



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
INSTITUTO DE QUÍMICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA



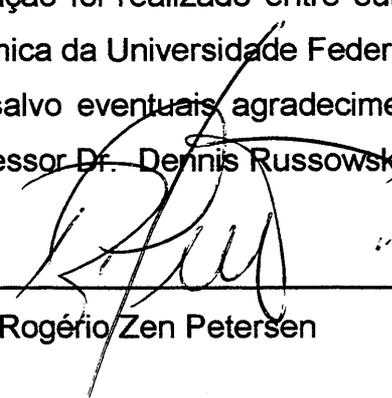
**Adição de Nucleófilos de Carbono a  
Íons Imínio e N-Acilimínio Cíclicos  
promovida por Tricloreto de Índio**

**Rogério Zen Petersen**

**Fevereiro de 2001**

**Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Química da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul para a obtenção do título de  
Mestre em Química**

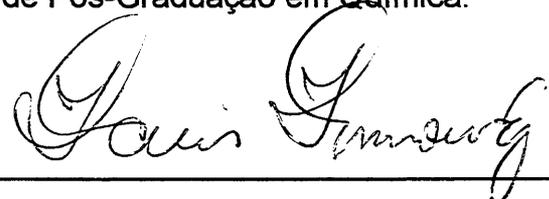
O trabalho descrito na presente dissertação foi realizado entre outubro de 1998 e outubro de 2000, no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, inteiramente pelo autor, salvo eventuais agradecimentos que apareçam no texto, sob orientação do Professor Dr. Dennis Russowsky.



---

Rogério Zen Petersen

Esta dissertação foi julgada adequada para a obtenção do título de **MESTRE EM QUÍMICA**, aprovada em sua forma final, pelo Orientador e pela Comissão Examinadora no Programa de Pós-Graduação em Química.

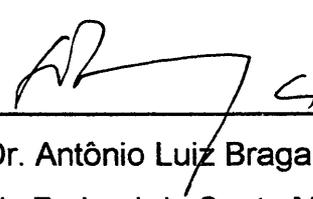


---

Prof. Dr. Dennis Russowsky

Orientador:

Banca Examinadora:



---

Prof. Dr. Antônio Luiz Braga  
Universidade Federal de Santa Maria



---

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



---

Prof. Dr. Valentim Emílio Uberti Costa  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

---

*Ao meu grande amor Marla por  
compreender os momentos de  
ausência e dividir os momentos  
difíceis fazendo que eu cada vez  
mais reconheça a imensa  
importância da sua presença.*

---

*Aos meus pais Carlos e Luiza  
por compreenderem os  
momentos de dificuldade e  
sempre estarem presentes e  
dividirem todos os problemas e  
principalmente as alegrias.*

---

## Agradecimentos

Ao meu orientador Dennis pela confiança e oportunidade de desenvolver este trabalho e principalmente por todo o aprendizado que me foi oferecido com dedicação e empenho principalmente para esclarecer dúvidas (que foram muitas) e contribuir para o meu crescimento não só científico como também humano.

À professora Beatriz Tenius pela possibilidade de poder desenvolver a “química” contribuindo de forma importante para a realização deste trabalho.

Aos colegas do K210, Eduardo, Brenno, Karen, Éverton, Pablo, Tatiani, Fabiana, Adriana, Luciane e Rossana por toda a ajuda e pelos momentos da boa cerveja.

Ao Marcelo pelas sugestões, correções e sobretudo pela amizade demonstrada.

Aos amigos Zé, Fernando e principalmente Lápis pela força, pelas discussões, pela parceria e acima de tudo pela amizade.

Ao Instituto de Química que proporcionou todas condições para que este trabalho fosse desenvolvido.

Aos funcionários do Instituto de Química pela ajuda sempre inestimável.

Ao CNPQ e à FAPERGS pelo apoio financeiro e a CAPES pela bolsa concedida.

---

## Índice

1. Introdução.....	1
1.1. A reação de Mannich.....	1
1.2. Limitações da Reação Clássica de Mannich.....	2
1.3. A versão Bimolecular da Reação de Mannich.....	3
1.3.1. A utilização de Iminas.....	4
1.3.2. A utilização de Íons Imínio.....	5
1.3.2.1 A utilização de Íons Imínio Pré-Formados.....	7
1.3.3. A utilização de Íons <i>N</i> -Acilimínio.....	10
1.3.4. A preparação dos precursores dos cátions <i>N</i> -acilimínio cíclicos.....	13
1.4. A utilização de compostos de Índio em Síntese Orgânica.....	15
1.5. Utilização de compostos de Tricloreto de Índio em Síntese Orgânica.....	17
1.5.1. Utilização de Tricloreto de Índio em reações do tipo Michael.....	20
1.5.2. Utilização de Tricloreto de Índio em Reações tipo Mannich.....	20
2. Objetivos.....	22
3. Resultados e discussões.....	24
3.1. Reação entre Nucleófilos Sililados de Carbono e Cátions Imínio.....	24
3.2. Preparação das Aldiminas Aromáticas 94a-d.....	25
3.3. Os nucleófilos de Carbono Sililados.....	26
3.4. Preparação dos compostos $\beta$ -aminocarbonílicos.....	28

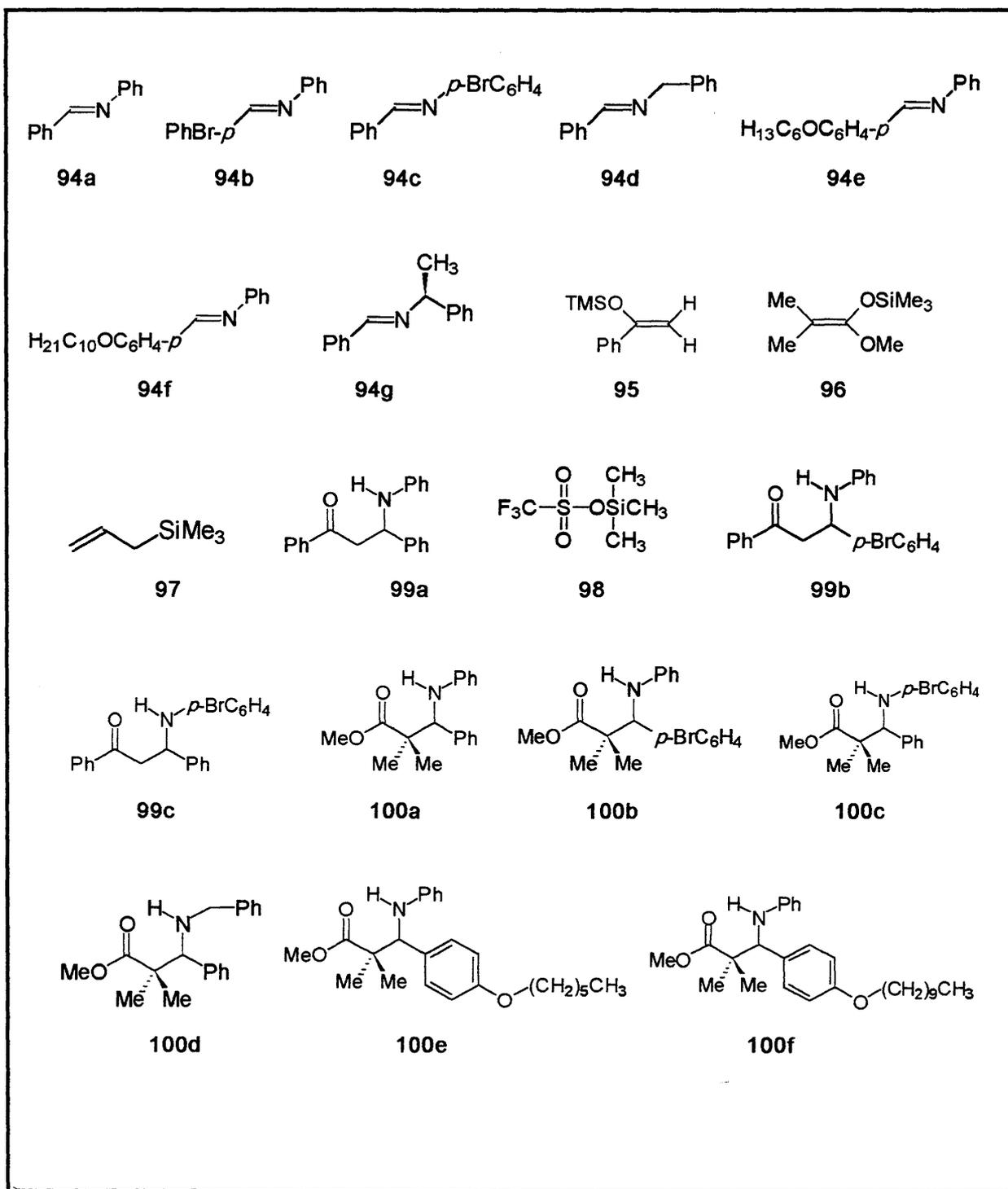
---

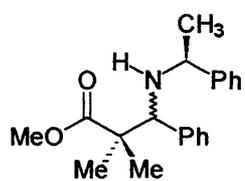
3.4.1. O uso do Sili enoléter 95: Síntese das $\beta$ -aminocetonas 99a-c.....	28
3.4.2. O uso do Sili cetenoacetal 96: Síntese dos $\beta$ -Aminoésteres 100a-c.....	32
3.4.3. O uso de aliltrimetilsilano 97.....	36
3.5. Uma proposta de mecanismo Bimolecular.....	37
3.6. A proposta de um Ciclo Catalítico.....	38
3.7. Preparação dos precursores dos cátions <i>N</i> -acilimínio.....	40
3.7.1. Preparação das imidas cíclicas 102a-c.....	40
3.7.2. Preparação das 5 aciloxilactamas cíclicas 103a-c.....	42
3.8. Preparação dos adutos $\beta$ -aminocarbonílicos .....	44
3.8.1. As reações de 103a-d com o Silil Enoléter 95: Síntese de 106a-c.....	44
3.8.1.1. Determinação das Proporções Diastereoisoméricas dos Adutos 106b (cis e trans) e 106c (cis e trans).....	48
3.8.2. As Reações de 103a-c com o Silil Cetenoacetal 96: Síntese de 107a-c.....	50
3.8.2.1. Determinação das Proporções Diastereoisoméricas dos Adutos 107b (cis e trans) e 107c (cis e trans).....	51
3.8.3. As Reações de 103a-c com o alilsilano 97: Síntese de 108a-c.....	52
3.8.3.1. Determinação das Proporções Diastereoisoméricas dos Adutos 108b (cis e trans) e 108c (cis e trans).....	53
3.8.4. Determinação das Estereoquímicas Relativas dos Adutos 106b-c 107b-c e 108b-c.....	55

---

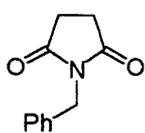
3.8.5. Uma Sugestão de Um Estado de Transição para a Formação preferencial dos adutos 106b <i>trans</i> e 107b <i>trans</i> .....	59
4. Conclusão.....	62
5. Parte Experimental.....	63
5.1. Comentários Gerais.....	63
5.2. Preparação das Aldiminas 94a-g.....	64
5.3. Preparação do Tiflato de trimetilsila 98.....	68
5.4. Preparação Do Silil Enoléter 95.....	68
5.5. Preparação dos compostos $\beta$ -aminocarbonílicos 99a-c e 100a-g.....	69
5.6. Preparação das Imidas 102a-c.....	76
5.7. Preparação das 5-hidroxilactamas 105a-c.....	79
5.8. Preparação das 5-Acetoxibutirolactamas 103a-c.....	83
5.9. Preparação dos compostos $\beta$ -aminocarbonílicos 106a-c e 107a-c.....	87
5.10. Preparação dos compostos de condensação 108a-c.....	91
Espectros.....	94
6. Referências Bibliográficas.....	201

## Relação de Compostos

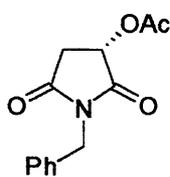




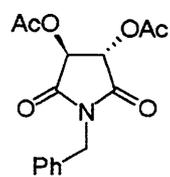
100g



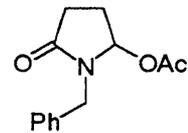
102a



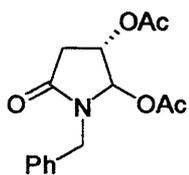
102b



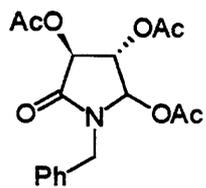
102c



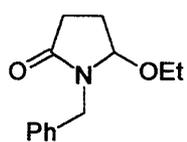
103a



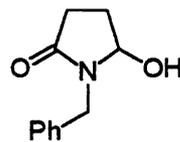
103b



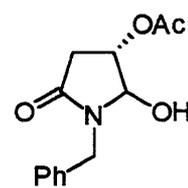
103c



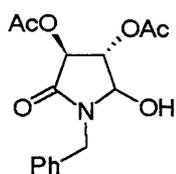
103d



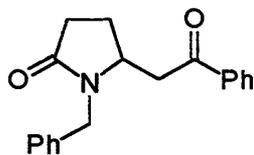
105<sup>a</sup>



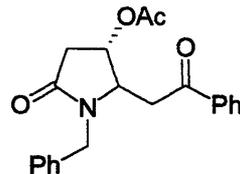
105b



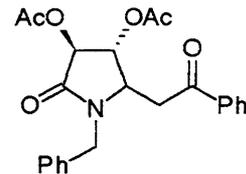
105c



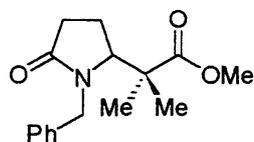
106a



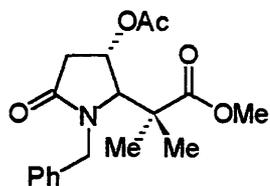
106b



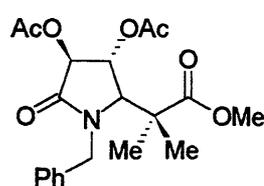
106c



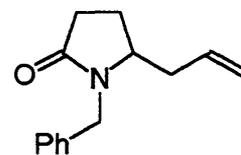
107a



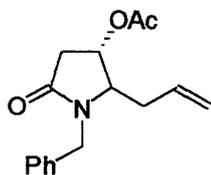
107b



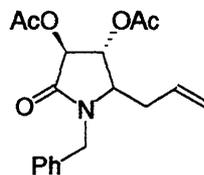
107c



108a



108b



108c

---

## Resumo

Neste trabalho foi investigada a utilização de  $\text{InCl}_3$  (Tricloreto de Índio) como ácido de Lewis na ativação de aldiminas e na geração "in situ" de cátions imínio e *N*-acilimínio cíclicos para promover a formação da ligação C-C  $\alpha$ -nitrogênio a partir da adição de nucleófilos de carbono, estabelecendo assim um novo método para a preparação de compostos  $\beta$ -aminocarbonílicos através da Reação de Mannich Bimolecular.

O primeiro estudo realizado utilizou aldiminas **94** na presença de quantidades catalíticas (10 mol %) de  $\text{InCl}_3$  nas reações com nucleófilos de carbono como o silil enoléter **95** e o silil cetenoacetal **96**, levando à formação das  $\beta$ -aminocetonas **99** e  $\beta$ -aminoésteres **100** em bons rendimentos.

Em seguida estudou-se a habilidade do  $\text{InCl}_3$  (80 mol %) em promover "in situ" a formação de cátions *N*-acilimínio cíclicos a partir dos respectivos precursores 5-acetoxilactamas **103** e posterior captura destes cátions por nucleófilos sililados de carbono como o silil enoléter **95**, o silil cetenoacetal **96** e o aliltrimetilsilano **97**, levando à obtenção dos respectivos adutos **106-108**.

A reação dos cátions *N*-acilimínio cíclicos obtidos à partir dos precursores **103b-c** com faces diastereotópicas levaram à obtenção de uma mistura de dois isômeros cujas proporções foram determinadas através de cromatografia gasosa.

A estereoquímica relativa *trans* dos produtos majoritários foi inferida através dos dados espectroscópicos de RMN- $^1\text{H}$ .

---

## Abstract

In this present work, the use of  $\text{InCl}_3$  (Indium Trichloride) as Lewis acid in the activation of aldimines and "in situ" generation of N-acyliminium ions was investigated. The respective cationic species were trapped by silylated carbon nucleophiles achieving a new method to synthesize  $\beta$ -aminocarbonyl compounds. Firstly, the catalytic amounts of  $\text{InCl}_3$  (10 mol %) and aldimines **94** was reacted with silylated carbon nucleophiles such as the silylenolether **96** and silylketeneacetal **97**, affording the respective  $\beta$ -aminoketones **99** and  $\beta$ -aminoesters **100** in good yields.

After, the ability of  $\text{InCl}_3$  (80 mol %) to promote the "in situ" generation of the cyclic N-acyliminium cations from the respective 5-acetoxylactams **103** was studied. These cations were trapped by silylated carbon nucleophiles such as the silylenolether **96**, silylketeneacetal **97** and allyltrimethylsilane **98**, affording to the respective adducts **106-108**.

The reaction of precursors **103b-c** with diastereotopic faces and silylated carbon nucleophiles **95-97** produced an isomeric mixture of the two possible diastereoisomers which the isomeric ratio was determined by G.C. analysis.

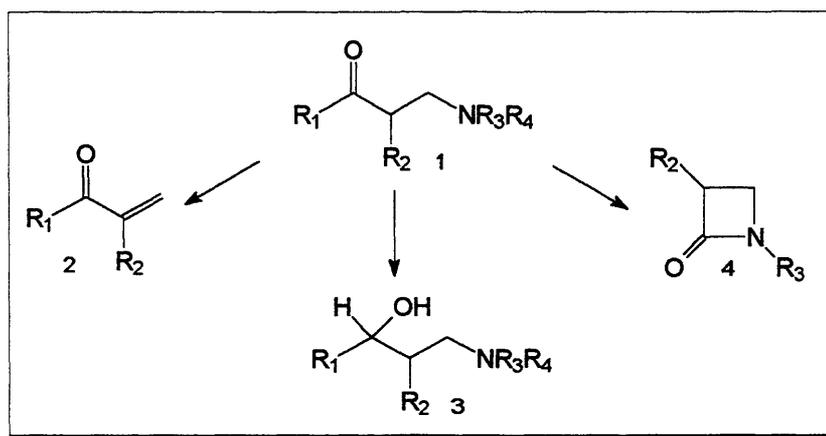
The relative *trans* stereochemistry of the major diastereoisomer was inferred by the spectroscopy data from the  $^1\text{H}$ -NMR spectra.

# INTRODUÇÃO

## 1. Introdução

### 1.1. A Reação de Mannich

Os compostos  $\beta$ -aminocarbonílicos **1** apresentam uma grande variedade de atividades biológicas e são intermediários versáteis para a preparação de outras classes de compostos orgânicos, tal como compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados<sup>1</sup> **2**,  $\gamma$ -aminoalcoois<sup>2</sup> **3** ou ainda,  $\beta$ -lactamas<sup>3</sup> **4** (Esquema I).

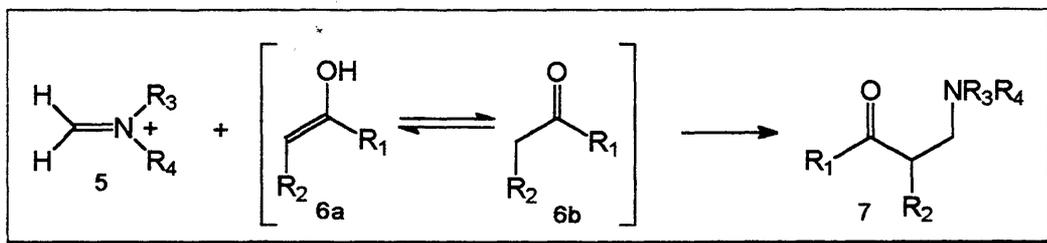


Esquema I

A reação de Mannich<sup>4</sup> é considerada um método clássico para a preparação de  $\beta$ -aminocetonas (bases de Mannich), consistindo em uma das reações mais importantes para a formação de ligações carbono-carbono  $\alpha$ -nitrogênio<sup>5,6</sup>.

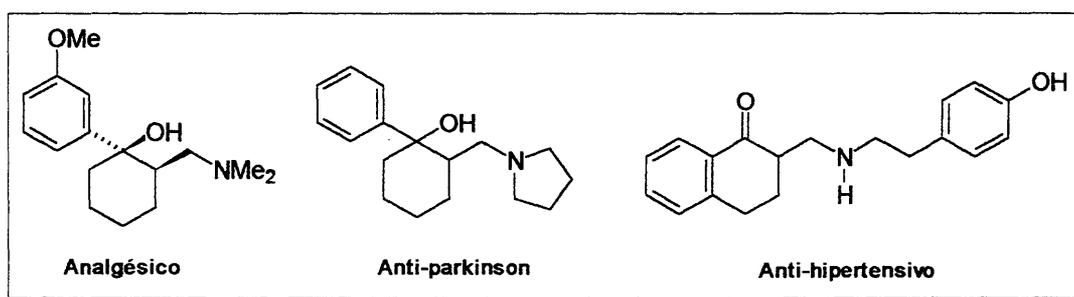
Esta reação envolve utilização de um composto metileno-ativo (aldeído ou cetona enolizáveis) um composto carbonílico (normalmente o formaldeído) e uma amina secundária em meio básico ou ácido.

O mecanismo<sup>4d,e,f</sup> comumente aceito envolve a formação inicial do íon imínio **5** através da condensação da amina e do formaldeído que reage com o tautômero enólico do composto carbonílico **6**, levando à formação da Base de Mannich **7** correspondente (Esquema II).



Esquema II

Estas bases e seus derivados tem sido utilizados em diversas áreas sendo a de maior aplicabilidade a de produtos farmacêuticos<sup>5,7</sup>. Tais bases são encontradas em medicamentos tal como antidepressivos, analgésicos e produtos utilizados em terapias no combate à vários tipos de carcinomas<sup>6c,d</sup>, bem como diversos outros produtos medicinais (Esquema III).



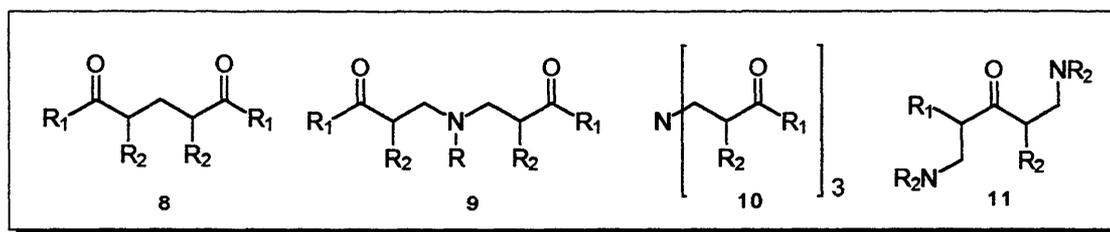
Esquema III

## 1.2. Limitações da Reação Clássica de Mannich

Em que pese a sua simplicidade, a reação de Mannich é uma reação multicomponente e apresenta algumas desvantagens do ponto de vista sintético como por exemplo: condições drásticas de reação, meio fortemente ácido, calor excessivo e longos tempos de reação<sup>5</sup>.

Assim, reações colaterais freqüentemente podem ocorrer, onde observa-se a formação de 1,5-dicetonas 8 (em meios fortemente básicos), formação de compostos carbonílicos di- e trissubstituídos 9 e 10 (com utilização de aminas primárias ou amônia) e ainda, a formação de diaminas do

tipo bis-bases de Mannich 11 (com substratos carbonílicos com duas posições enolizáveis) (Esquema IV).



Esquema IV

Uma limitação adicional, refere-se à dificuldade de controlar os possíveis centros assimétricos que venham a ser gerados durante o curso da reação.

Assim, a maioria dos produtos derivados de bases de Mannich são racematos<sup>5,7a,b</sup> e portanto, torna o seu uso limitado na síntese de produtos farmacológicos enantiomericamente puros.

Versões bi-componentes (ou também chamadas bimoleculares) da reação de Mannich<sup>5a,8</sup> tem sido desenvolvidas a fim de possibilitar a obtenção de compostos  $\beta$ -aminocarbonílicos, onde pode-se citar o uso de iminas<sup>5a</sup> ou íons imínio pré-formados<sup>5a,7</sup> como agentes aminometilantes, utilizando como nucleófilos de carbono<sup>9</sup> silil enoléteres, silil cetenoacetais e enaminas, tendo assim expandido a versatilidade da reação e a introdução de elementos de controle regioseletivo e estereosseletivos.

### 1.3. A Versão Bimolecular da Reação de Mannich

Ao contrário da reação clássica<sup>10</sup>, a versão bimolecular pressupõe a preparação independente do agente aminometilante (iminas ou cátions imínio) para submetê-los em seguida à reação com os compostos metileno ativos.

Esta modificação permitiu controlar a regio- e a diastereosseletividade nos compostos  $\beta$ -aminocarbonílicos na medida que a geometria da ligação dupla e a regioquímica dos compostos metileno-ativos, enolatos metálicos ou

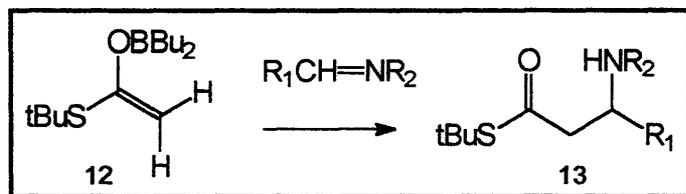
silil enoléteres, podem ser controlados previamente através de métodos específicos.

### 1.3.1. A Utilização de Iminas

A utilização de iminas como agente aminometilante permite a utilização de amins primárias na Reação de Mannich, o que não era possível na sua versão clássica.

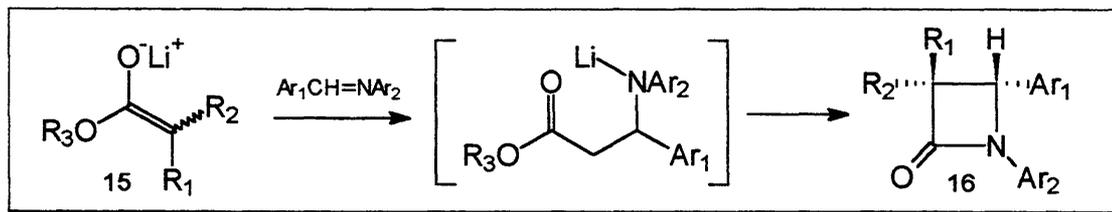
Uma vantagem adicional é que o composto  $\beta$ -aminocarbonílico formado possui um grupo N-H livre que poderá ser manipulado posteriormente, aumentando sua versatilidade em síntese.

Pode-se citar como exemplo a utilização de enolatos de boro de tio-ésteres pré-formados 12 com iminas, permitindo o isolamento do respectivo  $\beta$ -amino-tioéster 13 em bons rendimentos<sup>11</sup> (Esquema V).



Esquema V

Enolatos metálicos de Lítio pré-formados a partir de ésteres<sup>12</sup> 15 foram amplamente utilizados nas reações com aldiminas aromáticas produzindo em uma só etapa as respectivas  $\beta$ -lactamas 16 (Esquema V).



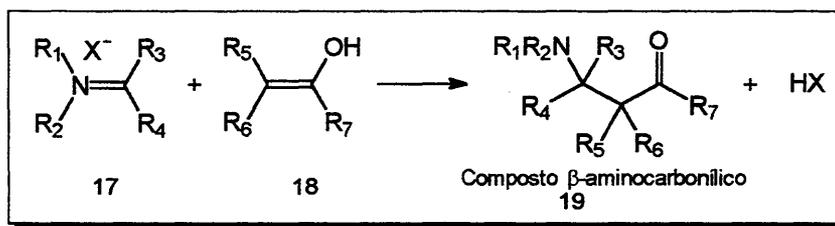
Esquema VI

Enolatos metálicos de zinco<sup>13</sup>, estanho<sup>14</sup>, alumínio<sup>15</sup> também derivados de ésteres também foram utilizados com sucesso nestas reações, permitindo o acesso à  $\beta$ -aminoácidos e  $\beta$ -lactamas.

### 1.3.2. A Utilização de Íons Imínio

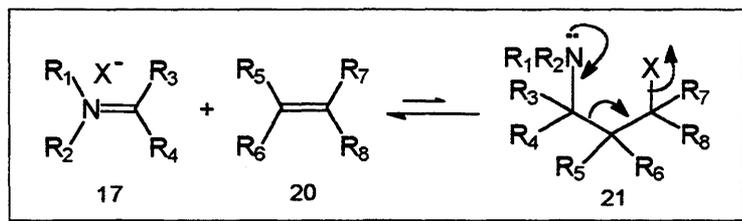
Recentemente foi demonstrado o uso de íons imínio como intermediários sintéticos na síntese de alcalóides da família das pumiliotoxinas desenvolvida por Overman<sup>16</sup> e da família Daphniphyllum desenvolvida por Heathcock<sup>17</sup>.

A reação entre compostos com ligações carbono-carbono fortemente polarizadas como os enóis 18 com íons imínio simples 17, é uma rota importante para a síntese de aminas, especialmente em processos biosintéticos<sup>18</sup> com formação das bases de Mannich 19 (Esquema VII).



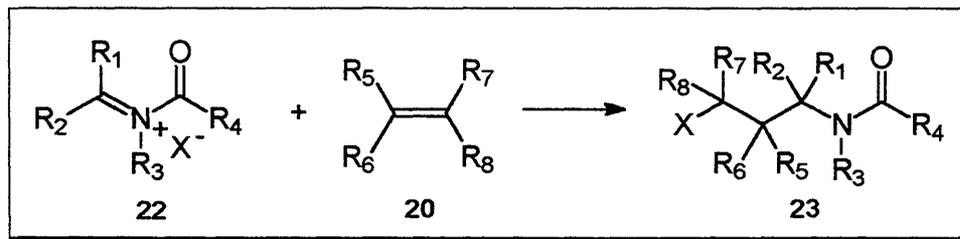
Esquema VII

A reação de Mannich é menos utilizada sinteticamente se a ligação pi carbono-carbono encontra-se pouco polarizada como em alcenos do tipo de 20<sup>19</sup>. Nestas condições, a reação de reversibilidade (Retro-Mannich) conhecida como Fragmentação de Grob<sup>20</sup> é freqüentemente um processo competitivo importante na formação do aduto 21 (Esquema VIII).



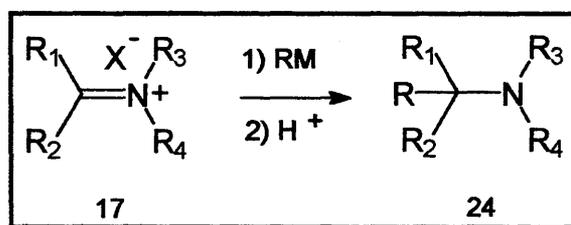
Esquema VIII

Entretanto, se o intermediário catiônico possuir um substituinte fortemente retirador de elétrons, como por exemplo, uma carbonila, este substrato passa a chamar-se cátion N-acilimínio do tipo de 22. Neste caso a eletrofilicidade do carbono imínico aumenta fortemente e a reação torna-se irreversível, levando a formação do respectivo produto de condensação 23 (Esquema IX).



Esquema IX

Para exemplificar a utilização de íons imínio a adição de compostos organometálicos à iminas 17 vem sendo extensivamente investigada com formação do produto 24. Esta reação está compromissada com a reatividade e a estrutura dos diferentes nucleófilos a serem condensados, mas principalmente está relacionada com a eletrofilia do íon imínio (Esquema X).



Esquema X

Além disso, reações de íons imínio com haletos de alquila tem sido reportadas por Shono et al<sup>21</sup>, promovidas por zinco metálico, estendendo a utilização de íons imínio possibilitando a síntese de alcalóides.

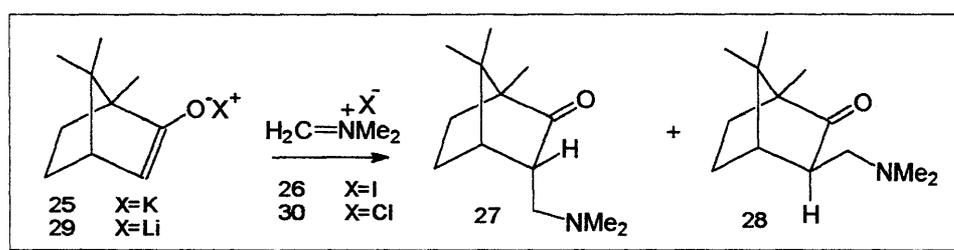
### 1.3.2.1. A Utilização de Íons imínio Pré-Formados

O primeiro uso de cátions imínio pré-formados nas reações de Mannich foi demonstrado através da utilização do Sal de Eschenmoser<sup>22a</sup> 26 (iodeto de dimetilmetilenoimínio) produto da condensação do formaldeído e dimetilamina em meio ácido. O sal formado pode ser isolado e armazenado por longos períodos sendo também disponível comercialmente.

Existem outros sais análogos ao Sal de Eschenmoser derivados de aminas secundárias com contra-íons como o trifluoracetato e o perclorato<sup>22b</sup>.

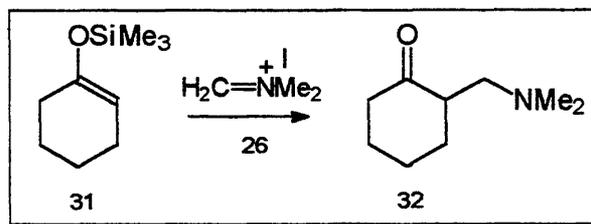
McClure<sup>23</sup> demonstrou que enolatos de potássio 25 gerados a partir da cânfora podem ser aminometilados com o Sal de Eschenmoser na posição  $\alpha$ -carbonila, produzindo a respectiva  $\beta$ -aminocetona 27 e 28.

Enolatos de lítio 29 também foram empregados nas reações com sais de imínio análogos ao Sal de Eschenmoser 30, (Esquema XI).



Esquema XI

Visto que os cátions imínio são muito mais eletrofílicos que as iminas, a formação da ligação C-C  $\alpha$ -nitrogênio poderia ser realizada com a utilização de nucleófilos brandos como silil enoléteres. Danishevsky<sup>24</sup> mostrou que a reação do silil enoléter 31 derivado da ciclohexanona com o Sal de Eschenmoser 26 ocorreu em condições suaves e meio essencialmente neutro ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), levando à obtenção da respectiva  $\beta$ -aminocetona 32 em 87% de rendimento (Esquema XII).



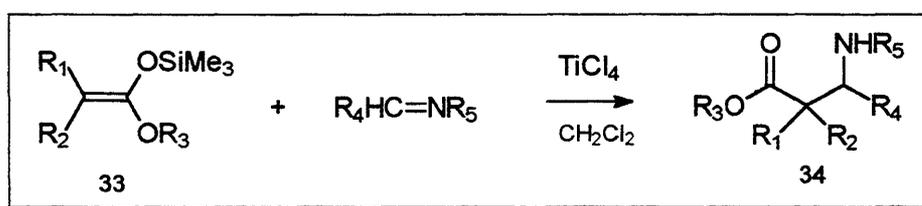
Esquema XII

Entretanto, a utilização de sais do tipo de Eschenmoser tem como limitação somente a preparação de compostos  $\beta$ -aminocarbonílicos terciários.

A geração "in situ" de espécies catiônicas a partir de iminas abriu a possibilidade da obtenção de sistemas  $\beta$ -aminocarbonílicos secundários que, como mencionado anteriormente, permite funcionalizar ainda a porção amínica do composto nitrogenado.

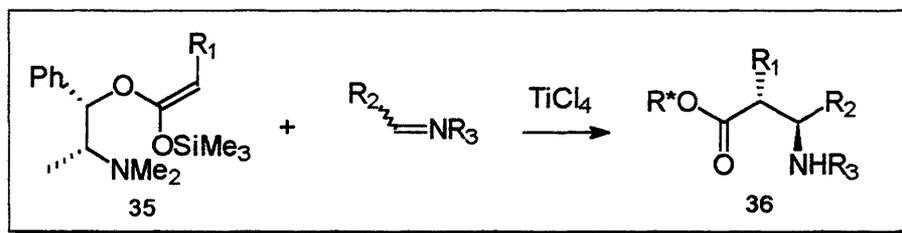
A maneira comumente empregada na literatura para a geração "in situ" de cátions imínio a partir de iminas é a ativação das mesmas pela coordenação de um ácido de Lewis ao par de elétrons livres da imina.

Ojima <sup>25</sup> demonstrou a viabilidade deste método na reação do silil cetenoacetal 33 com iminas alifáticas e aromáticas na presença de tetracloreto de titânio (Esquema XIII). Após tratamento da reação com  $\text{H}_2\text{O}$  foi possível o isolamento do respectivo  $\beta$ -aminoéster secundário 34.



