UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

INSTITUTO DE QUÍMICA

APLICAÇÕES SINTÉTICAS DE β -ENAMINO ÉSTERES

Fernando Luiz Cardoso Pereira

Tese de Doutorado

Orientador: Helena Maria Carvalho Ferraz

SÃO PAULO

JUNHO / 2002

"Aplicações Sintéticas de β -Enamino Ésteres"

*FERNANDO LUIZ CARDOSO
PEREIRA*

Tese de Doutorado submetida ao Instituto de Química da Universidade de São Paulo como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Doutor em Química – Área: Química Orgânica.

Aprovado por:

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

Prof. Dr. CLÁUDIO DI VITTA
IQ – USP

Prof. Dr. RONALDO ALOISE PILLI
IQ – UNICAMP

Prof. Dr. FERNANDO ANTÔNIO SANTOS COELHO
IQ – UNICAMP

Prof. Dr. HÉLIO ALEXANDRE STEFANI
FCF – USP

SÃO PAULO
05 DE JULHO 2002.

...sou eu ante a porta -
que porta não é mais um outro; o que vem fazer uma porta aqui são
as últimas palavras - as verdadeiras, últimas! ouçam os murmúrios -
vão ser os murmúrios, conheço isso - não mesmo; falam-se de
murmúrios e gritos distantes tanto quanto se pode falar - ou se fala
antes, fala-se depois; são mentiras, será o silêncio, mas que não
dura - onde se escuta, aonde se espera, que se rompe, que a voz o
rompa! talvez seja o único, não sei, não vale nada - é tudo que sei,
não sou eu - é tudo que sei; não é o meu - é o único que tive! não é
verdade, devo ter tido outro, aquele que dura - mas não durou! não
compreendo, ou seja, assim, ele dura sempre, estou nele sempre,
deixei-me ficar nele, nele me espero - não! não se espera nele, não
se escuta nele! não sei, é um sonho! talvez seja um sonho; isso me
espantaria - vou acordar! no silêncio - não adormecer mais; serei eu,
ou sonhar ainda, sonhar em silêncio! um silêncio de sonhos, cheio
de murmúrios, não sei! são palavras - não acordar nunca; não
acordar nunca - são palavras, há apenas isso; é preciso continuar, é
tudo que sei; eles vão parar - conheço isso, eu o sinto me deixando;
será o silêncio, um pequeno instante, um bom momento - ou será o
meu! aquele que dura, que não durou; que dura sempre - serei eu; é
preciso continuar, não posso continuar, é preciso continuar, vou
então continuar, é preciso dizer palavras, enquanto houver é preciso
dizê-las! até que me encontrem, até que me digam - estranho
castigo, estranha falta! é preciso continuar - isto talvez já tenha sido
feito, talvez já me tenham dito isso! talvez me tenham levado até o
umbral da minha história! ante a porta que se abre para a minha
história! isso me espantaria - se ela se abre serei eu! será o silêncio!
aí onde estou? não sei, não saberei nunca! no silêncio, não se sabe;
é preciso continuar, não posso continuar - vou continuar."

("O Inominável", Samuel Beckett)

*Dedico esta tese ao meu pai,
João Cardoso Pereira Netto, pelos
incansáveis exemplos de perseverança.*

AGRADECIMENTOS

Ao elaborar os agradecimentos desta tese, um dilúvio de nomes me vem à mente. No entanto, a relevância de um deles é predominante: o da Prof. Helena Ferraz. Devo à minha orientadora o maior agradecimento, por ter participado decisivamente na minha formação acadêmica e moral.

Esta tese também teve colaboração fundamental de colegas do grupo de pesquisa: a facção do "iodo", de forma mais direta - Elena, Myrian, Ricardo, Marta, Fernanda e Érika - e a do "tálio" - Luiz Sidney, Tiago, Andréa e Luís Rogério. Agradeço especialmente ao apoio do colega e agora docente do IQ-USP, Luiz F. da Silva Jr., que foi, acima de tudo, amigo. E também aos alunos de iniciação científica, Fátima e Takeo, pela colaboração nesta tese, e ao Joaquim e à Dona Rosa pela contribuição na análise dos dados.

Aos professores do IQ-USP e a seus grupos de pesquisa, principalmente aos da Química Orgânica (Cláudio Di Vitta, Hans Viertler, João P.S. Farah, João V. Comasseto, Josef W. Baader, Massuo Kato, Nicola Petraghiani e Vera Pardini, entre outros), e também aos professores Borin, Bayardo, Bechara, Ornellas, Silvia Serrano e Politi; agradeço a todos pela oportunidade de compartilhar vosso espaço.

Aos funcionários do IQ-USP (seções administrativas, central analítica, secretarias, manutenção e biblioteca) nos nomes de Cibele, Milton e Jailton, a quem agradeço por toda ajuda.

Aos amigos do IQ-USP (Cristiano, Fabiano, Rogrigo, Priscila, Natália, Highlander, Marconi, Gustavo, Leonardo, Alessandro, Zé Mauro, Erik, Cassius, Ernani, Vânia Mori, Marco Antônio) e mais especialmente aos "insetos nocivos" Laerte, PC, Makoto, Marcão, Flávio, Guilherme Menegon, Davi, Brasil, Abacaxi, Vassão, Cabelo, Zé Alberto, Greg, Mimi, Guilherme Marson, Cicinho, Luís e Tequila (Césio 137). Também aos unespianos Kênnia, Noemi, Feijão, Giancarlo, Jataí, Angélica, Emi, Luciene e Robson.

Aos amigos músicos Jimmy, Fred Barley, Roger Troyjo, Aru Jr. e Gerson Tatini (Compaccta Trio e Yessongs), Sanca, Maurício e Creck (Pedra Sobre Pedra) e Ernesto, Zé, Mário e Mané (Invaders) pelo som, e especialmente ao maestro Ailton Escobar (pelos valiosos conselhos).

À minha família (João, Ruth, Angélica, Fábio e Flávio), pela inestimável ajuda de sempre. Ao Piti e ao Antônio Basile, também pela força nos últimos meses.

E à Carol, de uma forma mais especial - com um grande carinho.

À FAPESP, pela bolsa concedida.

RESUMO

Uma série de β -enamino ésteres foi submetida a reações de iodociclicização ou lactonização mediada por iodo, fornecendo como produtos iodo- β -enamino ésteres cíclicos ou β -enamino lactonas, respectivamente.

Os iodo- β -enamino ésteres cíclicos obtidos foram submetidos a reações de desidroiodação, fornecendo os correspondentes produtos de eliminação de HI a partir de iodociclos de cinco membros, e ciclopentanos trissubstituídos, a partir de anéis de seis membros. Esta última reação ocorreu por substituição nucleofílica intramolecular, em vez da esperada reação de desidroiodação. O efeito do N-substituinte, nestas reações, foi estudado para uma série de N-alquil e N-aril derivados, fornecendo dados que possibilitaram uma melhor compreensão dos mecanismos envolvidos.

As β -enamino lactonas foram obtidas em baixos rendimentos, devido à formação de subprodutos decorrentes da poliodação do substrato, e mostraram-se resistentes à redução da dupla ligação carbono-carbono por uma série de métodos testados.

Um estudo de análise conformacional dos compostos bicíclicos nitrogenados também foi efetuado, através de dados espectroscópicos de RMN- ^1H e RMN- ^{13}C , com o auxílio de cálculos de mecânica molecular e semi-empíricos. Concluiu-se que em função do N-substituinte os biciclos adotam diferentes conformações preferenciais, o que altera significativamente seus perfis espectroscópicos.

ABSTRACT

A series of acyclic β -enamino esters was submitted to iodocyclization reactions or to iodine-mediated lactonization, leading to the corresponding cyclic iodo- β -enamino esters or β -enamino lactones.

Dehydroiodination of the five-membered ring enamino esters furnished pyrrole, tetrahydroindole and hexahydroindole derivatives, under basic or neutral conditions.

The six-membered ring enamino esters, when submitted to treatment with triethylamine, gave rise to trisubstituted cyclopentanes. This transformation occurred through an intramolecular nucleophilic substitution, instead of the expected dehydroiodination reaction.

The effect of the N-substituent in these reactions was studied for a series for N-alkyl and N-aryl derivatives.

The β -enamino lactones were obtained in poor yields, due to the poliodination of the substrates, and showed to be resistant to reduction of the carbon-carbon double bond under several conditions.

A study of conformational analysis of the bicyclic β -enamino esters was undertaken, using $^1\text{H-NMR}$ and $^{13}\text{C-NMR}$ data, molecular mechanics and semi-empirical methods. From this study, it was observed that the bicyclic compounds adopt different conformations depending upon the N-substituent.

ÍNDICE

I - INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	1
II - REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	2
1. Preparação de enaminonas	3
1.1. Condensação de compostos β -dicarbonílicos com aminas	4
1.2. Adição de aminas a compostos carbonílicos α,β -insaturados	6
1.3. Condensação entre compostos carbonílicos e funções <i>N</i> -insaturadas	9
1.3.1. Adição de ésteres a nitrilas (reação de Blaise)	9
1.3.2. Reações de substituição nucleofílica em carbono trigonal	10
1.4. Métodos diversos	12
1.4.1. Síntese de Eschenmoser	12
1.4.2. Reações tipo-Mannich	13
1.4.3. Abertura de isoxazóis	13
1.4.4. Decomposição de enamino-derivados do ácido de Meldrum	13
1.4.5. Outras reações	14
2. Preparação de β -enamino lactonas	15
2.1. Condensação de aminas com ácido tetrônico, β -alcóxi ou β -halo butenolidas	16
2.2. Adição de metalo- β -enamino ésteres a aldeídos ou cetonas	16
2.3. Lactonização de γ -hidróxi-, γ -alcóxi ou γ -cloro- β -enamino ésteres	17
2.4. Adição intramolecular de enolatos de éster a nitrilas	17
III - RESULTADOS E DISCUSSÃO	18
1. Preparação dos materiais de partida	18
2. Reações de iodociclicização	20
2.1. Introdução	20
2.2. Síntese de iodo- β -enamino ésteres cíclicos de cinco membros	24
2.3. Síntese de iodo- β -enamino ésteres cíclicos de seis membros	26
3. Reações de desidroiadação	29
3.1. Introdução	29
3.2. Desidroiadação de iodo- β -enamino ésteres e cetonas promovida por DBU	31
3.3. Desidroiadação de iodo- β -enamino ésteres na ausência de base	34
4. Síntese de ciclopentanos trissubstituídos	35

5. Síntese de β -enamino lactonas	41
5.1. Introdução	41
5.2. Estudo da lactonização de β -enamino ésteres mediada por I_2	43
5.3. Estudos visando à redução da dupla ligação carbono-carbono em β -enamino lactonas	48
6. Análise conformacional de bicíclos nitrogenados	50
6.1. Introdução	50
6.2. Atribuição dos dados espectroscópicos	53
6.3. Análise dos dados de RMN- 1H	55
6.3.1 Variação de δ para H-C ₇ , H-C ₈ e H-C ₉	56
6.3.2. Variação de J para H-C ₇ e H-C ₈	58
6.3.3 Variação de δ e J para H-C ₂ e H-C ₃ (série <i>exo</i>)	60
6.4. Cálculos de mecânica molecular e semi-empírico	61
6.4.1. Cálculos de barreira rotacional da ligação N-C(substituinte)	61
6.4.2. Cálculos de constantes de equilíbrio teóricas	67
6.4.3. Análise das distâncias de H-C ₇ , H-C ₈ e H-C ₉ a átomos do N-substituinte	68
6.4.4. Análise de ângulos diedros ϕ -H-C _{2a,9} / ϕ -H-C _{2b,9} (série <i>exo</i>)	70
6.4.5. Análise de ângulos diedros ϕ -H-C _{2a,3} e ϕ -H-C _{2b,3} (série <i>exo</i>)	73
6.4.6. Análise de ângulos de piramidalização do átomo de nitrogênio	76
6.5. Considerações finais	77
IV – CONCLUSÃO	79
V - PARTE EXPERIMENTAL	81
1. Procedimentos gerais	81
2. Preparação dos compostos 2-6 e 9-12	82
3. Preparação dos compostos 13, 14, 16-20, 27, 29-31, 33-35, 37-39, 41, 43 e 44	86
4. Preparação dos compostos 59-61, 63-65 e 67-69	93
5. Preparação dos compostos 94, 96 e 97	98
6. Preparação dos compostos 100, 103-107, 111 e 115-117	100
VI - ESPECTROS	105
VII - REFERÊNCIAS	184

I – INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Uma série de trabalhos recentes têm apontado a importância do estudo de β -enamino ésteres e cetonas cíclicas como precursoras de alcalóides (cap. I). Em vista disso, vários grupos de pesquisa estão em busca de novas metodologias para a obtenção destes compostos cíclicos. Em nosso laboratório, estudos anteriores demonstraram a viabilidade de ciclofuncionalização de alquenil- β -enamino ésteres e cetonas com iodo, analogamente à formação de éteres cíclicos a partir de compostos alquenil- β -dicarbonílicos por reação com eletrófilos de iodo, selênio e telúrio (cap. III, item 2). A posterior desidroiotação desses iodo- β -enamino ésteres e cetonas cíclicos forneceu compostos-modelo de alcalóides pirrólicos e indólicos (cap. III, item 3).

Entretanto, a desidroiotação de um iodo- β -enamino éster cíclico de seis membros não forneceu o produto esperado; em vez disso, formou-se inesperadamente um ciclopentano trissubstituído (cap. III, item 4). Além disso, a formação de um outro iodo- β -enamino éster cíclico de seis membros não ocorreu para um dos substratos testados, e a modificação das condições de reação levaram à formação também inesperada de uma β -enaminolactona (cap. III, item 5).

O objetivo deste trabalho, em função destes resultados, é estudar o escopo e os limites destes dois novos tipos de reações, a substituição nucleofílica intramolecular de iodo- β -enamino ésteres cíclicos de seis membros, e a lactonização de β -enamino ésteres mediada por iodo. A análise conformacional de iodo- β -enamino ésteres bicíclicos também tornou-se alvo de nossos estudos, no decorrer do projeto (cap. III, item 6).

II – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

O termo geral “enaminona” refere-se a qualquer composto que apresente o sistema conjugado $N=C-C=O$. Enaminonas são compostos β -enamino carbonílicos, derivados de β -dicetonas, β -ceto ésteres e outros compostos β -dicarbonílicos. Os representantes mais comuns desta classe são β -enamino cetonas e β -enamino ésteres, também chamados de amidas vinílogas e carbamatos ou uretanas vinílogos, respectivamente. As denominações gerais “ β -aminoenona”, “acilvinilamina” e “acilenamina” também são aplicadas e ocorrem eventualmente na literatura. A Figura 1 apresenta padrões estruturais de enaminonas acíclicas, carbocíclicas e heterocíclicas (funções cetona (**1**) ou éster (**2**)).

Figura 1

Figura 2

As propriedades físico-químicas das enamionas estão relacionadas com a conformação do sistema $N_a-C_b=C_c-C_d=O_e$ (Figura 2) e sua conjugação ao longo de seus 5 sítios reativos, três nucleofílicos (*a-c-e*) e dois eletrofílicos (*b-d*). A reatividade desses sítios depende da distribuição eletrônica, vinculada a um determinado padrão estrutural de substituições e à conformação adotada pelo sistema (compare as figuras 1 e 2). Assim, o centro N_a de uma β -enamino cetona deve ser menos nucleofílico que o de um β -enamino éster (devido ao efeito elétron-retirador mais acentuado da função cetona), mas pode ter sua nucleofilicidade aumentada ao se passar de um N-substituinte benzil para fenil¹. Tal propriedade de deslocamento de cargas nos centros reativos, em função desses padrões de substituição, é denominada efeito “push-pull” de elétrons, e confere às enamionas uma natureza reativa distinta dos correlatos estruturais enamina e enona.

A Figura 2 dispõe as possíveis conformações do sistema enamiona e sua respectiva nomenclatura, que pode aparecer também na forma *E-s-E-s-E* (e confômeros), quando os N-substituintes forem diferentes². A conformação *cis-s-cis*, quando possível, é estabilizada por ponte de hidrogênio em enamionas com $R^1 = H$. A reatividade também está ligada a essas conformações, como no caso de confômeros restritos *trans-s-trans* em enamionas do tipo **1d** e **2d** ($n = 1$), resistentes à redução da ligação C=C frente a uma série de reagentes^{3,4}. Já os heterociclos nitrogenados do tipo **2e**⁴ e **2f**⁵ podem adotar outras conformações, possibilitando a redução da ligação C=C.

Devido à sua estrutura bidentada e insaturada, enamionas são capazes de formar pontes de hidrogênio intramolecular^{6,7} e quelatos com Cu(II), Ni(II) e VO(II)⁸, estabilizados por ressonância. A estrutura cristal-líquida⁹ e as propriedades magnéticas¹⁰ e catalíticas¹¹ destes complexos, bem como a atividade anti-convulsivante de enamionas^{12,13}, têm sido estudadas à luz destas interações¹⁴ e do perfil espectroscópico^{2,15,16} destes compostos.

Duas revisões sobre enamionas^{17,18} e outras duas sobre enaminas (abrangendo enamionas)^{19,20} cobrem a literatura até 1993. Uma revisão mais recente sobre pirróis cita a preparação destes a partir de algumas enamionas²¹.

1. Preparação de enamionas

As revisões citadas anteriormente apresentam uma série de métodos para a construção de enamionas. Destacaremos aqui aqueles que se mantêm mais utilizados (aperfeiçoados ou não), além de novos métodos encontrados na literatura desde de 1993. Será dado destaque especial aos métodos relacionados com o trabalho desenvolvido na presente tese, não se tratando, portanto, de uma revisão exaustiva da literatura.

1.1. Condensação de compostos β -dicarbonílicos com aminas

O método mais comum de preparação de enaminonas é a condensação de compostos β -dicarbonílicos com aminas primárias ou secundárias, em refluxo de benzeno ou tolueno, com remoção azeotrópica de água²². Adaptações relacionadas envolvem o uso alternativo de acetatos de aminas voláteis ou amônia²³, o emprego de catalisadores ácidos, como o ácido ascórbico²⁴ e a utilização de derivados carbonílicos mais reativos, como ésteres ou cloretos de ácido vinílicos (no caso de aminas pouco básicas)²⁵, usando acetonitrila como solvente quando a amina estiver na forma de cloridrato²⁶.

A condensação em refluxo de benzeno ou tolueno ainda hoje é utilizada na preparação de enaminonas²⁷. Adaptações recentes deste método envolvem o uso de peneira molecular 4Å^{28,29} e de catalisadores como $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ²⁹, TsOH ^{30,31,32,33} e TMSTf ³⁴ (Esquema 1). Enamido ésteres podem ser obtidos por condensação em benzeno/ TsOH ³⁵.

Esquema 1 – Preparação de enaminonas por condensação em solvente aromático

A condensação de aminas com compostos β -dicarbonílicos tem sido feita também em outros solventes, como Et₂O (na presença de TiCl₄)³⁶, DMF (na presença de TMOF)^{37,38}, THF³⁹, MeOH⁴⁰, MeCN² e até mesmo H₂O⁴¹ (Esquema 2).

Esquema 2 - Preparação de enamionas por condensação em outros solventes

Enaminonas também têm sido preparadas na ausência de solvente, pela simples mistura dos reagentes (reações em estado sólido)⁴², ou em suporte sólido (Al_2O_3 ^{1,43}, Montmorillonita K-10⁴⁴) ou tubo selado¹⁵ (Esquema 3).

Esquema 3 – Preparação de enaminonas por condensação na ausência de solvente

1.2. Adição de aminas a compostos carbonílicos α,β -insaturados

Reações do tipo adição de Michael podem ocorrer entre aminas e compostos acetileno-, aleno- ou etileno-carbonílicos (Figura 3). Tanto a adição à tripla ligação como ao aleno fornecem diretamente a enaminona; no caso de enonas, a ligação $\text{C}=\text{C}$ deve ser regenerada após a adição da amina.

Figura 3

Métodos citados em revisões anteriores englobam a adição de aminas a acetileno-ésteres ou cetonas^{45,46,47} e a trimetil silil etinil cetonas⁴⁸. A adição de trifenilsilil acetileno de lítio a amidas leva à formação de enaminonas, pela subsequente adição do amideto de lítio à acetilenocetona, ambos formados na reação⁴⁹. Adição de arilaminas a enonas não-funcionalizadas produz enaminonas em rendimentos moderados, quando catalisada por $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ na presença de benzoquinona e cloreto de lítio^{50,51}. Quando funcionalizadas com um grupo de partida (Figura 4), enonas podem reagir com aminas pouco básicas por deslocamento, para formar a respectiva enaminona^{25,26,52}. Aplicações e variantes mais recentes desses métodos são descritas a seguir.

Figura 4

A adição de aminas a acetileno-²⁴ ou aleno-ésteres⁵³ produz enaminonas em bons rendimentos, mas é restrita a poucos exemplos na literatura (Esquema 4). A aminação de β -enol-fluorocetonas ocorre quantitativamente⁵⁴ (Esquema 5).

Esquema 4

Esquema 5

Iodo-acrilatos podem gerar enaminonas por reação com aminas secundárias e terciárias, em ótimos rendimentos⁵⁵. Enonas sulfonil⁵⁶ ou triclorometil⁵⁷ substituídas surgem como substratos inusitados na preparação de enaminonas (Esquema 6). Outro caso interessante se refere à transaminação intramolecular de enamino ésteres⁵⁸, onde o

grupo de partida pode ficar retido ou não no produto, dependendo da estrutura do substrato (Esquema 7).

Esquema 6

Esquema 7

A adição de anilina a um derivado glicosídico da 4-hidróxi-butenolida ocorre, curiosamente, em seu carbono α , sendo orientada portanto pelo pseudo-acetal. A enaminona é formada pela hidrólise do pseudo-cetal com eliminação subsequente de ácido fórmico⁵⁹.

Esquema 8

Enaminonas podem ser preparadas a partir de aril enonas não funcionalizadas de duas formas distintas: pela adição de metoxiamina à chalcona⁶⁰, que possibilita a eliminação de MeOH do produto desta reação, e pela mediação de triacetato de tálio na

adição da anilina ao ácido cinâmico⁶¹, em dioxano. O emprego deste sal de tálio desponta como uma variante não catalítica do uso de $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ neste tipo de reação, curiosamente publicado em uma revista de tecnologia ambiental.

Esquema 9

1.3. Condensação entre compostos carbonílicos e funções *N*-insaturadas

A construção de enaminonas pode ser efetuada pela condensação entre sistemas carbonílicos (aldeídos, cetonas ou derivados de ácido) e compostos aza-insaturados (nitrilas, iminas ou derivados de imidas), pela formação de uma ligação C-C. Um destes compostos deverá conter hidrogênios ácidos, para que atue como nucleófilo no ataque ao outro composto. Dependendo da natureza deste último, a reação poderá ser de adição (no caso de nitrilas) ou de substituição nucleofílica a carbono trigonal (outros exemplos).

1.3.1. Adição de ésteres a nitrilas (reação de Blaise)

Enamino ésteres podem ser preparadas por reação de Blaise⁶² entre nitrilas e α -bromo ésteres, na presença de zinco. Os baixos rendimentos (devido a reações paralelas) e o escopo limitado obscureceram este método por mais de 80 anos, quando a reação foi finalmente reestudada e viabilizada por ligeiras modificações no protocolo, fornecendo enamino ésteres em até ótimos rendimentos⁶³. A adição a nitrilas também pôde ser efetuada por uso do magnésio-enolato de ésteres, após tentativas infrutíferas de adição *via* enolatos de lítio⁶⁴. Uma versão mais recente da reação de Blaise envolve a sonicação dos reagentes com ZnO e subsequente tratamento com K_2CO_3 (aq), com rendimentos de médios a bons⁶⁵ (Esquema 10).

Esquema 10

1.3.2. Reações de substituição nucleofílica em carbono trigonal

A substituição nucleofílica em carbono trigonal pode gerar enaminoas por três tipos de reação, dependendo dos reagentes: a) acetilação de enaminas; b) acetilação de aza-enolatos e c) imidoilação de enolatos.

a) Acetilação de enaminas - Enaminas terciárias podem atuar como nucleófilos frente a cloretos de acila (na presença de Et₃N)⁶⁶ ou ésteres (por condensação intramolecular)⁶⁷, formando enamino cetonas. Um método mais recente leva à formação de β-enamino-α'-trifluorocetonas pelo uso de um acetato de piridínio⁶⁸, como descrito no Esquema 11. Iminas também foram acetiladas por fluoretos de perfluoroalcanoíla⁶⁹ ou *N,N*-carbonildiimidazol⁷⁰.

Esquema 11

b) Acetilação de aza-enolatos - Trata-se de uma reação que vem ganhando destaque ao longo dos anos, mas não é citada em revisões anteriores. Enaminas secundárias podem formar aza-enolatos de lítio por tratamento com *n*-BuLi^{71,72} ou LDA^{73,74}, efetuando substituição nucleofílica em ésteres⁷¹⁻⁷⁵, cloretos de ácido⁷¹ e em acetilacetona⁷¹ (por deslocamento de acetona). Outros substratos como benzotriazolilcetonas⁷⁶, ésteres aromáticos⁷⁷, α-fluoroésteres⁷⁸, carbonatos e cloroformatos⁷⁹ têm sido utilizados nos últimos anos (Esquema 12).

Esquema 12

c) Imidoilação de enolatos - Esta reação envolve o ataque de enolatos a derivados de imida, e foi, inicialmente, efetuada entre o enolato de lítio do acetato de metila e uma tosil imina⁸⁰. Cloretos de imidoíla têm sido utilizados na preparação de β -enamino cetonas⁷⁸ e β -enamino ésteres⁸¹. Também não há citação deste método em revisões anteriores (Esquema 13).

Esquema 13

Derivados funcionais de enamionas também podem ser obtidos por métodos como os descritos acima. Derivados heterocíclicos de β -enamionas podem ser obtidos por substituição nucleofílica em ésteres⁸² ou cloretos de imidoíla^{83,84} e também por adição de azaenolatos a nitrilas⁸⁵. Uma versão *one-pot* deste tipo de reação dispensa uma etapa alquilativa e fornece rendimentos de bons a ótimos^{83,85} (Esquema 14).

Esquema 14

1.4. Métodos diversos

1.4.1. Síntese de Eschenmoser

Este tipo de reação é citado em revisões anteriores e é aplicado comumente na síntese de enaminonas do tipo **1f** e **2f**. O intermediário chave é um sal de imínio cíclico, cuja hidrólise leva à formação de um tioimino éster, que por tratamento com trifenilfosfina sofre extrusão de enxofre, dando origem à enaminona⁸⁶. O sal de imínio também pode reagir com compostos metileno-ativos, formando diretamente a enaminona⁸⁷. Os compostos metileno-ativos, por sua vez, também podem formar enaminonas a partir de éteres lactímicos⁸⁸, em uma versão do método. Uma modificação não citada anteriormente em revisões apresenta uma versão *one-pot* da extrusão de enxofre (Esquema 15)⁸⁸.

Esquema 15

1.4.2. Reações tipo-Mannich

Uma série de versões da famosa reação de Mannich é descrita na literatura⁸⁹. As reações de compostos metileno-ativos com acetais de amidas^{90,91,92} ou com trietilortoformiato na presença de uma amina secundária⁹³ são alguns exemplos mais recentes (Esquema 16).

Esquema 16

1.4.3. Abertura de isoxazóis

A abertura de anéis isoxazolínicos por meio de redução da ligação N-O (comumente por hidrogenação com níquel de Raney)⁹⁴ dá origem a enaminonas primárias. A redução também pode ser feita com SmI_2 ⁹⁵. Mais recentemente, a redução com Ni-Raney foi aplicada a diidro e tetraidroisoxazóis, também dando origem a enaminonas⁹⁶. Um método para isomerização de aril-enamino cetonas *via* isoxazol⁹⁷ faz uso de hexacarbonil molibdênio em água/acetonitrila para a abertura do anel⁹⁸. A abertura também pode ser feita por hidrogenação com Pd/C ⁹⁹ (Esquema 17).

Esquema 17

1.4.4. Decomposição de enamino-derivados do ácido de Meldrum

A obtenção de enaminonas por este tipo de reação é uma consequência da formação (por pirólise de enamino-derivados do ácido de Meldrum) de um inusitado intermediário reativo, o aminometilenoceteno. Este intermediário, em altas temperaturas (800°C) sofre um rearranjo que dá origem a uma estrutura cíclica do tipo **1g** ($n=1$)¹⁰⁰, ou simplesmente a um β -enamino ácido ou éster, por tratamento com água ou álcool¹⁰¹. A estrutura da porção enamino no derivado do ácido de Meldrum pode determinar o rumo da reação. Assim, cloro-alkil ou hidróxi-alkil-N-substituintes levam à formação de enaminonas do tipo **2e** ou **2g**, respectivamente. No primeiro caso, enaminoésteres aza-

bicíclicos foram obtidos¹⁰²; no segundo caso, formaram-se macro- β -enamino aza-lactonas¹⁰³ (Esquema 18). Este método foi também aplicado na síntese de 5-carbóxi-metileno-2-carboxi-pirrolidino derivados do tipo **2f** ($n=1$)^{104,105}.

