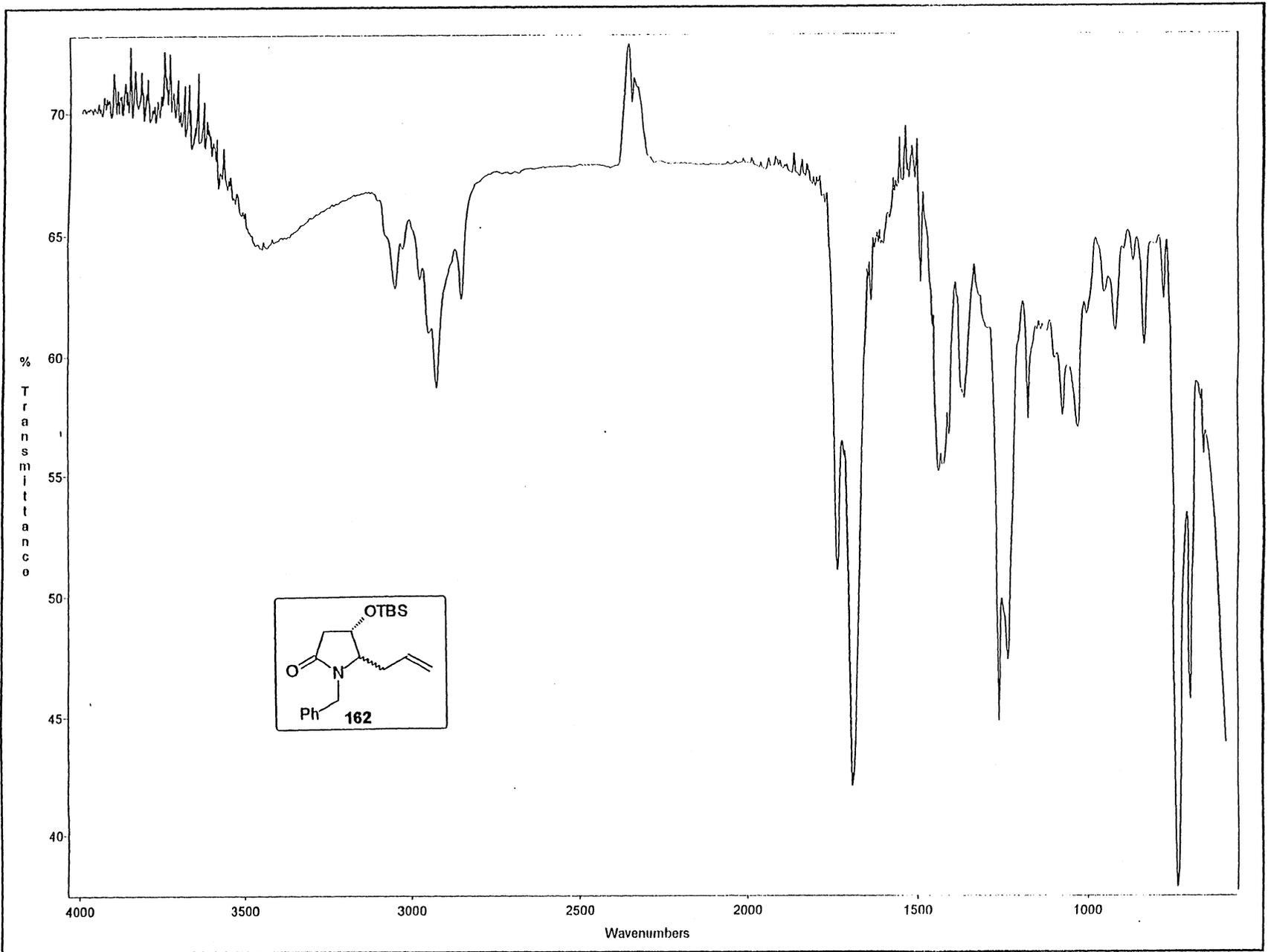


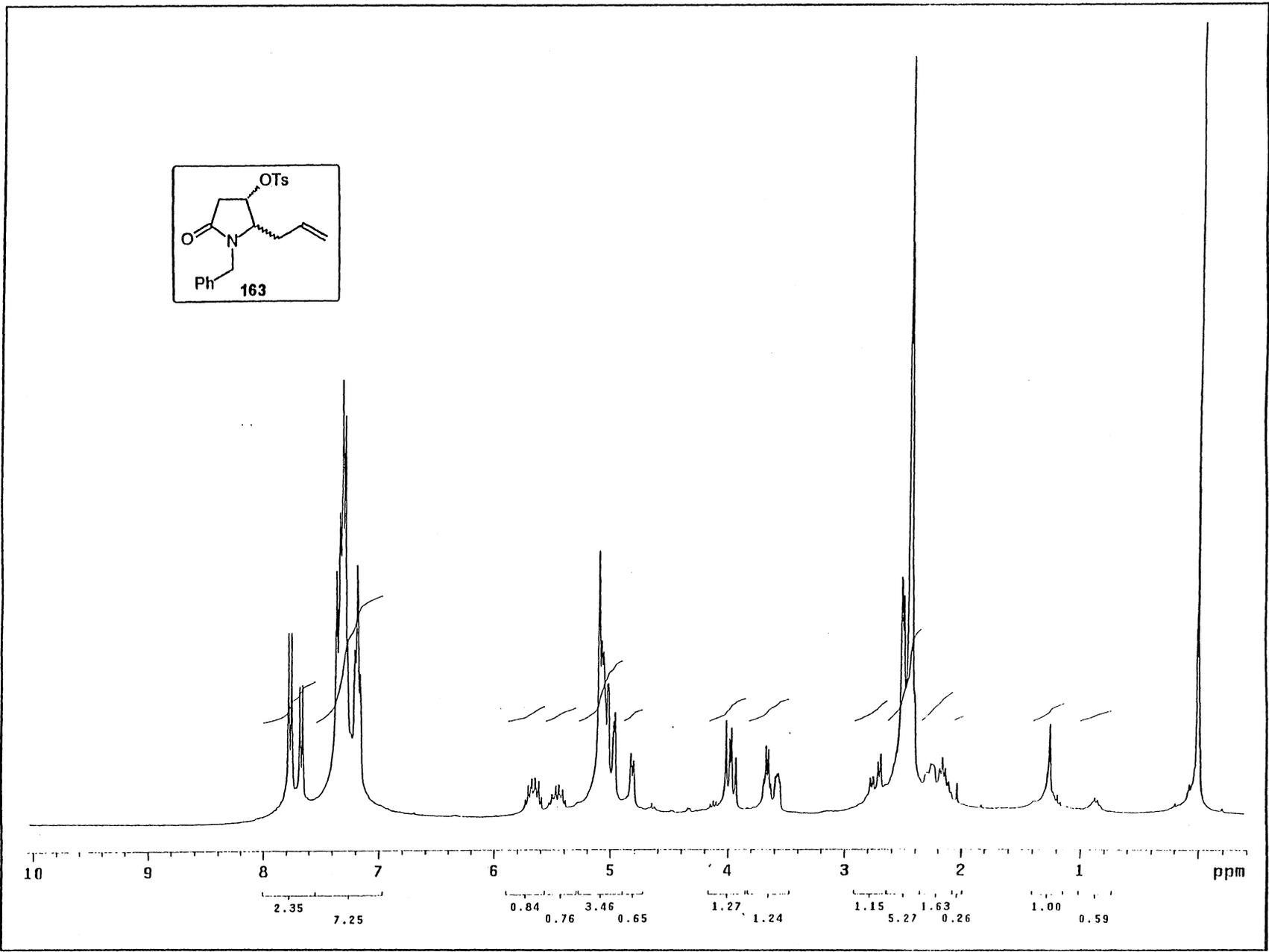
Espectro 88: RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃) do composto **162**.