Esquema XIII

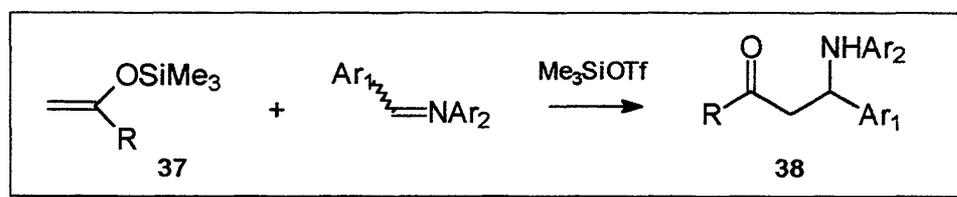
Uma versão assimétrica para esta reação foi efetuada por Gennari<sup>26</sup>. A reação de condensação do silil cetenoacetal quiral 35 derivado da efedrina, com a benzilideno anilina, levou ao respectivo  $\beta$ -aminoéster secundário  $\alpha$ -substituído 36 com altos níveis de diastereosseletividade (Esquema XIV).



Esquema XIV

Outros ácidos de Lewis como ZnI<sub>2</sub><sup>27</sup> (iodeto de Zinco), Me<sub>2</sub>AlCl<sup>28</sup> (cloreto de dimetilalumínio), BF<sub>3</sub>OEt<sub>2</sub> (complexo trifluoreto de boro-eterato), SnCl<sub>4</sub> (tetracloreto de Estanho), e TeCl<sub>4</sub> (tetracloreto de telúrio) tem sido utilizados como ativantes de iminas<sup>29</sup>.

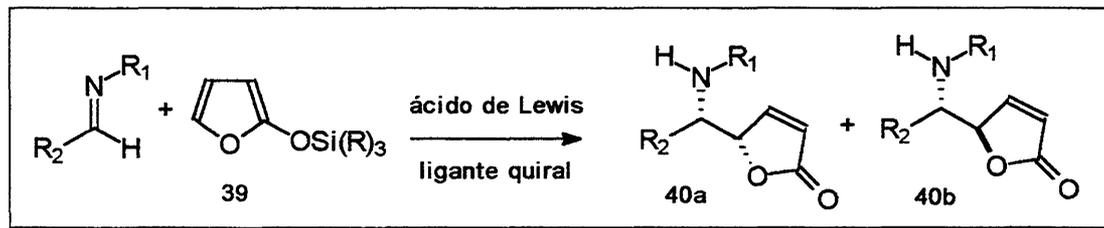
Foi demonstrado também que o emprego de um potente agente sililante, como TMSOTf (triflato de trimetilsilila) é capaz de promover a ativação de aldiminas aromáticas através da sililação do átomo de nitrogênio, levando à formação de cátions N-sililiminios "in situ". Estes cátions foram trapeados posteriormente por silil enoléteres<sup>30</sup> 37 permitindo a obtenção de β-aminocetonas 38. O uso de silil cetenoacetals, nestas condições também foi reportado<sup>31</sup> (Esquema XV).



Esquema XV

O emprego de agentes ativantes na versão assimétrica da reação Mannich tem possibilitado o desenvolvimento de sínteses enantiosseletivas de compostos β-aminocarbonílicos levando a síntese de vários compostos nitrogenados com atividade biológica<sup>32</sup>.

A utilização de trialquil-sililoxifuranos 39 como nucleófilos<sup>33</sup> nas reações com iminas catalisadas por complexos quirais de titânio possibilita preparação de aminolactonas quirais 40a e 40b em bons rendimentos (Esquema XVI).



Esquema XVI

Em 1991 Corey<sup>34</sup> reportaram o primeiro exemplo de uma síntese enantiosseletiva de  $\beta$ -aminoácidos utilizando enolatos de boro quirais.

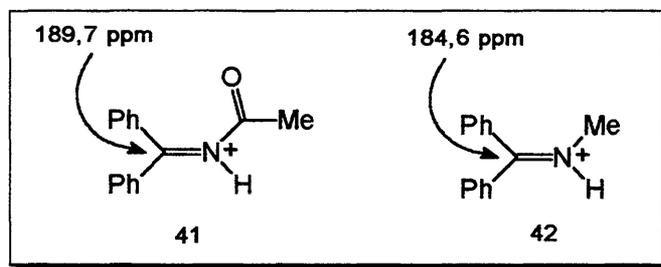
Yamamoto<sup>35</sup> demonstrou a efetividade do emprego de ácidos de Lewis quirais nas reações entre silil cetenocetais e iminas levaram à formação de adutos opticamente ativos.

### 1.3.3. A utilização de Íons N-acilimínio

A utilização de íons N-acilimínio expandiu a versatilidade das reações do tipo Mannich bimoleculares com substratos pouco nucleofílicos ou não-polarizáveis.

Devido a presença do grupo carbonila diretamente ligado ao átomo de nitrogênio, o carbono imínico nestes cátions torna-se mais eletrofílico do que o mesmo carbono no respectivo íon imínio.

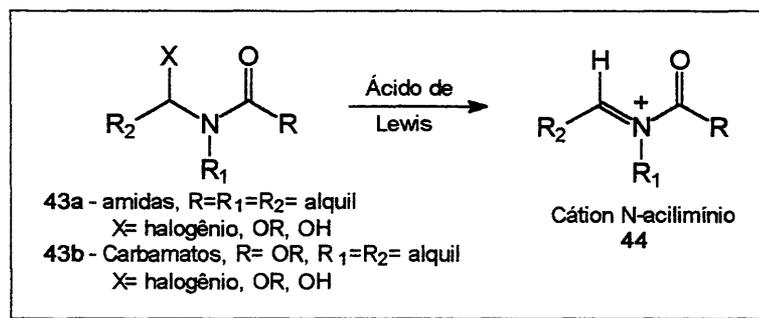
Este fato foi comprovado experimentalmente através de espectroscopia de RMN-<sup>13</sup>C<sup>36</sup>, onde foi possível observar o deslocamento químico do carbono imínico para campos mais baixos no cátion N-acilimínio 41 quando comparado com o cátion imínio 42, evidenciando uma desblindagem maior neste carbono, o que é compatível com seu caráter catiônico mais forte para íons N-acilimínios 41. (Esquema XVII).



Esquema XVII

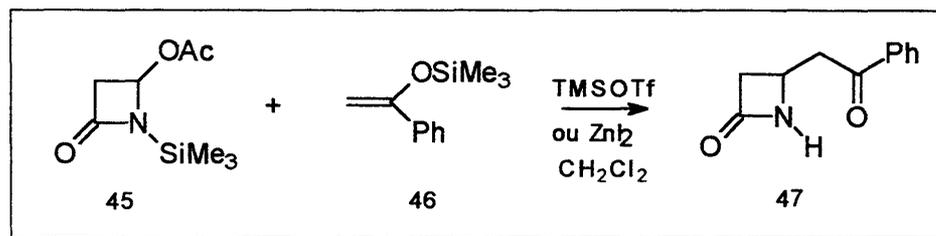
Em geral, os íons N-acilimínio são gerados “in situ”, e vários métodos para a sua preparação tem sido descritos na literatura<sup>36,37,38</sup>.

Dentre estes, destaca-se o método de clivagem heterolítica da ligação carbono-heteroátomo  $\alpha$ -nitrogênio em amidas ou carbamatos com estrutura geral do tipo de 43, promovida pela ação de um ácido de Lewis<sup>37,39,40</sup> levando a formação, “in situ”, do cátion N-acilimínio 44. (Esquema XVIII).



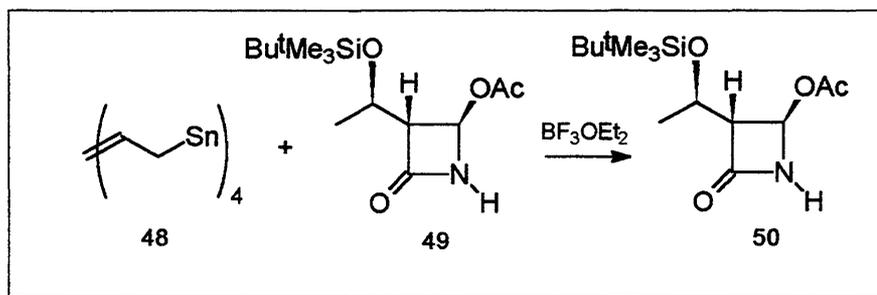
Esquema XVIII

A utilização de ZnI<sub>2</sub> ou de agentes sililantes como TMSOTf são efetivos na geração de cátions N-acilimínios. Esta metodologia foi empregada por Malburg<sup>41</sup> e Ginzel<sup>42</sup> em reações de N-silil-4-acetoxilactamas 45 com siliil enoléteres 46 produzindo o produto de condensação 47 (Esquema XIX).



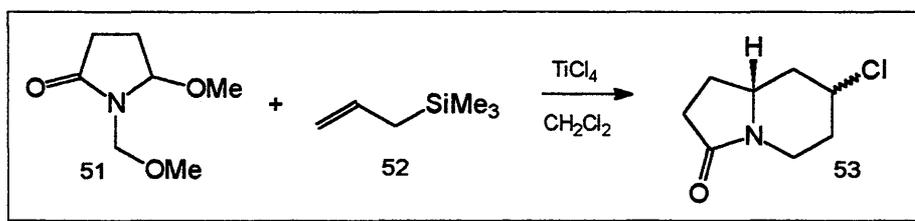
Esquema XIX

Shono<sup>43</sup> demonstrou que alilestananas 48 podem ser adicionadas à cátions N-aciliminio derivados de 4-acetoxilactamas quirais 49, utilizando quantidades catalíticas de  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$  levando a formação do produto 50. (Esquema XX).



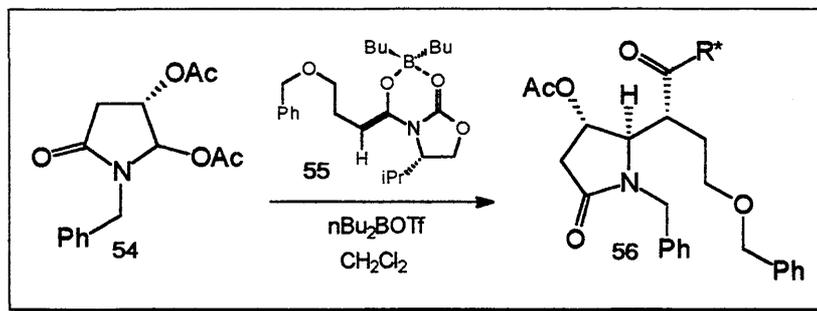
Esquema XX

A utilização de outros ácidos de Lewis como  $\text{TiCl}_4$  por Kano e colaboradores<sup>44</sup> possibilitou que 5-alcóxi lactamas 51 sofram adição de aliilsilanos 52 formando após ciclização o produto 53. (Esquema XXI).



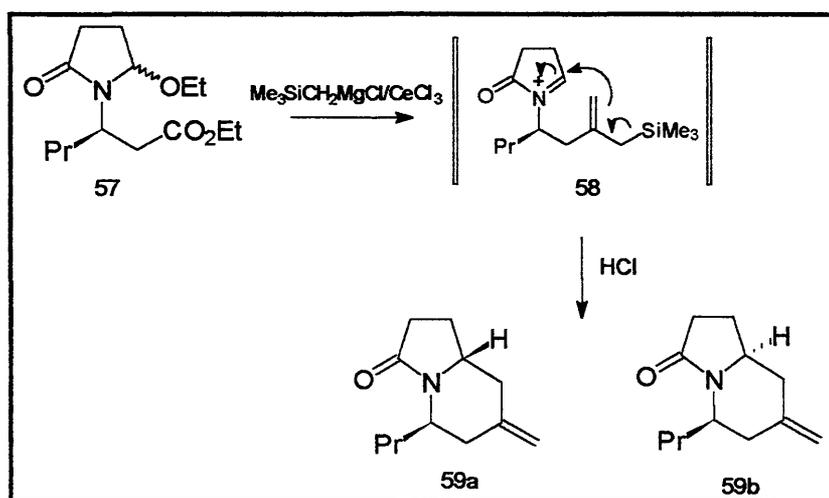
Esquema XXI

A combinação de acetoxilactamas 54 e  $\text{Bu}_2\text{BOTf}$  (di-n-butilborotriflato) possibilitou a formação "in situ" do cátion N-acilimínio, que seguido da reação com o boroenolato quiral 55 levou à obtenção do produto de condensação 56 como um único produto enantiomericamente puro. Este foi o primeiro exemplo reportado na literatura de dupla estereodiferenciação em adição de enolatos de boro quirais à íons N-acilimínio quirais<sup>45</sup> (Esquema XXII).



Esquema XXII

Recentemente foi demonstrado que etoxicarbamatos 57, após tratados com  $\text{CeCl}_3$  como ácido de Lewis e trimetilsililnetilmagnésio<sup>46</sup> ( $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{MgCl}$ ), geram um intermediário N-acilimínico 58 que após hidrólise com HCl produzem uma mistura de indolizidinonas 59a e 59b (Esquema XXIII).

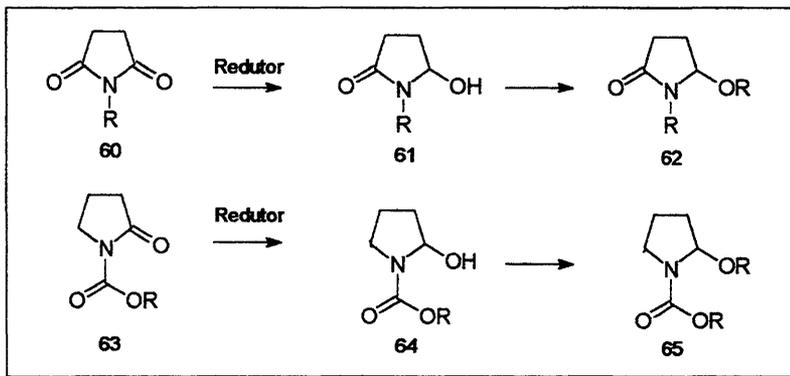


Esquema XXIII

#### 1.3.4. A preparação de precursores dos cátions N-acilimínio Cíclicos

Vários métodos podem ser utilizados para a preparação dos precursores cíclicos dos íons N-acilimínios.

Um dos principais métodos é a redução parcial de imidas cíclicas do tipo de 60 na presença de  $\text{NaBH}_4$ <sup>47</sup> que permite isolar as respectivas hidroxilactamas 61 (Esquema XXIV).

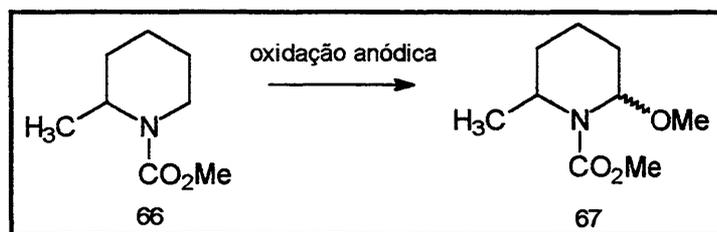


Esquema XXIV

Como alternativa lactamas 63 N-protegidas na forma de carbamatos podem ser reduzidas na presença de redutores como  $\text{NaBH}_4$  e  $\text{DIBAL-H}$ <sup>47-49</sup> formando os respectivos hidroxicarbamatos 64.

Os hidróxi derivados 61 e 64 podem ser transformados nos respectivos alcóxi- ou acilóxi derivados do tipo 62 e 65, respectivamente, que são de fato os precursores dos cátions N-aciliminios cíclicos

Alternativamente, um outro método pode ser empregado para a formação de alcoxicarbamatos. Este método tem sido largamente utilizado e baseia-se na oxidação anódica de N-carbamatos 66 de forma a fornecer os respectivos  $\alpha$ -metóxicarbamatos 67<sup>50,51</sup> (Esquema XXV).



Esquema XXV

#### 1.4. Utilização de Compostos de Índio em Síntese Orgânica

A muito tempo, o desenvolvimento de reagentes de boro e alumínio em síntese orgânica tem sido uma das maiores realizações da química sintética<sup>52</sup>.

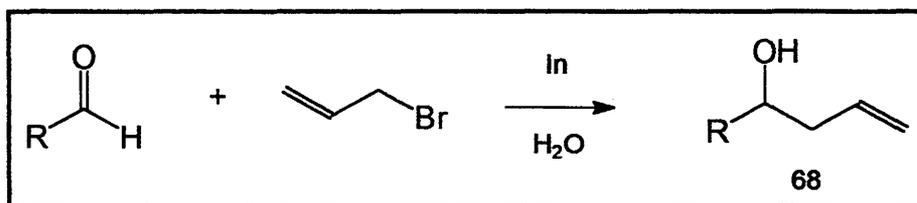
Rieke<sup>53</sup>, desenvolveu estudos visando a utilização de vários metais, dentre eles o índio, na efetivação de reações químicas sendo o seu emprego referido em diversas sínteses.

Recentemente, Chan<sup>54</sup> publicou um extenso artigo de revisão sobre as potencialidades do uso de reagentes de Índio em síntese orgânica onde foi dado ênfase no desenvolvimento de reações em meio aquoso.

Em 1980, Arai<sup>55</sup> contribuiu para uma extensa exploração do uso de reagentes de índio com solventes orgânicos anidros.

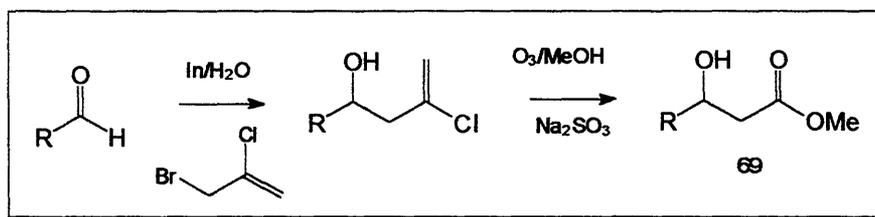
O uso de índio pode ser exemplificado em reações tal como a de Barbier-Grinhard<sup>56</sup> na adição de brometo de alila à aldeídos em meio aquoso levando a obtenção de álcoois homoalílicos 68 (Esquema XXIV).

Reações análogas a descrita anteriormente utilizando mistura de metais como alumínio e zinco na presença de  $\text{InCl}_3$  (triclóreto de Índio) também foram reportadas<sup>57</sup>.



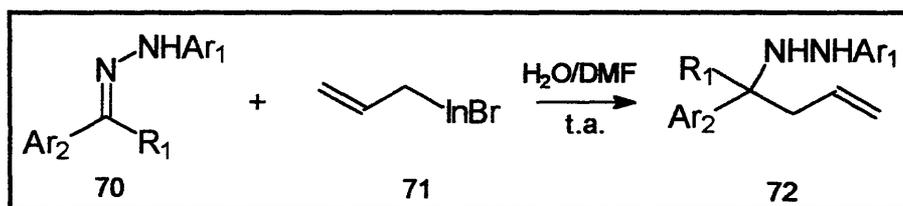
Esquema XXVI

O emprego de Índio metálico em reações de funcionalização de ácidos carboxílicos<sup>58,59</sup> bem como a síntese de  $\beta$ -hidroxiésteres 69 e  $\beta$ -hidroxiácidos de interesse biológico também foram investigadas<sup>60</sup> (Esquema XXVII).



Esquema XXVII

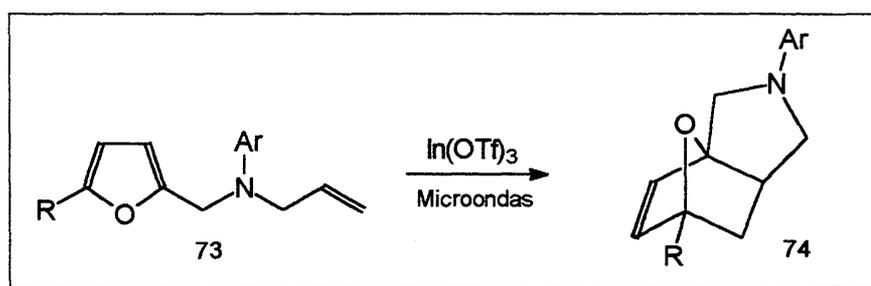
Sampath descreveu a adição de alil índio 71 à arilhidrazonas 70 derivadas de aldeídos e cetonas<sup>61</sup>. A reação ocorre à temperatura ambiente utilizando como solvente uma mistura H<sub>2</sub>O/DMF, levando à formação do produto 72 em bons rendimentos (Esquema XXVIII).



Esquema XXVIII

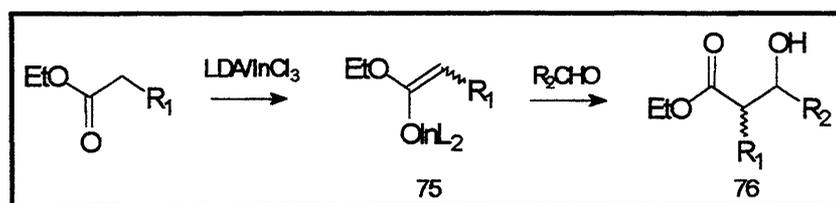
Compostos organoíndio como In(OTf)<sub>3</sub> (triflato de índio) tem-se mostrado bastante eficiente na catalise de reações do tipo Diels-Alder.

Prajapati<sup>62</sup> descreveu a reação de Diels-Alder intramolecular da 2-furfuril-anilina 73 fornecendo o triciclo 74 na presença de quantidades catalíticas de In(OTf)<sub>3</sub> e com a utilização de microondas (Esquema XXIX).



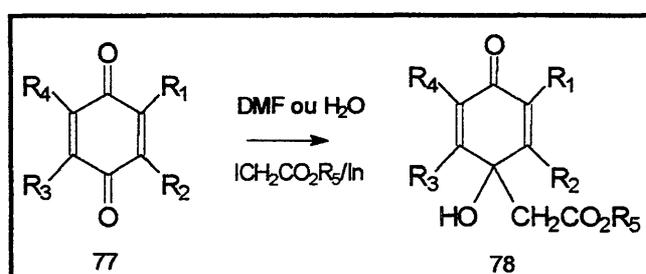
Esquema XXIX

Enolatos de índio 75, preparados a partir dos enolatos de lítio<sup>63</sup>, foram empregados em reações de condensação aldólica com benzaldeído levando à obtenção dos respectivos  $\beta$ -hidroxi-éster 76 (Esquema XXX).



Esquema XXX

Reações do tipo Reformatsky<sup>64</sup>, utilizando  $\alpha$ -iodo-ésteres na presença de índio metálico e acetato de índio em DMF ou meio aquoso permitem a condensação com benzoquinonas do tipo 77 obtendo-se quinonas funcionalizadas como o aduto 78 (Esquema XXXI).



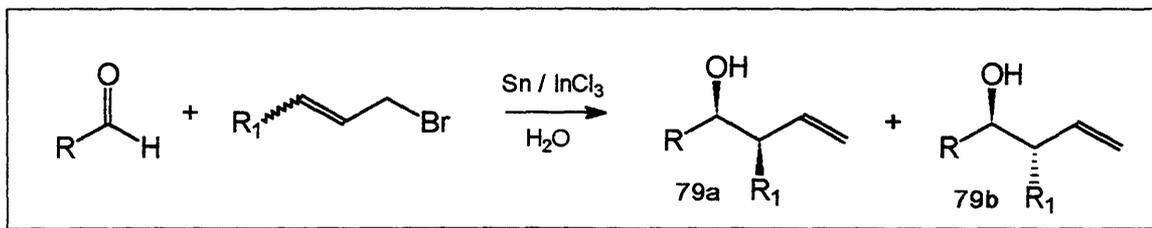
Esquema XXXI

### 1.5. Utilização de compostos de tricloreto de índio em síntese orgânica

Durante o desenvolvimento deste trabalho foi publicado um interessante artigo de revisão sobre a aplicação de  $InCl_3$  com características de ácido de Lewis<sup>65</sup>.

Loh<sup>66</sup> descreveu uma metodologia para a adição de brometos de alila à aldeídos (tipo Barbier) em meio aquoso utilizando uma mistura de estanho metálico e tricloreto de índio catalítico, resultando os álcoois homoalílicos 79a

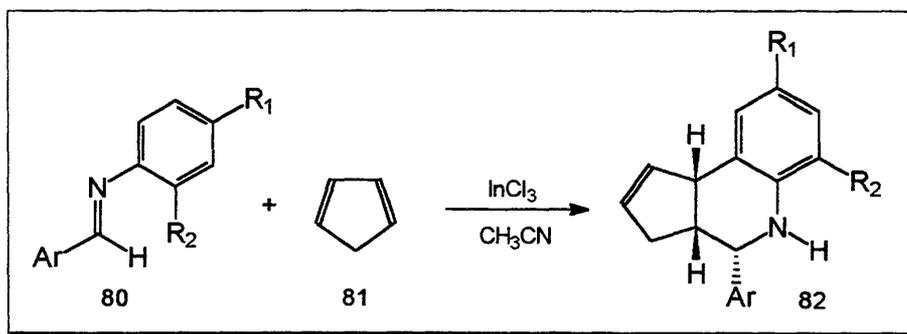
e 79b em bons rendimentos e razoável diastereosseletividade (Esquema XXXII).



Esquema XXXII

Reações do tipo imino-Diels-Alder são ferramentas importantes na síntese de compostos heterocíclicos nitrogenados. Ácidos de Lewis, tal como  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$  são comumente empregados na ativação desta reação, entretanto, a promoção desta depende de quantidades estequiométricas para que haja uma forte coordenação do ácido de Lewis com o átomo de nitrogênio.

A utilização de tricloreto de índio em apenas 20 mol % em <sup>67,68</sup> em acetonitrila resultou na ativação da reação de imino-Diels-Alder utilizando aldiminas aromáticas 80 e ciclopentadieno 81 obtendo-se adutos 82. (Esquema XXXIII).

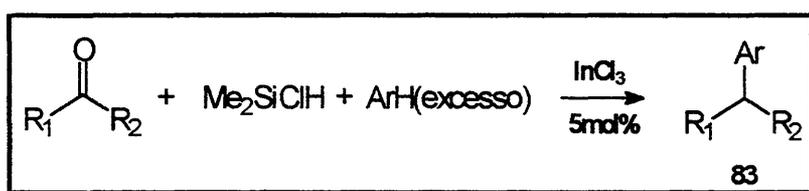


Esquema XXXIII

Foram descritos ainda reações de Diels-Alder de iminas com enaminas em acetonitrila à temperatura ambiente com quantidades catalíticas de tricloreto de índio<sup>69</sup>.

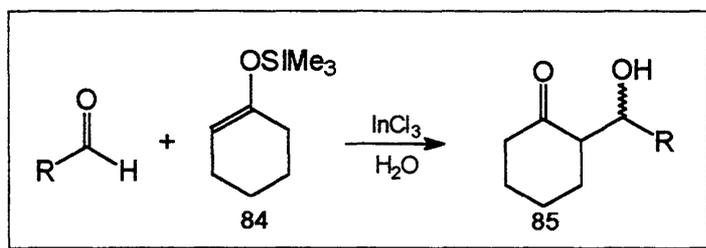
Também foram relatadas reações do tipo Friedel-Crafts utilizando um sistema cetona/cloreto de dimetilsilano<sup>70</sup> na presença de quantidades

catalíticas de  $\text{InCl}_3$ , obtendo-se os respectivos adutos em bons rendimentos. (Esquema XXXIV).



Esquema XXXIV

Como exemplo do desenvolvimento de metodologias de formação de ligações carbono-carbono, Loh<sup>71</sup> desenvolveu estudos da reação de Mukaiyama com a utilização de tricloreto de índio como catalisador em meio aquoso. A reação consiste na condensação de um aldeído com o silil enoléter 84 utilizando quantidades catalíticas de tricloreto de índio, o que permitiu isolar o respectivo produto de condensação, o aldol 85 (Esquema XXXV).



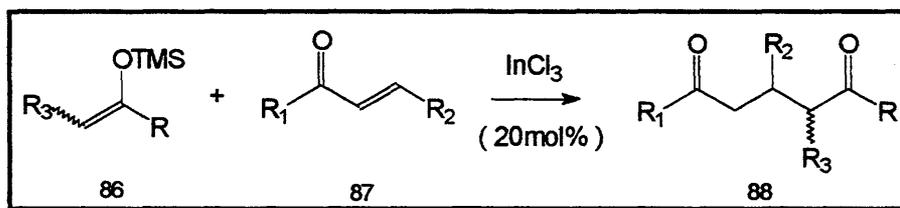
Esquema XXXV

### 1.5.1 Utilização de tricloreto de índio em reações do tipo Michael

A reação de Michael é extremamente importante principalmente como ferramenta chave para a formação de ligações carbono-carbono. Os métodos

radicionais desta reação utilizam condições em meio básico<sup>72</sup>, entretanto, versões utilizando ácidos de Lewis como catalisador vem sendo bastante utilizadas<sup>73-83</sup>. Neste casos, algumas limitações foram observadas, podendo levar a produtos indesejáveis<sup>84</sup>.

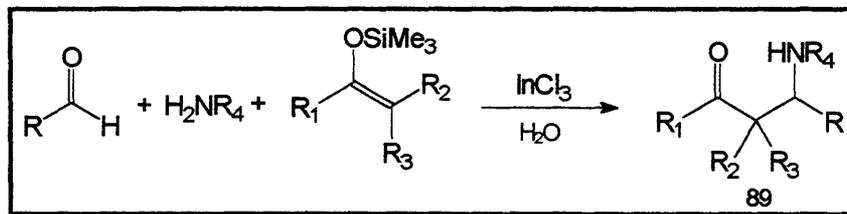
O uso de  $\text{InCl}_3$  em quantidades catalíticas<sup>85</sup> tornou-se uma alternativa eficiente para a adição conjugada de silil enoléteres 86 à ésteres ou cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas 87 produzindo os respectivos produtos de condensação 88. (Esquema XXXVI).



Esquema XXXVI

### 1.5.2. Utilização de Tricloreto de Índio em Reações do tipo Mannich

O primeiro exemplo da utilização de  $\text{InCl}_3$  em reações de Mannich foi reportado por Loh<sup>86</sup> em 1998. O método consiste na mistura de três reagentes (aldeído, amina e silil enoléter) em um mesmo recipiente, utilizando água como solvente na presença de 20 mol % em de  $\text{InCl}_3$  o que permitiu a formação formação do produto 89 (Esquema XXXVII).



Esquema XXXVII

Durante a execução do presente trabalho Loh<sup>87</sup> publicou um trabalho completo sobre a utilização de  $\text{InCl}_3$  em reações de Mannich multicomponente, enfatizando o desenvolvimento deste método em meio aquoso. O autor relata também a utilização de solventes orgânicos como  $\text{CH}_3\text{CN}$  (acetonitrila) e THF (tetra-hidrofurano), entretanto, não menciona o uso de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (diclorometano) como solvente da reação.

Cabe ressaltar, que não é citado na literatura nenhuma utilização de  $\text{InCl}_3$  na formação de cátions *N*-acilimínios e o seu respectivo trapeamento com nucleófilos de carbono e que se constitui em um dos objetivos deste trabalho e que serão tratados a seguir.

# OBJETIVOS

## 2. Objetivos

Considerando as várias potencialidades dos reagentes organoíndio e também dos seus derivados halogenados em síntese orgânica, objetivou-se investigar neste trabalho a utilização do  $\text{InCl}_3$  (triclureto de Índio) como um reagente que demonstra características de um ácido de Lewis brando e como tal, ser capaz de induzir vários tipos de reações orgânicas que sejam susceptíveis à catálise por ácidos de Lewis.

Como foi mostrado na Introdução desse Trabalho, as reações de Mannich em sua versão bimolecular necessitam da ação de um ácido de Lewis para a sua efetivação, já tendo sido demonstradas a efetividade de vários ácidos de Lewis como  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$ ,  $n\text{-Bu}_2\text{BOTf}$ ,  $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{SnCl}_4$ ,  $\text{ZnI}_2$  dentre outros, assim como a utilização de agentes sililantes potentes como o  $\text{TMSOTf}$ .

Como primeiro objetivo, pretende-se utilizar  $\text{InCl}_3$  como um eficiente ácido de Lewis para gerar "In situ" espécies catiônicas de nitrogênio como cátions imínio a partir das aldiminas aromáticas correspondentes. Estes cátions imínio, poderiam ser capturados por espécies nucleofílicas de carbono brandas como silil enoléteres, silil cetenoacetals e aliilsilanos, contribuindo para uma nova versão da reação de Mannich bimolecular.

Um segundo objetivo, refere-se à investigação da capacidade do  $\text{InCl}_3$  em gerar, também "in situ", os cátions *N*-aciliminios cíclicos a partir de alcóxi- ou aciloxilactamas. Esses cátions também poderiam ser capturados por nucleófilos sililados de carbono, permitindo assim a preparação de intermediários elaborados que podem ser manipulados posteriormente com o fim de serem utilizados na síntese de produtos naturais nitrogenados com atividade biológica.

Torna-se também de suma importância a investigação dos fatores que controlam a quimio- regio- e estereosseletividade destas reações.

Este fato tem assumido posição central dentro do contexto mundial da pesquisa de novos métodos sintéticos devido à necessidade do desenvolvimento de processos limpos (enantiosseletivos ou

diastereosseletivos) o que se relaciona diretamente com os aspectos econômicos, permitindo a síntese de produtos naturais opticamente ativos e de interesse biológico.

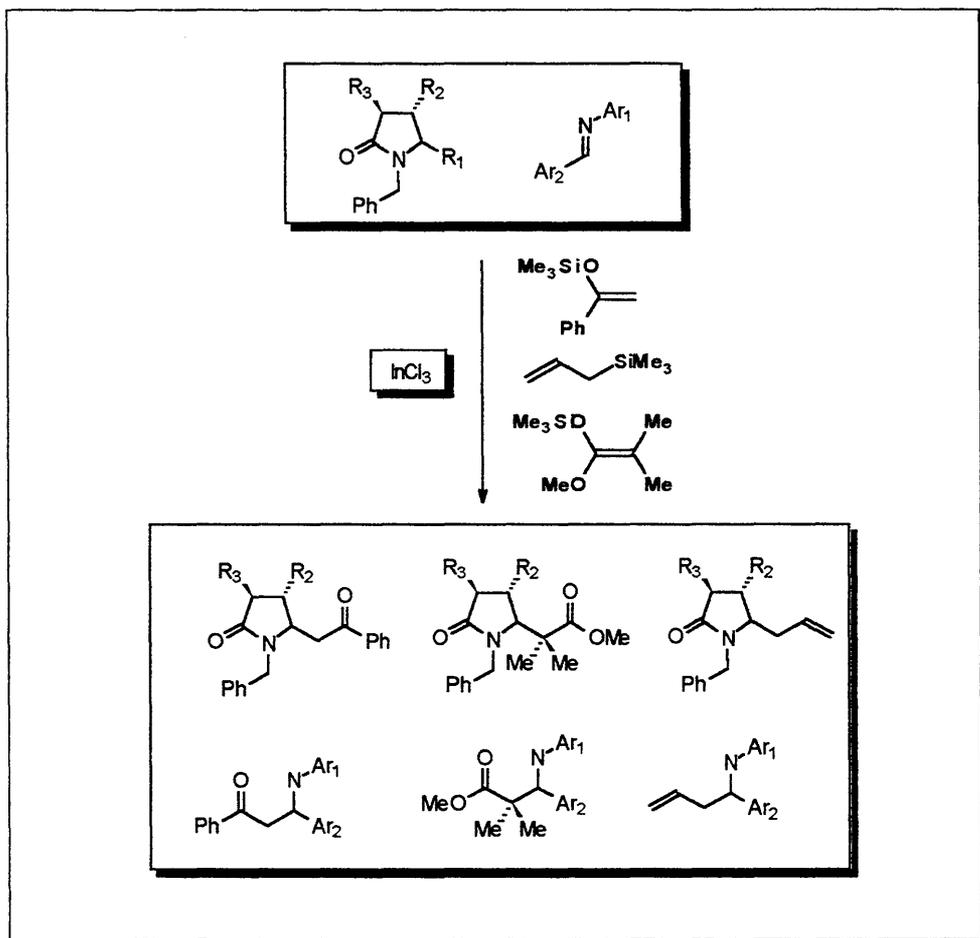


Figura 1

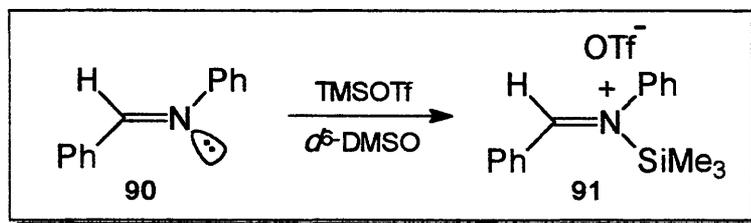
# RESULTADOS E DISCUSSÕES

### 3. Resultados e Discussões

#### 3.1. Reações entre Nucleófilos Sililados de Carbono e Cátions Íminio

É bem estabelecido na literatura que para se efetuar a reação de Mannich bimolecular entre silil enoléteres e aldiminas aromáticas é necessário a utilização de um agente capaz de complexar com o par de elétrons não ligantes do nitrogênio da imina. Este fato promove a formação de um cátion imínico que é suficientemente eletrofílico para sofrer o ataque de um silil enol éter.

