

Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS
Instituto de Química - IQ

**Estudo da Reação de Acoplamento de Eschenmoser e Redução de
Sistemas β -Enaminocarbonílicos. Aplicação em Síntese de
Alcalóides.**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

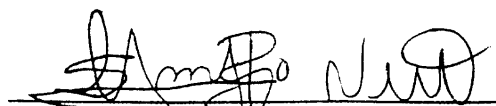
Abril de 2003

Aluno: Brenno Amaro da Silveira Neto

Orientadores: prof. Dennis Russowsky e prof^a Beatriz Soares Machado Tenius

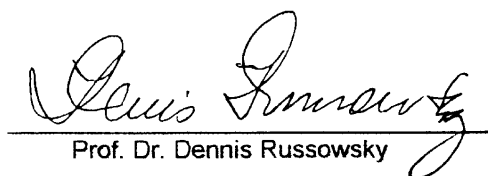
O trabalho descrito na presente Dissertação de Mestrado foi realizado inteiramente pelo mestrando Brenno Amaro da Silveira Neto entre os meses de julho de 2000 e agosto de 2002 no laboratório K210 do Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (IQ-UFRGS) sob orientação do Prof. Dr. Dennis Russowsky. Esta dissertação foi julgada em Defesa Pública e foi aprovada por todos os membros da Banca Examinadora no dia 25 de abril de 2003.

MESTRANDO

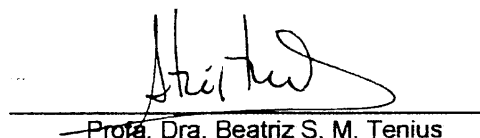


Brenno Amaro da Silveira Neto

ORIENTADORES

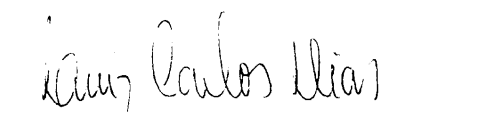


Prof. Dr. Dennis Russowsky




Prof. Dra. Beatriz S. M. Tenius

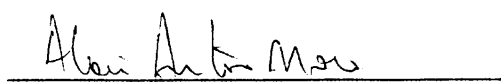
BANCA EXAMINADORA



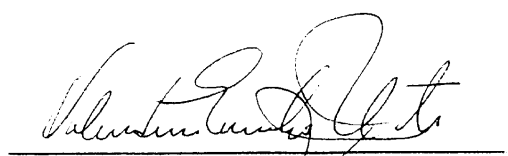
Prof. Dr. Luiz Carlos Dias
Universidade Estadual de Campinas



Prof. Dr. Claudio Cruz Silveira
Universidade Federal de Santa Maria



Prof. Dr. Aloir Antonio Merlo
Universidade Federal do Rio Grande do Sul



Prof. Dr. Valentin Emilio Uberti Costa
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

AGRADECIMENTOS

- Primeiramente agradeço a Deus por me amar de uma maneira plena, verdadeira e inexplicável – o meu agradecimento maior.
- Agradeço aos meus maravilhosos pais (Leopoldo e Lizete) pelo amor e apoio nos bons e maus momentos – muito obrigado por tudo, principalmente por minha vida.
- A toda a minha maravilhosa e abençoada família: Junyor, Bárbara, Allan, Luiz Felipe, Jerônimo, Gérson, Jarbas, Laurinha, Cássia e Noeli e a vizinha Maria.
- Ao meu irmão de todas as horas: Junyor.
- Agradeço ao pastor Cassinho por ser a pessoa maravilhosa que é: um exemplo – valeu a força e a Cassoterapia.
- A turma da química: → Marla e Karen: agradeço as minhas amigonas de laboratório por toda ajuda e amizade nesses anos de convívio.
 - Rogério, Fabiana, Tatiani, Rossana, Pablo, Luciane, Zé, Adriana, Lapis Careca, Luciano, Fernando, Tati, Jesus, Lobo, Helena, Gorga, Cláudia, Bóia, Calvete, e Flávio: obrigado pela convivência de respeito e carinho.
 - Alexandre e Vanusa: agradeço aos dois colegas por sempre ajudarem, de boa vontade, da melhor maneira possível. Valeu a força.
 - As Aloétes Olga, Ursula e Mireli: valeu toda a ajuda, carinho e amizade. E os reagentes também!
 - Márcio e Paulo: valeu pela força e amizade dos técnicos de informática do IQ, mas meu excel ainda não manda e-mail. Já me sinto um membro do grupo.
 - Éverton Pessegão: valeu a amizade convivência e por inventar e desenvolver o método que leva o seu nome. Método esse que utilizo até hoje e...

- Aos funcionários do IQ Seu Manoel, Seu Almeida, Elga, Antonieta, Joyce, Raul, Alexandre, Santana, Régis e Ricardo: valeu a ajuda e amizade ao longo de anos de convivência.
- Aos professores Pilli, Eduardo, Valentim, Aloir, Jairton, Ricardo Rosa, Güinter e Valter por suas contribuições extra-classe.
- Agradeço a meu orientador, o professor Dennis Russowsky: obrigado Dennis pela tua dedicação, amizade.
- A minha dinda querida, Beatriz, por toda a amizade, conselhos e carinho.
- Agradeço a todos os meus verdadeiros e grandes amigos por todo amor e apoio. Valeu Fábio, Camila, Sílvia, Sandra, Sílvia, Leonel, Bruno, Maira, Maurício, Paula, Suiane, Francinieli, Timóteo, Mateus, Vinícius, Edna, Andréia, Aline, Zé, Dirlei, Noemi, Renato, Geisa, Graça, Ângela, Camila, Priscila, Natasha, Eduardo, Aline, Alice, Letícia, Juliana, Alcina, Raquel, Priscila, Abel, Isabel, Dani, Ana, Cabral.
- A todos que por ventura não foram citados devido a minha memória (ou falta de).
- A CAPES, pela bolsa de estudos.

O amor nunca perece; mas as profecias desaparecerão, as línguas cessarão, a ciência passará. Pois em parte conhecemos e em parte profetizamos; quando, porém, vier o que é perfeito, o que é imperfeito desaparecerá. Quando eu era menino, falava como menino, pensava como menino e raciocinava como menino. Quando me tornei homem, deixei para trás as coisas de menino. Agora, pois, vemos apenas um reflexo obscuro, como em espelho; mas, então, veremos face a face. Agora conheço em parte; então, conhecerei plenamente, da mesma forma como sou plenamente conhecido. Assim, permanecem agora estes três: a fé, a esperança e o amor. O maior deles, porém, é o amor.

RESUMO

Neste trabalho tratou-se do estudo da Reação de Acoplamento de Eschenmoser e da redução dos sistemas β -enaminocarbonílicos derivados da mesma com sua aplicação da síntese de alcalóides com atividade biológica.

Estudou-se condições de formação de compostos β -enaminocarbonílicos trissubstituídos e tetrassubstituídos, secundários e terciários.

Métodos de redução via hidreto ou através de hidrogenação catalítica foram estudadas neste trabalho.

O efeito do tamanho do anel (5 e 6 membros) na Reação de Acoplamento de Eschenmoser foi estudado ajudando no esclarecimento do mecanismo da mesma.

A metodologia desenvolvida foi aplicada na síntese dos alcalóides Noralosedamina e Fenidato de Metila.

ABSTRACT

In the present work were studied the Eschenmoser Coupling Reaction and the reduction of β -enaminocarbonyl systems derived from it and its application in the synthesis of biological active alkaloids.

Conditions to the synthesis of trissubstituted and tetrasubstituted β -enaminocarbonyl systems, secondary and tertiary were studied.

Methods to the reduction through hydride or through catalytic hydrogenation were studied in the present work.

Influence of ring size (5 and 6 members) on the outcome of Eschenmoser Coupling Reaction were studied helping to clarify the mechanism of the reaction.

The methodology developed was applied in the synthesis of the alkaloids Noralosedamine and Methylphenidate.

ABREVIATURAS

DABCO – diazabicyclooctano

DBN – diazabicyclononeno

DIPEA – diisopropiletilamina

DMAP – 4-dimetilaminopiridina

(EtO)₃P – trietilfosfito

LTMP – tetrametilpiperidinato de litio

n-Bu₃P – tributilfosfina

Ph₃P – trifenilfosfina

Py – piridina

TEA – trietilamina

TMEDA – tetrametiletilenodiamina

ÍNDICE

1- INTRODUÇÃO	1
1.1- A Reação de Acoplamento de Eschenmoser:	1
1.2- Histórico da Reação de Eschenmoser:	2
1.3- Mecanismo da Reação de Eschenmoser:	4
1.4- Aplicações da Reação de Eschenmoser em Sínteses Totais:	9
1.5- Importância sintética e reatividade de compostos do tipo β - enaminocarbonílicos:	12
1.6- Objetivos:	20
2- SÍNTESE E REDUÇÃO DE SISTEMAS β -ENAMINOCARBONÍLICOS TRISSUBSTITUÍDOS:	22
2.1- Preparação de Tiolactamas:	22
2.2- N-Benzilação de Lactamas:	24
2.3- Síntese de Sistemas β -Enaminocarbonílicos Trissubstituídos:	25
2.4- Determinação da Geometria da Ligação C=C nos β - Enaminocarbonílicos Trissubstituídos:	30
2.5- Estudo de Métodos de Redução dos Sistemas β -Enaminocarbonílicos Trissubstituídos:	32
2.6- Síntese do Alcalóide Natural (+/-) – Noralosedamina:	35
2.7- Tentativa para a Síntese do Alcalóide Natural Sedamina Opticamente Ativo:	39
3- SÍNTESE E REDUÇÃO DE SISTEMAS β -ENAMINOCARBONÍLICOS TETRASSUBSTITUÍDOS:	40
3.1- Síntese de Sistemas β -Enaminocarbonílicos Tetrassubstituídos:	40
3.2- Redução Quimiosseletiva dos Sistemas β -Enaminocarbonílicos Tetrassubstituídos: Síntese do Eritro-Fenidato de Metila.	47
3.3- Tentativa para a Síntese do Fármaco Fenidato de Metila Opticamente Ativo:	55

4- ESTUDO DO EFEITO DO TAMANHO DO ANEL NA REAÇÃO DE ACOPLAMENTO DE ESCHENMOSER.	56
4.1- Formação dos Sistemas 3-Tia-2oxazolidinas:	56
4.2- Formação dos Sistemas Tioiminas Derivados dos Anéis Pirrolidínicos:	60
4.3- Proposta Mecanística para a Formação dos Sistemas 3-Tioxazolidinas e dos Compostos Tioiminas:	62
5- CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS:	66
5.1- Conclusões:	66
5.2- Perspectivas:	67
6- PARTE EXPERIMENTAL:	68

Capítulo I

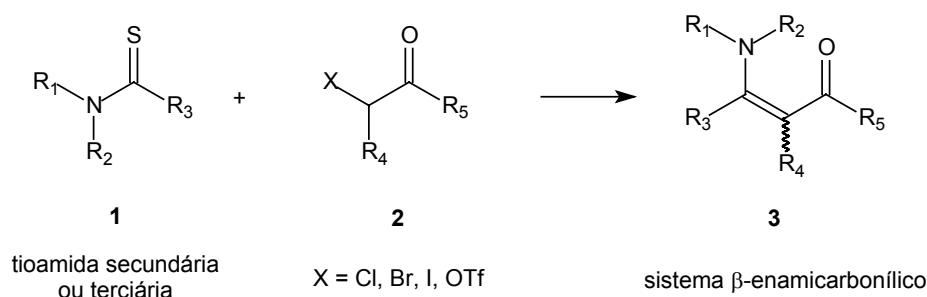
Introdução & Objetivos.

1- Introdução:

1.1- A Reação de Acoplamento de Eschenmoser:

A Reação de Eschenmoser¹ é uma ferramenta útil e elegante em síntese orgânica que permite a construção de compostos do tipo β -enaminocarbonílicos.

Essa reação ocorre entre uma tioamida secundária ou terciária e um eletrófilo apropriado (normalmente um α -halocarbonilado) resultando em um sistema do tipo β -enaminocarbonílico **3**, como mostrado abaixo (*Esquema 1*):



Esquema 1: A Reação de Acoplamento de Eschenmoser.

A Reação de Acoplamento de Eschenmoser também é comumente chamada de reação de “contração de enxofre” ou de “extrusão de enxofre”, porém essa mesma é distinta da reação de eliminação de enxofre que também é designada por “reação de extrusão de enxofre”².

O eletrófilo é normalmente um composto α -halocarbonilado que contenha pelo menos um hidrogênio ácido (enolizável).

A combinação reacional ocorre em duas etapas distintas: a primeira consiste na formação de um sal α -tioimínio e a segunda, a extrusão do enxofre levando ao sistema β -enaminocarbonílico.

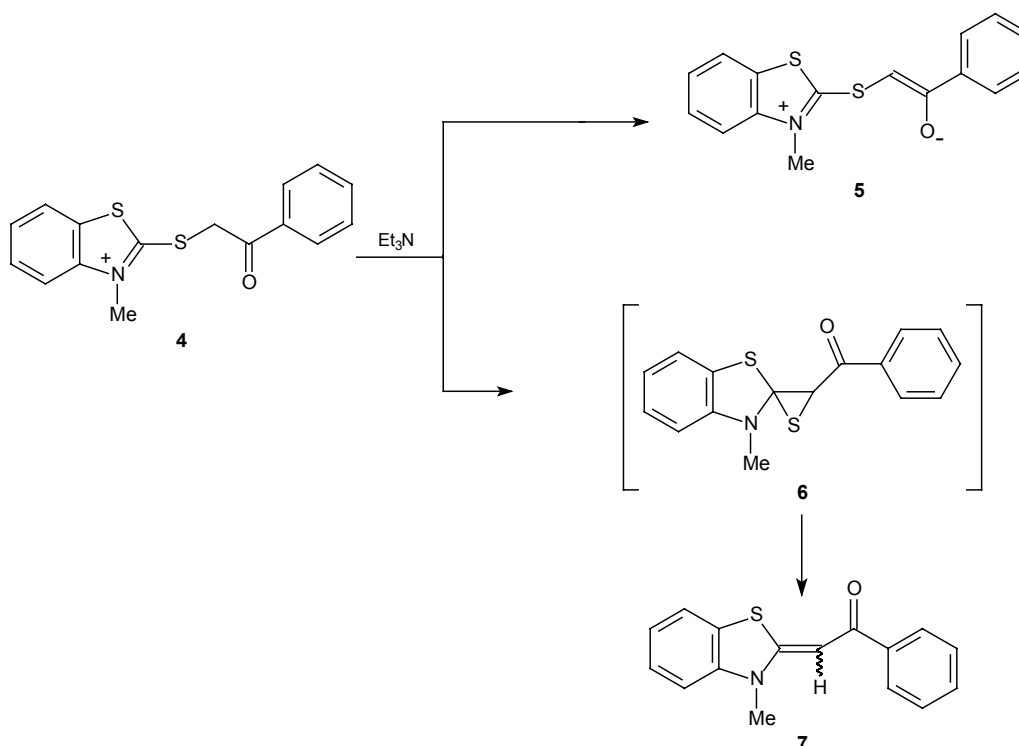
A Reação de Acoplamento de Eschenmoser ainda não teve a segunda etapa de seu mecanismo totalmente esclarecida, porém algumas suposições são feitas em relação à maneira pela qual ocorre a saída do átomo de enxofre, gerando assim, o novo sistema β -enaminocarbonílico, o qual será discutido no item 1.3.

¹ Roth, M.; Dubs, M.; Götschi, E., Eschenmoser, A. *Helv. Chim. Acta*, **1971**, 710.

² Shiosaki, K. in “*Comprehensive Organic Synthesis*”, Trost, B.M. e Fleming, I., Eds.; Pergamon Press, England **1993**, vol. 2, p. 865.

1.2- Histórico da Reação de Eschenmoser:

O relato da reação de extrusão de enxofre começa na década de 50, no trabalho de Knott³ que em 1955 reportou pela primeira vez a reação de contração de enxofre em seus estudos investigativos que visavam a síntese de novos cromóforos contendo enxofre (*Esquema II*).



Esquema II: Contração de enxofre na síntese cromóforos de Knott. O primeiro relato da literatura³.

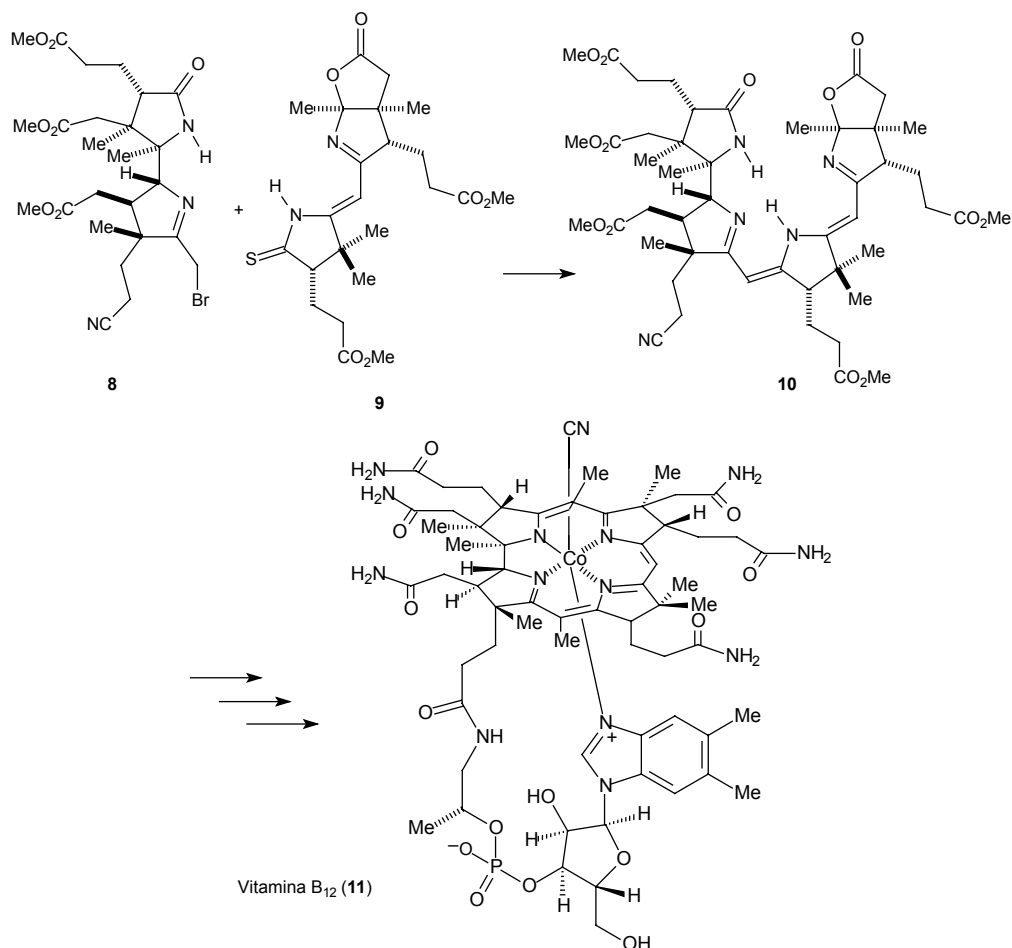
Knott observou que a reação do sal de benzotiazolínio **4** com TEA (trietilamina) não parou na formação do enolato esperado **5**, mas obteve o composto β-enaminocarbonílico **7** que indicou a perda do átomo de enxofre. Para explicar essa observação foi proposta a formação do intermediário episulfeto **6** o qual sofre a eliminação do átomo de enxofre.

A descoberta permaneceu esquecida por vários anos até que na década de 60 Albert Eschenmoser desenvolveu um método sintético geral de utilização do processo de contração de enxofre.

³ Knott, E.B. *J. Chem. Soc.*, **1955**, 916.

Tal metodologia foi extremamente útil na síntese de estruturas corrinoídes⁴⁻⁹.

A aplicação mais clássica da Reação de Eschenmoser ocorreu na síntese total da Vitamina B₁₂ **11** (*Esquema III*), em um trabalho conjunto com o professor Robert Burns Woodward, quando passou-se a chamar a reação de contração de enxofre de “Reação de Acoplamento de Eschenmoser” ou “Reação de Eschenmoser”¹⁰⁻¹³.



Esquema III: Síntese da vitamina B₁₂ por Eschenmoser e Woodward em 1973.

⁴ Eschenmoser, A. *Pure and Appl. Chem.*, **1963**, 7, 297.

⁵ Eschenmoser, A. *Pure and Appl. Chem.*, **1969**, 5, 1.

⁶ Eschenmoser, A. *Quarterly Reviews*, **1970**, 24-25, 366.

⁷ Prelog, V. *Aldrichimica Acta*, **1990**, 23, 59. – dedicado ao professor Albert Eschenmoser.

⁸ Pfaltz, A. *Synlett*, **1999**, 835.

⁹ Sorensen, E. J. *Helv. Chim. Acta.*, **2000**, 1673.

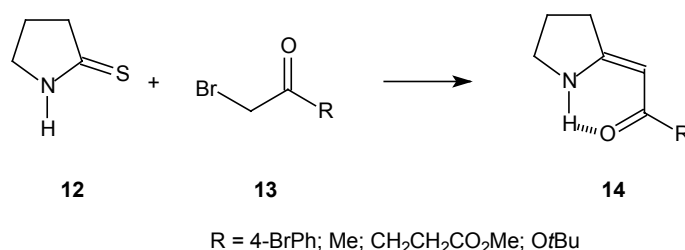
¹⁰ Fischli, A.; Eschenmoser, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1967**, 6, 866.

¹¹ Yamada, Y.; Miljkovic, D.; Wehrl, P.; Löliger, P.; Golding B.; Keese, R.; Müller; Eschenmoser, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1969**, 8.

¹² Sorensen, E. J.; Nicolaou, K.C. in “*Classics in Total Synthesis*” VCH, Weinheim, **1996**, p. 99.

¹³ Vourloumis, D.; Winssinger, N.; Baran, P.S.; Nicolaou, K.C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2000**, 39, 45.

Eschenmoser e colaboradores¹ demonstraram a eficiência e a versatilidade da nova reação condensando a tiolactama **12** com diversos α -halocarbonilados sintetizando os respectivos compostos β -enaminocarbonílicos **14** (*Esquema IV*).

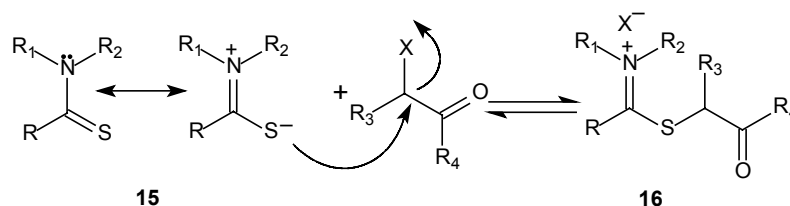


Esquema IV: Esquema genérico dos estudos de Eschenmoser.

Os reagentes e condições reacionais que conduzem a formação dos compostos desejados também foram estudados por Eschenmoser e seus colaboradores no desenvolvimento da nova metodologia e serão discutidos no item 1.3, a seguir.

1.3- Mecanismo da Reação de Eschenmoser:

A Reação de Acoplamento de Eschenmoser é iniciada por uma reação do tipo S_N2 de S-alkilação seletiva da tioamida **15** com um eletrófilo apropriado, ocorrendo assim, a formação do sal de imínio **16** (*Esquema V*).

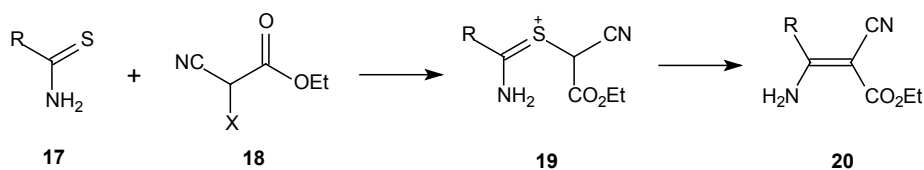


Esquema V: S-alkilação seletiva via S_N2. A primeira etapa da Reação de Eschenmoser.

Tioamidas secundárias ou terciárias são utilizadas na reação de extrusão de enxofre. Tioamidas primárias foram raramente utilizadas^{14, 15} por não serem substratos convenientes à reação devido à rápida conversão para nitrilas nas condições reacionais (*Esquema VI*).

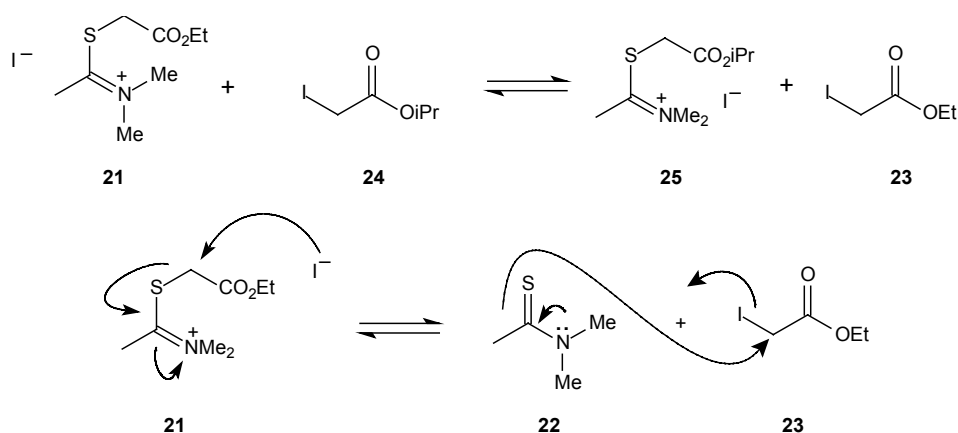
¹⁴ Gandhi, C.S.; Narula, S.; Singh, H. *J. Chem. Res. (S)*, **1978**, 324.

¹⁵ Gandhi, C.S.; Singh, H. *J. Chem. Res. (S)*, **1978**, 407.



Esquema VI: Reação de Eschenmoser com tioamida primária, um raro exemplo.

O processo de alquilação da tioamida é reversível quando o eletrófilo possui um grupo de saída que também pode atuar como nucleófilo (*Esquema VII*). No caso específico o grupo de saída é o iodeto, que também é um bom nucleófilo.



Esquema VII: Reversibilidade da formação do sal de imínio na etapa de alquilação seletiva da Reação de Acoplamento de Eschenmoser.

Esse fato foi demonstrado¹⁶ combinando-se o sal de imínio pré-formado **21** com o α -iodoacetato de isopropila (**24**) resultando em um equilíbrio com o sal de imínio **25** junto com α -iodoacetato de etila (**23**).

O sal de imínio pré-formado **21** equilibra-se em solução resultando na tioamida **22** e no iodeto **23**. Ao adicionar-se o iodeto **24** nesse equilíbrio, temos a formação dos sais de imínio **21** e **25**.

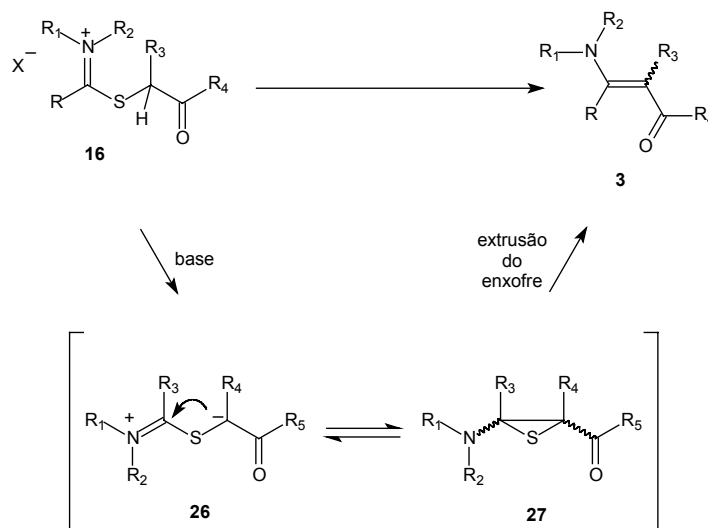
O eletrófilo utilizado na alquilação da tioamida deve conter um α -hidrogênio suficientemente ácido para ser abstraído no passo seguinte a fim de iniciar a contração do sulfeto.

Apesar da *S*-alquilação proceder mais rapidamente em tioamidas secundárias do que em terciárias¹⁷, a utilização dessas permite uma subsequente extrusão do átomo de enxofre em condições mais amenas e em maiores rendimentos do que aquelas, como será explicado na discussão da segunda etapa da reação.

¹⁶ Brown Jr., F.R.; Ireland, R.E. *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 1858.

¹⁷ Fels, G.; Petersen, J.S.; Rapoport, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 4539.

O segunda etapa da Reação de Acoplamento de Eschenmoser requer a presença de uma base suficientemente forte para gerar o ânion **26** a partir do sistema intermediário α -tioimínio **16**, que levaria à formação do outro suposto intermediário episulfeto **27**, o qual posteriormente eliminaria o átomo de enxofre formando a nova ligação C=C na molécula (*Esquema VIII*).



Esquema VIII: Segunda etapa da Reação de Acoplamento de Eschenmoser.

Bases inorgânicas como carbonato¹⁸, bicarbonato¹⁹, hidróxido²⁰, alcóxido²¹, hidreto²² e amideto²³ já foram empregadas com sucesso no processo reacional.

Observa-se, porém, uma preferência por bases orgânicas como a TEA²⁴ e DIPEA²⁵ (diisopropiletilamina) entre outras. Uma vez que uma base orgânica de força moderada é suficiente para a desprotonação na maior parte dos exemplos relatados, a reação passa a ser compatível com a presença de inúmeros grupos funcionais e centros estereogênicos sensíveis ao meio básico.

¹⁸ Rodgkinson, T.J.; Kelland, L.R.; Vile, J.; Shipman, M. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 6029.

¹⁹ Meshulam, H.; Breiman, R.; Bachi, M.D. *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 1439.

²⁰ Ghazarossian, V.E.; Schantz, E.J.; Schnoes, H.K.; Strong, F.M. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **1974**, *59*, 1219.

²¹ Watanabe, K.; Wakabayashi, T. *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 357.

²² Sakurai, O.; Ogiku, T.; Takahashi, M.; Hayashi, M.; Yamanaka, T.; Iwasaki, T.; Horikawa, H. *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 7889.

²³ Vorbrüggen, H.; Krolikiewicz, K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1976**, *15*, 689.

²⁴ Meerholz, C.A.; Gerrans, G.C.; Howard, A.C. *Tetrahedron Lett.*, **1980**, *21*, 1373.

²⁵ Yamasaki, T.; Kadoi, H.; Nagakura, I. *Heterocycles*, **1997**, *45*, 835.

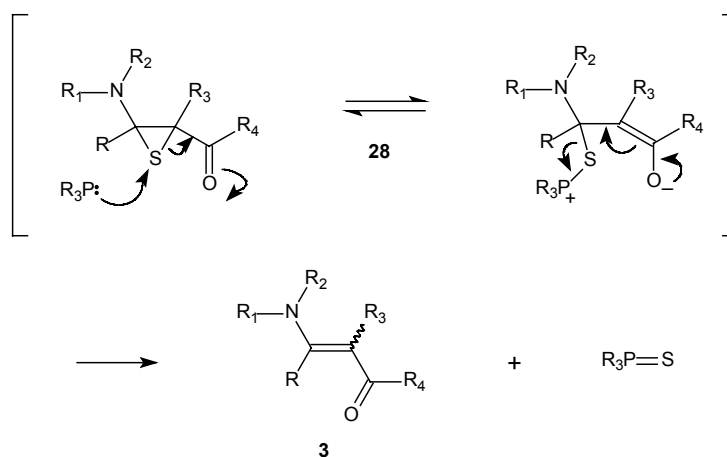
A condução da reação a baixas temperaturas normalmente permite que a pureza enantiomérica seja preservada mesmo em casos de alta sensibilidade da molécula ao meio básico²⁶.

Com o propósito de assistir à saída do átomo de enxofre do provável intermediário episulfeto **27** um extrusor de enxofre (tiófilo) é normalmente adicionado ao meio reacional. Compostos fosforados como a trifenilfosfina²⁷ e trietilfosfito²⁸ são quase sempre utilizados como tiófilos, conjuntamente com a base, para a realização da segunda etapa da Reação de Acoplamento de Eschenmoser.

Esse fato é devido a sua afinidade por enxofre e pela possibilidade de formação de um composto bastante estável (tiofosfinóxido) o que facilita o deslocamento do equilíbrio da reação para os produtos.

Estudos determinaram que a presença de um tiófilo afeta tanto a cinética como o rendimento da reação de extrusão de enxofre¹⁶.

Sugere-se que supostamente um complexo de fósforo e enxofre **28** é estabelecido, facilitando a eliminação do átomo de enxofre e resultando em melhores rendimentos com um menor tempo reacional (*Esquema IX*).



Esquema IX: Utilização de tiófilos na etapa de eliminação do enxofre na Reação de Acoplamento de Eschenmoser.

Durante seus estudos Albert Eschenmoser, junto com seus colaboradores, desenvolveu um reagente duplo, *bis*-(*N,N*-dimetil-3-aminopropil)fenilfosfina (**29**), o qual continha ambos: base e tiófilo¹.

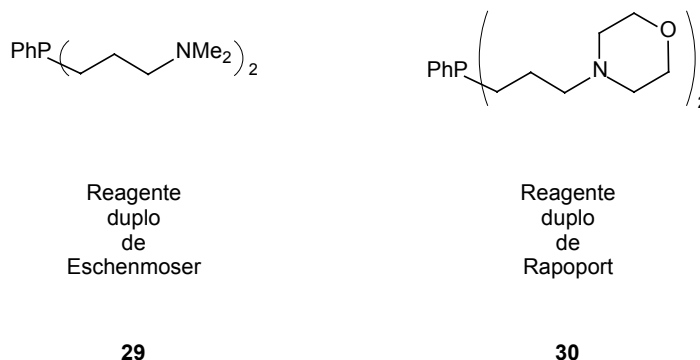
²⁶ Shiozaki, K.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1229.

²⁷ Hosken, G.D.; Howard, A.S.; Michael, J.P. *Tetrahedron*, **1990**, *44*, 3025.

²⁸ Ghirlando, R.; Howard, A.S.; Michael, J.P. *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 2879.

A principal vantagem desse reagente duplo é a facilidade de remoção do produto através de uma extração de um meio aquoso, tornando a purificação menos problemática como relatado em alguns casos²⁹.

Mais tarde outro reagente duplo foi desenvolvido por Rapoport e colaboradores sendo aplicado para compostos sensíveis ao meio básico³⁰ (*Esquema X*).



Esquema X: Reagentes duplos de Eschenmoser e Rapoport.

Em alguns casos especiais o processo também pode acontecer na ausência de ambos os reagentes, base e tiófilo, quando a tioamida é alquilada com um composto que contenha um α -hidrogênio com uma acidez elevada³¹.

Como anteriormente foi citado as tioamidas terciárias resultam em compostos β -enaminocarbonílicos em melhores rendimentos e em tempo reacional mais curtos quando comparados as tioamidas secundárias, apesar dessas formarem o sal de imínio mais rapidamente.

A razão dessa diferença de comportamento é atribuída a formação de um intermediário com o nitrogênio quaternário na espécie α -tioimínio derivada de uma tioamida terciária **31**.

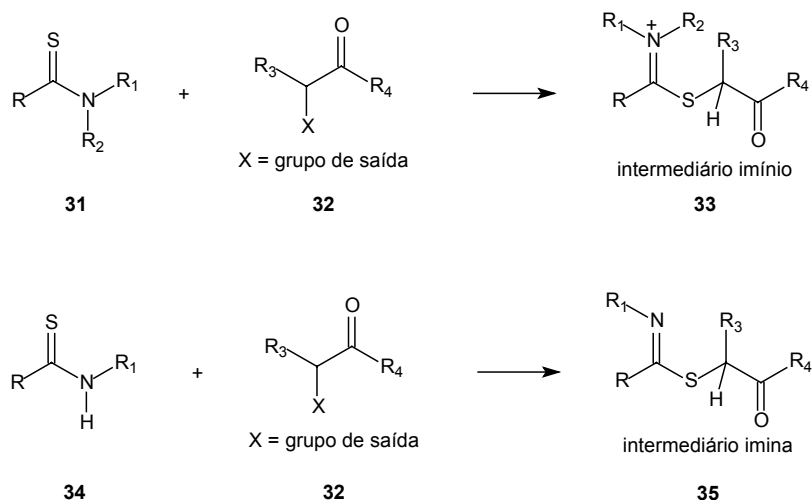
Por outro lado, tioamidas secundárias resultam em um intermediário que contém um nitrogênio terciário o qual é convertido para uma imina **35** na adição do primeiro equivalente da base.

Espera-se que a acidez do α -hidrogênio dos derivados das tioamidas terciárias seja maior do que no intermediário imina derivado de uma tioamida secundária¹⁷ (*Esquema XI*).

²⁹ Kanai, K.; Hart, David J. *Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 1255.

³⁰ Shiosaki, K; Fels, G.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 3230.

³¹ Laube, R.; Tidwell, M.Y.; Rauckman, B.S; Roth, B. *J. Org. Chem*, **1980**, *45*, 3651.



Esquema XI: Intermediários derivados de tioamidas secundárias e terciárias da Reação de Acoplamento de Eschenmoser.

Também é importante ressaltar que a neutralização da carga do intermediário **33** na fase de formação do provável intermediário episulfeto faz com que a reação tenha um deslocamento de seu equilíbrio no sentido da formação dos produtos.

A literatura relata um exemplo em que de uma tioamida secundária que não sofreu a contração do enxofre até que o seu derivado terciário foi preparado¹⁹.

1.4- Aplicações da Reação de Eschenmoser em Sínteses Totais:

A Reação de Acoplamento de Eschenmoser foi aplicada na síntese de inúmeros compostos.

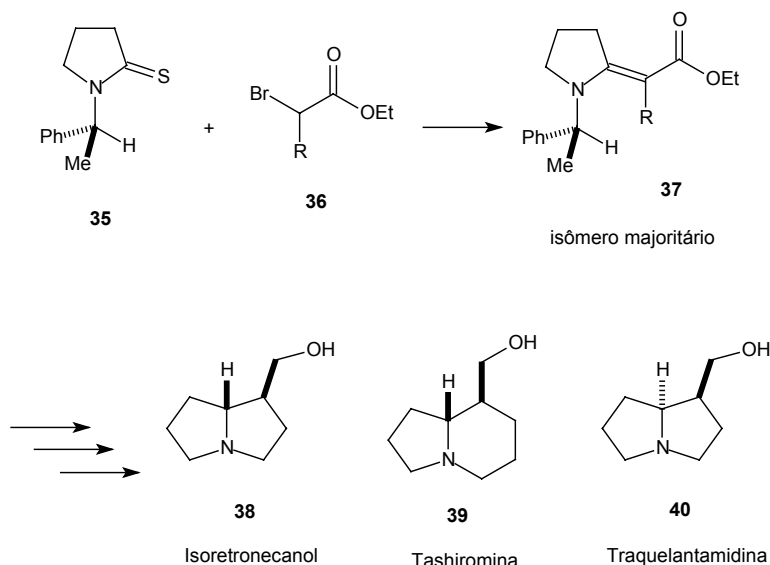
Ao longo dos anos a reação sofreu algumas modificações experimentais bem como novas descobertas e estudos a respeito da reação original foram feitas.

Tais casos serão discutidos posteriormente.

Em 1999 Lhommet e colaboradores³² utilizaram a Reação de Acoplamento de Eschenmoser para a realização da síntese de compostos β -enaminocarbonílicos pirrolidínicos quirais **37** com o auxiliar quiral ligado ao átomo de nitrogênio.

Esses sistemas β -enaminocarbonílicos quirais foram aplicados na síntese dos alcalóides naturais Isoretronecanol **38**, Tashiromina **39** e Traquelantamidina **40** (*Esquema XII*).

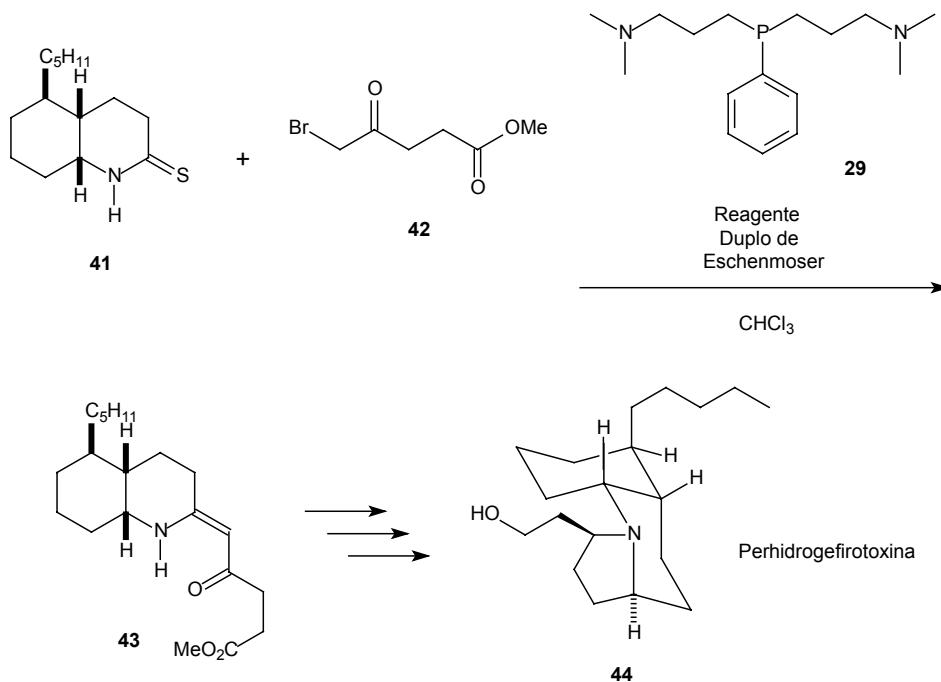
³² Gardette, D.; Gramain, J.C.; Célérier, J.P.; Haviari, G.; Bellassoued, M.C.F.; Bellec, C.; Blot, J.; David, O.; Lhommet, G. *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 3122.



Esquema XII: Aplicação da Reação de Acoplamento de Eschenmoser na síntese dos alcalóides Isoretronecanol **38**, Tashiromina **39** e Traquelantamidina **40**.

Em 1984 Ibuka e colaboradores³³ utilizaram a Reação de Eschenmoser para a realização da síntese do alcalóide Perhidrogefirotóxina **44** (*Esquema XIII*).

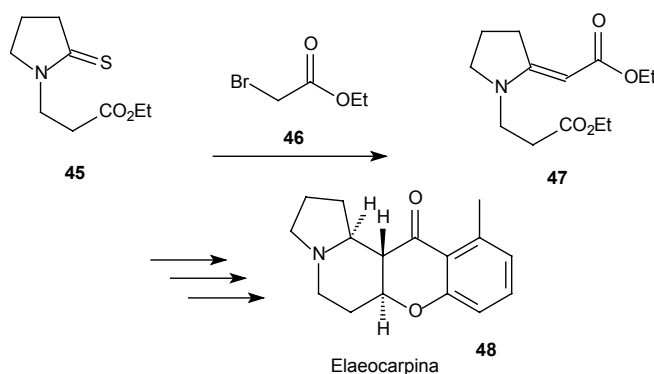
Nessa reação foi necessário a utilização do reagente duplo de Eschenmoser **29** para a purificação dos produtos resultantes da reação.



Esquema XIII: Síntese total do alcalóide Perhidrogefirotóxina **44**.

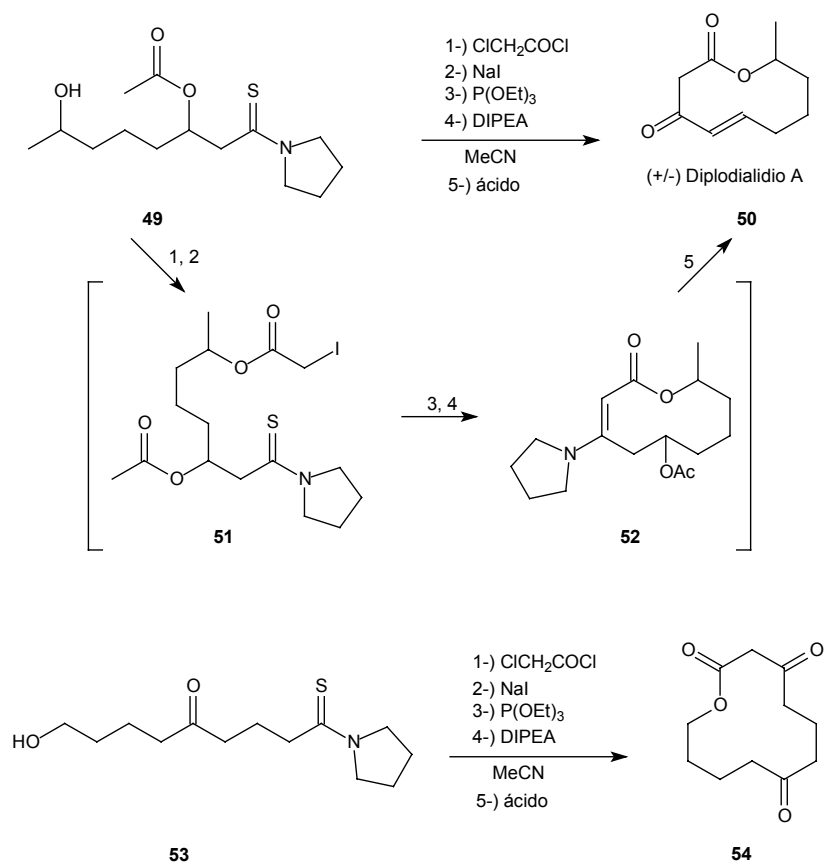
³³ Yoneda, F.; Chu, G.N.; Ibuka, T. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1984**, 597.

Em 1980 Howard e colaboradores²⁴ utilizaram a Reação de Acoplamento de Eschenmoser para a síntese total da Elaeocarpina **48**, um poderoso relaxador do sistema nervoso central (*Esquema XIV*).



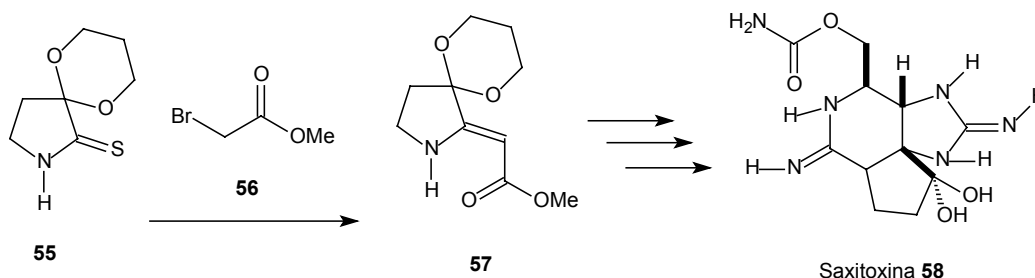
Esquema XIV: aplicação na síntese do alcalóide natural da família Eleocarpus.

Em 1980 Ireland e Brown Jr.¹⁶ estudaram a formação de macrolactonas de dez **50** e doze **54** membros através da reação de contração de sulfeto em uma versão intramolecular (*Esquema XIV*).



Esquema XIV: Formação de macrolactonas via Reação de Eschenmoser intramolecular.

Em 1977 Kishi e colaboradores³⁴ utilizaram a Reação de Eschenmoser para a síntese total do alcalóide marinho Saxitoxina **39** (*Esquema XV*).



Esquema XV: Síntese total do alcalóide marinho Saxitoxina **58**, utilizando-se a reação de extrusão de enxofre.

1.5- Importância Sintética e Reatividade de Compostos do Tipo β -Enaminocarbonílicos:

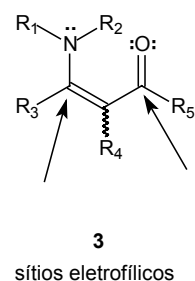
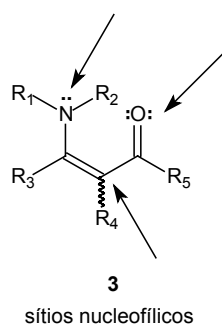
Compostos β -enaminocarbonílicos **3** (ou β -aminoacrilato) são extremamente úteis e versáteis em síntese orgânica.

Essa versatilidade se deve a sua condição ambígua de poder atuar como nucleófilos ou como eletrófilos. Tais situações dependem das condições reacionais as quais são utilizadas³⁵ (*Esquema XVI*).

Em algumas situações reacionais esses sistemas atuam tanto como nucleófilo ou como eletrófilo, dependendo do andamento da reação.

Essa diferença comportamental será discutida de forma mais detalhada ao longo desse item.

Sistemas β -enaminocarbonílicos



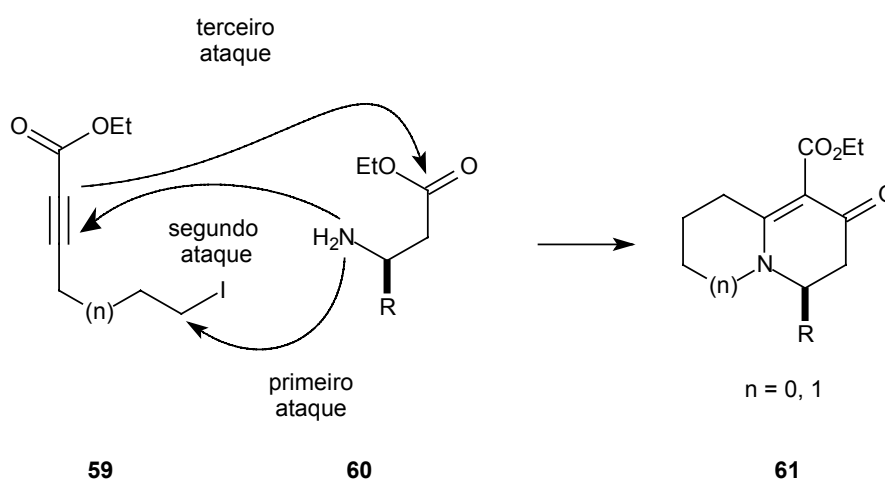
Esquema XVI: Pontos de nucleofilia e eletrofilia de compostos β -enaminocarbonílicos.

³⁴ Tanino, H.; Nakata, T.; Kaneko, T.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 2818.

³⁵ Koning, C.B.; Hosken, G.D.; Jungmann, C.M.; Krause, R.W.M.; Parsons, A.S.; Pelly, S.C.; Stanbury, T.V.; Gravestock, D.; Howard, A.S.; Michael, J.P. *Pure Appl. Chem.*, **1999**, *71*, 979.

Sistemas desse tipo têm sido bastante utilizados como intermediários avançados para a síntese de inúmeros compostos de diversas aplicações^{36, 37}. As principais aplicações têm sido na síntese de compostos com atividades biológicas³⁸ o que demonstra a importância do desenvolvimento de metodologias de acesso a tais compostos. Novas metodologias de síntese têm aparecido recentemente na literatura³⁹⁻⁴³ para a obtenção desses compostos.

Um exemplo dessas novas metodologias pode ser visto no trabalho de Ma e colaboradores⁴² em que a formação do composto β -enaminocarbonílico **61** ocorre em uma etapa reagindo-se um inoéster **59** com um aminoéster **60** (*Esquema XVII*).



Esquema XVII: Formação de um sistema β -enaminocarbonílico desenvolvida por Ma.

Tais sistemas também podem ser diretamente levados a compostos β -aminocarbonílicos **62** pela redução parcial do sistema (ligação C=C), ou a compostos γ -aminoálcoois **63** pela redução total do sistema (ligações C=C e C=O; *Esquema XVIII*).

³⁶ Roffia, S.; Pedulli, G.F.; Olmeda, A.; Marcaccio M.; Macciantelli, D.; Benaglia, M.; Alberti, A. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 6309.

³⁷ Ledoux, S.; Marchalant, E.; Célérier, J.P.; Lhommet, G. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 5397.

³⁸ Sutton, A.E.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 9935.

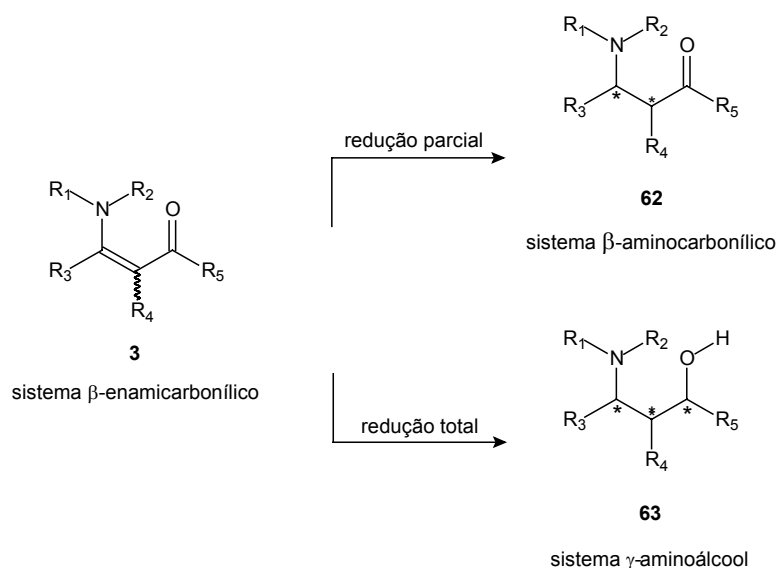
³⁹ Cerecetto, H.; Maio, R.D.; González, M.; Seoane, G. *Heterocycles*, **1997**, *45*, 2023.

⁴⁰ Riche, C.; Chiaroni, A.; Mahuteau, J.; Cavé, C.; Daley, V.; D'Angelo, J. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 1657.

⁴¹ Przyborowski, J.; Lork, E.; Röschenthaler, G.V. *J. Fluorine Chem.*, **2000**, *104*, 207.

⁴² Zhu, W.; Ma, D. *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 3927.

⁴³ David, O.; Bellassoued, M.C.F.; Lhommet, G. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 3471.



Esquema XVIII: Formação de sistemas β -aminocarbônicos e γ -aminoálcoois por redução de compostos β -enaminocarbônicos.

Os sistemas β -aminocarbônicos e γ -aminoálcoois são *syntons* de extrema importância e larga utilização em síntese de compostos naturais⁴⁴⁻⁴⁶.

A redução estereoespecífica desses substratos pode levar a formação de até três novos centros estereogênicos definidos, o que demonstra a importância do desenvolvimento de novas metodologias de redução estereosseletiva e estereoespecífica dos compostos β -enaminocarbônicos e que sejam de fácil aplicabilidade. Métodos de hidrogenação assimétrica para tais sistemas são raros na literatura⁴⁷, além de normalmente necessitarem uma *N*-acilação do sistema primeiramente.

A utilização de auxiliares quirais (em qualquer posição do sistema) para hidrogenações ou reduções químicas ainda não apresentou resultados satisfatórios para sistemas β -enaminocarbônicos cíclicos^{48, 49} assim como os bons resultados em sistemas acíclicos⁵⁰.

⁴⁴ Rassa, G.; Appendino, G.; Zanardi, F.; Casiraghi, G. *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, 1929. E referências contidas.

⁴⁵ Adams, J.P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **2000**, 125.

⁴⁶ Qin, H.; Arya, P. *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 917.

⁴⁷ Zhang, Y.J.; Lee, S. *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 2429.

⁴⁸ Fuentes, A.S.; Arellano, M.C.R.; Navaro, A.; Salavert, E.; Pina, B.; Fustero, S. *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 4667.

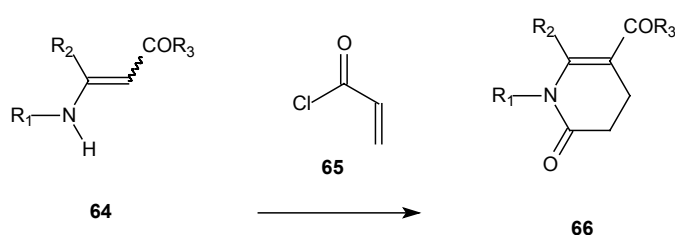
⁴⁹ Lee, F.C.; Maslouh, N.; Hoffmann, R.V. *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 1045.

⁵⁰ Potin, D.; Dumas, F.; D'Angelo, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 3483.

Uma das principais reações que sistemas do tipo β -enaminocarbonílico sofrem é a adição nucleofílica tipo Michael a compostos α,β -insaturados⁵¹.

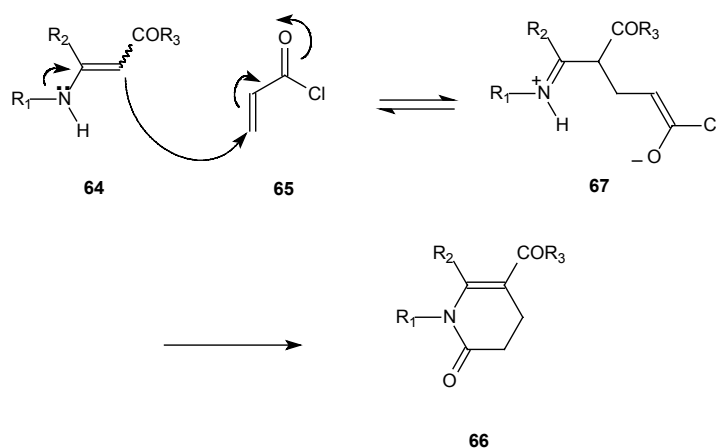
Normalmente sistemas β -enaminocarbonílicos reagem como se fossem enaminas.

Uma variação bastante importante é a reação do tipo aza-anelação que ocorre com sistemas do tipo β -enaminocarbonílicos secundários trissubstituídos^{52, 53} e o cloreto de acrilóila (**65**) (*Esquema XIX*).



Esquema XIX: Reação de aza-anelação de sistemas do tipo β -enaminocarbonílicos secundários trissubstituídos.

Em uma primeira etapa o sistema β -enaminoéster **64** realiza um ataque nucleofílico do tipo Michael com o carbono nucleofílico da função enamina no cloreto de acrilóila (**65**) e após ocorre o fechamento do ciclo (*Esquema XX*).



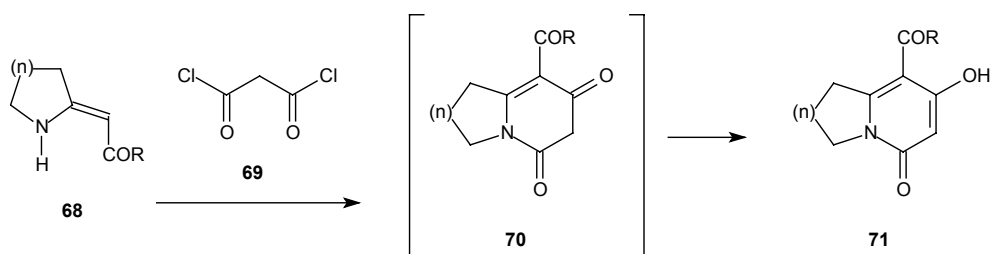
Esquema XX: Mecanismo da reação de aza-anelação com sistemas β -enaminocarbonílicos secundários trissubstituídos.

⁵¹ Paulvannan, K.; Schwarz, J.B.; Stille, J.R. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 215.

⁵² Paulvannan, K.; Stille, J.R. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 8197.

⁵³ Agami, C.; Hebbe, S.; Dechoux, L. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 2521.

Ouro tipo importante de reação dos compostos β -enaminocarbonílicos é a que acontece com sistemas dicloretos de ácidos dicarboxílicos⁵⁴ no qual também ocorre a formação de compostos heterocíclicos insaturados (*Esquema XXI*).



Esquema XXI: Reação de compostos β -enaminocarbonílicos secundários com dicloretos de ácidos dicarboxílicos.

Normalmente sistemas β -enaminocarbonílicos acíclicos reagem sempre de forma semelhante independente dos substituintes que eles contenham.

Por outro lado, os mesmos sistemas sendo cíclicos, quase sempre apresentam diferentes reatividades de acordo com o efeito que causa o tamanho do anel.

Estudos realizados para desenvolvimento de métodos que permitissem a acetilação desses sistemas⁵⁵ já haviam demonstrado que o efeito do tamanho do anel é quase sempre pronunciado mesmo para anéis pirrolidínicos e para anéis piperidínicos.

A acetilação quimiosseletiva desses sistemas é bastante difícil de ser realizada e normalmente ocorre em rendimentos moderados, porém alguns métodos foram desenvolvidos para esse propósito⁵⁶.

Wang e colaboradores⁵⁷ estudaram o efeito do tamanho do anel nesse tipo de reação e demonstraram que anéis de cinco, seis e sete membros apresentam reatividades diferentes frente à reação com cloreto de oxalila (**73**) levando a diferentes compostos sendo que, apenas em anéis de cinco membros, não ocorre a formação de compostos bicíclicos.

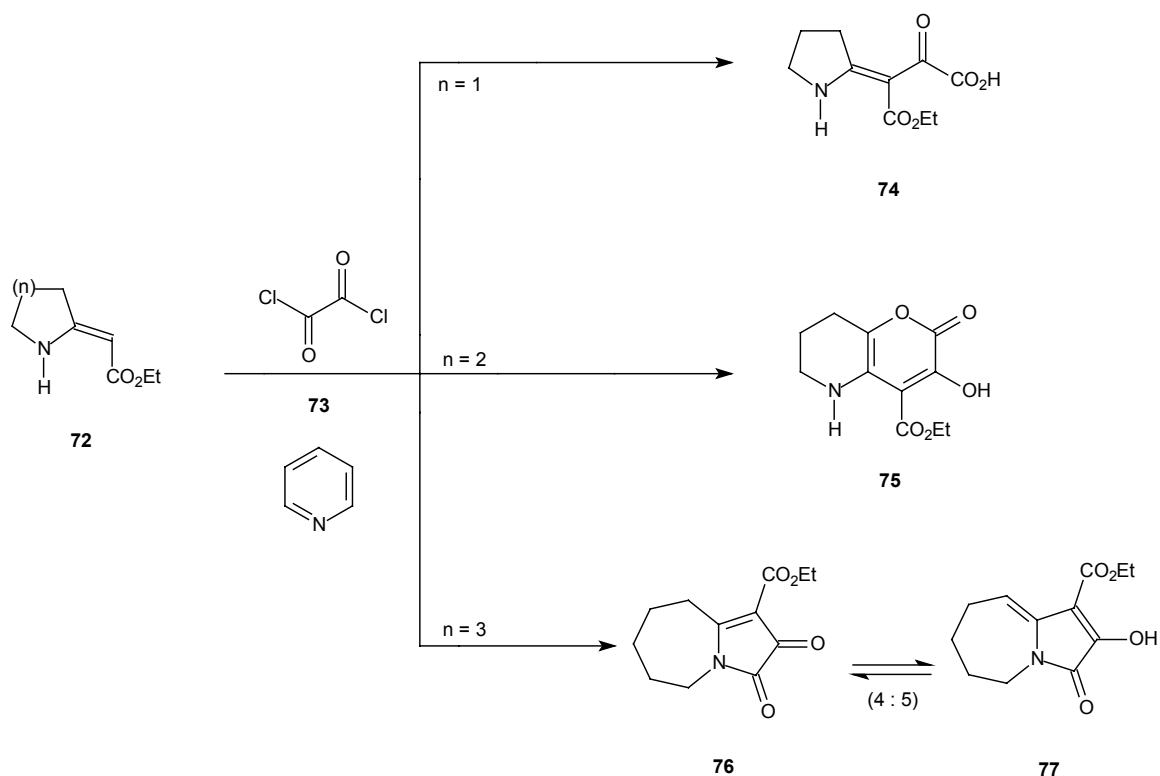
Tal estudo foi de fundamental importância para a aplicação da metodologia na construção de diferentes estruturas de alcalóides (*Esquema XXII*).

⁵⁴ Yang, H.B.; Huang, Z.T.; Cheng, Y.; Wang, M.X. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 1757.

⁵⁵ Brunerie, P., Célérier, J.P.; Petit, H.; Lhommet, G. *J. Heterocyclic Chem.*, **1986**, 23, 1183.

⁵⁶ Bergmann, A.; Brill, G.; Brüggemann, K., Hartfiel, U.; Vob, E.; Tietze, L.F. *Chem. Ber.*, **1989**, 83.

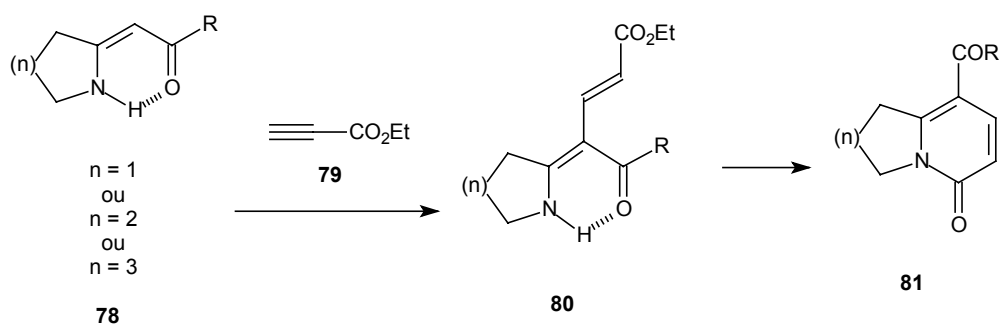
⁵⁷ Yang, H.B.; Williams, D.J.; Cheng, Y.; Wang, M.X. *Tetrahedron*, **2002**, 58, 2821.



Esquema XXII: Estudo do efeito do anel de sistemas β -enaminocarbonylicos cíclicos na reação com dicloreto de ácidos dicarboxílicos.

Atualmente também se observa interesses de estudo na adição de compostos β -enaminocarbonylicos a inonas⁵⁸ o que pode levar à obtenção de estruturas heterocíclicas nitrogenadas (*Esquema XXIII*).

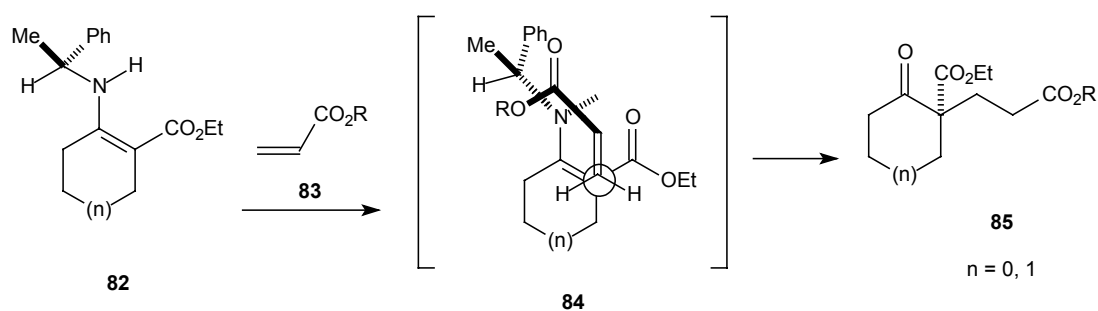
Essas estruturas construídas servem para a síntese de alcalóides do tipo pirrolidínicos, piperidínicos, pirrolizidínicos, indolizidínicos e quinolizidínicos.



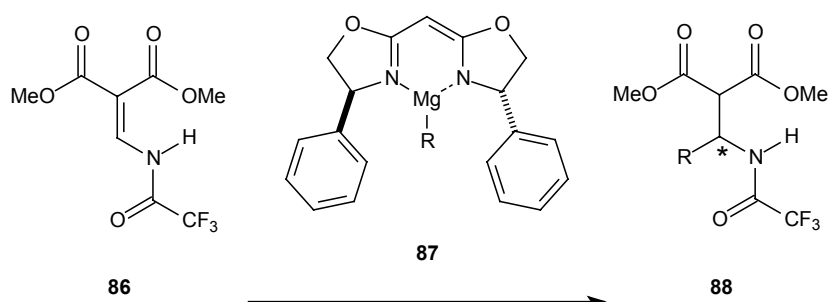
Esquema XXIII: Adição de compostos β -enaminocarbonylicos a inonas.

⁵⁸ Miao, W.S.; Huang, Z.T.; Cheng, Y.; Wang, M.X. *Tetrahedron*, **1999**, 55, 14611.

Compostos β -enaminocarbonílicos quirais bem como reações com catalisadores quirais também tem sido utilizados em reações de adições eletrofílicas no trabalho de Guingant e colaboradores⁵⁹ (*Esquema XXIV*) e em reações de adições nucleofílicas no trabalho de Sibi e colaboradores⁶⁰ (*Esquema XXV*).



Esquema XXIV: Adição eletrofílica em compostos enaminocarbonílicos quirais.



Esquema XXV: Adição nucleofílica quiral em sistemas enaminocarbonílicos.

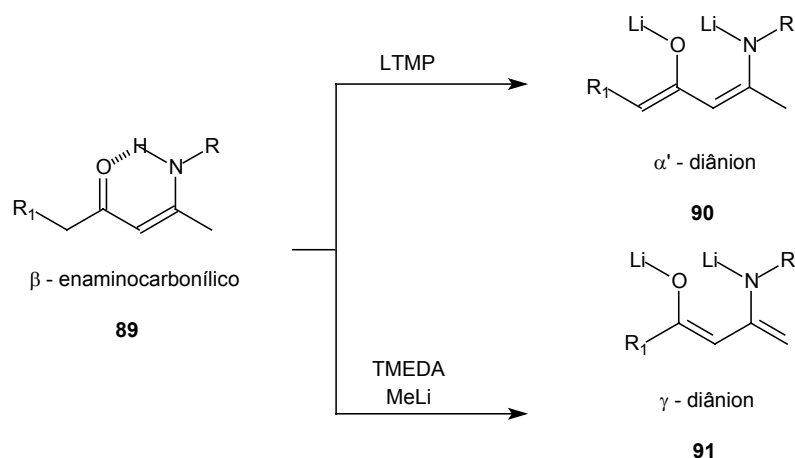
Outro tipo de reação que sistemas β -enaminocarbonílicos realizam é a adição eletrofílica através da geração de diânions por bases fortes⁶¹. A reação através de diânions é extremamente útil e versátil devido ao fato de poder-se controlar a formação regioquímica do diânion dependendo exclusivamente da escolha da base⁶¹ (*Esquema XXVI*).

Bases fortes tipo amidetos, como a LTMP (lítio tetrametilpiperinideto), geram diânions do tipo α' e bases moderadas a fortes de aminas terciárias, como a TMEDA (tetrametiletlenodiamina), resultam em diânions do tipo γ .

⁵⁹ Hervouet, K.; Guingant, A. *Tetrahedron Asymm.*, **1996**, 7, 424.

⁶⁰ Asano, Y.; Sibi, M.P. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 9708.

⁶¹ Dalpozzo, R.; De Nino, A.; Miele, D.; Procopio, A.; Tagarelli, A.; Bartoli, G. *Heteroatom Chem.*, **2000**, 11, 1.



Esquema XXVI: Formação regioseletiva de diânions a partir de sistemas β -enaminocarbônicos.

Nesses estudos incluíram-se eletrófilos dos mais diversos tipos tais como: haletos de alquila⁶², oxiranas⁶³, nitrilas⁶⁴, ésteres⁶⁵, aldeídos e cetonas⁶⁶ e eletrófilos de silicone⁶⁷.

Bartoli e colaboradores⁶⁸⁻⁷⁰ estudaram extensivamente a aplicação de diânions de sistemas β -enaminocarbônicos tanto para a formação de novos compostos de cadeia aberta como para a formação de novos heterocíclicos.

Ultimamente sistemas β -enaminocarbônicos também vêm sendo empregados em reações de acoplamento no microondas a fim de se formar piridinas substituídas^{71,72} (*Esquema XXVII*).

⁶² Dalpozzo, R.; Bosco, M.; Guerra, M.; Cimarelli, C.; Palmieri, G.; Bartoli, G. *J. Chem Soc. Perkin Trans. II*, **1992**, 649.

⁶³ Dalpozzo, R.; Bosco, M.; Cimarelli, C.; Palmieri, G.; Bartoli, G. *J. Chem Soc. Perkin Trans. I*, **1992**, 2095.

⁶⁴ Dalpozzo, R.; Bosco, M.; Guercio, G.; De Munno, R.; Cimarelli, C.; Palmieri, G.; Bartoli, G. *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 6020.

⁶⁵ Dalpozzo, R.; Bosco, M.; Guercio, G.; R. Cimarelli, C.; Palmieri, G.; Bartoli, G. *J. Chem Soc. Perkin Trans. I*, **1993**, 2081.

⁶⁶ Dalpozzo, R.; Bosco, M.; Cimarelli, C.; Palmieri, G.; Bartoli, G. *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 2521.

⁶⁷ Dalpozzo, R.; Bosco, M.; De Nino, A.; Iantorno, E.; Tagarelli, A.; Palmieri, G.; Bartoli, G. *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 9179.

⁶⁸ Bosco, M.; Cimarelli, C.; Dalpozzo, R.; Demunno, G.; Palmieri, G.; Bartoli, G. *Tetrahedron Asymm.*, **1993**, *4*, 1651.

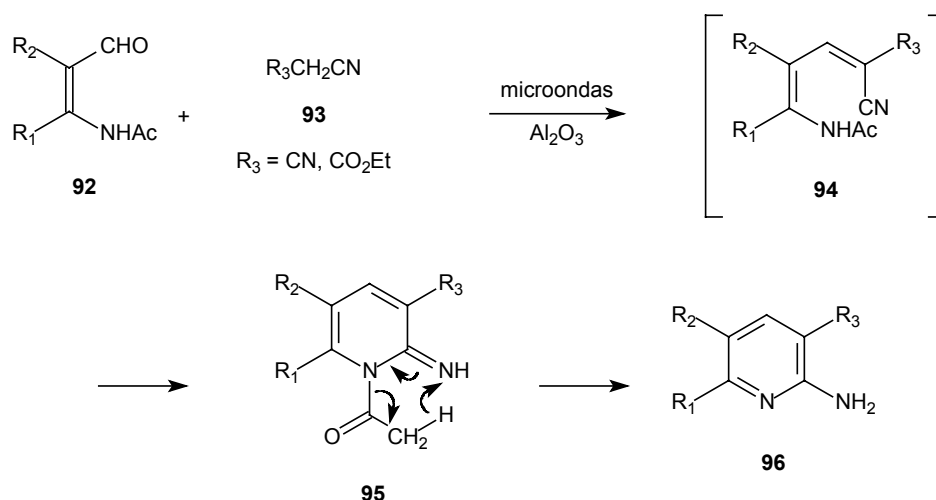
⁶⁹ Dalpozzo, R.; Bosco, M.; De Nino, A.; Palmieri, G.; Bartoli, G. *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 9831.

⁷⁰ Dalpozzo, R.; Bosco, M.; De Nino, A.; Iantorno, E.; Tagarelli, A.; Palmieri, G.; Bartoli, G. *Gazz. Chim. It.*, **1996**, *126*, 25.

⁷¹ Westman, J.; Wathley, B.; Tierney, J.; Lidström, P. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 9225.

⁷² Sharma, U.; Ahamed, S.; Boruah, R.C. *Tetrahedron Letters*, **2000**, *41*, 3493.

A reação acontece entre o sistema β -enaminocarbonílico **92** e um composto com metileno ativo **93** tendo como resultado a formação de um novo sistema do tipo piridínico substituído **96**.



Esquema XXVII: Formação de piridinas substituídas por irradiação de microondas em sistemas β -enaminocarbonilados.

Outro tipo importante de reação que vem sendo desenvolvida, principalmente na década de 90, é a reação radicalar utilizando-se os compostos do tipo β -enaminocarbonílicos⁷³⁻⁷⁸.

Chuang e colaboradores⁷⁹ estudaram a reação de acoplamento radicalar entre substratos β -enaminocarbonilados e 1,4-naftoquinonas, demonstrando que aqueles sistemas reagem sempre na posição do carbono enamínico.

A formação do radical no carbono enamínico **98** é o mais estável nesses compostos devido a estabilização que ocorre no radical, sendo que ele ao mesmo tempo α -carbonila e α -imina.