170

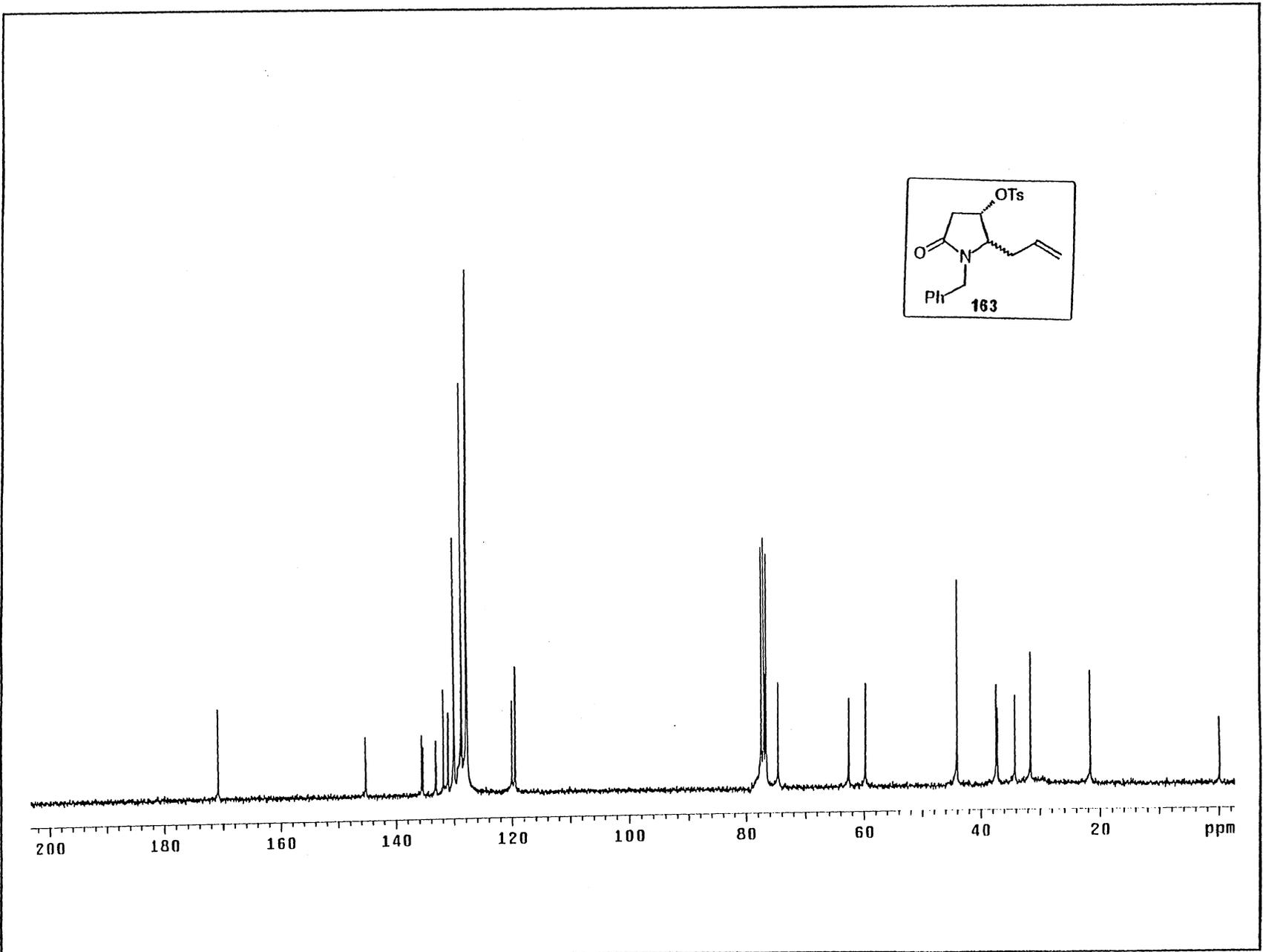
Espectro 89: Infravermelho do composto 162.