Complexos entre aldiminas aromática e trifluoreto de boro eterato foram anteriormente isolados e caracterizados por RMN-<sup>1</sup>H e Infravermelho<sup>88</sup>. Analogamente, evidências da existência de cátions Imínio sililados 91 foram obtidas pelo isolamento de um sólido formado pela adição de quantidades de quantidades equimolares de TMSOTf sobre a benzilidenoanilina 90, que mostrou-se bastante instável ao ar atmosférico<sup>30</sup> (Esquema XXXVIII)



Esquema XXXVIII

A análise do espectro de infravermelho deste sólido mostrou uma banda de absorção em 1680 cm<sup>-1</sup>, que foi atribuída ao estiramento da ligação C=N, deslocada de cerca de 45 cm<sup>-1</sup> para frequência mais alta, com relação a da imina livre (1635 cm<sup>-1</sup>). O espectro de RMN-<sup>1</sup>H em *d*<sup>6</sup>-DMSO, mostrou um singlete em  $\delta$  9,00 ppm, atribuído ao hidrogênio imínico que apareceu deslocado cerca de  $\delta$  0,70 ppm para campo mais baixo com relação ao mesmo sinal na imina livre (8,30 ppm).

Desta maneira partiu-se para a investigação da ação do  $\text{InCl}_3$  como ácido de Lewis e sua capacidade de formação de complexos análogos aos anteriores. Uma experiência semelhante à relatada anteriormente foi feita misturando-se em um tubo de ressonância quantidades equimolares da benzilideno anilina e  $\text{InCl}_3$  em clorofórmio deuterado e em seguida procedeu-se à aquisição do espectro de RMN- $^1\text{H}$ , sem, contudo, observar-se variação no deslocamento químico do hidrogênio imínico.

Mesmo não tendo sido possível demonstrar evidências espectroscópicas da formação de cátions imínio através da complexação do  $\text{InCl}_3$  com aldiminas aromáticas, decidiu-se investigar as reações dos nucleófilos de carbono (silil enoléteres, silil cetenacetais e alilsilanos) com aldiminas aromáticas na presença de  $\text{InCl}_3$ , a fim de obter-se os respectivos produtos de condensação.

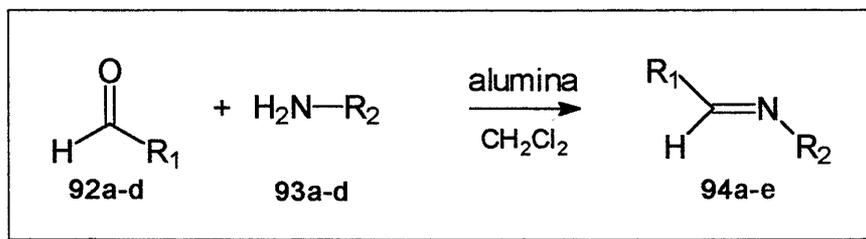
### 3.2. Preparação das Aldiminas Aromáticas 94a-d

Primeiramente tornou-se necessário sintetizar aldiminas aromáticas com diferentes substituintes através da reação de condensação de aminas primárias e aldeídos.

Diversas metodologias de síntese são descritas na literatura e dentre elas, o método usual é a utilização de catalise ácida, refluxo e aparelhagem de Dean-Stark para remoção de água azeotrópicamente<sup>89</sup>.

Como alternativa bastante viável destaca-se uma metodologia mais branda, utilizando-se alumina neutra como suporte sólido desidratante em meio neutro. Esta metodologia permitiu que fossem sintetizados produtos com rendimentos superiores e com alto grau de pureza, mesmo na forma bruta<sup>90</sup>.

Desta maneira, foram preparadas as iminas 94a-e a partir das aminas 93a-d e os aldeídos 92a-d (Esquema XXXIX).



Esquema XXXIX

Os resultados são mostrados na Tabela 1, onde são mostrados também alguns dados espectroscópicos característicos dos compostos 94a-g.

Tabela 1

Imina	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Rend.[%]	p.f. [°C]	IV.ν <sub>C=N</sub> [Cm <sup>-1</sup> ]	RMN- <sup>1</sup> H (δ ppm)HC=N
94a	Ph	Ph	98	52–53	1635	8,43 (s)
94b	p-Br(C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	Ph	88	73–74	1637	8,38 (s)
94c	Ph	p-Br(C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	90	62–63	1639	8,42 (s)
94d	Ph	CH <sub>2</sub> Ph	99	Óleo	1630	8,38 (s)
94e	OC <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	Ph	85	42-43	1607	8,37 (s)
94f	OC <sub>10</sub> H <sub>21</sub>	Ph	85	62-63	1607	8,37 (s)
94g	Ph	CH(CH <sub>3</sub> )Ph <sup>a</sup>	99	Óleo	1632	8,27 (s)

a - derivado da (S)-metilbenzilamina

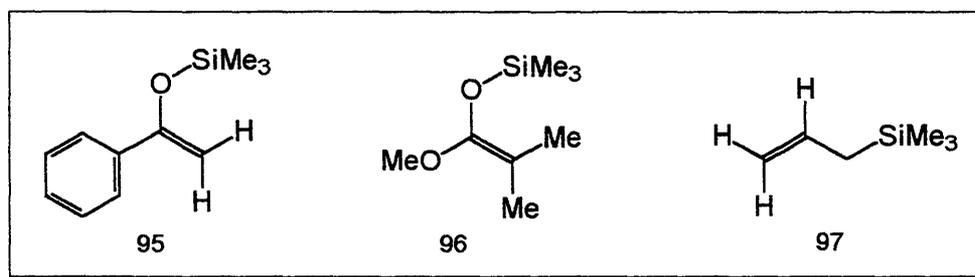
Como observação da análise espectrométrica dos produtos obtidos, podemos destacar o deslocamento químico do sinal referente ao hidrogênio imínico, que mostrou-se como um singlete variando entre δ 8,27-8,43 ppm.

As bandas de absorção referentes ao estiramento da ligação C=N no espectro de infravermelho apareceram na região entre ν 1630–1639 cm<sup>-1</sup>, região característica de estiramento C=N para as estruturas descritas.

### 3.3. Os Nucleófilos de Carbono Sililados

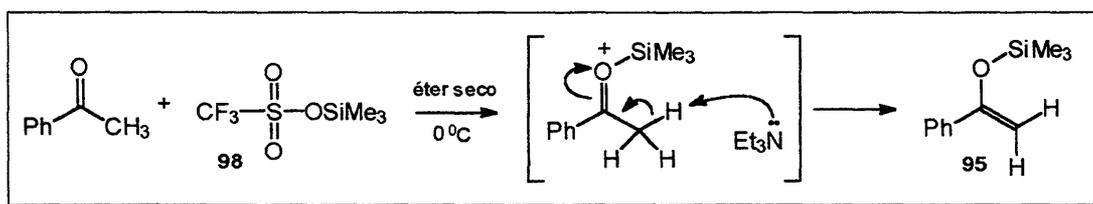
Visando a utilização de nucleófilos de carbono sililados para serem usadas nas reações com aldiminas, escolheu-se o silil enoléter 95 (derivado

da acetofenona), o silil cetenoacetal 96 (derivado do 2-metilpropionato de metila) e o aliltrimetilsilano 97 (Esquema XL).



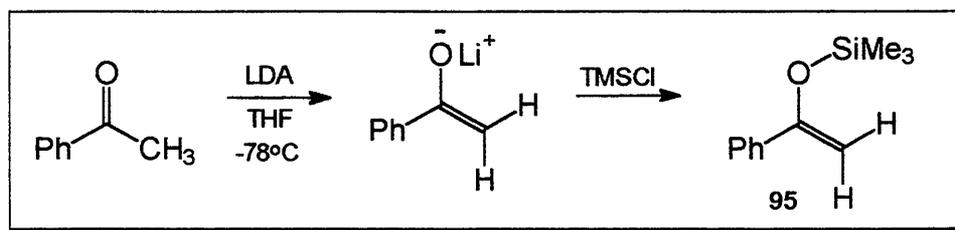
Esquema XL

Para a preparação do silil enoléter 95, dois métodos principais foram utilizados. O primeiro método, consiste na reação da acetofenona com TMSOTf 98 (triflato de trimetilsilila ou trifluormetanossulfonato de trimetilsilila) na presença de trietilamina, onde é postulado o ataque do par de elétrons do oxigênio da carbonila ao átomo de silício, gerando como intermediário um cátion oxônio sililado. Após a abstração do próton  $\alpha$ -carbonila pela base, o silil enoléter é formado no meio reacional<sup>93</sup> (Esquema XLI).



Esquema XLI

O segundo método consiste no tratamento da acetofenona com LDA em THF seco à  $-78^{\circ}\text{C}$  para a formação do respectivo enolato de lítio com posterior tratamento com cloreto de trimetilsilila o que permite proceder uma reação de *O*-sililação levando à obtenção do produto desejado 95 (esquema XLII)<sup>94</sup>.



Esquema XLII

Os nucleófilos silil cetenoacetal 96 e aliltrimetilsilano 97 são disponíveis comercialmente e em nosso laboratório.

O Silil cetenoacetal 96 foi usado sem nenhuma purificação previa enquanto o aliltrimetilsilano 97 foi destilado imediatamente antes de ser utilizado.

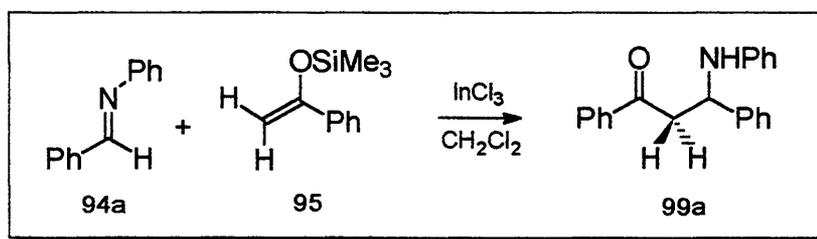
### 3.4. Preparação de compostos $\beta$ -aminocarbonílicos

#### 3.4.1. O uso do silil enoléter 95: síntese das $\beta$ -aminocetonas 99a-c.

A literatura descreve a versão multicomponente da reação de Mannich em meio aquoso em que os reagentes são misturados em um único recipiente o que leva à formação dos respectivos produtos  $\beta$ -aminocarbonílicos<sup>87</sup>.

Entretanto, o emprego desta metodologia pode trazer desvantagens no que se refere à utilização de meio aquoso devido a instabilidade ou pouca solubilidade de certos substratos. Outro aspecto limitante em uma reação do tipo multi-componente é dificuldade do controle da geometria e das faces dos reagentes que inviabiliza a possibilidade de se controlar efetivamente a estereoquímica relativa e/ou absoluta dos produtos.

Com a finalidade de promover a reação de Mannich em uma versão bimolecular ou seja, a partir da ativação de uma imina para a reação com um nucleófilo, ambos pré-formados, efetuou-se alguns estudos que serão reportados a seguir (Esquema XLIII).



Esquema XLIII

O primeiro estudo foi então realizado utilizando a imina 94a na reação de condensação com o silil enoléter 95 esperando-se a obtenção do produto 99a.

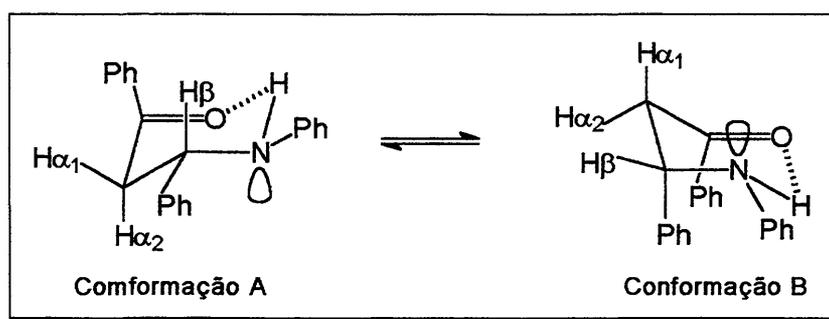
Esta reação foi efetuada à temperatura de  $0^\circ\text{C}$  e depois de 10 horas de reação não foi possível detectar por TLC (cromatografia em camada delgada) a formação de nenhum produto novo na reação, isolando-se, após tratamento com  $\text{NaHCO}_3$ , o silil enoléter 95 parcialmente hidrolizado e a imina de partida 94a. Por outro lado, a utilização de  $\text{InCl}_3$  na quantidade de 10% em mol em relação a imina de partida permitiu a observação, por TLC, de um novo produto após 30 minutos de reação a  $0^\circ\text{C}$ . A reação foi deixada por mais 1,5 horas a  $0^\circ\text{C}$  e em seguida foi parada pela adição quantitativa de  $\text{NaHCO}_3$ . Após isolamento e purificação por coluna cromatográfica de sílica-gel isolou-se um sólido amarelo que foi caracterizado por  $\text{RMN-}^1\text{H}$ ,  $\text{RMN-}^{13}\text{C}$  e IV, indicando a formação do produto 99a em 80% de rendimento.

Analisando o espectro de  $\text{RMN-}^1\text{H}$  do composto isolado, pode-se observar dois duplos-dupletos com integração para dois hidrogênios, um centrado em  $\delta$  3,42 ppm com  $^2\text{J}=18,0\text{Hz}$  e  $^3\text{J}=7,4\text{Hz}$  e o outro em  $\delta$  3,54 ppm com  $^2\text{J}=18\text{Hz}$  e  $^3\text{J}=5,4\text{Hz}$ , respectivamente, e foram atribuídos aos dois hidrogênios  $\alpha$ -carbonila de 99a.

Foi observado também um sinal como duplo-duplete com integração para um hidrogênio centrado em  $\delta$  5,01 ppm com  $^2\text{J}=18\text{Hz}$  e  $^3\text{J}=5,4\text{Hz}$ , respectivamente, que foi atribuído como o hidrogênio ligado ao carbono  $\beta$

carbonila. Foram observados também, sinais na região compreendida entre  $\delta$  6,55-7,95 ppm que foram atribuídos aos hidrogênios referentes ao três núcleos aromáticos na molécula 99a.

Os hidrogênios  $\alpha$ -carbonila são hidrogênios diastereotópicos devido a ausência de um plano e de um eixo de simetria no carbono  $\beta$ -carbonila podendo justificar assim o padrão de acoplamento observado. Entretanto, a  $\beta$ -aminocetona 99a pode formar pontes de hidrogênio intramolecular e duas conformações A e B em ponte tipo cadeira podem ser sugeridas (Esquema XLIV).



Esquema XLIV

Comparando cada uma das conformações em ponte tipo cadeira, pode-se observar que os hidrogênios  $\alpha$ -carbonila estão em ambientes químicos diferentes, o que pode ser responsável pela sua não-equivalência química.

Por outro lado, observa-se que na Conformação A o grupo fenila no carbono  $\beta$ , mais volumoso, encontra-se em uma posição pseudo-equatorial e portanto, pode-se sugerir que esta conformação seja a majoritária pois é a mais estável do que a Conformação B onde este mesmo grupo ocupa uma posição pseudo-axial.

Nesta Conformação A, o hidrogênio  $H\alpha_1$  apresenta uma relação pseudo-cis-equatorial-axial (constante de acoplamento menor) com  $H\beta$  enquanto o hidrogênio  $H\alpha_2$  encontra-se em uma relação pseudo-trans-diaxial (constante de acoplamento maior) com  $H\beta$ , justificando a não-equivalência

magnética onde encontram-se valores de  $^3J$  diferentes (5,4Hz e 7,4Hz, respectivamente).

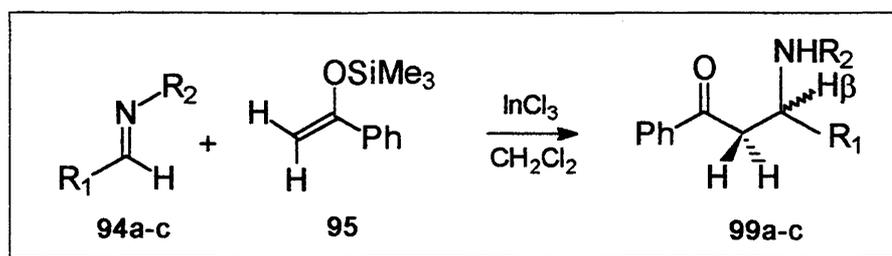
Assim, pode-se sugerir que o duplo-duplete centrado em  $\delta$  3,42 ppm com  $^3J=7,4\text{Hz}$ , refere-se ao hidrogênio  $H_{\alpha 2}$  e o duplo-duplete centrado em  $\delta$  3,54 ppm com  $^3J=5,4\text{Hz}$ , refere-se ao hidrogênio  $H_{\alpha 1}$ .

O espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  mostrou um sinal em  $\delta$  46,32 ppm que foi atribuído ao carbono  $\alpha$ -carbonila, um sinal em  $\delta$  54,85 ppm que é compatível com o carbono  $\beta$ -carbonila e  $\alpha$ -nitrogênio e um sinal característico de C=O de cetona em  $\delta$  198,23 ppm, além dos sinais referentes aos carbonos dos anéis aromáticos.

O espectro de infravermelho mostrou bandas de absorção em  $\nu$  1671  $\text{cm}^{-1}$ , e  $\nu$  3385  $\text{cm}^{-1}$ , referentes ao estiramento C=O da carbonila e N-H, respectivamente.

A análise de todos os dados espectroscópicos é compatível com a estrutura sugerida para a  $\beta$ -aminocetona 99a e dessa forma, foi possível sugerir que o emprego de  $\text{InCl}_3$  catalítico nesta reação foi efetivo para a promoção da reação de Mannich na sua versão bimolecular.

Em seguida, estendeu-se o mesmo procedimento para as reações entre o silil enoléter 95 com as iminas 94b e 94c, (Esquema XLV) onde isolou-se as  $\beta$ -aminocetonas 99b e 99c, respectivamente, como mostrado na Tabela 2 abaixo.



Esquema XLV

Tabela 2

Produto	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Rend%	<sup>1</sup> H-RMN (δ [ppm])	I.V. (n [cm <sup>-1</sup> ])
99a	Ph	Ph	80	5,01(dd,1H, Hβ)	1671 C=O - 3385 N-H
99b	p-Br(C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	Ph	85	4,89(dd,1H, Hβ)	1669 C=O - 3392 N-H
99c	Ph	p-Br(C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	80	4,94(dd,1H, Hβ)	1666 C=O - 3371 N-H

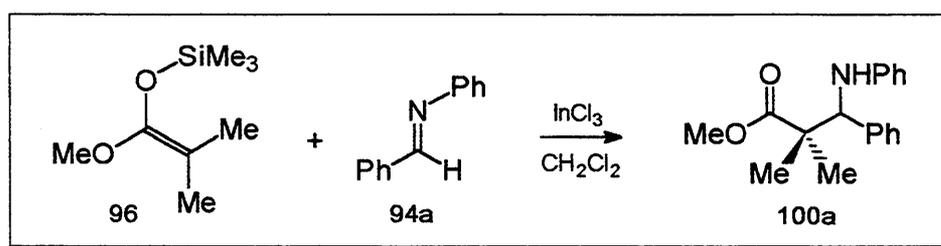
É interessante destacar que as reações com as iminas que contém grupos alifáticos diretamente ligadas ao nitrogênio como as iminas 94d e 94g não foram reativas frente ao silil enoléter 95, mesmo com a utilização de quantidades equivalentes de InCl<sub>3</sub>.

Resultados semelhantes foram observados anteriormente por Pilli e Russowsky<sup>30</sup>, quando da utilização de TMSOTf como agente ativante de iminas, entretanto, não existe uma explicação plausível para estes resultados até o presente momento.

### 3.4.2. O uso do silil cetenoacetal 96: Síntese dos β-Aminoésteres 100a-g

Tendo em vista os resultados obtidos utilizando o silil enoléter 95, utilizou-se o mesmo procedimento para testar reações de aldiminas aromáticas com o silil cetenoacetal 96, disponível em nosso laboratório.

O silil cetenoacetal 96 foi então adicionado à aldimina 94a dissolvida em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> à 0°C, utilizando uma quantidade catalítica de InCl<sub>3</sub> (10 mol % em relação à imina) a fim de se obter o composto 100a (Esquema XLVI).



Esquema XLVI

Após aproximadamente 2 horas de reação foi observado por TLC o consumo dos reagentes de partida e o aparecimento de um novo produto. A reação foi terminada pela adição de solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$  e o produto bruto foi purificado através de coluna cromatográfica de gel de sílica para fornecer 100a em 85% de rendimento.

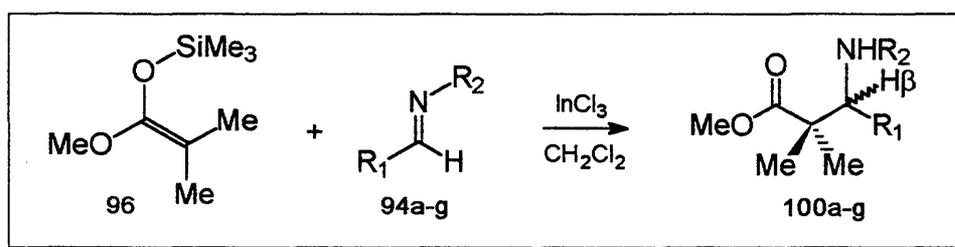
O espectro de RMN- $^1\text{H}$  do produto isolado mostrou um singlete em  $\delta$  1,19 ppm com integração para 3 hidrogênios que foi atribuído a um grupo metila diretamente ligado ao carbono  $\alpha$ -carbonila. Um outro singlete com integração para 3 hidrogênio centrado em  $\delta$  1,27 ppm foi atribuído ao segundo grupo metila diretamente ligado ao carbono  $\alpha$ -carbonila, evidenciando mais uma vez que estes dois grupos metila são diastereotópicos e portanto quimicamente não equivalentes, reforçando ainda a possibilidade da existência de pontes de hidrogênio intramoleculares, fixando uma conformação predominante.

Foi observado ainda um singlete em  $\delta$  3,84 ppm com integração para 3 hidrogênios, atribuído ao grupo metila diretamente ligado ao oxigênio do grupo éster e um outro singlete em  $\delta$  4,48 ppm com integração para 1 hidrogênio, atribuído ao hidrogênio ligado ao carbono  $\beta$ -carbonílico além dos sinais referentes aos hidrogênio dos anéis aromáticos.

O espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  mostrou dois sinais distintos para cada um dos carbonos metílicos ligados ao carbono  $\alpha$ -carbonila em  $\delta$  20,75 ppm e  $\delta$  24,56 ppm, respectivamente. Os sinais em  $\delta$  47,02 ppm (de pequena intensidade),  $\delta$  52,07 ppm e  $\delta$  64,38 ppm foram atribuídos como o carbono  $\text{C}_0$  na posição  $\alpha$ -carbonila, C-H na posição  $\beta$ -carbonila e carbono carbinólico, respectivamente. O carbono C=O do grupo carboxila apareceu em  $\delta$  176,98 ppm, região característica para este tipo de carbono, além dos carbonos aromáticos compreendidos na região entre  $\delta$  113,77 ppm e  $\delta$  146,93 ppm.

O espectro de infravermelho deste composto mostrou uma banda de absorção intensa em  $\nu$  1712  $\text{cm}^{-1}$  referente ao estiramento C=O e outra banda

em  $\nu$  3361  $\text{cm}^{-1}$ , referente ao estiramento N-H. A análise destes dados é compatível para a estrutura do  $\beta$ -aminoéster 100a, mostrado no esquema XLV. Em seguida, estendeu-se o mesmo procedimento para as reações entre o silil cetenoacetal 96 com as iminas 94b e 94g, (Esquema XLVII) onde isolou-se os  $\beta$ -aminoésteres 100b-g, respectivamente, como mostrado na Tabela 3.



Esquema LXVII

Tabela 3:

Produto	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Rend.(%)	<sup>1</sup> H-RMN ( $\delta$ [ppm])	I.V. ( $\nu$ [ $\text{cm}^{-1}$ ])
100a	Ph	Ph	85	4,48 (s,1H, H $\beta$ )	1712 C=O - 3361 N-H
100b	p-Br(C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	Ph	75	4,47 (s,1H, H $\beta$ )	1712 C=O - 3391 N-H
100c	Ph	p-Br(C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	75	4,40 (s,1H, H $\beta$ )	1720 C=O - 3387 N-H
100d	Ph	CH <sub>2</sub> Ph	70	3,93 (s,1H, H $\beta$ )	1726 C=O - 3333 N-H
100e	Ph	OC <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	60	4,48 (s,1H, H $\beta$ )	1717 C=O - 3400 N-H
100f	Ph	OC <sub>10</sub> H <sub>21</sub>	60	4,48 (s,1H, H $\beta$ )	1730 C=O - 3410 N-H
100g <sup>a</sup>	Ph	CH(CH <sub>3</sub> )Ph	70 <sup>c</sup>	4,18 (s,1H, H $\beta$ )	1731 C=O - 3026 N-H
100g <sup>b</sup>	Ph	CH(CH <sub>3</sub> )Ph	-	3,54 (s,1H, H $\beta$ )	1730 C=O - 3026 N-H

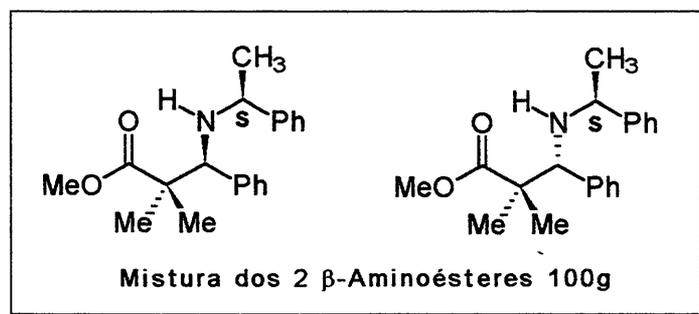
a - Isômero Majoritário

b - Isômero Minoritário

c - Rendimento total da mistura de isômeros

Cabe destacar que ao contrario das reações do silil enoléter 95 com iminas 94d e 94g (com substituintes alifáticos diretamente ligados ao átomo de nitrogênio), o emprego do silil cetenoacetal 96 nas reações com estas iminas levou à obtenção dos respectivos  $\beta$ -aminoésteres 100d e 100g, ambos em 70% de rendimento (vide Tabela 3 acima).

A utilização da imina quiral 94g, derivada da (*S*)-metilbenzilamina permitiu isolar uma mistura de dois diastereoisômeros (Esquema XLVIII) em uma proporção de 3:1 que foi determinada pela medida das intensidades relativas dos dois sinais observados na análise por CG (cromatografia gasosa) da mistura bruta (Figuras 2 e 3).



Esquema XLVIII

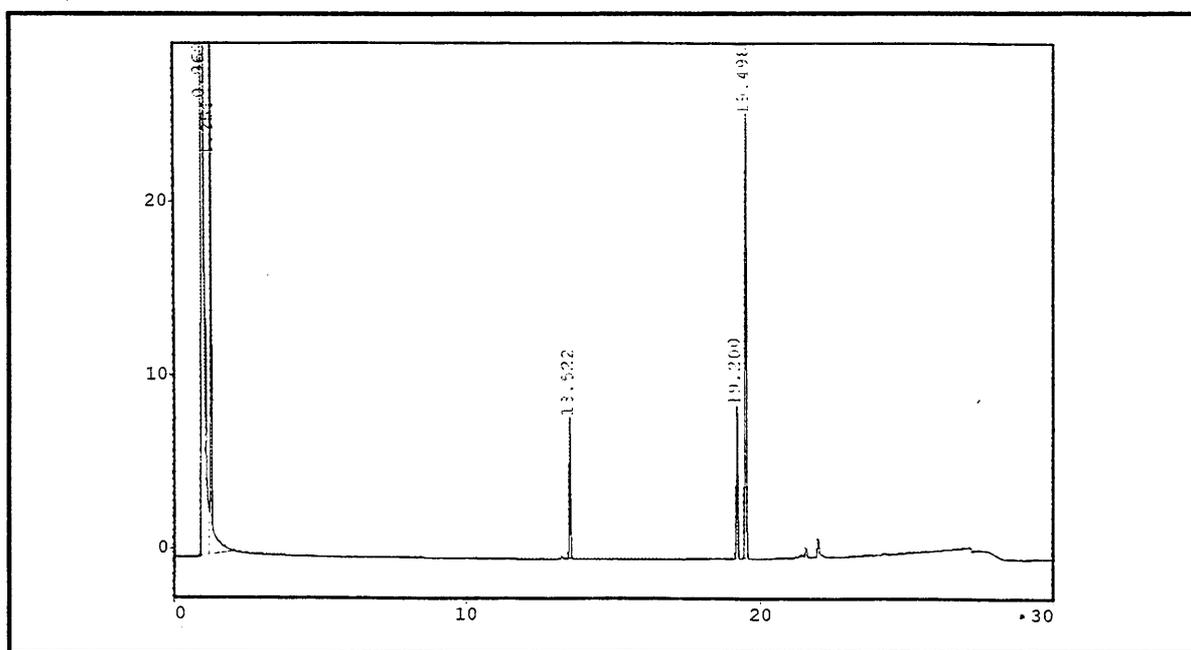


Figura 2 - Cromatograma da mistura bruta dos isômeros 100g

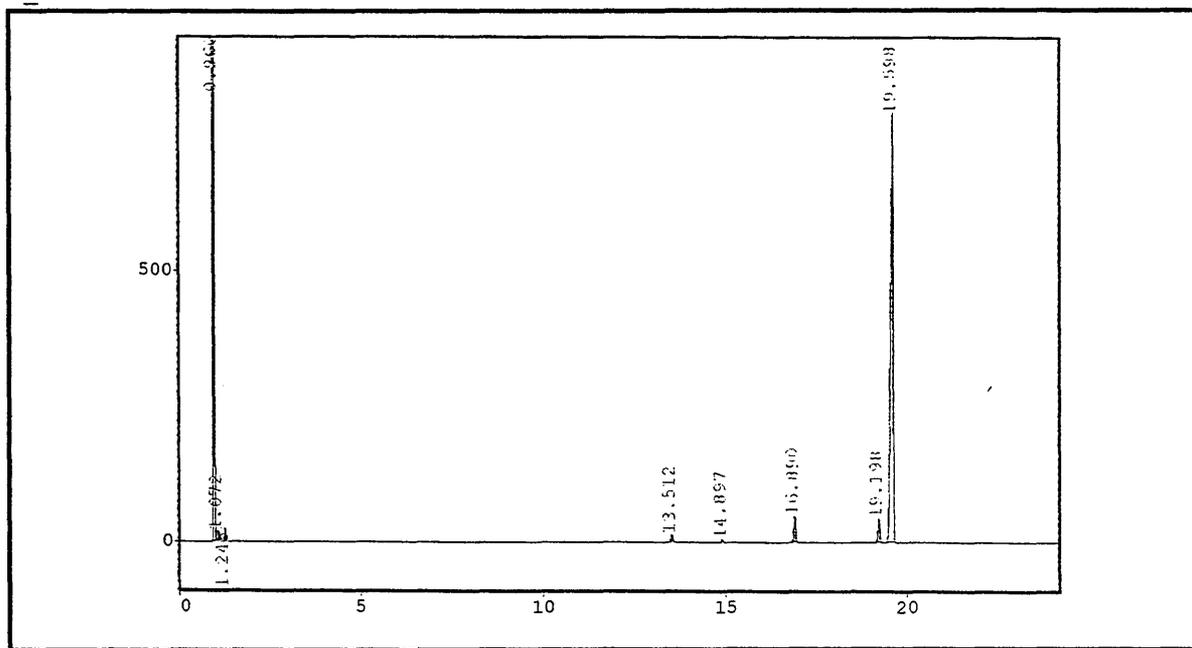


Figura 3- Cromatograma do isômero majoritário 100g

O isômero majoritário foi isolado na sua forma diastereomericamente pura através de cromatografia em coluna, entretanto a estereoquímica relativa dos produtos não foram determinadas, sendo necessário transformações subsequentes afim de se obter produtos já descritos na literatura e fazer as devidas comparações.

Neste momento, o intuito de utilizar uma imina quiral, deveu-se ao fato de explorar pela primeira vez a diastereosseletividade facial desta reação utilizando  $\text{InCl}_3$  como ativante nesta versão bimolecular da reação de Mannich, deixando para investigações futuras a determinação da estereoquímica relativa dos respectivos isômeros.

### 3.4.3. O uso de aliltrimetilsilano 97

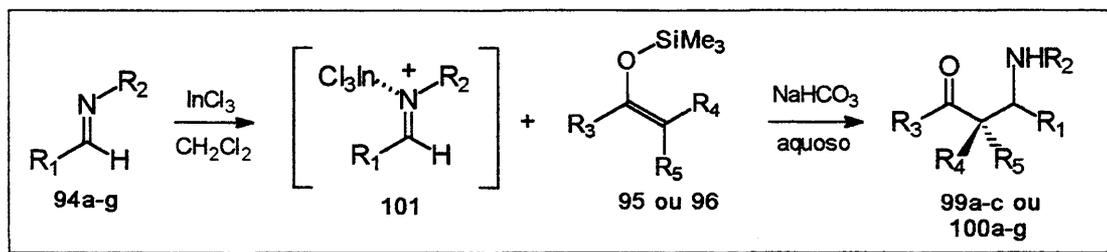
O emprego do aliltrimetilsilano 97 nas reações com as aldiminas aromáticas 94a-b na presença tanto de quantidades catalíticas como estequiométricas de  $\text{InCl}_3$  não levaram à formação das alilaminas desejadas e

mesmo após longos tempos de reação (24 horas) os produtos de partida foram recuperados intactos. Suspeita-se que devido a baixa nucleofilicidade do aliltrimetilsilano 97 seja responsável pela ausência de reação nestes casos e não foram feitas novas tentativas com outras iminas.

### 3.5. Uma Proposta de Mecanismo Bimolecular

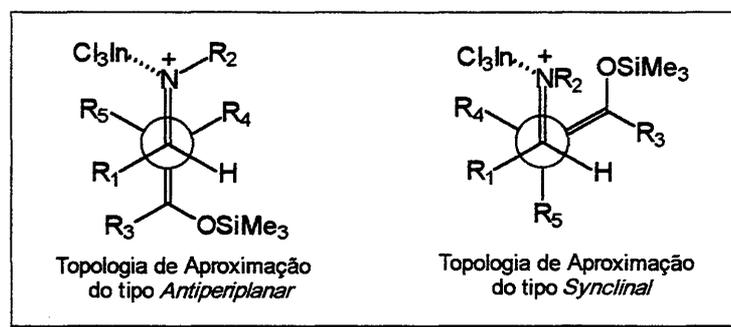
Uma vez que as reações de 95 e 96 com as aldiminas 94a-g também não ocorreram na ausência de  $\text{InCl}_3$ , sugere-se inicialmente a formação de um complexo imina- $\text{InCl}_3$  101 através de uma reação ácido-base de Lewis entre o par de elétrons não ligantes do nitrogênio e um orbital d vazio do metal.

Este complexo 101 (intermediário catiônico) confere uma característica eletrofílica do carbono imínico permitindo que a nucleofilicidade exibida por 95 ou 96 seja suficiente para reagir com este complexo levando à formação dos produtos desejados enquanto que o aliltrimetilsilano não demonstra nucleofilicidade suficiente para atacar este complexo (Esquema XLVIX).



Esquema XLVIX

Sugere-se ainda, que a topologia de aproximação dos dois reagentes se dá de uma maneira *antiperiplanar*, não podendo se descartar a possibilidade de uma aproximação do tipo *synclinal* (Esquema L).



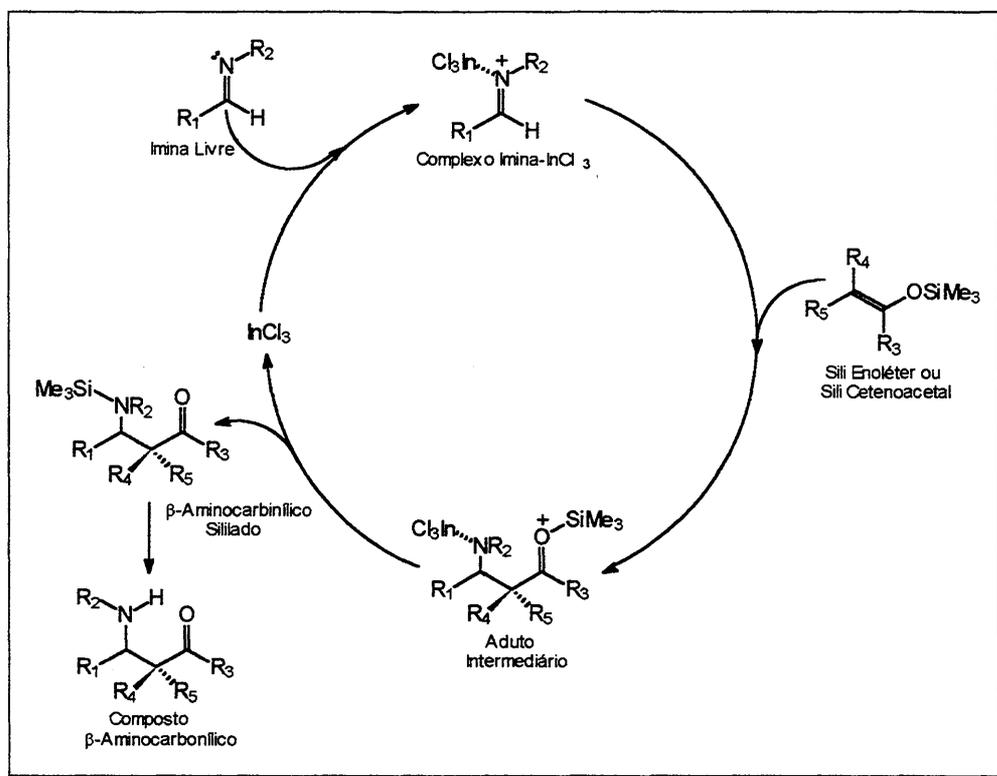
Esquema L

### 3.6. Uma Proposta de um Ciclo Catalítico

Como as reações do silil enoléter 95 e do silil cetenoacetal 96 se efetivaram com apenas 10%mol de  $\text{InCl}_3$  com relação à imina, sugere-se que o metal pode estar participando em um ciclo catalítico na ativação da aldimina para a condensação com os nucleófilos.

