UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE QUÍMICA

"ESTUDOS SOBRE IODOCICLIZAÇÃO E DESIDROIODAÇÃO DE β-ENAMINOÉSTERES"

Fernando Luiz Cardoso Pereira
Dissertação de Mestrado

Helena Maria Carvalho Ferraz
Orientadora

SÃO PAULO
1997

"Estudos Sobre Iodociclização e Desidroiodação de N-Benzil-β-Enaminoésteres".

FERNANDO LUIZ CARDOSO PEREIRA

Dissertação de Mestrado submetida ao Instituto de Química da Universidade de São Paulo como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Ciências - Área: Química Orgânica.

Aprovado por:

Profa. Dra. HELENA MARIA CARVALHO FERRAZ
IQ - USP
(Orientadora e Presidente)

Prof. Dr. MARDEN ANTONIO ALVARENGA
IQ - USP

Prof. Dr. CARLOS ROQUE DUARTE CORREA
IQ - UNICAMP

SÃO PAULO
17 DE DEZEMBRO DE 1997

Primavera nos Dentes

Quem tem consciência para ter coragem
Quem tem a força de saber que existe
E no centro da própria engrenagem
Inventa a contra-mola que resiste

Quem não vacila mesmo derrotado
Quem já perdido nunca desespera
E envolto em tempestade decepado
Entre os dentes segura a primavera

(João Apolinário, João Ricardo -
Secos e Molhados)

A meus pais,

João Cardoso e

Ruth Vicente

AGRADECIMENTOS

À Helena Ferraz, por tudo mesmo. Agradeço pelo espaço cedido, pelos puxões de orelha e pela paciência que teve comigo.

À todos os professores do IQ-USP, pelas oportunidades em que pudemos "travar" algumas discussões valiosas.

Aos colegas de trabalho, incluindo os funcionários (não vou fazer a "lista de chamada", tudo bem?), pelo bom convívio que tivemos esses tempos. Agradeço principalmente pelos "alertas"...

À Fátima, pelo valioso trabalho de iniciação científica que tive oportunidade de acompanhar e que muito colaborou com esta dissertação.

A todos os funcionários da Química (pessoal da xerox, central analítica, biblioteca, secretaria, etc.).

A todos os colegas do instituto, principalmente os do Bloco 11.

À Kênnia Rocha, companheira desde os tempos de Araraquara, que também está terminando o mestrado. "Vamos soltar as mãozinhas!"

Ao Prof. Eliezer Barreiro, pela indicação do orientador para mestrado ("Voce vai gostar da Helena!"), e a todos os amigos da UFRJ (dias difíceis aqueles...).

A todos os amigos da UNESP-Araraquara, principalmente os da Química, pela grande força. "Altas baladas!".

Ao pessoal do Pedra Sobre Pedra, Cavalo de Tróia, Mula sem Cabeça, Quasímodo e Yog-Sothoth, pelo roquenrol.

Ao Macabro, por segurar a onda do Beleza, e vice-versa.

RESUMO

Os iodo-β-enaminoésteres cíclicos **13**, **14**, **15** e **16** (heterociclos nitrogenados de 5 membros) foram preparados pela iodociclização dos alquenil-β-enaminoésteres **7**, **8**, **9** e **10**, respectivamente, com modificações na metodologia. Os tempos de reação foram diminuídos e o método de purificação foi modificado.

Visando à extensão da metodologia para a obtenção de heterociclos nitrogenados de 6 membros, foi testada a iodociclização dos alquenil-β-enaminoésteres **11** e **12**. O composto **11** forneceu o produto esperado **17** em 51% de rendimento enquanto que o composto **12** não sofreu ciclização nestas condições, porém ao modificá-las foi obtido composto **18'**, *via* lactonização.

As reações de desidroalogenação dos compostos **13**, **14**, **15** e **16** levaram aos produtos esperados **19**, **20**, **21** e **22**, com rendimentos de 93, 99, 75 e 93%, respectivamente. O composto **17** não gerou nenhum produto nestas condições, mas ao modificá-las obteve-se o composto **23'**, resultante de substituição nucleofílica interna, com 79% de rendimento. Nestas condições, os compostos **15** e **16** sofreram eliminação de HI gerando os compostos **21'** e **22'**, respectivamente.

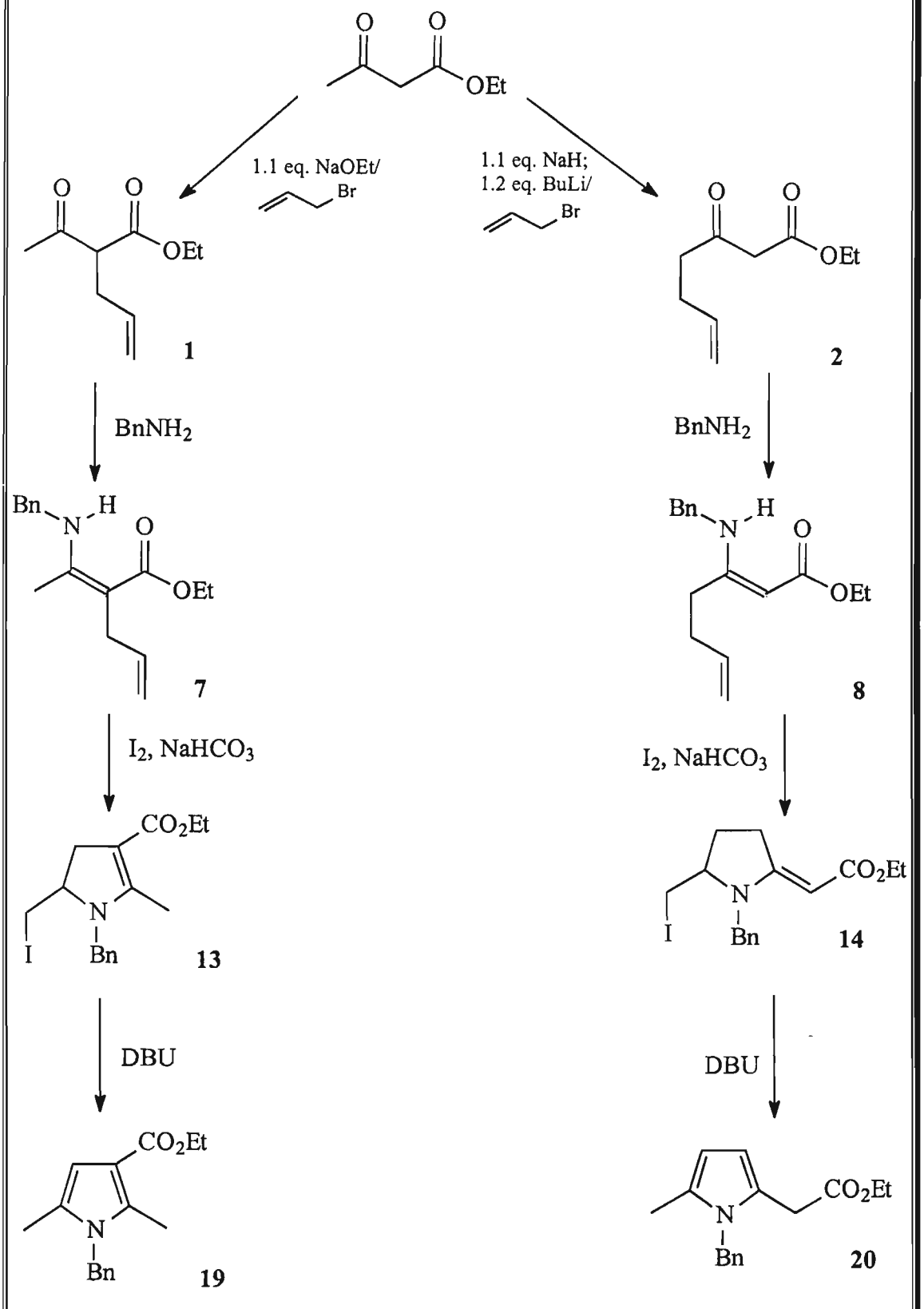
ABSTRACT

Cyclic iodo-β-enaminoesthers **13**, **14**, **15** e **16** (five-membered nitrogen heterocycles) were prepared by iodocyclization of alkenyl-β-enaminoesthers **7**, **8**, **9** e **10**, respectively, with modifications in the method. The reaction times were diminished and the method of purification was changed.

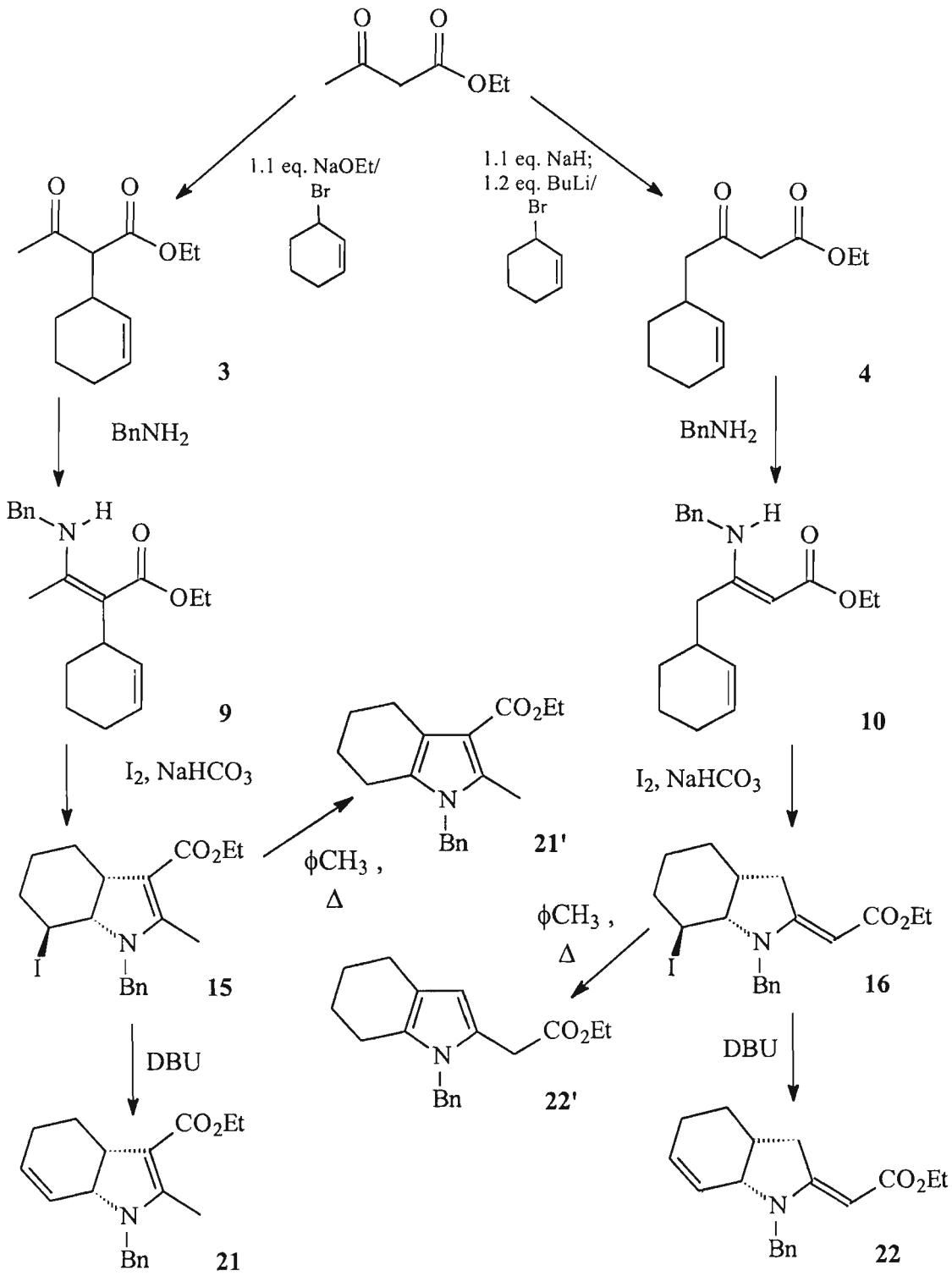
In order to extend this metodology to obtain six-membered nitrogen heterocycles, the iodocyclization of the alkenyl-β-enaminoesthers **11** and **12** was tested. Compound **11** furnished the expected product **17** in 51% yield while compound **12** did not undergo cyclization in such conditions, however by changing them compound **18'** was obtained, *via* lactonization.

The dehalogenation reaction of compounds **13**, **14**, **15** and **16** afforded the expected products **19**, **20**, **21** and **22**, in 93, 99, 75 and 93% yield, respectively. Compound **17** did not furnish any products in these conditions, but modifying them compoud **23'** was obtained, resulting from a internal nucleophilic substitution, in 79% yield. In these conditions, compounds **15** and **16** underwent HI elimination giving compounds **21'** e **22'**, respectively.

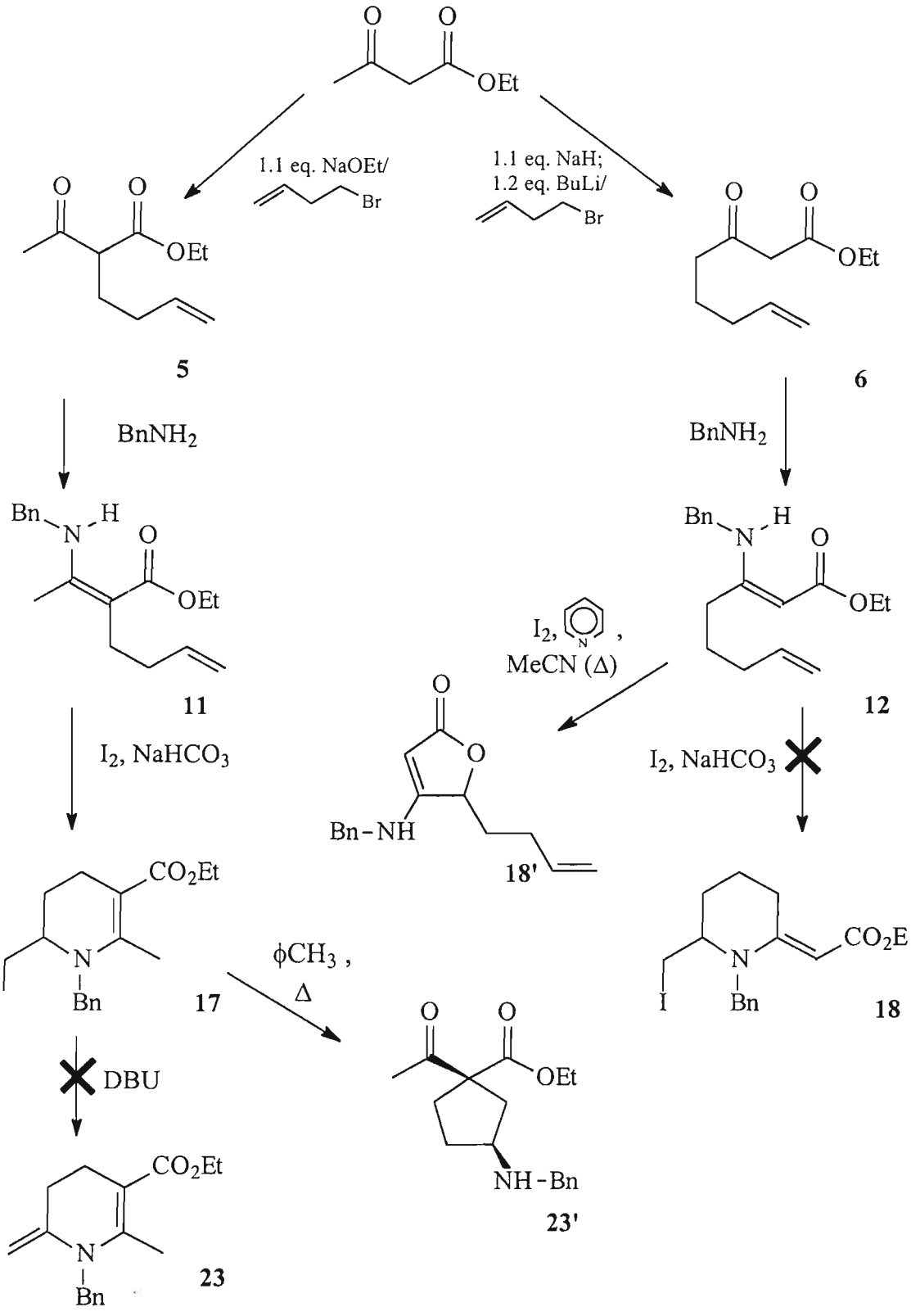
ESQUEMA I


OEt
1.1 eq. NaOEt/
Br
1.1 eq. NaH;
1.2 eq. BuLi/
Br
1
2
BnNH2
BnNH2
Bn
N
H
7
8
I2, NaHCO3
I2, NaHCO3
CO2Et
I
Bn
13
14
DBU
DBU
19
20

ESQUEMA II


OEt
1.1 eq. NaOEt/
Br
1.1 eq. NaH;
1.2 eq. BuLi/
Br
3
4
BnNH2
BnNH2
9
10
I2, NaHCO3
I2, NaHCO3
CO2Et
21'
ϕCH3 ,
Δ
15
16
ϕCH3 ,
Δ
22'
DBU
DBU
21
22

ESQUEMA III


OEt
1.1 eq. NaOEt/
Br
1.1 eq. NaH;
1.2 eq. BuLi/
Br
5
6
BnNH2
BnNH2
Bn
N
H
OEt
11
12
I2,
MeCN (Δ)
I2, NaHCO3
I2, NaHCO3
Bn-NH
18'
CO2Et
CO2E
N
Bn
I
17
18
ϕCH3 ,
Δ
DBU
NH-Bn
23'
23

ÍNDICE

OBJETIVO..... 1

1) INTRODUÇÃO..... 2

1.1) REAÇÕES DE CICLOFUNCIONALIZAÇÃO..... 2
1.2) CICLOFUNCIONALIZAÇÃO DE COMPOSTOS ALQUENIL-β-DICARBONÍLICOS..... 3
1.3) CICLOFUNCIONALIZAÇÃO DE COMPOSTOS ALQUENIL-β-ENAMINOCARBONÍLICOS..... 7
1.3.1) TRABALHOS ANTERIORES..... 8

2) RESULTADOS E DISCUSSÃO..... 19

2.1) PREPARAÇÃO DOS ALQUENIL-β-CETOÉSTERES 1, 2, 3, 4, 5, 6.... 19
2.1.1) ALQUENIL-β-CETOÉSTERES 1, 3, 5..... 19
2.1.2) ALQUENIL-β-CETOÉSTERES 2, 4, 6..... 20
2.2) PREPARAÇÃO DOS ALQUENIL-β-ENAMINOÉSTERES N-BENZÍLICOS 7, 8, 9, 10, 11, 12..... 21
2.3) IODOCICLIZAÇÃO DE ALQUENIL-β-ENAMINOÉSTERES N-BENZÍLICOS..... 24
2.3.1) OBTENÇÃO DOS IODO-β-ENAMINOÉSTERES CÍCLICOS 13, 14, 15, 16..... 24
2.3.2) OBTENÇÃO DO IODO-β-ENAMINOÉSTER CÍCLICO 17..... 28
2.3.3) TENTATIVA DE IODOCICLIZAÇÃO DO ALQUENIL-β-ENAMINOÉSTER 12: OBTENÇÃO DA ENAMINOLACTONA 18'..... 29

2.4) REAÇÕES DE DESIDROIODAÇÃO..... 32
2.4.1) OBTENÇÃO DOS DERIVADOS PIRRÓLICOS 19, 20 E DOS

DERIVADOS INDÓLICOS 21, 22 32
2.4.2) TENTATIVA DE DESIDROIODAÇÃO DO COMPOSTO 17: OBTENÇÃO DO CICLOPENTANO FUNCIONALIZADO 23' 37
2.4.3) ESTUDO DA REAÇÃO DE DESIDROIODAÇÃO NA AUSÊNCIA DE BASE: OBTENÇÃO DOS DERIVADOS INDÓLICOS 21' E 22' 39

3) ESPECTROS 43

3.1) INTRODUÇÃO 43
3.2) ANÁLISE ESPECTROSCÓPICA DO COMPOSTO 16 44
3.3) TABELAS DE DADOS ESPECTROSCÓPICOS 46
3.4) ESPECTROS 55

4) CONCLUSÃO 151

5) PARTE EXPERIMENTAL 152

5.1) MATERIAIS E MÉTODOS 152
5.2) PREPARAÇÃO DOS ALQUENIL-β-CETOÉSTERES 1, 2, 3, 4, 5, 6 153
5.2.1) PREPARAÇÃO DO COMPOSTO 1 153
5.2.2) PREPARAÇÃO DO COMPOSTO 2 154
5.2.3) PREPARAÇÃO 3-BROMOCICLOEXENO 154
5.2.4) PREPARAÇÃO DO COMPOSTO 3 155
5.2.5) PREPARAÇÃO DO COMPOSTO 4 155
5.2.6) PREPARAÇÃO DO COMPOSTO 5 156
5.2.7) PREPARAÇÃO DO COMPOSTO 6 156
5.3) PREPARAÇÃO DOS ALQUENIL-β-ENAMINOÉSTERES 7, 8, 9, 10, 11, 12 - PROCEDIMENTO GERAL 157
5.3.1) PREPARAÇÃO DO COMPOSTO 7 157
5.3.2) PREPARAÇÃO DO COMPOSTO 8 157

5.3.3) PREPARAÇÃO DO COMPOSTO 9 158
5.3.4) PREPARAÇÃO DO COMPOSTO 10 158
5.3.5) PREPARAÇÃO DO COMPOSTO 11 158
5.3.6) PREPARAÇÃO DO COMPOSTO 12 158
5.4) PREPARAÇÃO DOS IODO-β-ENAMINOÉSTERES CÍCLICOS 13, 14, 15, 16, 17 - PROCEDIMENTO GERAL 159
5.4.1) PREPARAÇÃO DO COMPOSTO 13 160
5.4.2) PREPARAÇÃO DO COMPOSTO 14 160
5.4.3) PREPARAÇÃO DO COMPOSTO 15 160
5.4.4) PREPARAÇÃO DO COMPOSTO 16 161
5.4.5) PREPARAÇÃO DO COMPOSTO 17 161
5.5) PREPARAÇÃO DO COMPOSTO 18' 162
5.6) PREPARAÇÃO DOS COMPOSTOS DESIDROIODADOS 19, 20, 21, 22 - PROCEDIMENTO GERAL 163
5.6.1) PREPARAÇÃO DO COMPOSTO 19 163
5.6.2) PREPARAÇÃO DO COMPOSTO 20 163
5.6.3) PREPARAÇÃO DO COMPOSTO 21 164
5.6.4) PREPARAÇÃO DO COMPOSTO 22 164
5.7) PREPARAÇÃO DOS COMPOSTOS 21', 22', 23' - PROCEDIMENTO GERAL 165
5.7.1) PREPARAÇÃO DO COMPOSTO 21' 165
5.7.2) PREPARAÇÃO DO COMPOSTO 22' 166
5.7.3) PREPARAÇÃO DO COMPOSTO 23' 166

6) REFERÊNCIAS 167

OBJETIVO

Trabalhos recentes[1,2,3] têm apontado a importância do estudo de β-enaminoésteres e cetonas cíclicas como precursores de alcalóides. Em vista disso, vários grupos de pesquisa estão em busca de novas metodologias para obtenção destes compostos cíclicos. Em nosso laboratório, estudos anteriores demonstraram a viabilidade de ciclofuncionalização de alquenil-β-enaminoésteres e cetonas com iodo[4, 34-36], analogamente à formação de éteres cíclicos a partir de compostos alquenil-β-dicarbonílicos por reação com eletrófilos de iodo, selênio e telúrio[5-10].

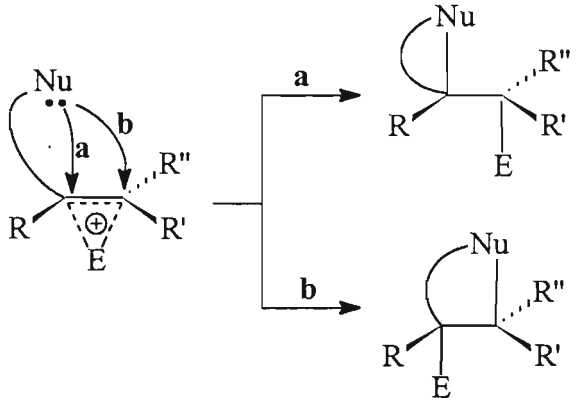
O objetivo deste trabalho é ampliar os estudos desenvolvidos em nosso laboratório sobre iodociclização de β-enaminoésteres, com posterior desidroiodação dos produtos de ciclização, fornecendo compostos-modelo de alcalóides (derivados pirrólicos, indólicos e piridínicos).

1) INTRODUÇÃO

1.1) REAÇÕES DE CICLOFUNCIONALIZAÇÃO

Reações de ciclofuncionalização são bastante conhecidas e relatadas na literatura. Por meio destas reações, heterociclos oxigenados e nitrogenados podem ser obtidos a partir de derivados insaturados de álcoois[11-13], ácidos carboxílicos[14-16], aminas[17,18], amidas[19,20] e outros. A reação de ciclização se deve ao ataque de um eletrófilo (ex. selênio[5-9], iodo[10,28], tálio[11], telúrio[12,23], mercúrio[22], bromo [25,26]) à porção insaturada de um substrato, gerando um íon ônio[29] (ou um complexo π, segundo alguns autores[30]), passível de ataque de um nucleófilo interno - oxigênio ou nitrogênio (ver Esquema 1). Carbânions também podem atuar nesta reação, gerando carbociclos (C-ciclização)[31].

ESQUEMA 1



$E^+ = Hg^+, ArSe^+, ArTeCl_2^+, Tl^{+3}, Br^+, I^+$
Nu = OH, NH_2, NHR, carbânions

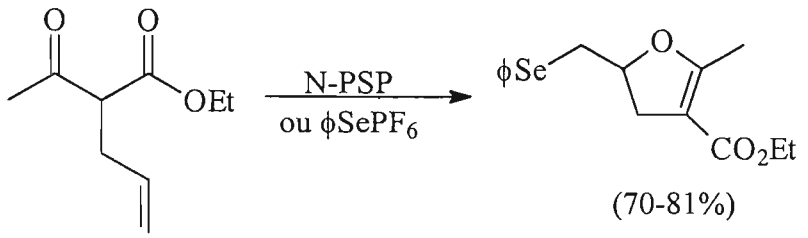
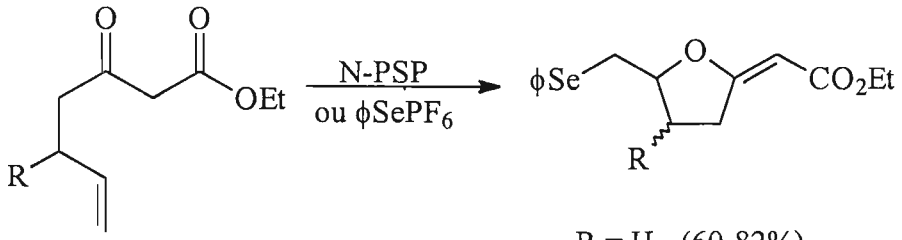
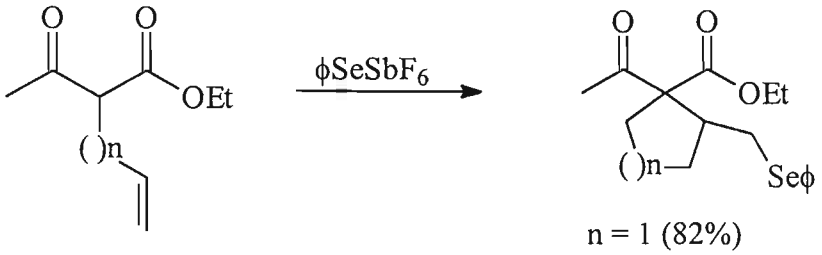
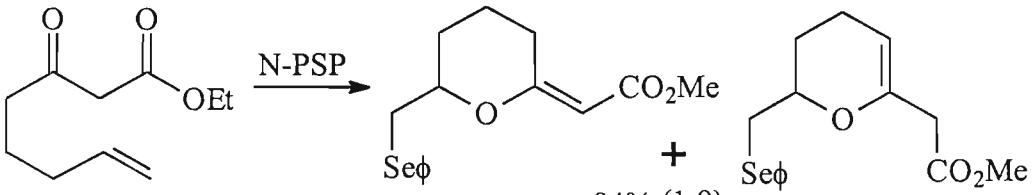
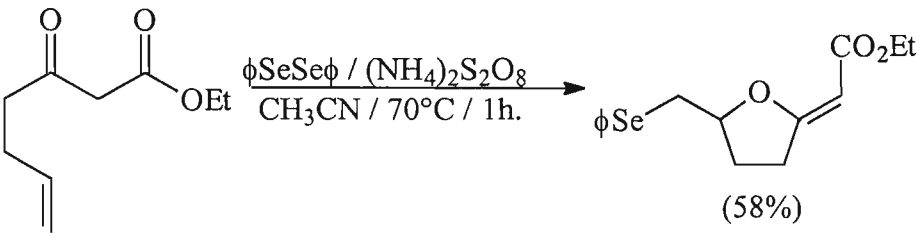
Dependendo da estrutura do substrato utilizado, podem ser obtidos por essa reação anéis de tamanhos variados, em função das regras empíricas propostas por Baldwin[32], ou da regra de Markovnikov. No Esquema 1, o caminho (**a**) caracteriza o modo de ciclização "*exo*", e (**b**) caracteriza o "*endo*".

1.2) CICLOFUNCIONALIZAÇÃO DE COMPOSTOS ALQUENIL-β-DICARBONÍLICOS

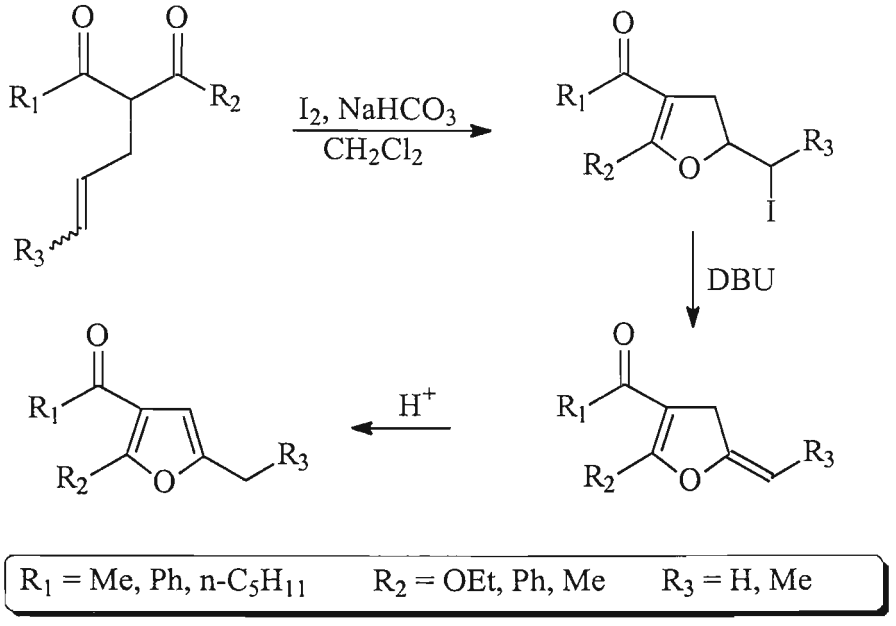
Compostos dicarbonílicos, como β-dicetonas e β-cetoésteres sofrem o tipo de ciclofuncionalização discutida no item anterior via forma enólica. A ciclização desse tipo de substrato foi alvo de estudo de alguns grupos[5-10], e os produtos de ciclização esperados (1,2-di-hidrofuranos e tetra-hidrofuranos) foram obtidos com sucesso. A Tabela 1 descreve alguns resultados obtidos por esses grupos para selenociclizações[5-9].

Também foi estudada a iodociclização de uma série de β-cetoésteres, por Antonioletti et al[10]. Os éteres cíclicos obtidos foram posteriormente transformados em derivados furânicos, por eliminação de HI. A migração da dupla ligação ocorre por catálise ácida (ver Esquema 2).

TABELA 1 - produtos de selenociclização de alquenil-β-cetoésteres

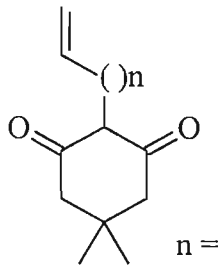
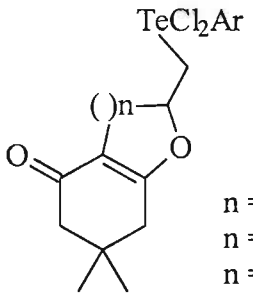
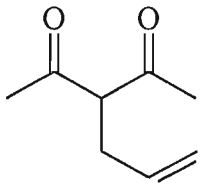
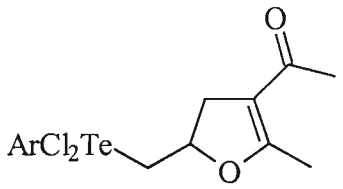
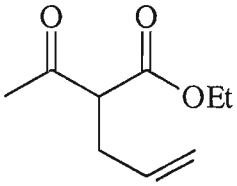
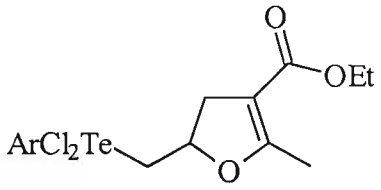
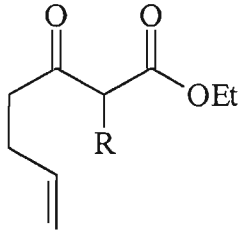
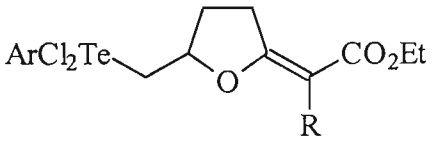
 (70-81%)	ref. 5
 R = H, OTBDMS R = H - (60-82%) R = OTBDMS (60%)	ref. 5, ref. 8
 n = 3,4 n = 1 (82%) n = 2 (57%)	ref. 6
 84% (1:9)	ref. 7
 (58%)	ref. 9

ESQUEMA 2



Com base nesses resultados, nosso grupo de pesquisa testou a telurociclização de uma série de compostos 1,3-dicarbonílicos, convenientemente substituídos por uma cadeia alquenílica, com tricloreto de p-metoxi-feniltelúrio. São descritos abaixo alguns dos resultados obtidos (Tabela 2).

TABELA 2 - telurociclização de compostos β-dicarbonílicos

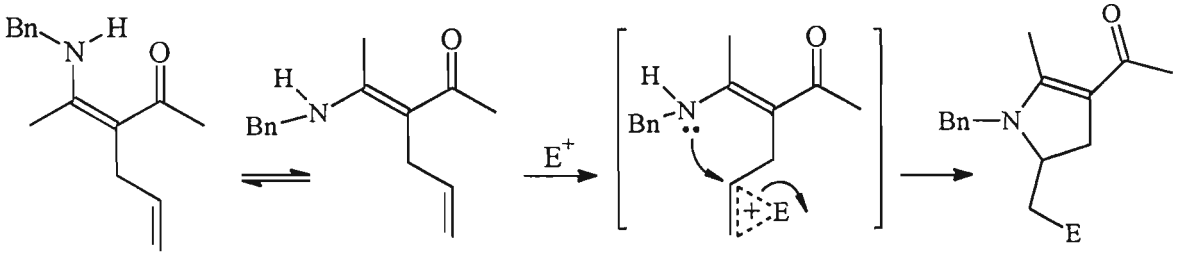
susbstrato	produto	ref.
 n = 1, 2, 3	 n = 1 (94%) n = 2 (90%) n = 3 (não reage)	23
	 80%	23
	 93%	23
	 R = H: 86%; R = CH_3: 82%	33

1.3) CICLOFUNCIONALIZAÇÃO DE COMPOSTOS ALQUENIL-β-ENAMINOCARBONÍLICOS

Em função dos estudos descritos anteriormente, nosso grupo de pesquisa iniciou a investigação da ciclofuncionalização de compostos β-enaminocarbonílicos[4], visto que nestes a forma enamina (através da qual ocorre a ciclização) é o tautômero mais estável, favorecendo assim a reação.

Apresentamos no Esquema 3 o mecanismo proposto para a ciclofuncionalização desses compostos, via íon ônio. No exemplo, é mostrado um dos substratos β-enaminocarbonílicos estudados por nosso grupo.

ESQUEMA 3

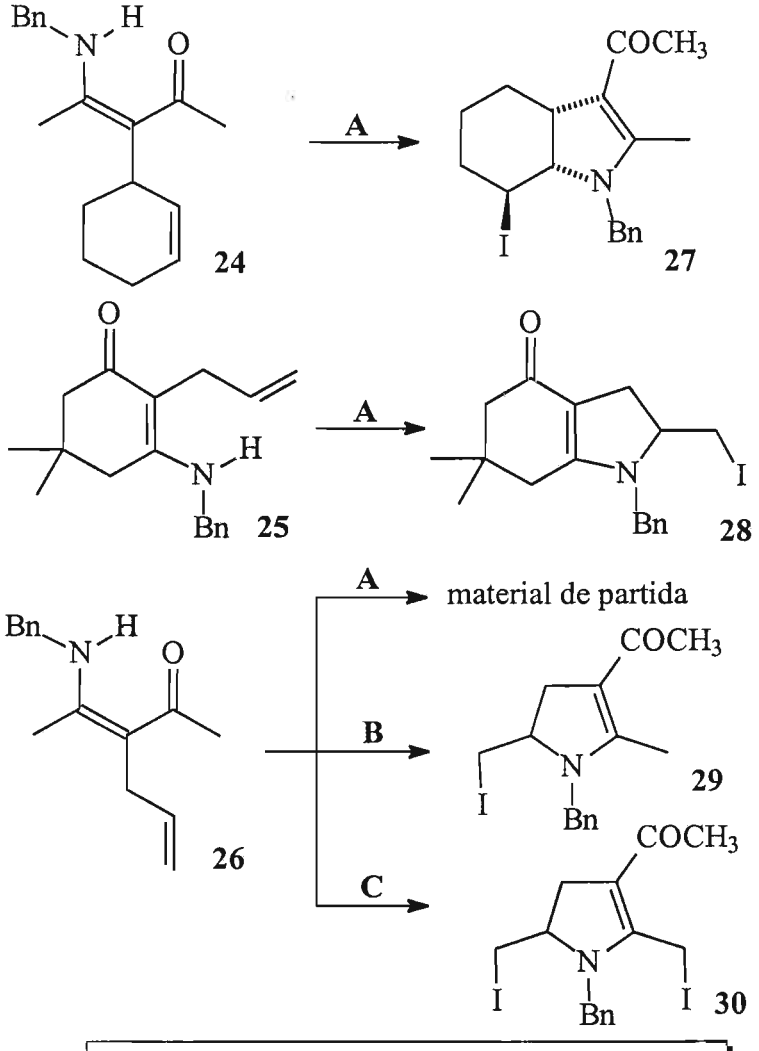


28

1.3.1) TRABALHOS ANTERIORES

Os primeiros estudos de iodociclização de compostos β-enamino-carbonílicos em nosso grupo foram realizados por Payret-Arrúa[34], Oliveira[35] e Ellensohn[36] . Payret-Arrúa estudou a ciclização de alquenil-β-enaminocetonas, utilizando I_2 ou ϕSeBr como eletrófilo. Os resultados com I_2 são descritos no Esquema 4.

ESQUEMA 4

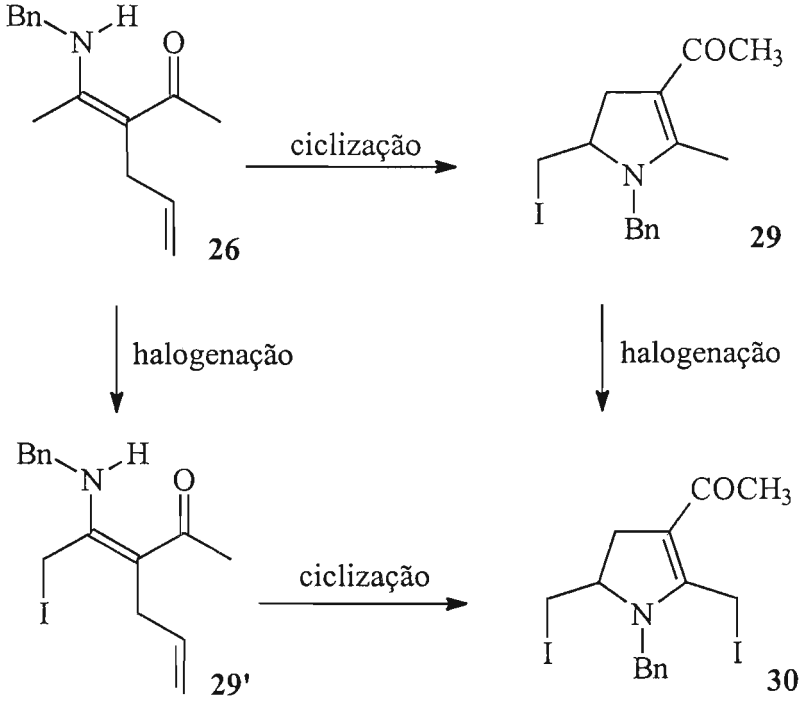


A- 1.2 eq. I_2 ; 1.2 eq. Et_3N ; CH_2Cl_2, t.a., 24h.
B- 4.0 eq. I_2 ; 4.0 eq. Et_3N ; CH_2Cl_2, t.a., 24h.
C- 6.0 eq. I_2 ; 6.0 eq. $NaHCO_3$; THF, t.a., 24h.

Os produtos de iodociclização foram obtidos nos 3 casos estudados, porém uma modificação do método (condição **C**) gerou um produto não esperado de γ-halogenação (composto **30**).

Payret-Arrúa sugere duas possíveis vias para a formação de **30**, segundo descrito no Esquema 5. No entanto, os dados experimentais não foram suficientes para se determinar a via correta. De qualquer forma, em ambas as vias é prevista a halogenação em γ.

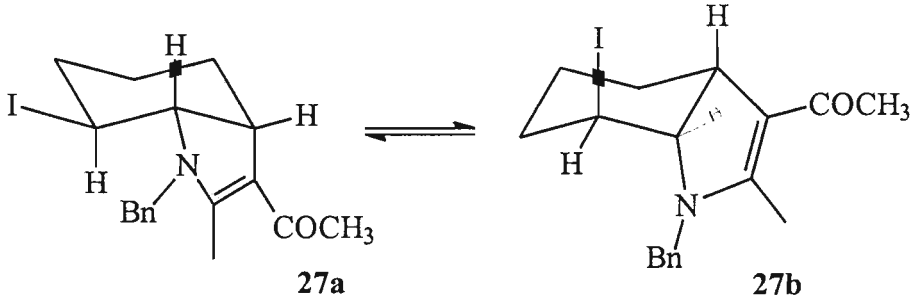
ESQUEMA 5



Para o composto **27**, a junção dos anéis formados é obrigatoriamente *cis*, em decorrência do mecanismo de ciclização. Daí, a relação entre o átomo de iodo e o nitrogênio do anel é obrigatoriamente *trans*. Payret-Arrúa ainda determinou, por análises de RNM^{1}H e RNM^{13}C, que de dois possíveis confôrmeros para o composto **27**, apenas

um ocorre em solução, com o átomo de iodo na posição axial (confôrmero **27b**). Cálculos de mecânica molecular corroboraram esta determinação conformacional (ver Esquema 6).

ESQUEMA 6



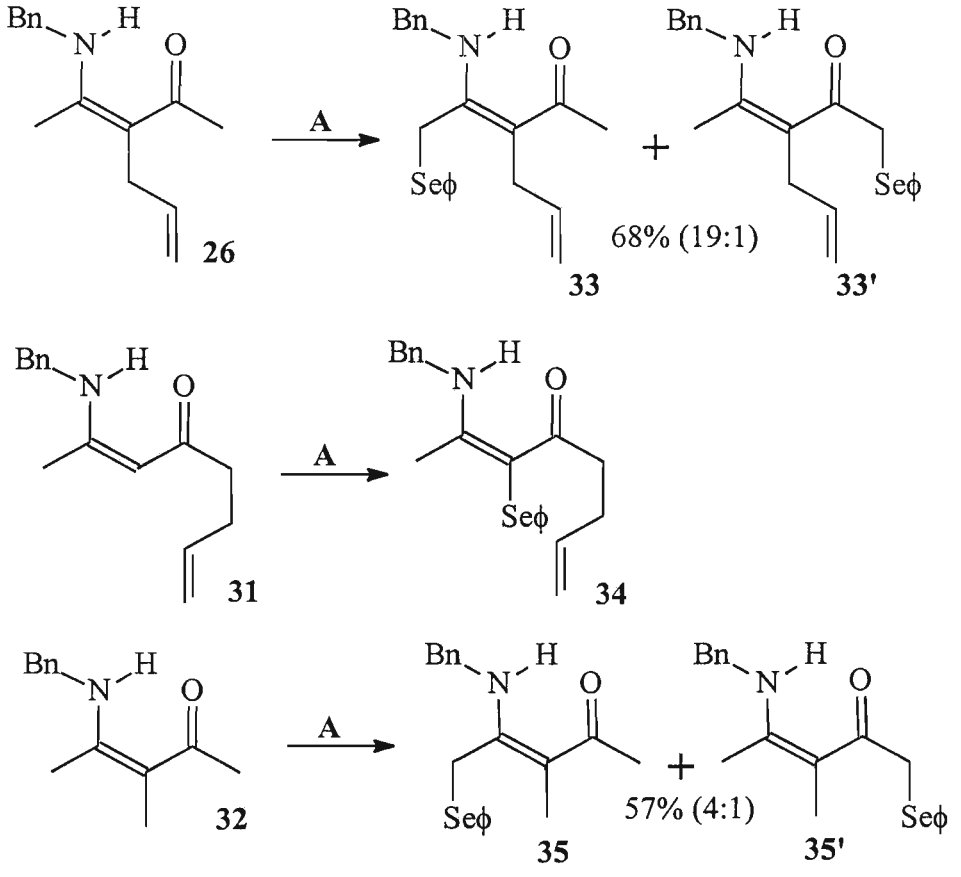
27a | **27b**

E_f = +114.4 Kcal/mol | E_f = +23.8 Kcal/mol

Tensão estérica = 113.6 | Tensão estérica = 23.1

A seguir são descritos os resultados de Payret-Arrúa utilizando ϕSeBr como eletrófilo para as ciclizações (Esquema 7).

ESQUEMA 7

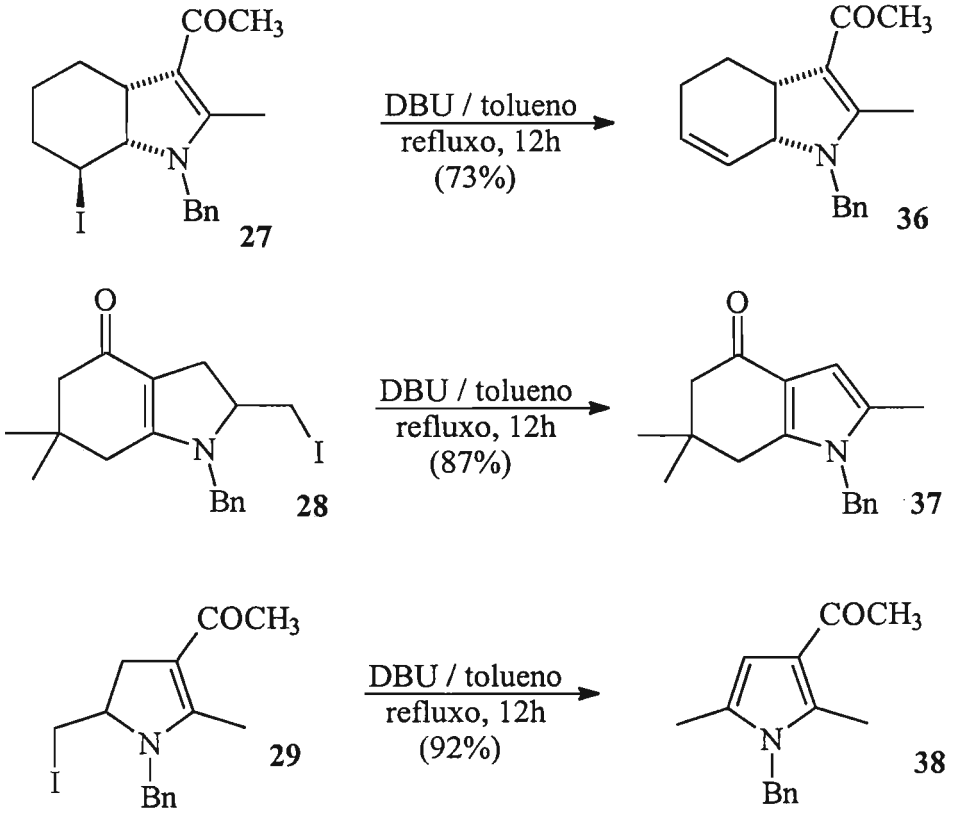


A- 1.5 eq. ϕSeBr ; 1.5 eq. Et_3N ; CH_2Cl_2, -78°C→ t.a. 6h.

Nenhum produto de ciclização foi obtido, partindo dos substratos **26** e **31** contendo substituinte alila em α e em α', respectivamente. Ao contrário, só foram observados produtos de selenilação. Esta, por sua vez, mostrou-se regiodependente da posição do substituinte nas enaminocetonas estudadas, o que deve ser consequência da estabilidade relativa dos intermediários reativos[37].

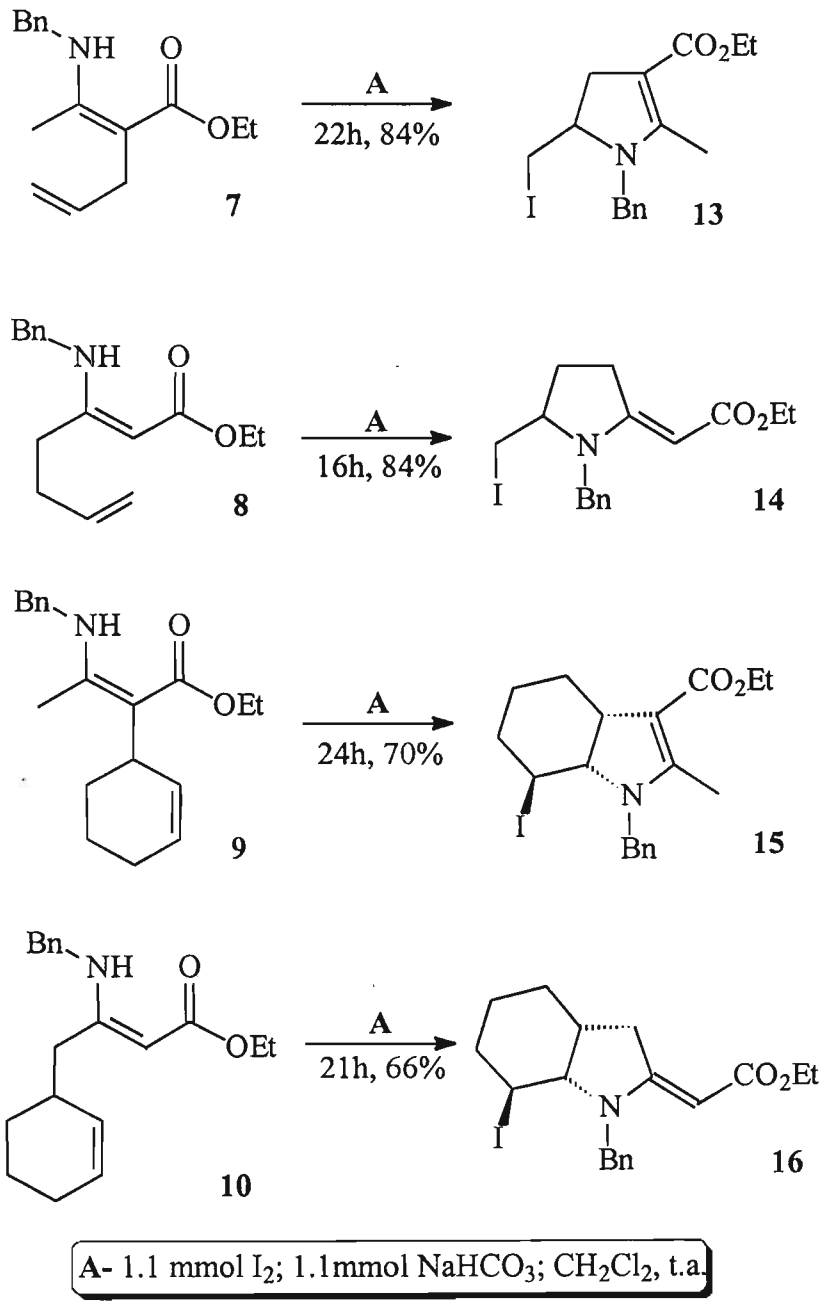
No mesmo trabalho, Payret-Arrúa apresenta produtos obtidos pela desidroiodação dos compostos **27**, **28** e **29** utilizando DBU como base, em analogia ao trabalho de Antonioletti[10]. Devido à configuração relativa do composto **27** (ver Esquema 6), obteve-se **36** como único produto de eliminação (o próton da junção dos anéis apresenta relação *cis* ao iodo, impossibilitando uma eliminação tipo E_2). Já para os compostos **28** e **29**, a eliminação de HI conduziu aos produtos de isomerização, os pirróis **37** e **38** (ver Esquema 8). O mecanismo para as isomerizações será discutido mais à frente, no item 2.4.3.

ESQUEMA 8



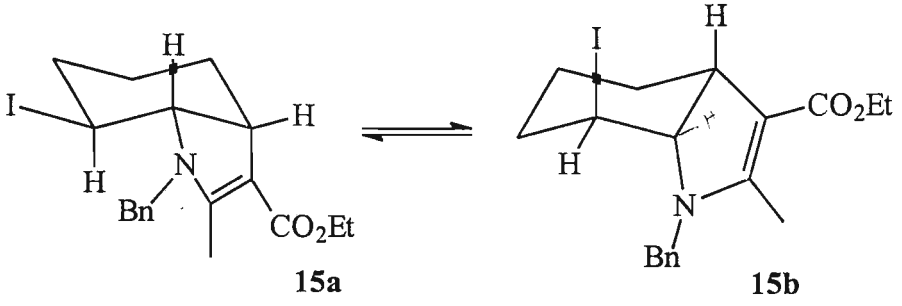
β-Enaminoésteres, assim como β-enaminocetonas, também foram passíveis de iodociclização, segundo estudos feitos por Oliveira[35], em sua tese de mestrado. Seus resultados são apresentados a seguir (Esquema 9).

ESQUEMA 9



Os rendimentos apresentados referem-se aos produtos puros eluídos em coluna de alumina neutra (eluente hexano/acetato 8:2). Apenas os compostos **14** e **15** foram obtidos na forma de sólidos, com ponto de fusão de 89-90°C e 83-84°C, respectivamente.

Em seu trabalho, Oliveira também ilustra alguns aspectos estereoquímicos relativos aos produtos de iodociclização. Análises de RMN-^{1}H e RMN-^{13}C conduziram à determinação de uma conformação preferencial em solução para o composto **15** (Figura 1), onde o átomo de iodo está em posição axial ao anel (confôrmero **15b**), em semelhança ao derivado enaminocetona **27** obtido por Payret-Arrúa (ver Esquema 6). Cálculos de mecânica molecular também corroboravam aquela determinação.

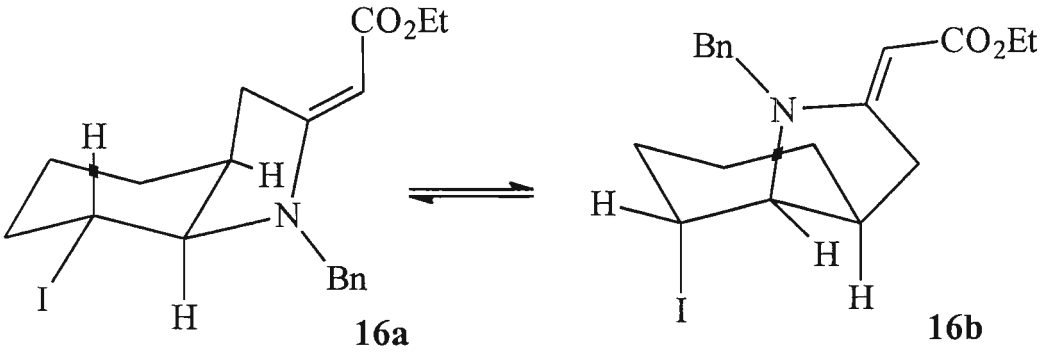


15a — E_f = +62.7 Kcal/mol; Tensão estérica = 112.2

15b — E_f = -25.6 Kcal/mol; Tensão estérica = 23.8

FIGURA 1

Já para o composto **16** não pôde ser determinada uma conformação preferencial, devido à complexidade do espectro. Oliveira sugeriu que as duas conformações estivessem em equilíbrio; cálculos de mecânica molecular indicavam energias de formação com diferença de 1.75 Kcal/mol, o que sugeriria uma barreira conformacional transponível à temperatura ambiente (ver figura 2).



E_f = -23.46 kcal/mol
Tensão estérica = 22.9

E_f = -25.19 kcal/mol
Tensão estérica = 21.25

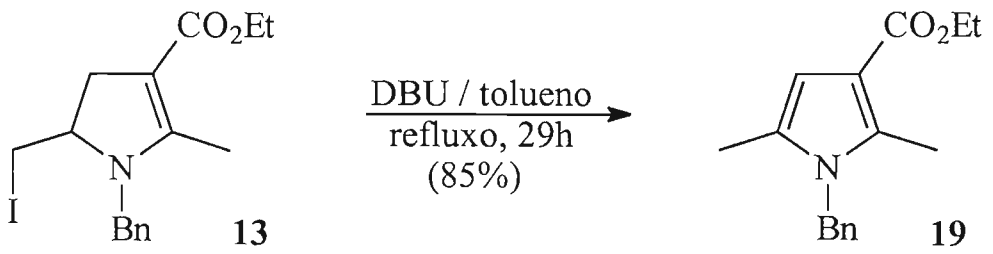
FIGURA 2

Foi também determinada a configuração da dupla ligação exo ao anel pirrolidínico nos compostos **14** e **16**. Dados da literatura[38,39] sugeriam que o deslocamento químico dos prótons ligados ao carbono (3) do anel pirrolidínico deveria ocorrer em campo mais alto quando a configuração da dupla ligação fosse (*Z*), e em campo mais baixo quando a configuração fosse (*E*). No caso destes compostos, o deslocamento estaria em campo baixo o suficiente para que pudesse ser atribuída a configuração (*E*). Dados de mecânica molecular também sugeriam essa tendência, no caso do composto **16**.

É interessante neste ponto lembrar que os produtos de telurociclização de γ-alil-β-cetoésteres obtidos em nosso laboratório[33] também apresentavam esta configuração (ver Tabela 2).

Ainda em seu trabalho, Oliveira demonstra a viabilidade da formação de pirróis pela reação de eliminação de HI do composto **13** (Esquema 10), similarmente ao análogo enaminocetona **38** obtido por Payret-Arrúa (ver Esquema 8).

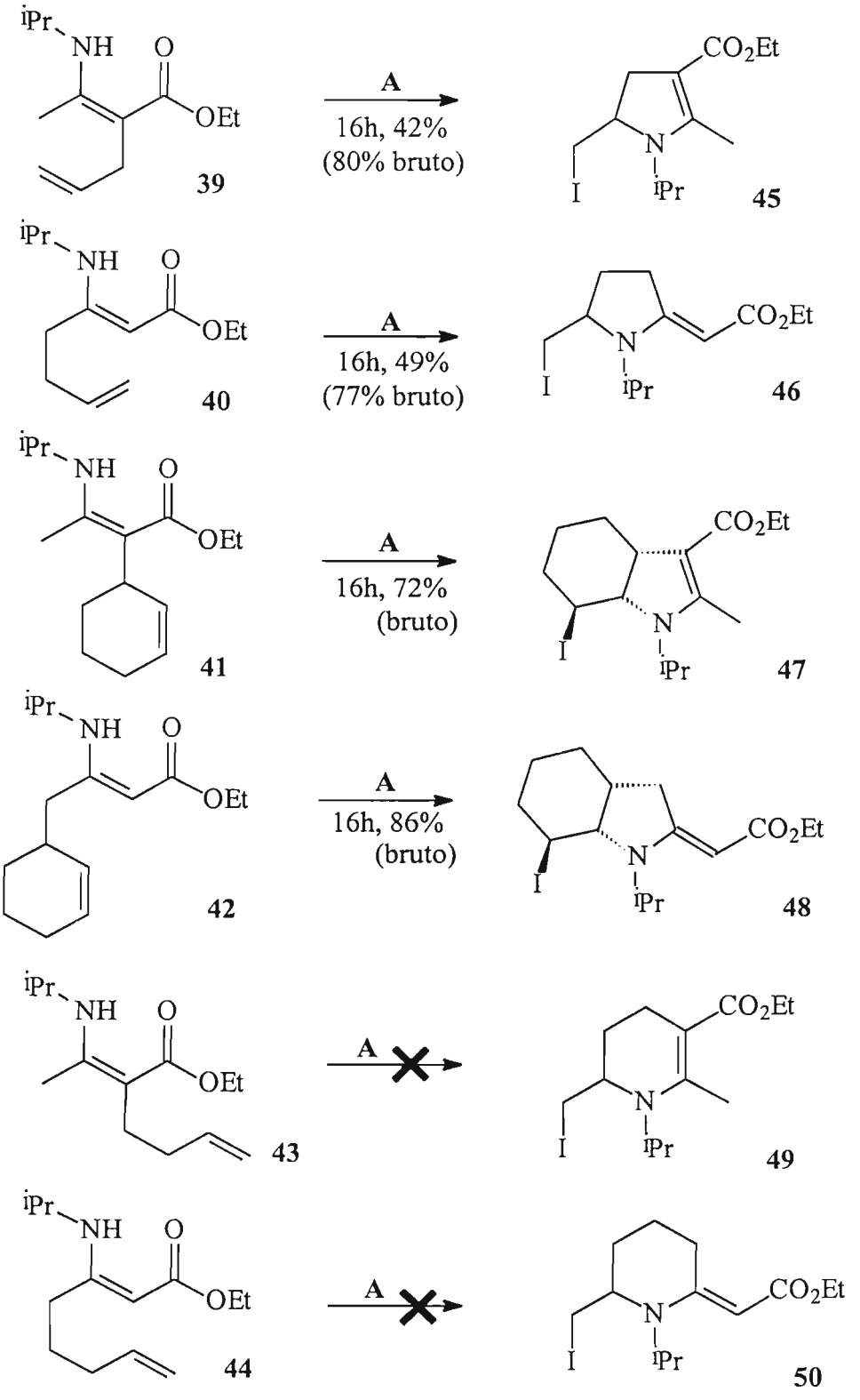
ESQUEMA 10



Mais recentemente, foi estudada por Ellensohn[36] a iodociclização dos derivados N-isopropil-β-enaminoésteres, em sua tese de mestrado. Além dos β-enaminoésteres alil- e cicloexenil-substituídos, este trabalho apresenta as primeiras tentativas de iodociclização de β-enaminoésteres homoalil-substituídos, que conduziriam a anéis nitrogenados de 6 membros. Seus resultados estão descritos no Esquema 11.

Comparativamente, as iodociclizações dos β-enaminoésteres N-isopropil-substituídos apresentam rendimentos mais baixos do que os análogos N-benzil substituídos. Além disso, os compostos com substituinte homoalila (compostos **43** e **44**) não sofreram iodociclização. A questão do efeito do N-substituinte, em nível de comparação com os iodo-β-enaminoésteres-N-benzílicos, ficou em aberto.

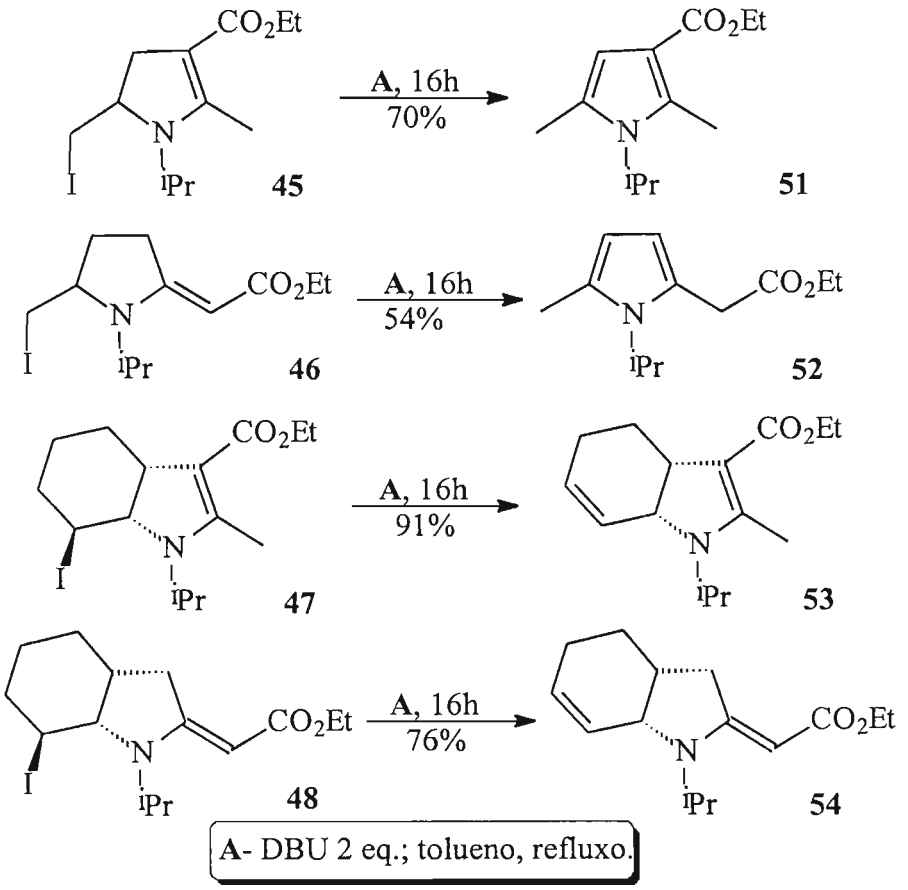
ESQUEMA 11



A- 1.1 mmol I_2; 1.1mmol $NaHCO_3$; CH_2Cl_2, t.a.

Ellensohn também submeteu os produtos de iodociclização à eliminação de HI, utilizando DBU como base. O Esquema 12 traz os resultados obtidos. Os rendimentos globais se referem aos produtos puros, obtidos a partir do substrato sem prévia purificação.