171

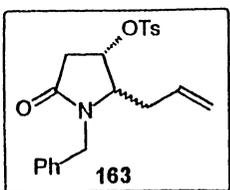
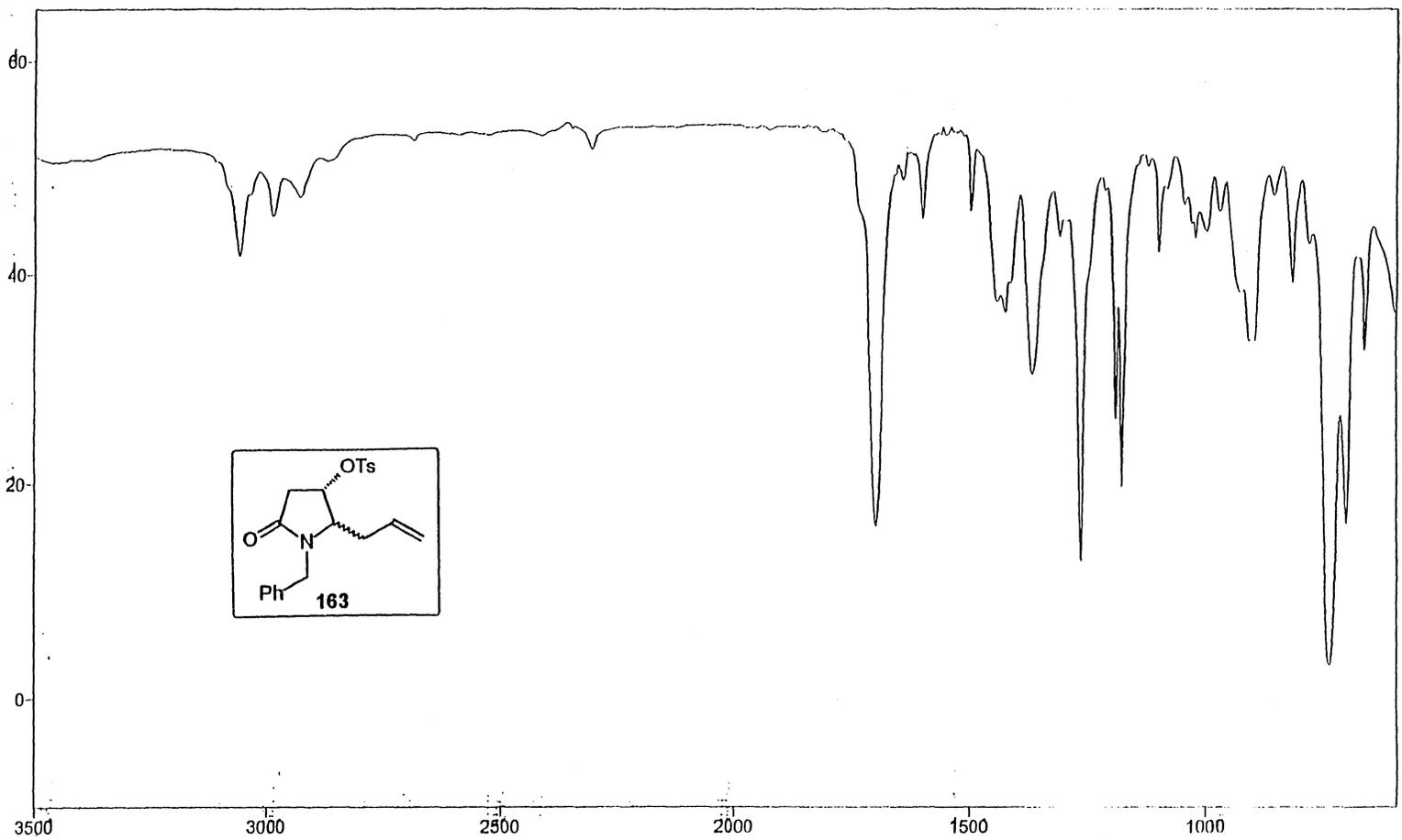




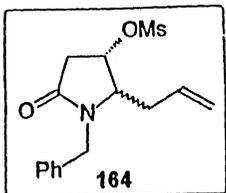
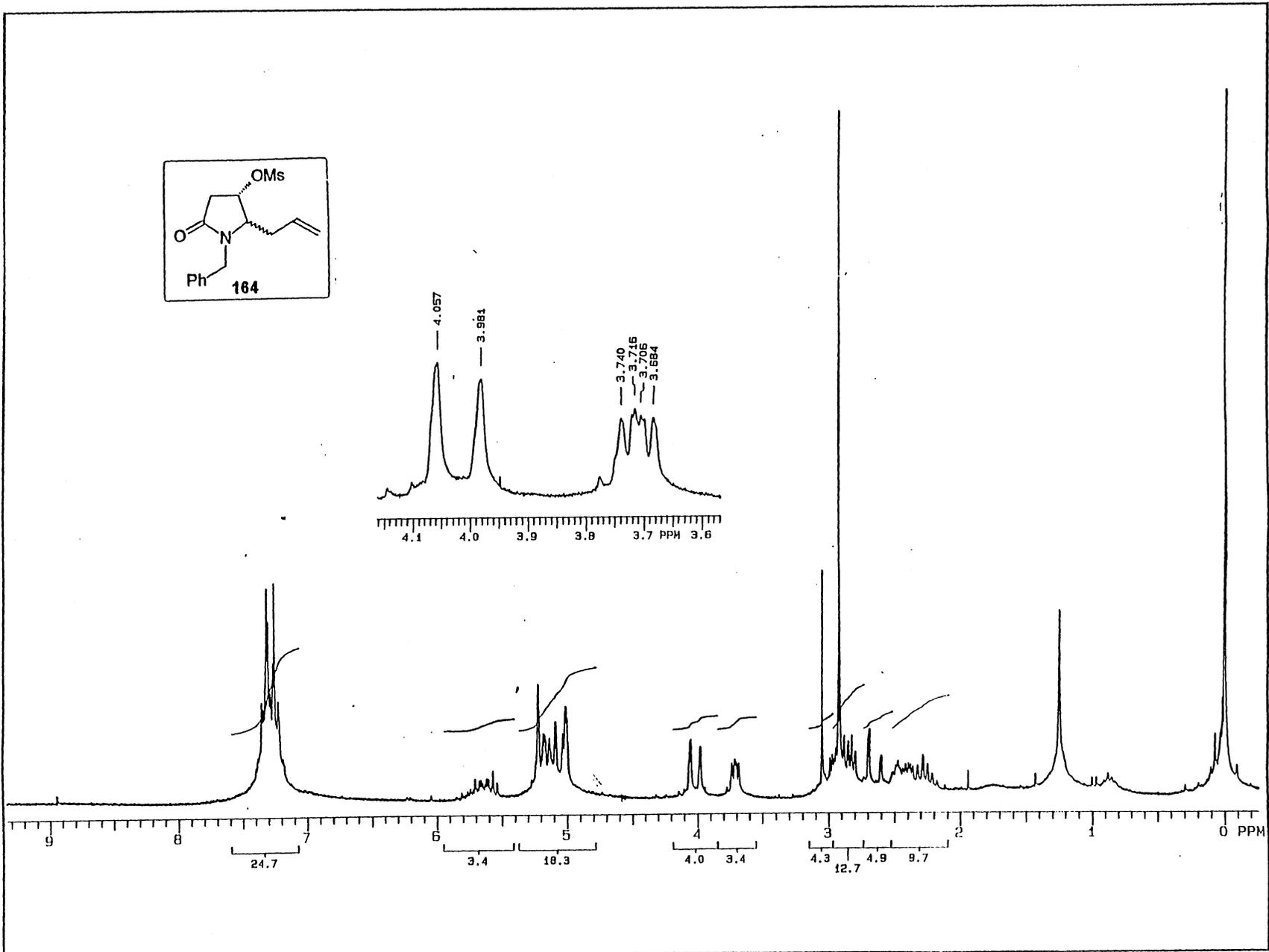
Espectro 90: RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃) do composto **163**.