Modelos análogos já tinham sido sugeridos anteriormente por Russowsky<sup>93</sup> para as reações de Mannich bimoleculares catalisadas por TMSOTf. Mais recentemente, Kobayashi descreveu este mesmo ciclo catalítico para reações de Mannich Bimoleculares catalisadas por complexos quirais de Zircônio<sup>94</sup>, reforçando a sugestão inicialmente feita por Russowsky.

Postula-se a complexação da imina livre com o  $\text{InCl}_3$ , formando um complexo Imina- $\text{InCl}_3$  (cátion imínio). O cátion imínio é suficientemente eletrofílico para ser atacado pelo enolato de silício, formando um aduto intermediário na forma de um cátion oxônio sililado (Esquema LI).



Esquema LI

Uma migração do silício para o nitrogênio neutro e mais nucleofílico, restabelece o balanço de cargas e libera para o meio reacional o  $\text{InCl}_3$ , que pode novamente interagir com outra molécula de imina para formar novamente o complexo Imina- $\text{InCl}_3$ . O composto  $\beta$ -aminocarbonílico N-sililado formado permanece assim até a adição de  $\text{NaHCO}_3$  aquoso, quando ocorre a hidrólise da ligação N-Si para formar o composto  $\beta$ -aminocarbonílico secundário livre (vide Esquema LI acima).

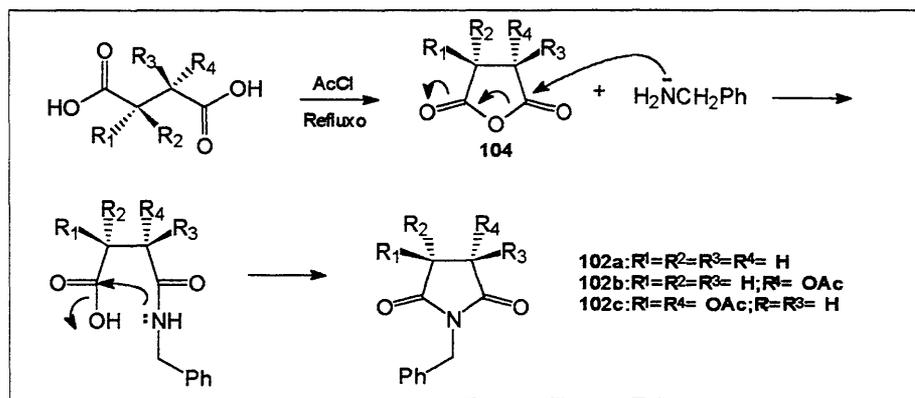
Tendo em vista os resultados bastante positivos obtidos na utilização de  $\text{InCl}_3$  na ativação de aldiminas aromáticas nas reações de silil enoléteres e silil cetenoacetais, partiu-se para a investigação da utilização de  $\text{InCl}_3$  como ácido de Lewis na geração "in situ" de cátions N-acilimínios cíclicos.

Cabe mencionar que até o momento não foram descritos na literatura resultados da utilização de  $\text{InCl}_3$  em reações deste tipo.

### 3.7. Preparação dos precursores dos cátions N-acilimínio

#### 3.7.1. Preparação das imidas cíclicas 102a-c

Para a preparação das imidas cíclicas 102a-c, utilizou-se a metodologia descrita por Chamberlin<sup>96</sup> que envolve primeiramente a formação do anidrido cíclico 104 à partir da reação de ciclização intramolecular do ácido dicarboxílico correspondente na presença de AcCl (cloreto de acetila). Em seguida, o anidrido cíclico sofre abertura do anel por ataque nucleofílico de uma amina primária desejada com posterior fechamento seguida da eliminação de água e formação da imida cíclica correspondente (Esquema LII).



Esquema LII

Os rendimentos obtidos e os dados espectroscópicos das bandas de absorção da ligação C=O no Infravermelho, bem como os pontos de fusão característicos dos compostos 102a-c são mostrados na Tabela 4.

Tabela 4

Composto	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Rend.(%)	IV.v <sub>C=O</sub> [cm <sup>-1</sup> ]	P.F. (°C)
102a	H	H	H	H	90	1693	100-102
102b	H	H	H	OAc	80	1713	58-59
102c	OAc	H	H	OAc	80	1739	119-121

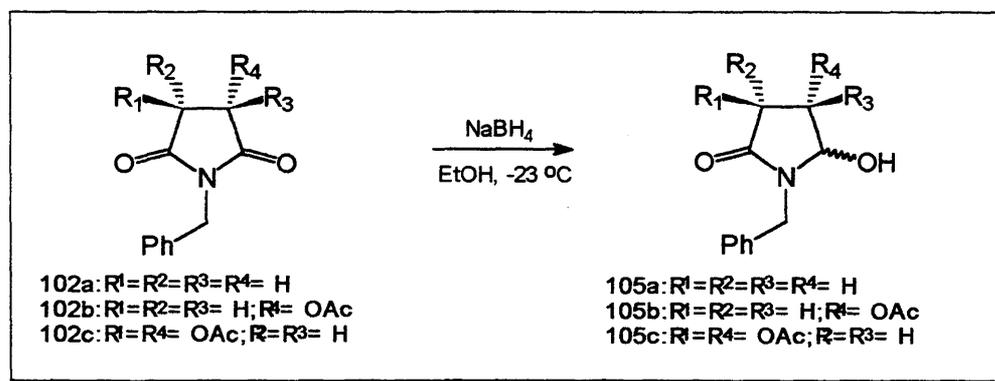
A imida 102a, também foi preparada em nosso laboratório em 75% de rendimento após purificação, através de uma metodologia em fase sólida na ausência de solventes e com auxílio de forno de microondas. Entretanto durante o desenvolvimento desta metodologia em 1999 foi publicado um artigo de pesquisadores espanhóis relatando o emprego de radiação de microondas na síntese de imidas cíclicas<sup>97</sup>, que desencorajou a continuidade destes estudos.

### 3.7.2. Preparação das 5-Acetoxilactamas Cíclicas 103a-c

Como foi mencionado anteriormente, a preparação dos precursores 5-acetoxilactamas 103a-c pode ser feita através da redução parcial das imidas 102a-c, respectivamente, utilizando-se  $\text{NaBH}_4$  como agente redutor<sup>47</sup>.

Nesta metodologia, deve-se ter o cuidado com o controle do tempo e temperatura da reação, afim de evitar a redução total da imida.

Desta maneira, foram preparadas as respectivas 5-hidroxilactamas 105a-c, em bons rendimentos (Esquema LIII).



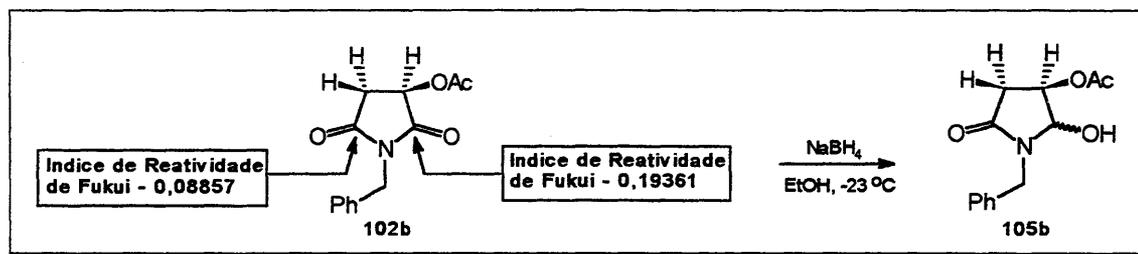
Esquema LIII

Os resultados são mostrados na Tabela 5, juntamente com dados de Infravermelho e pontos de fusão que caracterizou os compostos 105a-c.

Tabela 5

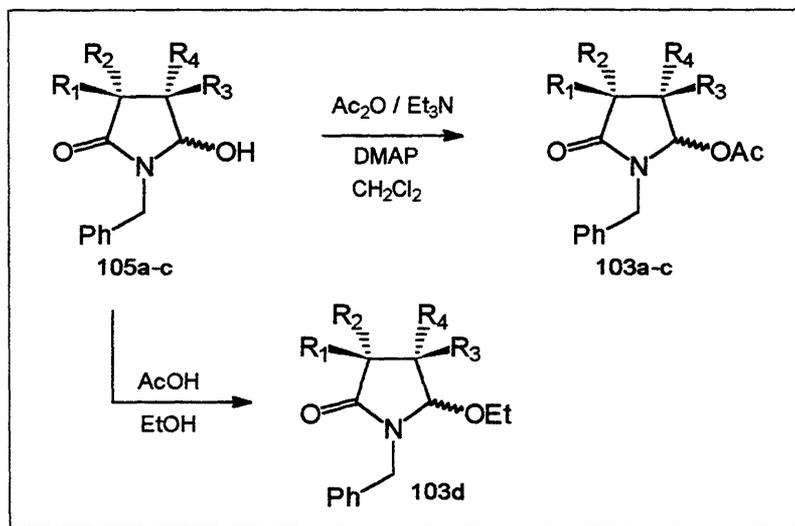
Composto	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Rend.(%)	IV.ν <sub>O-H</sub> [Cm <sup>-1</sup> ]	P.F. (°C)
105a	H	H	H	H	80	3176	101-103
105b	H	H	H	OAc	75	3150	122-124
105c	OAc	H	H	OAc	70	3259	90-93

É importante salientar que como a imida 102b não é simétrica, o controle das condições da reação é fundamental, uma vez que dois regioisômeros podem ser obtidos. Estudos teóricos (MOPAC - AM1) realizados por Pilli e Russowsky<sup>45,98</sup> demonstraram que os Índices de Reatividade de Fukui são diferentes para os dois carbonos C2 e C5 da imida 102b. O valor para o Índice de Reatividade de Fukui<sup>99</sup> para C2 é de 0,19361 e para C5 é de 0,08857, indicando qualitativamente que a carbonila C2 é a mais reativa (Esquema LIV).



Esquema LIV

De posse das 5-hidroxilactamas 105a-c, procedeu-se a reação de acetilação para se obter as 5-acetoxilactamas 103a-c, respectivamente. Esta proteção foi feita na presença de Ac<sub>2</sub>O (anidrido acético), Et<sub>3</sub>N e quantidades catalíticas de DMAP<sup>100</sup> (4-*N,N*-dimetilaminopiridina) possibilitando o isolamento dos compostos 103a-c em bons rendimentos (Esquema LV).



Esquema LV

A Tabela 6 abaixo, mostra os resultados obtidos e dados de deslocamento químico característico para o hidrogênio  $\alpha$ -nitrogênio nos espectros de RMN- $^1\text{H}$ .

Tabela 6

Composto	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Rend.(%)	$^1\text{H-RMN}$ ( $\delta_{\text{NCH}}$ [ppm])
103a	H	H	H	H	20	6,12
103b	H	H	H	OAc	70	6,20
103c	OAc	H	H	OAc	70	6,06
103d	H	H	H	H	70	4,75

Observando-se esses dados, nota-se que o rendimento obtido para o composto 103a foi de apenas 20%. Embora o rendimento bruto observado através de espectro de RMN de  $^1\text{H}$  tenha sido da ordem de 90%, observou-se a decomposição do mesmo durante o processo de purificação em coluna cromatográfica de gel de sílica.

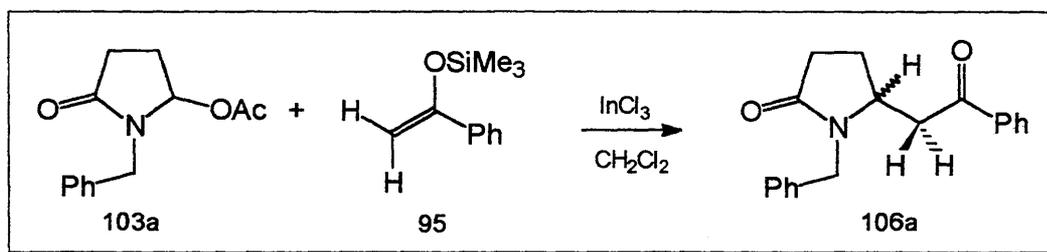
A literatura já havia relatado dificuldades neste processo de isolamento devido à instabilidade deste produto<sup>101</sup>, entretanto nenhum comentário foi feito sobre o tipo de decomposição observada.

Devido a dificuldade de se obter o produto 103a em quantidades apreciáveis, optou-se pela substituição do grupo OH de 103a por um grupo OEt, tornando 103d um composto mais estável. Este processo foi realizado na presença de AcOH (ácido acético) utilizando-se EtOH (etanol) como solvente, e permitiu obter o composto *N*-benzil-5-etoxibutirolactama 103d com rendimento de 70% após purificação em coluna cromatográfica de sílica-gel (Esquema LV).

### 3.8. Preparação dos Adutos $\beta$ -Aminocarbonílicos

#### 3.8.1. As Reações de 103a-d com o Silil Enoléter 95: Síntese de 106a-c

Para testar a habilidade do  $\text{InCl}_3$  na geração "in situ" de cátions *N*-acilimínios cíclicos a partir dos seus respectivos precursores, escolheu-se inicialmente a *N*-benzil-5-acetoxilactama 103a como composto modelo na reação com o silil enoléter 95, na presença de quantidades catalíticas de  $\text{InCl}_3$  (10 mol % em com relação à 103a) (Esquema LVI).



Esquema LVI

O precursor 103a foi colocado na presença  $\text{InCl}_3$  previamente seco em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (cloro de metileno) e a temperatura ambiente e em seguida o silil enoléter 95 foi adicionado gota a gota. Acompanhou-se o andamento da reação por TLC e ao final de 2 horas observou-se o consumo parcial dos reagentes de partida aparecimento de um produto novo. A reação foi

terminada pela adição de solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , o bruto da reação foi purificado em coluna cromatográfica de gel de sílica e isolou-se um sólido amarelado em 15% de rendimento.

A análise deste produto por RMN- $^1\text{H}$  mostrou um duplo-duplete em  $\delta$  2,84 ppm com  $^3\text{J} = 9,2$  Hz e  $^2\text{J} = 16,8$  Hz, respectivamente, que foi atribuído como sendo um dos hidrogênios  $\alpha$ -carbonila da cetona. O outro hidrogênio  $\alpha$ -carbonila apareceu em  $\delta$  3,25 ppm também como um duplo-duplete com  $^3\text{J} = 4,0$  Hz e  $^2\text{J} = 16,8$  Hz, respectivamente. Este padrão de acoplamento vicinal entre os dois hidrogênios  $\alpha$ -carbonila com  $^2\text{J} = 16,8$  Hz deve-se ao fato de que estes prótons são diastereotópicos não mostrando equivalência química.

Os hidrogênios do anel lactâmico apareceram na região entre  $\delta$  1,50 ppm e  $\delta$  2,60 ppm como um conjunto de multipletos cujo as integrações foram relativas de 4 hidrogênios.

O mesmo fenômeno de não equivalência química também foi observado para os hidrogênios benzílicos, que apareceram em  $\delta$  4,12 ppm e  $\delta$  4,78 ppm, respectivamente, com  $^2\text{J} = 15,0$  Hz.

O hidrogênio  $\alpha$ -nitrogênio apareceu em  $\delta$  4,07 ppm encoberto pelo sinal referente a um dos hidrogênios benzílicos. Observou-se também sinais na região  $\delta$  7,05 ppm e  $\delta$  7,75 ppm referentes aos hidrogênios aromáticos com integração relativa para 10 hidrogênios.

O espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  mostrou 5 sinais de carbonos alifáticos, 6 sinais para carbonos aromáticos, um sinal em  $\delta$  175,13 ppm que foi atribuído ao C=O da lactama e outro sinal em  $\delta$  197,23 ppm referente ao C=O da cetona aromática. Com estes dados foi possível atribuir a estrutura esperada para o aduto 106a (vide Esquema LVI).

Como o rendimento desta reação mostrou-se muito baixo, fez-se um estudo variando as quantidades de  $\text{InCl}_3$  afim de obter melhores rendimentos. Testou-se quantidades de 40%, 60%, 80% e 100% com relação ao número de

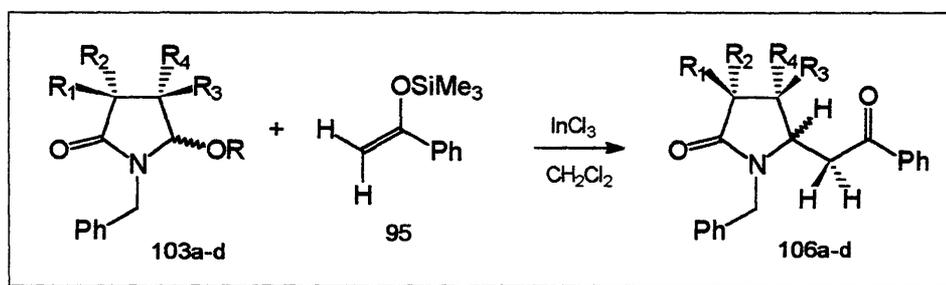
equivalentes do precursor 103a, nas mesmas condições de solvente e temperatura relatadas anteriormente. Os resultados são mostrados na Tabela 7 abaixo.

Tabela 7

Precursor (N° Eq.)	InCl <sub>3</sub> (N° Eq.)	95 (N° Eq.)	106a Rend. (%)
103a (1,0)	0,1	1,5	15
103a (1,0)	0,4	1,5	30
103a (1,0)	0,6	1,5	65
103a (1,0)	0,8	1,5	70
103a (1,0)	1,0	1,5	70

Como os melhores rendimentos para 103a foram conseguidos com quantidade de 0,8 equivalentes de InCl<sub>3</sub> por equivalente, passou-se a utilizar esta proporção nas reações subsequentes.

Uma vez determinadas as melhores condições onde adiciona-se o precursor sobre uma mistura do Silil enoléter e InCl<sub>3</sub>, efetuou-se as reações dos precursores 103b-d com o silil enoléter 95, isolando-se os respectivos adutos 106b-c, respectivamente, com rendimentos que variaram de 15% a 70% (Esquema LVII).



Esquema LVII

Os rendimentos obtidos, são mostrados na Tabela 8, com dados de  $\delta$  característicos para o hidrogênio  $\alpha$ -nitrogênio no espectro de RMN-<sup>1</sup>H.

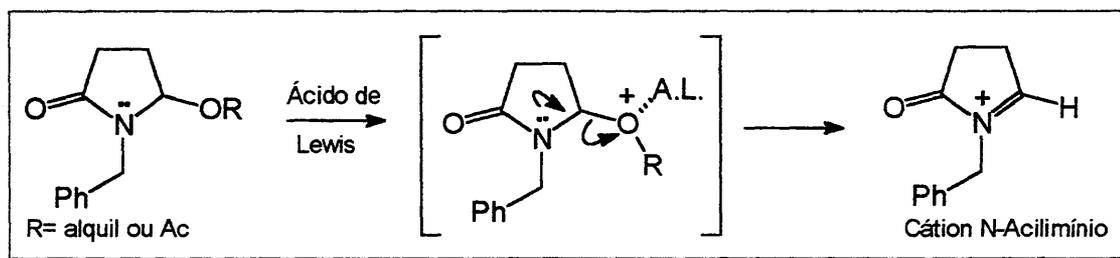
Tabela 8

Composto	103	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Rend.(%)	<sup>1</sup> H-RMN ( $\delta_{\text{NCH}}$ [ppm])
106a	a R=OAc	H	H	H	H	70	4,07
106b	b R=OAc	H	H	H	OAc	70	3,99 <sup>a</sup>
106c	c R=OAc	OAc	H	H	OAc	70	4,25 <sup>a</sup>
106a	d R=OEt	H	H	H	H	15	4,07

a - Valor de  $\delta$  (ppm) observado para o isômero majoritário

Observa-se na tabela acima que o rendimento de 106a, a partir de 103d foi de apenas 15%. A explicação pode estar relacionado com o mecanismo desta reação.

O mecanismo comumente aceito promovida por ácidos de Lewis, sugere inicialmente uma coordenação do ácido de Lewis com o grupo alcóxi ou acetóxi, promovendo a ruptura da ligação carbono-oxigênio, auxiliada pelo par de elétrons do nitrogênio (Esquema LVIII).



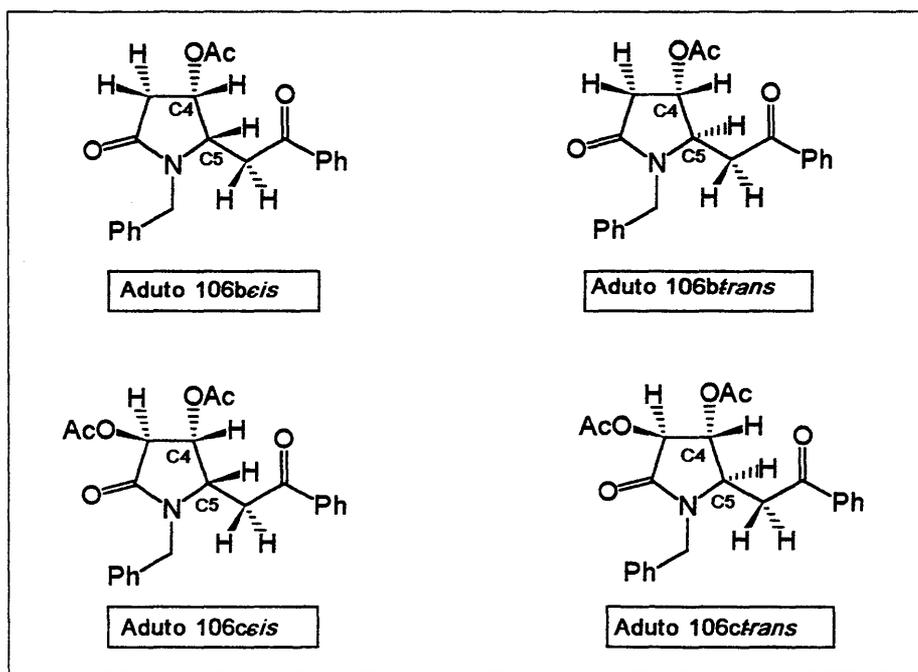
Esquema LVIII

Desta forma, é justo supor que devido às diferentes habilidades dos grupos acetóxi e etóxi como grupos abandonadores devem ser responsáveis pela diferença nos rendimentos obtidos. O grupo acetóxi é um grupo abandonador mais eficiente, pois estabiliza mais eficientemente uma carga negativa do que o grupo etóxi.

### 3.8.1.1 - Determinação das Proporções Diastereoisoméricas dos Adutos 106b (*cis* e *trans*) e 106c (*cis* e *trans*).

Como os precursores 103b e 103c possuem faces diastereotópicas, pode-se avaliar a diastereosseletividade facial exibida por estes substratos nas reações com 95. Os adutos 106b e 106c, foram obtidos como mistura de dois diastereoisômeros que foram chamados de *cis* e *trans*, relacionando a posição do grupo substituinte em C5 com o grupo acetóxi em C4 (Esquema LVIX).

As proporções dos adutos puderam ser estimadas através da medida das intensidades relativas dos dois sinais observados na análise por CG (cromatografia gasosa) da mistura bruta.



Esquema LVIX

Os cromatogramas da mistura bruta de 106b (*cis* e *trans*) e 106c (*cis* e *trans*) são mostrados nas Figuras 4 e 5, respectivamente.

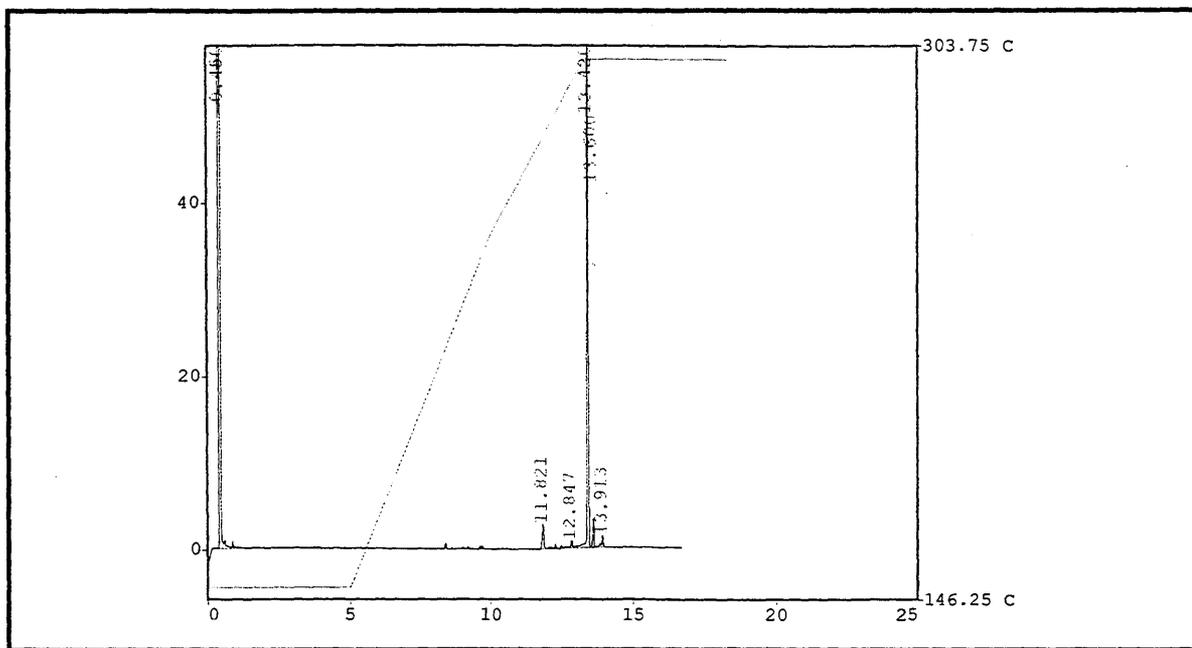


Figura 4 - Cromatograma da mistura bruta dos isômeros 106b-*cis* e *trans*

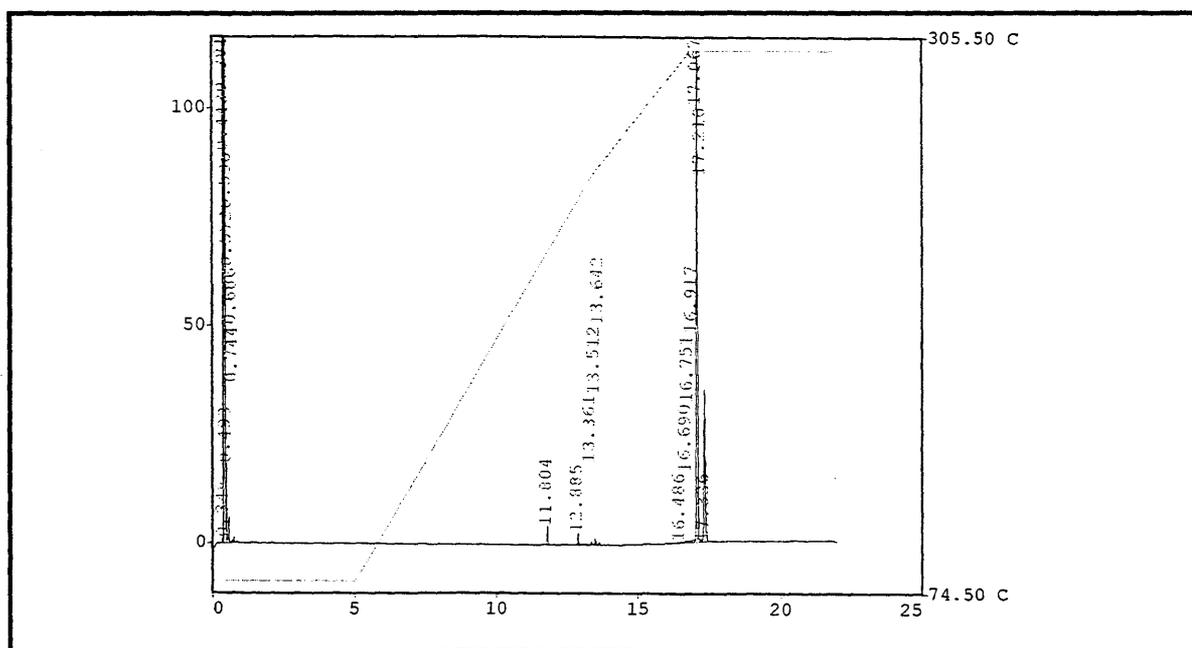


Figura 5 - Cromatograma da mistura bruta dos isômeros 106c-*cis* e *trans*

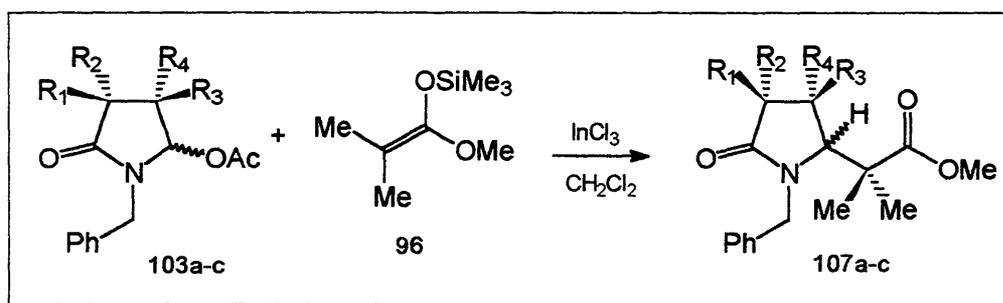
Pela análise dos cromatogramas acima, determinou-se que a proporção dos isômeros de 106b foi de 95:5, enquanto para 106c foi de 67:33, demonstrando que o substrato 103b exibe uma boa diastereosseletividade

facial e que poderá ser utilizado posteriormente na síntese estereosseletiva de produtos naturais. Com relação à determinação da estereoquímicas relativas dos compostos 106b (*cis* e *trans*) e 106c (*cis* e *trans*) será feita uma discussão detalhada mais adiante.

A partir destes resultados, deu-se prosseguimento ao estudo explorando agora as reações dos substratos 103a-c com o silil cetenoacetal 96.

### 3.8.2. As Reações de 103a-c com o Silil Cetenoacetal 96: Síntese de 107a-c

Os três substratos 103a-c foram submetidos às mesmas condições anteriores, frente ao nucleófilo 96 (Esquema LX). Os produtos de condensação 107a-c foram isolados e os rendimentos são mostrados na Tabela 9, juntamente com os dados característicos de  $\delta$  para o hidrogênios  $\alpha$ -nitrogênio nos espectros de RMN- $^1\text{H}$ .



Esquema LX

Tabela 9

Composto	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Rend.(%)	$^1\text{H-RMN}$ ( $\delta_{\text{NCH}}$ [ppm])
107a	H	H	H	H	70	4,03
107b	H	H	H	OAc	80	3,71 <sup>a</sup>
107c	OAc	H	H	OAc	85	4,08 <sup>a</sup>

a - Valor de  $\delta$  (ppm) observado para o isômero majoritário

### 3.8.2.1. Determinação das Proporções Diastereoisoméricas dos Adutos 107b (*cis* e *trans*) e 107c (*cis* e *trans*).

Conforme discutido no item 3.8.1.1. foi possível avaliar de forma idêntica a diastereosseletividade facial dos compostos formados nas reações dos precursores 103b e 103c com o silil cetenoacetal 96.

Observou-se que a reação levou a formação de dois diastereoisômeros através da análise da mistura bruta por cromatografia gasosa cujas proporções obtidas foram de 96:4 para o produto 107b e cujo cromatograma é mostrado na figura 6.

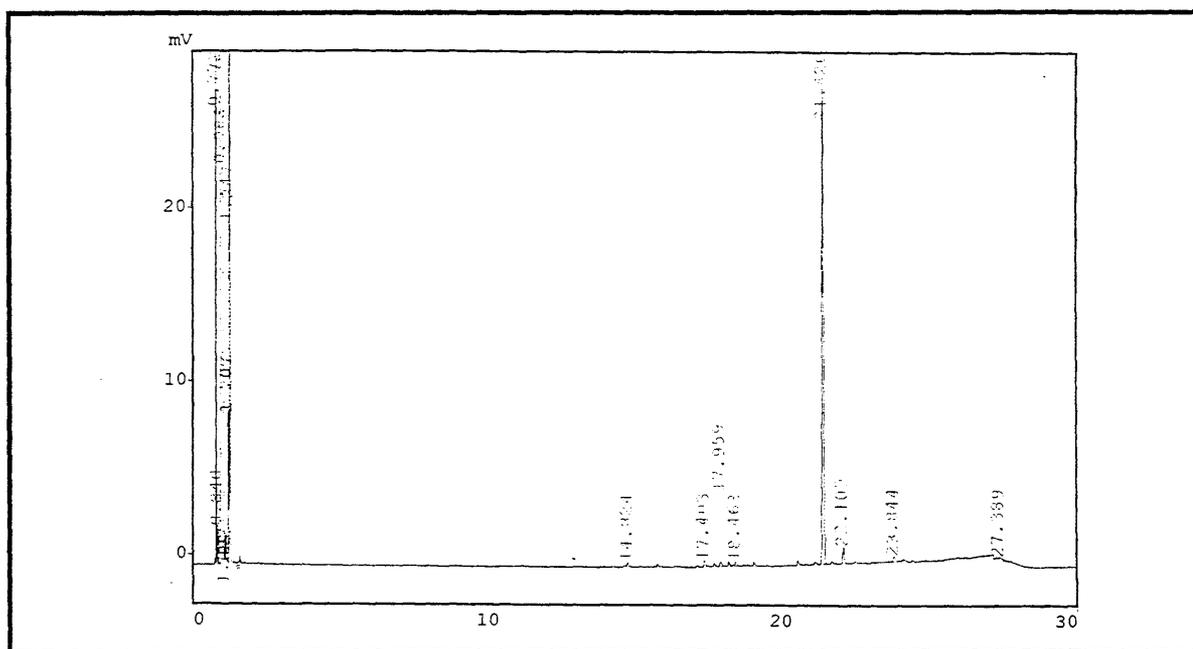


Figura 6 - Cromatograma da mistura bruta dos isômeros 107b-*cis* e *trans*

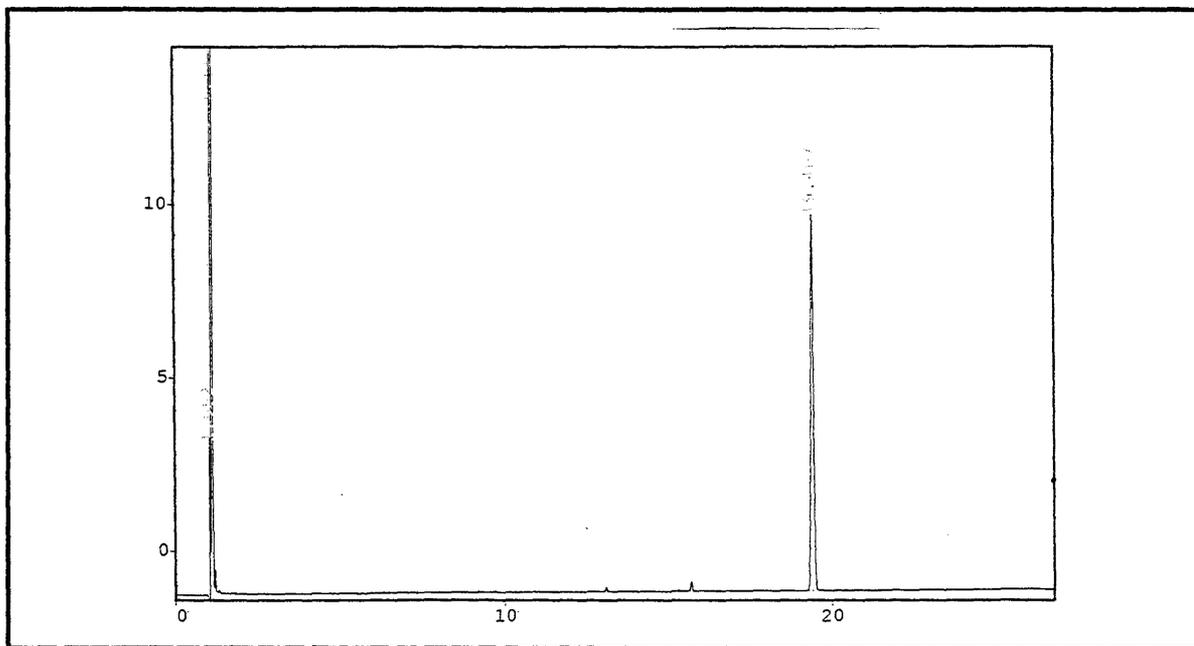
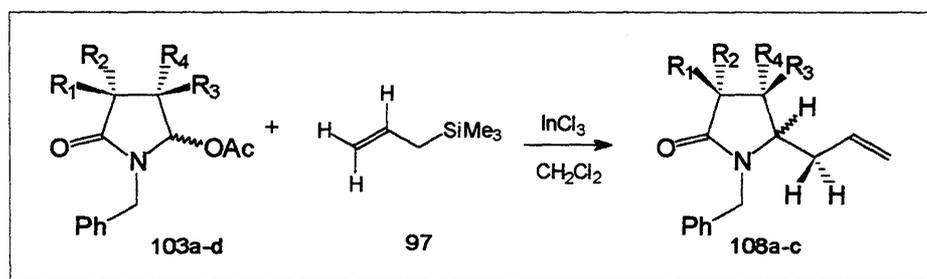


Figura 7- Cromatograma da mistura bruta dos isômeros 107c-*cis* e *trans*

A Figura 7 mostra o cromatograma da mistura bruta de 107c, onde observa-se apenas um único diastereoisômero.