Esquema 18

1.4.5. Outras reações

N-acil-enaminonas cíclicas podem ser produzidas por C-formilação ou C-acetilação de enamidas em condições de reação de Vilsmeier ou Friedel-Crafts, respectivamente¹⁰⁶. A cloroformilação de lactamas por reação de Vilsmeier-Haack¹⁰⁷ também é útil na síntese de enaminonas do tipo **1e** e **2e** (Esquema 19).

Esquema 19

Enaminonas tetraidroquinolínicas do tipo **1f** ou **2f** ($n=2$) podem ser obtidas por ciclocondensação de ceteno N,S-acetais induzida por HgCl_2 ou POCl_3 ¹⁰⁸, como mostrado no Esquema 20.

Esquema 20

Enaminonas diidropiridínicas do tipo **2e** ($n=2$) podem ser obtidas por tratamento de iminofosforil-enonas com aldeídos aromáticos a 160°C em uma reação tipo aza-Wittig¹⁰⁹. O mesmo produto pôde ser obtido em condições mais brandas, pela prévia conversão do intermediário reativo em seu sal de enamino-fosfônio, por tratamento com HCl ¹¹⁰ (Esquema 21).

Esquema 21

A reação de imino-Diels-Alder entre iminas aromáticas e o dieno de Danishefsky leva à formação de diidropiridonas do tipo **1g** ($n=2$). A reação pode ser catalisada por iodeto de samário¹¹¹ ou por Nafion¹¹² em ácido trifluoroacético¹¹³ (Esquema 22).

Esquema 22

2. Preparação de β -enamino lactonas

β -Enamino lactonas são uma classe especial de enaminonas que apresentam estrutura geral do tipo **2d**. Revisões anteriores citam os seguintes métodos de preparação de β -enamino lactonas:

- a) condensação de aminas ao ácido tetrônico, a β -alcóxi butenolidas ou β -halo butenolidas;
- b) adição intramolecular de enolatos de éster a nitrilas;
- c) adição de metalo- β -enamino ésteres a aldeídos ou cetonas;
- d) lactonização de γ -hidróxi-, γ -alcóxi ou γ -cloro- β -enamino ésteres.

Apenas um novo método é descrito em literatura recente para a preparação desta classe de compostos. Este método será discutido mais à frente, em capítulo dedicado à preparação e reatividade destes compostos.

2.1. Condensação de aminas com ácido tetrônico, β -alcóxi ou β -halo butenolidas

A condensação de aminas com ácido tetrônico é normalmente efetuada por destilação azeotrópica de H_2O em refluxo de benzeno, na presença¹¹⁴ ou ausência (mesmo para aminas aromáticas)¹¹⁵ de um catalisador ácido. A reação também apresenta sua versão em tubo selado¹¹⁶. β -Alcóxi¹¹⁷ ou β -halo-butenolidas¹¹⁸ são utilizados como derivados mais reativos do ácido tetrônico (Esquema 23).

Esquema 23

2.2. Adição de metalo- β -enamino ésteres a aldeídos ou cetonas

A obtenção de β -enamino lactonas por este método requer a metalação de β -enamino ésteres derivados de aminas necessariamente terciárias, seguida então da adição ao aldeído ou cetona, em rendimentos médios^{119,120} (Esquema 24).

Esquema 24

2.3. Lactonização de γ -hidróxi-, γ -alcóxi ou γ -cloro- β -enamino ésteres

γ -Hidróxi- β -enamino ésteres geram β -enamino lactonas espontaneamente, após serem preparados por redução de β -enamino ésteres β -carboxílicos^{121,122,123}. γ -Alcóxi- β -enamino ésteres, preparados por adição de enolato de éster a cianoidrinas protegidas, sofrerão a lactonização após hidrólise ácida do protetor acetal e da função éster¹²⁴, enquanto que γ -cloro- β -enamino ésteres o farão por simples aquecimento¹²⁵ (Esquema 25). Uma metodologia mais recente faz uso de LDA e hexacloroetileno na preparação de γ -cloro- β -enamino ésteres¹²⁶.

Esquema 25

2.4. Adição intramolecular de enolatos de éster a nitrilas

Este é um dos casos em que a formação da β -enamino lactona não envolve a porção éster do substrato. De fato, o que ocorre é a formação de um enolato de éster cuja porção alcóxi, que contém uma nitrila, sofrerá ataque nucleofílico¹²⁷. A formação do enolato se dá tanto por NaH como por di-(trimetil-silil)-amideto de lítio (Esquema 26). β -enamino lactonas opticamente ativas foram obtidas por este método¹²⁸.

Esquema 26

III - RESULTADOS E DISCUSSÃO

Este capítulo está dividido em seis itens, a saber: 1) preparação de materiais de partida; 2) iodociclização de alquenil- β -enamino ésteres; 3) reações de desidroiotação; 4) síntese de ciclopentanos trissubstituídos; 5) síntese de β -enamino lactonas e 6) análise conformacional de biciclos nitrogenados.

1. Preparação de materiais de partida

Os β -ceto ésteres **2** a **12**, utilizados como material de partida para a preparação de alquenil- β -enamino ésteres, foram preparados a partir do acetoacetato de etila (**1**) (exceto **6**¹²⁹, Esquema 28), usando três diferentes métodos para alquilação de β -ceto ésteres (A - α -alquilação em suporte sólido¹³⁰, B - α -alquilação em etanol¹³¹ e C - γ -alquilação¹³²), como mostrado no esquema 27.

Esquema 27

Esquema 28

A preparação dos β -enamino ésteres **13** a **44** foi feita pelo uso de um método padrão (condensação de amina com o β -ceto éster em suporte sólido^{1,43}), como mostrado na Tabela 1 (OBS: Os compostos **21**, **24**, **28**, **32** foram preparados por Fernanda Bombonato¹⁹³; os compostos **36** e **42** foram preparados por Ricardo M. Ellensohn¹⁹⁰. Estes compostos, apesar de não integrarem o material produzido para esta tese, está aqui citado para importantes comparações a serem feitas durante a discussão).

Tabela 1. Preparação de β -enamino ésteres em suporte sólido (Al_2O_3)

ceto-éster	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	produto	tempo (h)	rend. (%)
1	H	H	H	Bn	13	24	93
1	H	H	H	Et	14	6	99
1	H	H	H	Ph	15	6	99
2	Me	H	H	Bn	16	20	80
3	H	Me	H	Bn	17	24	96
4	Me	Me	H	Bn	18	20	40
5	H	Me	Me	Bn	19	20	27
6	-(CH ₂) ₄ -		H	Bn	20	24	78
7	alil	H	H	<i>i</i> -Pr	21	24	54
7	alil	H	H	Bn	22	12	81
7	alil	H	H	Ph	23	12	81
8	H	alil	H	<i>i</i> -Pr	24	24	41
8	H	alil	H	Bn	25	14	63
8	H	alil	H	Ph	26	8	70
8	H	alil	H	H	27	6	---
9	3-c-hexenil	H	H	<i>i</i> -Pr	28	7	33
9	3-c-hexenil	H	H	Bn	29	17	51
9	3-c-hexenil	H	H	Ph	30	7	33
9	3-c-hexenil	H	H	α -MeBn	31	7	68
10	H	3-c-hexenil	H	<i>i</i> -Pr	32	24	60
10	H	3-c-hexenil	H	Bn	33	12	58
10	H	3-c-hexenil	H	Ph	34	24	60
10	H	3-c-hexenil	H	α -MeBn	35	24	73
11	homoalil	H	H	<i>i</i> -Pr	36	18	52
11	homoalil	H	H	Bn	37	16	90
11	homoalil	H	H	Ph	38	18	52
11	homoalil	H	H	<i>p</i> -MeO-Ph	39	10	62
11	homoalil	H	H	<i>p</i> -NO ₂ -Ph	40	24	---
11	homoalil	H	H	α -MeBn	41	7	80
12	H	homoalil	H	<i>i</i> -Pr	42	24	13
12	H	homoalil	H	Bn	43	17	99
12	H	homoalil	H	Ph	44	24	13

2. Iodociclicização de alquenil- β -enamino ésteres

Alquenil- β -enamino ésteres foram convertidos em iodo- β -enamino ésteres cíclicos por tratamento com I_2 . São analisados os efeitos estereo-eletrônicos causados por uma série de N-substituintes na formação de anéis nitrogenados de cinco ou seis membros.

2.1. Introdução

As 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^{133,134,135}, ácidos carboxílicos^{136,137,138}, aminas^{139,140} e amidas^{141,142}, entre outros. A reação de ciclização se deve ao ataque de um eletrófilo à porção insaturada de um substrato, gerando um íon ônio¹⁴³ (ou um complexo π , segundo alguns autores¹⁴⁴), passível de ataque de um nucleófilo interno – oxigênio, enxofre ou nitrogênio (Esquema 29). Carbânions também podem atuar nesta reação, gerando carbociclos por C-ciclização¹⁴⁵.

Por meio desta reação, compostos cíclicos de diferentes tamanhos podem ser obtidos, dependendo da estrutura do substrato e do padrão de substituição da dupla ligação (regra de Markownikoff). No Esquema 29, o caminho (a) caracteriza o modo de ciclização *exo* e (b) caracteriza o *endo*, segundo as regras empíricas propostas por Baldwin¹⁴⁶.

Esquema 29

A importância deste tipo de reação se reflete no número de publicações recentes envolvendo O-ciclização (com eletrófilos de iodo^{147,148,149,150,151,152}, bromo^{153,154}, cloro¹⁵⁵, selênio^{156,157,158} e telúrio¹⁵⁹), N-ciclização (eletrófilos de iodo^{160,161,162,163,164}, bromo^{165,166,167}, cloro¹⁶⁸, selênio¹⁶⁹ e mercúrio^{170,171}), S-ciclização (eletrófilos de iodo^{172,173} e bromo¹⁷⁴) e C-ciclização (eletrófilos de iodo^{175,176}).

No caso de compostos alquenil- β -dicarbonílicos (β -ceto ésteres ou β -dicetonas)^{177,178,179,180,181,182,183,184}, a ciclofuncionalização ocorre *via* forma enólica (na maioria dos casos), fornecendo como produto heterociclos oxigenados de cinco ou seis membros (Tabelas 2 e 3, respectivamente), contendo uma dupla ligação endocíclica ou exocíclica. Esta última, nos únicos exemplos de anéis de seis membros relatados na literatura, sofre hidratação, dando origem ao respectivo hemiacetal^{185,186}.

Tabela 2. Exemplos de ciclofuncionalização de alquenil- β -ceto ésteres formando anéis de cinco membros

E ⁺ = I ⁺ , PhSe ⁺ ou ArCl ₂ Te ⁺ (Ar = <i>p</i> -MeO-Ph)		E=I	E=SePh	E=TeCl ₂ Ar
98% (R=H) 71% (R=Me)	81% (R=H)	93% (R=H)
84% (R=H)	82% (R=H)	86% (R=H)
81%	---	82%
86% (R=H) 90% (R=Ph) 91% (R=alil)	80% (R=H)	65% (R=H)
85%	57%	mistura complexa

Tabela 3. Exemplos de ciclofuncionalização de alquenil- β -ceto ésteres formando anéis de seis membros

$E^+ = I^+, PhSe^+$ ou $ArCl_2Te^+$ ($Ar = p\text{-MeO-Ph}$)	$E=I$	$E=SePh$	$E=ArTeCl_2$
87%	65%	84%
55%	38%	65%

Em alguns casos, ocorre a formação de anéis tanto de cinco como de seis membros. No exemplo abaixo, o padrão de substituição da dupla ligação faz prevalecer o produto de ciclização de acordo com a regra de Markownikoff^{185,186} (Esquema 30).

Esquema 30

Por outro lado, a formação do anel de cinco membros prevalece quando a dupla ligação do sistema β -enol éster no produto esperado é exocíclica; apenas traços do isômero de seis membros foram detectados, com a dupla ligação do sistema β -enol éster isomerizada para dentro do anel^{185,186} (Esquema 31).

Esquema 31

Os iodo- β -enol ésteres cíclicos acima descritos ainda podem sofrer eliminação de HI e, quando possível, subsequente aromatização por catálise ácida¹⁸⁷ (cf. sub-item 4.1).

A dificuldade de formação de heterociclos com mais de seis membros pode favorecer a formação de carbociclos (também pelo modo *exo*), como nos exemplos de selenociclização abaixo¹⁸⁸ (Esquema 32).

Esquema 32

Com base nestes resultados, nosso grupo de pesquisa planejou o estudo da iodociclização de alquênios-β-enaminonas e a desidroiodação dos respectivos produtos de iodociclização, visando à síntese de heterociclos nitrogenados^{1,43}. Os primeiros esforços nesse sentido foram dirigidos à iodociclização de alquênios-β-enamino cetonas, que forneceram o produto desejado em rendimentos moderados. A reação teve melhor desempenho com uso de trietilamina como base. Em uma das condições estudadas verificou-se também a formação de um produto diiodado¹⁸⁹ (Esquema 33).

Esquema 33

O mecanismo proposto para estas reações é descrito abaixo (Esquema 34). O regioisômero **b** é formado por rearranjo tautomérico da enaminona, o que permite a

adição *trans*-diaxial à dupla ligação eletrofílica. Em decorrência do mecanismo da reação, o átomo de iodo se posiciona em *trans* em relação ao nitrogênio, e o bicyclo formado apresenta junção de anéis *cis*.

Esquema 34

Ao mesmo tempo, foram iniciados os estudos de iodociclicização de alquênio-β-enamino ésteres, dando enfoque adicional à influência do N-substituinte na formação dos compostos iodocíclicos. Uma série de alquênio-β-enamino ésteres N-isopropílicos (**21**, **24**, **28** e **31**) e N-benzílicos (**22**, **25**, **29** e **32**) foi submetida à reação de iodociclicização nessa ocasião, dando origem aos respectivos iodo-β-enamino ésteres cíclicos N-isopropílicos (**55**, **58**, **62**, **65**)¹⁹⁰ e N-benzílicos (**56**, **59**, **63**, **66**)¹⁹¹, como descrito no Esquema 31 do próximo sub-item.

2.2. Síntese de iodo-β-enamino ésteres cíclicos de cinco membros

Como parte de nossos estudos de iodociclicização, repetimos as preparações de iodo-β-enamino ésteres cíclicos N-benzílicos¹⁹² (item anterior), e efetuamos a iodociclicização de ciclohexenil-β-enamino ésteres N-fenílicos (**30** e **33**) e N-α-metil-benzílicos (**31** e **34**). A estes estão sendo anexados os resultados de iodociclicização de alquênio-β-enamino ésteres N-isopropílicos (**21**, **24**, **28** e **31**) referentes à dissertação de Mestrado de Fernanda Bombonato¹⁹³ (em andamento) bem como os resultados de iodociclicização de alquênio-β-enamino ésteres N-fenílicos (**23** e **26**) referentes à tese de Doutorado de Marta R.S. Nunes¹⁹⁴ (também em andamento), completando dessa forma quatro séries estruturais de iodo-β-enamino ésteres cíclicos, descritas a seguir:

- iodo-β-enamino ésteres monocíclicos com dupla ligação endocíclica, ou simplesmente "série monocíclica *endo*" (compostos **52-54**);
- iodo-β-enamino ésteres monocíclicos com dupla ligação exocíclica, ou simplesmente "série monocíclica *exo*" (compostos **55-57**);

c) Iodo- β -enamino ésteres bicíclicos com dupla ligação endocíclica, ou simplesmente “série bicíclica *endo*” (compostos **58-61**);

d) Iodo- β -enamino ésteres bicíclicos com dupla ligação exocíclica, ou simplesmente “série bicíclica *exo*” (compostos **62-65**).

A iodociclicização de alquên timeril- β -enamino ésteres foi efetuada de forma similar à descrita para alquên timeril- β -enamino cetonas (vide Esquema 33), salvo o uso preferencial de NaHCO_3 como base da reação. As condições reacionais são mostradas abaixo.

Esquema 35*

* Os compostos **21**, **24**, **28**, **32**, **52**, **55**, **58** e **62** foram preparados por Fernanda Bombonato¹⁹³. Os compostos **23**, **26**, **54** e **57** foram preparados por Marta R. S. Nunes¹⁹⁴.

Os iodo- β -enamino ésteres cíclicos **52** a **65** foram obtidos em rendimentos médios a bons, com tempos de reação que variaram com um certo paralelismo (com poucas exceções) entre as quatro séries, em função do N-substituinte empregado. Os derivados N-fenílicos (exceto **34**) foram os mais reativos dentre os substratos, em contraste com os N-isopropílicos, que apresentaram os maiores tempos de reação. Essas variações de reatividade podem ser atribuídas a um balanço de efeitos estérico-eletrônicos que alterariam a nucleofilicidade do nitrogênio na enamino.

2.3. Síntese de iodo- β -enamino ésteres cíclicos de seis membros

Como extensão dos estudos acima, planejamos aplicar a reação de iodociclicização na síntese de heterociclos nitrogenados de seis membros, partindo dos alquenil- β -enamino ésteres **36-38** e **42-44** (homólogos de **21-26**). Planejamos também a iodociclicização dos substratos **39-41** (R = *p*-metoxi-fenil, *p*-nitro-fenil e α -metil-benzil, respectivamente) para complementar o estudo da influência do N-substituinte nesta reação; o composto **40**, no entanto, não se formou nas condições empregadas no sub-ítem anterior. Os substratos **36-39** e **41-44** foram então submetidos à reação de iodociclicização, como resumido no Esquema 36.

Esquema 36*

* Os compostos **36** e **42** foram preparados e submetidos à iodociclicização por Ricardo M. Ellensohn¹⁹⁰.

Dos substratos testados, apenas **37-39** ($R =$ benzil, fenil e *p*-metóxi-fenil, respectivamente) formaram os iodo- β -enamino ésteres cíclicos esperados (**67-69**), em rendimentos moderados. Os tempos de reação observados acusam uma maior reatividade para o derivado N-fenílico **38** (em semelhança ao descrito para anéis de cinco membros), e sugerem, para o composto **39** ($R = p$ -metóxi-fenil), uma diminuição da nucleofilicidade do átomo de nitrogênio, pelo efeito M^+ do grupo *p*-metóxi. O raciocínio inverso poderia ser aplicado ao substrato **40** ($R = p$ -nitrofenil), onde o efeito M^- do grupo nitro poderia aumentar a nucleofilicidade do átomo de nitrogênio na enaminona. Infelizmente não pudemos efetuar esta reação; como já foi dito, não foi possível preparar o composto **40**.

A reatividade de N-alquil e N-aril alquenil- β -enamino ésteres deve ser, portanto, racionalizada em termos da nucleofilicidade do átomo de nitrogênio. O efeito *push-pull* de elétrons em N-alquil- β -enaminonas diminuiria a nucleofilicidade pela distribuição dos elétrons ao longo do sistema conjugado, no sentido da função carbonílica. Já em N-aril β -enaminonas a conjugação se estenderia ao grupo aril, através do nitrogênio, e a nuvem eletrônica seria tanto mais deslocada no sentido deste átomo quanto maior fosse o efeito elétron-retirador do grupo aril, aumentando sua nucleofilicidade. Assim, a conjugação adicional com o grupo aril justificaria a maior reatividade do substrato **38**. O efeito M^+ do grupo *p*-metóxi no substrato **39** desfavoreceria a conjugação, com conseqüente diminuição da reatividade.

Em contraste com a obtenção dos compostos **67-69**, nenhum outro análogo de seis membros com dupla ligação endocíclica (**66** e **70**, $R =$ isopropil e α -metil-benzil, respectivamente) ou exocíclica (**71-73**, $R =$ isopropil, benzil, e fenil, respectivamente) pôde ser obtido nestas mesmas condições. A dificuldade de formação de anéis de seis membros (em relação aos de cinco) restringe, em uma certa extensão, a capacidade de ciclização eletrofílica destes compostos. A dificuldade seria ainda maior para anéis de seis membros com dupla ligação exocíclica (em relação à endocíclica), onde a tensão do anel formado seria maior. Além disso, a iodociclização de alquenil- β -enamino ésteres parece ser dificultada pelo impedimento estérico do N-substituinte, efeito que pode se tornar limitante na formação de anéis de seis membros (em anéis de cinco membros, retardaria a reação para os análogos N-isopropílicos). Assim, os substratos com N-substituintes menos volumosos seriam capazes de efetuar a iodociclização, formando pelo menos os iodociclos de seis membros mais estáveis (aqueles com dupla endocíclica).

O raciocínio descrito acima estaria de acordo também com os dados da Tabela 3 (sub-item 2.1), onde a formação de heterociclos oxigenados de seis membros com dupla ligação *endo* parece ser favorecida em relação àqueles com dupla ligação *exo*, que sofrem hidratação devido à instabilidade da mesma. Nestes casos, o ataque nucleofílico pelo átomo de oxigênio não sofreria impedimento estérico, como discutido para os análogos nitrogenados **36-39** e **41-44**.

Com base nestes dados, idealizamos a obtenção do iodo- β -enamino éster cíclico **74** (ou algum derivado deste) a partir do substrato **75**, onde a ausência de um N-substituinte minimizaria o efeito estérico, em semelhança ao observado para o alquênil β -ceto éster **12**. No entanto, a iodociclicização de alquênil- β -enamino ésteres primários (derivados da amônia) não é descrita e, desta forma, preferimos testar previamente a reação na síntese do iodo- β -enamino éster cíclico secundário **76**, análogo de cinco membros do composto **74**. Para esta finalidade foi preparado o alquênil- β -enamino éster **27** (sub-item 1.2), que para nosso desgosto não formou o produto de reação desejado (Esquema 37), o que nos levou a desistir da idéia de obter o iodociclo **74**.

Esquema 37

As reações de iodociclicização foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada (CCD), preferencialmente à cromatografia gasosa (CG). Devido à alta temperatura no injetor do cromatógrafo gasoso, os iodo- β -enamino ésteres cíclicos sofrem decomposição por pirólise, o que dá origem a cromatogramas que não correspondem à pureza da amostra mas, em alguns casos, aos produtos de eliminação de HI destes compostos, como é descrito no próximo item.

3. Reações de desidroiodação

Derivados pirrólicos, tetraidroindólicos e hexaidroindólicos foram obtidos por desidroiodação de iodo- β -enamino ésteres, catalisada ou não por base.

3.1. Introdução

Como citado no item anterior (sub-item 2.1), iodo- β -enol ésteres e cetonas cíclicas podem sofrer eliminação de HI, fornecendo produtos que podem ainda sofrer isomerização catalisada por ácido, formando compostos furânicos substituídos. No entanto, não se observa este tipo de isomerização com análogos bicíclicos destes compostos¹⁸⁷ (Esquema 38).

Esquema 38

A eliminação ocorre na presença de uma base impedida, o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), o que implica em uma eliminação do tipo E₂ para iodetos primários e secundários. Assim, a regioquímica da eliminação é definida pela formação da dupla ligação mais estável, desde que haja *anti*-periplanaridade entre os átomos envolvidos neste processo. Desta forma, a desidroiodação em monociclos fornece a dupla ligação conjugada ao oxigênio do heterociclo, enquanto que em análogos bicíclicos forma-se uma dupla ligação não conjugada; nestes compostos, o hidrogênio em α ao oxigênio tem relação *cis* com o iodo, e em decorrência do mecanismo E₂ não pode ser eliminado (Esquema 39).

Esquema 39

A etapa de isomerização, por sua vez, só é possível se a dupla ligação estiver conjugada ao oxigênio, como no mecanismo proposto no Esquema 40. O processo é favorecido pela aromatização, que confere maior estabilidade ao produto.

Esquema 40

Um estudo de desidroiodação de iodo-β-enol ésteres cíclicos efetuado em nosso laboratório¹⁸⁶ (Esquema 41) apresenta resultados semelhantes aos descritos no Esquema 34 (não houve tentativa de aromatização dos produtos por catálise ácida).

Esquema 41

3.2. Desidroiadação de iodo- β -enamino ésteres e cetonas promovidas por DBU

A reação de desidroiadação foi efetuada com os iodo- β -enamino ésteres e cetonas anteriormente descritos (sub-item 2.2). Por meio desta reação foram obtidos derivados pirrólicos e tetraidroindólicos N-substituídos, em condição semelhante à descrita para a desidroiadação de iodo- β -enol ésteres e cetonas (Esquema 41), em rendimentos bons a ótimos¹.

Em contraste com os análogos oxigenados monocíclicos, não foi necessário o uso de catalisador ácido para que ocorresse a aromatização na desidroiadação dos monociclos **48** e **52-57** (Esquema 42), fornecendo os pirróis **77-83**. A indolona **84** foi obtida por desidroiadação de **50** sem purificação prévia. Os compostos bicíclicos, por sua vez, apresentaram resultados semelhantes aos análogos oxigenados, ou seja, a desidroiadação deu origem a uma dupla ligação não conjugada ao nitrogênio do heterociclo (Esquema 43).

Esquema 42*

* Os compostos **48**, **50**, **77**, e **84** foram sintetizados por M. Elena Payret-Arrúa¹⁸⁹; os compostos **52**, **55**, **78** e **81** foram sintetizados por Ricardo M. Ellensohn¹⁹⁰; os compostos **54**, **57**, **80** e **83** foram sintetizados por Marta R.S. Nunes¹⁹⁴.

Esquema 43*

Um mecanismo para as isomerizações em monociclos nitrogenados é sugerido a seguir (Esquema 44 e 45).

Esquema 44

* Os compostos 51 e 85 foram sintetizados por M. Elena Payret-Arrúa¹⁸⁹; os compostos 58, 62, 86 e 89 foram sintetizados por Ricardo M. Ellensohn¹⁹⁰ e Fernanda Bombonato¹⁹³.

Esquema 45

Em seguida, efetuamos os estudos com os heterociclos nitrogenados de seis membros. A reação foi testada inicialmente com o iodociclo **67**, que por tratamento com DBU não sofreu transformação nenhuma, sendo totalmente recuperado. O produto esperado seria o derivado piridínico **90** (um anel de seis membros com uma dupla ligação exocíclica), ou o produto de isomerização **91** (Esquema 46). Como discutido no item anterior (sub-item 2.3), a formação de anéis de seis membros com dupla ligação exocíclica é dificultada pela tensão neste tipo de estrutura; o mesmo efeito poderia ser considerado no caso da reação de **67** com DBU, dificultando a formação de **90**. De outra forma, a eliminação só não ocorreria caso não houvesse *anti*-periplanaridade entre os átomos a serem eliminados.

Esquema 46

Tentativas de efetuar esta reação na presença de outra base (triethylamina) ou mesmo sem base levaram aos resultados descritos no item 4 deste capítulo. Em função destes experimentos, julgamos necessário testar a reação de eliminação para heterociclos nitrogenados de cinco membros na ausência de base, como descrito a seguir.

3.3. Desidroiotação de iodo- β -enamino ésteres na ausência de base

A reação de desidroiotação na ausência de base foi testada para os iodo- β -enamino ésteres N-benzílicos **56**, **59** e **63**. A reação de eliminação não ocorreu para o composto **56**; já para os biciclos **59** e **63**, foram obtidos produtos de aromatização (Esquema 47)¹.

Esquema 47

A partir desses dados pode-se concluir que o mecanismo desta reação é E_1 , onde os iodetos secundários **59** e **63** podem sofrer eliminação seguida de aromatização. Por outro lado, a desidroiotação do composto **56** não segue o mecanismo E_1 , por ser um iodeto primário. O mesmo já não poderia ser dito para o iodeto primário **53**, que não foi submetido a esta reação justamente por sofrer eliminação seguida de aromatização espontânea à temperatura ambiente. Este processo seria favorecido pela aromatização em uma etapa, como descrito no Esquema 44.

4. Síntese de ciclopentanos trissubstituídos

Ciclopentanos trissubstituídos foram obtidos por reação de S_N2 intramolecular de iodo- β -enamino ésteres cíclicos de seis membros, por um mecanismo que leva à formação de um único diastereômero (com relação cis entre os grupos amino e cetona).

Como descrito no sub-item 3.2, a reação de desidroiodação de iodo- β -enamino ésteres foi aplicada também ao análogo de seis membros **67**, visando à obtenção do correspondente produto de eliminação. Não foi observada, porém, nenhuma transformação de **67**, que foi completamente recuperado (Esquema 46).

A condição de reação (refluxo de tolueno na presença de DBU) foi então modificada e, ao substituir a base por trietilamina, observou-se a formação de um outro produto que não o de eliminação (**90** ou **91**), segundo análise de espectros de RMN- ^1H e RMN- ^{13}C (Esquema 48).

Esquema 48

A formação dos compostos **90** ou **91** pôde ser descartada, em primeira mão, pela ausência de sinais para hidrogênios vinílicos no espectro de RMN- ^1H . Também foi descartada a hipótese de aromatização do anel piridínico, pois os sinais relativos a hidrogênios benzílicos não coalesceram até singletos largos, como ocorre para os produtos aromáticos **77**, **79**, **82**, **84** e **92-93** (vide Esquemas 38 e 43, respectivamente).