ESQUEMA 12



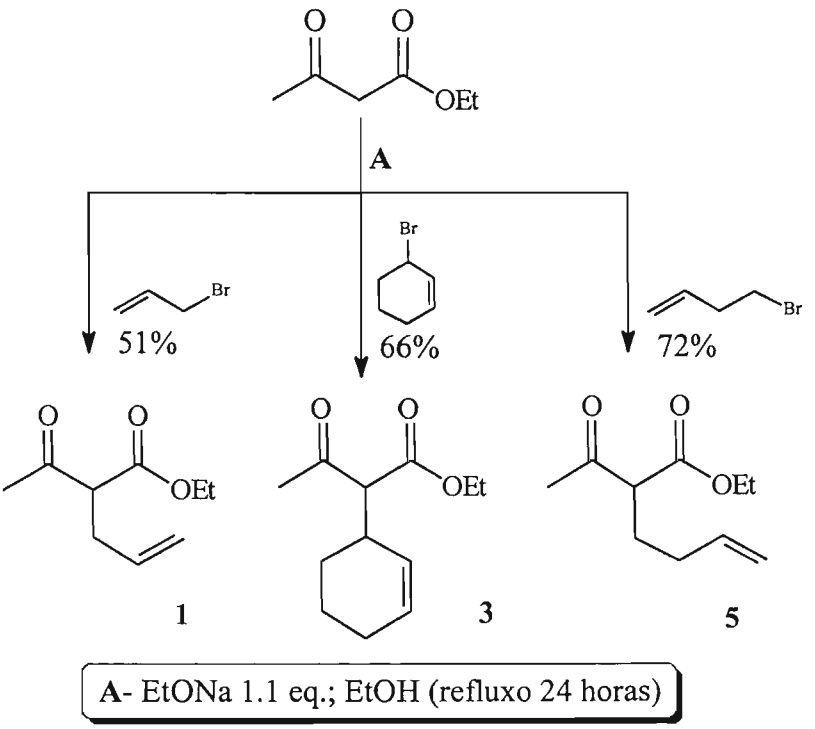
2) RESULTADOS E DISCUSSÃO

2.1) PREPARAÇÃO DOS ALQUENIL-β-CETOÉSTERES 1, 2, 3, 4, 5, 6

2.1.1) ALQUENIL-β-CETOÉSTERES 1, 3 e 5

Estes compostos foram preparados pela metologia clássica de alquilação do monoânion do acetoacetato de etila, usando EtONa/EtOH como base[40]. O Esquema 13 descreve as preparações realizadas por esse método.

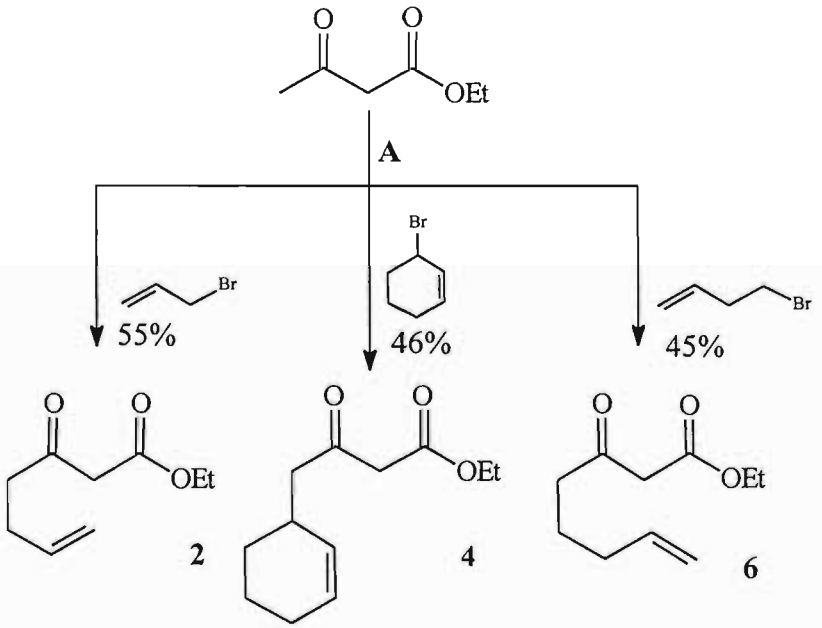
ESQUEMA 13



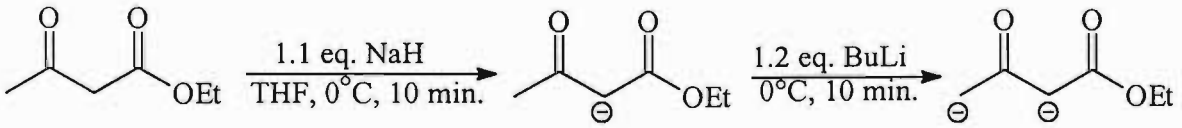
2.1.2) ALQUENIL-β-CETOÉSTERES 2, 4 e 6

Os compostos foram preparados por alquilação do diânion do acetoacetato de etila, na posição γ[41]. O diânion foi obtido pela adição de BuLi a uma solução do monoânion do acetoacetato de etila, preparado *in situ* utilizando NaH como base. Descrevemos no Esquema 14 os compostos obtidos por este método.

ESQUEMA 14



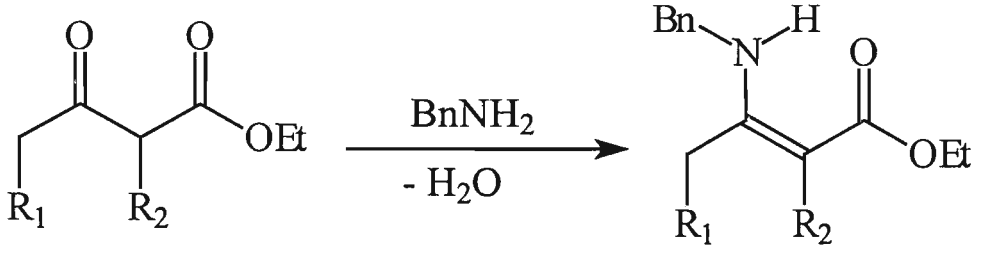
A- THF; NaH 1.1 eq. - 0⁰C, 10 min./ BuLi 1.2 eq. - 0⁰C, 10 min.; 1.1 eq. brometo, 0⁰C - t.a., 15 min.



2.2) PREPARAÇÃO DOS ALQUENIL-β-ENAMINOÉSTERES N-BENZÍLICOS 7, 8, 9, 10, 11, 12

Os β-enaminoésteres acíclicos utilizados como substratos para a iodociclização (**7**, **8**, **9**, **10**, **11**, **12**) foram preparados pela condensação de benzilamina com os alquenil β-cetoésteres (**1**, **2**, **3**, **4**, **5**, **6**)*, respectivamente. Um esquema geral é representado abaixo (Esquema 15). Duas metodologias foram utilizados para estas preparações, como descrito a seguir.

ESQUEMA 15



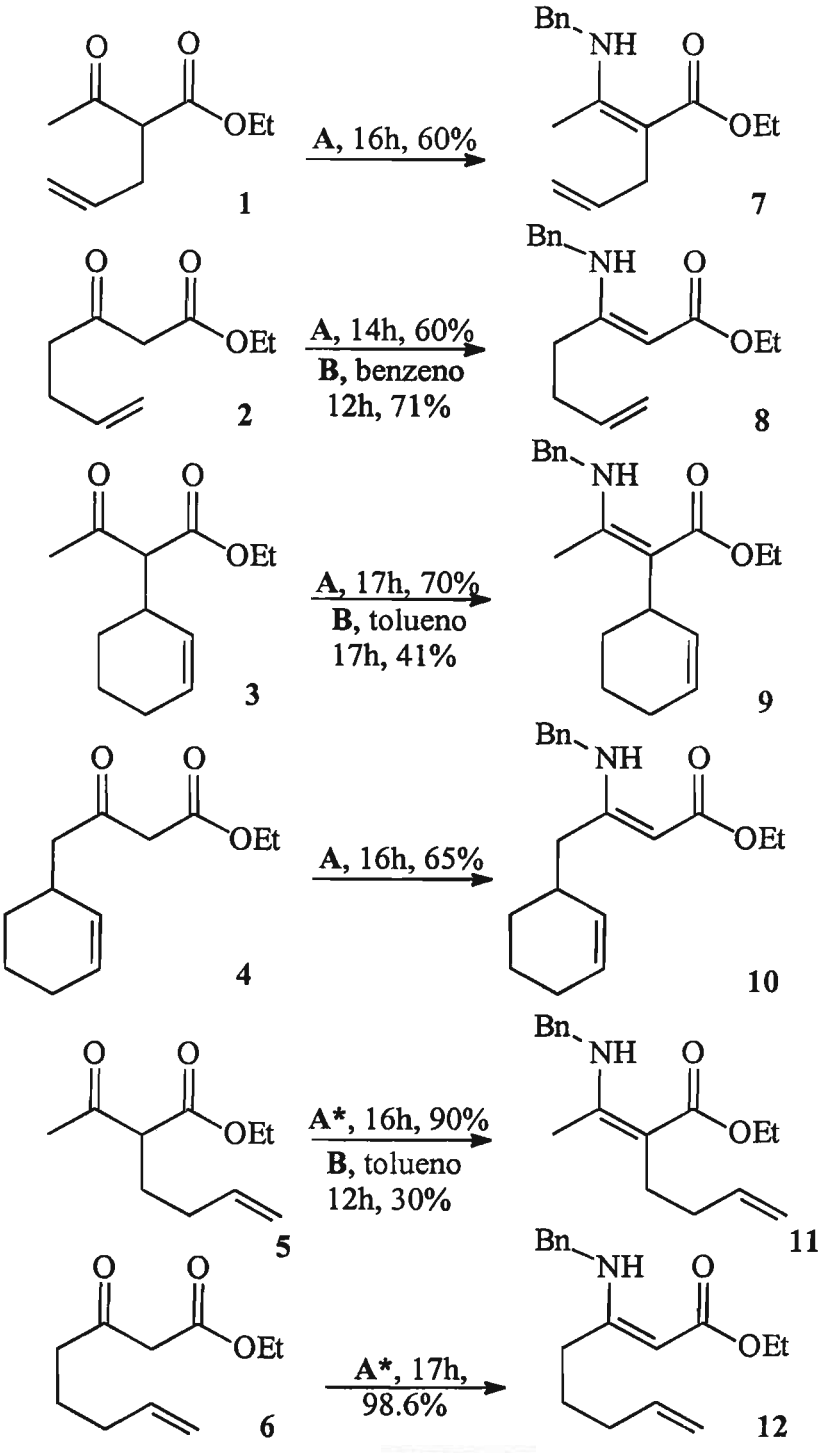
A primeira metodologia (método da alumina[42], condição reacional "**A**" no Esquema 16) utiliza Al_2O_3 neutra como suporte sólido da reação e para adsorção de H_2O. A segunda metodologia (condição reacional "**B**", Esquema 16) consiste de uma adaptação do método clássico de deslocamento de H_2O por destilação azeotrópica (benzeno ou tolueno), que utiliza ácido acético para gerar *in situ* um sal de amônio[43] (apesar de ter sido desenvolvido para aminas voláteis, este método foi empregado em algumas preparações deste trabalho).

O Esquema 16 apresenta os β-enaminoésteres preparados pelas duas metodologias.

---

* A reação dos β-cetoésteres (**1**), (**2**), (**3**) e (**4**) com benzilamina (porém em condições ligeiramente diferentes), já havia sido anteriormente estudada em nosso laboratório.

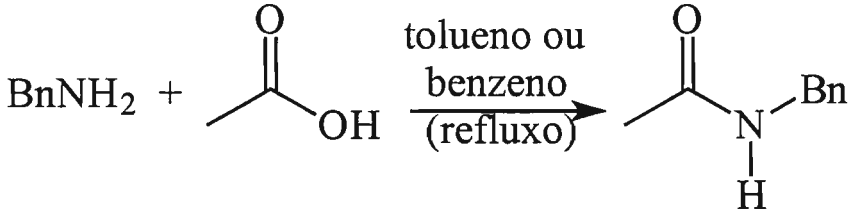
ESQUEMA 16



A- $BnNH_2$ 2.5 eq.; Al_2O_3, 70°C (* Al_2O_3 com > grau de pureza);
B- $BnNH_2$ 2.0 eq.; CH_3COOH 2.0 eq.; destilação azeotrópica.

No início, o método da alumina não apresentou rendimentos muito bons (entre 60 e 70% de material purificado para os compostos **7**, **8**, **9** e **10**). Ao utilizar alumina neutra com maior grau de pureza (ver "parte experimental"), os rendimentos subiram para 90-98% (compostos **11** e **12**). Já o método da destilação azeotrópica apresentou rendimentos médios. Foi observada a formação de N-benzilacetamida no meio reacional, o que indica que o sal de amônio não foi gerado *in situ* e que à temperatura de refluxo do solvente (benzeno ou tolueno) o subproduto era formado pela reação da amina livre com o ácido acético (Equação 1).

EQUAÇÃO 1



2.3) IODOCICLIZAÇÃO DE N-BENZIL-β-ENAMINOÉSTERES

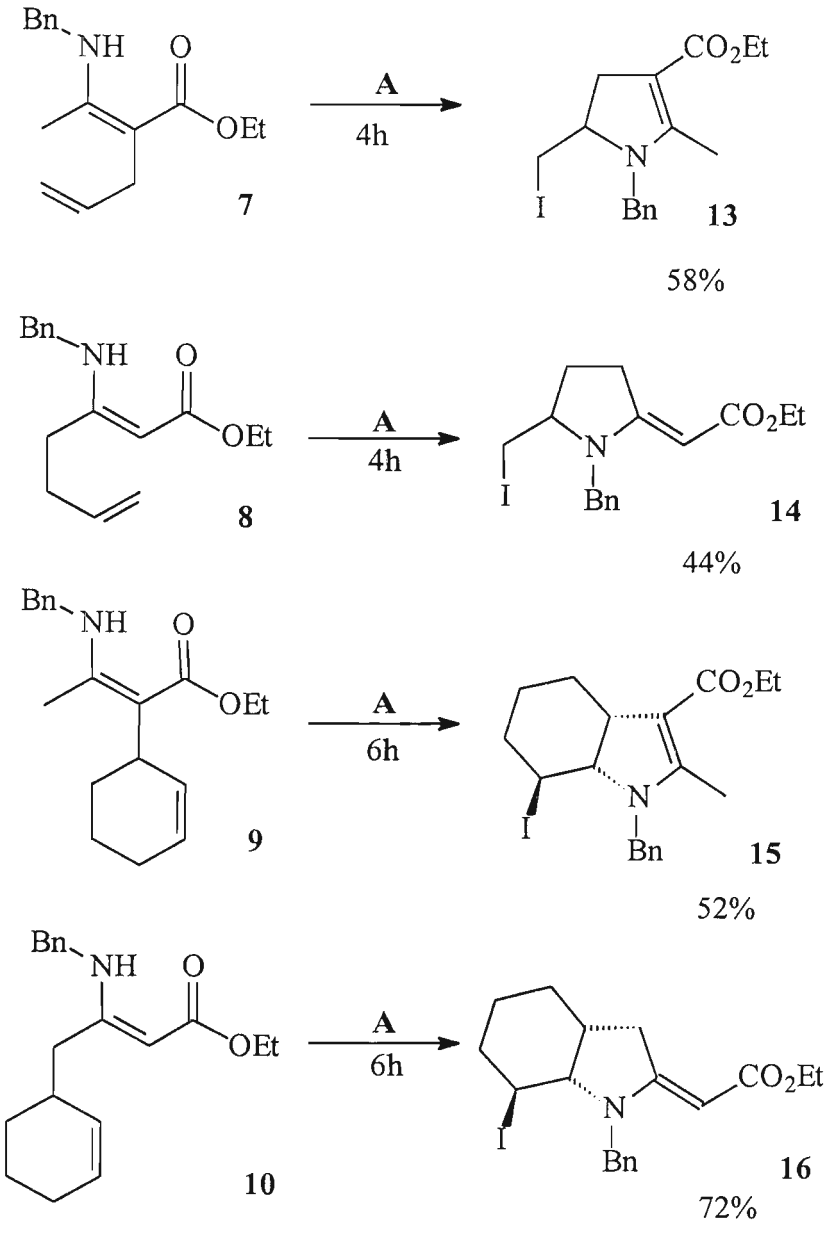
2.3.1) OBTENÇÃO DOS IODO-β-ENAMINOÉSTERES CÍCLICOS 13, 14, 15, 16

Ao retomarmos os estudos de Oliveira[35], modificações sistemáticas de condições reacionais, de purificação dos produtos e de acompanhamento de reação foram experimentadas, objetivando a obtenção de novos dados, bem como o apefeiçoamento do método. Foram assim reestudadas as quatro iodociclizações realizadas por Oliveira (ver Esquema 17).

O primeiro aspecto estudado foi o método para acompanhamento da reação. A princípio, foi adotada a cromatografia gasosa, utilizada nos três trabalhos anteriores de β-enaminocarbonílicos. No entanto, observamos que os iodo-β-enaminoésteres cíclicos decompõem-se no injetor do cromatógrafo (a 250°C), e que os produtos principais de decomposição são coincidentemente produtos de eliminação. Esse produtos puderam ser identificados no caso do composto **16**, como apresentado em seu cromatograma na Figura 3. No entanto, para os outros iodetos, o cromatograma apresenta vários outros picos relativos de decomposição.

Devido a isto, o acompanhamento das reações passou a ser feito por CCD, que mostrou ser um bom método pela compatibilidade de seus resultados com análises de proporção de produtos por RMN-^{1}H; assim, os tempos de reação diminuíram de 16-24h para 4-6h.

ESQUEMA 17



A- 1.2 mmol I_2; 1.2 mmol $NaHCO_3$; CH_2Cl_2, t.a.

Modificações nas condições reacionais conduziram a interessantes resultados. Devido à suspeita de hidrólise do material de partida no meio reacional (H_2O proveniente da reação de $NaHCO_3$ com HI), foi adicionada alumina neutra ao meio reacional. Com isso, os tempos reacionais caíram pela metade (ex. de 8 para 4h., para os substratos **7** e **8**).

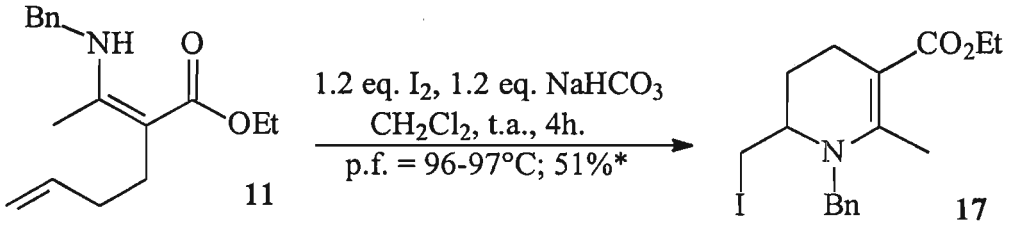
Por fim, substituímos, quando foi possível, a cromatografia em coluna pela cristalização direta dos produtos, partindo do material bruto, em etanol a frio (compostos **14*** , **15** e **16**). Apenas o composto **13** não foi passível de cristalização, e parece decompor, por eliminação de HI, sob condições que não foram determinadas. Os cristais obtidos parecem ser sensíveis à luz.

* Os cristais do composto **15** apresentaram ponto de fusão surpreendentemente diferente (110-111°C) do obtido por Oliveira para o mesmo composto (89-90°C); atribuímos essa diferença à maior pureza dos cristais.

2.3.2) OBTENÇÃO DO IODO-β-ENAMINOÉSTER CÍCLICO 17

Sob as mesmas condições de iodociclização, o β-enaminoéster **11** gerou o composto cíclico **17**, primeiro exemplo de iodociclização de um composto β-enaminocarbonílico formando anel de 6 membros (Esquema 18). É interessante notar que o composto **44** (ver Esquema 11), análogo N-isopropílico do β-enaminoéster **11**, sob as mesmas condições de ciclização, conduziu apenas aos produtos de hidrólise.

ESQUEMA 18

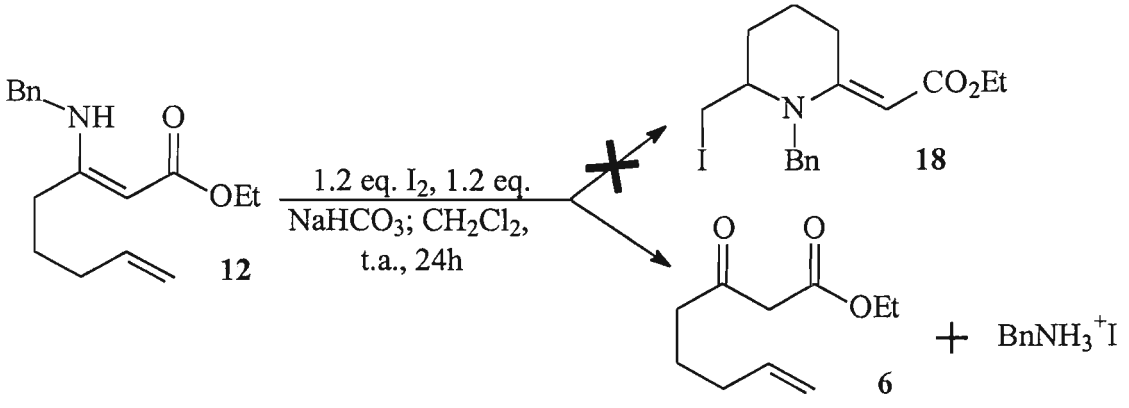


*rendimento de cristalização em etanol a frio a partir do material bruto.

2.3.3) TENTATIVA DE IODOCICLIZAÇÃO DO β-ENAMINOÉSTER 12: OBTENÇÃO DA ENAMINOLACTONA 18'

O β-enaminoéster **12**, sob as mesmas condições de iodociclização, não gerou o produto esperado (composto **18**), sendo que foram observados apenas produtos de hidrólise (β-cetoéster **6**) e um outro produto não identificado (ver Esquema 19).

ESQUEMA 19



A fim de obter o produto de iodociclização do composto **12**, resolvemos modificar as condições, substituindo base e solvente da reação. A Tabela 3 traz um resumo das condições testadas. Em uma das situações (entrada 3), obtivemos inesperadamente o composto **18'**, uma β-enaminolactona.

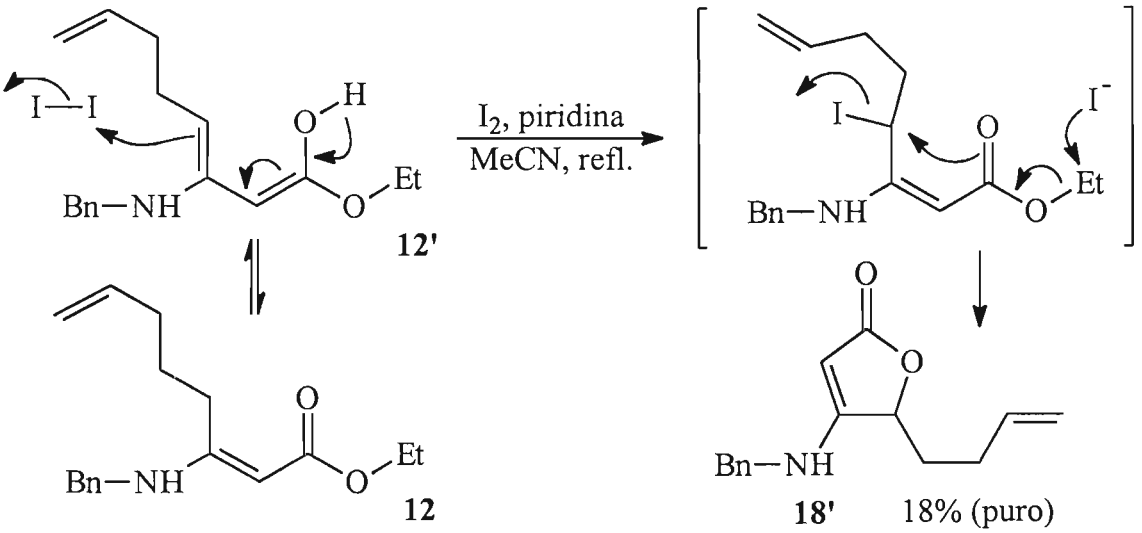
TABELA 3 - substrato 12 - condições reacionais e produtos

CONDIÇÃO REACIONAL	PRODUTO OBTIDO*
1. I_2, $NaHCO_3$, CH_2Cl_2, Al_2O_3, t.a.	material de partida + produto de hidrólise
2. I_2, piridina, MeCN, t.a.	produto de hidrólise + subprodutos
3. I_2, piridina, MeCN, refluxo	produto de hidrólise + lactona **18'** (1:9)

* Análise por RMN ^1H e ^{13}C e cromatografia gasosa

O mecanismo mais provável para a formação desta lactona seria através da γ-halogenação do substrato **12** (via forma enol-enamina **12'**), reação que estaria competindo com a iodociclização. Uma substituição nucleofílica interna seria a etapa final do mecanismo, como mostra o Esquema 20.

ESQUEMA 20



Após purificação, a lactona **18'** foi obtida em 18% de rendimento, por eluição gradiente em coluna de sílica-gel. As frações de interesse foram coletadas na eluição de mistura diclorometano / metanol 99:1.

A obtenção desta lactona pode abrir um novo campo para o estudo das reações de β-enaminoésteres com iodo, caso o mecanismo se confirme.

2.4) REAÇÕES DE DESIDROIODAÇÃO

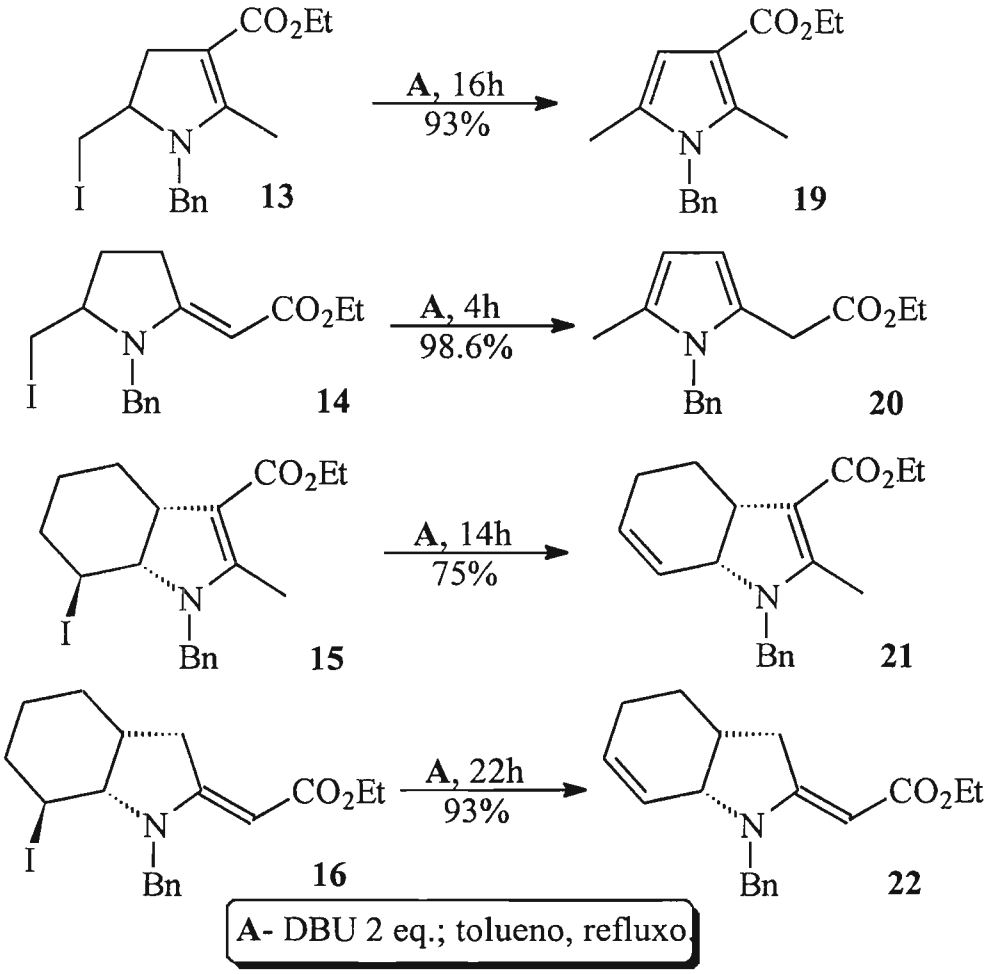
As reações de desidroiodação dos iodo-β-enaminoésteres cíclicos **13**, **14**, **15**, **16** e **17** constituem a última etapa desta trabalho e visam complementar os estudos iniciados em nosso laboratório relativos a esse assunto.

2.4.1) OBTENÇÃO DOS DERIVADOS PIRRÓLICOS 19, 20 E DOS DERIVADOS INDÓLICOS 21, 22

Estes compostos foram obtidos pela desidroiodação dos iodo-β-enaminoésteres cíclicos **13**, **14**, **15** e **16**, pela mesma metodologia utilizada em trabalhos anteriores de nosso grupo (ver item 1.3.1), adaptada do método descrito por Antonioletti et al[10] para a obtenção de anéis furânicos (ver Esquema 2). As condições de reação e os resultados obtidos estão descritos no Esquema 21. Das reações apresentadas, a de obtenção do composto **19** já havia sido descrita por Oliveira, e as outras (obtenção dos compostos **20**, **21** e **22)** são inéditas.

O acompanhamento das reações pôde ser feito por cromatografia gasosa, pois todos os picos cromatográficos da decomposição dos iodo-β-enaminoésteres cíclicos (exceto o do produto de eliminação e o da base) desaparecem com o andamento da reação. Em particular, nos chamaram a atenção os cromatogramas relativos à desidroiodação do composto **16**, apresentados na Figura 3, onde dois produtos de eliminação foram identificados.

ESQUEMA 21



Os resultados acima são similares aos descritos no item 1.3.1, para derivados N-isopropílicos desses substratos e para iodo-β-enaminocetonas. As considerações feitas a seguir são aplicáveis também a estes compostos.

Observa-se no Esquema 21 que a desidroiodação dos compostos **15** e **16** conduz, nos dois casos, à dupla ligação menos substituída. Isso se deve ao fato de não haver relação antiperiplanar entre o átomo de iodo e o β-hidrogênio da junção de anéis, como mostra a Figura 4, impossibilitando a β-eliminação (que opera por mecanismo E_2).

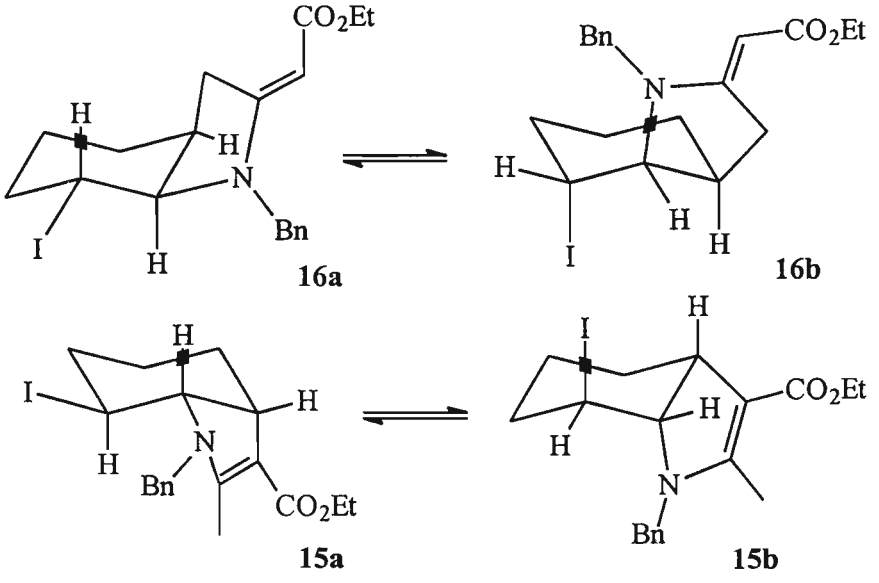
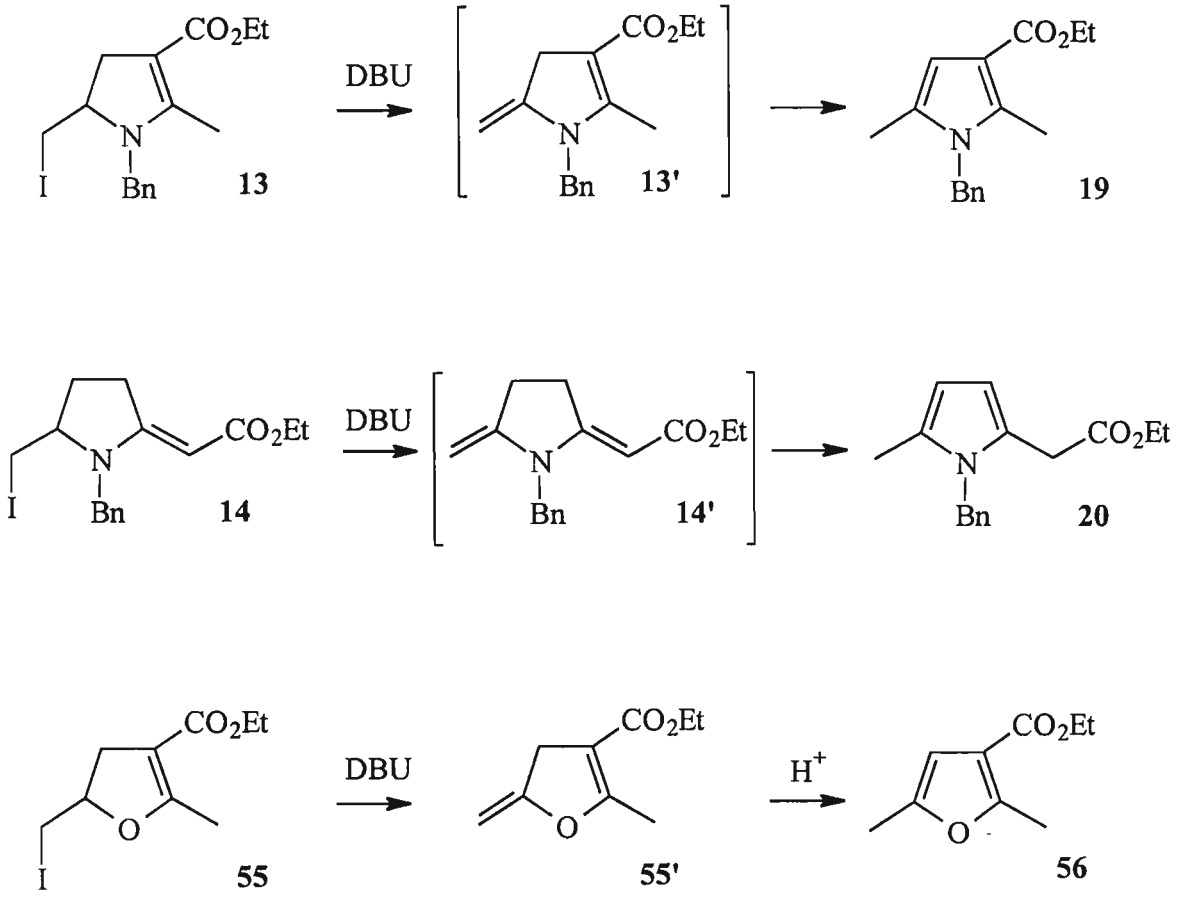


FIGURA 4

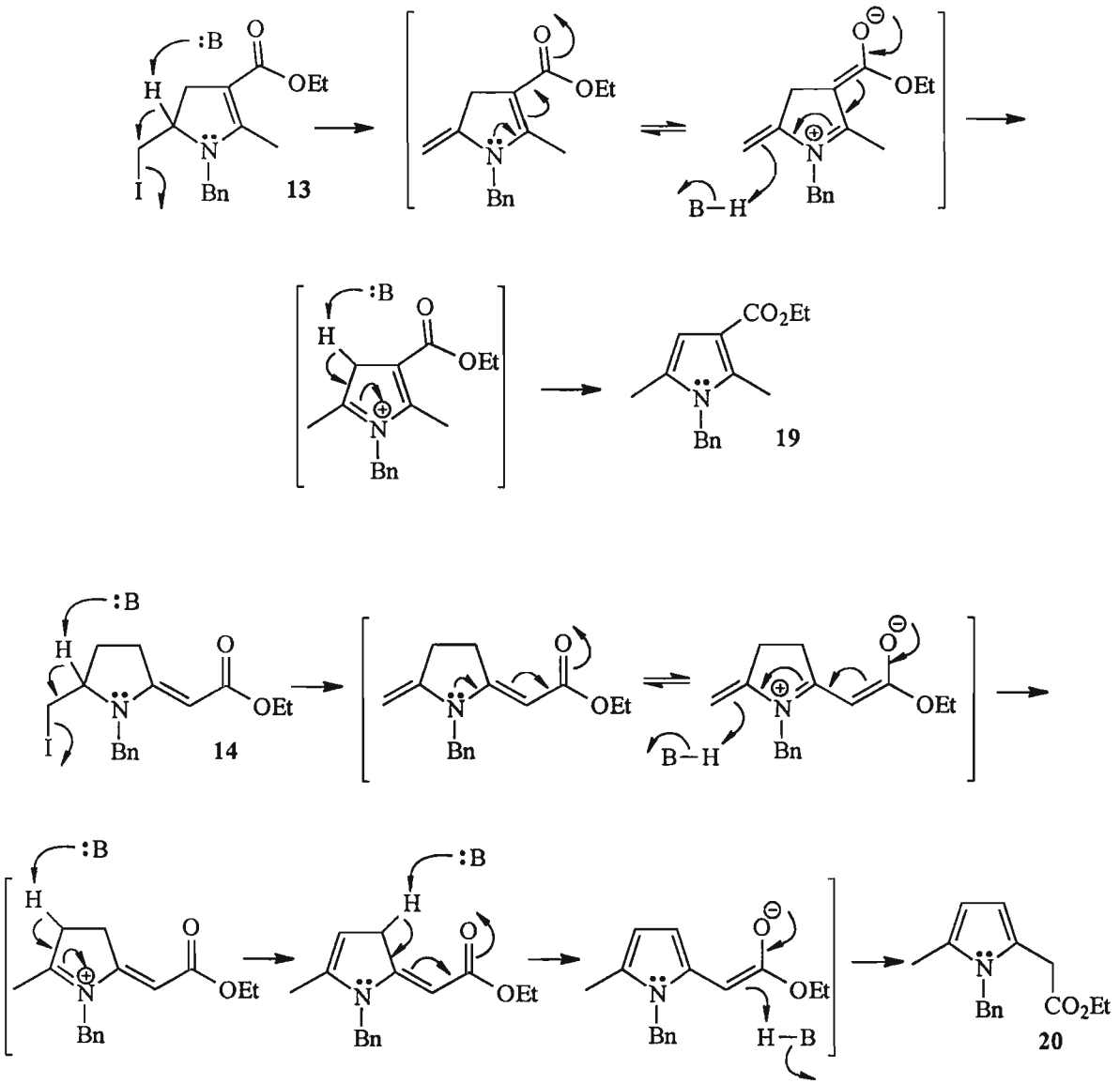
Observa-se também que os produtos de desidroiodação dos compostos **13** e **14** são aromáticos, portanto ocorre isomerização de duplas ligações *exo* ao anel nitrogenado. Supomos que essa isomerização seja espontânea, o que só ocorre via catálise ácida no caso de anéis oxigenados, como descrito por Antonioletti[10] (ver Esquema 22). Em nosso estudo, nenhum intermediário pôde ser identificado.

ESQUEMA 22



Um possível mecanismo para essas isomerizações (via íon imínio) é descrito no Esquema 23.

ESQUEMA 23

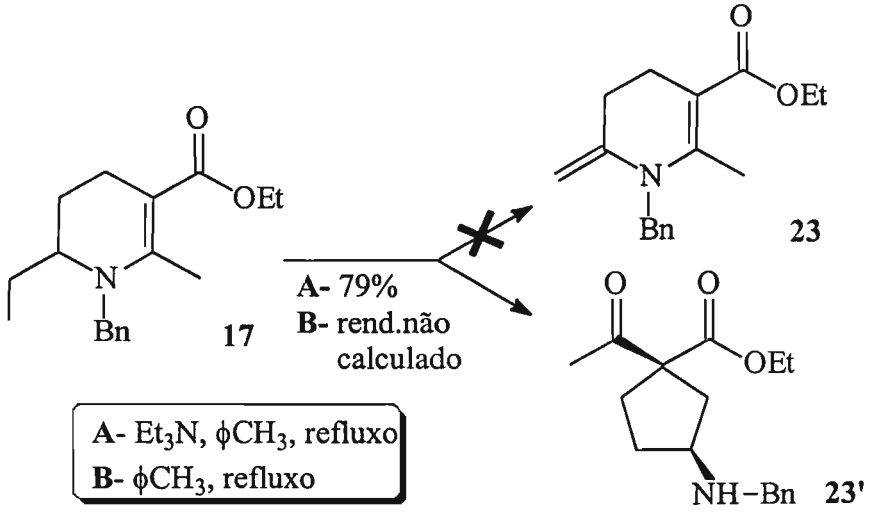


Supomos que para anéis oxigenados a isomerização não ocorra por esse mecanismo, devido ao par de elétrons do oxigênio não estar tão disponível para a conjugação, via um íon oxônio.

2.4.2) TENTATIVA DE DESIDROIODAÇÃO DO COMPOSTO 17: OBTENÇÃO DO CICLOPENTANO FUNCIONALIZADO 23'

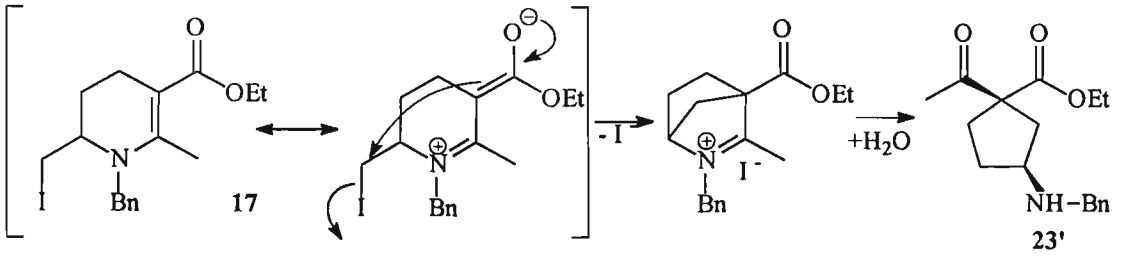
Dando continuidade à série descrita no item anterior, submetemos o composto **17** às mesmas condições de eliminação. No entanto, não foi observada formação de nenhum produto; apenas material de partida foi identificado. Assim, decidimos usar uma outra base (trietilamina) para efetuar a eliminação de HI desse composto. Surpreendentemente, foi constatada a formação do produto **23'**, um ciclopentano funcionalizado, em bom rendimento (Esquema 24, condição **A**). Suspeitando da influência da base nesse processo, repetimos a reação, desta vez sem a base; para nossa surpresa, o resultado foi o mesmo (Esquema 24, condição **B**).

ESQUEMA 24



Supomos que a reação se processe pelo mecanismo descrito abaixo (Esquema 25).

ESQUEMA 25

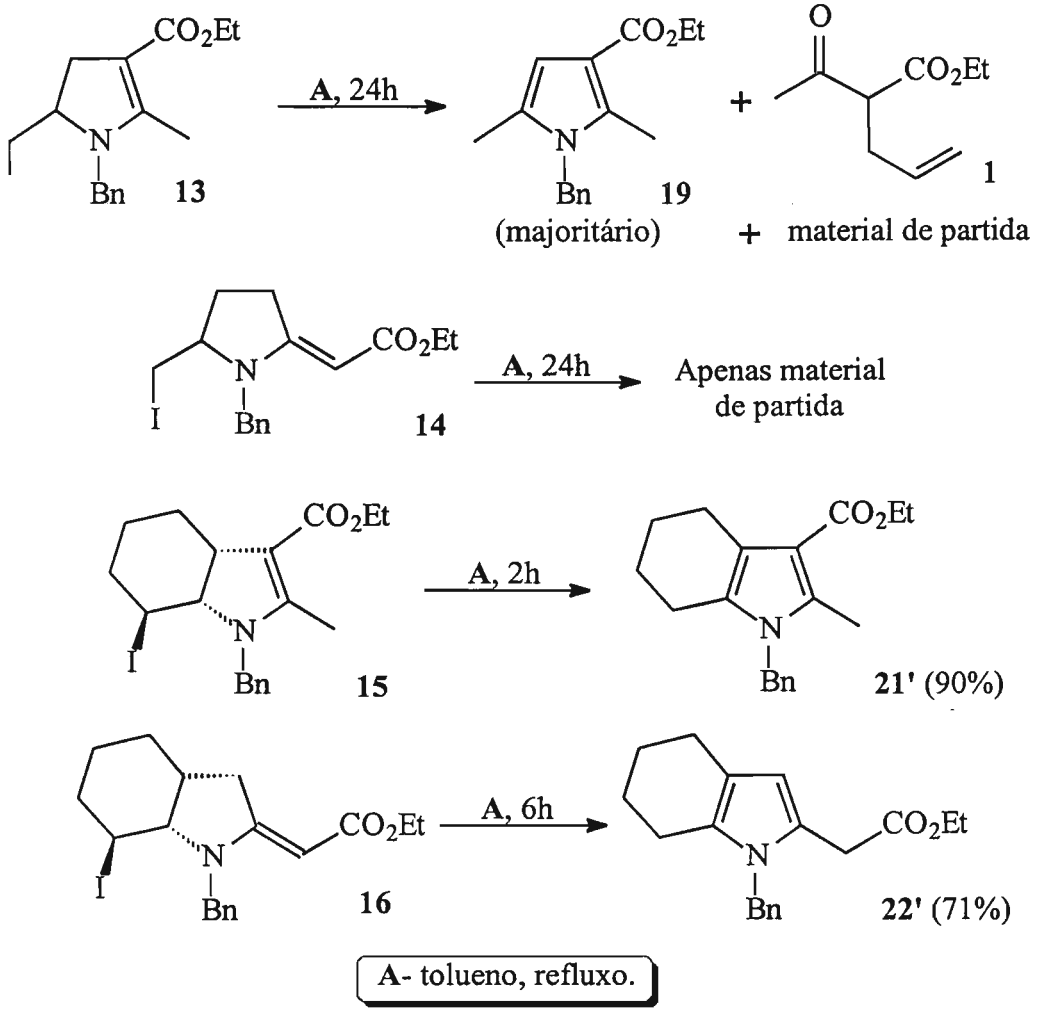


Consideramos este um resultado importante no que concerne às propriedades químicas desse β-enaminoéster cíclico, o que o torna um interessante alvo para posteriores estudos.

2.4.3) ESTUDO DA REAÇÃO DE DESIDROIODAÇÃO NA AUSÊNCIA DE BASE: OBTENÇÃO DOS DERIVADOS INDÓLICOS 21' E 22'

No intuito de observar a influência da base nos processos de desidroiodação, os compostos **13**, **14**, **15**, e **16** foram submetidos às mesmas condições de obtenção do composto **23'**, citado no item anterior (refluxo de tolueno na ausência de base). O Esquema 26 mostra os resultados obtidos.

ESQUEMA 26

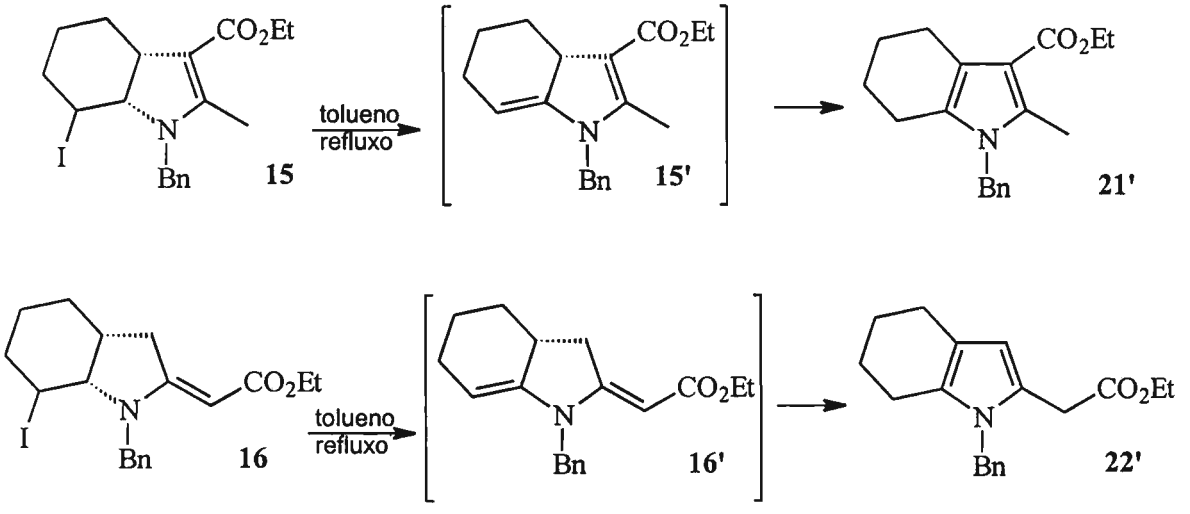


Foram assim obtidos os compostos **21'** e **22'**, derivados tetrahidroindólicos, em bons rendimentos (relativo ao produto bruto, de difícil purificação por cromatografia em coluna. A pureza foi determinada por CG).

Esses resultados mostram novos aspectos da desidroiodação destes compostos. A princípio, pode-se dizer que o mecanismo aqui envolvido não deve ser tipo E_2, como no caso das eliminações com DBU.

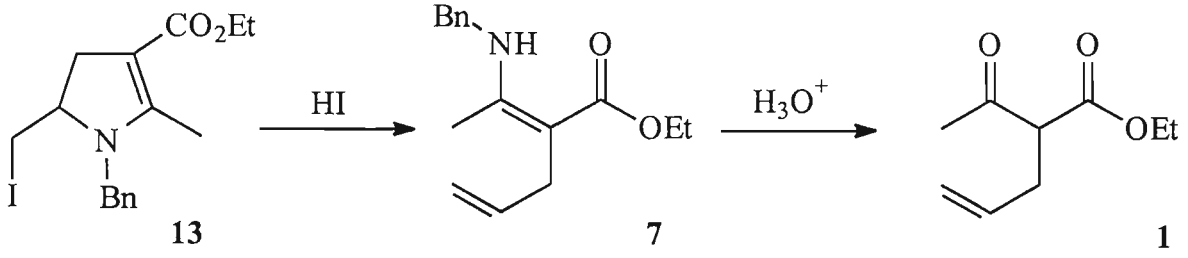
Um primeiro aspecto interessante dessas eliminações é que, na ausência de base, os produtos de desidroiodação dos compostos **15** e **16** sofrem aromatização, o que já não acontece na presença de base (aspecto este já discutido anteriormente, no item 2.4.1). O processo deve ocorrer via isomerização por catálise ácida (HI livre no meio reacional) de uma dupla ligação formada na junção do biciclo, como mostra o Esquema 27. A questão principal, porém, é a formação da dupla ligação nesta posição.

ESQUEMA 27



Os resultados obtidos nestas mesmas condições para os compostos **13** e **14** também são interessantes. Para o primeiro, é observada a formação dos compostos **19** e **1**, além de restar um pouco de material de partida. Neste caso, a formação do produto aromático poderia estar ocorrendo devido à própria instabilidade do composto **13** (como descrito no item 2.3.1), e então o HI livre no meio reacional atuaria na reação reversa à iodociclização, levando por fim ao produto de hidrólise (composto **1**), como mostrado no Esquema 28.

ESQUEMA 28



Já no caso do composto **14** apenas material de partida foi identificado após refluxo em tolueno, o que indica uma maior resistência à eliminação de HI nestas condições, comparada à do composto **13**.

Em função desses resultados, supõe-se que o mecanismo envolvido nestas reações seja tipo E_1. Os compostos **13** e **14**, iodetos primários, são menos reativos em refluxo de tolueno para uma eliminação desse tipo. Já os compostos **15** e **16**, iodetos secundários, sofrem a eliminação, em concordância com o mecanismo E_1. Além do que, a olefina que se forma preferencialmente é a mais substituída, possibilitando sua isomerização.

Do mesmo modo, o composto **17**, um iodeto primário, também não sofre eliminação nestas condições; no entanto, é observada uma substituição nucleofílica interna, como descrito no item anterior. Obviamente esta reação não deve se processar tão facilmente para os compostos **13**, **14**, **15** e **16**, pois os produtos seriam ciclobutanos funcionalizados. No entanto, mesmo a eliminação assistida por base não ocorre para o composto **17**, e este fato também deve ser alvo de estudos posteriores.

3) ESPECTROS

3.1) INTRODUÇÃO

São apresentados aqui os espectros de RMN-^{1}H e RMN-^{13}C dos compostos preparados neste trabalho.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de ^{1}H e ^{13}C foram registrados em aparelhos Bruker 200 e 300 MHz. Todos os deslocamentos químicos estão registrados em delta (δ) (em relação ao tetrametilsilano - TMS, usando como padrão interno).

A sequência dos espectros segue a numeração dos compostos, salvo **21'**, **22'** e **23'**, apresentados no final da sequência, nessa ordem. Para cada composto, a ordem de experimentos apresentada é RMN-^{1}H, RMN-^{13}C, DEPT 135, COSY e HETCORR. Ampliações de espectros foram incluídas quando necessárias.

A interpretação dos dados espectroscópicos é descrita nas Tabelas 4 a 12. Para os β-cetoésteres **1** a **6** é apresentada apenas a interpretação para RMN-^{1}H, visto que já tiveram suas análises relatadas em outros trabalhos de nosso grupo[33-36].

As Tabelas apresentam a interpretação dos dados de RMN-^{1}H na seguinte ordem: δ, integração, multiplicidade (s - singleto; d - dubleto; t - tripleto; q - quarteto; qu - quinteto; se - sexteto; m - multipleto, sl - singleto largo; dl - dubleto largo; dd - duplo dubleto, etc.) e constante de acoplamento (J, em Hertz). Quando os valores de δ para RMN-^{1}H possuirem apenas uma casa decimal, indica casos em que uma leitura precisa do deslocamento não foi possível.

Na interpretação dos espectros de RMN-^{13}C o carbono *ipso* é representado por (ϕ*).

Apesar de alguns espectros no infra-vermelho e de massas terem sido obtidos, preferimos nos concentrar nas análises de RMN, visto que foram suficientes para as determinações estruturais. Por esse motivo eles não são apresentados nesse trabalho.

3.2) ANÁLISE ESPECTROSCÓPICA DO COMPOSTO 16

Como descrito anteriormente, o composto **16** foi obtido puro por cristalização do material bruto. Análises de RMN dessa amostra levaram a uma melhor interpretação da conformação preferencial desse composto em solução.

Análises prévias[35] a partir de uma amostra menos pura do composto 16 indicavam um equilíbrio conformacional entre os isômeros 16a e 16b. Sinais relativos ao espectro de RMN-^{1}H dessa amostra em δ = 4.3 e δ = 4.8 (singletos largos) foram atribuídos a H-C(12') e H-C(11'), para um possível confôrmero de **16** com o átomo de iodo em axial (**16b** - ver Figura 5). Tais sinais não são observados nos espectros de **16** puro.

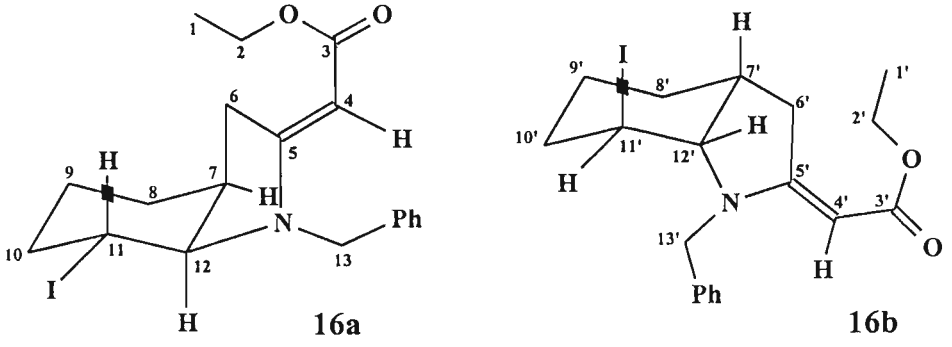


FIGURA 5

Deste modo, **16a** seria a única conformação em solução para este composto. Tal atribuição pode ser confirmada pelo aspecto do sinal do próton H-C(12), um tripleto aparente, com constante de acoplamento de 5.7 Hz com os prótons dos carbonos 11 e 7. Caso fossem trans-diequatoriais (confôrmero **16b**), tal constante seria menor, o que poderia levar ao aparecimento de um singleto largo com deslocamento químico um pouco maior (prótons equatoriais tem deslocamento químico em campo mais baixo que prótons axiais). O acoplamento dos prótons H-C(7) e H-C(12) não resultaria em modificações significativas do sinal deste último, visto que a junção dos anéis é obrigatoriamente *cis* para ambos os confôrmeros.

Finalmente, pudemos incrementar a análise de **16** pela atribuição de sinais aos prótons ligados aos carbonos 8, 9 e 10, ao verificarmos, no espectro de duas dimensões ^{1}H-^{1}H, que existem correlações específicas de sinais entre os prótons H-C(7) e H-C(8) e os prótons H-C(10) e H-C(11).