### 3.8.3. As Reações de 103a-c com o alilsilano 97: Síntese de 108a-c

Por fim, procurou-se avaliar as reações dos precursores 103a-c com o aliltrimetilsilano 97, buscando demonstrar a viabilidade desta metodologia com outro tipo de nucleófilo de carbono. (Esquema LXI).



Esquema LXI

A utilização do aliltrimetilsilano 97 nestas reações foram realizadas sob as mesmas condições já descritas anteriormente. Os adutos de condensação foram isolados e purificados fornecendo os respectivos compostos 108a-c e os rendimentos são mostrados na Tabela 10 juntamente com dados espectroscópicos de  $\delta$ , relativos aos hidrogênios  $\alpha$ -nitrogênio nos espectros de  $^1\text{H-RMN}$ .

Tabela 10

Composto	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Rend.(%)	$^1\text{H-RMN}$ ( $\delta_{\text{NCH}}$ [ppm])
108a	H	H	H	H	50	3,51
108b	H	H	H	OAc	60	3,45 <sup>a</sup>
108c	OAc	H	H	OAc	60	3,43 <sup>a</sup>

a - Valor de  $\delta$  (ppm) observado para o isômero majoritário

Para os adutos 108a-c, observou-se rendimentos um pouco inferiores quando comparados aos casos anteriores, indicando uma diferença de reatividade do aliltrimetilsilano 97 com relação ao silil enoléter 96 e o silil cetenoacetal 98.

### 3.8.3.1. Determinação das Proporções Diastereoisoméricas dos Adutos 108b (*cis* e *trans*) e 108c (*cis* e *trans*).

As proporções dos diastereoisômeros 108b e 108c (*cis* e *trans*) foram determinadas através da análise de C.G. e os cromatogramas das misturas brutas de 108b e 108c são mostrados nas Figuras 8 e 9, respectivamente.

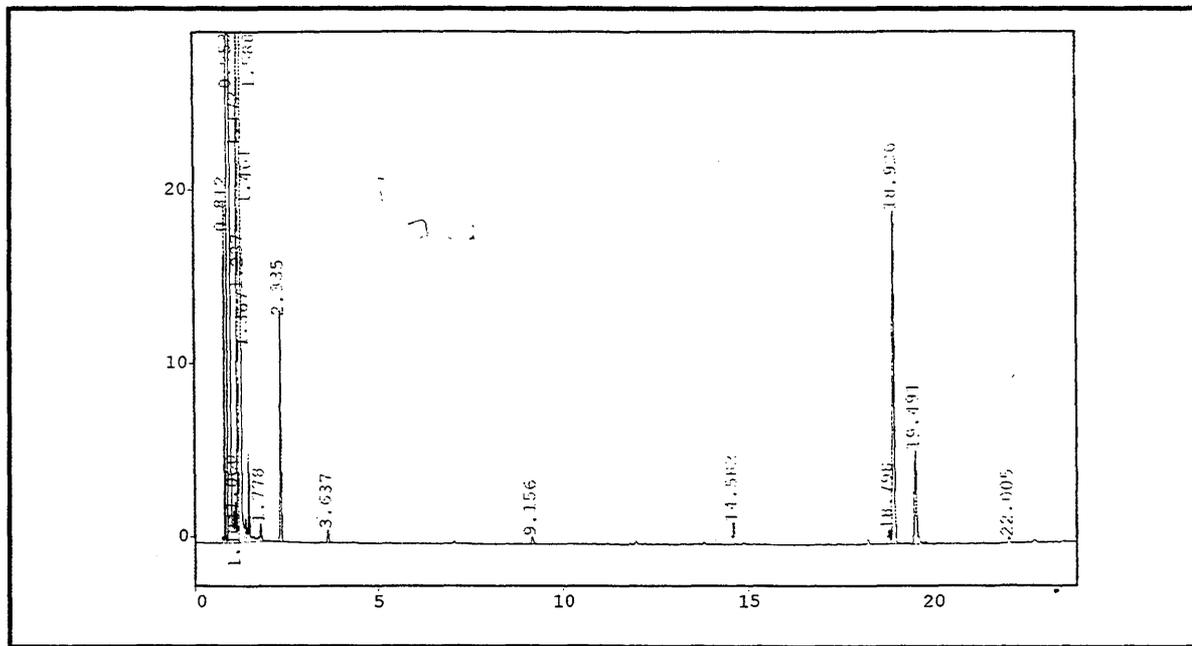


Figura 8 - Cromatograma da mistura bruta dos isômeros 108b-*cis* e *trans*

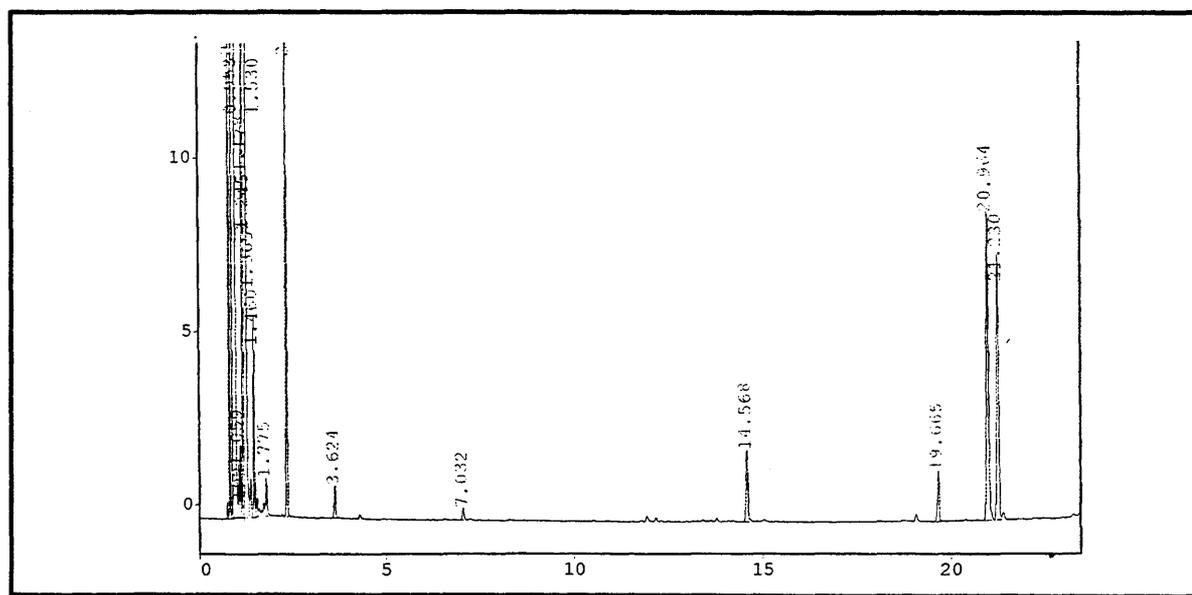


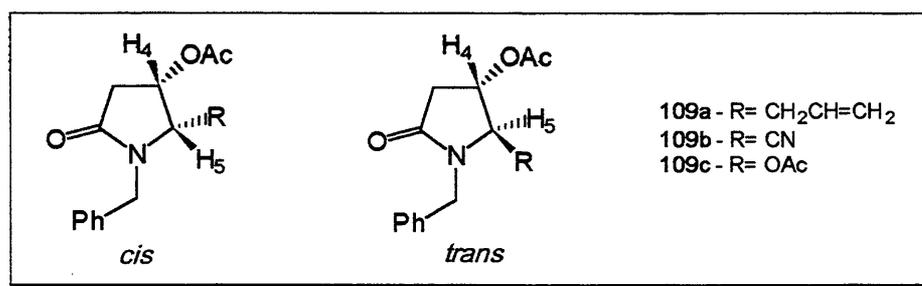
Figura 9 - Cromatograma da mistura bruta dos isômeros 108c-*cis* e *trans*

As proporções observadas para 108b foram de 76:24 e para 108c foram 54:46, respectivamente. Para ambos os casos as seletividades faciais foram inferiores às observadas para os adutos 106 e 107.

### 3.8.4. Determinação das Estereoquímicas Relativas dos Adutos 106b,c; 107b,c e 108b,c.

Dados da literatura<sup>30,102,103</sup> para compostos análogos 109a-c e, mostram que para uma estereoquímica relativa *cis* entre H4 e H5, as constantes de acoplamento variaram entre 5,0 Hz e 6,0 Hz, enquanto que para a série *trans*, os valores encontrados foram sempre menores do que 1,0 Hz (Esquema LXII).

A estereoquímica relativa do isômero majoritário de 106b foi inferida com base na multiplicidade do próton H4 e H5 no espectro de RMN-<sup>1</sup>H.



Esquema LXII

A Tabela 11 mostra os valores das constantes de acoplamento entre os hidrogênios H4 e H5 encontradas na literatura para a série de compostos 109a-c *cis* e 109a-c *trans*.

Tabela 11

Composto	R	J <sub>H4-H5</sub> <i>cis</i> (Hz)	J <sub>H4-H5</sub> <i>trans</i> (Hz)
109a	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	5,0	< 1 <sup>a</sup>
109b	CN	6,0	< 1 <sup>b</sup>
109c	OAc	5,5	Não observado <sup>c</sup>

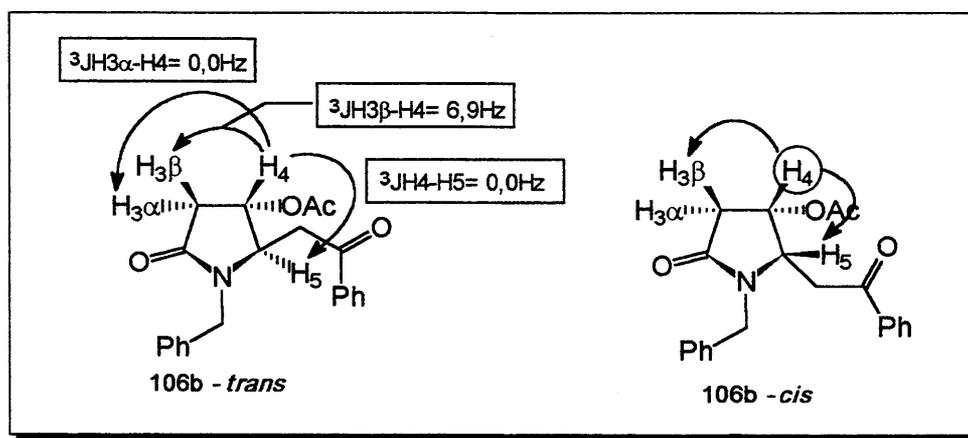
a - Ref.102 b- Ref. 103 c- Ref. 30

Para o composto 106b foi observado um duplete para o hidrogênio H-4 em  $\delta$  5,12 ppm com  $^3J=6,9$  Hz não sendo observado o acoplamento com o hidrogênio H5 na posição  $\alpha$ -nitrogênio. Isso nos leva a concluir que o ângulo diedro entre H4 e H5 deve ser da ordem de  $90^\circ$ .

De forma semelhante, o próton  $\alpha$ -nitrogênio H5 aparece em  $\delta$  4,00 ppm como um tripleto e com  $^3J=6,3$  Hz, devido ao acoplamento ( $^3J$ ) apenas com os dois hidrogênios na posição  $\alpha$  à função carbonila.

Esta relação de aproximadamente  $90^\circ$  entre H4 e H5, indica uma estereoquímica relativa *trans* para o produto majoritário 106b. Caso o isômero fosse *cis*, o padrão de acoplamento tanto para estes dois hidrogênios deveria ser mais complexo, devido a existência de mais um acoplamento vicinal *cis* entre H4 e H5 (Esquema LXIII).

Estes dados são coerentes com resultados anteriores reportados por Pilli e Russowsky<sup>30</sup> e também por Speckamp<sup>104</sup>.

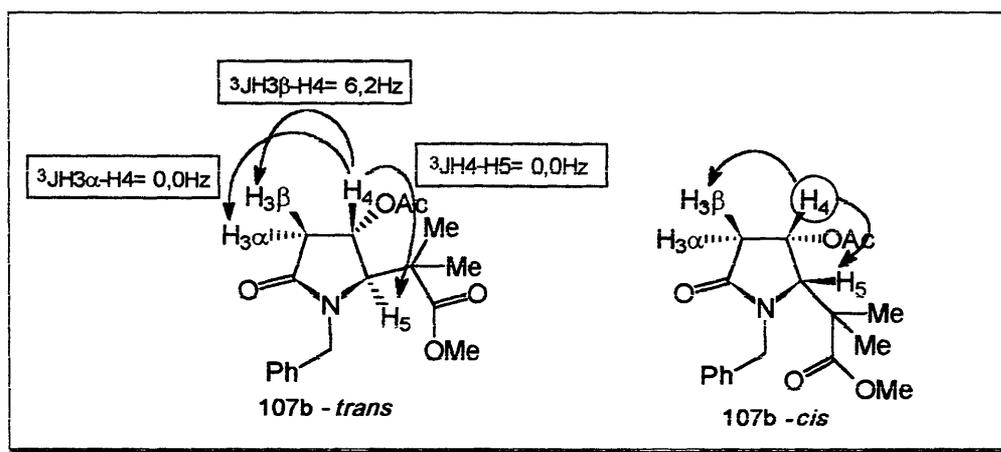


Esquema LXIII

A ausência de acoplamento entre H4 e H5, assim como entre H4 e H $\alpha$ 3 também foi observada para o isômero majoritário de 107b.

Neste caso foi possível observar com mais clareza pois não existem hidrogênios  $\alpha$ -carbonila exocíclicos e H5 aparece em  $\delta$  3,71 ppm como um silglete e H4 em  $\delta$  5,12 ppm como um dubleto com  $^3J_{H4-H3\beta} = 6,6$  Hz.

É interessante comentar que o hidrogênio H3 $\alpha$  apareceu como um duplete em  $\delta$  2,32 ppm com  $^2J_{H3\alpha-H3\beta} = 18,2$  Hz enquanto H3b mostrou um duplo-dupleto em  $\delta$  2,78 ppm com  $^2J_{H3\beta-H3\alpha} = 18,2$  Hz e  $^3J_{H3\beta-H4} = 6,2$  Hz, respectivamente. Assim, podemos concluir que o isômero majoritário para o composto 107b tem também estereoquímica relativa *trans* (Esquema LXIV).



Pode-se também inferir que os ângulos diedros entre H4 e H5 e H4 e H3 $\alpha$  são de aproximadamente  $90^\circ$ , e por isso suas constantes de acoplamento são próximas de zero.

A Figura 10 mostra as expansões na região entre  $\delta$  2,00 ppm e  $\delta$  3,00 ppm no espectro de  $^1\text{H-RMN}$  para o composto 107b-*trans* onde se observam os hidrogênios H3 $\alpha$  ( $\delta$  2,32; d;  $^2J_{H3\alpha-H3\beta} = 18,2$  Hz) e H3 $\beta$  ( $\delta$  2,78; dd;  $^2J_{H3\beta-H3\alpha} = 18,2$  Hz e  $^3J_{H3\beta-H4} = 6,2$  Hz).

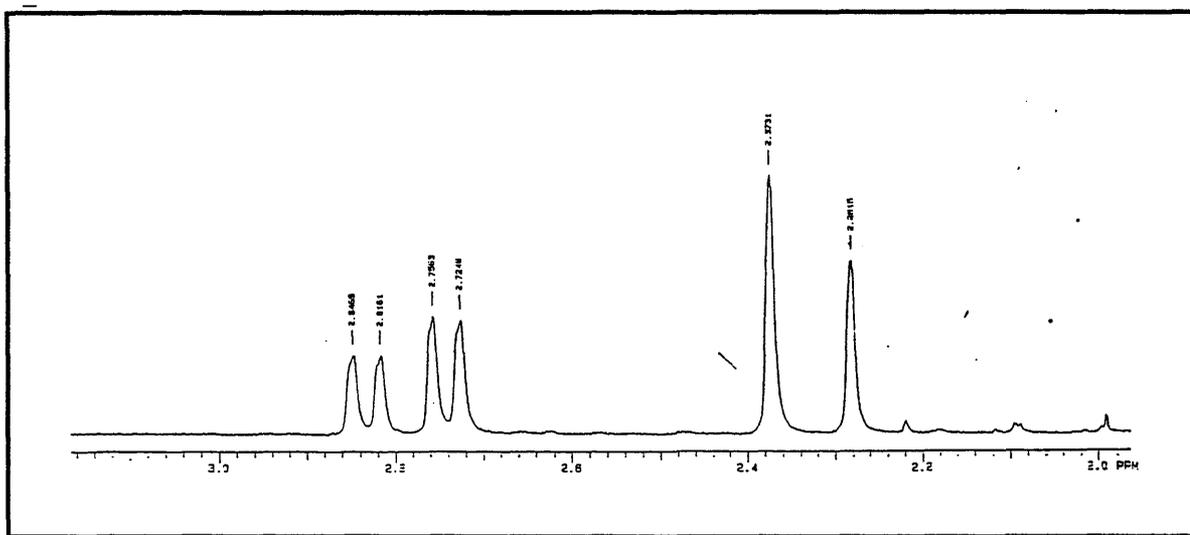


Figura 10 - Expansão do espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do composto 107b-*trans*

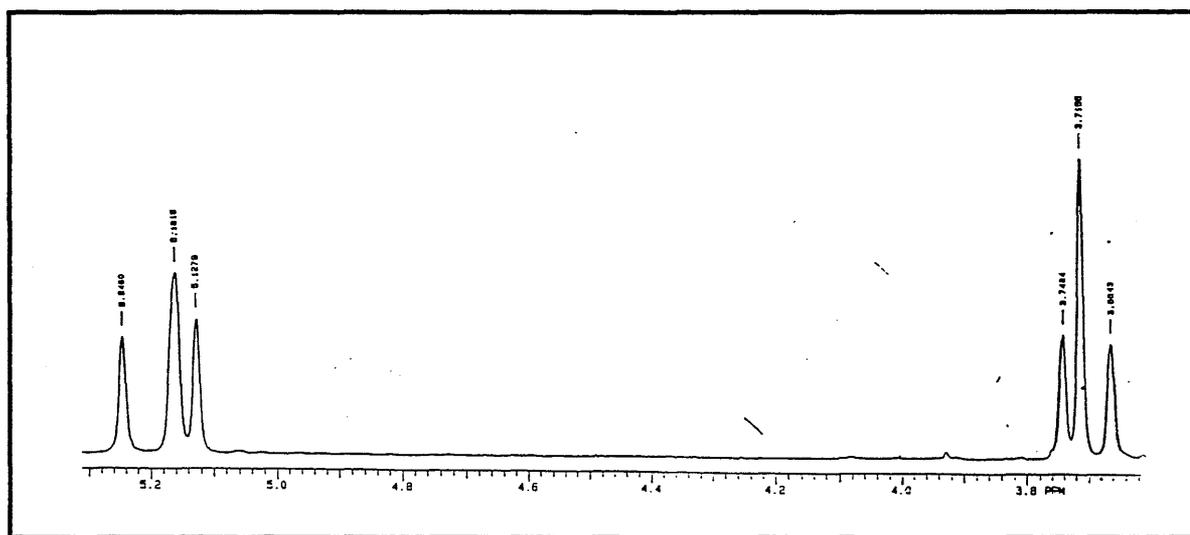


Figura 11 - Expansão do espectro de  $^1\text{H}$ -RMN do composto 107b-*trans*

A figura 11, mostra as expansões na região entre  $\delta$  3,50 e  $\delta$  5,5 ppm do espectro de RMN- $^1\text{H}$  do composto 107b-*trans* onde se observam os hidrogênios benzílicos ( $\delta$  3,70,  $^2J=17,6$  e  $\delta$  5,20  $^2J=17,0$  e o hidrogênio H5 ( $\delta$  3,71) como um singleto.

### 3.8.5. Uma Sugestão de Um Estado de Transição para a Formação Preferencial dos Adutos 106b-*trans* e 107b-*trans*.

Conforme sugerido anteriormente, o mecanismo para estas reação deve envolver primeiramente a formação do cátion N-acilimínio e a posterior captura deste pelo nucleófilo (vide Esquema LVIII).

No caso do cátions N-acilimínios derivados de 103b e 103c, ambos possuem faces diastereotópicas e portanto devem apresentar estados de transição com energias diferentes para a aproximação do nucleófilo por uma ou por outra face.

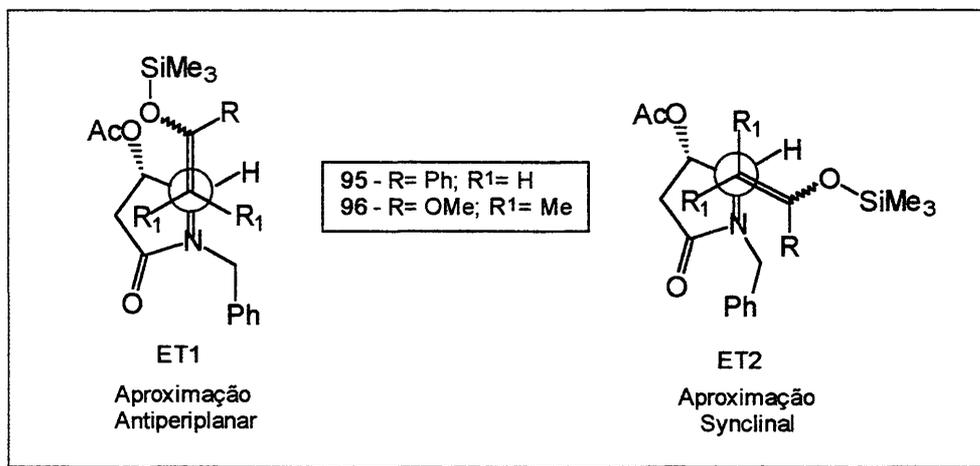
Cálculos teóricos de Mecânica Molecular (PCMODEL, versão 4,0) mostraram que o diastereoisômero 106b-*trans* é cerca de 1,4 Kcal.mol<sup>-1</sup> mais estável do que o respectivo diastereoisômero 106b-*cis*, indicando que o produto *trans* é termodinamicamente mais estável.

Embora não se tenham feito cálculos das energias relativas dos respectivos estados de transição para a obtenção dos diastereoisômeros *cis* e *trans* é possível sugerir que o diastereoisômero termodinamicamente mais estável (*trans*) seja também o produto cinético, devendo ser formado a partir de um estado de transição de mais baixa energia com relação àquele que leva à formação do diastereoisômero *cis*.

Nestes estados de transição, o nucleófilo se aproxima do cátion N-acilimínio sempre pela face oposta ao do grupo substituinte em C4, afim de minimizar efeitos de interação estérica.

Isto fica evidente quando compara-se os níveis de seletividade observadas com aumento da demanda estérica nos nucleófilos. As seletividades observadas para o nucleófilo siliil cetenoacetal 96 foram sempre melhores quando comparadas com 95 e 97.

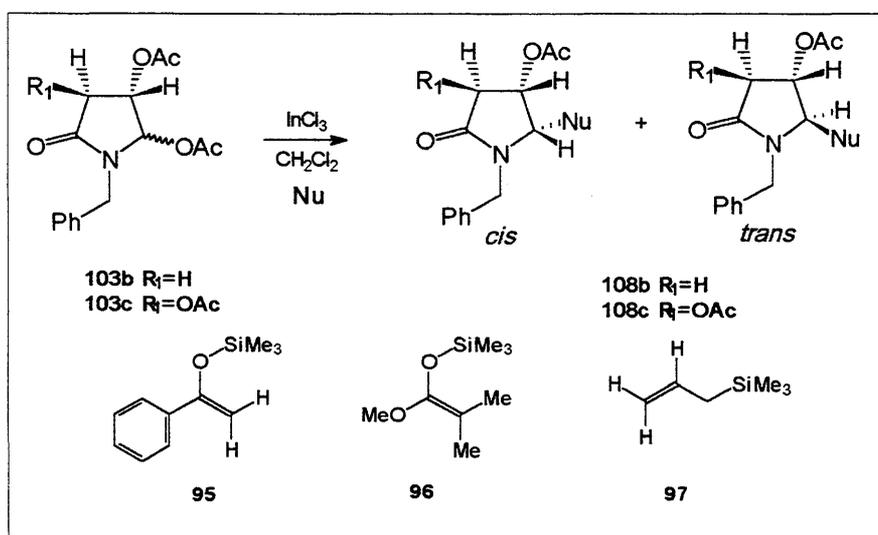
Estados de transições aberto com aproximação *antiperiplana* ET1 ou *synclinal* ET2 explicam a formação majoritária dos adutos *trans* (Esquema LXV).



Esquema LV

A partir destas discussões, estendeu-se esta análise para os outros adutos inferindo-se a estereoquímica majoritária *trans* para todos os compostos.

Os resultados gerais para as reações dos precursores 103b-c podem ser observados na Tabela 12 mostrando os rendimentos e as proporções relativas para os diastereoisômeros obtidos nas reações destes precursores com os nucleófilos 96, 97 e 98. (Esquema LVI)



Esquema LVI

# CONCLUSÃO

#### 4. Conclusão

Os resultados discutidos neste trabalho demonstram a viabilidade do uso de  $\text{InCl}_3$  como ativante de aldiminas aromáticas nas reações de Mannich na sua versão bimolecular, proporcionando um novo método para a síntese de  $\beta$ -aminocetonas e  $\beta$ -aminoésteres com rendimentos de razoáveis a bons. Embora não se tenha isolado e identificado um complexo  $[\text{InCl}_3\text{-aldimina}]$ , sugere-se que este intermediário seja responsável pela ativação das aldiminas neste tipo de reações.

Estas reações puderam ser efetuadas com quantidades catalíticas de  $\text{InCl}_3$  (10% em mol) trazendo vantagens do ponto de vista econômico e ecológico.

O uso de  $\text{InCl}_3$  como Ácido de Lewis na geração de cátions N-acilimínios cíclicos "in situ" pôde ser demonstrado nas reações com os precursores 5-aciloxilactamas e nucleófilos de carbono sililados, constituindo-se em uma inovação à literatura, sendo que ainda não havia sido reportado nenhum estudo a este respeito.

O estudo da diastereosseletividade observada na adição dos nucleófilos de carbono aos cátions N-acilimínios com faces diastereotópicas mostrou uma preferência em favor dos adutos *trans* e abriu possibilidades para a exploração na síntese estereocontrolada de produtos naturais de interesse biológico como alcalóides pirrolidínicos, pirrolizidínicos e indolizidínicos.

# **PARTE EXPERIMENTAL**

## 5. Parte Experimental

### 5.1. Comentários Gerais

Os solventes tetrahidrofurano (THF) foi tratado com sódio/benzofenona e destilados imediatamente antes do uso. Diisopropilamina, trietilamina e diclorometano foram tratados com hidreto de cálcio e destilados antes do uso. Triflato de trimetil silila (TMSOTf) foi destilado imediatamente antes do uso. O Tricloreto de Índio é um sólido branco extremamente higroscópico sendo utilizado após secagem em bomba à vácuo e temperatura de 120°C. Os demais reagentes foram obtidos de fornecedores especializados e usados sem purificação prévia.

As purificações por coluna cromatográfica foram feitas em sílica gel Aldrich (70-230 mesh).

As análises de RMN-<sup>1</sup>H e RMN-<sup>13</sup>C foram realizadas nos equipamentos VARIAN VXR200 (B<sub>0</sub> = 4,7T) e VARIAN YH300 (B<sub>0</sub> = 4,7T) e os valores de deslocamento químico tem como padrão tetrametilsilano (RMN-<sup>1</sup>H) e clorofórmio deuterado (RMN-<sup>13</sup>C). Os espectros de hidrogênio tem seus dados expressos como: multiplicidade (s, singleto; d, duplete; t, tripleto; dd, duplo-duplete; dt, duplo-triplete; q, quarteto; m, multiplete), constante de acoplamento em Hz e número relativo de hidrogênio (integração).

Os espectros de infravermelho (IV) foram obtidos em um espectrômetro FTIR MATTson 3020, em filme de clorofórmio ou pastilhas de KBr a temperatura ambiente com escala de temperatura versus milivolt.

As análises cromatográficas foram realizadas em um cromatógrafo SHIMADZU GC-17<sup>A</sup> equipado com detector de ionização de chama (FID) equipado com coluna aquiral DB-1 (15m x 0.53mm x 1,5µm).

As medidas de ponto de fusão foram determinadas através de um equipamento digital Electtothermal modelo IA9000.

## 5.2. Preparação das Aldiminas 94a-g

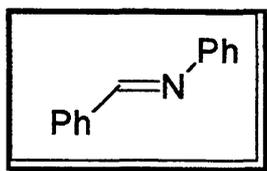
### Método Geral 1

Em um balão de 125ml adaptado com agitação magnética, um aparelho de Dean Stark e um condensador de refluxo contendo 20ml de tolueno seco adicionou-se 10 mmol de benzaldeído, 10 mmol de anilina e quantidade catalítica de ácido p-toluenossulfônico. A mistura reacional foi colocada em refluxo e agitação por 24h. Após o solvente foi retirado por tratamento a vácuo e o sólido resultante recristalizado com EtOH a quente.

### Método Geral 2

Em um balão de 50ml com agitador magnético contendo 10 mmol do aldeído e 2,5g de alumina neutra em 5 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> adicionou-se 10 mmol de amina adsorvida em 2,5g de alumina neutra. Esta mistura foi deixada em agitação por 2h a temperatura ambiente. Após este tempo o bruto foi então extraído com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, filtrado e tratado à vácuo. O produto remanescente foi recristalizado em hexano/acetato de etila analisado por RMN<sup>1</sup>-H, RMN-<sup>13</sup>C e IV.

### Preparação da Benzilidenoanilina 94a



RMN-<sup>1</sup>H (espectro E-1): (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ[ppm]); 7,10-7,91(m, 10H, Ph); 8,43(s, 1H, CH=N).

RMN-<sup>13</sup>C (espectro E-2): (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ[ppm]); 120,83(C<sub>aromático</sub>); 125,89(C<sub>aromático</sub>); 128,72(C<sub>aromático</sub>);

128,76(C<sub>aromático</sub>); 129,10(C<sub>aromático</sub>); 131,32(C<sub>aromático</sub>); 136,15(C<sub>aromático</sub>);

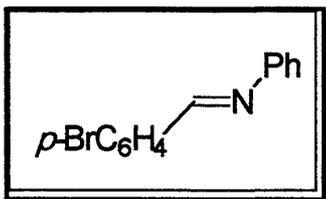
152,01(C<sub>aromático</sub>); 160,34(C=N).

IV-KBr (espectro E-3): 1.635 cm<sup>-1</sup>(C=N).

Ponto de fusão: 52-54°C.

Rendimento: 98%.

#### Preparação da *p*-Bromobenziledenoanilina 94b



RMN-<sup>1</sup>H (espectro E-4): (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ[ppm]);  
7,10-7,40(m, 5H, Ph); 7,58(d, 2H, J=8,0Hz, Ph); 7,75(d,  
2H, J=8,0Hz, Ph); 8,38(s, 1H, CH=N).

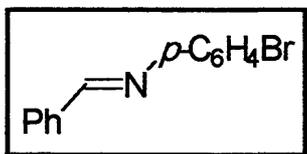
RMN-<sup>13</sup>C (espectro E-5): (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ[ppm]);  
120,82(C<sub>aromático</sub>); 125,85(C<sub>aromático</sub>); 126,20(C<sub>aromático</sub>); 129,18(C<sub>aromático</sub>);  
130,11(C<sub>aromático</sub>); 131,99(C<sub>aromático</sub>); 135,06(C<sub>aromático</sub>); 151,59(C<sub>aromático</sub>);  
158,87(C=N).

IV-KBr (espectro E-6): 1.637 cm<sup>-1</sup>(C=N).

Ponto de fusão: 72-74°C.

Rendimento: 88%.

#### Preparação da benzilideno *p*-bromo anilina 94c



RMN-<sup>1</sup>H (espectro E-7): (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ[ppm]);  
7,10(d, 2H, J=7,0Hz, Ph); 7,44 -7,63(m, 5H, Ph); 7,91(d,  
2H, J=7,0Hz, Ph); 7,65(m, 10H, Ph); 8,26(s, 1H, CH=N).

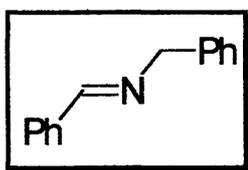
RMN-<sup>13</sup>C (espectro E-8): (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ[ppm]);  
122,56(C<sub>aromático</sub>); 128,81(C<sub>aromático</sub>); 128,87(C<sub>aromático</sub>); 128,98(C<sub>aromático</sub>);  
129,72(C<sub>aromático</sub>), 131,62(C<sub>aromático</sub>), 132,17(C<sub>aromático</sub>), 160,73(C=N).

IV-KBr (espectro E-9): 1.639 cm<sup>-1</sup>(C=N).

Ponto de fusão: 60-63°C.

Rendimento: 90%.

### Preparação da Benzilidenobenzilamina 94d



**RMN-<sup>1</sup>H (espectro E-10):** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ[ppm]); 4,81(s, 2H, N-CH<sub>2</sub>Ph); 7,27-7,79(m, 10H, Ph); 8,36(s, 1H, CH=N).

**RMN-<sup>13</sup>C (espectro E-11):** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ[ppm]);

64,99(N-CH<sub>2</sub>Ph); 126,91(C<sub>aromático</sub>); 127,91(C<sub>aromático</sub>);

128,21(C<sub>aromático</sub>); 128,42(C<sub>aromático</sub>); 128,52(C<sub>aromático</sub>); 130,67(C<sub>aromático</sub>);

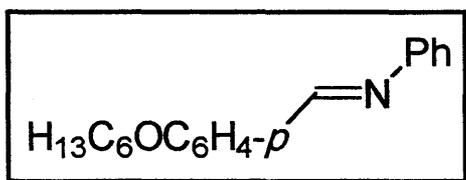
136,13(C<sub>aromático</sub>); 139,26(C<sub>aromático</sub>); 161,87(C=N).

**Ponto de fusão:** 147-150°C.

**IV-KBr (espectro E-12):** 1.643 cm<sup>-1</sup>(C=N).

**Rendimento:** 99%.

### Preparação da imina 94e



**RMN-<sup>1</sup>H (espectro E-13):** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ[ppm]); 0,91(t, 3H, J=6,4Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); 1,40(m, 8H, CH<sub>2</sub>); 4,01(t, 3H, J=6,6Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 6,96(d, 2H, J=8,8Hz, Ph); 7,24(m, 5H, Ph);

7,83(d, 2H, J=8,6Hz, Ph); 8,37(s, 1H, CH=N).

**RMN-<sup>13</sup>C (espectro E-14):** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ[ppm]); 14,05(CH<sub>3</sub>); 22,62(CH<sub>2</sub>);

25,71(CH<sub>2</sub>); 29,16(CH<sub>2</sub>); 31,59(CH<sub>2</sub>); 68,22(OCH<sub>2</sub>); 114,70(C<sub>aromático</sub>);

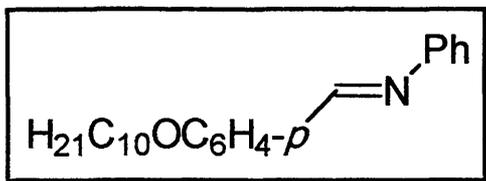
161,89(C<sub>aromático</sub>).

**IV-KBr (espectro E-15):** 1.607 cm<sup>-1</sup>(C=N).

**Ponto de Fusão:** 42-43°C.

**Rendimento:** 85%.

Preparação da imina 94f



**RMN-<sup>1</sup>H (espectro E-16):** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ[ppm]); 0,88(t, 3H, J=6,8Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); 1,60(m, 16H, CH<sub>2</sub>); 4,01(t, 3H, J=6,4Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 6,97(d, 2H, J=8,8Hz, Ph); 7,24(m,

5H, Ph); 7,83(d, 2H, J=8,8Hz, Ph); 8,37(s, 1H, CH=N).

**RMN-<sup>13</sup>C (espectro E-17):** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ[ppm]); 14,14(CH<sub>3</sub>); 22,70(CH<sub>2</sub>); 26,03(CH<sub>2</sub>); 29,07(CH<sub>2</sub>); 29,19(CH<sub>2</sub>); 29,34(CH<sub>2</sub>); 29,40(CH<sub>2</sub>); 29,58(CH<sub>2</sub>); 31,91(CH<sub>2</sub>); 68,21(OCH<sub>2</sub>); 114,67(C<sub>aromático</sub>); 161,77(C<sub>aromático</sub>).