A esquematização do estudo de Chuang e colaboradores pode ser vista abaixo (**Esquema XXVIII**):

⁷³ Hart, J. D., *Science*, **1984**, 223, 883.

⁷⁴ Cossy, J.; Bouzide, A. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, **1993**, 1218.

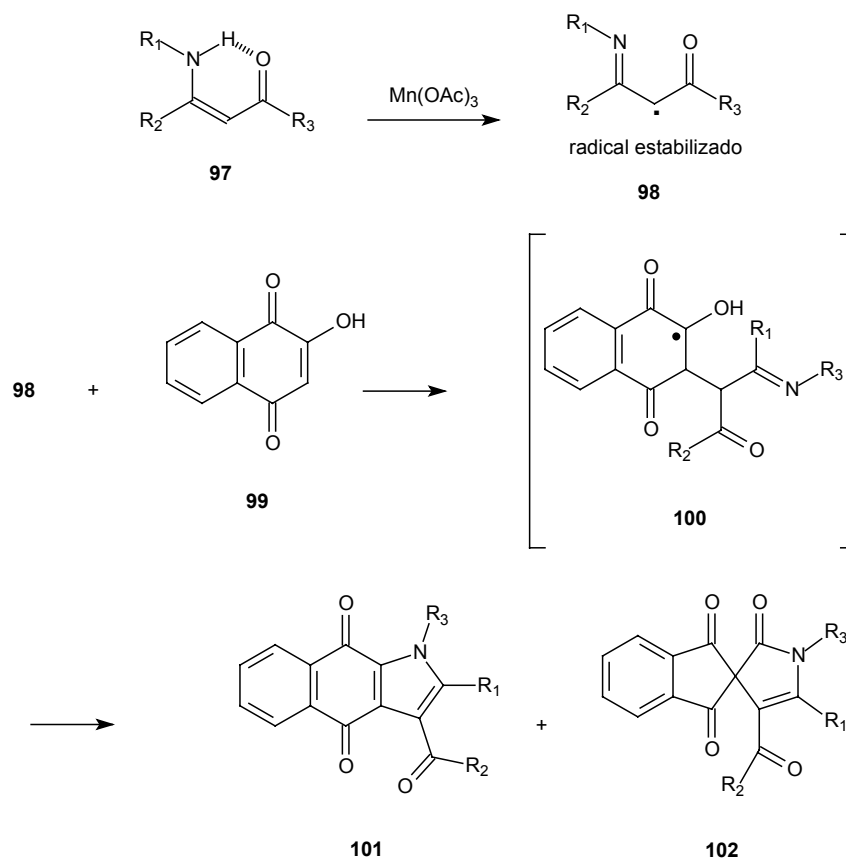
⁷⁵ Cossy, J.; Bouzide, A.; Leblanc, C. *Synlett*, **1993**, 202.

⁷⁶ Cossy, J.; Bouzide, A. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 53, 5583.

⁷⁷ Cossy, J.; Bouzide, A. *Tetrahedron*, **1999**, 55, 6483.

⁷⁸ Cossy, J.; Bouzide, A.; Leblanc, C. *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 7257.

⁷⁹ Wu, Y.L.; Chuang, C.P. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 1717.



Esquema XXVIII: Reação de formação radicalar de compostos β -enaminocarbonílicos e reação com 1,4-naftoquinonas.

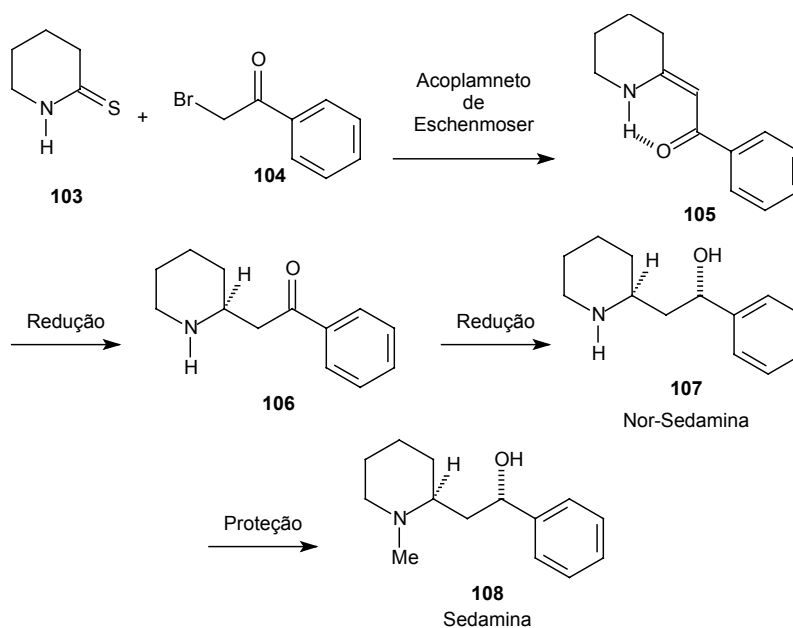
A metodologia de formação e aplicação de radicais derivados de sistemas β -enaminocarbonílicos ainda está sendo desenvolvida, principalmente para derivados terciários desses sistemas. Sua principal aplicação vem sendo na síntese de compostos heterocíclicos.

1.6- Objetivos:

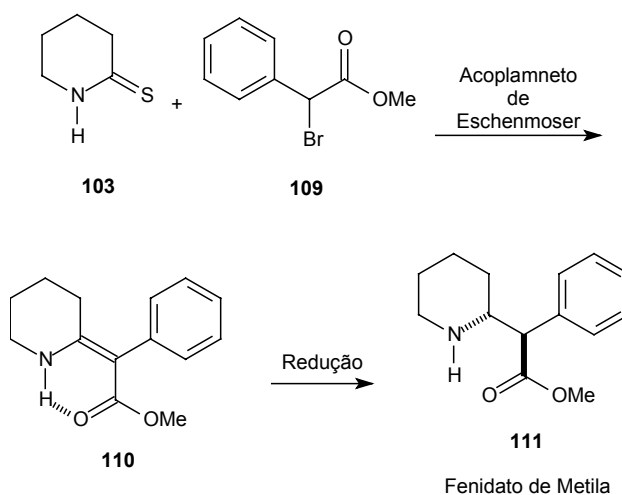
O presente trabalho têm como principais objetivos estudar a Reação de Acoplamento de Eschenmoser na síntese de compostos β -enaminocarbonílicos secundários e terciários, trissubstituídos e tetrassubstituídos e a redução dos mesmos sistemas a outros dos tipos β -aminocarbonílicos e/ou a γ -aminoálcoois aplicados na síntese de alcalóides.

Estudos sistemáticos de formação de sal de α -tioimínio, utilização de bases, fosfinas (tiófilos) e tipos de solventes também são do interesse para o estudo.

Também objetiva-se aplicar metodologias de redução estereosseletivas e estereoespecíficas em sistemas desse tipo na síntese de alcalóides com atividades biológica como a Sedamina (*Esquema XXIX*) e Fenidato de Metila (Ritalina[®]) (*Esquema XXX*).



Esquema XXIX: Proposta de síntese para a Sedamina.



Esquema XXX: Proposta de síntese para a Fenidato de Metila (Ritalina[®]).

A diferença de efeito do tamanho do anel (pirrolidínico e piperidínico) na formação dos compostos β -enaminocarbonilados também são estudos de interesse do presente trabalho.

Capítulo II

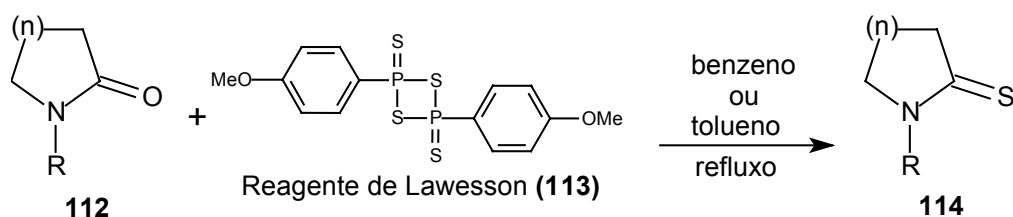
Resultados & Discussão

Síntese e Redução de Compostos β -Enaminocarbonílicos Trissubstituídos.

2.1- Preparação de Tiolactamas:

As tiolactamas apresentadas neste trabalho foram preparadas a partir das respectivas lactamas utilizando-se o Reagente de Lawesson (**113**) de acordo com a metodologia descrita na literatura⁸⁰⁻⁸⁴ (*Esquema XXXI*).

Os resultados são expressos na Tabela I.



Esquema XXXI: Preparação de tiolactamas com o Reagente de Lawesson.

Tabela I: Resultados da reação de tiação com o Reagente de Lawesson.

Entrada	Lactama		Tiolactama			Rend. (%)
	112	n R	114	R	n	
1	a	1 H	a	H	1	92
2	b	1 Bn	b	Bn	1	90
3	c	2 H	c	H	2	91
4	d	2 Bn	d	Bn	2	91

Para essa reação sempre foram obtidos excelentes rendimentos tanto para tiolactamas secundárias (com N-H livre) (Entradas 1 e 3) quanto para as tiolactamas terciárias (N-benziladas) (Entradas 2 e 4).

Para a preparação das tiolactamas também poderia se utilizar P_4S_{10} como agente tiante na reação de formação das tiolactamas desejadas⁸⁵. O processo de conversão de tiolactamas em lactamas também é passível de ser realizado⁸⁶.

⁸⁰ Metzner, P. *Topics in Current Chemistry*, **1999**, 204, 127.

⁸¹ Cava, M.P.; Levinson, M.I. *Tetrahedron*, **1985**, 41, 5061.

⁸² Jones, A.B.; Bradshaw, J.S. *Chem. Rev.*, **1984**, 84, 17.

⁸³ Pedersen, B.S.; Scheibye, S.; Nilsson, N.H.; Lawesson, S.O. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **1978**, 87, 223.

⁸⁴ Pedersen, B.S.; Scheibye, S.; Clausen, K.; Lawesson, S.O. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **1978**, 87, 229.

⁸⁵ Klein, P.; Raucher, S. *J. Org. Chem.*, **1981**, 46, 3558.

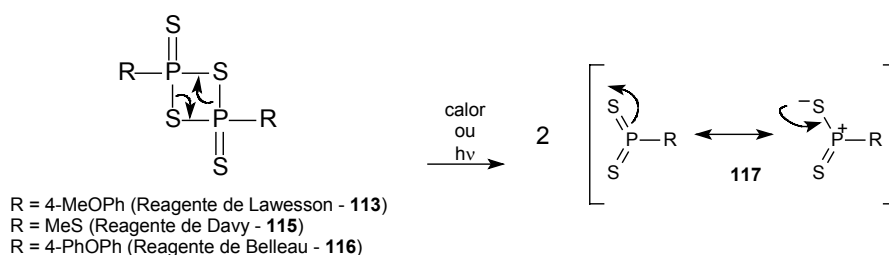
⁸⁶ Pistarà, V.; Corsaro, A. *Tetrahedron*, **1998**, 54, 15027.

As vantagens de uma reação de tiação utilizando o Reagente de Lawesson são a obtenção de melhores rendimentos em menores tempos reacionais e a utilização de condições mais suaves no meio reacional.

Esse fato se explica devido a forte nucleofelicidade do agente tiante, como será visto na discussão do mecanismo.

A reação também pode ser realizada em microondas⁸⁷ na ausência de solventes, onde também se obtém excelentes rendimentos no tempo de alguns minutos.

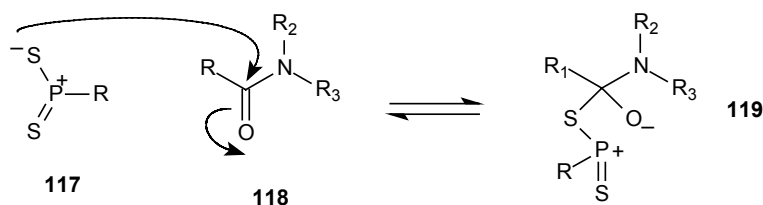
A primeira etapa acontece quando o reagente de Lawesson (ou outro do tipo – Reagente de Davy (**115**) e Reagente de Belleau (**116**)) forma através de aquecimento ou irradiação, um ílideo de fósforo e enxofre **117** o qual é o agente nucleofílico tiante da reação (*Esquema XXXII*).



Esquema XXXII: Formação do agente nucleofílico tiante do reagente original.

O intermediário **117** é um agente nucleofílico bastante forte.

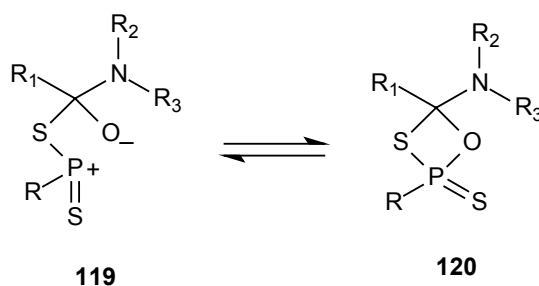
Uma vez formado o ílideo ocorre um ataque nucleofílico no carbono carbonílico da amida genérica **118** levando à formação do intermediário **119** (*Esquema XXXIII*).



Esquema XXXIII: Ataque nucleofílico do ílideo derivado do reagente tiante.

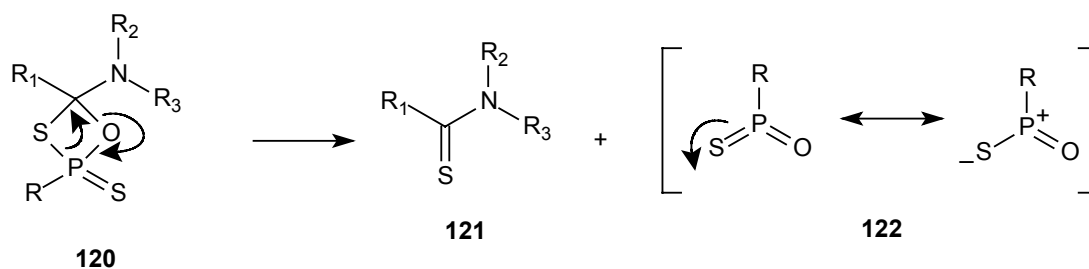
O intermediário **119** (análogo a Betaína) gera o intermediário **120** (que seria análogo a oxafosfetana) o qual estaria pronto para a eliminação do átomo de oxigênio (*Esquema XXXIV*).

⁸⁷ Kumar, D.; Varma, R.S. *Org. Lett.*, **1999**, *1*, 697.



Esquema XXXIV: Formação do intermediário **120** para a eliminação do átomo de oxigênio.

Uma vez formado o intermediário **120** o átomo de oxigênio pode ser eliminado, formando assim, a tioamida genérica **121** e um novo ílideo de fósforo e enxofre **122** o qual pode, teoricamente, executar o mesmo processo para a formação de uma nova tioamida (*Esquema XXXV*).



Esquema XXXV: Eliminação do átomo de oxigênio e formação da tioamida.

2.2- N-Benzilação de Lactamas:

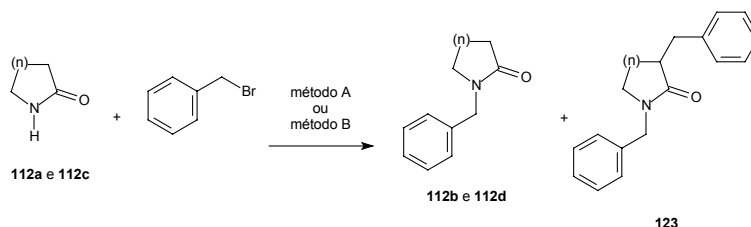
Visando-se obter tiolactamas *N*-benziladas derivadas da 2-pirrolidinona (**114b**) e da 2-piperidinona (**114d**) foi necessário primeiramente a realização de uma reação de *N*-benzilação das respectivas lactamas.

Dois métodos foram empregados para a formação das lactamas *N*-benziladas: no primeiro método utilizou-se *n*-BuLi como base em THF (anidro) e brometo de benzila como agente alquilante. No segundo método troca-se a base por NaH e o solvente por MeCN também anidro. Em ambos os métodos o produto foi obtido.

O método que utiliza *n*-BuLi é um método mais caro e para os derivados da 2-piperidinona (**112c**) pode ocorrer uma reação paralela de formação de um composto dialquilado que tem o seu rendimento aumentado proporcionalmente ao aumento do número de equivalentes da base (*Esquema XXXVI*).

Síntese e Redução de Compostos β -Enaminocarbonílicos Trissubstituídos

O segundo método, que utiliza hidreto de sódio como base, além de ser mais simples e barato evita a reação de dialquilação e tem rendimentos melhores que o primeiro método. Os resultados são apresentados na Tabela II.



Esquema XXXVI: Reação de *N*-benzilação de lactamas.

Tabela II: Resultados da reação de *N*-benzilação de lactamas

Entrada	112	n	Método*	Equivalentes da base	112 (%)	124 (%)
1	a	1	A	1,10	b (68)	-
2	a	1	A	1,20	b (74)	-
3	a	1	B	1,10	b (71)	-
4	a	1	B	1,20	b (87)	-
5	c	2	A	1,10	d (65)	8
6	c	2	A	1,20	d (59)	25
7	c	2	A	2,10	d (54)	38
8	c	2	B	1,10	d (82)	-
9	c	2	B	1,20	d (88)	-

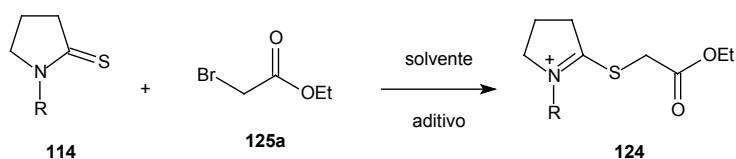
* Método A: n-BuLi, THF e BnBr.
Método B: NaH. MeCN e BnBr.

Para ambos os métodos foram obtidos resultados satisfatórios sendo a melhor condição a utilização do Método A com 1,20 equivalente de hidreto de sódio (Entradas 4 e 9). As lactamas *N*-benziladas foram posteriormente levadas às respectivas tiolactamas como já foi discutido.

2.3- Síntese de Sistemas β -Enaminocarbonílicos Trissubstituídos:

Visando o estudo das reduções dos sistemas β -enaminocarbonílicos trissubstituídos partiu-se então para síntese dos mesmos.

A fim de verificarmos as melhores condições de formação do sal de imínio da primeira etapa da Reação de Eschenmoser, estudou-se a utilização de alguns solventes (anidros e não próticos), tempo de formação do sal e a utilização de NaI como aditivo (*Esquema XXXVII*). Os resultados obtidos podem ser vistos na Tabela III.



Esquema XXXVII: Formação do sal de imínio intermediário da Reação Eschenmoser.

Tabela III: Condições de consumo da tiolactama **114**.

Entrada	Tiolactama		Solvente	NaI (Equiv)	t (h)*
	114	R			
1	a	H	PhH	-	72
2	a	H	Et ₂ O	-	44
3	a	H	THF	-	41
4	a	H	DMF	-	15
5	a	H	1,4-dioxano	-	36
6	a	H	CH ₂ Cl ₂	-	28
7	a	H	CHCl ₃	-	18
8	a	H	MeCN	-	18
9	b	Bn	PhH	-	99
10	b	Bn	Et ₂ O	-	48
11	b	Bn	THF	-	42
12	b	Bn	DMF	-	20
13	b	Bn	1,4-dioxano	-	36
14	b	Bn	CH ₂ Cl ₂	-	33
15	b	Bn	CHCl ₃	-	24
16	b	Bn	MeCN	-	24
17	a	H	CH ₂ Cl ₂	1,00	20
18	a	H	CH ₂ Cl ₂	1,50	18
19	a	H	CH ₂ Cl ₂	2,00	18
20	b	Bn	CH ₂ Cl ₂	1,00	24
21	b	Bn	CH ₂ Cl ₂	1,50	22
22	b	Bn	CH ₂ Cl ₂	2,00	18
23	a	H	CHCl ₃	1,00	18
24	a	H	CHCl ₃	1,50	15
25	a	H	CHCl ₃	2,00	12
26	b	Bn	CHCl ₃	1,00	20
27	b	Bn	CHCl ₃	1,50	18
28	b	Bn	CHCl ₃	2,00	18
29	a	H	MeCN	1,00	18
30	a	H	MeCN	1,50	17
31	a	H	MeCN	2,00	16
32	b	Bn	MeCN	1,00	20
33	b	Bn	MeCN	1,50	18
34	b	Bn	MeCN	2,00	18

* tempo de consumo da tiolactama acompanhada por CG.

Para fins da realização desse estudo reagiu-se as tiolactamas **114a** (2-tiopyrrolidinona) e **114b** (*N*-benzil-2-tiopyrrolidinona) com o α -bromoacetato de etila (**125a**) e acompanhou-se o consumo das tiolactamas por cromatografia gasosa (CG).

Síntese e Redução de Compostos β -Enaminocarbonílicos Trissubstituídos

Para tempos excessivamente longos (Entradas 1 e 9) observa-se a decomposição do produto em uma mistura inseparável de compostos.

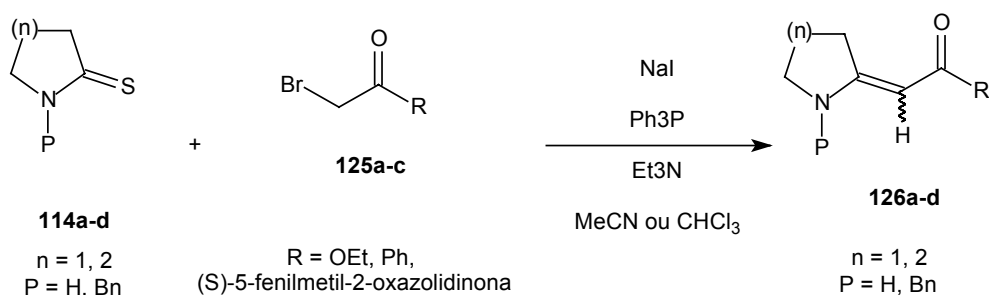
Em todos os casos de tioamidas secundárias os tempos de formação do sal de imínio sempre foram menores que a respectiva tioamida terciária, como já era de se esperar¹⁷.

Os resultados mostram que apesar de na maioria dos casos publicados na literatura utilizar CH_2Cl_2 como solvente, a MeCN e o CHCl_3 se mostraram mais eficazes nos casos estudados.

A utilização de iodeto de sódio como aditivo faz com que haja uma diminuição do tempo de formação do provável intermediário sal de imínio **126**, porém o excesso de NaI faz com que ocorra uma pequena diminuição do rendimento bruto.

A provável causa desse fato está no iodoéster derivado do bromoacetato de etila (**125a**) que é um composto instável e de decomposição fácil.

Uma vez estabelecido que a melhor condição para a formação do sal de imínio intermediário era utilizar-se clorofórmio ou acetonitrila como solvente e também com um equivalente de iodeto de sódio, partiu-se então para a síntese dos compostos β -enaminocarbonílicos trissubstituídos desejados utilizando-se a Reação de Acoplamento de Eschenmoser (*Esquema XXXVIII*).



Esquema XXXVIII: Síntese de compostos β -enaminocarbonílicos trissubstituídos via Reação de Acoplamento de Eschenmoser.

Existem discussões na literatura sobre a ordem em que deve ser adicionado a base e do tiófilo⁸⁸, onde em alguns casos o tiófilo é adicionado antes⁸⁹ da base e em outros casos o mesmo é adicionado depois⁹⁰.

⁸⁸ Chirlando, R.; Howard, A.S.; Katz, R.B.; Michael, J.P. *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 2879.

⁸⁹ Chang, Y.; Pinnick, H.W. *J.Org.Chem.*, **1978**, *43*, 4662.

⁹⁰ Louwrier, S.; Ostendorf, M.; Tuynman, A.; Hiemstra, H. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 905.

No caso em que a tiolactama é secundária **114c** a adição da base (triethylamina) ocorre em alguns minutos antes da adição do reagente tiofílico (trifenilfosfina). O procedimento completo pode ser visto na Parte Experimental (Capítulo V).

Nos casos em que a tiolactama é *N*-benzilada (tiolactama terciária) a adição da trietilfosfina foi efetuada antes de adicionar-se a trietilamina como já foi discutido no mecanismo da reação.

Os resultados estão expressos na Tabela IV, abaixo:

Tabela IV: Formação dos compostos β -enaminocarbonílicos trissubstituídos.

Entrada	Tiolactama			α -bromo-	Produto 126	Rend. (%)	
	114	n	P	125			carbonilado R
1	b	1	Bn	a	OEt	a	83
2	b	1	Bn	b	Ph	b	86
3	b	1	Bn	c	(S)-5-fenilmetil-2-oxazolidinona	c	80
4	c	2	H	b	Ph	d	64

Como era esperado os rendimentos da formação dos produtos β -enaminocarbonílicos trissubstituídos terciários (Entradas 1, 2 e 3) foram maiores do que no caso da formação do sistema β -enaminocarbonílico piperidínico trissubstituído secundário (Entrada 4).

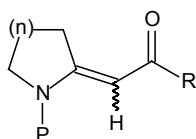
O rendimento de 64% para o composto **126d** é significativo quando comparado com os demais rendimentos para substratos derivados de tiolactamas secundárias já reportados na literatura². Tais rendimentos têm uma média de 50% na obtenção produto β -enaminocarbonílico secundário desejado.

Os compostos foram caracterizados através de espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de Hidrogênio (RMN ¹H), de Carbono 13 (RMN ¹³C) e através de Infravermelho (IV).

A descrição completa desses compostos pode ser vista na Parte Experimental (Capítulo V).

Sinais de deslocamento químico (δ) característicos dos mesmos no RMN ¹³C bem como o estiramento (ν) do grupo carbonila no IV são observados e apresentados na Tabela V (*Esquema XXXIX*).

Síntese e Redução de Compostos β -Enaminocarbonílicos Trissubstituídos



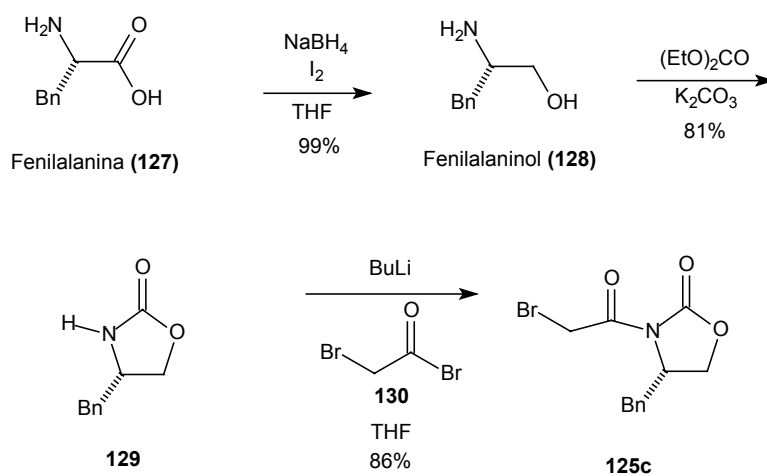
- 126a:** n = 1; P = Bn; R = OEt
126b: n = 1; P = Bn; R = Ph
126c: n = 1; P = Bn; R = (S)-4-fenilmetil-2-oxazolidinona
126d: n = 2; P = H; R = Ph

Esquema XXXIX: Compostos β -enaminocarbonílicos trissubstituídos.

Tabela V: Dados espectroscópicos característicos dos sistemas β -enaminocarbonílicos **126a-d**.

Composto			RMN ^{13}C (δ ppm)		IV (ν cm^{-1})			
126	n	P	R	N-C=C	C=C-C=O	C=O	C=C	C=O
	1							
a	1	Bn	OEt	164,99	78,21	169,28	1592	1657
b	1	Bn	Ph	167,44	86,87	187,94	1543	1620
c	1	Bn	(S)-4-fenilmetil-2-oxazolidinona	154,21	79,77	167,76	1592	1642
d	2	H	Ph	165,73	90,37	187,01	1599	1684

É importante ressaltar que o α -bromoéster **125c** não é comercial como os demais, sendo que o mesmo foi preparado de acordo com o procedimento descrito por Evans^{91, 92} (*Esquema XL*).



Esquema XL: Síntese do α -bromoéster **125c** pelo método de Evans.

⁹¹ Gage, J.R.; Evans, D.A. *Organic Synthesis*, **1990**, 68, 77.

⁹² Weber, A.E.; D.A. Evans *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 7151.

A primeira etapa foi a redução do α -aminoácido Fenilalanina (**127**) na presença do sistema redutor NaBH_4/I_2 , o qual levou a obtenção do β -aminoálcool Fenilalaninol (**128**) em um rendimento de 99%. A ciclização do sistema foi realizada com dietilcarbonato e carbonato de potássio, destilando-se o etanol formado durante a reação, o que resultou na oxazolidinona **129**. A reação entre a oxazolidinona **129** com o brometo de bromoacetila (**130**) levou à obtenção do derivado bromado desejado **125c** em 86% de rendimento após purificação por coluna cromatográfica.

Como na metodologia original o autor da síntese partiu da *D*-Fenilalanina e nesse trabalho utilizou-se a *L*-Fenilalanina, o $\alpha_{[\text{D}]}$ do α -bromoéster **125c** tem o mesmo valor em módulo do que o relatado na literatura⁹², porém seus sinais são opostos (Tabela VI).

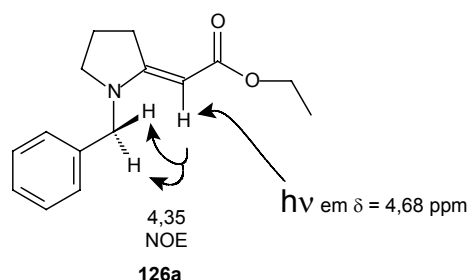
Tabela VI: Valores de $\alpha_{[\text{D}]}$ do α -bromoéster **125c** e o de seu enantiômero da literatura⁹².

Composto	$\alpha_{[\text{D}]}$ (c 2,30; CH_2Cl_2)
125c	- 75,1
Relatado na literatura	+ 75,4

2.4- Determinação da Geometria da Ligação C=C nos β -Enaminocarbonílicos Trissubstituídos:

As geometrias dos compostos **126a-d** foram confirmadas com base no experimento de NOE-diferencial irradiando-se o hidrogênio olefínico dos sistemas em estudo. Confirmou-se geometria *E* para compostos β -enaminocarbonílicos trissubstituídos terciários e geometria *Z* para os β -enaminocarbonílicos secundário.

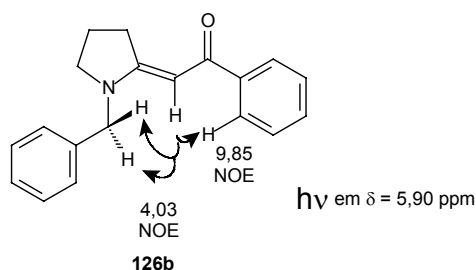
O composto β -enaminoéster **126a** foi irradiado seletivamente no hidrogênio olefínico em $\delta = 4,68$ ppm (*Esquema XLI*).



Esquema XLI: Observação do efeito NOE no sistema β -enaminocarbonílico **126a** através do experimento de cycle-NOE.

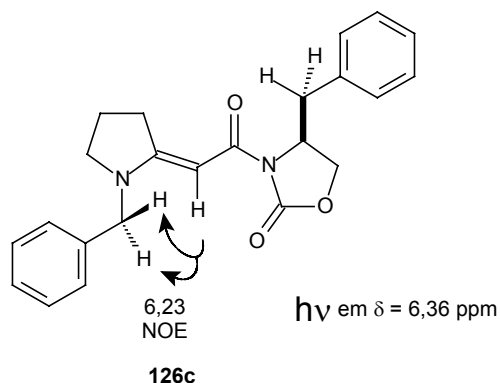
Síntese e Redução de Compostos β -Enaminocarbonílicos Trissubstituídos

Para a β -enaminocetona **126b** a irradiação ocorreu em $\delta = 5,90$ ppm no hidrogênio olefínico (*Esquema XLII*).



Esquema XLII: Observação do efeito NOE no sistema β -enaminocarbonílico **126b** através do experimento de cycle-NOE.

A irradiação do hidrogênio olefínico do composto β -enaminocarbonílico **126c**, o único que possuía um auxiliar quiral ligada a carbonila, foi realizada em $\delta = 6,36$ ppm (*Esquema XLIII*).



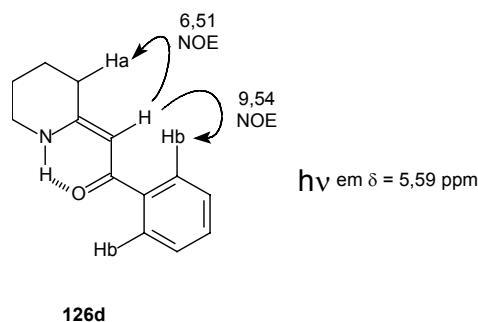
Esquema XLIII: Observação do efeito NOE no sistema β -enaminocarbonílico **126c** através do experimento de cycle-NOE.

Como não se observou efeito NOE nos hidrogênios benzílicos do centro estereogênico do auxiliar quiral, supõe-se então que há uma preferência pela conformação apresentada no Esquema XLIII.

Nessa conformação as carbonilas posicionam-se de maneira em que a tendência é a minimização do momento dipolar da molécula.

Esse fato resulta em um distanciamento do centro quiral da ligação C=C da molécula.

Para a β -enaminocetona **126d** a irradiação ocorreu em $\delta = 5,59$ ppm no hidrogênio olefínico (*Esquema XLIV*).



Esquema XLIV: Observação do efeito NOE no sistema β -enaminocarbônico **126d** através do experimento de cycle-NOE.

Os resultados dos experimentos de NOE diferencial são vistos na Tabela VII:

Tabela VII: Resultados do experimento de NOE-diferencial com os compostos **126a-d**.

Composto	H olefínico irradiado	NOE observado (%)	Razão
126	δ (ppm)		<i>E/Z</i> *
a	4,68	(4,35 nos H benzílicos)	100 : 0
b	5,90	(4,03 nos H benzílicos e 9,85 nos H ortoaromáticos)	100 : 0
c	6,36	(6,23 nos H benzílicos do carbono ligado ao N do anel)	100 : 0
d	5,59	(6,51 nos H alílicos e 9,54 nos H ortoaromáticos)	0 : 100

* determinada por CG.

Em todos os casos os compostos foram obtidos como únicos diastereoisômeros. A seletividade de 100% para a formação desses compostos β -enaminocarbônico trissubstituídos (*E* para os derivados de tiolactamas terciárias e *Z* para os derivados de tiolactamas secundárias) já havia sido reportada na literatura¹, porém a razão para essa seletividade impressionante continua sem uma explicação satisfatória².

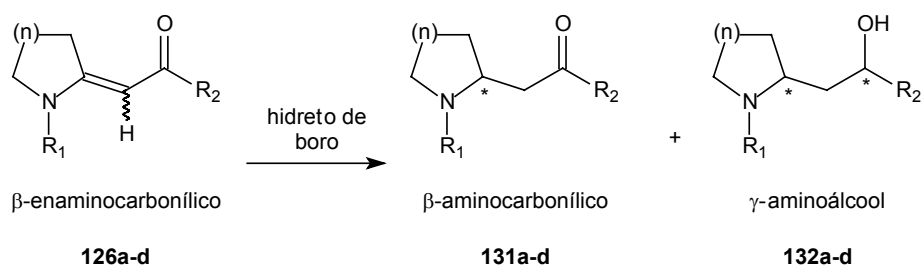
2.5- Estudo de Métodos de Redução dos Sistemas β -Enaminocarbônicos Trissubstituídos:

Uma vez tendo sido efetuada a síntese dos sistemas β -enaminocarbônicos trissubstituídos, passou-se a investigar metodologias que permitissem o acesso a sistemas β -aminocarbônicos e γ -aminoálcoois.

Síntese e Redução de Compostos β -Enaminocarbonílicos Trissubstituídos

A redução quimiosseletiva de compostos β -enaminocarbonílicos é importante devido a possibilidade de controlar-se a geração de dois novos centros assimétricos em uma única etapa. Métodos que permitissem a redução quimiosseletiva da função olefina foram testados e também um método que permitisse a redução total dos sistemas β -enaminocarbonílicos. Tanto os métodos que são de transferência de hidreto como os por via catalítica (hidrogenações) foram empregados para a redução dos compostos β -enaminocarbonílicos sintetizados neste trabalho.

Os resultados das tentativas de redução dos sistemas β -enaminocarbonílicos trissubstituídos via hidretos de boro são apresentados na Tabela VIII (*Esquema XLV*).



Esquema XLV: Redução dos β -enaminocarbonílicos trissubstituídos via hidretos de boro.

Tabela VIII: Redução dos sistemas β -enaminocarbonílicos trissubstituídos via hidretos de boro.

Entrada	Composto			Método	131a-d (%)	132a-d (%)
	126	n	R ₁ R ₂			
1	a	1	Bn OEt	NaBH ₄ /AcOH	a (78)	-
2	b	1	Bn Ph	NaBH ₄ /AcOH	b (79)	-
3	c	1	Bn Xp*	NaBH ₄ /AcOH	c (99)	-
4	d	2	H Ph	NaBH ₄ /AcOH	-	-

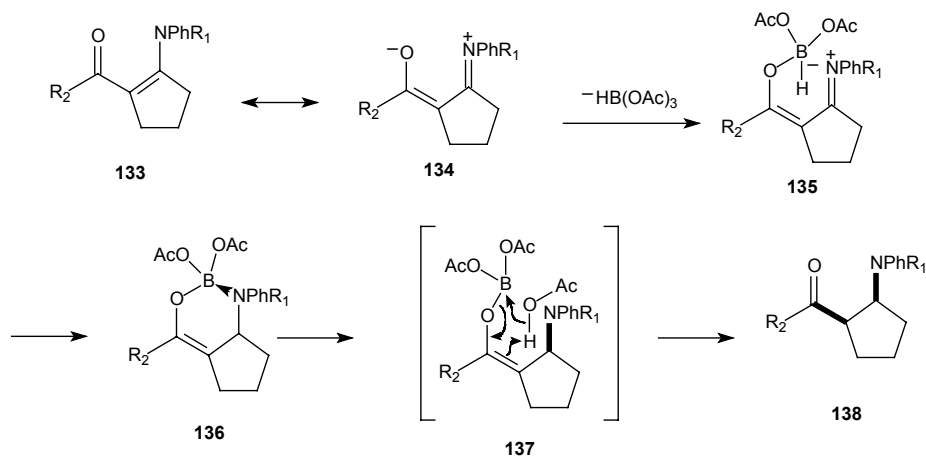
* (S)-5-fenilmetil-2-oxazolidinona.

A redução do composto **126d** será discutida mais detalhadamente no item posterior. Os β -enaminocarbonílicos **126a-d** foram submetidos as condições de redução descritas por Palmieri^{93, 94}, o que levou à obtenção dos respectivos β -aminocarbonílicos (Entradas 1-4). O sistema NaBH₄/AcOH gera *in situ* o triacetoxiborohidreto de sódio (NaAc₃BH) que age como agente redutor.

⁹³ Petrini, M.; Cimarelli C.; Marcantoni E.; Palmieri, G.; Bartoli G. *J. Org.Chem.*, **1994**, 59, 328.

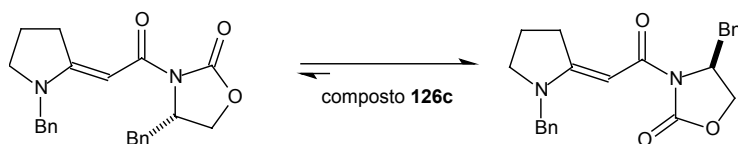
⁹⁴ Cimarelli, C.; Palmieri, G. *J. Org.Chem.*, **1996**, 61, 5557.

O autor propôs um mecanismo para a redução do sistema (*Esquema XLVI* – com os compostos do autor).



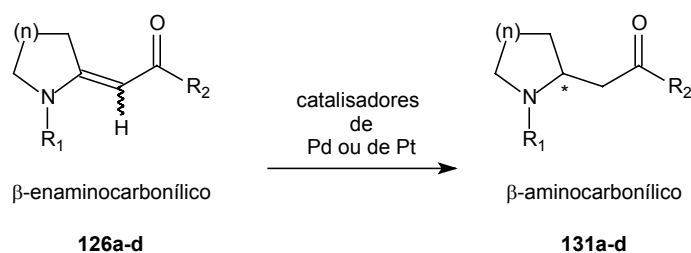
Esquema XLVI: Proposta mecanística da metodologia de redução com NaBH₄/AcOH.

É importante ressaltar que o composto **131c** foi obtido sem nenhum excesso diastereomérico, o que indica que o auxiliar quiral não foi eficiente nessas condições. Uma provável explicação é a livre rotação que o auxiliar quiral pode ter sem um agente quelante que fixe as carbonilas, pois a tendência é os momentos dipolares se minimizarem (*Esquema XLVII*).



Esquema XLVII: Conformação do composto β-enaminocarbonílico **126c**.

Os sistemas β-enaminocarbonílicos trissubstituídos também foram submetidos a tentativas de hidrogenação catalítica utilizando-se catalisadores de paládio e platina (*Esquema XLVIII*). Os resultados podem ser vistos na Tabela IX.



Esquema XLVIII: Hidrogenação dos sistemas trissubstituídos via catalisadores de Pd e Pt.

Síntese e Redução de Compostos β -Enaminocarbonílicos Trissubstituídos

Tabela IX: Hidrogenação dos sistemas trissubstituídos via catalisadores de Paládio e Platina.

Entrada	Composto			Método ^a	131a-d (%)
	126	n	R ₁ R ₂		
1	a	1	Bn OEt	Pd/C	-
2	a	1	Bn OEt	Pd(OH) ₂	-
3	a	1	Bn OEt	PtO ₂	a (85)
4	b	1	Bn Ph	Pd/C	-
5	b	1	Bn Ph	Pd(OH) ₂	-
6	b	1	Bn Ph	PtO ₂	b (86)
7	c	1	Bn Xp*	PtO ₂	c (88)
8	d	2	H Ph	PtO ₂	d (87)

a – Pd e Pd(OH)₂ em meio de ácido acético e perclórico foram testados. PtO₂ só funcionou acidificando o meio com ácido perclórico.

* (S)-5-fenilmetil-2-oxazolidinona.

Em nenhum dos sistemas os quais foram utilizados os catalisadores de paládio (Entradas 1, 2, 4 e 5 – Método A) observou-se a formação de novos produtos de redução parcial **131a-d** ou total **132a-d** dos sistemas. Nem mesmo os testes com Pd/C 10% (Entradas 1 e 4), acidificados com quantidades catalíticas de ácido acético ou ácido perclórico e ainda com a pressão variando de 1 a 5 atm de H₂, foi possível a observação da formação de um produto de redução parcial e/ou total.

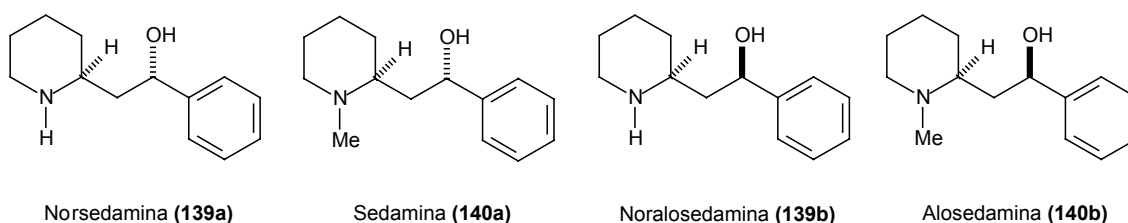
Uma outra metodologia aplicada na redução dos β -enaminocarbonílicos trissubstituídos foi a hidrogenação catalítica em um sistema com o Catalisador de Adams (PtO₂), onde novamente não obteve-se os produtos desejados. A acidificação com ácido acético não foi suficiente para ocorrer a reação. Também testou-se o sistema PtO₂ acidificado com ácido perclórico em quantidades catalíticas (5 mol% - Método B) como foi utilizado por Kishi e Fujimoto⁹⁵ na síntese total da Gefirotoxina⁹⁵. O sistema catalítico PtO₂/HClO₄ mostrou-se eficiente na hidrogenação quimiosseletiva da função olefina dos compostos β -enaminocarbonílicos trissubstituídos.

Novamente o composto **131c** foi obtido sem excesso diastereomérico. Provavelmente a causa seja a mesma explicada anteriormente (*Esquema XLVII*). É provável que a Platina não esteja coordenando com as carbonilas da molécula e, evitando assim, a livre rotação do auxiliar quiral.

⁹⁵ Fujimoto, R.; Kishi, Y. *Tetrahedron Letters*, **1981**, 22, 4197.

2.6- Síntese do Alcalóide Natural (+/-) – Noralosedamina:

A Noralosedamina (**139b**) é um alcalóide natural extraído da *Sedum acre* L. (abundante no Canadá e encontrada na Amazônia) e da *Lobelia inflata* (conhecida como tabaco indiano) junto com a Sedamina (**140a**) e outros alcalóides piperidínicos⁹⁶⁻⁹⁸. (Esquema XLIX).



Esquema XLIX: Alcalóides piperidínicos do tipo “Sedamina”.

Em 1892 Mylius⁹⁹ obteve o primeiro extrato básico da *Sedum acre* L. em seus trabalhos com plantas.

Em 1939 e em 1940 Kolesnikow^{100, 101} isolaram o alcalóide em pequenas quantidades em sua forma cristalina e a partir de então o nome Sedamina foi estabelecido. Mais tarde, em 1945, Marion¹⁰² descobriu que o método Kolesnikow produzia cristais do alcalóide contaminado por nicotina e assim determinou que a fórmula molecular correta do alcalóide seria C₁₄H₂₁NO.

Em 1951 Marion¹⁰³ através da síntese e comparação com o alcalóide natural elucidou a estrutura da Sedamina

. Shoeff¹⁰⁴ determinou em 1959 a estereoquímica relativa e a absoluta da Sedamina e da Alosedamina. A Noralosedamina já era conhecida da *Lobelia inflata* e a Norsedamina ainda não foi encontrada na natureza (até hoje).

Devido à importância terapêutica desses alcalóides, os mesmos são até hoje objetos de síntese de inúmeros grupos de pesquisa.

⁹⁶ Felpin, F.X.; Lebreton, J. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 225.

⁹⁷ Yu, C.Y.; Cohn, O.M. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 6665.

⁹⁸ Tamura, O.; Deerberg, J.; Oppolzer, W. *Helv. Chim. Acta*, **1994**, 77,554.

⁹⁹ Mylius, E. *Archiv. Pharm.*, **1892**, 201, 97.

¹⁰⁰ Kolesnikow, D.G.; Scharstmann, A.G. *Zh. Obshch. Khim.*, **1939**, 9, 2156.

¹⁰¹ Kolesnikow, D.G.; Scharstmann, A.G. *Zh. Obshch. Khim.*, **1940**, 34, 4072.

¹⁰² Marion, L. *Can. J. Chem.*, **1945**, B23, 165.

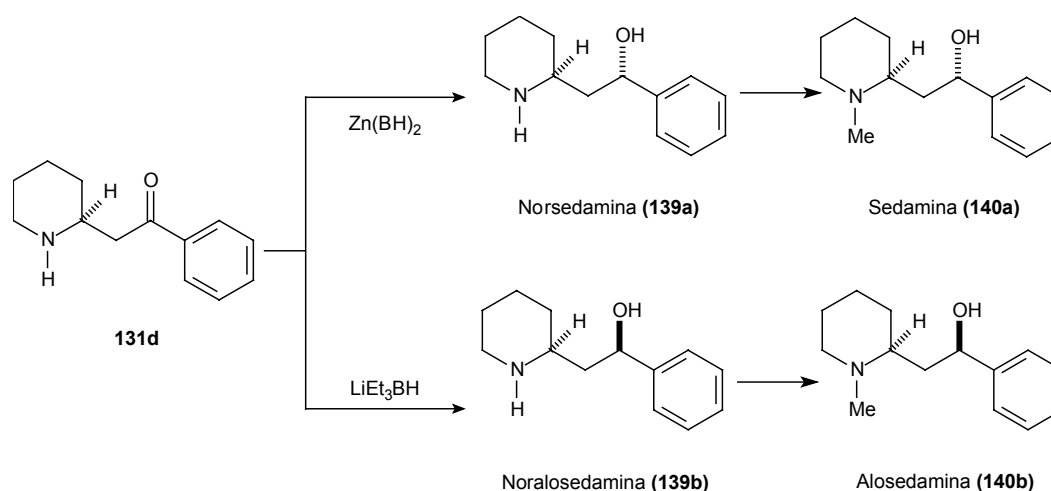
¹⁰³ Lavigne, R.; Lemay, L.; Marion, L. *Can. J. Chem.*, **1951**, 29, 347.

¹⁰⁴ Wust, W.; Dummer, G.; Schoeff, C. *Liebs Ann. Chem. Bd.*, **1959**, 626, 134.

A sua principal aplicação é farmacológica onde são utilizados como analgésicos para distúrbios gastro-intestinais e como sedativos para dores brandas. É comum serem ministrados como preparados de ervas da *Sedum acre* L. que aparece atualmente distribuída em diversas partes do mundo.

Observa-se na literatura tanto métodos de síntese quirais¹⁰⁵⁻¹⁰⁸ como racêmicos¹⁰⁹⁻¹¹³ para esses alcalóides. A metodologia pretendida para a obtenção da Sedamina (*Esquema XXIV* – Capítulo I – Introdução) estava desenvolvendo.

A β -aminocetona **131d** (Tabela IX, Entrada 8, *Esquema XLVIII*) representa a síntese formal dos quatro alcalóides¹¹⁴ (*Esquema L*).



Esquema L: Síntese formal dos alcalóides da Sedamina.

Visando uma metodologia em que o intermediário **131d** pudesse ser obtido, além da hidrogenação com o sistema $\text{PtO}_2/\text{HClO}_4$ (Entrada 8; Tabela IX), mas também por redução via hidretos de boro, estudou-se alguns métodos de redução do sistema β -enaminocetona **126d**. Os resultados são observados na Tabela X (*Esquema LI*).

¹⁰⁵ Saito, M.; Kato, Y.; Watanabe, K.; Wakabayashi, T. *Chem. Lett.*, **1977**, 223.

¹⁰⁶ Kartner, A.; Wanner, K.T. *Heterocycles*, **1987**, 26, 921.

¹⁰⁷ Wadenstorefer, E.; Kartner, A.; Wanner, K.T. *Heterocycles*, **1988**, 27, 2549.

¹⁰⁸ Pyne, S.G.; Bloem, P.; Chapman, S.L.; Dixon, C.E.; Griffith, R. *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 1086.

¹⁰⁹ Tuffariello, J.J. *Acc. Chem. Res.*, **1979**, 396.

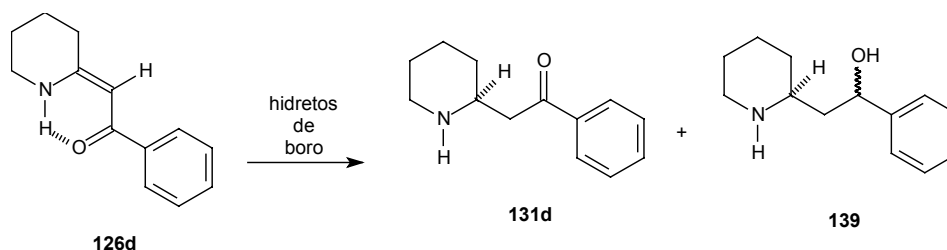
¹¹⁰ Ali, S.A.; Tuffariello, J.J. *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 4647.

¹¹¹ Tsubata, k.; Matsumura, Y.; Shono, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 1172.

¹¹² Carrié, R.; Vaultier, M.; Tirel, P.J. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 1947.

¹¹³ Zaoya, K.; Nakajima, S.; Ozawa, N. *Heterocycles*, **1991**, 32, 889.

¹¹⁴ Dias, L.C. *Tese de Doutorado*, **1993**, Unicamp, Campinas, SP.



Esquema LI: Redução da β -enaminocetona **126d** com hidretos de boro.

Tabela X: Redução da β -enaminocetona **126d** com hidretos de boro.

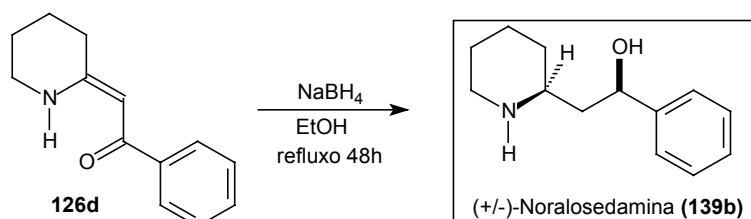
Entrada	Sistema Redutor	β -aminocarbonílico 131	139 (%)
1	NaBH ₄ /AcOH	-	-
2	NaCNBH ₃ /HCl	d (75%)	-
3	NaBH(OAc) ₃	d (71%)	-
4	NaBH ₄ /EtOH ^a	d (9%)	139b (60%)

a- refluxo, 48 horas.

Assim, a β -enaminocetona **126d** foi submetida a um primeiro teste de redução com borohidreto de sódio em ácido acético glacial (Entrada 1). Mesmo com 48 horas de reação não se observou a formação de um novo produto.

Tanto o método empregado por Hart¹¹⁵ (Entrada 2), como o de Palmieri⁹⁴ (Entrada 3) levaram à obtenção da β -aminocetona **131d** em bons rendimentos.

A redução da função cetona do composto β -aminocetona **131d** também poderia ser uma alternativa para levar-nos ao objetivo da síntese da Norsedamina (**139a**) porém aumentaria a síntese em uma etapa. Sabendo-se que a redução total da β -enaminocetona **126d** seria uma opção para a síntese direta do alcalóide, assim procedeu-se uma tentativa de redução total em um sistema EtOH/NaBH₄ e refluxo por 48 horas (Entrada 4). Apesar de obter-se 9% do β -aminocomposto **131d**, o alcalóide (+/-)-Noralosedamina (**139b**) foi obtido em 60% de rendimento após purificação por coluna cromatográfica (*Esquema LII*).



Esquema LII: Obtenção do alcalóide natural Noralosedamina **139b**.

¹¹⁵ Hong, W.P.; Hsu, L.Y.; Hart, D. *J.Org.Chem*, **1987**, 52, 4665.

Síntese e Redução de Compostos β -Enaminocarbonílicos Trissubstituídos

A análise dos dados espectroscópicos de RMN ^1H e RMN ^{13}C (Tabela XI) do produto isolado **139b** em comparação com os disponíveis na literatura¹¹⁶⁻¹¹⁸, permitiu a atribuição da estrutura do produto cuja estereoquímica relativa foi inferida como sendo *Anti* em relação ao átomo de oxigênio e ao átomo de nitrogênio.

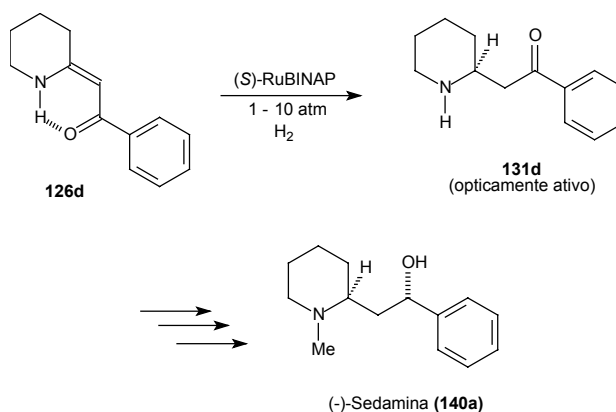
Tabela XI: Análise dos dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C do composto **139b**.

Composto	RMN ^1H - δ (ppm)	J ³ (Hz) carbinólico	RMN ^{13}C - δ (ppm)
Noralosedamina*	5,05	dd; J= 7,4 e 3,8	71,68
Norsedamina*	4,92	dd; J= 10,8 e 2,7	75,45
Alosedamina*	5,13	dd; J= 10,5 e 3,3	71,88
Sedamina*	4,90	dd; J= 10,6 e 2,8	75,01
139b (Noralosedamina)	5,02	dd; J= 8,6 e 4,2	71,25

* Literatura¹¹⁶⁻¹¹⁸.

2.7- Tentativa para a Síntese do Alcalóide Natural Sedamina Opticamente Ativo:

Com o objetivo da síntese da Sedamina (**140a**), em sua forma opticamente ativa, investigou-se a utilização do catalisador quiral (S)-Rutênio BINAP a fim de promover a hidrogenação assimétrica do composto β -enaminocetona trissubstituída **126d** o que poderia dar acesso ao alcalóide (-)-Sedamina em sua forma opticamente ativa (*Esquema LIII*).



Esquema LIII: Tentativa de hidrogenação assimétrica do composto **126d**.

¹¹⁶ Thomas, S.; Halin, F.; Hootelé, C. *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 5563.

¹¹⁷ Mancuso, V.; Hootelé, C. *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 5917.

¹¹⁸ Dias, L.C.; Pilli, R.A. *Synth. Comm.*, **1991**, *21*, 2213.

Utilizaram-se pressões que variaram de 1 atm até 10 atm de hidrogênio, porém não houve redução nem da carbonila e nem da olefina.

Tal tentativa deveu-se ao fato de terem sido reportadas na literatura¹¹⁹ a utilização de pressões de 1 atm a 4 atm de hidrogênio com 98% de e.e. em um sistema assemelhado.

Segundo R. Noyori¹²⁰, sistemas desse tipo sofrem redução quando submetidos a pressões acima de 100 atm de hidrogênio ao utilizar-se catalisadores de rutênio e comenta que ainda não há uma explicação para a origem da dependência da pressão.

¹¹⁹ Takaya, H.; Ohta, T.; Mashima, K.; Noyori, R. *Pure & Appl. Chem.*, **1990**, 62, 1135.

¹²⁰ Noyori, R. in *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, 1^a Ed., **1994**, 33.

Capítulo III

Resultados & Discussão

Síntese e Redução de Compostos β -Enaminocarbonílicos Tetrassubstituídos.

3.1- Síntese de Sistemas β -Enaminocarbonílicos Tetrassubstituídos:

A síntese de sistemas β -enaminocarbonílicos tetrassubstituídos através da Reação de Acoplamento de Eschenmoser é difícil de ser realizada e apresenta inúmeros problemas¹²¹.

As condições reacionais são normalmente bastante drásticas (aquecimentos a temperaturas elevadas e a não utilização de solventes com aquecimento), o que pode levar à destruição das moléculas.

Uma das principais dificuldades encontra-se logo na primeira etapa da reação quando deve ocorrer a formação do intermediário sal de imínio através de uma reação do tipo S_N2 .

Esta dificuldade se deve ao impedimento estérico do eletrófilo em que o grupo de saída está ligado a um carbono secundário, dificultando a reação de S_N2 para formação do sal.

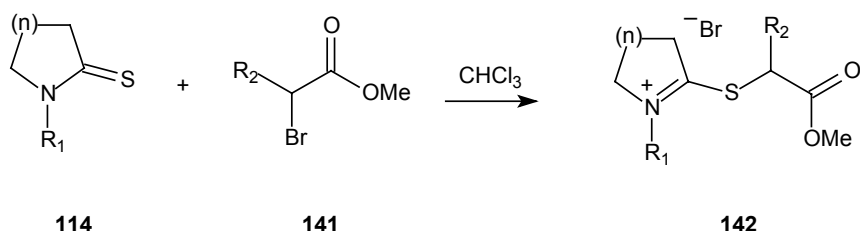
Quando a tiolactama utilizada é terciária, o problema relacionado ao impedimento estérico aumenta significativamente.

Em alguns casos nem mesmo ocorre a formação do sal de imínio intermediário dessa primeira etapa.

Devido a esse conhecimento resolveu-se pela realização de um estudo sistemático que permitisse a formação de maneira otimizada do sal de imínio intermediário dos derivados de α -bromoésteres secundários.

Os estudos foram sempre conduzidos utilizando-se clorofórmio anidro como solvente, a mesma quantidade molar da tiolactama e do sistema α -bromoéster secundário (*Esquema LIV*).

Os resultados estão expressos na Tabela XII.



Esquema LIV: Formação do intermediário sal de imínio **142** derivado de α -bromoésteres secundários.

¹²¹ Marchand, P.; Bellassoued, M.C.F.; Bellec, C.; Lhommet, G. *Synthesis*, **1994**, 1118.

Tabela XII: Consumo total da tiolactama **114**.

Entrada	Tiolactama		Nal (Equiv)	α -bromoéster		Tempo (h)
	114	n R ₁		141	R ₂	
1	a	1 H	-	a	Ph	24
2	b	1 Bn	-	a	Ph	28
3	c	2 H	-	a	Ph	24
4	d	2 Bn	-	a	Ph	-
5	a	1 H	-	b	Me	24
6	b	1 Bn	-	b	Me	28
7	c	2 H	-	b	Me	24
8	d	2 Bn	-	b	Me	-
9	a	1 H	1,10	a	Ph	18
10	b	1 Bn	1,10	a	Ph	18
11	c	2 H	1,10	a	Ph	18
12	d	2 Bn	1,10	a	Ph	-
13	a	1 H	1,10	b	Me	18
14	b	1 Bn	1,10	b	Me	18
15	c	2 H	1,10	b	Me	18
16	d	2 Bn	1,10	b	Me	-

* consumo total da tiolactama acompanhada por CG.

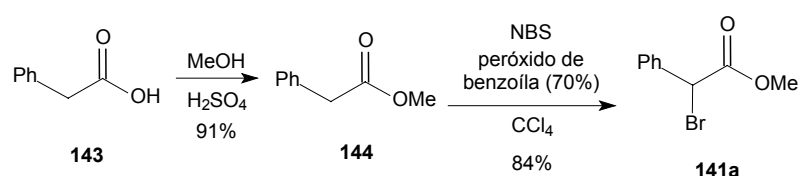
Em nenhuma situação obteve-se o intermediário derivado da tiolactama piperidínica *N*-benzilada **114d** (Entradas 4, 8, 12 e 16), pois não há o consumo da tiolactama.

A formação do intermediário derivado dessa tiolactama será discutida mais detalhadamente posteriormente (item 3.2).

Para derivados das tiolactamas secundários não se faz necessário o uso de Nal como aditivo, pois a tiolactama é consumida em 24 horas de reação e evita a formação do iodoéster muito mais instável.

Para os derivados das tiolactamas *N*-benziladas pirrolidínicas ocorre a formação do provável intermediário sal de imínio (Entradas 2, 6, 10 e 14), porém com a utilização de NaI observa-se o consumo total da tiolactama de partida em 18 horas, o que não ocorre sem o aditivo em menos de 28 horas (Entradas 10 e 14).

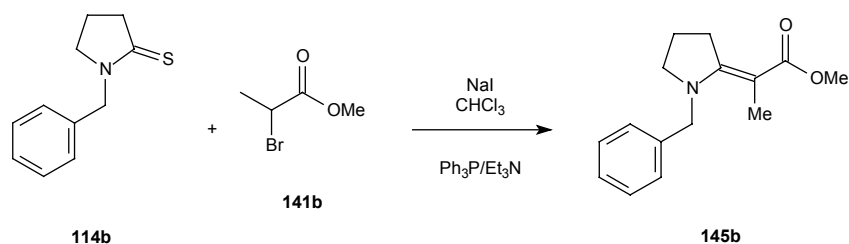
Apesar de o α -halocarbonilado **141a** ser comercial, o mesmo não se encontrava disponível no laboratório, sendo então necessário que o mesmo fosse sintetizado. A síntese do α -bromo- α -fenilacetato de metila (**141a**) foi realizada em duas etapas distintas a partir do ácido fenilacético (**145**) comercial como mostrado no *Esquema LIV*.



Esquema LIV: Síntese do α -bromofenilacetato de metila (**141a**).

A primeira etapa foi a esterificação do ácido fenilacético (**143**) com metanol, utilizando-se benzeno como solvente em um sistema adaptado com aparelho de Dean-Stark, o que resultou na obtenção do respectivo éster **144** em 91% de rendimento após purificação por destilação. A segunda etapa foi a introdução de um átomo de bromo na posição α -carbonila na presença de NBS (*N*-bromossuccinimida) através da Reação de Vohl-Ziegler¹²². A reação produziu o bromoéster desejado em 84% de rendimento após purificação em coluna cromatográfica.

A tiolactama **114b** foi então reagida com o α -bromopropionato de metila (**141b**) utilizando-se as condições já descritas (Tabela XII, Entrada 6) para a formação do sal e com a adição simultânea e gota-à-gota de uma solução contendo $\text{Ph}_3\text{P}/\text{Et}_3\text{N}$ como sugerido na literatura³². O composto obtido foi o sistema β -enaminoéster tetrassubstituído **145b** em 76% de rendimento após purificação em coluna cromatográfica (*Esquema LV*).



Esquema LV: Síntese do sistema β -enaminoéster tetrassubstituído **145b**.

¹²² Halczenko, W.; Phillips, B.T.; Hartman, G.D. *J.Org.Chem.*, **1986**, *51*, 142.

A geometria da ligação dupla foi determinada como sendo *E* comparando-se os dados espectroscópicos de RMN ^{13}C do composto **145b** com os dos reportados na literatura¹²⁰ para os isômeros *E* e *Z*. Os principais dados de deslocamento químico (em ppm) dos espectros de RMN ^{13}C que confirmam a geometria da ligação dupla do sistema β -enaminoéster pirrolidínico tetrassubstituído terciário como sendo *E*, podem ser vistos na Tabela XIII, abaixo:

Tabela XIII: Dados de RMN ^{13}C do composto **145b** comparados com os da literatura.

Composto	RMN ^{13}C (δ em ppm)		
	$\text{C}=\text{O}$	$\text{N}-\text{C}=\text{C}$	$\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$
145b Z*	167,4	159,9	86,4
145b E*	169,3	162,7	88,7
145b	169,8	163,1	88,9

* compostos da literatura¹²¹.

O composto β -enaminoéster tetrassubstituído terciário **145b** foi obtido como um único isômero da reação.

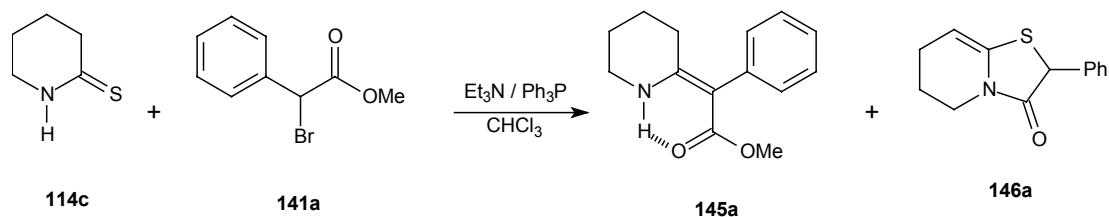
A finalidade de se desenvolver um método sintético de β -enaminocarbonílicos piperidínicos tetrassubstituídos via Reação de Acoplamento de Eschenmoser é para a síntese do fármaco Fenidato de Metila (*Esquema XXX*), o qual será discutido adiante neste trabalho.

Planejou-se a síntese do composto β -enaminoéster tetrassubstituído **145a** através da Reação de Acoplamento de Eschenmoser o qual, uma vez reduzido quimiosseletivamente na função olefina, possibilitaria o acesso direto ao sistema β -aminocarbonílico, que é o fármaco desejado.

A reação da tiolactama **114c** com o α -bromoéster **141a** nas condições clássicas de Eschenmoser (Et_3N e Ph_3P) levou à obtenção do β -enaminoéster em 45% de rendimento após purificação (*Esquema LVI*).

Entretanto foi isolado, juntamente com o sistema enaminoéster **145a**, um segundo produto, o qual foi caracterizado como sendo o *N,S*-cetenacetato **146a** (ou 4-tia-2-oxazolidina) em 20% de rendimento após purificação por coluna cromatográfica (*Esquema LVI*).

A formação do produto tioxazolidina foi estudada e será discutida de forma mais ampla no capítulo seguinte deste trabalho.



Esquema LVI: Reação de Acoplamento de Eschenmoser para a formação do sistema β -enaminoéster **145a**.

Na tentativa de solucionar o problema da reação paralela de formação do produto *N,S*-cetenoacetal **146a**, investigou-se a reação com a utilização de combinações de outras bases e tiófilos bem como a base ou o tiófilo sozinhos. Os resultados podem ser vistos na Tabela XIV, abaixo:

Tabela XIV: Condições reacionais e rendimentos de formação de **147a** e **148a**.

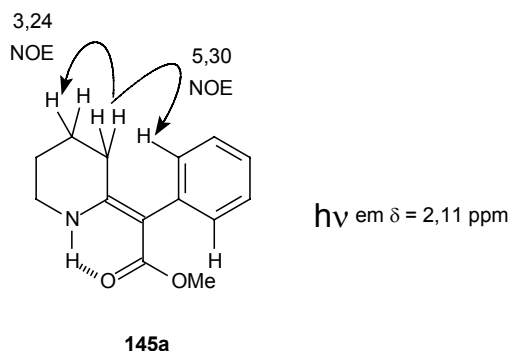
Entrada ^a	Base (Equiv.)	Tiófilo (Equiv.)	145a (%)	146a (%)	Total (%) ^b
1	Et ₃ N (2,00)	Ph ₃ P (4,00)	42	20	62
2	Et ₃ N (2,00)	Ph ₃ P (2,00)	46	21	67
3	Et ₃ N (2,00)	Ph ₃ P (1,00)	45	20	65
4	Et ₃ N (2,00)	<i>n</i> -Bu ₃ P	44	16	60
5	Et ₃ N (2,00)	(EtO) ₃ P	-	-	-
6	DBU (2,00)	Ph ₃ P (2,00)	35	41	76
7	-	Ph ₃ P (4,00)	28	25	53
8	-	<i>n</i> -Bu ₃ P (4,00)	28	23	51
9	Py (2,00)	-	13	11	24
10	Et ₃ N (2,00)	-	6	25	31
11	DMAP (2,00)	-	27	4	31
12	DABCO (2,00)	-	32	12	44
13	DIPEA (2,00)	-	41	12	53
14	DBN (2,00)	-	41	13	54
15	TMEDA (2,00)	-	46	21	67
16	DBU (2,00)	-	60	-	60
17	KOt-BU (2,00)	-	20	35	55
18	DBU (1,10)	-	31	5	36

^a em todos os casos o solvente utilizado foi o CHCl₃ anidro.

^b a M.M. dos compostos **145a** e **146a** são as mesmas, o que permite o cálculo de um rendimento total.

Observou-se que a variação do número de Equivalentes de trifenilfosfina utilizado não causou grande variação no rendimento reacional (Entradas 1, 2 e 3). Utilizando-se tributilfosfina como tiófilo não trouxe grande variação no rendimento reacional (Entrada 4). A utilização de trietilfosfito como tiófilo não levou à síntese de nenhum dos compostos (Entrada 5). A reação conduzida somente na presença de um tiófilo resultou em proporções semelhantes entre o composto desejado **145a** e o sistema tioxazolidina **146a** (Entradas 7 e 8). Reações conduzidas na presença de bases fracas levaram a formação de ambos os compostos em baixos rendimentos (Entradas 9, 10 e 11). As reações tratadas com bases de pKa's semelhantes e mais fortes levaram à obtenção do β -enaminoéster **145a** como principal produto da reação (Entradas 12-17). No caso específico em que utilizou-se DBU como base (Entrada 16) em 2,00 equivalentes, obteve-se exclusivamente o composto β -enaminoéster **146a** em 60% de rendimento após purificação por cromatografia em coluna. O uso de apenas 1,10 equivalente de DBU (Entrada 18) resultou na formação, quase que exclusiva, do composto β -enaminoéster **145a** e uma pequena quantidade do composto tioxazolidina **146a** após o tratamento e purificação em coluna cromatográfica. Como a DBU é a base de amina terciária mais forte utilizada no estudo e com o acompanhamento das reações com CG pode-se concluir que o excesso de DBU é necessário para a síntese do β -enaminoéster **145a** em um melhor rendimento, porém o refluxo na presença desse excesso causa a destruição do *N,S*-cetenacetato **146a** produzido durante o processo. A formação do *N,S*-cetenacetato **146a** será discutida mais detalhadamente no capítulo seguinte.

A geometria da ligação dupla do composto β -enaminoéster **145a** foi inferida como sendo *Z* baseando-se em um experimento de NOE diferencial no qual irradiou-se o centro de ressonância do sinal (triplete) dos hidrogênios alílicos do anel piperidínico em um deslocamento químico δ de 2,11 ppm (*Esquema LVII*).

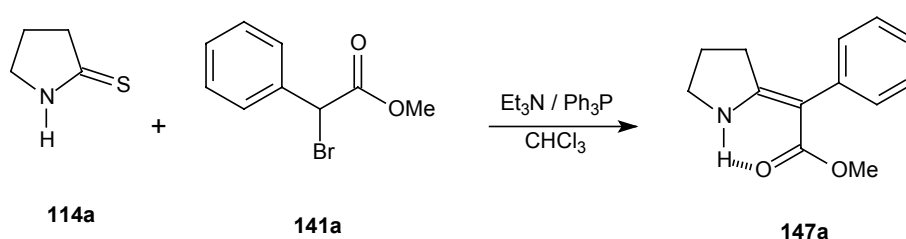


Esquema LVII: Observação do efeito NOE no sistema β -enaminocarbonílico **145a** através do experimento de cycle-NOE.

O experimento mostrou efeito NOE de 5,30% para os hidrogênios ortoaromáticos e de 3,24% para os hidrogênios homoalílicos do anel piperidínico, confirmando a geometria Z da ligação olefínica.

O composto **145a** foi obtido como um único isômero.

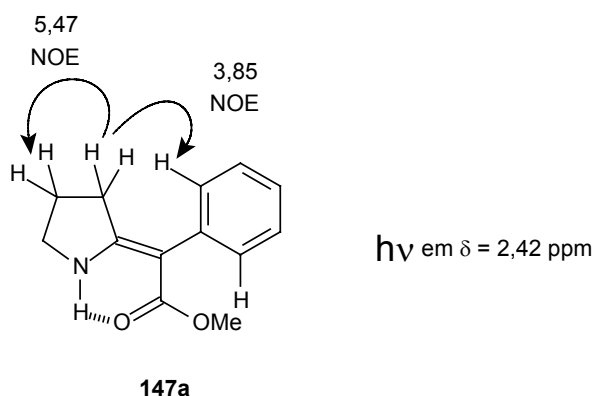
Também procedeu-se a Reação de Acoplamento de Eschenmoser, nas condições clássicas (Et_3N e Ph_3P), entre a tiolactama **114a** e o α -bromoéster **141a**, o que nos levou à síntese do sistema β -enaminoéster **147a** em 69% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica (*Esquema LVIII*).



Esquema LVIII: Reação de Acoplamento de Eschenmoser para a formação do sistema β -enaminoéster **147a**.

A reação que levou à obtenção do sistema β -enaminocarbonílico pirrolidínico tetrassubstituído secundário **147a** será discutida novamente e detalhadamente no capítulo seguinte desta dissertação.

A geometria da ligação do composto β -enaminoéster **147a** foi inferida como sendo Z baseando-se em um experimento de NOE diferencial onde irradiou-se o centro do sinal (triplete) dos hidrogênios alílicos do anel pirrolidínico em um deslocamento químico δ de 2,42 ppm (*Esquema LIX*).



Esquema LIX: Observação do efeito NOE no sistema β -enaminocarbonílico **147a** através do experimento de cycle-NOE.

Síntese e Redução de Compostos β -Enaminocarbonílicos Tetrassubstituídos

O experimento mostrou efeito NOE de 3,85% para os hidrogênios ortoaromáticos e de 5,47% para os hidrogênios homoalílicos do anel pirrolidínico, confirmando a geometria Z da ligação olefínica.

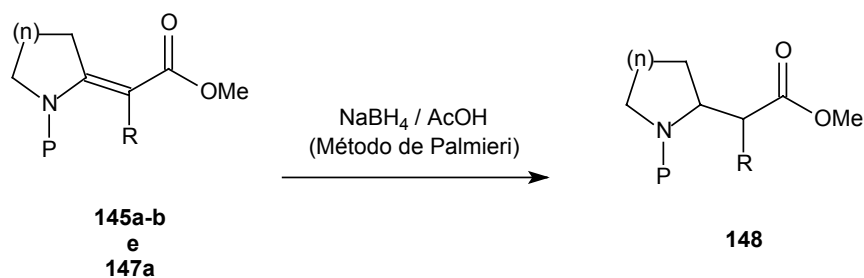
O sistema β -enaminoéster **147a** foi obtido como único isômero da reação.