3.3) TABELAS DE DADOS ESPECTROSCÓPICOS

TABELA 4 - Dados de RMN dos β-cetoésteres **1**, **2** e **3**

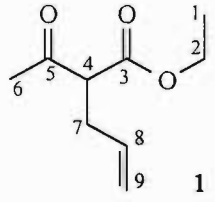
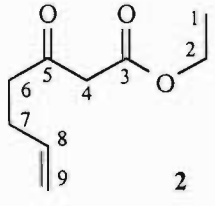
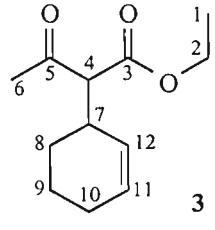
COMPOSTO	^{1}H (J em Hz)
 **1**	H-C(1): 1.26, 3H, t, J=7.1 H-C(2): 4.20, 2H, q, J=7.1 H-C(4): 3.52, 1H, t, J=7.4 H-C(6): 2.23, 3H, s H-C(7): 2.55-2.63, 2H, m H-C(8): 5.53-5.81, 1H, m H-C(9): 5.01-5.14, 2H, m
 **2**	H-C(1): 1.28, 3H, t, J=7.1 H-C(2): 4.18, 2H, q, J=7.1 H-C(4): 3.45, 2H, s H-C(6): 2.66, 2H, t, J=7.3 H-C(7): 2.35, 2H, q, H-C(8): 5.71-5.88, 1H, m H-C(9): 4.97-5.10, 2H, m
 **3**	H-C(1): 1.27, 3H, t, J=7.1 H-C(2): 4.20, 2H, q, J=7.1 H-C(4): 3.33-3.39, 1H, m H-C(6): 2.23, 3H, s H-C(7): 2.9-3.0, 1H, m H-C(8), H-C(9), H-C(10): 1.5-2.0, 6H, m H-C(11): 5.4-5.5, 1H, m H-C(12): 5.74-5.79, 1H, m

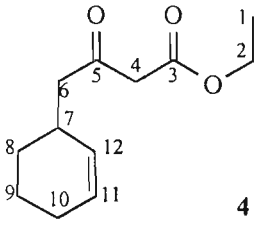
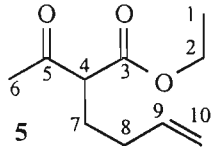
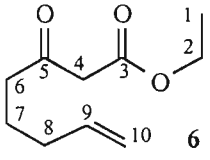
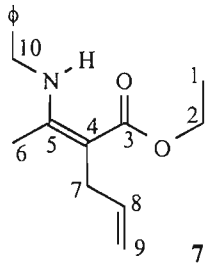
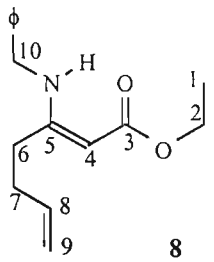
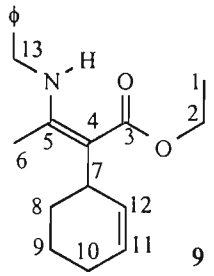
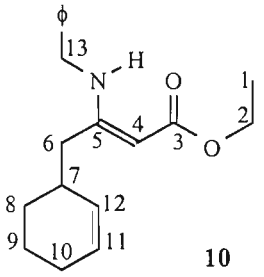
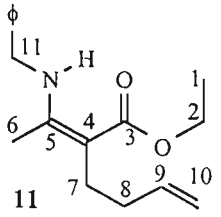
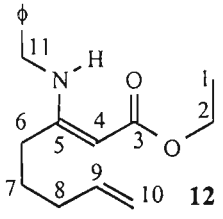
TABELA 5 - Dados de RMN dos β-cetoésteres **4**, **5** e **6**	
COMPOSTO	**^{1}H (J em Hz)**
 **4**	H-C(1): 1.28, 3H, t, J=7.1 H-C(2): 4.20, 2H, q, J=7.1 H-C(4): 3.43, 2H, s H-C(6): 2.52, 2H, 2d H-C(7): 2.63-2.68, 1H, m H-C(8), H-C(9): 1.2-1.9, 4H, m H-C(10):1.9-2.0, 2H, m H-C(11):5.48-5.51, 1H, m H-C(12):5.60-5.70, 1H, m
 **5**	H-C(1): 1.28, 2H, t, J=7.1 H-C(2): 4.20, 3H, q, J=7.1 H-C(4): 3.45, 1H, t, J=6.9 H-C(6):2.23, 3H, s H-C(7), H-C(8): 1.9-2.2, 4H, m H-C(9): 5.66-5.86, 1H, m H-C(10):4.99-5.07, 2H, m
 **6**	H-C(1): 1.28, 3H, t, J=7.0 H-C(2): 4.19, 2H, q, J=7.0 H-C(4): 3.43, 2H, s H-C(6): 2.55, 2H, t, J=7.3 H-C(7): 1.70, 2H, qu, J=7.3 H-C(8): 2.02-2.12, 2H, m H-C(9): 5.66-5.86, 1H, m H-C(10):4.96-5.06, 2H, m

TABELA 6 - Dados de RMN dos β-enaminoésteres **7**, **8** e **9**

COMPOSTO	^{1}H (J em Hz)	^{13}C	
 **7**	H-C(1): 1.26, 3H, t, J=7.1 H-C(2): 4.12, 2H, q, J=7.1 H-C(6): 1.91, 3H, s H-C(7): 2.99-3.03, 2H, m H-C(8): 5.73-5.89, 1H, m H-C(9): 4.86-5.00, 2H, m H-C(10): 4.41; 4.45, 2H, 2d** H-C(ϕ): 7.21-7.38, 5H, m H-N: 9.77, 1H, sl	C(1): 14.5 C(2): 58.6 C(3): 170.7 C(4): 90.3 C(5): 160.5 C(6): 14.8 C(7): 31.2 C(8): 138.3	C(9): 112.8 C(10): 46.9 C(ϕ): 126.6-128.6 C(ϕ*): 139.1
 **8**	H-C(1): 1.25, 3H, t, J=7.1 H-C(2): 4.10, 2H, q, J=7.1 H-C(4): 4.55, 1H, s H-C(6), H-C(7): m 2.27, 4H, m H-C(8): 5.7-5.9, 1H, m H-C(9): 4.98-5.05, 2H, m H-C(10): 4.40; 4.43, 2H, 2d** H-C(ϕ): 7.24-7.36, 5H, m H-N: 8.96, 1H, sl	C(1): 14.5 C(2): 58.4 C(3): 170.7 C(4): 82.4 C(5): 164.7 C(6): 31.4 C(7): 31.9 C(8): 136.7	C(9): 111.5 C(10): 46.4 C(ϕ): 126.7-128.7 C(ϕ*): 138.6
 **9**	H-C(1): 1.25, 3H, t, J=7.1 H-C(2): 4.10, 2H, q, J=7.1 H-C(6): 1.99, 3H, s H-C(7): 2.8-2.9, 1H, m H-C(8), H-C(9) H-C(10): 1.2-1.8, 6H, m H-C(11), H-C(12): 5.4-5.9, 2H, m H-C(13): 4.40; 4.42, 2H, 2d** H-C(ϕ): 7.22-7.34, 5H, m H-N: 9.85, 1H, sl	C(1): 14.4 C(2): 60.6 C(3): 171.2 C(4): 96.9 C(5): 160.5 C(6): 15.5 C(7): 35.3 C(8): 29.7	C(9): 20.8 C(10): 25.1 C(11): 128.6 C(12): 134.4 C(13): 46.9 C(ϕ): 126.5-128.3 C(ϕ*): 139.2

**teoricamente, sistema AB.

TABELA 7 - Dados de RMN dos β-enaminoésteres **10**, **11** e **12**

COMPOSTO	^{1}H (J em Hz)	^{13}C	
 **10**	H-C(1): 1.25, 3H, t, J=7.1 H-C(2): 4.09, 2H, q, J=7.1 H-C(4): 4.54, 1H, s H-C(6): 2.10-2.24, 2H, 2d H-C(7): 2.30-2.40, 1H, m H-C(8), H-C(9): 1.2-1.9, 4H, m H-C(10): 1.94-1.98, 2H, m H-C(11): 5.57-5.61, 1H, m H-C(12): 5.67-5.72, 1H, m H-C(13): 4.41: 4.44, 2H, 2d** H-C(ϕ): 7.24-7.35, 5H, m H-N: 8.97, 1H, sl	C(1): 14.5 C(2): 58.3 C(3): 170.5 C(4): 83.8 C(5): 163.7 C(6): 38.6 C(7): 33.9 C(8): 28.8	C(9): 20.9 C(10): 25.1 C(11): 128.0 C(12): 130.0 C(13): 46.6 C(ϕ): 126.7-128.7 C(ϕ*): 138.7
 **11**	H-C(1): 1.27, 3H, t, J=7.1 H-C(2): 4.09, 2H, q, J=7.1 H-C(6): 1.94, 3H, s H-C(7): 2.28-2.37, 2H, m H-C(8): 1.99-2.15, 2H, m H-C(9): 5.69-5.92, 1H, m H-C(10): 4.83-5.07, 2H, m H-C(11): 4.41; 4.44, 2H, 2d** H-C(ϕ): 7.23-7.43, 5H, m H-N: 9.71, 1H, sl		
 **12**	H-C(1): 1.25, 3H, t, J=7.1 H-C(2): 4.12, 2H, q, J=7.1 H-C(4): 4.55, 1H, s H-C(6): 2.15-2.21, 2H, m H-C(7): 1.56-1.66, 2H, m H-C(8): 2.04-2.11, 2H, m H-C(9): 5.67-5.81, 1H, m H-C(10): 4.94-5.04, 2H, m H-C(11): 4.39; 4.41, 2H, 2d** H-C(ϕ): 7.25-7.35, 5H, m H-N: 8.95, 1H, sl	C(1): 14.3 C(2): 58.1 C(3): 170.5 C(4): 82.1 C(5): 165.1 C(6): 32.9 C(7): 26.7 C(8): 31.2	C(9): 137.3 C(10): 115.1 C(11): 46.2 C(ϕ): 126.5-128.5 C(ϕ*): 138.5

**teoricamente, sistema AB.

TABELA 8 - Dados de RMN dos iodo-β-enaminoésteres cíclicos **13**, **14** e **15**

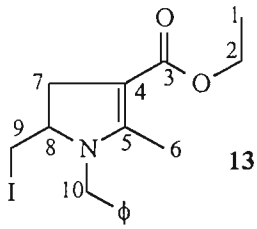
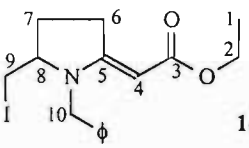
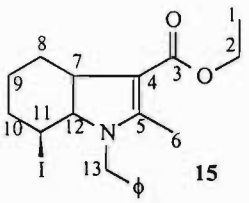
COMPOSTO	^{1}H (J em Hz)	^{13}C	
 **13**	H-C(1): 1.27, 3H, t, J=7.1 H-C(2): 4.15, 2H, q, J=7.1 H-C(6): 2.30, 3H, m H_a-C(7): 2.49-2.57, 1H, ddd, J=1.2, 11.2, 15.1 H_b-C(7): 2.96-3.05, 1H, ddd, J=1.4, 7.2, 15.1 H-C(8): 3.58-3.65, 1H, dddd, J=2.9, 7.2, 7.4, 11.2 H_a-C(9): 3.11-3.17, 1 H, dd, J=7.4, 10.1 H_b-C(9): 3.19-3.23, 1H, dd, J=2.9, 10.1 H_a- e H_b-C(10): 4.23 / 4.28, 1H; 4.48 / 4.54, 1H, 2d (sist. AB), J=16.8 H-C(ϕ): 7.15-7.37, 5H, m	C(1): 12.4 C(2): 58.6 C(3): 166.9 C(4): 95.8 C(5): 159.6 C(6): 14.7 C(7): 35.4 C(8): 60.8	C(9): 11.0 C(10): 48.0 C(ϕ): 125.5-128.9 C(ϕ*): 137.1
 **14**	H-C(1): 1.22, 3H, t, J=7.1 H-C(2):4.07, 2H, q, J=7.1 H-C(4): 4.68, 1H, s H_a-C(7): 1.87-1.96, 1H, m H_b-C(7): 2.17-2.24, 1H, m H-C(8): 3.63-3.70, 1H, m H_a-C(9): 3.05-3.11, 1H, m H_b-C(9), H-C(6): 3.22-3.29, 3H, dd, J=8.0, 10.3 H_a- e H_b-C(10): 4.23 / 4.28, 1H; 4.48 / 4.54, 1H, 2d (sist. AB), J=16.5 H-C(ϕ): 7.16-7.35, 5H, m	C(1): 14.5 C(2): 58.4 C(3): 169.2 C(4): 80.3 C(5): 164.9 C(6): 30.2 C(7): 27.9 C(8): 63.3	C(9): 8.9 C(10): 48.0 C(ϕ): 126.8-128.8 C(ϕ*): 135.7
 **15**	H-C(1): 1.28, 3H, t, J=7.1 H-C(2): 4.1-4.2, 2H, q, J=7.1 H-C(6): 2.28, 3H, s H-C(7): 3.07-3.13, 1H, m H-C(8),H-C(9),H-C(10): 1.0-1.2, 1H, m; 1.4-2.1, 5H, m H-C(11): 4.74, 1H, sl H-C(12): 3.73, 1H, dl, J=7.4 H_a- e H_b-C(13): 4.44 / 4.36, 1H; 4.32 / 4.24, 1H, 2d (sist. AB), J=16.8 H-C(ϕ): 7.15-7.38, 5H, m	C(1): 14.6 C(2): 58.9 C(3): 166.7 C(4): 106.3 C(5): 159.8 C(6): 13.0 C(7): 36.7 C(8): 31.5	C(9): 20.1 C(10): 28.7 C(11): 29.9 C(12): 69.7 C(13): 48.8 C(ϕ): 126.8-128.8 C(ϕ*): 137.2

TABELA 9 - Dados de RMN dos iodo-β-enaminoésteres cíclicos **16** e **17**

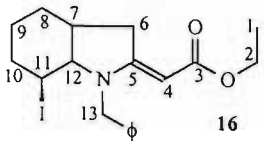
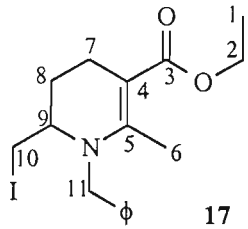
COMPOSTO	^{1}H (J em Hz)	^{13}C	
 **16**	H-C(1): 1.22, 3H, t, J=7.1 H-C(2): 4.06, 2H, q, J=7.1 H-C(4): 4.76, 1H, s H-C(6): 2.98-3.17, 2H (6a, dd; 6b, ddd) H-C(7): 2.5-2.6, 1H, m H-C(8), H-C(9): 1.4-1.7, 4H, m H-C(10): 1.78-1.84, 2H, q, J=5.7 H-C(11): 4.40, 1H, q, J=5.7 (ddd) H-C(12): 3.83, 1H, t, J=5.7 H-C(13): 4.45 / 4.50, 1H; 4.65 / 4.70, 1H; 2d (sist. AB), J=16.5 H-C(ϕ): 7.17-7.35, 5H, m	C(1): 14.6 C(2): 58.5 C(3): 169.2 C(4): 82.3 C(5): 165.3 C(6): 36.1 C(7): 35.4 C(8): 26.5	C(9): 21.8 C(10): 34.4 C(11): 30.6 C(12): 68.9 C(13): 49.5 C(ϕ): 126.8-128.7 C(ϕ*): 136.5
 **17**	H-C(1): 1.28, 3H, t, J=7.1 H-C(2): 4.10, 2H, q, J=7.1 H-C(6): 2.46, 3H, s H_a-C(7): 2.12-2.18, 1H, m H_b-C(7): 2.54-2.61, 1H, m H_a-C(8): 1.6 - 1.71, 1H, m H_b-C(8): 2.22-2.28, 1H, m H-C(9): 3.45 -3.51, 1H, m H_a-C(10): 3.06-3.13, 1H, t, J=10.1 H_b-C(10): 3.21-3.26, 1H, ddd, J=1.2, 4.8, 9.9 H-C(11): 4.30 / 4.36, 1H; 4.79 / 4.85, 1H, 2d (sist. AB), J= 17.1 H-C(ϕ): 7.13-7.38, 5H, m	C(1): 14.5 C(2): 59.0 C(3): 169.1 C(4): 95.1 C(5): 152.8 C(6): 16.6 C(7): 18.6 C(8): 23.2	C(9): 58.1 C(10): 5.6 C(11): 53.5 C(ϕ): 126.0-128.7 C(ϕ*): 137.8

TABELA 10 - Dados de RMN dos produtos de eliminação **19**, **20** e **21**

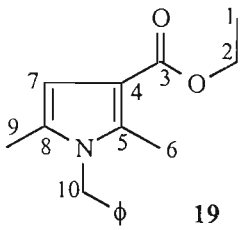
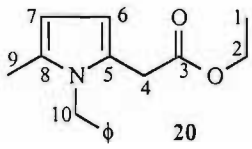
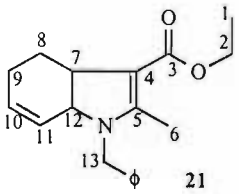
COMPOSTO	^{1}H (J em Hz)	^{13}C	
 **19**	H-C(1): 1.31, 3H, t, J=7.1 H-C(2): 4.26, 2H, q, J=7.1 H-C(6): 2.45, 3H, s H-C(7): 6.34, 1H, s H-C(9): 2.11, 3H, s H-C(10): 5.03, 2H, s H-C(ϕ): 6.87-7.32, 5H, m	C(1): 14.5 C(2): 59.2 C(3): 167.7 C(4): 111.2 C(5): 135.5 C(6): 11.3 C(7): 107.8 C(8): 127.9	C(9): 12.1 C(10): 46.8 C(ϕ): 125.5-128.8 C(ϕ*): 137.1
 **20**	H-C(1): 1.16, 3H, t, J=7.1 H-C(2): 3.99, 2H, q, J=7.1 H-C(4): 3.48, 2H, s H-C(6): 6.03, 1H, d, H-C(7): 5.91, 1H, d, H-C(9): 2.12, 3H, s H-C(10): 5.10, 2H, s H-C(ϕ): 6.82-7.31, 5H, m	C(1): 14.0 C(2): 60.9 C(3): 170.8 C(4): 33.2 C(5): 129.4 C(6): 107.9 C(7): 106.2 C(8): 124.2	C(9): 12.5 C(10): 46.9 C(ϕ): 125.5-128.7 C(ϕ*): 138.2
 **21**	H-C(1): 1.28, 3H, t, J=7.0 H-C(2): 4.19, 2H, q, J=7.0 H-C(6): 2.30, 3H, s H-C(7): 2.8-3.0, 1H, m H-C(8), H-C(9): 1.8-2.2, 4H, m H-C(10): 5.73-5.77, 1H, m H-C(11): 6.03-6.07, 1H, m H-C(12): 3.7-3.9, 1H, m H-C(13): 4.25 / 4.31, 1H; 4.48 / 4.53, 1H; 2d (sist. AB), J=16.7 H-C(ϕ): 7.15-7.36, 5H, m	C(1): 14.7 C(2): 58.4 C(3): 167.3 C(4): 101.8 C(5): 160.0 C(6): 12.5 C(7): 38.6 C(8): 24.6	C(9): 23.7 C(10): 133.3 C(11): 122.1 C(12): 58.3 C(13): 47.4 C(ϕ): 126.9-128.8 C(ϕ*): 137.3

TABELA 11 - Dados de RMN dos produtos de eliminação **22, 21' e 22'**

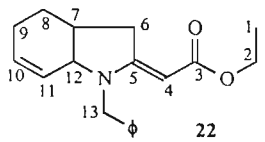
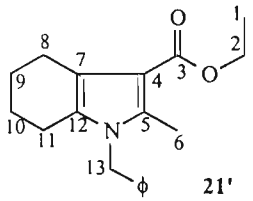
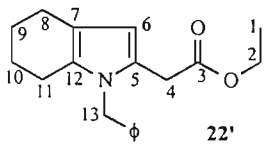
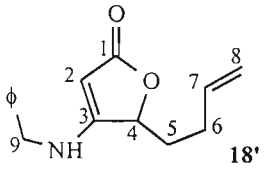
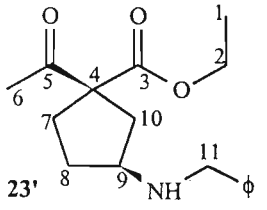
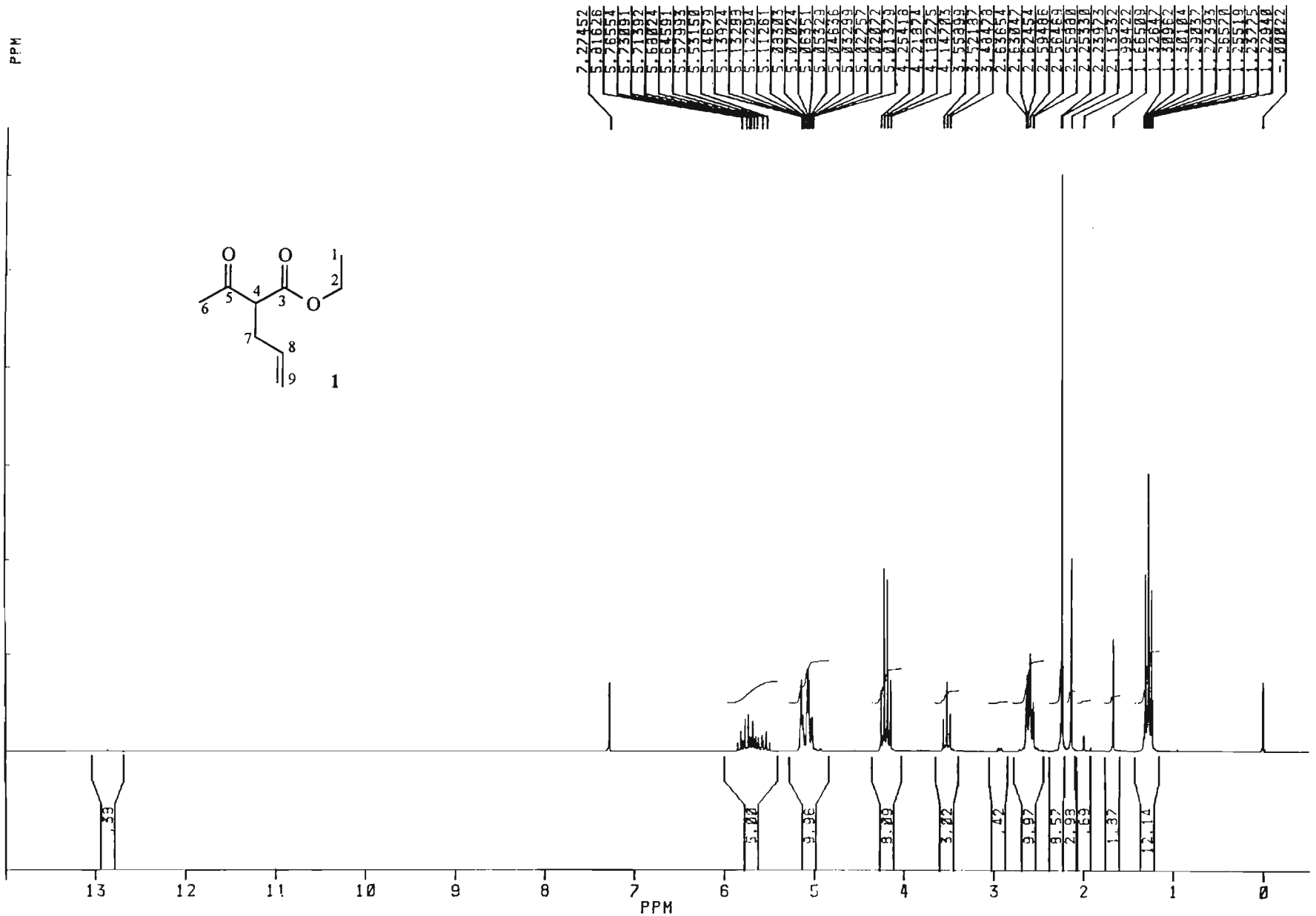
COMPOSTO	^{1}H (J em Hz)	^{13}C	
 **22**	H-C(1): 1.22, 3H, t, J=7.1 H-C(2): 4.06, 2H, q, J=7.1 H-C(4): 4.62, 1H, s H-C(6): 3.06-3.31, 1H, m H-C(7): 2.40-2.47, 1H, m H-C(8): 1.5-1.75, 2H, m H-C(9): 1.9-2.2, 2H, m H-C(10): 5.91-5.97, 1H, m H-C(11): 5.67-5.73, 1H, m H-C(12): 3.88-3.91, 1H, m H-C(13): 4.25 / 4.30, 1H; 4.47 / 4.53, 1H, 2d (sist. AB), J=16.4 H-C(ϕ): 7.18-7.34, 5H, m	C(1): 14.7 C(2): 58.3 C(3): 169.6 C(4): 79.1 C(5): 164.5 C(6): 36.6 C(7): 33.1 C(8): 23.8	C(9): 22.7 C(10): 132.1 C(11): 123.0 C(12): 59.5 C(13): 47.8 C(ϕ): 126.9-128.6 C(ϕ*): 136.5
 **21'**	H-C(1): 1.33, 3H, t, J=7.1 H-C(2): 4.25, 2H, q, J=7.1 H-C(6): 2.44, 3H, s H_{pa}-C(8): 2.3-2.4, 2H, m H-C(11): 2.7-2.8, 2H, m H-C(9), H-C(10): 1.6-1.8, 4H, m H-C(13): 4.97, 2H, s H-C(ϕ): 6.8-7.4, 5H, m	C(1): 13.5 C(2): 57.9 C(3): 165.4 C(4): 117.5 C(5): 133.9 C(6): 10.2 C(7): 108.6 C(8): 20.8	C(9): 22.6* C(10): 22.0 C(11):22.5* C(12):126.7 C(13):45.3 C(ϕ):124.2-128.0 C(ϕ*):136.3
 **22'**	H-C(1): 1.17, 3H, t, J=7.1 H-C(2): 3.99, 2H, q, J=7.1 H-C(4): 3.47, 2H, s H-C(6): 5.91, 1H, m H-C(8): 2.3-2.45, 2H, m H-C(11): 2.45-2.6, 2H, m H-C(9), H-C(10): 1.5-1.9, 4H, m H-C(13): 5.03, 2H, s H-C(ϕ): 6.86-7.28, 5H, m	C(1): 14.1 C(2): 60.9 C(3): 170.9 C(4): 32.9 C(5): ? C(6): 107.5 C(7): 116.8 C(8): 22.1	C(9): 23.3 C(10): 23.7 C(11): 23.1 C(12):123.1 C(13):46.6 C(ϕ):125.7-128.6 C(ϕ*):138.6

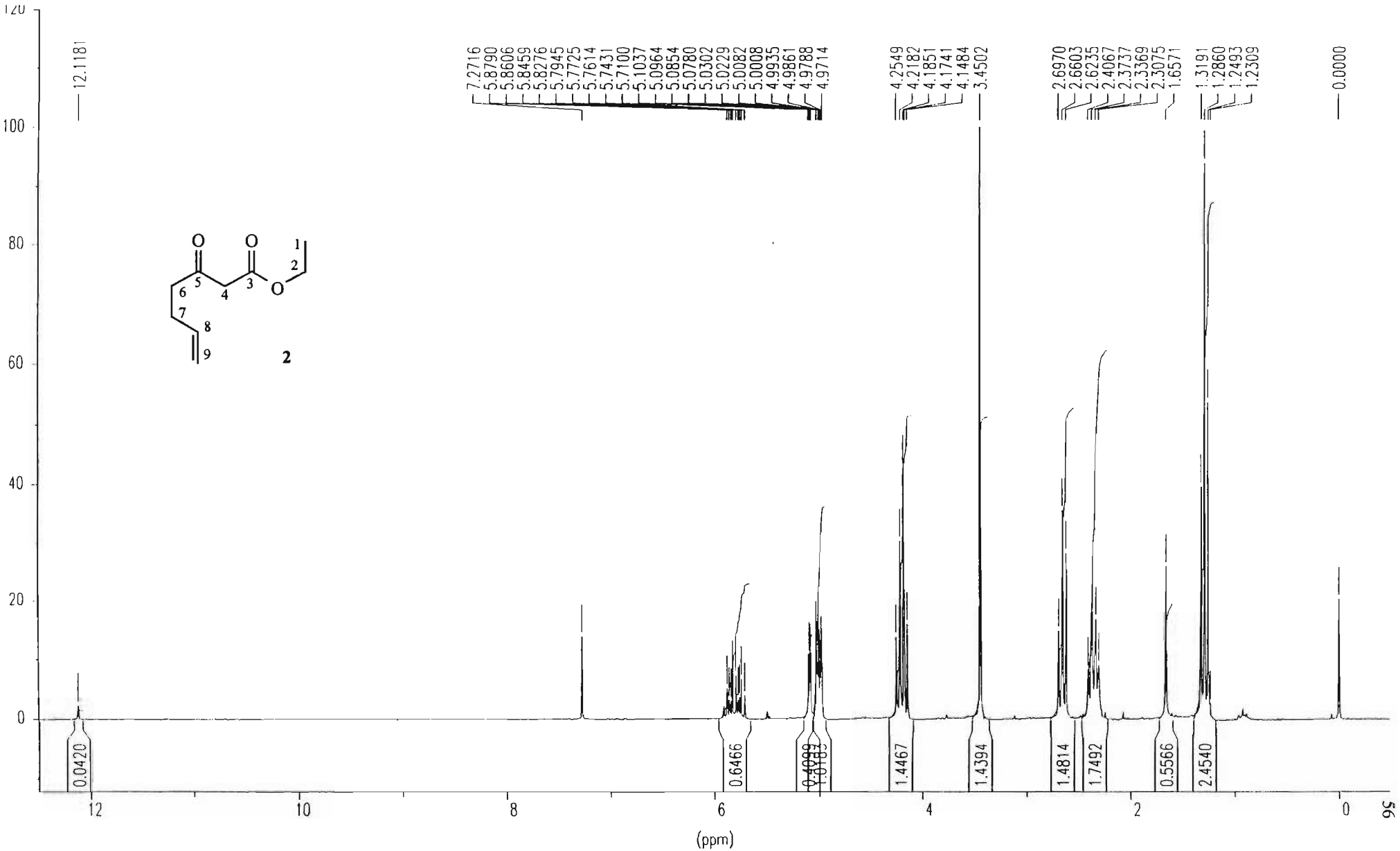
TABELA 12 - Dados de RMN da enaminolactona **18'** e do ciclopentano **23'**

COMPOSTO	^{1}H (J em Hz)	^{13}C	
 **18'**	H-C(2): 4.55, 1H, s H-C(4): 4.80, 1H, dd, J=2.9, 8.0 H_a-C(5): 1.65-1.74, 2H, m H_b-C(5): 1.95-2.10, 2H, m H-C(6): 2.12-2.20, 2H, m H-C(7): 5.70-5.85, 1H, m H-C(8): 5.00-5.05, 2H, m H-C(9): 4.25; 4.27, 2H, 2d** H-C(ϕ): 7.25-7.36, 5H, m H-N: 6.29, 1H, sl	C(1): 175.2 C(2): 81.8 C(3): 170.5 C(4): 77.9 C(5): 32.5 C(6): 28.4 C(7): 137.0 C(8): 115.8	C(9): 49.0 C(ϕ): 127.5-128.8 C(ϕ*): 136.7
 **23'**	H-C(1): 1.25, 3H, t, J=7.1 H-C(2): 4.18, 2H, q, J=7.1 H-C(6): 2.18, 3H, s H_a-C(7): 1.43-1.50, 1H, m H_b-C(7), H_a-C(8), H_a-C(10): 1.92-2.14, 3H, m H_b-C(8), H_b-C(10), H-N: 2.30-2.46, 1H, m H-C(9): 3.27, 1H, qu, J=6.6 H-C(11): 3.71 / 3.76, 1H; 3.77 / 3.81, 1H, 2d (sist. AB), J=13.0 H-C(ϕ): 7.26-7.32, 5H, m	C(1): 14.0 C(2): 61.5 C(3): 173.1 C(4): 65.7 C(5): 203.5 C(6): 26.3 C(7): 32.3 C(8): 30.8	C(9): 58.4 C(10): 39.1 C(11): 52.3 C(ϕ): 127.1-128.5 C(ϕ*): 139.8

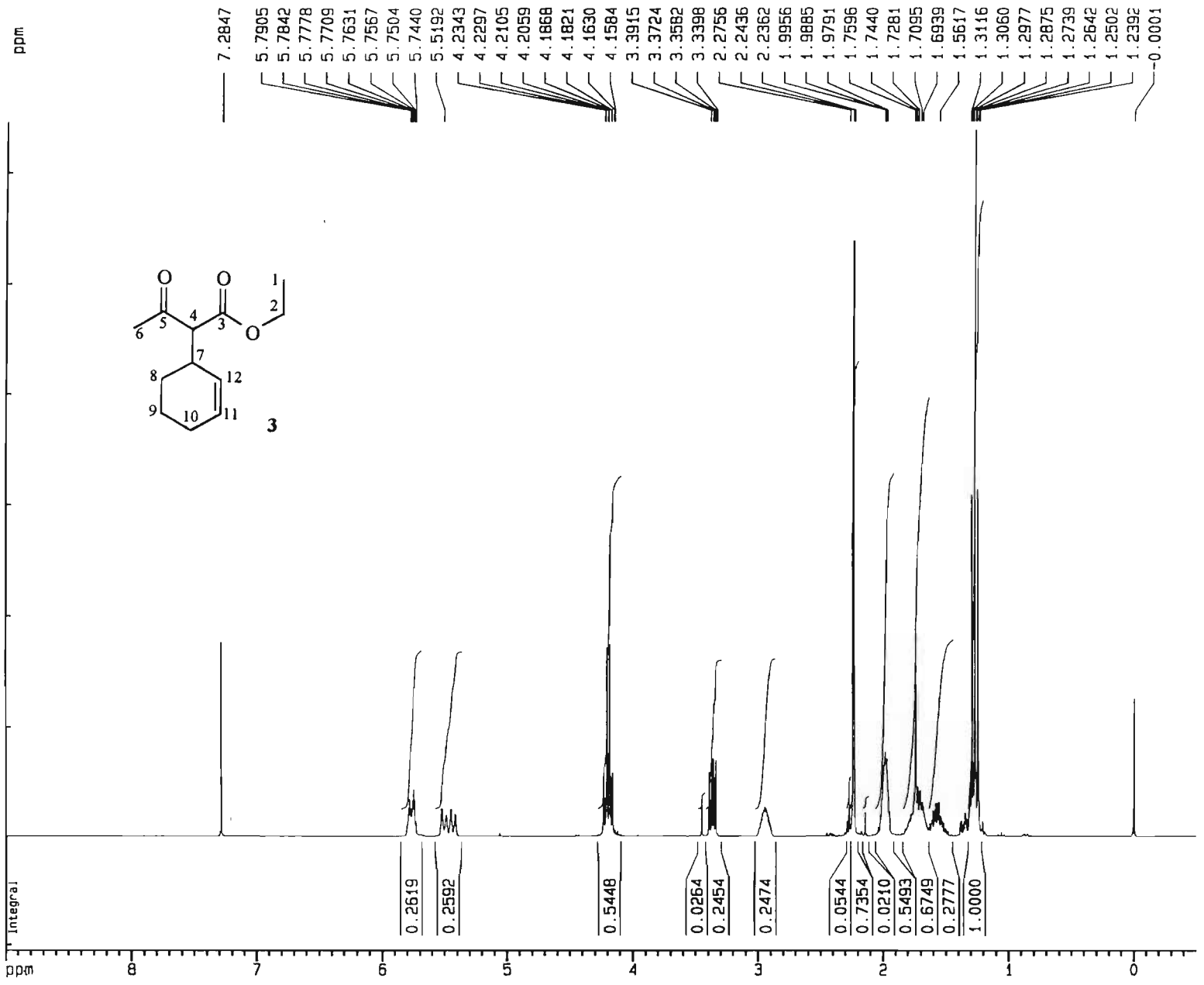
**teoricamente, sistema AB.



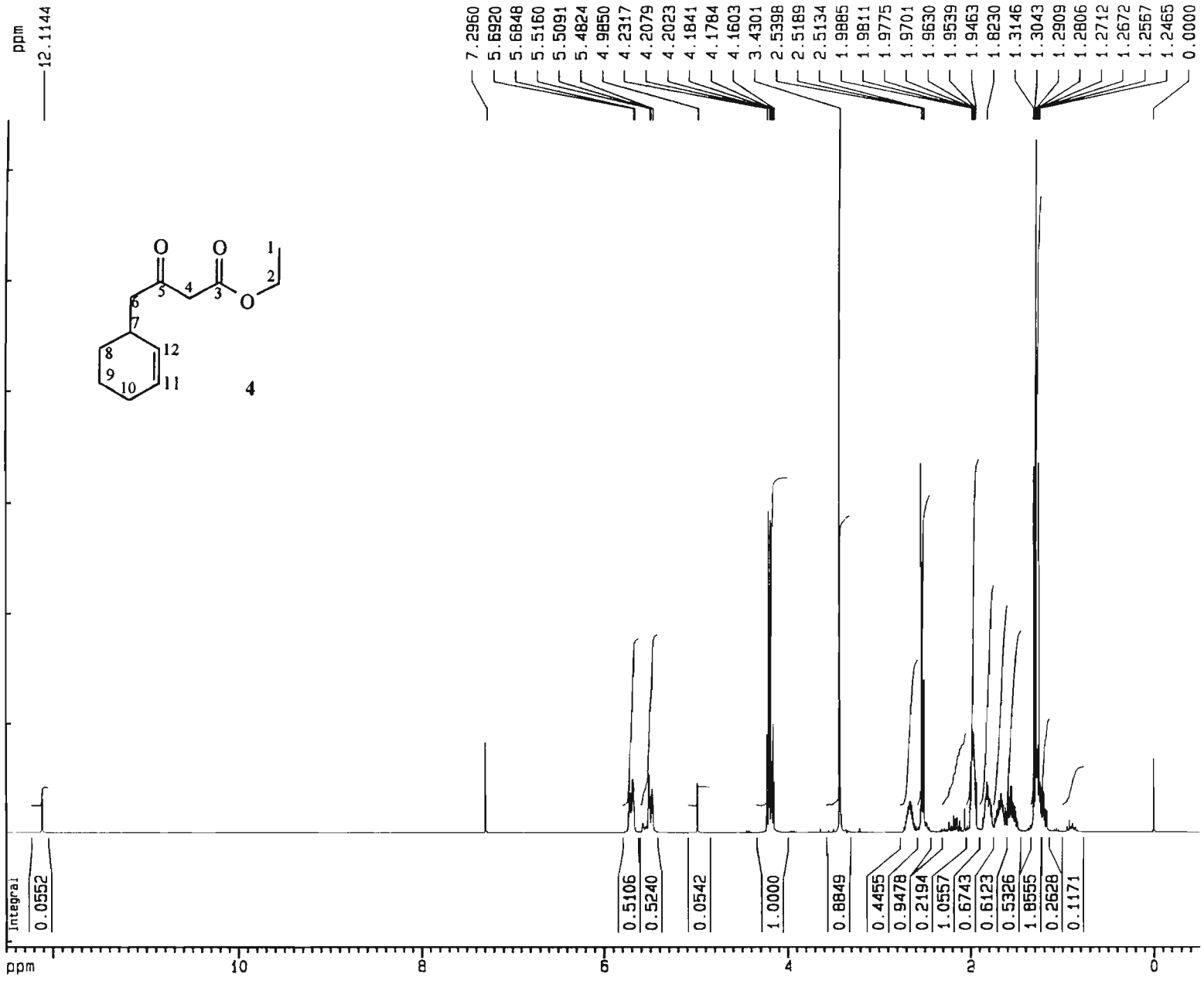
ESPECTRO DE RMN-^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$) DE **1**



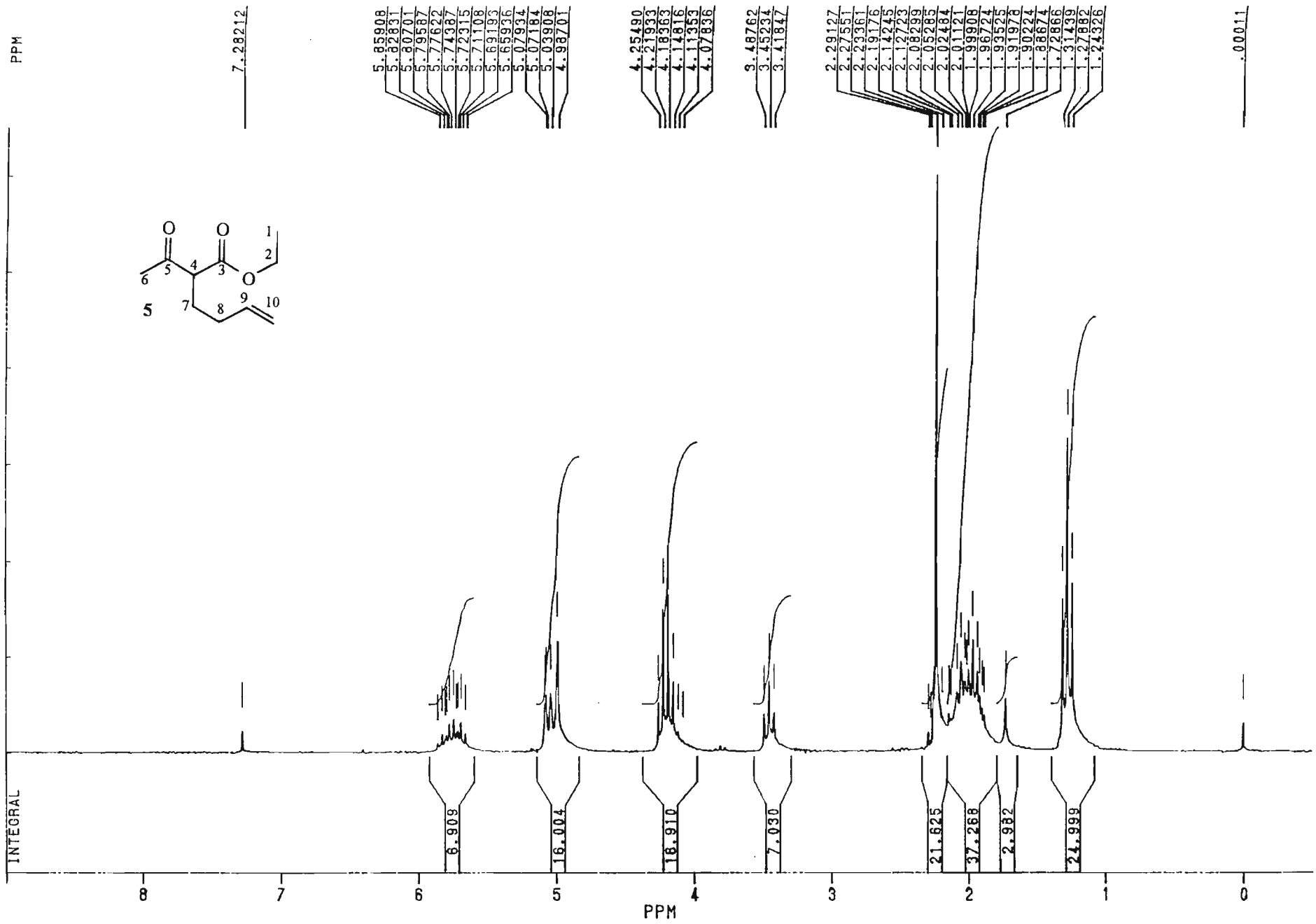
ESPECTRO DE RMN-^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) DE **2**



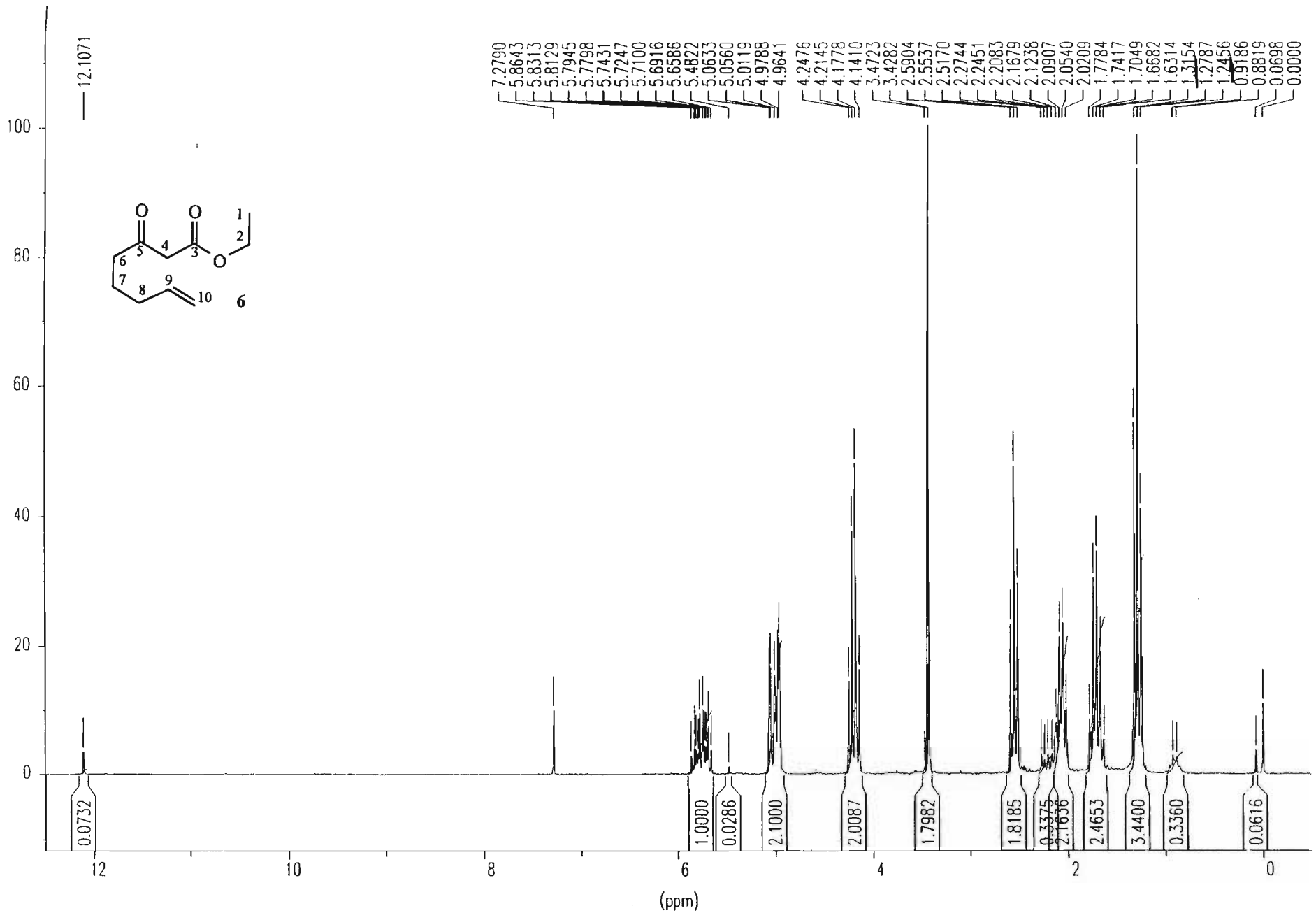
ESPECTRO DE RMN-^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$) DE **3**



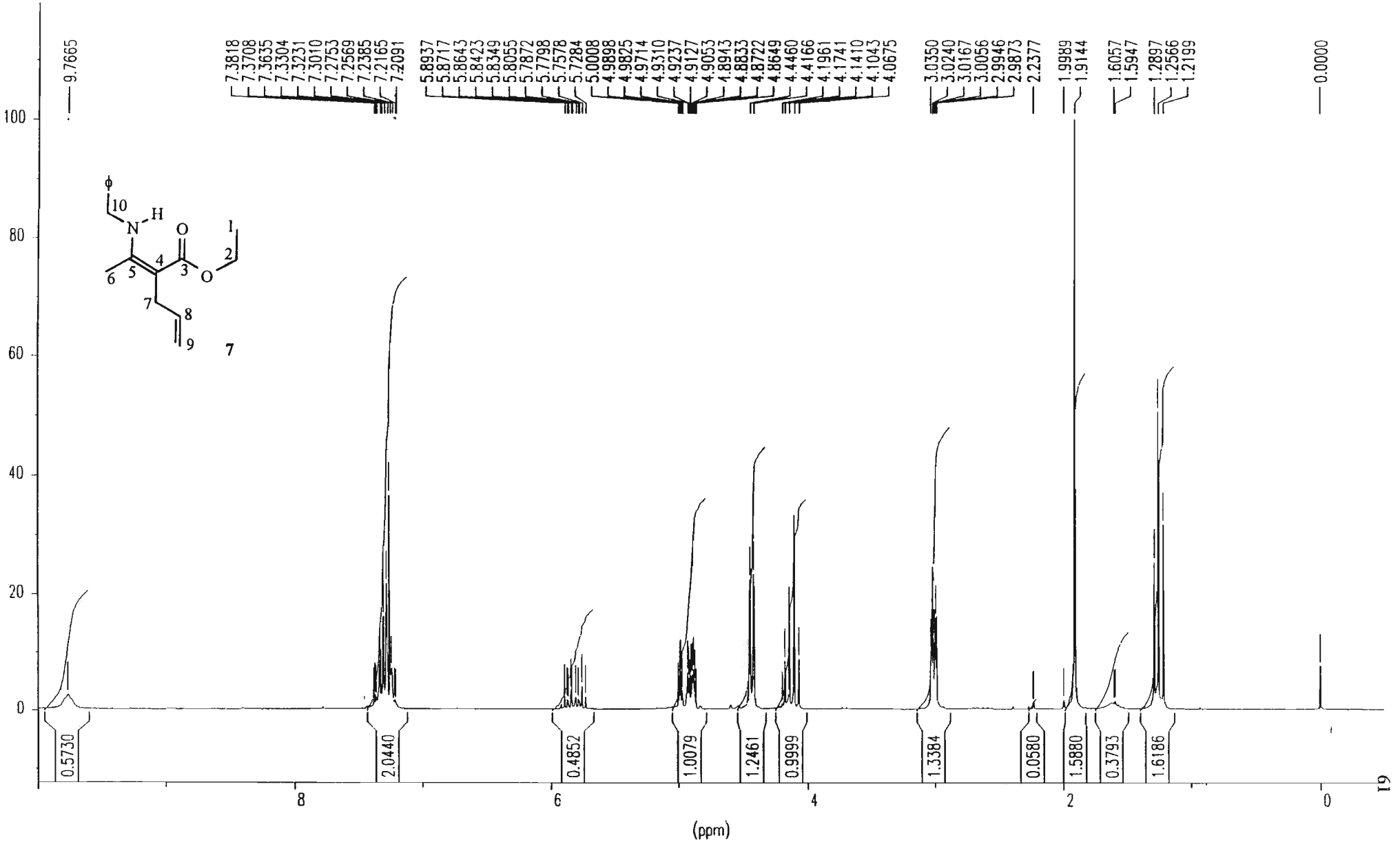
ESPECTRO DE RMN-^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) DE **4**



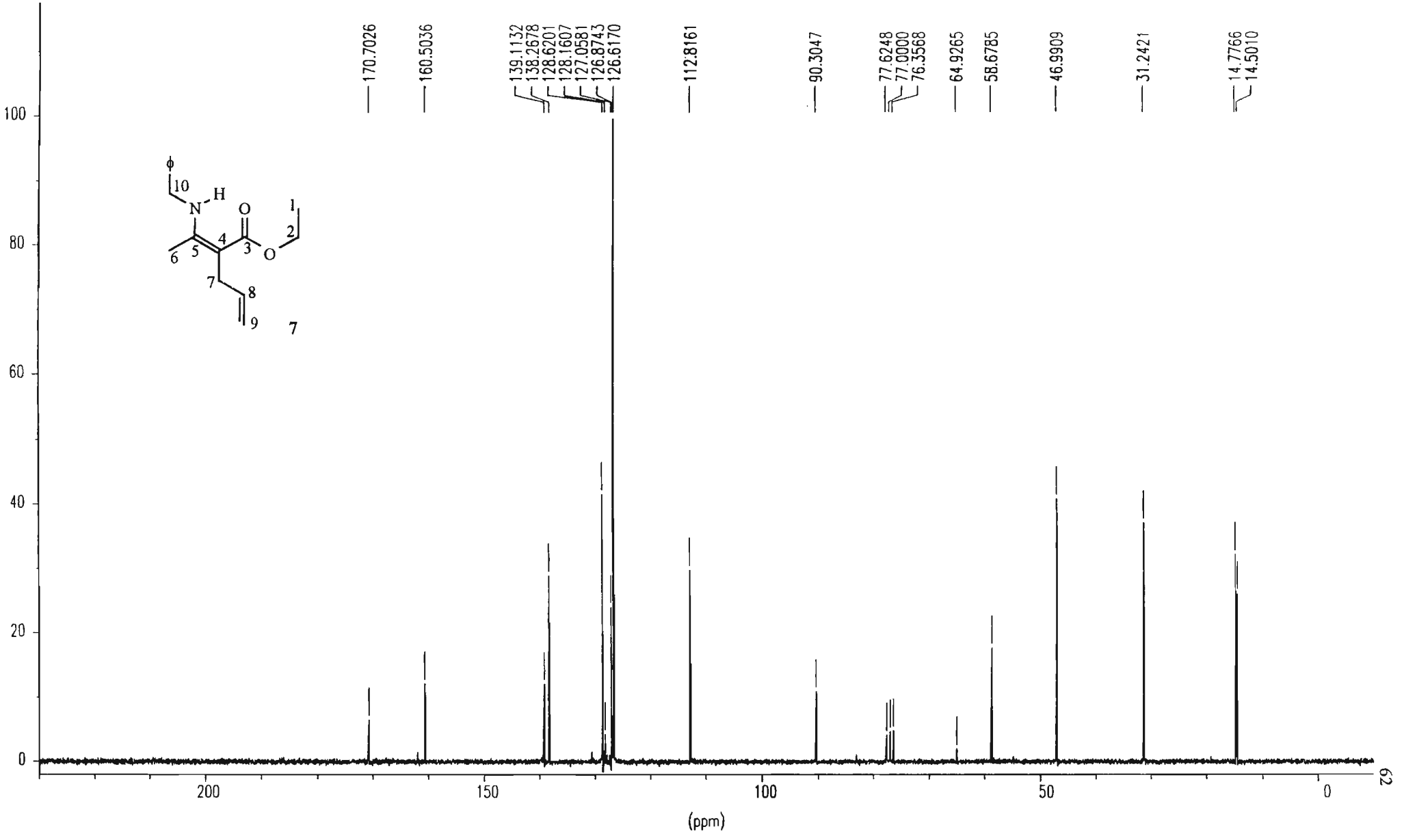
ESPECTRO DE RMN-^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$) DE **5**



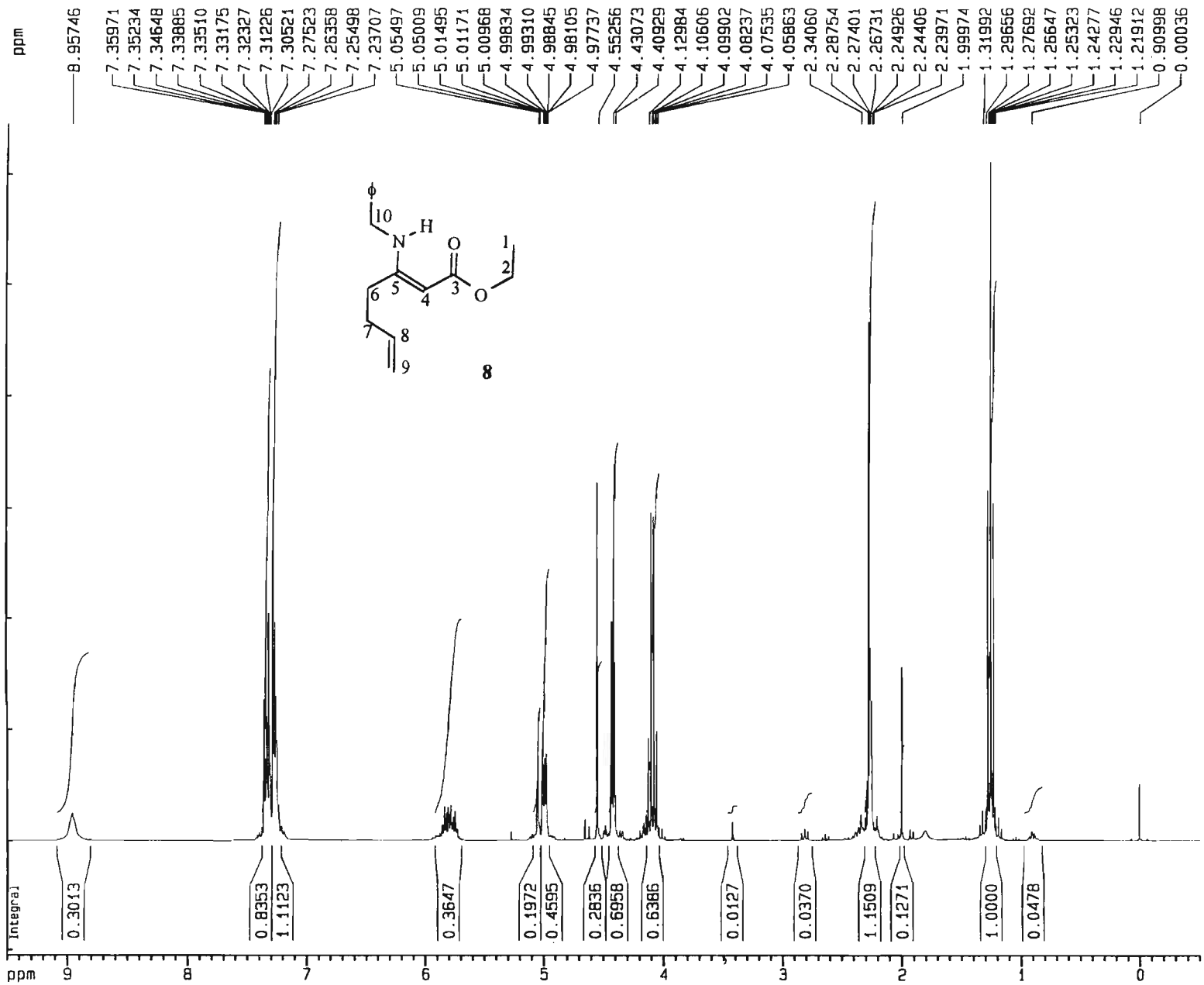
ESPECTRO DE RMN-^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$) DE **6**



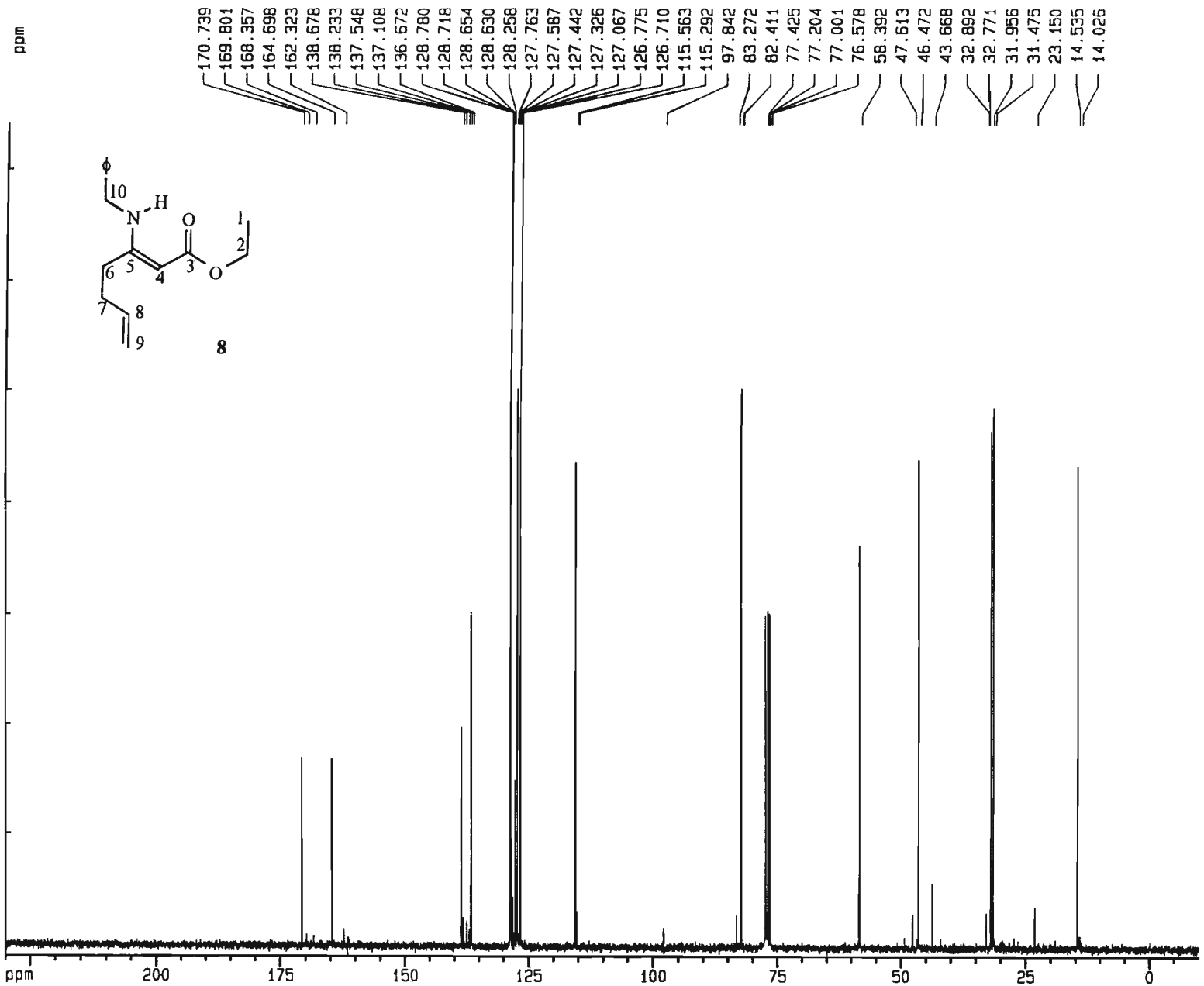
ESPECTRO DE RMN-^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$) DE **7**



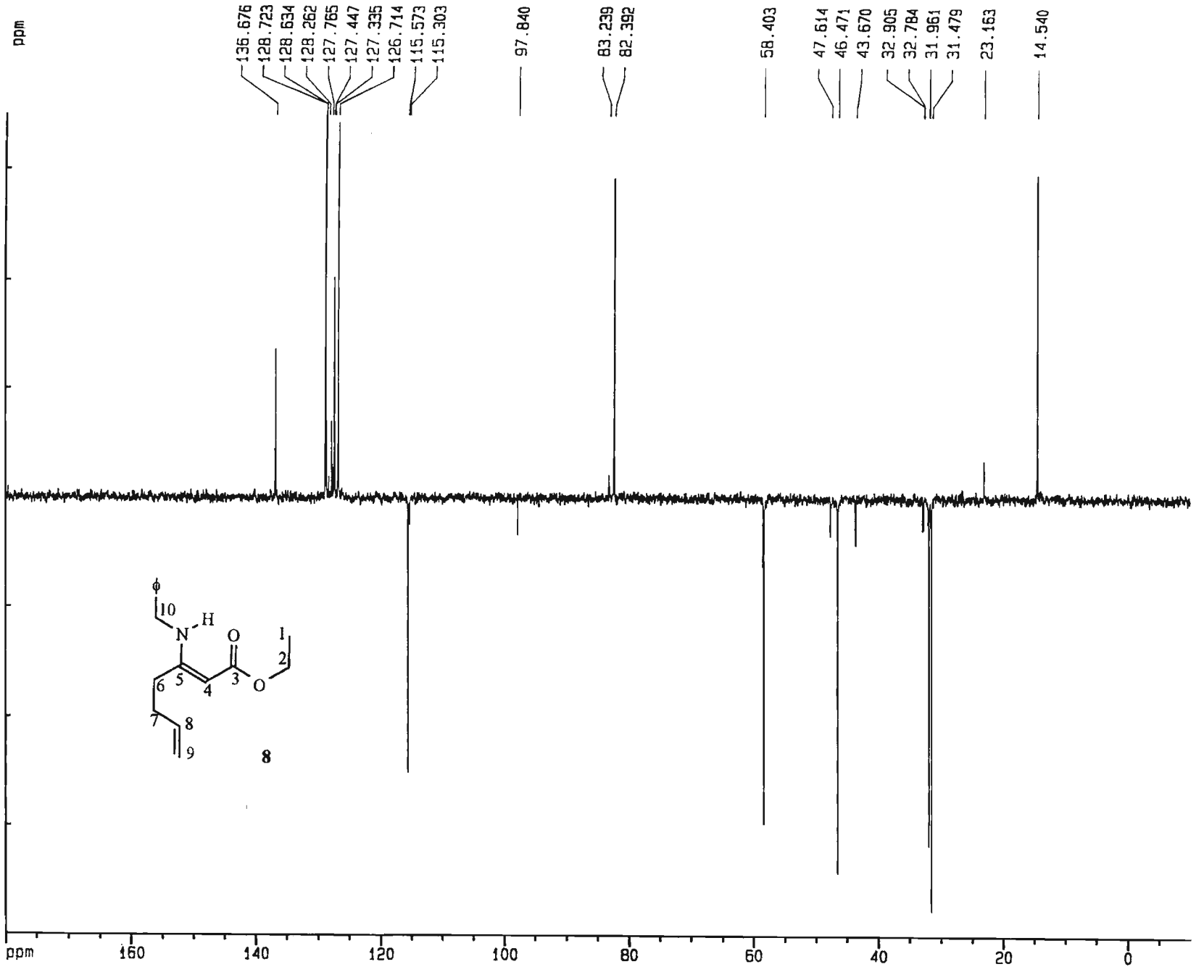
ESPECTRO DE RMN-^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) DE **7**



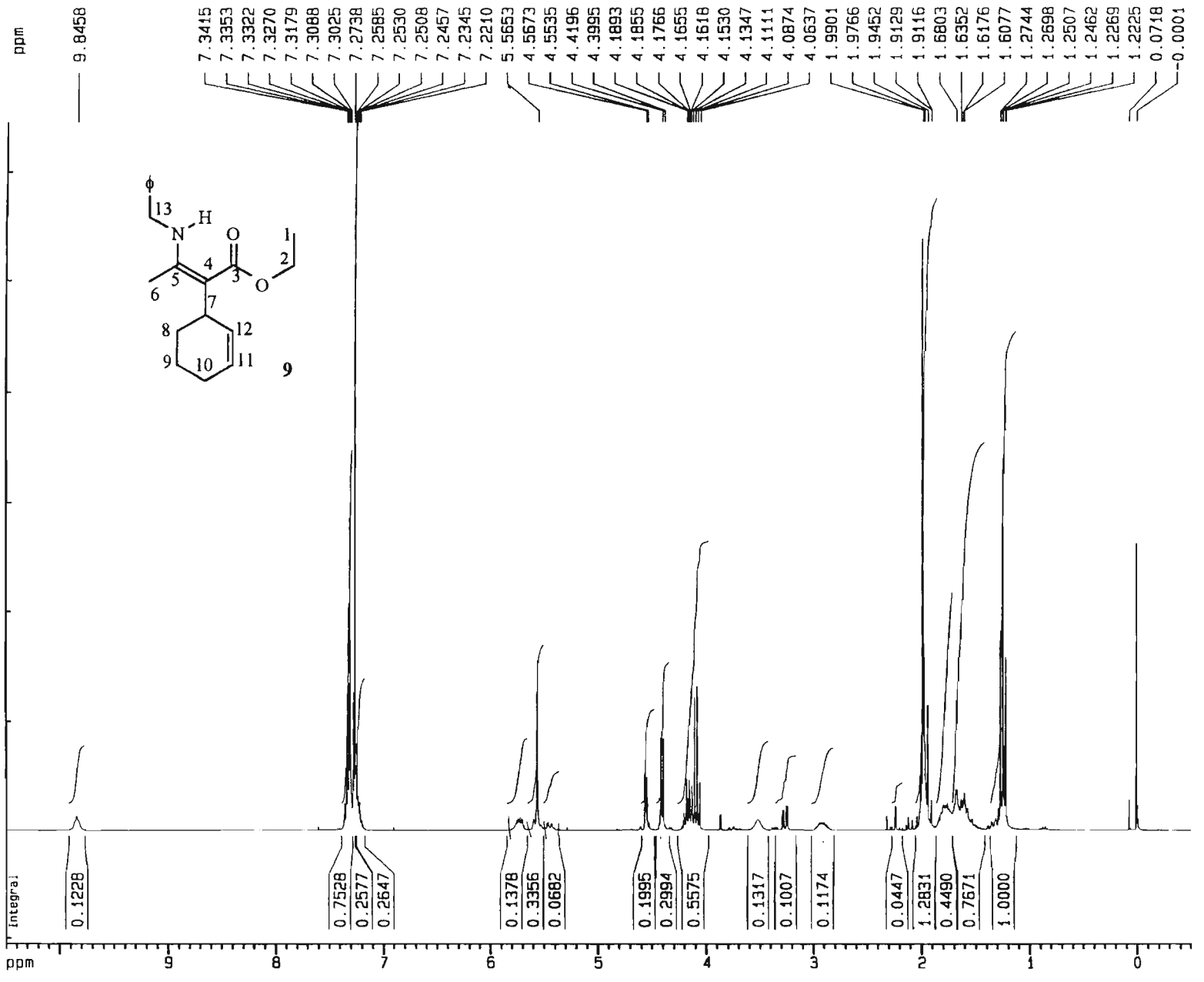
ESPECTRO DE RMN-^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) DE **8**



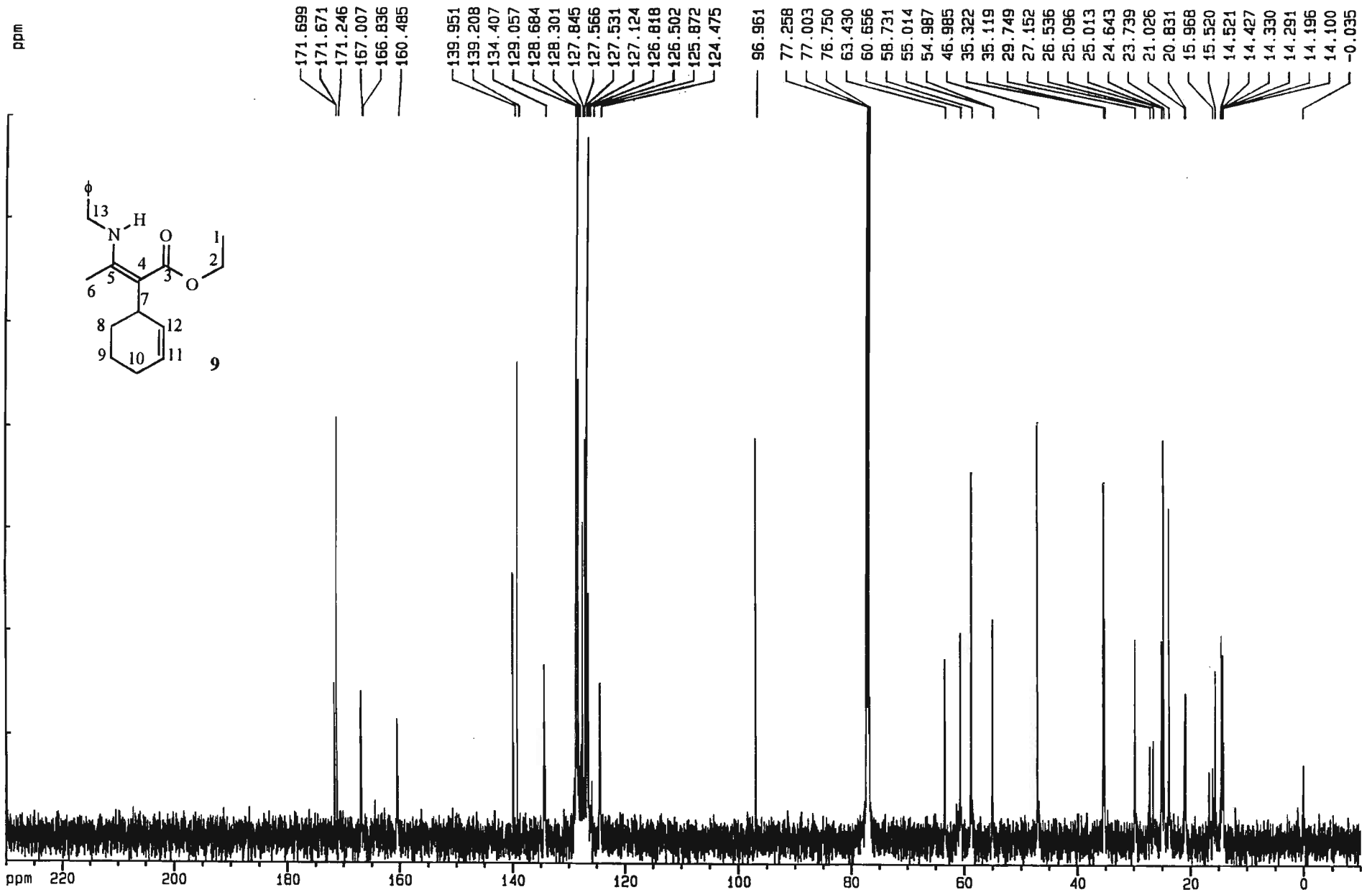
ESPECTRO DE RMN-^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) DE **8**



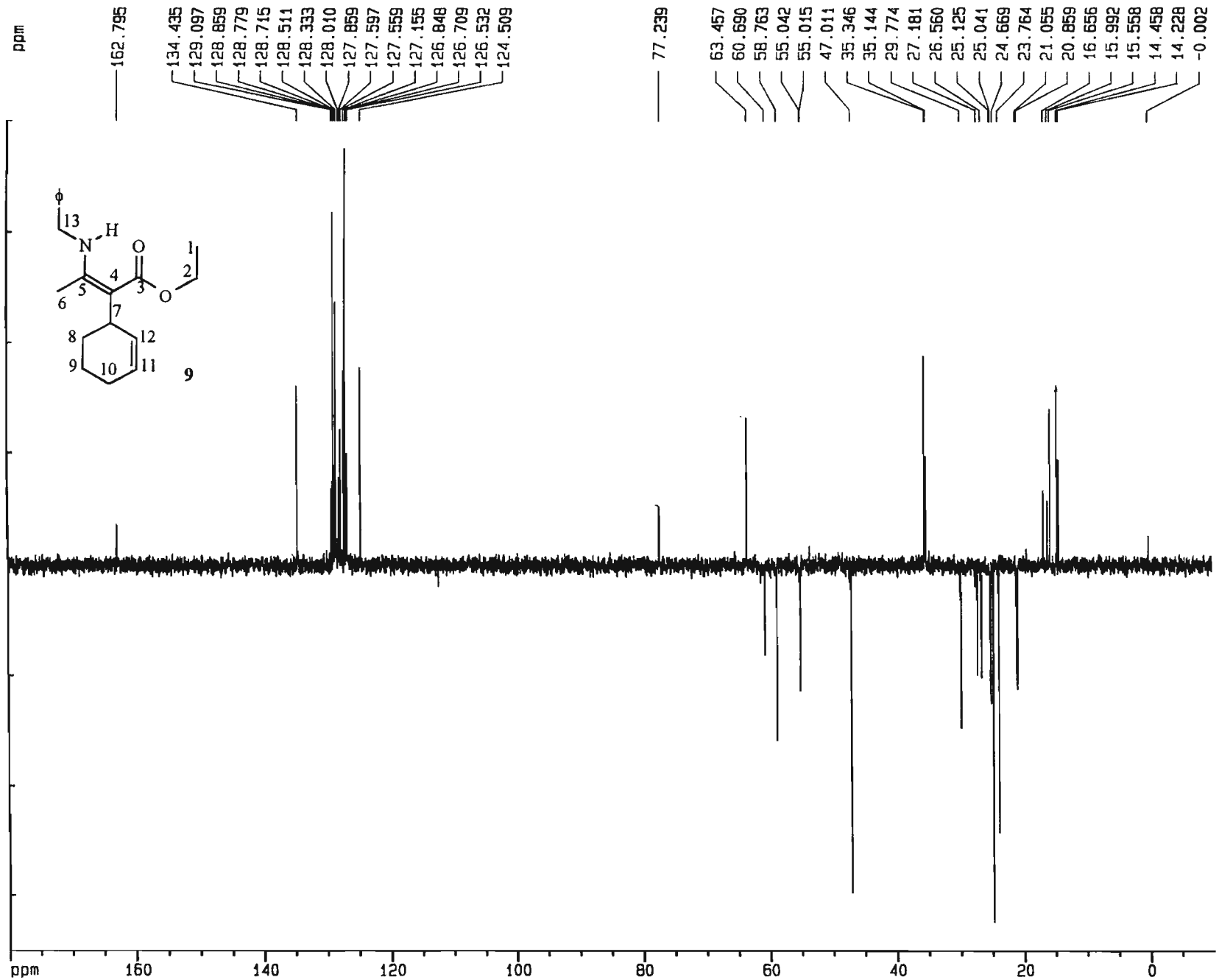
ESPECTRO DE RMN-^{13}C, DEPT-135 (75 MHz, $CDCl_3$) DE **8**



