



Universidade de Brasília
Instituto de Química
Programa de Pós-Graduação em Química

Estudo Estereosseletivo das Reações de Adições Nucleofílicas a Íons *N*-Acilimínio, Adição Aldólica, Adições do tipo Mannich e Adições Conjugadas, Mediadas por NbCl_5

Rafael Oliveira Rocha

Tese de Doutorado

Orientador: Prof. Dr. Carlos Kleber Zago de Andrade

Brasília
Dezembro de 2007



Universidade de Brasília
Instituto de Química
Programa de Pós-Graduação em Química

Estudo Estereosseletivo das Reações de Adições Nucleofílicas a Íons *N*-Acilimínio, Adição Aldólica e do tipo Mannich e Adições Conjugadas, Mediadas por NbCl_5

Rafael Oliveira Rocha

Tese apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Química

Orientador: Prof. Dr. Carlos Kleber Zago de Andrade

Área de Concentração: Química Orgânica

Brasília, 04 de Dezembro de 2007

Dedico este trabalho à memória
do meu irmão Rodrigo,
da minha prima Ana Maria
e da minha vó paterna Nazira.

Aos meus pais, Reinaldo e Rosália,
à minha irmã Renata, aos meus sobrinhos
Guilherme, Yasmin e Eduarda,
à tia Dalva e ao primo Daniel.

Agradecimentos

Em primeiro lugar a Deus, pela minha saúde, capacidade de aprender e paciência nestes longos 8 anos de UnB. Obrigado por ter me dado uma família incrível que me apoiou e me incentivou em todos os passos da minha vida. Além dos grandes amigos que sempre me ajudaram e me apoiaram em tudo!

Ao Prof. Carlos Kleber pela orientação, confiança e amizade nestes longos 7 anos de convivência. Obrigado por acreditar nas minhas idéias e por sempre me confiar as suas, me deixando opinar sobre elas. Pelas longas discussões científicas, apoio, incentivo e por ter me dado total liberdade para pôr em prática as minhas idéias. Isso me fez crescer muito profissionalmente. Muito obrigado mesmo!

Ao Prof. Luiz Carlos Dias que me acolheu muito bem em seu laboratório nas vezes em que precisei. Obrigado pela grande contribuição que você deu ao meu trabalho, pela confiança, amizade e dedicação!

Aos meus pais que tanto lutam para dar um futuro bom a mim e aos meus irmãos. Desculpem o mau humor, stress e a falta de paciência, principalmente nessa reta final. Obrigado pela paciência, dedicação, carinho, amor e preocupação. Obrigado por tudo! Amo muito vocês!!!

À minha irmã Renata que sempre me incentivou e torceu por mim. Te amo Re! À Tia Dalva e ao Daniel que são mais que tia e primo, e sim minha segunda mãe e um irmão mais novo!

Aos meus sobrinhos bagunceiros: Guigui, Yasmin (Luluzinha) e Duda, que tanto me dão alegria e dor de cabeça, por serem alegres, espertos e bagunceiros. Desculpem o tio chato e impaciente! Amo vocês!

Ao meu irmão Rodrigo, a minha prima Ana Maria e a minha Vó Nazira (*in memoriam*) que sei que estão me apoiando e me guiando de onde eles estiverem. Sinto muita falta de vocês! Amo vocês!

A toda a minha família: primos, tios, sobrinhos e à minha vó Iracema que sempre me apoiaram, admiraram e acreditaram no meu sucesso.

Aos Amigos:

São muitos os amigos que fiz nestes 8 anos de UnB, muitos já até saíram daqui, mas gostaria de agradecer a todos que me apoiaram e acreditaram que eu pudesse chegar a onde cheguei. Se eu esquecer de alguém, me desculpe!

Ao grande amigo Daniel, que me fez escolher o curso de química no dia da inscrição do PAS. Se não fosse ele, eu teria escolhido Matemática! Santo Daniel!

Meus sinceros agradecimentos a Flavinha (Fliper) por ter me indicado ao Prof. Carlos Kleber, e ter me incentivado a começar a iniciação científica no LaQMOS logo no começo do curso, sem ao menos ter visto química orgânica na vida.

Aos amigos da velha guarda do LaQMOS (Wender, Guilherme, Ricardo, Otilie, Luana, Lígia, Ivana, Juliana, Sayuri e Denise) que sempre foram presentes na minha vida acadêmica e fora dela também. Valeu por terem confiado nas minhas idéias e nos meus conhecimentos que às vezes funcionam. Hehehehehe. Aliás, essas sete lindas mulheres... Ai papai! Que maravilha era trabalhar com essas beldades!

Aos demais alunos que ainda se encontram no LaQMOS ou já passaram por lá: Patrícia Kalil, Vanda, Dênio, Angélica, Patrícia Brunale, Joice, Eufrânio, Raphael e Sérgio (*In memorian*).

Ao meu amigo Wender, pelo seu companheirismo, amizade e dedicação. Por trazer alegria nos momentos tristes, sua palavra amiga e seu bom humor que cativa a todos. Valeu pela excelente convivência, pelos momentos de lazer e das inúmeras discussões científicas. Meu amigo, valeu por tudo!

A gata loira do laboratório, Otilie (Titi), por ter me ajudado e ensinado sobre as técnicas de laboratório quando entrei no LaQMOS. Valeu pela amizade e paciência.

A minha amiga e vizinha de bancada, Lígia Aquino, que tanto aturou a minha bagunça. Valeu por tudo: paciência, amizade, carinho, ajuda, compreensão, por confiar nas minhas idéias e companhia nas horas de marmitta.

Aos meus grandes amigos goianos: Heibbe, Wender, Guilherme, Luciano (Mineiro), Marcelo (Fraldinha) e o Cristiano pela companhia nas horas do almoço e às vezes nos jantares. Pelas boas conversas, piadas, momentos descontraídos e de muitos risos.

Aos meus alunos de iniciação científica: Vanda Maria; Sônia (a francesa) e Patrícia Brunale que tanto me deram trabalho, mas que valeu a pena! To brincando... Hahahahahaha. Valeu pela dedicação e AJUDA. Em especial a Super Vandinha, que admiro tanto pela sua esperteza, inteligência, dedicação e coragem. Pelo bom trabalho desenvolvido em sua iniciação científica. Pela amizade, confiança e carinho que tem por mim. Te adoro Vandinha gata!!!

Ao amigos da pós-graduação ou não: Andréa Moscardini, Luana, Buchecha, Andréia Jardim, Andréia Alves, Patrícia, Melque, Flávia, Cabelo, Gabriela, Marco Antônio, Lucimar, Mariana, Danielle, Daniel, Fernanda, Elisângela, Valreza, Hendrick, Rafael, Jean, Caio, Grace, Adolfo, Laranja, Vitor, Hélio, Renato, Lucas, Jonas, Edimar, Adriana, Vivi, Jussara, Xande, Fernando, Waléria, Dino, Maísa, Carlinhos, Carlos César, Lúcio, Afrânio, Mônica, Sérgio, Sassá, Meire, Wendell, Andréia, Lúcia e Ossean entre tantos outros, pelo apoio e incentivo.

Aos todos os amigos que fiz na UNICAMP, pela ajuda, apoio e amizade durante as minhas passagens por Campinas.

À minha família de Campinas: Andréia Leal, Ângelo e Bia, muito obrigado pela força, apoio, incentivo, amizade, companhia e profundas discussões científicas! Aprendi muito com vocês.

Aos membros da banca: Prof. Dr. Luiz Carlos Dias (IQ-UNICAMP), Prof. Dr., Prof. Dr. Peter Bakuzis (IQ-UnB), Profa. Dra. Márcia Murta (IQ-UnB), Profa. Dra. Maria Lucília (IQ-UnB) e Profa. Dra. Isa Gomes Avellar (IQ-UnB), por aceitarem fazer parte dessa importante etapa da minha vida acadêmica.

A Prof. Elaine Maia pelos estudos de modelagem molecular e amizade. E, à Profa. Cláudia pela companhia no ressonância, força e incentivo. Aprendi muito com nossas discussões científicas, políticas e filosóficas.

Ao pessoal da secretária, em especial ao Júnior, a Vênis, a Inó, a Solange e Thiago que sempre foram muito atenciosos e sempre a disposição para resolver os problemas burocráticos.

Aos técnicos Sr. Wilson e Sérgio, pelos espectros de infravermelho e RMN ^1H de 90 MHz.

À turma da ressonância da UnB: Profa. Inês, Profa. Cláudia, Viviane, Lígia, Otilie, Denio e eu mesmo pelos espectros de alta resolução; e da UNICAMP: Sônia (Soninha), Tiago, Paula, Andréa, Fernanda, Carol, Airton, Dimas, Juliana e Sávio pelos espectros de RMN ^1H de 300 e 500 MHz.

À UnB e ao Instituto de Química pelo espaço cedido, condições de trabalho e financiamentos nos congressos. À CBMM pelo fornecimento do pentacloreto de nióbio (NbCl_5) para o bom andamento dos projetos. À CAPES, ao CNPq e à FINATEC pelo auxílio financeiro.

Resumo

O pentacloreto de nióbio (NbCl_5) foi empregado como ácido de Lewis em diferentes reações orgânicas. Este foi usado com sucesso na geração de íons *N*-acilimínio quirais derivados do ácido (*S*)-málico para posteriores adições nucleofílicas inter- e intramoleculares de nucleófilos de carbono. Os rendimentos variaram de 70-90%, com estereosseletividades de moderada a boa (2:1 a 91:9) em favor do isômero *trans*, para os diferentes nucleófilos utilizados, sendo que os melhores resultados foram obtidos usando o indol (90% de rendimento e seletividade *trans:cis* = 85:15) e o *N*-sulfonilindol (70% de rendimento e seletividade *trans:cis* = 91:9). Nas reações de adição intramolecular, uma pirrolidinoisoquinolona foi obtida em rendimentos quantitativos e como um único diastereoisômero. A enolização de oxazolidinonas quirais e aquirais com NbCl_5 se mostrou eficiente, fornecendo, em rendimentos e diastereosseletividades de moderadas a boas, os produtos de adição a aldeídos (38-85%) e iminas (23-80%), nas reações aldólicas e do tipo Mannich, respectivamente. Nas reações com cetonas, o produto principal obtido foi os de condensação aldólica, com geometria *E* definida, e tendo como produto secundário as β -cloro cetonas. Metodologias eficientes usando NbCl_5 como ácido de Lewis foram estabelecidas para as reações de adição conjugada de indol e enolatos de nióbio de oxazolidinonas a chalconas, onde os rendimentos dos produtos de adição do indol a diferentes chalconas variaram de 65-95% e os produtos de adição dos enolatos de nióbio variaram de 40-80%. Neste último caso, a estereoquímica do produto principal foi determinada como sendo *anti* através da derivatização do produto de Michael e análise das constantes de acoplamento do diidropirano obtido.

Abstract

Niobium pentachloride (NbCl_5) was employed as a Lewis acid in different organic reactions. It was successfully used in the formation of chiral *N*-aciliminium ions from (*S*)-malic acid followed by inter- and intramolecular nucleophilic additions of carbon nucleophiles. The products were isolated in good yields (70-90%) with moderate to good *trans*-stereoselectivities (2:1 to 91:9) for the different nucleophiles used and the best results were obtained using indole (90% yield and *trans:cis* selectivity = 85:15) and *N*-sulphonylindole (70% yield and *trans:cis* selectivity = 91:9). In the intramolecular addition reactions, a pyrroloisoquinolinone was obtained in quantitative yield as a single diastereoisomer. An efficient methodology for the enolization of achiral and chiral oxazolidinones using NbCl_5 was achieved and the corresponding aldol and Mannich products were isolated in moderate to good yields and stereoselectivities. When ketones were used, the main product isolated was the aldol condensation product with *E*-geometry defined. In some conditions tested, the β -chloro ketones were also obtained as secondary products. Efficient methodologies were established using NbCl_5 as a Lewis acid in the conjugate addition reactions of indole and niobium enolates of oxazolidinones to chalcones, in which the yields of addition products of indole to different chalcones were 65-95%, and the yields of addition products of niobium enolates were 40-80%. In the latter case, the stereochemistry of the main product was assigned as *anti* through derivatization of the conjugate product followed by analysis of the constants coupling of the corresponding dihydropyran obtained.

Índice

Capítulo I

O Uso de Pentacloreto de Nióbio (NbCl_5) como Ácido de Lewis em Síntese Orgânica

1 – Introdução.....	1
1.1 – Aplicações em Síntese Orgânica.....	2

Capítulo II

Estudo Estereosseletivo das Adições Nucleofílicas Inter- e Intramoleculares a Íons *N*-Acilimínio Mediadas por NbCl_5

2.1 – Introdução.....	12
2.1.1 – Reações de Adição Nucleofílica Intermolecular a Íons <i>N</i> - Acilimínio.....	12
2.1.2 – Reações de Adição Nucleofílica Intramolecular a Íons <i>N</i> - Acilimínio.....	23
2.2 – Objetivos.....	30
2.3 – Resultados e Discussão.....	32
2.3.1 – Reações de Adição Nucleofílica Intermolecular a Íons <i>N</i> - Acilimínio cíclicos.....	32

2.3.2 – Reações de Adição Nucleofílica Intramolecular a Íons <i>N</i> -Acilimínio.....	69
2.4 – Conclusão.....	79

Capítulo III

Estudo Metodológico e Diastereosseletivo das Reações de Adição de Enolatos de Nióbio a Aldeídos e Iminas

3.1 – Introdução.....	81
3.1.1 – Reações de Adição de Enolatos Metálicos de Oxazolidinonas a Aldeídos e Iminas.....	85
3.1.2 – Aplicação das Reações de Adição de Enolatos Metálicos a Aldeídos e Iminas na Síntese de Moléculas Bioativas	88
3.1.3 – Reações de Adição Aldólica de Enolatos de Cetonas a Aldeídos	91
3.2 – Objetivos	94
3.3 – Resultados e Discussão	95
3.3.1 – Estudo da Reação de Adição de Enolatos de Nióbio de Oxazolidinonas a Aldeídos	95
3.3.2 – Estudo da Reação de Adição de Enolatos de Nióbio de Oxazolidinonas a Iminas	110

3.3.3 – Estudo Diastereosseletivo das Reações Aldólica e Mannich com Enolatos Quirais de Nióbio de Oxazolidinona	118
3.3.4 – Reação Aldólica entre Cetonas e Aldeídos, Mediada por NbCl₅	126
3.4 – Conclusão	161

Capítulo IV

Adição Conjugada de Indol e de Enolatos de Nióbio de Oxazolidinonas a Chalconas, Mediada por NbCl₅

4.1 – Introdução	164
4.1.1 – Adição Conjugada de Indol a Sistemas α,β-Insaturados	166
4.1.2 – Adição Conjugada de Enolatos Metálicos a Sistemas α,β-Insaturados	171
4.2 – Objetivos	175
4.3 – Resultados e Discussão	176
4.3.1 – Síntese das Chalconas	176
4.3.2 – Adições Conjugadas em Chalconas	177
Nucleófilo: Indol	177

Nucleófilo: Enolatos de Nióbio de Oxazolidinonas.....	184
Adição Diastereosseletiva de Enolatos Quirais de Nióbio da Oxazolidinona 131 a Chalconas	201
4.4 – Conclusões	211
5 – Parte Experimental	213
6 – Bibliografia	261
7 – Anexos	269

Lista de Abreviaturas e Acrônimos

Ac – Acetila

AcOEt – acetato de etila

APT – Attached Proton Test

Bn – Benzila

Bu - Butila

Bz – Benzoila

CAN – Nitrato de cério amoniacal

Cbz – benzilóxicarbonila

CCD – Cromatografia de camada delgada

CSA – Ácido cânforsulfônico

DCM – Diclorometano

DCC – Dicicloexilcarbodiimida

DIBAL-H – Hidreto de diisobutilalumínio

DMAP – 4-Dimetilaminopiridina

DEPT – Distortionless enhancement by polarization transfer

DIPEA – Diisopropiletilamina

Et – Etila

ET – Estado de transição

***g*-COSY** – Correlation Spectroscopy

***g*-HMBC** – Heteronuclear multiple bond coherence

***g*-HMQC** – Heteronuclear multiple quantum correlation

HETCOR – Heteronuclear correlation

HOMO – Highest occupied molecular orbital

IV – Infravermelho

LDA – Diisopropilamida de lítio

LiHMDS – Hexametildissilazida de lítio

LUMO – Lowest unoccupied molecular orbital

NMI – *N*-metilimidazol

NMO – *N*-óxidomorfolina

NOESY – Nuclear overhauser effect spectroscopy

nOe – Nuclear overhauser effect

PAD – 2,6-Piridiniodiacidocarboxílico

PEG - Polietilenoglicol

PMB – *p*-Metóxibenzila

ppm – Parte por milhão

PPTS – Ácido *p*-toluenossulfônico

rd – Razão diastereomérica

R_f – Fator de retenção

RMN ¹H – Ressonância magnética nuclear de hidrogênio

RMN ¹³C - Ressonância magnética nuclear de carbono 13

TA – Temperatura ambiente

TBS – *tert*-Butildimetilsilila

THF – Tetraidrofurano

TMEDA - Tetrametiletilenodiamina

TMS - Trimetilsilila

TMSCI – Clorotrimetilsilano

TBDPS – *tert*-Butildifenilsilila

TPAP – Tetrapropilamonio-perrutenato

Lista de Esquemas

Esquema 1 – Estudo sobre a reatividade do NbCl_5 frente à reação do tipo Mukaiama.....	3
Esquema 2 – Reação de alilação de aldeídos, mediada por NbCl_5	4
Esquema 3 – Adição de alilestanana a iminas, promovida por NbCl_5	4
Esquema 4 – Estudo estereosseletivo das reações de alilação de iminas e aldeídos, mediadas por NbCl_5	5
Esquema 5 – Reação de ciclização <i>ene</i> do citronelal, catalisada por NbCl_5	5
Esquema 6 – Adição nucleofílica a íons <i>N</i> -acilimínio cíclicos de 5 e 6 membros, mediada por NbCl_5	6
Esquema 7 – Síntese de β -cetoésteres a partir da reação de inserção da ligação C-H de diazoésteres.....	7
Esquema 8 – Eficiência do uso catalítico do sistema NbCl_5 - AgClO_4 na reação de alilação de acetais.....	8
Esquema 9 – Condensação de Knoevenagel, catalisada por NbCl_5	8
Esquema 10 – Uso catalítico de NbCl_5 na reação de Biginelli.....	9
Esquema 11 – Síntese de β -mercapto oxazolidinonas via transferência intramolecular assimétrica de enxofre.....	9
Esquema 12 – Utilização de complexos quirais de nióbio na reação do tipo Mannich.....	10
Esquema 13 – Desimetrização enantiosseletiva de epóxidos <i>meso</i> com anilinas, catalisada por complexo quirais de nióbio.....	11
Esquema 14 – Representação esquemática da formação do intermediário íon <i>N</i> -acilimínio e posterior ataque nucleofílico.....	12
Esquema 15 – Adição de alilsilano a íons <i>N</i> -acilimínio derivados do ácido (<i>S</i>)-málico.....	15
Esquema 16 – Uso de InCl_3 como mediador na formação de íons <i>N</i> -acilimínio derivados dos ácidos (<i>S</i>)-málico e (<i>L</i>)-tartárico.	16
Esquema 17 – Aplicação da química de adição nucleofílica a íons <i>N</i> -acilimínio na síntese do (+)-isoretronecanol 47	17

Esquema 18 – Adição do enolato de titânio de 42 ao íon <i>N</i> -acilimínio cíclico de seis membros derivado de 49 , na síntese da aminoindolizidina 52	18
Esquema 19 – Desenvolvimento da metodologia de adição de siliceteno acetais a íons <i>N</i> -acilimínio e sua aplicação na síntese do alcalóide Ptilomicalina A.	19
Esquema 20 – Síntese do ácido kaínico tendo como etapa chave uma adição nucleofílica de organocupratos ao íon <i>N</i> -acilimínio A.....	20
Esquema 21 – Utilização de derivados opticamente ativos de imidazolidin-2-onas como precursores quirais cíclicos de íons <i>N</i> -acilimínio.	20
Esquema 22 – Adição nucleofílica de nucleófilos de carbono a íons <i>N</i> -acilimínio derivados do ácido (<i>S</i>)-piroglutâmico.	21
Esquema 23 – Aplicação da química de adição nucleofílica a íons <i>N</i> -acilimínio na síntese de prolinas 2,5- <i>trans</i> -dissubstituídas.	22
Esquema 24 – Adição do organoborano 76 a íons <i>N</i> -acilimínio na síntese da (\pm)-6-deoxicastanospermina 79	23
Esquema 25 – Síntese de imidas quirais cíclicas de 5 e 6 membros a partir de diácidos enantiomericamente puros.	24
Esquema 26 – Síntese assimétrica de derivados pirrolidinoisoquinolínicos a partir do ácido (<i>S</i>)-málico.	26
Esquema 27 – Síntese de sistemas 1-azaespiro via íon <i>N</i> -acilimínio e sua aplicação nas sínteses dos alcalóides 3-demetoxieritratidinona e erisotramidina. 27	
Esquema 28 – Espirociclicização via reações Pictet-Spengler/ <i>N</i> -acilimínio, na síntese do alcalóide Spirotriptostatina A.	28
Esquema 29 – Reações tandem Pictet-Spengler/ <i>N</i> -acilimínio/Diels-Alder, na síntese de β -carbolinas.	28
Esquema 30 – Síntese do intermediário β -carbolínico 109	29
Esquema 31 – Formação do intermediário íon <i>N</i> -acilimínio cíclico derivado do ácido (<i>S</i>)-málico, promovida por NbCl ₅ , e posterior adição de nucleófilos.	30
Esquema 32 – Substratos utilizados na reação de adição nucleofílica intramolecular a íons <i>N</i> -acilimínio, mediada por NbCl ₅	31
Esquema 33 – Síntese da α -acilóxi lactama 34a	32
Esquema 34 – Síntese da imida 113	33

Esquema 35 – Redução parcial e regioseletiva da imida 113	34
Esquema 36 – Redução estereo e regioseletiva da imida 113 . Estruturas em 3D dos intermediários da reação. O íon sódio (Na^+) está representado em verde.	35
Esquema 37 – Acetilação da α -hidróxi lactama 117	35
Esquema 38 – Produtos das adições dos nucleófilos de carbono ao íon <i>N</i> -acilimínio, gerado pelo NbCl_5	38
Esquema 39 – Adição do alilsilano 35	39
Esquema 40 – Mecanismo proposto para a adição do aliltrimetilsilano ao íon <i>N</i> -acilimínio.	45
Esquema 41 – Adição do sililenoléter da acetofenona 114	48
Esquema 42 – Adição nucleofílica do indol 115	52
Esquema 43 – Adição de <i>N</i> -sulfonilindol 116	62
Esquema 44 – Síntese das imidas 80, 81, 124 e 125	70
Esquema 45 – Redução imida 81	70
Esquema 46 – Métodos testados para a redução da imida 124	71
Esquema 47 – Tentativa de ciclização a partir da α -hidróxi lactama 82	72
Esquema 48 – Reação de ciclização da α -acilóxi lactama 111 , promovida por NbCl_5	72
Esquema 49 – Formação exclusiva do diastereoisômero 112	76
Esquema 50 – Formação de unidades de polipropionato e β -aminocompostos a partir das reações de adição aldólica e tipo Mannich.....	81
Esquema 51 – Obtenção dos quatro possíveis diastereoisômeros nas reações aldólica e tipo Mannich.....	82
Esquema 52 – Representação esquemática dos produtos preferenciais formados pela adição de enolatos <i>E</i> e <i>Z</i> ao reagirem com aldeídos e iminas.	83
Esquema 53 – Estados de transição cíclicos propostos por Zimmerman e Traxler para a reação de adição aldólica.....	84
Esquema 54 – Adição aldólica enantiosseletiva de enolato de boro a aldeídos... 86	
Esquema 55 – Aplicação da reação de adição de enolatos quirais de boro ao cinamaldeído, na síntese do fragmento da (+)-Crocacina D.	90

Esquema 56 – Síntese do fragmento da (-)-Calistatina A via reação de adição aldólica de enolatos de boro a aldeídos.	90
Esquema 57 – Estudo regio e estereosseletivo da reação aldólica entre diferentes cetonas e aldeídos, promovida por $TiCl_4$ catalítico.....	91
Esquema 58 – Reação de aldol usando complexos quirais de titânio.....	92
Esquema 59 – Utilização de cetona quiral como indutor assimétrico na síntese de um fragmento da Pelorusida A.	93
Esquema 60 – Objetivos do capítulo 3.	94
Esquema 61 – Acilação de oxazolidinonas e tiazolidintionas via acoplamento com DCC/DMAP.	95
Esquema 62 – Mecanismo de acilação da oxazolidinona e tiazolidintiona.....	96
Esquema 63 – Formação dos enolatos <i>E</i> e <i>Z</i> de nióbio.	97
Esquema 64 - Adição aldólica de enolatos de nióbio de oxazolidinonas a aldeídos.	98
Esquema 65 – Reação de adição de enolatos de nióbio da oxazolidinona 149 à imina 9a e 9e	110
Esquema 66 – Tentativa de interceptar o enolato 169 com TMSCl ou TBSCl. ...	117
Esquema 67 – Síntese da oxazolidinona quiral (<i>S</i>)- 131	118
Esquema 68 – Reação de adição aldólica assimétrica, mediada por $NbCl_5$	118
Esquema 69 – Tentativa de interceptar o produto de aldol com TMSCl.....	124
Esquema 70 – Reação de adição aldólica com a <i>N</i> -butanoiloxazolidinona 178 , promovida por $NbCl_5$	124
Esquema 71 – Tentativa da reação de Mannich com enolatos quirais de nióbio a iminas.	125
Esquema 72 – Reação de aldol entre cetonas e aldeídos, mediada por $NbCl_5$	126
Esquema 73 – Produtos obtidos nas reações entre a butanona e aldeídos aromáticos, na presença de $NbCl_5$	127
Esquema 74 – Possíveis regioisômeros na reação com a butanona, uma cetona não simétrica.	138
Esquema 75 – Mecanismo sugerido para a formação exclusiva da enona <i>E</i> (<i>s-trans</i>) 187a e da mistura <i>syn/anti</i> da β -cloro cetona.	143

Esquema 76 – Reação de adição de halo aldol, promovida por NbCl ₅	144
Esquema 77 - Tentativa de reação do tipo Mannich entre a 3-pentanona 142 e a imina 9a , na presença de NbCl ₅	151
Esquema 78 – Reação de halo aldol da propiofenona, mediada por NbCl ₅	152
Esquema 79 – Adição aldólica entre acetofenonas e aldeídos, mediada por NbCl ₅	154
Esquema 80 – Reação de aldol cruzada entre diferentes aldeídos, catalisada por NbCl ₅	160
Esquema 81 – Esquema geral da reação de adição conjugada.	163
Esquema 82 – Uso catalítico de Yb(OTf) ₃ ·3H ₂ O na adição conjugada de indol a sistemas α,β-insaturados.	166
Esquema 83 – Adição conjugada de diferentes tipos de nucleófilos a enonas, mediada por Bi(NO) ₃	167
Esquema 84 – Adição conjugada de indóis a enonas, catalisada por InBr ₃	167
Esquema 85 - Comparação das metodologias com I ₂ e CAN, na adição de indol a chalconas.	169
Esquema 86 – Adição conjugada de indol a diferentes chalconas, catalisada por PAD.	169
Esquema 87 – Adição de enolatos de estanho da oxazolidinona a sistemas α,β-insaturados.	170
Esquema 88 – Uso de enolatos quirais de titânio, derivados da oxazolidinona 131 , em reações de adição conjugada.	171
Esquema 89 – Adição conjugada de enolatos de titânio em fase sólida.	172
Esquema 90 – Reação de adição conjugada aplicada à síntese da Angelastatina A.	172
Esquema 91 – Subprodutos da reação de Diels-Alder usando NbCl ₅	173
Esquema 92 – Adições nucleofílicas à chalconas, mediadas por NbCl ₅	174
Esquema 93 – Chalconas sintetizadas.	175
Esquema 94 – Adição de indol à chalconas, na presença de NbCl ₅	177
Esquema 95 – Mecanismo proposto para a adição conjugada de indol a chalconas, mediada por NbCl ₅	182

Esquema 96 – Tentativa de reação dominó do tipo Michael seguida de alilação.	183
Esquema 97 – Adição conjugada de enolatos de nióbio da oxazolidinona aquiral 149 à chalcona 251	184
Esquema 98 – Rotas sintéticas para obtenção do hemiacetal 264	189
Esquema 99 – Redução do aduto de Michael 261 ao diol 262	190
Esquema 100 – Redução e proteção regioseletiva do aduto 261	191
Esquema 101 – Oxidação do diol TBS mono protegido 265	191
Esquema 102 – Formação do diidropirano 267 através das reações de desproteção, ciclização e eliminação, <i>one-pot</i>	192
Esquema 103 – Mecanismo proposto para a formação do diidropirano 267	193
Esquema 104 – Redução do diidropirano 267	197
Esquema 105 – Tentativa de reação dominó do tipo Michael/Aldol.	199
Esquema 106 – Utilização de outros eletrófilos para a adição conjugada de enolatos de nióbio.	199
Esquema 107 – Adição diastereosseletiva de enolatos quirais de nióbio da oxazolidinona 131 a chalconas.	200
Esquema 108 – Tentativa de enolização da <i>N</i> -propioniltiazolidintiona 159 e adição conjugada à chalcona 251	209
Esquema 109 – Tentativa de utilizar enamionas como nucleófilos nas reações de adição conjugada a chalconas, mediadas por NbCl ₅	210

Lista de Figuras

Figura 1 – Estrutura dimérica do pentacloro de nióbio.	2
Figura 2 – Versatilidade do ácido (<i>S</i>)-málico como precursor na síntese de produtos naturais via reação de adição nucleofílica a íons <i>N</i> -acilimínio.	14
Figura 3 – Nucleófilos utilizados no estudo da diastereosseletividade facial das adições nucleofílicas de nucleófilos de carbono a íon <i>N</i> -acilimínio.	32
Figura 4 – Determinação da proporção <i>cis/trans</i> da α -acilóxi lactama 34a	36
Figura 5 – Placa cromatográfica que indica a formação do íon <i>N</i> -acilimínio.	37

Figura 6 – Comparação dos deslocamentos característicos do produto 36 obtido com dados da literatura.....	42
Figura 7 – Proporção <i>cis/trans</i> do composto 36 calculada pela integração dos sinais das metilas (a) e pela integração dos sinais referentes aos carbonos α -nitrogênio (b).	43
Figura 8 – Representação das aproximações dos nucleófilos ao íon <i>N</i> -acilimínio pelas faces <i>Si</i> e <i>Re</i>	44
Figura 9 - Estados de transição sugeridos para a seletividade observada no ataque do alilsilano ao íon <i>N</i> -acilimínio.	46
Figura 10 – Representação esquemática dos deslocamentos e constantes de acoplamentos de H ₄ ,H ₅ e C ₄ ,C ₅ dos compostos 118 cis e 118 trans	49
Figura 11 – Ampliação da região 4,97 a 5,14 ppm e 3,97 a 4,03 ppm no espectro de RMN ¹ H, referente ao deslocamento dos sinais de H ₄ e H ₅ , respectivamente, para os compostos 118 cis e 118 trans	50
Figura 12 – Possíveis estados de transição que levam a 118 cis e 118 trans , propostos por Pilli e Russowsky.	51
Figura 13 – Estruturas de ressonância do indol, indicando as posições de possíveis alquilações devido à maior densidade eletrônica.	51
Figura 14 – Espectro de RMN ¹ H dos compostos 119 cis/trans	53
Figura 15 – Representação esquemática dos deslocamentos e constantes de acoplamentos dos hidrogênios do anel amídico dos compostos 119 cis/trans	54
Figura 16 – Ampliação da região 4,70 a 5,05 ppm no espectro de RMN ¹ H, referente ao deslocamento dos sinais de H ₅ para os compostos 119 cis/trans	55
Figura 17 – Espectro de RMN ¹³ C dos compostos 119 cis/trans	56
Figura 18 – Possíveis estados de transição que levam a 119 cis/trans	57
Figura 19 – Confôrmeros preferenciais para o isômero 119 cis (SS). Os carbonos quirais estão indicados na cor laranja (SS).	59
Figura 20 – Confôrmeros de maior estabilidade para o isômero 119 trans (RS). Os carbonos quirais estão indicados na cor laranja (S) e magenta (R).	60
Figura 21 – Comparação das energias e das relações espaciais para os isômeros 119 cis/trans	61

Figura 22 – Estruturas de ressonância no sistema π do <i>N</i> -sulfonilindol 116	62
Figura 23 – Espectro de RMN ^1H do composto 120 trans	63
Figura 24 – Representação esquemática dos deslocamentos e constantes de acoplamentos dos hidrogênios do anel amídico dos compostos 120 cis/trans	64
Figura 25 – Ampliação da região de 4,50 a 4,95 ppm do espectro de RMN ^1H referente ao deslocamento dos sinais de H_5 para os compostos 120 cis/trans	64
Figura 26 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 120 trans	65
Figura 27 – Espectro de RMN ^1H do <i>N</i> -sulfonilindol 116	66
Figura 28 – Confôrmeros preferenciais para o isômero 120 cis e seus valores de energia interna. O átomo de enxofre está indicado pela cor amarela.	67
Figura 29 – Confôrmeros preferenciais para o isômero 120 trans e seus valores de energia interna.	68
Figura 30 – Comparação entre os três confôrmeros preferenciais para os isômeros 120 trans (<i>RS</i>) e 120 cis (<i>SS</i>), com seus respectivos valores de energia.	69
Figura 31 – Relação dos principais sinais obtidos pelos espectros de RMN ^1H e ^{13}C do composto 112 . Os dados obtidos estão em preto e os dados da literatura estão em azul.	73
Figura 32 – Ampliação do espectro de <i>g</i> -COSY do composto 112	74
Figura 33 – Espectro de <i>g</i> -HMQC do composto 112	75
Figura 34 – Sugestão de estados de transição que levam à formação exclusiva da <i>trans</i> -pirroloisoquinolinona 112	77
Figura 35 – Estados de transição para reação de adição de enolatos quirais de boro a aldeídos.	87
Figura 36 – Moléculas bioativas cujas sínteses utilizam a química de adição aldólica estereosseletiva.	89
Figura 37 – Valores de acoplamentos segundo estudo de Heathcock.	102
Figura 38 – Deslocamentos referentes aos isômeros <i>syn</i> e <i>anti</i> do aldol 161	103
Figura 39 – Expansão do espectro de RMN ^1H da mistura <i>syn/anti</i> (1:1) do composto 161	103

Figura 40 – Análise conformacional dos isômeros <i>syn</i> e <i>anti</i> dos produtos de aldol.	104
Figura 41 – Possíveis estados de transição cíclicos que levam à formação dos isômeros <i>syn</i> e <i>anti</i> , para a reação dos enolatos de nióbio à aldeídos.	105
Figura 42 – Comprimentos das ligações M-O de diferentes enolatos metálicos da oxazolidinona 149	107
Figura 43 – Deslocamentos característicos dos isômeros <i>syn</i> e <i>anti</i> do composto 164	109
Figura 44 – Representação dos deslocamentos e constantes de acoplamentos das metilas e dos hidrogênios α -nitrogênio para os compostos 166-<i>anti</i>,<i>syn</i>	112
Figura 45 – Ampliação das regiões referentes aos deslocamentos dos hidrogênios α -nitrogênio (H_1) e metilas, respectivamente, para os compostos 166-<i>anti</i>,<i>syn</i>	113
Figura 46 – Análise conformacional de β -amino compostos <i>syn</i> e <i>anti</i> em ligação de hidrogênio intramolecular.	114
Figura 47 – Possíveis estados de transição cíclicos que levam à formação dos isômeros <i>syn</i> e <i>anti</i>	115
Figura 48 – Possíveis estados de transição abertos para a reação de adição de enolatos de nióbio de oxazolidinonas a iminas.	116
Figura 49 – Valores dos deslocamentos e constantes de acoplamentos das metilas e dos hidrogênios carbinólicos para os compostos 175-<i>anti</i> e 175-<i>syn</i>	120
Figura 50 - Ampliação da região 4,80 a 5,15 ppm, referente aos deslocamentos dos hidrogênios carbinólicos para os compostos 175	121
Figura 51 – Os quatro diastereoisômeros obtidos para o produto 175	121
Figura 52 – Espectro de RMN 1H para o composto 176	122
Figura 53 – Valores dos deslocamentos e constantes de acoplamentos das metilas para os compostos 176-<i>anti</i> e 176-<i>syn</i>	123
Figura 54 – Ampliação da região 1,17 a 1,29 ppm do espectro de RMN 1H , referente ao deslocamento das metilas para os compostos 176-<i>anti</i> e 176-<i>syn</i>	123
Figura 55 – Cetonas utilizadas nas reações de adição aldólica, promovidas por $NbCl_5$	125
Figura 56 – Espectro de RMN 1H da mistura dos compostos 186a e 187a	130

Figura 57 – Espectro de RMN ^{13}C da mistura dos compostos 186a e 187a	131
Figura 58 – Comparação dos valores dos deslocamentos químicos e constantes de acoplamentos dos grupos metilas dos compostos 186a-b e 187a-b	132
Figura 59 – Ampliação da região 2,00 a 2,60 ppm, referente às metilas α -carbonila dos compostos 186a e 187a	132
Figura 60 – Análise conformacional dos isômeros <i>syn</i> e <i>anti</i> das β -cloro cetonas 186a obtidas.....	133
Figura 61 – Valores dos deslocamentos e constantes de acoplamentos dos grupos metila e H_1 da mistura <i>syn:anti</i> de 186a e do produto de aldol 140 esperado.	134
Figura 63 – Ampliação da região 4,75 a 5,25 ppm, no espectro de RMN ^1H referente ao deslocamento dos dubletos de H_1 de 186a-syn e 186a-anti	135
Figura 63 – Espectro de RMN ^1H do composto 187c	137
Figura 64 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 187c	137
Figura 65 – Cromatograma do composto 187c	138
Figura 66 – Representação esquemática das relações do efeito nuclear Overhauser (nOe) para as irradiações das metilas da enona 187a	139
Figura 67 – Espectro de NOESY da enona 187a	139
Figura 68 – Irradiação da metila em 2,06 ppm, no espectro de nOe 1D de 187a	140
Figura 69 – Irradiação da metila em 2,50 ppm, no espectro de nOe 1D de 187a	141
Figura 70 – Espectro de RMN ^1H da 3-pentanona.	147
Figura 71 – Espectro de RMN ^1H da 3-pentanona misturada a 1,0 equivalente de NbCl_5	148
Figura 72 – Espectro de RMN ^1H da 3-pentanona misturada a 0,5 equivalente de NbCl_5	149
Figura 73 – Representação esquemática dos deslocamentos e constantes de acoplamento do grupo metila e H_1 dos compostos 188-syn/anti	150

Figura 74 – Ampliação da região 4,85 a 5,15 ppm, referente aos deslocamentos dos dubletos dos hidrogênios carbinólicos para os compostos 188-syn e 188-anti	150
Figura 75 – Representação esquemática dos deslocamentos e constantes de acoplamentos do grupo metila para os compostos 190a-syn/anti	153
Figura 76 – Ampliação das regiões 0,90 a 1,55 e 5,23 a 5,29 ppm, referentes aos deslocamentos dos dubletos das metilas e H ₁ , para os compostos 190a-syn/anti	153
Figura 77 – Comparação dos valores dos deslocamentos e constantes de acoplamentos de H ₁ , H ₂ e olefínico para os compostos 193a e 197a e o composto 200	158
Figura 78 – Espectro de RMN ¹ H para o composto 197a	158
Figura 79 – Ampliação da região 5,5 a 7,9 ppm, referente aos deslocamentos do hidrogênio H ₁ e da dupla ligação para os compostos 193a e 197a	159
Figura 80 – Representação esquemática e hipotética das diferenças de energia do LUMO de enonas complexadas com ácidos de Lewis e de um gráfico geral de energia de uma reação conjugada.	164
Figura 81 – Alguns compostos obtidos na metodologia com InBr ₃	168
Figura 82 – Expansão do espectro de RMN ¹ H da chalcona 254	176
Figura 83 – Deslocamentos químicos e multiplicidades característicos do aduto de Michael 255	181
Figura 84 – Espectro de RMN ¹ H do composto 255	181
Figura 85 – Espectro de RMN ¹ H do composto 261-anti , após purificação cromatográfica.....	185
Figura 86 – Expansão do espectro de RMN ¹ H, referente à região das metilas do aduto de Michael 261 , separado após purificação cromatográfica.....	186
Figura 87 – Espectro de correlação H-H (<i>g</i> -COSY) do composto 261-anti	187
Figura 88 – Expansão do espectro de <i>g</i> -COSY do composto 261-anti	188
Figura 89 – Deslocamentos químicos dos hidrogênios e carbonos do diidropirano 267 . Os valores em verde foram obtidos em CDCl ₃ , os demais em benzeno deuterado (C ₆ D ₆).	194

Figura 90 – Constantes de acoplamento dos hidrogênios do anel do diidropirano 267	195
Figura 91 – Valores dos ângulos diedros entre os hidrogênios do diidropirano 267 , calculados pelo método semi-empírico MM2.	196
Figura 92 – Atribuição da estereoquímica do aduto de Michael 261	197
Figura 93 – Estados de transição abertos que levam à formação do aduto de Michael 261	198
Figura 94 – Espectro de RMN ^1H do composto 273	202
Figura 96 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 273-anti	203
Figura 96 - Representação esquemática dos deslocamentos e constantes de acoplamentos do grupo metila dos compostos 273-syn/anti	203
Figura 97 – Ampliação da região 0,95 a 1,40 ppm, no espectro de RMN ^1H , do composto 273	204
Figura 98 – Espectro de <i>g</i> -COSY do composto 273	205
Figura 99 – Espectro de <i>g</i> -HMQC do composto 273	206
Figura 100 - Estados de transição abertos que levam à formação diastereosseletiva do aduto de Michael 273	207
Figura 101 – Mecanismo proposto para a adição conjugada de enolatos de nióbio das oxazolidinonas a chalconas.	208

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Condições reacionais usando o aliltrimetilsilano como nucleófilo.	40
Tabela 2 – Condições reacionais descritas na literatura para a adição de aliltrimetilsilano à α -acilóxi lactama 34a	47
Tabela 3 – Condições reacionais usando indol 115 como nucleófilo. ^a	52
Tabela 4 – Metodologias descritas na literatura.	78
Tabela 5 – Condições reacionais para a geração dos enolatos de nióbio derivados da oxazolidinona 149 e posterior adição ao benzaldeído.	99
Tabela 6 – Novas condições para a obtenção dos produtos aldólicos 161 a partir da metodologia com pentacloroeto de nióbio.	101

Tabela 7 – Resultados obtidos com outros aldeídos utilizados.....	108
Tabela 8 – Condições reacionais e proporção <i>syn:anti</i> dos compostos 175 e 176	119
Tabela 9 – Condições reacionais e proporções relativas dos produtos 186 e 187	128
Tabela 10 – Condições reacionais utilizadas com o <i>p</i> -nitrobenzaldeído 6c	136
Tabela 11 - Condições reacionais empregadas e os produtos obtidos.....	145
Tabela 12 – Condições reacionais e proporções entre os produtos 193-197 e 197-199	155
Tabela 13 - Condições reacionais e proporções entre os produtos formados. ...	156
Tabela 14 – Adição conjugada de furanos a enonas cíclicas.	173
Tabela 15 – Condições reacionais para a adição de indol à chalconas, mediada por NbCl ₅	178
Tabela 16 – Atribuição dos hidrogênios e carbonos do composto 261-anti	187
Tabela 17 – Resultados das adições conjugadas diastereosseletivas de enolatos quirais de nióbio da oxazolidinona 131 a chalconas.	201
Tabela 18 – Atribuição dos principais hidrogênios do composto 273	204
Tabela 19 – Atribuição dos carbonos para o composto 273-anti	206

Capítulo I

O Uso de Pentacloro de Nióbio (NbCl_5) como Ácido de Lewis em Síntese Orgânica

1 – Introdução

O nióbio (^{93}Nb) se encontra na tabela periódica no grupo 5, também conhecido como grupo do vanádio (V), seguido do elemento tântalo (Ta). Esses elementos, em particular o nióbio e o tântalo, podem acomodar diversos números de ligantes com diferentes números de coordenações, sendo os hexacoordenados e os heptacoordenados os mais comuns.^{1,2}

O nióbio tem sua principal aplicação industrial na formação de ligas metálicas dúcteis de alta resistência, principalmente com titânio-alumínio, para a fabricação de aeronaves e foguetes espaciais. Isto por causa de sua alta resistência à corrosão, alta condutibilidade elétrica e alta ductibilidade, sendo ideal para aplicações químicas e metalúrgicas.³

Cerca de 86% de todas as reservas mundiais de nióbio se encontram no Brasil, que é responsável por 60% de toda a produção de nióbio do mundo. O nióbio também pode ser encontrado no Canadá, Nigéria e Zaire.^{3,4} O nióbio não ocorre em seu estado metálico livre (Nb^0), mas como uma mistura de óxidos metálicos, columbitas $(\text{Fe/Mn})(\text{Nb/Ta})_2\text{O}_6$ e pirocloro $(\text{NaCaNb}_2\text{O}_6\text{F})$.

O nióbio possui grande afinidade por oxigênio, sendo então chamado de oxofílico, e apresenta uma química bastante parecida com a do titânio e do tântalo, que é dominada pela força termodinamicamente dirigida a alcançar seus

¹ Brown, D. In "The Chemistry of Niobium and Tantalum", *Comprehensive Inorganic Chemistry*, vol. 3, p. 553, **1973**.

² Hubert-Pfalzgraf, L. G. "Niobium and Tantalum: Inorganic and Coordination Chemistry", *Encyclopedia of Inorganic Chemistry*, vol. 3, p. 2444, **1996**.

³ Schlewitz, J. H. In "Niobium and Niobium Compounds", *Encyclopedia of Chemical Technology*, vol. 17, p. 43, **1996**.

⁴ Nowak, I.; Ziolk, M. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 3603.

estados de oxidação mais elevados, em adição à sua acidez de Lewis em complexos de alta valência.⁵

Dentre os diversos compostos de nióbio, os mais conhecidos são os haletos de nióbio e o óxido de nióbio. O pentacloreto de nióbio (NbCl_5) é um sólido amarelo cristalino que funde a um líquido vermelho-laranja e hidrolisa facilmente a ácido hidrocloreto e NbOCl_3 ou $\text{Nb}_2\text{O}_5 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ (ácido nióbico).³ Ele dissolve em solventes não aquosos como álcoois e acetonitrila e forma complexos estáveis com uma variedade de ligantes doadores, incluindo éteres, tioéteres, amins terciárias e nitrilas, entre outros. O NbCl_5 pode ser preparado por cloração direta do nióbio metálico, a 300-350 °C,³ ou adquirido comercialmente.

O NbCl_5 existe como unidades diméricas no estado sólido em que cada metal é rodeado por seis átomos de cloro, em um arranjo octaédrico distorcido, sendo que dois átomos de cloro formam uma ponte entre os átomos de nióbio (Figura 1).^{2,6,7} Devido ao seu forte poder eletrofílico, este vêm sendo utilizado como ácido de Lewis capaz de catalisar uma variedade de reações orgânicas.⁵

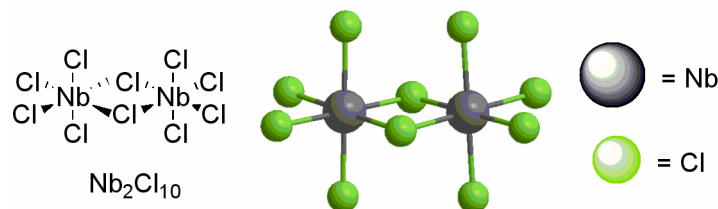


Figura 1- Estrutura dimérica do pentacloreto de nióbio.

1.1 – Aplicações em Síntese Orgânica

O primeiro trabalho publicado em que se utiliza o NbCl_5 , na época chamado de columbium, em reações orgânicas data de 1937.⁸ A reação estudada foi uma alquilação de Friedel-Crafts do benzeno com etileno.

⁵ a) Andrade, C. K. Z. *Curr. Org. Chem.* **2004**, 1, 333. b) Andrade, C. K. Z.; Rocha, R. O. *Mini Rev. Org. Synth.* **2006**, 3, 271.

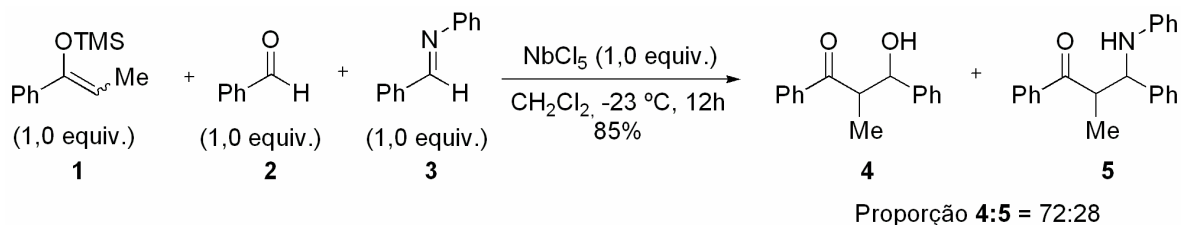
⁶ Sands, D. E.; Zalkin, A.; Elson, R. E. *Acta Cryst.* **1959**, 12, 21.

⁷ Hönle, W.; von Schnering, H. G. Z. *Krist.* **1990**, 191, 139.

⁸ Grosse, A. V.; Ipatieff, V. N. *J. Org. Chem.* **1937**, 1, 559.

Recentemente, Andrade e Rocha⁵ publicaram dois artigos de revisão, mostrando algumas das aplicações do NbCl₅ em reações orgânicas. Dentre as reações citadas, pode-se destacar a utilização de NbCl₅ nas reações de Diels-Alder,^{9,10,11} síntese de óxido de fosfinas a partir de aldeídos,¹² síntese de γ -cetoésteres,¹³ abertura de epóxidos,^{14,15} adição de TMSCN a compostos carbonílicos,¹⁶ entre outras.

Kobayashi e colaboradores¹⁷ descreveram uma nova classificação de ácidos de Lewis baseada na atividade e seletividade da reação do tipo Mukaiyama, entre um aldeído e uma imina com o sililenoéter derivado da propiofenona.¹⁷ Dentre os ácidos de Lewis utilizados, o NbCl₅ foi classificado como ativo e mais seletivo para a formação de adutos aldólicos com aldeídos, em comparação a outros ácidos de Lewis, tais como FeCl₃ e InCl₃, que se mostraram mais seletivos para iminas (Esquema 1).



Esquema 1 – Estudo sobre a reatividade do NbCl₅ frente à reação do tipo Mukaiyama.¹⁷

Particularmente, em nosso laboratório de pesquisa (LaQMOS), o pentacloreto de nióbio tem sido amplamente empregado em diversas reações orgânicas desde 1998. Uma das primeiras aplicações foi nas reações de alilação de aldeídos^{18,20} e iminas (Esquemas 2 e 3).^{19,20}

⁹ Howarth, J.; Gillespie, K. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6011.

¹⁰ Howarth, J.; Gillespie, K. *Molecules* **2000**, 5, 993.

¹¹ Constantino, M. G.; Júnior, V. L.; da Silva, G. V. J. *Molecules*, **2002**, 7, 456.

¹² Suzuki, K.; Hashimoto, T.; Maeta, H.; Matsumoto, T. *Synlett* **1992**, 125.

¹³ Yamamoto, M.; Nakazawa, M.; Kishikawa, K.; Kohmoto, S. *Chem. Commun.* **1996**, 2353.

¹⁴ Constantino, M. G.; Júnior, V. L.; Aragão, V. *Molecules* **2001**, 6, 770.

¹⁵ Constantino, M. G.; Júnior, V. L.; da Silva, G. V. J. *Heterocyclic Chem.* **2003**, 40, 369.

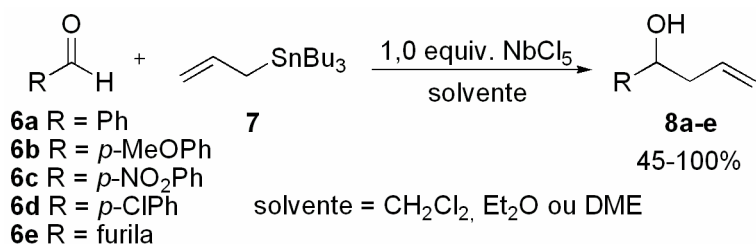
¹⁶ George, S. C.; Kim, S. S. *Bull. Kor. Chem. Soc.* **2007**, 28, 1167.

¹⁷ Kobayashi, S.; Busujima, T.; Nagayama, S. *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 3491.

¹⁸ Andrade, C. K. Z.; Azevedo, N. R. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6473.

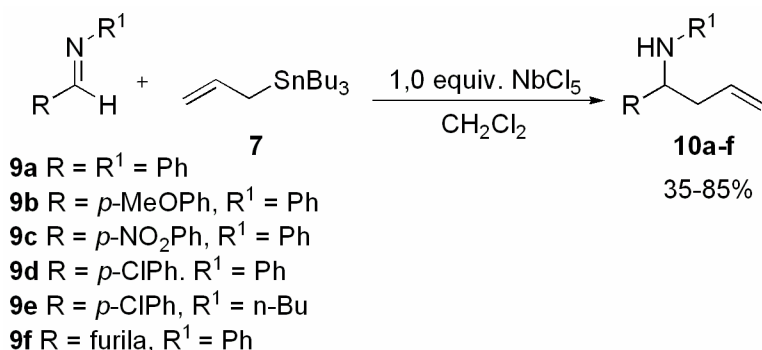
¹⁹ Andrade, C. K. Z.; Oliveira, G. R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1935.

Dentre as diversas condições reacionais estudadas para a alilação de aldeídos (Esquema 2), o melhor resultado observado foi quando se utilizaram 2,0 equivalentes de aliltributilestanana e a reação realizada em éter etílico como solvente, à $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$. A metodologia se mostrou eficiente uma vez que rendimentos de moderados a bons (45-100%) foram obtidos para a alilação de diferentes aldeídos, sendo que o melhor rendimento foi obtido para o produto **8a** (100%).



Esquema 2 – Reação de alilação de aldeídos, mediada por NbCl_5 .^{18,20}

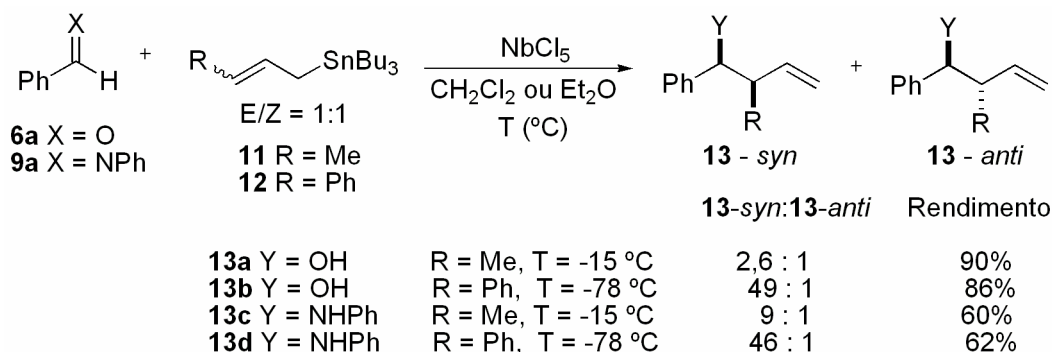
No caso da reação de alilação de iminas (Esquema 3), o melhor solvente utilizado foi o diclorometano, à $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$. Assim como nas reações de adição de alilestanana a aldeídos, os melhores rendimentos nas reações de adição de alilestanana a iminas se deram quando 2 equivalentes de alilestanana foram utilizados. Tanto iminas contendo grupos doadores quanto retiradores de elétrons, ligados ao anel aromático originário do aldeído, forneceram bons rendimentos na reação de alilação. Os rendimentos variaram de 35-85% para as diversas iminas utilizadas.



Esquema 3 – Adição de alilestanana a iminas, promovida por NbCl_5 .^{19,20}

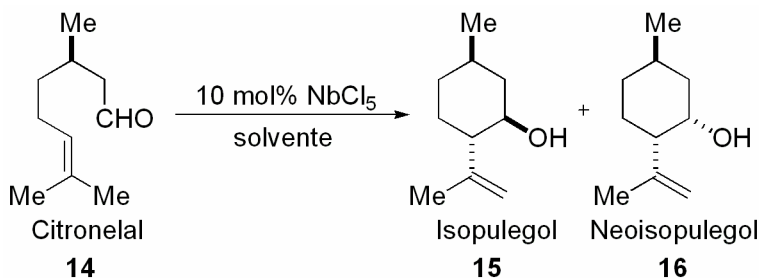
²⁰ Andrade, C. K. Z.; Azevedo, N. R.; Oliveira, G. R. *Synthesis* **2002**, 928.

Um estudo sobre a estereosseletividade da reação de alilação da 3-metilalilestanana e da 3-fenil-metilestanana a aldeídos e iminas também foi realizado (Esquema 4).²⁰ As melhores proporções *syn/anti* dos produtos de alilação de aldeídos e iminas foram obtidas quando as reações foram realizadas a uma temperatura mais baixa (-78 °C). Rendimentos maiores foram observados nas reações de adição a aldeídos (86-90%). Nas reações de adição a iminas, os rendimentos variaram de 60 a 62%.



Esquema 4 – Estudo estereosseletivo das reações de alilação de iminas e aldeídos, mediadas por NbCl₅.²⁰

Outro tipo de reação desenvolvida em nosso grupo de pesquisa foi a reação *ene* intramolecular do citronelal,²¹ catalisada por NbCl₅ (Esquema 5). Quantidades catalíticas (10 mol%) foram suficientes para promover a reação de ciclização intramolecular do citronelal.

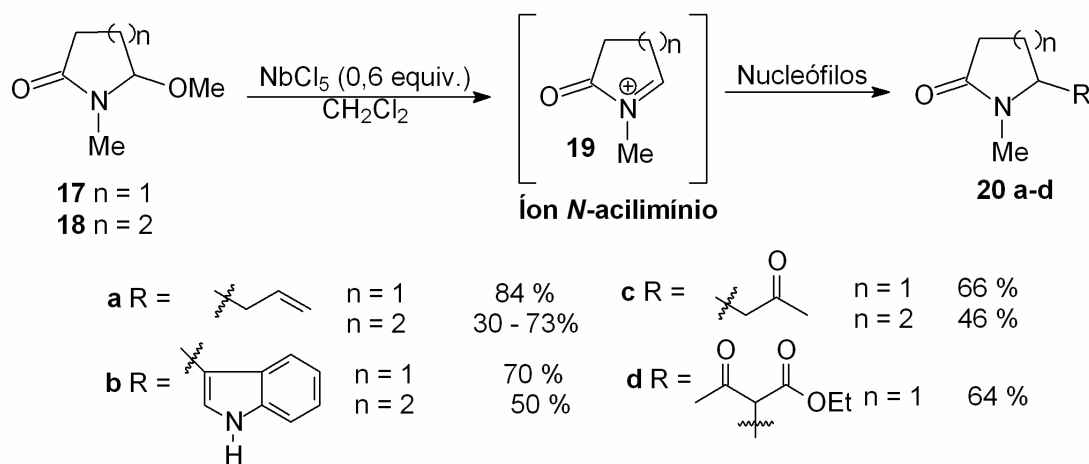


Esquema 5 – Reação de ciclização *ene* do citronelal, catalisada por NbCl₅.²¹

²¹ Andrade, C. K. Z.; Vercillo, O. E.; Silveira, D. P.; Rodrigues, J. P. J. *Braz. Chem. Soc.* **2004**, 15, 813.

Tanto os rendimentos quanto a proporção dos isômeros (isopulegol e neoisopulegol) variaram de acordo com o solvente empregado na reação. Os rendimentos variaram de 0-90%, sendo que o melhor resultado (90%) foi obtido usando diclorometano como solvente e peneira molecular 4Å (proporção *iso:neo* = 1:1,2).

A reação de adição nucleofílica a íons *N*-acilimínio cíclicos mediada por NbCl₅ foi inicialmente estudada por Matos,²² em sua Dissertação de Mestrado, em 2003. Matos aplicou o NbCl₅ na geração dos íons *N*-acilimínio derivados da *N*-metil-succinimida e *N*-metil-glutarimida. Os objetivos deste estudo foram estabelecer uma metodologia empregando quantidades subestequiométricas de pentacloreto de nióbio na geração do íon *N*-acilimínio, formar ligações C-C entre o íon gerado e alguns nucleófilos de carbono e estudar a reatividade de íons cíclicos de 5 e 6 membros (Esquema 6).



Esquema 6 – Adição nucleofílica a íons *N*-acilimínio cíclicos de 5 e 6 membros, mediada por NbCl₅.²²

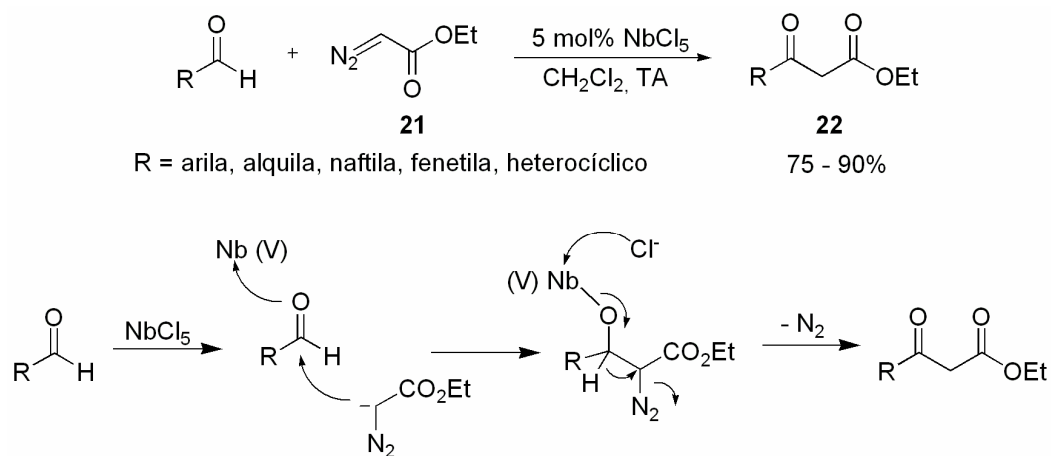
Os produtos de adição foram obtidos em rendimentos que variaram entre 30-84% para os diferentes nucleófilos utilizados (alilsilano, indol, acetoacetato de etila, e sililenol éter da acetona). Os melhores rendimentos foram obtidos quando

²² Andrade, C. K. Z.; Matos, R. A. F. *Synlett* **2003**, 1189.

o aliltrimetilsilano e o indol foram empregados como nucleófilos na adição ao íon *N*-acilimínio derivado do substrato da *N*-metil succinimida (Esquema 6).

Observou-se que os íons *N*-acilimínio cíclicos de 5 membros (derivados da succinimida) são mais reativos que os íons *N*-acilimínio cíclicos de 6 membros (derivados da glutarimida). Aqueles forneceram rendimentos maiores em um tempo menor de reação do que estes.

Mais recentemente, Yadav²³ utilizou quantidades catalíticas de NbCl₅ na síntese de β-cetoésteres a partir da reação de inserção da ligação C-H a aldeídos (Esquema 7). A reação do composto **21** com diferentes aldeídos, na presença de 5 mol% de NbCl₅, forneceu os β-cetoésteres em rendimentos que variaram de 75 a 90%, segundo uma adição nucleofílica do diazoéster ao aldeído complexado com NbCl₅ seguido de migração de hidreto (-H) e eliminação de nitrogênio (N₂), mecanismo proposto pelos autores (Esquema 7).



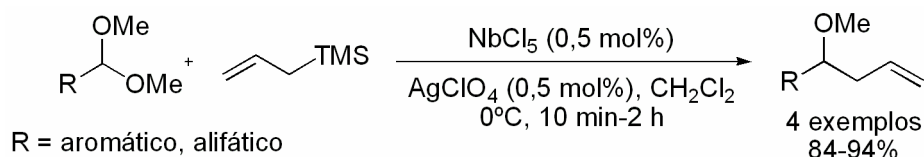
Esquema 7 – Síntese e mecanismo para a formação de β-cetoésteres a partir da reação de inserção da ligação C-H de diazoésteres.²³

Um trabalho interessante, publicado em 2005 por Arai e colaboradores,²⁴ mostra a eficiente aplicação do uso de NbCl₅, juntamente com um co-catalisador (AgClO₄), na alilação de diferentes acetais. Nesta metodologia, quantidades

²³ Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Eeshwaraiah, B.; Reddy, P. N. *Tetrahedron* **2005**, 61, 875.

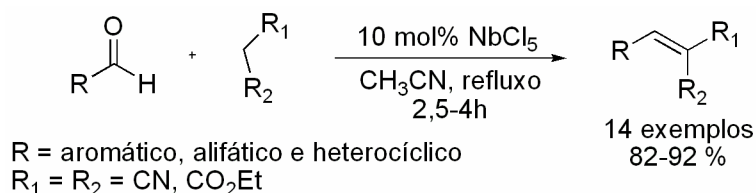
²⁴ Arai, S.; Sudo, Y.; Nishida, A. *Tetrahedron* **2005**, 61, 4639.

catalíticas de ambos os catalisadores (0,5 mol%) foram suficientes para fornecer os produtos de alilação em bons rendimentos (Esquema 8).



Esquema 8 – Eficiência do uso catalítico do sistema NbCl_5 - AgClO_4 na reação de alilação de acetais.²⁴

Leelavathi e Kumar²⁵ demonstraram a potencialidade do pentacloreto de nióbio como ácido de Lewis para promover a condensação de Knoevenagel entre diferentes aldeídos e malonitrilas ou dietilmalonatos, fornecendo os produtos de Knoevenagel em ótimos rendimentos e alta estereosseletividade. Em todos os casos, as olefinas apresentaram configuração *E* (Esquema 9).

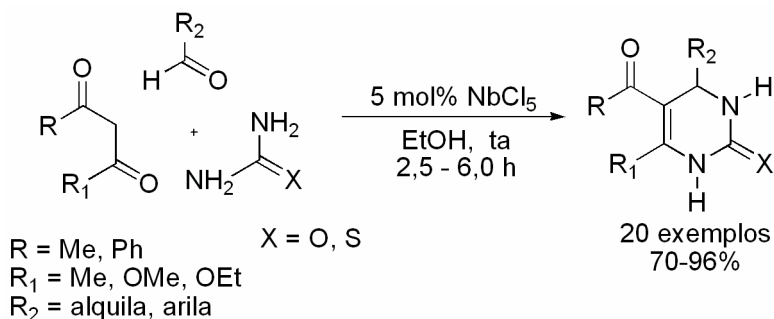


Esquema 9 – Condensação de Knoevenagel, catalisada por NbCl_5 .²⁵

Yadav e colaboradores²⁶ utilizaram quantidades catalíticas de NbCl_5 na síntese de diidropirimidinonas através da reação multicomponente de Biginelli. Diferentes aldeídos e compostos 1,3-dicarbonílicos reagiram com uréia e tiouréia para fornecerem as correspondentes diidropirimidinonas em ótimos rendimentos e alta pureza (Esquema 10).

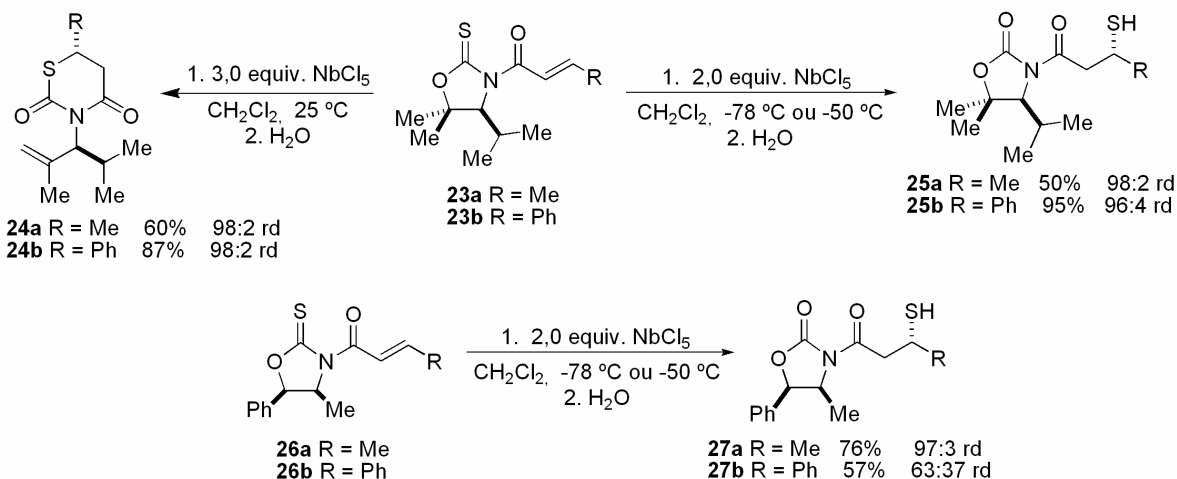
²⁵ Leelavathi, P.; Kumar, S. R. *J. Mol. Cat. A. Chem.* **2005**, 240, 99.

²⁶ Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Naidu, J. J.; Sadashiv, S. *Chem. Lett.* **2004**, 33, 926.



Esquema 10 – Uso catalítico de NbCl_5 na reação de Biginelli.²⁶

Ortiz e colaboradores²⁷ demonstraram a potencialidade do NbCl_5 como ácido de Lewis na síntese assimétrica de β -mercapto oxazolidinonas, através de transferência assimétrica intramolecular do átomo de enxofre de *N*-enoiloxazolidinonas, em bons rendimentos e alta diastereosseletividade (Esquema 11).

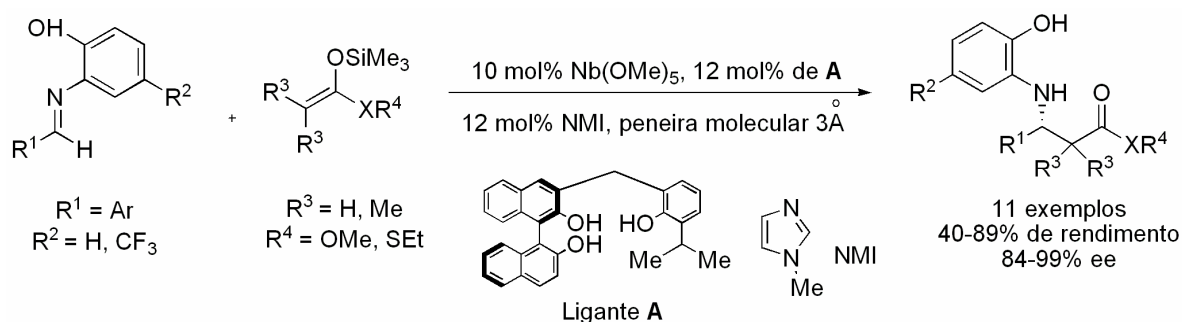


Esquema 11 – Síntese de β -mercapto oxazolidinonas via transferência intramolecular assimétrica de enxofre.²⁷

²⁷ a) Ortiz, A.; Quintero, L.; Hernández, H.; Maldonado, S.; Mendoza, G.; Bernès, S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1129. b) Hernández, H.; Bernès, S.; Quintero, L.; Sansinenea, E.; Ortiz, A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1153.

Outros ácidos de Lewis, tais como o SnCl_4 , foram investigados, porém sem sucesso. Os produtos desejados foram isolados em baixos rendimentos, além da desvantagem dos longos tempos reacionais.²⁷

Nos últimos anos, a utilização de complexos quirais de nióbio em reações enantiosseletivas tem sido descrita na literatura.^{10,28} Kobayashi e colaboradores²⁹ demonstraram o potencial catalítico de complexos quirais de nióbio na reação do tipo Mannich (Esquema 12).



Esquema 12 – Utilização de complexos quirais de nióbio na reação do tipo Mannich.²⁹

Neste estudo, várias condições reacionais foram testadas e a que forneceu os melhores excessos enantioméricos utiliza 10 mol% de $\text{Nb}(\text{OMe})_5$ e 12 mol% do ligante **A** (derivado do BINOL). Um aumento significativo dos valores de ee foi obtido com o uso de peneira molecular 3Å e *N*-metil-imidazol (12 mol%) como aditivos. As reações de diferentes iminas com sililcetenacetals e sililcetenotioacetals forneceram os adutos de Mannich em rendimentos variados (40-86%) com bons a excelentes excessos enantioméricos (84-99%).²⁹

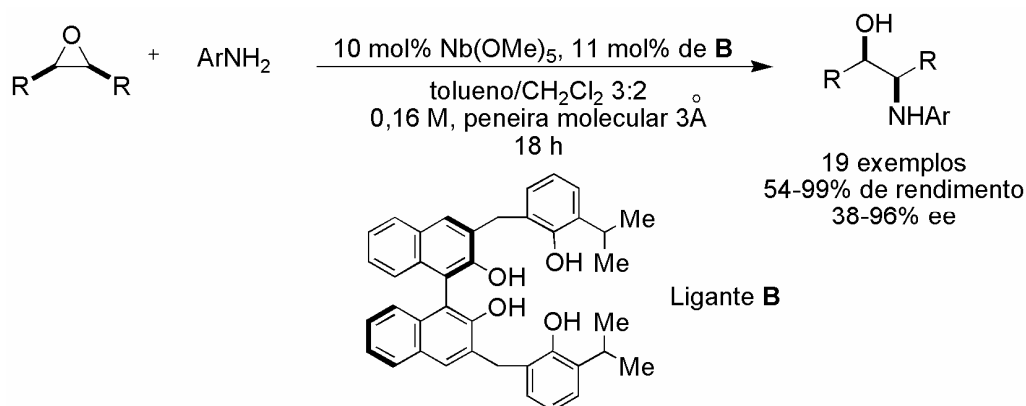
Mais recentemente, Kobayashi e colaboradores desenvolveram uma metodologia eficiente na desimetrização enantiosseletiva de epóxidos *meso* com anilinas, catalisada por complexo quiral de nióbio (Esquema 13).³⁰ Quantidades

²⁸ a) Colleti, S. L.; Halterman, R. L. *J. Organomet. Chem.* **1993**, *455*, 99. b) Miyazaki, T.; Katsuki, T. *Synlett* **2003**, 1046.

²⁹ Kobayashi, S.; Arai, K.; Shimizu, H.; Ihori, Y.; Ishitani, H.; Yamashita, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2.

³⁰ a) Arai, K.; Salter, M. M.; Yamashita, Y.; Kobayashi, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 955. b) Arai, K.; Lucarini, S.; Salter, M. M.; Ohta, K.; Yamashita, Y.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8103.

catalíticas de Nb(OMe)₅ e do ligante **B** foram suficientes para fornecer as correspondentes 1,2-hidroxiaminas em rendimentos e enantiosseletividades que variaram de bons a excelentes, 54-99% e 38-96% ee, na maioria dos casos.



Esquema 13 – Desimetrização enantiosseletiva de epóxidos *meso* com anilinas, catalisada por complexo quirais de nióbio.³⁰

O uso de reagentes de nióbio em química orgânica não é só limitado aos estados de maior oxidação.^{5a} O NbCl₅ pode reagir com reagentes redutores como Zn⁰, NaAlH₄ e ⁿBu₃SnH para gerar reagentes de nióbio de baixa valência, Nb (III).

Algumas reações apresentadas no artigo de revisão de Andrade^{5a} mostram a versatilidade do NbCl₃(DME) em reações de acoplamento para a formação de 2-aminoálcoois,³¹ síntese de dienos,³² síntese de indóis,³³ reações de ciclotrimerização de alcinos,³⁴ síntese de naftóis,³⁵ síntese de pinacóis,³⁶ síntese de pirróis *N*-substituídos,³⁷ entre outras.

³¹ Roskamp, E. J.; Pedersen, S. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6551.

³² Kataoka, Y.; Miyai, J.; Oshima, K.; Takai, K.; Utimoto, K. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1973.

³³ Fürstner, A.; Hupperst, A.; Ptock, A.; Janssen, E. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5215.

³⁴ a) Lachmann, G.; Du Plessis, J. A. K.; Du Toit, C. J. *J. Mol. Catal.* **1987**, *42*, 151. b) Lachmann, G.; Du Plessis, J. A. K.; Du Toit, C. J. *J. Mol. Catal.* **1989**, *53*, 67. c) Lachmann, G.; Du Plessis, J. A. K.; Du Toit, C. J. *J. Mol. Catal.* **1990**, *58*, 143. d) Du Plessis, J. A. K.; Du Toit, C. J.; Viljoen, J. S. *J. Mol. Catal.* **1991**, *64*, 269.

³⁵ Hartung, Jr., J. B.; Pedersen, S. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5468.

³⁶ Szymoniak, J.; Besançon, J.; Moïse, C. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 3867.

³⁷ Roskamp, E. J.; Pedersen, S. F.; Dragovich, P. S.; Hartung, Jr., J. B. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4736.

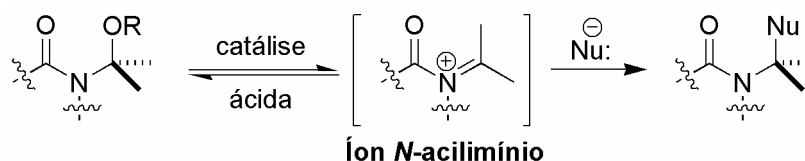
Capítulo II

Estudo Estereosseletivo das Adições Nucleofílicas Inter- e Intramoleculares a Íons *N*-Acilimínio Mediadas por NbCl₅

2.1 – Introdução

2.1.1 – Reações de Adição Nucleofílica Intermolecular a Íons *N*-acilimínio

Íons *N*-acilimínio são espécies altamente reativas uma vez que substituintes retiradores de elétrons ligados ao átomo de nitrogênio fazem com que estes íons adquiram um maior caráter catiônico. Devido a esta alta reatividade e a sua estabilidade limitada, são quase sempre gerados *in situ* no meio reacional.^{38,39} O método mais geral empregado na sua geração envolve a heterólise de amidas α -substituídas sob catálise ácida (Esquema 14). Após a formação do íon em meio ácido (processo reversível), este sofre um ataque nucleofílico, em um processo irreversível, fornecendo o produto.



Esquema 14 – Representação esquemática da formação do intermediário íon *N*-acilimínio e posterior ataque nucleofílico.

Reações entre íons *N*-acilimínio e nucleófilos, também conhecidas como condensações do tipo Mannich, têm sido freqüentemente utilizadas para introduzir substituintes no carbono α de uma amida. Como consequência, um número muito grande de aplicações sintéticas foi alcançado, tanto em reações

³⁸ **Revisão:** Speckamp, W. N.; Moolenaar, M. J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3817.

³⁹ a) Pilli, R. A.; Dias, L. C.; Maldaner, A. O. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 717. b) Pilli, R. A.; Russowsky, D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3187.

intermoleculares^{40,41} como intramoleculares.⁴² Detalhes destas reações, incluindo métodos de geração,⁴² preparação de precursores,⁴³ aspectos estereoquímicos⁴⁴ e aplicação em sínteses de produtos naturais⁴⁵ têm sido intensamente investigados.

Precursores cíclicos de íons *N*-acilimínio são bastante utilizados e podem ser facilmente preparados, por exemplo, a partir do ácido málico **29**, em sua forma opticamente pura. Estes compostos têm sido freqüentemente utilizados como pontos de partida na preparação de diversos produtos com atividade farmacológica, principalmente da classe dos alcalóides pirrolizidínicos como a hastanecina **30**,³⁹ alcalóides oxoindólicos como a gelsedina **31**⁴⁶ e *ent*-gelsedina **32**,⁴⁷ γ -aminoácidos como a estatina **33**,⁴⁸ entre outros (Figura 2).

⁴⁰ a) Zaugg, H. E.; Martin, W. B. *Org. React.* **1965**, *14*, 52. b) Zaugg, H. E. *Synthesis* **1970**, 49. c) *Ibid.* **1984**, 85. d) *Ibid.* **1984**, 181.

⁴¹ Shono, T. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 811.

⁴² Speckamp, W. N.; Hiemstra, H. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4367.

⁴³ de Koning, H.; Moolenaar, M. J.; Hiemstra, H.; Speckamp, W. N. *Bioactive Natural Products* (part A); *In Studies in Natural Products Chemistry*, Atta-ur-Rahman, Ed.; Elsevier: Amsterdam, **1993**; Vol. **13**, pp 473-518.

⁴⁴ Hiemstra, H.; Speckamp, W. N. *In Comprehensive Organic Synthesis*, Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon: Oxford, **1991**; Vol. **2**, pp 1047-1082.

⁴⁵ Hiemstra, H.; Speckamp, W. N. *In The Alkaloids*, Brossi, A., Ed.; Academic: Oxford, **1988**; Vol. **32**, pp 271-339.

⁴⁶ van Henegowen, W. G. B.; Hiemstra, H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8862.

⁴⁷ van Henegowen, W. G. B.; Fieseler, R. M.; Rutjes, F. P. J. T.; Hiemstra, H. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8317.

⁴⁸ Koot, W. J.; van Ginkel, R.; Kranenburg, M.; Hiemstra, H.; Louweier, S.; Moolenaar, M. J.; Speckamp, W. N. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 401.

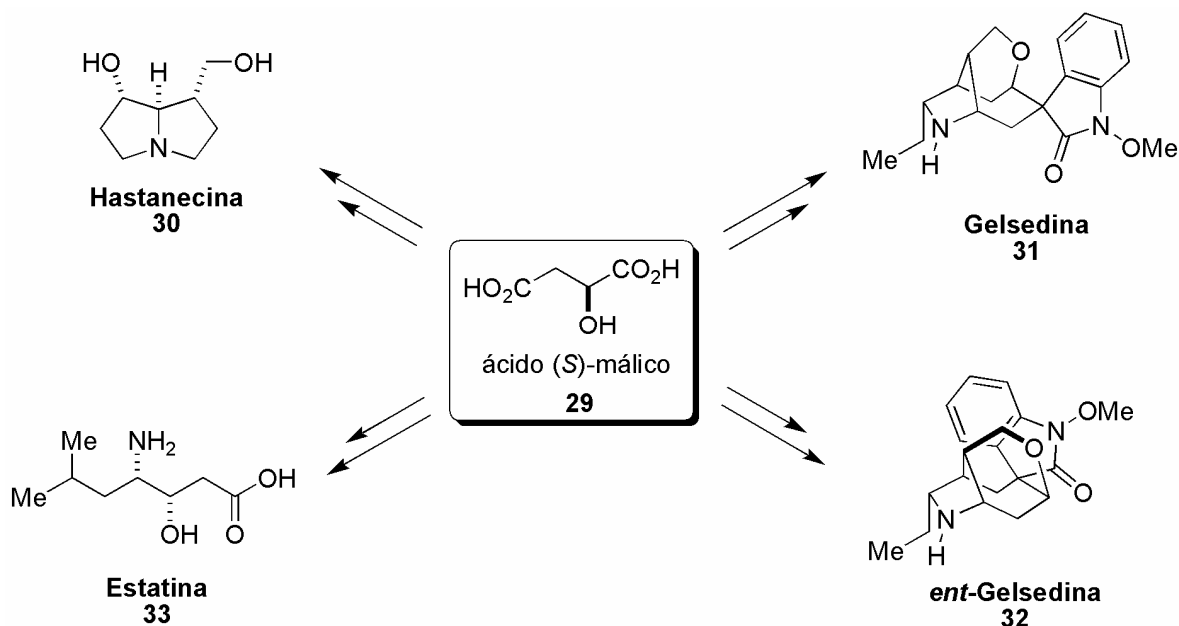


Figura 2 – Versatilidade do ácido (S)-málico como precursor na síntese de produtos naturais via reação de adição nucleofílica a íons *N*-acilimínio.

Além dos sistemas derivados do ácido (S)-málico, diferentes sistemas cíclicos quirais⁴⁹ bem como sistemas acíclicos são frequentemente utilizados na geração de íons *N*-acilimínio.⁵⁰ Dentre as inúmeras metodologias já desenvolvidas para a adição nucleofílica a estes íons, podem ser destacadas as metodologias em meio aquoso,⁵¹ o que minimiza o uso de solventes orgânicos e, conseqüentemente, o volume de resíduos orgânicos, além de evitar o uso de solventes anidros, princípios básicos da química verde.

Ácidos próticos (ácido fórmico e ácido trifluoroacético), assim como ácidos de Lewis, são usados na formação de íons *N*-acilimínio. Para nucleófilos sensíveis tais como enol éteres, alquenilsilanos e derivados organometálicos, ácidos de Lewis são mais comumente utilizados.³⁸ Dentre estes, BF_3OEt_2 , SnCl_4 e TiCl_4 apresentaram os melhores resultados. Em alguns poucos casos, haletos metálicos

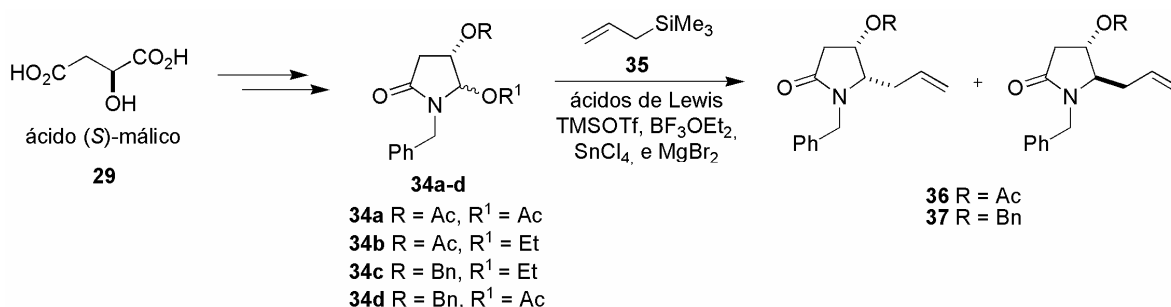
⁴⁹ a) Bennett, D. J.; Blake, A. J.; Cooke, P. A.; Godfrey, C. R. A.; Pickering, P. L.; Simpkins, N. S.; Walkerc, M. D.; Wilson, C. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4491. b) Ryu, Y.; Kim, G. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 103. c) Thaning, M.; Wistrand, L.-G. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1406. d) Schuch, C. M.; Pilli, R. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1973. e) Othman, R. B.; Bousquet, T.; Fousse, A.; Othman, M.; Dalla, V. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2825.

⁵⁰ Lou, S.; Taoka, B. M.; Ting, A.; Schaus, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11256.

⁵¹ a) Zhang, J.; Wei, C.; Li, C.-J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5731. b) Camilo, N. S.; Pilli, R. A.; *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2821.

tais como FeCl₃, ZnBr₂ e MgBr₂ ou LiClO₄ são usados. Para enol éteres, triflato de trimetilsilila (TMSOTf) é o mais conveniente.

Diversos nucleófilos de carbono têm sido empregados nas reações de adição a íons *N*-acilimínio tais como alilsilanos,⁵² derivados enólicos⁵³ e organometálicos.⁵⁴ Scolastico e colaboradores⁵⁵ estudaram a eficiência de uma série de ácidos de Lewis, tais como TMSOTf, BF₃OEt₂, SnCl₄ e MgBr₂ na adição de alilsilano a íons *N*-acilimínio derivados do ácido (*S*)-málico (Esquema 15).



Esquema 15 – Adição de alilsilano a íons *N*-acilimínio derivados do ácido (*S*)-málico.⁵⁵

Para os substratos **34a** e **34b**, a proporção *cis/trans* dos produtos de adição nucleofílica do alilsilano **35** variou de 2-3:1 em favor do isômero *trans*. Porém, quando utilizados os substratos **34c** e **34d**, o isômero majoritário isolado foi o isômero *cis* em uma proporção que variou de 1,4-2:1. Em todos os casos, a conversão variou de 80-99%.

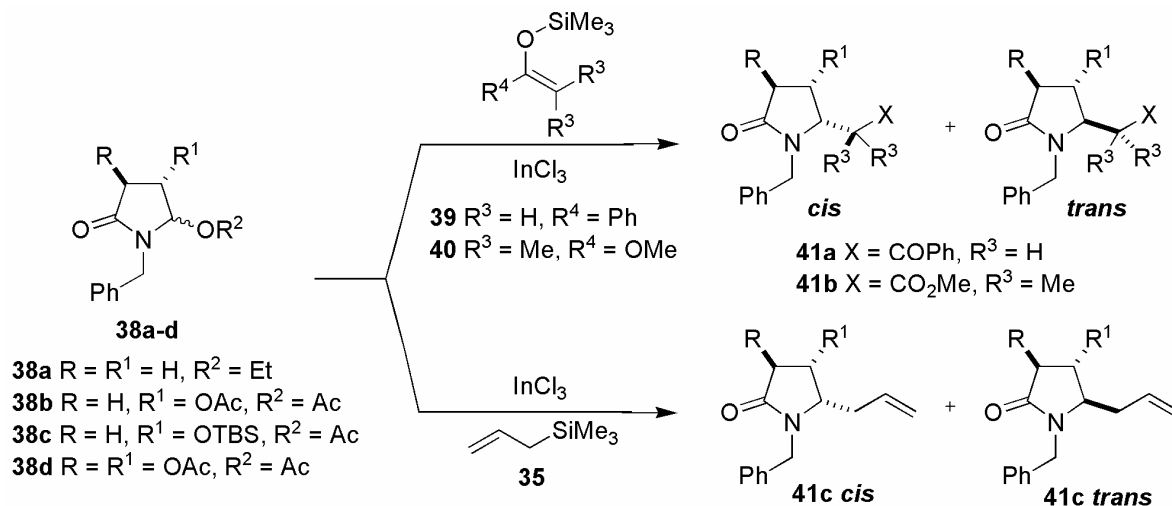
⁵² a) Comins, D. L.; Sandelier, M. J.; Grillo, T. A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6829. b) Peroche, S.; Remuson, R.; Gelas-Mialhe, Y.; Gramain, J.-C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4617. c) Vink, M. K. S.; Schortinghuis, C. A.; Luten, J.; van Maarseveen, J. H.; Schoemaker, H. E.; Hiemstra, H.; Rutjes, F. P. J. T. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7869. d) Pin, F.; Comesse, S.; Garrigues, B.; Marchalín, S.; Daïch, A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1181. e) Othman, R. B.; Bousquet, T.; Fousse, A.; Othman, M.; Dalla, V. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2825. f) Othman, R. B.; Bousquet, T.; Othman, M.; Dalla, V. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5335.

⁵³ a) Coleman, R. S.; Chen, W. S. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1141. b) Okitsu, O.; Suzuki, R.; Kobayashi, S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 809.

⁵⁴ a) Duan, S.; Moeller, K. D. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6407. b) Suga, S.; Okajima, M.; Yoshida, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2173. c) Huang, H.-L.; Sung, W.-H.; Liu, R.-S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6193.

⁵⁵ Bernardi, A.; Micheli, F.; Potenza, D.; Scolastico, C.; Villa, R. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4949.

Russowsky e colaboradores⁵⁶ descreveram o uso de cloreto de índio (InCl_3) para formação dos íons *N*-acilimínio derivados do ácido (*S*)-málico e ácido (*L*)-tartárico com subsequente ataques de nucleófilos sililados (Esquema 16).



Esquema 16 – Uso de InCl_3 como mediador na formação de íons *N*-acilimínio derivados dos ácidos (*S*)-málico e (*L*)-tartárico.⁵⁶

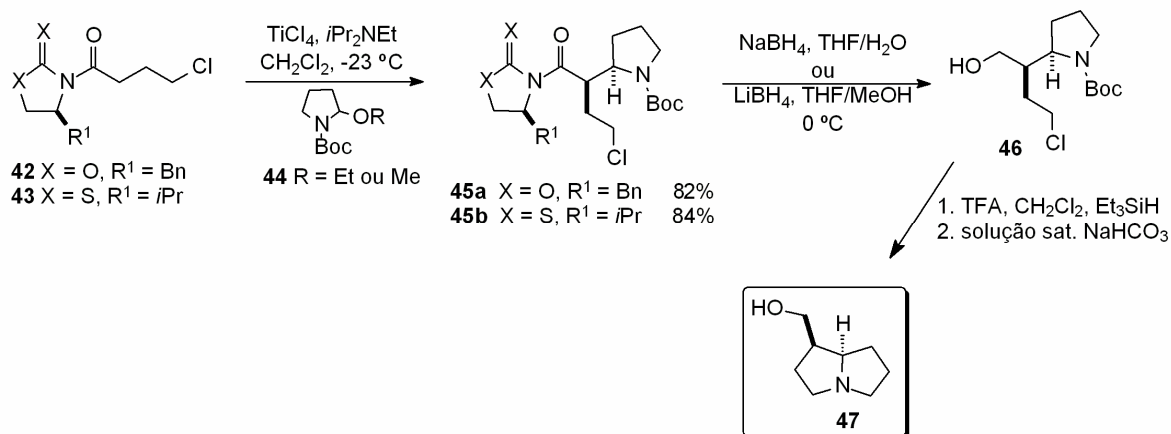
Para as α -acetóxi lactamas **38a,b e d** utilizadas, a proporção *cis/trans* dos produtos de adição encontrada variou de 75:25 a 98:2 em favor do isômero *trans*, sendo que a melhor proporção (98:2) foi encontrada para o ataque do sililcetenacetato **40** ao íon derivado do ácido (*L*)-tartárico **38d**. Já no ataque do alilsilano ao íon *N*-acilimínio, derivado da α -acetóxi lactama **38c**, o produto principal observado foi o **41c** numa proporção *cis/trans* de 66:34 em favor do isômero *cis*. Os produtos de adição nesta metodologia foram isolados em rendimentos que variaram de 15-85%.

Mais recentemente, Pilli e colaboradores⁵⁷ demonstraram a adição estereosseletiva de enolatos de titânio (IV), derivados da oxazolidinona **42** e da tiazolidintiona **43**, a íons *N*-acilimínio cíclicos, na síntese total do (+)-isoretronecanol **47**, em quatro etapas e 36% de rendimento global (Esquema 17). A adição do enolato de titânio formado a partir de **42** ao íon *N*-acilimínio derivado

⁵⁶ Russowsky, D.; Petersen, R. Z.; Godoy, M. N.; Pilli, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9939.

⁵⁷ Pereira, E.; Alves, C. F.; Böckelmann, M. A.; Pilli, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2691.

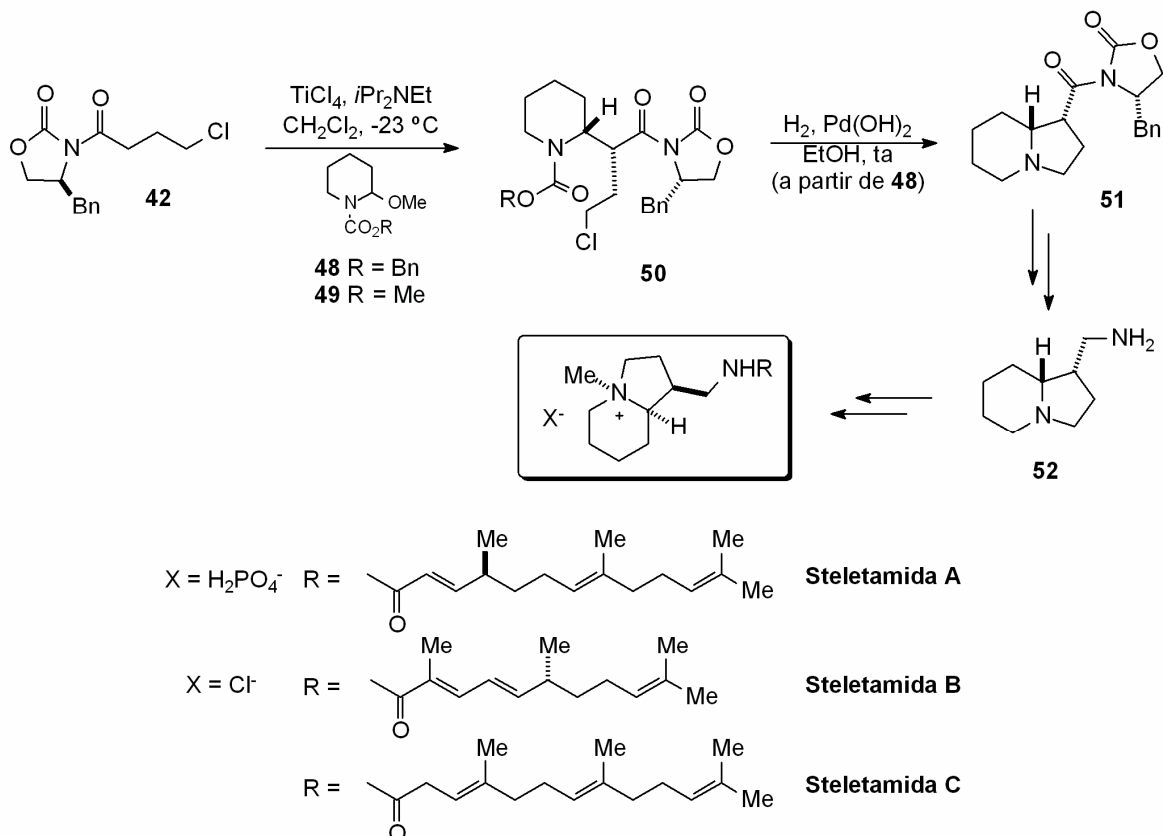
de **44** levou à formação exclusiva do diastereoisômero **45-syn**, em 82% de rendimento. Já a adição do enolato formado a partir tiazolidintiona **43** forneceu o produto desejado em 84% de rendimento e diastereosseletividade de 8:1 em favor do diastereoisômero *syn*.



Esquema 17 – Aplicação da química de adição nucleofílica a íons *N*-acilimínio na síntese do (+)-isoretronecanol **47**.⁵⁷

Uma outra aplicação deste tipo de nucleófilo pode ser vista em outro trabalho do grupo do professor Pilli em que a adição diastereosseletiva do enolato derivado da oxazolidinona **42** ao íon *N*-acilimínio cíclico de seis membros, gerado a partir de **49**, forneceu o produto de adição preferencial **50-syn** em 58-62% de rendimento, que após algumas etapas foi posteriormente transformado na (1*S*, 8*aR*)-1-aminometilindolizidina **52**, importante intermediário na síntese dos alcalóides Steletamidas (Esquema 18).⁵⁸

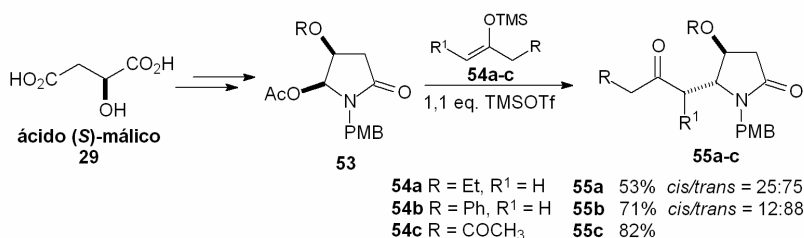
⁵⁸ Pilli, R. A.; Zanotto, P.; Böckelmann, M. A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7003.



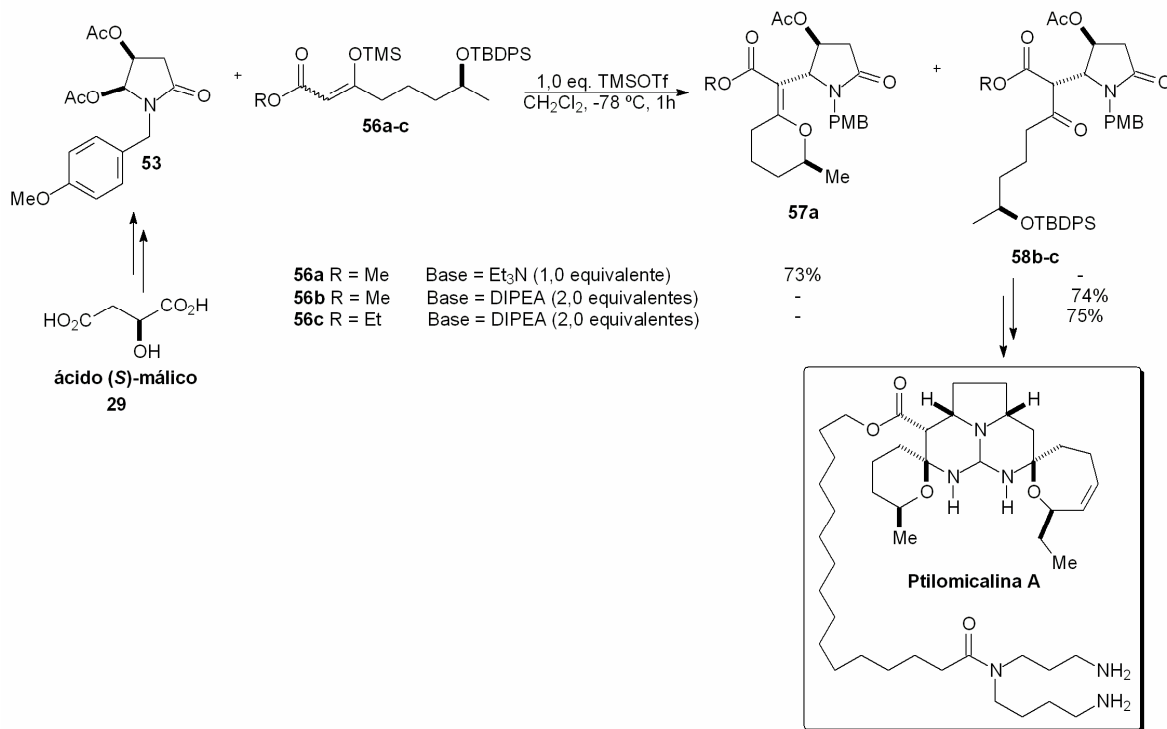
Esquema 18 – Adição do enolato de titânio de **42** ao íon *N*-acilímínio cíclico de seis membros derivado de **49**, na síntese da aminoindolizidina **52**.⁵⁸

Hiemstra e colaboradores⁵⁹ desenvolveram uma metodologia de adição nucleofílica intermolecular de diversos sililcetenos acetais **54a-c**, preparados *in situ* ou não, a íons *N*-acilímínio cíclicos derivados do ácido (*S*)-málico em que os produtos de adição nucleofílica **55a-c** foram isolados em rendimentos de moderados a bons (53-81%) e moderada diastereosseletividade *trans* (25:75 a 12:88). Essa metodologia foi então utilizada na síntese de um importante precursor do alcalóide guanidínico ptilomicalina A, de estrutura complexa, que possui relevante atividade citotóxica, antiviral e antifúngica. Os intermediários **58b-c** foram isolados em bons rendimentos (74-75%) após o ataque nucleofílico dos sililenoléteres **56b-c**, preparados *in situ*, à lactama **53** (Esquema 19).

⁵⁹ Louwrier, S.; Ostendorf, M.; Boom, A.; Hiemstra, H.; Speckamp, W. N. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 2603.

Estudo metodológico de adição de siliceteno acetais a íons *N*-acilimínio


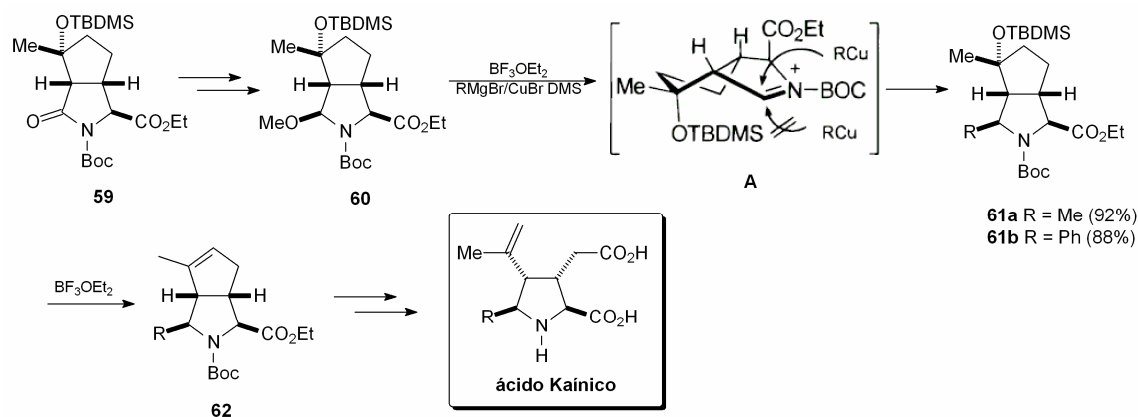
Aplicação da metodologia na síntese do precursor do alcalóide Ptilomicalina A



Esquema 19 – Desenvolvimento da metodologia de adição de siliceteno acetais a íons *N*-acilimínio e sua aplicação na síntese do alcalóide Ptilomicalina A.⁵⁹

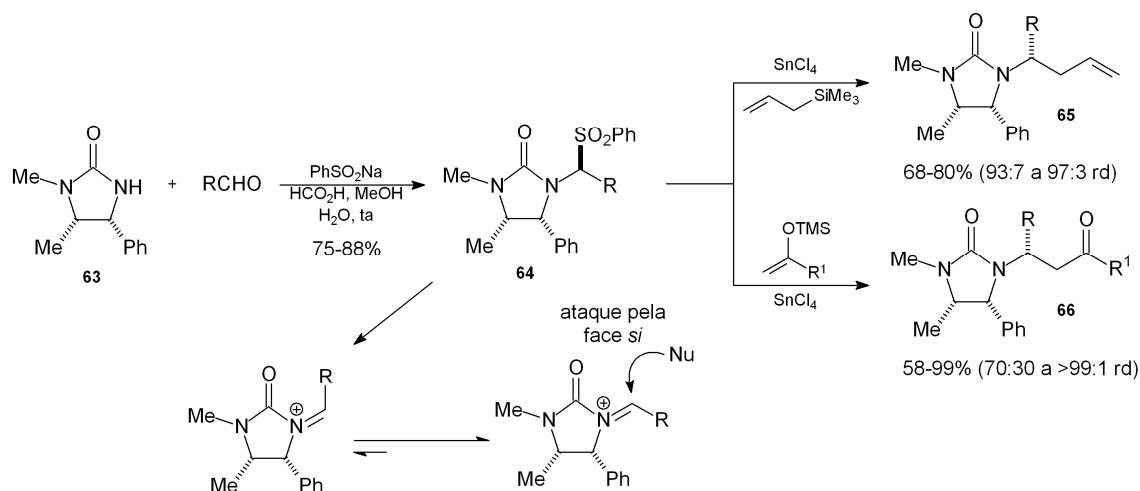
Rubio e colaboradores⁶⁰ sintetizaram derivados substituídos do ácido kaínico através da adição estereosseletiva de organocupratos ao íon *N*-acilimínio **A** como etapa chave da síntese (Esquema 20). Tanto a adição do metil Grignard quanto fenil Grignard, na presença do complexo de cobre (CuBrDMS), levaram à formação de um único diastereoisômero com excelentes rendimentos (88-92%).

⁶⁰ a) Collado, I.; Ezquerra, J.; Mateo, A. I.; Pedregal, C.; Rubio A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4304. b) Collado, I.; Ezquerra, J.; Pedregal, C. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5011.



Esquema 20 – Síntese do ácido kainico tendo como etapa chave uma adição nucleofílica de organocupratos ao íon *N*-acilimínio **A**.⁶⁰

Petrini e colaboradores⁶¹ utilizaram derivados opticamente ativos de fenilsulfonil-imidazolidin-2-onas **64** como precursores quirais cíclicos de íons *N*-acilimínio. A formação dos íons *N*-acilimínio foi obtida utilizando tetracloreto de estanho (SnCl_4) como ácido de Lewis a baixas temperaturas. Posteriores ataques nucleofílicos pela face menos impedida (face *si*) do alilsilano e sililenol éteres de diversas cetonas forneceram os produtos de adição nucleofílica **65** e **66**, respectivamente, em rendimentos que variaram de 58 a 99%, com alta diastereosseletividade (Esquema 21).

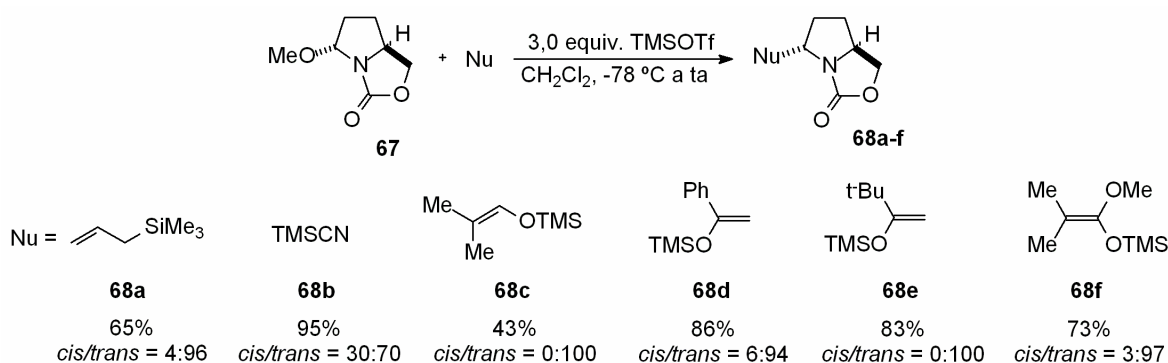


Esquema 21 – Utilização de derivados opticamente ativos de imidazolidin-2-onas como precursores quirais cíclicos de íons *N*-acilimínio.⁶¹

⁶¹ Giardinà, A.; Mecozzi, T.; Petrini, M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8277.

Fenilsulfonil-oxazolidinonas quirais também foram utilizadas como precursores na formação de íons *N*-acilimínio, porém os melhores resultados só foram obtidos quando utilizado aliltrimetilsilano como nucleófilo e TiCl_4 como ácido de Lewis.^{62b} Bons rendimentos e diastereoseletividades variadas também foram encontrados no ataque inter- e intramolecular de anéis aromáticos a íons *N*-acilimínio gerados com TiCl_4 .⁶²

Carbamatos e lactamas, derivados dos ácidos (*S*)-piroglutâmico e (*S*)-glutâmico, também têm sido utilizados como precursores quirais cíclicos para gerar íons *N*-acilimínio. Lhommet e colaboradores⁶³ sintetizaram o precursor **67** que, na presença de 3,0 equivalentes de TMSOTf, à $-78\text{ }^\circ\text{C}$, gera o respectivo intermediário íon *N*-acilimínio (Esquema 22). Subseqüente adição de variados nucleófilos de carbono, tais como alilsilano, TMSCN, sililenol éteres e sililceteno acetais, forneceu pirrolidinas *trans*-2,5-dissubstituídas **68a-f** em moderados a excelentes rendimentos e alta diastereosseletividade, na maioria dos casos.



Esquema 22 – Adição nucleofílica de nucleófilos de carbono a íons *N*-acilimínio derivados do ácido (*S*)-piroglutâmico.⁶³

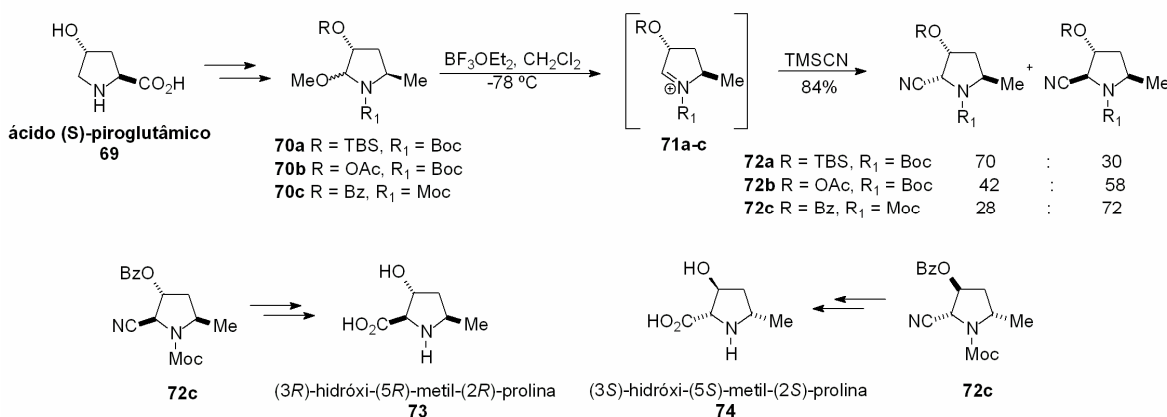
A diversidade de compostos que podem ser sintetizados a partir de adições nucleofílicas a íons *N*-acilimínio é grande. A síntese diastereosseletiva de aminoácidos não usuais, porém naturais, é um exemplo desta diversidade, como é

⁶² a) Mecozzi, T.; Petrini, M.; Profeta, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1171. b) Marcantoni, E.; Mecozzi, T.; Petrini, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2989. c) Pearson, W. H.; Lindbeck, A. C.; Kampf, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2622.

⁶³ Dhimane, H.; Vanucci, C.; Lhommet, G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1415.

o caso da síntese de ácidos piperídicos⁶⁴ e prolínas substituídas.⁶⁵ Um outro exemplo é a incorporação de nucleófilos a peptídeos via adição intermolecular ou a síntese de peptídeos de conformação rígida via adição intramolecular a intermediários *N*-acilimínio.⁶⁶

O ácido 3-hidróxi-5-metil-2-pirrolidincarboxílico, um componente do antibiótico peptídico Actinomicina Z₁, tanto na sua forma (2*R*, 3*R*, 5*R*) quanto seu enantiômero (2*S*, 3*S*, 5*S*), foram sintetizados por Tanaka e colaboradores⁶⁵ através da adição nucleofílica de TMSCN aos íons *N*-acilimínio cíclicos **71a-c**. Foi observada uma significativa influência dos grupos protetores ligados ao átomo de oxigênio e ao átomo de nitrogênio do anel pirrolidínico, sendo que a melhor diastereosseletividade *trans* foi obtida com o substrato contendo o grupo benzoíla ligado ao átomo de oxigênio e o grupo Moc ligado ao átomo de nitrogênio (Esquema 23).



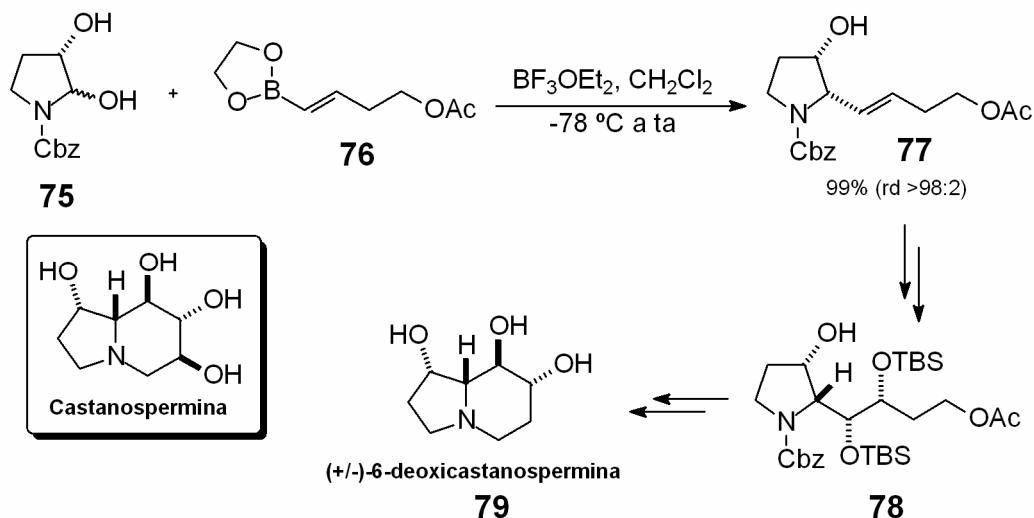
Esquema 23 – Aplicação da química de adição nucleofílica a íons *N*-acilimínio na síntese de prolínas 2,5-*trans*-dissubstituídas.⁶⁵

⁶⁴ Botman, P. N. M.; Jan Dommerholt, F.; de Gelder, R.; Broxterman, Q. B.; Schoemaker, H. E.; Rutjes, F. P. J. T.; Blaauw, R. H. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4941.

⁶⁵ Tanaka, K-I.; Sawanishi, H. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10029.

⁶⁶ a) Sun, H.; Moeller, K. D. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1547. b) Sun, H.; Moeller, K. D. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3189. c) Maison, W.; Prenzel, A. H. G. P. *Synthesis* **2005**, 1031. d) Wang, W.; Yang, J.; Xiong, C.; Zhang, J.; Cai, J.; Hruby, V. J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6353.

Versáteis precursores para a síntese de alcalóides quinolizidínicos⁶⁷ e indolizidínicos poliidroxilados podem ser obtidos facilmente através da inserção intermolecular de nucleófilos α -nitrogênio de um íon *N*-acilimínio.⁶⁸ Batey e MacKay⁶⁹ demonstraram a síntese total da (\pm)-6-deoxicastanospermina **79** (Esquema 24), um derivado do alcalóide indolizidínico poliidroxilado castanospermina, através de um eficiente acoplamento diastereosseletivo do organoborano **76** ao íon *N*-acilimínio derivado da *N*-Cbz-diidroxi-pirrolidina **75**, isolando-se o produto de adição **77** em 99% de rendimento e excelente diastereosseletividade (>98:2).



Esquema 24 – Adição do organoborano **76** a íons *N*-acilimínio na síntese da (\pm)-6-deoxicastanospermina **79**.⁶⁹

2.1.2 – Reações de Adição Nucleofílica Intramolecular a Íons *N*-acilimínio

As reações de ciclização via adição nucleofílica intramolecular a íons *N*-acilimínio têm sido intensamente investigadas nos últimos anos por fornecer importantes intermediários para a síntese de diversos produtos com atividade

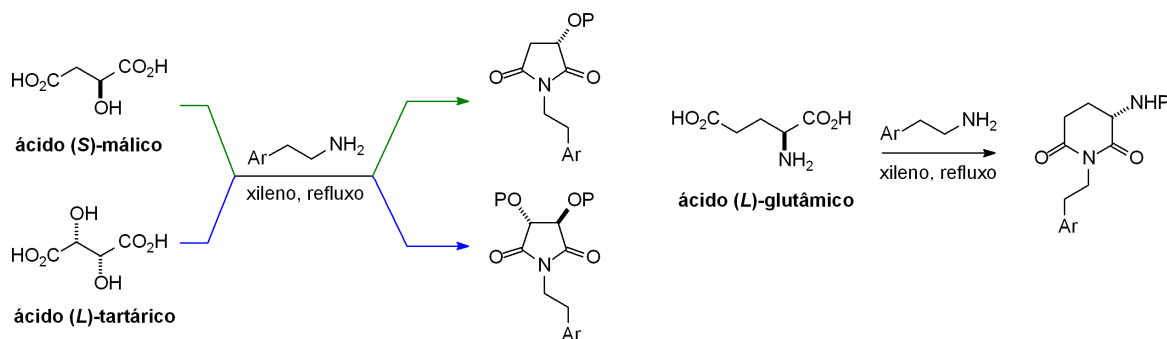
⁶⁷ Maldaner, A. O.; Pilli, R. A. *Synlett* **2004**, 1343.

⁶⁸ Klitzke, C. F.; Pilli, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5605.

⁶⁹ Batey, R. A.; MacKay, D. B. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9935.

farmacológica relevada, tais como os alcalóides pirrolidinoisoquinolínicos,⁷⁰ reserpínicos,⁷¹ β-carbolínicos,⁷² indolizidínicos,⁷³ pirrolizidínicos,⁷⁴ entre outros.⁷⁵

Uma das metodologias mais comuns para a síntese das imidas quirais cíclicas de 5 e 6 membros para tal finalidade é a simples condensação de uma arietilamina primária com um diácido quiral sob condições de refluxo, que posteriormente são convertidas aos seus respectivos íons *N*-acilimínio, após algumas etapas. Diversos diácidos enantiomericamente puros têm sido utilizados no preparo dessas imidas quirais sendo que os mais comuns são os ácidos (*S*)-málico,⁷⁶ (*L*)-tartárico⁷⁷ e o ácido (*L*)-glutâmico⁷⁸ (Esquema 25).



Esquema 25 – Síntese de imidas quirais cíclicas de 5 e 6 membros a partir de diácidos enantiomericamente puros.

⁷⁰ a) Lee, Y. S.; Kang, D. W.; Lee, S. J.; Park, H. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7149. b) Lete, E.; Sotomayor, N.; Ardeo, A.; Arrasate, S.; Garcia, E. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1511. c) Padwa, A.; Danca, M. D. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 715. c) Arase, A.; Hoshi, M.; Mijin, A.; Nishi, K. *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 1957.

⁷¹ Heaney, H.; Taha, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1993.

⁷² Thal, C.; Ducrot, P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 9037.

⁷³ Arai, Y.; Kontani, T.; Koizumi T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, *15*.

⁷⁴ Chamberlin, A. R.; Chung, J. Y. L. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4425.

⁷⁵ a) Nilsson, M. G.; Funk, R. L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3833. b) Hanessian, S.; Tremblay, M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4683. c) Koseki, Y.; Sato, H.; Watanabe, Y.; Nagasaka, T. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 885. d) Nagata, T.; Nishida, A.; Nakagawa, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8345.

⁷⁶ a) Lee, Y. S.; Lee, J. Y.; Kim, D. W.; Park, H. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4631. b) Hwang, D. J.; Kang, S. S.; Lee, J. Y.; Choi, J. H.; Park, H.; Lee, Y. S. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 2499. c) Lee, J. Y.; Lee, Y. S.; Chung, B. Y.; Park, H. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 2449.

⁷⁷ a) Mostowicz, D.; Wójcik, R.; Dolega, G.; Kaluza, Z. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6011. b) Kaluza, Z.; Mostowicz, D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 225.

⁷⁸ Lee, Y. S.; Kang, S. S.; Choi, J. H.; Park, H. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 3045.

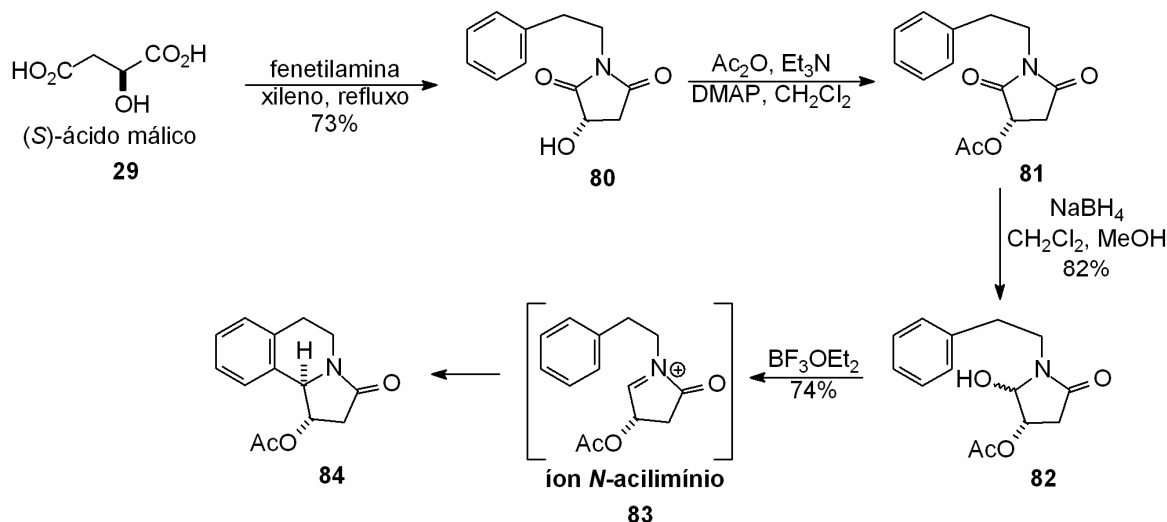
O diferencial destes ácidos quirais é a presença de grupos hidroxilas, no caso dos ácidos málico e tartárico, e do grupo amino, no caso do ácido (*L*)-glutâmico, com centros estereogênicos definidos na posição α ao grupo a ser inserido ao íon *N*-acilimínio, proporcionando alta diastereosseletividade na maioria dos casos.

Diversos métodos para se obter íons *N*-acilimínio a partir de imidas são conhecidos na literatura. O mais usado é a simples redução parcial de imidas cíclicas às suas α -hidróxi lactamas que após tratamento ácido gera o respectivo íon *N*-acilimínio. Um segundo procedimento é o ataque de organolítios⁷⁹ e reagentes de Grignard⁸⁰ a uma das carbonilas da imida, seguido de tratamento ácido. Estes dois últimos métodos (ataque de organometálicos) são interessantes uma vez que levam à formação de compostos com centros quartenários α -amida bem definidos.

Park e colaboradores^{70a} apresentaram a síntese assimétrica de derivados pirrolidinoisoquinolínicos a partir do ácido (*S*)-málico e do ácido (*L*)-tartárico, via ciclização intramolecular promovida por BF_3OEt_2 , passando pelo íon intermediário *N*-acilimínio **83** (Esquema 26). A pirrolidinoisoquinolona **84** foi isolada em 74% de rendimento como um único diastereoisômero. Uma explicação plausível dos autores para a formação exclusiva do estereoisômero *trans* se deve ao fato do impedimento estéreo encontrado pelo anel benzênico (nucleófilo) ao se aproximar pela mesma face ao grupo acetóxi (OAc), uma vez que o anel benzênico é volumoso.

⁷⁹ a) Collado, M. I.; Sotomayor, N.; Villa, M.-J.; Lete, E. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6193. b) Collado, M. I.; Manteca, I.; Sotomayor, N.; Villa, M.-J.; Lete, E. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2080. c) Heredia, M. L.; Cuesta, E.; Avendano, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2883. d) Manteca, I.; Etxarri, B.; Ardeo, A.; Arrasate, S.; Osante, I.; Sotomayor, N.; Lete, E. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 12361. d) Osante, I.; Lete, E.; Sotomayor, N. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1253.

⁸⁰ Bailey, P. D.; Morgan, K. M.; Smith, D. I.; Vernon, J. M. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3369.

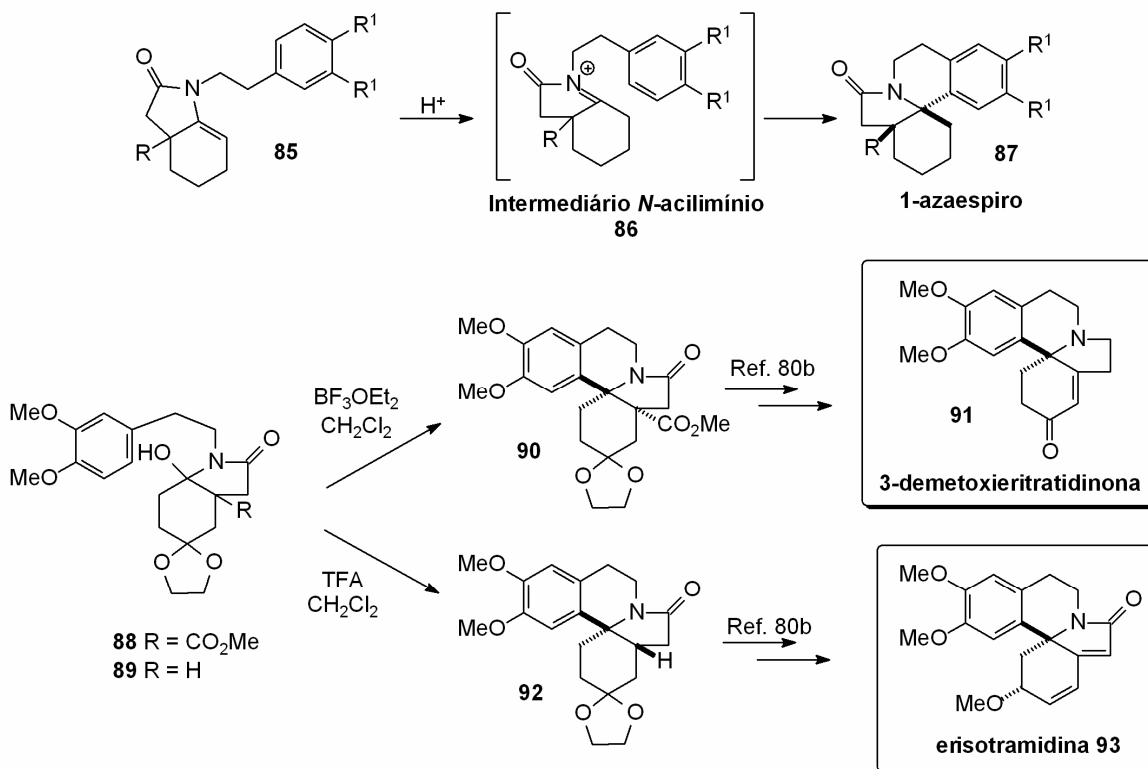


Esquema 26 – Síntese assimétrica de derivados pirrolidinoisoquinolínicos a partir do ácido (S)-málico.^{70a}

Muitos alcalóides das famílias aspidosperma, eritrina e erisotramidina possuem em sua composição estrutural o núcleo hexaidroindolinona **87**, uma estrutura de quatro anéis ligados entre si sendo que dois estão ligados por um único átomo de carbono formando um sistema do tipo 1-azaespiro (Esquema 27).⁸¹ Muitas metodologias envolvendo o ataque nucleofílico intramolecular de um grupo arilfenetila a íons *N*-acilimínio têm sido amplamente empregadas por facilitar a formação do sistema azaespiro estereosseletivamente, como pode ser visto nas sínteses dos alcalóides 3-demetoxieritratidinona **91** e erisotramidina **93** por Tu e colaboradores.⁸² Em ambos os casos, as α -hidróxi lactamas **88** e **89** sofreram tratamento ácido para a formação dos íons *N*-acilimínio que posteriormente foram atacados intramolecularmente pelo grupo 3,4-dimetóxfenila, formando o sistema azaespiro como um único diastereoisômero, em bons rendimentos (Esquema 27).

⁸¹ a) Padwa, A.; Lee, H. I.; Rashatasakhon, P.; Rose, M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8209. b) Lee, J. Y.; Lee, Y. S.; Chung, B. Y.; Park, H. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 2449. c) Padwa, A.; Waterson, A. G. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 235.

⁸² Gao, S.; Tu, Y. Q.; Hu, X.; Wang, S.; Hua, R.; Jiang, Y.; Zhao, Y.; Fan, X.; Zhang, S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2373.



Esquema 27 – Síntese de sistemas 1-azaespiro via íon *N*-acilimínio e sua aplicação nas sínteses dos alcalóides 3-demetoxieritratidina e erisotramidina.⁸¹

Ímidas preparadas a partir da triptamina e do aminoácido natural (*L*-triptofano) têm sido usadas com freqüência como precursores na síntese de muitos alcalóides indólicos, tendo como etapa chave a reação de adição nucleofílica intramolecular do anel indólico a íons *N*-acilimínio.⁸³ Muitas destas metodologias trazem reações do tipo *tandem*, *one-pot*, *dominó* ou *cascata*, como as reações Pictet-Spengler/*N*-acilimínio e Pictet-Spengler/*N*-acilimínio/Diels-Alder, para a obtenção dos alcalóides indólicos.⁸⁴

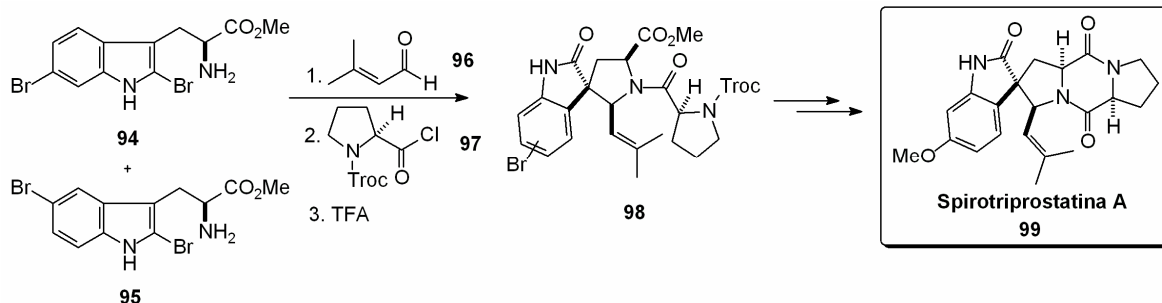
Um exemplo interessante que envolve essas multireações *one-pot* foi utilizado na síntese do alcalóide spirotriptostatina A⁸⁵ que, a partir de uma espirociclicização via reações Pictet-Spengler/*N*-acilimínio entre os 2,6 e 2,5-

⁸³ a) Gao, P.; Liu, Y.; Zhang, L.; Xu, P.-F.; Wang, S.; Lu, Y.; He, M.; Zhai, H. *J. Org. Chem.* b) Ardeo, A.; García, E.; Arrasate, S.; Lete, E.; Sotomayor, N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8445. c) Nielsen, T. E.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3765.

⁸⁴ a) Revell, J. D.; Srinivasan, N.; A. Ganesan, A. *Synlett* **2004**, *8*, 1428. b) Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10558.

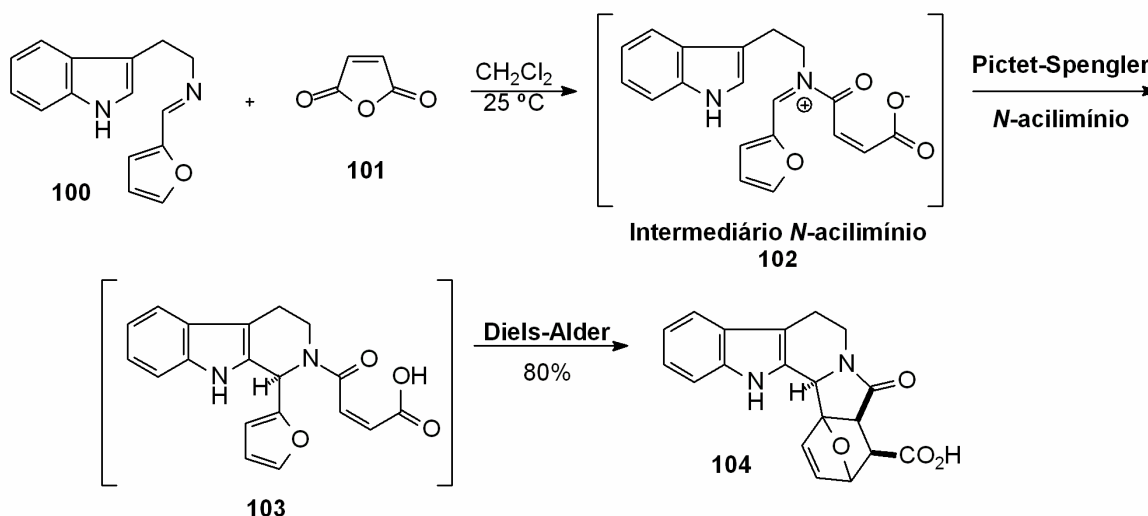
⁸⁵ Miyake, F. Y.; Yakushijin, K.; Horne, D. A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4249.

dibromotriptofano metil ésteres **94** e **95**, o aldeído **96** e o cloreto *N*-Troc prolina **97**, resultou na formação da espirolactama **98**, em 56% de rendimento global (Esquema 28).



Esquema 28 – Espirociclização via reações Pictet-Spengler/*N*-acilimínio, na síntese do alcalóide Spirotriptostatina A.⁸⁵

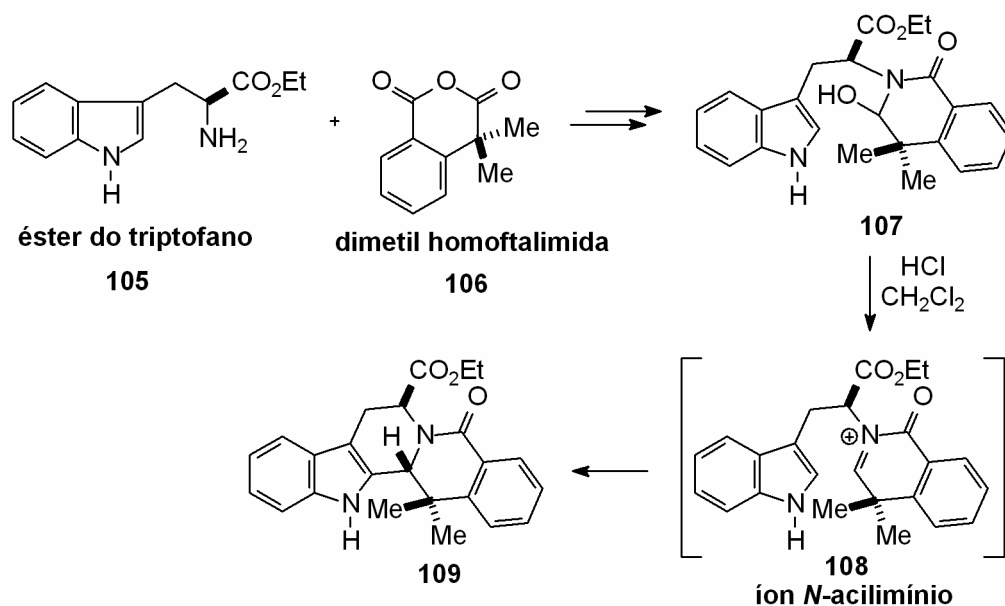
Multireações tandem do tipo Pictet-Spengler/*N*-acilimínio/Diels-Alder foram descritas por Paulvannan e colaboradores na síntese de β -carbolinas tetraidrohexacíclicas.⁸⁶ A imina **100** foi tratada com anidrido maleico **101**, em diclorometano por 24 horas, e forneceu o produto **104** em 80% de rendimento como um único diastereoisômero (Esquema 29).



Esquema 29 – Reações tandem Pictet-Spengler/*N*-acilimínio/Diels-Alder, na síntese de β -carbolinas.⁸⁶

⁸⁶ Paulvannan, K.; Hale, R.; Mesis, R.; Chen, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 203.

Heaney e Taha⁷¹ demonstraram a síntese diastereosseletiva do intermediário β -carbolínico **109**, a partir do éster do triptofano **105** e do anidrido **106**. O tratamento da α -hidróxi lactama **107** com quantidades catalíticas de ácido clorídrico (HCl) forneceu a β -carbolina **109** como um único diastereoisômero (Esquema 30).



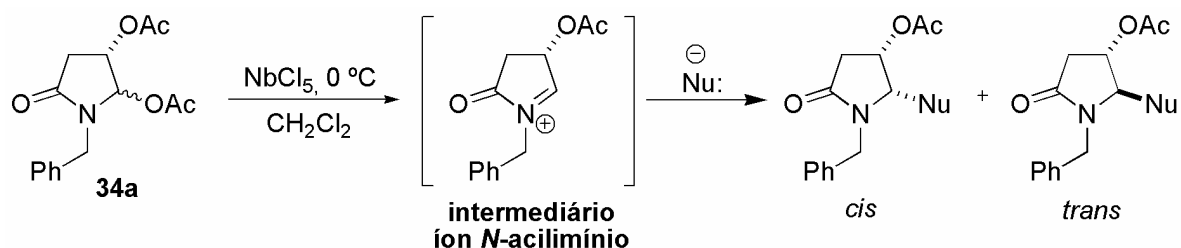
Esquema 30 – Síntese do intermediário β -carbolínico **109**.⁷¹

2.2 – Objetivos

Devido à intensa procura despendida por inúmeros grupos de pesquisa para a descoberta e aplicação de novos tipos de ácidos de Lewis como agentes ativadores, aliada ao uso de pentacloro de nióbio (NbCl_5) como ácido de Lewis em reações orgânicas em nosso grupo de pesquisa e, ainda levando-se em consideração que a expansão e popularização do uso deste reagente constituem ponto estratégico comercial para o Brasil, decidiu-se investigar o uso deste como ácido de Lewis na formação de íons *N*-acilimínio quirais.

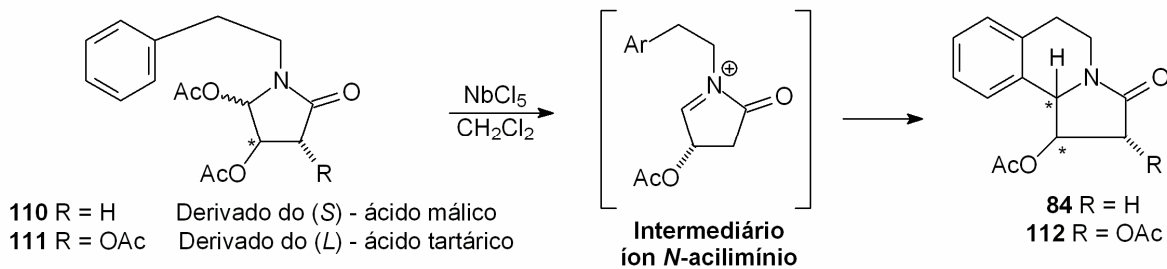
Então, um dos objetivos deste trabalho foi investigar a aplicação e eficiência do NbCl_5 como ácido de Lewis na geração de íons *N*-acilimínio cíclicos derivados do ácido (*S*)-málico, e posterior reação destes com diferentes nucleófilos de carbono. Os seguintes aspectos reacionais foram considerados: viabilidade da reação, rendimentos químicos, condições reacionais e estereosseletividade.

Através da excelente oxofilicidade do NbCl_5 , vislumbrou-se a obtenção de íons *N*-acilimínio cíclicos e sua posterior reação com nucleófilos de carbono (Esquema 31).



Esquema 31 – Formação do intermediário íon *N*-acilimínio cíclico derivado do ácido (*S*)-málico, promovida por NbCl_5 , e posterior adição de nucleófilos.

Também foi objetivo deste estudo investigar o uso de quantidades subestequiométricas de pentacloro de nióbio (NbCl_5) para a obtenção de íons *N*-acilimínio e subsequente ciclização intramolecular dos substratos **110** e **111**, derivados da fenetilamina (Esquema 32).

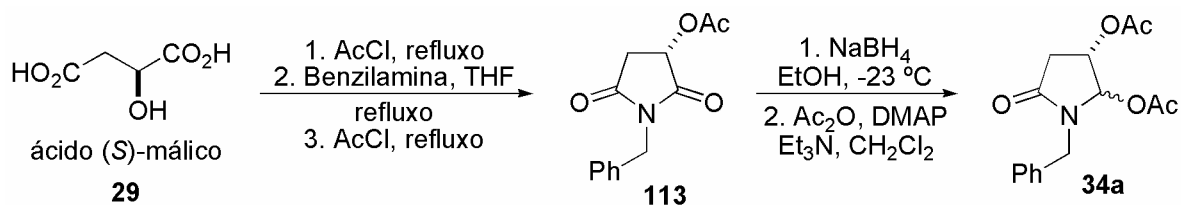


Esquema 32 – Substratos utilizados na reação de adição nucleofílica intramolecular a íons N-acilimínio, mediada por NbCl₅.

2.3 – Resultados e Discussão

2.3.1 – Reações de Adição Nucleofílica Intermolecular a íons *N*-acilimínio cíclicos

Para a investigação da eficiência do NbCl_5 como ácido de Lewis na geração de íons *N*-acilimínio cíclicos derivados do ácido (*S*)-málico, e posterior reação destes com nucleófilos, a α -acilóxi lactama **34a** foi sintetizada a partir da imida **113**, conforme o Esquema 33.^{39,55} Os resultados de cada etapa serão discutidos mais adiante.



Esquema 33 – Síntese da α -acilóxi lactama **34a**.

Os nucleófilos de carbono utilizados foram o aliltrimetilsilano, silil enoléter da acetofenona, indol e *N*-sulfonilindol (Figura 3).

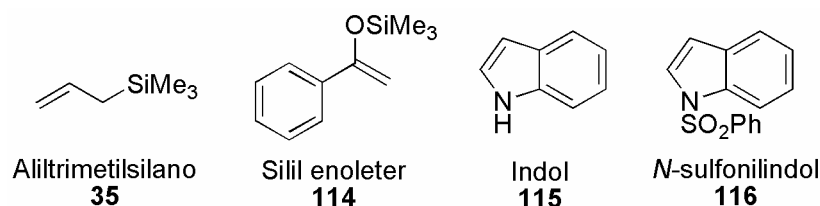
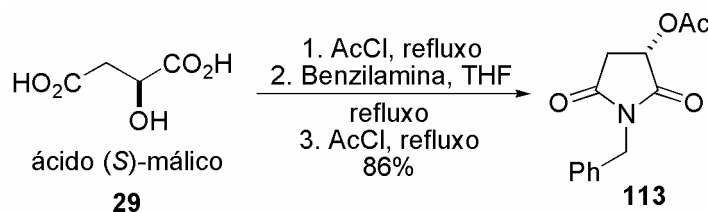


Figura 3 – Nucleófilos utilizados no estudo da diastereosseletividade facial das adições nucleofílicas de nucleófilos de carbono a íon *N*-acilimínio.

Preparação da Imida 113

Inicialmente, a imida **113** foi preparada em 3 etapas de acordo com procedimentos descritos na literatura através da reação do ácido (S)-málico^{55,87,88} com cloreto de acetila, sob condições de refluxo, seguida da condensação com benzilamina. Na seqüência, o intermediário foi tratado com cloreto de acetila sob condições de refluxo. A imida **113** foi obtida em 86% de rendimento, após purificação cromatográfica (30% AcOEt/hexano), e caracterizada por espectroscopias de infravermelho (IV), RMN ¹H e ¹³C, sendo que os dados espectroscópicos do produto estão de acordo com os dados da literatura³⁹ (Esquema 34).



Esquema 34 – Síntese da imida **113**.⁵⁵

Redução Regiosseletiva da Imida 113

Diversos métodos podem ser encontrados na literatura para a redução parcial de imidas às suas respectivas α -hidróxi lactamas^{55,89} ou α -hidróxi carbamatos.^{53b,60} Os mais conhecidos utilizam hidretos metálicos tais como o boroidreto de sódio (NaBH_4),^{48,39,59,68} trietilboroidreto de lítio ou potássio^{53b,60b,90} e hidreto de diisobutil alumínio (DIBAL-H)^{60a,91} como agentes redutores, sendo o NaBH_4 o mais comum. É bem conhecido que é possível reduzir parcial e

⁸⁷ Yoda, H.; Kitayama, H.; Katagiri, T.; Tanabe, K. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 3313.

⁸⁸ Chamberlin, R. A.; Chung, J. Y. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3653. b) Klaver, W. J.; Hiemstra, H.; Speckamp, W. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2588.

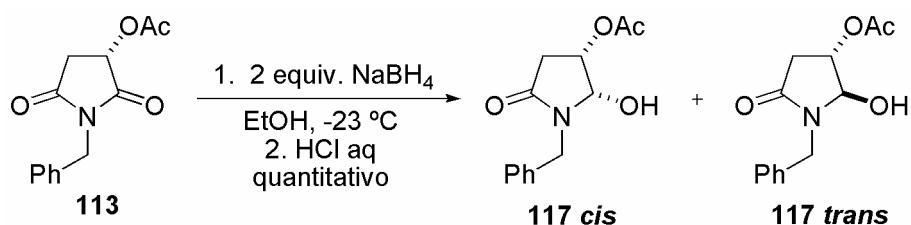
⁸⁹ a) Chamberlin, R. A.; Miller, S. A. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2502. b) Weinreb, S. M.; Starret, J. E.; Kim, Y. M. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 5383.

⁹⁰ a) Fisher, M. J.; Overman, L. E. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1447. b) Pilli, R. A.; Robello, L. G. *Synlett* **2005**, 2297.

⁹¹ Clive, D. L. J.; Yeh, V. S. C. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4789.

regiosseletivamente a carbonila em C-2, no caso da imida **113**, na presença da carbonila em C-5.

O método da redução empregado nesta tese foi o tratamento da lactama **113** com excesso de boroidreto de sódio (NaBH_4) em etanol absoluto, à $-23\text{ }^\circ\text{C}$.^{39b} A redução é facilmente acompanhada por placa cromatográfica sendo observado o total consumo da imida **113** após 30 minutos de reação. O álcool resultante é obtido quantitativamente como uma mistura diastereoisomérica *cis/trans*, após tratamento ácido para a remoção do boro (Esquema 35).

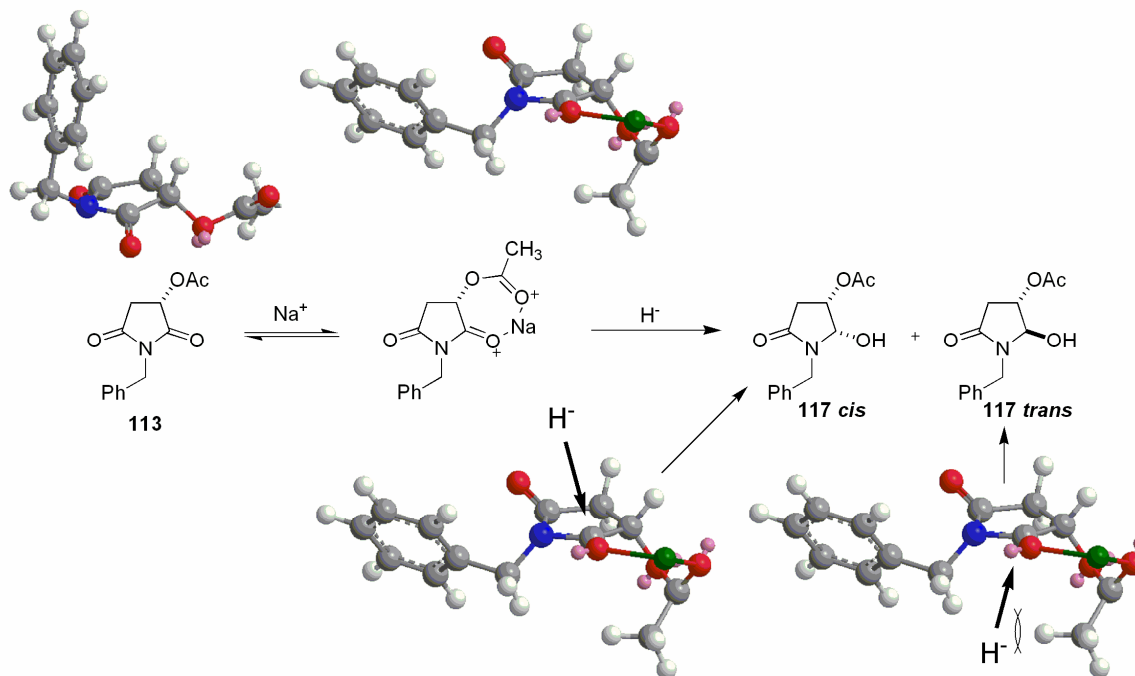


Esquema 35 – Redução parcial e regiosseletiva da imida **113**.

Pilli e Russowsky^{39a,92} estudaram a regiosseletividade desta reação sendo observado que os índices de Fukui⁹³ são diferentes para as duas carbonilas (C-2 = 0,19361 e C-5 = 0,08857), indicando que a carbonila em C-2 é mais reativa. Uma outra explicação para a alta regiosseletividade da redução é a interação entre o íon sódio (Na^+) com as carbonilas em C-2 e do grupo acetóxi em C-3 (Esquema 36). Essa interação diminui o LUMO da carbonila em C-2, aumenta a acessibilidade e direciona a aproximação do íon hidreto (H^-) pela face menos impedida, contrária ao grupo acetila, levando à redução estereosseletiva da carbonila em C-2 e fornecendo o produto da redução com estereoquímica *cis* majoritária. Esta hipótese pode ser visualizada pelas estruturas minimizadas em 3D pelo método semi-empírico MM2 do programa Chemdraw 3D Ultra.

⁹² Russowsky, D. Tese de doutorado, Instituto de Química, UNICAMP, **1991**.

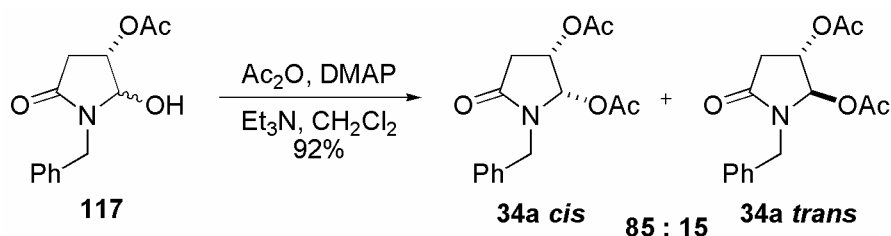
⁹³ Fukui, K. *Theory of Orientation and Stereoselection* Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, Germany, **1975**.



Esquema 36 – Redução estéreo e regioseletiva da imida **113**. Estruturas em 3D dos intermediários da reação. O íon sódio (Na⁺) está representado em verde.

Acetilação da α -hidróxi lactama **117**

A mistura *cis/trans* do álcool **117**, sem prévia purificação, foi posteriormente acetilada utilizando anidrido acético, trietilamina e quantidades catalíticas de 4-*N,N*-dimetilaminopiridina (DMAP), em CH₂Cl₂,^{39b} o que forneceu a lactama **34a** em 92% de rendimento, após purificação cromatográfica, como uma mistura diastereoisomérica numa proporção *cis/trans* de 85:15 em favor do isômero *cis* (Esquema 37). A lactama **34a** foi caracterizada por espectroscopias de IV, RMN ¹H e ¹³C.



Esquema 37 – Acetilação da α -hidróxi lactama **117**.

Baseados nos dados da literatura,³⁹ a proporção *cis/trans* (4,86:1) dos diastereoisômeros obtidos da α -acilóxi lactama **34a**, foi calculada através da integração do sinal relativo ao hidrogênio H₅ sendo atribuído ao diastereoisômero *cis* o dubleto em $\delta = 6,27$ ppm, com constante de acoplamento de 5,3 Hz. Já o singlete largo em $\delta = 6,02$ ppm foi atribuído ao diastereoisômero *trans* (Figura 4).

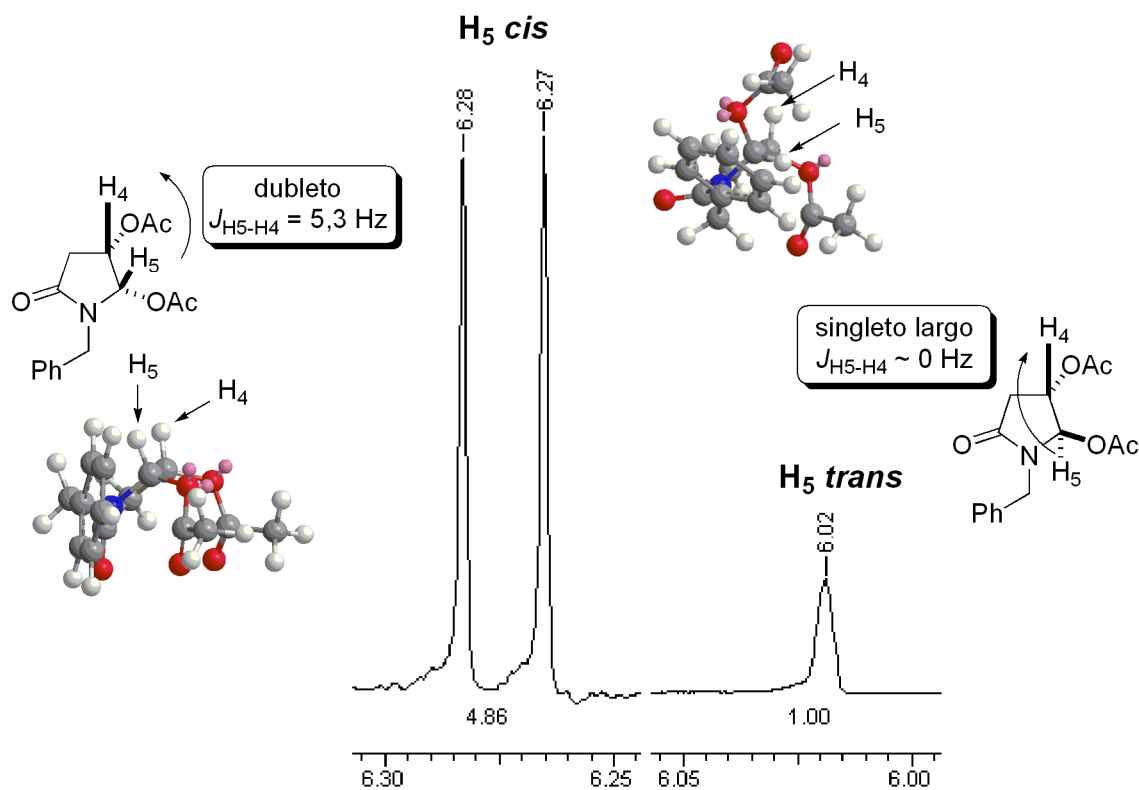


Figura 4 – Determinação da proporção *cis/trans* da α -acilóxi lactama **34a**.

Uma vez sintetizado o composto **34a**, diversas condições reacionais usando NbCl₅ foram testadas para a geração do íon *N*-acilimínio, e posterior adição intermolecular de diferentes nucleófilos. Neste estudo metodológico, foram variadas as quantidades de NbCl₅, tempo reacional e quantidade de nucleófilos.

Geração do Íon *N*-Acilimínio Mediada por NbCl_5 e Posterior Ataque Nucleofílico

Foi desenvolvida em nosso grupo de pesquisa uma metodologia eficiente para a geração de íons *N*-acilimínio aquirais a partir de α -metóxi lactamas, derivados da *N*-metil succinimida e *N*-metil glutarimida, utilizando o NbCl_5 como ácido de Lewis.²² Os produtos de adição nucleofílica foram obtidos em rendimentos que variaram entre 30-84% para os diferentes nucleófilos utilizados (Capítulo 1 – Esquema 6, página 6).

A mistura diastereoisomérica do substrato **34a** foi colocada na presença de diferentes quantidades de pentacloreto de nióbio (NbCl_5). A preparação *in situ* do íon é feita em CH_2Cl_2 seco como solvente, à 0 °C. A formação do íon *N*-acilimínio é claramente observada por CCD, na qual é possível constatar a ausência do reagente de partida após 20 a 30 minutos de reação (Figura 5).

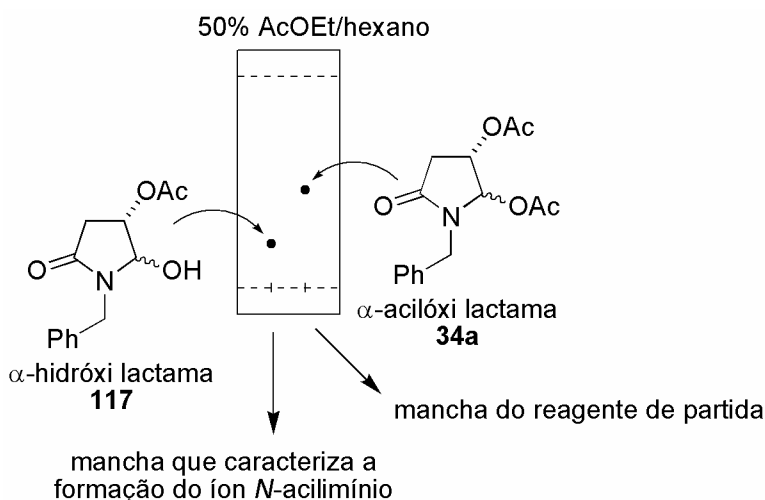
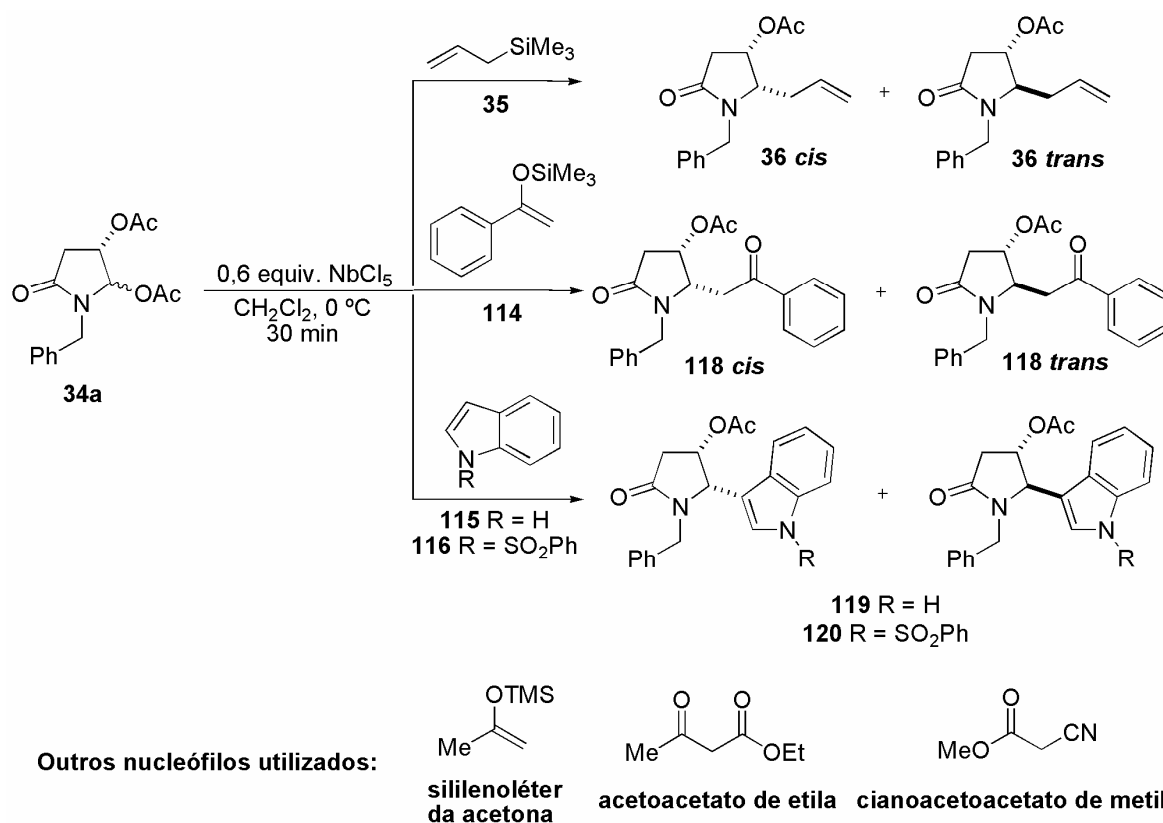


Figura 5 – Placa cromatográfica que indica a formação do íon *N*-acilimínio.

Após a geração do íon *N*-acilimínio, alguns nucleófilos de carbono (aliltrimetilsilano, indol, *N*-sulfonilindol, sililenoléter da acetofenona⁹⁴) foram adicionados em diferentes condições reacionais, fornecendo os produtos como

⁹⁴ O sililenoléter da acetofenona foi preparado de acordo com o procedimento da literatura: Cazeau, P.; Duboudin, F.; Moulines, F.; Babot, O.; Dunogues, J. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2075.

uma mistura de diastereoisômeros (Esquema 38). Outros nucleófilos, como o sililenoléter da acetona, acetoacetato de etila e cianoacetoacetato de metila, também foram utilizados, porém houve a formação de uma mistura complexa de produtos de difícil análise espectroscópica, no primeiro caso e, no caso dos dois últimos nucleófilos, isolou-se a α -hidróxi lactama **117**.

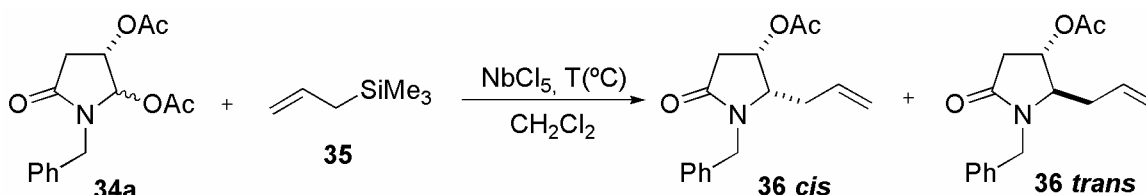


Esquema 38 – Produtos das adições dos nucleófilos de carbono ao íon *N*-acilímínio, gerado pelo NbCl₅.

Nucleófilo: Aliltrimetilsilano

Os reagentes mais utilizados para a inserção do grupo alila no carbono α -amídico de íons *N*-acilímínio são o aliltrimetilsilano e a aliltributilestanana. Em termos de reatividade, o aliltributilestanho é mais reativo do que o

aliltrimetilsilano,⁹⁵ porém algumas desvantagens podem ser listadas em seu uso, como a dificuldade da total remoção do subproduto de estanho (Bu_3SnO) que é formado além de seu odor desagradável, toxicidade e por ser prejudicial ao meio ambiente. Já o aliltrimetilsilano, não possui odor desagradável, além de seu subproduto ser facilmente removido. Devido a estas vantagens, este foi o escolhido para se estabelecer uma metodologia para a reação de adição nucleofílica a íons *N*-acilimínio mediada por NbCl_5 (Esquema 39).



Esquema 39 – Adição do alilsilano 35.

Os rendimentos dos produtos de adição nucleofílica do aliltrimetilsilano ao íon *N*-acilimínio gerado *in situ*, variaram de acordo com a Tabela 1. Comprovou-se que o pentacloroeto de nióbio é um bom ácido de Lewis, capaz de promover a formação de íons *N*-acilimínio cíclicos para posteriores ataques nucleofílicos. Os melhores resultados foram observados utilizando 0,6 equivalente de NbCl_5 , isolando-se uma mistura dos diastereoisômeros *cis/trans*, após purificação cromatográfica, em bons rendimentos (80-86%, Entradas 6 e 7). Quando foi utilizado 0,25 equivalente de NbCl_5 (Entrada 3), o produto desejado não foi isolado.

Nas entradas 1 e 2 da Tabela 1, 1,3 equivalente de aliltrimetilsilano foi adicionado à 0 °C e mantido por, respectivamente, 3 h e 1,5 h nesta temperatura. Com um maior tempo de reação, o rendimento foi maior (Entrada 1). Isso é observado uma vez que o aliltrimetilsilano é um nucleófilo moderado, por isso necessitando de um tempo reacional maior.

⁹⁵ Lee, J. H.; Kweon, J. S.; Yoon, C. M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5771.

Tabela 1 – Condições reacionais usando o aliltrimetilsilano como nucleófilo e DCM como solvente.

Entrada	NbCl ₅ (equiv)	Alilsilano (equiv)	Temp (°C)	Tempo (h)	Rend. (%) ^a
1	0,6	1,3	0	3	48
2	0,6	1,3	0	1,5	25
3	0,25	1,3	-78 – TA	3/16 ^b	MP ^c
4	0,6	2,0	-78 – TA	2/13	68
5	0,6	2,0	-78 – TA	3/11	58
6	0,6	3,0 ^d	0 – TA	2/18	86
7	0,6	3,0 ^d	-78 - TA	2/16	80

a) Após purificação cromatográfica; b) 3 h a -78 °C e 16 h à TA. A mesma observação serve para as demais entradas; c) MP = material de partida; d) O terceiro equivalente foi adicionado após atingir a temperatura ambiente.

Nas entradas 4 e 5, o íon *N*-acilimínio foi gerado a -78 °C e 2 equivalentes do nucleófilo foram adicionados. A esta temperatura e agitação por 2 h e 3 h, respectivamente, observou-se que o produto não estava sendo formado, então deixou-se a temperatura subir à TA e pôde-se observar por CCD a formação do produto. Agitou-se por mais 13 h e 11 h à TA, respectivamente, isolando-se uma mistura *cis/trans* do produto de adição em rendimentos moderados, 68 e 58%, respectivamente, após purificação cromatográfica.

Nas entradas 6 e 7, o íon foi gerado à 0 °C e -78 °C, respectivamente. Dois equivalentes do nucleófilo foram então adicionados, às respectivas temperaturas, e as reações mantidas sob agitação por 2 h. Deixou-se a temperatura subir à TA. Então, adicionou-se mais 1 equivalente do aliltrimetilsilano e agitou-se por mais 18 h e 16 h, respectivamente, isolando-se uma mistura *cis/trans* dos compostos em bons rendimentos, 86 e 80%, respectivamente, após purificação cromatográfica.

Pôde-se observar que tanto a temperatura quanto o tempo de reação influenciam no rendimento, porém não influenciaram na estereosseletividade. Um aumento significativo nos rendimentos foi obtido quando a reação foi mantida em um tempo reacional maior e uma temperatura um pouco mais elevada (TA).

Não foi possível separar os diastereoisômeros por coluna cromatográfica uma vez que suas polaridades são similares. Contudo, analisando os dados espectroscópicos de RMN ^1H da mistura dos isômeros e comparando com dados da literatura,^{52e} pôde-se calcular a diastereosseletividade através da integração relativa dos sinais referentes ao grupo OAc, onde o singlete mais protegido ($\delta = 1,97$) refere-se ao isômero majoritário *trans* e o mais desprotegido ($\delta = 2,05$), ao isômero *cis* (Figura 6 e 7). Neste caso, a proporção medida foi de aproximadamente 1,75:1 em favor do isômero *trans*.⁹⁶ A proporção também foi confirmada através do espectro de RMN ^{13}C , onde se pôde observar um sinal mais intenso, referente ao carbono amídico do isômero *trans*, em relação ao mesmo carbono do isômero *cis*, $\delta = 62,6$ e $58,8$, respectivamente (Figura 6 e 7).

⁹⁶ Proporção de 2:1, em favor do isômero *trans*, calculada pela integração das metilas do grupo acetila na amostra bruta.

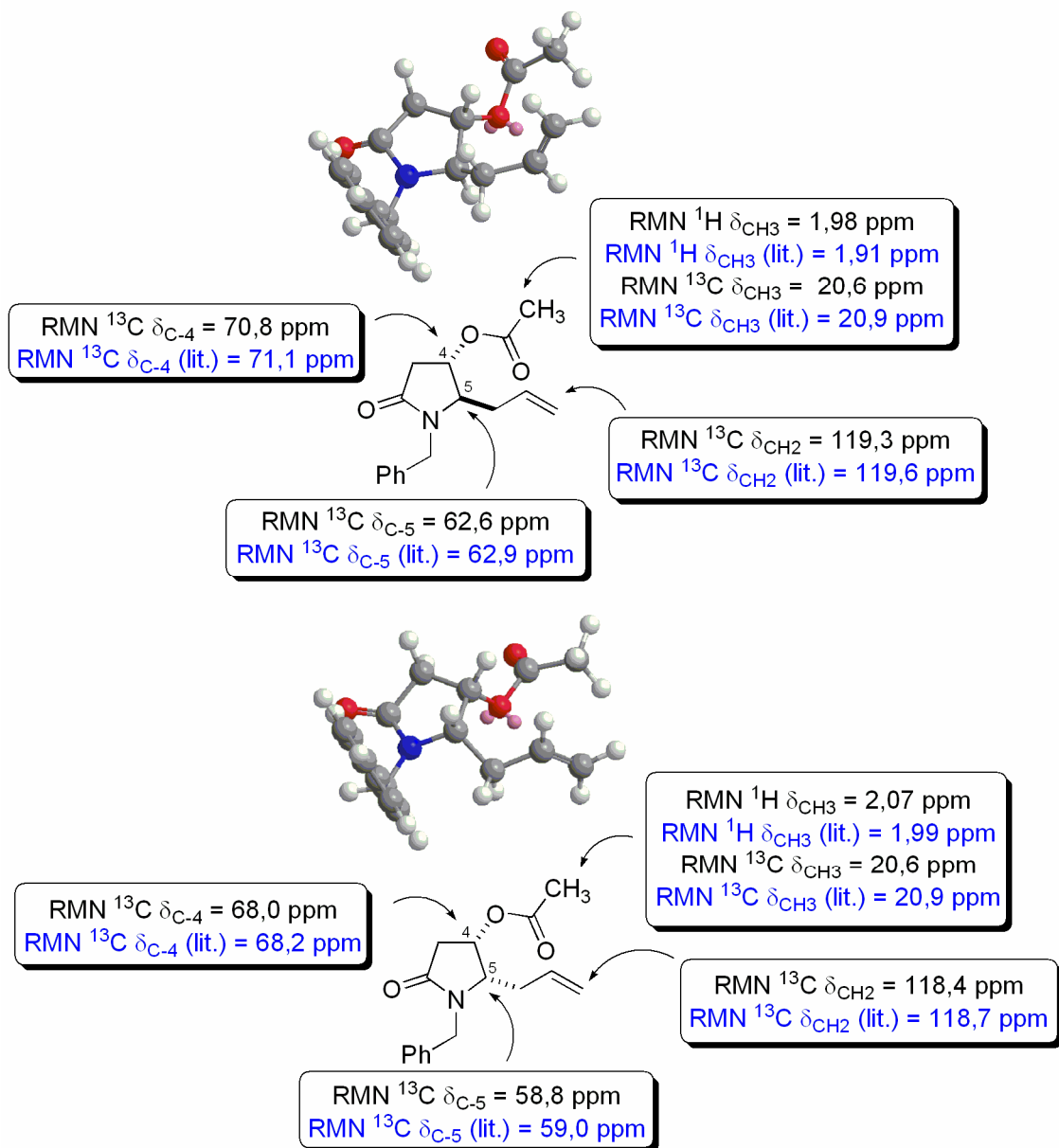


Figura 6 – Comparação dos deslocamentos característicos do produto **36** com dados da literatura.^{52e}

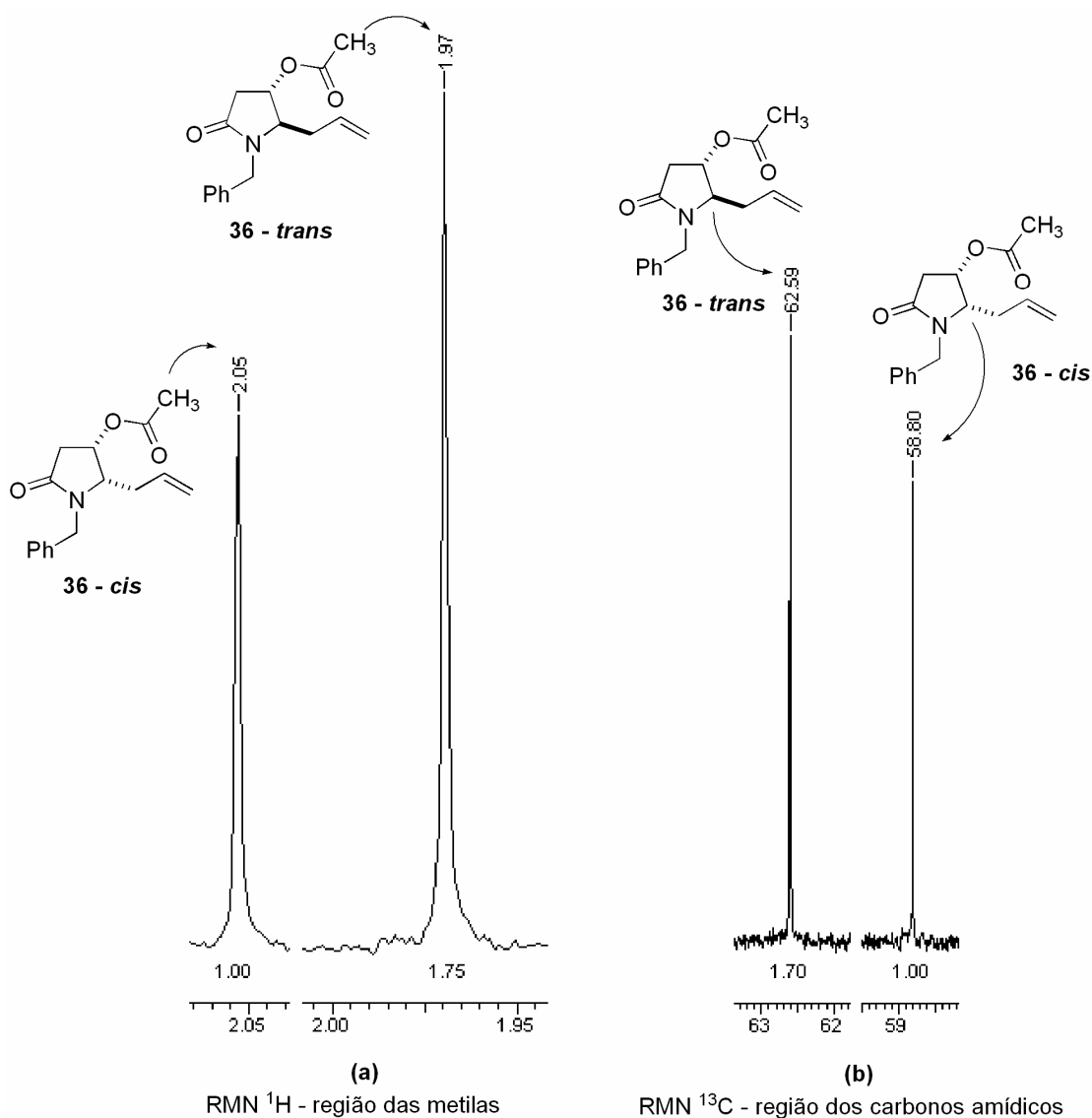


Figura 7 – Proporção *cis/trans* do composto **36** calculada pela integração dos sinais das metilas **(a)** e pela integração dos sinais referentes aos carbonos α -nitrogênio **(b)**.

Esta ligeira seletividade superior em favor do isômero *trans* se deve a razões estéricas que o nucleófilo encontra ao se aproximar do íon, já que uma das faces está impedida pelo grupo acetóxi no carbono C-4 (face *Si*).⁵⁵ Esta aproximação preferencial do nucleófilo ocorre então pelo lado oposto da face ocupada pelo grupo acetóxi no íon *N*-acilimínio cíclico (face *Re*), Figura 8.

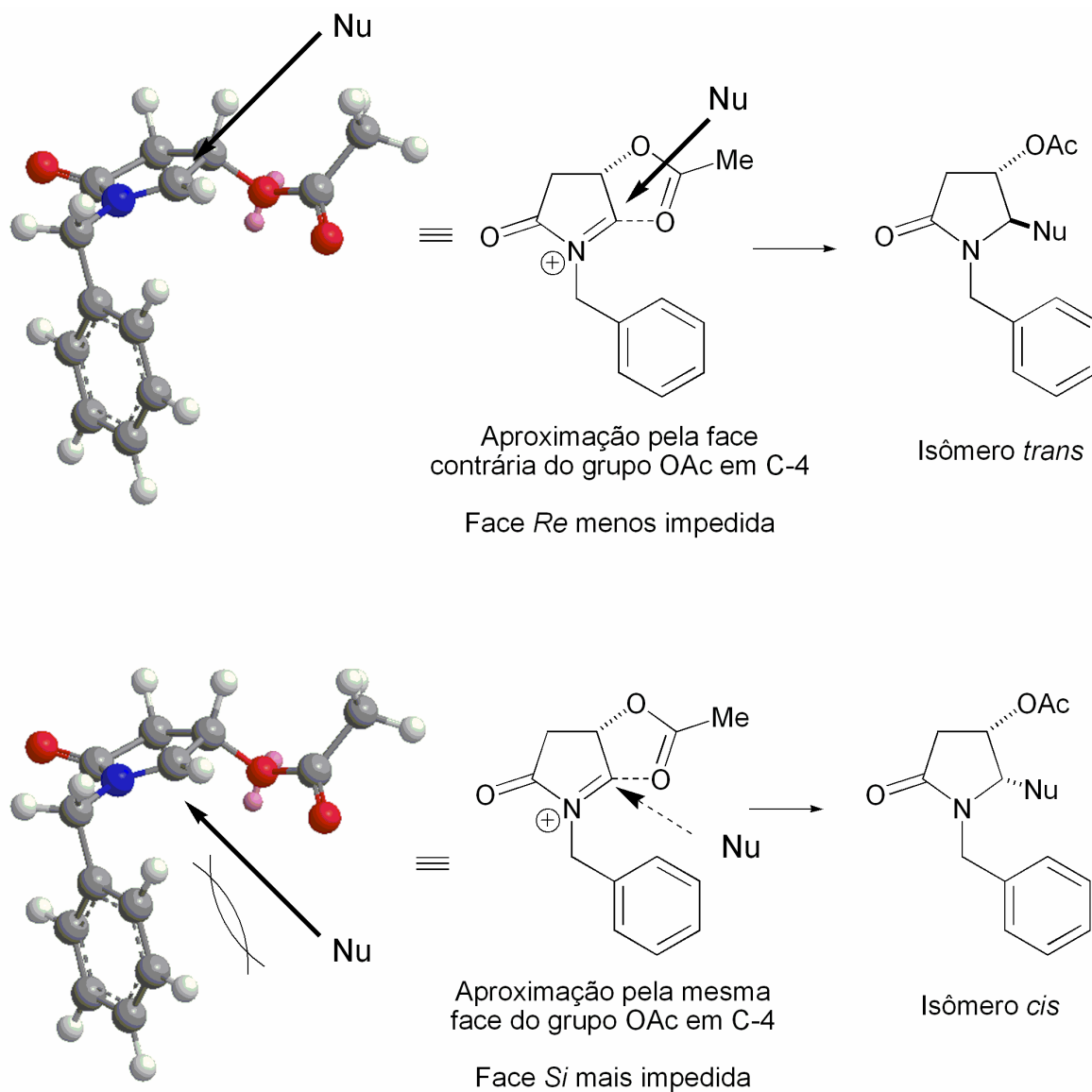
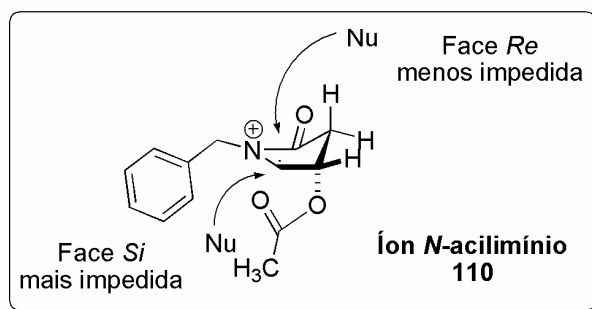
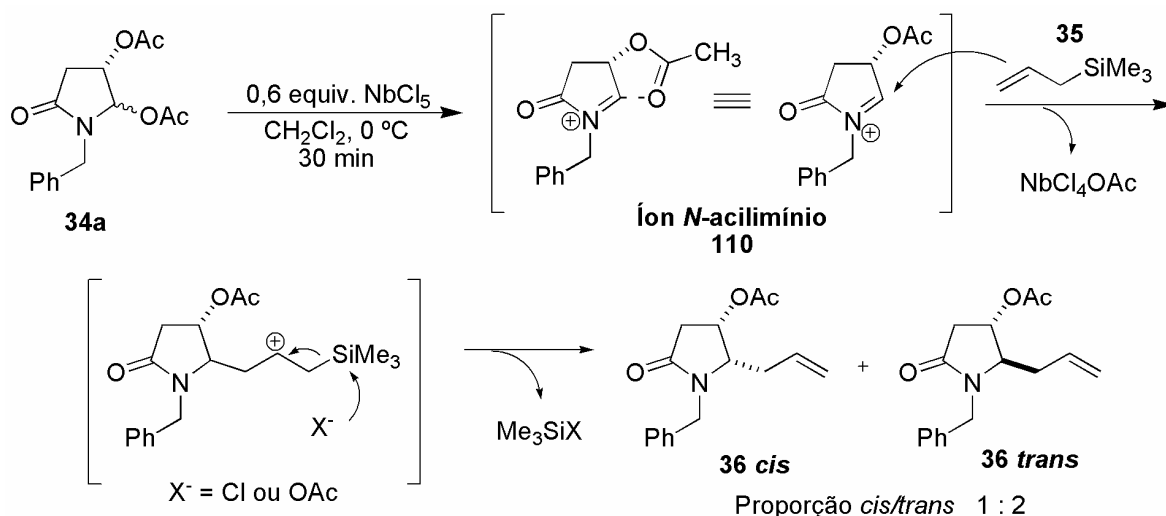


Figura 8 – Representação das aproximações dos nucleófilos ao íon *N*-acilímínio pelas faces *Si* e *Re*.