Os espectros de RMN- ^{13}C e DEPT-135, por sua vez, apontavam a presença de um carbono com δ 203.5 (característico de grupamento cetona), cinco carbonos metilênicos e um carbono quaternário, diferindo bastante das estruturas anteriormente propostas. Com base nestes dados, chegamos, tentativamente, à estrutura descrita abaixo (Figura 5), que parecia satisfazer o perfil espectroscópico descrito.

Figura 5

A atribuição desta estrutura também foi baseada em um mecanismo proposto por nós para esta reação (Esquema 49), onde ocorreria deslocamento do iodeto via S_N2 intramolecular e conseqüente formação de um sal de imínio bicíclico (95), que por hidrólise formaria o 3-amino-1-acetil-carboxiciclopentano 94.

Esquema 49

Esse raciocínio é ainda reforçado pelo fato de que houve a formação de um único diastereômero, e assim propusemos a estereoquímica relativa descrita abaixo, para esse produto (Esquema 50):

Esquema 50

Decidimos, então, efetuar esta reação a partir dos iodociclos N-arílicos **68** e **69** (N-fenil e N-*p*-metóxi-fenil, respectivamente), onde o efeito do substituinte poderia alterar o perfil reacional. Primeiramente, submetemos o iodo-β-enamino éster cíclico **68** à mesma condição descrita para a obtenção do ciclopentano **94** (Esquema 51). A reação foi três vezes mais lenta, mas formou um produto muito semelhante a **94** em termos de seu perfil espectroscópico, novamente na forma de um único diastereômero.

Esquema 51

Em seguida, testamos a reação para o análogo N-arílico **69**, como descrito abaixo (Esquema 52). Novamente foi obtido um composto análogo à **94** e **96**, em mesmos rendimento e tempo de reação observados para **96**.

Esquema 52

Os dados acima compõem um panorama complexo para o estudo desta reação, uma vez que uma substituição no anel benzênico (H por um grupo metóxi) não parece alterar em nada a reatividade do iodociclo. Apesar do número restrito de exemplos obtidos, alguns comentários podem ser feitos a respeito.

Segundo o mecanismo proposto, o carbono α do éster pode atacar o iodeto primário através da forma canônica bipolar de **67**. Forma-se, assim, um sal de imínio intermediário (**95**), que por hidrólise forma o composto **94**. A etapa lenta da reação seria a formação do sal de imínio **95**, através de um estado de transição tardio (uma vez que o estado de transição deve refletir a estrutura particularmente tensa deste intermediário). Com base nisso seria possível racionalizar o efeito destes N-substituintes na reação em termos de: a) contribuição das formas canônicas e b) energia de ativação da reação.

a) *contribuição das formas canônicas* – uma vez que a predominância de determinadas formas canônicas justifica os efeitos de dirigência em reações de substituição eletrofílica aromática, poder-se-ia pensar também em uma menor contribuição da forma bipolar imínica no híbrido de ressonância dos compostos **68** e **69**, que possuem três formas canônicas a mais que o composto **67**, como descrito abaixo (Figura 6). A diminuição do caráter imínico no híbrido seria responsável pela menor reatividade desses compostos.

Figura 6

b) *energia de ativação* – a menor velocidade de reação observada para os compostos **68-69** também pode ser reflexo de uma maior energia de ativação da reação. Isto poderia ocorrer por aumento da energia potencial do sal de imínio intermediário (e conseqüentemente do estado de transição tardio), devido à desestabilização da carga positiva do sal de imínio incipiente por efeito elétron-retirador do substituinte N-arílico. O derivado N-benzílico **67**, por sua vez, estabilizaria mais esta carga positiva por efeito elétron-doador, favorecendo a S_N2 intramolecular.

Por outro lado, o aumento da energia de ativação também poderia ocorrer pela estabilização do composto de partida. Sabe-se que a basicidade de aminas aromáticas é inferior que a das correspondentes aminas alifáticas, devido a efeitos de conjugação que estabilizam mais a amina aromática livre que o respectivo sal de amônio. Essa maior estabilização é devida à conjugação do par de elétrons não compartilhado com o anel aromático, o que não é possível para o sal de amônio. Como consequência, ocorre o aumento da energia de ativação para a formação do sal, como mostrado na Figura 7.

Figura 7

Este efeito de estabilização por conjugação com o anel benzênico poderia também justificar a menor reatividade dos compostos **68** e **69** em relação a **67**. Nestes derivados N-arílicos a conjugação só ocorreria para o iodo- β -enamino éster de partida; o par de elétrons do nitrogênio no sal de imínio intermediário já está envolvido na formação do *zwitterion*, impossibilitando a conjugação com a porção aromática. Como consequência, sua energia potencial seria estabilizada em menor extensão que o material de partida, e a energia de ativação para o desenvolvimento da reação seria maior que para o composto **67**.

A reatividade de **68** e **69** em relação a **67** também pode ser discutida em termos da reatividade das correspondentes aminas. A razão entre o K_b da *p*-anisidina e da anilina é 5, enquanto que entre a benzilamina e a *p*-anisidina já é da ordem de 10^5 , sugerindo que o efeito elétron-doador do N-substituinte seria muito mais acentuado quando comparados grupos alquil e aril em vez de grupos aril entre si. Dessa forma, em uma escala de tempo de dias (caso destas reações), torna-se inviável tal comparação.

Os espectros de massas de **94**, **96** e **97** também forneceram informação importante acerca do mecanismo de reação. Nestes espectros observam-se picos com 18 unidades de massa a menos que o íon molecular, possivelmente devidos à desidratação do produto no espectrômetro. Isto só poderia acontecer de uma forma: pela condensação entre os grupos amino e cetona, que para isso devem estar posicionados obrigatoriamente em *cis* um ao outro (Esquema 53).

Esquema 49

Além disso, o pico do íon molecular desaparece por completo para o produto **94**, o que poderia ocorrer, em parte, devido à maior basicidade de sua porção amino (responsável pela adição / eliminação da carbonila da cetona).

Tais observações corroboram, novamente, o mecanismo proposto, com formação estereosseletiva do ciclopentano com relação *cis* entre os grupos amino e cetona.

Uma questão que não foi esclarecida é a atuação da base nesta reação. Como controle, testamos a viabilidade da mesma na ausência de base, a partir do composto **67**. Foi obtido o ciclopentano esperado, mas em menor rendimento, após hidrólise com NaHCO_3 . A presença de trietilamina, portanto, não parece ser crucial para o desenvolvimento da reação, mas parece facilitar de alguma forma a transformação. A atuação do DBU nesta reação, impedindo a formação do ciclopentano, também não foi elucidada.

5. Síntese de β -enamino lactonas

β -Enamino lactonas foram obtidas por lactonização de β -enamino ésteres mediada por iodo. O mecanismo proposto envolve a iodação do substrato na posição γ , seguida de deslocamento do iodeto formado via S_N2 intramolecular. O desempenho da reação, no entanto, é prejudicado pela formação de produtos derivados da poliodação do substrato.

5.1. Introdução

Como descrito no sub-item 2.3, os β -enamino ésteres **42-44** não sofreram iodociclização (que levaria à formação de anéis de seis membros com uma dupla ligação exocíclica) na condição apresentada no Esquema 36. Como alternativa à obtenção destes produtos, uma série de modificações do protocolo da reação foi testada, inicialmente a partir do substrato **43** (R=Bn). Em uma destas novas condições (2 eq. I_2 , 2 eq. piridina, Al_2O_3 , refluxo de acetonitrila), observamos a formação de um novo produto (Esquema 54). A análise de seus espectros de RMN- 1H e RMN- ^{13}C apontava a presença da dupla ligação terminal monossubstituída (característica do β -enamino éster de partida), eliminando a possibilidade de tratar-se do produto esperado (**72**) ou de qualquer outro relativo a este, ou seja, o produto de hidratação da dupla conjugada ao nitrogênio (**98**) ou de eliminação de HI, acompanhada ou não da isomerização das duplas ligações exocíclicas (**99**). Também não se observavam nestes espectros sinais relativos à porção etila do éster, nem aos hidrogênios e carbono metilênicos da posição γ . Chegamos então à estrutura **100**, correlacionável com os dados espectroscópicos obtidos (Fig. 8).

Esquema 54

Figura 8

Um provável mecanismo para esta reação envolveria a γ -iodação do substrato, seguido de uma S_N2 intramolecular por ataque nucleofílico da carboxila do éster sobre o iodeto intermediário (Esquema 55).

Esquema 55

Em função destes resultados, propusemos o estudo desta reação, visando sua possível aplicação na síntese de um metabólito secundário de *Streptomyces viridochromogenes*, a obscurólida D₂¹⁹⁵ (**102**, Figura 9), estruturalmente semelhante à β -enamino lactona **100**.

Figura 9

Uma possível retróssíntese para este composto é descrita a seguir.

Esquema 56

5.2. Estudo da lactonização de β -enamino ésteres mediada por I₂

Uma vez que a lactonização de β -enamino ésteres mediada por I₂ não implica em modificações na porção alquenil do substrato, decidimos iniciar os estudos sobre esta reação a partir de substratos sem a porção alquenil, e com padrão de substituição variado (Tabela 4). Inicialmente submetemos o N-benzil- β -enamino éster **13** (derivado do acetoacetato de etila) à condição descrita no esquema 54, e uma mistura complexa de produtos foi obtida. Ao diminuir a quantidade de iodo para um equivalente e na ausência de base, o produto esperado (**103**) foi obtido, porém em baixo rendimento (24%). Esta variação do protocolo também foi aplicada ao composto **43**, sem êxito na obtenção de **100**. Já para os enaminoésteres **16**, **17** e **18** observou-se a formação dos produtos **104** e **105** em rendimentos baixos e de **106** em rendimento médio. No caso do composto **19**, formou-se o produto esperado (**107**) mais um subproduto (**108**), em relação de 2:1 (rendimento não calculado). Estes resultados correspondem bem ao mecanismo proposto, uma vez que a formação de **108** poderia ocorrer por desidroiodação de um intermediário análogo a **101**. Os baixos rendimentos de **103**, **104** e **105**, são devidos à poliiodação do substrato.

Tabela 4. Lactonização de β -enamino ésteres (1 eq. I_2 , Al_2O_3 , MeCN, Δ)

substrato	produto	tempo (rend.)
13	103	2h (24%)
16	104	2,5 h (14%)
17	105	2h (19%)
18	106	30' (45%)
19	107	24h (rend. não calculado)
	108	

O estudo das condições reacionais levou às seguintes observações:

- a reação só ocorre na presença de alumina neutra ativada;
- em todos os casos ocorre uma certa porcentagem de decomposição do produto, na base de 20% para **13**, **16** e **17**, 10% para **18** e 40% para **19**.
- uma série de outros subprodutos se formam nessas reações; o uso de MeCN anidra minimiza a formação destes subprodutos.

Dois desses subprodutos foram identificados a partir do substrato **13** e caracterizados como a γ -imino- β -enamino lactona **109** e a γ -imino- β -enamino lactama **110**. Sua formação ocorre por reação em cascata devido à poliiodação do substrato favorecida pela presença de piridina no meio reacional (Esquema 57).

Esquema 57

As transformações envolvidas nestas reações em cascata seriam:

- A- γ -iodação do β -enamino éster, da β -enamino lactona, ou de intermediários;
- B- lactonização (carboxilato ataca o carbono ligado ao iodo);
- C- substituição (amina proveniente da decomposição do substrato ataca o carbono ligado ao iodo);
- D- lactamização (γ -amino β -enamino lactona atacando a porção éster)
- E- eliminação de HI.

A sequência reacional que envolve o β -enaminoéster triiodado seria a mais próxima da idéia de poliiodação, como no caso da bromação da acetona e presença de base¹⁹⁶ e da policloração de enamino ésteres¹⁹⁷ (apesar do "apinhamento" em um mesmo átomo de carbono).

Além disso, observamos nas reações para os substratos **13** e **17** a formação das α -iodo- β -enaminolactonas **111** e **112**, em rendimentos de 30% e 28%, respectivamente (Esquema 58). Portanto, estes compostos são o produto majoritário da reação, ocorrendo nos casos onde a posição α não é substituída.

Esquema 58

A reação deve ocorrer por α -halogenação do substrato ou da β -enamino lactona (Rotas A e B, respectivamente, Esquema 59). A rota A pôde ser evidenciada pelo isolamento do intermediário **113**. A conversão parcial da β -enamino lactona à α -iodo- β -enamino lactona, observada em uma reação-teste (condição de lactonização mediada por I_2), também validaria a segunda rota. Uma série de publicações demonstra a viabilidade deste tipo de reação^{198,199,200}.

Esquema 59

A reação de lactonização mediada por I_2 também foi testada para os substratos **14**, **15** e **20**. O substrato N-etílico deu origem aos compostos **114** e **115** em proporção de 1:10, sugerindo o favorecimento da α -iodação a partir de um substituinte menos volumoso. Os compostos **15** e **20**, por outro lado, sofreram decomposição, e misturas complexas foram obtidas (Esquema 60).

Esquema 60

5.3. Estudos visando à redução da dupla ligação carbono-carbono

Uma das etapas principais na síntese da obscurolida D₂ (**102**) seria a redução da dupla ligação C=C endocíclica em β-enaminolactonas. Foram selecionados inicialmente três métodos (A²⁰¹, B²⁰² e C²⁰³, Esquema 61), utilizados para este tipo de redução em β-enamino ésteres. Os substratos **103** e **105** mostraram-se resistentes a estas condições.

Esquema 61

Baseado em dados da literatura acerca da falta de reatividade de algumas enaminonas secundárias²⁰⁴ comparadas às terciárias²⁰⁵, fizemos a N-alkilação²⁰⁶ da β-enamino lactona **103**, obtendo o análogo terciário **116** em rendimento de 72% (subprodutos de α-alkilação e α-dialquilação foram isolados em 21% e 7%, respectivamente). Este composto, no entanto, também foi resistente às três condições descritas acima (Esquema 62).

Esquema 62

Em função desses resultados, optamos por testar a redução de um derivado acetilado de **103**, que deveria ser menos resistente à redução devido à diminuição do efeito *push-pull*²⁰⁷ na β-enaminolactona. Dessa forma, foi preparado o derivado **117**, por catálise de transferência de fase^{208,209} (CTF), em rendimento médio (Esquema 63). Diversos métodos alternativos foram testados, mas todos são prejudicados (inclusive a

CTF) pela baixa solubilidade do composto **103** em solventes apróticos. A redução do composto **117**, baseada em método descrito por Ramesh²⁰⁷, deu origem a uma mistura complexa de produtos; reações paralelas como a hidrogenólise do grupo benzil podem ter ocorrido.

Esquema 63

A reatividade de β-enamino lactonas é um capítulo pouco estudado na literatura. A redução de enamino lactonas terciárias com NaBH_3CN foi publicada recentemente²¹⁰ (Esquema 64), o que contrasta com o observado para os compostos **103** e **116**, resistentes à redução química (ver Esquemas 61 e 62). Tal resistência pode ser devida a uma conjunção de fatores, entre eles o efeito *push-pull* de elétrons e a tensão do anel de cinco membros, que poderiam se alterar na presença de um α-substituinte, caso das β-enamino lactonas do artigo supracitado.

Esquema 64

Se a lactonização de β-enamino ésteres mediada por iodo mostrou ser um método ineficiente na preparação de β-enamino lactonas (vide sub-item 1.5 do Capítulo 1), a redução destas, por sua vez, parece apresentar sérias limitações decorrentes da estrutura do substrato. Este último aspecto poderia ser tema de novos estudos, dada a importância da redução de enaminonas na síntese de compostos β-amino-carbônicos^{211,212,213,214,215}.

Esquema 65

Estas conformações (axial / equatorial, sempre em relação ao átomo de iodo) podem estar em equilíbrio, desde que apresentem uma diferença de energia potencial (ΔH^0) pequena. A porcentagem destes confôrmeros na mistura depende da constante de equilíbrio (K), obtida pela equação $\Delta H^0 = -2.3RT \log K$, que fornece relações bastante úteis à temperatura ambiente, assumindo que $\Delta S^0 = 0$ (Tabela 5)²¹⁶. Este quadro pode ser ilustrado pelo bem conhecido equilíbrio conformacional axial / equatorial do metil-cicloexano (diferença de ΔH^0 da ordem de 1.6 a 1.8 Kcal/mol). A temperatura ambiente, 95% das moléculas do metil-cicloexano estão na forma equatorial, enquanto que os 5% restantes estão na forma axial, em um equilíbrio rápido (da ordem de 10^{-3} s). Seu espectro de RMN- ^1H representa uma média ponderada do ambiente magnético experimentado por ambas as conformações, nesta temperatura²¹⁶.

Tabela 5. Porcentagem do estado favorecido em função da constante de equilíbrio.

K (298K)	2	3	4	5	10	20	100	1000	10000
% do estado favorecido	67	75	80	83	91	95	99	99.9	99.99
$-\Delta H^0$, kcal/mol	0.41	0.65	0.82	0.95	1.4	1.8	2.7	4.1	5.5

As conformações axial / equatorial (em relação ao iodo) dos bicíclonitrogenados devem apresentar perfis espectroscópicos diferenciados, o que torna necessária uma avaliação da posição de equilíbrio entre eles. Nos espectros de RMN- ^1H dos compostos **58-65** não se observam sinais duplicados, o que poderia ser resultado de um equilíbrio conformacional rápido, superior à velocidade de aquisição de um evento transicional de RMN- ^1H (10^{-3} s)²¹⁷, correspondendo a uma média ponderada das contribuições

magnéticas de cada confômero*. Alternativamente, este perfil poderia indicar que há predominância de um dos confômeros.

Por outro lado, a preferência ou não por uma dada conformação poderia ser influenciada pelo N-substituinte, cujo volume varia significativamente dentro de cada série. Além disso, as alterações de perfil espectroscópico poderiam também estar atreladas ao efeito estéreo-eletrônico do N-substituinte (ex. anisotropia diamagnética). Portanto, fazem-se necessários estudos de orientação da ligação N-C(substituinte) em relação ao biciclo (acima, abaixo ou no plano do anel nitrogenado, dependendo do estado de hibridação do átomo de nitrogênio) e de perfil da barreira rotacional sobre o eixo desta ligação, que poderiam apontar para um efeito estéreo-eletrônico mais ou menos localizado sobre os hidrogênios das vizinhanças.

Visando à obtenção de dados acerca de barreiras rotacionais N-C(substituinte), de energia de conformações axial e equatorial minimizadas e da geometria destes compostos, foram efetuados cálculos de modelagem molecular nos níveis MM2 (mecânica molecular) e AM1 (semi-empírico). Estes cálculos também foram efetuados para os biciclos oxigenados **118** e **119** (Figura 11), cuja geometria é livre do efeito estéreo-eletrônico de um substituinte. Os dados espectroscópicos destes compostos foram extraídos da tese de Doutorado de Myriam K. Sano¹⁸⁶, de nosso grupo de pesquisa.

Figura 11

As alterações espectroscópicas discutidas a seguir podem envolver mais fatores do que simplesmente a influência estéreo-eletrônica do substituinte e o arranjo estrutural do biciclo, área onde se restringe a análise conformacional descrita a seguir. Portanto, não se trata de um estudo exaustivo nem definitivo; esperamos, através dessa análise, trazer alguma luz ao intrincado perfil espectroscópico destes compostos.

* Métodos de RMN são preferíveis a métodos de infra-vermelho em análise conformacional de halociclohexanos, principalmente no caso do iodo, que ao aproximar as vibrações C-I_{eq} e C-I_{ax} por diminuição de frequência (aumento da massa reduzida), diminui a precisão na atribuição das bandas de estiramento C-X.

6.2. Atribuição dos dados espectroscópicos

Para estas atribuições, foi adotada para os bicíclis a numeração mostrada na figura 10. Foram enfocados os dados relativos aos prótons dos carbonos 3, 7, 8 e 9 na série *endo*, e 2a, 2b, 3, 7, 8 e 9 na série *exo*. Os prótons dos carbonos 11 e 12 (porção éster) e 4, 5 e 6 não foram analisados por não apresentarem alterações nos espectros.

Os dados de RMN-¹H estão listados nas Tabelas 6 e 7. No caso de leituras onde há sobreposição de sinais (por exemplo, prótons 8 e 13 do composto **62**), faixas de δ são apresentadas (valores únicos correspondem a uma leitura precisa ou, no caso de sinais com baixa resolução, aproximada). As constantes de acoplamento também podem corresponder a leituras aproximadas em casos onde ocorra coalescência de sinais. Sistemas em que algum dos desdobramentos implique em coalescência de linhas (*J* muito pequeno) terão essa porção classificada como “larga” (ex. sl, dl, ddl). Tais aproximações possuem caráter apenas qualitativo por sua falta de rigorosidade, mas satisfazem nossas análises, como poderá ser visto adiante. Os dados de RMN-¹³C estão listados na Tabela 8 e pouco há a se discutir. Adicionalmente são descritos na Tabela 9 alguns dados relevantes de RMN-¹H dos análogos oxigenados **118** e **119**.

As atribuições espectroscópicas descritas a seguir correspondem a espectros de RMN-¹H de 300 ou 500 MHz dos compostos **58-65**. No caso dos compostos N-benzílicos (**59** e **63**) a atribuição já havia sido feita anteriormente por nós^{1,43}. Atribuições relativas aos compostos N-isopropílicos (**58** e **62**) foram feitas parcialmente por Ellensohn¹⁹⁰ e finalizadas por Bombonato (estes dados serão apresentados integralmente em sua dissertação de Mestrado, em andamento)¹⁹³, também de nosso grupo de pesquisa.

Para a atribuição relativa dos dados de RMN-¹H e RMN-¹³C de compostos N- α -metilbenzílicos (**61a/b** e **65a/b**) requereu o enriquecimento diastereomérico (por cromatografia relâmpago em coluna de SiO₂) em ambas as séries (*endo* e *exo*). Nas tabelas de dados espectroscópicos, as letras **a** e **b** representam os isômeros em menor e maior proporção, respectivamente, nestas amostras enriquecidas.

A atribuição de dados de RMN-¹H dos compostos N-fenílicos só não foi completa para **64**, devido a sobreposição de sinais no espectro (prótons metilênicos (11) do éster junto a um dublete do próton 8). A irradiação da metila do éster (δ 1.3) não simplificou o padrão de complexidade dos sinais sobrepostos, impossibilitando a leitura.

Os espectros de bicíclis nitrogenados por nós sintetizados estão reunidos na sessão de espectros (cap. VI). Figuras comparativas de regiões de interesse são apresentadas, ilustrando as alterações de perfil de RMN-¹H

Tabela 6. ^1H -RMN dos compostos **58-61** (δ , multiplicidade, $J_{\text{H,H}}$ em Hz).

Próton	58	59	60	61a	61b
3	3.04 m ^a $J_{3,4b}=10.4$ $J_{3,4a}=6.2$ $J_{3,8}=7.4$	3.11 m ^a	3.22 m ^a	3.07 m ^a	3.07 m ^a
7	5.05 d $J_{7,8}=2.1$	4.74 d $J_{7,8}=2.3$	4.55 sl	4.85 sl	4.32 sl
8	3.77 dl $J_{8,3}=7.4$	3.73 dl $J_{8,3}=7.4$	4.08-4.30 m ^b	3.62 dl $J_{8,3}=7.4$	3.92 dl $J_{8,3}=7.4$
9	2.23 s	2.28 s	1.99 s	2.13 s	2.35 s
13a	3.71 hep $J_{13,14}=6.9$	4.40 d $J_{13a,b}=16.8$	---	4.76 q $J_{13,14}=7.1$	4.86 q $J_{13,14}=7.1$
13b	---	4.28 d $J_{13a,b}=16.8$	---	---	---
14	1.13 d $J_{14,13}=6.9$	---	---	1.62 d $J_{13,14}=7.1$	1.52 d $J_{13,14}=7.1$
14'	1.28 d ^b $J_{14,13}=6.9$	---	---	---	---

^a Sinais largos com baixa resolução. ^b Sobrepostos aos sinais do éster.**Tabela 7.** RMN- ^1H dos compostos **62-65** (δ , multiplicidade, $J_{\text{H,H}}$ em Hz).

Próton	62	63	64	65a	65b
2a	2.92 ddd $J_{2a,b}=17.0$ $J_{2a,3}=7.7$ $J_{2a,9}=1.1$	3.02 ddl $J_{2a,b}=17.2$ $J_{2a,3}=6.5$	2.96 ddd $J_{2a,b}=17.1$ $J_{2a,3}=6.9$ $J_{2a,9}=1.7$	2.94 ddd $J_{2a,b}=17.2$ $J_{2a,3}=7.1$ $J_{2a,9}=1.4$	2.97 ddd $J_{2a,b}=17.1$ $J_{2a,3}=7.0$ $J_{2a,9}=1.4$
2b	3.10 ddd $J_{2a,b}=17.0$ $J_{2b,3}=7.5$ $J_{2b,9}=1.2$	3.13 ddd $J_{2a,b}=17.2$ $J_{2b,3}=7.2$ $J_{2b,9}=1.3$	3.26 dl $J_{2a,b}=17.1$	3.14 ddl $J_{2a,b}=17.2$ $J_{2b,3}=4.1$	3.10 ddl $J_{2a,b}=17.1$ $J_{2b,3}=4.6$
3	2.50 m ^a	2.55 m ^a	2.75 m ^a	2.65 m ^a	2.55 m ^a
7	4.41 ddd $J_{7,6a}=9.6$ $J_{7,6b}=4.0$ $J_{7,8}=5.6$	4.40 q (dd _{ap}) $J_{7,6a}=J_{7,6b}=J_{7,8}=5.7$ ($J_{7,6a}=11.4$ e $J_{7,8}=5.7$)	4.41 m (dd _{ap}) ^b	4.40 m (dd _{ap}) ^b $J_{7,6a}=8.8$ $J_{7,8}=3.7$	4.50 m (dd _{ap}) ^b $J_{7,6a}=9.3$ $J_{7,8}=4.2$
8	3.88 dl $J_{8,7}=5.9$	3.83 dd (t _{ap}) $J_{8,3}=J_{8,7}=5.7$	4.34 m ^a (dd _{ap}) $J_{8,3}, J_{8,7}=4.5, 2.9$	4.13 m ^a (dd _{ap}) $J_{8,3}, J_{8,7}=4.9, 4.2$	3.77 m ^a (dd _{ap}) $J_{8,3}, J_{8,7}=4.7, 5.1$
9	4.75 sl	4.75 sl	4.59 sl	4.84 sl	4.60 sl
13a	3.85 hep $J_{13,14}=7.0$	4.48 d $J_{13a,b}=16.8$	---	5.01 q $J_{13,14}=7.1$	4.94 q $J_{13,14}=7.1$
13b	---	4.67 d $J_{13a,b}=16.8$	---	---	---
14	1.34 d $J_{14,13}=7.0$	---	---	1.71 d $J_{13,14}=7.1$	1.67 d $J_{13,14}=7.1$
14'	1.41 d $J_{14,13}=7.0$	---	---	---	---

^a sinais largos com baixa resolução. ^b Leitura aproximada.

Tabela 8. RMN-¹³C dos compostos **58-65** (δ).

Carbono	58	59	60	61a	61b	62	63	64	65a	65b
1	160.3	159.8	159.0	159.9	159.6	164.5	165.4	165.6	166.0	164.9
2	105.9	106.3	108.6	107.3	106.7	36.5	36.1	37.8	37.5	37.3
3	36.7	36.6	36.1	36.5	36.4	35.9	35.4	32.3	33.5	34.1
4	30.5	31.4	30.8	31.2	30.6	26.1	26.5	27.4	27.2	27.1
5	20.0	20.1	19.8	20.2	19.8	21.7	21.8	20.9	21.0	21.4
6	28.0	28.7	28.9	28.8	28.7	34.6	34.4	30.4	32.2	32.7
7	32.6	29.9	29.9	31.1	31.6	33.0	30.6	29.6	32.2	31.8
8	67.4	69.6	71.5	67.9	67.5	69.4	68.9	69.1	68.5	68.6
9	13.4	12.9	13.8	14.2	13.1	82.1	82.2	84.1	82.9	84.6
10	166.9	166.7	166.8	166.7	166.8	169.3	169.3	169.0	169.4	169.2
11	58.6	58.8	58.9	58.6	58.7	58.5	58.6	58.6	58.6	58.6
12	14.7	14.6	14.6	14.6	14.7	14.7	14.6	14.5	14.7	14.7
13	46.7	48.7	---	52.5	51.4	49.7	49.5	---	54.1	55.4
14	19.1	---	---	17.4	14.1	20.0	---	---	15.6	16.4
14'	22.9	---	---	---	---	20.1	---	---	---	---
ϕ	---	126.8	126.9	126.7	126.6	---	126.8	126.9	126.4	127.0
		127.4	127.2	127.4	127.4		127.3	127.5	127.3	127.5
		128.7	129.6	128.7	128.5		128.7	130.0	128.6	128.6
ϕ_i	---	137.1	140.7	140.1	142.5	---	136.5	139.5	141.4	138.7

Tabela 9. Dados de RMN-¹H dos compostos **118** e **119** (δ , multiplicidade, $J_{H,H}$ em Hz)¹⁸⁶.

composto	H-C ₂	H-C ₃	H-C ₇	H-C ₈	H-C ₉
118	---	3.19 m	4.55-4.59 dd _{ap.} ($J=6.3, 4.6$)	4.73 dd ($J=7.7, 4.9$)	2.18 sl
119	H _a : 2.94 ddd ($J=17.7, 6.7, 1.8$) H _b : 3.06 ddl ($J=17.7, 3.8$)	2.6-2.7 m	4.47 q _{ap.} ($J=4.9$)	4.59 t _{ap.} ($J=4.9$)	5.35.sl

6.3. Análise dos dados de RMN-¹H

Para essas análises tomaremos como modelo inicial o iodo-cicloexano²¹⁸, que apresenta os deslocamentos químicos mostrados na Figura 12.