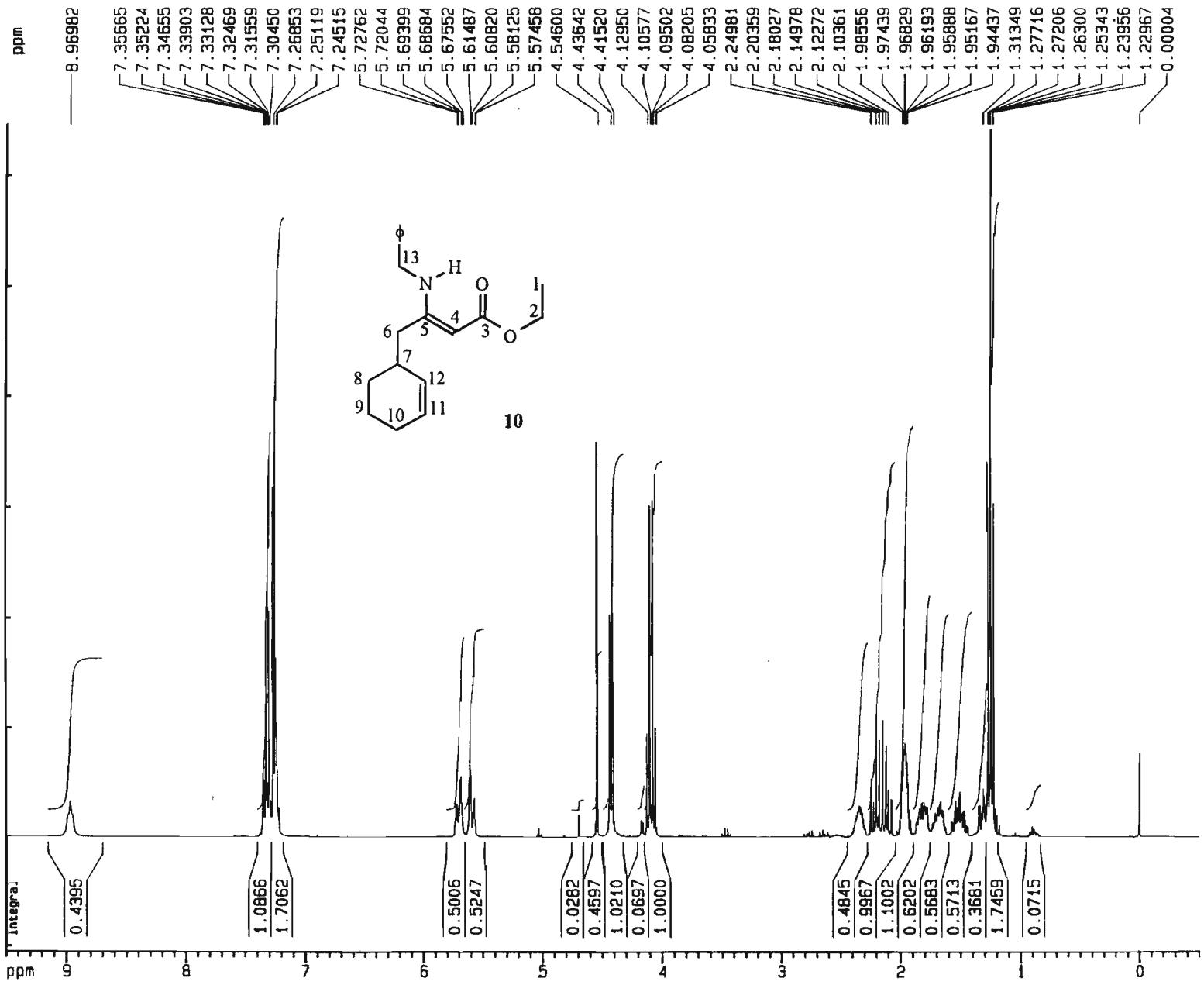
ESPECTRO DE RMN-^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) DE **9**



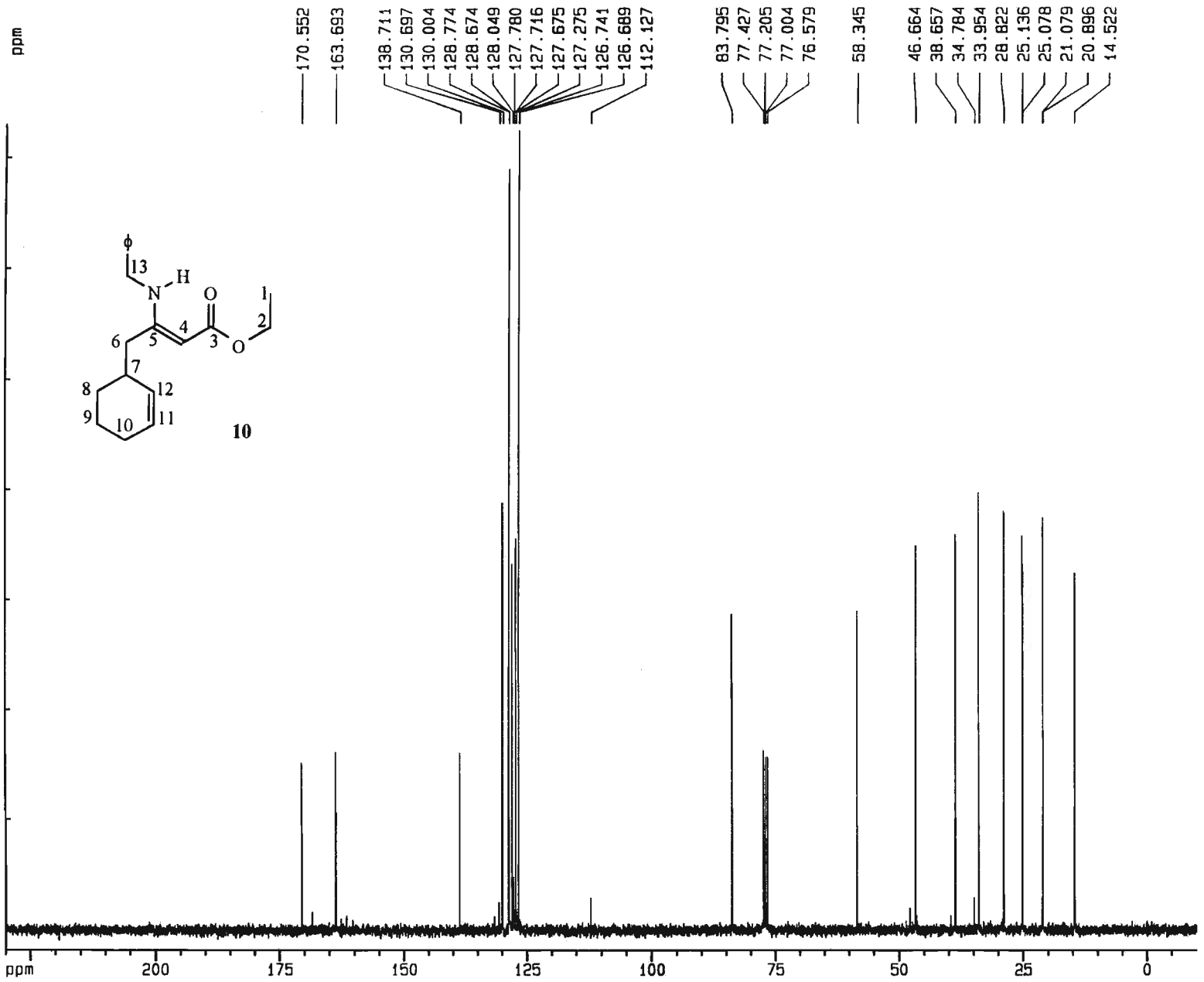
ESPECTRO DE RMN-^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) DE **9**



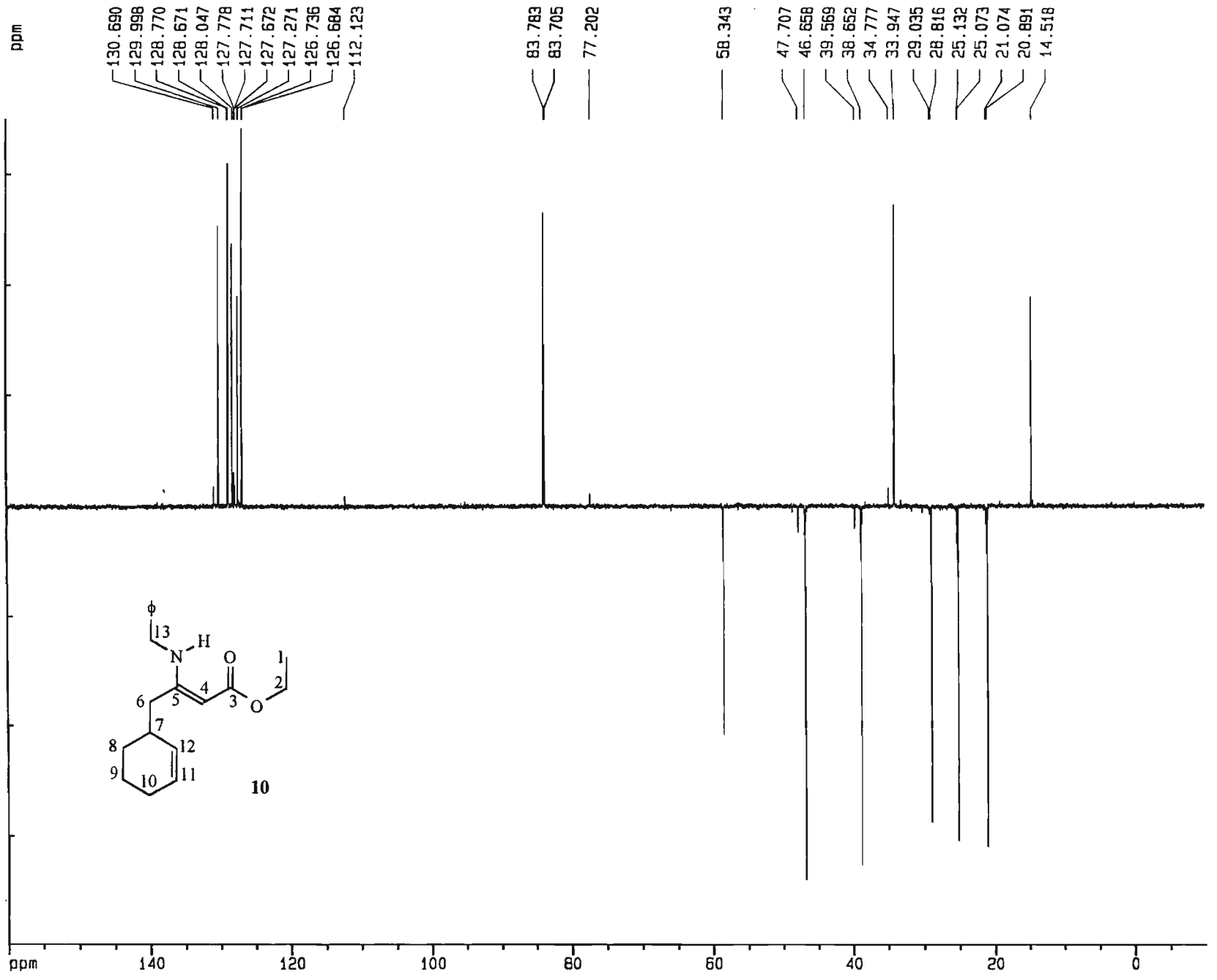
ESPECTRO DE RMN-^{13}C, DEPT-135 (75 MHz, $CDCl_3$) DE **9**



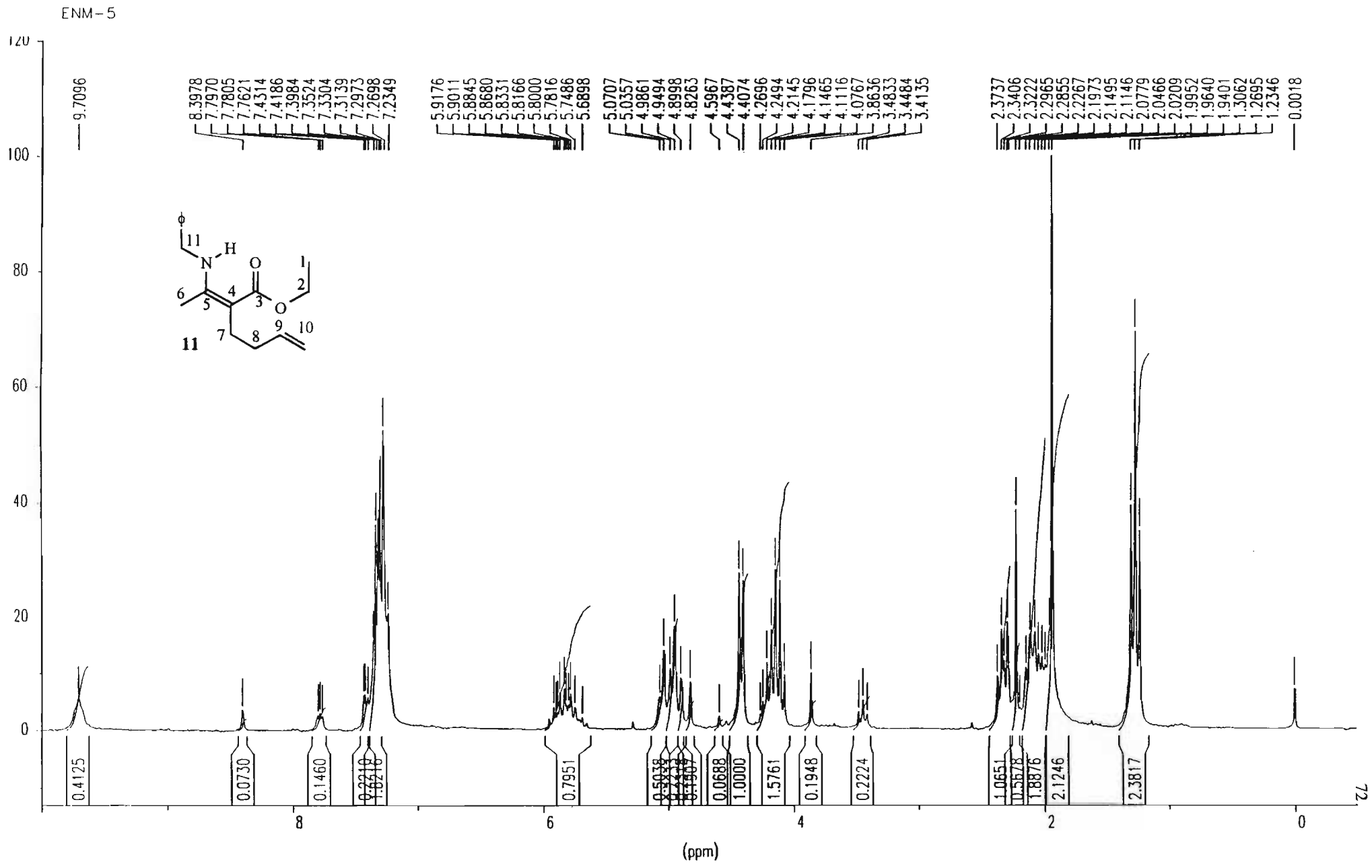
ESPECTRO DE RMN-^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) DE **10**



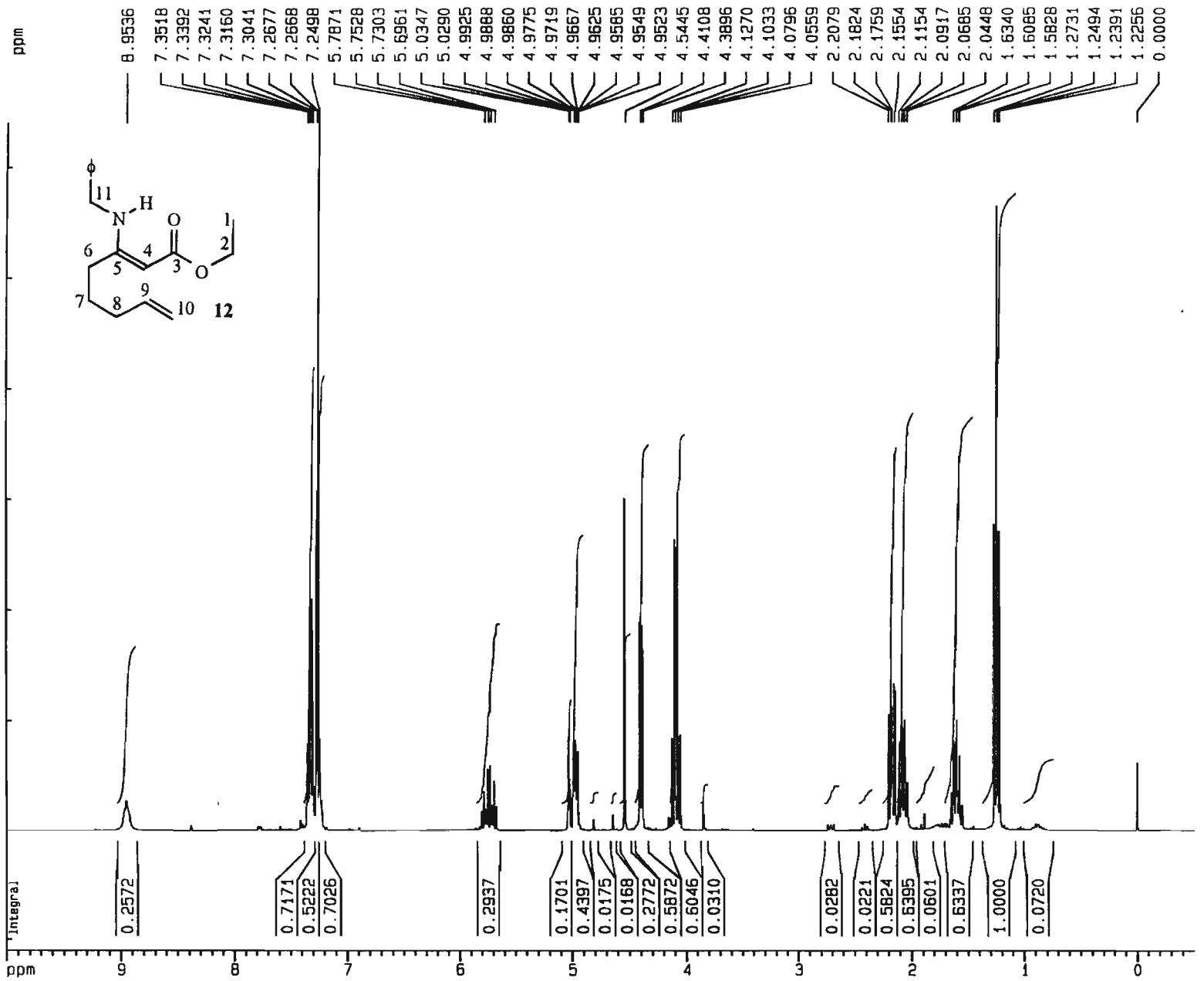
ESPECTRO DE RMN-^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) DE **10**



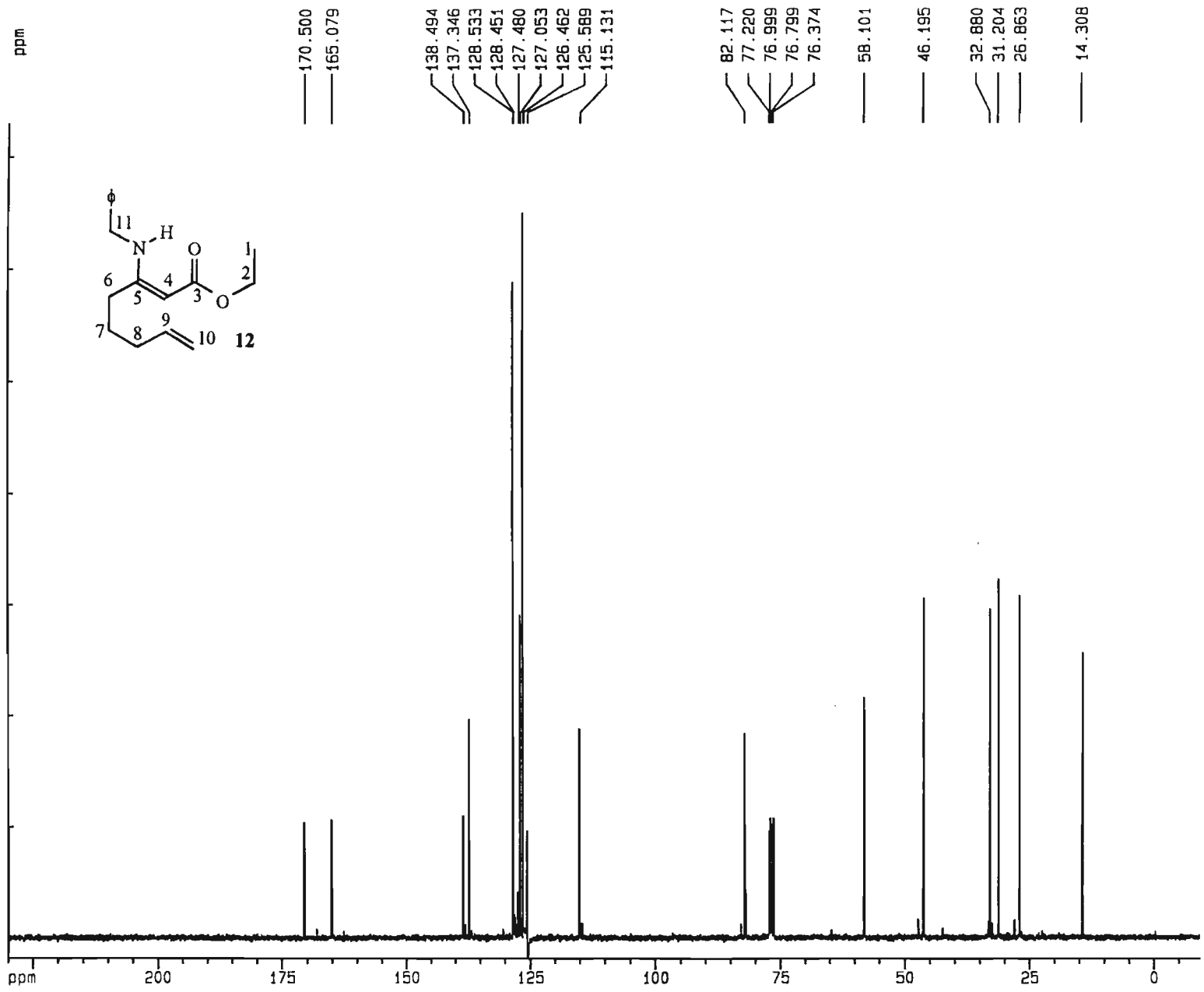
ESPECTRO DE RMN-^{13}C, DEPT-135 (75 MHz, $CDCl_3$) DE **10**



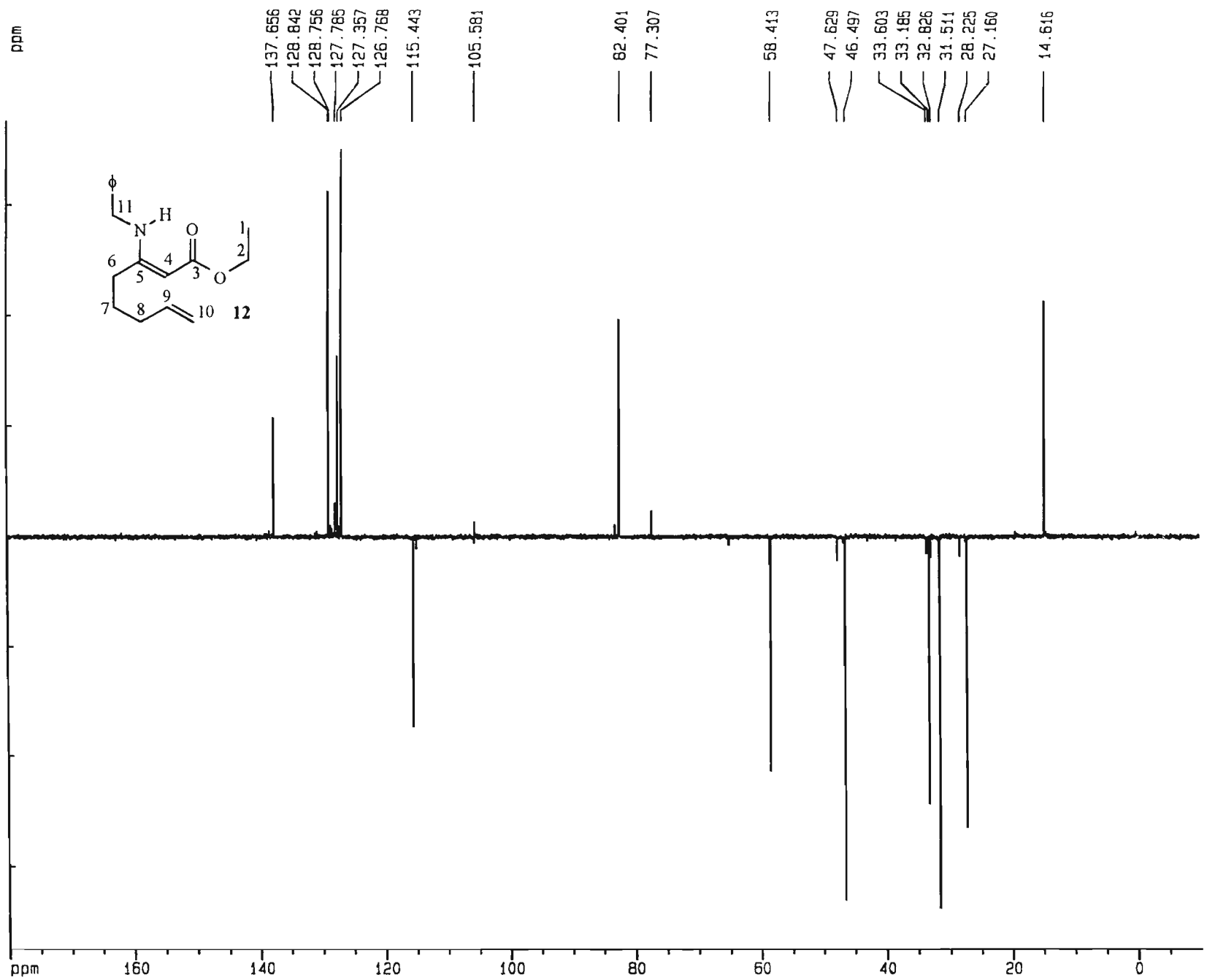
ESPECTRO DE RMN-^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$) DE **11**



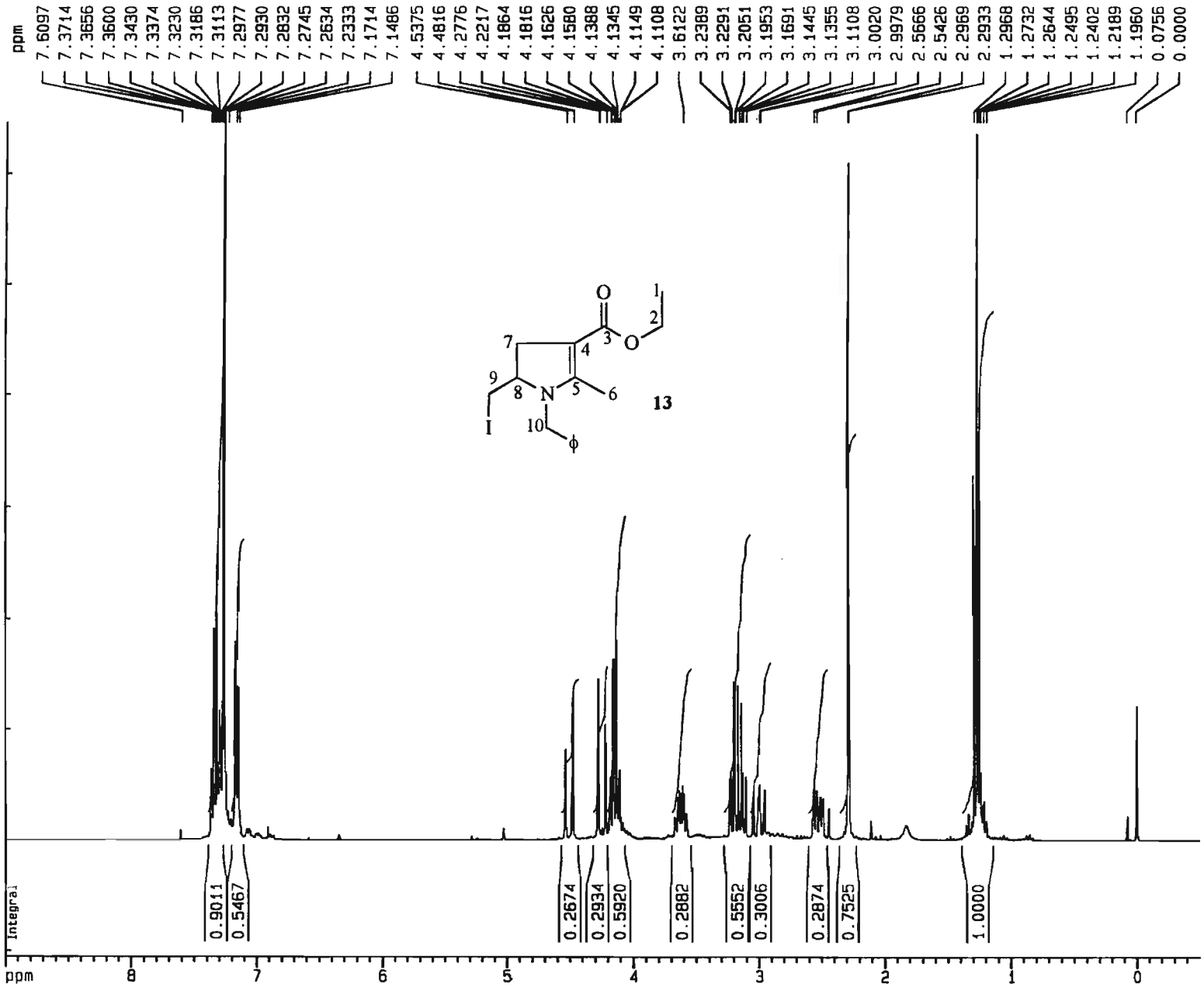
ESPECTRO DE RMN-^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) DE **12**



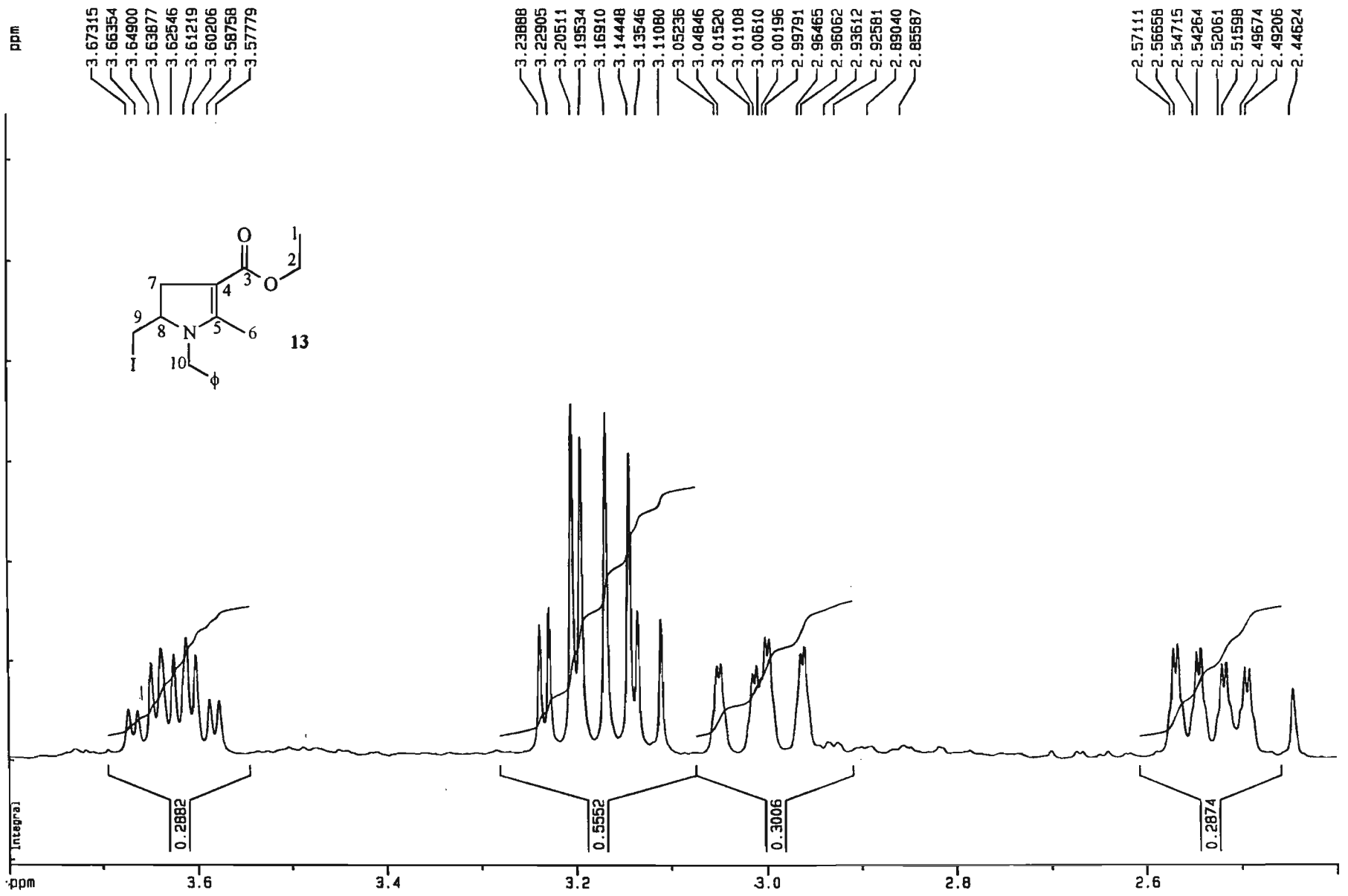
ESPECTRO DE RMN-^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) DE **12**



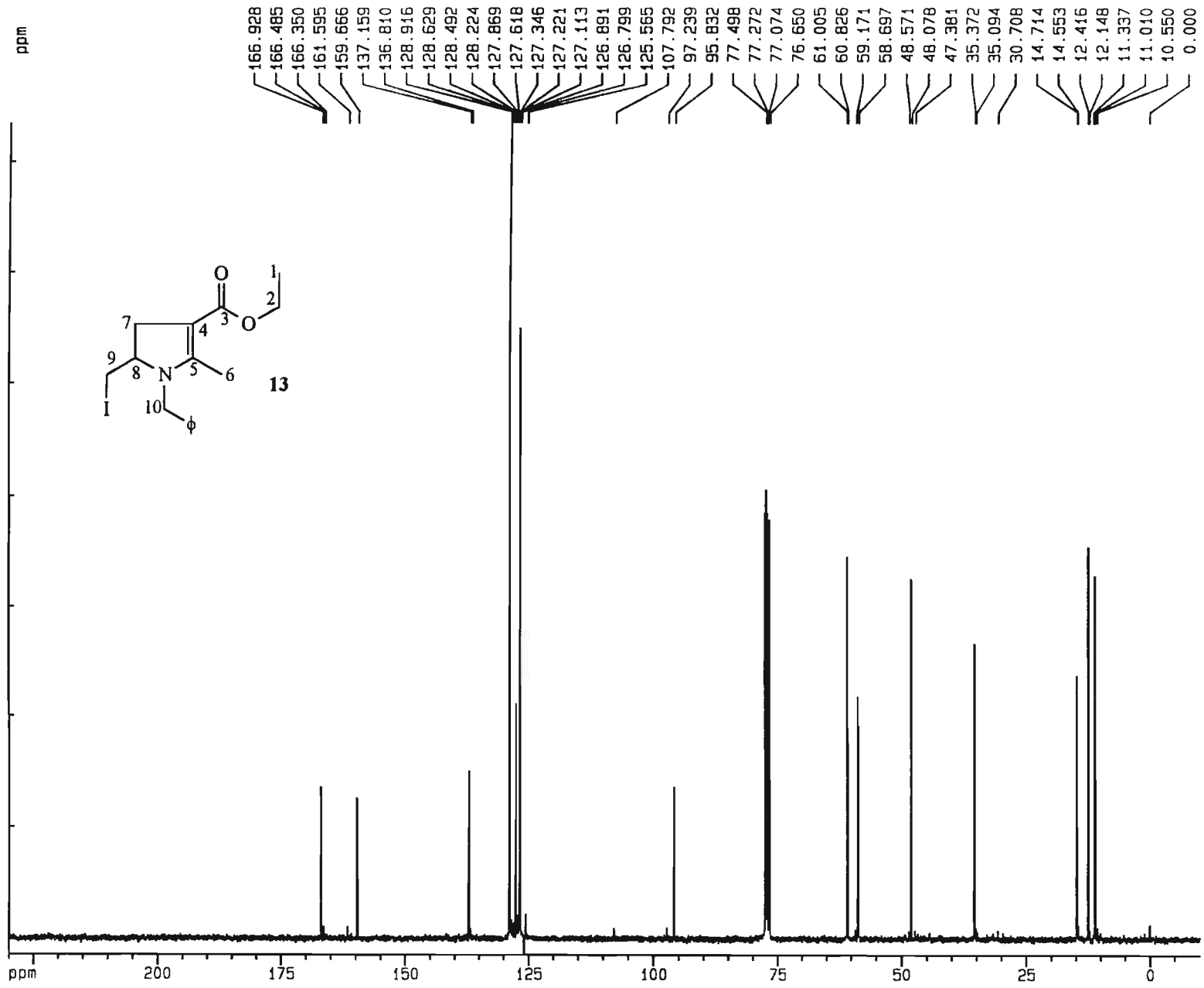
ESPECTRO DE RMN-^{13}C, DEPT-135 (75 MHz, $CDCl_3$) DE **12**



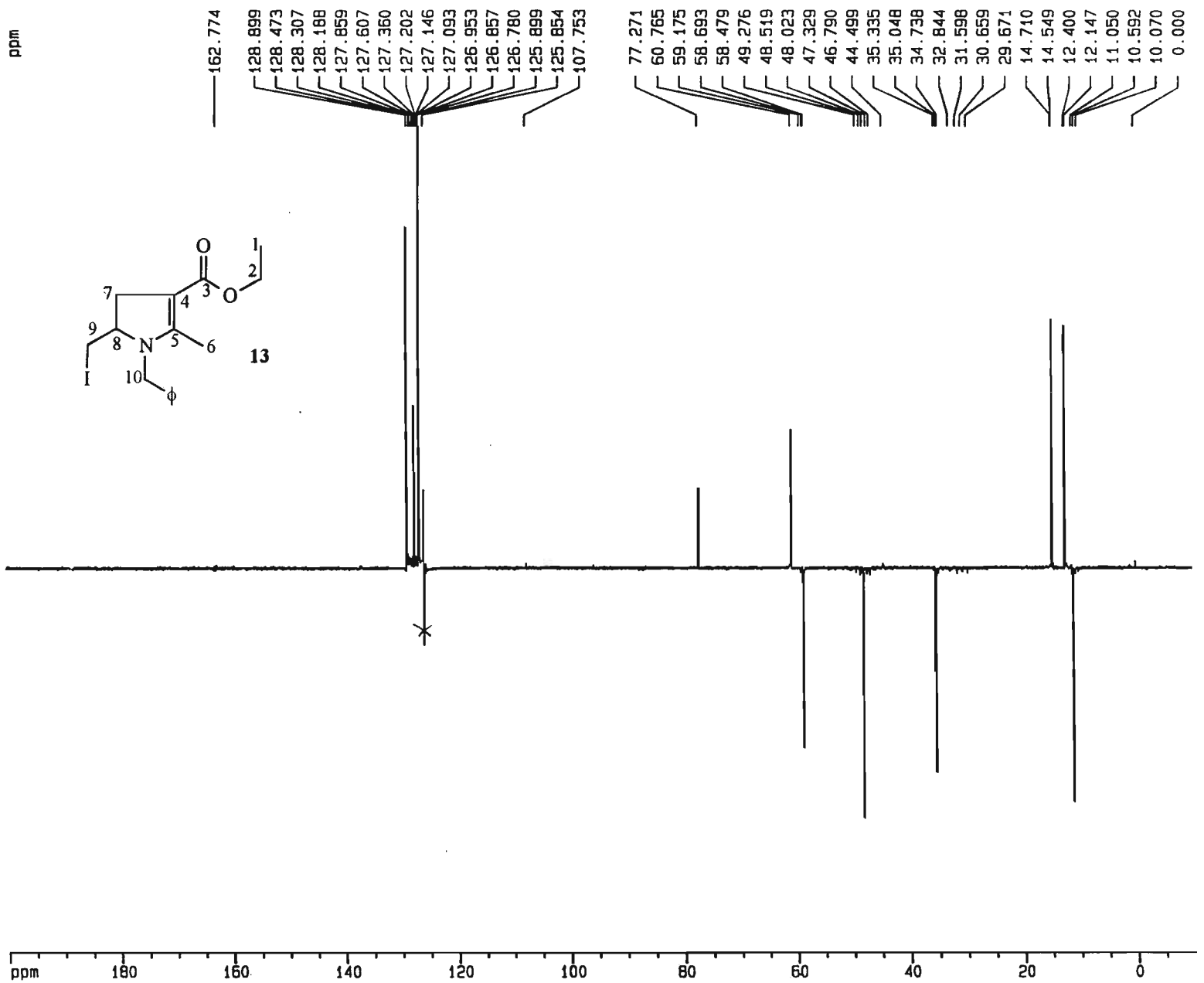
ESPECTRO DE RMN-^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) DE **13**



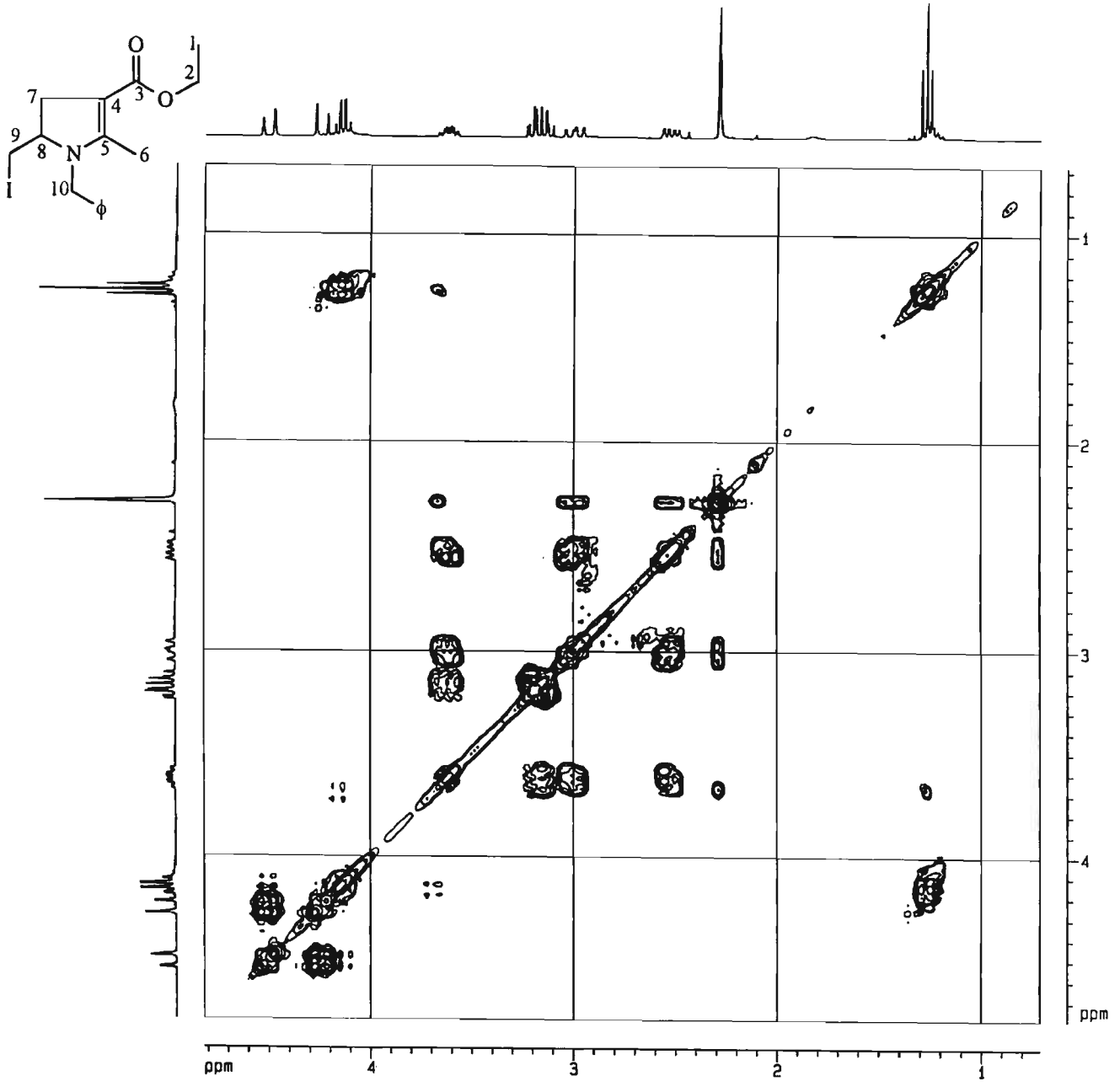
ESPECTRO DE RMN-^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) DE **13** (AMPLIAÇÃO)



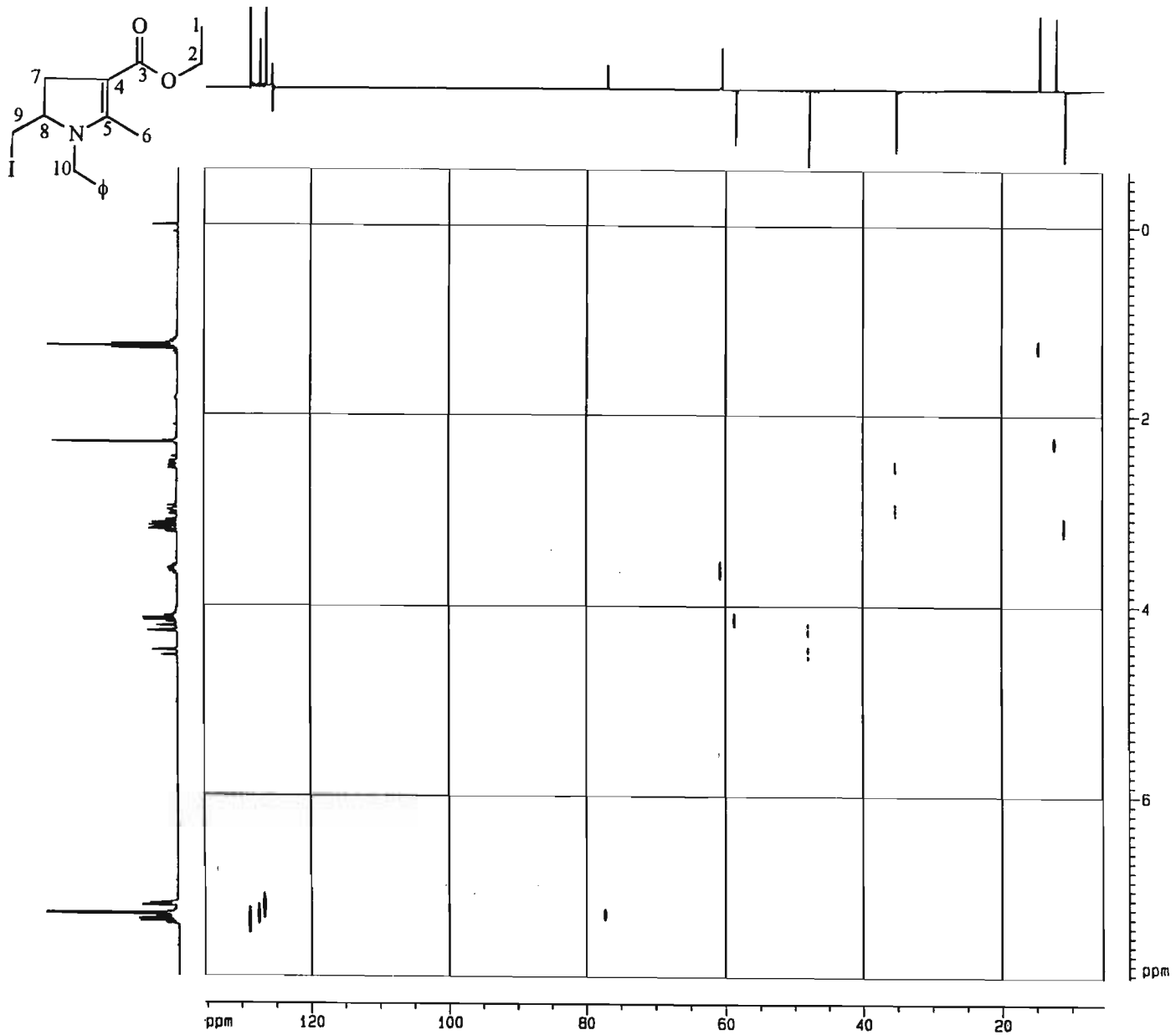
ESPECTRO DE RMN-^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) DE **13**



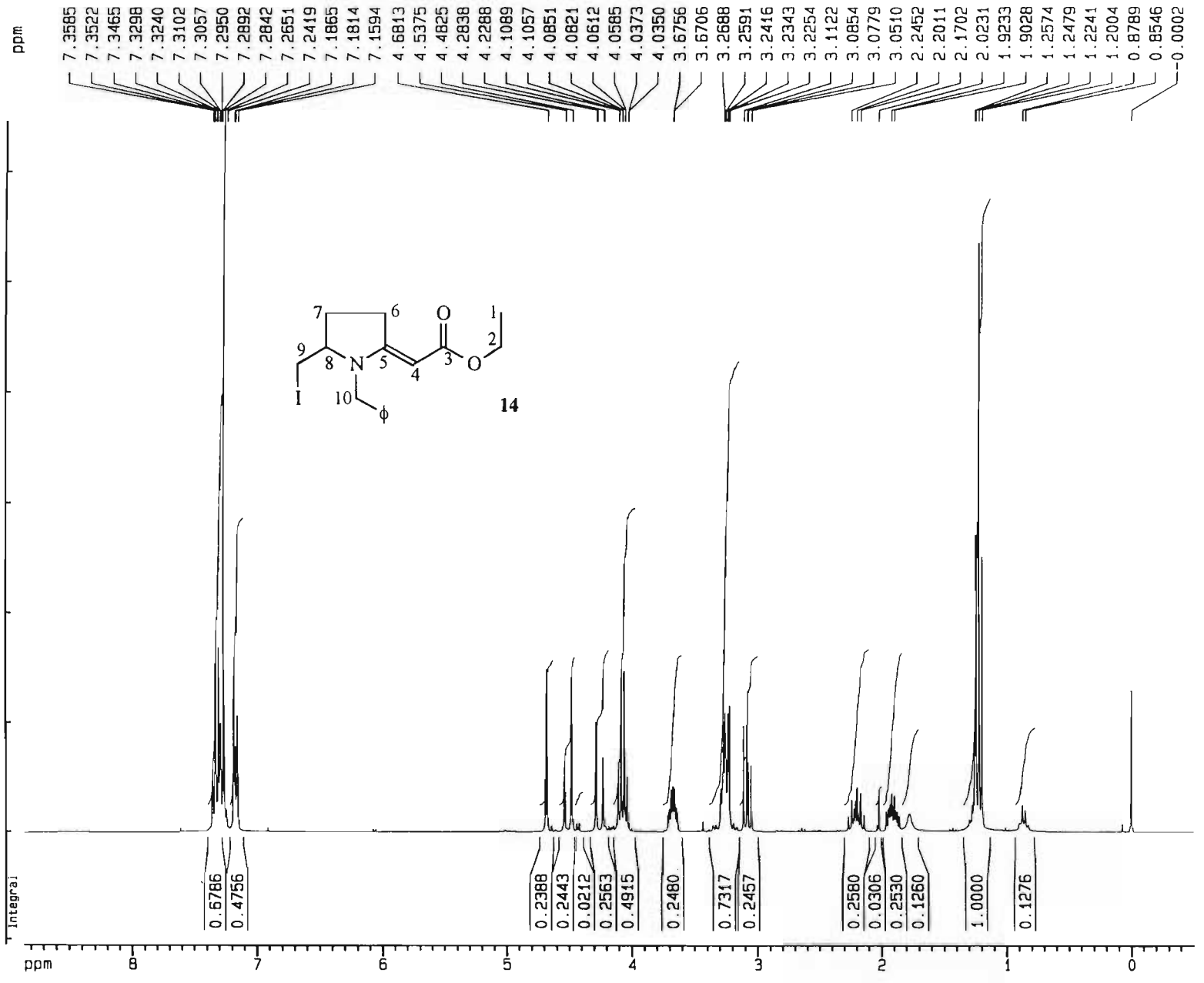
ESPECTRO DE RMN-^{13}C, DEPT-135 (75 MHz, $CDCl_3$) DE **13**



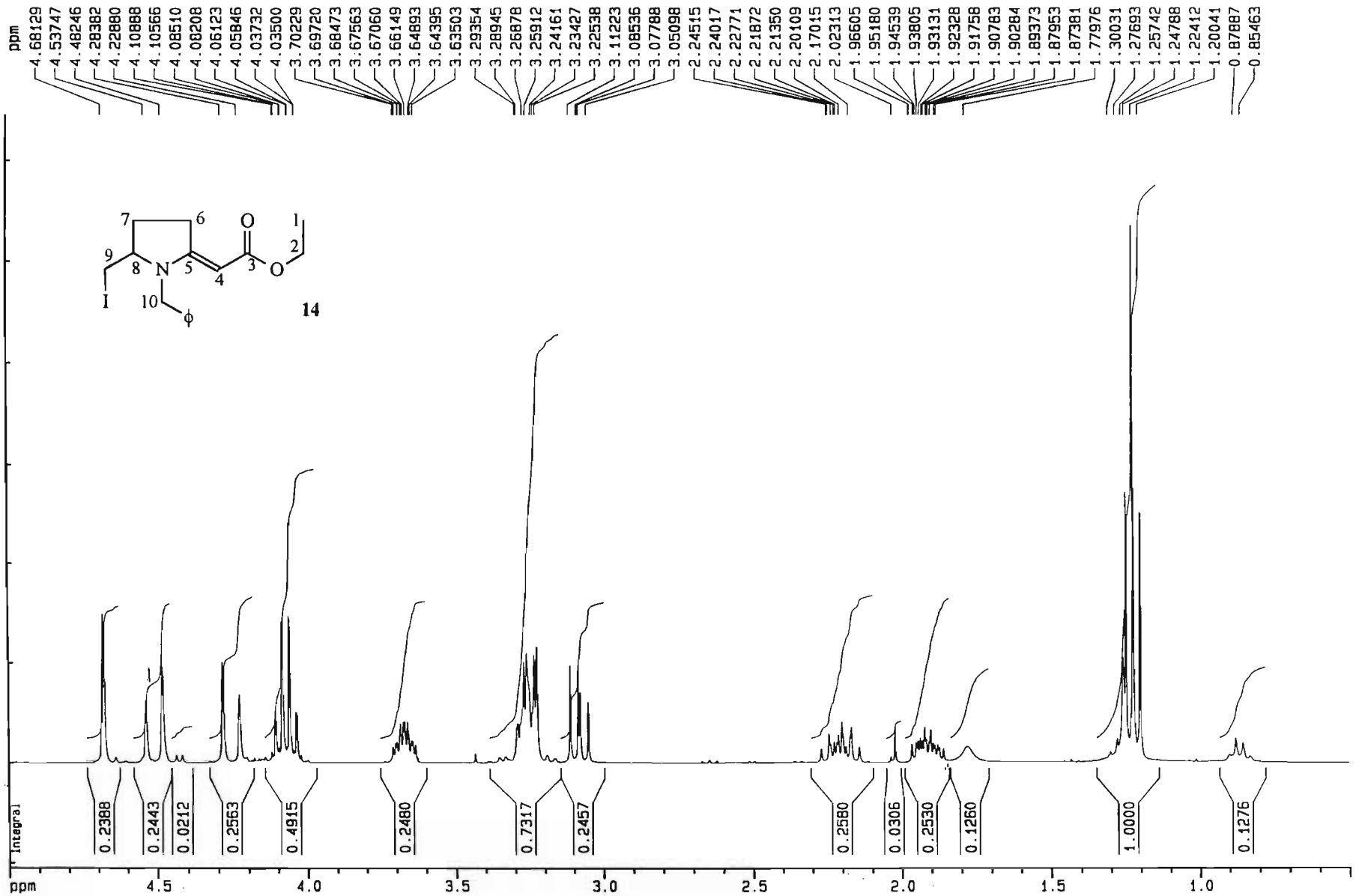
ESPECTRO DE CORRELAÇÃO RMN - COSY ^{1}H-^{1}H (Bruker AC-300, $CDCl_3$) DE **13** (AMPL.)



