UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FÁRMACO E MEDICAMENTOS
ÁREA DE INSUMOS FARMACÊUTICOS

**Síntese de ciclofuncionalização de β -cetoamidas e
 β -hidroxiamidas substituídas: diidrofuranos e tetraidrofuranos**

DIOGO DE OLIVEIRA SILVA

Tese para obtenção de grau de DOUTOR

Orientador:

Prof. Assoc. Hélio Alexandre Stefani

São Paulo

2003

DIOGO DE OLIVEIRA SILVA

**Síntese de ciclofuncionalização de β -cetoamidas e
 β -hidroxiamidas substituídas: diidrofuranos e tetraidrofuranos**

Comissão Julgadora
da
Tese para obtenção do grau de Doutor

Prof. Assoc. Hélio Alexandre Stefani

FCF/USP (São Paulo – SP)
orientador/presidente

Prof. Antonio Luiz Braga

UFSM (Santa Maria – RS)

Prof. Nicola Petragnani

IQ/USP (São Paulo – SP)

Profa. Cristina Northfleet de Albuquerque

FCF/USP (São Paulo – SP)

Dr. Robson Lopes de Melo

UNIFESP (São Paulo – SP)

São Paulo, 10 de dezembro de 2003.

“É muito melhor arriscar coisas grandiosas, mesmo expondo-se a derrota do que formar fila com os pobres de espírito, que nem gozam muito, nem sofrem muito, porque vivem nessa penumbra cinzenta que não conhece vitória nem derrota.”

Franklin D. Roosevelt

"A experiência é uma lanterna que ilumina para trás."

Autor desconhecido

"Transforme as pedras que você tropeça nas pedras de sua escada."

Sócrates

Aos meus pais, Júlio e Véra, meu reconhecimento pelos exemplos de batalha (... um leão por dia!!!) e ética, e minha eterna gratidão pelas infinitas oportunidades. Meus pais, que juntamente com meus irmãos, sempre foram fonte interminável de amor e apoio incondicional.

"A moderação é o tesouro do sábio."

Voltaire

Ao Iguatemi pela amizade, incentivo e cumplicidade
durante toda a caminhada.

AGRADECIMENTOS

- Ao prof. Helio A. Stefani pelos recursos e infraestrutura, e pela liberdade com que permitiu a execução do trabalho.
- Ao prof. Nicola Petragani pelos conhecimentos transmitidos e pela agradável tutela.
- Aos colegas que passaram pelo laboratório durante estes anos pela amizade e convivência, que contribuíram em grande parcela da minha formação.
- Aos professores do Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Maria.
- Aos professores e funcionários da FCF - USP e da Biblioteca do Conjunto das Químicas.
- Ao pessoal dos laboratórios do Prof. Comasseto e da Profa. Helena Ferraz pela amizade e apoio.
- Ao Prof. Paulo H. Menezes (Paulão Cabeça) pela amizade e contribuições.
- Ao Dr. Alessandro Rodrigues pela amizade e colaborações.
- Aos moradores que passaram pela República Residencial Paraíso.
- Aos eternos colegas e amigos Tales, Cris e Vanessa.
- À Luiza pela amizade, oportunidades e apoio.
- A todo o pessoal da Cartesius Unidade Analítica, especialmente ao Dr. Rafael Barrientos pela amizade e colaborações.
- Aos amigos conquistados durante esses anos, pelo companheirismo e compreensão (especialmente durante a formulação dos relatórios da FAPESP), e principalmente pelas viagens, mergulhos, acampamentos e rapéis, eventos que sempre ajudaram a renovar o ânimo e recauchutar o espírito.
- À FAPESP pelas bolsas concedidas e pelas valiosas discussões com a assessoria científica.

ÍNDICE

1 INTRODUÇÃO	25
1.1 Heterociclos	27
1.2 Heterociclos Oxigenados	29
1.3 Ciclofuncionalizações	34
1.4 Diidrofuranos.....	37
1.5 Tetraidrofuranos.....	41
2 OBJETIVOS	43
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	47
3.1 β -Cetoamidas.....	49
3.2 Diidrofuranos.....	60
3.3 Furanos	74
3.4 Lactonas.....	75
3.5 β -Hidroxiamidas	78
3.5.1 β -Hidroxiamidas: redução de β -cetoamidas com boroidreto de sódio	79
3.5.2 β -Hidroxiamidas: redução diastereosseletiva de β -cetoamidas com boroidreto de zinco	80
3.5.3 β -Hidroxiamidas: redução diastereosseletiva de intermediários γ -sulfinil- β -cetoamidas quirais	82
3.5.4 β -Hidroxiamidas: Crômio-Reformatsky.....	91
3.5.5 β -Hidroxiamidas: Enolatos quirais	101
3.6 Tetraidrofuranos.....	111
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	123
5 PARTE EXPERIMENTAL	129
5.1 Instrumentação Geral	131
5.2 α -Alquenil-acetacetato de etila <u>2</u> (<i>Esquema 21, Tabela 1</i>)	133
5.3 β -cetoamidas <u>3</u> (<i>Esquema 22, Tabela 2</i>)	134
5.4 α,α -Dialil-acetacetato de etila <u>5</u> (<i>Esquema 26</i>).....	142
5.5 α -Alil- β -hidroxi-butirato de etila <u>6</u> (<i>Esquema 28</i>).....	142
5.6 Diidrofuranos <u>7</u> : iodociclofuncionalização (<i>Esquema 38, Tabela 4</i>)	142
5.7 Diidrofuranos <u>7</u> : iodociclofuncionalização via sonicação (<i>Esquema 43, Tabela 5</i>)	148

5.8 Diidrofuranos <u>8</u> : selenociclofuncionalização (<i>Esquema 44, Tabela 6</i>)	148
5.9 Diidrofurano <u>9</u> : clorociclofuncionalização (<i>Esquema 46</i>)	151
5.10 Furano <u>10</u> : eliminação com DBU (<i>Esquema 48</i>).....	152
5.11 Lactonas <u>11</u> : halolactonização (<i>Esquema 50</i>)	152
5.12 β -Hidroxiamidas <u>12</u> : redução com NaBH ₄ [like + unlike] (<i>Esquema 52</i>)	152
5.13 β -Hidroxiamidas <u>12</u> : redução diasterosseletiva com Zn(BH ₄) ₂ [unlike] (<i>Esquema 53</i>).....	153
5.14 β -Cetoamida <u>13</u> (<i>Esquema 58</i>)	153
5.15 [1 <i>R</i> , 2 <i>S</i> , 5 <i>R</i> , <i>S</i> _S]-(<i>-</i>)- <i>p</i> -toluenosulfinato de mentila (<i>Esquema 58</i>).....	154
5.16 γ -Sulfinil- β -cetoamida <u>14</u> (<i>Esquema 59</i>)	154
5.17 γ -Sulfinil- β -hidroxiamida <u>14</u> (<i>Esquema 61</i>).....	155
5.18 α -Alil-N-acetil-piperidina <u>17</u> (<i>Esquema 69</i>)	155
5.19 α -Bromo-N-acetilamidas <u>18</u> (<i>Esquema 70</i>).....	156
5.20 α -Cloro- α -alil-N-acetilamida <u>19</u> (<i>Esquema 72</i>)	156
5.21 α -Bromo- α -alil-N-acetilamida <u>20</u> (<i>Esquema 74</i>)	157
5.22 Crômio-Reformatsky: experimento genérico.....	157
5.23 Condensação-alquenação “one pot”: experimento genérico	157
5.24 Alquenação-condensação “one pot”: experimento genérico.....	158
5.25 N-acetil-oxazolidinona <u>25</u> (<i>Esquema 87</i>)	158
5.26 Éster metílico da N-acetil-(<i>S</i>)-prolina <u>26</u> (<i>Esquema 89</i>)	158
5.27 Éster benzílico da N-acetil-(<i>S</i>)-prolina <u>29</u> (<i>Esquema 91</i>).....	159
5.28 (<i>S</i>)-Prolinol <u>31</u> (<i>Esquema 93</i>).....	159
5.29 N-Acetil-(<i>S</i>)-prolinol <u>32</u> (<i>Esquema 94</i>)	159
5.30 N-Acetil-N-metil-(<i>R</i>)-metil-benzilamina <u>35</u> (<i>Esquema 98</i>).....	159
5.31 Ciclofuncionalização de β -hidroxiamidas: experimento genérico	160
5.32 Mercuro-ciclofuncionalização de β -hidroxiamidas: experimento genérico	160
5.33 Substituição do grupo mercúrico por calcogenetos de arila: experimento genérico	161
5.34 N-[(<i>R</i>)-metil-benzil]-pirrolidina <u>41</u> (<i>Esquema 103</i>).....	161
5.35 Disseleneto de bis-(<i>R,R</i>)-2-[1-(1-pirrolidinil)-etil]-fenila <u>40</u> (<i>Esquema 104</i>)	161
5.36 Selenociclofuncionalização com eletrófilo quiral: experimento genérico.....	162
6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	163
7 ESPECTROS SELECIONADOS.....	171

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Obtenção dos β -cetoésteres 2	50
Tabela 2: Obtenção das β -cetamidas 3	51
Tabela 2: Obtenção das β -cetamidas 2 (continuação)	52
Tabela 3: Otimização das condições reacionais de iodociclofuncionalização	62
Tabela 4: Obtenção dos diidrofuranos 7	63
Tabela 4: Obtenção dos diidrofuranos 7 (continuação)	64
Tabela 5: Obtenção dos diidrofuranos 7 via sonicação	67
Tabela 6: Obtenção dos diidrofuranos 8	69
Tabela 7: Tentativas de telurociclofuncionalização	70
Tabela 8: Tentativas de condensação de Cr-Reformatsky com a amida 18a	97
Tabela 9: Tentativas de condensação de Cr-Reformatsky com a amida 18b	99
Tabela 10: Condensação-alquenação "one pot" da amida 35	110
Tabela 11: Iodociclofuncionalização das β -hidroxiamidas 12 (like + unlike)	111
Tabela 12: Selenociclofuncionalização das β -hidroxiamidas 12a-b (unlike)	114

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Material genético da célula.	27
Figura 2: Nucleotídeos formados pela hidrólise enzimática do DNA e RNA.	27
Figura 3: Muconina.	29
Figura 4: (+)-Goniocina.	29
Figura 5: Estruturas das bisezacina A e B, e da dactilina.	30
Figura 6: Adriatoxina.	31
Figura 7: Pectenotoxinas.	31
Figura 8: Espongistatinas.	32
Figura 9: Estruturas da monensina e nigericina.	33
Figura 10: β -cetoamidas [1,3-dicarbonílicos + amidas].	60
Figura 11: Prováveis ângulos para 5-exo-trig e 6-endo-trig.	67
Figura 12: Espectro de RMN C^{13} do diidrofurano 7b.	72
Figura 13: Esquema de coalescência dos metilenos α -nitrogênio do diidrofurano 7b.	73
Figura 14: Espectro de massas da lactona 11b.	76
Figura 15: Espectro de RMN H^1 do enol 14a.	85
Figura 16: Espectro de RMN H^1 do composto 14.	86
Figura 17: Indutores de quiralidade	101
Figura 18: Distribuição espacial proposta para o enolato intermediário.	103
Figura 19: Centros assimétricos dos furanos 37.	112
Figura 20: Espectro de RMN Se^{77} do composto 38b.	114
Figura 21: Espectro de RMN Se^{77} do composto 39b.	114
Figura 22: Disseleneto quiral.	115

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

ACN - acetonitrila
AE - análise elementar
aq – aquoso
Ar – aril
Bn – benzil
CG – cromatografia em fase gasosa
d – dubleto
DIBAL-H – hidreto de diisobutil alumínio
DMAP – 4-dimetilamino piridina
DMF – N,N-dimetilformamida
DMSO – dimetilsulfóxido
HMPA – hexametilfosforamida
HPLC/UV - cromatografia líquida de alta eficiência com detecção ultravioleta
HRMS - espectrometria de massas de alta resolução
IV – infravermelho
J – constante de acoplamento
LDA – diisopropilamideto de lítio
m – multipletto
MS – espectrometria de massas
NaHMDS – hexametildissililamideto de sódio
NBS – *N*-bromossuccinimida
***n*-BuLi** – *n*-butil lítio
ppm - partes por milhão
***p*-Tol** – *p*-toluol
qua - quarteto
qui - quinteto
RMN – ressonância magnética nuclear
s – singleto
sex - sexteto
t – tripleto
***t*-BuLi** – *terc*-butil lítio
TFA – ácido trifluoracético
TLC – cromatografia em camada delgada
δ - deslocamento químico

RESUMO

Os compostos heterocíclicos oxigenados possuem grande destaque devido à ocorrência em substâncias com atividade biológica, e por sua alta aplicabilidade como intermediários sintéticos e blocos de construção.

Neste sentido, estudou-se a obtenção de diidrofuranos e tetraidrofuranos via ciclofuncionalização de β -cetoamidas e β -hidroxiamidas convenientemente substituídas.

As metodologias envolveram agentes eletrofílicos como iodo, reagentes de selênio e telúrio, e sais de mercúrio.

A preparação das β -cetoamidas α -substituídas partiu dos β -cetoésteres correspondentes.

Com a finalidade de confeccionar derivados tetraidrofurânicos assimétricos, foi investigada a síntese de β -hidroxiamidas α -substituídas com controle estereoquímico. Estudou-se sistemáticas de redução diastereosseletiva de γ -sulfinil- β -cetoamidas assimétricas, reações de crômio-Reformatsky e condensação-alkilação "one pot" com enolatos de amidas quirais.

ABSTRACT

Heterocyclic rings with oxygen atom possess large interest due their occurrence in biologically active compounds and their synthetic applicability in building blocks construction.

In this way, it was studied the obtainment of dihydrofurans and tetrahydrofurans via cyclofunctionalization of substituted β -ketoamides and β -hydroxyamides.

The methodologies applied electrophilic agents as iodine, selenium and tellurium reagents, and mercury salts.

The protocol to afford the α -substituted β -ketoamides used the respective β -ketoesters as starting materials.

Aiming to produce asymmetric tetrahydrofurans, it was studied the α -substituted β -hydroxyamides synthesis over stereochemistry control. To perform this propose were investigated stereocontrolled reductions of chiral γ -sulfinyl- β -ketoamides, chromium-Reformatsky aldol reactions and the one-pot condensation-alkylation protocol.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Heterociclos

A importância dos anéis heterocíclicos é indiscutível, visto a preferência da natureza por esta classe de compostos.¹

Um dos fatos que demonstra a relevância dos heterociclos é a responsabilidade pelo armazenamento e transferência da hereditariedade (Figura 1). Esta função é executada através da combinação de nucleotídeos, compostos formados por bases nitrogenadas, furanoses e grupos fosfatos (Figura 2).

Figura 1: Material genético da célula.

Figura 2: Nucleotídeos formados pela hidrólise enzimática do DNA e RNA.

A identificação de substâncias naturais veio realçar a importância dos anéis heterocíclicos, uma vez que grande número de compostos com atividade biológica contém uma ou mais unidades heterocíclicas fazendo parte da sua estrutura principal.²

1.2 Heterociclos Oxigenados

Os heterociclos oxigenados são tidos como os mais importantes, por serem encontrados em maior abundância.^{3,4}

Entre a grande variedade de compostos bioativos com anéis oxigenados, pode-se citar a classe das acetogeninas; metabólitos naturais que geralmente possuem grupos lactônicos, furânicos e pirânicos nas suas estruturas, apresentando eficiência como antineoplásicos, pesticidas, antimaláricos e imunossupressores.⁵ As acetogeninas são produzidas principalmente por plantas tropicais da família Annonaceae, mas podem ser encontradas como material de biossíntese em outros seres.

Das folhas da *Rollinia mucosa* foi isolada a muconina, uma acetogenina com grande poder antitumoral (Figura 3).⁶

Figura 3: Muconina.

Outro destes metabólitos com atividade biológica é a goniocina, extraída das cascas da *Goniothalamus giganteus* (Figura 4).⁷

Figura 4: (+)-Goniocina.

Nos últimos anos, a identificação de substâncias bioativas provenientes de seres marinhos manteve crescente o interesse pelos heterociclos oxigenados.⁸

O estudo de espécies de algas japonesas do gênero *Laurencia* possibilitou o isolamento de acetogeninas halogenadas como a bisezacina A e B, e a dactilina (Figura 5).⁹

Figura 5: Estruturas das bisezacina A e B, e da dactilina.

A adriatoxina é uma toxina isolada das glândulas digestivas do mexilhão *Mytilus galloprovincialis*,¹⁰ e seu esqueleto é formado exclusivamente por anéis oxigenados (Figura 6).

Figura 6: Adriatoxina.

Do fitoplâncton *Dinophysis acuta*, encontrado na costa irlandesa, foi extraída a série de toxinas denominadas pectenotoxinas (Figura 7).¹¹

R = CH₂OH, CH₃, CHO, COOH

Figura 7: Pectenotoxinas.

A classe das espongistatinas, macrolídeos com atividade citotóxica e antibiótica, também foi isolada de organismos marinhos (Figura 8). Há um interesse especial nestes compostos devido à potente atividade inibitória de crescimento de células tumorais fármaco-resistentes, cuja ação provavelmente seja resultado da inibição da polimerização de tubulina.¹²

Figura 8: Espongistatinas.

Heterociclos oxigenados também são as bases das estruturas de compostos conhecidos como antibióticos poliéteres. Sua atividade biológica é atribuída à capacidade de transportar íons metálicos através de barreiras lipídicas. Dentre estes compostos encontram-se a monensina e a nigericina (Figura 9).¹³

Figura 9: Estruturas da monensina e nigericina.

1.3 Ciclofuncionalizações

Dentre as abordagens de obtenção de anéis heterocíclicos encontra-se a ciclofuncionalização. O termo introduzido por Clive, em 1977,¹⁴ serve para indicar reações de ciclização que ocorrem pelo ataque de um nucleófilo interno a uma insaturação previamente ativada por um agente eletrofílico. O eletrófilo pode permanecer ligado diretamente (endo) ou na cadeia lateral (exo) do anel formado (Esquema 1).

A importância da ciclofuncionalização está baseada na sua versatilidade, pois vários grupos podem participar como nucleófilos internos (-OH, -NR₂, -SR, -COOR, -CONR₂, etc.) combinados a uma gama de agentes eletrofílicos (I₂, Br₂, Hg(II), Pd(II), RSeX, RTeX₃, TeX₄ [onde X = Cl ou Br], etc.), possibilitando a obtenção dos mais variados heterociclos funcionalizados.¹⁵

Roush usou reações de bromolactonização na síntese total da (±)dendrobina¹⁶, um alcalóide isolado da orquídea *Dendrobium mobile* utilizado na medicina popular chinesa. A dendrobina tem grande semelhança com algumas picrotoxinas, que possuem atividade bloqueadora dos receptores do GABA [ácido γ-aminobenzóico] (Esquema 2).¹⁷

Esquema 2

Na síntese total da ($\pm$)-ramulosina, isolada do fungo *Pestalotia ramulosa*, foram aplicadas metodologias de mercuro- e halociclofuncionalização (Esquema 3).¹⁸

Esquema 3

Um passo chave na síntese da tetronasina foi a reação de selenoeterificação (Esquema 4).¹⁹

Esquema 4

1.4 Diidrofuranos

Éteres cíclicos como os diidrofuranos continuam sendo alvo de muitos estudos, tanto pela ocorrência em produtos naturais, quanto pela sua versatilidade como intermediários na construção de moléculas complexas.²⁰

A formação de diidrofuranos foi explorada por Lee e colaboradores via reações radiculares oxidativas entre compostos dicarbonílicos e sulfetos vinílicos (Esquema 5).²¹

Esquema 5

Yadav e Balamurugan publicaram a obtenção de diidrofuranos através da abertura de ciclopropanos sililados (Esquema 6).²²

Esquema 6

Diidrofuranos também foram preparados pela cicloisomerização de alil-propargil-éteres mediada por complexos de cobalto (Esquema 7).²³

Esquema 7

Recentemente, Ferreira e colaboradores comunicaram a formação de diidrofuranos através do rearranjo de derivados de alanina, promovendo a introdução de um grupo dicarbonílico (via adição de Michael) e a ciclização em uma única etapa (Esquema 8).²⁴

Esquema 8

As reações de Feist-Bénary caracterizam-se pela condensação entre α -halocetonas e compostos 1,3-dicarbonílicos, havendo formação de um intermediário diidrofurano que leva ao furano correspondente. Calter e Zhu aplicaram a metodologia de Feist-Bénary sob condições brandas para síntese de diidrofuranos (Esquema 9).²⁵

Esquema 9

Antonioletti e colaboradores estudaram a síntese de diidrofuranos via iodociclofuncionalização, desenvolvendo metodologias alternativas para a obtenção de compostos 1,3-dicarbonílicos α -alquenilados; como: via rearranjo de Claisen (A) ou condensação de Knoevenagel seguida de adição de Michael de cupratos (Esquema 10).^{3, 26}

Esquema 10

Outros estudos de ciclofuncionalização foram desenvolvidos empregando dicetonas e β -cetoésteres como precursores de derivados furânicos.²⁷

Apesar da versatilidade dos diidrofuranos como intermediários sintéticos ser bastante conhecida,²⁸ sua aplicabilidade continua sendo tema em pesquisas recentes.