Um mecanismo plausível foi proposto para a adição do aliltrimetilsilano e está demonstrado no Esquema 40. A dupla ligação do aliltrimetilsilano promove um ataque nucleofílico no átomo de carbono α -amídico gerando um carbocátion vizinho ao grupo trimetilsilila, que é estabilizado pela doação da ligação σ C-Si ao orbital p vazio do carbocátion. O grupo trimetilsilila, por sua vez, sofre o ataque de um íon cloreto (Cl^-) ou até mesmo do íon acetato (AcO^-), fornecendo o produto α -amidoalquilado e TMSCl ou TMSOAc.



Esquema 40 – Mecanismo proposto para a adição do aliltrimetilsilano ao íon *N*-acilimínio.

Similarmente aos estados de transição para o ataque nucleofílico do silileno éter da acetofenona ao íon *N*-acilimínio **110**, propostos por Pilli e Russowsky,^{39,56} foram sugeridos estados de transição para o ataque nucleofílico do aliltrimetilsilano ao íon *N*-acilimínio **110**, na tentativa de explicar a ligeira preferência na formação do estereoisômero *trans* (Figura 9).

Em ambos os estados de transição **ET I** e **ET II**, as aproximações *antiperiplanar* e *synclinal* do aliltrimetilsilano ao íon *N*-acilimínio, pela face menos impedida, apresentam o menor efeito estéreo favorecendo a formação do isômero majoritário **36 trans**. Já nos estados de transição **ET III** e **ET IV**, o acesso do nucleófilo ao sítio eletrofílico do íon *N*-acilimínio é menor devido ao maior efeito estéreo entre os grupos acetóxi e trimetilsilila, o que desestabiliza os estados de transição e a formação do isômero **36 cis** (Figura 9).

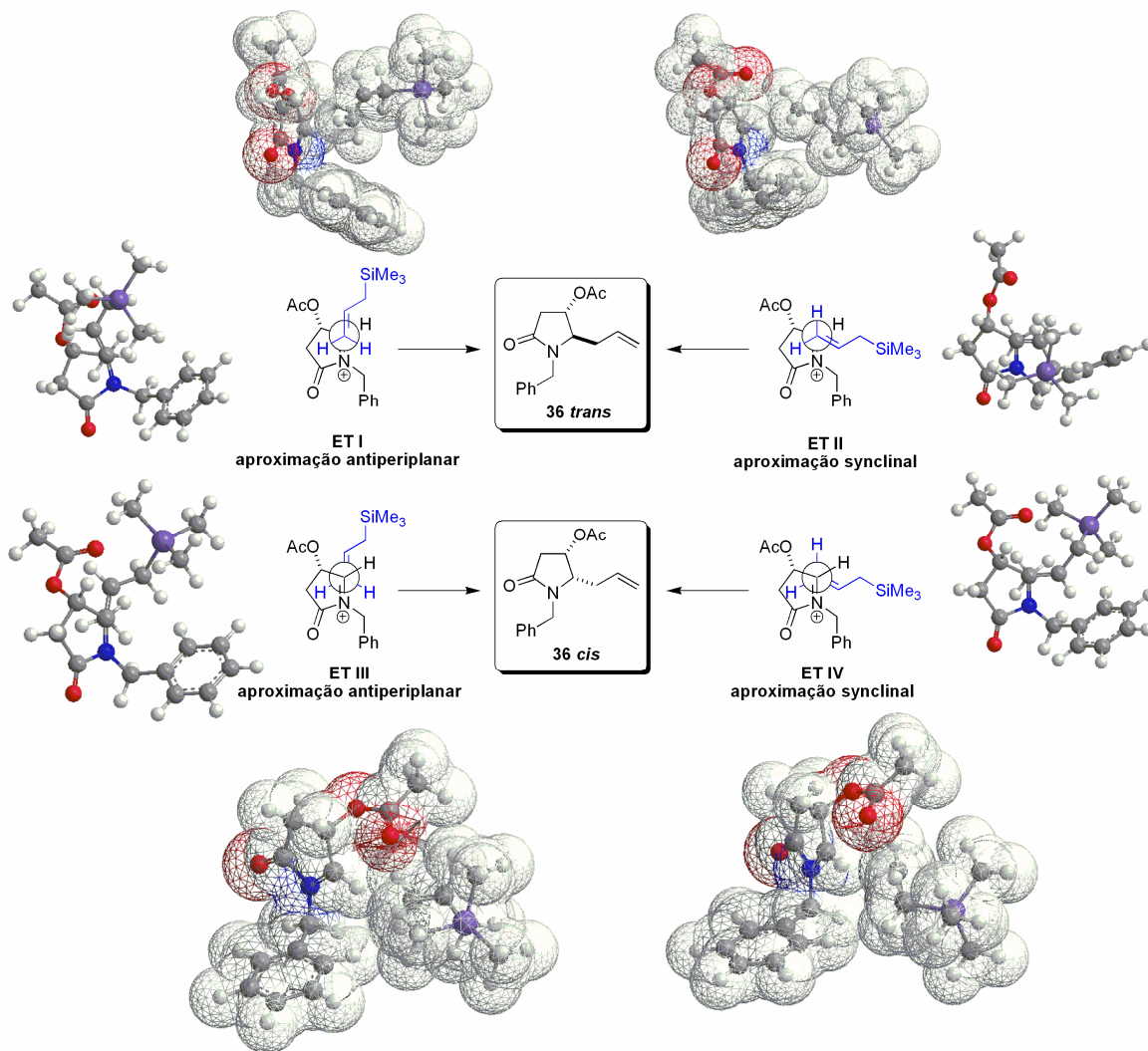


Figura 9 - Estados de transição sugeridos para a seletividade observada no ataque do alilsilano ao íon *N*-acilimínio.

A metodologia aqui desenvolvida, usando NbCl_5 como ácido de Lewis, apresentou-se eficaz, uma vez que quantidades subestequiométricas (0,6 equivalente) de NbCl_5 foram suficientes para promover a formação do íon *N*-acilimínio **110**. Além disso, os produtos de adição nucleofílica derivados do aliltrimetilsilano foram isolados em bons rendimentos (80-86%).⁹⁷

Comparada com as outras metodologias descritas na literatura, esta apresentou como grande vantagem o rendimento superior dos produtos isolados

⁹⁷ Andrade, C. K. Z.; Rocha, R. O.; Russowsky, D.; Godoy, M. N. *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, *16*, 535.

em relação aos demais ácidos de Lewis (Tabela 2). Entretanto, foi observada uma desvantagem em relação ao tempo reacional. Acredita-se que o pentacloro de nióbio possa estar influenciando no tempo da reação, uma vez que, quando outros ácidos de Lewis (TMSOTf e BF_3OEt_2) são empregados neste mesmo tipo de reação, os produtos são formados em um tempo reacional menor, cerca de 3h.⁹⁸

A proporção *cis/trans* encontrada na metodologia desenvolvida, 1:1,75 em favor do isômero *trans*, se comparou à proporção encontrada quando usado BF_3OEt_2 (compare as entradas 2 e 4)⁵⁵ e ligeiramente inferior à proporção obtida usando-se TMSOTf e InCl_3 (compare entradas 1 e 3 com 4)^{55,56}. Por outro lado, a quantidade do ácido de Lewis utilizado, quantidades subestequiométricas de NbCl_5 (0,6 equivalente)⁹⁷ foram suficientes para promover a formação do íon *N*-acilimínio, similarmente ao uso de InCl_3 (0,6 equivalente)⁵⁶ e menor em relação ao uso de BF_3OEt_2 (1,0 equivalente).

Tabela 2 – Condições reacionais descritas na literatura para a adição de aliltrimetilsilano à α -acilóxi lactama **34a**.

Entrada	Ácido de Lewis (eq)	Temp. (°C)	Tempo (h)	<i>cis:trans</i>	Rend. (%)	Ref.
1	TMSOTf (0,25)	-20	3	1:2,5	81	55
2	BF_3OEt_2 (1,0)	-20	3	1:2	90 ^a	55
3	InCl_3 (0,6)	0	3	1:3	70	56
4	NbCl_5 (0,6)	0 – TA	2/18	1:1,75	86	97

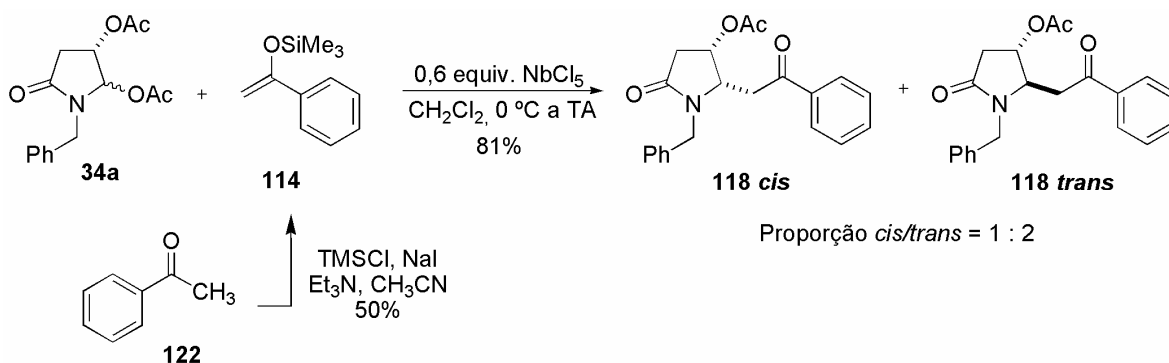
a) Conversão.

Uma vez otimizadas as condições reacionais e estabelecida uma metodologia eficiente para a geração do íon *N*-acilimínio quiral derivado da α -acetóxi lactama **34a** (0,6 equivalente de NbCl_5 em DCM, por 30 minutos à 0 °C, e posteriormente adição de 2,0 equivalentes de nucleófilo), partiu-se para os testes com os demais nucleófilos.

⁹⁸ Yoda, H.; Kitayama, H.; Katagiri, T.; Tanabe, K. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 3313.

Nucleófilo: Sililenoléter da Acetofenona

O sililenoléter da acetofenona foi preparado de acordo com o procedimento de Dunogues e colaboradores.⁹⁴ Neste procedimento, a acetofenona foi tratada com iodeto de sódio (NaI) ativado, trietilamina (Et₃N) e clorotrimetilsilano (TMSCl), em acetonitrila, fornecendo o respectivo sililenoléter **114**, em 50% de rendimento (Esquema 41). A adição de 2 equivalentes do sililenoléter **114** ao íon *N*-acilimínio, gerado *in situ*, à 0 °C, forneceu uma mistura diastereoisomérica *cis/trans* dos produtos de adição **118**, em 81% de rendimento, na proporção de 2:1 em favor do isômero *trans*. Houve a necessidade de deixar a temperatura subir gradualmente até atingir a temperatura ambiente.



Esquema 41 – Adição do sililenoléter da acetofenona **114**.

Não se sabe se o tempo reacional e a temperatura influenciam na formação dos produtos, pois em CCD, os produtos **118 cis** e **trans** apresentaram o mesmo R_f da mancha característica do consumo do reagente de partida **34a** (mancha mais polar), o que dificultou saber se já havia sido consumido todo o íon.

A mistura diastereoisomérica dos produtos de adição de **118** foi caracterizada por espectroscopias de infravermelho, RMN ¹H e RMN ¹³C e comparadas com dados da literatura.⁵⁶ Ambos os espectros de ressonância apresentaram os sinais característicos da mistura diastereoisomérica *cis/trans* para os compostos derivados da adição nucleofílica do sililenoléter da acetofenona.

A proporção de 2,4:1 dos isômeros foi determinada pela integração do próton α -oxigênio (H_4). Para o isômero **118 trans**, H_4 apresentou deslocamento de 5,11 ppm, na forma de um duplo tripleto com constantes de acoplamento de $J_d = 6,3$ Hz e $J_t = 1,5$ Hz e H_5 apareceu como um duplo duplo dubleto em 4,00 ppm e constantes de acoplamento de 1,2, 5,0 e 6,3 Hz. Já para o isômero **118 cis**, H_4 teve um deslocamento de 5,00 ppm na forma de um duplo duplo dubleto com $J = 7,0, 2,1$ e $1,0$ Hz (Figuras 10 e 11).

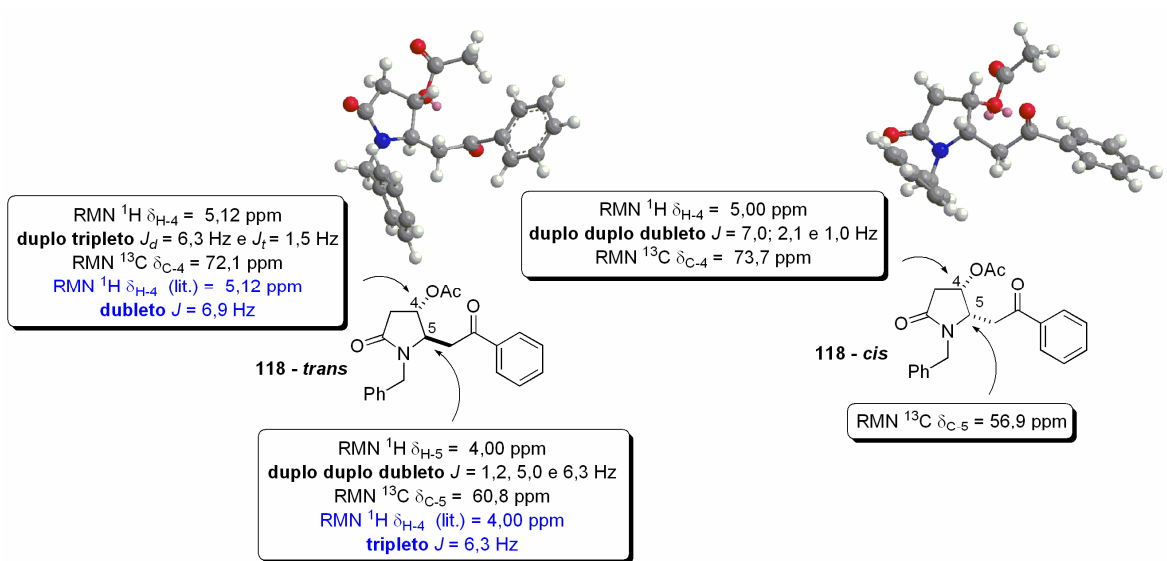


Figura 10 – Representação esquemática dos deslocamentos e constantes de acoplamento de H_4, H_5 e C_4, C_5 dos compostos **118 cis** e **118 trans**.

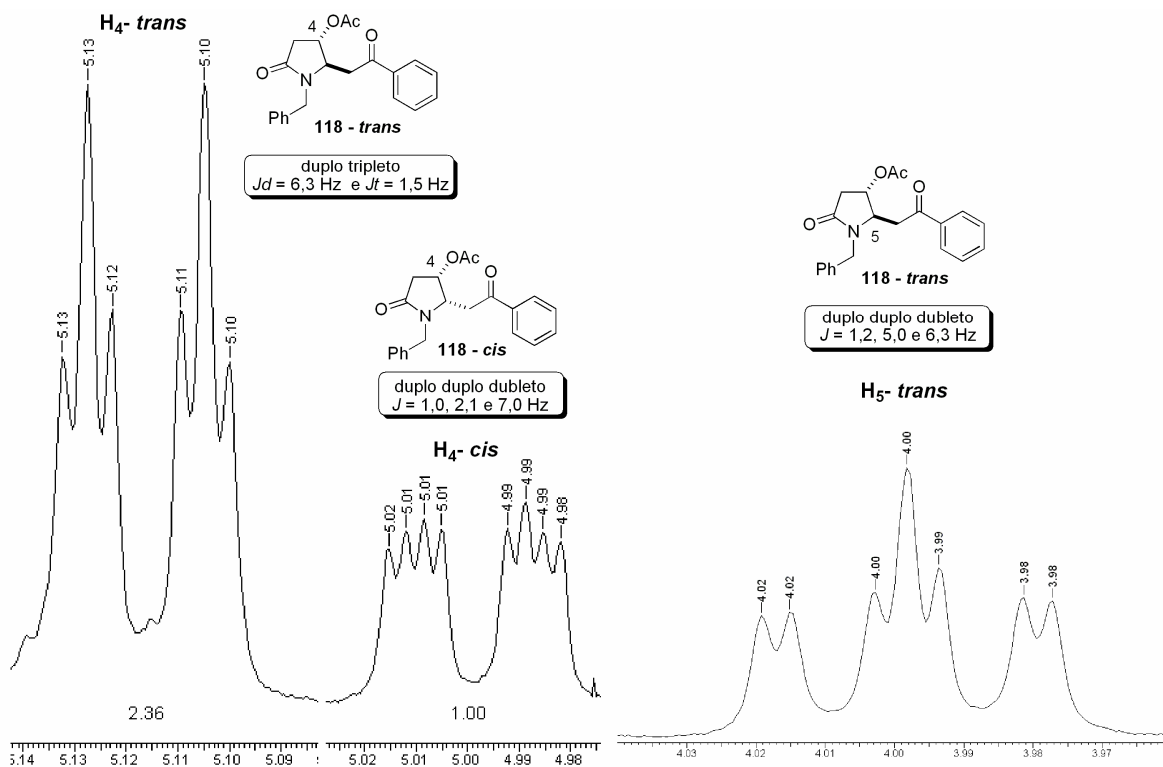


Figura 11 – Ampliação da região 4,97 a 5,14 ppm e 3,97 a 4,03 ppm no espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), referente ao deslocamento dos sinais de H_4 e H_5 , respectivamente, para os compostos **118 cis** e **118 trans**.

Esta seletividade *trans* preferida pode ser explicada pelo impedimento estéreo encontrado pelo sililenoléter ao se aproximar pela mesma face em que se encontra o grupo acetóxi. Pilli e Russowsky^{39b,56,92} sugeriram estados de transição com aproximações *antiperiplanar* e *synclinal* que justificam a formação majoritária do isômero *trans* (Figura 12). Em **ET I** e **ET II**, o nucleófilo apresenta o menor efeito estéreo, favorecendo a formação do produto **118 trans**. Já **ET III** apresenta o maior impedimento estéreo entre os grupos acetóxi e trimetilsililóxi, desestabilizando o estado de transição e a formação do produto **118 cis**.

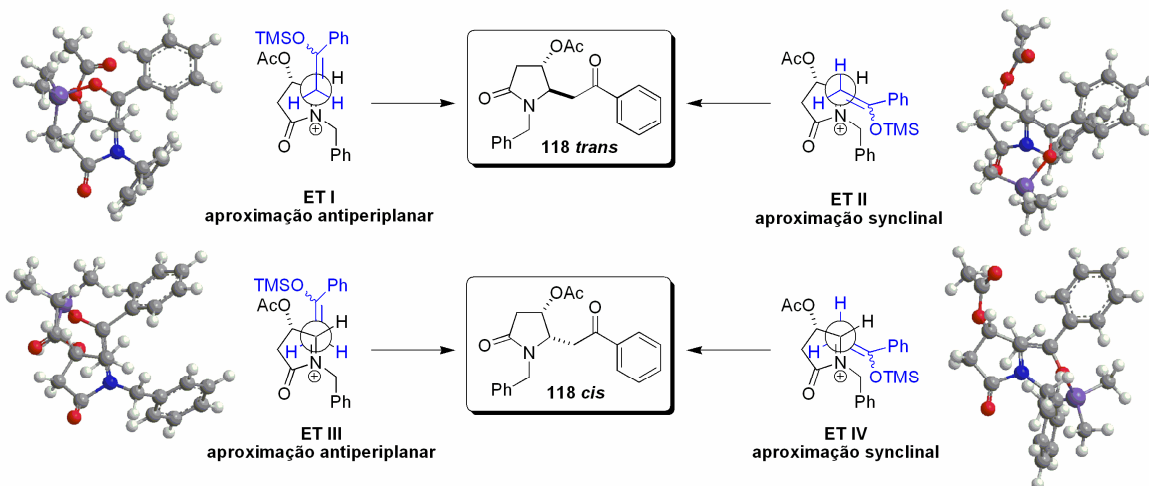


Figura 12 – Possíveis estados de transição que levam a **118 cis** e **118 trans**, propostos por Pilli e Russowsky.^{56,92}

Nucleófilo: Indol (115)

O indol **115** apresenta um caráter nucleofílico acentuado, principalmente na posição 3, devido à deslocalização do par de elétrons livres do átomo de nitrogênio, aumentando a densidade eletrônica no átomo de carbono 3. Essa mesma deslocalização e aumento de densidade de carga podem ser observados nas posições 5 e 7 (Figura 13).

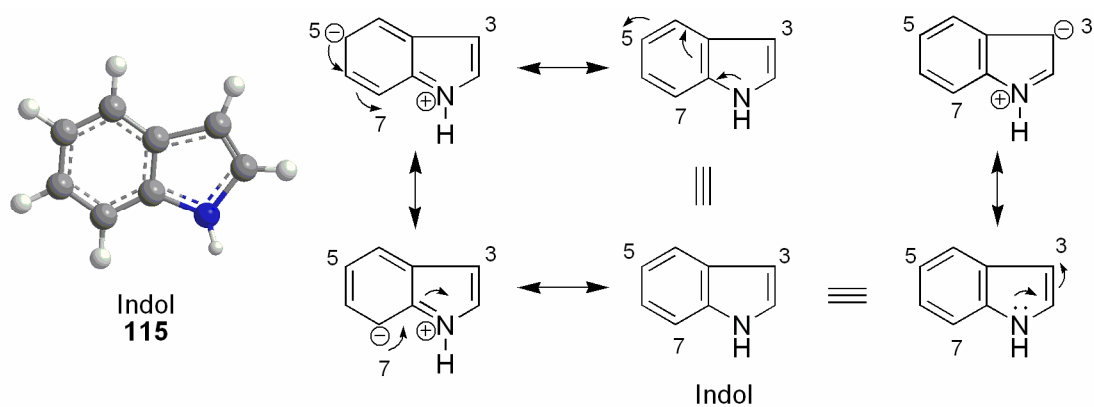
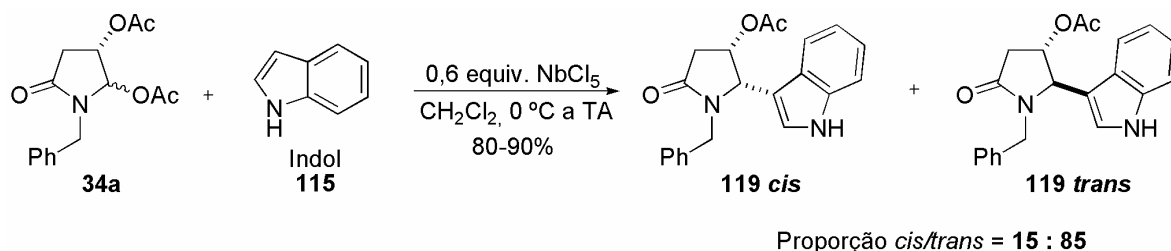


Figura 13 – Estruturas de ressonância do indol, indicando as posições de possíveis alquilações devido à maior densidade eletrônica.

Vale salientar a ausência de estudos sobre a diastereosseletividade da adição nucleofílica intermolecular de indol e seus derivados a íons *N*-acilimínio, o que nos forneceu dois novos compostos (Esquema 42).



Esquema 42 – Adição nucleofílica do indol 115.

Os rendimentos das reações de adição do indol ao íon *N*-acilimínio variaram de acordo com a Tabela 3:

Tabela 3 – Condições reacionais usando indol 115 como nucleófilo.^a

Entrada	Nu (equiv.)	Temp. (°C)	Tempo (h)	Rend. (%)
1	Indol (1,2)	0 – TA	20	80
2	Indol (2,0)	0 – TA	18	90

a) Foi utilizado 0,6 equivalente de NbCl₅.

Após a geração do íon *N*-acilimínio, à 0 °C, adicionaram-se 1,2 e 2,0 equivalentes do indol para atacar o íon gerado, respectivamente nas entradas 1 e 2 da Tabela 3. Deixou-se a temperatura subir à TA, mantendo-as sob agitação magnética por mais 21 e 18 h, respectivamente.

A reação foi acompanhada por CCD e, inicialmente, a primeira placa (30 minutos de reação) apresentou várias manchas, sendo uma referente ao excesso de indol, outra referente à formação do produto e uma terceira referente à α -hidróxilactama (o que caracteriza a formação do íon *N*-acilimínio); na segunda placa (3 h de reação), as mesmas manchas continuaram aparecendo, sendo uma mais escura na altura da mancha característica do íon *N*-acilimínio (mancha do

produto) e, na terceira placa (18-21 h de reação) apresentou apenas as manchas da sobra do excesso de indol e do produto de adição. Isto dificultou estimar o tempo reacional, portanto, não se sabe se o mesmo influenciou na obtenção dos produtos.

A reação de adição do indol forneceu uma mistura de 85:15 em favor do isômero **119 trans**, após purificação em coluna cromatográfica (20% acetato de etila/hexano), em ótimos rendimentos: 90% quando usados 2,0 equivalentes, e 80% utilizando-se 1,2 equivalentes do indol, indicando que não há a necessidade de se usar um excesso grande de indol como observado para os outros nucleófilos.

Os produtos de adição nucleofílica do indol foram caracterizados através das espectroscopias de infravermelho, ressonância magnética de hidrogênio e carbono 13. O espectro de RMN ^1H (300 MHz) apresentou os sinais característicos da mistura *cis/trans* de **119** para os compostos formados da adição nucleofílica do indol ao íon *N*-acilimínio derivado do ácido (*S*)-málico (Figura 14).

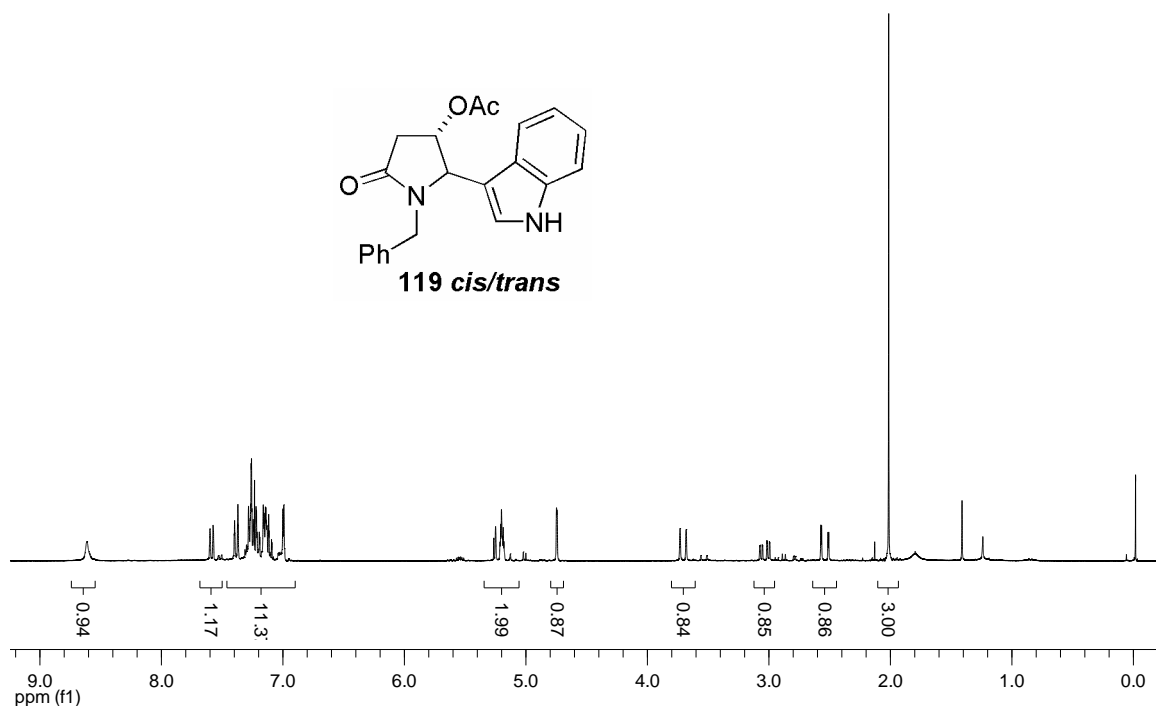


Figura 14 – Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) dos compostos **119 cis/trans**.

A proporção de 85:15 dos isômeros foi determinada pela integração do próton α -nitrogênio (H_5). Para o isômero **119 trans**, H_5 apresentou deslocamento de 4,76 ppm na forma de um dubleto com $J_{H_4-H_5} = 1,4$ Hz. Para o isômero **119 cis**, H_5 teve um deslocamento de 5,03 ppm, na forma de dubleto com $J_{H_4-H_5} = 6,2$ Hz (Figuras 15 e 16).

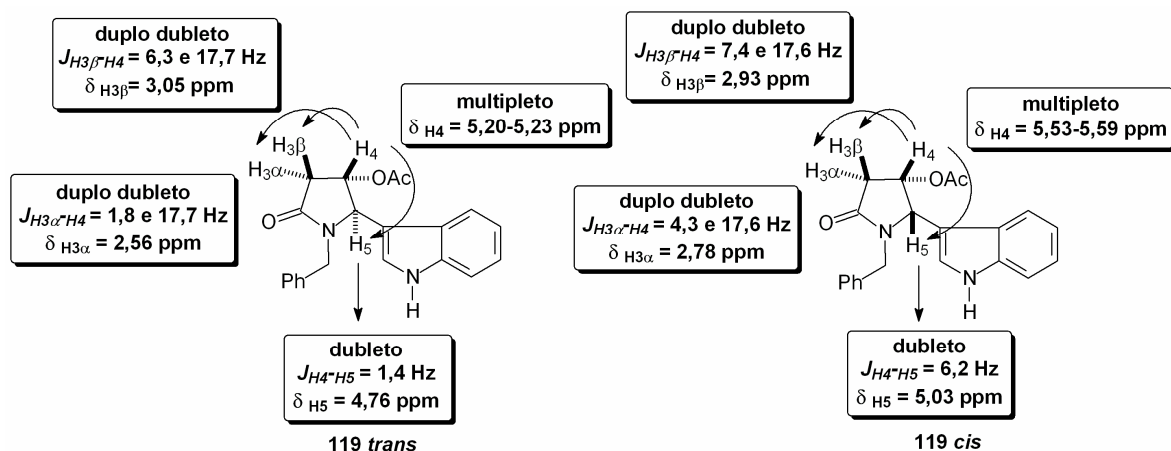


Figura 15 – Representação esquemática dos deslocamentos e constantes de acoplamentos dos hidrogênios do anel amídico dos compostos **119 cis/trans**.

A atribuição da stereoquímica foi feita com base em dados experimentais de RMN da literatura⁵⁵ para uma série de compostos, sendo que para os compostos *trans*, as constantes de acoplamentos entre H_4 e H_5 apresentaram valores menores que 1,0 Hz e para os compostos *cis* as constantes de acoplamentos entre H_4 e H_5 variam entre 5,0 e 6,0 Hz.

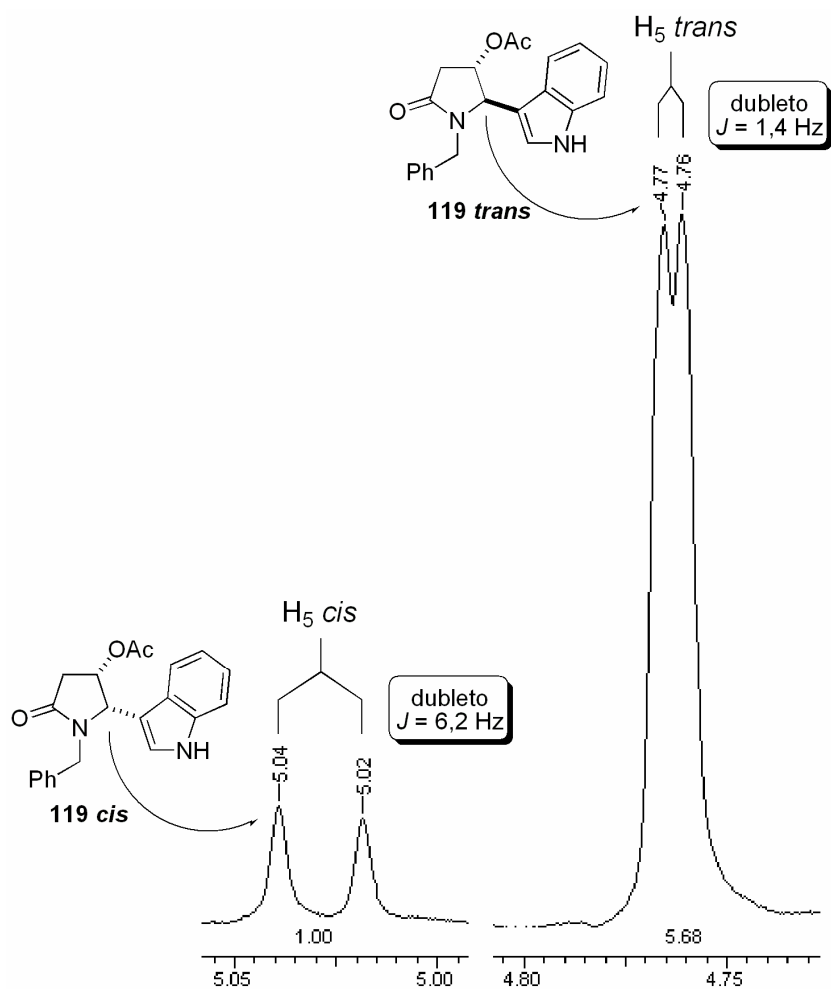


Figura 16 – Ampliação da região 4,70 a 5,05 ppm no espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), referente ao deslocamento dos sinais de H₅ para os compostos **119 cis** e **119 trans**.

O espectro de RMN ^{13}C apresentou os sinais referentes à mistura diastereoisomérica **119 cis** e **119 trans**, sendo que os sinais de maior intensidade se referem ao isômero principal **119 trans** (Figura 17).

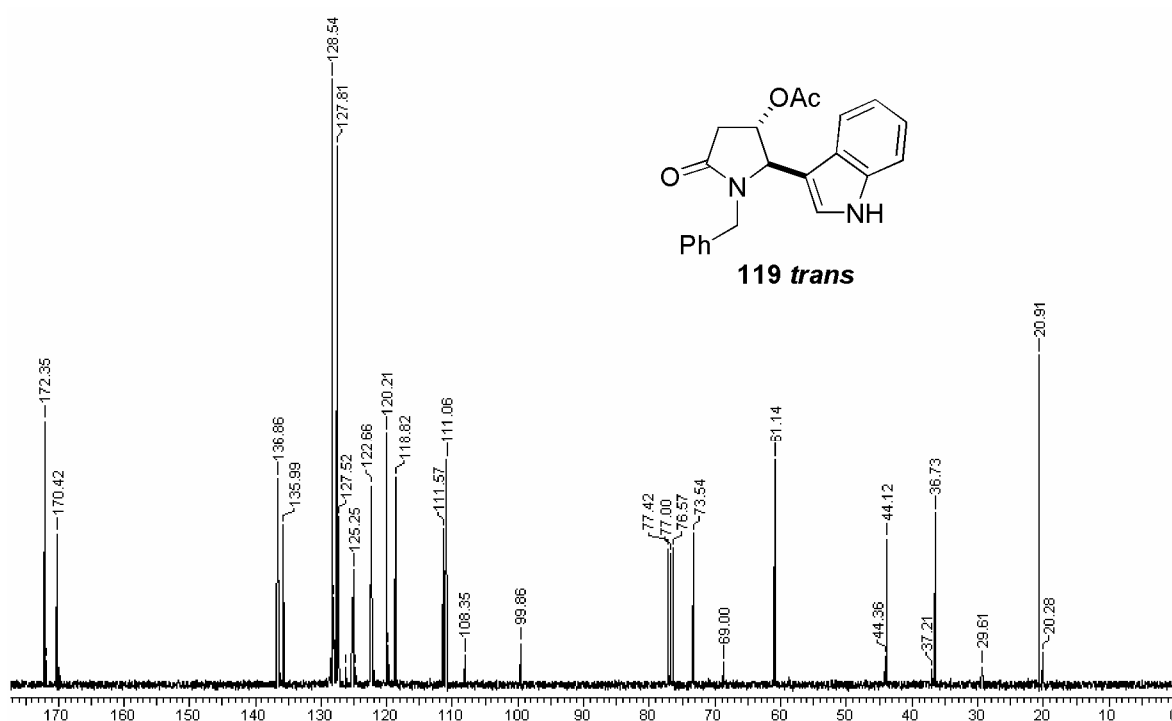


Figura 17 – Espectro de RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) dos compostos **119 cis/trans**.

Esta proporção de 5,7:1 em favor do isômero *trans* pode ser explicada pela natureza do nucleófilo utilizado, uma vez que o indol é volumoso. A aproximação do indol pela face menos impedida (face contrária ao do grupo –OAc) é mais favorecida em relação à aproximação do nucleófilo pela mesma face do grupo acetóxi. Como no caso do sililenoléter da acetofenona, foram propostos estados de transição com aproximações *antiperiplanar* e *synclinal* do nucleófilo, sendo que o ET *synclinal* é mais estável que o *antiperiplanar* devido às interações repulsivas entre o anel aromático do indol e o grupo acetóxi (Figura 18).

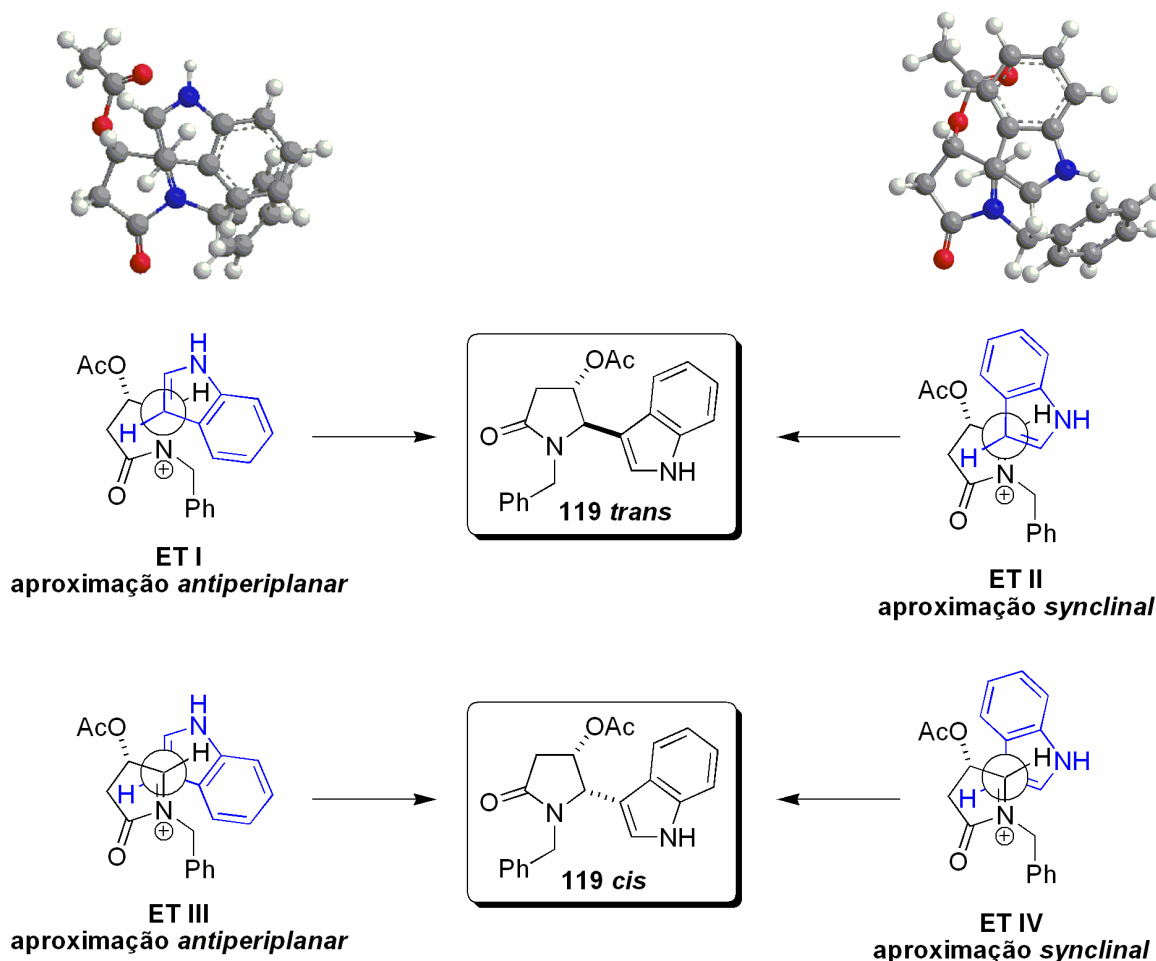


Figura 18 – Possíveis estados de transição que levam a **119 cis/trans**.

Estudo teórico sobre a estabilidade molecular dos compostos **119 cis** e **119 trans**.

Estudos teóricos de mecânica e dinâmica moleculares (métodos matemáticos semi-empíricos) foram realizados com o objetivo de observar os espaços conformacionais dos dois diastereoisômeros, o **119 cis** (*SS*) e o **119 trans** (*RS*), e verificar a relação de estabilidade entre eles. Os cálculos computacionais envolvendo mecânica molecular foram conduzidos através da

interface gráfica de *InsightII 2.000*⁹⁹ e pelos programas *Builder/Analysis* e *Discover*¹⁰⁰ com o campo de força *CFF91*.^{101,102}

A Estratégia dos Cálculos

Após construção da molécula e triagem das conformações provenientes das trajetórias de dinâmicas, as minimizações energéticas foram sistematicamente efetuadas. Três algoritmos matemáticos foram seqüencialmente usados: os algoritmos *Steepest Descent*, *Conjugate Gradient* e *BFGS*, até convergência do gradiente a 10^{-4} kcal.mol⁻¹.Å⁻¹. A distribuição de cargas parciais foi aquela calculada automaticamente e embutida no campo de força CFF. Não foram efetuados cálculos suplementares quânticos *ab-initio* ou semi-empíricos, por não ter sido julgado necessário.

As dinâmicas moleculares para o isômero **119 cis** (SS) e **119 trans** foram realizadas a 400 K, selecionando os confôrmeros por critérios de variações de energia; por análise comparativa de *clusters* de famílias conformacionais;¹⁰³ pelo desvio às médias quadradas (*rmsd* = *root means square deviation*) e pelas distâncias entre os pseudo-átomos posicionados nos centros de massa dos ciclos aromáticos e da pirrolidinona.

Após análise dos resultados, as conformações mais representativas foram progressivamente resfriadas a 298 K e suas energias minimizadas através dos algoritmos citados.

Dentre as 65000 diferentes orientações calculadas a 400 K, durante a trajetória dinâmica, algumas conformações se mostraram mais estáveis e com uma relação espacial que as distinguem de outras, após análise por diferentes

⁹⁹ InsightII /Builder/Analysis/Discover, Accelrys Inc., 9685 Scranton Road, San Diego, CA 92121-3752.

¹⁰⁰ Mackay, D. H. J.; Cross, A. J.; Hagler, A. T. In *Prediction of Protein Structure and the Principles of Protein Conformation*. Ch. 7, p. 317-358; Ed. Fasman, G. D. Plenum Press. New York & London, **1990**.

¹⁰¹ Maple, J. R.; Hwang, M.-J.; Jalkanen, K. J.; Stockfisch, T. P.; Hagler, A. T. *J. Comp. Chem.* **1998**, *19*, 430-58.

¹⁰² Hwang, M.-J.; Ni, X.; Walkman, M.; Ewig, C. S.; Hagler, A. T. *Biopolym.* **1998**, *45*, 435-68.

¹⁰³ Prado, Maria Aparecida, *Dinâmica de Cadeias Poliméricas*, Tese de Mestrado, Instituto de Química, Universidade de Brasília, orientação Maia, E.R., **1999**.

critérios. Para o isômero **119 cis**, ao serem resfriados à temperatura de 300K, cinco confôrmeros foram considerados preferenciais (Figura 19).

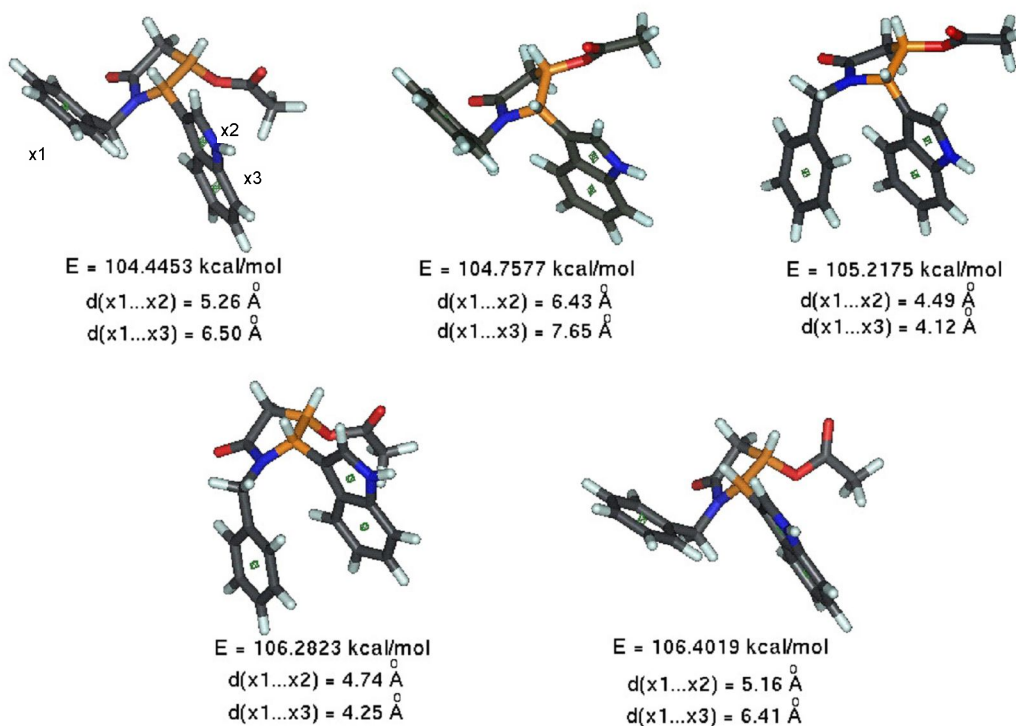


Figura 19 – Confôrmeros preferenciais para o isômero **119 cis** (SS). Os carbonos quirais estão indicados na cor laranja (SS).

Para o isômero **119 trans** (RS), a varredura de seu espaço conformacional conduziu a somente dois confôrmeros estáveis, dentre todas as flutuações calculadas sob temperatura de 400 K, com energias de 103,0094 e 103,7060 kcal.mol⁻¹ (Figura 20).

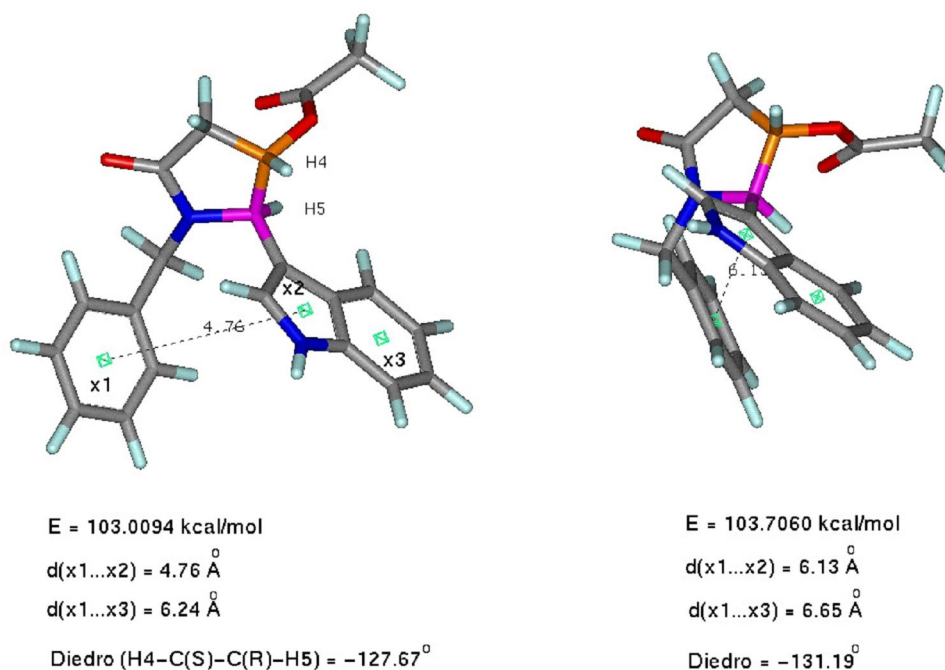


Figura 20 – Confôrmeros de maior estabilidade para o isômero **119 trans** (RS). Os carbonos quirais estão indicados na cor laranja (S) e magenta (R).

Comparando as conformações mais estáveis de cada um dos isômeros, pode-se perceber uma diferença de aproximadamente $1,4359 \text{ kcal.mol}^{-1}$ do confôrmero mais estável do isômero **119 trans** ($E = 103,0094 \text{ kcal.mol}^{-1}$) em relação ao confôrmero mais estável do isômero **119 cis** ($E = 104,4453 \text{ kcal.mol}^{-1}$), provando a maior estabilidade do isômero *trans* (Figura 21).

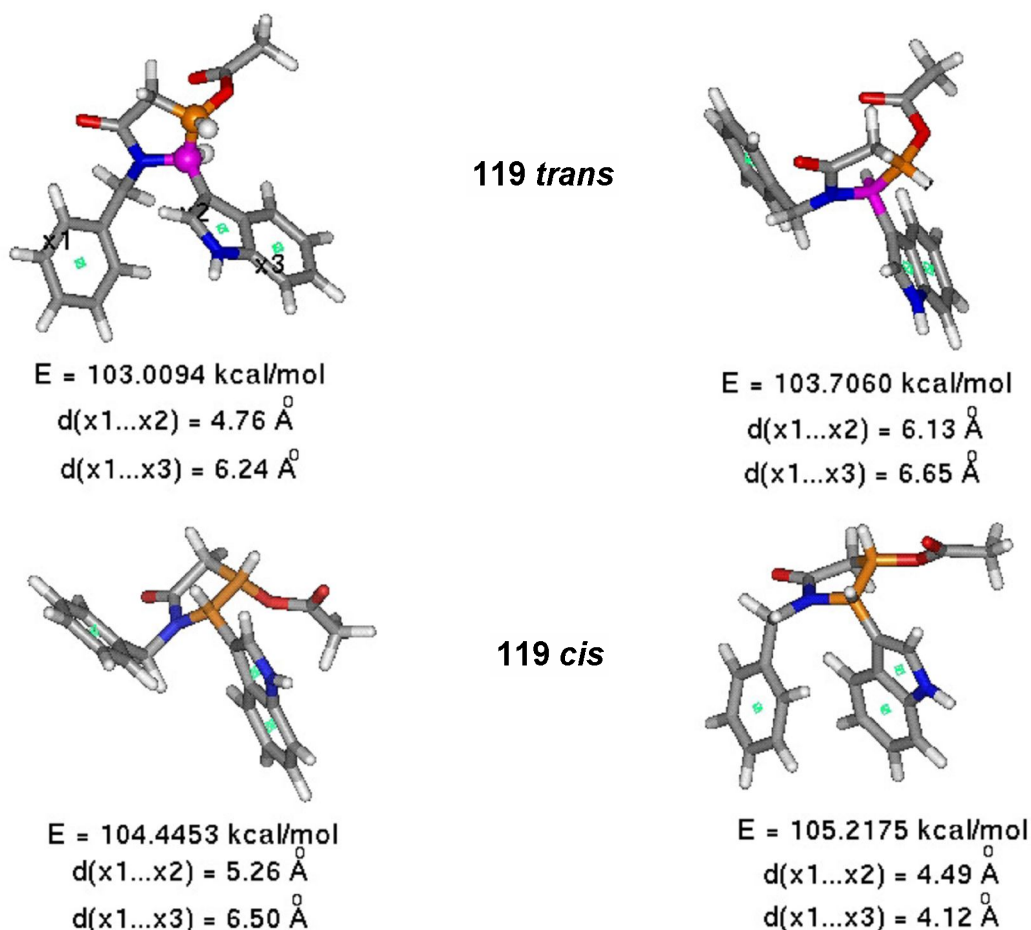


Figura 21 – Comparação das energias e das relações espaciais para os isômeros **119 cis/trans**.

Nucleófilo: *N*-sulfonilindol (116)

O *N*-sulfonilindol apresenta a mesma característica de deslocalização eletrônica sobre todo seu sistema π , entretanto, este é menos reativo que o indol devido ao grupo sulfona ligado ao átomo de nitrogênio ser um grupo altamente retirador de elétrons. Este grupo diminui a densidade eletrônica e, conseqüentemente o caráter nucleofílico do núcleo indólico, dificultando assim a sua alquilação ou substituição na posição 3 (Figura 22).

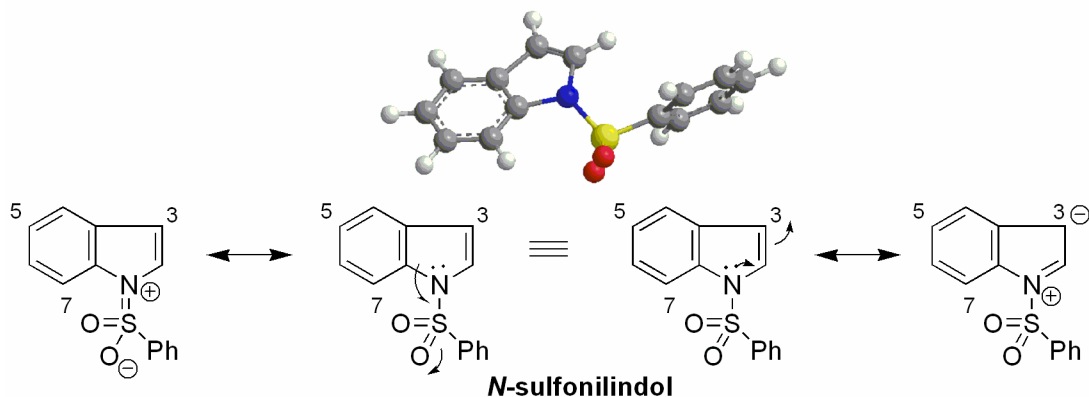
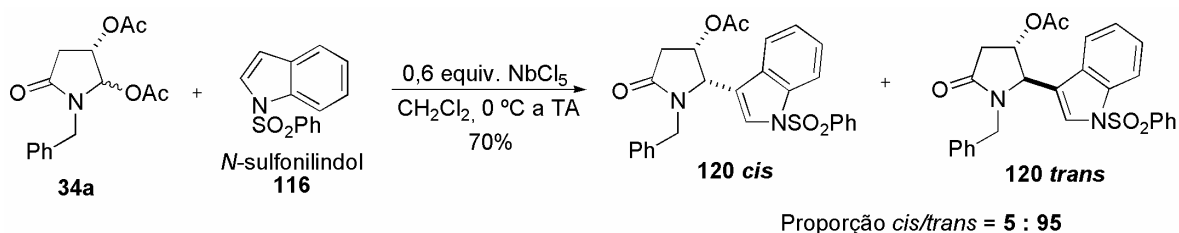


Figura 22 – Estruturas de ressonância no sistema π do *N*-sulfonylindol **116**.

Apesar da menor nucleofilicidade do *N*-sulfonylindol, este foi utilizado como nucleófilo. As mesmas condições reacionais foram empregadas na geração do íon *N*-acilimínio: 0,6 equivalente de NbCl_5 em diclorometano como solvente, à 0 °C, por 30 minutos. Uma vez formado o íon *N*-acilimínio, 2 equivalentes do *N*-sulfonylindol foram adicionados. Deixou-se a temperatura subir à TA, mantendo a mistura reacional sob agitação magnética por mais 36 h (Esquema 43).



Esquema 43 – Adição de *N*-sulfonylindol **116**.

A reação foi acompanhada por CCD durante toda a reação e a mancha característica da formação do produto apresentou o mesmo R_f da mancha que caracteriza a formação do íon *N*-acilimínio, dificultando estimar o tempo reacional necessário para o término da reação. Entretanto, após 36 horas a reação foi interrompida, isolando-se o produto de adição em bom rendimento (70%) e quase que exclusivamente como o isômero **120 trans** (95:5), após purificação em coluna cromatográfica.

O produto de adição nucleofílica do *N*-sulfonilindol foi caracterizado através das espectroscopias de infravermelho, ressonância magnética de hidrogênio e carbono 13. O espectro de RMN ^1H (300 MHz) apresentou os sinais característicos do produto **120 trans** (Figura 23).

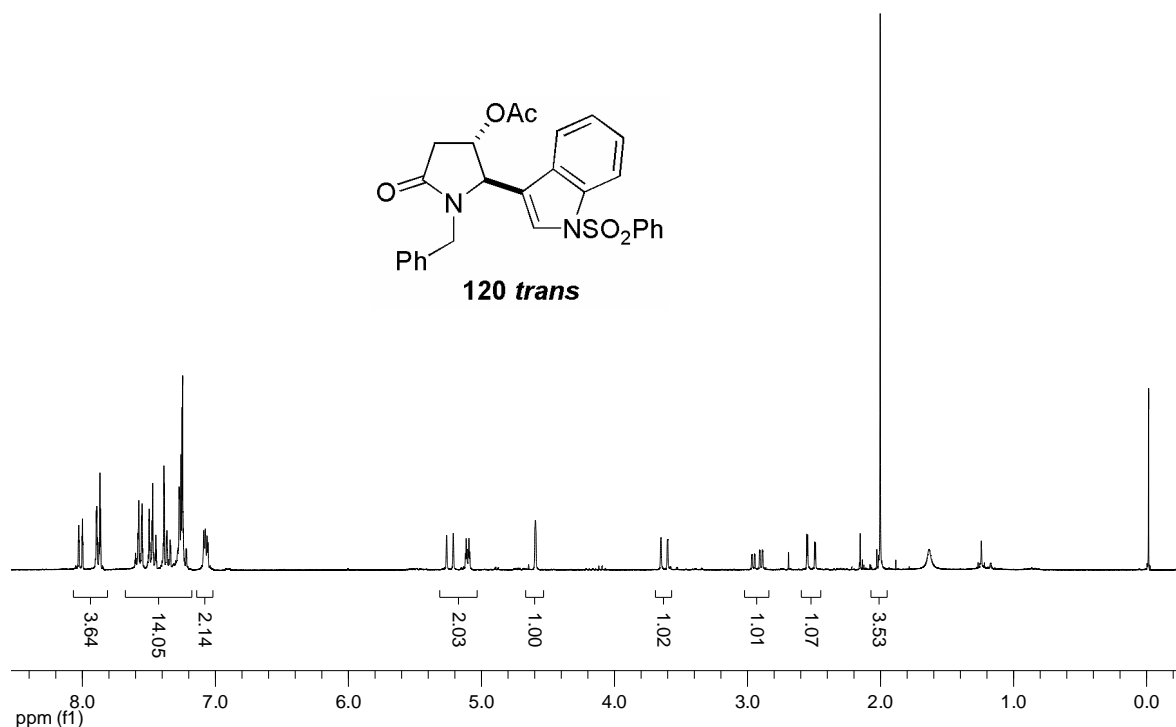


Figura 23 – Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **120 trans**.

A proporção de 95:5 dos isômeros foi determinada pela integração do próton α -nitrogênio (H_5). Para o isômero **120 trans**, H_5 apresentou deslocamento de 4,61 ppm na forma de um singlete largo. Já para o isômero **120 cis**, H_5 teve um deslocamento de 4,90 ppm, na forma de dubleto com $J_{\text{H}_4-\text{H}_5} = 6,0$ Hz (Figuras 24 e 25).

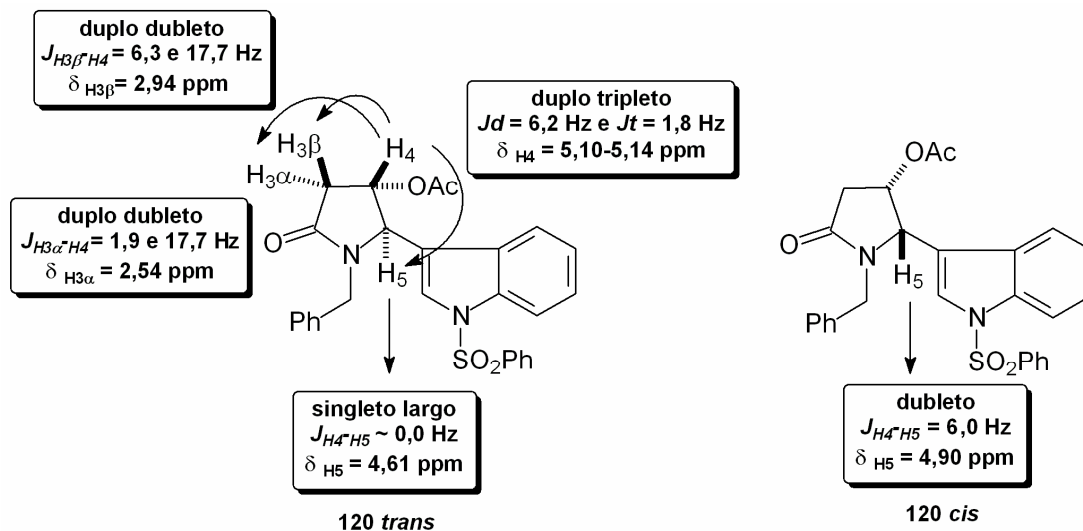


Figura 24 – Representação esquemática dos deslocamentos e constantes de acoplamentos dos hidrogênios do anel amídico dos compostos **120 cis/trans**.

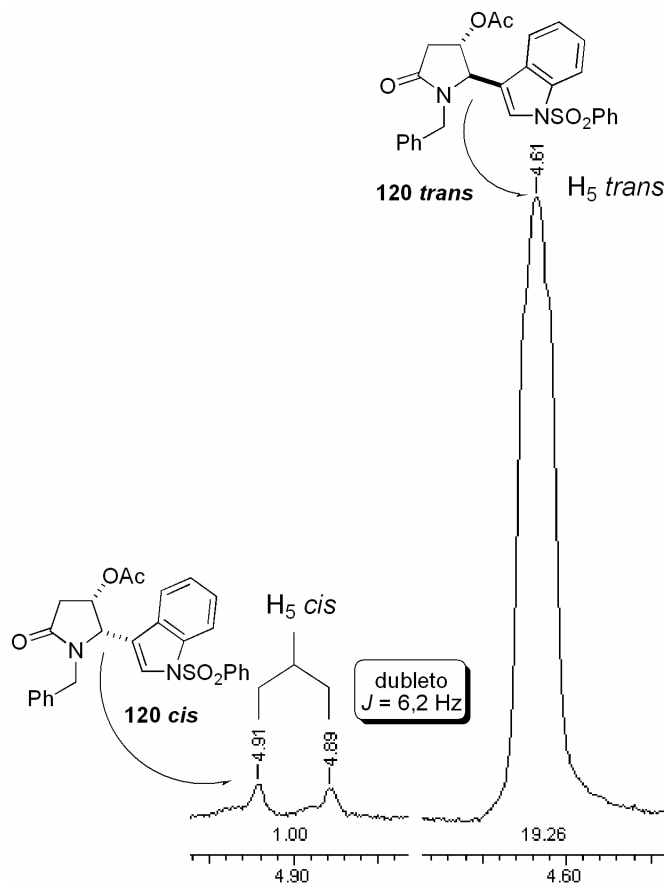


Figura 25 – Ampliação da região de 4,50 a 4,95 ppm do espectro de RMN ¹H referente ao deslocamento dos sinais de H₅ para os compostos **120 cis/trans**.

O espectro de RMN ^{13}C apresentou predominantemente os sinais referentes ao isômero **120 trans** (Figura 26).

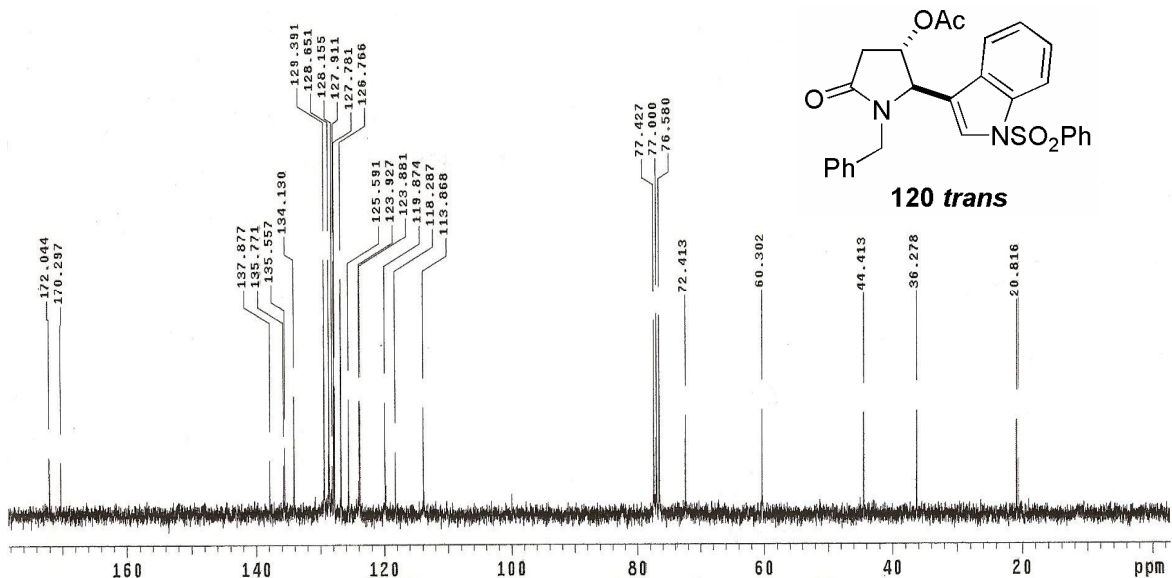


Figura 26 – Espectro de RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) do composto **120 trans**.

A respeito da regioquímica, como há uma maior densidade eletrônica nas posições 3, 5 e 7 do núcleo indólico, é de se esperar que ocorra competição na inserção de eletrófilos nestas três posições. No caso acima apresentado, a única regioquímica observada dos produtos obtidos, do ataque nucleofílico intermolecular do indol e do *N*-sulfonilindol, foi na posição 3, não se observando a formação dos outros regioisômeros nas posições 5 e 7 do anel indólico. Esta observação foi confirmada pelo desaparecimento do sinal na forma de dubleto, em 6,65 ppm, característico de H_3 do anel indólico, no espectro de RMN ^1H (Figura 27).

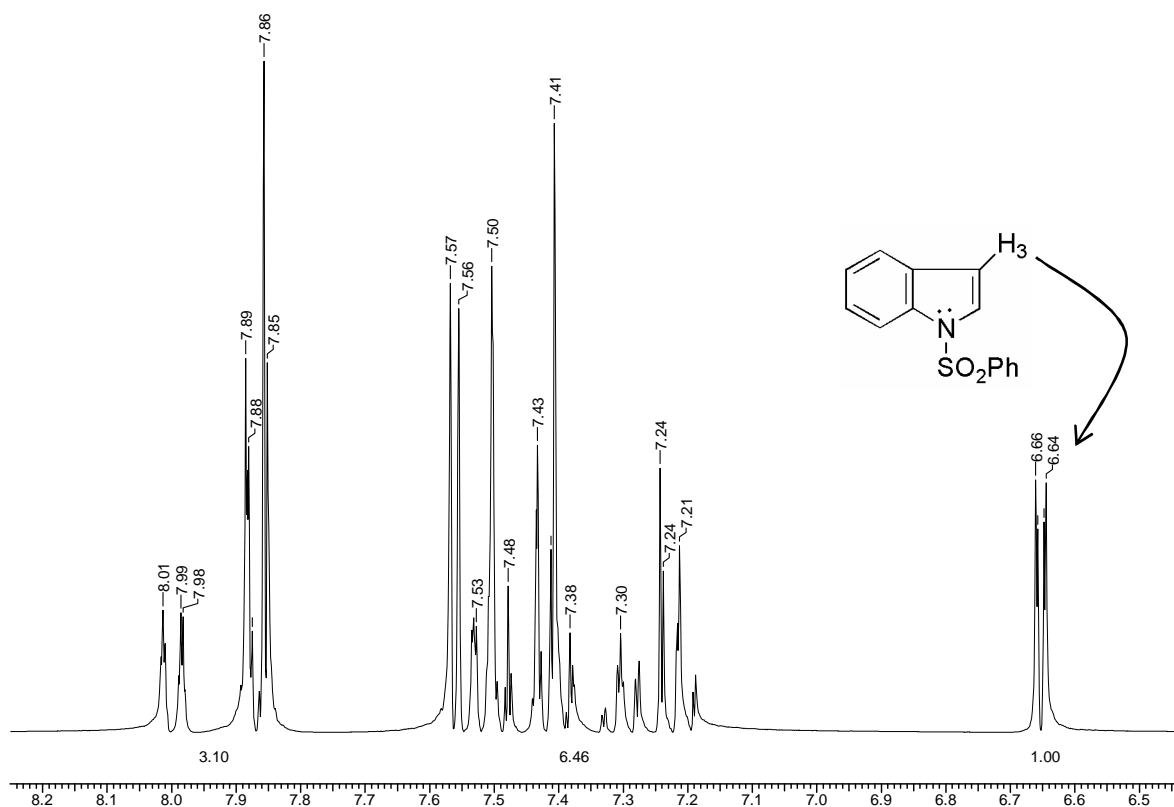


Figura 27 – Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do *N*-sulfonilindol **116**.

Estudo teórico sobre a estabilidade molecular dos compostos **120 cis** e **120 trans**

Estudos teóricos de mecânica e dinâmica moleculares (métodos matemáticos semi-empíricos) também foram realizados com o objetivo de observar os espaços conformacionais dos dois diastereoisômeros, o **120 cis** (*SS*) e o **120 trans** (*RS*), e verificar a relação de estabilidade entre eles. Os cálculos computacionais envolvendo mecânica molecular foram conduzidos da mesma maneira daqueles realizados para os compostos derivados do indol.

A estratégia de cálculos e a triagem das conformações espaciais utilizadas foram as mesmas empregadas para o composto derivado do indol.

Durante a trajetória dinâmica calculada a 400 K, algumas conformações se mostraram mais estáveis e com uma relação espacial que as distinguem de outras, após análise por diferentes critérios. Para o isômero **120 cis** (*SS*), ao

serem resfriados à temperatura de 300K, cinco confôrmeros foram considerados preferenciais (Figura 28).

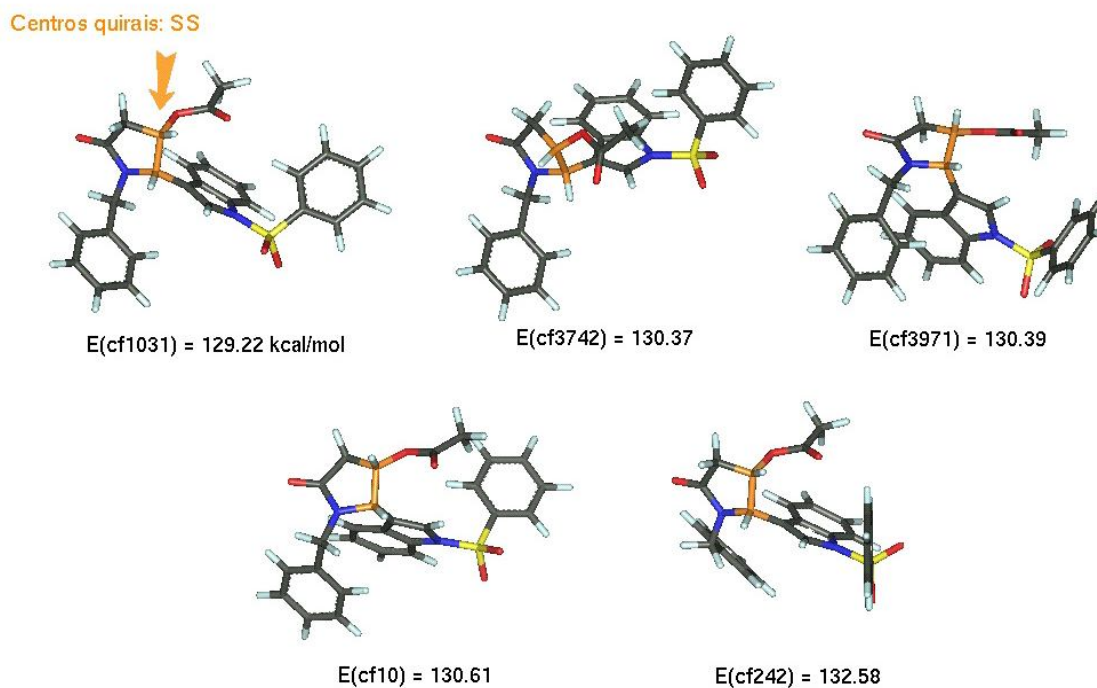


Figura 28 – Confôrmeros preferenciais para o isômero **120 cis** e seus valores de energia interna. O átomo de enxofre está indicado pela cor amarela.

Para o isômero **120 trans** (*RS*), a varredura de seu espaço conformacional conduziu a oito confôrmeros estáveis, dentre todas as flutuações calculadas sob temperatura de 400 K, se mostrando bem mais flexível (Figura 29).

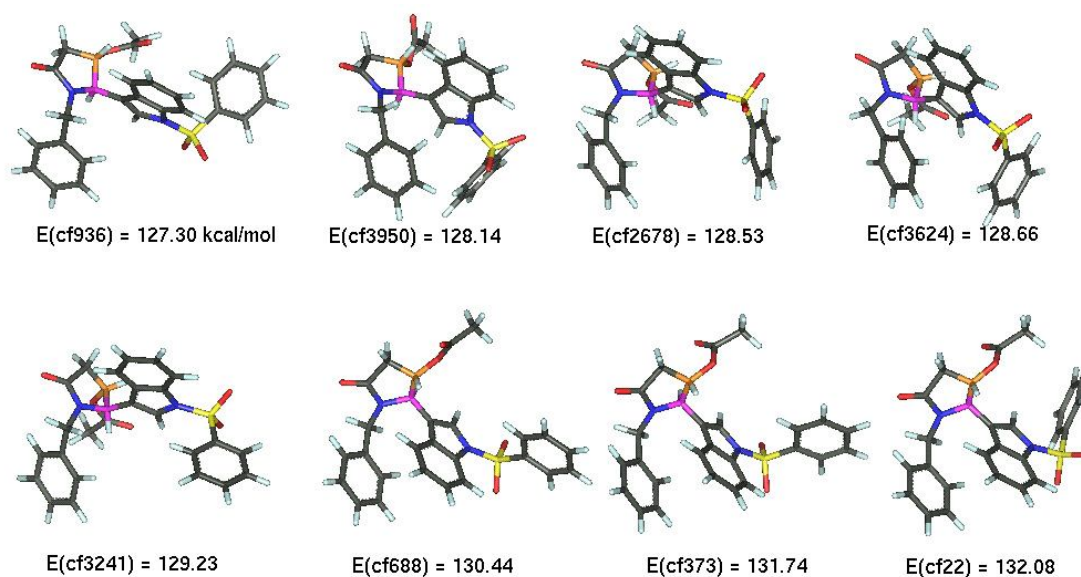


Figura 29 – Confômeros preferenciais para o isômero **120 trans** e seus valores de energia interna.

Comparando as conformações mais estáveis de cada um dos isômeros, pode-se perceber uma diferença de aproximadamente $1,92 \text{ kcal.mol}^{-1}$ do confômero mais estável do isômero **120 trans** ($E = 127,30 \text{ kcal.mol}^{-1}$), em relação ao confômero mais estável do isômero **120 cis** ($E = 129,22 \text{ kcal.mol}^{-1}$), indicando uma maior estabilidade do isômero *trans* em relação ao isômero *cis*. Além disso, uma preferência na formação do isômero *trans*, devido ao ganho de energia de aproximadamente $2,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$ (Figura 30).

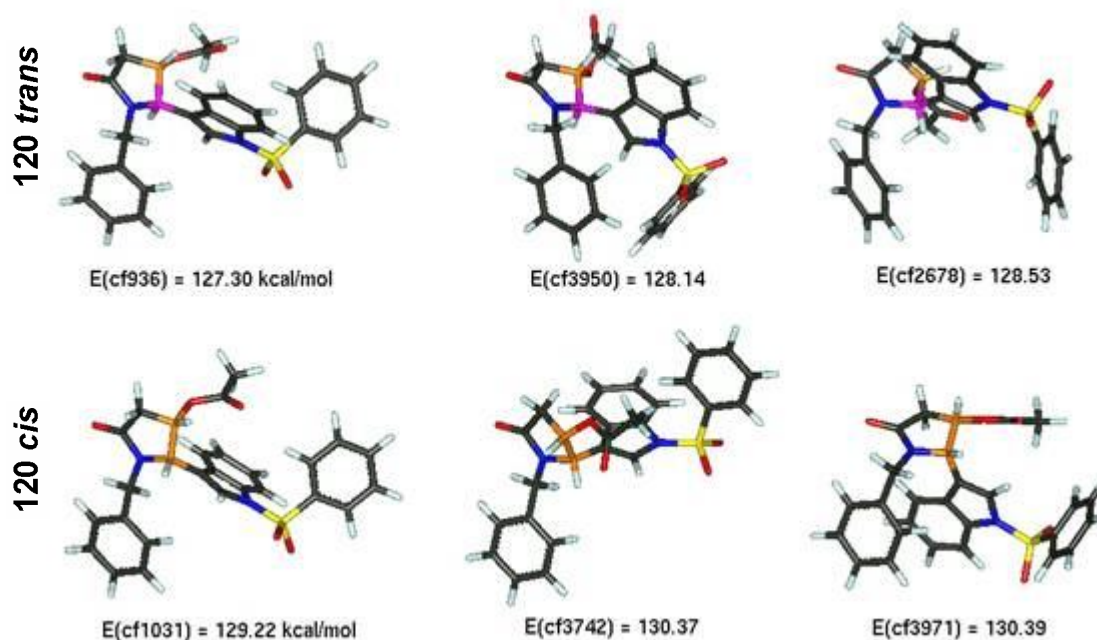


Figura 30 – Comparação entre os três conformeros preferenciais para os isômeros **120 trans** (*RS*) e **120 cis** (*SS*), com seus respectivos valores de energia.

2.3.2 – Reações de Adição Nucleofílica Intramolecular a Íons *N*-Acilimínio

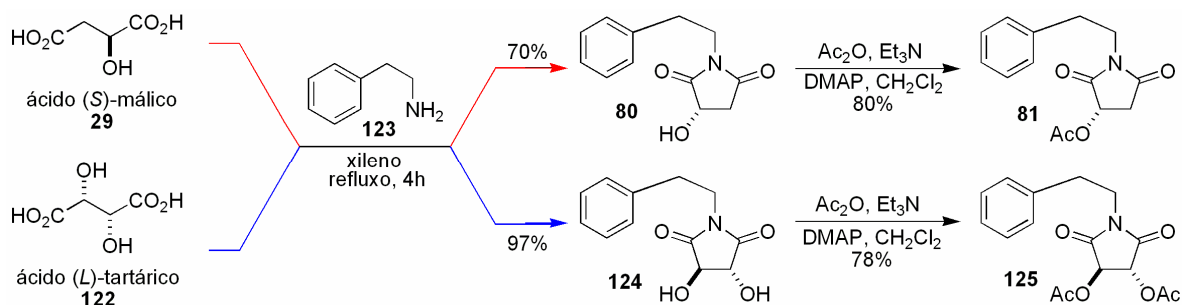
Síntese dos substratos **81** e **125**, derivados da fenetilamina com ácido (*S*)-málico e ácido (*S*)-tartárico

Devido à importância sintética dos intermediários obtidos nas reações de ciclização via adição nucleofílica intramolecular a íons *N*-acilimínio, na síntese de diversos produtos com atividade farmacológica, como os alcalóides, à ausência de metodologias com condições subestequiométricas dos ácidos de Lewis bem como à não existência de metodologias sobre o uso de NbCl_5 neste tipo de reação, é que justificam o presente estudo.

Os substratos **81** e **125** foram preparados em duas etapas, baseado no procedimento de Lee e colaboradores,⁷⁰ para os testes de ciclização intramolecular via ataque nucleofílico ao intermediário íon *N*-acilimínio, mediada por NbCl_5 (Esquema 44). A síntese dos substratos se deu através da

condensação da fenetilamina **123** com os ácidos (*S*)-málico e (*L*)-tartárico, sob condições de refluxo em xileno, obtendo a (*S*)-hidróxi imida **80** e (*L*)-hidróxi imida **124**, em 70 e 97% de rendimento, respectivamente.

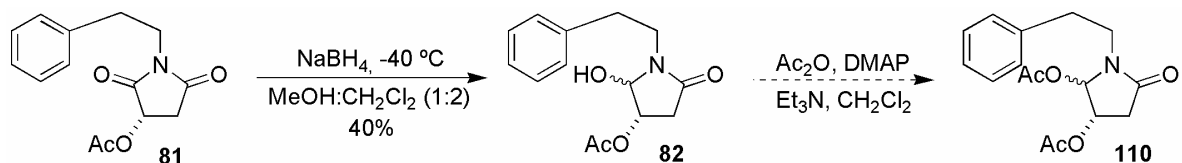
Em seguida, sem prévia purificação dos compostos **80** e **124**, os grupos hidroxilas foram acetilados com anidrido acético, trietilamina e DMAP, em DCM, fornecendo a (*S*)-acetóxi imida **81** e (*L*)-acetóxi imida **125**, em 80 e 78% de rendimento, respectivamente, após purificação por coluna cromatográfica (Esquema 44). Tanto as hidróxi imidas **80** e **124** quanto as acetóxi imidas **81** e **125** foram caracterizadas por espectroscopias de infravermelho, RMN ^1H e ^{13}C .



Esquema 44 – Síntese das imidas **80**, **81**, **124** e **125**.

Redução Regiosseletiva das Imidas

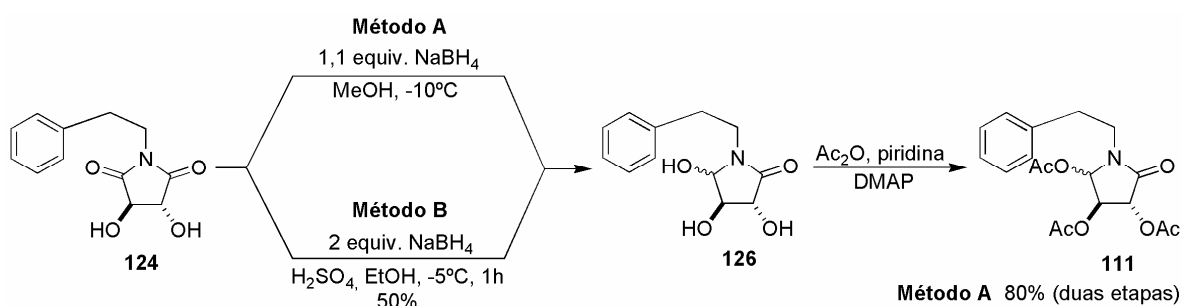
Inicialmente, foi testado o método desenvolvido por Lee e colaboradores⁷⁰ para a redução da imida **81**. Neste método, a imida foi solubilizada em uma mistura de CH_2Cl_2 e metanol anidros (2:1), e adicionado 1,1 equivalente de NaBH_4 , a $-40\text{ }^\circ\text{C}$. A α -hidróxi lactama **82** foi obtida em moderado rendimento de 40% (Esquema 45).



Esquema 45 – Redução imida **81**.

Após inúmeras tentativas frustradas de se obter a α -hidróxi lactama **82** em bons rendimentos para posterior acetilação do grupo hidroxila, decidiu-se abandonar esta metodologia e não aplicá-la na redução da imida **125**. Novos métodos de redução e acetilação *one-pot* de imidas cíclicas, a partir da diidróxi imida **124**, foram encontrados após uma busca mais detalhada na literatura,^{76,77} o que simplificou e eliminou uma etapa da rota sintética para a obtenção da α -cilóxi lactama **111** desejada.

Para a imida **124**, foram testados dois métodos de redução. No método A,^{77b} a imida **124** foi parcialmente reduzida com 1,1 equivalente de NaBH₄, em metanol seco, à -10 °C. O triol **126** formado foi dissolvido em piridina e anidrido acético, com quantidade catalítica de DMAP, e posto em repouso no refrigerador durante a noite (Esquema 46). A triacetóxi lactama **111** foi obtida em 80% de rendimento para as duas etapas, após purificação cromatográfica, como uma mistura de 10:1 em favor do isômero *cis*.



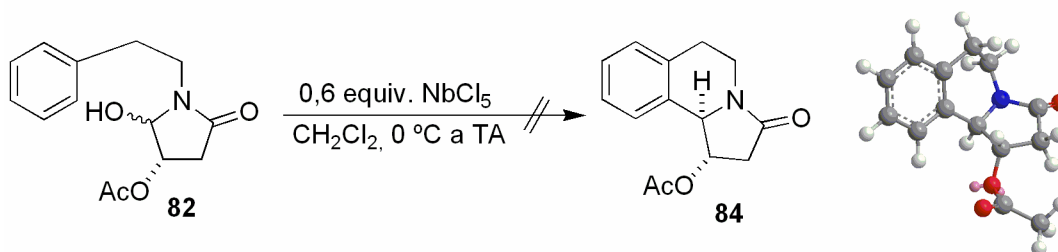
Esquema 46 – Métodos testados para a redução da imida **124**.

No método B,¹⁰⁴ a imida **124** foi reduzida com 2 equivalentes de NaBH₄, em etanol à -5 °C. Após 5 minutos, uma solução 1N de H₂SO₄ em etanol absoluto foi adicionada. Transcorrida 1 hora de reação, o triol **126** foi isolado em 50% de rendimento (Esquema 46).

¹⁰⁴ Lee, Y. S.; Kang, D. W.; Lee, S. J.; Park, H. *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 1947.

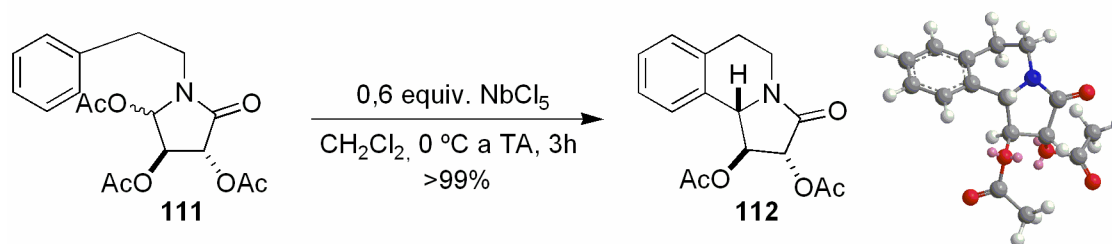
Ciclização Intramolecular promovida por NbCl₅

Inicialmente, o teste de ciclização foi realizado com o substrato **82**, utilizando 0,6 equivalente de NbCl₅ em diclorometano. Entretanto, não foi observada a formação da pirrolidinoisoquinolona **84** esperada (Esquema 47). Uma possível explicação para a não formação do produto desejado pode ser atribuída ao grupo hidroxila na posição 5 ser um grupo de saída ruim. O espectro de RMN ¹H não apresentou os sinais que caracterizavam a formação do produto **84**.



Esquema 47 – Tentativa de ciclização a partir da α -hidróxi lactama **82**.

Como não houve a ciclização a partir de α -hidróxi lactama, partiu-se para as ciclizações com α -acilóxi lactamas. A α -acilóxi lactama **111**, na presença de 0,6 equivalente de NbCl₅, forneceu a correspondente *trans*-pirroloisoquinolinona **112** como cristais incolores, em rendimento quantitativo e um único diastereoisômero, após recristalização em hexano/acetato de etila (Esquema 48).



Esquema 48 – Reação de ciclização da α -acilóxi lactama **111**, promovida por NbCl₅.

A *trans*-pirroloisoquinolinona **112** foi caracterizada por espectroscopias de infravermelho, RMN ¹H e ¹³C. Os principais sinais dos hidrogênios H₃, H₄ e H₅ estão representados na Figura 31 e os dados obtidos foram comparados com os dados da literatura.⁷⁷

Os valores dos ângulos diedros dos hidrogênios H₁, H₂ e H₃ do composto **112** foram determinados através de suas estruturas em 3D otimizadas. Inicialmente, o composto **112** foi desenhado no programa Chemdraw Ultra e transportado para o programa Chem3D Ultra, no qual sua energia foi minimizada utilizando o método semi-empírico MM2 (Figura 31).

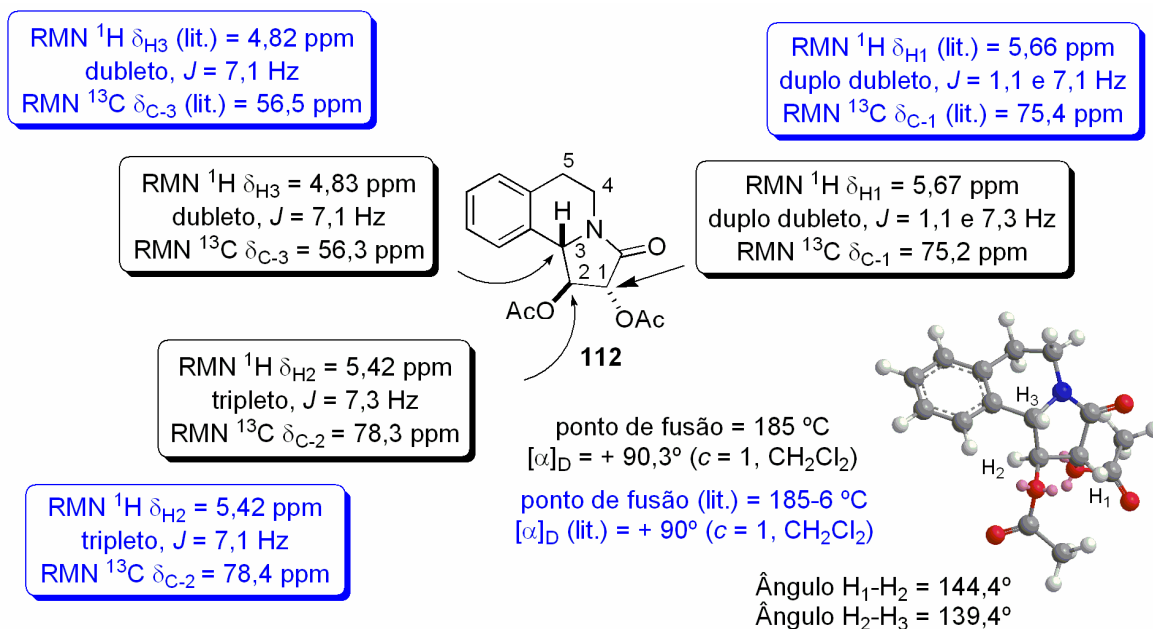


Figura 31 – Relação dos principais sinais obtidos pelos espectros de RMN ¹H e ¹³C do composto **112**. Os dados obtidos estão em preto e os dados da literatura⁷⁷ estão em azul.

Os deslocamentos químicos dos hidrogênios H₁, H₂ e H₃ e carbonos C₁, C₂ e C₃ do anel da pirrolidona do composto **112** foram atribuídos com base nas correlações H-H, no espectro de *g*-COSY, e nas co-relações H-C, no espectro de *g*-HMQC, respectivamente. A Figura 32 mostra o gráfico de contornos da região onde se encontram os hidrogênios H₁, H₂ e H₃, além dos hidrogênios do anel quinolínico. O hidrogênio H₂ (5,42 ppm) foi claramente diferenciado dos demais hidrogênios por acoplar com H₁ (5,67 ppm) e com H₃ (4,83 ppm). Os hidrogênios diastereotópicos do anel quinolínico H₄ e H₅ também apresentaram co-relações entre si.

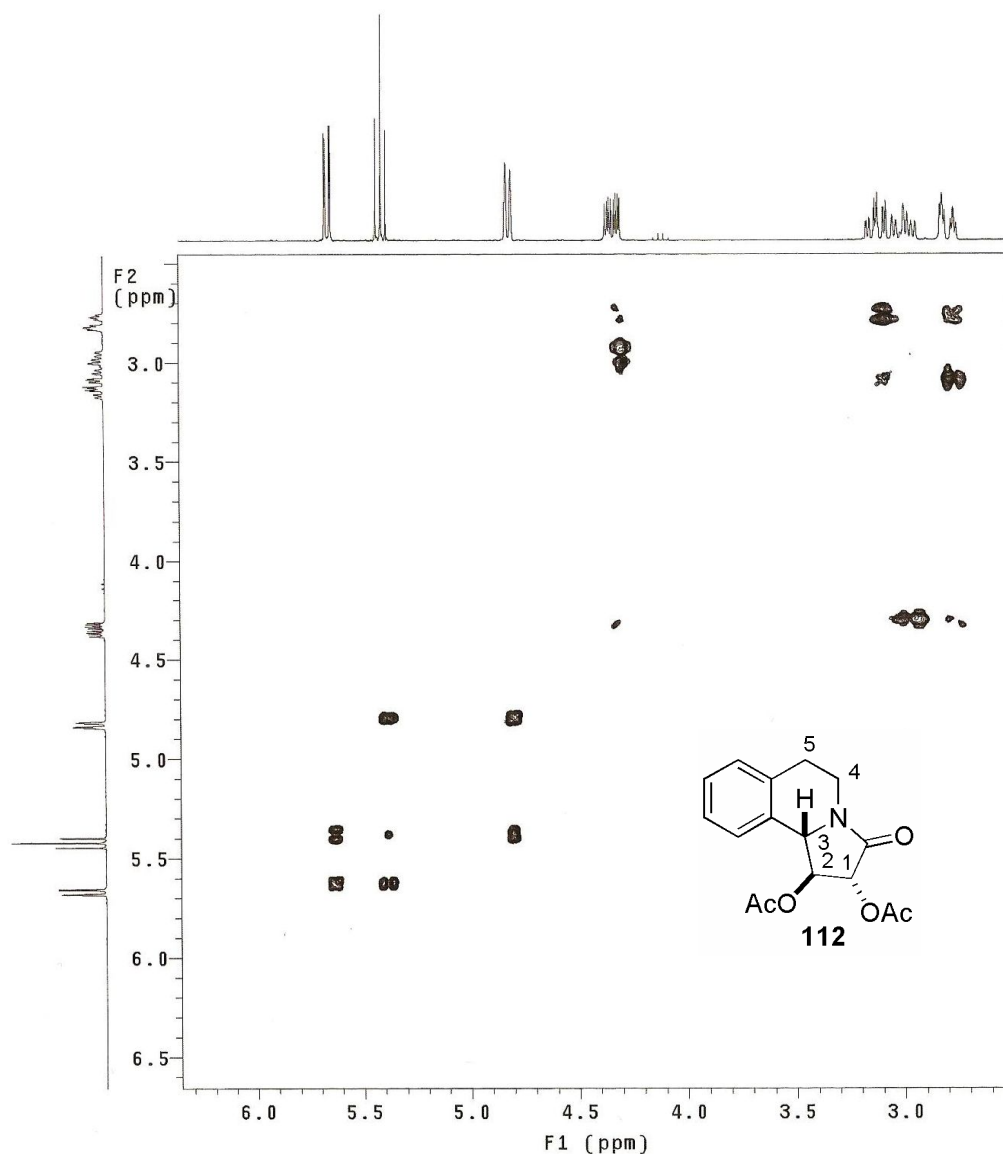


Figura 32 – Ampliação do espectro de *g*-COSY do composto **112**.

A confirmação de H₁ e H₃ só veio com o espectro de *g*-HMQC (Figura 33) onde se distinguiu claramente o sinal de H₃ pela co-relação do sinal em 4,83 ppm, no espectro de hidrogênio, com o sinal em 56,3 ppm, referente ao carbono C-3, no espectro de carbono 13. A distinção dos carbonos carbinólicos C-1 (75,2 ppm) e C-2 (78,3 ppm) também foi obtida. Os deslocamentos químicos dos hidrogênios diastereotópicos H₄ e H₅ do anel quinolínico, podem ser facilmente visualizados, onde os sinais em 4,34 e 2,98 ppm referem-se aos hidrogênios do grupo metileno

ligado ao átomo de nitrogênio (H₄), e os sinais em 3,12 e 2,79 ppm referem-se aos hidrogênios do grupo metileno ligado ao anel aromático (H₅).

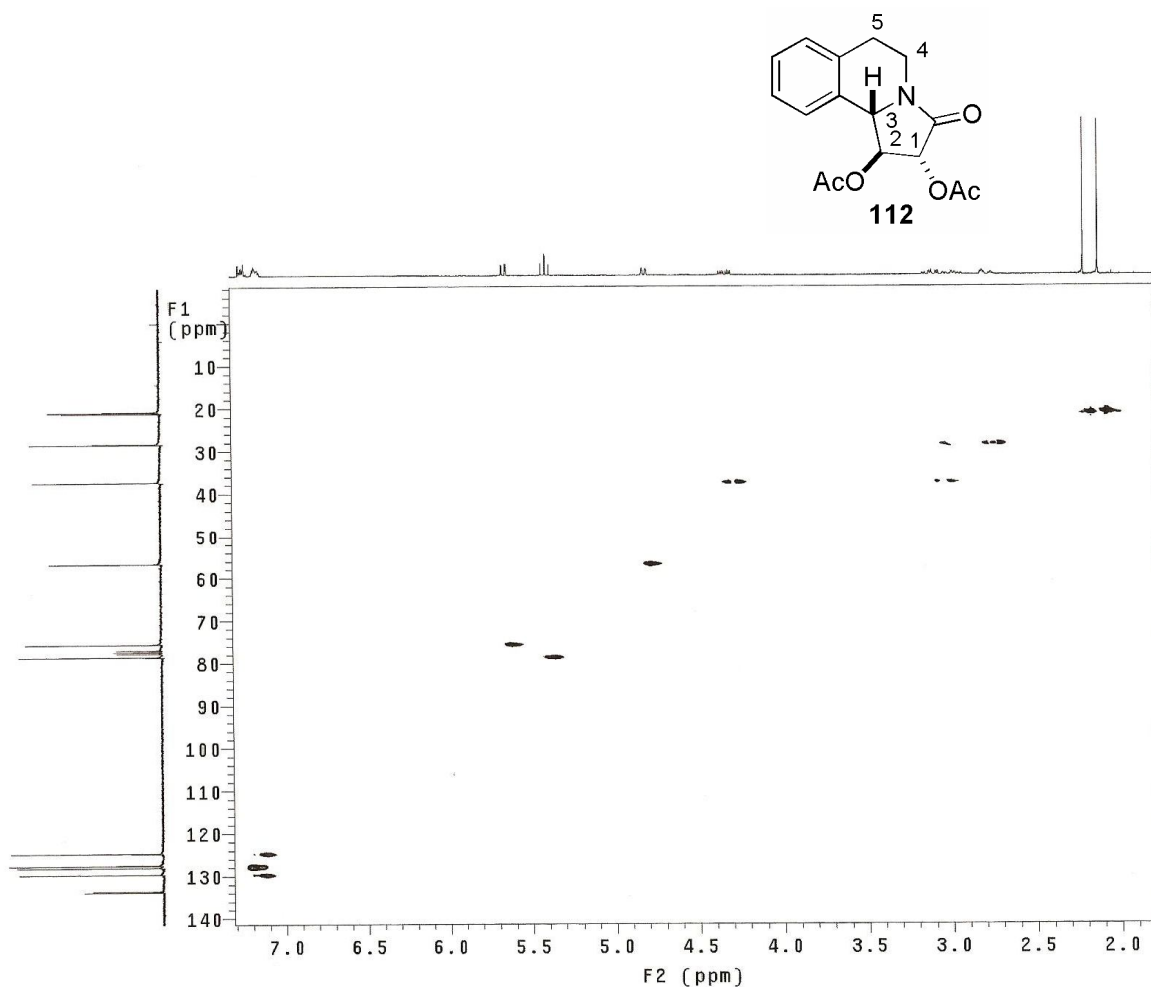
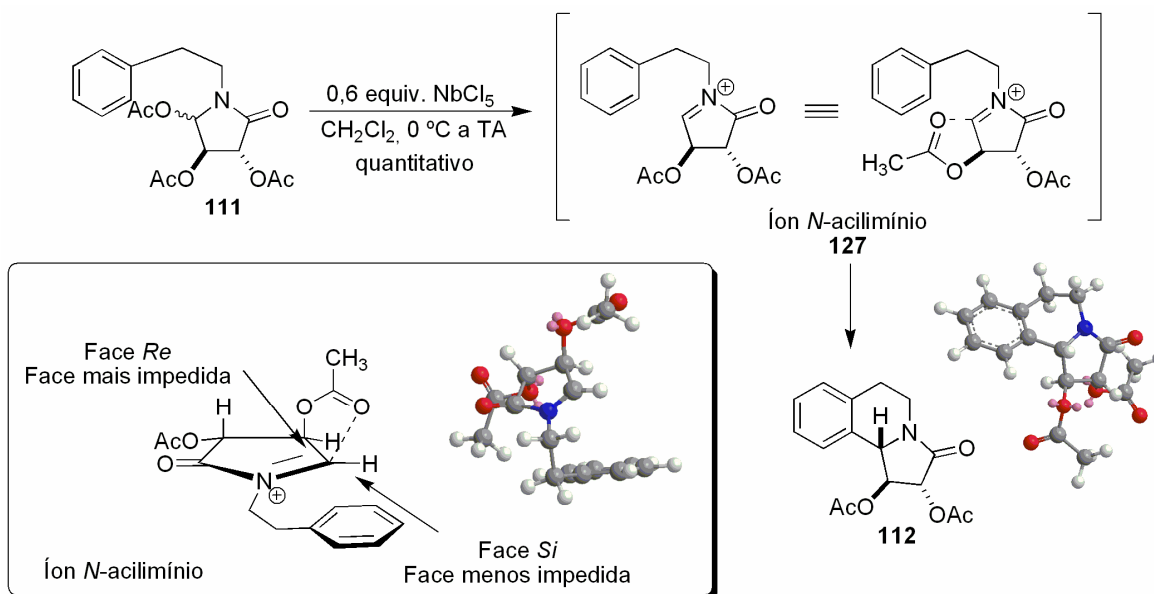


Figura 33 – Espectro de *g*-HMQC do composto **112**.

A formação exclusiva do diastereoisômero *trans* pode ser explicada pelo controle estereoquímico encontrado pelo anel aromático ao se aproximar pela face *Si*, contrária ao grupo acetóxi (face menos impedida), do íon *N*-acilimínio **127** (Esquema 49).



Esquema 49 – Formação exclusiva do diastereoisômero **112**.

Dois estados de transição foram propostos para o ataque nucleofílico intramolecular do anel aromático ao íon *N*-acilímínio **127**. Ambos os estados de transição **ET I** e **ET II** apresentam aproximações *synclinais* do átomo de carbono nucleofílico do anel aromático (HOMO) em relação ao átomo de carbono eletrofílico do íon *N*-acilímínio (LUMO). Entretanto, o acesso do anel aromático ao sítio eletrofílico do íon *N*-acilímínio no **ET I** é menor devido ao maior efeito estéreo entre os grupos acetóxi e o anel aromático, o que desestabiliza o estado de transição e a formação do isômero **112 cis**. Já em **ET II**, o efeito estéreo é menor favorecendo assim, a formação exclusiva do isômero **112 trans** (Figura 34).

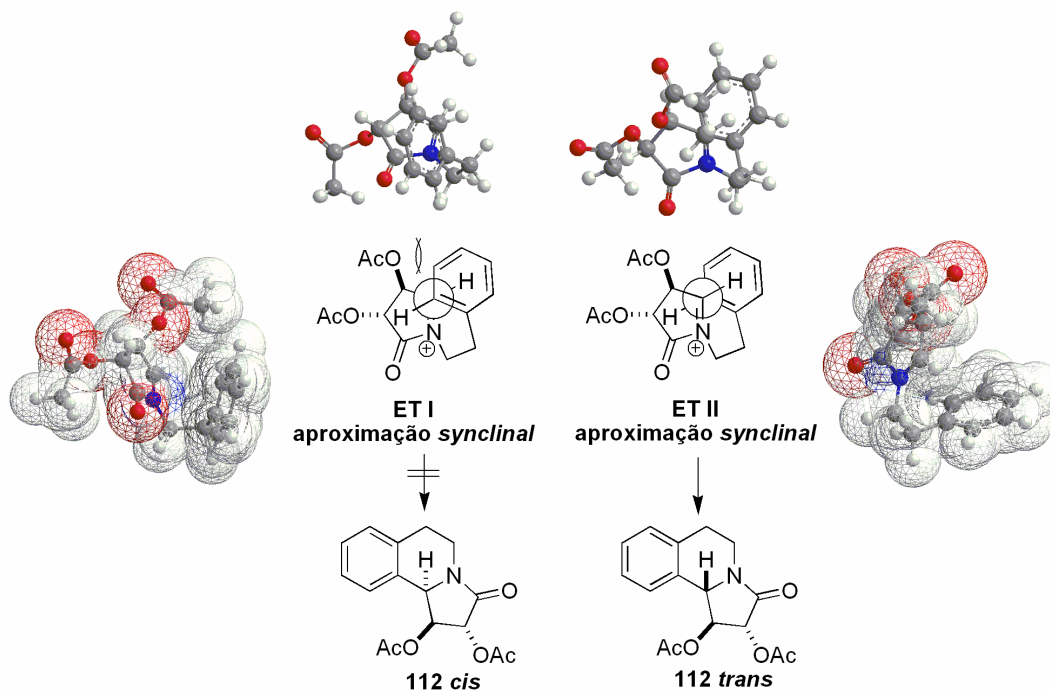
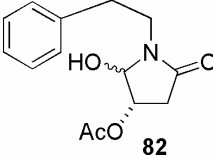
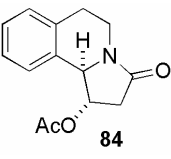
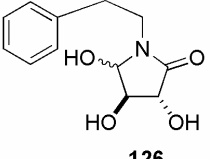
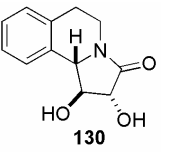
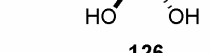
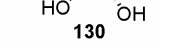
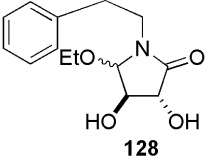
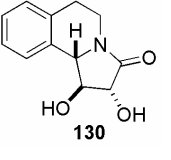
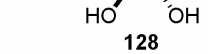
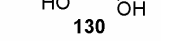
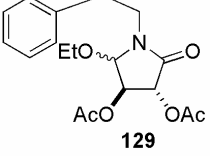
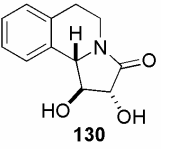
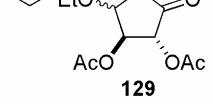
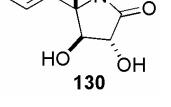
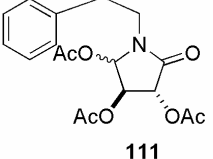
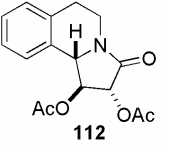
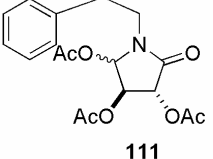
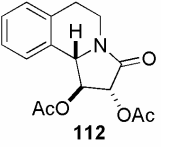
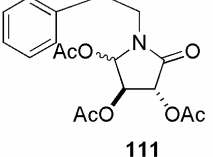
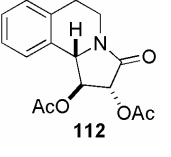


Figura 34 – Sugestão de estados de transição que levam à formação exclusiva da *trans*-pirroloisoquinolinona **112**.

Comparando a metodologia desenvolvida com as descritas na literatura, o pentacloreto de nióbio se mostrou mais eficiente, uma vez que condições brandas (temperatura ambiente) e quantidades subestequiométricas de NbCl_5 foram suficientes na formação do íon *N*-acilimínio **127**, fornecendo a pirroloisoquinolinona **112** em rendimentos quantitativos e a formação exclusiva do diastereoisômero *trans* (Tabela 4).

As metodologias descritas na literatura (Tabela 4) trazem condições reacionais variadas e estas, em muitos casos, são drásticas. Tais condições envolveram refluxo (entradas 3-6), uso de ácidos minerais fortes (entradas 3 e 4), uso de grande excesso de ácido de Lewis (entradas 1 e 9) e longos tempos reacionais, levando à formação das *trans*-pirroloisoquinolinonas em rendimentos variados (22-92%).

Tabela 4 – Metodologias descritas na literatura.

Entrada	Substrato	Produto	Ácido de Lewis (eq.)	Temp. (°C)	Tempo (h)	Rend. (%)
1 ^a			BF ₃ OEt ₂ (6,0)	TA	48	74
2 ^b			BF ₃ OEt ₂	TA	14	36
3 ^b			10% HCl aq	refluxo	12	22
4 ^b			10% HCl aq	refluxo	12	49
5 ^b			HCO ₂ H	refluxo	17	55
6 ^b			1. HCO ₂ H 2. AcCl/EtOH	refluxo	17	90
7 ^b			1. CF ₃ SO ₃ H 2. AcCl/EtOH	TA	1	82
8 ^b			1. BF ₃ OEt ₂ 2. AcCl/EtOH	TA	1,5	84
9 ^c			BF ₃ OEt ₂ (3,0)	TA	3	92
10 ^d			NbCl ₅ (0,6)	TA	3	>99

a) Referência 70a; b) Referência 70c; c) referência 77b; d) Presente estudo.

De todas as metodologias encontradas, a mais eficiente e com condições reacionais mais brandas para a síntese de **112** foi desenvolvida por Kaluza e Mostovicz.^{77b} A partir da triacetóxi lactama **111**, na presença de 3 equivalentes de BF_3OEt_2 , à TA, por um período reacional de 3 horas, a correspondente *trans*-pirroloisoquinolinona **112** foi obtida em 92% de rendimento como um único diastereoisômero (Entrada 9). A grande desvantagem desta metodologia está no uso de excesso de ácido de Lewis.

Estudos de ciclização intramolecular da α -acilóxi lactama **110**, derivada do ácido (S)-málico, e de substratos derivados da triptamina, utilizando quantidades subestequiométricas de NbCl_5 estão sendo realizados no laboratório.

2.4 – Conclusão

Com os bons resultados obtidos, comprovou-se a eficiência do pentacloreto de nióbio (NbCl_5) como ácido de Lewis em promover a formação de íons *N*-acilimínio cíclicos quirais para posteriores ataques de nucleófilos, tanto inter- quanto intramolecularmente. Os melhores resultados foram observados utilizando 0,6 equivalente de NbCl_5 . Utilizando 0,25 equivalente, não se isolou o produto desejado.

Pôde-se observar que tanto a temperatura quanto o tempo de reação influenciaram nos rendimentos para os diferentes nucleófilos utilizados, porém não influenciaram na estereosseletividade, no caso do aliltrimetilsilano. Os melhores rendimentos, quando utilizado aliltrimetilsilano, foram obtidos com um tempo maior de reação, 16-18 h, e a uma temperatura um pouco mais elevada (TA).

A reação de adição do sililenoléter da acetofenona forneceu dois diastereoisômeros, após purificação em coluna cromatográfica, em um bom rendimento de 81% e em uma proporção de 2:1 em favor do isômero *trans*, após análise espectroscópica.

As reações de adição nucleofílica utilizando indol como nucleófilo forneceram os produtos de adição em ótimos rendimentos, 80-90%, após

purificação cromatográfica. Para estes resultados, foram utilizados 1,2 e 2 equivalentes de indol, respectivamente.

A reação de adição do *N*-sulfonilindol forneceu os produtos de adição em um bom rendimento, 75%. Esse menor rendimento pode ser explicado pelo fato de que o *N*-sulfonilindol é menos reativo que o indol devido ao efeito retirador de elétrons do grupo sulfona ligado ao nitrogênio, o que diminui a densidade eletrônica e, conseqüentemente o caráter nucleofílico do indol, dificultando assim a sua alquilação na posição 3.

Analisando os espectros de RMN ^1H obtidos, pode-se dizer que as reações com indol e *N*-sulfonilindol como nucleófilos forneceram quase que exclusivamente o isômero *trans*. Esta seletividade se deve a razões estéreas que o nucleófilo volumoso encontra ao se aproximar do íon, já que uma das faces está impedida, no carbono C-4, pelo grupo acetóxi.

Vale salientar que derivados de indóis, até este momento, nunca haviam sido pesquisados como nucleófilos em reações de adição nucleofílica intermolecular a íons *N*-acilimínio quirais, fornecendo assim dois compostos novos.

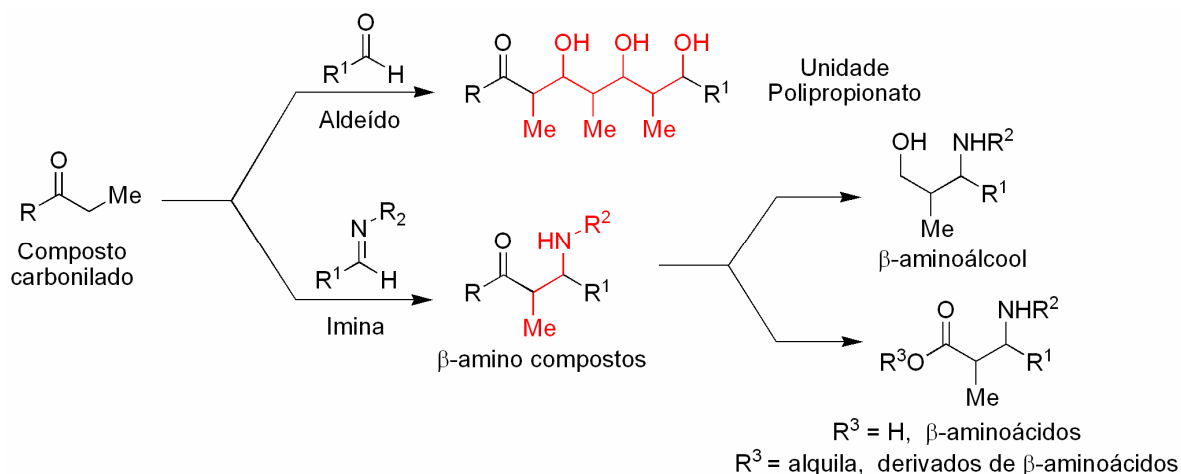
Foi estabelecida uma eficiente metodologia usando quantidades subestequiométricas de NbCl_5 como ácido de Lewis para a formação do íon *N*-acilimínio **127** e posterior reação de ciclização intramolecular, fornecendo a correspondente *trans*-pirroloisoquinolinona **112** em rendimento quantitativo e como um único diastereoisômero.

Capítulo III

Estudo Metodológico e Diastereosseletivo das Reações de Adição de Enolatos de Nióbio a Aldeídos e Iminas

3.1 – Introdução

A reação de adição aldólica é de fundamental importância em biossíntese por proporcionar a construção de unidades de poliacetatos e polipropionatos presentes em diversos produtos naturais com atividade farmacológica destacada.¹⁰⁵ Já na reação de adição de enolatos metálicos a iminas, também conhecida como reação do tipo Mannich, os compostos formados podem ser transformados em β -aminoácidos e seus derivados, os quais possuem atividade farmacológica relevante e são importantes intermediários na síntese de produtos naturais (Esquema 50).



Esquema 50 – Formação de unidades de polipropionato e β -aminocompostos a partir das reações de adição aldólica e tipo Mannich.

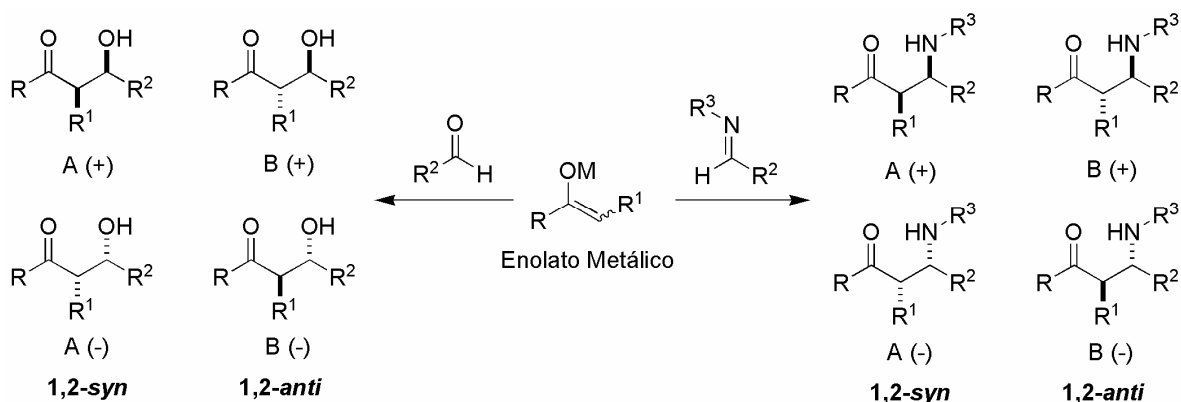
As reações de aldol e Mannich se dão pela adição de enolatos derivados de compostos carbonílicos a aldeídos e iminas, respectivamente. Diversos

¹⁰⁵ Paterson, I. *Pure and Appl. Chem.* **1992**, 64, 1821.

compostos carbonilados podem ser enolizados.¹⁰⁶ Cetonas¹⁰⁷ e aldeídos¹⁰⁸, na presença de ácido de Lewis, são mais facilmente enolizados por bases fracas, tais como Et₃N ou DIPEA, do que ésteres e tioésteres,¹⁰⁹ ácidos carboxílicos, amidas¹¹⁰ e imidas, que não são tão reativos quanto os dois primeiros, sendo necessário o uso de bases mais fortes, como LDA ou LiHMDS.

Devido à baixa acidez dos hidrogênios α-carbonila de imidas (pKa ~) e ésteres (pKa ~ 25), a complexação com ácidos de Lewis se faz necessária para diminuir o valor da energia do LUMO e, conseqüentemente, aumentar a acidez dos mesmos, facilitando a enolização destes grupos orgânicos por bases mais fracas (DIPEA ou Et₃N), para posterior adição a eletrófilos.

Na reação do enolato metálico de um composto carbonílico, derivado de um propionato, com um aldeído, bem como com uma imina, poderão ser formados quatro possíveis isômeros (Esquema 51). Conseqüentemente, há dois aspectos estereoquímicos associados com a reação: o primeiro trata do controle interno ou diastereosseletividade [A(+/-) vs. B(+/-)] e o segundo trata do controle da configuração absoluta para um dado estereoisômero ou enantioseletividade [A(+) vs. A(-) e B(+) vs. B(-)].¹¹¹



Esquema 51 – Obtenção dos quatro possíveis diastereoisômeros nas reações aldólica e tipo Mannich.

¹⁰⁶ Mahrwald, R. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1095.

¹⁰⁷ Solsona, J. G.; Romea, P.; Urpí, F. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 5379.

¹⁰⁸ Mahrwald, R.; Costisella, B.; Gündogan, B. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4543.

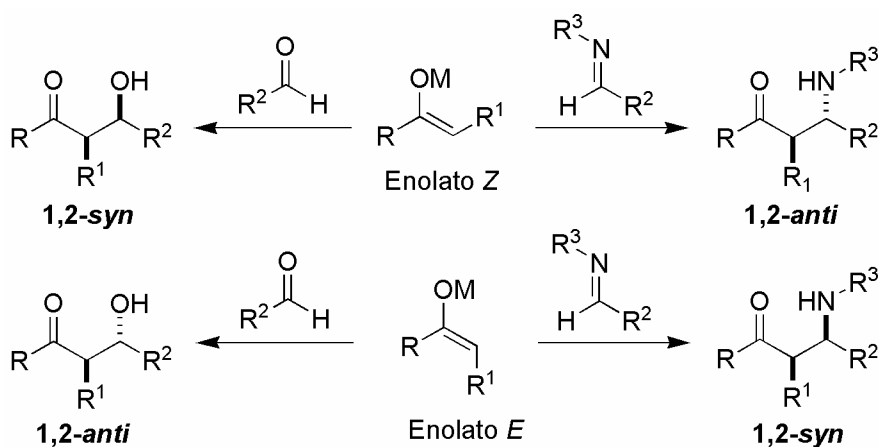
¹⁰⁹ a) Fraga, C. A. M. *Tetrahedron* **2004**, 60, 2745. b) Suh, K-H.; Choo, D-J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6109.

¹¹⁰ Calter, M. A.; Guo, X.; Liao, W. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1499.

¹¹¹ Evans, D. A.; Nelson, J. V.; Vogel, E.; Taber, T. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 3099.

A geometria do enolato metálico exerce um papel fundamental na diastereosseletividade da reação, isto porque há a preferência de estados de transição cíclicos quelados, nos casos de enolatos metálicos.

Para aldeídos é bem conhecido que enolatos **Z** levam ao produto **syn** como diastereoisômero principal, enquanto que enolatos **E** levam ao isômero **anti** como produto preferencial.¹¹¹ Entretanto, nas reações com iminas, tem-se o contrário: enolatos **E** levam ao produto **syn** como produto principal, enquanto que enolatos **Z** levam ao isômero **anti** preferencialmente (Esquema 52).



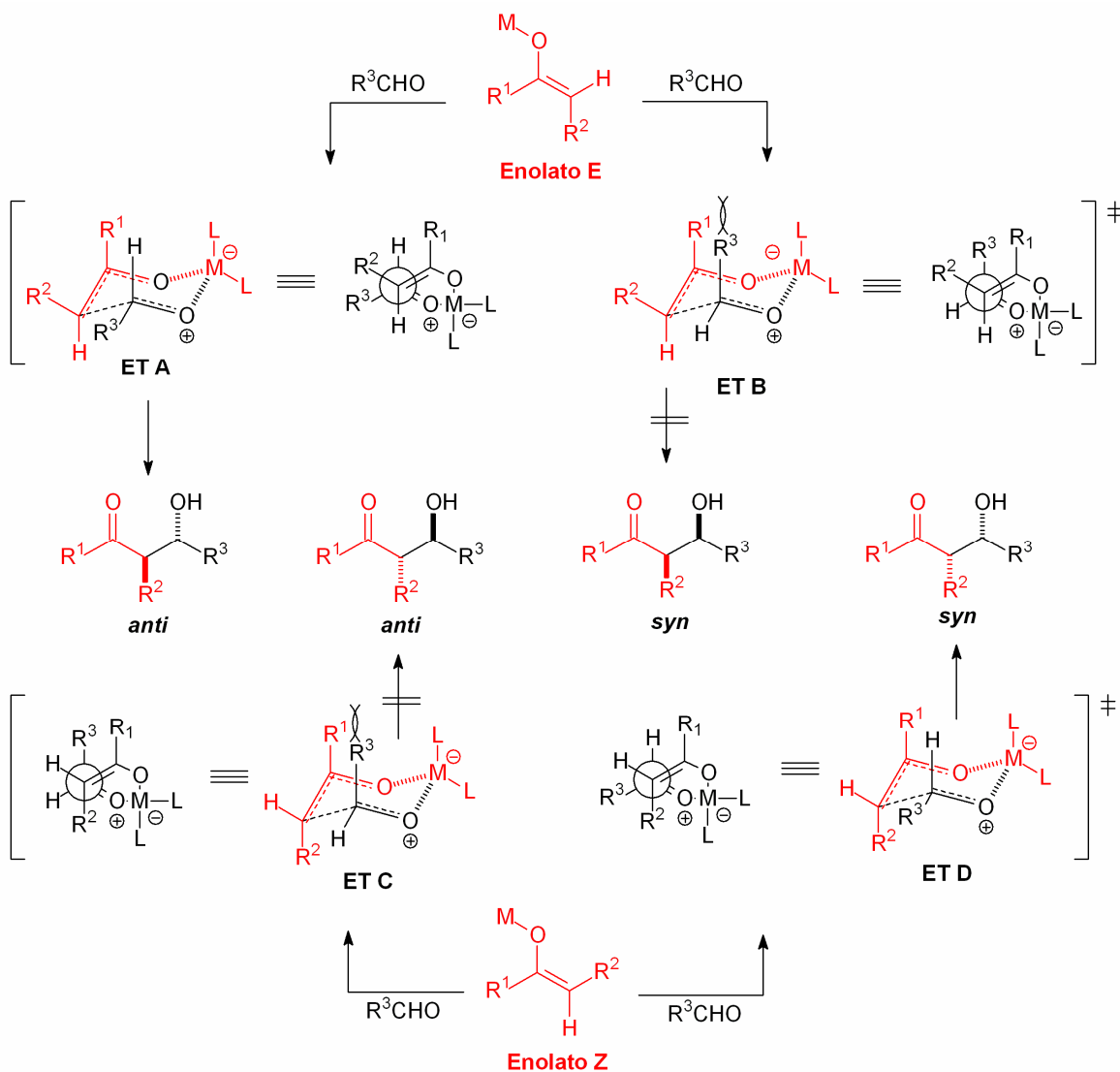
Esquema 52 – Representação esquemática dos produtos preferenciais formados pela adição de enolatos *E* e *Z* ao reagirem com aldeídos e iminas.

O metal empregado também desempenha um papel importante na estereosseletividade. Analisando os estados de transição cíclicos propostos por Zimmerman e Traxler,¹¹² para a reação de adição aldólica, pode-se observar que ligações M-O mais curtas aumentarão a repulsão entre os grupos R^1 e R^3 , bem como entre R^3 e L (Esquema 53). Neste ponto, quanto maiores forem estas interações 1,3-diaxiais, maior desestabilização terá o estado de transição, desfavorecendo a formação do produto.

Pelo esquema geral dos estados de transição, pode-se observar que ambos os enolatos podem levar à obtenção dos isômeros *syn* e *anti*. Entretanto,

¹¹² Zimmerman, H. E.; Traxler, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 1920.

há uma preferência na formação de um dos isômeros para cada geometria de enolato, preferência esta dependente da natureza dos grupos R^1 , R^2 e R^3 .



Esquema 53 – Estados de transição cíclicos propostos por Zimmerman e Traxler para a reação de adição aldólica.¹¹²

Para a adição de enolatos *E* a aldeídos, as maiores interações repulsivas são entre R^1 e R^3 (**ET B**), devido à disposição axial do grupo R^3 , portanto desfavorecendo a formação do aldol *syn*. Contudo, essas interações são minimizadas quando R^3 se encontra na posição equatorial (**ET A**), levando à

formação preferencial do aldol *anti*. Na adição de enolatos Z a aldeídos, tem-se a formação preferencial de aldóis *syn*, dirigida pelo estado de transição **ET D**, onde as interações entre R¹ e R³ são minimizadas quando R³ está na posição equatorial. A formação de aldóis *anti*, a partir de enolatos Z, é desfavorecida devido às interações 1,3-diaxiais entre os grupos R¹ e R³, o que desfavorece o estado de transição e, conseqüentemente, a formação do aldol *anti* (Esquema 53).

Observa-se que um aumento na estereosseletividade *syn/anti* pode ser obtido aumentando-se o tamanho dos grupos R¹ e R³. Uma maior proporção *E/Z* na formação do enolato pode ser obtida variando-se R¹, ou seja, quanto maior o grupo R¹, maior a tendência na formação do enolato Z.

3.1.1 – Reações de adição de enolatos metálicos de oxazolidinonas a aldeídos e iminas

A procura da melhor metodologia para a obtenção de compostos aldólicos enantiomericamente puros, usando diferentes enolatos metálicos tais como, enolatos de lítio,¹¹³ boro,¹¹⁴ titânio,¹¹⁵ estanho,¹¹⁶ magnésio,¹¹⁷ zircônio¹¹⁸ entre outros,¹¹⁹ tem sido de intensa investigação nos últimos anos.

¹¹³ Heathcock, C. H.; Buse, C. T.; Kleschick, W. A.; Pirrung, M. C.; Sohn, J. E.; Lampe, J. *J Org. Chem.* **1980**, *45*, 1066.

¹¹⁴ Zhang, Y.; Phillips, A. J.; Sammakia, T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 23. b) Cetusic, J. R. P.; Green III, F. R.; Graupner, P. R.; Oliver, M. P. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1307. c) Maioli, A. T.; Civiello, R. L.; Foxman, B. M.; Gordon, D. M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7413.

¹¹⁵ a) Guz, N. R.; Phillips, A. J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2253. b) Crimmins, M. T.; McDougall, P. J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 591. c) Shimada, T.; Yoshioka, M.; Konno, T.; Ishihara, T. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1129. d) Crimmins, M. T.; King, B. W.; Tabet, E. A.; Chaudhary, K. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 894.

¹¹⁶ a) Evans, D. A.; Weber, A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6757. b) Mukaiyama, T.; Kobayashi, S. *Org. Reac.* **1994**, *46*, 1.

¹¹⁷ a) Evans, D. A.; Downey, W.; Shaw, J. T.; Tedrow, J. S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1127. b) Evans, D. A.; Tedrow, J. S.; Shaw, J. T.; Downey, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 392. c) Wei, H.-X.; Jasoni, R. L.; Shao, H.; Hu, J.; Paré, P. W. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11829. d) Dias, L. C.; Steil, L. J.; Vasconcelos, V. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *15*, 147.

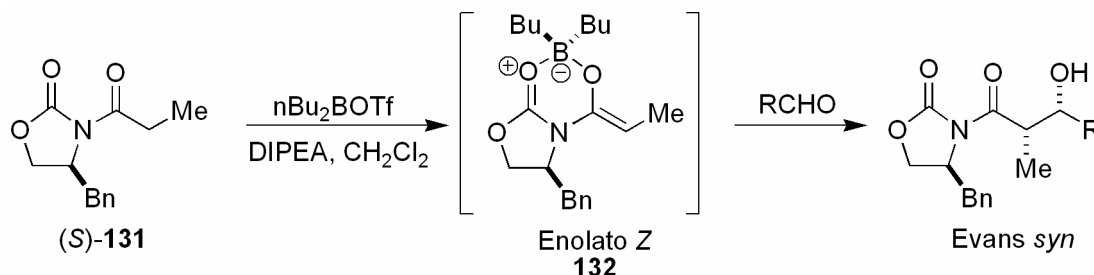
¹¹⁸ Kurosu, M.; Lorca, M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1205.

¹¹⁹ a) **Catalisador de rutênio:** Iranpoor, N.; Kazemi, F. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 9475. b) **Enolatos de zinco:** Lai, S.; Zercher, C. K.; Jasinski, J. P.; Reid, S. N.; Staples, R. J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4169. c) **Catalisadores de lantânio:** Gnanadesikan, V.; Horiuchi, Y.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7782. d) **Catalisadores de níquel:** Evans, D. A.; Downey, C. W.; Hubbs, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8706. e) **Catalisadores de cobre:** Kobayashi, S.; Matsubara, R.; Kitagawa, H. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 143. f) Kobayashi, S.; Matsubara, R.; Nakamura, Y.; Kitagawa, H.; Sugiura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2507.

Na adição de enolatos de lítio a aldeídos, boa estereosseletividade só é observada em enolatos contendo grupos substituintes volumosos. Por outro lado, enolatos de boro têm se mostrado bastante eficientes na preparação diastereosseletiva de aldóis devido a ligações B-O mais curtas.¹²⁰

A química diastereo e enantiosseletiva obteve grandes avanços com o desenvolvimento de novas metodologias utilizando-se auxiliares quirais,¹²¹ os quais fornecem enolatos quirais capazes de direcionar sua aproximação a uma das faces enantiotópicas de eletrófilos. Outra grande vantagem do uso deste auxiliares quirais é a facilidade de sua recuperação. Os auxiliares quirais mais comuns para a reação de aldol são as oxazolidinonas,¹²² que foram desenvolvidas por Evans e colaboradores, a partir de aminoácidos enantiomericamente puros.

A metodologia mais utilizada na enolização dessas oxazolidinonas é a sua transformação em enolatos de boro pela adição de triflato de di-*n*-butilboro (*n*Bu₂BOTf) e uma amina terciária (DIPEA ou Et₃N), em diclorometano seco como solvente, a baixas temperaturas (Esquema 54).¹¹¹



Esquema 54 – Adição aldólica enantio e diastereosseletiva de enolato de boro a aldeídos.

¹²⁰ a) Evans, D. A.; Vogel, E.; Nelson, J. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6120. b) Evans, D. A.; Takacs, J. M.; Mcgee, L. R.; Ennis, M. D.; Mahtre, J.; Bartroli, J. *Pure Appl. Chem.* **1981**, *53*, 1109. c) Evans, D. A. *Aldrichimica Acta* **1982**, *15*, 23.

¹²¹ a) Chung, C. W. Y.; Toy, P. H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 387. b) Ahn, K. H.; Lee, S.; Lim, A. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5065. c) Hitchcock, S. R.; Casper, D. M.; Vaughn, J. F.; Finefield, J. M.; Ferrence, G. M.; Esken, J. M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 714. d) Vicario, J. L.; Badía, D.; Domínguez, E.; Rodríguez, M.; Carrillo, L. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3754. e) Nakamura, T.; Hashimoto, N.; Ishizuka, T.; Kunieda, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 559. f) Hoover, T. R.; Groeper, J. A.; Parrott, R. W.; Chandrashekar, S. P.; Finefield, J. M.; Dominguez, A.; Hitchcock, S. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1831.

¹²² Ager, D. J.; Prakash, I.; Schaad, D. R. *Aldrichimica Acta* **1997**, *30*, 3.

Uma explicação mecanística para a obtenção diastereo e enantiosseletiva do aldol “*Evans-syn*” para enolatos de boro baseia-se nos modelos de estados de transição (ET’s) representados na Figura 32. A disposição *exo* do substituinte R_c, nos ET’s **A** e **D**, minimiza as interações estéreas do tipo 1,3-diaxial deste com H_{ax} e L. A disposição *endo* de R_c, nos ET’s **B** e **C**, desestabiliza-os devido a interações repulsivas significativas entre R_c, H_{ax} e L, principalmente se R_c for um grupo volumoso (Figura 35).

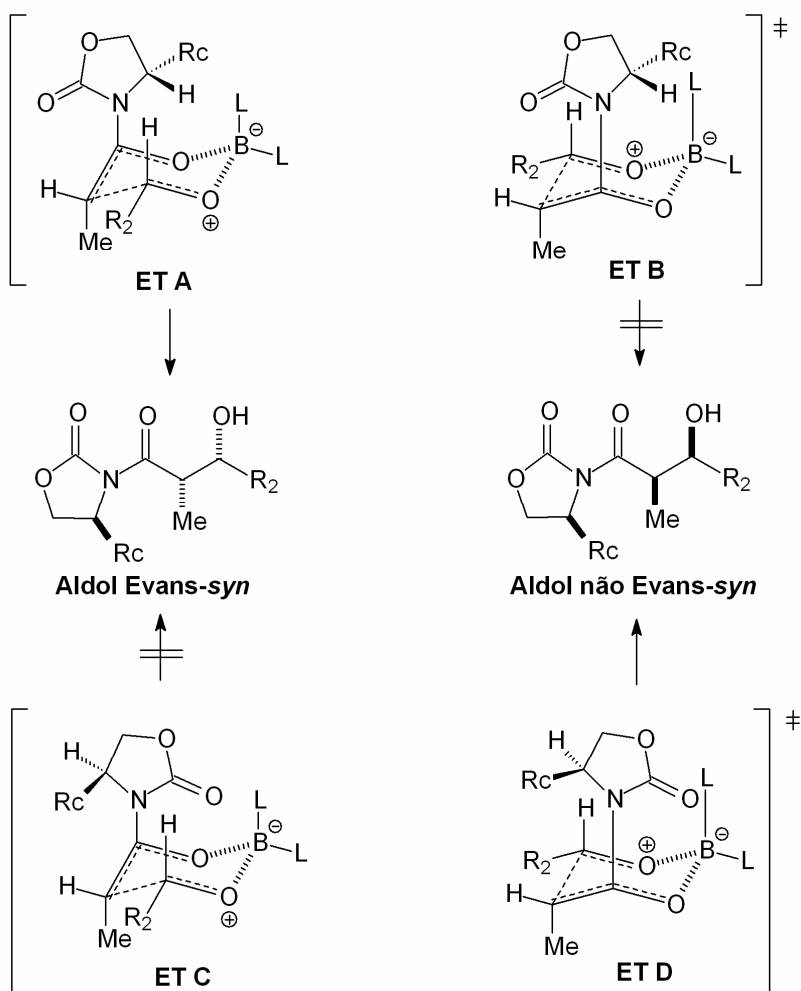


Figura 35 – Estados de transição para reação de adição de enolatos quirais de boro a aldeídos.

O estado de transição **ET A** é preferencial em relação ao estado de transição **ET D**, devido à disposição contrária da carbonila endocíclica da

oxazolidinona em relação ao enolato, o que minimiza os efeitos de dipolo, levando predominantemente ao aldol Evans-*syn*.

3.1.2 – Aplicação das reações de adição de enolatos metálicos a aldeídos e iminas na síntese de moléculas bioativas

A importância das reações enantio e diastereosseletivas de adição aldólica é imensa, devido à versatilidade e à quantidade de novos intermediários que podem ser formados, sendo estes de grande valia na síntese de importantes compostos com atividade farmacológica destacada¹²³ (Figura 36).

¹²³ a) Koskinen, A. M. P.; Karisalmi, K. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 677. **6-Deoxieritronolídeo B**: b) Evans, D. A.; Kim, A. S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 53. **Bafilomicina A₁**: c) Roush, W. R.; Bannister, T. D.; Wendt, M. D.; Jablonowski, J. A.; Scheidt, K. A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4275. **(+)-Discodermolídeo**: d) Paterson, I.; Delgado, O.; Florence, G. J.; Lyothier, I.; Scott, J. P.; Sereinig, N. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 35. **10-Deoximetinolídeo**: e) Pilli, R. A.; Andrade, C. K. Z.; Souto, C. R. O.; Meijere, A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7811. **Espirofunginas A e B**: f) Dias, L. C.; de Oliveira, L. G. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2587. **(-)-Pironetina**: g) Dias, L. C.; de Oliveira, L. G.; de Sousa, M. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 265. h) Dias, L. C.; de Oliveira, L. G.; de Sousa, M. A.; Elensohn, R. M. *Arkivok* **2005**, 62. **i) Dictiostatina**: Prusov, E.; Röhm, H.; Maier, M. E. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1025 **(-)-Callipeltosido A**: j) Evans, D. A.; Hu, E.; Burch, J. D.; Jaeschke, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5654. k) Paterson, I.; Davies, R. D. M.; Heimann, A. C.; Marquez, R.; Meyer, A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4477. **Aplironinas**: l) Paterson, I.; Blakey, S. B.; Cowden, C. J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6005. **Eritromicina A**: m) Woodward, R. B.; Logusch, E.; Nambiar, K. P.; Sakan, K.; Ward, D. E.; Au-Yeung, B. -W., Balaram, P.; Browne, L. J.; Card, P. J.; Chen, C. H.; Chenevert, R. B.; Fliri, A.; Frobil, K.; Gais, H. -J.; Garrat, D. G.; Hayakawa, K.; Heggie, W.; Hesson, D. P.; Hoppe, I.; Hoppe, I.; Hyatt, J. A.; Ikeda, D.; Jacobi, P. A.; Kim, K. S.; Kobuke, Y.; Kojima, K.; Krowicki, K.; Lee, V. J.; Leuter, T.; Malchenko, S.; Martens, J.; Matthews, R. S.; Ong, B. S.; Press, J. B.; Babu, T. V. R.; Rousseau, G.; Sauter, H. M.; Suzuki, M.; Tatsuta, K.; Tolbert, L. M.; Truesdale, E. A.; Uchida, I.; Ueda, Y.; Uyehara, T.; Vasella, A. T.; Vladuchick, W. C.; Wade, P. A.; Williams, R. M. Wong, H. N. -C. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3210.

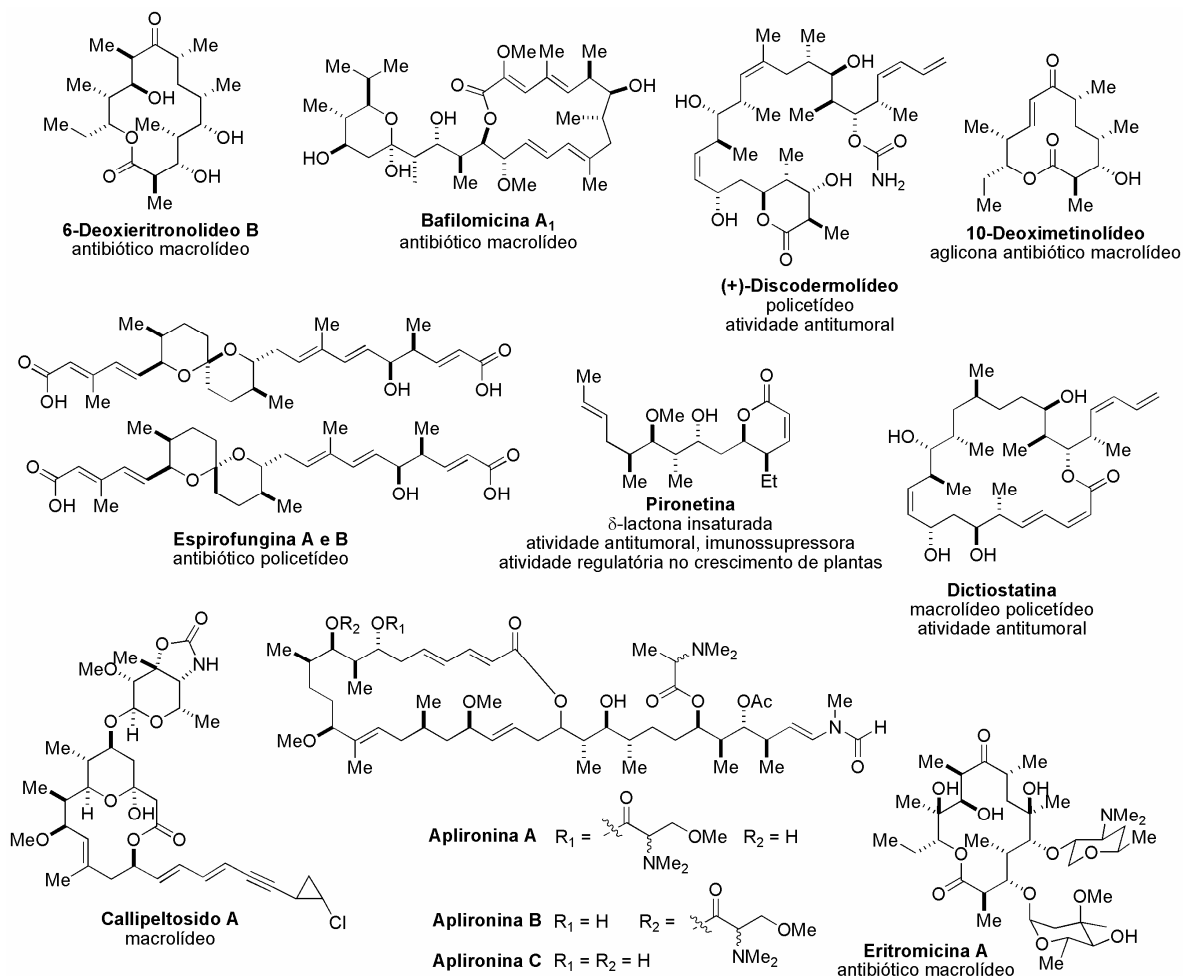


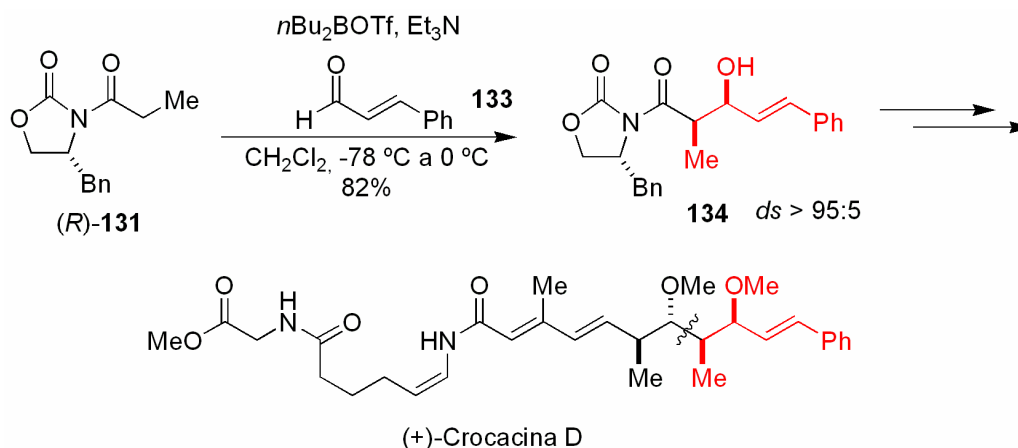
Figura 36 – Moléculas bioativas cujas sínteses utilizam a química de adição aldólica estereosseletiva.

Nestas últimas duas décadas, esta metodologia tem sido amplamente empregada em sínteses enantiosseletivas. Dias e colaboradores descreveram duas sínteses totais, a da (+)-Crocacina D¹²⁴ e a da (-)-Calistatina A,¹²⁵ em que dois fragmentos foram sintetizados via reação aldólica assimétrica dirigida por enolatos de boro de oxazolidinonas quirais, Esquemas 55 e 56, respectivamente.

Na síntese da (+)-Crocacina D,¹²⁴ a adição do enolato de boro, gerado a partir da (*R*)-propioniloxazolidinona **131** ao cinamaldeído, forneceu o produto de aldol em 82% de rendimento e diastereosseletividade de >95:5 em favor do isômero Evans-*syn* (Esquema 55).

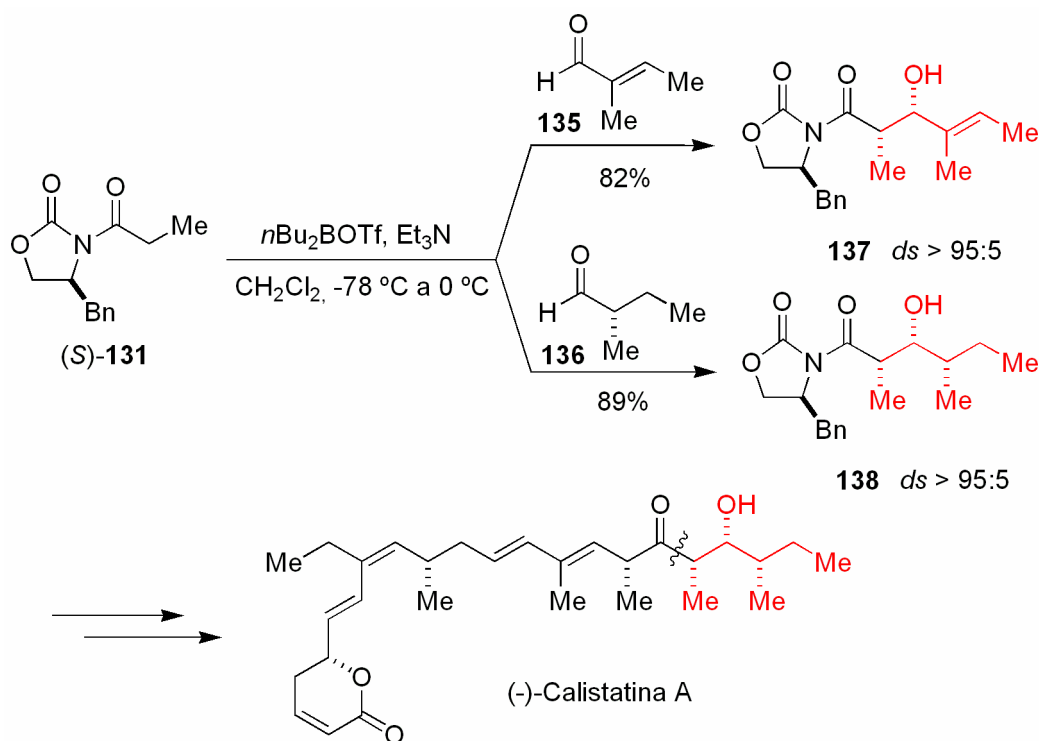
¹²⁴ Dias, L. C.; Oliveira, L. G.; Vilcachagua, J. D.; Nigsch, F. J. *Org. Chem.* **2005**, *70*, 2225.

¹²⁵ Dias, L. C.; Meira, P. R. R. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4762.



Esquema 55 – Aplicação da reação de adição de enolatos quirais de boro ao cinamaldeído, na síntese do fragmento da (+)-Crocacina D.¹²⁴

Na síntese da (-)-Calistatina A,¹²⁵ a adição do enolato quiral de boro a metacroleína **135** ao aldeído quiral **136** forneceu os produtos de aldol **137** e **138** em 82% e 89% de rendimento, respectivamente, e diastereosseletividade de >95:5 em favor do isômero Evans-syn, nos dois casos (Esquema 56).

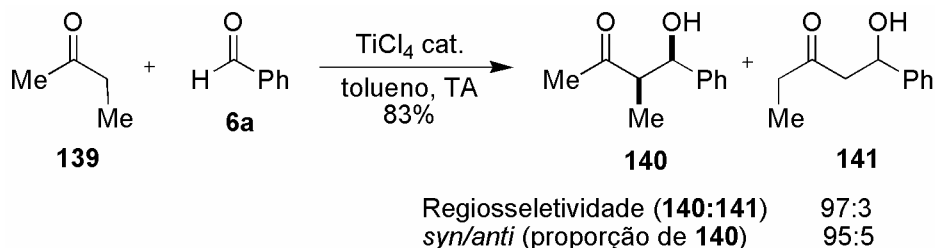


Esquema 56 – Síntese do fragmento da (-)-Calistatina A via reação de adição aldólica de enolatos de boro a aldeídos.¹²⁵

3.1.3 – Reações de adição aldólica de enolatos de cetonas a aldeídos

Mahrwald e colaboradores¹²⁶ demonstraram a enolização de diferentes cetonas, na presença de quantidades catalíticas de tetracloreto de titânio (TiCl₄), sem a utilização de aminas, e posterior reação com diferentes aldeídos, fornecendo os compostos aldólicos com boa seletividade *syn*.

No primeiro estudo,^{126a} a boa regioseletividade observada para as diferentes cetonas e aldeídos utilizados variou de 88:2 a >99:<1 em favor do produto aldólico **A** mais substituído. A seletividade *syn:anti* variou muito para as diferentes cetonas, sendo que na maioria dos casos, a seletividade *syn* foi majoritária (de 67:33 a >98:<2) em relação ao isômero *anti*. Somente no caso da fenilacetona a seletividade foi contrária, tendo-se isolado majoritariamente o isômero *anti* (de 63:27 a 79:21) em relação ao isômero *syn*. Os melhores resultados, em termos de regio e estereosseletividade, foram observados para a butanona, 97:3 e 95:5, respectivamente (Esquema 57).



Esquema 57 – Estudo regio e estereosseletivo da reação aldólica entre diferentes cetonas e aldeídos, promovida por TiCl₄ catalítico.¹²⁶

No segundo estudo,¹²⁷ as reações de aldol foram realizadas na presença de complexos quirais de titânio e ácido (*R*)-mandélico onde foi observada que a seletividade *syn:anti* variou para as diferentes cetonas utilizadas, sendo que a seletividade *syn* foi majoritária, de 71:29 a 91:9. Os excessos enantioméricos variaram de 72 a 84% e os rendimentos variaram de 71 a 93% (Esquema 58).

¹²⁶ a) Mahrwald, R.; Gündogan, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 413. b) Mahrwald, R.; Ziemer, B. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14005.

¹²⁷ a) Mahrwald, R. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4011. b) Mahrwald, R.; Ziemer, B. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4459.



Esquema 58 – Reação de aldol usando complexos quirais de titânio.¹²⁷

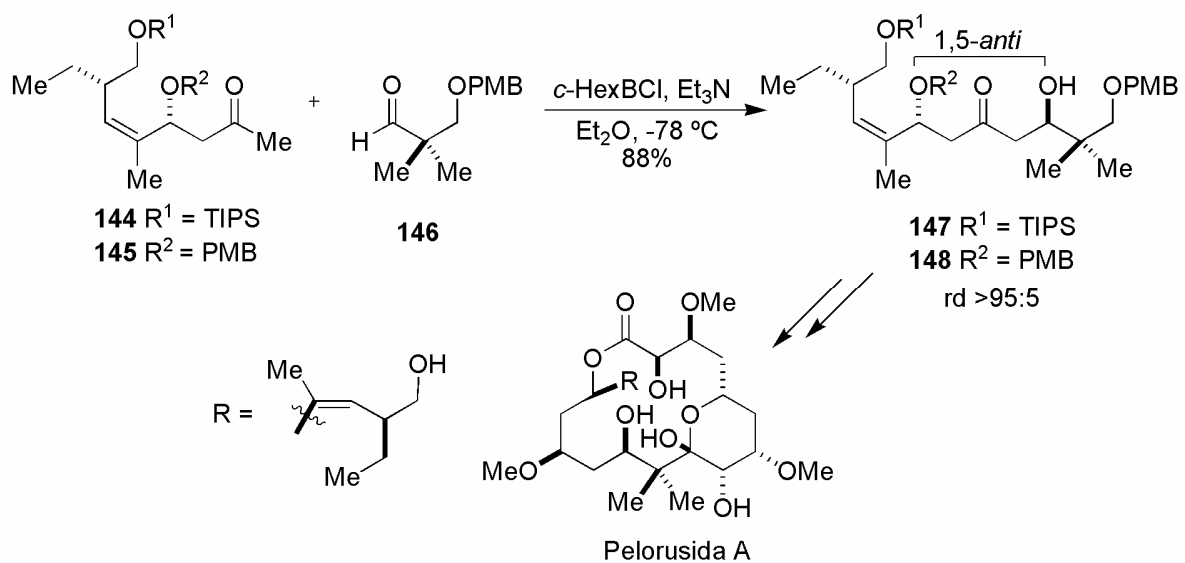
Inicialmente, por análise de ressonância magnética nuclear durante a reação, os autores sugeriram que o grupo hidroxila do ácido (*R*)-mandélico faça uma troca com os grupos ligantes (^tBuO⁻) do titânio, fornecendo um complexo quiral de titânio.^{127a} Este novo complexo provavelmente fornece uma estrutura de transição que leva à alta diastereosseleção *syn* observada. Esta suposição foi confirmada posteriormente tendo a estrutura do complexo quiral elucidada por difratometria de raio-X, que mostrou que duas moléculas de isopropóxido de titânio (IV) estão complexadas com uma molécula de ácido (*R*)-mandélico.^{127b}

Cetonas quirais¹²⁸ são comumente usadas em reação de adição aldólica como fontes de indução quiral na síntese de intermediários para inúmeras moléculas com potencial farmacológico acentuado.¹²⁹ Paterson e colaboradores descreveram um estudo de acoplamento entre as metilcetonas **144** e **145** e o aldeído **146**, aplicado à síntese de fragmentos da Pelorusida A,¹³⁰ um potente agente antimetabólico e inibidor do crescimento de células cancerosas (Esquema 59). Segundo os autores, os enolatos de boro foram gerados a partir das metilcetonas **144** e **145** que, após adição ao aldeído **146**, forneceram as β-hidróxi cetonas **147** e **148** com estereoquímica 1,5-*anti*, em 88% de rendimento e razão diastereomérica de >95:5.

¹²⁸ a) Dias, L. C.; Baú, R. Z.; Sousa, M. A.; Schpector, J. Z. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4325. b) Solsona, J. G.; Romea, P.; Urpí, F. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5379. c) Jung, M. E.; van den Heuvel, A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4705. d) Das, S.; Li, L.-S.; Sinha, S. C. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 123. e) Calter, M. A.; Song, W.; Zhou, J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1270.

¹²⁹ a) Crossman, J. S.; Perkins, M. V. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 117. b) Paterson, I.; Ashton, K.; Britton, R.; Knust, H. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1963. c) Jain, N. F.; Panek, J. S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1345.

¹³⁰ Paterson, I.; Di Francesco, M. E.; Huhn, T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 599.

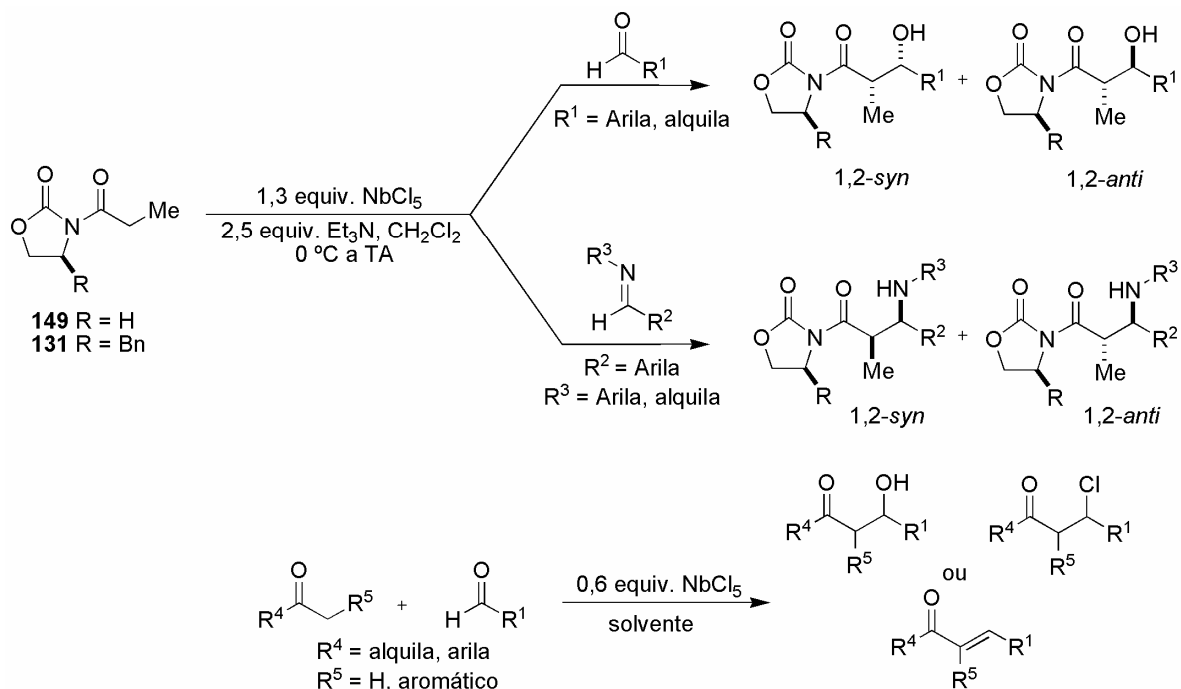


Esquema 59 – Utilização de cetona quiral como indutor assimétrico na síntese de um fragmento da Pelorusida A.¹³⁰

3.2 – Objetivos

Os objetivos deste estudo foram:

- Investigar a aplicação do NbCl_5 como ácido de Lewis na geração de enolatos de nióbio, de diferentes compostos carbonilados (cetonas, aldeídos e imidas), e posterior adição a aldeídos e iminas (Esquema 60).
- Estudar a diastereosseletividade da adição de enolatos quirais de nióbio de oxazolidinonas a aldeídos.
- Estudar a estereo e a regioseletividades da adição aldólica de cetonas aquirais, como a butanona.



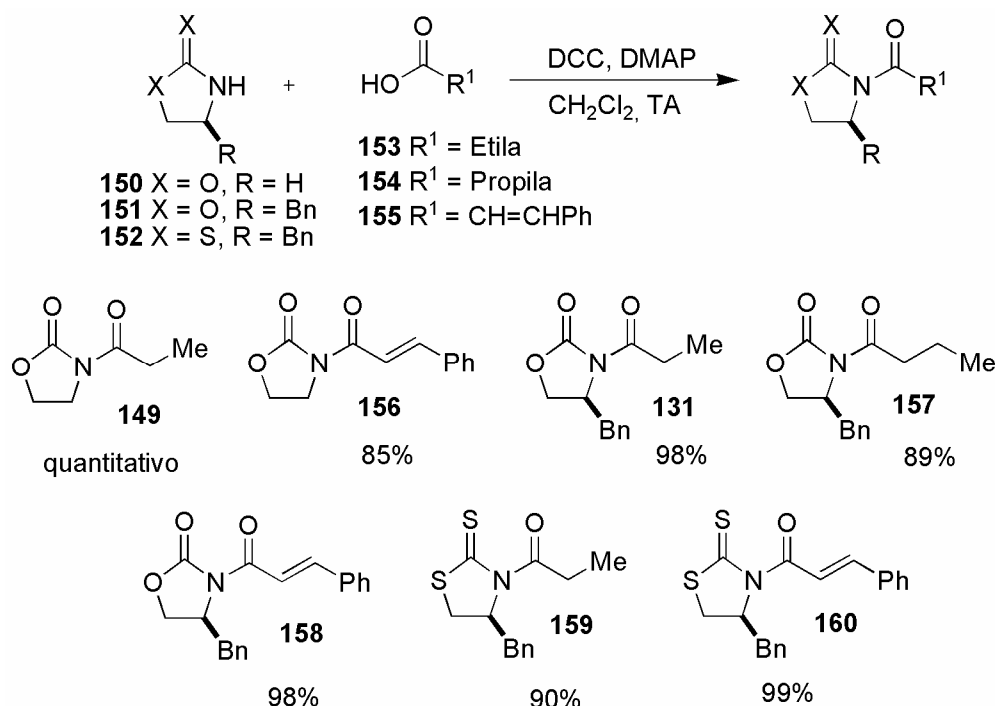
Esquema 60 – Reações gerais envolvidas no estudo.

3.3 – Resultados e Discussão

3.3.1 – Estudo da reação de adição de enolatos de nióbio de oxazolidinonas a aldeídos

Acilação de oxazolidinonas e tiazolidintionas

O Esquema 61 mostra a síntese das oxazolidinonas e tiazolidintionas usadas neste Capítulo e no Capítulo 4. As imidas **131**, **149** e **156-160** foram preparadas através do acoplamento de **150-152** com diferentes ácidos carboxílicos, na presença de dicicloexilcarbodiimida (DCC) e quantidade catalítica de 4-*N,N*-dimetilaminopiridina (DMAP). Esta metodologia foi desenvolvida pelo nosso grupo de pesquisa através de um estudo com diversos ácidos carboxílicos e diferentes oxazolidinonas e tiazolidintionas.¹³¹

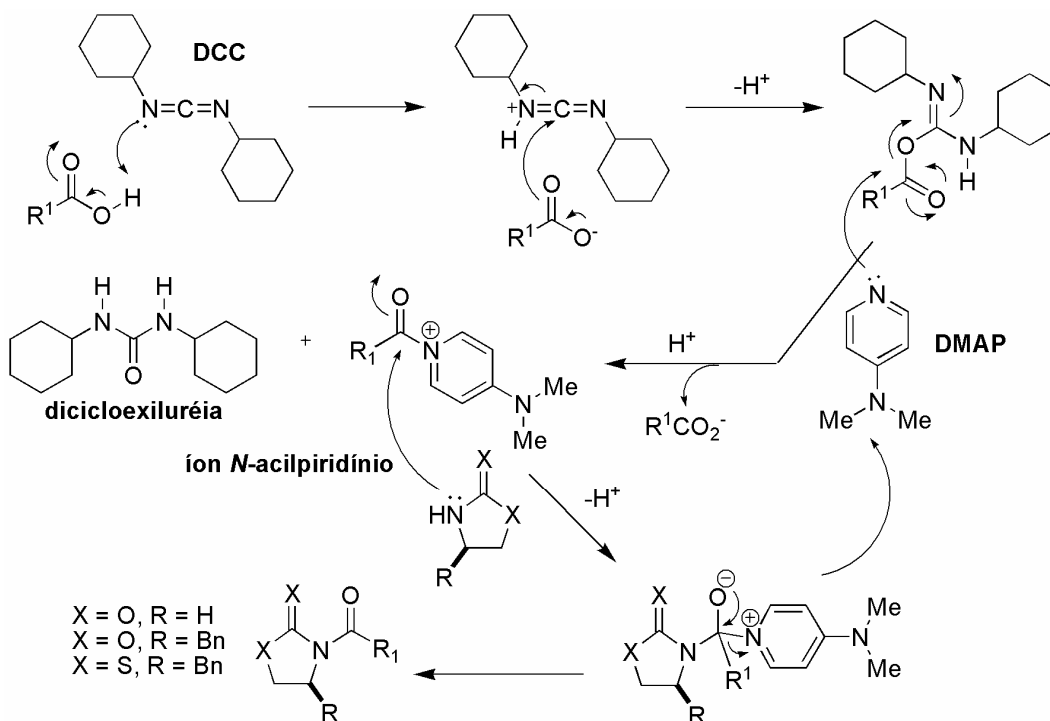


Esquema 61 – Acilação de oxazolidinonas e tiazolidintionas via acoplamento com DCC/DMAP.

¹³¹ Andrade, C. K. Z.; Rocha, R. O.; Vercillo, O. E.; Silva, W. A.; Matos, R. A. F. *Synlett* **2003**, 2351.

Na preparação da imida **149**, foram adicionados a um balão 1,0 equivalente da oxazolidinona **150** e 0,13 equivalente de DMAP, e diluídos em CH_2Cl_2 . Em seguida, adicionou-se 1,3 equivalente do ácido propiônico **153** e 1,3 equivalente do DCC. A reação foi mantida sob agitação magnética por 10 minutos à 0 °C e 3 horas à temperatura ambiente. O tratamento envolveu a filtração a vácuo do sólido formado; o filtrado foi lavado com solução saturada de NaHCO_3 , seco com Na_2SO_4 , filtrado e concentrado. Esse método proporcionou o isolamento das *N*-aciloxazolidinonas em rendimentos que variaram de 85-100%, após purificação cromatográfica.

O mecanismo da reação de acilação via acoplamento com DCC/DMAP, envolve a formação do anidrido do ácido carboxílico, que sofre um ataque nucleofílico do DMAP,¹³² formando um agente acilante altamente reativo, o íon *N*-acilpiridínio. Este intermediário é então atacado pelo grupo NH da oxazolidinona ou da tiazolidintionina, fornecendo as respectivas *N*-aciloxazolidinonas e *N*-aciltiazolidintioninas, regenerando o DMAP (Esquema 62).



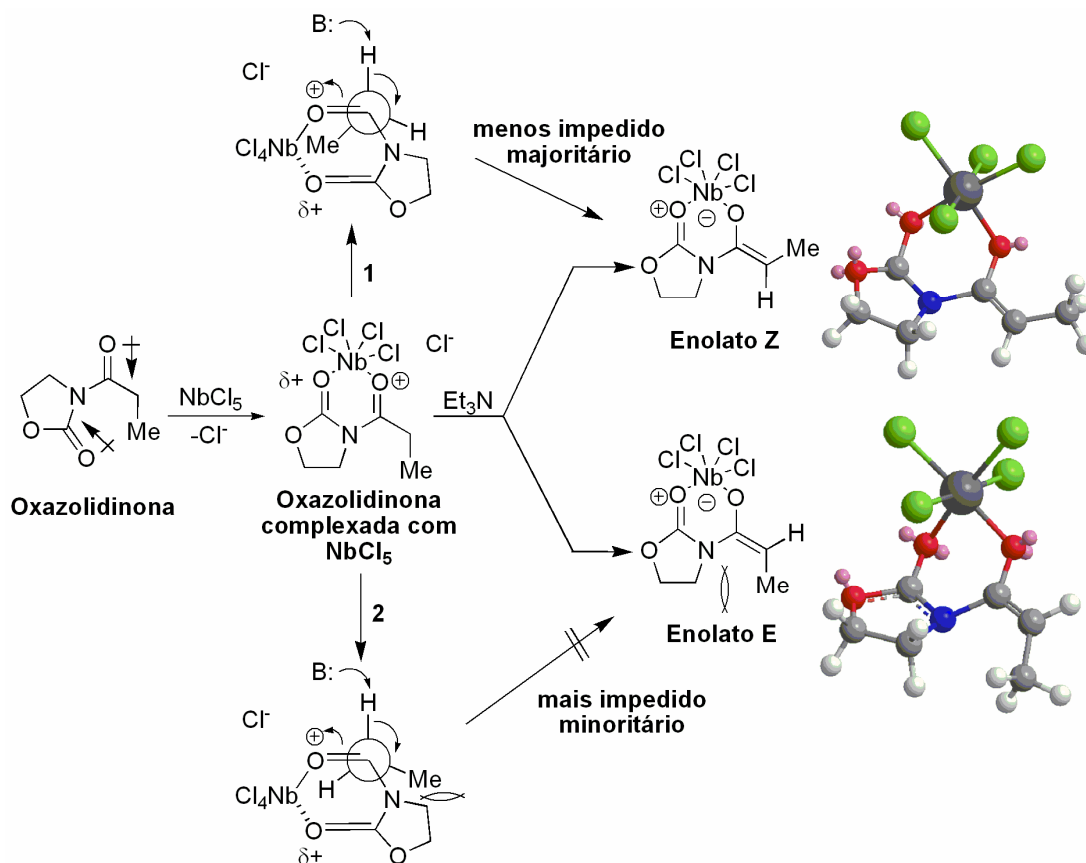
Esquema 62 – Mecanismo de acilação da oxazolidinona e tiazolidintionina.

¹³² Neises, B.; Steglich, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, 17, 522.

Formação dos enolatos de nióbio de oxazolidinonas

O pentacloreto de nióbio se mostrou eficiente na obtenção de enolatos de nióbio de oxazolidinonas. Sabe-se que, conformacionalmente, as oxazolidinonas apresentam suas carbonilas em orientações opostas para minimizar o efeito de dipolo. Ao adicioná-la ao NbCl_5 em suspensão, estas carbonilas se reorientam e complexam com o NbCl_5 , tornando a coloração do meio reacional amarelo intenso. A formação do enolato pode ser vislumbrada pela mudança de cor da solução ao adicionar a base, de amarelo para vermelho ou marrom.

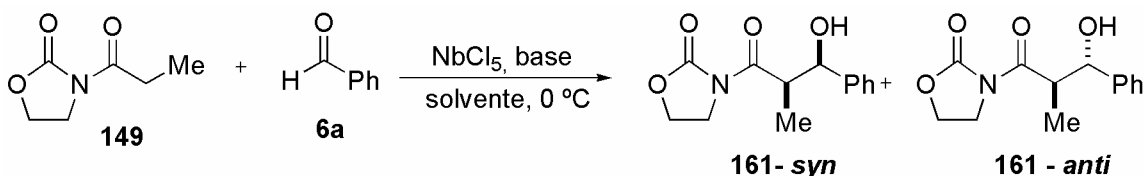
Apesar de não se saber a proporção dos enolatos *E/Z* formados, acredita-se que o enolato *Z* se forme preferencialmente devido a razões estéricas que o grupo metila encontra com os hidrogênios do anel da oxazolidinona. Além disso, a melhor conformação na etapa de desprotonação é a representada em **1**, onde o grupo metila apresenta menor interação estérica com o anel da oxazolidinona (Esquema 63).



Esquema 63 – Formação dos enolatos *E* e *Z* de nióbio.

Adição dos enolatos de nióbio da oxazolidinona **149** a aldeídos

De posse da imida **149**, iniciou-se o estudo metodológico para a adição desses enolatos de nióbio ao benzaldeído **6a**. Alguns aspectos reacionais foram levados em consideração, tais como: variação de solventes, aminas terciárias, temperatura, ordem de adição dos reagentes, quantidades de NbCl₅ e das aminas (Esquema 64).¹³³



Esquema 64 - Adição aldólica de enolatos de nióbio de oxazolidinonas a aldeídos.¹³³

Essa metodologia envolveu a adição da oxazolidinona **149** a uma suspensão de NbCl₅ em solvente, à 0 °C, sob atmosfera de argônio. Em seguida, adicionou-se a amina terciária gota a gota. Após 30 minutos, o benzaldeído foi adicionado, e a reação foi acompanhada por CCD. Os rendimentos dos produtos aldólicos isolados variaram para as diferentes condições reacionais empregadas (Tabela 5).

De todas as aminas utilizadas, na mesma proporção (1,45 equivalente), a trietilamina e a TMEDA apresentaram os melhores resultados (Entradas 2 e 3). Na tentativa de se melhorar os rendimentos dos produtos aldólicos formados, aumentou-se a quantidade de base e observou-se um ligeiro aumento quando 2,5 equivalentes foram usados (compare as Entradas 2 e 8). Os reagentes de partida, oxazolidinona e benzaldeído, foram recuperados quando DABCO e piridina foram utilizadas como base (Entradas 6 e 7). Devido aos bons resultados obtidos com a Et₃N, esta foi escolhida como base no restante do estudo.

¹³³ Andrade, C. K. Z.; Rocha, R. O.; Kalil, P. P.; Alves, L. M.; Panisset, C. M. A. *Lett. Org. Chem.* **2004**, 1, 109.

Tabela 5 – Condições reacionais para a geração dos enolatos de nióbio derivados da oxazolidinona **149** e posterior adição ao benzaldeído.^a

Entrada	Solvente	Amina (eq.)	NbCl ₅ (eq.)	Temp. (°C)	Tempo (h)	Rend. (%) ^b
1	CH ₂ Cl ₂	Et ₃ N (1,45)	1,25	-78	1,5	MP ^c
2	CH ₂ Cl ₂	Et ₃ N (1,45)	1,25	0	2,0	48
3	CH ₂ Cl ₂	TMEDA (1,45)	1,25	0	2,0	50
4	CH ₂ Cl ₂	DIPEA (1,45)	1,25	0	2,5	38
5	CH ₂ Cl ₂	DIPEA (2,5)	2,0	0	2,0	47
6	CH ₂ Cl ₂	DABCO (2,5)	2,0	0	2,5	MP ^c
7	CH ₂ Cl ₂	Piridina (2,5)	2,0	0	2,5	MP ^c
8	CH ₂ Cl ₂	Et ₃ N (2,5)	1,25	0	2,0	66
9	CH ₂ Cl ₂	Et ₃ N (2,5)	2,0	0	1,5	70
10	CH ₂ Cl ₂	Et ₃ N (2,5)	2,0	-78 a 0	2,0	60
11	CH ₃ CN	Et ₃ N (2,5)	2,0	0	2,5	52
12	CH ₃ CN	Et ₃ N (2,5)	1,25	0	2,0	48
13	Et ₂ O	Et ₃ N (2,5)	2,0	0	2,5	MP ^c

a) Em todas as condições estudadas, as proporções *syn/anti* foram de 3,5:1, em favor do isômero *syn*; b) Após purificação por coluna cromatográfica; c) Matéria-prima recuperada.

Variou-se também a quantidade de NbCl₅, e observou-se que nenhum aumento significativo foi observado quando se utilizou 2,0 equivalentes ao invés de 1,25 equivalentes (Entradas 8 e 9). Outra variante testada na metodologia foi o uso de diferentes solventes, sendo que o diclorometano apresentou os melhores resultados (compare Entradas 9 e 11-13). Uma diminuição significativa nos rendimentos foi observada quando acetonitrila foi usada como solvente (compare

Entradas 9 e 11). Nenhuma reação foi observada quando o éter etílico foi usado como solvente, recuperando-se os reagente de partida (Entrada 13).

Testes sobre a influência da temperatura na formação dos enolatos também foram levados em consideração e observou-se que à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ o enolato não é formado, mesmo usando excesso de base (Entrada 1). Entretanto, quando deixou-se a temperatura subir à $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, este foi formado e forneceu os produtos de aldol em moderados 60% de rendimento (Entrada 10).

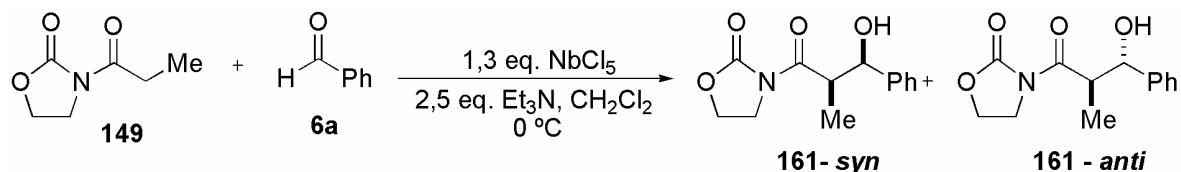
No estudo sobre a ordem de adição dos reagentes, a amina foi adicionada por último no meio reacional. Com esse procedimento, uma diminuição drástica na diastereosseletividade (proporção *syn/anti* = 1:1) foi observada.

Não satisfeitos com os rendimentos e estereosseletividades obtidos, novas condições reacionais foram testadas. Neste novo estudo, manteve-se a proporção e ordem de adição dos reagentes para a formação dos enolatos de nióbio, ou seja, a adição da oxazolidinona a uma suspensão de 1,3 equivalente de NbCl_5 , em CH_2Cl_2 , seguida da adição de 2,5 equivalentes de Et_3N , gota a gota. As duas variantes estudadas aqui foram o tempo e a temperatura de enolização da oxazolidinona (Tabela 6).

Em todas as condições testadas, foi observado um aumento significativo nos rendimentos (65-82%) e, na maioria dos casos, aumento na estereosseletividade (proporção *syn/anti* = 7:3 a ~9:1, em favor do isômero *syn*), comparada com o primeiro estudo, onde a estereosseletividade dos produtos de aldol foi de 3,5:1, em favor do isômero *syn*.

O tempo de enolização influenciou ligeiramente tanto no rendimento quanto na seletividade (compare Entradas 1-4). Entretanto, uma diminuição na temperatura de enolização da oxazolidinona, para a formação do enolato de nióbio, levou a um aumento considerável na estereosseletividade dos produtos aldólicos formados (Entradas 8 e 9 em comparação com a Entrada 10).

Tabela 6 – Novas condições para a obtenção dos produtos aldólicos **161** a partir da metodologia com pentacloroeto de nióbio.



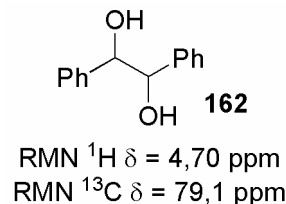
Entrada	Tempo/Temperatura de enolização ^a	Tempo reacional ^b	T (°C)	Proporção <i>syn:anti</i> ^c	Rend. (%) ^d
1	5 min/0 °C	3 h	0	78:22	78
2	15 min/0 °C	3,5 h	0	81:19	82
3	30 min/0 °C	3 h	0	81:19	79
4	1 hora/0 °C	3 h	0	77:23	72
5	5 min/0 °C	5 min	0	89:11	65 ^e
6	5 min/0 °C	3 h	TA	85:15	85
7	5 min/0 °C	5,5 h	0 → TA	83:17	80
8	5 min/0 °C	3 h	-20	82:18	75
9	5 min/-20 °C	3 h	-20	89:11	80
10	5 min/TA	3 h	TA	70:30	82
11	-/0 °C ^f	3 h	0	75:25	78

a) Enolização com 2,5 equivalentes de trietilamina (Et_3N); b) O tempo reacional foi medido após a adição do aldeído; c) A proporção *syn:anti* foi medida pela integração dos sinais referentes ao hidrogênio carbinólico, no espectro de RMN ^1H do composto bruto; d) Após purificação cromatográfica. e) Houve sobra dos reagentes. f) Adição instantânea dos reagentes.