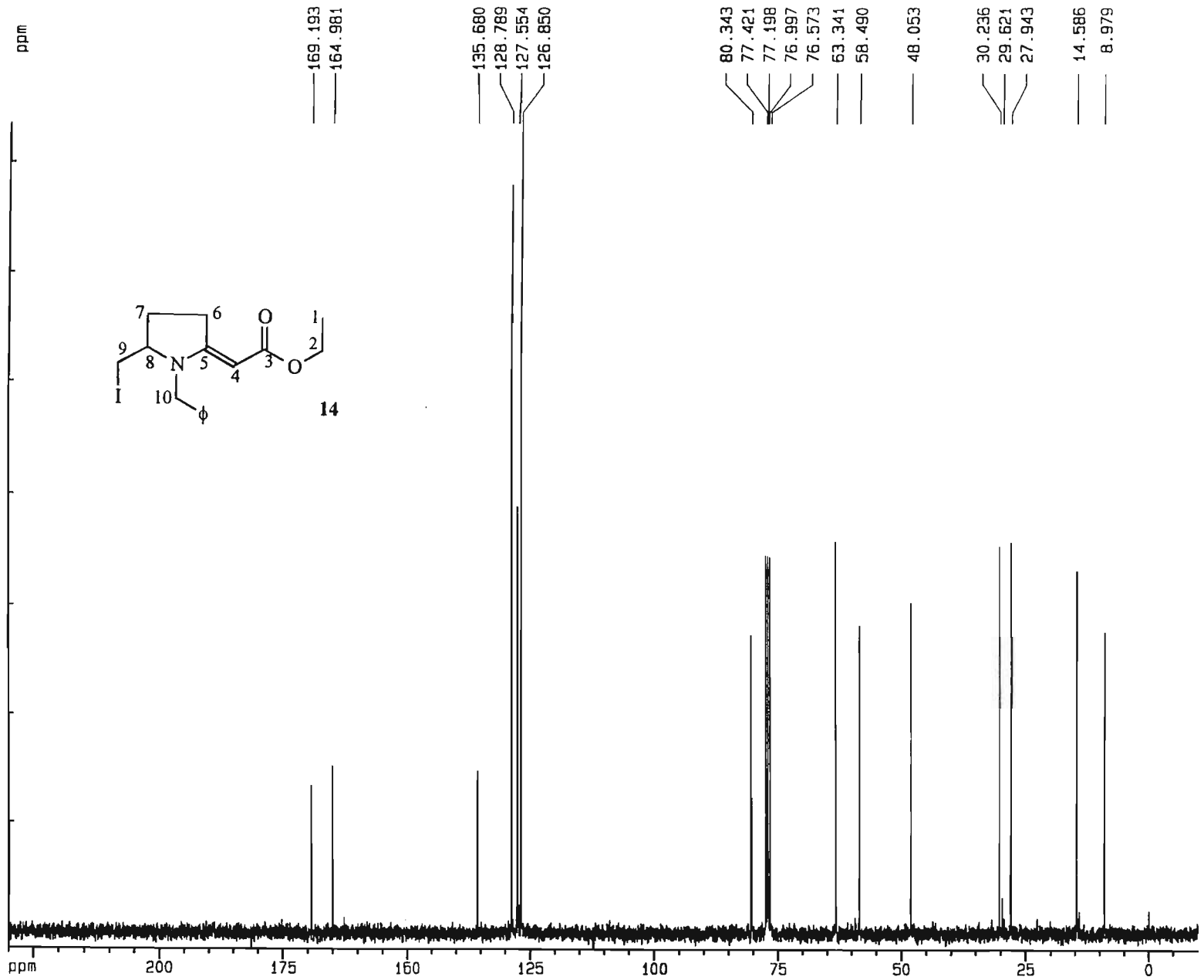
ESPECTRO DE CORRELAÇÃO RMN - XHCOOR ^{13}C-^{1}H (Bruker AC-300, $CDCl_3$) DE **13**



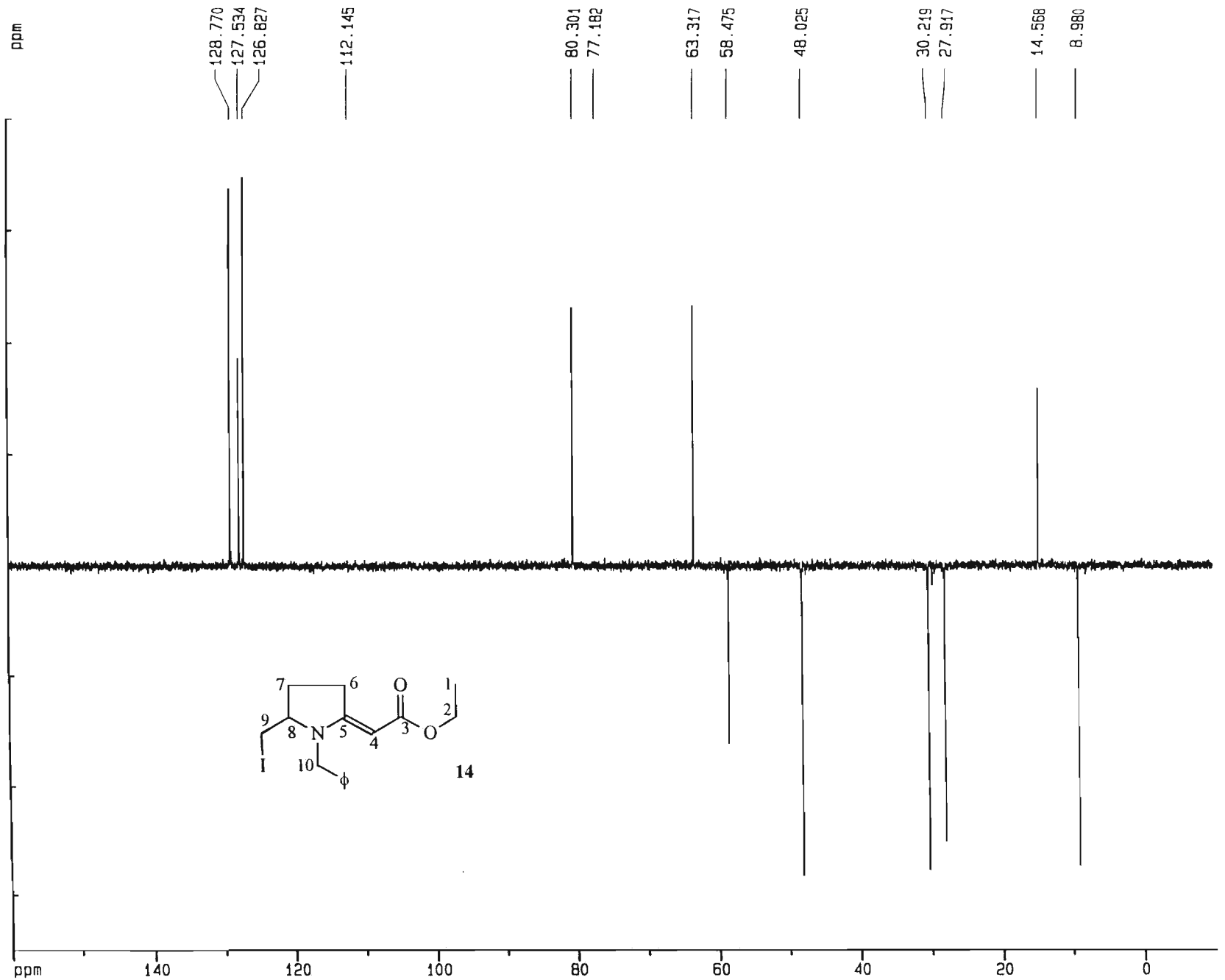
ESPECTRO DE RMN-^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) DE **14**



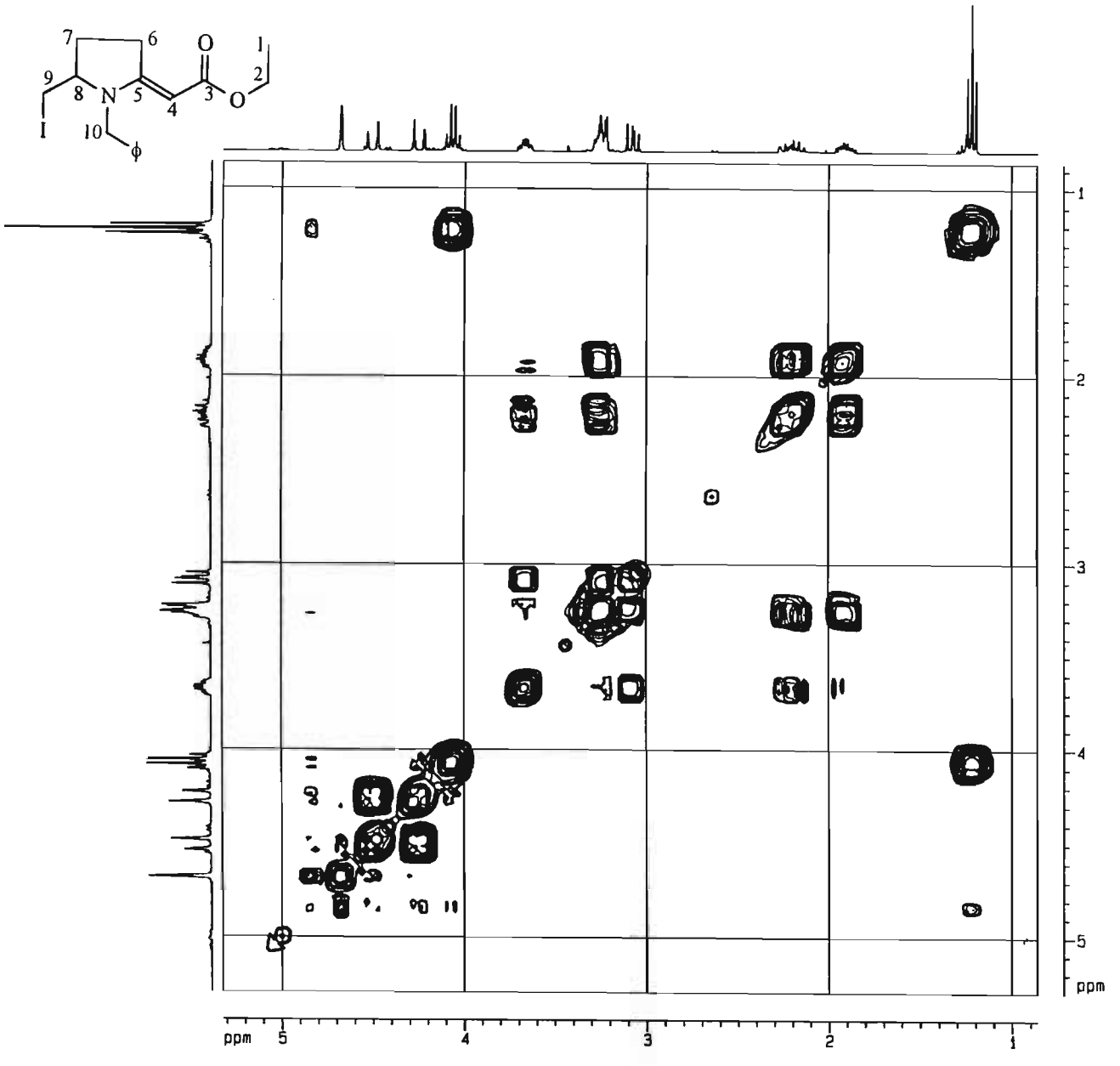
ESPECTRO DE RMN-^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) DE **14** (AMPLIAÇÃO)



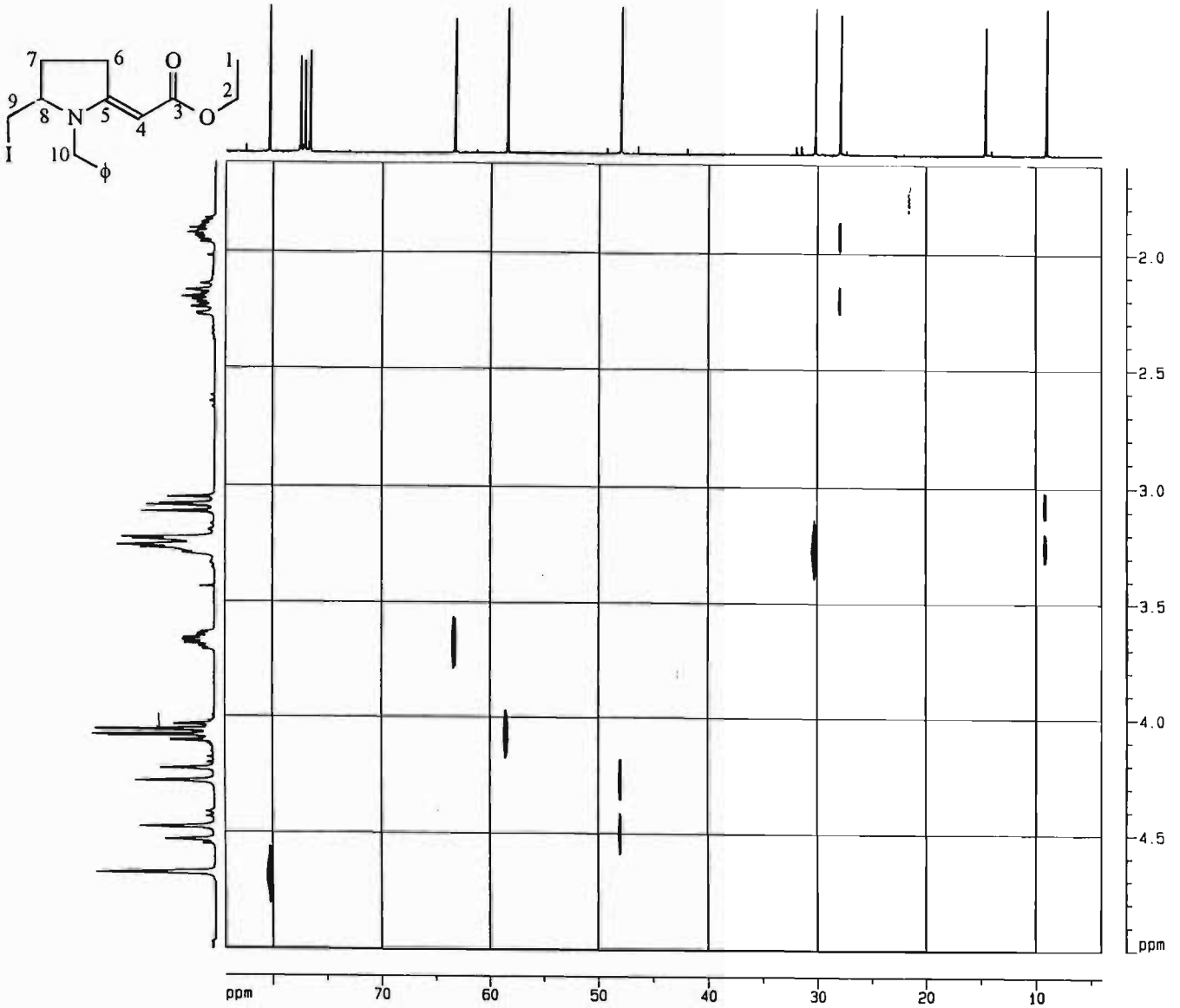
ESPECTRO DE RMN-^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) DE **14**



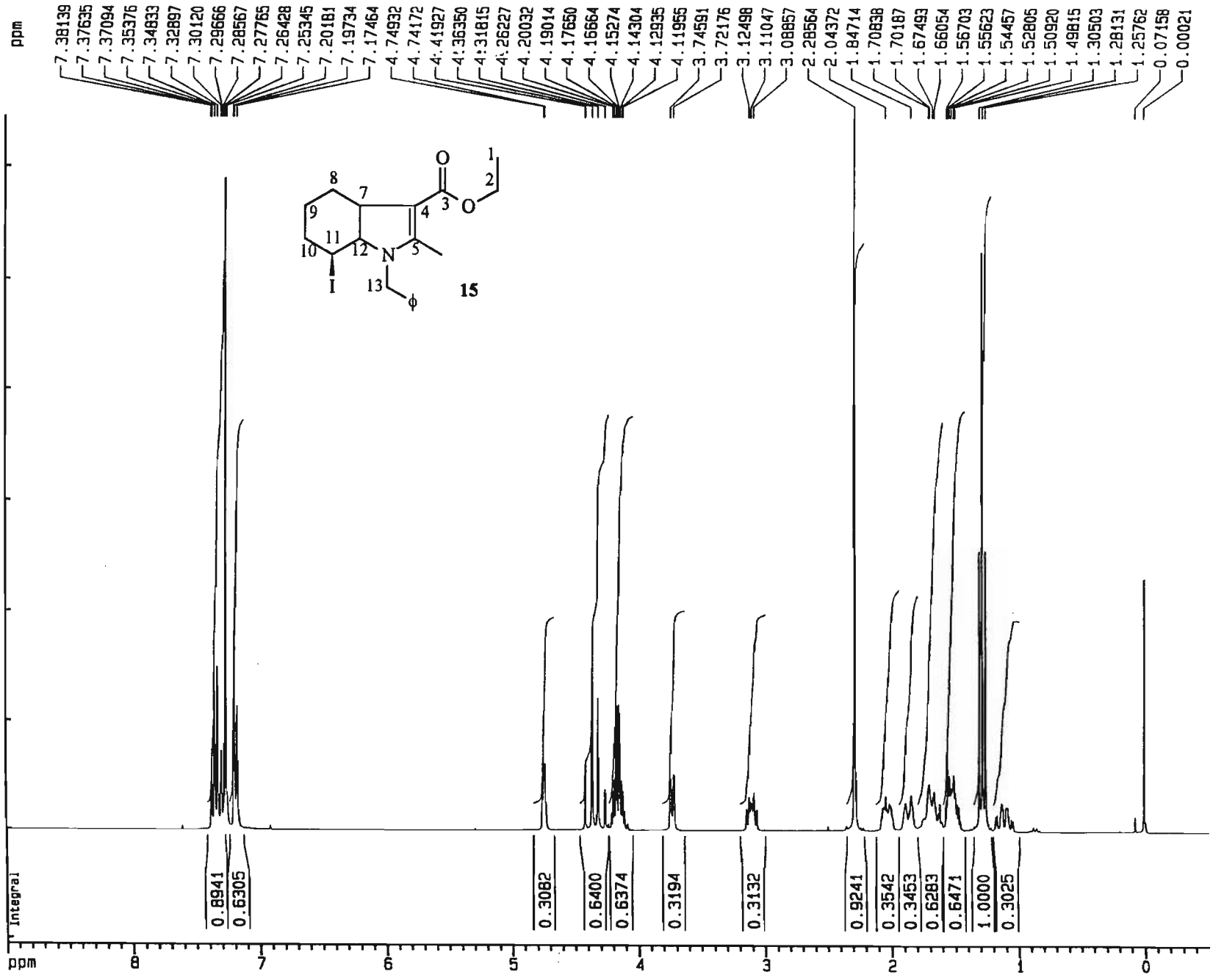
ESPECTRO DE RMN-^{13}C, DEPT-135 (75 MHz, $CDCl_3$) DE **14**



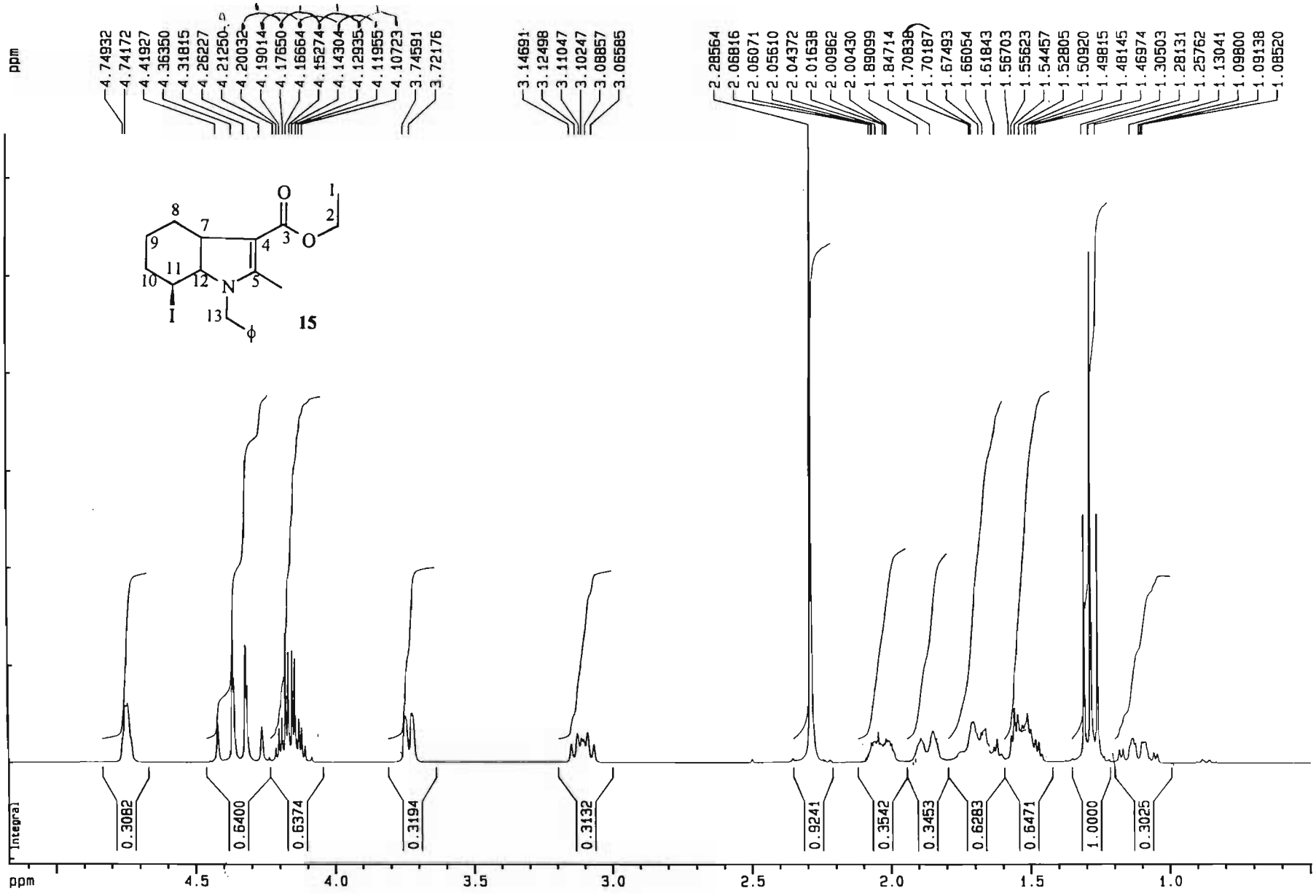
ESPECTRO DE CORRELAÇÃO RMN - COSY ^{1}H-^{1}H (Bruker AC-300, $CDCl_3$) DE **14** (AMPL.)



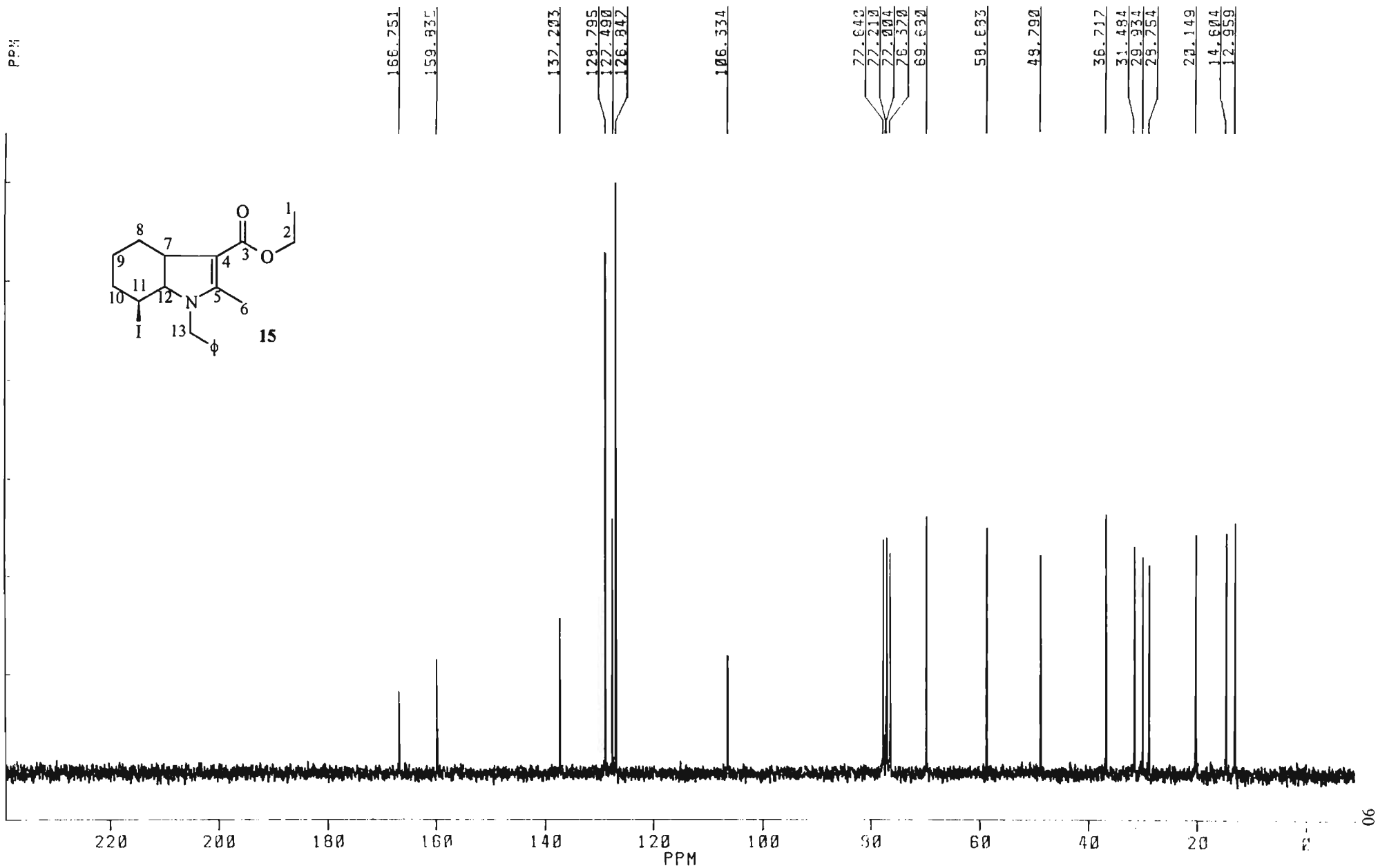
ESPECTRO DE CORRELAÇÃO RMN - XHCOOR ^{13}C-^{1}H (Bruker AC-300, $CDCl_3$) DE **14** (AMPL.)



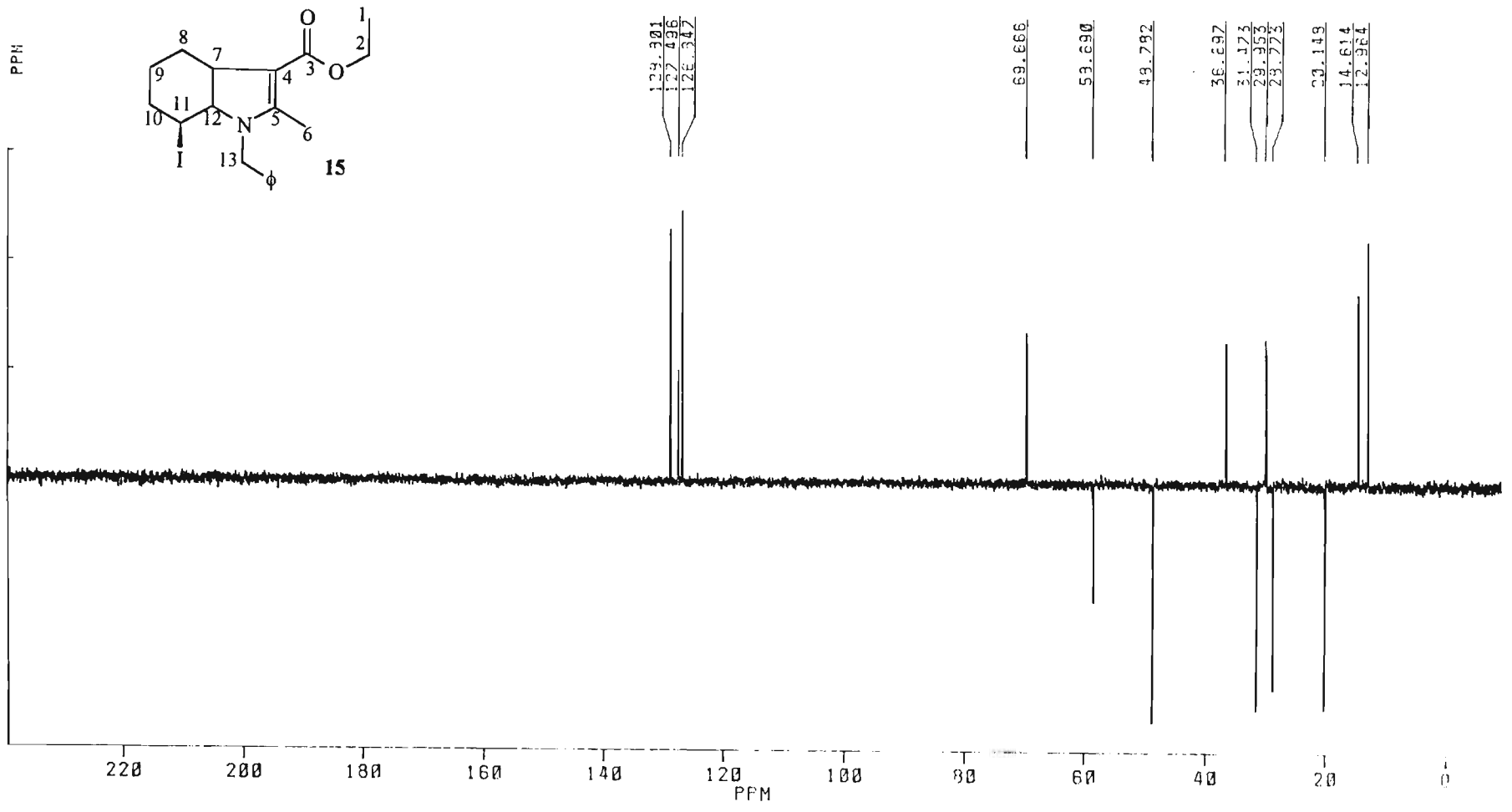
ESPECTRO DE RMN-^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) DE **15**



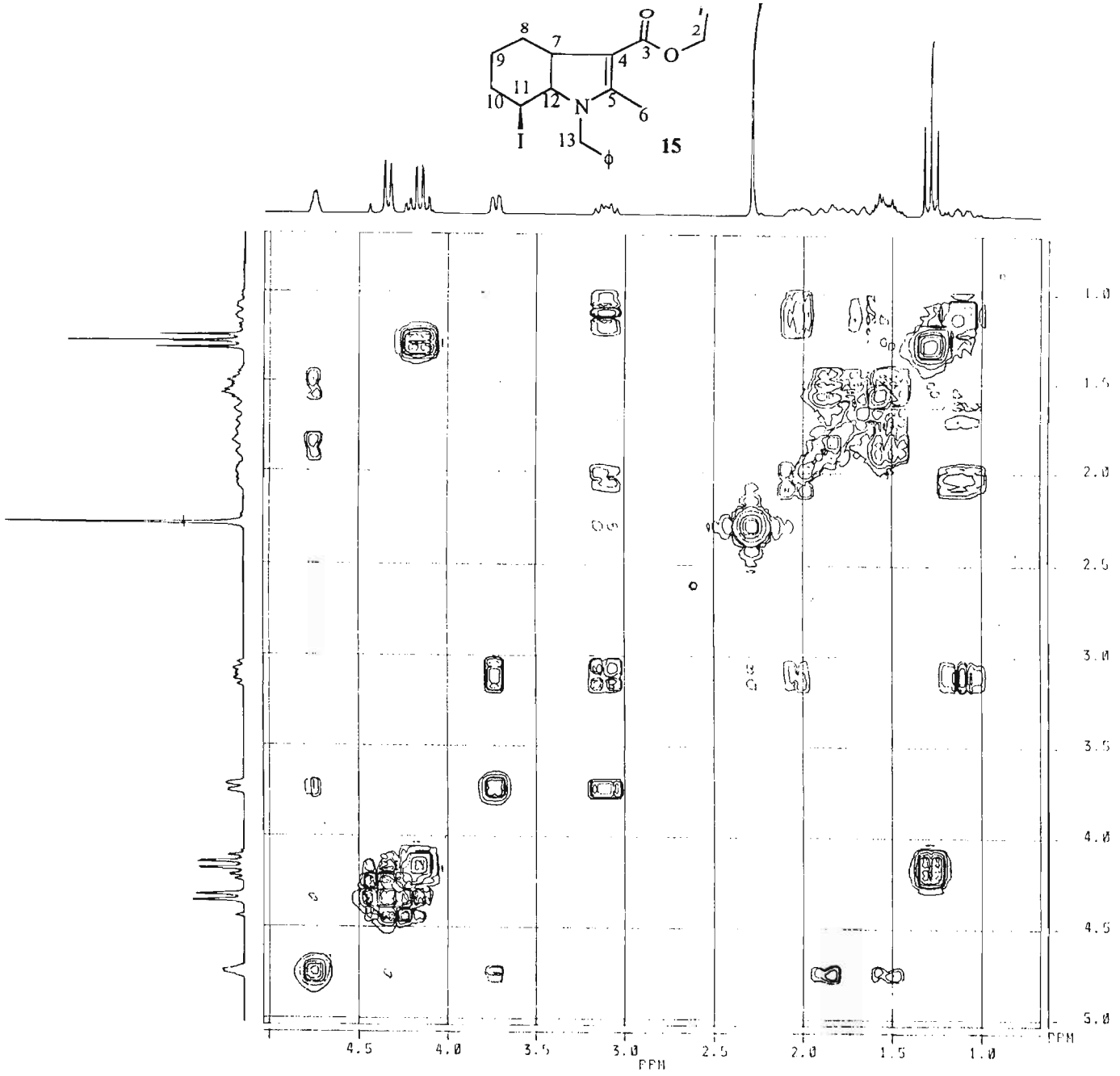
ESPECTRO DE RMN-^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) DE **15** (AMPLIAÇÃO)



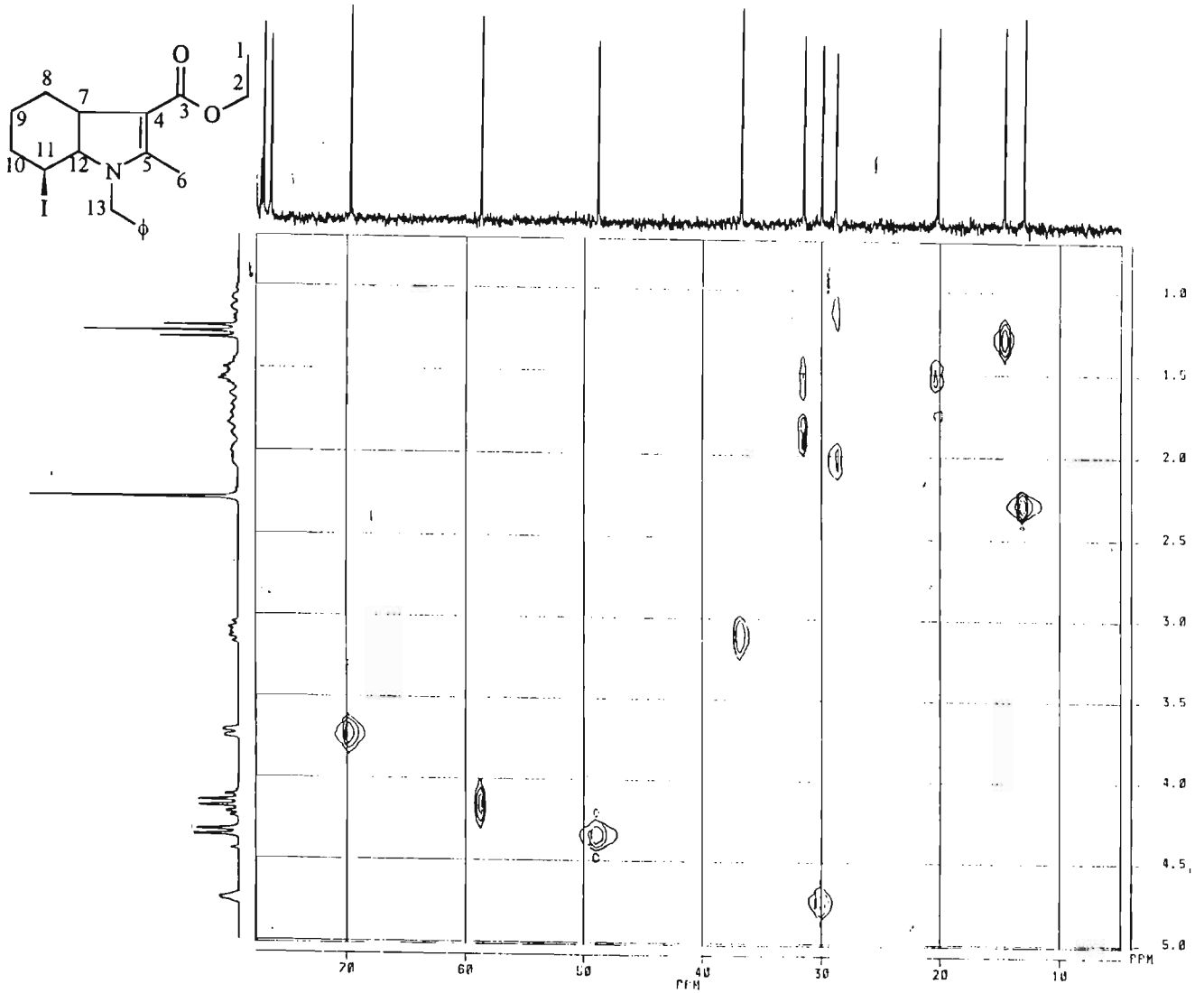
ESPECTRO DE RMN-^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) DE **15**



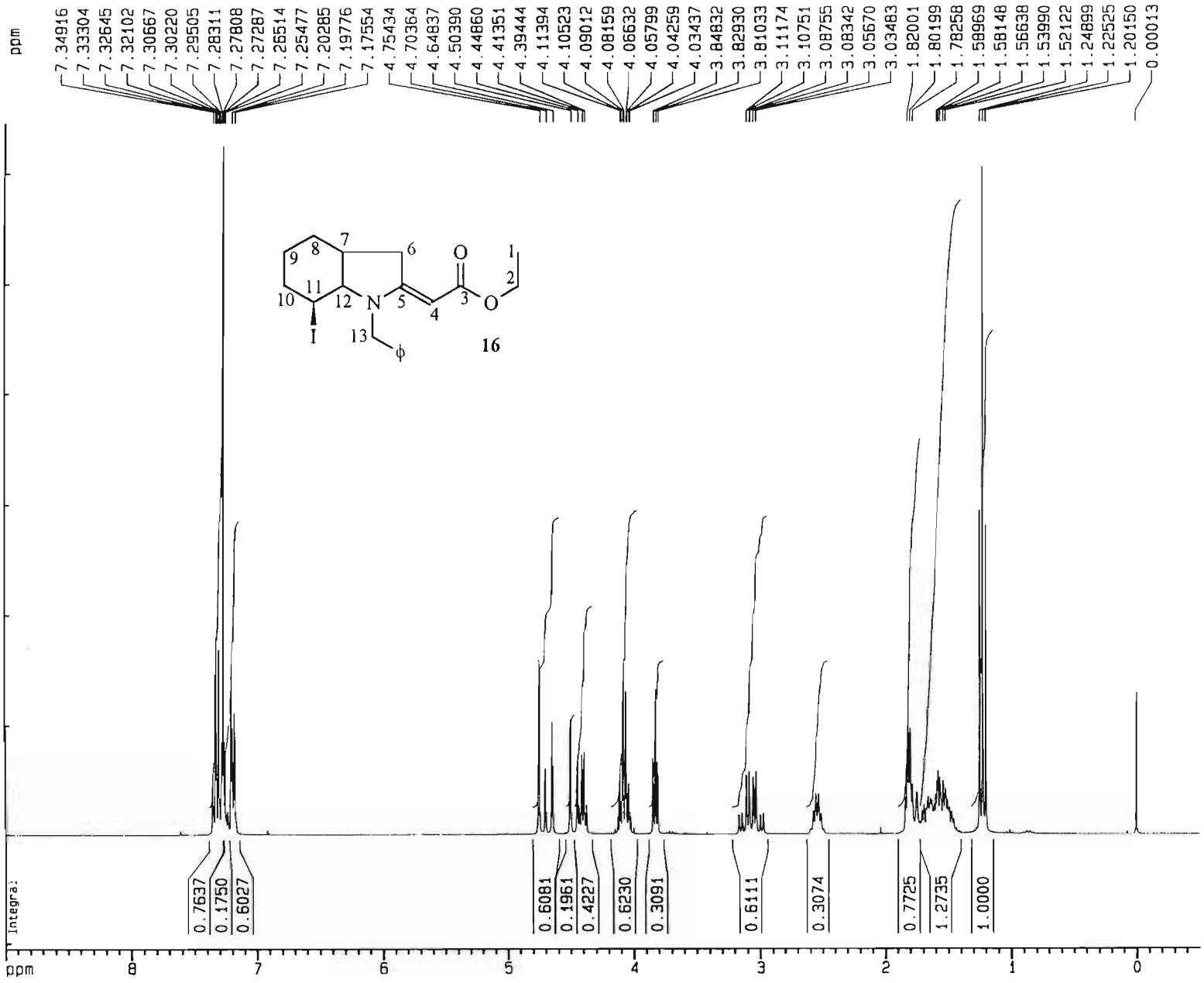
ESPECTRO DE RMN-^{13}C, DEPT-135 (50 MHz, $CDCl_3$) DE **15**



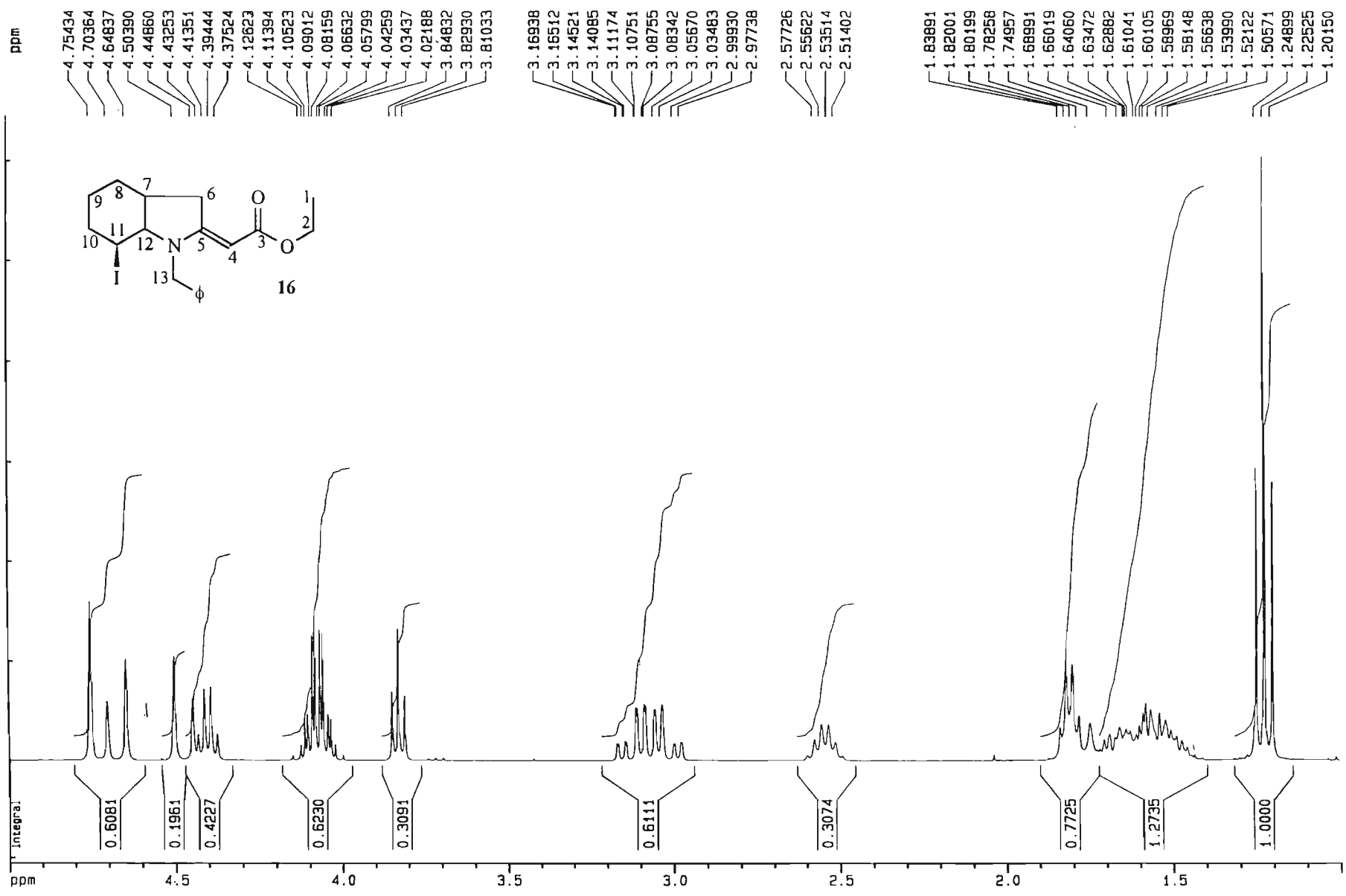
ESPECTRO DE CORRELAÇÃO RMN - COSY ^{1}H-^{1}H (Bruker AC-200, $CDCl_3$) DE **15** (AMPL.)



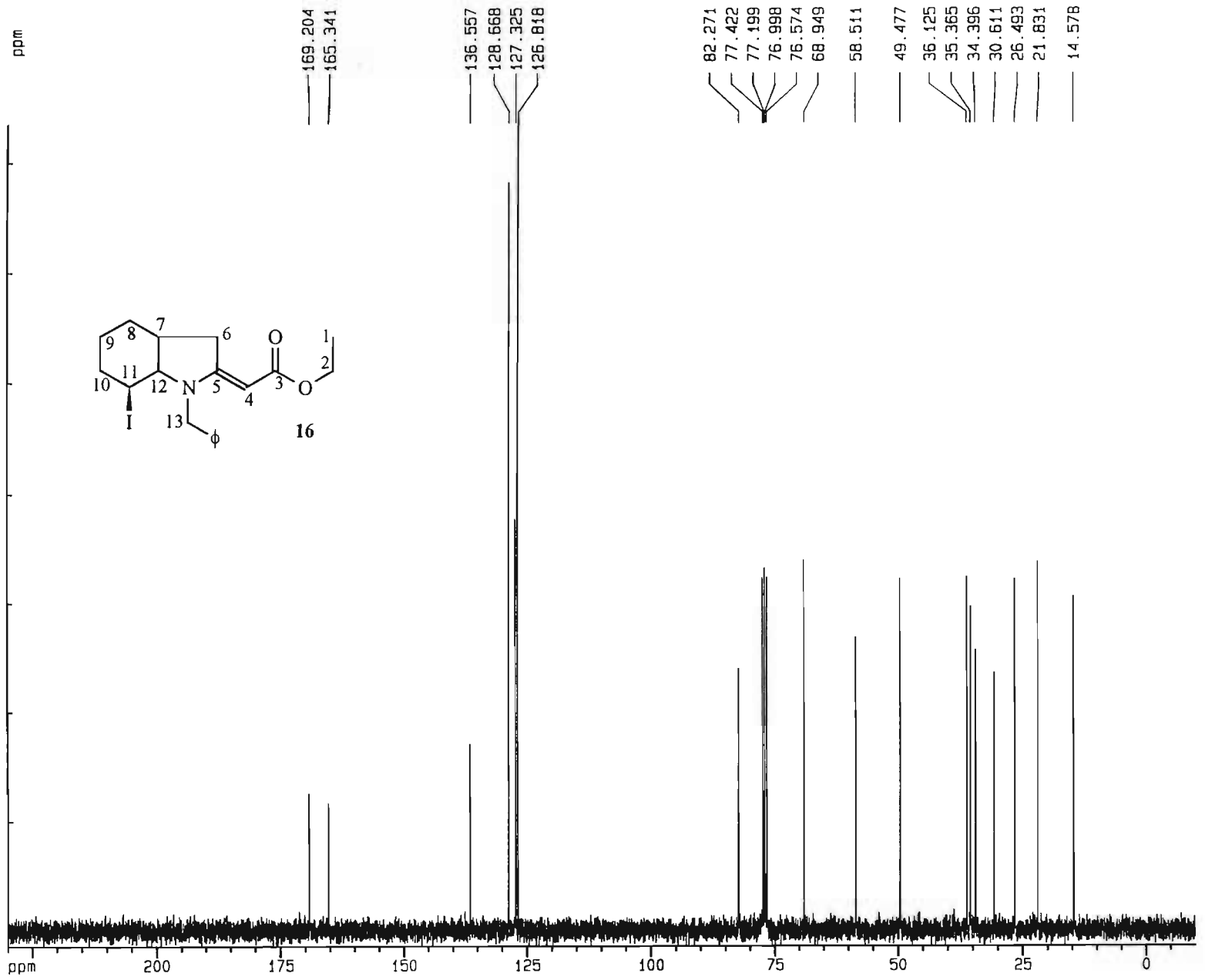
ESPECTRO DE CORRELAÇÃO RMN - XHCOOR ^{13}C-^{1}H (Bruker AC-200, $CDCl_3$) DE **15** (AMPL.)



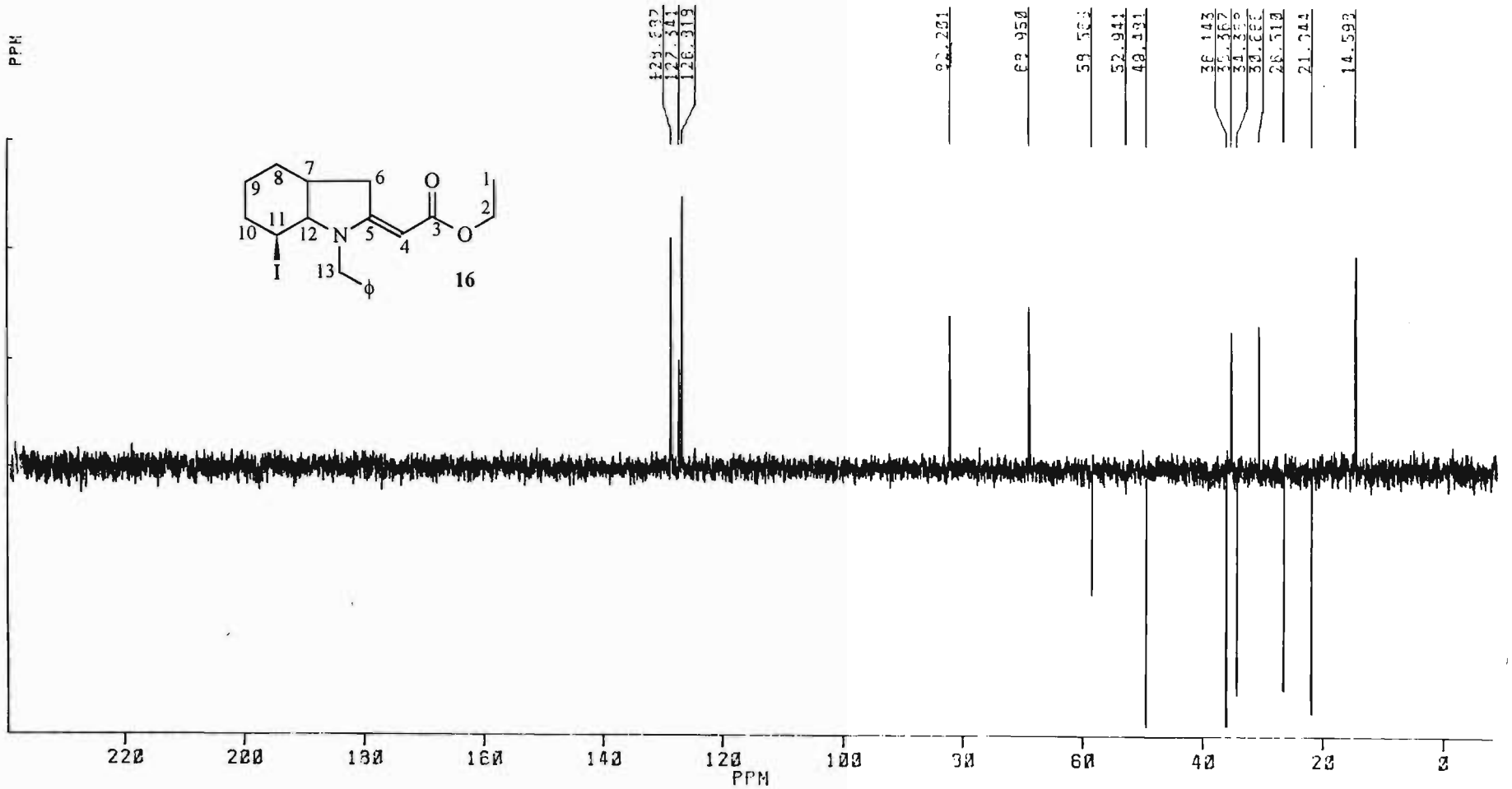
ESPECTRO DE RMN-^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) DE **16**



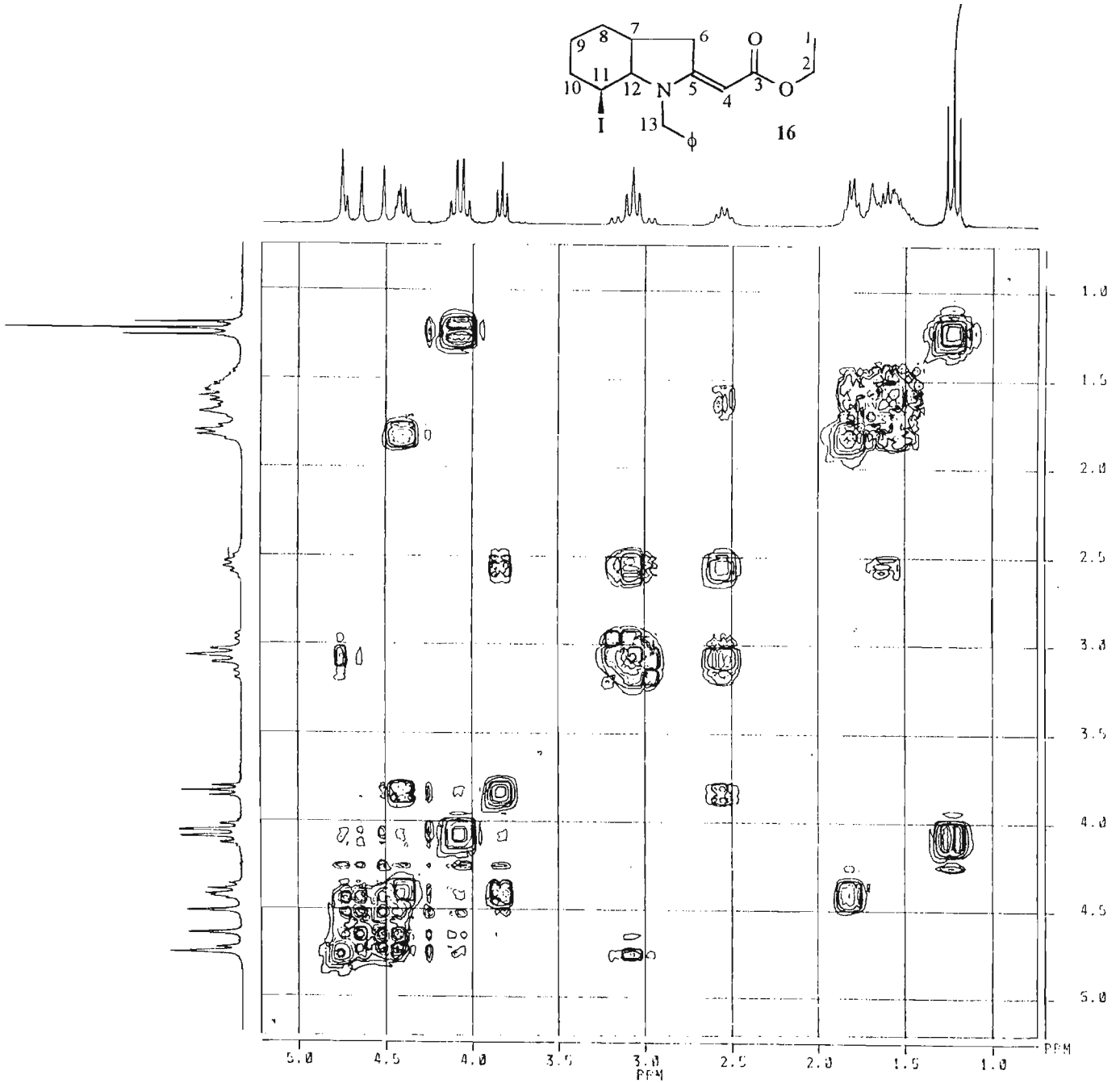
ESPECTRO DE RMN-^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) DE **16** (AMPLIAÇÃO)



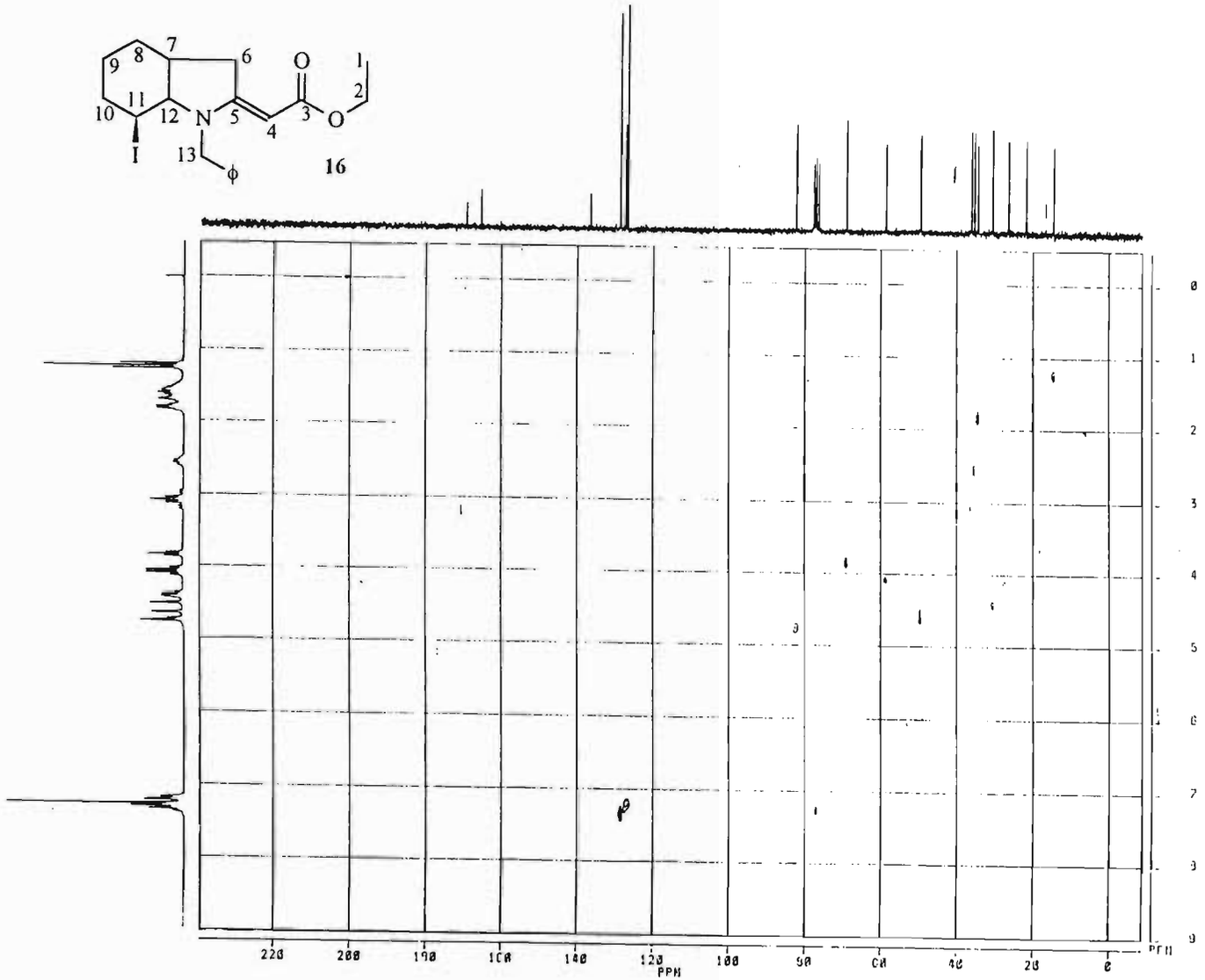
ESPECTRO DE RMN-^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) DE **16**



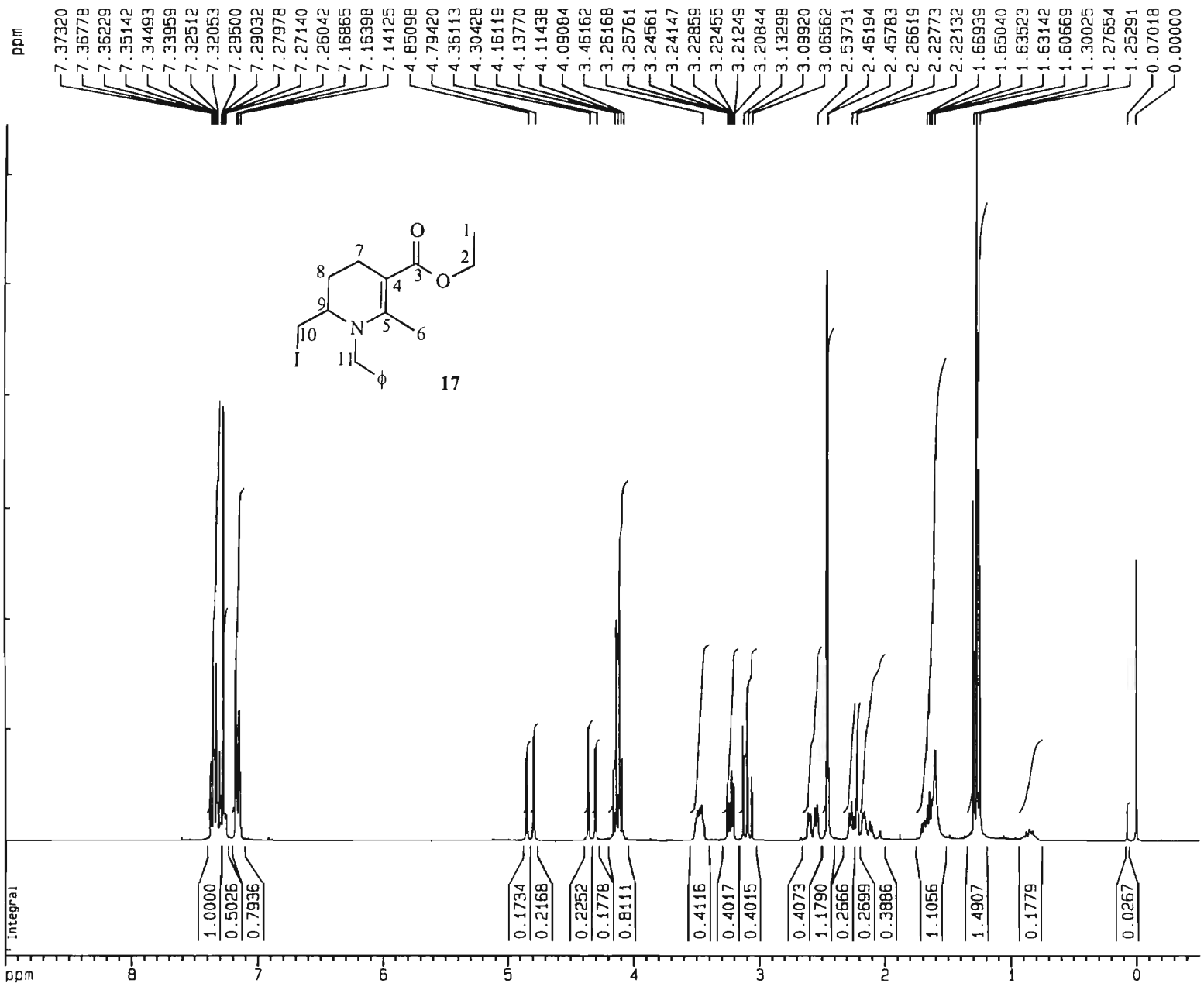
ESPECTRO DE RMN-^{13}C, DEPT-135 (50 MHz, $CDCl_3$) DE **16**



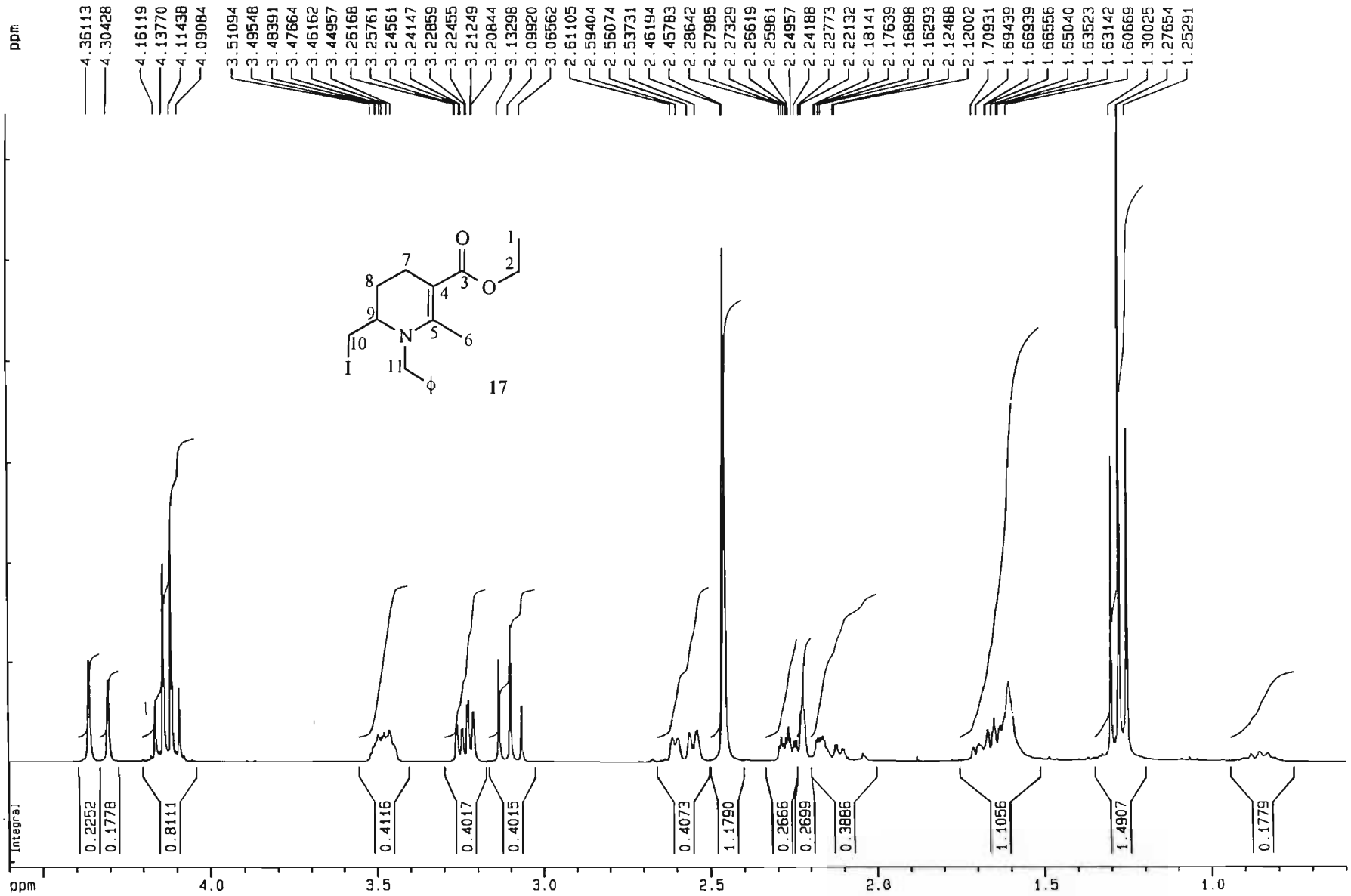
ESPECTRO DE CORRELAÇÃO RMN - COSY ^{1}H-^{1}H (Bruker AC-200, $CDCl_3$) DE **16** (AMPL.)