Ghosh e Kawahama investigaram a obtenção de tetraidrofuranos através do ataque nucleofílico, induzido por ácido de Lewis, de diidrofuranos (Esquema 11).²⁹

Esquema 11

Griesbeck e colaboradores observaram as preferências de diidrofuranos e diidropiranos frente às condições de fotocicloadição (reações de Paternò-Büchi) com aldeídos variados (Esquema 12).³⁰

Esquema 12

Ireland utilizou um diidrofuranos para chegar a um espirocetal, intermediário necessário na síntese da monensina (Esquema 13).³¹

Esquema 13

1.5 Tetraidrofuranos

A importância dos anéis tetraidrofurânicos está direcionada à confecção de blocos de construção aplicados na síntese total de produtos naturais,³² haja vista a grande ocorrência destes heterociclos em compostos bioativos, como alguns mostrados no item 1.2 (Heterociclos Oxigenados).

A abordagem mais adotada para sintetizar tetraidrofuranos é a ciclofuncionalização de álcoois, que pode aparecer como a variante epoxidação-ciclização, como na síntese de um intermediário que leva ao antibiótico ionomicina (Esquema 14).³³

Esquema 14

Tetraidrofuranos também podem ser preparados a partir da ciclização oxidativa de dienos, exemplificada com um derivado do geraniol (Esquema 15).³⁴

Esquema 15

Outras metodologias de obtenção desses anéis foram desenvolvidas,^{14,35} como a de Calter e Zhu, que aplica diazocetonas na obtenção de C-nucleosídeos (Esquema 16).³⁶

Esquema 16

Morimoto e colaboradores aplicaram sistemáticas de controle estereoquímico com complexos de rênio, combinadas à técnicas bidirecionais na síntese total do teurileno, um poliéter com atividade citotóxica isolado das algas vermelhas *Laurencia obtusa* (Esquema 17).³⁷

Esquema 17

Frente a importância dos compostos heterocíclicos oxigenados, teve-se como objetivo do presente trabalho a obtenção de compostos diidrofurânicos e tetraidrofurânicos via reações de ciclofuncionalização, empregando como precursores sintéticos β -cetoamidas e β -hidroxiamidas convenientemente substituídas.

2 OBJETIVOS

Para este fim, estudou-se a obtenção de β -cetoamidas através da aminólise de β -cetoésteres previamente alquenilados na posição alfa (Esquema 18).

Esquema 18

A preparação das β -hidroxiamidas foi avaliada por duas metodologias: (1) redução de β -cetoamidas e (2) condensação de enolatos de amidas com aldeídos (Esquema 19).

Esquema 19

Investigou-se também o comportamento das β -cetoamidas e das β -hidroxiamidas frente ao estudo sistemático de ciclofuncionalização (Esquema 20).

Esquema 20

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 β -Cetoamidas

A síntese das β -cetoamidas foi iniciada pela obtenção de β -cetoésteres α -substituídos. A partir do acetoacetato de etila (1), promoveu-se a alquenação do carbono- α aplicando-se três sistemas reacionais distintos: (A) LDA em THF ou éter etílico, (B) etóxido de sódio em etanol, e (C) carbonato de potássio em acetona.

Como os materiais de partida foram preparados de acordo com a necessidade e o andamento dos testes iniciais, as metodologias citadas acima foram empregadas de acordo com a escala reacional. A metodologia A apresentou-se mais eficiente para escalas pequenas (≤ 10 mmol) e menos propícia a formação de produtos de α,α -dialquenação, provavelmente pelo fato da mistura reacional ser resfriada após a formação do enolato. Para escalas maiores (≤ 100 mmol) foram utilizadas as sistemáticas B e C, principalmente por serem mais econômicas e proporcionarem a mesma faixa de rendimento que a metodologia A em escalas menores (80 - 90%).

Com a finalidade de determinar o padrão de reatividade das β -cetoamidas α -substituídas frente às condições de ciclofuncionalização, promoveu-se a alquenação do acetoacetato de etila (1) com os seguintes haletos: brometo de alila, brometo de crotila, brometo de cinamila, cloreto de metalila e brometo de 2-Z-heptenila (Esquema 21 e Tabela 1).

Esquema 21

Tabela 1: Obtenção dos β -cetoésteres 2

Composto	R	Tempo (h)	Rendimento (%)*
2a	-CH ₂ -CH=CH ₂	1,0	80
2b [#]	-CH ₂ -CH=CH-CH ₃	1,5	85
2c [#]	-CH ₂ -CH=CH-C ₆ H ₅	1,5	80
2d	-CH ₂ -(CH ₃)C=CH ₂	2,0	90
2e [#]	-CH ₂ -CH=CH-C ₄ H ₉	3,0	85

2b (85% E, 15% Z); 2c (100% E), 2e (100% Z).

* Rendimentos da metodologia A.

Obtidos os cetoésteres 2, estudou-se a conversão dos mesmos nas β -cetoamidas correspondentes. Dentre as metodologias que foram testadas, a que apresentou melhores resultados foi a aminólise catalisada por DMAP (4-dimetilaminopiridina) em tolueno³⁸ (Esquema 22 e Tabela 2).

Esquema 22

Tabela 2: Obtenção das β -cetamidas 3

Composto	R	R ¹	Tempo (h)	Rendimento (%)
3a	-CH ₂ -CH=CH ₂	-CH ₂ -CH ₃	45	20
3b	-CH ₂ -CH=CH ₂	-CH ₂ -(CH ₂) ₂ -CH ₂ -	50	55
3c	-CH ₂ -CH=CH ₂	-CH ₂ -(CH ₂) ₃ -CH ₂ -	50	75
3d	-CH ₂ -CH=CH ₂	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -	50	85
3e	-CH ₂ -CH=CH ₂	-CH ₂ -(CH ₂) ₂ -CH ₃	50	90

Tabela 2: Obtenção das β -cetamidas 2 (continuação)

Composto	R	R ¹	Tempo (h)	Rendimento (%)
3f	-CH ₂ -CH=CH ₂	-CH ₂ -C ₆ H ₅	40	85
3g [#]	-CH ₂ -CH=CH-CH ₃	-CH ₂ -(CH ₂) ₃ -CH ₂ -	45	85
3h [#]	-CH ₂ -CH=CH-C ₆ H ₅	-CH ₂ -(CH ₂) ₃ -CH ₂ -	55	75
3i [#]	-CH ₂ -CH=CH-C ₆ H ₅	-CH ₂ -(CH ₂) ₂ -CH ₃	50	85
3j	-CH ₂ -(CH ₃)C=CH ₂	-CH ₂ -(CH ₂) ₃ -CH ₂ -	50	85
3k	-CH ₂ -(CH ₃)C=CH ₂	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -	50	80
3l	-CH ₂ -(CH ₃)C=CH ₂	-CH ₂ -(CH ₂) ₂ -CH ₃	40	90
3m	-CH ₂ -(CH ₃)C=CH ₂	-CH ₂ -C ₆ H ₅	50	70
3n [#]	-CH ₂ -CH=CH-C ₄ H ₉	-CH ₂ -(CH ₂) ₂ -CH ₃	35	80

3g (85% E, 15% Z); 3h (100% E), 3i (100% E), 3n (10% E, 90% Z).

Quando se aplicou a dicicloexilamina e a N-isopropil-n-hexilamina na aminólise do cetoéster 2a, não foi observada a formação das respectivas cetoamidas. O mesmo ocorreu com a dibenzilamina frente ao cetoéster 2c. Provavelmente estes resultados podem ser atribuídos à íntima dependência entre a nucleofilicidade e o impedimento estérico do átomo de nitrogênio. Durante a aminólise do éster 2e (formação do composto 3n) houve isomerização da insaturação (nota, Tabela 2).

Quando os ésteres 2 foram tratados com aminas primárias nas mesmas condições de aminólise, os produtos obtidos foram β -enaminoésteres (4) e não as amidas esperadas, o que foi atribuído ao fato da existência de interações do tipo ponte de hidrogênio estabilizando as enaminas, o que não ocorre com aminas secundárias (Esquema 23).

Esquema 23

As demais sistemáticas de aminólise empregando aminas primárias também resultaram nos respectivos enaminoésteres.³⁹

Além da restrição às aminas secundárias, outra limitação desta metodologia é o ponto de ebulição das aminas utilizadas, pois a reação se dá em refluxo de tolueno (P.E. = 110 °C) e aminas com ponto de ebulição menores, como dietilamina e pirrolidina, proporcionaram rendimentos bastante inferiores (cetoamidas 3a e 3b, Tabela 2).

Frente aos resultados obtidos, recorreu-se a literatura com a finalidade de traçar o provável mecanismo das reações envolvidas na sistemática aplicada.

Em 1985, Gravel discutiu a obtenção de β -cetoamidas via aminólise de cetoésteres com excesso da amina em refluxo de benzeno ou tolueno (Esquema 24).⁴⁰

Esquema 24

Gravel sugeriu três mecanismos possíveis para explicar a formação dos produtos, onde todos eles começam pelo ataque da amina na carbonila cetônica, tida como a mais reativa (Esquema 25).

Mecanismo I:

Mecanismo II:

Mecanismo III:

Esquema 25

Para verificar se as reações se davam via estes mecanismos, promoveu-se a aminólise do α,α -dialil-acetoacetato de etila (5), obtido como subproduto nas reações de confecção dos ésteres 2 (Esquema 26).

Esquema 26

Não houve consumo do éster de partida (5), o que leva a crer que os mecanismos propostos (Esquema 25) não servem como explicação, pois se as reações se processassem por um destes três caminhos, não haveria razão para não ocorrer a aminólise de β -cetoésteres α,α -alquilados, sendo que nenhuma das três vias mecanísticas necessita hidrogênios na posição α . O mecanismo III também se mostra pouco provável, uma vez que no primeiro passo (quando ocorre uma sequência do tipo Retro-Dieckman) a molécula se divide, fato que dificultaria o andamento da reação; por isso o mecanismo sugere explicação apenas para a aminólise de β -cetoésteres cíclicos.

Outra possível explicação envolveria a participação do DMAP como um ativante direto da carbonila, conforme suas aplicações em síntese de peptídeos (Esquema 27).⁴¹

Esquema 27

Preparou-se o β -hidroxiéster 6, através da redução do cetoéster 2a com boroidreto de sódio (NaBH_4) em etanol, para submetê-lo em seguida à aminólise (Esquema 28).

Esquema 28

Também não se constatou conversão do éster 6 na amida correspondente, descartando desta forma a simples ativação da porção éster dos compostos 2 como proposta mecanística.

A formação de β -cetoamidas α -substituídas foi publicada por Cossy e colaboradores,^{38,42} onde foi constatada a formação de um ceteno intermediário (Esquema 29).

Esquema 29

Cetenos também foram citados como os possíveis intermediários envolvidos em reações de hidrólise de malonatos, transesterificação de β -cetoésteres, e decomposição do ácido de Meldrum (Esquema 30).⁴³

Esquema 30

Witzeman e colaboradores concentraram parte de seus estudos em reações de transesterificação de acetoacetatos.⁴⁴

Por meio do estudo físico-químico destas reações, concluiu-se que estas não seguiam o mecanismo convencional de transesterificação, mas se tratavam de reações unimoleculares. Através de técnicas analíticas envolvendo espectroscopia de infravermelho foi possível evidenciar a formação do ceteno como intermediário (Esquema 31).

Esquema 31

Com base nesta análise, concluiu-se que o mecanismo mais provável para as reações de aminólise dos β -cetoésteres α -substituídos 2 envolve o ceteno intermediário A (Esquema 32).

Esquema 32

Em concordância com os resultados obtidos por Witzeman, e se baseando nesta proposta mecanística; pode-se entender porque não houve aminólise do cetoéster α,α -dissubstituído 5, uma vez que é necessária a presença de um hidrogênio da posição α para possibilitar a formação do ceteno A. Este hidrogênio deve ser suficientemente ácido para ser abstraído pelo DMAP, o que condiz com o resultado negativo da aminólise do hidroxíéster 6, cujo hidrogênio α possui um pKa mais elevado quando comparado ao do respectivo β -cetoéster 2a.

Em reações nas quais foram aplicadas aminas primárias, provavelmente o ataque da amina à porção mais reativa (carbonila da cetona) foi mais rápido que a formação do ceteno A pela ação do DMAP, fornecendo assim os β -enaminoésteres 4 como produto.

Outros trabalhos descrevem a possibilidade de formação de cetenos a partir de ácidos carboxílicos, cloretos de ácido e ésteres.⁴⁵

As β -cetoamidas α -substituídas 3 foram obtidas na forma de um óleo denso e amarelado, exceto os compostos derivados da dibutilamina (3e, 3i e 3l) que são de coloração castanha. Todas as cetoamidas 3 mostraram-se estáveis quando estocadas por longos períodos de tempo e quando expostas à luz ou a atmosfera.

A identificação desses compostos não envolveu dificuldades, e foi baseada principalmente nas análises de espectrometria de massas e ressonância magnética nuclear. As amidas 3 apresentaram o mesmo padrão de espectro, tanto de hidrogênio (RMN H^1) quanto de carbono 13 (RMN C^{13}). Os grupos funcionais (amida, cetona e alqueno) produziram sinais em deslocamentos distintos, o que facilitou a caracterização. Não houve intenção de determinar a proporção enantiomérica dos compostos 3, uma vez que o carbono α -substituído (centro estereogênico) perde as características de carbono sp^3 , e se torna sp^2 ao formar o enolato responsável pela ciclização. Na análise dos espectros de infravermelho foi evidenciada, principalmente, o desaparecimento da banda característica do grupo cetona.

3.2 Diidrofuranos

Após a obtenção das β -cetoamidas α -alqueniladas 3, iniciaram-se os estudos de ciclofuncionalização visando à obtenção de diidrofuranos.

O comportamento de amidas insaturadas em condições de ciclização é bastante conhecido (Esquema 33).^{15b-c}

Esquema 33

Compostos 1,3-dicarbonílicos α -substituídos já foram aplicados como intermediários na construção de anéis diidrofurânicos (Esquema 34).^{3,26,27}

Esquema 34

As β -cetoamidas α -alqueniladas 3 mesclam as características destas duas classes de compostos (Figura 10).

Figura 10: β -cetoamidas [1,3-dicarbonílicos + amidas].

Assim, as cetoamidas 3 poderiam apresentar dois comportamentos distintos frente às condições de ciclofuncionalização, resultando no diidrofurano ou na lactona correspondentes (Esquema 35).

Esquema 35

Como o estudo foi voltado à obtenção de diidrofuranos, o primeiro passo foi avaliar uma das amidas de partida (composto 3e) nas condições usuais de preparação destes heterociclos, a partir dos análogos β -cetoésteres (Esquema 36).^{27a}

Esquema 36

Houve somente 5% de conversão no produto (7d) após 10 horas de reação, o que permitiu concluir que estas condições não seriam ideais para levar os substratos 3 aos respectivos diidrofuranos. Os compostos alilados análogos geralmente sofrem iodociclofuncionalização em tempos reacionais reduzidos,²⁷ o que ressaltou a necessidade de otimização da metodologia para estendê-la às β -cetoamidas 3.

Observou-se o comportamento da N,N-dibutil- α -alil-acetoacetamida (3e) em diversas condições de iodociclofuncionalização (Esquema 37 e Tabela 3).

Esquema 37

Tabela 3: Otimização das condições reacionais de iodociclofuncionalização

Experimento	Condições reacionais	Produto 7d (%)
1	I ₂ (1,0 eq.), Na ₂ CO ₃ (1,0 eq.), CHCl ₃ , t.a.	5
2	I ₂ (1,0 eq.), Na ₂ CO ₃ (1,0 eq.), CHCl ₃ , refluxo	10
3	I ₂ (2,0 eq.), Na ₂ CO ₃ (2,0 eq.), CHCl ₃ , t.a.	15
4	I ₂ (2,0 eq.), Na ₂ CO ₃ (2,0 eq.), CHCl ₃ , refluxo	15
5	I ₂ (1,0 eq.), Na ₂ CO ₃ (1,0 eq.), THF, t.a.	0
6	I ₂ (1,0 eq.), Na ₂ CO ₃ (1,0 eq.), THF, refluxo	5
7	I ₂ (2,0 eq.), Na ₂ CO ₃ (2,0 eq.), THF, t.a.	5
8	I ₂ (2,0 eq.), Na ₂ CO ₃ (2,0 eq.), THF, refluxo	10
9	I ₂ (2,0 eq.), Na ₂ CO ₃ (2,0 eq.), tolueno, t.a.	50
10	I ₂ (2,0 eq.), Na ₂ CO ₃ (2,0 eq.), tolueno, refluxo	75

A avaliação dos resultados da Tabela 3 permitiu concluir que a melhor condição para se obter diidrofuranos 7 é a utilização de excesso de iodo e carbonato de sódio em refluxo de tolueno (Experimento 10).

As amidas **3** foram então submetidas à iodociclofuncionalização nas condições definidas acima (Esquema 38 e Tabela 4).

Esquema 38

Tabela 4: Obtenção dos diidrofuranos **7**

Composto	R^1	R^2	R^3	Tempo (h)	Rendimento (%)
7a	$-CH_2-(CH_2)_2-CH_2-$	H	H	7	65
7b	$-CH_2-(CH_2)_3-CH_2-$	H	H	5	65
7c	$-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$	H	H	3	70
7d	$-CH_2-(CH_2)_2-CH_3$	H	H	6	60

Tabela 4: Obtenção dos diidrofuranos 7 (continuação)

7e	-CH ₂ -C ₆ H ₅	H	H	12	55
7f	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -	CH ₃	H	9	70
7g	-CH ₂ -(CH ₂) ₂ -CH ₃	CH ₃	H	7	75
7h	-CH ₂ -C ₆ H ₅	CH ₃	H	13	85
7i [#]	-CH ₂ -(CH ₂) ₃ -CH ₂ -	H	CH ₃	5	65
7j [#]	-CH ₂ -(CH ₂) ₂ -CH ₃	H	C ₄ H ₉	5	70

Razão diastereomérica: 7i (15:85), 7j (10:90).

A metodologia se mostrou abrangente, fornecendo os produtos ciclizados 7 em bons rendimentos. Os grupamentos ligados ao nitrogênio das amidas 3 não afetam a reatividade de forma significativa, uma vez que houve somente uma pequena variação nos rendimentos entre os produtos 7a - e (Tabela 4).

O mesmo não se pode concluir a respeito dos grupamentos α -alquenila, pois no caso das cetoamidas 3h e 3i (α -cinamil- β -cetoamidas) não foi detectada a formação dos respectivos diidrofuranos.

Esses resultados poderiam ser atribuídos à conjugação do anel aromático com a ligação dupla (**Esquema 39**), o que diminuiria consideravelmente a reatividade do grupo alqueno, impossibilitando a reação.

Esquema 39

O mecanismo que rege a ciclofuncionalização das β -cetoamidas 3 provavelmente segue o padrão dos análogos cetoésteres. O enolato promove o ataque anti à insaturação ativada pelo eletrófilo, conforme indicado no **Esquema 40**.^{27d}

Esquema 40

A primeira exigência do mecanismo é a estereoquímica do enolato, que deverá ser *E* para que permita a aproximação necessária entre a insaturação e o nucleófilo interno (Esquema 41).

Esquema 41

A preferência pela formação dos diidrofuranos 7, e não dos diidropiranos é condizente com a literatura. Outros trabalhos, além dos de Baldwin,⁴⁶ auxiliam a justificar e a prever estes resultados nas ciclizações.⁴⁷

No caso das reações em questão, as regras de Baldwin são pouco conclusivas, pois ambos os possíveis produtos (diidrofurano = 5-exo-trig e diidropirano = 6-endo-trig) são tidos como favoráveis.

Os estudos de Bürgi e Dunitz,^{47a-b} e posteriormente os de Elliot e Graham-Richards^{47c} relacionaram as preferências dos produtos com a aproximação do nucleófilo. Para sistemas trigonais (derivados de alquenila) o ângulo formado pela trajetória do ataque nucleofílico e a insaturação ativada pelo eletrófilo deve ser o mais próximo possível de 109° (Esquema 42).

Esquema 42

Com as β -cetoamidas 3, a distribuição mais próxima a esta condição acarreta um processo 5-exo-trig, o que acaba resultando nos diidrofuranos 7 (Figura 11).

Figura 11: Prováveis ângulos para 5-exo-trig e 6-endo-trig.

Objetivando ampliar os rendimentos e/ou otimizar os tempos reacionais, foram realizados alguns experimentos substituindo-se o processo térmico (tolueno em refluxo) por sonicação (Esquema 43 e Tabela 5).

Esquema 43

Tabela 5: Obtenção dos diidrofuranos 7 via sonicação

Composto	R ¹	R ²	R ³	Tempo (h)	Rendimento (%)
7c	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -	H	H	1	80
7d	-CH ₂ -(CH ₂) ₂ -CH ₃	H	H	6	35
7e	-CH ₂ -C ₆ H ₅	H	H	12	50
7f	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -	CH ₃	H	2	85
7h	-CH ₂ -C ₆ H ₅	CH ₃	H	3	85
7i [#]	-CH ₂ -(CH ₂) ₃ -CH ₂ -	H	CH ₃	5	40

[#] Razão diastereomérica: (15:85).

Os experimentos utilizando sonicação foram mantidos até atingirem o tempo de duração da técnica convencional (agitação magnética e tolueno sob refluxo, Tabela 4).

Na obtenção dos diidrofuranos 7c e 7f foi observado o aumento de rendimento (acréscimo de 15% e 20% respectivamente) juntamente com a redução do tempo reacional.