Os melhores rendimentos, 82-85%, foram obtidos conforme as condições reacionais das Entradas 2, 6 e 10. Por outro lado, as melhores estereosseletividades (89:11) foram observadas conforme as condições reacionais das Entradas 5 e 9. No geral, os melhores resultados foram obtidos empregando as condições descritas na Entrada 9.

Na adição instantânea dos reagentes, sem tempo entre a adição da Et_3N e do aldeído, os produtos de aldol **161** foram isolados em 78% de rendimento, com proporção *syn/anti* de 3:1 em favor do isômero *syn* (Entrada 11).

Nas condições em que as reações foram realizadas à temperatura ambiente, observou-se a formação de um subproduto (< 20 mg), logo acima da mancha do produto de aldol, que foi caracterizado como o composto **162**, ao lado, e comparado com dados da literatura.¹³⁴



Os produtos de adição aldólica **161** obtidos foram caracterizados por espectroscopias de infravermelho, RMN ^1H e ^{13}C .

Heathcock observou que as constantes de acoplamento do hidrogênio carbinólico para uma série de compostos β -hidroxicarbonílicos com estereoquímica relativa *syn* variam de 2,0 a 6,0 Hz.¹³⁵ Já para compostos com estereoquímica relativa *anti*, esses valores aumentam para a faixa de 7,0 a 10,0 Hz (Figura 37). Neste estudo, Heathcock considerou que os sistemas β -hidroxicarbonílicos assumem certa rigidez em sua conformação devido à formação da ligação de hidrogênio intramolecular, apesar de serem sistemas acíclicos.

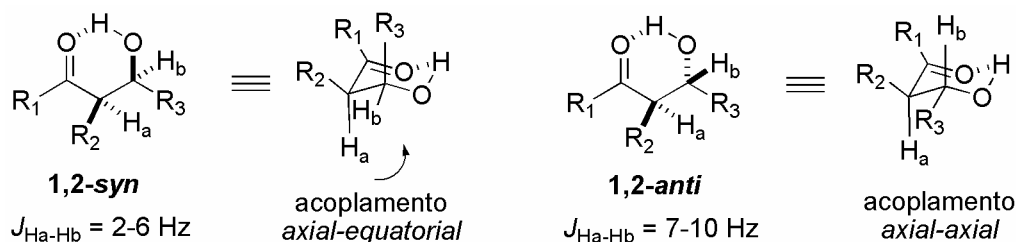


Figura 37 – Valores de acoplamentos segundo estudo de Heathcock.¹³⁵

Baseado neste estudo, a proporção *syn/anti* dos diastereoisômeros foi calculada pela integração dos sinais referentes aos hidrogênios carbinólicos (H_1) onde o dubleto mais desprotegido ($\delta = 5,12$), com constante de acoplamento de J

¹³⁴ Wu, W.; Liu, Q.; Shen, Y.; Li, R.; Wu, L. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1653.

¹³⁵ Heathcock, C. H. "Asymmetric Synthesis" Vol. 3 – Parte B, p. 116, New York, Academic Press, Inc, **1984**.

= 3,8 Hz, foi atribuído ao isômero *syn*. Já o duplete em 4,78 ppm e $J = 8,6$ Hz, foi atribuído ao isômero *anti* (Figuras 38 e 39).

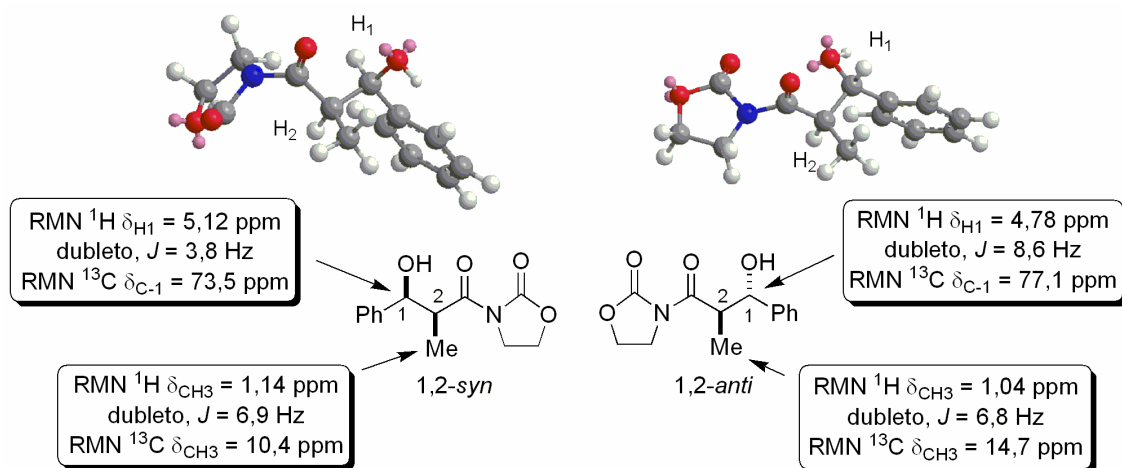


Figura 38 – Deslocamentos referentes aos isômeros *syn* e *anti* do aldol **161**.

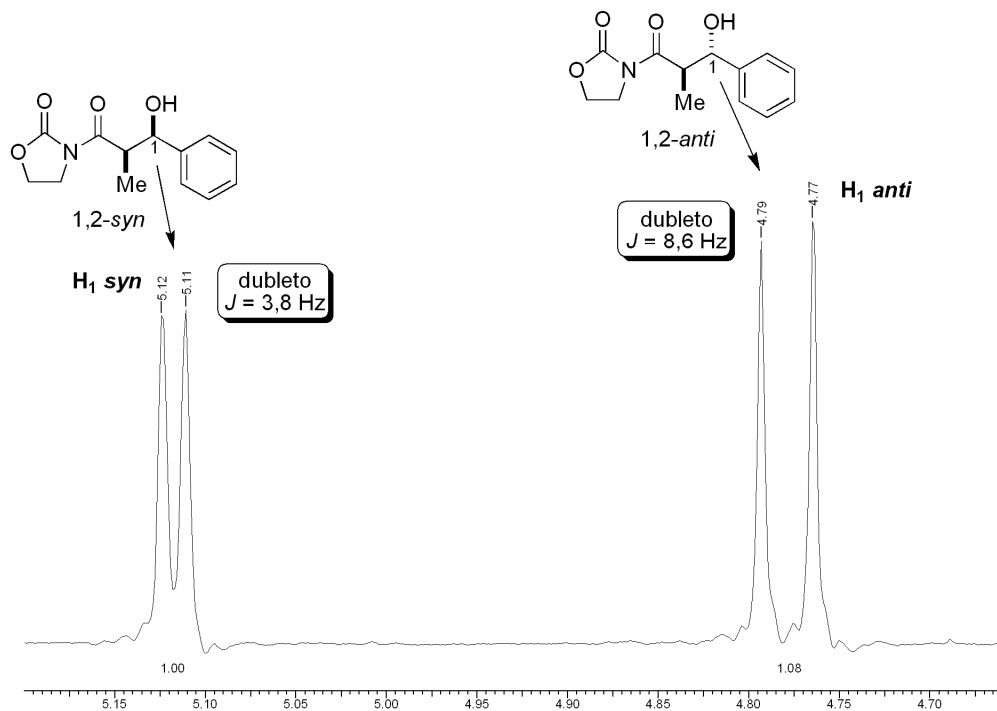


Figura 39 – Expansão do espectro de RMN ^1H da mistura *syn/anti* (1:1) do composto **161**.

Justificando a atribuição dos sinais de H_1 realizada anteriormente, através dos valores das constantes de acoplamento, fez-se uma análise conformacional dos sistemas β -hidroxicarbonílicos obtidos, baseada no estudo de Heathcock.¹³⁵

Observa-se que para as duas conformações dos diastereoisômeros *syn*, há duas interações do tipo *gauche* entre H₁ e H₂ (**A** e **B**), enquanto que para os diastereoisômeros *anti*, há uma interação do tipo *anti* (**C**) e uma do tipo *gauche* (**D**) (Figura 40). Essa análise conformacional indica que os valores médios dos acoplamentos entre H₁-H₂ para os diastereoisômeros *syn* devem ser menores do que para os diastereoisômeros *anti*.

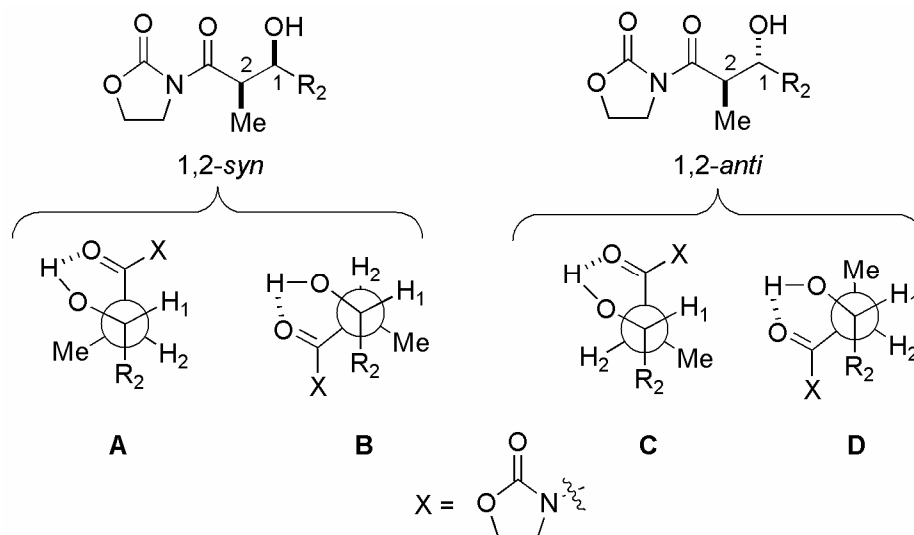


Figura 40 – Análise conformacional dos isômeros *syn* e *anti* dos produtos de aldol.

De acordo com os estados de transição cíclicos propostos por Zimmerman e Traxler¹¹² para a reação de adição de enolatos metálicos a aldeídos, são sugeridos estados de transição similares para a reação de adição de enolatos de nióbio a aldeídos (Figura 41).

Analisando os estados de transição aqui propostos, pode-se observar que a formação preferencial do isômero *syn* é proveniente do **ET D**. Este estado de transição apresenta as menores interações estéreas 1,3-diaxiais entre o grupo R do aldeído e o anel da oxazolidinona. Além disso, a disposição *anti* entre a carbonila do anel oxazolidínico e o enolato, minimiza o efeito de dipolo, favorecendo a formação preferencial do isômero *syn*. Já a formação do isômero *anti* é melhor representada e favorecida pelo estado de transição **ET A**, no qual o grupo R do aldeído, ao se aproximar do enolato *E*, está em uma posição

equatorial, o que minimiza as interações repulsivas entre a oxazolidinona e o grupo R. Entretanto, o desfavorecimento na formação de enolatos *E* nos leva a acreditar que a formação deste isômero venha do ataque do enolato *Z* ao aldeído via o estado de transição **ET C**.

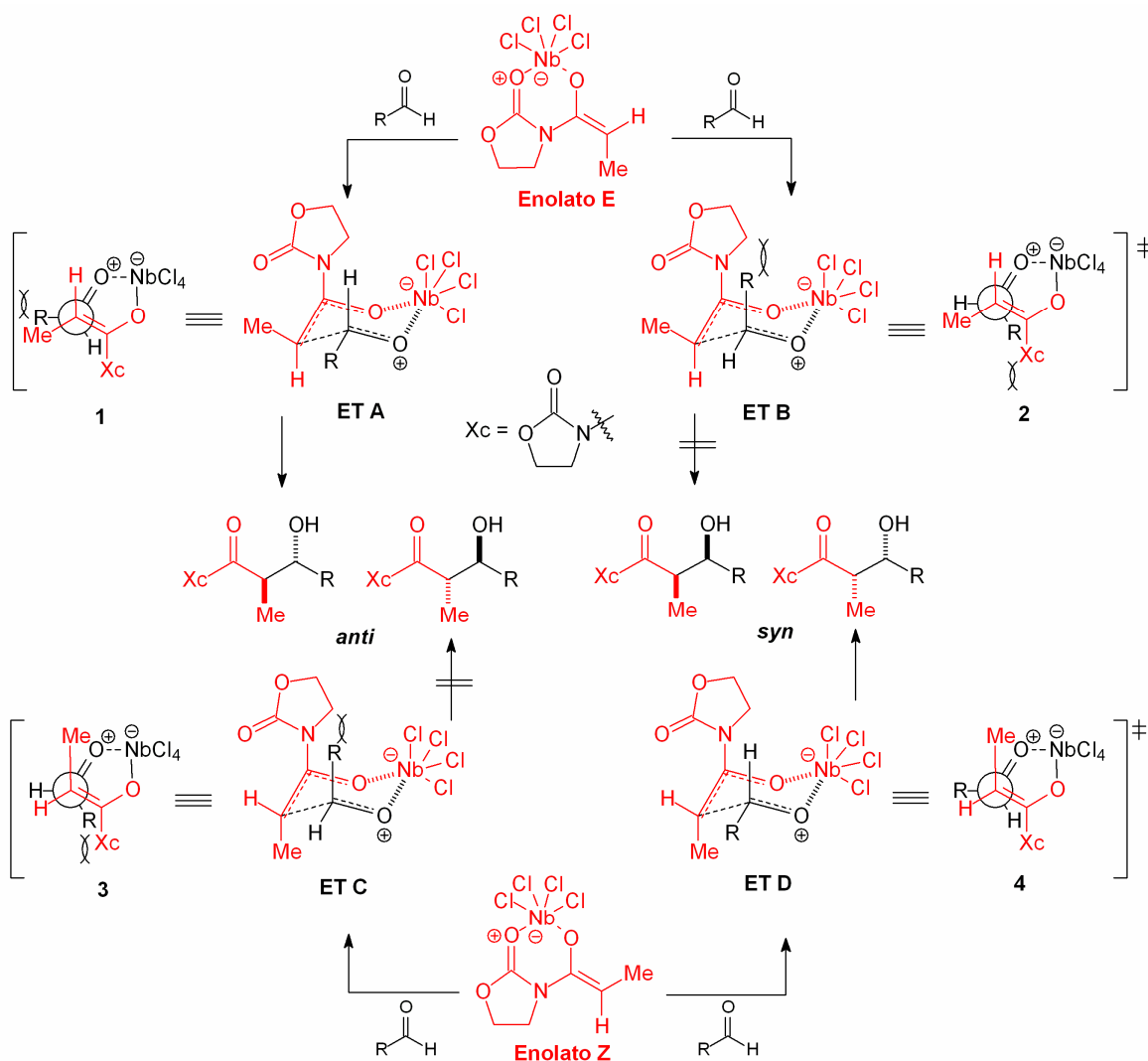


Figura 41 – Possíveis estados de transição cíclicos que levam à formação dos isômeros *syn* e *anti*, para a reação dos enolatos de nióbio à aldeídos.

Como o comprimento da ligação M-O exerce um papel importante na estereosseletividade e, levando-se em consideração o tamanho do raio atômico do nióbio ser muito maior que o do átomo de boro, acredita-se que a boa seletividade observada nos produtos aldólicos obtidos venha do ângulo de aproximação do

enolato à face enantiotópica do aldeído, originário de uma leve distorção da forma cadeira dos estados de transição para acomodar os átomos de cloro do nióbio (Figura 41).

Esta hipótese da distorção do estado de transição¹³⁵ e a boa seletividade *syn* obtida podem ser melhor visualizadas nas projeções de Newman **1-4**, em que para os estados de transição **ET A** e **ET D**, o enolato se aproxima do aldeído quase que de forma *eclipsada*, levando a um maior impedimento estéreo entre o grupo metila do enolato e o grupo R do aldeído (**ET A**), desfavorecendo a formação do isômero *anti*. O mesmo impedimento não é observado em **ET D**, levando assim, à formação do isômero *syn* como produto principal (Figura 41).

Sabendo da importância do comprimento da ligação M-O e que os enolatos de boro são mais seletivos nas reações de adição aldólica devido ao aumento das interações 1,3-diaxiais no estado de transição, provocado por seu menor comprimento de ligação B-O, calculou-se o comprimento da ligação M-O de alguns enolatos metálicos da oxazolidinona aquiral **149** pelo método semi-empírico MM2, no programa Chemdraw3D Ultra (Figura 42).

Como esperado, os menores comprimentos de ligação foram observados para os enolatos de boro (1,476-1,479 Å). O comprimento da ligação Nb-O foi de 1,996 Å, muito maior que para os enolatos de boro. Estes valores foram próximos dos obtidos para os enolatos de titânio, onde o comprimento de ligação Ti-O ficou em torno de 1,978 a 1,981 Å. Para os enolatos de lítio, o comprimento da ligação Li-O foi de 1,878 Å. A diferença de 0,517 Å no comprimento da ligação Nb-O em relação do comprimento da ligação B-O, sugere um estado de transição mais espaçado. Além disso, confirma a hipótese de que o controle estereoquímico dos produtos obtidos venha da distorção do estado de transição (Figura 42). Os valores dos comprimentos de ligação M-O aqui apresentados, corroboram com os valores médios descritos na literatura¹³⁵ para enolatos de boro, titânio e lítio, sendo que no caso do titânio, um ligeiro aumento foi obtido [Ti-O (lit.) = 1,62 – 1,73 Å].

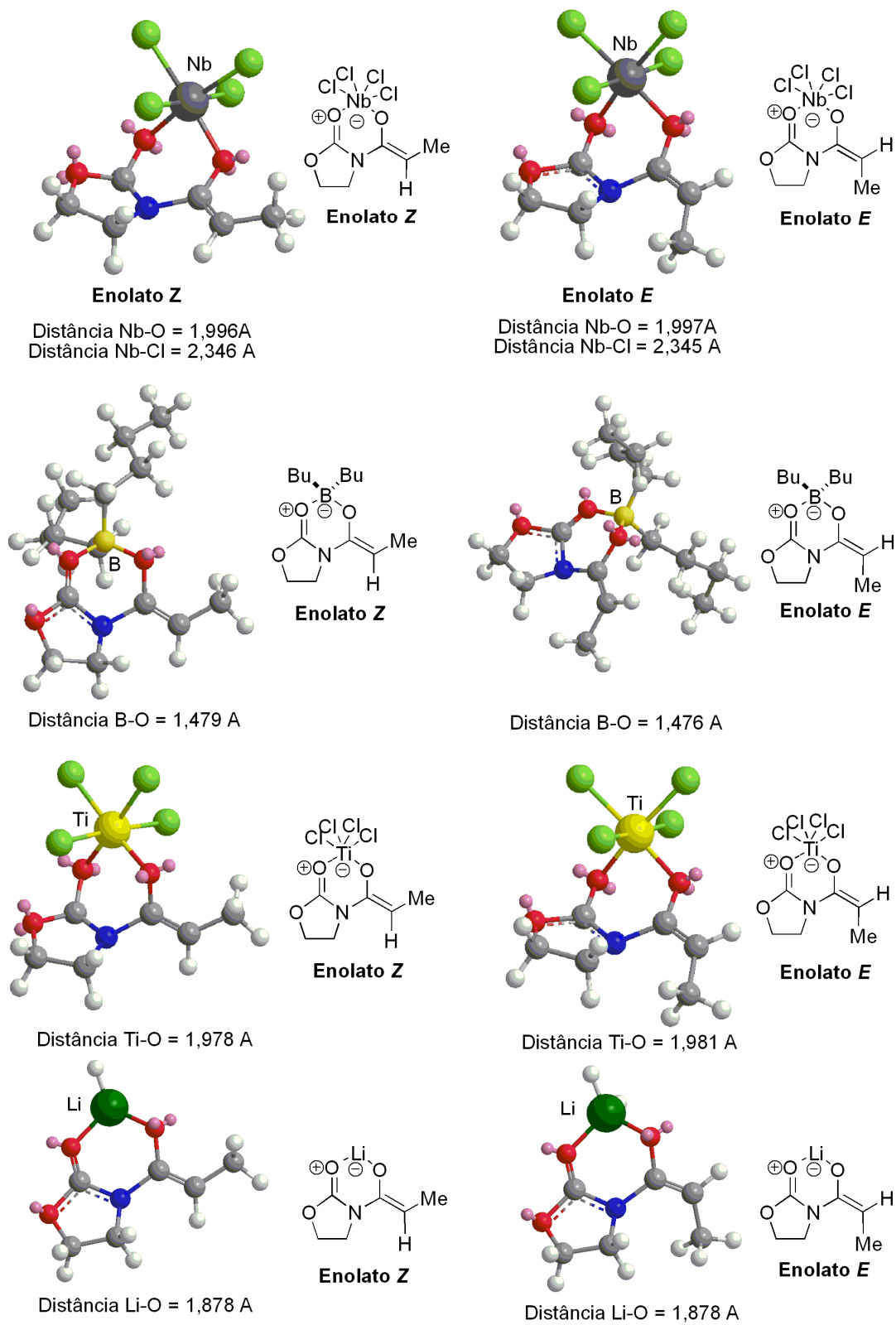
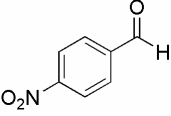
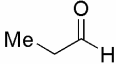
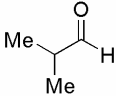


Figura 42 – Comprimentos das ligações M-O de diferentes enolatos metálicos da oxazolidinona 149.

Outros aldeídos também foram utilizados e os resultados destas adições estão resumidos na Tabela 7.

Tabela 7 – Resultados obtidos na adição a outros aldeídos utilizados.

Entrada	Aldeído	Produto	enolização ^a	Tempo ^b	T (°C)	<i>syn:anti</i> ^c	Rend. (%) ^d
1			5 min/0 °C	4 h	0	70:30	65
2		162a	15 min/0 °C	50 min	0	60:40	60
3			30 min/0 °C	4 h	0	65:35	70
4			1,5 h / 0 °C	2,5 h	0	30:70	60
5		163	5 min/0 °C	3 h	0	83:17	36
6		164	5 min/0 °C	3 h	0	81:19	38

a) Tempo/temperatura de enolização com 2,5 equivalentes de trietilamina (Et₃N); b) O tempo reacional foi medido após a adição do aldeído; c) A proporção *syn:anti* foi medida pela integração dos sinais referentes ao hidrogênio carbinólico, no espectro de RMN ¹H do composto bruto; d) Após purificação cromatográfica.

Como não foram obtidas boas seletividades nas reações com o *p*-nitrobenzaldeído, usando a melhor condição empregada para o benzaldeído (Tabela 7 – Entrada 5), outras condições também foram testadas. Entretanto, as seletividades não ultrapassaram de 70:30 em favor do isômero *syn* (Entrada 1).

O tempo de enolização não influenciou significativamente nos rendimentos da reação, sendo que o melhor rendimento (70%), para o composto **162a**, foi obtido quando o tempo de enolização foi de 30 minutos (Entrada 3).

Quando se aumentou o tempo de enolização de 5 para 15 minutos, não se observou a presença do material de partida **149** após 50 minutos de reação. Entretanto uma redução na estereosseletividade foi observada (Entrada 2).

Curioso foi o resultado obtido quando se manteve a enolização por 1 hora e meia em que o produto de aldol **162a** foi isolado em uma proporção *syn/anti* de 30:70 em favor do isômero *anti* (Entrada 4)!

Para aldeídos alifáticos, boas estereosseletividades foram obtidas, mas os produtos de aldol foram isolados em baixos rendimentos devido à formação de um grande número de subprodutos, supostamente de reações colaterais de auto-condensação desses aldeídos alifáticos (Entradas 5-6).

O produto de adição aldólica **164**, derivado do isobutiraldeído, foi isolado em 38% de rendimento em uma proporção *syn/anti* de 81:19 em favor do isômero *syn* (Entrada 6). A estereoquímica do produto principal foi determinada pelo deslocamento do carbono carbinólico que, para o isômero *anti*, apresentou-se em campo mais desblindado (78,7 ppm) em relação ao mesmo carbono para o isômero *syn* (76,6 ppm), Figura 43.

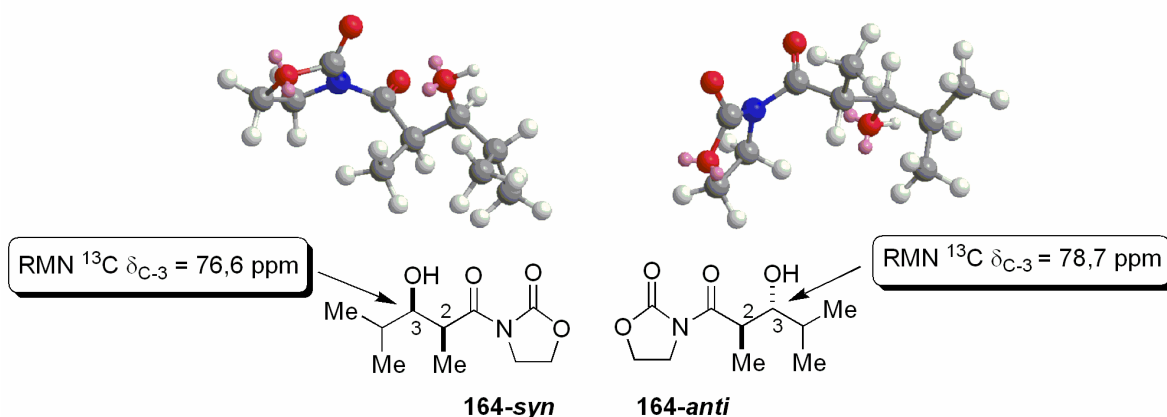


Figura 43 – Deslocamentos característicos dos isômeros *syn* e *anti* do composto **164**.

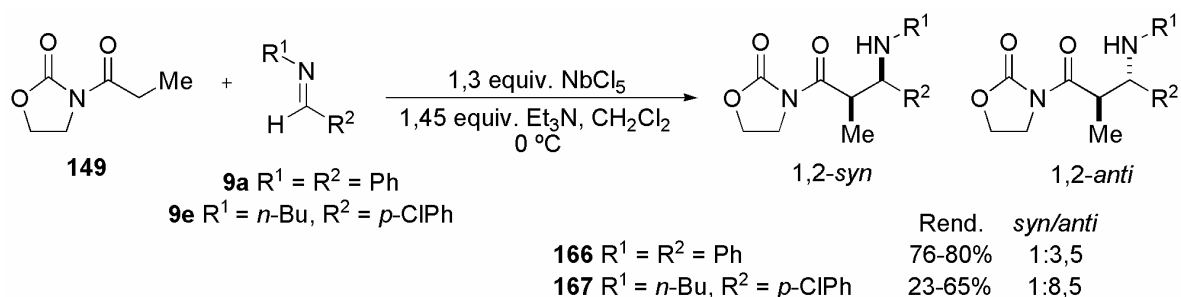
Quando outros aldeídos aromáticos, tais como piperonal, vanilina, 2,4- e 3,4-dimetoxibenzaldeído e o cinamaldeído foram utilizados, observou-se o consumo da oxazolidinona **149** pela placa cromatográfica, porém uma mistura de compostos foi isolada de difícil análise espectroscópica, da qual não foi possível o isolamento dos respectivos produtos de aldol.

3.3.2 – Estudo da reação de adição de enolatos de nióbio de oxazolidinonas a iminas

Na reação de adição de enolatos de nióbio aquirais da *N*-propionil oxazolidinona **149** à imina **9a**, foram estudadas algumas condições reacionais, tais como variação de solvente, tempo de reação, temperatura e ordem de adição, na busca de uma metodologia eficiente para a formação dos β-amino-compostos em bons rendimentos e estereosseletividades. Outras iminas contendo grupos doadores ou retiradores no anel aromático originário do aldeído foram testadas na metodologia, contudo os resultados não foram promissores, os quais não serão comentados neste trabalho.

Obtenção dos enolatos de nióbio de oxazolidinona e adição às iminas **9a** e **9e**

As condições reacionais foram estabelecidas usando a imina **9a**. A formação dos enolatos de nióbio envolveu a complexação da imida **149** com 1,3 equivalente de NbCl₅, à 0 °C, seguida da adição de 1,3 equivalente da imina **9a** e 1,45 equivalente de Et₃N. Após 1 hora e meia, os correspondentes produtos de Mannich **166** foram isolados em rendimentos que variaram de 76-80%, de acordo com as condições estudadas (Esquema 65).



Esquema 65 – Reação de adição de enolatos de nióbio da oxazolidinona **149** às iminas **9a** e **9e**.

Inicialmente, propôs-se uma determinada condição para a ordem de adição dos reagentes (Método A): a uma suspensão de NbCl₅ em CH₂Cl₂, à 0 °C, foram adicionadas a *N*-propionil oxazolidinona **149**, a imina e, por último, a Et₃N. Para tal condição, a imina **9a** reagiu com o enolato de nióbio, fornecendo o produto **166**, em 80% de rendimento.

Uma segunda condição envolvendo a ordem de adição dos reagentes foi testada (Método B): a uma suspensão de NbCl₅ em CH₂Cl₂, à 0 °C, foram adicionadas a *N*-propionil oxazolidinona **149**, a Et₃N e, por último, a imina **9a**. Em tal condição, a imina **9a** reagiu fornecendo o produto **166**, em 76% de rendimento. Observou-se que a ordem de adição não influi no rendimento e, em ambas as condições, a estereosseletividade observada para o composto **166** foi de 3,5:1 em favor do isômero *anti*.

Testou-se, ainda, uma terceira condição em relação à ordem de adição dos reagentes (Método C): a uma suspensão de NbCl₅ em CH₂Cl₂, à 0 °C, foram adicionados a *N*-propionil oxazolidinona **149** e a Et₃N. Baixou-se a temperatura à -78 °C e a imina **9a** foi adicionada. Entretanto, não se obteve o produto desejado. A não obtenção do respectivo aduto de Mannich, possivelmente se deve à não formação do enolato de nióbio a essa temperatura (-78 °C) ou, caso este se forme, não possui reatividade suficiente para adicionar nas iminas a essa temperatura.

Os solventes utilizados na reação foram CH₂Cl₂ e CH₃CN, sendo que os melhores rendimentos foram obtidos em CH₂Cl₂. Acredita-se que o nióbio coordene com a acetonitrila tornando-o menos ácido, levando a um menor rendimento da reação.

Houve um aumento significativo na diastereosseletividade do produto de Mannich quando a imina **9e** foi utilizada. O composto **167** foi isolado em rendimentos que variaram de 23-65% e diastereosseletividade de 8,5:1, em favor do isômero *anti*. Este resultado indica a importância da parte alifática derivada da porção da amina para a estereosseleção do ataque do enolato à face enantiotópica da imina, levando assim a uma conformação preferencial no estado de transição e, conseqüentemente, boa estereosseletividade dos produtos obtidos.

Cálculo da proporção *syn/anti* dos β -aminocompostos

As diastereosseletividades observadas para o composto **166** se mantiveram as mesmas para as três condições testadas (3,5:1 em favor do isômero *anti*). A formação do isômero *anti* como produto principal foi confirmada pela análise dos deslocamentos químicos e constantes de acoplamentos (J) referentes aos sinais dos hidrogênios dos centros estereogênicos da molécula, no espectro de RMN ^1H .

Levando-se em consideração que sistemas β -aminocarbonílicos apresentam certa restrição conformacional devido a ligações de hidrogênio intramoleculares, assim como nos compostos β -hidroxicarbonílicos, e baseado nos dados das constantes de acoplamento para aldóis *syn* e *anti* propostos por Heathcock,¹³⁵ é que se determinou a proporção e a estereoquímica relativa dos β -aminocompostos obtidos.

A proporção *syn/anti* para o composto **166** foi determinada através da integração do duplete referente ao hidrogênio α -nitrogênio (H_1), no espectro de RMN ^1H , sendo que o duplete mais desblindado, em $\delta = 4,83$, foi atribuído ao isômero *syn*, com uma constante de acoplamento de 4,8 Hz. Já o duplete em 4,58 ppm, foi atribuído ao isômero *anti*, com uma constante de acoplamento de 8,4 Hz. A proporção foi confirmada pela integração dos dubletos referentes às metilas, sendo o sinal da metila do isômero *anti* mais protegido do que o da metila do isômero *syn* (Figuras 44 e 45).

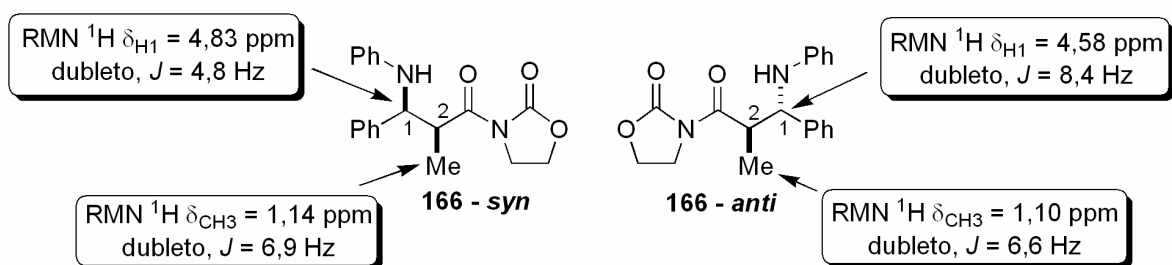


Figura 44 – Representação dos deslocamentos e constantes de acoplamentos das metilas e dos hidrogênios α -nitrogênio para os compostos **166-anti** e **166-syn**.

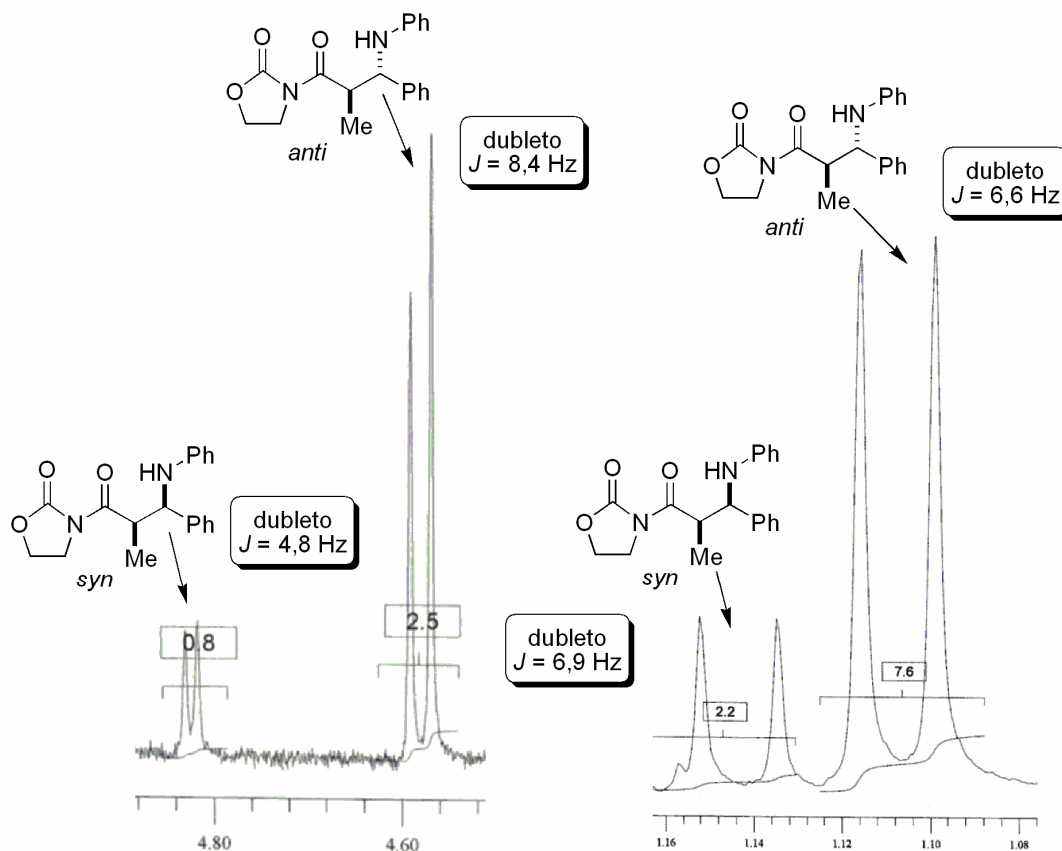


Figura 45 – Ampliação das regiões referentes aos deslocamentos dos hidrogênios α -nitrogênio (H_1) e metilas, respectivamente, para os compostos **166-anti,syn**.

Análise conformacional de sistemas β -aminocarbonílicos

Tendo em vista que as constantes de acoplamento estão relacionadas diretamente com os ângulos diedros entre os hidrogênios que se acoplam, uma análise conformacional dos sistemas β -aminocarbonílicos obtidos foi realizada.

Para as duas conformações dos diastereoisômeros *syn*, pode-se observar duas interações do tipo *gauche* entre H_1 e H_2 (**A** e **B**), enquanto que para os diastereoisômeros *anti*, há uma interação do tipo *anti* (**C**) e uma do tipo *gauche* (**D**). Essa análise conformacional indica que os valores médios para os acoplamentos entre H_1 e H_2 para os diastereoisômeros *syn* devem ser menores do que para os diastereoisômeros *anti* (Figura 46).

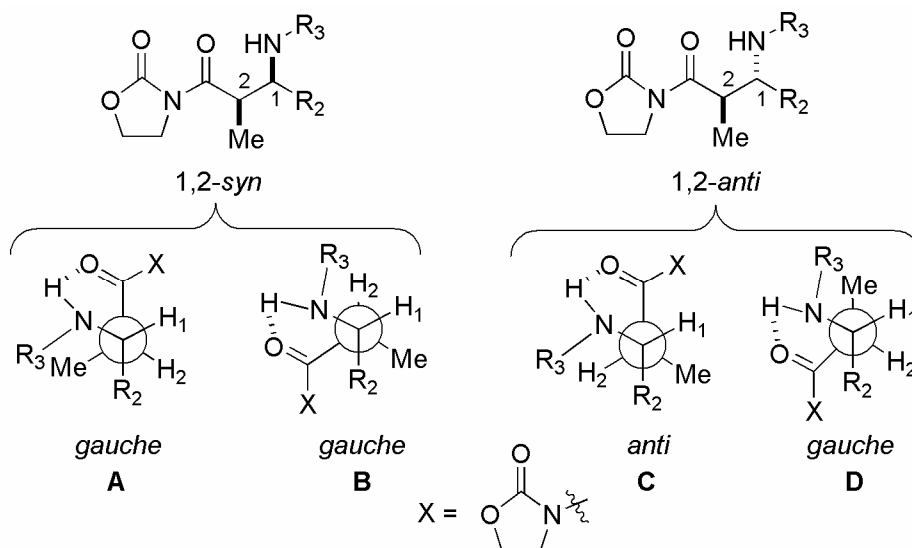


Figura 46 – Análise conformacional de β -amino compostos *syn* e *anti* em ligação de hidrogênio intramolecular.

Levando-se em consideração a seletividade *anti* observada nas reações do tipo Mannich aqui apresentadas, e que há a formação preferencial dos enolatos *Z* de nióbio da oxazolidinona **149** (Esquema 61, página 96), alguns estados de transição cíclicos e abertos foram propostos.

Baseados nos estados de transição cíclicos propostos por Zimmerman e Traxler¹¹² para a reação de adição de enolatos metálicos a aldeídos, foram sugeridos dois estados de transição cíclicos similares, para a reação de adição de enolatos de nióbio a iminas. Nestes estados de transição, o enolato *Z* leva à formação preferencial do estereoisômero *1,2-anti* e o enolato *E*, caso este se forme, leva à formação preferencial do isômero *1,2-syn* (Figura 47).

Em ambos os estados de transição **ET A** e **ET B**, fortes interações repulsivas entre os grupos R_2 da imina e o anel da oxazolidinona são observados. Contudo, analisando as projeções de Newman de **ET A** e **ET B**, pode-se observar que em **ET A**, as interações entre R_2 da imina e a metila do enolato são minimizadas devido à disposição *anti*, sendo que a única contribuição significativa para a desestabilização de **ET A** se deve a interação entre o grupo R_2 da imina e o anel da oxazolidinona. Já para o estado de transição **ET B**, as maiores contribuições na desestabilização do estado de transição se devem aos efeitos

estéreos entre o grupo R_2 da imina, a metila do enolato e o anel da oxazolidinona. Isto justifica a boa seletividade obtida e a formação preferencial do isômero *anti* como produto principal, através da adição do enolato *Z* à imina via **ET A**, já que **ET B** apresenta maiores efeitos de repulsão.

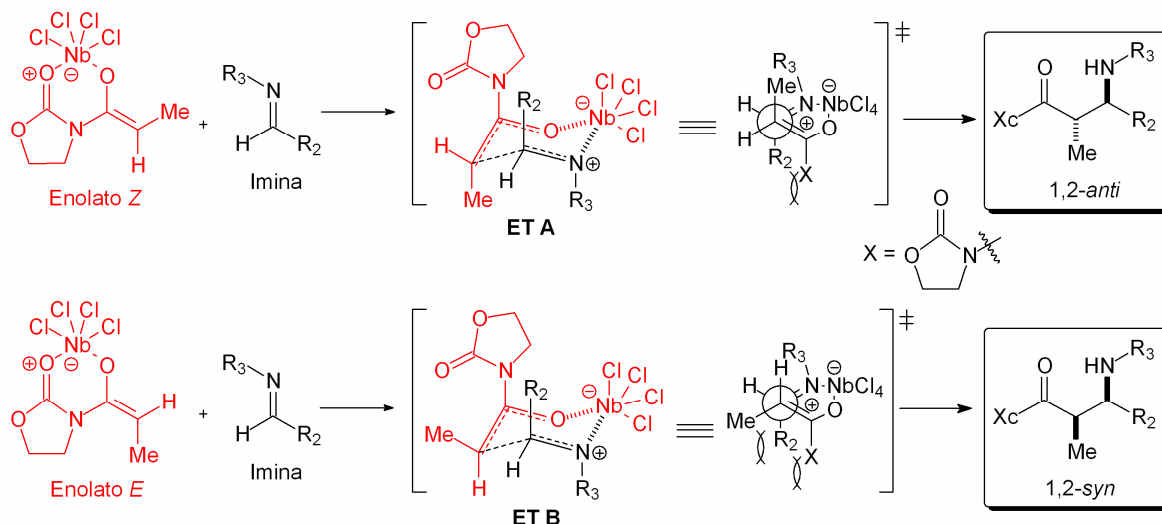


Figura 47 – Possíveis estados de transição cíclicos que levam à formação dos isômeros *syn* e *anti*.

Entretanto, pode-se observar que ambos os estados de transição **ET A** e **ET B** apresentam fortes interações 1,3-diaxiais entre R_2 e o anel da oxazolidinona. Além disso, a formação do enolato *E* é energeticamente desfavorável (página 97), conseqüentemente, a formação do isômero *syn* é prejudicada pela adição deste à iminas. Ainda mais, a obtenção do isômero *syn* através da adição do enolato *Z* à iminas via estado de transição cíclico não é energeticamente desfavorável. Com isso, sugere-se que a estereosseletividade *anti* obtida possa vir da aproximação do enolato à face enantiotópica da imina via estados de transição abertos.

Possíveis estados de transição abertos, com aproximações *antiperiplanar* e *synclinal*, também foram propostos, na tentativa de explicar a formação majoritária do diastereoisômero *anti*. Como não se sabe se há a formação dos enolatos *E*, foram sugeridos estados de transição abertos para ambos enolatos *E* e *Z* (Figura 48).

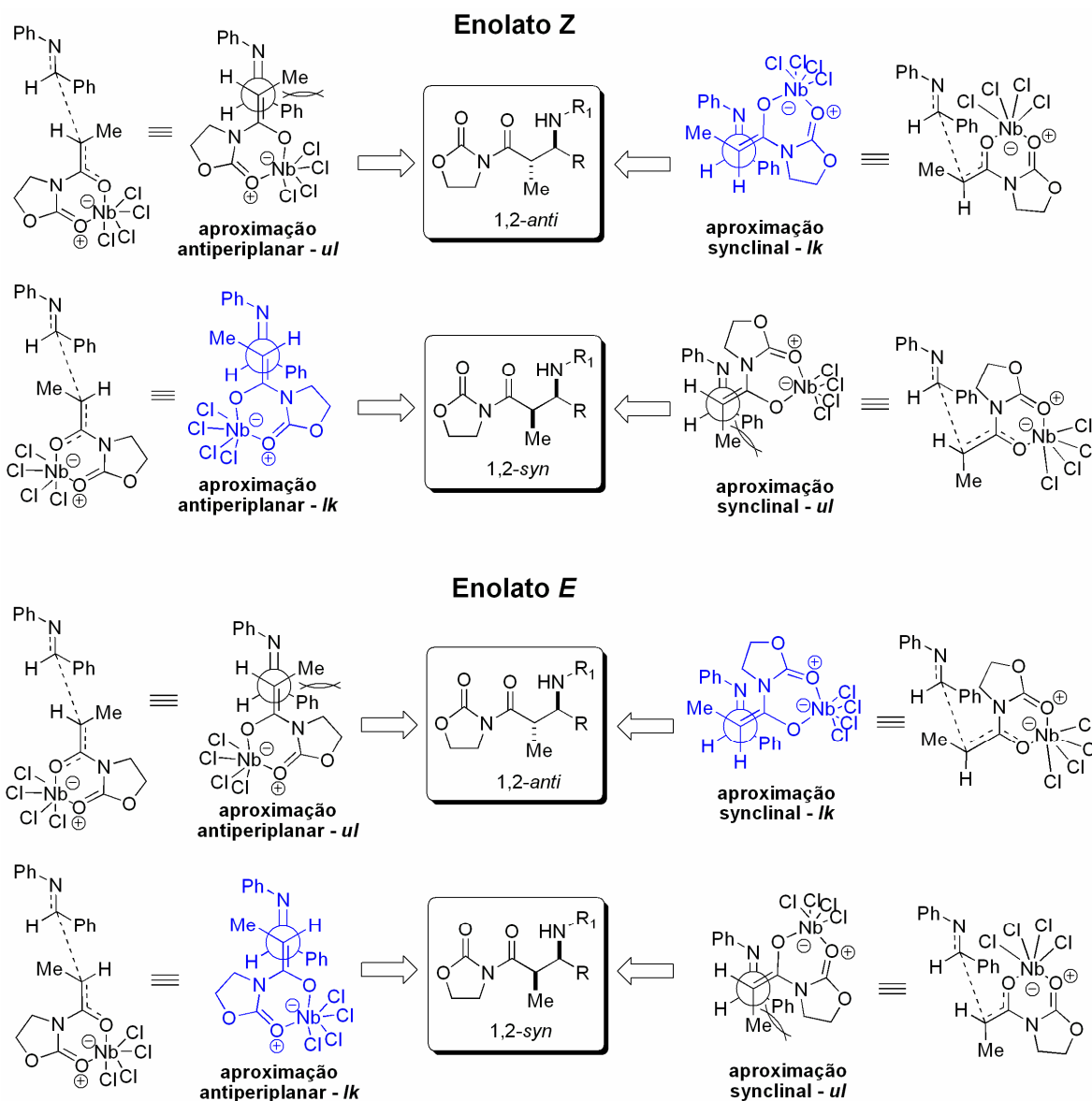
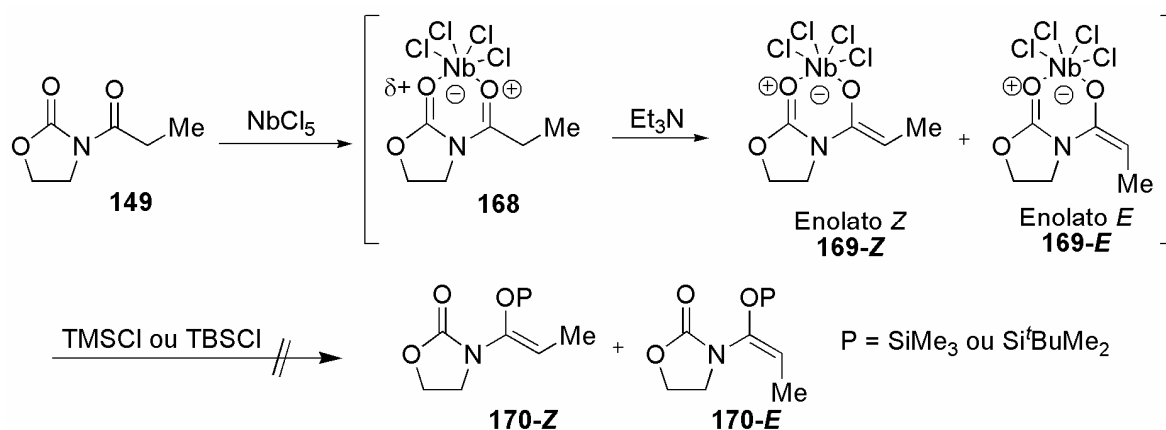


Figura 48 – Possíveis estados de transição abertos para a reação de adição de enolatos de nióbio de oxazolidinonas a iminas.

As maiores contribuições para a desestabilização dos estados de transição são entre o grupo metila do enolato e o grupo fenila da imina. Analisando os modelos de aproximação para os enolato Z, pode-se observar que o estado de transição que melhor representa a formação do isômero *anti* é de aproximação *synclinal* e topicidade *Ik*, e para o isômero *syn*, o de aproximação *antiperiplanar* e topicidade *Ik*. Isto porque as interações estéreas entre o grupo metila e o grupo fenila da imina são minimizadas.

Nos modelos de aproximação para o enolato *E*, o estado de transição que melhor representa a formação do isômero *anti* é de aproximação *synclinal* e topicidade *lk* e para o isômero *syn* o de aproximação *antiperiplanar* e topicidade *lk*.

Tentou-se determinar a proporção da suposta mistura *E/Z* do enolato **169** na forma do sililenoléter **170**. Para tal, o enolato de nióbio foi gerado, e em seguida, adicionou-se cloreto de trimetilsilano (TMSCl) ou de *tert*-butildimetilclorosilano (TBSCl) (Esquema 66). Entretanto, pelo espectro de RMN ^1H , não foram observados os sinais dos produtos esperados, e sim os do material de partida.



Esquema 66 – Tentativa de interceptar o enolato **169** com TMSCl ou TBSCl.

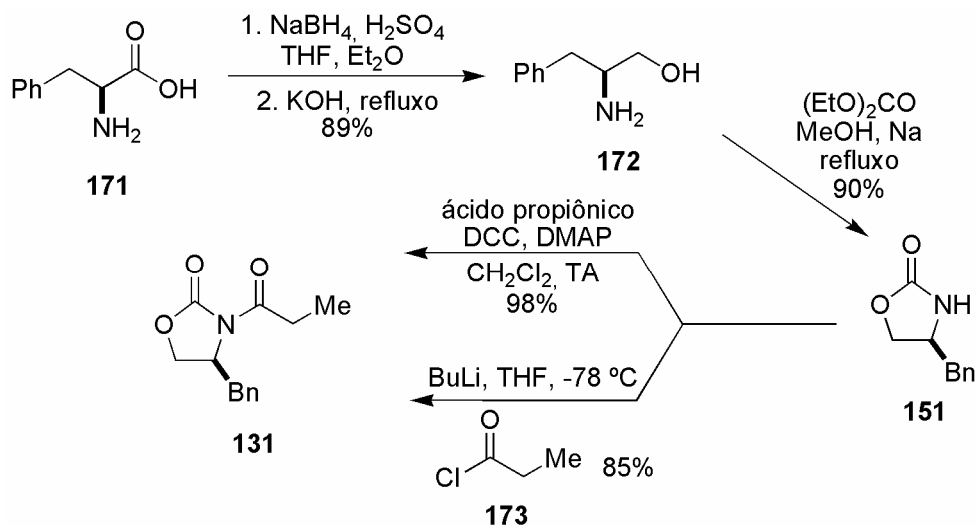
3.3.3 – Estudo Diastereosseletivo das Reações Aldólica e Mannich com Enolatos Quirais de Nióbio de Oxazolidinona

Nesta parte do estudo, utilizou-se a oxazolidinona quiral **151** que foi sintetizada a partir da redução do aminoácido (*L*)-fenilalanina, de acordo com procedimento já descrito na literatura (Esquema 67).¹³⁶

Inicialmente, a (*L*)-fenilalanina **171** foi reduzida com NaBH_4 , na presença de ácido sulfúrico, em éter etílico e THF. Após tratamento básico (KOH 3N), o aminoálcool **172** foi obtido como um sólido branco cristalino, em 89% de rendimento, após recristalização em hexano/acetato de etila. Em seguida, o

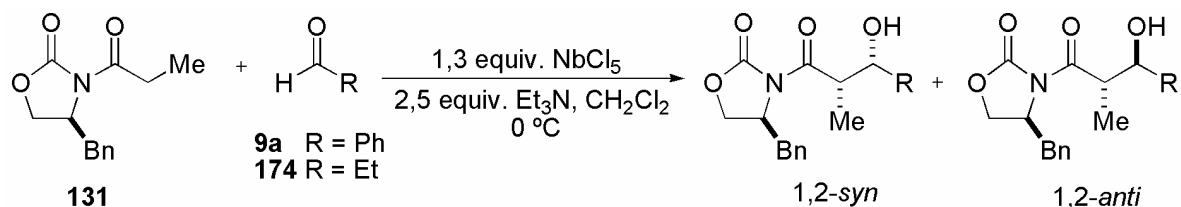
¹³⁶ Evans, D. A.; Bartroli, J.; Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127.

aminoálcool **172** foi tratado com excesso de dietilcarbonato, metanol e sódio metálico (catalítico), sob condições de refluxo, para a obtenção da oxazolidinona **151** em 82% de rendimento, após recristalização em hexano/acetato de etila. De posse da (*S*)-benzil oxazolidinona **151**, esta foi propionilada a partir de dois dos métodos de acilação: via acoplamento do ácido propiônico com DCC/DMAP e o método padrão, usando butil lítio e cloreto de propionila **173** (Esquema 67).



Esquema 67 – Síntese da oxazolidinona quiral (*S*)-**131**.

As reações de adição aldólica assimétrica se deram pela geração dos enolatos quirais de nióbio da *N*-propionil oxazolidinona **131**, seguida da adição a aldeídos. Os aldeídos utilizados foram o propionaldeído **174** e o benzaldeído **6a** (Esquema 68).



Esquema 68 – Reação de adição aldólica assimétrica, mediada por NbCl₅.

A metodologia empregada para a geração do enolato de nióbio foi a mesma utilizada no estudo da oxazolidinona aquiral **149**: a uma suspensão de NbCl_5 (1,3 equivalente) em CH_2Cl_2 seco, foi adicionado 1,0 equivalente da oxazolidinona **131**. Baixou-se a temperatura a $0\text{ }^\circ\text{C}$, e adicionaram-se 2,5 equivalentes de Et_3N , gota-a-gota, observando-se o escurecimento da solução e a formação de uma névoa branca no interior do balão. A reação foi mantida sob agitação magnética por 1 hora para a formação do enolato. Após este tempo, adicionaram-se os aldeídos (**6a** e **174**). O consumo da oxazolidinona **131** foi acompanhado por CCD. Os produtos foram obtidos em bons rendimentos e estereosseletividades, conforme Tabela 8.

A temperatura do meio reacional influenciou no rendimento e na diastereosseletividade das reações com benzaldeído. Quando a reação foi realizada à $-78\text{ }^\circ\text{C}$, uma maior proporção *syn/anti* foi obtida (93:7), em favor do isômero *syn*, porém o rendimento foi menor (40%, entrada 3).

Nenhuma variação na proporção *syn/anti* dos produtos isolados foi observada quando uma menor quantidade de NbCl_5 foi utilizada (compare entradas 1 e 2). Entretanto, quando se utilizou uma quantidade maior de NbCl_5 (1,3 equivalente), o rendimento aumentou de 50 para 70% (entradas 1 e 2).

Tabela 8 – Condições reacionais e proporção *syn:anti* dos compostos **175** e **176**, na presença de 1,3 equivalentes de NbCl_5 .

Entrada	R	Aldol	Temp. ($^\circ\text{C}$)	<i>syn:anti</i> ^a	Rendimento (%)
1	Ph	175	0	87:13	50 ^b
2	Ph	175	0	87:13	70
3	Ph	175	-78	93:7	40 ^c
4	Et	176	0-TA	94:6	70 ^d

- a) Proporção calculada pela integração dos dubletos referentes à metila, no espectro de RMN ^1H ; b) foi utilizado 1,1 equivalente de NbCl_5 ; c) o enolato foi gerado a $0\text{ }^\circ\text{C}$; d) baseado na sobra da oxazolidinona.

Na reação de adição do enolato quiral de nióbio ao propionaldeído, o produto de aldol **176** foi isolado em 75% de rendimento, baseado na sobra da oxazolidinona (20%), com diastereoseletividade de 94:6, em favor do isômero *syn* (Entrada 4). Os rendimentos para ambos aldeídos não foram otimizados e nos dois casos, não se conseguiu consumir totalmente a oxazolidinona **131**.

Caracterização e cálculo da proporção *syn/anti* dos produtos de aldol

Os produtos de aldol **175** e **176** foram caracterizados por espectroscopias de infravermelho, RMN ^1H e ^{13}C . As proporções *syn* e *anti* do composto **175** foram determinadas através da integração do dubleto referente ao hidrogênio carbinólico da amostra bruta, no espectro de RMN ^1H (Figuras 49 e 50).

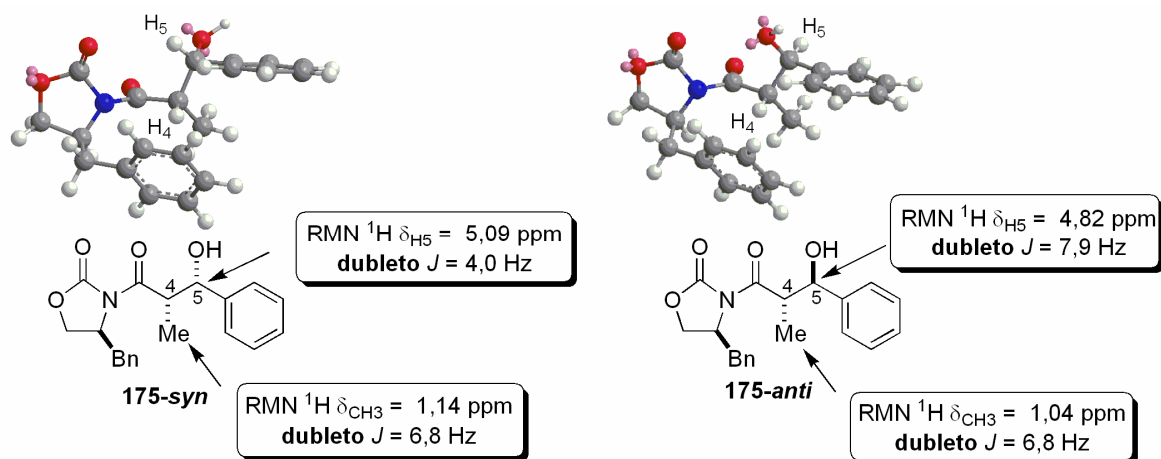


Figura 49 – Valores dos deslocamentos e constantes de acoplamentos das metilas e dos hidrogênios carbinólicos para os compostos **175-*anti*** e **175-*syn***.

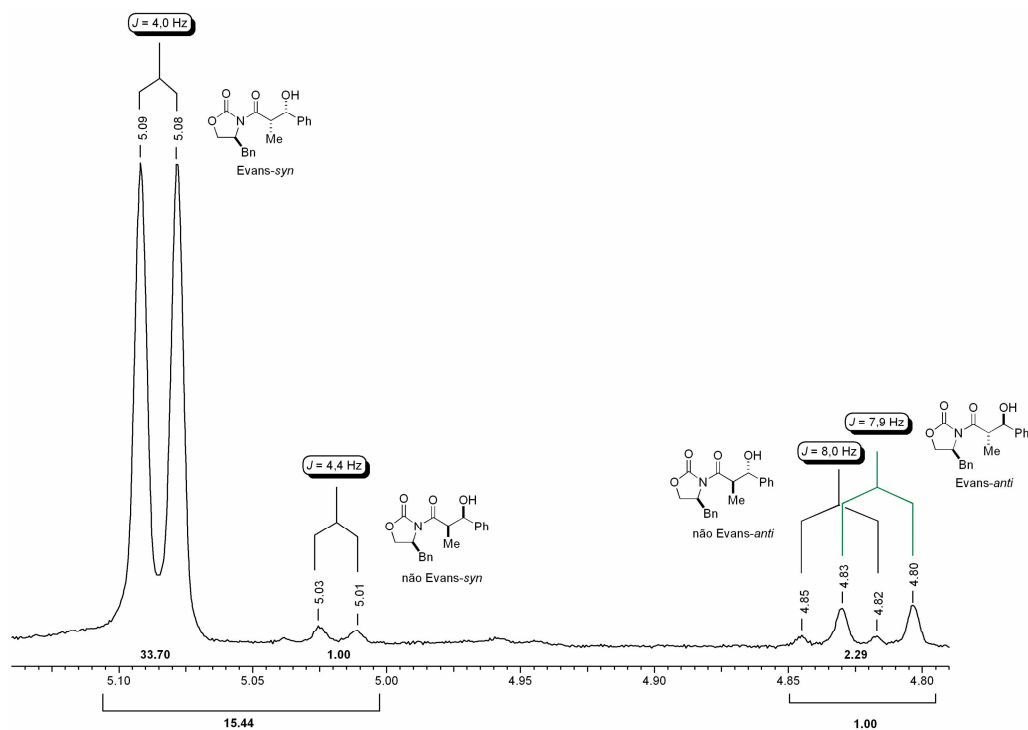


Figura 50 - Ampliação da região 4,80 a 5,15 ppm, referente aos deslocamentos dos hidrogênios carbinólicos para os compostos **175**.

A presença de outros dois dubletos no espectro de RMN ^1H , um em 5,02 ppm e outro em 4,83 ppm, para os produtos de aldol **175** derivados do benzaldeído, levou-nos a concluir que, neste caso, houve a formação dos quatro diastereoisômeros (Figura 51).

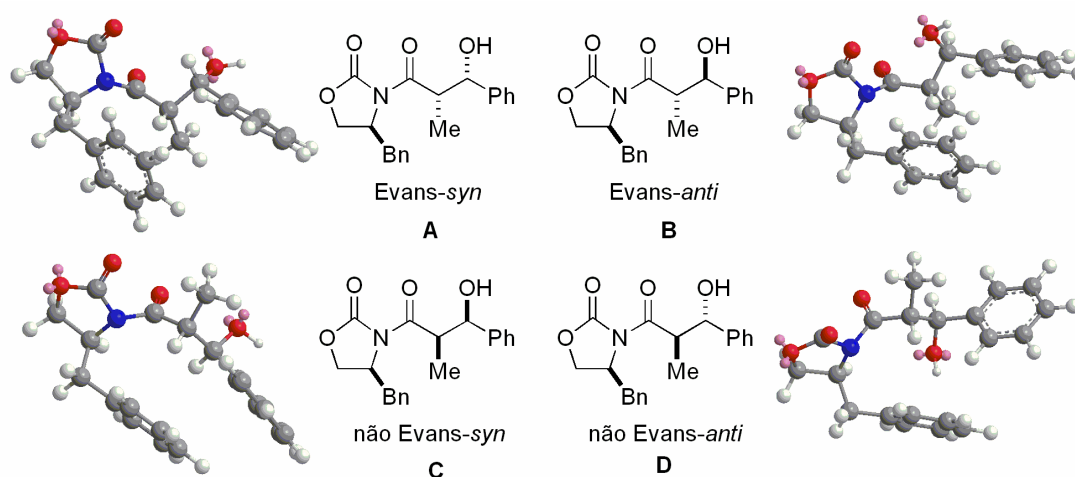


Figura 51 – Os quatro diastereoisômeros obtidos para o produto **175**.

Quando a reação foi realizada à 0 °C, a proporção *syn/anti* foi de 93:7, em favor do isômero *syn*, já a proporção diastereosseletiva calculada para os 4 isômeros obtidos **A:C:(B+D)** foi de 83,2:11,3:5,5 e a seleção diastereofacial (*syn:syn*) foi de 88,3:11,7, em favor do diastereoisômero “*Evans-syn*”.

Um pequeno aumento na proporção dos diastereoisômeros foi obtida quando a reação foi realizada à -78 °C. A proporção diastereosseletiva de **A:C:(B+D)** foi de 86,4:6,0:7,6 e a seleção diastereofacial (*syn:syn*) foi de 93,4:6,6, em favor do diastereoisômero “*Evans-syn*”.

Na reação com o propionaldeído, o produto de adição aldólica **176** foi obtido em 70% de rendimento e proporção *syn/anti* de 94:6, em favor do isômero *Evans-syn*. O composto **176** foi caracterizado por IV, RMN ¹H e ¹³C e comparado com dados da literatura.^{123e} O espectro de RMN ¹H apresentou os sinais característicos da mistura *syn/anti* do produto de aldol **176** (Figura 52).

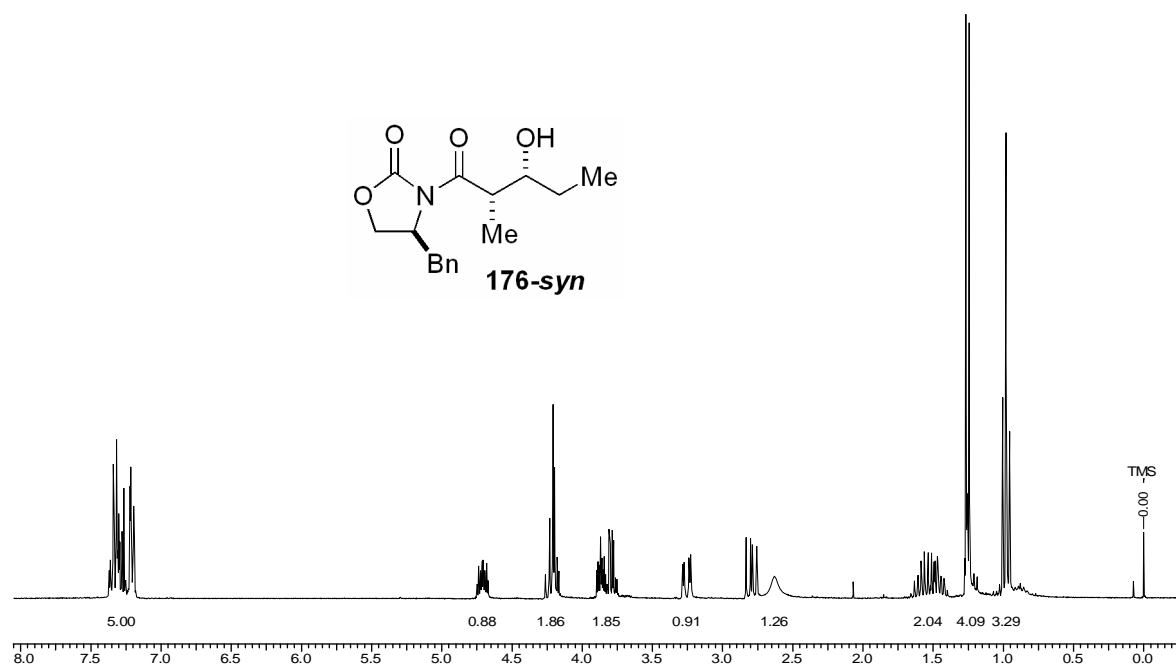


Figura 52 – Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) para o composto **176**.

Para o composto **176**, a proporção *syn/anti* de 94:6 foi determinada através da integração do dubleto referente ao grupo metila da amostra bruta, tendo estes

hidrogênios deslocamentos distintos tanto para o aldol *anti* quanto para o aldol *syn*, no espectro de RMN ^1H (Figuras 53 e 54).

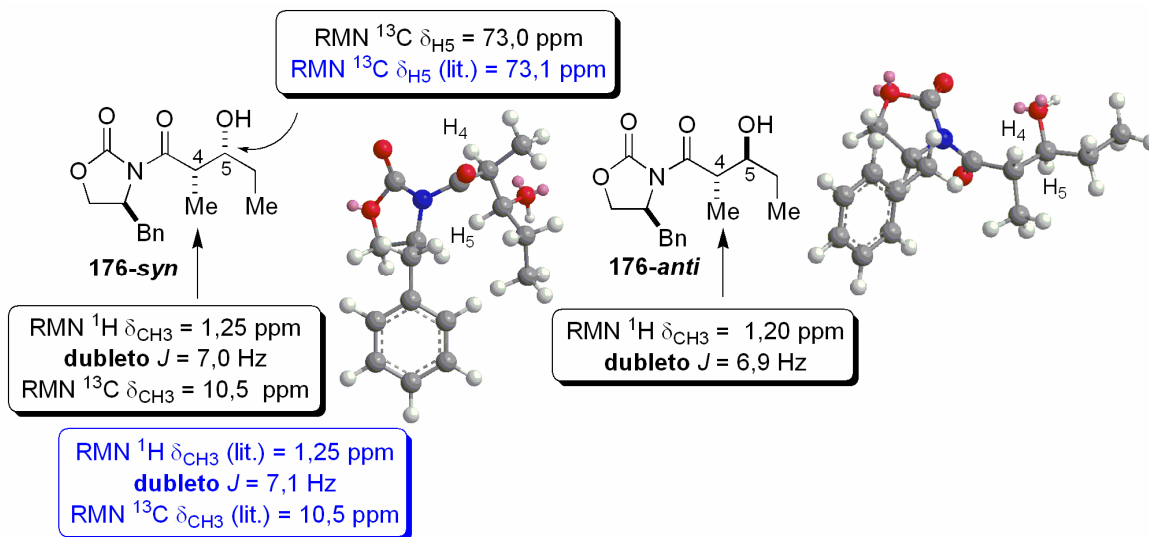


Figura 53 – Valores dos deslocamentos e constantes de acoplamentos das metilas para os compostos **176-*anti*** e **176-*syn***.

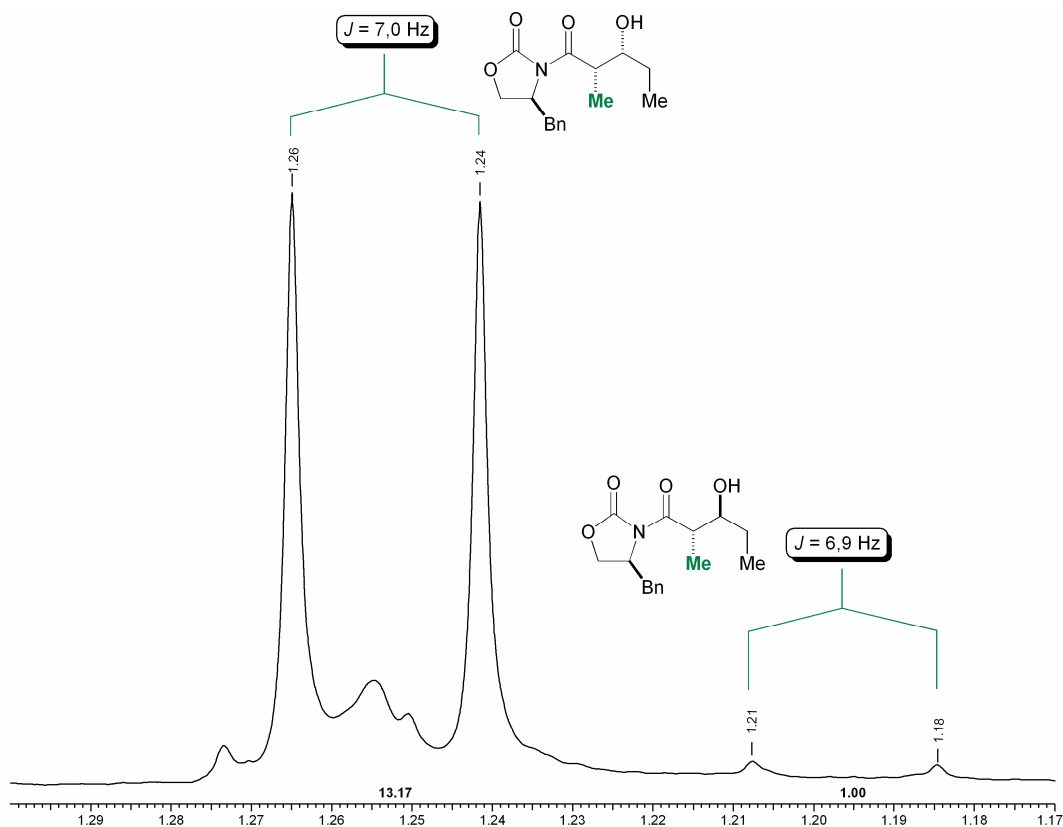
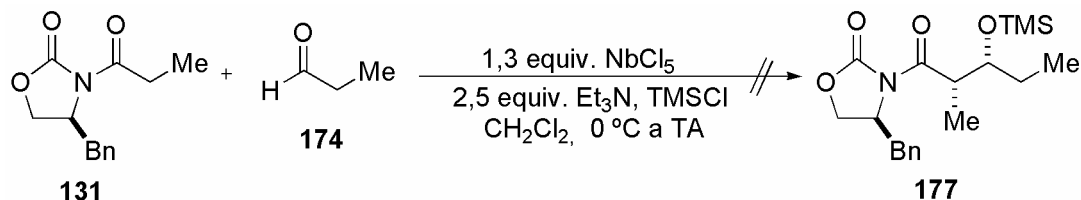


Figura 54 – Ampliação da região 1,17 a 1,29 ppm do espectro de RMN ^1H , referente ao deslocamento das metilas para os compostos **176-*anti*** e **176-*syn***.

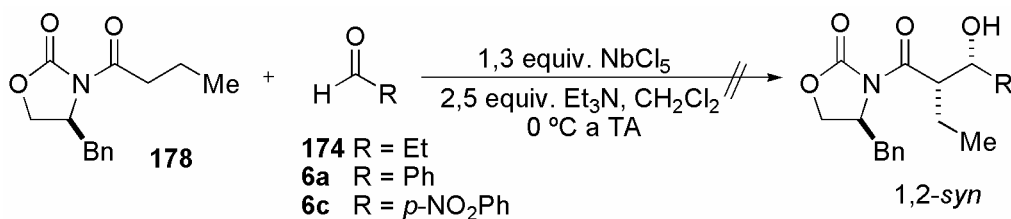
Na tentativa de melhorar o rendimento da reação com o propionaldeído, tentou-se interceptar o aldol com TMSCl, uma vez que a reação de adição aldólica é reversível.^{117a} Porém, os resultados não foram promissores, já que não se conseguiu isolar o produto **177** desejado (Esquema 69).



Esquema 69 – Tentativa de interceptar o produto de aldol com TMSCl.

A metodologia desenvolvida apresentou uma limitação quando outros aldeídos aromáticos foram testados, tais como, o piperonal, o anisaldeído e o cinamaldeído. Para estes aldeídos, recuperou-se boa parte dos reagentes de partida, juntamente com uma mistura de compostos.

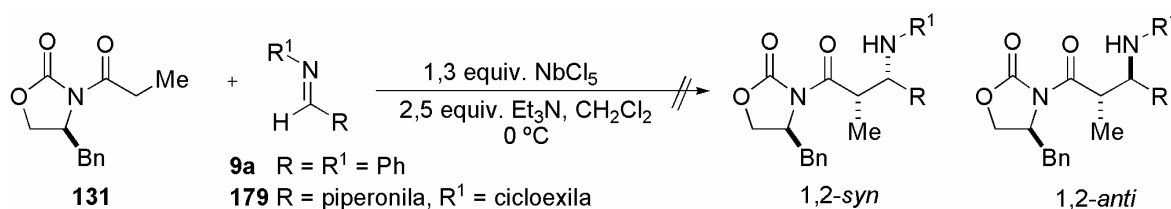
A *N*-butanoiloxazolidinona **178** também foi preparada para posterior enolização, na presença de NbCl_5 , e adição a aldeídos aromáticos e alifáticos. Para os três aldeídos utilizados (propionaldeído, benzaldeído e *p*-nitrobenzaldeído), recuperaram-se os reagentes de partida (Esquema 70). A metodologia para a oxazolidinona **178** precisa ser melhor estudada em nosso grupo de pesquisa, uma vez que não foi otimizada.



Esquema 70 – Reação de adição aldólica com a *N*-butanoiloxazolidinona **178**, promovida por NbCl_5 .

Estudos sobre a diastereosseletividade das adições de enolatos quirais de nióbio a iminas também foram realizados. Entretanto, em nenhum dos casos foi

observada a formação dos respectivos β-aminocompostos, recuperando-se a oxazolidinona **131** e as iminas (Esquema 71).



Esquema 71 – Tentativa da reação de Mannich com enolatos quirais de nióbio a iminas.

Ainda não se sabe o que possa estar ocorrendo para a não formação dos produtos de Mannich, uma vez que o enolato é formado, como descrito na metodologia para a adição a aldeídos. Novas modificações na metodologia terão de ser realizadas na tentativa de se obter os respectivos produtos de Mannich.

3.3.4 – Reação aldólica entre cetonas e aldeídos, mediada por NbCl₅

Com o objetivo de investigar a formação dos enolatos de nióbio a partir de cetonas e posterior adição a aldeídos, as cetonas utilizadas foram a butanona **139**, a 3-pentanona **142**, a propiofenona **180** e as acetofenonas **181-185** (Figura 55), pois são cetonas de fácil manipulação e apresentam simplicidade nos espectros dos produtos obtidos. No caso da butanona, pôde-se estudar tanto a estereo quanto a regioseletividade da reação, já que é uma cetona não simétrica. Esta parte do trabalho foi baseada nos trabalhos de Mahrwald e colaboradores, anteriormente citados.^{106,108}

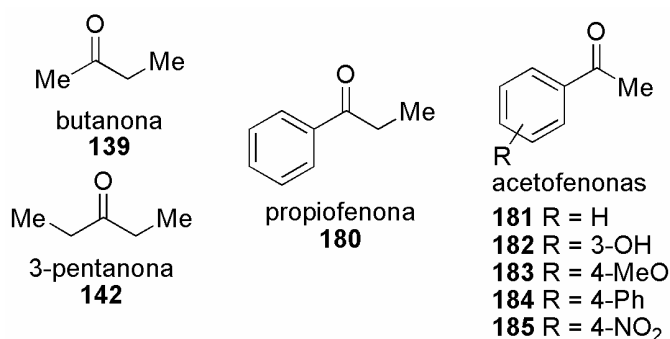
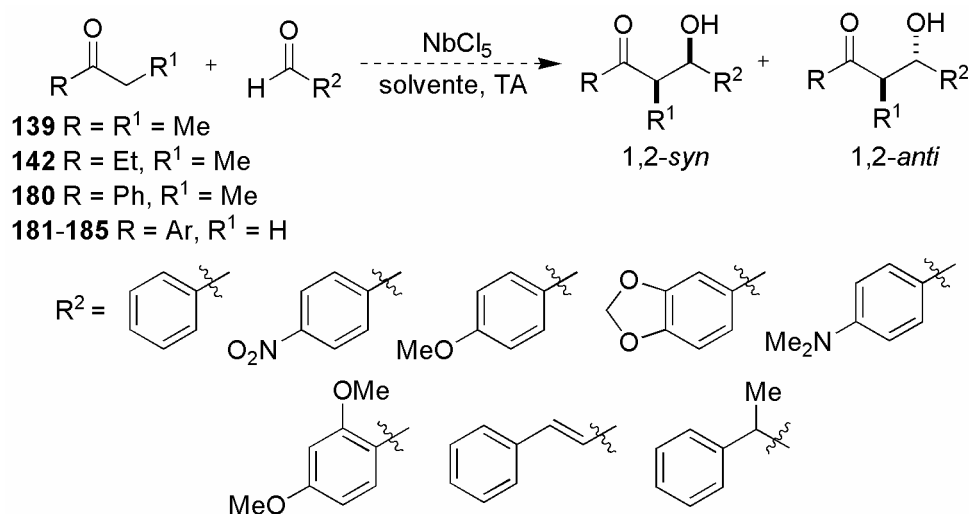


Figura 55 – Cetonas utilizadas nas reações de adição aldólica, promovidas por NbCl₅.

Inicialmente, o benzaldeído foi escolhido para estabelecer as condições reacionais. Os compostos aldólicos derivados do benzaldeído são de fácil caracterização devido ao deslocamento característico do hidrogênio carbinólico que fica em torno de 4,8-5,5 ppm, nos espectros de RMN ^1H , que serão discutidos posteriormente. Outros aldeídos também foram utilizados, tais como *p*-nitrobenzaldeído, anisaldeído, piperonal, 4-*N,N*-dimetilaminobenzaldeído, 2,4-dimetoxibenzaldeído, cinamaldeído e 2-fenil-propionaldeído (Esquema 72).



Esquema 72 – Reação de aldol entre cetonas e aldeídos, mediada por NbCl₅.

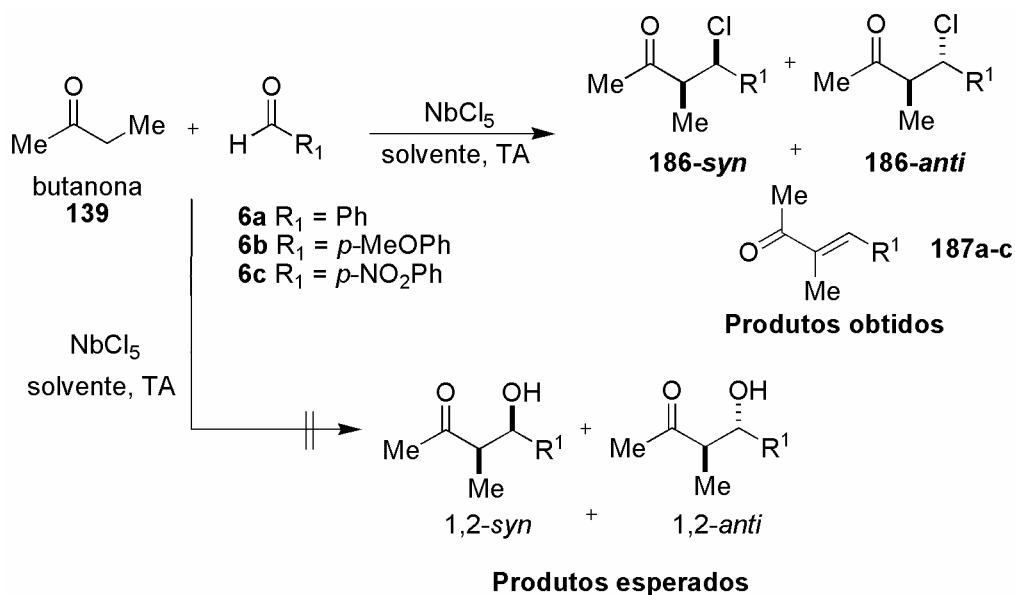
Quando utilizado o cinamaldeído ou o 2-fenil-propionaldeído, a reação forneceu uma mistura complexa de produtos, de difícil purificação e caracterização. Quando utilizado o piperonal, 4-*N,N*-dimetilaminobenzaldeído e 2,4-dimetoxibenzaldeído, não houve reação. Para estes aldeídos, outras condições reacionais serão testadas a fim de se obter os produtos de adição, ou de condensação aldólica desejados.

Estudo estéreo e regioseletivo da reação de aldol da butanona 139, mediada por NbCl₅

A metodologia empregada foi a seguinte: pesou-se o NbCl₅ sob atmosfera de argônio. Adicionaram-se 2,0 mL de diferentes solventes secos e 1,0 mmol de

butanona. Esperou-se 10 minutos para a complexação e a possível formação do enolato e, em seguida, adicionou-se 1,0 mmol de aldeído. Manteve-se o meio reacional sob agitação magnética pelos tempos especificados na Tabela 9. Na maioria dos casos, não foi possível a separação dos compostos obtidos devido à proximidade de suas polaridades, dificultando assim os cálculos de rendimentos para cada composto formado em separado.

Surpreendentemente, ao invés das β -hidróxi cetonas, foram isolados tanto as β -cloro cetonas **186** quanto os produtos de condensação aldólica **187** (enonas), sendo estes em maior proporção, na maioria das condições empregadas (Esquema 73). No decorrer do texto, as β -cloro cetonas também poderão ser encontradas com o nome de produtos de halo aldol.



Esquema 73 – Produtos obtidos nas reações entre a butanona e aldeídos aromáticos, na presença de NbCl_5 .

As proporções entre os β -cloro compostos **186a** e os de condensação **187a**, derivados do benzaldeído, nas diferentes condições reacionais estudadas, estão relacionadas na Tabela 9.

O complexo formado entre a butanona **139** e o NbCl_5 apresentou diferentes cores, conforme a concentração molar de NbCl_5 . Porém, ao se

adicionar o benzaldeído, as soluções se tornavam avermelhadas, gradualmente, com a formação de precipitado de cor branca.

Nas Entradas 1 e 3 (Tabela 9), pôde-se observar que quando utilizada uma quantidade maior de NbCl_5 (0,3 equivalente), em um mesmo período reacional, não houve variação na proporção *syn:anti* dos produtos β -clorados isolados (12:88), em favor do isômero *anti*. Entretanto, a proporção dos produtos **186a:187a** diminuiu (de 10:90 para 34:66), quando se utilizou uma quantidade maior de NbCl_5 . Além disso, observou-se pelo espectro de RMN ^1H da amostra bruta que o benzaldeído foi totalmente consumido com uma quantidade maior de NbCl_5 (30 mol%).

Tabela 9 – Condições reacionais e proporções relativas dos produtos **186a** e **187a**.

Entrada	Eq. NbCl_5	Solvente	Tempo (h)	β -cloro cetona (%) (Proporção) ^a 186a	Enona (%) 187a ^b
1	0,1	CH_2Cl_2	72	10 (89:11)	90 ^c
2	0,3	CH_2Cl_2	18	28 (89:11)	72 ^c
3	0,3	CH_2Cl_2	72	34 (88:12)	66
4	0,6	CH_2Cl_2	18	44 (88:12)	56
5	0,6	AcOEt	48	8 (91:9)	92
6	0,6	Tolueno	26	12 (100:0)	88
7	0,6	PEG	26	-	100 ^d
8	0,6	CH_3NO_2	24	5 (100:0)	95

a) Proporção calculada pela integração de H_1 no espectro de RMN ^1H da amostra bruta; b) Em todas as condições empregadas, foram obtidas exclusivamente as enonas *E*; c) Houve sobra de benzaldeído; d) 90% de rendimento.

Nas Entradas 2 e 3, quando uma mesma quantidade de NbCl_5 (0,3 equivalente) foi utilizada, nenhuma variação significativa foi observada na seletividade *syn:anti* das β -cloro cetonas isoladas (12:88). Já na proporção dos

produtos **186a:187a**, houve um ligeiro aumento em favor das β -cloro cetonas **186a**. Porém, o benzaldeído foi totalmente consumido em tempo reacional maior.

Quando 0,6 equivalente de NbCl_5 foi utilizado, em diclorometano, houve uma redução no tempo reacional (compare entradas 1, 3 e 4), bem como um aumento na proporção dos β -cloro compostos **186a** (entradas 2 e 4). Porém, não houve variação na seletividade *syn:anti* das β -cloro cetonas obtidas (12:88).

O estudo sobre o efeito dos solventes mostrou que a formação do produto de condensação aldólica **187a** (enona) é favorecida em solventes polares. Quando utilizado diclorometano (CH_2Cl_2) como solvente, a proporção entre os produtos **186a** e **187a** foi de 44:56, em favor do produto **187a**, e a seletividade *syn:anti* dos produtos **186a** foi de 12:88, em favor do isômero *anti* (Entrada 4). Já no uso de acetato de etila como solvente, um aumento na formação do produto eliminado **187a** (92:8) e na seletividade *syn:anti* dos produtos β -clorados **186a** (91:9) foram obtidos (Entrada 5).

Ótimos rendimentos do produto de condensação aldólica **187a** também foram obtidos quando as reações foram realizadas em polietilenoglicol (PEG) e nitrometano como solventes. Traços das β -cloro cetonas foram detectados quando o nitrometano foi utilizado. Entretanto, não se observou a presença destas quando se utilizou PEG como solvente (Entradas 7-8).

Quando tolueno foi usado como solvente, a seletividade *syn:anti* dos produtos de halo aldol foi de 0:100, e a proporção entre os produtos **186a** e **187a** foi de 12:88 (Entrada 6).

Devido à dificuldade de separação dos compostos **186a** e **187a** obtidos, a maioria dos espectros de RMN ^1H apresentaram os sinais característicos da mistura *syn/anti* das β -cloro cetonas **186a**, bem como do produto de condensação aldólica **187a** (Figura 56).

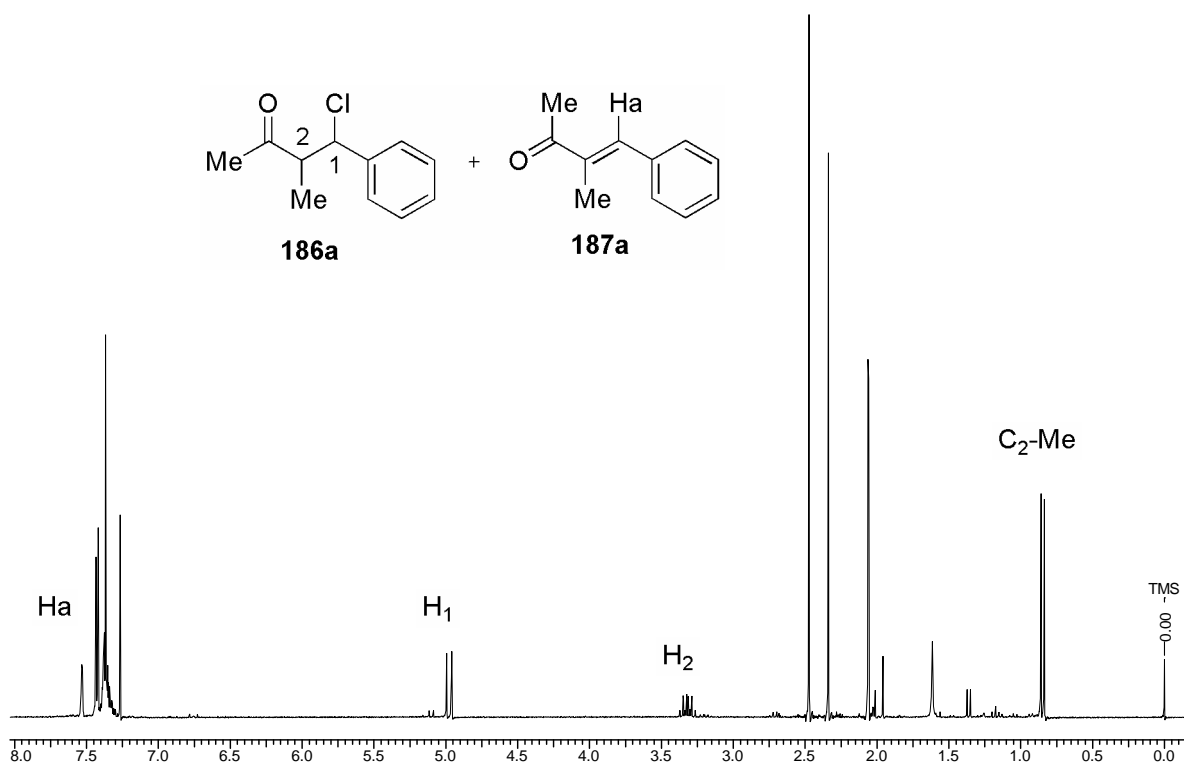


Figura 56 – Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) da mistura dos compostos **186a** e **187a**.

A formação dos produtos β -clorados **186a** foi confirmada pelo espectro de RMN ^{13}C devido à presença do sinal em 63,2 ppm que se refere ao carbono ligado ao átomo de cloro. Além do mais, a ausência de sinais na região característica de carbono carbinólico (acima de 70 ppm) indica a não formação das β -hidróxi cetonas. O espectro de RMN ^{13}C apresentou os sinais referentes à mistura *syn/anti* das β -cloro cetonas **186a**, bem como do produto de condensação aldólica **187a** (Figura 57).

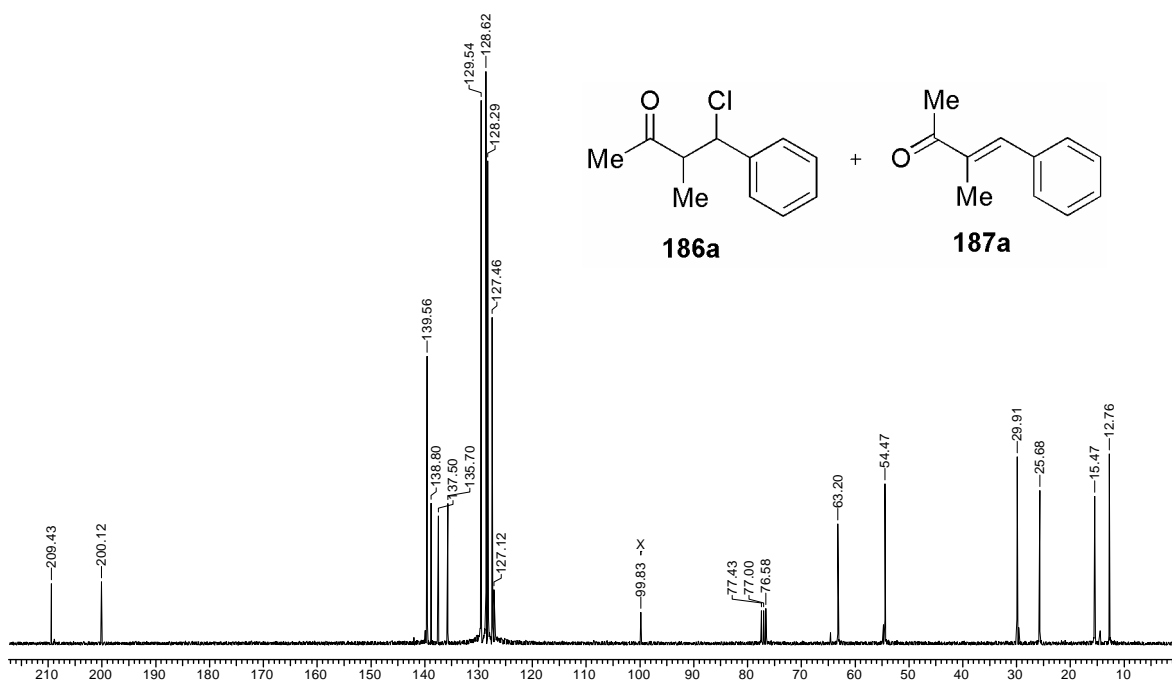


Figura 57 – Espectro de RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) da mistura dos compostos **186a** e **187a**.

Cálculo das proporções entre os compostos **186a** e **187a**

As proporções dos produtos de halo aldol **186a** e as enonas **187a** foram determinadas através da integração dos sinais referentes ao grupo metila α -carbonila da amostra bruta. Estes grupos apresentaram deslocamentos químicos distintos tanto no espectro de RMN ^1H quanto no espectro de RMN ^{13}C , facilitando assim o cálculo da proporção (Figuras 58 e 59). Como mencionado anteriormente, não foram isolados os produtos de aldol esperados, uma vez que não foram observados os sinais característicos de tais compostos, conforme dados da literatura.¹³⁷ Já os deslocamentos das metilas no espectro de RMN ^1H do produto eliminado **187a** foram condizentes com os dados da literatura.¹³⁸ Não foram encontrados dados na literatura para os deslocamentos no espectro de RMN ^{13}C para os compostos **186a** e **187a**.

¹³⁷ Shibata, I.; Suwa, T.; Sakakibara, H.; Baba, A. *Org. Lett.* **2002**, 4, 301.

¹³⁸ Kreher, U. P.; Rosamilia, A. E.; Raston, C. L.; Scott, J. L.; Strauss, C. R. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3107.

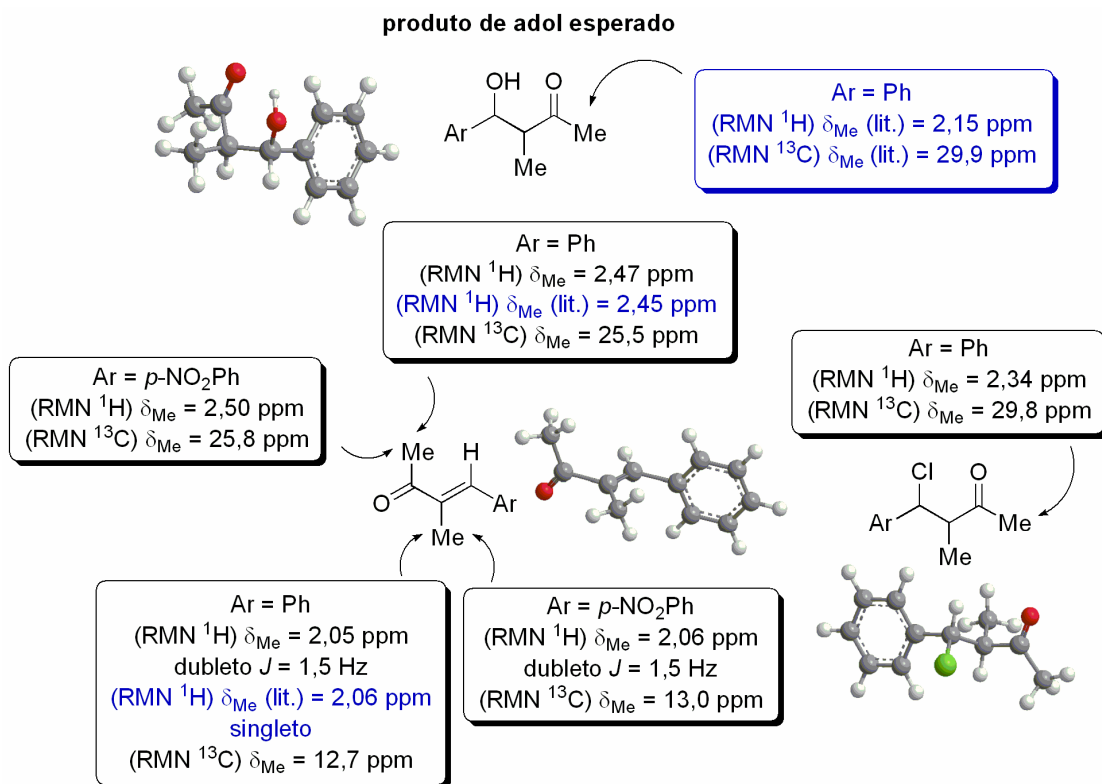


Figura 58 – Comparação dos valores dos deslocamentos químicos e constantes de acoplamentos dos grupos metilas dos compostos **186a-b** e **187a-b**.

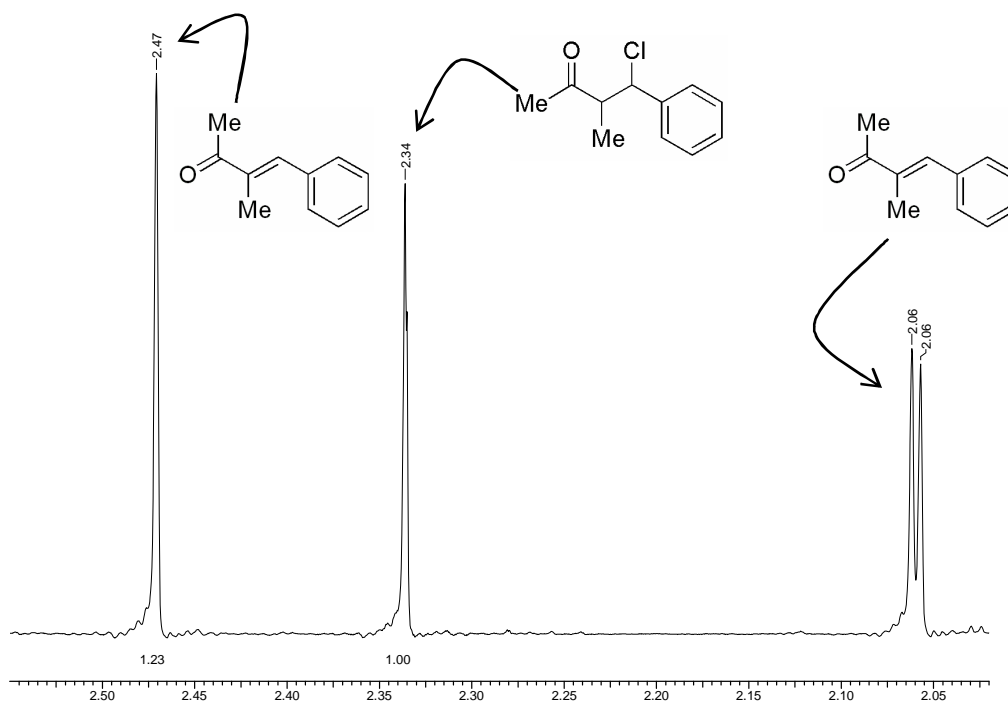


Figura 59 – Ampliação da região 2,00 a 2,60 ppm, referente às metilas α -carbonila dos compostos **186a** e **187a**.

Análise conformacional e cálculo da proporção *syn/anti* da β -cloro cetona **186a**

Não foi encontrado na literatura nenhum estudo sobre dados de deslocamentos químicos e valores para constantes de acoplamentos entre H_1 e H_2 de β -cloro cetonas que pudessem ser comparados com os obtidos, já que, em outras metodologias,^{106,108,126,127} não são comentadas a obtenção de tais compostos.

Pela análise conformacional dos isômeros *syn* e *anti*, pôde-se observar que nas três possíveis conformações para o isômero *syn*, há duas interações do tipo *gauche* (**A** e **B**) e uma interação do tipo *anti* (**C**) entre H_1 e H_2 (Figura 60). O mesmo se observa para o isômero *anti* (**D-F**). Essa análise conformacional nos indica que os valores médios para as constantes de acoplamento entre H_1 e H_2 , para ambos os isômeros, devem ser muito próximos, o que dificulta a atribuição destes baseada nos valores dessas constantes.

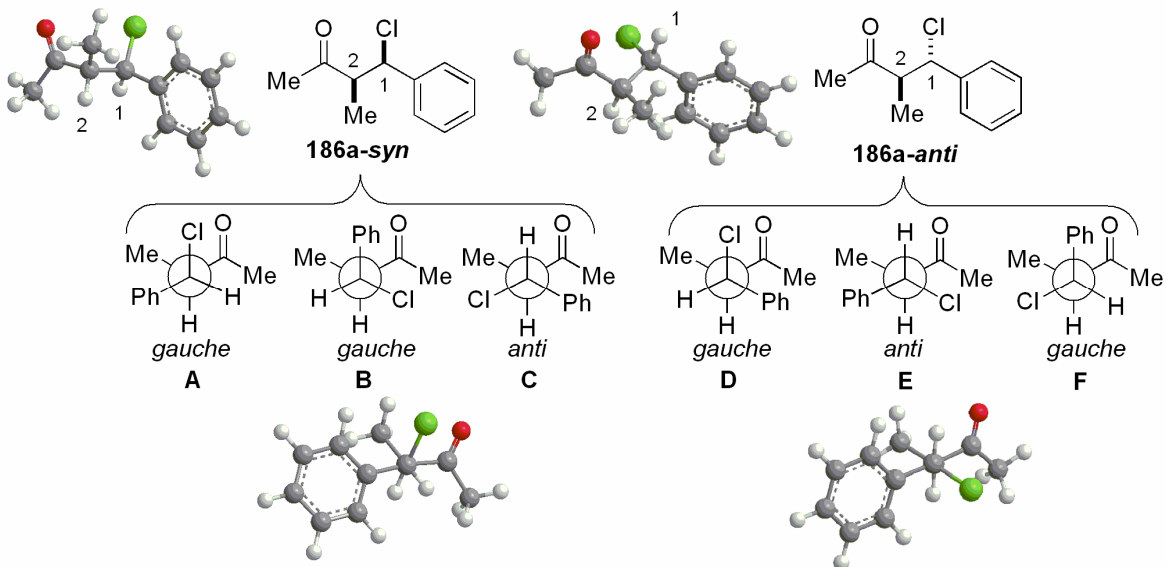


Figura 60 – Análise conformacional dos isômeros *syn* e *anti* das β -cloro cetonas **186a** obtidas.

Assim, as proporções *syn* e *anti* dos compostos **186a** foram calculadas através da integração do dubleto referente ao hidrogênio H_1 da amostra bruta,

considerando o dupletto mais protegido e com o maior valor para a constante de acoplamento referente ao isômero *anti*, analogamente ao que ocorre para os produtos de aldol. Os dados obtidos foram confrontados com os dados da literatura¹³⁷ para o composto de aldol **140** desejado, comprovando a sua não formação através desta metodologia. Tanto H₁ do isômero *anti* quanto do isômero *syn* apresentaram deslocamentos químicos e acoplamentos distintos, nos espectros de RMN ¹H e RMN ¹³C (Figuras 61 e 62).

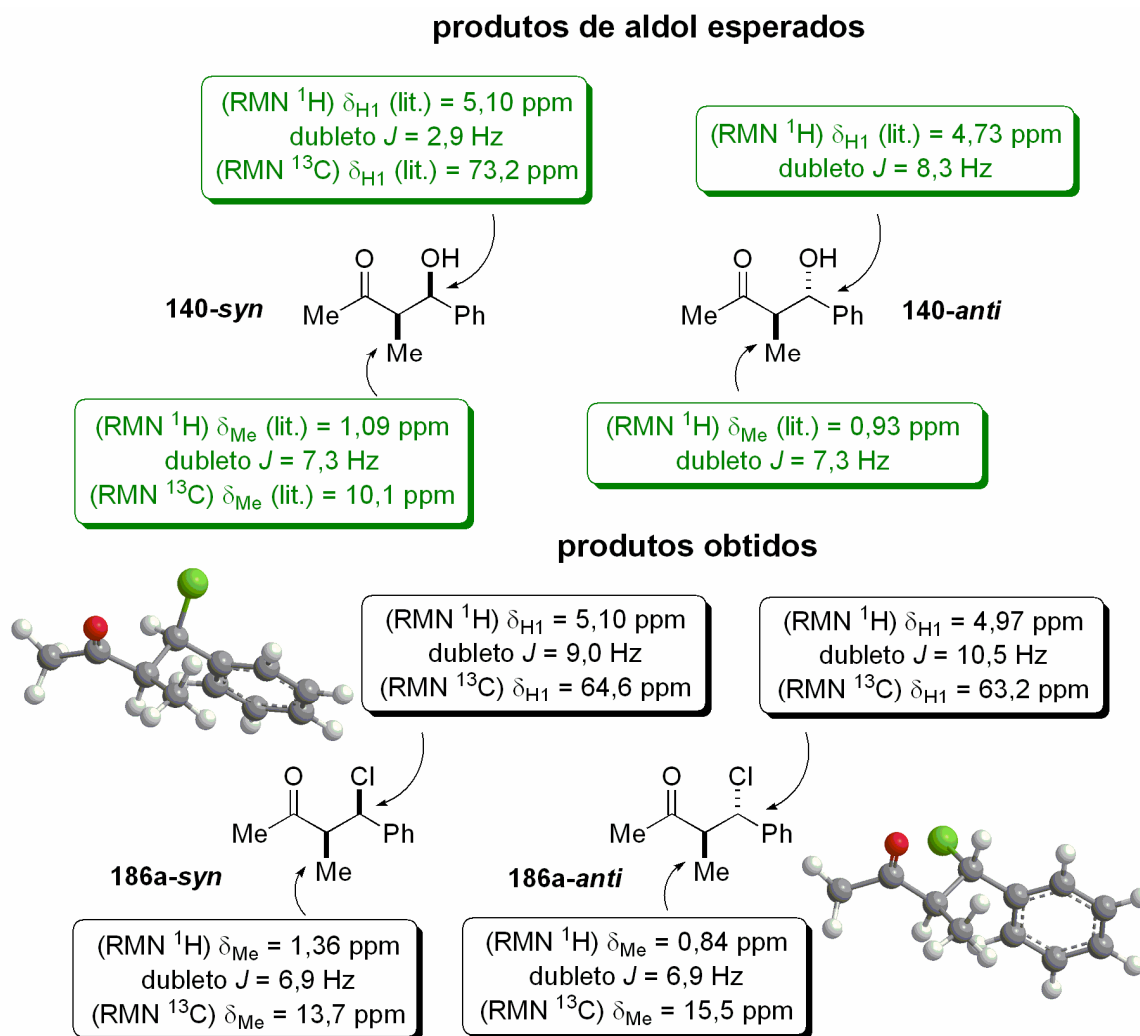


Figura 61 – Valores dos deslocamentos e constantes de acoplamentos dos grupos metila e H₁ da mistura *syn:anti* de **186a** e do produto de aldol **140** esperado.

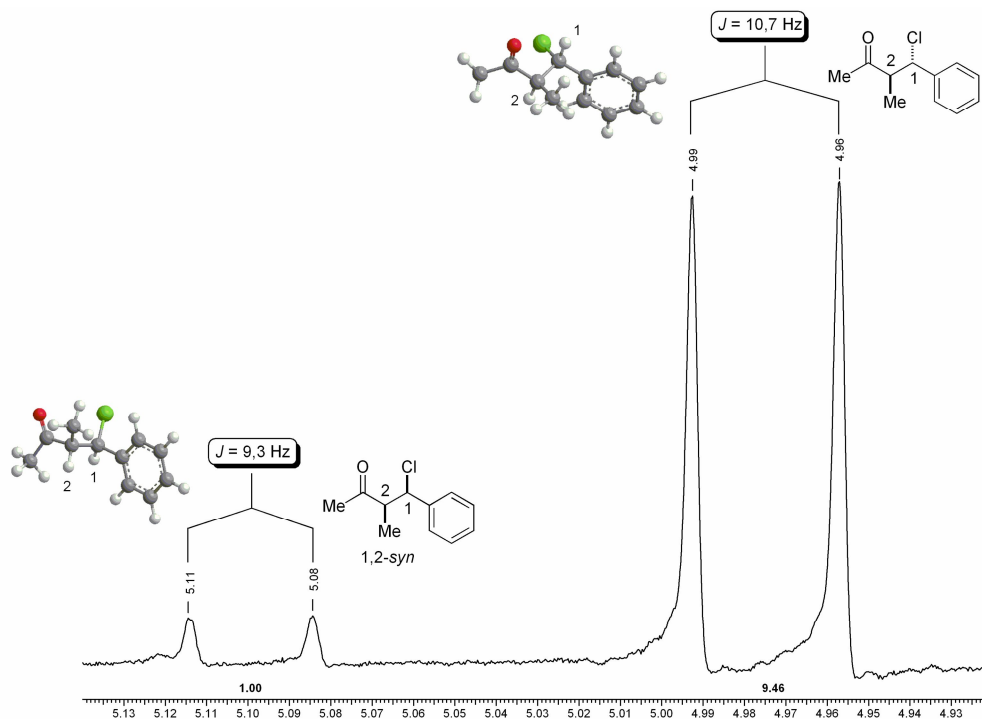
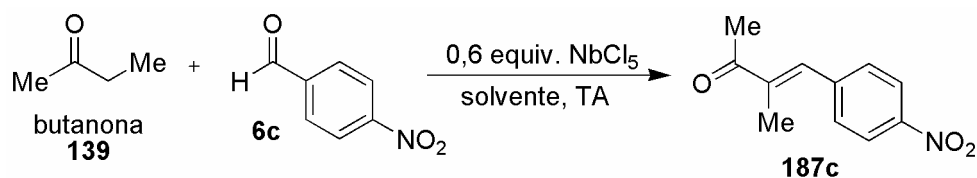


Figura 62 – Ampliação da região 4,75 a 5,25 ppm, no espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), referente ao deslocamento dos dubletos de H_1 de **186a-syn** e **186a-anti**.

Outros aldeídos foram testados, mas a metodologia se mostrou limitada a somente alguns. Em todas as condições utilizadas para as reações com o *p*-nitrobenzaldeído **6c**, o produto de condensação aldólica **187c** foi isolado exclusivamente (Tabela 10).

Dentre os solventes utilizados na reação com o *p*-nitrobenzaldeído, o acetato de etila foi o que forneceu a enona **187c** em maior rendimento (93%), porém um tempo reacional longo (48 horas) foi necessário (Entrada 2). Quando o PEG e o nitrometano foram usados como solvente, não se observou a formação dos produtos, recuperando-se os reagentes de partida (Entradas 5-6). Bons rendimentos (70-75%) foram também obtidos quando utilizado diclorometano como solvente (Entradas 1 e 4).

Tabela 10 – Condições reacionais utilizadas com o *p*-nitrobenzaldeído **6c**.

Entrada	Solvente	Tempo (h)	Rend. (%)
1	CH_2Cl_2	22	75
2	AcOEt	48	93
3	Tolueno	26	68
4	CH_2Cl_2	24	70 ^a
5	PEG	20	MP ^b
6	CH_3NO_2	16	MP ^b

a) 2 horas no ultra-som e 22 horas à TA; b) MP = matéria-prima recuperada;

A metodologia se mostrou ineficiente para aldeídos aromáticos contendo grupos doadores de elétrons ligados ao anel benzênico. Outros aldeídos, como a vanilina, piperonal, anisaldeído, 4-*N,N*-dimetilaminobenzaldeído, 2,4- e 3,4-dimetóxi-benzaldeído, também foram testados sem sucesso, recuperando-se os reagentes de partida, juntamente com traços dos produtos de condensação. Somente com o benzaldeído e o *p*-nitrobenzaldeído foram obtidos bons resultados, mostrando a limitação deste método usando o NbCl_5 como ácido de Lewis.

O produto de condensação aldólica **187c** foi confirmado pelo espectro de infravermelho que apresentou uma banda referente ao estiramento da carbonila em 1665 cm^{-1} , característica de $\text{C}=\text{O}$ conjugada.

Tanto o espectro de RMN ^1H quanto o espectro de RMN ^{13}C apresentaram exclusivamente os sinais característicos do produto eliminado **187c** em todas as condições reacionais (Figuras 63 e 64).

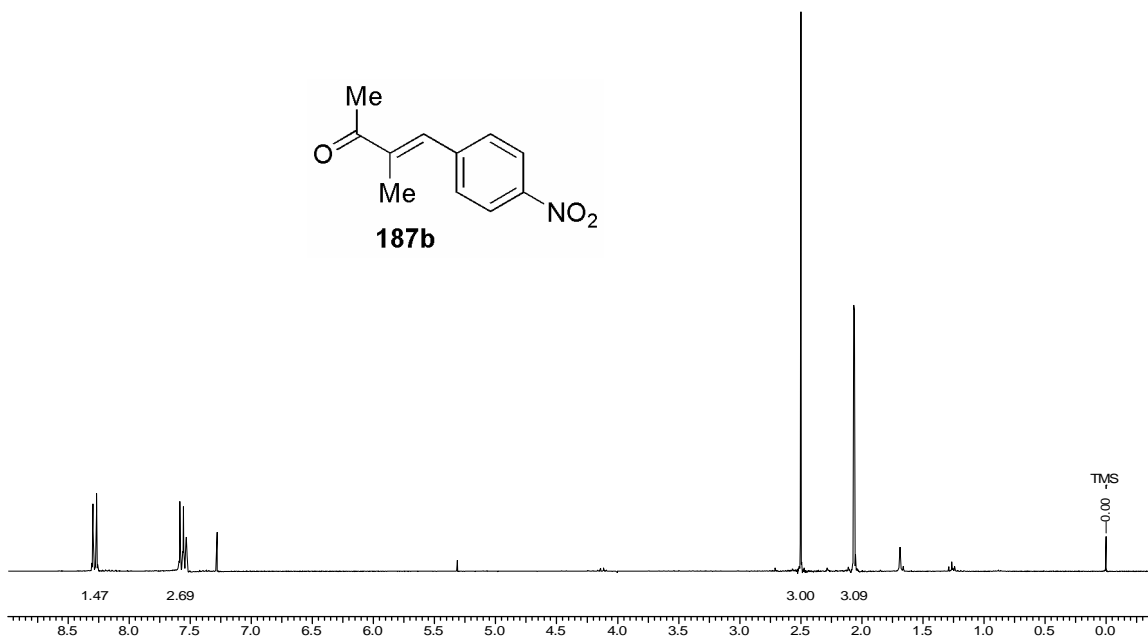


Figura 63 – Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **187c**.

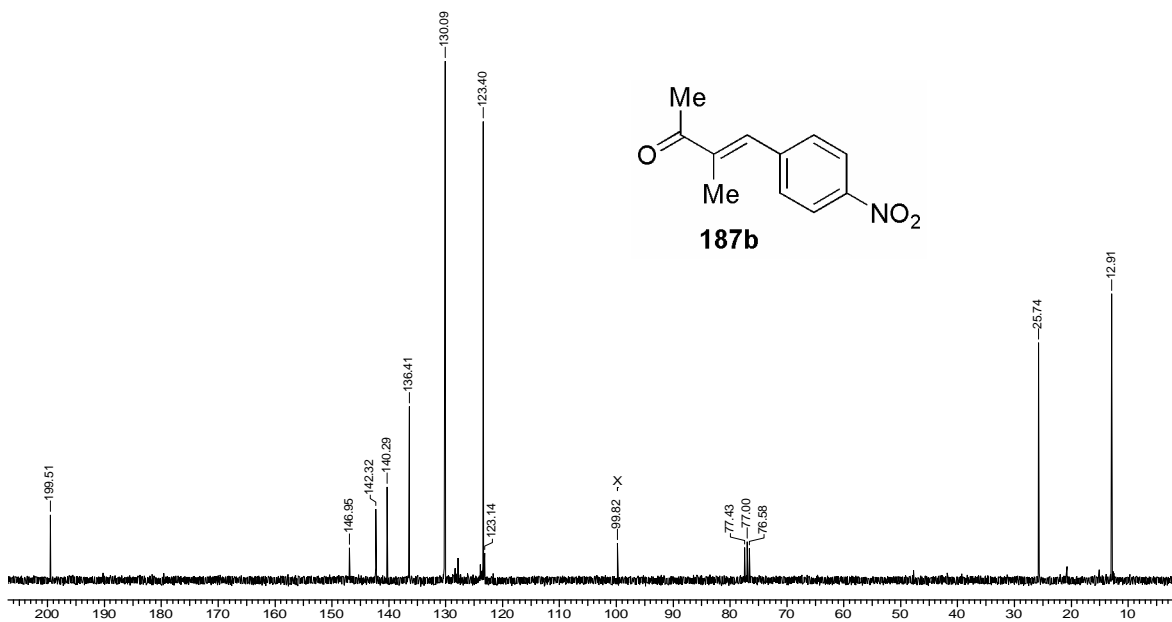
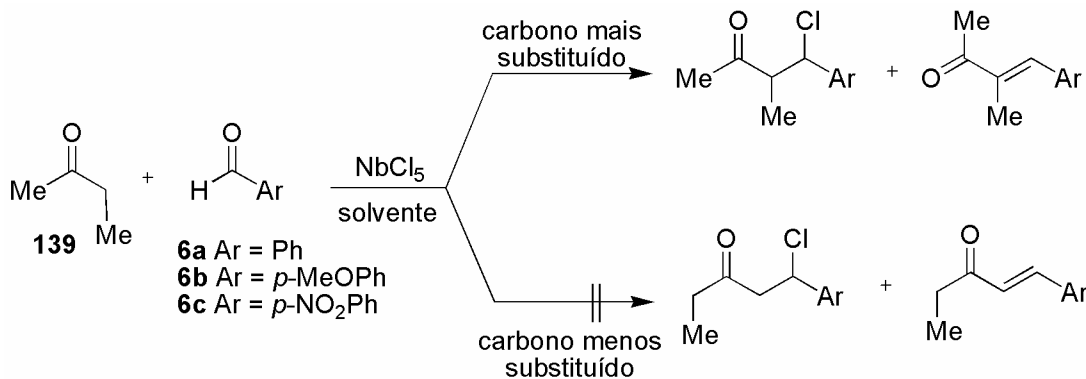


Figura 64 – Espectro de RMN ¹³C (75,46 MHz, CDCl₃) do composto **187c**.

Em todas as condições empregadas, para os aldeídos utilizados, observou-se a formação regioseletiva dos adutos aldólicos pelo carbono mais substituído da butanona, que é uma cetona não simétrica (Esquema 74).



Esquema 74 – Possíveis regioisômeros na reação com a butanona, uma cetona não simétrica.

A análise por cromatografia gasosa (CG) do composto **187c** apresentou uma pureza de 100% para o produto de condensação aldólica (Figura 65).

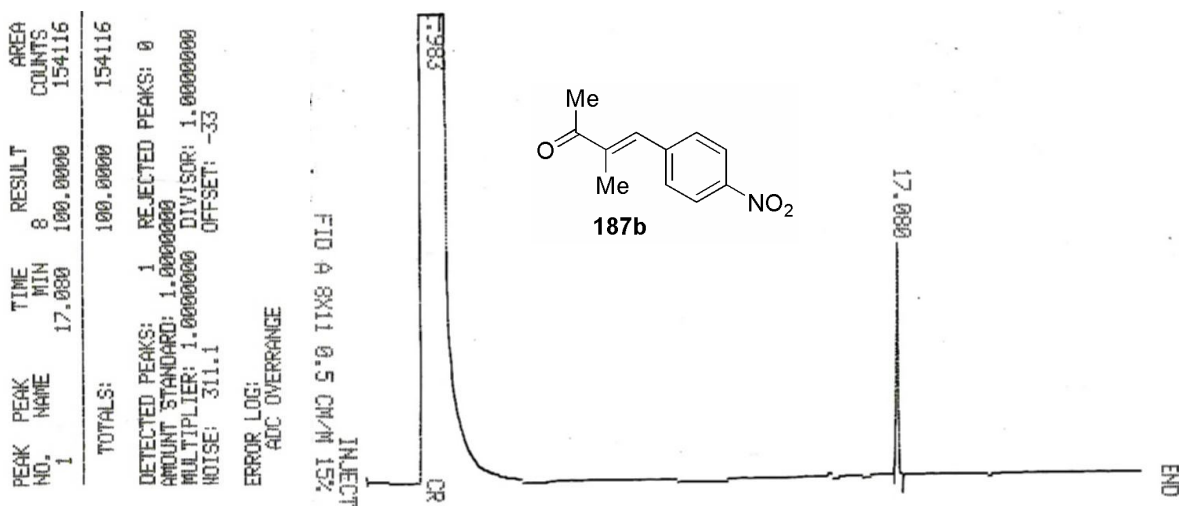


Figura 65 – Cromatograma do composto **187c**.

Atribuição da Geometria da Enona **187a** por Estudos de nOe

A geometria da enona **187a** foi atribuída como *E* baseada nos dados dos espectros de NOESY, em que se pôde confirmar a atribuição da geometria da dupla ligação, uma vez que este experimento mostra a vizinhança espacial de um determinado grupo quando irradiado (Figuras 66 e 67).

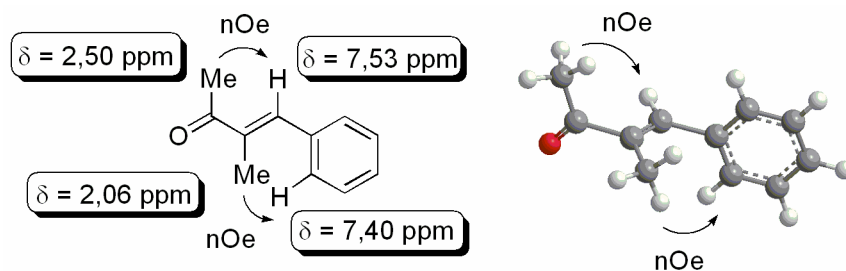


Figura 66 – Representação esquemática das relações do efeito nuclear Overhauser (nOe) para as irradiações das metilas da enona **187a**.

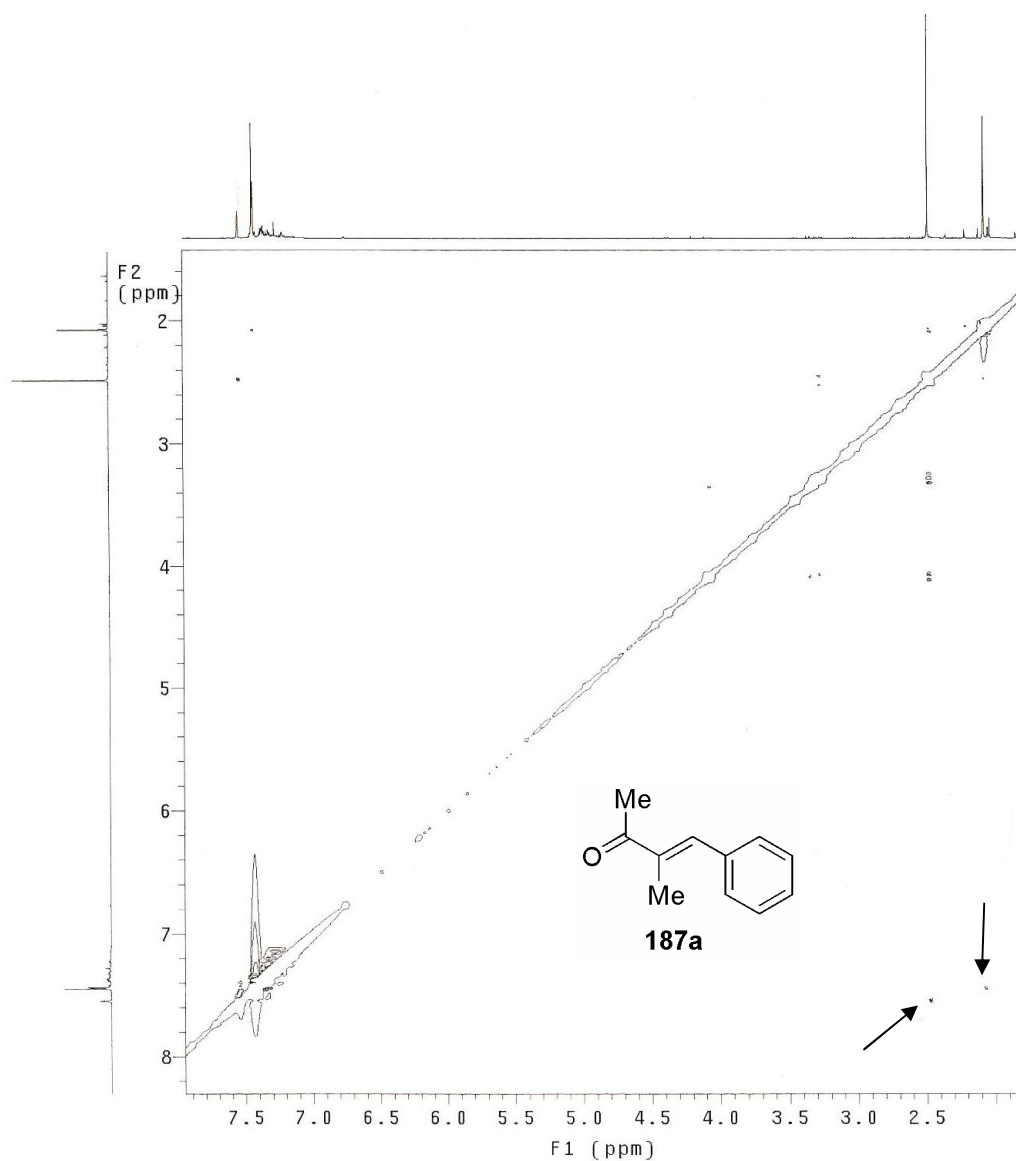


Figura 67 – Espectro de NOESY da enona **187a**.

No espectro de nOe 1D, foi mais fácil visualizar a vizinhança das metilas, já que o sinal em 7,4 ppm intensificou-se após irradiação da metila em 2,06 ppm, indicando uma vizinhança espacial da metila olefínica com os hidrogênios do anel aromático. Já o sinal em 7,53 ppm intensificou-se após irradiação da metila em 2,50 ppm, indicando uma vizinhança espacial da metila α -carbonila com o hidrogênio olefínico (Figuras 68 e 69).

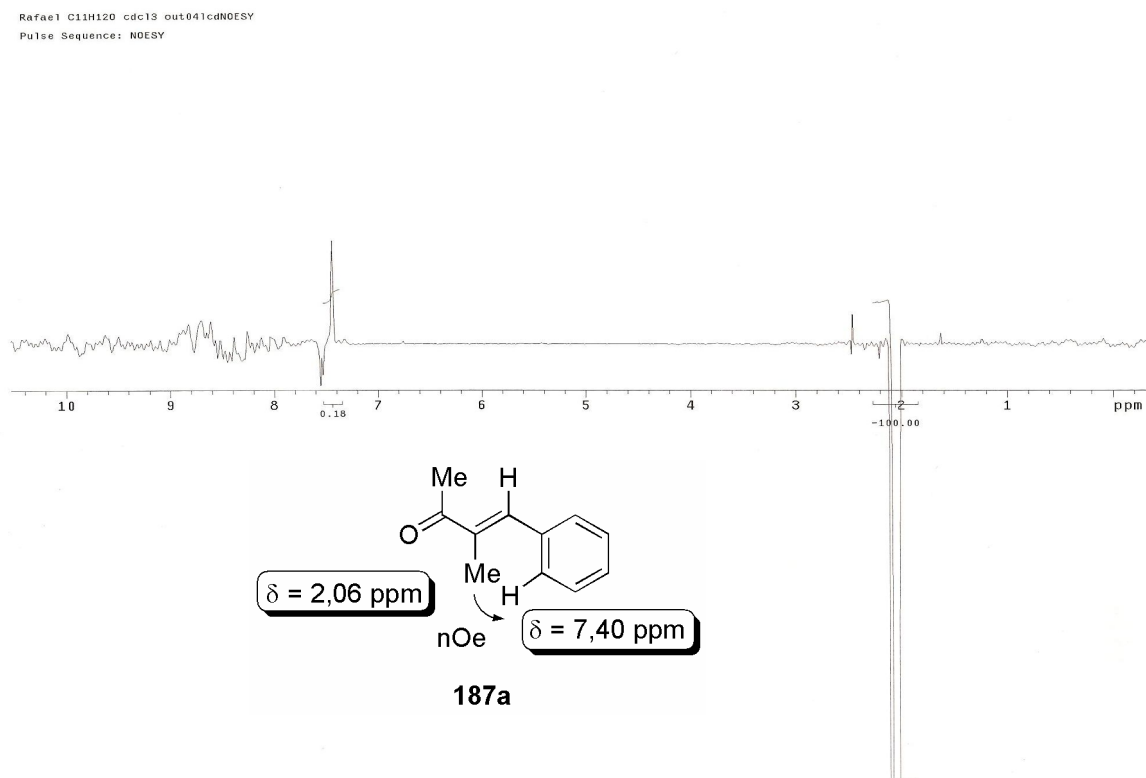


Figura 68 – Irradiação da metila em 2,06 ppm, no espectro de nOe 1D de **187a**.

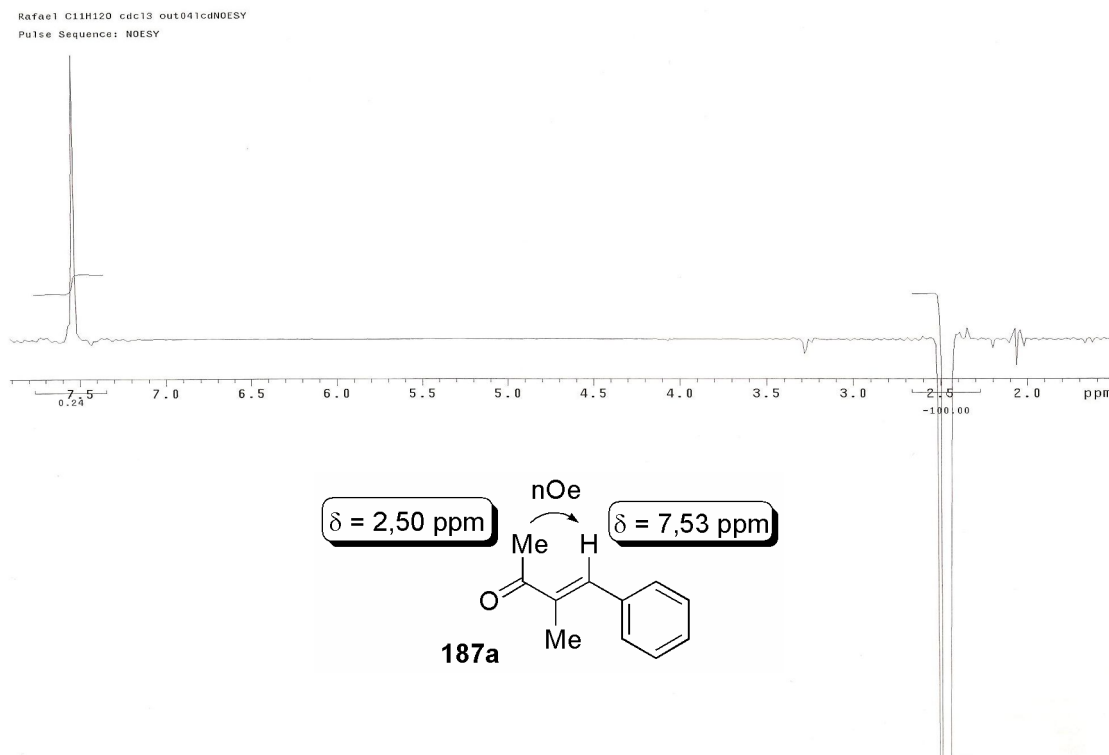


Figura 69 – Irradiação da metila em 2,50 ppm, no espectro de nOe 1D de **187a**.

Tendo em vista a aplicação do NbCl_5 como uma alternativa para o uso de TiCl_4 ,¹²⁶ uma vez que o pentacloreto de nióbio é sólido e de fácil manipulação e o tetracloreto de titânio é um líquido inflamável e de difícil manipulação, esperava-se obter resultados semelhantes aos obtidos na literatura por Marwald e colaboradores,¹²⁶ ou seja, somente o produto de adição aldólica **140** com estereoquímica *syn*. Porém, os produtos isolados foram os de condensação aldólica (enona), como produto principal, e as β -cloro cetonas como produtos secundários.

Esta metodologia apresentou algumas desvantagens em relação à metodologia usada para o tetracloreto de titânio (TiCl_4):

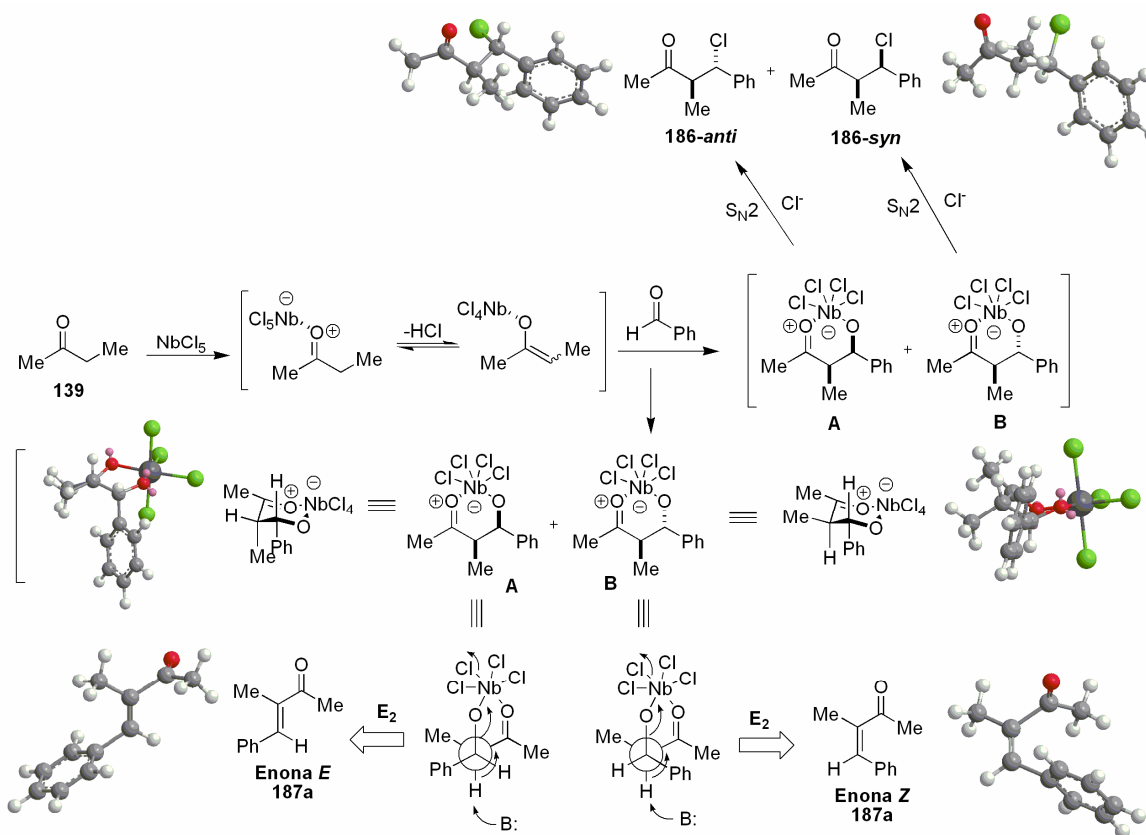
- Primeiramente, o uso de quantidades subestequiométricas (30-60 mol%) de NbCl_5 , em relação ao uso catalítico de TiCl_4 (10 mol%);
- Em segundo lugar, o produto principal é proveniente de condensação aldólica (enona), sendo que, na maioria dos casos, estes são isolados

exclusivamente, principalmente para o *p*-nitrobenzaldeído, o que não se observa na metodologia com o TiCl₄.

Porém, a obtenção de um único estereoisômero da enona *E* trissubstituída é uma excelente alternativa para a síntese de enonas *E*, em relação às metodologias tradicionais (Wittig e Horner-Wadsworth-Emmons), já que estas necessitam do preparo do ilídeo de fósforo e o uso de base forte (BuLi, NaOH, LiHMDS, entre outras).¹³⁹ Além disso, estas metodologias têm como desvantagem a difícil remoção do subproduto de fósforo formado.

Uma possível explicação mecanística para a formação exclusiva da enona *E* (*s-trans*) é que esta tenha sido formada a partir do intermediário que levaria ao aldol 1,2-*syn* (Esquema 75). A eliminação do grupo NbOCl₃, via mecanismo E₂, é favorecida pela disposição *antiperiplanar* do grupo fenila em relação ao grupo carbonila da cetona, o que minimiza os efeitos estéreos. Para a formação da enona com configuração *Z*, esta deveria vir do intermediário que levaria ao aldol 1,2-*anti*. Neste caso, um maior efeito estéreo entre os grupos fenila e carbonila é observado devido à disposição *synclinal* destes grupos (Esquema 75).

¹³⁹ Yu, W.; Jin, Z. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6725.



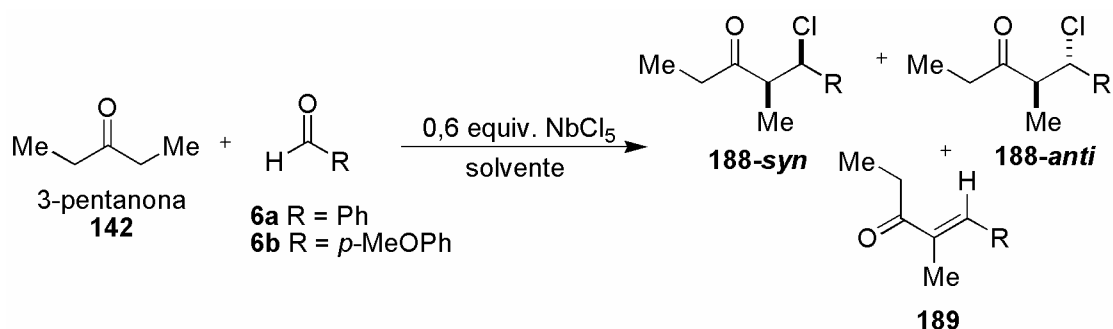
Esquema 75 – Mecanismo sugerido para a formação exclusiva da enona *E* (*s-trans*) **187a** e da mistura *syn/anti* da β -cloro cetona.

Uma hipótese para a formação das β -cloro cetonas e a boa proporção *syn/anti* delas obtida, possivelmente vem do ataque nucleofílico do íon cloreto (Cl^-) aos intermediários **A** e **B**, via mecanismo $\text{S}_{\text{N}}2$ (Esquema 75). Esta observação indica que a maior proporção *anti* das β -cloro cetonas vem do intermediário **A**, o mesmo que leva à enona *E*, que não foi todo eliminado. Esta hipótese é plausível, pois se a formação dos produtos de halo aldol viesse através do mecanismo $\text{S}_{\text{N}}1$, seria observada uma mistura *syn/anti* de 50:50 das β -cloro cetonas isoladas.

Acredita-se que a formação do produto de condensação aldólica se deve à alta acidez do NbCl_5 , além da ligação Nb-O ser mais forte do que a ligação C-O , favorecendo a clivagem da ligação C-O e promovendo a formação da enona *E* (Esquema 75). Além disso, a formação de apenas um único estereoisômero do produto eliminado **187** seria proveniente do intermediário **A**, que levaria ao aldol 1,2-*syn*.

Estudo da estereosseletividade da reação de halo aldol da 3-pentanona, mediada por NbCl₅

Inicialmente, o benzaldeído foi escolhido para estabelecer a melhor condição reacional. Algumas variações foram estudadas, tais como: quantidade de NbCl₅, tempo reacional, solvente, temperatura e uso de aminas na etapa de enolização. Assim como no caso da butanona, não foram isolados os produtos de aldol desejados, e sim as β-cloro cetonas **188** e o produto de condensação **189**, juntamente com uma mistura de produtos (Esquema 76).



Esquema 76 – Reação de adição de halo aldol, promovida por NbCl₅.

O procedimento utilizado foi similar ao aplicado à butanona **139**: pesou-se o NbCl₅ sob atmosfera de argônio, e adicionaram-se 2,0 mL de diferentes solventes secos e 1 mmol da cetona. Esperou-se 10 minutos para a complexação e a provável formação do enolato, e adicionou-se o aldeído.

A metodologia se mostrou limitada a alguns aldeídos e, em todos os casos, juntamente com os produtos **188** e **189**, foi isolada uma mistura complexa de compostos de difícil separação, dificultando assim os cálculos de rendimentos para cada composto formado. Além disso, não se observou o consumo total dos reagentes. Os resultados estão mostrados na Tabela 11.

Tabela 11 - Condições reacionais empregadas e os produtos obtidos.

Entrada	R	NbCl ₅ (equiv.)	Base (equiv.)	Temp. (°C)	Tempo (h)	Produtos
1	Ph	0,3	-	TA	72	MC ^a
2	Ph	0,3	-	TA	16	188^b + 189
3	Ph	0,6	-	TA	18	188 + 189
4	Ph	0,6	-	-70 a -35	72	188 + traços de 189
5	Ph	1,1	Et ₃ N (1,3)	TA	18	MC + traços 188 + 189
6	Ph	0,6	Et ₃ N (1,3)	TA	24	MC + traços 188 + 189
7	Et	0,6	-	TA	16	MC ^a
8	Valina	0,6	-	TA	1,5	NR ^c
9	Ph	0,6	DIPEA (2,0)	0	3,5	NR ^c
10	Ph	1,3	DIPEA (2,0)	0	4,5	188 + 189 + MC
11	Ph	1,3	DIPEA (2,0)	-70 a -35	18	MC

a) MC = mistura complexa de produtos; b) proporção *syn/anti* calculada pela integração de H₁ do composto bruto, no espectro de RMN ¹H; c) NR = não houve reação;

Nos casos em que a etapa de enolização da cetona foi realizada sem a presença de base (entradas 1-4), os produtos de halo aldol **188** foram isolados juntamente com o produto de condensação aldólica **189**, sendo que os primeiros foram obtidos como produto principal.

A quantidade de NbCl₅ não influenciou na proporção *syn/anti* dos estereoisômeros das β-cloro cetonas **188**, sendo que para as duas quantidades empregadas, 0,3 e 0,6 equivalente, a proporção foi de 64:36, em favor do isômero *anti* (entradas 2 e 3). Porém, influenciou no consumo do benzaldeído, sendo que para um mesmo tempo reacional, quando se utilizou 0,6 equivalente de NbCl₅,

sobrou menos de 10% de aldeído (baseado na integração do pico de aldeído da amostra bruta).

Não houve reação quando utilizado outros aldeídos aromáticos, tais como a valina e o piperonal, apesar de se observar por placa cromatográfica a formação de duas manchas azuis bem intensas, indicando uma possível reação, já que os materiais de partida não coram. Entretanto, quando aldeídos alifáticos foram utilizados, tais como o propionaldeído, o cinalmaldeído e o 2-fenil-propionaldeído, uma mistura complexa de compostos foi isolada, de difícil separação e análise espectroscópica.

Não foi possível determinar os rendimentos, bem como obter espectros satisfatórios de RMN ^1H e ^{13}C dos compostos separadamente, devido à dificuldade encontrada na separação por coluna cromatográfica dos produtos **188** e **189** da sobra dos reagentes. No espectro de RMN ^1H da mistura dos compostos **188** e **189** apresentado como anexo, a presença de dois dubletos em 2,02 e 2,07 ppm, caracteriza a presença dos produtos de condensação aldólica **189E-Z** (enonas), sendo que no espectro da amostra bruta, só o sinal em 2,07 ppm da enona **189E** era observado. Acredita-se que a formação de **189Z** possa ter vindo da isomerização da dupla ligação no processo de purificação ou, devido a longa exposição da amostra à solução de CDCl_3 , que contém traços de ácido. O espectro de massa de alta resolução confirmou a formação dos produtos β -clorados.

Estudos de ressonância magnética de hidrogênio foram realizados a fim de se confirmar a formação do enolato de nióbio da 3-pentanona. Estes estudos foram realizados da seguinte forma:

- 1) A uma suspensão de 0,5 equivalente de NbCl_5 em CDCl_3 , adicionou-se 1 equivalente de 3-pentanona e adquiriu-se o espectro de RMN ^1H .
- 2) A uma suspensão de 1,0 equivalente de NbCl_5 em CDCl_3 , adicionou-se 1 equivalente de 3-pentanona e adquiriu-se o espectro de RMN ^1H .

Com o uso de 1,0 equivalente de NbCl_5 e comparando-se os espectros de RMN ^1H obtidos com o espectro da 3-pentanona (Figura 70), observou-se um

deslocamento de 0,5 ppm em ambos os sinais (quarteto e triplete) e nenhuma variação na multiplicidade destes, indicando apenas a complexação da cetona com o NbCl_5 , e não a formação do enolato (Figura 71). Um segundo espectro da mesma mistura reacional foi adquirido após 2 horas e, ainda assim, não se formou o enolato. As mesmas observações do primeiro espectro foram obtidas.

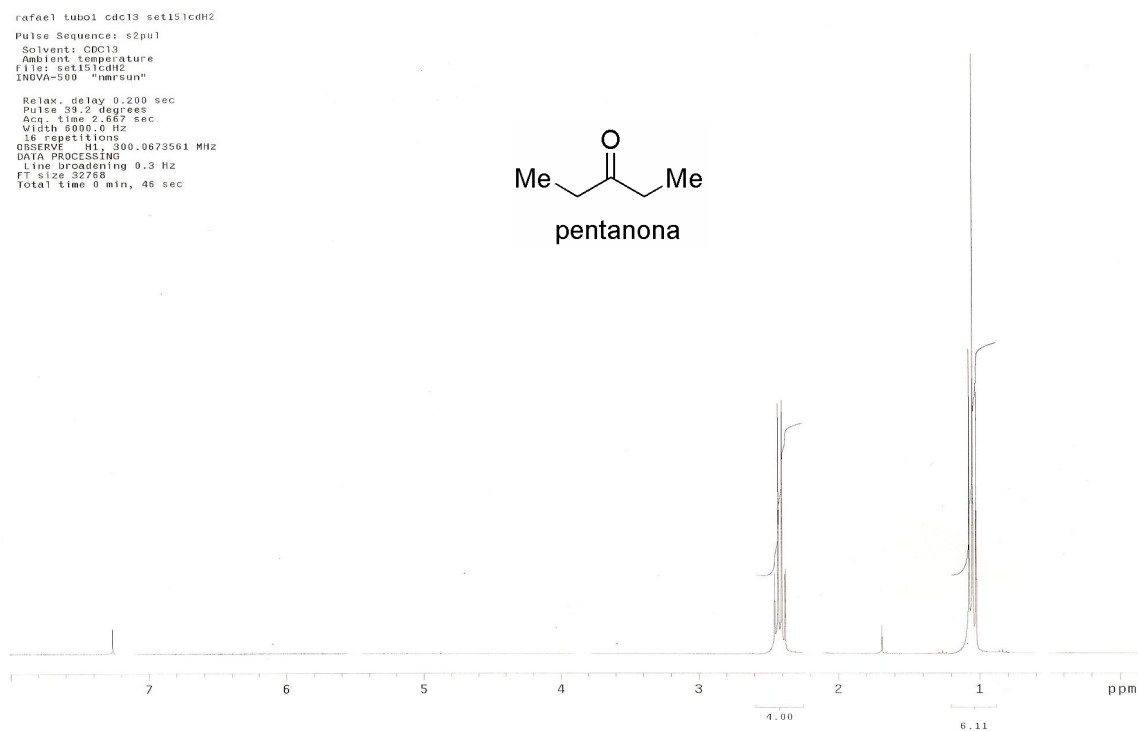


Figura 70 – Espectro de RMN ^1H da 3-pentanona.

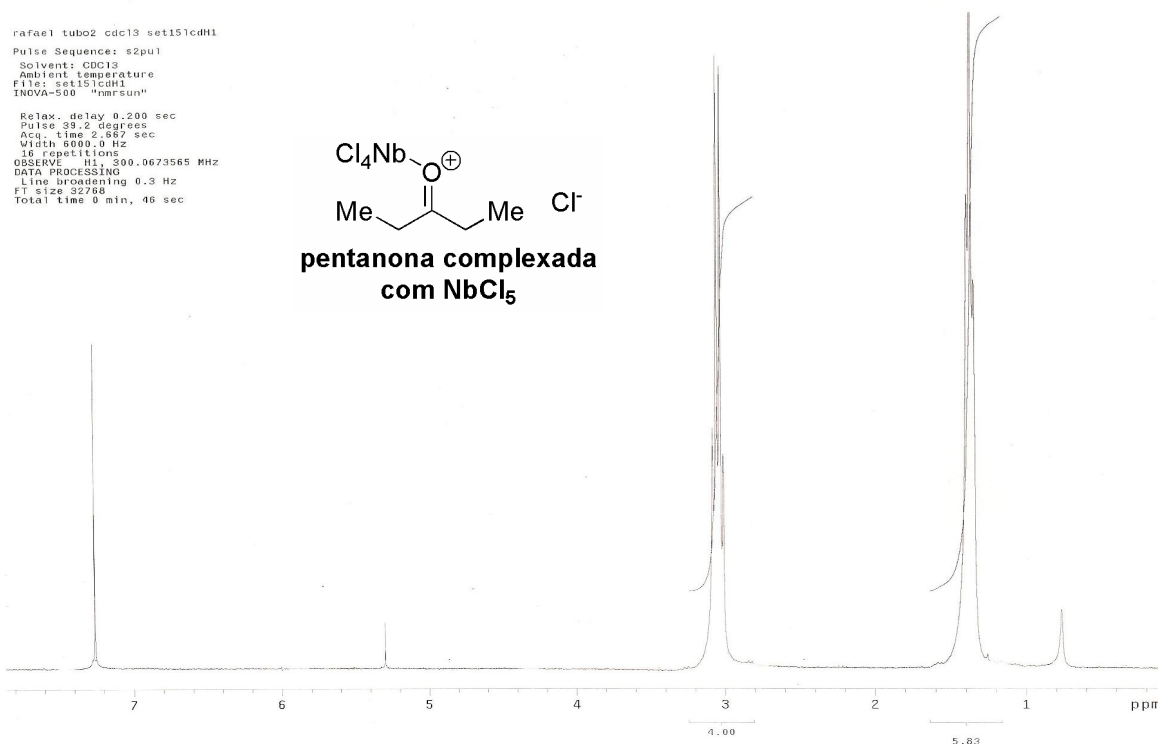


Figura 71 – Espectro de RMN ^1H da 3-pentanona misturada a 1,0 equivalente de NbCl_5 .

Quando 0,5 equivalente de NbCl_5 foi utilizado, observou-se duplicidade dos sinais com uma diferença de 0,5 ppm. Esta duplicidade indica a complexação de apenas uma molécula da cetona por vez, já que se observa a presença dos sinais da cetona não complexada (Figura 72).

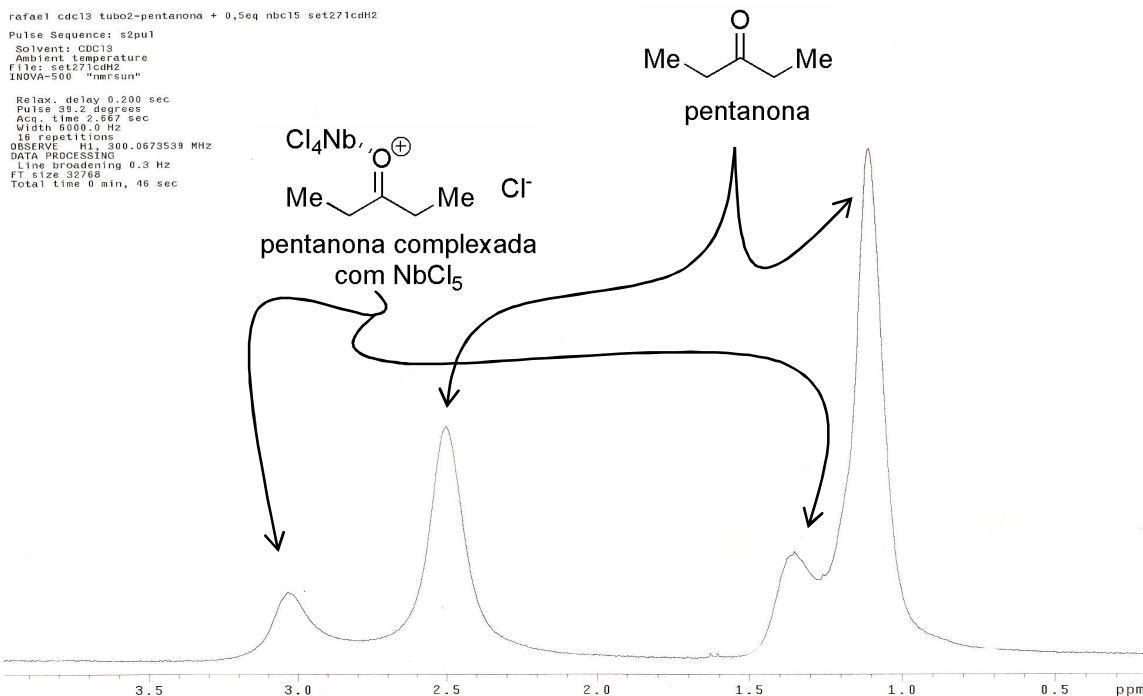
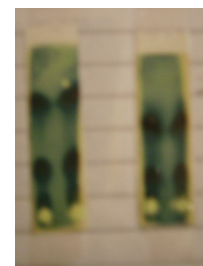


Figura 72 – Espectro de RMN ¹H da 3-pentanona misturada a 0,5 equivalente de NbCl₅.

Como não há evidência espectroscópica da formação dos enolatos de nióbio mediante a simples mistura do NbCl₅ com a cetona, adicionaram-se diferentes bases ao meio reacional para a enolização e, conseqüentemente, tentar diminuir o tempo reacional e evitar a formação de subprodutos. O acompanhamento da reação foi realizado por cromatografia em camada delgada, onde indícios da formação dos produtos foram observados devido à presença de duas manchas azuis bem intensas, já que os reagentes de partida não coram (imagem ao lado). Porém, o que foi isolada foi uma mistura ainda mais complexa de produtos, mesmo após separação por coluna cromatográfica (Entradas 5-6 e 9-11, Tabela 11).



Quando a ordem de adição foi alterada, também foi isolada uma mistura complexa de produtos, mas pode-se perceber a formação das β-cloro cetonas **188** e do produto eliminado **189** (Entrada 10). Na tentativa de evitar a formação de subprodutos, diminuiu-se a temperatura reacional a -70 °C, mas mesmo assim, continuou-se obtendo uma mistura de compostos (Entrada 11).

Cálculo da proporção *syn/anti* do composto **188**

Baseado na análise conformacional realizada para as β -cloro cetonas derivadas da butanona, as proporções *syn* e *anti* dos compostos **188** foram determinadas através da integração do dubleto referente a H_1 da amostra bruta. Tanto o H_1 da β -cloro cetona *anti* quanto da β -cloro cetona *syn* possuem deslocamentos e acoplamentos distintos no espectro de RMN 1H (Figuras 73 e 74).

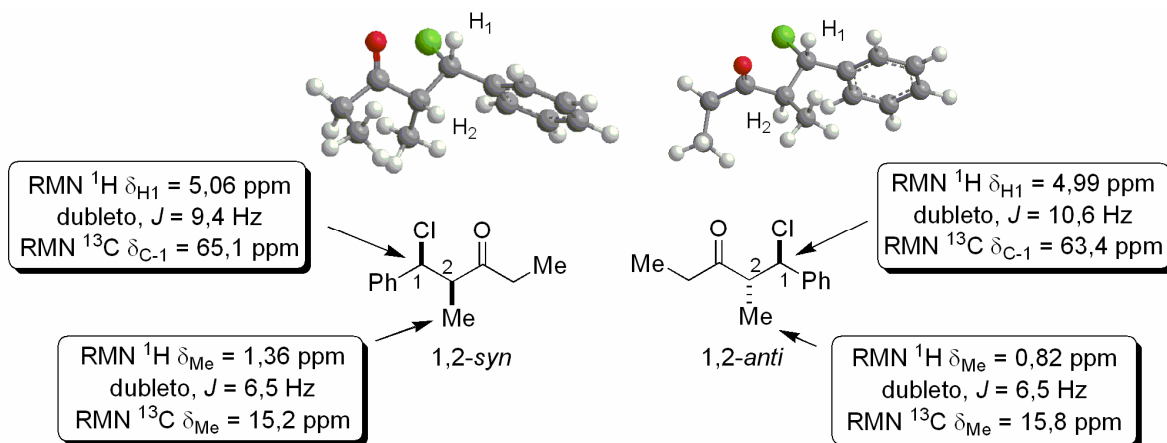


Figura 73 – Representação esquemática dos deslocamentos e constantes de acoplamento do grupo metila e H_1 dos compostos **188-*syn/anti***.

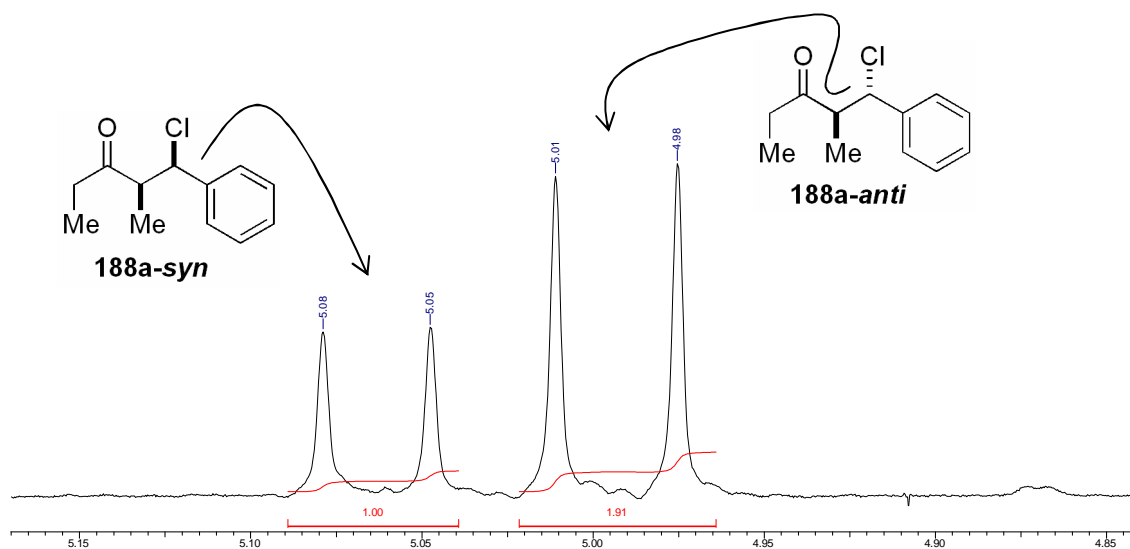
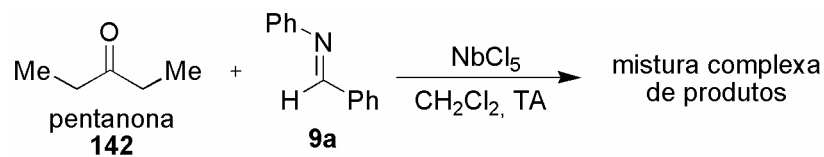


Figura 74 – Ampliação da região 4,85 a 5,15 ppm, referente aos deslocamentos dos dubletos dos hidrogênios carbinólicos para os compostos **188-*syn*** e **188-*anti***.

Tentativa de reação do tipo Mannich entre a 3-pentanona **142** e a imina **9a**, na presença de NbCl_5

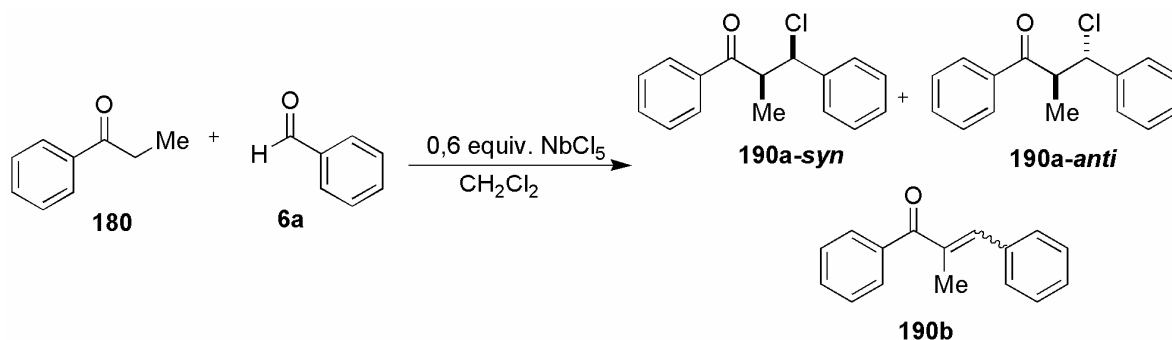
Tentou-se expandir a metodologia para a reação do tipo Mannich através da adição da 3-pentanona à imina **9a**, usando NbCl_5 , sem a presença de base na etapa de enolização (Esquema 78). Diferentes quantidades de NbCl_5 foram empregadas e em ambas as quantidades utilizadas (0,3 e 1,0 equivalente), recuperou-se boa parte da imina adicionada, juntamente com uma mistura complexa de produtos. Quando se utilizou 0,6 equivalente de NbCl_5 , não sobrou o material de partida (imina), entretanto, ao invés de se isolar os produtos de Mannich desejados, uma mistura complexa de produtos foi isolada, impossível de separação e de difícil análise espectroscópica.



Esquema 77 - Tentativa de reação do tipo Mannich entre a 3-pentanona **142** e a imina **9a**, na presença de NbCl_5 .

Estudo estereosseletivo da reação aldólica da propiofenona, mediada por NbCl_5

Outra cetona estudada na reação de aldol foi a propiofenona e o aldeído usado foi o benzaldeído (Esquema 78). O procedimento empregado foi similar ao aplicado à butanona **139** e os resultados, mais uma vez, não foram promissores. Na maioria dos casos, as β -cloro cetonas **190a** foram isoladas como produto principal, juntamente com um subproduto não identificado. Traços do produto de condensação **190b** foram observados no espectro de RMN ^1H , após purificação por coluna cromatográfica.



Esquema 78 – Reação de halo aldol da propiofenona, mediada por NbCl₅.

A maior dificuldade encontrada na reação foi fazer consumir totalmente os reagentes. Não foi possível determinar os rendimentos dos compostos separadamente, bem como obter espectros de RMN ¹H e ¹³C satisfatórios, devido à dificuldade encontrada na separação das β-cloro cetonas obtidas da sobra dos reagentes e dos demais subprodutos formados.

As β-cloro cetonas obtidas apresentaram baixa estereosseleção (57:43), sendo favorecida a formação do produto **190a anti**. Essa atribuição foi realizada com base na análise conformacional feita no caso da butanona (página 131). Vale lembrar a falta de dados na literatura sobre deslocamento e valores de constante de acoplamento para tais compostos, o que não possibilitou uma comparação.

As proporções *syn* e *anti* do composto **190a** foram determinadas através da integração do dubleto referente ao grupo metila da amostra bruta, já que os sinais de H₁ dos dois isômeros apresentaram pequena diferença em seus deslocamentos químicos, dificultando o cálculo da proporção. No entanto, os hidrogênios das metilas apresentaram deslocamentos distintos tanto para a β-cloro cetona *anti* quanto para a β-cloro cetona *syn*, no espectro de RMN ¹H (Figuras 75 e 76).

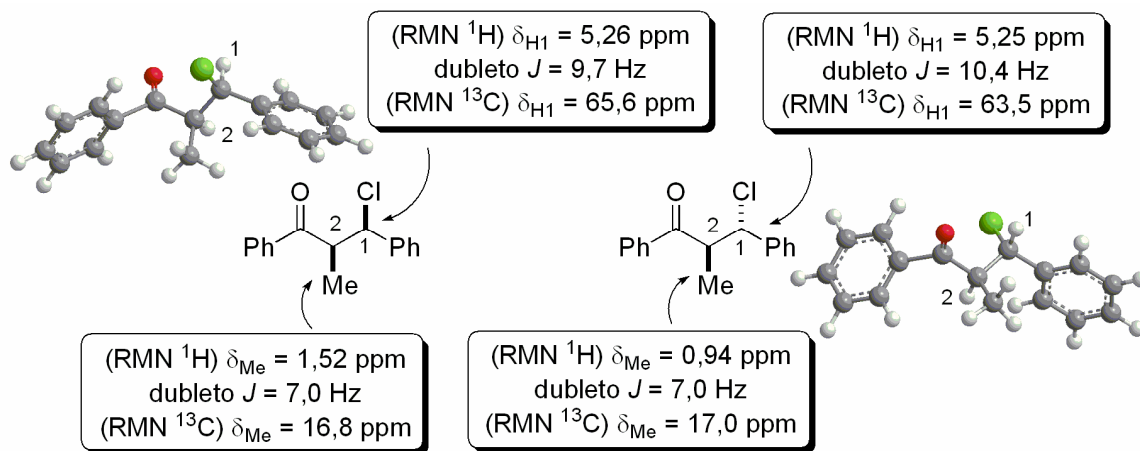


Figura 75 – Representação esquemática dos deslocamentos e constantes de acoplamentos do grupo metila para os compostos **190a-syn/anti**.

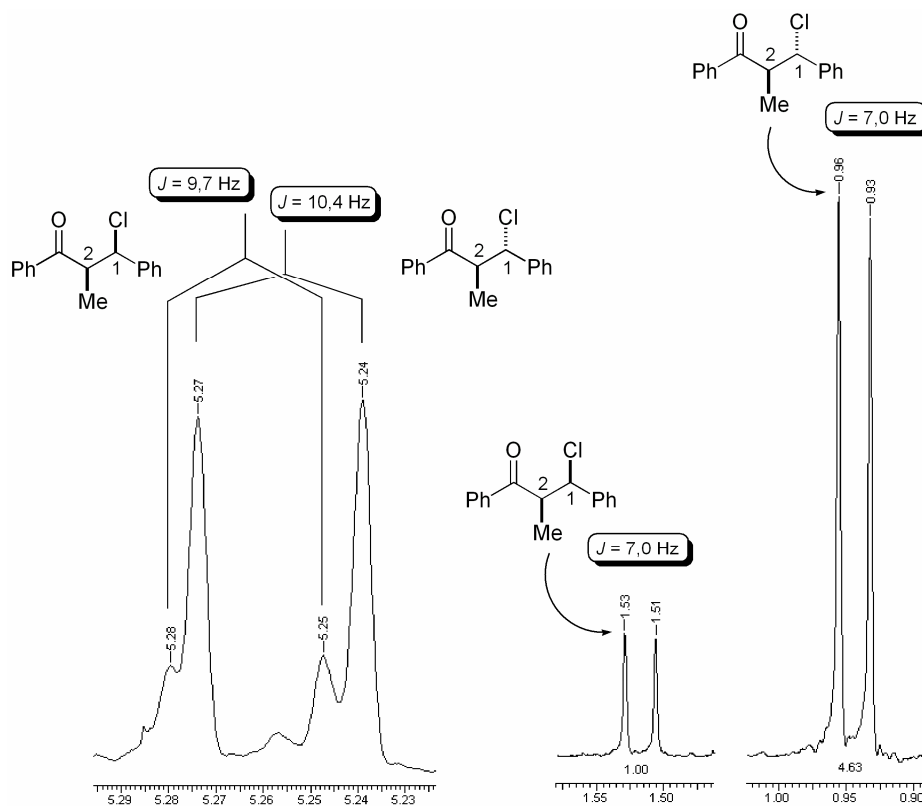


Figura 76 – Ampliação das regiões 0,90 a 1,55 e 5,23 a 5,29 ppm, referentes aos deslocamentos dos dubletos das metilas e H_1 , para os compostos **190a-syn/anti**.

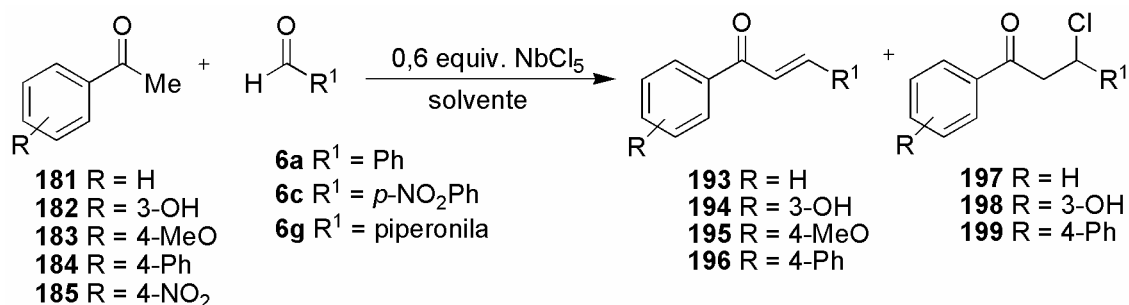
Como observado para as outras cetonas testadas, o sinal no espectro de RMN ^{13}C que confirma a formação dos produtos de halo aldol apresentou um

deslocamento de 63,5 ppm para o isômero *anti* e 65,5 ppm para o isômero *syn*, referentes ao carbono ligado ao átomo de cloro.

Novas modificações na metodologia estão sendo realizadas no nosso laboratório a fim de se estabelecer uma condição ideal para as reações de aldol com cetonas.

Estudo da reação de adição aldólica entre acetofenonas e aldeídos, mediada por NbCl₅

Outra classe de cetonas estudada foi a das acetofenonas. Diferentes acetofenonas foram colocadas na presença de 0,6 equivalente de NbCl₅, em diferentes solventes, seguida da adição de aldeídos (Esquema 79). Como observado para a butanona **139** e a 3-pentanona **142**, os produtos isolados foram as chalconas (produto eliminado), como produto principal, juntamente com a β-cloro cetona, como produto secundário.



Esquema 79 – Adição aldólica entre acetofenonas e aldeídos, mediada por NbCl₅.

Algumas dificuldades foram encontradas no decorrer do estudo com as acetofenonas, tais como consumir totalmente os reagentes de partida e separá-los dos produtos formados, dificultando a determinação dos rendimentos dos produtos obtidos em alguns casos. Os resultados estão expressos nas Tabelas 12 e 13.

Tabela 12 – Condições reacionais e proporções entre os produtos **193-197** e **197-199**.

Entrada	Cetona	Aldeído	Produto (chalcona:β-cloro)	Solvente	Tempo (h)	Rend. (%) ^a
1	181	6a	193a + 197a (96:4)	CH ₂ Cl ₂	22	67
2	182	6a	194a	CH ₂ Cl ₂	24	72
3	183	6a	195a	CH ₂ Cl ₂	26	40
4	184	6a	Traços 196a + 199a	CH ₂ Cl ₂	23	ND ^b
5	185	6a	-	CH ₂ Cl ₂	22	MP ^c

a) Após purificação por coluna cromatográfica; b) ND = não determinado; c) MP = matéria-prima;

Um estudo comparativo sobre a reatividade de diferentes acetofenonas foi realizado para a reação com o benzaldeído (Entradas 1-5 – Tabela 12). Dentre as acetofenonas utilizadas, as que apresentaram os melhores resultados foram a acetofenona **181** e a 3-hidroxiacetofenona **182** (Entradas 1-2 – Tabela 12). Quando utilizada a 4-metoxiacetofenona **183**, a chalcona **195a** foi isolada em moderado rendimento de 40% (Entrada 3 – Tabela 12). Na reação da 4-fenilacetofenona **184**, apenas traços da chalcona e do produto β-clorado foram obtidos (Entrada 4 – Tabela 12). Na reação com a 4-nitroacetofenona **185**, recuperaram-se os reagentes de partida (Entrada 5 – Tabela 12).

A partir deste estudo foram escolhidas as acetofenonas **181** e **182** para otimizar uma condição ideal para a obtenção das chalconas. Os resultados de diferentes condições reacionais testadas estão expressos na Tabela 13. Em todas as condições, as reações foram realizadas a temperatura ambiente, usando 0,6 equivalente de NbCl₅ e a proporção cetona/aldeído de 1:1.

A influência do solvente na formação dos produtos derivados da acetofenona **181** e do benzaldeído **6a** foi estudada e os melhores rendimentos (70%) foram obtidos quando utilizados acetato de etila e tolueno (Entradas 4 e 6 – Tabela 13). Na reação feita em PEG como solvente, apenas 51% de rendimento foi obtido para a chalcona **193a** (Entrada 3 – Tabela 13). Um bom aumento no

rendimento de **193a** (80%) foi observado quando a reação foi realizada em tolueno, sob condições de refluxo (Entrada 7 – Tabela 13).

Tabela 13 - Condições reacionais e proporções entre os produtos formados.

Entrada	Cetona	Aldeído	Produto (chalcona:β-cloro)	Solvente	Tempo (h)	Rend. (%) ^a
1	181	6c	193c + 197c (98:2)	CH ₂ Cl ₂	25	ND ^b
2	181	6g	193g	CH ₂ Cl ₂	20	37
3	181	6a	193a	PEG	48	51
4	181	6a	193a + 197a	AcOEt	24	70/15 ^d
5	181	6c	193c	AcOEt	26	42 ^d
6	181	6a	193a	Tolueno	48	70
7	181	6a	193a	Tolueno	18	80 ^e
8	181	6a	-	CH ₂ Cl ₂	21	MP ^{c,f}
9	182	6a	Traços de 194a + 198a (2:1)	CH ₃ CN	24	ND ^b
10	182	6a	Traços de 194a + 198a (2:1)	CH ₃ CN	6	ND ^{b,e}
11	182	6a	194a	PEG	48	42
12	182	6a	194a	AcOEt	24	47
13	182	6a	194a	AcOEt	24	52 ^d
14	182	6a	194a	AcOEt	18	78 ^e

a) Após purificação por coluna cromatográfica; b) ND = não determinado; c) MP = matéria-prima; d) Peneira molecular 3Å; e) Condição de refluxo; f) 1 equivalente de NbCl₅ e 2,5 equivalentes de Et₃N.

Na tentativa de diminuir o tempo reacional, aumentar os rendimentos e fazer consumir toda a acetofenona **181**, adicionou-se trietilamina ao meio reacional para que houvesse a formação do respectivo enolato de nióbio para

posterior adição ao benzaldeído. Entretanto, com esse procedimento, recuperaram-se os reagentes de partida (Entrada 8).

A reação do *p*-nitrobenzaldeído **6c** com a acetofenona **181**, em acetato de etila como solvente, forneceu a correspondente chalcona **193c**, em 42% de rendimento (Entrada 5). Quando a mesma reação foi realizada em CH₂Cl₂, traços do produto β-clorado **197c** foram observados pelo espectro de RMN ¹H, porém não isolados (Entrada 1). Na reação com o piperonal **6g**, obteve-se a chalcona **193g**, em apenas 37% de rendimento (Entrada 2).

Nas reações da 3-hidroxiacetofenona **182** com benzaldeído, a melhor condição reacional empregada foi a que utilizou acetato de etila como solvente sob condições de refluxo, fornecendo a chalcona **194a** em 78% de rendimento (Entrada 14). Os piores resultados foram obtidos quando a reação foi feita em acetonitrila como solvente, mesmo sob condições de refluxo (Entradas 9 e 10).

A reação se mostrou bastante limitada ao benzaldeído sendo que outros aldeídos aromáticos, tais como o 3,4- e 2,4-dimetoxibenzaldeído e 4-*N,N*-dimetilbenzaldeído, também foram testados nas reações com as acetofenonas **181** e **182**, mas não houve formação de produtos, recuperando-se os reagentes de partida.

Em alguns casos, conseguiu-se separar a β-cloro cetona **197a** da chalcona **193** por precipitação ao adicionar etanol absoluto. Uma vez separados, os produtos de halo aldol **197a** e as chalconas **193** e **194** foram caracterizados por espectroscopias de infravermelho, RMN ¹H e ¹³C.

Aliado à presença do sinal em 57,5 ppm no espectro de RMN ¹³C, o duplo dubleto em 5,61 ppm no espectro de RMN ¹H, referente ao hidrogênio α-cloro, além de outros dois duplos dubletos, um em 3,96 ppm e outro em 3,61 ppm, referentes aos dois hidrogênios α-carbonila, caracterizam a formação dos produtos **197a** (Figuras 77 e 78). Estes resultados foram comparados com dados da literatura¹³⁷ para o produto de aldol **200**, provando a não obtenção deste.

A caracterização do produto de condensação aldólica **193a** (chalcona) foi feita através da presença do dubleto em 7,82 ppm, com *J* = 15,9 Hz, característico de dupla ligação com configuração *E*.

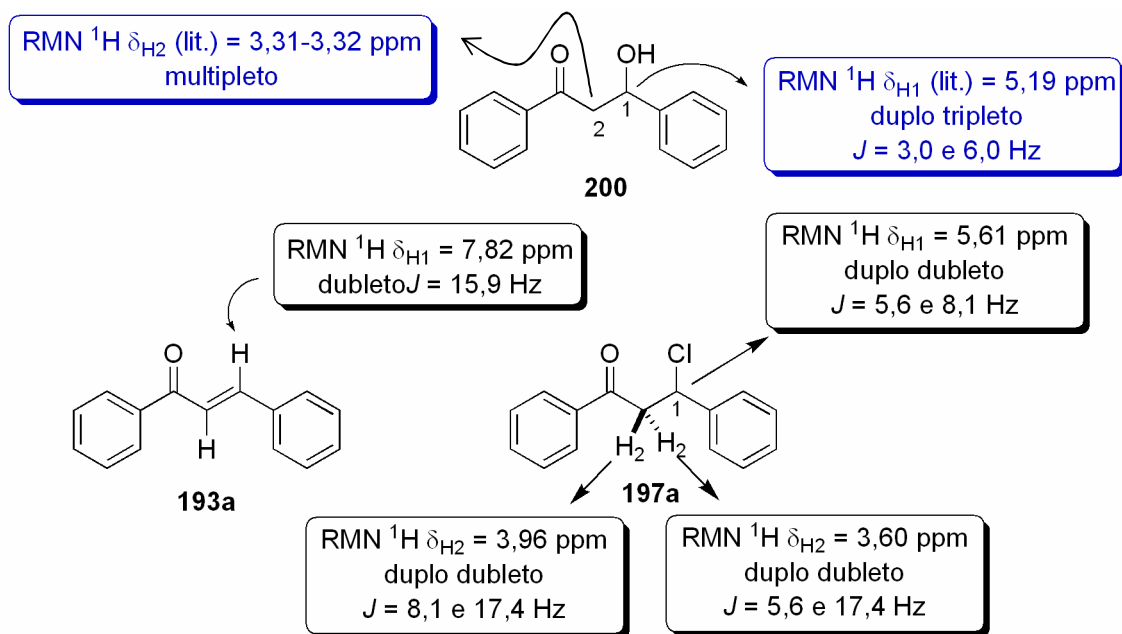


Figura 77 – Comparação dos valores dos deslocamentos e constantes de acoplamentos de H_1 , H_2 e olefínico para os compostos **193a** e **197a** e o composto **200**.