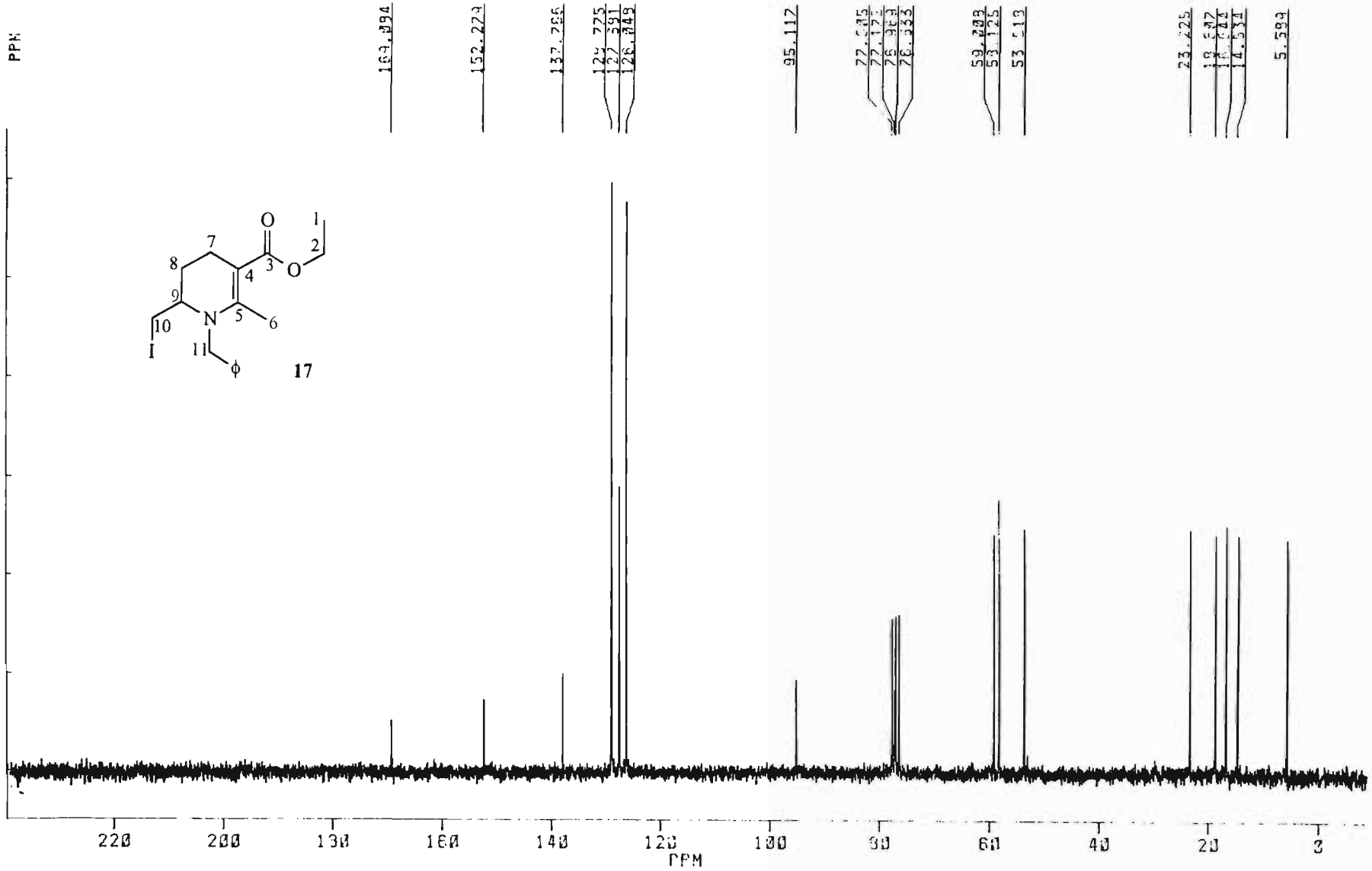
ESPECTRO DE CORRELAÇÃO RMN - XHCOOR ^{13}C-^{1}H (Bruker AC-200, $CDCl_3$) DE **16**



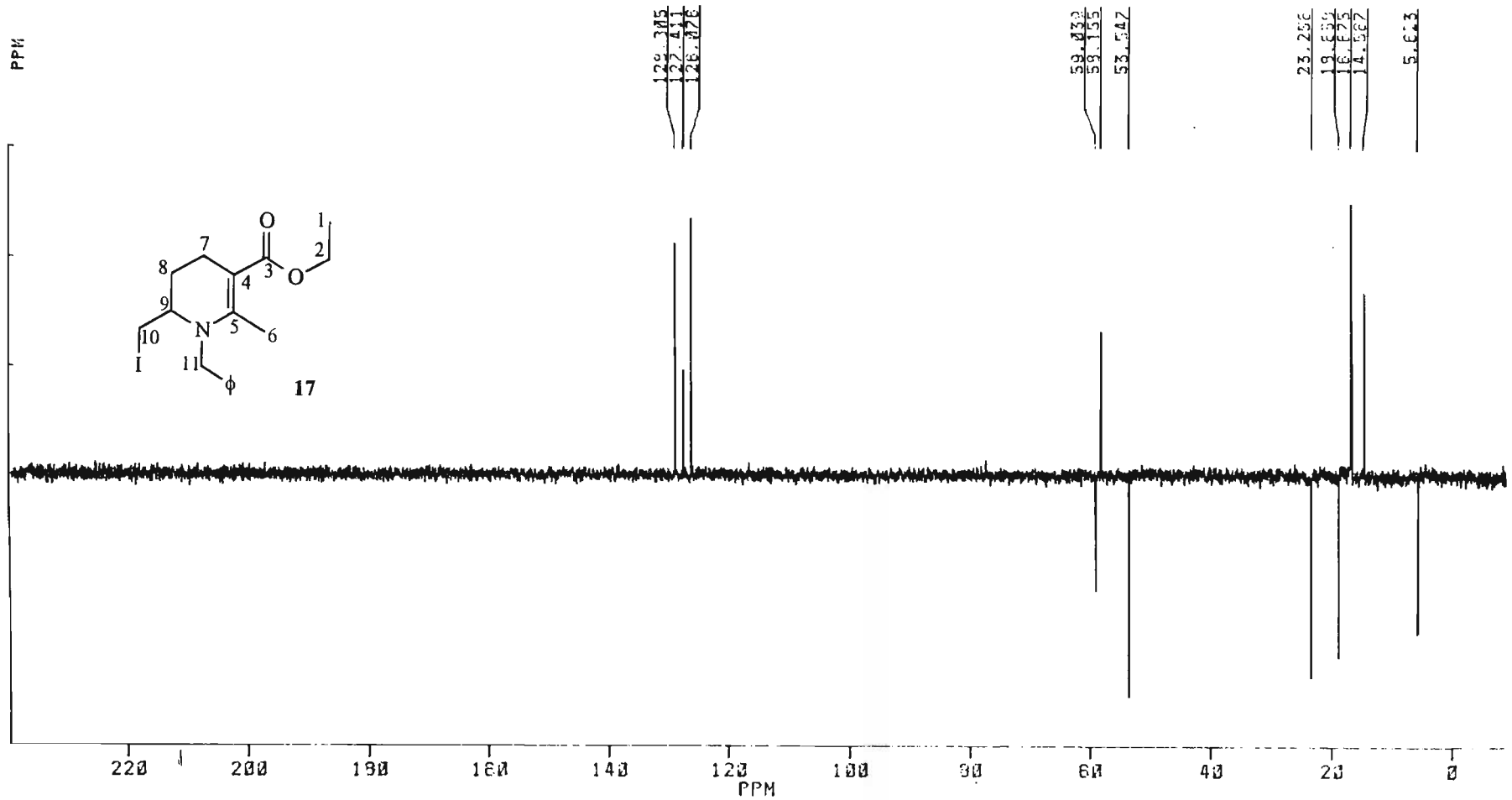
ESPECTRO DE RMN-^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) DE **17**



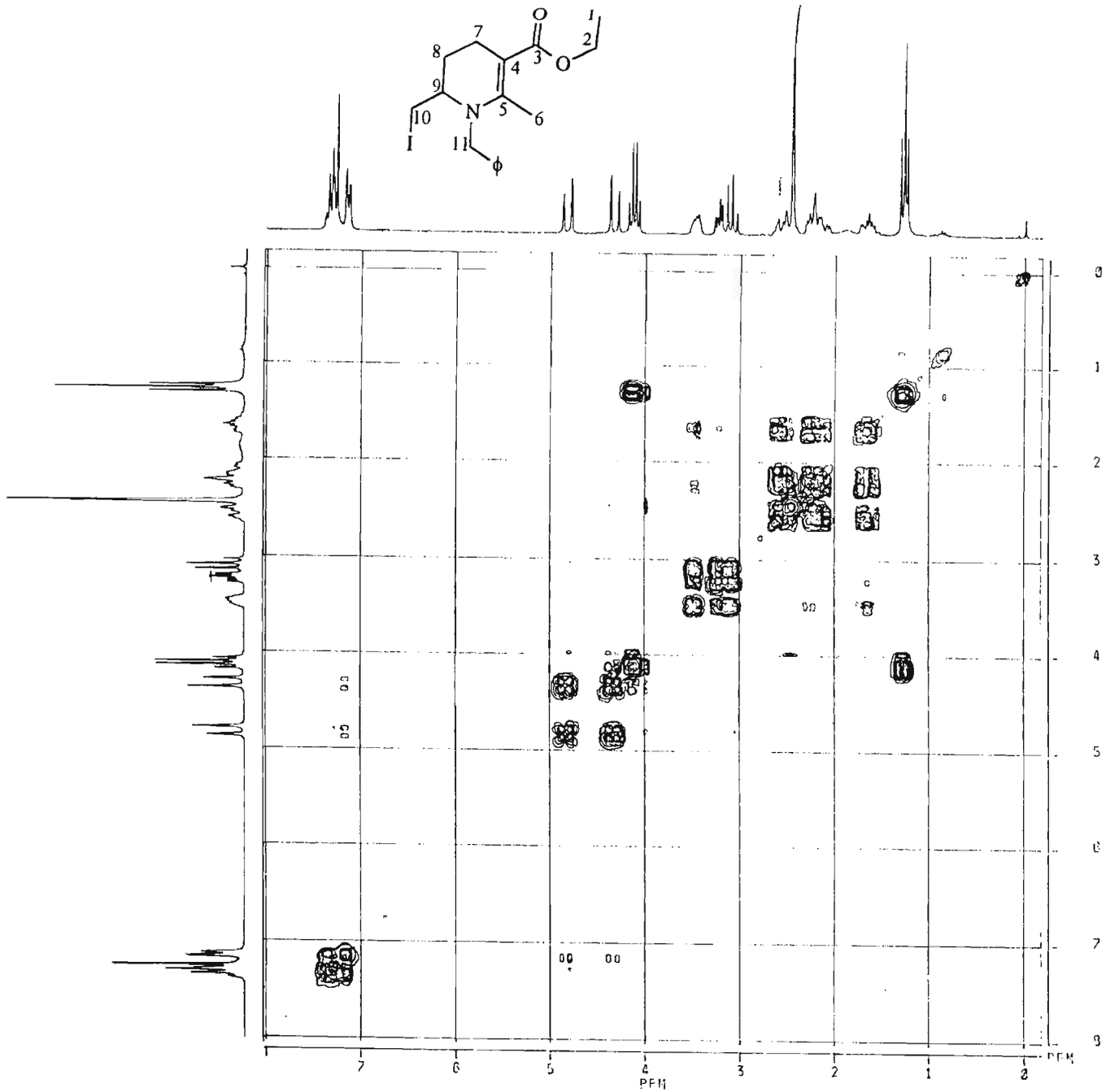
ESPECTRO DE RMN-^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) DE **17** (AMPLIAÇÃO)



ESPECTRO DE RMN-^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) DE **17**

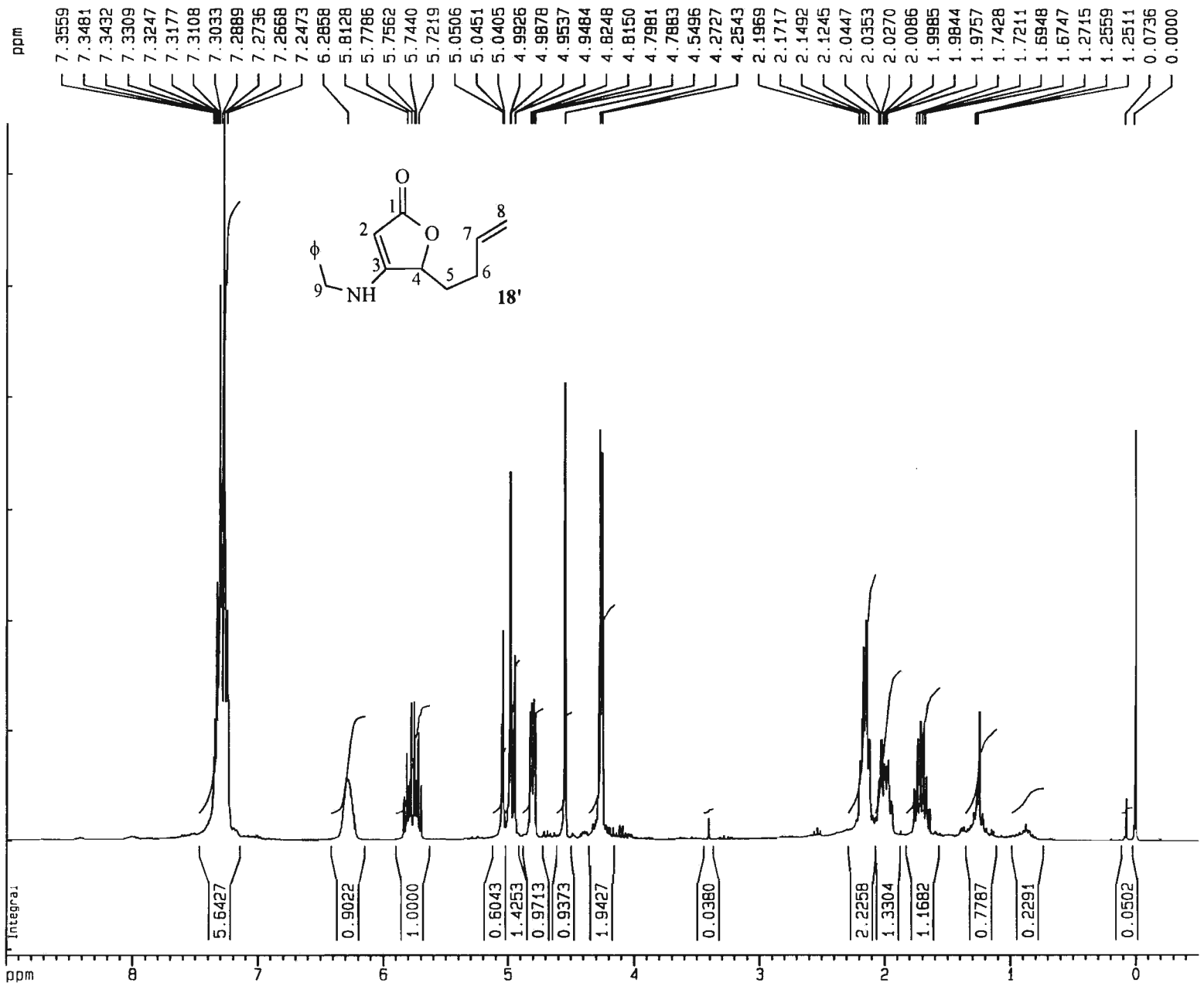


ESPECTRO DE RMN-^{13}C, DEPT-135 (50 MHz, $CDCl_3$) DE **17**

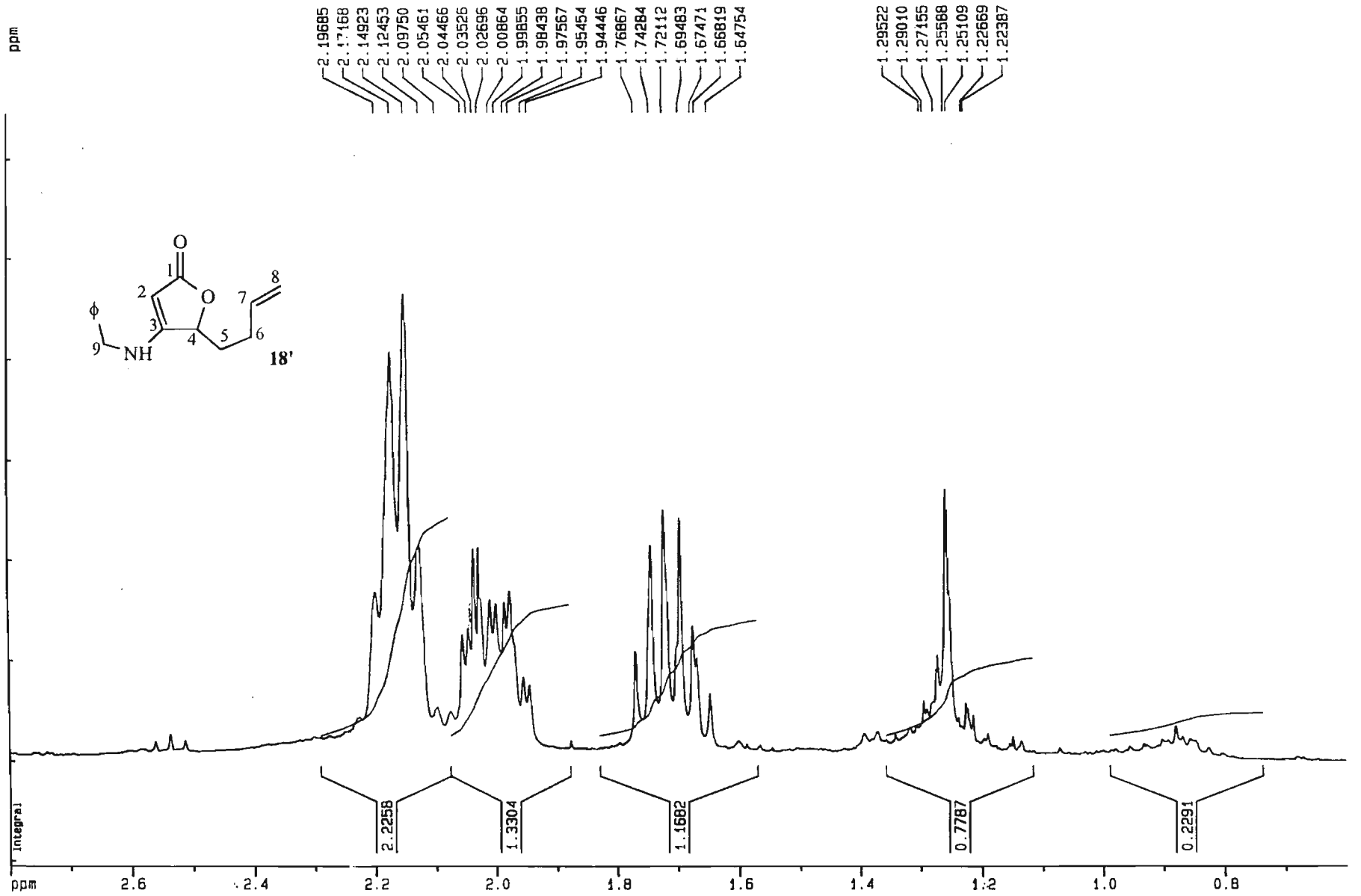


ESPECTRO DE CORRELAÇÃO RMN - COSY ^{1}H-^{1}H (Bruker AC-200, $CDCl_3$) DE **17**

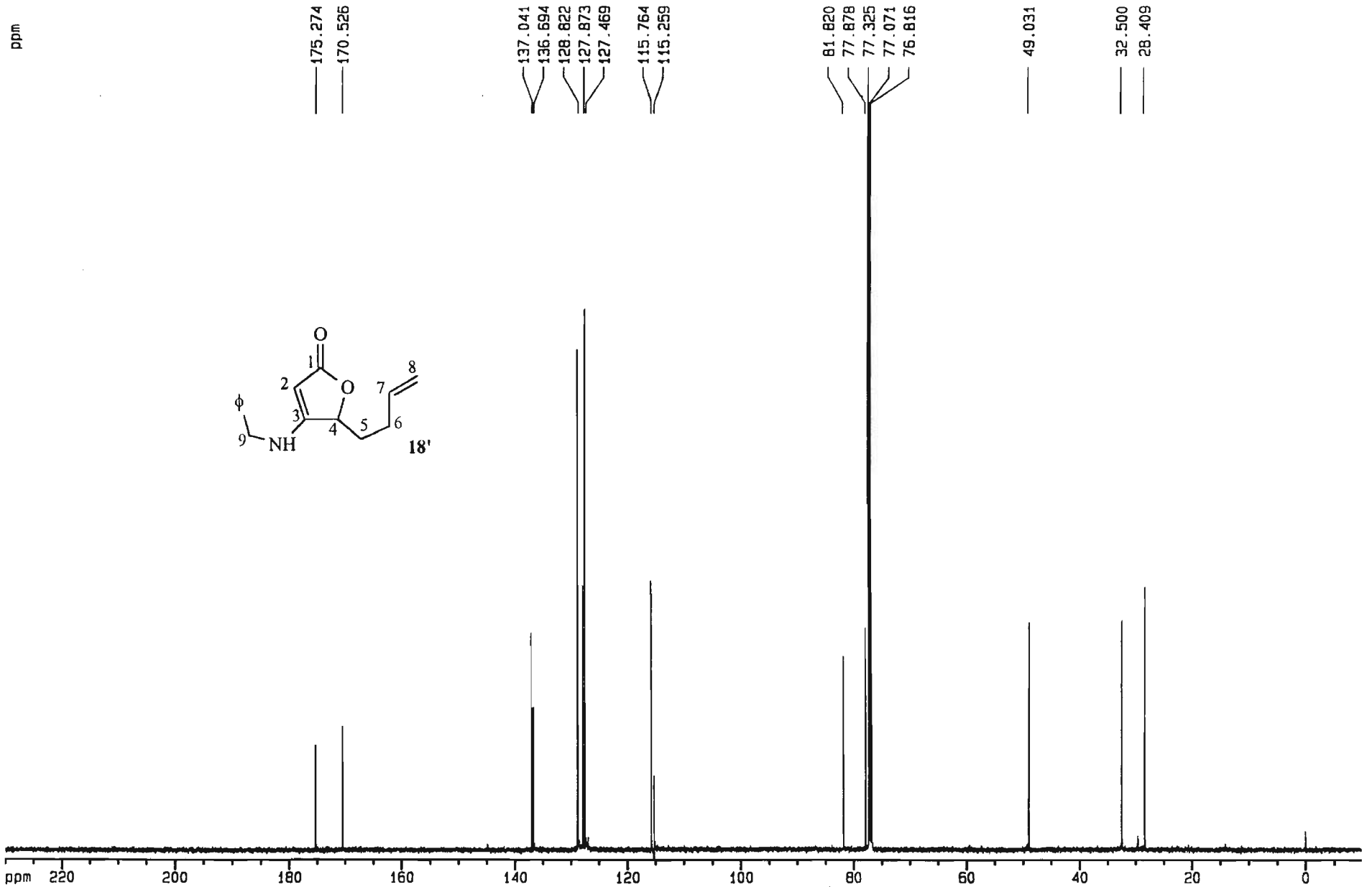
ESPECTRO DE CORRELAÇÃO RMN - XHCOOR ^{13}C-^{1}H (Bruker AC-200, $CDCl_3$) DE **17** (AMPL.)



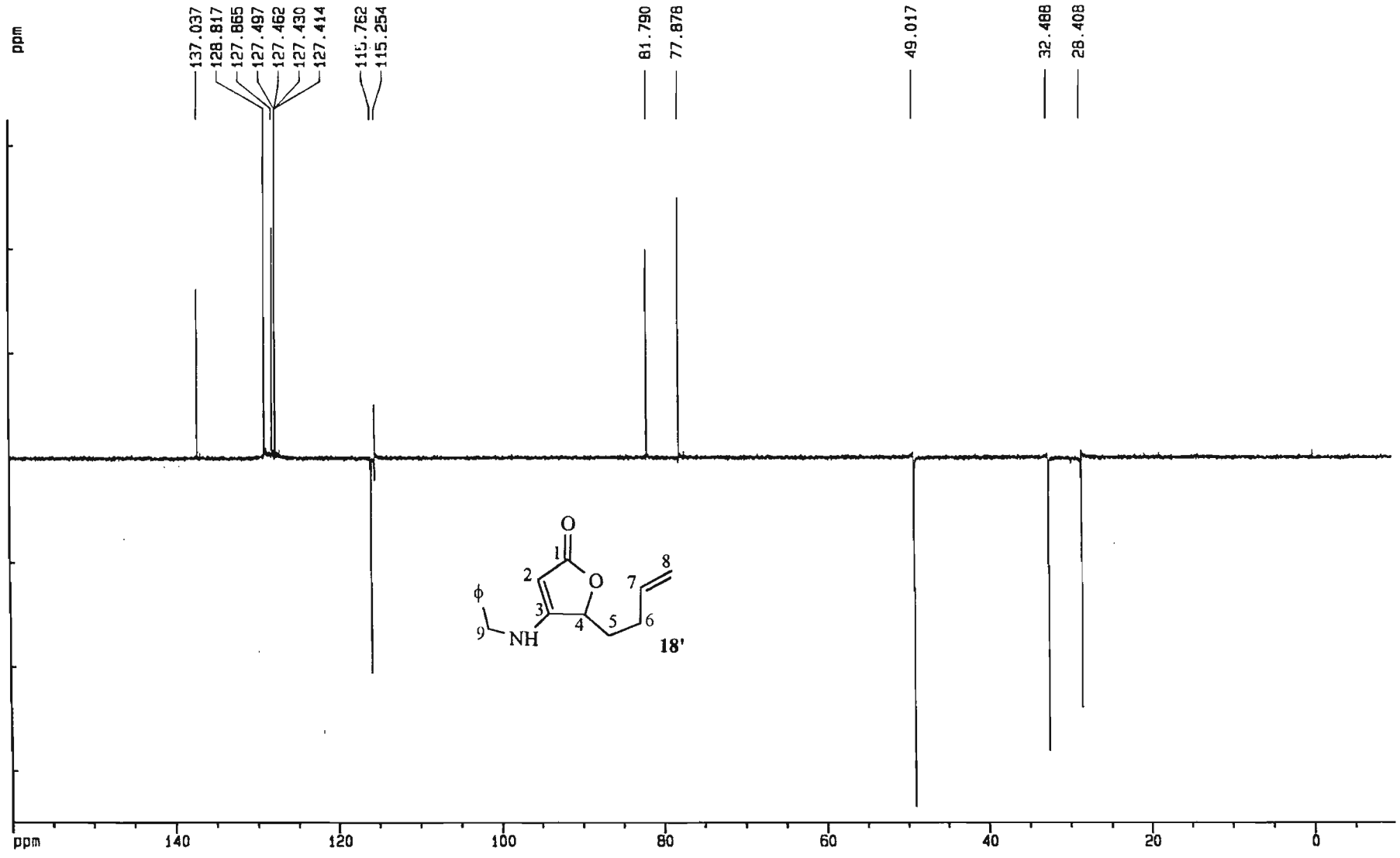
ESPECTRO DE RMN-^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) DE **18'**



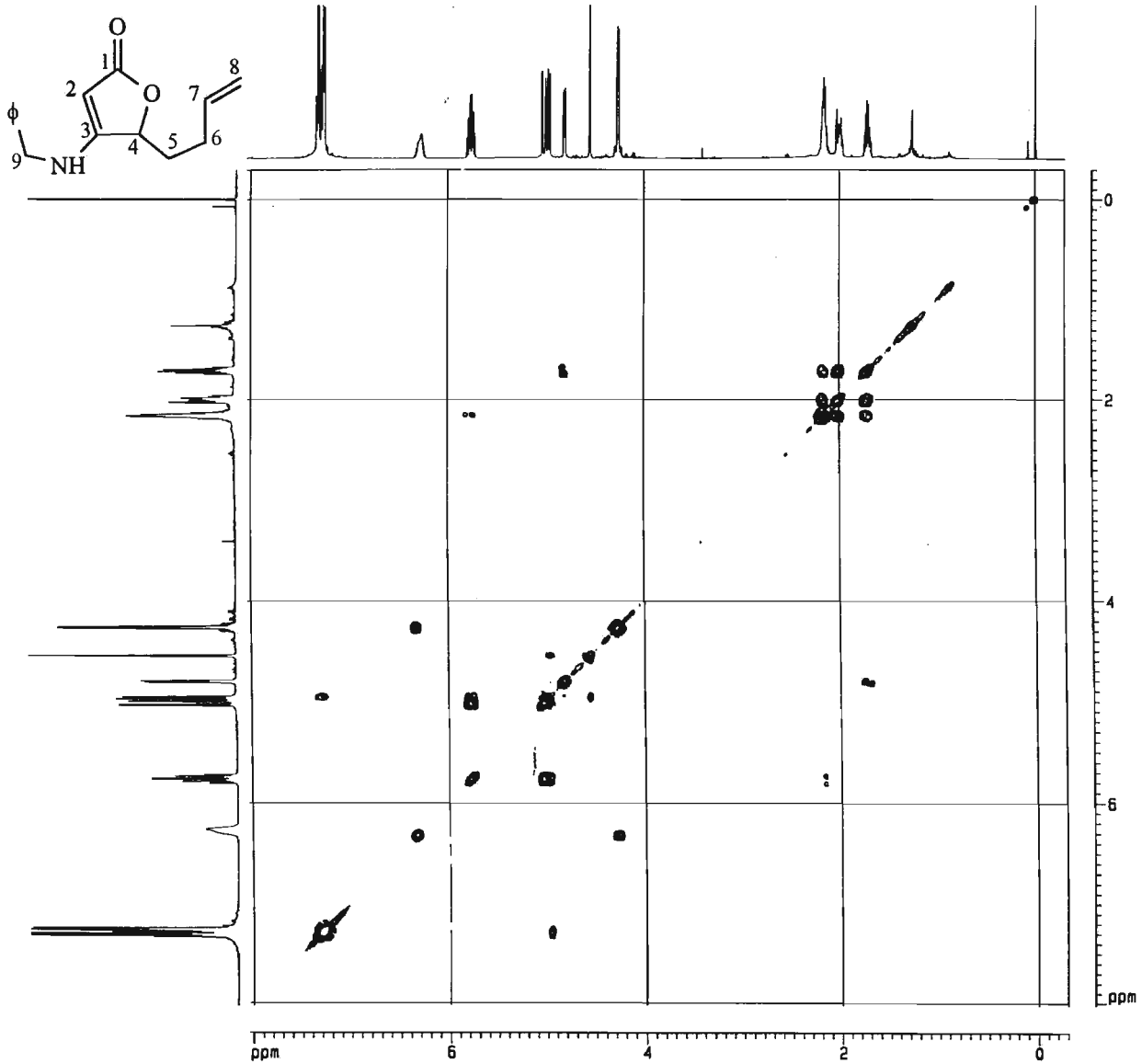
ESPECTRO DE RMN-^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) DE **18'** (AMPLIAÇÃO)



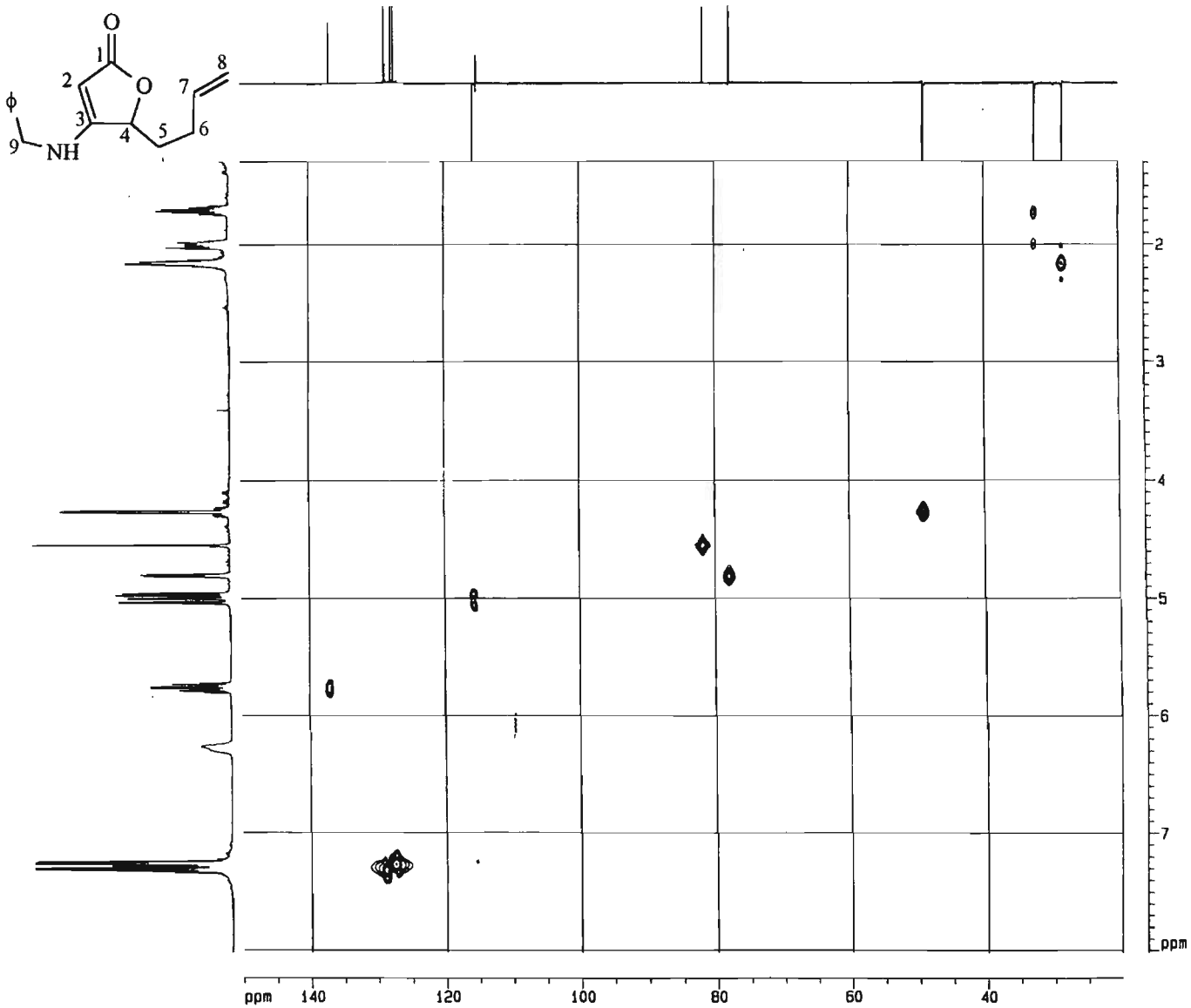
ESPECTRO DE RMN-^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) DE **18'**



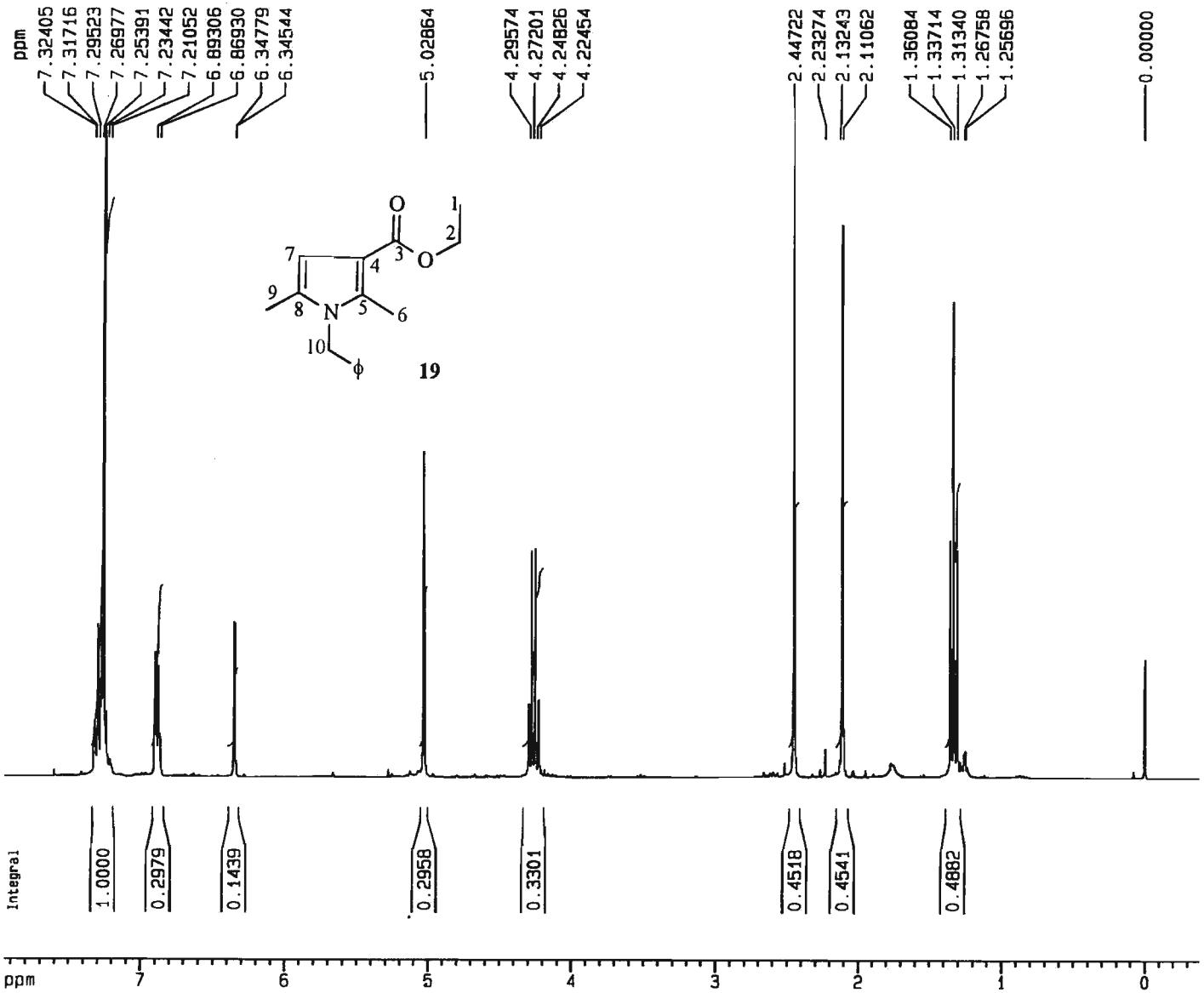
ESPECTRO DE RMN-^{13}C, DEPT-135 (75 MHz, $CDCl_3$) DE **18'**



ESPECTRO DE CORRELAÇÃO RMN - COSY ^{1}H-^{1}H (Bruker AC-300, $CDCl_3$) DE **18'**

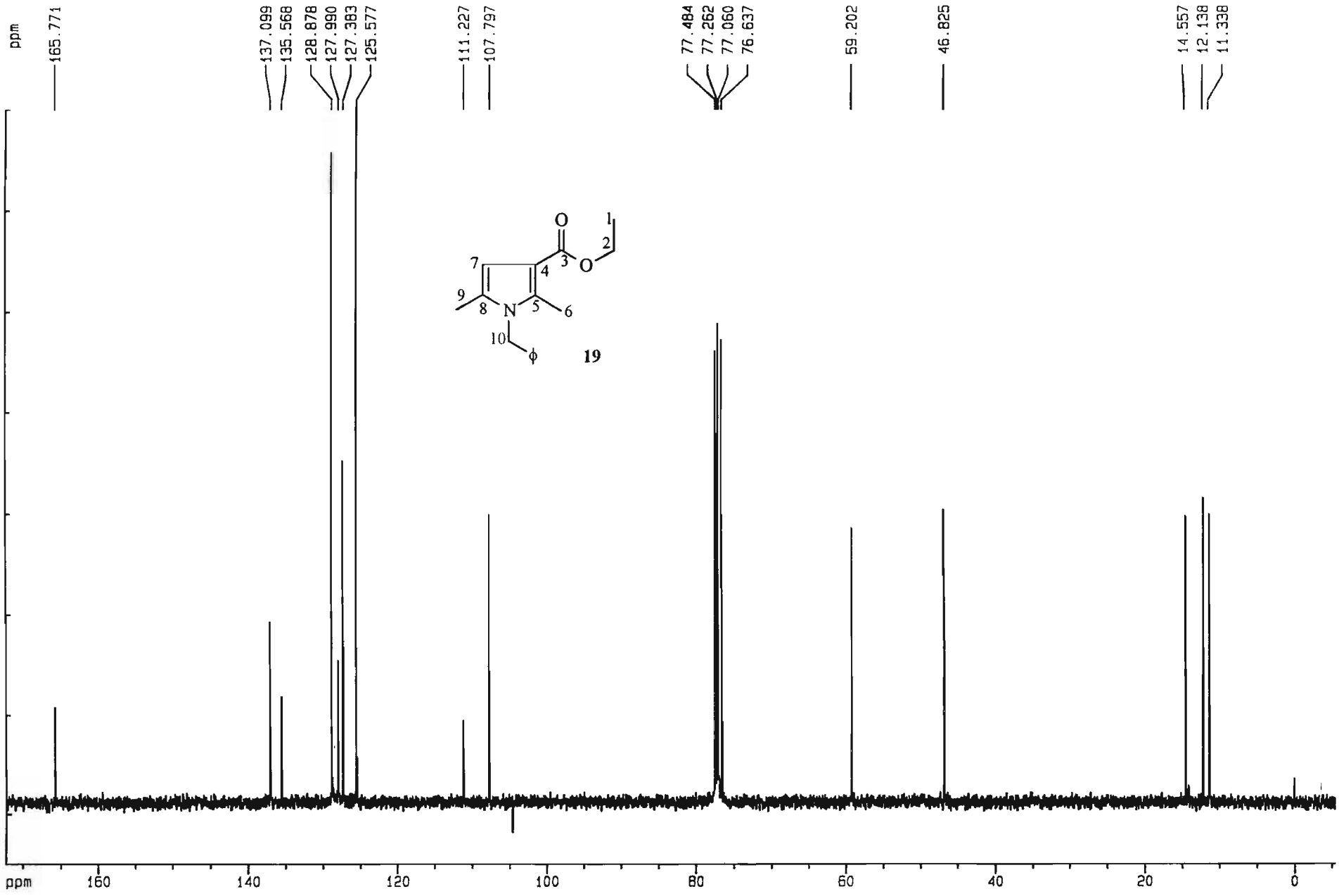


ESPECTRO DE CORRELAÇÃO RMN - XHCOOR ^{13}C-^{1}H (Bruker AC-300, $CDCl_3$) DE **18'**

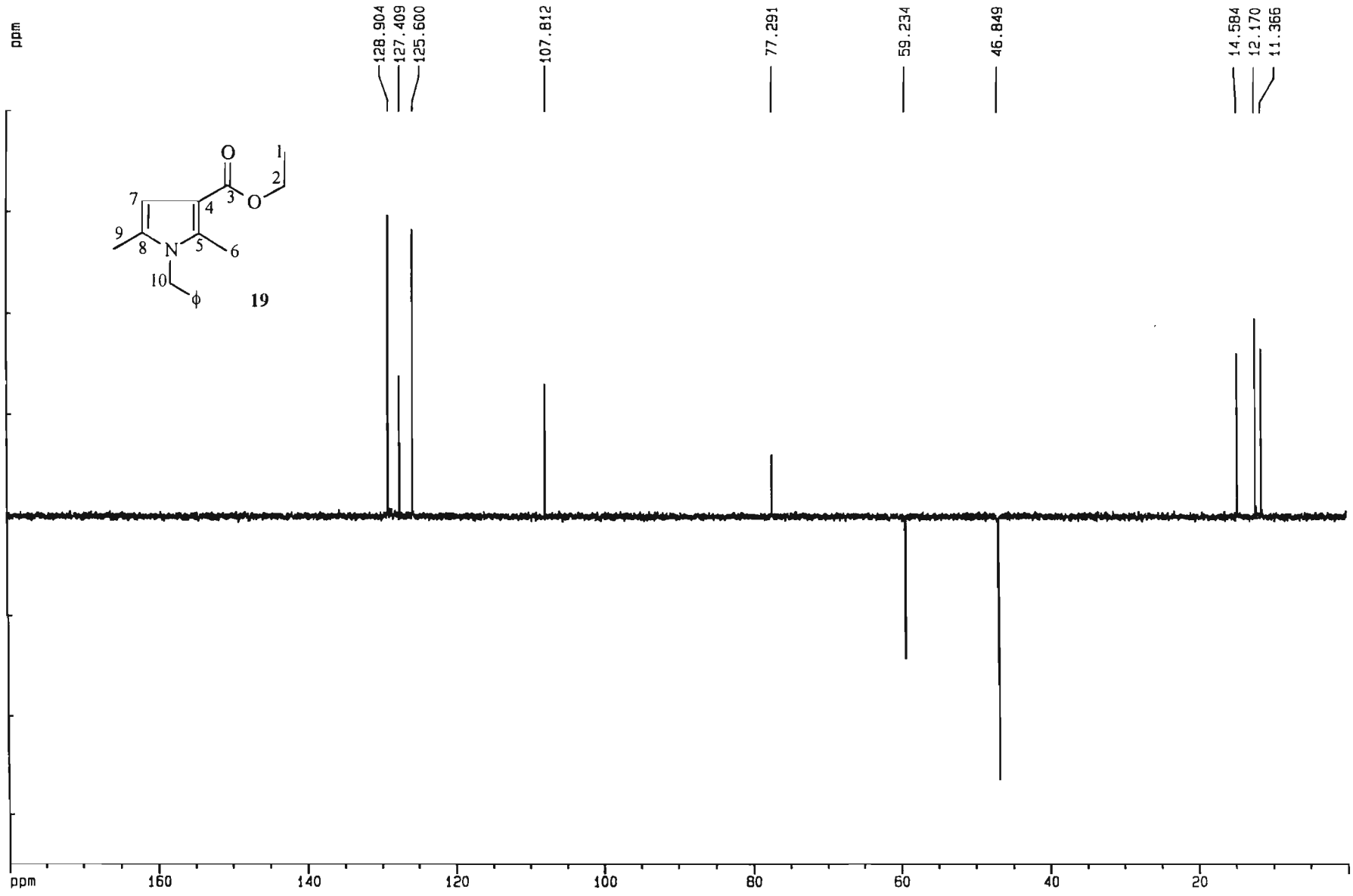


19

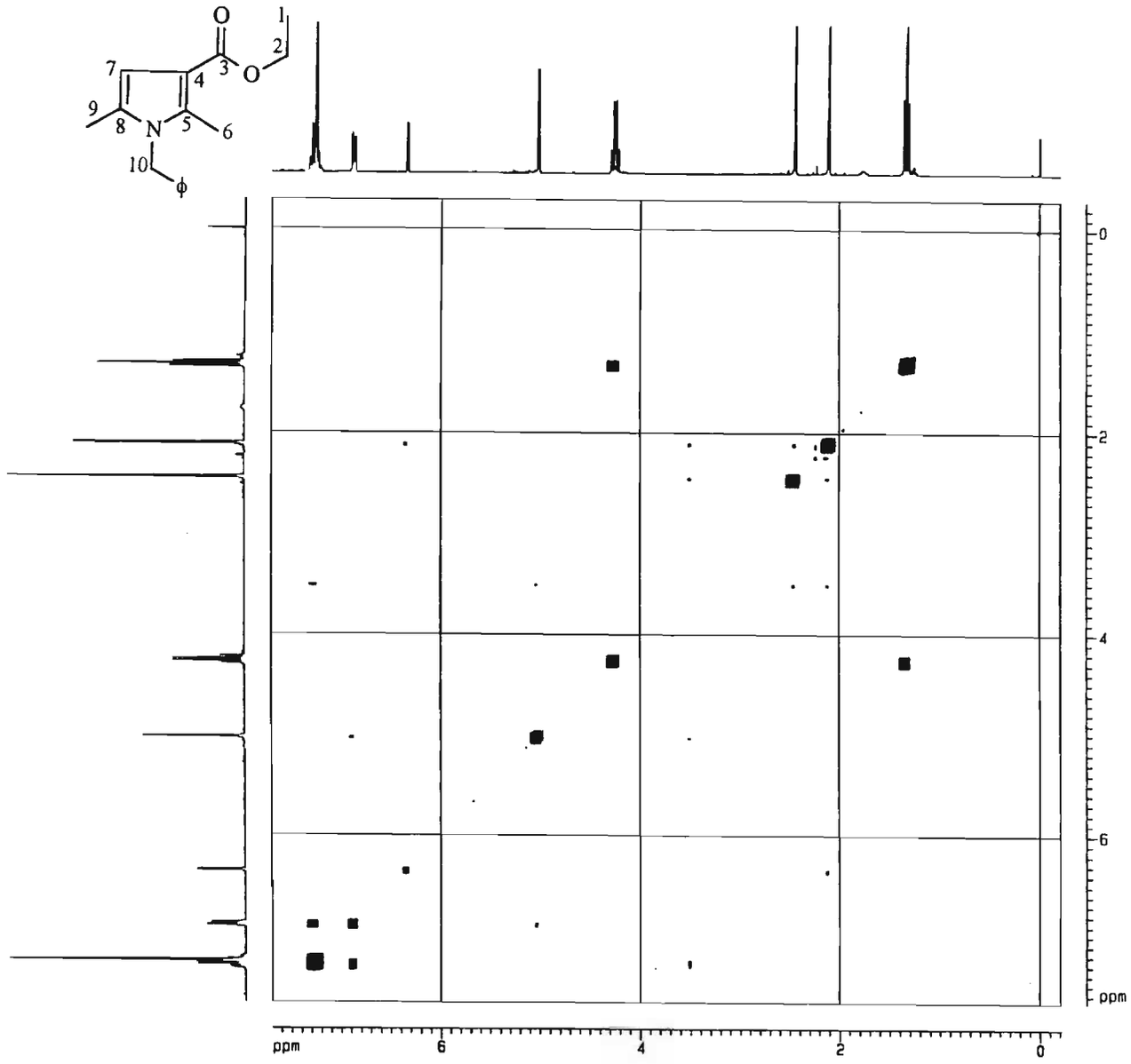
ESPECTRO DE RMN-^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) DE **19**



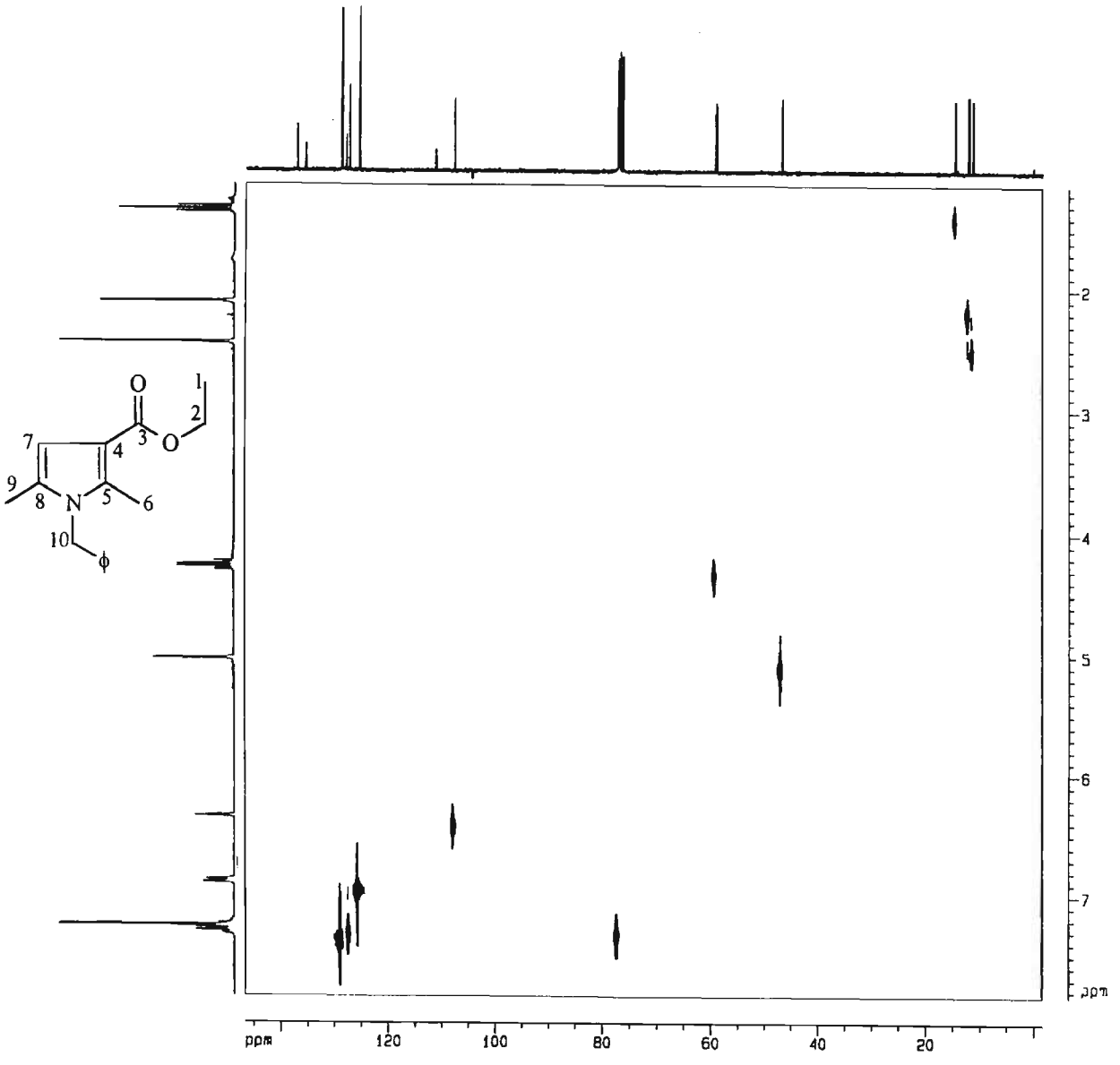
ESPECTRO DE RMN-^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) DE **19**



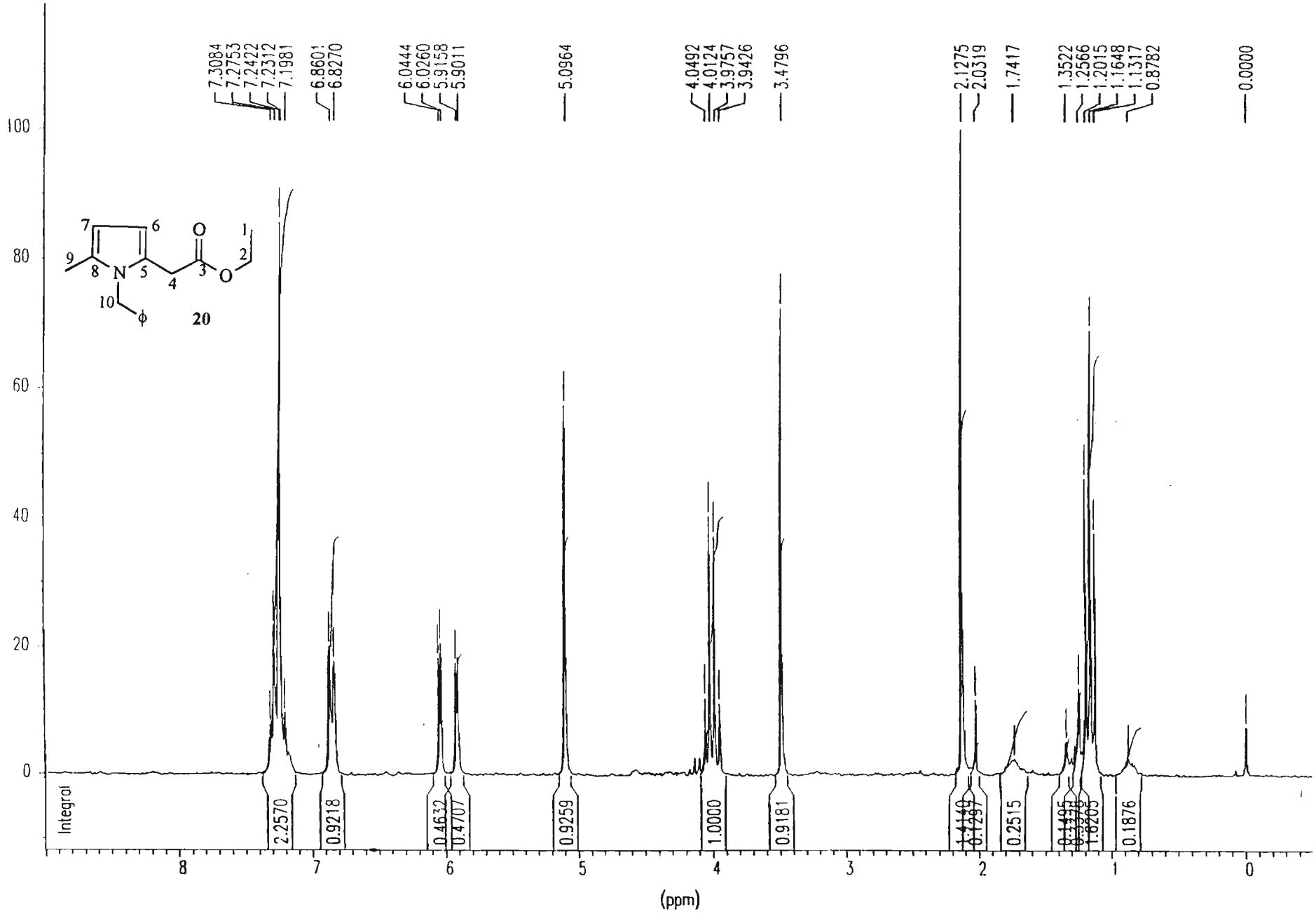
ESPECTRO DE RMN-^{13}C, DEPT-135 (75 MHz, $CDCl_3$) DE **19**



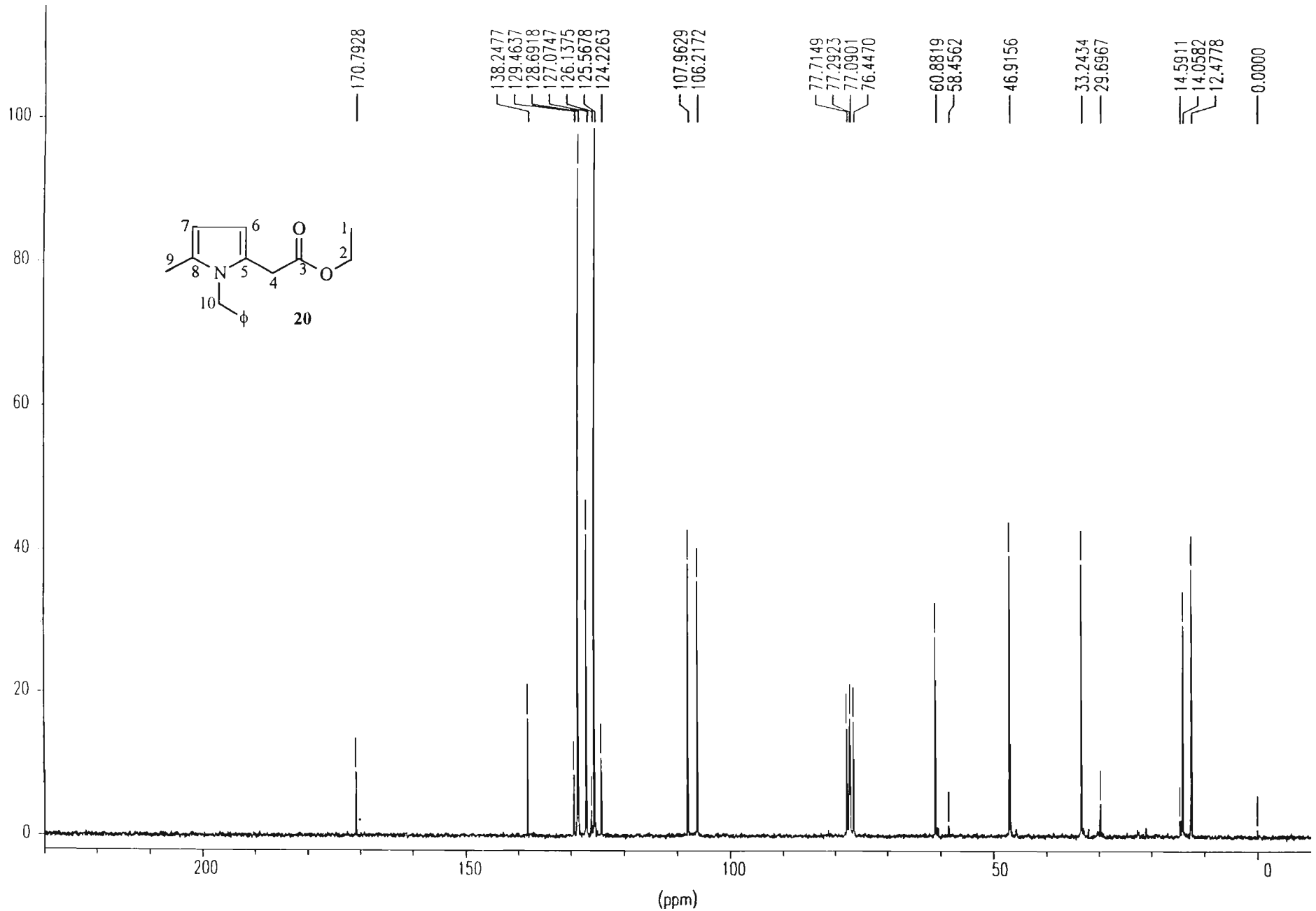
ESPECTRO DE CORRELAÇÃO RMN - COSY ^{1}H-^{1}H (Bruker AC-300, $CDCl_3$) DE **19**



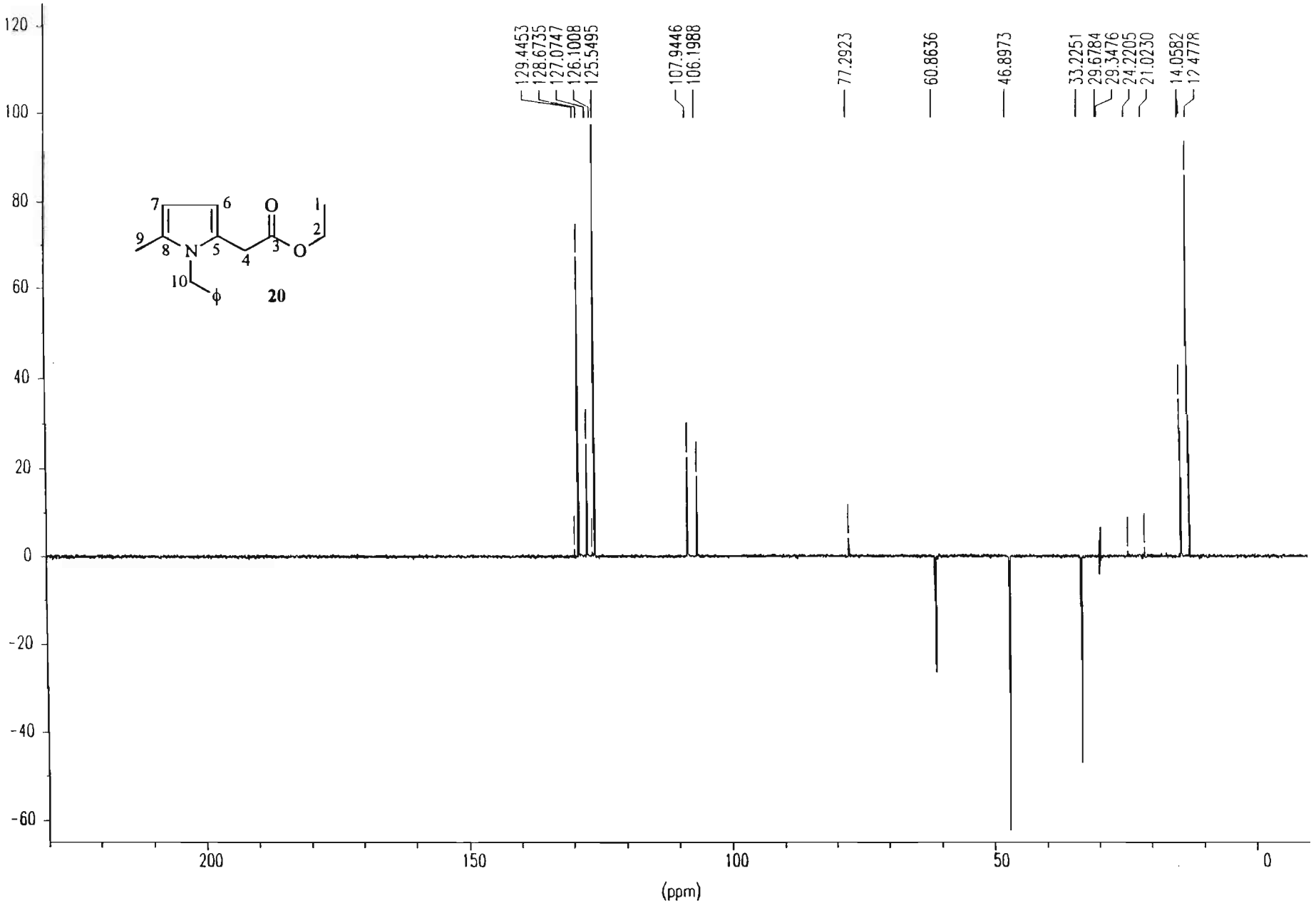
ESPECTRO DE CORRELAÇÃO RMN - XHCOOR ^{13}C-^{1}H (Bruker AC-300, $CDCl_3$) DE **19**



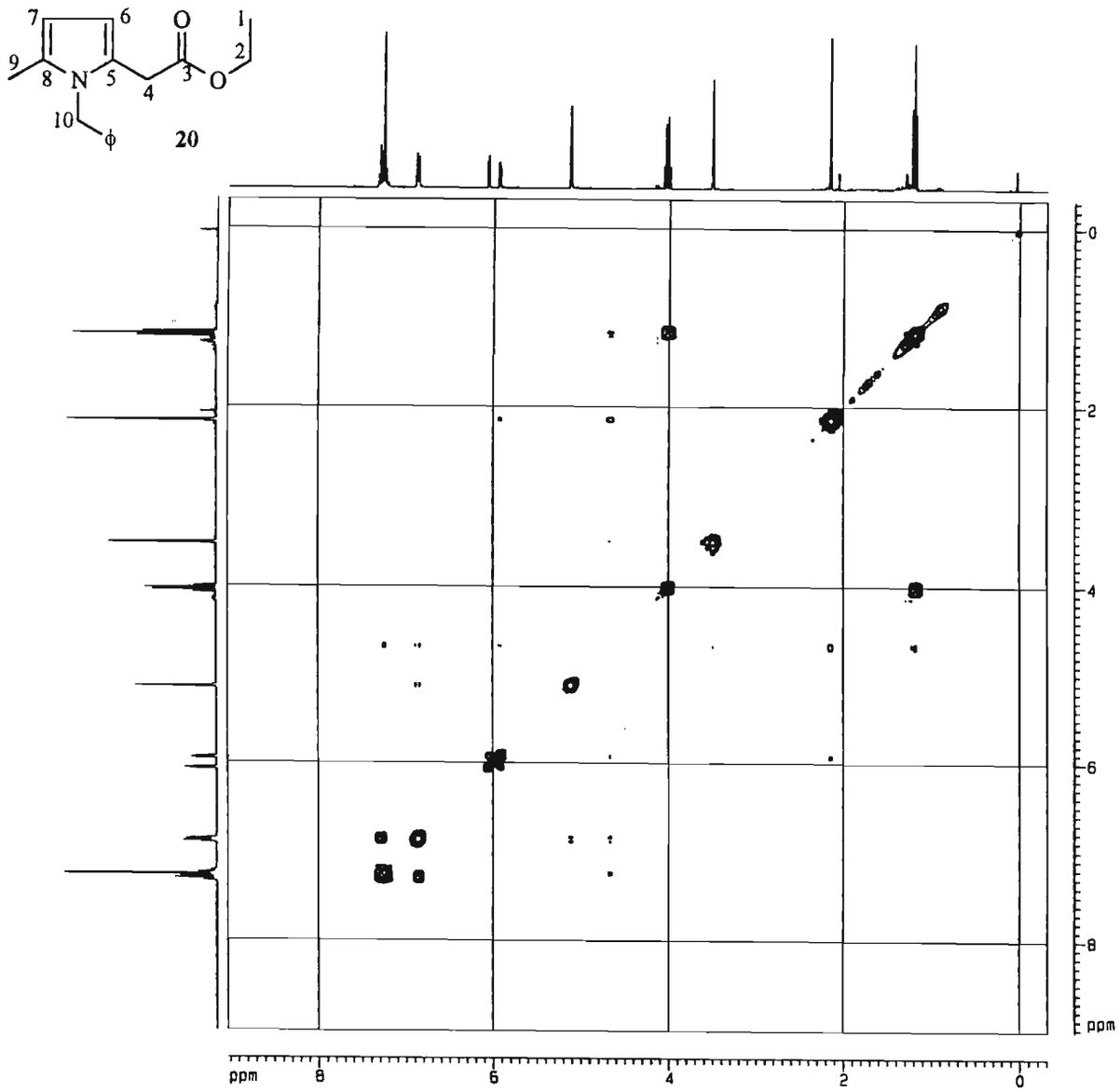
ESPECTRO DE RMN-^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$) DE **20**



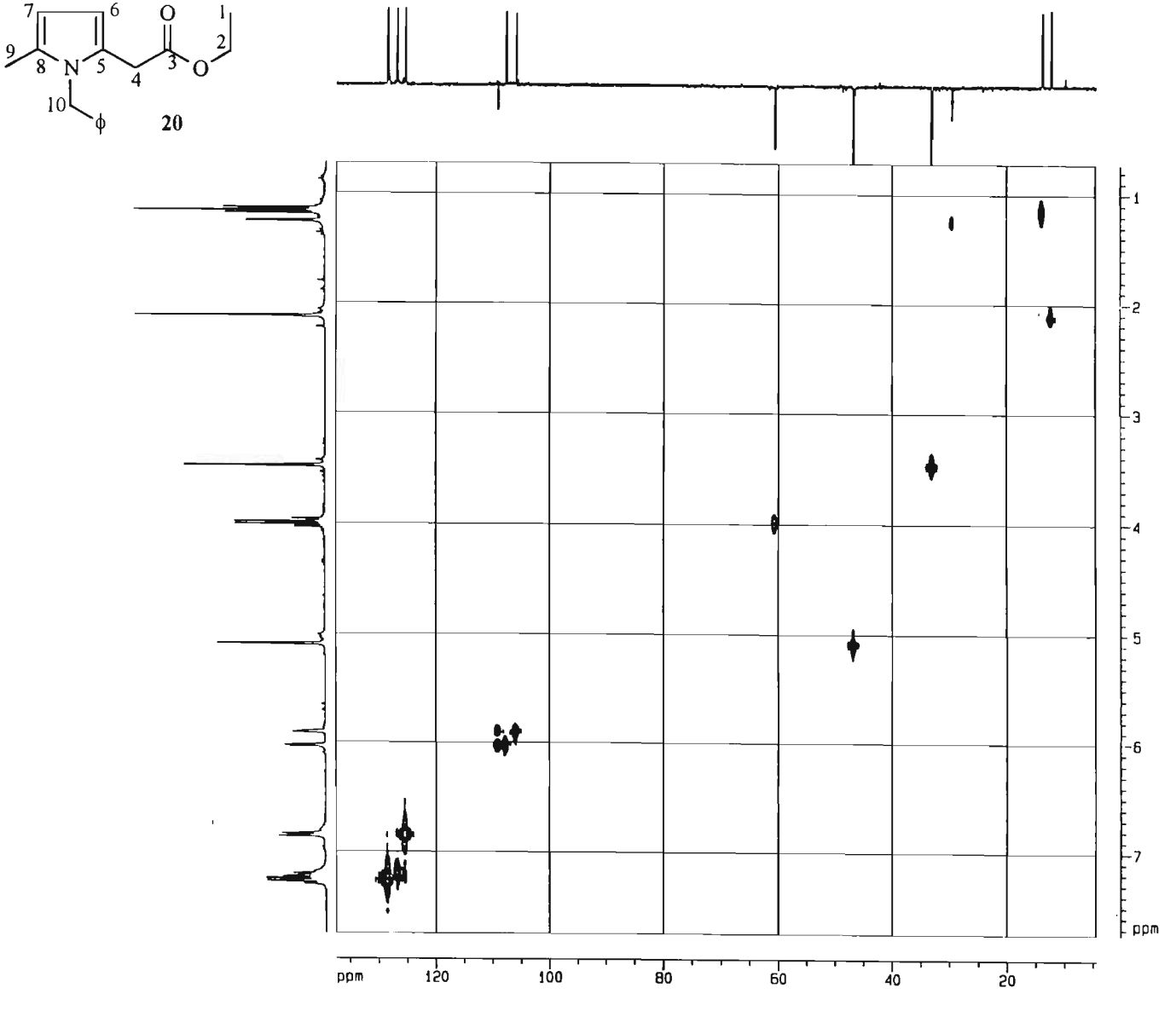
ESPECTRO DE RMN-^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) DE **20**