O produto 7h foi obtido na mesma proporção utilizando somente 25% do tempo necessário com a metodologia convencional. Para os demais compostos o emprego de sonicação não se mostrou vantajoso.

Novamente não foi constatada a formação do respectivo diidrofurano quando a amida 3i foi submetida à iodociclicização empregando sonicação.

Visando à expansão da aplicação das β -cetoamidas 3 como substratos em ciclofuncionalização, verificamos a reatividade destes compostos frente a outros agentes eletrofílicos.

Foi utilizado, portanto, cloreto de fenilselenenila para promover a selenociclofuncionalização das β -cetoamidas 3 (Esquema 44 e Tabela 6). Alguns estudos preliminares mostraram que este processo seria eficiente empregando somente 1 equivalente de carbonato de sódio, dispensando o excesso como nas iodociclicizações. O refluxo em tolueno não se fez necessário, sendo suficiente executar as reações a temperatura ambiente (t.a.).

Esquema 44

Tabela 6: Obtenção dos diidrofuranos 8

Composto	R ¹	R ²	R ³	Tempo (h)	Rendimento (%)
8a	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -	H	H	3,5	65
8b	-CH ₂ -(CH ₂) ₂ -CH ₃	H	H	4,0	75
8c	-CH ₂ -(CH ₂) ₃ -CH ₂ -	CH ₃	H	4,5	65
8d [#]	-CH ₂ -(CH ₂) ₃ -CH ₂ -	H	CH ₃	4,5	50
8e [#]	-CH ₂ -(CH ₂) ₃ -CH ₂ -	H	C ₄ H ₉	5	85

Razão diastereomérica: 8d (15:85), 8e (10:90).

Os resultados de obtenção dos diidrofuranos 8 confirmaram a aplicabilidade da selenociclicização às cetoamidas 3, sendo que os rendimentos dos heterociclos selenilados 8 apresentaram o mesmo perfil dos compostos análogos 7. Mais uma vez não houve ciclicização da α -cinamil- β -cetoamida 3i.

Outros solventes podem ser empregados nesta sistemática (como acetonitrila, diclorometano e tetraidrofurano), acarretando porém aumento dos tempos reacionais. Isto pode ser contornado com condições mais energéticas (reação sob refluxo). De acordo com os resultados obtidos e o mecanismo proposto, pode-se supor que a configuração do grupo alquenila é diretamente responsável pela proporção diastereomérica dos produtos ciclizados (notas, Tabelas 2, 4 e 6).

A metodologia foi extrapolada para os eletrófilos de telúrio, pretendendo obter diidrofuranos teluro-funcionalizados (Esquema 45 e Tabela 7).²⁷ⁱ

Esquema 45

Tabela 7: Tentativas de telurociclofuncionalização

Experimento	Condições reacionais	L_nTe-
1	p-CH ₃ O-C ₆ H ₅ TeCl ₃ (2,0 eq.), Na ₂ CO ₃ (1,0 eq.), tolueno, refluxo	p-CH ₃ O-C ₆ H ₅ Te(Cl) ₂ -
2	p-CH ₃ O-C ₆ H ₅ TeCl ₃ (2,0 eq.), tolueno, refluxo	p-CH ₃ O-C ₆ H ₅ Te(Cl) ₂ -
3	TeCl ₄ (2,0 eq.), Na ₂ CO ₃ (1,0 eq.), tolueno, refluxo	Cl ₃ Te-
4	TeCl ₄ (2,0 eq.), tolueno, refluxo	Cl ₃ Te-
5 [#]	H ₅ C ₆ TeBr (2,0 eq.), Na ₂ CO ₃ (1,0 eq.), tolueno, refluxo	H ₅ C ₆ Te-
6 [#]	H ₅ C ₆ TeBr (2,0 eq.), tolueno, refluxo	H ₅ C ₆ Te-
7	p-CH ₃ O-C ₆ H ₅ TeCl ₃ (2,0 eq.), acetonitrila, refluxo	p-CH ₃ O-C ₆ H ₅ Te(Cl) ₂ -
8	p-CH ₃ O-C ₆ H ₅ TeCl ₃ (2,0 eq.), dimetilsulfóxido, 100 °C	p-CH ₃ O-C ₆ H ₅ Te(Cl) ₂ -
9	p-CH ₃ O-C ₆ H ₅ TeCl ₃ (2,0 eq.), tolueno, refluxo	p-CH ₃ O-C ₆ H ₅ Te(Cl) ₂ -

H₅C₆TeBr: gerado in situ pela adição de bromo ao ditelureto de difenila.

Nenhuma das condições testadas (Tabela 7) promoveu a formação do produto desejado, mostrando que as amidas 3 não são suscetíveis à telurociclofuncionalização.

O reagente halogenante N-cloro-succinimida (NCS) também poderia ser utilizado como agente eletrofílico nas reações de ciclização de β -cetoamidas. Isto foi comprovado com a amida 3j formando o composto 9 (Esquema 46).

Esquema 46

Não houve mudança quando se adicionou carbonato de sódio no meio reacional. O rendimento fica comprometido provavelmente pela pouca solubilidade da NCS em tolueno.

Em aspectos gerais, as metodologias de ciclofuncionalização de β -cetoamidas forneceram bons resultados. Os diidrofuranos obtidos foram isolados como óleos castanhos. Os compostos iodados 7 e selenilados 8 são sensíveis à luz e à atmosfera, e sofrem decomposição mesmo quando mantidos sob refrigeração. A identificação dos diidrofuranos (7-9) seguiu o mesmo padrão da aplicada às amidas 3. Os dados obtidos são condizentes com a caracterização descrita para os análogos diidrofuranos provenientes de outros compostos 1,3-dicarbonílicos.²⁷

Foram executados alguns testes de cromatografia líquida (HPLC) com a intenção de determinar a proporção enantiomérica dos produtos de ciclofuncionalização (7-9), mas os métodos aplicados não foram eficientes.

Alguns detalhes devem ser ressaltados nos espectros de ressonância magnética nuclear de carbono 13 dos diidrofuranos, como exemplificado na Figura 12. Os sinais correspondentes aos carbonos ligados ao nitrogênio (fração amida dos diidrofuranos obtidos) apresentaram-se na forma de um pico alargado referente aos dois grupamentos metileno.

Figura 12: Espectro de RMN C^{13} do diidrofurano 7b.

A explicação destes sinais pode se dar a partir de um diidrofurano de estrutura geral (Esquema 47). Admitindo-se que este possui duas estruturas de ressonância distintas que encontram-se em equilíbrio.⁴⁸

Esquema 47

Como se pode notar, o híbrido de ressonância é composto por estruturas canônicas que possuem, em um primeiro instante, o metileno-(A) em posição **Z** com o oxigênio [**Z**(A)], e em seguida o metileno-(B) em posição **Z** com o oxigênio [**Z**(B)].

O dinamismo desta inversão (expresso por uma constante de equilíbrio K) é dependente da temperatura. Baseando-se na equação de Eyring e em dados experimentais de compostos análogos (N,N-dimetilformamida), pode-se admitir que a barreira energética do equilíbrio $Z(A) \leftrightarrow Z(B)$ é menor que $\sim 20 \text{ Kcal.mol}^{-1}$, o que torna o processo de conversão espontâneo à temperatura ambiente, provocando uma constante $K_{\text{rápida}}$. Com isso, as frequências de absorção de RMN de C^{13} dos metilenos em questão não se distinguem, e tornam-se uma banda média das frequências dos metilenos $Z(A)$ e $Z(B)$.

Em outras palavras, o tempo de permanência de cada metileno na posição Z é bastante reduzido, provocando o registro de uma banda ou ombro, ao invés de picos (Figura 13).

Figura 13: Esquema de coalescência dos metilenos α -nitrogênio do diidrofurano 7b.

3.3 Furanos

A fim de demonstrar a aplicação sintética dos diidrofuranos sintetizados, foi executada a reação de eliminação com o heterociclo 7c aplicando DBU (Esquema 48).^{49b-d}

Esquema 48

O furano 10 foi obtido como produto exclusivo em vista da preferência pela aromaticidade (Esquema 49).

Esquema 49

3.4 Lactonas

Para avaliar a possível dualidade das β -cetoamidas 3 em reações de ciclofuncionalização (Figura 10), realizou-se uma breve investigação do comportamento destes compostos em condições descritas para halolactonização (Esquema 50).^{15b-c,49}

Esquema 50

De acordo com a bibliografia, em condições favoráveis, a porção amida dos substratos 3 age como nucleófilo, ocasionando a formação das lactonas 11. Como o grupo amina é eliminado através da hidrólise do intermediário imínio, a halolactonização das cetoamidas 3c-f resultou no mesmo produto (11a = iodociclização ou 11b = bromociclização).

As halolactonas 11 não são suficientemente estáveis a ponto de possibilitarem a caracterização completa, de modo que a identificação foi baseada na espectrometria de massas dos produtos. Os rendimentos foram calculados a partir da pureza cromatográfica. A análise do espectro de massas da bromolactona 11b (Figura 14) permite afirmar a formação deste composto.

Figura 14: Espectro de massas da lactona 11b.

O íon molecular ($M^+ = 220$ [Br^{79} 100%]) e seu isótopo [$M+2$] $^+$ (222 [Br^{81} 96%]) são detectados claramente, o que identifica compostos monobromados. Outra evidência que confirma a obtenção do produto 11b é a fragmentação que gera o pico base [$M-42$]. A justificativa mais plausível para a eliminação de um fragmento com esta massa ($m/z = 42$) é um rearranjo de McLafferty (Esquema 51).

Esquema 51

Algumas técnicas de transformação foram empregadas nas halolactonas 11 para formar compostos mais estáveis que propiciariam a identificação completa. Foram testadas reações de substituição com alquil-lítio, com fosfitos, e de eliminação com 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), mas não foi obtido nenhum resultado positivo.

3.5 β -Hidroxiamidas

O planejamento de preparação das β -hidroxiamidas α -substituídas foi dividido em duas etapas:

Redução das β -cetoamidas 3

- β -hidroxiamidas racêmicas pela reação com boroidreto de sódio (NaBH_4).
- β -hidroxiamidas “unlike” (ou syn) via redução diastereosseletiva com boroidreto de zinco ($\text{Zn}[\text{BH}_4]_2$).
- β -hidroxiamidas enantiomericamente enriquecidas através da redução diastereosseletiva de intermediários γ -sulfinil- β -cetoamidas quirais.

Condensação com enolatos de amidas

- β -hidroxiamidas enantiomericamente enriquecidas obtidas pela reação de crômio-Reformatsky.
- β -hidroxiamidas assimétricas obtidas através de enolatos quirais.

3.5.1 β -Hidroxiamidas: redução de β -cetoamidas com boroidreto de sódio

Dispondo das cetoamidas **3**, promoveu-se a redução com boroidreto de sódio em THF/EtOH (Esquema 52).

Esquema 52

As hidroxiamidas **12** foram obtidas em altos rendimentos na proporção 1:1 (like:unlike) para todos os compostos (12a-d). A caracterização dos produtos foi feita por espectrometria de massas e através da análise dos espectros de infravermelho observou-se a ausência das bandas características dos grupos cetona ($1716 - 1718 \text{ cm}^{-1}$), o que reafirma a obtenção das amidas **12**. A proporção diastereomérica (razão like:unlike) foi determinada por cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro de massas (CG-MS) e confirmada por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC-UV).

A razão enantiomérica foi analisada por cromatografia líquida com coluna quiral, mas os métodos aplicados não foram eficientes na separação dos enantiômeros.

3.5.2 β -Hidroxiamidas: redução diastereosseletiva de β -cetoamidas com boroidreto de zinco

Com a finalidade de restringir o número de isômeros das β -hidroxiamidas 12, foi executada a redução das β -cetoamidas α -alquiladas 3 com boroidreto de zinco $[\text{Zn}(\text{BH}_4)_2]$ (Esquema 53).⁵⁰

Esquema 53

Aplicando o boroidreto de zinco como agente redutor, obteve-se as hidroxiamidas 12 na seguinte proporção:

$$[\text{par "unlike"} (\alpha\text{-R, } \beta\text{-S e } \alpha\text{-S, } \beta\text{-R})] / [\text{par "like"} (\alpha\text{-S, } \beta\text{-S e } \alpha\text{-R, } \beta\text{-R})] = 90:10$$

O mecanismo que explica a diastereosseletividade desta metodologia supõe a formação de um intermediário organo-zinco, o que induz o ataque do hidreto pela face oposta ao grupamento da posição α (menos impedida), fornecendo os produtos reduzidos syn (Esquema 54).

Esquema 54

Foram feitos alguns testes de redução via hidrogenação catalisada por rutênio (Esquema 55).⁵¹

Esquema 55

Não houve consumo dos materiais de partida nos testes efetuados. Tal resultado foi atribuído ao fato de o catalisador utilizado {cloreto de [(R)-(+)-2,2',1'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil]-cloro-(p-cimeno)-rutênio} ser menos reativo que os descritos na literatura ([R]-MeO-BIPHEPRuBr₂^{53a} e RuCl₂[(R)-binap]^{53b}).

Algumas das cetoamidas 3 também foram submetidas à redução com B-isopinocanfenil-9-borabíciclo[3.3.1]nonano (Alpino borana) e hidreto de B-isopinocanfenil-9-borabíciclo[3.3.1]nonil-lítio (Alpino hidreto),⁵² todas as tentativas sem sucesso.

3.5.3 β -Hidroxiâmidas: redução diastereosseletiva de intermediários γ -sulfinil- β -cetoamidas quirais

A funcionalidade sulfóxido revelou ser extremamente eficiente na construção de moléculas complexas opticamente puras, usufruindo a estereoquímica do enxofre para a transferência de quiralidade.⁵³ Várias formas de obtenção de sulfóxidos enantiomericamente puros têm sido publicadas, e a mais versátil é a partir dos sulfinatos de mentila, explorada por Solladié e colaboradores.⁵⁴

A aplicação de sulfóxidos quirais na indução de estereoquímica parte das reações de cis-eliminação,⁵⁵ passando por reações de isomerização via rearranjo sigmatrópico,⁵⁶ reações tipo condensação aldólica,⁵⁷ [1,2] e [1,4] adições,⁵⁸ e se estende a reações de substituição, nas quais o composto opticamente puro de enxofre pode agir como nucleófilo ou eletrófilo (Esquema 56).⁵⁹

Esquema 56

A indução de quiralidade em fragmentos carbinólicos através de sulfóxidos também vem sendo bastante estudada, onde a redução de cetossulfóxidos tornou-se ferramenta altamente apropriada para obtenção de uma gama de intermediários sintéticos, tais como derivados propargílicos e seus respectivos epóxidos,⁶⁰ tienilcarbinóis,⁶¹ 1,2- e 1,3-dióis,⁶² e β -hidroxiésteres (Esquema 57).⁶³

Esquema 57

Para fazer uso destes sulfóxidos, preparou-se a N,N-dibutil-acetilacetamida (pela mesma metodologia que as β -cetoamidas 3)³⁸ e p-toluenosulfinato de mentila (Esquema 58).^{53d,54a}

Esquema 58

No passo seguinte efetuou-se a substituição do grupo O-mentil, com inversão da estereoquímica do enxofre, pelo ataque nucleofílico do carbono γ da cetoamida 13, formando a γ -sulfinil- β -cetoamida 14 (Esquema 59).^{53c,59}

Esquema 59

Cabe citar que os γ -sulfinil- β -cetoésteres análogos ao sulfóxido 14 apresentam 30% de sua estrutura na forma enólica.^{53c,59,63}

A γ -sulfinil- β -cetoamida 14 foi obtida sob forma de um óleo amarelo claro que, em repouso ou sob resfriamento, solidificava. Através da análise por ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN H^1) (Figura 15), concluímos que a solidificação ocorreu através da forma enólica 14a (Esquema 60).

Figura 15: Espectro de RMN H^1 do enol 14a.

Esquema 60

Decorridas 24 horas, foi efetuado outro experimento de RMN H^1 da mesma amostra, encontrando-se sinais característicos da forma cetônica 14, juntamente com os da forma enólica 14a (Figura 16).

Figura 16: Espectro de RMN H^1 do composto 14.

Confirmada a obtenção da γ -sulfinil- β -cetoamida 14, realizaram-se algumas tentativas de redução diastereosseletiva. O primeiro agente redutor testado foi o boroidreto de zinco ($Zn[BH_4]_2$) em solução etérea (Esquema 61).⁵⁰

Esquema 61

O excesso diastereomérico obtido na redução com $Zn(BH_4)_2$ foi baixo (36%), mas condizente com os dados da literatura para reduções de cetossulfóxidos com o mesmo reagente (32%).⁶⁴

A outra metodologia testada foi hidrogenação catalisada por cloreto de [(R)-(+)-2,2',1'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil]-cloro-(p-cimeno)-rutênio (Esquema 62).⁵¹

Esquema 62

Como nas tentativas de redução das β -cetoamidas **3**, não se observou formação do produto reduzido nestas condições.

Depois das tentativas infrutíferas de redução descritas (Zn(BH₄)₂ e hidrogenação com catalisadores de rutênio), foi empregada a metodologia de redução com hidreto de diisobutilalumínio (DIBAL-H), usada nos análogos β -cetossulfóxidos (Esquema 63).^{53c,63,64,65}

Esquema 63

O mecanismo que provavelmente comandaria as reações de redução de γ -sulfinil- β -cetoamidas com DIBAL-H está baseado no dos ésteres análogos (Esquema 64).^{65,66}

Esquema 64

Passando pelo intermediário mais favorável D (mais estável por possuir pouco impedimento 1,3-diaxial), as γ -sulfonil-β-hidroxi-α-amidas E seriam obtidas preferencialmente com o carbono β na configuração **S**.

Na redução da sulfonil-amida 14 houve o consumo total do substrato, mas além do produto desejado (rendimento químico de 40%) formou-se uma mistura complexa de produtos. O rendimento provavelmente foi comprometido pelo ataque do agente redutor (DIBAL-H) ao grupo amida.⁶⁷

Obteve-se a γ -sulfonil-β-hidroxi-α-amida 15 com apenas 25% de excesso diastereomérico, o que está em desacordo com os resultados referentes ao uso de sulfóxidos quirais como auxiliares em reduções diastereosseletivas na literatura.^{53c,62-64, 68}

Devido à baixa seletividade obtida, conclui-se que a redução da amida 14 (ou pelo menos parte dela) ocorre através de outro intermediário, onde o átomo de alumínio do DIBAL-H está quelado ao grupamento amida e não ao sulfóxido. Com isso, não haveria formação de nenhum dos intermediários do Esquema 64, e durante o ataque do hidreto não haveria preferência por nenhuma das faces da carbonila na posição β a ser reduzida, comprometendo, desta forma, a seletividade da reação (Esquema 65).

Esquema 65

A obtenção da γ -sulfonil- β -hidroxiamida 15 seguiu o planejamento de preparação de β -hidroxiamidas α -substituídas assimétricas, pois as amidas 15 sofreriam dessulfonilação seguida de alquenação diastereosseletiva, levando às β -hidroxiamidas α -substituídas enantiomericamente enriquecidas (Esquema 66).⁶⁹

Esquema 66

Experimentou-se um método alternativo para obter β -hidroxiamidas α -substituídas com excesso enantiomérico aplicando sulfóxidos quirais.

Promoveu-se introdução do grupo sulfonil na posição γ da β -cetoamida 3d, visando à posterior redução assimétrica. Sendo preciso adicionar 2 equivalentes de base (o primeiro para retirar o hidrogênio α e o segundo para o γ), o processo ocorreria da seguinte forma (Esquema 67): com a retirada do H- α , o carbono α torna-se sp^2 pela formação do enolato intermediário A de configuração Z. A adição do segundo equivalente de base (formação do intermediário B), e a SN^2 no sulfonato

de mentila, forneceria um enolato assimétrico (intermediário C), que através de hidrólise resultaria na amida D.

Assim, a α -alil-morfolil-acetoacetamida (β -cetoamida 3d) foi submetida à proposta formulada no Esquema 67, visando à obtenção da sulfonil-amida 16 (Esquema 68).

O composto 16 foi obtido exclusivamente na forma cetônica (ao contrário da amida 14) em 75% de rendimento, entretanto sem apresentar excesso diastereomérico na hidrólise do enolato intermediário (proporção diastereomérica = 1:1), como constatado pela análise dos espectros de RMN de H^1 e pelo espectro de RMN C^{13} . A realização de experimentos de RMN de dupla irradiação também ajudou a confirmar este resultado.

Não se obteve diastereosseletividade na hidrólise do enolato correspondente ao composto 16 por não alcançarmos as condições necessárias para formação de um só estereoisômero. A temperatura mínima de "quench" reacional testada foi 0 °C, pois a solução utilizada (solução saturada de cloreto de amônio) não resiste a condições extremas de resfriamento sem solidificar.

Em virtude dos resultados obtidos, as rotas sintéticas de β -hidroxiamidas α -substituídas que envolviam sulfóxidos quirais como indutores assimétricos foram abandonadas.