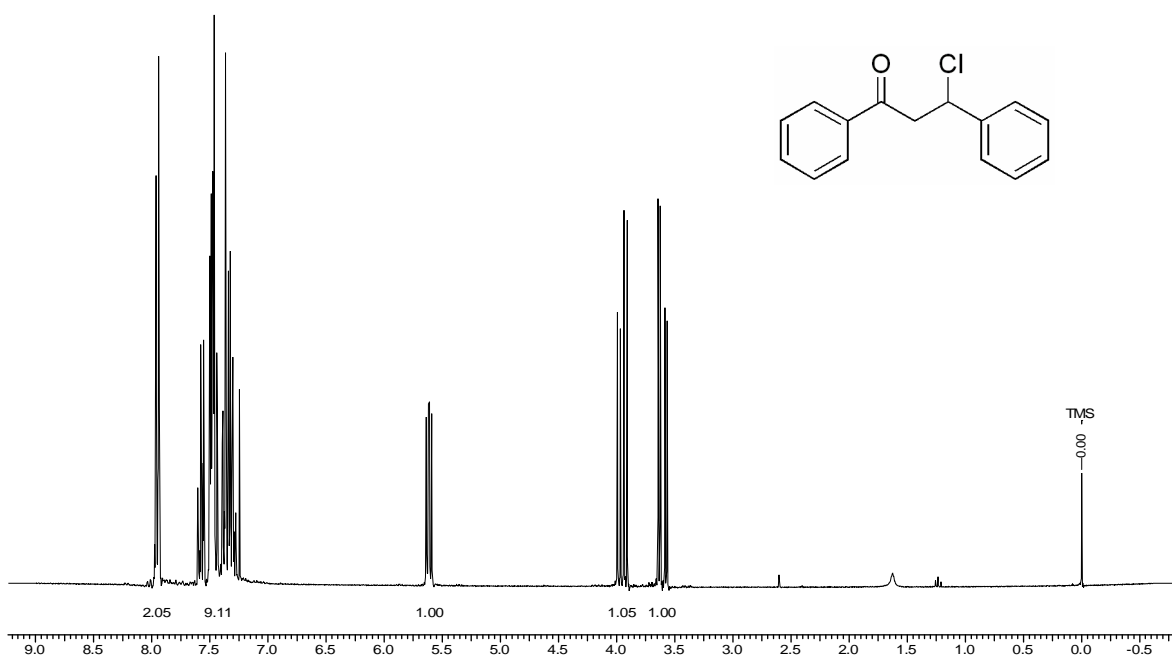


Figura 78 – Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) para o composto **197a**.

As proporções entre o produto de halo aldol **193a** e a chalcona **197a** foram determinadas através da integração do dubleto, em 7,82 ppm, referente ao

hidrogênio olefínico, em relação ao duplo dubleto, em 5,61 ppm, referente ao hidrogênio α -cloro, no espectro de RMN ^1H (Figura 79).

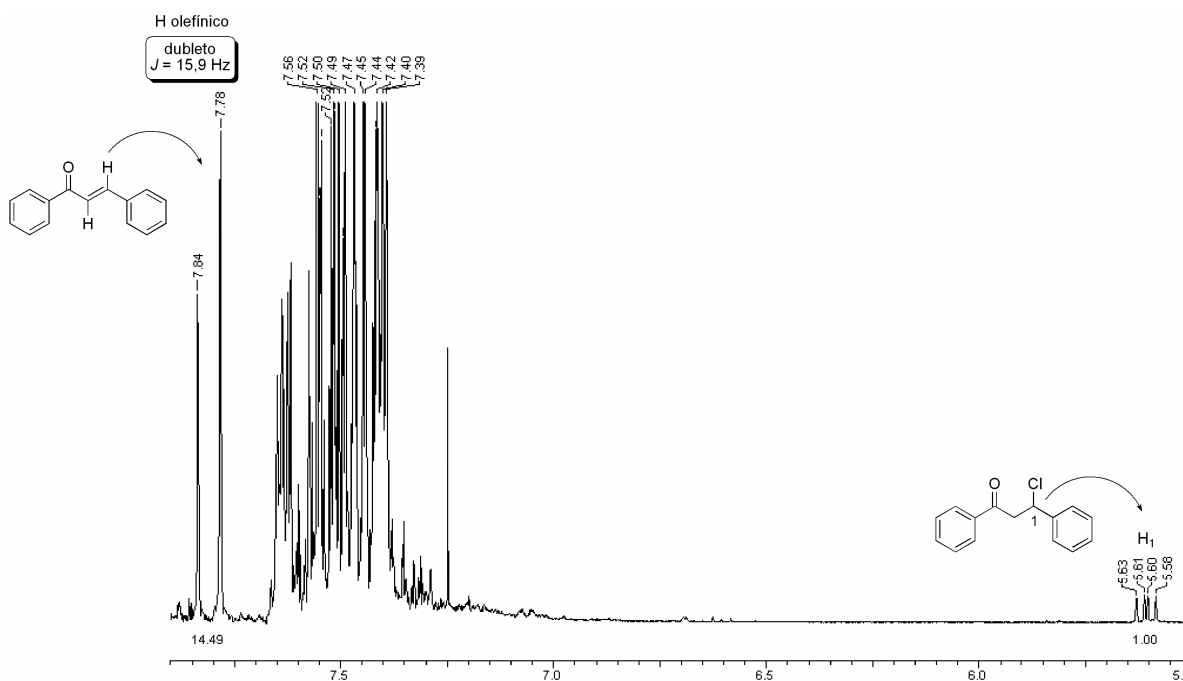


Figura 79 – Ampliação da região 5,5 a 7,9 ppm, referente aos deslocamentos do hidrogênio H_1 e da dupla ligação para os compostos **193a** e **197a**.

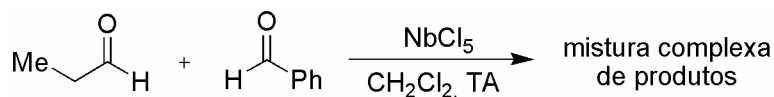
O objetivo de se isolar o produto de aldol **200** não foi alcançado, mas os resultados obtidos para a formação das chalconas se mostraram consideráveis, já que foram obtidas em rendimentos de moderados a bons. Contudo, não é vantajosa em relação à metodologia tradicional descrita na literatura,¹⁴⁰ em que as chalconas são obtidas em meio aquoso.

Adição aldólica entre diferentes aldeídos

Testou-se a enolização de aldeídos alifáticos (propionaldeído **91**) e posterior adição cruzada com benzaldeído, na tentativa de ampliar a aplicabilidade

¹⁴⁰ Lawrence, N. J.; Rennison, D.; McGown, A. T. ; Ducki, S. ; Gul, L. A.; Hadfield, J. A.; Khan, N. J. *Comb. Chem.* **2001**, 3, 421.

da metodologia sem a presença de base (Esquema 80). Porém, o que se isolou foi uma mistura complexa de produtos de difícil separação e análise espectroscópica.



Esquema 80 – Reação de aldol cruzada entre diferentes aldeídos, catalisada por NbCl₅.

3.4 – Conclusão

A eficiência do pentacloreto de nióbio como ácido de Lewis nas reações de adição aldólica variou para os diferentes tipos de compostos carbonilados utilizados. Em todos os casos, as metodologias se mostraram limitadas a alguns aldeídos, principalmente o benzaldeído e o *p*-nitrobenzaldeído. Quando aldeídos contendo grupos doadores de elétrons ligados ao anel benzênico foram testados, os resultados não foram promissores, recuperando-se os reagentes de partida.

Uma metodologia eficiente para a formação de enolatos de nióbio de oxazolidinonas foi desenvolvida. Nas reações com a oxazolidinona aquiral **149**, os melhores resultados obtidos foram com o benzaldeído, isolando-se a mistura *syn/anti* dos produtos de aldol em bons rendimentos, que variaram de 65-85%, e boa seletividade *syn/anti*, sendo que a melhor seletividade foi de 89:11. Boa seletividade *syn* também foi obtida nas reações com aldeídos alifáticos (81:19), porém em baixos rendimentos (30-36%). Novos estudos estão sendo realizados em nosso laboratório para melhoria dos rendimentos das reações com aldeídos alifáticos.

Já nas reações com o auxiliar quiral **131**, obteve-se uma boa diastereosseletividade *syn* na reação com o propionaldeído (94:6), isolando-se o respectivo produto de aldol em 75% de rendimento. Bons resultados também foram obtidos nas reações com o benzaldeído, onde os rendimentos foram de moderados a bons (40-70%) e a melhor diastereosseletividade obtida foi de 93:7 em favor do isômero *syn*. Novas modificações ainda serão levadas em

consideração para melhoria dos rendimentos e seletividades dos produtos aldólicos, bem como o uso de outros aldeídos.

A metodologia desenvolvida para adição de enolatos de nióbio de oxazolidinonas foi aplicada eficientemente nas reações do tipo Mannich. Os produtos de Mannich foram obtidos em bons rendimentos (76-80%) e moderada seletividade *anti* (3:1), no caso da imina **9a**. A importância da parte alifática das iminas, que vêm da amina, na diastereosseletividade das reações de Mannich, foi observada pelo aumento significativo na proporção *syn/anti* (8,5:1), quando se usou a imina **9e**, que contém um grupo butila, derivada da butilamina.

O uso de NbCl₅ nas reações de aldol entre diferentes cetonas e aldeídos se mostrou ineficiente, sendo que em nenhum dos casos obteve-se os produtos de aldol desejados, e sim a formação de β-cloro compostos. Em algumas condições reacionais, os produtos de condensação aldólica (enonas) foram obtidos quase que exclusivamente, cuja configuração foi estabelecida como *E*.

As maiores dificuldades encontradas para as reações com cetonas foram o consumo parcial dos reagentes de partida e a separação dos β-cloro compostos obtidos da sobra dos reagentes, bem como de subprodutos formados na maioria dos casos. Por essa dificuldade em separar os produtos, não foi possível calcular os rendimentos dos produtos separadamente, e apresentar espectros de RMN ¹H e ¹³C satisfatórios. Uma desvantagem apontada foram os longos tempos reacionais empregados.

Os melhores resultados foram obtidos para a butanona, fornecendo as enonas, derivadas do benzaldeído e do *p*-nitrobenzaldeído, em bons rendimentos. O método desenvolvido se mostrou regioseletivo, observando a formação dos produtos pelo carbono mais substituído da butanona. Quando isoladas as β-cloro cetonas, de boas a excelentes proporções *syn/anti* foram obtidas (12:88 a 0:100). A formação das enonas é favorecida em solventes polares, sendo que rendimento quantitativo da enona **187a** foi obtido quando polietilenoglicol (PEG) foi utilizado como solvente. Nas reações com o *p*-nitrobenzaldeído, houve a formação exclusiva das enonas.

Resultados moderados foram obtidos nas reações com a acetofenona e a 3-hidroxiacetofenona, sendo que os produtos principais isolados foram as chalconas, em rendimentos que variaram de 37-80%. Os melhores resultados foram obtidos quando as reações foram submetidas a condições de refluxo. Outras modificações na metodologia estão sendo realizadas no nosso laboratório.

Os piores resultados foram obtidos quando a 3-pentanona e a propiofenona foram utilizadas. Não se conseguiu estabelecer uma condição favorável para a formação dos produtos de aldol desejados. Uma mistura complexa de produtos foi obtida, além de não se verificar o consumo total dos reagentes.

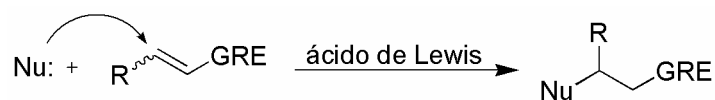
Este trabalho proporcionou a abertura de novas linhas de pesquisa para a investigação do uso de NbCl_5 como ácido de Lewis em nosso laboratório. Alguns resultados precisam ser melhorados, principalmente na parte de reações com cetonas.

Capítulo IV

Adição Conjugada de indol e de enolatos de nióbio de oxazolidinonas a chalconas, mediada por NbCl₅

4.1 – Introdução

A reação de adição conjugada, também conhecida como adição de Michael ou adição 1,4, promovida por ácidos de Lewis, é de fundamental importância na formação da ligação C-C entre uma espécie nucleofílica e um sistema α,β -insaturado (Esquema 81).¹⁴¹



GRE = grupo retirador de elétrons

Esquema 81 – Esquema geral da reação de adição conjugada, catalisada por ácidos de Lewis.

Diversos tipos de nucleófilos podem ser usados, desde compostos neutros, como aminas,¹⁴² tióis¹⁴³ e carbamatos,¹⁴⁴ assim como aqueles em que sua propriedade nucleofílica se dá devido ao fluxo eletrônico de pares de elétrons não ligantes, como o pirrol¹⁴⁵ e o indol.¹⁴⁶ Espécies mais nucleofílicas, tais como sililenoéteres,¹⁴⁷ enolatos metálicos, ânions gerados *in situ*,¹⁴⁸ organometálicos¹⁴⁹ e radicais,¹⁵⁰ também são comumente usadas.

¹⁴¹ Christoffers, J. *Synlett* **2001**, 723.

¹⁴² Yamazaki, S.; Yamamoto, M.; Sumi, A. *Tetrahedron* **2007**, 63, 2320.

¹⁴³ a) Garg, S. K.; Kumar, R.; Chakraborti, A. K. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 1721. b) Meciárová, M.; Toma, S.; Kotrusz, P. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 1420. c) Pore, D. M.; Soudagar, M. S.; Desai, U. V.; Thopatea, T. S.; Wadagaonkar, P. P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 9325.

¹⁴⁴ Yang, L.; Xua, L.-W.; Xia, C.-G. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 1599.

¹⁴⁵ Kusurkar, R. S.; Nayakb, S. K.; Chavan, N. L. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 7323.

¹⁴⁶ a) Bandini, M.; Melloni, A.; Tommasi, S.; Umani-Ronchi, A. *Synlett* **2005**, 1199. b) Gu, Y.; Ogawa, C.; Kobayashi, S. *Org. Lett.* **2007**, 9, 175.

¹⁴⁷ a) Narasaki, K.; Soai, K.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1974**, 1223. b) Evans, D. A.; Scheidt, K. A.; Johnston, J. N.; Willis, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 4480. c) Takenaka, N.; Abell, J. P.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 742.

É muito freqüente o uso de ácidos de Lewis nas reações de adição conjugada, pois estes diminuem o valor da energia do LUMO dos sistemas conjugados (eletrófilo), aproximando-o do valor da energia do HOMO do nucleófilo e, conseqüentemente, acelerando a reação (Figura 80). Muitos ácidos de Lewis já foram descritos em reações de adição conjugada, tais como InCl_3 ,¹⁵¹ sais de bismuto,¹⁵² $\text{Yb}(\text{OTf})_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$,¹⁵³ níquel,¹⁵⁴ cobre,¹⁵⁵ entre outros.

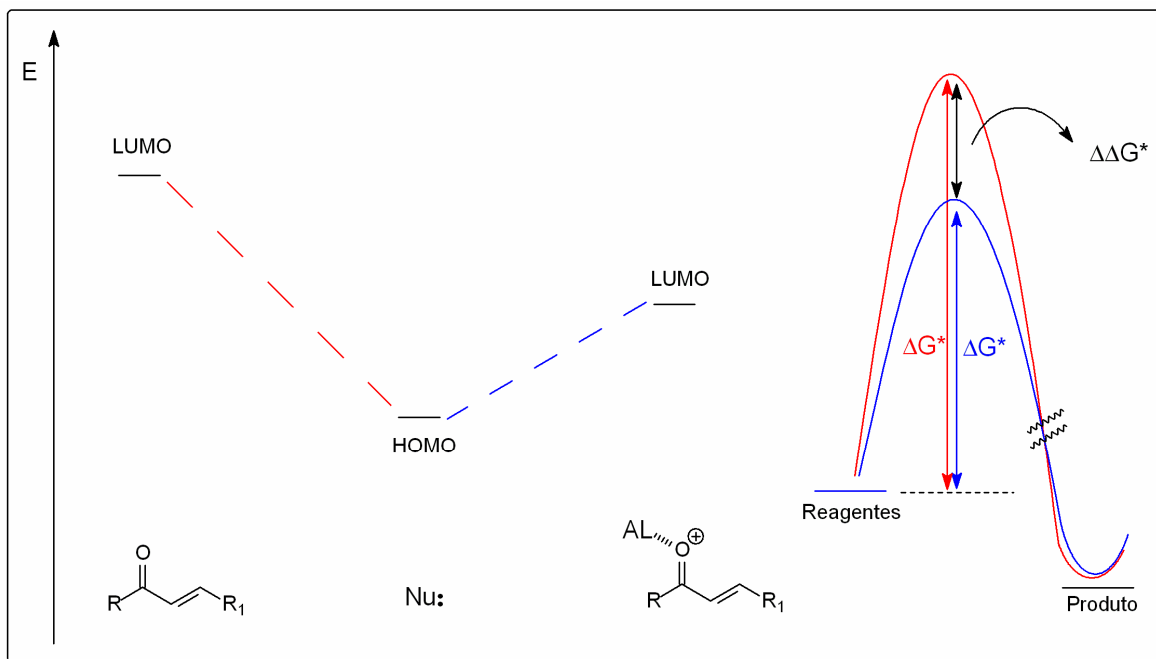


Figura 80 – Representação esquemática e hipotética das diferenças de energia do LUMO de enonas complexadas com ácidos de Lewis e de um gráfico geral de energia de uma reação conjugada.

¹⁴⁸ a) Lucet, D.; Toupet, L.; Le Gall, T.; Mioskowski, C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2682. b) Sabelle, S.; Lucet, D.; Le Gall, T.; Mioskowski, C. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2111. c) Leroux, M.-L.; Le Gall, T.; Mioskowski, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1817. d) Hayashi, Y.; Itoh, T.; Fukuyama, T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2235. e) Iida, H.; Moromizato, T.; Hamana, H.; Matsumoto, K. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2037. f) Vakulya, B.; Varga, S.; Csámpai, A.; Soós, T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1967.

¹⁴⁹ a) Dambacher, J.; Bergdahl, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3539. b) Takahashi, Y.; Yamamoto, Y.; Katagiri, K.; Danjo, H.; Yamaguchi, K.; Imamoto, T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9009.

¹⁵⁰ Sibi, M. P.; Liu, P.; Ji, J.; Hajra, S.; Chen, J.-X. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1738.

¹⁵¹ Ranu, B. C.; Dey, S. S.; Samanta, S. *Arkivoc* **2005**, 44.

¹⁵² a) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Swamy, T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 9121. b) Alam, M. M.; Varala, R.; Adapa, S. R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5115. c) Reddy, A. V.; Ravinder, K.; Goud, T. V.; Krishnaiah, P.; Raju, T. V.; Venkateswarlu, Y. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6257.

¹⁵³ Harrington, P. E.; Kerr, M. A. *Synlett* **1996**, 1047.

¹⁵⁴ Kanemasa, S.; Oderaotshi, Y.; Wada, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8675.

¹⁵⁵ Agapiou, K.; Cauble, D. F.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4528.

4.1.1 – Adição Conjugada de Indol a Sistemas α,β -Insaturados

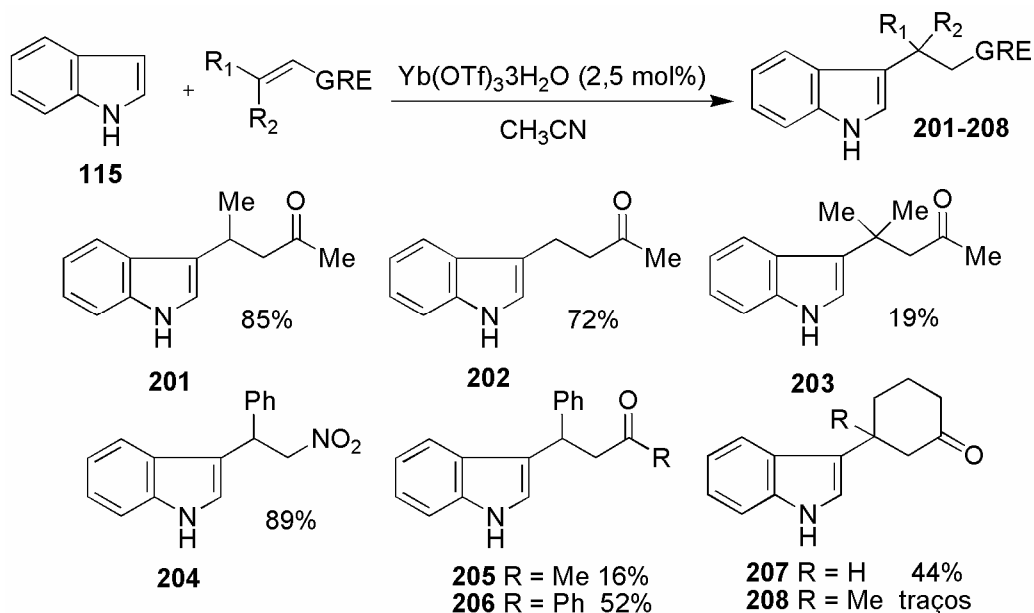
O indol, por apresentar um caráter nucleofílico acentuado, aliado à importância de seus compostos como intermediários versáteis na síntese de inúmeros alcalóides indólicos de relevada propriedade farmacológica, tem despertado o interesse de muitos grupos de pesquisa em sua química peculiar.¹⁵⁶

A reação de adição conjugada de compostos indólicos a sistemas α,β -insaturados, também conhecida como reação de Michael tipo Friedel-Crafts, é uma reação importante para a inserção de grupos substituintes em C-3 do anel indólico. Algumas metodologias usando ácidos de Lewis neste tipo de reação, em especial a adição a chalconas, vêm sendo descritas na literatura.¹⁵⁷

Kerr e Harrington¹⁵³ demonstraram o primeiro estudo de adição conjugada de indol a duplas ligações deficientes em elétrons, mediada por $\text{Yb}(\text{OTf})_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$. Foram utilizadas cetonas α,β -insaturadas cíclicas e acíclicas e nitroestireno, os quais forneceram os produtos de Michael **201-208** em rendimentos que variaram de 16 a 89% (Esquema 82).

¹⁵⁶ a) Allin, S. M.; Khera, J. S.; Witherington, J.; Elsegood, M. R. *J. Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5737. b) Ko, S.; Lin, C.; Tu, Z.; Wang, Y.-F.; Wang, C.-C.; Yao, C.-F. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 487.

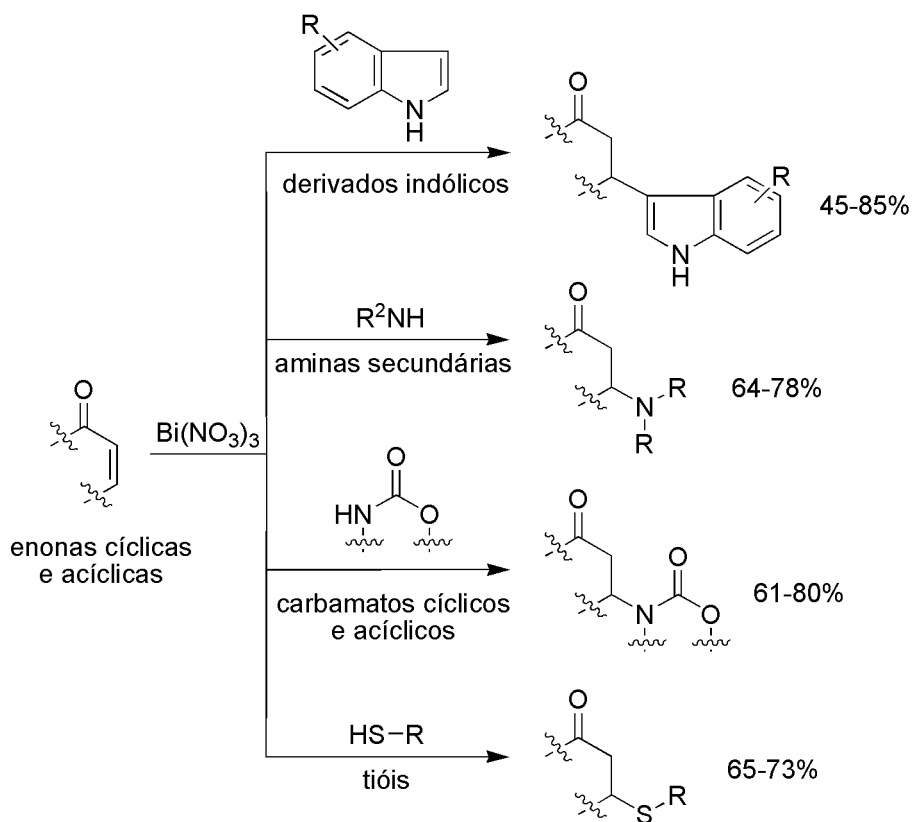
¹⁵⁷ a) Ye, M.-C.; Li, B.; Zhou, J.; Sun, X.-L.; Tang, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6108. b) Bartoli, G.; Bartolacci, M.; Bosco, M.; Foglia, G.; Giuliani, A.; Marcantoni, E.; Sambri, L.; Torregiani, E. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4594. c) Agnusdei, M.; Bandini, M.; Melloni, A.; Umani-Ronchi, A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7126. d) Bandini, M.; Fagioli, M.; Melchiorre, P.; Melloni, A.; Ronchi, A. U. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5843. e) Komoto, I.; Kobayashi, S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1115. f) Azizi, N.; Arynasaba, F.; Saidi, M. R. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 4275. g) Komoto, I.; Kobayashi, S. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 680. h) Zhan, Z.-P.; Yang, R.-F.; Lang, K. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3859. i) Tahir, R.; Banert, K.; Solhy, A.; Sebti, S. *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2006**, *39*. j) Kumar, V.; Kaur, S.; Kumar, S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7001.



Esquema 82 – Uso catalítico de $\text{Yb}(\text{OTf})_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ na adição conjugada de indol a sistemas α,β -insaturados.¹⁵³

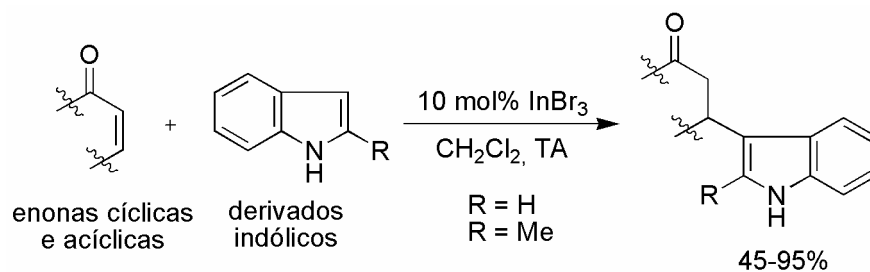
Banik e colaboradores¹⁵⁸ estabeleceram uma metodologia eficiente para o uso de quantidades catalíticas de $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ na reação de adição de diferentes nucleófilos (aminas secundárias, tióis, derivados indólicos e carbamatos) a enonas cíclicas e acíclicas, mostrando seu poder como catalisador neste tipo de reação, fornecendo os respectivos produtos em bons rendimentos para todos os nucleófilos utilizados (Esquema 83).

¹⁵⁸ Srivastava, N.; Banik, B. K. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2109.



Esquema 83 – Adição conjugada de diferentes tipos de nucleófilos a enonas, mediada por $\text{Bi(NO}_3)_3$.¹⁵⁸

Bandini e colaboradores¹⁵⁹ desenvolveram um método em que se utiliza quantidades catalíticas de InBr_3 nas reações de adição conjugada de derivados indólicos a enonas, com boa regioseletividade em C-3 (Esquema 84).



Esquema 84 – Adição conjugada de indóis a enonas, catalisada por InBr_3 .¹⁵⁹

¹⁵⁹ Bandini, M.; Cozzi, P. G.; Giacomini, M.; Melchiorre, P.; Selva, S.; Umani-Ronchi, A. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3700.

Esta metodologia se mostrou eficiente tanto para enonas cíclicas quanto para enonas acíclicas, fornecendo os produtos **209-216** em rendimentos que variaram de 45 a 95% (Figura 81).

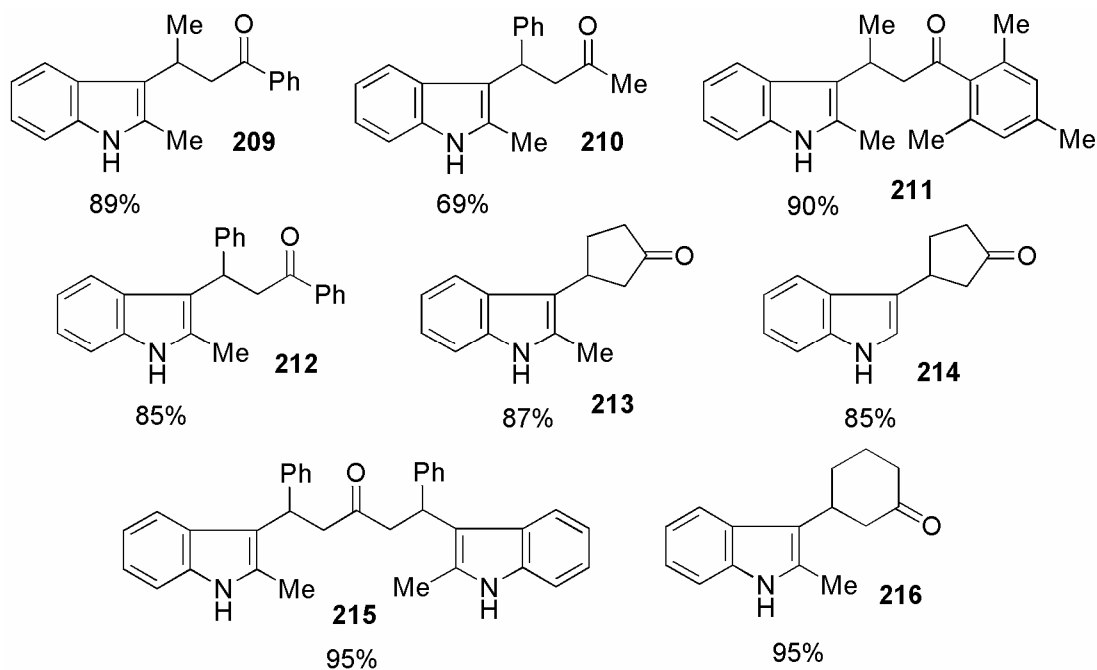
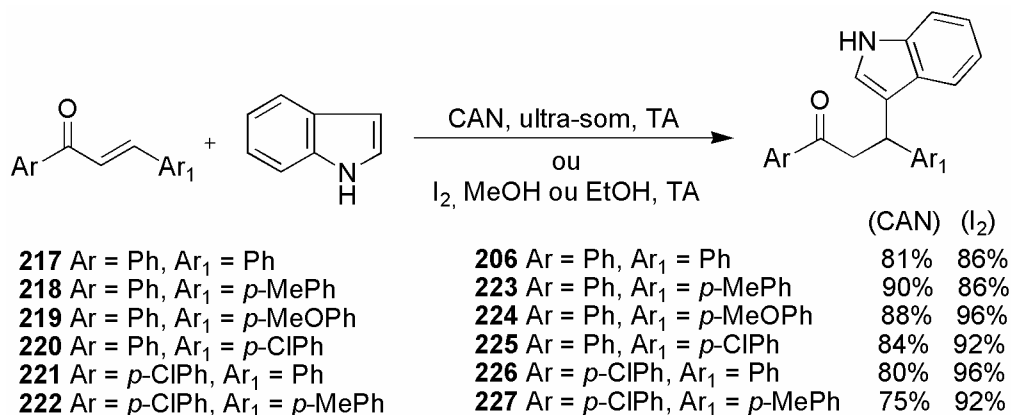


Figura 81 – Alguns compostos obtidos na metodologia com InBr_3 .¹⁵⁹

Ji e colaboradores¹⁶⁰ desenvolveram duas novas metodologias para a adição conjugada de indol a diferentes chalconas **217-222**, uma usando nitrato de cério amoniacal (CAN) e ultra-som, e outra utilizando I_2 . Bons rendimentos dos produtos de Michael **206** e **223-227** foram obtidos em ambos os métodos, sendo que o que utiliza iodo apresentou melhores rendimentos em relação à metodologia em que se usa CAN sob condições de ultra-som (Esquema 85).

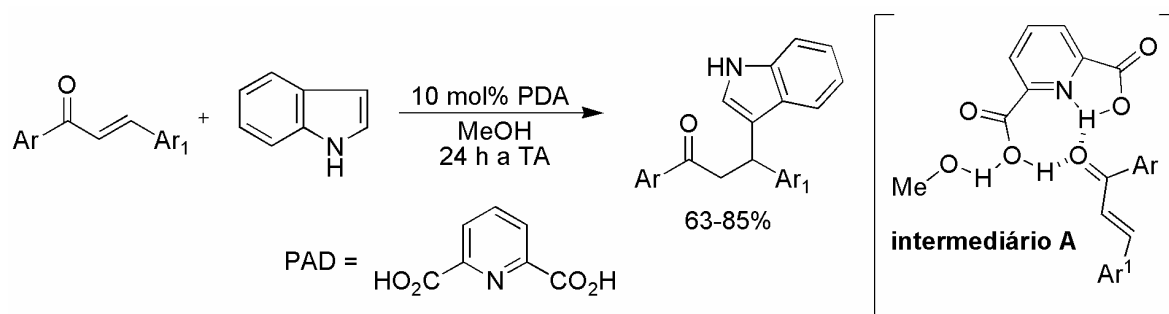
¹⁶⁰ a) Ji, S.-J.; Wang, S. -Y. *Synlett* **2003**, 2074. b) Wang, S. -Y.; Ji, S.-J.; Loh, T.-P. *Synlett* **2003**, 2377.



Esquema 85 - Comparação das metodologias com I₂ e CAN, na adição de indol a chalconas.¹⁶⁰

Um estudo sobre os efeitos dos solventes mostrou que o melhor solvente utilizado foi o metanol, observando-se uma diminuição do tempo de reação, bem como um aumento nos rendimentos dos produtos **206** e **223-227** obtidos. Esta observação foi válida tanto para a metodologia desenvolvida com iodo (I₂) quanto para o sistema CAN/ultra-som.

A primeira metodologia usando organocatálise foi descrita por Xu e colaboradores.¹⁶¹ A adição de indol a diferentes chalconas, na presença de 10 mol% de 2,6-piridiniodiacidodicarboxílico (PAD), forneceu os produtos de Michael em rendimentos que variaram de 63 a 85% (Esquema 86).



Esquema 86 – Adição conjugada de indol a diferentes chalconas, catalisada por PAD.¹⁶¹

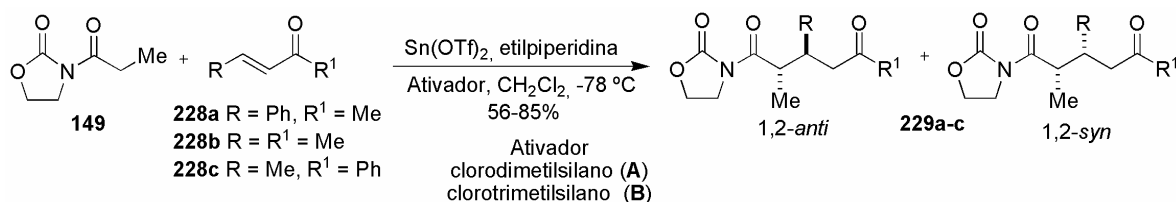
Um aspecto crucial na eficiência da metodologia foi observado quanto ao uso de solventes. Nenhuma reação foi observada quando usados CH₂Cl₂, DMF,

¹⁶¹ Zhou, W.; Xu, L.-W.; Yang, L.; Zhao, P.-Q.; Xia, C.-G. *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2006**, 249, 129.

AcOEt, tolueno e água. Entretanto, os produtos de Michael foram isolados quando solventes alcoólicos (MeOH ou EtOH) foram empregados. Os autores acreditam que a ativação do grupo carbonila da chalcona se dá pela coordenação deste com o PAD coordenado ao solvente, através das ligações de hidrogênio (intermediário A, Esquema 86).

4.1.2 – Adição Conjugada de Enolatos Metálicos a sistemas α,β -Insaturados

Alguns poucos estudos sobre adição de enolatos metálicos foram descritos na literatura.¹⁶² Os trabalhos mais antigos encontrados datam de 1987, onde Mukaiyama e colaboradores descreveram a adição de enolatos de estanho II da oxazolidinona **149** a diferentes sistemas α,β -insaturados (Esquema 87). Os rendimentos variaram de 56-85% e as proporções *syn/anti* variaram conforme o ativador usado, sendo que os melhores resultados foram obtidos quando clorodimetilsilano e clorotrimetilsilano foram empregados.

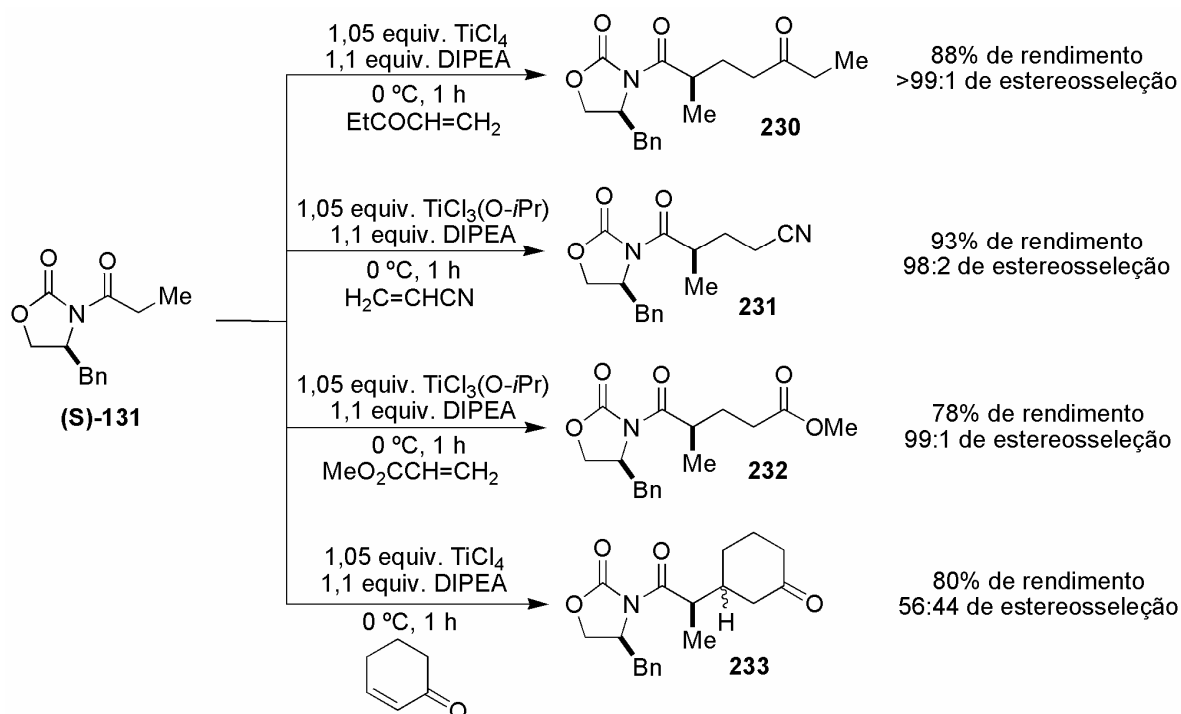


Esquema 87 – Adição de enolatos de estanho da oxazolidinona a sistemas α,β -insaturados.¹⁶²

Um aumento significativo nas estereosseletividades foi obtido quando diaminas quirais, derivadas da (S)-prolina, foram utilizadas para a formação dos enolatos de estanho II, no lugar da N-etilpiperidina.^{162c} Neste caso, o melhor ativador foi o TMSOTf, fornecendo os adutos de Michael em 35-72% de rendimento, com proporção de >95:5, em favor do isômero *anti*.

¹⁶² a) Yura, T.; Iwasawa, N.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1987**, 791. b) Mukaiyama, T.; Iwasawa, N.; Yura, T.; Clark, R. S. J. *Tetrahedron* **1987**, 43, 5003. c) Yura, T.; Iwasawa, N.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1988**, 1021.

Evans e colaboradores¹⁶³ demonstraram o uso de enolatos quirais de titânio, derivados da oxazolidinona **131**, em reações de adição conjugada a diferentes sistemas α,β -insaturados (Esquema 88). Os rendimentos dos produtos **230-233** variaram de 78-93% com ótima estereosseleção, quando utilizados aceptores de Michael acíclicos. Para aceptores cíclicos, como a ciclohexanona, a estereosseleção foi baixa (56:44).



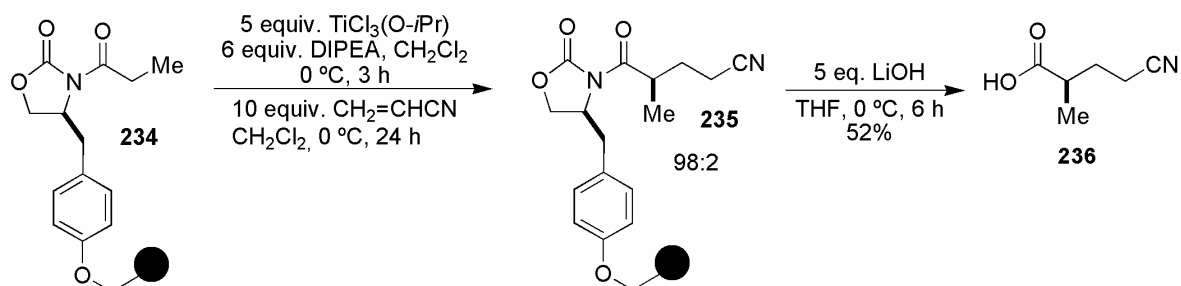
Esquema 88 – Uso de enolatos quirais de titânio, derivados da oxazolidinona **131**, em reações de adição conjugada.¹⁶³

Uma variação na metodologia desenvolvida por Evans e colaboradores foi descrita por Abell e Phoon¹⁶⁴ em que o auxiliar quiral foi acoplado a um suporte sólido (resina de Merrifield). A adição conjugada do enolato de titânio, derivado da oxazolidinona **234**, à acrilonitrila, em fase sólida, seguida da hidrólise da imida,

¹⁶³ a) Evans, D. A.; Bilodeau, M. T.; Somers, T. C.; Clardy, J.; Cherry, D.; Kato, Y. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5750. b) Evans, D. A.; Somers, T. C.; Bilodeau, M. T.; Urpi, F.; Clark, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 8215.

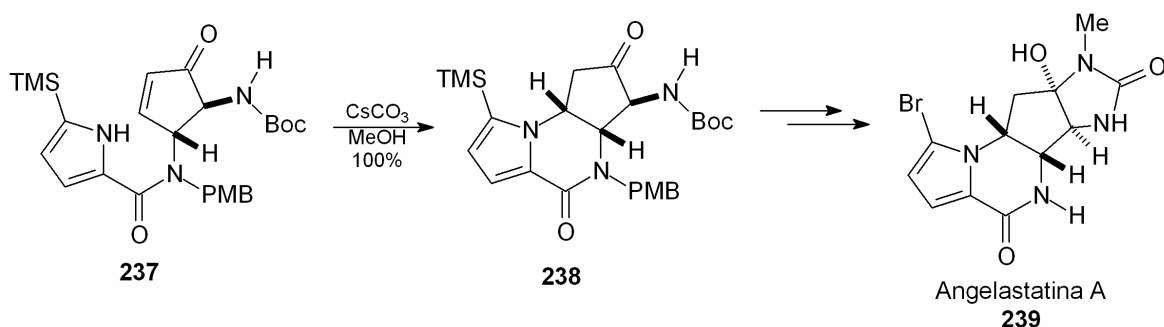
¹⁶⁴ Abell, C.; Phoon, C. W. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2655.

forneceu o produto de Michael **236** em 52% de rendimento total e diastereosseletividade de 98:2 (Esquema 89).



Esquema 89 – Adição conjugada de enolatos de titânio em fase sólida.¹⁶⁴

Weinreb e colaboradores¹⁶⁵ empregaram a reação de adição conjugada intramolecular em uma das etapas da síntese do intermediário **238**, do alcalóide antitumoral Agelastatina A **239**. O tratamento do composto **237** com CsCO₃ em MeOH forneceu o composto tricíclico **238**, em 100% de rendimento (Esquema 90).

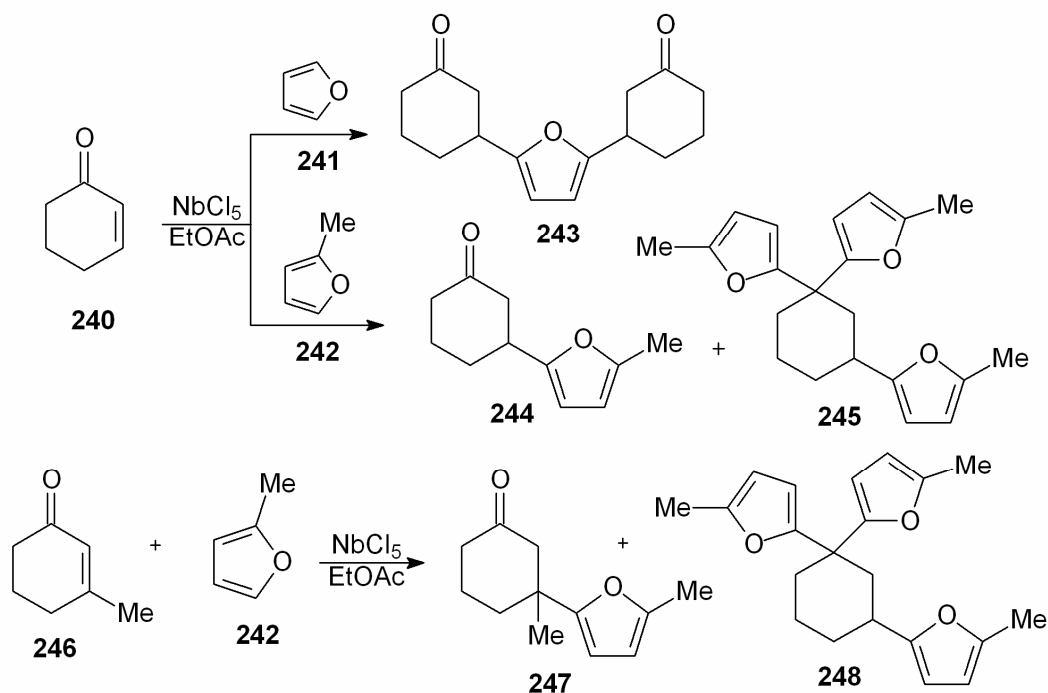


Esquema 90 – Reação de adição conjugada aplicada à síntese da Agelastatina A.¹⁶⁵

Apenas um único caso isolado de uso de NbCl₅ em reações de adição conjugada foi encontrado na literatura,¹⁴ em que os produtos obtidos foram subprodutos da reação de Diels-Alder, quando usado NbCl₅ como ácido de Lewis. Nas reações com o furano **241** e o metilfurano **242**, os produtos de adição

¹⁶⁵ Weinreb, S. M.; Stien, D.; Anderson, G. T.; Chase, C. E.; Koh, Y.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9574.

conjugada **243- 245** foram isolados em rendimentos moderados (Esquema 91 – Tabela 14).



Esquema 91 – Subprodutos da reação de Diels-Alder usando NbCl_5 .¹⁴

Tabela 14 – Adição conjugada de furanos a enonas cíclicas.

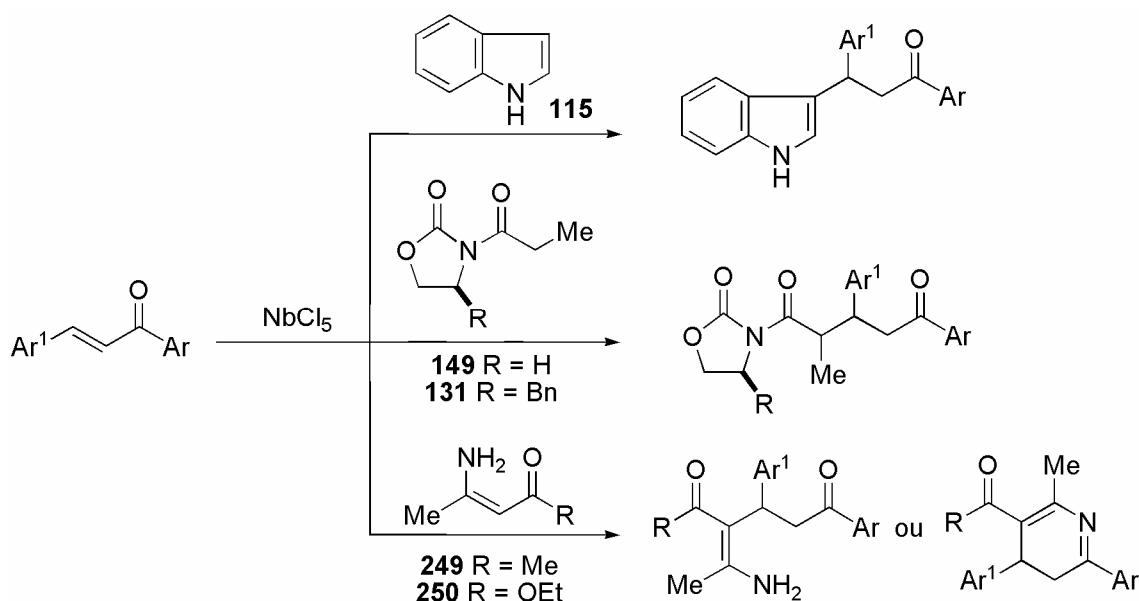
Entrada	Reagentes	Temp. (°C)	Tempo (min)	Rend. (%)	Produto (Proporção %)
1	240 + 241	TA	15	66	Somente 243
2	240 + 241	-78	90	74	Somente 243
3	240 + 242	TA	5	65	244 (33) e 245 (67)
4	240 + 242	-78	40	74	244 (95) e 245 (5)
5	246 + 242	TA	300	68	247 (40) e 248 (60)
6	246 + 242	-78	600	-	Somente 248

4.3 – Objetivos

Devido à importância das reações de adição conjugada em síntese orgânica e constatada a ausência de estudos envolvendo a utilização de compostos de nióbio (NbCl_5) como ácido de Lewis nestas reações, principalmente nas reações de adição conjugada de indol e enolatos quirais de nióbio a sistemas α,β -insaturados, é que foi proposta sua investigação como ácido de Lewis para este tipo de reação.

Assim, os objetivos deste estudo foram:

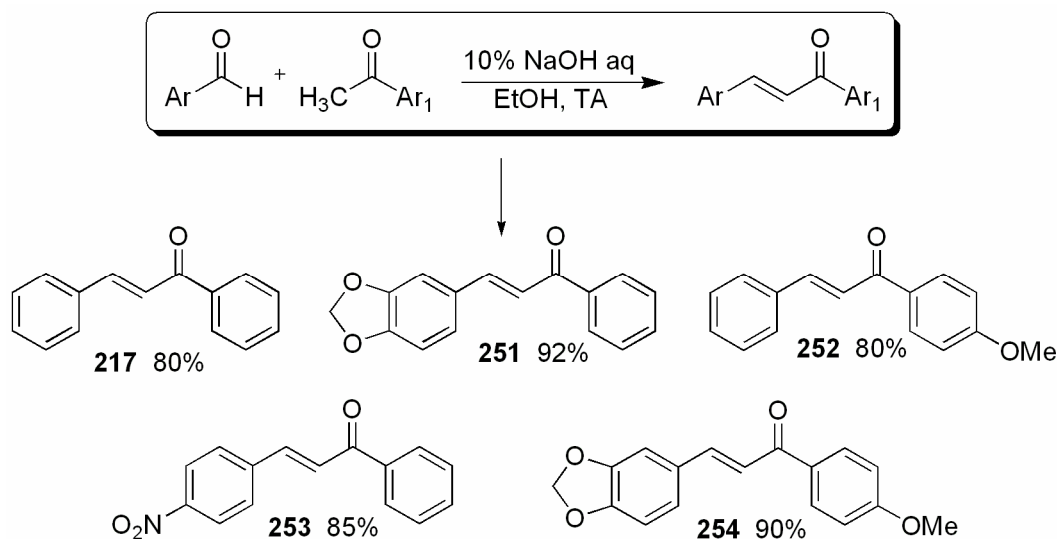
- Investigar a aplicação de NbCl_5 como ácido de Lewis nas reações de adição conjugada de indol, enolatos de nióbio de oxazolidinonas e enamionas a diferentes chalconas. Foram considerados os seguintes aspectos reacionais: viabilidade da reação, rendimentos químicos, condições reacionais e estereosseletividade (Esquema 92).
- Determinar a estereoquímica dos produtos de Michael, derivados da adição dos enolatos de nióbio das oxazolidinonas **131** e **149**.



4.3 – Resultados e Discussão

4.3.1 – Síntese das Chalconas

As chalconas foram facilmente sintetizadas através da reação de condensação do tipo Claisen-Schimidt, a partir de procedimento descrito na literatura.¹⁴⁰ Diferentes cetonas, na presença de solução aquosa de NaOH 10%, seguida da adição de aldeídos, forneceram as chalconas **217** e **251-254** em bons rendimentos, após recristalização em etanol a quente (Esquema 93).



Esquema 93 – Chalconas sintetizadas.

As chalconas foram caracterizadas por espectroscopias de infravermelho, RMN ¹H e RMN ¹³C. A confirmação da formação das chalconas foi feita pelo surgimento dos sinais na forma de dubleto em 7,73 e 7,39 ppm, com $J = 15,8$ Hz. Esse valor grande da constante de acoplamento é característico de olefinas com configuração *E* (Figura 82).

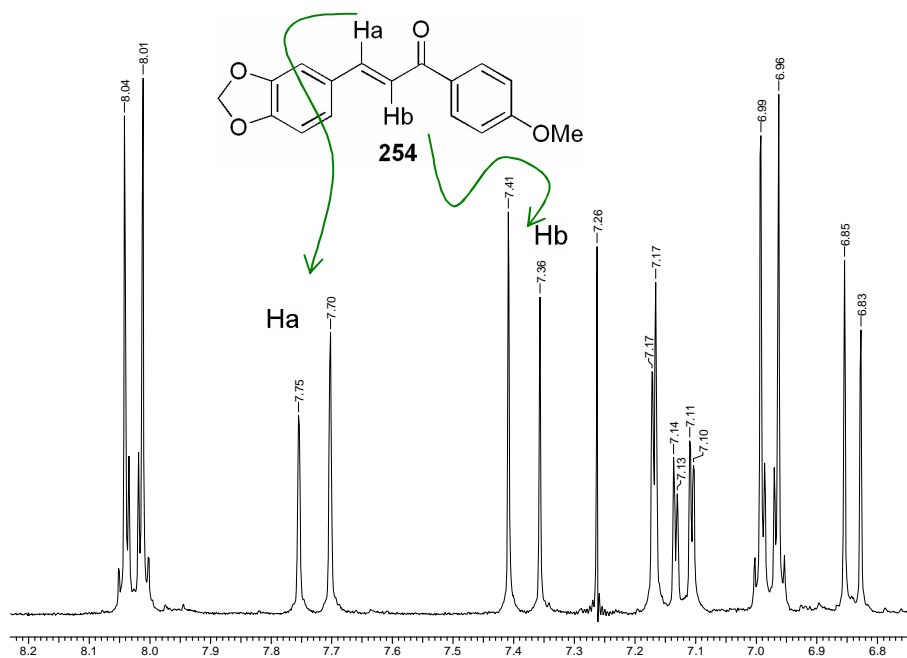


Figura 82 – Expansão do espectro de RMN ^1H da chalcona **254**.

4.3.2 – Adições Conjugadas em Chalconas

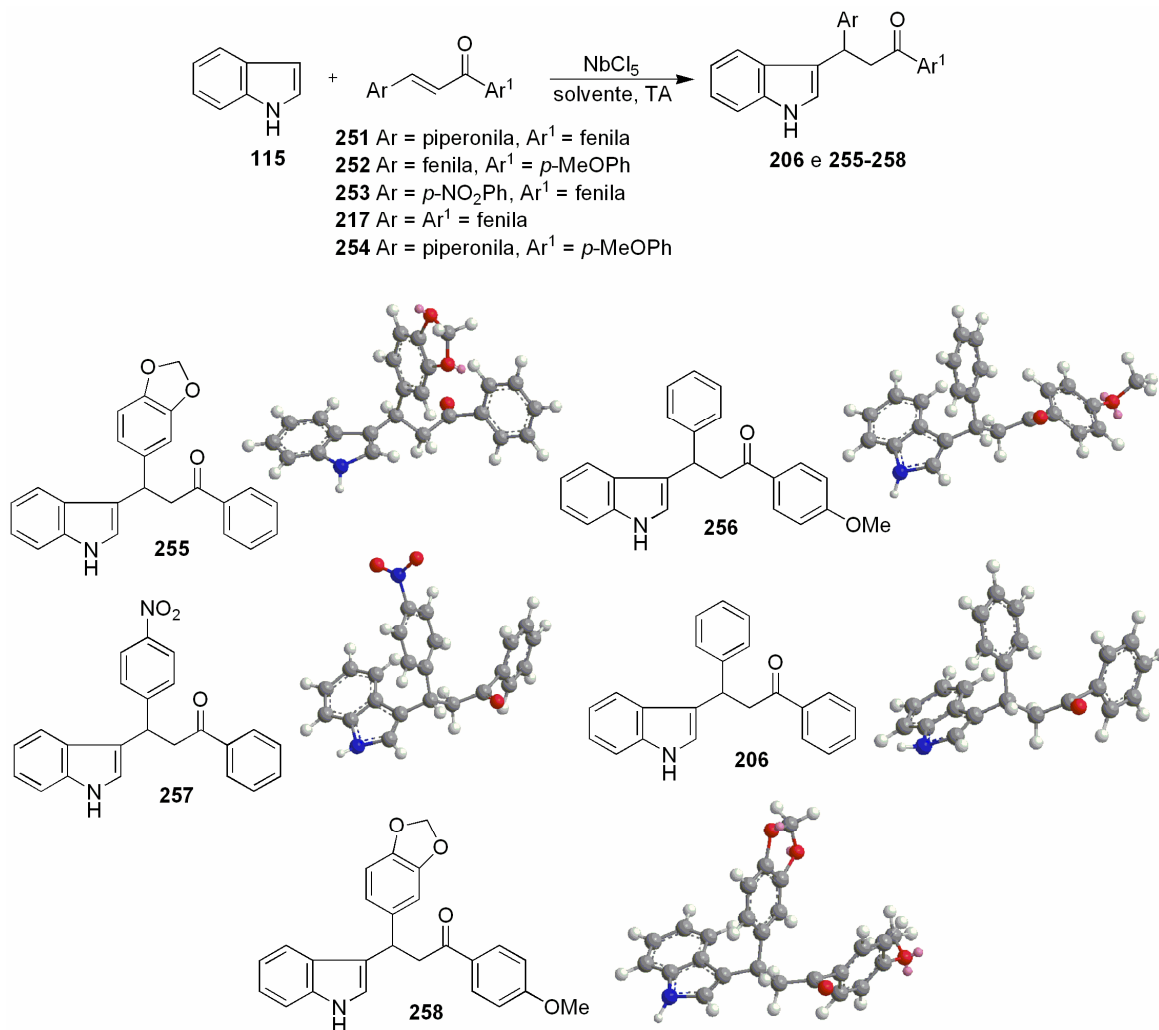
Uma vez sintetizadas as chalconas, estas foram colocadas na presença de quantidades subestequiométricas de pentacloreto de nióbio para ativação do sistema α,β -insaturado e, posteriormente, adicionados diferentes nucleófilos, tais como indol, enolatos de nióbio derivados da oxazolidinona e enamionas, para a produção dos seus respectivos adutos de Michael.

Nucleófilo: Indol

O indol, como dito anteriormente, apresenta uma característica nucleofílica importante, devido à possibilidade de deslocalização do par de elétrons não ligantes do átomo de nitrogênio por todo o sistema π , o que lhe confere uma ligeira densidade negativa em C-3, possibilitando, assim, sua reação com diferentes eletrófilos.

Devido a essa propriedade nucleofílica do indol, à fácil obtenção das chalconas, aliada à sua exclusiva estereoquímica *trans* e a ausência de relatos na literatura sobre o uso de NbCl_5 em reação de adição conjugada de indol a

chalconas, é que se resolveu investigar seu uso e ampliar a aplicação de NbCl_5 em reações orgânicas (Esquema 94).



Esquema 94 – Adição de indol a chalconas, na presença de NbCl_5 .

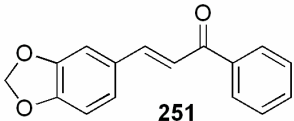
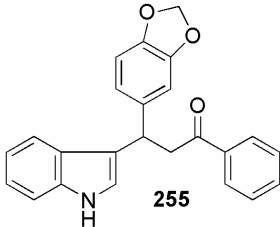
A metodologia envolvida foi: pesou-se o NbCl_5 (0,3-0,6 equivalente), sob atmosfera de argônio, ao qual foi adicionado 1 equivalente de chalcona, diluída em solvente seco (CH_2Cl_2 , AcOEt, CH_3CN , tolueno ou PEG). Manteve-se sob agitação magnética por 10 minutos para a complexação. Transcorrido este tempo, adicionou-se 1,1 equivalente de indol, diluído em solvente, gota-a-gota. O consumo da chalcona foi acompanhado por CCD. Os produtos de Michael **206** e **255-258** foram isolados em bons rendimentos, conforme Tabela 15.

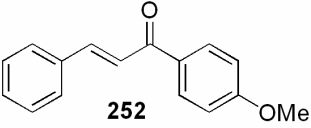
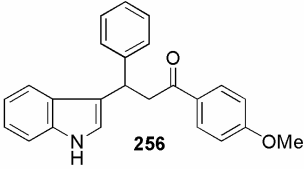
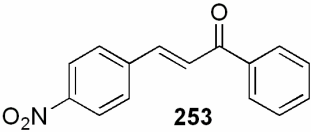
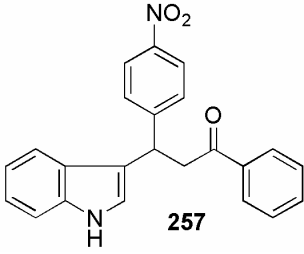
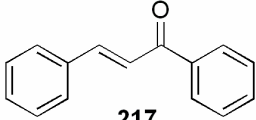
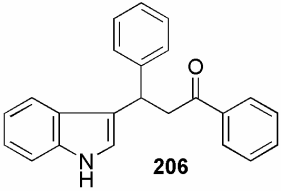
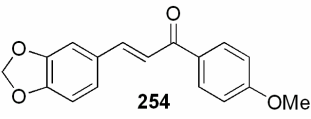
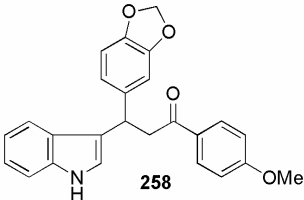
Diferentes condições reacionais foram testadas para cada chalcona. Os testes iniciais envolveram a otimização da quantidade de NbCl_5 , sendo que os melhores resultados, tanto dos rendimentos quanto dos tempos reacionais, foram obtidos quando utilizado 0,6 equivalente de NbCl_5 (compare Entradas 2-3 e 7-9). A reação de adição do indol à chalcona **251** também foi realizada sem NbCl_5 . Ao final de 120 horas, não se observou a formação do produto de Michael **255** esperado, recuperando-se os reagentes de partida. Este resultado mostrou a necessidade do uso de ácidos de Lewis para promover a reação (Entrada 1).

Em todas as condições reacionais usando diclorometano ou acetato de etila, uma diminuição no tempo da reação foi obtida quando aplicadas condições de refluxo ou ultra-som para todas as chalconas empregadas. Nos casos em que o PEG e acetonitrila foram usados como solvente, não foi necessário submeter o meio reacional a estas condições, obtendo-se os adutos de Michael em bons rendimentos e em tempos reacionais relativamente curtos.

Também foi investigada a influência do solvente no tempo reacional e nos rendimentos dos produtos da reação, sendo que, de um modo geral, os melhores rendimentos foram obtidos usando PEG como solvente.

Tabela 15 – Condições reacionais para a adição de indol à chalconas, mediada por NbCl_5 .

Entrada	Chalcona	Produto	Solvente	Tempo (h)	Rend. (%)
1		-	CH_2Cl_2	120	^a
2	 <p>251</p>	 <p>255</p>	CH_2Cl_2	72	70 ^b
3			CH_2Cl_2	60	88
4			AcOEt	21	80
5			AcOEt	5	78 ^c
6			AcOEt	5,5	72 ^d
7			PEG	3	74
8			PEG	5	52 ^c
9			PEG	3	26 ^e

10		CH ₃ CN	3	95
11		CH ₂ Cl ₂	24	75
12		CH ₂ Cl ₂	3,5	65 ^d
13		CH ₂ Cl ₂	5	83 ^c
14		AcOEt	3	60
15		AcOEt	5	83 ^c
16		AcOEt	5	65 ^d
17		PEG	3	81
18		CH ₃ CN	5	72
19		CH ₂ Cl ₂	4,5	76 ^c
20		CH ₂ Cl ₂	5,5	71 ^d
21		AcOEt	19	75
22		AcOEt	4,5	75 ^c
23		AcOEt	3,5	75 ^d
24		PEG	3	95
25		CH ₃ CN	3	89
26		AcOEt	21	80
27		AcOEt	3,5	88 ^c
28		AcOEt	4	72 ^d
28		PEG	3	92
30		CH ₃ CN	3	87
31		PEG	5	70
				

a) Sem NbCl₅, recuperaram-se os reagentes de partida; b) 0,3 equivalente de NbCl₅; c) Ultra-som; d) Refluxo; e) 0,1 equivalente de NbCl₅;

Para a chalcona **251**, o melhor rendimento (95%) foi obtido quando a reação foi realizada em acetonitrila, à temperatura ambiente (Entrada 10). Bons rendimentos também foram observados quando a reação se processou em CH₂Cl₂ e acetato de etila, à temperatura ambiente, porém em tempos reacionais mais longos (21-72 horas), Entradas 2-4. Nesses solventes, os tempos reacionais foram diminuídos drasticamente quando o meio reacional foi submetido a condições de refluxo ou ultra-som, com uma pequena redução nos rendimentos (compare Entradas 4-6). A diminuição dos tempos da reação também foi obtida quando PEG e acetonitrila foram usados como solvente, à temperatura ambiente (Entradas 7-10).

Para a chalcona **252**, os melhores rendimentos (81-83%) foram obtidos usando diclorometano ou acetato de etila, sob condições de ultra-som, ou PEG (Entradas 13, 15 e 17). O produto de Michael **256** também foi obtido em bom rendimento quando usada acetonitrila como solvente (entrada 18), porém não se comparou com o rendimento desta mesma condição aplicada à chalcona **251**.

Excelentes rendimentos (89-95%) também foram encontrados para a adição do indol à chalcona **253**, sendo que os melhores resultados foram obtidos quando PEG e acetonitrila foram usados como solventes (Entradas 24-25). O produto de Michael **257** foi isolado em bons rendimentos quando a reação foi realizada em diclorometano ou acetato de etila, sob condições de ultra-som ou refluxo (Entradas 19-23).

Resultados similares foram observados para o aduto de Michael **206**, onde os melhores rendimentos foram obtidos quando a reação foi realizada em PEG (92%), acetato de etila/ultra-som (88%) e acetonitrila (87%), entradas 29, 30, 27, respectivamente. O aduto de Michael **206** foi isolado em menor rendimento (70%) quando usando PEG como solvente (Entrada 31).

Os adutos de Michael foram caracterizados por espectroscopias de infravermelho, RMN ¹H e ¹³C. O espectro de RMN ¹H apresentou os sinais característicos do composto **255** sendo que os dois duplos dupletos em 3,65 e 3,75 ppm, foram atribuídos aos hidrogênios diastereotópicos do CH₂ α-carbonila, e o aparente tripleto em 4,98 ppm, refere-se ao CH do centro estereogênico

formado (Figuras 83 e 84). A mesma relação de sinais que caracteriza a formação dos adutos de Michael foi observada para os demais produtos das chalconas utilizadas.

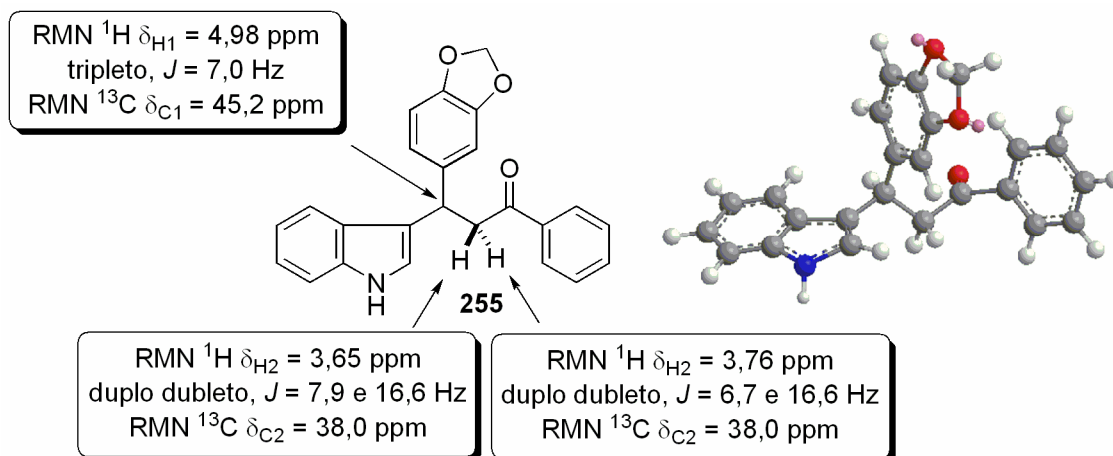


Figura 83 – Deslocamentos químicos e multiplicidades característicos do aduto de Michael **255**.

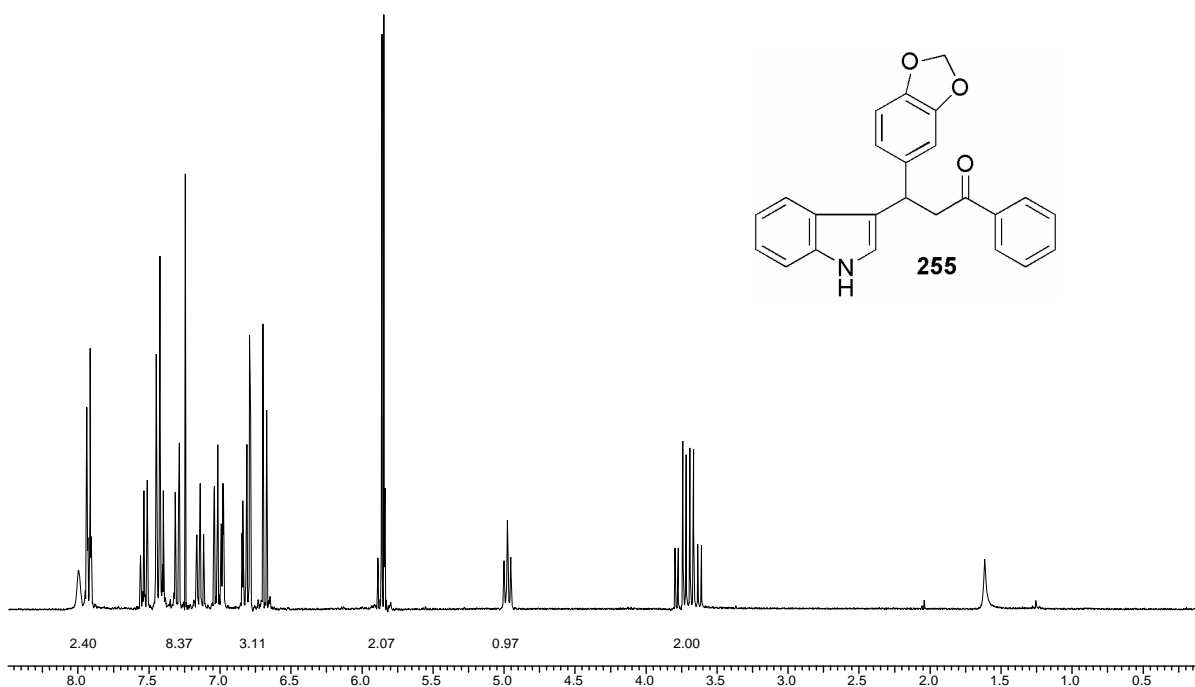
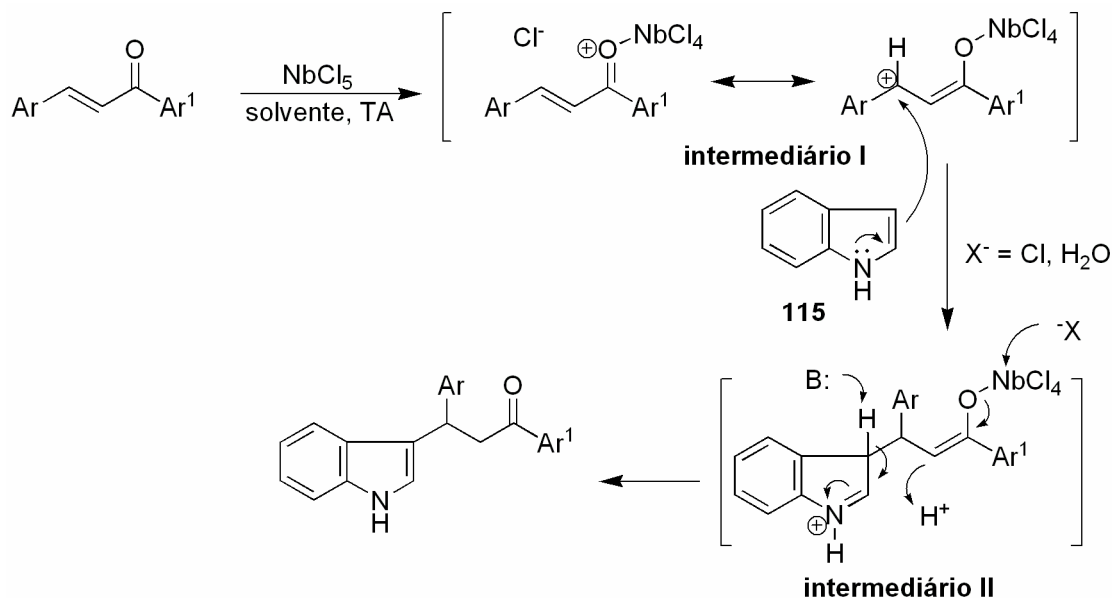


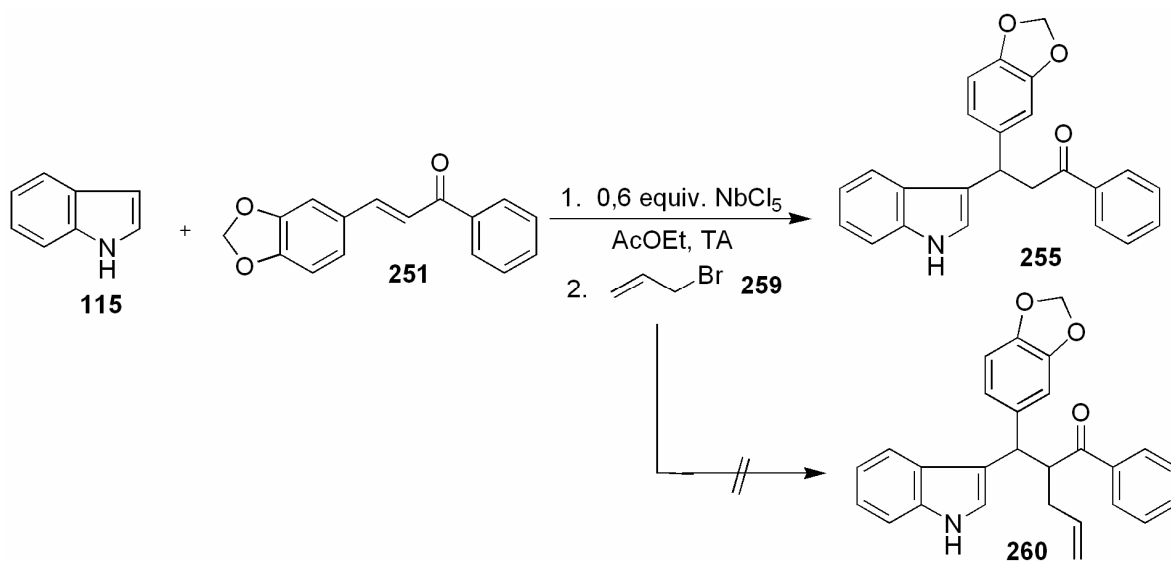
Figura 84 – Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **255**.

Um mecanismo para a reação de adição conjugada de indol a chalconas, promovida por NbCl_5 , foi proposto (Esquema 95). A ativação do sistema α,β -insaturado ocorre através da complexação da chalcona ao nióbio, ativando o grupo carbonila e diminuindo a energia do LUMO. O intermediário **I** formado sofre o ataque nucleofílico do indol, fornecendo o intermediário **II** onde, após as etapas de protonação e remoção de hidrogênio do anel indólico, para rearomatização do sistema indólico, fornece os adutos de Michael.



Esquema 95 – Mecanismo proposto para a adição conjugada de indol a chalconas, mediada por NbCl_5 .

Analisando o mecanismo proposto, percebe-se que há a formação de um enolato de nióbio no meio reacional (intermediário II), após o ataque nucleofílico do indol à chalcona. Com isso, vislumbrou-se a possibilidade de se realizar uma reação *tandem* do tipo Michael, seguida de alilação do intermediário II, fornecendo o composto **260** (Esquema 96). Então, após o tempo de reação para a adição do indol à chalcona **251**, adicionaram-se 2,5 equivalentes de brometo de alila **259**, mas ao final da reação, obteve-se o produto de Michael **255**, junto com o brometo de alila adicionado.



Esquema 96 – Tentativa de reação *tandem* do tipo Michael seguida de alilação.

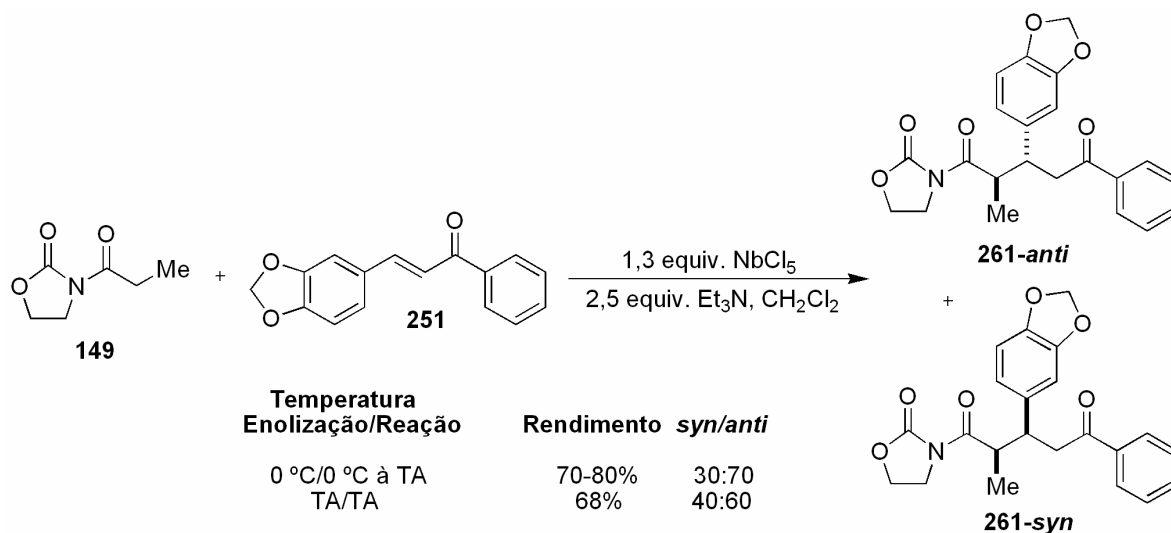
Inúmeras tentativas foram testadas, mas sem sucesso na obtenção do composto **260**. Acredita-se que o enolato gerado no meio reacional, após o ataque do indol à chalcona, não seja reativo suficiente para se adicionar ao brometo de alila. Uma outra possibilidade para a não formação do produto **260** é o impedimento estéreo encontrado pelo eletrófilo ao se aproximar do enolato impedido pelos grupos aromáticos na posição beta.

Nucleófilo: enolatos de nióbio de oxazolidinonas

Uma vez definida uma metodologia eficiente para a obtenção de enolatos de nióbio de oxazolidinonas (Capítulo 3; página 97),¹³³ e com a ausência de estudos sobre a adição destes enolatos a sistemas α,β -insaturados, resolveu-se investigar o uso de NbCl_5 como ácido de Lewis neste tipo de reação de adição conjugada, bem como definir uma metodologia eficiente e viável para tal.

Inicialmente, para se estabelecer a melhor condição reacional e, devido ao seu menor custo, testou-se a adição de enolatos da oxazolidinona aquiral **149**. A metodologia envolveu a adição de 1,0 equivalente da oxazolidinona **149** a uma suspensão de 1,3 equivalente de NbCl_5 , em diclorometano seco, seguida da adição de 2,5 equivalentes de Et_3N e 1,1 equivalente da chalcona **251** (Esquema

97). Bons rendimentos do aduto de Michael **261** foram obtidos para as duas condições de enolização estudadas. Para a condição em que a temperatura de enolização foi de 0 °C, o composto **261** foi isolado em 70-80% de rendimento com diastereoseletividade de 70:30, em favor do isômero *anti*. Uma ligeira diminuição na diastereosseletividade foi observada (60:40, em favor do isômero *anti*) na condição em que a enolização foi realizada à temperatura ambiente, e o aduto de Michael **261** foi obtido em 68% de rendimento.



Esquema 97 – Adição conjugada de enolatos de nióbio da oxazolidinona aquiral **149** à chalcona **251**.

Na tentativa de se aumentar os rendimentos e a estereosseletividades, uma terceira condição reacional foi testada: após a formação do enolato de nióbio da oxazolidinona **149**, à 0 °C, foi adicionado 1,1 equivalente da chalcona **251** complexada a 1 equivalente de NbCl₅ adicional. Tal objetivo não foi alcançado uma vez que o aduto de Michael **261** foi isolado em 65% de rendimento, com diastereoseletividade de 60:40, em favor do isômero *anti*.

O aduto de Michael **261** foi caracterizado por espectroscopias de infravermelho, RMN ¹H e ¹³C. O espectro de RMN ¹H característico do produto **261-anti**, obtido após separação cromatográfica, está representado na Figura 85.

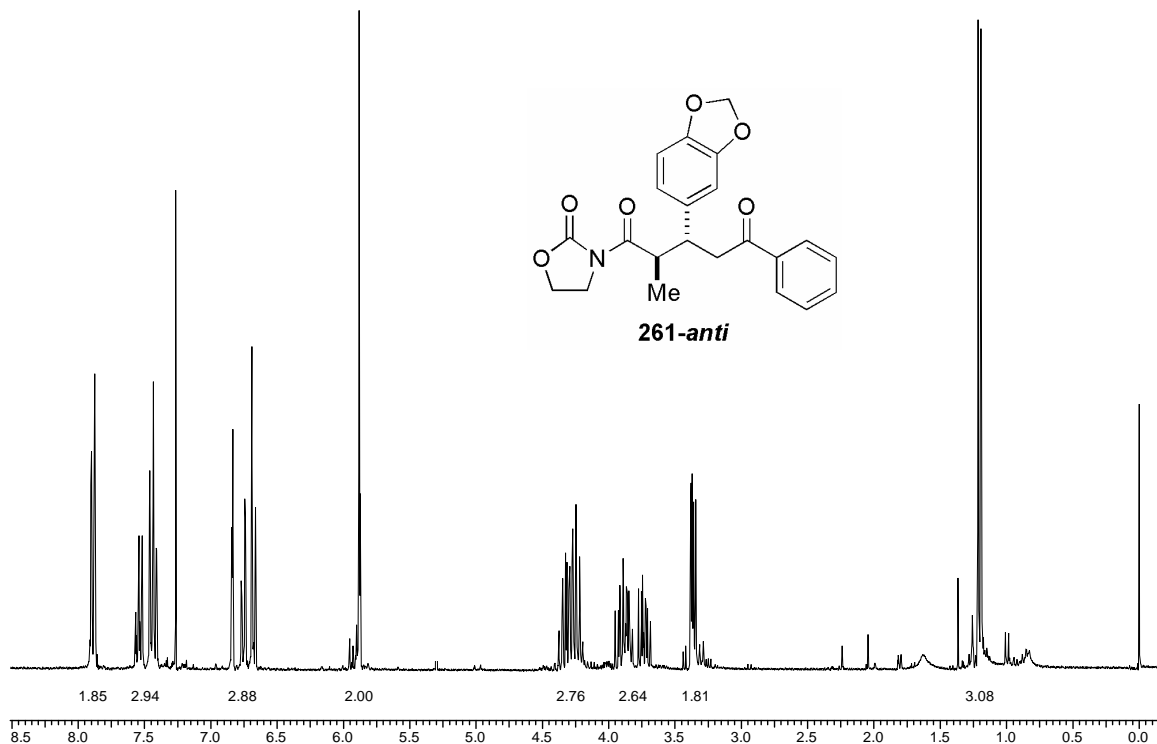


Figura 85 – Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **261-anti**, após purificação cromatográfica.

A proporção *syn/anti* de 70:30 dos estereoisômeros foi determinada através da integração dos sinais referentes às metilas dos isômeros *syn* e *anti*, no espectro de RMN ¹H do composto bruto. A indicação da proporção representada na Figura 86, refere-se ao espectro de RMN ¹H da amostra purificada, onde foi possível separar quase que exclusivamente o isômero *anti*. A atribuição da estereoquímica só pôde ser confirmada após a derivatização dos adutos de Michael em um composto cíclico, conforme será discutido posteriormente.

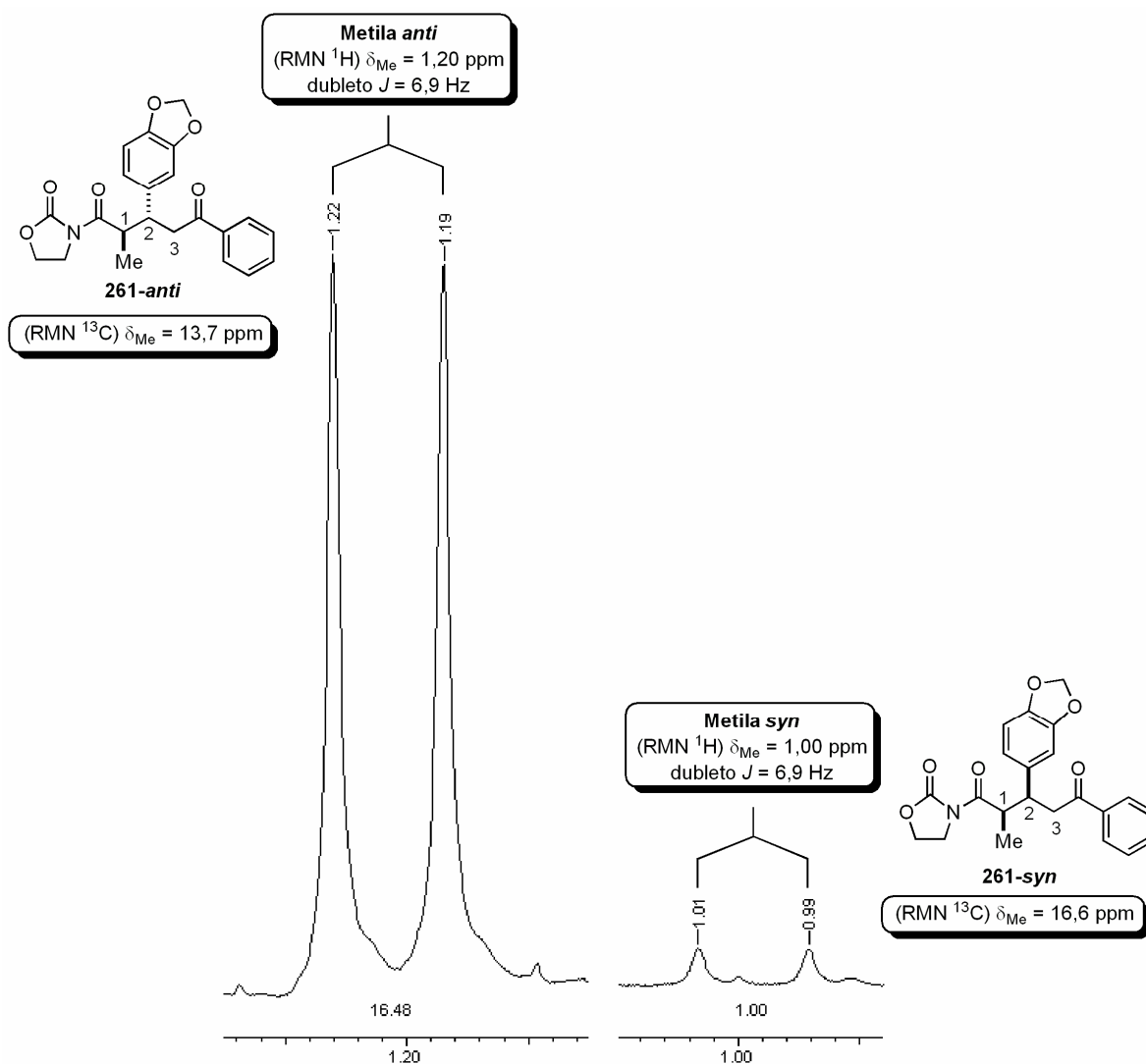
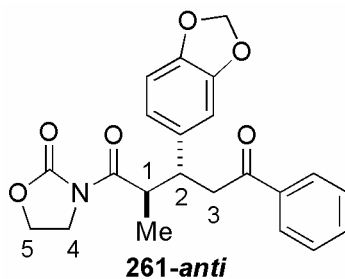
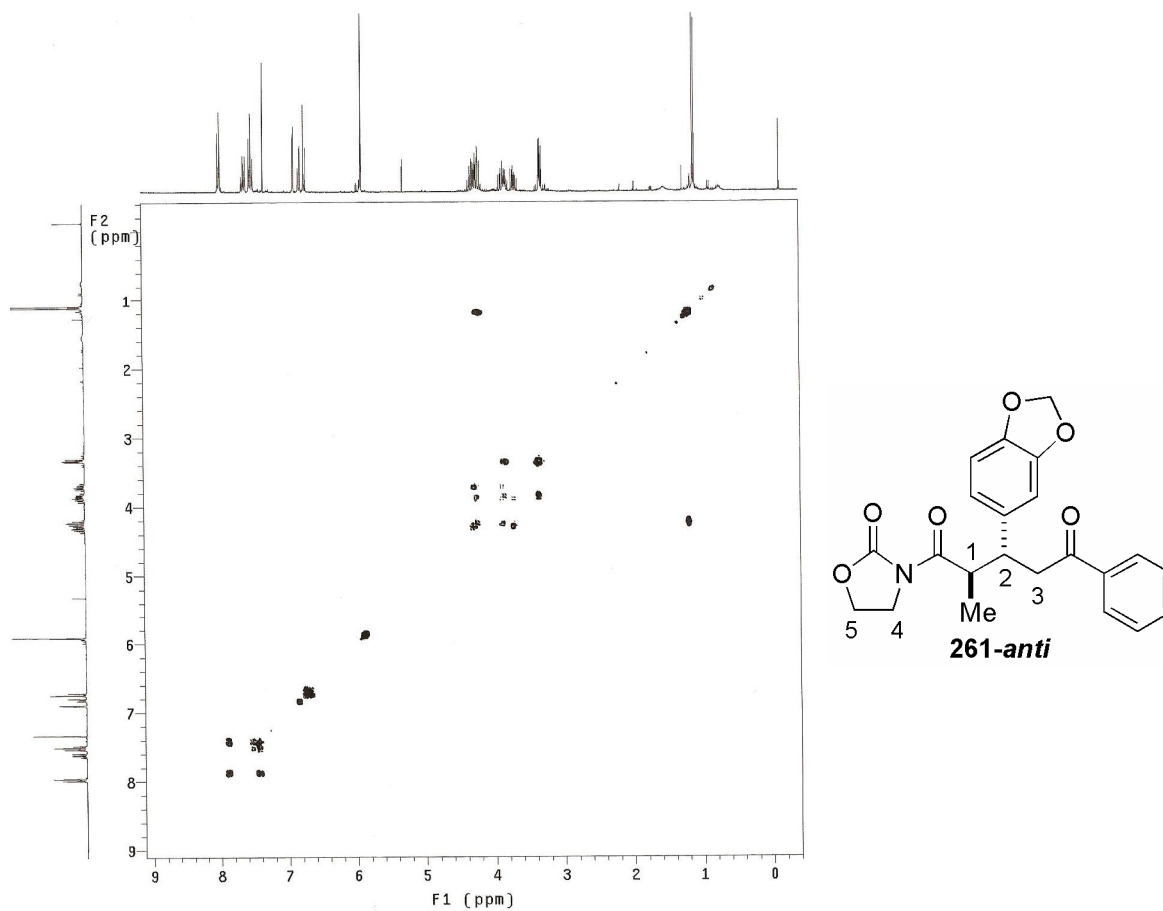


Figura 86 – Expansão do espectro de RMN ^1H , referente à região das metilas do aduto de Michael **261**, separado após purificação cromatográfica.

A atribuição dos deslocamentos químicos dos hidrogênios do aduto de Michael **261** foi baseada nos espectros de correlação homonuclear H-H (*g*-COSY) e de correlação heteronuclear H-C (*g*-HMQC) (Tabela 16 e Figuras 87-88).

Tabela 16 – Atribuição dos hidrogênios e carbonos do composto **261-anti**.

^1H	δ ppm (mult., J Hz)	^{13}C	δ ppm
C(1)-Me	1,20 (d, 6,9)	C(1)-Me	13,7
H ₃	3,32-3,38 (m)	C-3	40,0
H ₂	3,87 (m)	C-2	42,3
H ₄	3,67-3,78 (m) e 3,81-3,88 (m)	C-4	42,7
H ₁ + H ₅	4,12-4,44 (m)	C-1 e C-5	42,4 e 61,8

Figura 87 – Espectro de correlação H-H (*g*-COSY) do composto **261-anti**.

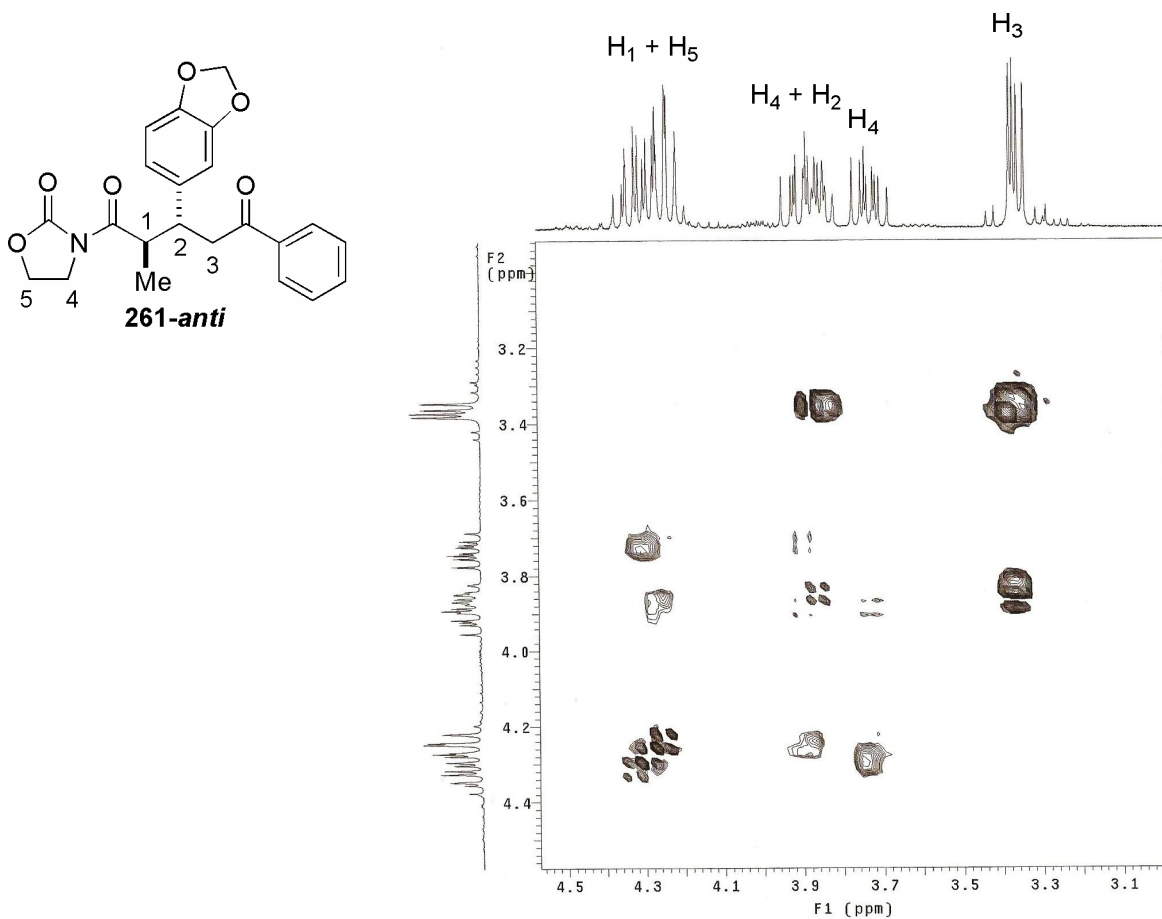


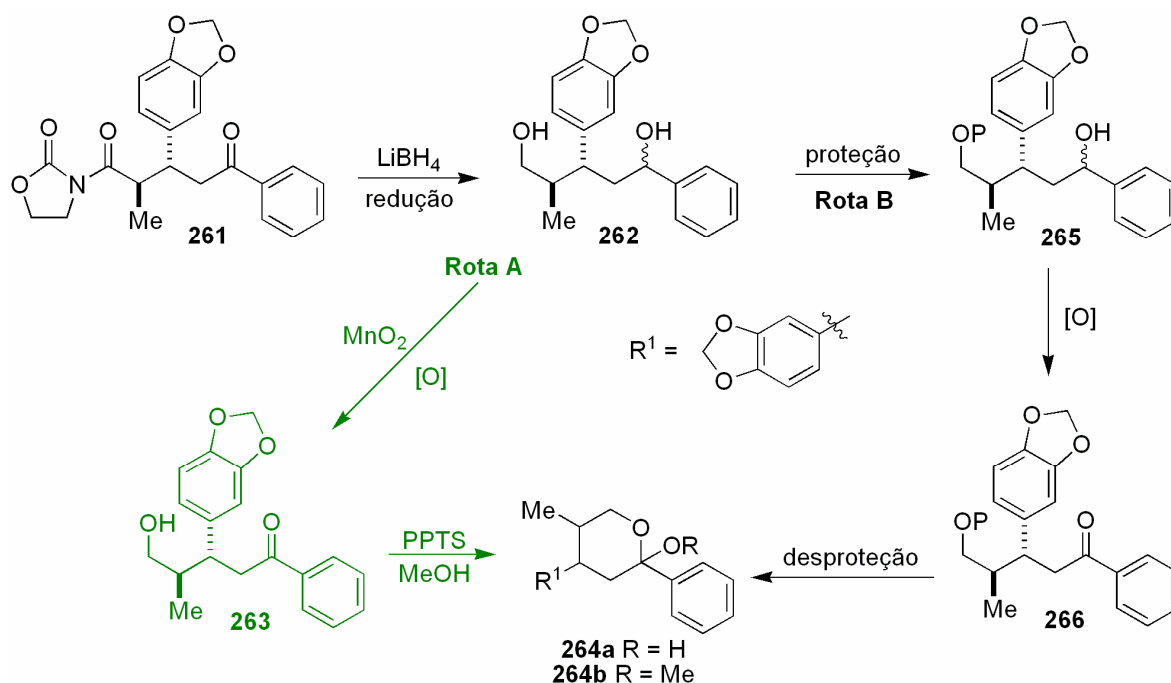
Figura 88 – Expansão do espectro de *g*-COSY do composto **261-anti**.

Determinação da estereoquímica relativa do aduto de Michael **261**

Como não há estudos sobre dados espectroscópicos deste tipo de sistema na literatura, foi proposto transformar o aduto de Michael **261** no hemicetal cíclico **264**, cuja restrição conformacional nos proporcionaria determinar a configuração relativa da estereoquímica dos dois centros estereogênicos, através de análise das constantes de acoplamento dos hidrogênios do composto cíclico (Esquema 98).

Duas rotas sintéticas foram propostas para a obtenção do hemicetal **264** a partir do aduto de Michael **261**. A primeira rota (Rota A) envolve a redução do composto **261** ao diol **262** que, após oxidação seletiva do álcool secundário com dióxido de manganês (MnO_2), levaria ao hemicetal **264a**. Caso a ciclização não

ocorresse *in situ*, o hemicetal **264** seria obtido após o tratamento de **263** com PPTS em metanol (Esquema 98).



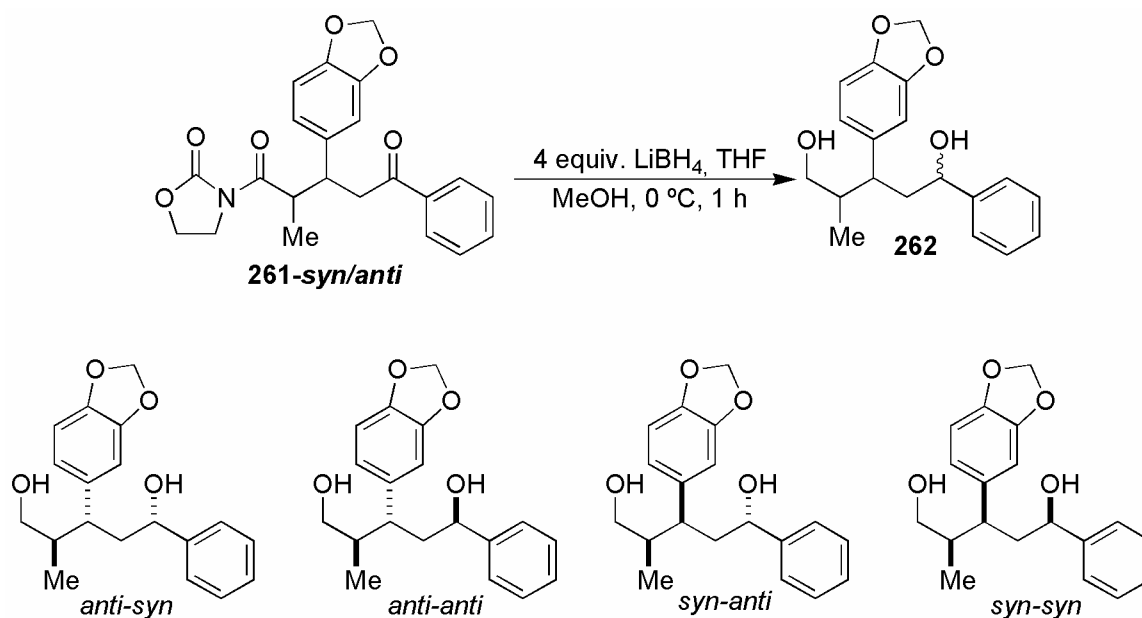
Esquema 98 – Rotas sintéticas para obtenção do hemicetal **264**.

Uma rota alternativa também foi proposta caso a oxidação seletiva com MnO_2 não funcionasse. Nesta rota (Rota B), os compostos **265** e **266** seriam preparados a partir da proteção regioseletiva do álcool primário do composto **262**, seguida da oxidação do álcool secundário. Posterior desproteção do álcool primário da cetona **266**, forneceria o hemicetal cíclico **264b** (Esquema 98).

Redução do aduto de Michael **261** ao diol **262**

O aduto de Michael **261** foi transformado no diol **262** a partir da redução da carbonila aromática e clivagem da oxazolidinona (*one-pot*) após o tratamento do composto **261** com 4 equivalentes de LiBH_4 em THF e MeOH, à 0°C (Esquema 99). Na redução do composto **261**, obtiveram-se os quatro possíveis diastereoisômeros 1,3-*syn* e 1,3-*anti*. Porém, não foi determinada a proporção entre eles, uma vez que estes seguem para a próxima etapa sem prévia

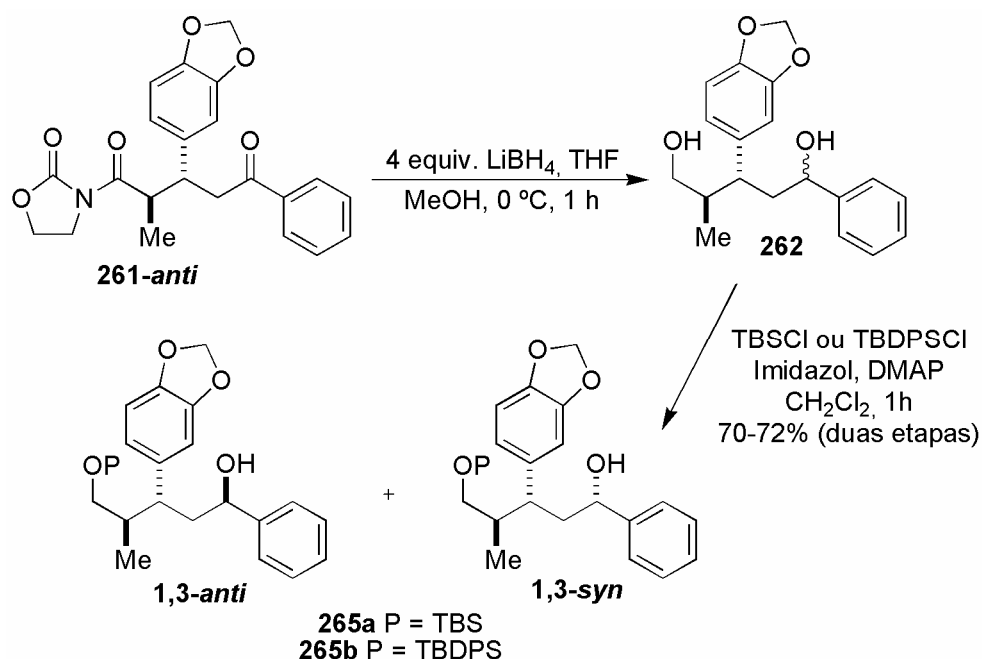
purificação. O diol **262** foi caracterizado por espectroscopias de RMN ^1H e ^{13}C e massa de alta resolução.



Esquema 99 – Redução do aduto de Michael **261** ao diol **262**.

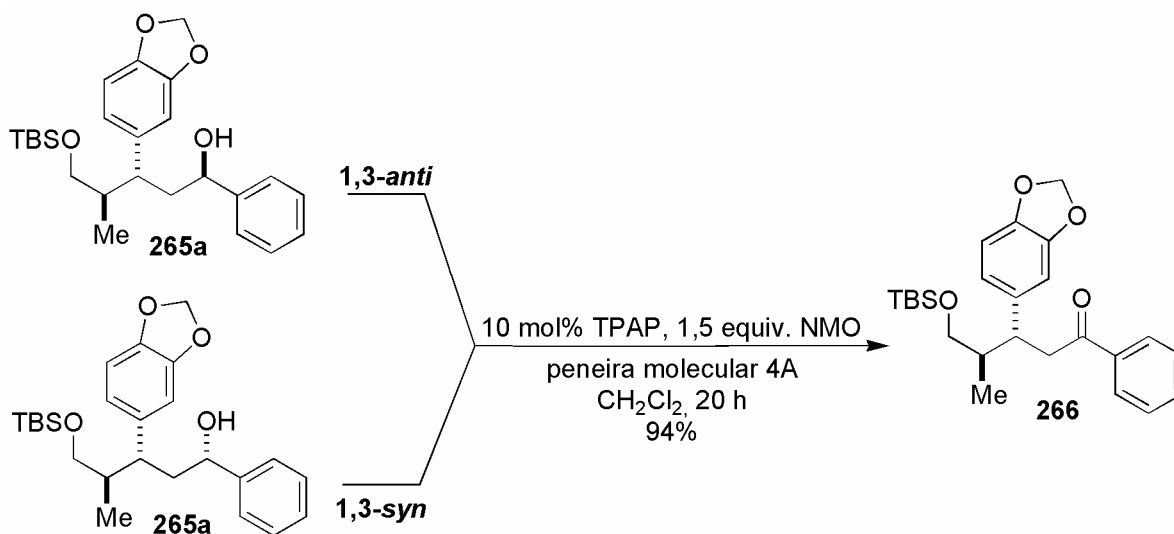
Uma vez obtido o diol **262**, partiu-se para a obtenção do hemicetal **264** pela rota mais curta, Rota A (Esquema 98). Entretanto, a etapa de oxidação seletiva do álcool benzílico, pelo método com MnO_2 , falhou. Com isso, a rota A foi deixada de lado, partindo-se para o estudo da rota sintética B (Esquema 98).

Pela Rota B, o grupo hidroxila primário do diol **262** bruto foi protegido seletivamente com TBSCl ou TBDPSCI, na presença de imidazol e DMAP em CH_2Cl_2 por 1 hora, fornecendo os compostos **265a-b** em 72 e 70% de rendimento, respectivamente, nas duas etapas (Esquema 100). Foi possível a separação com êxito da mistura diastereoisomérica 1,3-*syn* e 1,3-*anti* do diol mono protegido **265a** por coluna cromatográfica. Pela análise dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C dos dois compostos isolados, estes apresentaram divergências tanto na multiplicidade quanto nos deslocamentos dos sinais. Os compostos **262** e **265** foram caracterizados por espectroscopias de infravermelho, RMN ^1H e ^{13}C .



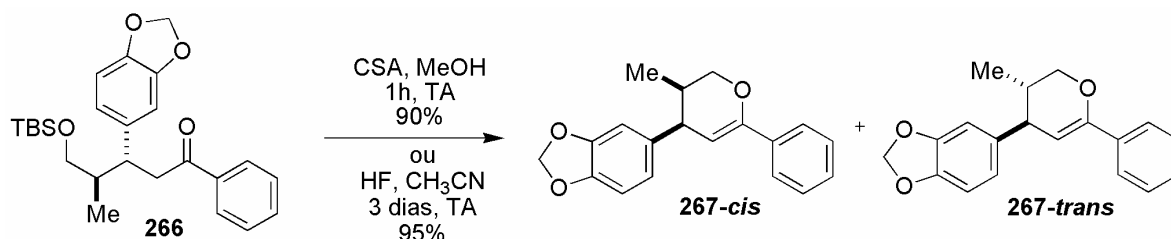
Esquema 100 – Redução e proteção regioseletiva do aduto **261**.

A confirmação da separação da mistura 1,3-*syn* e 1,3-*anti* do composto **265a** veio com a posterior oxidação do álcool secundário de ambos os isômeros, separadamente. O tratamento dos compostos 1,3-*anti* e 1,3-*syn* (**265a**) com 10 mol% de TPAP, 1,5 equivalente de NMO e peneira molecular 4 Å, em CH₂Cl₂, forneceu a cetona **266** em 94% de rendimento (Esquema 101).



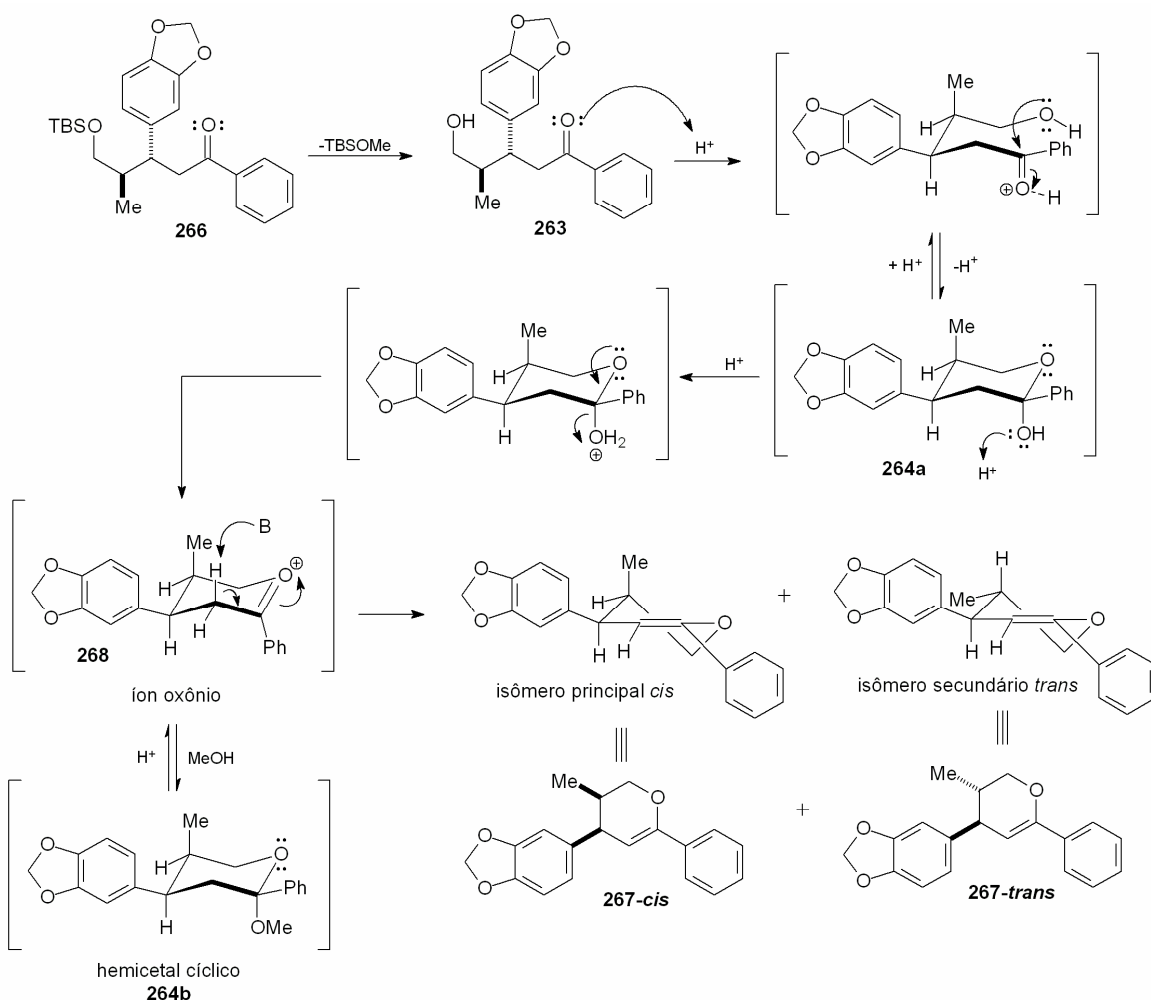
Esquema 101 – Oxidação do diol TBS mono protegido **265**.

Foram testados dois métodos na etapa de desproteção do grupo TBS, esperando-se obter o hemicetal cíclico **264**. No entanto, o tratamento da cetona **266** com ácido canfossulfônico (CSA), em MeOH, levou à formação da mistura *cis/trans* do diidropirano **267** em 90% de rendimento, ao invés do composto **264** esperado (Esquema 102). O mesmo foi observado quando o composto **266** foi tratado com HF aquoso em acetonitrila, fornecendo a mistura *cis/trans* do diidropirano **267**, em 95% de rendimento.



Esquema 102 – Formação do diidropirano **267** através das reações de desproteção, ciclização e eliminação, *one-pot*.

Um possível mecanismo que envolve as reações *tandem* de desproteção, ciclização e eliminação, para a obtenção do diidropirano **267** foi proposto (Esquema 103). Neste mecanismo, os hemicetais cíclicos **264a-b** são formados como intermediários da reação. Porém, a eliminação dos grupos OMe ou OH ocorre facilmente devido à acidez do meio reacional, gerando o intermediário oxônio **268**. A eliminação do hidrogênio da posição equatorial α -oxônio, leva à formação do diidropirano **267**, cuja conformação de meia cadeia mostrada se deve à presença da ligação dupla no anel.



Esquema 103 – Mecanismo proposto para a formação do diidropirano **267**.

A mistura *cis/trans* do diidropirano **267** foi caracterizada por espectroscopias de infravermelho, RMN 1H e ^{13}C . Devido à instabilidade do composto, os espectros de RMN 1H e ^{13}C apresentaram sinais de subprodutos provenientes de sua decomposição, juntamente com os sinais característicos do diidropirano **267**, sendo que os sinais mais intensos se referem ao isômero *cis*.

Com base na análise dos espectros de DEPT e os de correlação homonuclear H-H (COSY e NOESY), pôde ser feita a atribuição dos hidrogênios do diidropirano **267** (Figura 89).

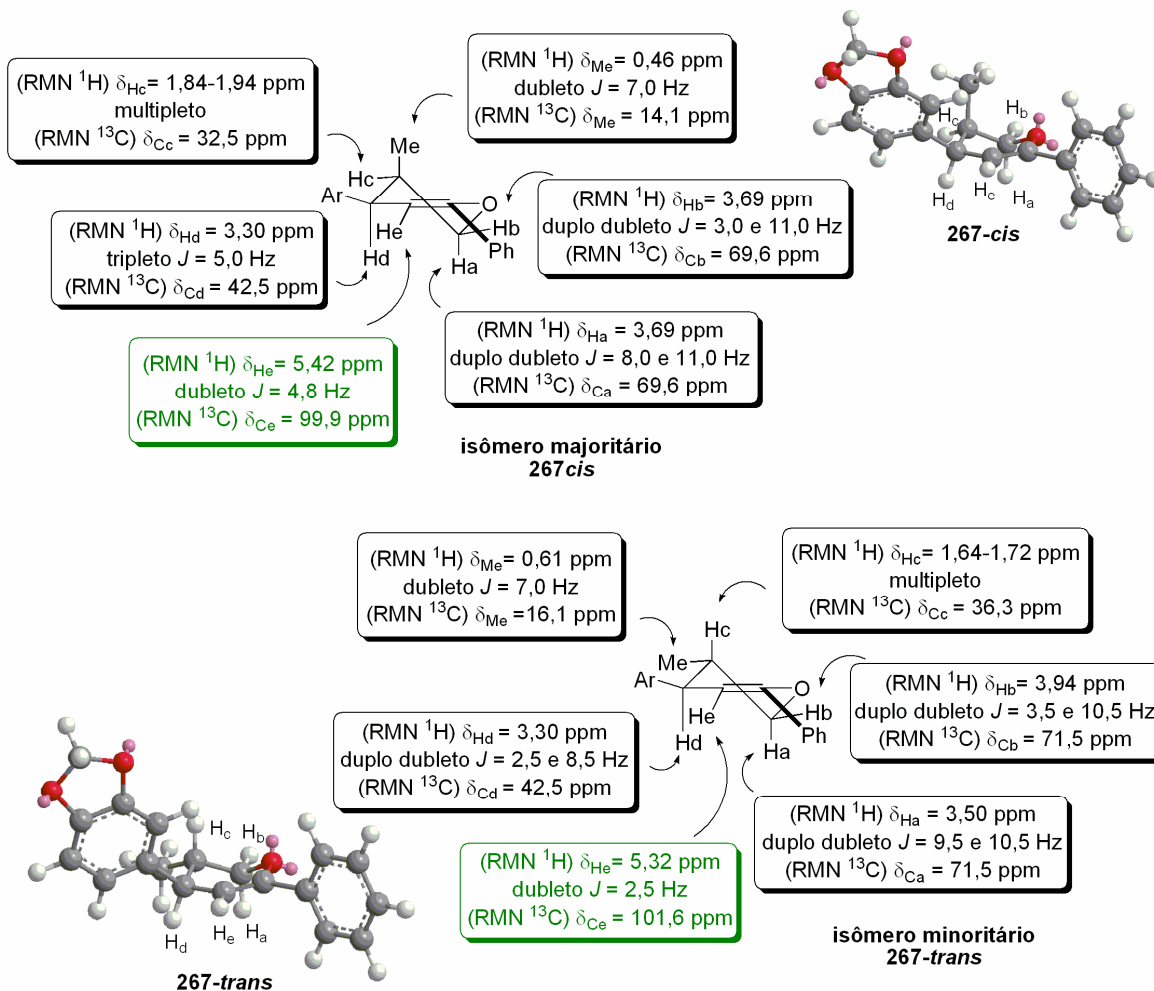


Figura 89 – Deslocamentos químicos dos hidrogênios e carbonos do diidropirano **267**. Os valores em verde foram obtidos em CDCl_3 , os demais em benzeno deuterado (C_6D_6).

Atribuição da estereoquímica do diidropirano **267**

Apesar de não conseguirmos isolar o hemicetal cíclico **264**, foi possível determinar a estereoquímica relativa dos centros estereogênicos do diidropirano **267**, através da análise das constantes de acoplamento, pelo espectro de RMN ^1H (Figura 90). Os valores das constantes de acoplamento de Hd foram decisivos na atribuição da estereoquímica relativa, uma vez que os valores de Hc se mostraram próximos para os dois isômeros. Para o isômero *cis* majoritário, $J_{\text{Hd-Hc}} = 5,0$ Hz, indicando um acoplamento axial-equatorial, e para o isômero *trans* minoritário, $J_{\text{Hd-Hc}} = 8,5$ Hz, indicando um acoplamento axial-axial entre Hd e Hc.

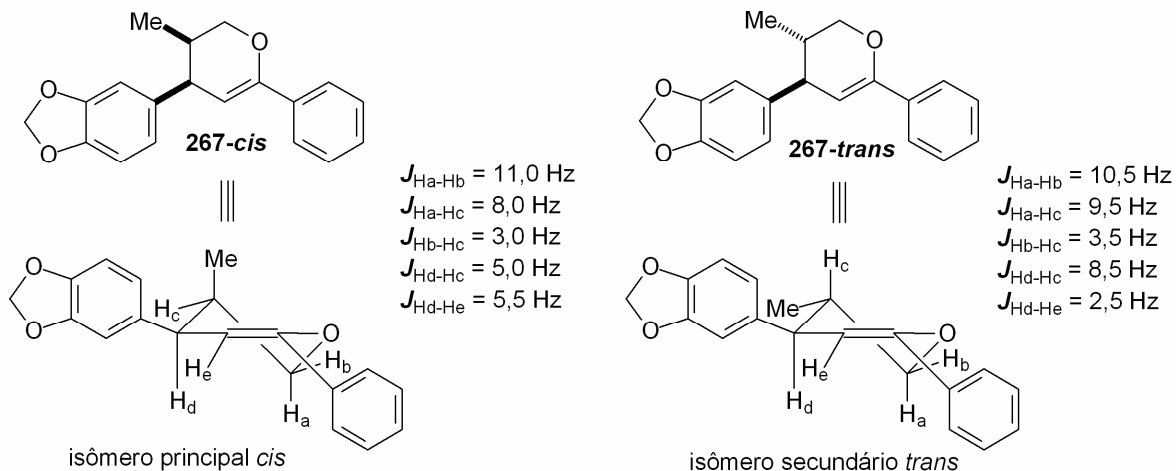


Figura 90 – Constantes de acoplamento dos hidrogênios do anel do diidropirano **267**.

Apesar do diidropirano em questão não estar na forma cadeira, devido à ligação dupla, os valores para as constantes de acoplamento de seus hidrogênios ficaram na faixa dos valores médios descritos na literatura¹⁶⁶ para acoplamentos axial-axial (8-14 Hz), axial-equatorial (1-7 Hz) e equatorial-equatorial (1-7 Hz), em cicloexanos na forma cadeira. O único valor obtido que desviou ligeiramente da faixa foi para o acoplamento entre Ha-Hc (axial-equatorial) no isômero *cis*, possivelmente por causa do ângulo diedro entre eles devido à distorção da forma cadeira do anel.

Uma análise conformacional sobre os valores dos ângulos diedros dos hidrogênios do diidropirano **267** foi realizada através de cálculos semi-empíricos MM2, no programa Chem3D Ultra (Figura 91). Os valores dos ângulos diedros dos hidrogênios do anel do diidropirano calculados confirmam a distorção da forma cadeira do anel de 6 membros, além de serem próximos dos valores médios descritos na literatura¹⁶⁶ para uma cadeira perfeita do cicloexano, axial-axial (180°), axial-equatorial (60°), e equatorial-equatorial (60°).

¹⁶⁶ Silverstein, R. M.; Webster, F. X.; Kiemle, D. J. "Spectrometric Identification of Organic Compounds" 7ª Edição, John Wiley & Sons, Inc. New Jersey, 2005.

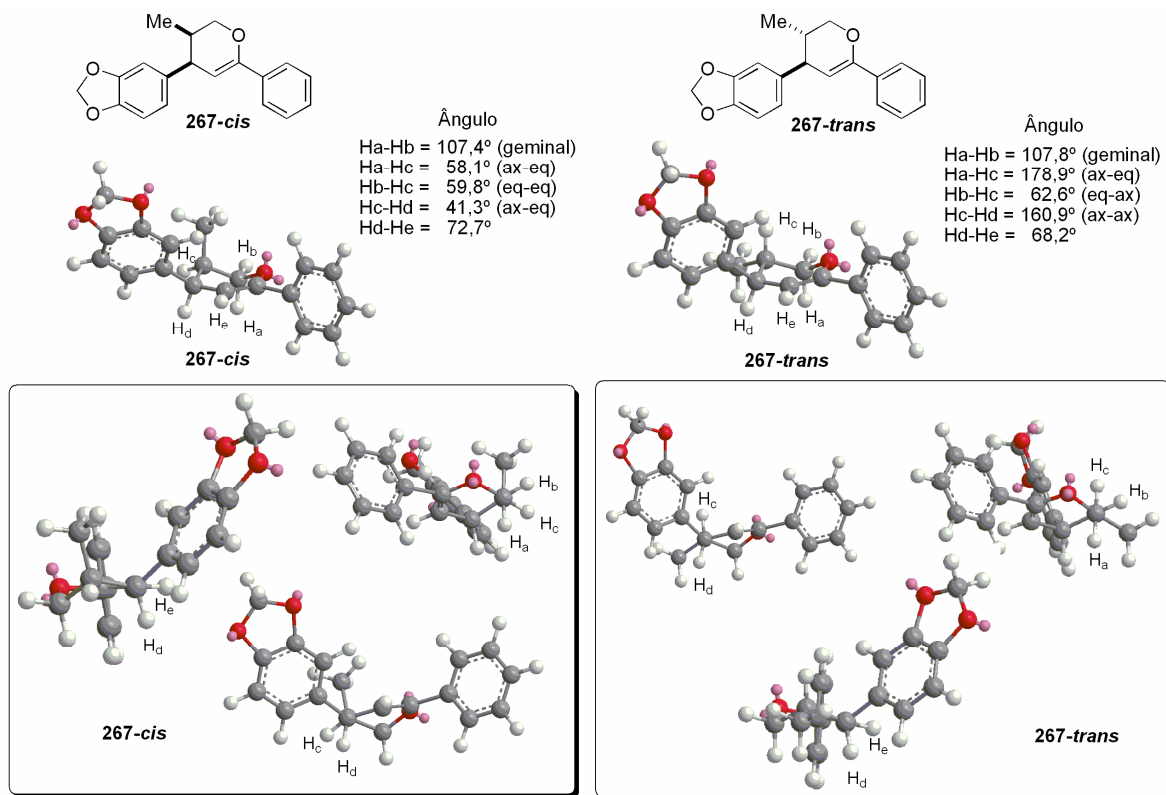


Figura 91 – Valores dos ângulos diedros entre os hidrogênios do diidropirano **267**, calculados pelo método semi-empírico MM2.

Uma vez estabelecida a estereoquímica relativa do composto cíclico **267**, por extrapolação pôde-se inferir a estereoquímica do produto de Michael **261**, obtido através da adição conjugada dos enolatos de nióbio derivados da oxazolidinona **149** à chalcona **251** (Figura 92).

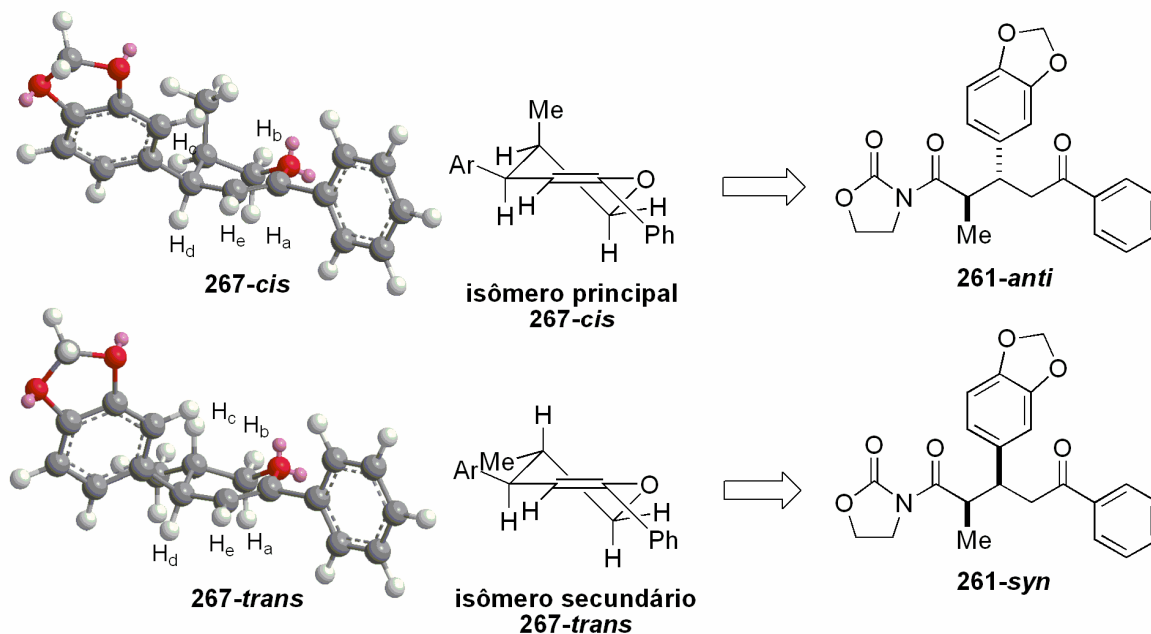
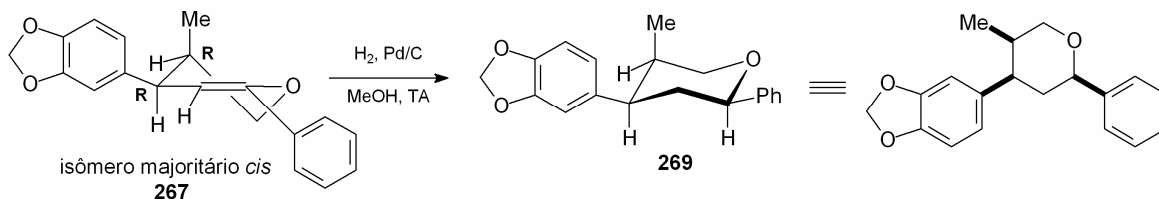


Figura 92 – Atribuição da estereoquímica do aduto de Michael **261**.

Com a finalidade de se confirmar a atribuição estabelecida pela análise das constantes de acoplamento do diidropirano **267**, além de se tentar diminuir a sua instabilidade, este será reduzido pela reação de hidrogenação catalítica, para a formação do pirano **269** (Esquema 104). A partir desse novo composto, uma nova análise das constantes de acoplamento de **269** será realizada e comparada com a análise feita para o diidropirano **267**.



Esquema 104 – Redução do diidropirano **267**.

Estados de transição abertos com aproximações *synclinal* e *antiperiplanar* foram propostos na tentativa de explicar a formação preferencial do isômero *anti* (Figura 93). As maiores contribuições para a desestabilização dos estados de transição são entre o grupo metila do enolato e o grupo arila da chalcona.

Analisando os modelos de aproximação para o enolato Z, pode-se observar que o estado de transição que melhor representa a formação do isômero *anti* é de aproximação *antiperiplanar* **ET I**. Já o estado de transição preferencial para a formação do isômero *syn* é o de aproximação *synclinal* **ET IV**. Isto porque as interações repulsivas entre o grupo metila e o grupo arila da chalcona são minimizadas pela disposição *anti* desses grupos em ambos os estados de transição. Fortes interações repulsivas entre os grupos metila e arila são observadas nos estados de transição **ET II** e **ET III**, desfavorecendo a formação dos isômeros *syn* e *anti*, respectivamente.

Como a seletividade observada foi moderada (70:30), acredita-se que a diferença de energia entre os estados de transição **ET I** e **ET IV** seja pequena e que o estado de transição *antiperiplanar* de alguma forma seja favorecido em relação ao estado de transição *synclinal*.

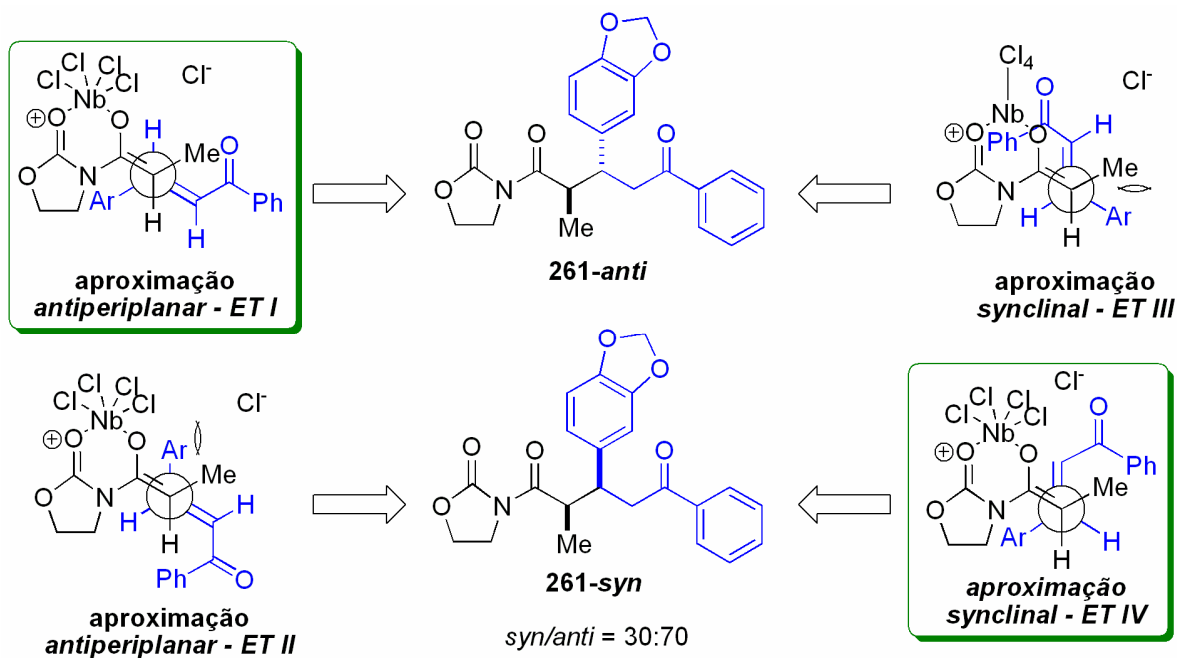
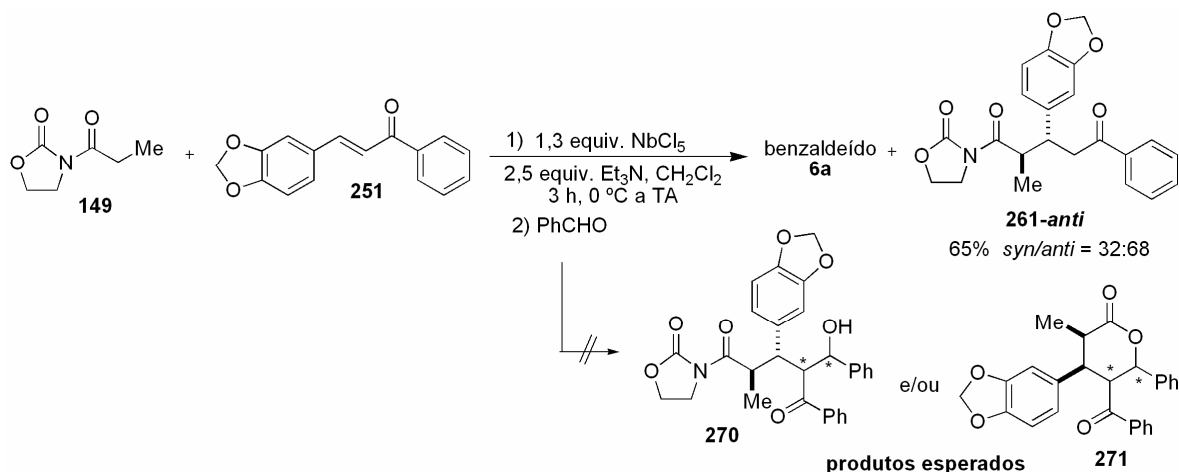


Figura 93 – Estados de transição abertos que levam à formação do aduto de Michael **261**.

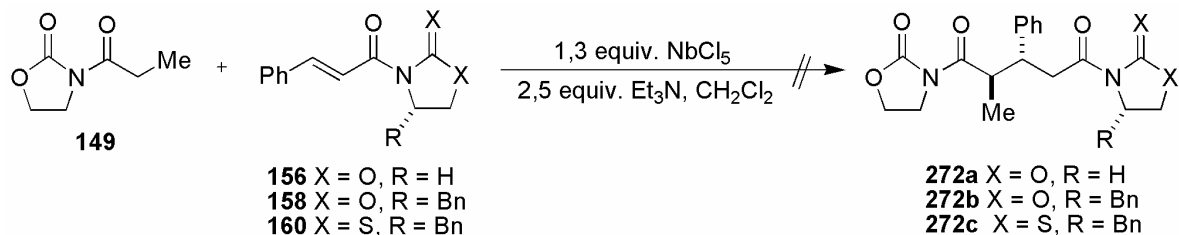
Analisando o mecanismo da reação de adição conjugada, percebeu-se que após o ataque do nucleófilo à chalcona, um novo enolato de nióbio é formado na parte da cetona (Figura 101, página 209). Então, imaginou-se que esse novo

enolato pudesse reagir com outros eletrófilos. Na tentativa de se realizar uma reação dominó do tipo Michael seguida de aldol, adicionou-se benzaldeído no meio reacional, após o tempo de reação estabelecido para a obtenção do aduto de Michael **261**, esperando isolar o produto **270** e/ou a lactona **271**. Entretanto, o que foi isolado foi o aduto de Michael **261**, em 65% de rendimento, juntamente com o benzaldeído adicionado posteriormente (Esquema 105).



Esquema 105 – Tentativa de reação dominó do tipo Michael/Aldol.

Outros eletrófilos, tais como as *N*-cinamiloxazolidinonas **156** e **158**, e a *N*-cinamiltiazolidintiona **160**, foram testados na adição conjugada de enolatos de nióbio. Entretanto, apenas traços dos produtos **272a-c** desejados foram observados pelo espectro de RMN ¹H da amostra bruta, recuperando-se os reagentes de partida (Esquema 106).



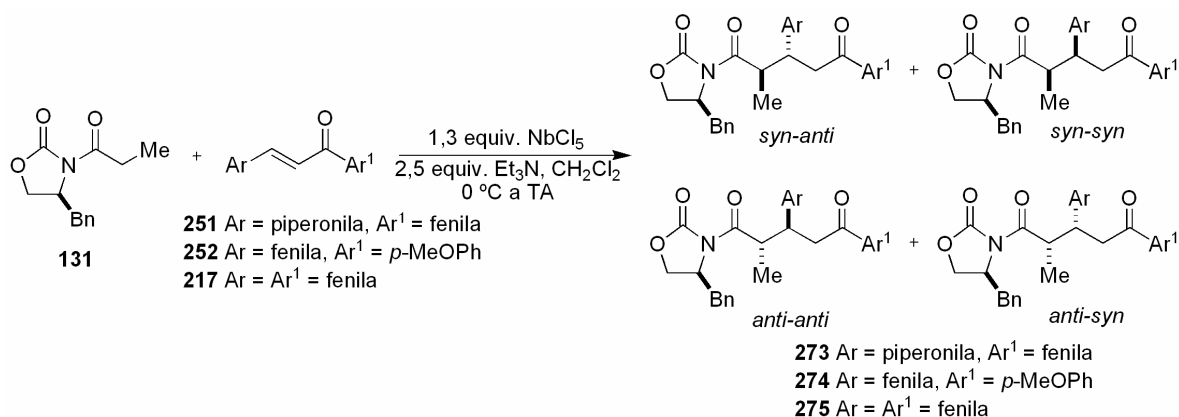
Esquema 106 – Utilização de outros eletrófilos para a adição conjugada de enolatos de nióbio.

A princípio, estes eletrófilos se mostraram pouco reativos para a reação com o enolato de nióbio da oxazolidinona **149**, já que é conhecido que este

enolato é formado no meio reacional e reativo para outros tipos de reação (Capítulo III).¹³³ A reação ainda não foi otimizada, sendo que novas modificações na metodologia estão sendo estudadas em nosso laboratório, para esta classe de eletrófilos.

Adição Diastereosseletiva de Enolatos Quirais de Nióbio da Oxazolidinona 131 a Chalconas

Uma vez estabelecida a condição para a formação de enolatos de nióbio de oxazolidinonas aquirais e determinada a estereoquímica dos produtos de Michael, partiu-se para a obtenção diastereosseletiva destes produtos a partir da oxazolidinona quiral **131**. Neste caso, poderão ser formados 4 diastereoisômeros (Esquema 107).



Esquema 107 – Adição diastereosseletiva de enolatos quirais de nióbio da oxazolidinona **131** a chalconas.

A metodologia empregada para a formação do enolato de nióbio foi a seguinte: a uma suspensão de NbCl₅ (1,3 equivalente), em CH₂Cl₂ seco, foi adicionado 1,0 equivalente da oxazolidinona quiral **131**. Baixou-se a temperatura à 0 °C e adicionaram-se 2,5 equivalentes de Et₃N, gota-a-gota, observando-se um escurecimento da solução e a formação de uma névoa branca no interior do balão. Agitou-se por 1 hora para a formação do enolato. Adicionou-se 1,0 equivalente de chalcona **251**. O consumo da oxazolidinona foi acompanhado por TLC. Os resultados estão mostrados na Tabela 17. A maior dificuldade encontrada nesta

metodologia foi consumir totalmente a oxazolidinona **131**, e como desvantagem, os longos tempos reacionais empregados (48-72 horas).

O melhor solvente testado para a reação com a chalcona **251** foi o diclorometano, no qual o aduto de Michael **273** foi isolado em rendimentos que variaram de 60-72% e as diastereosseletividades observadas foram de 95:5 em favor do isômero *anti*. Uma diminuição tanto na diastereosseletividade quanto no rendimento foi observada quando usado AcOEt como solvente (Entradas 1 e 2).

Tabela 17 – Resultados das adições conjugadas diastereosseletivas de enolatos quirais de nióbio da oxazolidinona **131** a chalconas.

Entrada	Chalcona	Produto	Solvente	<i>syn/anti</i>	Rend. (%)
1	251	273	CH ₂ Cl ₂	5:95 ^a	60-72
2	251	273	AcOEt	8:92	50 ^b
3	252	274	CH ₂ Cl ₂	23:77 ^c	43 ^b
4	252	274	CH ₂ Cl ₂	30:70 ^c	50 ^{d,b}
5	217	275	CH ₂ Cl ₂	22:78 ^c	40 ^b

a) Calculado pela integração da metila no espectro de RMN ¹H da amostra bruta; b) Não houve o consumo total da oxazolidinona **131**; c) Calculado pela integração da metila no espectro de RMN ¹H da amostra purificada; d) Foram utilizados 1,3 + 1,0 equivalente de NbCl₅.

Diastereosseletividades e rendimentos moderados foram observados quando empregadas as chalconas **252** e **217** (Entradas 3-5). Para a chalcona **252**, os rendimentos variaram de 43-50%, com diastereosseletividades de 23:77 a 30:70, em favor do isômero *anti*. Nestes dois casos, os baixos rendimentos se devem à dificuldade de se fazer consumir a oxazolidinona **131**.

Não foi possível calcular as diastereosseletividades dos compostos **274** e **275** pelo espectro de RMN ¹H da amostra bruta, devido à presença do tripleto da sobra da oxazolidinona **131** junto com o dubleto dos adutos de Michael formados. Então, as diastereosseletividade só foram determinadas após a purificação destes compostos. Uma explicação para a diminuição das proporções *syn/anti*

apresentadas na tabela acima, é que no processo de purificação por coluna cromatográfica, uma parte do isômero *anti* se misturou com a sobra da oxazolidinona, devido à proximidade de seus Rf's, mesmo usando diferentes misturas de solventes como eluente no processo de purificação.

Na tentativa de se consumir totalmente a oxazolidinona e, conseqüentemente, aumentar o rendimento e a diastereosseletividade da reação, antes de adicionar a chalcona **252** no meio reacional, esta foi coordenada com um segundo equivalente de NbCl₅. Contudo, o objetivo não foi alcançado, isolando-se o aduto de Michael **274** em 50% de rendimento, com proporção *syn/anti* de 30:70 (Entrada 4).

Os compostos **273-275** foram caracterizados por espectroscopias de infravermelho, RMN ¹H e ¹³C. O composto **273** foi confirmado por espectroscopia de massa de alta resolução. Os espectros de RMN ¹H e ¹³C apresentaram os sinais característicos dos isômeros *syn* e *anti* para o composto **273**, sendo que os sinais mais intensos se referem ao isômero *anti* (Figuras 94 e 95).

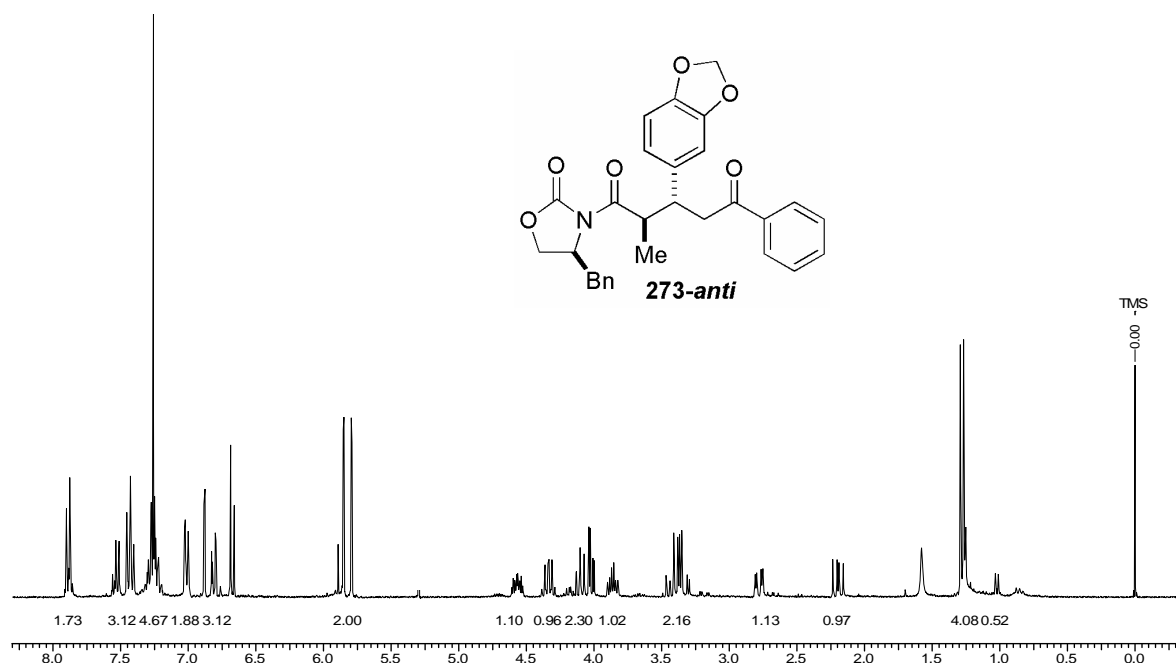


Figura 94 – Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **273**.

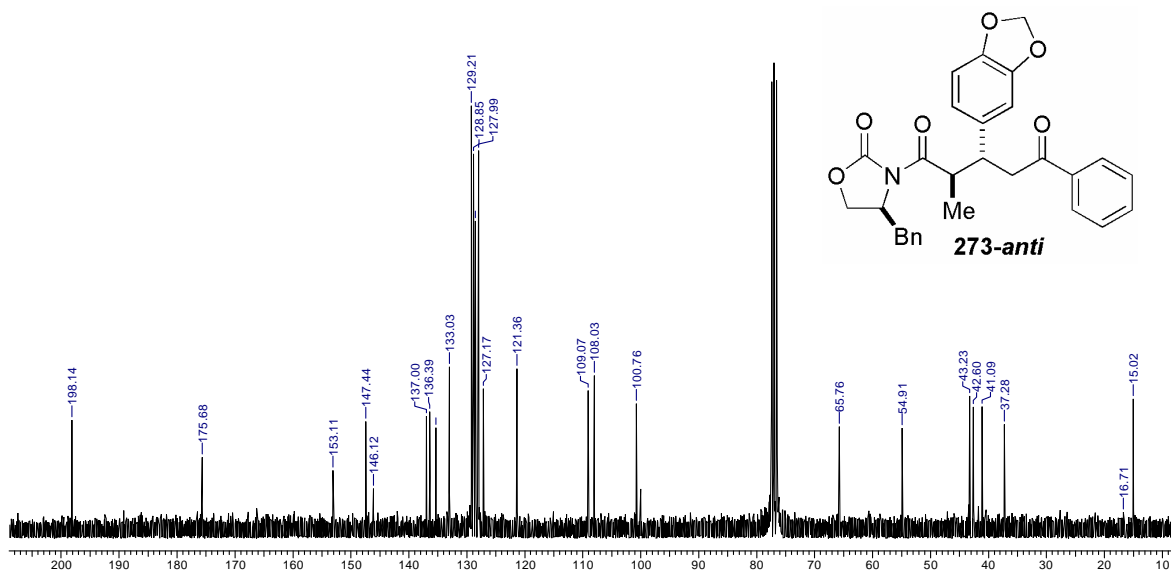


Figura 95 – Espectro de RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) do composto **273-anti**.

A estereosseletividade obtida de 95:5 em favor do isômero *anti*, para o aduto **273**, foi determinada através da integração do duplete referente à metila da amostra bruta, uma vez que estas possuem deslocamentos distintos no espectro de RMN ^1H (Figuras 96 e 97). A atribuição dos isômeros *syn* e *anti* foi baseada nas análises das constantes de acoplamento para o composto aquiral **261**, descrito anteriormente, onde o duplete da metila do isômero *syn* é mais protegido em relação ao duplete da metila para o aldol *anti*.

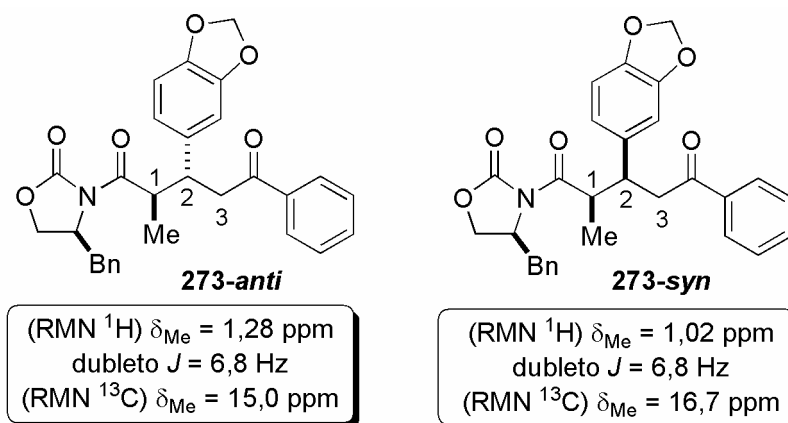


Figura 96 - Representação esquemática dos deslocamentos e constantes de acoplamentos do grupo metila dos compostos **273-syn/anti**.

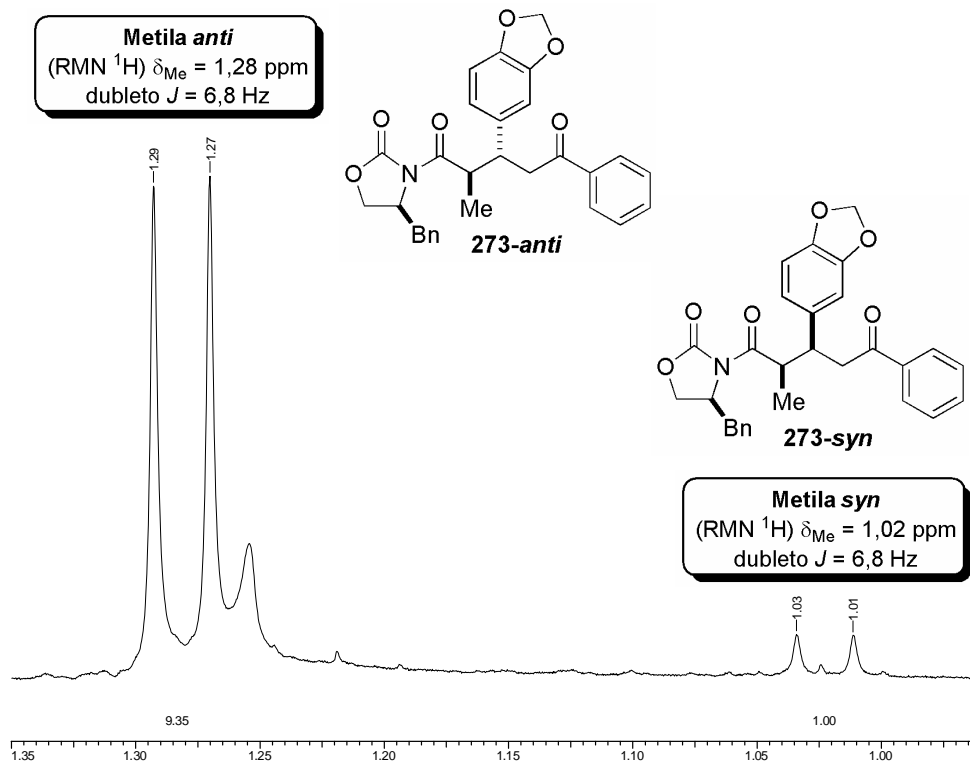


Figura 97 – Ampliação da região 0,95 a 1,40 ppm, no espectro de RMN ^1H , do composto **273**.

Com o espectro de g -COSY, pôde-se observar todas as correlações H-H facilitando as atribuições dos sinais referentes aos hidrogênios do composto **273** (Tabela 18 - Figura 98).

Tabela 18 – Atribuição dos principais hidrogênios do composto **273**.

Atribuição dos hidrogênios	δ ppm (mult., J Hz)
H-4 <i>syn</i> (metila)	1,02 (d, 6,8)
H-4 <i>anti</i> (metila)	1,28 (d, 6,8)
H-7 <i>anti</i>	2,20 (dd, 9,8 e 13,6) e 2,79 (dd, 3,5 e 13,7)
H-7 <i>syn</i>	2,67 (dd, 10,3 e 13,1) e 3,19 (dd, 4,0 e 13,3)
H-3 <i>anti</i>	3,33 (dd, 5,0 e 17,0) e 3,19 (dd, 8,9 e 16,9)
H-2 <i>anti</i>	3,87 (dt, 5,0 e 17,0)
H-5 <i>anti</i>	4,02 (dd, 3,0 e 9,0) e 4,10 (dd, 7,7 e 9,0)
H-1 <i>anti</i>	3,87 (dq, 6,7 e 9,0)
H-6 <i>anti</i>	4,57 (m)

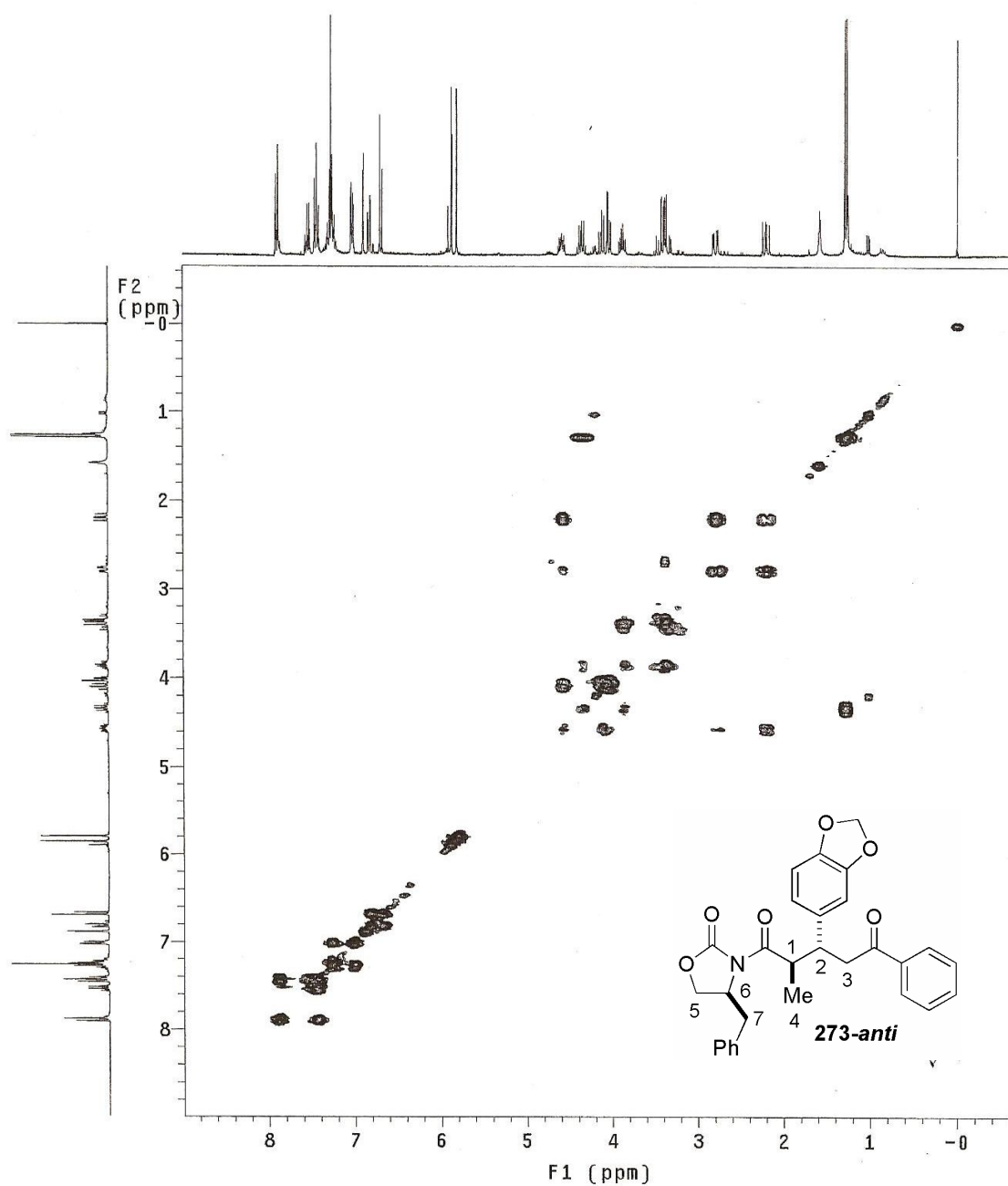
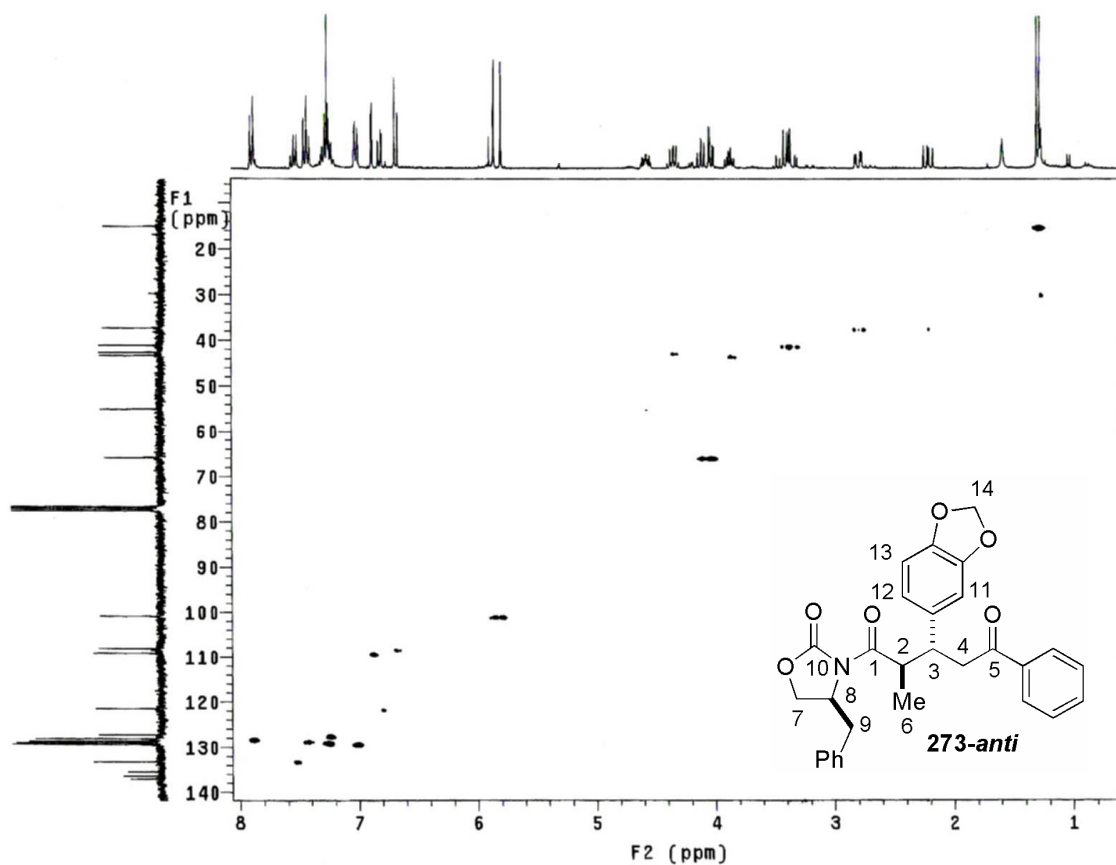


Figura 98 – Espectro de g -COSY do composto **273**.

Com a análise do espectro de correlação heteronuclear H-C (g -HMQC), pôde-se atribuir todos os carbonos do composto **273** (Tabela 19 – Figura 99).

Tabela 19 – Atribuição dos carbonos para o composto **273-anti**.

δ (ppm)	Atribuição dos carbonos	δ (ppm)	Atribuição dos carbonos
15,02	C-6 <i>syn</i>	100,77	C-14
16,40	C-6 <i>anti</i>	108,04	C-13
37,29	C-9	109,08	C-11
41,09	C-4	121,37	C-12
42,61	C-2	153,12	C-10
43,23	C-3	175,69	C-1
54,92	C-8	198,16	C-5
65,76	C-7		

**Figura 99** – Espectro de g-HMQC do composto **273**.

Assim como para o aduto **261**, foram propostos estados de transição abertos com aproximações *synclinal* e *antiperiplanar* que indicassem a preferência na formação do isômero *anti* (Figura 100). Neste caso, a aproximação necessariamente se dá pela face *Re* do enolato, devido ao impedimento encontrado pela chalcona em se aproximar pela mesma face do grupo benzila do auxiliar quiral.

Assim como no caso da oxazolidinona aquiral, as maiores contribuições para a desestabilização dos estados de transição são entre o grupo metila do enolato e o grupo arila da chalcona, sendo que o estado de transição que melhor representa a formação do isômero *anti* é o representado como **ET I**. Já para o isômero *syn*, o estado de transição **ET IV**, de aproximação *synclinal*, é o favorecido. Isto porque, em ambos os estados de transição **ET I** e **ET IV**, as interações estéreas entre o grupo metila e o grupo arila da chalcona são minimizadas pela disposição *anti* desses grupos.

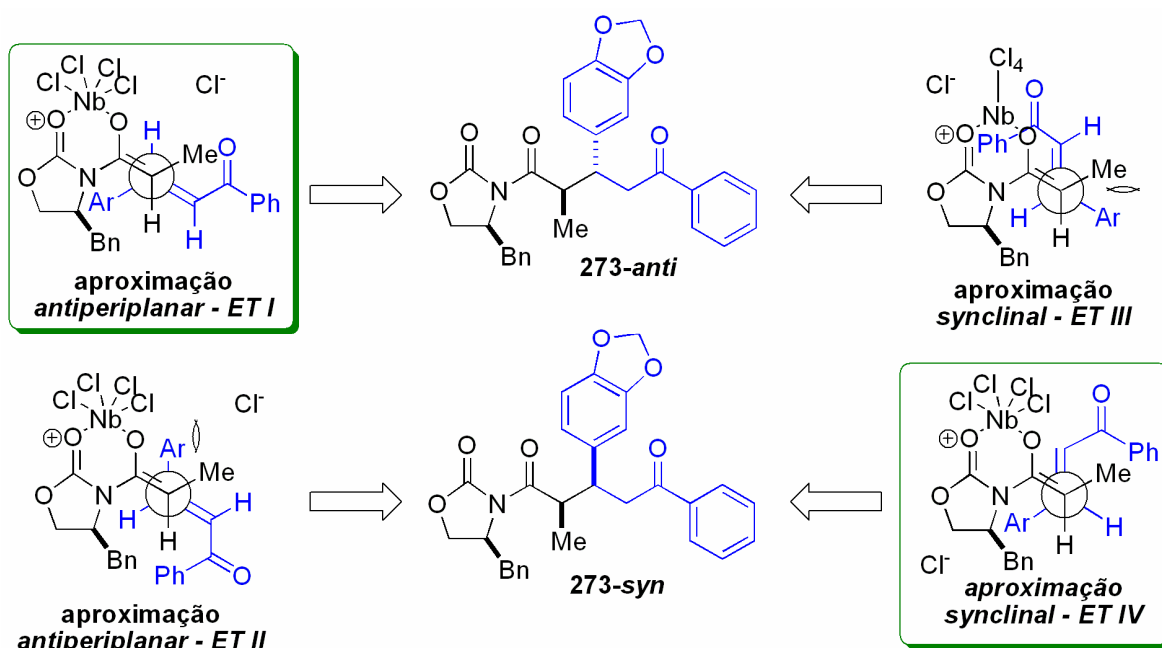


Figura 100 - Estados de transição abertos que levam à formação diastereosseletiva do aduto de Michael **273**.

Acredita-se que a diferença de energia entre os estados de transição *antiperiplanares* e *synclinais* seja uma diferença considerável, devido à excelente seletividade *syn/anti* (5:95) obtida, no caso da chalcona **251**. Além disso, o estado de transição *antiperiplanar* de alguma forma seja favorecido em relação ao estado de transição *synclinal*, apesar de ambos os estados de transição apresentarem interações repulsivas entre o grupo arila da chalcona e o grupo benzila do anel da oxazolidinona. Logo, o estado de transição que governa a reação de adição do enolato quiral de nióbio à chalcona é o estado de transição **ET I**.

Apesar de não se ter determinado a seletividade facial *anti/anti* dos produtos de Michael obtidos e, analisando os estados de transição propostos, acredita-se que o diastereoisômero principal formado seja o que apresenta o grupo metila no mesmo lado do grupo benzila da oxazolidinona.

Um mecanismo para a adição conjugada de enolatos de nióbio das oxazolidinonas quiral **131** e aquiral **149** a chalconas foi proposto (Figura 101).

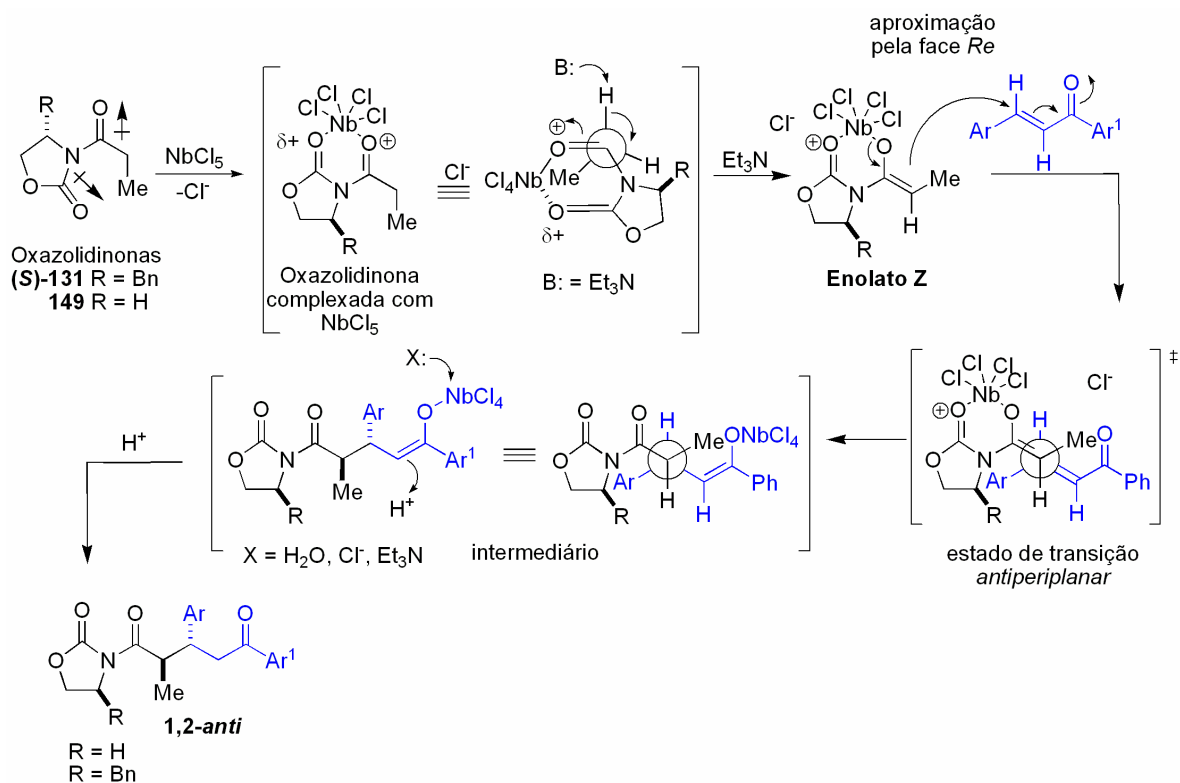
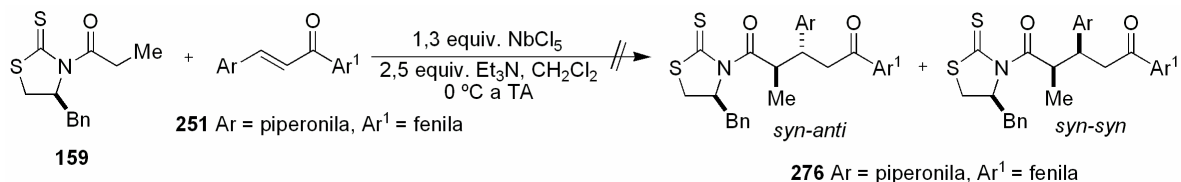


Figura 101 – Mecanismo proposto para a adição conjugada de enolatos de nióbio das oxazolidinonas a chalconas.

A mesma rota sintética aplicada na transformação do aduto de Michael **261** no diidropirano **267** está sendo estudada para a derivatização do composto **273**, a fim de se obter o diidropirano **267** como um único estereoisômero (*cis*) e confirmar o estabelecido para o aduto **261**, derivado da oxazolidinona aquiral **149**.

Baseado nos trabalhos de Mukaiyama e colaboradores,¹⁶² nos quais foi observada a importância do uso de ativadores para o bom funcionamento da reação de adição de enolatos de estanho da oxazolidinona **149** a enonas, será testado em nosso laboratório o uso de ativadores como o TMSCl, a fim de se obter melhores rendimentos e aumentar a estereosseletividade dos adutos de Michael **273-275**.

A oxazolidinona **131** foi substituída pela *N*-propioniltiazolidintiona **159** na tentativa de se obter a formação do respectivo enolato quiral de nióbio para posterior adição conjugada à chalcona **251** (Esquema 108).

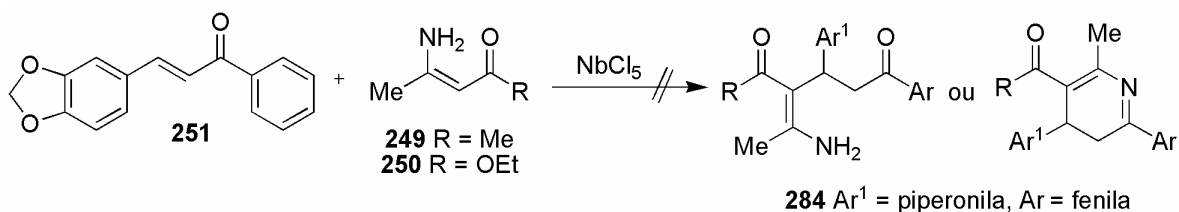


Esquema 108 – Tentativa de enolização da *N*-propioniltiazolidintiona **159** e adição conjugada à chalcona **251**.

O acompanhamento da reação por CCD mostrou o total consumo de **159** e a formação de uma mancha abaixo da mancha da tiazolidintiona **159**. Entretanto, apenas traços do produto **276** foram observados no espectro de RMN ¹H do composto bruto, recuperando-se os reagentes de partida. Uma possibilidade para o não isolamento de **276** é que a reação seja uma reação de equilíbrio e, no tratamento, este tenha se deslocado na direção dos reagentes. Ou ainda, que a reação não funcionou devido à não formação do enolato de nióbio da tiazolidintiona ou, se esse é formado, não seja reativo suficiente para adição nas chalconas, o que é pouco provável. Novas modificações na metodologia usando esta classe de eletrófilos estão sendo estudadas em nosso laboratório.

Nucleófilo: enaminonas

As enonaminonas **249** e **250** foram testadas como nucleófilos nas reações de adição conjugada à chalcona **251**, a fim de se ampliar a aplicabilidade do uso de pentacloreto de nióbio neste tipo de reação (Esquema 109). Contudo, estas se mostraram ineficientes como nucleófilos, recuperando-se os reagentes de partida.



Esquema 109 – Tentativa de utilizar enaminonas como nucleófilos nas reações de adição conjugada a chalconas, mediadas por NbCl₅.

4.5 – Conclusões

O pentacloreto de nióbio (NbCl₅) se mostrou eficiente como ácido de Lewis em promover as reações de adição conjugada de indol e de enolatos de nióbio de oxazolidinonas a chalconas. Porém, quando utilizadas enaminonas e enolatos de nióbio da tiazolidintona **159** como nucleófilos, as adições não ocorreram.

No geral, para as reações de adição de indol como nucleófilo, a melhor condição reacional foi estabelecida utilizando 0,6 equivalente de NbCl₅, em solventes polares, tais como, acetato de etila, PEG ou acetonitrila, sendo que para o uso de acetato de etila, os melhores resultados e menores tempos de reação foram obtidos quando a reação foi submetida a condições de refluxo ou ultra-som. Bons rendimentos também foram obtidos usando diclorometano como solvente, porém em longos tempos de reação. Os produtos de adição conjugada foram isolados em rendimentos que variaram de 65 a 95% para as diferentes chalconas utilizadas.

Bons resultados também foram obtidos na adição de enolatos de nióbio a chalconas. Neste caso, novos compostos foram sintetizados e caracterizados, com a estereoquímica relativa do isômero principal obtido determinada como *anti*, através da análise das constantes de acoplamento do diidropirano **267**, obtido após sucessivas reações a partir do aduto de Michael **261**.

Para a oxazolidinona aquiral **149**, o aduto de Michael **261** foi isolado em 70-80% de rendimento com estereosseletividade moderada (30:70), em favor do isômero *anti*. Já nas reações com a oxazolidinona quiral (*S*)-**131**, um aumento significativo do isômero *anti* foi obtido, 95:5, e o produto de Michael **273** foi isolado em 60-72% de rendimento para a chalcona **251**. Rendimentos e diastereosseletividades moderadas, 43-50% e ~30:70, respectivamente, também foram obtidos quando as chalconas **217** e **252** foram testadas.

Os resultados deste trabalho se mostraram bastante promissores e o estudo metodológico ainda está em aberto, uma vez que o estudo é amplo, deixando uma linha de pesquisa interessante para o laboratório. Outras condições reacionais estão sendo testadas em nosso laboratório, tais como o uso de outros sistemas α,β -insaturados, bem como modificações na metodologia para o aumento dos rendimentos e estereosseletividades dos adutos derivados da oxazolidinona e da tiazolidintiona quirais.

Capítulo V – Parte Experimental

5.1 - Materiais, Métodos e Equipamentos.

As reações em que se utilizou NbCl_5 (fornecido gentilmente pela CBMM), TiCl_4 e BuLi foram realizadas sob atmosfera de argônio, em balão previamente flambado. Tetraidrofurano (THF) e éter etílico foram tratados com sódio/benzofenona e destilados imediatamente antes do uso. Tolueno foi tratado com sódio metálico e destilado antes do uso. Metanol foi tratado com iodo/magnésio, destilado e armazenado em peneira molecular. Trietilamina (Et_3N), diisopropiletilamina (DIPEA), piridina, diclorometano (CH_2Cl_2) e acetonitrila (CH_3CN) foram tratados com hidreto de cálcio e destilados antes do uso. O polietilenoglicol (PEG) foi usado sem tratamento prévio. Cloreto de acetila, cloreto de propionila, benzilamina, fenetilamina, cetonas e aldeídos líquidos foram destilados antes do uso. O ácido propiônico usado na acilação das oxazolidinonas e tiazolidintona foi usado sem prévio tratamento.

As purificações por cromatografia de adsorção foram realizadas em sílica gel (70-230 mesh e 230-400 mesh), por cromatografia por gravidade e flash. Os eluentes estão descritos nos procedimentos. A cromatografia em camada delgada foi realizada utilizando placas de cromatofolhas de alumínio revestidas com sílica gel 60 F 254 (Merck) e poliéster do tipo Polygram[®] sil G/UV₂₅₄ (Aldrich) e foram reveladas em iodo ou solução de ácido fosfomolibídico 10% em etanol.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (300 e 500 MHz) e de carbono 13 (75,46 e 125 MHz) foram adquiridos através dos espectrômetros Varian Mercury Plus 7,04 T, Varian Gemini 300 e Varian Inova 500. Os deslocamentos químicos (δ) estão expressos em partes por milhão (ppm) tendo o tetrametilsilano (0,00 ppm), clorofórmio (7,26 ppm) ou benzeno (7,15 ppm) como referência interna, no caso da RMN ^1H ; e clorofórmio (77,00 ppm), DMSO (39,5 ppm) ou benzeno deuterado (128,26 ppm), no caso da RMN ^{13}C . As constantes de acoplamento estão expressas em Hertz (Hz) e as multiplicidades de absorção dos hidrogênios estão abreviadas do seguinte modo: *s*, singleto; *sl*, singleto largo; *d*, dubleto; *dd*, duplo dubleto; *ddd*, duplo duplo dubleto; *dt*, duplo tripleto; *dq*, duplo quarteto; *t*, tripleto; *q*, quarteto; *qn*, quinteto; *st*, sexteto; *sp*,

septeto; *ds*, duplo septeto; *dt*, duplo triplete; *td*, triplete de dubleto; *m*, multiplete. Os dados referentes ao espectro de RMN ^1H estão expressos segundo a convenção: δ (multiplicidade, número de hidrogênios, constantes de acoplamento (*J*) em HZ).

Os espectros de infravermelho foram obtidos em um espectrofotômetro de infravermelho FTIR BOMEM Hartmann & Braun – Michelson MB-100 e num aparelho Perkin-Elmer 1600 FTIR, com as frequências de absorção expressas em cm^{-1} , utilizando pastilhas de KBr ou janelas de NaCl.

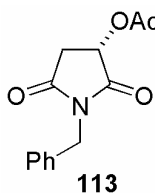
Os espectros de massa de alta resolução foram obtidos em um aparelho VG-autospec da Fisons, através da injeção direta.

Os pontos de fusão foram obtidos num aparelho Melt-Temp.

Os ângulos de desvio do plano da luz plano polarizada (α) foram medidos em um aparelho ADP 220 Polarimeter equipado com lâmpada de sódio (589 nm).

Os nomes dos compostos foram atribuídos segundo o programa ChemDraw Ultra, que segue as regras da IUPAC.

Capítulo II

5.2 – Estudo Estereosseletivo das Adições Nucleofílicas Inter e Intramoleculares a Íons *N*-acilimínio, Mediadas por Pentacloroeto de NióbioAcetato de (S)-1-benzil-2,5-dioxopirrolidin-3-ila (**113**)

Em um balão adaptado com condensador, foram pesados 2,00 g de (S)-ácido málico (15,0 mmol) ao qual foram adicionados 15,0 mL (21,0 mmol) de cloreto de acetila. A mistura reacional foi mantida sob condições de refluxo por 4 horas até a total solubilização do sólido. O excesso de cloreto de acetila foi retirado por destilação simples, seguida de secagem a vácuo. O óleo resultante foi dissolvido em 5,0 mL de THF seco e, em seguida, adicionaram-se, gota a gota, 4,3 mL (16,5 mmol) de benzilamina seca. A mistura reacional foi refluxada por um período adicional de 6 horas e, após este tempo, o THF foi retirado por destilação e o resíduo seco sob vácuo. Novamente, 15,0 mL (21,0 mmol) de cloreto de acetila foram adicionados e a reação mantida sob refluxo por 16 horas, até dissolução completa do sólido formado. O excesso de cloreto de acetila foi retirado através de destilação simples, seguida de tratamento a vácuo. O óleo viscoso obtido foi imediatamente purificado por coluna cromatográfica com sílica gel (25% de acetato de etila em hexano), fornecendo 3,05 g (12,3 mmol) da imida **113** como um óleo viscoso amarelo, em 82% de rendimento total. $[\alpha]_D^{27} = -43$ (c 1,20, MeOH); $[\alpha]_D^{25}$ (lit.) = -42 (c 1,18, MeOH).