3.2- Redução Quimiosseletiva dos Sistemas β -Enaminocarbonílicos Tetrassubstituídos: Síntese do *Eritro*-Fenidato de Metila.

Uma vez tendo sido efetuada a síntese dos sistemas β -enaminocarbonílicos tetrassubstituídos, passou-se a investigar metodologias que permitissem a redução quimiosseletiva da função olefina a fim de se obter compostos β -aminocarbonílicos.

Tanto os métodos que são por via química (transferência de hidreto) como os por via catalítica (hidrogenações) foram empregados para a redução dos compostos β -enaminocarbonílicos sintetizados neste trabalho.

Os β -enaminocarbonílicos **145a-b** e **147a** foram submetidos às condições de redução descritas por Palmieri^{93, 94}, o que levou à obtenção do respectivo β -aminocarbonílico **148** somente no caso de **145b** (*Esquema LX*, Tabela XV).



Esquema LX: Redução dos sistemas β -enaminocarbonílicos tetrassubstituídos através do método de Palmieri com o sistema NaBH₄ / AcOH.

Tabela XV: Redução dos sistemas tetrassubstituídos através do método de Palmieri.

Entrada	Composto				Produto				Rend. (%)
	-	n	P	R	-	n	P	R	
1	145a	2	H	Ph	-	2	H	Ph	-
2	145b	1	Bn	Me	148	1	Bn	Me	92
3	147a	1	H	Ph	-	1	H	Ph	-

O composto **145b** ainda foi submetido a outros testes de redução onde sempre se obteve resultados satisfatórios (Tabela XVII).

Tabela XVI: Redução quimiosseletiva do β -enaminoéster **145b**.

Entrada	Agente Redutor	Condições	Solvente	148 (%)
1	NaBH ₄	AcOH, T.A.	MeCN	92
2	NaCNBH ₃	HCl, T.A.	MeCN	98
3	NaBH(OAc) ₃	T.A.	MeCN	71
4	PtO ₂	HClO ₄ , T.A., H ₂ (1atm)	MeOH	81

Visando a síntese do fármaco Fenidato de Metila, buscou-se alternativas para a redução quimiosseletiva da função olefina do sistema β -enaminocarbonílico **145a**, uma vez que o sistema NaBH₄/AcOH (método de Palmieri), não se mostrou eficaz para a redução dos sistemas β -enaminocarbonílico secundários.

A importância de uma metodologia eficaz para a redução quimiosseletiva desse sistema está na possibilidade da obtenção direta do fármaco (+/-) - Fenidato de Metila.

O (+/-)-*treo*-fenidato de metila hidrocloreto¹²³⁻¹²⁸ (Ritalina[®]) é o psicotrópico mais usado no mundo para o tratamento do distúrbio de déficit de atenção (DDA) e desordem de hiperatividade (DH)¹²⁹. A atividade da Ritalina[®] causa um aumento da performance cognitiva em adultos e em crianças com DDA/DH¹³⁰. Apesar do fármaco ser comercializado como racemato, o (2*R*, 2*R'*)-(+)-*treo*-fenidato de metila^{131, 132} exibe uma propriedade terapêutica até 38 vezes maior do que o seu enantiômero¹³³. Apesar do fato de que o *eritro*-fenidato de metila possuir pouca atividade terapêutica e ainda efeitos tóxicos¹³⁴, a síntese estereosseletiva do mesmo é importante devido à possibilidade de resolução e epimerização para o isômero *treo*.

¹²³ Prashad, M. *Adv. Synth. Catal.*, **2001**, 343, 379 – e referências contidas

¹²⁴ Böckelmann, M.A.; Alves, C.F.; Pilli, R.A. *J. Braz. Chem. Soc.*, **2001**, 12, 634 – e referências contidas.

¹²⁵ Fernandes, A.M.A.P.; Dias, L.C. *Synth. Commun.*, **2000**, 30, 1311.

¹²⁶ Krim, L.; Kung, H.F.; Winkler, J.D.; Axten, J.M. *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 9628.

¹²⁷ Kowallic, E.G.; Schwei, M.; Deutsch, H.M. *J. Med. Chem.*, **1996**, 39, 1201.

¹²⁸ Alexoff, D.A.; Chen, R.; Dewey, S.L.; Gatley, S.J.; Pan, D. *Eur. J. Pharmacol.*, **1996**, 264, 177.

¹²⁹ Ratey, J.J.; Hallowell, E.M. em *"Driven to Distraction"*, **1994**, 1^a Ed. Editora Rocco.

¹³⁰ Josephson, A.D.; Irwin, R.A.C.; Jansen, P.S. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, **1996**, 35, 55.

¹³¹ Onomura, O.; Shirai, K.; Kanda, Y.; Matsumura, Y. *Tetrahedron*, **2000**, 56, 7411.

¹³² Hansen, T.; Hopper, D.W.; Panaro, S.A.; Davies, H.M.L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 6509.

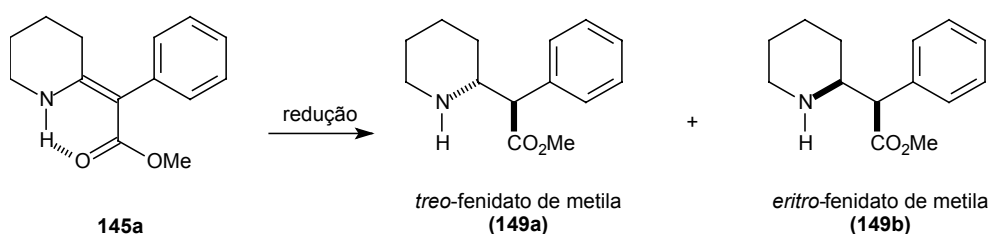
¹³³ Cheplin, E.; Eckhardt, S.B.; Soares, J.R.; Hite, G.; Maxwell, R.A. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1970**, 173, 158.

¹³⁴ Gorog, P.; Szypony, L. *Biochem. Pharmacol.*, **1961**, 8, 263.

Síntese e Redução de Compostos β -Enaminocarbonílicos Tetrassubstituídos

Assim é possível a conversão do isômero *eritro* para o isômero *treo*^{126, 135}. Essa estratégia foi recentemente utilizada por Prashad¹³⁶ na síntese do *treo*-fenidato de metila.

Em nossos estudos de redução foram utilizadas reduções via hidrogenação catalítica e reduções via hidretos. As condições são descritas na Tabela XVII (*Esquema LXI*).



Esquema LXI: Redução do composto **145a** aplicada à síntese do Fenidato de Metila.

Tabela XVII: Redução do β -enaminoéster **145a** aplicada à síntese do Fenidato de Metila.

Entrada	Redutor	Condições	Solvente	149 (%)	(149a:149b)* (<i>treo</i> : <i>eritro</i>)
1	PtO ₂	HClO ₄ , H ₂ (1 atm), T.A.	MeOH	-	-
2	PtO ₂	HClO ₄ , H ₂ (3 atm), T.A.	MeOH	45	20 : 80
3	PtO ₂	HClO ₄ , H ₂ (5 atm), T.A.	MeOH	90	20 : 80
4	NaBH ₄	AcOH, T.A.	MeCN	91	4 : 96
5	NaCNBH ₃	HCl, T.A.	MeCN	90	4 : 96
6	NaBH(OAc) ₃	T.A.	MeCN	89	4 : 96
7	NaBH(OAc) ₃	AcOH, T.A.	MeCN	72	7 : 93
8	NaBH ₄	AcOH	-	-	-
9	Mg	60 °C	MeOH	40	15 : 85

* razão diastereomérica determinada por CG.

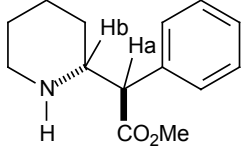
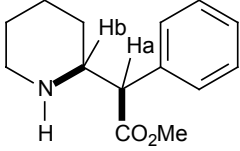
As proporções diastereoméricas dos compostos reduzidos (Tabela XVII) foram determinadas através de cromatografia gasosa (CG). A estereoquímica relativa do isômero majoritário foi inferida com base nos deslocamentos de RMN ¹H e de RMN ¹³C do composto β -aminoéster **149** em comparação com os deslocamentos químicos δ (em ppm) já relatados na literatura tanto para o isômero *Eritro*-Fenidato de Metila bem como para o seu diastereoisômero *Treo*-Fenidato de Metila.

¹³⁵ Rometsch, R.U.S., Patente 2, 838, 519, 10 de junho, **1958**.

¹³⁶ Liu, Y.; Kin, H.Y.; Repic, O.; Alacklock, T.J.; Prashad, M. *Tetrahedron Asymmetry*, **1999**, 10, 3479.

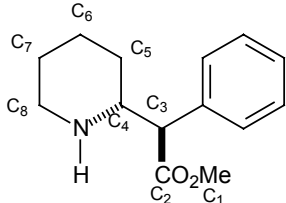
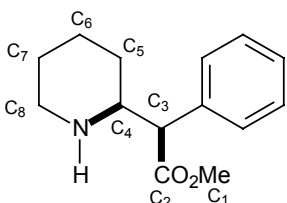
Também utilizou-se os valores das constantes de acoplamento J (em Hz) do espectro de RMN ^1H do composto β -aminoéster **149** e as constantes de acoplamento do mesmo sistema reportado na literatura¹³² (Tabela XVIII e Tabela XIX).

Tabela XVIII: Dados de RMN ^1H observados para o composto **149b** e os dados da literatura¹³²,

			
		<i>treo</i> -fenidato de metila	<i>eritro</i> -fenidato de metila
Fenidato de Metila	RMN ^1H (δ = ppm e J = Hz)		
149 Treo*	7,29 (m, 5H _{arom})	3,44 (d, 1H _a , J = 9,9)	2,69 (dt, 1H _b , J = 3,0 e 12,0)
149 Eritro*	7,42 - 7,20 (m, 5H _{arom})	3,48 (d, 1H _a , J = 10,2)	2,93 (d, 1H _b , J = 12,3)
149b	7,44 - 7,28 (m, 5H _{arom})	3,48 (d, 1H _a , J = 10,1)	2,92 (d, 1H _b , J = 12,4)

* dados observados aos compostos **149** (*treo* e *eritro*) da literatura¹³².

Tabela XIX: Dados de RMN ^{13}C observados para o composto **149b** e os dados da literatura¹³²,

								
		<i>treo</i> -fenidato de metila	<i>eritro</i> -fenidato de metila					
Fenidato de Metila	RMN ^{13}C (δ = ppm)							
	C ₂	C ₁	C ₃	C ₄	C ₈	C ₅	C ₆	C ₇
149 Treo*	173,8	58,8	58,7	51,9	46,8	29,9	26,1	24,3
149 Eritro*	173,1	59,0	58,3	51,9	47,0	31,0	25,7	24,4
149b	172,8	59,9	57,6	51,8	46,9	30,5	25,5	24,2

* dados observados aos compostos **149** (*treo* e *eritro*) da literatura¹³².

A Tabela XVIII mostra deslocamentos coerentes para os hidrogênios aromáticos dos compostos *eritro* e o composto β -aminoéster sintetizado **149b** (*eritro*-fenidato de metila).

Os sinais mais característicos para a diferenciação através dos espectros de RMN¹H entre os dois isômeros são os de deslocamento químico δ (ppm) dos hidrogênios H_a e H_b (nos centros assimétricos, mostrados na figura da Tabela XIX) e de suas constantes de acoplamento.

Tanto os valores de deslocamento químico (δ = ppm) bem como as constantes de acoplamento J (em Hz) do espectro de RMN¹H indicam que o sistema β -aminoéster **149b** está em acordo com o que a literatura relata para o sistema *eritro* (como visto na Tabela XVIII). Os deslocamentos δ (em ppm) do espectro de RMN ¹³C do compostos, quando comparados aos da literatura¹³² também indicam que o sistema β -aminoéster **149b** está em concordância com o sistema *eritro*.

Na literatura também se observa um interesse no estudo da atividade biológica do análogo pirrolidínico do fármaco fenidato de metila^{132, 137}.

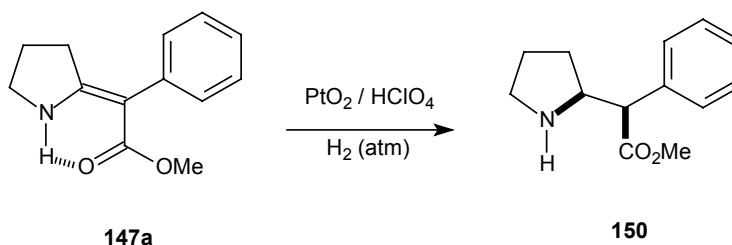
Outros análogos do alcalóide Fenidato de Metila também são reportados na literatura¹³⁸.

Devido a esse fato resolveu-se realizar a redução quimiosseletiva do β -enaminoéster **145a**.

De forma surpreendente, os métodos eficazes empregados para a redução quimiosseletiva do β -enaminoéster **145a** não foram capazes de reduzir a função olefina do análogo pirrolidínico.

Para a realização da redução optou-se então, pelo uso do sistema redutor PtO₂/HClO₄ aumentando-se a pressão de hidrogênio até uma pressão suficiente para acontecer a redução do sistema β -enaminoéster **147a**.

Os resultados dos testes de hidrogenação podem ser vistos na Tabela XX (*Esquema LXII*).



Esquema LXII: Hidrogenação catalítica do sistema β -enaminoéster **147a** em pressões variáveis de hidrogênio.

¹³⁷Schweri, M.M.; Liu, Z.; Shi, Q.; Ye, X.; Deutsch, H.M. *J. Med. Chem.*, **2001**, 36, 303.

¹³⁸Breese, G.R.; Kilts, C.D.; Patrick, K.S. *J. Med. Chem.*, **1981**, 24, 1237.

Tabela XX: Hidrogenação do sistema **147a** a pressões variáveis de H₂.

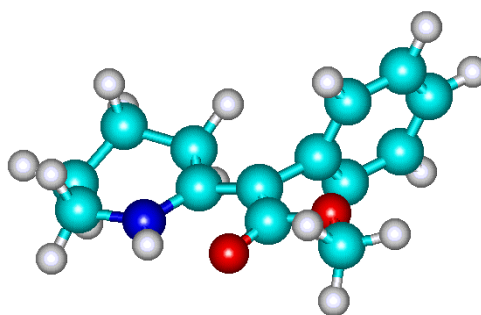
Entrada	Pressão H ₂ (atm)	Tempo (h)	150 (%) [*]
1	1	72	-
2	2	72	-
3	3	72	-
4	5	104	-
5	10	104	-
6	30	24	35
7	50	24	60
8	70	24	68
9	100	18	91
10	130	18	99

* formação acompanhada por CG.

As pressões de hidrogênio variaram de 1 atmosfera até 130 atmosferas, sendo que a partir de 30 atmosferas começou a observar-se a redução parcial do sistema. Em todos os casos observou-se exclusivamente a formação do isômero *eritro*. A estereoquímica foi inferida comparando-se os dados da literatura¹³¹ com os dados do composto β-aminoéster **150**.

Para explicarmos a diferença de reatividade frente a reações de redução da função olefina dos sistemas descritos (**145a** e **147a**), realizou-se um estudo teórico de modelagem molecular com o método semiempírico, de base AM1.

Os resultados mostraram que a conformação preferencial do sistema β-enaminoéster **145a** é de forma que o anel piperidínico se acomoda como uma meia cadeira que possui uma leve torção (Figura I).

**Figura I:** conformação preferencial do sistema β-enaminoéster **145a**.

Já para o caso do β -enaminoéster **147a** a conformação preferencial é de forma que o anel fique planar (Figura II).

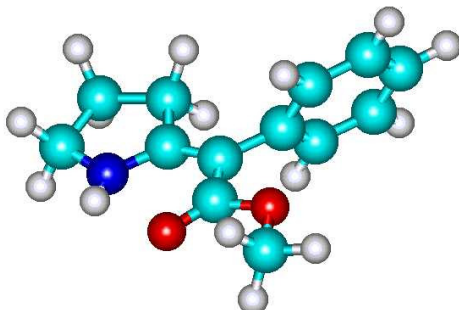
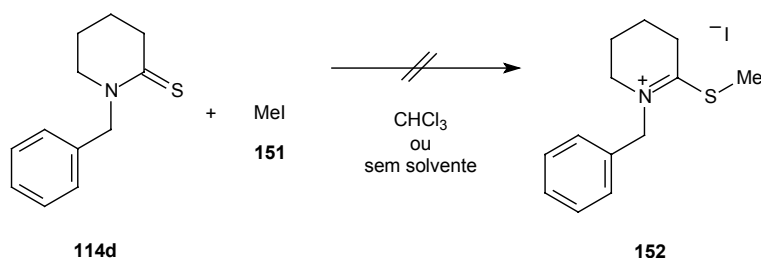


Figura II: conformação preferencial do sistema β -enaminoéster **147a**.

Podemos verificar dessa forma que o sistema pirrolidínico tem o anel quase que planar, facilitando assim, a conjugação do nitrogênio do anel como o sistema α,β -insaturado e, por conseqüência, dificultado qualquer reação que venha a quebrar essa conjugação. O sistema piperidínico está torcido e bastante tensionado, logo a quebra da conjugação é compensada por um alívio na tensão da molécula. Observa-se também que no sistema pirrolidínico a planaridade permite uma seleção melhor das faces pró-quirais, o que explica uma seletividade de 100% para o isômero *eritro* no caso do anel pirrolidínico.

Uma vez que o isômero *Z* do sistema β -enaminocarbonílico **145a** nos leva a formação do *eritro*-fenidato então partiu-se para um estudo onde fossem capazes de obter o diastereoisômero *E*, a fim de sintetizarmos o *treo*-fenidato de metila.

Na literatura não encontra-se nenhum exemplo de formação de um β -enaminocarbonílico tetrassubstituído derivado de tiolactamas piperidínicas que sejam *N*-benziladas via Reação de Acoplamento de Eschenmoser. O impedimento estérico parece ser a grande razão de não acontecer a formação do sal de imínio na primeira etapa. Para se verificar a influência do efeito do tamanho do anel da tiolactama *N*-benzilada, reagiu-se a tiolactama **114d** com iodometano (**143**) para verificar a formação do produto *S*-alquilado **152** (Esquema LXIII).



Esquema LXIII: *S*-alquilação da tiolactama **114d**.

A reação de S-alkilação com a utilização de iodometano já foi reportada para a tiolactama pirrolidínica N-benzilada **114b**¹³⁹. Já a tiolactama **114d** já foi S-alkilada, porém com a utilização de dimetilsulfato como agente alquilante e na ausência de solventes¹⁴⁰. O mesmo agente alquilante se fez necessário para a formação do composto S-alkilado do derivado da tiolactama piperidínica N-metilada. Com isso fica evidenciado a dificuldade de se formar o sal de imínio derivado da tiolactama **114d**.

Com a finalidade de obter-se o sal de imínio derivado da tiolactama **114d** outros estudos foram realizados variando-se solventes e a utilização de NaI como aditivo. Os resultados são expressos na Tabela XXI.

Tabela XXI: Tentativa de formação do sal de imínio derivado da tiolactama **114d**.

Entrada	NaI (Equiv.)	α -bromoéster	Solvente ^a	Tempo (h)
1	-	141a	PhH	48
2	-	141a	Et ₂ O	48
3	-	141a	THF	48
4	-	141a	DMF	48
5	-	141a	1,4-dioxano	48
6	-	141a	CH ₂ Cl ₂	48
7	-	141a	MeCN	48
8	-	141a	PhH	48
9	1,10	141a	Et ₂ O	24
10	1,10	141a	THF	24
11	1,10	141a	DMF	24
12	1,10	141a	1,4-dioxano	24
13	1,10	141a	CH ₂ Cl ₂	24
14	1,10	141a	MeCN	24
15	1,10	141a	-	24
16	-	141b	PhH	48
17	-	141b	Et ₂ O	48
18	-	141b	THF	48
19	-	141b	DMF	48
20	-	141b	1,4-dioxano	48
21	-	141b	CH ₂ Cl ₂	48
22	-	141b	MeCN	48
23	-	141b	PhH	48
24	1,10	141b	Et ₂ O	24
25	1,10	141b	THF	24
26	1,10	141b	DMF	24
27	1,10	141b	1,4-dioxano	24
28	1,10	141b	CH ₂ Cl ₂	24
29	1,10	141b	MeCN	24
30	1,10	141b	-	24

^a todos os solventes foram testados na T.A. e na temperatura de refluxo.

^b consumo da tiolactama acompanhada por CG, supondo-se a formação de **142**.

¹³⁹ Zwane, M.I.; Michael, J.P. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 4755.

¹⁴⁰ Jain, S.; Jain, R.; Singh, J.; Anand, N. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 2951.

Em nenhum caso foi possível a formação do provável sal de imínio.

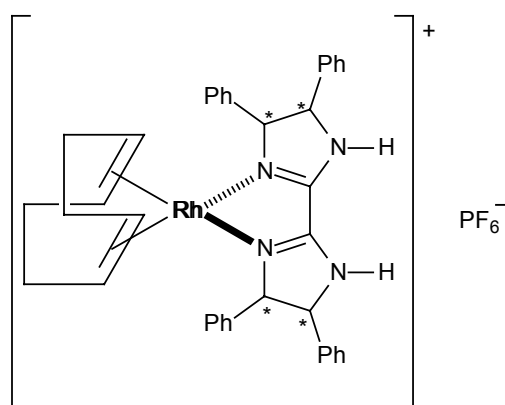
A não utilização de solvente como foi proposto por Lhommet¹⁴¹ para a formação de derivados *N*-benzilados de tiolactamas pirrolidínicas também não resultou na formação do provável intermediário **142** (Entradas 15 e 30).

Devido então a impossibilidade de formação do sal de imínio intermediário derivado da tiolactama *N*-benzilada **114d** o composto *treo*-fenidato não foi sintetizado.

3.3- Tentativa para a Síntese do Fármaco Fenidato de Metila Opticamente

Ativo:

Visando a síntese do fármaco opticamente ativo resolveu-se tentar a hidrogenação do sistema β -enaminocarbonílico **145a** utilizando-se um catalisador de ródio quiral - o $[\text{Rh}(1,5\text{-COD})(\text{S,S,S,S-TPBI})]$ - ainda não publicado na literatura (Figura III), o qual foi gentilmente cedido pelo grupo de pesquisa do prof. Ricardo Rosa do IQ - UFRGS.



153

Figura III: Catalisador de ródio quiral opticamente ativo não publicado na literatura.

Realizaram-se testes variando-se a pressão de 10 até 50 atm de hidrogênio, porém em nenhum caso observou-se a redução total ou parcial do sistema β -enaminoéster **145a**.

Devido à sensibilidade do catalisador ao meio ácido, não é possível a utilização de ácido perclórico no meio reacional, o que dificulta a hidrogenação do sistema.

¹⁴¹ Marchand, P.; Bellassoued, M.C.; Bellec, C.; Lhommet, G. *Synth. Comm.*, **1994**, *24*, 2577.

Capítulo IV

Resultados & Discussão

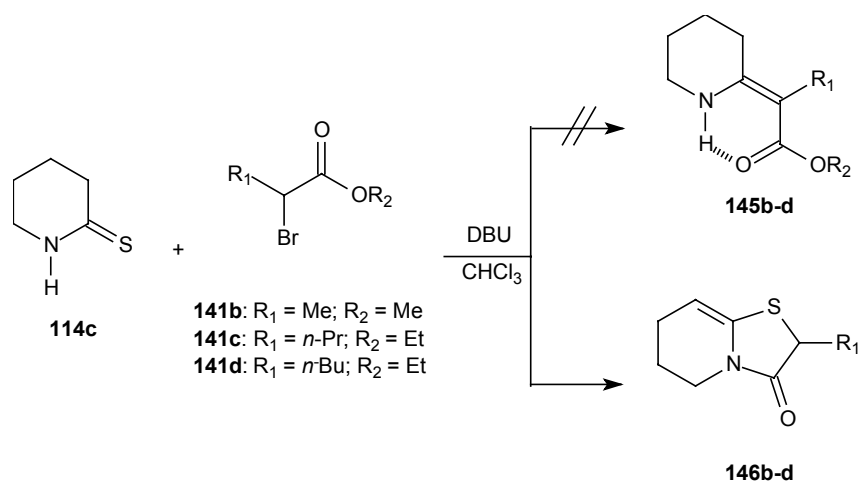
Estudo do Efeito do Tamanho do
Anel na Reação de Acoplamento de
Eschenmoser

4.1- Formação dos Sistemas 3-Tia-2-oxazolidinas:

Como citado anteriormente, a Reação de Acoplamento de Eschenmoser nas condições clássicas ($\text{Ph}_3\text{P}/\text{Et}_3\text{N}$) entre o α -halocarbonilado **141a** com a tiolactama **114c** produziu o sistema β -enaminoéster **145a** esperado e, conjuntamente, um composto identificado como sendo o biciclo 3-tia-2-oxazolidina **146a** (*Esquema LVI*; Tabela XIV, Entrada 1).

A fim de solucionar o problema investigou-se inúmeras variações da Reação de Acoplamento de Eschenmoser (Tabela XIV). O melhor resultado obtido foi a realização da reação utilizando DBU e na ausência de um tiófilo (Tabela XIV, Entrada 16).

Como esse resultado se mostrou excelente decidiu-se utilizar essa modificação para a síntese de outros sistemas β -enaminoésteres piperidínicos tetrassubstituídos secundários. Para isso reagiu-se a tiolactama **114c** com os α -bromoésteres **141b-d** afim de obtermos os respectivos β -enaminocarbonílicos. Os resultados são vistos na Tabela XXII (*Esquema LXIV*).



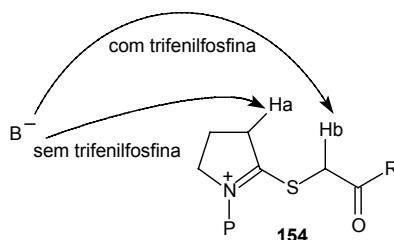
Esquema LXIV: Reação da tiolactama **114c** com os α -bromoésteres **141b-d**.

Tabela XXII: Reação da tiolactama **114c** com os α -bromoésteres **141b-d**.

Entrada	α -bromoéster		145 (%)	146 (%)
	141	R_1 R_2		
1	b	Me Me	-	146b (88)
2	c	<i>n</i> -Pr Et	-	146c (91)
3	d	<i>n</i> -Bu Et	-	146d (94)

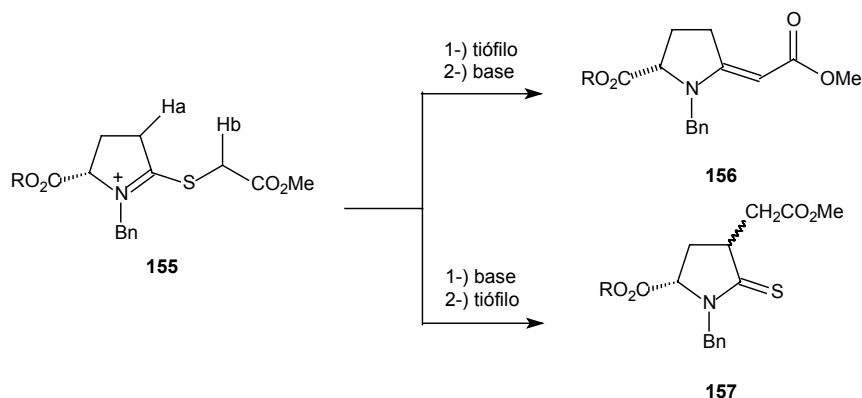
Em todos os casos foram isolados exclusivamente os compostos 3-tia-2-oxazolidina **146b-d** em excelentes rendimentos.

A literatura relata alguns casos em que isolou-se produtos não esperados na Reação de Acoplamento de Eschenmoser. Eschenmoser e colaboradores¹ haviam concluído que o emprego da trifetilfosfina evitava o ataque da base aos prótons ácidos dos anéis pirrolidínicos no intermediário imínio **154** (*Esquema LXV*).



Esquema LXV: Estudo da utilização de trifetilfosfina por Albert Eschenmoser.

Esse fato foi mais tarde demonstrado por Rapoport¹⁷ (*Esquema LXVI*). A provável explicação para isso é que a fosfina adicionada primeiro coordena-se no átomo de enxofre formando um complexo de fósforo-enxofre, aumentando assim, a acidez do hidrogênio Hb do intermediário **155**, o que leva à formação do composto da extrusão de enxofre esperado: o β -enaminoéster **156**. A adição da base primeiro mostra a maior acidez do hidrogênio do anel pirrolidínico Ha, o qual abstraído leva à formação do composto não esperado **157**.



Esquema LXVI: Estudo sistemático de Rapoport para ordem de adição da base e do tiófilo.

Existem discussões na literatura sobre a ordem de adição da base e do tiófilo², onde em alguns casos o tiófilo é adicionado antes¹⁴² e em outros casos é adicionado depois¹⁴³.

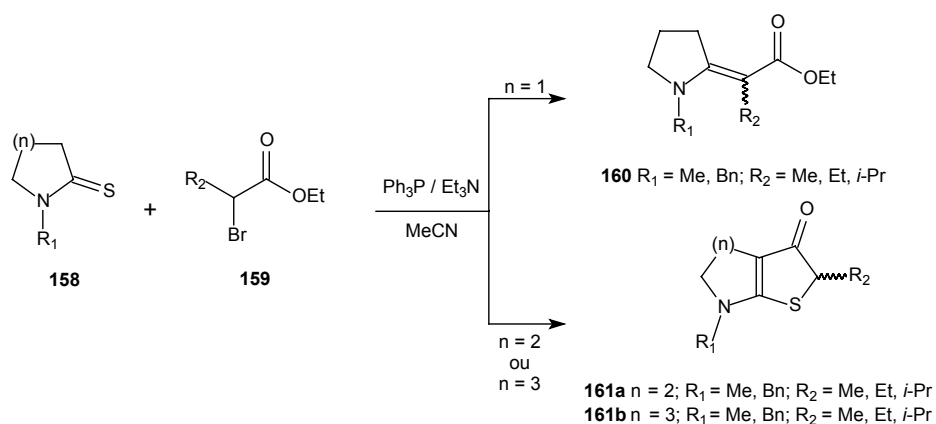
Normalmente é adicionado o tiófilo antes nos casos de derivados terciários (N-protegidos) e adicionado depois no caso de derivados secundários (N-H livre).

¹⁴² Breiman, R.; Meshulam, H.; Bachi, M.D. *J.Org.Chem.*, **1983**, *48*, 1439.

¹⁴³ Louwrier, S.; Ostendorf, M.; Tuyenman A. e Hiemstra, H., *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 905.

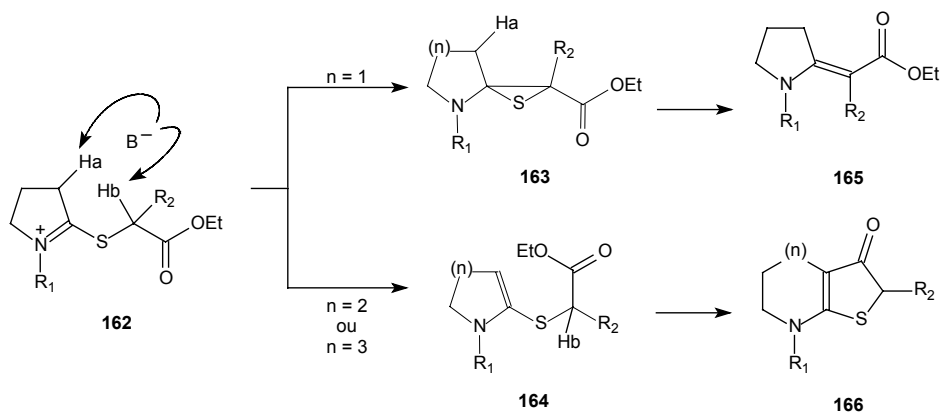
Estudo do Efeito do Tamanho do Anel na Reação de Acoplamento de Eschenmoser

Na síntese de derivados terciários tetrasubstituídos normalmente são adicionados juntos a base e o tiófilo^{32, 138} em solução contendo ambos. Lhommet e colaboradores¹⁴⁴ demonstraram que para a síntese de β-enaminocarbonílicos tetrasubstituídos terciários os intermediários imínio derivados de tiolactamas pirrolidínicas não sofriam abstração dos hidrogênios do anel. Contudo, em anéis de seis e sete membros, a base preferencialmente abstraía os prótons do anel, induzindo a ocorrência de um rearranjo que levaria à formação de compostos bicíclicos heterossustituídos (*Esquema LXVII*).



Esquema LXVII: Formação de *N,S*-cetenocetais dos estudos de Lhommet e colaboradores.

Segundo Lhommet a orientação da reação depende de fatores que estão relacionados ao tamanho do anel e a fatores da natureza do substituinte alquila (*Esquema LXVIII*). O substituinte alquil (R_2), devido ao efeito indutivo, é o responsável por um decréscimo na acidez do hidrogênio Hb no intermediário imínio **162** mostrado no Esquema LXVIII.



Esquema LXVIII: Efeito do substituinte alquil e efeito do tamanho do anel no estudo de Lhommet e colaboradores.

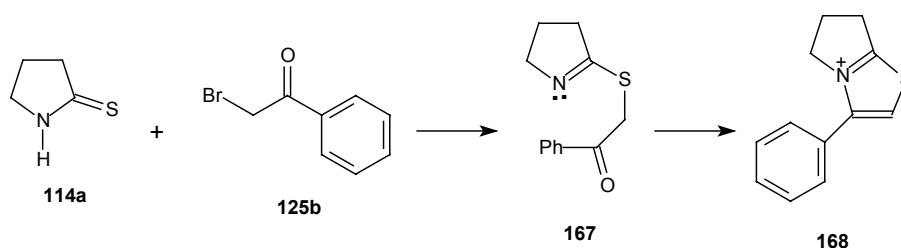
¹⁴⁴ Marchand, P.; Bellec, C.; Bellassoued, M.C.F.; Nerzy, C.; Lhommet, G. *Heterocycles*, **1996**, 43, 63.

Em anéis de cinco membros a formação da ligação C=C endocíclica é mais difícil devido a tensões torcionais que causariam no anel.

Esse fato faz com que a acidez dos hidrogênios do anel decresçam.

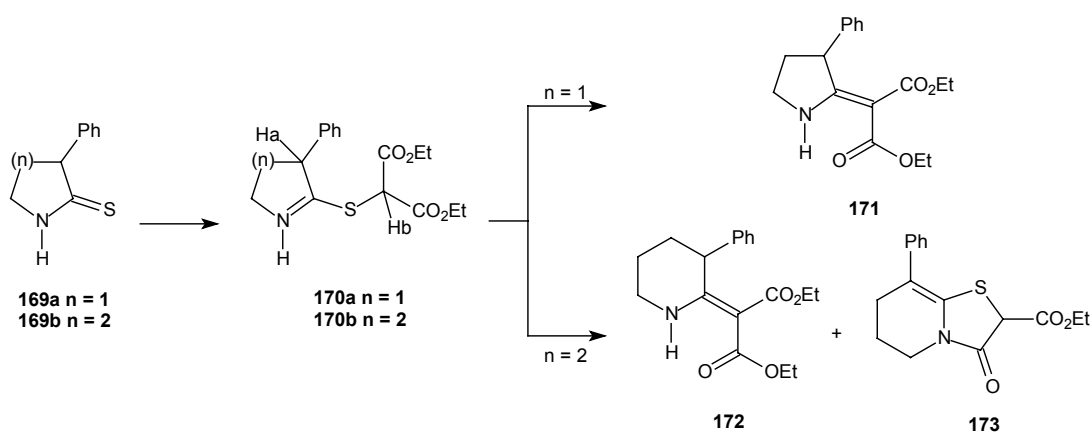
Anéis de seis membros ou maiores suportam uma ligação dupla mais facilmente.

Eschenmoser já havia observado a formação de produtos secundários entre tiolactamas pirrolidínicas secundárias e α -bromocetonas¹ quando ele realizava a reação com solvente polar e prótico (etanol, no caso) (*Esquema LXIX*).



Esquema LXIX: Estudo de Eschenmoser e colaboradores.

No final de 2001 Michael¹⁴⁵ e colaboradores mostraram um exemplo onde ocorre a formação de um composto *N,S*-cetenocetal de um derivado da tiopiperidinona (*Esquema LXX*).



Esquema LXX: Formação do *N,S*-cetenocetal 173 de um derivado da 2-tiopiperidinona.

A explicação dada por Michael foi que em anéis de cinco membros o hidrogênio Ha da estrutura 170a não é abstraído, pois a formação da ligação dupla endocíclica em anéis pirrolidínicos não é favorecida devido à tensão que causaria no sistema.

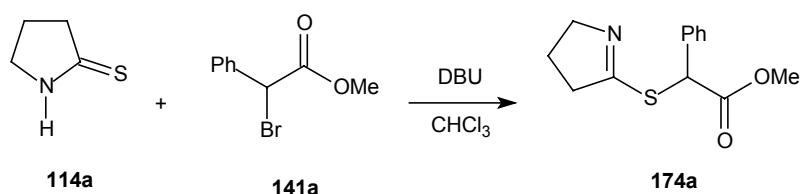
¹⁴⁵ Fernandes, M.A.; Van DerWesthuyzen, C.W.; Koning, C.B.; Michael, J.P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **2001**, 2055.

Para o anel piperidínico o hidrogênio Ha da estrutura **170b** foi preferencialmente abstraído levando a formação do *N,S*-cetenocetal **173** como produto majoritário da reação. A explicação do artigo foi de que com um grupo fenila na posição α ao carbono imínico o hidrogênio que já era ácido tem a sua acidez aumentada. Nossos estudos mostraram que essa explicação não é totalmente verdadeira, pois em nossos exemplos não há substituintes na posição α -tiocarbonila na tiolactama **114c** e, no entanto, os compostos bicíclicos são formados.

O mecanismo pelo qual ocorre essa formação será discutido mais para frente.

4.2- Formação dos Sistemas Tiouimas Derivados dos Anéis Pirrolidínicos:

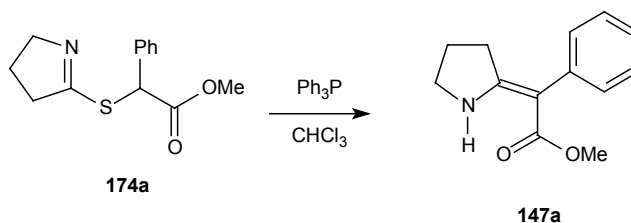
Uma vez que a reação entre a tiolactama **114c** com o α -bromoéster **141a** utilizando-se somente DBU levou à formação exclusiva do sistema β -enaminoéster **145a** (Tabela XIV, Entrada 16), resolveu-se reagir a tiolactama **114a** com o mesmo α -bromoéster e nas mesmas condições afim de obtermos o sistema β -enaminoéster **147a**. Porém, ao invés de ser isolado o composto esperado, foi produzido a tiouima **174a** em um rendimento de 93% após purificação em coluna cromatográfica (*Esquema LXXI*).



Esquema LXXI: Formação da tiouima **174a** via Reação de Eschenmoser modificada.

O composto **174a** é o intermediário imediato antes da contração de enxofre ocorrer e levar a formação do sistema β -enaminoéster **147a**. O resultado mostra que para derivados do anel pirrolidínico a base DBU não tem força suficiente para a abstração do hidrogênio α -carbonila e levar ao composto da contração do enxofre. Também não ocorre a abstração do hidrogênio α -imina, o qual levaria a formação do composto *N,S*-cetenocetal.

A fim de obtermos o sistema β -enaminoéster **147a** a partir do composto **174a**, reagiu-se o mesmo com trifetilfosfina o que resultou na obtenção do composto da extrusão do átomo de enxofre em 89% de rendimento após purificação em coluna cromatográfica (*Esquema LXXII*).



Esquema LXXII: Formação do β -enaminoéster **147a** a partir da tioimina **174a**.

Como o rendimento global para a formação do sistema **147a** foi de 86% partindo-se da tiolactama **114a**, resolveu-se testar a utilização do sistema $\text{Ph}_3\text{P}/\text{DBU}$ na reação com o α -bromoéster **141a**. O composto β -enaminocarbonílico esperado foi obtido em 75% de rendimento após purificação. Os resultados do três métodos de obtenção do β -enaminoéster **147a** estão sumarizados na Tabela XXIII, abaixo:

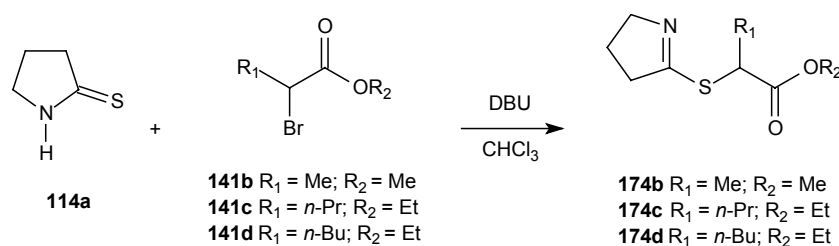
Tabela XXIII: Métodos para formação do β -enaminoéster **147a**.

Entrada	n ^o de etapas	Intermediário 174a	Condições	147a (%)
1	1	Não isolado	$\text{Et}_3\text{N} / \text{Ph}_3\text{P}^*$	69
2	1	Não isolado	$\text{DBU} / \text{Ph}_3\text{P}$	77
3	2	Isolado	DBU e depois Ph_3P	86

* condições clássicas.

A tiolactama **114a** também foi reagida com os α -bromoésteres **141b-d** na presença de DBU como base e ausência de tiófilo para obtenção das respectivas tioiminas intermediárias **174b-d** (*Esquema LXXIII*).

Os resultados podem ser vistos na Tabela XXIV.



Esquema LXXIII: Formação das tioiminas intermediárias **174b-d**.

Tabela XXIV: Formação das tioiminas intermediárias **174b-d**.

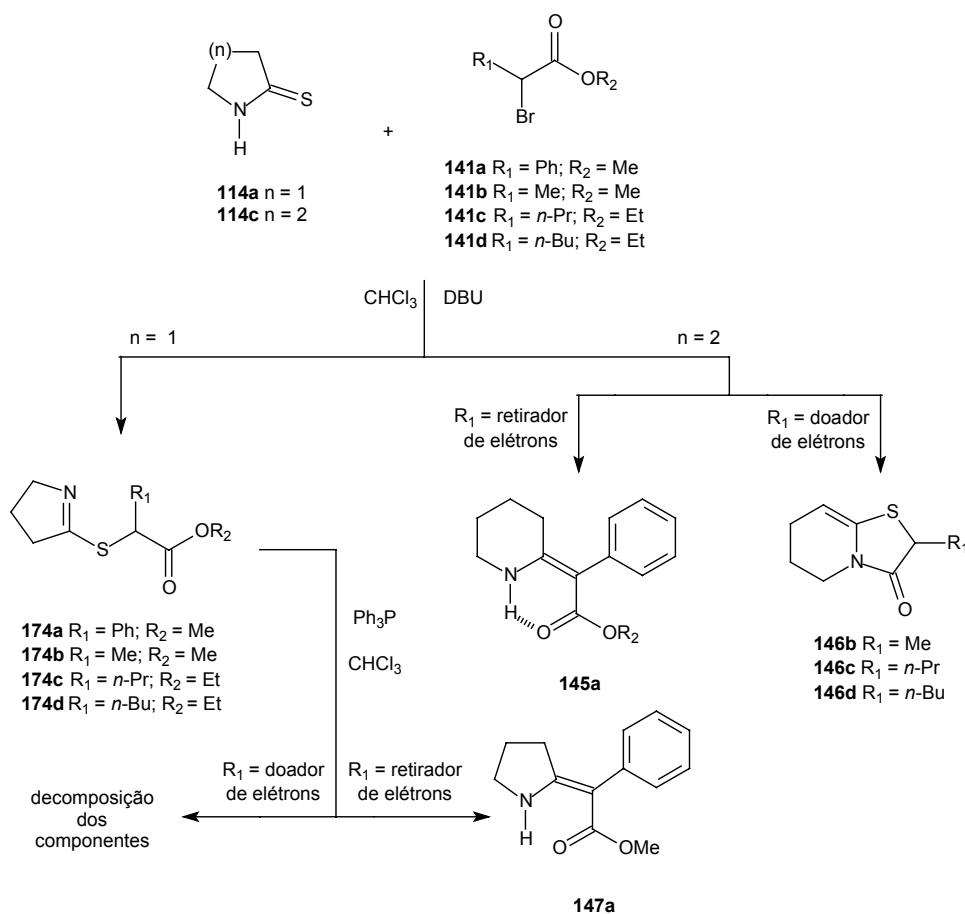
Entrada	α -Bromoéster 141	R_1	R_2	174 (%)
1	B	Me	Me	-
2	C	$n\text{-Pr}$	Et	c (89)
3	D	$n\text{-Bu}$	Et	d (91)

Estudo do Efeito do Tamanho do Anel na Reação de Acoplamento de Eschenmoser

A formação da tioimina **174b** ocorreu, porém a mesma é bastante instável e decompõe-se na coluna cromatográfica. As tioiminas **174c** e **174d** foram obtidas em excelentes rendimentos após purificação em coluna cromatográfica. Reagiu-se também as tioiminas **174c** e **174d** com trifenilfosfina com a finalidade de obtermos os sistemas β-enaminoésteres derivados das mesmas, porém em ambos os casos observou-se que o meio reacional causou a decomposição das tioiminas. Na literatura não se observa um método de síntese para compostos β-enaminocarbonílicos tetrassubstituídos pirrolidínicos secundários derivados dos respectivos α-bromoésteres **141b-d** através da Reação de Acoplamento de Eschenmoser.

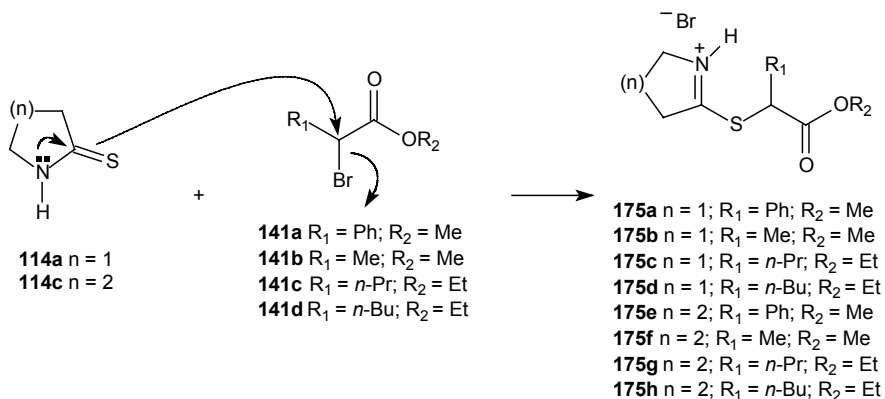
4.3- Proposta Mecanística para a Formação dos Sistemas 3-Tioaxazolidinas e dos Compostos Tioiminas:

Os resultados dos estudos sistemáticos dos sistemas pirrolidínicos e piperidínicos secundários via Reação de Acoplamento de Eschenmoser modificada (DBU como base) são apresentados no *Esquema LXXIV*.



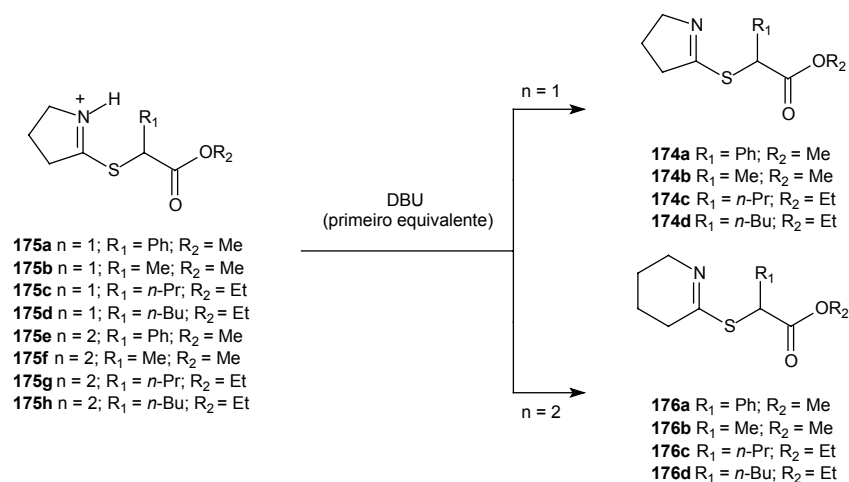
Esquema LXXIV: Estudo sistemático da Reação de Eschenmoser para sistemas pirrolidínicos e piperidínicos secundários com a utilização de DBU como base.

Com base no esquema acima uma proposta mecanística foi feita para explicarmos as diferenças de reatividade dos anéis pirrolidínicos e dos piperidínicos. A primeira etapa também é a S-alkilação via uma S_N2 no carbono α do composto α-bromoéster **141** levando a formação do íon tioimínio **175** (*Esquema LXXV*).



Esquema LXXV: Primeira etapa reacional. Formação do íon imínio **175**.

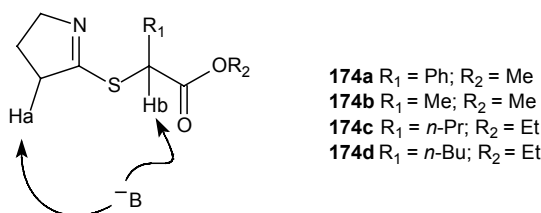
A literatura² explica que o primeiro equivalente adicionado da base serve para retirar o hidrogênio ácido ligado ao átomo de nitrogênio. A retirada desse hidrogênio para derivados de anéis pirrolidínicos levaria a formação das tioiminas **174a-d** que foram isoladas e caracterizadas. Para os anéis piperidínicos a suposta imina não foi isolada, porém a literatura admite a sua formação² (*Esquema LXXVI*).



Esquema LXXVI: Formação das tioiminas **174a-d** e **176a-d**.

Discutiremos separadamente a partir desse ponto os anéis de cinco e de seis membros.

No intermediário **174a-d** ainda restaram dois tipos de hidrogênios ácidos, H_a e H_b, teoricamente passíveis de serem abstraídos pela adição do segundo equivalente da base (*Esquema LXXVII*).



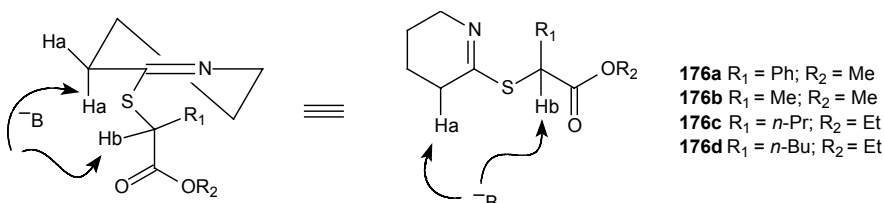
Esquema LXXVII: Hidrogênios ácidos da tioimina **174**.

Nos casos estudados a base DBU não teve força para reagir com nenhum dos dois hidrogênios (Ha ou Hb). Em anéis pirrolidínicos a abstração de Ha também não ocorre devido ao fato de que o orbital σ antiligante de Ha não encontrar-se paralelo ao orbital p não ligante da ligação C=N.

A reação subsequente que a tioimina **174a** sofreu foi a reação com trifetilfosfina. O resultado da reação foi a formação do sistema β -enaminoéster **147a** em bom rendimento. Com isso fica evidenciado que a adição do tiófilo aumenta a acidez do hidrogênio Hb.

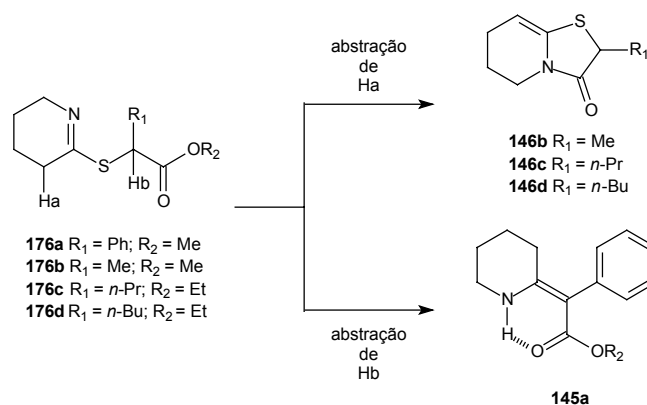
No caso a trifetilfosfina agiu tanto como um tiófilo como base, pois houve a abstração do hidrogênio Hb para ocorrer a extrusão do átomo de enxofre. Como a trifetilfosfina é uma base fraca, o acréscimo da acidez do hidrogênio Hb foi significativa, o que também evidencia a formação do complexo de fósforo-enxofre como já discutido na introdução dessa dissertação (*Esquema IX*, composto **28**).

Já a reação com as demais tioiminas **174b-d** ocasionou a decomposição dos compostos. A relação parece ser direta com a natureza do grupo R₁. Se R₁ for um grupo retirador de elétrons, ocorre a extrusão do enxofre. Um grupo retirador de elétrons aumenta a acidez do hidrogênio Hb por efeito indutivo. Grupos doadores de elétrons na posição R₁ diminuem a acidez dos hidrogênios Hb, dificultando assim, a sua abstração. O hidrogênio Ha do sistema é muito mais difícil de ser abstraído, pois levaria um sistema com uma ligação dupla endocíclica em um anel pirrolidínico o que não é interessante em termos energéticos para o composto. No caso do intermediário tioimina dos anéis piperidínicos também existe a possibilidade de abstração de dois hidrogênios ácidos Ha e Hb (*Esquema LXXVIII*).



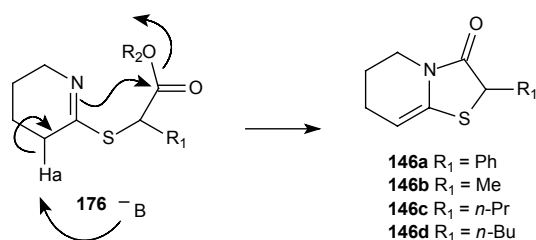
Esquema LXXVIII: Hidrogênios ácidos da tioimina **176**.

No caso dos anéis piperidínicos a acidez dos hidrogênios Ha e Hb são semelhantes, fato esse, que fica evidenciado na análise da Tabela XIV. A abstração do hidrogênio Hb leva ao produto da contração de enxofre e a abstração do hidrogênio Ha, ao composto 3-tioxazolidina (*Esquema LXXIX*).



Esquema LXXIX: Formação dos sistemas β-enaminoéster ou 3-tioxazolidina a partir do intermediário tioimina **176**.

Michael¹⁴² havia explicado a formação do sistema do tipo 3-tioxazolidina (*Esquema LXX*, composto **173**) devido à presença de um anel aromático ligado no mesmo carbono que Ha, o que aumentaria a acidez do mesmo. Nossos exemplos mostram que essa explicação não é completa. A preferência parece depender de dois fatores: da força da base e da capacidade que a mesma tem para se “deformar” e abstrair um hidrogênio ou outro. Na Tabela XIV observa-se que com o aumento da força da base diminui a formação do sistema **146a**. No caso do estudo da Tabela XIV o grupo R₁ era um grupo retirador de elétrons (Ph). Quando o grupo R₁ é um doador de elétrons, a acidez do hidrogênio Hb diminui, mas, por ser um anel de seis membros, a abstração do hidrogênio Ha ocorre com mais facilidade como mostrado no estudo de Lhommet e colaboradores¹⁴¹. Como nos casos em que R₁ era doador de elétrons (Me, *n*-Pr e *n*-Bu) ocorreu a formação exclusiva dos sistemas *N,S*-cetanoacetais **146b-d**, pode-se concluir que a acidez dos hidrogênios Ha eram maiores que Hb. O segundo equivalente da base abstrai o hidrogênio Ha levando ao fechamento do anel e formando o sistema **146** (*Esquema LXXX*).



Esquema LXXX: Formação do sistema **146**.

5- Conclusões e Perspectivas:

5.1- Conclusões:

A Reação de Acoplamento de Eschenmoser mostrou-se uma ferramenta útil e versátil para a síntese de compostos β -enaminocarbonílicos trissubstituídos e tetrassubstituídos.

O sistema redutor $\text{PtO}_2/\text{H}_2/\text{HClO}_4$ apresentou os melhores resultados para a redução quimiosseletiva da função olefina dos compostos β -enaminocarbonílicos trissubstituídos e tetrassubstituídos. Sistemas redutores como $\text{NaBH}_3\text{CN}/\text{HCl}$, $\text{NaBH}_4/\text{AcOH}/\text{MeCN}$, $(\text{AcO})_3\text{BHNu}/\text{MeCN}$ e $(\text{AcO})_3\text{BHNu}/\text{AcOH}/\text{MeCN}$ apresentaram bons resultados na redução da olefina dos sistemas β -enaminocarbonílicos. Hidrogenações com catalisadores de Paládio não foram eficientes para a redução nem parcial e nem total dos sistemas do tipo β -enaminocarbonílicos.

O método de Palmieri que utiliza o sistema redutor $\text{NaBH}_4/\text{AcOH}$ mostrou-se excelente para a redução da ligação dupla dos sistemas β -enaminocarbonílicos terciários, porém não foi eficaz para a redução dos sistemas β -enaminocarbonílicos secundários.

A redução total do sistema β -enaminocarbonílico **126d** com $\text{NaBH}_4/\text{EtOH}$ levou a síntese do alcalóide natural (+/-)-Noralosedamina **139b** em 60% de rendimento.

A redução quimiosseletiva do composto β -enaminoéster **145a** levou a obtenção do *eritro*-fenidato de metila em excelentes rendimentos. A hidrogenação do sistema β -enaminoéster **147a** levou à síntese do composto análogo pirrolidínico do *eritro*-fenidato de metila.

A Reação de Acoplamento de Eschenmoser modificada (DBU como base e sem tiófilo) levou a formação do sistema β -enaminoéster **145a** em 60% de rendimento como único produto.

Sistemas do tipo 3-tioxazolidinas **146** foram produzidas com a Reação de Acoplamento de Eschenmoser modificada para anéis piperidínicos em ótimos rendimentos.

Sistemas do tipo tioiminas **174** foram produzidas com a Reação de Acoplamento de Eschenmoser modificada para anéis pirrolidínicos em ótimos rendimentos.

A tioimina **147a** pode ser levada ao respectivo β -enaminoéster na reação com trifenilfosfina.

5.2- Perspectivas:

A utilização de catalisadores quirais que possibilitem a redução quimiosseletiva dos sistemas β -enaminocarbonílicos trissubstituídos e tetrassubstituídos.

Desenvolver um método de síntese através da Reação de Acoplamento de Eschenmoser para formação de compostos β -enaminocarbonílicos piperidínicos tetrassubstituídos terciários visando a síntese do *treo*-fenidato de metila.

Capítulo V

Parte Experimental

6- Parte Experimental:

6.1- Considerações Gerais:

O trabalho experimental foi realizado no laboratório K-210 (STEREOLAB – Laboratório de Síntese e Controle Estereoquímico) do Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

Nas reações efetuadas em atmosfera inerte foram utilizados argônio ou nitrogênio ultrapuros.

Os solventes utilizados neste trabalho foram previamente tratados e destilados imediatamente antes de sua utilização. Nos casos de necessidade de solventes anidros foi utilizado o sistema Na/benzofenona para a secagem dos solventes THF ou Et₂O; CaH₂ para o CH₂Cl₂; MeCN e P₂O₅ no caso do CHCl₃.

As purificações da maior parte dos produtos sintetizados foram feitas através de coluna cromatográfica usando-se sílica-gel Aldrich (70-230 mesh) e misturas variadas de hexano/acetato de etila ou hexano/diclorometano em diferentes proporções como eluentes.

As análises de RMN ¹H e RMN ¹³C foram realizadas em um aparelho VARIAN VXR-200 com campo de 4,70 Teslas ou VARIAN YH-300 com campo de 7,05 Teslas. Os deslocamentos químicos foram expressos em valores de δ = ppm tendo o TMS (tetrametilsilano) como padrão interno de referência para RMN ¹H de δ = 0,00 ppm e o sinal central do tripleto do clorofórmio deuterado (CDCl₃) para o RMN ¹³C de δ = 77,00 ppm.

As multiplicidades foram expressas de maneiras abreviadas: s, singlete; d, dubleto; t, tripleto; q, quadrupeto; quint, quintupeto; sex, sexteto; m, multipeto; sl, sinal largo; dd, duplo dubleto. As constantes de acoplamento (*J*) foram expressas em Hertz (Hz).

Os espectros de I.V. (infravermelho) foram registrados em um aparelho comercial Perkin Elmer 1600 (séries FTIR), com as frequências de absorção sendo expressas em cm⁻¹, utilizando-se pastilhas de KBr (sólidos) e Janelas de NaCl. Líquidos ou óleos foram feitos puros.

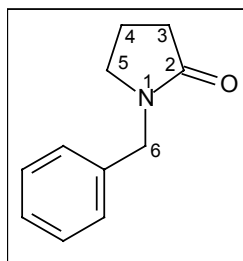
Pontos de fusão foram medidos em um aparelho Melting Point Electrothermal IA 9000 series e não foram corrigidos.

O valor de rotação óptica específica foi medida a 25 °C em um polarímetro Perkin Elmer 241 a 589 nm.

6.2 Procedimento geral para *N*-benzilação de lactamas:

Em um balão de 100 mL foram pesados 15,81 mmols de NaH 60% (1,20 Equiv). E adicionados 15 mL de MeCN previamente seco. Adicionou-se, então, 13,18 mmols da lactama **112a** ou **112c** e agitou-se por um período de 2 horas a temperatura ambiente. A solução foi resfriada a temperatura de 0 °C e então adicionados, gota à gota, 15,81 mmols do brometo de benzila (**123**; 1,20 Equiv). A mistura reacional foi agitada por um período de 18 horas na temperatura ambiente. A acetonitrila foi removida com um auxílio de um evaporador rotatório e, após, o balão seco na linha de vácuo. O conteúdo foi dissolvido em 20 mL de CH₂Cl₂, neutralizado com uma solução 2M de HCl, separada a fase orgânica e neutralizado o excesso de ácido com uma solução saturada de NaHCO₃. A fase orgânica foi novamente separada e evaporado o solvente com o auxílio de um evaporador rotativo. A mistura foi purificada com cromatografia em coluna de sílica gel.

6.2.1 - *N*-benzil-2-pirrolidinona **112b**:



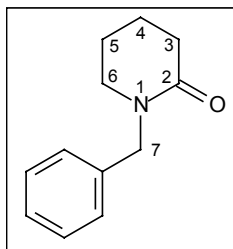
O composto foi eluído em uma mistura de 10% de acetato de etila e 90% hexano sendo obtido em 87% de rendimento.

RMN ¹H (δ = ppm): 7,32 - 7,20 (m, 5H, H_{arom.}); 4,44 (s, 2H, H_{benz.}); 3,25 (t, 2H, CH₂ α N, J = 7,0 Hz); 2,43 (t, 2H, CH₂ α C=O, J = 8,0 Hz); 1,97 (quint, 2H, CH₂ β C=O, J = 7,5 Hz).

RMN ¹³C (δ = ppm): 173,63 (C2); 135,72 (C₀ arom); 127,63 (C_{arom}); 127,01 (C_{arom}); 126,46 (C_{arom}); 45,53 (C6); 45,42 (C5); 29,90 (C3) 16,74 (C4).

IV (puro; λ = cm⁻¹): 3059, 2977, 2942, 1684, 1599, 1450.

6.2.2 - N-benzil-2-piperidinona 112d:



O sistema foi eluído em uma mistura de 10% de acetato de etila e 90% hexano sendo obtido em 87% de rendimento.

RMN ^1H (δ = ppm): 7,33 - 7,23 (m, 5H, H_{arom}); 4,59 (s, 2H, H_{benz}); 3,21 - 3,16 (m, 2H, $\text{CH}_2 \alpha \text{N}$); 2,49 - 2,43 (m, 2H, $\text{CH}_2 \alpha \text{C=O}$); 1,83 - 1,74 (m, 4H, $\text{CH}_2 \beta$ e $\gamma \text{C=O}$).

RMN ^{13}C (δ = ppm): 169,66 (C2); 137,12 ($\text{C}_{\text{O arom}}$); 128,38 (C_{arom}); 127,85 (C_{arom}); 127,12 (C_{arom}); 49,92 (C7); 47,10 (C6); 32,28 (C3); 23,04 (C4); 21,26 (C5).

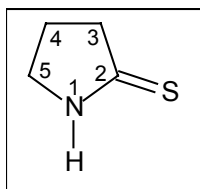
IV (puro; $\lambda = \text{cm}^{-1}$): 3052, 2935, 1625, 1492.

6.3 - Procedimento geral para tiação de lactamas:

Em um balão de 50 mL foram adicionados 2,5 mmols da lactama **112a-d** (1,00 Equiv) e dissolveu-se em 20 mL de benzeno (ou tolueno). 1,25 mmol do Reagente de Lawesson (**113**; 0,50 Equiv) foi adicionado e a mistura reacional refluxada por um período de 4 horas.

Após este tempo, o solvente foi retirado com o auxílio de um evaporador rotativo e o bruto reacional purificado diretamente por coluna cromatográfica.

6.3.1 - 2-tiopirrolidinona 114a:



O composto foi eluído em uma mistura de 30% de acetato de etila e 70% hexano sendo obtido em 92% de rendimento.

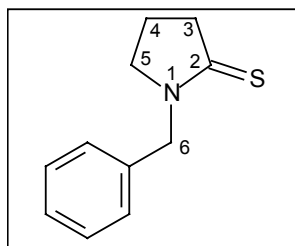
RMN ^1H (δ = ppm) : 9,24 (sl, 1H, N-H); 3,68 (t, 2H, $\text{CH}_2 \alpha \text{N}$, $J = 7,3 \text{ Hz}$); 2,92 (t, 2H, $\text{CH}_2 \alpha \text{C=O}$, $J = 7,9 \text{ Hz}$); 2,22 (quint, 2H, $\text{CH}_2 \beta \text{C=O}$, $J = 7,6 \text{ Hz}$).

RMN ^{13}C ($\delta = \text{ppm}$) : 205,20 (C2); 49,59 (C5); 43,25 (C3); 22,67 (C4).

IV (KBr; $\lambda = \text{cm}^{-1}$): 2946, 2884, 1535, 1294, 1113.

P.F. ($^{\circ}\text{C}$): 114,6 - 115,8. Literatura¹ 114,0 - 115,0

6.3.2 - *N*-benzil-2-tiopirrolidinona 114b:



O composto foi eluído em uma mistura de 25% de acetato de etila e 75% hexano sendo obtido em 90% de rendimento.

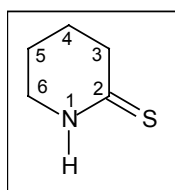
RMN ^1H ($\delta = \text{ppm}$): 7,30 (s, 5H, H_{arom}); 4,98 (s, 2H, H_{benz}); 3,59 (t, 2H, $\text{CH}_2 \alpha \text{N}$, $J = 7,3 \text{ Hz}$); 3,10 (t, 2H, $\text{CH}_2 \alpha \text{C=O}$, $J = 7,9 \text{ Hz}$); 2,00 (quint, 2H, $\text{CH}_2 \beta \text{C=O}$, $J = 7,6 \text{ Hz}$).

RMN ^{13}C ($\delta = \text{ppm}$): 201,52 (C2); 131,91 ($\text{C}_0 \text{ arom}$); 128,67 (C_{arom}); 128,12 (C_{arom}); 127,87 (C_{arom}); 53,86 (C6); 51,13 (C5); 41,78 (C3); 19,31 (C4).

IV (KBr; $\lambda = \text{cm}^{-1}$): 3021, 2985, 1592, 1511, 1303.

P.F. ($^{\circ}\text{C}$): 121,4 - 123,1. Literatura⁸⁴ 122,0 - 123,0.

6.3.3 - 2-tiopiperidinona 114c:



O composto foi eluído em uma mistura de 30% de acetato de etila e 70% hexano sendo obtido em 91% de rendimento.

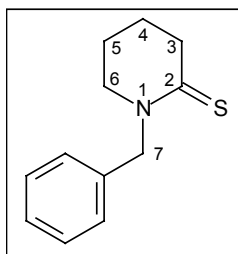
RMN ^1H ($\delta = \text{ppm}$): 9,60 - 9,06 (sl, 1H, NH) 3,36 - 3,33 (m, 2H, $\text{CH}_2 \alpha \text{N}$); 2,93 - 2,87 (m, 2H, $\text{CH}_2 \alpha \text{C=S}$); 1,90 - 1,70 (m, 4H, ($\text{CH}_2 \beta \text{ e } \gamma \text{ C=S}$)).

RMN ^{13}C ($\delta = \text{ppm}$): 200,84 (C2); 43,73 (C6); 38,38 (C3); 19,94 (C4); 19,32 (C5).

IV (KBr; $\lambda = \text{cm}^{-1}$): 2859, 1571, 1321, 1114.

P.F. (°C): 96,4 - 97,8. Literatura⁸³ 97,0 - 98,0.

6.3.4 - N-benzil-2-tiopiperidinona 114d:



O composto foi eluído em uma mistura de 25% de acetato de etila e 75% hexano sendo obtido em 91% de rendimento.

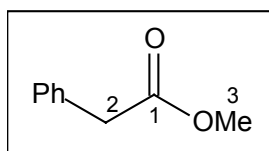
RMN ¹H (δ = ppm): 7,31 (s, 5H, H_{arom}); 5,32 (s, 2H, H_{benz}); 3,34 (t, 2H, CH₂ α N, J = 7,9 Hz); 3,08 (t, 2H, CH₂ α C=S, J = 6,1 Hz); 1,88 - 1,63 (m, 4H, CH₂ β e γ C=S).

RMN ¹³C (δ = ppm): 200,39 (C2); 135,18 (C₀ arom); 128,44 (C_{arom}); 127,80 (C_{arom}); 127,45 (C_{arom}); 57,14 (C7); 49,01 (C6); 41,58 (C3); 22,03 (C4); 20,31 (C5).

IV (KBr; λ = cm⁻¹): 3023, 2956, 1592, 1508, 1299.

P.F. (°C): 117,3 - 119,1. Literatura⁸⁴. 118,0 - 119,0.

6.4 - Fenilacetato de metila 144.



Em um balão de 100 mL foram adicionados 110 mmol (15,000 g; 1,00 Equiv) do ácido fenilacético (**143**), 440 mmol (17,8 mL; 4,00 Equiv) de metanol e 50 mL de benzeno. Adicionou-se 3 gotas de H₂SO₄ concentrado.

A mistura reacional foi refluxada com remoção azeotrópica de água com o auxílio de um Dean-Stark por um período de 6 horas.

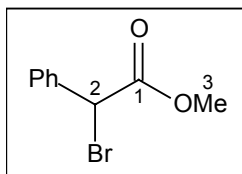
Após o refluxo mistura reacional foi neutralizada com solução saturada de NaHCO₃, extraída com CH₂Cl₂, filtrada e evaporado o solvente em um rota evaporador rotativo. O líquido remanescente foi purificado por destilação a pressão reduzida em um rendimento em 91%.

RMN ¹H (δ = ppm): 7,19 (s, 5H, H_{arom}); 3,66 (s, 3H, CH₃); 3,61 (s, 2H, CH₂).

RMN ¹³C (δ = ppm): 171,88 (C1); 133,88 (C₀ arom); 129,14 (C_{arom}); 128,17 (C_{arom}); 126,99 (C_{arom}); 51,91 (C2); 41,10 (C3).

IV (puro $\lambda = \text{cm}^{-1}$): 3025, 2921, 1764, 1241.

6.5 - α -bromo- α -fenilacetato de metila 141a.



Em um balão de 100 mL adicionou-se 41,18 mmol (6,177 g; 1,00 Equiv) do fenilacetato de metila, 30 mL de CCl_4 , 45,30 mmol (8,063 g; 1,10 Equiv) de NBS e 0,41 mmol (0,098 g; 0,01 Equiv) de peróxido de benzoíla 70%. A mistura reacional foi refluxada por um período de 4 horas.

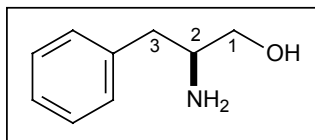
A succinimida formada da reação, por ser pouco solúvel em CCl_4 , permanece em suspensão. A solução foi resfriada após o refluxo e filtrada em um funil com sílica gel (70-230 mesh). O produto foi então destilado a 1 mmHg / 115 °C e cromatografado para um rendimento em 84%.

RMN ^1H ($\delta = \text{ppm}$): 7,56 - 7,52 (m, 2H, H_{arom}); 7,37 - 7,34 (m, 3H, H_{arom}); 5,36 (s, 1H, CH); 3,78 (s, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C ($\delta = \text{ppm}$): 168,73 (C_1); 135,67 (C_0_{arom}); 129,26 (C_{arom}); 128,79 (C_{arom}); 128,59 (C_{arom}); 53,35 (C_2); 46,50 (C_3).

IV (puro; $\lambda = \text{cm}^{-1}$): 3023, 2859, 1731, 1594, 1464, 1368.

6.6 - (-)-Fenilalaninol 128.



Em um balão 100 mL adicionou-se 6,66 mmols (0,252 g; 1,00 Equiv) de (S)-fenilalanina (**127**) e 3,03 mmols (0,500 g; 0,50 Equiv) de NaBH_4 em 8 mL de THF seco.

Resfriou-se o balão a temperatura de 0 °C e adicionou-se lentamente uma solução de 3,03 mmols (0,770 g; 0,50 Equiv) de iodo em 2 mL de THF seco, previamente preparada sob atmosfera inerte. Observou-se liberação de H_2 a medida em que a solução foi adicionada. Completada a adição, o banho de gelo foi retirado e a mistura reacional aquecida à temperatura de refluxo do THF por 18 horas.

Após, a mesma foi resfriada a temperatura ambiente. Adicionou-se MeOH cuidadosamente até solubilização da mistura reacional e agitou por 30 minutos. O solvente foi então retirado com auxílio de um evaporador rotatório fornecendo uma pasta branca que é dissolvida pela adição de 10 mL de solução aquosa 20% de KOH. A solução reacional foi agitada por 4h e extraída 4 vezes com 15 mL CH₂Cl₂. O extrato orgânico foi seco com sulfato de magnésio e o solvente evaporado. O rendimento após o procedimento foi de 99%.

RMN ¹H (δ = ppm): 7,34 - 7,20 (m, 5H, H_{arom}); 3,64 (dd, 1H, CH-OH, J = 6,9 Hz e J = 3,6 Hz); 3,39 (dd, 1H, CH-OH, J = 7,0 Hz e J = 3,6 Hz); 3,12 (m, 1H, CH-N); 2,79 (dd, 1H, 1H_{benz}, J = 8,6 Hz e J = 5,1 Hz); 2,52 (dd, 1H, 1H_{benz}, J = 8,7 Hz e J = 4,9 Hz); 2,13 (s, 3H, OH e NH₂).

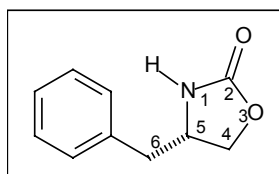
RMN ¹³C (δ = ppm): 138,53 (C_{0 arom}); 129,19 (C_{arom}); 128,58 (C_{arom}); 126,44 (C_{arom}); 66,19 (C3); 54,20 (C2); 40,78 (C1).

IV (puro; λ = cm⁻¹): 3023, 2919, 1581, 1454.

P.F. (°C): 88,1 - 89,8. Literatura⁹¹ 88,5 - 91,0.

[\alpha]_D -21,9° (etanol, c = 1,02). Literatura⁹¹ (-22,4°, etanol, c = 1,03).

6.7 - (S)-5-fenilmetil-2-oxazolidinona 129.