3.5.4 β -Hidroxiamidas: Crômio-Reformatsky

A reação de Cr-Reformatsky surgiu como alternativa à metodologia clássica de Reformatsky (com zinco). Através de estudos de solubilidade dos sais utilizados e correlação da seletividade e reatividade do metal com o potencial de redução do mesmo, concluiu-se que o crômio poderia desempenhar a função do zinco com maior eficiência, eliminando fatores indesejáveis como a baixa reatividade e a pouca reprodutibilidade dos resultados. A aplicação do crômio nas reações de Reformatsky também se caracteriza por alta estereo-, régio-, e quimiosseletividade, que são associadas à natureza do metal.⁷⁰

Para a aplicação desta metodologia iniciou-se a obtenção de α -halo-amidas α -substituídas. A primeira abordagem foi a preparação de piperidil-pent-4-enoamida 17, pela reação entre piperidina e anidrido acético seguida de alquenação do enolato correspondente (Esquema 69).

Esquema 69

Obtida a amida 17, efetuaram-se algumas tentativas de halogenação, principalmente bromação. A primeira foi experimentar a reação do enolato com espécies eletrofílicas como Br_2 e NBS. Os resultados foram negativos, pois não se observou a formação do produto esperado, recuperando-se apenas o reagente de partida 17.

Descartou-se, portanto, esta rota como forma de obtenção das halo-amidas, substituindo-a por outra abordagem: preparação da amida a partir de um haleto de ácido α -halogenado seguido de alquilação.

Empregando inicialmente brometo de bromo acetila, foram preparadas as α -bromo-amidas 18 (Esquema 70).

Esquema 70

Efetuuou-se a tentativa de alquenação da posição α da bromo-amida 18a via o correspondente enolato (Esquema 71).⁷¹

Esquema 71

Durante a reação houve degradação do substrato 18a, e o produto desejado não foi obtido, provavelmente devido à labilidade da ligação C-Br. De fato substituindo o brometo de bromo-acetila por cloreto de cloro-acetila obtivemos a α -cloro-piperidil-pent-4-enamida 19 em 40% de rendimento (Esquema 72).

Esquema 72

Obtida a cloro-amida 19, foram feitas algumas tentativas de condensação de Crômio-Reformatsky com heptaldeído e benzaldeído. Entretanto a formação das β -hidroxiamidas desejadas não foi constatada, conforme as informações da literatura sobre a pouca reatividade de compostos α -cloro-carbônicos em reações de Cr-Reformatsky (Esquema 73).

Esquema 73

Como as sistemáticas de alquenação da bromo-amida 18a não foram bem sucedidas, promoveu-se a troca de cloreto por brometo da amida 19 via reação de Finkelstein (Esquema 74).⁷²

Esquema 74

A formação da amida 20 se deu com 70% de conversão, mas ao se efetuar a reação de Cr-Reformatsky, novamente não foram obtidos resultados positivos.

Com a finalidade de obter resultado mais conclusivos sobre esta metodologia e poder avaliá-la, empregaram-se as α -bromo-amidas 18 como protótipos para este estudo.

As bromo-amidas 18 foram submetidas a sistemática de Cr-Reformatsky com diferentes aldeídos, em sistemas reacionais variados, baseando-se sempre em dados encontrados na literatura para os análogos bromo-ésteres.⁷⁰

Foram feitos alguns testes com a amida 18a, em diferentes proporções estequiométricas entre a amida, o cloreto de cromo e o iodeto de lítio (Esquema 75). Não se observou formação da β -hidroxiamida desejada.

Esquema 75

Apesar da falta de formação da β -hidroxiamida, notou-se que quando foram usados 2,5 eq. de CrCl_2 houve consumo total da amida 18a de partida. Através da análise dos produtos, observou-se que estes eram derivados da amida de partida 18a dealogenada (I), transalogenada por cloro (II) e uma pequena porção por iodo (III) (Esquema 76).

Esquema 76

Existem dados bibliográficos^{70a} que confirmam a ocorrência de α -iodo-ésteres como intermediários, provenientes da troca entre os halogênios envolvidos na reação.

Levando em consideração que a reação se comporta como uma condensação em dois passos distintos^{70a} (formação do enolato de crômio e ataque deste ao aldeído), os resultados obtidos levam a concluir que está ocorrendo a primeira etapa - formação do enolato de crômio.

Para efeito de confirmação, promoveu-se uma reação sem adição do benzaldeído, provocando a formação do enolato de crômio que com hidrólise subsequente renderia os compostos I - III propositadamente (Esquema 77).

Esquema 77

Estes resultados confirmaram a hipótese e concluiu-se que o problema estava no segundo passo da reação: o ataque do enolato de crômio ao aldeído.

Então, a bromo-amida 18a foi submetida a uma série de experimentos, mantendo as condições de formação do enolato de crômio, porém com aldeídos de diferentes reatividades e em condições reacionais variadas (Esquema 78 e Tabela 8).

Esquema 78

Tabela 8: Tentativas de condensação de Cr-Reformatsky com a amida 18a

Experimento	RCHO (nº de eq.)	Condições*
1	H ₅ C ₆ -CHO (1.0 eq.)	THF, t.a.
2	H ₅ C ₆ -CHO (2.0 eq.)	THF, t.a.
3	H ₅ C ₆ -CHO (1.2 eq.)	THF/ DMF, t.a.
4	H ₅ C ₆ -CHO (1.2 eq.)	THF/ DMF, refluxo
5	H ₅ C ₆ -CHO (1.2 eq.)	Éter / DMF, t.a.
6	H ₅ C ₆ -CHO (1.2 eq.)	MeCN, t.a.
7	H ₃ C-CH ₂ -CHO (1.2 eq.)	THF, t.a.
8	H ₃ C-CH ₂ -CHO (1.2 eq.)	MeCN, t.a.
9	H ₃ C-CH ₂ -CHO (excesso)	DMF, t.a.
10	(H ₅ C ₆) ₂ CH-CHO (2.0 eq.)	THF / DMF, t.a.
11	H ₃ C-CHO (2.0 eq.)	THF / DMF, t.a.

* Todos os experimentos foram limitados a 24 horas de reação. A adição de DMF contribui para a solubilidade do CrCl₂ e LiI.

Nenhum dos experimentos forneceu as β-hidroxiamidas correspondentes após 24 horas de reação. Obtiveram-se somente misturas dos subprodutos I - III em proporções que variaram com as condições aplicadas no seguinte perfil : I > II > III.

Como em todos os experimentos o composto I foi sempre majoritário, acreditava-se que a condensação não acontecia devido ao impedimento estérico entre o enolato de crômio e os aldeídos utilizados. Uma vez que a bibliografia⁷⁰ cita que quando ésteres de grupos volumosos são empregados (como derivados do acetato de t-butila) necessitam tempos reacionais prolongados, e que para ésteres mais impedidos, o grupo permite a formação do enolato de crômio, mas não o ataque ao eletrófilo; talvez o grupo piperidil da amida 18a pudesse ser responsável por este impedimento. O modelo de estado de transição de Zimmermann-Traxler do segundo estágio da condensação demonstra melhor o proposto acima (Esquema 79).

Considerando estas conclusões, fez-se uso da bromo-amida 18b (α -bromo-benzil-acetamida) acreditando que esta seria capaz de possibilitar um arranjo espacial favorável no estado de transição para a condensação.

Foi executada outra série de experimentos, com a amida 18b (Esquema 80 e Tabela 9).

Tabela 9: Tentativas de condensação de Cr-Reformatsky com a amida 18b

Experimento	RCHO (nº de eq.)	Condições*
1	H ₅ C ₆ -CHO (1.2 eq.)	THF/ DMF, t.a.
2	H ₅ C ₆ -CHO (1.2 eq.)	MeCN , t.a.
3	H ₃ C-CH ₂ -CHO (1.2 eq.)	THF/ DMF, t.a.
4	H ₃ C-CH ₂ -CHO (1.2 eq.)	MeCN , t.a.
5	H ₃ C-CHO (2.0 eq.)	THF/ DMF, t.a.

* Todos os experimentos foram limitados a 24 horas de reação. A adição de DMF contribui para solubilidade do CrCl₂ e Lil.

Mais uma vez não houve formação de produtos de condensação, havendo o consumo total da amida 18b e resultando somente os subprodutos de transalogenação e dealogenação.

Com o intuito de promover o ataque do Cr-enolato da bromo-amida 18 para proporcionar a formação de β-hidroxiâmidas, optou-se por aplicar um aldeído mais eletrofílico (cloral = tricloro-acetaldeído) na metodologia (Esquema 81).

Esquema 81

Novamente não se formou o produto desejado, havendo somente a degradação do material de partida nos subprodutos mencionados anteriormente.

Com estes dados, talvez a razão dos resultados negativos para a condensação das α -bromo-amidas com os aldeídos aplicados não seja o impedimento estérico no intermediário como ilustrado no Esquema 79.

A explicação proposta é a força do complexo da amida com o sal de crômio que oferece uma estabilidade tal ao enolato de crômio que bloqueia a sua nucleofilicidade (Esquema 82).

Esquema 82

Um fator que leva a crer que a coesão do complexo Cr-enolato é a responsável por interromper a condensação é a estabilidade da carbonila da amida. Como o nitrogênio contribui efetivamente na conjugação da carbonila, o par de elétrons carbono α torna-se mais disponível e fortalece a ligação com o Cr, sem comprometer a estabilidade da carbonila (Esquema 83).

Esquema 83

Em virtude dos resultados obtidos com metodologia de Cr-Reformatsky, julgou-se válida a substituição desta sistemática, pois não se encontrou a solução para o problema relacionado à nucleofilicidade do enolato de crômio.

3.5.5 β -Hidroxiamidas: Enolatos quirais

A rota sintética proposta como alternativa para a obtenção de β -hidroxiamidas enantiomericamente enriquecidas foi a condensação aldólica empregando enolatos quirais.

A formação de centros carbinólicos assimétricos por reações aldol entre aldeídos e enolatos de amidas quirais é bastante descrita e eficiente.⁷³

O planejamento desta abordagem se baseou na aplicação de enolatos derivados da (S)-4-benzil-2-oxazolidinona [21], (S)-prolina [22], e (R)-metilbenzilamina [23] (Figura 17).

Figura 17: Indutores de quiralidade

Com a intenção de desenvolver novas metodologias para sintetizar β -hidroxiamidas α -substituídas assimétricas (como as tentativas com sulfóxidos quirais e Cr-Reformatsky), utilizaram-se os enolatos derivados dos compostos quirais 21-23 em reações de condensação-alquenação "one pot" (Esquema 84).⁶⁹

Esquema 84

Para avaliar a suscetibilidade das amidas a esta metodologia, efetuaram-se alguns experimentos com um substrato protótipo aquiral. Foi executada a reação de condensação-alquenação "one pot" para a amida N-acetil-piperidina (utilizada nos estudos de Cr-Reformatsky) juntamente com o benzaldeído e brometo de alila (Esquema 85).

Esquema 85

Conforme descrito para os análogos ésteres,⁶⁹ a metodologia é bastante seletiva, e se obteve, quase exclusivamente, o produto 24 na estereoquímica anti (ou "unlike") como majoritária (excesso diastereomérico = 80%). Pode-se admitir que a preferência no passo de alquilação segue a seguinte distribuição espacial para o intermediário reacional (Figura 18).

Figura 18: Distribuição espacial proposta para o enolato intermediário.

Verificou-se a performance da seletividade quando se inverte as etapas reacionais (alquenação-condensação) (Esquema 86).

Esquema 86

Embora a reação tenha sido mais prolongada e o rendimento menor, constatou-se que quando se inverte a ordem da adição dos compostos, há também a inversão da configuração preferencial do produto 24 para *syn* (ou "like"), porém com menor seletividade (excesso diastereomérico = 50%).

Em vista dos resultados obtidos, a sistemática "one pot" de preparação das β -hidroxiamidas α -substituídas se mostrou promissora, e foi estendida aos compostos correspondentes às moléculas 21-23 acetiladas.

O estudo prosseguiu com N-acetil-oxazolidinona 25, preparada pela reação entre a (S)-4-benzil-2-oxazolidinona 21 e cloreto de acetila (Esquema 87).⁷⁴

Esquema 87

O composto **24** foi submetido à reação de condensação-alquenilação "one pot", e ao contrário do desejado, o único produto obtido foi a oxazolidinona **21** (Esquema 88).

Esquema 88

Os resultados obtidos e os dados bibliográficos foram contra a aplicação deste auxiliar quiral na sistemática de condensação-alquenilação "one pot". Embora, em geral, as N-acil-oxazolidinonas promovam alta diastereosseletividade em reações de condensação, as N-acetil-oxazolidinonas não fornecem bons resultados, devido à necessidade dos α -substituintes na transferência de quiralidade. Outra característica das oxazolidinonas em questão que compromete sua utilidade nesta metodologia é a baixa estabilidade dos respectivos enolatos à temperaturas superiores a 0°C , uma vez que o processo de alquilação se dá a temperatura ambiente.^{73a}

Uma alternativa seria o uso da N-propionil-oxazolidinona, mas os efeitos estéricos do produto de condensação impediriam o passo subsequente de substituição.⁷³ Outra seria a inversão das etapas de adição, primeiro introduzindo o substituinte em α , seguido da condensação, o que também não seria possível, pela necessidade de excesso do eletrófilo para a obtenção de bons rendimentos.^{73e} Tal fato poderia interferir na etapa seguinte de condensação.

Como última alternativa de aplicação da oxazolidinona 25 em reações de condensação-alquenação "one pot" para obtenção das β -hidroxiamidas desejadas, experimentou-se a metodologia utilizando enolatos de titânio, com tetracloreto de titânio e diisopropil-etilamina - DIPEA.⁷⁵ Esta tentativa também não forneceu resultados positivos.

As atenções foram voltadas então para (S)-prolina [22], e (R)-metil-benzilamina [23] e seus derivados.

O estudo iniciou com a N-acetilação⁷⁶ da (S)-prolina [22], seguida de esterificação com metanol e cloreto de tionila⁷⁷ (Esquema 89). Esta técnica foi a mais eficiente entre as testadas⁷⁸ para esterificar a N-acetil-prolina.

Esquema 89

O prolinato 26 foi submetido ao teste de condensação com benzaldeído utilizando bases diferentes (Esquema 90).

Esquema 90

Mesmo se tratando de bases estericamente impedidas, houve a isomerização do centro quiral proveniente da prolina, devido ao baixo pKa do hidrogênio adjacente ao nitrogênio e ao grupo éster. O produto 27 foi obtido em rendimento insatisfatório (25%).

Foi preparado o derivado 29 a partir do éster benzílico da prolina 28 (comercialmente disponível) para verificar se haveria o mesmo problema de isomerização com um grupo mais volumoso ligado à porção éster (Esquema 91).

Esquema 91

Efetuu-se o mesmo teste de condensação para o substrato 29 (Esquema 92).

Esquema 92

Constatou-se o mesmo problema de isomerização, e os resultados obtidos direcionaram a metodologia para a aplicação dos derivados reduzidos da prolina 22.

Preparou-se o prolinol 31 por redução da prolina [22] com hidreto de lítio e alumínio em THF (Esquema 93).

Esquema 93

O prolinol 31 foi submetido a reação de acetilação com cloreto de acetila na presença de carbonato de sódio em diclorometano (Esquema 94).

Esquema 94

O N-acetil-prolinol 32 foi submetido a condensação com benzaldeído para se verificar a seletividade do primeiro passo reacional (Esquema 95).

Esquema 95

A β-hidroxiâmida **33** foi obtida em 90% de rendimento, e com excesso diastereomérico >95%.

Quando se promoveu a reação de condensação-alkilação “one-pot” do N-acetil-(S)-prolinol com benzaldeído e brometo de alila (Esquema 96), observou-se o consumo dos materiais de partida.

Esquema 96

Porém, quando os produtos foram analisados, evidenciou-se a presença de dois produtos majoritários distintos (verificado por TLC e HPLC), que possuíam o mesmo peso molecular (analisado por CG-MS).

Os compostos derivados de N-acil-prolinóis são passíveis de sofrer rearranjos, resultando isômeros de função.^{73a,73c} Embora este rearranjo seja conhecido em condições ácidas, cremos que possa ocorrer envolvendo condições básicas, sendo a explicação para o resultado obtido (Esquema 97).

Esquema 97

O espectro de infravermelho da mistura apresentou duas bandas em torno de 1640 cm^{-1} , que se acreditou serem referentes ao éster e à amida, o que confirma o suposto rearranjo.

Frente ao conjunto de resultados negativos aplicando os derivados da (S)-prolina como indutores quirais, o estudo da metodologia de condensação-alquilação “one-pot” foi direcionado às amidas derivadas da (R)-metil-benzilamina 23.

Com esta finalidade, foi sintetizada a N-metil-(R)-metil-benzil-acetamida 35 (Esquema 98).

Esquema 98

Obtida a amida 35, efetuou-se a avaliação do comportamento desta quando aplicada a metodologia de condensação-alquenilação "one pot" (Esquema 99).

Esquema 99

Tabela 10: Condensação-alquenilação "one pot" da amida 35

Composto	R ₁	R ₂	R ₃	Rend. (%)	R.D.*
36a	H	C ₆ H ₅ -	H	70	1:1
36b	H	2-Cl-C ₆ H ₄ -	H	75	1:1.5
36c	H	2,3-(CH ₃ O) ₂ -C ₆ H ₃ -	H	50	1:1
36d	CH ₃ -	4-Br-C ₆ H ₄ -	H	35	8:1
36e	H	C ₆ H ₅ -	2-CH ₃ -	70	1:1
36f	H	2-Cl-C ₆ H ₄ -	2-CH ₃ -	75	1:1.5

* R.D. = Razão diastereomérica: Obtida por GC/MS e/ou HPLC/UV.

As β-hidroxi-α-substituídas 36 foram obtidas em bons rendimentos, com exceção do composto 36d (35%). Ironicamente, foi o produto que apresentou maior seletividade, e resultou a melhor razão diastereomérica (R.D. = 8:1).

3.6 Tetraidrofuranos

Os testes iniciais de formação de compostos contendo anéis tetraidrofurânicos 37 envolveram as hidroxiamidas 12 obtidas pela redução com NaBH_4 (like + unlike), que foram submetidas à reação de iodociclofuncionalização (Esquema 100).

Esquema 100

Tabela 11: Iodociclofuncionalização das β -hidroxiamidas 12 (like + unlike)

Composto	R	R ¹	Razão diastereomérica [#]
37a	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -	H	1.0 : 1.1 : 1.1 : 1.3
37b	-CH ₂ -(CH ₂) ₂ -CH ₃	H	1.0 : 1.1 : 1.5 : 1.6
37c	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -	CH ₃	1.0 : 1.5 : 2.4 : 2.6
37d	-CH ₂ -(CH ₂) ₂ -CH ₃	CH ₃	1.0 : 3.5 : 3.6 : 4.2

[#] Razão diastereomérica determinada por CG-MS e/ou HPLC/UV.

Os produtos ciclizados 37 foram obtidos em bons rendimentos e não foram isolados, uma vez que resultaram uma mistura complexa de estereoisômeros.

Os tetraidrofuranos 37 possuem 3 centros estereogênicos, o que possibilita a formação de 8 estereoisômeros (4 pares de enantiômeros) (Figura 19).

Figura 19: Centros assimétricos dos furanos 37.

Pode-se afirmar que as amidas 12c e 12d exercem um leve controle na formação de seus diastereoisômeros (compostos 37c e 37d, Tabela 11).

As β -hidroxiamidas 12a-b (like + unlike) passaram pelo processo de selenociclofuncionalização (Esquema 101).

Esquema 101

Novamente, os produtos da ciclização, tetraidrofuranos selenilados 38, foram obtidos como mistura isomérica.

Promoveu-se a ciclização com cloreto de fenilselenenila do par unlike (syn) das hidroxiamidas 12a-b (Esquema 102).

Esquema 102

Como a sistemática de redução aplicada foi diastereosseletiva, produzindo somente o par unlike das amidas 12, obteve-se um número reduzido de estereoisômeros do produtos 39 (4 isômeros). A proporção diastereomérica dos produtos 38 [provenientes de hidroxiamidas (like + unlike)] e 39 [de hidroxiamidas unlike] foi determinada por CG-MS e confirmada por RMN Se^{77} (Tabela 12).

Tabela 12: Selenociclofuncionização das β -hidroxiamidas 12a-b (unlike)

Produto	Hidroxiamida	R	Razão diastereomérica	
			CG-MS	RMN Se ⁷⁷
38a	12a	$-(\text{CH}_2)_2\text{-O-(CH}_2)_2-$	1.0 : 1.0 : 1.1 : 1.4	1.0 : 1.1 : 1.2 : 1.4
38b	12b	$-\text{CH}_2\text{-(CH}_2)_2\text{-CH}_3$	1.0 : 1.2 : 1.6 : 1.7	1.0 : 1.1 : 1.6 : 1.8
39a	12a unlike	$-(\text{CH}_2)_2\text{-O-(CH}_2)_2-$	10.0 : 10.0 : 1.0 : 1.0	12.0 : 10.0 : 1.1 : 1.0
39b	12b unlike	$-\text{CH}_2\text{-(CH}_2)_2\text{-CH}_3$	11.0 : 10.0 : 1.1 : 1.0	11.0 : 10.0 : 1.0 : 1.0

Figura 20: Espectro de RMN Se⁷⁷ do composto 38b. Figura 21: Espectro de RMN Se⁷⁷ do composto 39b.

A ressonância magnética nuclear de Se^{77} se mostrou bastante eficiente como técnica de determinação dos diastereoisômeros selenilados. Em virtude dos dados obtidos, conclui-se que o controle estereoquímico durante a preparação das β -hidroxiamidas α -alqueniladas reflete na pureza isomérica dos produtos ciclizados.