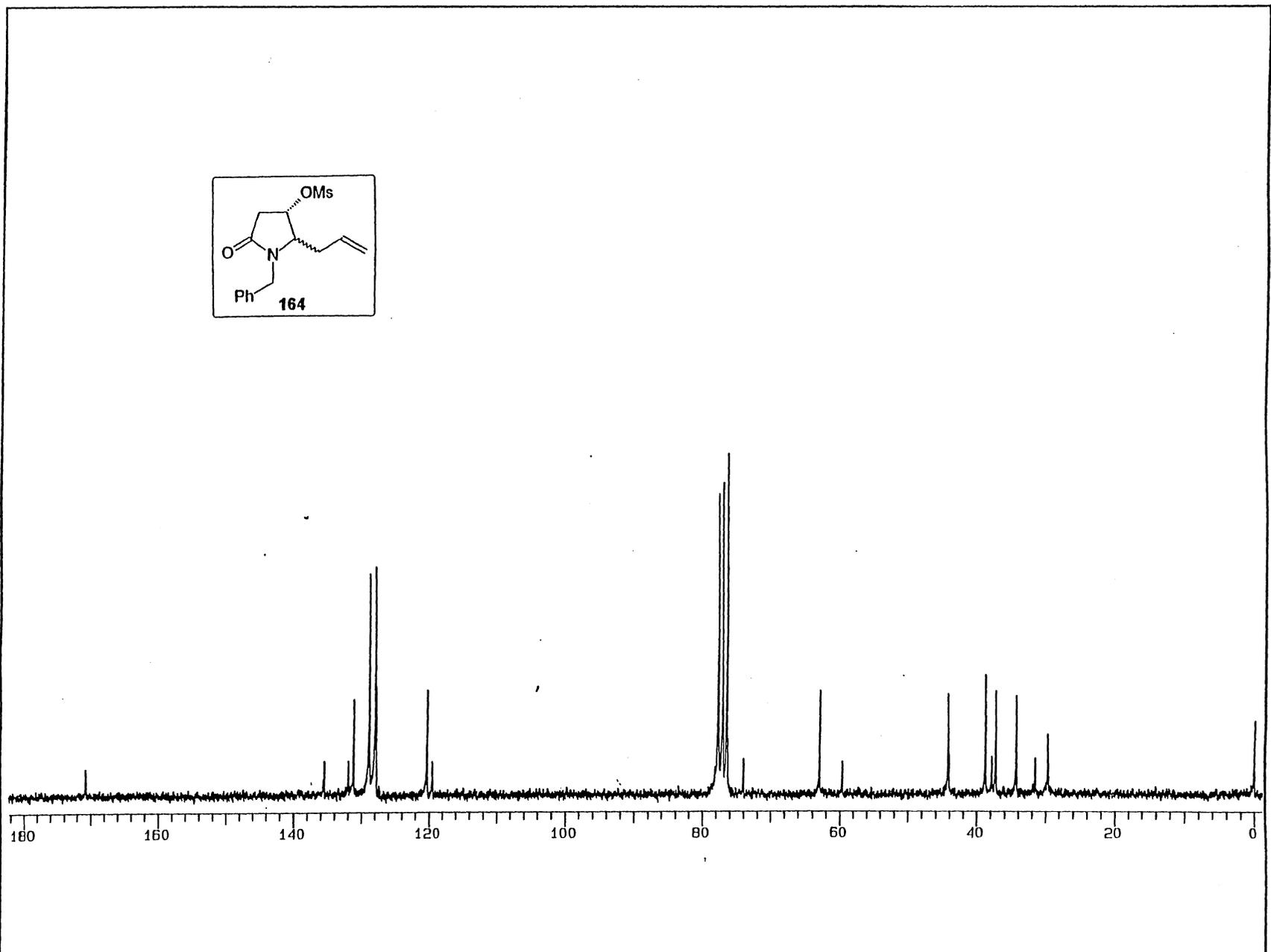
Espectro 91: RMN- ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto **163**.



Espectro 92: Infravermelho do composto **163**.