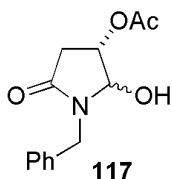
Dados Espectroscópicos:

IV (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$, E-1.1): 3041, 2943, 1748, 1713, 1433, 1401, 1225, 1168, 957.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-1.2): δ 2,15 (s, 3H), 2,66 (dd, 1H, $J = 4,9$ e 18,4 Hz), 3,16 (dd, 1H, $J = 8,8$ e 18,4 Hz), 4,66 (d, 1H, $J = 16,5$ Hz), 4,72 (d, 1H, $J = 16,5$ Hz), 5,44 (dd, 1H, $J = 4,9$ e 8,8 Hz), 7,28 – 7,40 (m, 5H).

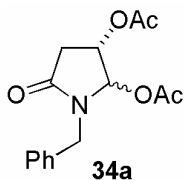
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-1.3): δ 20,5; 35,7; 42,6; 67,4; 128,1; 128,7; 128,9; 135,0; 169,7; 172,8; 173,1.

Acetato de (3S)-1-benzil-2-hidroxi-5-oxopirrolidin-3-ila (117)

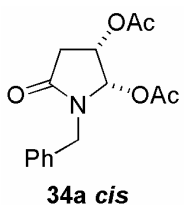


A uma solução de 1,00 g (4,04 mmol) da imida **113** em 20,0 mL de EtOH absoluto à $-23\text{ }^\circ\text{C}$, foi adicionado, pouco-a-pouco, 0,31 g (8,08 mmol) de NaBH_4 . A reação foi mantida sob agitação magnética por 30 minutos. Transcorrido este tempo, foi adicionada, gota-a-gota, solução aquosa de HCl 1% até pH = 2-3. O meio reacional foi neutralizado com solução saturada de NaHCO_3 até pH = 7. Extraído 3 vezes com CH_2Cl_2 . A fase orgânica foi secada com Na_2SO_4 , filtrada e o solvente foi retirado em evaporador rotatório. Obteve-se 0,92 g (3,69 mmol) da α -hidroxilactama **117** como um sólido branco, em 91% de rendimento, que foi utilizado na etapa seguinte sem prévia purificação.

Acetato de (3S)-1-benzil-2-acetóxi-5-oxopirrolidin-3-ila (34a)



A uma solução de 0,92 g (3,70 mmol) da α -hidroxilactama **117** em 20 mL de CH_2Cl_2 , à $0\text{ }^\circ\text{C}$, foram adicionados 0,6 mL (3,93 mmol) de Et_3N , 0,52 mL (5,50 mmol) de anidrido acético e 0,05 g (0,36 mmol) de DMAP. Deixou-se a temperatura subir à TA, após a adição dos reagentes. Após 2 horas, o meio reacional foi diluído com 2,0 mL de CH_2Cl_2 e lavada a fase orgânica com solução aquosa de HCl 10%, solução saturada de NaHCO_3 e água destilada. A fase orgânica foi secada com Na_2SO_4 , filtrada e o solvente foi retirado à pressão reduzida. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica em sílica gel como suporte sólido (35% acetato de etila em hexano), fornecendo 1,01 g (3,47 mmol) da α -acetoxilactama **34a** como um sólido branco, em 92% de rendimento e proporção *cis/trans* de 85:15 em favor do isômero *cis*. p.f. = $90\text{-}92\text{ }^\circ\text{C}$; p.f. (lit) = $92\text{-}93,5\text{ }^\circ\text{C}$

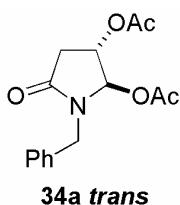


Dados Espectroscópicos:

IV (KBr, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$, E-2.1): 3031; 2936; 1748; 1720; 1243; 1018; 704.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-2.2): δ 1,94 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 2,67 (ddd, 1H, $J = 0,6, 9,0, 16,7$ Hz), 2,80 (dd, 1H, $J = 8,1, 16,7$ Hz), 4,25 (d, 1H, $J = 14,7$ Hz), 4,71 (d, 1H, $J = 14,7$ Hz), 5,28 (ddd, 1H, $J = 5,3, 8,3, 8,9$ Hz), 6,28 (d, 1H, $J = 5,3$ Hz), 7,23 – 7,36 (m, 5H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-2.3): δ 20,4; 20,5; 33,8; 44,6; 66,0; 81,3; 127,8; 128,3; 128,7; 135,8; 169,8; 170,0; 171,4.



Dados Espectroscópicos:

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-2.2): δ 1,90 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 2,44 (d, 1H, $J = 18,0$ Hz), 2,88 (dd, 1H, $J = 8,7, 6,5$ Hz), 3,00 (ddd, 1H, $J = 0,8, 6,4, 18,7$ Hz), 4,32 (d, 1H, $J = 14,9$ Hz), 4,68 (d, 1H, $J = 14,9$ Hz), 5,10 (d, 1H, $J = 6,3$ Hz), 6,02 (s, 1H), 7,23–7,36 (m, 5H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-2.3): δ 20,6; 20,7; 35,7; 44,7; 70,8; 86,0; 127,7; 128,1; 128,6; 135,9; 169,6; 169,7; 173,1.

Procedimento geral para a formação do íon *N*-acilimínio e posterior ataque de nucleófilos

Em um balão de 25 mL, foram pesados 0,06 g (0,21 mmol) de NbCl_5 , sob atmosfera de argônio, e foi adicionado 1,0 mL de CH_2Cl_2 seco baixando a temperatura à 0 °C. Foi adicionado 0,10 g (0,34 mmol) da α -acetoxilactama **34a**, diluída em 1,0 mL de CH_2Cl_2 seco. Agitou-se por 20-30 minutos para a geração do íon *N*-acilimínio. Em seguida, adicionaram-se 2,0 equivalentes do nucleófilo. Os tempos reacionais variaram conforme mencionado no texto para cada nucleófilo. As reações foram interrompidas após a adição de 10,0 mL de solução saturada de NaHCO_3 . Extraiu-se 3 vezes com CH_2Cl_2 . As fases orgânicas foram juntadas e secas com Na_2SO_4 anidro, filtradas e concentradas em evaporador rotatório. Os produtos resultantes foram purificados por cromatografia em coluna, usando sílica gel como suporte sólido (25% acetato de etila em hexano). Os rendimentos e proporções *cis/trans* estão indicados no texto.

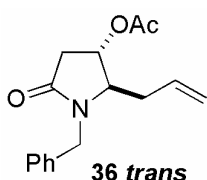
Nucleófilo: Aliltrimetilsilano

Rendimento: 86%

Proporção *cis/trans* = 1:2

Característica: óleo viscoso amarelado

Acetato de (2*R*,3*S*)-2-alil-1-benzil-5-oxopirrolidin-3-ila (36 *trans*)



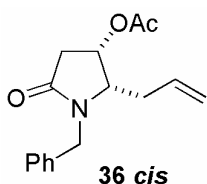
Dados Espectroscópicos:

IV (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$, E-3.1): 3065, 3031, 2931; 1740, 1694, 1443, 1237, 1033, 703.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-3.2): δ 1,98 (s, 3H), 2,20 – 2,45 (m, 3H), 2,75 (ddd, 1H, $J = 1,2, 7,6$ e $17,3$ Hz), 2,84 (dd, 1H, $J = 1,2$ e $18,0$ Hz), 3,45 (ddd, 1H, $J = 1,0, 4,0$ e $7,1$ Hz), 3,98 (d, 1H, $J = 15,0$ Hz), 5,02 – 5,19 (m, 3H), 5,55 – 5,73 (m, 1H), 7,20 – 7,38 (m, 5H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-3.3): 20,6; 34,4; 36,7; 43,9; 62,6; 70,8; 119,3; 127,4; 127,6; 128,4; 131,6; 135,7; 170,0; 171,8.

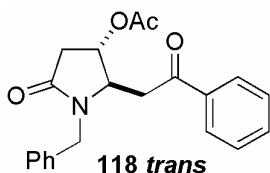
Acetato de (2*S*,3*S*)-2-alil-1-benzil-5-oxopirrolidin-3-ila (36 *cis*)



Dados Espectroscópicos:

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-3.2): δ 2,07 (s, 3H), 2,20 – 2,45 (m, 3H), 2,53 (ddd, 1H, $J = 1,0, 4,4$ e $17,5$ Hz), 3,53 – 3,61 (m, 1H), 3,71 (dd, 1H, $J = 6,2$ e $12,5$ Hz), 4,02 (d, 1H, $J = 14,8$ Hz), 5,02 – 5,19 (m, 3H), 5,29 – 5,42 (m, 1H), 7,20 – 7,38 (m, 5H).

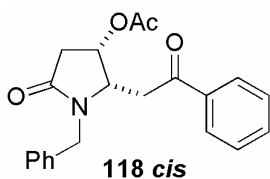
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-3.3): 20,6; 31,6; 37,4; 43,9; 58,8; 68,0; 118,4; 127,6; 127,6; 128,5; 132,5; 135,9; 169,9; 171,8.

Nucleófilo: Sililenoléter da Acetofenona**Rendimento:** 81%**Proporção *cis/trans*** = 1:2**Característica:** óleo viscoso**Composto 118 *trans*****Dados Espectroscópicos:**

IV (Filme, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$, E-4.1): 3072; 3029; 2935; 1738; 1692; 1449; 1240; 1033; 703.

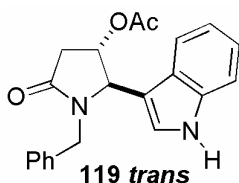
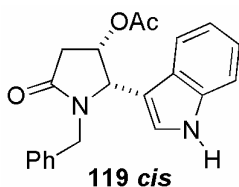
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-4.2): δ 2,02 (s, 3H), 2,53 (dd, 1H, $J = 1,5$ e 18,0 Hz), 3,10 (ddd, 1H, $J = 0,8, 6,9$ e 18,0 Hz), 3,15 (dd, 1H, $J = 6,4$ e 17,5 Hz), 3,27 (dd, 1H, $J = 4,9$ e 17,5 Hz), 4,00 (ddd, 1H, $J = 1,2, 4,9$ e 6,3 Hz), 4,18 (d, 1H, $J = 15,2$ Hz), 5,12 (dt, 1H, $J_d = 6,3$ Hz e $J_t = 1,5$ Hz), 7,10 – 7,80 (m, 10H).

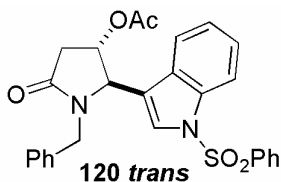
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-4.3): 20,9; 36,9; 39,1; 44,8; 60,8; 72,1; 127,6; 127,7; 127,8; 128,6; 128,7; 133,6; 135,9; 136,1; 170,5; 172,5; 196,4.

Composto 118 *cis***Dados Espectroscópicos:**

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-4.2): δ 2,02 (s, 3H), 2,41 (dd, 1H, $J = 2,1$ e 18,0 Hz), 2,83-2,91 (m, 1H), 2,97 (dd, 1H, $J = 1,1$ e 7,0 Hz), 3,03 (dd, 1H, $J = 0,8$ e 7,0 Hz), 4,16-4,22 (m, 1H), 4,17 (d, 1H, $J = 15,5$ Hz), 4,92 (d, 1H, $J = 15,5$ Hz), 5,00 (ddd, 1H, $J = 0,96, 2,1$ e 7,0 Hz), 7,10 – 7,80 (m, 10H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-4.3): δ 20,7; 35,6; 39,1; 43,2; 56,9; 73,7; 127,6; 127,7; 127,8; 128,6; 128,7; 133,6; 135,9; 136,1; 170,4; 172,1; 196,4.

Nucleófilo: Indol**Rendimento:** 80-90%**Proporção *cis/trans*** = 1:6**Característica:** óleo viscoso amarelado**Acetato de (2*R*,3*S*)-1-benzil-2-(1*H*-indol-3-il)-5-oxopirrolidin-3-ila (119 *trans*)****Dados Espectroscópicos:****IV (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$, E-5.1):** 3227; 2927; 1745; 1689; 1442; 1366; 1340; 1233; 1030; 744; 703.**RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-5.2):** δ 2,03 (s, 3H), 2,56 (dd, 1H, $J = 1,9$ e 17,6 Hz), 3,05 (ddd, 1H, $J = 1,1, 6,3$ e 17,7 Hz), 3,72 (d, 1H, $J = 15,0$ Hz), 4,76 (d, 1H, $J = 1,4$ Hz), 5,20 – 5,28 (m, 2H), 7,01 (d, 1H, 2,3 Hz), 7,11 – 7,33 (m, 7H), 7,40 (dt, 1H, $J_d = 8,10$ Hz e $J_t = 0,96$ Hz) 7,60 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 8,62 (sl, 1H, NH).**RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-5.3):** δ 20,9; 36,7; 44,1; 61,1; 73,5; 111,1, 111,6; 118,8; 120,2; 122,5; 122,7; 125,3; 127,8; 128,5; 136,0; 136,9; 170,4; 172,4.**Acetato de (2*S*,3*S*)-1-benzil-2-(1*H*-indol-3-il)-5-oxopirrolidin-3-ila (119 *cis*)****Dados Espectroscópicos:****RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-5.2):** δ 2,03 (s, 3H), 2,78 (ddd, 1H, $J = 0,9, 4,4$ e 17,6 Hz), 2,92 (dd, 1H, $J = 7,6$ e 17,6 Hz), 3,55 (d, 1H, $J = 14,4$ Hz), 5,03 (d, 1H, $J = 6,2$ Hz), 5,56 (ddd, 1H, $J = 4,1, 6,2$ e 7,4 Hz), 7,54 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,01 (d, 1H, 2,3 Hz), 7,11 – 7,33 (m, 7H), 7,40 (dt, 1H, $J_d = 8,10$ Hz e $J_t = 0,96$ Hz) 7,53 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 8,62 (sl, 1H, NH).**RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-5.3):** δ 20,3; 29,6; 44,4; 69,0; 71,3; 108,4; 111,4, 111,7; 118,8; 120,1; 122,3; 122,7; 125,0; 128,4; 128,5; 136,1; 136,6; 170,2; 172,1.

Composto 120 trans**Rendimento:** 70%**Proporção cis/trans** = 5:95**Característica:** óleo viscoso amarelado**Dados Espectroscópicos:**

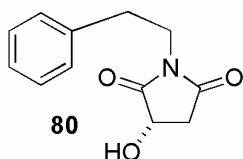
IV (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$, E-6.1): 3010, 2925, 1742, 1698, 1448, 1374, 1237, 1177, 1134, 1095, 1035, 977, 755, 596.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-6.2): δ 2,02 (s, 3H), 2,54 (dd, 1H, $J = 1,9, 17,7$ Hz), 2,94 (ddd, 1H, $J = 1,0, 6,2, 17,6$ Hz), 3,64 (d, 1H, $J = 15,4$ Hz), 4,61 (sl, 1H), 5,12 (dt, 1H, $J = 1,8, 6,2$ Hz), 5,25 (d, 1H, $J = 15,0$ Hz), 7,07 – 7,10 (m, 2H), 7,23 – 7,62 (m, 10H), 7,88 – 7,91 (m, 2H), 8,02 (dt, 1H, $Jd = 8,4$ Hz e $Jt = 0,8$ Hz).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-6.3): δ 20,8; 36,3; 44,4; 60,3; 72,4; 113,9; 118,3; 119,9; 123,8; 123,9; 125,6; 126,8; 127,8; 127,9; 128,2; 128,7; 129,4; 134,1; 135,6; 135,8; 137,9; 170,3; 172,0.

Procedimento Geral na Síntese das Imidas 80 e 124

Em um balão de duas bocas, foram pesados 15,0 g (100,0 mmol) do diácido quiral ao qual foram adicionados 80,0 mL de xileno. Aqueceu-se até começar a refluxar. Adicionaram-se 13,8 mL (110,0 mmol) de fenetilamina e refluxou-se por mais 4 horas. A água gerada como sub-produto da reação foi retirada por meio de um *Dean-Starck*. Passado o tempo de reação, resfriou-se a solução em um banho de gelo e filtrou-se o sólido formado, lavando-se com éter gelado. Obtiveram-se os produtos como sólidos brancos.

(S)-3-Hidróxi-1-fenetilpirrolidina-2,5-diona (80)**Rendimento:** 70%**Característica:** sólido branco

p.f. = 131-133 °C ; p.f. (lit.) = 130-132 °C

$[\alpha]_D^{25} = -70,7$ (c 1,2, CHCl₃); $[\alpha]_D^{27}$ (lit.) = -71,7 (c 1,2, CHCl₃)

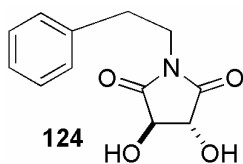
Dados Espectroscópicos:

IV (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$, E-7.1): 3470, 1701, 1398, 1254; 1105; 1150, 755; 700, 499.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, E-7.2): δ 2,63 (dd, 1H, $J = 4,8$ e 18,2 Hz), 2,88 (m, 2H), 3,02 (dd, 1H, $J = 8,5$ e 18,2 Hz), 3,37 (sl, 1H, OH), 3,75 (m, 2H), 4,56 (dd, 1H, $J = 4,8$ e 8,4 Hz), 7,18 – 7,32 (m, 5H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, E-7.3): δ 33,4; 37,0; 40,0; 66,7; 126,8; 128,6; 128,8; 137,4; 173,9; 178,4.

(3*R*,4*R*)-3,4-Diidróxi-1-fenetilpirrolidina-2,5-diona (124)



Rendimento: 97%

Característica: sólido branco

Ponto de fusão = 190-191 °C; p.f. (lit.) = 190-192 °C

$[\alpha]_D^{28} = +152,2$ (c 0,018, MeOH) ; $[\alpha]_D^{27}$ (lit.) = +156,6 (c 0,02,

MeOH)

Dados Espectroscópicos:

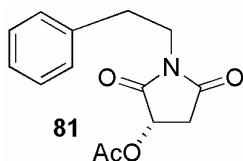
IV (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$, E-8.1): 3377; 3028; 2940; 1720; 1696; 1348; 1102; 1020; 748; 699.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-D₆, E-8.2): δ 2,72 – 2,87 (m, 2H), 3,51 – 3,66 (m, 2H), 4,25 (d, 2H, $J = 4,7$ Hz), 6,26 – 6,31 (m, 2H), 7,16 – 7,32 (m, 5H).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-D₆, E-8.3): δ 33,2; 38,5; 74,7; 127,0; 128,9; 129,1; 138,4; 174,9.

Procedimento Geral para acetilação das imidas 80 e 124

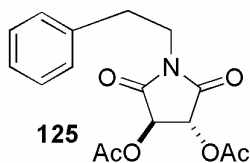
Em um balão de 25 mL, foram pesados 0,86 g (3,90 mmol) da imida **80**. Adicionaram-se 7,0 mL de CH₂Cl₂ seco, 1,5 mL (10,81 mmol) de Et₃N, 0,9 mL (9,64 mmol) de anidrido acético e 0,05 g (0,42 mmol) de DMAP. A reação foi mantida sob agitação magnética por 2 horas à temperatura ambiente. Diluiu-se com 10 mL de água destilada e extraiu-se 2 vezes com CH₂Cl₂. A fase orgânica foi lavada com 10 mL de HCl 10%, 10 mL de solução saturada de NaHCO₃ e 10 mL de solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O sólido roxo formado foi imediatamente cromatografado em alumina, com eluição inicial de 30% de acetato de etila em hexano até 50 % dos mesmos solventes.

Acetato de (S)-2,5-dioxo-1-fenetilpirrolidin-3-ila (81)**Rendimento:** 80%**Característica:** sólido branco**Ponto de fusão** = 95-97 °C; p.f. (lit.) = 97-99 °C $[\alpha]_D^{28} = -18,2$ (c 1,1, CHCl₃) ; $[\alpha]_D^{25}$ (lit.) = -19,6 (c 1,3, CHCl₃)**Dados Espectroscópicos:**

IV (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$, E-9.1): 3026, 2944, 1745, 1716, 1441, 1413, 1246, 1228, 1150, 753, 703.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, E-9.2): δ 2,16 (s, 3H), 2,60 (dd, 1H, $J = 4,8$ e $18,3$ Hz), 2,88 – 2,94 (m, 2H), 3,10 (dd, 1H, $J = 8,7$ e $18,3$ Hz), 3,76 – 3,83 (m, 2H), 5,36 (dd, 1H, $J = 4,8$ e $8,7$ Hz), 7,20 – 7,33 (m, 5H).

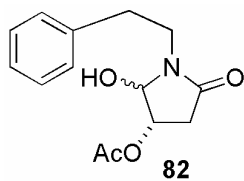
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, E-9.3): δ 20,4; 33,2; 35,5; 40,0; 67,2; 126,7; 128,4; 128,7; 137,3; 169,7; 172,8; 173,1.

Diacetóxi-imida 125**Rendimento:** 78%**Característica:** sólido branco**Dados Espectroscópicos:**

IV (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$, E-10.1): 3036; 2924; 1756; 1725; 1407; 1375; 1231; 1153; 1072; 1042; 759; 703.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-10.2): δ 2,19 (s, 6H), 2,93 (t, 2H, $J = 7,9$ Hz), 3,70 – 3,90 (m, 2H), 5,46 (s, 2H), 7,20 – 7,34 (m, 5H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-10.3): δ 20,2; 33,1; 40,4; 72,4; 126,7; 128,5; 128,7; 137,0; 169,0; 169,7.

Acetato de (S)-2-hidróxi-5-oxo-1-fenetilpirrolidin-3-ila (82)

A uma solução de 0,50 g (1,92 mmol) da imida **81** em 7,0 mL de diclorometano seco e 3,0 mL de metanol seco, foi adicionado o NaBH_4 (0,15 g, 3,83 mmol) à -40 °C. A solução foi agitada por 5 horas à -10 °C e interrompida com a adição

de 10 mL de água destilada. A mistura reacional foi extraída com diclorometano e as fases orgânicas reunidas, secas com Na_2SO_4 anidro, filtradas e concentradas. Após purificação por coluna cromatográfica a hidróxi lactama **82** foi obtida em 40% de rendimento, como um sólido branco.

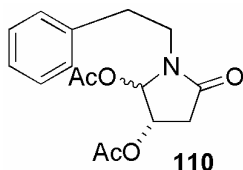
Dados Espectroscópicos:

IV (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$, E-11.1): 3412; 3031; 2933; 1740; 1727; 1656; 1249; 1087; 755; 703..

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-11.2): δ 2,02 (s, 3H); 2,08 (s, 3H); 2,58 - 2,63 (m, 1H); 2,80 - 2,97 (m, 3H); 3,35 – 3,47 (m, 1H); 3,66 – 3,80 (m, 1H); 4,82 (s, 1H,

isômero *trans*); 4,93 (dd, 1H, $J = 1,3$ e 6,8 Hz, isômero *cis*); 5,03 – 5,10 (m, 1H); 7,17 – 7,31 (m, 5H).

Acetato de (S)-2-acetóxi-5-oxo-1-fenetilpirrolidin-3-ila (**110**)



A uma solução de 0,20 g (0,76 mmol) da hidróxi lactama **82**, em 5,0 mL de diclorometano, foram adicionados 0,11 mL de anidrido acético (1,14 mmol), 0,12 mL de trietilamina (0,84 mmol) e quantidade catalítica de DMAP (10 mol%), mantendo-se a solução sob agitação magnética por 24 horas à temperatura ambiente. Transcorridas as 24 horas, diluiu-se a solução com 15 mL de diclorometano. A fase orgânica foi sucessivamente lavada com 10 mL de solução de HCl 10%, 10 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio e 10 mL de solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada, fornecendo 0,09 g (40%) da α -acilóxi lactama **110**, como um óleo incolor.

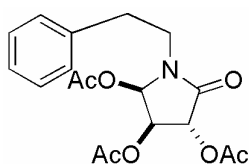
Dados Espectroscópicos:

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-12.1): δ 2,04 (s, 3H, isômero *cis*); 2,05 (s, 3H, isômero *trans*), 2,08 (s, 3H, isômero *trans*), 2,09 (s, 3H, isômero *cis*); 2,34 (d, 1H, $J = 18$ Hz); 2,59 (dd, 1H, $J = 9,0$ e 16,7 Hz); 2,70 (dd, 1H, $J = 8,4$ e 16,7 Hz); 2,75 – 3,00 (m, 2H); 3,22 – 3,38 (m, 1H); 3,71 – 3,89 (m, 1H); 5,06 (d, 1H, $J = 6,2$ Hz, isômero *trans*); 5,18 (td, 1H, $J = 5,2$ e 8,8 Hz); 6,01 (s, 1H, isômero *trans*); 6,21 (d, 1H, 5,2 Hz); 7,19 – 7,33 (m, 5H).

Redução da imida **124 - Método A:** A uma solução de 3,53 g da imida **124** (15,0 mmol) em 45 mL de metanol seco, a -10 °C, foram adicionados 0,62 g (16,5 mmol) de NaBH_4 , em pequenas porções. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética por 2 horas a -10 °C e interrompida com a adição de 15 mL de solução saturada de NaHCO_3 e agitada vigorosamente por mais 20 minutos. O precipitado formado foi removido por filtração em funil de Büchner. O filtrado foi concentrado à pressão reduzida em evaporador rotatório. O óleo resultante foi dissolvido em 22 mL de piridina e 11 mL de anidrido acético e adicionou-se 0,10 g de DMAP, levando-se ao refrigerador por uma noite. À mistura reacional foi

adicionada uma mistura de gelo/água destilada (120 mL), seguida de extração com acetato de etila (3 x 50 mL). As fases orgânicas foram reunidas e lavadas com água destilada (3 x 50 mL), solução saturada de NaHCO₃ (50 mL), secas com sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas em evaporador rotatório. O óleo resultante foi purificado por coluna cromatográfica (70% acetato de etila em hexano), fornecendo a triacetoxilactama **111**, em 80% de rendimento, como um óleo incolor.

Triacetoxilactama **111** *cis,trans*



111 *cis,trans*

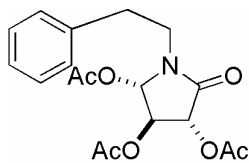
Dados Espectroscópicos:

IV (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$, E-13.1): 2942; 1754; 1737; 1372; 703.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, E-13.2): δ 2,05 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,79 – 2,99 (m, 2H), 3,31 – 3,41 (m, 1H), 3,74 – 3,84 (m, 1H), 5,24 (dd, $J = 5,4$ e $8,1$ Hz, 1H), 5,69 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,13 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,18 – 7,35 (m, 5H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, E-13.3): δ 20,2; 20,4; 20,5; 33,6; 43,4; 70,6; 70,7; 79,1; 126,7; 128,5; 137,5; 167,6; 169,5; 169,7; 170,0.

Triacetoxilactama **111** *trans,trans*

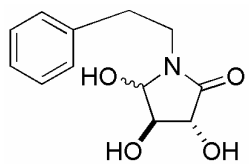


111 *trans,trans*

Dados Espectroscópicos:

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, E-13.2): δ 2,10 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,79 – 2,99 (m, 2H), 3,17 – 3,28 (m, 1H), (m, 1H), 5,13 (dd, $J = 1,8$ e $3,9$ Hz, 1H), (d, $J =$ Hz, 1H), 6,0 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,18 – 7,35 (m, 5H).

Composto **126**

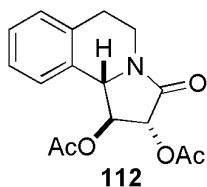


126

Método B: A uma solução de 2,35 g da imida **124** (10,0 mmol) em 23,0 mL de EtOH absoluto, à -5 °C, foram adicionados 0,75 g (20,0 mmol) de NaBH₄, em pequenas

porções. Em seguida, foram adicionados 8,0 mL de uma solução etanólica 1N de H_2SO_4 , gota a gota, durante 1 hora e 30 minutos. A mistura reacional foi então mantida por mais 1 hora sob agitação magnética. Transcorrido o tempo reacional, foram adicionados 28 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio. O sólido formado foi removido por filtração. O filtrado foi extraído com CH_2Cl_2 (4 x 50 mL). As fases orgânicas foram reunidas, secas com Na_2SO_4 anidro, filtradas e concentradas em evaporador rotatório. Obteve-se o triol **126** como um sólido branco, em 50% de rendimento, que foi utilizado na etapa seguinte sem purificação.

(1S,2R,10bS)-1,2-Diacetóxi-1,2,5,6,10b-hexaidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-ona (112)



A uma suspensão de 0,16 g de NbCl_5 (0,6 mmol) em 2,0 mL de diclorometano seco, à 0 °C, adicionou-se a lactama **111** (0,36 g, 1,0 mmol), diluída em 3,0 mL de diclorometano seco. Retirou-se o banho de gelo e deixou-se a temperatura subir à TA. Manteve-se a mistura reacional sob agitação magnética por aproximadamente 3 horas (acompanhada por CCD). Ao término desse tempo, dilui-se com 10 mL de CH_2Cl_2 e a reação foi interrompida pela adição de 10 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio. Agitou-se por mais 5 minutos. Lavou-se a fase orgânica com água destilada (2 x 15 mL). Secou-se com Na_2SO_4 , filtrou-se e concentrou-se. O produto ciclizado **112** foi isolado como um sólido incolor cristalino, em rendimento quantitativo, após recristalização em hexano/acetato de etila. p.f. = 185 °C; p.f. (lit.) = 185-6 °C; $[\alpha]_D = +90,3$ (c 1, CH_2Cl_2) ; $[\alpha]_D$ (lit.) = +90,0 (c 1, CH_2Cl_2)

Dados Espectroscópicos:

IV (KBr, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$, E-14.1): 3029; 2948; 2866; 1745; 1721; 745.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-14.2): δ 2,13 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,79 (dt, 1H, $J = 3,5$ e 15,7 Hz), 2,94 - 3,05 (m, 1H), 3,08 - 3,17 (m, 1H), 4,34 (ddd, 1H, $J = 2,4, 5,2$

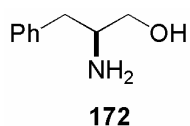
e 12, 2 Hz), 4,83 (d, 1H, $J = 7,0$ Hz), 5,42 (t, 1H, $J =$ Hz), 5,66 (dd, 1H, $J = 7,3$ Hz), 5,67 (dd, 1H, $J = 1,0$ e 7,3 Hz), 7,14 – 7,18 (m, 2H), 7,22 – 7,27 (m, 2H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-14.3): δ 20,5; 20,8; 28,0; 37,0; 56,3; 75,2; 78,3; 124,4; 127,1; 127,7; 129,3; 133,2; 133,4; 165,2; 169,8; 170,1.

Capítulo III

5.3 – Estudo Metodológico da Reação de Adição Aldólica de Enolatos de Nióbio à Aldeídos e Iminas

(S)-2-Amino-3-fenilpropanol (**172**)



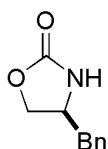
A uma suspensão de 10,0 g (150,0 mmol) de NaBH_4 em 100 mL de THF seco, adicionaram-se 15,1 g (100,0 mmol) da (*L*)-fenilalanina. Baixou-se a temperatura à 0°C para a adição, gota-a-gota, de uma mistura de H_2SO_4 em éter etílico (6,6 mL de H_2SO_4 /13,4 mL de Et_2O), cuidando para que a temperatura da reação, durante a adição, não ultrapasse 20 °C. Após a adição da solução, manteve-se por mais 20 minutos no banho de gelo, o qual foi retirado, e a reação foi mantida sob agitação magnética por 24 horas à temperatura ambiente. Transcorrido este tempo, adicionaram-se 10,0 mL de MeOH, cuidadosamente, reduziu-se o volume da solução à metade à pressão reduzida (rota evaporador) e adicionaram-se 50,0 mL de solução de KOH 5M. Tornou-se a evaporar o solvente com ponto de ebulição inferior a 100 °C. Refluxou-se a solução resultante por 3 horas. Em seguida, resfriou-se e filtrou-se sob Celite®, lavando com várias porções de água destilada. As frações aquosas foram extraídas (3 x 50 mL) com CH_2Cl_2 . Secou-se a fase orgânica com Na_2SO_4 anidro, filtrou-se e concentrou-se em evaporador rotatório. O sólido formado foi recristalizado com hexano e acetato de etila, fornecendo o aminoálcool **172** como um sólido branco, em 92% de rendimento. Ponto de fusão = 92-93 °C; pf (lit.) = 92-94 °C; $[\alpha]_D = -23,2$ (c 1,2 1N HCl); $[\alpha]_D$ (lit.) = -22,8 (c 1,2 1N HCl)

Dados Espectroscópicos:

IV (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$, E-15.1): 3357; 3299; 3026; 1578; 1493; 1454; 1339; 1065; 753; 699; 592; 554.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-15.2): δ 2,37 (sl, 3H), 2,51 (dd, 1H, $J = 8,7$ e 13,5 Hz), 2,79 (dd, 1H, $J = 5,1$ e 13,5 Hz), 3,06 – 3,18 (m, 1H), 3,39 (dd, 1H, $J = 7,2$ e 10,8 Hz), 3,63 (dd, 1H, $J = 3,9$ e 10,8 Hz), 7,12 – 7,38 (m, 5H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-15.3): δ 40,6; 54,1; 66,0; 126,4; 128,6; 129,2; 138,5.

(S)-4-Benziloxazolidin-2-ona (151)

Em um balão de 100 mL, pesaram-se 3,00 g (19,9 mmol) do aminoálcool **172**. Adicionaram-se 25,0 mL de dietilcarbonato, 1,0 mL de MeOH seco e 0,05 g de sódio metálico. Refluxou-se por 24 horas. Em seguida, adicionaram-se 25 mL de KOH 3N e refluxou-se por mais 3 horas. Esfriou-se à temperatura ambiente. Extraiu-se com éter etílico ou CH_2Cl_2 (3 x 50,0 mL), secou-se com Na_2SO_4 anidro, filtrou-se e concentrou-se em rota evaporador. O sólido resultante foi recristalizado em hexano/acetato de etila, fornecendo 2,81 g da oxazolidinona **151**, em 80% de rendimento. Ponto de fusão = 87-88 °C; p.f. (lit.) = 89-91 °C ; $[\alpha]_D = -63,5$ (c 3,3 CHCl_3); $[\alpha]_D$ (lit.) = -63,0 (c 3,3 CHCl_3)

Dados Espectroscópicos:

IV (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$, E-16.1): 3284; 2924; 1752; 1709; 1205; 1245; 1021; 758; 708.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-16.2): δ 2,80 – 2,95 (m, 2H), 4,02 – 4,18 (m, 2H), 4,38 – 4,50 (m, 1H), 5,85 (sl, 1H, OH), 7,12 – 7,38 (m, 5H).

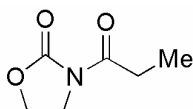
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-16.3): δ 41,2; 53,6; 69,4; 126,9; 128,6; 128,8; 135,7; 159,5.

Procedimento Geral para acilação de oxazolidinonas

Procedimento A: A uma solução de 1,00 g da oxazolidinona **150** (11,5 mmol), em 20,0 mL de CH₂Cl₂ seco, foram adicionados 0,18 g (1,5 mmol) de DMAP. Em seguida, foram adicionados 1,12 mL (15,0 mmol) de ácido propiônico e 3,1 g (15,0 mmol) de DCC. A reação foi mantida sob agitação magnética por 10 minutos à 0° C e 3 horas à temperatura ambiente. O sólido formado foi removido por filtração a vácuo, lavando-se o precipitado com CH₂Cl₂. O filtrado foi lavado com 30 mL de solução saturada de NaHCO₃. A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄, filtrada e o solvente foi retirado em evaporador rotatório. O sólido branco isolado foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel (40% acetato/ hexano), fornecendo 1,63 g da *N*-propiloxazolidinona **149**, em rendimento quantitativo.

Procedimento B: A uma solução de 2,64 g da (*S*)-oxazolidinona **151** (15,0 mmol) em 50,00 mL de THF seco, à -78 °C, foram adicionados, gota-a-gota, 6,00 mL de *n*-BuLi em hexano (15,1 mmol) por aproximadamente 10 minutos. Em seguida, adicionou-se 1,43 mL de cloreto de propionila previamente destilado. A reação foi mantida sob agitação magnética por 30 minutos à -78 °C, e mais 1 hora a temperatura ambiente. Ao término da reação, foram adicionados 10 ml de solução saturada de cloreto de amônio e o THF removido em evaporador rotatório. A solução resultante foi extraída com diclorometano (3 X 15 mL). As fases orgânicas foram reunidas e lavadas sucessivamente com 10 mL de solução aquosa de NaOH 1M e 10 mL de solução saturada de cloreto de sódio, secas com Na₂SO₄, filtradas e concentradas em evaporador rotatório. O sólido resultante foi recristalizado em hexano à 0 °C, fornecendo 2,60 g da (*S*)-*N*-propioniloxazolidinona **131**, em 85% de rendimento.

3-Propioniloxazolidin-2-ona (**149**)



149

Procedimento A: rendimento quantitativo

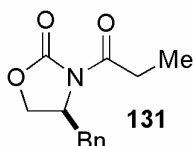
Dados Espectroscópicos:

IV (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$, E-17.1): 2992; 2923; 1768; 1699; 1388; 1366; 1263; 1127; 1083; 1046; 941; 808; 760; 695.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, E-17.2): δ 1,17 (t, 3H, *J* = 7,3 Hz), 2,94 (q, 2H, *J* = 7,4 Hz), 4,03 (t, 2H, *J* = 8,2 Hz), 4,42 (t, 2H, *J* = 8,2 Hz).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, E-17.3): δ 8,1; 28,5; 42,3; 61,9; 153,5; 174,0.

(S)-4-Benzil-3-propioniloxazolidin-2-ona (131)



Procedimento A: 92% de rendimento

Procedimento B: 85% de rendimento

Característica: sólido branco

Ponto de fusão = 44-45 °C; p.f. (lit.) = 44-46 °C; [α]_D = + 99,0 (c 1,01; EtOH); [α]_D (lit.) = +99,5 (c 1,01, EtOH)

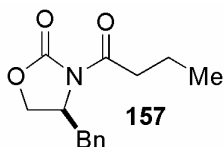
Dados Epectroscópicos:

IV (KBr, ν_{max}/cm⁻¹, E-18.1): 2983; 2940; 1785; 1702; 1392; 1220; 760; 738; 699.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, E-18.2): δ 1,21 (t, 3H, *J* = 7,4 Hz), 2,77 (dd, 1H, *J* = 9,6 e 13,4 Hz), 2,85 – 3,06 (m, 2H), 3,30 (dd, 1H, *J* = 3,3 e 13,3 Hz), 4,14 – 4,23 (m, 2H), 4,63 – 4,71 (m, 1H), 7,15 – 7,40 (m, 5H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, E-18.3): δ 8,2; 29,1; 37,8; 55,0; 66,1; 127,2; 128,8; 129,3; 135,2; 153,4; 173,9.

(S)-4-Benzil-3-butiriloxazolidin-2-ona (157)



Procedimento A: 89%

Característica: óleo incolor

Dados Epectroscópicos:

IV (KBr, ν_{max}/cm⁻¹, E-19.1): 3029; 2965; 2875; 1781, 1700; 1454; 1388, 1094; 703.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-19.2): δ 1,01 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz), 1,72 (st, 2H, $J = 7,2$ Hz), 2,77 (dd, 1H, $J = 9,5$ e 13,3 Hz), 2,82 – 3,02 (m, 2H), 3,30 (dd, 1H, $J = 3,3$ e 13,3 Hz), 4,14 – 4,23 (m, 2H), 4,64 – 4,72 (m, 1H), 7,20 – 7,37 (m, 5H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-19.3): δ 13,6; 17,6; 37,3; 37,8; 55,0; 66,1; 127,2; 128,8; 129,4; 135,2; 153,4; 173,1.

Procedimento Geral para reação de adição aldólica com a oxazolidinona aquiral 149

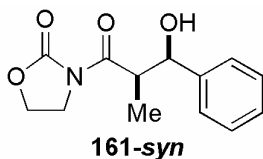
Em um balão seco, pesou-se o NbCl_5 (0,35 g, 1,3 mmol) sob atmosfera de argônio e adicionou-se 2,0 mL de CH_2Cl_2 seco. Baixou-se a temperatura à 0 °C. Em seguida, adicionou-se a oxazolidinona **149** (0,14 g, 1,0 mmol) diluída em 1,0 mL de CH_2Cl_2 . Após 5 minutos de agitação, adicionou-se a Et_3N (0,35 mL, 2,5 mmol), gota-a-gota, observando-se a formação de uma névoa branca e o escurecimento da solução. Após 5 minutos à 0 °C, adicionou-se o aldeído (1,1 mmol) diluído em 0,5 mL de CH_2Cl_2 seco, quando sólidos. O consumo da oxazolidinona **149** foi acompanhado por CCD. Transcorrido o tempo reacional, adicionaram-se 5,0 mL de solução saturada de NH_4Cl . Extraíu-se a fase aquosa com éter etílico ou diclorometano (3 x 10 mL). As fases orgânicas foram reunidas e lavadas com 15 mL de solução saturada de NaCl , secas com Na_2SO_4 anidro, filtradas e concentradas em evaporador rotatório. O óleo resultante foi purificado por cromatografia em coluna (sílica gel), com eluição de 30% acetato de etila/hexano. Os rendimentos e as estereosseletividades variaram conforme descrito no texto.

Aldeído: Benzaldeído

Rendimento: 65-85%

Proporção *syn/anti* = 70:30 a 89:11

Característica: óleo viscoso e incolor

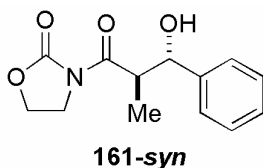
Composto 161 *syn*

Dados Espectroscópicos:

IV (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$, E-20.1): 3492; 2983; 2924; 1777; 1694; 1390; 1217; 1038; 1000; 949; 760; 703.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-20.2): δ 1,14 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz), 3,10 (sl, 1H, OH), 3,90 – 4,04 (m, 2H), 4,10 (qd, 1H, $J = 3,9$ e 7,0 Hz), 4,31 – 4,44 (m, 2H), 5,10 (d, 1H, $J = 3,9$ Hz), 7,24 – 7,37 (m, 5H, $J = \text{Hz}$).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-20.3): δ 10,4; 42,6; 44,2; 61,9; 73,5; 126,0; 127,4; 128,2; 141,2; 153,1; 176,8.

Composto 161 *trans*

Dados Espectroscópicos:

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-20.2): δ 1,03 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz), 3,10 (sl, 1H, OH), 3,90 – 4,06 (m, 2H), 4,27 (qd, 1H, $J = 7,0$ e 8,4 Hz), 4,31 – 4,44 (m, 2H), 4,78 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz),

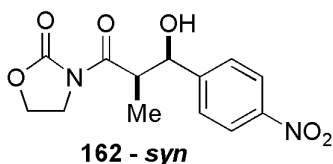
7,24 – 7,37 (m, 5H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-20.3): δ 14,7; 42,7; 44,3; 61,9; 77,1; 126,7; 127,4; 128,5; 141,7; 153,1; 176,5.

Aldeído: *p*-Nitrobenzaldeído

Rendimento: 65%

Proporção *syn/anti* = 70:30

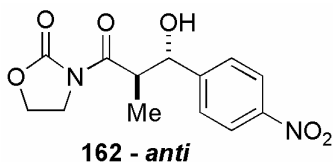
Composto 162a *syn*

Dados Espectroscópicos:

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-22.1): δ 1,07 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz, isômero *syn*), 3,62 (sl, 1H, OH), 4,01 – 4,14 (m,

2H); (qn, 1H, $J = 7,0$ Hz), 4,40 – 4,50 (m, 2H), 5,29 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz, isômero *syn*), 7,62 (d, 2H, $J = 8,9$ Hz, isômero *syn*), 8,19 (d, 2H, $J = 8,9$ Hz, isômero *syn*).

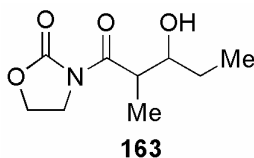
Composto 162a *anti*



Dados Espectroscópicos:

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-22.1): δ 1,12 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz, isômero *anti*), 3,62 (sl, 1H, OH), 4,01 – 4,14 (m, 2H); 4,40 – 4,50 (m, 2H), 4,92 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz, isômero *anti*), 7,57 (d, 2H, $J = 8,9$ Hz, isômero *anti*), 8,21 (d, 2H, $J = 8,9$ Hz, isômero *anti*).

Composto 163



Rendimento: 36%

Proporção *syn/anti* = 86:14

Característica: óleo incolor

Dados Espectroscópicos:

IV (KBr, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$, E-23.1): 3470; 2969; 2934; 1777; 1696; 1389; 1224; 1118; 1041; 762; 700.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-23.2): δ 0,98 (t, 3H, *syn*), 1,07 (d, 3H, $J = 7,5$ Hz, *anti*), 1,20 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz, *syn*), 3,39 – 1,62 (m, 2H), 2,34 (sl, 1H, OH), 3,80 – 3,91 (m, 2H), 4,01 – 4,07 (m, 2H), 4,44 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz).

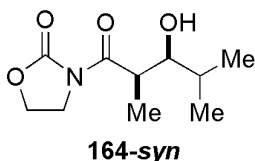
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-23.3): δ 10,1; 10,4; 26,7; 41,4; 42,6; 61,9; 73,1; 75,5 (isômero *anti*); 153,2; 177,5.

Aldeído: Isobutiraldeído

Rendimento: 38%

Proporção *syn/anti* = 81:19

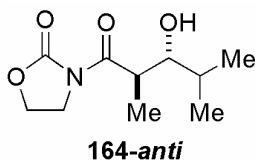
Característica: óleo incolor

Composto 164 *syn***Dados Espectroscópicos:**

IV (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$, E-24.1): 3507; 2966; 1777; 1697; 1390; 1222; 1040; 998; 761; 700.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-24.2): δ 0,91 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 1,03 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 1,19 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz), 1,71 (ds, 1H, $J = 6,6$ e 8,8 Hz), 2,84 (sl, 1H, OH), 3,55 (dd, 1H, $J = 2,6$ e 8,4 Hz), 3,96 – 4,09 (m, 3H), 4,40 – 4,46 (m, 2H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-24.3): δ 9,6; 18,7; 19,1; 30,7; 39,4; 42,6; 61,9; 76,6; 153,0; 177,7.

Composto 164 *anti***Dados Espectroscópicos:**

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-24.2): δ 0,94 (d, 3H, $J = 7,4$ Hz), 0,97 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz), 1,20 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz), 1,77 – 1,84 (m, 1H), 2,84 (sl, 1H, OH), 3,50 (dd, 1H, $J = 4,4$ e 7,5 Hz), 3,96 – 4,09 (m, 3H), 4,40 – 4,46 (m, 2H).

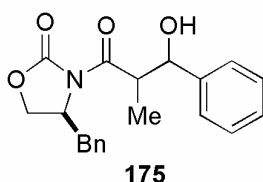
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-24.3): δ 9,6; 14,8; 15,4; 20,0; 30,2; 40,2; 43,4; 78,7; 153,2; 177,1.

Procedimento geral para a geração de enolatos quirais de nióbio da oxazolidinona (S)-131 e posterior adição a aldeídos

Propionaldeído: Em um balão seco e sob atmosfera de argônio, pesou-se o NbCl_5 (0,15 g, 0,56 mmol) e adicionou-se 1,0 mL de CH_2Cl_2 seco. A esta suspensão, à 0 °C, adicionou-se a oxazolidinona **131** (0,10 g, 0,43 mmol), diluída em 0,5 mL de CH_2Cl_2 seco. Após 5 minutos de agitação, adicionou-se a Et_3N (0,19 mL, 1,08 mmol), gota-a-gota, observando-se a formação de uma névoa branca e o escurecimento da solução. A mistura reacional foi mantida sob

agitação magnética por 1 hora, à 0 °C, para a formação do enolato. Após este tempo, adicionou-se o aldeído (0,06 mL, 0,86 mmol), deixando sob agitação por 6 horas à 0 °C e 15 horas à temperatura ambiente. Transcorrido o tempo, adicionaram-se 5,0 mL de solução saturada de NH₄Cl. Diluiu-se com 5 mL de éter etílico e extraiu-se a fase aquosa com éter etílico (3 x 10mL). As fases etéreas foram lavadas com 10 mL de solução saturada de cloreto de sódio, secas com Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas em evaporador rotatório. O óleo resultante foi purificado por cromatografia em coluna (sílica gel) com eluição de 25% acetato de etila/hexano, fornecendo o produto **176** como um óleo amarelado, em 75% de rendimento, baseado na sobra de oxazolidinona.

Produto de Aldol 175



Rendimento: 70%

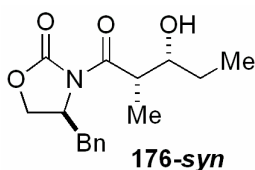
Proporção *syn/anti* = 87:13

Característica: óleo incolor

Dados Espectroscópicos:

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, E-25.1): δ 1,04 (d, 3H, *J* = 7,0 Hz, isômero *anti*), 1,15 (d, 3H, *J* = 7,0 Hz, isômero *syn*), 2,37 (sl, 1H, OH), 2,52 (dd, 1H, *J* = 9,5 e 13,5 Hz, isômero *anti*), 2,70 (dd, 1H, *J* = 9,5 e 13,5 Hz, isômero *syn*), 3,05 (dd, 1H, *J* = 3,1 e 13,5 Hz, isômero *anti*), 3,17 (dd, 1H, *J* = 3,3 e 13,4 Hz, isômero *syn*), 3,96 – 4,14 (m, 3H), 4,47 – 4,55 (m, 1H), 4,75 (d, 1H, *J* = 7,9 Hz, isômero *anti*), 5,02 (d, 1H, *J* = 4,0 Hz, isômero *syn*), 7,10 – 7,39 (m, 10H).

[(4S)-(2S,3R)]-3-(1-Oxo-2-metil-3-hidroxi-pentil)-4-(benzil)-2-oxazolidinona (176-*syn*)



Rendimento: 75% baseado na sobra de oxazolidinona

Aspecto: óleo incolor

Proporção *syn/anti* = 94:6

Dados Espectroscópicos:

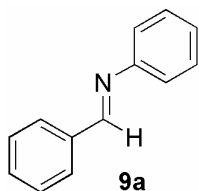
IV (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$, E-26.1): 3510; 3029; 2967;2878; 1779; 1694; 1455; 1387; 1211; 1113; 971; 703.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-26.2): δ 0,98 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz), 1,20 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz, isômero *anti*), 1,25 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz, isômero *syn*), 1,40 – 1,66 (m, 2H), 2,63 (sl, 1H, OH), 2,79 (dd, 1H, $J = 9,4$ e 13,4 Hz), 3,25 (dd, 1H, $J = 3,3$ e 13,4 Hz), 3,75 – 3,89 (m, 2H), 4,16 – 4,26 (m, 2H), 4,67 – 4,75 (m, 1H), 7,19 – 7,37 (m, 5H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-26.3): δ 10,4; 10,5; 26,8; 29,7 (*anti*); 37,8; 41,7; 55,1; 66,1; 73,0; 127,3; 128,8; 129,3; 134,9; 152,8; 177,3.

Procedimento geral para síntese de iminas

Em um erlenmeyer de 50 mL, contendo 20,0 mL de diclorometano e 15 mmol de sulfato de sódio anidro, adicionaram-se 10,0 mmol de aldeído e 10,0 mmol de amina primária. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética por 1-2 horas e, ao final deste tempo, a solução foi filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O sólido resultante foi recristalizado em hexano, fornecendo 1,72 g (9,5 mmol) da imina **9a**, como um sólido amarelo, em 95% de rendimento.

(E)-N-Benzilidenobenzenamina (9a)

Rendimento: 95%

Característica: sólido amarelo

Dados Espectroscópicos:

IV (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$, E-27.1): 1626, 1590, 1484, 1450, 1193, 1171, 761, 693.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-27.2): δ 7,19 – 7,25 (m, 3H), 7,36 – 7,41 (m, 2H), 7,45 – 7,48 (m, 3H), 7,88 – 7,92 (m, 2H), 8,44 (s, 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-27.3): δ 104,6; 120,8; 125,9; 128,7; 128,8; 129,1; 131,3; 136,1; 152,0; 160,3.

Procedimento geral para geração dos enolatos de nióbio de imida e subsequente reação com iminas

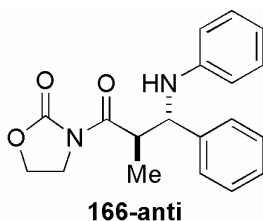
Em um balão seco, pesou-se o NbCl_5 (258,5 mg, 0,95 mmol) sob atmosfera de argônio e adicionou-se 1,0 mL de CH_2Cl_2 . Baixou-se a temperatura a 0 °C, e adicionou-se a oxazolidinona **149** (108,7 mg, 0,76 mmol) diluída em 1,0 mL de CH_2Cl_2 . Em seguida, adicionou-se a imina **9a** (183,0 mg, 1,0 mmol) diluída 0,5 mL de CH_2Cl_2 , e a Et_3N (0,15 mL, 1,1 mmol), gota-a-gota, observando-se a formação de névoa e o escurecimento da solução. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética por 1 hora a 0 °C. Transcorrido o tempo, adicionaram-se 5 mL de solução saturada de NH_4Cl . Diluíram-se com 5 mL de éter etílico. A fase aquosa foi extraída com éter etílico (3 x 10 mL). As fases etéreas foram lavadas com 15 mL de solução saturada de NaCl , secas com Na_2SO_4 anidro, filtradas e concentradas. O óleo resultante foi purificado através de coluna cromatográfica de sílica gel com eluição de 30% acetato de etila/hexano.

Rendimento: 80%

Proporção *syn/anti* = 1:3,5

Característica = óleo viscoso

Composto 166 *anti*



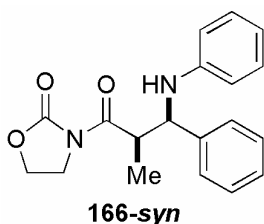
Dados Espectroscópicos:

IV (KBr, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$, E-28.1): 3369, 3061, 3032, 2976, 1763, 1695, 1391, 755, 699.

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , E-28.2): δ 1,11 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 1,60 (sl, 1H, NH); 3,77 – 4,03 (m, 2H), 4,20 – 4,37 (m, 2H), 4,43 (dq, 1H, $J = 7,2$ e 8,4 Hz), 4,58 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz, *anti*), 6,50 – 6,66 (m, 3H), 7,04 – 7,10 (m, 2H), 7,20 – 7,44 (m, 5H).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , E-28.3): 16,1; 42,3; 43,5; 61,7; 62,1; 113,7; 117,7; 126,8; 127,7; 128,4; 129,4; 146,8; 176,5.

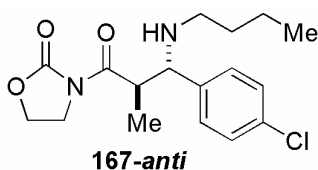
Composto 166 *syn*



Dados Espectroscópicos:

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , E-28.2): δ 1,14 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz), 1,60 (sl, 1H, NH); 3,77 – 4,03 (m, 2H), 4,20 – 4,37 (m, 2H), 4,83 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz), 6,50 – 6,66 (m, 3H), 7,04 – 7,10 (m, 2H), δ 7,20 – 7,44 (m, 5H).

Composto 167 *anti*



Rendimento: 65%

Proporção *syn/anti* = 1:8,5

Característica: óleo amarelo

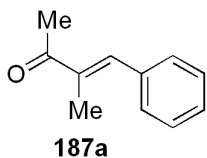
Dados Espectroscópicos:

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , E-29.1): δ 0,91 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz), 1,43 (d, 3H, $J = 7,2$ Hz); 1,24 – 1,63 (m, 4H); 1,67 (sl, 1H, NH), 2,74 – 2,95 (m, 2H), 3,67 (t, 2H, $J = 6,9$ Hz), 3,86 – 4,32 (m, 4H), 7,11 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,35 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , E-29.2): δ 13,8; 17,2; 20,2; 41,4; 42,0; 44,0; 47,4; 61,5; 127,4; 129,4; 134,0; 136,9; 152,1; 171,1.

Procedimento geral para a reação de cetonas com aldeídos

Em um balão de 25 mL, pesou-se o NbCl_5 (0,16 g, 0,6 mmol), sob atmosfera de argônio. Adicionou-se 1,0 mL do solvente seco apropriado. Adicionou-se 1,0 mmol da cetona. Manteve-se sob agitação magnética por 10 minutos à temperatura ambiente. Adicionou 1,0 mmol do aldeído diluído em 1,0 mL de solvente, quando sólido.

(E)-3-Metil-4-fenilbut-3-en-2-ona (187a)

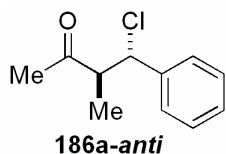
Rendimento: 90% (Tabela 9, página 129)

Característica: óleo incolor

Dados Espectroscópicos:

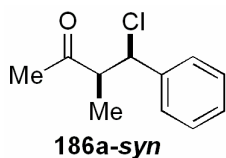
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-30.1): δ 2,05 (d, 3 H, $J = 1,4$ Hz), 2,47 (s, 3H), 7,30 – 7,43 (m, 5H), 7,52 (q, 1H, $J = 1,3$ Hz).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-30.2): δ 12,7; 25,6; 128,2; 129,5; 135,7; 137,4; 139,5; 200,0.

(3S,4S)-4-Cloro-3-metil-4-fenilbutan-2-ona (186a-anti)**Dados Espectroscópicos:**

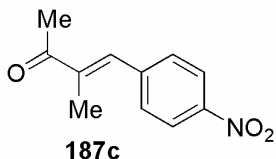
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-31.1): δ 0,84 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz), 2,34 (s, 3H), 3,31 (dq, 1H, $Jq = 7,0$ e $Jd = 10,7$ Hz), 4,98 (d, 1H, $J = 10,7$ Hz), 7,30 – 7,43 (m, 5H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-31.2): δ 15,5; 29,9; 54,5; 63,2; 127,5; 128,4; 128,6; 138,8; 209,4.

(3S,4R)-4-Cloro-3-metil-4-fenilbutan-2-ona (186a-syn)**Dados Espectroscópicos:**

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-31.1): δ 1,36 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz), 2,34 (s, 3H), 3,20 (dq, 1H, $Jq = 6,8$ e $Jd = 8,9$ Hz), 5,10 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 7,30 – 7,43 (m, 5H).

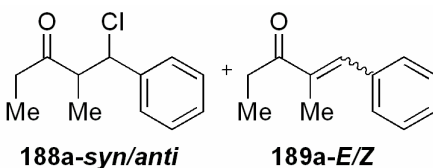
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-31.2): δ 14,5; 29,6; 54,8; 64,6; 128,1; 128,3; 128,5; 138,8; 209,4.

(E)-3-Metil-4-(4-nitrofenil)but-3-en-2-ona (187c)**Dados Espectroscópicos:**

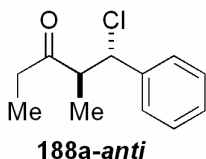
IV (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$, E-32.1): 3077, 2959, 1665, 1515, 1351, 740.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-32.2): δ 2,06 (d, 3 H, $J = 1,5$ Hz), 2,50 (s, 3H), 7,53 (sl, 1H), 7,57 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz), 8,28 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-32.3): δ 12,9; 25,7; 123,4; 130,1; 136,4; 140,3; 142,3; 147,0; 199,5.

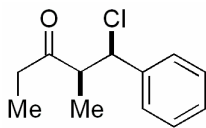
Mistura dos compostos 188a-syn/anti e 189a-E/Z**Dados Espectroscópicos:**

IV (filme, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$, E-33.1, mistura dos compostos 188a e 189a): 3034; 2978; 2927; 1718; 1668; 1454.

(3S,4S)-4-Cloro-3-metil-4-fenilbutan-2-ona (188a-anti)**Dados Espectroscópicos:**

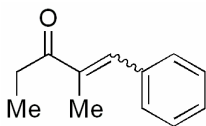
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-33.2): δ 0,82 (d, 3H, $J = 7,1$ Hz), 1,13 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz), 2,65 (q, 2H, $J = 7,4$ Hz), 3,31 (dq, 1H, $J = 7,1$ e 10,6 Hz), 4,99 (d, 1H, $J = 10,7$ Hz), 7,26 – 7,42 (m, 5H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-33.3): δ 7,4; 15,8; 36,5; 53,6; 63,5; 127,5; 128,6; 128,7; 129,6; 212,1.

(3S,4R)-4-Cloro-3-metil-4-fenilbutan-2-ona (188a-syn)**188a-syn****Dados Espectroscópicos:**

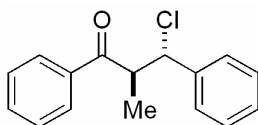
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, E-33.2): δ 0,80 (t, 3H, *J* = 7,2 Hz), 1,36 (d, 3H, *J* = 6,9 Hz), 2,85 (q, 2H, *J* = 7,2 Hz), 3,19 (dq, 1H, *J* = 6,9 e 9,5 Hz), 5,07 (d, 1H, *J* = 9,5 Hz), 7,26 – 7,42 (m, 5H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, E-33.3): δ 7,1; 15,3; 36,0; 54,3; 65,1; 127,2; 128,3; 128,5; 130,0; 211,8.

(E/Z)-2-Metil-1-fenilpent-1-en-3-ona (189a-E/Z)**189a-E/Z****Dados Espectroscópicos:**

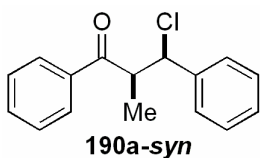
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, E-33.2, mistura 189a-E/Z): δ 0,96 (t, 3H, *J* = 7,2 Hz), 1,17 (t, 3H, *J* = 7,2 Hz), 1,36 (d, 3H, *J* = 6,9 Hz), 2,02 (d, 3H, *J* = 1,8 Hz), 2,07 (d, 3H, *J* = 1,4 Hz), 2,30 (q, 2H, *J* = 7,2 Hz), 2,38 (q, 2H, *J* = 7,2 Hz), 7,26 – 7,42 (m, 5H), 7,53 (q, 1H, *J* = 1,4 Hz, CH dupla ligação).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, E-33.3, mistura 189a-E/Z): δ 8,0; 8,8; 13,1; 21,5; 30,7; 35,3; 127,6; 128,0; 128,3; 135,9; 136,3; 138,1; 139,0; 139,9; 140,1; 202,9.

(2S,3S)-3-Cloro-2-metil-1,3-difenilpropan-1-ona (190a-anti)**190a-anti****Dados Espectroscópicos:**

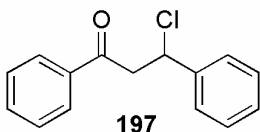
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, E-34.1): δ 0,95 (d, 3H, *J* = 7,0 Hz), 4,23 (dq, 1H, *J* = 7,0 e 10,4 Hz), 5,26 (d, 1H, *J* = 10,4 Hz), 7,32 – 7,64 (m, 8H), 8,06 – 8,09 (m, 2H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, E-34.2, mistura 189a-E/Z): δ 16,9; 48,8; 63,5; 127,6; 127,8; 128,3; 128,6; 133,1; 133,3; 136,3; 139,1; 201,2.

(2S,3R)-3-Cloro-2-metil-1,3-difenilpropan-1-ona (190a-syn)**Dados Espectroscópicos:**

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, E-34.1): δ 1,52 (d, 3H, *J* = 7,0 Hz), 4,19 (dq, 1H, *J* = 6,9 e 9,3 Hz), 5,27 (d, 1H, *J* = 9,7 Hz), 7,32 – 7,64 (m, 8H), 8,06 – 8,09 (m, 2H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, E-34.2, mistura 189a-E/Z): δ 16,8; 48,8; 65,6; 127,2; 127,7; 128,3; 128,4; 132,4; 132,6; 135,7; 140,3; 201,0.

3-Cloro-1,3-difenilpropan-1-ona (197)

Característica: sólido branco

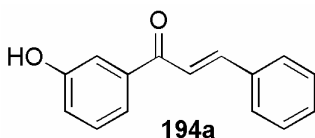
Ponto de fusão: 106-108 °C

Dados Espectroscópicos:

IV (KBr, ν_{max}/cm⁻¹, E-35.1): 1686; 1449; 1367; 757; 699.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, E-35.2): δ 3,60 (dd, 1H, *J* = 5,6 e 17,4 Hz), 3,95 (dd, 1H, *J* = 8,1 e 17,4 Hz), 5,61 (dd, 1H, *J* = 5,6 e 8,1 Hz), 7,27 – 7,61 (m, 8H), 7,93 – 7,97 (m, 2H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, E-35.3): δ 48,2; 57,5; 127,0; 128,1; 128,5; 128,6; 128,7; 133,5; 136,4; 141,0; 195,7.

(E)-1-(3-Hidroxifenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona (194a)

Rendimento: 78%

Característica: sólido amarelo

Dados Espectroscópicos:

IV (KBr, ν_{max}/cm⁻¹, E-36.1): 3210; 1664; 1575; 1303; 1261; 1198; 795; 759; 683.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, E-36.2): δ 6,78 (sl, 1H, OH), 7,14 (ddd, 1H, *J* = 0,9, 2,6 e 8,1 Hz), 7,35 – 7,43 (m, 4H), 7,51 (d, 1H, *J* = 15,8 Hz), 7,57 (ddd, 1H, *J* = 1,0, 1,6 e 7,7 Hz), 7,61 – 7,66 (m, 3H), 7,83 (d, 1H, *J* = 15,8 Hz).

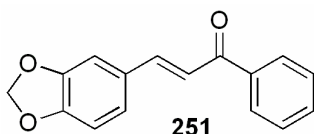
Capítulo 4

5.4 – Reações de Adição Conjugadas a Chalconas, mediadas por NbCl₅

Procedimento Geral para síntese de chalconas

Em um erlenmeyer de 50,0 mL, contendo uma solução de NaOH 10% (5,0 mL), adicionou-se a cetona (5,0 mmol), solubilizada em etanol absoluto (3,0 mL), e resfriou-se o sistema à 0 °C por 15 minutos. Em seguida, adicionou-se o aldeído (5,0 mmol). O banho de gelo foi retirado e manteve-se sob agitação magnética à temperatura ambiente durante a noite. Transcorrido o tempo reacional, a mistura foi neutralizada com solução de HCl 10%. O sólido obtido foi filtrado a vácuo e lavado com água destilada. Para as chalconas que não ficaram sólidas, após a neutralização, a mistura reacional foi extraída com clorofórmio (2 x 10 mL) e a fase orgânica seca com Na₂SO₄. Filtrou-se e concentrou-se em evaporador rotatório. As chalconas resultantes foram recristalizadas em etanol a quente quando sólidas, ou purificadas por coluna cromatográfica quando estas se apresentaram como um óleo.

(*E*)-3-(Benzo[d][1,3]dioxol-6-il)-1-fenilprop-2-en-1-ona (251)



Rendimento: 92%

Ponto de Fusão: 119-120 °C

Característica: sólido amarelo

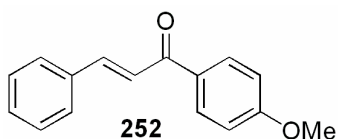
Dados Espectroscópicos:

IV (KBr, ν_{\max} /cm⁻¹, E-37.1): 3021; 2928; 1660; 1598; 1503; 1310; 1104; 770; 686.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-37.2): δ 6,02 (s, 2H), 6,84 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,11 (ddd, 1H, $J = 0,6, 1,8$ e $8,0$ Hz), 7,17 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz), 7,37 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz), 7,46 – 7,61 (m, 3H), 7,74 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz), 7,99 – 8,02 (m, 2H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-37.3): δ 101,6; 106,6; 108,6; 120,1; 125,2; 128,4; 128,6; 129,3; 132,6; 138,3; 144,7; 148,4; 149,9; 190,4.

(E)-1-(4-Metóxiifenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona (252)



Rendimento: 80%

Característica: sólido incolor

Ponto de Fusão: 105-6 °C

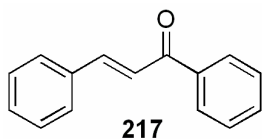
Dados Espectroscópicos:

IV (KBr, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$, E-38.1): 3057; 2976; 2936; 1655; 1602; 1573; 1338; 1260; 1226; 1189; 830; 763; 564.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-38.2): δ 3,88 (s, 3H), 6,96 – 7,01 (m, 2H), 7,39 – 7,43 (m, 3H), 7,55 (d, 1H, $J = 15,7$ Hz), 7,63 – 7,66 (m, 2H), 7,81 (d, 1H, $J = 15,7$ Hz), 8,02 – 8,07 (m, 2H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-38.3): δ 55,3; 113,7; 121,7; 128,2; 128,8; 130,2; 130,7; 130,9; 134,9; 143,8; 163,3; 188,5.

3-Fenilprop-2-en-1-ona (217)



Rendimento: 80%

Característica: sólido amarelo

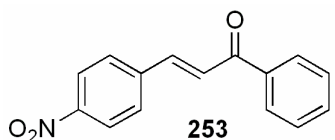
Dados Espectroscópicos:

IV (KBr, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$, E-39.1): 1662, 1605, 1576, 1448, 1340, 1218, 978, 746, 689.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, E-39.2): δ 7,40 – 7,66 (m, 9H), 7,82 (d, 1H, *J* = 15,8 Hz), 8,01 – 8,04 (m, 2H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, E-39.3): δ 121,4; 128,0 (2C); 128,1; 128,4; 130,0; 132,3; 134,3; 137,6; 144,1; 189,5 (C=O).

(E)-3-(4-Nitrofenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (253)



Rendimento: 85%

Ponto de Fusão: 162-164°C

Característica: sólido marrom

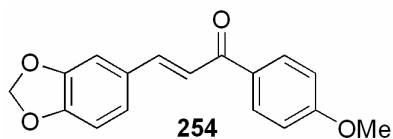
Dados Espectroscópicos:

IV (KBr, ν_{\max} /cm⁻¹, E-40.1): 1659; 1609; 1598; 1517; 1337; 1219; 1016; 984; 846; 747.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, E-40.2): δ 7,50 – 7,56 (m, 2H), 7,60 – 7,67 (m, 2H), 7,75 – 7,85 (m, 3H), 7,82 (d, 1H, *J* = 15,6 Hz), 8,02 – 8,06 (m, 2H), 8,25 – 8,30 (m, 2H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, E-40.3): δ 124,1; 125,6; 128,5; 128,8; 128,9; 133,3; 137,4; 141,0; 141,4; 148,5; 189,6.

(E)-3-(Benzo[d][1,3]dioxol-6-il)-1-(4-metóxfenil)prop-2-en-1-ona (254)



Rendimento: 90%

Ponto de Fusão: 134 °C

Característica: sólido amarelo

Dados Espectroscópicos:

IV (KBr, ν_{\max} /cm⁻¹, E-41.1): 2968; 2928; 1653; 1602; 1584; 1500; 1361; 1245; 1176; 1038; 812.

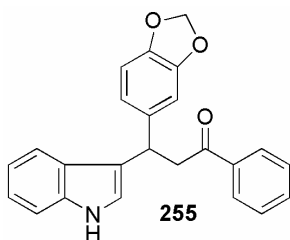
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-41.2): δ 3,89 (s, 3H), 6,02 (s, 2H), 6,84 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 6,88 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,12 (dd, 1H, $J = 1,8$ e 8,1 Hz), 7,17 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz), 7,39 (d, 1H, $J = 15,8$ Hz), 7,73 (d, 1H, $J = 15,8$ Hz), 8,2 (d, 2H, $J = 9,2$ Hz).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-41.3): δ 55,5; 101,6; 106,6; 108,6; 113,8; 119,8; 125,0; 129,5; 130,7; 131,2; 143,8; 148,3; 149,7; 163,3; 188,6.

Procedimento geral para adição de indol à chalconas

A uma solução de NbCl_5 (0,33 g, 1,2 mmol) em 10,0 mL de CH_3CN seca, foram adicionados 0,50 g de chalcona diluída em 5,0 mL de CH_3CN seca. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética por 10 minutos, à temperatura ambiente, para a complexação. Em seguida, foram adicionados, gota-a-gota, 0,26 g (2,2 mmol) de indol diluídos em 3,0 mL de CH_3CN seca. O consumo da chalcona foi acompanhado por CCD e, após 3 horas de reação, adicionaram-se 20 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio. A fase aquosa foi extraída com diclorometano (3 x 20 mL). As fases orgânicas reunidas foram lavadas com solução saturada de cloreto de sódio, secas com sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas em evaporador rotatório. O óleo resultante foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel, com eluição de 10-30% de acetato de etila em hexano.

3-(Benzo[d][1,3]dioxol-6-il)-3-(1H-indol-3-il)-1-fenilpropan-1-ona (255)



Rendimento: 95%

Ponto de Fusão: 136-137 °C

Característica: sólido vermelho

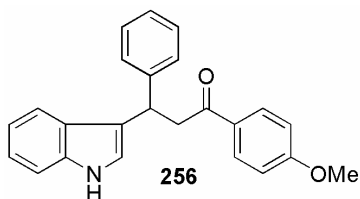
Dados Espectroscópicos:

IV (KBr, ν_{max} / cm^{-1} , E-42.1): 3410, 3056, 2887, 1678, 1486, 1244, 1038, 774, 689.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-42.2): δ 3,65 (dd, 1H, $J = 7,9$ e $16,6$ Hz), 3,76 (dd, 1H, $J = 6,7$ e $16,6$ Hz), 4,98 (t, 1H, $J = 7,0$ Hz), 6,69 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 6,79 (d, 1H, $J = 1,9$ Hz), 6,83 (ddd, 1H, $J = 0,5$, $1,9$ e $8,0$ Hz), 6,97 – 7,04 (m, 2H), 7,11 – 7,17 (m, 1H), 7,31 (dt, 1H, $J = 0,9$ e $8,1$ Hz), 7,40 – 7,45 (m, 3H), 7,51 – 7,57 (m, 1H), 7,91 – 7,94 (m, 2H), 8,00 (sl, 1H, NH).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-42.3): δ 38,0; 45,2; 100,7; 108,0; 108,3; 111,1; 119,2; 119,3; 119,4; 119,8; 120,7; 121,2; 121,8; 122,1; 126,5; 128,1; 128,6; 133,0; 136,6; 137,0; 138,2; 145,8; 147,5; 198,6.

3-(1H-Indol-3-il)-1-(4-metoxifenil)-3-fenilpropan-1-ona (256)



Rendimento: 83%

Ponto de Fusão: 173-174 °C

Característica: sólido amarelo claro

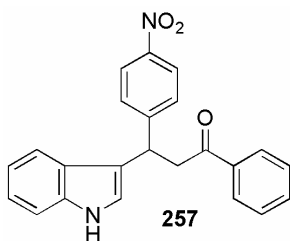
Dados Espectroscópicos:

IV (KBr, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$, E-43.1): 3432; 3062; 3020; 2923; 1665, 1599, 1459, 1260, 1171, 744.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-43.2): δ 3,65 (dd, 1H, $J = 7,7$ e $16,6$ Hz), 3,76 (dd, 1H, $J = 6,8$ e $16,4$ Hz), 3,83 (s, 3H), 5,05 (t, 1H, $J = 7,2$ Hz), 6,89 (d, 2H, $J = 8,9$ Hz), 6,96 – 7,02 (m, 2H), 7,10 – 7,17 (m, 2H), 7,21 – 7,35 (m, 5H), 7,42 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 7,91 (d, 2H, $J = 8,9$ Hz), 8,02 (sl, 1H, NH).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-43.3): δ 38,3; 44,8; 55,4; 111,1; 113,7; 119,3; 119,5; 121,4; 122,0; 126,2; 126,6; 127,8; 128,4; 130,1; 130,4; 136,6; 144,3; 163,4; 197,1.

3-(1H-Indol-3-il)-3-(4-nitrofenil)-1-fenilpropan-1-ona (257)



Rendimento: 92%

Ponto de Fusão: 168-169 °C

Característica: sólido vermelho claro

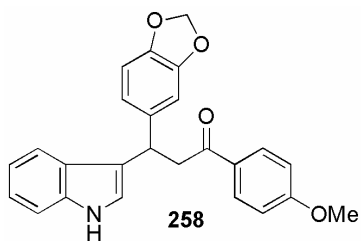
Dados Espectroscópicos:

IV (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$, E-44.1): 3397, 1683, 1596, 1508, 1343, 1265, 1107, 745, 690.

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- D_6 , E-44.2): δ 3,98 – 4,01 (m, 2H), 5,02 (t, 1H, $J = 7,0$ Hz), 6,91 (td, 1H, $J = 0,9$ e 7,9 Hz), 7,04 (td, 1H, $J = 0,9$ e 8,1 Hz), 7,32 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,44 – 7,54 (m, 4H), 7,04 (tt, 1H, $J = 1,4$ e 6,7 Hz), 7,72 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 8,04 (dd, 2H, $J = 1,4$ e 8,6 Hz), 8,10 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 10,97 (sl, 1H, NH).

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- D_6 , E-44.3): δ 37,3; 43,6; 111,4; 116,7; 118,4; 121,1; 122,2; 123,2; 126,0; 128,0; 128,6; 129,0; 133,1; 136,2; 136,5; 145,6; 153,4; 197,8.

3-(Benzo[d][1,3]dioxol-6-il)-3-(1H-indol-3-il)-1-(4-metóxfenil)propan-1-ona (258)



Rendimento: 70%

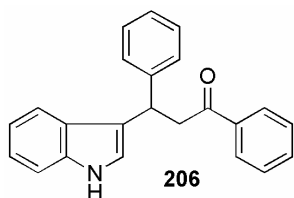
Característica: óleo vermelho

Dados Espectroscópicos:

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-45.1): δ 3,60 (dd, 1H, $J = 7,9$ e 16,5 Hz), 3,71 (dd, 1H, $J = 6,9$ e 16,5 Hz), 3,84 (s, 3H), 4,96 (t, 1H, $J = 7,2$ Hz), 6,68 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 6,78 – 6,84 (m, 2H), 6,89 (d, 2H, $J = 8,9$ Hz), 6,97 – 7,04 (m, 2H), 7,10 – 7,16 (m, 1H), 7,29 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 7,43 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 7,92 (d, 2H, $J = 8,9$ Hz), 8,04 (sl, 1H, NH).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-45.2): δ 37,7; 44,4; 55,0; 100,3; 107,6; 107,9; 110,6; 113,2; 118,8; 118,9; 1119,0; 120,3; 120,7; 121,6; 126,1; 129,7; 129,9; 136,1; 137,9; 145,3; 147,1; 162,9; 196,7 (C=O).

3-(1H-Indol-3-il)-1,3-difenilpropan-1-ona (206)



Rendimento: 95%

Característica: óleo amarelo viscoso

Dados Espectroscópicos:

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-46.1): δ 3,71 (dd, 1H, J = 7,6 e 16,8 Hz), 3,81 (dd, 1H, J = 6,9 e 16,8 Hz), δ 5,06 (t, 1H, J = 7,3 Hz), 6,93 – 7,02 (m, 2H), 7,10 – 7,17 (m, 2H), 7,21 – 7,44 (m, 8H), 7,49 – 7,54 (m, 1H), 7,90 – 7,93 (m, 2H), 7,96 (sl, 1H, NH).

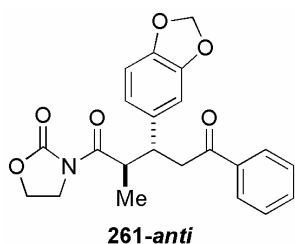
Procedimento Geral para a adição de enolatos de nióbio de oxazolidinonas a chalconas

A uma suspensão de 0,35 g (1,3 mmol) de NbCl_5 em, 1,0 mL de diclorometano seco, à 0 °C, foi adicionada a oxazolidinona (0,14 g, 1,0 mmol) diluída em 1,0 mL de diclorometano seco. Agitou-se por 5 minutos. Em seguida, foram adicionados 0,35 mL (2,5 mmol) de trietilamina, gota-a-gota, observando-se a formação de fumaça e o escurecimento da solução. Agitou-se por 5 minutos, e então, foi adicionado 1,1 mmol da chalcona **251** diluída em 1,0 mL de diclorometano seco. A reação foi mantida sob agitação magnética por 3 horas à 0 °C. Transcorrido o tempo citado, adicionaram-se 10 mL de solução saturada de cloreto de amônio (NH_4Cl). Extraiu-se com CH_2Cl_2 (3 x 15 mL). As fases orgânicas foram reunidas e lavadas com 10 mL de solução saturada de cloreto de sódio. Secou-se com sulfato de sódio anidro, filtrou-se e concentrou-se em evaporador rotatório. Os produtos obtidos foram purificados por coluna cromatográfica de sílica gel, com 40% acetato de etila em hexano.

Rendimento: 70-80%

Proporção *syn/anti* = 30:70

Característica: óleo viscoso amarelo

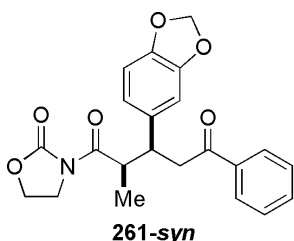
Aduto de Michael 261-*anti***Dados Espectroscópicos:**

IV (filme, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$, E-47.1): 2982; 2917; 1775; 1689; 1488; 1388; 1247; 1039; 761.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-47.2): δ 1,20 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz), 3,29 – 3,44 (m, 2H), 3,69 – 3,77 (m, 1H), 3,82 – 3,95 (m, 2H), 4,20 – 4,38 (m, 3H), 5,88 (m, 2H), 6,68 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 6,75 (dd, 1H, $J = 2,1$ e 8,4 Hz), 6,83 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz), 7,40 – 7,47 (m, 2H), 7,51 – 7,57 (m, 1H), 7,87 – 7,90 (m, 2H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-47.3): δ 13,5; 39,8; 42,1; 42,3; 42,6; 61,7; 100,6; 100,7; 107,8; 108,5; 120,8; 127,7; 128,4; 132,8; 136,2; 136,9; 145,9; 147,2; 153,1; 198,0.

Aduto de Michael 261-syn

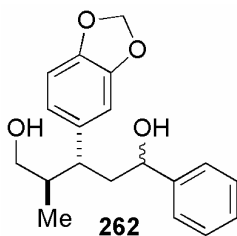


Dados Espectroscópicos:

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-48.2): δ 1,00 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 3,22 (dd, 1H, $J = 5,2$ e 15,6 Hz), 3,31 (dd, 1H, $J = 8,7$ e 15,6 Hz), 3,56 – 3,64 (m, 1H), 3,95 – 4,07 (m, 2H), 4,24 – 4,43 (m, 3H), 5,90 (m, 2H), 6,68 – 6,69 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 7,40 – 7,46 (m, 2H), 7,50 – 7,56 (m, 1H), 7,85 – 7,90 (m, 2H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-48.3): δ 16,7; 42,3; 42,7; 43,7; 44,5; 61,8; 100,8; 104,7; 108,1; 108,2; 121,5; 128,1; 128,5; 132,9; 135,2; 136,7; 146,2; 147,6; 153,3; 176,4; 198,1.

3-(Benzo[d][1,3]dioxol-6-il)-4-metil-1-fenilpentane-1,5-diol (262)



A uma solução do aduto de Michael **261** (0,6 g, 1,52 mmol), em 5,0 mL de THF seco e 0,1 mL de metanol seco, à 0 °C, adicionou-se uma solução 2 M de LiBH_4 em THF (3,8 mL, 7,60 mmol), gota-a-gota, observando-se a evolução de gás. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética por 1 hora, à 0 °C. Transcorrido este tempo, 20 mL de solução saturada de tartarato de sódio e potássio foram adicionados, seguido por mais 30 minutos de agitação. Extraíu-se com diclorometano (4 x 20 mL). As fases orgânicas foram reunidas, lavadas com 15 mL de solução saturada de sódio, secas com sulfato de sódio

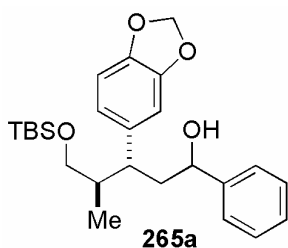
anidro, filtradas e concentradas em evaporador rotatório, obtendo-se a mistura de isômeros do diol **262**, como um óleo incolor viscoso, utilizado na etapa seguinte, sem prévia purificação.

Dados Espectroscópicos:

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, E-49.1): δ 0,71 (d, 3H, *J* = 6,9 Hz, isômero *syn*), 0,93 (d, 3H, *J* = 6,9 Hz, isômero *anti*), 1,72 (h, 1H, *J* = 6,3 Hz), 2,12 – 2,24 (m, 1H), 3,13 (dd, 1H, *J* = 6,0 e 10,6 Hz), 3,32 (dd, 1H, *J* = 5,1 e 10,8 Hz), 4,35 – 4,39 (m, 1H), 5,94 (s, 2H), 6,53, (dd, 1H, *J* = 1,5 e 7,8 Hz), 6,65 (d, 1H, *J* = 1,2 Hz), 6,74 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz), 7,20 – 7,36 (m, 5H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, E-49.2): δ 14,9; 41,3; 41,6; 44,6; 66,1; 73,4; 100,8; 108,1 (2C), 121,3; 126,4; 127,8; 128,4; 137,0; 143,5; 145,9; 147,7.

Diol TBS mono protegido (**265a**)

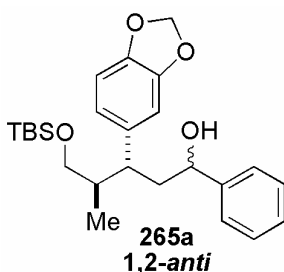


A uma solução do diol **262** (0,56 g, 1,52 mmol) em 8,0 mL de diclorometano seco, à temperatura ambiente, foram adicionados imidazol (0,16 g, 2,28 mmol), DMAP (0,02 g, 0,15 mmol) e TBSCl (0,28 g, 1,82 mmol). A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética por 1 hora, à temperatura ambiente. Em seguida, a reação foi interrompida com adição de água destilada e acetato de etila. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 20 mL). As fases orgânicas foram reunidas e lavadas com solução saturada de cloreto de sódio, secas com sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas em evaporador rotatório. O óleo incolor resultante foi imediatamente purificado em coluna cromatográfica de sílica gel, com eluição de 5-10% AcOEt/hexano, fornecendo o álcool mono protegido **265a**, como um óleo incolor, em 72% de rendimento para as duas etapas.

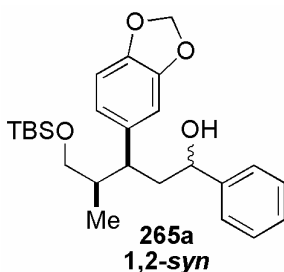
Dados Espectroscópicos:

IV (filme, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$, E-50.1): 3422; 3029; 2955; 2932; 2857; 1504; 1488; 1441; 1246; 1092; 1041; 837; 776; 701.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-50.2): δ -0,11 (s, 6H), 0,64 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz, isômero 1,2-*syn*), 0,79 (s, 9H), 0,85 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz, isômero 1,2-*anti*), 1,67 (h, 1H, $J = 5,5$ Hz), 1,98 (sl, 1H, OH), 2,03 – 2,28 (m, 3H), 2,46 – 2,53 (m, 1H, isômero 1,2-*syn*), 3,09 (dd, 1H, $J = 6,2$ e 9,9 Hz, isômero 1,2-*anti*), 3,26 (dd, 1H, $J = 5,1$ e 9,8 Hz, isômero 1,2-*anti*), 3,27 (dd, 1H, $J = 6,5$ e 10,1 Hz, isômero 1,2-*syn*), 3,37 (dd, 1H, $J = 5,4$ e 10,0 Hz, isômero 1,2-*syn*), 4,35 – 4,42 (m, 1H), 5,91 – 5,93 (m, 2H), 6,53 (dd, 1H, $J = 1,6$ e 7,9 Hz), 6,64 (d, 1H, $J = 1,6$ Hz), 6,73 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 7,18 – 7,34 (m, 5H).

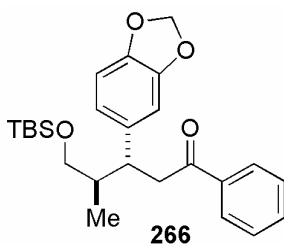


RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-50.3, isômero 1,2-*anti*): δ - 5,6 (2C); 14,6; 25,8; 40,6; 41,6; 43,8; 65,7; 73,5; 100,7; 107,9; 108,4; 121,5; 126,5; 127,6; 128,3; 137,6; 143,8; 145,7; 147,5.



RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-50.3, isômero 1,2-*syn*): δ - 5,5 (2C); 13,6; 25,8; 40,8; 42,2; 42,4; 65,6; 73,2; 100,7; 107,7; 109,0; 122,1; 126,4; 127,6; 128,3; 135,8; 143,9; 145,7; 147,4.

Oxidação do álcool secundário – Composto 266

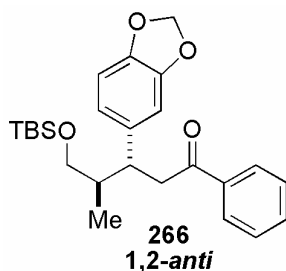


A uma solução do álcool secundário **265a** (0,14 g, 0,32 mmol), em 1,0 mL de diclorometano seco, foram adicionados: peneira molecular 4Å ativada (0,16 g, 0,5 g/mol), NMO (0,06 g, 0,47 mmol) e quantidade catalítica de TPAP (10 mol%). A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética por 18 horas, à temperatura ambiente. Transcorrido o tempo reacional, a solução foi filtrada sob sílica gel, para remoção do TPAP, e concentrada em evaporador rotatório, fornecendo 0,12 g da cetona **266** pura, como um óleo incolor, em 98% de rendimento.

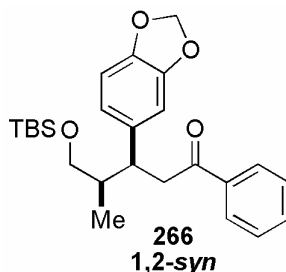
Dados Espectroscópicos:

IV (filme, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$, E-51.1): 2956; 2932; 2857; 1687; 1504; 1488; 1249; 1088; 1041; 939; 837; 776; 691.

RMN ^1H (300 MHz, C_6D_6 , E-51.2): δ 0,01 (s, 3H), 0,02 (s, 3H), 0,81 (d, 3H, $J = 7,2$ Hz, isômero 1,2-*syn*), 0,99 (s, 9H), 1,00 (d, 3H, $J = 7,5$ Hz, isômero 1,2-*anti*), 1,90 (h, 1H, $J = 6,6$ Hz), 3,09 – 3,33 (m, 3H), 3,42 – 3,71 (m, 2H), 5,31 (s, 2H, isômero 1,2-*anti*), 5,33 (s, 2H, isômero 1,2-*syn*), 6,61 – 6,67 (m, 2H), 6,84 – 6,87 (m, 1H), 7,05 – 7,17 (m, 3H), 7,84 – 7,89 (m, 2H).



RMN ^{13}C (75 MHz, C_6D_6 , E-51.3, isômero 1,2-*anti*): δ - 5,4 (2C); 15,4; 26,1; 41,3; 42,5; 43,5; 66,4; 100,8; 108,1; 109,0; 121,8; 128,3; 132,5; 137,8; 137,9; 146,4; 148,1.



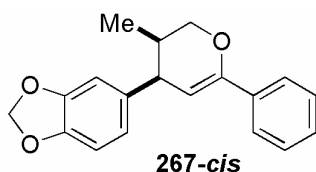
RMN ^{13}C (75 MHz, C_6D_6 , E-51.3, isômero 1,2-*syn*): δ - 5,3 (2C); 14,3; 26,1; 40,6; 42,7; 43,15; 66,4; 100,8; 108,1; 109,3; 122,1; 128,5; 132,5; 136,7; 137,6; 146,4; 148,0.

Desproteção do grupo TBS**Método A: CSA/MeOH**

A um solução de 0,12 g da cetona **266** em 5 mL de metanol seco, foi adicionada uma pequena porção de ácido canfossulfônico (CSA). A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética por 1 hora, à temperatura ambiente. O metanol foi retirado sob pressão reduzida em evaporador rotatório. O substrato foi diluído em 10 mL de diclorometano e lavado com 10 mL de solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro (MgSO_4), filtrada e concentrada em evaporador rotatório, fornecendo o diidropirano **267** em rendimento quantitativo, após purificação por coluna cromatográfica em sílica, com eluição de 5% acetato de etila em hexano.

Método B: HF_{aq} e CH₃CN

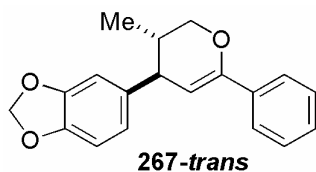
Em um frasco de poliestireno, adicionaram-se 20 gotas de fluoreto de hidrogênio aquoso 48% à solução da cetona **266** (0,06 g, 0,14 mmol) diluída em 3 mL de acetonitrila. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética por 3 dias. Ao final, neutralizou-se pela adição de pequenas porções de bicarbonato de sódio. Extraiu-se com diclorometano (3 x 10,0 mL), secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro, filtrou-se e concentrou-se em evaporador rotatório. O óleo resultante foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel, com eluição de 5% de acetato de etila em hexano, fornecendo o diidropirano **267** em 94% de rendimento, como um óleo incolor.

5-((3*R*,4*S*)-3,4-Diidro-3-metil-6-fenil-2H-piran-4-il)benzo[d][1,3]dioxola (267)**Dados Espectroscópicos:**

IV (filme, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$, E-52.1): 2961; 2921; 2881; 1502; 1486; 1441; 1244; 1039; 935; 805.

RMN ¹H (500 MHz, C₆D₆, E-51.2): δ 0,46 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz), 1,86 – 1,91 (m, 1H), 3,30 (t, 1H, $J = 5,0$ Hz), 3,69 (dd, 1H, $J = 8,0$ e 11,0 Hz), 3,78 (dd, 1H, $J = 3,0$ e 11,0 Hz), 5,32 (s, 3H, -O-CH₂-O- e -C=C-H), 6,48 – 6,52 (m, 1H), 6,63 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 6,70 (s, 1H), 6,98 – 7,20 (m, 3H), 7,69 (d, 2H, $J = 7,4$ Hz).

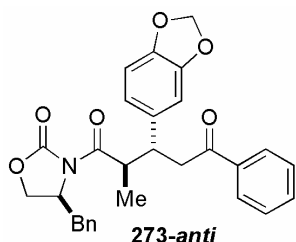
RMN ¹³C (125 MHz, C₆D₆, E-52.3): δ 14,1; 32,5; 36,3; 42,5; 69,6; 99,9; 101,5; 108,6; 110,8; 123,3; 125,6; 129,0; 136,9; 137,2; 147,3; 148,5; 152,8.

5-((3*S*,4*S*)-3,4-Diidro-3-metil-6-fenil-2H-piran-4-il)benzo[d][1,3]dioxol (267)**Dados Espectroscópicos:**

RMN ¹H (500 MHz, C₆D₆, E-52.2): δ 0,61 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz), 1,66 – 1,69 (m, 1H), 2,80 (dd, 1H, $J = 2,5$ e 8,5 Hz), 3,50 (t, 1H, $J = 10,5$ Hz), 3,93 (dd, 1H, $J = 3,5$ e 10,5 Hz), 5,26 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz, -C=C-H), 6,63 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 6,70 (s, 1H), 6,98 – 7,20 (m, 3H), 7,65 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz).

RMN ^{13}C (125 MHz, C_6D_6 , E-52.3): δ 16,1; 30,8; 40,6; 47,1; 71,5; 101,5; 101,7; 108,8; 109,4; 121,9; 122,3; 124,4; 136,8; 139,9; 147,4; 148,9; 152,6.

Aduto de Michael 273



Rendimento: 72%

Proporção *syn/anti* = 5:95

Característica: óleo amarelo

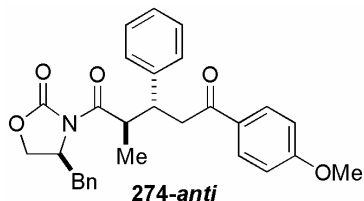
Dados Espectroscópicos:

IV (filme, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$, E-53.1): 1775, 1688, 1488, 1385, 1238, 1210, 1038, 703.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-53.2): δ 1,02 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz, *syn*), 1,28 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz, *anti*), 2,20 (dd, 1H, $J = 9,8$ e 13,6 Hz, *anti*), 2,67 (dd, 1H, $J = 10,3$ e 13,1 Hz, *syn*), 2,79 (dd, 1H, $J = 3,5$ e 13,7 Hz, *anti*), 3,19 (dd, 1H, $J = 4,0$ e 15,6 Hz, *syn*), 3,33 (dd, 1H, $J = 5,0$ e 17,0 Hz, *anti*), 3,43 (dd, 1H, $J = 9,0$ e 17,0 Hz, *anti*), 3,83 – 3,90 (m, 1H, *anti*), 4,02 (dd, 1H, $J = 3,1$ e 9,0 Hz, *anti*), 4,08 – 4,13 (m, 1H, *anti*), 4,16 – 4,23 (m, 1H, *syn*), 4,34 (dq, 1H, $J = 6,6$ e 9,0 Hz, *anti*), 4,53 – 4,61 (m, 1H, *anti*), 4,67 – 4,75 (m, 1H, *syn*), 5,79 (d, 1H, $J = 1,4$ Hz), 5,85 (d, 1H, $J = 1,4$ Hz), 6,68 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 6,81 (dd, 1H, $J = 1,8$ e 8,2 Hz), 6,89 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz), 7,00 – 7,03 (m, 1H), 7,22 – 7,31 (m, 5H), 7,40 – 7,46 (m, 2H), 7,51 – 7,57 (m, 1H), 7,85 – 7,91 (m, 2H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-53.3): δ 15,0; 37,3; 41,1; 42,6; 43,2; 54,9; 65,6; 100,8; 108,0; 109,1; 121,4; 127,2; 128,0; 128,1; 128,6; 128,9; 129,0; 129,2; 129,3; 133,0; 135,3; 136,4; 137,0; 146,1; 147,4; 153,1; 175,7; 198,2.

Aduto de Michael 274



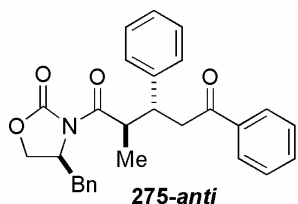
Rendimento: 50% (não otimizado)

Característica: óleo amarelo

Dados Espectroscópicos:

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-54.1): δ 1,31 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz), 1,95 (dd, 1H, $J = 10,2$ e $13,6$ Hz), 2,61 (dd, 1H, $J = 3,4$ e $13,7$ Hz), 3,33 (dd, 1H, $J = 4,9$ e $16,8$ Hz), 3,43 (dd, 1H, $J = 8,9$ e $16,8$ Hz), 3,74 – 4,09 (m, 3H), 3,84 (s, 3H), 4,42 (dq, 1H, $J = 6,7$ e $9,4$ Hz), 4,48 – 4,55 (m, 1H), 6,89 (d, 2H, $J = 8,9$ Hz), 6,96 – 6,99 (m, 2H), 7,10 – 7,14 (m, 1H), 7,20 – 7,29 (m, 5H), 7,34 – 7,37 (m, 2H), 7,87 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-54.2): δ 15,2; 37,0; 40,9; 42,5; 44,0; 54,9; 55,4; 65,7; 113,6; 126,7; 127,1; 128,3; 128,5; 128,8; 129,2; 130,1; 130,3; 135,5; 142,7; 153,3; 163,4; 175,8; 196,7.

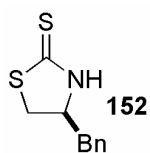
Aduto de Michael 275

Rendimento: 40% (não otimizado)

Característica: óleo amarelo

Dados Espectroscópicos:

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-55.1): δ 1,02 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz, *syn*), 1,32 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz, *anti*), 1,98 (dd, 1H, $J = 9,9$ e $13,6$ Hz, *anti*), 2,63 (dd, 1H, $J = 3,6$ e $13,6$ Hz, *anti*), 2,68 (dd, 1H, $J = 9,9$ e $13,6$ Hz, *syn*), 3,23 – 3,58 (m, 2H), 3,76 (td, 1H, $J = 3,6$ e $9,6$ Hz, *syn*), 3,88 – 4,00 (m, 2H), 4,58 (t, 1H, $J = 8,4$ Hz, *anti*), 4,40 – 4,22 (m, 2H, *syn*), 4,29 (dq, 1H, $J = 6,7$ e $9,6$ Hz, *syn*), 4,38 – 4,56 (m, 2H, *anti*), 4,67 – 4,76 (m, 1H, *syn*), 6,98 (d, 2H, $J = 7,4$ Hz), 7,10 – 7,55 (m, 11H), 7,85 – 7,89 (m, 2H).

(S)-4-Benziltiazolidine-2-tiona (152)

A uma solução do aminoalcool **172** (10 mmol) em 50 mL de solução aquosa de KOH 1 M, foi adicionado CS_2 (50,0 mmol, 3 mL). A mistura reacional foi refluxada a 100°C por 18 horas. Passado esse período, deixou-se o sistema resfriar espontaneamente até a temperatura ambiente, extraindo-o com CH_2Cl_2 (2 x 50 mL). As frações orgânicas foram

combinadas, secas com sulfato de sódio anidro e concentradas a vácuo, obtendo-se um óleo viscoso que se tornou sólido após um período no congelador. O sólido obtido foi recristalizado com uma mistura de acetato de etila e hexano para fornecer a tiazolidintiona, como um sólido branco, em 78% de rendimento.

Dados Espectroscópicos:

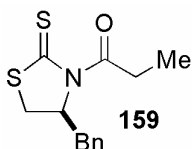
IV (filme, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$, E-56.1): 3132; 1509; 1495; 1037; 1004; 730; 698.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-56.2): δ 3,00 (m, 2H), 3,33 (dd, 1H, $J = 6,9$ e $11,1$ Hz), 3,60 (dd, 1H, $J = 7,6$ e $11,1$ Hz), 4,41 – 4,51 (m, 1H), 7,18 – 7,39 (m, 5H), 7,60 (sl, 1H, NH).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-56.3): δ 38,0; 39,9; 65,0; 127,3; 129,0 (2C); 135,7; 200,7.

Procedimento geral para acilação da tiazolidintiona

A uma solução da tiazolidintiona **152** (1,0 g, 4,80 mmol) em 30 mL de CH_2Cl_2 seco, foram adicionados o DMAP (0,06 g, 0,62 mmol), o ácido propiônico (0,5 mL, 6,5 mmol) e o DCC (1,03 g, 6,24 mmol). A reação foi mantida sob agitação magnética por 10 minutos à 0°C . O consumo da tiazolidintiona foi acompanhado por CCD. A solução heterogênea foi filtrada a vácuo, lavando-se o precipitado formado com CH_2Cl_2 . O filtrado foi lavado com 20 mL de solução saturada de NaHCO_3 . A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada e o solvente foi retirado em evaporador rotatório. O sólido amarelo obtido foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel (40% acetato/ hexano).

1-((S)-4-Benzil-2-tioxotiazolidin-3-il)propan-1-ona (159)

Rendimento: 90%

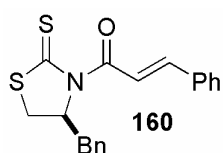
Característica: sólido amarelo

Dados Espectroscópicos:

IV (filme, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$, E-57.1): 2977; 2931; 1708; 1366; 1263; 1165; 1033; 760; 707.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-57.2): δ 1,19 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz), 2,88 (d, 1H, $J = 12,0$ Hz), 3,01 – 3,25 (m, 3H), 3,35 – 3,49 (m, 2H), 5,35 – 5,42 (m, 1H), 7,24 – 7,38 (m, 5H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-57.3): δ 8,6; 31,7; 32,1; 36,5; 68,3; 126,9; 128,6; 129,2; 136,3; 174,5; 200,7.

(E)-1-((S)-4-Benzil-2-tioxotiazolidin-3-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona (160)

Rendimento: 99%

Característica: sólido amarelo

Dados Espectroscópicos:

IV (filme, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$, E-58.1): 3024; 2948; 1675; 1623; 1334; 1258; 1167; 1052; 703.

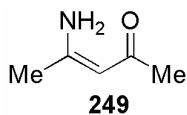
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-58.2): δ 2,97 (dd, 1H, $J = 0,9$ e 11,4 Hz); 3,10 (dd, 1H, $J = 10,6$ e 13,1 Hz); 3,37 - 3,49 (m, 2H); 5,25 – 5,32 (m, 1H); 7,26 – 7,41 (m, 8H); 7,55 – 7,58 (m, 2H); 7,72 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz); 7,94 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-58.3): δ 32,6; 36,5; 68,7; 119,8; 127,0; 128,3; 128,4; 128,7; 128,7; 128,8; 129,3; 130,3; 134,5; 136,4; 143,7; 166,3; 201,0.

Procedimento para preparar enaminonas:

Em um erlenmeyer contendo 1,12 mL do composto dicarbonilado foram adicionados, gota-a-gota, sob banho de gelo, 1,8 mL de NH_4OH 28%. Após a adição, deixou-se a temperatura subir a TA, mantendo-se sob agitação magnética por 16 horas. Extraiu-se com CH_2Cl_2 (3 x 15 mL), secou-se com Na_2SO_4 , filtrou-se e concentrou-se em evaporador rotatório.

(Z)-4-Aminopent-3-en-2-ona (249)



Rendimiento: 98%

Característica: líquido incolor

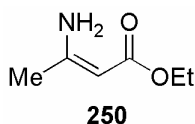
Dados Espectroscópicos:

IV (filme, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$, E-59.1): 3340, 3179, 1619, 1538, 1414, 1356, 1291, 744, 666.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-59.2): δ 1,91 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 5,02 (s, 1H), 5,30 (sl, 1H, NH), 9,70 (sl, 1H, NH).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-59.3): δ 21,3; 28,4; 94,7; 162,2; 195,5.

(Z)- 3-Aminobut-2-enoato de etila (250)



Rendimiento: 95%

Característica: líquido incolor

Dados Espectroscópicos:

IV (filme, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$, E-60.1): 3443, 3337, 2981, 1650, 1619, 1561, 1290, 1163, 1045, 788, 666.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , E-60.2): δ 3,60 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz), 3,95 (s, 3H), 5,61 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz), 7,28 (s, 1H), 7,96 (sl, 1H, NH), 7,96 (sl, 1H, NH).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , E-60.3): δ 14,2; 21,8; 58,1; 83,4; 159,5; 170,0.

6 – Bibliografia

1. Brown, D. In "The Chemistry of Niobium and Tantalum", *Comprehensive Inorganic Chemistry*, vol. 3, p. 553, **1973**.
2. Hubert-Pfalzgraf, L. G. "Niobium and Tantalum: Inorganic and Coordination Chemistry", *Encyclopedia of Inorganic Chemistry*, vol. 3, p. 2444, **1996**.
3. Schlewitz, J. H. In "Niobium and Niobium Compounds", *Encyclopedia of Chemical Technology*, vol. 17, p. 43, **1996**.
4. Nowak, I.; Ziolek, M. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 3603.
5. a) Andrade, C. K. Z. *Curr. Org. Chem.* **2004**, 1, 333. b) Andrade, C. K. Z.; Rocha, R. O. *Mini Rev. Org. Synth.* **2006**, 3, 271.
6. Sands, D. E.; Zalkin, A.; Elson, R. E. *Acta Cryst.* **1959**, 12, 21.
7. Hönle, W.; von Schnering, H. G. Z. *Krist.* **1990**, 191, 139.
8. Grosse, A. V.; Ipatieff, V. N. *J. Org. Chem.* **1937**, 1, 559.
9. Howarth, J.; Gillespie, K. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6011.
10. Howarth, J.; Gillespie, K. *Molecules* **2000**, 5, 993.
11. Constantino, M. G.; Júnior, V. L.; da Silva, G. V. J. *Molecules*, **2002**, 7, 456.
12. Suzuki, K.; Hashimoto, T.; Maeta, H.; Matsumoto, T. *Synlett* **1992**, 125.
13. Yamamoto, M.; Nakazawa, M.; Kishikawa, K.; Kohmoto, S. *Chem. Commun.* **1996**, 2353.
14. Constantino, M. G.; Júnior, V. L.; Aragão, V. *Molecules* **2001**, 6, 770.
15. Constantino, M. G.; Júnior, V. L.; da Silva, G. V. J. *Heterocyclic Chem.* **2003**, 40, 369.
16. George, S. C.; Kim, S. S. *Bull. Kor. Chem. Soc.* **2007**, 28, 1167.
17. Kobayashi, S.; Busujima, T.; Nagayama, S. *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 3491.
18. Andrade, C. K. Z.; Azevedo, N. R. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6473.
19. Andrade, C. K. Z.; Oliveira, G. R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1935.
20. Andrade, C. K. Z.; Azevedo, N. R.; Oliveira, G. R. *Synthesis* **2002**, 928.
21. Andrade, C. K. Z.; Vercillo, O. E.; Silveira, D. P.; Rodrigues, J. P. *J. Braz. Chem. Soc.* **2004**, 15, 813.
22. Andrade, C. K. Z.; Matos, R. A. F. *Synlett* **2003**, 1189.
23. Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Eeshwaraiah, B.; Reddy, P. N. *Tetrahedron* **2005**, 61, 875.
24. Arai, S.; Sudo, Y.; Nishida, A. *Tetrahedron* **2005**, 61, 4639.
25. Leelavathi, P.; Kumar, S. R. *J. Mol. Cat. A. Chem.* **2005**, 240, 99.
26. Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Naidu, J. J.; Sadashiv, S. *Chem. Lett.* **2004**, 33, 926.
27. a) Ortiz, A.; Quintero, L.; Hernández, H.; Maldonado, S.; Mendoza, G.; Bernès, S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 1129. b) Hernández, H.; Bernès, S.; Quintero, L.; Sansinenea, E.; Ortiz, A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 1153.
28. a) Colleti, S. L.; Halterman, R. L. *J. Organomet. Chem.* **1993**, 455, 99. b) Miyazaki, T.; Katsuki, T. *Synlett* **2003**, 1046.
29. Kobayashi, S.; Arai, K.; Shimizu, H.; Ihori, Y.; Ishitani, H.; Yamashita, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2.
30. a) Arai, K.; Salter, M. M.; Yamashita, Y.; Kobayashi, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 955. b) Arai, K.; Lucarini, S.; Salter, M. M.; Ohta, K.; Yamashita, Y.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 8103.
31. Roskamp, E. J.; Pedersen, S. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 6551.

32. Kataoka, Y.; Miyai, J.; Oshima, K.; Takai, K.; Utimoto, K. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1973.
33. Fürstner, A.; Hupperst, A.; Ptock, A.; Janssen, E. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5215.
34. a) Lachmann, G.; Du Plessis, J. A. K.; Du Toit, C. J. *J. Mol. Catal.* **1987**, *42*, 151. b) Lachmann, G.; Du Plessis, J. A. K.; Du Toit, C. J. *J. Mol. Catal.* **1989**, *53*, 67. c) Lachmann, G.; Du Plessis, J. A. K.; Du Toit, C. J. *J. Mol. Catal.* **1990**, *58*, 143. d) Du Plessis, J. A. K.; Du Toit, C. J.; Viljoen, J. S. *J. Mol. Catal.* **1991**, *64*, 269.
35. Hartung, Jr., J. B.; Pedersen, S. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5468.
36. Szymoniak, J.; Besançon, J.; Moïse, C. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 3867.
37. Roskamp, E. J.; Pedersen, S. F.; Dragovich, P. S.; Hartung, Jr., J. B. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4736.
38. **Revisão**: Speckamp, W. N.; Moolenaar, M. J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3817.
39. a) Pilli, R. A.; Dias, L. C.; Maldaner, A. O. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 717. b) Pilli, R. A.; Russowsky, D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3187.
40. a) Zaugg, H. E.; Martin, W. B. *Org. React.* **1965**, *14*, 52. b) Zaugg, H. E. *Synthesis* **1970**, 49. c) *Ibid.* **1984**, 85. d) *Ibid.* **1984**, 181.
41. Shono, T. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 811.
42. Speckamp, W. N.; Hiemstra, H. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4367.
43. de Koning, H.; Moolenaar, M. J.; Hiemstra, H.; Speckamp, W. N. *Bioactive Natural Products* (part A); *In Studies in Natural Products Chemistry*, Atta-ur-Rahman, Ed.; Elsevier: Amsterdam, **1993**; Vol. 13, pp 473-518.
44. Hiemstra, H.; Speckamp, W. N. *In Comprehensive Organic Synthesis*, Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon: Oxford, **1991**; Vol. 2, pp 1047-1082.
45. Hiemstra, H.; Speckamp, W. N. *In The Alkaloids*, Brossi, A., Ed.; Academic: Oxford, **1988**; Vol. 32, pp 271-339.
46. van Henegowen, W. G. B.; Hiemstra, H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8862.
47. van Henegowen, W. G. B.; Fieseler, R. M.; Rutjes, F. P. J. T.; Hiemstra, H. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8317.
48. Koot, W. J.; van Ginkel, R.; Kranenburg, M.; Hiemstra, H.; Louweier, S.; Moolenaar, M. J.; Speckamp, W. N. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 401.
49. a) Bennett, D. J.; Blake, A. J.; Cooke, P. A.; Godfrey, C. R. A.; Pickering, P. L.; Simpkins, N. S.; Walkerc, M. D.; Wilson, C. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4491. b) Ryu, Y.; Kim, G. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 103. c) Thaning, M.; Wistrand, L.-G. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1406. d) Schuch, C. M.; Pilli, R. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1973. e) Othman, R. B.; Bousquet, T.; Fousse, A.; Othman, M.; Dalla, V. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2825.
50. Lou, S.; Taoka, B. M.; Ting, A.; Schaus, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11256.
51. a) Zhang, J.; Wei, C.; Li, C.-J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5731. b) Camilo, N. S.; Pilli, R. A.; *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2821.
52. a) Comins, D. L.; Sandelier, M. J.; Grillo, T. A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6829. b) Peroche, S.; Remuson, R.; Gelas-Mialhe, Y.; Gramain, J.-C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4617. c) Vink, M. K. S.; Schortinghuis, C. A.; Luten, J.; van Maarseveen, J. H.; Schoemaker, H. E.; Hiemstra, H.; Rutjes, F. P. J. T. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7869. d) Pin, F.; Comesse, S.; Garrigues, B.; Marchalín, S.; Daich, A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1181. e) Othman, R. B.; Bousquet, T.; Fousse, A.; Othman, M.; Dalla, V. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2825. f) Othman, R. B.; Bousquet, T.; Othman, M.; Dalla, V. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5335.

53. a) Coleman, R. S.; Chen, W. S. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1141. b) Okitsu, O.; Suzuki, R.; Kobayashi, S. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 809.
54. a) Duan, S.; Moeller, K. D. *Tetrahedron* **2001**, 57, 6407. b) Suga, S.; Okajima, M.; Yoshida, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2173. c) Huang, H.-L.; Sung, W.-H.; Liu, R.-S. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 6193.
55. Bernardi, A.; Micheli, F.; Potenza, D.; Scolastico, C.; Villa, R. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 4949.
56. Russowsky, D.; Petersen, R. Z.; Godoy, M. N.; Pilli, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 9939.
57. Pereira, E.; Alves, C. F.; Böckelmann, M. A.; Pilli, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 2691.
58. Pilli, R. A.; Zanotto, P.; Böckelmann, M. A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 7003.
59. Louwrier, S.; Ostendorf, M.; Boom, A.; Hiemstra, H.; Speckamp, W. N. *Tetrahedron* **1996**, 52, 2603.
60. a) Collado, I.; Ezquerra, J.; Mateo, A. I.; Pedregal, C.; Rubio A. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 4304. b) Collado, I.; Ezquerra, J.; Pedregal, C. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 5011.
61. Giardinà, A.; Mecozzi, T.; Petrini, M. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 8277.
62. a) Mecozzi, T.; Petrini, M.; Profeta, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 1171. b) Marcantoni, E.; Mecozzi, T.; Petrini, M. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 2989. c) Pearson, W. H.; Lindbeck, A. C.; Kampf, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 2622.
63. Dhimane, H.; Vanucci, C.; Lhommet, G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1415.
64. Botman, P. N. M.; Jan Dommerholt, F.; de Gelder, R.; Broxterman, Q. B.; Schoemaker, H. E.; Rutjes, F. P. J. T.; Blaauw, R. H. *Org. Lett.* **2004**, 6, 4941.
65. Tanaka, K.-I.; Sawanishi, H. *Tetrahedron* **1998**, 54, 10029.
66. a) Sun, H.; Moeller, K. D. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1547. b) Sun, H.; Moeller, K. D. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3189. c) Maison, W.; Prenzel, A. H. G. P. *Synthesis* **2005**, 1031. d) Wang, W.; Yang, J.; Xiong, C.; Zhang, J.; Cai, J.; Hruby, V. J. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 6353.
67. Maldaner, A. O.; Pilli, R. A. *Synlett* **2004**, 1343.
68. Klitzke, C. F.; Pilli, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5605.
69. Batey, R. A.; MacKay, D. B. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 9935.
70. a) Lee, Y. S.; Kang, D. W.; Lee, S. J.; Park, H. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7149. b) Lete, E.; Sotomayor, N.; Ardeo, A.; Arrasate, S.; Garcia, E. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1511. c) Padwa, A.; Danca, M. D. *Org. Lett.* **2002**, 4, 715. c) Arase, A.; Hoshi, M.; Mijin, A.; Nishi, K. *Synth. Commun.* **1995**, 25, 1957.
71. Heaney, H.; Taha, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 1993.
72. Thal, C.; Ducrot, P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 9037.
73. Arai, Y.; Kontani, T.; Koizumi T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 15.
74. Chamberlin, A. R.; Chung, J. Y. L. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 4425.
75. a) Nilson, M. G.; Funk, R. L. *Org. Lett.* **2006**, 8, 3833. b) Hanessian, S.; Tremblay, M. *Org. Lett.* **2004**, 6, 4683. c) Koseki, Y.; Sato, H.; Watanabe, Y.; Nagasaka, T. *Org. Lett.* **2002**, 4, 885. d) Nagata, T.; Nishida, A.; Nakagawa, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 8345.
76. a) Lee, Y. S.; Lee, J. Y.; Kim, D. W.; Park, H. *Tetrahedron* **1999**, 55, 4631. b) Hwang, D. J.; Kang, S. S.; Lee, J. Y.; Choi, J. H.; Park, H.; Lee, Y. S. *Synth. Commun.* **2002**, 32, 2499. c) Lee, J. Y.; Lee, Y. S.; Chung, B. Y.; Park, H. *Tetrahedron* **1997**, 53, 2449.

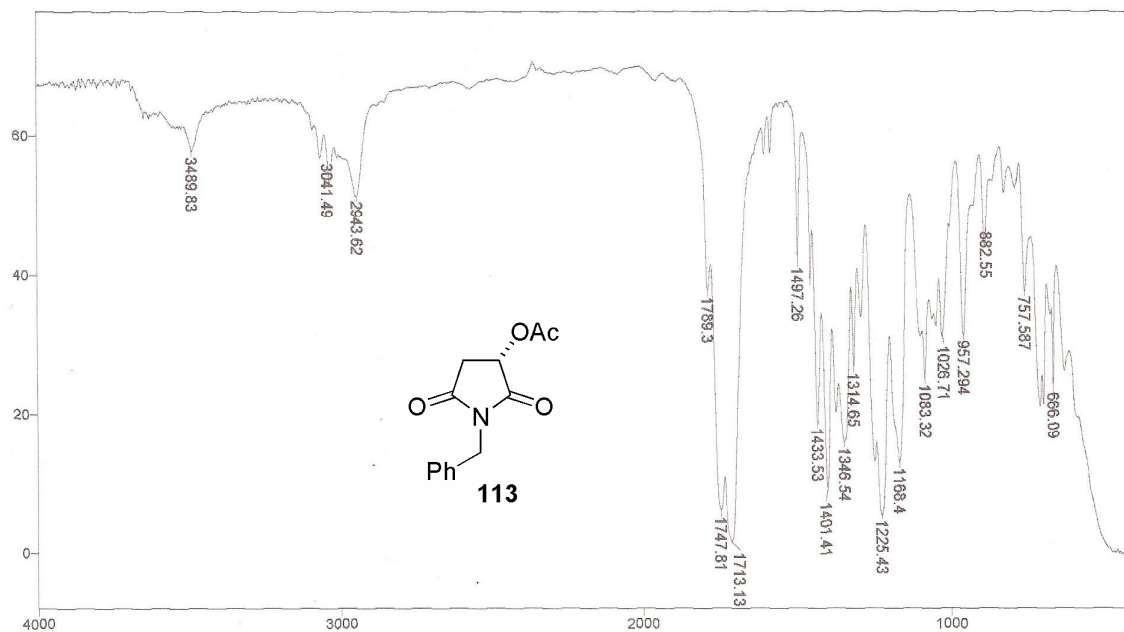
77. a) Mostowicz, D.; Wójcik, R.; Dolega, G.; Kaluza, Z. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 6011. b) Kaluza, Z.; Mostowicz, D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 225.
78. Lee, Y. S.; Kang, S. S.; Choi, J. H.; Park, H. *Tetrahedron* **1997**, 53, 3045.
79. a) Collado, M. I.; Sotomayor, N.; Villa, M.-J.; Lete, E. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6193. b) Collado, M. I.; Manteca, I.; Sotomayor, N.; Villa, M.-J.; Lete, E. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2080. c) Heredia, M. L.; Cuesta, E.; Avendano, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 2883. d) Manteca, I.; Etxarri, B.; Ardeo, A.; Arrasate, S.; Osante, I.; Sotomayor, N.; Lete, E. *Tetrahedron* **1998**, 54, 12361. d) Osante, I.; Lete, E.; Sotomayor, N. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 1253.
80. Bailey, P. D.; Morgan, K. M.; Smith, D. I.; Vernon, J. M. *Tetrahedron* **2003**, 59, 3369.
81. a) Padwa, A.; Lee, H. I.; Rashatasakhon, P.; Rose, M. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 8209. b) Lee, J. Y.; Lee, Y. S.; Chung, B. Y.; Park, H. *Tetrahedron* **1997**, 53, 2449. c) Padwa, A.; Waterson, A. G. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 235.
82. Gao, S.; Tu, Y. Q.; Hu, X.; Wang, S.; Hua, R.; Jiang, Y.; Zhao, Y.; Fan, X.; Zhang, S. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2373.
83. a) Gao, P.; Liu, Y.; Zhang, L.; Xu, P.-F.; Wang, S.; Lu, Y.; He, M.; Zhai, H. *J. Org. Chem.* b) Ardeo, A.; García, E.; Arrasate, S.; Lete, E.; Sotomayor, N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 8445. c) Nielsen, T. E.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 3765.
84. a) Revell, J. D.; Srinivasan, N.; A. Ganesan, A. *Synlett* **2004**, 8, 1428. b) Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 10558.
85. Miyake, F. Y.; Yakushijin, K.; Horne, D. A. *Org. Lett.* **2004**, 6, 4249.
86. Paulvannan, K.; Hale, R.; Mesis, R.; Chen, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 203.
87. Yoda, H.; Kitayama, H.; Katagiri, T.; Tanabe, K. *Tetrahedron* **1992**, 48, 3313.
88. Chamberlin, R. A.; Chung, J. Y. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 3653. b) Klaver, W. J.; Hiemstra, H.; Speckamp, W. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 2588.
89. a) Chamberlin, R. A.; Miller, S. A. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 2502. b) Weinreb, S. M.; Starret, J. E.; Kim, Y. M. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 5383.
90. a) Fisher, M. J.; Overman, L. E. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1447. b) Pilli, R. A.; Robello, L. G. *Synlett* **2005**, 2297.
91. Clive, D. L. J.; Yeh, V. S. C. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4789.
92. Russowsky, D. Tese de doutorado, Instituto de Química, UNICAMP, **1991**.
93. Fukui, K. *Theory of Orientation and Stereoselection* Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, Germany, **1975**.
94. O sililenoéter da acetofenona foi preparado de acordo com o procedimento da literatura: Cazeau, P.; Duboudin, F.; Moulines, F.; Babot, O.; Dunogues, J. *Tetrahedron* **1987**, 43, 2075.
95. Lee, J. H.; Kweon, J. S.; Yoon, C. M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5771.
96. Proporção de 2:1, em favor do isômero *trans*, calculada pela integração das metilas do grupo acetila na amostra bruta.
97. Andrade, C. K. Z.; Rocha, R. O.; Russowsky, D.; Godoy, M. N. *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, 16, 535.
98. Yoda, H.; Kitayama, H.; Katagiri, T.; Tanabe, K. *Tetrahedron* **1992**, 48, 3313.
99. InsightII /Builder/Analysis/Discover, Accelrys Inc., 9685 Scranton Road, San Diego, CA 92121-3752.
100. Mackay, D. H. J.; Cross, A. J.; Hagler, A. T. In *Prediction of Protein Structure and the Principles of Protein Conformation*. Ch. 7, p. 317-358; Ed. Fasman, G. D. Plenum Press. New York & London, **1990**.

101. Maple, J. R.; Hwang, M.-J.; Jalkanen, K. J.; Stockfisch, T. P.; Hagler, A. T. *J. Comp. Chem.* **1998**, *19*, 430-58.
102. Hwang, M.-J.; Ni, X.; Walkman, M.; Ewig, C. S.; Hagler, A. T. *Biopolym.* **1998**, *45*, 435-68.
103. Prado, Maria Aparecida, *Dinâmica de Cadeias Poliméricas*, Tese de Mestrado, Instituto de Química, Universidade de Brasília, orientação Maia, E.R., **1999**.
104. Lee, Y. S.; Kang, D. W.; Lee, S. J.; Park, H. *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 1947.
105. Paterson, I. *Pure and Appl. Chem.* **1992**, *64*, 1821.
106. Mahrwald, R. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1095.
107. Solsona, J. G.; Romea, P.; Urpí, F. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5379.
108. Mahrwald, R.; Costisella, B.; Gündogan, B. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4543.
109. Suh, K.-H.; Choo, D.-J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6109.
110. Calter, M. A.; Guo, X.; Liao, W. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1499.
111. Evans, D. A.; Nelson, J. V.; Vogel, E.; Taber, T. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3099.
112. Zimmerman, H. E.; Traxler, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1920.
113. Heathcock, C. H.; Buse, C. T.; Kleschick, W. A.; Pirrung, M. C.; Sohn, J. E.; Lampe, J. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1066.
114. Zhang, Y.; Phillips, A. J.; Sammakia, T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 23. b) Cetusic, J. R. P.; Green III, F. R.; Graupner, P. R.; Oliver, M. P. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1307. c) Maioli, A. T.; Civiello, R. L.; Foxman, B. M.; Gordon, D. M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7413.
115. a) Guz, N. R.; Phillips, A. J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2253. b) Crimmins, M. T.; McDougall, P. J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 591. c) Shimada, T.; Yoshioka, M.; Konno, T.; Ishihara, T. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1129. d) Crimmins, M. T.; King, B. W.; Tabet, E. A.; Chaudhary, K. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 894.
116. a) Evans, D. A.; Weber, A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6757. b) Mukaiyama, T.; Kobayashi, S. *Org. Reac.* **1994**, *46*, 1.
117. a) Evans, D. A.; Downey, W.; Shaw, J. T.; Tedrow, J. S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1127. b) Evans, D. A.; Tedrow, J. S.; Shaw, J. T.; Downey, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 392. c) Wei, H.-X.; Jasoni, R. L.; Shao, H.; Hu, J.; Paré, P. W. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11829. d) Dias, L. C.; Steil, L. J.; Vasconcelos, V. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *15*, 147.
118. Kurosu, M.; Lorca, M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1205.
119. a) **Catalisador de rutênio**: Iranpoor, N.; Kazemi, F. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 9475. b) **Enolatos de zinco**: Lai, S.; Zercher, C. K.; Jasinski, J. P.; Reid, S. N.; Staples, R. J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4169. c) **Catalisadores de lantânio**: Gnanadesikan, V.; Horiuchi, Y.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7782. d) **Catalisadores de níquel**: Evans, D. A.; Downey, C. W.; Hubbs, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8706. e) **Catalisadores de cobre**: Kobayashi, S.; Matsubara, R.; Kitagawa, H. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 143. f) Kobayashi, S.; Matsubara, R.; Nakamura, Y.; Kitagawa, H.; Sugiura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2507.
120. a) Evans, D. A.; Vogel, E.; Nelson, J. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6120. b) Evans, D. A.; Takacs, J. M.; Mcgee, L. R.; Ennis, M. D.; Mahtre, J.; Bartoli, J. *Pure Appl. Chem.* **1981**, *53*, 1109. c) Evans, D. A. *Aldrichimica Acta* **1982**, *15*, 23.
121. a) Chung, C. W. Y.; Toy, P. H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 387. b) Ahn, K. H.; Lee, S.; Lim, A. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5065. c) Hitchcock, S. R.; Casper, D. M.; Vaughn, J. F.; Finefield, J. M.; Ferrence, G. M.; Esken, J. M. *J.*

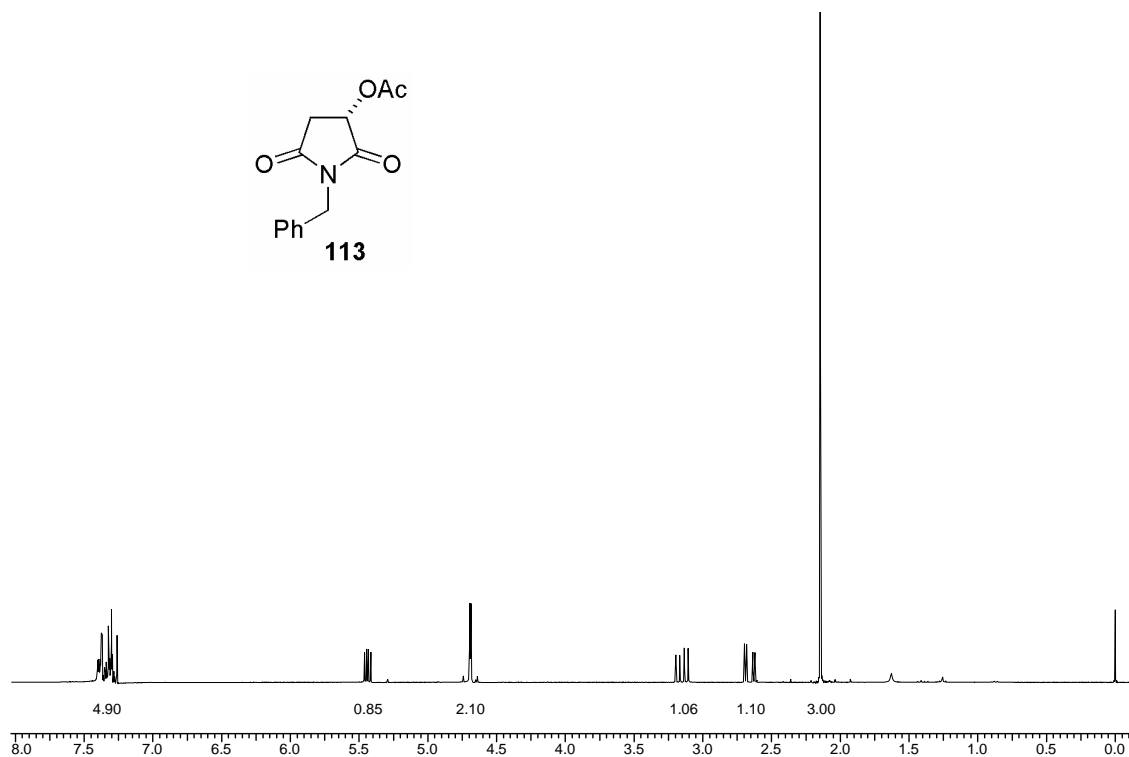
- Org. Chem.* **2004**, *69*, 714. d) Vicario, J. L.; Badía, D.; Domínguez, E.; Rodríguez, M.; Carrillo, L. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3754. e) Nakamura, T.; Hashimoto, N.; Ishizuka, T.; Kunieda, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 559. f) Hoover, T. R.; Groeper, J. A.; Parrott, R. W.; Chandrashekar, S. P.; Finefield, J. M.; Dominguez, A.; Hitchcock, S. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1831.
- 122.** Ager, D. J.; Prakash, I.; Schaad, D. R. *Aldrichimica Acta* **1997**, *30*, 3.
- 123.** a) Koskinen, A. M. P.; Karisalmi, K. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 677. **6-Deoxieritronolideo B:** b) Evans, D. A.; Kim, A. S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 53. **Bafilomicina A₁:** c) Roush, W. R.; Bannister, T. D.; Wendt, M. D.; Jablonowski, J. A.; Scheidt, K. A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4275. **(+)-Discodermolideo:** d) Paterson, I.; Delgado, O.; Florence, G. J.; Lyothier, I.; Scott, J. P.; Sereinig, N. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 35. **10-Deoximetinolideo:** e) Pilli, R. A.; Andrade, C. K. Z.; Souto, C. R. O.; Meijere, A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7811. **Espirofunginas A e B:** f) Dias, L. C.; de Oliveira, L. G. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2587. **(-)-Pironetina:** g) Dias, L. C.; de Oliveira, L. G.; de Sousa, M. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 265. h) Dias, L. C.; de Oliveira, L. G.; de Sousa, M. A.; Elensohn, R. M. *Arkivok* **2005**, 62. **i) Dictiostatina:** Prusov, E.; Röhm, H.; Maier, M. E. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1025 **(-)-Callipeltosido A:** j) Evans, D. A.; Hu, E.; Burch, J. D.; Jaeschke, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5654. k) Paterson, I.; Davies, R. D. M.; Heimann, A. C.; Marquez, R.; Meyer, A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4477. **Aplironinas:** l) Paterson, I.; Blakey, S. B.; Cowden, C. J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6005. **Eritromicina A:** m) Woodward, R. B.; Logusch, E.; Nambiar, K. P.; Sakan, K.; Ward, D. E.; Au-Yeung, B. -W.; Balaram, P.; Browne, L. J.; Card, P. J.; Chen, C. H.; Chenevert, R. B.; Fliri, A.; Frobel, K.; Gais, H. -J.; Garrat, D. G.; Hayakawa, K.; Heggie, W.; Hesson, D. P.; Hoppe, D.; Hoppe, I.; Hyatt, J. A.; Ikeda, D.; Jacobi, P. A.; Kim, K. S.; Kobuke, Y.; Kojima, K.; Krowicki, K.; Lee, V. J.; Leuter, T.; Malchenko, S.; Martens, J.; Matthews, R. S.; Ong, B. S.; Press, J. B.; Babu, T. V. R.; Rousseau, G.; Sauter, H. M.; Suzuki, M.; Tatsuta, K.; Tolbert, L. M.; Truesdale, E. A.; Uchida, I.; Ueda, Y.; Uyehara, T.; Vasella, A. T.; Vladuchick, W. C.; Wade, P. A.; Williams, R. M. Wong, H. N. -C. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3210.
- 124.** Dias, L. C.; Oliveira, L. G.; Vilcachagua, J. D.; Nigsch, F. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2225.
- 125.** Dias, L. C.; Meira, P. R. R. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4762.
- 126.** a) Mahrwald, R.; Gündogan, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 413. b) Mahrwald, R.; Ziemer, B. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14005.
- 127.** a) Mahrwald, R. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4011. b) Mahrwald, R.; Ziemer, B. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4459.
- 128.** a) Dias, L. C.; Baú, R. Z.; Sousa, M. A.; Schpector, J. Z. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4325. b) Solsona, J. G.; Romea, P.; Urpí, F. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5379. c) Jung, M. E.; van den Heuvel, A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4705. d) Das, S.; Li, L.-S.; Sinha, S. C. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 123. e) Calter, M. A.; Song, W.; Zhou, J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1270.
- 129.** a) Crossman, J. S.; Perkins, M. V. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 117. b) Paterson, I.; Ashton, K.; Britton, R.; Knust, H. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1963. c) Jain, N. F.; Panek, J. S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1345.
- 130.** Paterson, I.; Di Francesco, M. E.; Huhn, T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 599.
- 131.** Andrade, C. K. Z.; Rocha, R. O.; Vercillo, O. E.; Silva, W. A.; Matos, R. A. F. *Synlett* **2003**, 2351.
- 132.** Neises, B.; Steglich, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 522.

133. Andrade, C. K. Z.; Rocha, R. O.; Kalil, P. P.; Alves, L. M.; Panisset, C. M. A. *Lett. Org. Chem.* **2004**, *1*, 109.
134. Wu, L. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1653.
135. Heathcock, C. H. "Asymmetric Synthesis" Vol. 3 – Parte B, p. 116, **1984**.
136. Evans, D. A.; Bartroli, J.; Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127.
137. Shibata, I.; Suwa, T.; Sakakibara, H.; Baba, A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 301.
138. Kreher, U. P.; Rosamilia, A. E.; Raston, C. L.; Scott, J. L.; Strauss, C. R. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3107.
139. Yu, W.; Jin, Z. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6725.
140. Lawrence, N. J.; Rennison, D.; McGown, A. T.; Ducki, S.; Gul, L. A.; Hadfield, J. A.; Khan, N. *J. Comb. Chem.* **2001**, *3*, 421.
141. Christoffers, J. *Synlett* **2001**, 723.
142. Yamazaki, S.; Yamamoto, M.; Sumi, A. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2320.
143. a) Garg, S. K.; Kumar, R.; Chakraborti, A. K. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1721. b) Meciárová, M.; Toma, S.; Kotrusz, P. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 1420. c) Pore, D. M.; Soudagar, M. S.; Desai, U. V.; Thopatea, T. S.; Wadagaonkar, P. P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 9325.
144. Yang, L.; Xua, L.-W.; Xia, C.-G. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1599.
145. Kusrkar, R. S.; Nayakb, S. K.; Chavan, N. L. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7323.
146. a) Bandini, M.; Melloni, A.; Tommasi, S.; Umani-Ronchi, A. *Synlett* **2005**, 1199. b) Gu, Y.; Ogawa, C.; Kobayashi, S. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 175.
147. a) Narasaki, K.; Soai, K.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1974**, 1223. b) Evans, D. A.; Scheidt, K. A.; Johnston, J. N.; Willis, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4480. c) Takenaka, N.; Abell, J. P.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 742.
148. a) Lucet, D.; Toupet, L.; Le Gall, T.; Mioskowski, C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2682. b) Sabelle, S.; Lucet, D.; Le Gall, T.; Mioskowski, C. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2111. c) Leroux, M.-L.; Le Gall, T.; Mioskowski, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1817. d) Hayashi, Y.; Itoh, T.; Fukuyama, T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2235. e) Iida, H.; Moromizato, T.; Hamana, H.; Matsumoto, K. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2037. f) Vakulya, B.; Varga, S.; Csámpai, A.; Soós, T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1967.
149. a) Dambacher, J.; Bergdahl, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3539. b) Takahashi, Y.; Yamamoto, Y.; Katagiri, K.; Danjo, H.; Yamaguchi, K.; Imamoto, T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9009.
150. Sibi, M. P.; Liu, P.; Ji, J.; Hajra, S.; Chen, J.-X. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1738.
151. Ranu, B. C.; Dey, S. S.; Samanta, S. *Arkivoc* **2005**, 44.
152. a) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Swamy, T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 9121. b) Alam, M. M.; Varala, R.; Adapa, S. R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5115. c) Reddy, A. V.; Ravinder, K.; Goud, T. V.; Krishnaiah, P.; Raju, T. V.; Venkateswarlu, Y. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6257.
153. Harrington, P. E.; Kerr, M. A. *Synlett* **1996**, 1047.
154. Kanemasa, S.; Oderaotoshi, Y.; Wada, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8675.
155. Agapiou, K.; Cauble, D. F.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4528.
156. a) Allin, S. M.; Khera, J. S.; Witherington, J.; Elsegood, M. R. *J. Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5737. b) Ko, S.; Lin, C.; Tu, Z.; Wang, Y.-F.; Wang, C.-C.; Yao, C.-F. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 487.

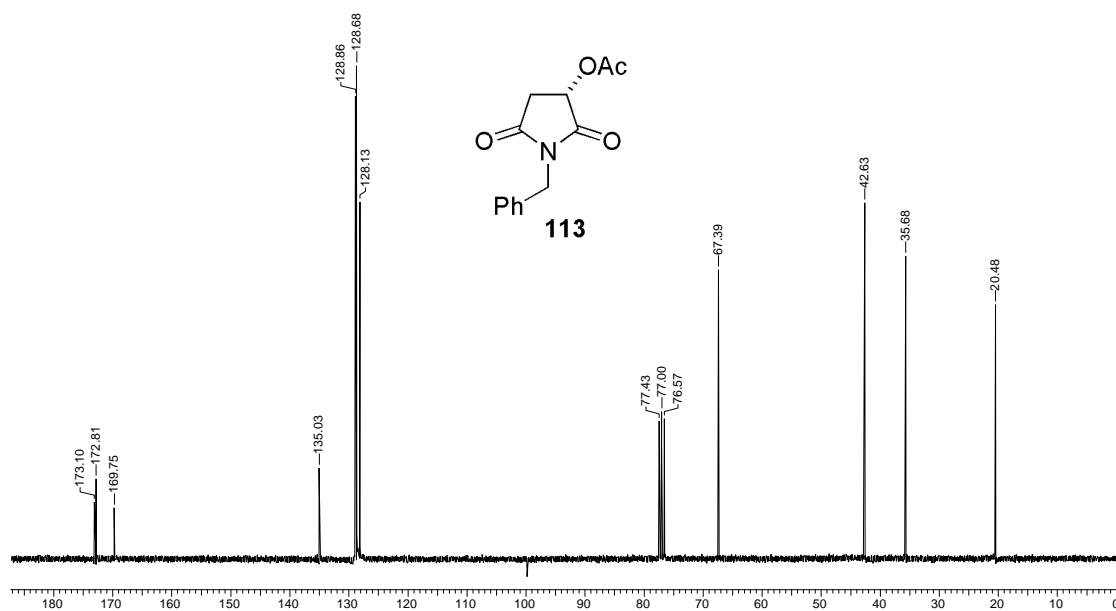
157. a) Ye, M.-C.; Li, B.; Zhou, J.; Sun, X.-L.; Tang, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6108. b) Bartoli, G.; Bartolacci, M.; Bosco, M.; Foglia, G.; Giuliani, A.; Marcantoni, E.; Sambri, L.; Torregiani, E. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4594. c) Agnusdei, M.; Bandini, M.; Melloni, A.; Umani-Ronchi, A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7126. d) Bandini, M.; Fagioli, M.; Melchiorre, P.; Melloni, A.; Ronchi, A. U. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5843. e) Komoto, I.; Kobayashi, S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1115. f) Azizi, N.; Arynasaba, F.; Saidi, M. R. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 4275. g) Komoto, I.; Kobayashi, S. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 680. h) Zhan, Z.-P.; Yang, R.-F.; Lang, K. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3859. i) Tahir, R.; Banert, K.; Solhy, A.; Sebti, S. *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2006**, *39*. j) Kumar, V.; Kaur, S.; Kumar, S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7001.
158. Srivastava, N.; Banik, B. K. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2109.
159. Bandini, M.; Cozzi, P. G.; Giacomini, M.; Melchiorre, P.; Selva, S.; Umani-Ronchi, A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3700.
160. a) Ji, S.-J.; Wang, S. -Y. *Synllet* **2003**, 2074. b) Wang, S. -Y.; Ji, S.-J.; Loh, T.-P. *Synllet* **2003**, 2377.
161. Zhou, W.; Xu, L.-W.; Yang, L.; Zhao, P.-Q.; Xia, C.-G. *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2006**, *249*, 129.
162. a) Yura, T.; Iwasawa, N.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1987**, 791. b) Mukaiyama, T.; Iwasawa, N.; Yura, T.; Clark, R. S. J. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5003. c) Yura, T.; Iwasawa, N.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1988**, 1021.
163. a) Evans, D. A.; Bilodeau, M. T.; Somers, T. C.; Clardy, J.; Cherry, D.; Kato, Y. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5750. b) Evans, D. A.; Somers, T. C.; Bilodeau, M. T.; Urpi, F.; Clark, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8215.
164. Abell, C.; Phoon, C. W. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2655.
165. Weinreb, S. M.; Stien, D.; Anderson, G. T.; Chase, C. E.; Koh, Y.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9574.
166. Silverstein, R. M.; Webster, F. X.; Kiemle, D. J. "Spectrometric Identification of Organic Compounds" 7^a Edição, John Wiley & Sons, Inc. USA, **2005**.



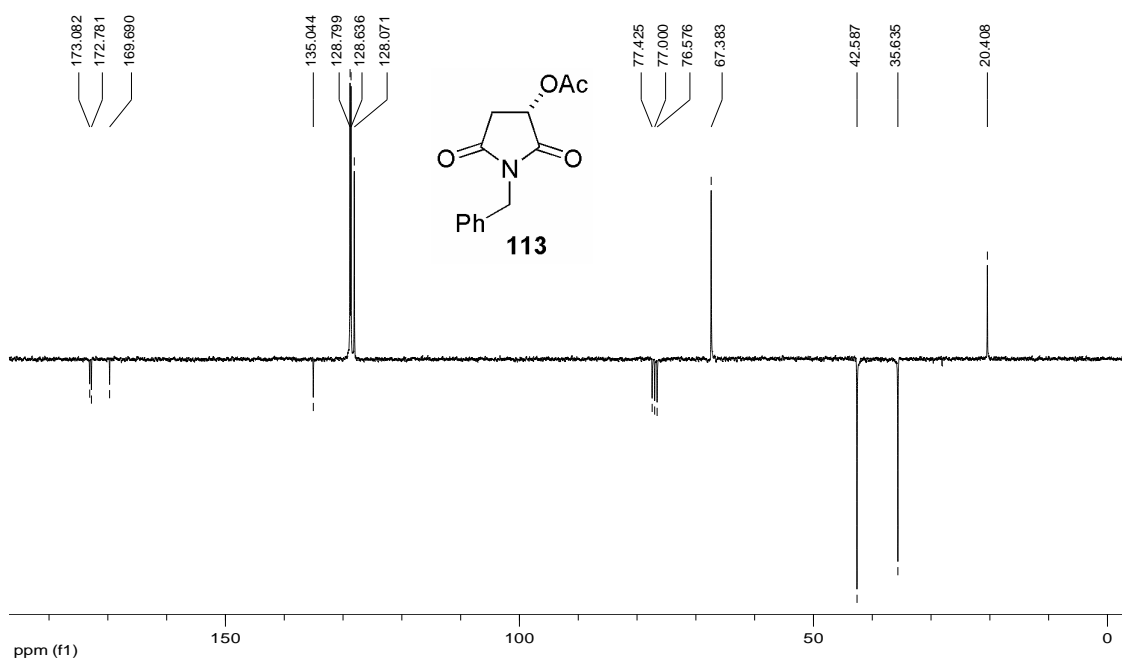
Espectro E-1.1 – (Infravermelho, Filme) – Imida 113



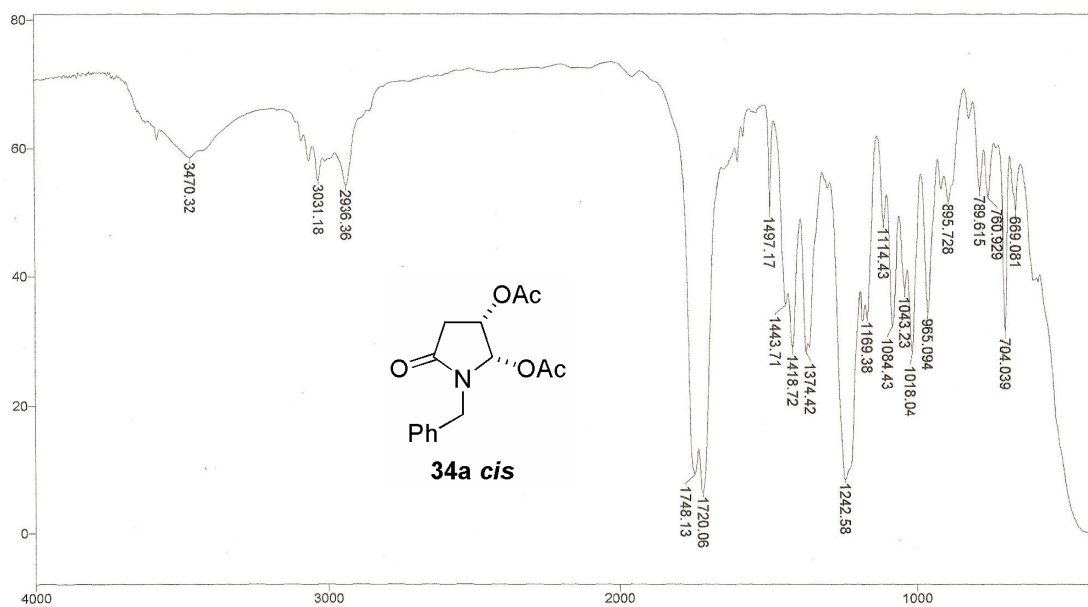
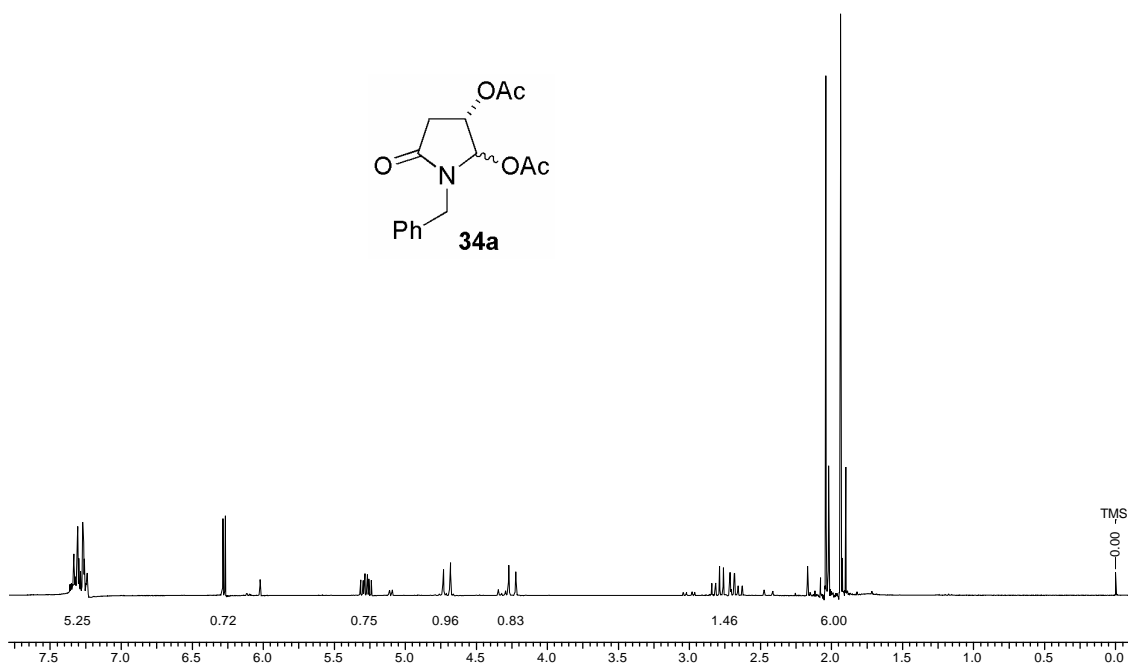
Espectro E-1.2 – (RMN ¹H, 300 MHz, CDCl₃) – Imida 113

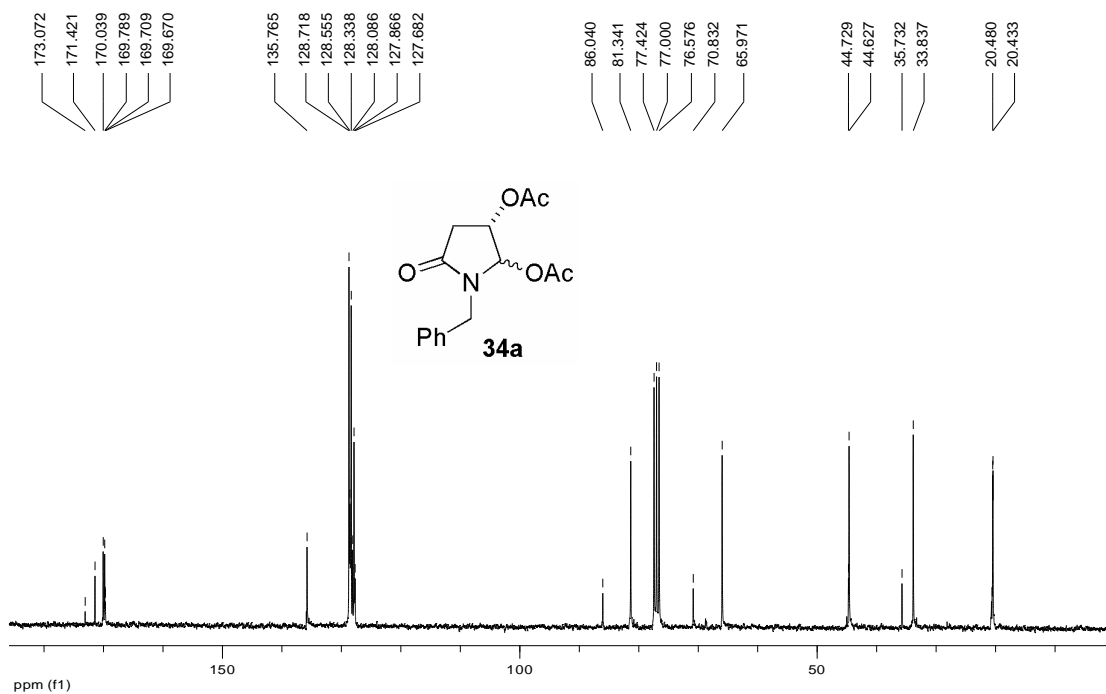


Espectro E-1.3 – (RMN ¹³C, 75,46 MHz, CDCl₃) – Imida 113

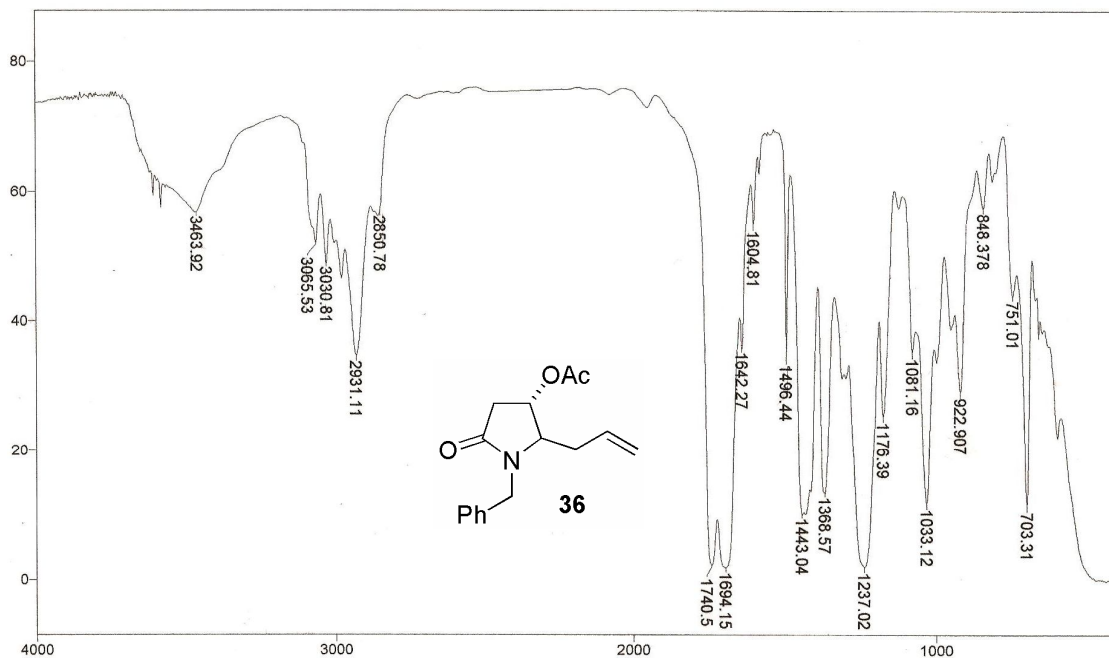


Espectro E-1.4 – (APT, 75,46 MHz, CDCl₃) – Imida 113

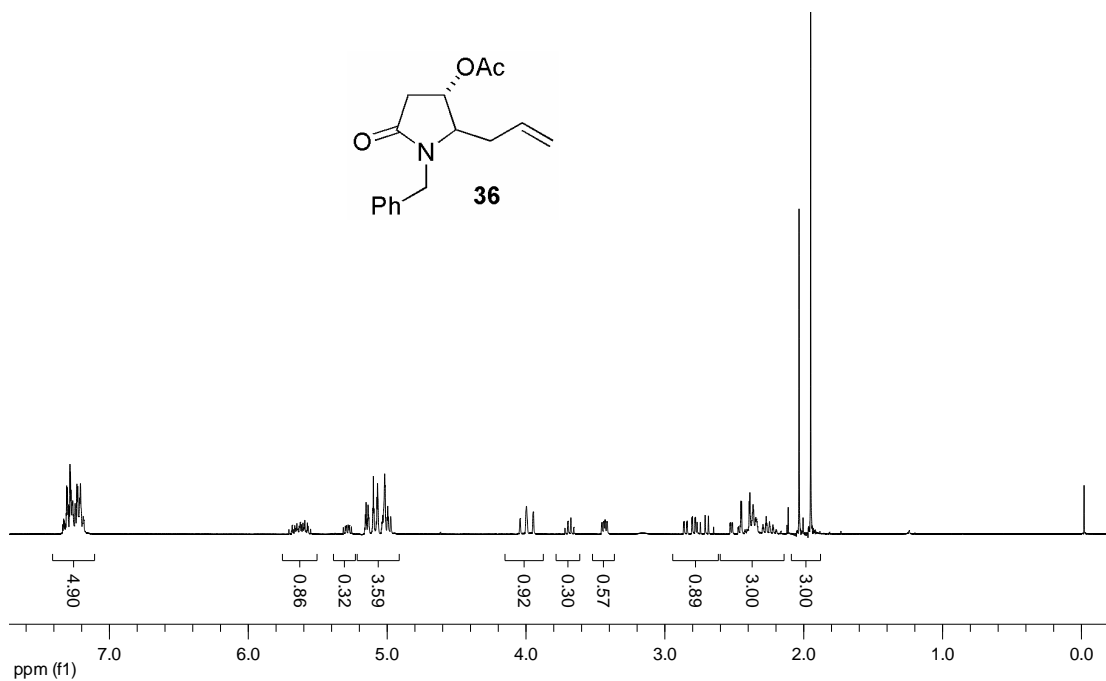
Espectro E-2.1 – (Infravermelho, KBr) – Composto **34a**Espectro E-2.2 – (RMN ¹H, 300 MHz, CDCl₃) – Mistura *cis/trans* do composto **34a**



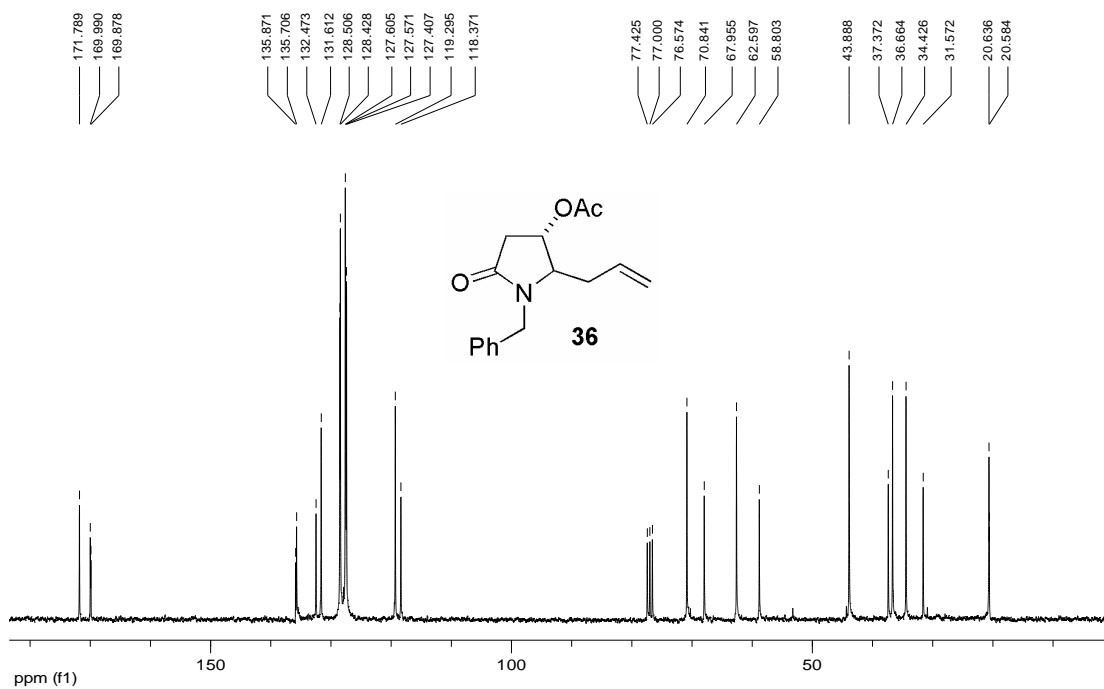
Espectro E-2.3 – (RMN ^{13}C , 75,46 MHz, CDCl_3) – Mistura *cis/trans* do composto **34a**



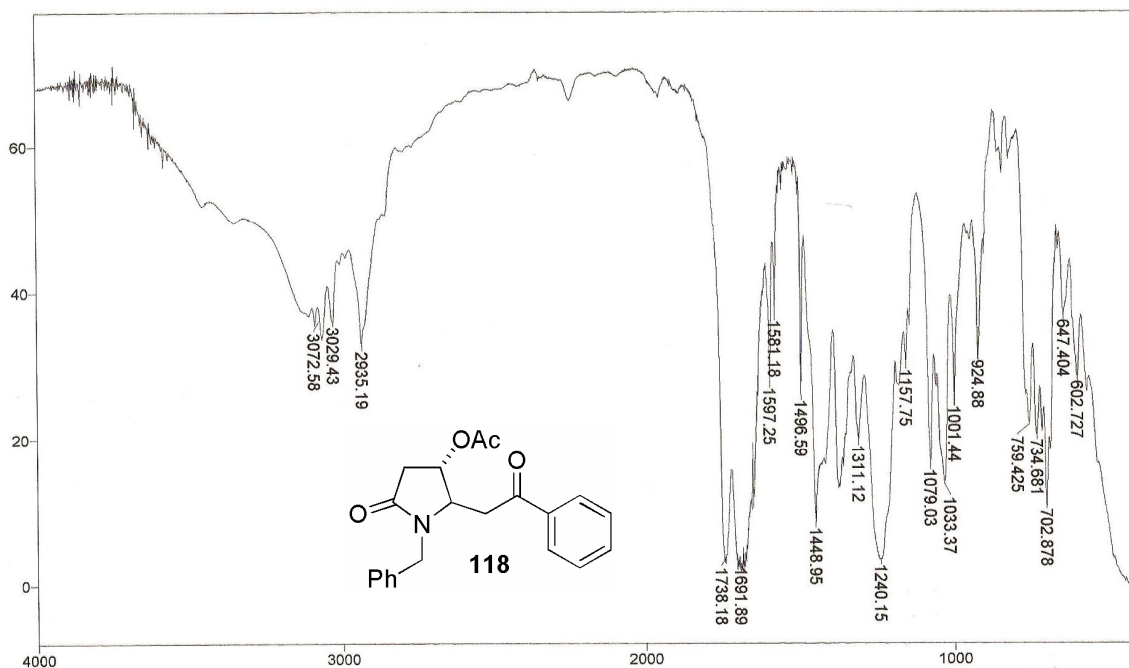
Espectro E-3.1 – (Infravermelho, filme) – Composto **36**



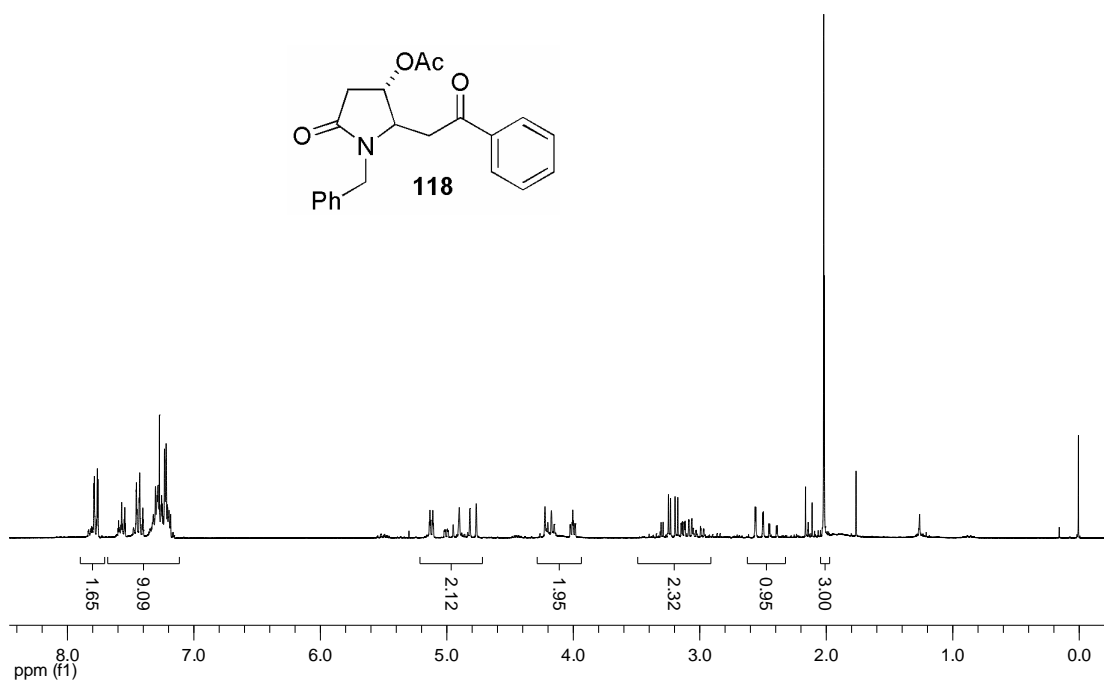
Espectro E-3.2 – (RMN ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Mistura *cis/trans* do composto **36**



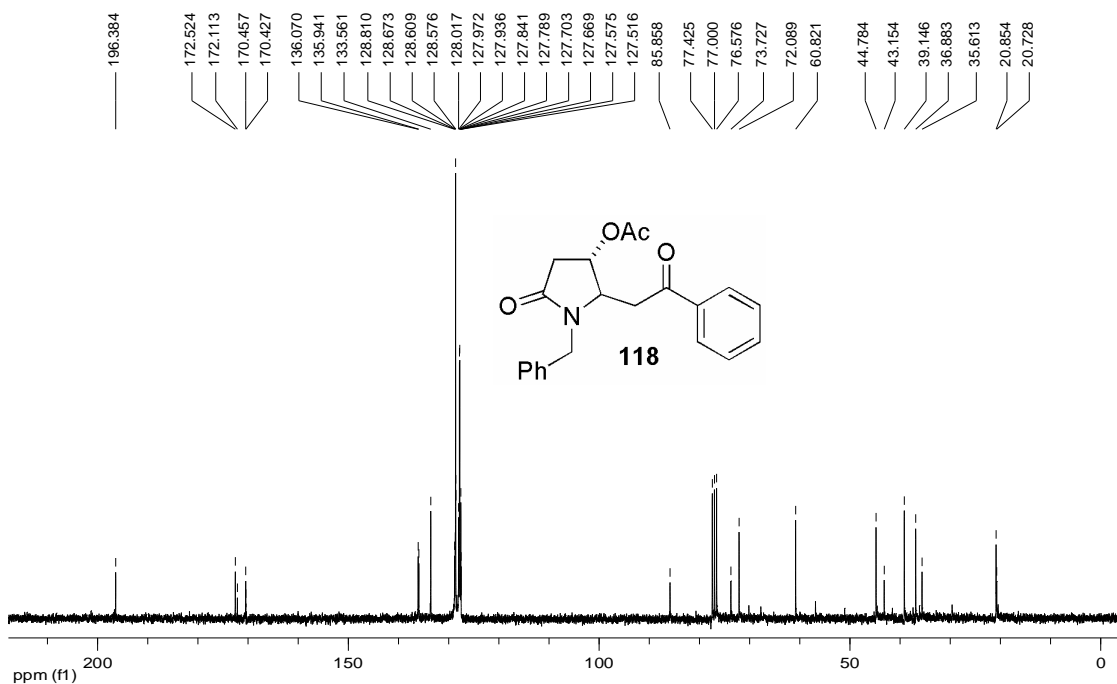
Espectro E-3.3 – (RMN ^{13}C , 75,46 MHz, CDCl_3) – Mistura *cis/trans* do composto **36**



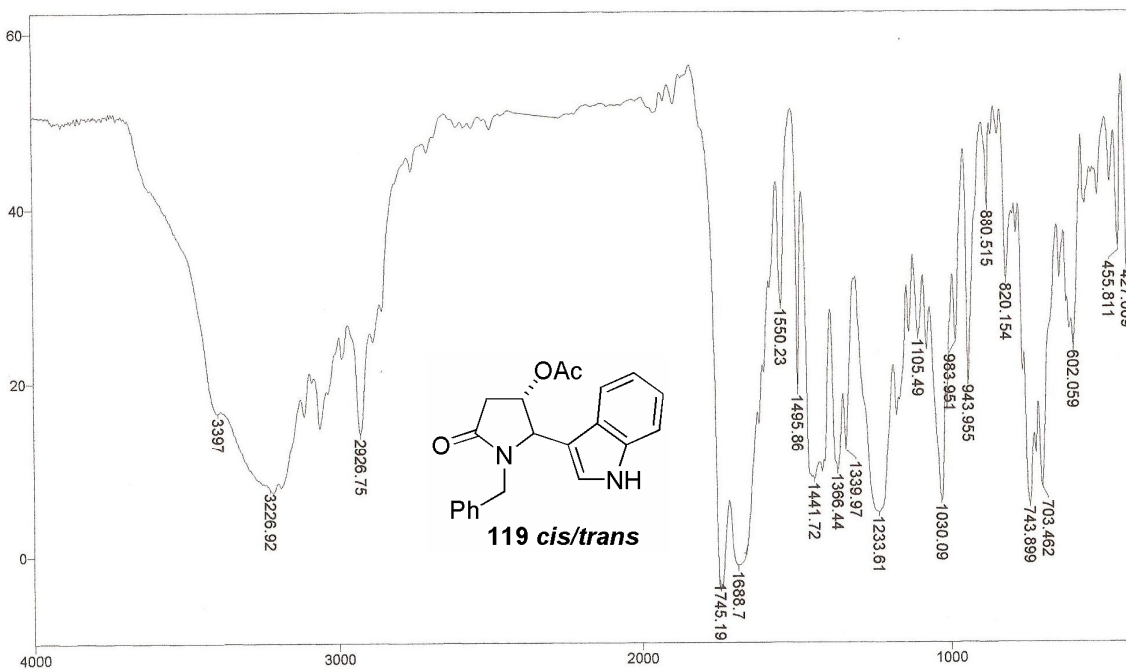
Espectro E-4.1 – (Infravermelho, filme) – Composto **118**



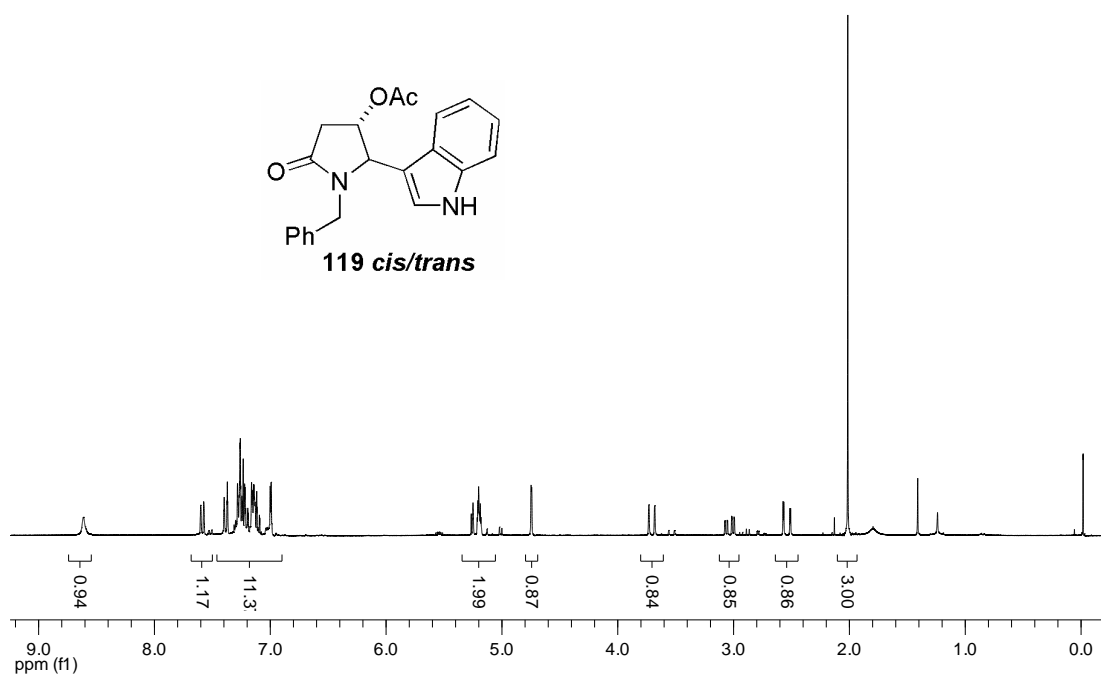
Espectro E-4.2 – (RMN ¹H, 300 MHz, CDCl₃) – Mistura *cis/trans* do composto **118**



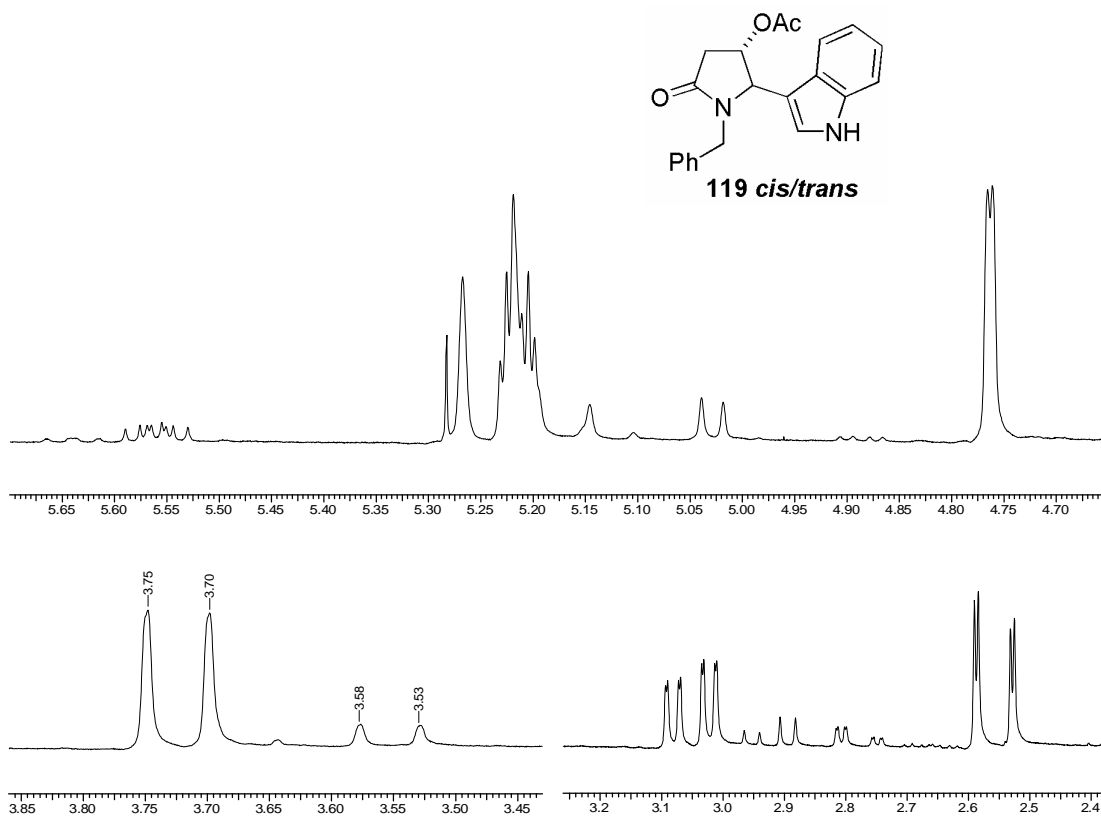
Espectro E-4.3 – (RMN ^{13}C , 75,46 MHz, CDCl_3) – Mistura *cis/trans* do composto **118**



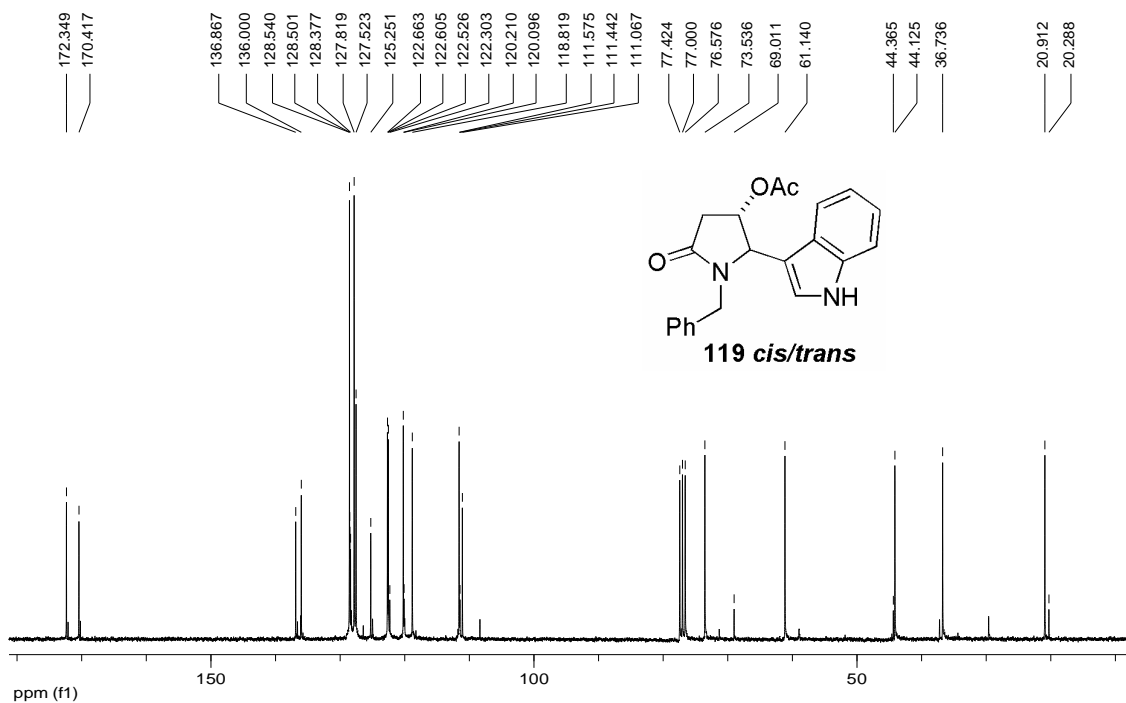
Espectro E-5.1 – (Infravermelho, filme) – Composto **119**



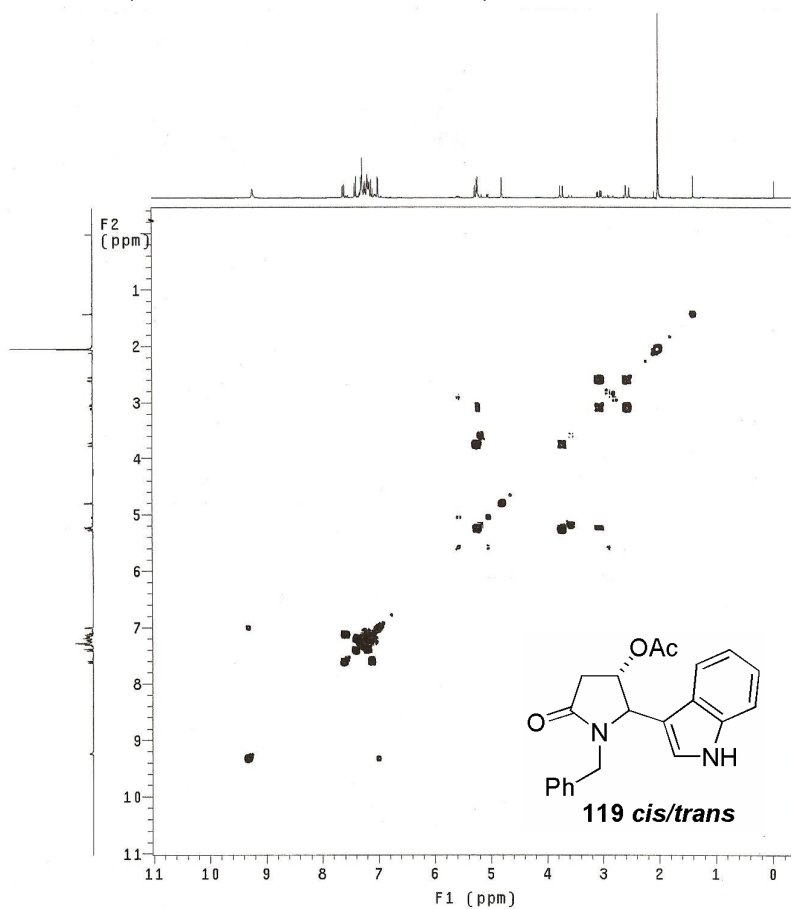
Espectro E-5.2 – (RMN ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Mistura *cis/trans* do composto **119**



Ampliação do espectro de RMN ^1H da mistura *cis/trans* do composto **119**

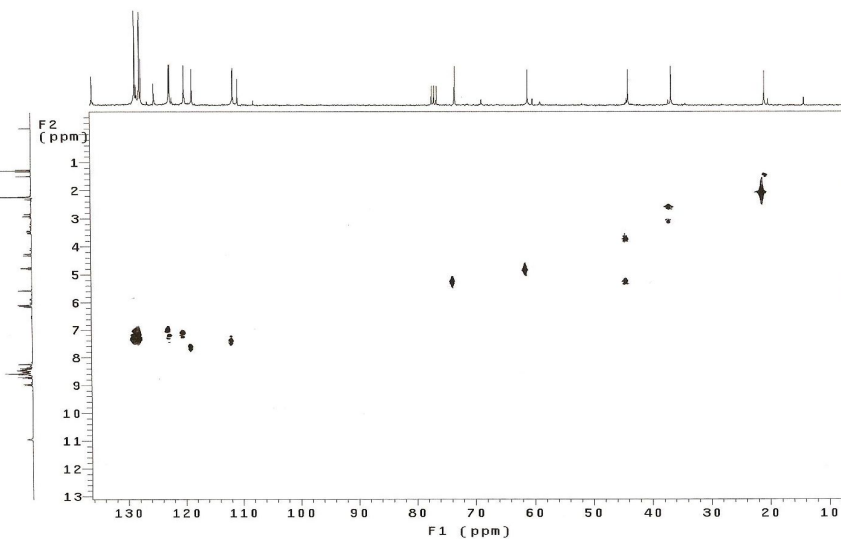
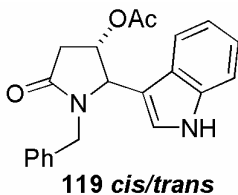


Espectro E-5.3 – (RMN ^{13}C , 75,46 MHz, CDCl_3) – Mistura *cis/trans* do composto **119**



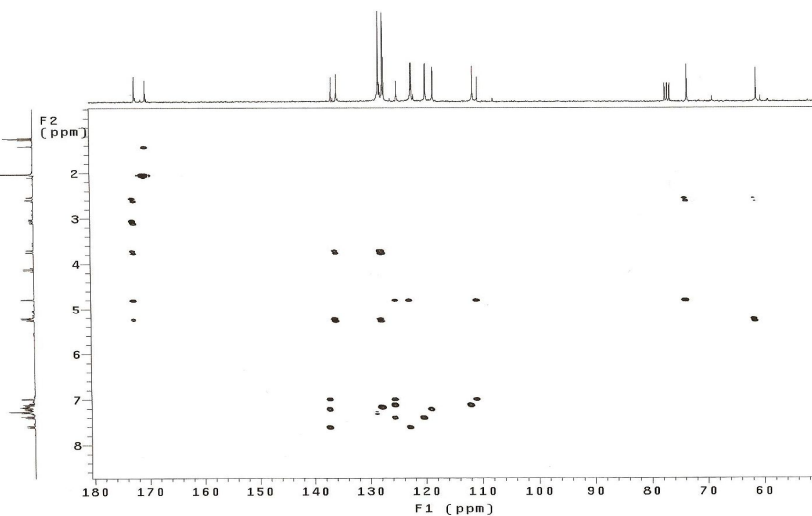
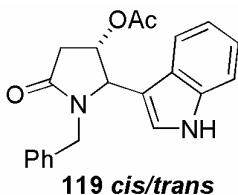
Espectro de correlação H-H (*g*-COSY, CDCl_3) do composto **119**

05gHMOCrr298
N-acililminio Indol F:4-7
Automation directory:
Pulse Sequence: gHMOC
Solvent: CDCl3
Ambient temperature
Operator: vivl
Mercury-300BB "mercury300"
Relax. delay 1.000 sec
Acq. time 0.100 sec
Width 6410.3 Hz
2D Width 12826.7 Hz
2 x 120 increments
80 repetitions
OBSERVE H1, 300.0854123 MHz
DECOUPLE c13, 75.4671489 MHz
Low power 10 dB atten.
On during acquisition
off during delay
GARP-1 modulation
DATA PROCESSING
Gauss apodization 0.074 sec
F1 DATA PROCESSING
Gauss apodization 0.018 sec
FT size 2048 x 2048
Total time 7 hr, 7 min, 54 sec

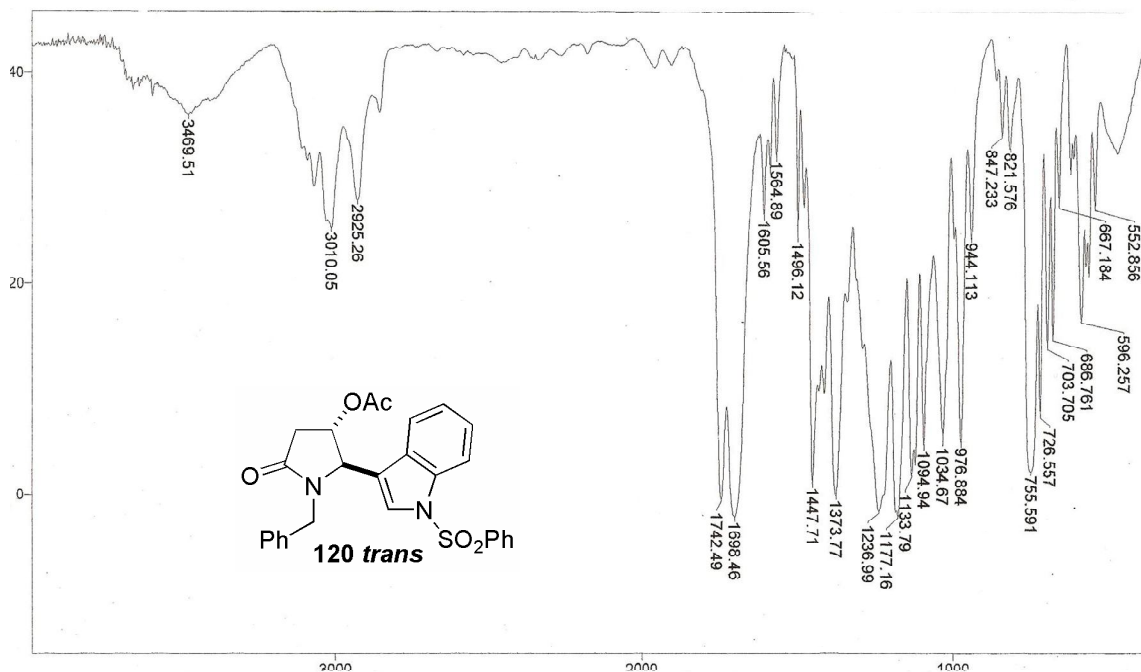


Espectro de *g*-HMOC (CDCl₃) do composto **119**

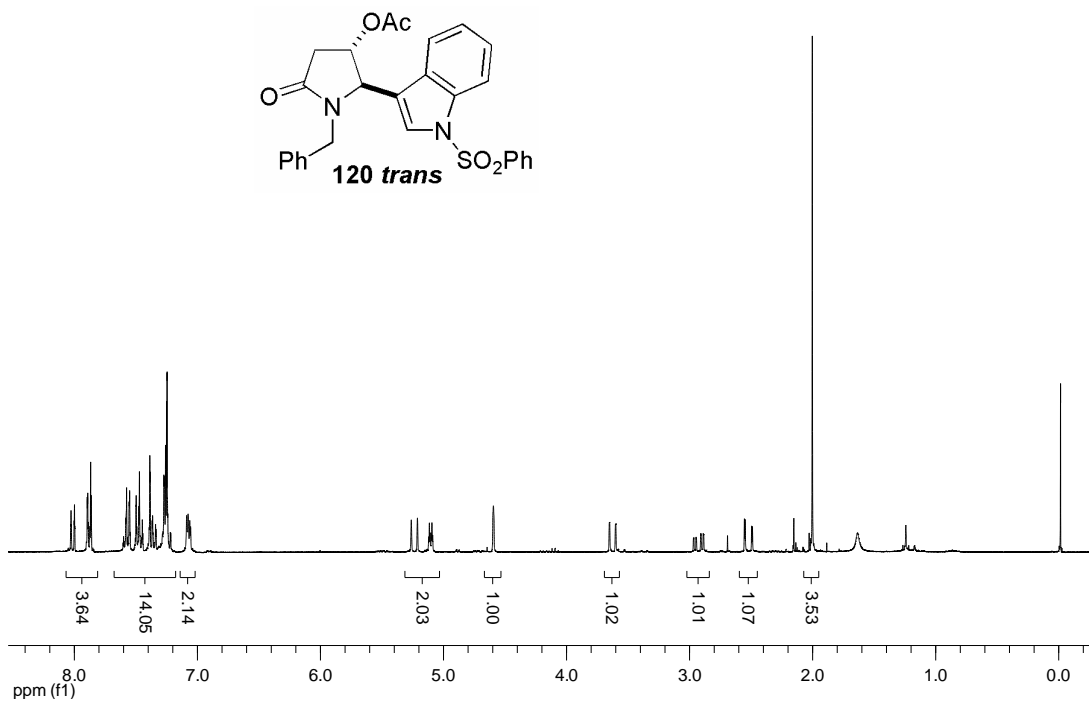
05gHMBCrr298
N-acililminio Indol F:4-7
Automation directory:
Pulse Sequence: gHMBC
Solvent: CDCl3
Ambient temperature
Operator: vivl
Mercury-300BB "mercury300"
Relax. delay 1.000 sec
Acq. time 0.148 sec
Width 3448.3 Hz
2D Width 1813.9 Hz
20 repetitions
80 increments
OBSERVE H1, 300.0854206 MHz
DATA PROCESSING
Sine bell 0.074 sec
F1 DATA PROCESSING
Sine bell 0.011 sec
FT size 1024 x 2048
Total time 8 hr, 51 min, 0 sec



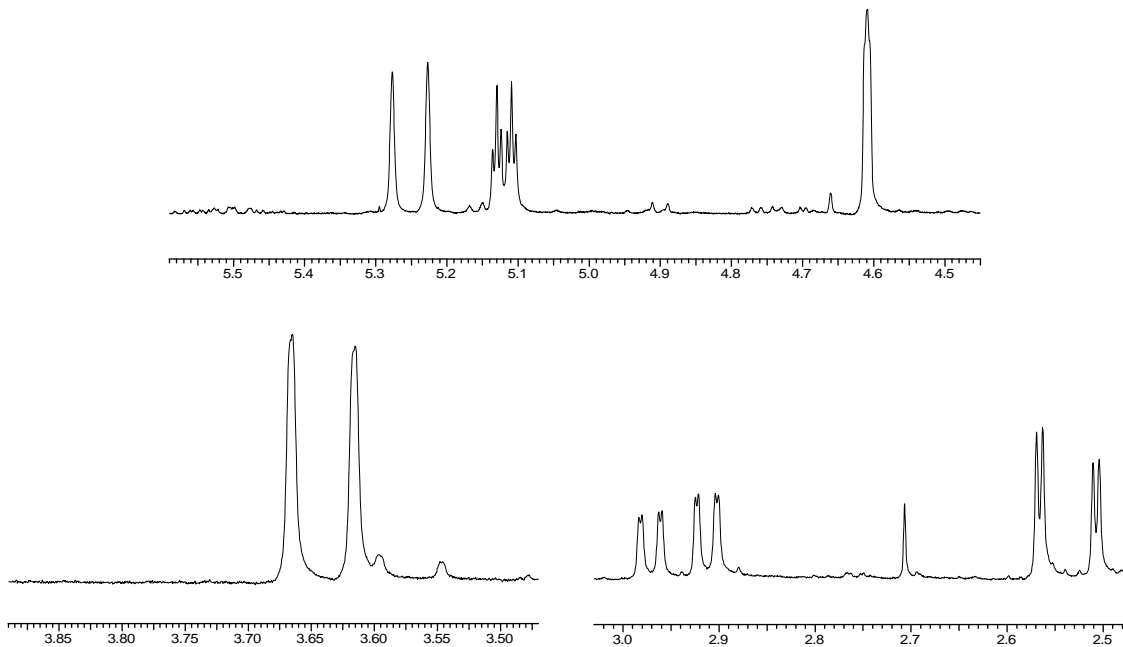
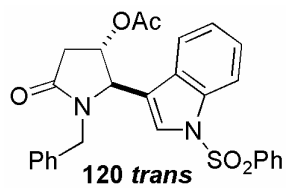
Espectro de *g*-HMBC (CDCl₃) do composto **119**.