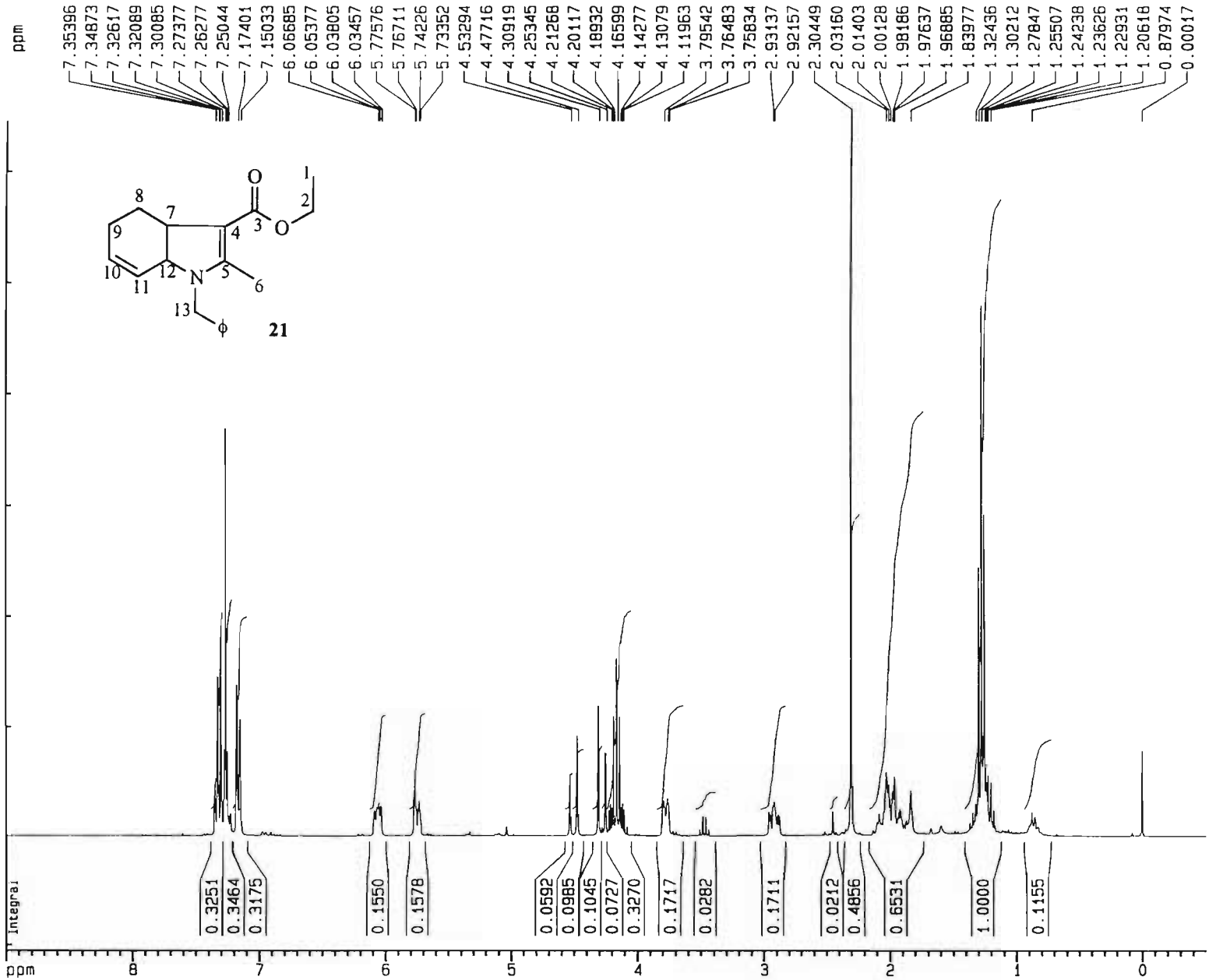
ESPECTRO DE RMN-^{13}C, DEPT-135 (50 MHz, $CDCl_3$) DE **20**



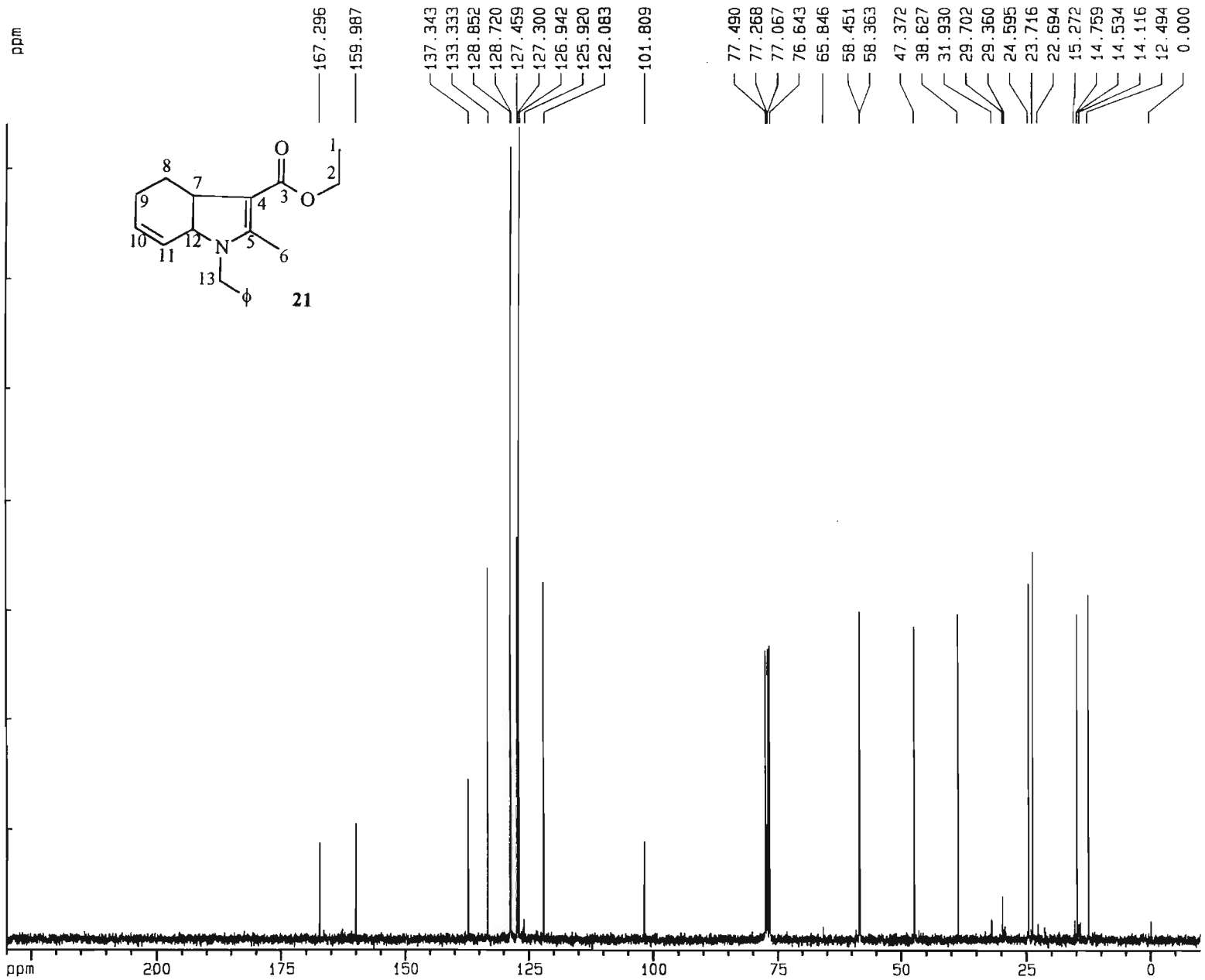
ESPECTRO DE CORRELAÇÃO RMN - COSY ^{1}H-^{1}H (Bruker AC-300, $CDCl_3$) DE **20**



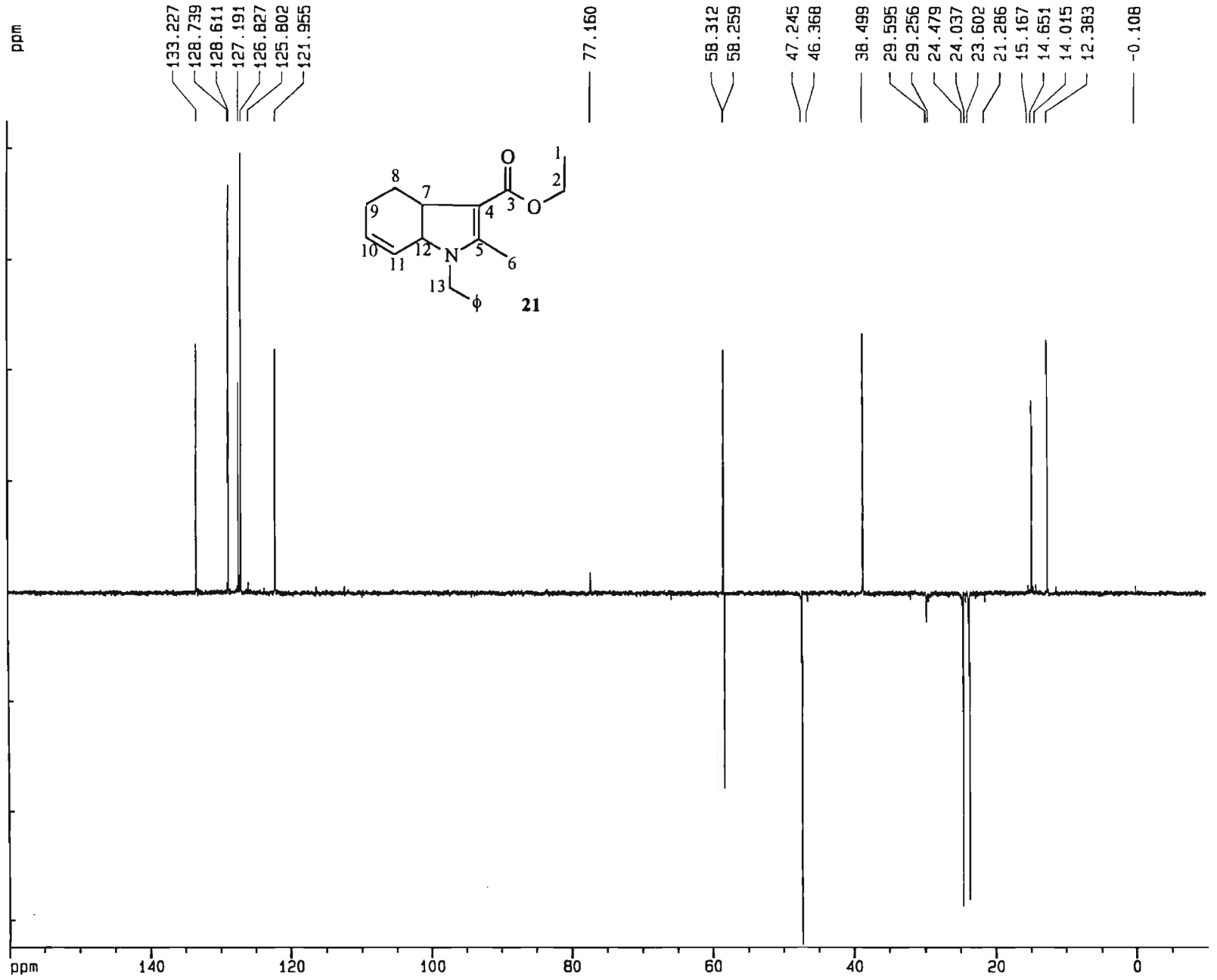
ESPECTRO DE CORRELAÇÃO RMN - XHCOOR ^{13}C-^{1}H (Bruker AC-300, $CDCl_3$) DE **20** (AMPL.)



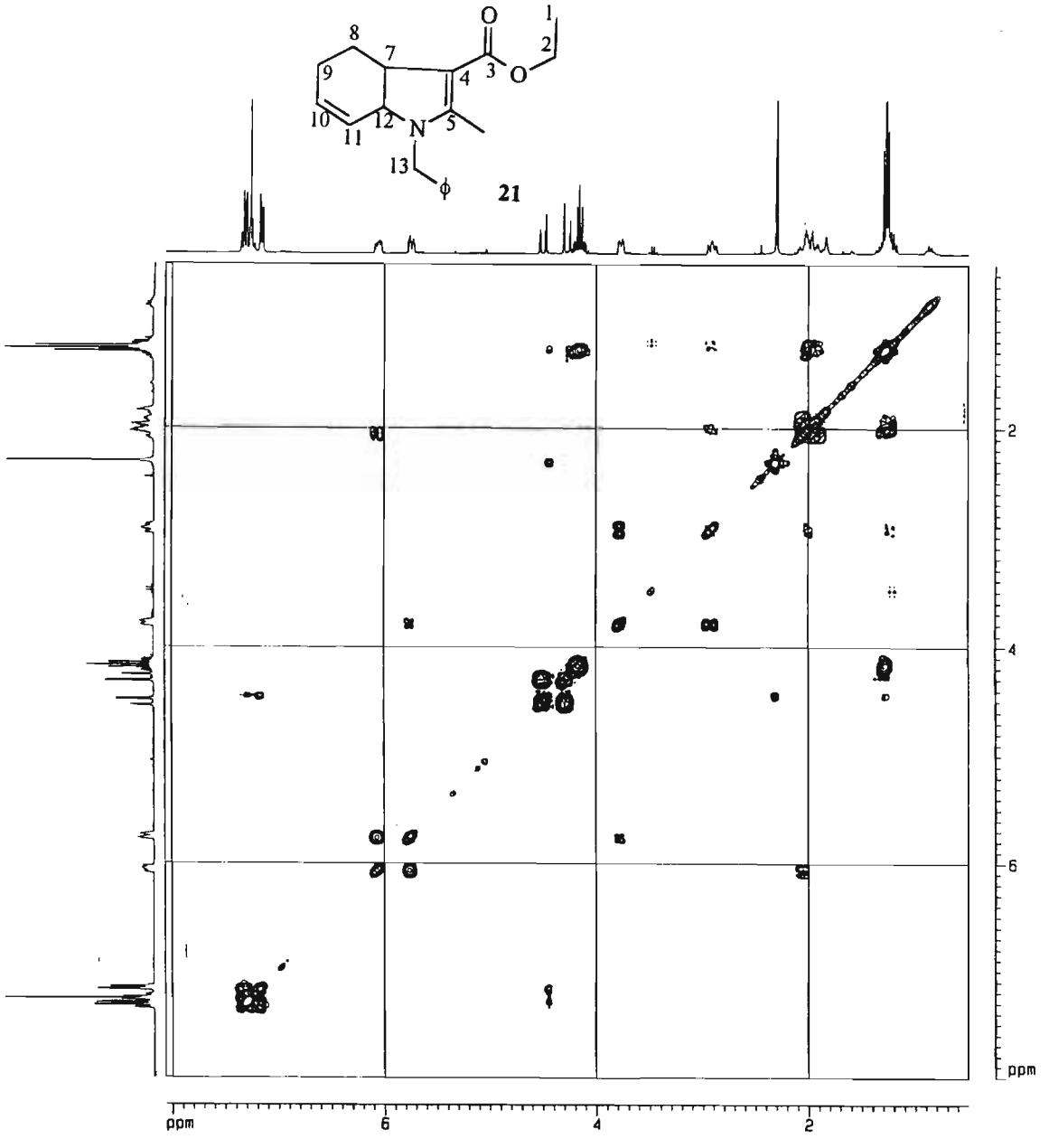
ESPECTRO DE RMN-^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) DE **21**



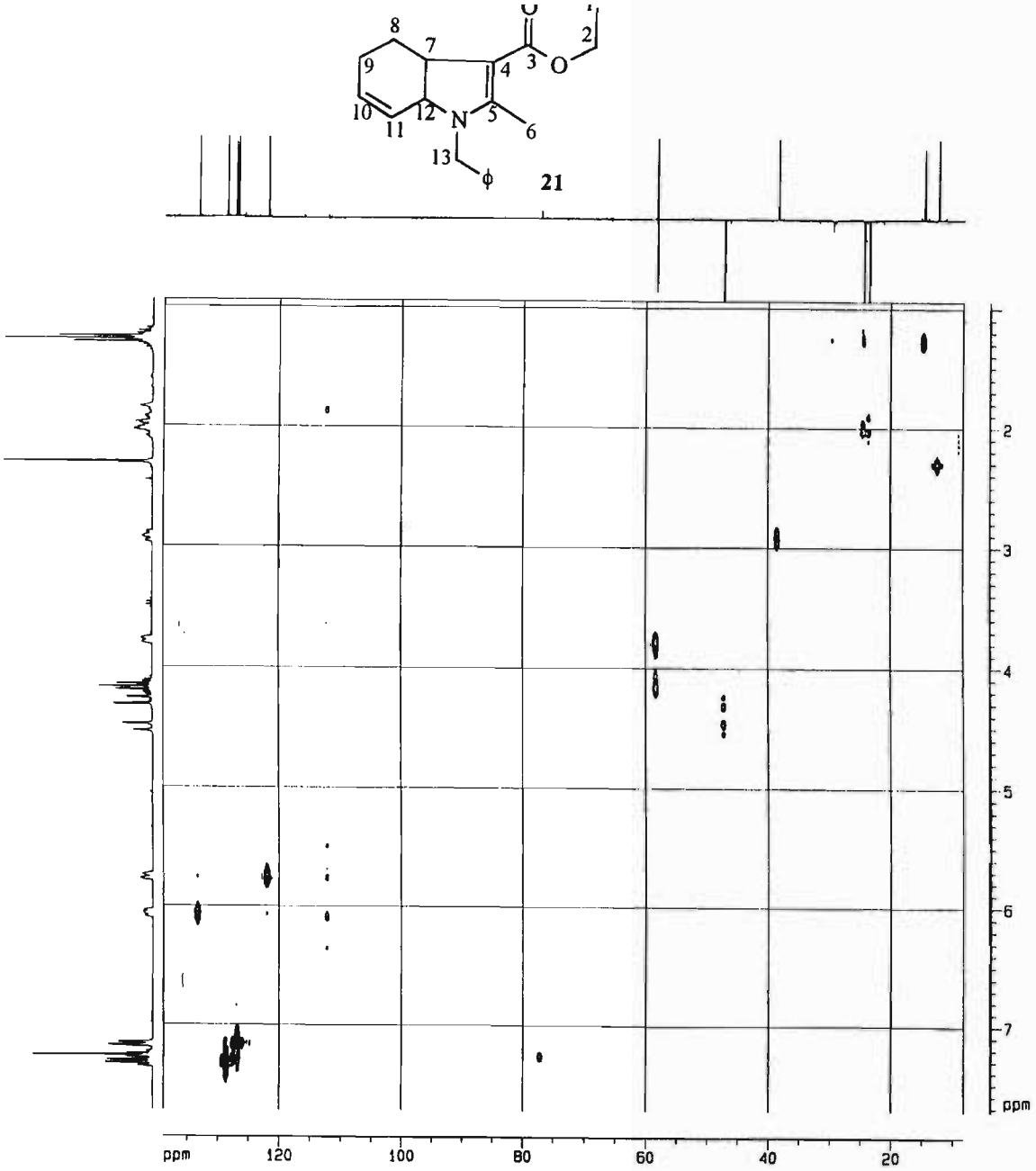
ESPECTRO DE RMN-^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) DE **21**



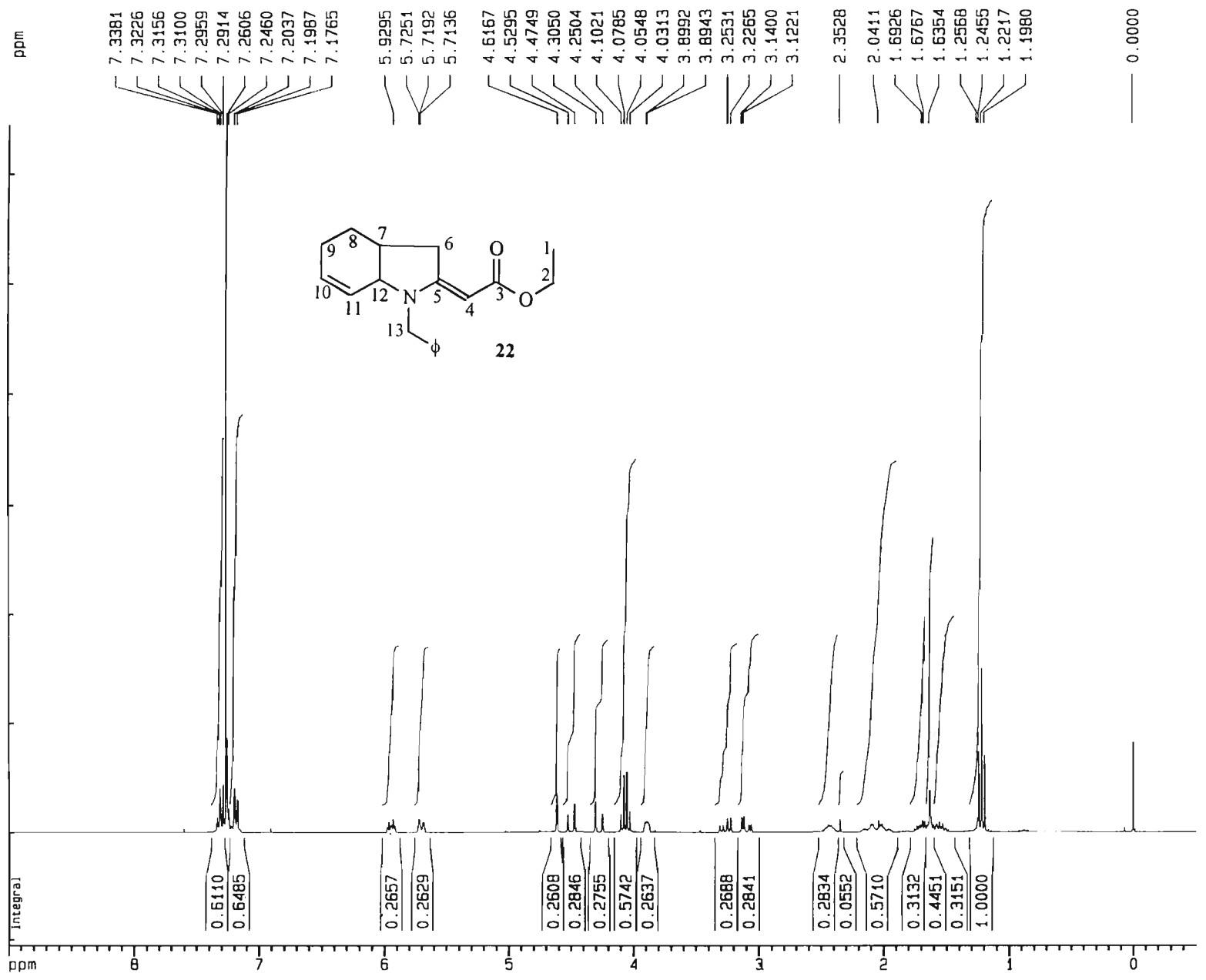
ESPECTRO DE RMN-^{13}C, DEPT-135 (75 MHz, $CDCl_3$) DE **21**



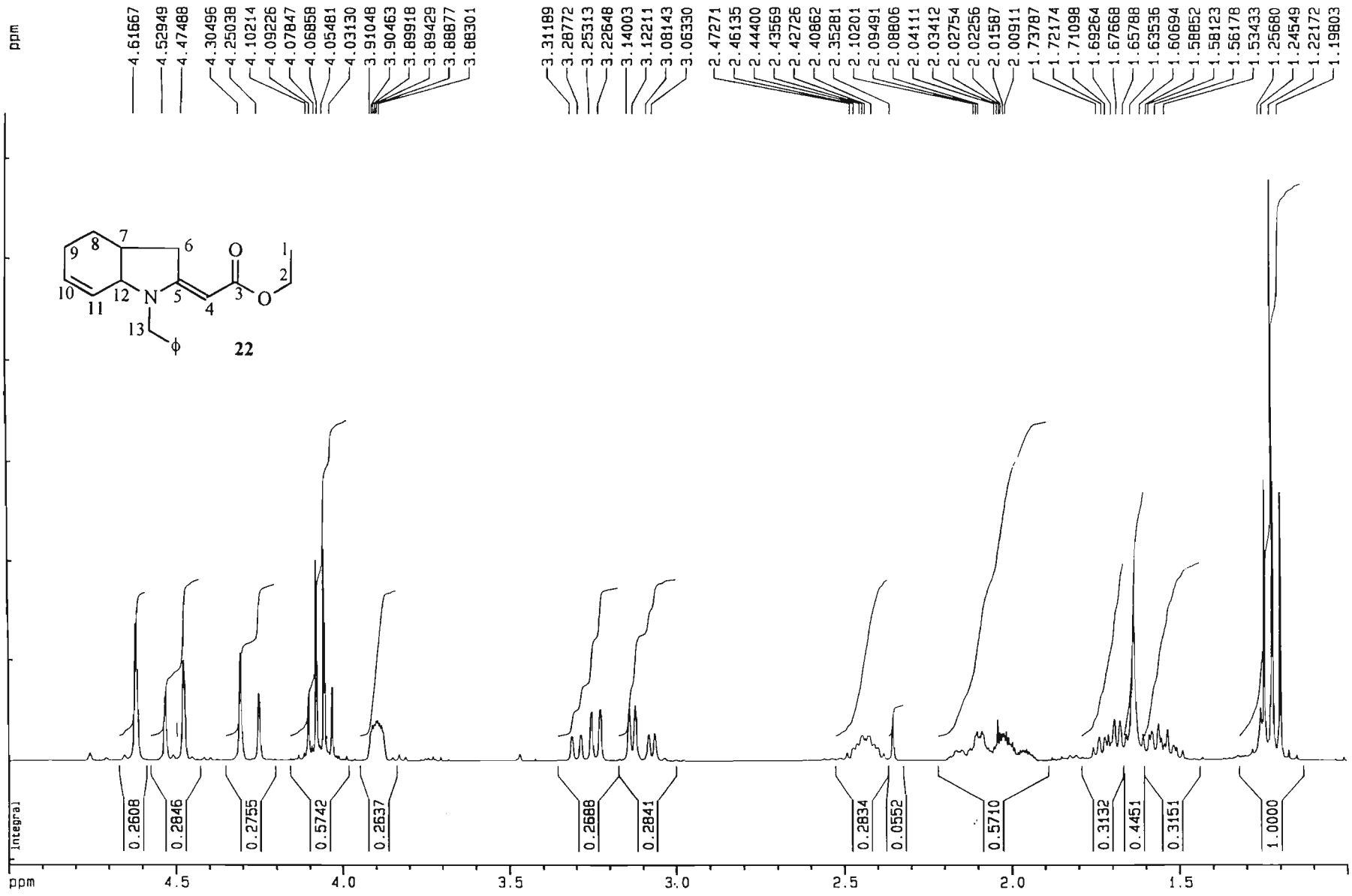
ESPECTRO DE CORRELAÇÃO RMN - COSY ^{1}H-^{1}H (Bruker AC-300, $CDCl_3$) DE **21**



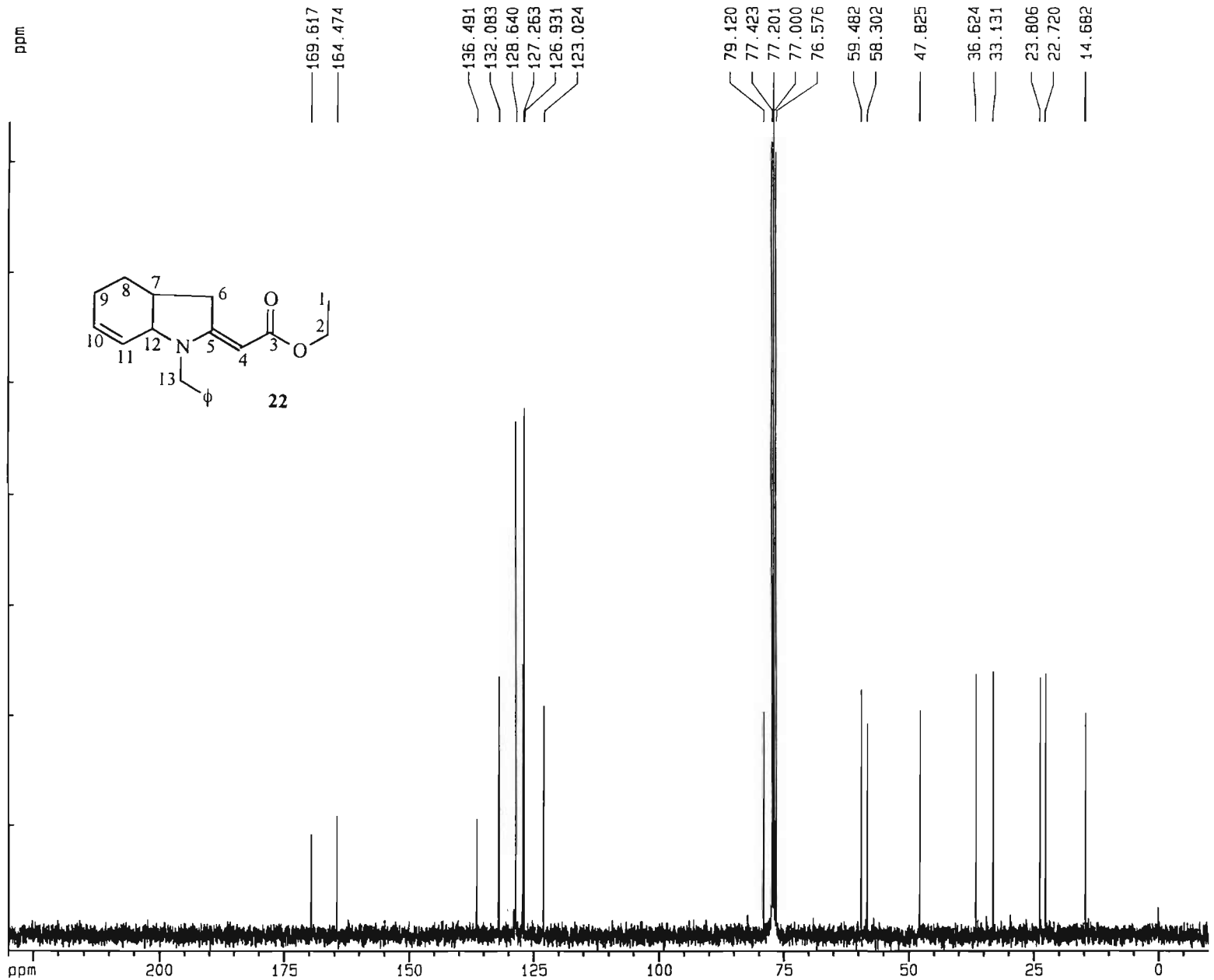
ESPECTRO DE CORRELAÇÃO RMN - XHCOOR ^{13}C-^{1}H (Bruker AC-300, $CDCl_3$) DE **21**



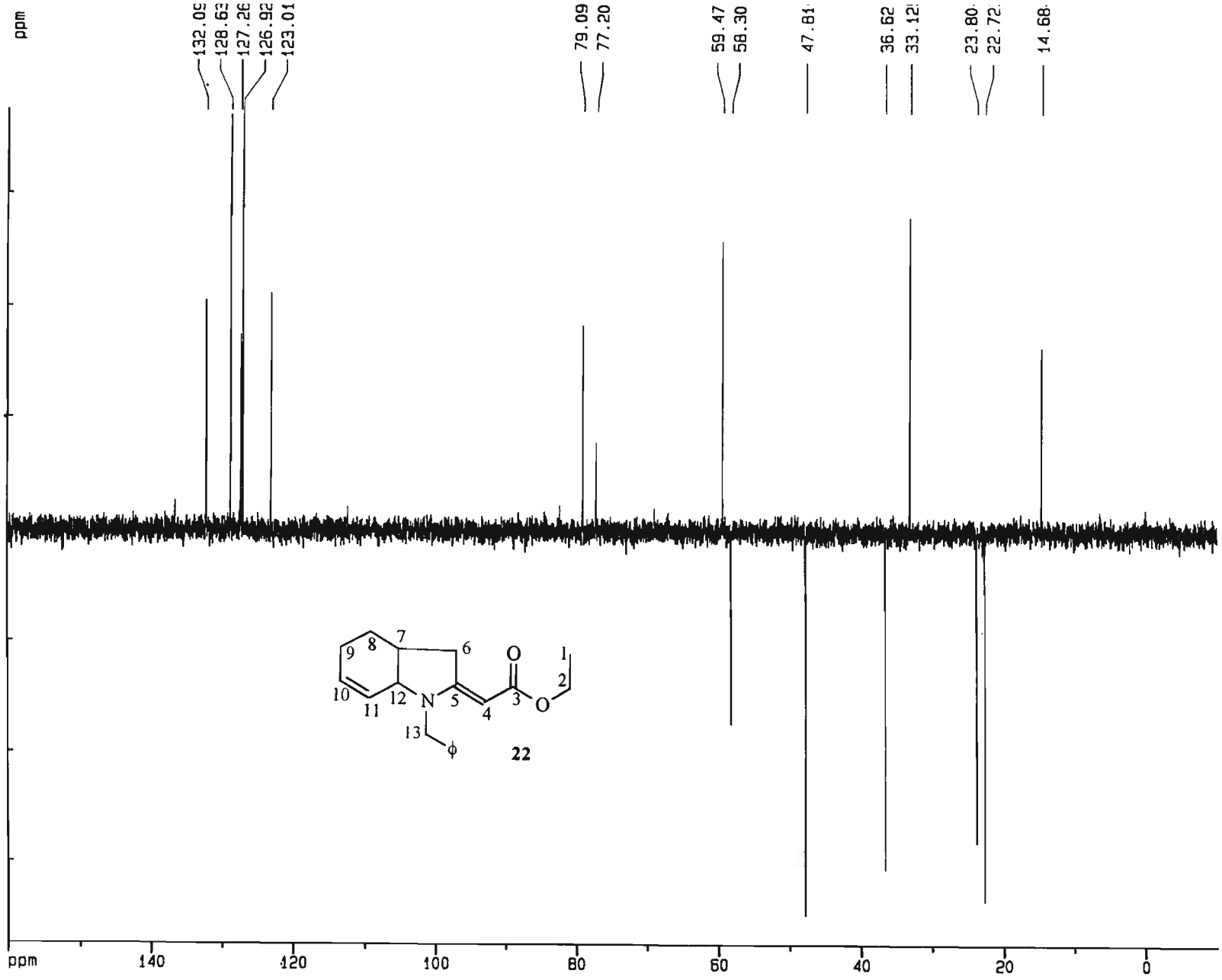
ESPECTRO DE RMN-^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) DE **22**



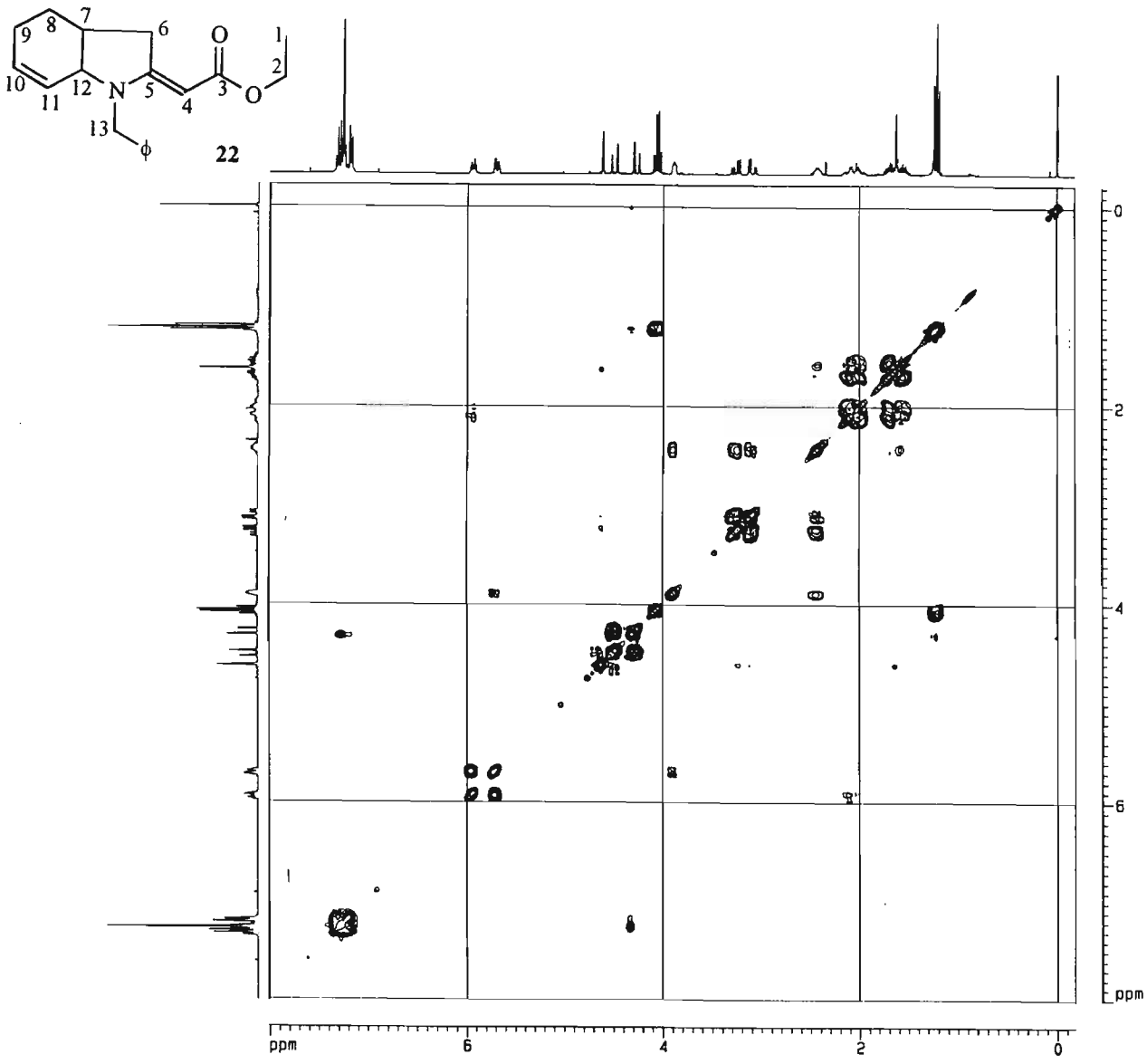
ESPECTRO DE RMN-^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) DE **22** (AMPLIAÇÃO)



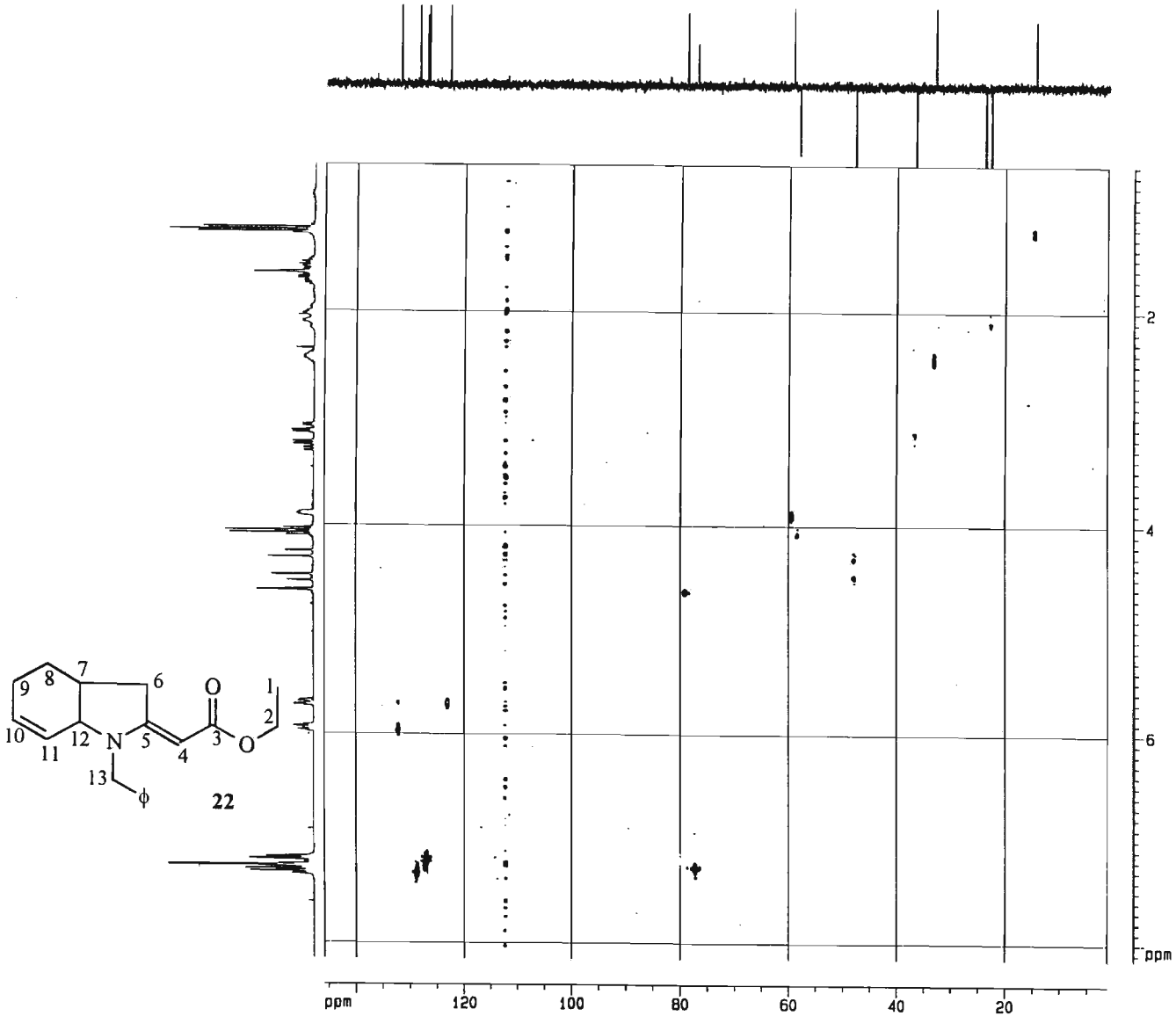
ESPECTRO DE RMN-^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) DE **22**



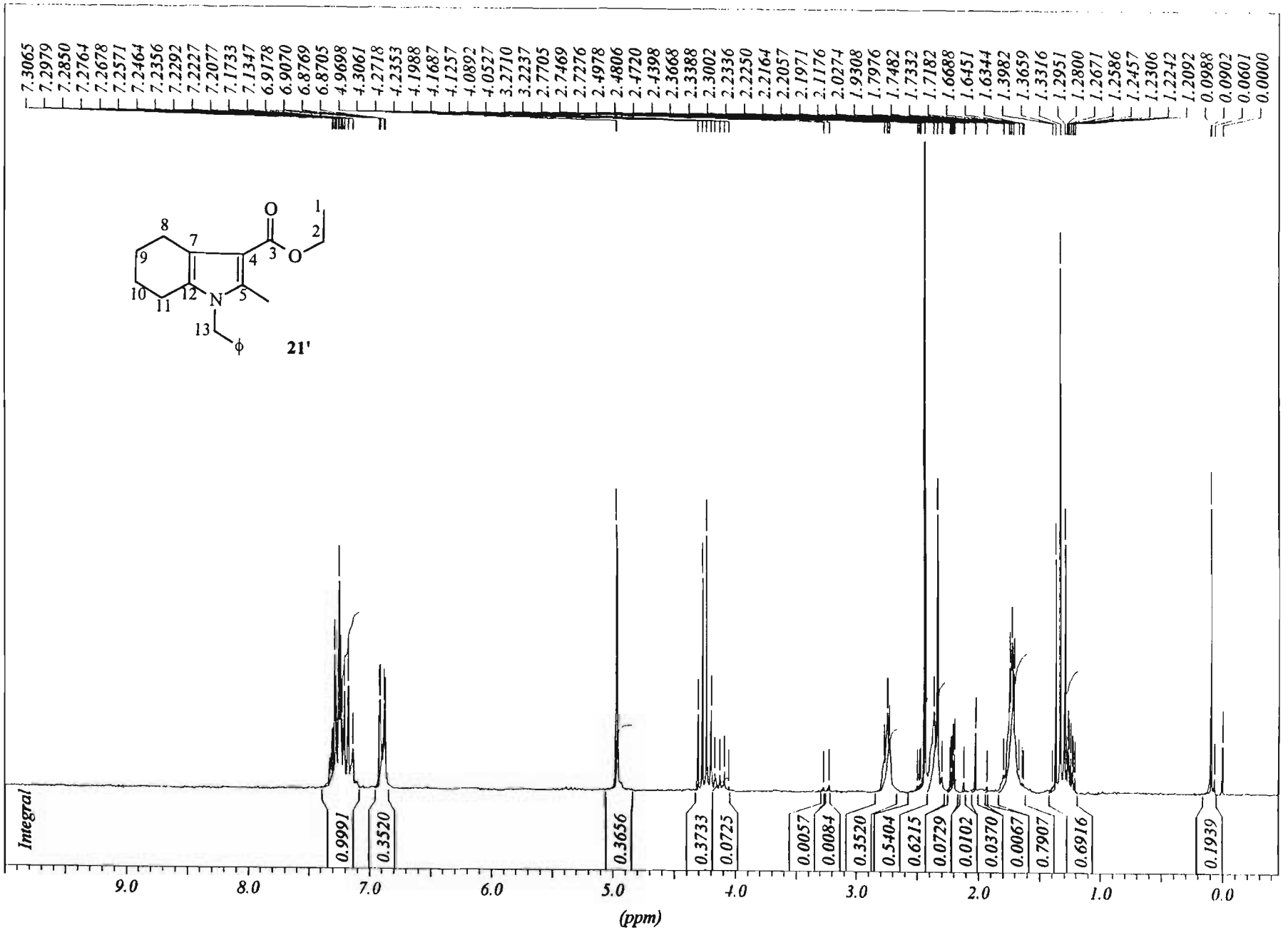
ESPECTRO DE RMN-^{13}C, DEPT-135 (75 MHz, $CDCl_3$) DE **22**



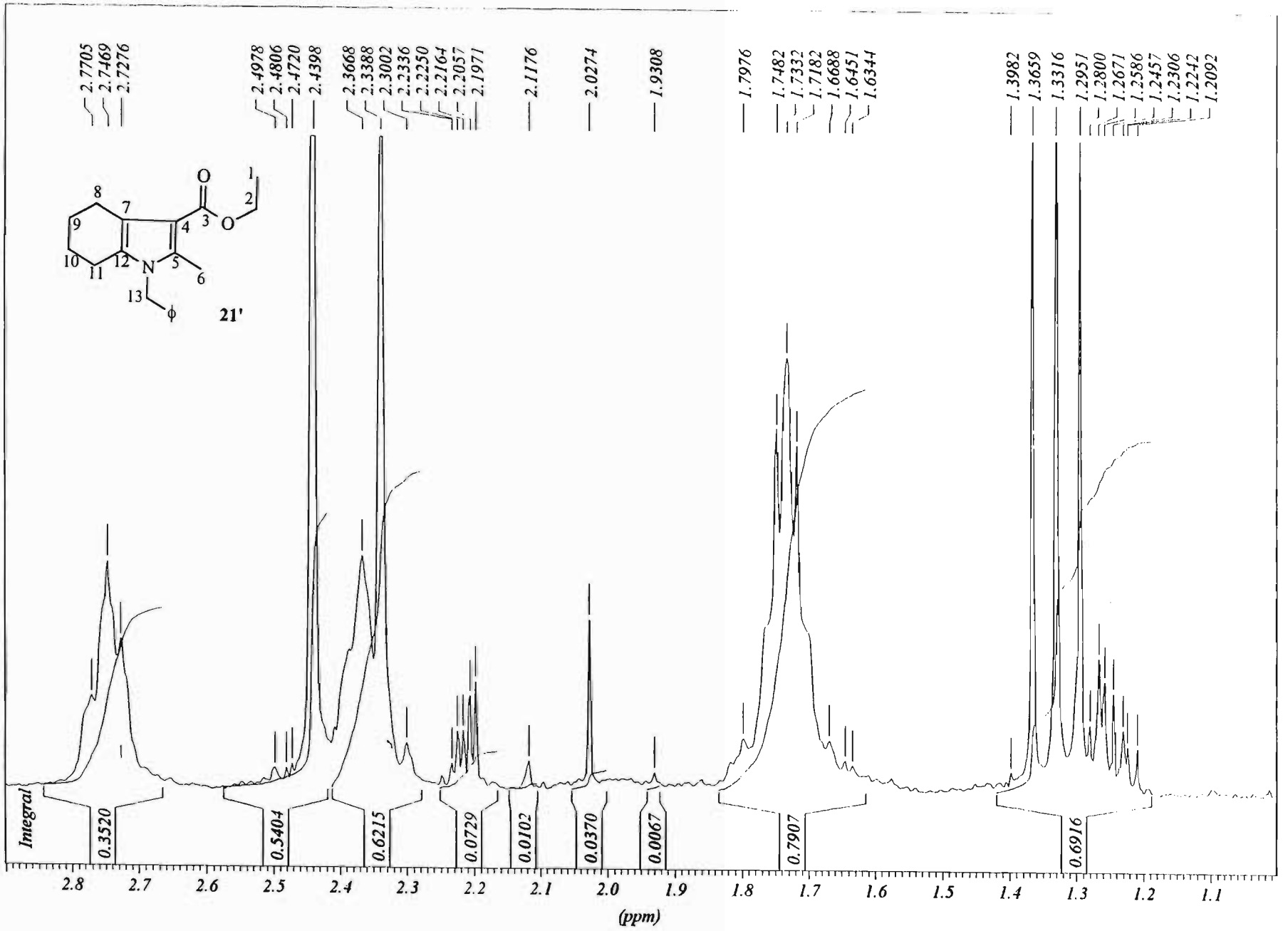
ESPECTRO DE CORRELAÇÃO RMN - COSY ^{1}H-^{1}H (Bruker AC-300, $CDCl_3$) DE **22**



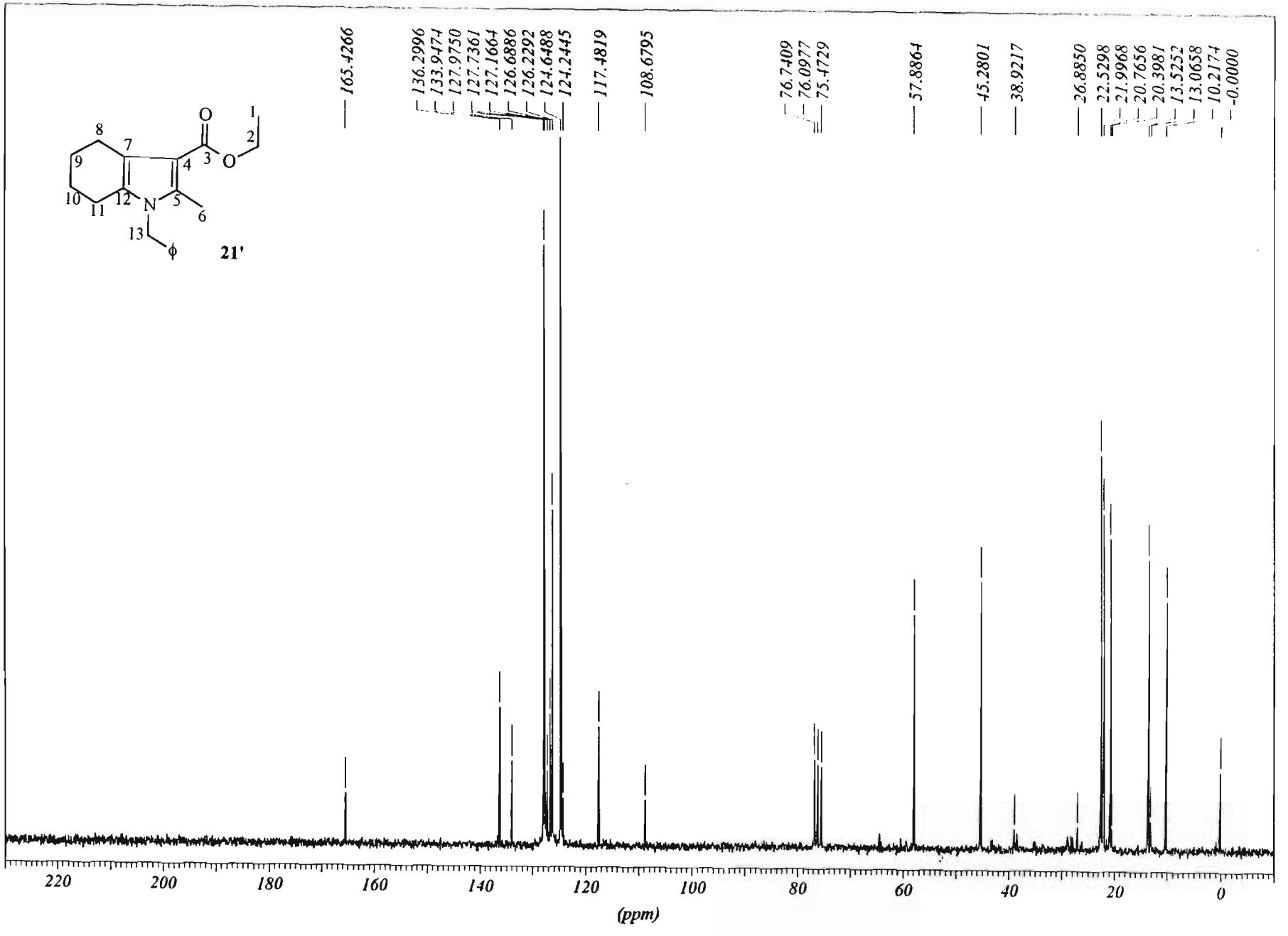
ESPECTRO DE CORRELAÇÃO RMN - XHCOOR ^{13}C-^{1}H (Bruker AC-300, $CDCl_3$) DE **22**



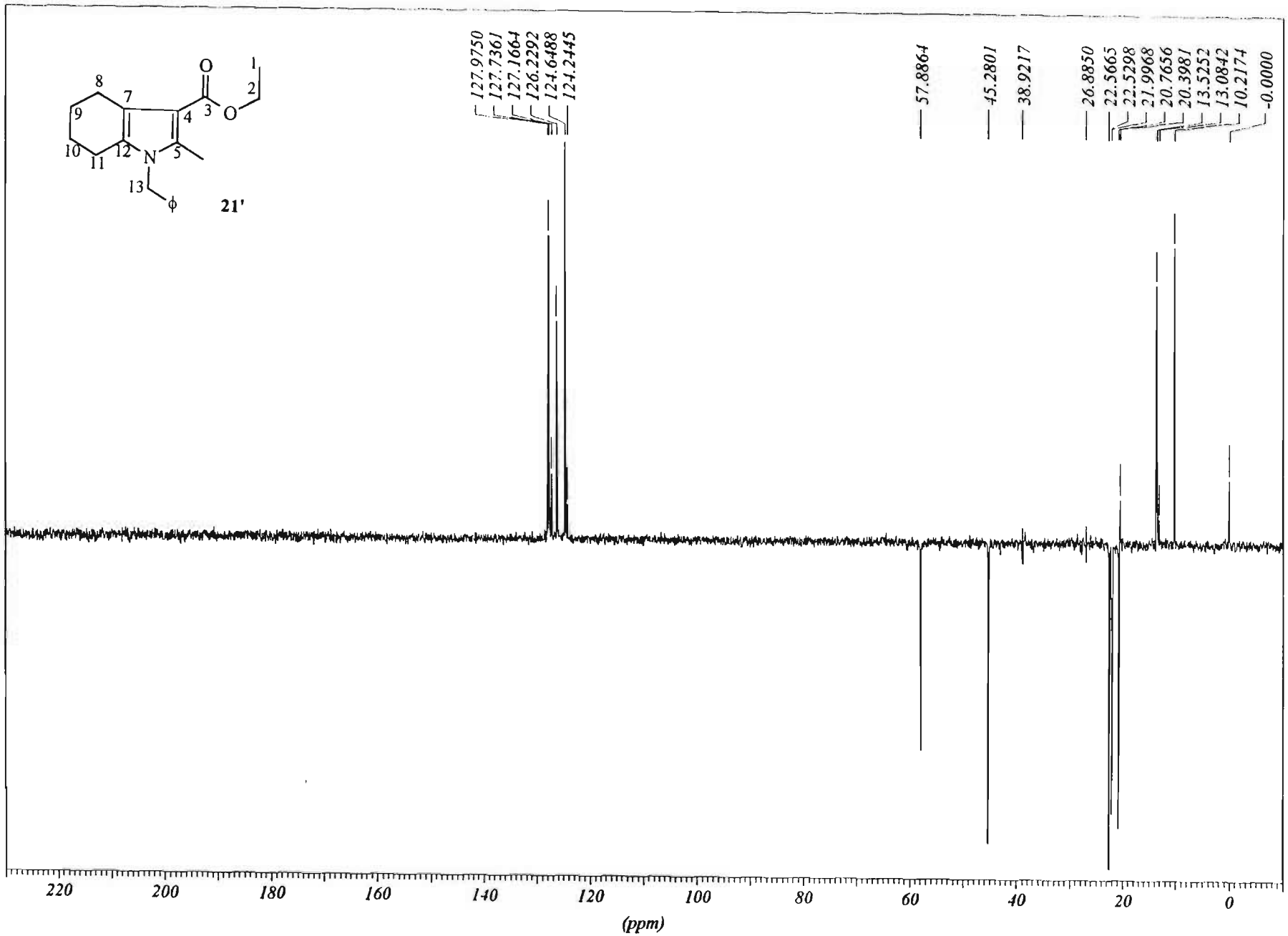
ESPECTRO DE RMN-^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$) DE **21'**



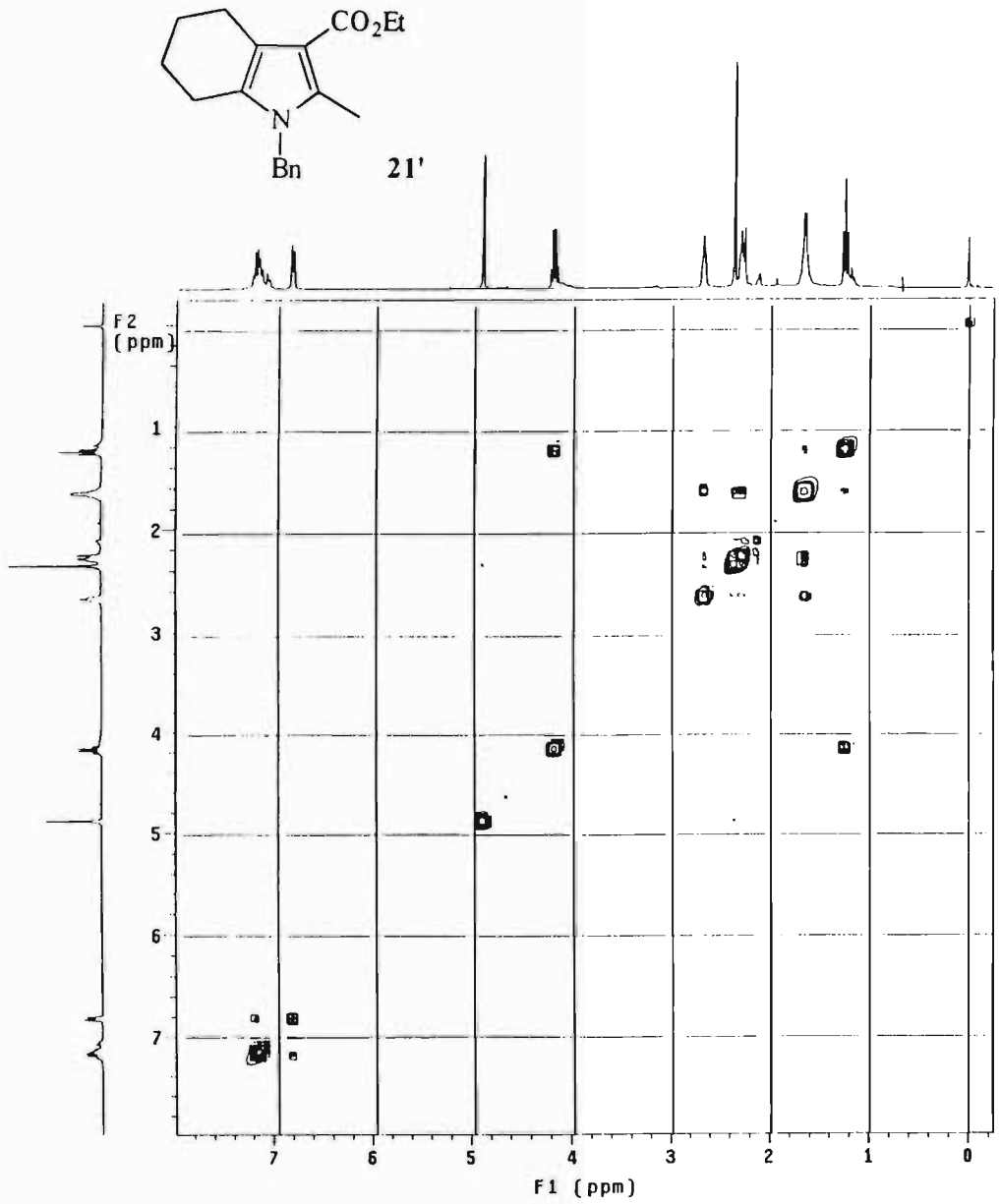
ESPECTRO DE RMN-^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$) DE **21'** (AMPLIAÇÃO)



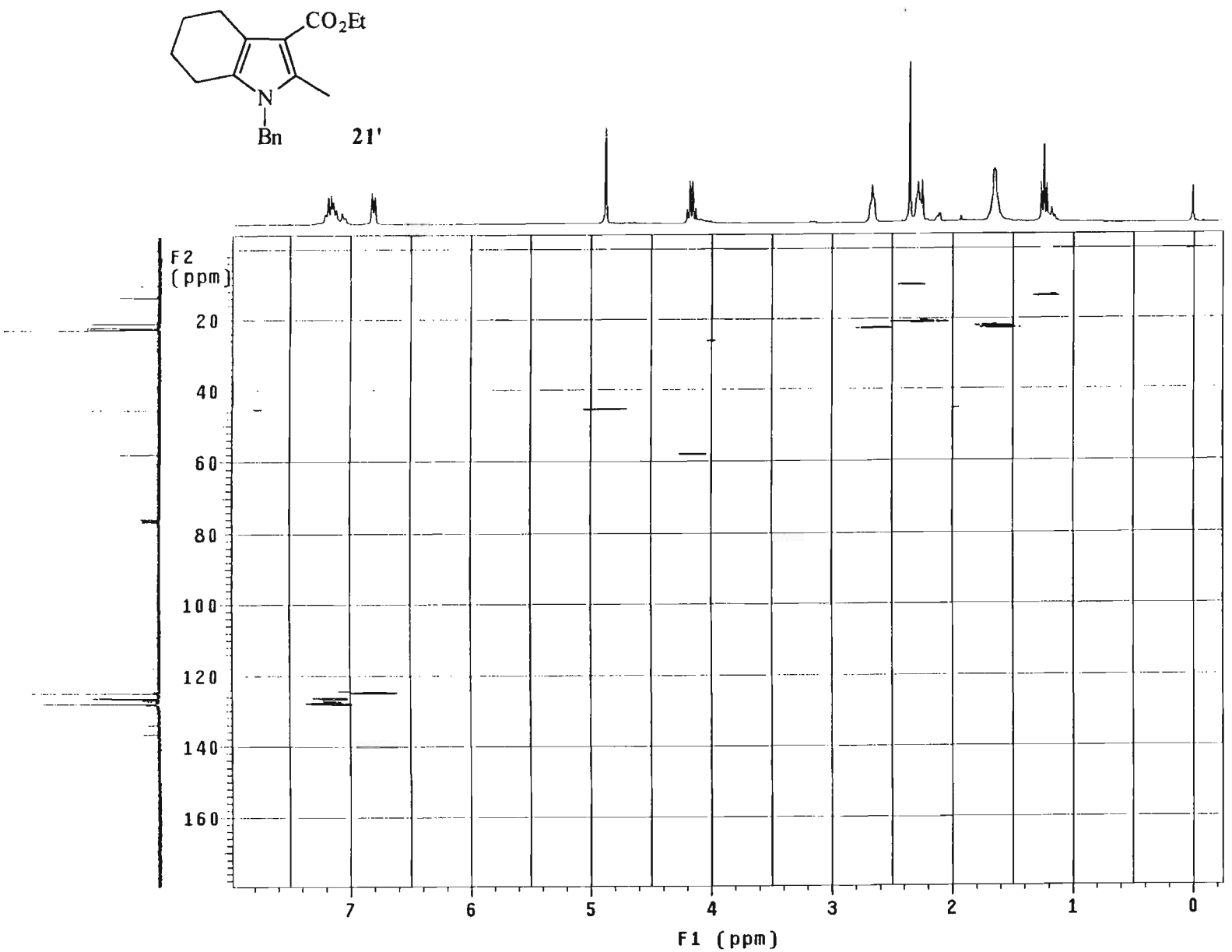
ESPECTRO DE RMN-^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) DE **21'**



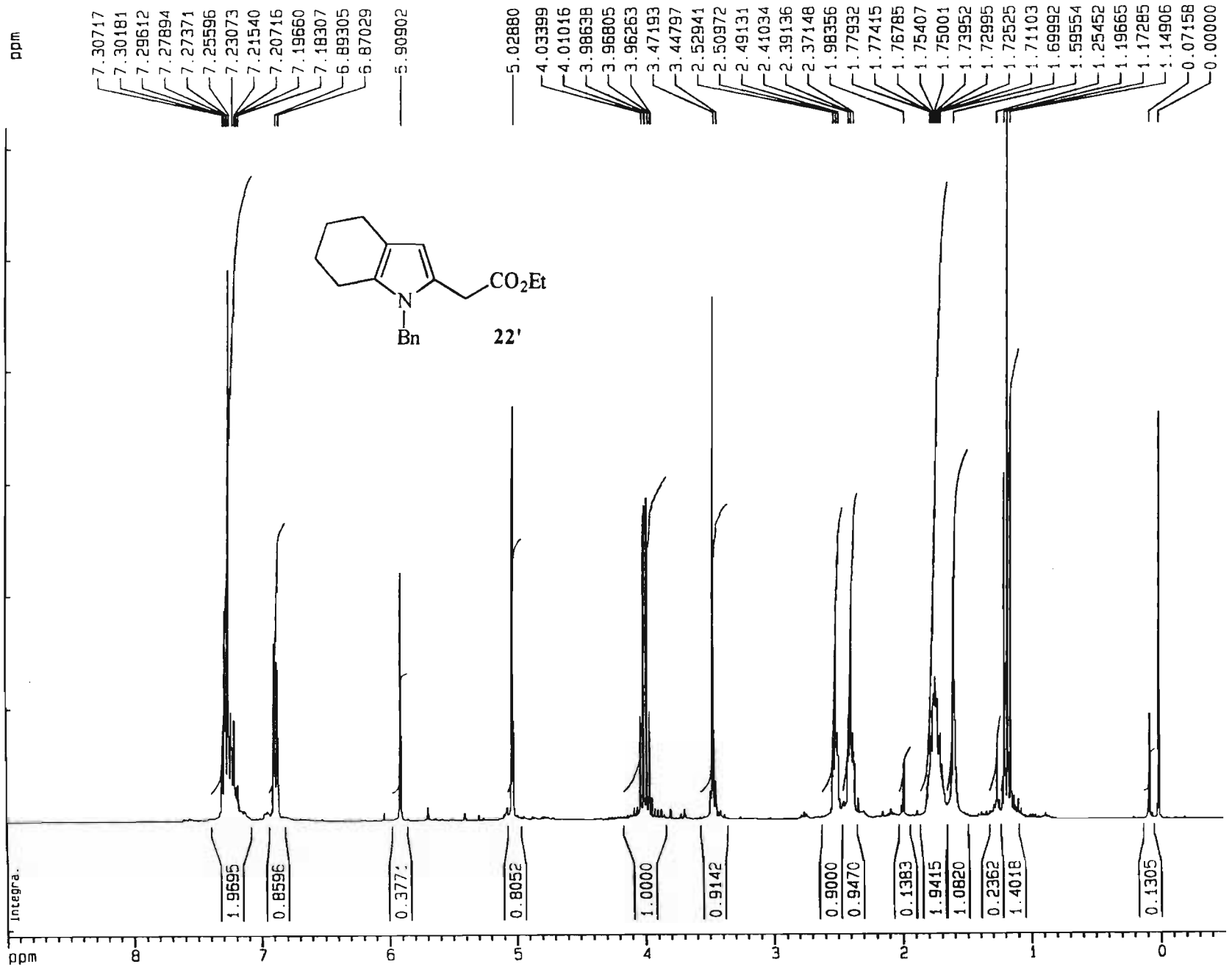
ESPECTRO DE RMN-^{13}C, DEPT-135 (50 MHz, $CDCl_3$) DE **21'**