O sucesso na utilização do reagente de selênio como indutor de ciclização de β -hidroxiamidas, bem como os dados encontrados na literatura, justificam a aplicação de eletrófilos quirais de selênio visando o controle estereoquímico na etapa de ciclização.^{15d,79}

O disseleneto 40 derivado da (R)-metil-benzilamina (23) foi eleito para gerar o correspondente triflato de aril-selenenila, para exercer a função de agente eletrofílico (Figura 22).

Figura 22: Disseleneto quiral.

Optou-se pelo dicalcogeneto 40 devido a sua alta eficiência na indução da quiralidade em reações similares.⁸⁰

A preparação foi iniciada com alquilação da (R)-metil-benzilamina 23 que forneceu o produto 41 em 75% de rendimento (Esquema 103).

Esquema 103

A N-[(R)-metil-benzil]-pirrolidina 41 foi submetida a orto-litiação com t-butil-lítio, seguida de transmetalização com selênio elementar e oxidação “in situ” fornecendo o disseleneto 40 com 65% de rendimento (Esquema 104).

Esquema 104

Efetuu-se a ciclofuncionalização da hidroxiamida 12c (like + unlike) com o triflato derivado do disseleneto quiral 40 (Esquema 105).^{79a-c, 80e}

Esquema 105

O produto 42 foi obtido com 40% de rendimento na seguinte razão diastereomérica: 1.0 : 1.9 : 2.6 : 4.1.

A análise dos subprodutos revelou que o par *unlike* foi consumido preferencialmente, o que justifica a formação de somente 4 diastereoisômeros dos 8 possíveis. Este resultado pode ser explicado pelo impedimento estérico nos estados de transição do mecanismo proposto (Esquema 106).

O par *unlike* (*syn*) permite menos impedimento durante o estado de transição cíclico, o que não ocorre com as hidroxiamidas *like* (*anti*) que em todos os casos apresenta três grupamentos (amida, CH₃, e CH₂SeR* ou CH₃) na mesma face do complexo.

A selenociclicação da amida 12c proporcionou a formação do correspondente seleno-pirano - ciclo de 6 membros - em aproximadamente 10% de rendimento.

A hidroxiamida 36a, foi submetida à selenociclicação com o triflato derivado do disseleneto 40 (Esquema 107).

Esquema 107

O rendimento reacional do tetraidrofurano 43 ficou em torno de 30%, na seguinte razão diastereomérica: 1.0 : 1.5 : 11.0 : 28.0.

Submeteu-se a amida 12c a condições de ciclofuncionalização com eletrófilos de telúrio (triclóreto de p-metóxi-feniltelúrio [ArTeCl₃] e tetracloreto de telúrio [TeCl₄]) em condições e solventes variados (metanol, clorofórmio e tolueno) e não se obteve produto de teluro-ciclização (Esquema 108), como foi constatado com as β-cetoamidas 3.

Esquema 108

Para proporcionar maior número de funcionalidades e estender a aplicabilidade das hidroxiamidas 12, estudou-se a aplicação de ácidos de Lewis como agentes eletrofílicos.

Foram experimentados trifluoreto de boro eterato ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) e tetracloreto de titânio (TiCl_4) como eletrófilos na ciclização da amida 12b (par unlike),⁸¹ porém ambas tentativas foram sem sucesso (Esquema 109).

par unlike

Esquema 108

Os resultados mais promissores foram observados com sais de mercúrio (acetato de mercúrio [$\text{Hg}(\text{AcO})_2$] e cloreto mercúrico [HgCl_2]), que promoveram a ciclização da amida 12b em acetonitrila (ACN) ou metanol (MeOH) (Esquema 109).

par unlike

Esquema 109

A versatilidade do mercúrio se tornou evidente no passo seguinte, quando se promoveu a troca do grupo mercúrico ($-\text{HgL}$) do composto 43 por ArTeCl_2 ,⁸² o que propiciou a formação do tetraidrofurano 44 (Esquema 110) que não havia sido obtido pela aplicação direta dos reagentes de telúrio.

Esquema 110

A partir da amida 12b (unlike : like = 90 : 10) preparam-se os respectivos teluretos 44 na seguinte razão diastereomérica: 13.1: 6.7: 1.4: 1.0. Estes resultados mostraram que a mercuro-ciclofuncionalização promove estereosseletividade durante a ciclização de β -hidroxiamidas.

O composto organo-mercúrico 43 foi convertido no seleneto 45 correspondente, através da mesma metodologia aplicada para formação do telureto 44 (Esquema 111).

Esquema 111

Os selenetos 45 foram obtidos na proporção diastereomérica de 34.6: 4.2: 2.1: 1.0. Isto reafirma que os sais de mercúrio impõem estereosseletividade no processo de ciclização, pois quando se efetuou a ciclização da β -hidroxiamida 12d (par unlike) com cloreto de fenilselenenila ($\text{C}_6\text{H}_5\text{SeCl}$) a seletividade observada foi menor (11.0 : 10.0 : 1.1 : 1.0).

Porém, o resultado foi contraditório ao esperado, pois o derivado mercúrico 43 (Esquema 111) foi preparado da mesma forma para ambos os experimentos (Esquema 109), o que resultaria na mesma proporção para os compostos 44 e 45.

O argumento plausível seria a eventual reversibilidade da reação envolvendo a formação de uma espécie aniônica intermediária, a qual seria responsável pelo acréscimo de diasterosseletividade (**Esquema 112**).

Esquema 112

O estudo desta transformação não foi aprofundado a ponto de elucidá-lo.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Uma das razões de optarmos por estudar as β -cetoamidas α -substituídas, foi a ausência de metodologias de ciclização que mantivessem o grupo amida intacto para posteriores modificações.

A técnica de ciclofuncionalização, apesar de vastamente estudada, veio enriquecer o estudo a ponto de promover a formação dos diidrofuranos e introduzir outra funcionalidade, passível de conversão, aos compostos.

O estudo de ciclização de β -cetoamidas α -substituídas proporcionou o desenvolvimento de uma rota alternativa para obtenção de anéis diidrofurânicos funcionalizados. Cabe realçar a seletividade da sistemática de ciclofuncionalização desenvolvida, considerando que se trata de compostos polifuncionalizados, e os produtos obtidos foram concentrados nos diidrofuranos substituídos.

Uma vez que as metodologias consagradas de ciclofuncionalização de compostos 1,3-dicarbonílicos α -substituídos não foram eficientes para as β -cetoamidas, desenvolvemos uma metodologia inédita e seletiva que se encaixa como alternativa na obtenção de diidrofuranos trissubstituídos.

No tocante às β -hidroxiamidas α -substituídas racêmicas, investigamos a suscetibilidade destes compostos à metodologia de ciclofuncionalização como modelo para o posterior estudo com as correspondentes amidas enantiomericamente enriquecidas.

O estudo não apresentou problemas na obtenção dos tetraidrofuranos correspondentes. Os empecilhos se concentraram na identificação dos compostos pela complexidade das misturas obtidas, haja visto o número de centros estereogênicos dos compostos em questão.

Objetivamos também a obtenção de β -hidroxiamidas α -substituídas enantiomericamente enriquecidas para posterior ciclofuncionalização, com a finalidade de obter os correspondentes compostos tetraidrofurânicos.

As metodologias estudadas para obtenção das β -hidroxiamidas de partida envolveram abordagens distintas, como redução diastereosseletiva e condensação aplicando enolatos de amidas assimétricas.

As reações envolvendo sulfóxidos quirais não permitiram alcançar os objetivos, pela baixa seletividade obtida na etapa de redução, fato atribuído à competição entre os grupos amida e sulfóxido na complexação com o agente redutor.

Investiu-se na obtenção das β -hidroxiamidas α -substituídas através da metodologia de Cr-Reformatsky.

Não foram encontrados registros na literatura de aplicação desta sistemática à amidas, e as publicações envolvendo os ésteres análogos são em número reduzido.

A técnica não se mostrou adequada para formação das β -hidroxiamidas desejadas, provavelmente pelo particular comportamento dos Cr-enolatos.

Como abordagem final de obtenção das β -hidroxiamidas α -substituídas, investigou-se a metodologia de condensação-alquilação "one pot" com enolatos quirais.

Foram efetuados testes com compostos provenientes de oxazolidinonas assimétricas, (S)-prolina e amidas derivadas da (R)-metil-benzilamina.

Os estudos envolvendo oxazolidinonas e derivados de prolina resultaram em subprodutos de decomposição dos materiais de partida quando colocados nas condições da sistemática de condensação-alquilação "one pot", impossibilitando a obtenção das β -hidroxiamidas pretendidas.

As amidas derivadas da (R)-metil-benzilamina se mostraram estáveis nas mesmas condições e permitiram o estudo sistemático de obtenção das amidas desejadas.

Através dos resultados obtidos, pode-se concluir que a potencialidade da metodologia de condensação-alquilação "one pot" torna-se válida somente quando há seletividade também na etapa de condensação. Caso contrário, não existe vantagens de aplicá-la. Com o enolato quiral da (R)-metil-benzilamina não foi possível se obter tal seletividade na etapa aldol, fato que comprometeu o resto do estudo.

As abordagens não convergiram na obtenção das β -hidroxiamidas de partida, não permitindo a conclusão da investigação das ciclofuncionalizações com selenetos quirais e reagentes de mercúrio, as quais foram testadas com β -hidroxiamidas α -substituídas racêmicas e se mostraram promissoras na obtenção seletiva de tetraidrofuranos.

Devido aos resultados obtidos até o presente, o projeto encontra-se em aberto e passível de ser prosseguido.

“... geralmente, os objetivos específicos de um determinado trabalho são menos importantes que o aprendizado adquirido durante as atividades realizadas para se atingir estes objetivos...”

Prof. Robert Burns Woodward (1917-1979)

Prêmio Nobel em Química (1965)

5 PARTE EXPERIMENTAL

5.1 Instrumentação Geral

Os espectros de massas por impacto de elétrons foram obtidos no aparelho Shimadzu GC-MS QP-5050A (70 eV), por cromatografia gasosa (coluna DB-5 e gás de arraste He) ou inserção direta. Os espectros de infravermelho foram obtidos no espectrômetro BOMEM - FTIR - MB102.

A cromatografia gasosa foi realizada no cromatógrafo Hewlett Packard GC-HP 6890, equipado com coluna de HP-5, N₂ como fase móvel e detecção por ionização em chama.

A cromatografia líquida foi executada no cromatógrafo Hewlett Packard HP1100, equipado com bomba quaternária e detector de arranjo de fotodiodos (PDA), utilizando coluna C18 (150 mm x 2.1 mm, 3 µm) e fase móvel de acetonitrila/água (70:30) com 0.2% ácido trifluoracético (TFA).

Os dados de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (H¹, 300 MHz), carbono (C¹³, 75 MHz), e selênio (Se⁷⁷, 57 MHz) foram obtidos através do espectrômetro Bruker DPX-300. Os deslocamentos químicos estão descritos em partes por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS) para H¹ e C¹³, e ao disseleneto de difenila para Se⁷⁷; aplicados como padrão interno. A multiplicidade está descrita como singleto (s), dubleto (d), tripleto (t), quarteto (qua), quinteto (qui), sexteto (sex), multipeto (m) e ombro (o). A quantidade de hidrogênios foi obtida por integral, e as constantes de acoplamento estão relatadas em Hertz (Hz).

O sonicador utilizado foi um aparelho Branson 3510, e as reações foram sonicadas em ciclos de 90 minutos.

Toda vidraria utilizada foi previamente seca em estufa a 80 - 90 °C e flambada quando utilizada para reações em meio inerte. Os solventes e reagentes foram obtidos comercialmente e purificados, quando necessário, por metodologias descritas nos manuais de práticas laboratoriais.*

Os experimentos foram realizados em escalas de mmol e os rendimentos estão expressos em números inteiros múltiplos de 5. As análises das massas exatas foram obtidas através do espectrômetro de massas de alta resolução VG Autospec (IE 70 eV - inserção direta) da Central Analítica da Universidade de Campinas (UNICAMP), Campinas - SP. As análises elementares foram obtidas pelo equipamento Perkin-Elmer 240-B da Central Analítica do Instituto de Química da Universidade de São Paulo (IQ - USP) São Paulo - SP.

* Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; Perrin, D. R. *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press, Oxford, 2^o Ed., **1980**.

5.2 α -Alquenil-acetacetato de etila 2 (Esquema 21, Tabela 1)

Método A:

- 5 mL de THF ou éter etílico anidro sob atmosfera inerte;
- Gerar "in situ" 1.2 mmol de LDA [diisopropil-amideto de lítio] (1.2 mmol de *n*-BuLi [1.5 M em hexanos] + 1.2 mmol de diisopropilamina) a -20 °C;
- Após 15 minutos, resfriar a -78 °C e adicionar 1 mmol de acetoacetato de etila. Manter por 1 hora sob agitação a esta temperatura;
- Adicionar 1.2 mmol do haleto de alquênila desejado e monitorar o consumo do material de partida;
- A mistura reacional é aquecida normalmente à t.a. (temperatura ambiente);
- Após a formação do produto, adicionar solução saturada de cloreto de amônio e extrair com acetato de etila;
- Lavar a fase orgânica com solução saturada de cloreto de sódio, secar com sulfato de magnésio anidro e evaporar sob pressão reduzida. Purificar por destilação sob vácuo.

Método B:

- Sob atmosfera inerte, preparar uma solução com 5 mL de etanol anidro, 1 mmol de etóxido de sódio e 1 mmol de acetoacetato de etila. Após 30 minutos sob agitação, adicionar 1 mmol do haleto de alquila e manter sob refluxo;
- Evaporar parte do etanol, adicionar acetato de etila e lavar com água;
- Secar a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro;
- Evaporar o solvente e purificar por destilação sob vácuo.

Método C:

- Preparar uma solução do acetoacetato de etila (1mmol) em 2 ml de acetona;
- Adicionar carbonato de potássio (3 mmol) e o haleto de alquila (1.2 mmol);
- Deixar sob agitação "over night" e após o consumo do material de partida (monitorar por CG) adicionar éter etílico e filtrar a mistura reacional;
- Evaporar o solvente e purificar por destilação sob vácuo.

5.3 β -cetoamidas 3 (*Esquema 22, Tabela 2*)

- Preparar a solução reacional com 5 mL de tolueno anidro, 1 mmol do β -cetoéster **2**, 0.4 mmol de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) e 2 mmol da amina secundária, em um balão de duas bocas, provido de condensador de refluxo, agitação magnética e sob atmosfera inerte;
- Acompanhar o consumo do material de partida e a formação do produto por TLC e CG;
- Após o término da reação, evaporar o solvente e purificar em coluna cromatográfica usando sílica gel e hexano/acetato de etila como eluente.

Composto 3a

$^1\text{H RMN } \delta$: 1.13 (3H, t, $J = 7.00$ Hz), 1.20 (3H, t, $J = 7.15$ Hz), 2.18 (3H, s), 2.61 (1H, dt, $J_1 = 7.00$ Hz, $J_2 = 14.00$ Hz), 2.70 (1H, dt, $J_1 = 7.00$ Hz, $J_2 = 14.00$ Hz), 3.26 - 3.51 (4H, m), 3.61 (1H, t, $J = 7.30$ Hz), 5.04 (1H, dd, $J_1 = 0.75$ Hz, $J_2 = 10.15$ Hz), 5.11 (1H, d_{largo} , $J = 15.50$ Hz), 5.74 (1H, ddt, $J_1 = 7.00$ Hz, $J_2 = 10.15$ Hz, $J_3 = 15.50$ Hz). **$^{13}\text{C RMN } \delta$:** 12.9, 14.6, 27.2, 33.6, 40.7, 42.3, 57.8, 117.3, 134.7, 167.9, 204.5. **$\text{MS } m/z$ (%):** 154 (100), 72 (86), 58 (74), 139 (63), 140 (40), 126 (30), 155 (26), 74 (25), 197 (5). **$\text{IV } (\text{cm}^{-1})$:** 1444, 1636, 1719, 2934, 2977. **$\text{AE: } (\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_2)$** Calc. C 66.97%, H 9.71%, N 7.10%, Exp. C 66.7%, H 9.80%, N 7.16%.

Composto 3b

¹H RMN δ : 1.86-2.01 (4H, m), 2.19 (3H, s), 2.61 (1H, dt, $J_1 = 7.80$ Hz, $J_2 = 15.50$ Hz), 2.69 (1H, dt, $J_1 = 7.80$, $J_2 = 15.50$ Hz), 3.48 - 3.57 (5H, m), 5.04 (1H, d, $J = 10.15$ Hz), 5.11 (1H, dd, $J_1 = 1.25$ Hz, $J_2 = 17.00$ Hz), 5.76 (1H, ddt, $J_1 = 7.80$ Hz, $J_2 = 10.15$ Hz, $J_3 = 17.00$ Hz). **¹³C RMN δ :** 24.3, 26.1, 27.4, 33.0, 46.2, 47.0, 59.7, 117.2, 134.7, 166.9, 204.5. **MS m/z (%):** 70 (100), 152 (83), 98 (59), 55 (42), 137 (36), 153 (27), 56 (25), 81 (21), 124 (13), 195 (3). **IV (cm^{-1}):** 1431, 1635, 1719, 2878, 2975. **AE: (C₁₁H₁₇NO₂)** Calc. C 67.66%, H 8.78%, N 7.17%, Exp. C 67.24%, H 8.73%, N 7.33%.

Composto 3c

¹H RMN δ : 1.48-1.72 (6H, m), 2.16 (3H, s), 2.63 (2H, t, $J = 7.00$ Hz), 3.42 - 3.67 (4H, m), 3.71 (1H, t, $J = 7.20$ Hz), 5.03 (1H, dqua, $J_1 = 1.40$ Hz, $J_2 = 10.15$ Hz), 5.10 (1H, dqua, $J_1 = 1.40$ Hz, $J_2 = 17.00$ Hz), 5.75 (1H, ddt, $J_1 = 6.90$ Hz, $J_2 = 10.15$ Hz, $J_3 = 17.00$ Hz). **¹³C RMN δ :** 24.5, 25.7, 26.5, 27.1, 33.1, 43.4, 47.1, 57.5, 117.2, 134.8, 166.7, 204.5. **MS m/z (%):** 84 (100), 166 (83), 66 (32), 151 (31), 112 (27), 209 (4)

IV (cm^{-1}): 1445, 1634, 1716, 2868, 2934. **AE: ($\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_2$)** Calc. C 68.87%, H 9.15%, N 6.69%, Exp. C 68.43%, H 8.98%, N 6.84%

Composto 3d

$^1\text{H RMN } \delta$: 2.17 (3H, s), 2.58 - 2.74 (2H, m), 3.54 - 3.75 (9H, m), 5.06 (1H, dd, $J_1 = 1.25$ Hz, $J_2 = 10.25$ Hz), 5.11 (1H, dd, $J_1 = 1.25$ Hz, $J_2 = 17.00$ Hz), 5.74 (1H, ddt, $J_1 = 6.90$ Hz, $J_2 = 10.20$ Hz, $J_3 = 17.00$ Hz). **$^{13}\text{C RMN } \delta$:** 26.9, 32.7, 42.4, 46.2, 57.1, 66.4, 66.6, 117.2, 134.3, 166.9, 203.8. **MS m/z (%):** 86 (100), 168 (95), 81 (86), 153 (79), 70 (53), 57 (53), 114 (49), 169 (47), 83 (28), 88 (26), 154 (24), 211 (6). **IV (cm^{-1}):** 1116, 1437, 1639, 1720, 2858, 2921, 2971. **AE: ($\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_3$)** Calc. C 62.54%, H 8.11%, N 6.63%, Exp. C 62.91%, H 8.13%, N 6.82%.

Composto 3e

$^1\text{H RMN } \delta$: 0.93 (3H, t, $J = 7.25$ Hz), 0.96 (3H, t, $J = 7.30$ Hz), 1.24 - 1.40 (4H, m), 1.46 - 1.61 (4H, m), 2.17 (3H, s), 2.56 - 2.71 (2H, m), 3.16 - 3.45 (4H, m), 3.61 (1H, t, $J = 7.25$ Hz), 5.03 (1H, dd, $J_1 = 1.35$ Hz, $J_2 = 10.15$ Hz), 5.11 (1H, dd, $J_1 = 1.35$ Hz, $J_2 = 17.00$ Hz), 5.74 (1H, ddt, $J_1 = 8.00$ Hz, $J_2 = 10.15$ Hz, $J_3 = 17.00$ Hz).

$^{13}\text{C RMN } \delta$: 13.8, 13.8, 20.1, 20.2, 27.2, 29.7, 31.5, 33.6, 46.2, 47.9, 57.6, 117.2, 134.8, 168.3, 204.4. **IV** (cm^{-1}): 1444, 1638, 1717, 2929, 2965. **HRMS**: ($\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{NO}_2$) Calc. 253,2042, Exp. 253,2035.