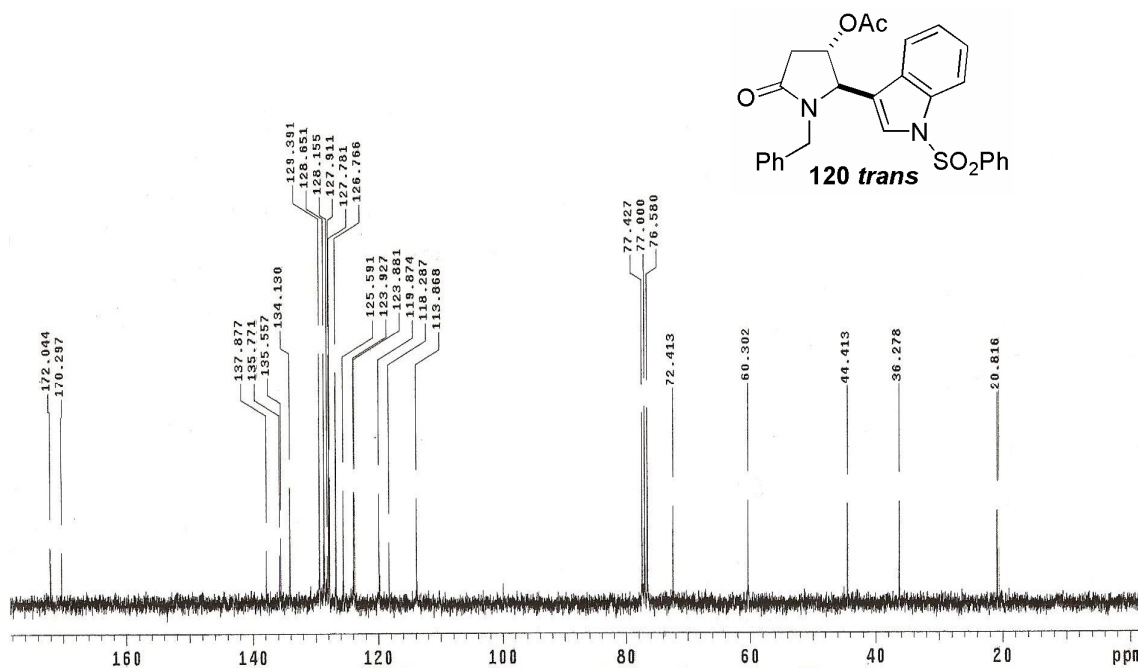
Espectro E-6.1 – (Infravermelho, filme) – Composto **120**



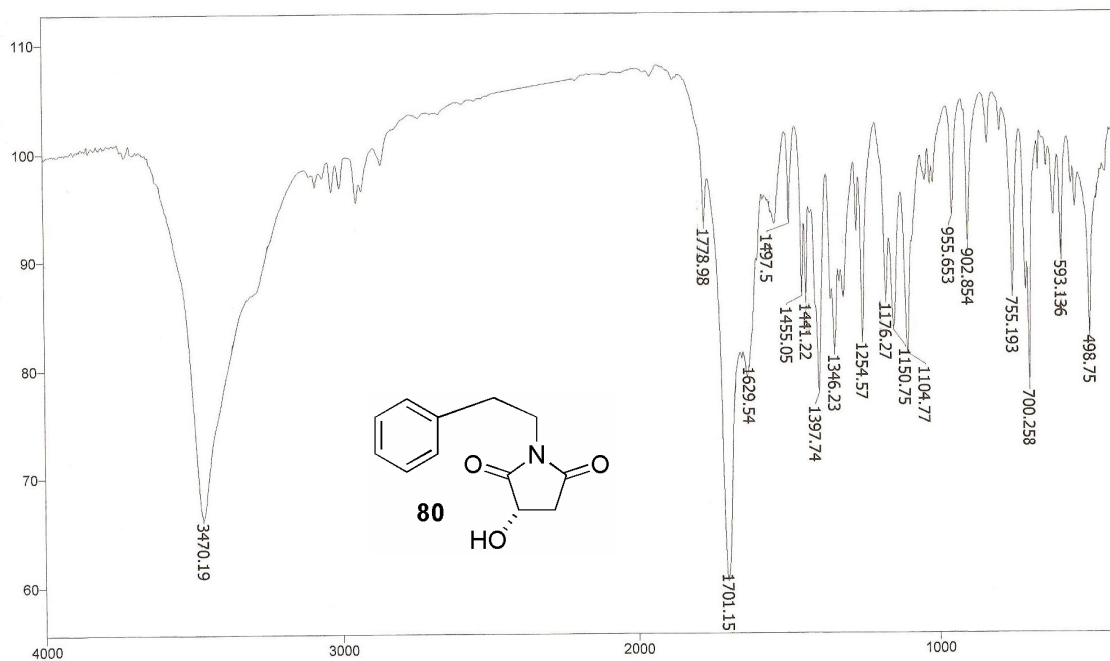
Espectro E-6.2 – (RMN ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Composto **120 trans**



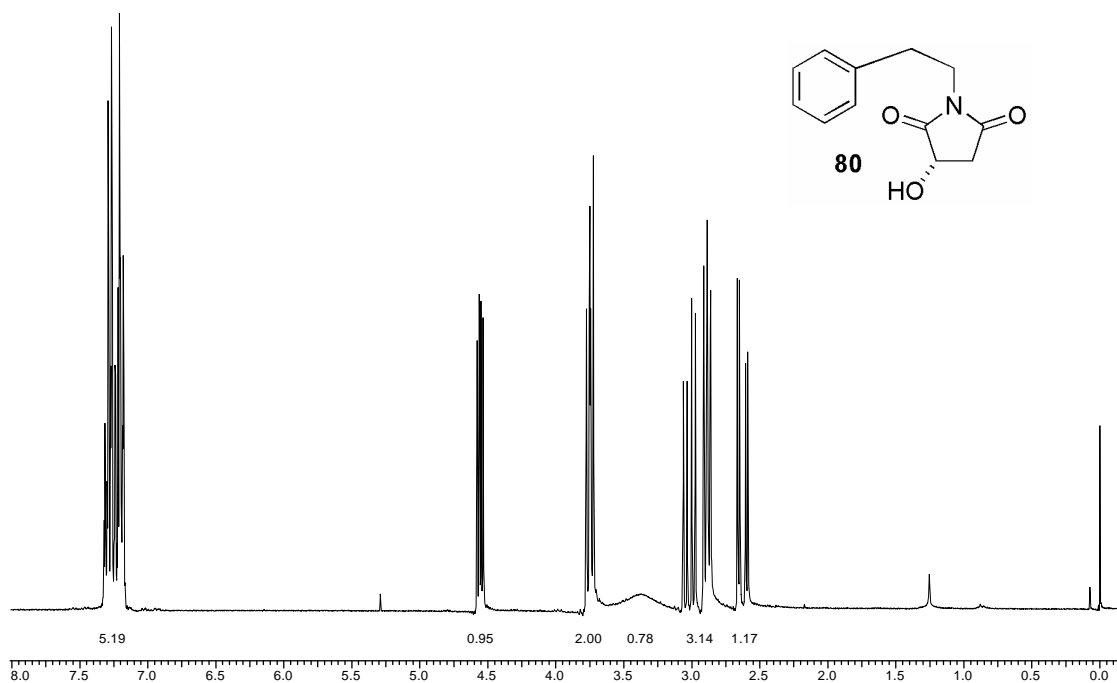
Ampliação do espectro de RMN ^1H da mistura *cis/trans* do composto **120-trans**



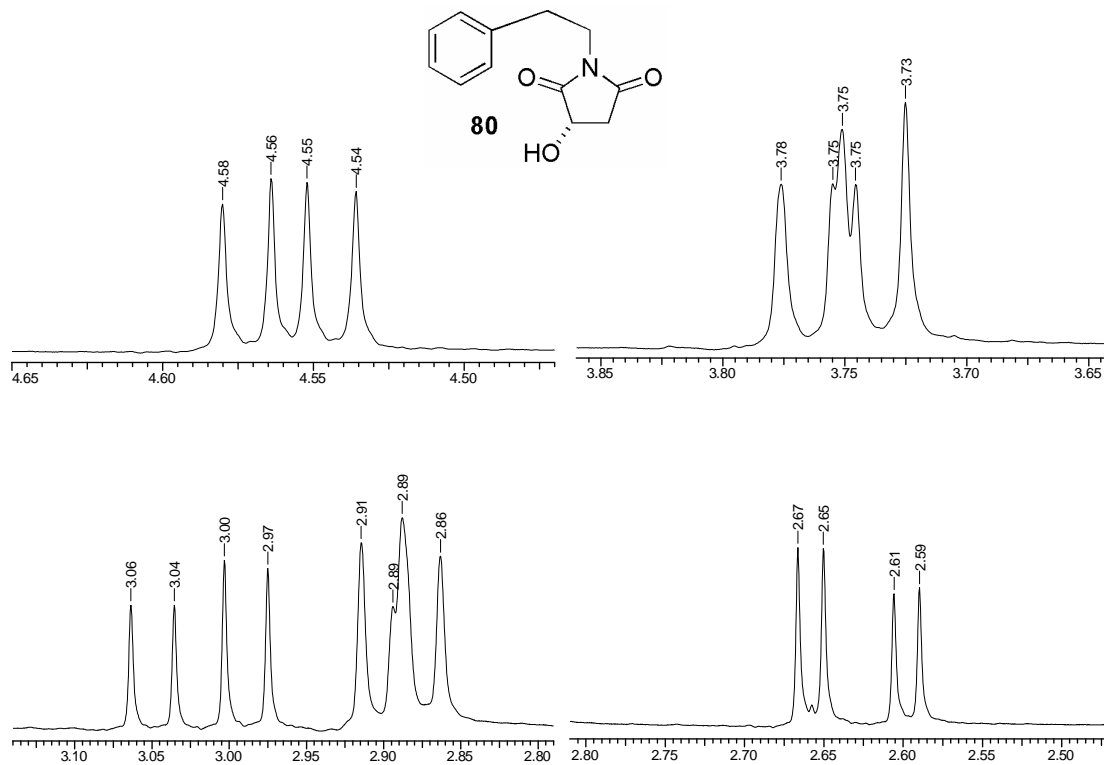
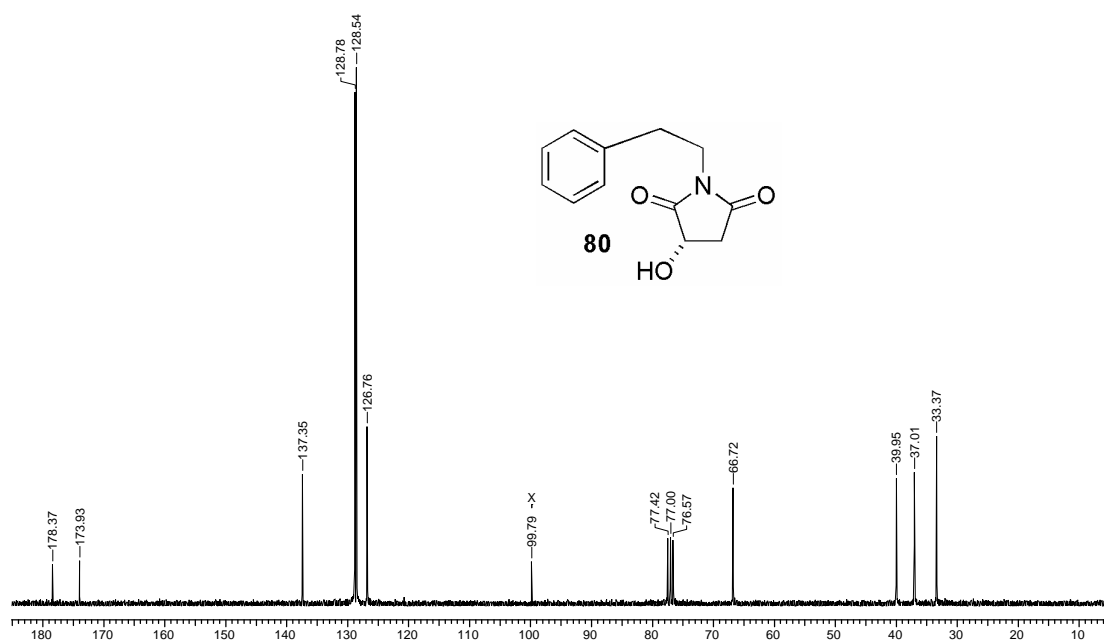
Espectro E – 6.3 – (RMN ^{13}C , CDCl_3 , 75,46 MHz) – Composto **120 trans**

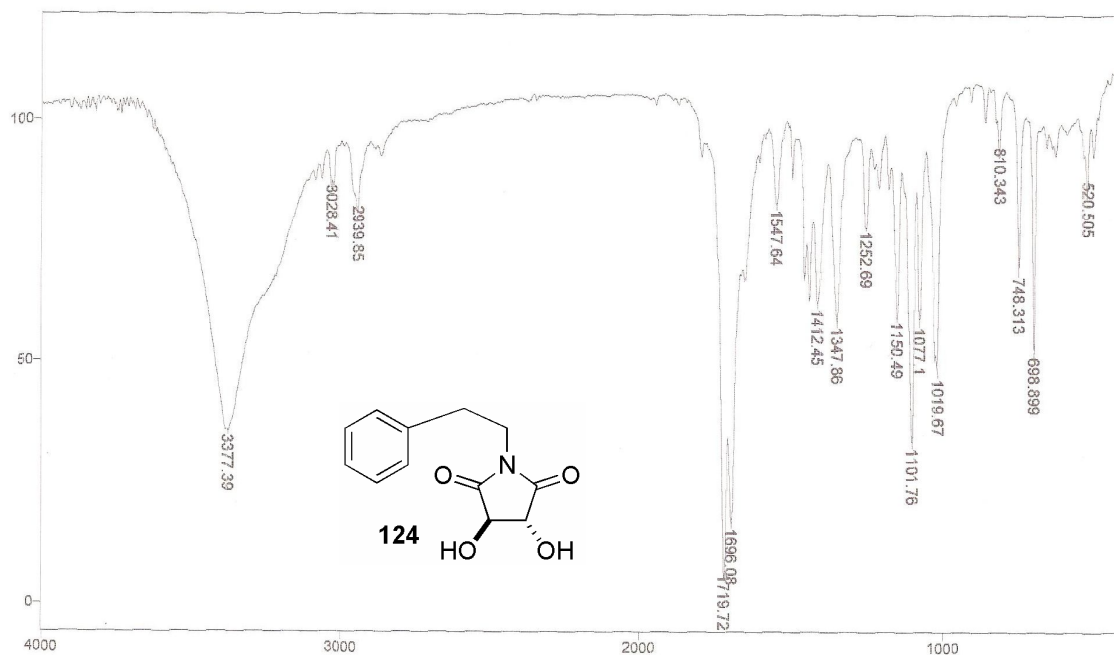


Espectro E-7.1 – (Infravermelho, filme) – Composto 80

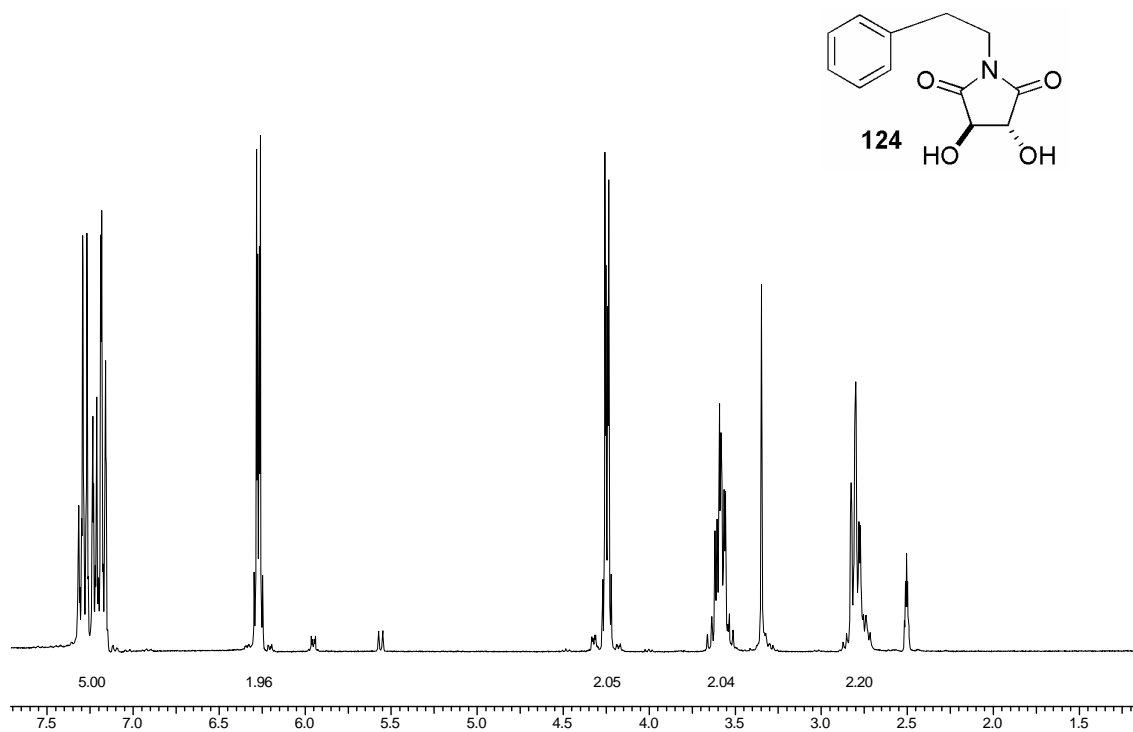


Espectro E – 7.2 – (RMN ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Composto 80

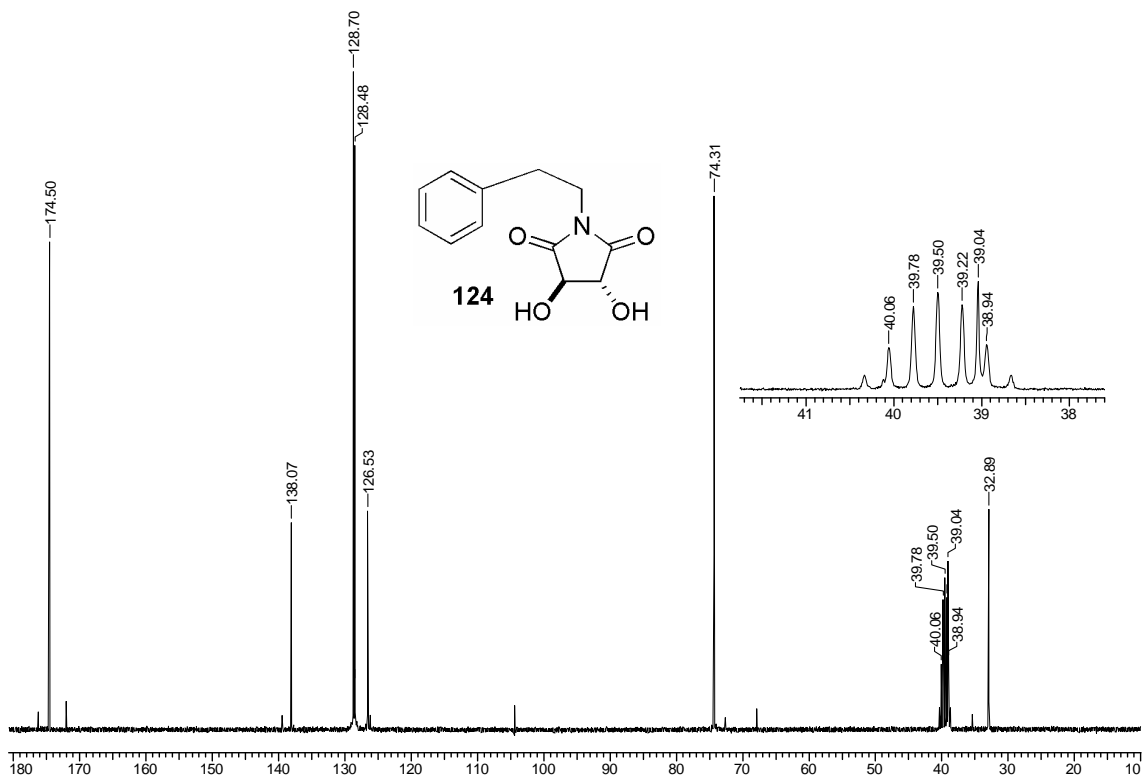
Ampliação do espectro de RMN ^1H do composto **80**Espectro E – 7.3 – (RMN ^{13}C , CDCl₃, 75,46 MHz) – Composto **80**



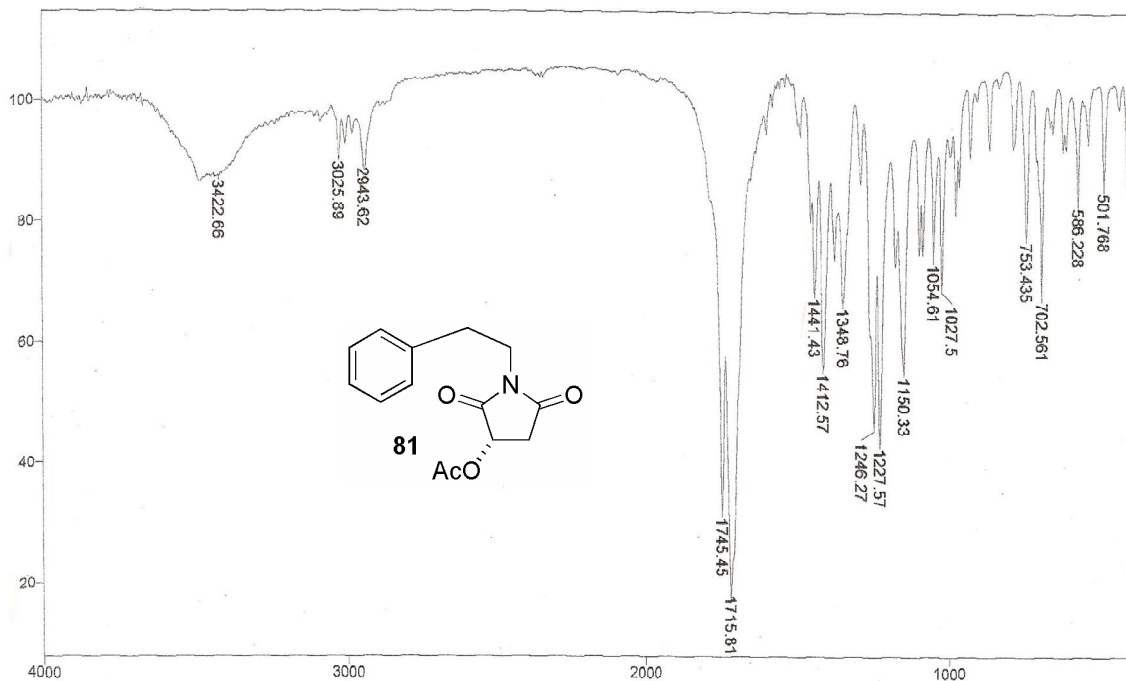
Espectro E – 8.1 – (Infravermelho, KBr) – Composto 124



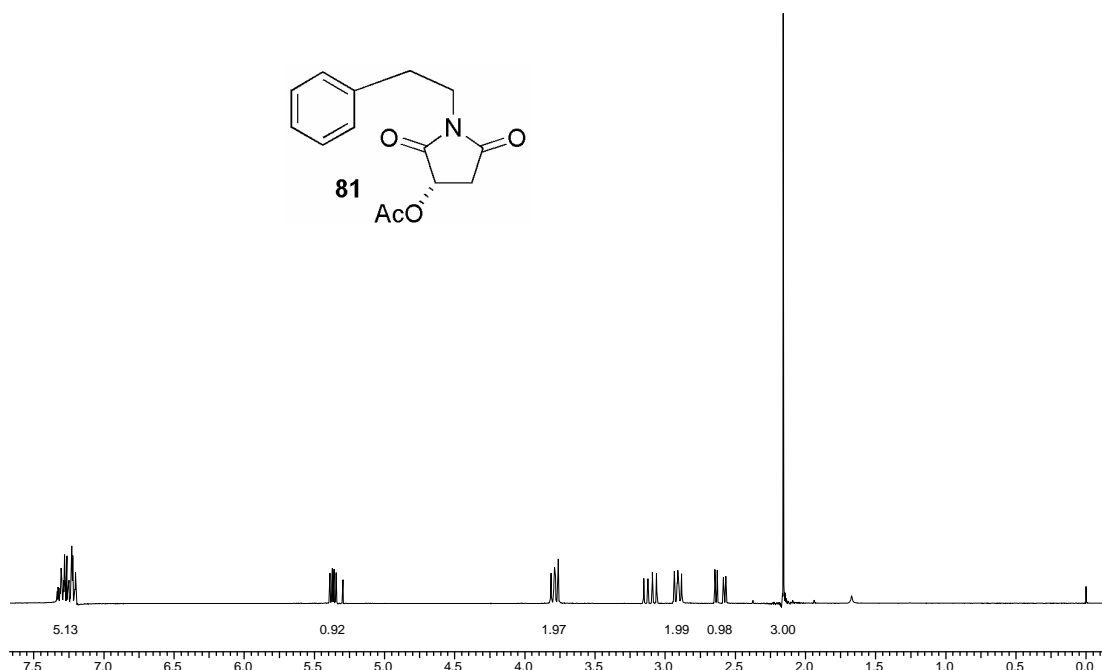
Espectro E – 8.2 – (RMN ¹H, 300 MHz, DMSO-d₆) – Composto 124



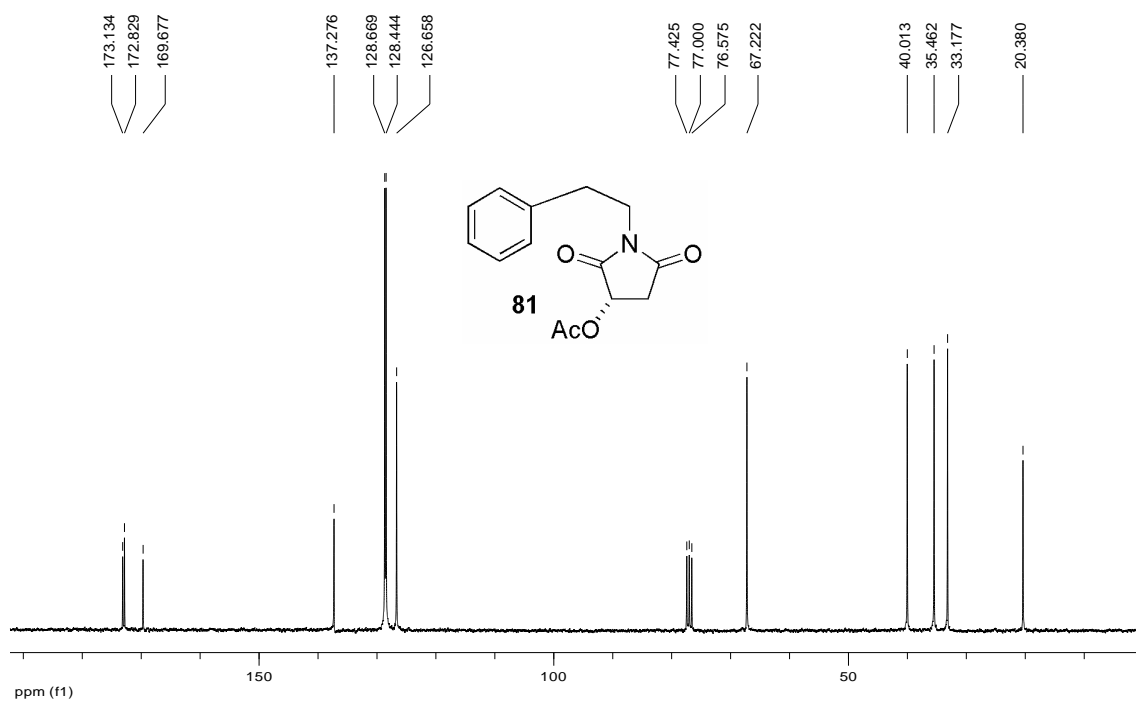
Espectro E – 8.3 – (RMN ^{13}C , CDCl_3 , 75,46 MHz) – Composto 124



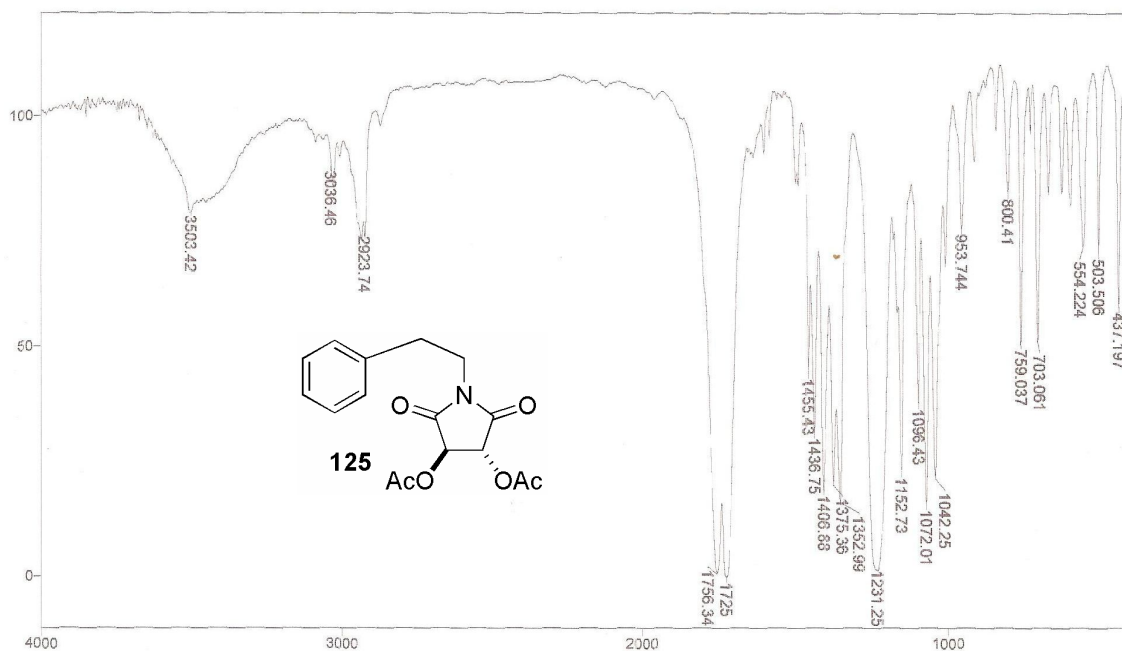
Espectro E – 9.1 – (Infravermelho, KBr) – Composto 81



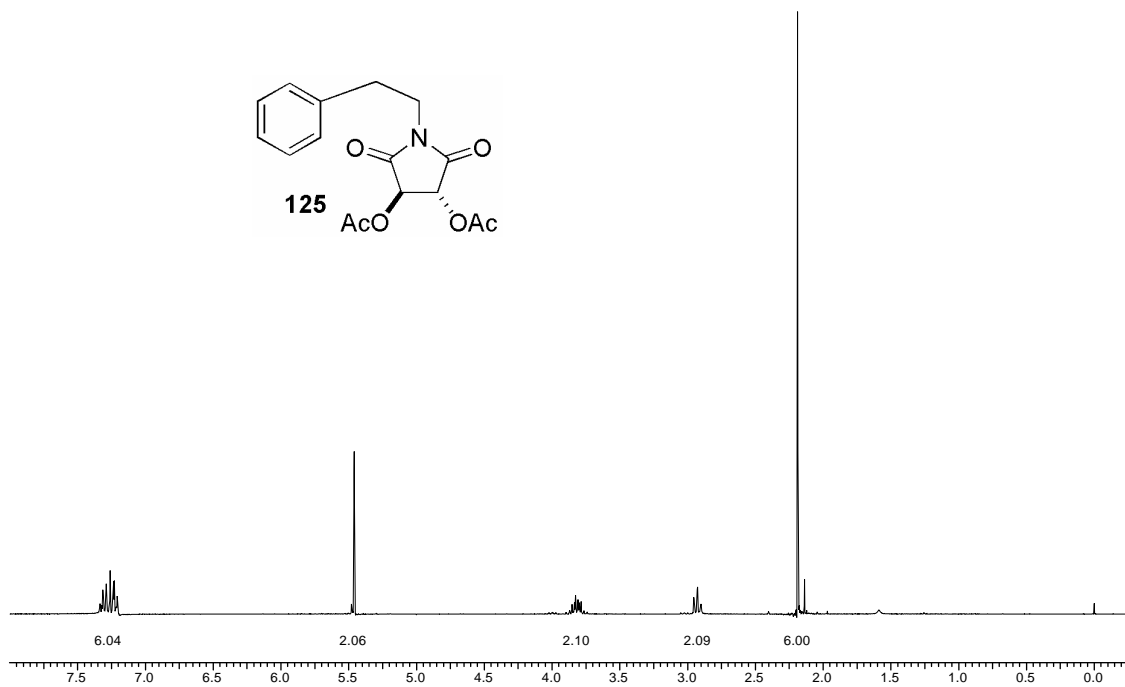
Espectro E – 9.2 – (RMN ¹H, 300 MHz, CDCl₃) – Composto **81**



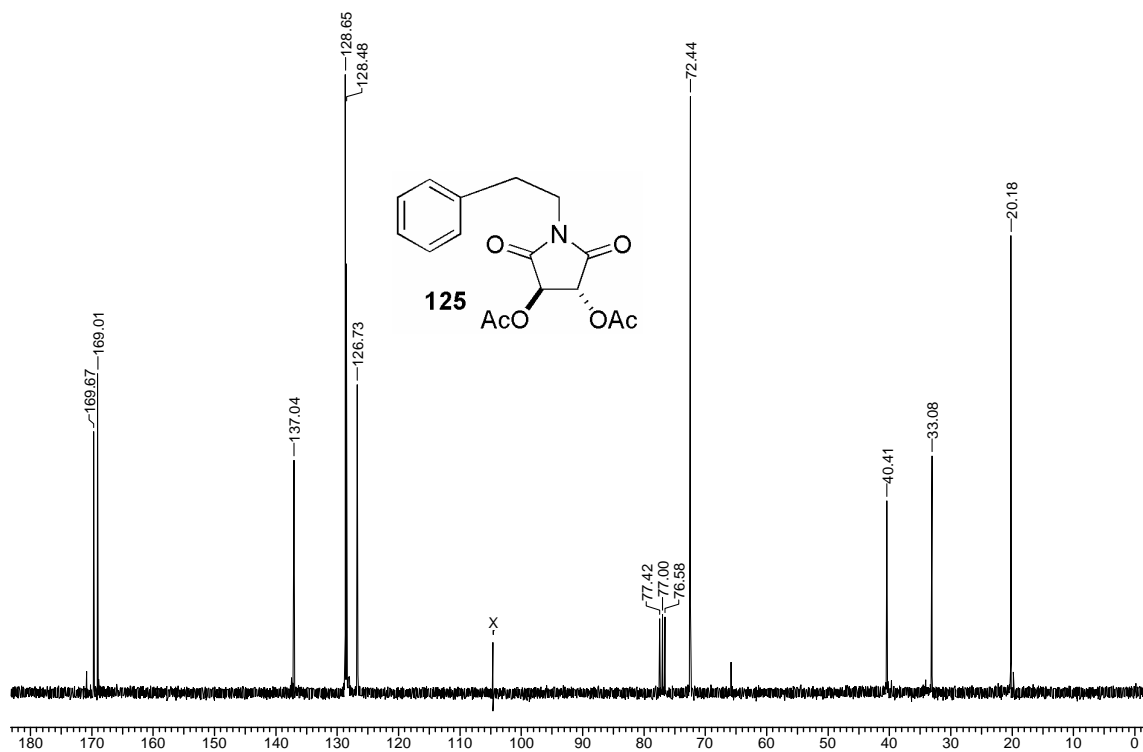
Espectro E – 9.3 – (RMN ¹³C, CDCl₃, 75,46 MHz) – Composto **81**



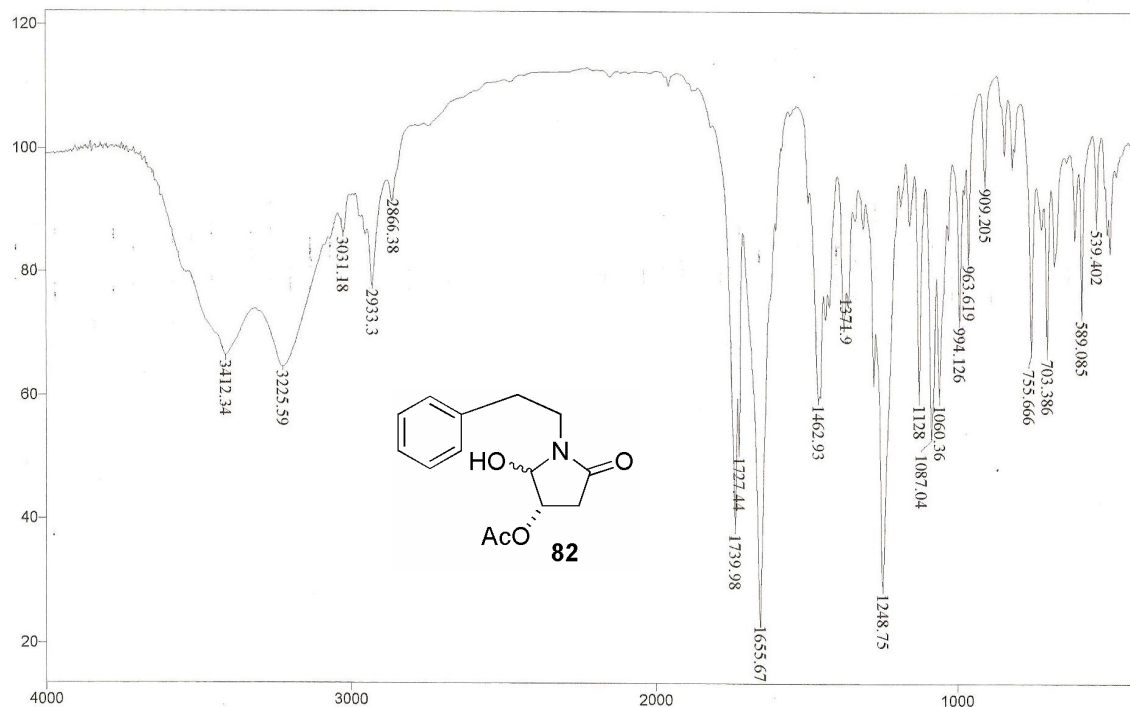
Espectro E-10.1 – (Infravermelho, KBr) – Composto 125



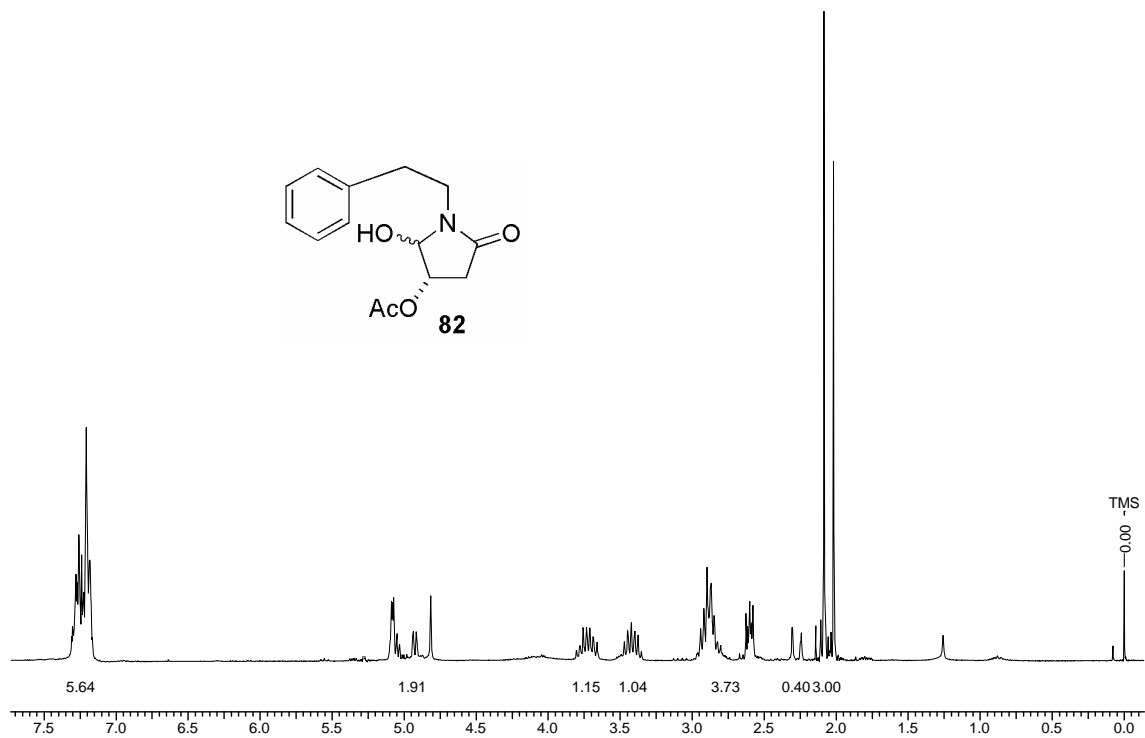
Espectro E-10.2 – (RMN ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Composto 125



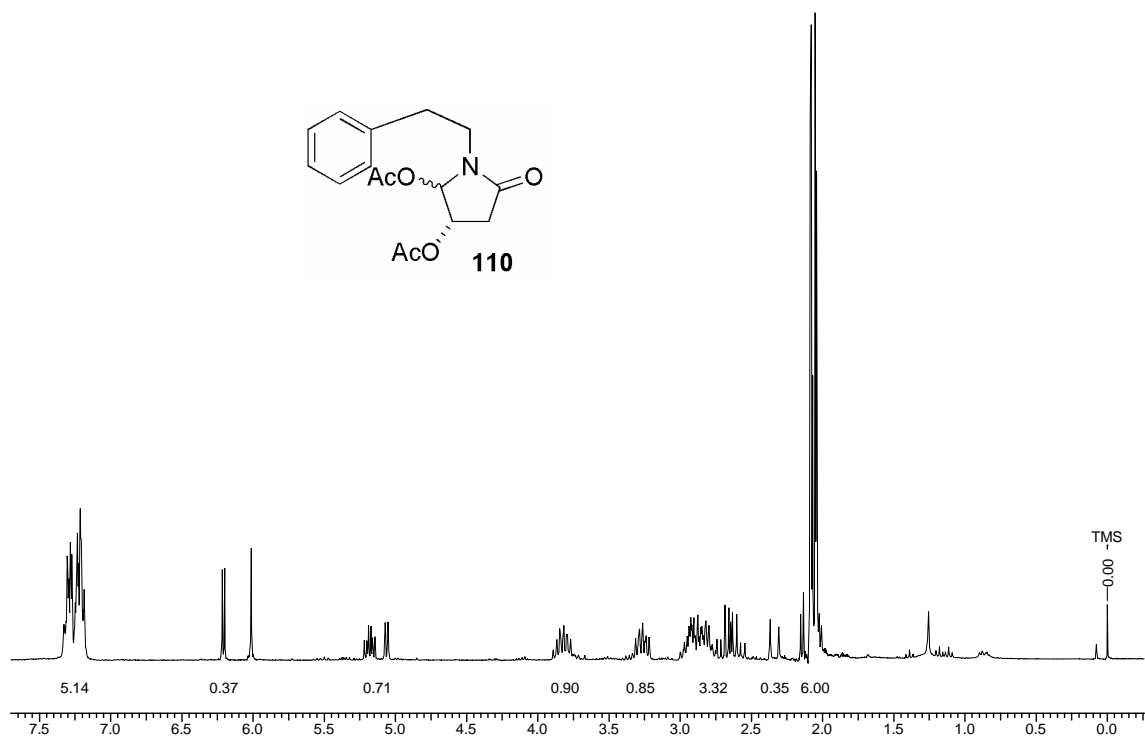
Espectro E – 10.3 – (RMN ^{13}C , CDCl_3 , 75,46 MHz) – Composto 125



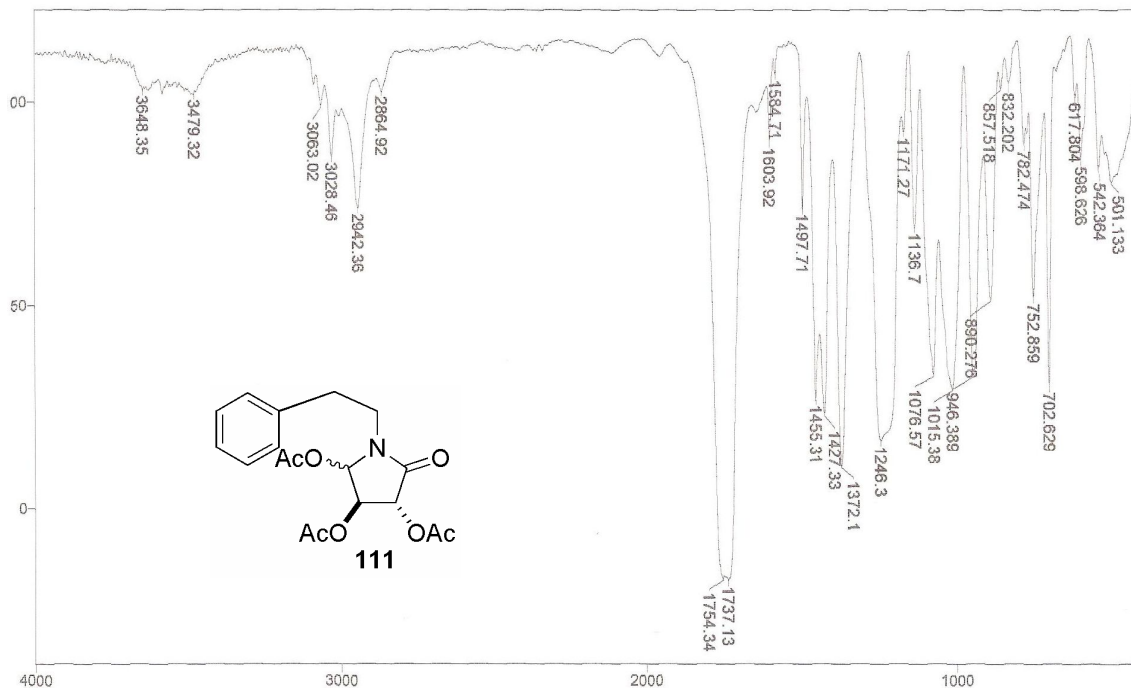
Espectro E – 11.1 – (Infravermelho, KBr) – Composto 82



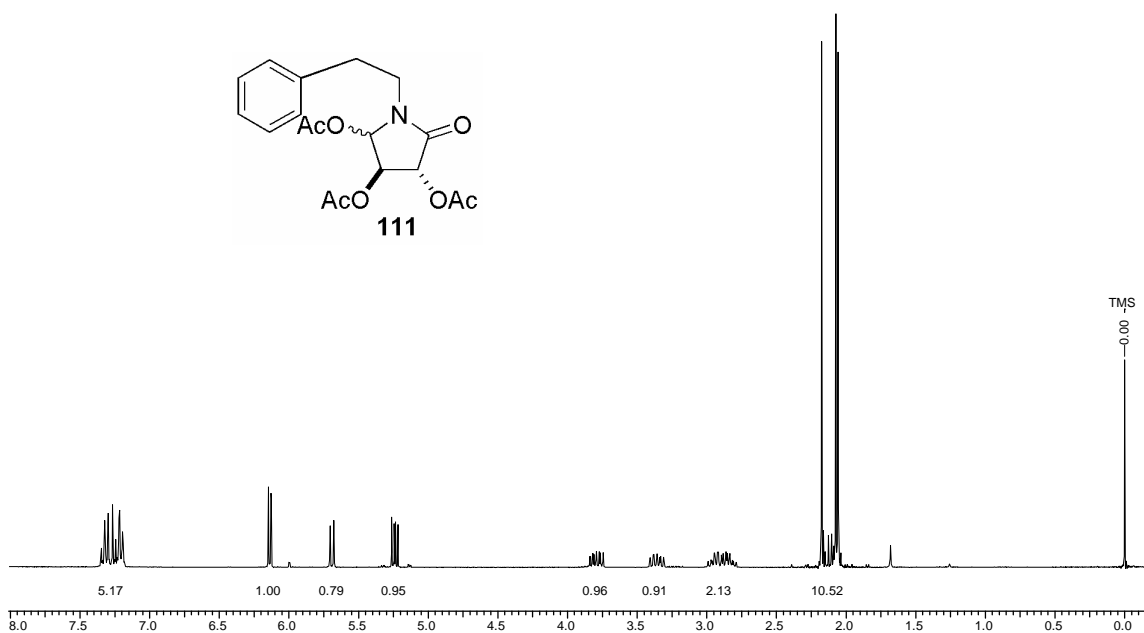
Espectro E – 11.2 – (RMN ¹H, 300 MHz, CDCl₃) – Composto **82**

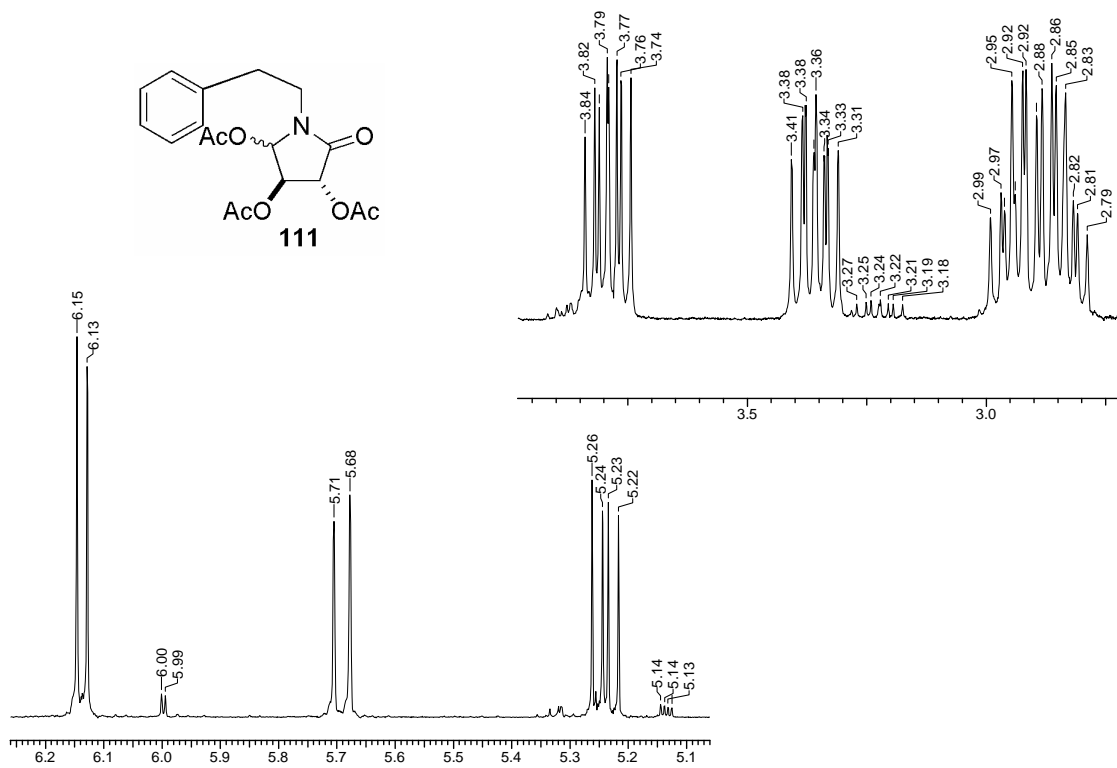
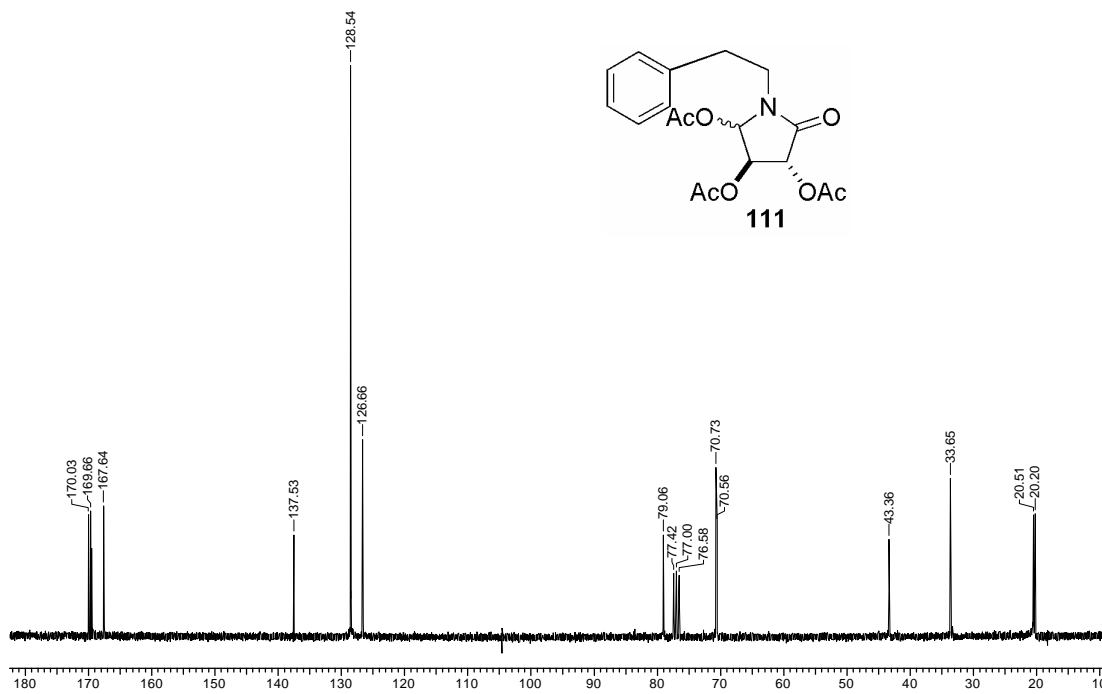


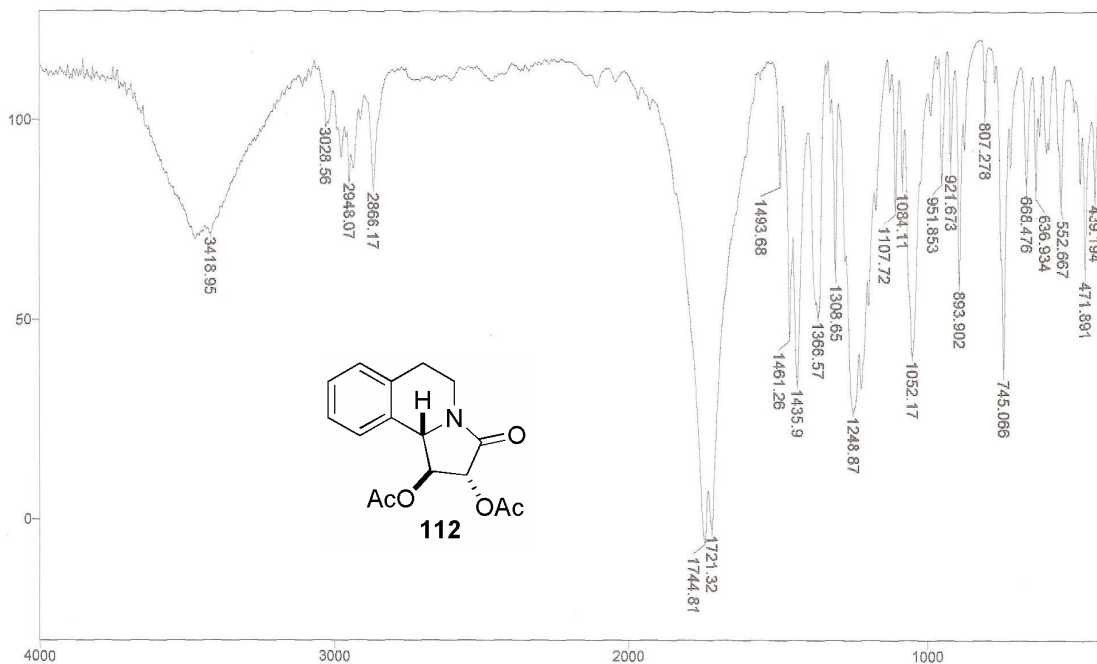
Espectro E-12.1 – (RMN ¹H, 300 MHz, CDCl₃) – Composto **110**



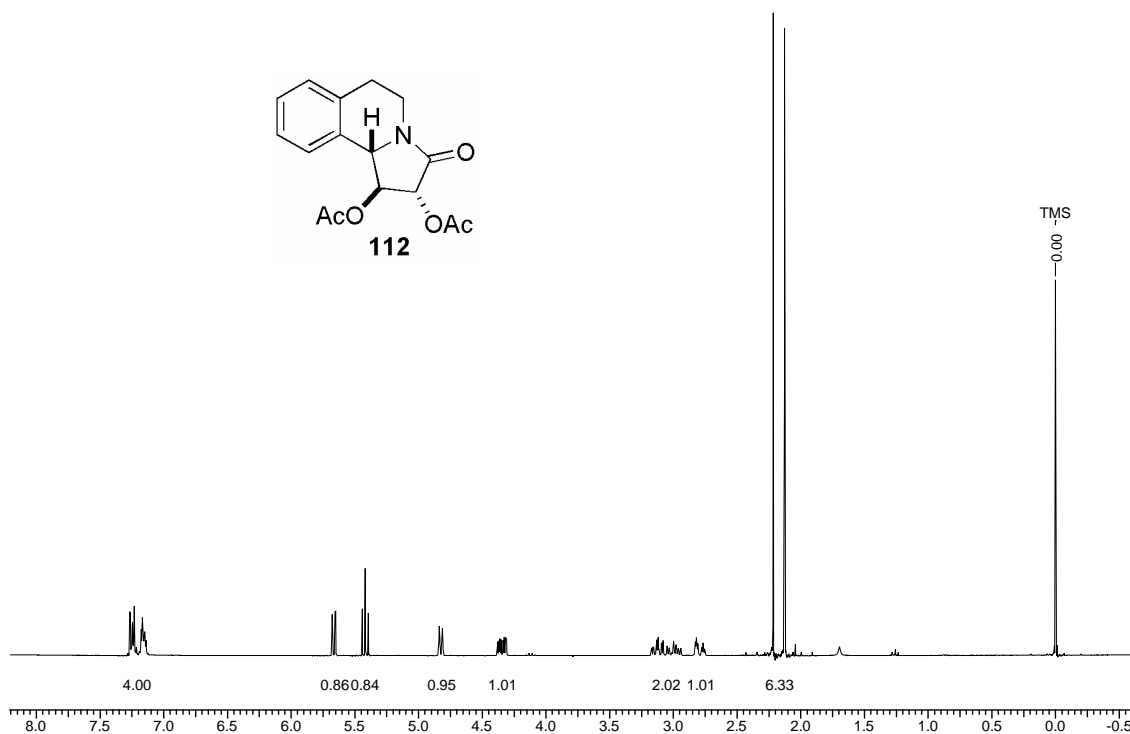
Espectro E – 13.1 – (Infravermelho, filme) – Composto 111

Espectro E – 13.2 – (RMN ¹H, 300 MHz, CDCl₃) – Composto 111

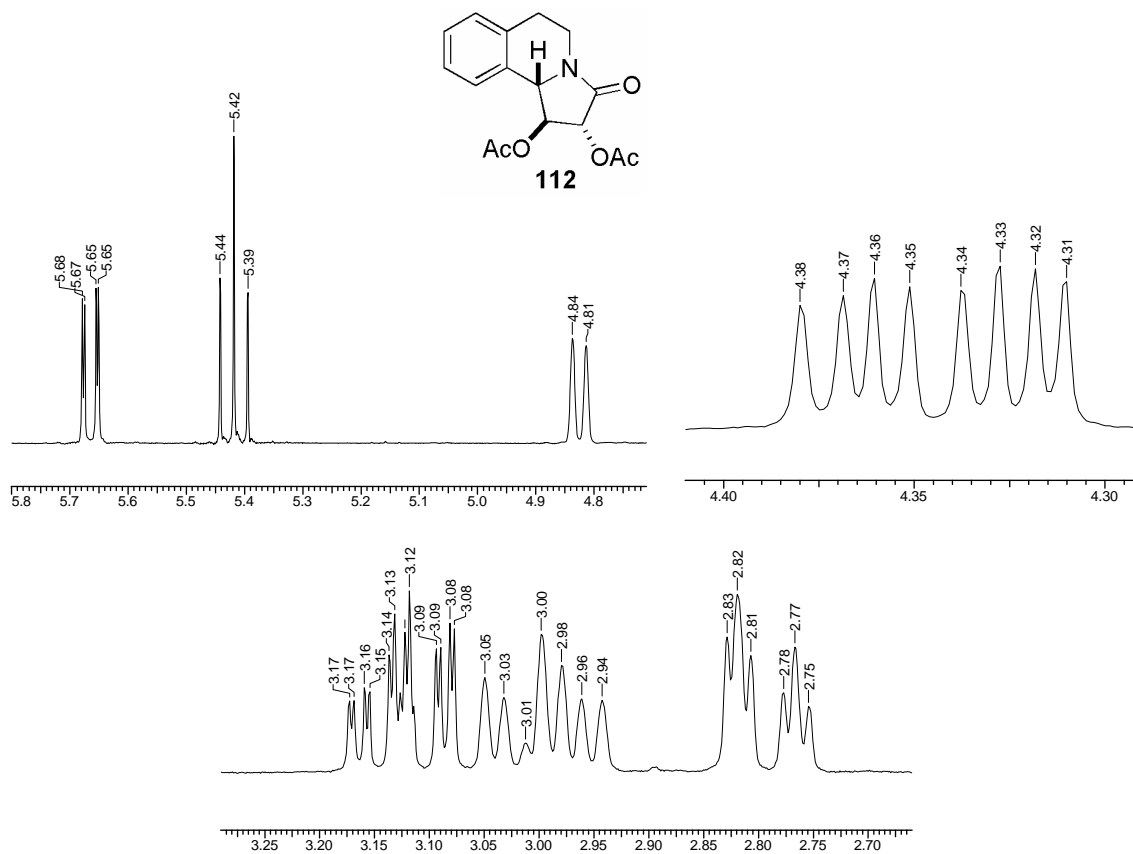
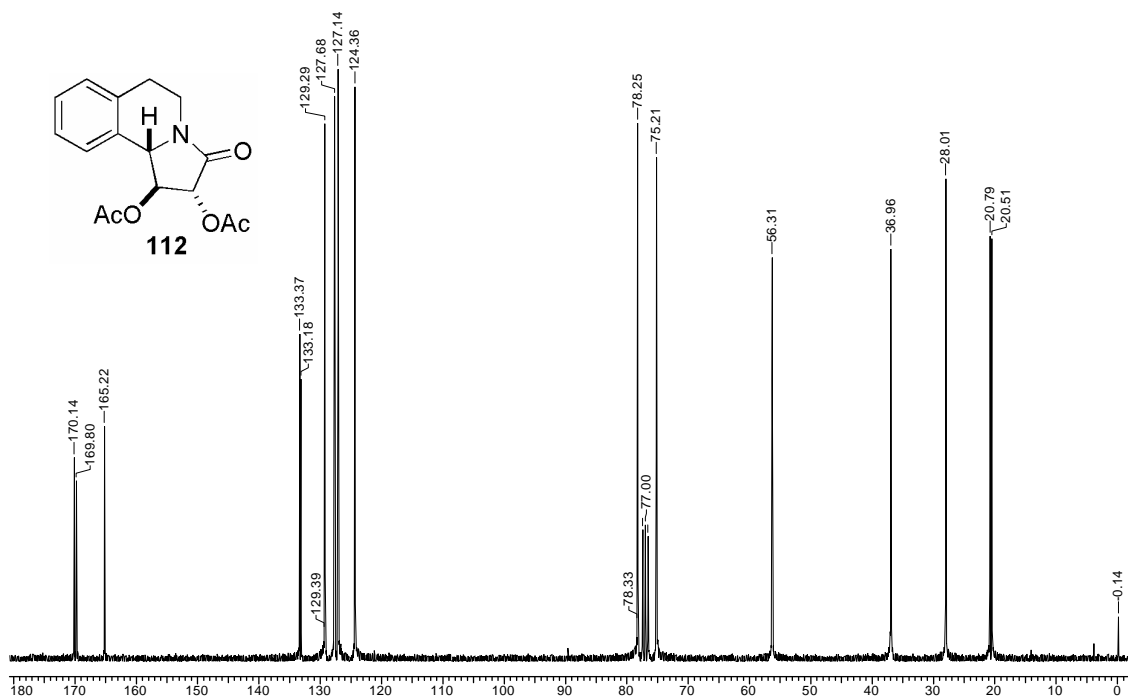
Ampliação do espectro de RMN ^1H da mistura *cis/trans* do composto **111**Espectro E – 13.3 – (RMN ^{13}C , CDCl_3 , 75,46 MHz) – Composto **111**

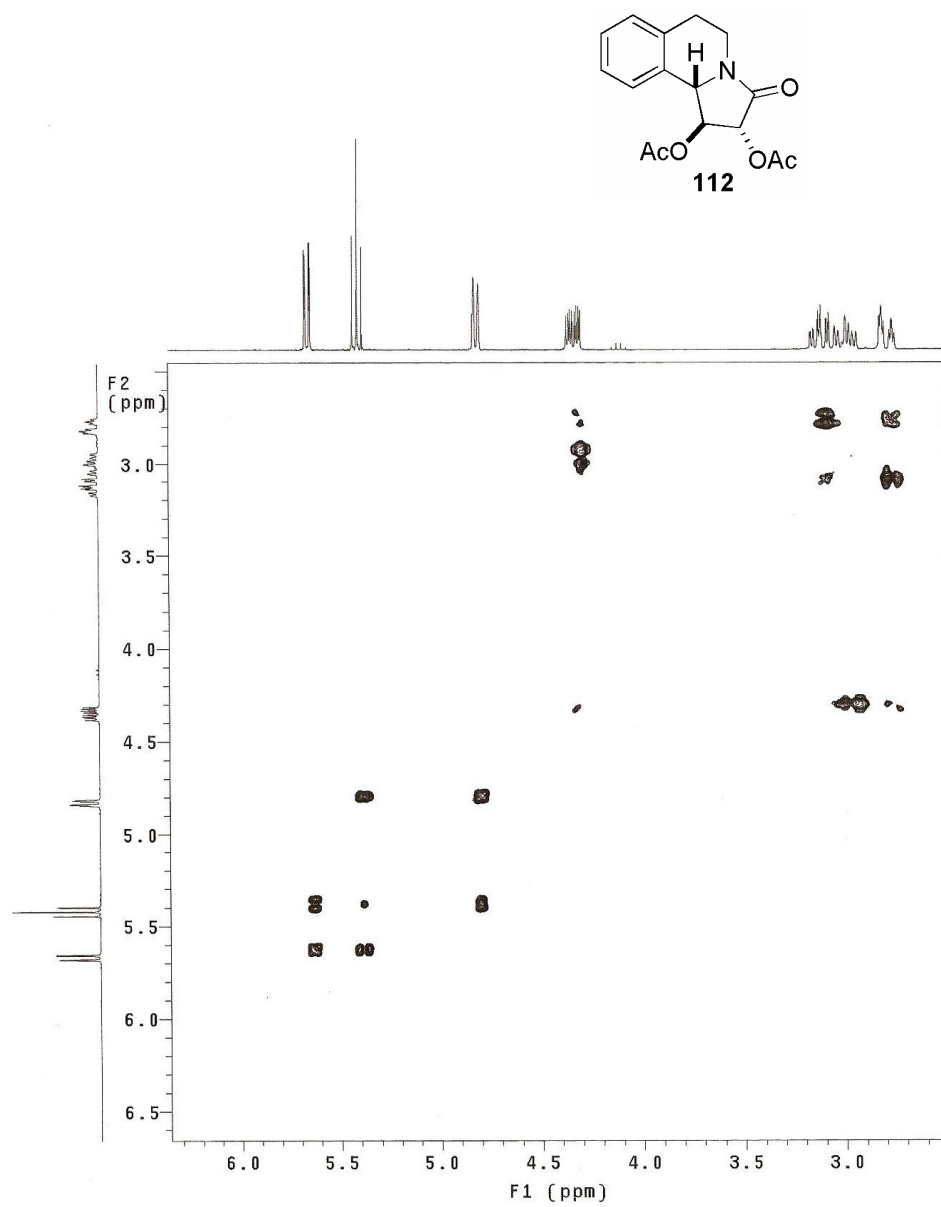


Espectro E – 14.1 – (Infravermelho, KBr) – Composto 112

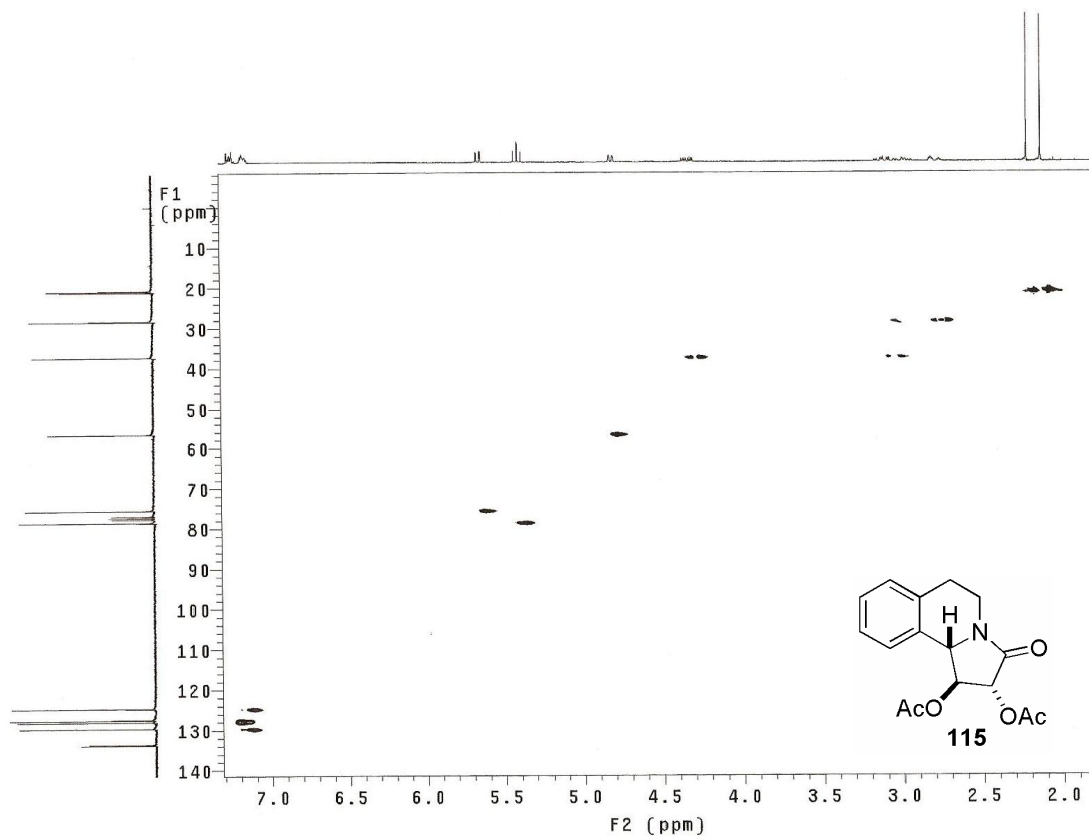
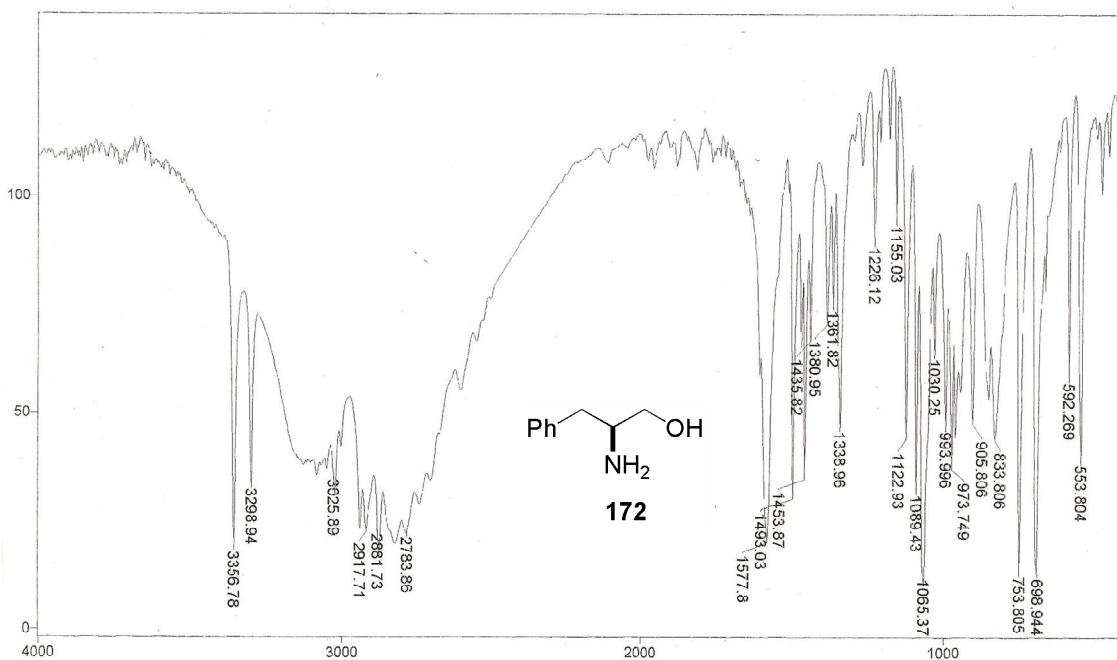


Espectro E – 14.2 – (RMN ¹H, 300 MHz, CDCl₃) – Composto 112

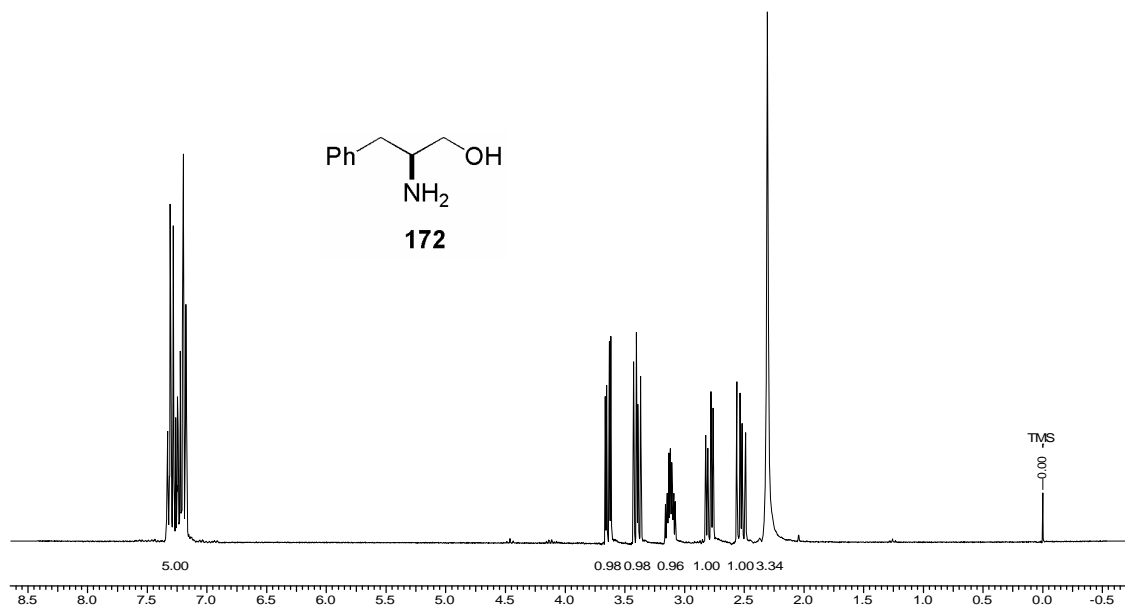
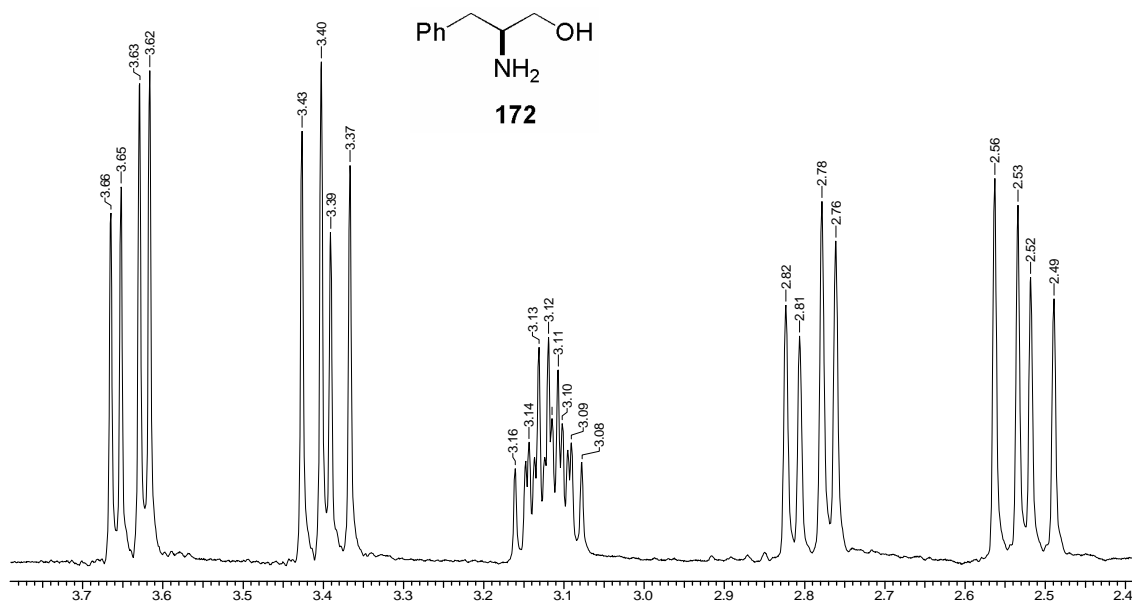
Ampliação do espectro de RMN ^1H do composto **112**Espectro E – 14.3 – (RMN ^{13}C , CDCl₃, 75,46 MHz) – Composto **112**

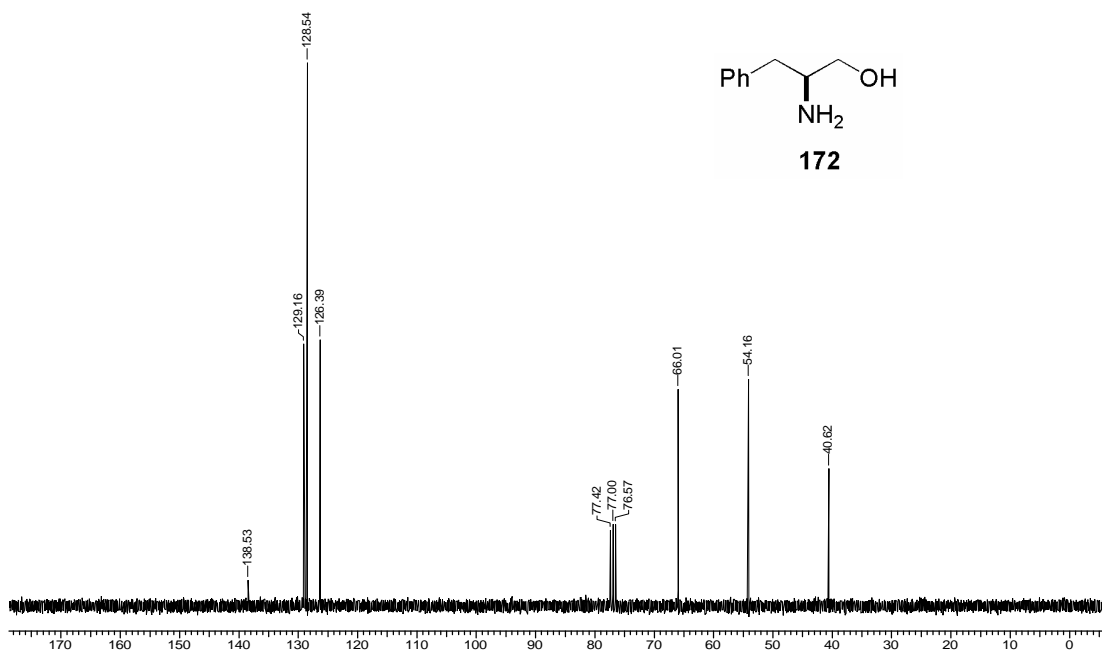


Espectro de correlação H-H (*g*-COSY, CDCl₃) do composto **112**.

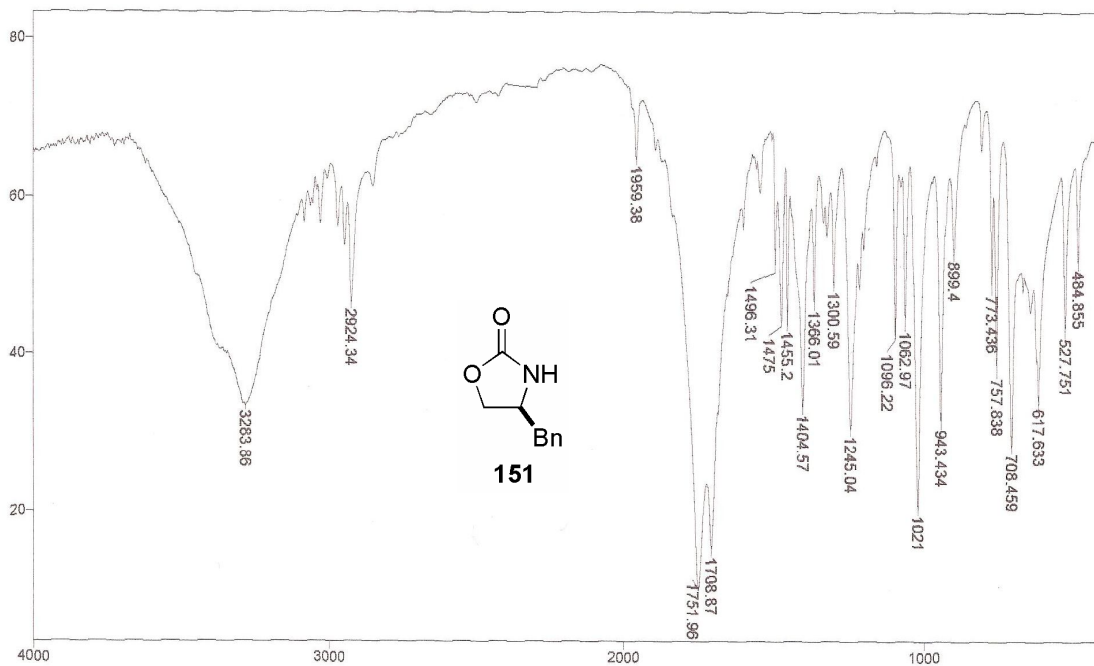
Espectro de correlação (*g*-HMQC, CDCl₃) do Composto 112

Espectro E – 15.1 – (Infravermelho, KBr) – Composto 172

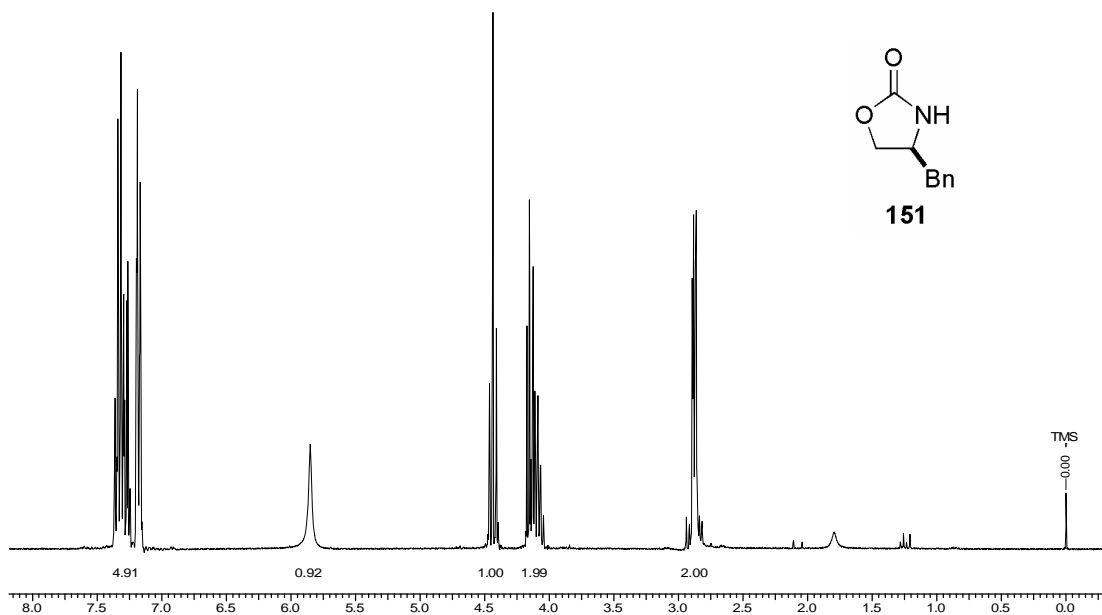
Espectro E – 15.2 – (RMN ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Composto 172Ampliação do espectro de RMN ^1H do composto 172



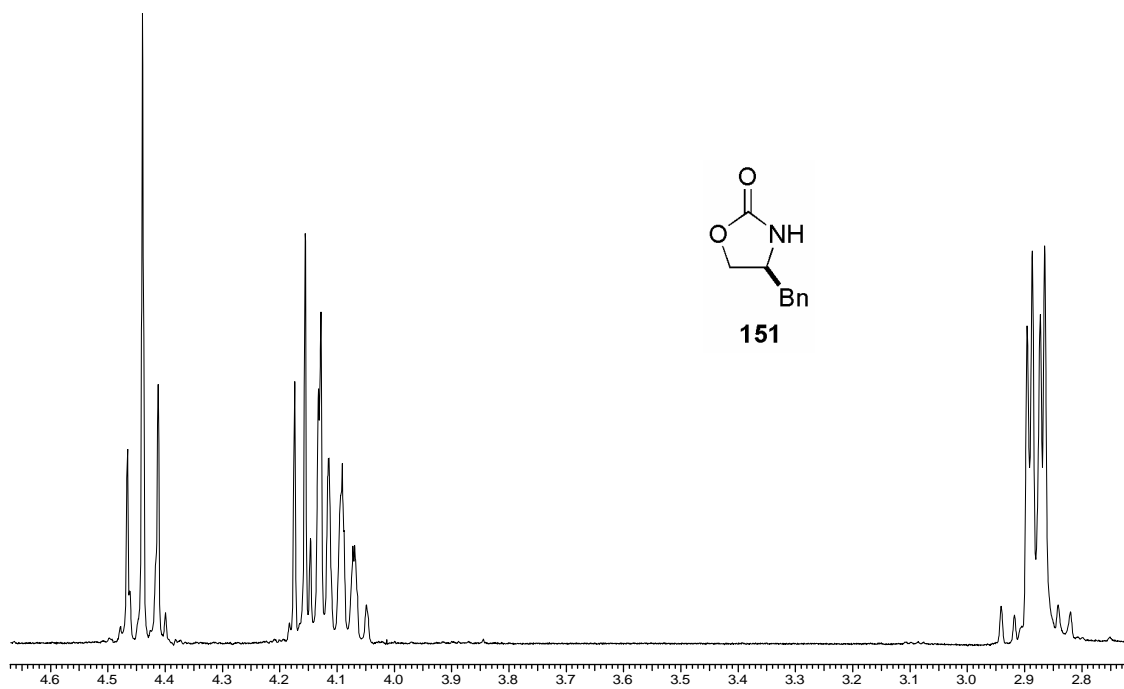
Espectro E – 15.3 – (RMN ^{13}C , CDCl_3 , 75,46 MHz) – Composto 172



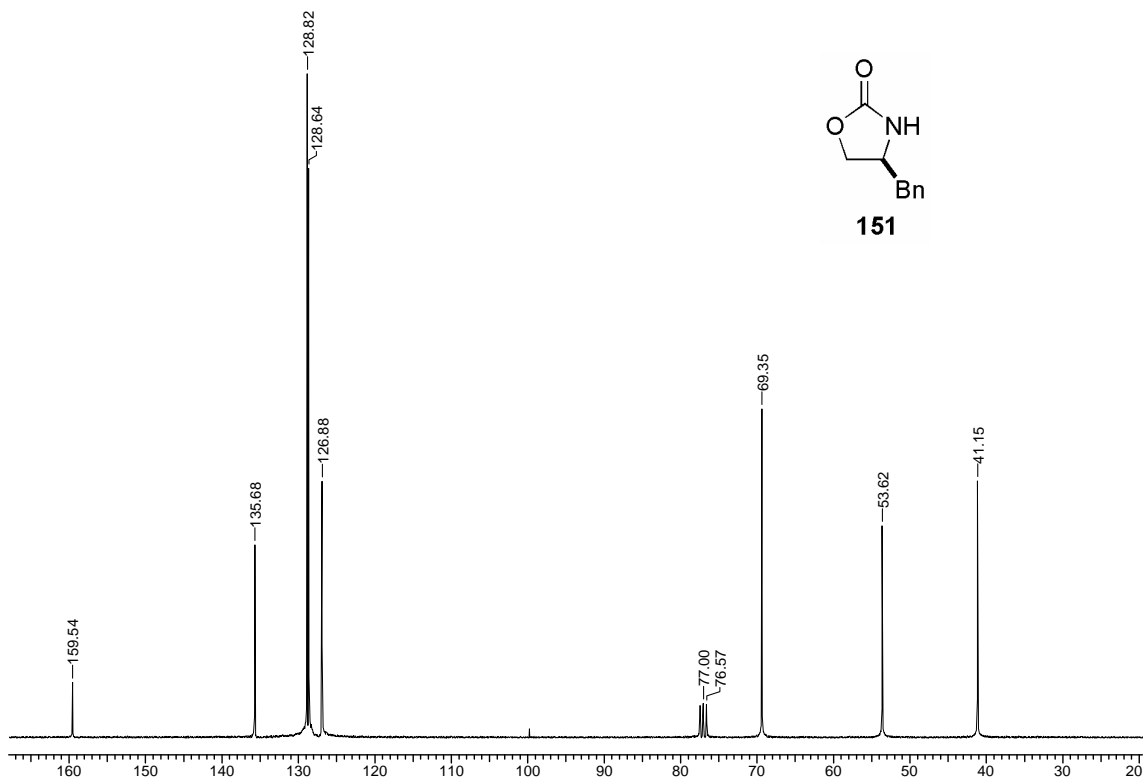
Espectro E-16.1 – (Infravermelho, KBr) – Composto 151



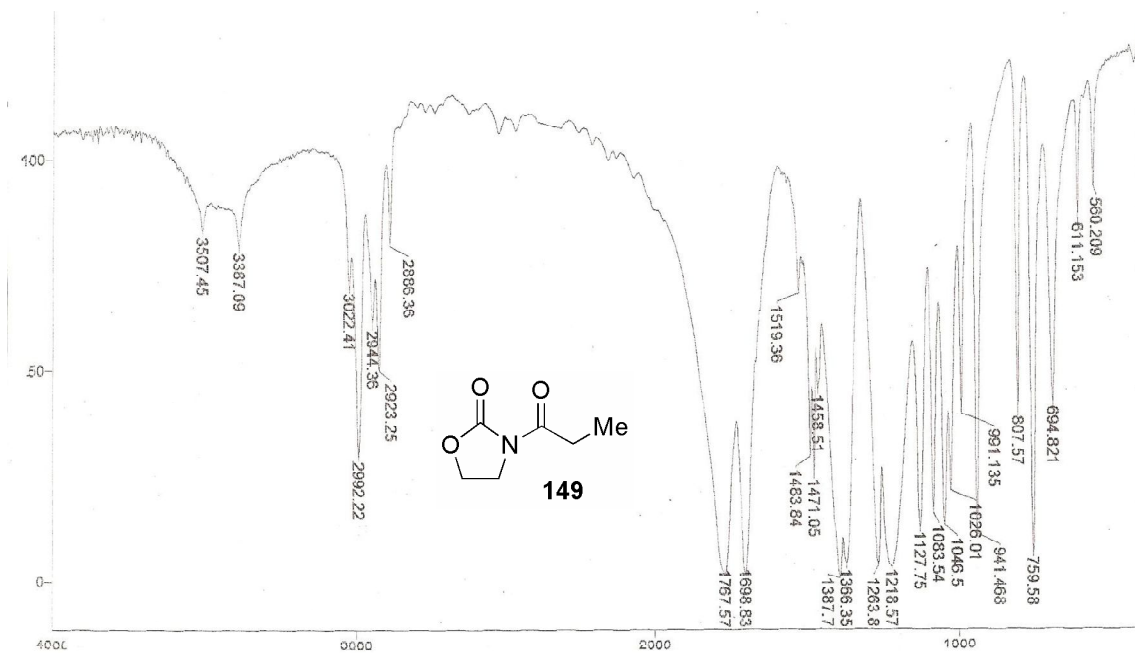
Espectro E – 16.2 – (RMN ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Composto **151**



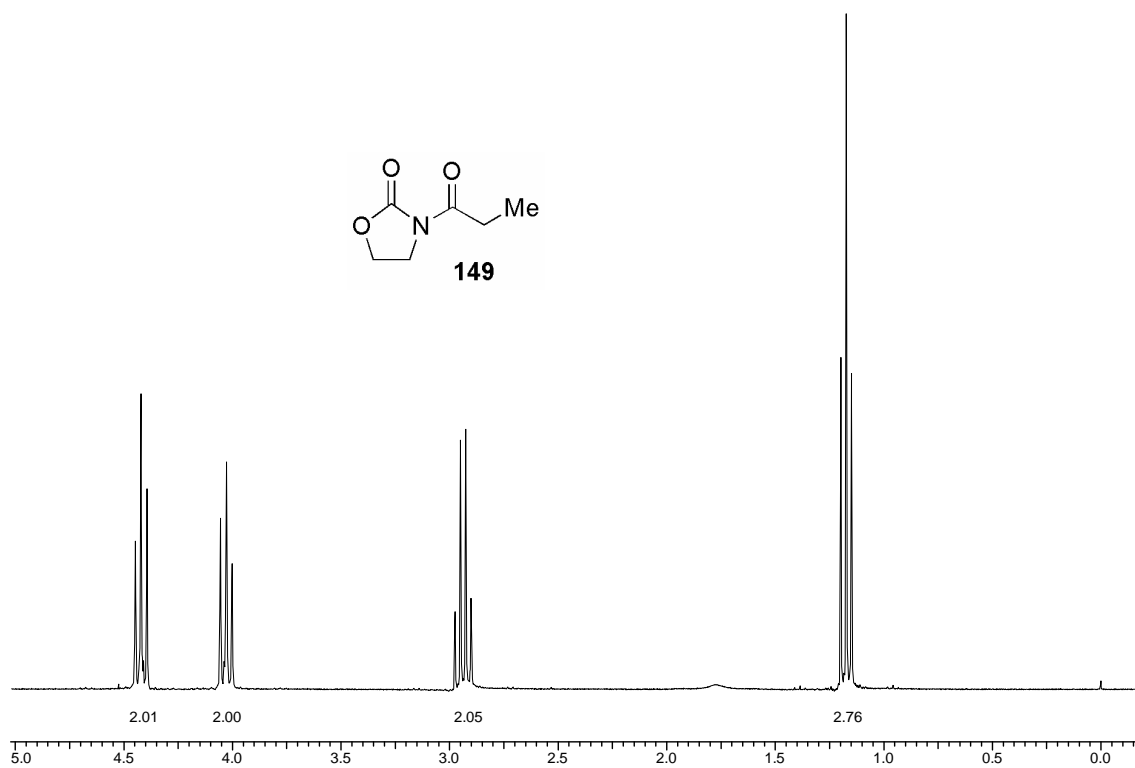
Ampliação do espectro de RMN ^1H do composto **151**



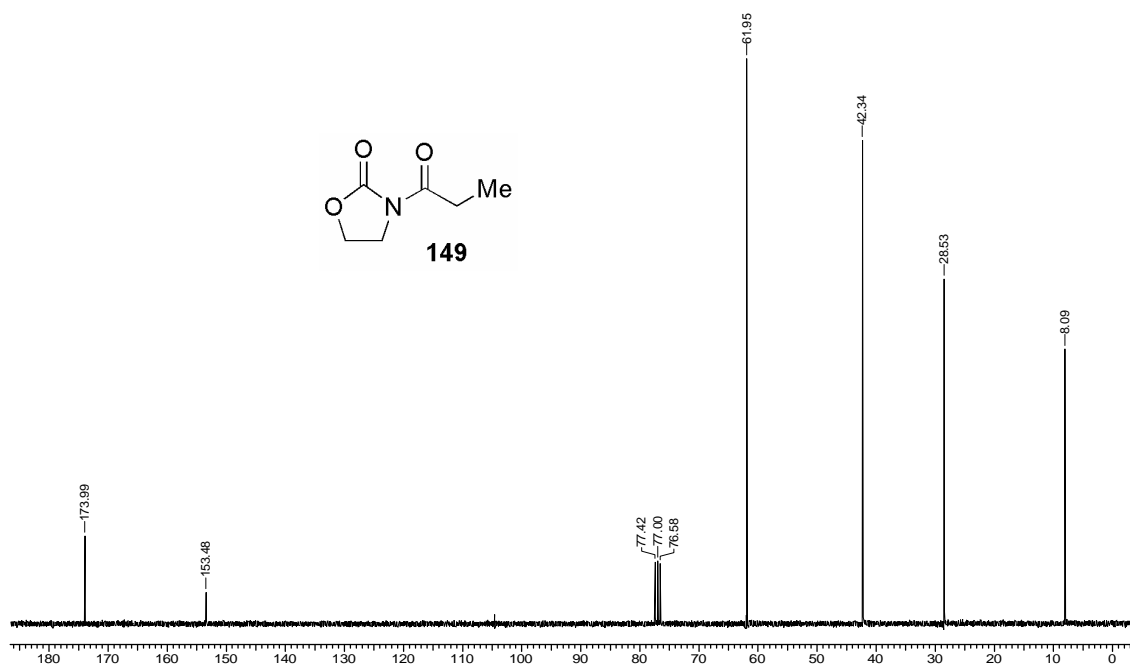
Espectro E – 16.3 – (RMN ^{13}C , CDCl_3 , 75,46 MHz) – Composto **151**



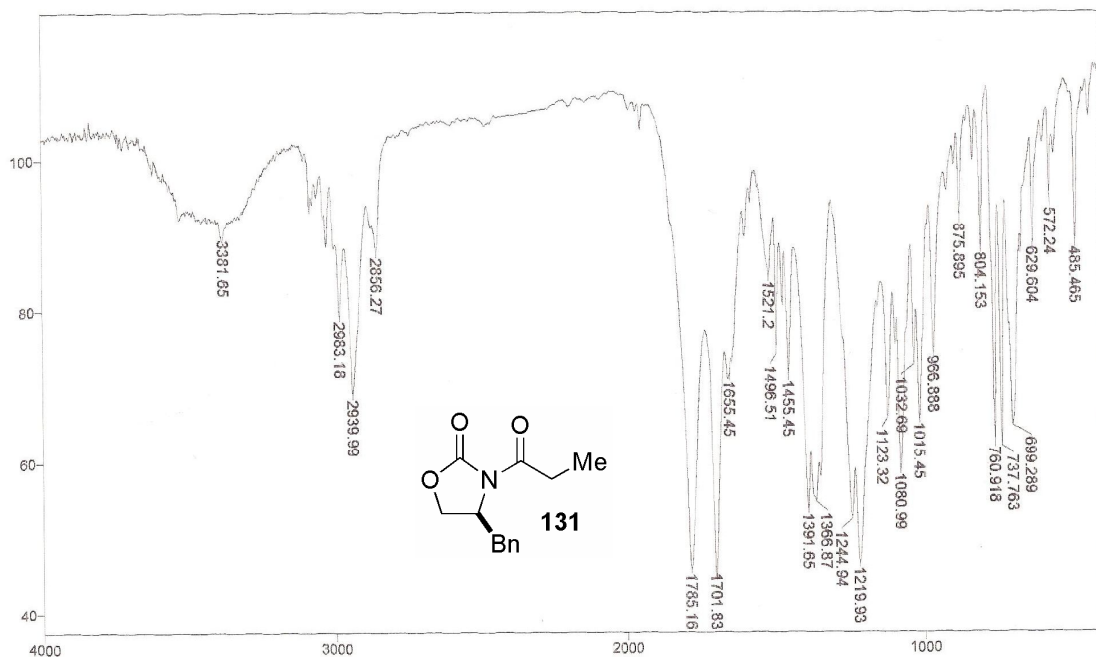
Espectro E – 17.1 – (Infravermelho, KBr) – Composto **149**



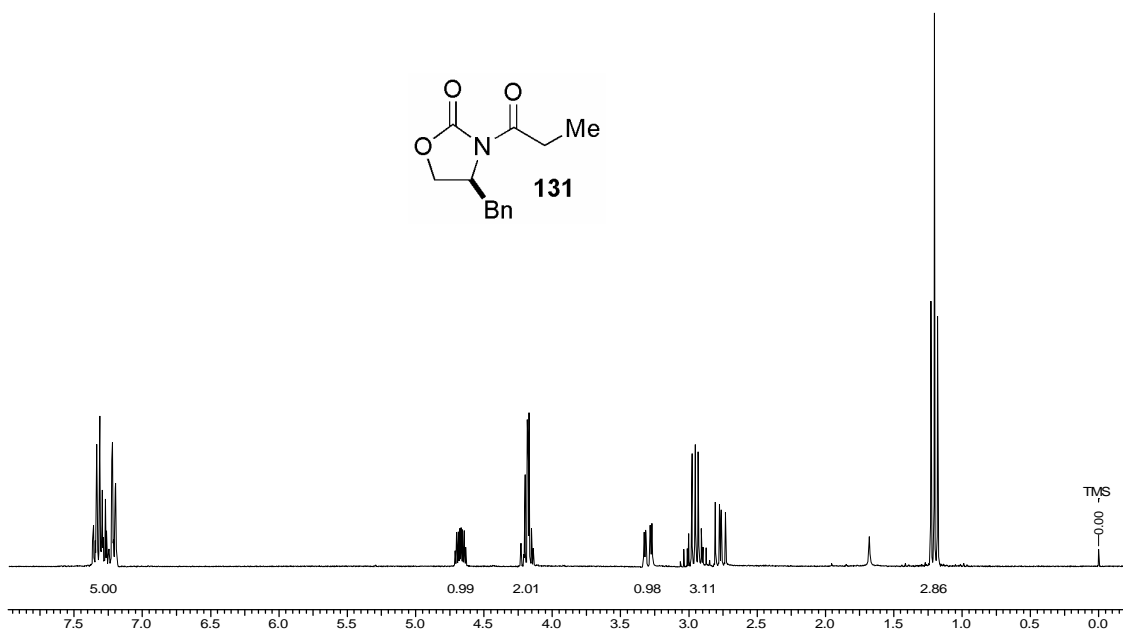
Espectro E – 17.2 – (RMN ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Composto 149

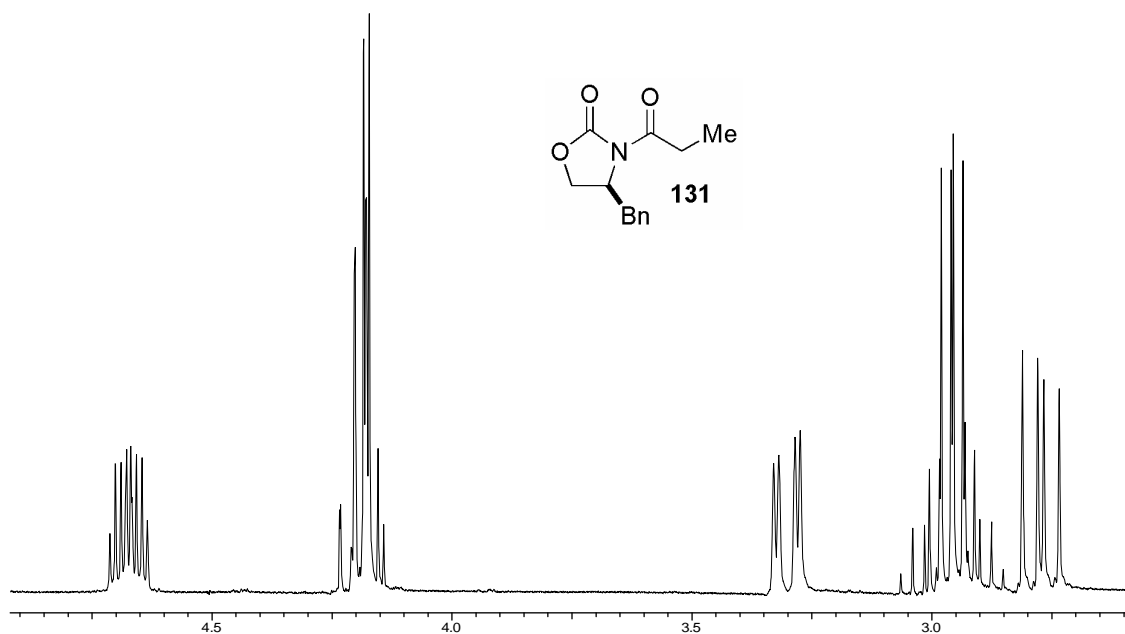
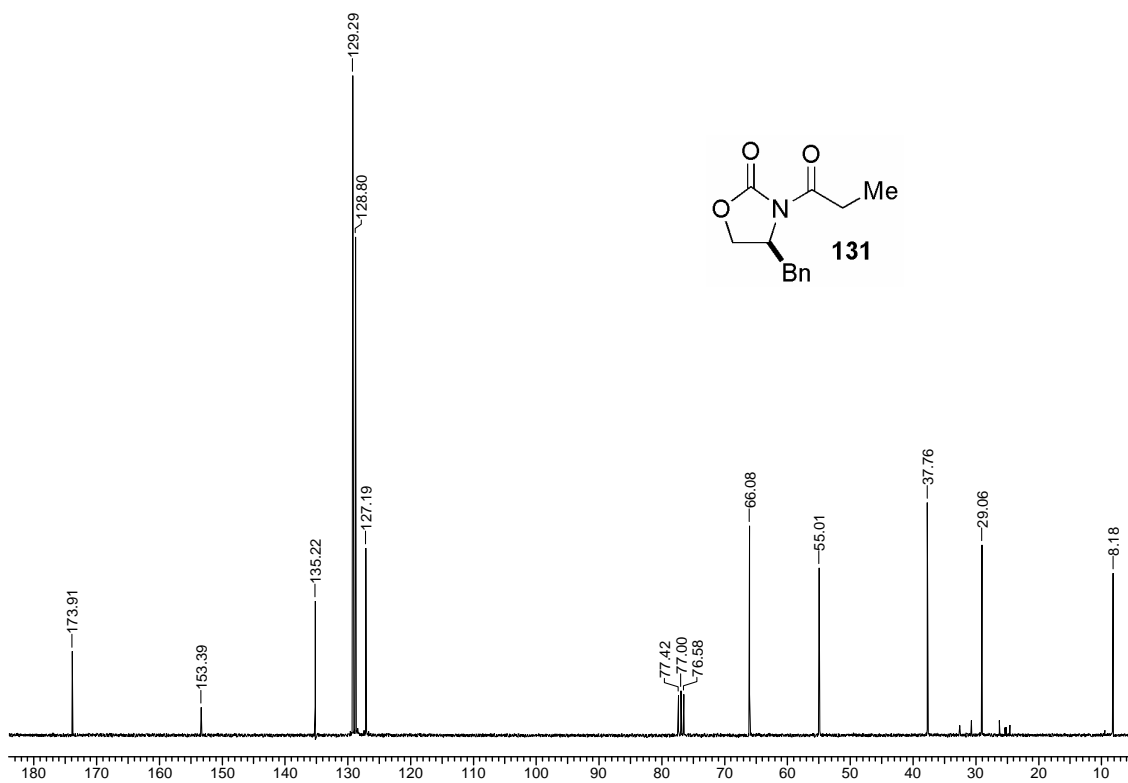


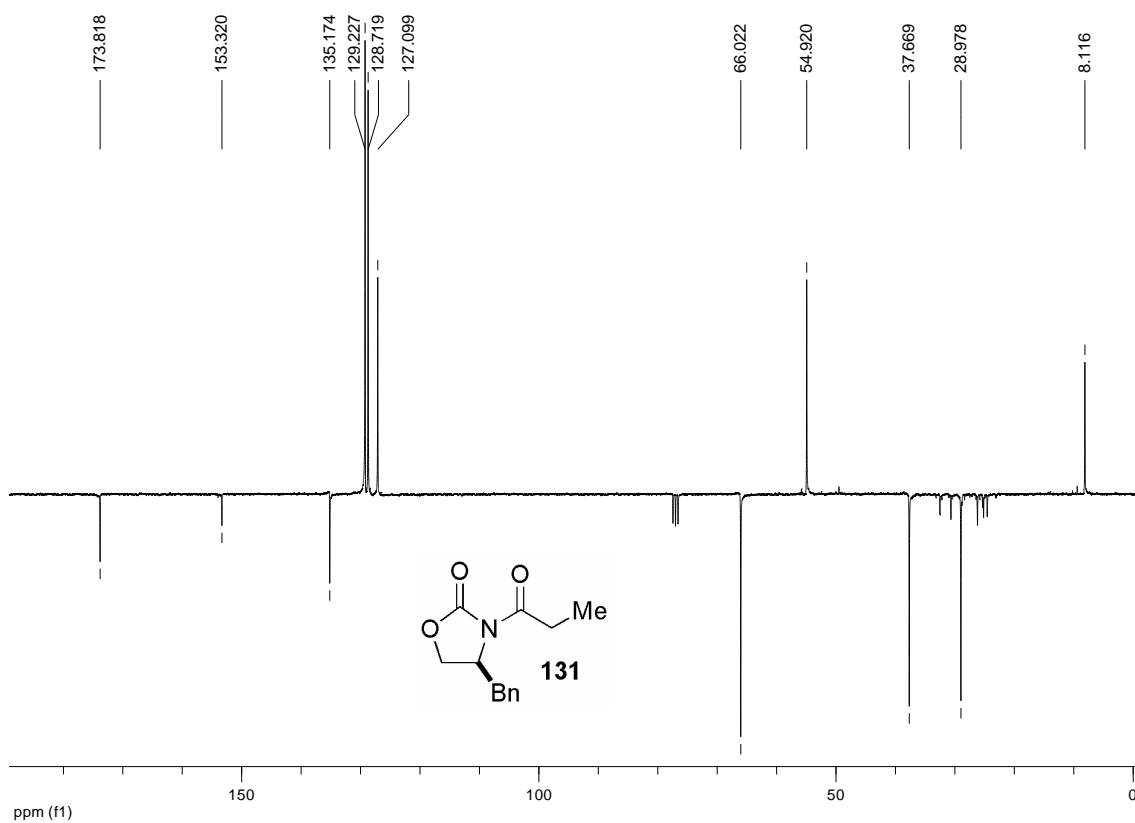
Espectro E – 17.3 – (RMN ^{13}C , CDCl_3 , 75,46 MHz) – Composto 149



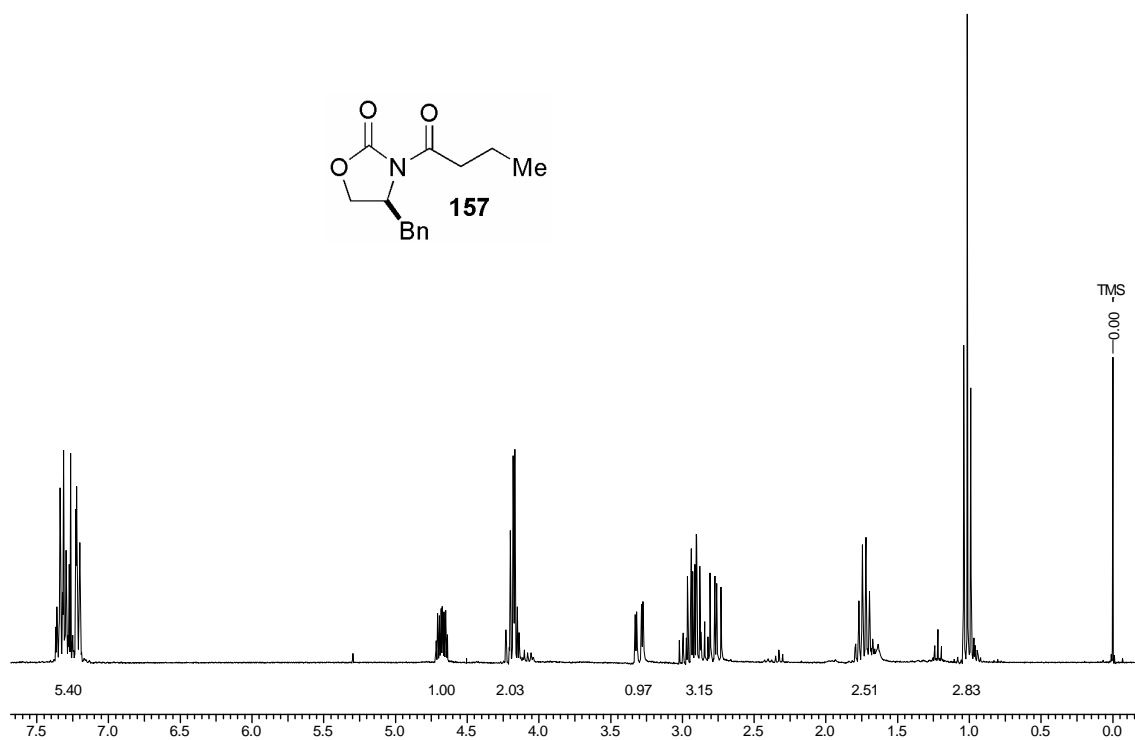
Espectro E - 18.1 – (Infravermelho, filme) – Composto 131

Espectro E - 18.2 – (RMN ¹H, 300 MHz, CDCl₃) – Composto 131

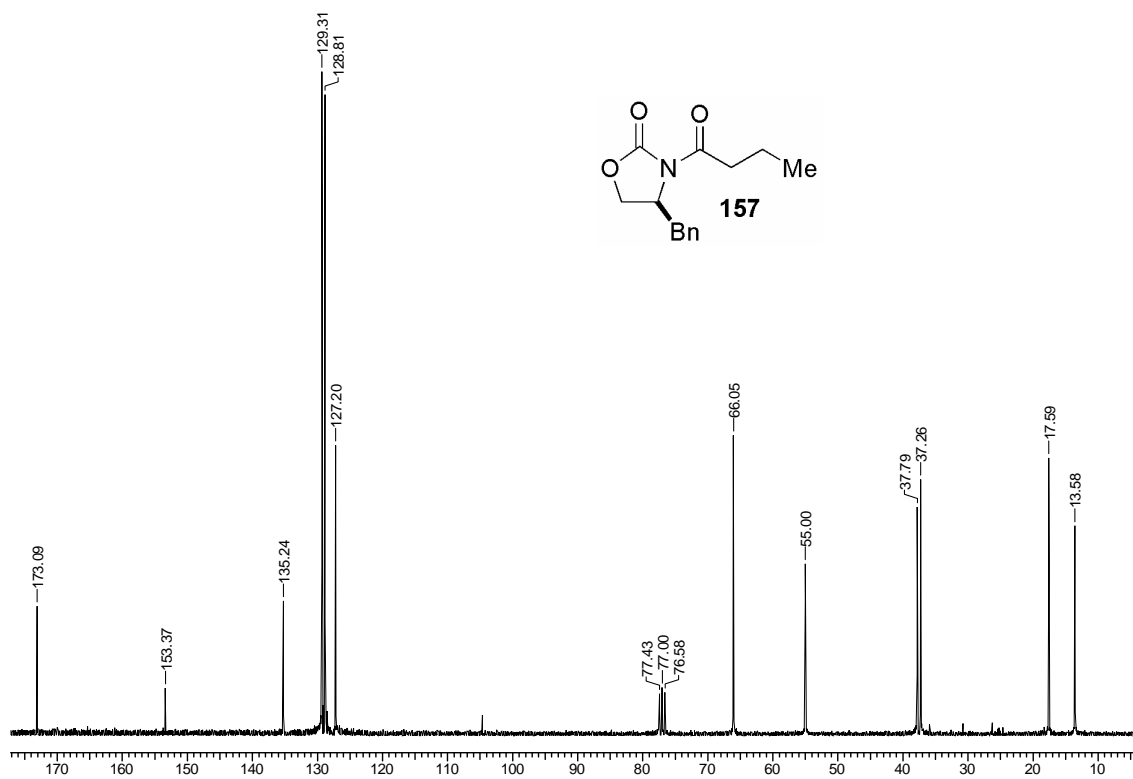
Ampliação do espectro de RMN ^1H do composto **131**Espectro E – 18.3 – (RMN ^{13}C , CDCl_3 , 75,46 MHz) – Composto (**S**)-**131**



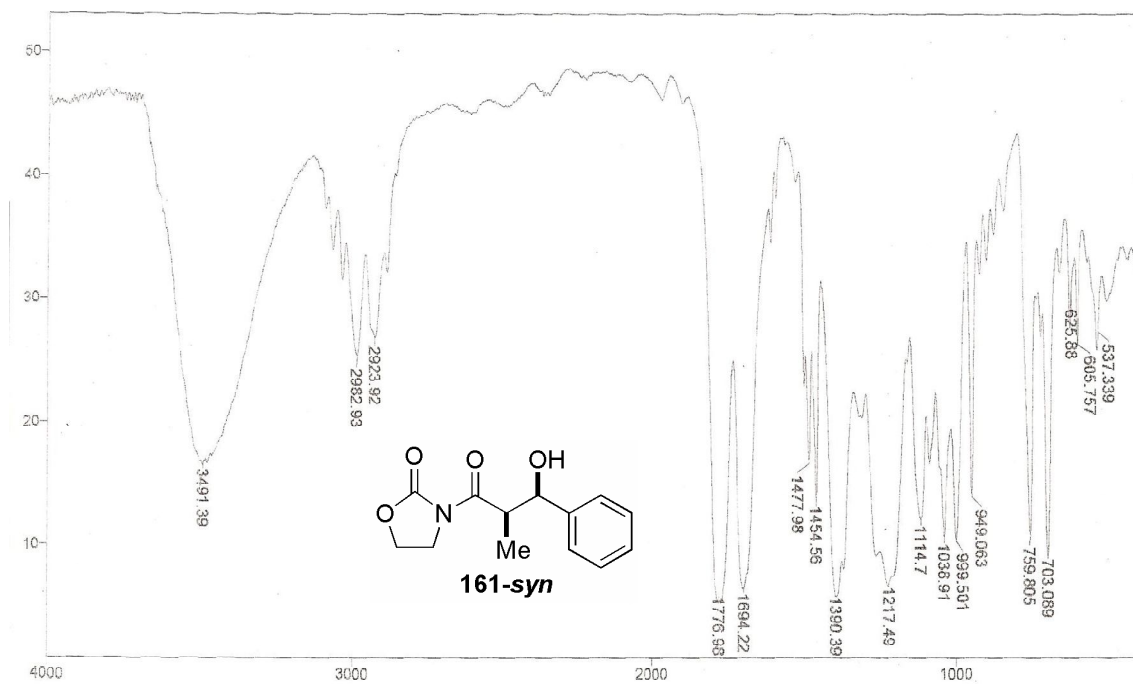
Espectro E – 18.3 – (APT, CDCl₃, 75,46 MHz) – Composto **(S)**-131



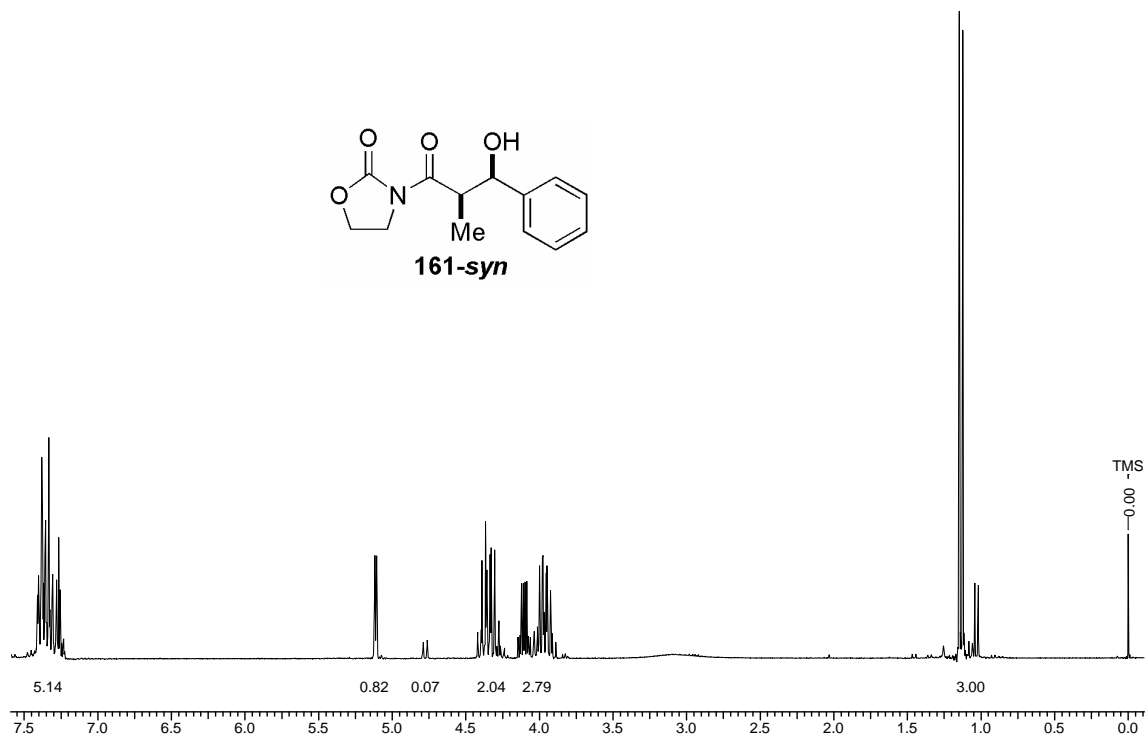
Espectro E – 19.2 – (RMN ¹H, 300 MHz, CDCl₃) – Composto **157**



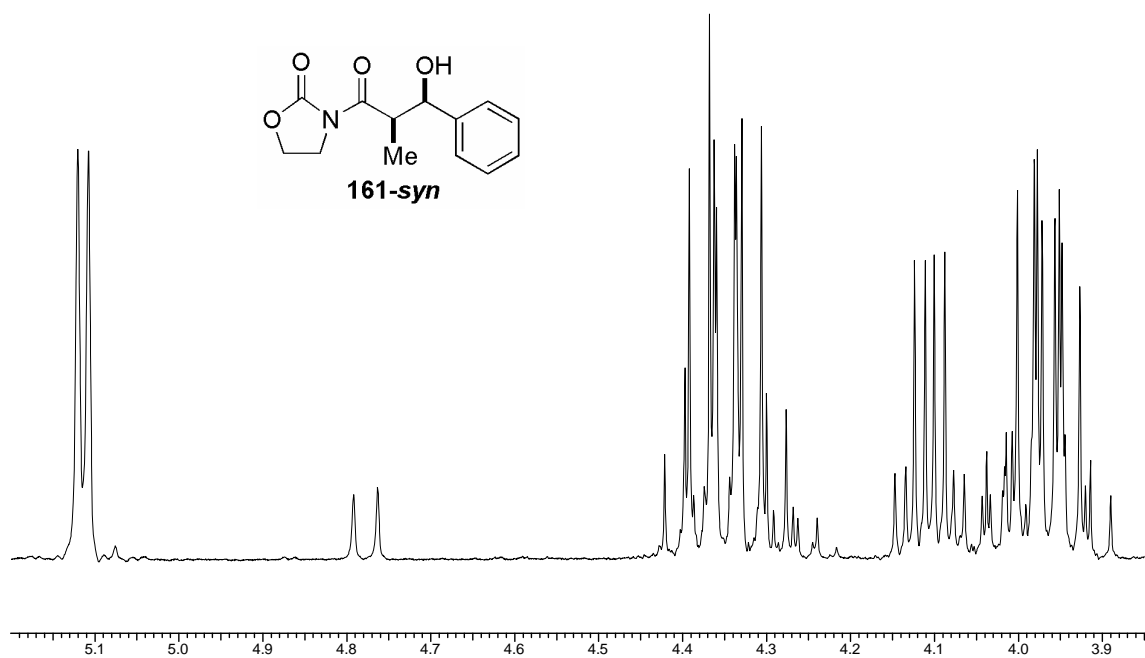
Espectro E – 19.3 – (RMN ^{13}C , CDCl_3 , 75,46 MHz) – Composto 157



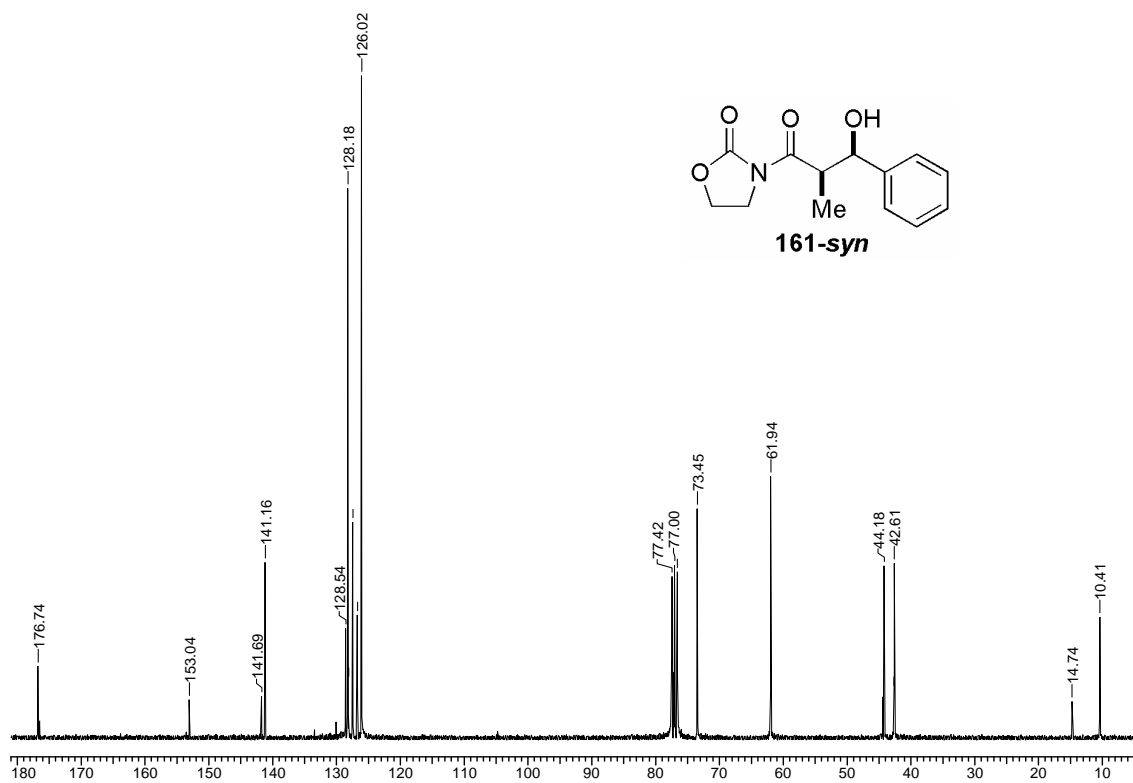
Espectro E – 20.1 – (Infravermelho, filme) – Composto 161



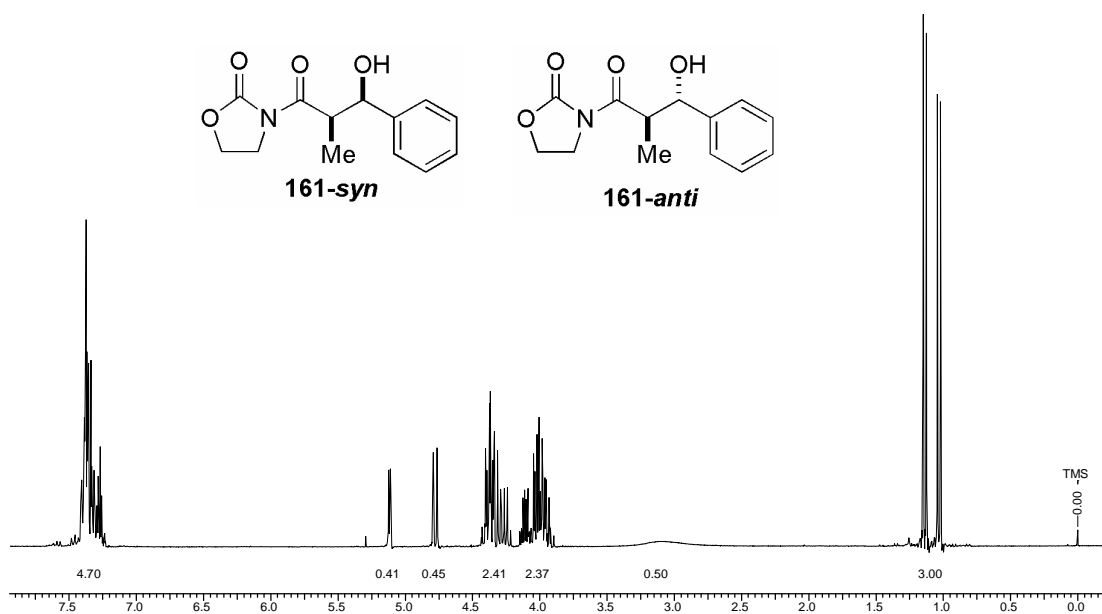
Espectro E – 20.2 – (RMN ¹H, 300 MHz, CDCl₃) – Composto **161-syn**



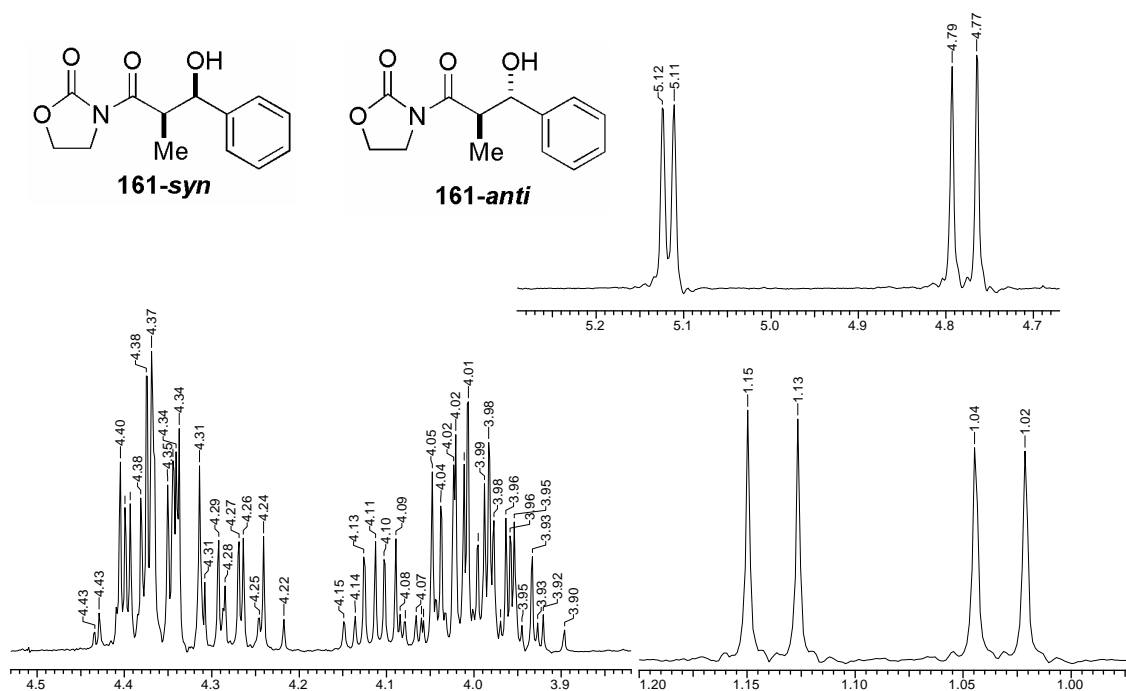
Ampliação do espectro de RMN ¹H do composto **161**



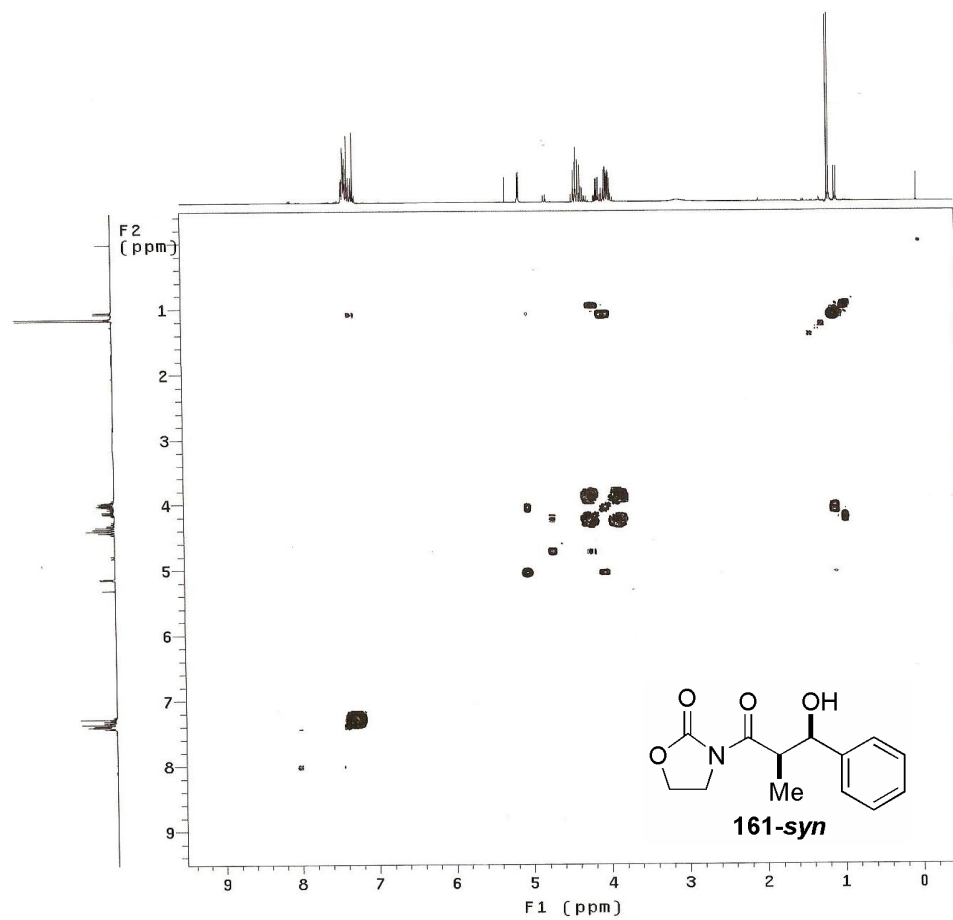
Espectro E – 20.3 – (RMN ^{13}C , CDCl_3 , 75,46 MHz) – Composto **161**



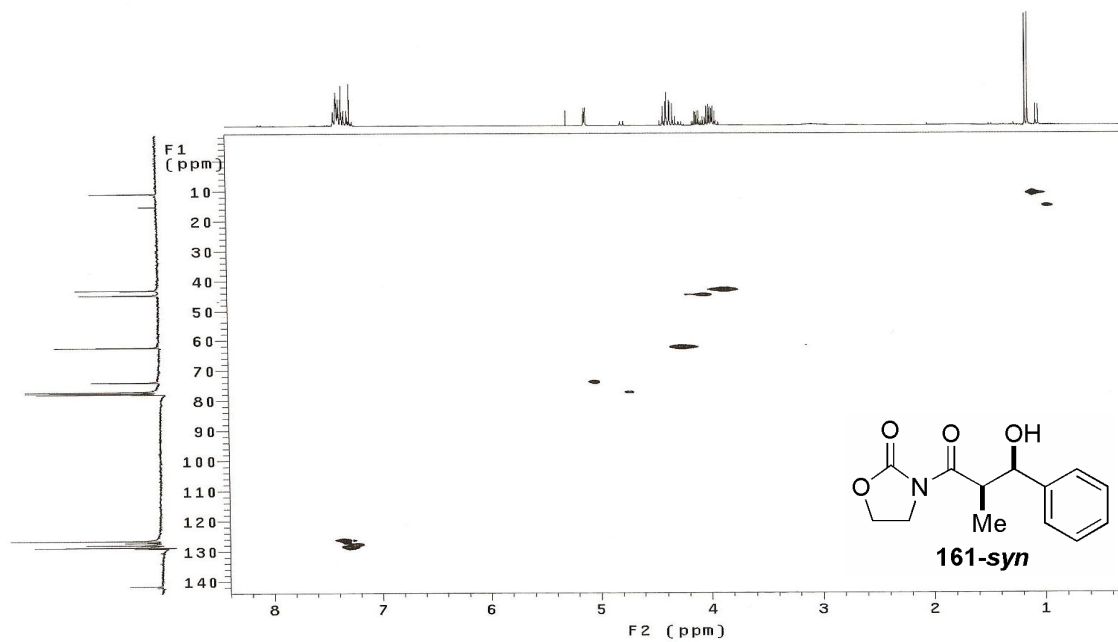
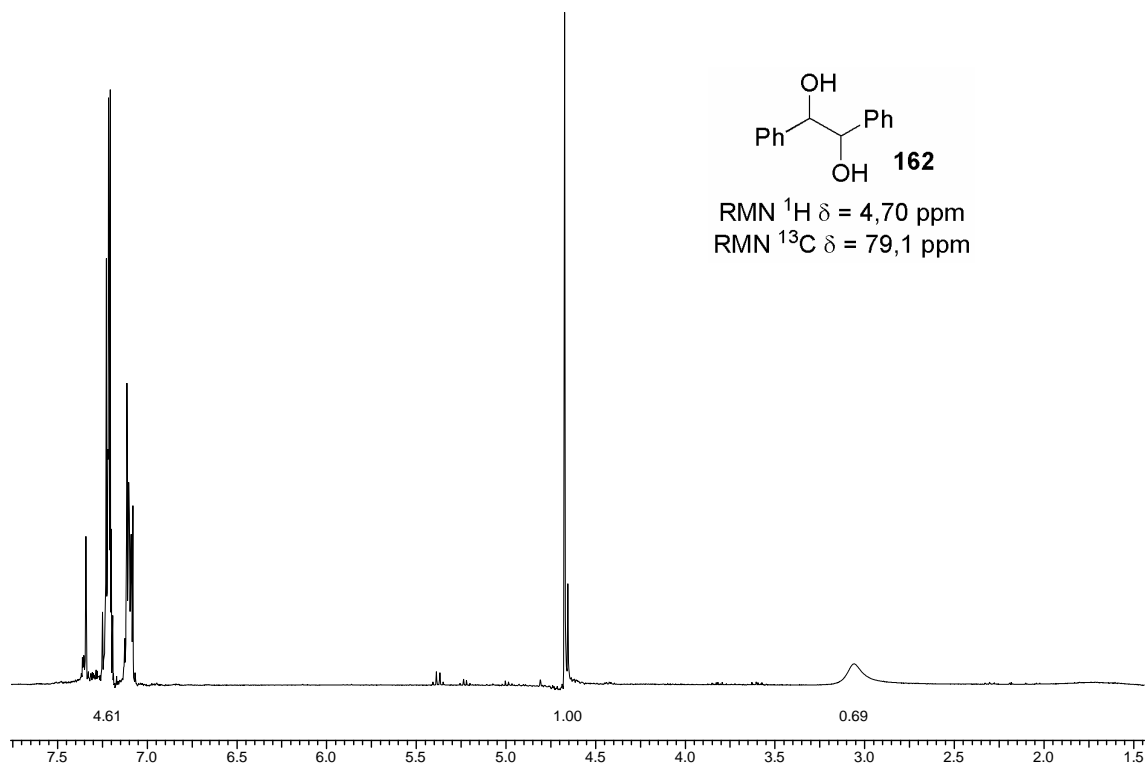
Espectro E – 20.4 – (RMN ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Mistura de ~1:1 do composto **161**

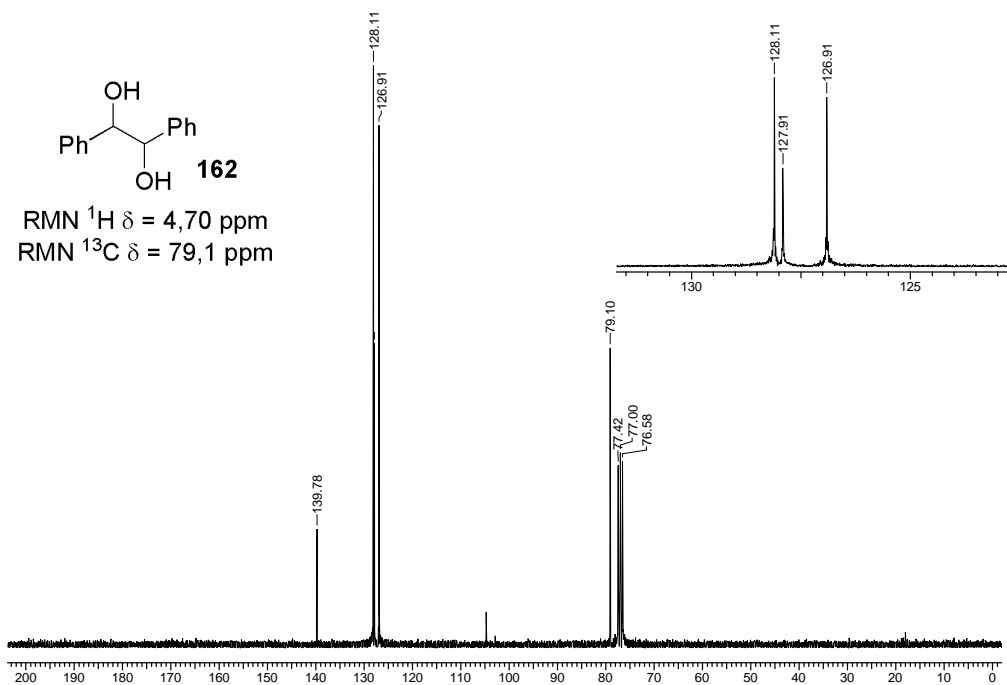


Ampliação do espectro de RMN ^1H da mistura de ~1:1 do composto **161**

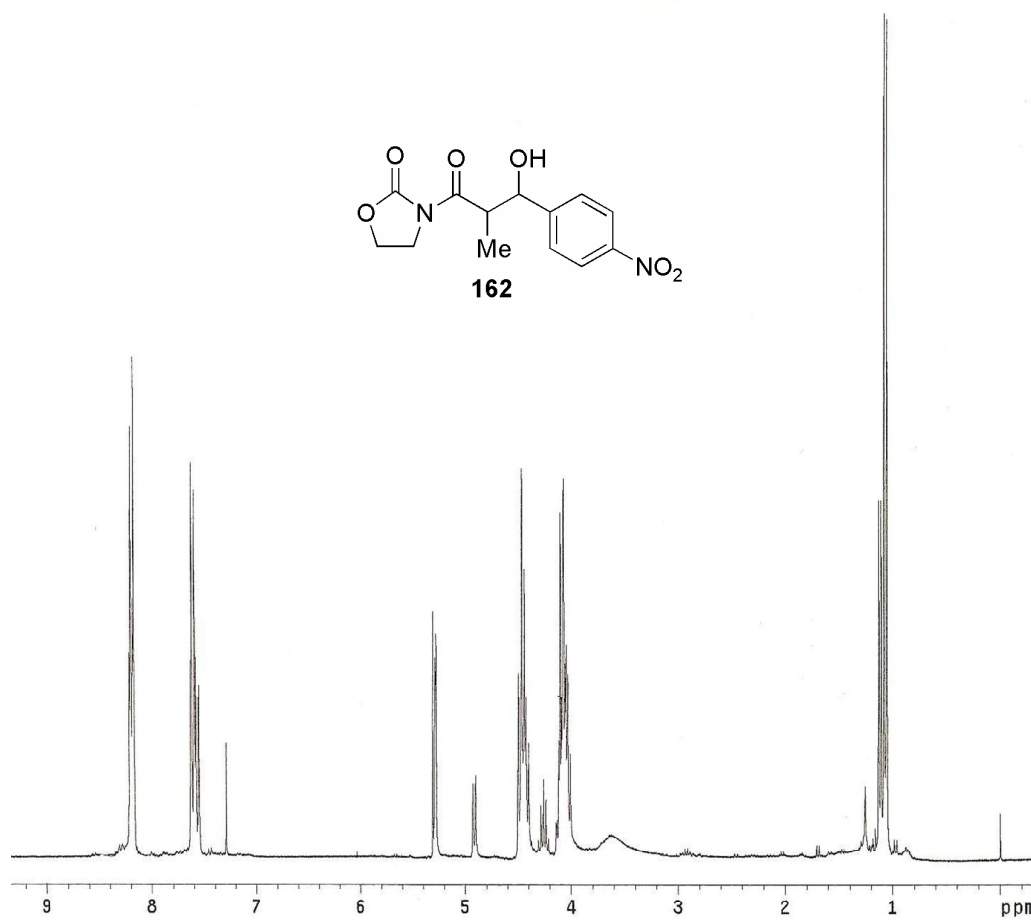


Espectro de g -COSY (CDCl_3) do composto **161**

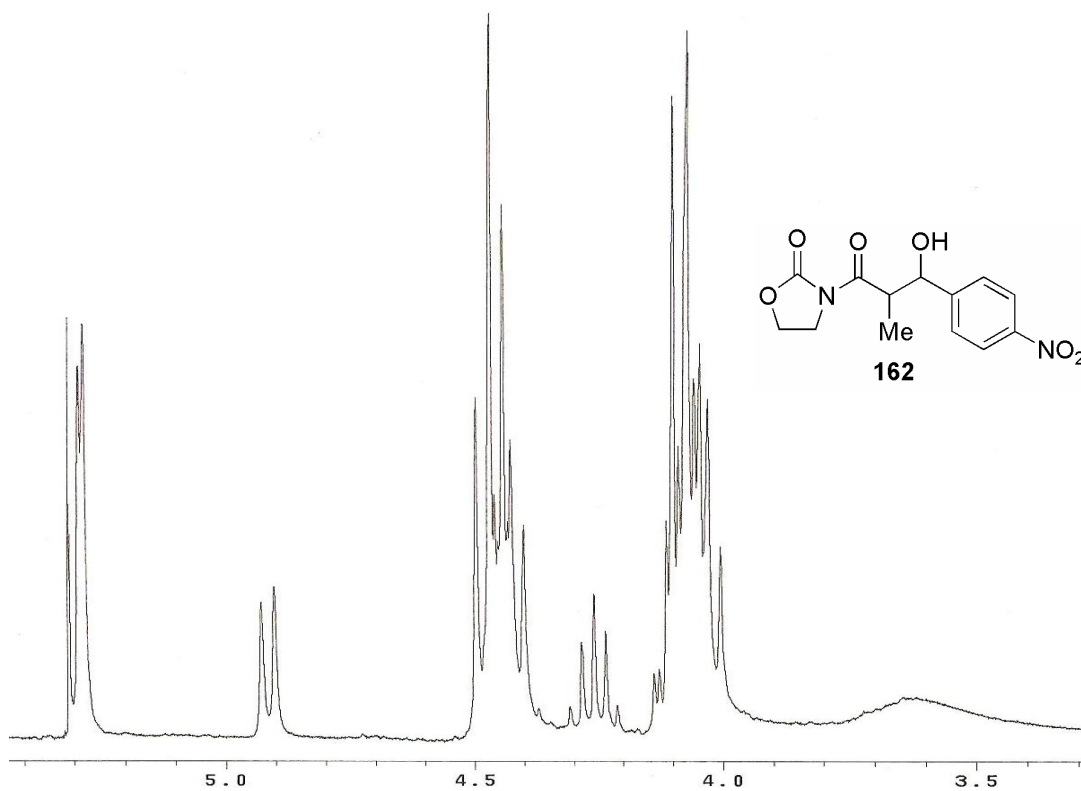
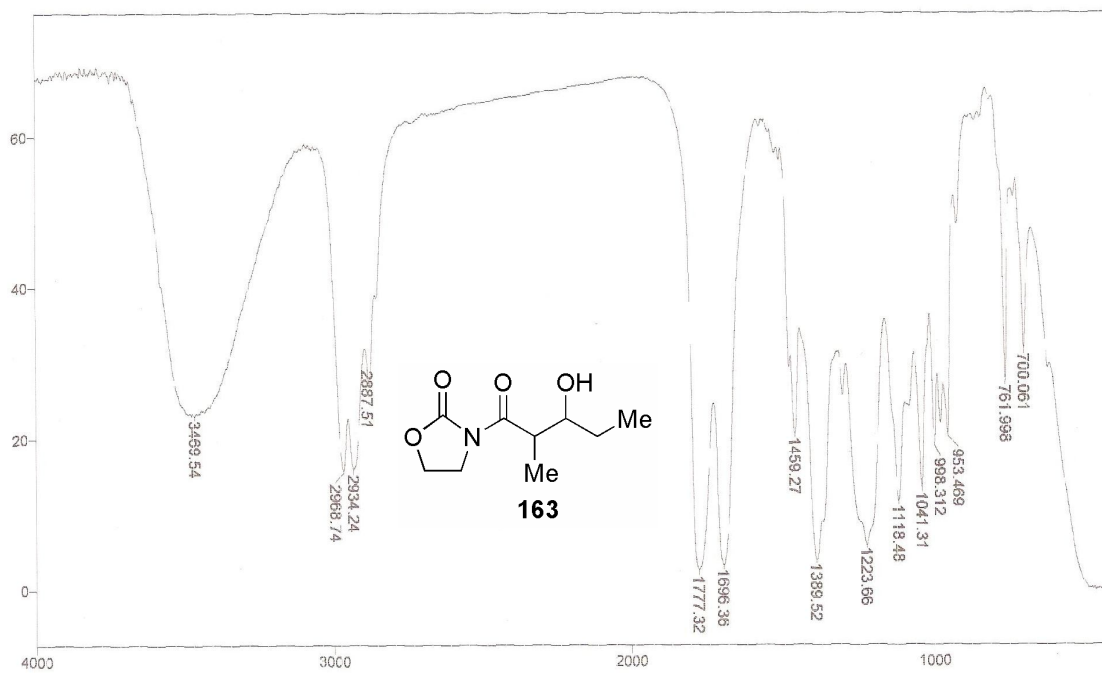
Espectro de *g*-HMQC (CDCl_3) do composto **161**.Espectro E – 21.1 – (RMN ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Subproduto **162**

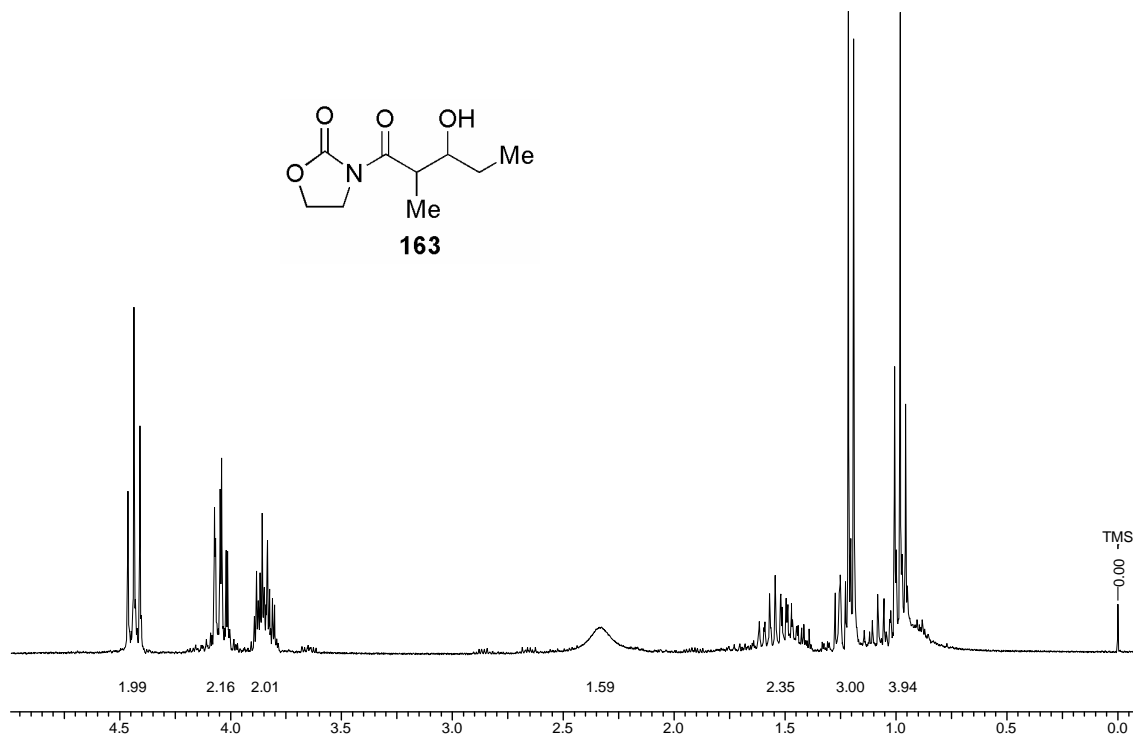


Espectro E – 21.2 – (RMN ^{13}C , CDCl_3 , 75,46 MHz) – Subproduto **162**

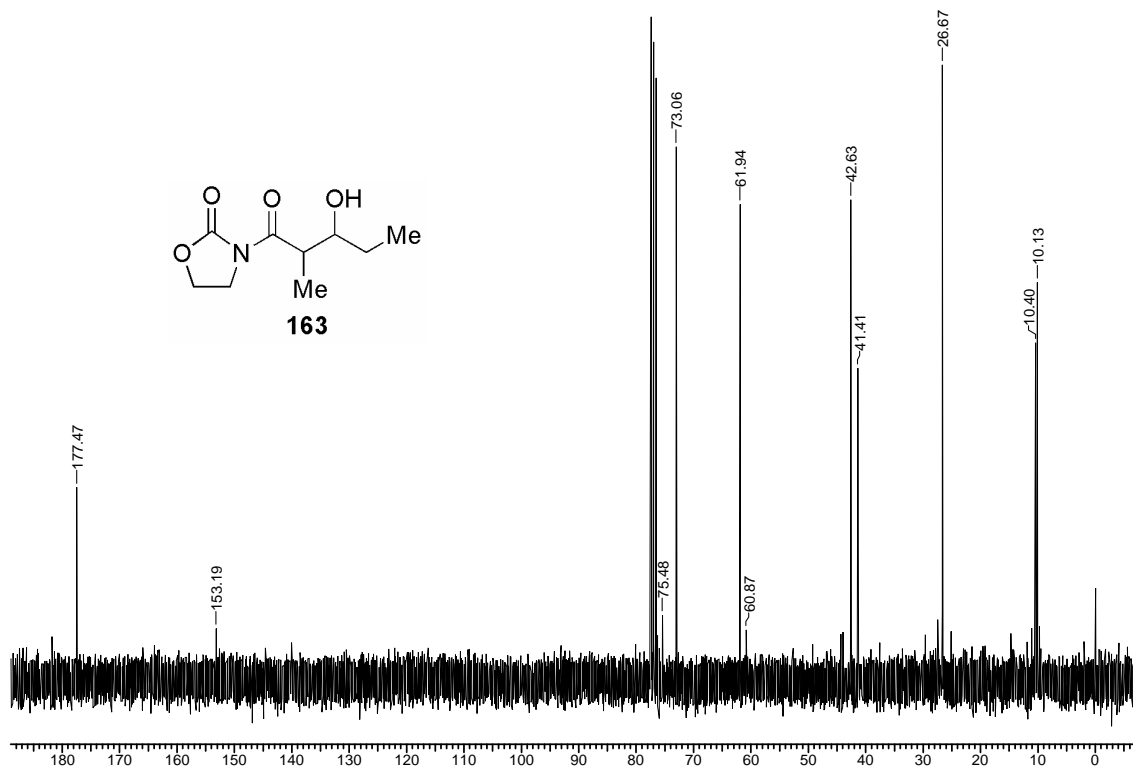


Espectro E – 22.1 – (RMN ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Produto de aldol **162a**

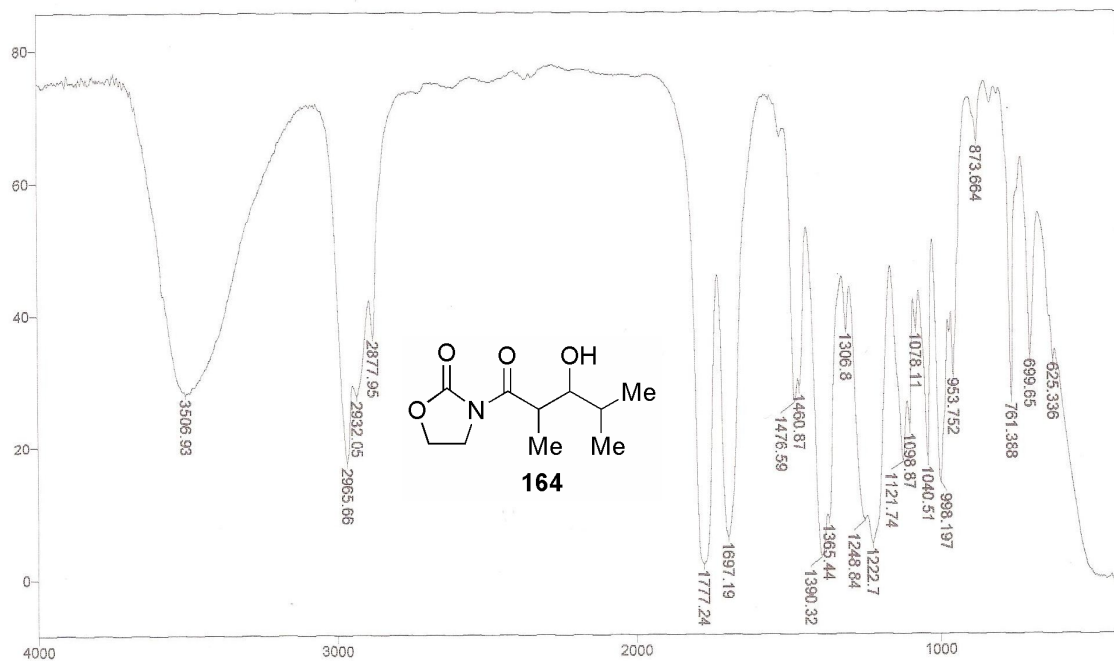
Ampliação do espectro de RMN ^1H (CDCl_3) do produto de aldol **162a**Espectro E – 23.1 – (Infravermelho, filme) – Composto **163**



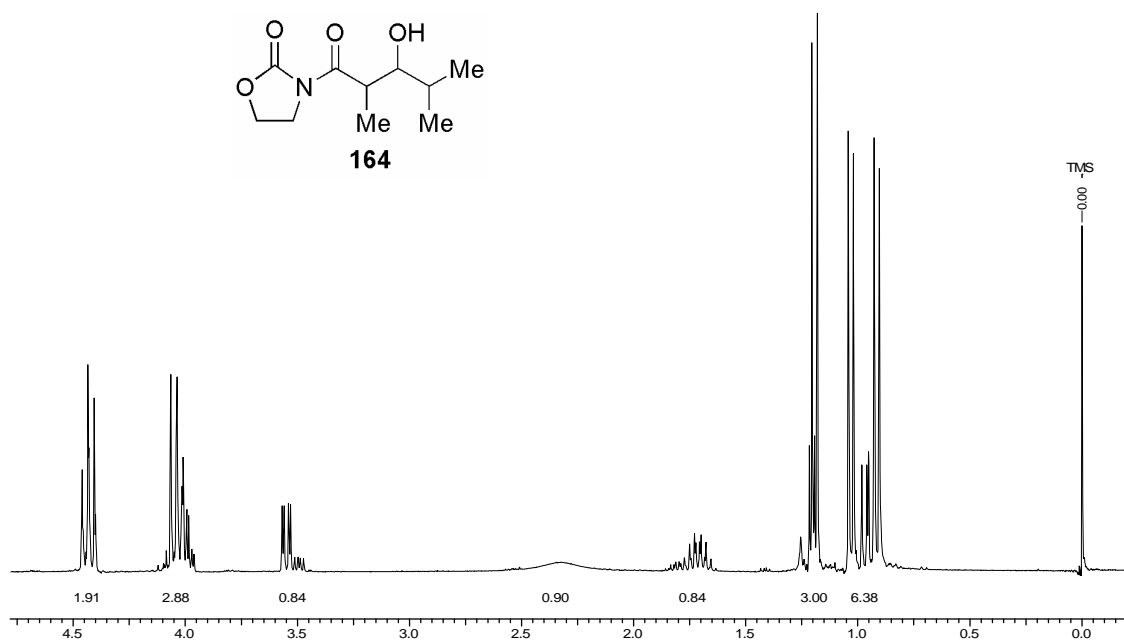
Espectro E – 23.2 – (RMN ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Composto **163**



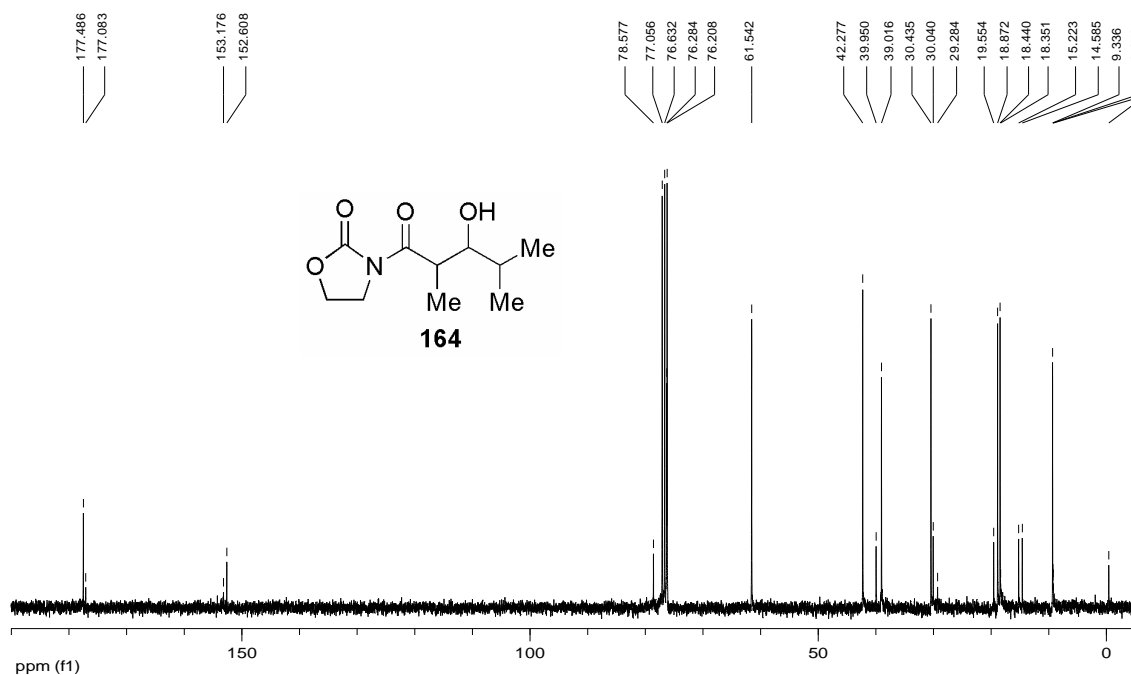
Espectro E – 23.3 – (RMN ^{13}C , CDCl_3 , 75,46 MHz) – Composto **163**



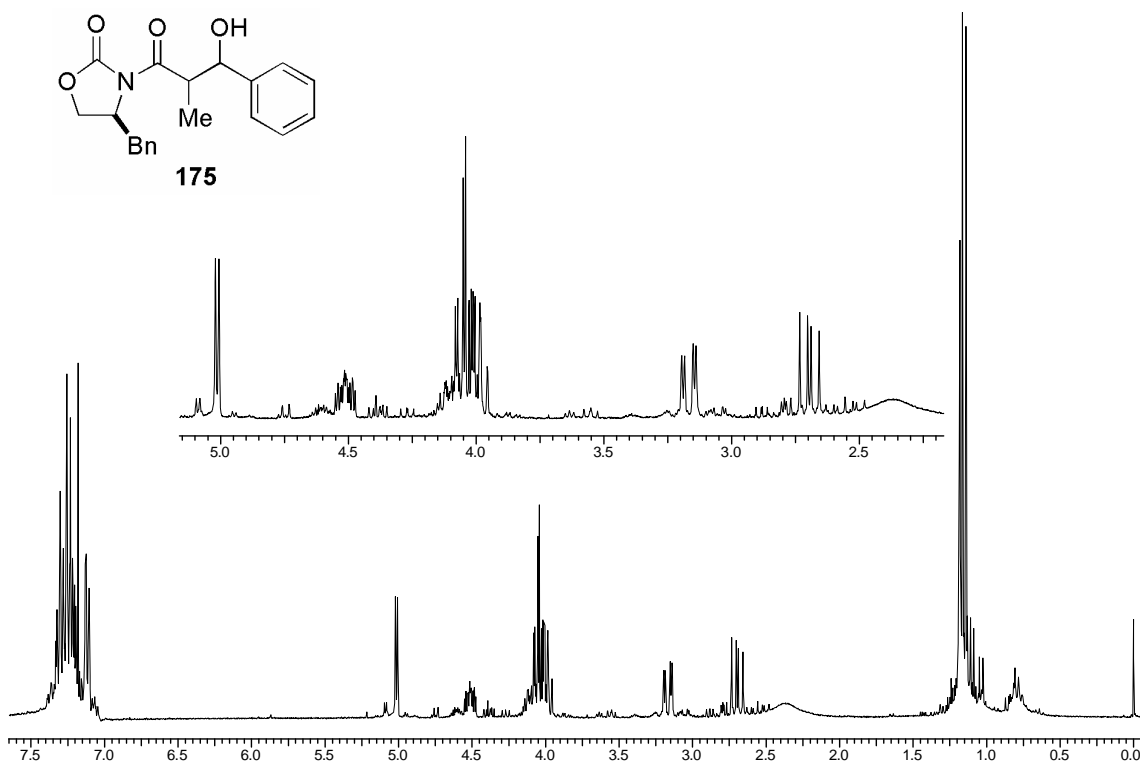
Espectro E – 24.1 – (Infravermelho, filme) – Composto 164



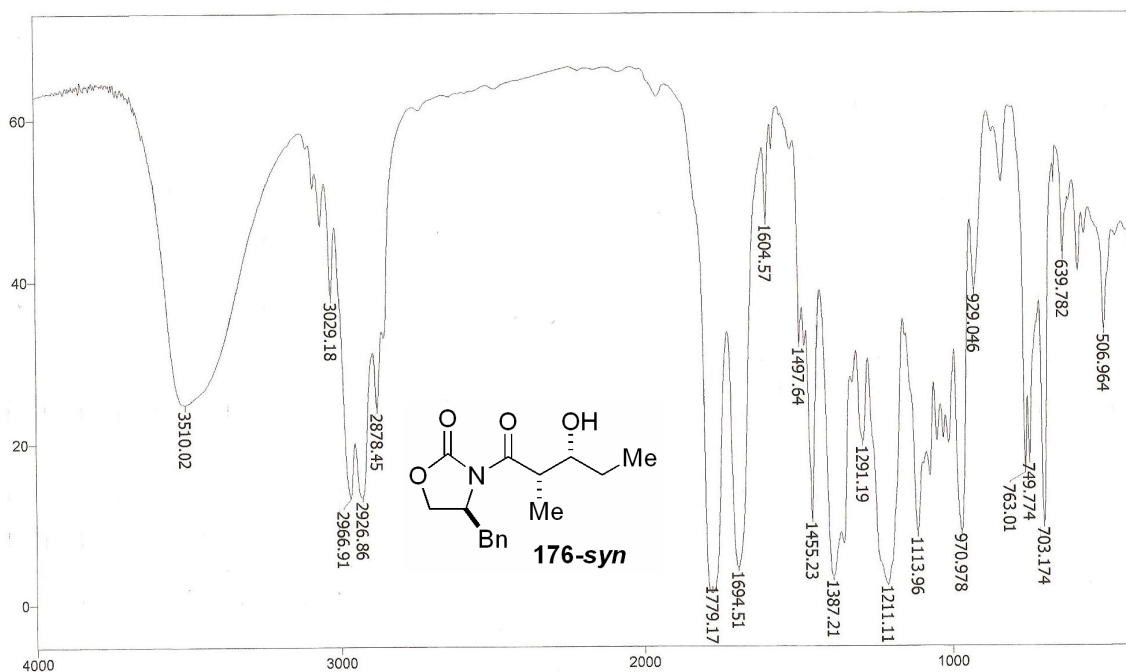
Espectro E – 24.2 – (RMN ¹H, 300 MHz, CDCl₃) – Composto 164