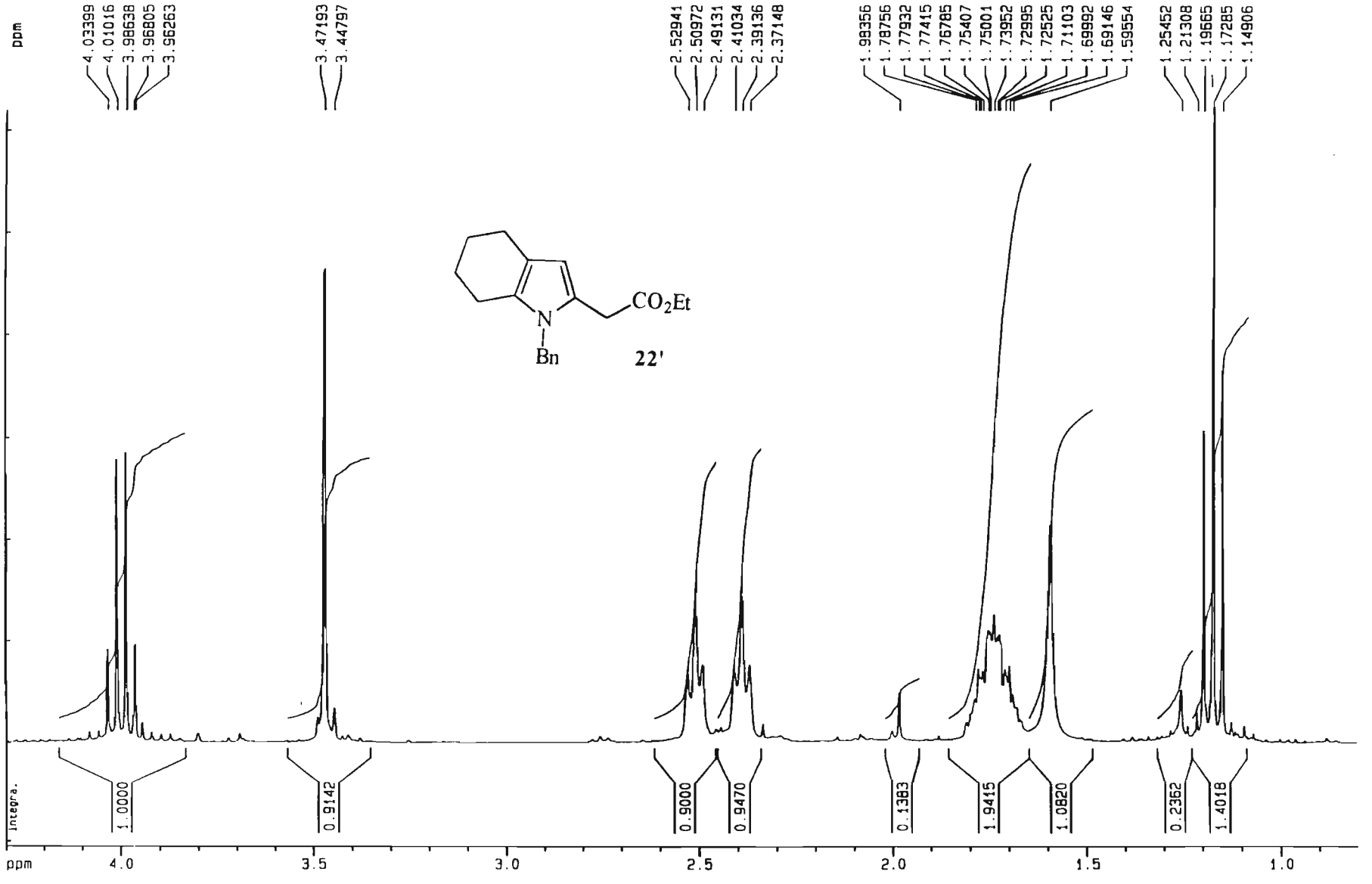
ESPECTRO DE CORRELAÇÃO RMN - COSY ^{1}H-^{1}H (Bruker AC-300, $CDCl_3$) DE **21'**



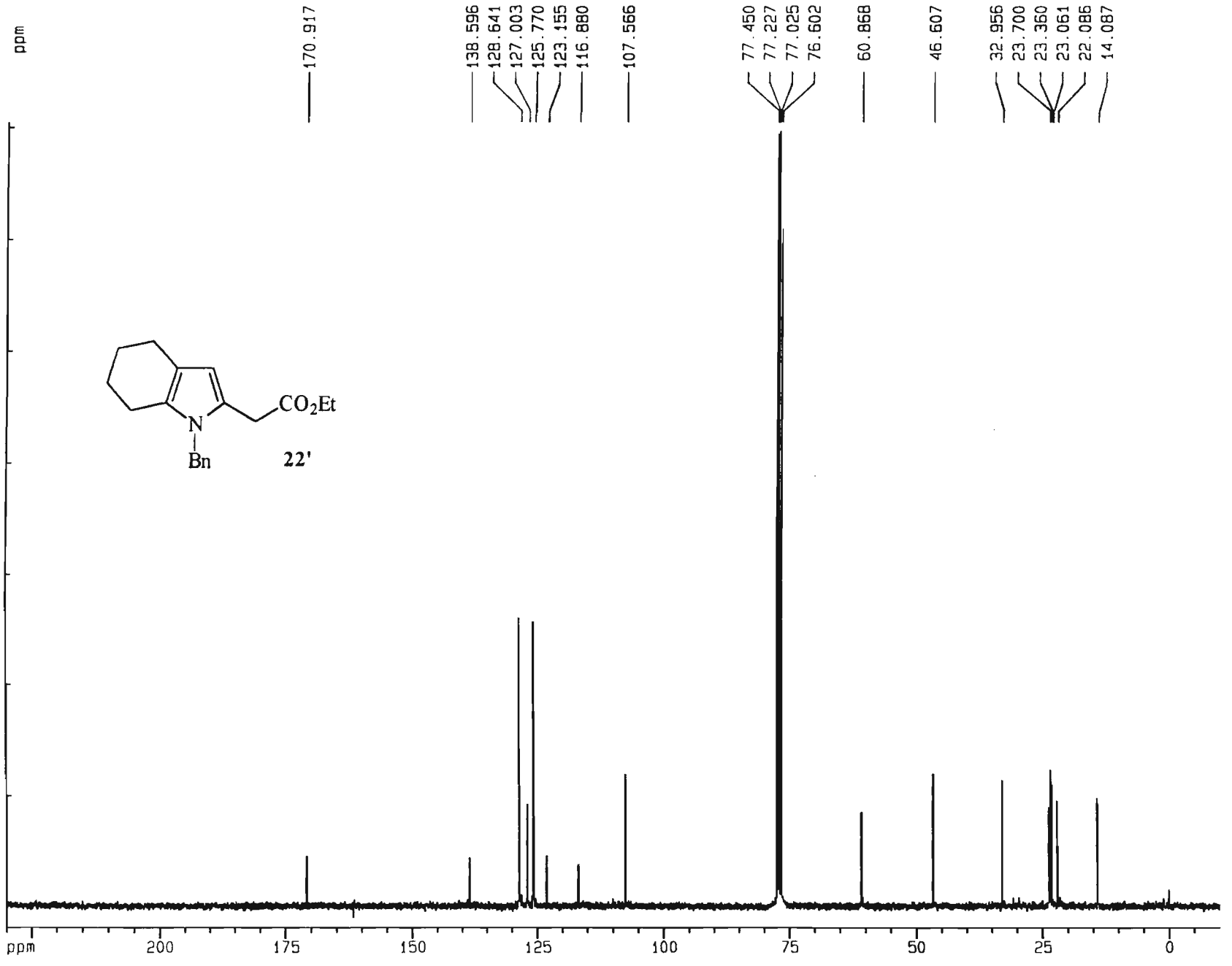
ESPECTRO DE CORRELAÇÃO RMN - XHCOOR ^{13}C-^{1}H (Bruker AC-300, $CDCl_3$) DE **21'**



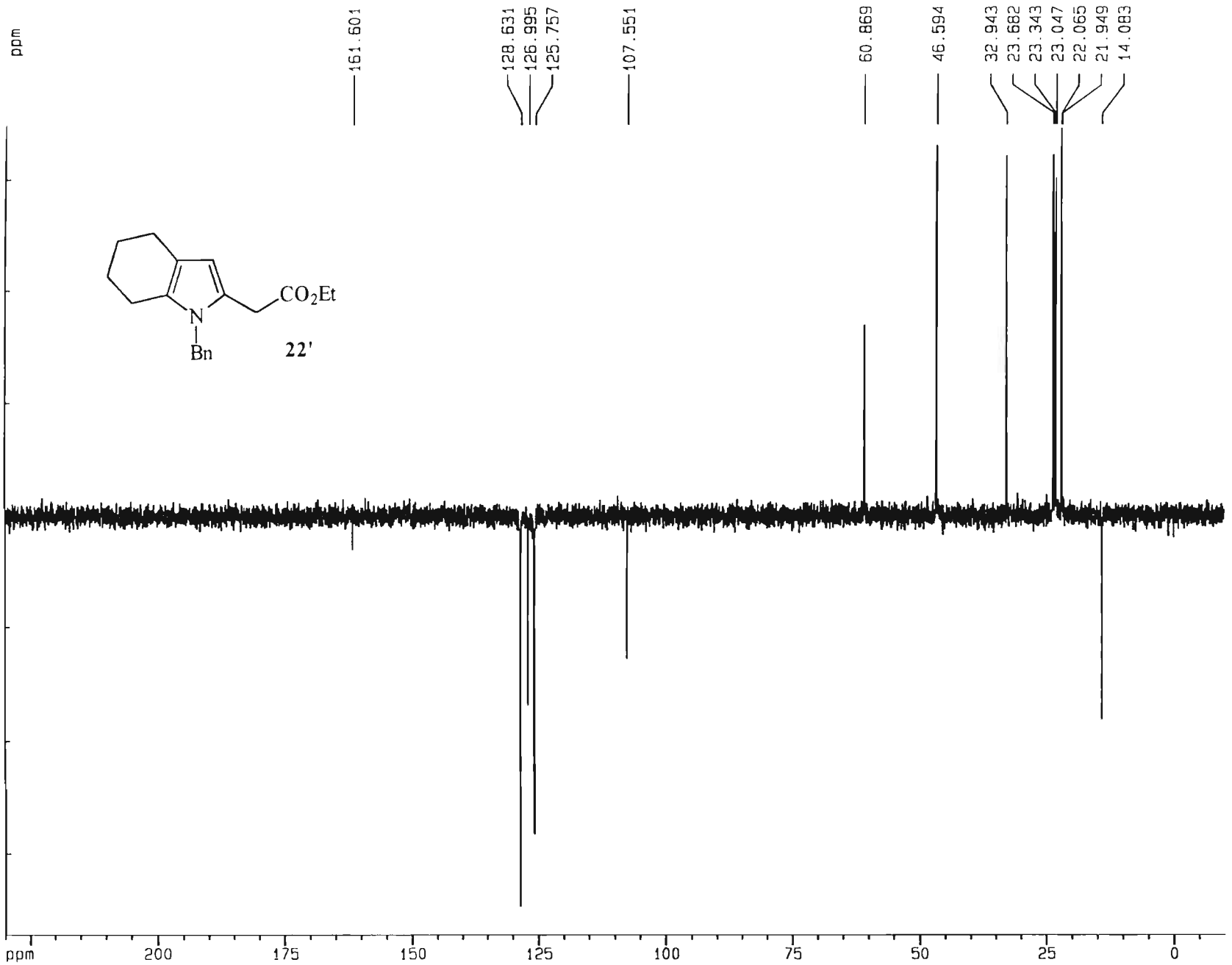
ESPECTRO DE RMN-^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) DE **22'**



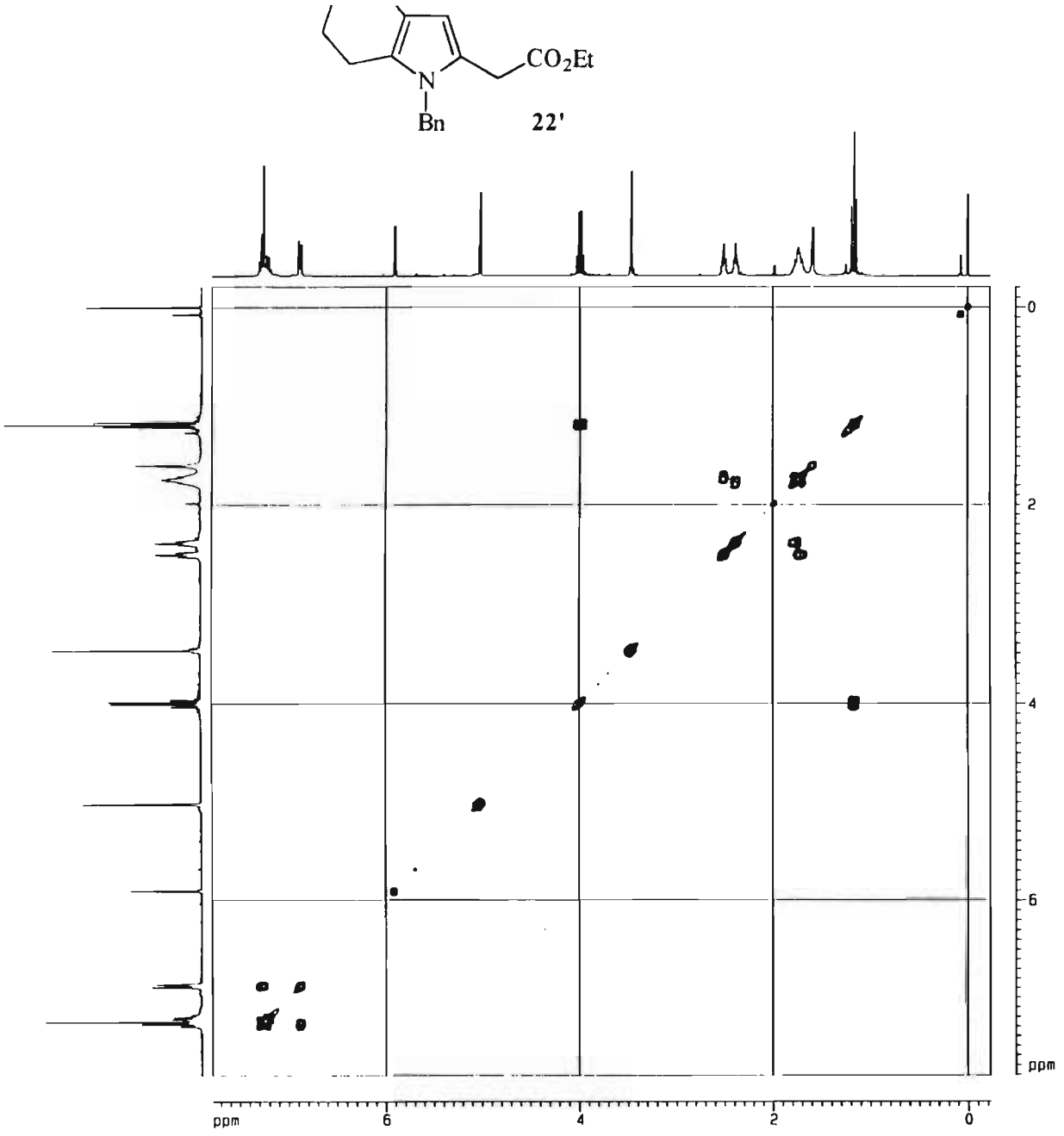
ESPECTRO DE RMN-^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) DE **22'** (AMPLIADO)



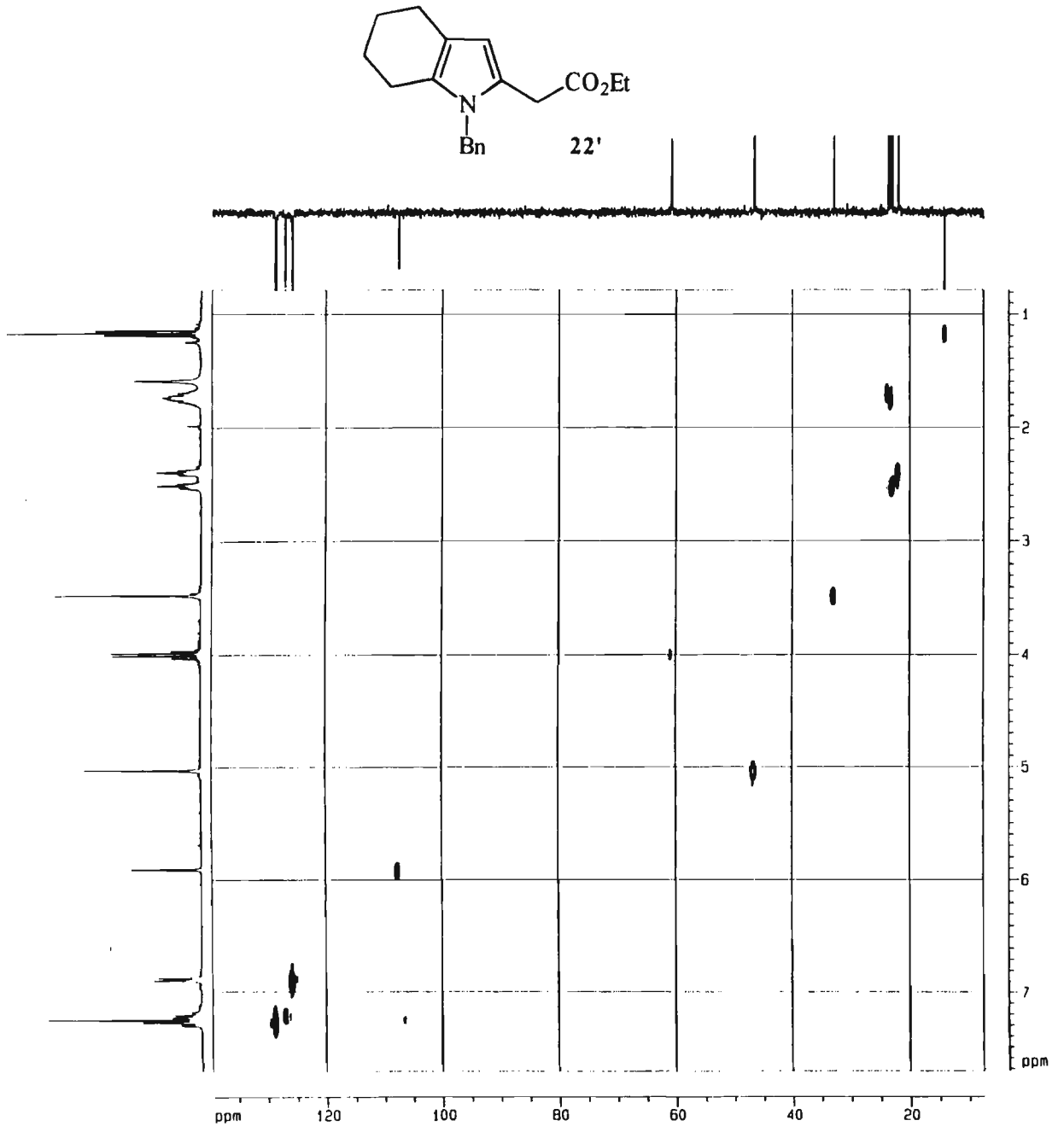
ESPECTRO DE RMN-^{13}C(75 MHz, $CDCl_3$) DE **22'**



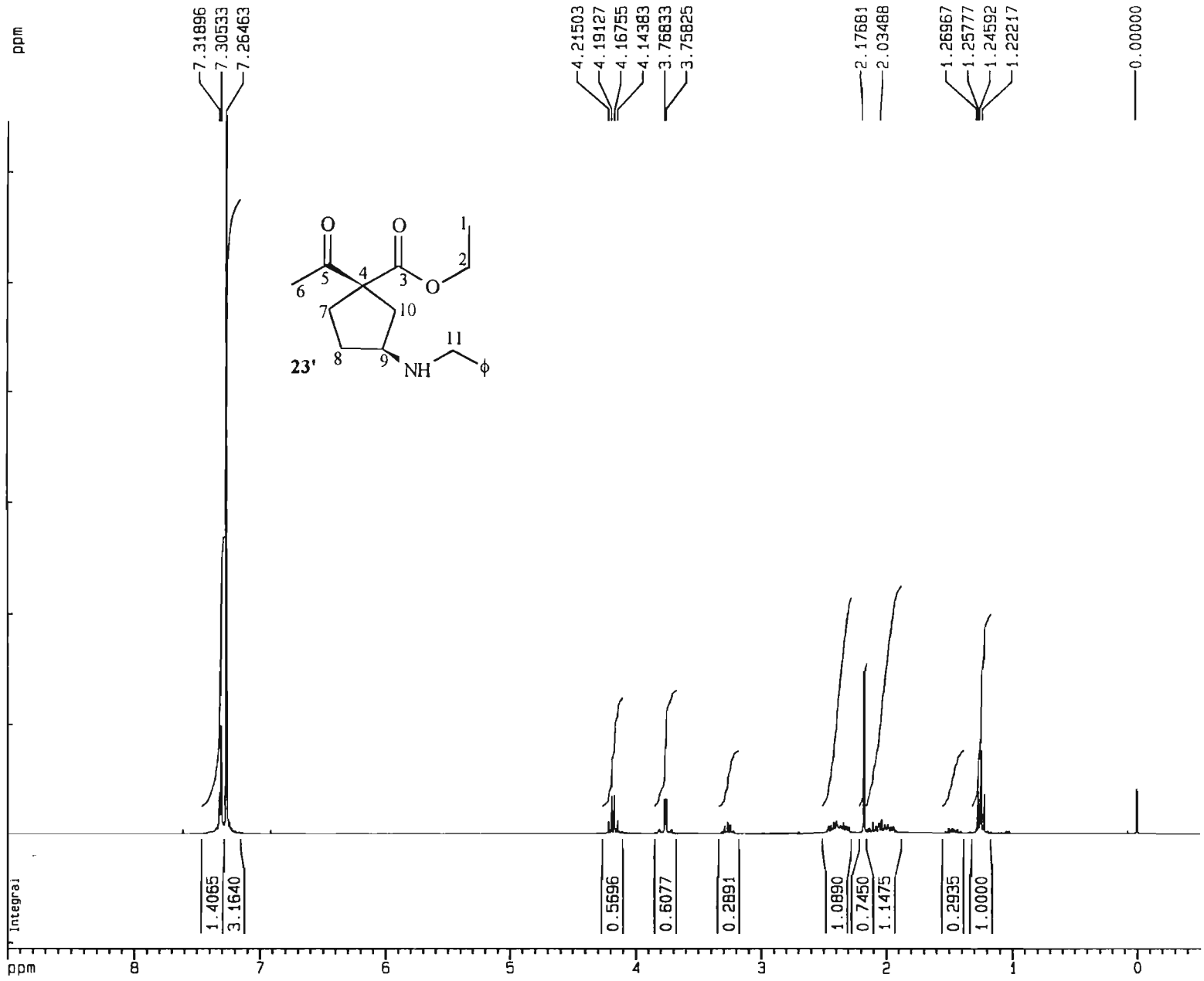
ESPECTRO DE RMN-^{13}C (DEPT 135 - 75 MHz, $CDCl_3$) DE **22'**



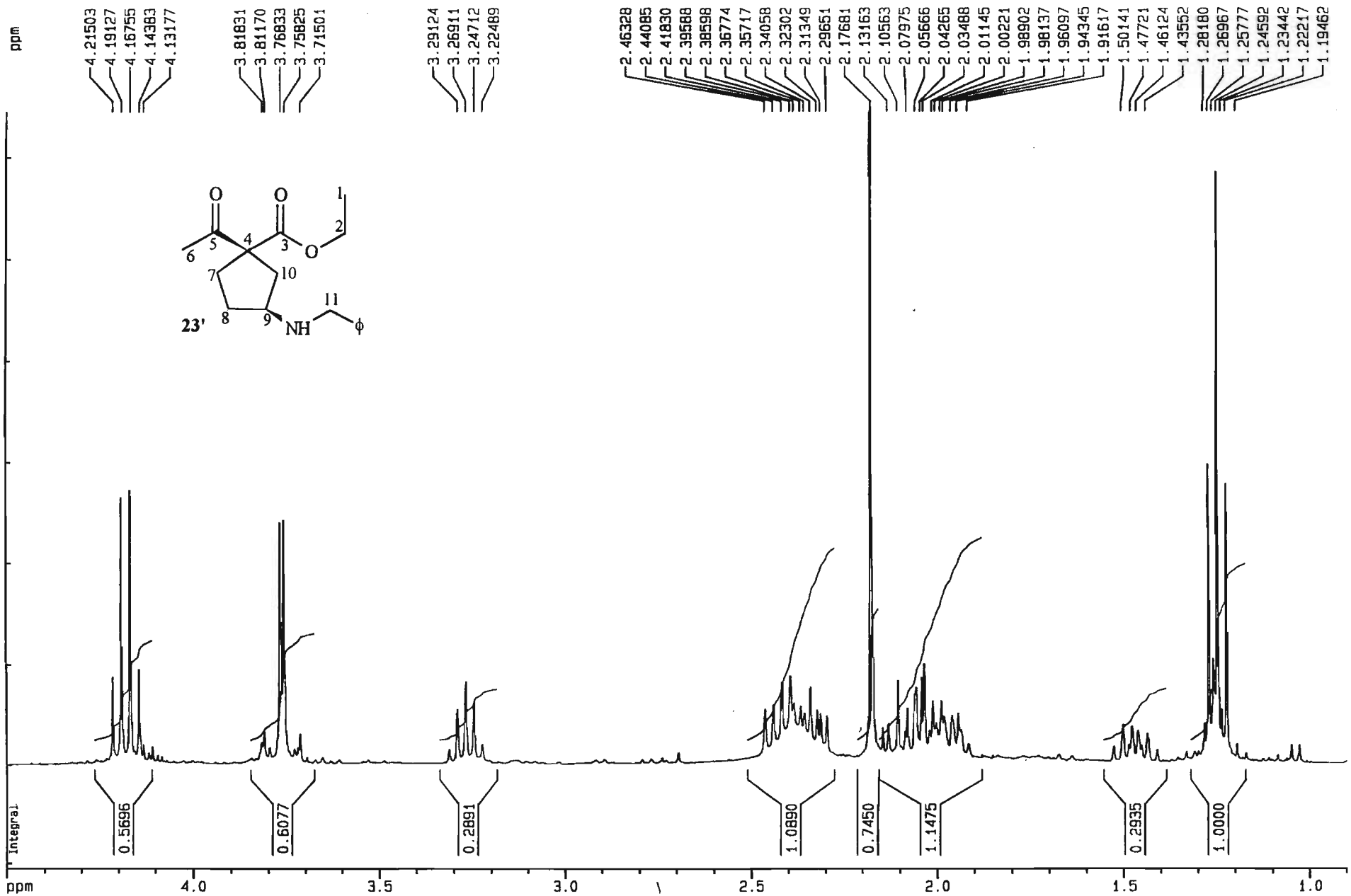
ESPECTRO DE CORRELAÇÃO RMN - COSY ^1H-^1H (Bruker AC-300, $CDCl_3$) DE **22'**



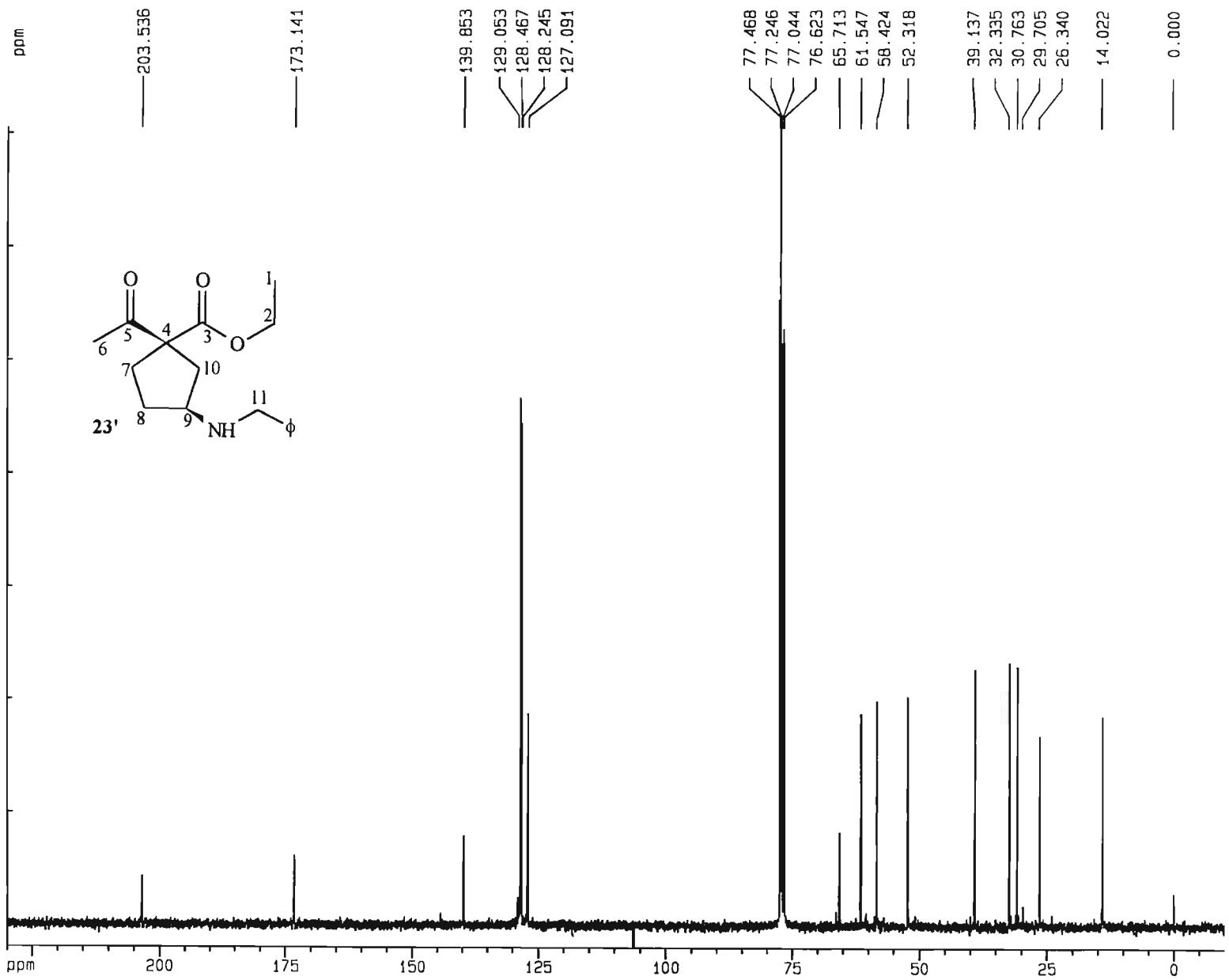
ESPECTRO DE CORRELAÇÃO RMN - XHCOOR ^{13}C-^{1}H (Bruker AC-300, $CDCl_3$) DE **22'**



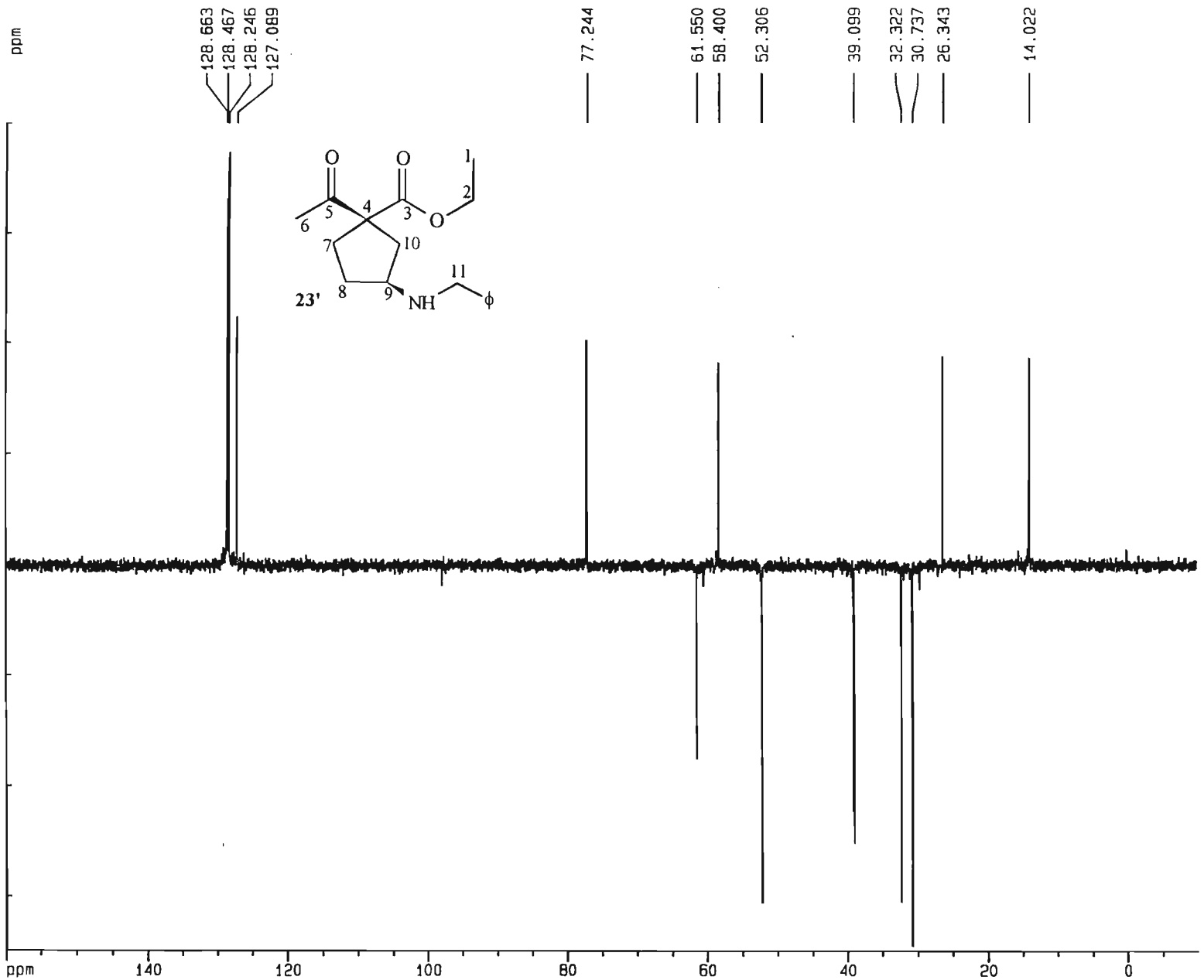
ESPECTRO DE RMN-^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) DE **23'**



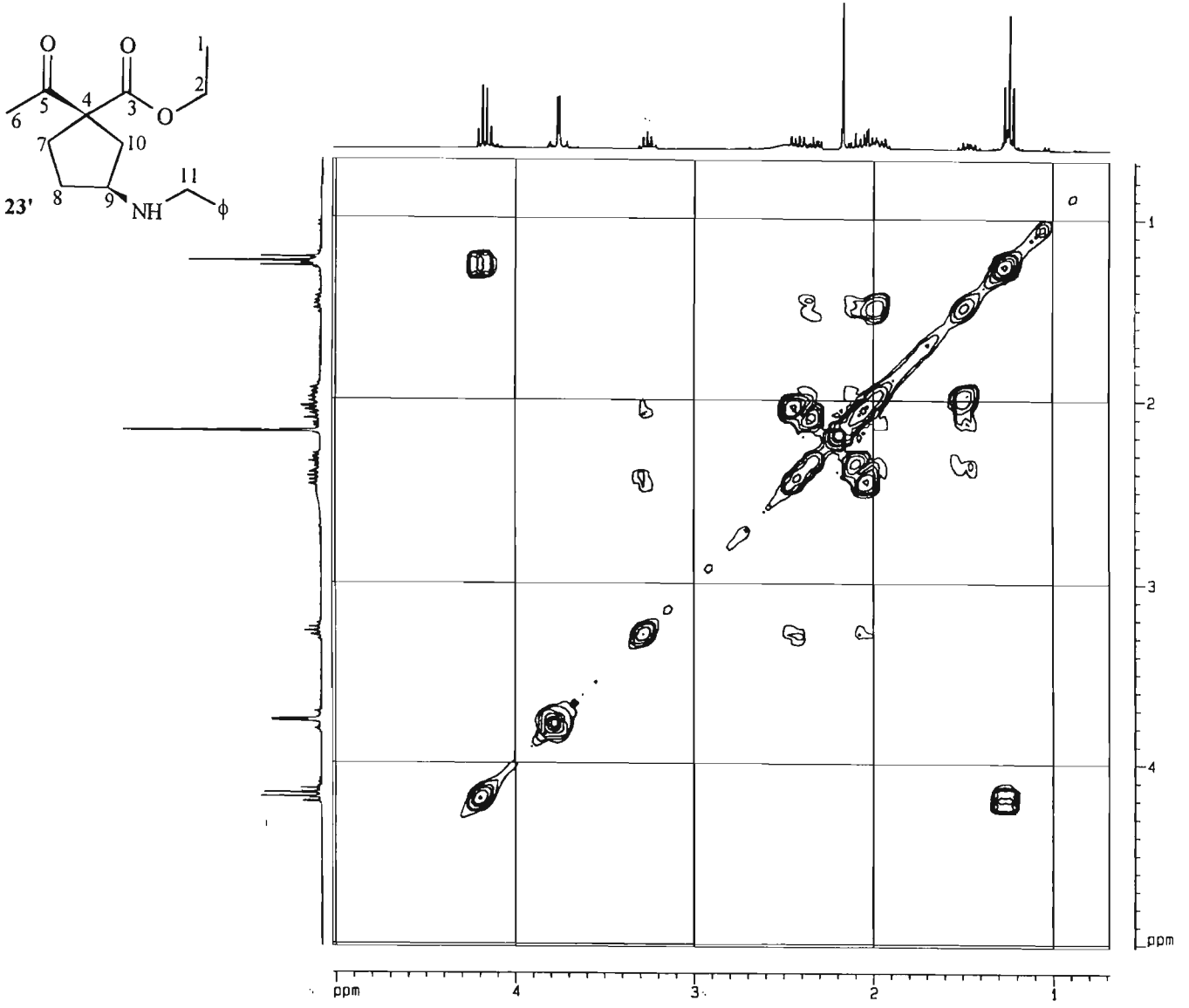
ESPECTRO DE RMN-^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) DE **23'** (AMPLIAÇÃO)



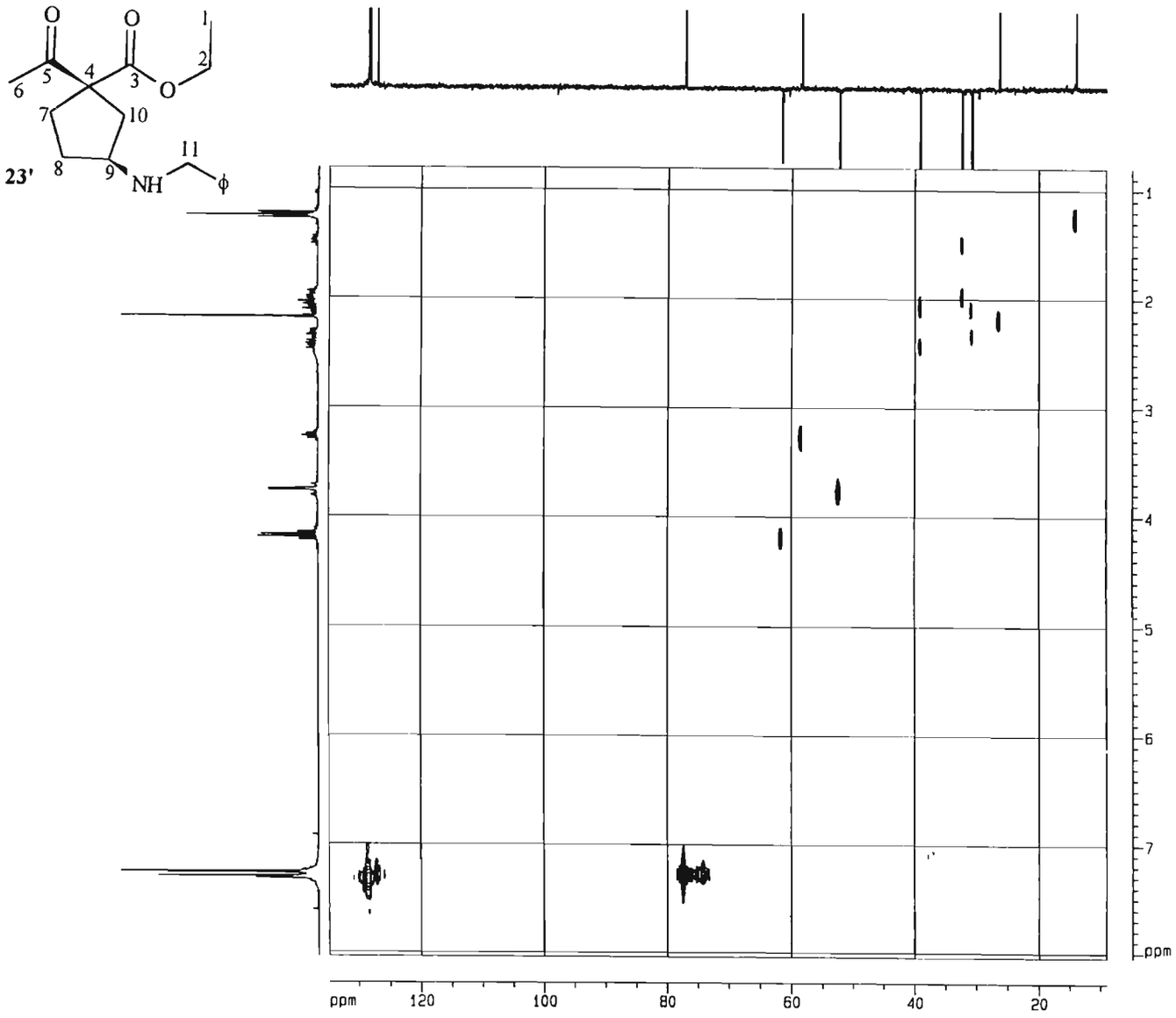
ESPECTRO DE RMN-^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) DE **23'**



ESPECTRO DE RMN-^{13}C, DEPT-135 (75 MHz, $CDCl_3$) DE **23'**



ESPECTRO DE CORRELAÇÃO RMN - COSY ^{1}H-^{1}H (Bruker AC-300, $CDCl_3$) DE **23'** (AMPL.)



ESPECTRO DE CORRELAÇÃO RMN - XHCOOR ^{13}C-^{1}H (Bruker AC-300, $CDCl_3$) DE **23'**

4) CONCLUSÃO

O reestudo das reações de iodociclização de N-benzil-β-enaminoésteres, iniciadas por Oliveira[35], teve resultados bastante positivos, uma vez que foram ampliados os exemplos já estudados. Os produtos de desidroiodação promovida por base foram obtidos dentro da expectativa para um mecanismo de reação E_2.

No entanto, os resultados relativos à obtenção de anéis nitrogenados de 6 membros nos surpreenderam, pois nenhum deles havia sido previsto. Na tentativa de ciclizar o composto **12**, obteve-se a enaminolactona **18'**, uma butenolida dissubstituída. Mesmo a iodociclização de **11** era inesperada, visto que um trabalho preliminar indicava a impossibilidade da obtenção desse tipo de anel por essa reação[36]. O produto obtido (composto **17**), por sua vez, não sofreu desidroiodação com a base utilizada (DBU), que foi então substituída por trietilamina, gerando o ciclopentano trissubstituído **23'**, com estereoquímica definida, através de uma substituição nucleofílica interna. Esse resultado se repetiu na ausência de base.

A obtenção do composto **23'** conduziu a um interessante estudo sobre a desidroiodação de iodo-β-enaminoésteres na ausência de base, que levou à obtenção de dois outros produtos, os compostos **21'** e **22'**, para os quais o mecanismo de reação envolvido deve ser tipo E_1.

Os resultados obtidos em nosso trabalho abrem novos campos para o estudo da reatividade de sistemas β-enaminocarbonílicos e de seus respectivos produtos de iodociclização, o que deverá ser explorado em estudos posteriores.

5) PARTE EXPERIMENTAL

5.1) MATERIAIS E MÉTODOS

Todos os solventes e reagentes comerciais utilizados foram previamente secados e purificados antes do uso, segundos os padrões estabelecidos pela literatura[44].

As soluções orgânicas foram concentradas em evaporador rotatório operando à pressão reduzida.

As purificações em coluna foram efetuadas utilizando-se sílica sel 60 (70-230 mesh) de procedência Merck ou alumina neutra de procedência Fluka.

Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho Electrothermal 9100 e não foram corrigidos.

As análises de pureza foram realizadas por cromatografia gasosa, em um equipamento HP 6890 Series GC System.

5.2) PREPARAÇÃO DOS ALQUENIL-β-CETOÉSTERES 1 a 6

5.2.1) 2-ACETIL-4-PENTENOATO DE ETILA (1)

A um balão de duas bocas munido de um condensador de refluxo (ligado a um tubo secante), agitação magnética e um banho de óleo, adicionaram-se 25 mL de etanol absoluto, seguido de 1,15 g de sódio metálico recém cortado (50 mmol). Após o sódio ter sido completamente consumido, adicionaram-se com o auxílio de uma seringa 6,5 g de acetoacetato de etila (50 mmol). Aqueceu-se a mistura sob agitação até refluxo do solvente e em seguida adicionaram-se com o auxílio de uma seringa 6,7 g de brometo de alila (55 mmol), permanecendo o sistema em refluxo até consumo máximo do substrato. Ao resfriar a mistura reacional o brometo de sódio formado precipitou e foi filtrado e lavado com etanol absoluto. O solvente foi então evaporado e o resíduo foi diluído em acetato de etila, filtrado e evaporado novamente e o resíduo destilado à pressão reduzida.

O acompanhamento da reação pôde ser feito por cromatografia gasosa.

Rendimento: 6,4 g (75%)

PE = não registrado (Lit. 50°C / 0,15 mmHg)[36]

5.2.2) 3-OXO-6-HEPTENOATO DE ETILA (2)

A um balão contendo 0,26 g de NaH (11 mmol) sob atmosfera de N_2 e banho de gelo, foi adicionado THF seco. Em seguida adicionou-se lentamente 1,4 g de acetoacetato de etila (11 mmol), com o auxílio de uma seringa. Formou-se uma suspensão branca que foi agitada a 0°C por 10 minutos. A esta suspensão foram adicionados aos poucos 5,3 mL de ^{n}BuLi 2,5 M em hexano (13,2 mmol) e a solução laranja do diânion formado foi agitada por mais 10 minutos. A seguir, adicionou-se 1,46 g de brometo de alila (12,1 mmol) em 25 mL de THF seco. Deixou-se a mistura em agitação por mais 15 minutos, à temperatura ambiente. A reação foi então interrompida pela adição de solução saturada de cloreto de amônio até se atingir pH neutro. A fase aquosa foi extraída com éter etílico e os extratos orgânicos foram combinados e extraídos com solução saturada de cloreto de sódio, secos com sulfato de magnésio anidro e filtrados. Após evaporação do solvente o produto foi purificado por destilação à pressão reduzida.

Rendimento: 1,46 g (78%)

PE = 65°C / 0,6 mmHg (Lit. 60°C / 0,25mmHg)[36]

5.2.3) PREPARAÇÃO DO 3-BROMOCICLOEXENO

N-Bromosuccinimida (80 mmol; 14,3 g) recristalizada de água na proporção de 1(NBS):10(água), foi misturada a 41 mL (33 g) de cicloexeno recém destilado de sódio (0,4 mol) e 60 mL de tetracloreto de carbono em um balão de duas bocas munido de agitação magnética e

condensador de refluxo, sob atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi refluxada por uma noite, quando houve a precipitação da succinimida. O produto foi filtrado e tetracloreto de carbono e cicloexeno residual foram separados por destilação. O resíduo de destilação foi então submetido à destilação sob pressão reduzida.

Rendimento: 9,78 g (76%)

PE = não registrado (Lit. 29°C / 0,23 mmHg)[35]

5.2.4) 2-ACETIL-2-(CICLO-HEX-2'-ENIL)-ACETATO DE ETILA (3)

Procedimento idêntico àquele do composto **1**, salvo a utilização de 3-bromocicloexeno (22 mmol; 3,54 g) como agente alquilante e dos valores de massa dos reagentes utilizados: álcool etílico absoluto (10 mL), sódio metálico (20 mmol; 0,46 g) e acetoacetato de etila (20 mmol; 2,6 g).

Rendimento: 2,9 g (68%)

PE = não registrado (Lit. 112°C / 0,1 mmHg)[35]

5.2.5) 3-OXO-4-(CICLO-HEX-2'-ENIL)-BUTANOATO DE ETILA (4)

Procedimento idêntico àquele do composto **2**, salvo a utilização do 3-bromocicloexeno (12,1 mmol; 1,95 g) como agente alquilante.

Rendimento: 1,73 g (75%)

PE = 88-89°C / 0,25 mmHg (Lit. 82 °C / 0,2 mmHg)[35]

5.2.6) 2-ACETIL-5-HEXENOATO DE ETILA (5)

Procedimento idêntico àquele do composto **1**, salvo a utilização de brometo de homoalila (22 mmol; 3,54 g) como agente alquilante e dos valores de massa dos reagentes utilizados: álcool etílico absoluto (10 mL), sódio metálico (20 mmol; 0,46 g) e acetoacetato de etila (20 mmol; 2,6g).

Rendimento: 2,9 g (68%)

PE = 65°C / 0,75 mmHg (Lit. - ?)

5.2.7) 3-OXO-7-OCTENOATO DE ETILA (6)

Procedimento idêntico àquele do composto **2**, salvo a utilização de brometo de homoalila (12,1 mmol; 1,95 g) como agente alquilante.

Rendimento: 1,73 g (75%)

PE = 76°C / 0,85 mmHg (Lit. - ?)

5.3) PREPARAÇÃO DOS β-ENAMINOÉSTERES 7 A 12 - PROCEDIMENTO GERAL

A uma solução do composto β-dicarbonílico α ou γ-alquilado (5 mmol) e benzilamina (12,5 mmol; 1,34 g) foi adicionada, sob agitação magnética constante, alumina neutra (2 g), previamente seca em estufa. A suspensão resultante foi agitada à temperatura de 70°C, até consumo máximo do substrato. A mistura reacional foi então diluída em diclorometano e a fase sólida foi filtrada e lavada com o mesmo solvente. Após evaporação do solvente o produto foi destilado à pressão reduzida fornecendo o β-enaminoéster correspondente.

A reação pôde ser acompanhada por cromatografia gasosa.

5.3.1) 3-(N-BENZILAMINO)-2-ALIL-2-BUTENOATO DE ETILA (7)

A partir de 0,85 g de **1**, em 17 horas, segundo procedimento geral.

Rendimento: 0,74 g (57%)

PE = 230°C / 0,8 mmHg (Lit. 130°C / 0,15 mmHg)[35]

5.3.2) 3-(N-BENZILAMINO)-2,6-HEPTADIENOATO DE ETILA (8)

A partir de 0,85 g de **2**, em 15 horas, segundo procedimento geral.

Rendimento: 0,81g (62,5%)

PE = não registrado (Lit. 108°C / 0,07 mmHg)[35]

5.3.3) 3-(N-BENZILAMINO)-2-(CICLOHEX-2'-ENIL)-2-BUTENOATO DE ETILA (9)

A partir de 1,05 g de **3**, em 17 horas, segundo procedimento geral.

Rendimento: 0,76 g (50,5%)

PE = não registrado (Lit. 185°C / 0,11 mmHg)[35]

5.3.4) 3-(N-BENZILAMINO)-4-(CICLOHEX-2'-ENIL)-2-BUTENOATO DE ETILA (10)

A partir de 1,05 g de **4**, em 12 horas, segundo procedimento geral.

Rendimento: 0,86 g (57,7%)

PE = 222°C / 0,70 mmHg (Lit. 175°C / 0,30 mmHg)[35]

5.3.5) 3-(N-BENZILAMINO)-2-HOMOALIL-2-BUTENOATO DE ETILA (11)

A partir de 0,90 g de **5**, em 17 horas, segundo procedimento geral.

Rendimento: 0,74 g (57%)

PE = 150°C / 0,15 mmHg (Lit. - ?)

5.3.6) 3-(N-BENZILAMINO)-2,6-OCTADIENOATO DE ETILA - (12)

A partir de 0,90 g de **5**, em 15 horas, segundo procedimento geral.

Rendimento: 0,81g (62,5%)

PE = 186°C / 0,125 mmHg (Lit. - ?)

5.4) PREPARAÇÃO DOS IODO-β-ENAMINOÉSTERES CÍCLICOS 13 A 17 - PROCEDIMENTO GERAL

Em um balão de 15 mL munido de um tubo secante, foi adicionado 1 mmol de alquenil-β-enaminoéster (**7**, **8**, **9**, **10**), 15 mL de diclorometano, 0,09 g de $NaHCO_3$ (1,1 mmol), 1,0 g de Al_2O_3 neutra (previamente seca em estufa) e 0,3 g de I_2 (1,1 mmol). Em seguida agitou-se a mistura reacional à temperatura ambiente até consumo máximo do substrato. À mistura reacional foi então combinado acetato de etila ou éter e a fase sólida foi separada por filtração e lavada com acetato de etila ou éter. Seguiu-se extração com solução saturada de tiossulfato de sódio para remoção de I_2 residual. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila, e os extratos orgânicos foram combinados. A solução foi extraída com solução saturada de tiossulfato de sódio, seca em sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada. O resíduo foi dissolvido em etanol ou pentano, seguido de resfriamento da solução para cristalização do produto.

O acompanhamento da reação foi feito por cromatografia em camada delgada, pois os iodo-β-enaminoésteres decompõem-se no cromatógrafo a gás.

5.4.1) 1-BENZIL-2-METIL-3-CARBETOXI-5-IODOMETIL-4,5-DIIDROPIRROL (13)

A partir de 0,26 g de **7**, em 4 horas, segundo procedimento geral.

Esse composto não pôde ser cristalizado nos sistemas de solvente descritos. A purificação foi então feita por cromatografia em coluna de alumina, ultilizando solução de hexano / acetato de etila na proporção 4:1.

Rendimento: 58%

PF = óleo

5.4.2) 1-BENZIL-(E)-2-CARBETOXIMETILENO-5-IODOMETIL-PIRROLIDINA (14)

A partir de 0,26 g de **8**, em 4 horas, segundo procedimento geral.

Rendimento: 44%

PF = 83-84°C (Lit. 83-84°C)[35]

5.4.3) 1-BENZIL-2-METIL-3-CARBETOXI-7-IODO-4,5,6,7,3A,7A-HEXAIDROINDOL (15)

A partir de 0,30 g de **9**, em 6 horas, segundo procedimento geral.

Rendimento: 52%

PF = 110-111°C (Lit. 89-90°C)[35]

5.4.4) 1-BENZIL-(E)-2-CARBETOXIMETILENO-7-IODO-2,3,4,5,6,7,3A,7A-OCTAIDRO INDOL (16)

A partir de 0,90 g de **10**, em 6 horas, segundo procedimento geral.

Rendimento: 66%

PF = 93-94°C

5.4.5) 1-BENZIL-2-METIL-3-CARBETOXI-6-IODOMETIL-4,5,6,1-TETRAIDROPIRIDINA (17)

A partir de 0,27 g de **11**, em 4 horas, segundo procedimento geral.

Rendimento: 51%

PF = 96-97°C

5.5) PREPARAÇÃO DE 4-BENZILAMINO-5-(3-BUTENIL)-5-(H)-FURAN-2-ONA (18')

Em um balão de 15 mL munido de um tubo secante, foram adicionados 0,27 g do β-enaminoéster **11** (1mmol), 15 mL de acetonitrila, 0,09 g de piridina (2,0 mmol), 1,0 g de Al_2O_3 neutra (previamente seca em estufa) e 0,3g de I_2 (1,1 mmol). Em seguida agitou-se a mistura reacional em refluxo do solvente por 24 horas. A mistura reacional foi filtrada e concentrada, sendo o resíduo solubilizado em acetato de etila ou éter. Seguiu-se extração com solução saturada de tiossulfato de sódio para remoção de I_2 residual. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila, os extratos orgânicos reunidos e secos em sulfato de magnésio anidro. A solução foi filtrada e concentrada e o produto bruto foi purificado por eluição gradiente em coluna de alumina neutra (eluente hexano:acetato de etila, na proporção 9:1 até acetato puro, seguido de mistura diclorometano:metanol 99:1, quando o produto eluiu).

Rendimento: 18%

PF = óleo

5.6) PREPARAÇÃO DOS COMPOSTOS DESIDROIODADOS 19, 20, 21, 22 - PROCEDIMENTO GERAL

A um balão de 15 mL, munido de um condensador de refluxo e tubo secante, adicionou-se 0,6 mmol de iodo-β-enaminoéster cíclico (**13**, **14**, **15**, **16**) e 5 mL de tolueno. Em seguida adicionou-se 0,19 g de DBU (1,2 mmol) e agitou-se a mistura sob refluxo até consumo máximo do substrato. A mistura foi então filtrada, o solvente evaporado e o resíduo purificado em coluna de sílica gel, utilizando-se como eluente a mistura hexano / acetato de etila na proporção 4:1.

A reação pôde ser acompanhada por cromatografia gasosa.

5.6.1) 1-BENZIL-2,5-DIMETIL-3-CARBETOXI-PIRROL (19)

A partir de 0,23 g de **13**, em 16 horas, segundo procedimento geral.

Rendimento: 93%

P.F. = óleo

5.6.2) 1-BENZIL-5-METIL-2-CARBETOXI-METIL-PIRROL (20)

A partir de 0,26 g de **14**, em 4 horas, segundo procedimento geral.

Rendimento: 98.6%

P.F. = óleo

5.6.3) 1-BENZIL-2-METIL-3-CARBETOXI-4,5-3A,7A-TETRAIDROINDOL (21)

A partir de 0,23 g de **15**, em 4 horas, segundo procedimento geral.

Rendimento: 75%

P.F. = óleo

5.6.4) 1-BENZIL-(E)-2-CARBETOXIMETILENO-2,3-4,5-3A,7A-HEXAHIDROINDOL (22)

A partir de 0,26 g de **16**, em 22 horas, segundo procedimento geral.

Rendimento: 93%

P.F. = óleo

5.7) PREPARAÇÃO DOS COMPOSTOS 21', 22' E 23' - PROCEDIMENTO GERAL

A um balão de 15 mL, munido de um condensador de refluxo e tubo secante, adicionou-se 0,6 mmol de iodo-β-enaminoéster cíclico (**15**, **16**, **17**) e 5 mL de tolueno. Em seguida agitou-se a mistura em refluxo até consumo máximo do substrato. O solvente foi então evaporado e o resíduo diluído em acetato de etila e extraído com soluções saturadas de bicarbonato de sódio, tiossulfato de sódio e cloreto de sódio, nessa sequência. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila e os extratos orgânicos foram reunidos e secos com sulfato de magnésio anidro. A solução foi filtrada e concentrada, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel, por eluição gradiente de mistura hexano / acetato de etila (99:1 até 3:1).

5.7.1) 1-BENZIL-2-METIL-3-CARBETOXI-4,5,6,7-TETRAIDROINDOL (21')

A partir de 0,26 g de **15**, em 2 horas, segundo procedimento geral.

Rendimento: 95% do material bruto com 95% de pureza cromatográfica*

P.F. = óleo

* no caso, o material foi de difícil purificação.

5.7.2) 1-BENZIL-(E)-2-CARBETOXIMETIL-4,5,6,7-TETRAHIDROINDOL (22')

A partir de 0,26 g de **16**, em 6 horas, segundo procedimento geral.

Rendimento: 95% de material bruto com 75% de pureza cromatográfica[+].

P.F. = óleo

5.7.3) 1-α-ACETIL-3-α-BENZILAMINO-1-CARBETOXI-CICLOPENTANO (23')

A partir de 0,24 g de **17**, em 24 horas, segundo procedimento geral.

Rendimento: 79%

P.F. = óleo

[+] no caso o material foi de difícil purificação.

7) REFERÊNCIAS

1. Fasseur, D. *et al J. Heterocyclic Chem.*, **31**, 829 (1994);
2. G. Bartoli, M. Bosco, R. Dalpozzo, A. De Nino, G. Palmieri; *Tetrahedron*, **50**, 9831 (1994);
3. Paulvannan, K.; Stille, J. *J. Org. Chem.*, **59**, 1613 (1994);
4. Ferraz, H.M.C.; de Oliveira, E.O.; Payret-Arrúa, M.E.; Brandt, C.A. *J. Org. Chem.*, **60**, 7357 (1995);
5. Jackson, W.; Ley, S.; Morton, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1028 (1980);
6. Jackson, W.; Ley, S.; Whittle, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1173 (1980);
7. Ley, S.; Lygo, B.; Molines, H.; Morton, J. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1251 (1982);
8. Brussani, G.; Ley, S.; Wright, J.; Williams, D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 303 (1986);
9. Tiecco, M.; Testaferri, L.; Tingoli, M.; Bartoli, D.; Balducci, R. *J. Org. Chem.*, **55**, 429 (1990);
10. Antonioletti, S.; Bonadies, F.; Scettri, A. *Tetrahedron Lett.*, **29**, 4987 (1988)
11. Ferraz, H.M.C.; Brocksom, T.; Pinto, A.; Abla, M.; Zocher, D. *Tetrahedron Lett.*, **27**, 811 (1986);
12. Comasseto, J.V.; Ferraz, H.M.C.; Petragnani, N.; Brandt, C.A. *Tetrahedron Lett.*, **28**, 5611 (1987);
13. Bergman, J.; Engman, L. *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 5196 (1981);
14. Ferraz, H.M.C.; Ribeiro, C. *Synth. Commun.*, **22**, 399 (1992);
15. Campos, M.M.; Petragnani, N. *Tetrahedron*, **18**, 521 (1962);

16. Petragnani, N.; Comasseto, J.V. *Synth. Commun.*, **13**, 889 (1983);
17. Wilson, S.; Sawicki, R.; Huffman, J. *J. Org. Chem.*, **46**, 3887 (1981);
18. Williams, D.; Brown, D.; Benbow, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 1923 (1989);
19. Rajendra, G.; Miller, M. *Tetrahedron Lett.*, **26**, 5385 (1985);
20. Toshimitsu, A.; Terao, K.; Uemura, S. *J. Org. Chem.*, **51**, 1724 (1986);
21. Ambuhl, J. *et al. J. Organomet. Chem.*, **181**, 255 (1979);
22. Moriyama, Y.; Doan-Huynh, D.; Monneret, C.; Khuong-Huu, Q. *Tetrahedron Lett.*, **18**, 825 (1977);
23. Ferraz, H.M.C.; Comasseto, J.V.; Borba, E.; Brandt, C.A. *Química Nova*, **15**, 298 (1992);
24. Campos, M.M.; Petragnani, N. *Chem. Ber.*, **93**, 317 (1960);
25. Ranganathan, S.; Ranganathan, D.; Mehrotra, A. *Tetrahedron*, **33**, 807 (1977);
26. W. Barnett, L. Needham; *J. Org. Chem.*, **40**, 2843 (1975);
27. Barton, D.; Cookson, R. *Quart. Rev.*, **10**, 44 (1956);
28. Marino, J.; Floyd, D. *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 7138 (1974);
29. van Tamelen, E.; Shamma, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **59**, 407 (1937);
30. Chamberlein, A.R.; Mulholland Jr., R.; Kahn, S.; Hehre, W. *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 672 (1987);
31. Inoue, T.; Kitagawa, O.; Oda, Y.; Taguchi, T. *J. Org. Chem.*, **61**, 8256 (1996);
32. Baldwin, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **18**, 734 (1976);
33. Sano, M.K. tese de doutoramento em andamento (resultados não publicados);

34. Payret-Arrúa, M.E. "Estudos visando à síntese de heterociclos oxigenados e nitrogenados através de ciclizações eletrofílicas", Tese de Doutoramento, IQ-USP, 1996;
35. Oliveira, E.O. "Síntese e ciclização de α- e γ-alquenil-β-enaminoésteres", Dissertação de Mestrado, IQ-USP, 1995;
36. Ellensohn, R.M. "Síntese de β-enaminoésteres cíclicos", Dissertação de Mestrado, IQ-USP, 1996;
37. Bartoli, G.; Bosco, M.; Cimarelli, C.; Dalpozzo, R.; Palmieri, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 2095 (1992);
38. Luly, J.; Rapoport, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 2859 (1983);
39. Peterson, J.; Fels, G.; Rapoport, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 4539 (1984);
40. Marvel, C.; Hager, F. *Org. Synth. Coll. I*, 248 (1948);
41. Huckin, S.; Weiler, L. *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 1082 (1974);
42. Braibante, M.; Braibante, H.; S. Salvatore, *Química Nova*, **13**, 67 (1990);
43. Baraldi, P.G.; Simoni, D.; Manfredini, S. *Synthesis*, 902 (1983);
44. Perrin, D.; Armarego, W.; Perrin, D. *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press, second ed. (1985).