Em um balão, provido com aparelho de microdestilação, foram adicionados 20 mmols (2,2 mL; 1,00 Equiv) de (S)-fenilalaninol (**128**) e 2 mmols (0,278 g; 0,10 Equiv) de carbonato de potássio. Adicionou-se, então, 40 mmols (4,84 mL; 2,00 Equiv) de carbonato de dietila. A mistura reacional foi aquecida até o ponto de destilação do etanol. Após findar a destilação, a solução amarelada foi esfriada a temperatura ambiente, diluída com 20 mL de CH₂Cl₂ e lavada com 3 vezes com 20 mL de água. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio, e o solvente evaporado com o auxílio de um evaporador rotativo. O sólido remanescente foi cristalizado para a purificação obtendo-se a oxazolidinona como um sólido branco e com um rendimento em 81%.

RMN ¹H (δ = ppm): 7,35 - 7,14 (m, 5H, H_{arom}); 4,37 - 4,32 (m, 1H, O-CH); 4,24 - 4,12 (m, 2H, CH-OC e 1H_{benz}); 2,90 - 2,82 (m, 2H, N-CH e 1H_{benz});

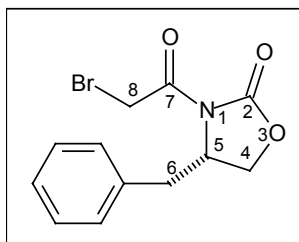
RMN ¹³C (δ = ppm): 159,67 (C2); 135,80 (C_{0 arom}); 128,92 (C_{arom}); 128,73 (C_{arom}); 126,96 (C_{arom}); 69,34 (C4); 53,59 (C5); 41,11 (C6).

IV (KBr; $\lambda = \text{cm}^{-1}$): 3029, 2923, 1739, 1407.

P.F. ($^{\circ}\text{C}$): 86,2 - 86,9. Literatura⁹¹ 84,5 - 86,5.

$[\alpha]_{\text{D}} +5,1^{\circ}$ (etanol, $c = 1,09$). Literatura⁹¹ (+4,9 $^{\circ}$, etanol, $c = 1,10$).

6.8 - (S)-N-bromoacetil-5-fenilmetil-2-oxazolidinona 125c.



Sob atmosfera inerte foram dissolvidos 5,64 mmols (1,000 g; 1,00 Equiv) da oxazolidinona **129** em 18 mL de THF seco e então a solução foi resfriada a temperatura de -78°C . Adicionou-se gota-à-gota 2,82 mL de uma solução de BuLi 2M e 6,20 mmols (0,55 mL; 1,10 Equiv) de brometo de bromoacetila (**130**) e agitou-se por 10 minutos na temperatura da adição e outros 30 minutos na temperatura ambiente. O solvente foi evaporado em um rota-evaporador e o óleo remanescente dissolvido em CH_2Cl_2 , lavado com 10mL de solução saturada de NH_4Cl , separado a fase orgânica e extraído outras duas vezes a fase aquosa com 10 mL de CH_2Cl_2 . A fase orgânica foi seca com MgSO_4 , filtrada e evaporado o solvente. O α -bromocarbonilado foi obtido em 86% após ser cromatografado.

RMN ^1H ($\delta = \text{ppm}$): 7,39 - 7,20 (m, 5H, H_{arom}); 4,76 - 4,64 (m, 1H, $\text{H}_{\alpha \text{ N}}$); 4,53 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{-Br}$); 4,32 - 4,20 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-O-CO-N}$); 3,32 (dd, 1H, H_{benz} , $J = 3,2 \text{ Hz}$ e $J = 14,0 \text{ Hz}$); 2,80 (dd, 1H, H_{benz} , $J = 9,5 \text{ Hz}$ e $J = 14,0 \text{ Hz}$).

RMN ^{13}C ($\delta = \text{ppm}$): 165,85 (C7); 152,89 (C2); 134,68 ($\text{C}_{\text{O arom}}$); 129,33 (C_{arom}); 128,95 (C_{arom}); 127,42 (C_{arom}); 66,64 (C8); 55,36 (C4); 37,41 (C5); 28,28 (C6).

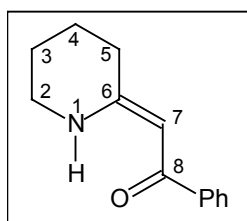
$[\alpha]_{\text{D}} -75,1^{\circ}$ (CH_2Cl_2 , $c = 2,29$). Literatura⁹² (+75,4 $^{\circ}$, CH_2Cl_2 , $c = 2,30$ - enantiômero).

6.9- Procedimento geral para síntese de sistemas β enaminocarbonílicos trissubstituídos:

Em um balão de 50 mL, sob atmosfera inerte, adicionou-se 2 mL de MeCN seca ou CHCl_3 seco, 0,79 mmol (1,00 Equiv) da tiolactama **114a-d**, 0,79 mmol (1,00 Equiv) de NaI seco e 0,87 mmol (1,10 Equiv) de α -bromocarbonilado **125a-c** deseJado. Agitou-se durante 18h na T.A..

Adicionou-se, na ordem, 1,58 mmol (2,00 Equiv) de trifetilfosfina e 1,58 mmol (2,00 Equiv) de trietilamina para os sistemas tiolactâmicos terciários. Em sistemas secundários inverter a ordem. Agitou-se na T.A. por um período de 24 horas. Evaporou-se o solvente em um evaporador rotativo e o excesso de base na linha de vácuo. Cromatografado diretamente para a purificação.

6.9.1 – (Z)-2-(2-oxa-2-fenilmetil-etilideno)-piperidina 126d.



O composto foi eluído em uma mistura de 8% de acetato de etila e 92% hexano sendo obtido em 64% de rendimento.

RMN ¹H (δ = ppm): 11,78 - 11,59 (sl, 1H, N-H); 7,92 - 7,78 (m, 2H, 5H_{arom}); 7,42 - 7,31 (m, 3H, H_{arom}); 5,59 (s, 1H, H_{olef}); 3,46 - 3,28 (m, 2H, CH₂ α N); 2,50 (t, 2H, CH₂ α C=C, J = 6,1 Hz); 1,91 - 1,68 (m, 4H, CH₂ β e γ C=C).

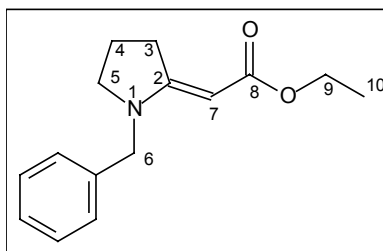
RMN ¹³C (δ = ppm): 187,01 (C8); 165,73 (C6); 140,67 (C_o arom); 130,10 (C_{arom}); 128,02 (C_{arom}); 126,72 (C_{arom}); 90,37 (C7); 41,07 (C2); 28,90 (C5); 22,24 (C4); 19,34 (C3).

IV (KBr; λ = cm⁻¹): 3042, 2928, 1606, 1528, 1335, 1289.

NOE_{dif} (%): irradiado em 5,59 ppm. 9,54% em δ = 7,92 - 7,78 ppm e 6,51% em δ = 2,50 ppm.

P.F. (°C): 96,4 - 97,5.

6.9.2 – (E)-N-benzil-2-(2-carboetóxi-etilideno)-pirrolidina 126a.



O composto foi eluído em uma mistura de 5% de acetato de etila e 95% hexano sendo obtido em 83% de rendimento.

RMN ^1H ($\delta = \text{ppm}$): 7,32 - 7,15 (m, 5H, H_{arom}); 4,68 (s, 1H, H_{olef}); 4,34 (s, 2H, H_{benz}); 4,08 (q, 2H, $\text{CH}_2\text{-O-C=O}$, $J = 7,1 \text{ Hz}$); 3,33 (t, 2H, $\text{CH}_2 \alpha \text{ N}$, $J = 6,96 \text{ Hz}$); 3,22 (t, 2H, $\text{CH}_2 \alpha \text{ C=C}$, $J = 7,8 \text{ Hz}$); 1,95 (quint, 2H, $\text{CH}_2 \beta \text{ C=C}$, $J = 7,5 \text{ Hz}$); 1,22 (t, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$, $J = 7,1 \text{ Hz}$);

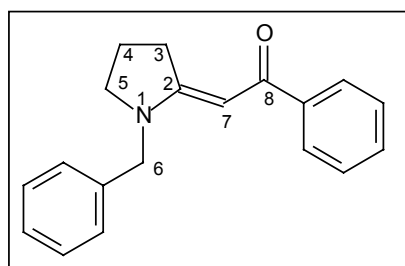
RMN ^{13}C ($\delta = \text{ppm}$): 169,28 (C8); 164,99 (C2); 135,84 ($\text{C}_{0 \text{ arom}}$); 128,51 (C_{arom}); 127,24 (C_{arom}); 126,95 (C_{arom}); 78,21 (C7); 58,08 (C9); 52,23 (C6); 49,79 (C5); 32,44 (C3); 20,92 (C4); 14,55 (C10).

IV (KBr; $\lambda = \text{cm}^{-1}$): 3013, 2918, 1657, 1592, 1085, 1027.

NOE_{dif} (%): irradiado em 4,68 ppm. 4,35% em $\delta = 4,34 \text{ ppm}$.

P.F. ($^{\circ}\text{C}$): 57,1 - 58,3.

6.9.3 – (E)-N-benzil-2-(2-oxa-2-fenilmetil-etilideno)-pirrolidina 126b.



O composto foi eluído em uma mistura de 7% de acetato de etila e 93% hexano sendo obtido em 86% de rendimento.

RMN ^1H ($\delta = \text{ppm}$): 7,85 - 7,20 (m, 10H, H_{arom}); 5,90 (s, 1H, H_{olef}); 4,51 (s, 2H, H_{benz}); 3,53 - 3,40 (m, 4H, $\text{CH}_2 \alpha \text{ N}$ e $\text{CH}_2 \alpha \text{ C=C}$); 2,05 (quint, 2H, $\text{CH}_2 \beta \text{ C=C}$, $J = 7,4 \text{ Hz}$);

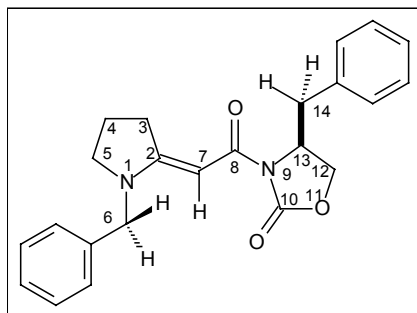
RMN ^{13}C ($\delta = \text{ppm}$): 187,94 (C8); 167,44 (C2); 141,93 ($\text{C}_{0 \text{ arom}}$); 135,50 ($\text{C}_{0 \text{ arom}}$); 130,27 (C_{arom}); 128,85 (C_{arom}); 127,96 (C_{arom}); 127,70 (C_{arom}); 127,17 (C_{arom}); 86,87 (C7); 52,65 (C6); 50,31 (C5); 33,85 (C3); 20,98 (C4).

IV (KBr; $\lambda = \text{cm}^{-1}$): 3022, 2949, 2870, 1620; 1576, 1543, 1475, 1219.

NOE_{dif} (%): irradiado em 5,90 ppm. 9,85% em $\delta = 7,85 - 7,20 \text{ ppm}$ e 4,03% em $\delta = 4,51 \text{ ppm}$.

P.F. ($^{\circ}\text{C}$): 80,5 - 81,8.

6.9.4 – (5S),(E)-N-benzil-2-(2-oxa-2-[5-fenilmetil-2-oxazolidinona]-etilideno)-pirrolidina 126c.



O composto foi eluído em uma mistura de 30% de acetato de etila e 70% hexano sendo obtido em 80% de rendimento.

RMN ¹H (δ = ppm): 7,40 - 7,22 (m, 10H, H_{benz}); 6,36 (s, 1H, H_{olef}); 4,73 (m, 1H, CH α N); 4,47 (s, 2H, H_{benz} α N); 4,06 (m, 2H, CH₂-O-C=O); 3,44 (t, 2H, CH₂ α N, J = 7,0 Hz); 3,34 (dd, 1H, H_{benz} β N, J = 16,0 Hz e J = 14,0 Hz); 2,75 (dd, 1H, H_{benz} β N, J = 12,0 Hz e J = 10,0 Hz); 2,01 (quint, 2H, CH₂ β C=C, J = 7,5 Hz).

RMN ¹³C (δ = ppm): 167,76 (C8); 165,34 (C10); 154,21 (C2); 136,23 (C_{o arom}); 135,44 (C_{o arom}); 129,48 (C_{arom}); 128,70 (C_{arom}); 128,63 (C_{arom}); 127,85 (C_{arom}); 127,68 (C_{arom}); 126,82 (C_{arom}); 79,77 (C7); 65,29 (C12); 55,30 (C13); 52,54 (C6); 50,48 (C5); 38,59 (C3); 33,82 (C4); 20,80 (C14).

IV (KBr; λ = cm⁻¹): 3019, 2944, 2861, 1642, 1592, 1205.

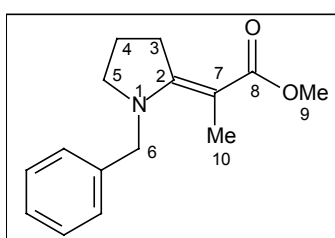
[α]_D +10,1° (etanol, c = 1,01).

NOE_{dif} (%): irradiado em 6,35 ppm. 6,23% em δ = 4,47 ppm.

P.F. (°C): 153,2 - 154,4.

6.10 - Síntese de sistemas β enamino carbonílicos tetrassubstituídos:

6.10.1 – (E)-N-benzil-2-(2-carboetóxi-propilideno)-pirrolidina 145b.



Em um balão de 50 mL, sob atmosfera inerte, adicionou-se 2,62 mmols (0,500 g; 1,00 Equiv) da *N*-benzil-2-tiopirrolidinona (**114b**) e dissolveu-se em 6 mL de CHCl₃ seco. Adicionar 2,62 mmols (0,393g; 1,00 Equiv) de NaI e 7,86 mmols (0,88 mL; 3,00 Equiv) do α -bromopropionato de metila (**141b**). Agitou-se na T.A. por 24 horas e aqueceu-se a temperatura de refluxo. Adicionou-se, gota-à-gota e durante um período de 2 horas, uma solução previamente preparada de 5,24 mmols (1,373 g; 2,00 Equiv) de Ph₃P e 5,24 mmols (0,73 mL; 2,00 Equiv) de Et₃N em 6 mL de CHCl₃ seco. A solução foi mantida sob refluxo por 18 horas. O solvente foi evaporado e bruto cromatografado. O composto foi eluído em uma mistura de 6% de acetato de etila e 94% hexano sendo obtido o β -enaminoéster tetrassubstituído em 76% de rendimento.

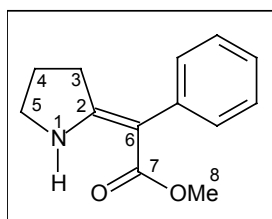
RMN ¹H (δ = ppm): 7,31 - 7,18 (m, 5H, H_{arom}); 4,97 (s, 1H, H_{benz}); 3,68 (s, 3H, CH₃-O-C=O); 3,29 (t, 2H, CH₂ α N, J = 7,1 Hz); 3,12 (t, 2H, CH₂ α C=C, J = 7,1 Hz); 1,96 - 1,88 (m, 5H, CH₃-C=C e CH₂ β C=C).

RMN ¹³C (δ = ppm): 170,3 (C8); 163,94 (C2); 138,21 (C_{o arom}); 129,33 (C_{arom}); 127,24 (C_{arom}); 126,97 (C_{arom}); 89,61 (C7); 54,63 (C9); 52,29 (C6); 50,13 (C5); 34,82 (C3); 21,78 (C4); 14,71 (C10).

IV (puro; λ = cm⁻¹): 3015, 2978, 2943, 1674, 1577, 1427, 1275.

P.F. (°C): 62,1 - 62,8.

6.10.2 – (Z)-2-(2-carboximetil-2-fenil-etilideno)-pirrolidina 147a.



6.10.2.1 - A partir da 2-tiopirrolidinona 114a:

Em um balão de 50 mL, sob atmosfera inerte, adicionou-se 0,99 mmol (0,100 g; 1,00 Equiv) da 2-tiopirrolidinona (**114a**) e dissolveu-se em 5 mL de CHCl₃ seco. Adicionou-se 1,09 mmol (0,12 mL; 1,10 Equiv) do α -bromo- α -fenilacetato de metila (**141a**) e agitou-se por 24 horas na T.A.. Adicionou-se 2,08 mmols (0,31 mL; 2,10 Equiv) de DBU seguido de 2,08 mmol (0,545 g; 2,10 Equiv) de Ph₃P e então agitou-se na T.A. por um período de 23 horas. A mistura reacional foi refluxada por 1 hora e evaporado o solvente com o auxílio de um evaporador rotatório. O bruto foi cromatografado para a purificação.

O composto foi eluído em uma mistura de 6% de acetato de etila e 94% hexano sendo obtido o sistema β -enaminoéster em 77% de rendimento.

6.10.2.2 - A partir da S-(α -fenil- α -carboximetil)-2-tiampirrolidimina 174a:

Em um balão de 25 mL adicionou-se 1,08 mmol (0,270 g; 1,00 Equiv) do composto sulfurado e o mesmo dissolveu em 5 mL de CHCl_3 seco. Foram adicionados 4,32 mmols (1,132 g; 4,00 Equiv) de Ph_3P e a mistura refluxada por 18 horas. O solvente foi evaporado e o bruto cromatografado.

O composto foi eluído em uma mistura de 6% de acetato de etila e 94% hexano sendo obtido o β -enaminoéster em 90% de rendimento.

RMN ^1H (δ = ppm): 8,61 - 8,42 (sl, 1H, N-H); 7,28 - 7,15 (m, 5H, H_{arom}); 3,60 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-O}$); 3,58 (t, 2H, $\text{CH}_2 \alpha \text{ N}$, $J = 7,4$ Hz); 2,42 (t, 2H, $\text{CH}_2 \alpha \text{ C=C}$, $J = 7,5$ Hz); 1,90 (quint, 2H, $\text{CH}_2 \beta \text{ C=C}$, $J = 7,1$ Hz).

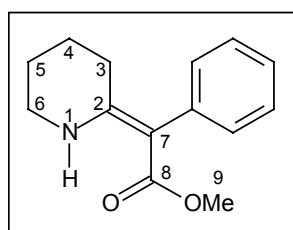
RMN ^{13}C (δ = ppm): 169,94 (C7); 165,54 (C2); 138,28 ($\text{C}_0 \text{ arom}$); 131,45 (C_{arom}); 127,67 (C_{arom}); 125,76 (C_{arom}); 92,48 (C6); 50,54 (C8); 47,30 (C5); 32,24 (C3); 22,17 (C4).

IV (KBr; $\lambda = \text{cm}^{-1}$): 3044, 2925, 1581, 1489, 1238.

NOE_{dif} (%): irradiado em 2,42 ppm. 3,85% em $\delta = 7,28 - 7,15$ ppm e 5,47% em $\delta = 1,90$ ppm.

P.F. ($^\circ\text{C}$): 113,5 - 114,5.

6.10.3 – (Z)-2-(2-carboximetil-2-fenil-etilideno)-piperidina 145a.



Em um balão de 100 mL, sob atmosfera inerte adicionou-se 1,74 mmol (0,200 g; 1,00 Equiv) da 2-tiopiperidinona (**114c**) e dissolveu-se em 10 mL de CHCl_3 seco. Adicionou-se, então, 1,92 mmol (0,30 mL; 1,10 Equiv) do α -bromo- α -fenilacetato de metila (**141a**) e agitou-se na T.A. por 24 horas. Foram adicionados 3,65 mmols (0,55 mL; 2,10 Equiv) de DBU e agitou-se na T.A. por 23 horas.

Refluxou-se por 1 hora e evaporou-se o solvente em um evaporador rotatório. Cromatografou-se o bruto para a purificação.

O composto foi eluído em uma mistura de 5% de acetato de etila e 95% hexano sendo obtido em o sistema β -enaminoéster em 60% de rendimento.

RMN ^1H (δ = ppm): 9,82 - 9,63 (sl, 1H, N-H); 7,34 - 7,10 (m, 5H, H_{arom}); 3,55 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-O}$); 3,40 - 3,33 (m, 2H, $\text{CH}_2 \alpha \text{N}$); 2,11 (t, 2H, $\text{CH}_2 \alpha \text{C}=\text{C}$, $J = 6,5 \text{ Hz}$); 1,74 (quint, 2H, $\text{CH}_2 \beta \text{C}=\text{C}$, $J = 5,85 \text{ Hz}$); 1,63 - 1,54 (m, 2H, $\text{CH}_2 \gamma \text{C}=\text{C}$).

RMN ^{13}C (δ = ppm): 170,25 (C8); 161,28 (C2); 138,10 ($\text{C}_{\text{O arom}}$); 132,27 (C_{arom}); 127,82 (C_{arom}); 125,91 (C_{arom}); 94,42 (C7); 50,43 (C9); 41,35 (C6); 27,74 (C3); 22,25 (C4); 19,90 (C5).

IV (KBr; $\lambda = \text{cm}^{-1}$): 3043, 2926, 1581, 1485, 1257.

NOE_{dif} (%): irradiado em 2,11 ppm. 5,30% em $\delta = 7,34 - 7,10 \text{ ppm}$ e 3,24% em $\delta = 1,74 \text{ ppm}$.

P.F. ($^{\circ}\text{C}$): 114,1 - 115,0.

6.11 - Redução dos sistemas β -enaminocarbonílicos trissubstituídos:

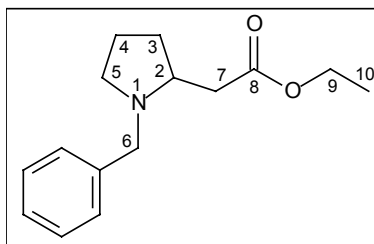
Método A: $\text{NaBH}_4 / \text{AcOH}$

Em um balão de 50 mL, a 0°C , foram adicionados 10 mL de ácido acético glacial e 0,20 mmol (7,56 mg; 0,50 Equiv) de NaBH_4 . Agitou-se a mistura por trinta minutos observando-se a formação de um sólido branco que foi destruído com auxílio de um bastão de vidro. Após esse período adicionou-se 0,40 mmol do β -enaminoéster **126a-c** (1,00 Equiv) e agitou-se por mais 30 minutos na temperatura ambiente. O bruto reacional foi dissolvido em CH_2Cl_2 e lavado com solução saturada de Na_2CO_3 . A fase orgânica foi separada e filtrada. O solvente foi removido restando o composto **131a-c** em bons rendimentos após purificação em coluna cromatográfica.

Método B: $\text{PtO}_2 / \text{HClO}_4$

Em um balão de 50 mL adicionou-se 0,40 mmol do β -enaminoéster **126a-d** (1,00 Equiv) e 1 mol% de PtO_2 . Adicionaram-se 3 gotas de HClO_4 70%. Faz-se vácuo no sistema e após foi adicionado um balão cheio com H_2 . Agitou-se por 24 horas na T.A., removeu-se o solvente e adicionaram-se 3 mL de uma solução de Na_2CO_3 saturada. Extraiu-se com CH_2Cl_2 , filtrou-se sob pressão e eluiu-se com CH_2Cl_2 a fase orgânica em uma coluna preenchida com 50% de celite e 50% de MgSO_4 . O solvente foi removido restando o composto **131a-d** em bons rendimentos.

6.11.1 - *N*-benzil-2-(β -carboxietil)-piperidina 131a.



Obtido em 78% pelo Método A e em 85% pelo Método B.

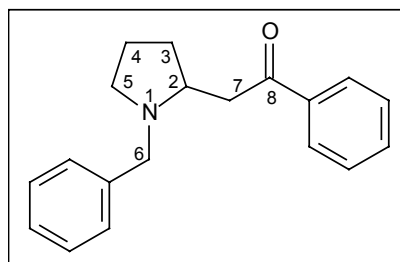
O composto foi eluído em uma mistura de 20% de acetato de etila e 80% hexano.

RMN ^1H (δ = ppm): 7,35 - 7,22 (m, 5H, H_{arom}); 4,13 (q, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$, $J = 7,1$ Hz); 4,02 (d, 1H, H_{benz} , $J = 13,2$ Hz); 3,37 (d, 1H, H_{benz} , $J = 12,9$ Hz); 3,39 - 2,93 (m, 2H, $\text{CH}_2 \alpha \text{ N}$); 2,70 (dd, 1H, $\text{CH-H} \alpha \text{ C=O}$, $J = 4,4$ Hz e $J = 15,0$ Hz); 2,40 (dd, 1H, $\text{CH-H} \alpha \text{ C=O}$, $J = 8,8$ Hz e $J = 15,0$ Hz); 2,31 - 2,22 (m, 1H, CH-H em C3); 2,14 - 2,02 (m, 1H, $\text{CH} \alpha \text{ N}$); 1,82 - 1,59 (m, 3H, CH-H em C3 e CH_2 em C4); 1,25 (t, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{O}$, $J = 7,1$ Hz).

RMN ^{13}C (δ = ppm): 172,20 (C8); 138,84 ($\text{C}_0 \text{ arom}$); 128,87 (C_{arom}); 128,17 (C_{arom}); 126,94 (C_{arom}); 60,79 (C2); 60,26 (C9); 58,47 (C6); 53,78 (C7); 39,58 (C5); 30,82 (C3); 22,09 (C4); 14,21 (C10).

IV (puro; $\lambda = \text{cm}^{-1}$): 3029, 2964, 2929, 1734, 1454, 1244.

6.11.2 - *N*-benzil-2-fenacil-piperidina 131b.



Obtido em 79% pelo Método A e em 86% pelo Método B.

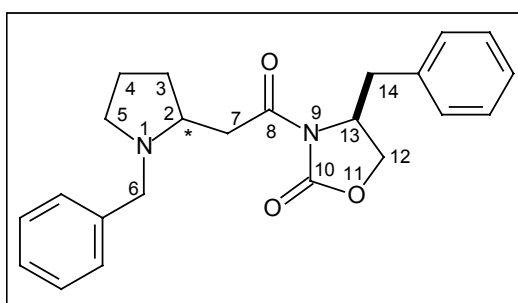
O composto foi eluído em uma mistura de 20% de acetato de etila e 80% hexano.

RMN ^1H (δ = ppm): 7,94 - 7,90 (m, 2H, H_{arom}); 7,60 - 7,21 (m, 2H, H_{arom}); 4,00 (d, 1H, H_{benz} , $J = 12,9$ Hz); 3,34 (d, 1H, H_{benz} , $J = 12,9$ Hz); 3,36 (t, 2H, $\text{CH}_2 \alpha \text{ N}$, $J = 6,2$ Hz); 3,22 - 2,93 (m, 3H, $\text{CH} \alpha \text{ N}$ e $\text{CH}_2 \alpha \text{ C=O}$); 2,33 - 2,07 (m, 2H, CH_2 em C3); 1,84 - 1,78 (m, 2H, CH_2 em C4).

RMN ^{13}C ($\delta = \text{ppm}$): 199,43 (C8); 137,09 ($\text{C}_{0 \text{ arom}}$); 133,03 ($\text{C}_{0 \text{ arom}}$); 128,96 (C_{arom}); 128,55 (C_{arom}); 128,46 (C_{arom}); 128,27 (C_{arom}); 128,07 (C_{arom}); 127,05 (C_{arom}); 60,74 (C2); 58,91 (C6); 53,95 (C5); 43,92 (C7); 31,27 (C3); 22,32 (C4).

IV (puro; $\lambda = \text{cm}^{-1}$): 3060, 3028, 2927, 1684, 1450, 1367, 1207.

6.11.3 - *N*-benzil-2-(β -(*S*)-5-fenilmetil-2-oxazolidinona- β -ceto)-pirrolidina 131c.



Obtido em 99% pelo Método A e em 88% pelo Método B.

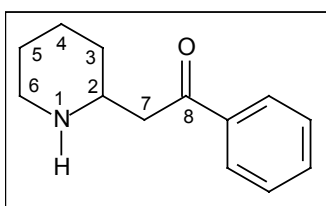
O composto foi eluído em uma mistura de 15% de acetato de etila e 85% hexano.

RMN ^1H ($\delta = \text{ppm}$): 7,32 - 7,17 (m, 10H, H_{arom}); 4,73 - 4,51 (m, 1H, CH em C13); 4,14 - 3,99 (m, 3H, CH- H_{benz} e $\text{CH}_2\text{-OCON}$); 3,47 - 3,24 (m, 3H, CH- H_{benz} e $\text{CH}_2 \alpha \text{ N}$); 3,07 - 2,87 (m, 2H, CH $\alpha \text{ N}$ e $\text{CH}_2 \alpha \text{ C=O}$); 2,80 - 2,73 (m, 1H, CH-H em C3); 2,23 - 2,12 (m, 1H, CH-H em C3); 1,74 - 1,62 (m, 2H, CH_2 em C4).

RMN ^{13}C ($\delta = \text{ppm}$): 171,89 e 171,84 (C8); 153,19 (C10); 139,60 e 139,54 ($\text{C}_{0 \text{ arom}}$); 135,18 (C_{arom}); 129,26 (C_{arom}); 128,79 (C_{arom}); 128,64 (C_{arom}); 128,57 (C_{arom}); 128,04 (C_{arom}); 127,18 (C_{arom}); 126,65 (C_{arom}); 66,01 e 65,93 (C2); 60,34 e 60,19 (C12); 58,67 e 58,57 (C6); 55,01 (C13); 53,86 e 53,69 (C5); 40,86 e 40,79 (C7); 37,78 (C14); 31,13 e 30,92 (C3); 22,37 (C4).

IV (puro; $\lambda = \text{cm}^{-1}$): 3028, 2922, 2794, 1784, 1697, 1452, 1387, 1354, 1211.

6.11.4 - 2-Fenacilpiperidina 131d.



Não foi obtido pelo Método A e obtido em 87% pelo Método B.

O composto foi eluído em uma mistura de 40% de acetato de etila e 60% hexano.

RMN ¹H (δ = ppm): 7,96 (d, 2H, H_{arom}); 7,81 - 7,52 (m, 3H, H_{arom}); 5,18 - 5,06 (sl, 1H, N-H); 3,17 - 3,02 (m, 3H, CH₂ α N e CH α N); 2,82 - 2,54 (m, 1H, CH-H α C=O); 1,87 - 1,74 (m, 1H, CH-H α C=O); 1,69 - 1,58 (m, 2H, CH₂ em C3); 1,52 - 1,20 (m, 4H, CH₂ em C4 e CH₂ em C5).

RMN ¹³C (δ = ppm): 199,21 (C8); 137,06 (C_{o arom}); 133,56 (C_{arom}); 128,87 (C_{arom}); 128,31 (C_{arom}); 53,05 (C2); 46,46 (C6); 44,76 (C7); 31,90 (C3); 25,28 (C4); 24,43 (C5).

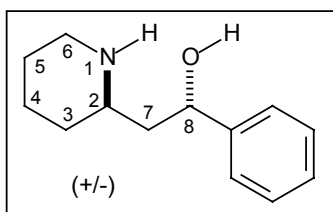
IV (puro; λ = cm⁻¹): 3060, 2929, 1682, 1448, 1292.

6.12- Redução total do sistema β -enaminocarbonílico trissubstituído **126d**:

Em um balão de 25 mL adicionou-se 0,74 mmol (0,1480 g; 1,00 Equiv) da β -enaminocetona **126d**, 5 mL de etanol absoluto e 1,48 mmol (0,0489 g; 2,00 Equiv) de NaBH₄. Agitou-se na temperatura ambiente por um período de 1 hora e refluxou-se por 48 horas. Neutralizou-se a mistura reacional com HCl 2N, extraiu-se com CH₂Cl₂, secou-se com MgSO₄, filtrou-se e evaporou-se o solvente. Rendimento em 60% após purificação em coluna cromatográfica.

O composto foi eluído em uma mistura de 5% metanol, 50% de acetato de etila e 45% hexano.

Noralosedamina. 2-(β -hidroxi- β -fenil)-piperidina **139b**.



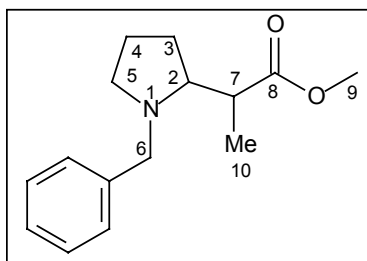
RMN ¹H (δ = ppm): 7,39 - 7,16 (m, 5H, H_{arom}); 5,02 (dd, 1H, H_{carbinólico}, J = 8,6 Hz e J = 4,2 Hz); 3,21 - 2,73 (m, 2H, CH₂ α N); 2,89 - 2,71 (m, 1H, CH α N); 2,46 - 2,32 (m, 1H, CH-H em C7); 2,30 - 1,98 (m, 3H, CH-H em C7 e CH₂ em C3); 1,75 - 1,59 (m, 4H, CH₂ em C4 e CH₂ em C5).

RMN ^{13}C (δ = ppm): 143,99 (C_{arom}); 128,66 (C_{arom}); 127,72 (C_{arom}); 125,37 (C_{arom}); 71,25 (C8); 56,90 (C6); 52,88 (C2); 39,99 (C7); 26,63 (C5); 22,82 (C3); 20,42 (C4).

P.F. ($^{\circ}\text{C}$): 91,4 - 92,9. Literatura¹¹⁵ 92,0 - 93,0.

6.13 - Redução do sistema β -enaminocarbonílico tetrassubstituído **145b**:

N-benzil-2-(β -metil- β -carboximetil)-pirrolidina **148**.



Método A: NaBH_4 / AcOH

Em um balão de 50 mL, a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, foram adicionados 10 mL de ácido acético glacial e 0,20 mmol (7,56 mg; 0,50 Equiv) de NaBH_4 . A mistura foi agitada por trinta minutos e observando a formação de um sólido branco que é destruído com auxílio de um bastão de vidro. Após esse período adicionou-se 0,40 mmol do β -enaminoéster **145b** (1,00 Equiv) e agitou-se por mais 30 minutos na temperatura ambiente. O bruto reacional foi dissolvido em CH_2Cl_2 e lavado com solução saturada de Na_2CO_3 . A fase orgânica foi separada e filtrada e o solvente removido restando o composto **148** em bons rendimentos após purificação em coluna cromatográfica.

Método B: NaCNBH_3 / HCl :

Em um balão de 25 mL adicionou-se 0,22 mmol do β -enaminoéster **145b** (1,00 Equiv) e dissolveu-se o mesmo em 2 mL de MeCN. Adicionou-se 1% m/m de verde de bromo cresol. Adicionou-se 0,33 mmol (1,50 Equiv) de NaBH_3CN e então adicionou-se, gota à gota, uma solução metanólica 1M de HCl até a cor amarela persistir. Agitou-se a solução na T.A. por um período de 30 minutos. Evaporou-se o solvente e adicionaram-se 10 mL de CH_2Cl_2 . Neutralizou-se com uma solução de NaHCO_3 saturada e extraiu-se a fase orgânica, secou-se com MgSO_4 e o bruto dói cromatografado para a purificação.

Método C: NaBH(OAc)₃

Em um balão de 25 mL adicionou-se 0,22 mmol do β-enaminoéster **145b** (1,00 Equiv) e dissolveu-se em 3 mL de MeCN. Adicionou-se 0,66 mmol (3,00 Equiv) de NaBH(OAc)₃ e agitou-se por 24 horas na temperatura ambiente. Evaporou-se o solvente e dissolveu-se em 10 mL de CH₂Cl₂. Neutralizou-se com uma solução saturada de NH₄Cl, extraiu-se a fase orgânica e cromatografou-se para purificação.

Método D: PtO₂ / HClO₄

Em um balão de 50 mL adicionou-se 0,40 mmol do β-enaminoéster **145b** (1,00 Equiv) e 1 mol% de PtO₂. Adicionaram-se 3 gotas de HClO₄ 70%. Faz-se vácuo no sistema e após colocou-se um balão cheio com H₂. Agitou-se por 24 horas na T.A., removeu-se o solvente e adicionaram-se 3 mL de uma solução de Na₂CO₃ saturada. Extraíu-se com CH₂Cl₂, filtrou-se sob pressão e eluiu-se com CH₂Cl₂ a fase orgânica em uma coluna preenchida com 50% de celite e 50% de MgSO₄. O solvente foi removido restando o composto **148** em bons rendimentos.

Obtido em 92% pelo Método A, 98% pelo Método B, 71% pelo Método C e 81% pelo Método D.

O composto foi eluído em uma mistura de 15% de acetato de etila e 85% hexano.

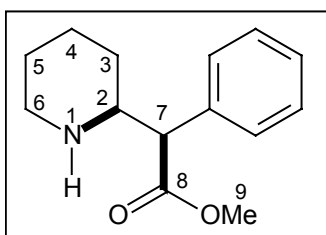
RMN ¹H (δ = ppm): 7,34 - 7,21 (m, 5H, H_{arom}); 4,12 (d, 1H, H_{benz}, J = 12,9 Hz); 3,69 (s, 3H, CH₃-O); 3,19 (d, 1H, H_{benz}, J = 12,9 Hz); 2,90 - 2,69 (m, 3H, CH₂ α N e CH α C=O); 2,11 (dd, 1H, CH α N, J = 8,6 Hz e J = 17,3 Hz); 1,95 - 1,81 (m, 2H, CH₂ em C3); 1,70 - 1,26 (m, 2H, CH₂ em C4); 1,22 (d, 3H, CH₃, J = 6,7 Hz).

RMN ¹³C (δ = ppm): 175,69 (C8); 139,95 (C_{0 arom}); 128,53 (C_{arom}); 128,04 (C_{arom}); 126,64 (C_{arom}); 66,50 (C2); 59,26 (C9); 54,27 (C6); 51,23 (C5); 42,08 (C7); 27,16 (C3); 22,53 (C4); 14,02 (C10).

IV (puro; λ = cm⁻¹): 3026, 2949, 2875, 1736, 1689, 1454, 1196.

6.14 - Redução total do sistema β-enaminocarbonílico tetrassubstituído **145a:**

2-(2'-carboximetil-2'-fenil)-piperidina. *Eritro*-fenidato de metila **149b**



Método A: NaBH(OAc)₃ / AcOH

Em um balão de 50 mL, a 0 °C, foram adicionados 10 mL de ácido acético glacial e 0,20 mmol (7,56 mg; 0,50 Equiv) de NaBH₄. A mistura foi agitada por trinta minutos e observando a formação de um sólido branco que é destruído com auxílio de um bastão de vidro. Após esse período adicionou-se 0,40 mmol do β-enaminoéster **145b** (1,00 Equiv) e agitou-se por mais 30 minutos na temperatura ambiente. O bruto reacional foi dissolvido em CH₂Cl₂ e lavado com solução saturada de Na₂CO₃. A fase orgânica foi separada e filtrada e o solvente removido restando o composto **149b** em bons rendimentos após purificação em coluna cromatográfica.

Método B: NaCNBH₃ / HCl:

Em um balão de 25 mL adicionou-se 0,22 mmol do β-enaminoéster **145a** (1,00 Equiv) e dissolveu-se o mesmo em 2 mL de MeCN. Adicionou-se 1% m/m de verde de bromo cresol. Adicionou-se 0,33 mmol (1,50 Equiv) de NaBH₃CN e então adicionou-se, gota à gota, uma solução metanólica 1M de HCl até a cor amarela persistir. Agitou-se a solução na T.A. por um período de 30 minutos. Evaporou-se o solvente e adicionaram-se 10 mL de CH₂Cl₂. Neutralizou-se com uma solução de NaHCO₃ saturada e extraiu-se a fase orgânica, secou-se com MgSO₄ e o bruto foi cromatografado para a purificação.

Método C: NaBH(OAc)₃

Em um balão de 25 mL adicionou-se 0,22 mmol do β-enaminoéster **145a** (1,00 Equiv) e dissolveu-se em 3 mL de MeCN. Adicionou-se 0,66 mmol (3,00 Equiv) de NaBH(OAc)₃ e agitou-se por 24 horas na temperatura ambiente. Evaporou-se o solvente e dissolveu-se em 10 mL de CH₂Cl₂. Neutralizou-se com uma solução saturada de NH₄Cl, extraiu-se a fase orgânica e cromatografou-se para purificação.

Método D: PtO₂ / HClO₄

Em um balão de 50 mL adicionou-se 0,40 mmol do β-enaminoéster **145a** (1,00 Equiv) e 1 mol% de PtO₂. Adicionaram-se 3 gotas de HClO₄ 70%. Faz-se vácuo no sistema e após colocou-se um balão cheio com H₂. Agitou-se por 24 horas na T.A., removeu-se o solvente e adicionaram-se 3 mL de uma solução de Na₂CO₃ saturada. Extraíu-se com CH₂Cl₂, filtrou-se sob pressão e eluiu-se com CH₂Cl₂ a fase orgânica em uma coluna preenchida com 50% de celite e 50% de MgSO₄. O solvente foi removido restando o composto **148** em bons rendimentos.

Método E: Mg / MeOH

Em um balão de 100 mL adicionou-se 5 mL de MeOH seco e dissolveu-se 0,22 mmol (1,00 Equiv) do β-enaminoéster **145a**.

Agitou-se vigorosamente e adicionou-se 2,20 mmols (10,00 Equiv) de Mg^0 previamente ativado. A mistura foi refluxada por 72 horas, evaporado o solvente em um rota evaporador e dissolvido o bruto em 5 mL CH_2Cl_2 . Adicionou-se 5 mL de solução 2N de HCl, extraiu-se a fase orgânica, evaporou-se o solvente e cromatografou-se para a purificação.

Obtido em 72% pelo Método A, 90% pelo Método B, 89% pelo Método C, 90% pelo Método D e 40% pelo Método E.

O composto foi eluído em uma mistura de 10% acetato de etila e 90% hexano.

RMN 1H (δ = ppm): 7,44 - 7,28 (m, 5H, H_{arom}); 3,64 (s, 3H, CH_3-O); 3,48 (d, 1H, $CH \alpha C=O$, $J = 10,1$ Hz); 3,16 - 3,06 (m, 1H, $CH-H$ em C3); 2,92 (d, 1H, $CH \alpha N$, $J = 12,4$ Hz); 2,50 (dt, 1H, $CH-H$ em C3, $J = 3,1$ Hz e $J = 11,1$ Hz); 1,83 - 1,23 (m, 6H, CH_2 em C6 e CH_2 em C5 e CH_2 em C4).

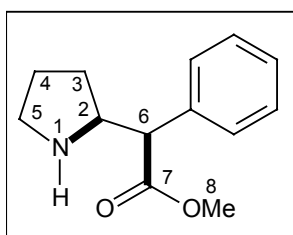
RMN ^{13}C (δ = ppm): 172,76 (C8); 135,64 ($C_{0\ arom}$); 128,84 (C_{arom}); 128,58 (C_{arom}); 127,87 (C_{arom}); 59,91 (C9); 57,64 (C7); 51,86 (C2); 46,98 (C6); 30,48 (C3); 25,51 (C4); 24,17 (C5).

IV (puro; $\lambda = cm^{-1}$): 3022, 2935, 1735, 1453, 1161.

6.15 - Redução do sistema β -enaminocarbonílico trissubstituído 147a:

Em um reator para hidrogenação adicionou-se 0,40 mmol do β -enaminoéster **145a** (1,00 Equiv) e 1 mol% de PtO_2 . Adicionaram-se, então, 3 gotas de $HClO_4$ 70%. O sistema foi purgado e após adicionado H_2 a pressão de 130 atm. Agitou por 18 horas na T.A. e removeu-se o solvente. 3 mL de uma solução de Na_2CO_3 saturada foi adicionada e extraída com CH_2Cl_2 . Filtrou-se sob pressão e eluiu-se com CH_2Cl_2 a fase orgânica em uma coluna preenchida com 50% de celite e 50% de $MgSO_4$. O solvente foi removido restando o composto **150** em 99% de rendimento.

2-(2'-carboximetil-2'-fenil)-pirrolidina 150.



RMN ¹H (δ = ppm): 7,36 - 7,26 (m, 5H, H_{arom}); 6,28 - 6,05 (sl, 1H, N-H); 4,14 (s, 1H, C-H α C=O); 3,69 (s, 3H, CH₃-O); 3,43 - 3,40 (m, 3H, CH₂ α N); 2,35 - 1,87 (m, 4H, CH₂ em C3 e CH₂ em C4).

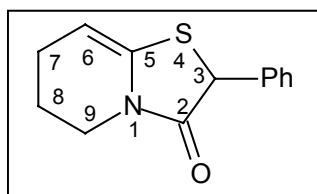
RMN ¹³C (δ = ppm): 171,39 (C7); 133,57 64 (C₀ arom); 128,90 (C_{arom}); 128,79 (C_{arom}); 128,48 (C_{arom}); 62,87 (C2); 52,82 (C8); 52,27 (C6); 46,86 (C5); 28,44 (C3); 23,40 (C4).

IV (puro; λ = cm⁻¹): 3022, 2935, 1735, 1453, 1161.

6.16 - Síntese dos sistemas 3-tioxazolidinas 146a-d:

Em um balão de 50 mL adicionou-se 0,87 mmol (1,00 Equiv) da tiolactama **114c** e dissolveu-se em 5 mL de CHCl₃ anidro. Foi então adicionado 0,96 mmol (1,10 Equiv) do α -bromoéster **141b-d** e agitou-se por 24 horas na T.A.. Adicionou-se 1,83 mmol (2,10 Equiv) de DBU e agitou-se novamente por 23 horas na T.A.. Refluxou-se por 1 hora a mistura reacional e evaporou-se o solvente. O bruto foi cromatografado para a purificação.

6.16.1 - Biciclo-1-aza-2-oxa-3-fenil-4-tia-[4.3.0^{1,5}]-5-noneno 146a.



Obtido como subproduto da Reação de Eschenmoser (condições clássicas) entre a tiolactama **114c** e o α -bromoéster **141a**.

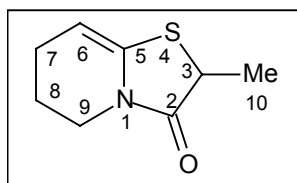
O composto foi eluído em uma mistura de 15% de acetato de etila e 85% hexano.

RMN ¹H (δ = ppm): 7,45 - 7,31 (m, 5H, H_{arom}); 5,03 (s, 1H, H_{benz}); 4,92 (t, 1H, CH_{olef}, J = 4,3 Hz); 3,75 - 3,67 (m, 2H, CH₂ α N); 2,38 - 2,18 (m, 2H, CH₂ em C7); 1,95 - 1,83 (m, 2H, CH₂ em C8).

RMN ¹³C (δ = ppm): 170,81 (C2); 137,46 (C5); 129,17 (C₀ arom); 128,76 (C_{arom}); 128,24 (C_{arom}); 128,14 (C_{arom}); 98,13 (C6); 51,05 (C3); 42,06 (C9); 22,55 (C7); 20,38 (C8).

IV (puro; λ = cm⁻¹): 3061, 2928, 2849, 1696, 1645, 1387, 1253.

6.16.2 - Biciclo-1-aza-2-oxa-3-metil-4-tia-[4.3.0^{1,5}]-5-noneno 146b.



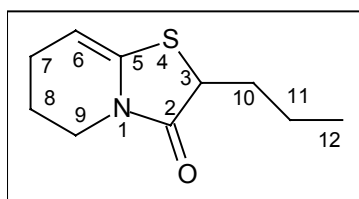
Obtido em 88% de rendimento.

O composto foi eluído em uma mistura de 15% de acetato de etila e 85% hexano.

RMN ¹H (δ = ppm): 4,82, (t, 1H, H_{olef}, J = 4,1 Hz); 4,01 (q, 1H, CH α C=O, J = 7,3 Hz); 3,72 - 3,52 (m, 2H, CH₂ α N); 2,25 - 2,13 (m, 2H, CH₂ em C7); 1,93 - 1,83 (m 2H, CH₂ em C8); 1,57 (d, 3H, CH₃, J = 7,5 Hz).

RMN ¹³C (δ = ppm): 172,81 (C2); 130,95 (C5); 97,91 (C6); 41,92 (C3); 41,81 (C9); 22,89 (C7); 20,88 (C8); 19,91 (C10).

6.16.3 - Biciclo-1-aza-2-oxa-3-*n*-propil-4-tia-[4.3.0^{1,5}]-5-noneno 146c.



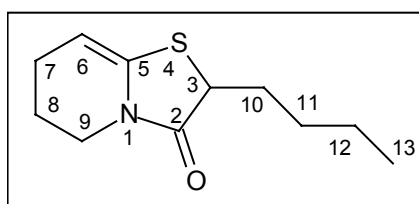
Obtido em 91% de rendimento.

O composto foi eluído em uma mistura de 15% de acetato de etila e 85% hexano.

RMN ¹H (δ = ppm): 4,82 (t, 1H, H_{olef}, J = 4,3 Hz); 3,97 (dd, 1H, H α C=O, J = 3,7 Hz e J = 9,3 Hz); 3,67 - 3,57 (m, 2H, CH₂ α N); 2,20 - 1,27 (m, CH₂ em C7, C8, C10 e C11); 0,94 (t, 3H, CH₃, J = 7,3 Hz).

RMN ¹³C (δ = ppm): 172,12 (C2); 131,20 (C5); 97,28 (C6); 47,57 (C3); 41,46 (C9); 35,78 (C7); 22,36 (C8); 20,16 (C10); 20,13 (C11); 13,39 (C12).

6.16.4 - Biciclo-1-aza-2-oxa-3-*n*-butil-4-tia-[4.3.0^{1,5}]-5-noneno 146d.



Obtido em 94% de rendimento.

O composto foi eluído em uma mistura de 15% de acetato de etila e 85% hexano.

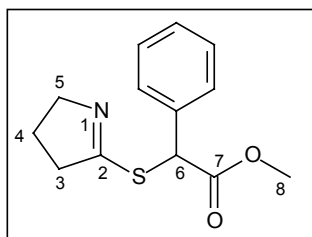
RMN ¹H (δ = ppm): 4,81 (t, 1H, H_{Olef}, J = 4,2 Hz); 3,96 (dd, 1H, H α C=O, J = 3,7 Hz e J = 9,3 Hz); 3,65 - 3,60 (m, 2H, CH₂ α N); 2,22 - 1,26 (m, CH₂ em C7, C8, C10, C11 e C12); 0,91 (t, 3H, CH₃, J = 6,6 Hz).

RMN ¹³C (δ = ppm): 171,95 (C2); 131,13 (C5); 97,13 (C6); 47,73 (C3); 41,40 (C9); 33,42 (C7); 28,91 (C8); 22,34 (C10); 22,04 (C11); 20,13 (C12); 13,69 (C13).

6.17 - Síntese dos sistemas 2-tioiminas 146a-d:

Em um balão de 50 mL foi adicionado 0,99 mmol (1,00 Equiv) da tiolactama **114a** e dissolveu-se em 5 mL de CHCl₃ anidro. Adicionou-se 1,09 mmol (1,10 Equiv) do α -bromoéster **141a-d** e agitou-se por 24 horas na T.A.. 2,08 mmols (2,10 Equiv) de DBU foram adicionados e a mistura reacional agitada novamente por 23 horas na T.A.. Após, refluxou-se por 1 hora, evaporou-se o solvente e cromatografou-se para a purificação.

6.17.1 - S-[α -fenil- α -carboximetil]-2-tiapirolidimina 174a.



Obtido em 93% de rendimento.

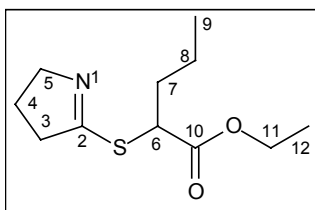
O composto foi eluído em uma mistura de 15% de acetato de etila e 85% hexano.

RMN ¹H (δ = ppm): 7,55 - 7,27 (m, 5H, H_{arom}); 5,55 (s, 1H, CH α C=O); 3,89 - 3,81 (m, 2H, CH₂ α N); 3,72 (s, 3H, CH₃-O); 2,66 - 2,56 (m, 2H, CH₂ α C=N); 1,99 (quint, 2H, CH₂ β C=N).

RMN ¹³C (δ = ppm): 170,92 (C7); 170,72 (C2); 134,88 (C₀ arom); 128,82 (C_{arom}); 128,37 (C_{arom}); 128,28 (C_{arom}); 60,77 (C8); 52,97 (C6); 52,12 (C5); 37,97 (C3); 23,54 (C4).

IV (puro; λ = cm⁻¹): 3063, 2951, 1740, 1693, 1594.

6.17.2 - S-[α -*n*-propil- α -carboxietil]-2-tiapirolidimina 174c.



Obtido em 89% de rendimento.

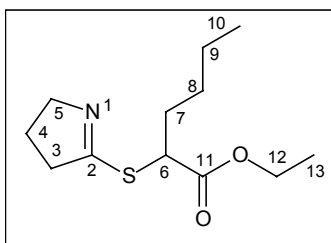
O composto foi eluído em uma mistura de 15% de acetato de etila e 85% hexano.

RMN ^1H (δ = ppm): 4,42 (t, 1H, CH α C=O, J = 7,3 Hz); 4,20 (q, 2H, CH₂-O, J = 7,1 Hz); 3,83 (t, 2H, CH₂ α N, J = 7,2 Hz); 2,60 (t, 2H, CH₂ α C=N, J = 7,4 Hz); 2,06 - 1,78 (m, 4H, CH₂ β C=N e CH₂ β C=O); 1,45 (sex, 2H, CH₂ γ C=O, J = 7,2 Hz); 1,27 (t, 3H, CH₃-CH₂O, J = 7,1 Hz); 0,94 (t, 3H, CH₃-(CH₂)₂, J = 7,2 Hz).

RMN ^{13}C (δ = ppm): 172,21 (C10); 170,64 (C2); 61,29 (C11); 60,70 (C5); 47,23 (C6); 38,29 (C3); 34,16 (C4); 23,53 (C7); 20,39 (C8); 14,16 (C12); 13,70 (C9).

IV (puro; λ = cm^{-1}): 3023, 2859, 1731, 1594, 1464, 1368.

6.17.3 - S-[α -*n*-butil- α -carboxietil]-2-tiapirolidimina 174d



Obtido em 91% de rendimento.

O composto foi eluído em uma mistura de 15% de acetato de etila e 85% hexano.

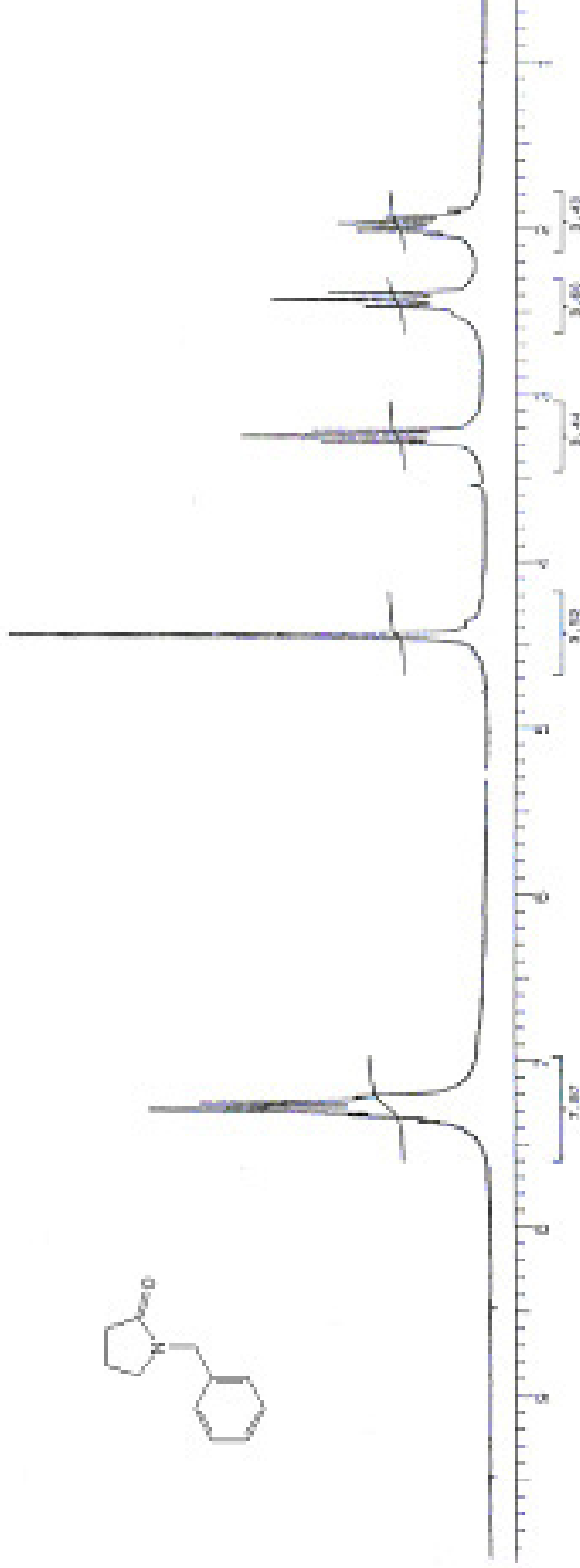
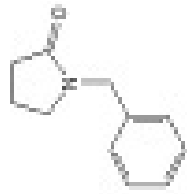
RMN ^1H (δ = ppm): 4,40 (t, 1H, CH α C=O, J = 7,3 Hz); 4,20 (q, 2H, CH₂-O, J = 7,1 Hz); 3,83 (t, 2H, CH₂ α N, J = 7,2 Hz); 2,60 (t, 2H, CH₂ α C=N, J = 7,4 Hz); 2,06 - 1,80 (m, 4H, CH₂ β C=N e CH₂ β C=O); 1,42 - 1,34 (m, 4H, CH₂ γ e CH₂ δ C=O, J = 7,2 Hz); 1,27 (t, 3H, CH₃-CH₂O, J = 7,1 Hz); 0,90 (t, 3H, CH₃-(CH₂)₂, J = 7,1 Hz).

RMN ^{13}C (δ = ppm): 171,99 (C11); 170,25 (C2); 61,03 (C12); 60,56 (C5); 47,15 (C6); 38,08 (C3); 31,67 (C4); 28,99 (C7); 23,53 (C8); 22,09 (C9); 13,96 (C13); 13,62 (C10).

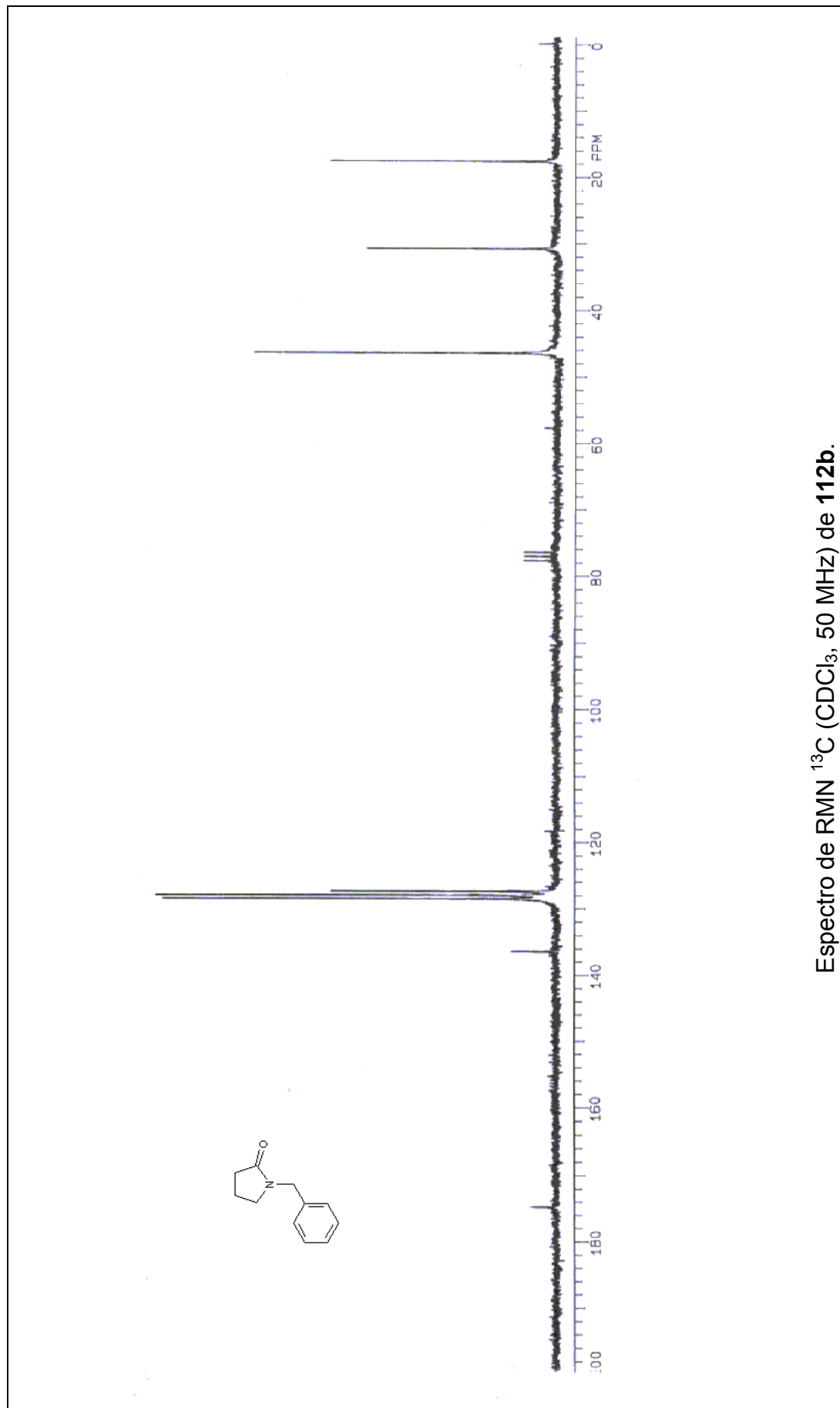
IV (puro; λ = cm^{-1}): 2957, 2865, 1736, 1594, 1464

Anexo I

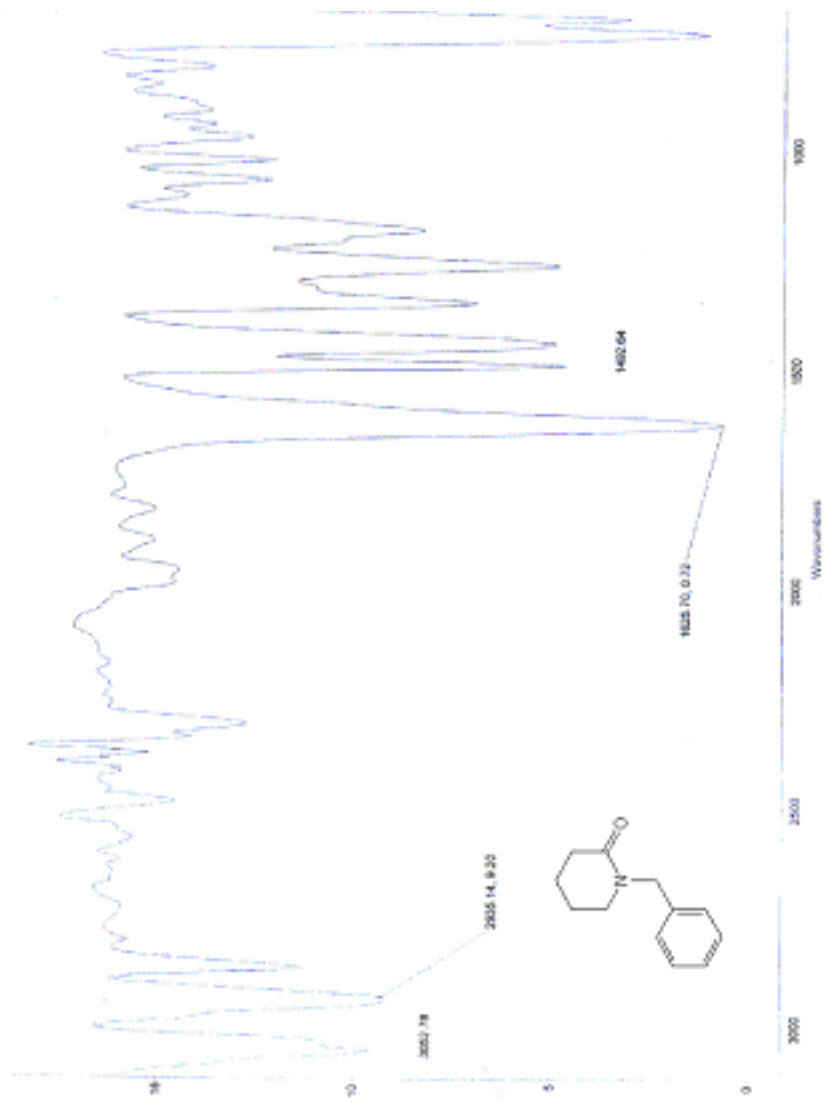
(Espectros)



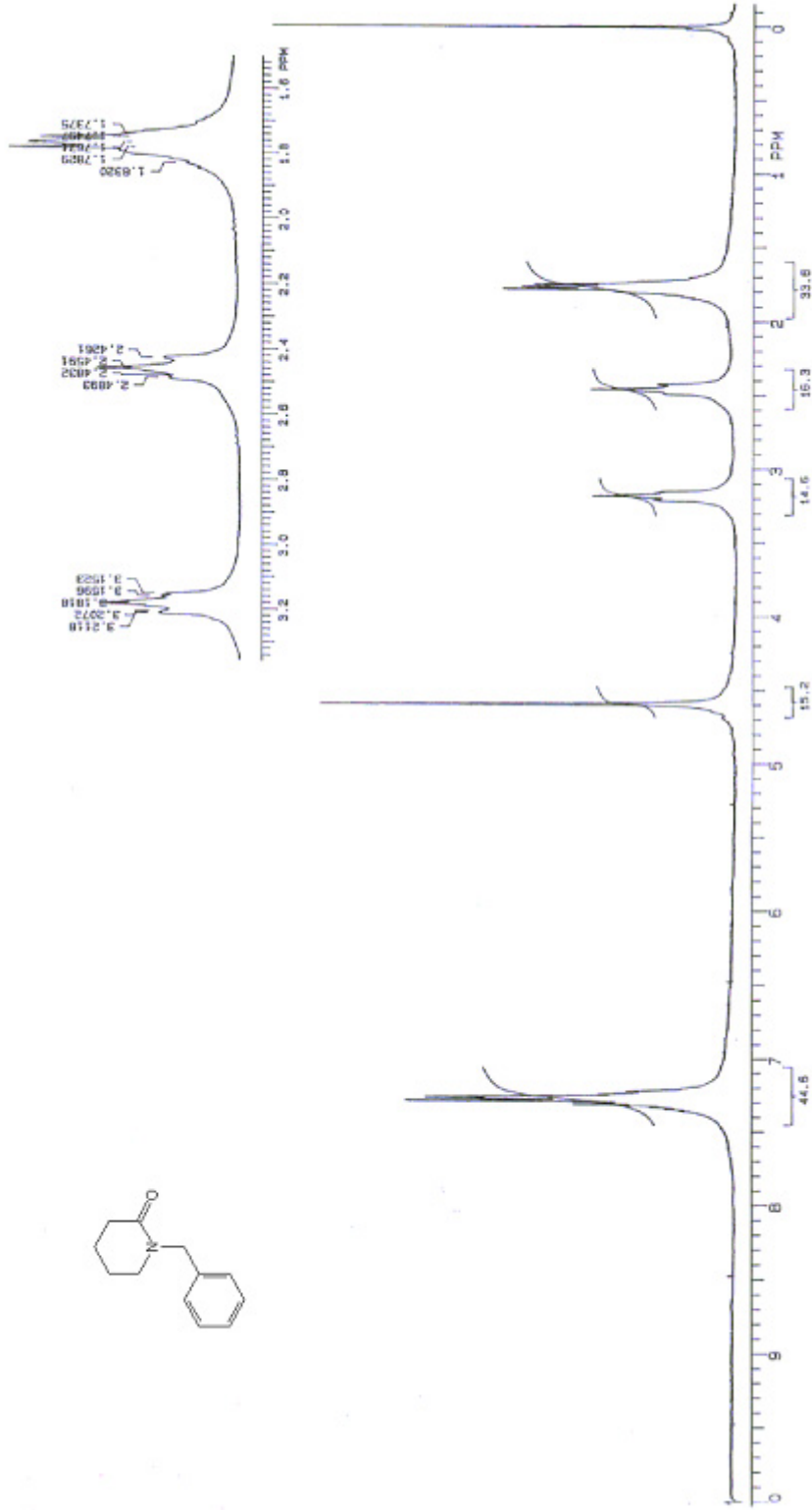
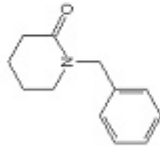
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) de **112b**.



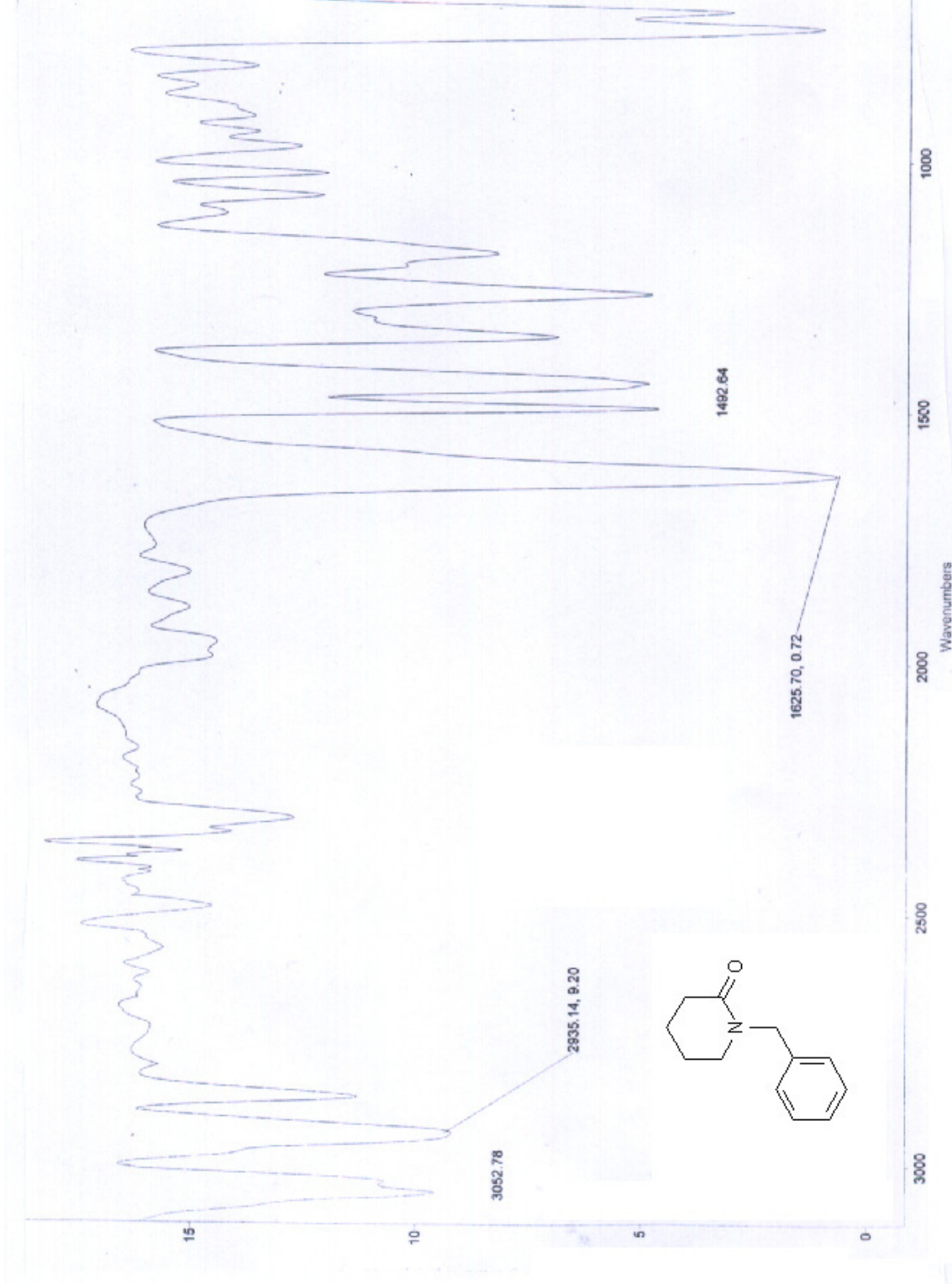
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) de **112b**.



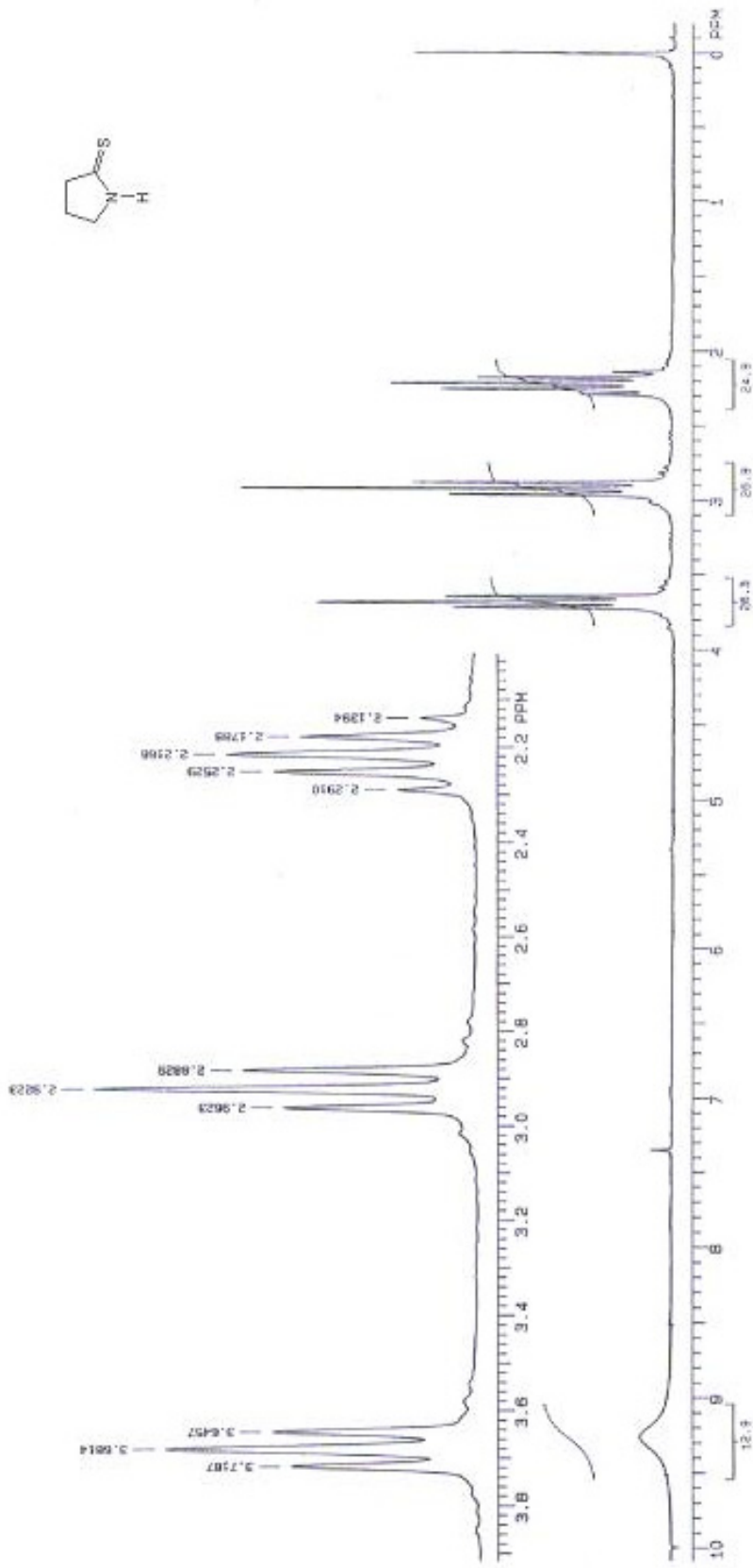
Espectro de IR (puro) de **112b**.