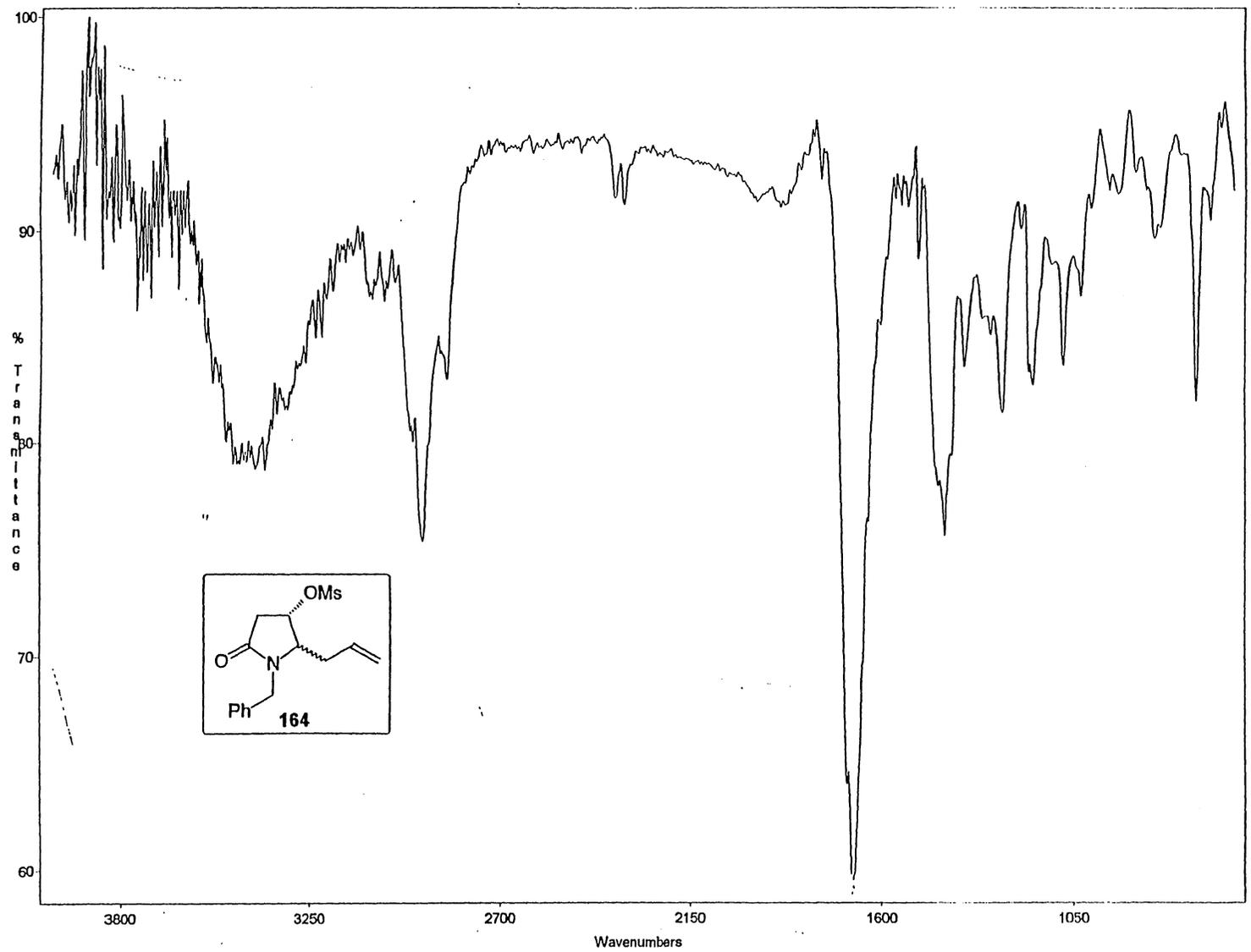


Espectro 93: RMN- ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto 164.

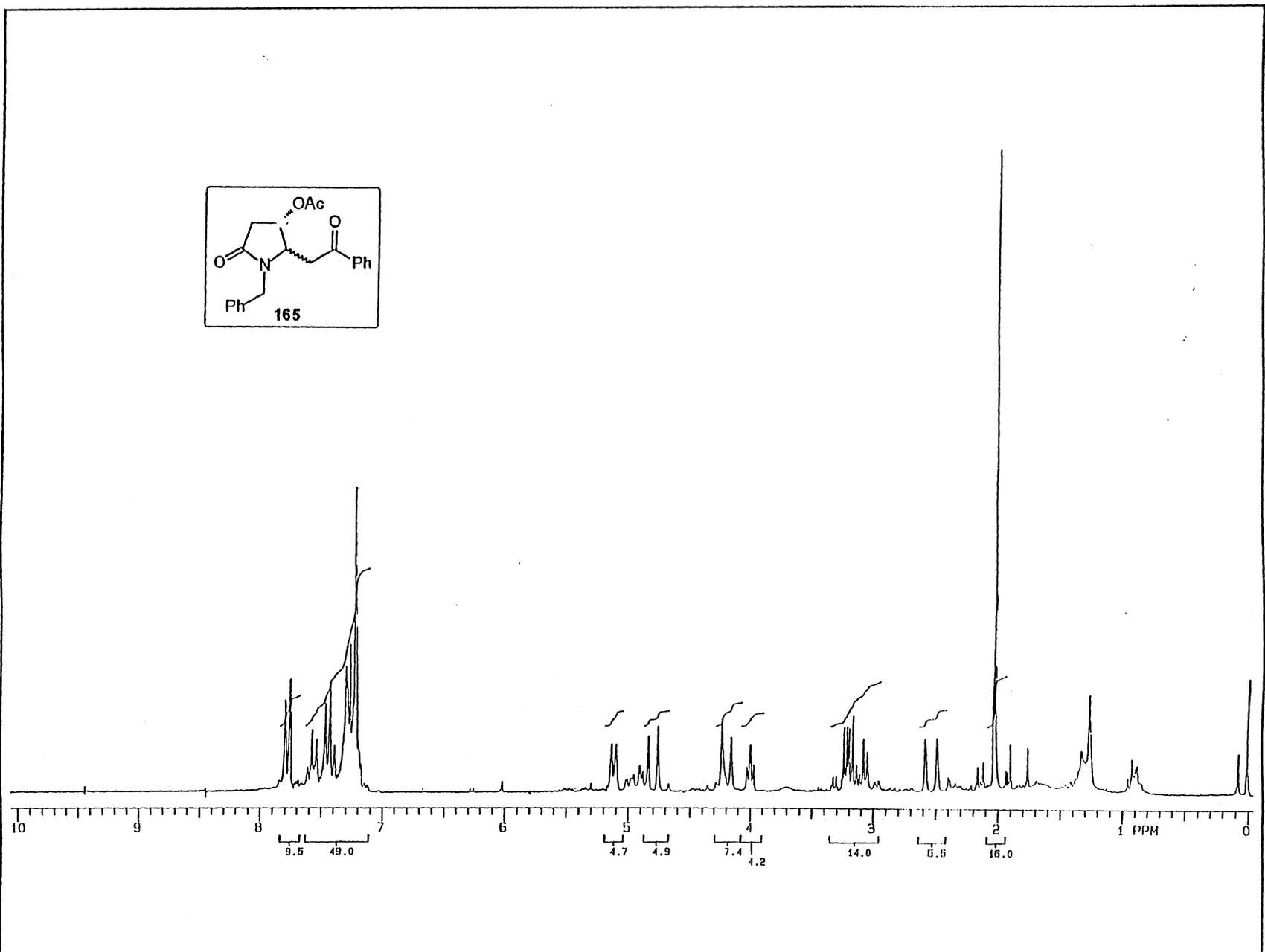


Espectro 94: RMN- ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto **164**.