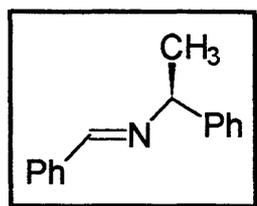
**IV-KBr (espectro E-18):** 1.607 cm<sup>-1</sup>(C=N).

**Ponto de Fusão:** 62-63°C.

**Rendimento:** 85%.

Preparação da (S)-Benzilidenometilbenzil amina 94g

Em um balão de 50ml adaptado com agitação magnética contendo 10 mmol do benzaldeído e 2,5g de alumina neutra em 5 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> foi adicionado 10 mmol de (s)-metil benzil amina adsorvida em 2,5g de alumina neutra. Esta mistura foi deixada em agitação por 2h a temperatura ambiente. Após este tempo o bruto foi então destilado à 125°C obtendo-se 1,78g(8,5mmol) de um líquido amarelo analisado por RMN-<sup>1</sup>H, RMN-<sup>13</sup>C com rendimento de 85%.



**RMN-<sup>1</sup>H (espectro E-19):** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ[ppm]); 1,51(d, 3H, J=6,8Hz, CH<sub>3</sub>CH); 4,45(q, 1H, J=6,6Hz, CH<sub>3</sub>CH-N); 7,21-7,87(m, 5H, Ph); 8,34(s, 1H, CH=N).

**RMN-<sup>13</sup>C (espectro E-20):** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ[ppm]); 24,86(CH<sub>3</sub>); 69,70(CH<sub>3</sub>CH-N); 126,58(C<sub>aromático</sub>); 126,77(C<sub>aromático</sub>); 128,21(C<sub>aromático</sub>);

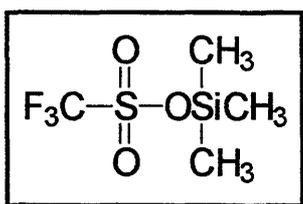
128,37(C<sub>aromático</sub>); 128,47(C<sub>aromático</sub>); 130,51(C<sub>aromático</sub>); 136,37(C<sub>aromático</sub>);

145,14(C<sub>aromático</sub>); 159,37(C=N).

IV-filme (espectro E-21): 1.644 cm<sup>-1</sup>(C=N).

Rendimento: 99%.

### 5.3. Preparação do Triflato de trimetilsilila 98



Em um balão bi-tubulado adaptado com agitação magnética, condensador de refluxo contendo 15,91ml(1,79mmol) de ácido tríflico adicionou-se 25ml(190mmol) de TMSCl e a mistura foi então colocada

sob refluxo por 6h na temperatura de 80°C. Após a mistura foi então destilada a pressão reduzida na temperatura de 148°C o produto 98 com rendimento quantitativo.

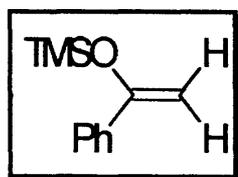
### 5.4. Preparação do silil enoléter 95

#### Método Geral 1

Em um balão de 50ml contendo 1g(8,3mmol) de acetofenona, adaptado com agitação magnética e sob atmosfera inerte adicionou-se 10ml de éter seco e baixou-se a temperatura até 0°C. A esta mistura foram introduzidos 1,27ml(9,11mmol) de NEt<sub>3</sub> e imediatamente 1,74ml do triflato 98 gota-a-gota observando-se a formação de duas fases. A mistura foi deixada agitando por 1h e após o bruto foi vertido em 100ml de solução saturada de NaHCO<sub>3</sub>/gelo e 1,37g(8,13mmol) do produto 95 foi extraído com éter de petróleo, evaporado o solvente e feito tratamento à vácuo sendo analisado por RMN-<sup>1</sup>H com rendimento quantitativo.

## Método Geral 2

Em um balão de 100ml sob atmosfera inerte e adaptado com agitação magnética contendo 30ml de THF seco a 0°C e 0,72ml(3,80mmol) de diisopropilamina foram adicionados 4ml(8,8mmol) de BuLi 2,2M em THF. A mistura reacional foi mantida sob agitação durante 15 min quando então a temperatura foi levada a -72°C e adicionou-se lentamente 1g(8,3mmol) de acetofenona. A agitação foi mantida por 30 min quando então 1,16ml (1mmol) de TMSCl foram adicionados gota-a-gota e a mistura deixada tomar a temperatura ambiente e mantida sob agitação durante 2h. Após tratou-se a mistura com uma solução de gelo/NaHCO<sub>3</sub>/éter de petróleo, extraiu-se a fase orgânica e secou-se com MgSO<sub>4</sub> obtendo-se 1,51g(7,88mmol) do produto 16 foi analisado por RMN-<sup>1</sup>H com rendimento quantitativo.



RMN-<sup>1</sup>H(espectro E-22): 0,018(s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 4,16(d, 1H, J=1,8, CH=CH), 4,64(d, 1H, J=1,6, CH=CH).

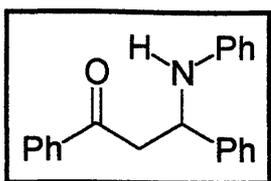
### 5.5. Preparação dos Compostos β-aminocarbonílicos 99a-c e 100a-g

#### Método geral

Em um balão de 50ml adaptado com agitador magnético e contendo 12% em mol de InCl<sub>3</sub> adicionou-se 0,5 mmol da imina dissolvida em 1ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco, sob atmosfera de argônio a 0°C. Após 10 min de agitação 0,7 mmol do nucleófilo (siliil enoléter, siliil ceteno acetal) foram adicionados e a reação permanece sob agitação durante 2-6 horas. Interrompeu-se a reação com adição de 3 ml de uma solução saturada de NaHCO<sub>3</sub>, lavou-se com H<sub>2</sub>O e extraiu-se a

fase orgânica com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . O líquido remanescente é seco com  $\text{MgSO}_4$ , o solvente evaporado seguido de tratamento à vácuo. Os produtos foram purificados por cromatografia em coluna de sílica gel e analisados por RMN- $^1\text{H}$ , RMN- $^{13}\text{C}$  e IV.

**Preparação do composto  $\beta$ -aminocetona 99a**



**RMN- $^1\text{H}$  (Espectro E-23):** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ [ppm]);

3,42(dd, 1H,  $J=18,0\text{Hz}$  e  $J=7,4\text{Hz}$ ,  $\text{CHCOPh}$ ); 3,54(dd, 1H,  $J=18,0\text{Hz}$  e  $J=5,4\text{Hz}$ ,  $\text{CHCOPh}$ ); 5,01(dd, 1H,  $J=7,4\text{Hz}$ ,  $\text{CHNHPh}$ ); 6,55(m, 3H, Ph); 7,18-7,6(m, 10H, Ph); 7,95(d, 2H,  $J=7,6\text{Hz}$ , Ph).

**RMN- $^{13}\text{C}$  (espectro E-24):** (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ [ppm]); 46,32( $\text{CH}_2\text{COPh}$ );

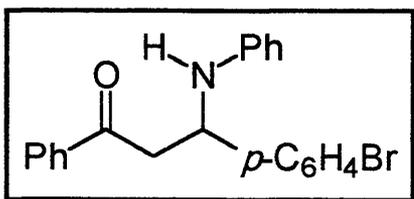
54,85( $\text{CHNHPh}$ ); 113,84( $\text{C}_{\text{aromático}}$ ); 117,80( $\text{C}_{\text{aromático}}$ ); 126,37( $\text{C}_{\text{aromático}}$ ); 127,33( $\text{C}_{\text{aromático}}$ ); 128,20( $\text{C}_{\text{aromático}}$ ); 128,88( $\text{C}_{\text{aromático}}$ ); 128,91( $\text{C}_{\text{aromático}}$ ); 129,09( $\text{C}_{\text{aromático}}$ ); 133,39( $\text{C}_{\text{aromático}}$ ); 136,74( $\text{C}_{\text{aromático}}$ ); 142,97( $\text{C}_{\text{aromático}}$ ); 146,96 ( $\text{C}_{\text{aromático}}$ ); 198,23( $\text{C}=\text{O}$ ).

**IV-KBr (espectro E-25):** 1.599  $\text{cm}^{-1}$ (C-N), 1.671 $\text{cm}^{-1}$ (C=O), 3.385 $\text{cm}^{-1}$ (NH).

**Ponto de fusão:** 161-164°C.

**Rendimento:** 80%.

**Preparação do composto  $\beta$ -aminocetona 99b**



**RMN- $^1\text{H}$  (espectro E-26):** (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,

$\delta$ [ppm]); 3,32(dd, 1H,  $J=14,0\text{Hz}$  e  $J=7,0\text{Hz}$ ,  $\text{CHCOPh}$ ); 3,42(dd, 1H,  $J=14,0\text{Hz}$  e  $J=6,0\text{Hz}$ ,  $\text{CHCOPh}$ ); 4,89(dd, 1H,  $J=7,0\text{Hz}$  e  $J=6,0\text{Hz}$ ,  $\text{CHNHPh}$ ); 6,55 (m, 3H, Ph); 7,15-7,61(m, 10H,

Ph); 7,56(d, 2H,  $J=7,6\text{Hz}$ , Ph).

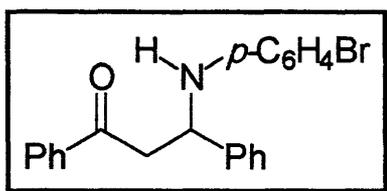
**RMN-<sup>13</sup>C (espectro E-27):** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ[ppm]); 46,08(CH<sub>2</sub>COPh); 54,28(CHNHPh); 113,88(C<sub>aromático</sub>); 118,10(C<sub>aromático</sub>); 128,18(C<sub>aromático</sub>); 128,20(C<sub>aromático</sub>); 128,50(C<sub>aromático</sub>); 128,68(C<sub>aromático</sub>); 128,75(C<sub>aromático</sub>); 129,15(C<sub>aromático</sub>); 131,90(C<sub>aromático</sub>); 133,54(C<sub>aromático</sub>); 142,08(C<sub>aromático</sub>); 148,68(C<sub>aromático</sub>); 197,83(C=O).

**IV-KBr (espectro E-28):** 1.603cm<sup>-1</sup>(C-N), 1.669cm<sup>-1</sup>(C=O), 3.392cm<sup>-1</sup>(NH).

**Ponto de fusão:** 118-120°C.

**Rendimento:** 85%.

Preparação do composto β-aminocetona 99c



**RMN-<sup>1</sup>H (espectro E-29):** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ[ppm]); 3,39(dd, 1H, J=16,0Hz, CHCOPh); 3,48(dd, 1H, J=18,0Hz e J=5,6Hz, CHCOPh); 4,94(dd, 1H, J=7,4Hz e J=5,7Hz, CHNHPh); 6,41 (m, 3H, Ph),

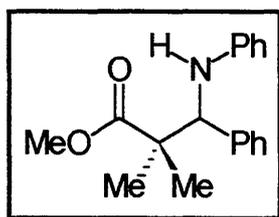
7,10-7,62(m, 10H, Ph); 7,89(d, 2H, J=7,6Hz, Ph).

**IV-KBr (espectro E-30):** 1.595 cm<sup>-1</sup>(C-N), 1.666cm<sup>-1</sup>(C=O), 3.371cm<sup>-1</sup>(NH).

**Ponto de fusão:** 151-153°C.

**Rendimento:** 80%.

Preparação do β-aminoéster 100a



**RMN-<sup>1</sup>H (espectro E-31):** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ[ppm]); 1,16(s, 3H CH<sub>3</sub>); 1,27(s, 3H CH<sub>3</sub>); 3,84(s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4,48(s, 1H, CHNHPh); 6,58 (m, 3H, Ph); 7,00-7,28(m, 7H, Ph).

**RMN-<sup>13</sup>C (espectro E-32):** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ[ppm]);

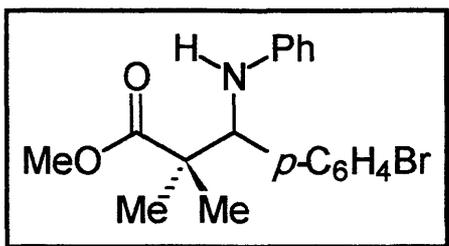
20,75(CH<sub>3</sub>); 24,56(CH<sub>3</sub>); 47,02 (CH<sub>3</sub>CCH<sub>3</sub>); 52,07CHNHPh); 64,38(OCH<sub>3</sub>);  
113,38(C<sub>aromático</sub>); 113,77(C<sub>aromático</sub>); 117,26(C<sub>aromático</sub>); 117,62(C<sub>aromáticos</sub>);  
127,42(C<sub>aromáticos</sub>); 127,97(C<sub>aromático</sub>); 128,25(C<sub>aromático</sub>); 128,98(C<sub>aromático</sub>);  
139,22(C<sub>aromático</sub>); 146,93(C<sub>aromático</sub>); 176,98(CO).

IV-KBr (espectro E-33): 1.599 cm<sup>-1</sup>(C-N), 1.712cm<sup>-1</sup>(C=O), 3.361cm<sup>-1</sup>(NH).

Ponto de Fusão: 129-131°C.

Rendimento: 85%.

Preparação do β-aminoéster 100b



RMN-<sup>1</sup>H (espectro E-34): (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  
δ[ppm]); 1,19(s, 3H CH<sub>3</sub>); 1,31(s, 3H CH<sub>3</sub>);  
3,69(s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4,47(s, 1H, CHNHPh); 6,55  
(m, 3H, Ph); 7,05-7,28(m, 10H, Ph); 7,43(d, 2H,  
J=7,6Hz, Ph).

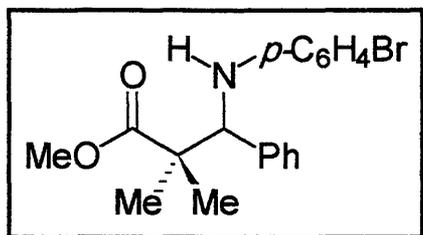
RMN-<sup>13</sup>C (espectro E-35): (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ[ppm]); 20,83(CH<sub>3</sub>); 24,48(CH<sub>3</sub>);  
46,82(CH<sub>3</sub>CCH<sub>3</sub>); 52,16(CHNHPh); 63,97(OCH<sub>3</sub>); 113,37(C<sub>aromático</sub>);  
117,57(C<sub>aromático</sub>); 121,35(C<sub>aromático</sub>); 129,04(C<sub>aromático</sub>); 129,93(C<sub>aromático</sub>);  
131,16(C<sub>aromático</sub>); 138,45(C<sub>aromático</sub>); 146,53(C<sub>aromático</sub>); 176,68(CO).

IV-KBr (espectro E-36): 1.601 cm<sup>-1</sup>(C-N), 1.715cm<sup>-1</sup>(C=O), 3.390cm<sup>-1</sup>(NH).

Ponto de fusão: 105-108°C.

Rendimento: 77%.

Preparação do  $\beta$ -aminoéster 100c



**$^1\text{H-RMN}$  (espectro E-37):** (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ [ppm]); 1,14(s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1,27(s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 3,65(s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 4,40(s, 1H,  $\text{CHNHPh}$ ); 6,35 (m, 2H, Ph); 7,06-7,32(m, 9H, Ph).

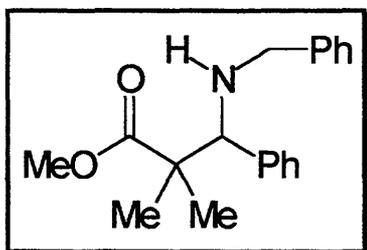
**$\text{RMN-}^{13}\text{C}$  (espectro E-38):** (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ [ppm]); 20,81( $\text{CH}_3$ ); 24,50( $\text{CH}_3$ ); 46,80 ( $\text{CH}_3\text{CCH}_3$ ); 52,20(N- $\text{CHPh}$ ); 65,50( $\text{OCH}_3$ ); 108,94( $\text{C}_{\text{aromático}}$ ); 114,97( $\text{C}_{\text{aromático}}$ ); 127,83( $\text{C}_{\text{aromático}}$ ); 127,88( $\text{C}_{\text{aromático}}$ ); 128,09( $\text{C}_{\text{aromático}}$ ); 128,19( $\text{C}_{\text{aromático}}$ ); 131,71( $\text{C}_{\text{aromático}}$ ); 138,68( $\text{C}_{\text{aromático}}$ ); 145,89( $\text{C}_{\text{aromático}}$ ); 176,90( $\text{OC=O}$ ).

**IV-KBr (espectro E-39):** 1.594  $\text{cm}^{-1}$ (C-N), 1.720 $\text{cm}^{-1}$ (C=O), 3.387 $\text{cm}^{-1}$ (NH).

**Ponto de fusão:** 133-135°C.

**Rendimento:** 75%.

Preparação do  $\beta$ -aminoéster 100d



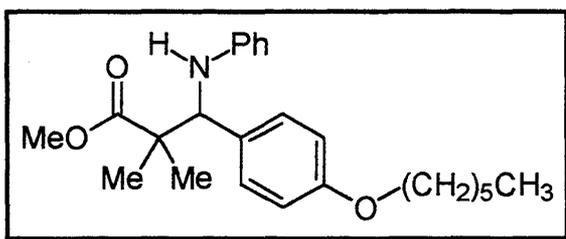
**$\text{RMN-}^1\text{H}$  (espectro E-40):** (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ [ppm]); 1,07(s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1,16(s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 3,44(d, 1H,  $J=13,2\text{Hz}$ , N- $\text{CHPh}$ ); 3,68(s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 3,93(s, 1H, N- $\text{CHC}(\text{CH}_3)_2$ ); 7,19-7,37(m, 5H, Ph).

**$\text{RMN-}^{13}\text{C}$  (espectro E-41):** (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ [ppm]); 19,49( $\text{CH}_3$ ); 24,08( $\text{CH}_3$ ); 47,47( $\text{CH}_3\text{CCH}_3$ ); 51,45( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 51,73(N- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 67,73( $\text{OCH}_3$ ); 126,75( $\text{C}_{\text{aromático}}$ ); 140,50( $\text{C}_{\text{aromático}}$ ); 177,64( $\text{OC=O}$ ).

**IV-filme (espectro E-42):** 1.726 $\text{cm}^{-1}$ (C=O), 3.333 $\text{cm}^{-1}$ (NH).

**Rendimento:** 70%.

Preparação  $\beta$ -aminoéster 100e



**RMN-<sup>1</sup>H (espectro E-43):** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ [ppm]); 0,94(t, 3H, J=6,6Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); 1,20(s, 3H, CH<sub>3</sub>C); 1,30(s, 3H, CH<sub>3</sub>C); 1,39(m, 6H, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>); 1,79(m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3,69(s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,94(t, 2H,

J=6,6Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 4,48(s, 1H, N-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 6,51-7,23(m, 5H, Ph).

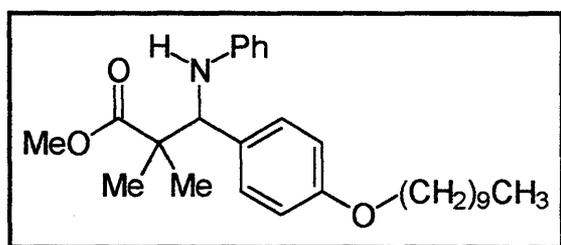
**RMN-<sup>13</sup>C (espectro E-44):** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ [ppm]); 14,03(CH<sub>3</sub>); 20,74(CH<sub>2</sub>); 22,61(CH<sub>2</sub>); 24,51(CH<sub>2</sub>); 25,77(CH<sub>2</sub>); 29,31(CH<sub>3</sub>C); 31,61(CH<sub>3</sub>C); 47,19(C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 52,03(N-CH); 63,89(OCH<sub>2</sub>); 67,92(OCH<sub>3</sub>); 113,46(C<sub>aromático</sub>); 158,47(C<sub>aromático</sub>); 177,12(OC=O).

**IV-KBr (espectro E-45):** 1.717cm<sup>-1</sup>(C=O), 3.400cm<sup>-1</sup>(NH).

**Ponto de Fusão:** 59-62°C.

**Rendimento:** 60%.

Preparação do  $\beta$ -aminoéster 100f



**RMN-<sup>1</sup>H (espectro E-46):** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ [ppm]); 0,92(t, 3H, J=6,4Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); 1,19(s, 3H, CH<sub>3</sub>C); 1,31(m, 19H, CH<sub>3</sub>C e (CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>); 1,79(m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3,69(s, 6H, OCH<sub>3</sub>); 3,94(t, 2H,

J=6,4Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 4,48(s, 1H, N-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 6,51-7,29(m, 5H, Ph).

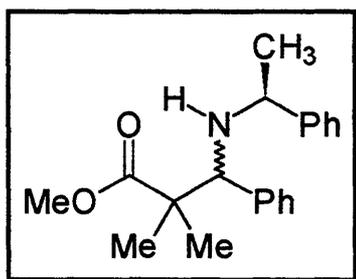
**RMN-<sup>13</sup>C (espectro E-47):** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ [ppm]); 14,09(CH<sub>3</sub>); 20,70(CH<sub>2</sub>); 22,67(CH<sub>2</sub>); 24,49(CH<sub>2</sub>); 26,07(CH<sub>2</sub>); 29,32(CH<sub>2</sub>); 29,39(CH<sub>2</sub>); 29,55(CH<sub>2</sub>);

31,89(CH<sub>3</sub>C); 47,15(C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 52,01(N-CH); 63,85(OCH<sub>2</sub>); 67,90(OCH<sub>3</sub>);  
113,43(C<sub>aromático</sub>); 158,44(C<sub>aromático</sub>); 177,10(OC=O).

IV-filme (espectro E-48): 1.730cm<sup>-1</sup>(C=O), 3.410cm<sup>-1</sup>(NH).

Rendimento: 60%

### Preparação do β-aminoéster 100g



RMN-<sup>1</sup>H – majoritário<sup>a</sup> (espectro E-49): (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ[ppm]) *TRANS*, 1,12(s, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1,24(d, 3H, J=6,2Hz, N-CHCH<sub>3</sub>); 3,52(q, 1H, J=6,4Hz, N-CHCH<sub>3</sub>); 3,77(s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4,18(s, 1H, N-CHC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 7,21-7,36(m, 5H, Ph).

IV-filme (espectro E-50): 1731cm<sup>-1</sup>(C=O), 3026 cm<sup>-1</sup>(C-N)

Rendimento:40%

RMN-<sup>1</sup>H – minoritário<sup>b</sup> (espectro E-51): (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ[ppm]) *C/S*, 0,98(s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,07(s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,23(d, 3H, J=6,8Hz, N-CHCH<sub>3</sub>); 3,35(q, 1H, J=6,6Hz, N-CHCH<sub>3</sub>); 3,54(s, 1H, N-CHC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 3,58(s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 7,09-7,33(m, 5H, Ph).

IV-filme (espectro E-52): 1731cm<sup>-1</sup>(C=O), 3026cm<sup>-1</sup>(C-N)

Rendimento:20%

## 5.6. Preparação da Imidas 102a-c

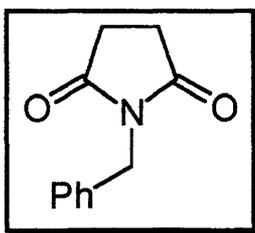
### Preparação da N-Benzil-3-acetoxisuccinimida 102a

#### Método 1

Em um balão de 100 ml adaptado com condensador de refluxo, sob aquecimento e com agitação magnética colocou-se 4g (33,90mmol) de ácido succínico seguidos de 30ml de cloreto de acetila. A mistura foi deixada sob refluxo e agitação durante 4h e após destilou-se o excesso de cloreto de acetila e o resíduo retirado com bomba à vácuo. O líquido viscoso resultante foi então dissolvido em 10ml de THF seco e a este adicionou-se 8,56ml (76,91mmol) de benzilamina e mantido sob refluxo por 6h. Após destilou-se o THF e o resíduo de solvente foi retirado com auxílio de bomba de vácuo. Finalmente o produto bruto foi purificado em coluna de sílica gel utilizando-se como eluente uma mistura hexano/acetado de etila na proporção de 80:20 obtendo-se o 5,76g (30,51mmol) do produto 102a como um sólido branco caracterizado por espectro de RMN-<sup>1</sup>H, RMN-<sup>13</sup>C e IV.

#### Método 2

Em um balão de 50ml colocou-se 3g(25,42mmol) de ácido succínico e 2,74ml(25,60mmol) de benzilamina e a mistura foi então submetida a tratamento com microondas durante 5mim na potência 100. Após este tempo o bruto foi dissolvido com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e concentrado por tratamento à vácuo sendo posteriormente realizada coluna filtrante de sílica gel utilizando como eluente uma mistura hexano/acetato de etila na proporção de 70:30 onde então foi isolado 3,60g(19,06mmol) do produto 102a caracterizado por espectro de RMN-<sup>1</sup>H, RMN-<sup>13</sup>C e IV.



**RMN-<sup>1</sup>H (espectro E-53):** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ[ppm]); 2,67(s, 4H, CH<sub>2</sub>CO); 4,63(s, 2H, N-CH<sub>2</sub>Ph); 7,27-7,39(m, 5H, Ph).

**RMN-<sup>13</sup>C (espectro E-54):** (50MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ[ppm]); 28,25 (CH<sub>2</sub>CO), 42,45 (N-CH<sub>2</sub>Ph); 127,98(C<sub>aromático</sub>);

128,65(C<sub>aromático</sub>); 128,93(C<sub>aromático</sub>); 135,80(C<sub>aromático</sub>); 176,82(NC=O).

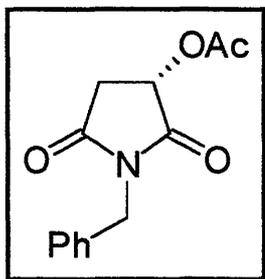
**IV-KBr (espectro E-55):** 1693cm<sup>-1</sup>(NC=O)

**Ponto de Fusão:** 100-102°C.

**Rendimento:** 90 e 75 %.

### Preparação da N-Benzil-3-acetoxisuccinimida 102b

Em um balão de 100 ml adaptado com condensador de refluxo, sob aquecimento e com agitação magnética colocou-se 4g (29,85mmol) de ácido málico seguidos de 30ml de cloreto de acetila. A mistura foi deixada sob refluxo e agitação durante 4h e após destilou-se o excesso de cloreto de acetila e o resíduo retirado com bomba à vácuo. O líquido viscoso resultante foi então dissolvido em 10ml de THF seco e a este adicionou-se 8,56ml(76,91mmol) de benzilamina e mantido sob refluxo por 6h. Após destilou-se o THF e o resíduo de solvente foi retirado com auxílio de bomba de vácuo. Após destilou-se o THF e o restante do solvente foi retirado por tratamento á vácuo. À mistura remanescente foi adicionada 30ml de cloreto de acetila e colocada em refluxo por 12h. Finalmente o produto bruto foi purificado em coluna de sílica gel utilizando-se como eluente uma mistura hexano/acetado de etila na proporção de 75:25 obtendo-se 3,51g(23,88mmol) do produto 102b como um óleo viscoso caracterizado por espectro de RMN-<sup>1</sup>H, RMN-<sup>13</sup>C e IV.



**RMN-<sup>1</sup>H (espectro E-56):** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ[ppm]); 2,13(s, 3H, COCH<sub>3</sub>); 2,68(dd, J=4,8Hz e J=18,2Hz, 1H, CHCO); 3,13(dd, J=8,8Hz e J=18,8Hz, 1H, CHCO); 4,67(s, 2H, N-CH<sub>2</sub>Ph); 5,41(dd, J=4,8Hz e J=8,6Hz, 1H, CHOCOCH<sub>3</sub>); 7,26-7.40(m, 5H, Ph).

**RMN-<sup>13</sup>C (espectro E-57):** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ[ppm]);

20,43(COCH<sub>3</sub>); 35,64 (CH<sub>2</sub>CO); 42,59(N-CH<sub>2</sub>Ph); 67,39(CHOCOCH<sub>3</sub>);

128,05(C<sub>aromático</sub>); 128,40(C<sub>aromático</sub>); 128,72(C<sub>aromático</sub>); 128,79(C<sub>aromático</sub>);

135,02(C<sub>aromático</sub>); 169.67(NC=O); 172,77(NC=O); 173,06(OC=O).

**IV-Kbr (espectro E-58):** 1713cm<sup>-1</sup>(NC=O)

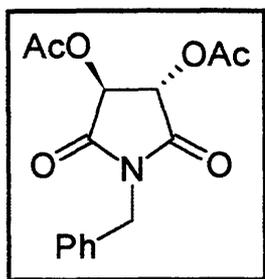
**Ponto de Fusão:** 58-59°C.

**Rendimento:** 80%.

#### Preparação da N-Benzil-3,4-Diacetoxisuccinimida 102c

Em um balão de 100 ml adaptado com condensador de refluxo, sob aquecimento e com agitação magnética colocou-se 4g (26,66mmol) de ácido tartárico seguidos de 30ml de cloreto de acetila. A mistura foi deixada sob refluxo e agitação durante 4h e após destilou-se o excesso de cloreto de acetila e o resíduo retirado com bomba à vácuo. O líquido viscoso resultante foi então dissolvido em 10ml de THF seco e a este adicionou-se 8,56ml (76,91mmol) de benzilamina e mantido sob refluxo por 6h. Após destilou-se o THF e o resíduo de solvente foi retirado com auxílio de bomba de vácuo. Após destilou-se o THF e o restante do solvente foi retirado por tratamento à vácuo. À mistura remanescente foi adicionada 30ml de cloreto de acetila e colocada em refluxo por 12h. Finalmente o produto bruto foi purificado em coluna de sílica gel utilizando-se como eluente uma mistura hexano/acetado de etila na proporção de 75:25

obtendo-se 6,50g(21,33mmol) do produto 102c como um óleo viscoso caracterizado por espectro de RMN-<sup>1</sup>H, RMN-<sup>13</sup>C e IV.



**RMN-<sup>1</sup>H (espectro E-59):** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ[ppm]);  
2,18(s, 3H, COCH<sub>3</sub>); 4,72(d, J=2,8Hz, 2H, N-CH<sub>2</sub>Ph); 5,53(s,  
1H, CHOCOCH<sub>3</sub>); 7,33-7,35(m, 5H, Ph).

**RMN-<sup>13</sup>C (espectro E-60):** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ[ppm]);  
20,31(COCH<sub>3</sub>); 43,07(N-CH<sub>2</sub>Ph); 72,70(CHOCOCH<sub>3</sub>);  
128,27-128,74(C<sub>aromático</sub>), 169,01(NC=O), 169,75(OC=O).

**IV-Kbr (espectro E-61):** 1739cm<sup>-1</sup>(NC=O)

**Ponto de fusão:** 119-121°C.

**Rendimento:** 80%

## 5.7. Preparação das 5-Hidroxibutirolactamas 105a-c

### Preparação da N-Benzil-5-Hidroxibutirolactama 105a

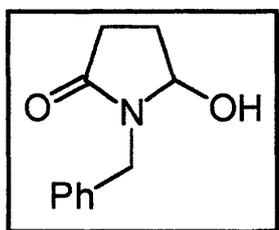
#### Método 1

Em um balão de 100ml adaptado com agitação magnética pesou-se 2g(10,58mmol) do produto 102a e dissolveu-se em 38ml de etanol absoluto. Em seguida baixou-se a temperatura à -23°C através de um banho CCl<sub>4</sub>/gelo seco e adicionou-se em pequenas porções 0,94g(24,73mmol) de NaBH<sub>4</sub> e a mistura deixada agitando durante 20min. Após é adicionada a mistura reacional HCl 2N até que o pH passe à 2-3 e imediatamente adiciona-se NaHCO<sub>3</sub> saturado até pH de 7. O banho é então retirado e a mistura deixada chegar a temperatura ambiente sendo então extraída com diclorometano. A fase orgânica é então seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e o solvente evaporado e o restante do solvente retirado por

tratamento à vácuo. Finalmente o produto bruto foi purificado em coluna de sílica gel utilizando-se como eluente uma mistura hexano/acetado de etila na proporção de 60:40 obtendo-se 1,61g(8,46mmol) do produto 105a como um sólido branco caracterizado por espectro de RMN-<sup>1</sup>H, RMN-<sup>13</sup>C e IV .

## Método 2

Em um balão de 100ml adaptado com agitação magnética foi pesado 0,5g(2,64mmol) do produto 102a e adicionado, sob atmosfera de argônio, 20ml de THF seco. A temperatura foi então baixada à -78°C através de uma mistura etanol/gelo seco e adicionou-se 4,14ml(4,14mmol) de uma solução 1M de Et<sub>3</sub>BHK (triethyl borohidreto de potássio). A mistura foi deixada agitando por 10min e após voltar à temperatura ambiente foi tratada com 5ml de solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> . A fase orgânica foi então extraída com diclorometano. O solvente foi filtrado e evaporado e o restante do solvente retirado por tratamento à vácuo. Finalmente o produto bruto foi purificado em coluna de sílica gel utilizando-se como eluente uma mistura hexano/acetado de etila na proporção de 60:40 obtendo-se 0,35g (1,84mmol) do produto 105a como um sólido branco caracterizado por espectro de <sup>1</sup>H-RMN, <sup>13</sup>C-RMN e IV.



**RMN-<sup>1</sup>H (espectro E-62):** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ[ppm]);

1,93(m, 1H, COCH<sub>2</sub>CH); 2,22(m, 1H, COCH<sub>2</sub>CH); 2,32(m, 1H, CHCO); 2,57(m, 1H, CHCO); 4,15(d, J=10,0Hz, 1H, N-CHPh); 4,57(d, J=5,0Hz, C-OH); 4,83(d, J=10,0Hz, 1H, N-CHPh); 5,06(m, 1H, N-CHOH); 7,21-7.36(m, 5H, Ph).

**RMN-<sup>13</sup>C (espectro E-63):** (50MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ[ppm]); 27,88(COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 28,92 (CH<sub>2</sub>CO); 43,26(N-CH<sub>2</sub>Ph); 82,21(N-CHOH); 127,52(C<sub>aromático</sub>); 128,18(C<sub>aromático</sub>); 128,60(C<sub>aromático</sub>); 136,39(C<sub>aromático</sub>), 174,99(NC=O).

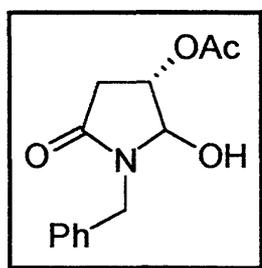
**IV-Kbr )espectro E-64):** 1640cm<sup>-1</sup>(NC=O), 3176cm<sup>-1</sup>(OH).

Ponto de Fusão: 101-103°C.

Rendimento: 80 e 70%

### Preparação da N-Benzil-4-Acetoxi-5-Hidroxi-2-pirrolidona 105b

Em um balão de 100ml adaptado com agitação magnética pesou-se 3g(12,14mmol) do produto 102b e dissolveu-se em 45ml de etanol absoluto. Em seguida baixou-se a temperatura à -23°C através de um banho CCl<sub>4</sub>/gelo seco e adicionou-se em pequenas porções 0.92g(24,21mmol) de NaBH<sub>4</sub> e a mistura deixada agitando durante 20min. Após é adicionada a mistura reacional HCl 2N até que o pH passe à 2-3 e imediatamente adiciona-se NaHCO<sub>3</sub> saturado até pH de 7. O banho é então retirado e a mistura deixada chegar a temperatura ambiente sendo então extraída com diclorometano. A fase orgânica é então seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e o solvente evaporado e o restante do solvente retirado por tratamento à vácuo. Finalmente obteve-se 2,11g(8,49mmol) do produto 105b como um sólido branco caracterizado por espectro de RMN-<sup>1</sup>H, RMN-<sup>13</sup>C e IV.



RMN-<sup>1</sup>H (espectro E-65): (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ[ppm]); 2,11(s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 2,66(m, 2H, CH<sub>2</sub>CO); 4,14(d, J=15,0Hz, 1H, CHPh); 4,90(d, J=14,8Hz, 1H, CHPh); 5,11(m, 2H, N-CHOH e CHOCHCH<sub>3</sub>); 7,22-7,39(m, 5H, Ph).

RMN-<sup>13</sup>C (espectro E-66): (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ[ppm]); 20,73(COCH<sub>3</sub>); 31,91(CH<sub>2</sub>CO); 43,55(CH<sub>2</sub>Ph);

67,70(CHCOCH<sub>3</sub>); 80,78(N-CHOH); 127,69-135,91(C<sub>aromático</sub>); 170,31(NC=O); 170,76(OC=O).

IV-KBr (espectro E-67): 1744cm<sup>-1</sup>(NC=O), 3150cm<sup>-1</sup>(OH)

Ponto de Fusão: 122-124°C.

Rendimento: 75% bruto.