Figura 12

Os valores para H-C-I neste modelo são devidos basicamente à desproteção diamagnética do cicloexano sobre seus prótons equatoriais, e podem servir de base para a atribuição axial / equatorial dos H-C₇ nos compostos **58-65**, apesar de possíveis distorções que o biciclo pode sofrer

Uma comparação inicial poderia ser feita com os compostos **118** e **119**, onde H-C₇ apresenta deslocamentos químicos que o relacionam com o próton equatorial do iodo-cicloexano. No entanto, a desproteção de H-C₇ nestes biciclos oxigenados poderia ser atribuída pelo menos parcialmente ao efeito eletronegativo do oxigênio, e o δ observado (Tabela 9) poderia refletir um equilíbrio rápido entre os confôrmeros axial / equatorial.

a) Variação de deslocamento químico dos prótons H-C₇, H-C₈ e H-C₉.

Os espectros de RMN-¹H dos compostos **58-65** apresentam variações significativas de deslocamentos químicos ($\Delta\delta$) para H-C₇, H-C₈ e H-C₉, em ambas as séries (devido a semelhanças estruturais, H-C₇ e H-C₈ também podem ser comparados entre as séries *endo* e *exo*). Estes átomos são mais sujeitos ao efeito estéreo-eletrônico do N-substituinte, por estarem posicionados em sua vizinhança, e correlações de $\Delta\delta$ poderiam ser feitas com geometrias de estruturas minimizadas por modelagem molecular.

Como pode ser visto na Tabela 10, o maior $\Delta\delta$ (0.73) é observado na série *endo* para H-C₇ (geminal ao iodo), mais desprotegido em **58** (N-isopropil) e mais protegido em **60** (N-fenil) e **61b** (N-metilbenzil). Esse efeito poderia estar relacionado com a proteção diamagnética do anel benzênico sobre este átomo (na série *exo* esta relação não seria aplicável). Já as variações para H-C₈ parecem ser de outra natureza, com o substituinte N-fenil provocando maiores alterações por desproteção.

Tabela 10. Variação dos deslocamentos químicos (δ) dos prótons **7**, **8** e **9**

		desproteção ←	→ proteção	$\Delta\delta$
H-C ₇	endo	5.05 (58) → 4.85 (61a) → 4.55 (60) → 4.32 (61b)		0.73
	exo	4.50 (65b) → 4.41 (62) — 4.40 (65a) — 4.40 (63)		0.10
H-C ₈	endo	4.08-4.30 (60) ← 3.85 (61b) ← 3.62 (61a)		0.46 _(min.)
	exo	4.34 (64) ← 4.13 (65a) ← 3.77 (65b)		0.57
H-C ₉	endo	2.35 (61b) → 2.23 (58) → 2.13 (61a) → 1.99 (60)		0.36
	exo	4.84 (65a) → 4.75 (62) → 4.60 (65b) → 4.59 (64)		0.25

Comparações de blindagem para H-C₇ e H-C₈ entre as séries *endo* e *exo* (biciclos oxigenados, N-isopropílicos, N-benzílicos e N-fenílicos) são feitas na Tabela 11. Para os análogos oxigenados, observa-se que tanto H-C₇ como H-C₈ são mais desblindados em **118**, onde as distorções devido à dupla endocíclica são maiores. Já nos análogos N-isopropílicos, N-benzílicos e N-fenílicos ocorre sempre blindagem de H-C₇ e desblindagem de H-C₈ na série *exo*, e a julgar pela magnitude deste efeito para H-C₇ quando o substituinte é N-isopropílico (**58** → **62**), poderia se pensar em uma disparidade conformacional entre as séries, com base no $\Delta\delta$ observado para H-C-I eq/ax no iodocicloexano, da ordem de 0.74 (cf. Figura 12).

Tabela 11. Blindagem ou desblindagem de H-C₇ e H-C₈ entre as séries *endo* e *exo* ($\Delta\delta$).

	118 → 119	58 → 62	59 → 63	60 → 64
H-C ₇	blindagem (0.08)	blindagem (0.64)	blindagem (0.34)	blindagem (0.14)
H-C ₈	blindagem (0.14)	desblindagem (0.11)	desblindagem (0.10)	desblindagem (0.11)

Estas mesmas comparações, em princípio, não poderiam ser feitas entre os diastereômeros **61a** / **65a** e **61b** / **65b**, pois as atribuições de seus dados de RMN-¹H são relativas, isto é, não se sabe entre **a** e **b** quem é o isômero 3*R*,7*S*,8*S*,12*R* ou o isômero 3*S*,7*R*,8*R*,12*R*. No entanto, a análise combinatória destas variações de δ apontam para um perfil inverso de blindagem para H-C₇ (em qualquer uma das combinações), como mostrado na Tabela 12 (assumindo a atribuição descrita nas Tabelas 6 e 7). Isto evidencia ou um efeito de anisotropia diamagnética localizada do anel benzênico sobre H-C₇ ou uma surpreendente preferência por conformações opostas para os pares diastereoméricos **61a/b** e **65a/b**.

Tabela 12. Análise combinatória de blindagem entre biciclos N- α -metilbenzílicos ($\Delta\delta$).

	<u>combinação 1</u>		<u>combinação 2</u>	
	61a → 65a	61b → 65b	61a → 65b	61b → 65a
H-C ₇	blindagem (0.45)	desblindagem (0.18)	blindagem (0.35)	desblindagem (0.08)
H-C ₈	desblindagem (0.51)	blindagem (0.15)	desblindagem (0.15)	desblindagem (0.21)

As alterações tanto para os H-C₉ metílicos (série *endo*) como para os H-C₉ vinílicos (série *exo*) também poderiam estar relacionadas com uma proteção diamagnética do anel benzênico, uma vez que para **58** e **62** (N-isopropil) ambos os prótons estão mais desblindados. No caso de pares diastereoméricos N-metilbenzílicos, todas as variações

são bastante notórias, e poderiam estar ligadas a restrições rotacionais que favoreçam uma proteção diamagnética localizada sobre certos hidrogênios para um dos isômeros.

b) Variação de J para H-C₇, H-C₈ e H-C₃

Informações adicionais sobre a conformação do biciclo poderiam ser obtidas pela medição de $J_{7,8}$, $J_{7,6}$ e $J_{8,3}$, a partir de H-C₇ e H-C₈, que devem refletir a predominância ou não de um dos confôrmeros no equilíbrio. Para a relação *trans* entre H-C₇ e H-C₈, $J_{7,8}$ corresponde à soma das contribuições parciais dos confôrmeros com iodo em axial (J_{ee}) ou em equatorial (J_{aa}), o que também seria válido para $J_{7,6a}$. Já para a relação *cis* entre H-C₈ e H-C₃, $J_{8,3}$ corresponde à contribuição J_{ae} dos dois confôrmeros (Figura 13).

Figura 13

Um vez que J_{ae} e J_{ee} estão geralmente relacionados com ângulos diedros da ordem de 60° em estruturas rígidas, seria possível relacioná-los com constantes de acoplamento da ordem de 4 a 5 Hz (desconsiderando distorções severas), normalmente encontradas em cicloexanos rígidos; já para J_{aa} , onde o ângulo diedro seria da ordem de 180°, esperam-se valores entre 10 e 14 Hz²¹⁹. Considerando ainda a presença de heteroátomos como substituintes (no caso, I e N)²²⁰, pode-se esperar alguma variação deste padrão. Assim, constantes de valor maior que 8 Hz para H-C₇ poderiam caracterizar um acoplamento tipo J_{aa} e, conseqüentemente, uma preferência pela conformação com iodo em equatorial, a exemplo dos compostos **62** ($J_{7,6a}$ =9.6 Hz), **63** ($J_{7,6a}$ =11.4 Hz), **65a** ($J_{7,6a}$ =8.8 Hz) e **65b** ($J_{7,6a}$ =9.3 Hz), todos da série *exo* (Figura 14).

Em outro extremo (predominância da conformação com o iodo em axial), os valores de acoplamentos J_{ae} e J_{ee} não devem ser tão altos (desde que não haja distorções no biciclo). No caso da atribuição alternativa do sinal de H-C₇ para o composto **63** (quarteto aparente com J =5.7 Hz), os valores equalizados das constantes $J_{7,6a}$, $J_{7,6b}$ e $J_{7,8}$ poderiam ser fruto de uma preferência pela conformação com iodo em axial ou de um equilíbrio conformacional de constante baixa.

Figura 14. Sinais para H-C₇ ao longo das séries *endo* e *exo*

No entanto, observam-se apenas valores bastante baixos para $J_{7,6a}$, $J_{7,6b}$ e $J_{7,8}$ na série *endo*, relativos a singletos largos na maioria dos casos (Figura 14), o que poderia ser devido a distorções no biciclo nitrogenado. Além disso, o baixo valor é recorrente nos acoplamentos de H-C₈, na série *endo*, dando origem a dubletos largos também na maioria dos casos (Figura 15), confirmando as medidas a partir de H-C₇.

Figura 15. Sinais para H-C₈ ao longo das séries *endo* e *exo*

6.3.3. Variação de δ e J para H-C₂ e H-C₃ (série exo)

As relações de $\Delta\delta$ e J dos prótons 2^a, 2b, 3 e 9 na série exocíclica também chama a atenção. Observam-se acoplamentos alílicos ($J_{2,9}$) da ordem de 1Hz (dubeto, mensurável) ou menor do que isso (singleto largo, não mensurável) para os prótons H_a-C₂ e H_b-C₂, em toda a série (exceto para o composto **62**, onde ambos os acoplamentos são mensuráveis). Estes acoplamentos alílicos aumentam proporcionalmente com o ângulo diedro entre H-C₂ e o plano da ligação C=C, e em função disso a relação de J para H_a-C₂ e H_b-C₂ é sempre inversamente proporcional. Os deslocamentos químicos de H_a-C₂ e H_b-C₂ variam com um $\Delta\delta$ de 0.1-0.3, na região de $\delta = 3$. Cada composto apresenta um padrão próprio de J alílico, mensurável no H-C₂ mais blindado dos compostos **64** (N-fenil, $J=1.7$ Hz) e **65** (N- α -metilbenzil, $J=1.4$ Hz para ambos os diastereômeros) e no H-C₂ menos blindado de **63** (N-benzil, $J=1.3$ Hz). Já para o composto **62** (N-isopropil), tanto o H-C₂ mais como o menos blindado apresentam J mensurável (1.1 e 1.2 Hz, respectivamente). Além disso, alterações de δ ocorrem para os H-C com menor J alílico (Figura 16).

Figura 16

A semelhança do padrão observado para estes sinais no caso dos diastereômeros **65a/b** reforça a hipótese de que são conformacionalmente semelhantes, refletindo ainda o efeito estéreo-eletrônico localizado do N-(*R*)-substituinte, que causa diferenças de $\Delta\delta$ da ordem de 0.13 e 0.20 para os H-C₂ de cada diastereômero. Para o análogo oxigenado **119** observa-se um padrão de J alílico ($J < 1$ em δ 3.06 e $J = 1.8$ em δ 2.94) que se assemelha ao par **65a/b**, o que poderia relacioná-los conformacionalmente.

Observa-se ainda para estes compostos a seguinte relação de $J_{3,2a}/J_{3,2b}$: **62**, 7.7/7.5; **63**, 6.5/7.2; **64**, 6.9/<1 e **65a/b**, 7.1/4.6. No caso de **64**, o $J_{1,1}$ deve ser o resultado de um menor ângulo diedro entre H-C₃ e um dos H-C₂. Esta distorção deve estar relacionada com a conjugação do grupo fenila com o sistema enaminona, e pode trazer informação significativa para nossas análises.

6.4. Cálculos de mecânica molecular

Para este estudo, foram feitos cálculos de minimização estrutural de energia torsional e calor de formação do biciclos, bem como o de barreiras rotacionais em torno do eixo da ligação N-C(substituente), através do programa CS Chem3D Pro (do pacote de programas ChemOffice, da Universidade de Cambridge). Este programa permite a realização de cálculos do tipo MM2 e AM1, para energia torsional e calor de formação, respectivamente. A base de cálculo MM2 (mecânica molecular) considera as energias de atração e repulsão eletrostática, enquanto que o AM1 (semi-empírico) envolve cálculos estéreo-eletrônicos mais refinados.

A partir das estruturas minimizadas, foi possível obter, por medições computacionais, dados de distâncias interatômicas, ângulos diedros entre hidrogênios vicinais e ângulos de piramidalização do átomo de nitrogênio, para comparação dentro de cada série, no intuito de se observar padrões conformacionais (ou a alteração destes) em função do efeito do N-substituente e a sua influência sobre os deslocamentos químicos. Comparações adicionais foram feitas com estruturas minimizadas de biciclos oxigenados.

Apesar de não se tratarem de programas de cálculo rigorosos, o MM2 e o AM1 podem fornecer informações relevantes quando o objetivo é obter dados comparativos entre compostos correlatos estruturais, que é o nosso caso.

6.4.1. Cálculos de barreira rotacional da ligação N-C(substituente)

Os dados descritos a seguir se referem à conformação com o átomo de iodo em axial. O procedimento para a elaboração dos gráficos de barreiras rotacionais é descrito a seguir.

Inicialmente, todos os compostos foram submetidos à minimização estrutural por cálculos MM2; as estruturas obtidas foram novamente minimizadas, desta vez por AM1. Tal procedimento fornece a energia torsional e o calor de formação teóricos de uma das possíveis estruturas de menor energia para cada composto. O ângulo diedro C₈-N-C(substituente)-R[†] (ϕ) foi alterado progressivamente, levando à rotação da ligação N-C(substituente).

Os rotâmeros por alteração de ϕ podem sofrer minimização com o ângulo diedro fixo (operação possível apenas no nível MM2). É possível, portanto, simular um gráfico de

[†] compostos N-isopropílicos e α -metil-benzílicos, R=H; compostos N-fenílicos, R=C(orto); compostos N-benzílicos, R=H benzílico com menor ângulo horário a partir da fenila

barreira rotacional pela plotagem das energias torsionais destes rotâmeros. Simulações de barreira rotacional no nível AM1 podem ser obtidas por cálculo do calor de formação inicial dos rotâmeros. Assim, pode-se obter, ângulo a ângulo, valores teóricos de energia torsional absoluta e calor de formação relativo, passando-se de 0 a 360 graus; a plotagem destes dados resulta em curvas que representarão barreiras rotacionais teóricas, e as regiões de mínimos energéticos apontarão os ângulos diedros próximos das outras estruturas de menor energia possíveis para cada composto (Figura 17 e 18).

Os gráficos relativos aos compostos **58-61** são mostrados na Figura 17. Ao fim da figura, são apresentados os gráficos comparativos, sobrepostos. Artefatos de cálculo podem aparecer em alguns gráficos, e podem levar a uma avaliação incorreta do número de estruturas de menor energia para cada composto (ex. composto **58**, cálculo AM1, a 180°). A medida para variação de ângulos diedros foi definida por comparação entre gráficos obtidos para os compostos **59**, **61a** e **61b** com variações a cada 10, 15 e 20 graus para cada um deles. Observou-se que a variação não precisaria ser menor que 15 graus, devido à correspondência com gráficos de 10 graus, e foi adotada então para todos os biciclos.

Os gráficos abaixo (Figuras 17 e 18) representam, portanto, um total de quatrocentos e oitenta cálculos efetuados nestes níveis de cálculo (MM2 e AM1). Não foram efetuados cálculos dessas barreiras para a conformação com iodo em equatorial, que poderiam ser extrapoladas do confômero axial, segundo algumas verificações preliminares.

A minimização estrutural no nível AM1 foi dirigida por informações de ângulos de ligação N-C(substituinte) nos vales de energia dos gráficos de calor de formação. Foram obtidos dessa forma conjuntos de estruturas que representam os rotâmeros mais estáveis e que devem predominar, segundo a relação $\Delta H^0 = -2.3RT \log K$, no equilíbrio conformacional. Também puderam ser obtidas as estruturas de rotâmeros mais favorecidos na conformação com iodo em equatorial, para todos os compostos, por inversão da cadeira cicloexânica de cada uma das estruturas otimizadas com iodo em axial.

Adicionalmente, foram minimizadas as estruturas dos biciclos oxigenados **118** e **119**, tanto com o iodo em axial como equatorial, para comparação com os dados dos biciclos nitrogenados **58-65**.

Figura 17. Gráficos de barreiras rotacionais para os compostos **58-61** (série *endo*). substituinte N-isopropílico (**58**) substituinte N-benzílico (**59**) substituinte N-fenílico (**60**)

Figura 17 (continuação).

substituinte N- α -metilbenzílico (61a) substituinte N- α -metilbenzílico (61b)

Gráficos comparativos de compostos da série endocíclica (58-61) - MM2 e AM1

Figura 18. Gráficos de barreiras rotacionais para os compostos **62-65** (série exo).

Figura 18 (continuação).

Gráficos comparativos de compostos da série exocíclica (62-65)

6.4.2. Cálculos de constantes de equilíbrio teóricas

Cálculos de minimização semi-empíricos (AM1) forneceram energias H^0 teóricas para rotâmeros mais estáveis de cada composto nas conformações axial (C) ou equatorial (C'), das quais o menor valor de H^0_{ax} e H^0_{eq} (em *itálico*) foram usados para cálculo de ΔH^0_{ax-eq} . Constantes de equilíbrio (K) e porcentagens do confômero favorecido (%_{pop}) teóricas foram obtidas pelas equações $\Delta H^0 = -2.3RT \log K$ e $\%_{pop} = K / (K + 1)$ (Tabela 13). Estruturas mais estáveis e constantes de maior magnitude estão destacadas em **negrito**.

Tabela 13. H^0 (Kcal/mol) em função de ϕ ($|\Delta H^0_{ax-eq}|$, K e maior %_{pop})

confômero	C1	C2 (axial)	C3	C1'	C2' (equatorial)	C3'	$ \Delta H^0_{ax-eq} $ (K, % _{pop})
58	-73.9 (40°)	-73.8 (179°)	-73.4 (218°)	-73.4 (38°)	-72.1 (185°)	-71.6 (223°)	0.5 (K=2.3, 70%)
59	-37.7 (13°)	-38.5 (170°)	-37.7 (334°)	-36.3 (18°)	-38.4 (173°)	-36.9 (335°)	0.1 (K=1.2, 55%)
60	-31.7 (97°)	-31.9 (151°)	---	-29.7 (63°)	-30.8 (132°)	---	1.1 (K=6.4, 86%)
61a	-38.3 (22°)	-39.2 (30°)	-37.9 (219°)	-37.2 (15°)	-38.1 (30°)	-37.0 (191°)	1.1 (K=6.4, 86%)
61b	-38.3 (18°)	-38.3 (52°)	-38.7 (203°)	-38.0 (22°)	-34.3 (51°)	-30.7 (216°)	0.7 (K=3.3, 77%)
62	-80.5 (22°)	-80.1 (210°)	---	-80.3 (20°)	-79.2 (229°)	---	0.2 (K=1.4, 58%)
63	-44.4 (11°)	-45.6 (175°)	-44.9 (339°)	-43.2 (25°)	-45.9 (172°)	-43.2 (348°)	0.3 (K=1.7, 63%)
64	-38.1 (93°)	-38.7 (147°)	---	-37.9 (137°)	-36.9 (54°)	---	0.8 (K=3.9, 80%)
65a	-45.6 (28°)	-45.2 (218°)	-44.7 (349°)	-45.0 (33°)	-44.8 (187°)	-44.3 (13°)	0.6 (K=2.8, 74%)
65b	-45.0 (17°)	-45.7 (208°)	-44.2 (240°)	-46.0 (46°)	-43.2 (201°)	-42.9 (257°)	0.3 (K=1.7, 63%)
118	-114.7	---	---	-115.2	---	---	0.5 (K=2.3, 70%)
119	-119.4	---	---	-119.9	---	---	0.5 (K=2.3, 70%)

Os maiores valores de $|\Delta H^0_{ax-eq}|$ na tabela sugerem uma preferência pela conformação com iodo em axial para os compostos **60** e **64** (N-fenil) e **61a**, **61b** e **65a** (N- α -metilbenzil), que pode ser atribuída ao maior efeito estérico destes N-substituintes. Os cálculos também apontam para uma certa preferência dos bicíclicos oxigenados **118** e **119**

pela conformação com iodo em equatorial. No entanto, tais preferências são discutíveis, uma vez que não é considerado nos cálculos o efeito do solvente.

Já o ΔH^0 entre as séries *exo-endo*, na média de 0.6 a 0.7 Kcal/mol para cada N-substituinte, parece retratar bem a maior tensão de anel nos compostos *endo*, que estaria ligada aos sempre baixos valores de *J* observados nesta série (cf. sub-item 6.3.2).

6.4.3. Análise das distâncias de H-C₇, H-C₈ e H-C₉ a átomos do N-substituinte

São apresentadas a seguir as distâncias interatômicas inferiores a 3 Å (tabelas 14 e 15, séries *endo* e *exo*, respectivamente) de H-C₇, H-C₈ e H-C₉ a átomos do N-substituinte. O átomo ao qual se mediu a distância (entre parêntesis) foi um próton fenílico (H_{Ph}), benzílico / isopropílico (H₁₃) ou metílico (H₁₄- α -metilbenzil; H_{14a}, H_{14b}-isopropil). Nestas tabelas, as distâncias inferiores a 2.15 Å estão destacadas em negrito, e prótons metílicos podem aparecer interagindo duas vezes com um mesmo átomo (ex. interação H₉-H₁₃ em **61a**) representando o efeito do grupo metila em rotação. C1, C2 e C3 representam estruturas de menor energia para confôrmeros com iodo em axial.

Tabela 14. Distâncias a átomos do N-substituinte (compostos **58-61**, série *endo*).

	H ₇	H ₈	H ₉
58 (E1)	2.08 (H ₁₃)	2.57(H ₁₃); 2.22(H _{14a})	2.18, 2.32(H _{14a}); 2.13 (H _{14b})
58 (E2)	2.17, 2.19 (H _{14a})	2.15 (H _{14a}); 2.73(H _{14b})	2.23(H ₁₃); 2.41(H _{14a})
58 (E3)	2.30(H _{14a}); 2.04 (H _{14b})	2.28, 2.40 (H _{14a})	2.23, 2.37 (H ₁₃); 2.79(H _{14a})
59 (E1)	2.23(H _{13a}); 2.32(H _{Ph})	2.46(H _{13a})	2.42(H _{13a}); 2.67(H _{Ph})
59 (E2)	2.12 (H _{13a}); 3.21(H _{Ph})	2.84(H _{Ph})	2.07 (H _{13a}); 2.33, 2.50(H _{Ph})
59 (E3)	2.77(H _{13a}); 2.73(H _{Ph})	2.31(H _{13a})	2.28, 2.45(H _{13a}); 2.29(H _{Ph})
60 (E1)	2.38(H _{Ph})	2.83(H _{Ph})	2.74(H _{Ph})
60 (E2)	2.65(H _{Ph})	2.15 (H _{Ph})	2.40, 2.43(H _{Ph})
61a (E1)	2.11 (H ₁₃); 2.41(H _{Ph})	2.50(H ₁₃); 2.38(H ₁₄)	2.52, 2.38(H ₁₄); 2.55(H _{Ph})
61a (E2)	2.10 (H ₁₃); 2.45(H _{Ph})	2.79(H _{Ph})	2.24, 2.35(H ₁₃); 2.67(H ₁₄)
61b (E1)	2.11 (H ₁₃); 2.80(H ₁₄)	2.50(H ₁₃); 2.04(H _{Ph})	2.22, 2.65(H ₁₄); 2.31(H _{Ph})
61b (E2)	2.74(H ₁₄); 2.63(H _{Ph})	2.18, 2.52(H ₁₄)	2.35, 2.19(H ₁₃); 2.41(H _{Ph})
61b (E3)	2.17(H ₁₄); 2.19(H _{Ph})	2.21, 2.48 (H ₁₄)	2.29, 2.39(H ₁₃)

Uma análise preliminar das tabelas permite verificar que: 1) H-C₇ e H-C₉ na série exocíclica apresentam as menores distâncias interatômicas a átomos do N-substituinte; 2) na série endocíclica H-C₇ está mais próximo ao N-substituinte, porém em menor grau que na série exocíclica e 3) o substituinte N-fenil, em ambas as séries, é aquele que apresenta as maiores distâncias interatômicas H-C₇, H-C₈ e H-C₉.

Tabela 15. Distâncias a átomos do N-substituinte (compostos **62-65**, série *exo*).

	H ₇	H ₈	H ₉
62 (E1)	2.03 (H ₁₃); 3.09(H _{14a})	2.50(H ₁₃);2.62(H _{14a})	2.24(H _{14a}); 1.99 (H _{14b})
62 (E2)	2.02 ,2.97(H _{14a});2.31(H _{14b})	2.35,2.39(H _{14b})	2.02 (H ₁₃)
63 (E1)	2.15 (H _{13a}); 2.27(H _{Ph})	2.51(H _{13a})	2.44(H _{13b}); 2.51(H _{Ph})
63 (E2)	2.06 (H _{13b}); 2.82(H _{Ph})	2.95(H _{Ph})	2.10 (H _{13a}); 2.43(H _{Ph})
63 (E3)	2.46(H _{13a}); 2.53(H _{Ph})	2.41(H _{13a})	2.15 (H _{13b}); 2.34(H _{Ph})
64 (E1)	2.42(H _{Ph})	2.91(H _{Ph})	-
64 (E2)	2.63(H _{Ph})	2.20(H _{Ph})	2.27(H _{Ph})
65a (E1)	2.01 (H ₁₃); 2.48(H _{Ph})	2.57(H ₁₃); 2.46(H ₁₄)	2.39(H ₁₄); 2.45(H _{Ph})
65a (E2)	2.15 (H ₁₄); 2.37(H _{Ph})	2.75(H _{Ph})	2.05 (H ₁₃); 2.09 (H ₁₄)
65a (E3)	2.23(H ₁₃); 2.59(H _{Ph})	2.34(H ₁₃);	2.01 ,2.62(H ₁₄); 2.15 (H _{Ph})
65b (E1)	2.02 (H ₁₃); 2.86(H ₁₄)	2.51(H ₁₃); 2.19(H _{Ph})	2.09 (H ₁₄); 2.23(H _{Ph})
65b (E2)	2.38(H ₁₄); 2.47(H _{Ph})	2.28,2.47(H ₁₄)	2.02 (H ₁₃); 2.49(H _{Ph})
65b (E3)	2.13 (H ₁₄); 2.22(H _{Ph})	2.20,2.46(H ₁₄)	2.14 (H ₁₃)

Poderia se imaginar, a princípio, que quanto menores as distâncias interatômicas, maior seria a influência estérica do N-substituinte; assim, o grupo N-fenil seria menos influente que os outros. Todavia, este é justamente o grupo que apresenta maior barreira rotacional em ambas as bases de cálculo (Figuras 17 e 18) e que induz variações limite no deslocamento químico de H-C₈ e H-C₉, como avaliado na Tabela 14. Portanto, esta questão deve ser interpretada de outra forma.

Como já foi discutido no sub-item 2.3, a presença de um substituinte N-fenílico aumenta a nucleofilicidade do átomo de nitrogênio em β-enamino ésteres alifáticos¹¹. Tal propriedade, relacionada com o efeito *push-pull* de elétrons da ligação C=C, implica em um certo grau de conjugação entre a fenila e o sistema enaminona através do par de elétrons do nitrogênio. Esta conjugação também poderia ocorrer, em certa extensão, nos β-enamino ésteres cíclicos **60** e **64** (R=Ph), provocando alterações de deslocamentos químicos em função de distorções do anel. Esta distorsão seria tanto maior quanto maior fosse a coplanaridade do grupo fenila com o sistema enaminona, devido ao apinhamento de átomos nas redondezas do substituinte. As barreiras rotacionais relativamente mais altas no caso destes compostos reflete esta tendência.

Outra hipótese é que, devido às barreiras rotacionais inferiores a 25 Kcal/mol para energias torsionais e calores de formação (descritos nas Figuras 17 e 18), a livre rotação do N-substituinte (a temperatura ambiente) causaria um reacomodamento da estrutura do composto que não poderia ser previsto através destas simples análises. Portanto, ainda não podemos tirar conclusões sobre a natureza da variação desses deslocamentos químicos a partir desses estudos.