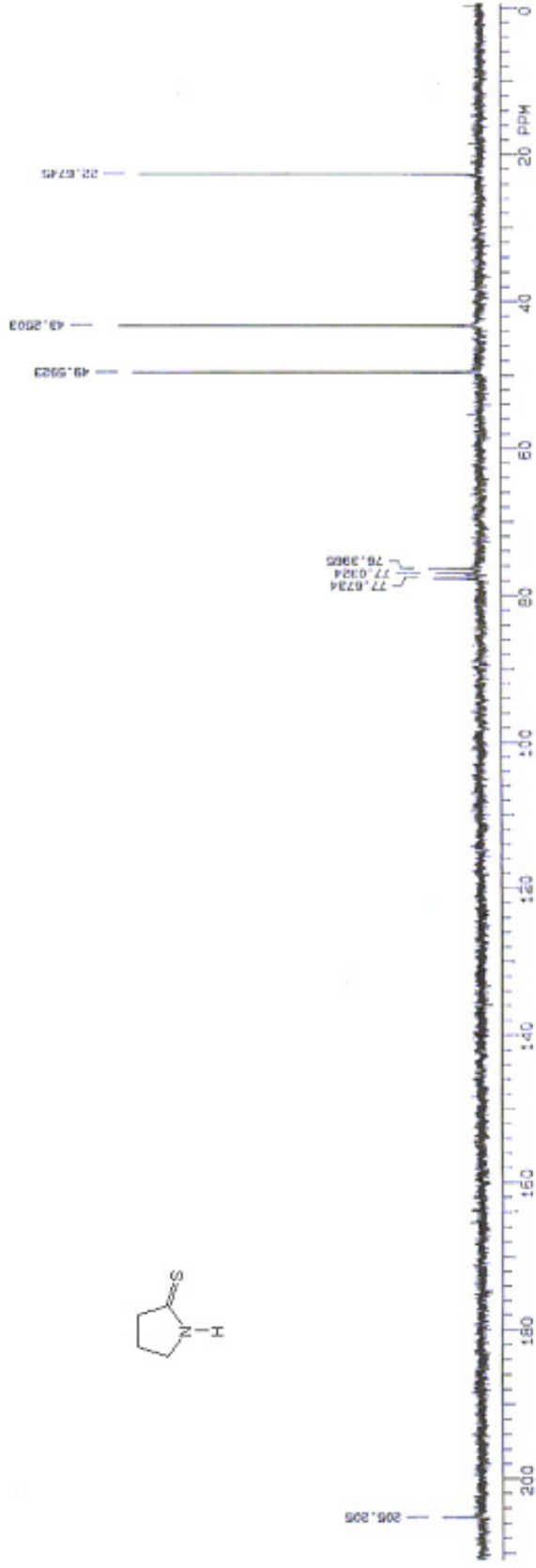
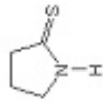
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) de **112d**.



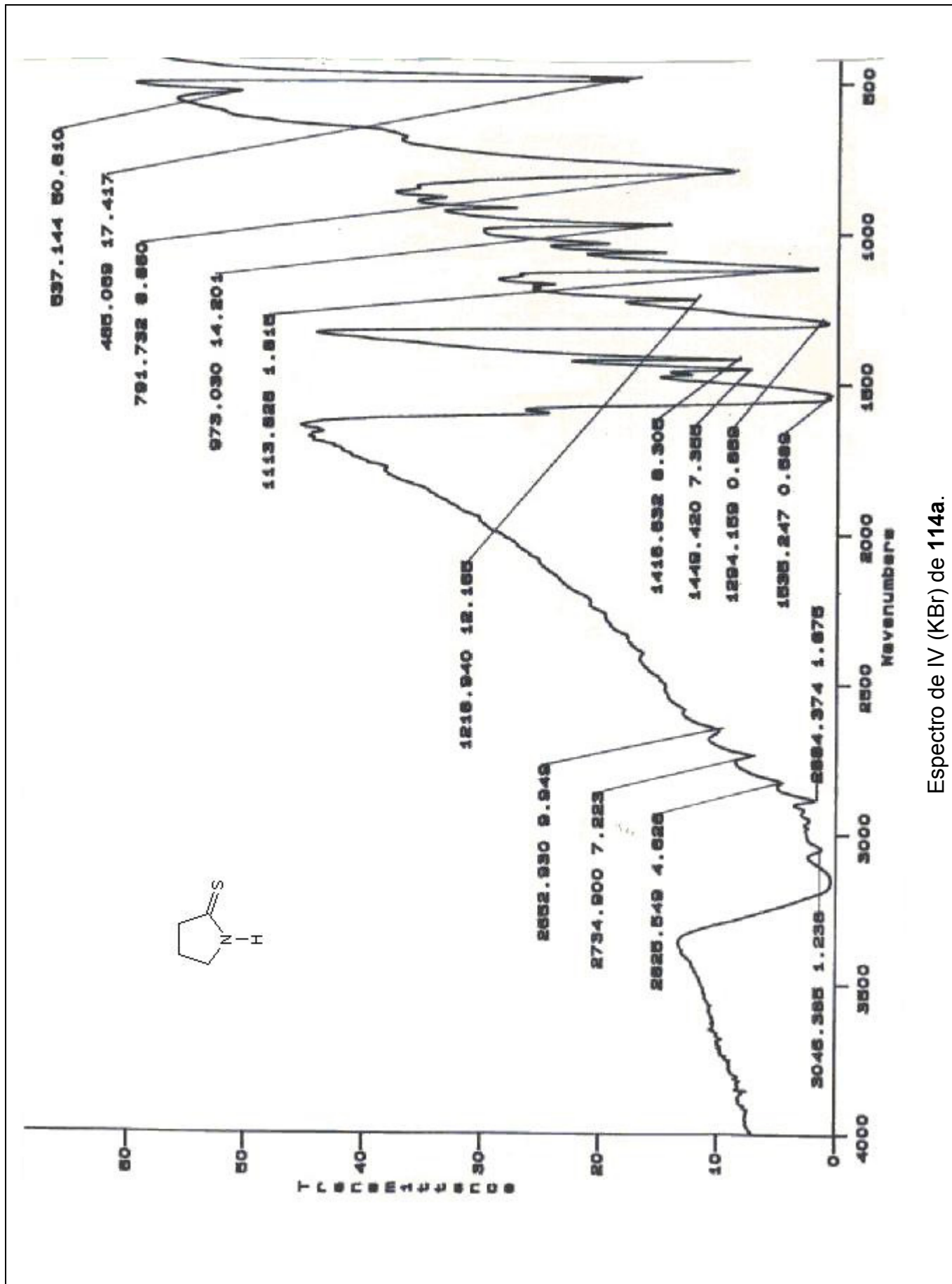
Espectro de IV (puro) de **112d**.



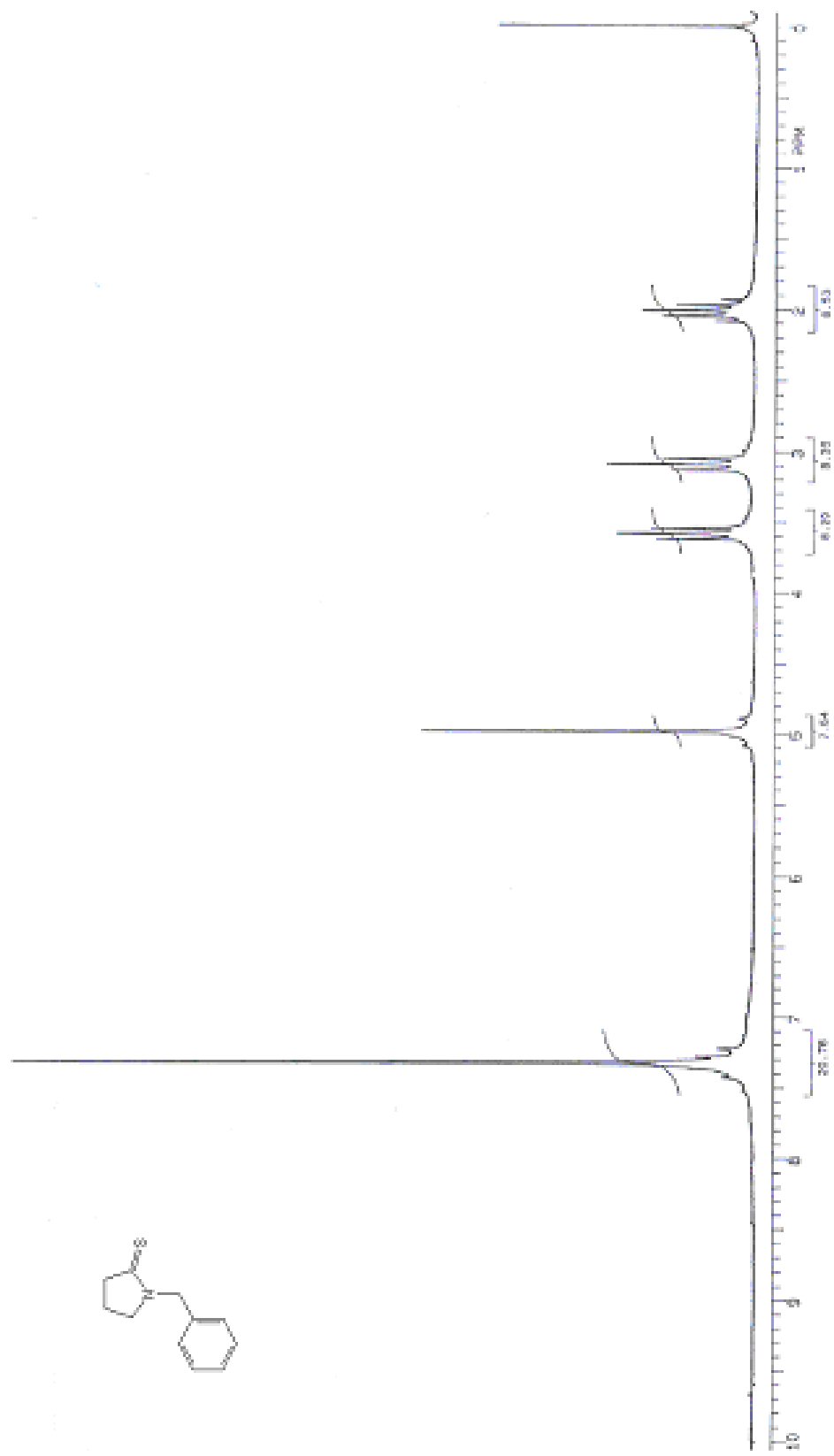
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) de **114a**.



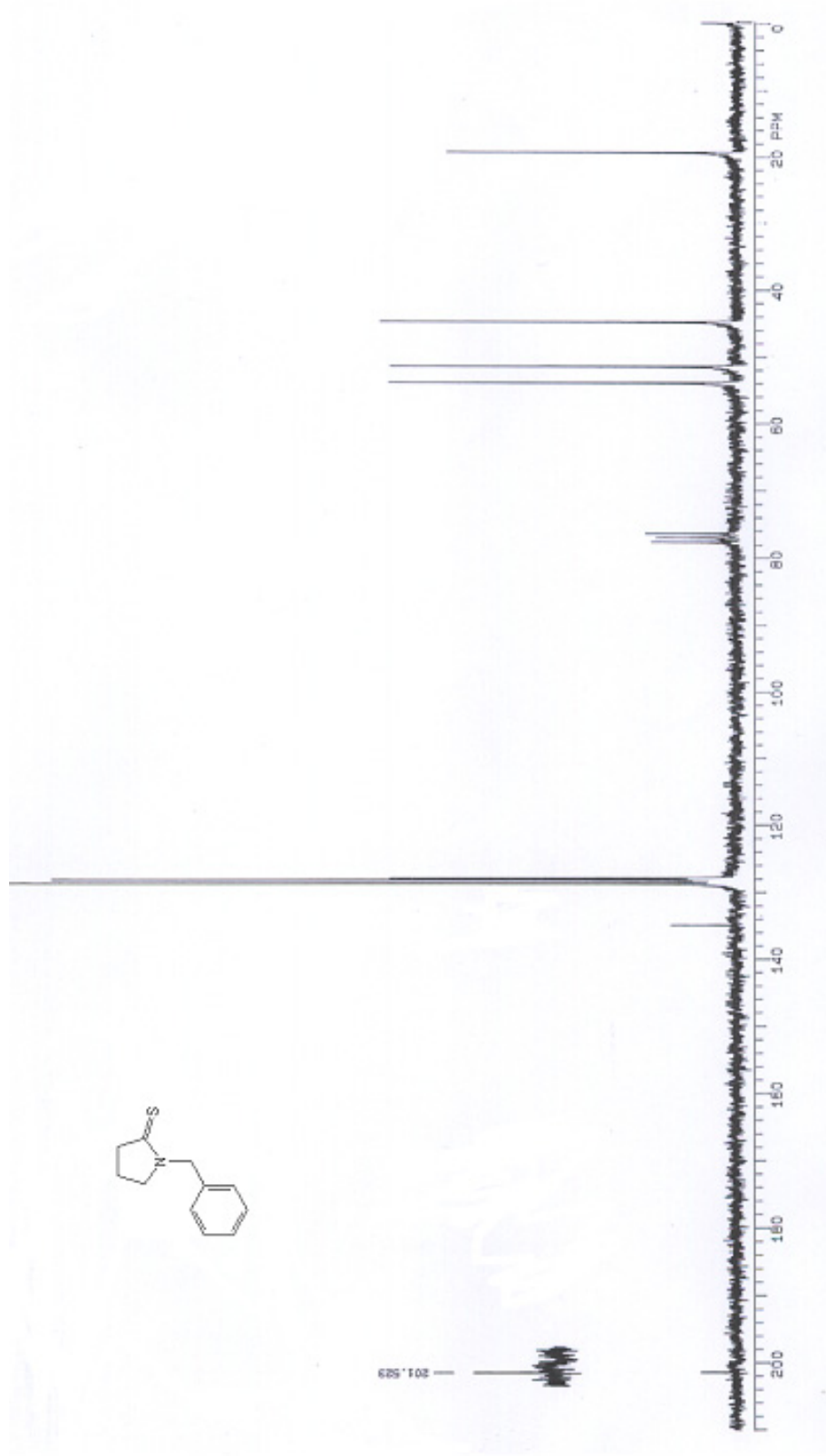
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) de **114a**.



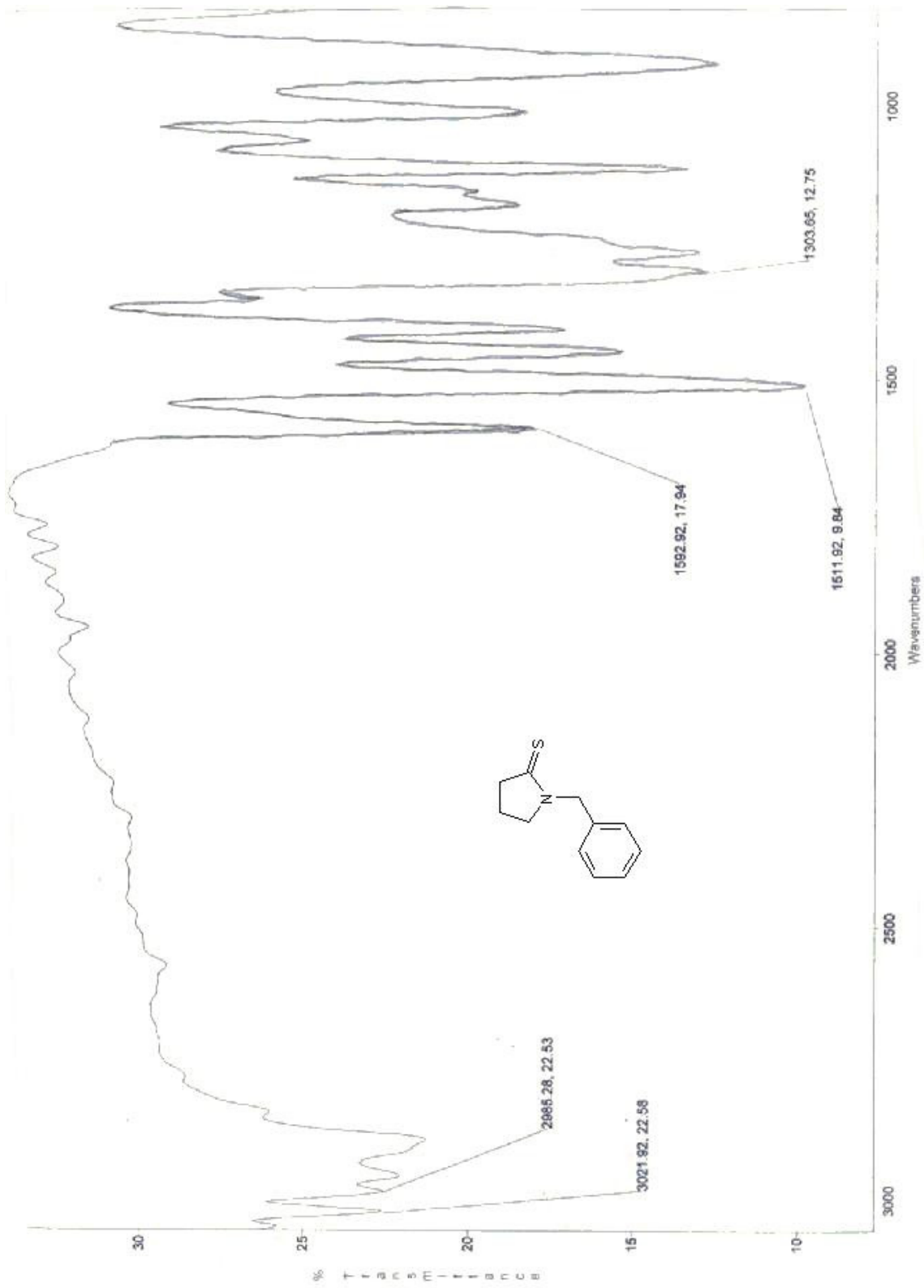
Espectro de IV (KBr) de 114a.



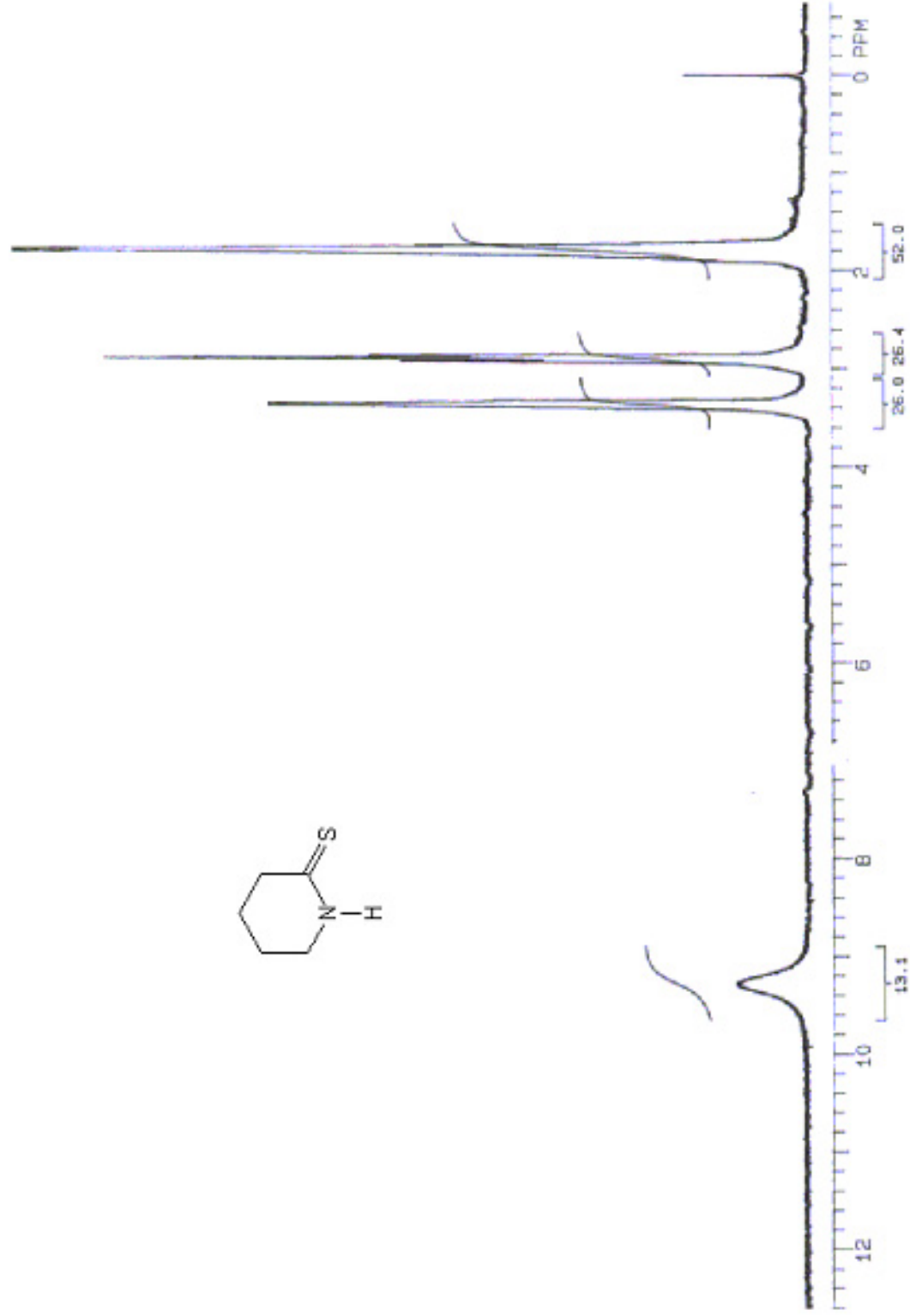
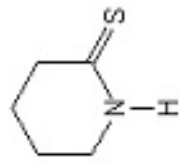
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) de **114b**.



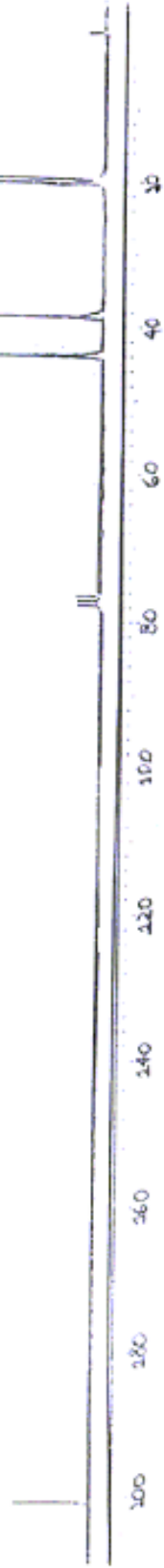
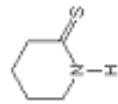
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) de **114b**.



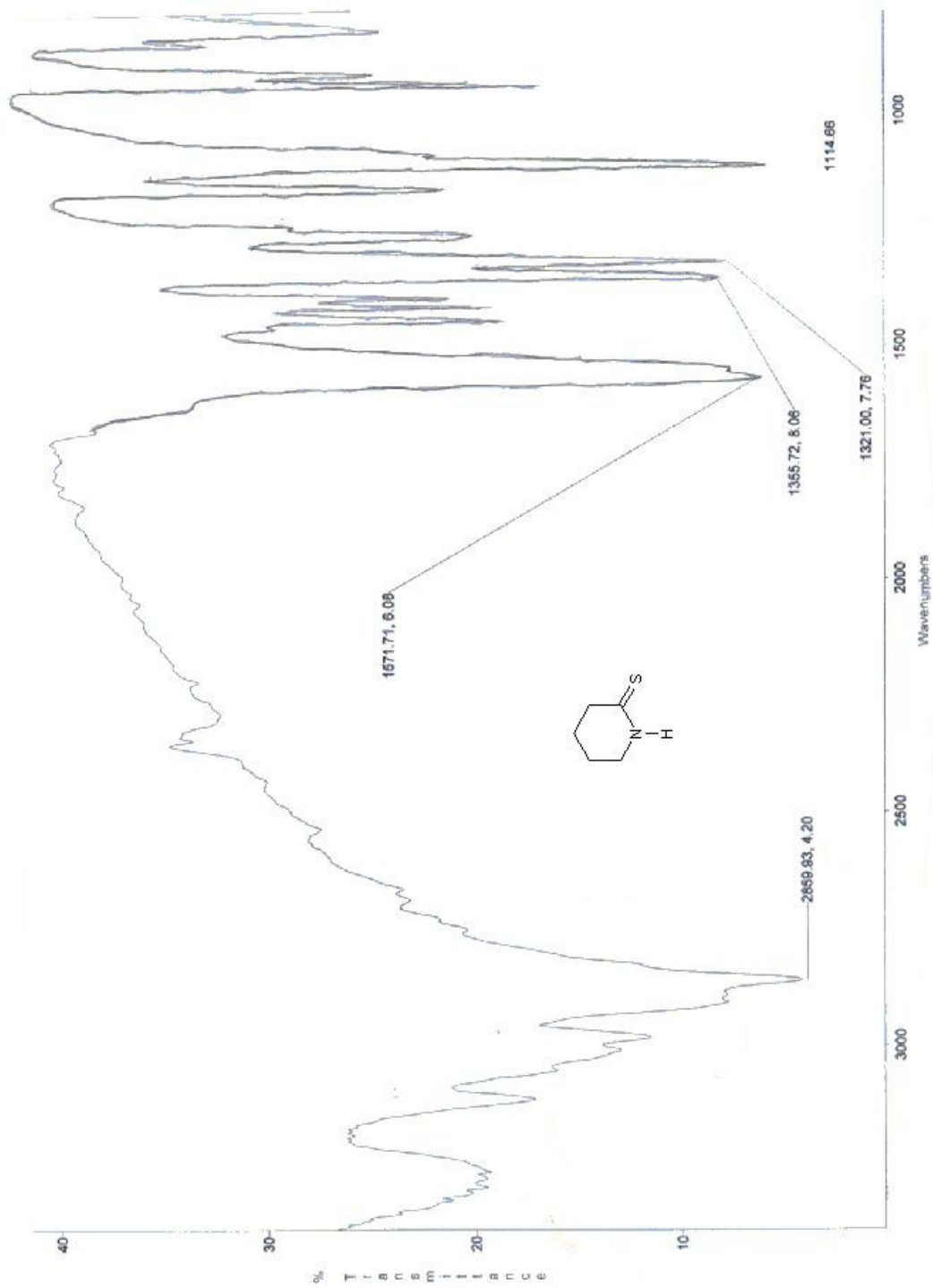
Espectro de IV (KBr) de **114b**.



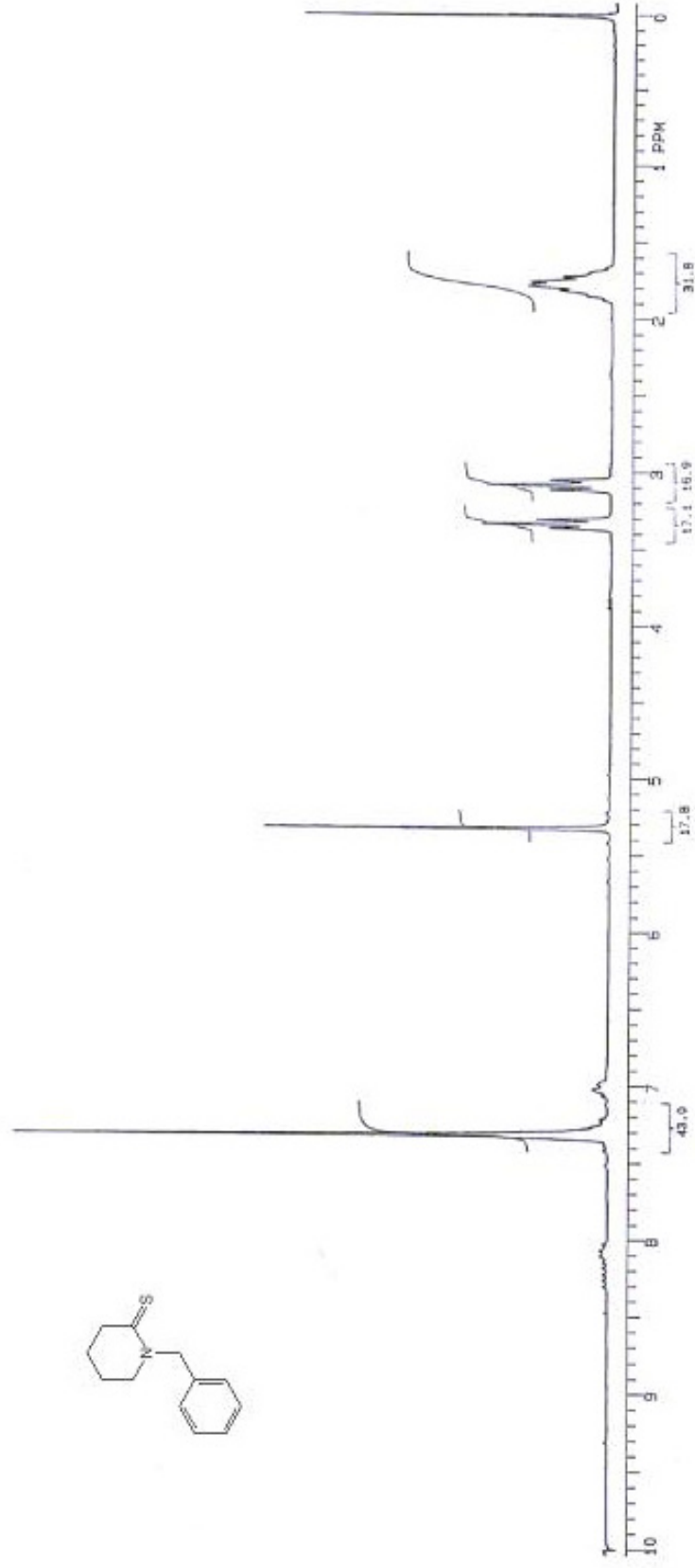
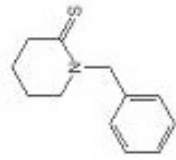
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) de **114c**.



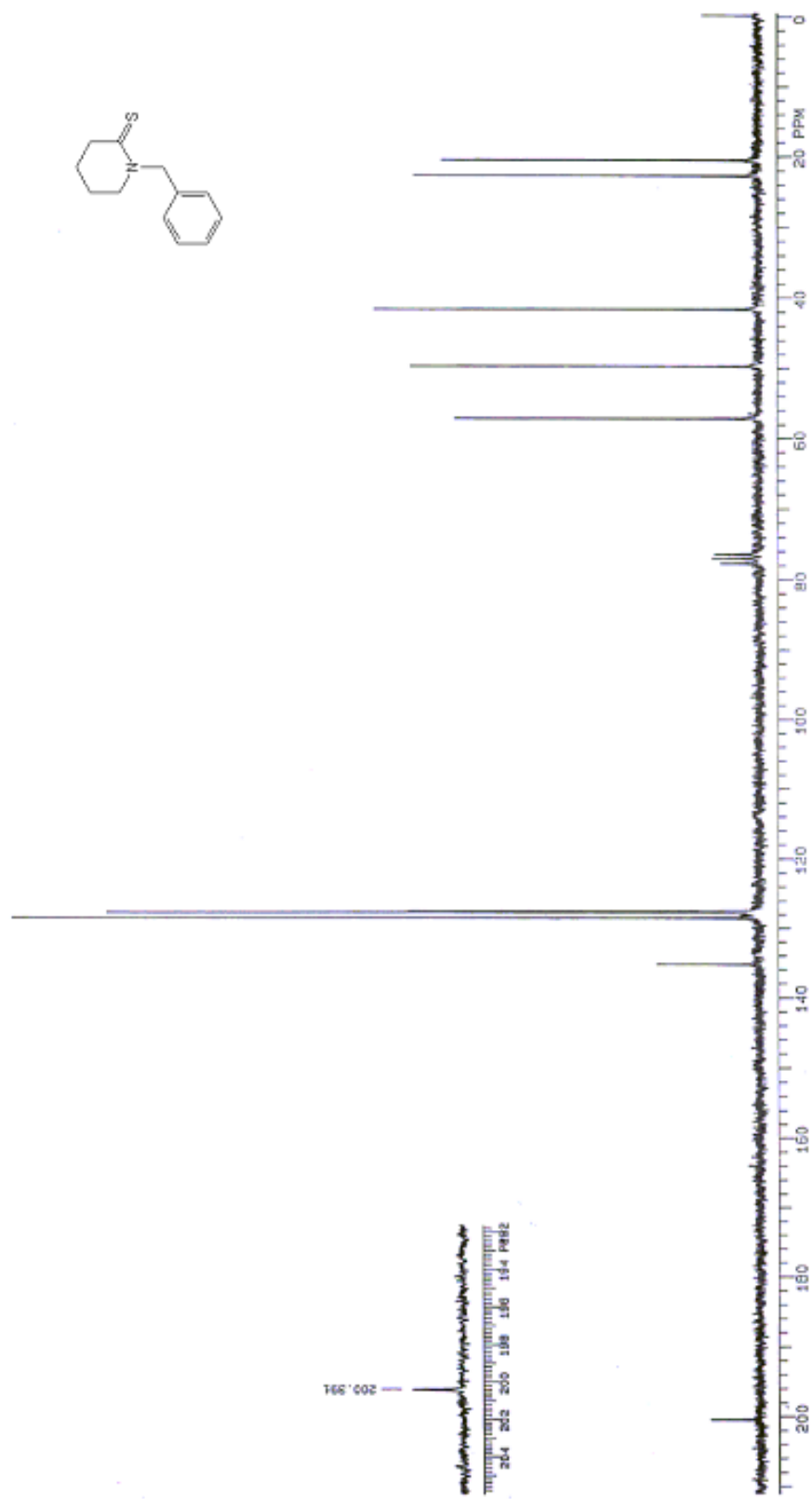
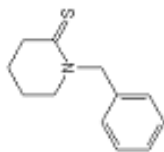
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) de **114c**.



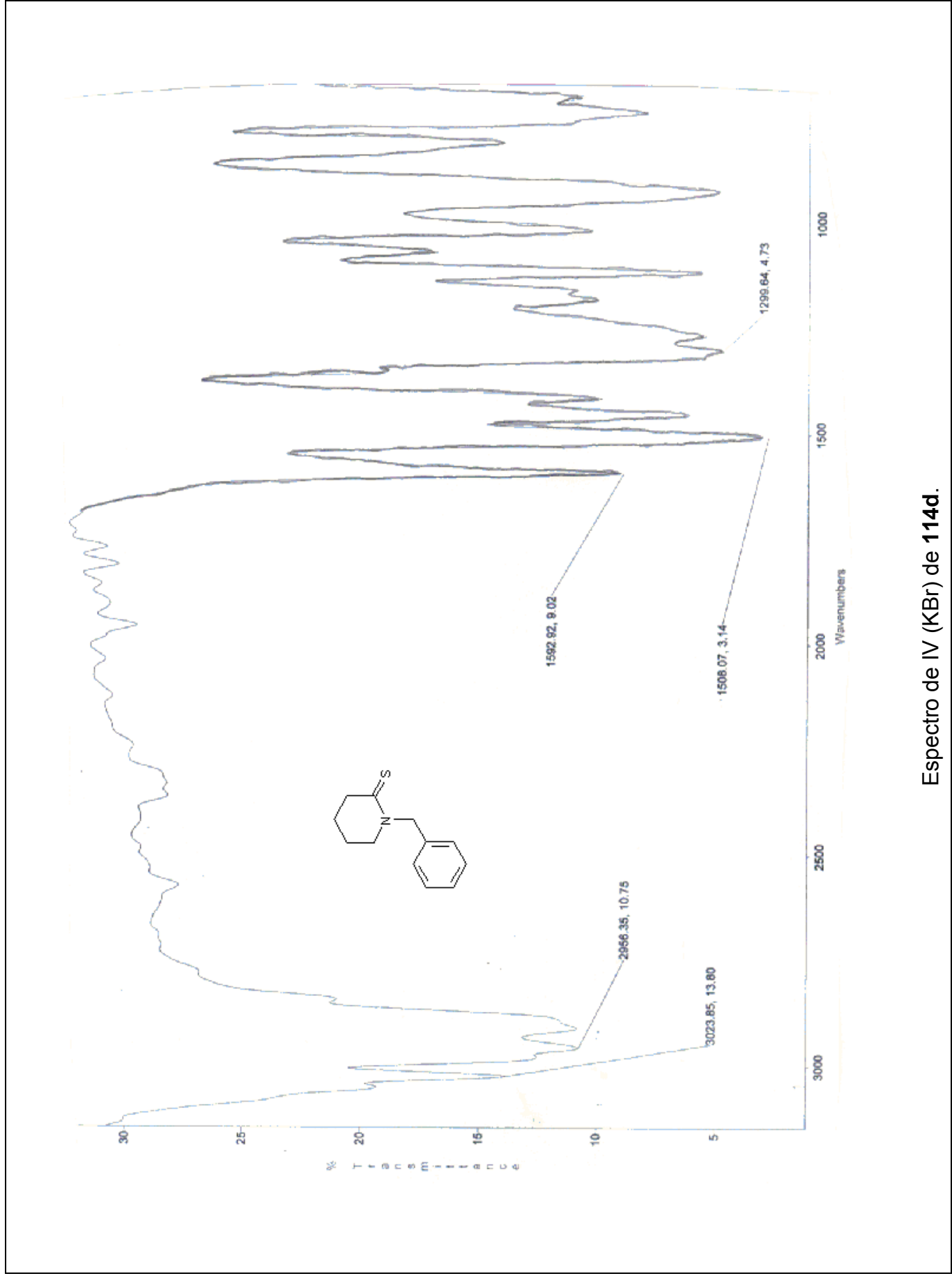
Espectro de IV (KBr) de **114c**.



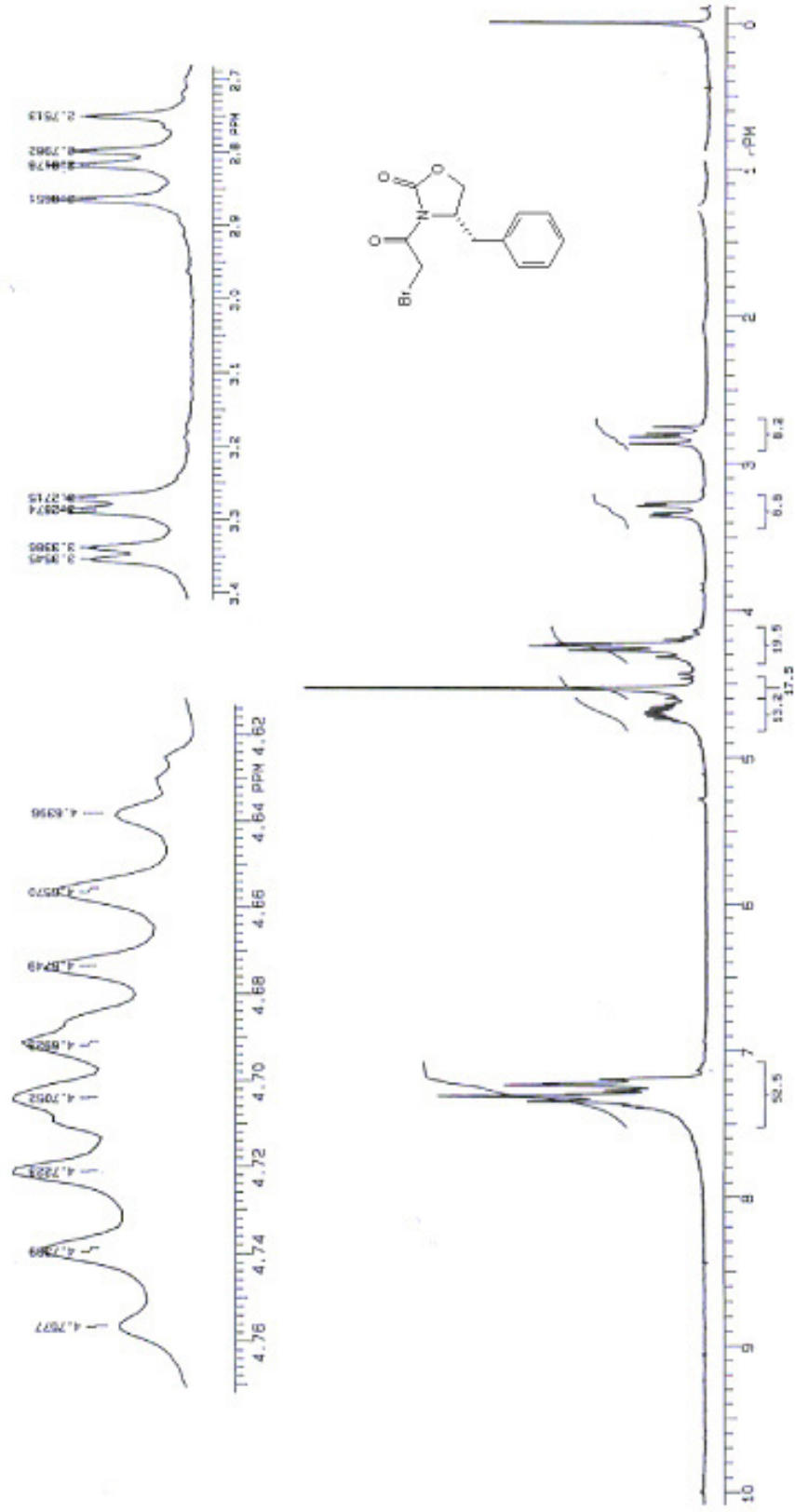
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) de **114d**.



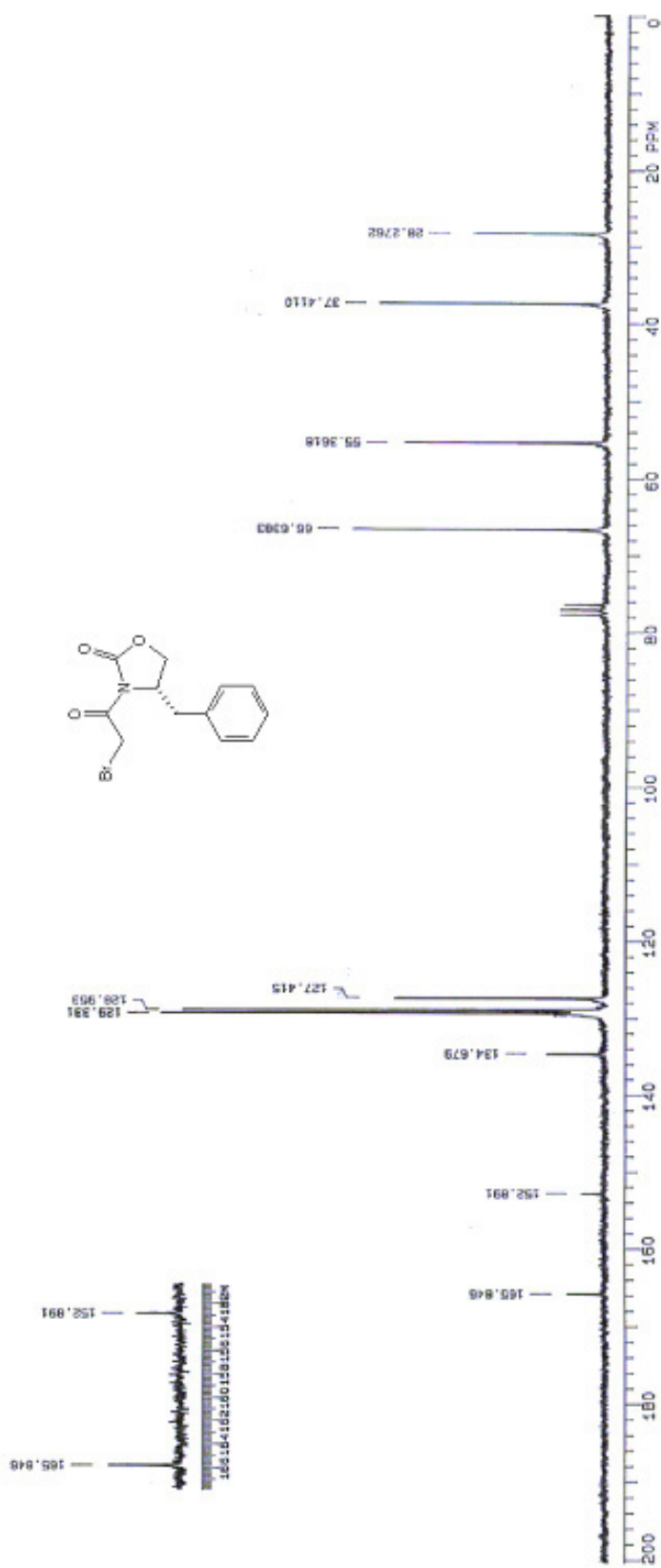
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) de **114d**.



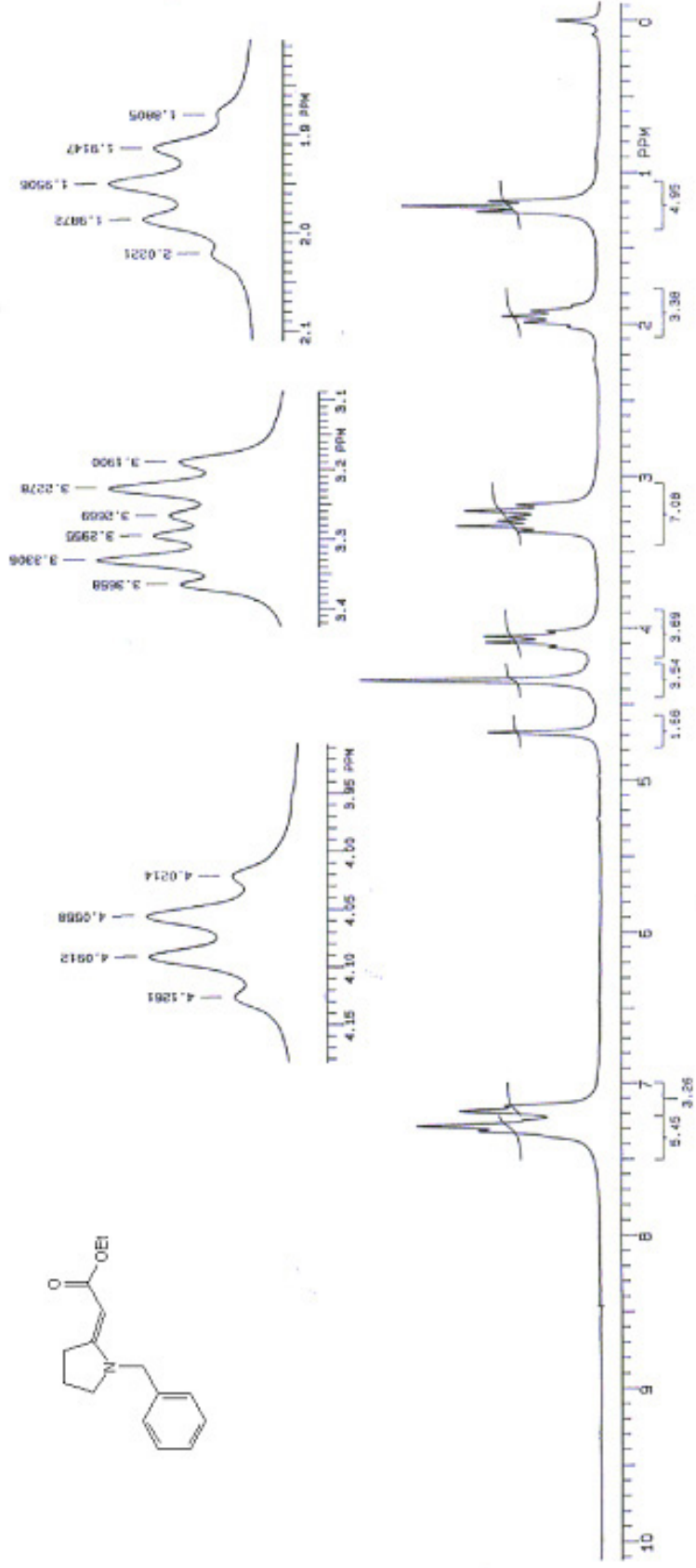
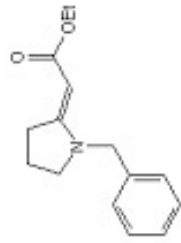
Espectro de IV (KBr) de 114d.



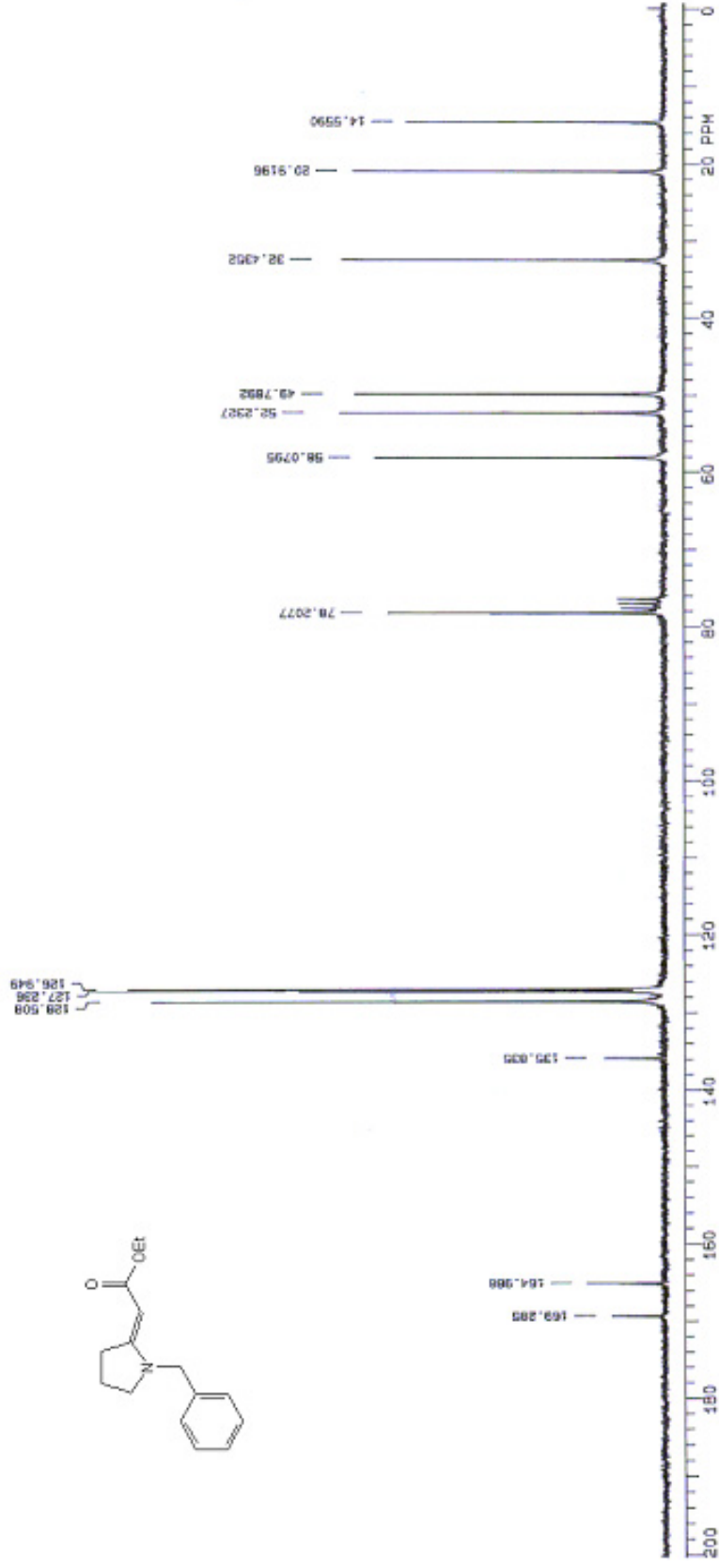
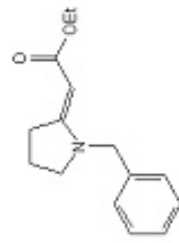
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) de **125c**.



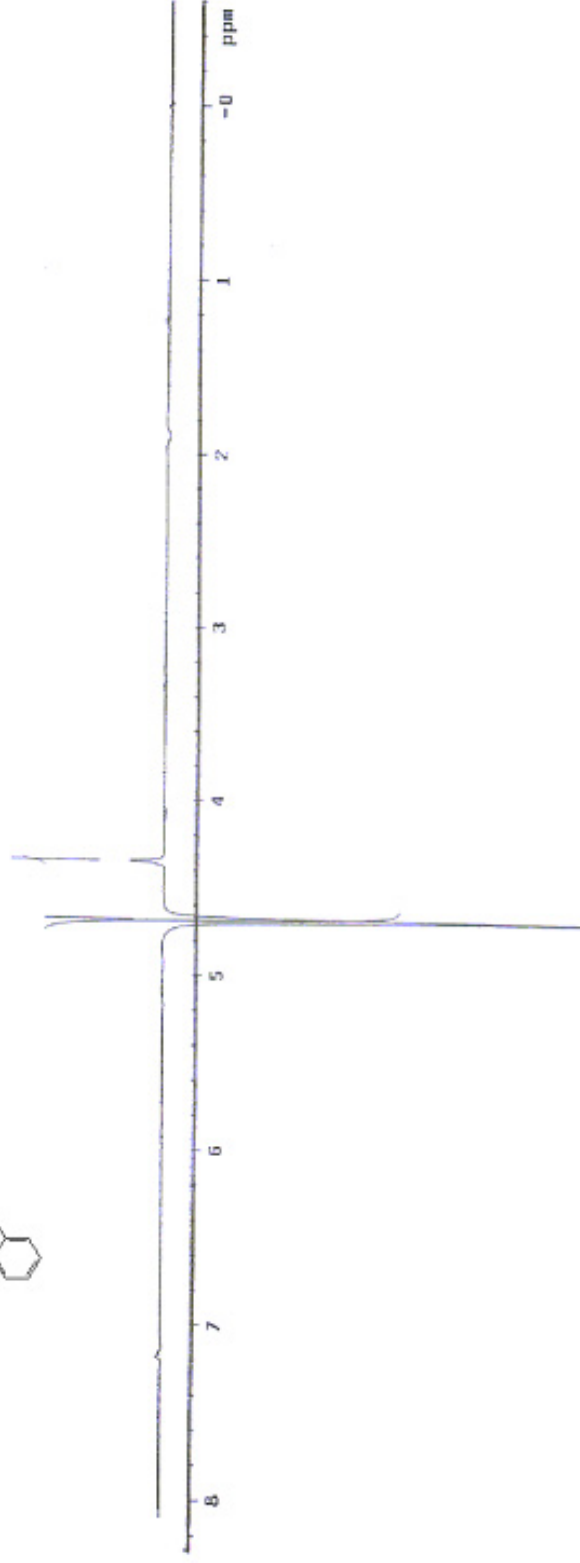
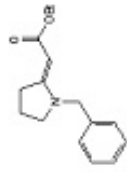
Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz) de **125c**.



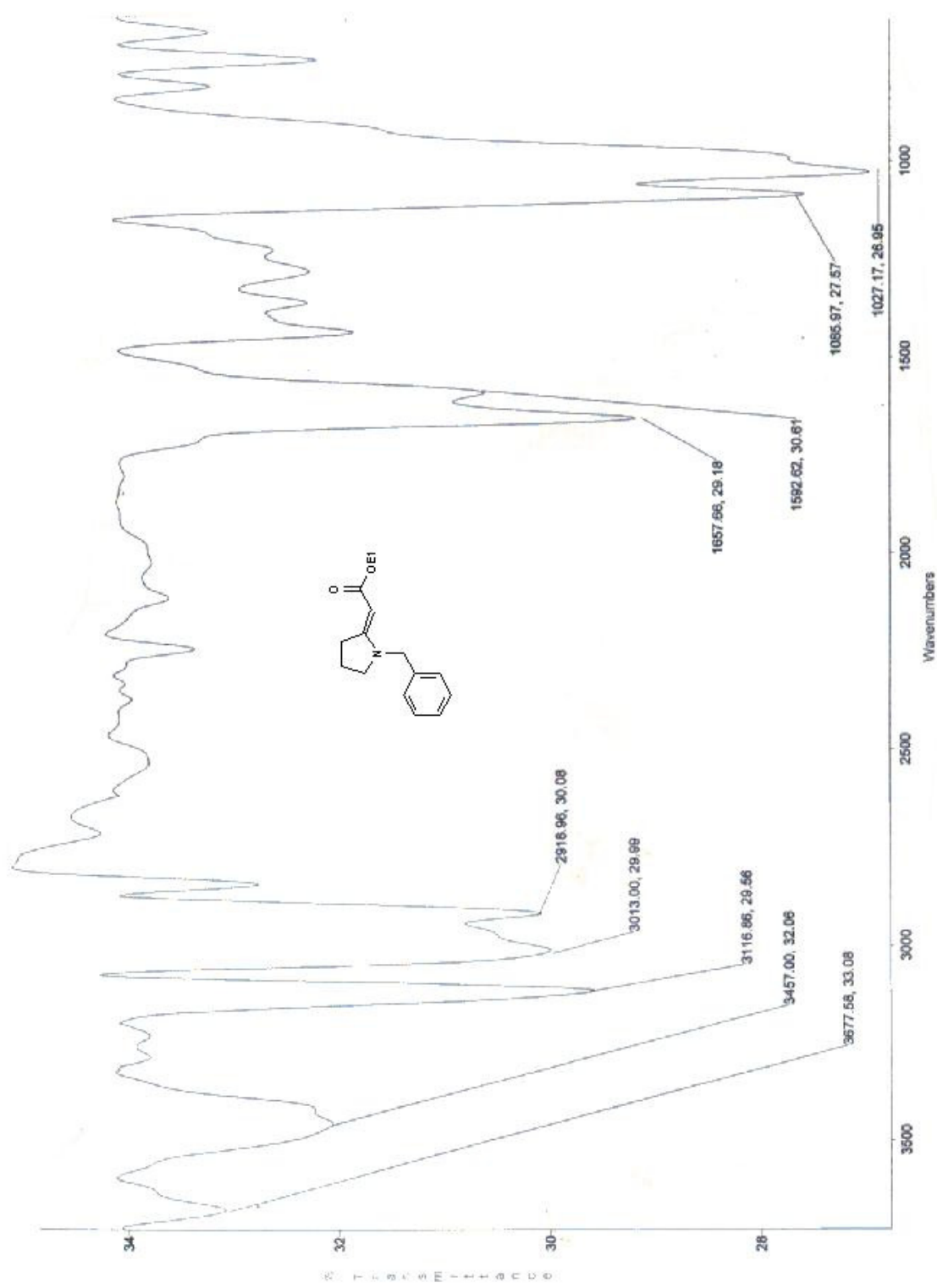
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) de **126a**.



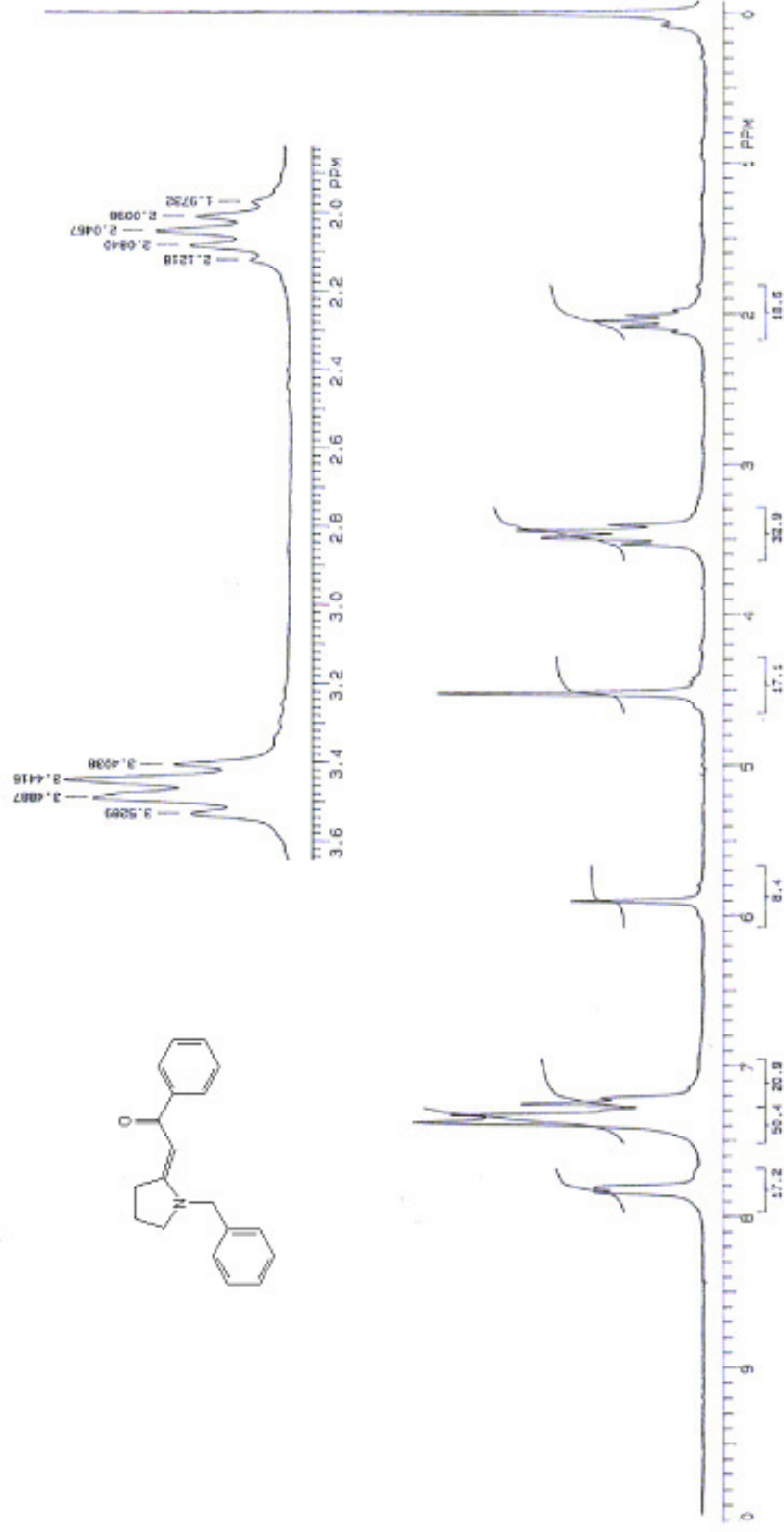
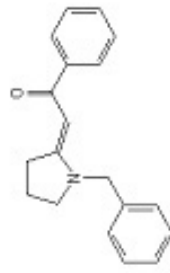
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) de **126a**.



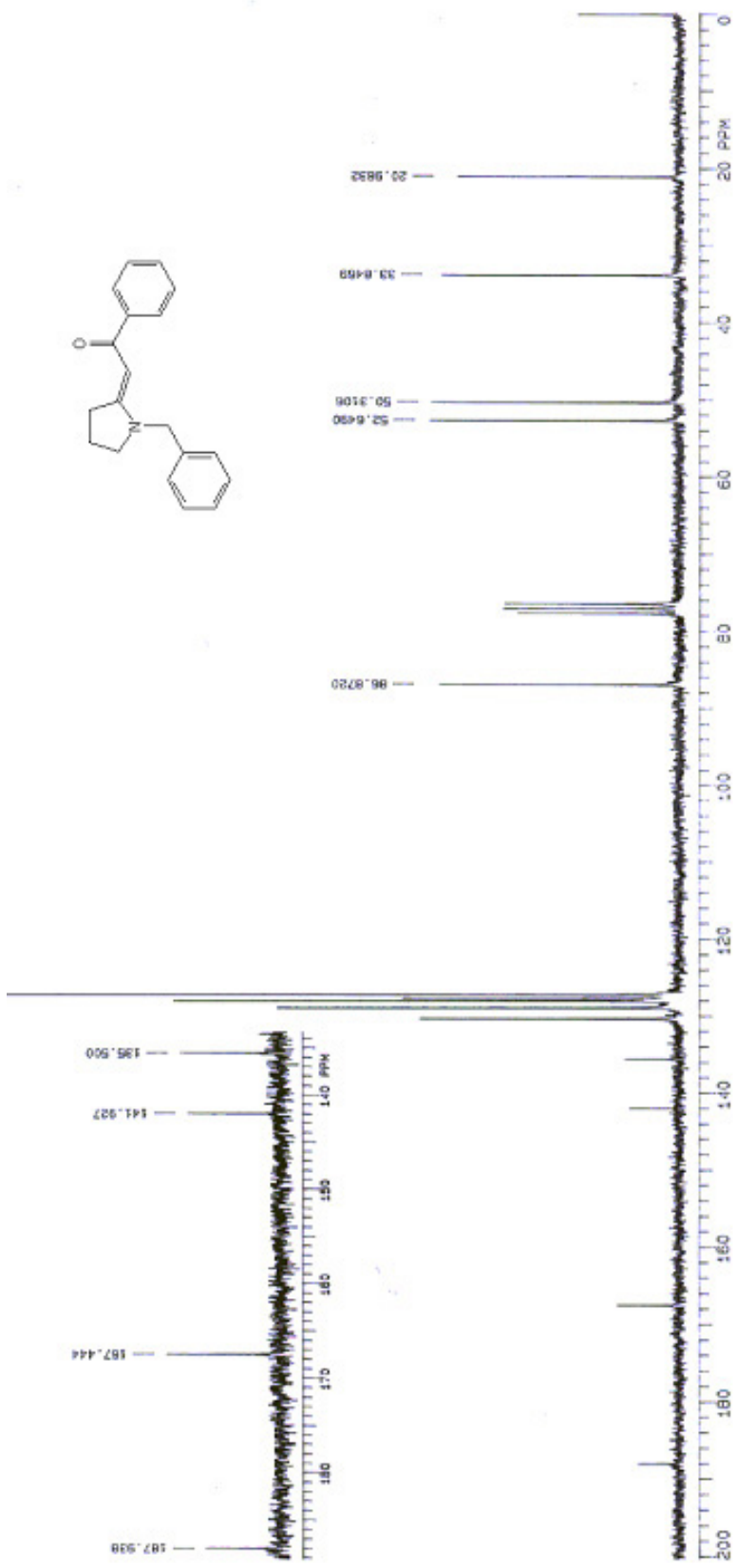
Espectro do Experimento de cycle NOE (CDCl_3) de **126a**.



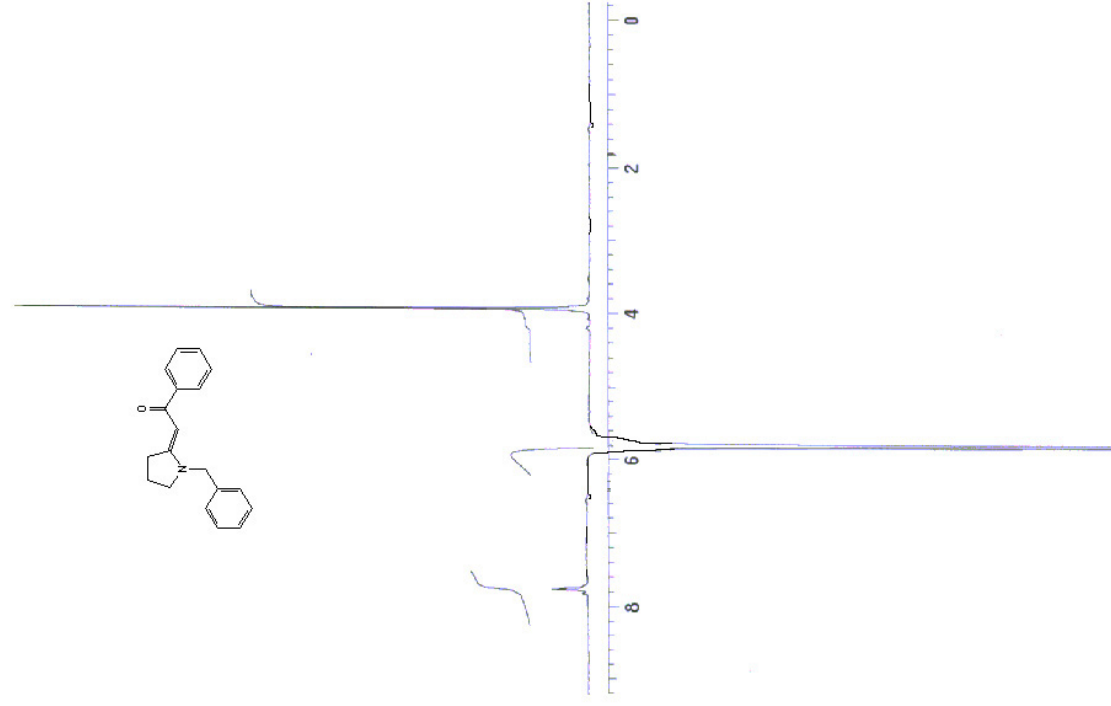
Espectro de IV (KBr) de 126a.



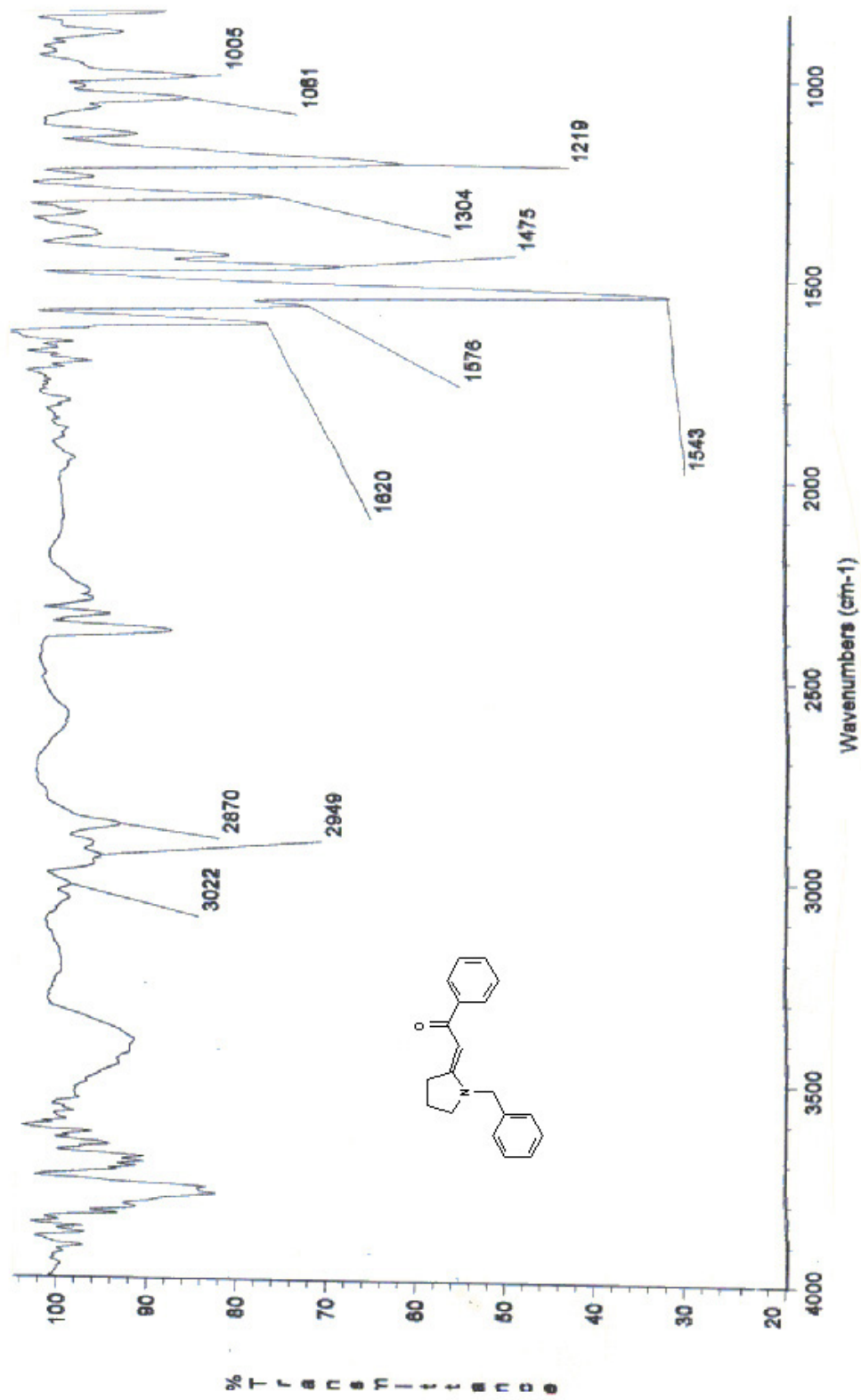
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) de **126b**.



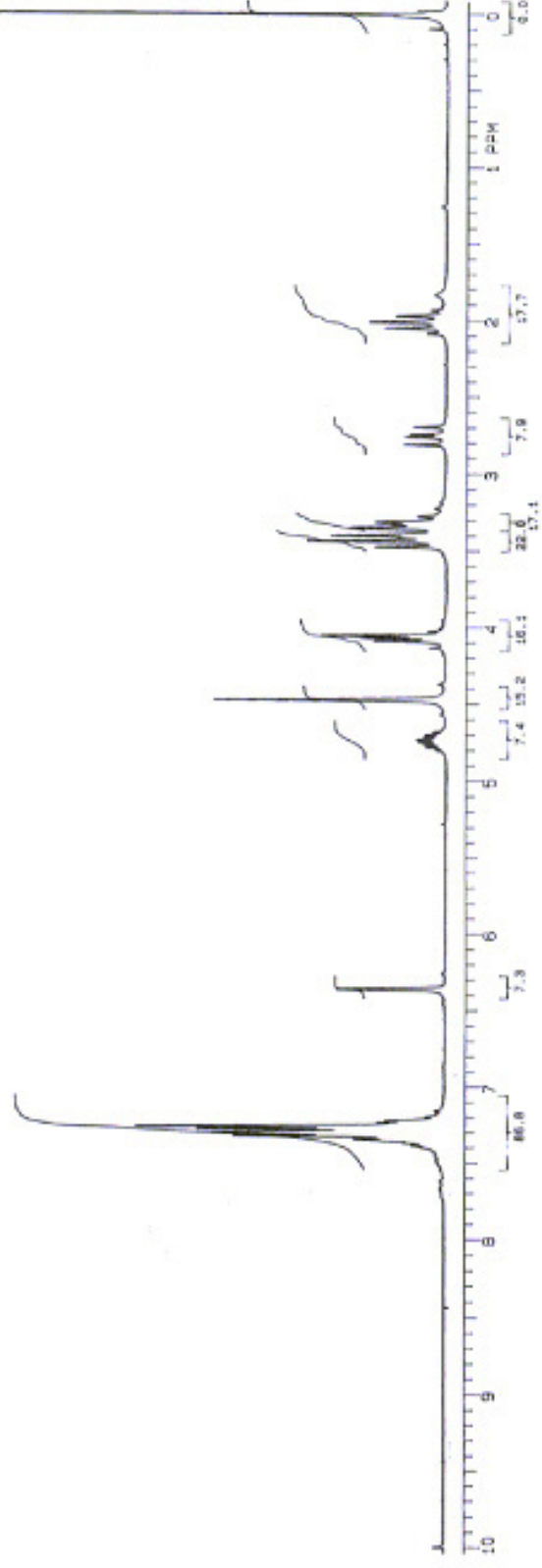
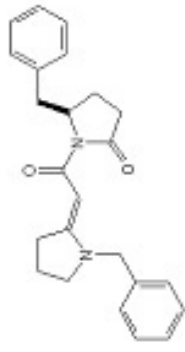
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) de **126b**.