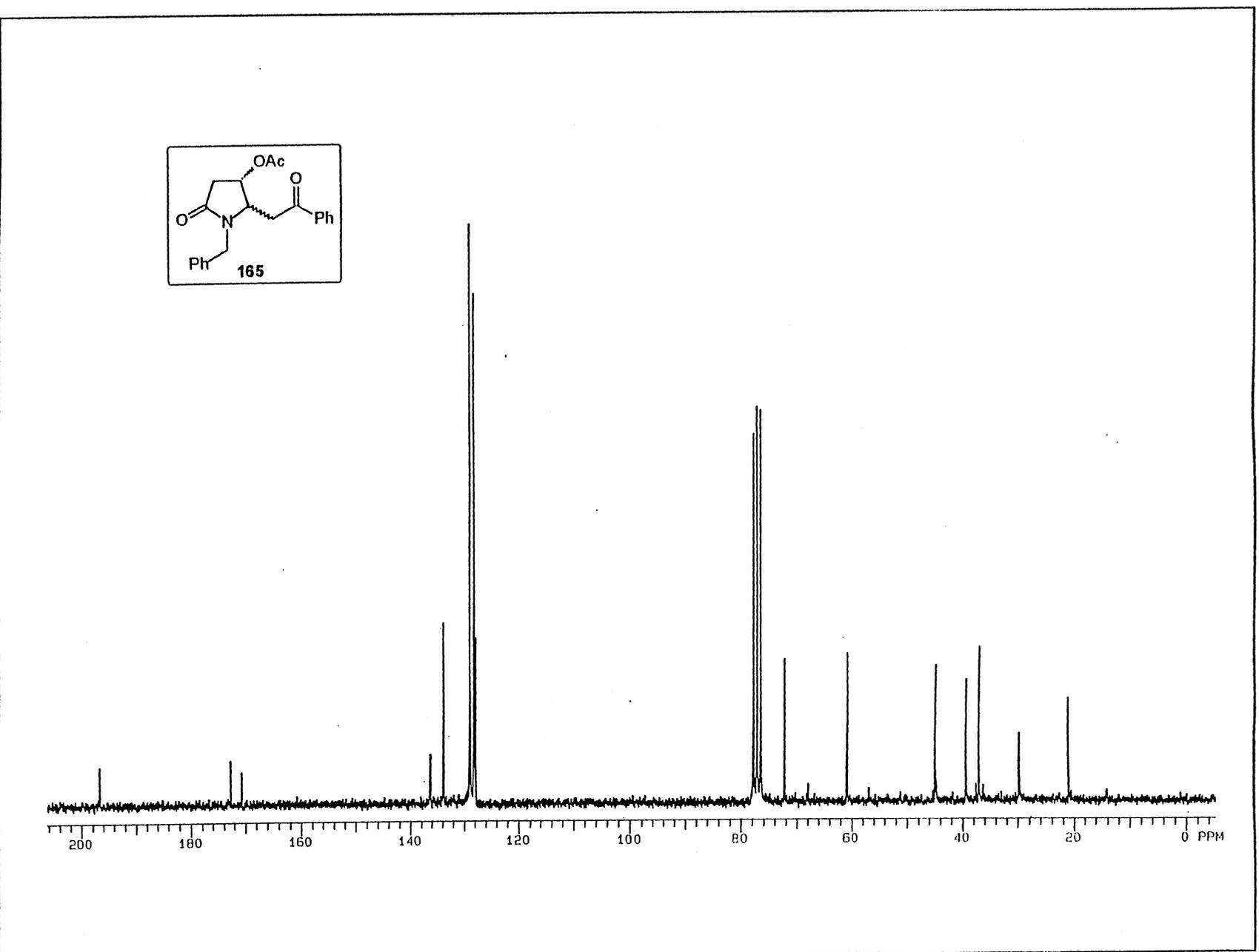
176



Espectro 95: Infravermelho do composto **164**.



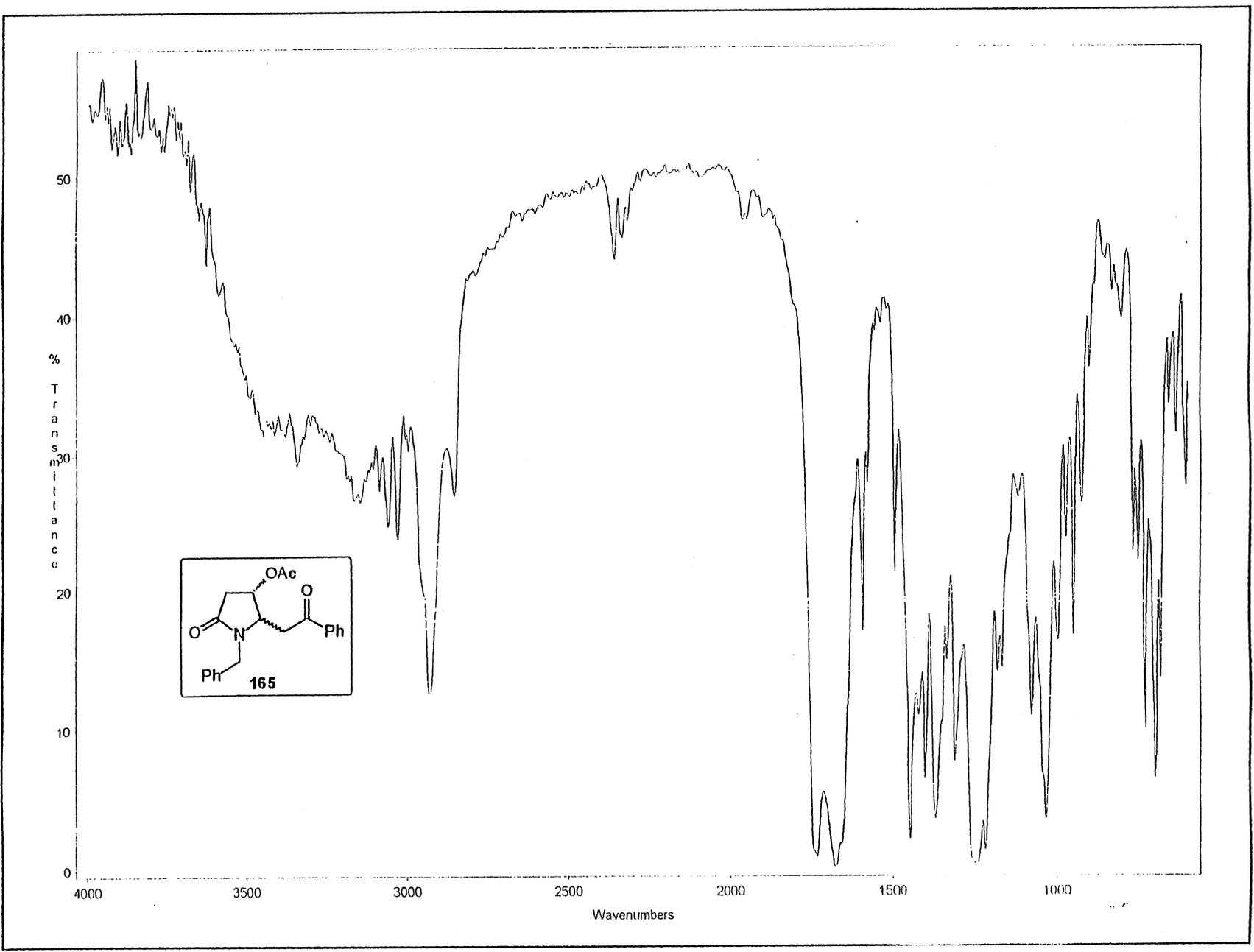
Espectro 96: RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃) do composto **165**.