6.6. Análise de constantes de acoplamento dos prótons H_a-C_2 e H_b-C_2 da série *exo*

Como descrito no sub-item 6.3.3, todos os compostos da série exocíclica apresentam pelo menos um $H-C_2$ que efetua acoplamento alílico com o $H-C_9$. A atribuição dos $H-C_2$ foi feita assumindo que sua blindagem nos compostos **62-65** seria típica para cada lado do anel nitrogenado, variando em função no N-substituinte (R). No caso, duas faixas de δ estariam em evidência: de δ 3.26 a 3.10 (menos blindado) e de δ 3.02 a 2.92 (mais blindado). Restaria definir qual das faces (superior ou inferior à estrutura na Figura 19) se relacionaria a estas faixas de deslocamentos.

Figura 19

Tivemos então em vista o cálculo dos ângulos diedros (ϕ) de $H-C_{2a}$ e $H-C_{2b}$ em relação ao plano definido pela ligação $C_1=C_9$, uma vez que acoplamentos alílicos ocorrem em magnitude de 3,0 Hz quando um hidrogênio alílico está mais ortogonal ao plano (e têm valor zero quando paralelo ao mesmo)²²¹. Assim, teríamos dois ângulos diedros para cada composto; o menor se relacionaria com acoplamento não-mensurável ($J < 1,0$ Hz) e o maior com o acoplamento mensurável ($J > 1,0$ Hz).

Baseado na atribuição destas constantes de acoplamento para $H-C_{2a}$ e $H-C_{2b}$ (Tabela 7), razões para $H-C_{2a}/H-C_{2b}$ seriam, para cada composto, maiores ou menores que 1, o que significa que ora $H-C_{2a}$ ora $H-C_{2b}$ teria esse ângulo diedro maior que o do outro (**62**, <1; **63**, <1; **64**, >1; **65a**, >1; **65b**, >1). No entanto, a análise desses ângulos diedros nas estruturas minimizadas para os rotâmeros nas conformações com iodo em axial (Tabela 16) ou em equatorial (Tabela 17) apontam para um perfil de relações de ângulo diedro que não varia em função do N-substituinte, para cada conformação. No entanto, o padrão se inverte ao se comparar as duas conformações, e neste caso os espectros apontariam para uma preferência conformacional em função do N-substituinte.

Tabela 16. ângulos diedros ϕ -H-C_{2a,9} e ϕ -H-C_{2b,9} por rotâmero (série *exo*, iodo em axial)

Composto 62
Estruturas dos mínimos de energia por rotação da ligação N-C(isopropil)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ C1 (mais estável) ▪ C2 		
Composto 63
Estruturas dos mínimos de energia por rotação da ligação N-C(benzil)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ C1 ▪ C2 (mais estável) ▪ C3
Composto 64
Estruturas dos mínimos de energia por rotação da ligação N-C(fenil)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ C1 ▪ C2 (mais estável) 		
Composto 65a
Estruturas dos mínimos de energia por rotação da ligação N-C(α-metilbenzil)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ C1 (mais estável) ▪ C2 ▪ C3
Composto 65b
Estruturas dos mínimos de energia por rotação da ligação N-C(α-metilbenzil)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ C1 ▪ C2 (mais estável) ▪ C3

Tabela 17. ângulos diedros ϕ -H-C_{2a,9} e ϕ -H-C_{2b,9} por rotâmero (série exo, iodo equatorial)

Composto 62		
Estruturas dos mínimos de energia por rotação da ligação N-C(isopropil)		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ C1' (mais estável) ▪ C2' 		
Composto 63		
Estruturas dos mínimos de energia por rotação da ligação N-C(benzil)		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ C1' ▪ C2' (mais estável) ▪ C3' 		
Composto 64		
Estruturas dos mínimos de energia por rotação da ligação N-C(fenil)		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ C1' (mais estável) ▪ C2' 		
Composto 65a		
Estruturas dos mínimos de energia por rotação da ligação N-C(α-metilbenzil)		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ C1' (mais estável) ▪ C2' ▪ C3' 		
Composto 65b		
Estruturas dos mínimos de energia por rotação da ligação N-C(α-metilbenzil)		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ C1' (mais estável) ▪ C2' ▪ C3' 		

6.4.5. Análise de ângulos diedros ϕ -H-C_{2a,3} e ϕ -H-C_{2b,3}

A relação de proporção entre as constantes de acoplamento $J_{2a,3}$ e $J_{2b,3}$ para cada composto da série *exo* (sub-item 6.3.3.) também foi comparada com os ângulos diedros ϕ -H-C_{2a,3} e ϕ -H-C_{2b,3}. Observa-se que a razão $J_{2a,3}/J_{2b,3}$ (**62**, 7.7/7.5; **63**, 6.5/7.2; **64**, 6.9/<1; **65a/b**, 7.1/4.6, sub-item 6.3.3) aumenta proporcionalmente à magnitude das barreiras rotacionais destes compostos e, uma vez que as constantes de acoplamento $J_{2a,9}$ e $J_{2b,9}$ apontam para uma possível preferência conformacional em função do N-substituinte, a razão $J_{2a,3}/J_{2b,3}$ também poderia refletir esta tendência.

As tabelas 18-22 apresentam os ângulos diedros obtidos a partir dos rotâmeros mais estáveis da série *exo* (C – iodo em axial; C' – iodo em equatorial); constantes de acoplamento foram obtidas por comparação com a curva de Karplus. As figuras das Tabelas 18-22 também dão uma idéia da relação espacial entre H-C_{2a}, H-C_{2b} e H-C₃.

Através destas constantes teóricas, parece ser possível relacionar as constantes observadas com conformações com iodo em axial (caso do composto **64**) e em equatorial (composto **62** e **63**), sendo que as constantes observadas para **65a/b** seriam fruto de uma média destas conformações. De fato, a preferência conformacional do composto **64** (iodo em axial) parece se relacionar bem com a constante de equilíbrio calculada (sub-item 6.4.2); para os outros compostos a preferência pela conformação com iodo em equatorial ainda não está bem definida.

Tabela 18. $J_{2a,3}$ e $J_{2b,3}$ teóricos para os rotâmeros do composto **62** (N-isopropil)

<p>62 (C1) $J_{2a,3}=7$ (18.2°); $J_{2b,3}=1$ (102.7°)</p>	<p>62 (C2) $J_{2a,3}=7$ (20.2°); $J_{2b,3}=1$ (100.8°)</p>
<p>62 (C1') $J_{2a,3}=6$ (31.7°); $J_{2b,3}=8$ (152.0°)</p>	<p>62 (C2') $J_{2a,3}=6$ (31.9°); $J_{2b,3}=8$ (153.2°)</p>

Tabela 19. $J_{2a,3}$ e $J_{2b,3}$ teóricos para os rotâmeros do composto **63** (N-benzil)

63 (C1) $J_{2a,3}=7$ (17.6°); $J_{2b,3}=1$ (103.3°)	63 (C2) $J_{2a,3}=7$ (12.1°); $J_{2b,3}=1$ (101.9°)	63 (C3) $J_{2a,3}=7$ (17.4°); $J_{2b,3}=1$ (103.6°)
63 (C1') $J_{2a,3}=6$ (31.7°); $J_{2b,3}=8$ (153.2°)	63 (C2') $J_{2a,3}=6$ (31.9°); $J_{2b,3}=8$ (153.2°)	63 (C3') $J_{2a,3}=6$ (30.3°); $J_{2b,3}=8$ (151.5°)

Tabela 20. $J_{2a,3}$ e $J_{2b,3}$ teóricos para os rotâmeros do composto **64** (N-fenil)

64 (C1) $J_{2a,3}=7$ (18.0°); $J_{2b,3}=1$ (102.9°)	64 (C2) $J_{2a,3}=7$ (18.2°); $J_{2b,3}=1$ (102.9°)
64 (C1') $J_{2a,3}=6$ (31.7°); $J_{2b,3}=8$ (151.8°)	64 (C2') $J_{2a,3}=6$ (31.9°); $J_{2b,3}=8$ (153.2°)

Tabela 21. $J_{2a,3}$ e $J_{2b,3}$ teóricos para os rotâmeros do composto **65a** (N- α -metilbenzil)

65a (C1) $J_{2a,3}=7$ (18.6°); $J_{2b,3}=1$ (102.3°)	65a (C2) $J_{2a,3}=7$ (21.1°); $J_{2b,3}=1$ (100.1°)	65a (C3) $J_{2a,3}=7$ (18.3°); $J_{2b,3}=1$ (102.7°)
65a (C1') $J_{2a,3}=6$ (32.2°); $J_{2b,3}=8$ (153.4°)	65a (C2') $J_{2a,3}=6$ (32.8°); $J_{2b,3}=8$ (154.1°)	65a (C3') $J_{2a,3}=6$ (31.1°); $J_{2b,3}=8$ (152.3°)

Tabela 22. $J_{2a,3}$ e $J_{2b,3}$ teóricos para os rotâmeros do composto **65b** (N- α -metilbenzil)

65b (C1) $J_{2a,3}=7$ (18.2°); $J_{2b,3}=1$ (102.7°)	65b (C2) $J_{2a,3}=7$ (19.2°); $J_{2b,3}=1$ (101.8°)	65b (C3) $J_{2a,3}=7$ (19.5°); $J_{2b,3}=1$ (101.5°)
65b (C1') $J_{2a,3}=6$ (30.6°); $J_{2b,3}=8$ (151.7°)	65b (C2') $J_{2a,3}=6$ (32.5°); $J_{2b,3}=8$ (153.8°)	65b (C3') $J_{2a,3}=6$ (33.6°); $J_{2b,3}=8$ (154.9°)

6.4.6. Análise de ângulos de piramidalização do átomo de nitrogênio

São descritos a seguir os ângulos de piramidalização para o átomo de nitrogênio nas séries *endo* e *exo*. A medição destes ângulos foi feita com base na ângulo entre o primeiro átomo do N-substituinte e o plano definido pelos átomos C₈, N e C₁ (Tabela 23).

Tabela 23. Ângulos de piramidalização do nitrogênio para rotâmeros (séries *endo* e *exo*)

confômero	C1	C2 (axial)	C3	C1'	C2' (equatorial)	C3'	K (% _{pop})
58	44.5°	47.5°	35.3°	42.4°	58.3°	32.6°	2.3 (70%)
59	37.8°	41.3°	37.5°	35.4°	40.6°	-21.5°	1.2 (55%)
60	42.6°	25.1°	---	48.9°	39.0°	---	6.4 (86%)
61a	42.0°	40.5°	35.4°	33.9°	37.8°	47.7°	6.4 (86%)
61b	29.9°	43.8°	36.8°	34.1°	42.5°	44.1°	3.3 (77%)
62	40.3°	34.6°	---	34.1°	29.2°	---	1.4 (58%)
63	37.3°	39.2°	29.3°	36.4°	35.9°	25.2°	1.7 (63%)
64	39.5°	26.2°	---	42.3°	29.6°	---	3.9 (80%)
65a	39.4°	30.7°	26.8°	41.8°	46.2°	32.1°	2.8 (74%)
65b	36.0°	32.5°	37.8°	36.2°	46.1°	39.2°	1.7 (63%)

Estes ângulos expressam a orientação do N-substituinte em relação ao biciclo nitrogenado (acima, abaixo ou mesmo no plano definido pelos átomos C₈, N e C₁), o que poderia ser relacionado com o seu efeito estéreo-eletrônico. Um trabalho recente apresenta estruturas determinadas por difração de raio-X de confômeros de piramidalização de N-aril-piperidinas, com orientação do grupo aril em axial, equatorial e no plano para conjugação com o nitrogênio trigonalizado, na piperidina (confômeros isolados por cristalização)²²². A tendência à trigonalização no nitrogênio é nítida para os compostos **60** e **64** (N-fenil), com ângulos de piramidalização da ordem de 25° (pelo menos 10° a menos que para os outros compostos), sugerindo alguma conjugação entre a fenila e o sistema enaminona. A preferência do composto **64** pela conformação com iodo em axial (cf. valor de K na Tabela 23), já analisada nos sub-itens 6.4.2. e 6.4.5, deve ser determinada por esta tendência, uma vez que nesta conformação o rotâmero mais estável é justamente aquele com menor ângulo com menor ângulo de piramidalização (situação que se inverte na outra conformação).

6.5. Considerações finais

Aspectos conformacionais sobre os compostos **58-65** foram discutidos sob dois pontos de vista: o perfil espectroscópico de iodo- β -enamino ésteres bicíclicos e os dados obtidos por cálculos de modelagem molecular. Apesar deste último não corresponder exatamente a uma realidade (conformacional, no caso), não podemos simplesmente descartar seu uso em razão de um certo “excesso especulativo”, derivado de um exercício mais mental do que físico. Acredito simplesmente que um justifica o outro.

Nestes dois âmbitos foi desenvolvida esta análise conformacional, que aponta agora para uma certa tendência conformacional para as duas séries estudadas; tendência geral para a conformação com iodo em axial na série *endo*, e uma tendência parcial para a conformação equatorial na série *exo*, cujas exceções ou refletem um equilíbrio conformacional de constante baixa (compostos N- α -metilbenzílicos **65a/b**) ou a oposição à esta tendência (fruto de interações eletrônicas possíveis para o composto N-fenílico **64**).

Os dados espectroscópicos de deslocamento químico podem ser tanto mais relacionados com estas atribuições conformacionais quanto mais próximos estiverem de uma situação limite, como os $\Delta\delta$ máximos inter e intra-séries. No primeiro caso, rotâmeros mais estáveis poderiam se relacionar com uma anisotropia magnética mais localizada, a exemplode **61a** (C2) e **65b** (C1') (Figura 20), cuja diferença de ΔH^0 entre rotâmeros na mesma conformação é de pelo menos 0.9 e 2.8 Kcal, respectivamente (cf. Tabela 13), e se relacionariam bem com hidrogênios possivelmente protegidos pelo anel benzênico (H-C₉ em **61a** e H-C₈ em **65b**).

Figura 20

As relações inter-séries são representativas para os compostos N-isopropílicos e N-benzílicos, cujas blindagens de $\Delta\delta$ 0.64 e 0.34 para H-C₇, respectivamente,

poderiam ser atribuídas exclusivamente às conformações adotadas, opostas entre as séries *endo* (iodo em axial) e *exo* (iodo em equatorial). Nestes casos, ocorreria desproteção diamagnética preferencial do próton H-C₇ equatorial, como no modelo do cicloexano (Figura 12). O efeito diamagnético do N-substituinte seria nula nos compostos **58** e **62** (N-isopropil), e nos compostos N-benzílicos o efeito seria minimizado pela orientação mais afastada do grupo benzil em relação a H-C₇, em um rotâmero mais favorecido em cada conformação por um ΔH^0 de 0.8 e 1.3 Kcal/mol para **59** e **63**, respectivamente (Figura 21)

Figura 21

As relações inter e intra-séries para o substituinte N- α -metilbenzil permaneceram um tanto confusas, devido à atribuição apenas relativa de dados espectroscópicos para os diastereômeros. Além disso, parece haver um equilíbrio conformacional de constante baixa para o par **65a/b**, o que dificultou as análises.

Já para o composto **64** (N-fenil) a análise conformacional foi satisfatória. As constantes de acoplamento $J_{2b,3} < 1$ e $J_{2b,9} < 1$, relacionadas com a conformação com iodo em axial, sugerem fortemente que H-C_{2b} (menos blindado) seja de fato o hidrogênio do lado inferior do anel nitrogenado (cf. Figura 19). Nas conformações preferencialmente equatoriais de **62** e **63**, H-C_{2b} continuaria menos blindado, porém com menor acoplamento alílico, confirmando a atribuição de prótons H-C₂ na série *exo*, segunda a Tabela 7. Não foi possível, no entanto, racionalizar a desproteção observada para H-C_{2b} no composto **64** em relação ao resto da série *exo*.

Dentro de um certo limite, a análise conformacional desenvolvida neste item pode ser considerada satisfatória, em vista de toda a discussão feita. Estes resultados poderiam ter aplicação no estudo da reatividade de iodo- β -enamino ésteres bicíclicos, a julgar pelas velocidades de reação de desidroiodação dos compostos **59** e **63** (14h e 22h, respectivamente), que poderiam estar relacionadas a conformações com iodo em axial (**59**) ou em equatorial (**63**), a primeira sendo favorecida em uma eliminação tipo E₂.

IV - Conclusão

Uma série de aspectos relativos à síntese de iodo- β -enamino ésteres e β -enamino lactonas e suas aplicações sintéticas foi estudada, especialmente em relação aos dois tipos de reação desenvolvidos dentro desse contexto: a reação de substituição nucleofílica intramolecular de iodo- β -enamino ésteres cíclicos de seis membros e a reação de lactonização de β -enamino ésteres mediada por iodo, que levam à formação, respectivamente, de ciclopentanos trissubstituídos e de β -enamino lactonas.

A síntese de iodo- β -enamino ésteres trouxe informação complementar acerca do mecanismo de reação, em relação aos heterociclos de seis membros que foram obtidos e também em relação àqueles que não pudemos sintetizar, devido ao impedimento estéreo-eletrônico do N-substituinte. Este efeito foi amplamente discutido e poderá nortear os próximos estudos a serem efetuados em nosso laboratório.

Nas reações de substituição nucleofílica intramolecular de iodo- β -enamino ésteres cíclicos de seis membros, foram obtidos N-benzil-, N-fenil- e N-*p*-metoxifenil-aminociclopentanos. Observamos que os derivados N-arílicos reagem mais lentamente, e tal informação trouxe mais luz sobre o possível mecanismo de reação, fundamentado em termos de energia de estados de transição e predominância de formas canônicas no híbrido de ressonância relativo ao iodo- β -enamino éster cíclico de partida. A estereoquímica do produto foi corroborada por dados de espectrometria de massas, que sugerem a formação de um intermediário por perda de H₂O, o que só seria possível a partir da estereoquímica proposta (grupos amino e cetona em relação *cis* no anel ciclopentânico).

Já em relação à reação de lactonização de β -enamino ésteres, concluímos não ser um método de preparação eficiente de β -enamino lactonas, em decorrência da formação de uma série de subprodutos derivados da poliodação dos substratos. A reação de redução da ligação C=C, por sua vez, não teve sucesso quando o substrato foi uma β -enamino lactona, em relação às enaminonas de uma forma geral. A resistência desse sistema à redução por uma série de reagentes é devida, em última análise, à conjugação de efeitos de tensão de anel e do efeito *push-pull* de elétrons em enaminonas.

A análise conformacional de iodo- β -enamino ésteres bicíclicos foi efetuada com o auxílio de cálculos de mecânica molecular e semi-empíricos, e trouxe informações significativas sobre a influência do N-substituinte nos deslocamentos químicos e constantes de acoplamento de prótons vizinhos a esse substituinte. Os efeitos mais severos foram relacionados satisfatoriamente ao substituinte N-fenílico, que é responsável pela maior barreira rotacional observada para a ligação C-N(substituinte) nas oito estruturas estudadas. A análise de constantes de acoplamento alílico, somada à avaliação das geometrias preferenciais de rotâmeros e confôrmeros, apontam fortemente para uma tendência geral pela conformação com iodo em axial para a série *endo*, enquanto que para a série *exo* ocorre uma tendência parcial pela conformação com iodo em equatorial. Ainda nesta série, a preferência especial do derivado N-fenílico **64** pela conformação com iodo em axial pode ser atribuída a uma possível conjugação entre os sistemas aril e enaminona.

IV- PARTE EXPERIMENTAL

1. Procedimentos gerais

São descritos a seguir os procedimentos e as análises para cada composto obtido.

Foram utilizados os seguintes equipamentos ou técnicas para estas análises:

- Análises por CG: cromatógrafo a gás HP 6890 (análises de CG);
- Análises por cromatografia em camada delgada: placas cromatográficas impregnadas com SiO_2 ou Al_2O_3 em base de alumínio – Merck Co.;
- Cromatografia em coluna: Sílica Gel 60 (70-230 mesh) (Merck Co.); ou Al_2O_3 507 C Neutral (Fluka);
- Pontos de fusão: Electrothermal Series IA 9100;
- Microanálises: Perkin-Elmer-2400/CHM;
- Espectroscopia de IV:
- Espectrometria de massas ;
- Espectroscopia de RMN – Bruker AC-200, Bruker DPX-300, Bruker DPX-500, Varian 300.

A interpretação dos dados de RMN- ^1H é descrita na seguinte ordem: δ , integração, multiplicidade (s - singleto; d - dubleto; t - tripleto; q - quarteto; qui - quinteto; hep - hepteto; m - multipeto, sl - singleto largo) e constante de acoplamento (J, em Hertz). Quando os valores de δ para RMN- ^1H possuírem 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 (*i*).

Solventes e reagentes comerciais foram, dependendo da necessidade, secados e purificados antes do uso, segundo padrões estabelecidos na literatura^{223,224}.

2. Preparação dos compostos 2-6 e 9-12

Procedimento geral A. A um balão contendo 0,340g de EtONa (5,00 mmol) impregnado em 6,50g de alumina¹ (10 vezes a massa do substrato), adicionaram-se 5,00 mmol do β -ceto éster, seguido de agitação magnética por 30' sob N₂. Adicionaram-se então lentamente 5,00 mmol do haleto de alquila sob agitação, mantida até o fim da reação (acompanhada por CG). A massa sólida foi então depositada em uma pequena camada de sílica em coluna, e eluída com diclorometano. Após evaporação do solvente o produto foi purificado por destilação a pressão reduzida ou por cromatografia em coluna de SiO₂ com eluente hexano / acetato de etila 9:1.

Procedimento geral B. 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 10 mL de etanol absoluto, seguido de 0,460 g de sódio metálico recém cortado (20,0 mmol). Após o sódio ter sido completamente consumido, adicionou-se com o auxílio de uma seringa, 20,0 mmol do β -ceto éster. Aqueceu-se a mistura sob agitação até refluxo do solvente e em seguida adicionaram-se, com o auxílio de uma seringa, 22,0 mmol do haleto de alquila, 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. O produto foi concentrado e purificado por destilação a pressão reduzida ou por cromatografia em coluna de SiO₂ com eluente hexano/acetato de etila 9:1.

Procedimento geral C. A um balão contendo 0,260 g de NaH (11,0 mmol) sob atmosfera de N₂ e banho de gelo, adicionaram-se 25-30 mL de THF seco. Em seguida adicionaram-se lentamente 11,0 mmol do β -ceto éster, 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, 5,30 mL de ⁿBuLi 2,5 M em hexano (13,2 mmol), e a solução laranja do diânion formado foi agitada por mais 10 minutos. A seguir,

¹ A alumina foi impregnada com EtONa por agitação de alumina previamente seca (180°C por 4h) em uma solução de EtONa em etanol por 10' (t.a.) seguida de evaporação do solvente, fornecendo um pó branco, que foi utilizado para alquilação no mesmo dia. O produto pode ser reservado sob N₂.

adicionaram-se 12,1 mmol do haleto de alquila em 25 mL de THF seco. A mistura foi deixada 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 a pressão reduzida ou por cromatografia em coluna de SiO₂ com eluente hexano/acetato de etila 9:1.

2-metil-3-oxo-butanoato de etila (2). Procedimento geral A, a partir de 1,30g (10,0 mmol) de acetoacetato de etila e 1,42g (10,0 mmol) de iodeto de metila. Cromatografia por eluição gradiente em coluna de SiO₂ (mistura hexano / acetato de etila). **Rendimento:** 0,89g (62%).

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃):

H-C(1): 1,28, 3H, t, J=7,1 H-C(2): 4,20, 2H, q, J=7,1 H-C(4): 3,51, 1H, q, J=7,0 H-C(6): 2,25, 3H, s, H-C(7):1,35, 3H, d, J=7,0
--	---

3-oxo-pentanoato de etila (3). Procedimento geral C, a partir de 1,30g (10,0 mmol) de acetoacetato de etila e 1,56g (11,0 mmol) de iodeto de metila. PE = 65°C / 0,60 mmHg.

Rendimento: 78%. **RMN-¹H** (200 MHz, CDCl₃):

H-C(1): 1,28, 3H, t, J=7,1Hz H-C(2): 4,20, 2H, q, J=7,1HZ H-C(4): 3,44, 2H, s H-C(6): 2,57, 2H, q, J=7,1 Hz H-C(7): 1,12, 3H, t, J=7,1Hz
---	--

2-metil-3-oxo-pentanoato de etila (4). Procedimento geral A, a partir de 4,32g (30,0 mmol) do composto **2**, e 4,68g (33,0 mmol) de iodeto de metila. Cromatografia por eluição gradiente em coluna de SiO₂ (mistura hexano / acetato de etila). **Rendimento:** 3,84g (81%).

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃):

H-C(1): 1,28, 3H, t, J=7,1 H-C(2): 4,20, 2H, t, J=7,1 H-C(4): 3,53, 1H, q, J=7,3 H-C(6): 2,54-2,65, 2H, q, J=7,3 H-C(7): 1,08, 3H, t, J=7,3 H-C(8): 1,36, 3H, d, J=7,3
---	---

4-metil-3-oxo-pentanoato de etila (5). Procedimento geral C, a partir de 1,44g (10,0 mmol) do composto **2** e 1,56g (11,0 mmol) de iodeto de metila. **Rendimento:** 0,600g (38%). **PE** = 66-67°C / 0,10 mmHg.

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃):

<p>H-C(1): 1,28, 3H, t, J=7,1 H-C(2): 4,19, 2H, q, J=7,1 H-C(4): 3,49, 2H, s, H-C(6): 2,73, 1H, hep, J=7,3 H-C(7,8): 1,39, 6H, d, J=7,3</p>
---	---

2-(cicloexen-2'-il)-3-oxo-butanoato de etila (9). Procedimento geral B, a partir de 6,80g (50,0 mmol) de acetoacetato de etila e 8,85g (55,0 mmol) de brometo de cicloexenila. **Rendimento:** 7,14g (68%). **PE** = 112-113°C / 0,10 mmHg.

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃):

<p>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): 2,23, 3H, s</p>	<p>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</p>
--	---	--

4-(cicloexen-2'-il)-3-oxo-butanoato de etila (10). Procedimento geral C, a partir de 6,80g (50,0 mmol) de acetoacetato de etila e 8,85g (55,0 mmol) de brometo de 3-cicloexenila. **Rendimento:** 6,90g (75%). **PE** = 88-89°C / 0,20 mmHg.

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃):

<p>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</p>	<p>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</p>
---	--	--

2-acetil-5-hexenoato de etila (11). Procedimento geral B, a partir de 6,80g (50,0 mmol) de acetoacetato de etila e 7,42g (55,0 mmol) de brometo de homoalila. **Rendimento:** 6,25g (68%). **PE** = 65-66°C / 0,70 mmHg.

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃):

<p>H-C(1): 1,28, 3H, t, J=7,1 H-C(2): 4,20, 2H, q, J=7,1 H-C(4): 3,45, 1H, t, J=6,9 H-C(6): 2,23, 3H, s</p>	<p>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</p>
---	--	---

3-oxo-7-octenoato de etila (12). Procedimento geral C, a partir de 6,80g (50,0 mmol) de acetoacetato de etila e 7,42g (55,0 mmol) de brometo de homoalila. **Rendimento:** 6,90g (75%). **PE** = 76-77°C / 0,80 mmHg.

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃):

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, q, 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, 1H, m
---	---	---

Preparação da 2-carboetóxi-cicloexanona (6). Um balão de 3 bocas (500 mL) foi equipado com agitador mecânico, condensador de refluxo e funil de adição com entrada para N₂. Após fluxo de nitrogênio no sistema, adicionou-se 3,60g (200,0 mmol) de dietilcarbonato, 50 mL de THF anidro, e 6,00g (250,0 mmol) de NaH. A suspensão foi agitada e aquecida ao refluxo, quando iniciou-se a adição lenta de 8,00g (80,0 mol) de ciclohexanona (em 20 mL de THF anidro), gota a gota. Após 2 minutos, foi adicionado KH em pó (dispersão em óleo mineral) (5% da massa de NaH mais a porcentagem da dispersão) para iniciar a reação. A adição de ciclohexanona foi continuada por um período de 1 hora. A mistura foi agitada e aquecida a refluxo por mais 30 min., resfriada em banho de gelo por 20 minutos e hidrolisada pela adição lenta de 75 mL de ácido acético 3M (aq.). O conteúdo do balão foi reunido a 100 mL de sol. sat. NaCl e extraído em clorofórmio. A fase orgânica, reunida, foi seca, concentrada e purificada por destilação fracionada dos reagentes em excesso. **Rendimento:** 36,9g (46%).

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃):

H-C(1): 1,3, 3H, t, J=7,1 H-C(2): 4,2, 2H, q, J=7,1 H-C(4): 3,4, 1H, ddd (forma ceto, 25%) H-C(6-9): 1,5-2,6, 4H, m (+ H-C(4), forma enol, 75%) H-O: 12,2, 1H, s
---	--

3. Preparação dos compostos 13, 14, 16-20, 27, 29-31, 33-35, 37-39, 41, 43 e 44

Procedimento geral (compostos 13, 14, 16-20, 29-31, 33-35, 37-39, 41, 43 e 44). A uma mistura de 5,00 mmol do β -ceto éster e 12,5 mmol da amina foram adicionados, sob agitação magnética constante, 1,00-1,50 g de alumina neutra (cerca de duas vezes a massa do β -ceto éster), 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 filtrada e lavada com o mesmo solvente. Após evaporação do solvente, o excesso dos reagentes de partida foi separado por destilação a pressão reduzida; o resíduo, quando necessário, foi destilado a pressão reduzida.