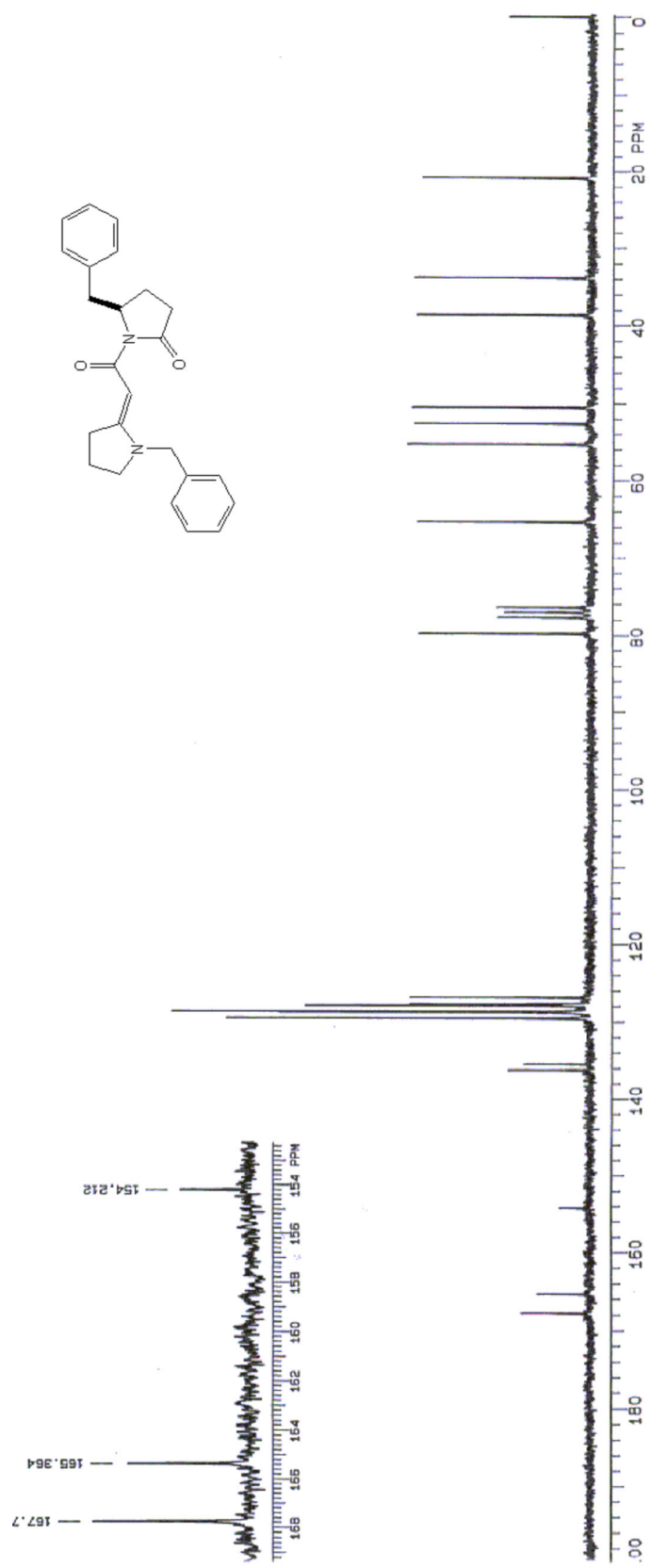
Espectro do Experimento de cycle NOE (CDCl₃) de **126b**.



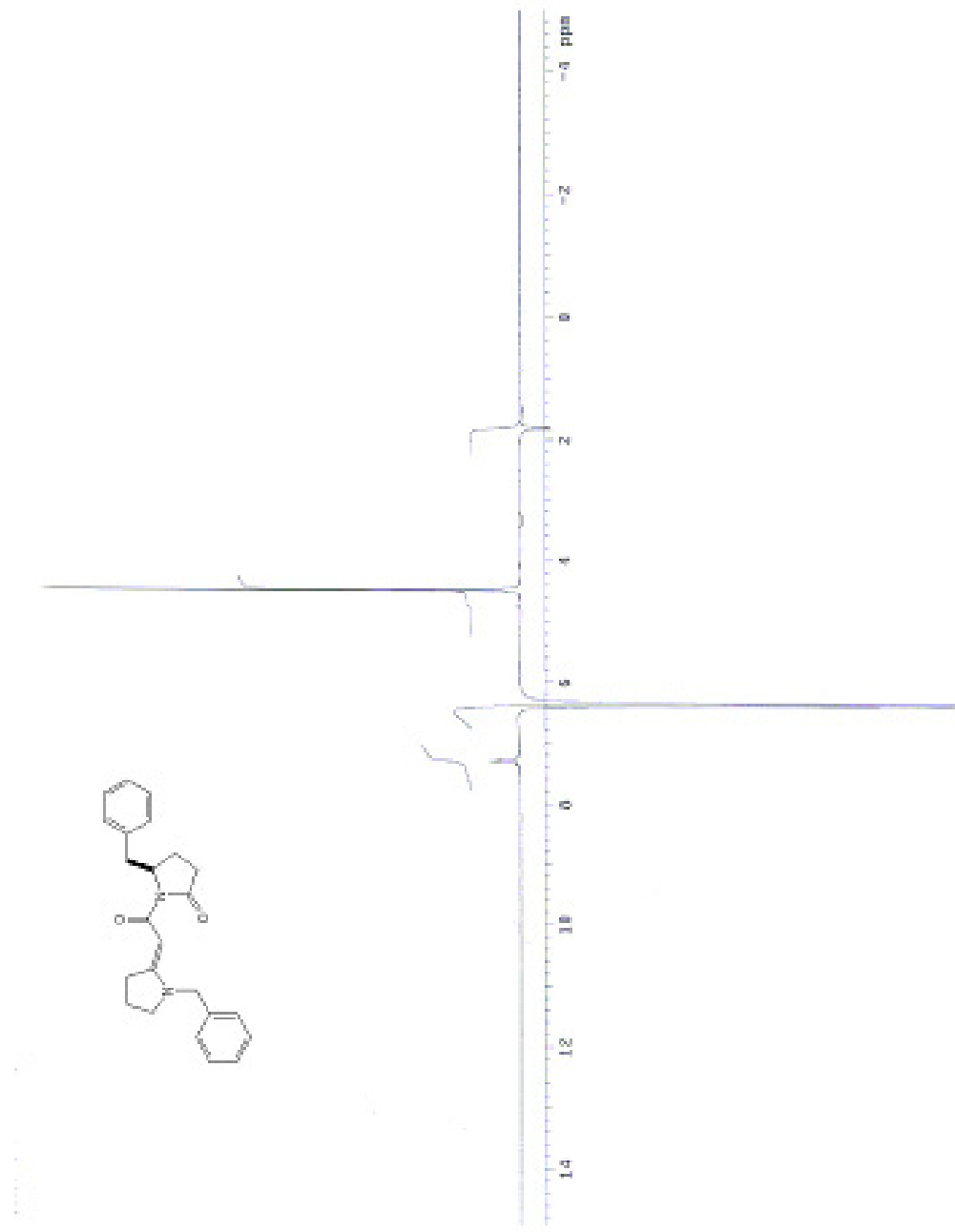
Espectro de IV (KBr) de **126b**.



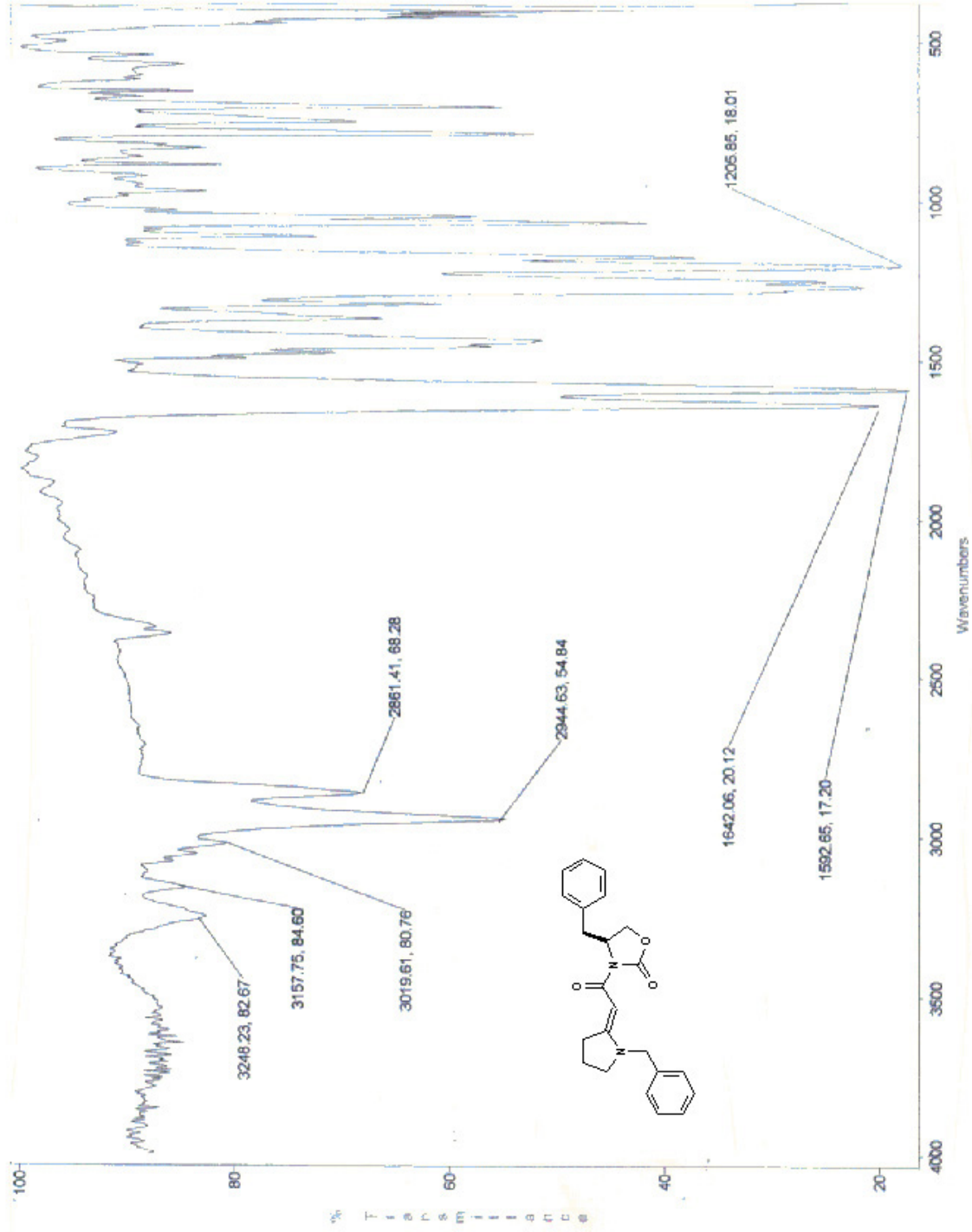
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) de **126c**.



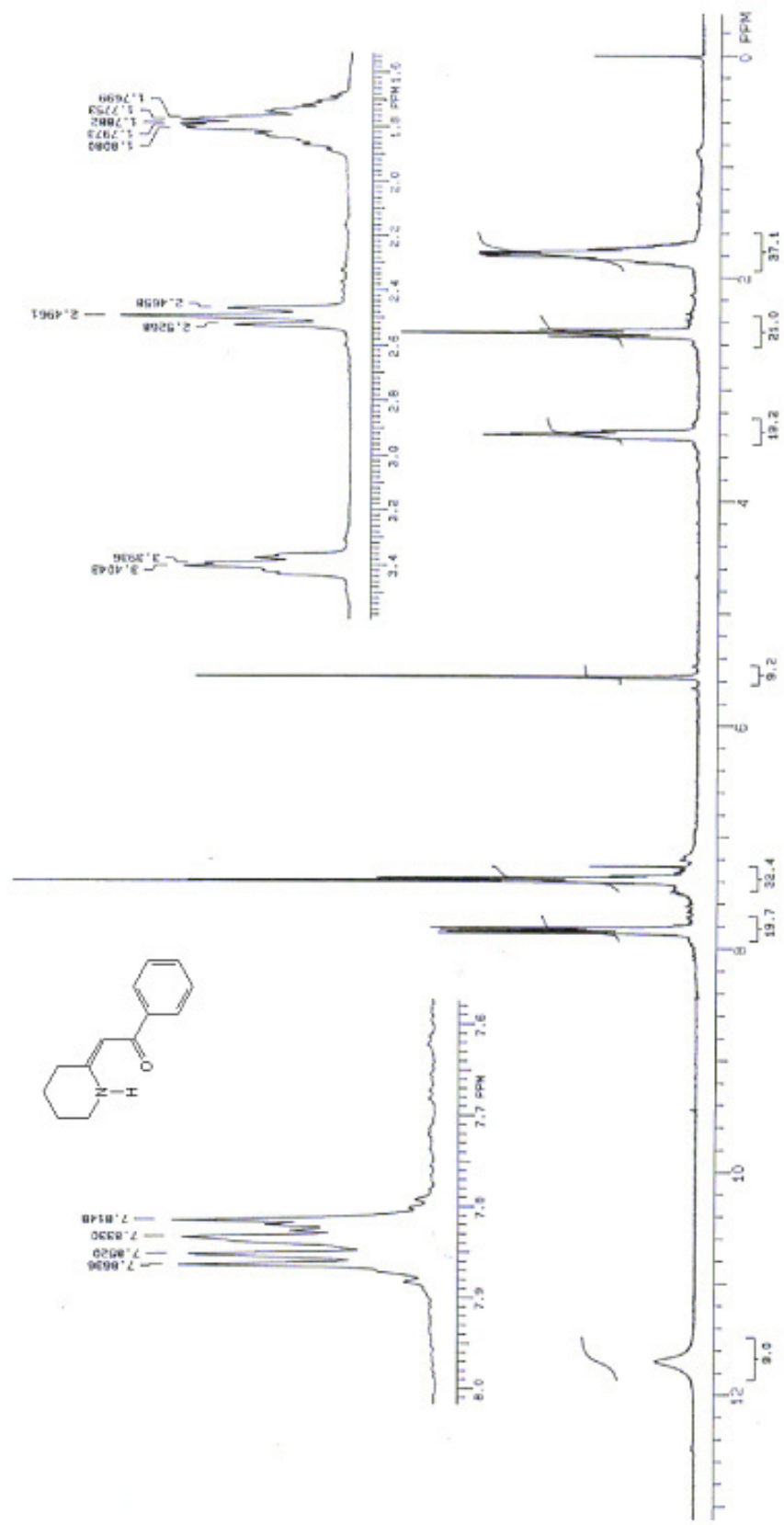
Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz) de **126c**.



Espectro do Experimento de cycle NOE (CDCl₃) de **126c**.



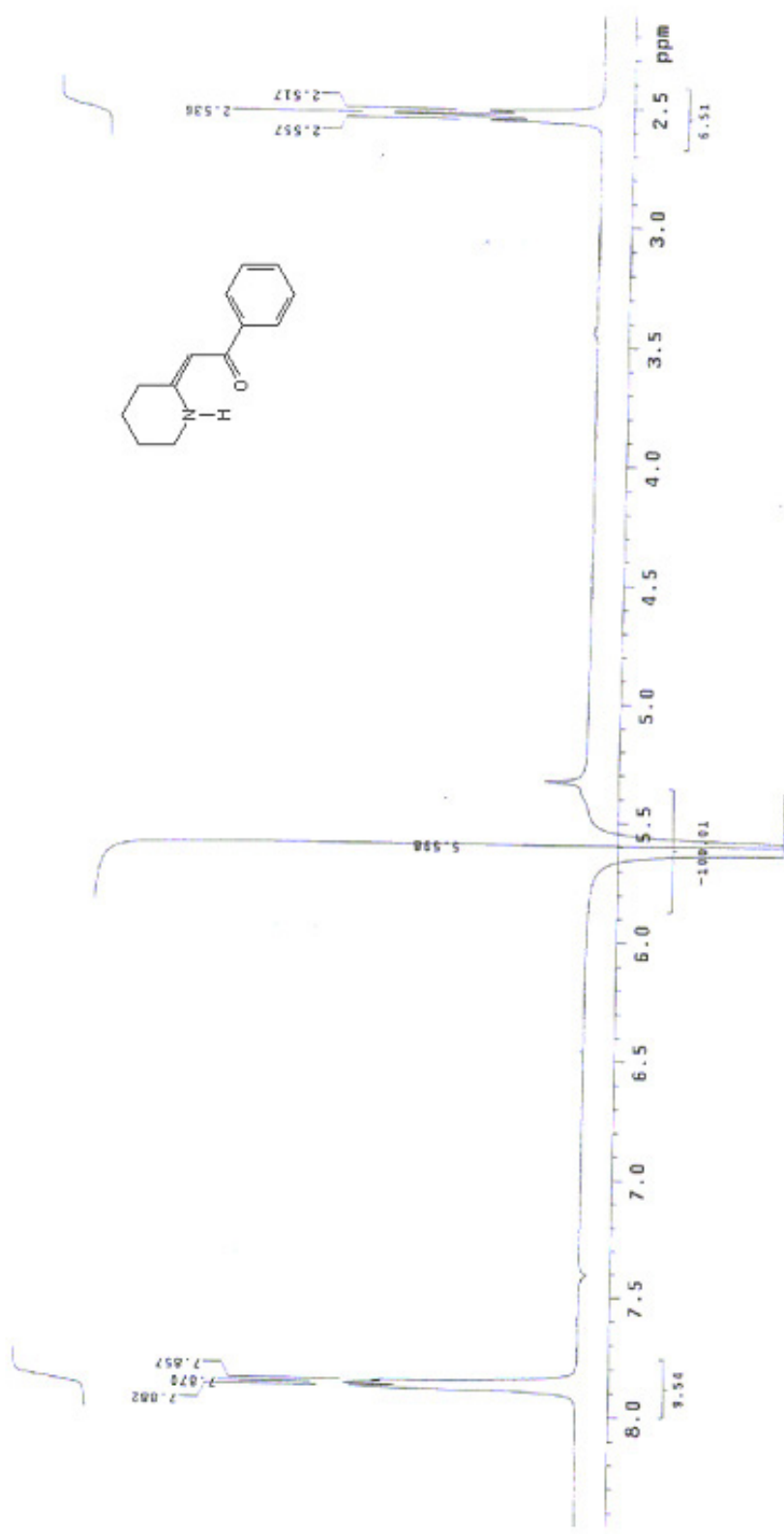
Espectro de IV (KBr) de **126c**.



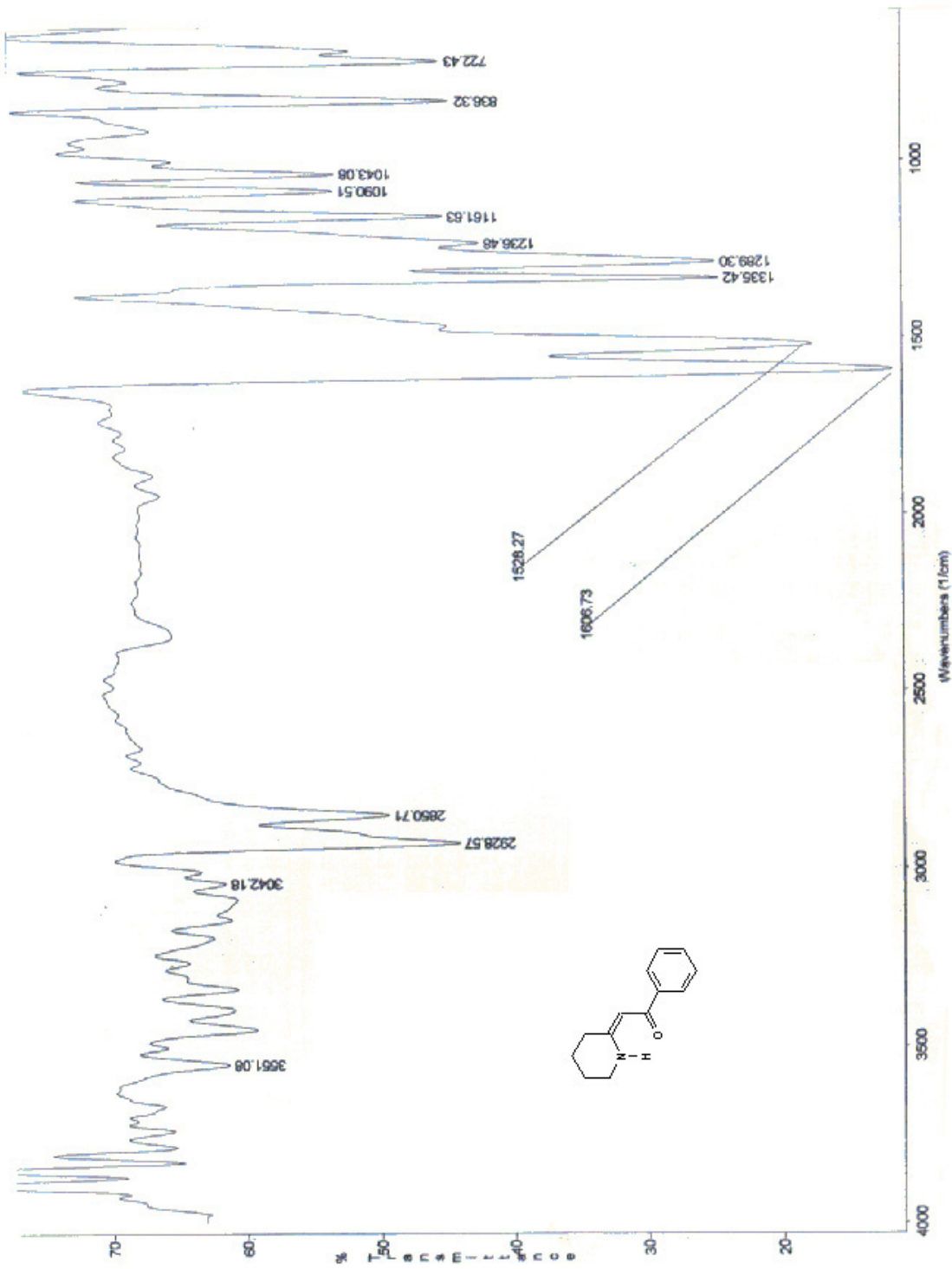
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) de **126d**.



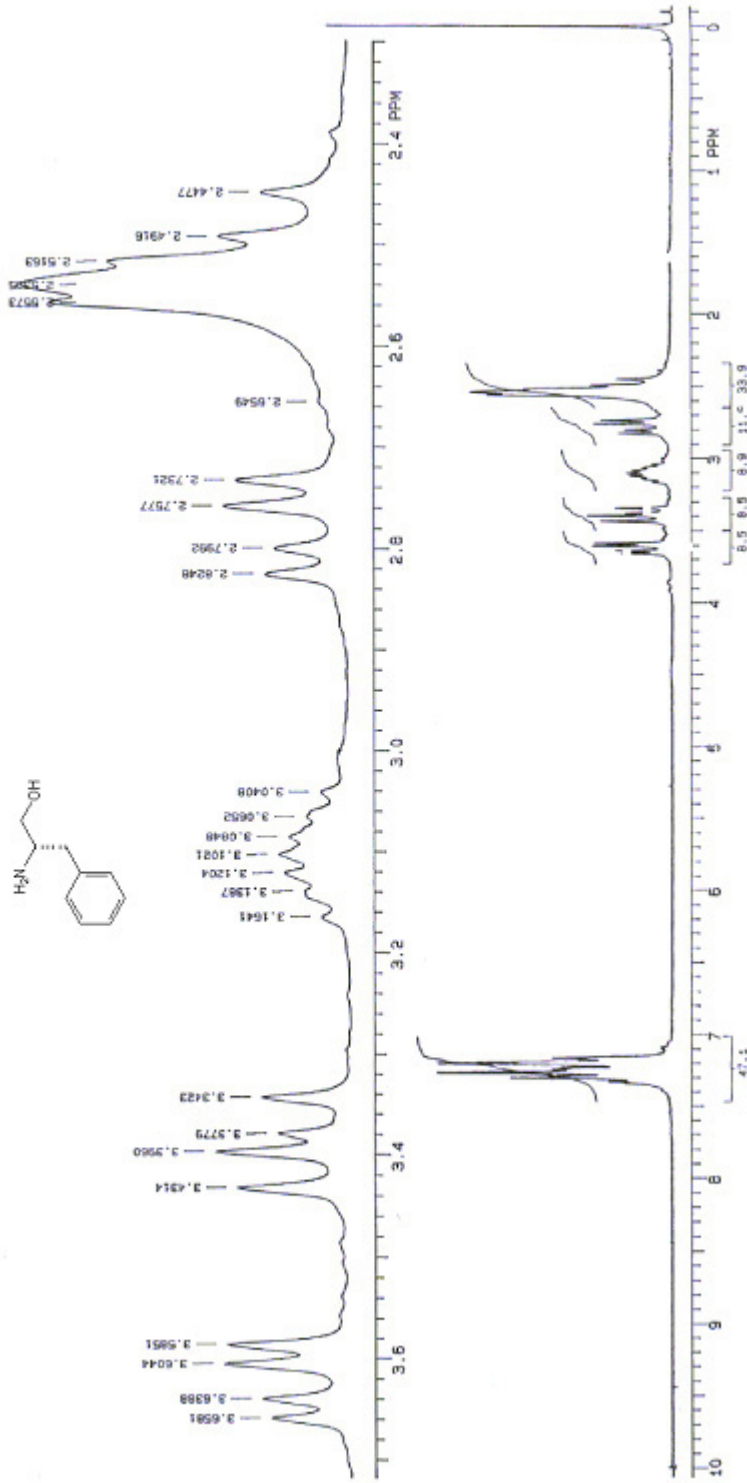
Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz) de **126d**.



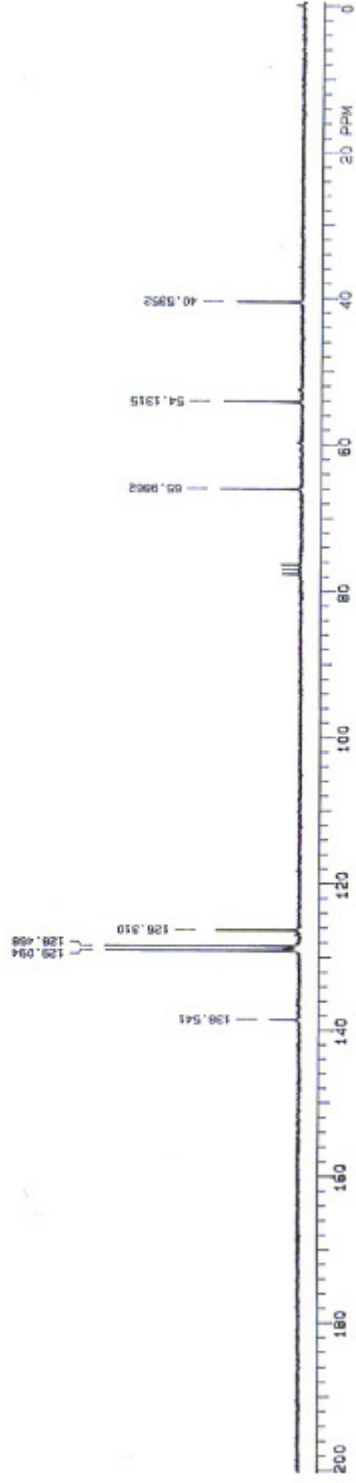
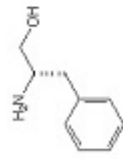
Espectro do Experimento de cycle NOE (CDCl₃) de **126d**.



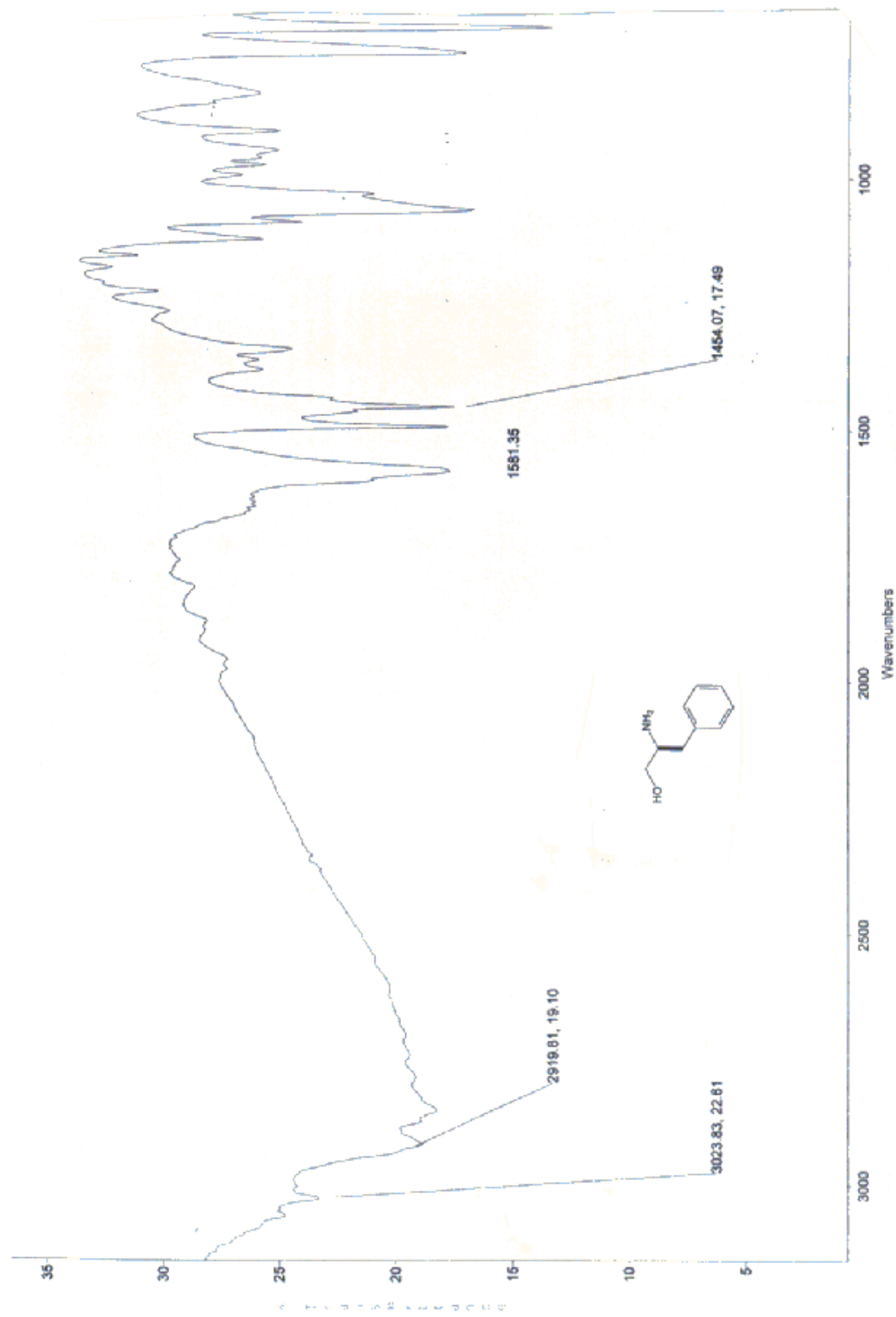
Espectro de IV (KBr) de 126d.



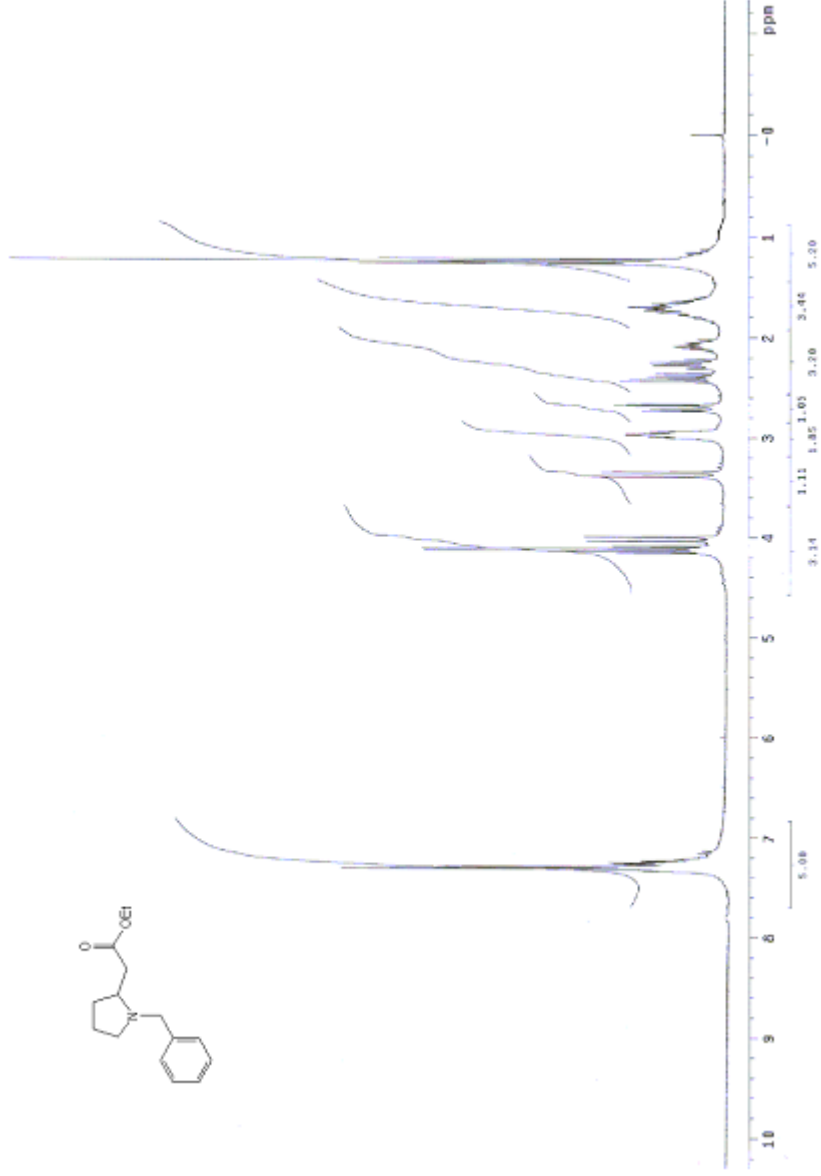
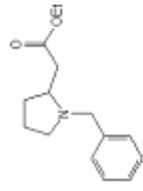
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) de 128.



Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) de 128.



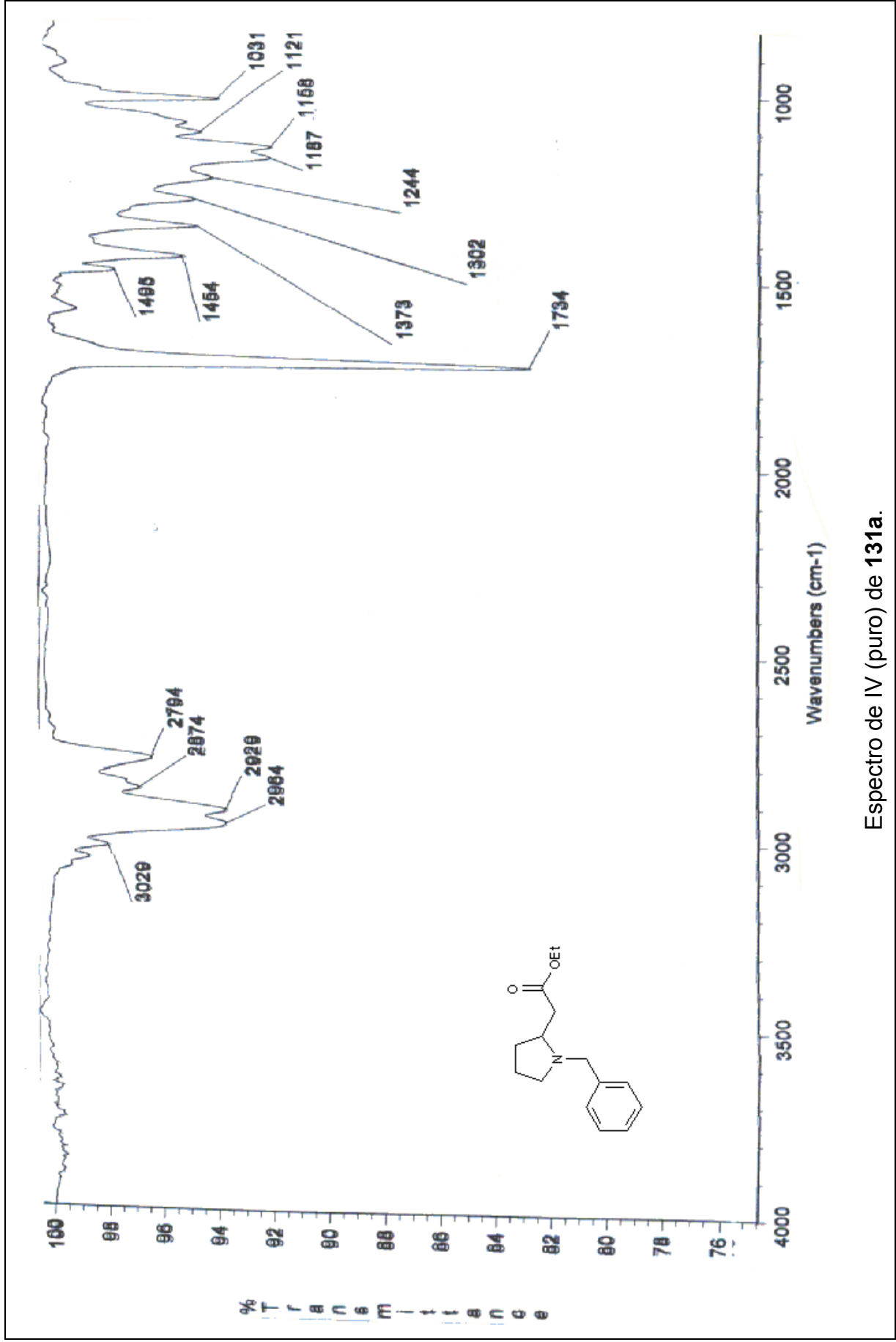
Espectro de IV (KBr) de 128.



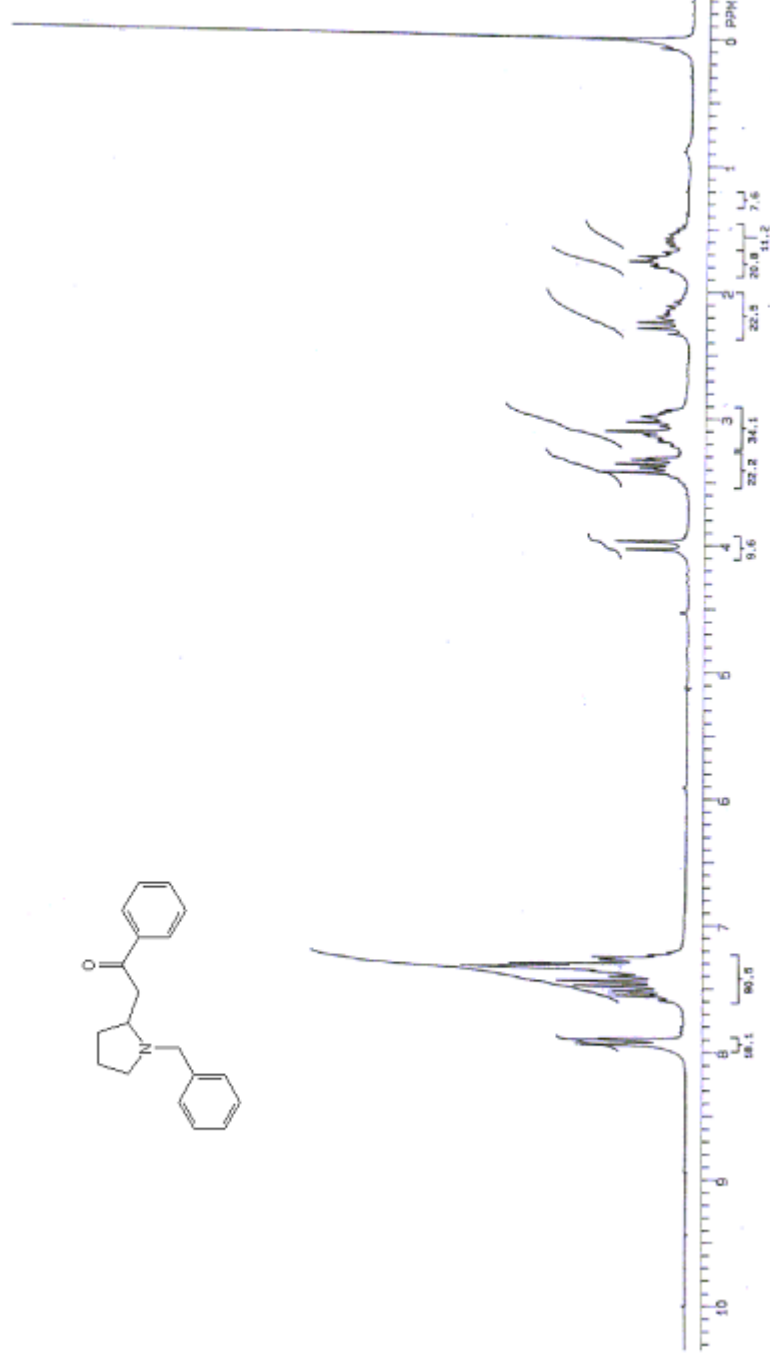
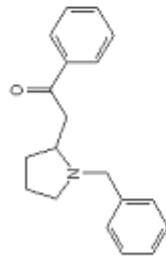
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de **131a**.



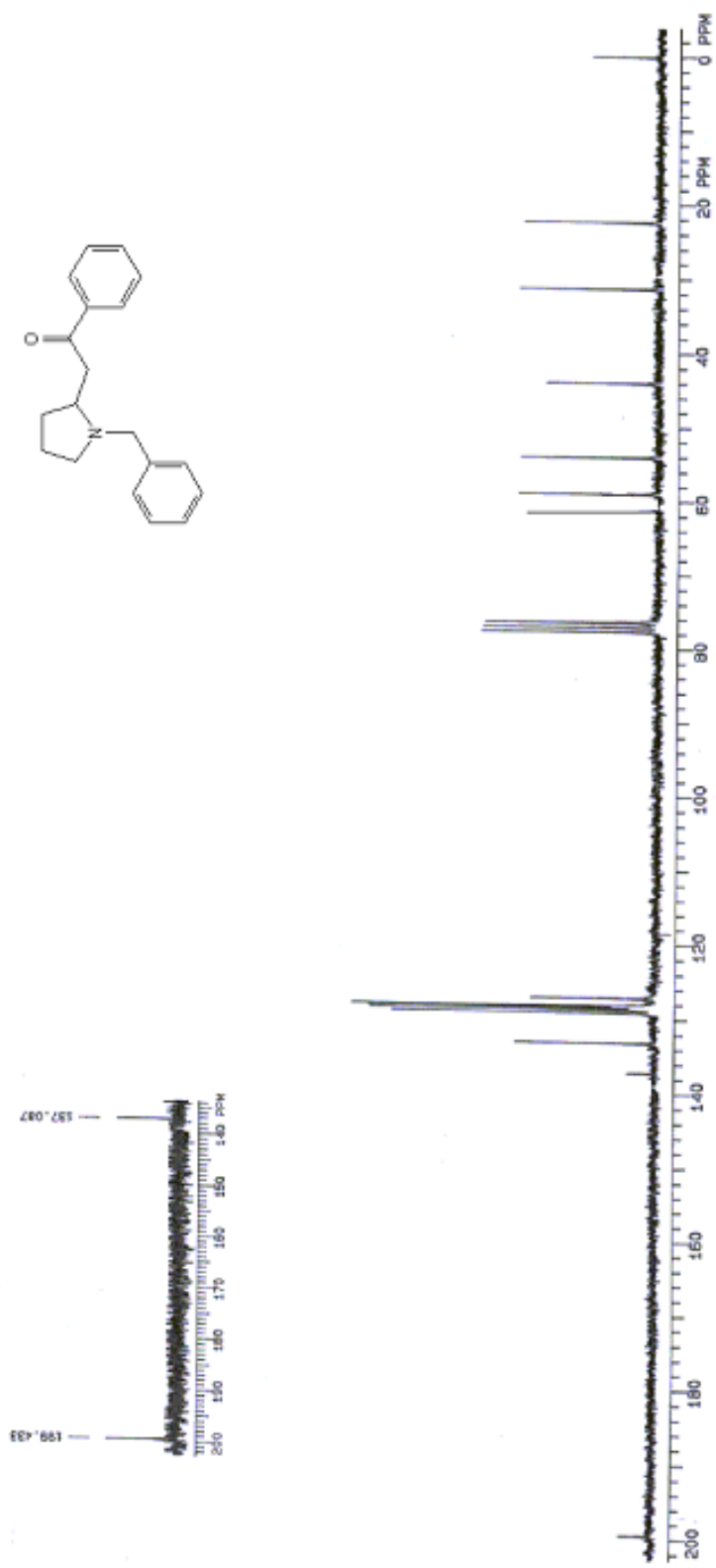
Espectro de RMN ¹³C - APT (CDCl₃, 50 MHz) de **131a**.



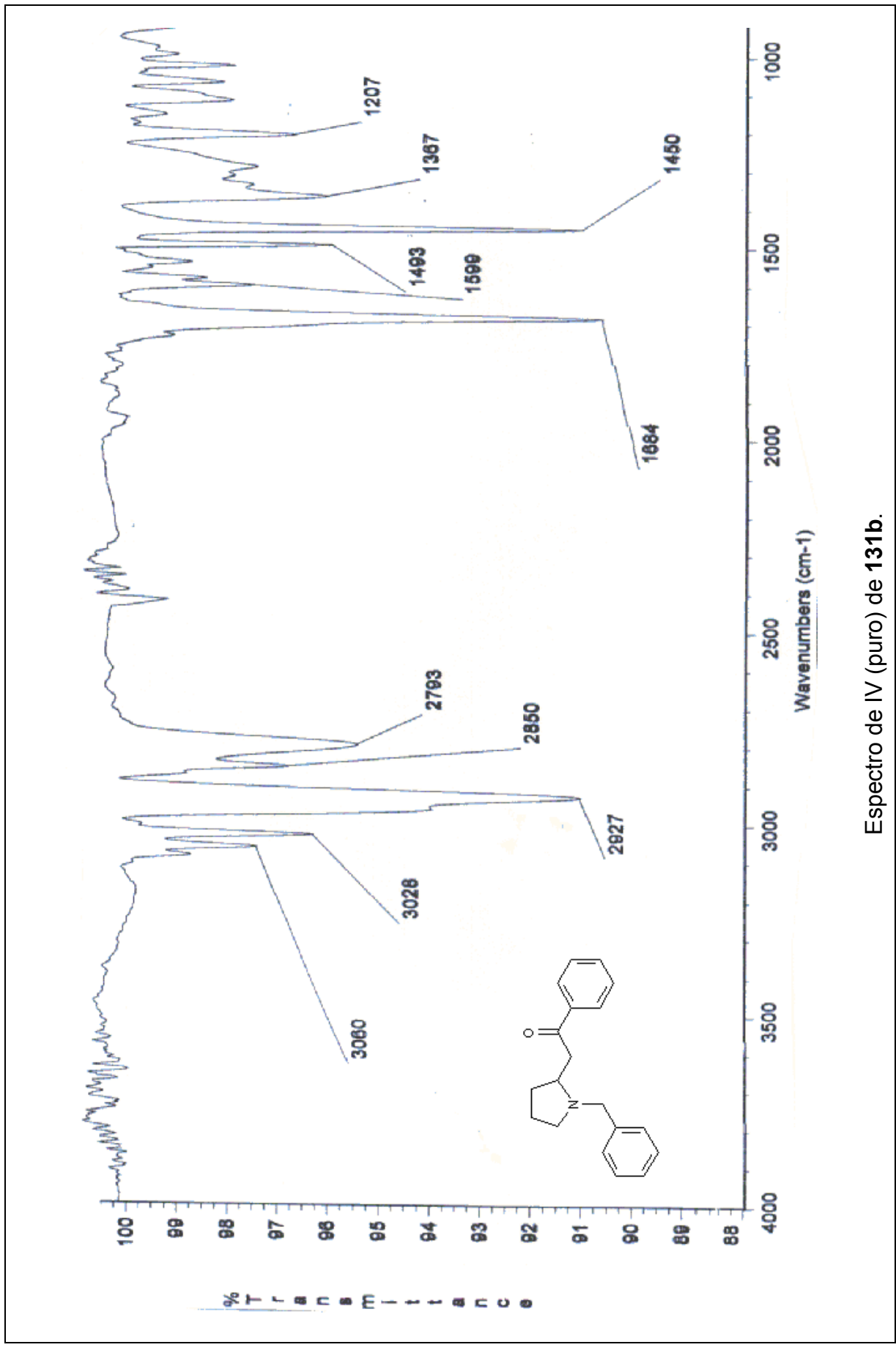
Espectro de IV (puro) de 131a.



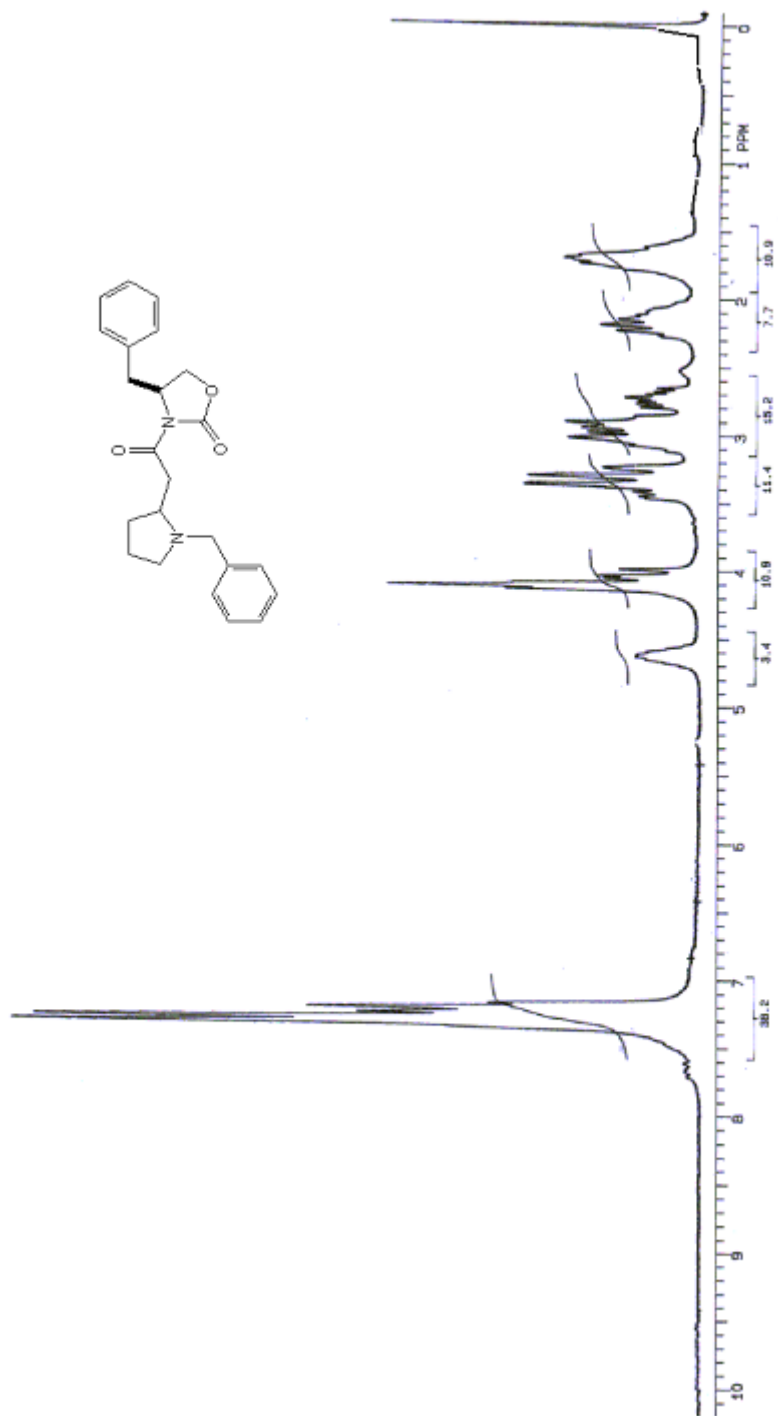
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **131b**.



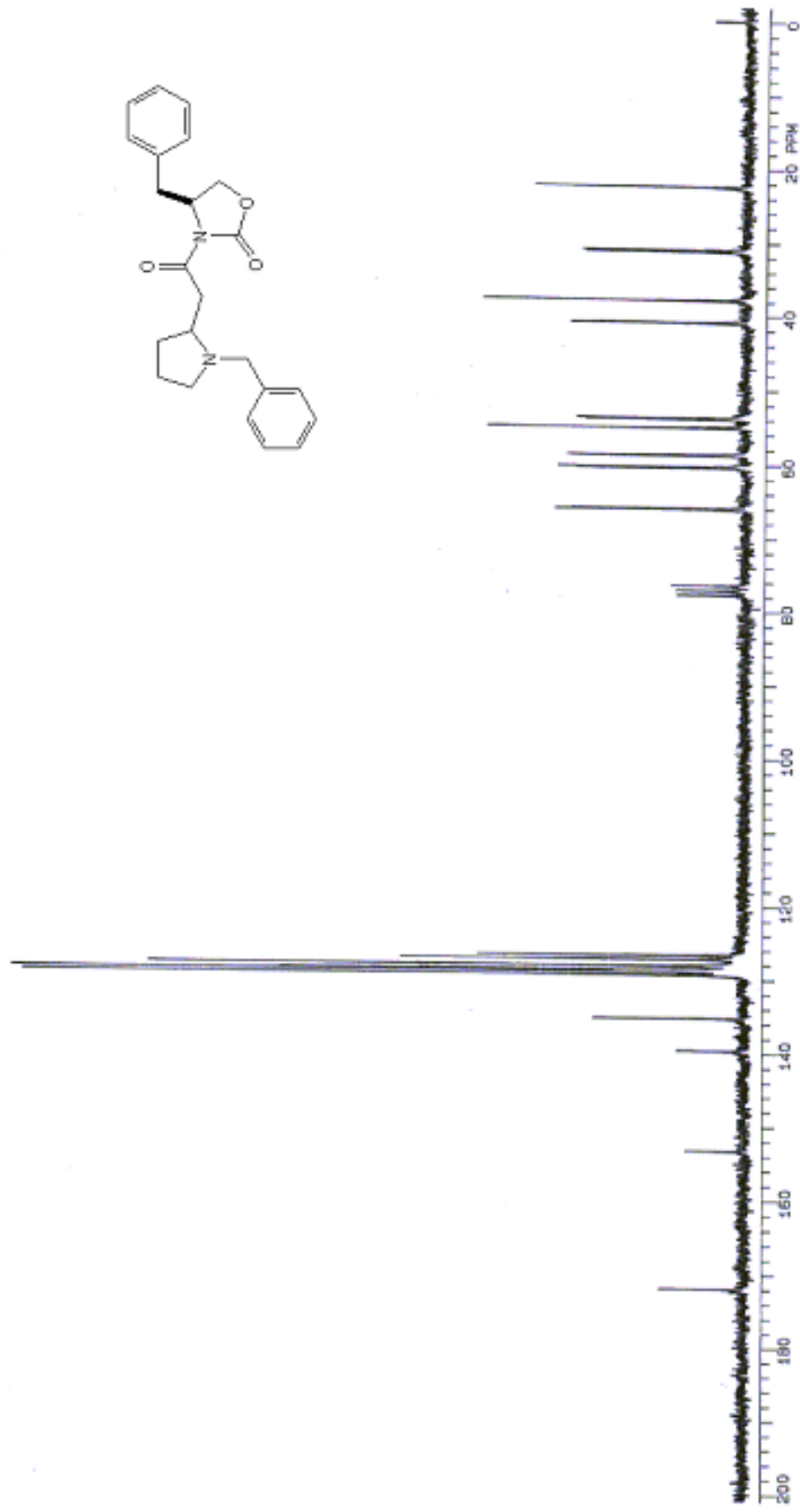
Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz) de 131b.



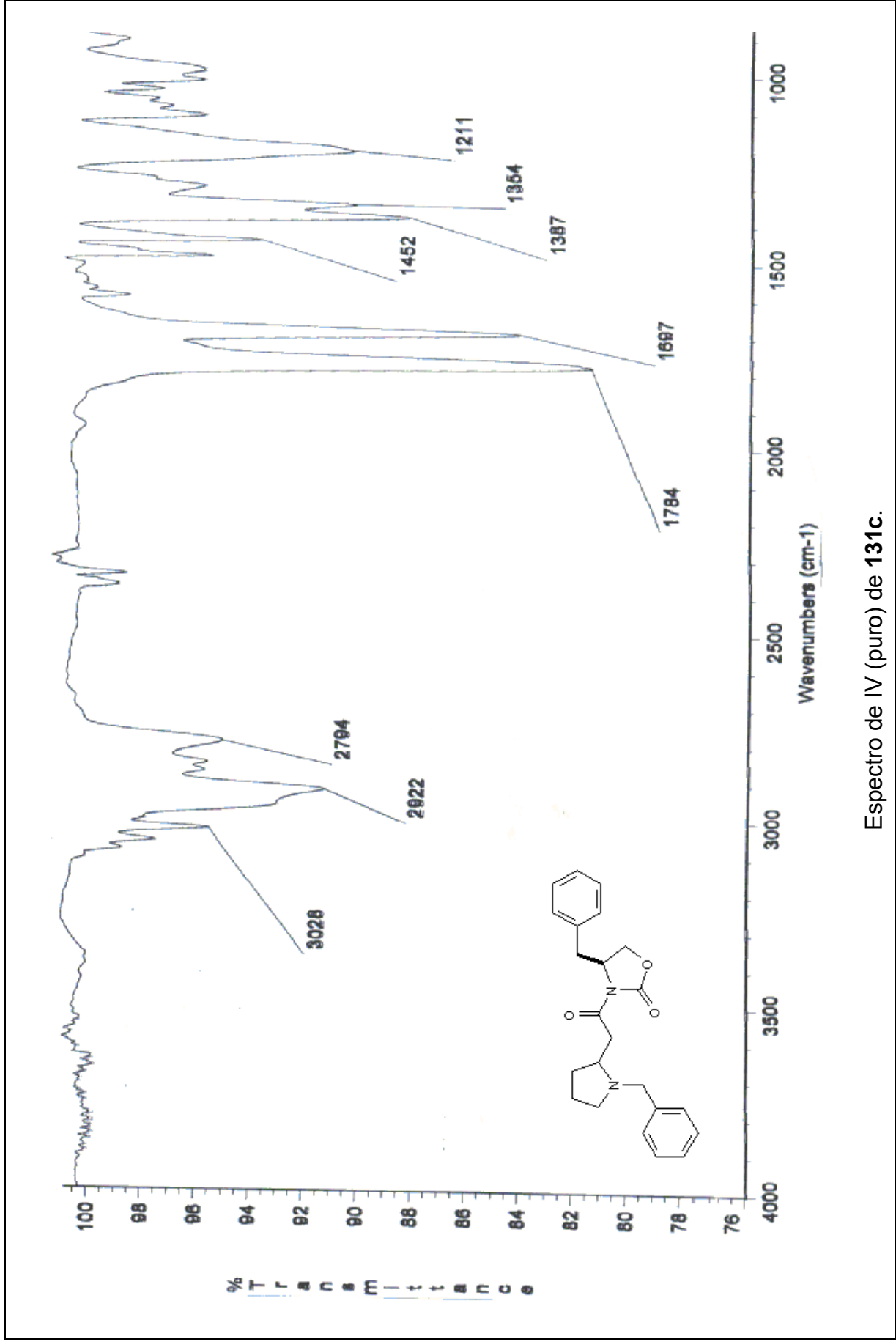
Espectro de IV (puro) de 131b.



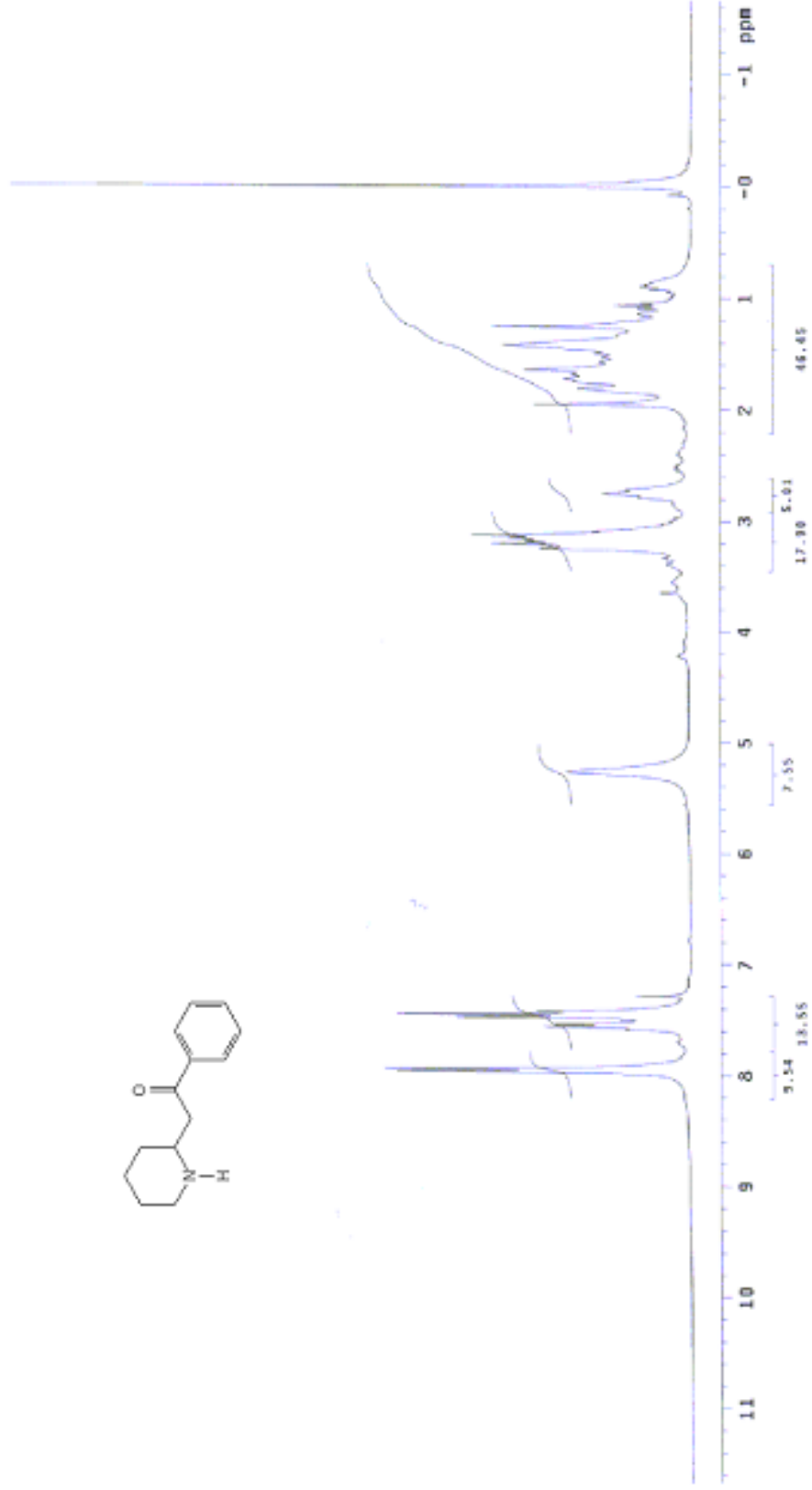
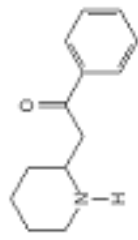
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) de **131c**.



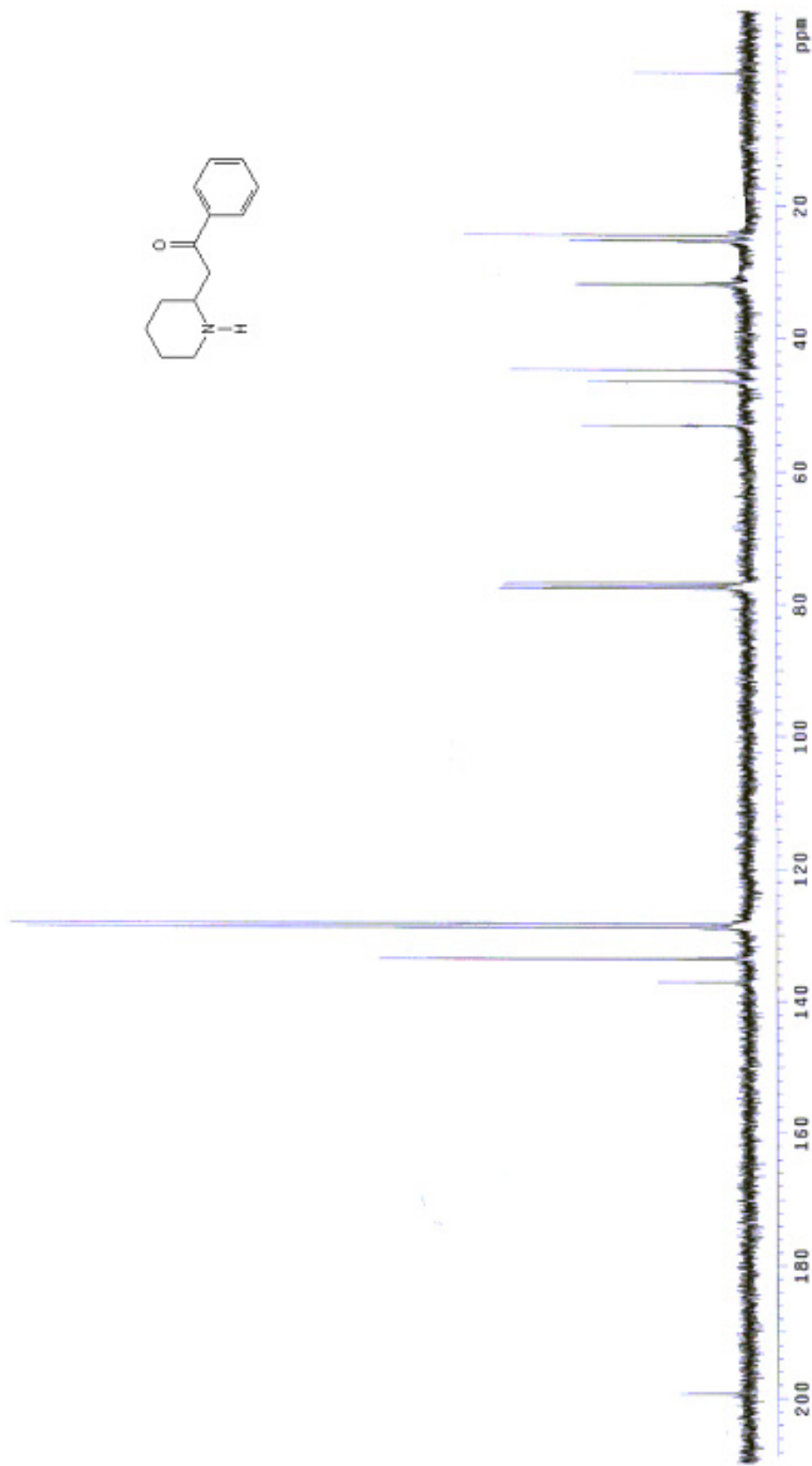
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) de 131c.



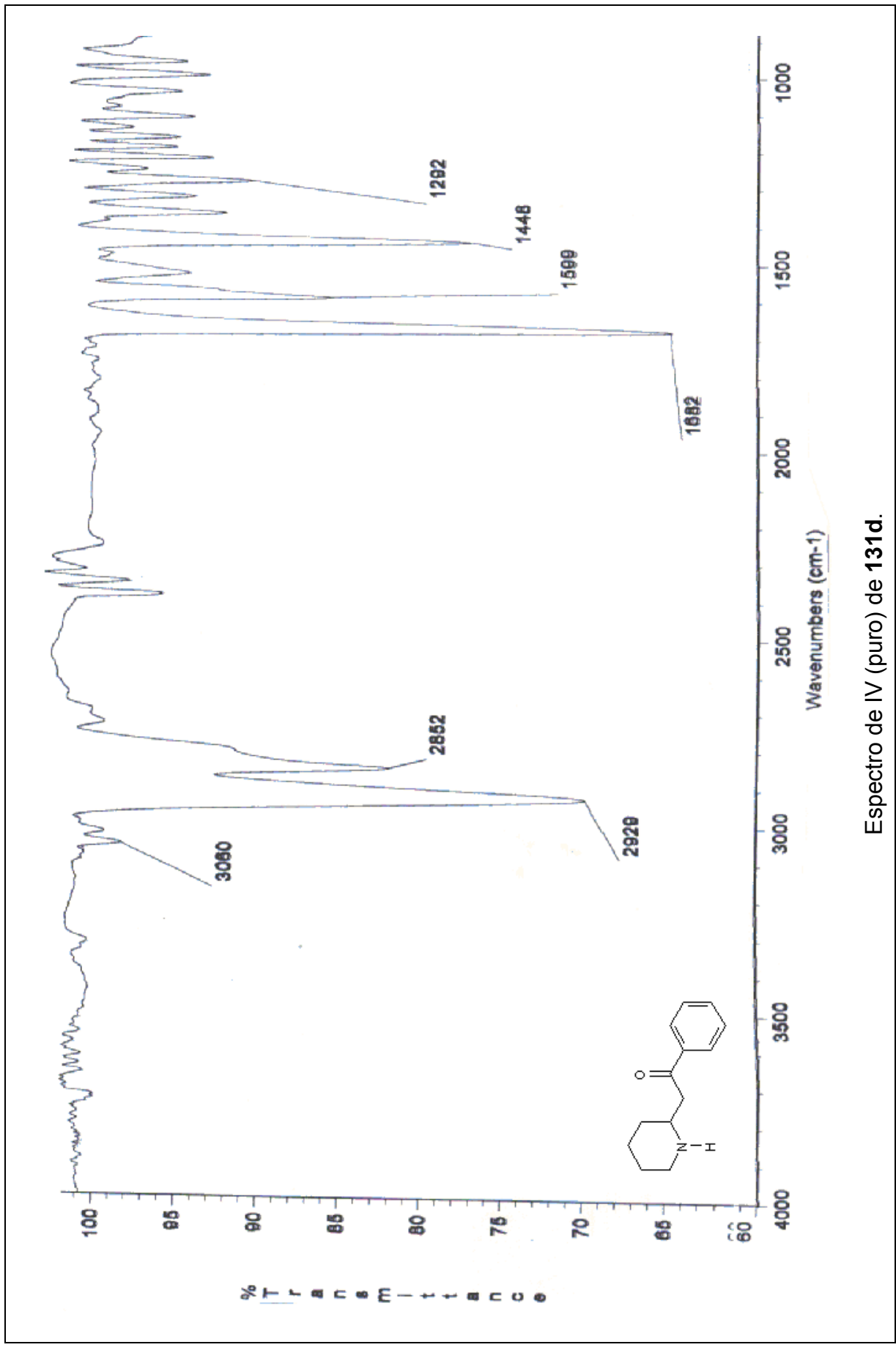
Espectro de IV (puro) de 131c.



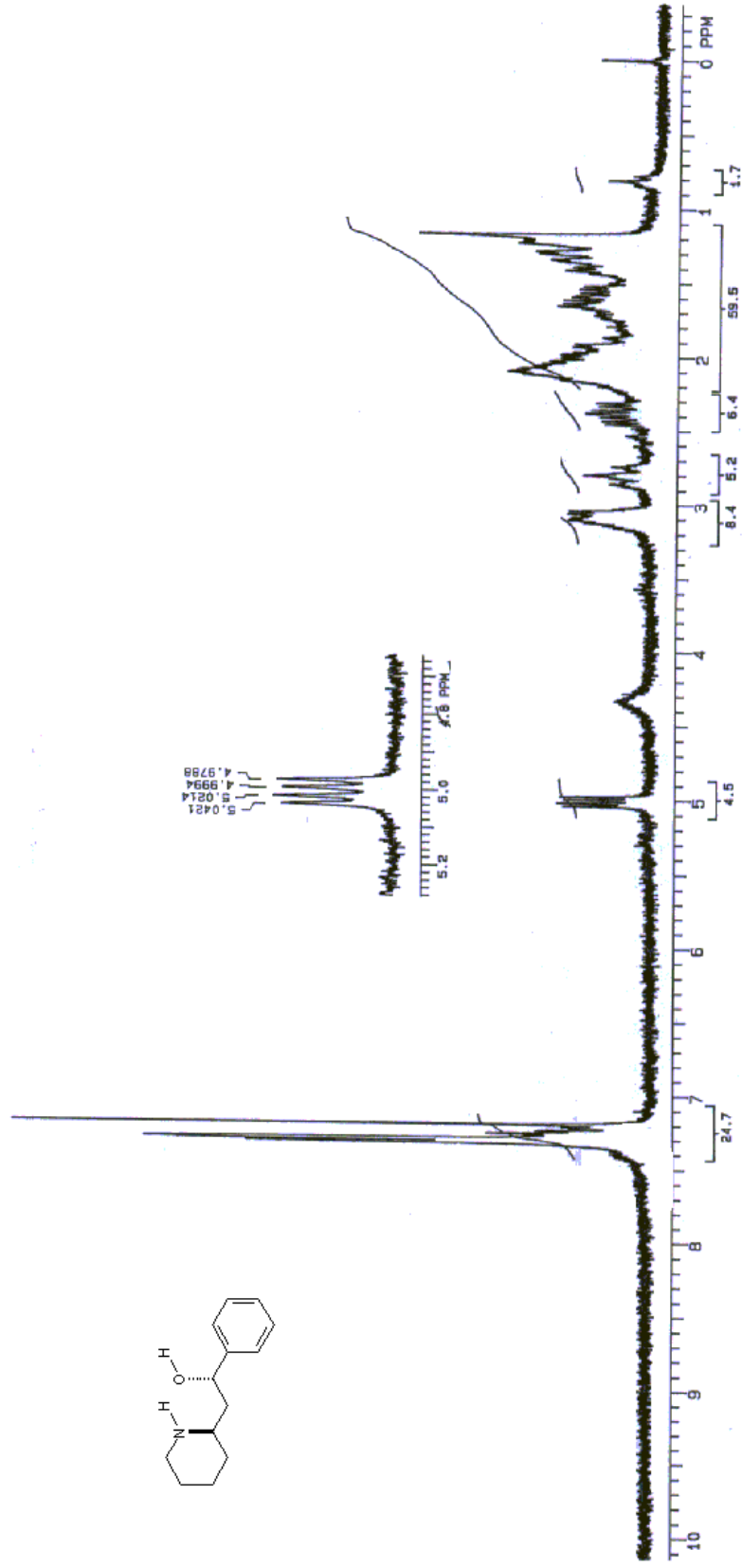
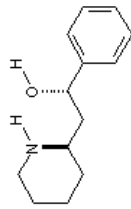
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **131d**.