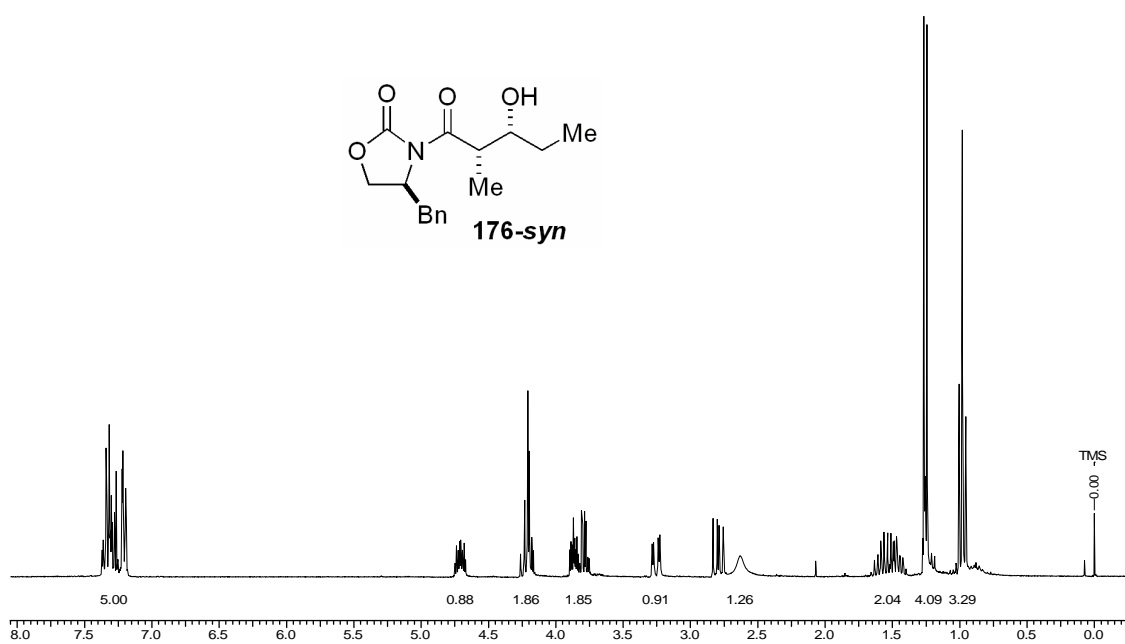
Espectro E – 24.3 – (RMN ^{13}C , CDCl_3 , 75,46 MHz) – Composto 164



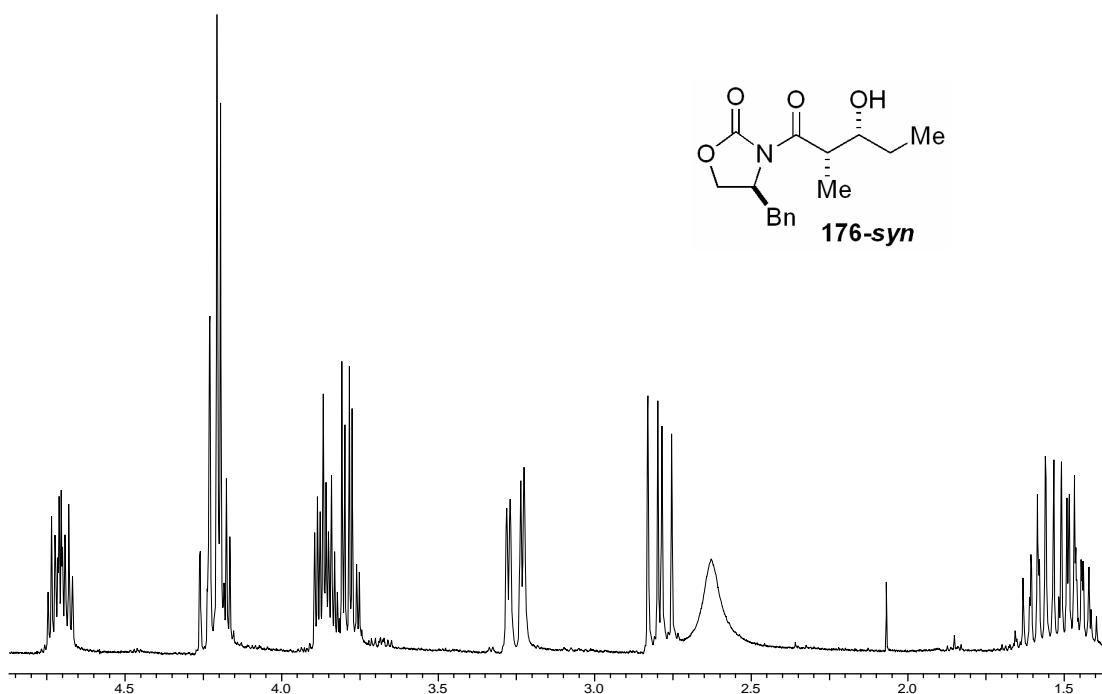
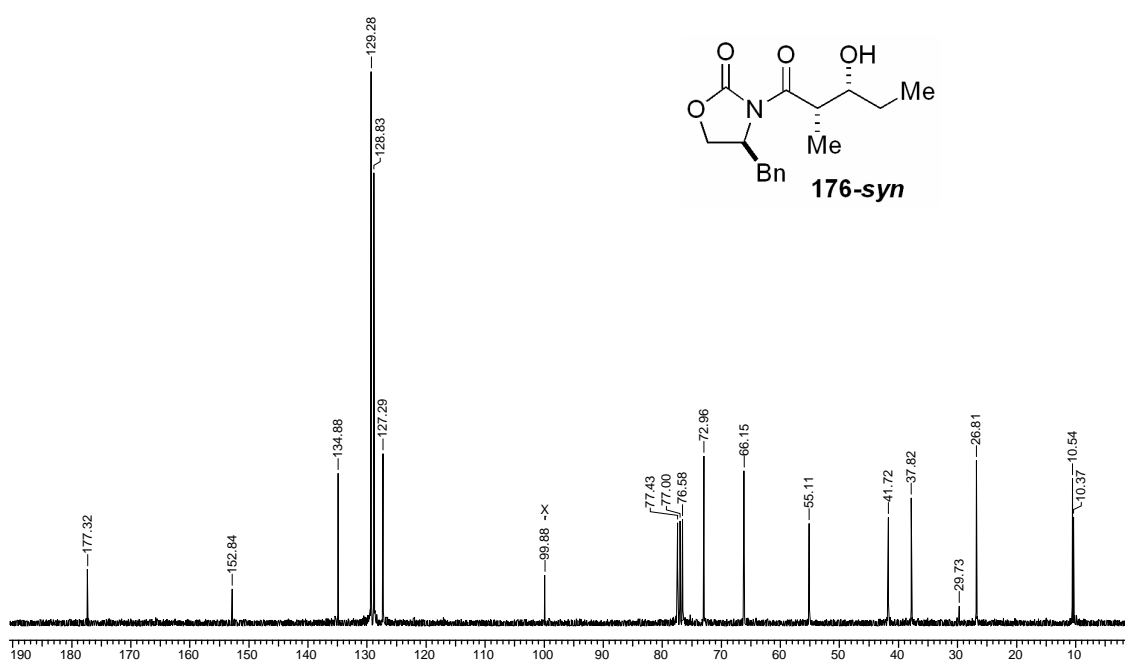
Espectro E – 25.1 – (RMN ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Composto 175

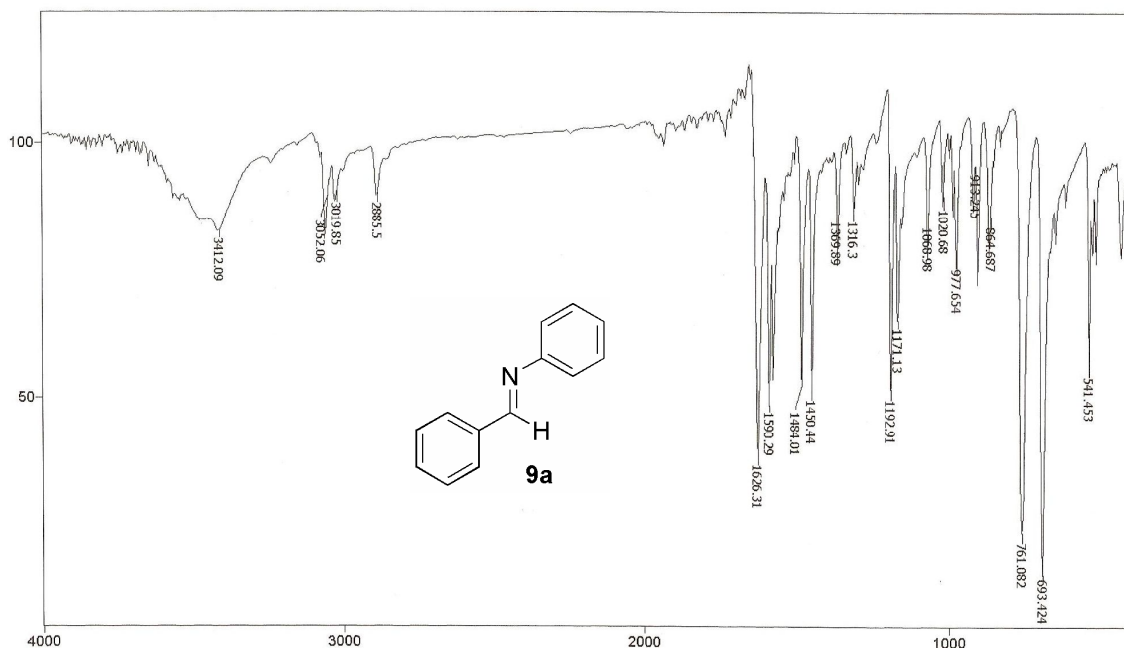


Espectro E – 26.1 – (Infravermelho, filme) – Composto 176

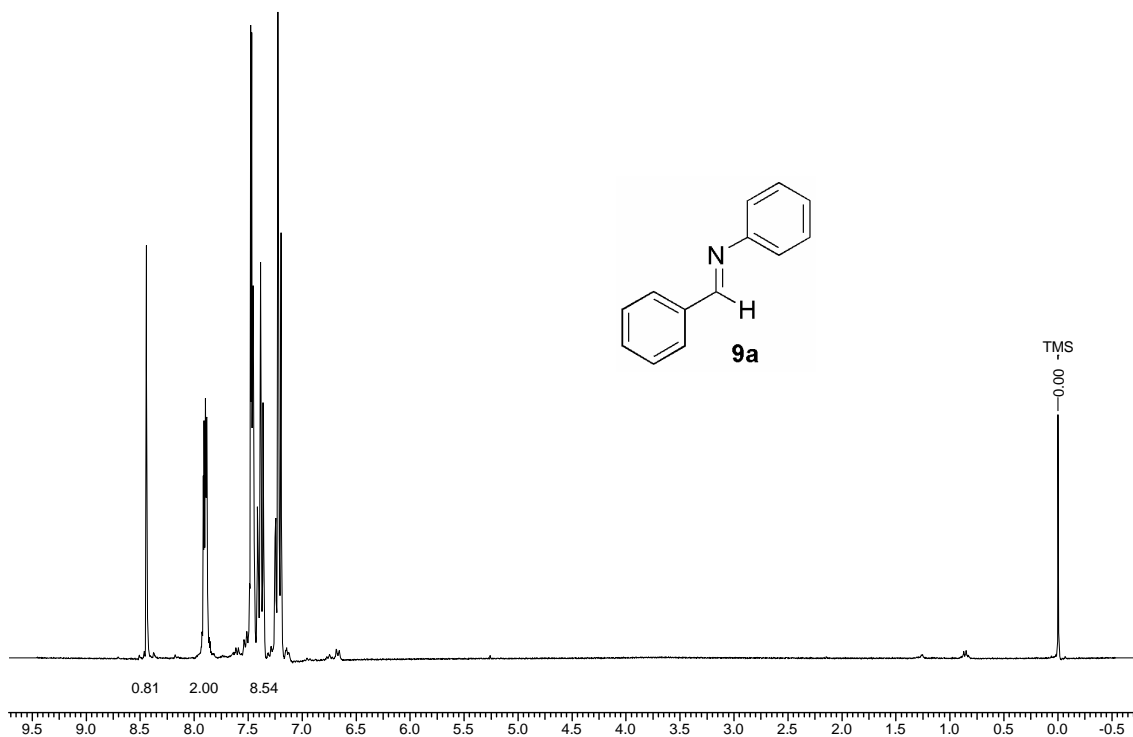


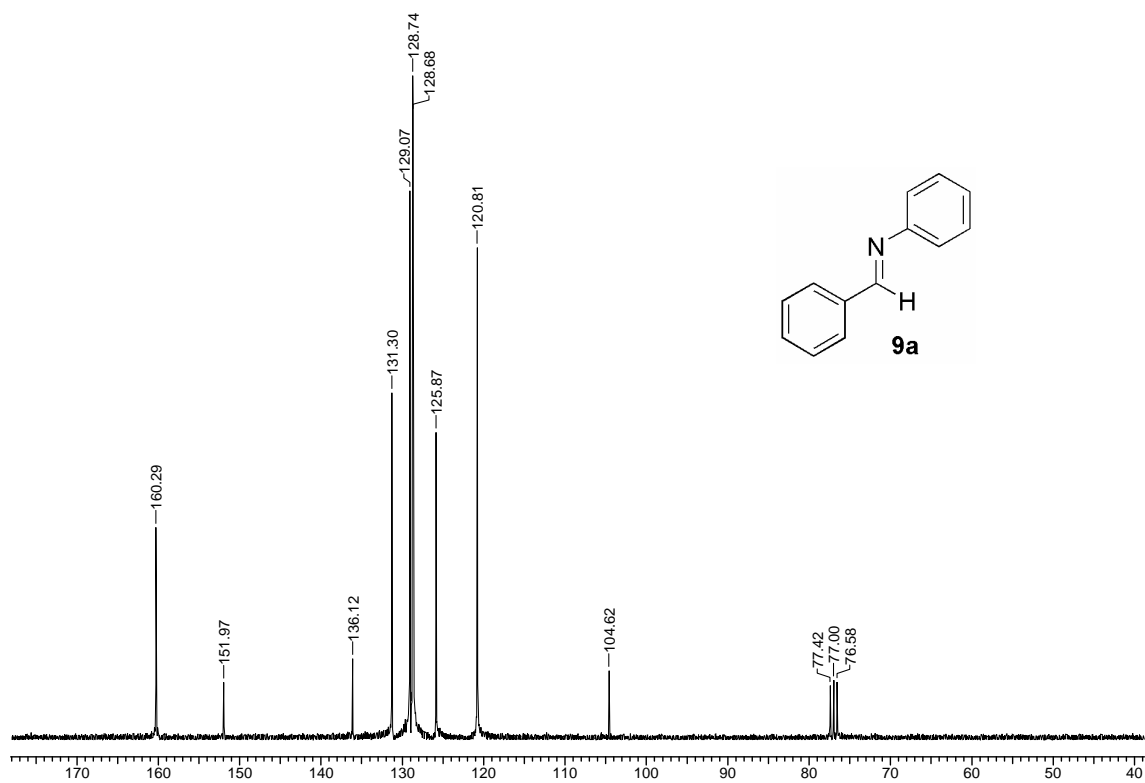
Espectro E – 26.2 – (RMN ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Composto 176

Ampliação do espectro de RMN ^1H do composto **176**Espectro E – 26.3 – (RMN ^{13}C , CDCl_3 , 75,46 MHz) – Composto **176**

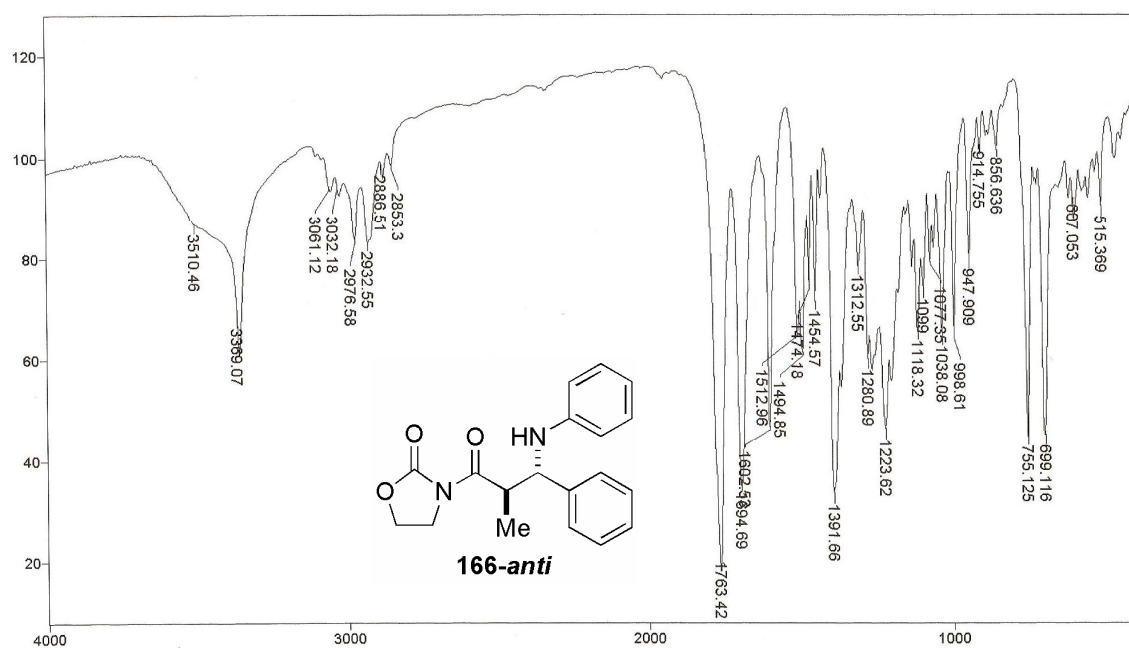


Espectro E – 27.1 – (Infravermelho, filme) – Imina 9a

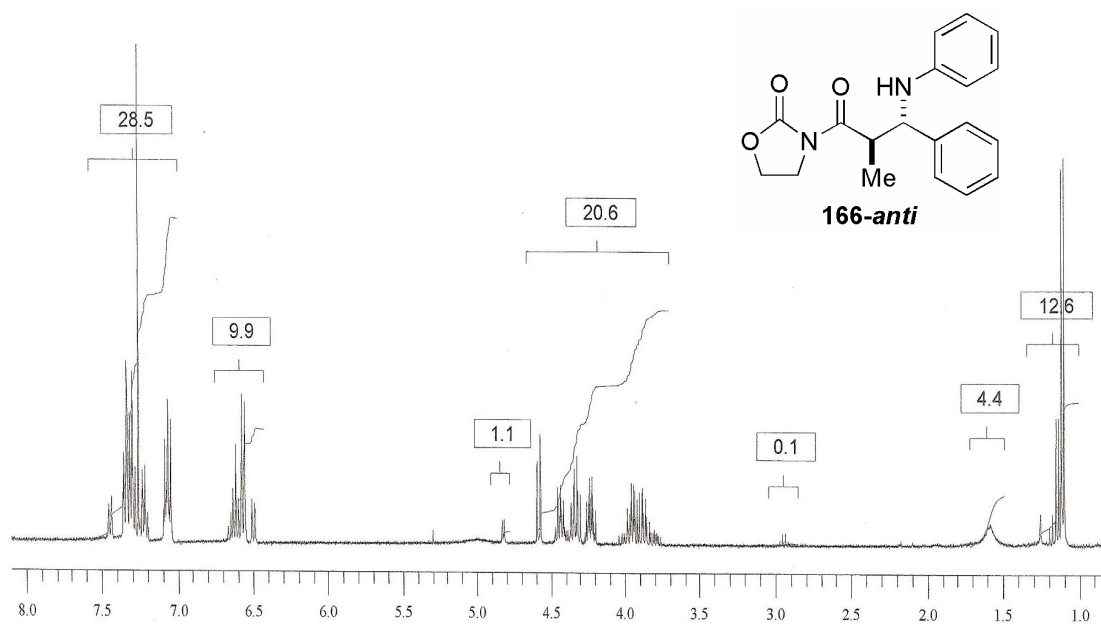
Espectro E – 27.2 – (RMN ¹H, 300 MHz, CDCl₃) – Imina 9a



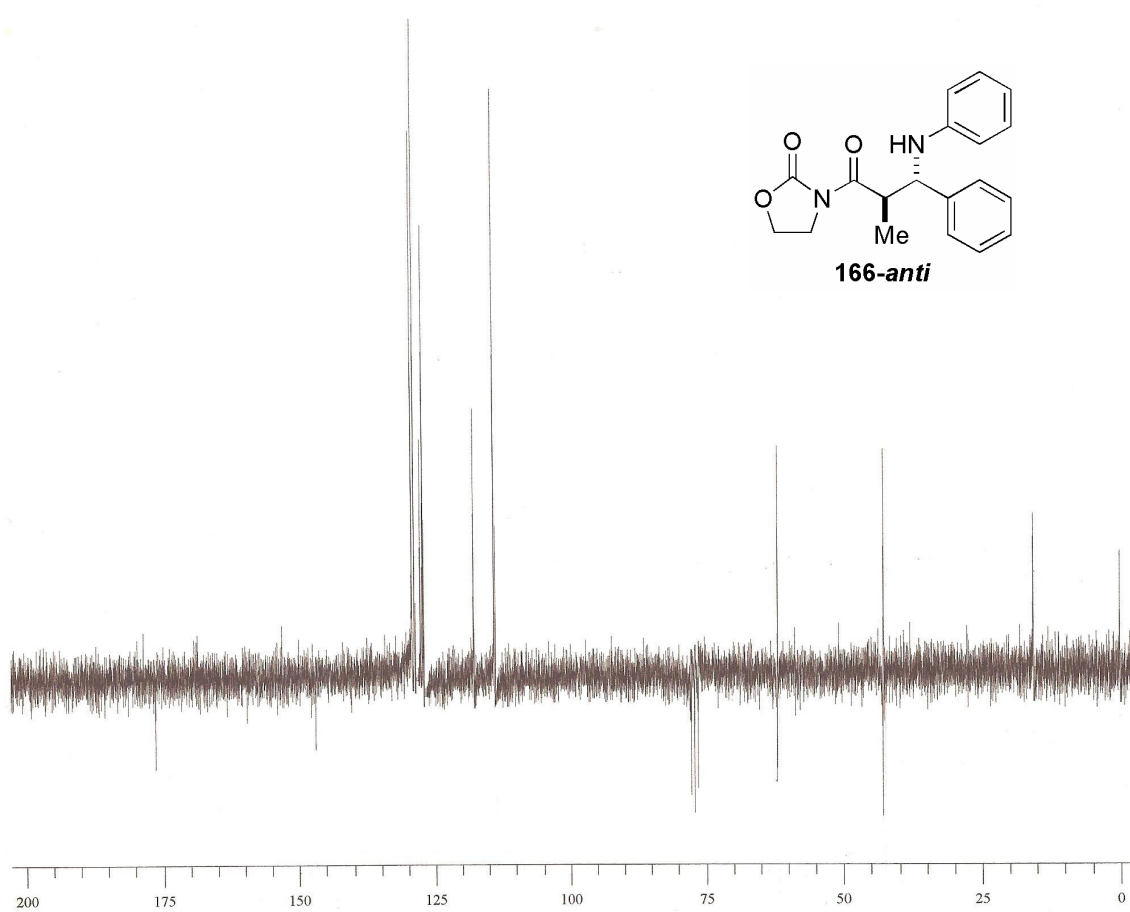
Espectro E – 27.3 – (RMN ^{13}C , CDCl_3 , 75,46 MHz) – Imina **9a**



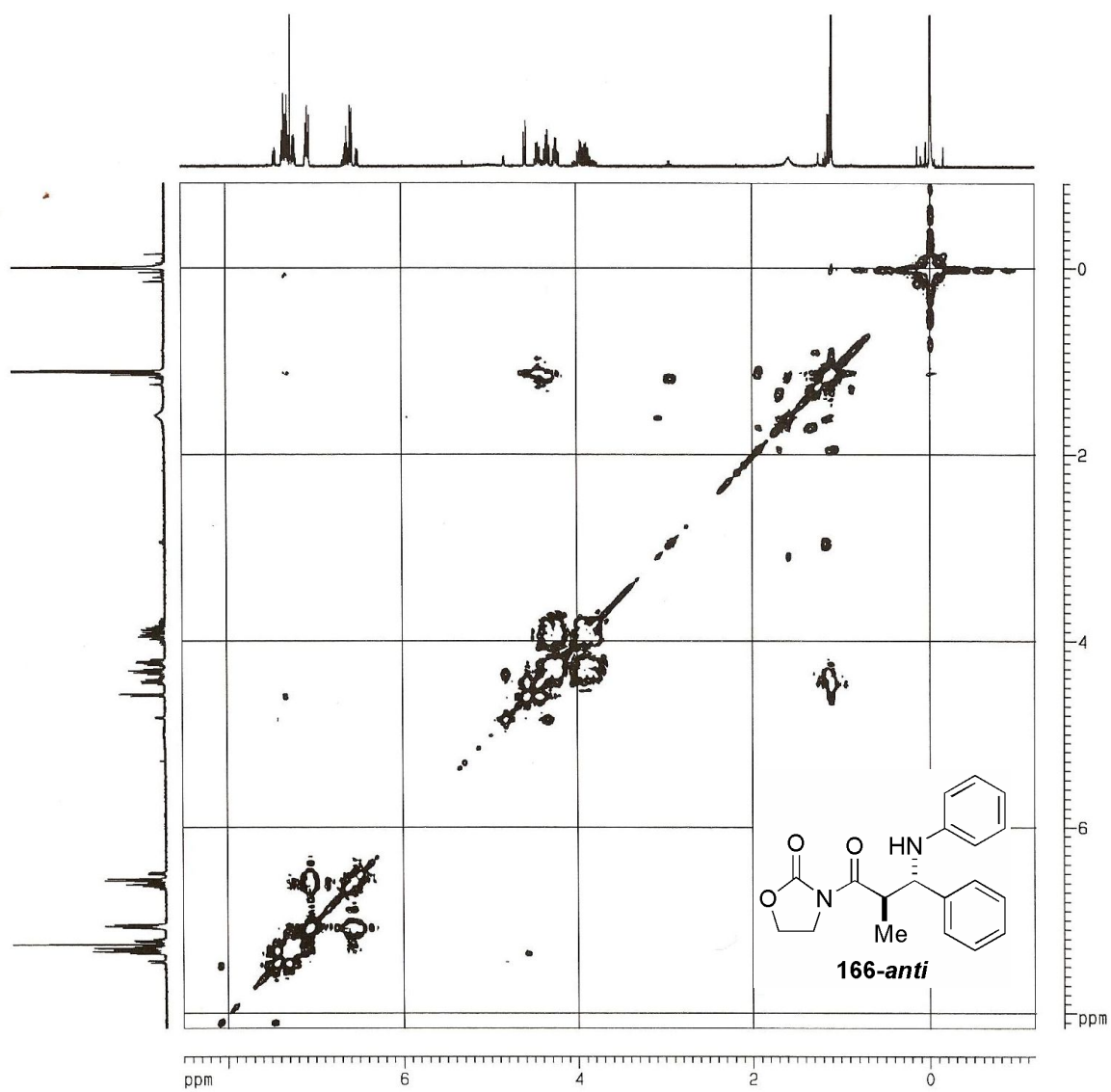
Espectro E – 28.1 – (Infravermelho, filme) – Aduto de Mannich **166**



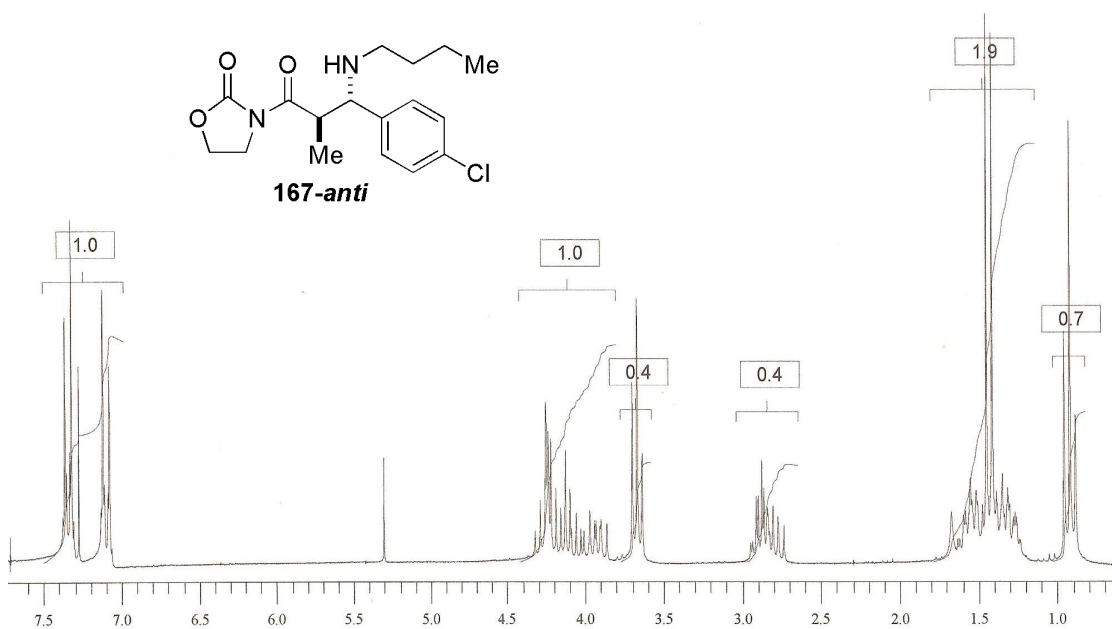
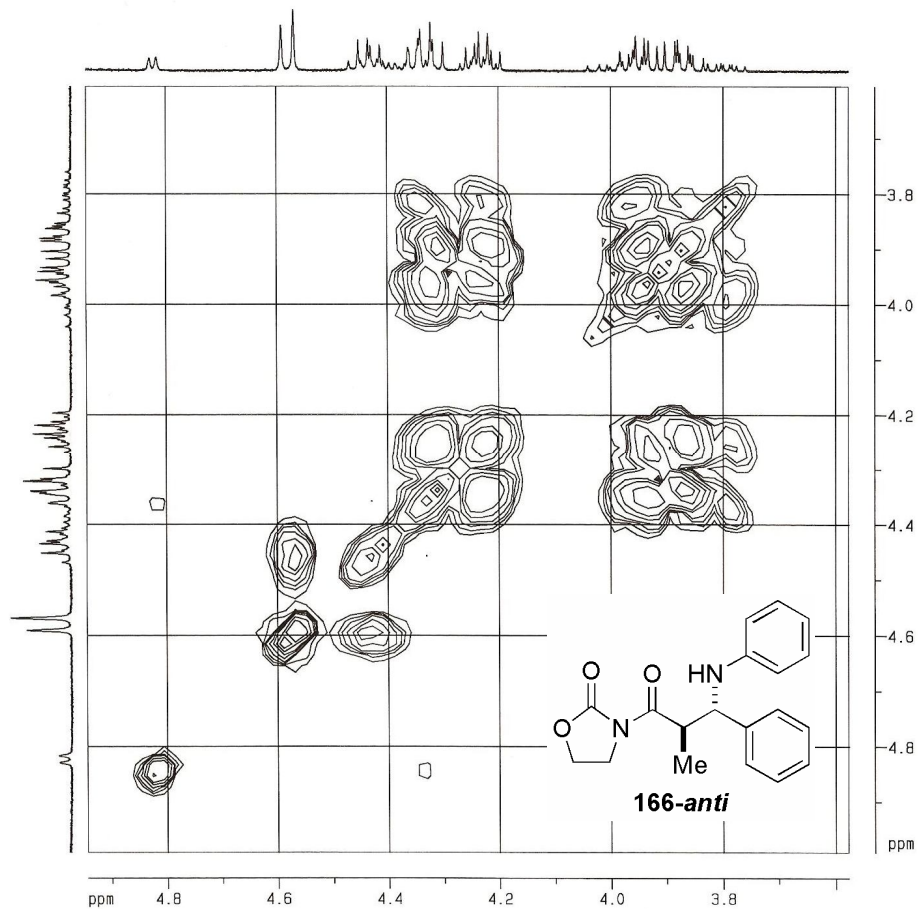
Espectro E – 28.2 – (RMN ^1H , 200 MHz, CDCl_3) – Aduto de Mannich **166-syn/anti**

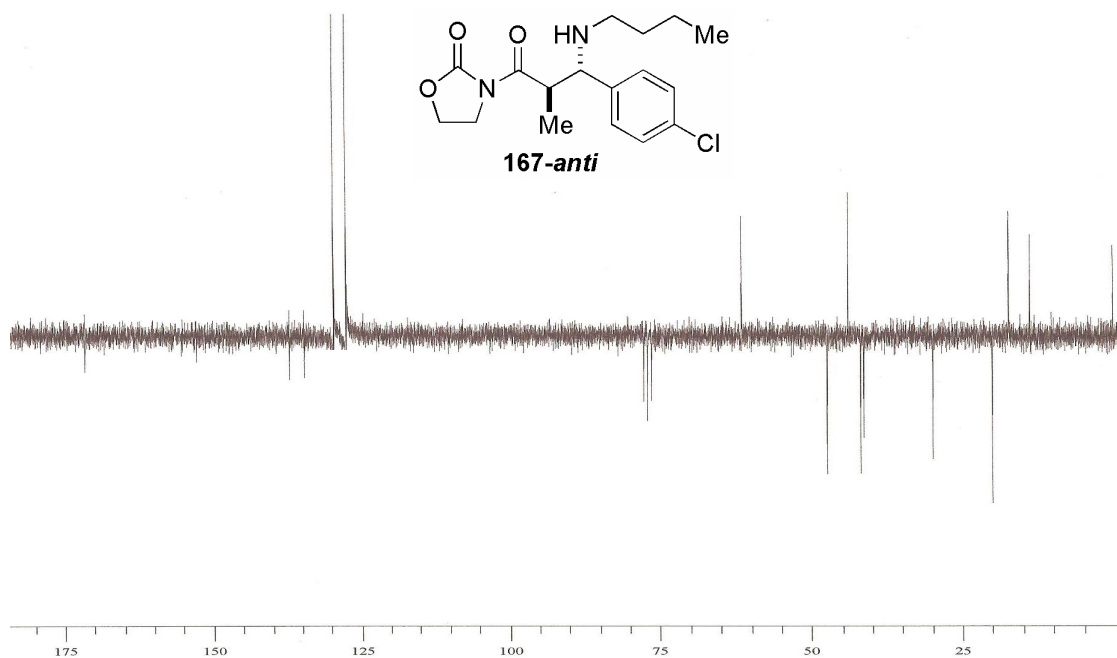


Espectro E – 28.3 – (APT, RMN ^{13}C , CDCl_3 , 50 MHz) – Aduto de Mannich **166**

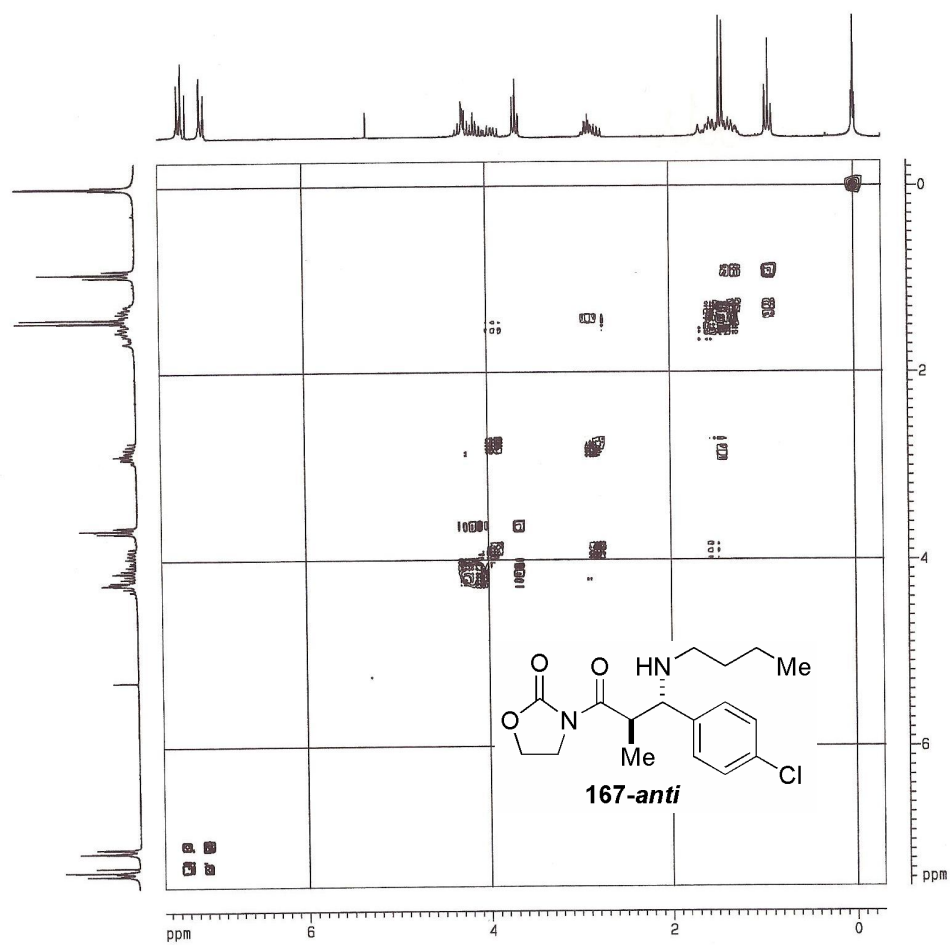


Espectro de correlação H-H (g -COSY, CDCl_3) do aduto de Mannich **166**

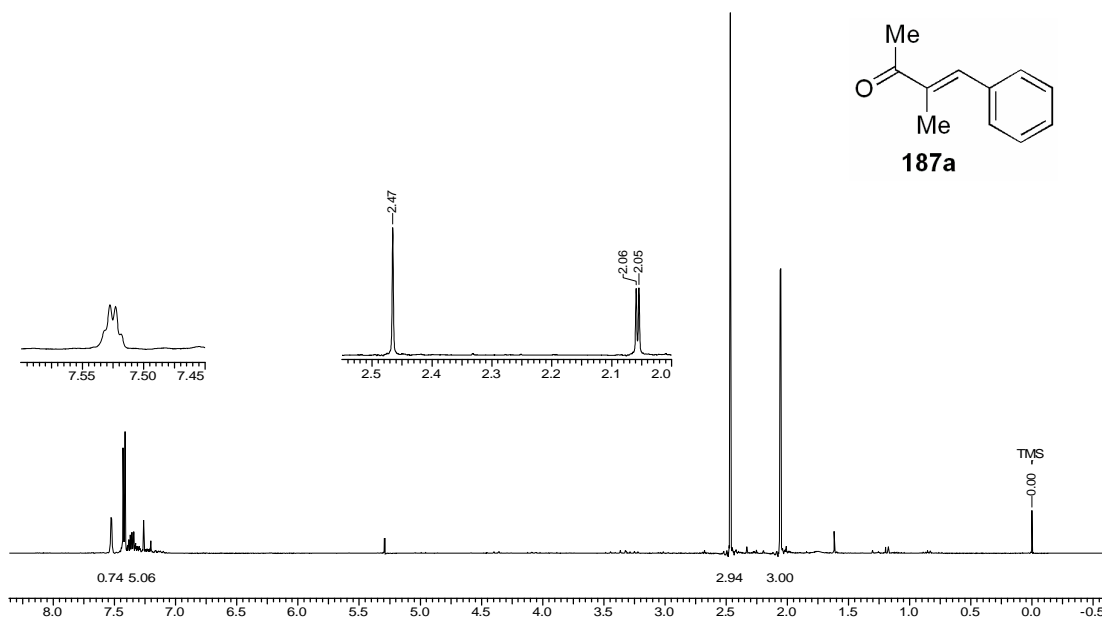




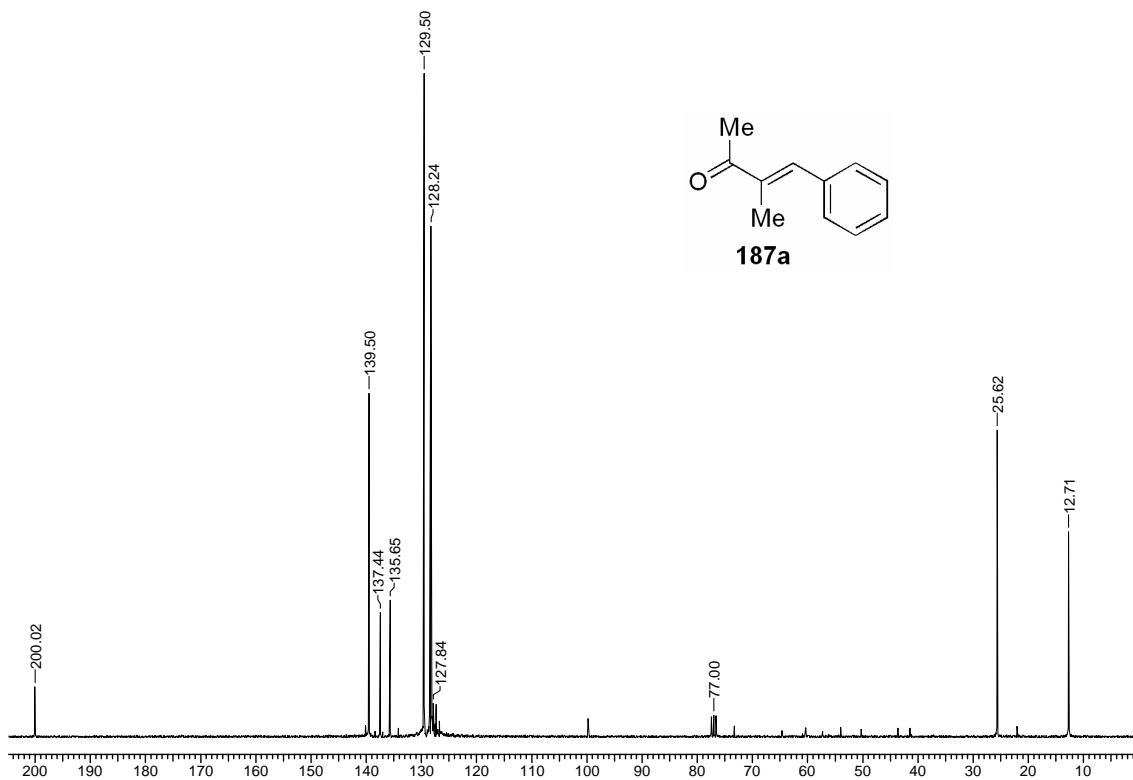
Espectro E – 29.2 – (APT, RMN ^{13}C , CDCl_3 , 50 MHz) – Composto **167**



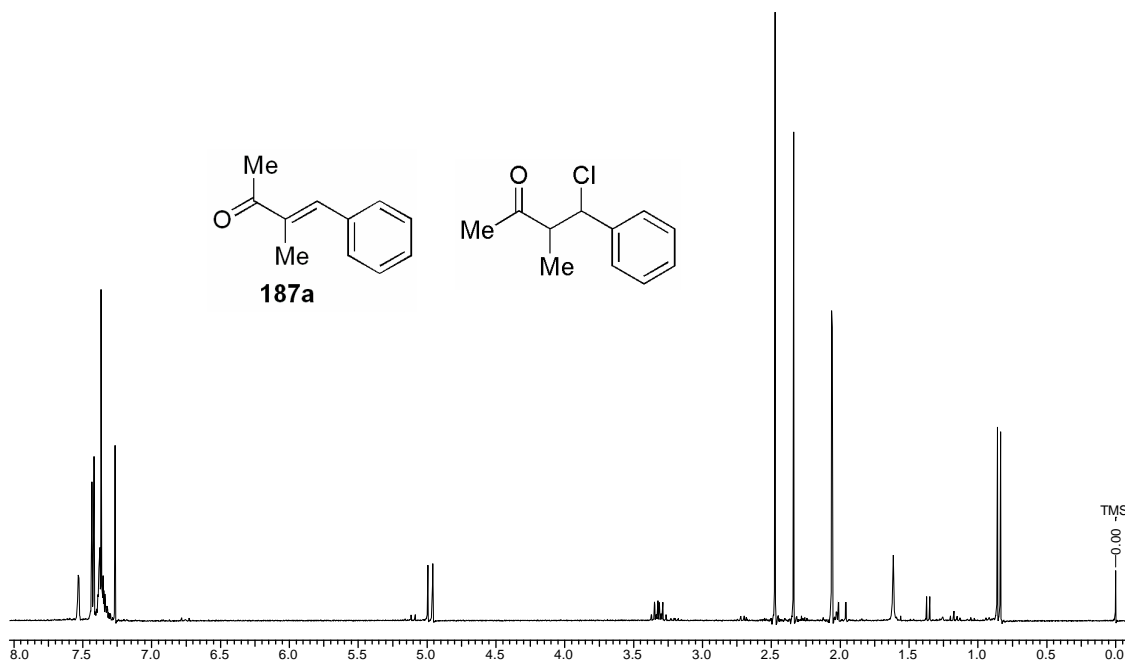
Espectro de correlação H-H ($g\text{-COSY}$, CDCl_3) do composto **167**



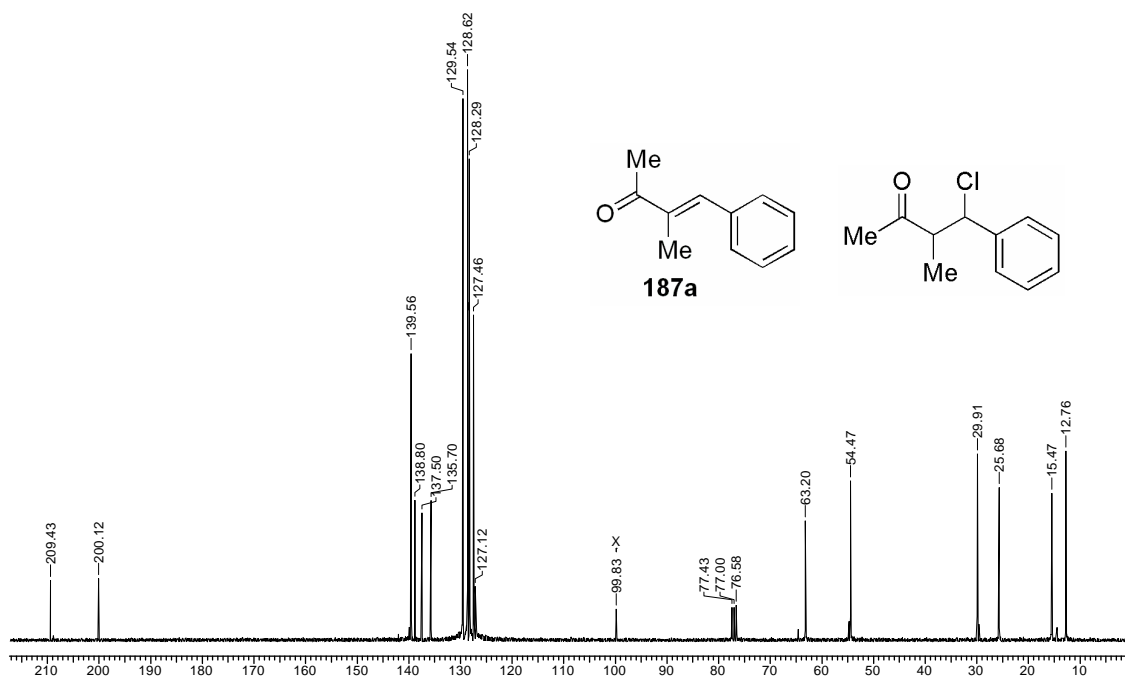
Espectro E – 30.1 – (RMN ^1H , 300 MHz, CDCl_3) - Enona **187a**



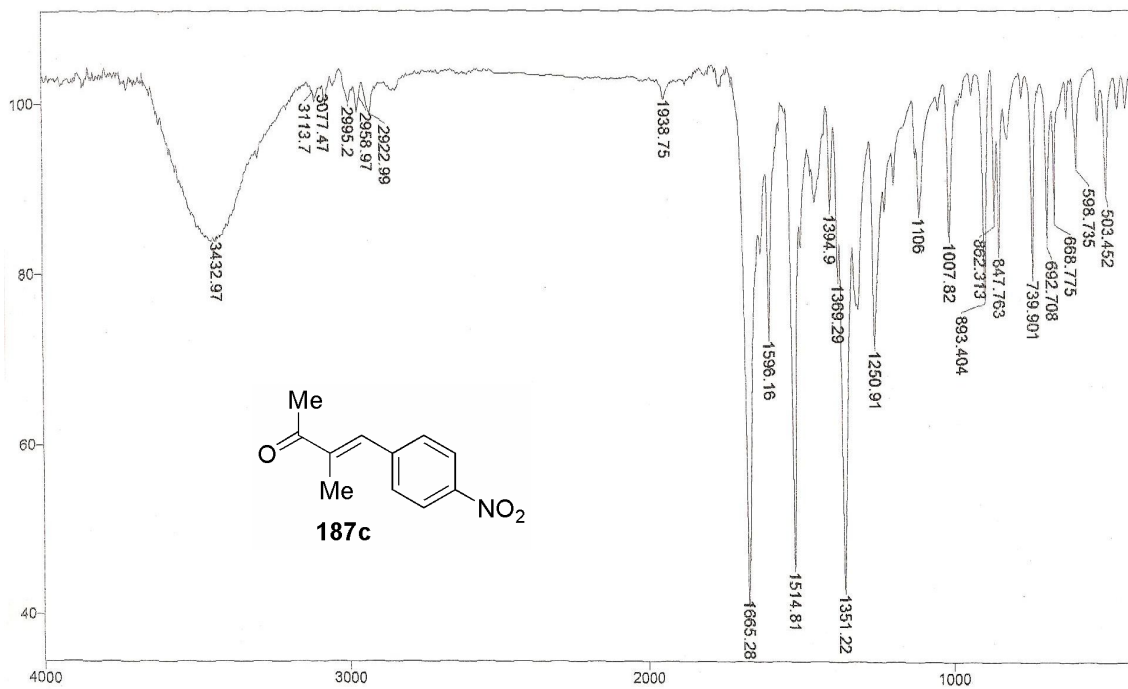
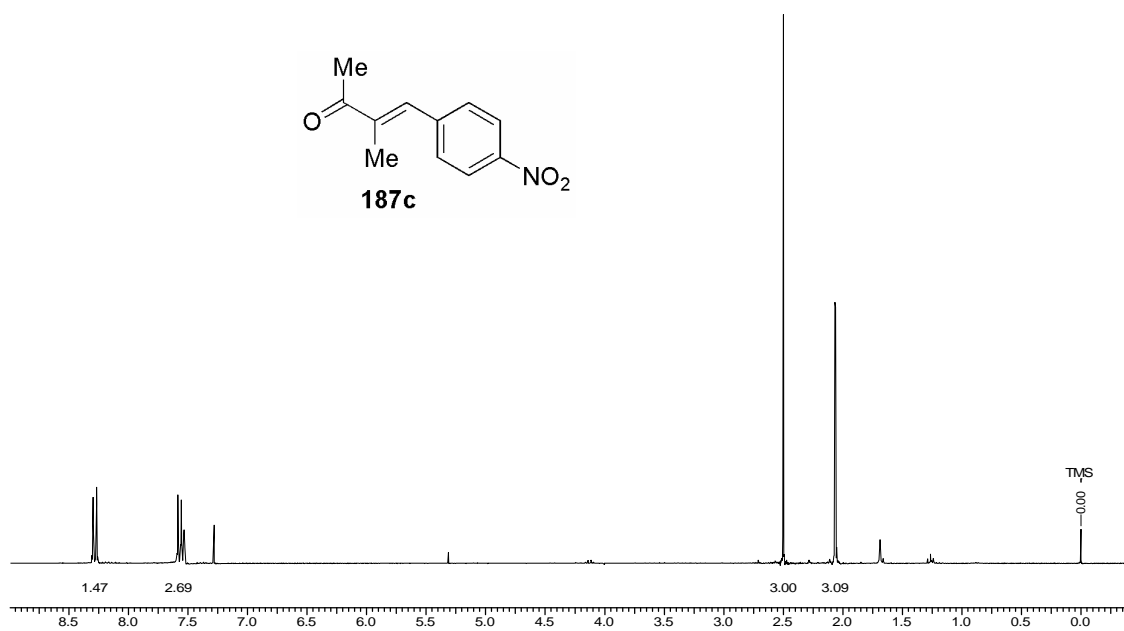
Espectro E – 30.2 – (RMN ^{13}C , CDCl_3 , 75,46 MHz) – Enona **187a**

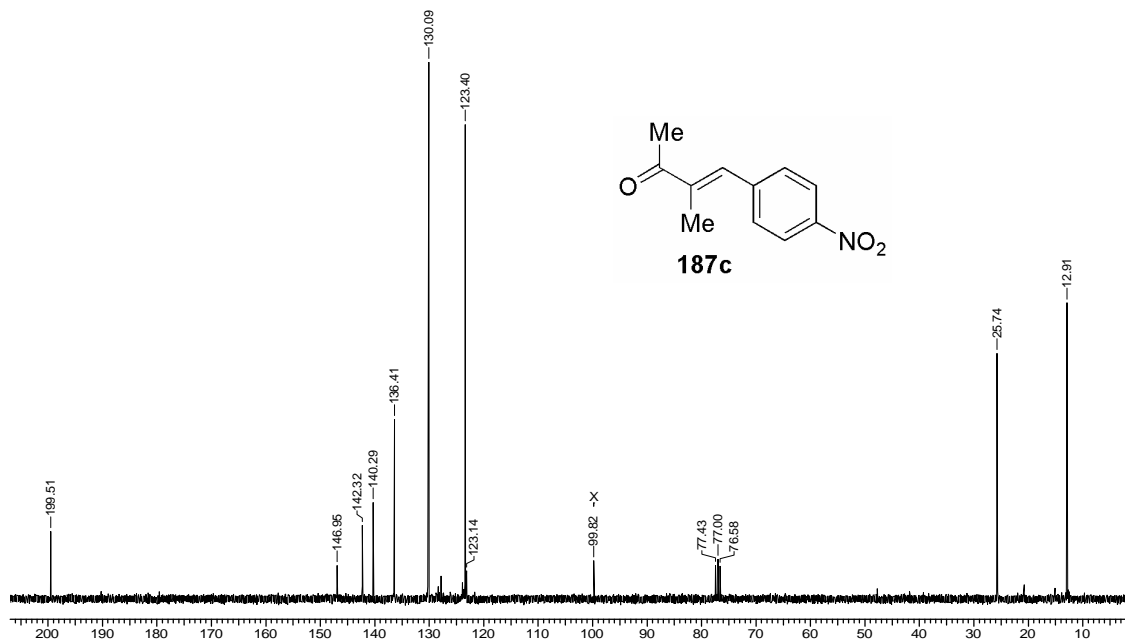


Espectro E – 31.1 – (RMN ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Mistura dos compostos **186a** e **187a**

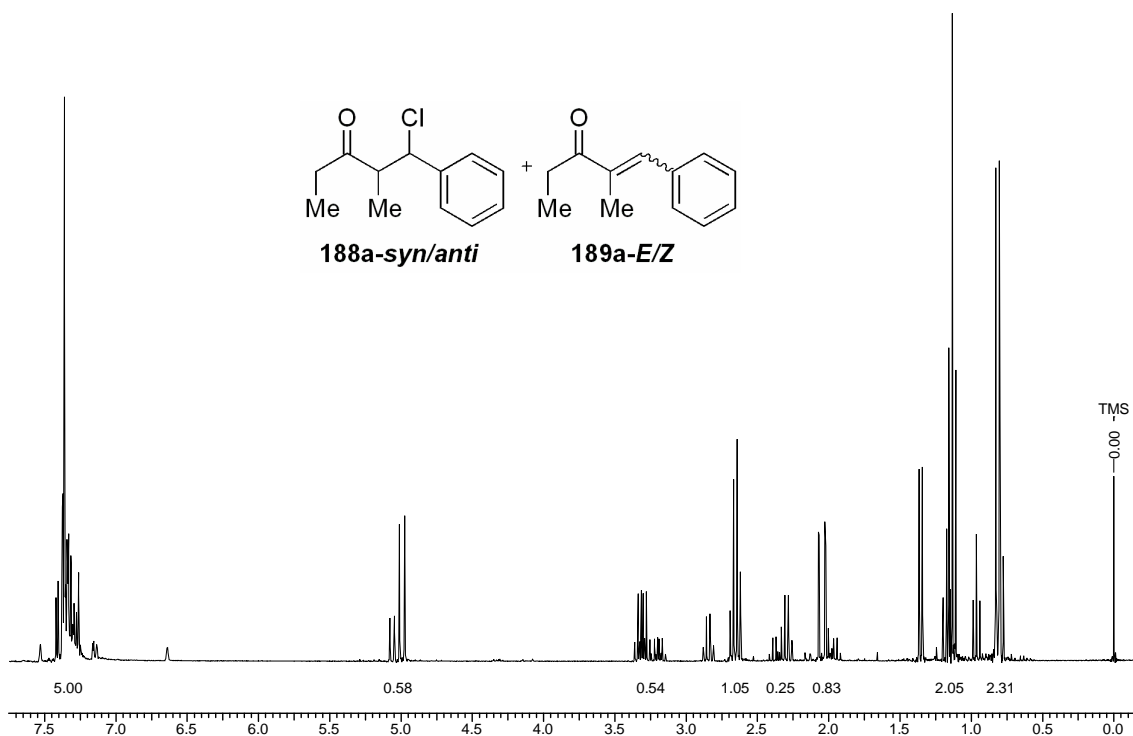


Espectro E – 31.2 – (RMN ^{13}C , CDCl_3 , 75,46 MHz) – Mistura dos compostos **186a** e **187a**

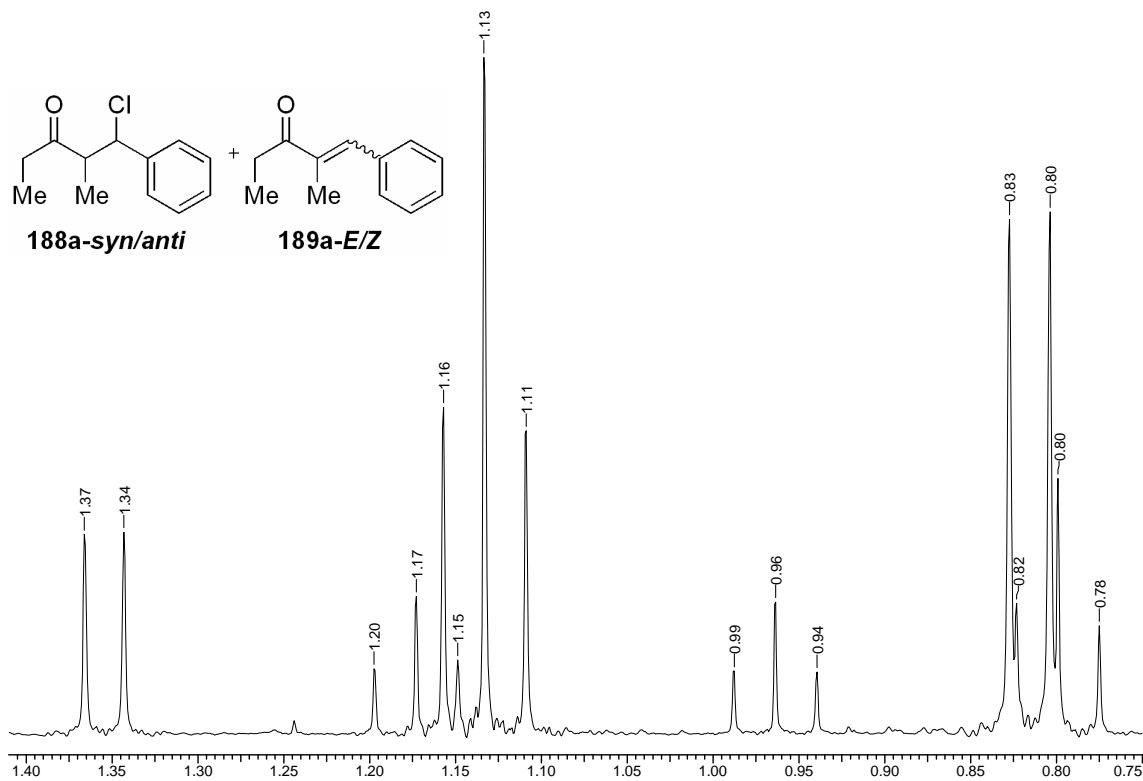
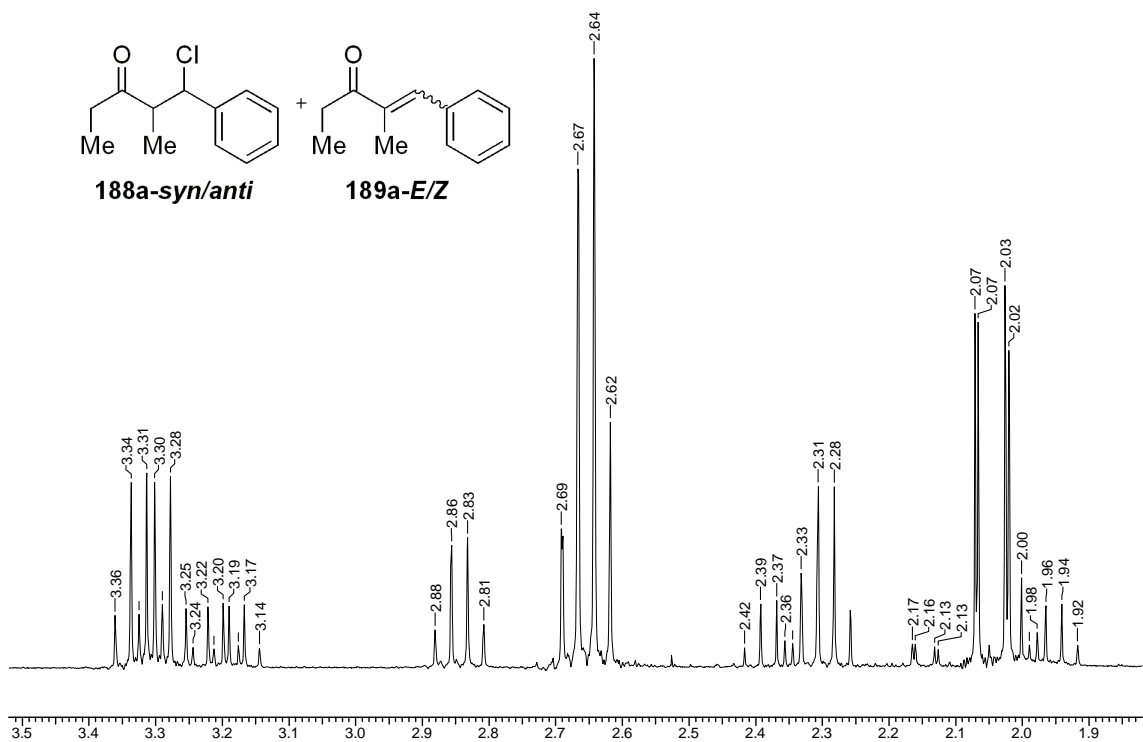
Espectro E – 32.1 – (Infravermelho, filme) – Enona **187c**Espectro E – 32.2 – (RMN ¹H, 300 MHz, CDCl₃) - Enona **187c**

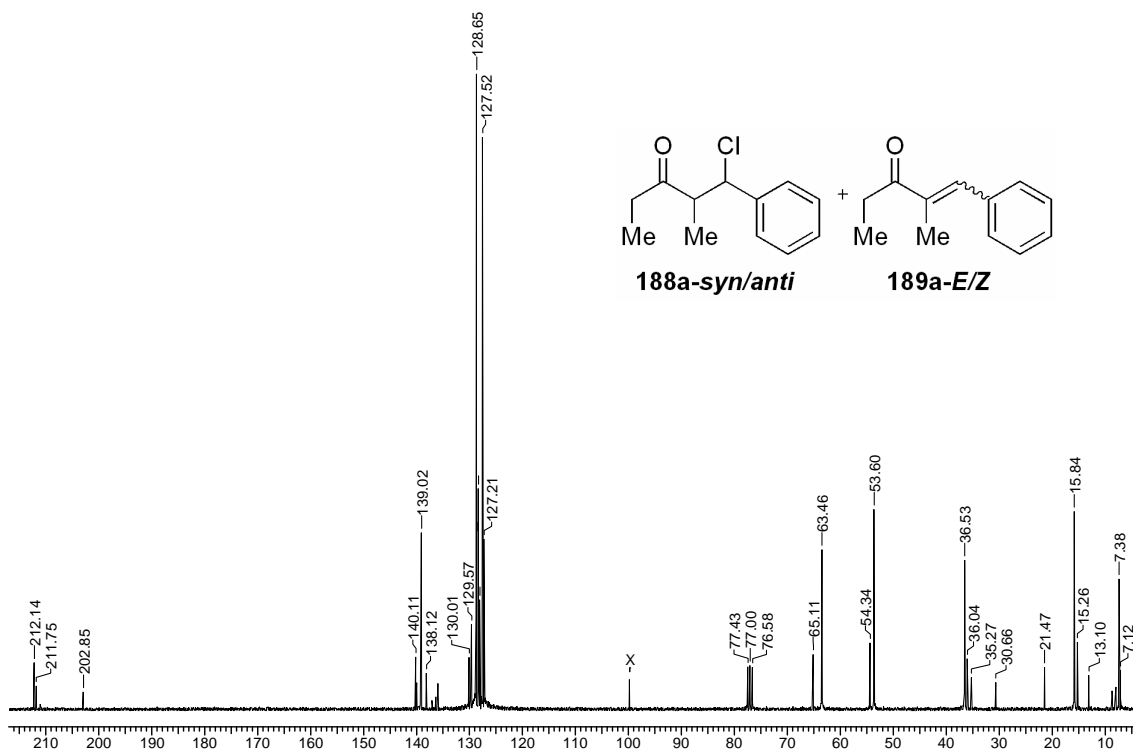


Espectro E – 32.3 – (RMN ^{13}C , CDCl_3 , 75,46 MHz) – Enona **187c**

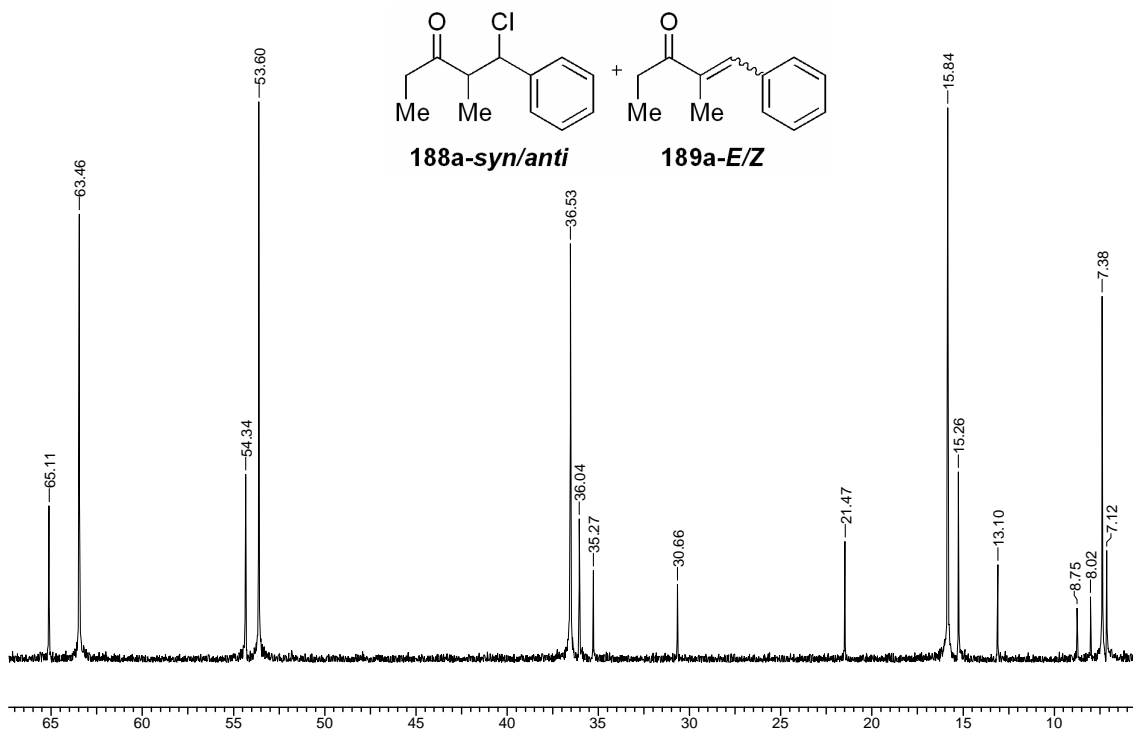


Espectro E – 33.1 – (RMN ^1H , 300 MHz, CDCl_3) - Mistura dos compostos **188a** e **189a**

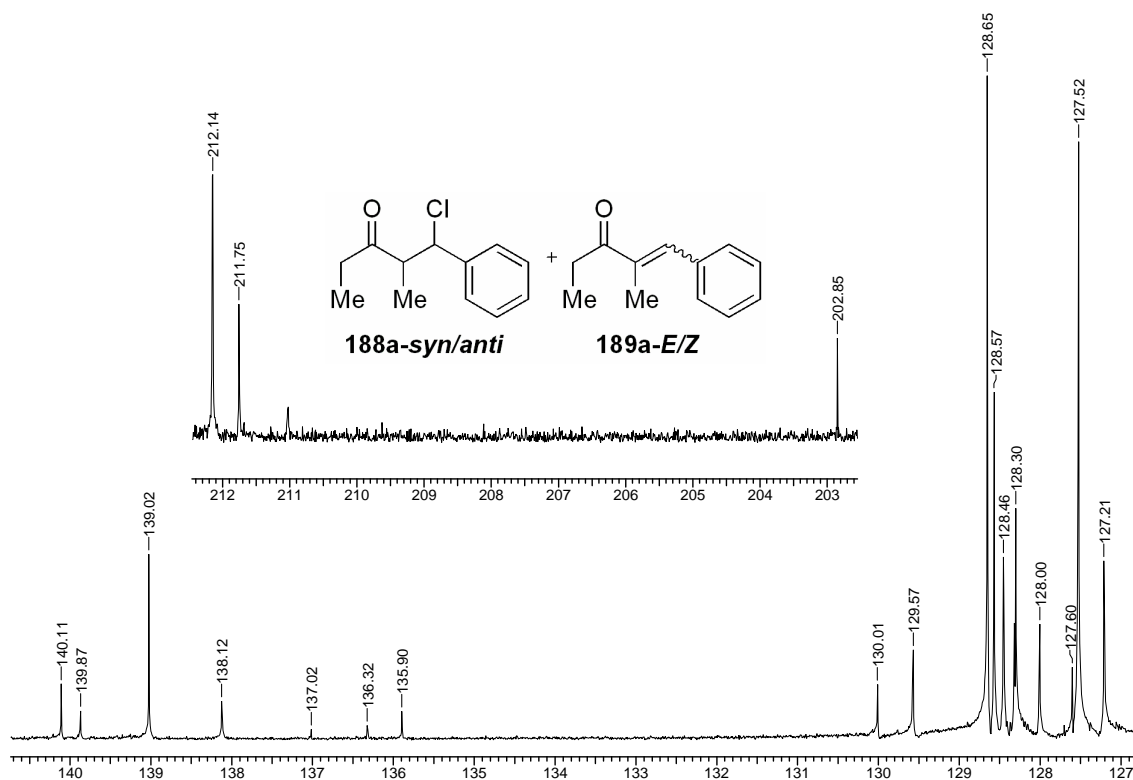
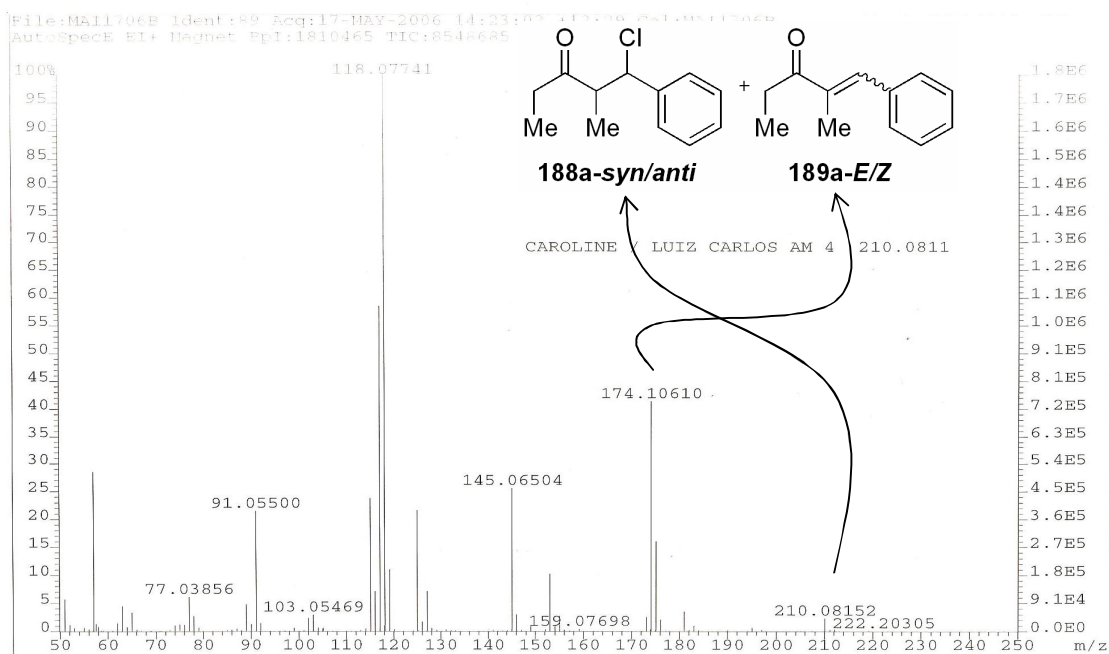
Ampliação do espectro de RMN ^1H da mistura dos compostos **188a** e **189a**Ampliação do espectro de RMN ^1H da mistura dos compostos **188a** e **189a**

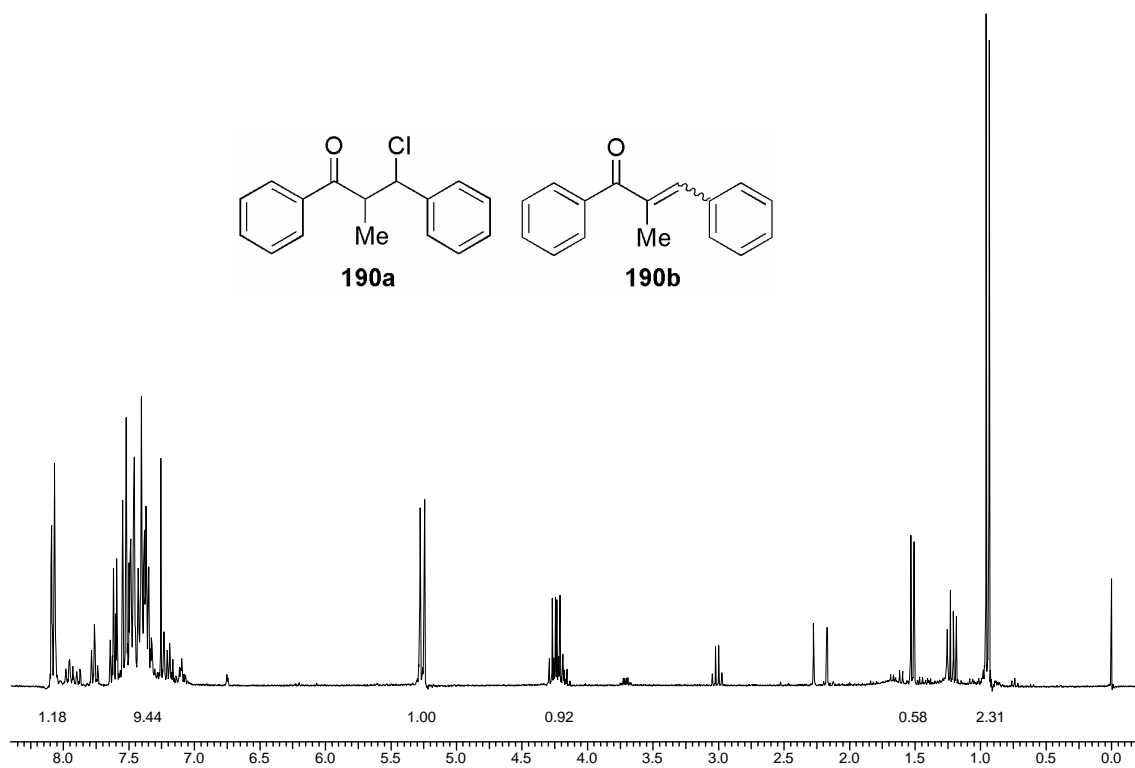


Espectro E – 33.2 – (RMN ^{13}C , CDCl_3 , 75,46 MHz) - Mistura dos compostos **188a** e **189a**

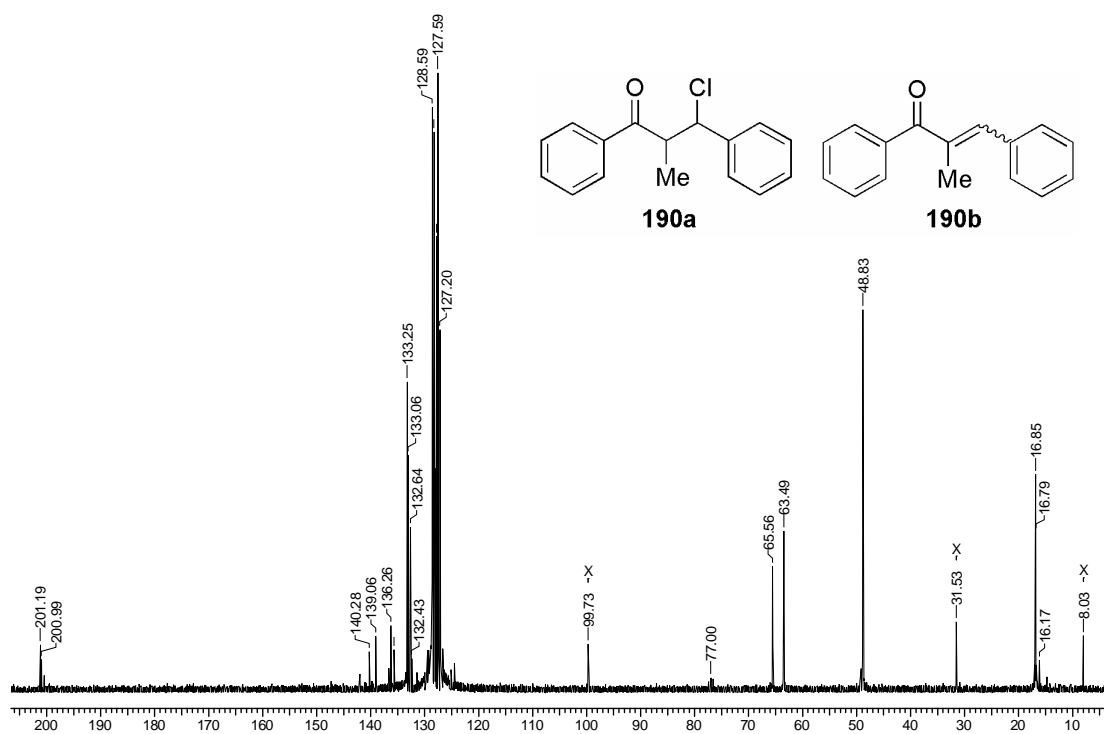


Ampliação do espectro de RMN ^{13}C da mistura dos compostos **188a e **189a****

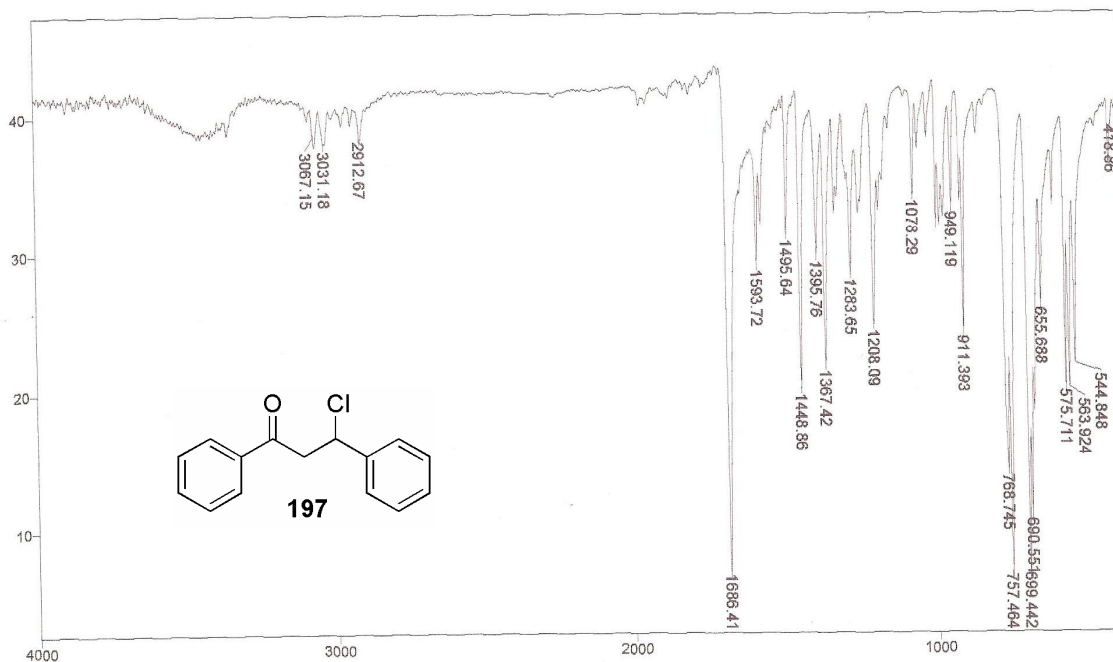
Ampliação do espectro de RMN ^{13}C da mistura dos compostos **188a** e **189a**Espectro de massa de alta resolução (HRMS) - Mistura dos compostos **188a** e **189a**



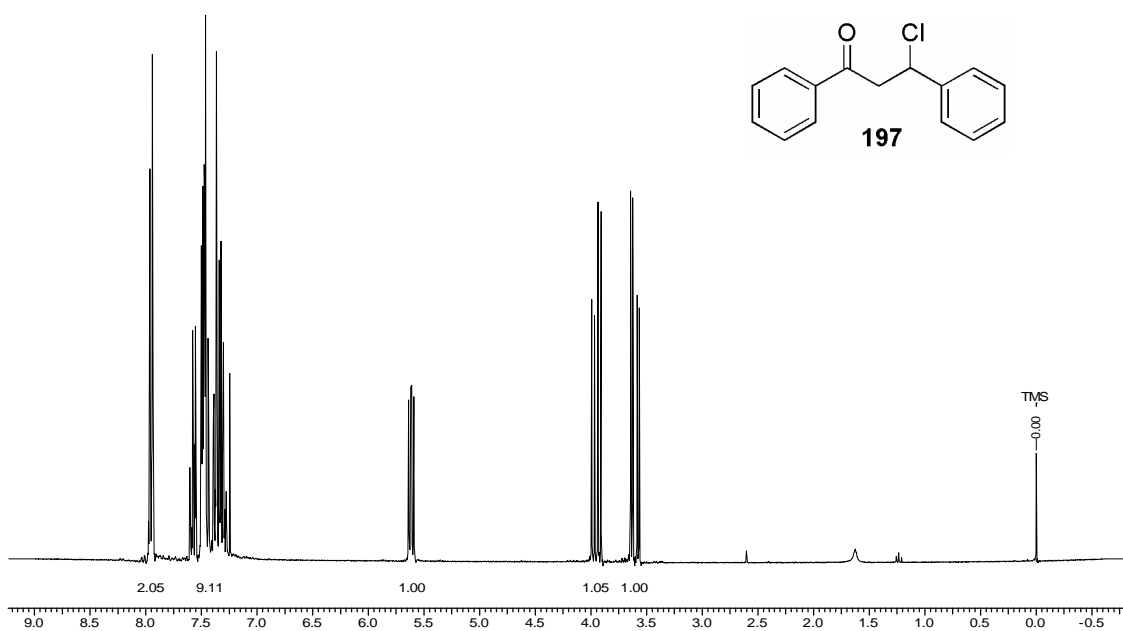
Espectro E-34.1 – (RMN ^1H , 300 MHz, CDCl_3) - Mistura dos compostos **190a-syn/anti** e **190b**



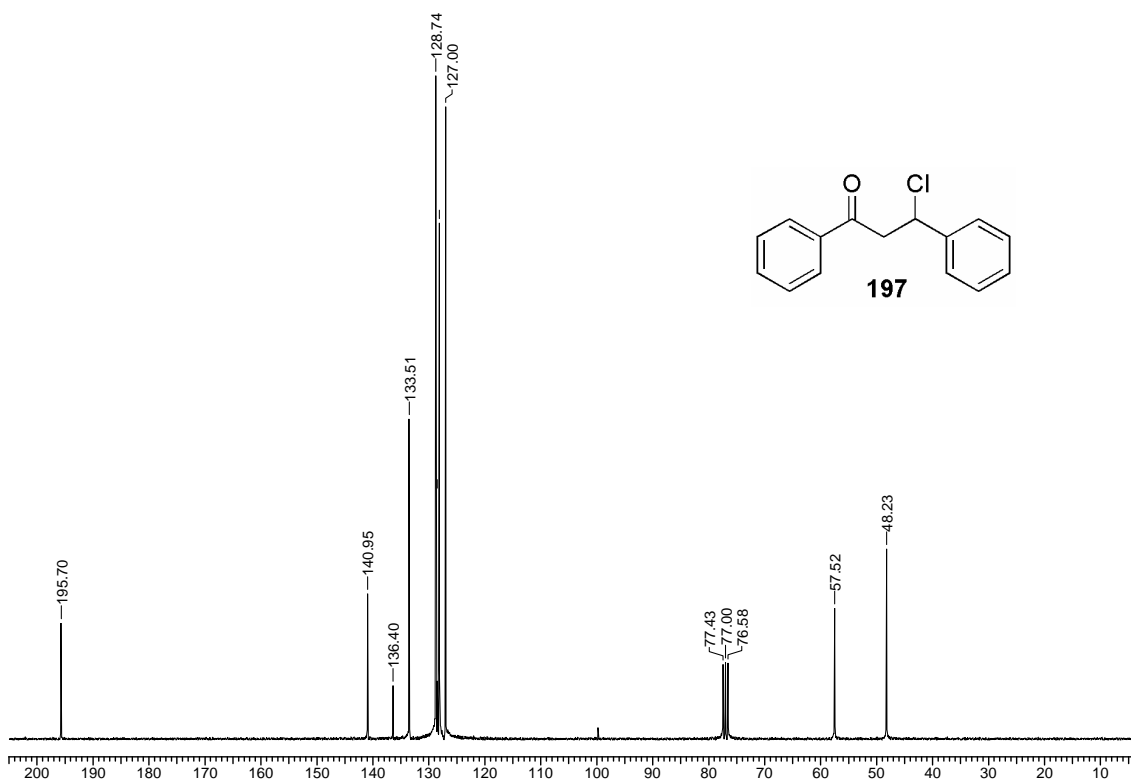
Espectro E-34.2 – (RMN ^{13}C , CDCl_3 , 75,46 MHz) - Mistura dos compostos **190a-syn/anti** e **190b**



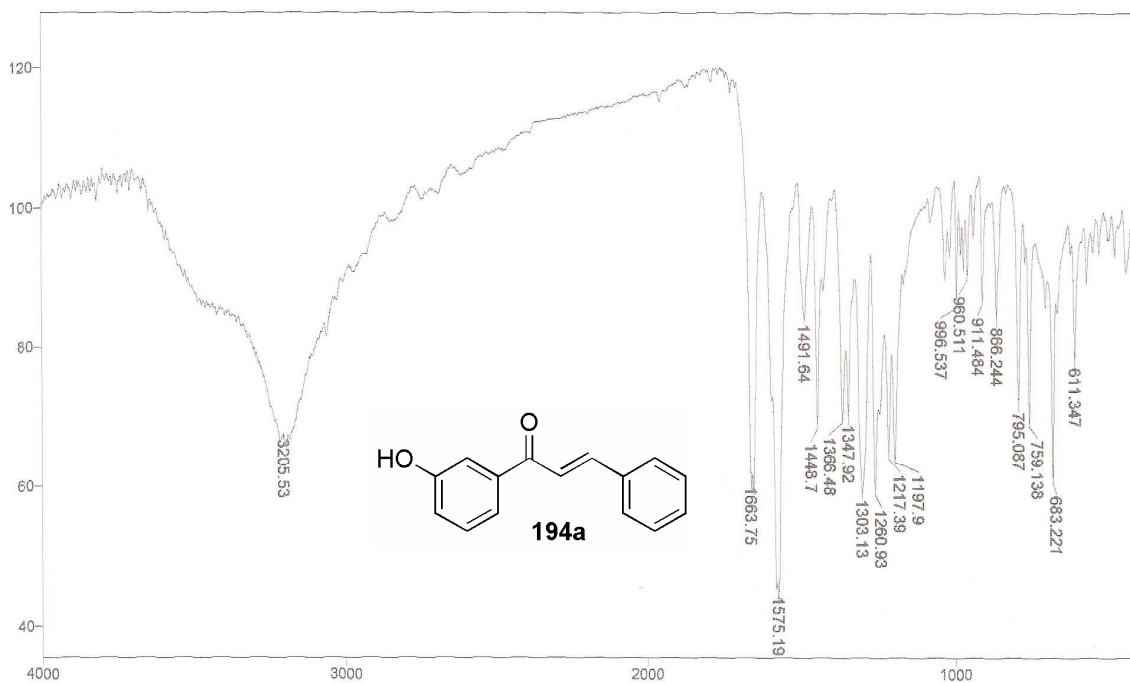
Espectro E – 35.1 – (Infravermelho, KBr) – β -cloro cetona **197**



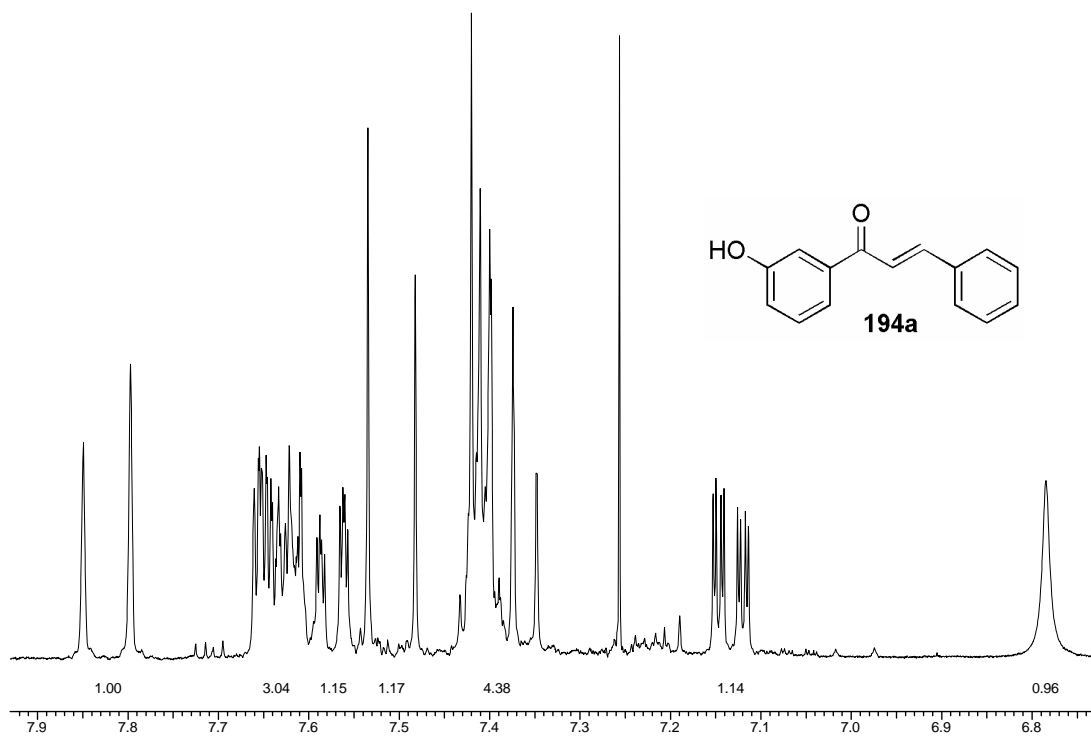
Espectro E – 35.1 – (RMN ^1H , 300 MHz, CDCl_3) - β -cloro cetona **197**



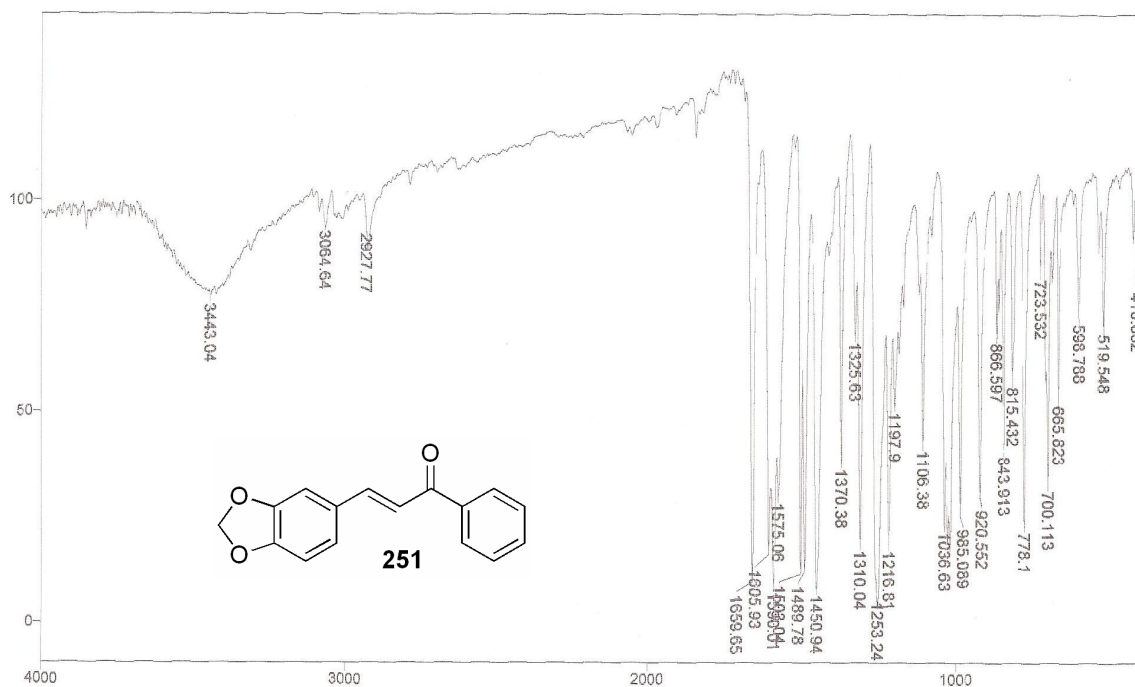
Espectro E – 35.2 – (RMN ^{13}C , CDCl_3 , 75,46 MHz) - β -cloro cetona **197**



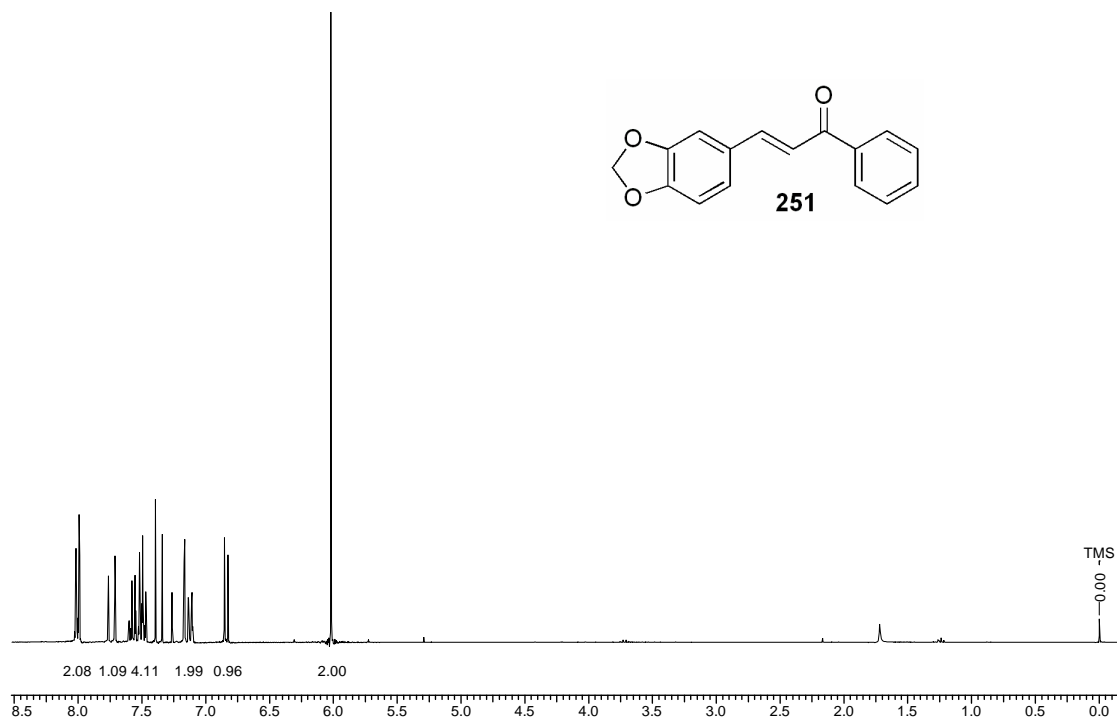
Espectro E – 36.1 – (Infravermelho, KBr) – Chalcona **194a**



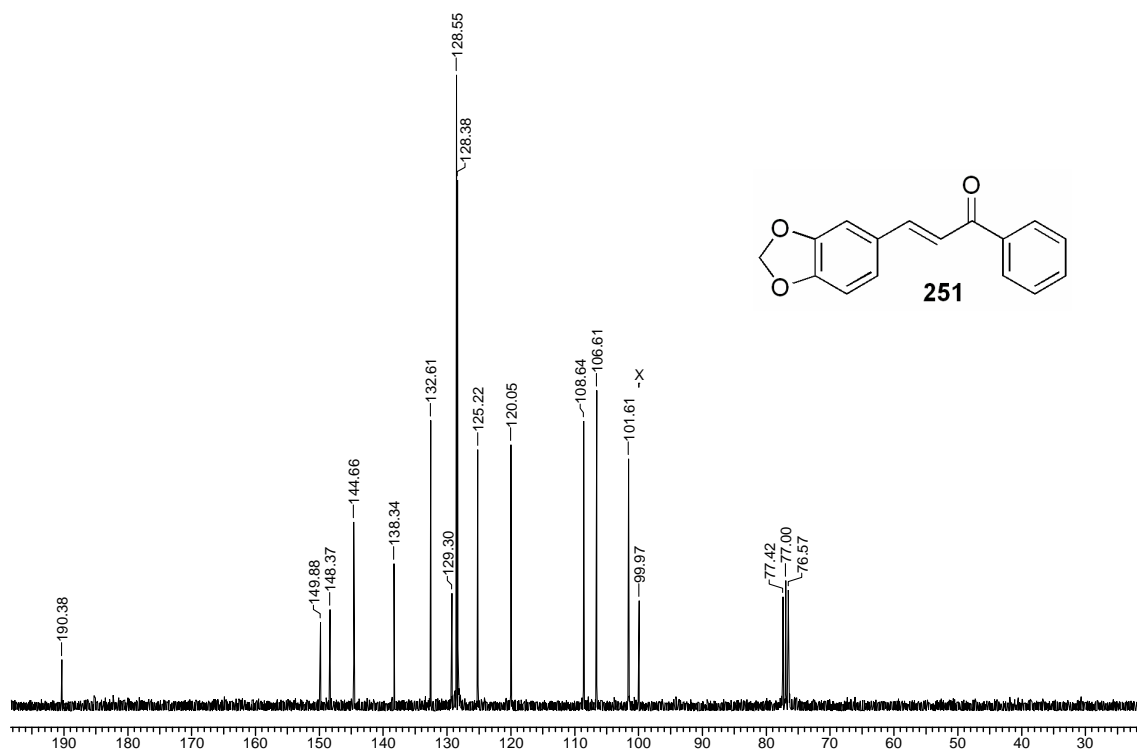
Espectro E – 36.2 – (RMN ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Chalcona 194a



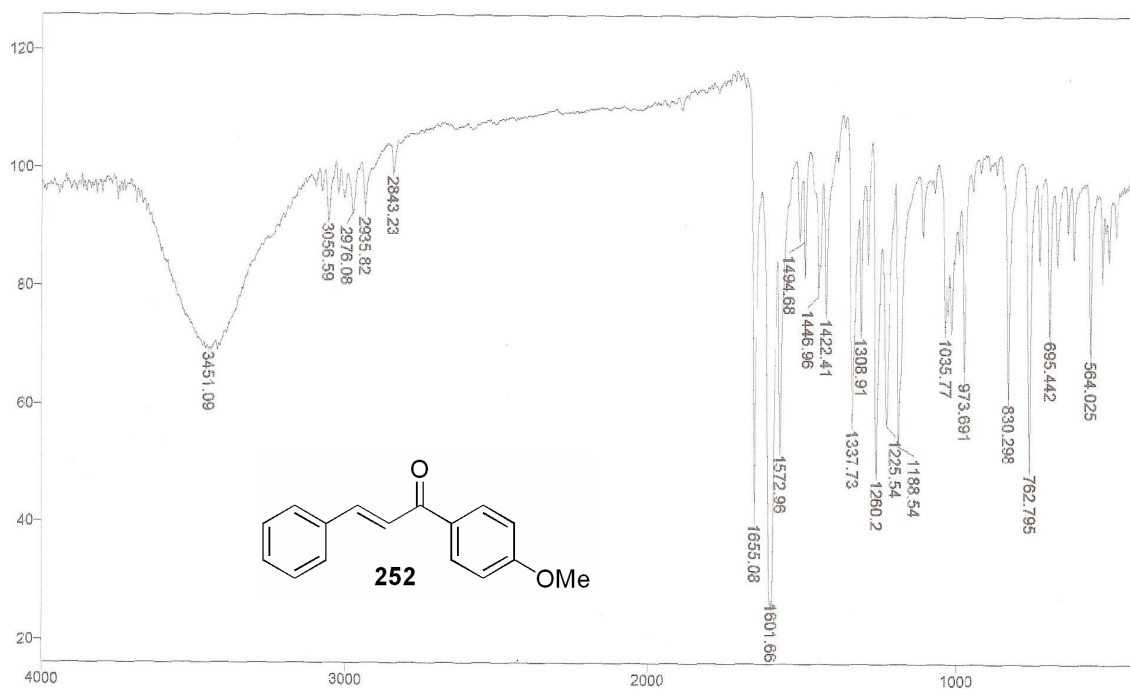
Espectro E – 37.1 – (Infravermelho, KBr) – Chalcona 251



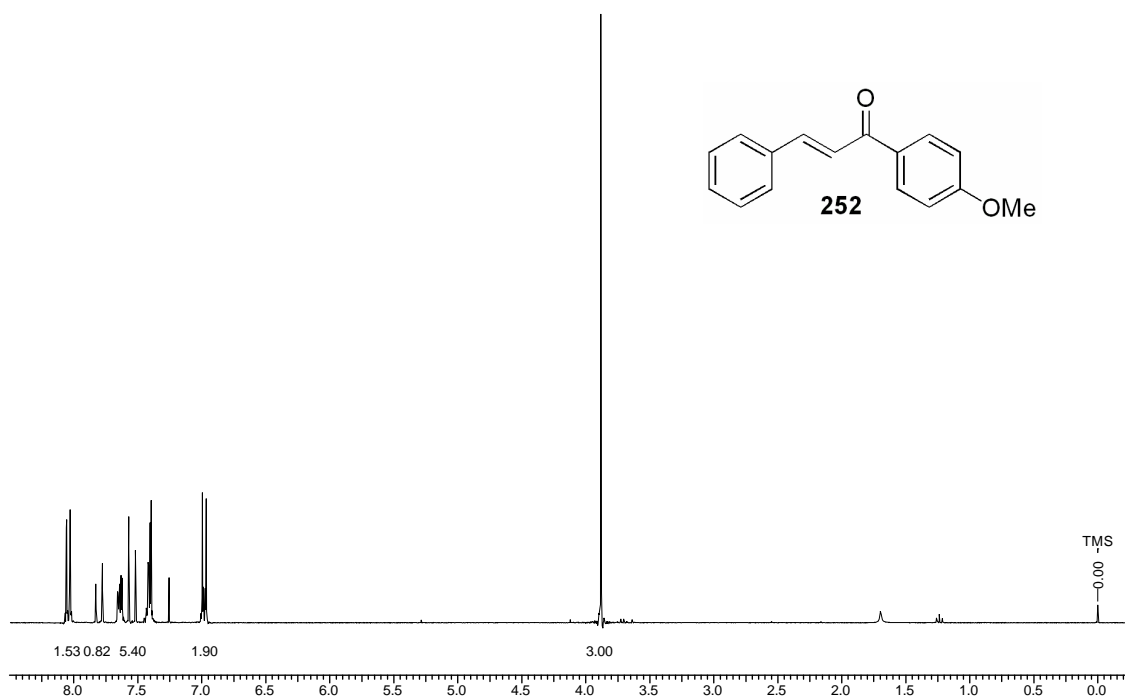
Espectro E – 37.2 – (RMN ¹H, 300 MHz, CDCl₃) – Chalcona 251



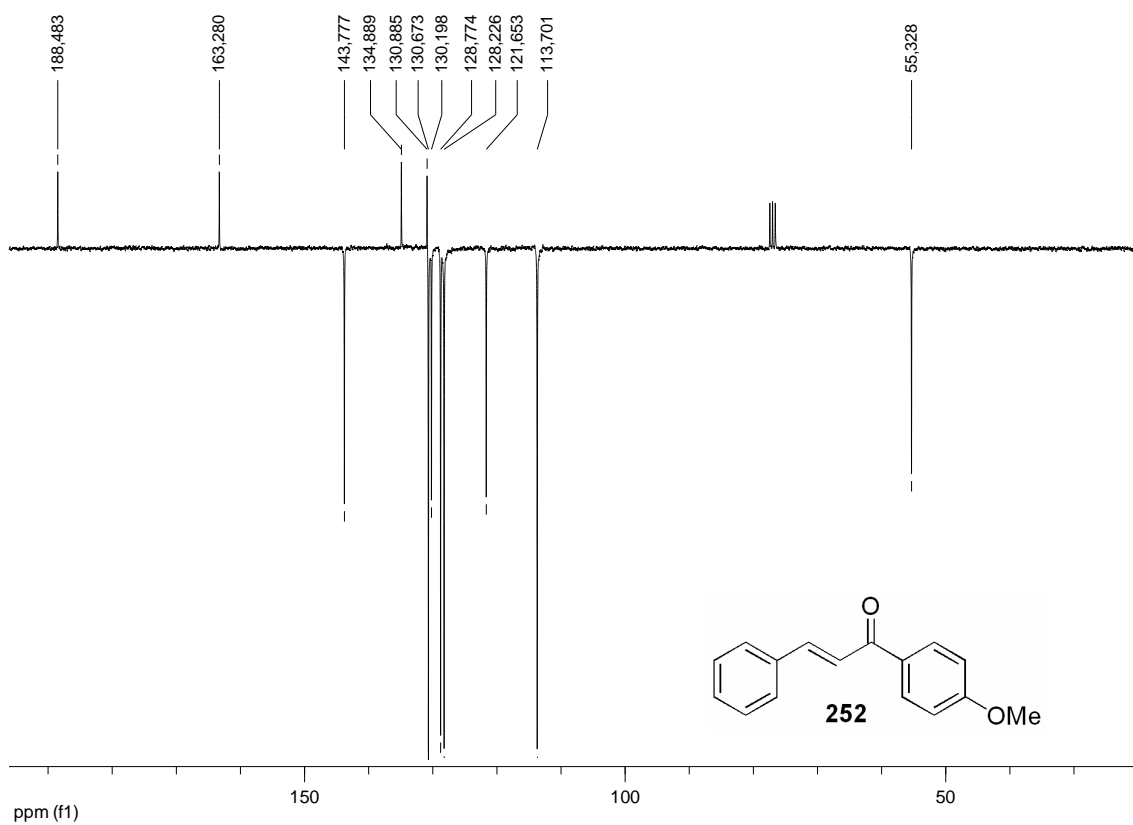
Espectro E – 37.3 – (RMN ¹³C, CDCl₃, 75,46 MHz) – Chalcona 251



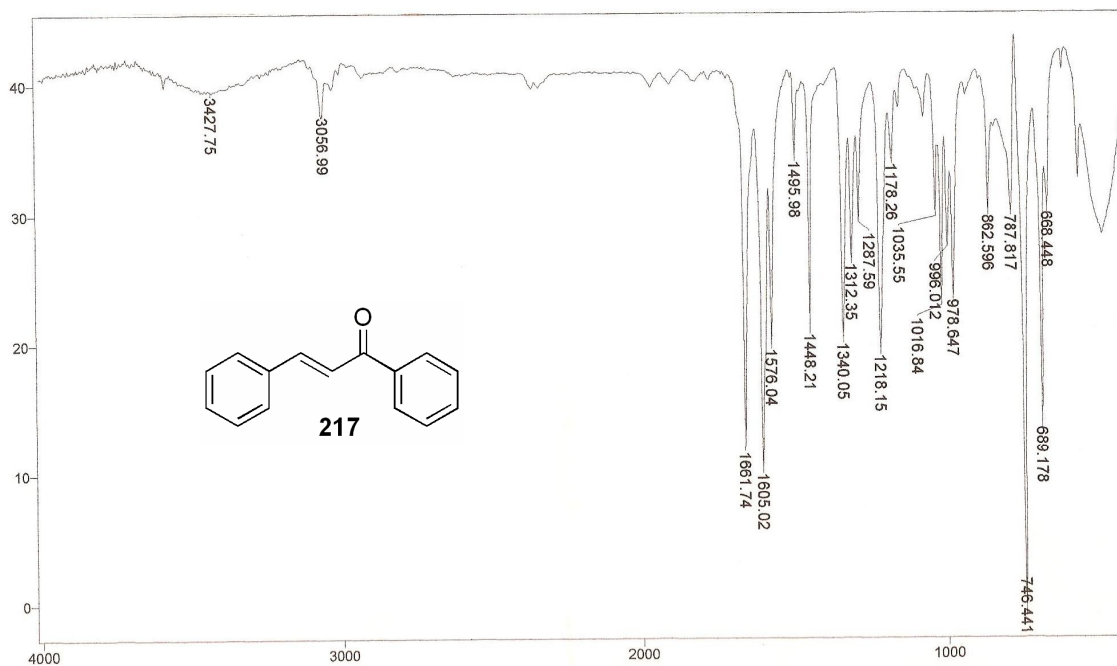
Espectro E – 38.1 – (Infravermelho, KBr) – Chalcona 252



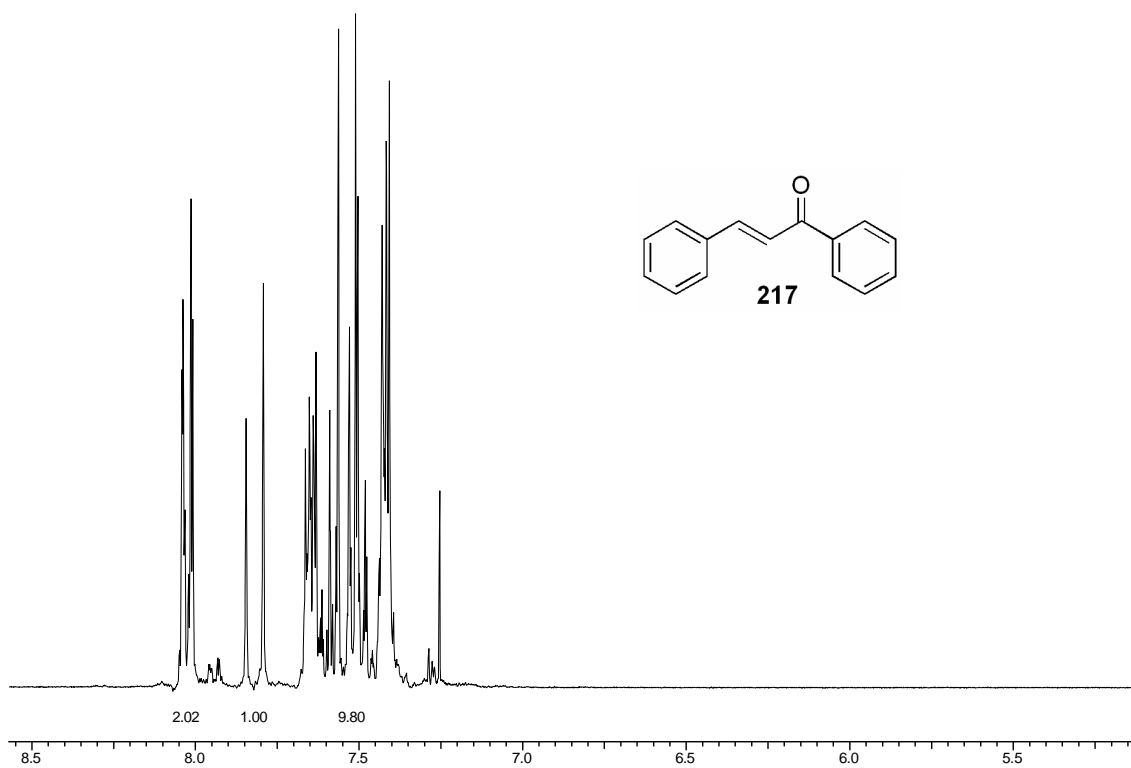
Espectro E – 38.2 – (RMN ¹H, 300 MHz, CDCl₃) – Chalcona 252



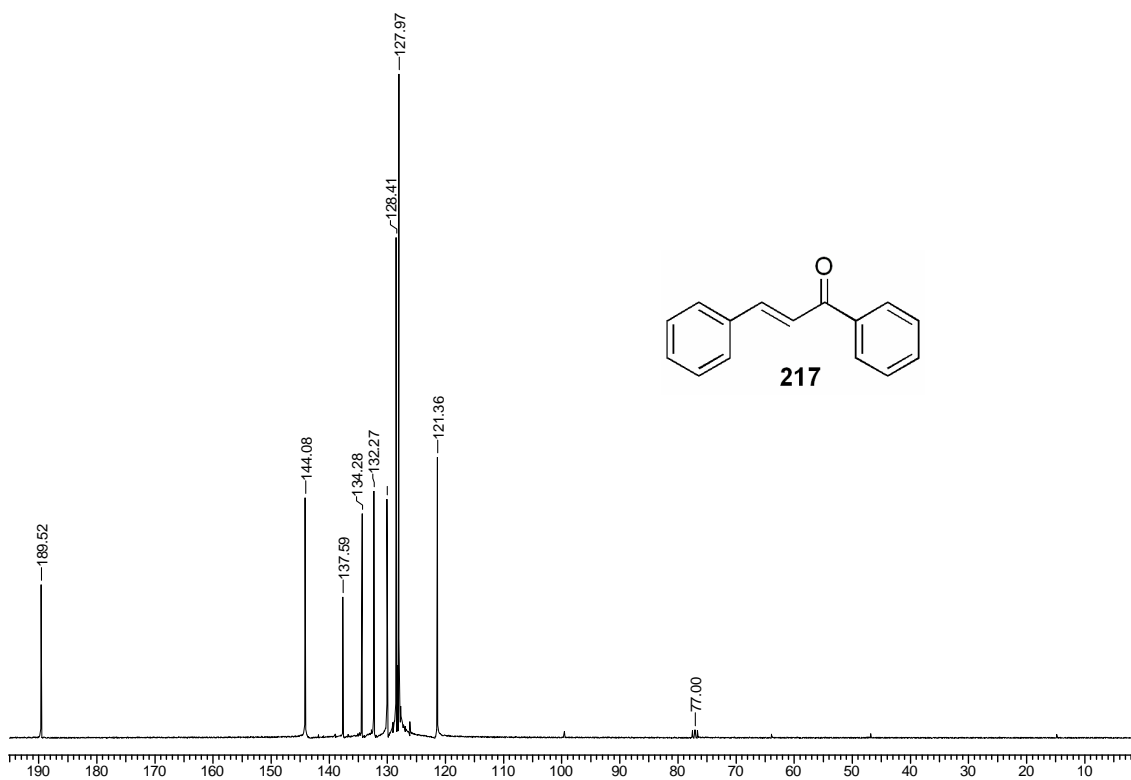
Espectro E – 38.2 – (APT, RMN ^{13}C , CDCl_3 , 75,46 MHz) – Chalcona **252**



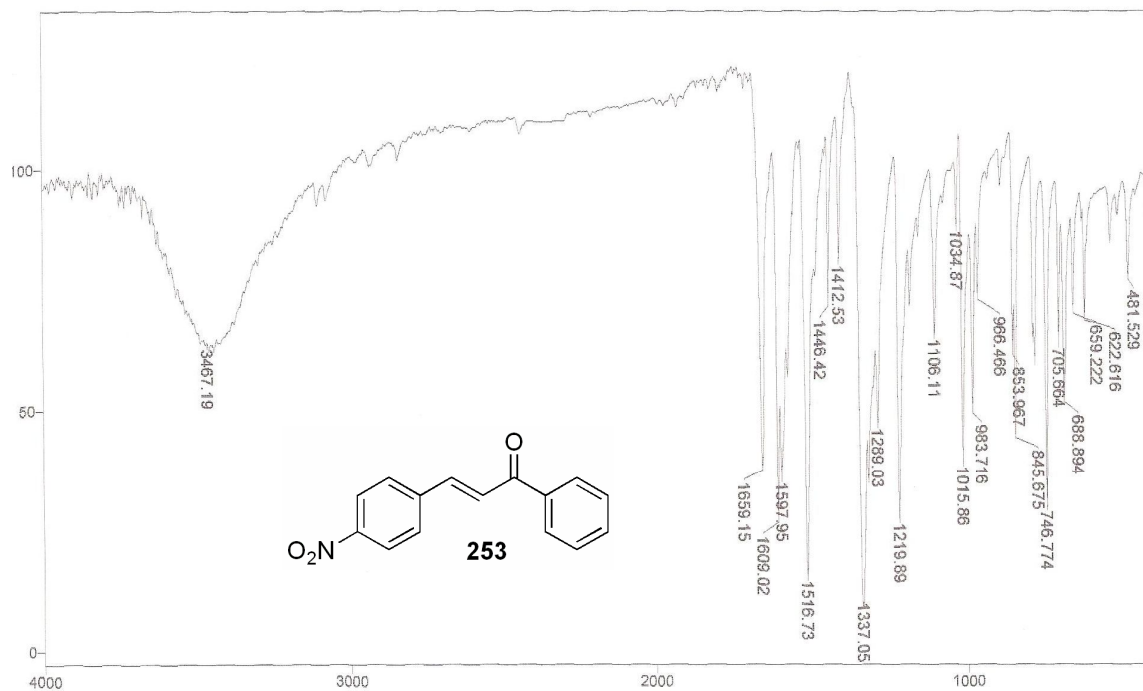
Espectro E – 39.1 – (Infravermelho, KBr) – Chalcona **217**



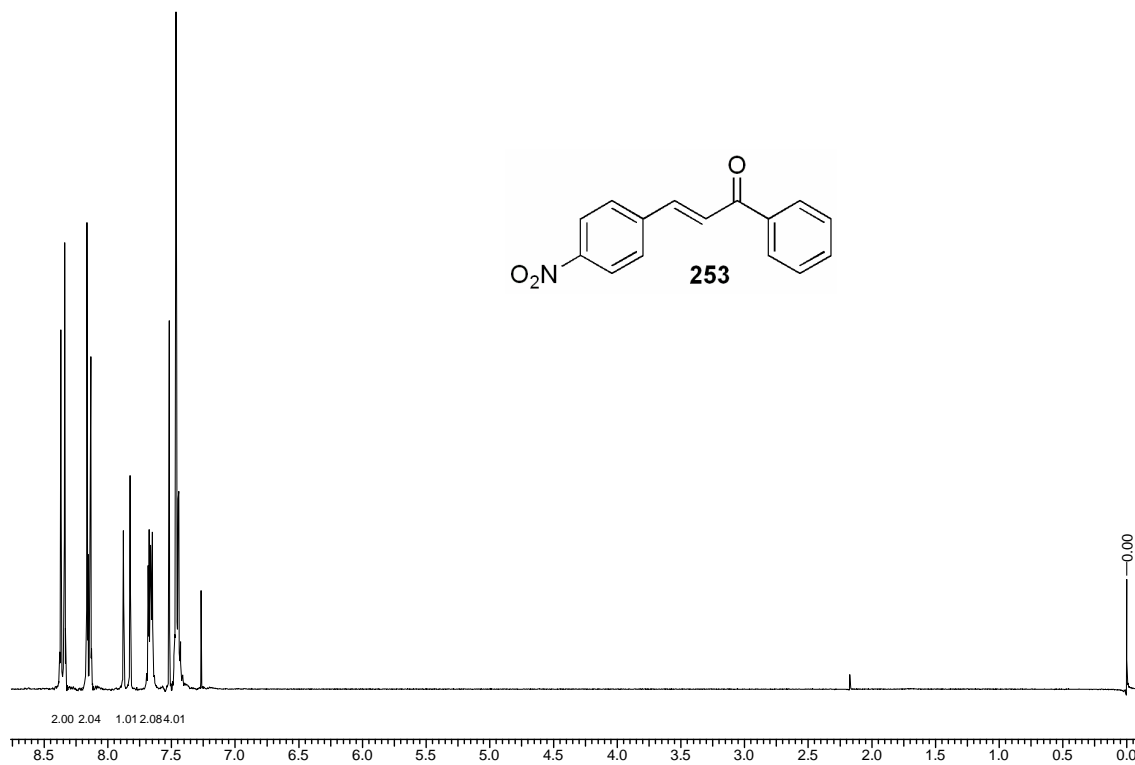
Espectro E – 39.2 – (RMN ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Chalcona 217

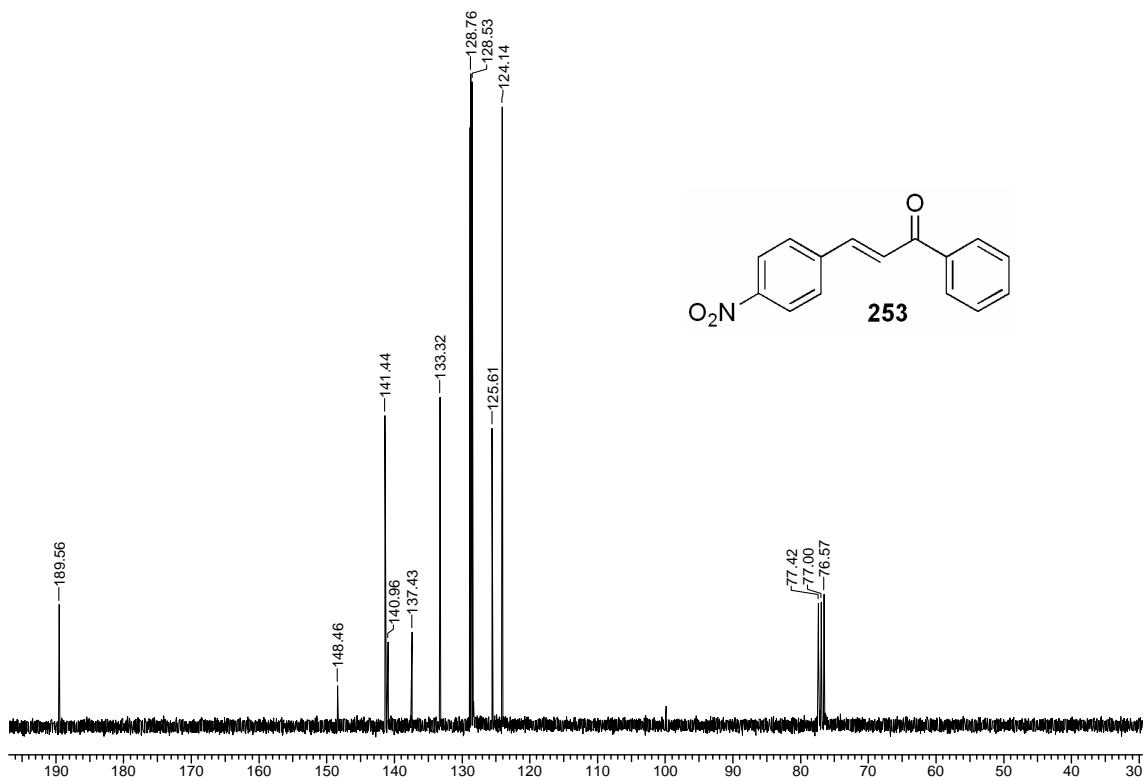
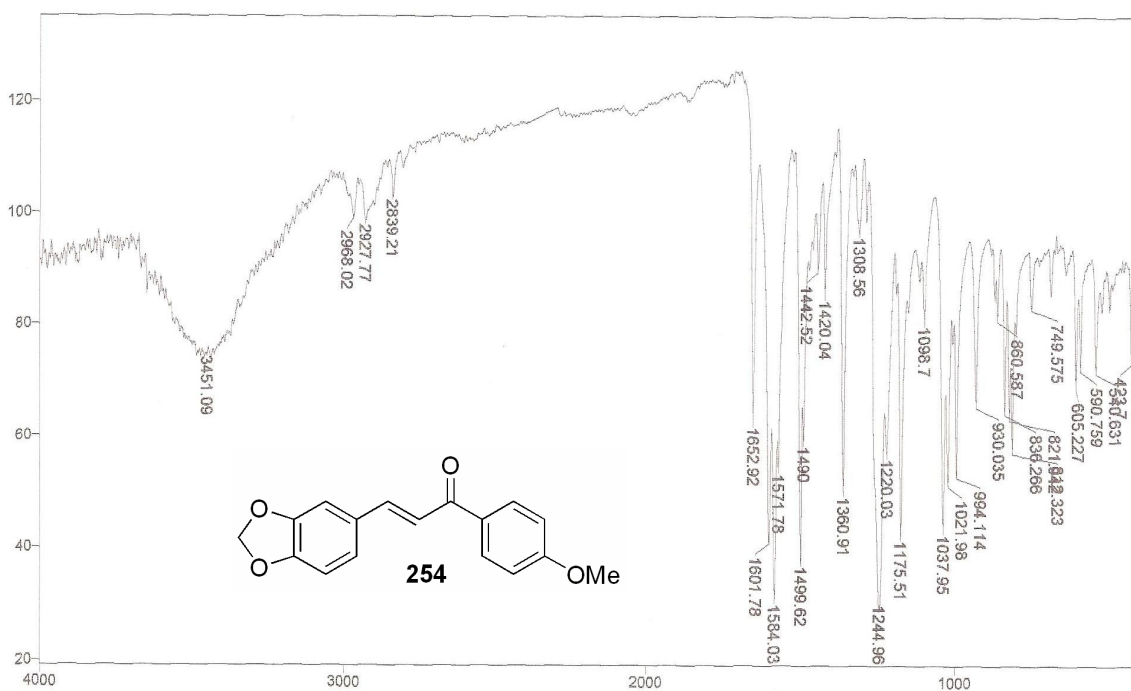


Espectro E – 39.3 – (RMN ^{13}C , CDCl_3 , 75,46 MHz) – Chalcona 217

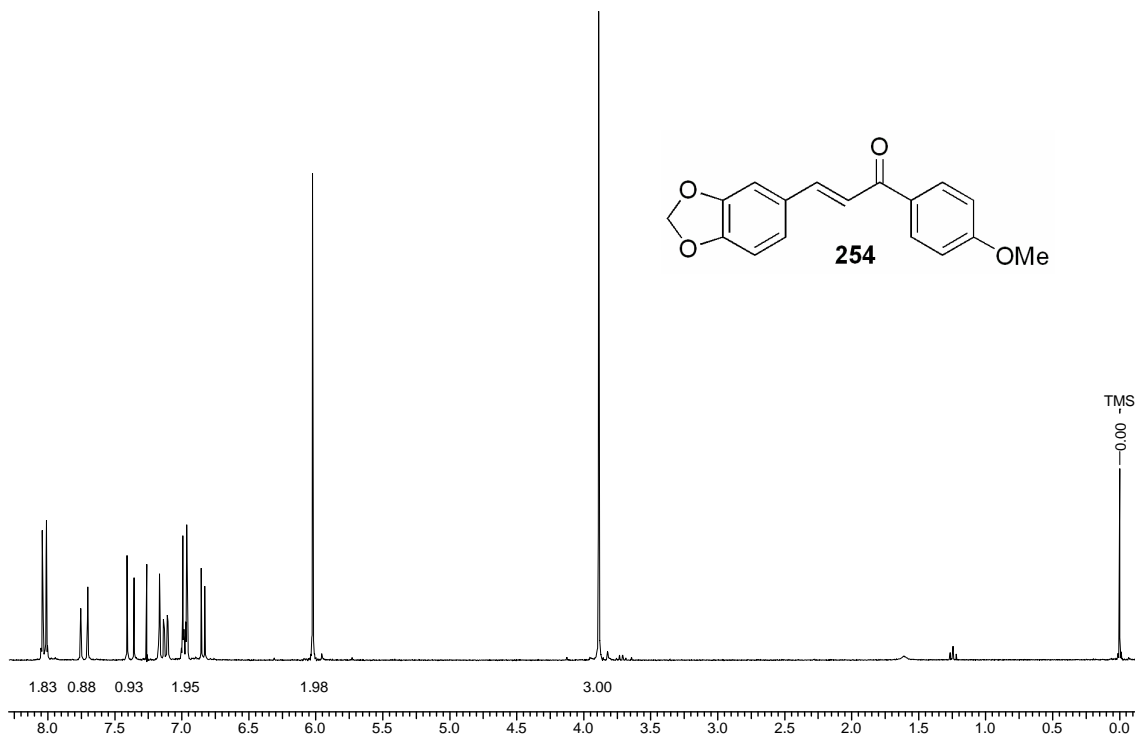


Espectro E – 40.1 – (Infravermelho, KBr) – Chalcona 253

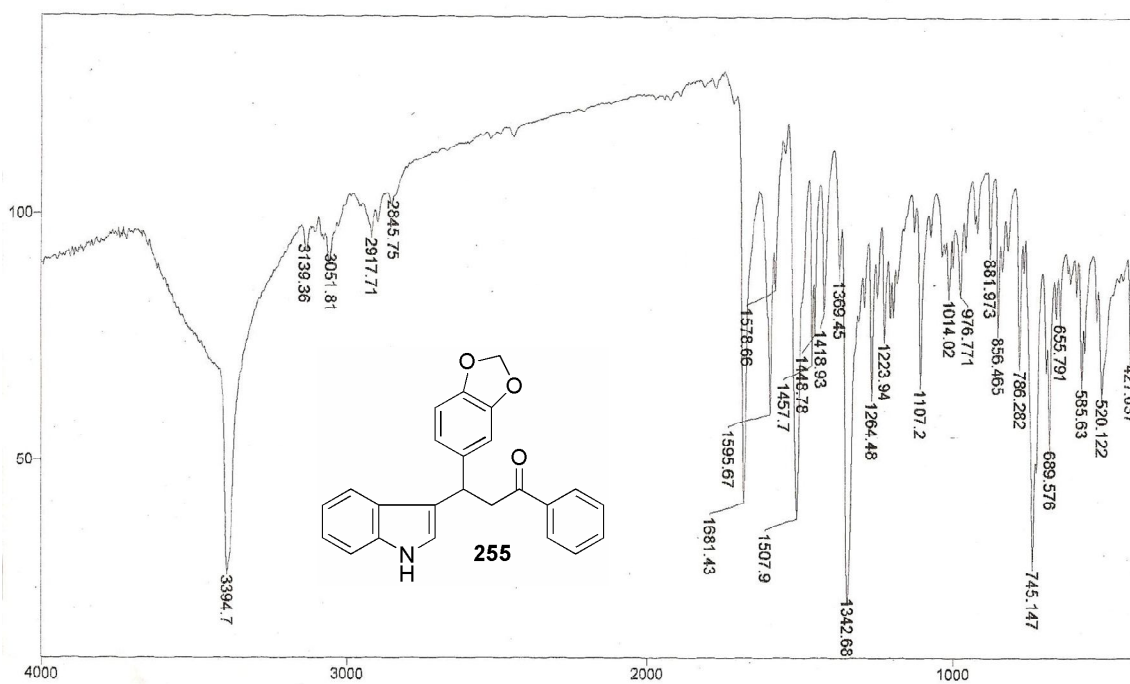
Espectro E – 40.2 – (RMN ¹H, 300 MHz, CDCl₃) – Chalcona 253

Espectro E – 40.3 – (RMN ^{13}C , CDCl_3 , 75,46 MHz) – Chalcona 253

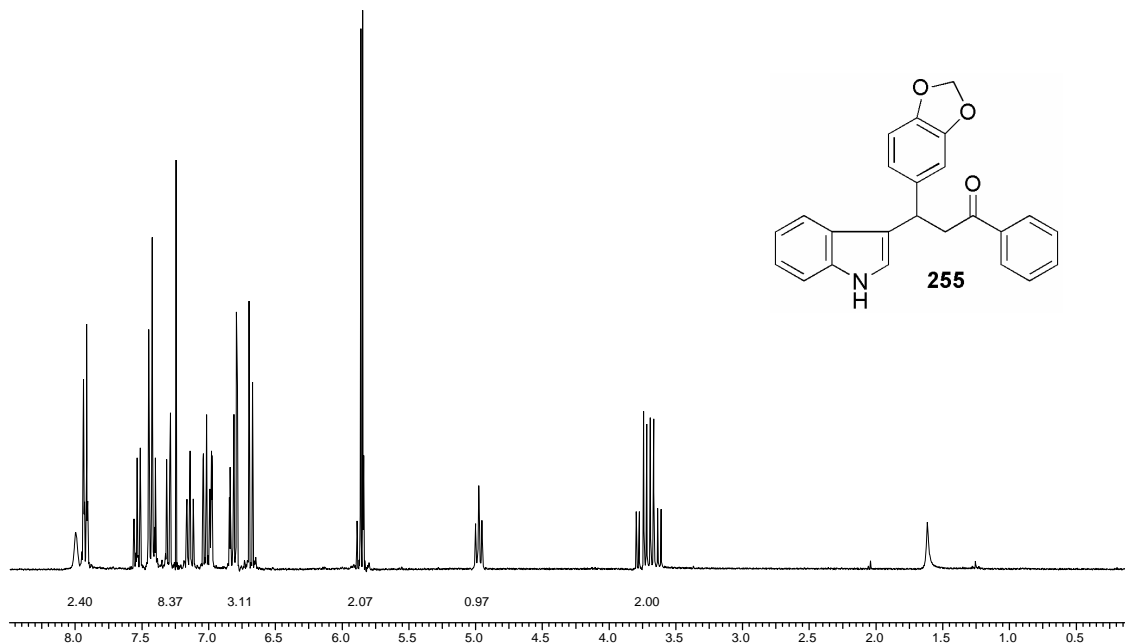
Espectro E – 41.1 – (Infravermelho, KBr) – Chalcona 254



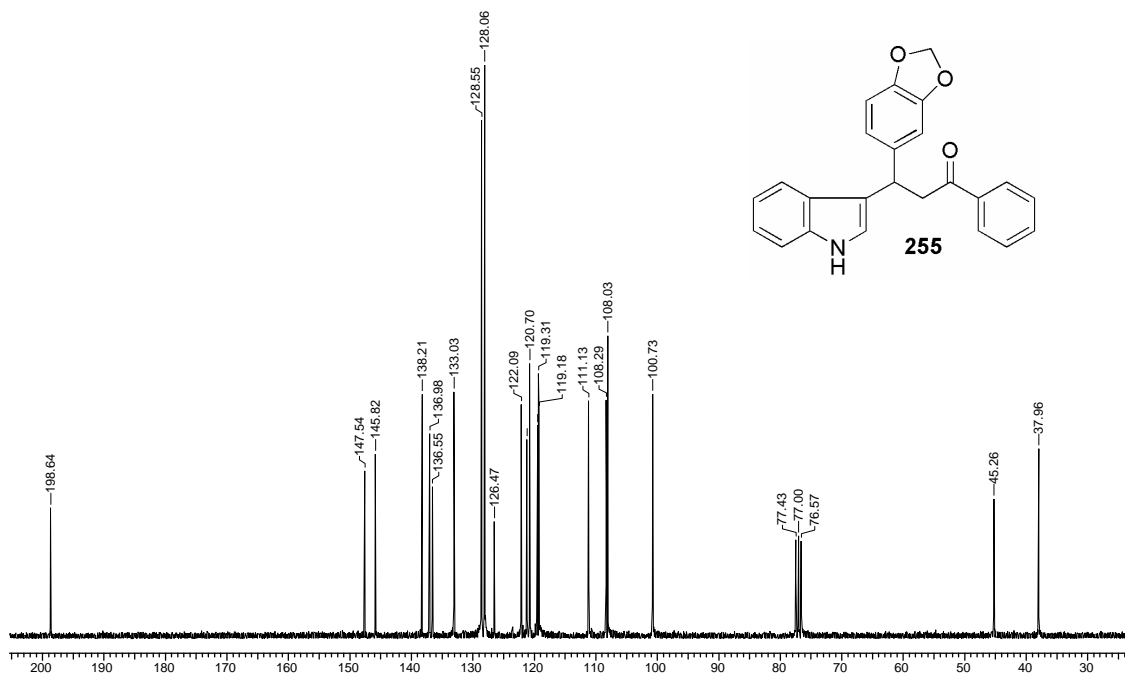
Espectro E – 41.2 – (RMN ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Chalcona **254**



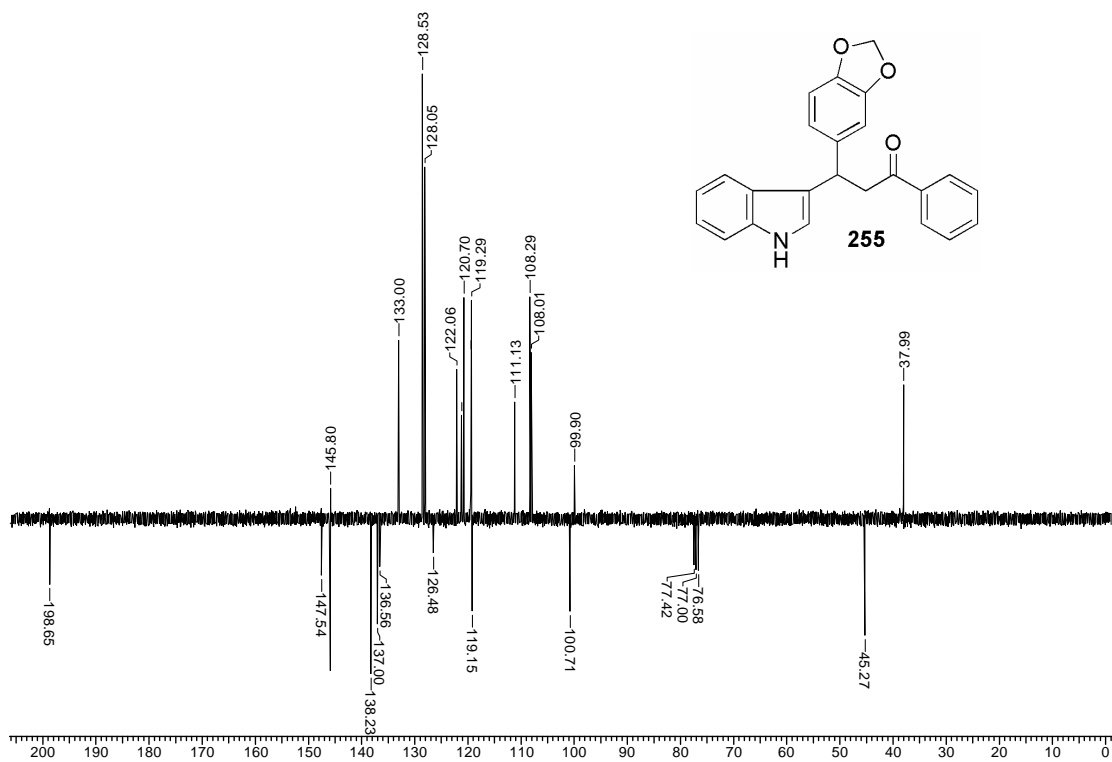
Espectro E – 42.1 – (Infravermelho, KBr) – Aduto de Michael **255**



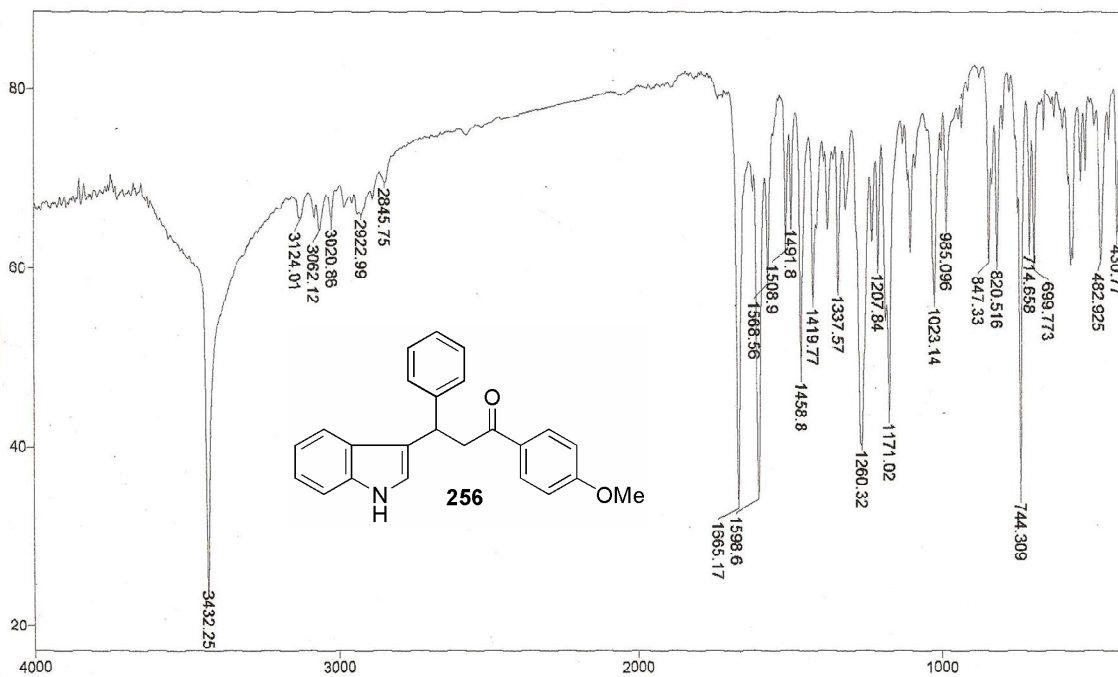
Espectro E – 42.2 – (RMN ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Aduto de Michael **255**



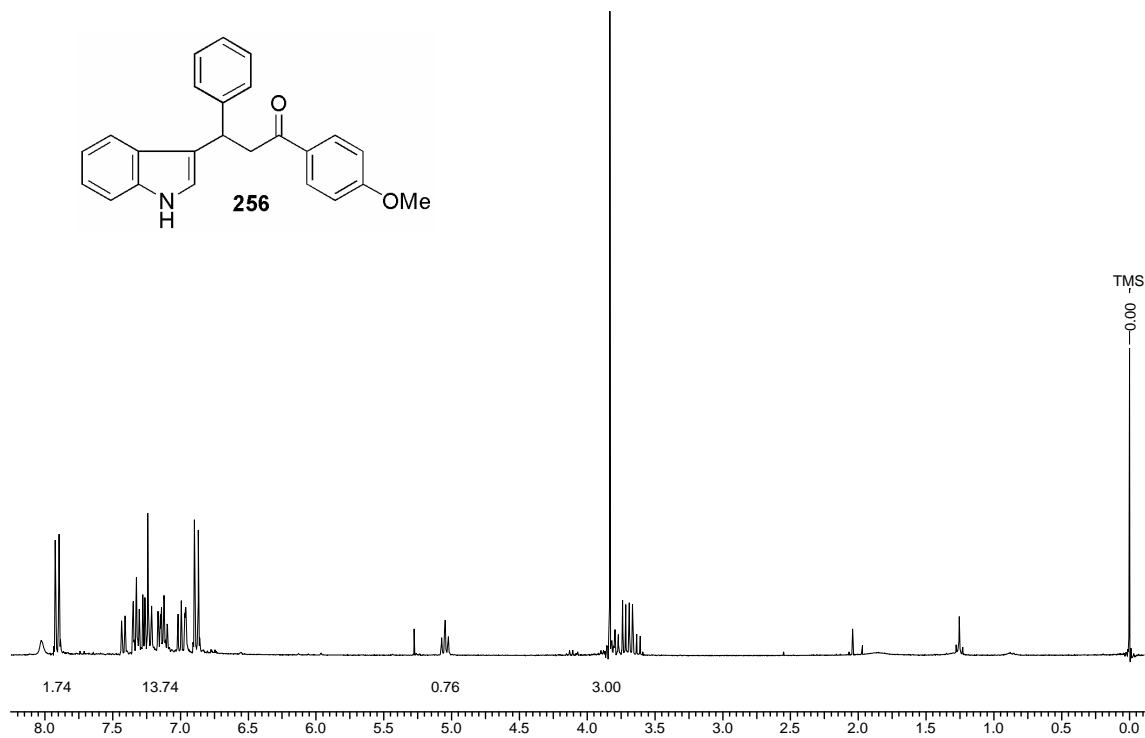
Espectro E – 42.3 – (RMN ^{13}C , CDCl_3 , 75,46 MHz) – Aduto de Michael **255**



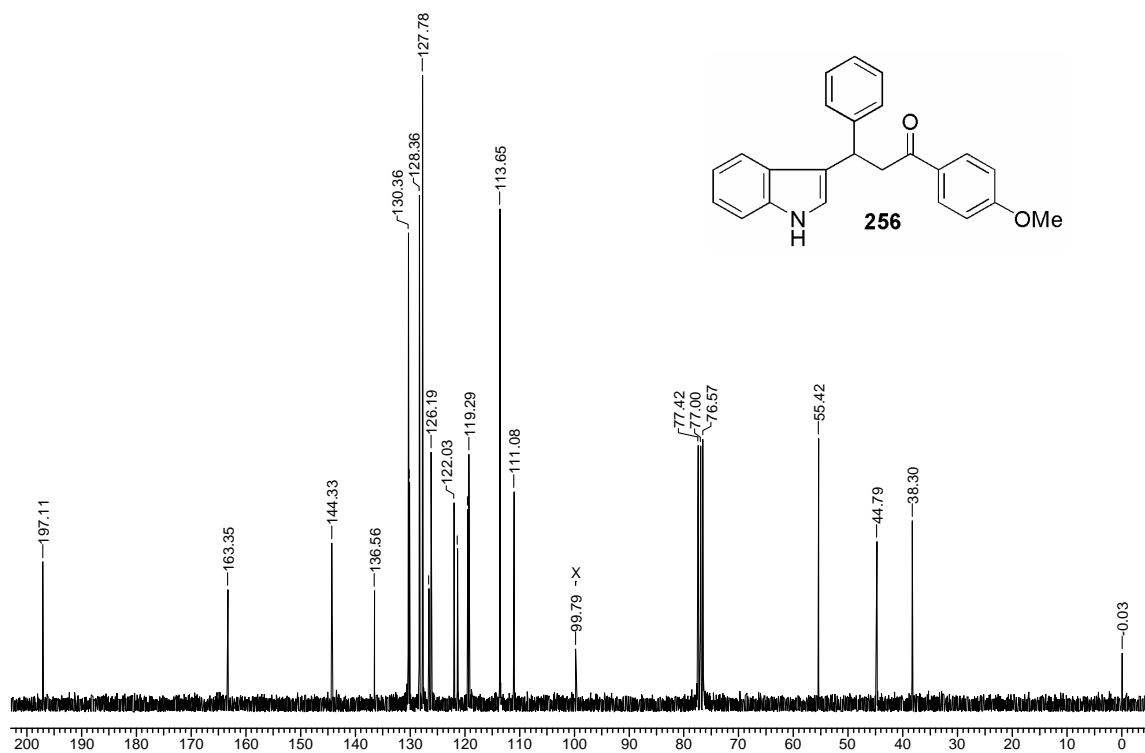
Espectro E – 42.4 – (APT, RMN ^{13}C , CDCl_3 , 75,46 MHz) – Aduto de Michael **255**



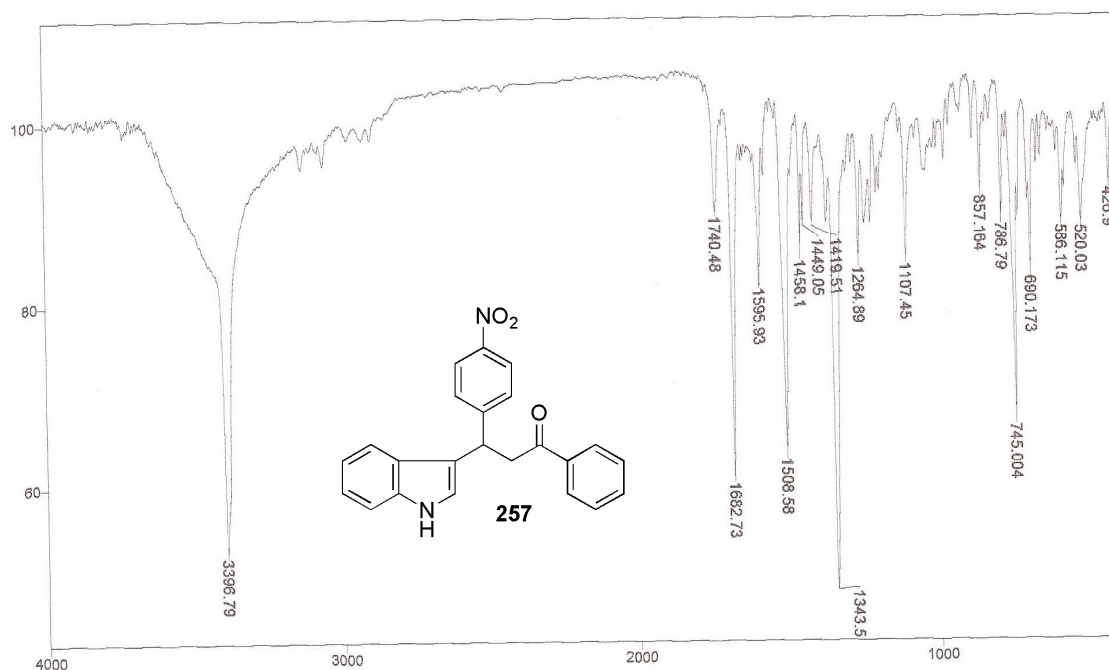
Espectro E – 43.1 – (Infravermelho, KBr) – Aduto de Michael **256**



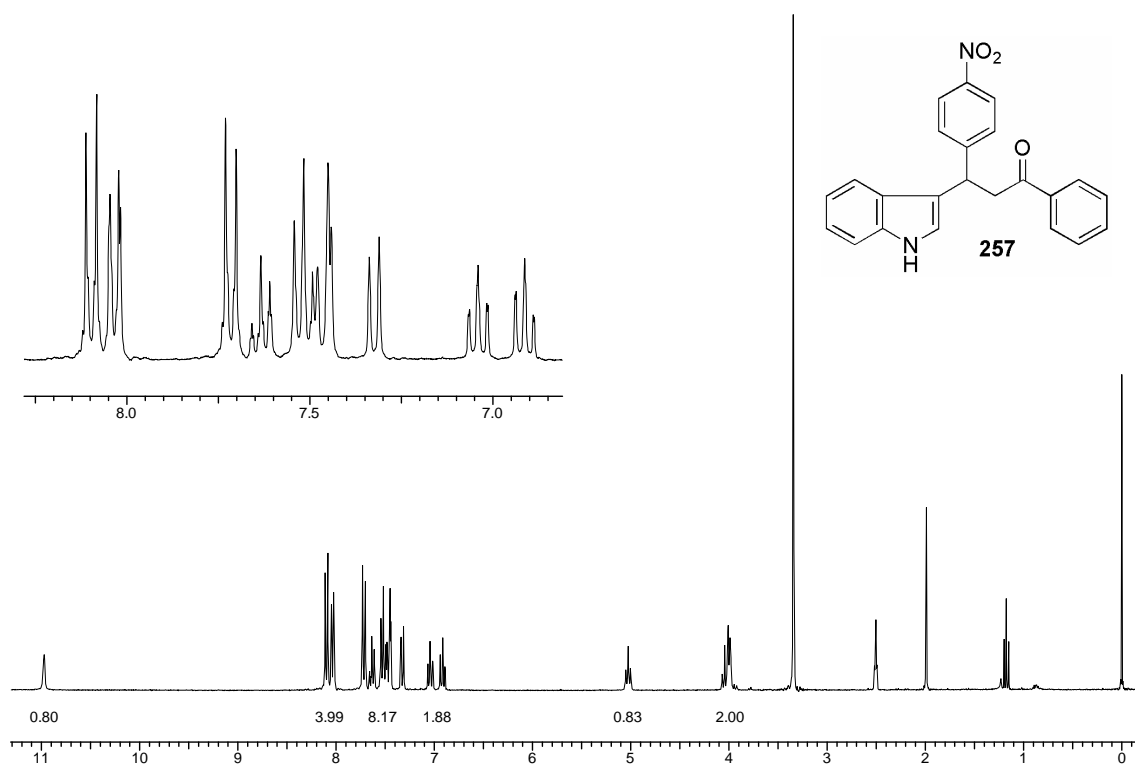
Espectro E – 43.2 – (RMN ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Aduto de Michael 256



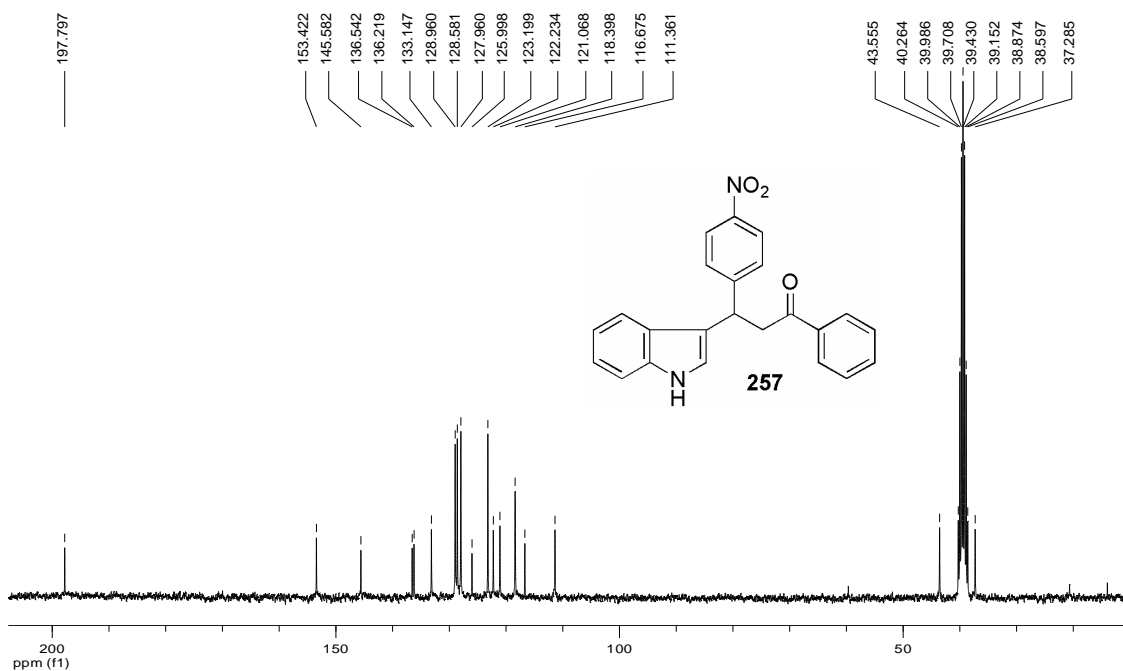
Espectro E – 43.3 – (RMN ^{13}C , CDCl_3 , 75,46 MHz) – Aduto de Michael 256



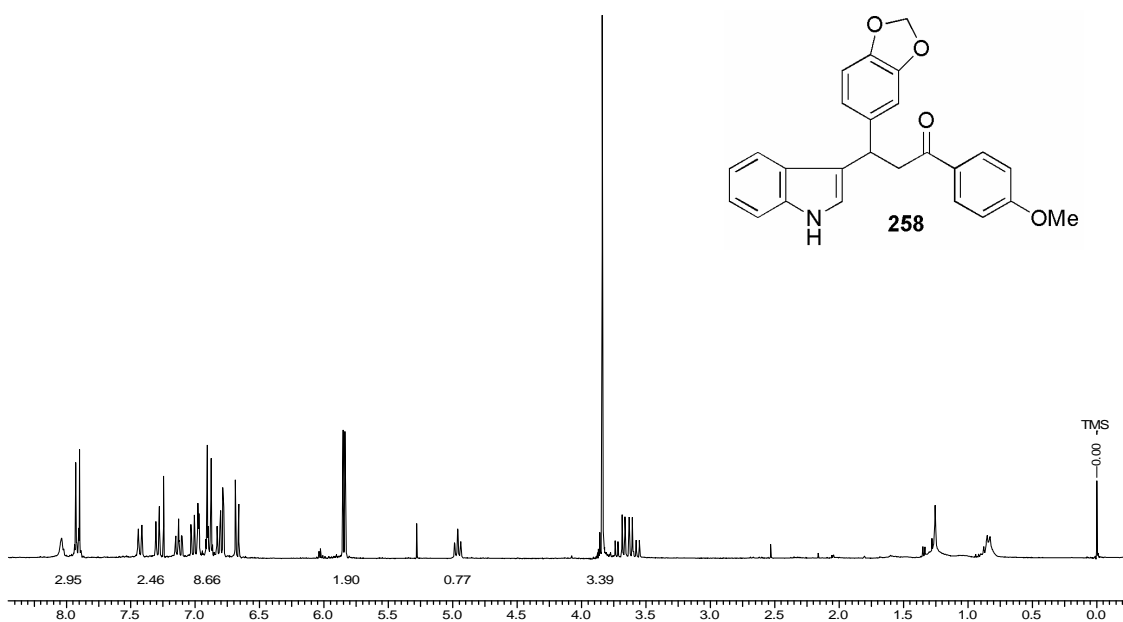
Espectro E – 44.1 – (Infravermelho, KBr) – Aduto de Michael **257**



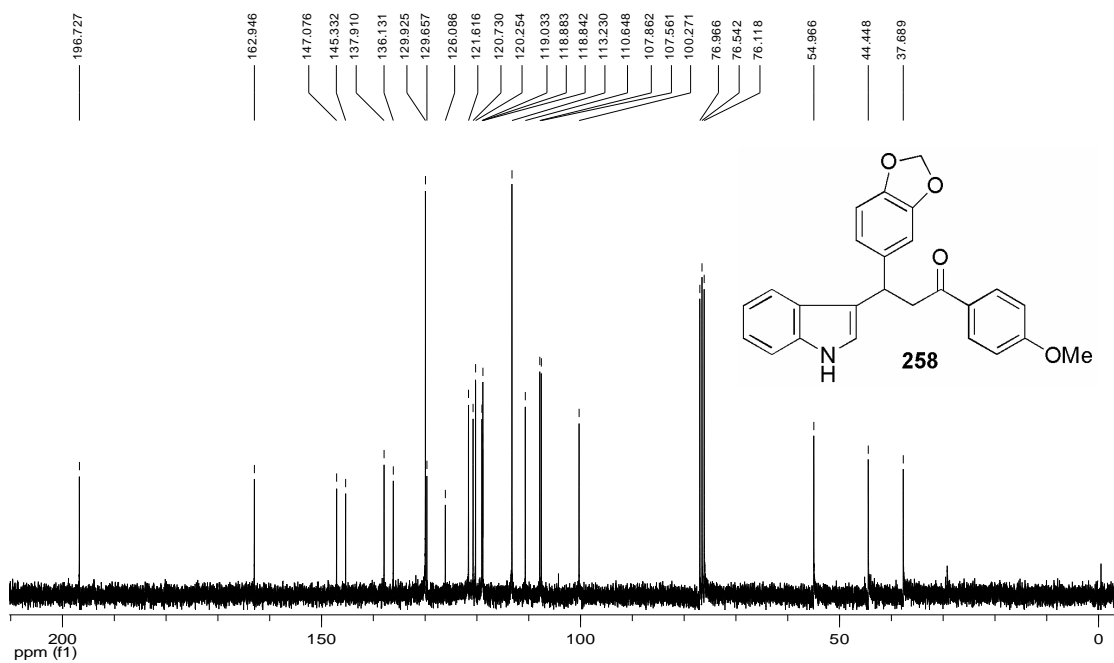
Espectro E – 44.2 – (RMN ¹H, 300 MHz, CDCl₃) - Aduto de Michael **257**



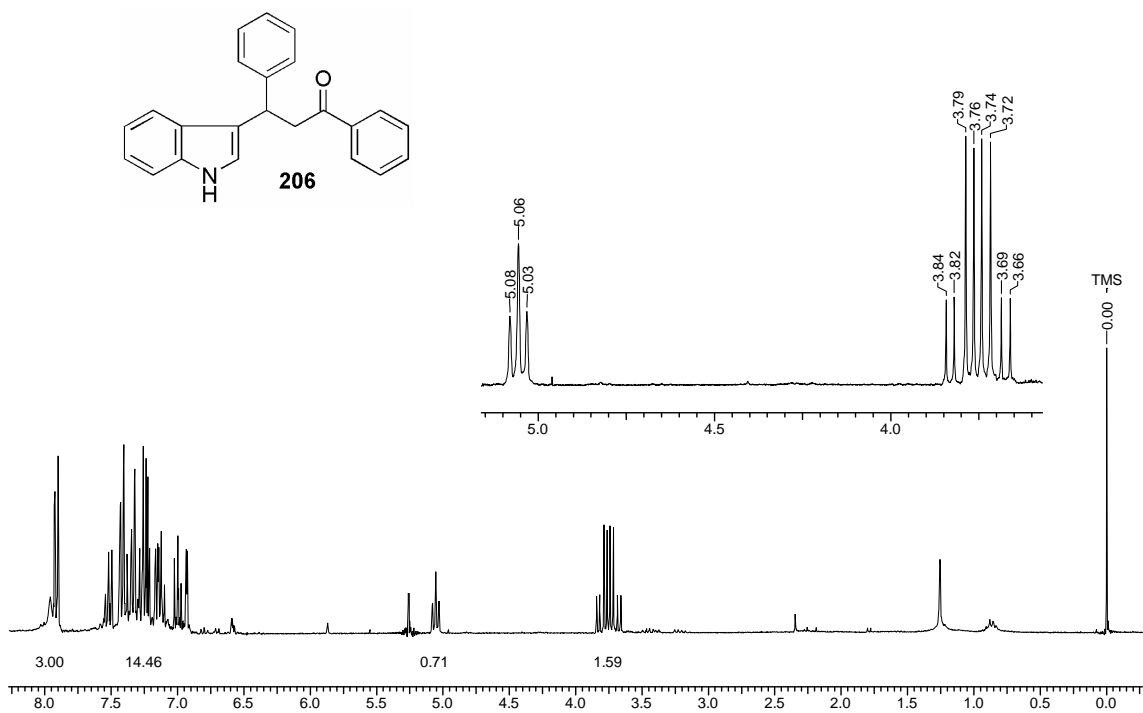
Espectro E – 44.3 – (RMN ^{13}C , CDCl_3 , 75,46 MHz) – Aduto de Michael 257



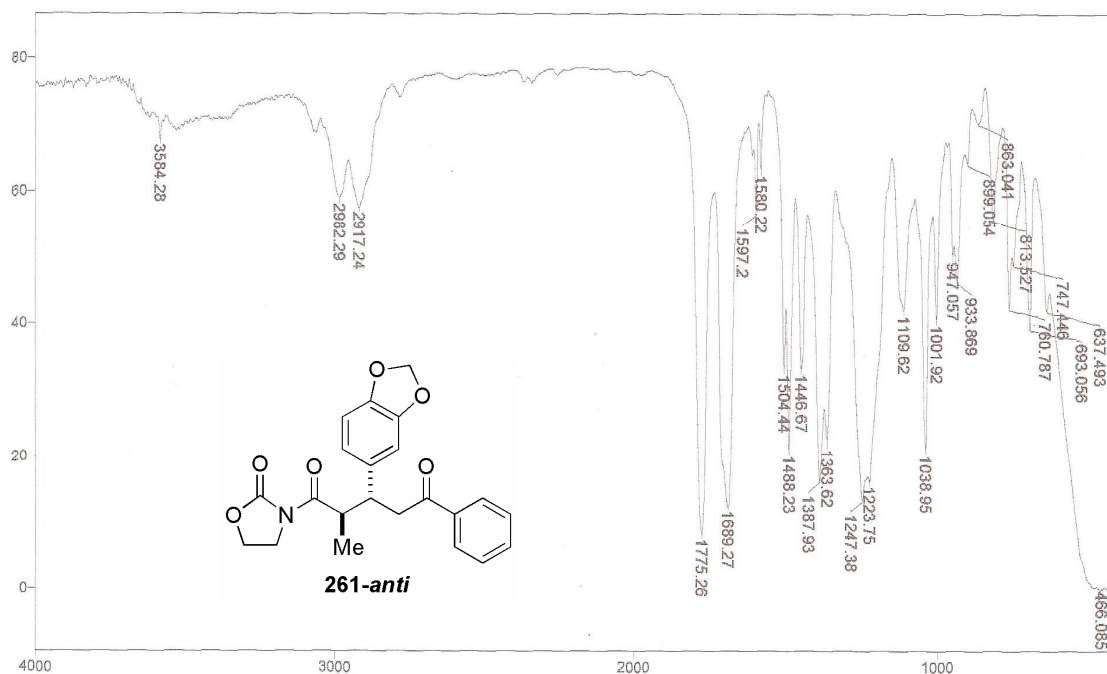
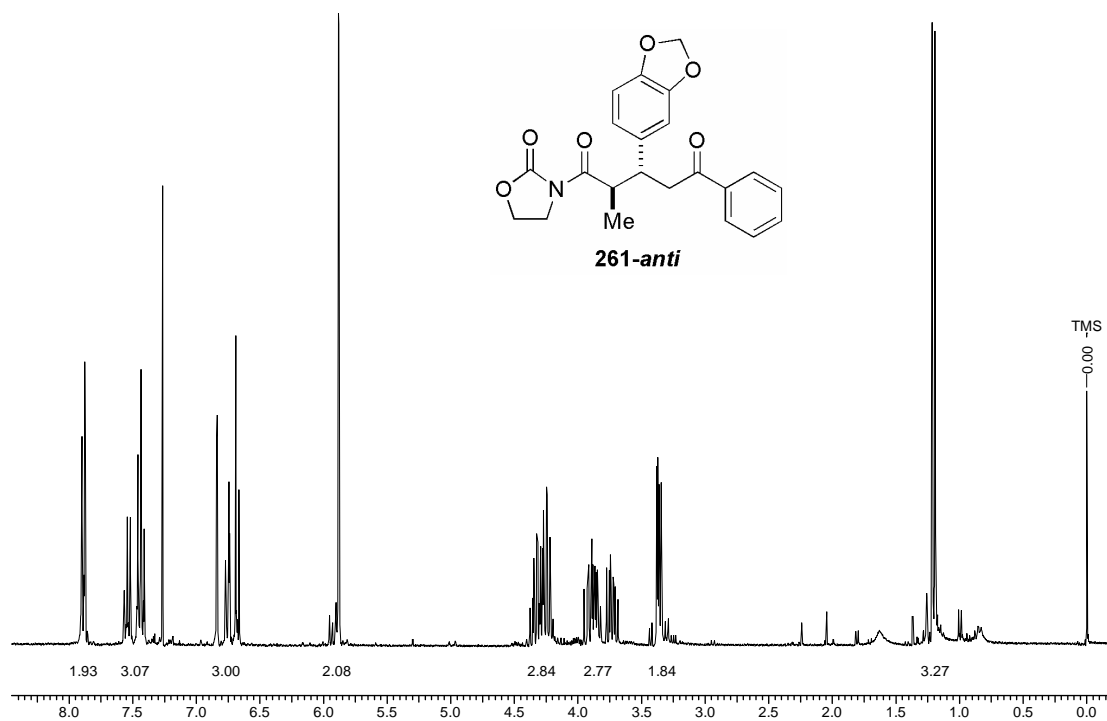
Espectro E – 45.1 – (RMN ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Aduto de Michael 258

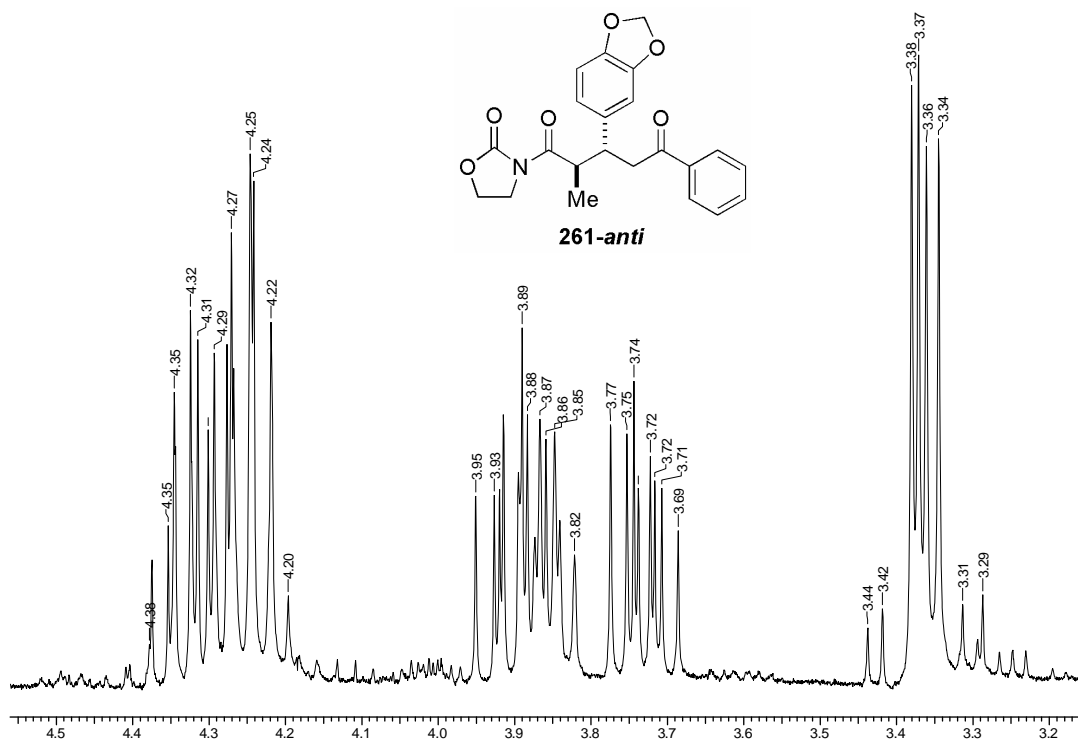


Espectro E – 45.2 – (RMN ^{13}C , CDCl_3 , 75,46 MHz) – Aduto de Michael 258

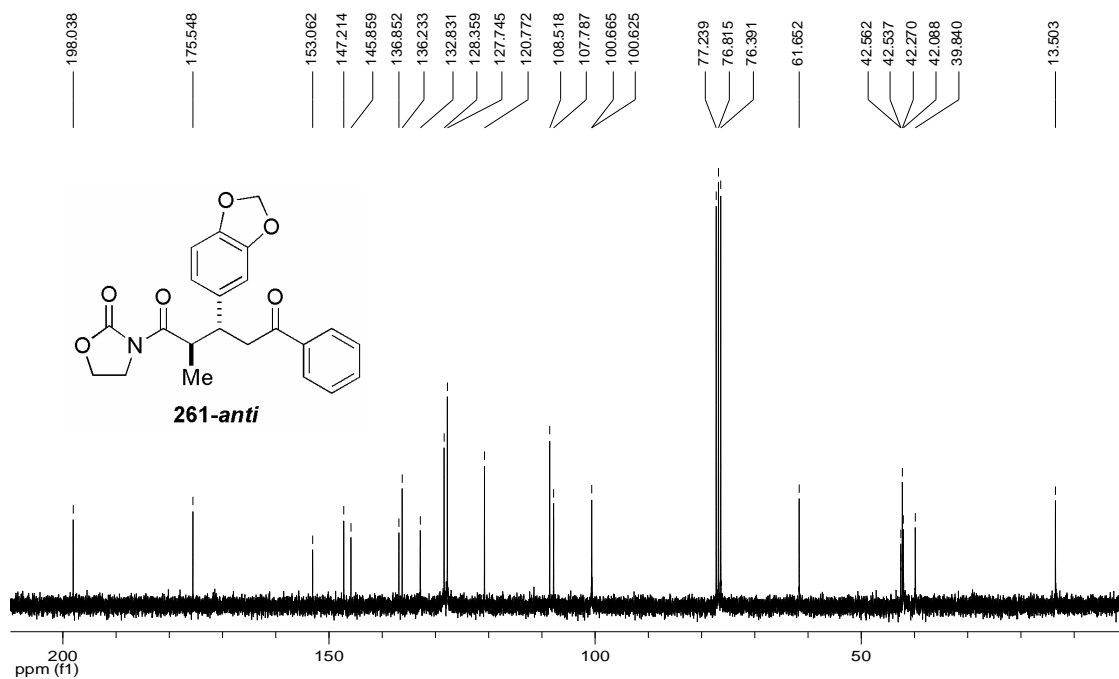


Espectro E – 46.1 – (RMN ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Aduto de Michael 206

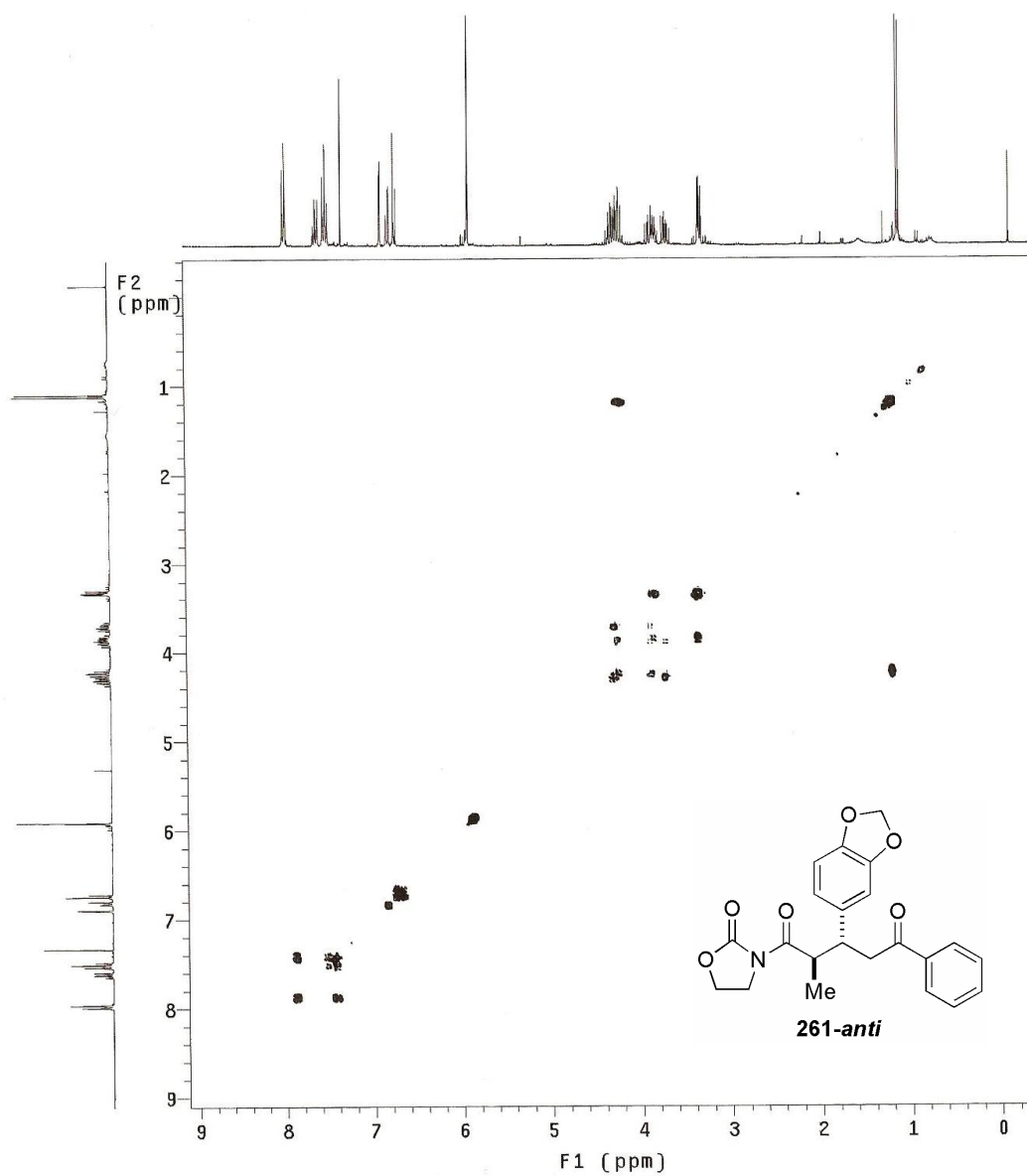
Espectro E – 47.1 – (Infravermelho, filme) – Aduto de Michael **261**Espectro E – 47.2 – (RMN ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Aduto de Michael **261** (*syn/anti* = 1:16,5)

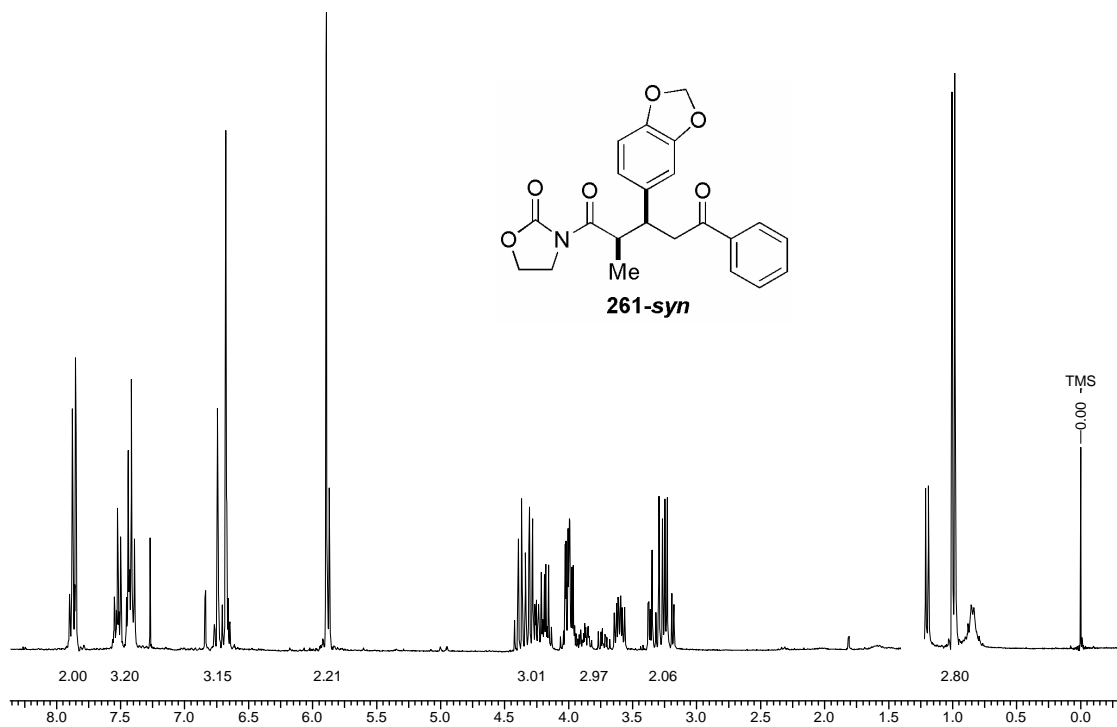


Ampliação do espectro de RMN ^1H do aduto de Michael **261** (*syn/anti* = 1:16,5)