3-(*N*-benzilamino)-2-butenato de etila (13). óleo amarelo, obtido a partir de 6,50 g (50,0 mmol) de acetoacetato de etila e 13,5g (125,0 mmol) de benzilamina, em 24h. Purificação por destilação fracionada dos materiais de partida. **Rendimento:** 10,2g (93%).

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃) e **RMN-¹³C** (50 MHz, CDCl₃):

H-C(1): 1,25, 3H, t, J=7,1	C(1): 14,6	C(ϕ): 126,7,
	H-C(2): 4,10, 2H, q, J=7,1	C(2): 58,4	127,3, 128,7
	H-C(4): 4,52, 1H, s	C(3): 170,6	C(i): 138,7
	H-C(6): 1,91, 3H, s	C(4): 83,1	
	H-C(7): 4,41-4,44, 2H, qAB	C(5): 161,8	
	H-C(ϕ): 7,23-7,33, 5H, m	C(6): 19,4	
	H-N: 8,94, 1H, sl	C(7): 46,7	

3-(*N*-etil)-2-butenato de etila (14). óleo amarelo, obtido a partir de 1,30g (10,0 mmol) de acetoacetato de etila e 1,02g (25,0 mmol) de etilamina, em 6h. OBS: A reação foi feita a 0°C, para evitar a evaporação de etilamina (condensada no balão através de um *cold-finger*). Purificação por destilação fracionada dos materiais de partida. **Rendimento:** 1,55g (99%).

2-metil-3-(*N*-benzilamino)-2-butenato de etila (16). óleo amarelo, obtido a partir de 0,720g (5,00 mmol) do composto **2** e 1,37g (12,5 mmol) de benzilamina, em 12h. O produto foi destilado a pressão reduzida. **Rendimento:** 0.945g (80%). **PE** = 200-201°C / 0,70 mmHg. **RMN-¹H** (200 MHz, CDCl₃):

H-C(1): 1,28, 3H, t, J=7,3	H-C(8): 4,41/4,44, 2H, 2d
	H-C(2): 4,13, 2H, q, J=7,3	H-C(ϕ): 7,23-7,43, 5H, m
	H-C(6): 1,80, 3H, s	H-N: 9,65, 1H, sl
	H-C(7): 1,92, 3H, s	

3-(N-benzilamino)-2-pentenoato de etila (17). óleo amarelo, obtido de 0,720g (5,0 mmol) do composto **3** e 1,37g (12,5 mmol) de benzilamina, em 24h. Purificação por destilação fracionada do meio reacional. **Rendimento:** 1,12g (96%).

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃):

<p>H-C(1): 1,26, 3H, t, J=7,1 H-C(2): 4,10, 2H, q, J=7,1 H-C(4): 4,56, 1H, s H-C(6): 2,23, 2H, q, J=7,1 Hz H-C(7): 1,12, 3H, t, J=7,1Hz H-C(8): 4,41-4,44, 2H, t, qAB H-C(φ): 7,21-7,37, 5H, m H-N: 8,96, 1H, sl</p>
---	---

2-metil-3-(N-benzilamino)-2-pentenoato de etila (18). óleo amarelo, obtido a partir de 1,58g (10,0 mmol) do composto **4** e 1,60g (15,0 mmol) de benzilamina, em 14h. O produto foi destilado a pressão reduzida. **Rendimento:** 0,988g (40%). **PE** = 123-124°C/0,50 mmHg.

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃) e **RMN-¹³C** (50 MHz, CDCl₃):

<p>H-C(1): 1,27, 3H, t, J=7,3 H-C(2): 4,12, 2H, q, J=7,3 H-C(6): 2,33, 2H, q, J=7,3 H-C(7): 1,82, 3H, s H-C(8): 1,06, 3H, t, J=7,3 H-C(9): 4,40/4,43, 2H, 2d H-C(φ): 7,20-7,41, 5H, m H-N: 9,58, 1H, sl</p>	<p>C(1): 11,9 C(2): 58,6 C(3): 171,4 C(4): 86,9 C(5): 164,0 C(6): 14,5 C(7): 21,6 C(8): 11,7 C(9): 46,7 C(φ): 126,7-128,7 OBS: composto um pouco impuro C(i): 139,5</p>
---	--	--

4-metil-3-(N-benzilamino)-2-pentenoato de etila (19). óleo amarelo, obtido a partir de 0,790g (5,0 mmol) do composto **5** e 1,37g (12,5 mmol) de benzilamina, em 24h. Cromatografia em coluna de Al₂O₃ (mistura hexano / acetato de etila 4:1). **Rendimento:** 0,667g (27%). **RMN-¹H** (200 MHz, CDCl₃)

<p>H-C(1): 1,27, 3H, t, J=7,1 H-C(2): 4,10, 2H, q, J=7,1 H-C(4): 4,59, 1H, s H-C(6): 2,66, 1H, hep, J=6,6 H-C(7,8): 1,11, 6H, d, J=6,6 H-C(9): 4,44/4,47, 2H, 2d H-C(φ): 7,25-7,34, 5H, m H-N: 9,09, 1H, sl obs: mistura de rotâmeros</p>
---	---

(2-(N-benzilamino)-1-cicloexenil)-carboxilato de etila (20). óleo amarelo, obtido a partir de 1,70g (10,0 mmol) do composto **6** e 2,70g (250,0 mmol) de benzilamina em 20h. Purificação por destilação fracionada meio reacional. **Rendimento:** 2,00g (78%).

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) e **RMN-¹³C** (75 MHz, CDCl₃):

<p>H-C(1): 1,26, 3H, t, J=7,2 H-C(2): 4,13, 2H, q, J=7,2 H-C(6,7): 2,28, 4H, m H-C(8,9): 1,46-1,70, 4H, m H-C(10): 4,37, 4,39, 2H, 2d H-C(φ): 7,2-7,4, 5H, m</p>	<p>C(1): 14,6 C(8), C(9): C(2): 58,7 22,2, 22,7 C(3): 170,9 C(10):46,1 C(4): 90,7 C(φ):126,8- C(5): 159,3 128,7 C(6): 23,9 C(i):139,6 C(7): 26,3</p>
---	---	--

3-(N-benzilamino)-2-(cicloexen-2'-il)-2-butenato de etila (29). óleo amarelo, obtido a partir de 2,10g (10,0 mmol) do composto **9** e 2,74g (25,0 mmol) de benzilamina, em 17h. O produto foi destilado a pressão reduzida. **Rendimento:** 1,52g (51%). **PE** = 185-186°C / 0,10 mmHg.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) e **RMN-¹³C** (75 MHz, CDCl₃):

<p>H-C(1): 1,25, 3H, t, J=7,1 H-C(2): 4,10, 2H, q 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 (AB) H-C(φ): 7,22-7,34, 5H, m H-N: 9,85, 1H, sl</p>	<p>C(1): 14,4 C(9): 20,8 C(2): 60,6 C(10): 25,1 C(3): 171,2 C(11): 128,6 C(4): 96,9 C(12): 134,4 C(5): 160,5 C(13): 46,9 C(6): 15,5 C(φ): 126,5- C(7): 35,3 128,3 C(8): 29,7 (obs: mistura de tautômeros) C(i): 139,2</p>
---	--	---

3-(N-anilino)-2-(cicloexen-2'-il)-2-butenato de etila (30). óleo amarelo, obtido a partir de 1,70g (10,0 mmol) do composto **9** e 2,38g (25,0 mmol) de anilina, em 7h. Purificação por destilação fracionada dos materiais de partida (OBS: composto é instável). **Rendimento:** 0,94g (33%).

3-(*N*- α -metilbenzilamino)-2-(cicloexen-2'-il)-2-butenato de etila (31). óleo amarelo, obtido a partir de 1,70g (10,0 mmol) do composto **9** e 3,08g (25,0 mmol) da (*R*)-(+)- α -metilbenzilamina, em 7h. Purificação por destilação fracionada dos materiais de partida. **Rendimento:** 2,13g (68%). **IV(v, cm⁻¹):** 3245, 2930, 1730, 1638, 1591, 1446, 1236, 1029, 701, 545.

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃):

<p>H-C(1): 1,27, 3H, t, J=7,1 H-C(2): 4,05-4,25, 2H, q* H-C(6): 1,83, 3H, s* H-C(7): 2,8-3,0, 1H, m H-C(8), H-C(9), H-C(10): 1,15-2,05, 6H, m H-C(11), H-C(12): 5,3-5,8, 2H, m H-C(13): 4,56-4,70, 1H, m H-C(14): 1,5, 3H, d, J=6.5 H-C(ϕ): 7,1-7,4, 5H, m H-N: 9,9, 1H, s*</p>	<p>*leitura aproximada para o par diastereomérico</p>
---	---	---

3-(*N*-benzilamino)-4-(cicloexen-2'-il)-2-butenato de etila (33). óleo amarelo, obtido a partir de 2,10g (10,0 mmol) do composto **10** e 2,74g (25,0 mmol) de benzilamina, em 12h. O produto foi destilado a pressão reduzida. **Rendimento:** 1,73g (58%). **PE** = 222°C / 0,70 mmHg.

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃) e **RMN-¹³C** (50 MHz, CDCl₃):

<p>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 (AB) H-C(ϕ): 7,24-7,35, 5H, m; H-N: 8,97, 1H, sl</p>	<table><tr><td>C(1): 14,5</td><td>C(10): 25,1</td></tr><tr><td>C(2): 58,3</td><td>C(11): 128,0</td></tr><tr><td>C(3): 170,5</td><td>C(12): 130,0</td></tr><tr><td>C(4): 83,8</td><td>C(13): 46,6</td></tr><tr><td>C(5): 163,7</td><td>C(ϕ): 126,7,</td></tr><tr><td>C(6): 38,6</td><td>126,8, 128,7</td></tr><tr><td>C(7): 33,9</td><td>C(i): 138,7</td></tr><tr><td>C(8): 28,8</td><td></td></tr><tr><td>C(9): 20,9</td><td></td></tr></table>	C(1): 14,5	C(10): 25,1	C(2): 58,3	C(11): 128,0	C(3): 170,5	C(12): 130,0	C(4): 83,8	C(13): 46,6	C(5): 163,7	C(ϕ): 126,7,	C(6): 38,6	126,8, 128,7	C(7): 33,9	C(i): 138,7	C(8): 28,8		C(9): 20,9	
C(1): 14,5	C(10): 25,1																			
C(2): 58,3	C(11): 128,0																			
C(3): 170,5	C(12): 130,0																			
C(4): 83,8	C(13): 46,6																			
C(5): 163,7	C(ϕ): 126,7,																			
C(6): 38,6	126,8, 128,7																			
C(7): 33,9	C(i): 138,7																			
C(8): 28,8																				
C(9): 20,9																				

3-(*N*-anilino)-4-(cicloexen-2'-il)-2-butenato de etila (34). óleo amarelo, obtido a partir de 1,70g (10,0 mmol) do composto **10** e 2,38g (25,0 mmol) de anilina, em 24h. Purificação por destilação fracionada dos materiais de partida. **Rendimento:** 1,71g (60%). **IV(v, cm⁻¹):** 3344, 2928, 1652, 1613, 1445, 1160, 752, 697.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) e **RMN-¹³C** (75 MHz, CDCl₃):

H-C(1): 1,28, 3H, t, J=7,1	C(1): 14,5	C(9): 20,8
	H-C(2): 4,14, 2H, q, J=7,1	C(2): 58,8	C(10): 25,1
	H-C(4): 4,72, 1H, s	C(3): 170,5	C(11): 127,9
	H-C(6), H-C(7): 2,1-2,4, 3H, m	C(4): 86,4	C(12): 130,2
	H-C(8), H-C(9), H-C(10): 1,1-2,05, 6H, m	C(5): 161,4	C(φ): 125,1,
	H-C(11): 5,40-5,50, 1H, m	C(6): 38,5	125,2, 129,0,
	H-C(12): 5,57-5,65, 1H, m	C(7): 33,6	C(i): 139,4
	H-C(φ): 7,05-7,35; H-N: 10,31, 1H, sl	C(8): 28,5	

3-(*N*-α-metilbenzilamino)-4-(cicloexen-2'-il)-2-butenato de etila (35). óleo amarelo, obtido a partir de 1,70g (10,0 mmol) do composto **10** e 3,08g (25,0 mmol) da (*R*)-(+)-α-metilbenzilamina, em 24h. O produto foi destilado a pressão reduzida. **Rendimento:** 2,28g (73%). **PE** = 150°C / 0,20 mmHg. **IV(v, cm⁻¹):** 3274, 2929, 1643, 1609, 1494, 1451, 1261, 1173, 1051, 788, 696, 535. **RMN-¹H** (200 MHz, CDCl₃) e **RMN-¹³C** (50 MHz, CDCl₃):

H-C(1): 1,28, 3H, t, J=7,1	C(1): 14,6	C(10): 25,1
	H-C(2): 4,13, 2H, q, J=7,1	C(2): 58,5	C(11): 128,2
	H-C(4): 4,5, 1H, s	C(3): 170,8	C(12): 130,1
	H-C(6), H-C(7), H-C(8), H-C(9),	C(4): 83,9	C(13): 52,7
	H-(10): 1,1-2,8, 9H, m	C(5): 163,6	C(14): 25,2
	H-C(11), H-C(12): 5,45-5,75, 2H, m	C(6): 39,0	C(φ): 125,5,
	H-C(13): 4,65, 1H, qui, J=6,9	C(7): 34,1	127,0, 128,7
	H-C(14): 1,51, 3H, d*, J=6,9	C(8): 28,9	C(i): 145,1
	H-C(φ): 7,05-7,4, 5H, m	C(9): 21,1	
	H-N: 8,9-9,1, 1H, m		

3-(*N*-benzilamino)-2-(3-butenil)-2-butenato de etila (37). óleo amarelo, obtido a partir de 1,84g (10,0 mmol) do composto **11** e 2,74g (25,0 mmol) de benzilamina, em 17h. O produto foi destilado a pressão reduzida. **Rendimento:** 1,56g (57%). **PE** = 150°C / 0,10 mmHg. **RMN-¹H** (200 MHz, CDCl₃):

H-C(1): 1,27, 3H, t, J=7,1	C(1): 14,5	C(7): 27,0
	H-C(2): 4,09, 2H, q, j=7,1	C(2): 58,6	C(8): 35,1
	H-C(6): 1,94, 3H, s	C(3): 171,0	C(9): 139,0
	H-C(7): 2,28-2,37, 2H, m	C(4): 92,7	C(10): 114,1
	H-C(8): 1,99-2,15, 2H, m	C(5): 159,6	C(φ): 126,6,
	H-C(9): 5,69-5,92, 1H, m	C(6): 14,9	127,1, 128,6
	H-C(10): 4,83-5,07, 2H, m		C(i): 139,3
	H-C(11): 4,41; 4,44, 2H, 2d (AB)		
	H-C(φ): 7,23-7,43, 5H, m; H-N: 9,71, 1H, sl		

3-(*N*-anilino)-2-(3-butenil)-2-butenato de etila (38). óleo amarelo, obtido a partir de 1,84g (10,0 mmol) do composto **11** e 2,38g (25,0 mmol) de anilina, em 17h. O produto foi destilado a pressão reduzida. **Rendimento:** 1,35g (52%). **PE** = 135°C / 0,75 mmHg.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) e **RMN-¹³C** (75 MHz, CDCl₃):

<p>H-C(1): 1,30, 3H, t, J=7,1 H-C(2): 4,18, 2H, q, J=7,1 H-C(6): 2,03, 3H, s H-C(7), H-C(8): 1,83-2,45, 4H, m H-C(9): 5,81-5,95, 1H, m H-C(10): 4,92-5,13, 2H, m H-C(φ): 6,6-7,4, 5H, m H-N: 11,0, 1H, sl</p>	<p>C(1): 14,6 C(7): 27,1 C(2): 59,1 C(8): 34,7 C(3): 170,8 C(9): 138,9 C(4): 96,3 C(10): 114,3 C(5): 156,0 C(φ): 124,3- C(6): 16,7 128,9 (sinais devidos à decompo- sição do produto) C(i): 137,5</p>
---	--	--

3-(*N*-anisidino)-2-(3-butenil)-2-butenato de etila (39). óleo castanho-escuro, obtido a partir de 1,84g (10,0 mmol) do composto **11** e 3,15g (25,0 mmol) da anisidina, em 10h. O produto foi destilado a pressão reduzida. **Rendimento:** 1,79g (62%). **PE** = 198-200°C / 0,35 mmHg.

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃) e **RMN-¹³C** (50 MHz, CDCl₃):

<p>H-C(1): 1,30, 3H, J=7,1 H-C(2): 4,17, 2H, q, J=7,1 H-C(6): 1,94, 3H, s H-C(7), H-C(8): 2,0-2,45, 4H, m H-C(9): 5,7-6,0, 1H, m H-C(10): 4,85-5,10, 2H, m H-C(11): 3,79, 3H, s H-C(φ): 6,5-7,0, 5H, m H-N: 10,8, sl</p>	<p>C(1): 14,5 C(9): 139,0 C(2): 58,9 C(11): 55,3 C(3): 170,9 C(i): 132,0 C(4): 94,7 C(o): 126,9 C(6): 16,4 C(m), C(10): C(7): 34,7 114,1, 114,2 C(8): 27,0 C(p), C(5): 157,0, 157,1</p>
---	--	---

3-(*N*-α-metilbenzilamino)-2-(3-butenil)-2-butenato de etila (41). óleo amarelo, obtido a partir de 1,84g (10,0 mmol) do composto **11** e 3,08g (25,0 mmol) da (*R*)-(+)-α-metilbenzilamina, em 7h. Purificação por destilação fracionada dos materiais de partida. **Rendimento:** 2,30g (80%). **IV(v, cm⁻¹):** 3250, 2975, 1643, 1597, 1445, 1254, 1122, 910, 789, 701, 536. **RMN-¹H** (200 MHz, CDCl₃):

<p>H-C(1): 1,29, 3H, t, J=7,1 H-C(2): 4,17, 2H, q, J=7,1 H-C(6): 1,79, 3H, s H-C(7): 1,95-2,18, 2H, m H-C(8): 2,20-2,37, 2H, m H-C(9): 5,70-5,95, 1H, m</p>	<p>H-C(10): 4,80-5,10, 2H, m H-C(11): 4,64, 1H, qui, J=6,9 H-C(12): 1,50, 3H, d, J=6,9 H-C(φ): 7,15-7,40, 5H, m H-N: 9,7, 1H, d, J=6,9 obs: mistura de rotâmeros</p>
---	--	---

3-(N-benzilamino)-2,7-octadienoato de etila (43). óleo amarelo, obtido a partir de 1,84g (10,0 mmol) do composto **12** e 2,74g (25,0 mmol) de benzilamina, em 15h. O produto foi destilado a pressão reduzida. **Rendimento:** 1,72g (63%). **PE** = 18°C / 0,10 mmHg. **IV(v,cm⁻¹):** 3250, 2975, 1643, 1597, 1445, 1254, 1122, 910, 789, 701, 536. **RMN-¹H** (300 MHz, CDCl₃) e **RMN-¹³C** (75 MHz, CDCl₃):

<p>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</p>	<p>C(1): 14,3 C(8): 31,2 C(2): 58,1 C(9): 137,3 C(3): 170,5 C(10): 115,1 C(4): 82,1 C(11): 46,2 C(5): 165,1 C(φ): 126,5- C(6): 32,9 128,5 C(7): 26,7 (rotâmeros) C(φ*): 138,5</p>
---	---	---

3-(N-anilino)-2,7-octadienoato de etila (44). óleo amarelo, obtido a partir de 1,84g (10,0 mmol) do composto **12** e 2,38g (25,0 mmol) de anilina, em 24h. Purificação por destilação fracionada dos materiais de partida (OBS: o composto degrada facilmente). **Rendimento:** 0,34g (13%).

Procedimento para 3-amino-2,6-heptadienoato de etila (27). Em um balão de duas bocas acoplado a um sistema de destilação de Dean-Stark, foram adicionados 0,340g (2,00 mmol) do composto **6**, 5 mL de benzeno anidro, 0,1 mL de ácido acético e 0,308 g (4,00 mmol) de acetato de amônio. A solução foi refluxada para remoção azeotrópica de água, até consumo máximo do substrato (45 min). O produto foi purificado por destilação a pressão reduzida. Óleo amarelo. **Rendimento:** 0,220g (65%). **PE:** 87°C / 0,15 mmHg.

4 – Preparação dos compostos 59-61, 63-65 e 67-69

Procedimento geral. Em um balão de 100 mL munido de um tubo secante, adicionaram-se 3 mmol do alquenil- β -enamino éster, 45 mL de diclorometano, 0,252 g de NaHCO_3 (3,00 mmol) e 0,762 g de I_2 (3,00 mmol). Em seguida agitou-se a mistura reacional à temperatura ambiente até consumo máximo do substrato. A mistura reacional foi então combinada com acetato de etila ou éter e a fase sólida foi separada por filtração e lavada com acetato de etila ou éter. Segue-se extração com solução saturada de tiosulfato 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 resultante foi extraída com solução saturada de cloreto de sódio, seca em sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada. O resíduo foi dissolvido em etanol ou hexano, seguido de resfriamento da solução para cristalização do produto. Alternativamente, o composto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica “flash”, por eluição gradiente. O acompanhamento da reação foi feito por cromatografia em camada delgada, pois os iodo- β -enaminoésteres decompõem-se no cromatógrafo a gás.

1-benzil-2-metil-3-carboetóxi-7-iodo-4,5,6,7,3a,7a-hexaidroindol (59).⁴³ cristal translúcido, obtido a partir de 0,897g (3,00 mmol) do composto **29**, em 6h. **Rendimento:** 0,663g (52%). **PF** = 110-111°C; **IV** (ν , cm^{-1}): 3449, 2979, 2936, 1674, 1951, 1408, 1301, 1214, 1136, 1039, 769, 700; **MS** m/z (%): 425(M^+), 380(3), 298(24), 256(5), 224(4), 128(5), 91(100), 77(5), 65(11);

RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) e **RMN- ^{13}C** (50 MHz, CDCl_3):

<p>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), $J=16,8$ C(ϕ): 7,0-7,5, 5H, m</p>	<p>C(1): 14,6 C(9): 20,1 C(2): 58,9 C(10): 28,7 C(3): 166,7 C(11): 29,9 C(4): 106,3 C(12): 69,7 C(5): 159,8 C(13): 48,8 C(6): 13,0 C(ϕ): 126,8, C(7): 36,7 127,5, 128,8 C(8): 31,5 C(i): 137,2</p>
---	---	---

1-fenil-2-metil-3-carboetóxi-7-iodo-4,5,6,7,3a,7a-hexaidroindol (60). cristal trans-lúcido, obtido a partir de 0,855g (3,00 mmol) do composto **30**, em 10 min. Purificação por cristalização em hexano a frio e recristalização em éter etílico. **Rendimento:** 0,674g (55%). **PF** = 107-108°C; **IV**(v, cm^{-1}): 2940, 1670, 1581, 1214, 765. **MS m/z (%)**: 411(M^+), 366(11), 284(100), 242(20), 210(20), 196(10), 182(14), 160(12), 118(33), 91(14), 77(74). **Análise elementar:** calculado p/ $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}_2$: C, 52,55; H, 5,35; N, 3,41; Obtido: C, 52,57; H, 5,48; N, 3,30.

RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) e **RMN- ^{13}C** (50 MHz, CDCl_3):

H-C(1): 1,30, 3H, t, J = 7,2		C(1): 14,6	C(9): 19,8
	H-C(6): 1,98, 3H, s		C(2): 58,9	C(10): 28,9
	H-C(7): 3,15-3,27, 1H, m		C(3): 166,8	C(11): 29,9
	H-C(8), H-C(9), H-C(10): 1,0-2,2, 6H, m		C(4): 108,6	C(12): 71,5
	H-C(11): 4,55, 1H, sl		C(5): 159,0	C(ϕ): 126,9,
	H-C(2); H-C(12): 4,14-4,23, 3H, m		C(6): 13,8	127,2, 129,6
	H-C(ϕ): 7,0-7,5, 5H, m		C(7): 36,1	C(i): 140,7
			C(8): 30,8	

1- α -metilbenzil-2-metil-3-carboetóxi-7-iodo-4,5,6,7,3a,7a-hexaidroindol (61). óleo castanho-claro, obtido a partir de 0,939g (3,00 mmol) do composto **31**, em 4h. Purificação por cromatografia relâmpago em coluna de SiO_2 , por eluição gradiente de mistura hexano / acetato de etila, de 99:1 a 7:3. **Rendimento:** 0,525g (40%). **IV**(v, cm^{-1}): 2938, 1679, 1595, 1401, 1222, 1168, 919, 769, 745, 700; **MS m/z (%)**: 439 (M^+), 424, 410, 382, 355, 328, 312, 290, 262, 238, 208, 180, 162, 134, 105, 91, 77, 65, 41.

RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) e **RMN- ^{13}C** (125 MHz, CDCl_3):

H-C _I (1): 1,26, 3H, t, J=7,1		H-C _{II} (1): 1,28, 3H, t, J=7,1	
	H-C _I (2): 4,14, 2H, t, J=7,1		H-C _{II} (2): idem I	
	H-C _I (6): 2,12, 3H, s		H-C _{II} (6): 2,35, 3H, s	
	H-C _I (7): 3,0-3,1, 1H, m		H-C _{II} (7): idem I	
	H-C _I (8), H-C _I (9), H-C _I (10): 0,8-2,1, 6H, m		H-C _{II} (8), H-C _{II} (9), H-C _{II} (10): idem I	
	H-C _I (11): 4,85, 1H, sl*		H-C _{II} (11): 4,32, 1H, sl	
	H-C _I (12): 3,62, 1H, d, J=7,5		H-C _{II} (12): 3,92, 1H, d, J=7.5	
	H-C _I (13): 4,76, 1H, q, J=7,1		H-C _{II} (13): 4,86, 1H, q, J=7.1*	
	H-C _I (14): 1,62, 3H, d, J=7,1		H-C _{II} (14): 1,52, 3H, d, J=7.1	
	H-C _I (ϕ): 7,1-7,5, 5H, m		H-C _{II} (ϕ): idem	
diastereômeros I e II: A atribuição relativa foi feita a partir de uma amostra enriquecida de um dos isômeros (espectro de 200 MHz)			*sinais sobrepostos	
	C(1): 14,5	C(8), C(11): 30,6, 31,0,	C(ϕ): 126,5,	
	C(2): 58,6, 58,7	31,2, 31,6	126,7, 127,4,	
	C(3): 166,7, 166,8	C(9): 19,7, 20,1	128,5, 128,7	
	C(4): 106,7, 107,3	C(10): 28,7, 28,8	C(i): 140,0,	
	C(5): 159,6, 159,9	C(12): 67,5, 67,9	142,5	
	C(7): 36,4, 36,5	C(13): 51,4, 52,5		
		C(14), C(6): 13,1, 14,0,		
		14,2, 17,3		

1-benzil-2-(E)-carbetoximetileno-7-iodo-2,3,4,5,6,7,3a,7a-octaidroindol (63).¹ cristal translúcido, obtido a partir de 0,897g (3,00 mmol) do composto **33**, em 6h. **Rendimento:** 0,918g (72%). **PF** = 93-94°C; **IV** (ν , cm^{-1}): 1679, 1602, 1138, 1059; **MS** m/z (%): 425(M^+), 380(5), 298(20), 252(7), 224(4), 221(9), 128(7), 91(100), 77(5), 65(9);

RMN-¹H (300 MHz, CDCl_3) e **RMN-¹³C** (50 MHz, CDCl_3):

<p>H-C(1): 1,22, 3H, t, J = 7,2 H-C(2): 4,06, 2H, q, J=7,2 H-C(4): 4,76, 1H, s H_a-C(6): 3,02, 1H, ddl, J=17,2, 6,5 H_b-C(6): 3,13, 1H, ddd, J=17,2, 7,2, 1,3 H-C(7): 2,51-2,61, 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 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</p>	<p>C(1): 14,6 C(2): 58,5 C(3): 169,2 C(4): 82,3 C(5): 165,4 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, 127,3, 128,7 C(i): 136,5</p>
---	--	---

1-fenil-2-(E)-carbetoximetileno-7-iodo-2,3,4,5,6,7,3a,7a-octaidroindol (64). cristal translúcido, obtido a partir de 0,855g (3,00 mmol) do composto **34**, em 3h. Purificação por cristalização em hexano a frio e recristalização em éter etílico. **Rendimento:** 0,666g (54%). **PF** = 143-144°C; **IV**(ν , cm^{-1}): 2929, 1678, 1605, 1582, 1492, 1394, 1133, 1055, 800, 703, 551; **MS** m/z (%): 411(M^+), 382, 366, 339, 284, 238, 210, 196, 182, 168, 156, 130, 117, 93, 77, 65.