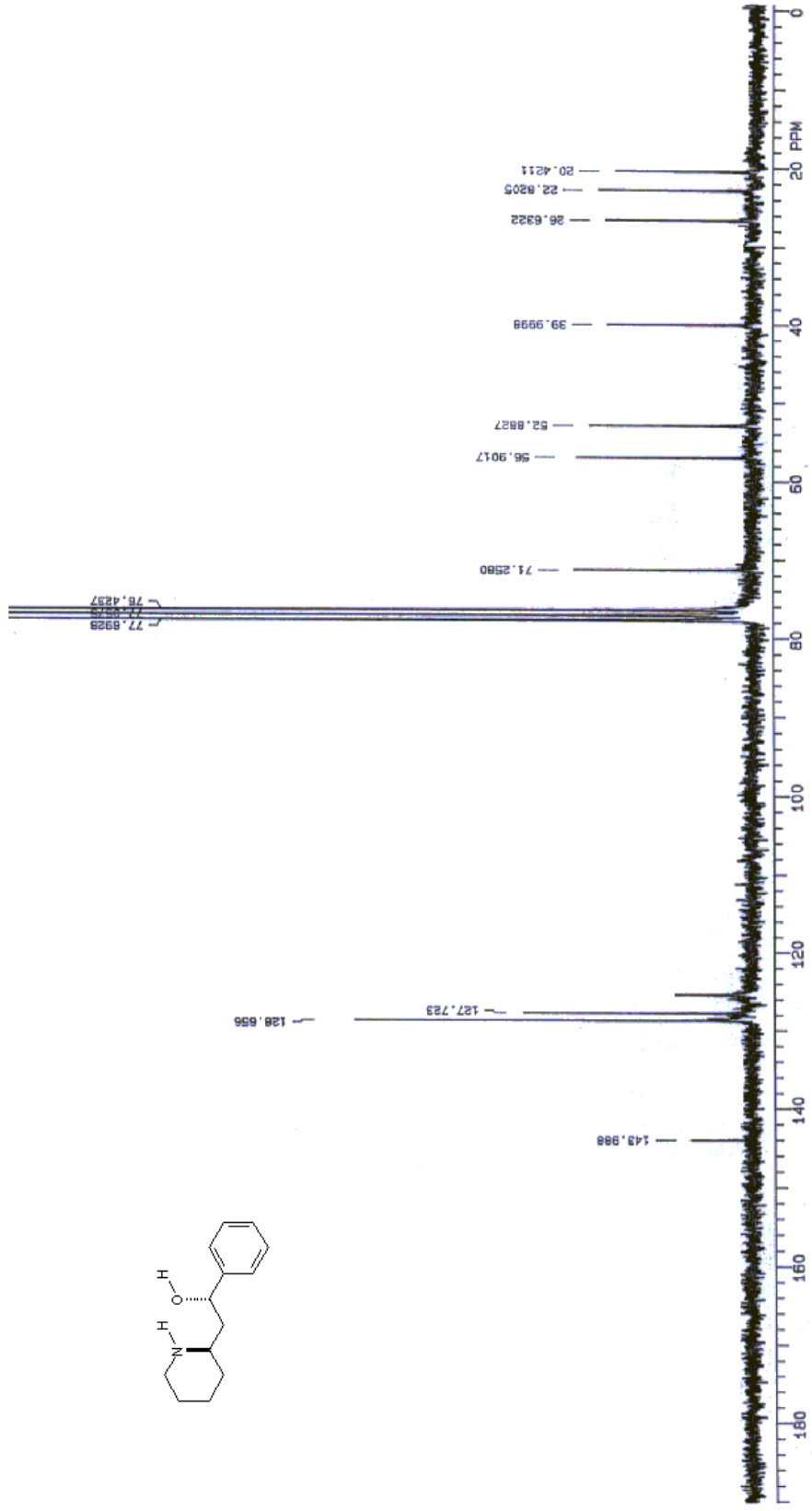
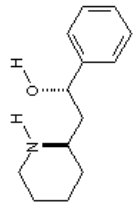
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 131d.



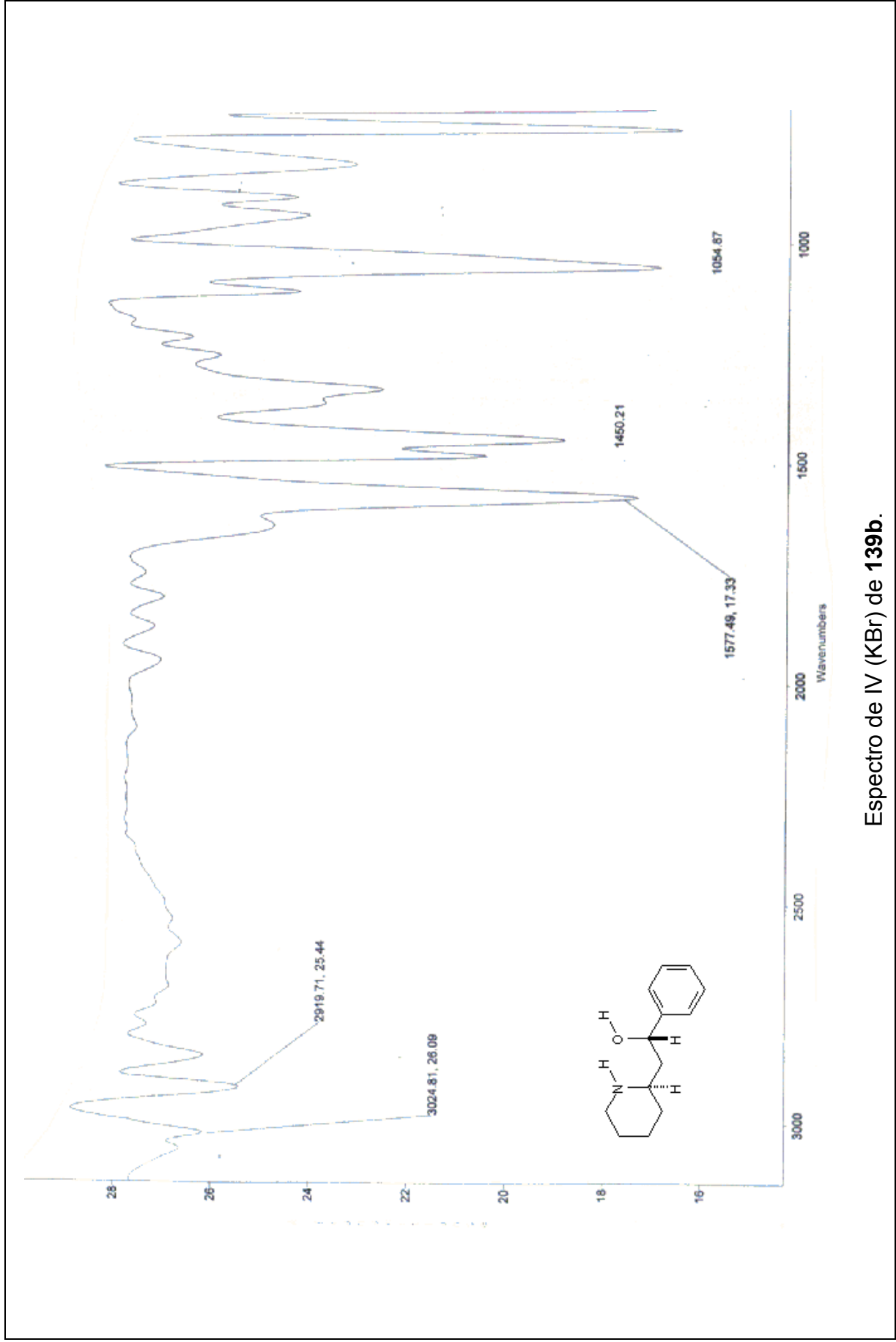
Espectro de IV (puro) de 131d.



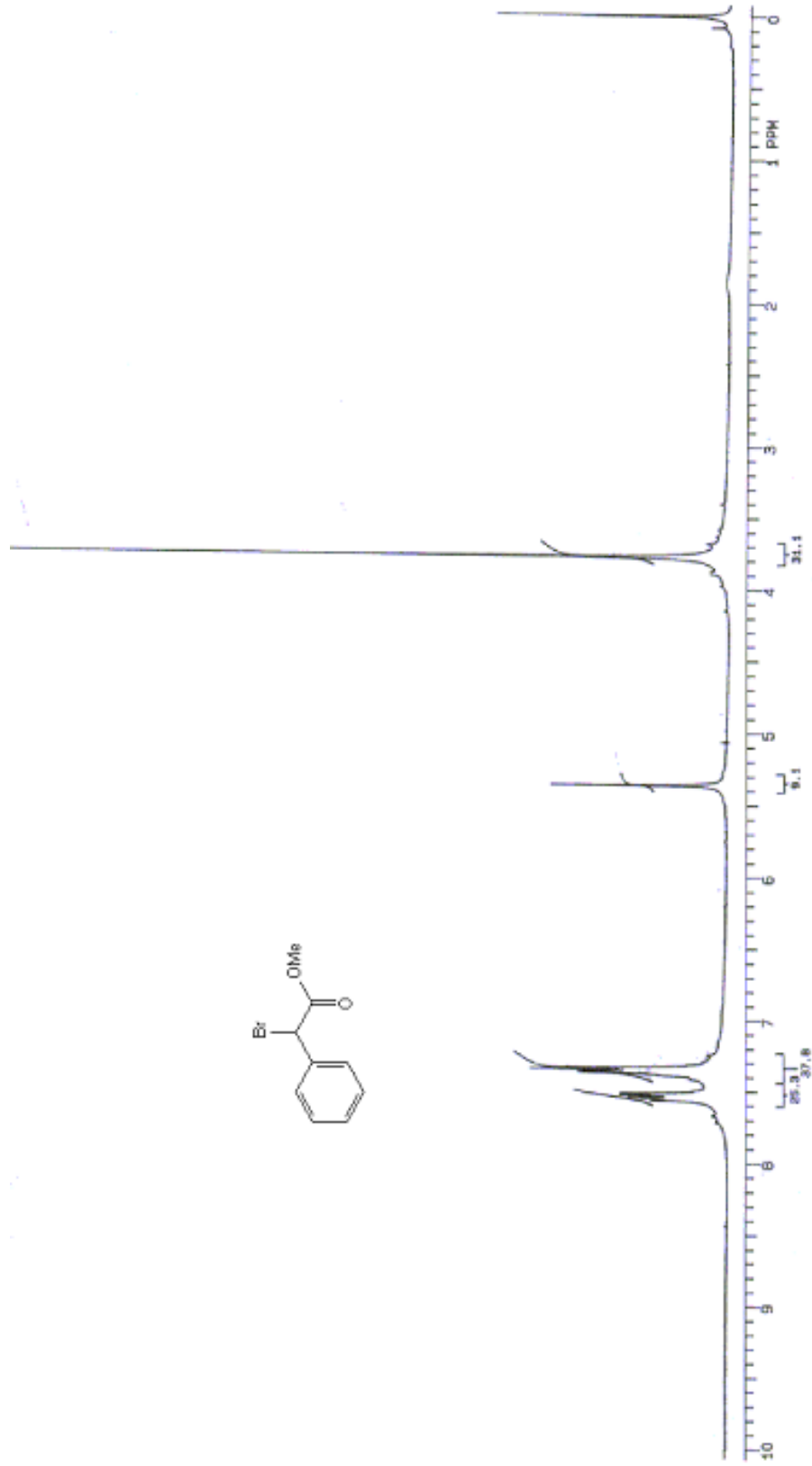
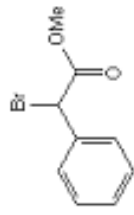
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) de **139b**.



Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) de **139b**.



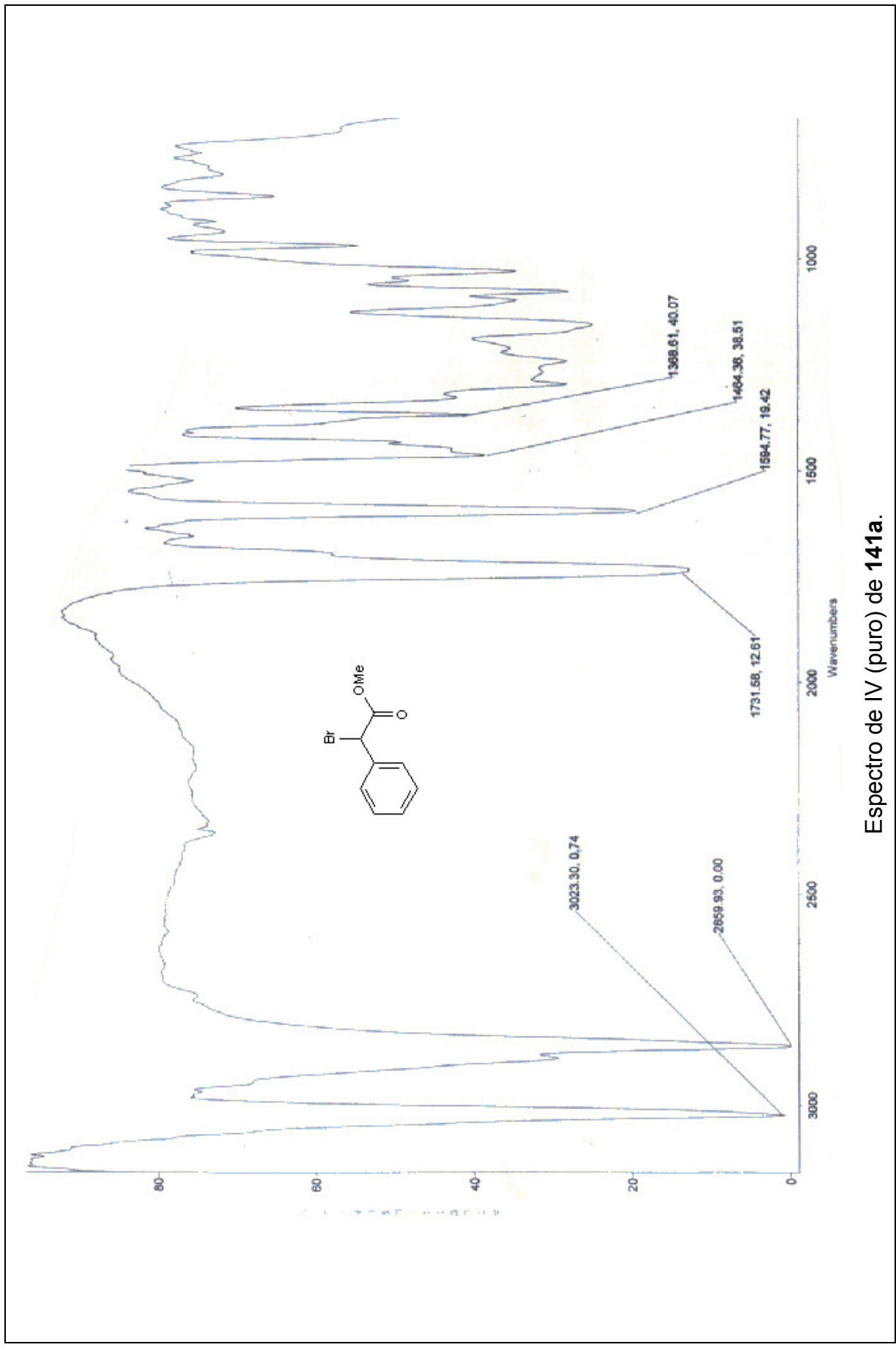
Espectro de IV (KBr) de 139b.



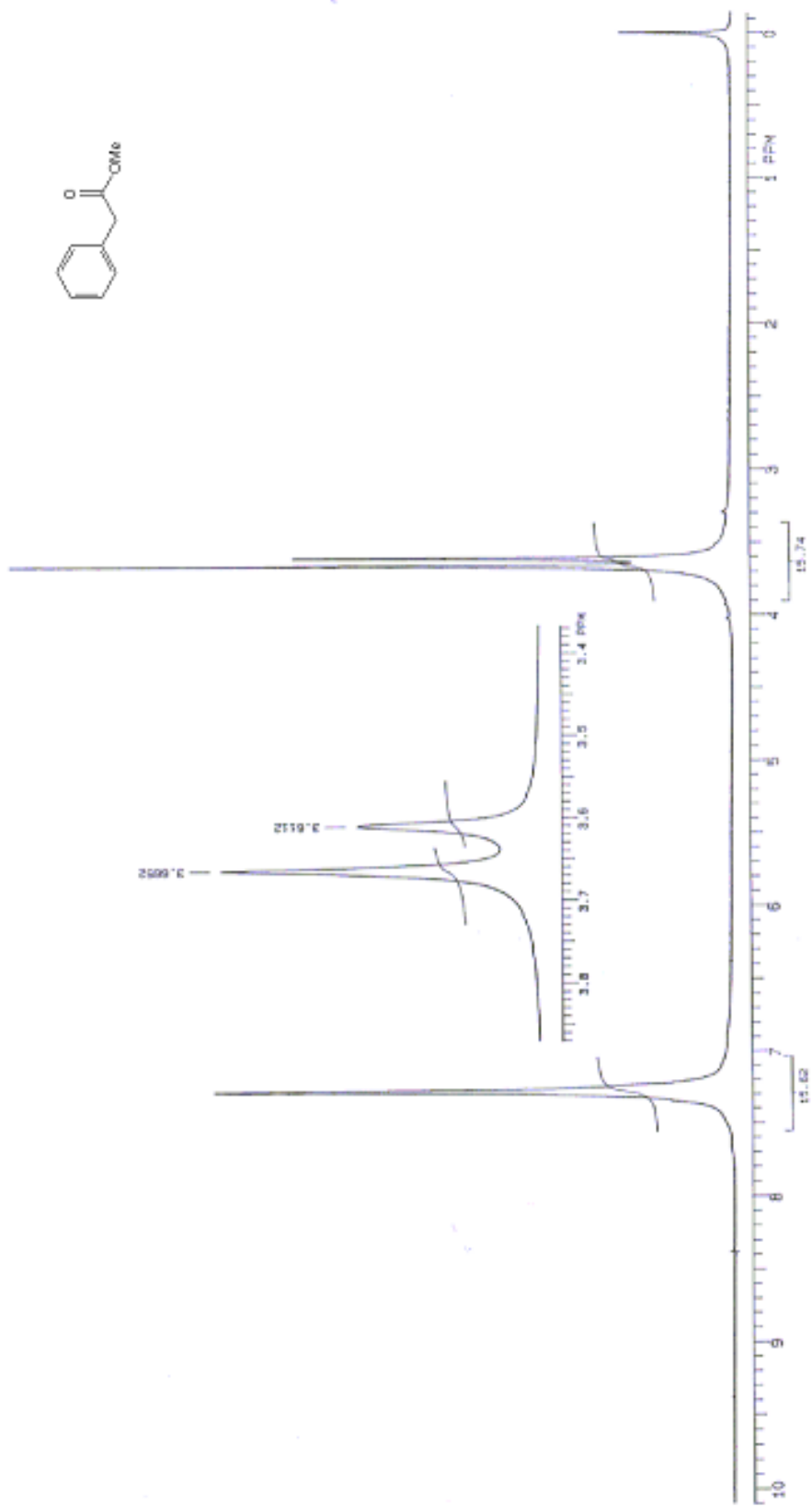
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) de **141a**.



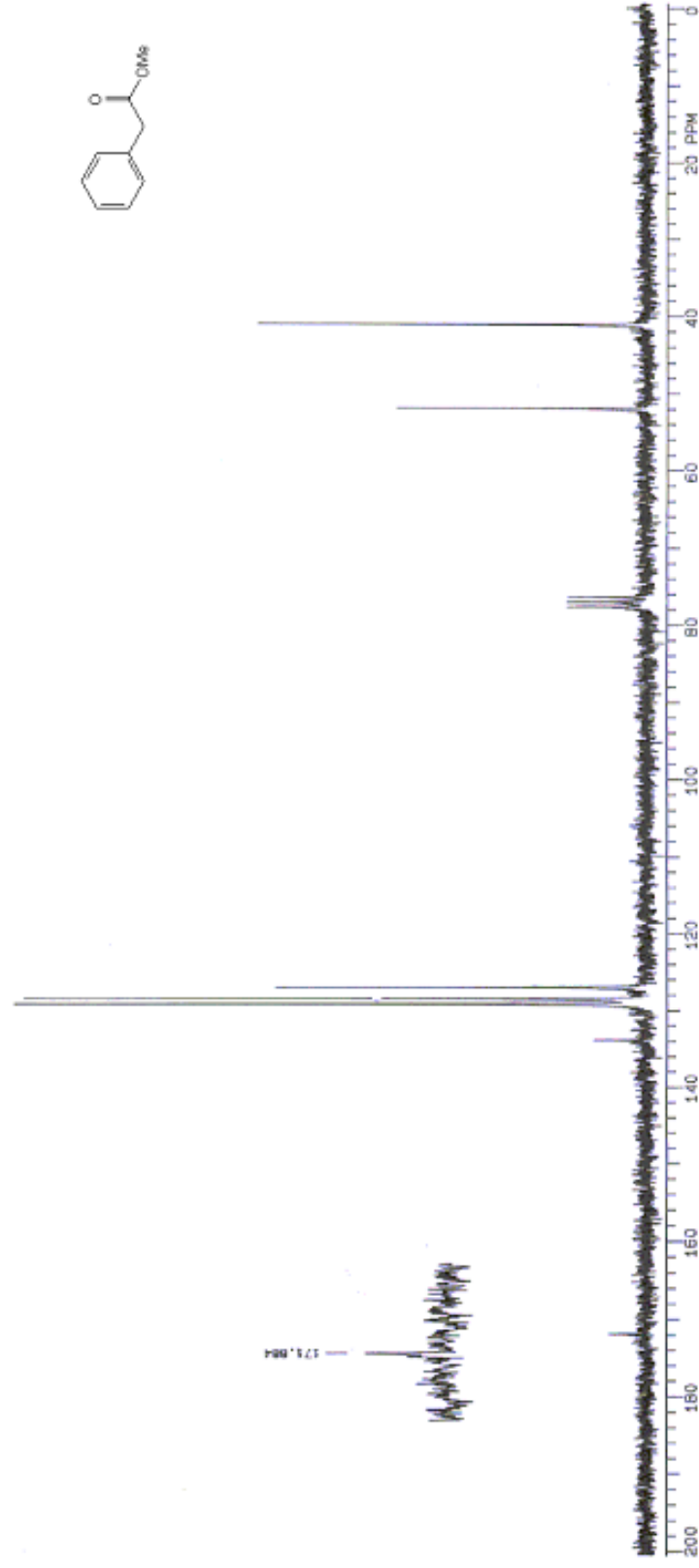
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 50 MHz) de **141a**.



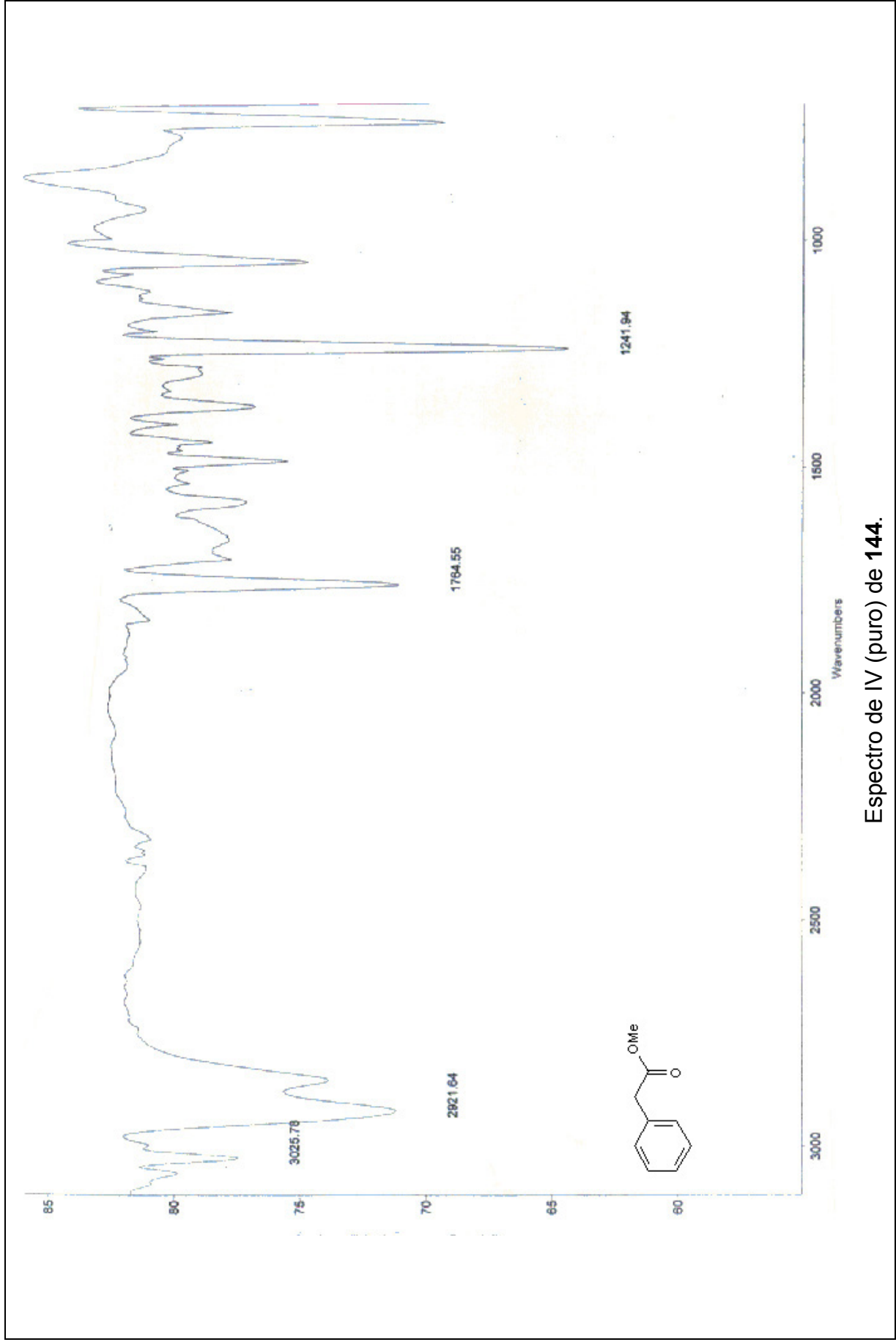
Espectro de IV (puro) de 141a.



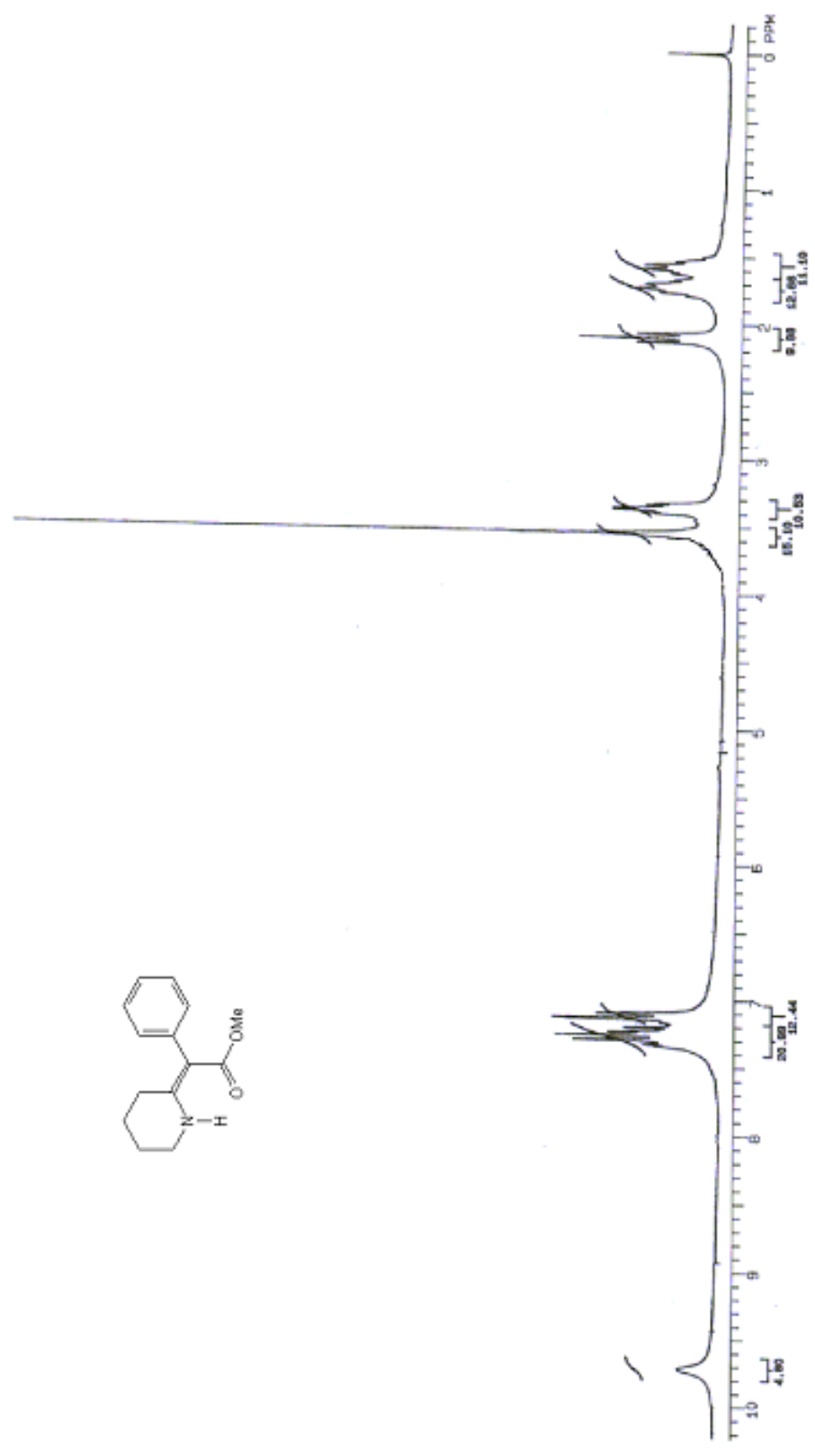
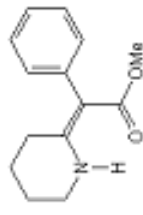
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) de **144**.



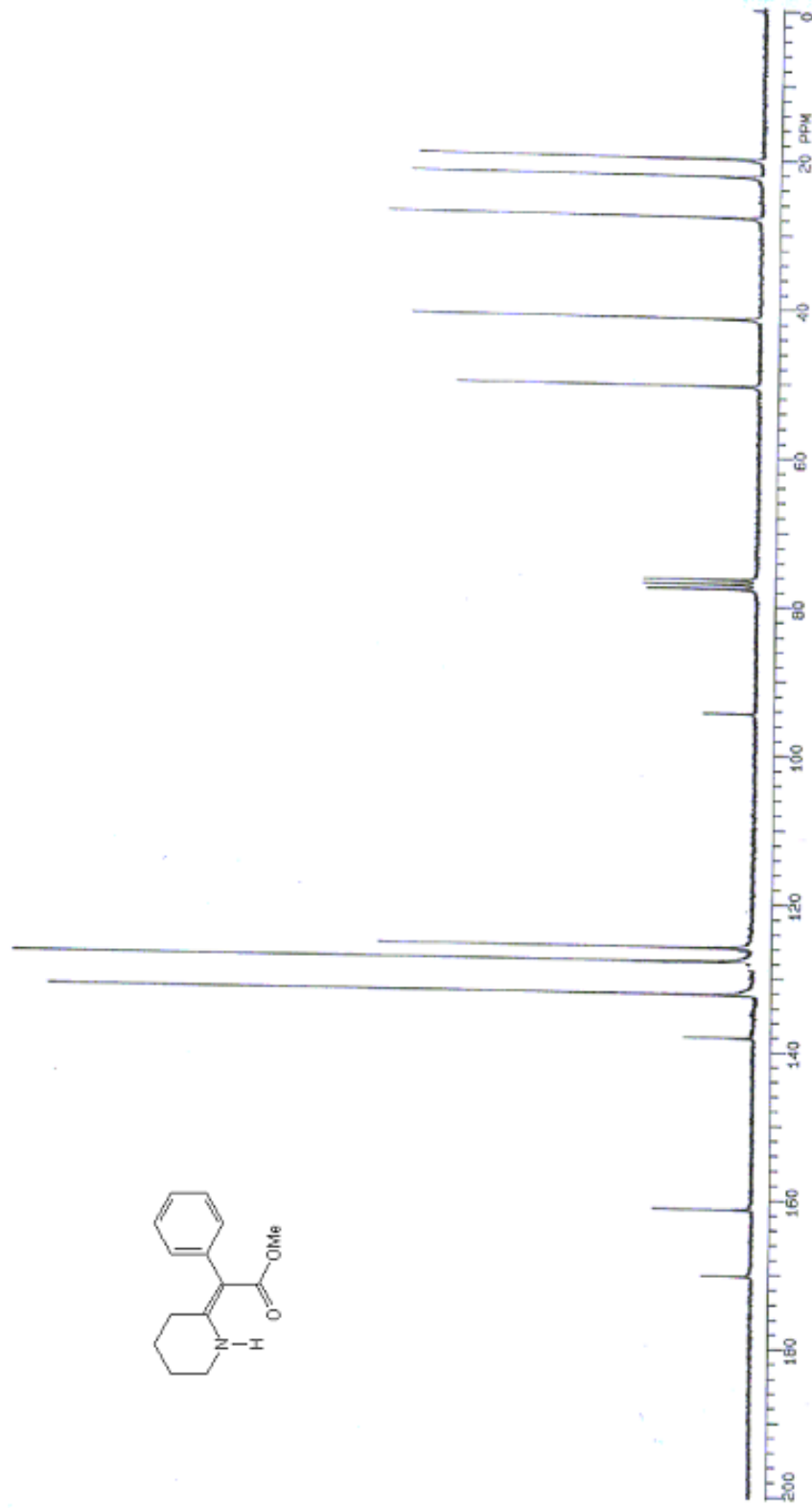
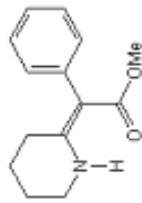
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 50 MHz) de **144**.



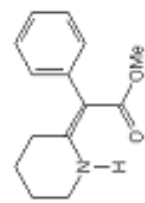
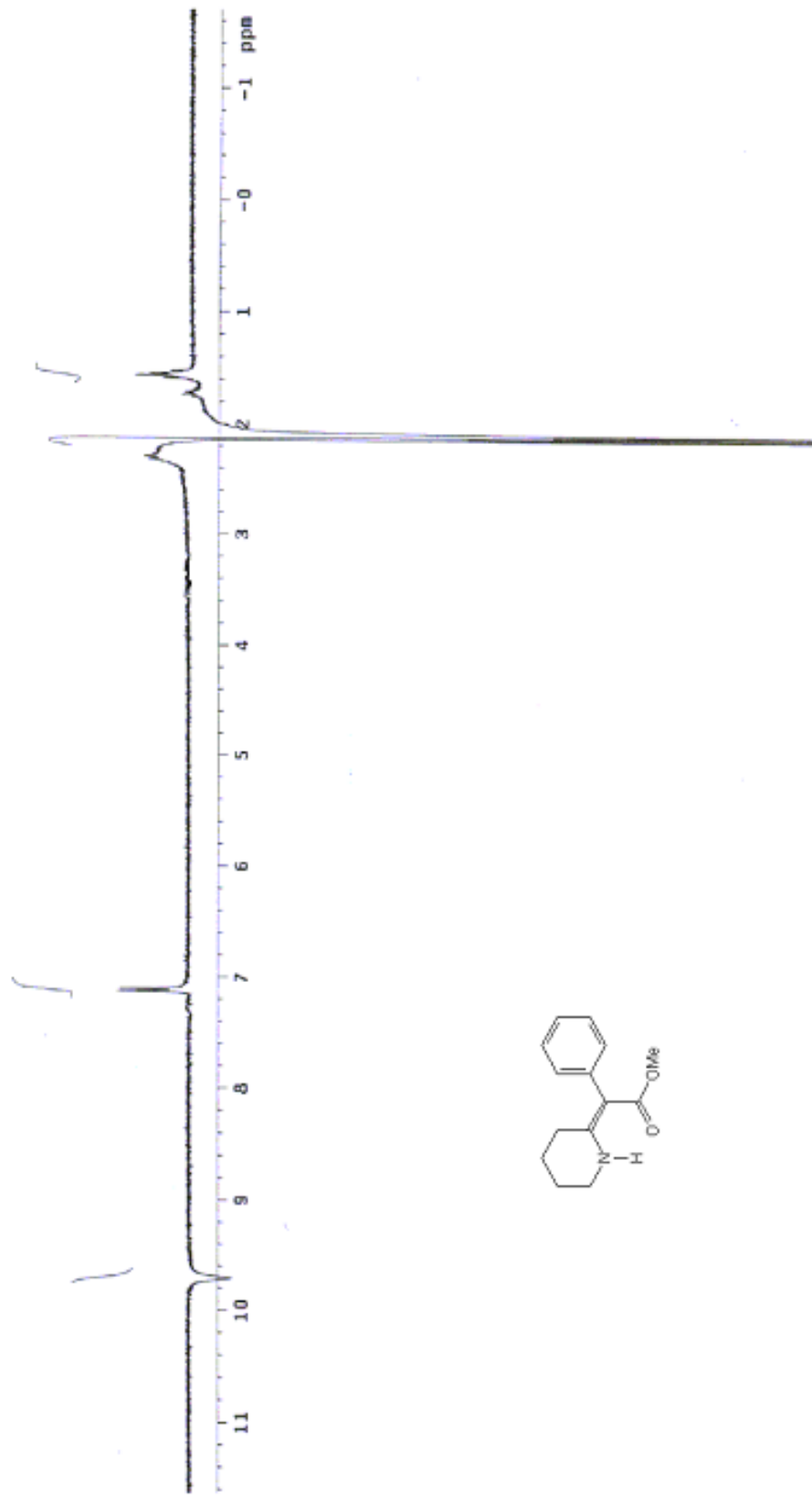
Espectro de IV (puro) de 144.



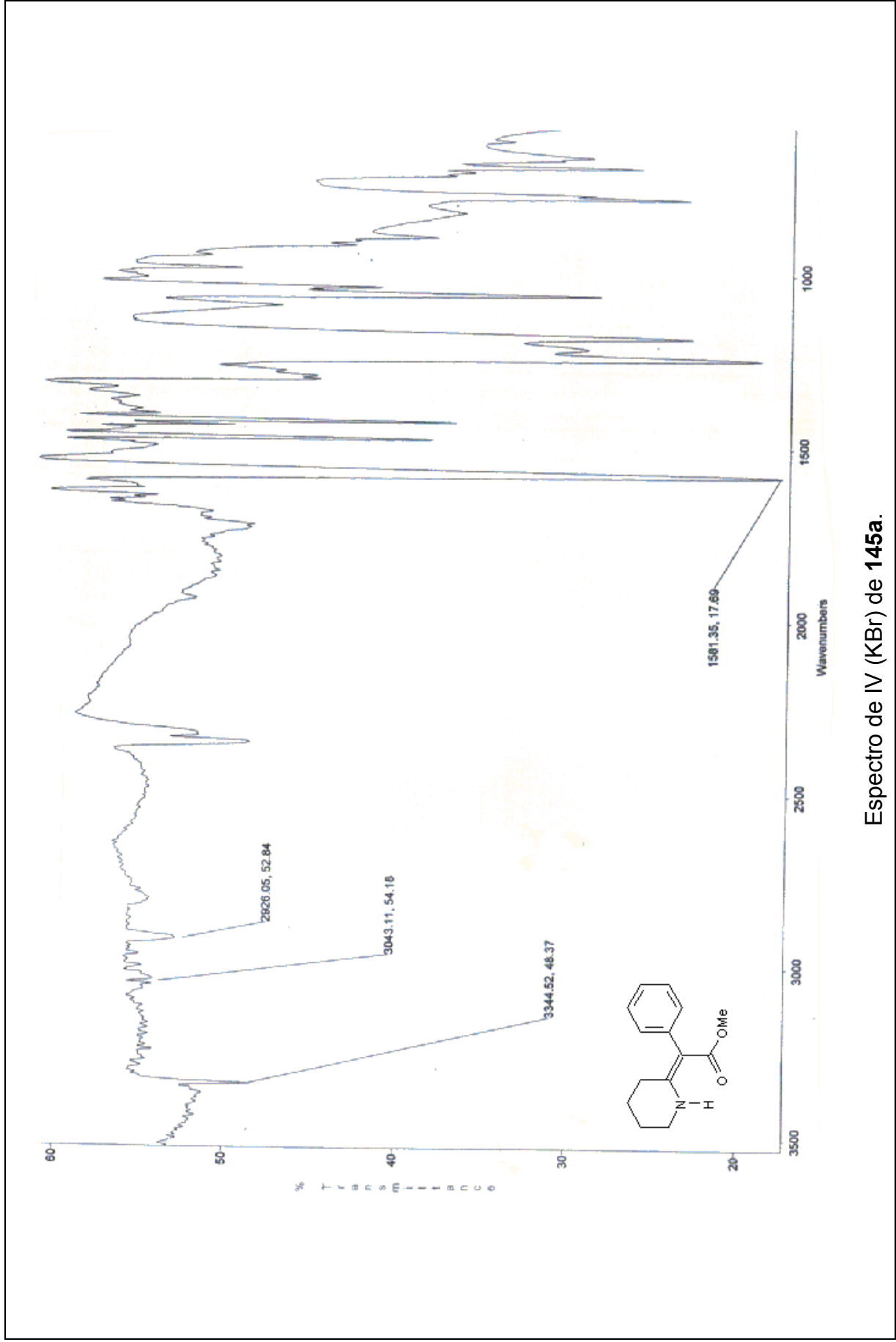
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) de **145a**.



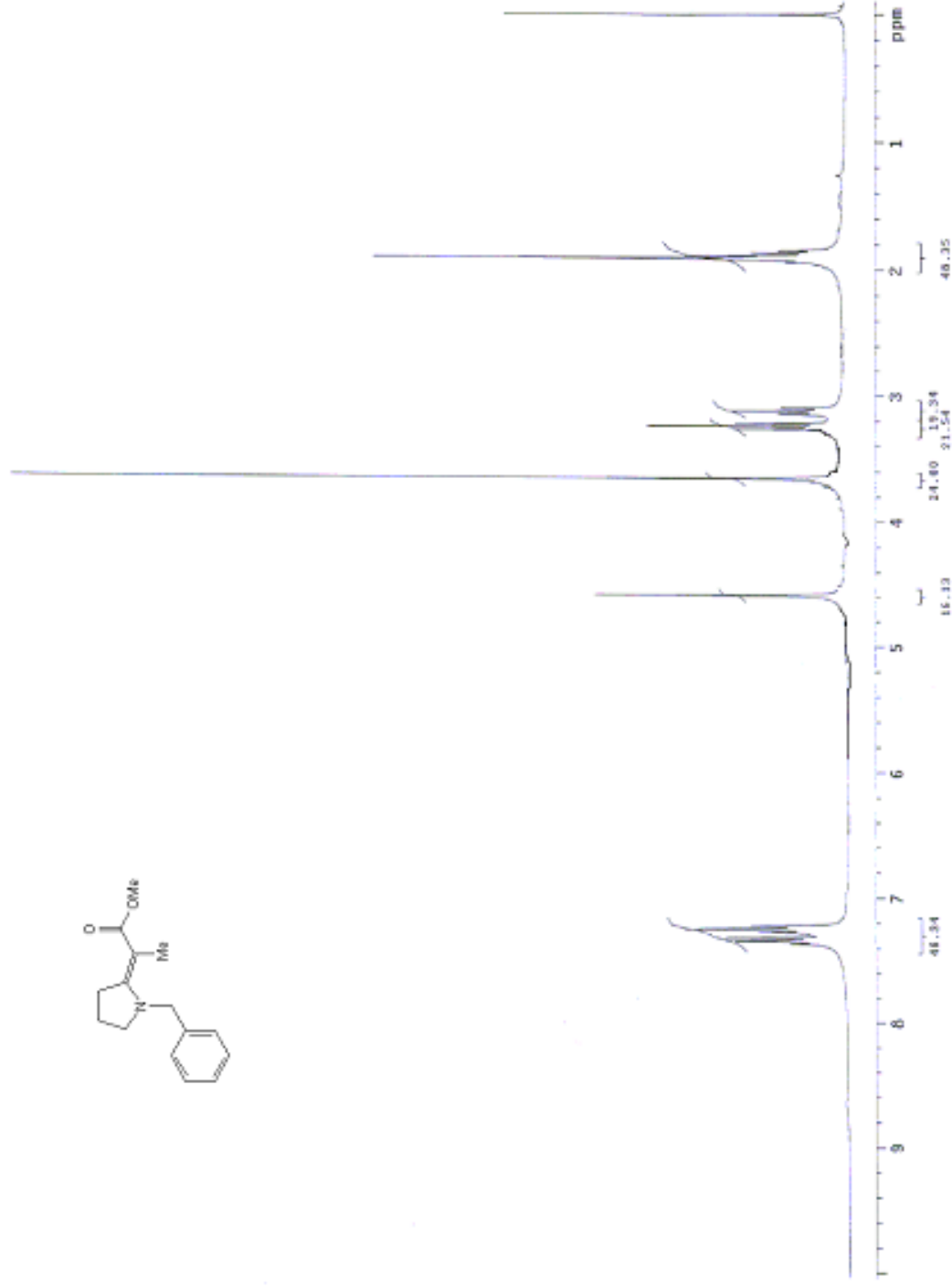
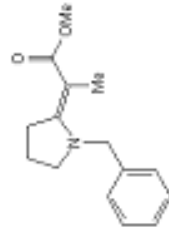
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) de **145a**.



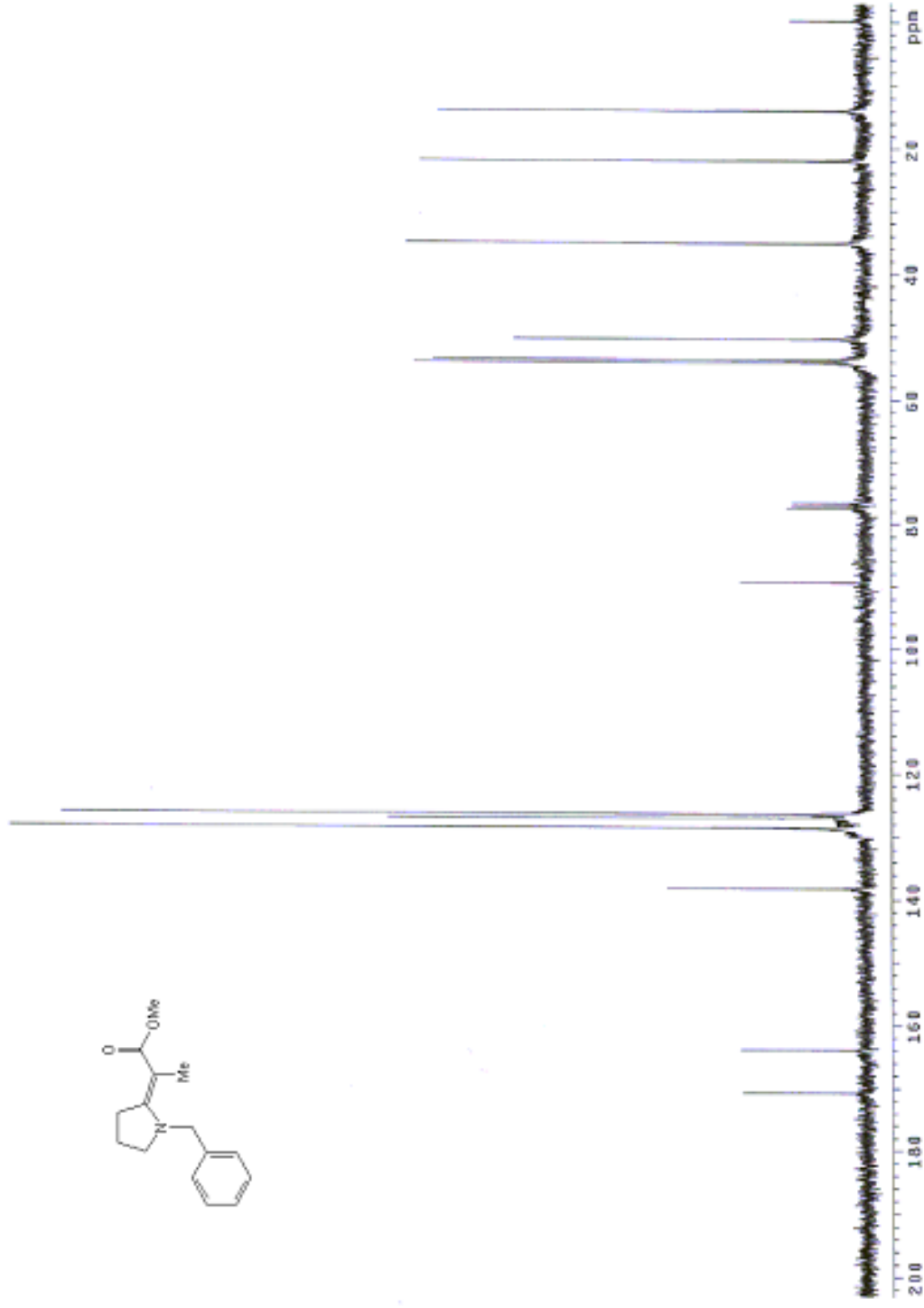
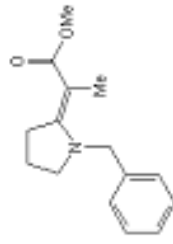
Espectro do Experimento de cycle NOE (CDCl₃) de **145a**.



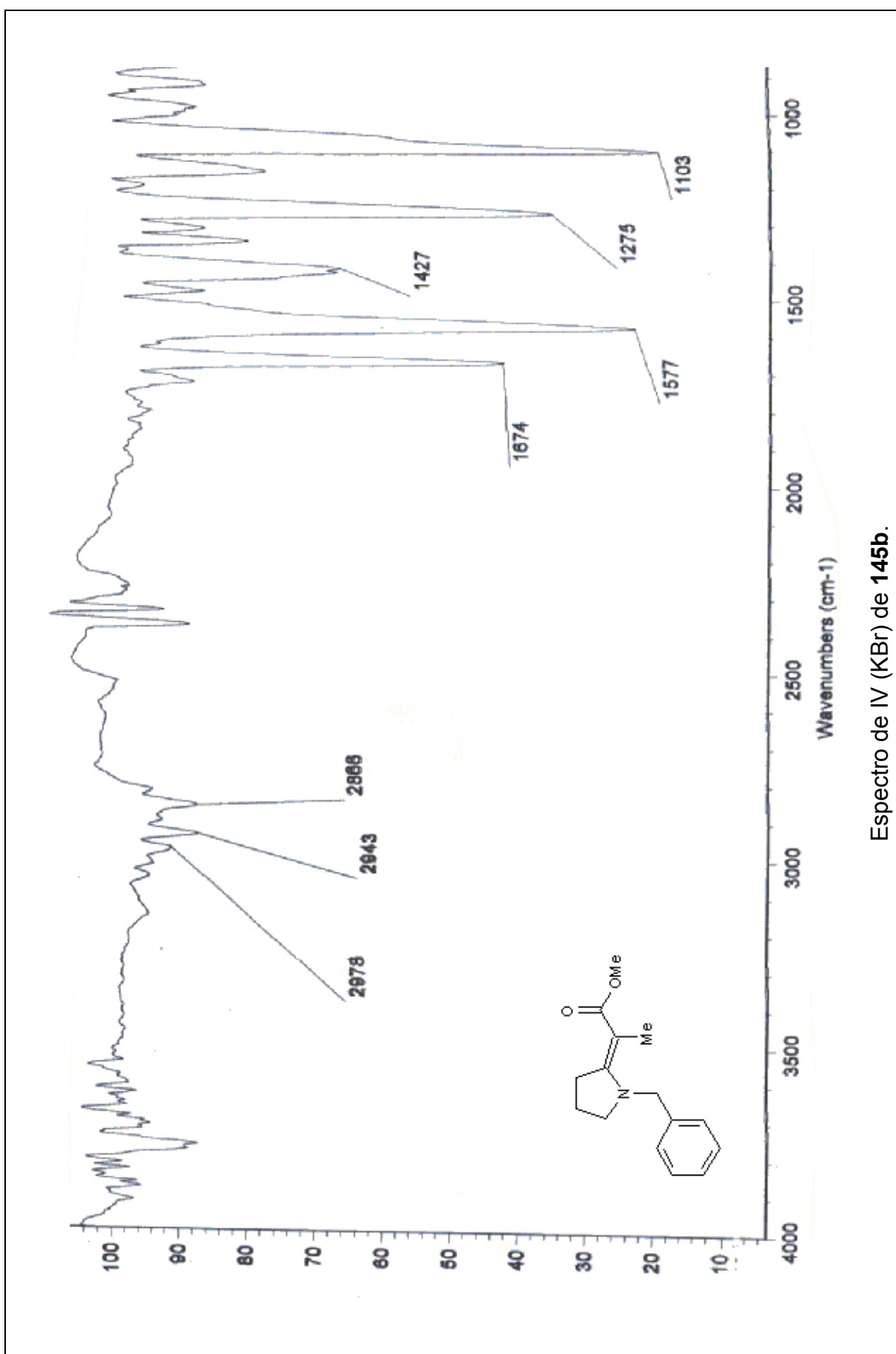
Espectro de IV (KBr) de 145a.



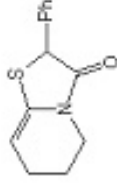
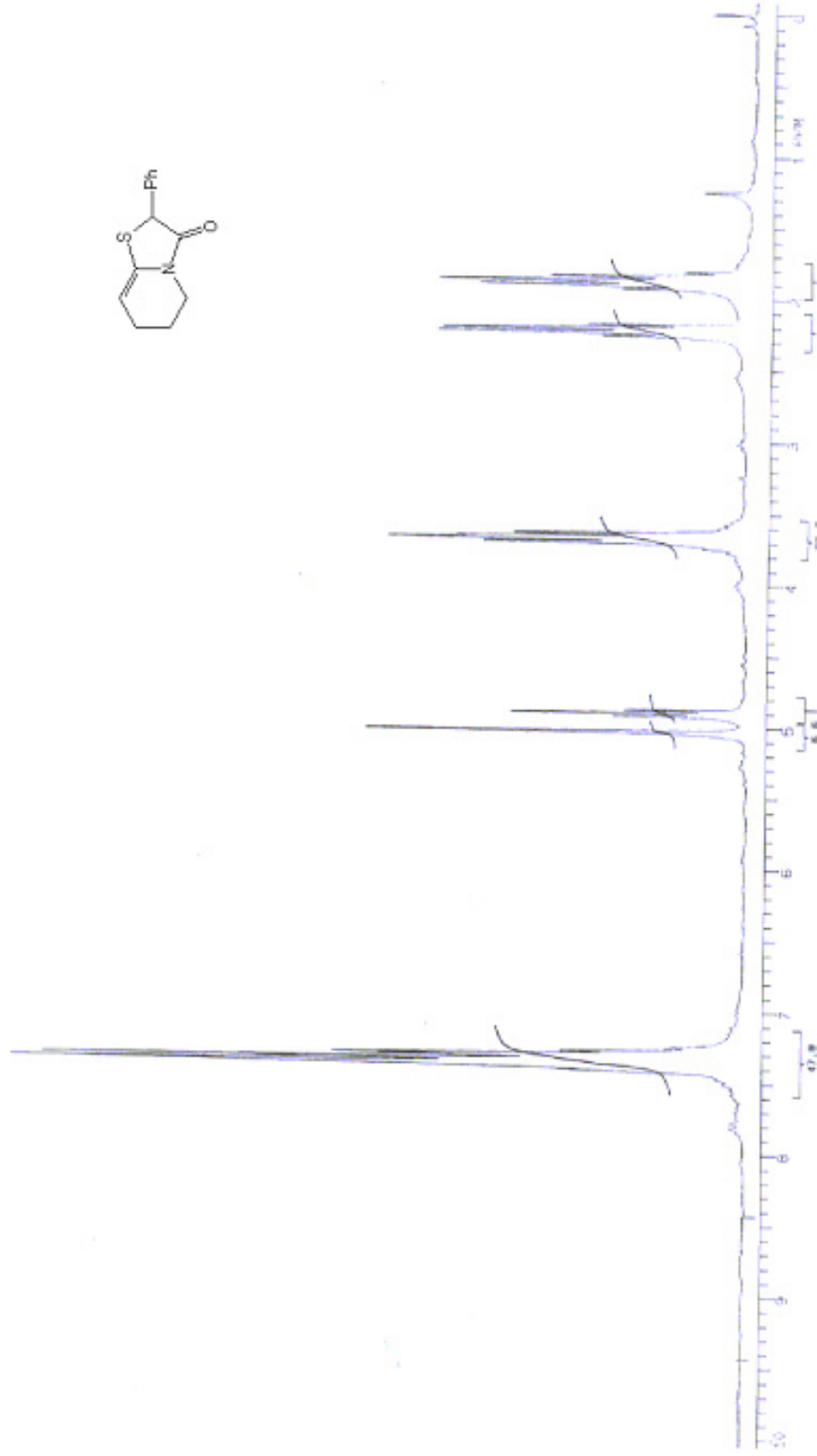
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) de **145b**.



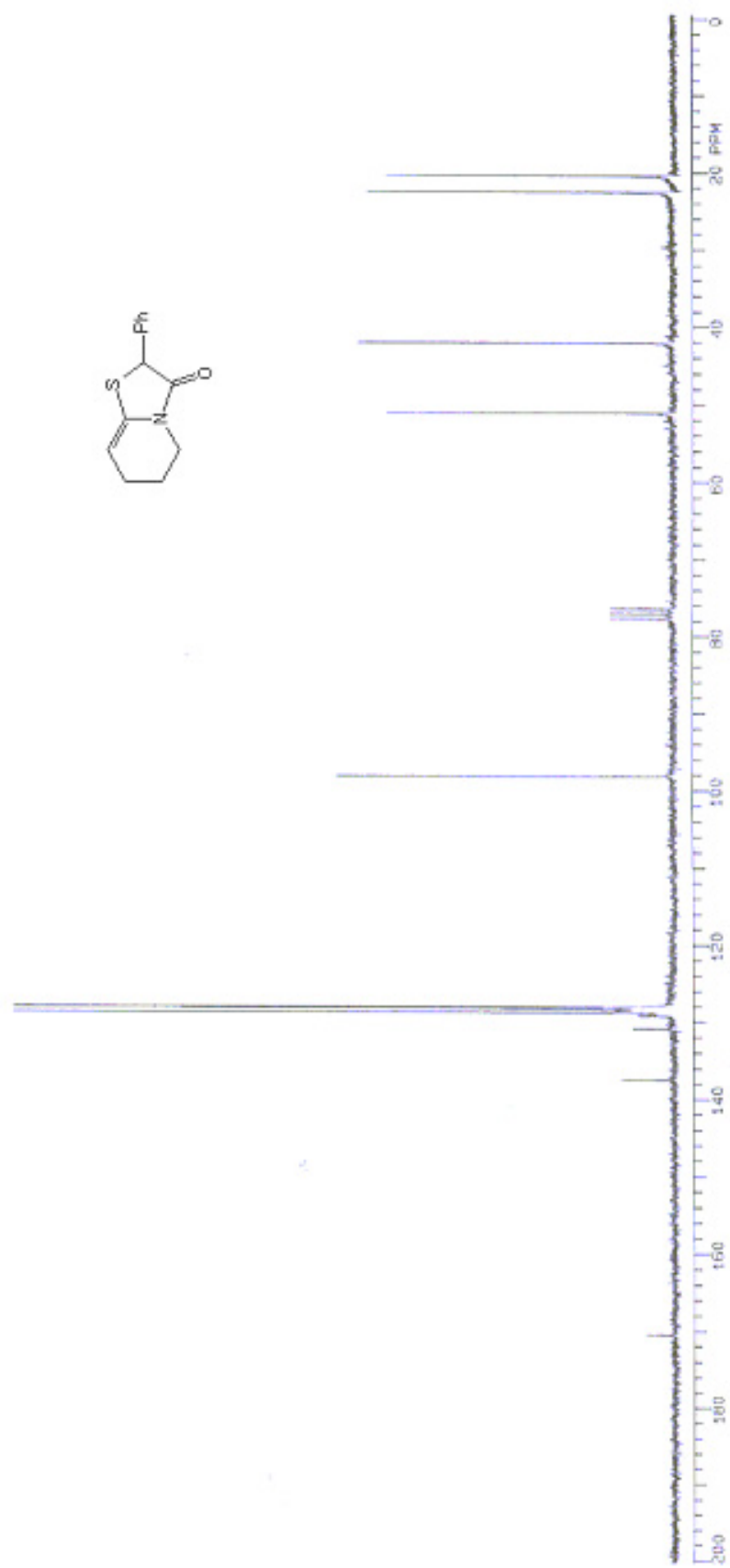
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **145b**.



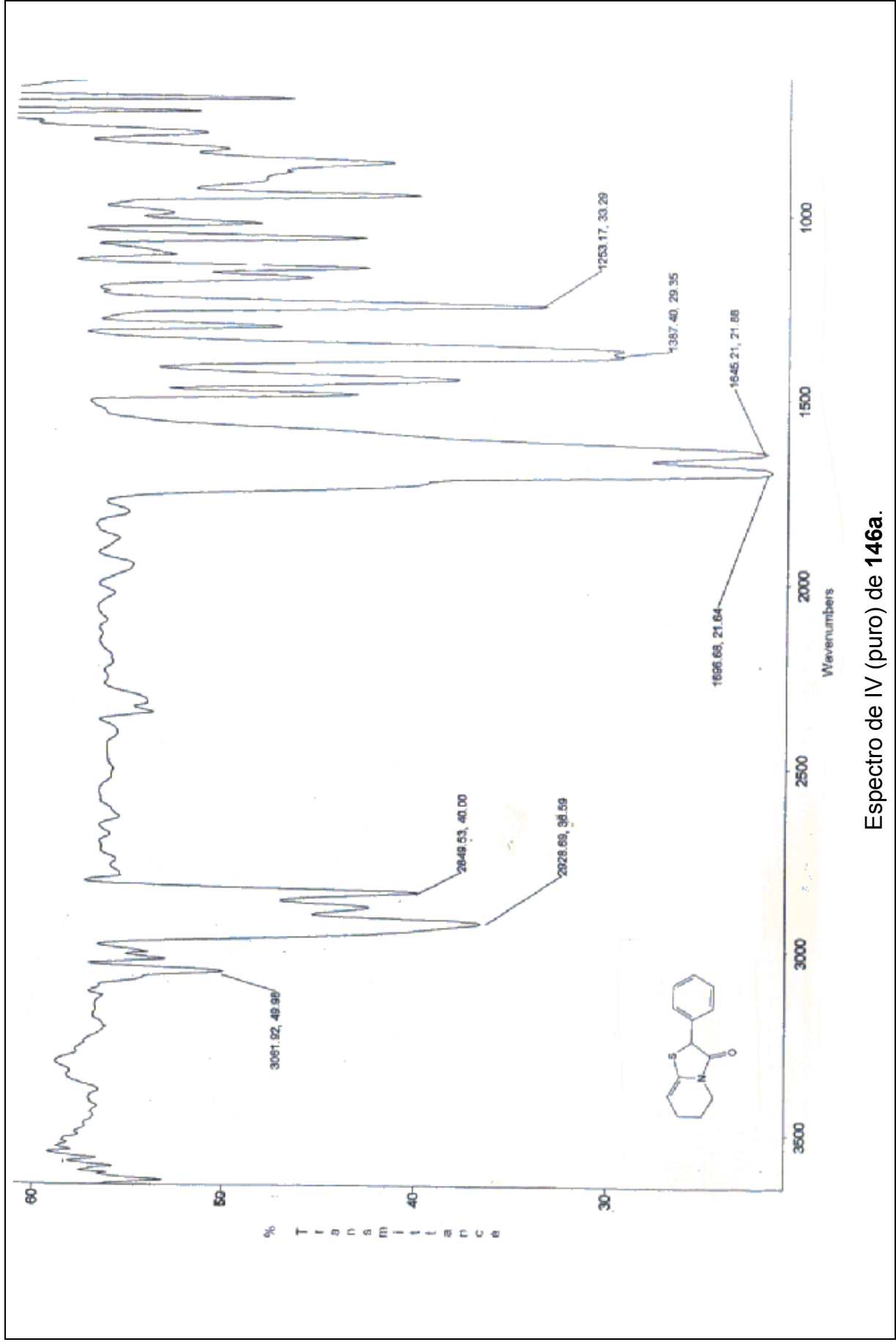
Espectro de IV (KBr) de 145b.



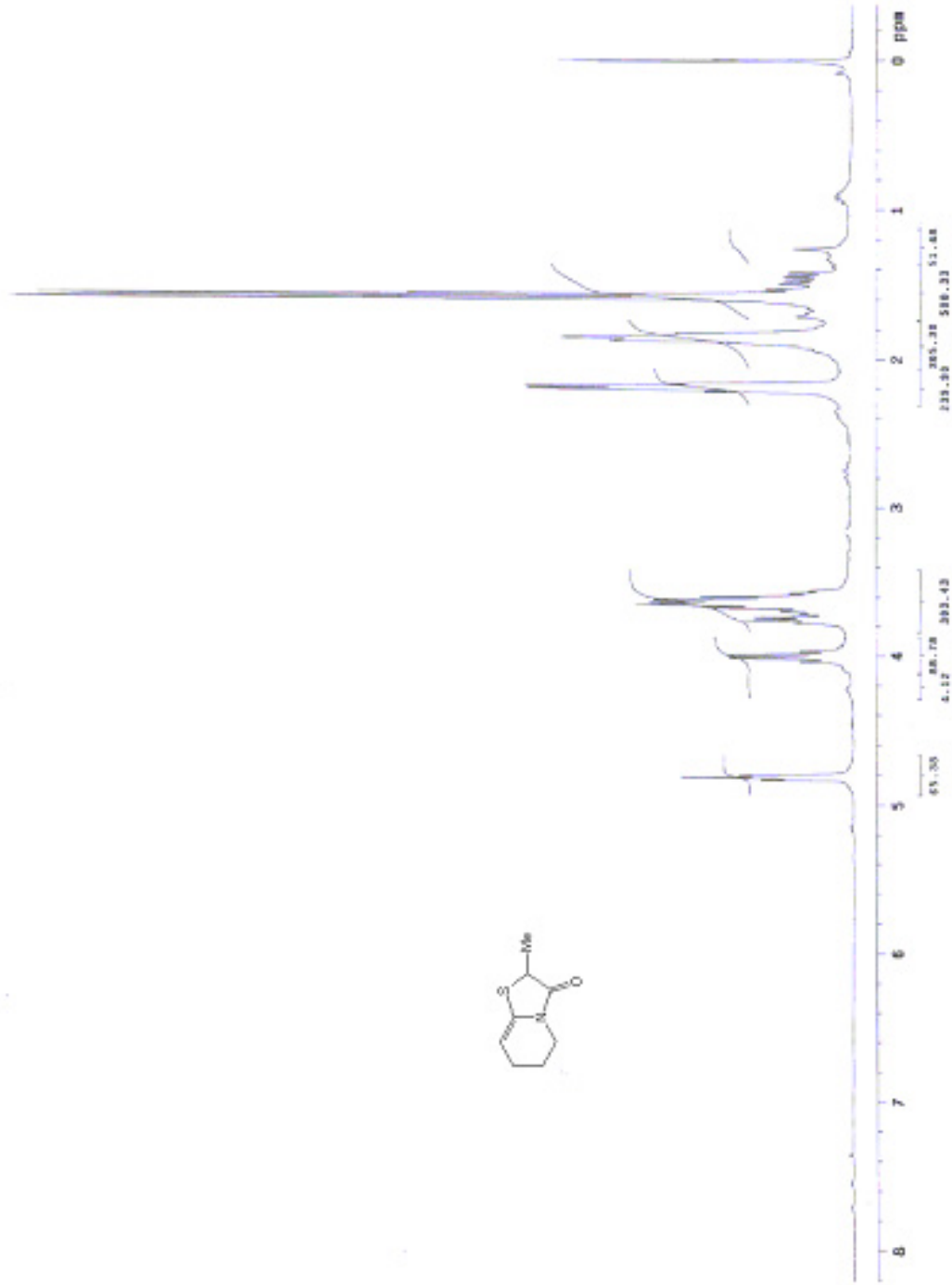
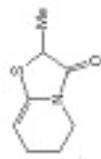
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) de **146a**.



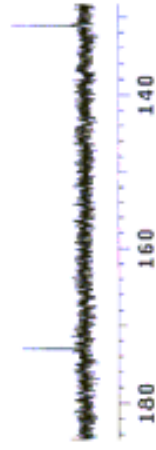
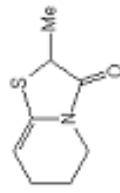
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) de **146a**.



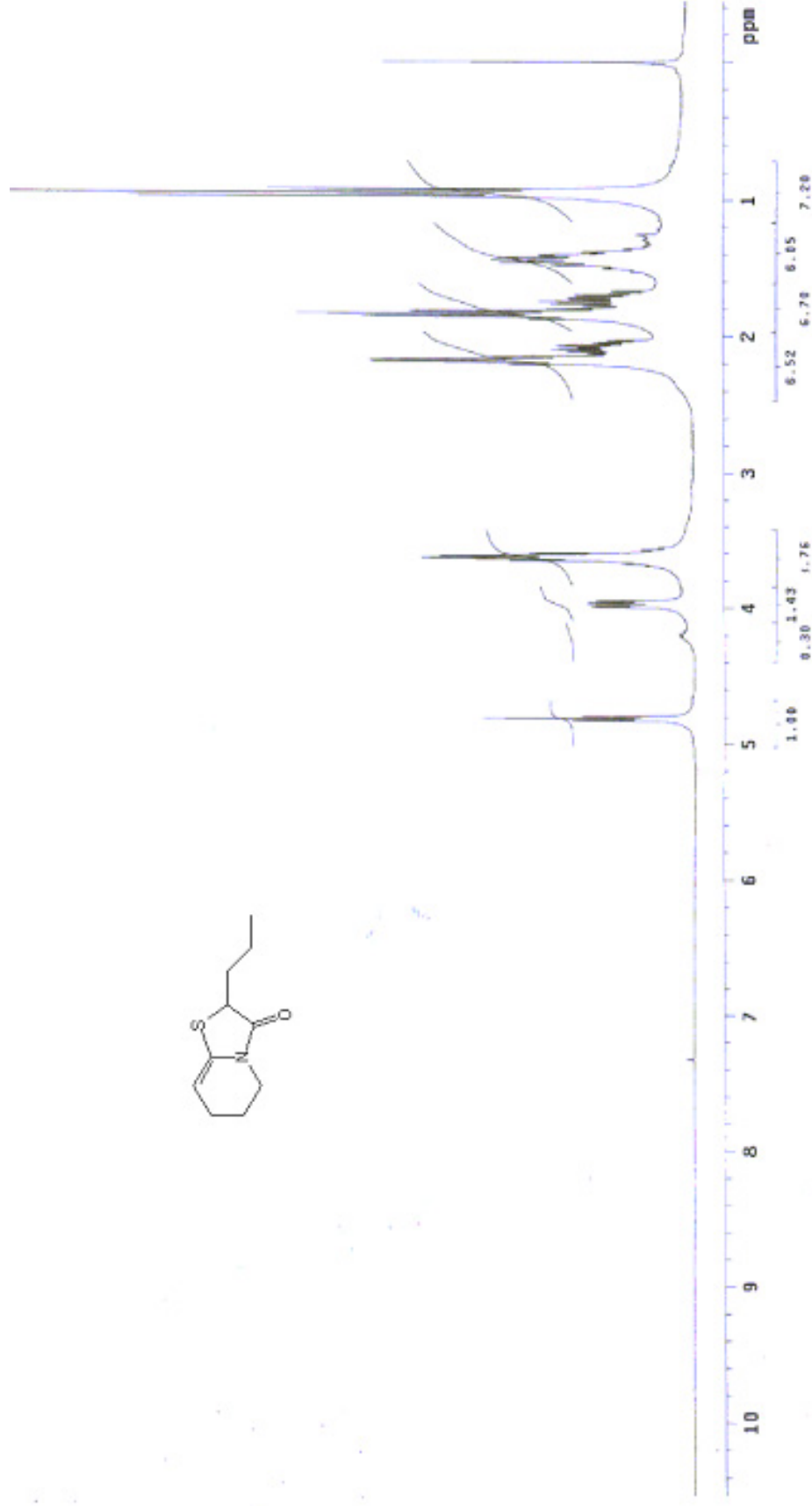
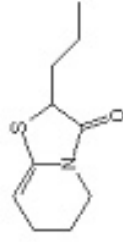
Espectro de IV (puro) de 146a.



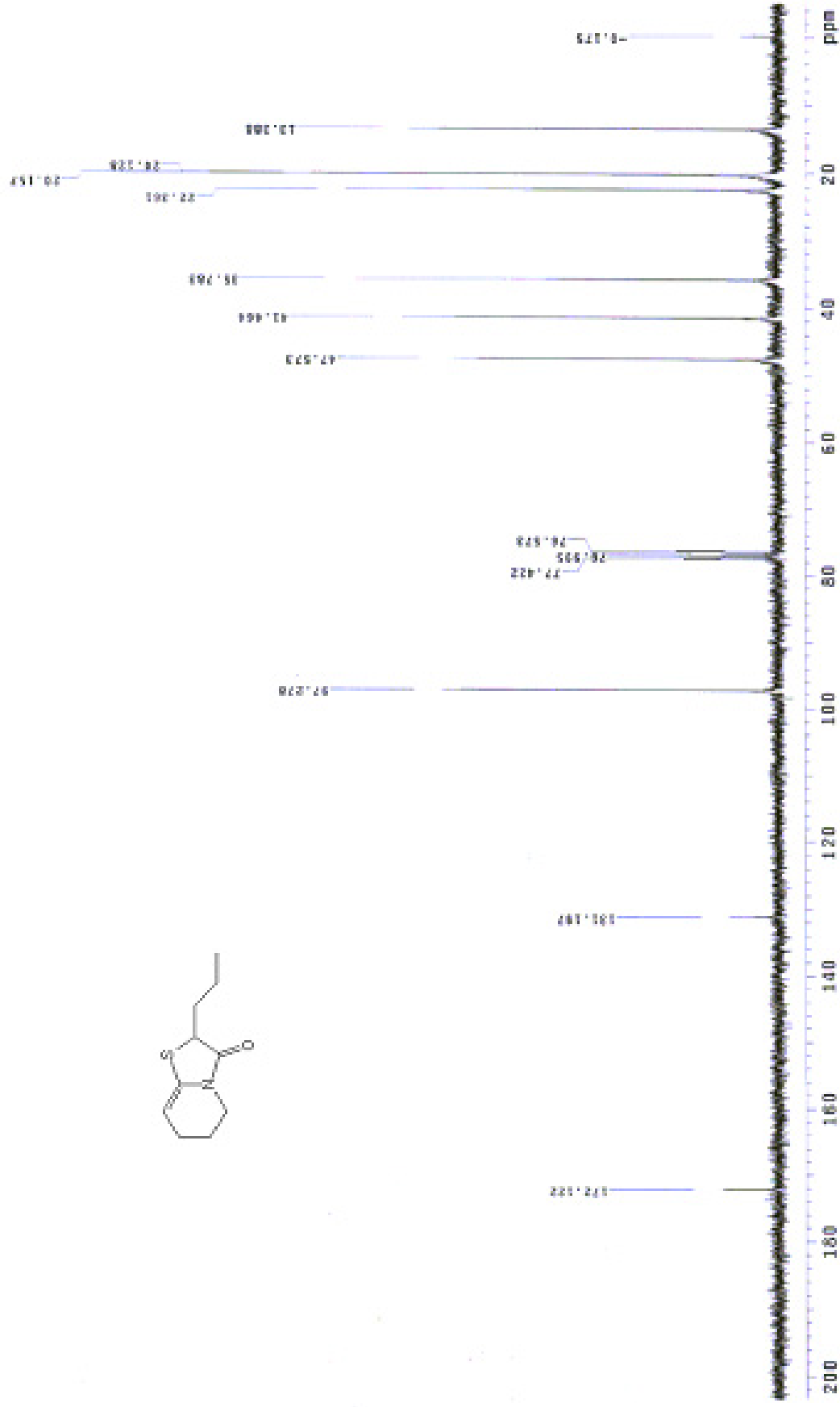
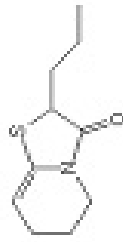
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **146b**.