Composto 3f

$^1\text{H RMN } \delta$: 2.15 (3H, s), 2.65 (1H, dt, $J_1 = 7.00$ Hz, $J_2 = 14.25$ Hz), 2.74 (1H, dt, $J_1 = 7.00$ Hz, $J_2 = 14.25$ Hz), 3.71 (1H, t, $J = 7.10$ Hz), 4.37 (1H, d, $J = 17.20$ Hz), 4.40 (1H, d, $J = 14.70$ Hz), 4.62 (1H, d, $J = 17.20$ Hz), 4.86 (1H, d, $J = 14.70$ Hz), 5.03 (1H, d, $J = 10.25$ Hz), 5.09 (1H, dd, $J_1 = 1.25$ Hz, $J_2 = 17.20$ Hz), 5.71 (1H, ddt, $J_1 = 7.00$ Hz, $J_2 = 10.25$ Hz, $J_3 = 17.20$ Hz), 7.14 - 7.37 (5H, m). $^{13}\text{C RMN } \delta$: 27.5, 33.8, 49.0, 50.3, 57.8, 117.9, 126.7, 127.8, 128.1, 128.5, 128.9, 129.2, 134.7, 136.3, 137.2, 169.6, 204.4. **IV** (cm^{-1}): 699, 1192, 1434, 1643, 1716, 2930, 3034, 3071. **HRMS**: ($\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_2$) Calc. 321,1729, Exp. 321,1713.

Composto 3g

$^1\text{H RMN}$ δ : 1.51 - 1.69 (9H, m), 2.15 (3H, s), 2.56 (2H, t, $J = 7.00$ Hz), 3.40 - 3.67 (5H, m), 5.35 (1H, dt, $J_1 = 15.00$ Hz, $J_2 = 7.00$ Hz), 5.52 (1H, dqua, $J_1 = 15.00$ Hz, $J_2 = 6.50$ Hz). **$^{13}\text{C RMN}$ δ :** 17.9, 24.5, 25.7, 26.5, 27.2, 43.3, 47.1, 57.9, 127.3, 127.8, 167.0, 204.5. **$\text{MS } m/z$ (%):** 180 (100), 43 (52), 84 (50), 95 (30), 69 (29), 55 (20), 112 (18), 223 (8). **$\text{IV } (\text{cm}^{-1})$:** 969, 1134, 1224, 1356, 1442, 1634, 1721, 2859, 2937, 3003. **$\text{HRMS: } (\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_2)$** Calc. 223,1572, Exp. 223,1551.

Composto 3h

$^1\text{H RMN}$ δ : 1.46 - 1.68 (6H, m), 2.19 (3H, s), 2.72 - 2.88 (2H, m), 3.40 - 3.69 (4H, m), 3.73 (1H, t, $J = 7.00$ Hz), 6.13 (1H, dt, $J_1 = 7.00$ Hz, $J_2 = 15.00$ Hz), 6.46 (1H, d, $J = 15.00$ Hz), 7.19 - 7.33 (5H, m). **$^{13}\text{C RMN}$ δ :** 24.4, 25.7, 26.5, 27.2, 32.5, 43.5, 47.1, 57.9, 126.1, 127.4, 127.3, 128.5, 132.4, 139.7, 166.7, 204.4. **$\text{IV } (\text{cm}^{-1})$:** 694, 741, 1440, 1492, 1633, 1716, 2857, 2934. **$\text{HRMS: } (\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_2)$** Calc. 285.1729, Exp. 285.1745.

Composto 3i

$^1\text{H RMN } \delta$: 0.90 (6H, t, $J = 7.00$ Hz), 1.25 - 1.36 (4H, m), 1.43 - 1.58 (4H, m), 2.70 - 2.88 (2H, m), 3.15 - 3.43 (4H, m), 3.66 (1H, t, $J = 7.00$ Hz), 6.11 (1H, dt, $J_1 = 16.00$ Hz, $J_2 = 7.00$ Hz), 6.46 (1H, d, $J = 16.00$ Hz), 7.17 - 7.38 (5H, m). **$^{13}\text{C RMN } \delta$:** 13.9, 14.0, 20.2, 20.4, 27.5, 29.9, 31.6, 33.2, 46.4, 48.1, 58.1, 126.2, 127.5, 128.7, 132.7, 137.2, 168.4, 204.7. **$\text{MS } m/z$ (%):** 286 (100), 157 (33), 43 (32), 57 (19), 117 (14), 129 (11), 329 (7). **$\text{IV } (\text{cm}^{-1})$:** 750, 694, 971, 1445, 1634, 1718, 2929, 2951.

Composto 3j

$^1\text{H RMN } \delta$: 1.50 - 1.71 (6H, m), 1.74 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.55 - 2.65 (2H, m), 3.47 - 3.66 (4H, m), 3.86 (1H, d, $J = 7.00$ Hz), 4.92 (1H, s), 4.78 (1H, s). **$^{13}\text{C RMN } \delta$:** 22.7, 24.5, 25.7, 26.4, 26.9, 36.5, 43.4, 46.9, 56.1, 112.0, 142.4, 166.9, 204.5. **$\text{MS } m/z$ (%):** 43 (100), 84 (98), 180 (96), 112 (32), 95 (25), 152 (13), 223 (6). **$\text{IV } (\text{cm}^{-1})$:** 1442, 1636, 1718, 2859, 2937.

Composto 3k

¹H RMN δ : 1.74 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.64 (2H, d, J = 7.00 Hz), 3.49 - 3.75 (8H, m), 3.80 (1H, t, J = 7.00 Hz), 4.69 (1H, s), 4.80 (1H, s). **¹³C RMN δ :** 22.7, 26.7, 36.4, 42.6, 46.4, 56.2, 66.6, 112.2, 142.0, 167.1, 204.6. **MS m/z (%):** 95 (100), 182 (81), 167 (74), 114 (26), 225 (2). **IV (cm^{-1}):** 1129, 1441, 1641, 1716, 2871, 2915, 2971. **HRMS: ($\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_3$)** Calc. 225,1365, Exp. 225,1374.

Composto 3l

¹H RMN δ : 0.90-0.98 (6H, m), 1.25 - 1.38 (4H, m), 1.42 - 1.60 (4H, m), 1.74 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.61 (2H, d, J = 7.00 Hz), 3.12 - 3.50 (4H, m), 3.74 (1H, t, J = 7.00 Hz), 4.71 (1H, s), 4.79 (1H, s). **¹³C RMN δ :** 13.8, 13.8, 20.1, 20.2, 22.7, 26.8, 29.6, 31.4, 37.1, 46.3, 47.8, 57.7, 112.4, 142.3, 168.2, 205.2. **IV (cm^{-1}):** 1445, 1639, 1718, 2934, 2966. **HRMS: ($\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{NO}_2$)** Calc. 267,2189, Exp. 267,2155.

Composto 3m

¹H RMN δ : 1.61 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.67 (2H, d, J = 7.00 Hz), 3.84 (1H, t, J = 7.00 Hz), 4.35 (1H, d, J = 15.00 Hz), 4.36 (1H, d, J = 17.00 Hz), 4.67 (1H, d, J = 15.00 Hz), 4.93 (1H, d, J = 17.00 Hz), 7.13 - 7.35 (5H, m). **¹³C RMN δ :** 22.5, 27.0, 37.1, 49.0, 50.0, 56.6, 112.8, 126.5, 127.6, 127.8, 128.2, 128.7, 129.0, 136.2, 136.9, 141.9, 169.4, 204.8. **MS m/z (%):** 139 (100), 91 (72), 244 (49), 196 (12), 335 (7). **IV (cm^{-1}):** 696, 1200, 1435, 1494, 1645, 1716, 2928, 3036.

Composto 3n

¹H RMN δ : 0.85 - 0.98 (9H, m), 1.23 - 1.39 (8H, m), 1.46 - 1.60 (4H, m), 1.93 - 2.01 (2H, m), 2.17 (3H, s), 2.53 - 2.66 (2H, m), 3.13 - 3.44 (4H, m), 3.52 (1H, t, J = 7.40 Hz), 5.21 - 5.36 (1H, m), 5.41 - 5.56 (1H, m). **¹³C RMN δ :** 13.7, 13.9, 19.9, 20.1, 22.2, 26.9, 26.9, 27.3, 29.6, 31.4, 31.6, 46.2, 47.8, 57.9, 125.0, 132.7, 168.3.

MS m/z (%): 266 (100), 43 (43), 86 (28), 57 (25), 156 (19), 309 (2). **IV (cm^{-1})**: 1431, 1640, 1721, 2869, 2931, 2959.

5.4 α,α -Dialil-acetato de etila **5** (*Esquema 26*)

- Obtido como subproduto das reações de alquenação do acetoacetato de etila **1**.
- Purificar por destilação horizontal.

5.5 α -Alil- β -hidroxi-butirato de etila **6** (*Esquema 28*)

- Preparar uma solução de NaBH₄ [boridreto de sódio] (1.5 mmol) em etanol absoluto (5 mL) e resfriar a 0 °C.
- Adicionar o α -alil-acetoacetato de etila **2a** (1 mmol) e manter sob agitação a esta temperatura.
- Monitorar a formação do produto por CG e TLC.
- Adicionar solução saturada de cloreto de amônio e extrair com diclorometano. Lavar a fase orgânica com solução saturada de cloreto de sódio, secar com sulfato de magnésio anidro, e evaporar.
- Purificar em coluna cromatográfica usando sílica gel e hexano/acetato de etila como eluente. Rend.: 90%

5.6 Diidrofuranos **7**: iodociclofuncionalização (*Esquema 38, Tabela 4*)

- Em um balão de duas bocas provido de agitação magnética e condensador de refluxo, preparar uma suspensão com 5 mL de tolueno anidro, 1 mmol da β -cetoamida α -substituída **3**, 2 mmol de carbonato de sódio anidro e 2 mmol de iodo.
- Manter a mistura sob refluxo e monitorar o consumo do material de partida por CG e TLC.
- Diluir com diclorometano e lavar com soluções saturadas de tiosulfato de sódio e cloreto de sódio.
- Secar a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro, evaporar o solvente e purificar em coluna cromatográfica usando sílica gel e acetato de etila/hexano como eluente.

Composto 7a

$^1\text{H RMN } \delta$: 1.82 - 1.95 (4H, m), 2.00 (3H, s), 2.74 (1H, dd, $J_1 = 6.90$ Hz, $J_2 = 15.00$ Hz), 3.12 (1H, dd, $J_1 = 10.20$ Hz, $J_2 = 15.00$ Hz), 3.28 - 3.38 (2H, m), 3.41 - 3.57 (4H, m), 4.59 - 4.68 (1H, m).

Composto 7b

$^1\text{H RMN } \delta$: 1.50 - 1.77 (6H, m), 1.85 (3H, s), 2.67 (1H, dd, $J_1 = 6.20$ Hz, $J_2 = 13.40$ Hz), 3.10 (1H, dd, $J_1 = 9.10$ Hz, $J_2 = 13.40$ Hz), 3.26 - 3.37 (2H, m), 3.44 - 3.53 (4H, m), 4.58 - 4.67 (1H, m). **$^{13}\text{C RMN } \delta$:** 9.8, 13.3, 24.6, 26.2, 38.7, 45.7 (o), 79.4, 103.8, 155.4, 166.7.

Composto 7c

$^1\text{H RMN}$ δ : 1.88 (3H, s), 2.68 (1H, dd, $J_1 = 7.00$ Hz, $J_2 = 15.00$ Hz), 3.11 (1H, dd, $J_1 = 10.60$ Hz, $J_2 = 15.00$ Hz), 3.29 - 3.38 (2H, m), 3.54 - 3.79 (8H, m), 4.59 - 4.66 (1H, m). **$^{13}\text{C RMN}$** δ : 9.7, 13.5, 38.5, 45.2 (o), 66.9, 79.4, 103.1, 156.6, 167.0. **IV (cm^{-1})**: 972, 1015, 1113, 1213, 1224, 1272, 1379, 1440, 1626, 2856, 2920, 2968. **HRMS**: ($\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{INO}_3$) Calc. 337.0175, Exp. 337.0175.

Composto 7d

$^1\text{H RMN}$ δ : 0.93 (6H, t, $J = 7.25$ Hz), 1.30 (4H, m), 1.52 (4H, m), 1.84 (3H, s), 2.67 (1H, dd, $J_1 = 6.20$ Hz, $J_2 = 15.00$ Hz), 3.07 (1H, dd, $J_1 = 9.00$ Hz, $J_2 = 15.00$ Hz), 3.26 - 3.45 (6H, m), 4.57 - 4.68 (1H, m). **$^{13}\text{C RMN}$** δ : 9.8, 13.2, 13.9, 20.2, 30.4, 38.9, 42.8 (o), 79.4, 104.4, 155.2, 167.7. **IV (cm^{-1})**: 941, 977, 1075, 1111, 1219, 1425, 1456, 1614, 2832, 2960. **HRMS**: ($\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{INO}_3$) Calc. 379.1008, Exp. 379.1007.

Composto 7e

$^1\text{H RMN}$ δ : 1.91 (3H, s), 2.68 (1H, dd, $J_1 = 6.90$ Hz, $J_2 = 14.70$ Hz), 3.10 (1H, dd, $J_1 = 10.50$ Hz, $J_2 = 10.45$ Hz), 3.25 (2H, d, $J = 6.20$ Hz), 4.43 - 4.64 (5H, m), 7.15 - 7.37 (10 H, m). **$^{13}\text{C RMN}$** δ : 9.5, 13.5, 38.9, 49.5 (o), 79.5, 103.7, 127.5, 127.7, 128.7, 136.9, 157.1, 168.6. **IV (cm^{-1})**: 694, 745, 967, 1075, 1150, 1219, 1415, 1451, 1617, 2862, 2919, 3032, 3063. **HRMS: ($\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{INO}_2$)** Calc. 447.0695, Exp. 447.0694.

Composto 7f

$^1\text{H RMN}$ δ : 1.58 (3H, s), 1.87 (3H, s), 2.81 (1H, d, $J = 15.00$ Hz), 2.92 (1H, d, $J = 15.00$ Hz), 3.33 (1H, d, $J = 10.00$ Hz), 3.40 (1H, d, $J = 10.00$ Hz), 3.55 - 3.72 (8H, m). **$^{13}\text{C RMN}$** δ : 13.9, 16.1, 26.3, 43.8, 45.4 (o), 67.2, 84.5, 103.1, 156.2, 167.4. **IV (cm^{-1})**: 972, 1015, 1113, 1224, 1272, 1379, 1440, 1626, 2856, 2920, 2968. **HRMS: ($\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{INO}_3$)** Calc. 351.0331, Exp. 351.0332.

Composto 7g

$^1\text{H RMN } \delta$: 0.93 (6H, t, $J = 7.00$ Hz), 1.24 - 1.40 (4H, m), 1.45 - 1.56 (4H, m), 1.57 (3H, s), 1.84 (3H, s), 2.76 (1H, d, $J = 15.00$ Hz), 2.93 (1H, d, $J = 15.00$ Hz), 3.25 - 3.50 (6H, m). **$^{13}\text{C RMN } \delta$:** 13.4, 13.9, 16.1, 20.2, 26.1, 30.4, 43.9, 45.0 (o), 84.1, 104.1, 154.4, 167.8.

Composto 7h

$^1\text{H RMN } \delta$: 1.53 (3H, s), 1.91 (3H, s), 2.79 (1H, d, $J = 15.00$ Hz), 2.92 (1H, d, $J = 15.00$ Hz), 3.24 (1H, d, $J = 10.00$ Hz), 3.31 (1H, d, $J = 10.00$ Hz), 4.38 (1H, d, $J = 15.00$ Hz), 4.64 (2H, d, $J = 15.00$ Hz), 7.15 - 7.37 (10H, m). **$^{13}\text{C RMN } \delta$:** 13.6, 15.8, 26.1, 43.9, 48.7 (o), 84.4, 103.5, 127.5, 127.7, 128.7, 136.9, 156.5, 168.6. **$\text{IV (cm}^{-1}\text{)}$:** 969, 1028, 1075, 1147, 1219, 1270, 1420, 1451, 1614, 2857, 2924, 2975, 3032, 3068. **HRMS: ($\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{INO}_2$)** Calc. 461.0852, Exp. 461.0821.

Composto 7i

$^1\text{H RMN } \delta$: 1.58 – 1.71 (6H, m), 1.84 (3H, s), 1.89 (3H, d, $J = 6.40$ Hz), 2.70 - 2.77 (1H, m), 2.99 - 3.09 (1H, m), 3.48 - 3.53 (4H, m), 4.24 - 4.35 (2H, m). **$^{13}\text{C RMN } \delta$:** 13.3, 23.5, 24.6, 26.2, 31.6, 38.3, 45.7 (o), 84.5, 103.9, 155.2, 166.8. **$\text{IV (cm}^{-1}\text{)}$:** 875, 1002, 1122, 1244, 1378, 1447, 1601, 1725, 2858, 2935. **HRMS:** ($\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{INO}_2$) Calc. 349.0539, Exp. 349.0507.

Composto 7j

HRMS: ($\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{INO}_3$) Calc. 435.1934, Exp. 435.1933.

5.7 Diidrofuranos 7: iodociclofuncionalização via sonicação (*Esquema 43, Tabela 5*)

- Em um balão, preparar uma suspensão com 5 mL de tolueno anidro, 1 mmol da β -cetoamida α -substituída **3**, 2 mmol de carbonato de sódio anidro e 2 mmol de iodo.
- Sonicar em banho-maria de 60 °C. Monitorar o consumo do material de partida por CG e TLC.
- Diluir com diclorometano e lavar com soluções saturadas de tiosulfato de sódio e cloreto de sódio.
- Secar a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro, evaporar o solvente e purificar em coluna cromatográfica usando sílica gel, e acetato de etila/hexano como eluente.

5.8 Diidrofuranos 8: selenociclofuncionalização (*Esquema 44, Tabela 6*)

- Em um balão de duas bocas provido de agitação magnética, preparar uma suspensão com 5 mL de tolueno anidro, 1 mmol da β -cetoamida α -substituída **3**, 1 mmol de carbonato de sódio anidro e 2 mmol de cloreto de fenilselenenila.
- Manter sob agitação e monitorar o consumo do material de partida por CG e TLC.
- Diluir com acetato de etila e lavar com solução saturada de cloreto de sódio.
- Secar a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro, evaporar o solvente e purificar em coluna cromatográfica usando sílica gel e acetato de etila/hexano como eluente.

Composto 8a

$^1\text{H RMN } \delta$: 1.82 (3H, s), 2.72 (1H, dd, $J_1 = 7.30$ Hz, $J_2 = 15.00$ Hz), 3.09 (1H, dd, $J_1 = 12.00$ Hz, $J_2 = 15.00$ Hz), 3.01 - 3.12 (2H, m), 3.20 (1H, dd, $J_1 = 5.00$ Hz, $J_2 = 12.50$ Hz), 3.48 - 3.77 (8H, m), 4.75 - 4.80 (1H, m), 7.25 - 7.38 (3H, m), 7.51 - 7.54 (2H, m). **$^{13}\text{C RMN } \delta$:** 13.5, 32.8, 37.8, 45.2, 66.9, 80.2, 103.1, 127.3, 129.2, 129.4, 132.9, 157.3, 167.4. **MS m/z (%):** 123 (100), 210 (69), 43 (45), 81 (27), 367 (4). **IV (cm^{-1}):** 739, 1109, 1444, 1630, 1716, 1769, 2856, 2919, 2965.

Composto 8b

$^1\text{H RMN } \delta$: 0.92 (3H, t, $J = 7.00$ Hz), 0.98 (3H, t, $J = 7.00$ Hz), 1.22 - 1.58 (8H, m), 2.14 (3H, s), 2.60 - 2.65 (1H, m), 2.83 - 2.92 (2H, m), 3.05 - 3.36 (5H, m), 4.58 - 4.65 (1H, m), 7.27 - 7.30 (3H, m), 7.48 - 7.59 (2H, m). **$^{13}\text{C RMN } \delta$:** 13.5, 13.6, 19.9, 27.9, 29.4, 31.3, 45.9, 79.8, 104.2, 127.4, 129.1, 132.7, 158.2, 172.4. **MS m/z (%):** 123 (100), 43 (79), 210 (40), 57 (31), 128 (37), 252 (36), 81 (30), 409 (5). **IV (cm^{-1}):** 744, 1237, 1434, 1631, 1724, 2866, 2928, 2965.

Composto 8c

¹H RMN δ : 1.50 (3H, s), 1.36 - 1.72 (6H, m), 1.75 (3H, s), 2.78 (1H, d, J = 14.50 Hz), 2.93 (1H, d, J = 14.50 Hz), 3.17 (1H, d, J = 12.50 Hz), 3.25 (1H, d, J = 12.50 Hz), 3.42 - 3.53 (4H, m), 7.22 - 7.27 (3H, m), 7.51 - 7.55 (2H, m). **¹³C RMN δ :** 14.2, 24.4, 24.6, 26.9, 39.3, 43.6, 45.6, 86.2, 103.4, 126.9, 129.0, 129.1, 132.6, 155.2, 167.2. **MS m/z (%):** 84 (100), 43 (65), 222 (36), 137 (36), 112 (23), 208 (10), 157 (8), 379 (6). **IV (cm⁻¹):** 739, 1234, 1274, 1434, 1610, 1738, 2856, 2939, 3057.