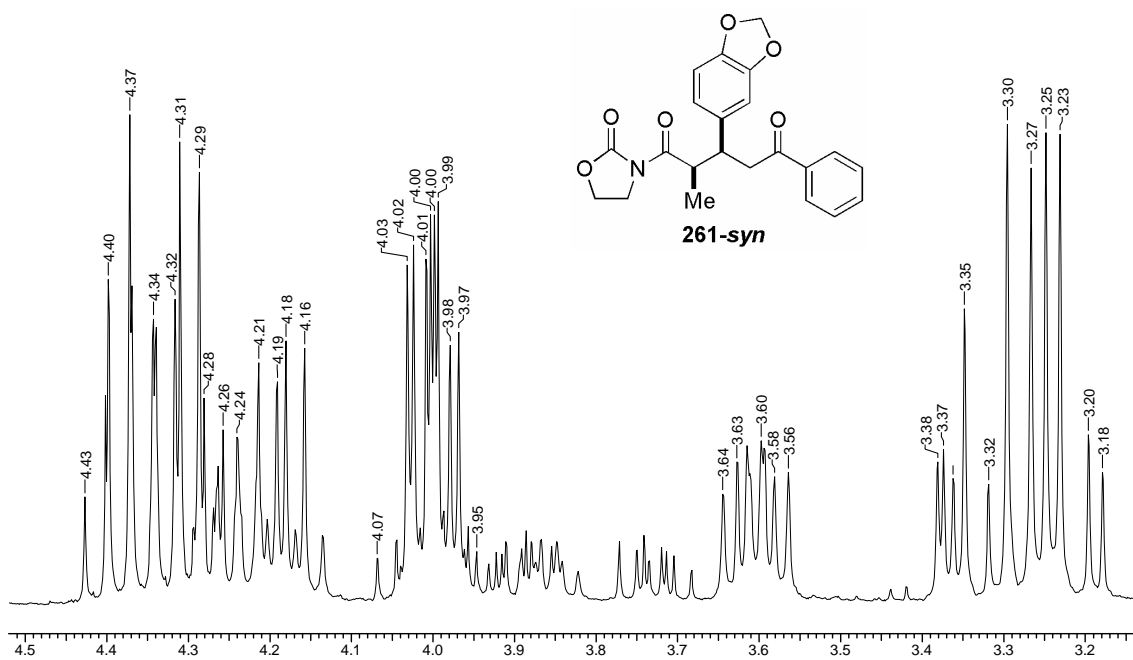


Espectro E-47.3 – (RMN ^{13}C , CDCl_3 , 75,46 MHz) - Aduto de Michael **261** (*syn/anti* = 1:16,5)

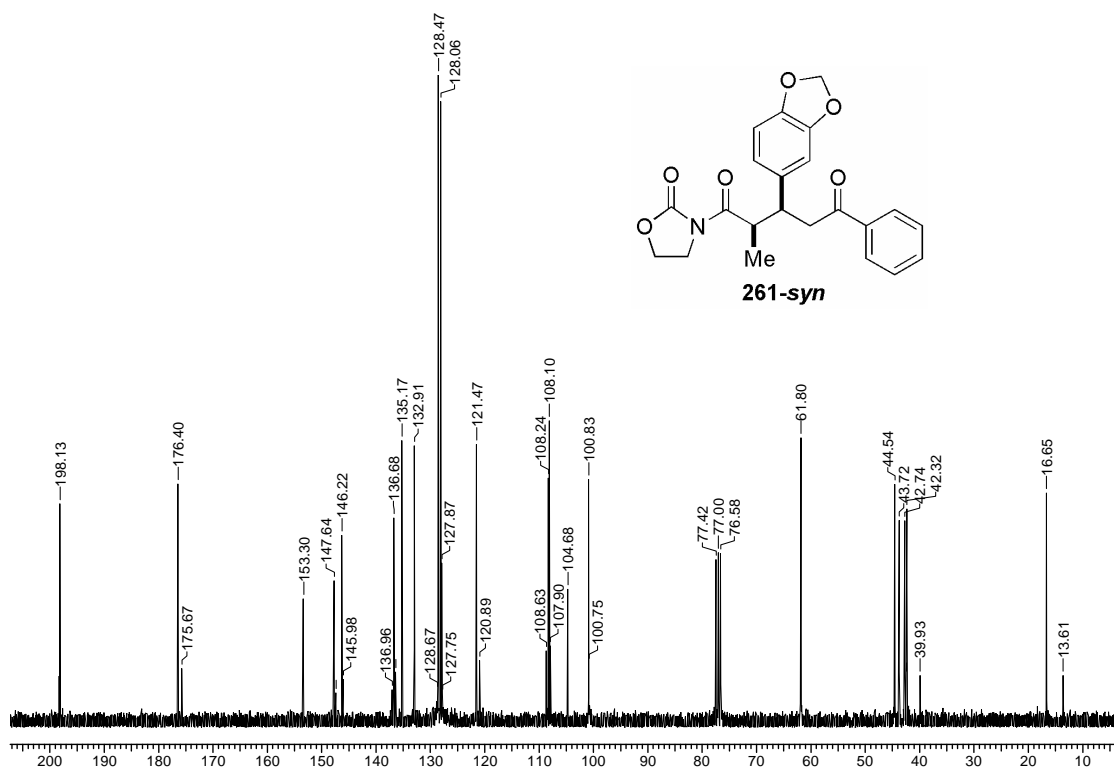
Espectro de correlação H-H (*g*-COSY, CDCl₃) do aduto de Michael **261**



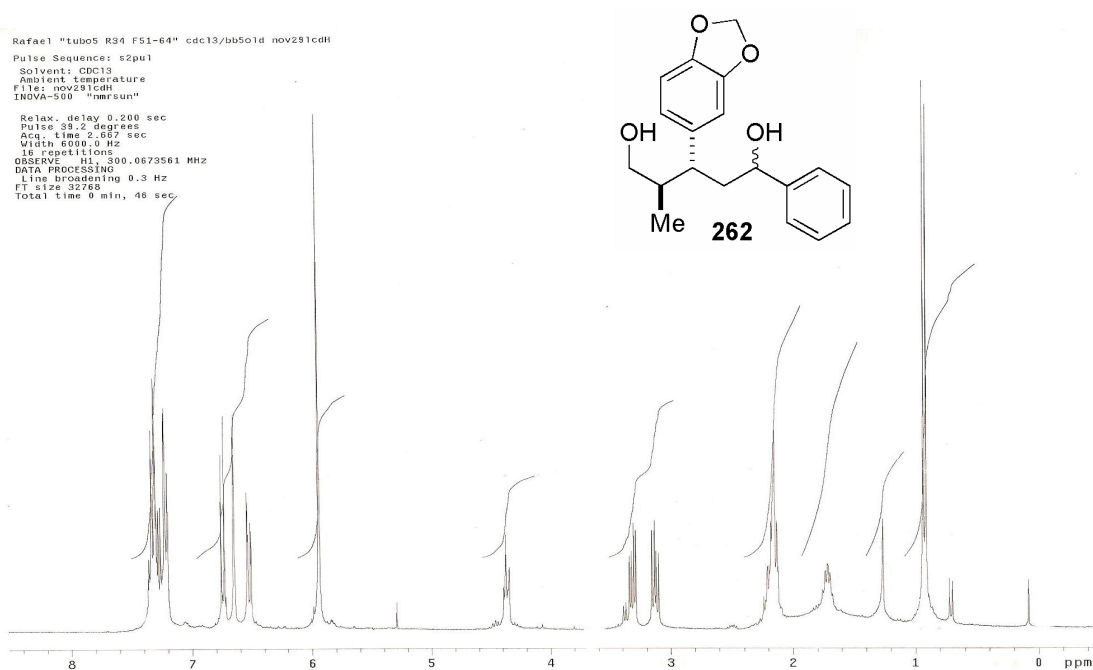
Espectro E – 48.1 – (RMN ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Aduto de Michael **261** (*syn/anti* = 3,3:1)



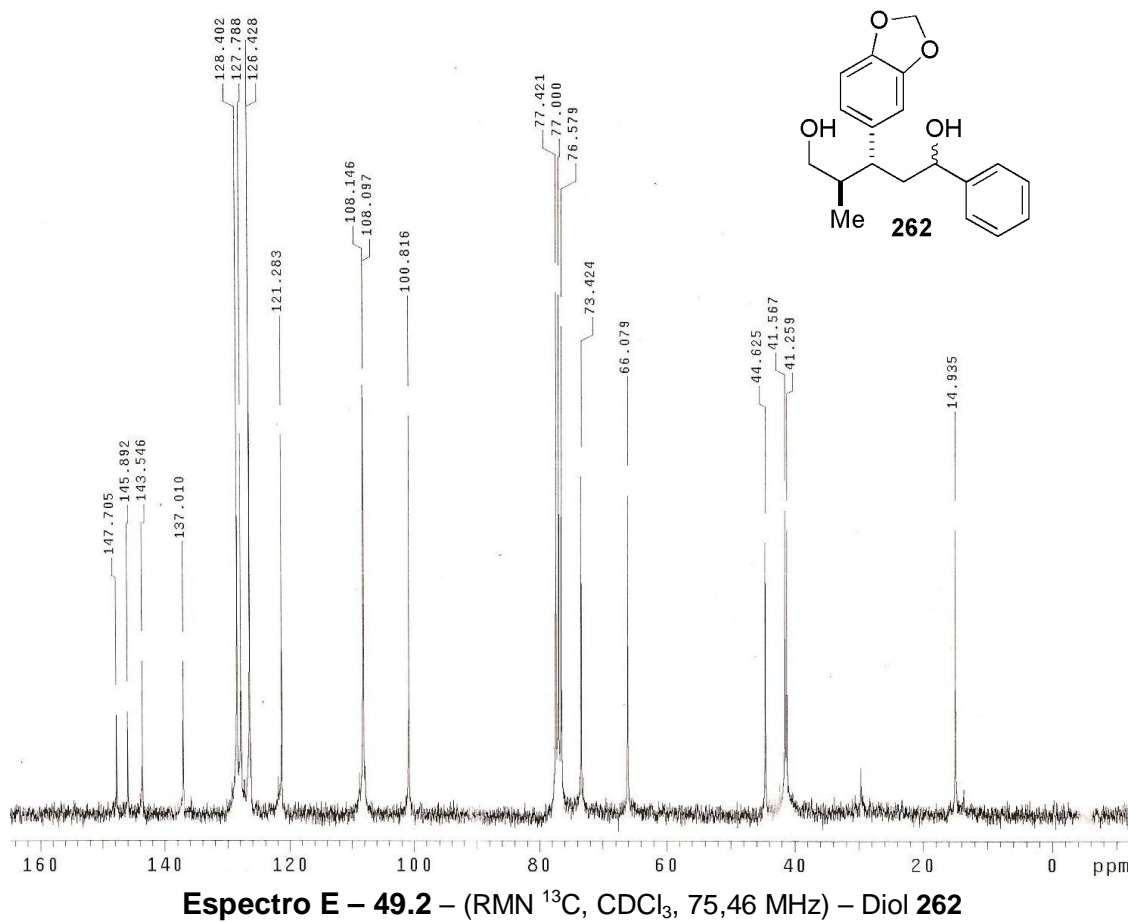
Ampliação do espectro de RMN ^1H do aduto de Michael **261** (*syn/anti* = 3,3:1)



Espectro E-48.2 – (RMN ^{13}C , CDCl_3 , 75,46 MHz) – Aduto de Michael **261** (*syn/anti* = 3,3:1)



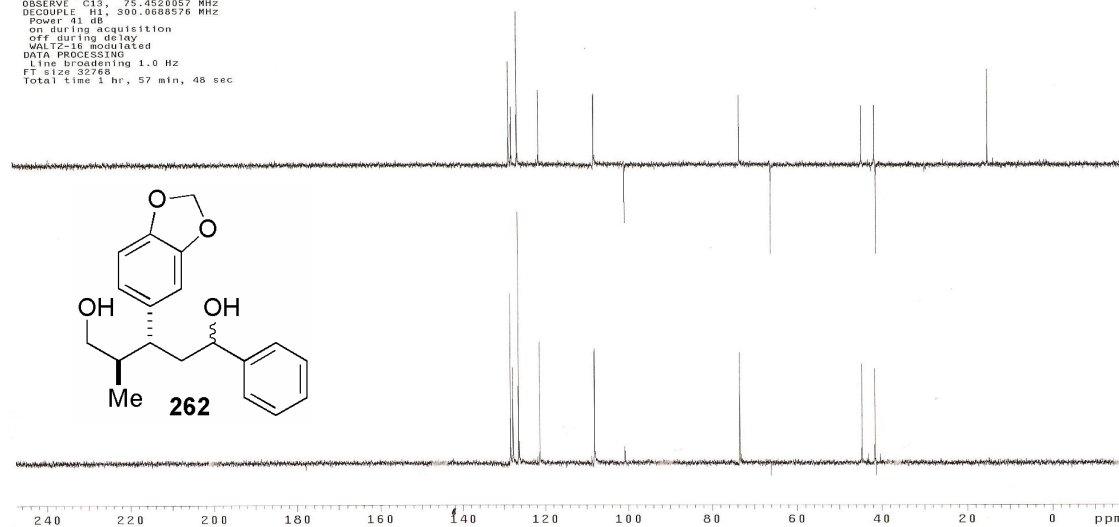
Espectro E - 49.1 – (RMN ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Diol **262**

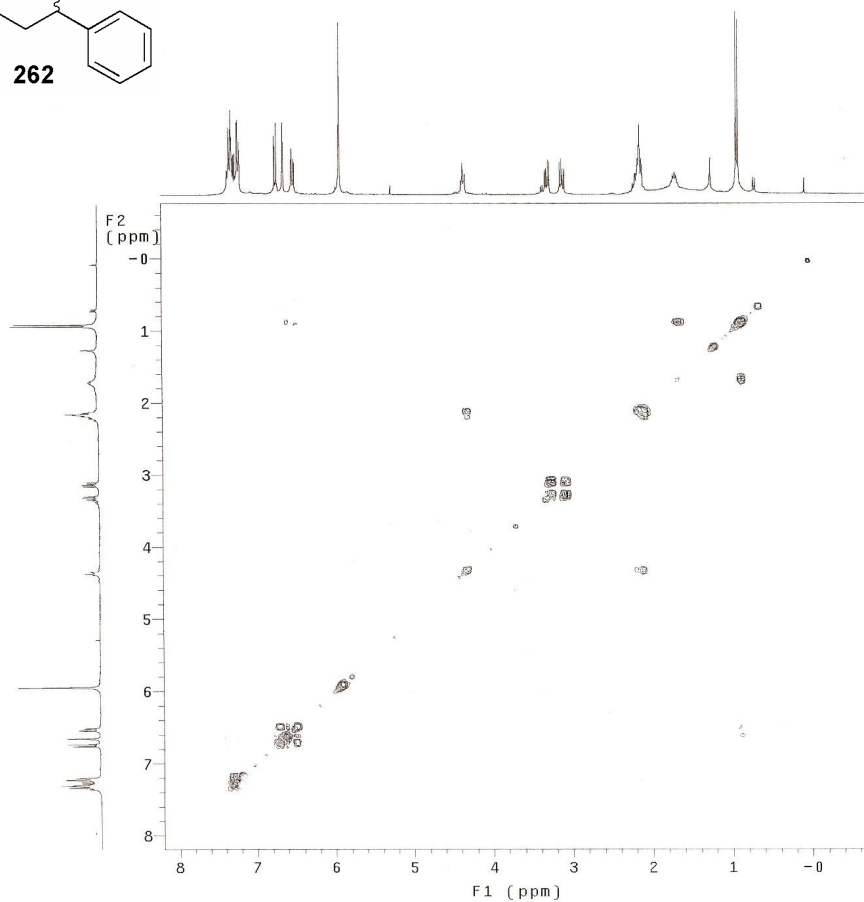
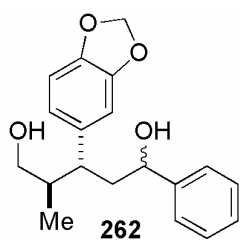


Rafael "tubo5 R34 F51-64" cdc13/bb5o1d nov291cd01

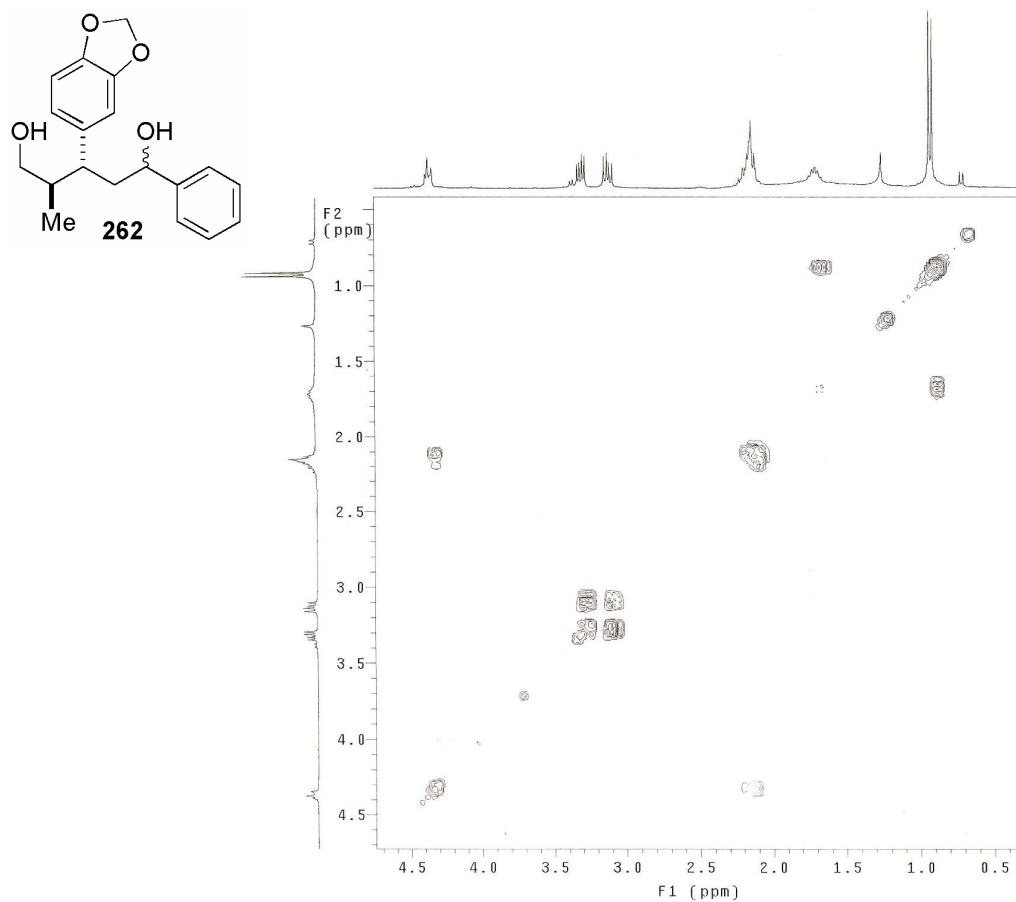
Pulse Sequence: dept
Solvent: cdc13
Ambient temperature
File: nov291cd01
INOVA-500 "nmrsun"

Relax. delay 2.000 sec
Pulse 90.0 degrees
Acq. time 0.800 sec
Width 20000.0 Hz
1248 repetitions
OBSERVE C13, 75.4520057 MHz
DECOUPLE H1, 300.0688576 MHz
Power 41 dB
on during acquisition
off during delay
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 1.0 Hz
FT size 32768
Total time 1 hr, 57 min, 48 sec

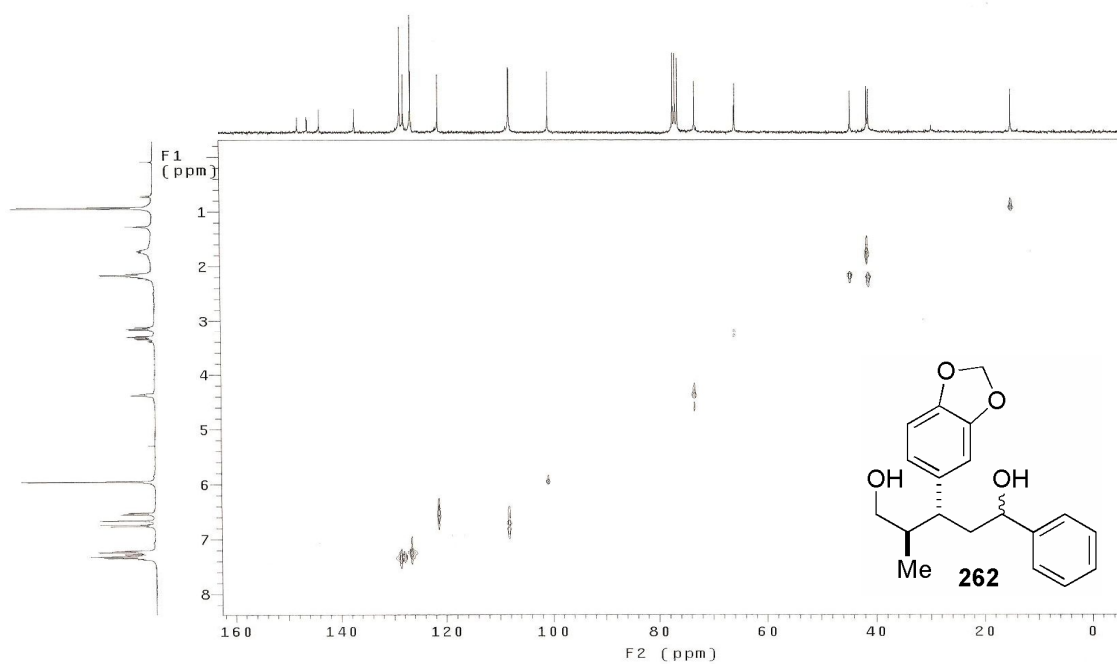
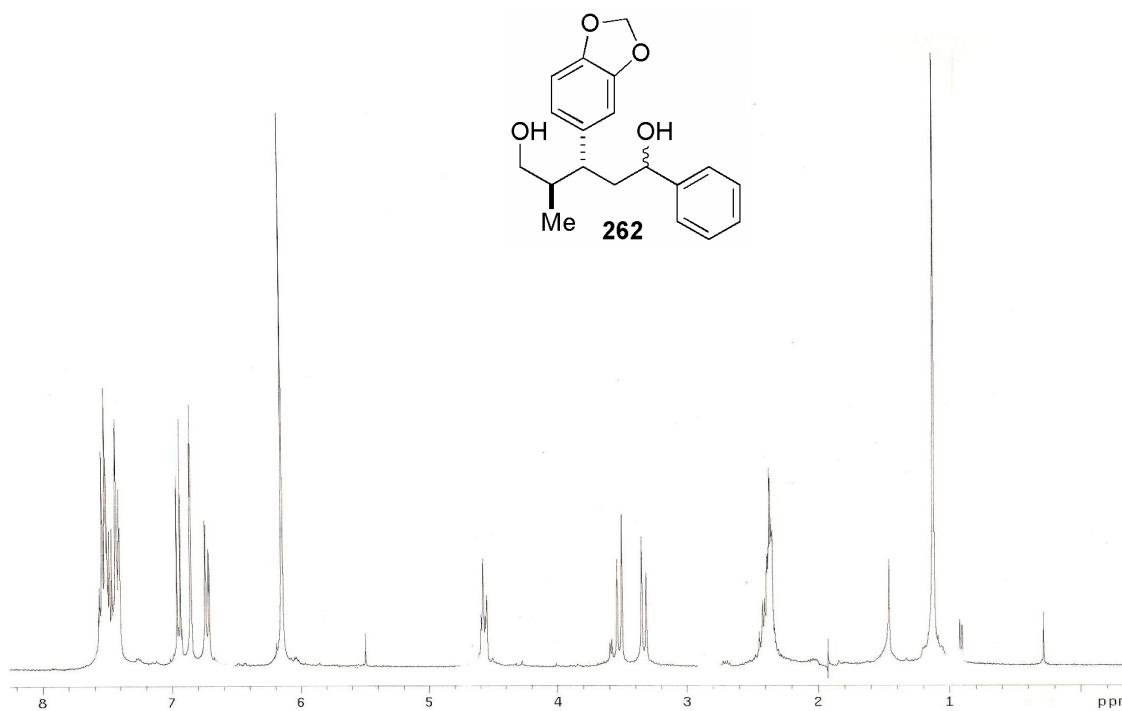


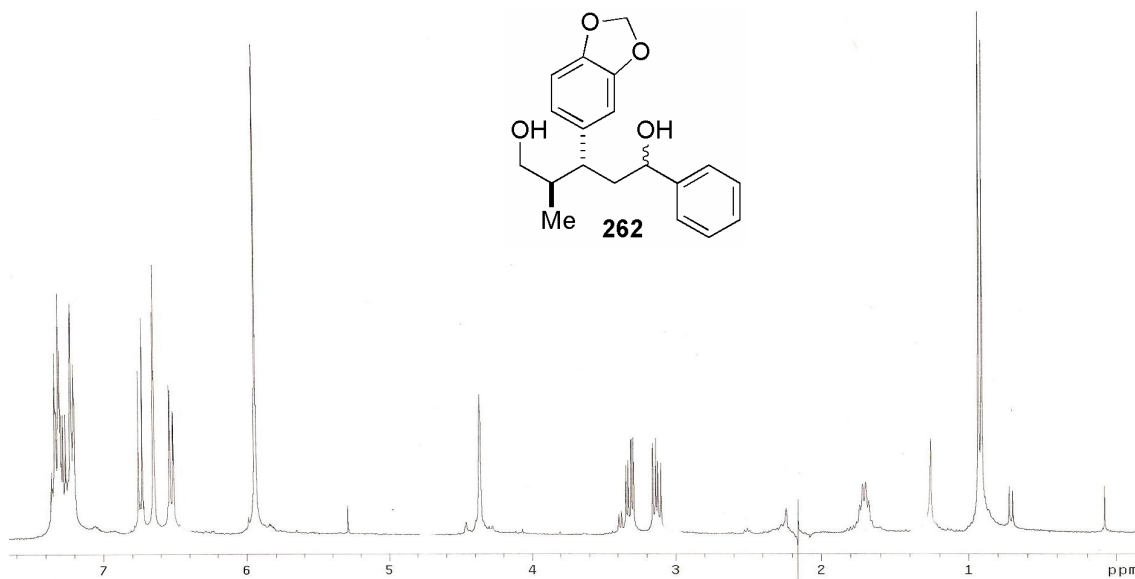
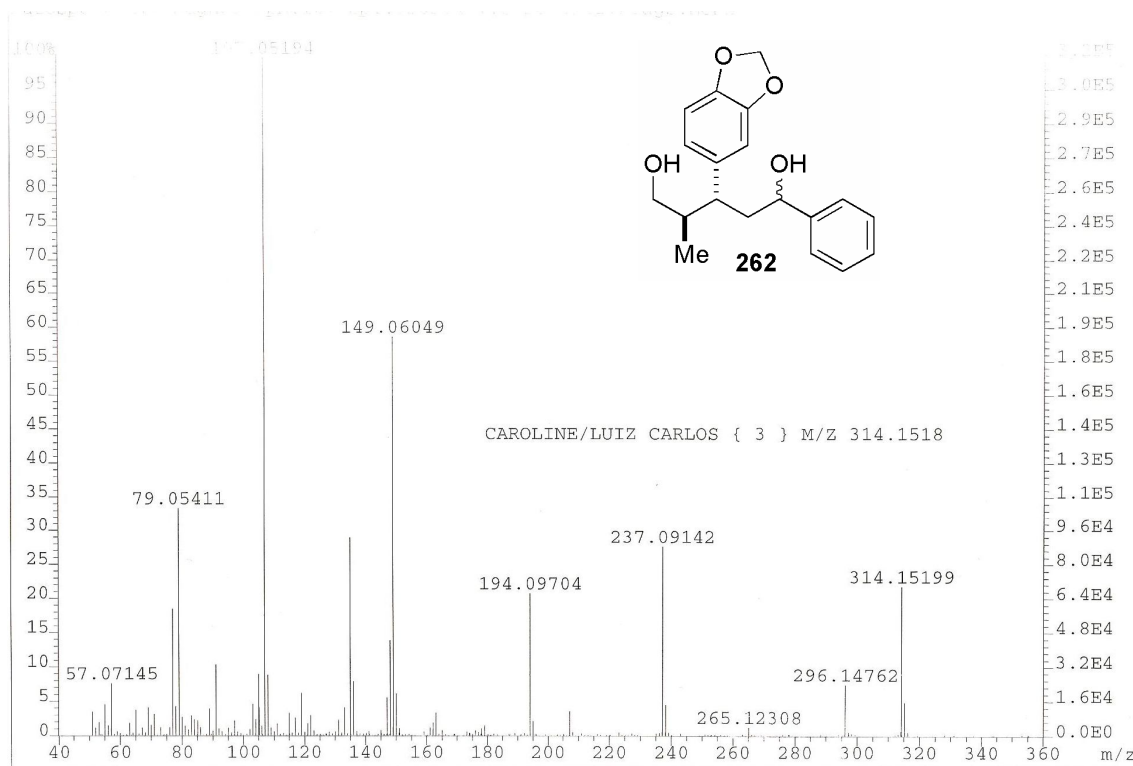


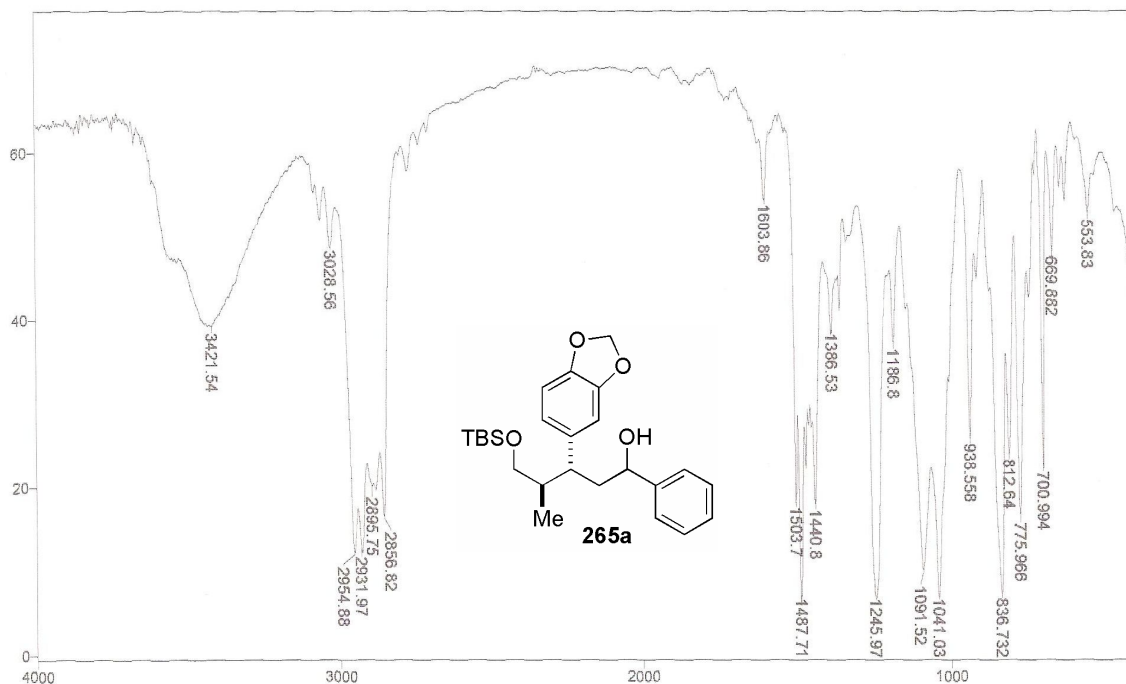
Espectro de correlação H-H (g -COSY, CDCl₃) do diol **262**



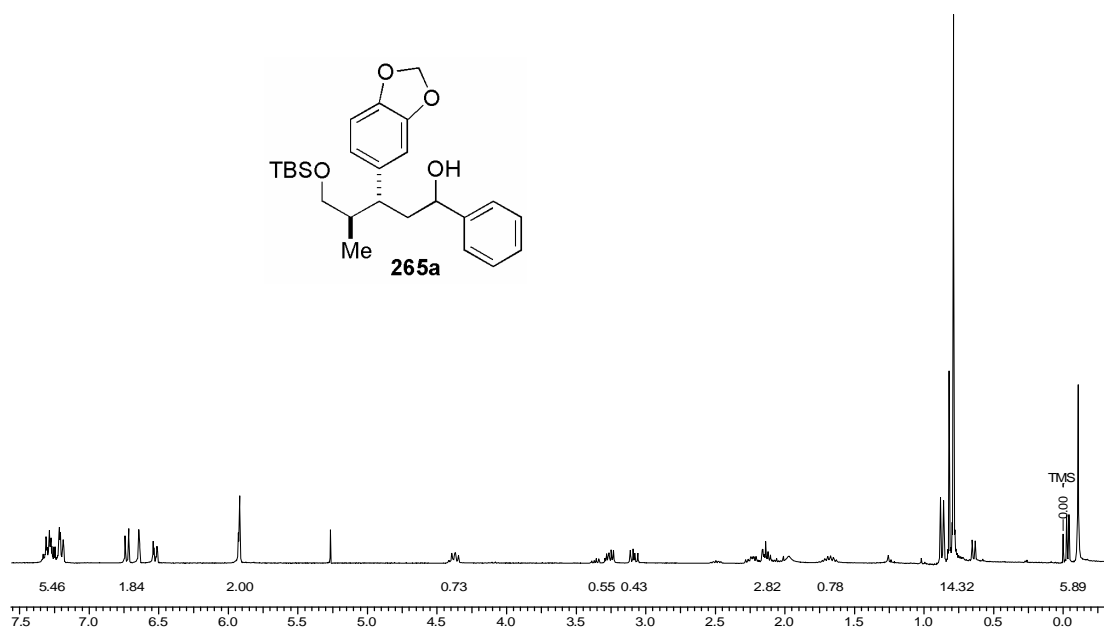
Ampliação do espectro de correlação H-H (g -COSY, CDCl_3) do diol **262**

Espectro de HETCOR (CDCl₃) do diol **262**Espectro de dupla irradiação na região 1,95 ppm (CDCl₃) – Composto **262**

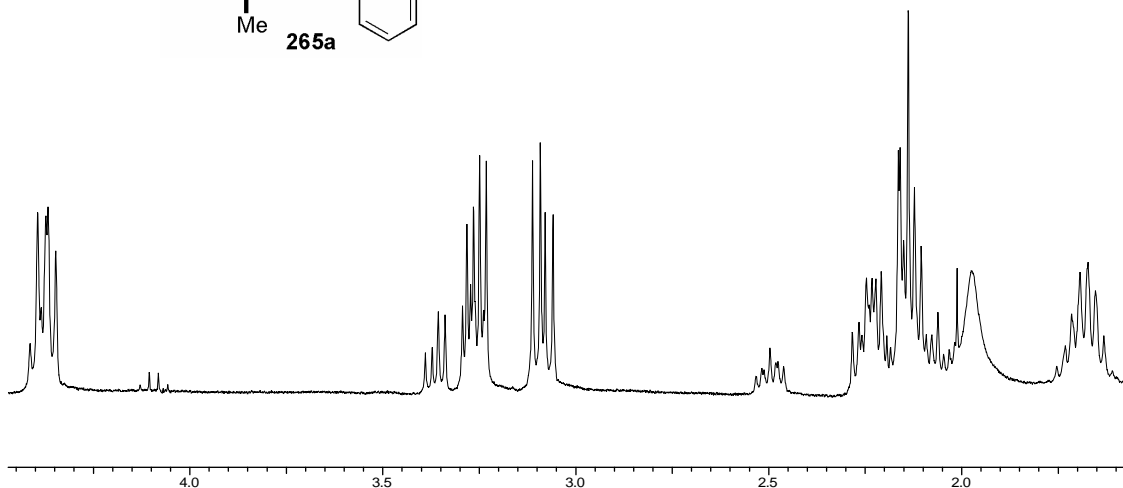
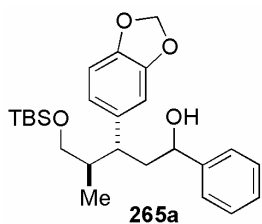
Espectro de dupla irradiação na região 2,18 ppm (CDCl₃) – Diol **262**Espectro de Massa de Alta Resolução do Diol **262**



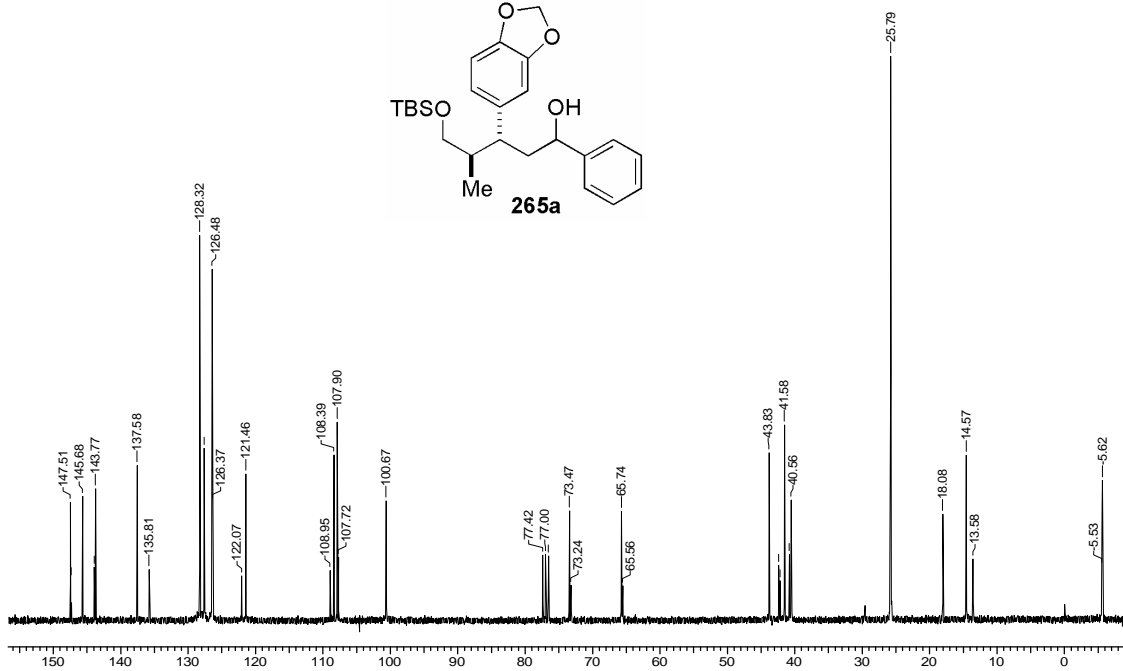
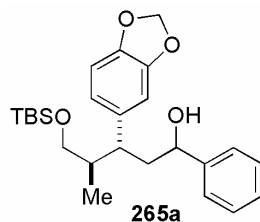
Espectro E – 50.1 – (Infravermelho, filme) – Álcool mono protegido **265a**



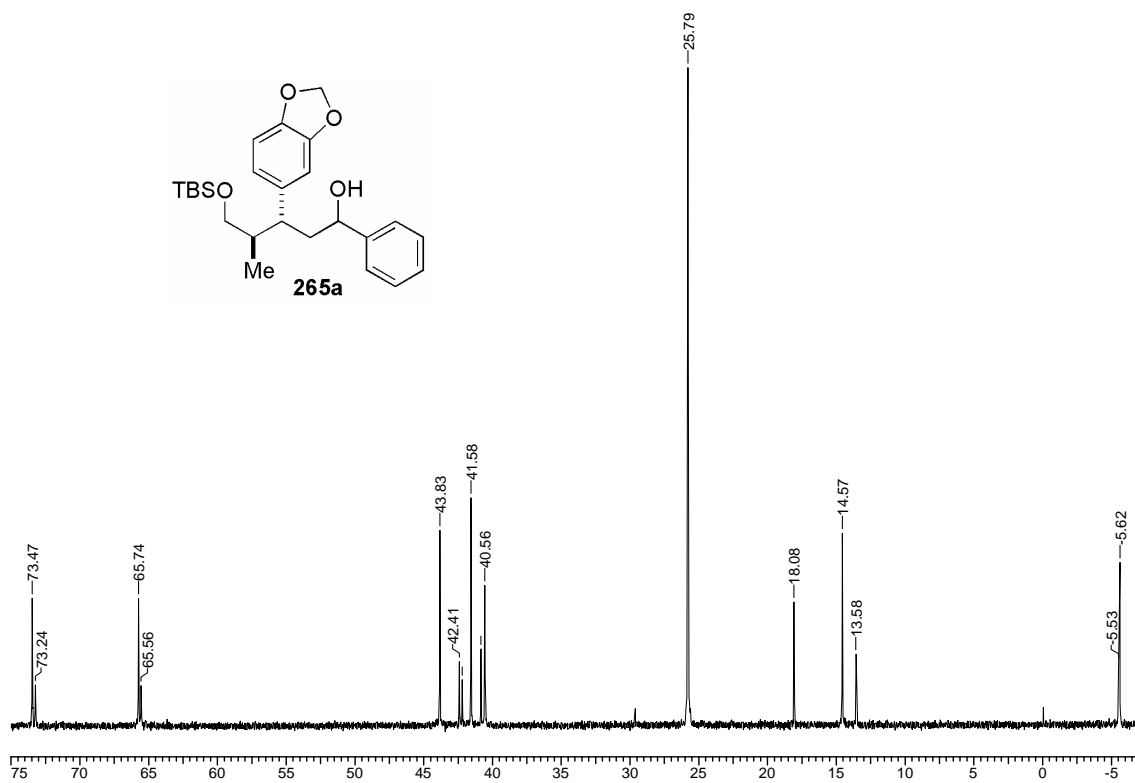
Espectro E-50.2 – (RMN ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Diol mono protegido **265a** 1,3-*syn* ou 1,3-*anti*



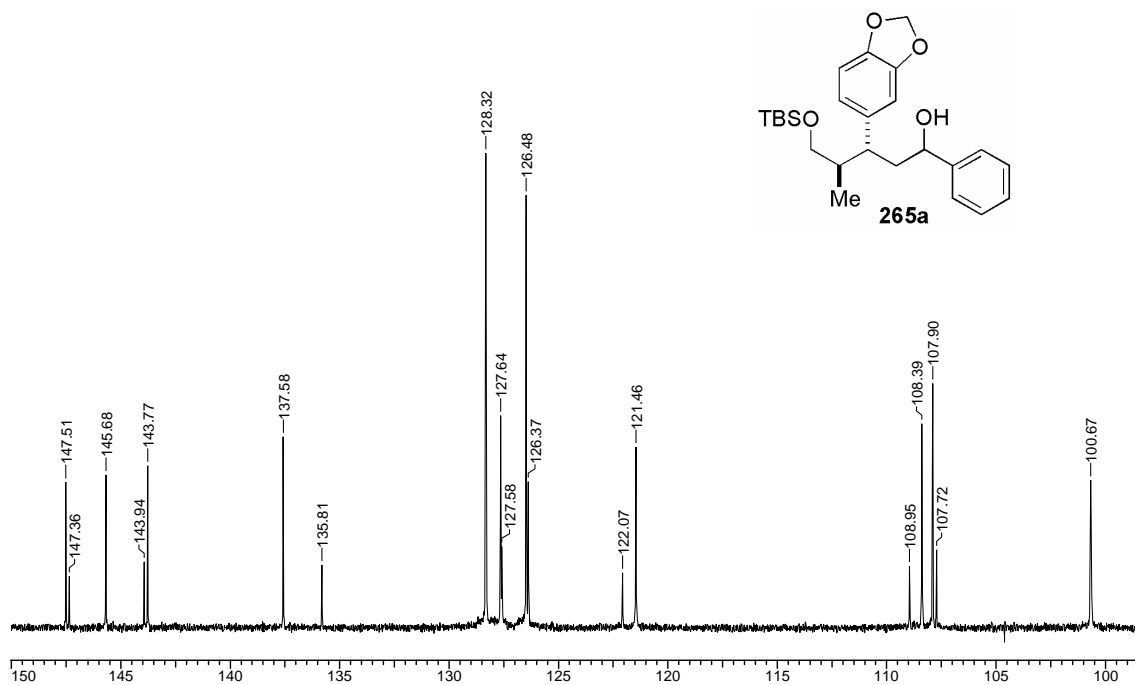
Ampliação do espectro de RMN ^1H do diol mono protegido **265a** 1,3-*syn* ou 1,3-*anti*



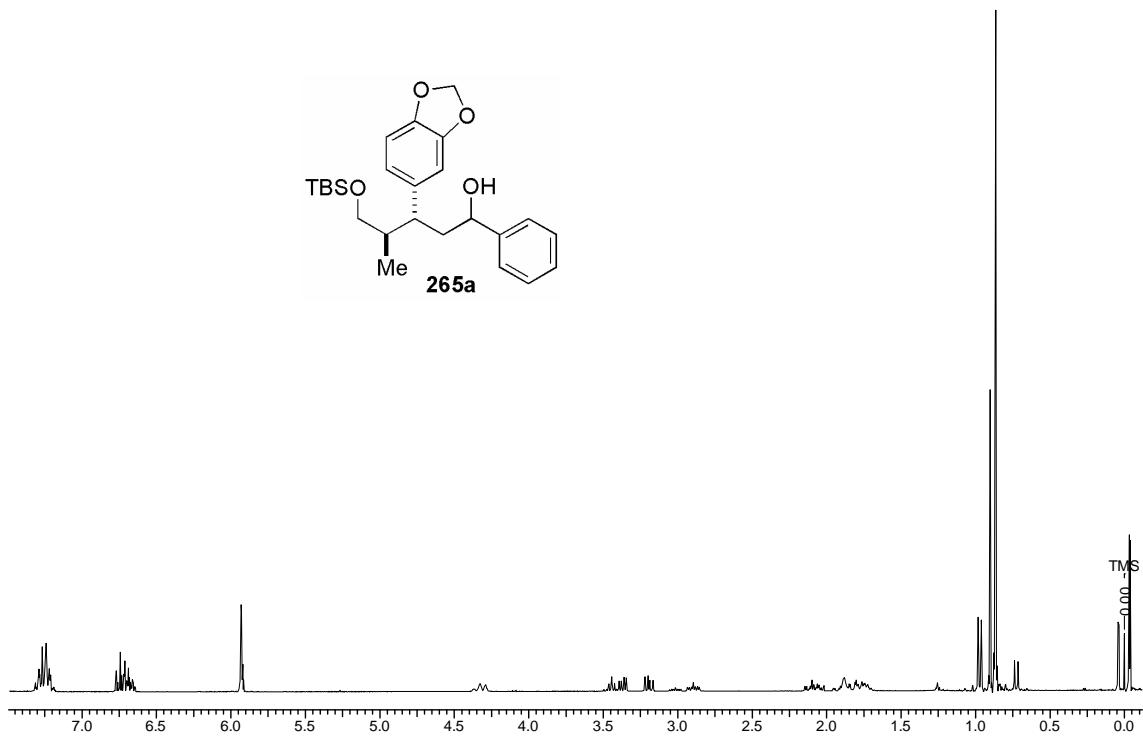
Espectro E – 50.3 – (RMN ^{13}C , CDCl_3 , 75,46 MHz) – Diol TBS mono protegido **265a** 1,3-*syn* ou 1,3-*anti*



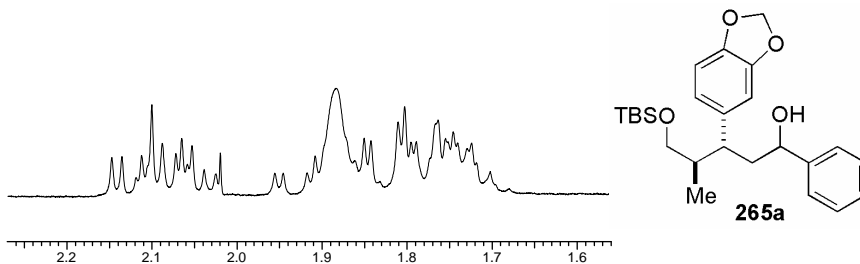
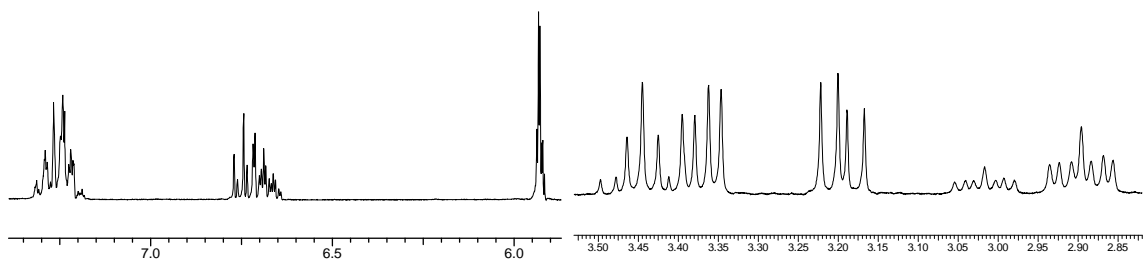
Ampliação do espectro de RMN ^{13}C do diol mono protegido **265a** 1,3-*syn* ou 1,3-*anti*



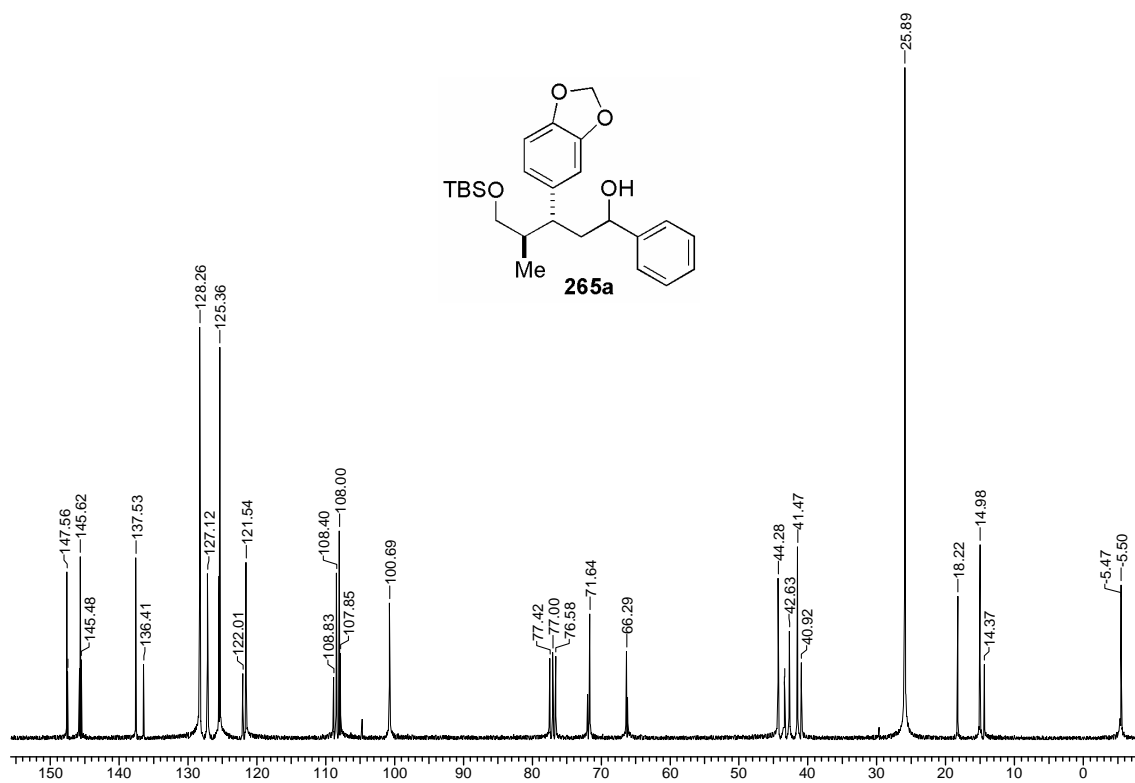
Ampliação do espectro de RMN ^{13}C do diol mono protegido **265a** 1,3-*syn* ou 1,3-*anti*



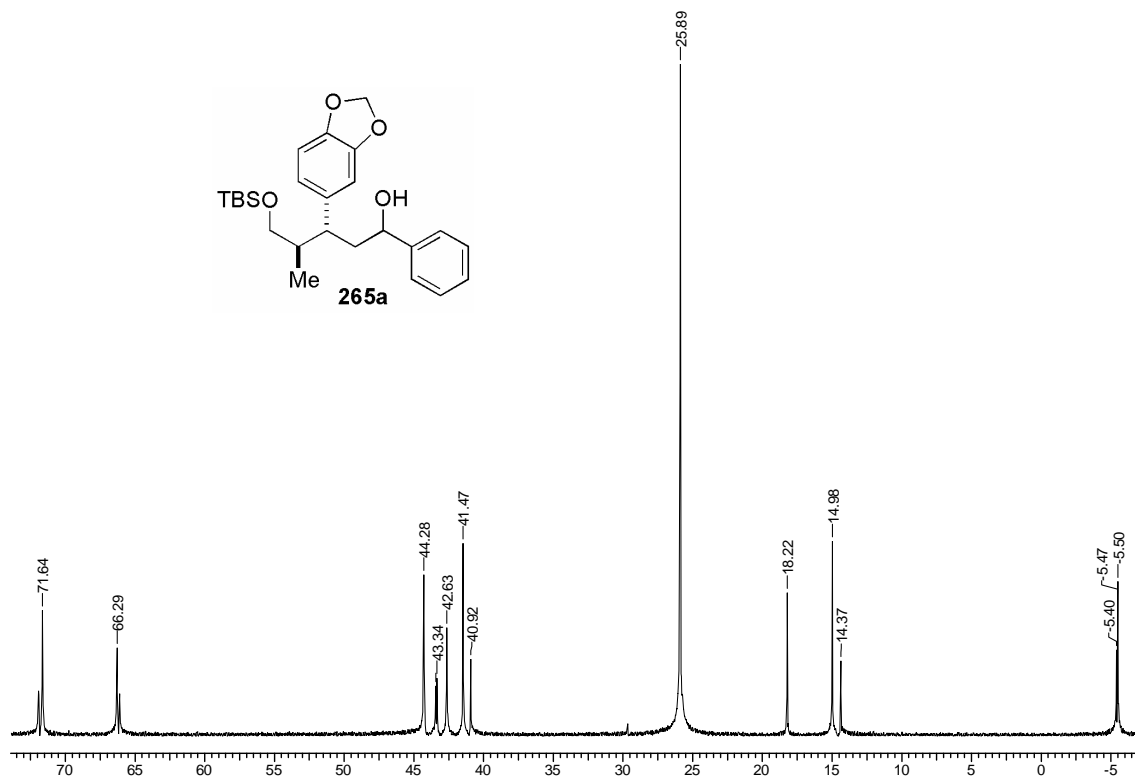
Espectro E-50.4 – (RMN ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Diol mono protegido **265a** 1,3-*syn* ou 1,3-*anti*



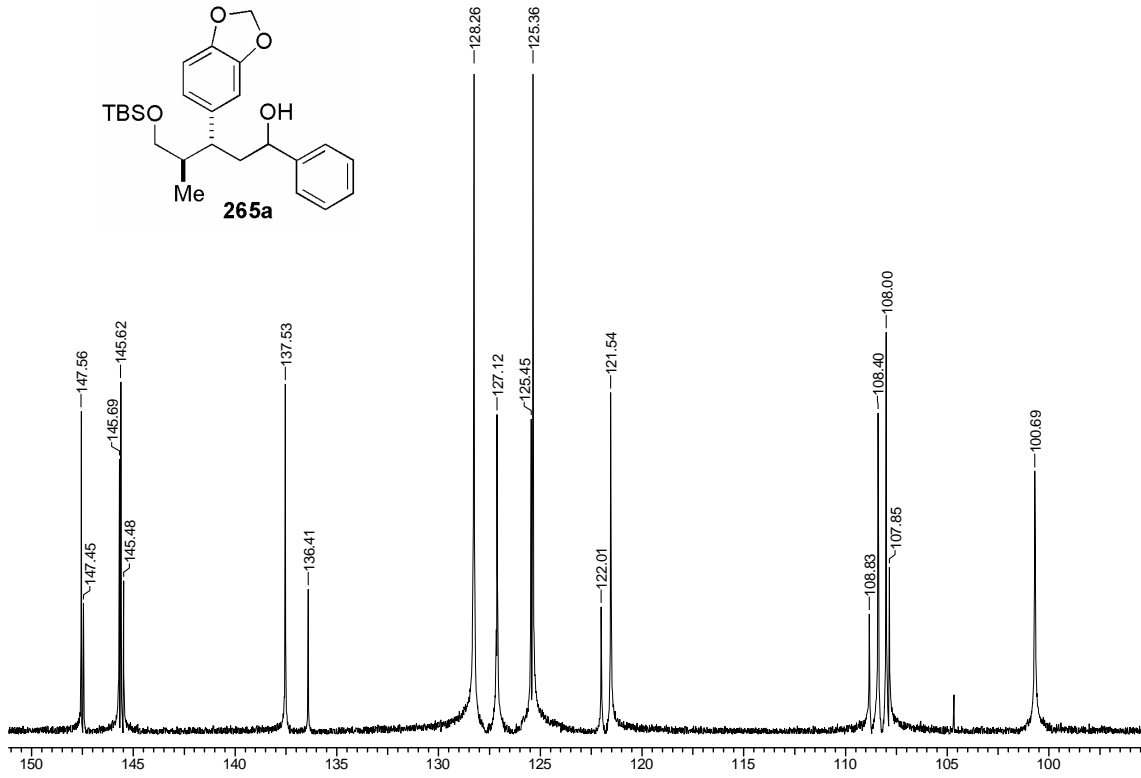
Ampliação do espectro de RMN ^1H do diol mono protegido **265a** 1,3-*syn* ou 1,3-*anti*



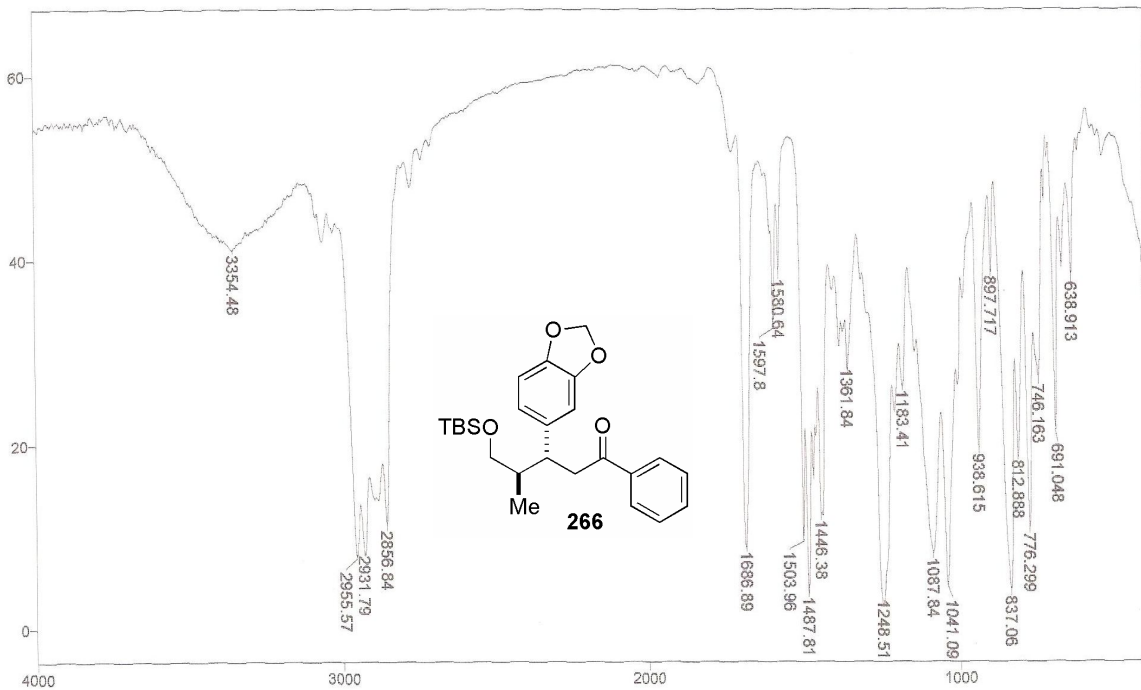
Espectro E – 50.5 – (RMN ¹³C, CDCl₃, 75,46 MHz) – Diol mono protegido **265a** 1,3-*syn* ou 1,3-*anti*



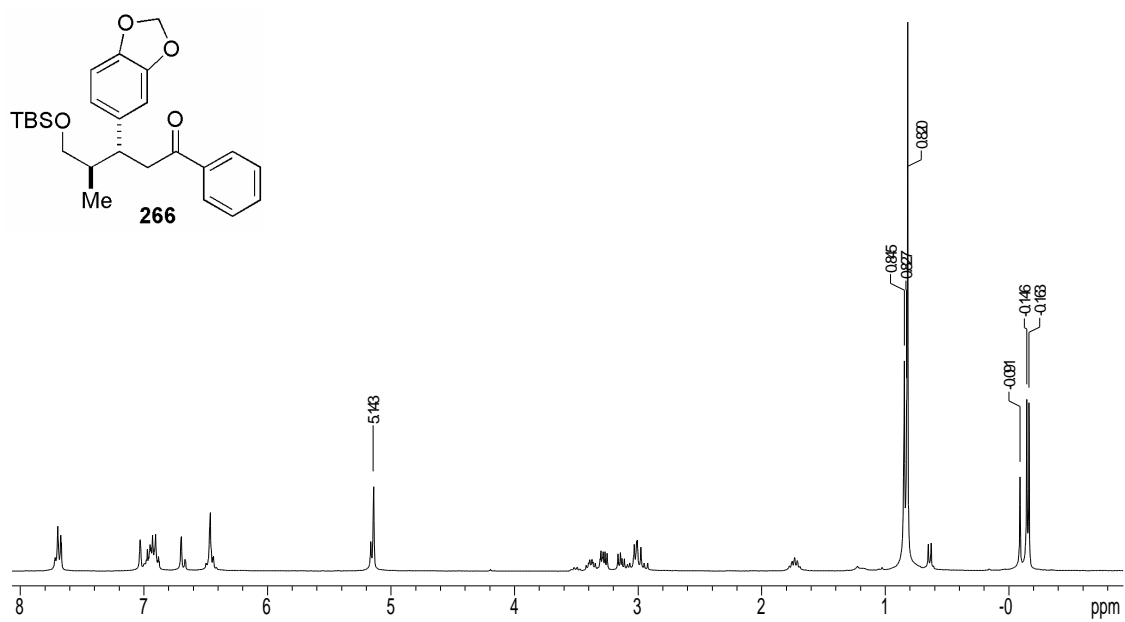
Ampliação do espectro de RMN ¹³C do diol mono protegido **265a** 1,3-*syn* ou 1,3-*anti*



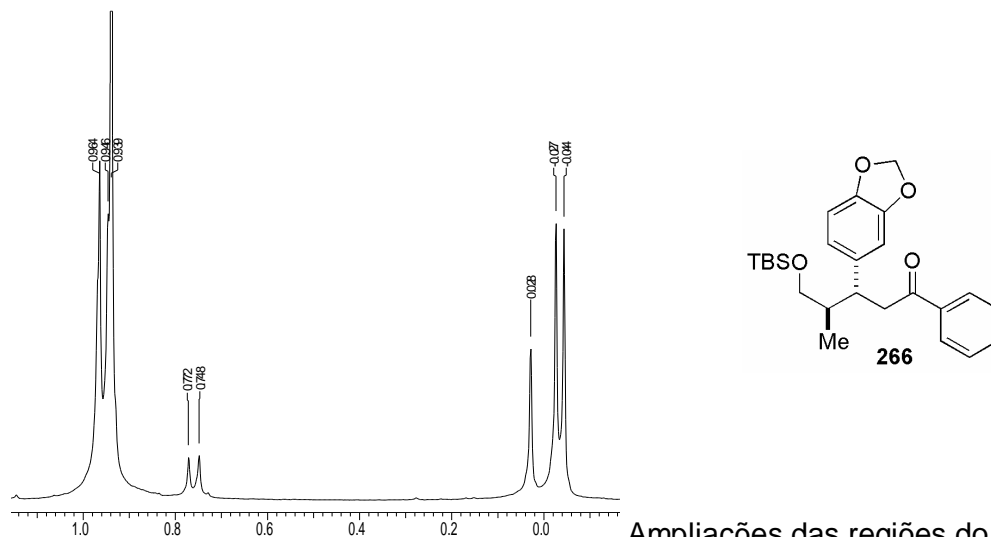
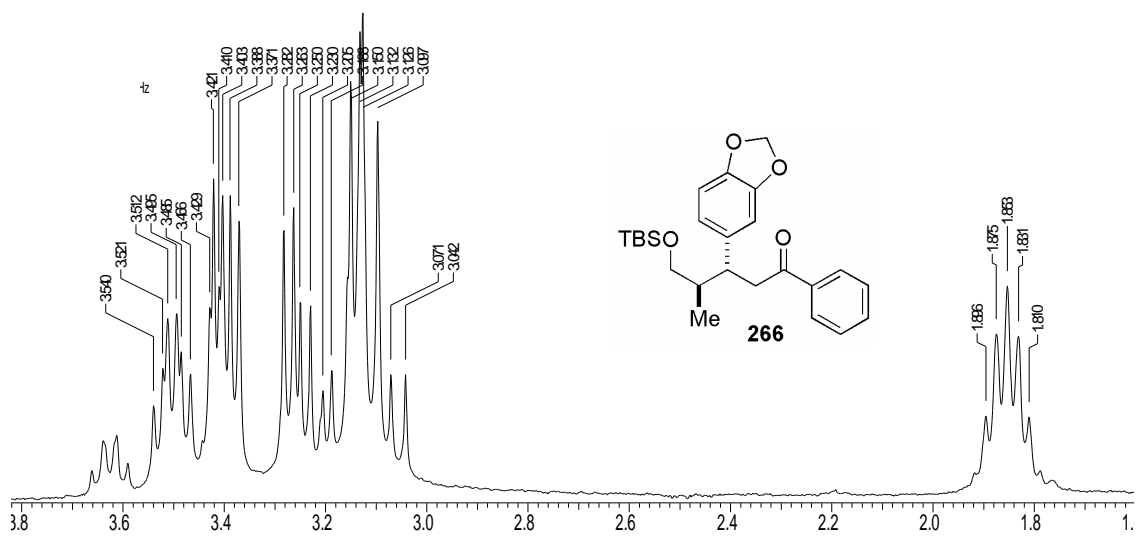
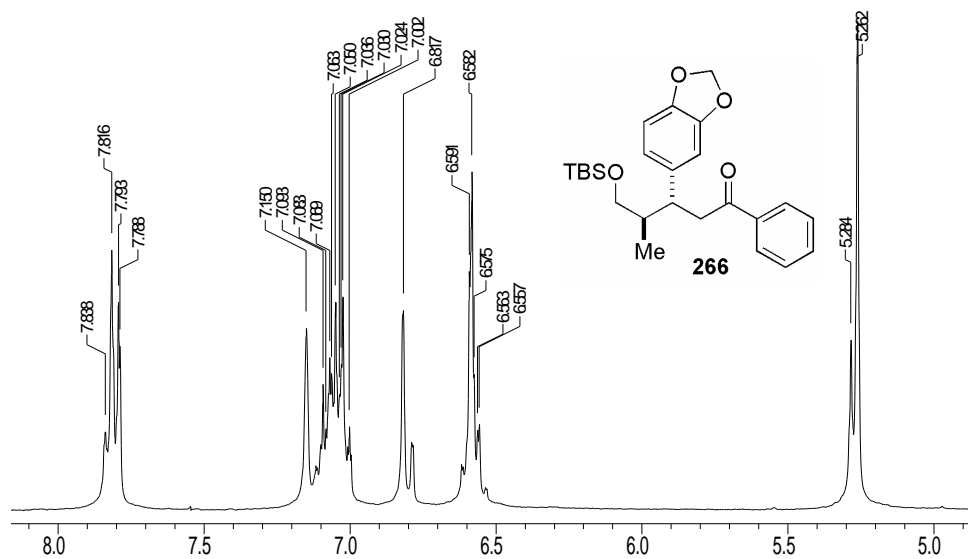
Ampliação do espectro de RMN ^{13}C do diol mono protegido **265a** 1,3-*syn* ou 1,3-*anti*



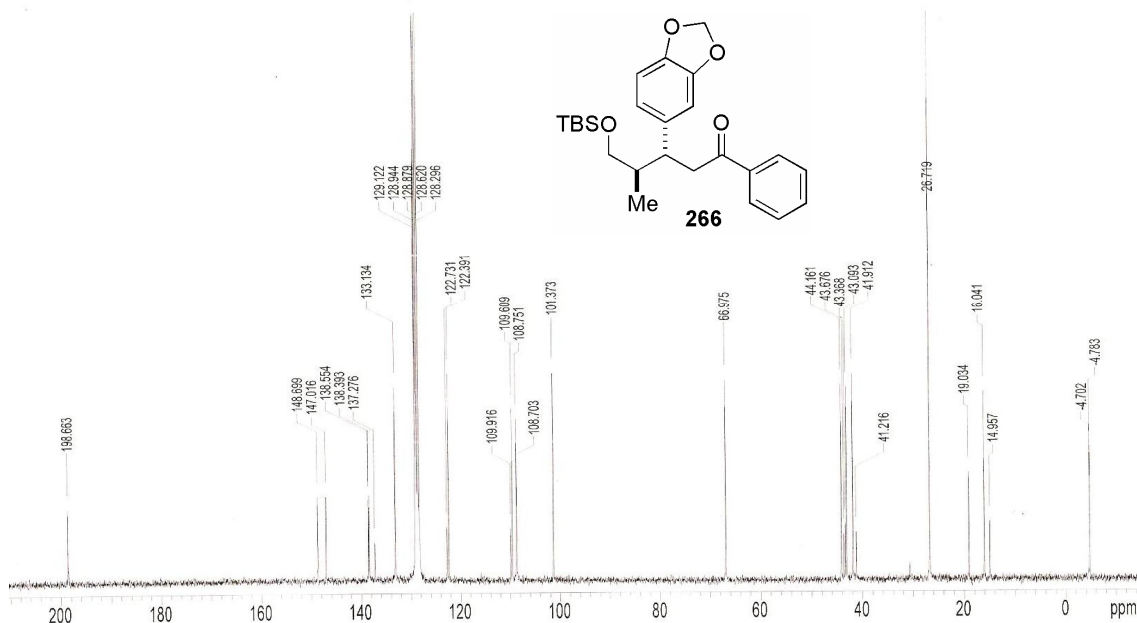
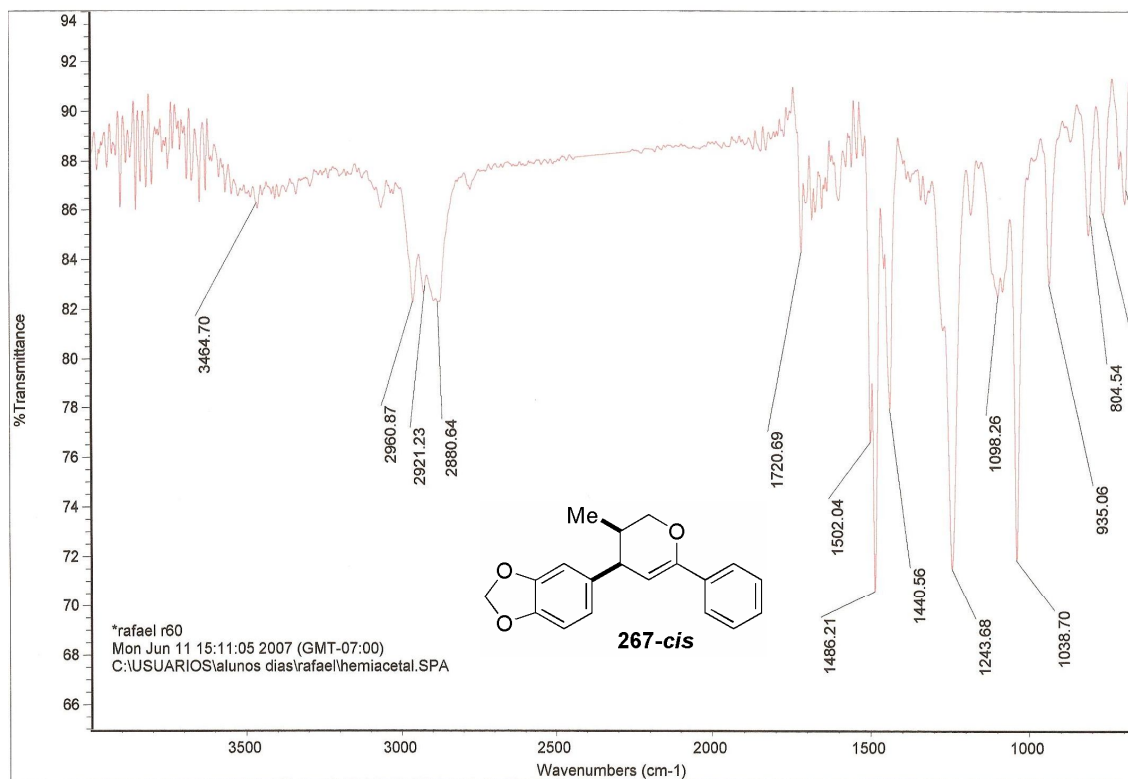
Espectro E – 51.1 – (Infravermelho, filme) – Cetona **266**



Espectro E – 51.2 – (RMN ^1H , 300 MHz, CDCl_3) da cetona **266**



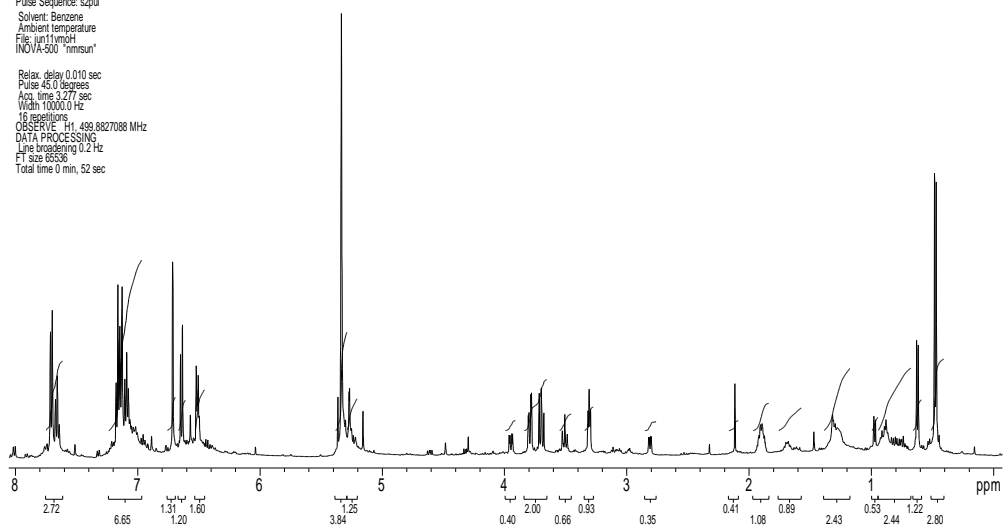
Ampliações das regiões do espectro de RMN ^1H da cetona **266**.

Espectro E – 51.3 – (RMN ^{13}C , C_6D_6 , 75,46 MHz) – Cetona 266

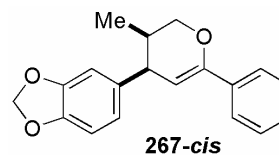
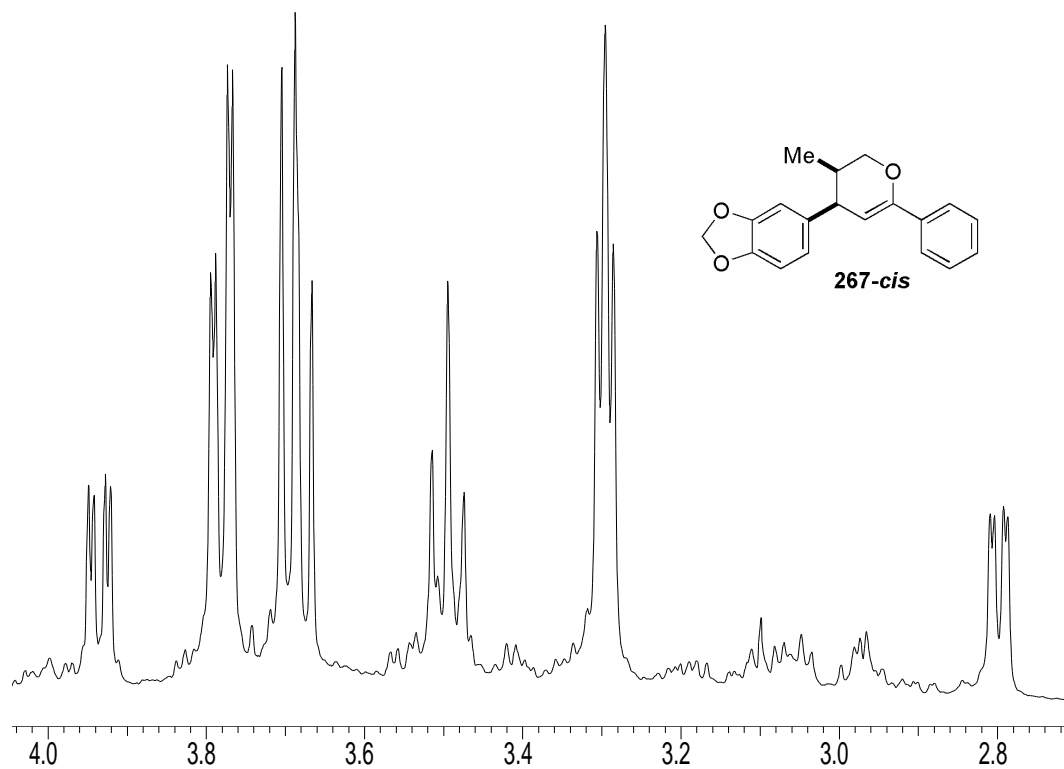
Espectro E – 52.1 – (Infravermelho, filme) – Diidropirano 267

Rafael/Vanda R60ab C6D6/bbsw jun11moh
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: Benzene
 Ambient temperature
 File: jun11moh
 INOVA-500 "nmsun"

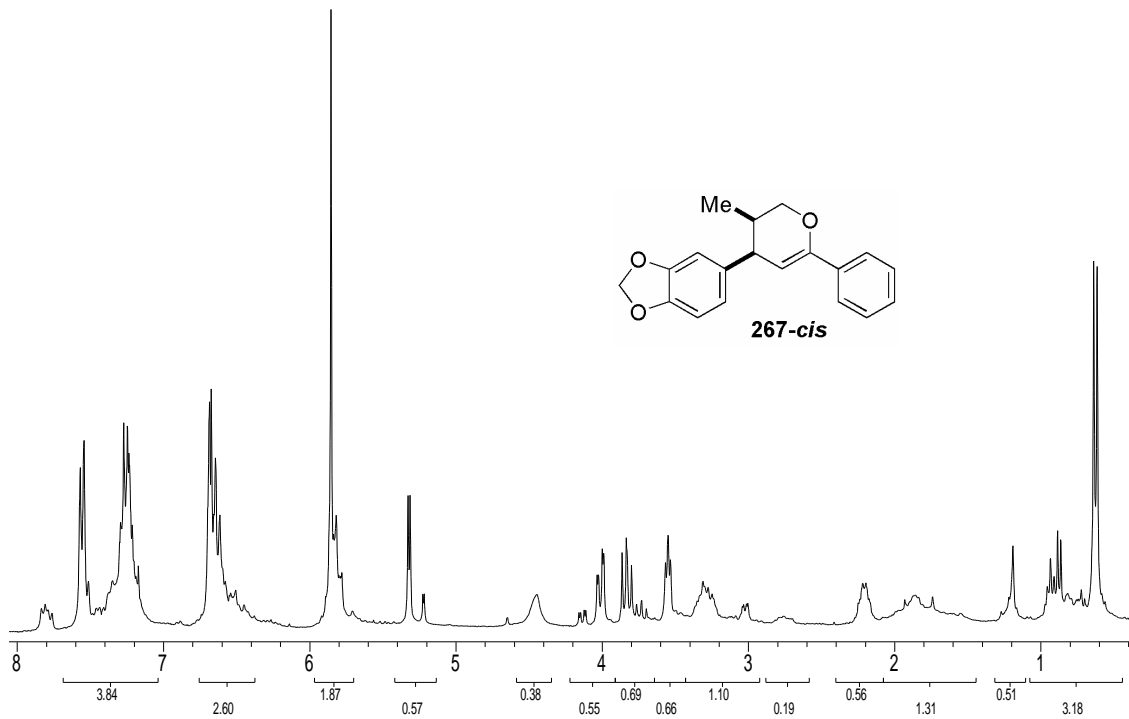
Relax. delay 0.010 sec
 Pulse Ac. 0 degrees
 Acq. time 3.277 sec
 Width 10000.0 Hz
 10 repetitions
 OBSERVE F1 499.8827088 MHz
 DATA PROCESSING
 Line frequency 125.000 MHz
 FT size 65536
 Total time 0 min, 52 sec



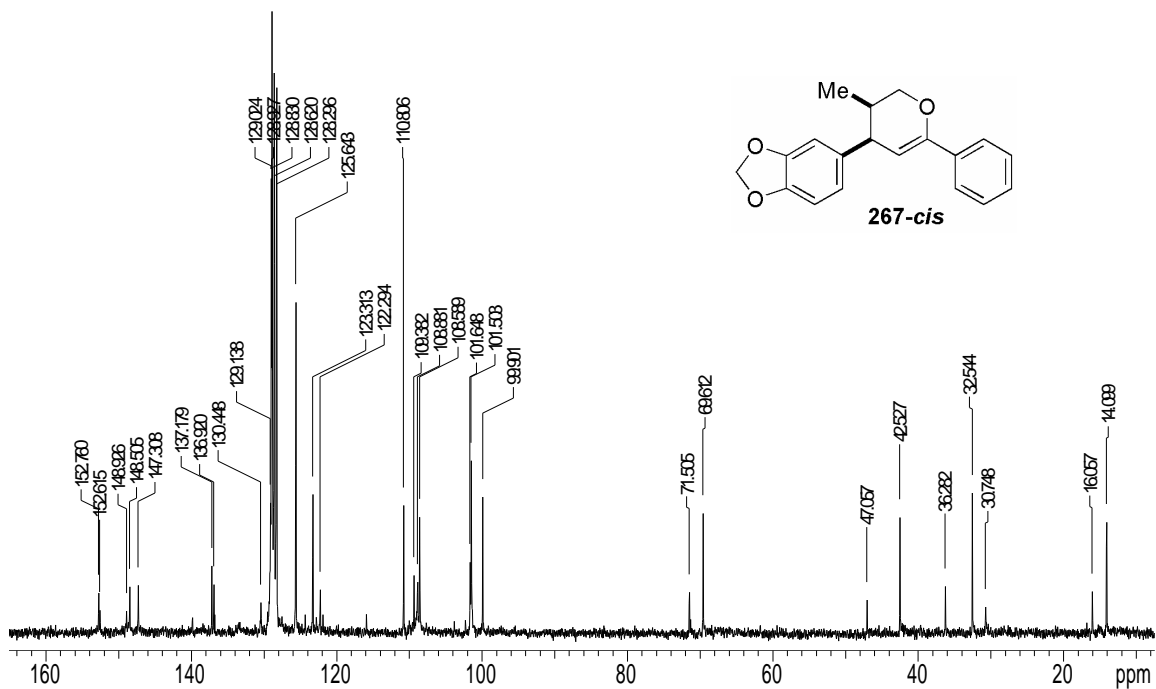
Espectro E – 52.2 – (RMN ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Diidropirano **267**



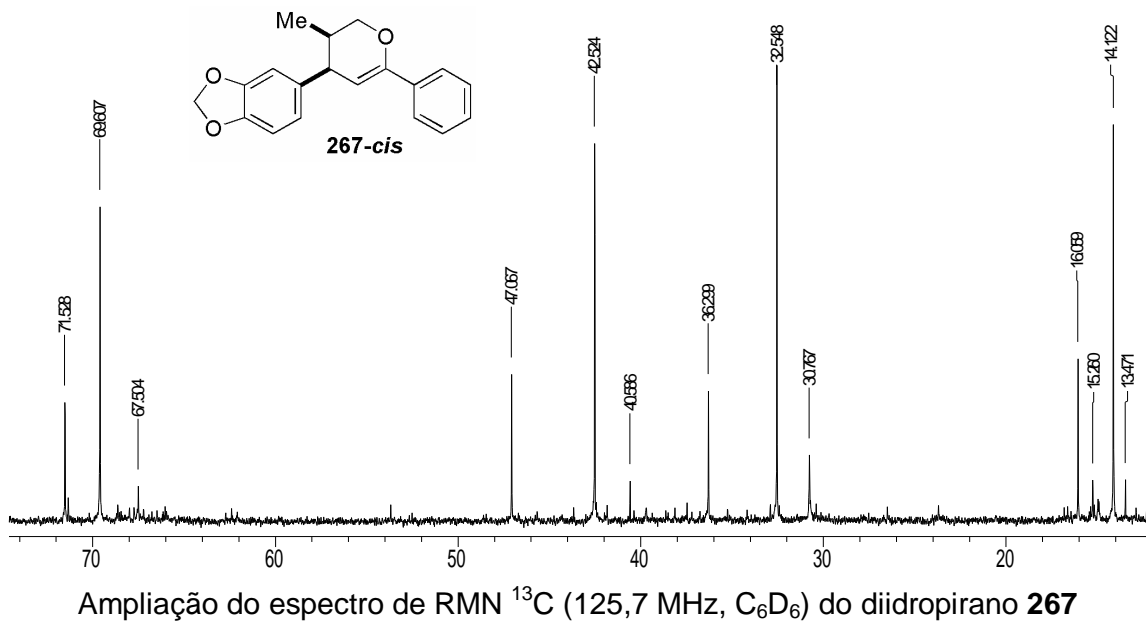
Ampliação do espectro de RMN ^1H (500 MHz, C_6D_6) do diidropirano **267**



Espectro E – 52.2a – (RMN ^1H , 300 MHz, CDCl_3) - Diidropirano **267**



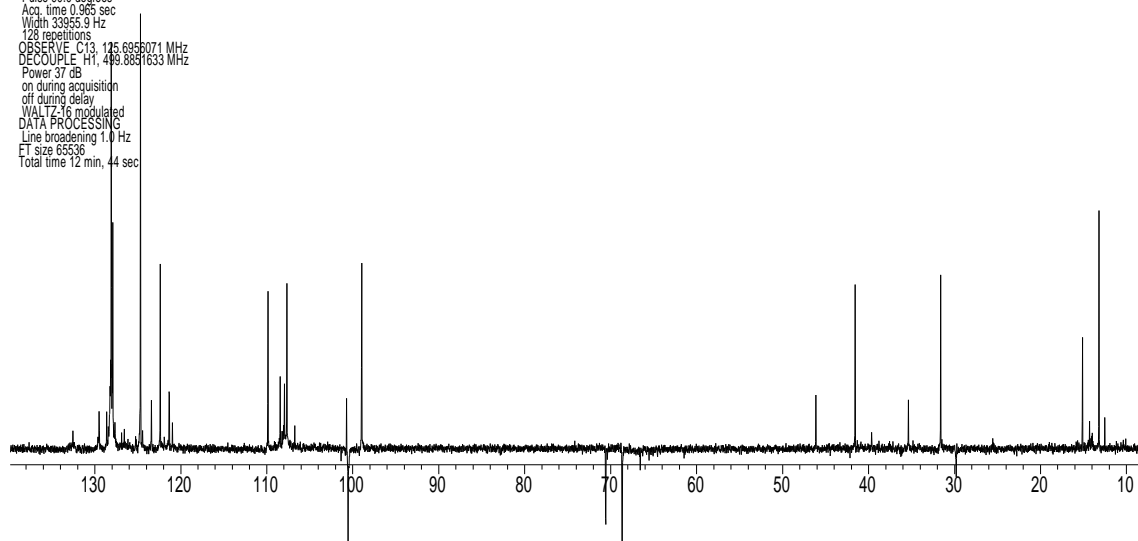
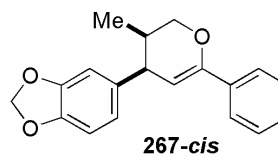
Espectro E – 52.3 – (RMN ^{13}C , C_6D_6 , 125,7 MHz) - Diidropirano **267**



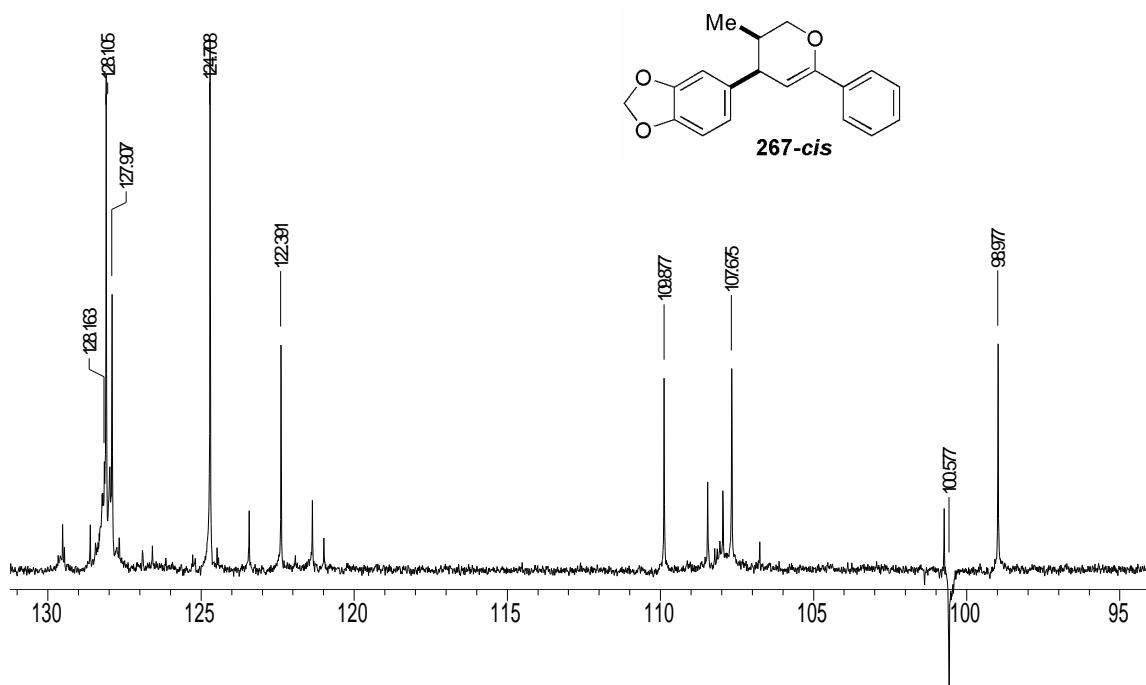
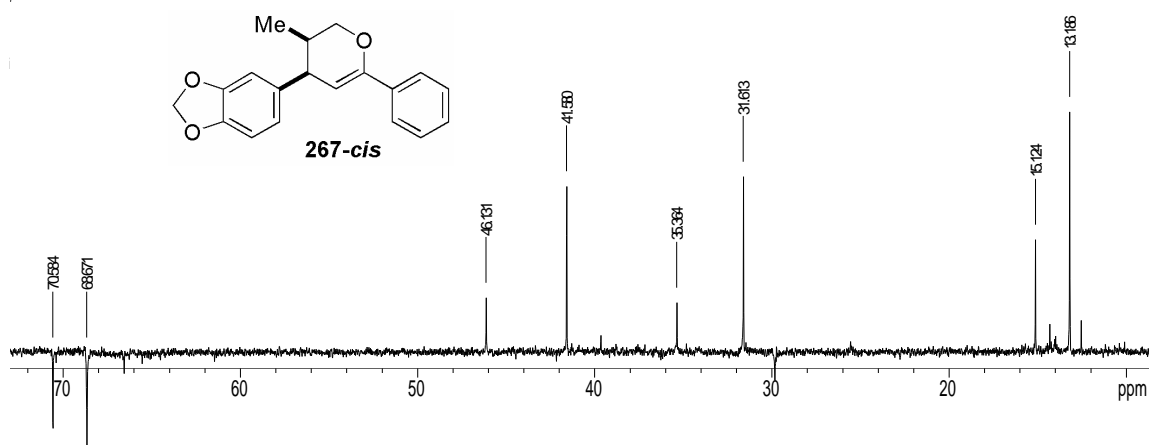
Rafael/Vanda R60ab C6D6/bbsw jun11vmoD

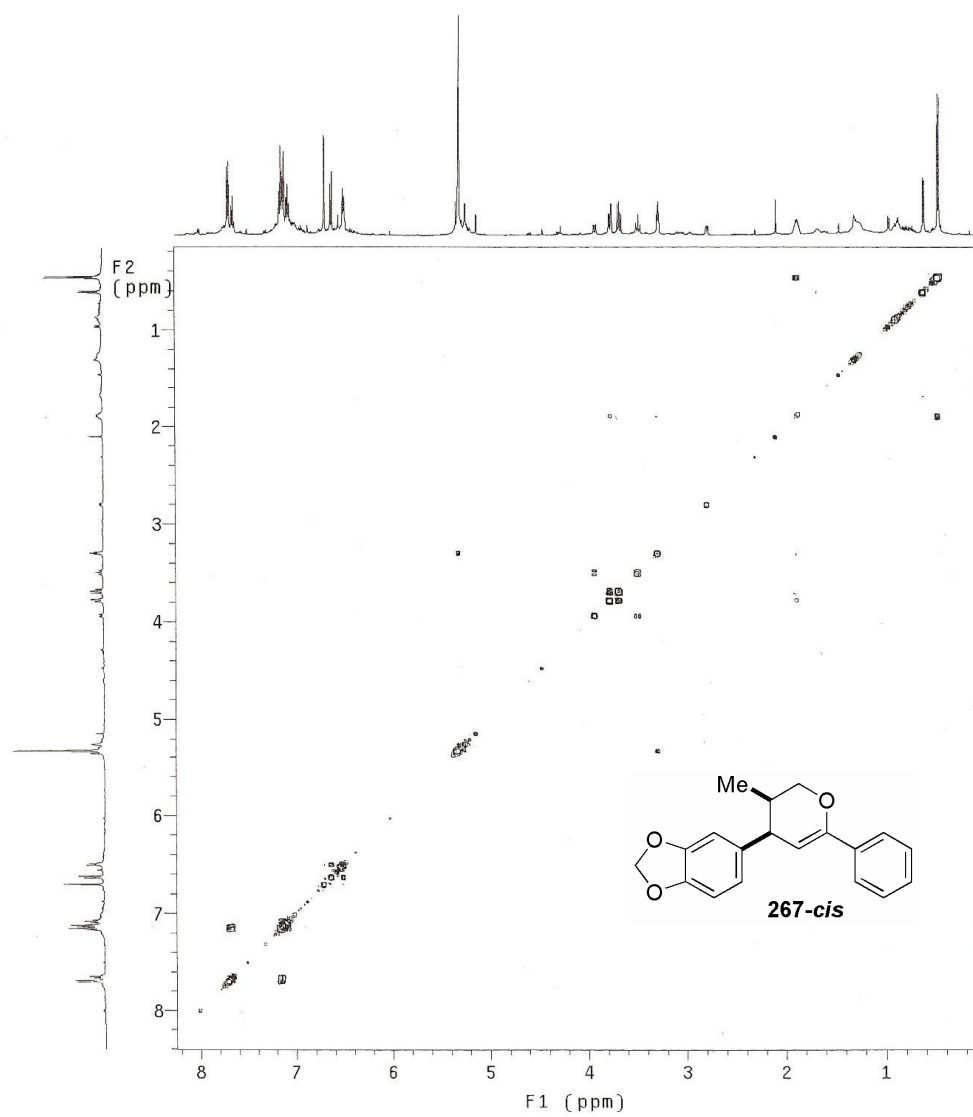
Pulse Sequence: dept
Solvent: cdcl3
Ambient temperature
File: jun11vmoD
INOVA-500 "nmsun"

Relax. delay 2.000 sec
Pulse 90.0 degrees
Acq. time 0.965 sec
Width 33955.9 Hz
128 repetitions
OBSERVE C13, 125.695071 MHz
DECOUPLE H1, 499.8851633 MHz
Power 37 dB
on during acquisition
off during delay
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 1.0 Hz
ET size 65636
Total time 12 min, 44 sec

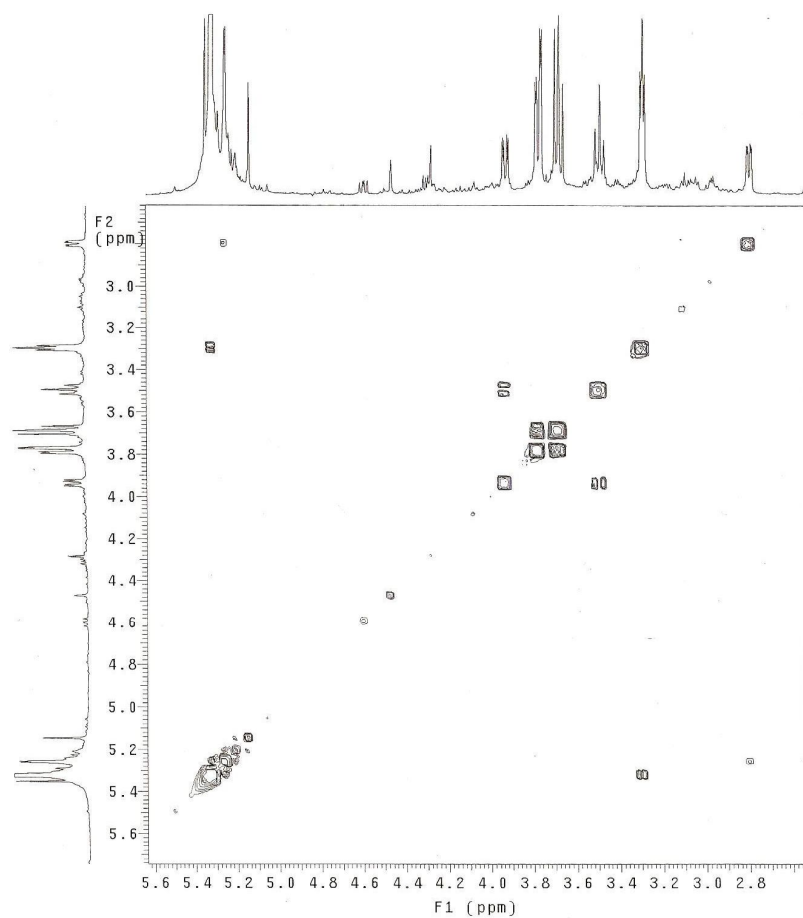


Espectro E – 52.3 – (DEPT, RMN ^{13}C , C_6D_6 , 125,7 MHz) - Diidropirano **267**

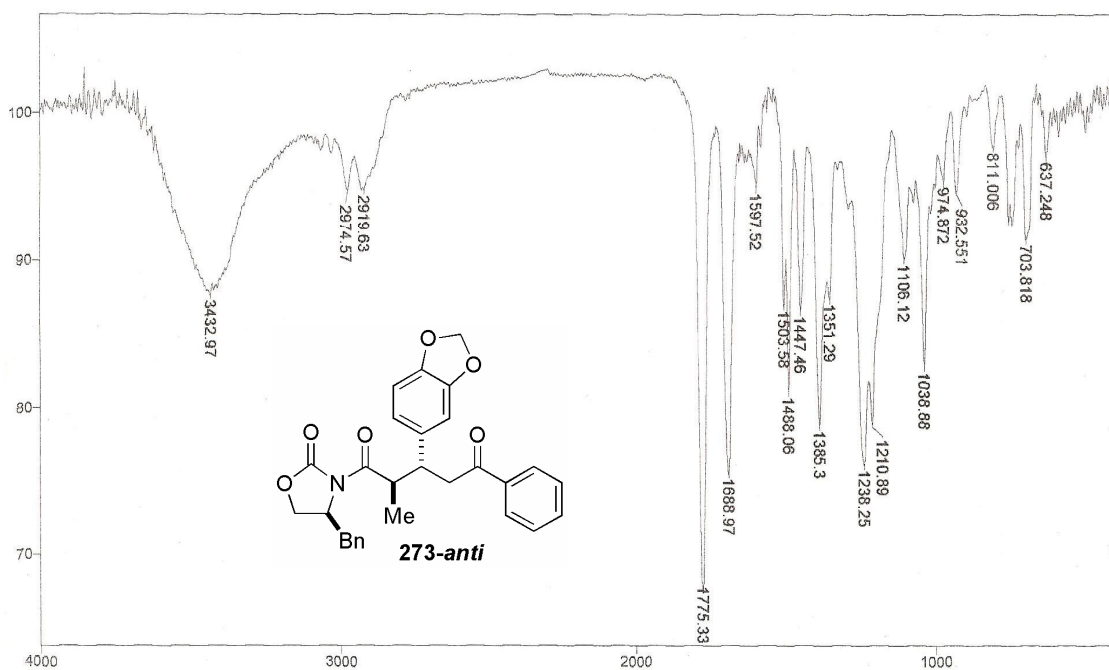
Ampliação do espectro de DEPT (125,7 MHz, C₆D₆) do diidropirano **267**Ampliação do espectro de DEPT (125,7 MHz, C₆D₆) do diidropirano **267**



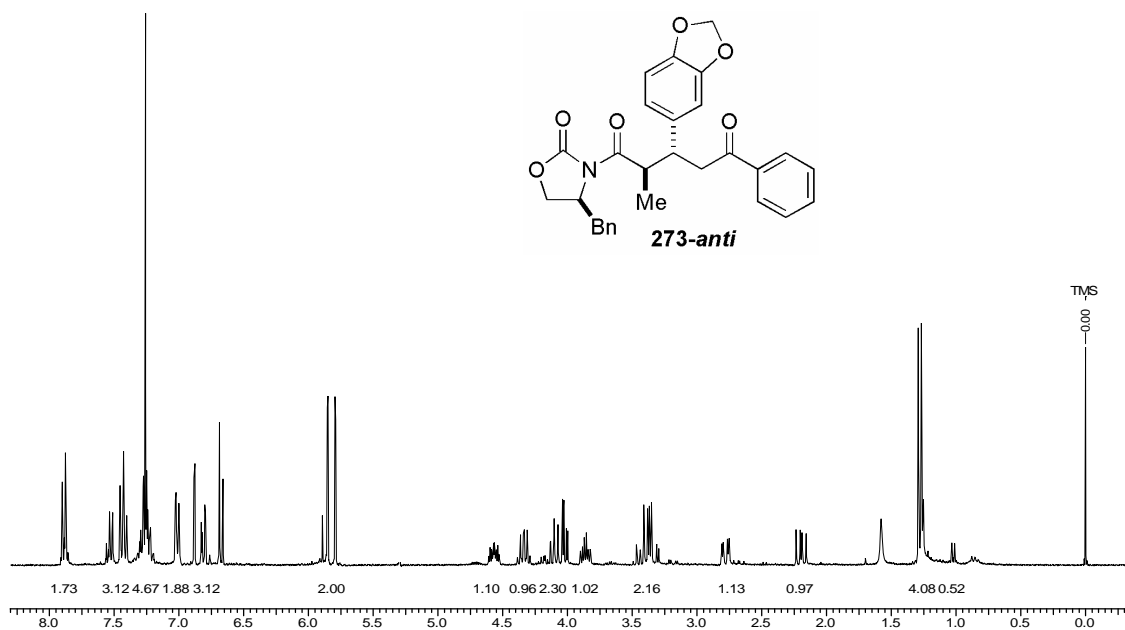
Espectro de correlação de H-H (COSY, C₆D₆) do diidropirano **267**



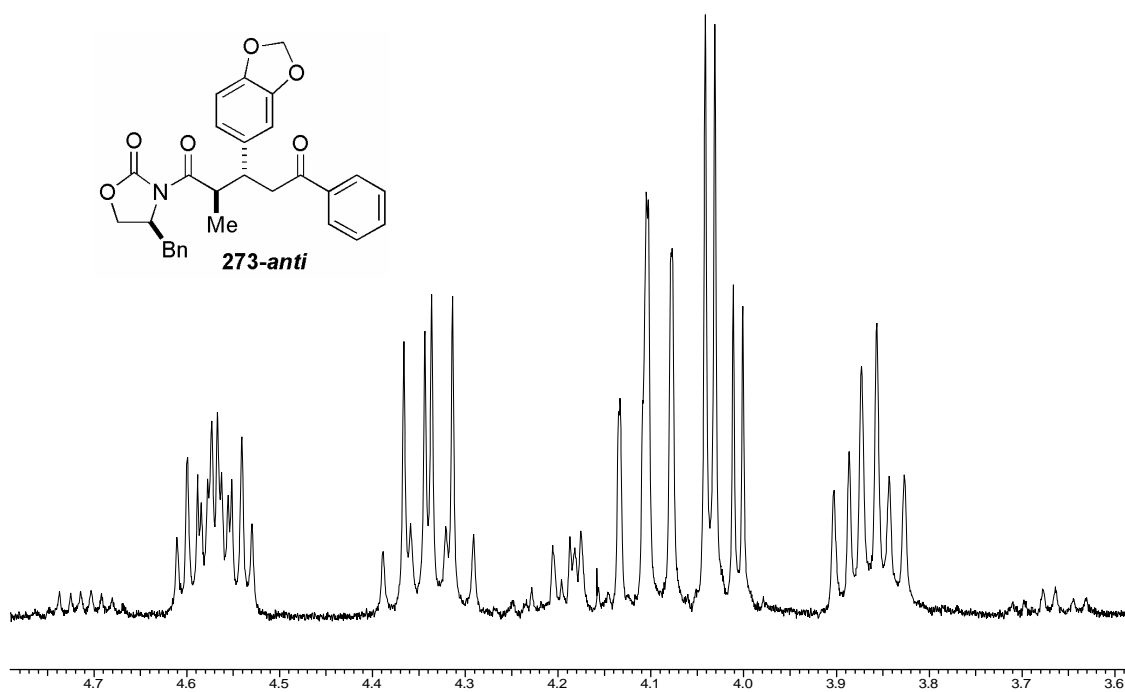
Ampliação do espectro de correlação de H-H (COSY, C_6D_6) do dihidropirano **267**



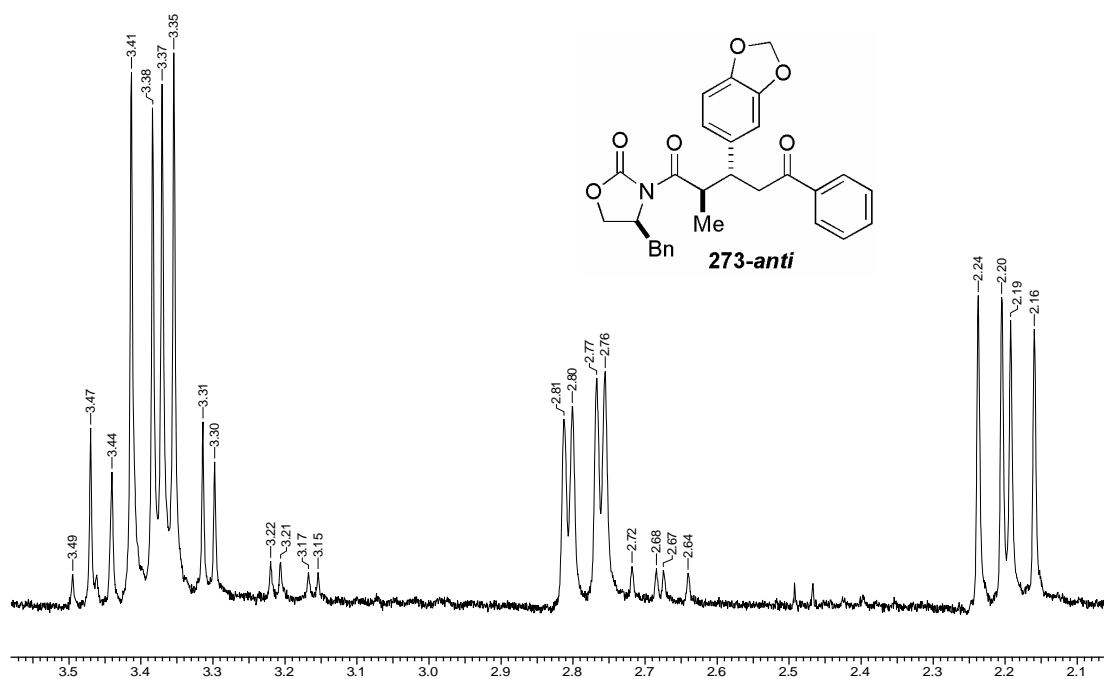
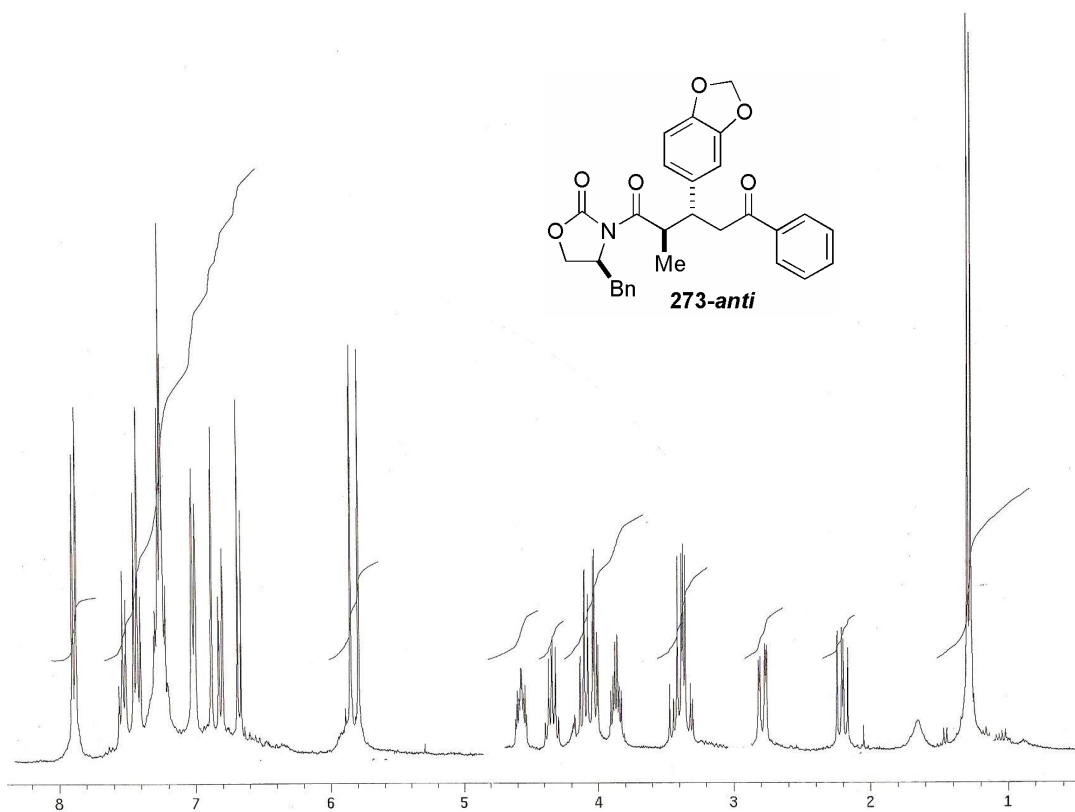
Espectro E-53.1 – (Infravermelho, Filme) - Aduto de Michael **273**

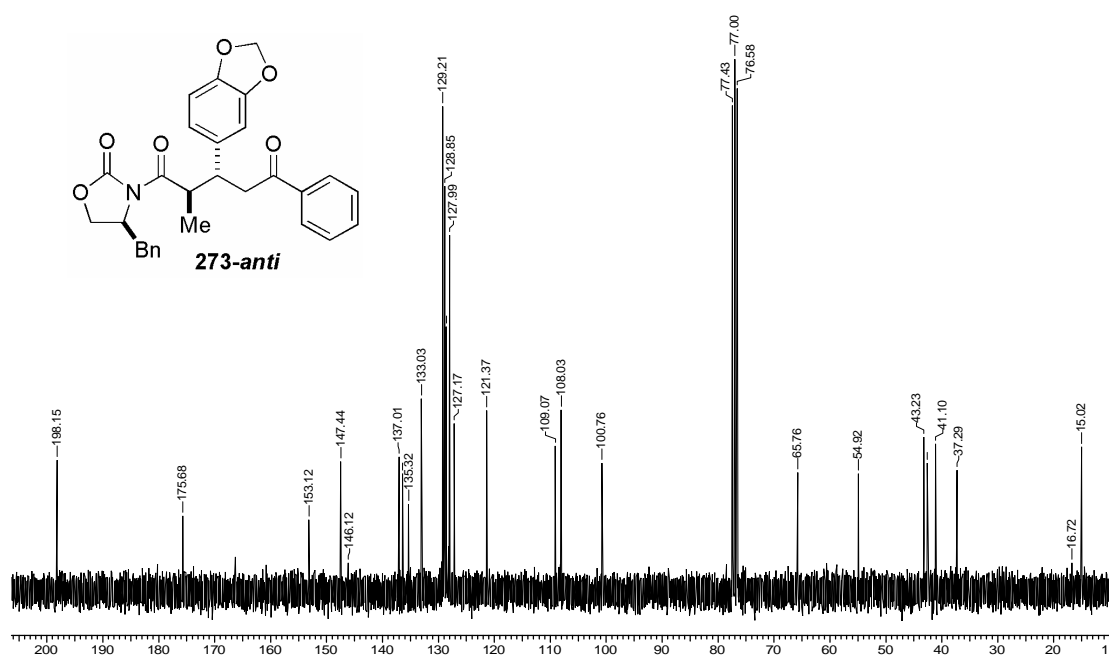
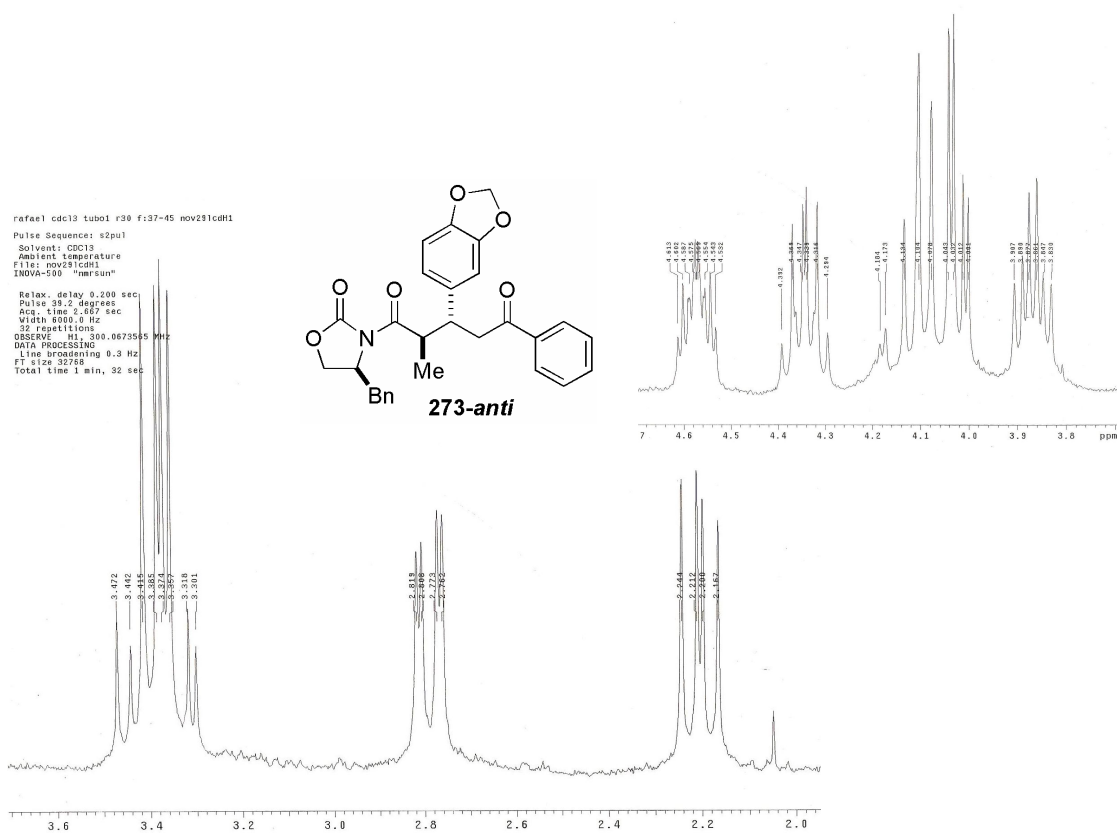


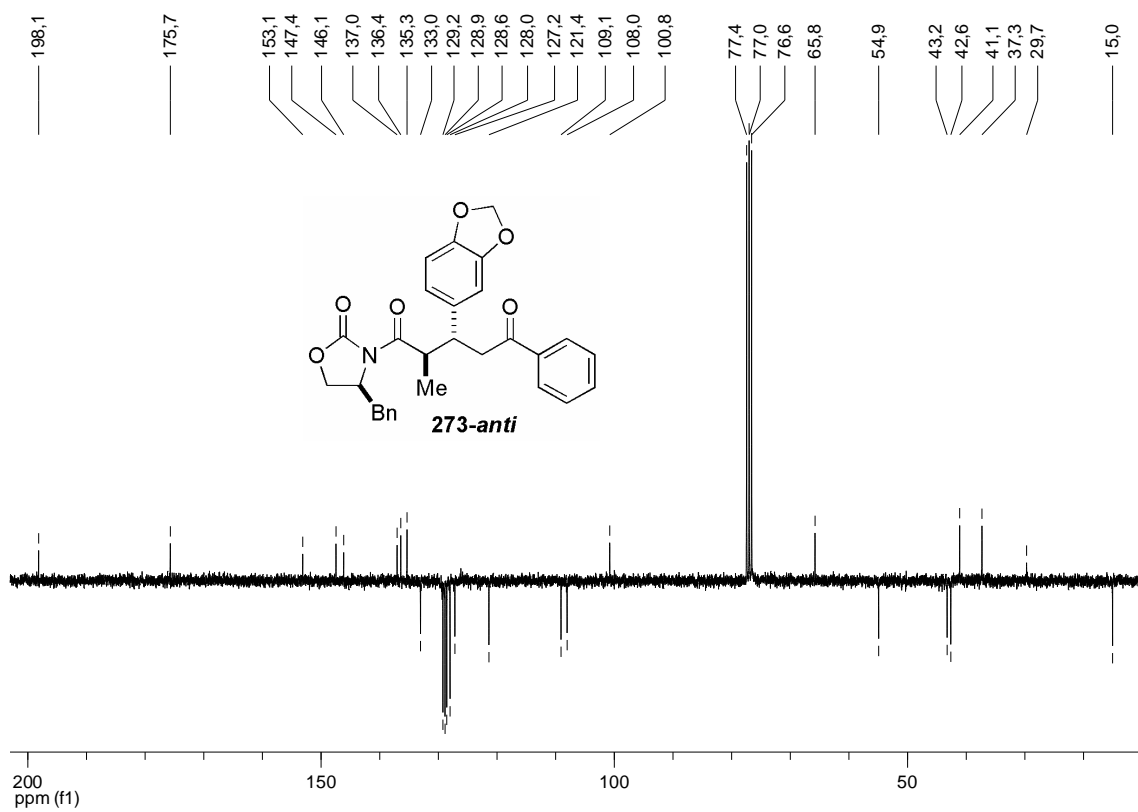
Espectro E – 53.2 – (RMN ¹H, 300 MHz, CDCl₃) - Aduto de Michael **273**



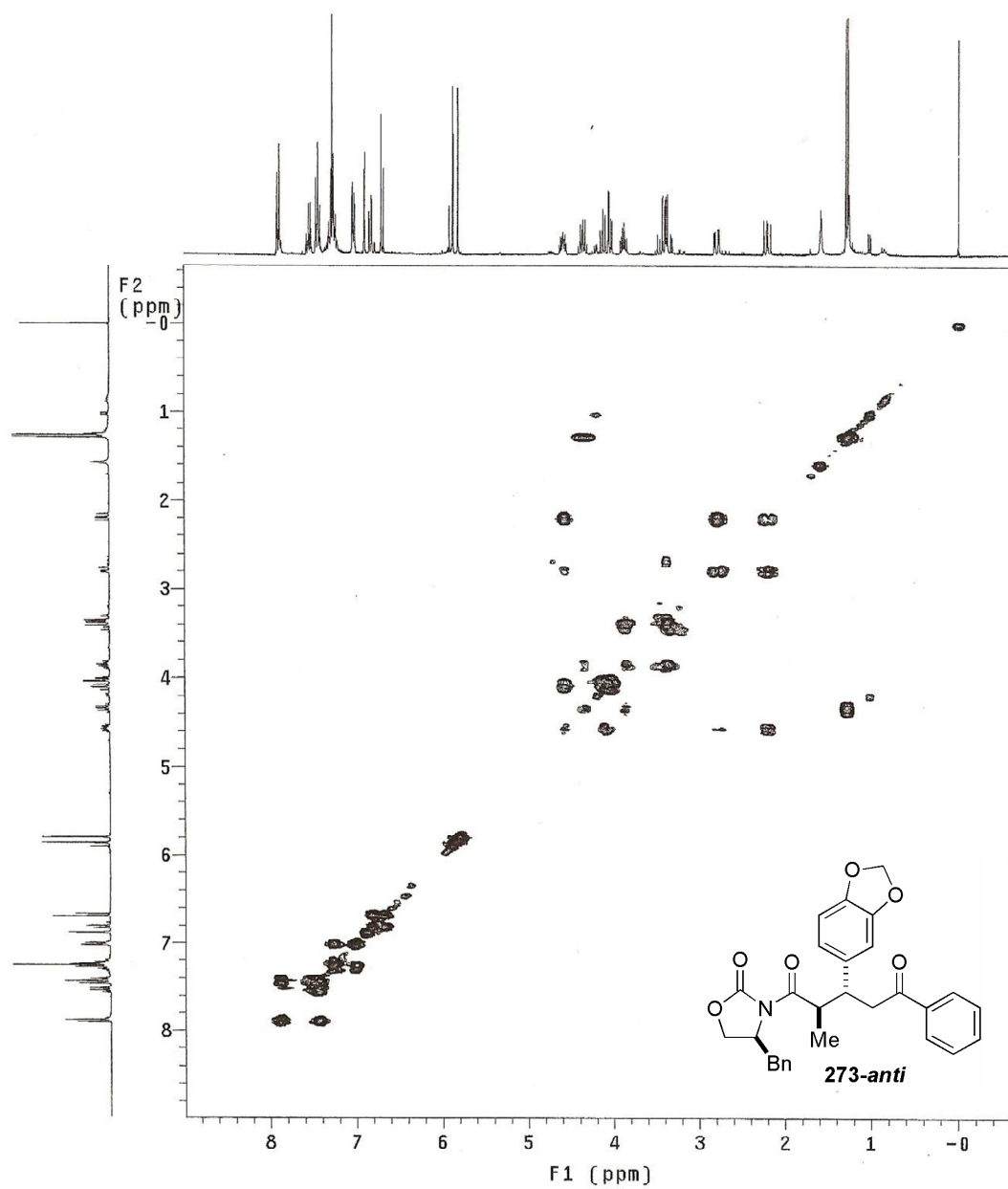
Ampliação do espectro de RMN ¹H do aduto **273**

Ampliação do espectro de RMN ^1H do aduto **273**Espectro E – 53.2a – (RMN ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Aduto de Michael **273-anti**

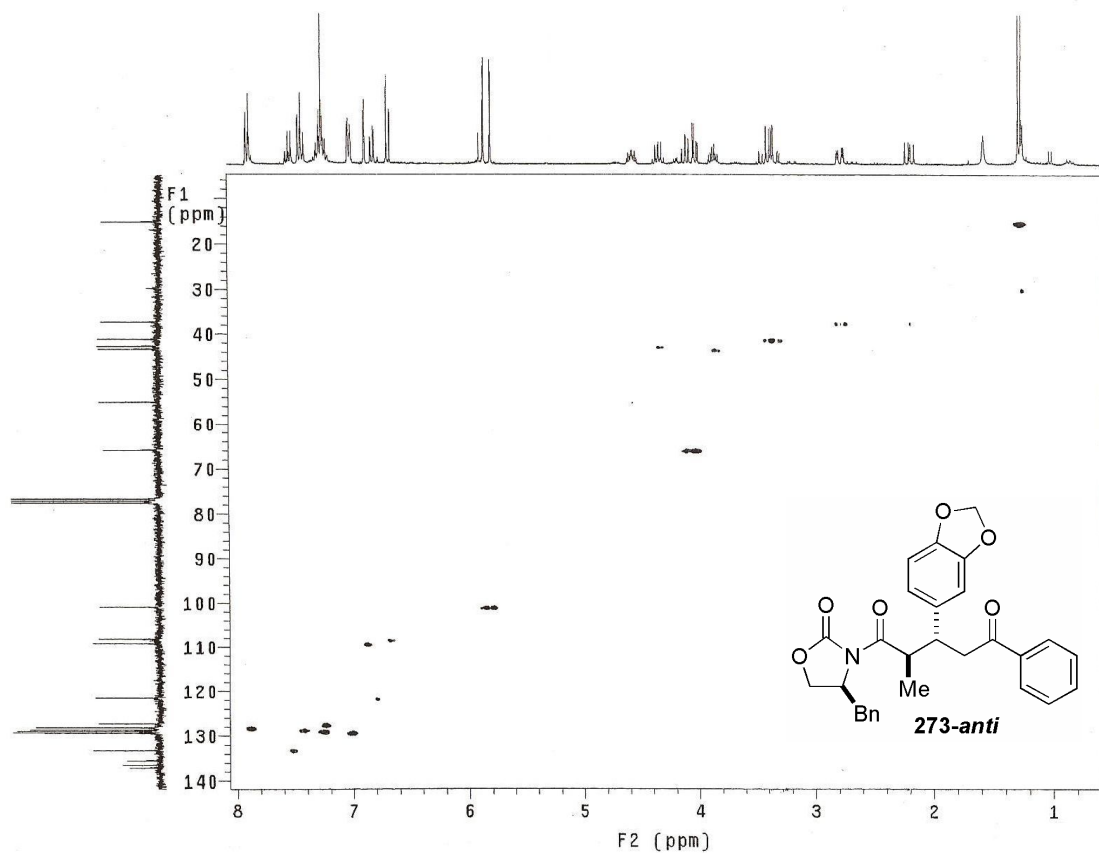
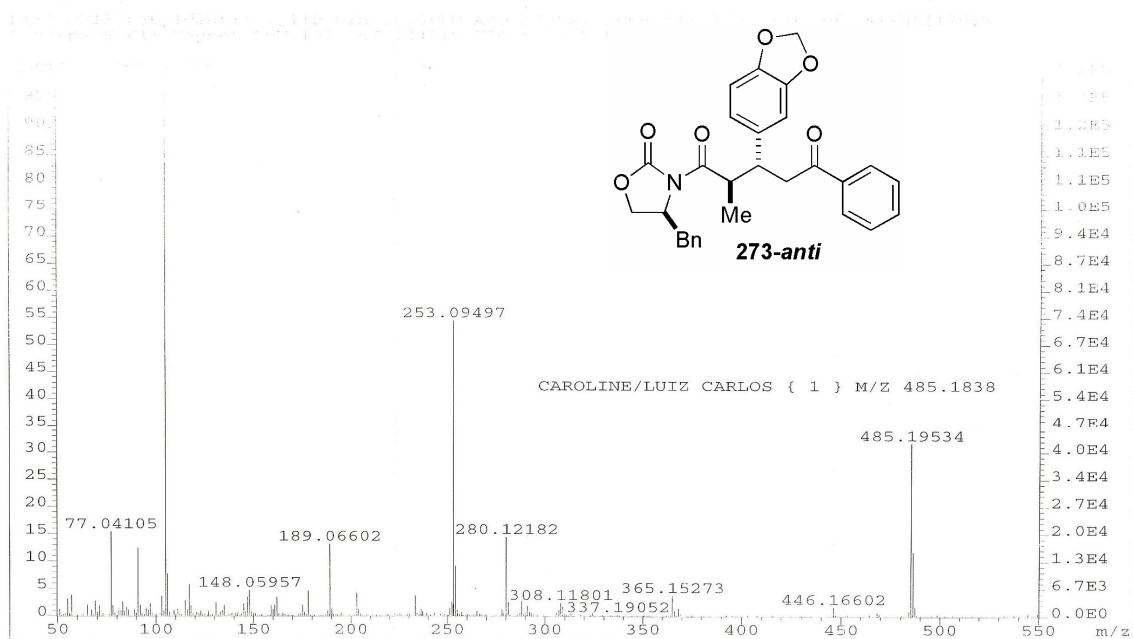


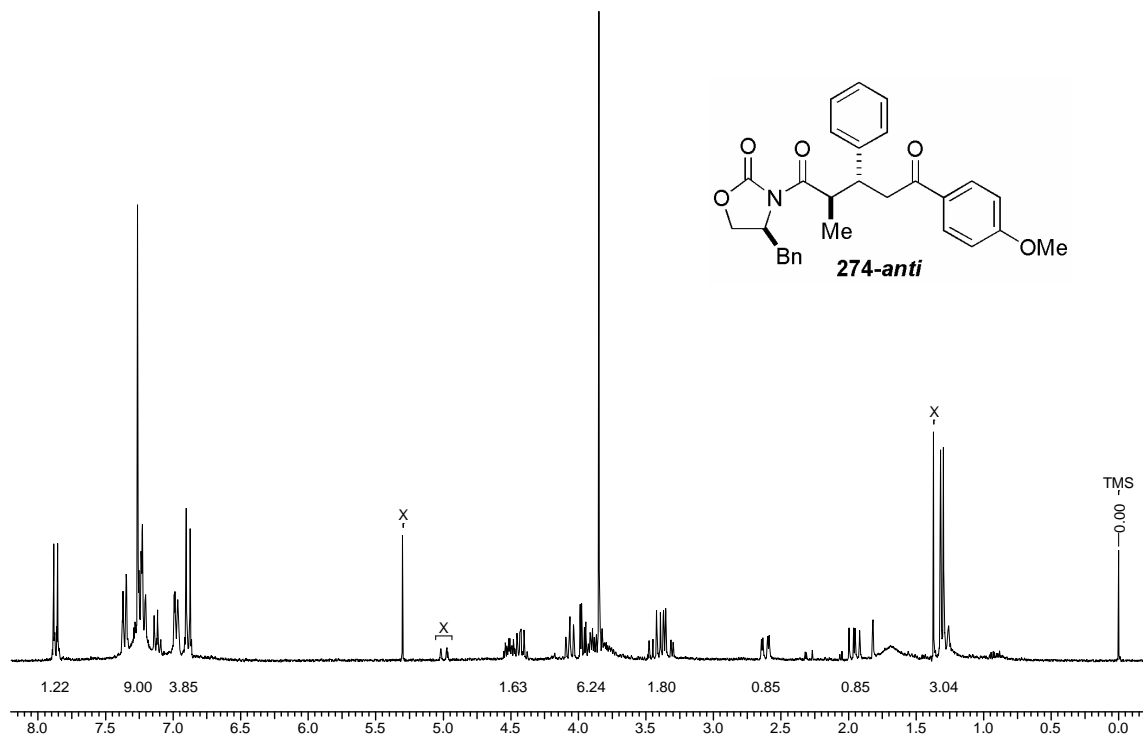


Espectro E – 53.4 – (APT, RMN ¹³C, CDCl₃, 75,46 MHz) – Aduto de Michael **273**

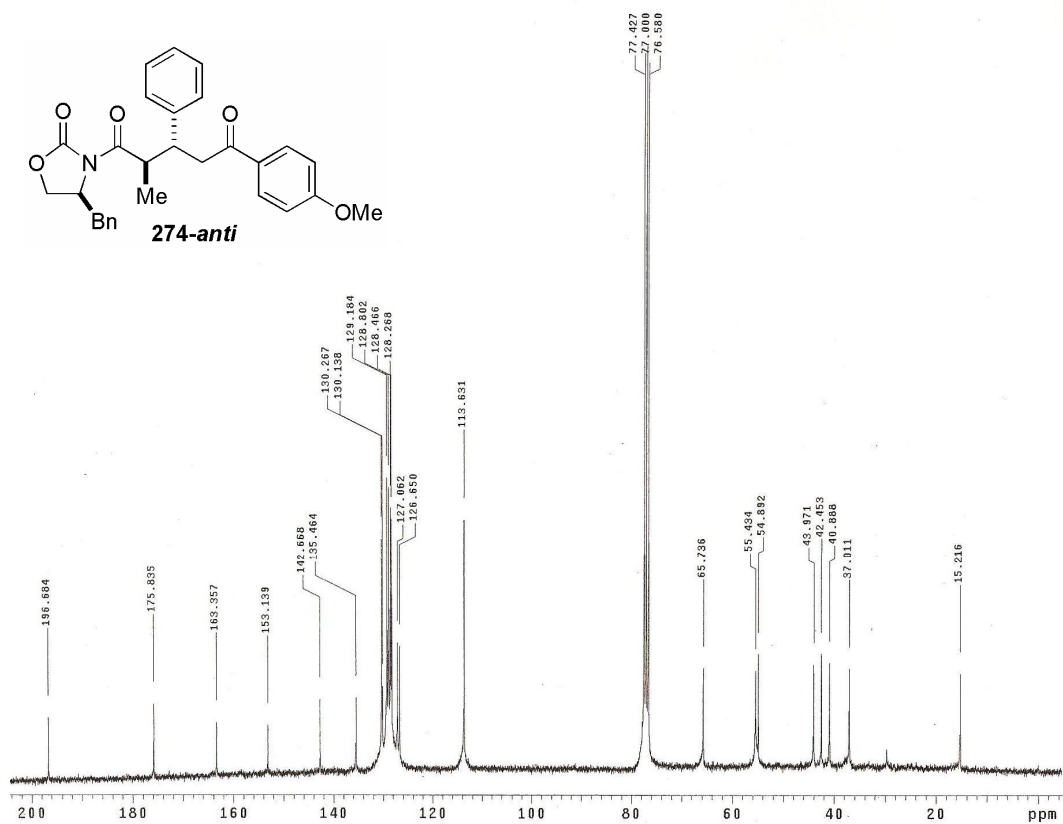


Espectro de correlação H-H (*g*-COSY, CDCl₃) do composto **273**

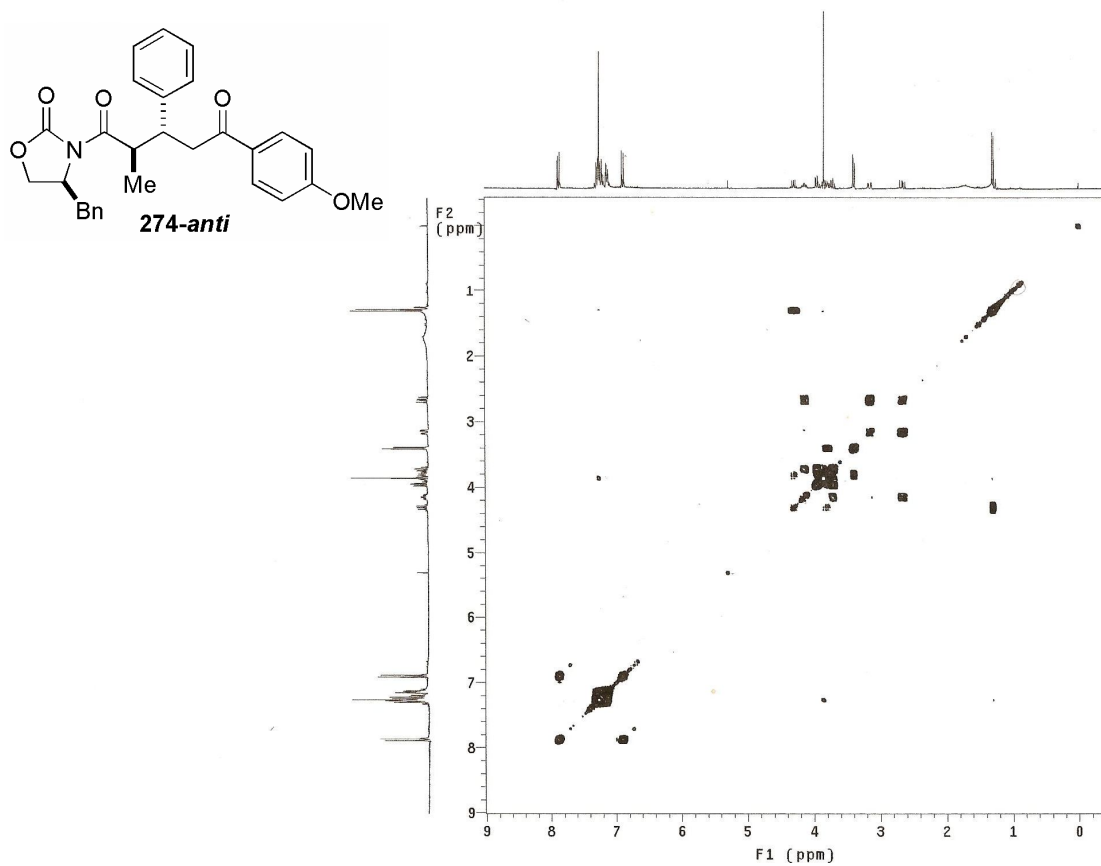
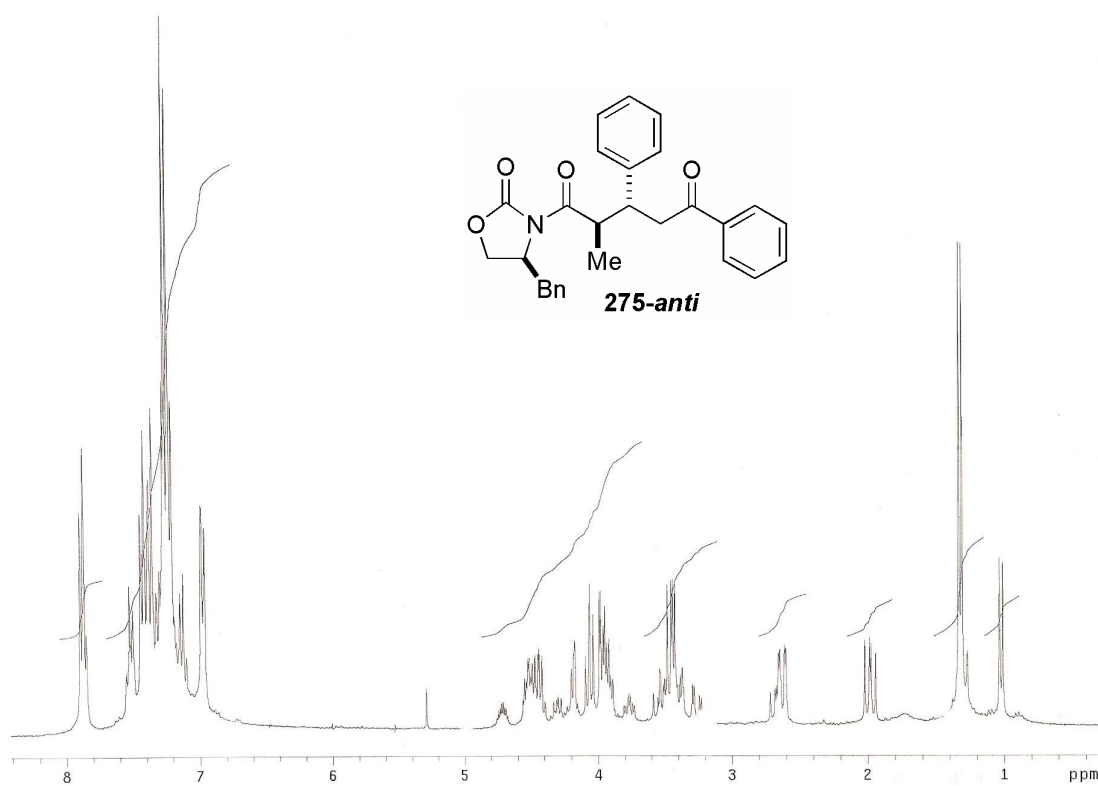
Espectro de correlação H-C (*g*-HMOC, CDCl₃) do composto **273**Espectro de Massa de Alta Resolução do composto **273**

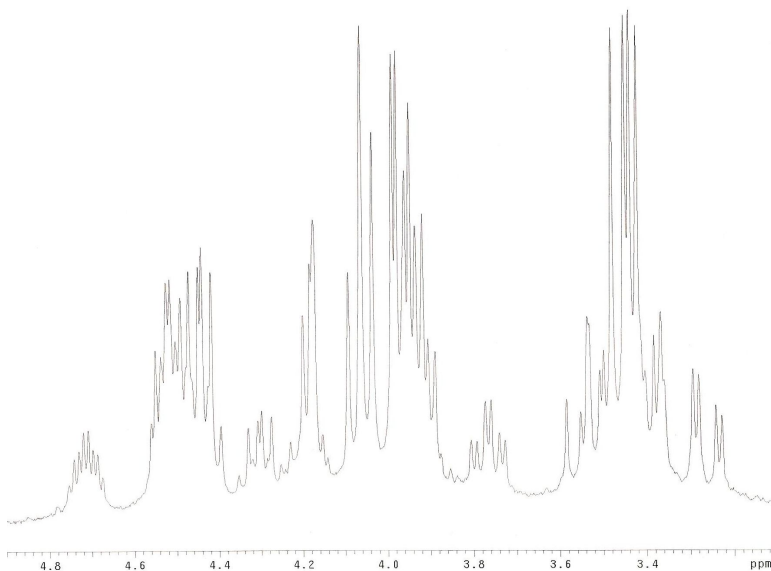
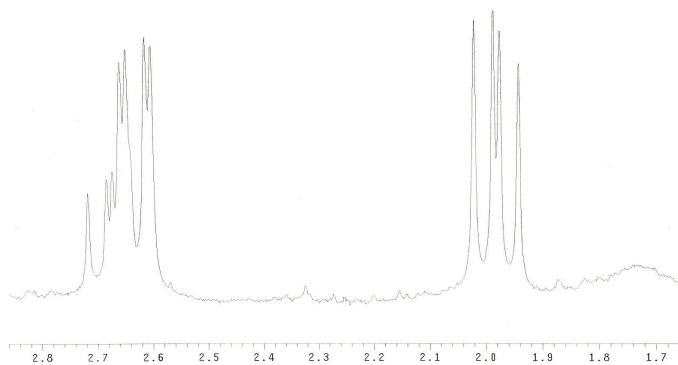
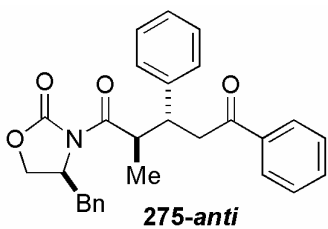
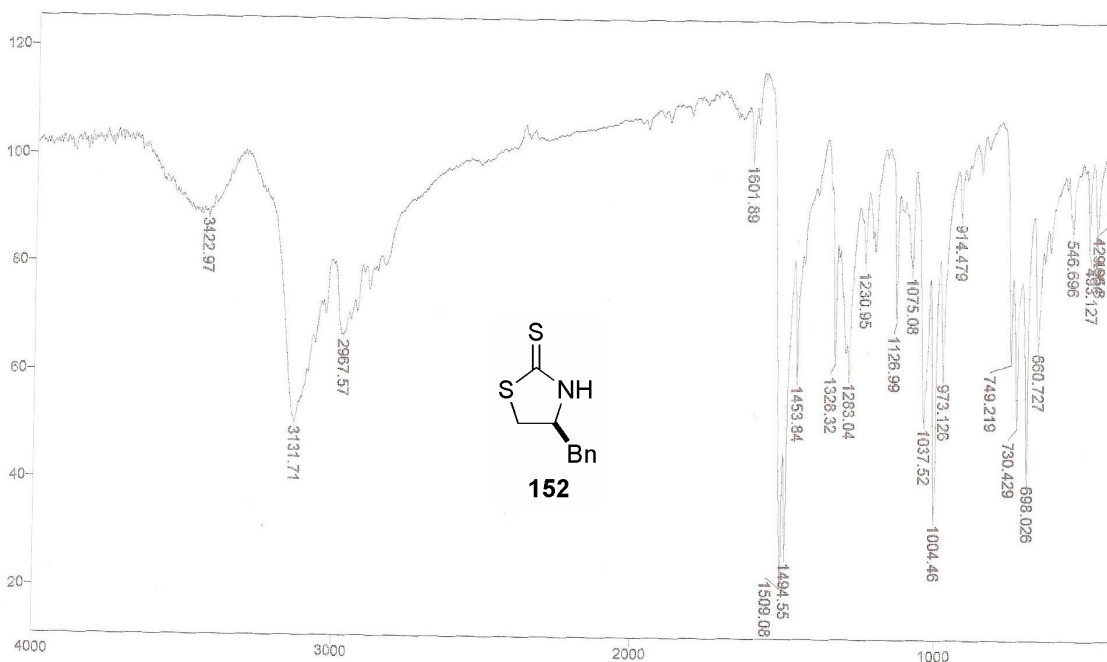


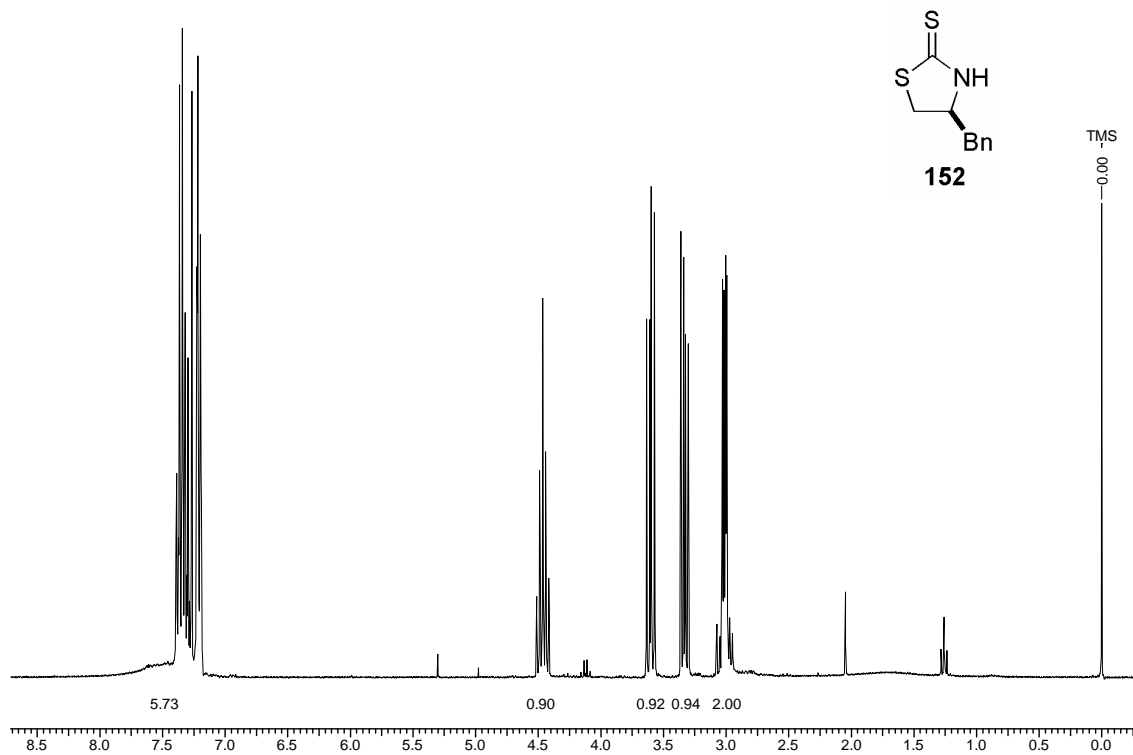
Espectro E – 54.1 – (RMN ^1H , 300 MHz, CDCl_3) - Aduto de Michael **274**



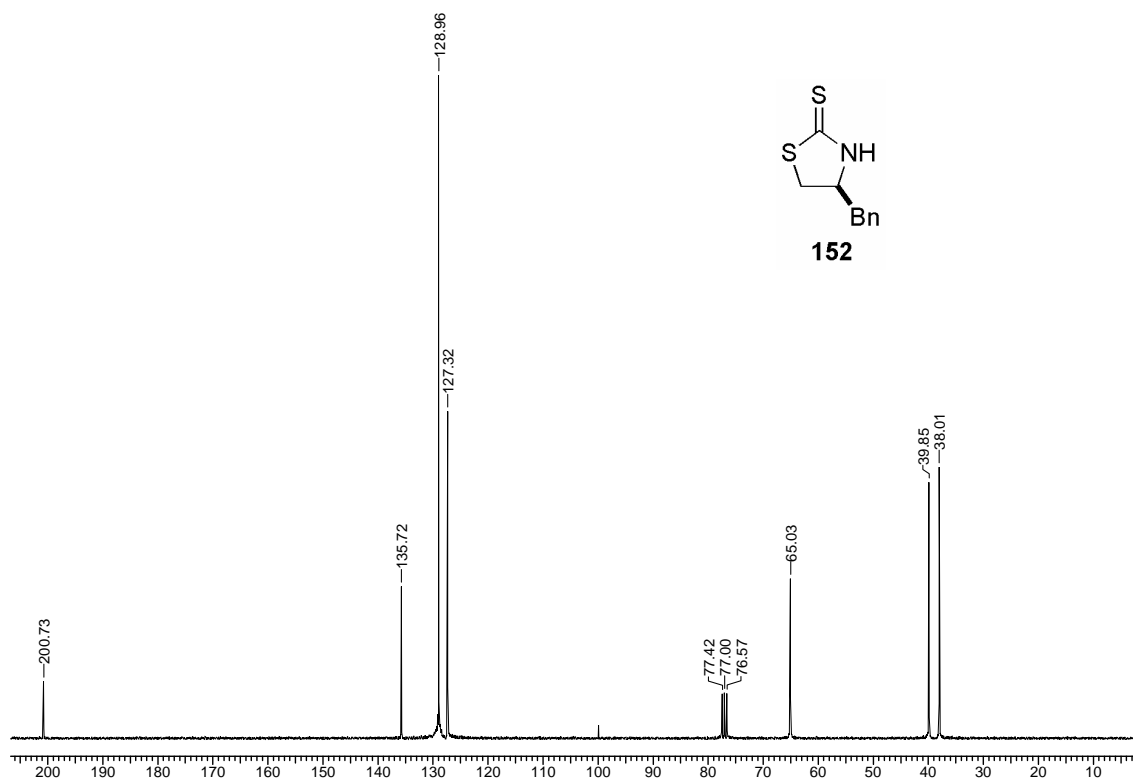
Espectro E – 54.2 – (RMN ^{13}C , CDCl_3 , 75,46 MHz) – Aduto de Michael **274**

Espectro de correlação H-H (g -COSY, CDCl_3) do aduto de Michael **274**Espectro E – 55.1 – (RMN ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Aduto de Michael **275**

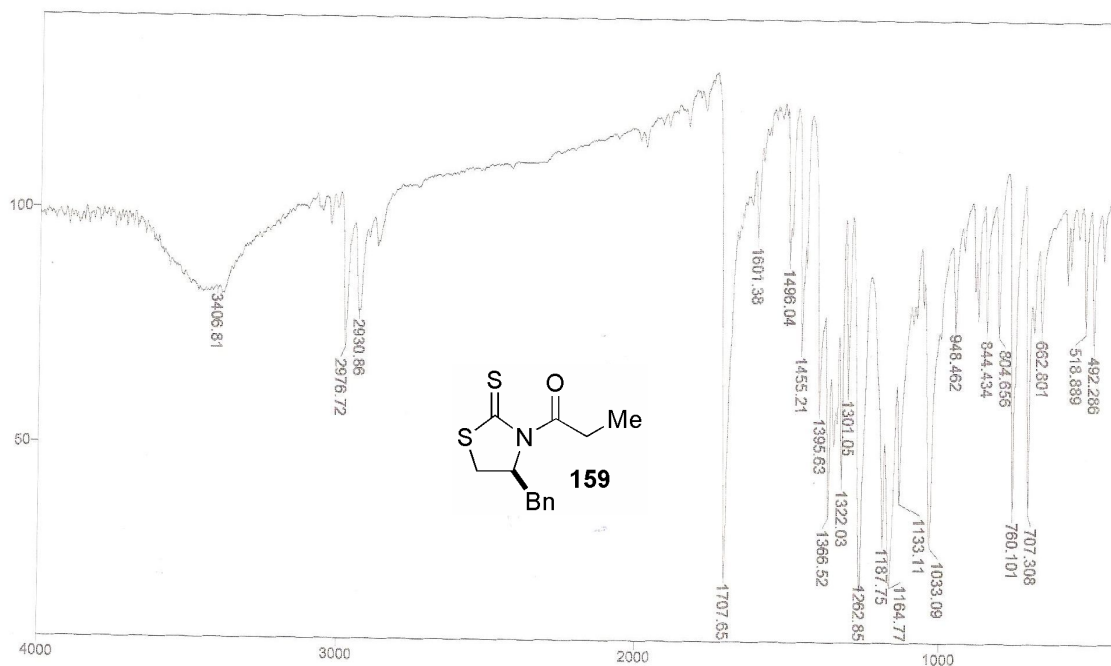
Ampliações do espectro de RMN ^1H do aduto de Michael **275**Espectro E-56.1 – (Infravermelho, KBr) – Tiazolidintiona **152**



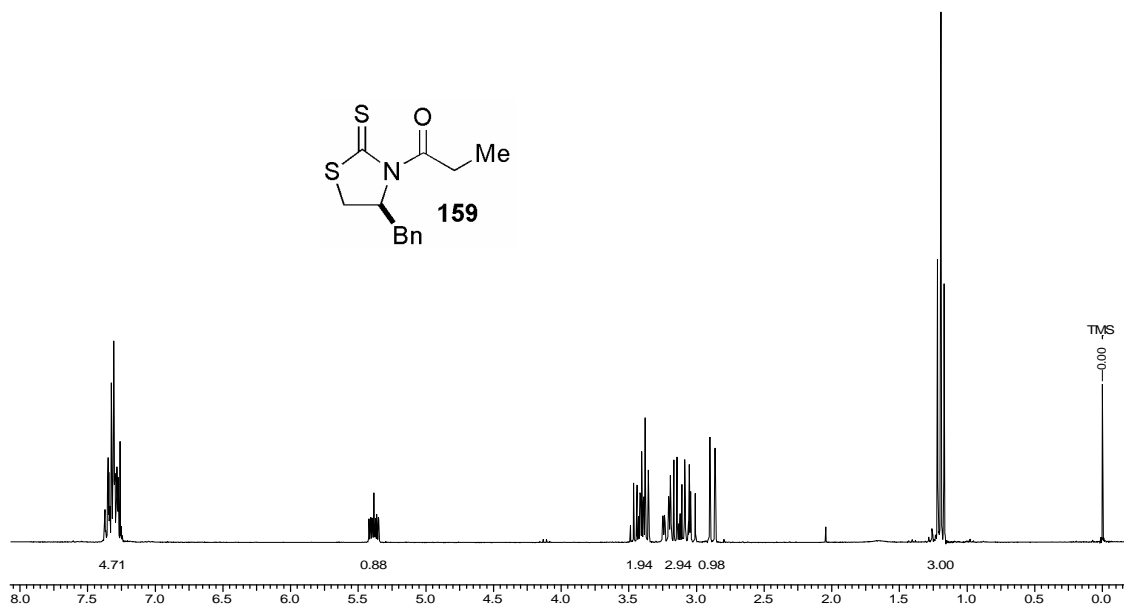
Espectro E – 56.2 – (RMN ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Tiazolidintiona 152



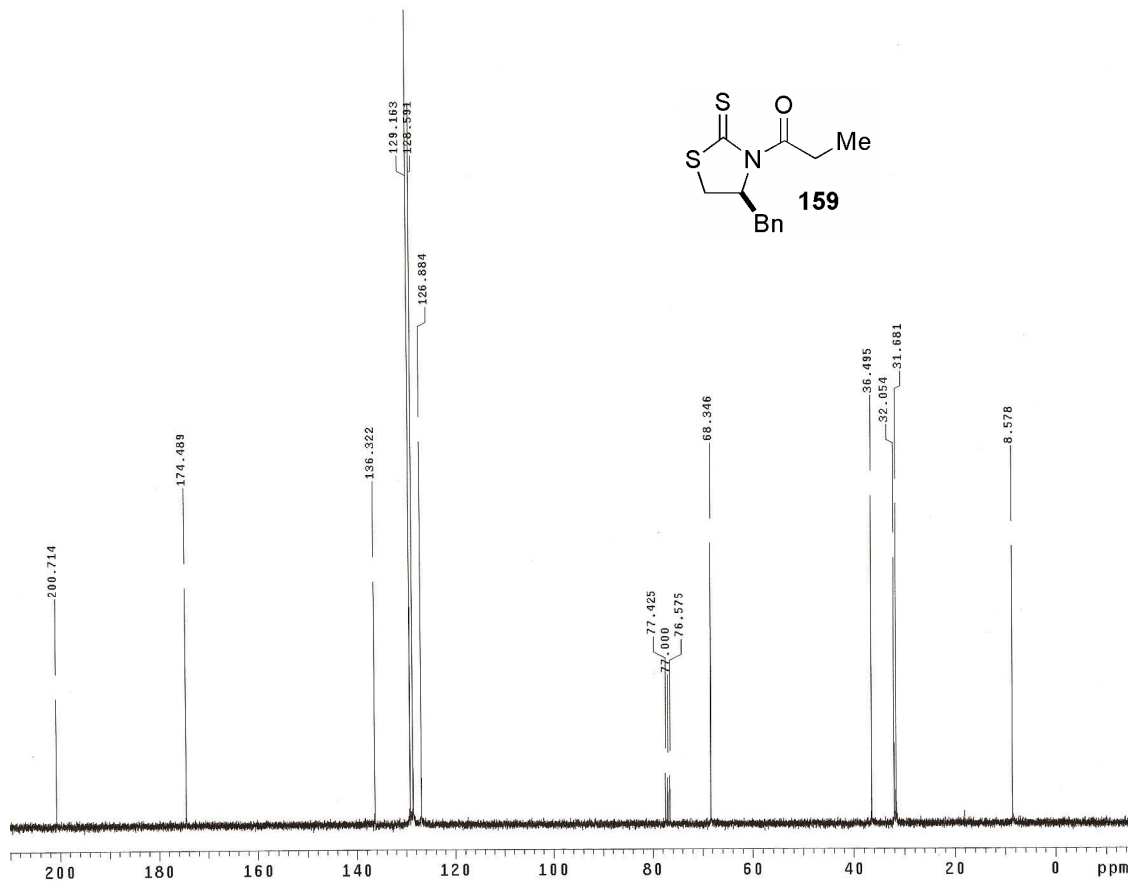
Espectro E – 56.3 – (RMN ^{13}C , CDCl_3 , 75,46 MHz) - Tiazolidintiona 152



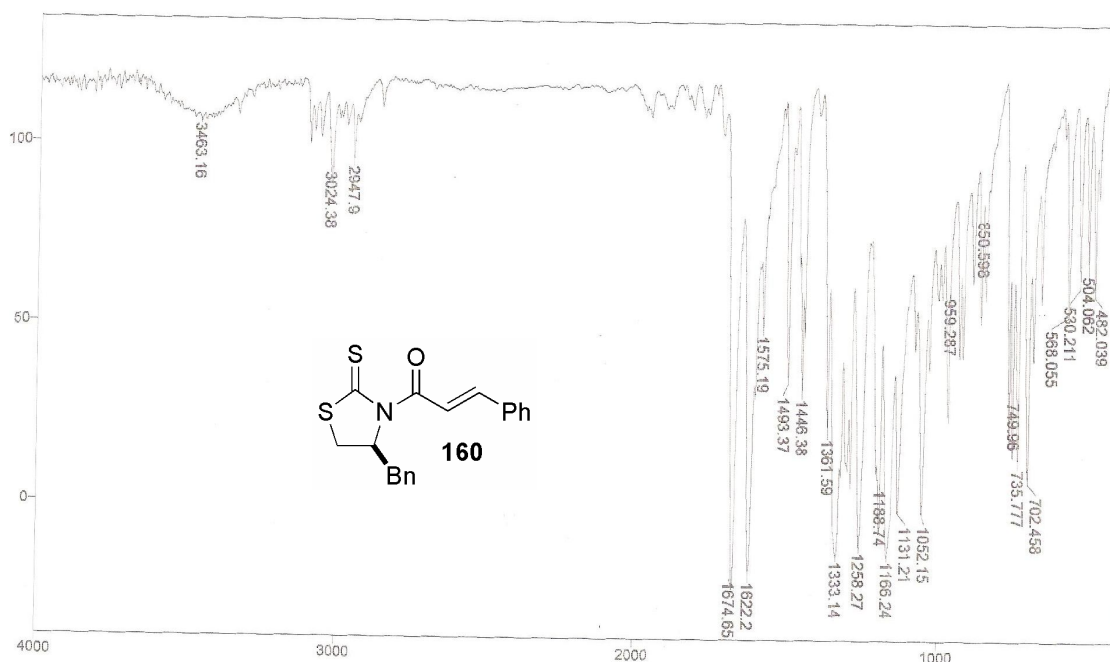
Espectro E-57.1 – (Infravermelho, KBr) - *N*-Propioniltiazolidintiona **159**



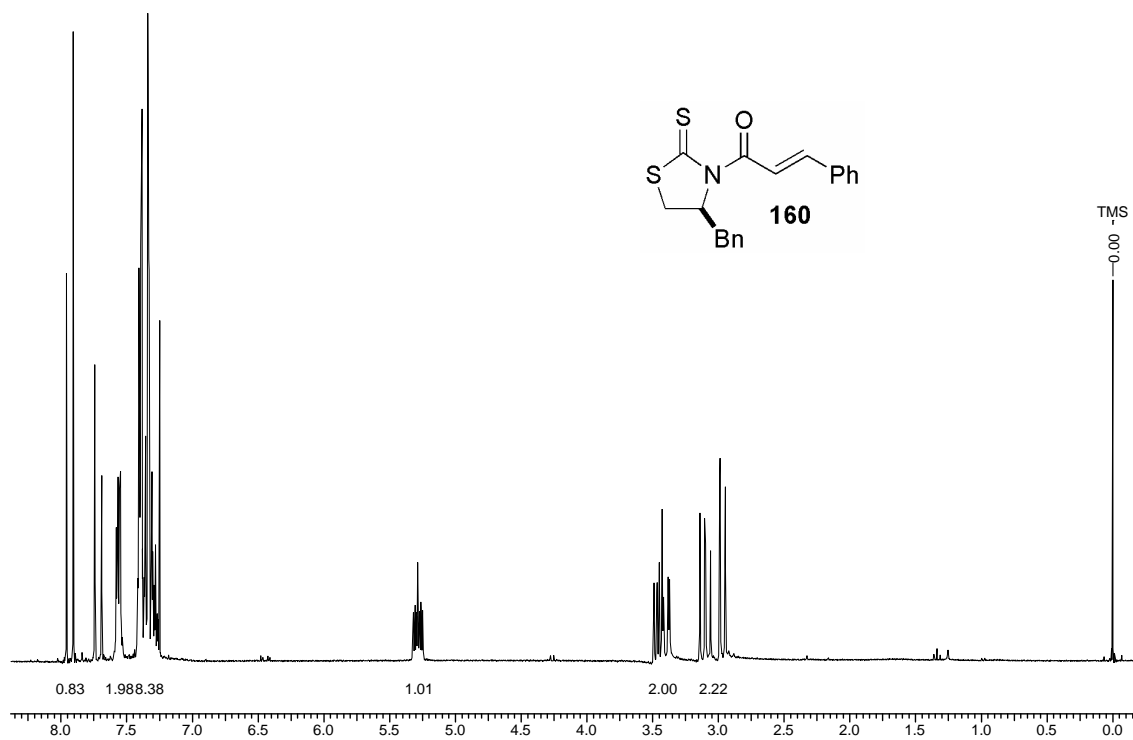
Espectro E – 57.2 – (RMN ^1H , 300 MHz, CDCl_3) - *N*-Propioniltiazolidintiona **159**



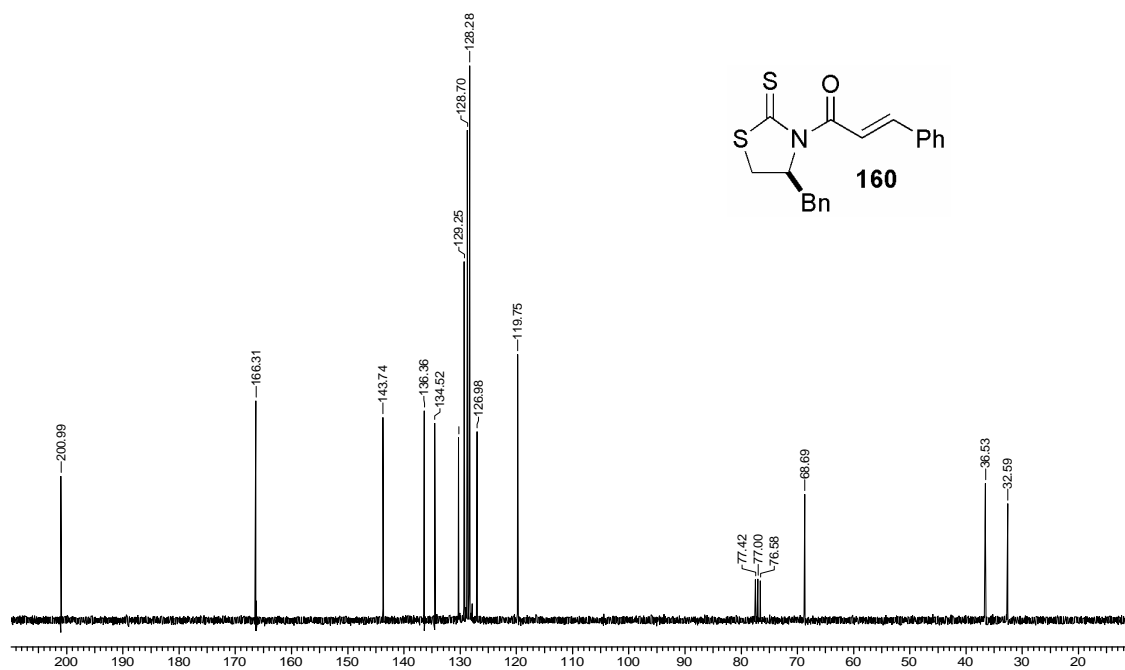
Espectro E – 57.3 – (RMN ^{13}C , CDCl_3 , 75,46 MHz) - *N*-Propioniltiazolidintiona **159**



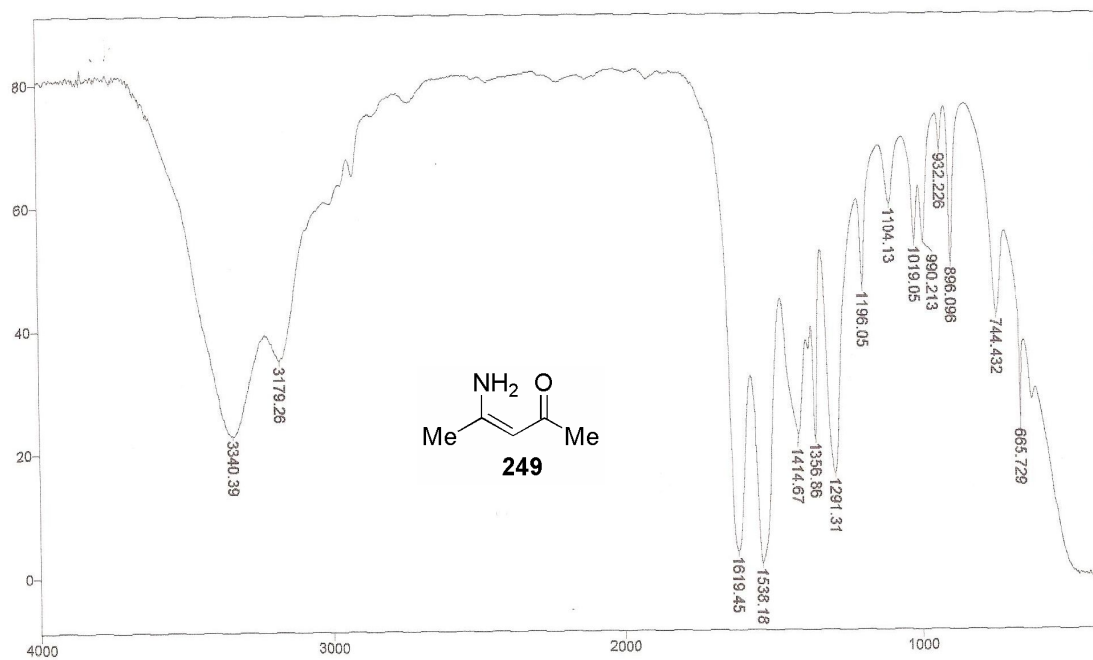
Espectro E-58.1 – (Infravermelho, KBr) - *N*-Cinamoiltiazolidintiona **160**



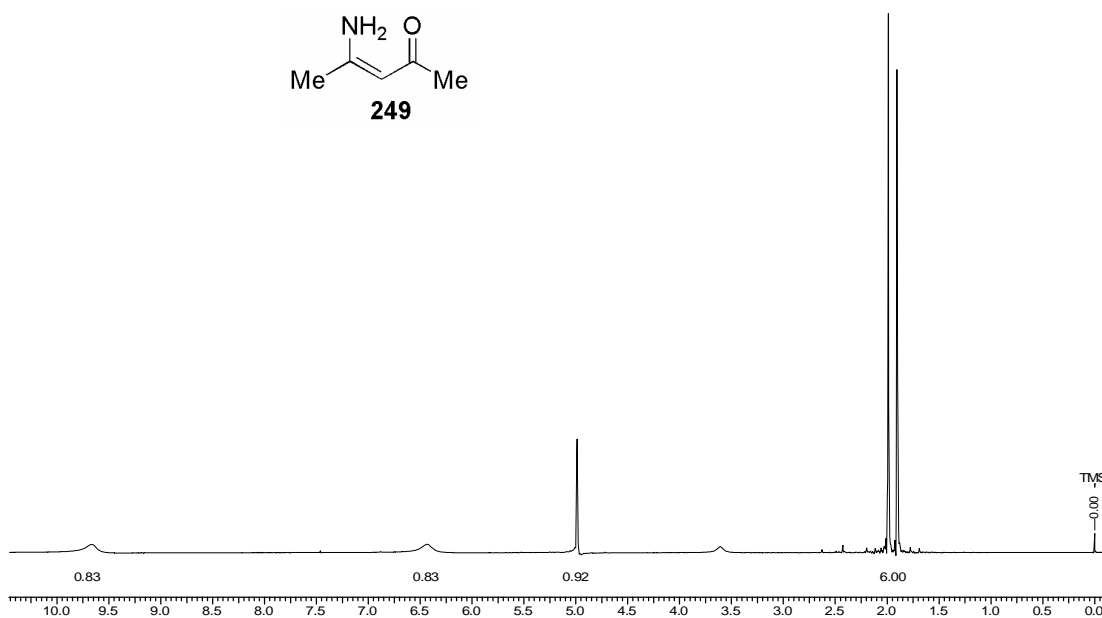
Espectro E – 58.2 – (RMN ^1H , 300 MHz, CDCl_3) - *N*-Cinamoiltiazolidintiona **160**



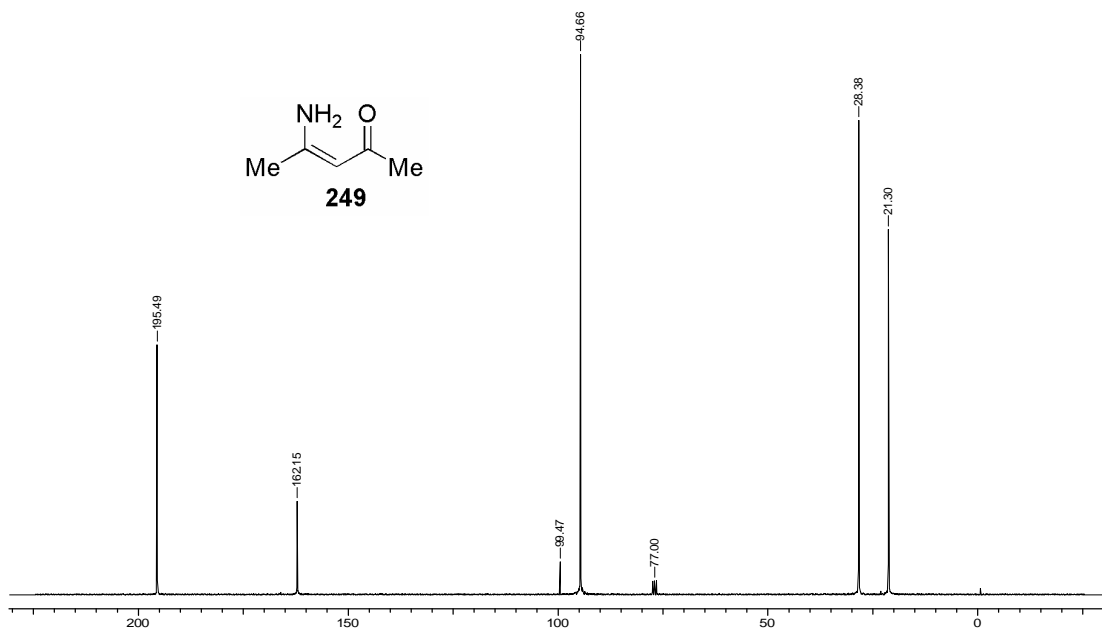
Espectro E – 58.3 – (RMN ^{13}C , CDCl_3 , 75,46 MHz) - *N*-Cinamoiltiazolidintiona **160**



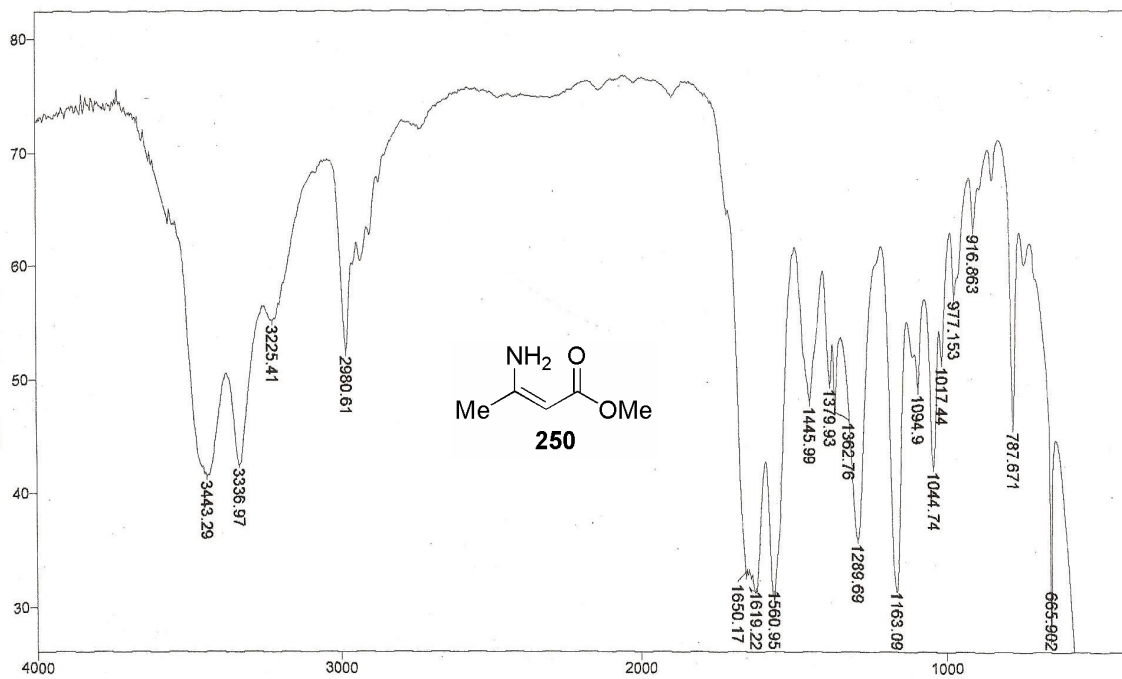
Espectro E-59.1 – (Infravermelho, filme) – Enaminona 249



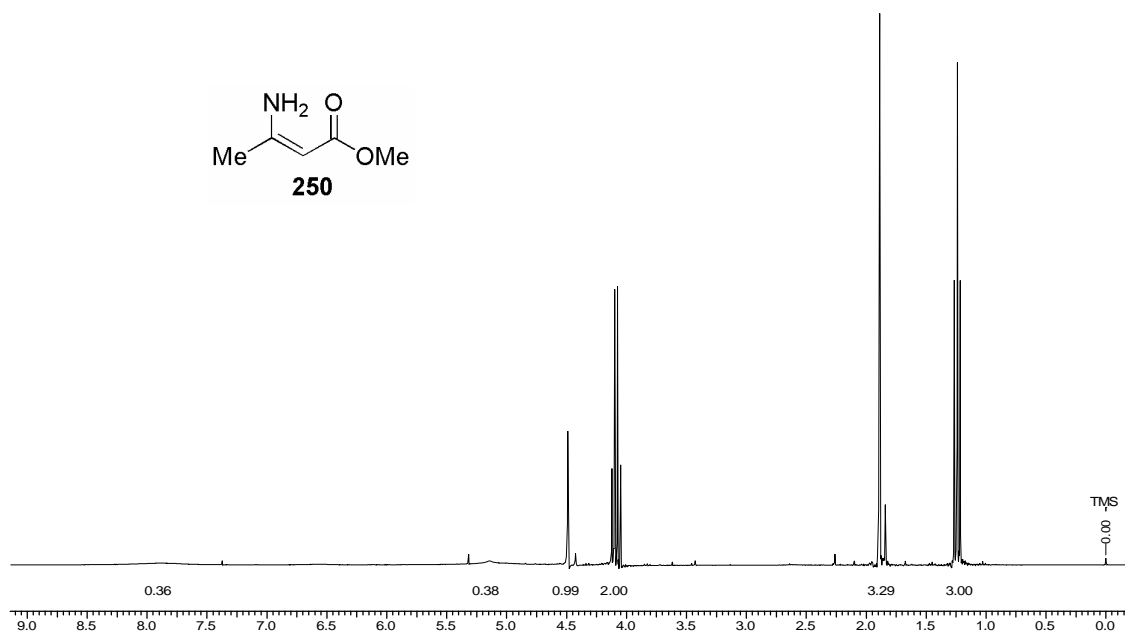
Espectro E – 59.2 – (RMN ¹H, 300 MHz, CDCl₃) – Enaminona 249



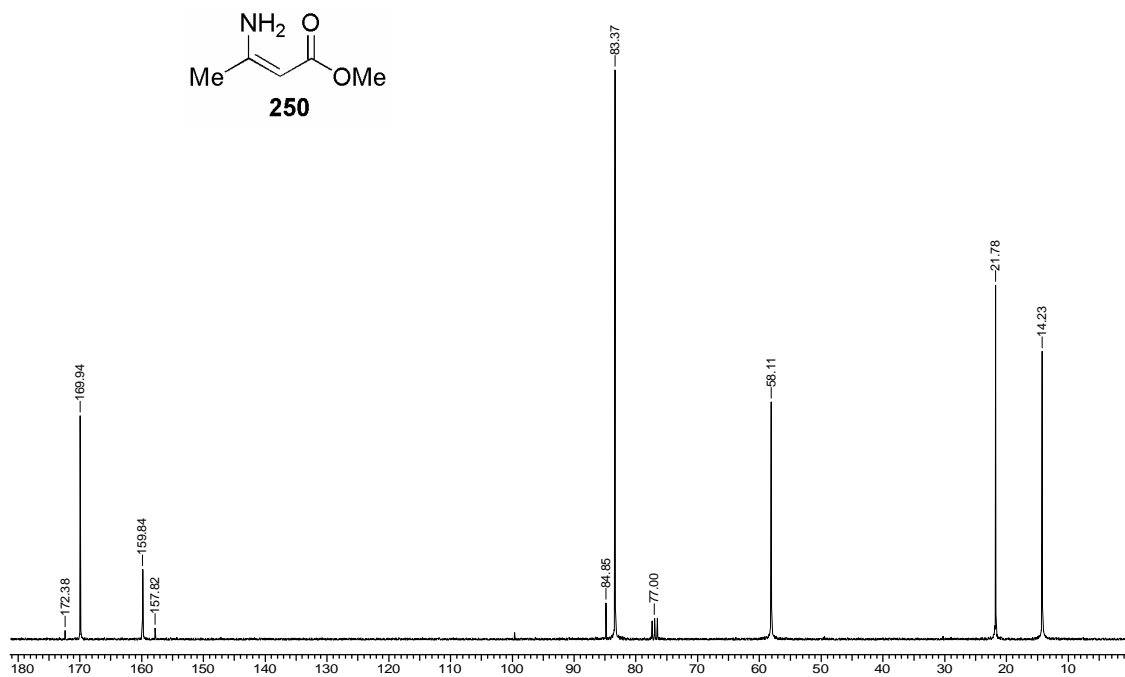
Espectro E – 59.3 – (RMN ¹³C, CDCl₃, 75,46 MHz) – Enaminona **249**



Espectro E-60.1 – (Infravermelho, filme) – Enaminona **250**



Espectro E – 60.2 – (RMN ^1H , 300 MHz, CDCl_3) – Enaminona **250**



Espectro E – 60.3 – (RMN ^{13}C , CDCl_3 , 75,46 MHz) – Enaminona **250**