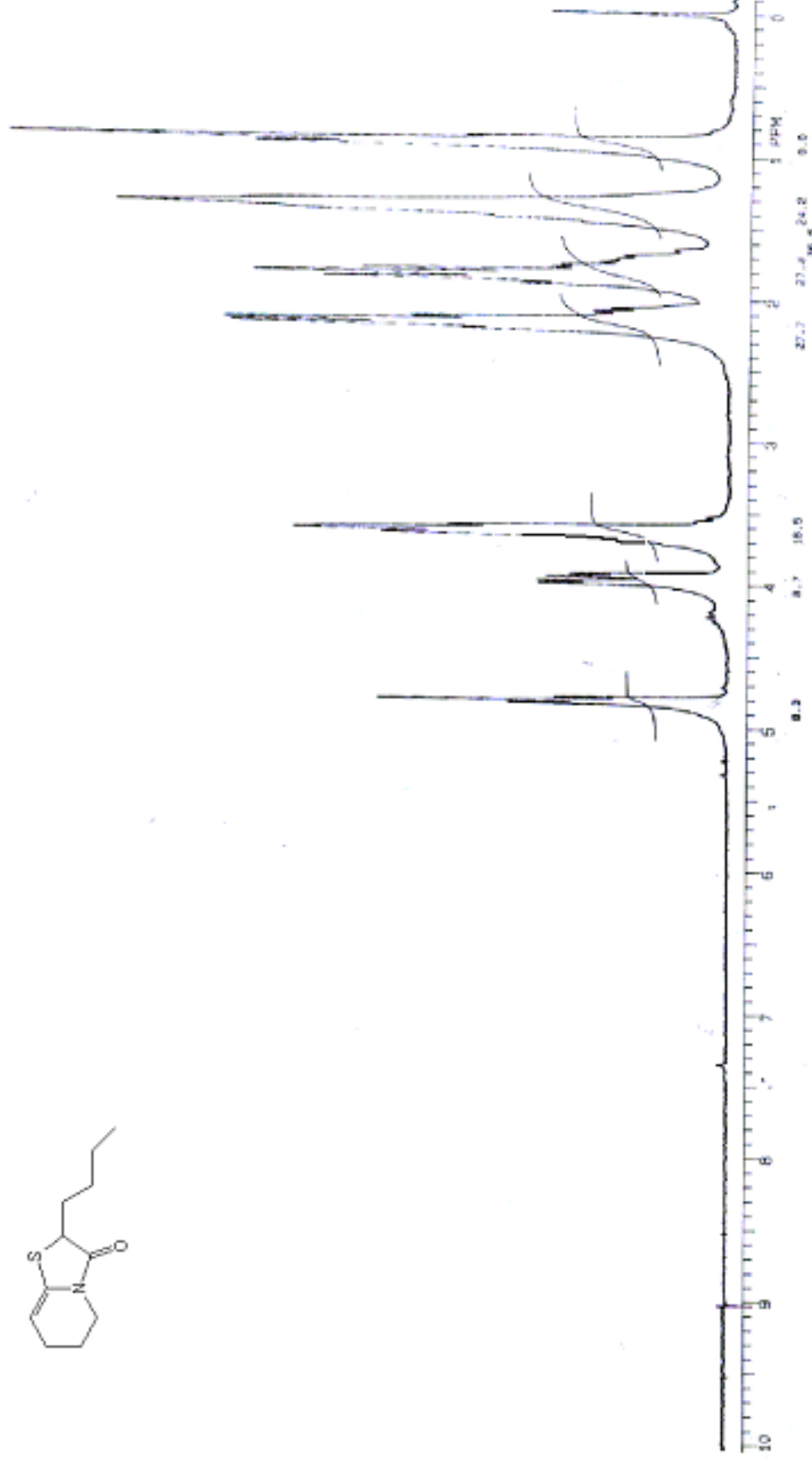
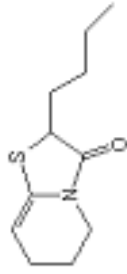
Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) de **146b**.



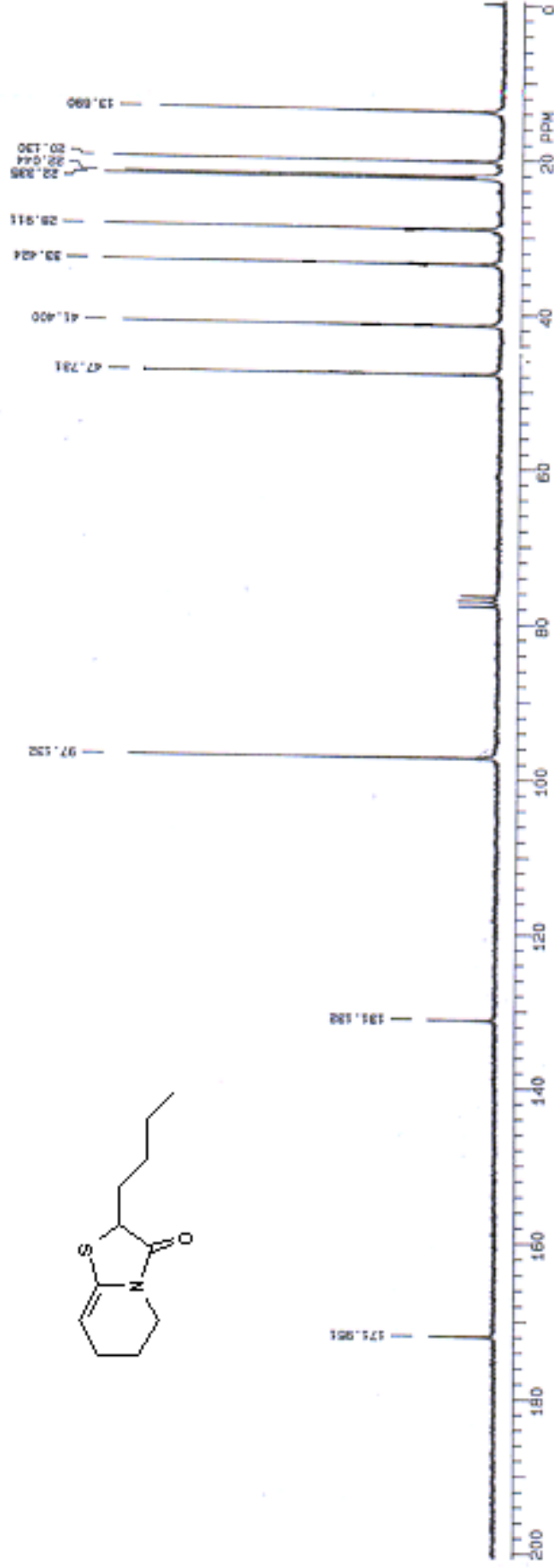
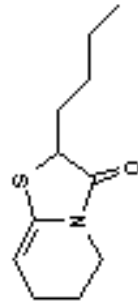
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) de **146c**.



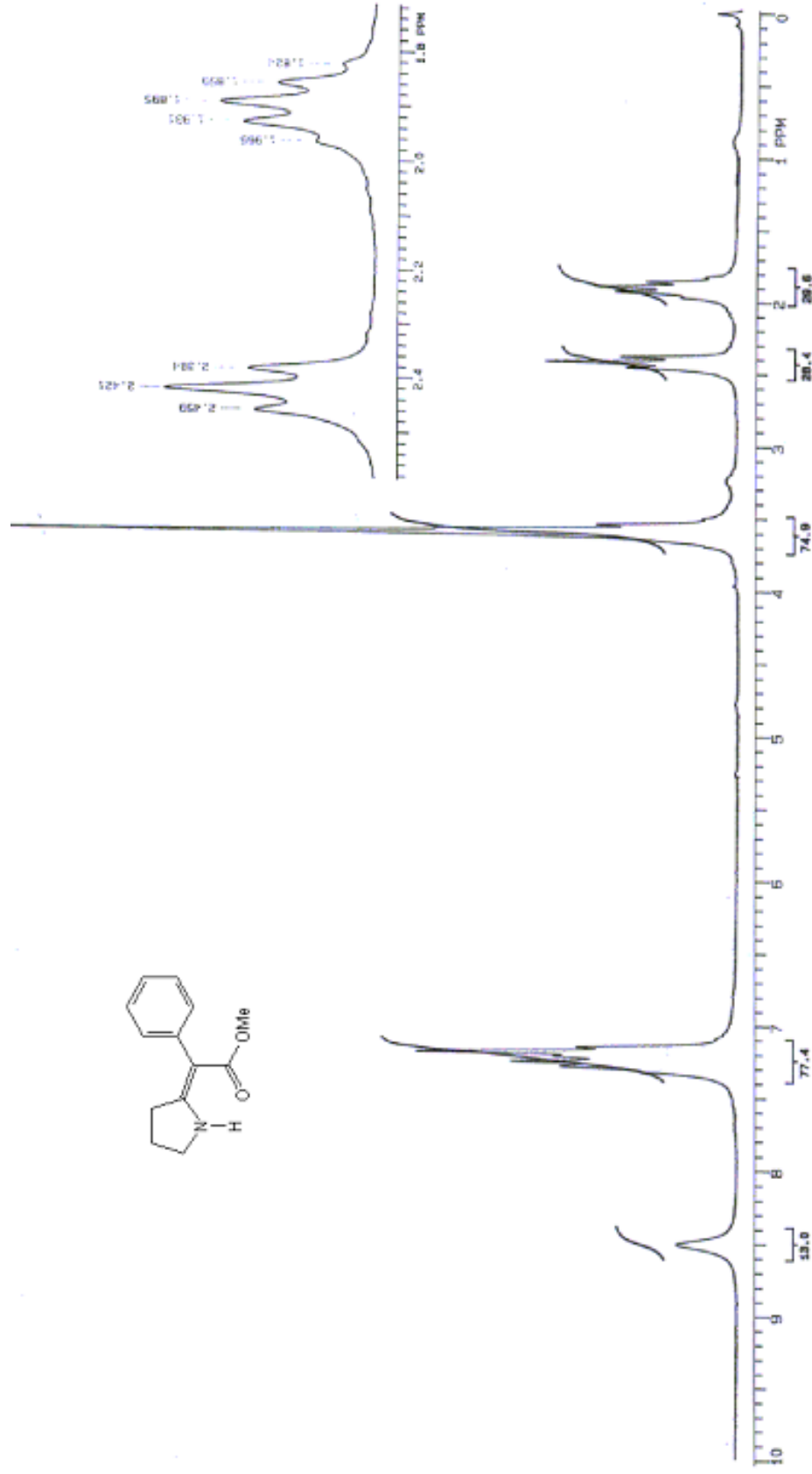
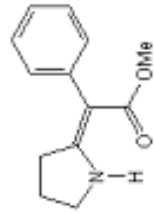
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) de **146c**.



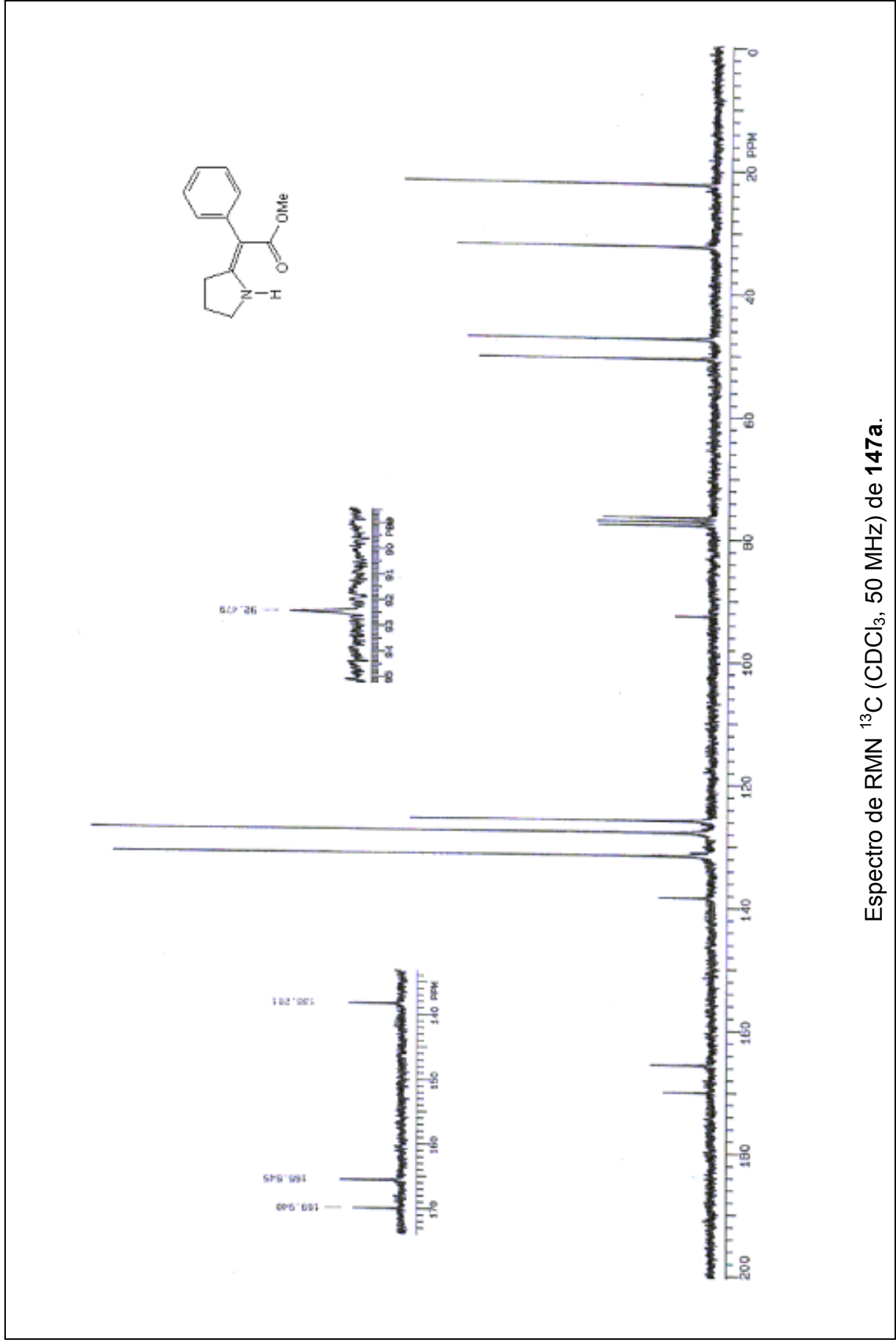
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) de **146d**.



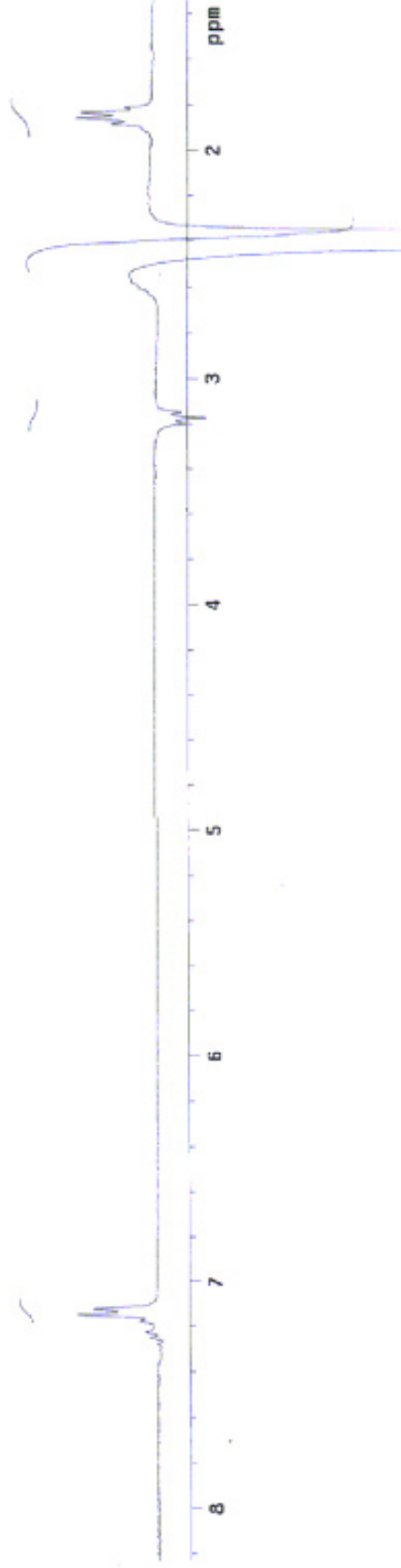
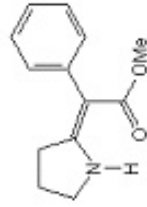
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) de **146d**.



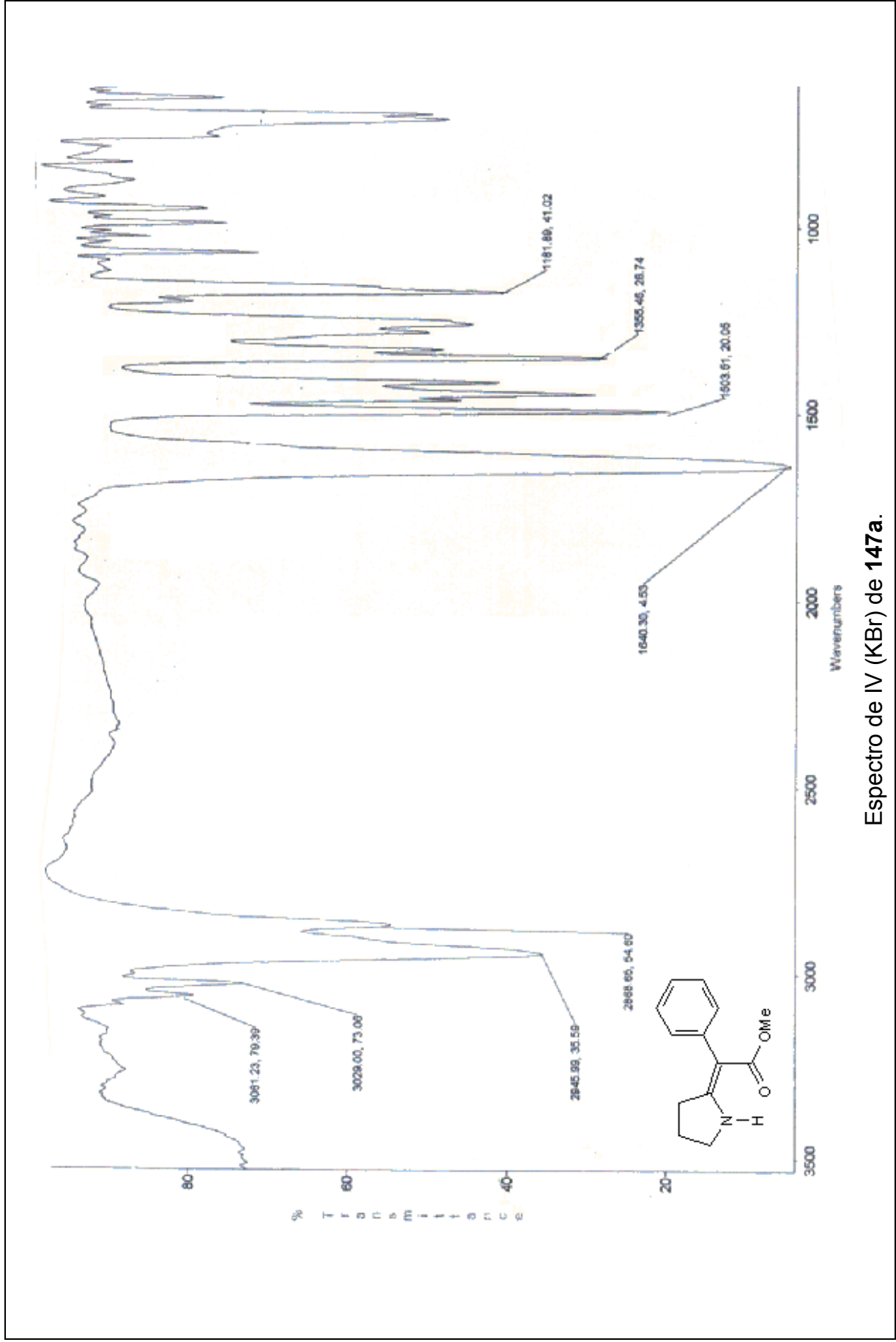
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) de **147a**.



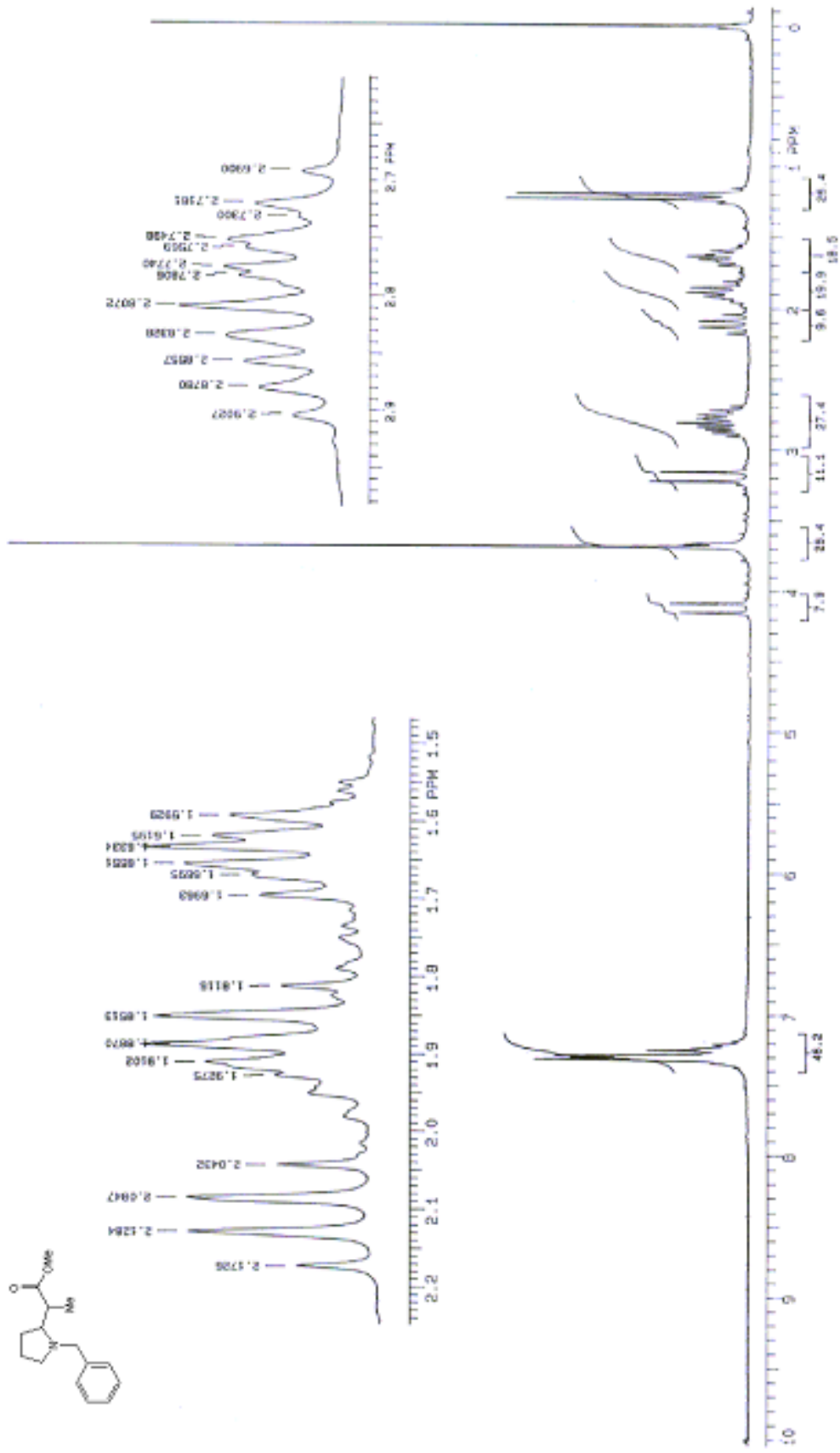
Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz) de **147a**.



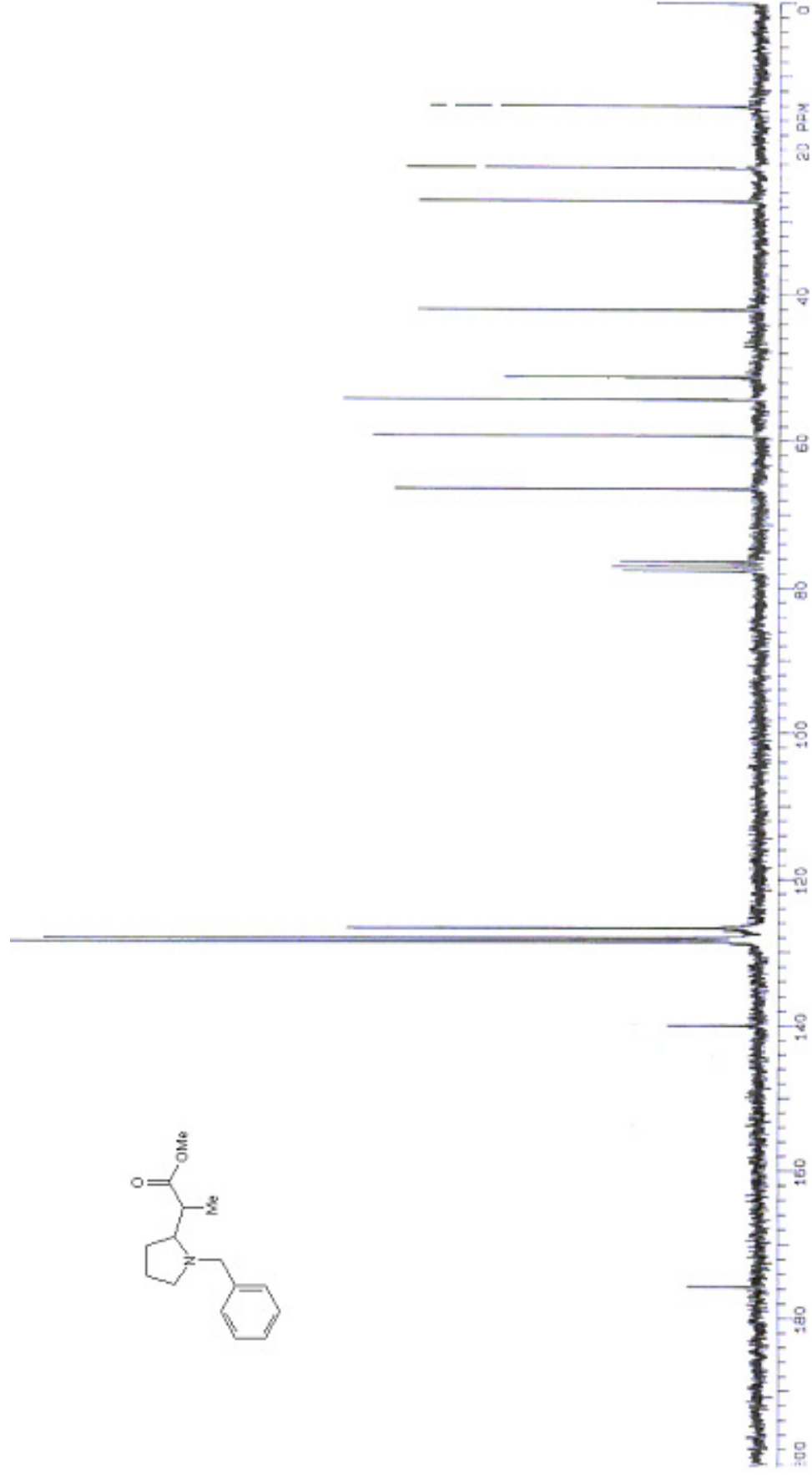
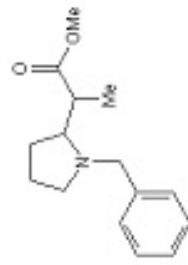
Espectro do Experimento de cycle NOE (CDCl₃) de **147a**.



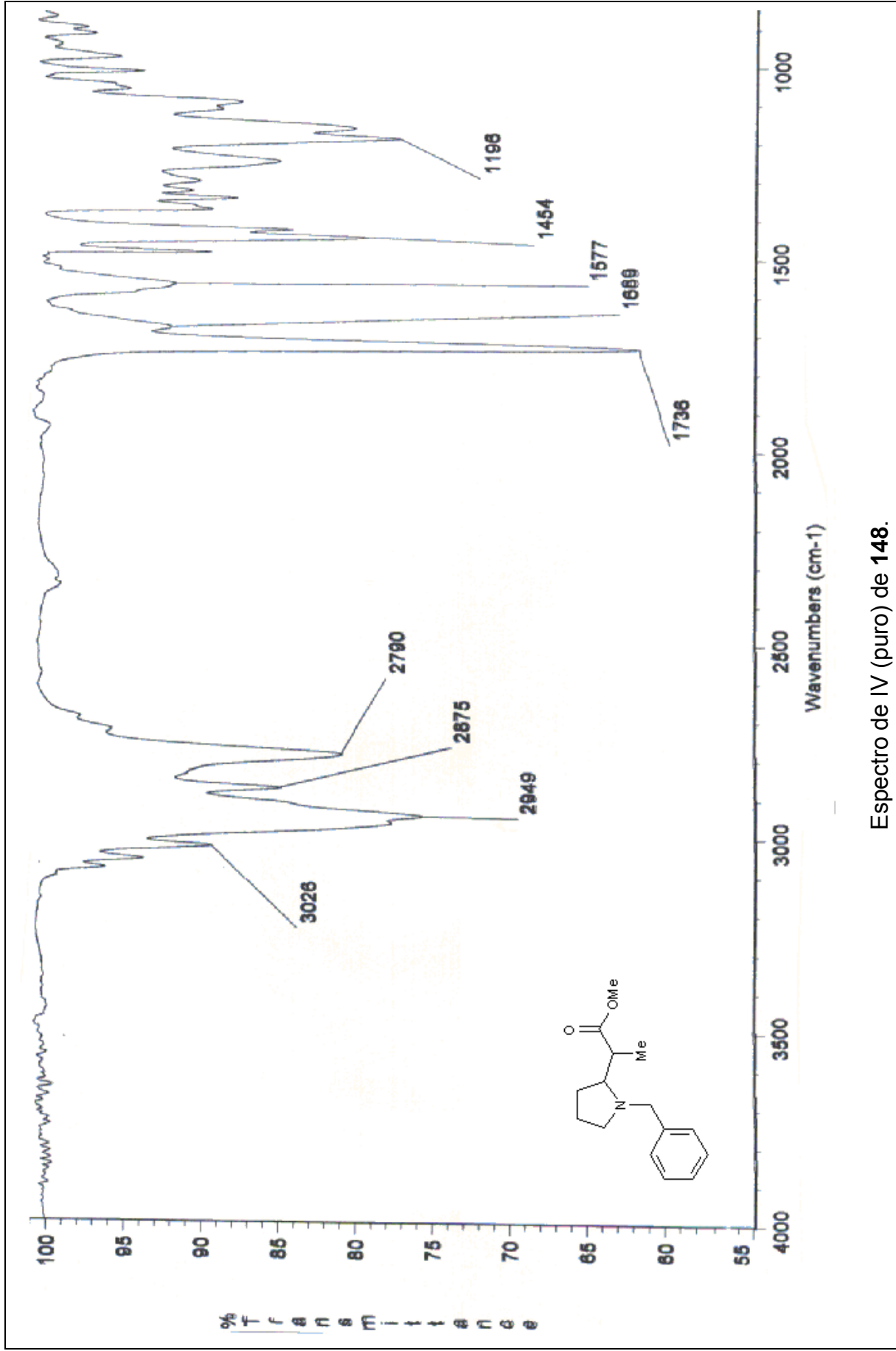
Espectro de IV (KBr) de 147a.



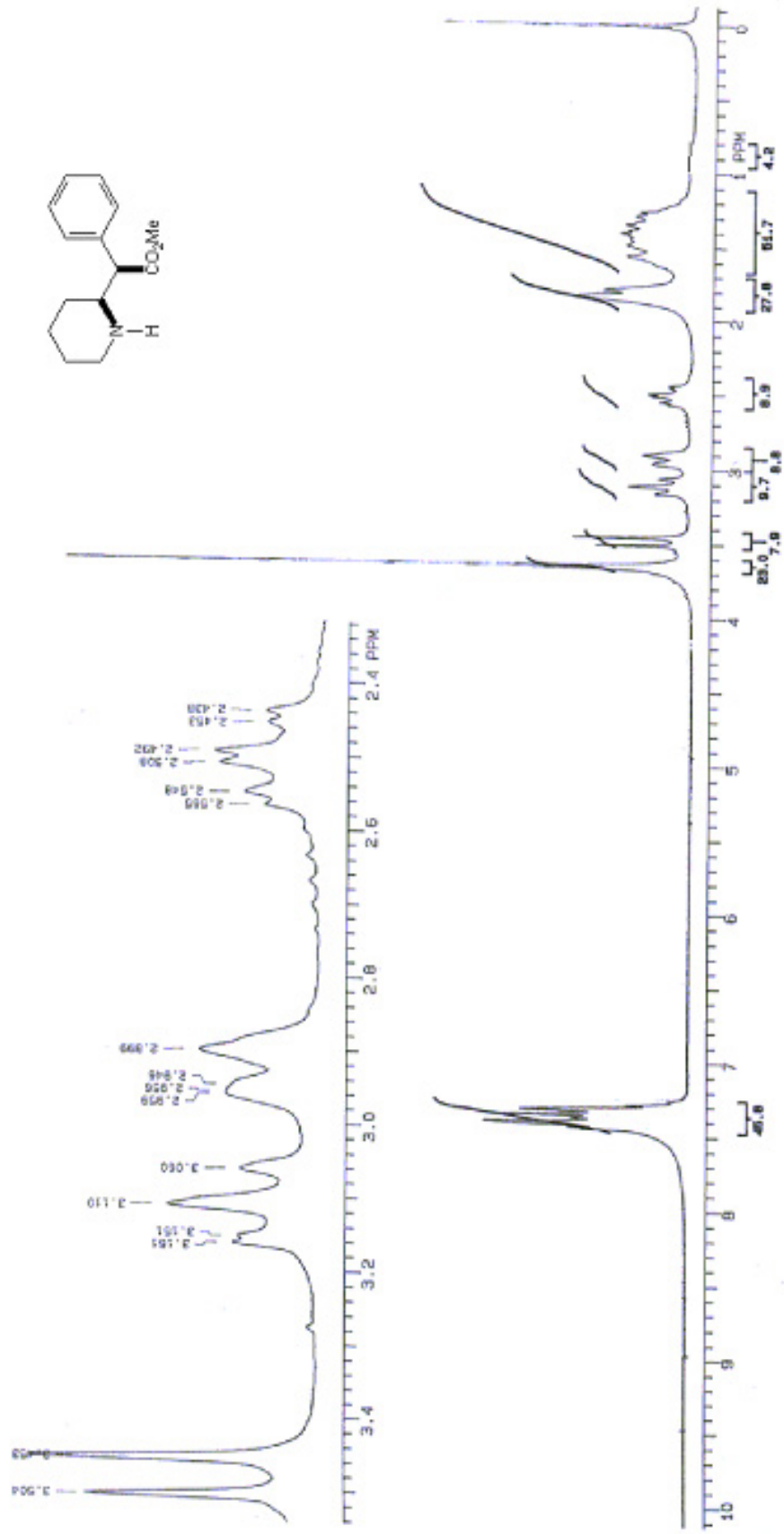
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) de 148.



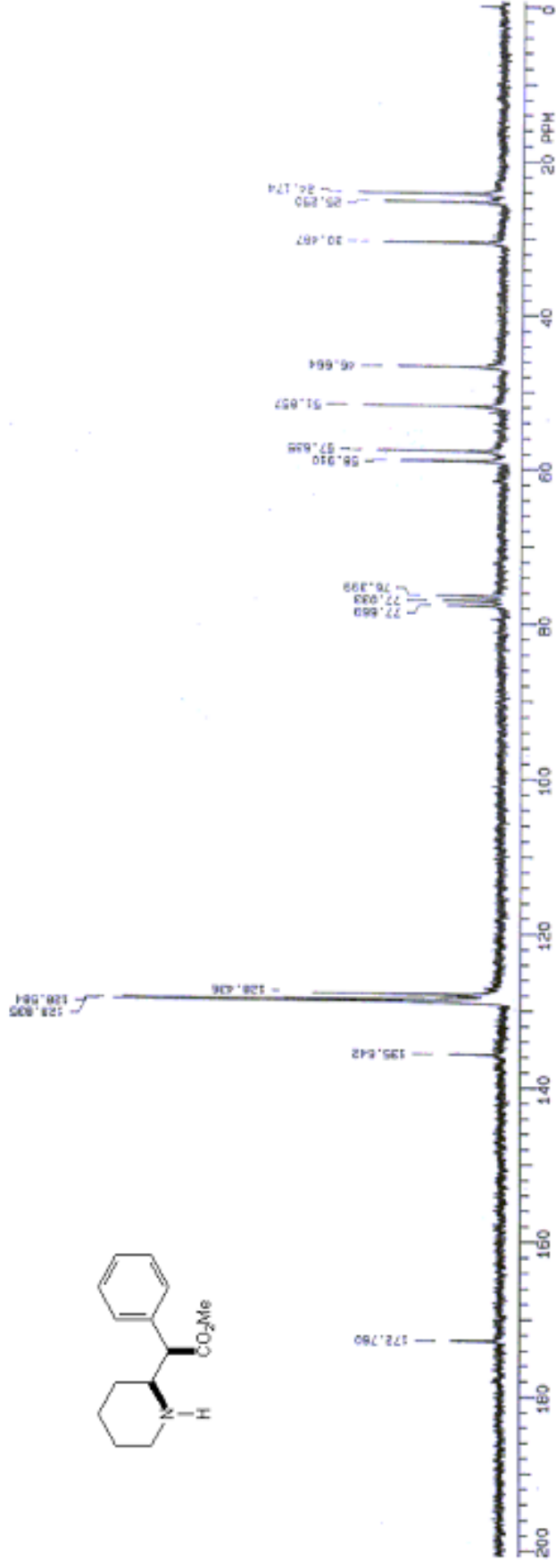
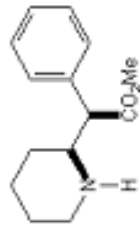
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) de **148**.



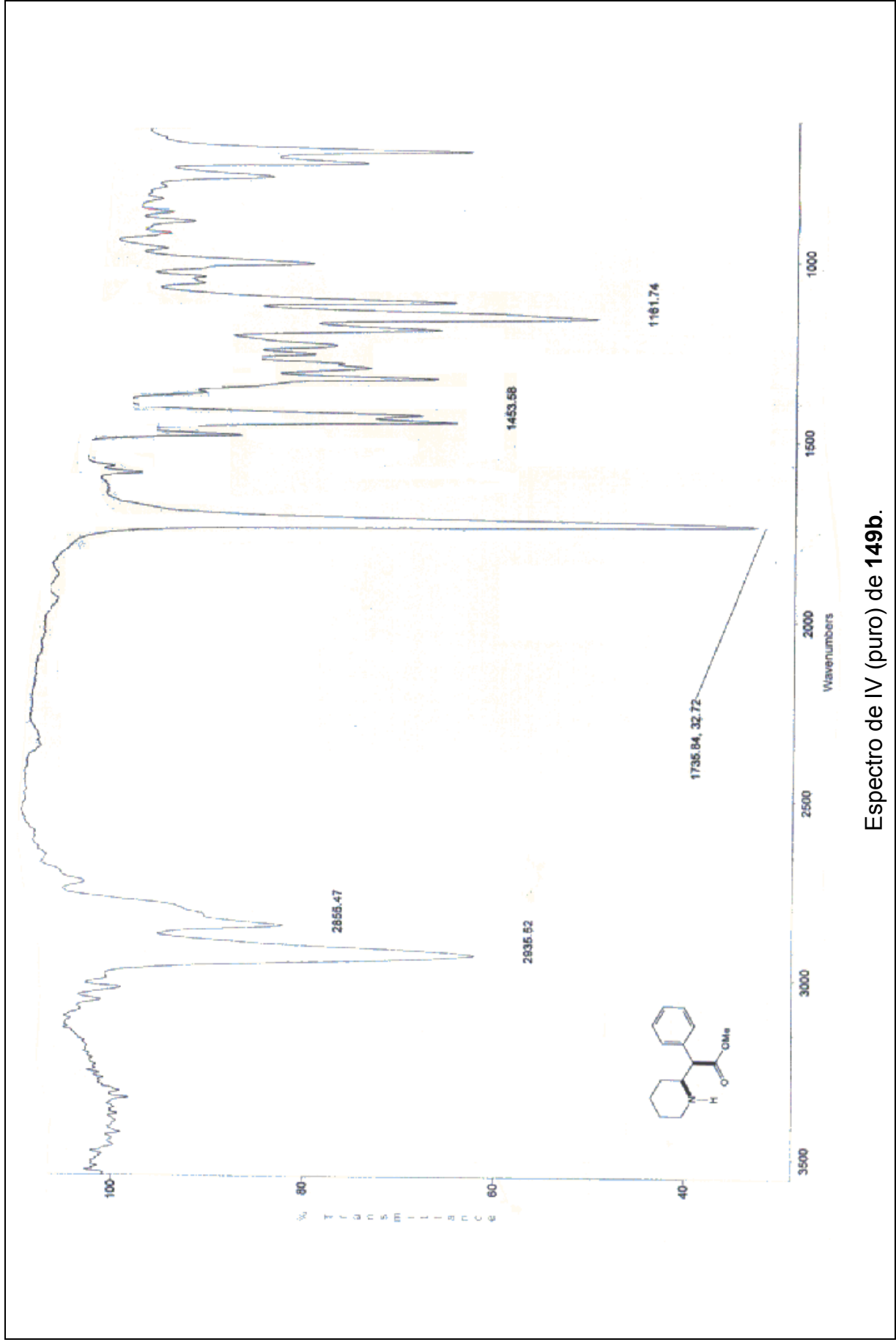
Espectro de IV (puro) de 148.



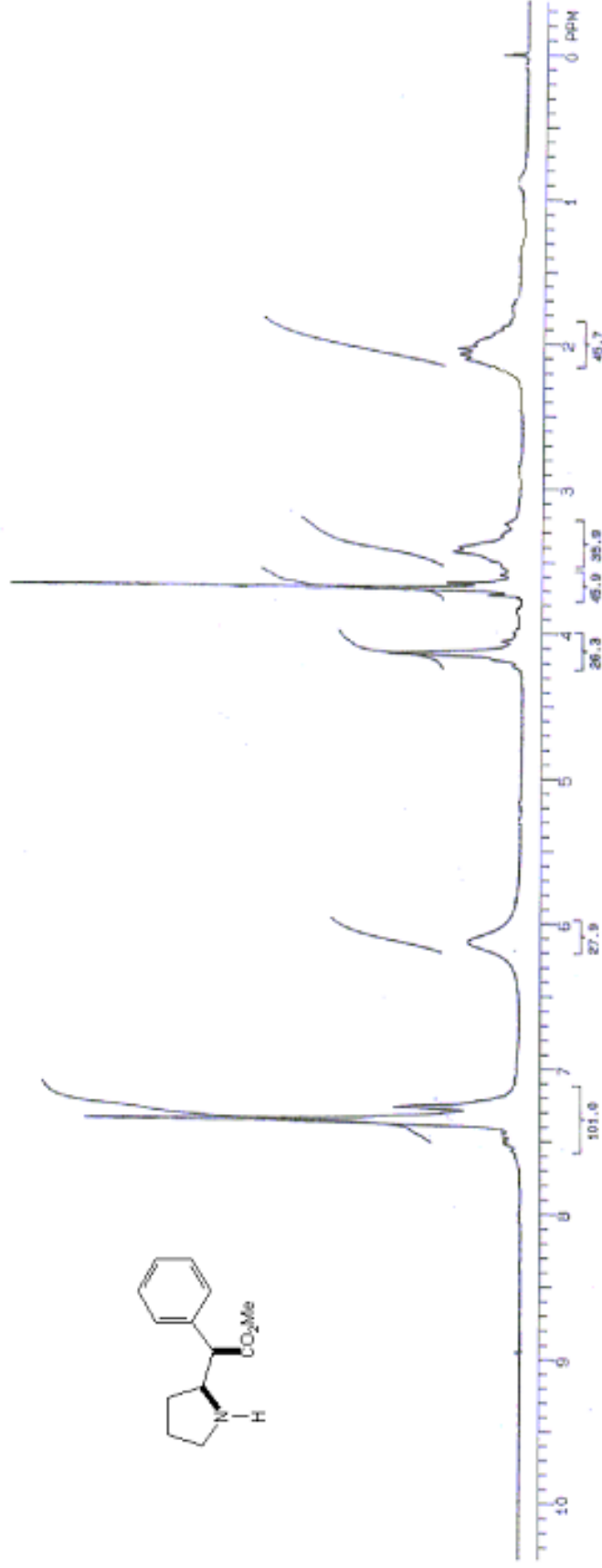
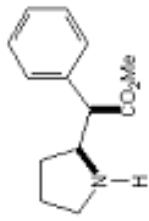
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) de 149b.



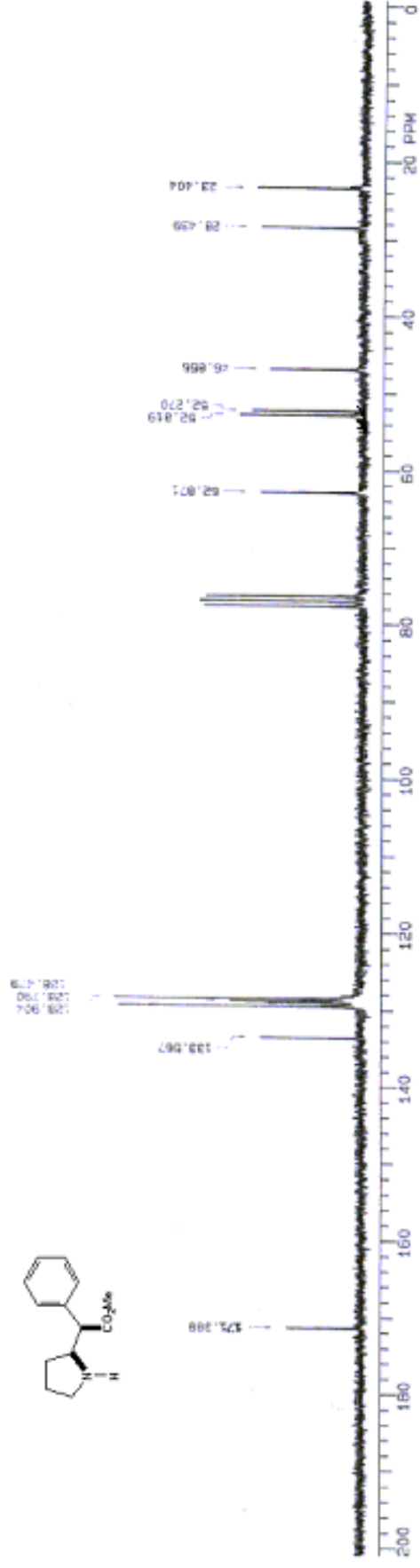
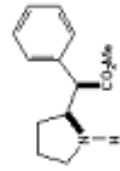
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) de **149b**.



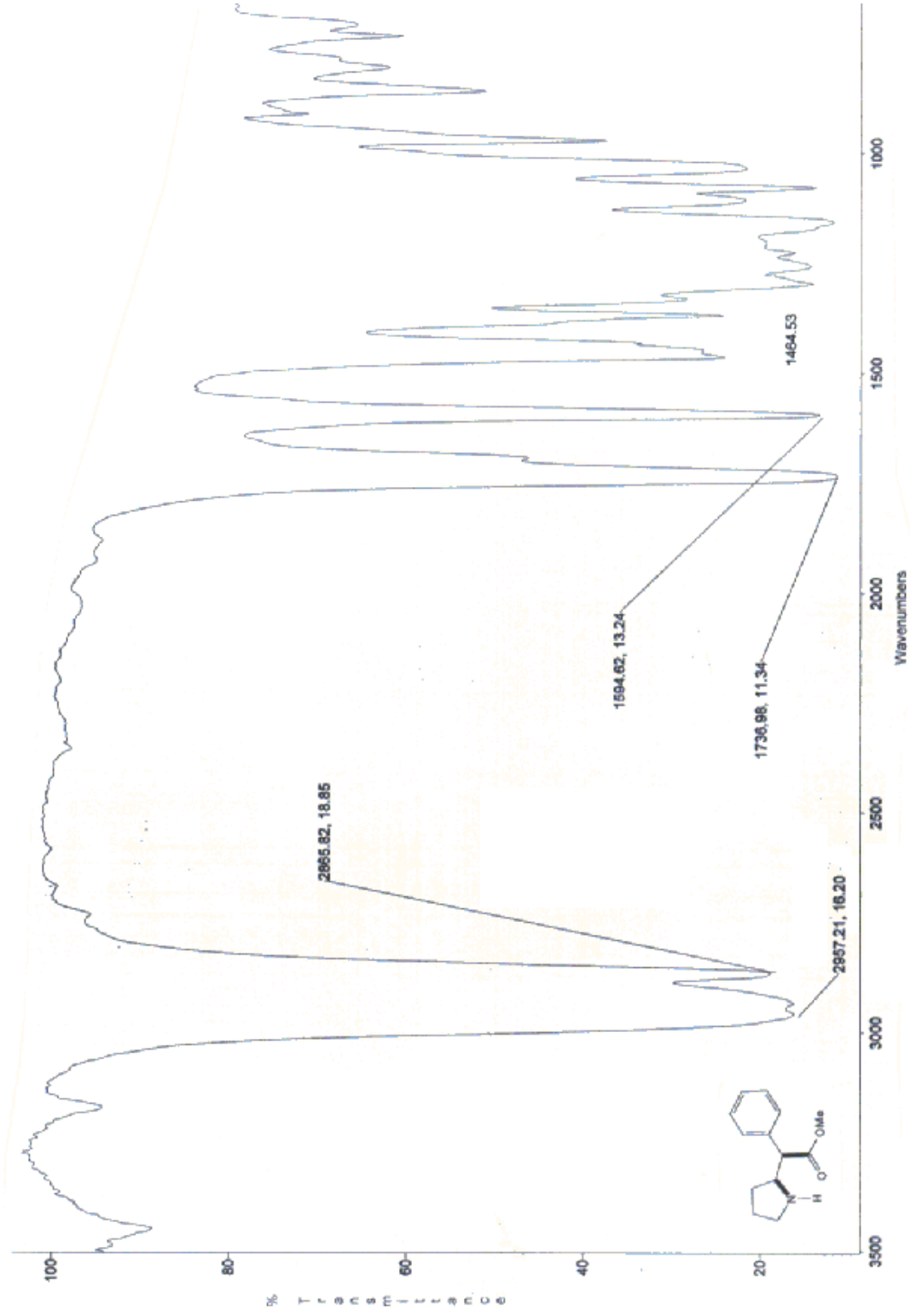
Espectro de IV (puro) de 149b.



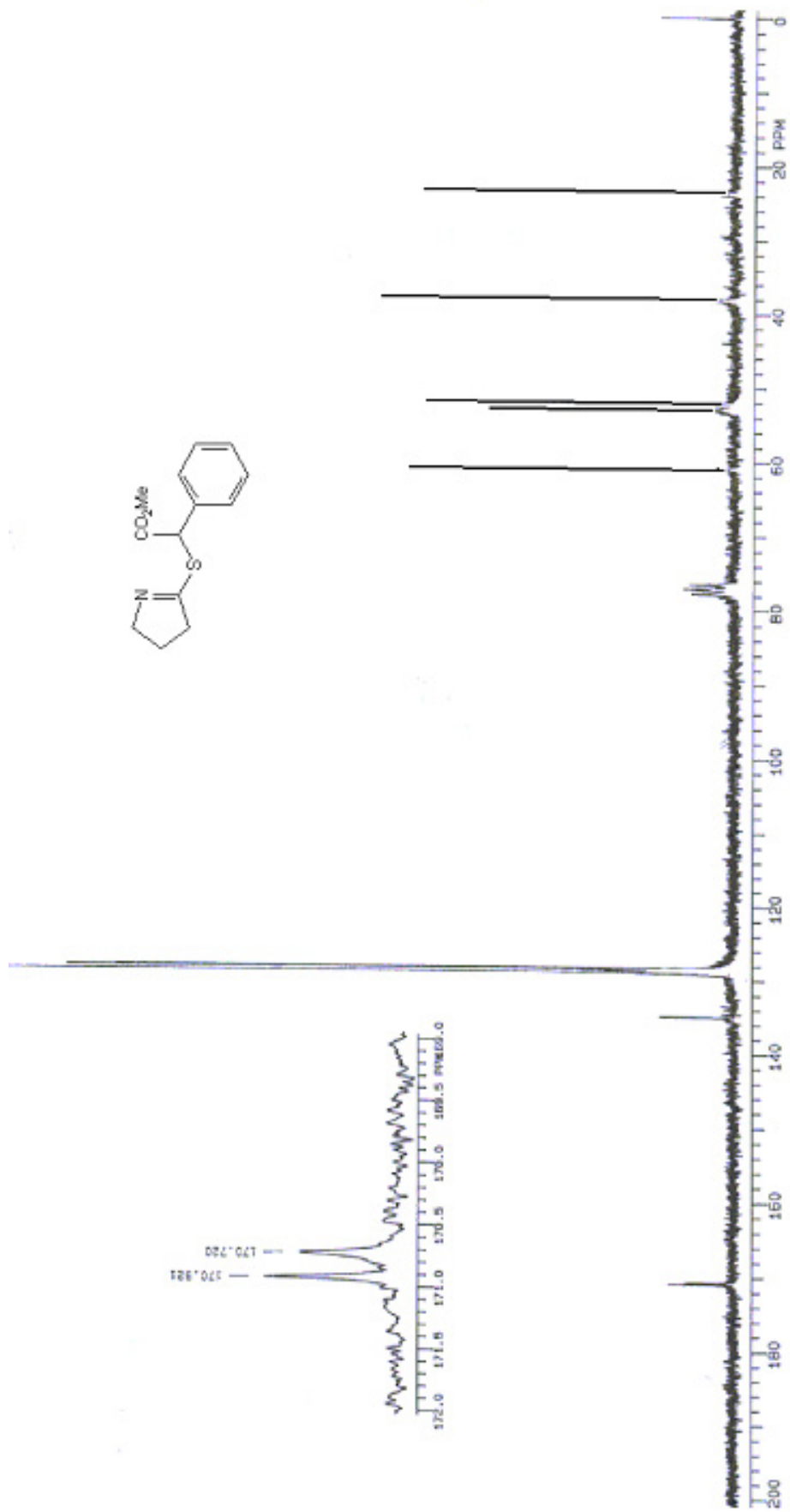
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) de **150**.



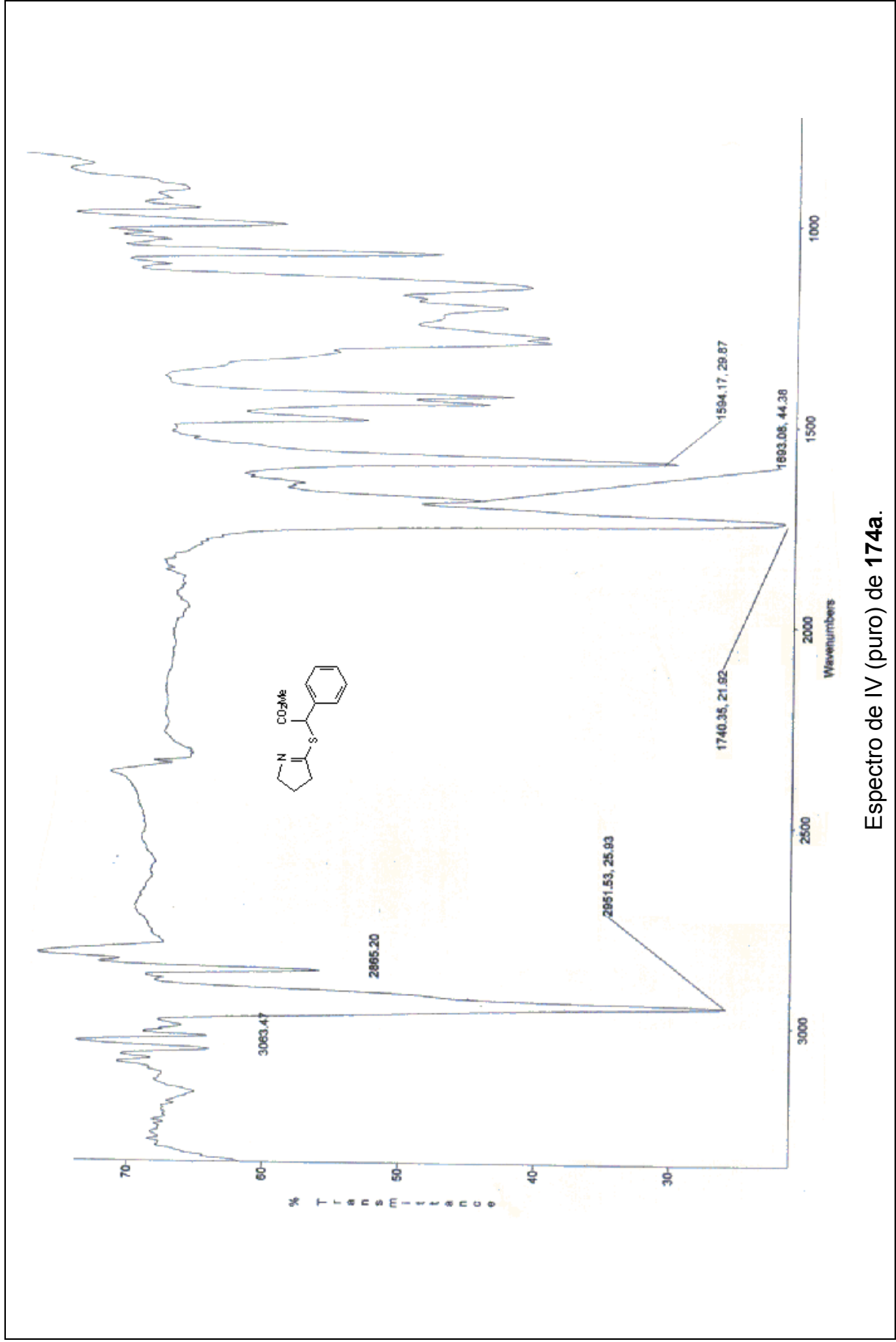
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) de **150**.



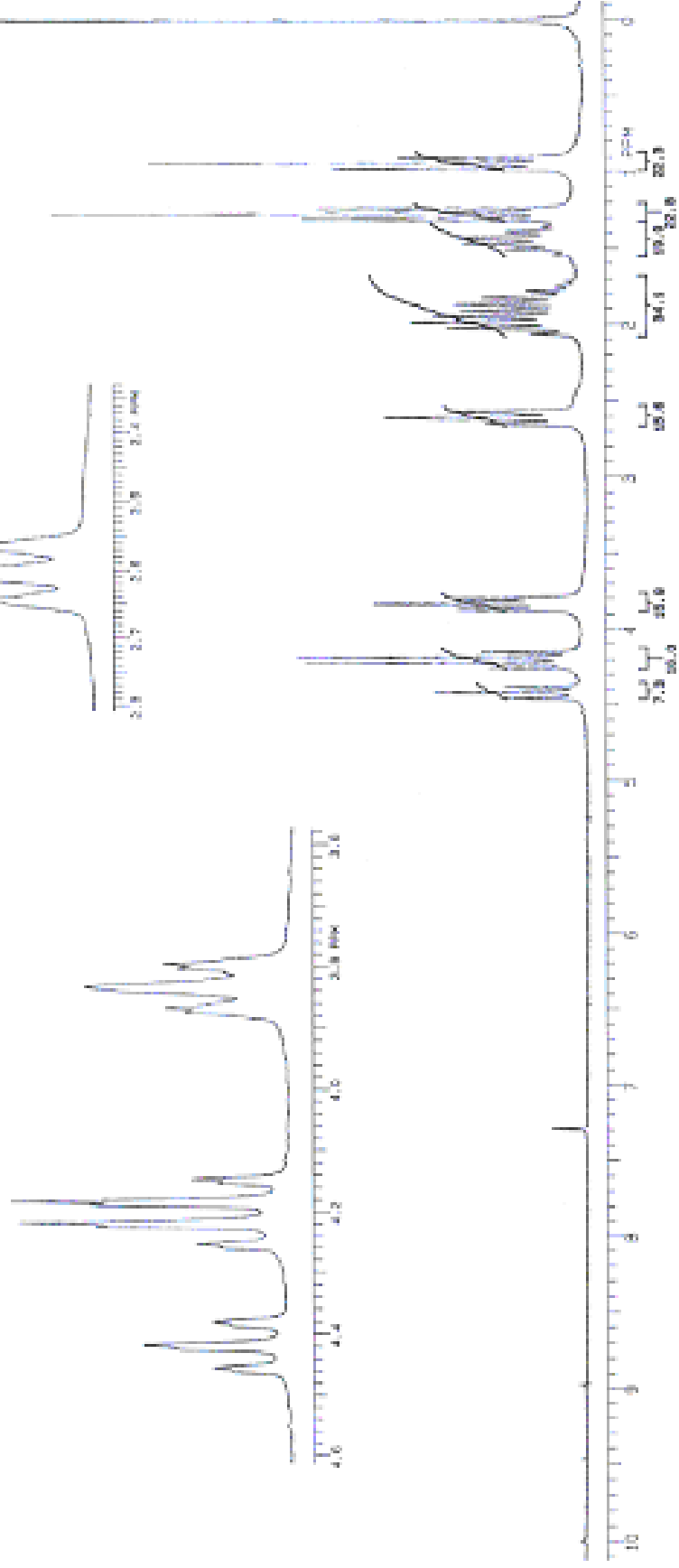
Espectro de IV (puro) de **150**.



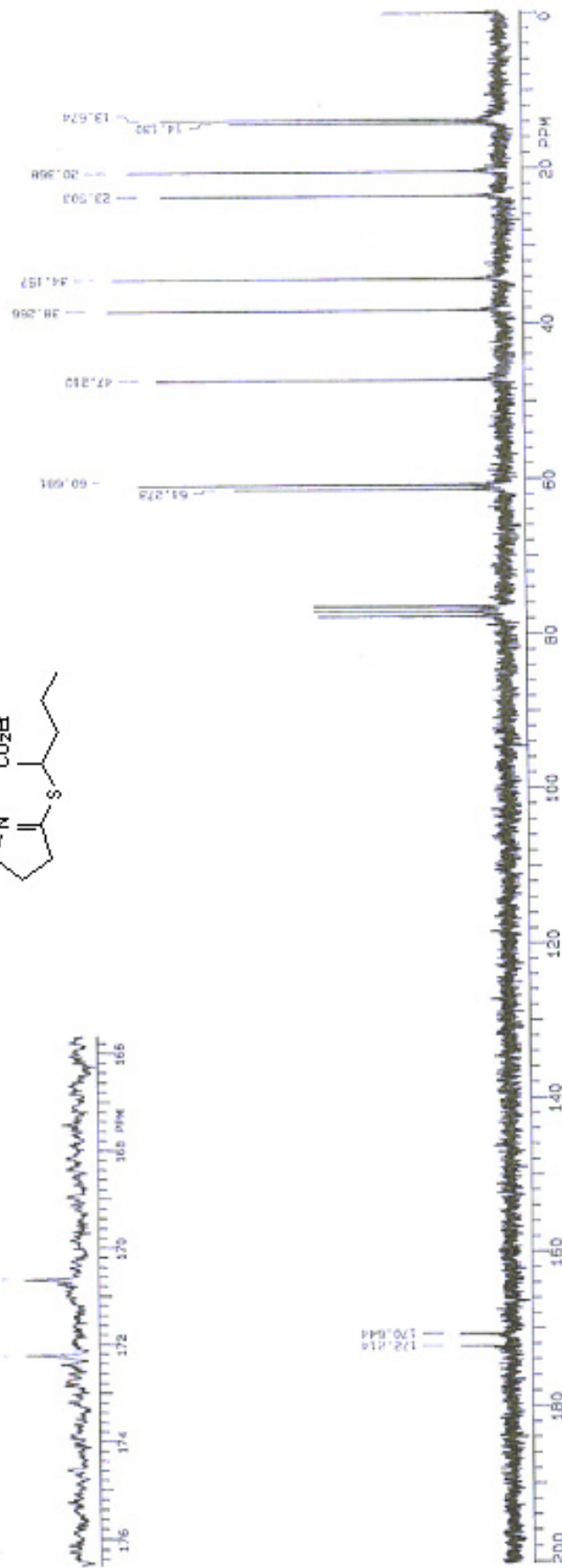
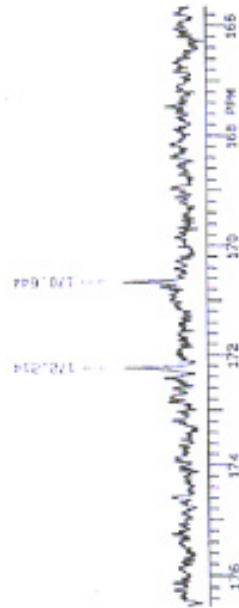
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) de **174a**.



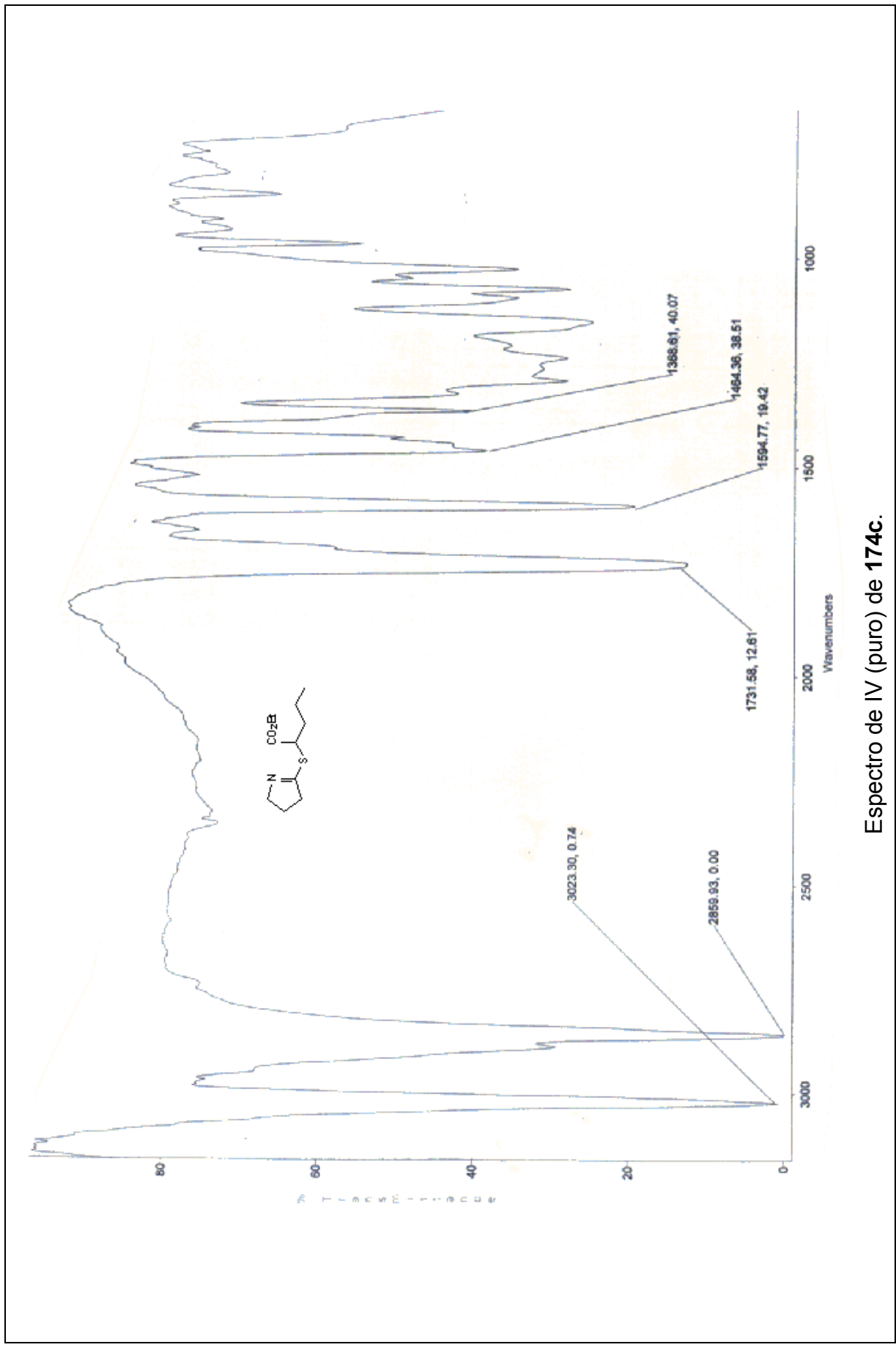
Espectro de IV (puro) de 174a.



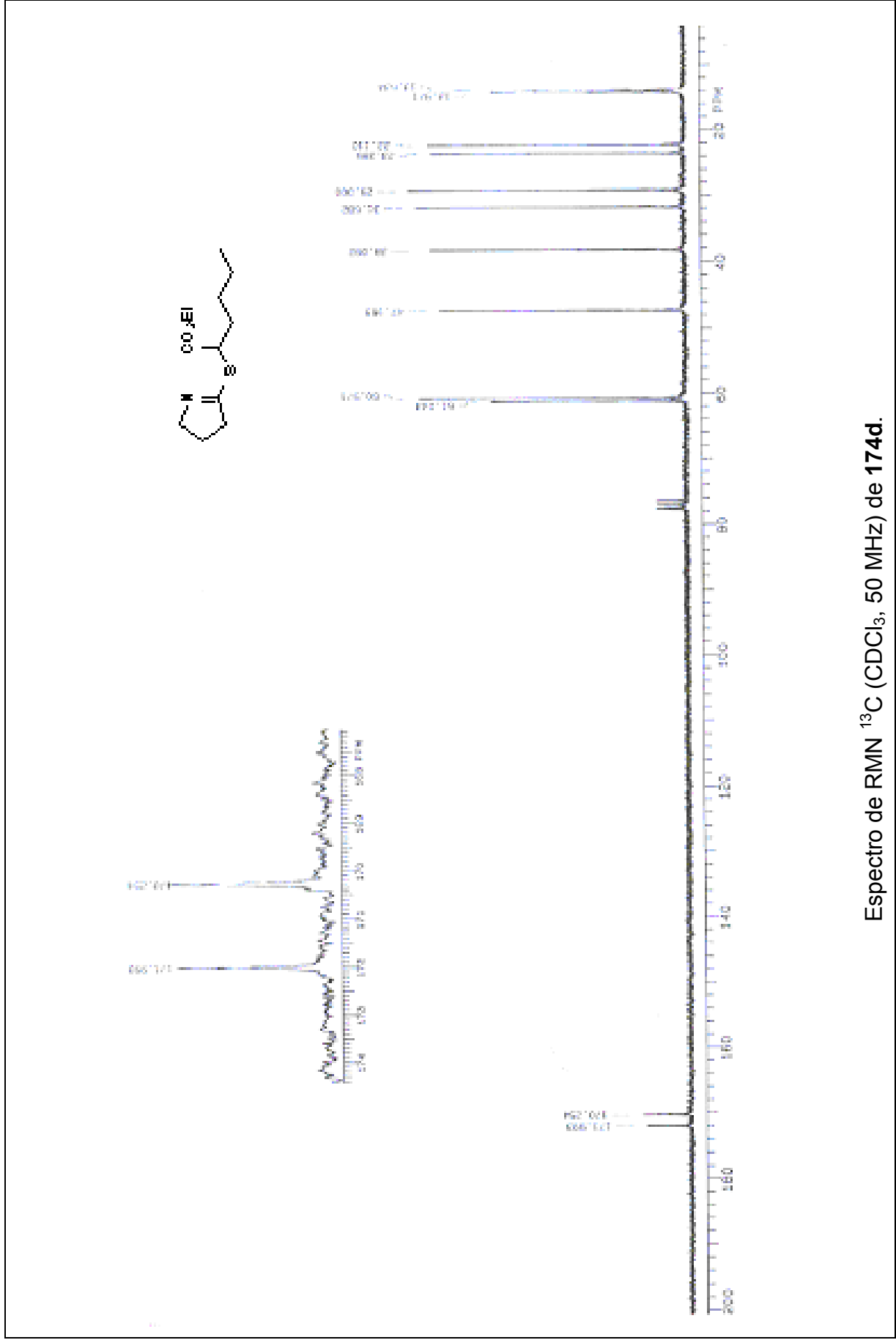
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) de **174c**.



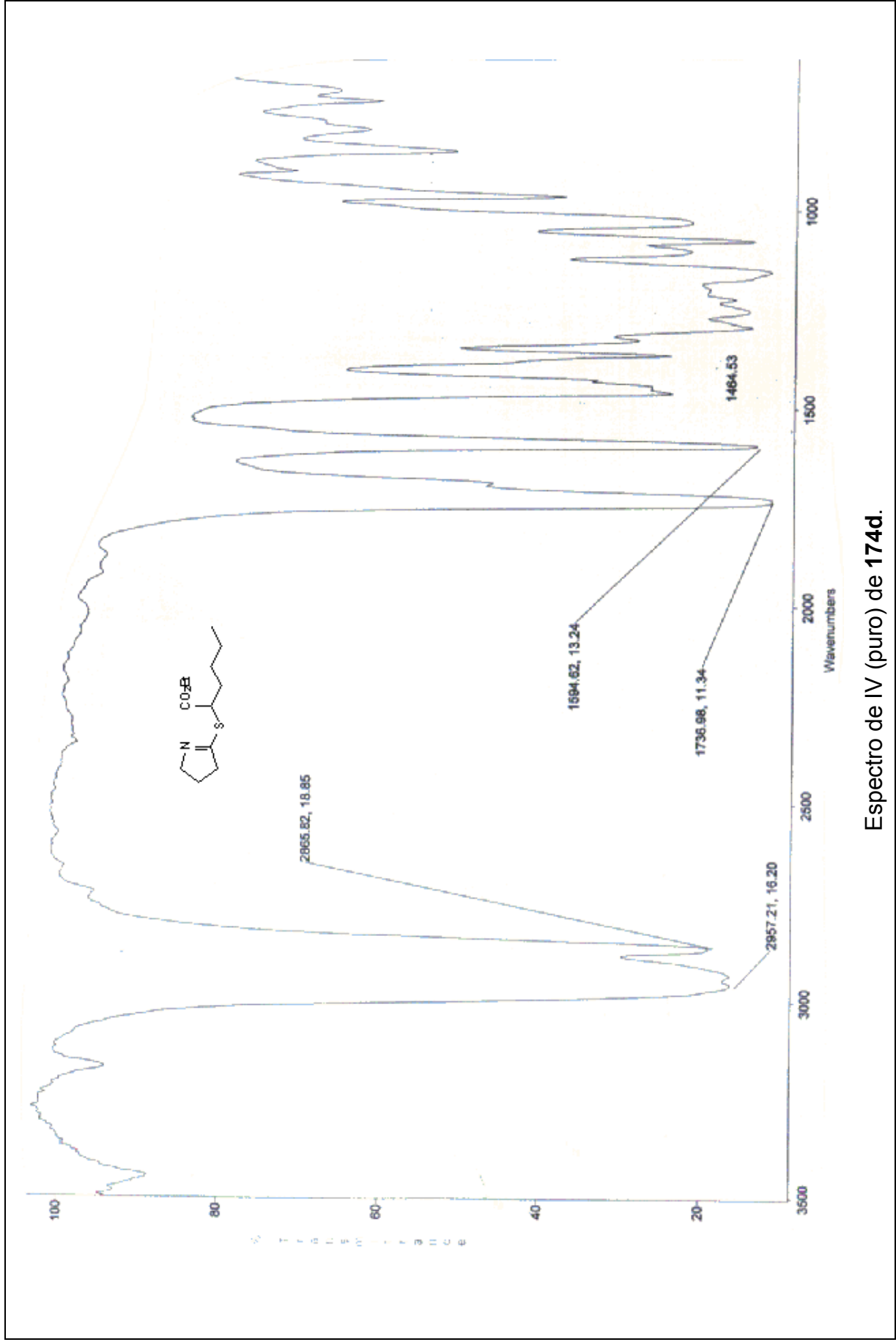
Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz) de **174c**.



Espectro de IV (puro) de 174c.



Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz) de **174d**.



Espectro de IV (puro) de 174d.