Composto 8d

¹H RMN δ : 1.44 (3H, d, J = 6.00 Hz), 1.59 - 1.68 (6H, m), 2.17 (3H, s), 2.85 - 2.94 (1H, m), 3.17 - 3.30 (1H, m), 3.38 - 3.71 (4H, m), 4.37 - 4.50 (1H, m), 4.58 - 4.74 (1H, m), 7.22 - 7.29 (3H, m), 7.57 - 7.62 (2H, m). **¹³C RMN δ :** 16.5, 17.8, 25.0, 26.6, 32.7, 37.4, 45.8, 81.9, 104.0, 126.3, 129.8, 129.9, 132.8, 159.1, 166.5. **MS m/z (%):** 43 (100), 222 (88), 55 (69), 84 (51), 137 (32), 69 (22), 112 (18), 180 (15), 379 (4). **IV (cm⁻¹):** 739, 1239, 1280, 1434, 1615, 1725, 2856, 2939, 2975, 3048.

Composto 8e

$^1\text{H RMN } \delta$: 0.84 - 0.96 (9H, m), 1.23 - 1.74 (12H, m), 1.86 - 2.01 (2H, m), 2.15 (3H, s), 2.52 - 2.67 (1H, m), 2.86 - 2.99 (1H, m), 3.14 - 3.51 (4H, m), 4.45 - 4.53 (1H, m), 4.71 - 4.79 (1H, m), 7.23 - 7.26 (3H, m), 7.51 - 7.56 (2H, m). **$^{13}\text{C RMN } \delta$:** 13.2, 13.9, 13.9, 20.1, 22.4, 30.4, 31.7, 32.2, 32.7, 47.1, 50.7, 82.7, 104.4, 125.1, 129.1, 129.1, 130.5, 132.8, 163.0, 173.6. **MS m/z (%):** 43 (100), 308 (34), 128 (26), 57 (18), 266 (5), 465 (2). **IV (cm^{-1}):** 735, 1446, 1630, 2880, 2928, 2959.

5.9 Diidrofurano **9**: clorociclofuncionalização (*Esquema 46*)

- Em um balão de duas bocas provido de agitação magnética e condensador de refluxo, preparar uma solução com 5 mL de tolueno anidro, 1 mmol da β -cetoamida α -substituída **3j** e 2 mmol de N-clorosuccinimida.
- Marter sob refluxo e monitorar o consumo do material de partida por CG e TLC.
- Diluir com diclorometano e lavar com solução saturada de cloreto de sódio.
- Secar a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro, evaporar o solvente e purificar em coluna cromatográfica usando sílica gel e acetato de etila/hexano como eluente. Rend.: 37% **$^1\text{H RMN } \delta$:** 1.79 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.98 (1H, d, J = 15.00 Hz), 3.14 (1H, d, J = 15.00 Hz), 3.48 - 3.73 (8H, m), 4.82 (1H, s), 4.96 (1H, s).

5.10 Furano 10: eliminação com DBU (*Esquema 48*)

- Preparar uma solução do diidrofurano **7c** (1 mmol) em tolueno (5 mL) e DBU (2 mmol).
- Manter sob agitação a t.a. e monitorar por CG e TLC.
- Adicionar acetato de etila e lavar a fase orgânica com solução saturada de cloreto de sódio.
- Secar a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro, evaporar o solvente e purificar em coluna cromatográfica usando sílica gel e acetato de etila/hexano como eluente. Rend.: 85% ¹H RMN δ : 2.24 (3H, s), 2.33 (3H, s), 3.58 - 3.75 (8H, m), 5.91 (1H, m). ¹³C RMN δ : 12.7, 13.0, 42.5 (o), 66.8, 105.6, 115.5, 149.8, 151.6, 165.5. MS m/z: 209 ([M]⁺).

5.11 Lactonas 11: halolactonização (*Esquema 50*)

- Em um balão de uma boca provido de agitação magnética, preparar a mistura reacional com 10 mL de THF/H₂O (1:1), 1 mmol da β -cetoamida **3c-f**.
- Resfriar a 0 °C e adicionar 3 mmol do halogênio (lentamente quando for bromo). Após a adição, elevar a temperatura à t.a, e acompanhar o consumo da matéria-prima por CG.
- Após o término da reação, diluir com diclorometano e lavar com solução saturada de tiosulfato de sódio e cloreto de sódio.
- Secar a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro, e evaporar o solvente. Rend.: 65 – 80%. MS m/z (%): 178 (100), 180 (96), 99 (36), 127 (32), 55 (25), 220 (5). 222 (5).

5.12 β -Hidroxiamidas 12: redução com NaBH₄ [like + unlike] (*Esquema 52*)

- Utilizar o mesmo experimento para o α -alil- β -hidroxi-butirato de etila **6** (item 5.5). Rend.: 95%

5.13 β -Hidroxiamidas 12: redução diasterosseletiva com $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ [unlike] (*Esquema 53*)

Preparação da solução etérea de $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$

- Fundir 150 mmol de ZnCl_2 sob pressão reduzida. Deixar resfriar naturalmente e adicionar 200 mL de éter etílico anidro e manter sob refluxo por 2 horas sob atmosfera de nitrogênio.
- Em outro balão sob atmosfera de nitrogênio e agitação magnética, adicionar 600 mL de éter etílico anidro e 215 mmol de NaBH_4 . Juntar as duas misturas rapidamente e deixar sob agitação por 2 dias.
- Estocar o produto em frasco âmbar na geladeira com septo.

Redução

- Sob atmosfera de nitrogênio e agitação magnética, preparar uma solução com 5 mL de THF ou éter etílico anidro, 1 mmol do substrato carbonílico e 2 mL da solução etérea de $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ a 0 °C.
- Monitorar a reação por CG e TLC. Quando consumido todo o material de partida (adicionar mais solução de $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ se necessário) adicionar água e solução saturada de cloreto de amônio e extrair com acetato de etila.
- Secar a fase orgânica com sulfato de magnésio e evaporar o solvente. Purificar em coluna cromatográfica usando sílica gel e hexano/acetato de etila como eluente. Rend.: 85%

5.14 β -Cetoamida 13 (*Esquema 58*)

- Foi utilizado o mesmo experimento da preparação da β -cetoamidas **3** (item 5.3). Rend.: 65%

5.15 [1R, 2S, 5R, S_s]-(-)-p-toluenosulfinato de mentila (*Esquema 58*)

- Em um balão de 3 bocas equipado com 2 funis de adição (500 e 250 mL) e agitação mecânica e atmosfera de nitrogênio, colocar p-toluenosulfinato de sódio [500 mmol (previamente seco sob vácuo a 50 °C, “over night”).
- Transferir éter etílico seco (400 mL) via cânula ao funil de 500 mL e em seguida adicionar ao sulfinato.
- Resfriar a mistura reacional a 0 °C e adicionar cloreto de tionila (500 mmol) através do funil de adição de 250 mL durante 30 minutos.
- Lavar o funil com éter etílico seco (50 mL).
- Interromper a passagem de nitrogênio e manter o sistema fechado e sob agitação durante 15 horas a t.a. Retomar o fluxo de nitrogênio ao sistema.
- Solubilizar 500 mmol de (-)-mentol em éter etílico seco (200 mL), e diluir piridina (760 mmol) também em éter seco (100 mL). Adicionar simultaneamente à mistura reacional a 0 °C durante aproximadamente 50 minutos.
- Agitar a mistura heterogênea resultante a t.a. por 3 horas. Após este período, resfriar o sistema a 0 °C e adicionar solução saturada de cloreto de amônio (250 mL) em porções de 20 mL.
- Promover a extração da fase orgânica com acetato de etila, lavando-se com solução saturada de cloreto de sódio. Secar com sulfato de magnésio, evaporar o solvente e cristalizar o produto em acetona. Rend.: 60%

5.16 γ -Sulfinil- β -cetoamida 14 (*Esquema 59*)

- Preparar LDA (2 mmol) a partir de n-BuLi e diisopropilamina em THF (3 mL) a 0 °C e resfriar a -78 °C. Adicionar a β -cetoamida (1mmol) em THF (1 mL) e deixar sob agitação até a temperatura subir a 0 °C.
- Resfriar novamente a -78 °C e adicionar 0,7 mmol de [1R, 2S, 5R, S_s]-(-)-p-toluenosulfinato de mentila em 2 mL de THF. Monitorar a reação por CG e TLC.
- Diluir a mistura reacional com éter etílico e lavar com soluções saturadas de cloreto de amônio e cloreto de sódio, respectivamente. Secar a fase orgânica com sulfato de magnésio, evaporar o solvente e purificar em coluna cromatográfica

usando sílica gel e hexano/acetato de etila como eluente. Rend.: 85% Forma enólica - $^1\text{H RMN } \delta$: 0.89 – 0.97 (6H, m), 1.18 – 1.59 (H, m), 2.14 (3H, s), 3.01 – 3.49 (4H, m), 3.45 (1H, d, $J = 12.50$ Hz), 3.66 (1H, d, $J = 12.50$ Hz), 5.08 (1H, s), 7.32 (2H, d, $J = 8.00$ Hz), 7.56 (2H, d, $J = 8.00$ Hz). $^{13}\text{C NMR } \delta$: 13.8, 13.9, 20.0, 20.2, 21.5, 29.9, 30.9, 45.9, 47.7, 50.6, 91.4, 124.2, 129.9, 140.3, 141.9, 165.8, 170.6. **MS m/z (%)**: 184 (100), 139 (87), 212 (65), 55 (61), 69 (44), 90 (25), 128 (25), 351 (14). **HRMS: (C₁₉H₂₉NO₃S)** Calc. 351.1868, Exp. 351.1859.

5.17 γ -Sulfinil- β -hidroxiamida **14** (Esquema 61)

- Preparar uma solução do substrato carbonílico (1 mmol) em THF anidro (5 mL), sob atmosfera inerte e agitação magnética.
- Resfriar a -78 °C e adicionar uma solução de DIBAL-H em THF (1M). Após o termino da reação, adicionar solução de tartarato de sódio e potássio e extrair com éter.
- Secar a fase orgânica com sulfato de magnésio, evaporar o solvente e purificar em coluna cromatográfica usando sílica gel e hexano/acetato de etila como eluente.

5.18 α -Alil-N-acetil-piperidina **17** (Esquema 69)

N-Acetil piperidina

- Preparar uma solução de piperidina (2 mmol) em 5 mL de diclorometano e adicionar lentamente 1 mmol de anidrido acético a 0 °C.
- Após 1 hora, lavar a mistura reacional com água, evaporar o solvente e purificar por destilação horizontal sob vácuo. Rend.: 80%

α -substituição

- Preparar LDA (1 mmol) a partir de $n\text{-BuLi}$ e diisopropilamina em THF (3 mL) a 0 °C e resfriar a -78 °C. Adicionar a N-acetil piperidina (1mmol) em THF (1 mL) e deixar sob agitação até a temperatura subir a 0 °C.
- Resfriar novamente a -78 °C, adicionar 1 mmol de brometo de alila e elevar a temperatura lentamente à t.a. Monitorar a formação do produto por CG e/ou TLC.

- Adicionar solução saturada de cloreto de amônio e extrair com éter etílico. Lavar a fase orgânica com solução saturada de cloreto de sódio, secar com sulfato de magnésio, evaporar o solvente e purificar por destilação horizontal sob vácuo. Rend.: 40%

5.19 α -Bromo-N-acetilamidas **18** (Esquema 70)

- Preparar uma solução de 1 mmol de brometo de α -bromoacetila em 10 mL de diclorometano, resfriar a 0 °C e adicionar lentamente 2 mmol da amina desejada.
- Após 1 hora, lavar a mistura reacional com água, evaporar o solvente e purificar por destilação horizontal sob vácuo (**18a**) ou por recristalização em diclorometano/hexano (**18b**). Rend.: 75 – 80%.

α -bromo-piperidil-acetamida **18a** - $^1\text{H RMN } \delta$: 1.56 – 1.67 (6H, m), 3.40 – 3.46 (2H, m), 3.54 - 3.59 (2H, m), 3.88 (1H, s).

α -bromo-benzil-acetamida **18b** - $^1\text{H RMN } \delta$ (ppm): 3.94 (2H, s), 4.48 (2H, d, J = 6 Hz), 7.28 - 7.39 (5H, m).

5.20 α -Cloro- α -alil-N-acetilamida **19** (Esquema 72)

α -cloro-N-acetilamida

- Preparar com a metodologia do item 5.19 empregando cloreto de α -cloro-acetila. Rend.: 90%

α -substituição

- Preparar LDA (1 mmol) a partir de n-BuLi e diisopropilamina em THF (3 mL) a 0 °C e resfriar a -78 °C. Adicionar a α -clorohalo N-acetil piperidina (1mmol) em THF (1 mL) e manter sob agitação por 2 horas.
- Adicionar rapidamente 2 mmol de brometo de alila e deixar a temperatura subir lentamente à t.a.
- Adicionar solução saturada de cloreto de amônio e extrair com éter etílico. Lavar a fase orgânica com solução saturada de cloreto de sódio, secar com sulfato de magnésio, evaporar o solvente e purificar em coluna cromatográfica usando sílica gel e acetato de etila/hexano como eluente. Rend.: 40% $^1\text{H RMN } \delta$: 1.51 – 1.83 (6H,

m), 2.62 – 2.71 (1H, m), 2.79 – 2.88 (1H, m), 3.39 – 3.73 (4H, m), 4.46 (1H, t, $J = 7$ Hz), 5.13 (1H, d, $J = 10$ Hz), 5.18 (1H, d, $J = 17$ Hz), 5.75 – 5.89 (1H, m). ^{13}C NMR δ : 24.1, 25.2, 26.1, 38.5, 43.3, 46.8, 52.8, 118.3, 133.3, 166.0.

5.21 α -Bromo- α -alil-N-acetilamida **20** (Esquema 74)

- Preparar uma solução da amida **19** (1mmol) em acetona (5 mL) e adicionar brometo de sódio (3 mmol) e manter sob agitação vigorosa, protegido da luz.
- Filtrar a mistura reacional e evaporar. Purificar em coluna cromatográfica usando sílica gel e acetato de etila/hexano como eluente. Rend.: 70%

5.22 Crômio-Reformatsky: experimento genérico

- Preparar uma suspensão de cloreto de crômio (II) [1.0 – 2.5 mmol] e iodeto de lítio [0.05 – 0.5 mmol] no solvente desejado e adicionar o substrato α -halo-carbônico (1 mmol). Em seguida adicionar o aldeído e manter sob agitação.
- Adicionar solução saturada de cloreto de amônio e extrair com éter.

5.23 Condensação-alquenilação “one pot”: experimento genérico

- Preparar uma solução com a base desejada (LDA, NaHMDS, etc.) [1,2 mmol] em THF, e resfriar a -40 °C. Adicionar a amida (1 mmol) e elevar a temperatura à t.a.
- Após 1 hora, resfriar a -70 °C e adicionar o aldeído [1,1 mmol]. Manter sob agitação a esta temperatura.
- Após o consumo dos materiais (monitoramento por CG), resfriar novamente a -40 °C e adicionar outro equivalente de base (1.2 mmol).
- Elevar a temperatura à t.a. e após 1 hora resfriar a -70 °C. Adicionar o haleto de alquenila [1,1 mmol]. Após o término da reação, adicionar solução saturada de cloreto de amônio e extrair com acetato de etila.
- Secar a fase orgânica com sulfato de magnésio, evaporar o solvente e purificar em coluna cromatográfica usando sílica gel e acetato de etila/hexano como eluente.

5.24 Alquenilação-condensação “one pot”: experimento genérico

- Apenas inverter a ordem de adição do aldeído com o haleto de alquenila.

5.25 N-acetil-oxazolidinona 25 (*Esquema 87*)

- Preparar uma solução da oxazolidinona **21** (1 mmol) em THF (5 mL), e resfriar a $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$. Adicionar lentamente 1.1 mmol de solução de n-BuLi (1.5 M em hexanos).
- Após 30 minutos a esta temperatura, adicionar cloreto de acetila (1.2 mmol) e manter sob agitação a esta temperatura.
- Após o consumo dos materiais (monitoramento por CG), elevar à t.a. e adicionar solução saturada de cloreto de amônio, e extrair com acetato de etila.
- Secr a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro e evaporar o solvente. Rend.: 95%

5.26 Éster metílico da N-acetil-(S)-prolina 26 (*Esquema 89*)

N-acetilação

- Adicionar 3 mmol de anidrido acético a uma solução de (S)-prolina [1 mmol] em água (3 mL).
- Manter sob agitação por aproximadamente 15 horas. Evaporar e recrystalizar em acetato de etila.

Esterificação

- Resfriar 1 mL de metanol a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ e adicionar cloreto de tionila (4 mmol). A esta mistura, adicionar a N-acetil-(S)-prolina e mater sob agitação a t.a. por 12 horas.
- Evaporar e purificar em coluna cromatográfica usando sílica gel e acetato de etila/hexano como eluente. Rend.: 35%

5.27 Éster benzílico da N-acetil-(S)-prolina 29 (Esquema 91)

- Preparar uma suspensão do éster benzílico da (S)-prolina (1mmol) em diclorometano (5 mL) com carbonato de potássio (2 mmol).
- Resfriar a 0 °C e adicionar lentamente o cloreto de acetila (1 mmol). Após 2 horas, filtrar e evaporar. Rend. 85%.

5.28 (S)-Prolinol 31 (Esquema 93)

- Sob atmosfera inerte, preparar uma suspensão de hidreto de alumínio e lítio (2 mmol) em THF (5 mL) a 0 °C. Adicionar a (S)-prolina (1 mmol) e manter sob agitação por 3 horas.
- Adicionar hidróxido de sódio 1 M, e após a precipitação do hidróxido de alumínio, filtrar e lavar com éter.
- Secar com sulfato de magnésio anidro, evaporar o solvente e purificar em coluna cromatográfica usando sílica gel e acetato de etila/hexano como eluente. Rend.: 85%

5.29 N-Acetil-(S)-prolinol 32 (Esquema 94)

- Aplicar a mesma técnica de acetilação do item 5.26, porém a -70 °C. Rend.: 95%

5.30 N-Acetil-N-metil-(R)-metil-benzilamina 35 (Esquema 98)**Acetilação**

- Solubilizar a amina de partida (1 mmol) em diclorometano (5 mL). Resfriar a solução a 0 °C e adicionar trietilamina (2 mmol) e cloreto de acetila (1,2 mmol).
- Manter sob agitação a t.a. durante 6 horas. Adicionar água e extrair com diclorometano. Secar com sulfato de magnésio anidro e evaporar o solvente. Rend.: 90%

N-metilação

- Sob atmosfera inerte, solubilizar a N-acetil-(R)-metil-benzilamina (1 mmol) em THF (5 mL) e resfriar a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$.
- Adicionar 1.2 mmol de n-BuLi (1.5 M em hexanos) e manter sob agitação a esta temperatura por 1 hora. Adicionar iodometano (1.2 mmol) em HMPA (0.5 mL) e manter sob agitação a t.a. por 3 horas.
- Adicionar solução saturada de cloreto de amônio e extrair com éter etílico. Lavar a fase orgânica com hidróxido de amônio e solução saturada de cloreto de sódio, secar com sulfato de magnésio e evaporar o solvente. Purificar em coluna cromatográfica usando sílica gel e acetato de etila/hexano como eluente. Rend.: 60%

5.31 Ciclofuncionalização de β -hidroxiamidas: experimento genérico

- Preparar uma suspensão em tolueno (5 mL) da β -hidroxiamida (1 mmol) e carbonato de sódio (1 mmol) e adicionar o eletrófilo desejado (iodo ou cloreto de fenilselenenila) [2 mmol].
- Manter sob agitação (quando iodo, sob refluxo). Após o término da ciclização, diluir com acetato de etila e lavar com solução saturada de tiosulfato de sódio (somente para iodo) e de cloreto de sódio.
- Secar com sulfato de magnésio e evaporar o solvente. Purificar em coluna cromatográfica usando sílica gel e acetato de etila/hexano como eluente.

5.32 Mercuro-ciclofuncionalização de β -hidroxiamidas: experimento genérico

- Preparar uma solução da hidroxiamida de partida (1mmol) em 10 mL de solvente (acetonitrila ou metanol) e adicionar 2 mmol do sal mercúrico (HgCl_2 ou $\text{Hg}[\text{AcO}]_2$). Manter sob agitação “over night” a t.a.
- Diluir com éter etílico, lavar com solução saturada de cloreto de sódio e evaporar o solvente.

5.33 Substituição do grupo mercúrico por calcogenetos de arila: experimento genérico

- Tratar o produto bruto obtido da mercuro-ciclofuncionalização com 1 equivalente do haleto de calcogeno-organoíla (cloreto de fenilselenenila ou tricloreto de p-metóxi-feniltelúrio) em refluxo de dioxano por 5 horas.
- Diluir a mistura reacional com acetato de etila e lavar com solução saturada de cloreto de sódio. Quando a troca for por ArTeCl_2 , lavar com solução saturada de tiosulfato de sódio.

5.34 N-[(*R*)-metil-benzil]-pirrolidina **41** (*Esquema 103*)

- Preparar uma mistura heterogênea com DMSO (10 mL), *R*-metil-benzilamina (1 mmol), 1,4-dibromobutano (2 mmol) e hidróxido de potássio macerado (4.5 mmol).
- Manter sob agitação por 48 horas a 50 °C.
- Adicionar 10 g de gelo picado e extrair com hexano. Lavar a fase orgânica com solução saturada de cloreto de sódio, secar com sulfato de magnésio, evaporar o solvente e purificar por destilação horizontal a vácuo. Rend.: 50% $^1\text{H RMN } \delta$: 1.40 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.71 – 1.80 (4H, m), 2.32 – 2.42 (2H, m), 2.49 – 2.60 (2H, m), 3.17 (1H, qua, $J = 6,7$ Hz), 7.19 – 7.37 (5H, m). **MS m/z (%)**: 160 (100), 98 (26), 91 (14), 77 (13), 131 (2), 175 (7, $[\text{M}^+]$).