Espectro 97: RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃) do composto **165**.

Espectro 98: Infravermelho do composto **165**.

180



Referências Bibliográficas

- [1] Roberts, M. F.; Wink, M. Alkaloids. *Biochemistry, Ecology and Medicinal Applications*, Plenum; Nova Iorque, 1998.
- [2] (a) Tramontini, M. *Synthesis* **1973**, 703.
(b) Tramontini, M.; Angiolini, L. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 771.
- [3] (a) Lin, N-H.; Overman, L. E.; Robinowitz, M. H.; Robinson, L. A.; Sharp, M. J.; Zablocki, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9062.
(b) Sun, P.; Sun, C.; Weinreb, S. *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 4337.
(c) Ito, M.; Clark, C. W.; Mortimore, M.; Goh, J. B.; Martin, S. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8003.
(d) Franklin, A. S.; Overman, L. E. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 505
(e) Perumal, P. T.; Babu, G. *Aldrichimica Acta* **2000**, *33*, 16.
(f) Ranu, B. C. *Eu. J. Org. Chem.* **2000**, 2347.
- [4] (a) Herin, F., Pete, J. P. *Synthesis* **1986**, *13*, 480.
(b) Tramontini, M. *Synthesis*, **1982**, 605.
(c) Huang, H., Iwasawa, N., Mukayama, T. *Chem. Lett.* **1984**, 1465.
- [5] (a) Hernández, A.; Marcos, M.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2683.
(b) Karstens, W. F. J.; Moolenaar, M. J.; Rutjes, F. P. J. T.; Grabowska, U.; Speckamp, W. N.; Hiemstra, H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8629.
- [6] (a) Grob, C. A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 535.
(b) Comins, D. L.; Brooks, C. A.; Al-awar, R. S.; Goehring, R. R. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 229.
- [7] (a) Kleinman, E. F. in *Comprehensive Organic Synthesis, vol.2* Eds.: Trost, B.M.; Fleming I., Heathcock, C. H., Pergamon, Oxford, **1991**, p. 893.
(b) Arend, M.; Westermann, B.; Risch, N. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 1045.
(c) Overmann, L. E.; Ricca, D. J. In *Comprehensive Organic Synthesis*, Eds.: Trost, B. M.; Fleming I., Heathcock, C. H., Pergamon, Oxford, 1991, vol.2, 1007.
- [8] (a) Yamazaki, N.; Murakami, T.; Mukayama, T. *Chem. Lett.* **1986**, 1013.
(b) Hart, D. J.; Há, D.-C. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1447.
(c) Holy, N.; Fowler, R.; Burnett, R.; Lorentz, R. *Tetrahedron* **1979**, *35*, 613.
- [9] Danishevsky, S.; Kitahara, T.; McKee, R.; Schuda, P. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6715.
- [10] Pinheiro, S.; Greco, S. J.; Veiga, L. S.; Farias, F. M. C.; Costa, P. R. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1157.
- [11] (a) Hattori, K.; Yamamoto, H. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2785.
(b) Terada, M.; Motoyama, Y.; Mikami, K. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6693.
(c) Sasai, H.; Tokunaga, T.; Watanabe, S.; Suzuki, T.; Itoh, N.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7388.
(d) Kobayashi, S.; Komoto, I. *Chem. Commun.* **2001**, 1842.

- [12] (a) Vinkovic, V.; Sunjic, V. *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 689.
(b) Martens, J.; Kossenjans, M. *Tetrahedron: Assymetry* **1999**, *10*, 3409.
- [13] Schreider, J.; Maag, H.; Hashimoto, N.; Eschenmoser, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, *10*, 330.
- [14] Jasor, Y.; Luche, M.-J.; Gaudry, M.; Marquet, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1974**, 253.
- [15] Kunz, H.; Pfrengle, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 1041.
- [16] Kunz, H.; Pfrengle, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 1067.
- [17] Corey, E. J.; Decicco, C. P.; Newbold, R. C. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5287.
- [18] Mukaiyama, T.; Suzuki, H.; Yamada, T. *Chem Lett.* **1986**, 915.
- [19] (a) Annunziata, R.; Benaglia, M.; Cinquini, M.; Cozzi, F.; Ponzini, F.; Raimondi, L. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2939.
(b) Liebeskind, L. S.; Welker, M. E.; Goedken, V. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 441.
(c) Gluchowski, C.; Cooper, L.; Bergbreiter, D. E.; Newcomb, M. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3413.
- [20] (a) Mukaiyama, T.; Akamatsu, H.; Han, J. S. *Chem Lett.* **1990**, 889.
(b) Ojima, I.; Inaba, S-I. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2077.
- [21] Maanen, H. L.; Kleijn, H.; Jastrzebski, J. T. B.; Verweij, J.; Kieboom, A. P. G.; Koten, G. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4331.
- [22] Wada, M.; Aiura, H.; Akiba, K-Y. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3377.
- [23] (a) Petersen, R. Z.; Godoi, M. N.; Russowsky, D. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9939.
(b) Loh, T.P.; Wein, L. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 323.
(c) Pilli, R. A.; Russowsky, D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1053.
(d) Anunziata, R.; Cinquini, M.; Cozzi, F.; Molteni, V.; Schupp, O. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8293.
(e) Kobayashi, S.; Furuta, T.; Sugita, K.; Oyamada, H. *Synlett* **1998**, 1019 (f) Kobayashi, S. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 15.
- [24] (a) Kobayashi, S.; Ishitani, H.; Ueno, M. *J. Am. Chem Soc.* **1997**, *119*, 7153.
(b) Xue, S.; Yu, S.; Deng, Y.; Wulff, W. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2271.
- [25] (a) Enders, D.; Ward, D.; Adam, J.; Raabe, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1996**, *35*, 981.
(b) Kobayashi, S.; Hirabayashi, R. *J. Am. Chem Soc.* **1999**, *121*, 6942.
(c) Evans, S. A.; Lefebvre, I. M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7532.
- [26] (a) Ranu, B. C.; Samanta, S.; Guchhait, S. K. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 983.
(b) Akiyama, T.; Takaya, J.; Kagoshima, H. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 338.
(c) Kobayashi, S.; Hamada, T.; Manabe, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5640.
(d) Kobayashi, S.; Moriwaki, M.; Akiyama, R.; Suzuki, S.; Hachiya, I. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7783.
- [27] (a) Kobayashi, S.; Araki, M.; Yasuda, M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5773.
(b) Cozzi, P. G.; Simone, B. D.; Umani-Ronchi, A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1691
(c) List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9336.
- [28] (a) Loh, T-P; Liung, S. B. K. W.; Tan, K-L.; Wei, L-L. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3227.