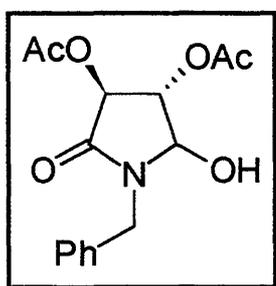
## Preparação da 3,4-Diacetoxi-5-Hidroxibutirolactama 105c

### Método 1

Em um balão de 100ml adaptado com agitação magnética pesou-se 3g(9,83mmol) do produto 102c e dissolveu-se em 37ml de etanol absoluto. Em seguida baixou-se a temperatura à  $-23^{\circ}\text{C}$  através de um banho  $\text{CCl}_4$ /gelo seco e adicionou-se em pequenas porções 0.74g(19,47mmol) de  $\text{NaBH}_4$  e a mistura deixada agitando durante 20min. Após é adicionada a mistura reacional  $\text{HCl}$  2N até que o pH passe à 2-3 e imediatamente adiciona-se  $\text{NaHCO}_3$  saturado até pH de 7. O banho é então retirado e a mistura deixada chegar a temperatura ambiente sendo então extraída com diclorometano. A fase orgânica é então seca com  $\text{MgSO}_4$ , filtrada e o solvente evaporado e o restante do solvente retirado por tratamento à vácuo. Finalmente obteve-se 2,11g (6,88mmol) do produto 105c como um sólido branco caracterizado por espectro de  $\text{RMN-}^1\text{H}$ ,  $\text{RMN-}^{13}\text{C}$  e IV com rendimento bruto de 70%.

### Método 2

Em um balão de 100ml com agitação magnética foi pesado 2g(6,55mmol) do produto 102c e adicionado, sob atmosfera de argônio, 20ml de THF seco. A temperatura foi então baixada à  $-78^{\circ}\text{C}$  através de uma mistura etanol/gelo seco e adicionou-se 9,82ml(9,82mmol) de uma solução 1M de  $\text{Et}_3\text{BHK}$  (triethyl borohidreto de potássio). A mistura foi deixada agitando por 10min e após voltar à temperatura ambiente foi tratada com 5ml de solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . A fase orgânica foi então extraída com diclorometano. O solvente foi filtrado e evaporado e o restante do solvente retirado por tratamento à vácuo. Finalmente obteve-se 1,20g (3,93mmol) do produto 105c como um sólido branco caracterizado por espectro de IV com rendimento bruto de 60%.

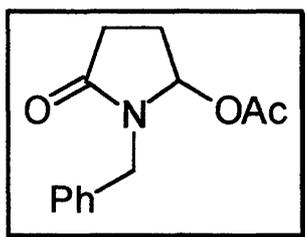


IV-Kbr (espectro E-68):  $1751\text{cm}^{-1}(\text{NC}=\text{O})$ ,  $3259\text{cm}^{-1}(\text{OH})$

## 5.8. Preparação das 5-Acetoxibutirrolactamas 103a-c

### Preparação da 5-Acetoxibutirrolactama 103a

Em um balão de 100ml com agitação magnética dissolveu-se 0,5g(2,61mmol) do produto 105a em diclorometano baixando-se em seguida a temperatura à  $0^{\circ}\text{C}$  através de um banho água/gelo. Após adicionou-se 0,26ml(2,61mmol) de trietilamina, 0,46ml(4,55mmol) de anidrido acético e 0,020g(0,23mmol) de DMAP. Após retira-se o banho e deixa-se a mistura agitando durante 30min. A mistura bruta é então lavada com HCl 2N,  $\text{NaHCO}_3$  saturado e água sendo extraída com diclorometano. A fase orgânica é seca com  $\text{MgSO}_4$  e após filtração o solvente foi evaporado e o solvente remanescente retirado através de tratamento à vácuo. Obteve-se 0,48g(2,08mmol) de um sólido caracterizado por espectro de  $\text{RMN}^{-1}\text{H}$ ,  $\text{RMN}^{-13}\text{C}$  e IV com rendimento bruto de 80%.



$\text{RMN}^{-1}\text{H}$  (espectro E-69): (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ [ppm]);

1,90 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ); 2,19-2,70(m, 4H,  $\text{COCH}_2\text{CH}_2$ );

4,21(d, 1H,  $J=14,8\text{Hz}$ ,  $\text{N-CHPh}$ ); 4,72(d, 1H,  $J=14,8\text{Hz}$ ,  $\text{N-CHPh}$ ); 6,12(dd, 1H,  $J=3,0\text{Hz}$  e  $J=5,6\text{Hz}$ ,  $\text{N-CHOCOCCH}_3$ );

7,26-7,31(m, 5H, Ph).

**RMN-<sup>13</sup>C (espectro E-70):** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ[ppm]); 20,64(COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH); 25,70(COCH<sub>3</sub>); 28,05(CH<sub>2</sub>CO); 44,39(N-CH<sub>2</sub>Ph); 83,97(N-CHOCOCH<sub>3</sub>); 127,39(C<sub>aromático</sub>); 128,00(C<sub>aromático</sub>); 128,36(C<sub>aromático</sub>); 136,10(C<sub>aromático</sub>); 170,24(NC=O); 75,37(OC=O).

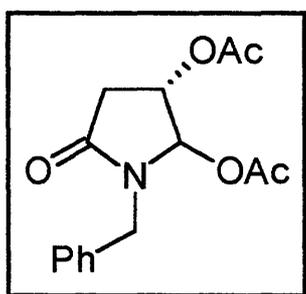
**IV-KBr (espectro E-71):** 1639cm<sup>-1</sup>(C-N).

**Ponto de Fusão:** 98-100°C.

**Rendimento:** 80%

### Preparação da N-Benzil-4,5-Diacetoxibutirolactama 103b

Em um balão de 100ml com agitação magnética dissolveu-se 2g(8,03mmol) do produto 105a em diclorometano baixando-se em seguida a temperatura à 0°C através de um banho água/gelo. Após adicionou-se 1,12ml(8,03mmol) de trietilamina, 1,64ml(17,33mmol) de anidrido acético e 0,073g(0,83mmol) de DMAP. Após retira-se o banho e deixa-se a mistura agitando durante 1h. A mistura bruta é então lavada com HCl 2N, NaHCO<sub>3</sub> saturado e água sendo extraída com diclorometano. A fase orgânica é seca com MgSO<sub>4</sub> e após filtração o solvente foi evaporado e o solvente remanescente retirado através de tratamento à vácuo. Finalmente o produto bruto foi purificado em coluna de sílica gel utilizando-se como eluente uma mistura hexano/acetado de etila na proporção de 70:30 obtendo-se 1,62g (5,62mmol) do produto 103a como um sólido branco caracterizado por espectro de <sup>1</sup>H-RMN, <sup>13</sup>C-RMN e IV com rendimento de 70%.



**RMN-<sup>1</sup>H (espectro E-72):** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ[ppm]); 1,83(s, 3H, COCH<sub>3</sub>); 1,94(s, 3H, COCH<sub>3</sub>); 2,57(dd, 1H, J=5,8Hz e J=11,2Hz, CHCO); 2,70(dd, 1H, J=5,6Hz e J=11,0Hz, CHCO); 4,20(d, 1H, J=9,8Hz, N-CH<sub>2</sub>Ph); 4,58(d, 1H, J=9,8Hz, N-CH<sub>2</sub>Ph); 5,20(m, 1H, CHOCOCH<sub>3</sub>);

6,20(d, 1H, J=3,6Hz, N-CHOCOCH<sub>3</sub>); 7,16-7,26(m, 5H, Ph).

**RMN-<sup>13</sup>C (espectro E-73):** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ[ppm]); 20,33(COCH<sub>3</sub>); 20,33(COCH<sub>3</sub>); 33,64(CH<sub>2</sub>CO); 44,46(CH<sub>2</sub>Ph); 65,78(CHCOCH<sub>3</sub>); 81,20(N-CHOH); 127,69-135,64(C<sub>aromático</sub>); 169,55(NC=O); 169,78(OC=O); 171,32(OC=O).

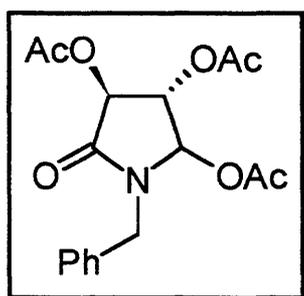
**IV-KBr (espectro E-74):** 1713cm<sup>-1</sup>(NC=O)

**Ponto de Fusão:** 53-56°C.

**Rendimento:** 70%

### Preparação da N-Benzil-3,4,5-Triacetoxibutirolactama 103c

Em um balão de 100ml com agitação magnética dissolveu-se 2g(6,51mmol) do produto 105b em diclorometano baixando-se em seguida a temperatura à 0°C através de um banho água/gelo. Após adicionou-se 0,91ml(6,51mmol) de trietilamina, 1,39ml(14,73mmol) de anidrido acético e 0,063g(0,72mmol) de DMAP. Após retira-se o banho e deixa-se a mistura agitando durante 1:30min. A mistura bruta é então lavada com HCl 2N, NaHCO<sub>3</sub> saturado e água sendo extraída com diclorometano. A fase orgânica é seca com MgSO<sub>4</sub> e após filtração o solvente foi evaporado e o solvente remanescente retirado através de tratamento à vácuo. Finalmente o produto bruto foi purificado em coluna de sílica gel utilizando-se como eluente uma mistura hexano/acetado de etila na proporção de 70:30 obtendo-se 1,59g (4,55mmol) do produto 103b como um sólido branco caracterizado por espectro de RMN-<sup>1</sup>H, RMN-<sup>13</sup>C e IV.



**RMN-<sup>1</sup>H (espectro E-75):** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ[ppm]); 1,89(s, 3H, COCH<sub>3</sub>); 2,07(s, 3H, COCH<sub>3</sub>); 2,18(s, 3H, COCH<sub>3</sub>); 4,37(d, J=10,0Hz, 1H, N-CH<sub>2</sub>Ph); 4,65(d, J=10,0Hz, 1H, N-CH<sub>2</sub>Ph); 5,21(dd, J=1,4Hz e J=2,6Hz, 1H, CHOCOCH<sub>3</sub>); 5,36(d, J=2,6Hz, 1H, CHOCOCH<sub>3</sub>);

6,06(d, J=1,2Hz, 1H, N-CHOCOCH<sub>3</sub>); 7,26-7,36(m, 5H, Ph).

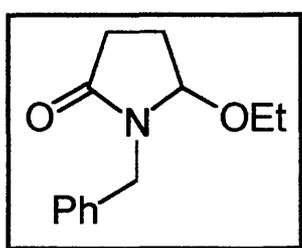
**RMN-<sup>13</sup>C (espectro E-76):** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ[ppm]); 20,44(COCH<sub>3</sub>); 44,84(N-CH<sub>2</sub>Ph); 73,05(CHOCOCH<sub>3</sub>); 75,80(CHOCOCH<sub>3</sub>); 83,35(N-CHOCOCH<sub>3</sub>); 127,83(C<sub>aromático</sub>); 128,08(C<sub>aromático</sub>); 128,37(C<sub>aromático</sub>); 128,61(C<sub>aromático</sub>); 135,13(C<sub>aromático</sub>); 167,63(NC=O); 169,35(OC=O); 169,48(OC=O); 169,53(OC=O).

**IV-KBr (espectro E-77):** 1654cm<sup>-1</sup>(NC=O).

**Rendimento:** 70%.

### Preparação da N-Benzil-5-Etoxibutirolactama 103d

Em um balão com agitação magnética foi dissolvido 0,52g(2,72mmol) do produto 105a em 20ml de etanol absoluto e a esta mistura adicionou-se 2 gotas de HCl concentrado e deixou-se agitando a mistura durante 2h. Após neutralizou-se com 2,73ml de NaHCO<sub>3</sub> e evaporou-se o etanol no rota-evaporador. O bruto remanescente foi então extraído com diclorometano, filtrado o solvente evaporado e o solvente remanescente tratado à vácuo. O produto foi então purificado através de cromatografia em coluna utilizando como eluente uma mistura hexano/acetato de etila na proporção de 70:30 obtendo-se 0,41g(1,90mmol) do produto 103d como um óleo caracterizado pôr espectro de RMN-<sup>1</sup>H, RMN-<sup>13</sup>C e IV.



**RMN-<sup>1</sup>H (espectro E-78):** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ[ppm]); 1,17 (t, J=7,0Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2,01(m, 2H, COCH<sub>2</sub>CH); 2,38(m, 1H, CHCO); 2,57 (m, 1H, CHCO); 3,39(q, J=7,0Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4,03(d, J=14,8Hz, 1H, N-CH<sub>2</sub>Ph); 4,75(dd, J=1,6Hz e J=6,2Hz, 1H, N-CHOCOCH<sub>3</sub>); 4,93(d, J=16,0Hz, 1H, N-CH<sub>2</sub>Ph); 7,21-7,36(m, 5H, Ph).

**RMN-<sup>13</sup>C (espectro E-79):** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ[ppm]); 15,12(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 24,69(COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 28,86(CH<sub>2</sub>CO); 43,69(N-CH<sub>2</sub>Ph); 83,97(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 88,00(N-

$\underline{\text{CHOCOCH}_3}$ ; 127,37( $\text{C}_{\text{aromático}}$ ); 127,61( $\text{C}_{\text{aromático}}$ ); 128,22( $\text{C}_{\text{aromático}}$ );  
128,46( $\text{C}_{\text{aromático}}$ ); 136,49( $\text{C}_{\text{aromático}}$ ); 174,58( $\text{NC=O}$ ).

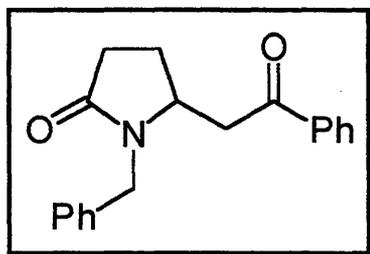
IV-filme (espectro E-80): 1696 $\text{cm}^{-1}$ ( $\text{NC=O}$ ).

Rendimento: 70%.

### 5.9. Preparação dos compostos $\beta$ -aminocarbonílicos 106a-c e 107a-c

Em um balão de 50ml adaptado com agitador magnético e 0,8 mmol de  $\text{InCl}_3$  adicionou-se 3ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco sob atmosfera de argônio e 1,5 mmol do nucleófilo (silil enoléter e silil ceteno acetal). A esta mistura foram adicionados 1 mmol do acetoxilactama em 2ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e a reação permaneceu sob agitação durante 2 horas à temperatura ambiente. Interrompeu-se a reação com adição de 3 ml de uma solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , lavou-se com  $\text{H}_2\text{O}$  e extraiu-se a fase orgânica com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . O líquido remanescente foi seco com  $\text{MgSO}_4$  e o solvente evaporado seguido de tratamento à vácuo. Os produtos foram purificados por cromatografia em coluna de sílica gel e analisados por  $\text{RMN-}^1\text{H}$ ,  $\text{RMN-}^{13}\text{C}$  e IV.

#### Preparação do composto $\beta$ -aminocarbonílico 106a



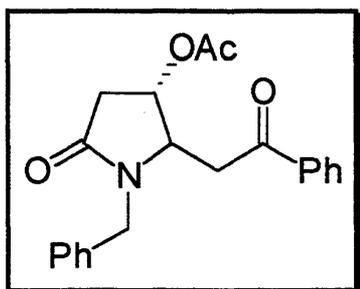
$^1\text{H-RMN}$  (espectro E-81): (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ [ppm]);  
1,72(m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHCH-N}$ ); 2,23-2,48(m, 3H,  
 $\text{CH}_2\text{CHCH-N}$ ,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ); 2,84(dd,  $J=9,2\text{Hz}$  e  $J=16,8\text{Hz}$ ,  
1H,  $\text{CHCOPh}$ ); 3,25(dd,  $J=4,0\text{Hz}$  e  $J=16,8\text{Hz}$ , 1H,  
 $\text{CHCOPh}$ ); 4,07(m, 1H,  $\text{N-CHCH}_2\text{COPh}$ ); 4,12(d,  
 $J=15,0\text{Hz}$ , 1H,  $\text{N-CHPh}$ ); 4,78(d,  $J=15,0\text{Hz}$ , 1H,  $\text{N-CHPh}$ ); 7,17-7,72(m, 10H, Ph).  
 $^{13}\text{C-RMN}$  (espectro E-82): (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ [ppm]); 25,11( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH-N}$ );  
29,77( $\text{CH}_2\text{CO}$ ); 42,19( $\text{CH}_2\text{COPh}$ ); 44,77( $\text{N-CH}_2\text{Ph}$ ); 54,15( $\text{N-CHCH}_2\text{COPh}$ );  
127,57( $\text{C}_{\text{aromático}}$ ); 136,64( $\text{C}_{\text{aromático}}$ ); 175,13( $\text{N-CO}$ ); 197,23( $\text{COPh}$ ).

IV-KBr (espectro E-83):  $1677\text{cm}^{-1}(\text{C-N})$ .

Ponto de Fusão:  $91-93^{\circ}\text{C}$ .

Rendimento: 15%.

Preparação do composto  $\beta$ -aminocarbonílico 106b



RMN-<sup>1</sup>H (espectro E-84): (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ [ppm]); 2,01(s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ); 2,52(dd,  $J=1,4\text{Hz}$  e  $J=18,0\text{Hz}$ , 1H,  $\text{CHCO}$ ); 3,12(dd,  $J=7,0\text{Hz}$  e  $J=14,2\text{Hz}$ , 1H,  $\text{CHCO}$ ); 3,22(d,  $J=5,0\text{Hz}$  e  $J=8,4\text{Hz}$ , 2H,  $\text{CH}_2\text{COPh}$ ); 3,99(t,  $J=5,0\text{Hz}$ , 1H,  $\text{N-CHCH}_2\text{COPh}$ ); 4,20(d,  $J=15,0\text{Hz}$ , 1H,  $\text{N-CH}_2\text{Ph}$ ); 4,80(d,  $J=15,0\text{Hz}$ ,

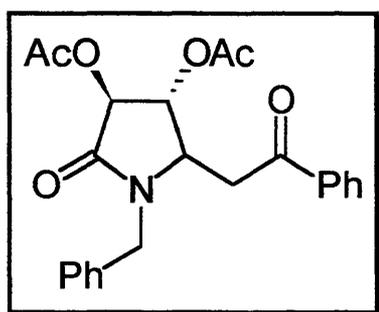
1H,  $\text{N-CH}_2\text{Ph}$ ); 5,11(d,  $J=7,0\text{Hz}$ , 1H,  $\text{CHOCOCH}_3$ ); 7,50(m, 10H, Ph).

RMN-<sup>13</sup>C (espectro E-85): (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ [ppm]); 20,94( $\text{COCH}_3$ ); 36,95( $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 39,28( $\text{N-CH}_2\text{Ph}$ ); 69,82( $\text{N-CHCH}_2\text{COPh}$ ); 72,16( $\text{CHOCOCH}_3$ ); 127,60( $\text{C}_{\text{aromático}}$ ); 136,14( $\text{C}_{\text{aromático}}$ ); 170,46( $\text{NC=O}$ ); 172,38( $\text{OC=O}$ ); 196,37( $\text{COPh}$ ).

IV-filme (espectro E-86):  $1.677\text{cm}^{-1}(\text{C-N})$ ,  $1.732\text{cm}^{-1}(\text{C=O})$ .

Rendimento: 70%.

Preparação do composto  $\beta$ -aminocarbonílico 106c



RMN-<sup>1</sup>H (espectro E-87): (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ [ppm]); 2,05(s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ); 2,30(s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ); 3,26(dd,  $J=7,0\text{Hz}$  e  $J=18,0\text{Hz}$ , 2H,  $\text{CH}_2\text{COPh}$ ); 4,25(dd,  $J=7,0\text{Hz}$  e  $J=15,0\text{Hz}$ , 1H,  $\text{N-CHCH}_2\text{COPh}$ ); 4,42(d,  $J=15,0\text{Hz}$ , 1H,  $\text{N-CHPh}$ ); 4,63(d,  $J=15,0\text{Hz}$ , 1H,  $\text{N-CHPh}$ ); 5,29(t,  $J=5,0\text{Hz}$ , 1H,  $\text{CHOCOCH}_3$ );

5,43(d,  $J=5,0\text{Hz}$ , 1H,  $\text{CHOCOCH}_3$ ); 7,50(m, 10H, Ph).

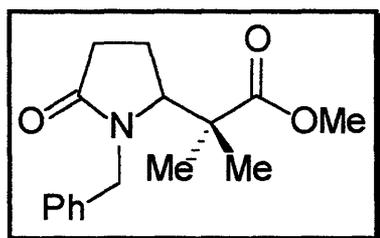
**RMN-<sup>13</sup>C (espectro E-88):** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ[ppm]); 20,95(COCH<sub>3</sub>); 30,04(COCH<sub>3</sub>); 36,67(CH<sub>2</sub>CO); 40,77(N-CHCH<sub>2</sub>COPh); 45,22(N-CH<sub>2</sub>Ph);

74,67(CHOCOCH<sub>3</sub>); 78,86(CHOCOCH<sub>3</sub>); 127,68(C<sub>aromático</sub>); 128,71(C<sub>aromático</sub>); 138,11(C<sub>aromático</sub>); 167,82(NC=O); 169,99(OC=O); 170,21 (OC=O); 196,15 (COPh).

**IV-filme (espectro E-89):** 1.597 cm<sup>-1</sup>(C-N), 1.746cm<sup>-1</sup>(C=O).

**Rendimento:** 70%.

### Preparação do β-aminocarbonílico 107a



**RMN-<sup>1</sup>H (espectro E-90):** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ[ppm]); 1,16(s, 6H (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>); 1,85-1,90 (m, 1H, COCH<sub>2</sub>CH), 2,20(m, 1H, COCH<sub>2</sub>CH); 2,39-2,55(m, 2H, CH<sub>2</sub>CO); 3,53(s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,77(d, J=16,0Hz, 1H, N-CHPh); 4,03(dd, 1H, J=4,0Hz e

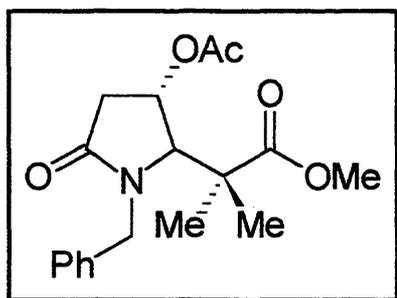
J=10,0Hz, N-CHC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 5,17(d, 1H, J=15,8Hz, N-CHPh); 7,10-7.31(m, 5H, Ph).

**RMN-<sup>13</sup>C (espectro E-91):** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ[ppm]); 18,32(CH<sub>3</sub>); 20,85(CH<sub>3</sub>); 22,88(COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 37,77(CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 43,71 (CH<sub>3</sub>CCH<sub>3</sub>); 45,20 (CH<sub>2</sub>CO); 51,94(OCH<sub>3</sub>); 62,13(N-CHC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 127,09-128,47(C<sub>aromático</sub>); 176,36 (NC=O), 176,88(OC=O).

**IV-KBr (espectro E-92):** 1690cm<sup>-1</sup>(C-N), 1726cm<sup>-1</sup>(C=O).

**Rendimento:** 70%.

Preparação do  $\beta$ -aminocarbonílico 107b



**RMN-<sup>1</sup>H (espectro E-93):** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ [ppm]); 1,13(s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,20(s, 3H CH<sub>3</sub>); 1,88(s, 3H, COCH<sub>3</sub>); 2,32(d, J=18,2Hz, 1H, CHCO); 2,78(dd, J=6,2Hz e J=1,2Hz, 1H, CHCO); 3,56(s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,70(d, J=17,6Hz, 1H, N-CHPh); 3,71 (d, 1H, J=6,6Hz, N-CHC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 5,12(s, 1H,

CHOCOCH<sub>3</sub>); 5,20(d, J=17,0Hz, 1H, N-CHPh); 7,09-7,28(m, 5H, Ph).

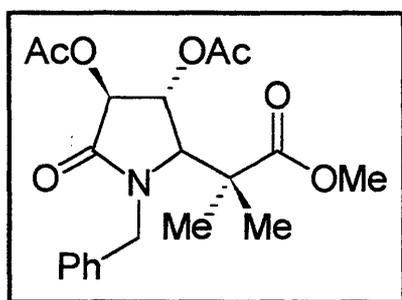
**RMN-<sup>13</sup>C (espectro E-94):** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ [ppm]); 20,83(CH<sub>3</sub>); 23,15(CH<sub>3</sub>); 37,77(COCH<sub>3</sub>); 45,54 (CH<sub>3</sub>CCH<sub>3</sub>); 45,75 (CH<sub>2</sub>CO); 52,33(N-CHC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 68,10(OCH<sub>3</sub>); 68,49(CHOCOCH<sub>3</sub>); 127,54(C<sub>aromático</sub>); 128,44(C<sub>aromático</sub>); 135,71(C<sub>aromático</sub>); 169,64(NC=O), 173,76(OC=O); 175,88(OC=O).

**IV-KBr (espectro E-95):** 1.690 cm<sup>-1</sup>(C-N), 1.740cm<sup>-1</sup>(C=O).

**Ponto de Fusão:** 76-78°C.

**Rendimento:** 80%.

Preparação do  $\beta$ -aminoéster 107c



**RMN-<sup>1</sup>H (espectro E-96):** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ [ppm]): 1,12(s, 3H CH<sub>3</sub>); 1,19(s, 3H CH<sub>3</sub>); 2,01(s, 3H, COCH<sub>3</sub>); 2,11(s, 3H, COCH<sub>3</sub>); 3,40(s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,71(d, J=16,2Hz, 1H, N-CHPh); 4,08(d, J=5,0Hz, 1H, N-CHC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 5,16(d, J=17,2Hz, 1H, N-CHPh); 5,24(d, J=4,6Hz, 1H, CHOCOCH<sub>3</sub>);

5,39(d, J=4,0Hz, 1H, CHOCOCH<sub>3</sub>); 7,02-7,27(m, 5H, Ph).

**RMN-<sup>13</sup>C (espectro E-97):** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ[ppm]); 18,38(CH<sub>3</sub>); 20,63(CH<sub>3</sub>); 20,82(COCH<sub>3</sub>); 23,66(COCH<sub>3</sub>); 44,64(CH<sub>3</sub>CCH<sub>3</sub>); 44,88(CH<sub>2</sub>CO); 52,31(N-CHC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 72,32(OCH<sub>3</sub>); 74,24(CHOCOCH<sub>3</sub>); 126,96(C<sub>aromático</sub>); 127,60(C<sub>aromático</sub>); 128,64(C<sub>aromático</sub>); 134,98(C<sub>aromático</sub>); 168,69(NC=O); 169,81(OC=O); 170,20(OC=O); 176,16(OC=O).

**IV-filme (espectro E-98):** 1.601 cm<sup>-1</sup>(C-N), 1.715cm<sup>-1</sup>(C=O), 3.390cm<sup>-1</sup>(NH).

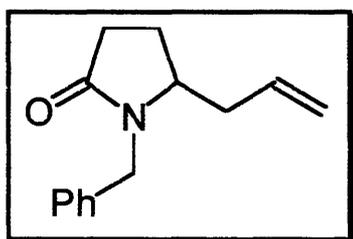
**Rendimento:** 85%.

## 5.10. Preparação dos produtos de condensação 108a-c

### Método Geral

Em um balão de 50ml adaptado com agitador magnético e 0,8 mmol de InCl<sub>3</sub> adicionou-se 3ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco sob atmosfera de argônio e 1,5 mmol do aliilsilano. À esta mistura foram adicionados 1 mmol do acetoxilactama em 2ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e a reação permaneceu sob agitação durante 2 horas a temperatura ambiente. Interrompeu-se a reação com adição de 3 ml de uma solução saturada de NaHCO<sub>3</sub>, lavou-se com H<sub>2</sub>O e extraiu-se a fase orgânica com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. O líquido remanescente foi seco com MgSO<sub>4</sub> e o solvente evaporado seguido de tratamento à vácuo. Os produtos foram purificados por cromatografia em coluna de sílica gel e analisados por RMN-<sup>1</sup>H, RMN-<sup>13</sup>C e IV.

### Preparação do composto 108a



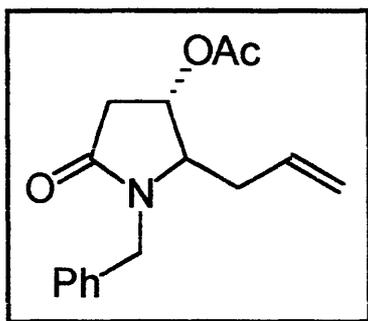
**RMN-<sup>1</sup>H (espectro E-99):** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ[ppm]); 1,77(m, 1H, COCH<sub>2</sub>CH); 2,08(m, 3H, COCH<sub>2</sub>CH, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>); 2,36(m, 2H, CH<sub>2</sub>CO); 3,51(m, 1H, N-CHCH<sub>2</sub>); 3,98(d, 1H, J=15,0Hz, N-CHPh); 5,01(d, 1H, J=15,0Hz, N-CHPh); 5,10(m, 2H, CH=CH<sub>2</sub>); 5,82(m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>); 7,21-7,42(m, 5H, Ph).

**RMN-<sup>13</sup>C (espectro E-100):** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ[ppm]); 23,19(COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 30,06(CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>); 37,16(CH<sub>2</sub>CO); 44,12(N-CH<sub>2</sub>Ph); 56,17(N-CHCH<sub>2</sub>); 118,67(CH=CH<sub>2</sub>); 119,67(CH=CH<sub>2</sub>); 127,68(C<sub>aromático</sub>); 127,87(C<sub>aromático</sub>); 128,15(C<sub>aromático</sub>); 128,69(C<sub>aromático</sub>); 128,78(C<sub>aromático</sub>); 175,11(NC=O).

**IV-filme (espectro E-101):** 1685cm<sup>-1</sup>(C=O).

**Rendimento:** 50%.

#### Preparação do composto 108b



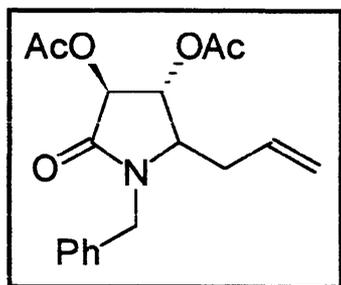
**RMN-<sup>1</sup>H (espectro E-102):** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ[ppm]); 1,98(s, 3H, COCH<sub>3</sub>); 2,32(m, 2H, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>); 2,44(dd, 1H, J=1,2Hz e J=18,0Hz, CHCO); 2,87(dd, 1H, J=6,6Hz e J=18,0Hz, CHCO); 3,45(m, 1H, N-CHCH<sub>2</sub>); 3,98(d, 1H, J=15,2Hz, N-CHPh); 5,12(m, 4H, N-CHPh, CHOC(O)CH<sub>3</sub>, CH=CH<sub>2</sub>); 5,62(m, 1H, CH=CH<sub>2</sub>); 7,22-7,37(m, 5H, Ph).

**RMN-<sup>13</sup>C (espectro E-103):** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ[ppm]); 20,89(CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>); 34,72(COCH<sub>3</sub>); 37,75(CH<sub>2</sub>CO); 44,20(N-CH<sub>2</sub>Ph); 62,28(N-CHCH<sub>2</sub>); 71,12(CHOC(O)CH<sub>3</sub>); 118,67(CH=CH<sub>2</sub>); 119,67(CH=CH<sub>2</sub>); 127,68(C<sub>aromático</sub>), 127,87(C<sub>aromático</sub>), 128,15(C<sub>aromático</sub>), 128,69(C<sub>aromático</sub>), 128,78(C<sub>aromático</sub>), 172,03(OC=O).

**IV-filme (espectro E-104):** 1.705cm<sup>-1</sup>(C=O).

**Rendimento:** 60%.

Preparação do composto 108c



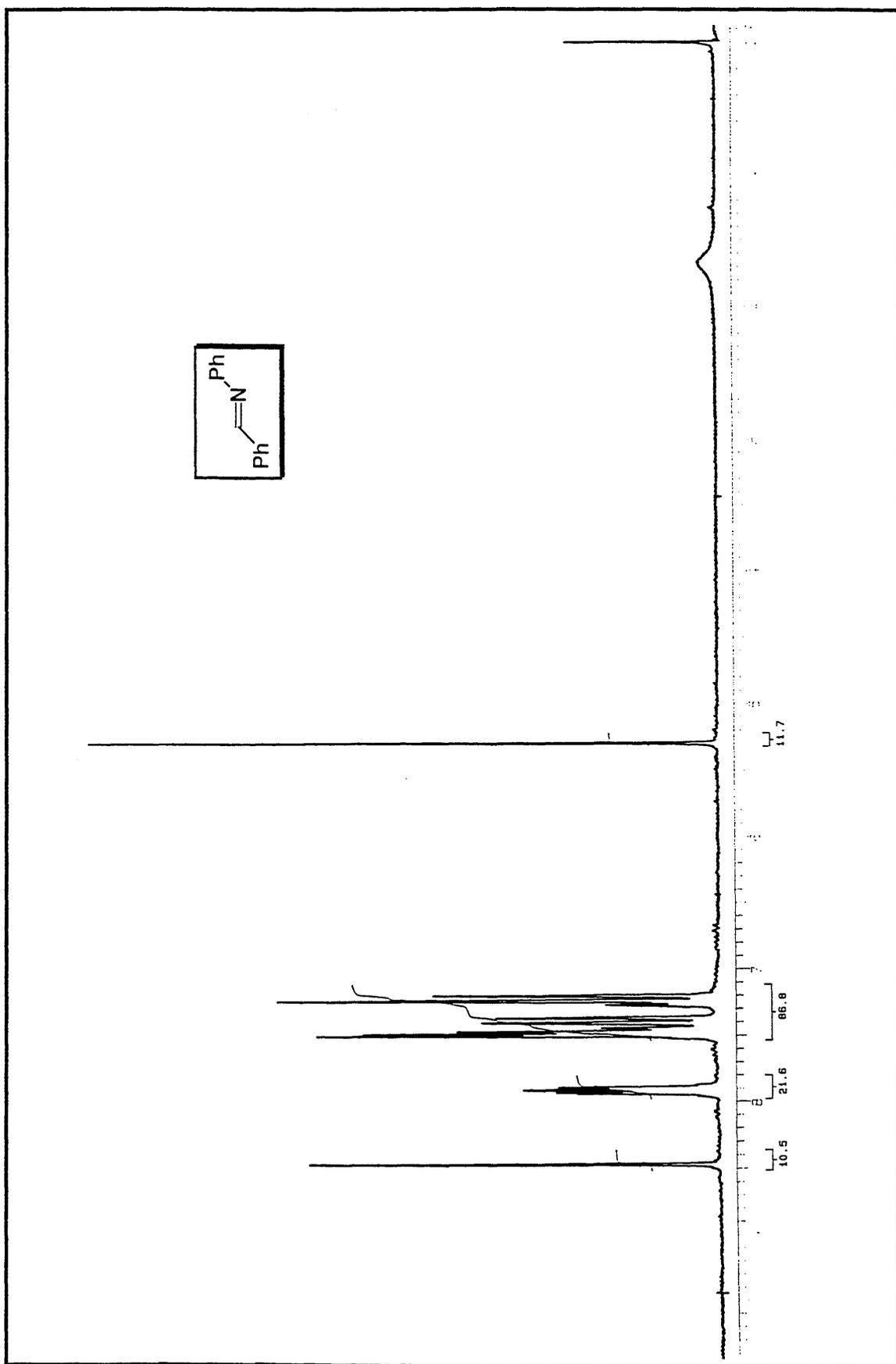
**RMN-<sup>1</sup>H (espectro E-105):** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ[ppm])  
 2.02(s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 2.16(s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 2.44(m, 2H, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>) 3.43(m, 1H, N-CHCH<sub>2</sub>), 4.00(d, 1H, J=15,2Hz, N-CHPh), 5.14(m, 3H, N-CHPh, CH=CH<sub>2</sub>), 5.34(t, 1H, J=8,2Hz, CHOCOCH<sub>3</sub>), 5.45(d, J=5,2Hz, 1H, CHOCOCH<sub>3</sub>), 7.20-7.40(m, 5H, Ph).

**RMN-<sup>13</sup>C (espectro E-106):** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ[ppm]); 20,73(CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>); 32,24(COCH<sub>3</sub>); 34,79(COCH<sub>3</sub>); 44,32(N-CH<sub>2</sub>Ph); 58,14(N-CHCH<sub>2</sub>); 72,91(CHOCOCH<sub>3</sub>); 74,29(CHOCOCH<sub>3</sub>); 119,90(CH=CH<sub>2</sub>); 119,99(CH=CH<sub>2</sub>); 127,99-135,15(C<sub>aromático</sub>); 166,72(OC=O); 169,97(OC=O).