RMN-¹H (500 MHz, CDCl_3) e **RMN-¹³C** (125 MHz, CDCl_3):

<p>H-C(1): 1,18, 3H, t, J=7,1 H-C(2): 4,04, 2H, q, J=7,1 H-C(4): 4,59, 1H, s H_a-C(6): 2,96, 1H, ddd, J=1,7, 6,9, 17,1 H_a-C(6): 3,26, 1H, d, J=17,1 H-C(7): 2,65-2,75, 1H, m H-C(8), H-C(9), H-C(10): 1,3-1,9, 6H, m H-C(11), H-C(12): 4,3-4,5, 2H, m H-C(ϕ): 7,1-7,6, 5H, m</p>	<p>C(1): 14,5 C(2): 58,6 C(3): 169,1 C(4): 84,0 C(5): 165,6 C(6): 37,8 C(7), C(11): 29,6, 32,2 C(8): 27,4 C(9): 20,9 C(10): 30,4 C(12): 69,0 C(ϕ): 126,9, 127,5, 129,9 C(i): 139,4</p>
---	---	--

1- α -metilbenzil-2-(E)-carboetoximetileno-7-iodo-2,3,4,5,6,7,3a,7a-octaidroindol

(65). óleo castanho-claro, obtido a partir de 0,939g (3,00 mmol) do composto **35**, em 4h. Purificação por cromatografia relâmpago em coluna de SiO₂, por eluição gradiente da mistura hexano/acetato de etila, de 99:1 a 7:3. **Rendimento:** 0,750g (57%). **IV(v, cm⁻¹):** 2927, 1650, 1604, 1492, 1449, 1258, 1171, 1140, 1046, 786, 699; **MS m/z (%):** 439 (M⁺), 356, 325, 313, 298, 270, 257, 240, 233, 208, 186, 166, 145, 136, 120, 105, 91, 79, 57, 41.

RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) e **RMN-¹³C** (125 MHz, CDCl₃):

<p>H-C(1): 1,16, 3H, t, J=7,1 H-C(2): 4,02, 2H, q, J=7,1 H-C(4): 4,53, 1H, s; 4,77, 1H, s; H-C(6): 2,82-2,96, 2H, m; 2,98-3,12, 2H, m H-C(7): 2,4-2,6, 2H, m H-C(8), H-C(9), H-C(10), H-C(14): 1,04-1,96, 18H, m H-C(11): 4,32, 1H, dd, J=8,6, 3,8; 4,43, 1H, dd, J=9,2, 4,4 H-C(12): 3,70, 1H, dd, J=4,2, 5,5; 3,97, 1H, dd, J=4,5, 7,1 H-C(13): 4,87, 1H, q, J=7,1; 4,94, 1H, q, J=7,1 H-C(φ): 7,1-7,35, 5H, m</p>	<p>C(1): 14,6 C(2): 58,5 C(3): 169,3, 169,4 C(4): 82,9, 84,6 C(5): 164,8, 165,9 C(6): 37,3, 37,4 C(7), C(10), C(11): 31,7, 32,2, 32,7, 33,5, 34,0 C(8): 27,0, 27,1 C(9): 20,9, 21,3 C(12): 68,4, 68,5 C(13): 54,0, 55,3 C(14): 15,6, 16,3 C(φ): 126,4, 126,9, 127,3, 127,4, 128,5, 128,6 C(i): 138,7, 141,1</p>
---	---	--

1-benzil-2-metil-3-carboetóxi-6-iodometil-4,5,6,1-tetraidropiridina (67).¹⁹³ cristal

translúcido, obtido a partir de 0,819g (3,00 mmol) do composto **37**, em 4h. Purificação por cristalização em etanol a frio. **Rendimento:** 0,718g (60%). **PF** = 96-97°C; **IV(v, cm⁻¹):** 3434, 2952, 1665, 1560, 1424, 1331, 1259, 1195, 1124, 1092, 959, 732; **MS m/z (%):** 399(M⁺), 354, 272, 258, 198, 170, 128, 91, 65; **Análise Elementar:** calculado p/ C₁₇H₂₂NO₂I: C, 51,13; H, 5,51; N, 3,41; Obtido: C, 51,51; H, 5,60; N, 3,33.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) e **RMN-¹³C** (50 MHz, CDCl₃):

<p>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): 2,1-2,2, 1H, m H_b-C(7): 2,5-2,6, 1H, m H_a-C(8): 1,6-1,7, 1H, m H_b-C(8): 2,2-2,3, 1H, m H-C(9): 3,45-3,51, 1H, m H_a-C(10): 3,06-3,13, 1H, t_{ap}, J=10,1 H_b-C(10): 3,21-3,26, 1H, ddd, J=1,2, 4,8, 10,1 H-C(11): 4,30/4,36, 1H; 4,79/4,85, 1H; 2d, J=17,1 H-C(φ): 7,13-7,36, 5H, m</p>	<p>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</p>	<p>C(9): 58,1 C(10): 5,6 C(11): 53,5 C(φ): 126,0 127,4 128,8 C(i): 137,8</p>
---	---	---	--

1-fenil-2-metil-3-carboetóxi-6-iodometil-4,5,6,1-tetraidropiridina (68). cristal translúcido, obtido a partir de 1,04g (4,00 mmol) do composto **38**, em 30 min. Purificação por cristalização em etanol a frio e recristalização em éter. **Rendimento:** 0,924g (60%). **PF** = 82-83°C; **IV** (ν , cm^{-1}): 2942, 1675, 1570, 1199, 1080, 765, 698; **MS** m/z (%): 385(M^+), 340(42), 258(85), 244(73), 205(100), 184(45), 118(92), 91(12), 77(57); **Análise Elementar:** calculado p/ $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}_2\text{I}$: C, 49,87; H, 5,19; N, 3,63; obtido: C, 50,09; H, 5,31; N, 3,54.

RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) e **RMN- ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3):

<p>H-C(1): 1,29, 3H, t, J = 7,1 H-C(2): 4,15, 2H, q, J=7,1 H-C(6): 2,11, 3H, s H_a-C(7): 2,55-2,65, 1H, m H_a-C(8): 1,75-1,90, 1H, m H_b-C(7), H_b-C(8): 2,15-2,4, 2H, m H-C(9): 3,75-3,85, 1H, m H_a-C(10): 3,19, 1H, t, J=10,0 H_b-C(10): 3,36, 1H, ddd, J=1,1, 5,0, 10,0 H-C(ϕ): 7,05-7,4, 5H, m</p>	<p>C(1): 14,6 C(8): 23,2 C(2): 59,2 C(9): 61,1 C(3): 168,8 C(10): 6,1 C(4): 99,6 C(i): 145,6 C(5): 150,9 C(o,m) : C(6): 18,8 127,5, C(7): 20,3 129,4 C(p):126,5</p>
---	--	--

1-p-metóxfenil-2-metil-3-carboetóxi-6-iodometil-4,5,6,1-tetraidropiridina (69). óleo castanho-escuro, obtido a partir de 1,156g (4,00 mmol) do composto **39**, em 4h. Purificação por cromatografia em coluna de SiO_2 , por eluição gradiente de mistura hexano / acetato de etila. **Rendimento:** 1,08g (65%). **IV**(ν , cm^{-1}): 2950, 2842, 1682, 1571, 1509, 1383, 1290, 1032, 837, 765, 561; **MS** m/z (%): 386(1), 370(4), 343(5), 289(48), 274(17), 260(9), 235(15), 216(68), 202(19), 186(85), 174(17), 163(30), 156(100), 134(50), 127(70), 107(29), 64(12);

RMN- ^1H (200 MHz, CDCl_3) e **RMN- ^{13}C** (50 MHz, CDCl_3):

<p>H-C(1): 1,28, 3H, t, J=7,1 H-C(2): 4,13, 2H, q, J=7,1 H-C(6): 2,08, 3H, s H_a-C(7): 2,5-2,7, 1H, m H_b-C(7): 2,3-2,4, 1H, m H_a-C(8): 1,7-1,9, 1H, m H_b-C(8): 2,1-2,3, 1H, m H-C(9): 3,65-3,77, 1H, m H_a-C(10): 3,15, 1H, t_{ap}, J=10,2 H_b-C(10): 3,33, 1H, ddd, J=1,2, 4,7, 9,7 H-C(11): 3,8, 1H, s H-C(ϕ): 6,8-7,1, 4H, m</p>	<p>C(1): 14,6 C(9): 61,1 C(2): 59,2 C(10): 6,2 C(3): 169,0 C(11): 55,5 C(4): 97,9 C(i): 138,2 C(5): 151,9 C(o): 129,1 C(6): 19,9 C(m): 114,6 C(7): 18,7 C(p): 158,3 C(8): 23,4</p>
---	---	---

5 – Preparação dos compostos 94, 96 e 97

Procedimento geral. A um balão de 15 mL munido de um condensador de refluxo e um tubo secante, adicionaram-se 0,600 mmol do iodo- β -enamino éster cíclico e 5 mL de tolueno. Em seguida, adicionou-se 1,20 mmol de trietilamina e agitou-se a mistura sob refluxo até consumo máximo do substrato. O solvente foi então evaporado e o resíduo foi diluído em acetato de etila e extraído com soluções saturadas de bicarbonato de sódio e cloreto de sódio, nessa seqüência. 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 SiO₂, por eluição gradiente de mistura hexano/acetato de etila. A reação foi monitorada por cromatografia em camada delgada.

1- α -acetil-3- α -(*N*-benzilamino)-1-carboetoxi-ciclopentano (94).¹⁹³ óleo castanho-claro, obtido a partir de 0,399g (1,00 mmol) do composto **67**, em 24h. **Rendimento:** 0,231g (80%). **IV** (ν , cm⁻¹): 3432, 3313, 2978, 1713, 1606, 1494, 1450, 1242, 1027, 737, 701, 598; **MS m/z (%)**: 271, 253, 246, 226, 216, 198, 170, 159, 147, 133, 119, 106, 91, 81, 55;

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) e **RMN-¹³C** (75 MHz, CDCl₃):

<p>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, qui, J=6,6 H-C(11): 3,71/3,76, 1H; 3,77/3,81, 1H, 2d, J=13,0 H-C(φ): 7,26-7,32, 5H, m</p>	<p>C(1): 14,0 C(9): 58,4 C(2): 61,5 C(10): 39,1 C(3): 173,1 C(11): 52,3 C(4): 65,7 C(φ): 127,1, C(5): 173,1 128,2, C(6): 26,3 128,5 C(7): 32,3 C(i): 139,8 C(8): 30,8</p>
---	---	---

1- α -acetil-3- α -(*N*-anilino)-1-carboetoxi-ciclopentano (96). óleo castanho-escuro, obtido a partir de 0,385g (1,00 mmol) do composto **68**, em 72h. **Rendimento:** 0,176g (64%). OBS: 20% de impureza nos espectros (C(6): 62,0 e H-C(6): 3,49, 2dd, J=18, 2,2 e 2,6). **IV (ν , cm^{-1}):** 2976, 1712, 1602, 1504, 1440, 1260, 1179, 751, 694, 510; **MS m/z (%):** 275(M^+), 257, 244, 232, 202, 186, 172, 158, 143, 132, 118, 104, 93, 77, 65, 43.

RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) e **RMN- ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3):

<p>96</p>	<p>H-C(1): 1,27, 3H, t, J=7,1 H-C(2): 4,21, 2H, d, J=7,1 H-C(6): 2,15, 3H, s H_a-C(7): 1,55-1,70, 1H, m H_b-C(7), H-C(8), H-C(10), H-N: 1,9-2,7, 5H, m H-C(9): 3,95, 1H, qui, J=5,8 H-C(ϕ): 6,5-7,2, 5H, m</p>	<p>C(1): 14,0 C(2): 61,7 C(3): 203,9 C(4): 65,7 C(5): 173,0 C(6): 26,4</p>	<p>C(7): 32,6 C(8): 30,8 C(9): 54,3 C(10): 39,5 C(ϕ): 113,2, 117,4, 129,3 C(i): 147,3</p>
---	---	---	---

1- α -acetil-3- α -(*N*-anisidino)-1-carboetoxi-ciclopentano (97). óleo castanho-escuro, obtido a partir de 0,415g (1,00 mmol) do composto **69**, em 72h. **Rendimento:** 0,195g (64%). **MS m/z (%):** 305(M^+), 287, 262, 242, 232, 216, 202, 186, 162, 149, 134, 122, 108, 92, 77, 65, 43.

RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) e **RMN- ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3):

<p>97</p>	<p>H-C(1): 1,27, 3H, t, J=7,1 H-C(2): 4,21, 2H, d, J=7,1 H-C(6): 2,15, 3H, s H_a-C(7): 1,50-1,70, 1H, m H_b-C(7), H-C(8), H-C(10): 2,0-2,6, 5H, m H-C(9): 3,90, 1H, m H-C(11): 3,73, 1H, s H-C(ϕ): 6,5-6,8, 5H, m H-N: 2,8-3,4, 1H, sl</p>	<p>C(1): 14,0 C(2): 61,7 C(3): 203,9 C(4): 65,7 C(5): 173,0 C(6): 26,4 C(7): 32,6</p>	<p>C(8): 30,8 C(9): 61,7 C(10): 39,5 C(i): 141,6 C(o,m): 115,0, 114,7 C(p): 152,2</p>
---	--	---	---

6 – Preparação dos compostos 100, 103-107, 111 e 115-117

Procedimento geral (compostos 100, 103-107, 111 e 115). Em um balão de 15 mL munido de um tubo secante, foram adicionados 1,00 mmol do β -enamino éster, 15 mL de acetonitrila, 1,00 g de Al_2O_3 neutra (previamente seca em estufa) e 0,274mg de I_2 (1,00 mmol). Em seguida agitou-se a mistura reacional em refluxo do solvente até consumo total do substrato. A mistura reacional foi filtrada e concentrada, sendo o resíduo solubilizado em acetato de etila ou éter. Seguiu-se extração com soluções saturadas de bicarbonato de sódio e tiosulfato de sódio para remoção de I_2 residual e para neutralização do pH. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila, os extratos orgânicos são reunidos e secos em sulfato de magnésio anidro. A solução foi filtrada, concentrada e purificada por cristalização em éter etílico ou cromatografia em coluna de Al_2O_3 por eluição gradiente de uma mistura hexano/acetato de etila ou por cristalização em éter etílico. A recristalização do produto foi feita em diclorometano.

4-(N-benzilamino)-5-(3-butenil)-5(H)-furan-2-ona (100). óleo amarelado, obtido a partir de 0,546g (2,00 mmol) do composto **43**, 1,016g (4,00 mmol) de I_2 e 0,316g (4,00 mmol) de piridina, em 1,5h. Purificação por cromatografia em coluna de sílica-gel com eluição gradiente de mistura hexano/acetato de etila. **Rendimento:** 0,204g (42%). **IV(v, cm^{-1}):** 3276, 3067, 1710, 1614, 1452, 1170, 1089, 914, 782, 740, 699. **MS m/z (%):** 243(M^+), 189(37), 171(14), 161(20), 132(4), 91(100), 77(2), 65(11).

RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) e **RMN- ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3):

<p>100</p>	<p>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</p>	<p>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, 127,9, 128,8 C(i): 136,7</p>
--	---	---

4-(*N*-benzilamino)-5(*H*)-furan-2-ona (103) e 4-(*N*-benzilamino)-3-iodo-5(*H*)-furan-2-ona (111). mistura obtida a partir de 6,570g (30,0 mmol) do composto **13**, em 2h. Purificação por cromatografia por eluição gradiente em coluna de SiO₂ (mistura hexano / AcOEt). **4-(*N*-benzilamino)-5(*H*)-furan-2-ona (103).** cristal translúcido. **Rendimento:** 1,36g (24%, ou 15% por cristalização em éter). **PF** = 150-151°C. **IV**(ν , cm⁻¹): 3424, 3241, 1702, 1621, 1170, 1079, 1026, 897, 775, 703. **MS m/z (%)**: 189(M⁺), 158(1), 145(1), 116(1), 91(100), 77(2), 65(9). **Análise elementar:** calculado p/ C₁₁H₁₁NO₂: C, 69,84; H, 5,82; N, 7,41; Obtido: C, 69,91; H, 5,63; N, 7,82. **4-(*N*-benzilamino)-3-iodo-5(*H*)-furan-2-ona (111).** óleo viscoso, castanho-escuro. **Rendimento:** 2,84g (30%).

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) e **RMN-¹³C** (75 MHz, CDCl₃):

<p style="text-align: center;">103</p>	H-C(2): 4,65, 1H, s H-C(4): 4,68, 2H, s H-C(5): 4,29, 2H, d H-C(ϕ): 7,26-7,39, 5H, m H-N: 6,0, 1H, sl
<p style="text-align: center;">111</p>	H-C(4): 4,77, s H-C(5): 4,43, 4.45, 2H, 2d H-C(ϕ): 7,25-7,45, 5H, m H-N: 5,45, 1H, sl	C(1): 171,1 C(2): 67,7 C(3): 167,7 C(4): 47,9	C(5): 44,0 C(ϕ): 127,1-129,3 C(i): 136,2

4-(*N*-benzilamino)-3-metil-5(*H*)-furan-2-ona (104). óleo, obtido a partir de 0,945g (4,00 mmol) do composto **16**, em 2,5h. Cromatografia em coluna de alumina neutra, por eluição gradiente. Frações de interesse eluídas a partir da mistura hexano / AcOEt 2:3. **Rendimento:** 0,113g (14%).

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃):

<p style="text-align: center;">104</p>	H-C(4): 4,58, 2H, s H-C(5): 1,70, 3H, s H-C(6): 4,36, 2H, 2d H-C(φ): 7,26-7,43, 5H, m H-N: 5,24, 1H, sl		
---	---	--	--

4-(*N*-benzilamino)-5-metil-5(*H*)-furan-2-ona (105). cristal amarelo, obtido a partir de 0,945g (4 mmol) do composto **17**, em 2h. O produto foi purificado por cristalização em éter. **Rendimento:** 0,154g (19%). **PF** = 163-164°C. **IV**(ν , cm^{-1}): 3426, 3234, 3055, 1697, 1604, 1548, 1285, 1181, 1054, 956. **MS m/z (%)**: 203(M^+), 188(1), 159(1), 131(3), 118(1), 91(100), 77(2), 65(8). **Análise Elementar:** calculado p/ $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_2$: C, 70,94; H, 6,40; N, 6,90; Obtido: C, 70,94; H, 6,23; N, 7,39. **RMN- ^1H** (200 MHz, CDCl_3) e **RMN- ^{13}C** (50 MHz, CDCl_3):

	<p>H-C(2): 4,66, 1H, s H-C(4): 4,84, 1H, q, J=6,6 Hz H-C(5): 1,46, 3H, d, J=6,6 Hz H-C(6): 4,27/4,29, 2H, 2d ? H-C(ϕ): 7,26-7,38, 5H, m H-N: 6,54, 1H, sl</p>	<p>C(1): 175,3 C(ϕ): 127,3, 127,7 C(2): 80,6 128,7 C(3): 172,0 C(i): 136,6 C(4): 77,0 C(5): 19,1 C(6): 48,9</p>
--	--	---

4-(*N*-benzilamino)-3,5-dimetil-5(*H*)-furan-2-ona (106). óleo, obtido a partir de 0,494g (2,00 mmol) do composto **18**, em 30 min. Cromatografia em coluna de alumina neutra, por eluição gradiente. Frações de interesse eluídas a partir da mistura hexano / AcOEt 1:9. **Rendimento:** 0,195g (45%). **IV**(ν , cm^{-1}): 3302, 2931, 1718, 1633, 1563, 1330, 1114, 1049, 736. **MS m/z (%)**: 217(M^+), 172(1), 144(1), 115(1), 91(100), 65(8).

RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) e **RMN- ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3):

	<p>H-C(4): 4,73, 1H, q, J=6,6 H-C(5): 1,68, 3H, s H-C(6): 1,43, 3H, d, J=6,6 H-C(7): 4,49/4,52, 2H, 2d ? H-C(ϕ): 7,23-7,34, 5H, m H-N: 5,91, 1H, sl</p>	<p>C(1): 176,0 C(7): 47,4 C(2): 88,6 C(ϕ): 126,4- C(3): 165,8 128,6 C(4): 73,3 C(i): 138,5 C(5): 7,4 C(6): 19,3</p>
--	--	--

4-(*N*-benzilamino)-5,5-dimetil-5(*H*)-furan-2-ona (107) e 3-(*N*-benzilamino)-4-metil-2,4-pentadienoato de etila (108). Mistura obtida a partir do composto **19**, em uma reação-teste.

RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3):

	<p>H-C(2): 4,55, 1H, s H-C(5,6): 1,89, 6H, s H-C(7): 4,27/4,30, 2H, 2d H-C(ϕ): 7,09-7,41, 5H, m H-N: 6,20, 1H, sl</p>	
	<p>H-C(1): 1,23, 3H, t, J=7,0 H-C(2): 4,10, 2H, q, J=7,0 H-C(4): 4,48, 1H, s H-C(7): 1,53, 3H, s</p>	<p>H-C(8): 4,84 (H <i>trans</i> ao carbono 5); 5,23 (H <i>cis</i> ao carbono 5). H-C(9): 4,28/4,31, 2H, 2d H-C(ϕ): 7,09-7,41, 5H, m</p>

4-(N-etilamino)-3-iodo-5(H)-furan-2-ona (115). óleo, obtido a partir de 0,471g (3,00 mmol) do composto **14**, em 3h. Cromatografia em SiO₂ com eluição gradiente. **Rendimento:** 0,205g (27%), junto a 0,011g (3%) da 4-(N-etilamino)-5(H)-furan-2-ona **114** (após purificação em coluna cromatográfica de SiO₂ e recristalização em éter etílico). **RMN-¹H** (300 MHz, CDCl₃):

H-C(4): 4,83, 2H, s (rotâmeros) H-C(5): 3,30, 2H, m H-C(6): 1,31, 3H, t, J=7,2 H-N: 5,08, 1H, sl
H-C(2), H-C(4): 4,66, 2H, 2s H-C(5): 3,19, q, 2H, J=7,2 H-C(6): 1,26, t, 3H, J=7,2 H-N: 5,5, 1H, sl

Procedimento para preparação da 4-(N,N-dibenzilamino)-5(H)-furan-2-ona (116). A uma solução de 0,473g (2,50 mmol) do composto **103** em 10 mL de MeCN, foi adicionado 1,11g (7,50 mmol) de K₂CO₃ e 0,496g (0,34 mL, 2,90 mmol) de brometo de benzila. A mistura foi agitada em refluxo por 19h. A reação foi transferida para 50 mL de água destilada e extraída com diclorometano. O extrato orgânico combinado foi seco, filtrado, evaporado e cromatografado em coluna de SiO₂ por eluição gradiente (frações de interesse a hexano / acetato de etila 2:3). **Rendimento:** 0,502g (72%), junto a subprodutos de C-alkilação (0,146g, 21%) e C-dialquilação (0,064g, 7%). **RMN-¹H** (300 MHz, CDCl₃):

H-C(2): 4,81, 1H, s H-C(4): 4,86, 2H, s H-C(5,6): 4,34, 4H, s H-C(φ): 7,14-7,37, 5H, m
H-C(4): 4,56, 2H, s H-C(5): 4,18,4,19, 2H, 2s H-C(6): 3,54, 2H, s H-C(φ): 7,04-7,35, 5H, m H-N: 5,23, 1H, sl
H-C(4): 4,35, 2H, s H-C(5): 3,79, 2H, t, J=1,2 H-C(6,7): 3,25, 4H, qAB, J=12,7 H-C(φ): 7,05-7,48, m

Procedimento para preparação 4-(*N*-acetil-*N*-benzilamino)-5(*H*)-furan-2-ona (117).

A uma solução de 0,378g (2,00 mmol) do composto **103** em 8 mL de CH₂Cl₂ foram adicionados, a 0°C, 0,1mL (0,200 mmol) de Aliquat 336 ou Adogen 464, 0,408g de (400 mmol) de anidrido acético e 4 mL de solução aquosa de hidróxido de sódio a 50%. A reação, que dura em média 10 minutos, foi monitorada por cromatografia em camada delgada e extraída prontamente ao fim da reação para evitar a formação de subprodutos. Após tratamento com solução saturada de cloreto de sódio a fase orgânica foi secada, filtrada, concentrada e purificada por cromatografia em coluna de SiO₂ por eluição gradiente em mistura hexano / acetato de etila. **Rendimento:** 0,231g (50%).

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃):

<p>H-C(2): 5,20, 1H, t, J=1,5Hz H-C(4): 5,42, 2H, d, J=1,5Hz H-C(5): 4,91, 2H, sl H-C(6): 2,32, 3H, s H-C(φ):7,10-7,45, 5H, m</p>
---	---

VI - ESPECTROS

Espectro de RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃) do composto **13**

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

Espectro de RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃) do composto **16**

Espectro de RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃) do composto 17

Espectro de RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃) do composto 18

Espectro de RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto 18

Espectro de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto 19

Espectro de RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 20

Espectro de RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto 29

Espectro de RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃) do composto 31

Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **34**

Espectro de RMN- ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto 35

Espectro de RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto 37

Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 38

Espectro de RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto 39

Espectro de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto 41

Espectro de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto 43

Espectro de RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto 43

Espectro de RMN- ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto 59

Espectro de DEPT-135 (50 MHz, CDCl₃) do composto 59

Espectro de HETCOR (200 MHz, CDCl_3) do composto 59

Espectro de RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃) do composto 60

Espectro de DEPT-135 (50 MHz, CDCl_3) do composto 60

Espectro de HETCORR (500 MHz, CDCl_3) do composto **61**

Espectro de RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃) do composto 63

Espectro de DEPT-135 (50 MHz, CDCl₃) do composto 63

Espectro de COSY (200 MHz, CDCl_3) do composto **63**

Espectro de HETCORR (200 MHz, CDCl_3) do composto **63**

Espectro de RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) do composto **64**

Espectro de COSY (500 MHz, CDCl_3) do composto **64**

Espectro de HETCORR (500 MHz, CDCl₃) do composto 64

Espectro de RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 67

Espectro de DEPT-135 (50 MHz, CDCl₃) do composto 67

Espectro de DEPT-135(75 MHz, CDCl₃) do composto 94

Espectro de COSY (300 MHz, CDCl_3) do composto 94

Espectro de HETCORR (300 MHz, CDCl_3) do composto **94**

Espectro de RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 96

Espectros de massas dos compostos 94, 96 e 97

Espectro de RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto 100

Espectro de DEPT-135 (75 MHz, CDCl₃) do composto **100**

Espectro de COSY (500 MHz, CDCl_3) do composto 100

Espectro de HETCOR (500 MHz, CDCl₃) do composto 100

Espectros de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) e RMN-¹³C (ampliado, 75 MHz, CDCl₃) do composto 111

Espectros de RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto 105

Espectro de RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃) de mistura contendo os compostos 107 e 108

Espectro de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃)
do composto **115**

Espectro de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃)
do composto **114**