- (b) Kobayashi, S.; Manabe, K. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1965.
- (c) Kobayashi, S.; Manabe, K.; Mori, Y. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2537.
- (d) Kobayashi, S.; Manabe, K.; Mori, Y.; Wakabayashi, T.; Nagayama, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7202.
- [29] (a) Norton, G. D.; Haury, V. E.; Davis, F. C.; Mitchel, L. J. e Ballard, S. *J. Org. Chem.* **1954**, *19*, 1054
(b) Texier-Boullet, F. *Synthesis* **1985**, 679 .
- [30] Heathcock, C.H., Buse, T., Klechic, N. A., Pirrung, M. C., Sohn, J. E. e Lamp, J. *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 1066.
- [31] Heathcock, C.H. em "Asymmetric Synthesis", Ed. J.D.Morrison, Academic Press, pg 111, NY, USA **1984**.
- [32] (a) Russowsky, D. *Tese de doutorado*, Instituto de Química, Unicamp **1991**.
(b) Vencato, I.; Mascarenhas, Y. P.; Pilli, R. A.; Russowsky, D. *J. Braz. Chem. Soc.* **1992**, *3*, 65.
- [33] (a) Scolastico, C.; Villa, R.; Potenza, D.; Micheli, F.; Bernardi, A. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4949.
(b) Hiemstra, H.; Kranenburg, M.; van Ginkel, R.; Koot, W. *Tetrahedron. Lett.* **1991**, *32*, 401.
(c) Kobayashi, S.; Matsubara, R.; Kitagawa, H. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 143.
(d) Hiemstra, H.; Henegouwen, W. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8862.
(e) Costa, A.; Nájera, C.; Sansano, J. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2205.
(f) Lennartz, M.; Steckhan, E. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 675.
(d) Chamberlin, A. R.; Chung, J. Y. L. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4425.
(h) Chalard, P.; Remuson, R.; Gelas-Mialhe, Y.; Gramain, J.-C.; Canet, I. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1661.
(i) Kobayashi, S.; Suzuki, R.; Okitsu, O. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 809.
- [34] (a) Speckamp, N., W.; Moolenaar, J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3817.
(b) Zaugg, H. E. *Synthesis* **1984**, 181.
(c) Speckamp, N., Hiemstra, H. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4367.
(d) Speckamp, N., Hiemstra, H. *In Comprehensive Organic Synthesis* Ed. Trost, B. M.; Fleming, I.; Heathcock, C. H., Pergamon, Oxford, 1991, vol.2, 1047.
(e) Wijnberg, J. B. A.; de Boer, J. J. J.; Speckamp, N. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1978**, *97*, 227.
- [35] Tomasz, M.; Lipman, R.; McGuinness, B. F.; Nakanishi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5892.
- [36] Coleman, R.; Chen, W. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1141.
- [37] (a) Pilli, R. A.; Russowsky, D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3187.
(b) Louwrier, S. Ostendorf, M.; Boom, A.; Hiemstra, H.; Speckamp, N. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 2603.
(c) Chamberlin, R. A.; Miller, S. A. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2502.
(d) Weinreb, S. M.; Starret, J. E.; Kim, Y. M. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 5383.
(e) Pedregal, C.; Ezquerro, J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2053.
(f) Hanessian, S.; Reinhold, U.; Ninkovic, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8967.
(g) Clive, D. L.; Yeh, V. S. C. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4789.
(e) Pilli, R. A.; Klitze, C. F. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5605.

- (i) Pilli, R. A.; Maldaner, A. O. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7843.
- [38] (a) Shono, T. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 811.
(b) Thaning, M.; Wistrand, L-G. *Acta Chem. Scand.* **1989**, *43*, 290.
(c) Shono, T.; Tereuachi, J.; Ohki, Y.; Matsumura, Y. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6385.
(d) Thaning, M.; Wistrand, L-G. *Helv. Chim. Acta.* **1986**, *69*, 1711.
(e) Moeller, K. D.; Ritledge, L. D. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6360.
(f) Yoda, H.; Shirakawa, K.; Takabe, K. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3401.
(g) Yoda, H.; Kitayama, H.; Yamada, T.; Takabe, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 1451.
(h) Boto, A.; Hernández, R.; Suárez, E. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5945 i) Boto, A.; Hernández, R.; Suárez, E. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2899.
- [39] (a) Pilli, R. A.; Böckelmann, A.; Alves, C. F. *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, *12*, 634.
(b) Kibayashi, C.; Aoyagi, S.; Suzuki, H. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6119.
(c) Koot, W-J.; Hiemstra, H.; Speckamp, N. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7969.
(d) Polniaszek, R. P.; Belmont, S. E.; Alvarez, R. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 215.
(e) Thaning, M.; Wistrand, L-G. *Acta. Chem. Scand.* **1992**, *46*, 194.
(f) Kim, G.; Ryu, Y. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 103.
(g) Batey, R. A.; MacKay, B. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9935.
(h) Lhommet, G.; Bail, M.; Dhimane, H.; Céliméne, C. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *33*, 6105.
(i) Tanaka, K-I.; Sawanishi, H. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10029.
- [40] (a) Kim, C. U.; Luh, B.; Partyka, R. A. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 507.
(b) Shih, D. H.; Baker, F.; Cama, L.; Christensen, B. G. *Heterocycles* **1984**, *21*, 29.
- [41] Kraus, G. A.; Neuenschwander, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 134.
- [42] Shono, T.; Matsumura, Y.; Tsubata, K.; Uchida, K. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2590.
- [43] Thaning, M.; Wistrand, L-G. *Acta. Chem. Scand.* **1990**, *42*, 707.
- [44] Asada, S.; Kato, M.; Ineyama, T.; Nishi, S.; Izawa, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 486.
- [45] Renaud, P.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 2590.
- [46] Thaning, M.; Wistrand, L-G. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1406.
- [47] Yoda, H.; Kitayama, H.; Katagiri, T.; Takabe, K. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 3313.
- [48] Huang, P. Q. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 12547.
- [49] Fukui, K. *Theory of Orientation and Stereoselection* Springer-Vrlag Berlin, Hidelberg, Germany, 1975.
- [50] Dewar, M. J. J.; Zoebisch, E. G.; Healy, J. J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3902.