5.35 Disseleneto de bis-(*R,R*)-2-[1-(1-pirrolidinil)-etil]-fenila **40** (*Esquema 104*)

- Preparar uma solução da amina de partida (1 mmol) em hexano (5 mL) e adicionar lentamente 1.1 mmol de *t*-BuLi (1.6 M em pentano) a t.a.
- Manter sob agitação por 24 horas. Resfriar a mistura reacional a –78 °C e adicionar 5 mL de THF.
- Após 30 minutos de agitação, adicionar selênio elementar (1 mmol). Após o consumo do selênio metálico, adicionar HCl 1N e extrair com acetato de etila.
- Secar a fase orgânica com sulfato de magnésio, evaporar o solvente e purificar em coluna cromatográfica usando sílica gel e éter de etílico como eluente. Rend.: 65% $^1\text{H RMN } \delta$: 1.45 (6H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.74 – 1.88 (8H, m), 2.52 – 2.71 (8H, m),

3.80 (2H, qua, $J = 6,7$ Hz), 7.07 (2H, d/t, $J = 1.5$ e 7.5 Hz), 7.14 (2H, d/t, $J = 0.9$ e 7.4 Hz), 7.78 (2H, d, $J = 7.6$ Hz). ^{13}C NMR δ : 18.6, 23.8, 51.1, 63.7, 126.2, 126.5, 127.5, 131.4, 131.4, 144.5. MS m/z (%): 254 (100), 70 (92), 183 (31), 104 (30), 91 (12), 174 (12), 508 (0.25, $[\text{M}^+]$).

5.36 Selenociclofucionalização com eletrófilo quirál: experimento genérico

- Sob atmosfera inerte, promover a clivagem do disseleneto **40** (1 mmol) com bromo (1 mmol) em diclorometano (5 mL) a -78 °C.
- Após 30 minutos, adicionar lentamente uma solução de AgOTf (2 mmol) em THF (2 mL).
- Em outro balão também sob atmosfera inerte, preparar uma suspensão da hidroxiamida (1 mmol) e carbonato de sódio em diclorometano (5 mL). Resfriar a -40 °C e adicionar a solução sobrenadante do agente eletrofílico via cânula.
- Manter nesta temperatura por 12 horas sob agitação.
- Adicionar solução saturada de cloreto de amônio e extrair com éter etílico. Lavar a fase orgânica com solução saturada de cloreto de sódio, secar com sulfato de magnésio e evaporar o solvente.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pozharskii, A. F.; Soldatenkov, A. T.; Katrizky, A. R. *Heterocycles in Life and Society*, John Willey & Sons Ltda, West Sussex, **1997**.
2. (a) Westley, J. W. *Polyether Antibiotics: Naturally Occuring Acid Ionophores*, Marcel Dekker, New York, **1993**. (b) Robinson, J. A. *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* **1991**, 58,1.
3. Antonioletti, R.; Cecchini, C.; Ciani, B.; Magnanti, S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 9019.
4. (a) Kikuchi, H.; Suzuki, T.; Suzuki, M.; Kurosawa, E. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, 49, 5979. (b) Osumi, K.; Sugimura, H. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5789. (c) Fukusawa, A.; Kurosawa, E. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 1471. (d) Suzuki, T.; Koizumi, K.; Suzuki, M.; Kurosawa, E. *Chem. Lett.* **1983**, 1639. (e) Suzuki, T.; Koizumi, K.; Suzuki, M.; Kurosawa, E. *Chem. Lett.* **1983**, 1643.
5. (a) Koert, U. *Synthesis* **1995**, 115. (b) Zafra-Polo, M. C.; Figadère, B.; Gallardo, T.; Tormo, J. R.; Cortes, D. *Phytochemistry* **1997**, 48, 1087. (c) Yang, W.-Q.; Kitahara, T. *Tetrahedron* **2000**, 56, 1451. (d) Figadère, B. *Acc. Chem Res.* **1995**, 28, 359.
6. Shi, G.; Kozlowski, J. F.; Schwedler, J. T.; Wood, K. V.; MacDougal, J. M.; McLaughlin, J. L. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 7988.
7. Zafra-Polo, M. C.; González, M. C.; Estornell, E.; Sahpaz, S.; Cortes, D. *Phytochemistry* **1996**, 42, 253.
8. (a) Kirst, H. A. et al *J. of Antibiotics* **1996**, 49, 162. (b) Kobayashi, M.; Kitagawa, I. *J. Nat. Toxins* **1999**, 8, 249. (c) Kaneko, K.; Tsuchida, K.; Otomo, S. *Arch. Intern. Pharmacod. Therapie* **1991**, 314, 25. (d) Evans, D. A. et al. *Tetrahedron* **1999**, 55, 8671.
9. Suzuki, M.; Nakano, S.; Takahashi, Y.; Abe, T.; Masuda, M. *Phytochemistry* **1999**, 51, 657.
10. Ciminiello, P.; Fattorusso, E.; Forino, M.; Magno, S.; Poletti, R.; Viviani, R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8897.
11. James, K. J.; Bishop, A. G.; Draisci, R.; Palleschi, L.; Marchiafava, C.; Ferretti, E.; Satake, M.; Yasumoto, T. *J. Chrom. A* **1999**, 844, 53.
12. Lemaire-Audoire, S.; Vogel, P. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 3346.
13. Boivin, T. L. B. *Tetrahedron* **1987**, 43, 3309.
14. Clive, D. L. J.; Chittattu, G.; Curtis, N.; Kiel, W. A.; Wong, C. K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 725.

15. (a) Staninets, V.I.; Shilov, E. A. *Russ. Chem. Rev.* **1971**, *40*, 272. (b) Cardillo, G.; Orena, M. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 3321. (c) Robin, S.; Rousseau, G. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13681. (d) Petragnani, N.; Stefani, H. A.; Valduga, C. J. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1411.
16. Roush, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1390.
17. Anthony, N. M.; Holyoke, C. W.; Satelle, D. B. *Neuroscience Lett.* **1994**, *171*, 67.
18. Cordova, R.; Snider, B. B. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *24*, 2945.
19. Lipshultz, B. H.; Barton, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1084.
20. (a) Nakanishi, K. *Natural Products Chemistry*, Kodansha Ltda, Academic, New York, **1974**. (b) Meyers, A. I. *Heterocycles in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, **1974**. (c) Danheiser, R. L.; Stoner, E. J.; Kojama, H.; Yamashita, D. S.; Klade, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4407. (d) Vernin, G. *The Chemistry of Heterocyclic Flavoring and Aroma Compounds*, Ellis Horwood, Chichester, **1982**. (e) Bird, C. W.; Cheeseman, G. W. H. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Pergamon Press, New York, **1984**. (f) Schulte, G.; Scheuer, P. J.; McConnel, O. J. *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63*, 2159. (g) Noyori, R. *Chem. Soc. Rev.* **1989**, *18*, 187. (h) Mori, K.; Puapoomchareon, P. *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 271. (i) Mori, K.; Nakasono, Y. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 283.
21. (a) Lee, Y. R.; Kim, B. S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2095. (b) Lee, Y. R.; Kim, N. S.; Kim, B. S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5671.
22. Yadav, V. K.; Balamurugan, R. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2717.
23. Ajamian, A.; Gleason, J. L. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4161.
24. Ferreira, P. M. T.; Msis, H. L. S.; Monteiro, L. S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4491.
25. Calter, M. A.; Zhu, C. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 205.
26. Antonioletti, R.; Bovicelli, P.; Malancona, S. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 589.
27. (a) Stefani, H. A.; Petragnani, N.; Valduga, C. J.; Brandt, C. A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4977. (b) Ferraz, H. M. C.; Sano, M. K.; Scalfo, A. C. *Synlett* **1999**, *5*, 567. (c) Antonioletti, R.; Righi, G.; Oliveri, L.; Bovicelli, P. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 10127. (d) Antonioletti, R.; D'Onofrio, F.; Rossi, B. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 911. (e) Ferraz, H. M. C.; Sano, M. K.; Nunes, M. R. S.; Bianco, G. G. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4122. (f) Stefani, H. A.; Petragnani, N.; Valduga, C. J.; Brandt, C. A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7624. (g) Stefani, H. A.; Petragnani, N.; Brandt, C. A.; Rando, D. G.; Valduga, C. J. *Synthetic Commun.* **1999**, *29*, 3517. (h)

- Valduga, C. J.; Stefani, H. A.; Petraghani, N. J. *Het. Chem.* **2002**, 39, 639. (i) Valduga, C. J. *Tese de Doutorado*, São Paulo, **2000**.
28. (a) Lipshutz, B. H. *Chem. Rev.* **1986**, 86, 795. (b) Shvekhgeimer, M.-G. A. *Russ. Chem. Rev.* **1997**, 66, 193.
29. Ghosh, A. K.; Kawahama, R. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1038.
30. Griesbeck, A. G.; Fiege, M.; Bondock, S.; Gudipati, M. S. *Org. Lett.* **2000**, 2, 3623.
31. Ireland, R. E.; Häbich, D.; Norbeck, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 3271.
32. (a) Wang, Z.-M.; Tian, S.-K.; Shi, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 977. (b) Mori, Y.; Sawada, T.; Furukawa, H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 731.
33. Wuts, P. G. M.; D'Costa, R.; Butler, W. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 2582.
34. (a) Walba, D. M.; Wand, M. D.; Wilkes, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 4396. (b) Baldwin, J. E.; Crossley, M. J.; Lehtonen, E.-M. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 918.
35. Figadère, B.; Harmange, J.-C. *Tetrahedron Asymm.* **1993**, 4, 1711.
36. Calter, M. A.; Zhu, C. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1415.
37. Morimoto, Y.; Iwai, T.; Kinoshita, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 6792.
38. Cossy, J.; Thellend, A. *Synthesis* **1989**, 753.
39. (a) Singh, B. *Tetrahedron Lett.* **1971**, 321. (b) Kumar, A.; Ner, D. H.; Dike, S. Y. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1901.
40. Gravel, D.; Labelle, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 105.
41. Ragnarsson, U.; Grehn, L. *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 494.
42. Cossy, J.; Belotti, D.; Thellend, A. *Synthesis* **1988**, 720.
43. (a) Pratt, R. F.; Bruice, T. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 5956. (b) Campbell, D. S.; Lawrie, C. W. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 355. (c) Danishefsky, S. J.; Maring, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 2193.
44. (a) Witzeman, J. S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 1401. (b) Witzeman, J. S.; Nottingham, W. D. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1713.
45. (a) Funk, R. L.; Novak, P. M.; Abelman, M. M. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 1493. (b) Brady, W. T.; Giang, Y. F.; Marchand, A. P.; Wu, A. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 3457. (c) Sauer, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, 69, 2444. (d) Clemens, R. J. *Chem. Rev.* **1986**, 86, 241.
46. (a) Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734. (b) Baldwin, J. E.; Cutting, J.; Dupont, W.; Kruse, L. I.; Silbermann, L.; Thomas, R. C. *J. Chem.*

- Soc., Chem. Commun.* **1976**, 736. (c) Baldwin, J. E.; Kruse, L. I. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 233. (d) Baldwin, J. E.; Thomas, R. C.; Kruse, L. I.; Silbermann, L. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 3846. (e) Baldwin, J. E.; Reiss, J. A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 77. (f) Baldwin, J. E.; Lusch, M. J. *Tetrahedron* **1982**, 38, 2939.
47. (a) Bürgi, H. B.; Dunitz, J. D.; Shefter, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 5065. (b) Bürgi, H. B.; Dunitz, J. D.; Lehn, J. M.; Wipff, G. *Tetrahedron* **1974**, 30, 1563. (c) Elliot, R. J.; Graham-Richards, W. *J. Mol. Struct.* **1982**, 87, 247.
48. (a) Günther, H. *NMR Spectroscopy: Basic Principles, Concepts, and Applications in Chemistry*, 2^o Ed., Wiley, Chichester (**1995**). (b) Eliel, E. L.; Wilen, S. H.; Mander, L. N. *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley, New York (**1994**). (c) Brown, K. C.; Tyson, R. L.; Weil, J. A. *J. Chem. Educ.* **1998**, **75**, 1632. (d) Juaristi, E. *Introduction to Stereochemistry and Conformational Analysis* Wiley, New York (**1991**). (e) Crews, P.; Rodríguez, J.; Jaspars, M. *Organic Structure Analysis*, Oxford University Press, New York (**1998**). (f) Macomber, R. S. *A Complete Introduction to Modern NMR Spectroscopy*, Wiley, New York (**1998**).
49. (a) Ziegler, F. E.; Fang, J. M.; Tam, C. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 7174. (b) Fleet, G. W. J.; Spensley, C. R. C. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 109. (c) Fleet, G. W. J.; Gough, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 4509. (d) Fleet, G. W. J.; Gough, M. J.; Shing, T. K. M. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 3661.
50. (a) Narasimhan, S.; Balakumar, R. *Aldrich Chim. Acta* **1998**, 31, 19. (b) Ito, Y.; Yamaguchi, M. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 5385. (c) Nakata, T.; Oishi, T. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 1641. (d) Nakata, T.; Tani, Y.; Hatozaki, M.; Oishi, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, 32, 1411. (e) Stefani, H. A.; Silva, D. O.; Costa, I. M. 8^o *Brazilian Meeting on Organic Synthesis – Livro de Resumos* **1998**, 241.
51. (a) Genêt, J.P. et al. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1535. (b) Noyori, R. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 629.
52. Brown, H. C. et al. *Acc. Chem. Res.* **1992**, 25, 16.
53. (a) Solladié, G.; Salom-Roig, X. J.; Hanquet, G. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 551. (b) Tanaka, T. et al. *Tetrahedron* **2000**, 56, 4405. (c) Solladié, G.; Bonini, C. et al. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 5447. (d) Silva, P. H. M. *Tese de Doutorado*, São Paulo, **1998**.

54. (a) Solladié, G.; Hutt, J.; Girardin, A. *Synthesis* **1987**, 173. (b) Solladié, G. *Synthesis* **1981**, 185.
55. Kingsbury, C. A.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 1810.
56. (a) Hoffmann, R. W.; Maak, N. *Tetrahedron* **1976**, 2237. (b) Hoffmann, R. W.; Gerlach, R.; Goldmann, S. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 2599.
57. (a) Mioskowski, C.; Solladié, G. *Tetrahedron* **1980**, 36, 227. (b) Mioskowski, C.; Solladié, G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 162.
58. (a) Seebach, D. *Synthesis* **1969**, 17. (b) Stork, G.; Maldonado, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 5272.
59. Solladié, G.; Ghiatou, N. *Tetrahedron Asym.* **1992**, 3, 33.
60. Ruano, J. L. G. et al. *Tetrahedron Asym.* **1999**, 10, 947.
61. Arai, Y. et al. *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, 44, 1765.
62. (a) Solladié, G.; Almario, A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1937. (b) Ruano, J. L. G.; González-Vadillo, A. M.; Maestro, M. C. *Tetrahedron Asym.* **1997**, 8, 3283.
63. Solladié, G.; Almario, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2477.
64. Solladié, G.; Greck, C.; Demailly, G.; Solladié-Cavallo, A. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 5047.
65. Ruano, J. L. G. *Phosphorus, Sulfur and Silicon* **1993**, 74, 233.
66. Ruano, J. L. G.; Maestro, M. C.; Sánchez-Sancho, F. *Tetrahedron Asymm.* **1995**, 6, 2299.
67. Flitsch, W.; Wernsmann, P. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 719.
68. (a) Ruano, J. L. G. et al. *Tetrahedron Asymm.* **1996**, 7, 1819. (e) idem **1997**, 8, 3283.
69. (a) Fráter, G. *Helv. Chim. Acta* **1979**, 62, 285. (b) Fráter, G.; Müller, U.; Günther, W. *Tetrahedron* **1984**, 40, 1269.
70. (a) Gabriel, T.; Wessjohann, L. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3772. (b) Wild, H.; Wessjohann, L. *Synthesis* **1997**, 512. (c) Gabriel, T.; Wessjohann, L. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4387. (d) idem 1363. (e) Wild, H.; Wessjohann, L. *Synlett* **1997**, 731.
71. (a) Evans, D. A.; Takacs, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 4233. (b) Pridgen, L. N. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 4595.
72. (a) Finkelstein, H. A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, 43, 1528. (b) Willy, W. E.; McKean, D. R.; Garcia, B. A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, 49, 1989.

73. (a) Evans, D. A.; Takacs, J. M.; McGee, L. R.; Ennis, M. D.; Mathre, D. J.; Bartoli, J. *Pure & Appl. Chem.* **1981**, 53, 1109. (b) Eliel, E. L.; Wilen, S. H.; Mander, L. N. *Stereochemistry of Organic Compounds*; John Wiley & Sons, INC.; Nova York, **1994**. (c) Evans, D. A.; Takacs, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 4233. (d) Kawanami, Y.; Ito, Y.; Kitagawa, T.; Taniguchi, Y.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 857. (e) Evans, D. A.; Ennis, M. D.; Mathre, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 1737.
74. Gage, J. R.; Evans, D. A. *Org. Synthesis* **1990**, 68, 83.
75. (a) Evans, D. A.; Ennis, M. D.; Mathre, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 1737. (b) Evans, D. A.; Urpi, F.; Somers, T. C.; Clark, J. S.; Bilodeau, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 8215. (c) Nerz-Stormes, M.; Thornton, E. R. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2489. (d) Evans, D. A.; Rieger, D. L.; Urpi, F.; Bilodeau, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 1047. (e) Evans, D. A.; Somers, T. C.; Bilodeau, M. T.; Clardy, J.; Cherry, D.; Kato, Y. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5750. (f) Crimmins, M. T.; King, B. W.; Tabet, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 7883. (g) Crimmins, M. T.; King, B. W.; Tabet, E. A.; Chaudhary, K. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 894.
76. Harris, W. T.; Tenjarla, S. N.; Holbrook, J. M.; Smith, J.; Mead, C.; Entekin, J. *J. Pharm. Sciences* **1995**, 84, 640.
77. Hu, J.; Miller, M. J. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 4858.
78. (a) Anand, R. C.; Vimal *Synthetic Commun.* **1998**, 28, 1963. (b) Hu, J.; Miller, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 117, 3462.
79. (a) Tiecco, M.; Testaferri, L.; Bagnoli, L.; Purgatorio, V.; Temperini, A.; Marini, F.; Santi, C. *Tetrahedron Asymmetry* **2001**, 12, 3297. (b) Fragale, G.; Wirth, T. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1361. (c) Fragale, G.; Neuburger, M.; Wirth, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1998**, 1867. (d) Wirth, T.; Kulicke, K. J.; Fragale, G. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 2686. (e) Nishibayashi, Y.; Srivastava, S. K.; Takada, H.; Fukuzawa, S.; Uemura, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 2321.
80. (a) Wirth, T. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 7849. (b) Wirth, T.; Kulicke, K. J.; Fragale, G. *Helv. Chim. Acta* **1996**, 79, 1957. (c) Wirth, T. *Liebigs Ann. Recueil* **1997**, 2189. (d) Wirth, T. *Tetrahedron* **1999**, 55, 1. (e) Uchiyama, M.; Hirai, M.; Nagata, M.; Katoh, R.; Ogawa, R.; Ohta *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4653.
81. (a) Wakamatsu, T. et al. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3829. (b) Corey, E. J.; Fleet, G. W. J.; Kato, M. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 3963.
82. Vicentini, G. *Tese de Doutorado*, São Paulo, **1957**.

7 ESPECTROS SELECIONADOS

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H do composto **3a** Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de ^{13}C do composto **3a**

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear HETCOR do composto **3a** Espectro de Massas do composto **3a**

Espectro de Infravermelho do composto **3a** Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de ¹H do composto **3c**

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de ^{13}C do composto **3c** Espectro de Massas do composto **3c**

Espectro de Infravermelho do composto **3c** Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de ¹H do composto **3d**

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de ^{13}C do composto **3d** Espectro de Massas do composto **3d**

Espectro de Infravermelho do composto **3d** Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de ¹H do composto **7d**

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de ^{13}C do composto **7d** Espectro de Massas do composto **7d**

Espectro de Infravermelho do composto **7d** Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de ¹H do composto **7e**

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de ^{13}C do composto **7e** Espectro de Massas do composto **7e**

Espectro de Infravermelho do composto **7e** Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de ¹H do composto **7h**

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de ^{13}C do composto **7h** Espectro de Massas do composto **7h**

Espectro de Infravermelho do composto **7h** Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de ¹H do composto **8a**

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de ^{13}C do composto **8a** Espectro de Massas do composto **8a**

Espectro de Infravermelho do composto **8a** Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de ¹H do composto **10**

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de ^{13}C do composto **10** Espectro de Massas do composto **10**

Espectro de Massas do composto **33** Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H do composto **33**

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de ^{13}C do composto **35** Espectro de Massas do composto **35**

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H do composto **36a** Espectro de Massas do composto **36a**

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H do composto **38a** Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de ^{13}C do composto **38a**

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de ^{77}Se do composto **38a** Espectro de Ressonância Magnética Nuclear HETCOR do composto **38a**

Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H do composto **40** Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de ^{13}C do composto **40**

Espectro de Massas do composto **40** Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H do composto **44**

"Eu caio... mas saio com a crina na mão!"