VII - REFERÊNCIAS

- ¹ Ferraz, H.M.C.; Pereira, F.L.C.; Leite, F.S.; Nunes, M.R.S.; Payret-Arrúa, M.E. *Tetrahedron*, **1999**, 55, 10915;
- ² Zhuo, J.-C. *Mag. Res. Chem.*, **1998**, 36, 565;
- ³ Ramesh, N.G.; Klunder, A.J.H.; Zwanenburg, B. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 1429;
- ⁴ Cimarrelli, C.; Palmieri, G. *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 5557;
- ⁵ Nikiforov, T.; Stanchev, S.; Milenkov, B.; Dimitrov, V. *Heterocycles*, **1986**, 24, 1825;
- ⁶ Gilli, P.; Bertolasi, V.; Ferreti, V.; Gilli, G. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 10417;
- ⁷ Bertolasi, V.; Gilli, P.; Ferreti, V.; Gilli, G. *Acta Cryst.*, **1998**, B54, 50;
- ⁸ Szydłowska, J.; Krówczyński, A.; Górecka, E.; Pocięcha, D. *Inorg. Chem.*, **2000**, 39, 4879;
- ⁹ Krówczyński, A.; Szydłowska, J.; Górecka, E. *Liq. Cryst.*, **1999**, 26, 685;
- ¹⁰ Musin, R.N.; Ovcharenko I.V.; Ohrström, L.; Rey, P. *J. Struct. Chem.*, **1997**, 38, 703;
- ¹¹ Zakharov, A.N.; Zefirov, N.S. *Kinetics Cat*, **1998**, 39, 33;
- ¹² Cox, D.S.; Du, J.; Scott, K.R.; Gao, H.; Eddington, N.D. *J. Chromatogr. B*, **2000**, 749, 191;
- ¹³ Foster, J.E.; Nicholson, J.M.; Butcher, M.; Stables, P.T.; Edafiogho, I.O.; Goodwin, A.M.; Henson, M.C.; Smith, A.C.; Scott, K.R. *Bioorg. Med. Chem.*, **1999**, 7, 2415;
- ¹⁴ Kubicki, M.; Bassyouni, H.A.R.; Coddington, P.W. *J. Molec. Struct.*, **2000**, 525, 141;
- ¹⁵ Zhuo, J.-C. *Mag. Res. Chem.*, **1997**, 35, 311;
- ¹⁶ Gómez-Sánchez, A.; Paredes-León, R.; Cámpora, J. *Mag. Res. Chem.*, **1998**, 36, 154;
- ¹⁷ Greenhill, J.V. *Chem. Soc. Rev.*, **1977**, 6, 277;
- ¹⁸ Lue, P.; Greenhill, J.V. *Adv. Heterocyclic Chem.*, **1997**, 67, 207;
- ¹⁹ Granik, V.G. *Russ. Chem. Rev. (Engl. Transl.)*, **1984**, 53, 383;
- ²⁰ Rapoport, Z. (Ed.) *The Chemistry of Enamines*, **1994**, Wiley, Chichester;
- ²¹ Ferreira, V.F.; de Souza, M.C.B.V.; Cunha, A.C.; Pereira, L.O.R.; Ferreira, M.L.G. *Org. Prep. Proced. Int.*, **2001**, 33, 411;
- ²² Dixon, K.; Greenhill, J.V. *J. Chem. Soc. Perkin-Trans. 1*, **1974**, 164;
- ²³ Baraldi, P.G.; Simoni, D.; Manfredini, S. *Synthesis*, **1983**, 902;
- ²⁴ Okamoto, T.; Shudo, K. *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 4533;
- ²⁵ Dixon, K.; Greenhill, J.V. *J. Chem. Soc. Perkin-Trans. 1*, **1976**, 2211;
- ²⁶ Hojo, M.; Massuda, R.; Okada, E.; Sakaguchi, S.; Narumiya, H.; Morimoto, K. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 6173;
- ²⁷ Kolotova, N.V.; Koz'minykh, V.O.; Dolbilkina, E.V.; Koz'minykh, E.N. *Russ. Chem. Bull.*, **1998**, 47, 2246;
- ²⁸ Aoyagi, Y.; Mizusaki, T.; Ohta, A. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 9203;
- ²⁹ Benovsky, P.; Stephenson, G.A.; Stille, J.R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 2493;
- ³⁰ Parr, R.W.; Reiss, J.A. *Aust. J. Chem.* **1984**, 37, 389;

-
- ³¹ Yapi, A.D.; Mustofa, M.; Valentin, A.; Chavignon, O.; Teulade, J.-C.; Mallie, M.; Chapat, J.-P.; Blache, Y. *Chem. Pharm. Bull.*, **2000**, *48*, 1886;
- ³² Fukuda, Y.; Furuta, H.; Shiga, F.; Asahina, Y.; Terashima, S. *Heterocycles*, **1997**, *45*, 2303;
- ³³ Ovenden, S.P.B.; Capon, R.J.; Lacey, E.; Gill, J.H.; Friedel, T.; Wadsworth, D. *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 1140;
- ³⁴ Cartaya-Marin, C.P.; Henderson, D.G.; Soeder, R.W.; Zapata, A.J. *Synth. Commun.*, **1997**, *27*, 4275;
- ³⁵ Ovenden, S.P.B.; Capon, R.J.; Lacey, E.; Gill, J.H.; Friedel, T.; Wadsworth, D. *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 1140;
- ³⁶ Stevens, C.V.; Kesteleyn, B.; Alonso, E.R.; De Kimpe, N. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 7685;
- ³⁷ Trautwein, A.W.; Süßmuth, R.D.; Jung, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1998**, *8*, 2381;
- ³⁸ Trautwein, A.W.; Jung, G. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 8263;
- ³⁹ Puebla, P.; Honores, Z.; Medarde, M.; Caballero, E.; San Feliciano, A.; Morán, L. *J. Heterocyclic Chem.*, **1999**, *36*, 1097;
- ⁴⁰ Dubs, M.; Krieg, R.; Görls, H.; Schönecker, B. *Steroids*, **2000**, *65*, 305;
- ⁴¹ Stefani, H.A.; Costa, I.M.; Silva, D.O. *Synthesis*, **2000**, 1526;
- ⁴² Kaupp, G.; Schmeyers, J.; Boy, J. *J. Prakt. Chem.*, **2000**, *342*, 269;
- ⁴³ Ferraz, H.M.C.; de Oliveira, E.O.; Payret-Arrúa, M.E.; Brandt, C.A. *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 7357;
- ⁴⁴ Valduga, C.J.; Squizani, A.; Braibante, H.S.; Braibante, M.E.F. *Synthesis*, **1998**, 1019;
- ⁴⁵ Bowden, K.; Braude, E.A.; Jones, E.R.H.; Weedon, B.C.L., *J. Chem. Soc.*, **1946**, 45;
- ⁴⁶ Winterfeldt, E.; Welke, J.M. *Chem. Ber.*, **1968**, *101*, 2381;
- ⁴⁷ Linderman, R.J.; Kirolos, K.S. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 2689;
- ⁴⁸ Wilbur Jr., J.M.; Wilbur, E.D., *Macromolecules*, **1990**, *23*, 1894;
- ⁴⁹ Suzuki, K.; Ohkuma, T.; Tsuchihashi, G.-I. *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 2929;
- ⁵⁰ Bozell, J.J.; Hegedus, L.S. *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 2561;
- ⁵¹ Murahashi, S.-I.; Mitsue, Y.; Tsumiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1987**, *60*, 3285;
- ⁵² Alberola, A.; Andrés, J.M.; González, A.; Pedrosa, R.; Vicente, M. *Heterocycles*, **1990**, *31*, 1049;
- ⁵³ Jie, M.S.F.L.K.; Lau, M.M.L. *Lipids*, **2000**, *35*, 1135;
- ⁵⁴ Okada, E.; Masuda, R.; Hojo, M.; Yoshida, R. *Heterocycles*, **1992**, *34*, 1435;
- ⁵⁵ Maw, G.; Thirsk, C.; Whiting, A. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 8387;
- ⁵⁶ Hofsløkken, N.U.; Skattebøl, L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1999**, 3085;
- ⁵⁷ Deshmukh, A.R.A.S.; Panse, D.G.; Bhawal, B.M. *Synth. Commun.*, **1999**, *29*, 1801;
- ⁵⁸ Sosnicki, J.G.; Liebscher, J. *Synlett*, **1996**, 1117;
- ⁵⁹ Maeba, I. Ito, Y.; Wakimura, M.; Ito, C. *Heterocycles*, **1993**, *36*, 2805;
- ⁶⁰ Seko, S.; Tani, N. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 8117;
- ⁶¹ Fukushima, M.; Tatsumi, K.; Morimoto, K. *Environ. Sci. Technol.*, **2000**, *34*, 2006;
- ⁶² Blaise, E.E. *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.*, **1901**, *132*, 478;

- ⁶³ Hannick, S.M.; Kishi, Y. *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 3833;
- ⁶⁴ Hiyama, T.; Kobayashi, K. *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 1597;
- ⁶⁵ Lee, A.S.-Y.; Cheng, R.-Y. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *38*, 443;
- ⁶⁶ Hünich, S.; Benzing, E.; Lücke, E. *Chem. Ber.*, **1957**, *90*, 2833;
- ⁶⁷ Meyers, A.I.; Reine, A.H.; Sincar, J.C.; Rao, K.B.; Singh, S.; Weidmann, H.; Fitzpatrick, M. J. *Heterocyclic Chem.*, **1968**, *5*, 151;
- ⁶⁸ Simchem, G.; Schmidt, A. *Synthesis*, **1997**, 117
- ⁶⁹ Przyborowski, J.; Lork, E.; Röschenthaler, G.-V. *J. Fluorine Chem.*, **2000**, *104*, 207;
- ⁷⁰ Fustero, S.; de la Torre, M.G.; Jofré, V.; Carlón, R.P.; Navarro, A.; Fuentes, A.S. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 8836;
- ⁷¹ Dannhardt, G.; Cbergrusberger, R. *Arch. Pharm.*, **1979**, *312*, 499;
- ⁷² Dannhardt, G.; Geyer, Y.; Obergrusberger, R.; Ziereis, K. *Chem. Zeit.*, **1987**, *111*, 237;
- ⁷³ Bartoli, G.; Cimarelli, C.; Palmieri, G.; Bosco, M.; Dalpozzo, R. *Synthesis*, **1990**, 895;
- ⁷⁴ Katritzky, A.R.; Earcock, R.A.; Long, Q.-H.; Balasubramanian, M.; Malhotra, M.; Greenhill, J.V. *Synthesis*, **1993**, 233;
- ⁷⁵ Wisniewski Jr., A.; Oliveira, A.R.M.; da Cunha, C.J.; Simonelli, F.; Marques, F.A. *J. Braz. Chem. Soc.*, **1999**, *10*, 369;
- ⁷⁶ Katritzky, A.R.; Fang, Y.; Donkor, A.; Xu, J. *Synthesis*, **2000**, 2019;
- ⁷⁷ Dannhardt, G.; Bauer, A.; Nowe, U. *J. Prakt. Chem.*, **1998**, *340*, 256;
- ⁷⁸ Fustero, S.; de la Torre, M.G.; Pina, B.; Simón-fuentes, A. *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 5551;
- ⁷⁹ Bartoli, G.; Cimarelli, C.; Dalpozzo, R.; Palmieri, G. *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 8613;
- ⁸⁰ Fukuyama, T.; Jung, Y.M. *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, 3759;
- ⁸¹ Fustero, S.; Pina, B.; Simón-Fuentes, A. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 6771;
- ⁸² Dannhardt, G.; Laufer, S. *Synthesis*, **1989**, 12;
- ⁸³ Fustero, S.; Navarro, A.; Díaz, D.; de la Torre, M.G.; Asensio, A.; Sanz, F.; Gonzáles, M.L. *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 8849;
- ⁸⁴ Liu-Gonzalez, M.; Sanz-Ruiz, F.; Navarro-Martinez, A.; de la Torre, M.G.; Fustero-Lardies, S. *Acta Crystall. Sec. C*, **1998**, *54*, 875;
- ⁸⁵ Fustero, S.; Díaz, M.D.; Asensio, A.; Navarro, A.; Kong, J.S.; Aguilar, E. *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 2695;
- ⁸⁶ Roth, M.; Dobs, P.; Götschi, E.; Eschenmoser, A. *Helv. Chim. Acta*, **1971**, *54*, 710;
- ⁸⁷ Gugelchuk, M.M.; Hart, D.J.; Tsai, Y.-M. *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 3671;
- ⁸⁸ Célérier, J.-P.; Deloisy, E.; Lhomme, J.; Maitte, P. *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 3089;
- ⁸⁹ Holy, N.; Fowler, R.; Burnett, E.; Lorenz, R. *Tetrahedron*, **1979**, *35*, 613;
- ⁹⁰ Schuda, P.F.; Ecker, C.B.; Morgan, T.M. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 2567;
- ⁹¹ Haefliger, W.; Häuser, D. *Synthesis*, **1980**, 236;
- ⁹² Abdulla, R.F.; Brinkmeyer, R.S. *Tetrahedron*, **1979**, *35*, 1675;
- ⁹³ Cherif, S.E.; René, L. *Synthesis*, **1988**, 138;

- ⁹⁴ Baraldi, P.G.; Barco, A.; Benetti, S.; Manfredini, S.; Pollini, G.P.; Simoni, D. *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 4313;
- ⁹⁵ Natale, N.R.; *Tetrahedron Lett.*, **1982**, 23, 5009;
- ⁹⁶ Gallos, J.K.; Koftis, T.V. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2001**, 415;
- ⁹⁷ Valduga, C.J.; Santis, D.B.; Braibante, F.S.; Braibante, M.E.F. *J. Heterocyclic Chem.*, **1999**, 36, 505;
- ⁹⁸ Baranovsky, A.V.; Groen, M.B.; de Groot, A.; Litvinovskaya, R.P.; Khripach, V.A. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **1998**, 63, 1564;
- ⁹⁹ Fuentes, J.A.; Maestro, A.; Testera, A.M.; Báñez, J.M. *Tetrahedron: Asymm.*, **2000**, 11, 2565;
- ¹⁰⁰ McNab, H.; Monahan, L.C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1985**, 213;
- ¹⁰¹ Pommelet, J.-C.; Dhimane, H.; Chuche, J.; Célérier, J.-P.; Haddad, M.; Lhomme, G. *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 5680;
- ¹⁰² Dhimane, H.; Pommelet, J.-C.; Chuche, J.; Célérier, J.-P.; Lhomme, G.; Haddad, M. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 885;
- ¹⁰³ Jourdain, F.; Pommelet, J.C. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 1545;
- ¹⁰⁴ Fasseur, D.; Cauliez, P.; Couturier, D.; Rigo, B.; Defretin, S. *J. Heterocyclic Chem.*, **1994**, 31, 829;
- ¹⁰⁵ Fasseur, D.; Cauliez, P.; Couturier, D.; Rigo, B.; Defretin, S. *J. Heterocyclic Chem.*, **1996**, 33, 1951;
- ¹⁰⁶ Shono, T.; Matsumura, Y.; Tsubata, K.; Sugihara, Y.; Yamane, S.; Kanazawa, T.; Aoki, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, 104, 6697;
- ¹⁰⁷ Aki, O.; Nakagawa, Y. *Chem. Pharm. Bull.*, **1972**, 20, 1325;
- ¹⁰⁸ Barum, O.; Mohanta, P.K.; Ila, H.; Junjappa, H. *Synlett*, **2000**, 653;
- ¹⁰⁹ Molina, P.; Pastor, A.; Vilaplana, M.J. *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 8094;
- ¹¹⁰ Palacios, F.; Herrán, E.; Rubiales, G. *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 6239;
- ¹¹¹ Collin, J.; Jaber, N.; Lannou, M.I. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 7405;
- ¹¹² Olah, G.A.; Iyer, P.S.; Prakash, G.K.S. *Synthesis*, **1990**, 487;
- ¹¹³ Kumareswaran, R.; Reddy, B.G.; Vankar, Y.D. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 7493;
- ¹¹⁴ Paulvannan, K.; Stille, J.R. *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 1613;
- ¹¹⁵ Matsuo, K.; Tanaka, K. *Chem. Pharm. Bull.*, **1984**, 32, 3724;
- ¹¹⁶ Schilessinger, R.H.; Iwanowicz, E.J.; Springer, J.P. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 1489;
- ¹¹⁷ Shandala, M.Y.; Ayoub, M.T.; Mohammad, M.J. *J. Heterocyclic Chem.*, **1984**, 21, 1753;
- ¹¹⁸ Fariña, F.; Martín, M.V.; Sánchez, F.; Maestro, M.C.; Martín, M.R. *Synthesis*, **1983**, 397;
- ¹¹⁹ Schmidt, R.R.; Talbiersky, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1978**, 17, 204;
- ¹²⁰ Schmidt, R.R.; Betz, R. *Synthesis*, **1982**, 748;
- ¹²¹ Greenhill, J.V.; Ramli, M.; Tomassini, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1975**, 588;
- ¹²² Greenhill, J.V.; Tomassini, T. *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 2683;

- ¹²³ Mal'kina, A.G.; Skvortsov, Y.M.; Gritsa, A.I.; Gromkova, R.A.; Trofimov, B.A. *J. Org. Chem. Russ.*, **1990**, 1677;
- ¹²⁴ Hiyama, T.; Oishi, H.; Suetsugu, Y.; Nishide, K.; Saimoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1987**, 60, 2139;
- ¹²⁵ Momose, T.; Toyooka, N.; Nishi, T.; Takeuchi, Y. *Heterocycles*, **1988**, 27, 1907;
- ¹²⁶ Li, Y.-J.; Liu, Z.-T.; Yang, S.-C. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 8011;
- ¹²⁷ Hiyama, T.; Oishi, H.; Saimoto, H. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 2459;
- ¹²⁸ Ohta, H.; Kimura, Y.; Sugano, Y. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 6957;
- ¹²⁹ Alderdice, M.; Weiler, L. *Org. Synth.*, **1984**, 62, 14;
- ¹³⁰ Ranu, B.C.; Bhar, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1992**, 365;
- ¹³¹ Marvel, C.; Hager, F. *Org. Synth. Coll. I*, **1948**, 248;
- ¹³² Huckin, S.N.; Weiler, L.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 1082;
- ¹³³ Ferraz, H.M.C.; Brocksom, T.; Pinto, A.; Abila, M.; Zocher, D. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 811;
- ¹³⁴ Comasseto, J.V.C.; Ferra, H.M.C.; Petragnani, N.; Brandt, C.A. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 5611;
- ¹³⁵ Bergman, J.; Engman, L.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 5196;
- ¹³⁶ Ferraz, H.M.C.; Ribeiro, C. *Synth. Commun.*, **1992**, 22, 399;
- ¹³⁷ Campos, M.M.; Petragnani, N. *Tetrahedron*, **1962**, 18, 521;
- ¹³⁸ Petragnani, N.; Comasseto, J.V. *Synth. Commun.*, **1983**, 13, 889;
- ¹³⁹ Wilson, S.; Sawicki, R.; Hoffman, J. *J. Org. Chem.*, **1981**, 46, 3887;
- ¹⁴⁰ Williams, D.; Brown, D.; Benbow, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 1923;
- ¹⁴¹ Rajendra, G.; Miller, M. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 5385;
- ¹⁴² Toshimitsu, A.; Terão, K.; Uemura, S. *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 1724;
- ¹⁴³ van Tamelen, E.; Shamma, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1937**, 59, 407;
- ¹⁴⁴ Chamberlein, A.R.; Mulholland Jr., R.; Kahn, S.; Hehre, W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 672;
- ¹⁴⁵ Inoue, T.; Kitagawa, O.; Oda, Y.; Taguchi, T. *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 8256;
- ¹⁴⁶ Baldwin, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1976**, 18, 734;
- ¹⁴⁷ Macritchie, J.A.; Peakman, T.M.; Silcock, A.; Willis, C.L. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 7415;
- ¹⁴⁸ El-Taieb, G.M.M.; Evans, A.B.; Jones, S.; Knight, D.W. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 5945;
- ¹⁴⁹ Bertrand, P.; Sukkari, H.E.; Gesson, J.-P.; Renoux, B. *Synthesis*, **1999**, 330;
- ¹⁵⁰ Jordá-Gregori, J.M.; Gonzáles-Rosende, M.E.; Cava-Montesinos, P.; Sepúlveda-Arques, J.; Galeazzi, R.; Orena, M. *Tetrahedron: Asym.*, **2000**, 11, 3769;
- ¹⁵¹ Lay, L.; Cipolla, L.; Ferla, B.L.; Peri, F.; Nicotra, F. *Eur. J. Org. Chem.*, **1999**, 3437;
- ¹⁵² Haas, J.; Piquel, S.; Wirth, T. *Org. Lett.*, **2002**, 4, 297;
- ¹⁵³ Brown, R.S.; Cui, X.-L. *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 5653;
- ¹⁵⁴ Kamikubo, T.; Hiroya, K.; Ogasawara, K. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 499;
- ¹⁵⁵ Kim, H.R.; Shin, S.I.; Park, H.J.; Jeon, D.J.; Ryu, E.K. *Synlett*, **1998**, 789;
- ¹⁵⁶ Petragnani, N.; Stefani, H.A.; Valduga, C.J. *Tetrahedron*, **2001**, 57, 1411;

- ¹⁵⁷ Gruttadauria, M.; Meo, P.L.; Noto, R. *Tetrahedron*, **2001**, 57, 1819;
- ¹⁵⁸ Murata, S.; Suzui, C.; Inoue, H.; Andoh, Y.; Hayashi, Y.; Suzuki, T. *Heterocycles*, **2000**, 52, 621;
- ¹⁵⁹ Ferraz, H.M.C.; Comasseto, J.V.; Borba, E.; Brandt, C.A. *Química Nova*, **1992**, 15, 298;
- ¹⁶⁰ Sabaté, M.; Llebaria, A.; Molins, E.; Miravittles, C.; Delgado, A. *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 4826;
- ¹⁶¹ Fagan, M.A.; Knight, D.W. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 6117;
- ¹⁶² Knapp, S. *Chem. Soc. Rev.*, **1999**, 28, 61;
- ¹⁶³ Kang, S.H.; Kim, J.S.; Youn, J.-H. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 9047;
- ¹⁶⁴ Kitagawa, O.; Suzuki, T.; Taguchi, T. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 8371;
- ¹⁶⁵ Wippich, P.; Gütschow, M.; Leistner, S. *Synthesis*, **2000**, 714;
- ¹⁶⁶ Agami, C.; Amiot, F.; Couty, F.; Dechoux, L. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 40, 5373;
- ¹⁶⁷ Shanaby, H.; Spilling, C.D. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 1465;
- ¹⁶⁸ Cossy, J.; Tresnard, L.; Pardo, D.G. *Eur. J. Org. Chem.*, **1999**, 1925;
- ¹⁶⁹ Berthe, B.; Outurquin, F.; Paulmier, C. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 1393;
- ¹⁷⁰ Doi, Y.; Ishibashi, M.; Kobayashi, J. *Tetrahedron*, **1996**, 52, 4581;
- ¹⁷¹ Bayquen, A.V.; Read, R.W. *Tetrahedron*, **1996**, 52, 13467;
- ¹⁷² Flynn, B.L.; Flynn, G.P.; Hamel, E.; Jung, M.K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2001**, 11, 2341;
- ¹⁷³ Turos, E.; Konaklieva, M.I.; Ren, R.X.-F.; Shi, H.; Gonzalez, J.; Dickey, S.; Lim, D. *Tetrahedron*, **2000**, 56, 5571;
- ¹⁷⁴ Ren, R.X.-F.; Turos, E.; Lake, C.H.; Churchill, M.R. *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 6468;
- ¹⁷⁵ Lavilla, R.; Coll, O.; Nicolàs, M.; Bosch, J. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 5089;
- ¹⁷⁶ Lavilla, R.; Coll, O.; Nicolàs, M.; Sufi, B.A.; Torrents, J.; Bosch, J. *Eur. J. Org. Chem.*, **1999**, 2997;
- ¹⁷⁷ Jackson, W.; Ley, S.; Morton, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1980**, 1028;
- ¹⁷⁸ Ley, S.; Lygo, B.; Molines, H.; Morton, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1982**, 1251;
- ¹⁷⁹ Brussani, G.; Ley, S.; Wright, J.; Williams, D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1986**, 303;
- ¹⁸⁰ Tiecco, M.; Testaferri, L.; Tingoli, M.; Bartoli, D.; Balducci, R. *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 429;
- ¹⁸¹ Stefani, H.A.; Petragnani, N.; Valduga, C.J.; Brandt, C.A. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 4977;
- ¹⁸² Ferraz, H.M.C.; Sano, M.K.; Scalfo, A.C. *Synlett*, **1999**, 567;
- ¹⁸³ Antonioletti, S. Bonadies, F.; Scettri, A. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 4987;
- ¹⁸⁴ Ferraz, H.M.C.; Nunes, M.R.S.; Bianco, G.G. *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, **2001**, 172, 153;
- ¹⁸⁵ Ferraz, H.M.C.; Sano, M.K.; Nunes, M.R.S.; Bianco, G.G. *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, no prelo;
- ¹⁸⁶ Sano, M.K. "Teluro- e iodociclofuncionalização de β -ceto ésteres", tese de Doutorado, IQ-USP, 1999;
- ¹⁸⁷ Antonioletti, R.; Cecchini, C.; Ciani, B.; Magnanti, S. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 9019;
- ¹⁸⁸ Jackson, W.; Ley, S.; Whittle, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1980**, 1173;
- ¹⁸⁹ Payret-Arrúa, M.E. "Estudos visando à síntese de heterociclos oxigenados e nitrogenados através de ciclações eletrofílicas", tese de Doutorado, IQ-USP, 1996;

- ¹⁹⁰ Ellensohn, R.M. "Síntese de β -enamino ésteres cíclicos", dissertação de Mestrado, IQ-USP, 1996;
- ¹⁹¹ de Oliveira, E.O. "Síntese e ciclização de α - e γ -alquenil- β -enamino ésteres", dissertação de Mestrado, IQ-USP, 1995;
- ¹⁹² Pereira, F.L.C. "Estudos sobre iodociclicização e desidroiadação de β -enamino ésteres", dissertação de Mestrado, IQ-USP, 1997;
- ¹⁹³ Bombonato, F. Mestrado em andamento;
- ¹⁹⁴ Nunes, M.R.S., doutorado em andamento;
- ¹⁹⁵ Ritzau, M.; Philipps, S.; Zeeck, A.; Hoff, H.; Zahner, H.; *J. Antibiotics*, **1993**, 46, 1625;
- ¹⁹⁶ March, J. "Advanced Organic Chemistry", 4a. edição, pp. 587; John Wiley & Sons, Nova Iorque, 1992;
- ¹⁹⁷ Stevens, C.V.; Kesteleyn, B.; Alonso, E.R.; de Kimpe, N. *Tetrahedron*, **2001**, 57, 7685;
- ¹⁹⁸ Matsuo, K. Shigetoshi, I.; Takuno, Y. *Chem. Pharm. Bull.*, **1994**, 42, 1149;
- ¹⁹⁹ Campos, P.J.; Arranz, J.; Rodríguez, M.A. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 8397;
- ²⁰⁰ Papoutsis, I.; Spyroudis, S.; Varvoglis, A.; Callies, J.A.; Zhdankin, V.V. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 8397;
- ²⁰¹ Petrini, M.; Palmieri, G.; Marcantoni, E.; Cimarelli, C.; Bartoli, G.; *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 5328;
- ²⁰² Hart, D. J.; Tsai, Y.-M.; *J. Org. Chem.*, **1982**, 47, 4403;
- ²⁰³ Hernández, A. S.; Thaler, A.; Castells, J.; Rapoport, H.; *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 314;
- ²⁰⁴ Petersen, J. S.; Fels, G.; Rapoport, H.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, 4539;
- ²⁰⁵ Pauvannan, K.; Stille, J. R.; *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 1613;
- ²⁰⁶ Hernández, A. S.; Thaler, A.; Castells, J.; Rapoport, H.; *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 314;
- ²⁰⁷ Ramesh, N.G.; Heijne, E.H.; Klunder, A.J.H.; Zwanenburg, B. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 3295;
- ²⁰⁸ Middleton, D.S.; Simpkins N.S.; *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 29, 3866;
- ²⁰⁹ Swindell, C.S.; Patel, B.P.; deSolms, S.J.; Springer, J.P. *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 2346;
- ²¹⁰ Pashkovsky, F.S.; Katok, Y.M.; Khlebnicova, T.S.; Lakhvich, F.A. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 3657;
- ²¹¹ Stuk, T.L.; Haight, A.R.; Scarpetti, D.; Allen, M.S.; Menzia, J.A.; Robbins, T.A.; Parekh, S.I.; Langridge, D.C.; Tien, J.-H.J.; Pariza, R.J.; Kerdesky, F.A.J. *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 4040;
- ²¹² SanMartín, R.; de Marigorta, E.D.; Domínguez, E. *Tetrahedron*, **1994**, 50, 2255;
- ²¹³ Ramesh, N.G.; Klunder, A.J.H.; Zwanenburg, B. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 1429;
- ²¹⁴ Bartoli, G.; Cimarelli, C.; Marcantoni, E.; Palmieri, G.; Petrini, M. *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 5328;
- ²¹⁵ Mauduit, M.; Kouklovsky, C.; Langlois, Y. *Eur. J. Org. Chem.*, **2000**, 1595;
- ²¹⁶ Eliel, E.L. "Stereochemistry of Carbon Compounds", 1962, pg. 207-210, McGraw-Hill, Tokio
- ²¹⁷ Pavia, D.L.; Lampman, G.M.; Kriz, G.S. "Introduction to Spectroscopy", 1996, 2ª ed., pg 205, Saunders College publishing, Philadelphia.

-
- ²¹⁸ Breitmaier, E.; Voelter, W. *"Carbon-13 NMR Spectroscopy"*, 1987, 3^a ed., VHC, New York.
- ²¹⁹ Pavia, D.L.; Lampman, G.M.; Kriz, G.S. *"Introduction to Spectroscopy"*, 1996, 2^a ed., pg 194, Saunders College publishing, Philadelphia.
- ²²⁰ Eliel, E.L.; Wilen, S.H. *"Stereochemistry of Organic Compounds"*, 1994, pg. 644; John Wiley & Sons, Canada.
- ²²¹ Pavia, D.L.; Lampman, G.M.; Kriz, G.S. *Introduction to Spectroscopy*, 1996, 2nd. Ed., Saunders Golden Sunburst Series, Harcourt Brace College Publishers;
- ²²² Ogawa, K.; Harada, J.; Endo, M.; Takeuchi, Y.; Kagawa, H. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 5663.
- ²²³ Perrin, D.D.; Armarego, W.L.F.; Perrin, D.R. *"Purification of Laboratory Chemicals"*, **1980**, Pergamon Press, New York.
- ²²⁴ Vogel, A.I. *"Vogel's Textbook of practical organic chemistry"*, **1996**, 5^a Ed., Longman Singapore Publishers, Singapore.