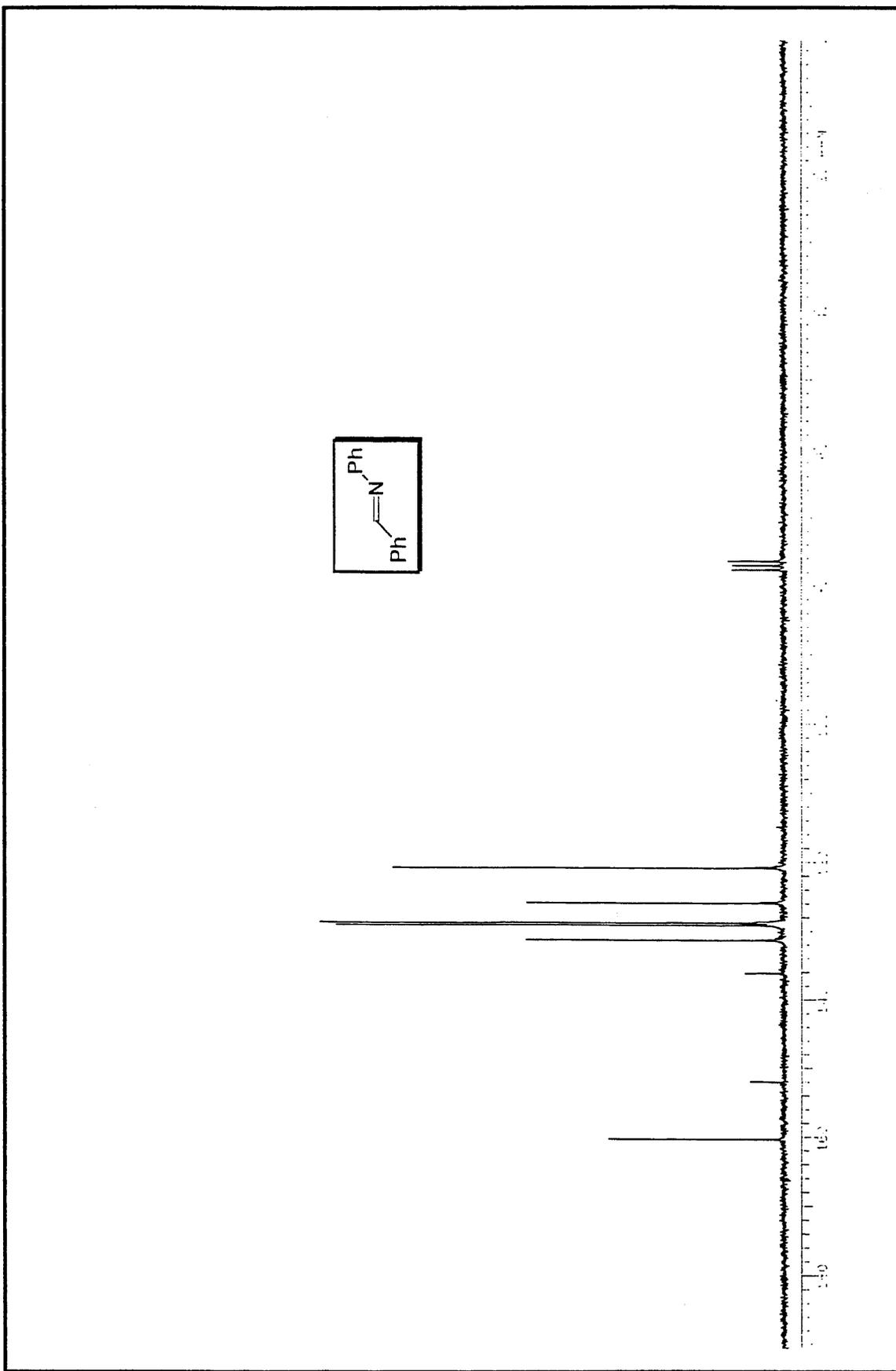
**IV-filme (espectro E-107):** 1.750cm<sup>-1</sup>(C=O).

**Rendimento:** 60%.

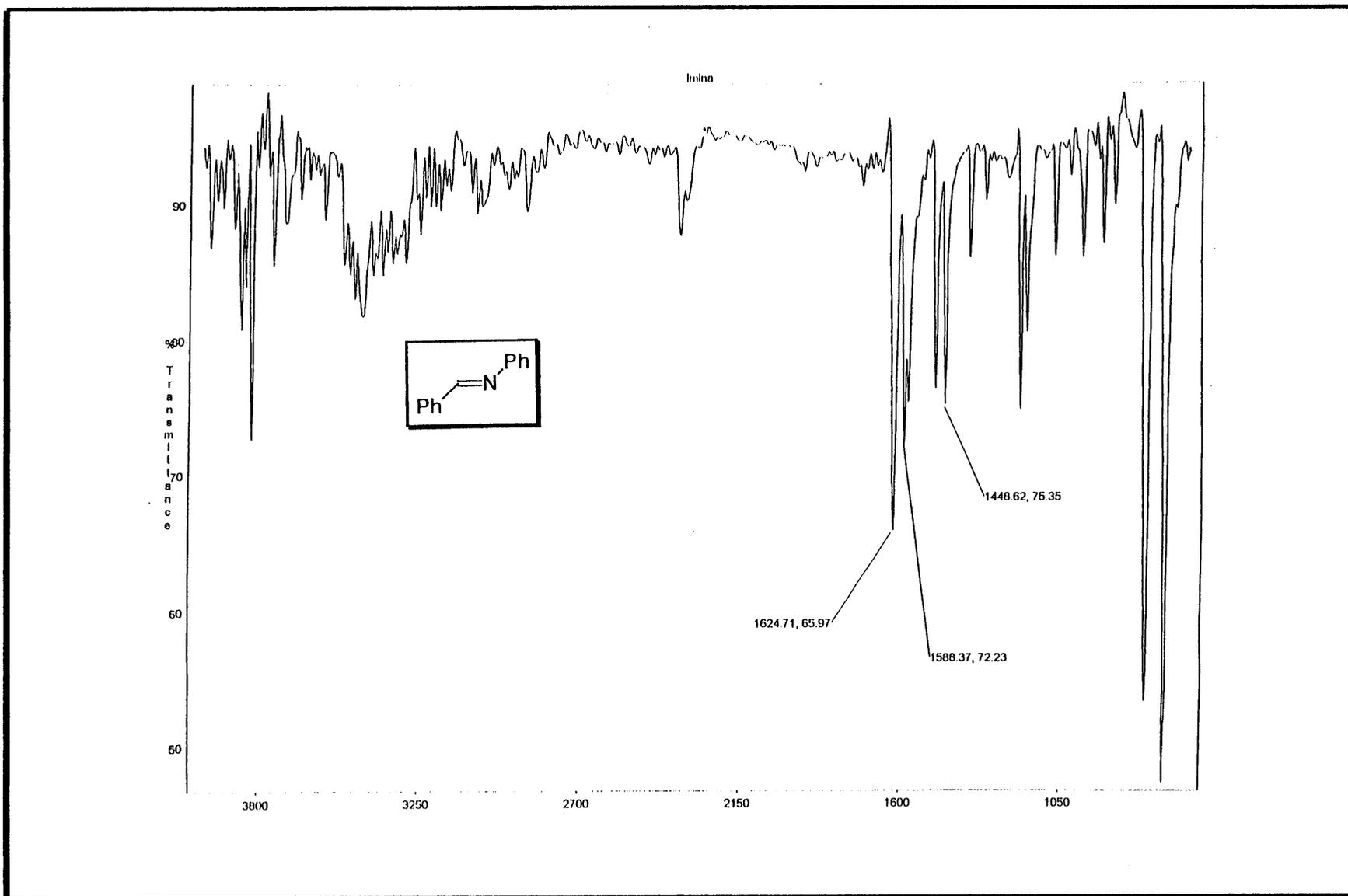
# ESPECTROS



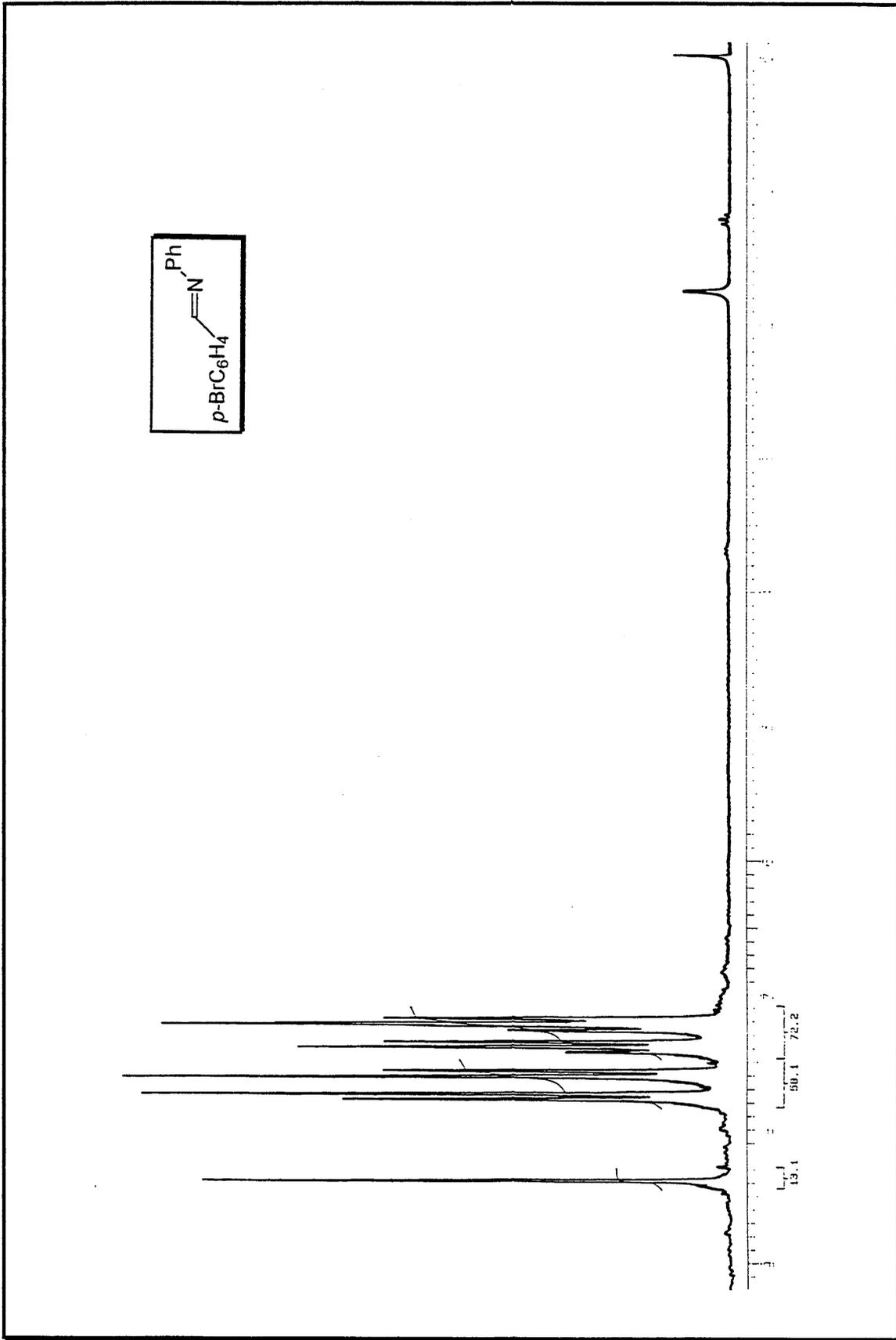
Espectro E-1 de RMN- $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 94a



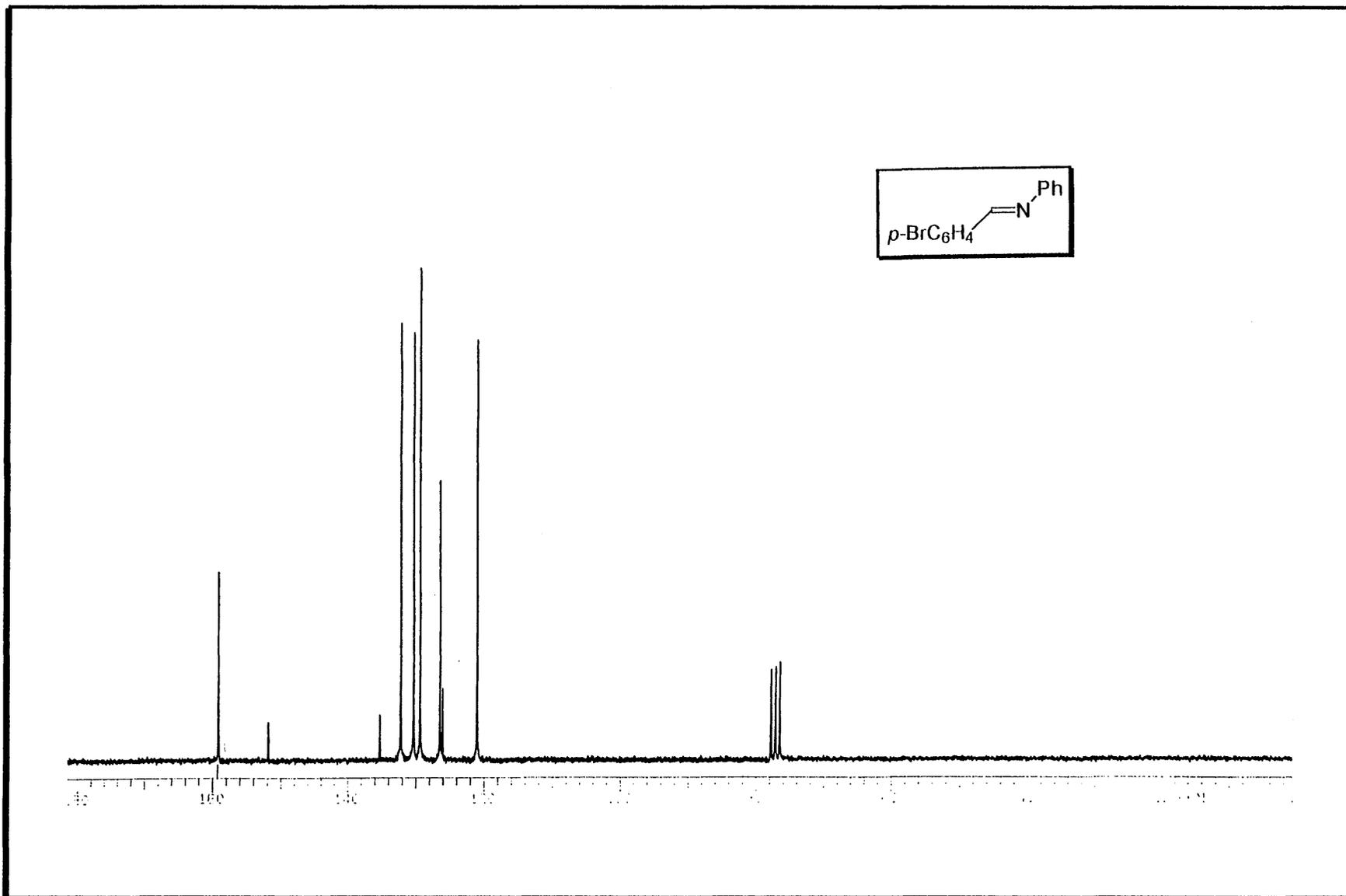
Espectro E-2 de RMN- $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 94a

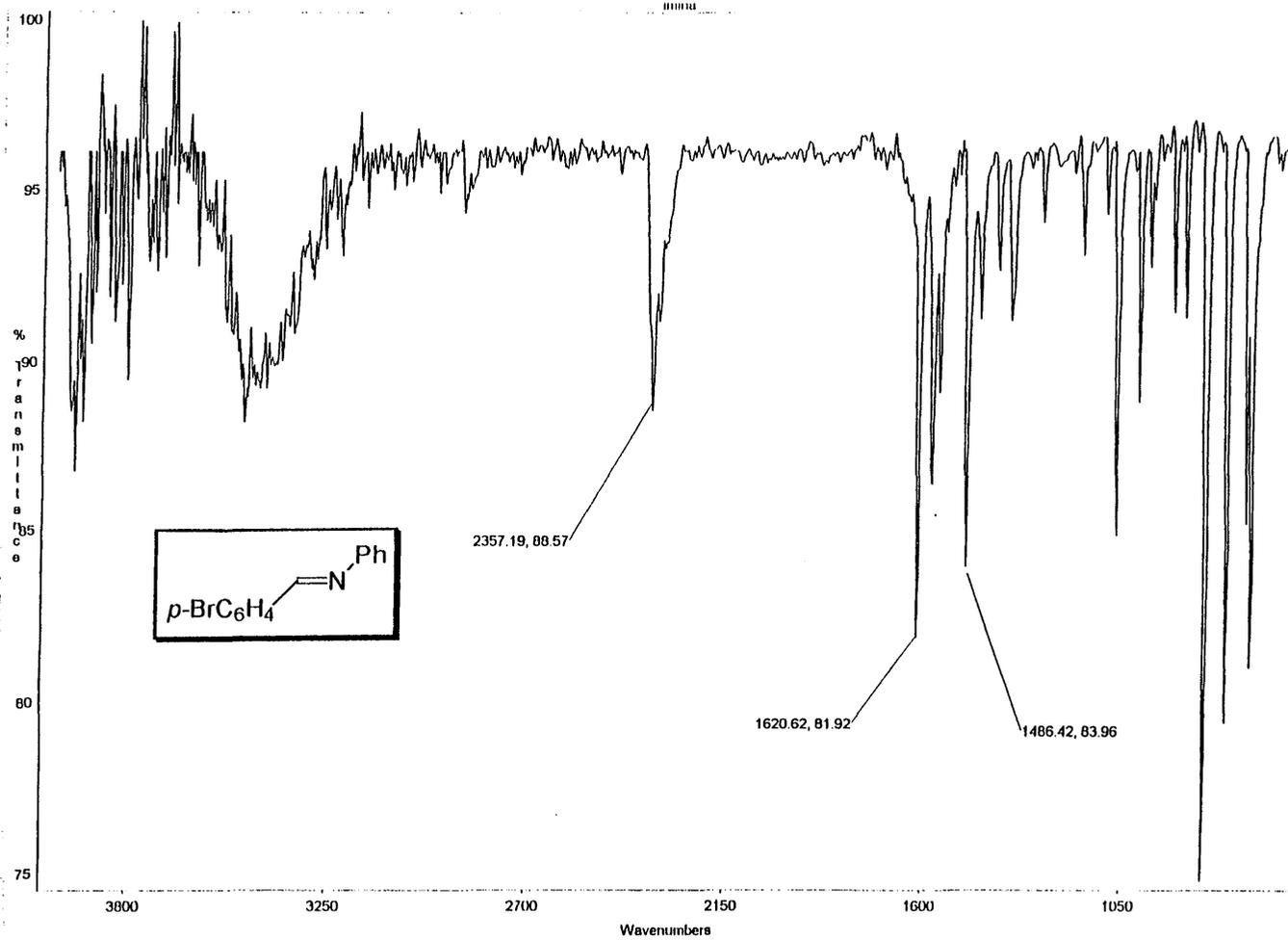


Espectro E-3 de IV (KBR) do composto 94a

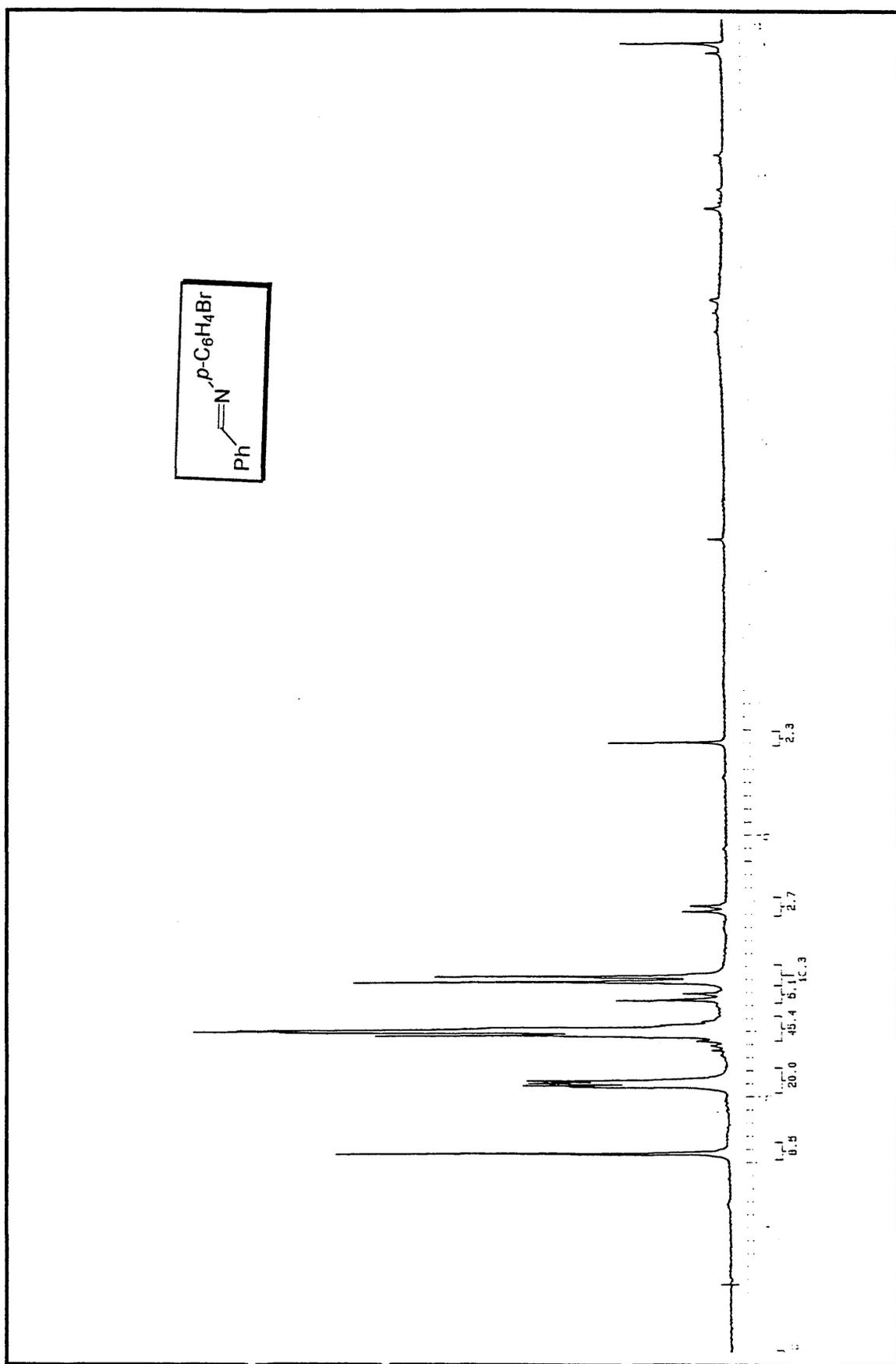


Espectro E-4 de  $\text{RMN-}^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 94b

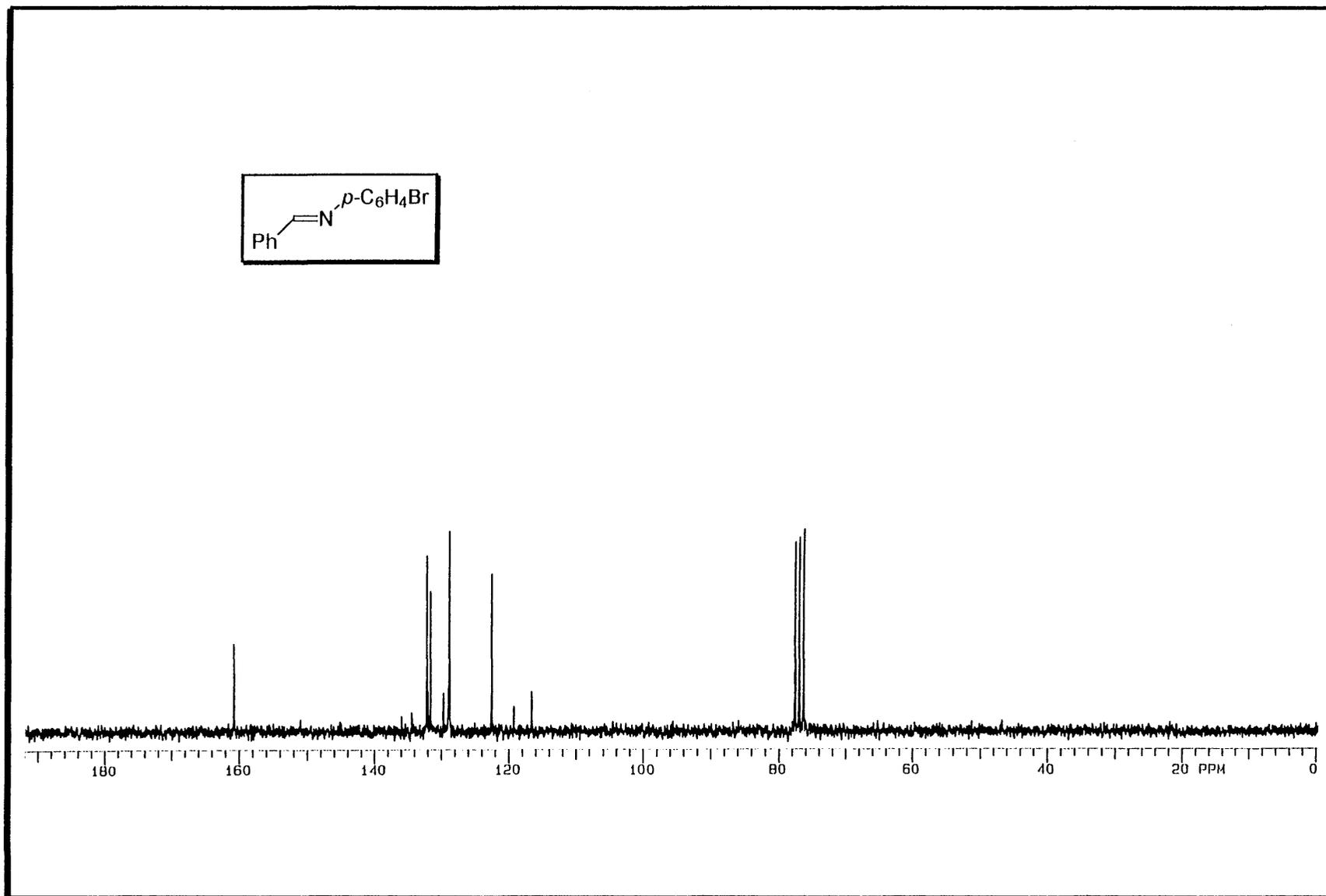
Espectro E-5 de RMN- $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 94b

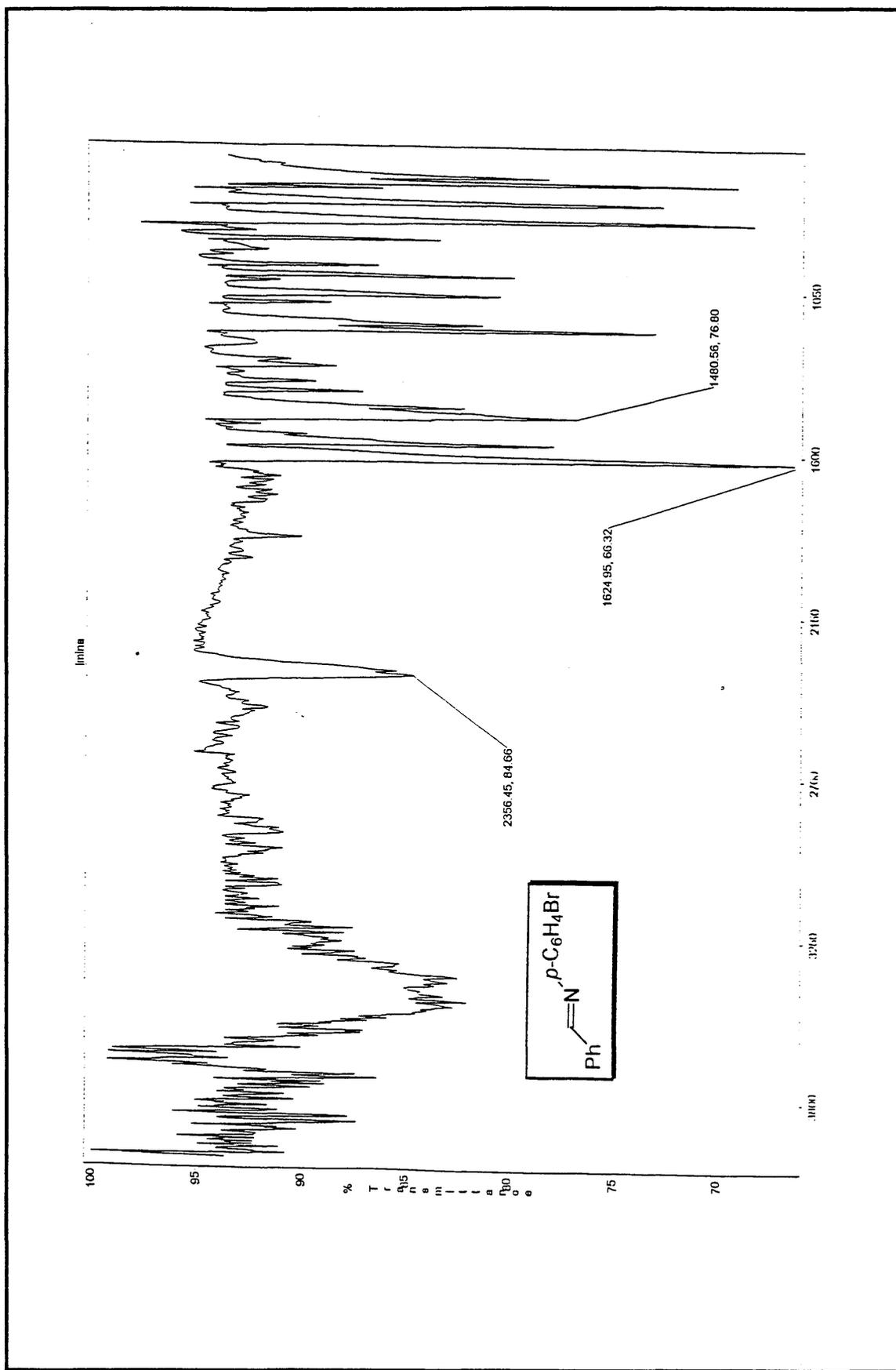


Espectro E-6 de IV(KBr) do composto 94b

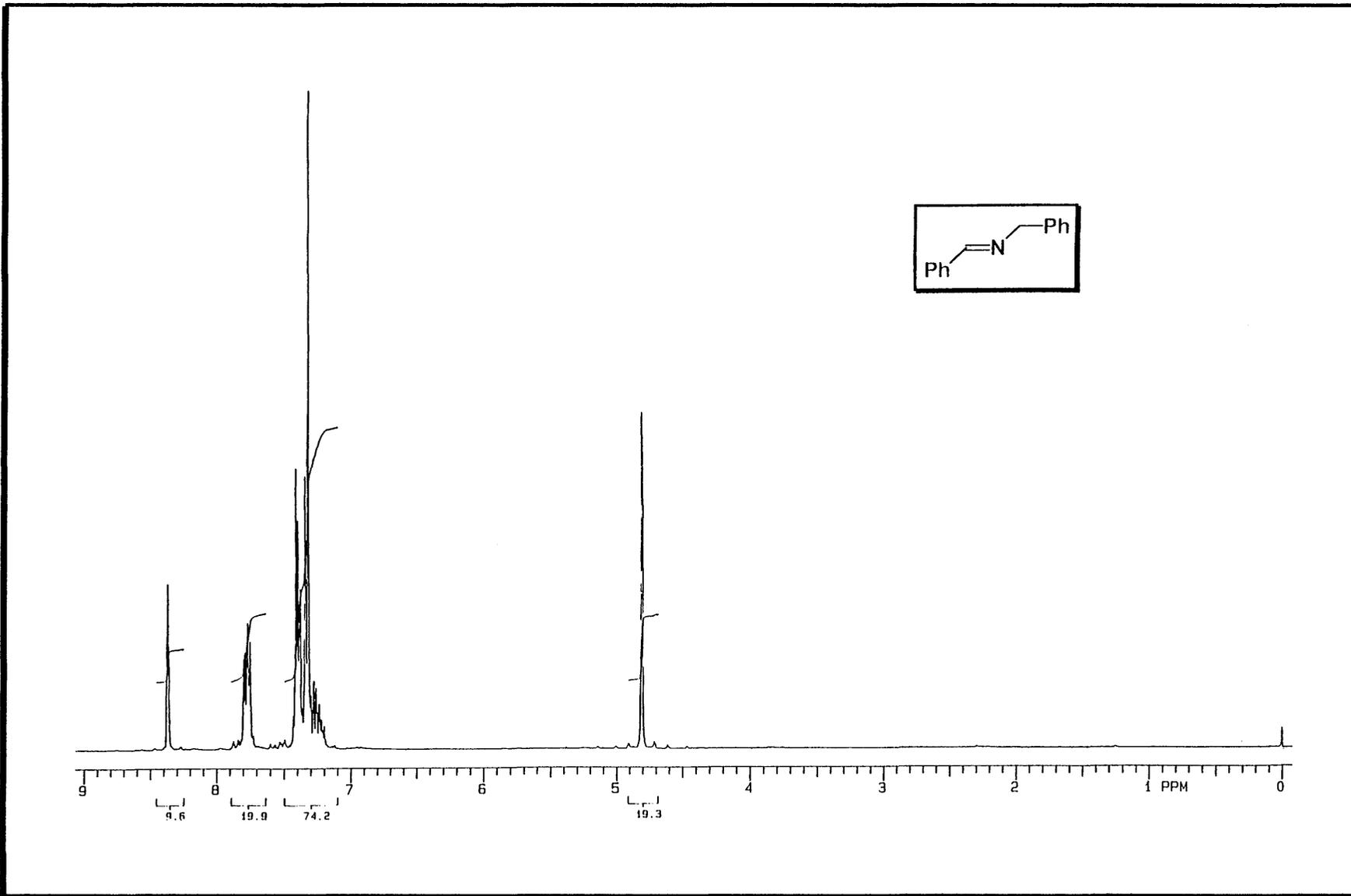


Espectro E-7 de RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 94c

Espectro E-8 de RMN- $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 94b

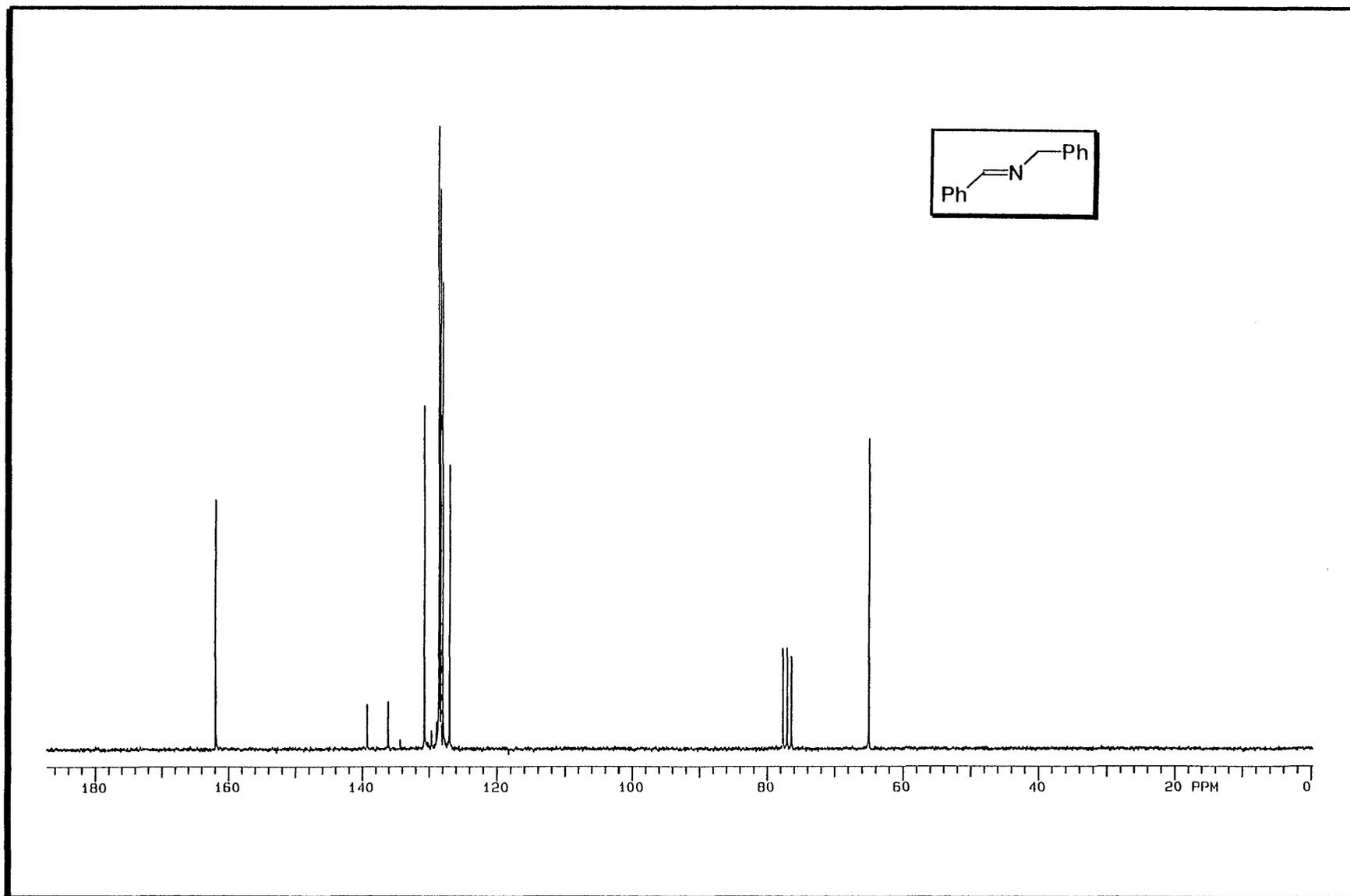


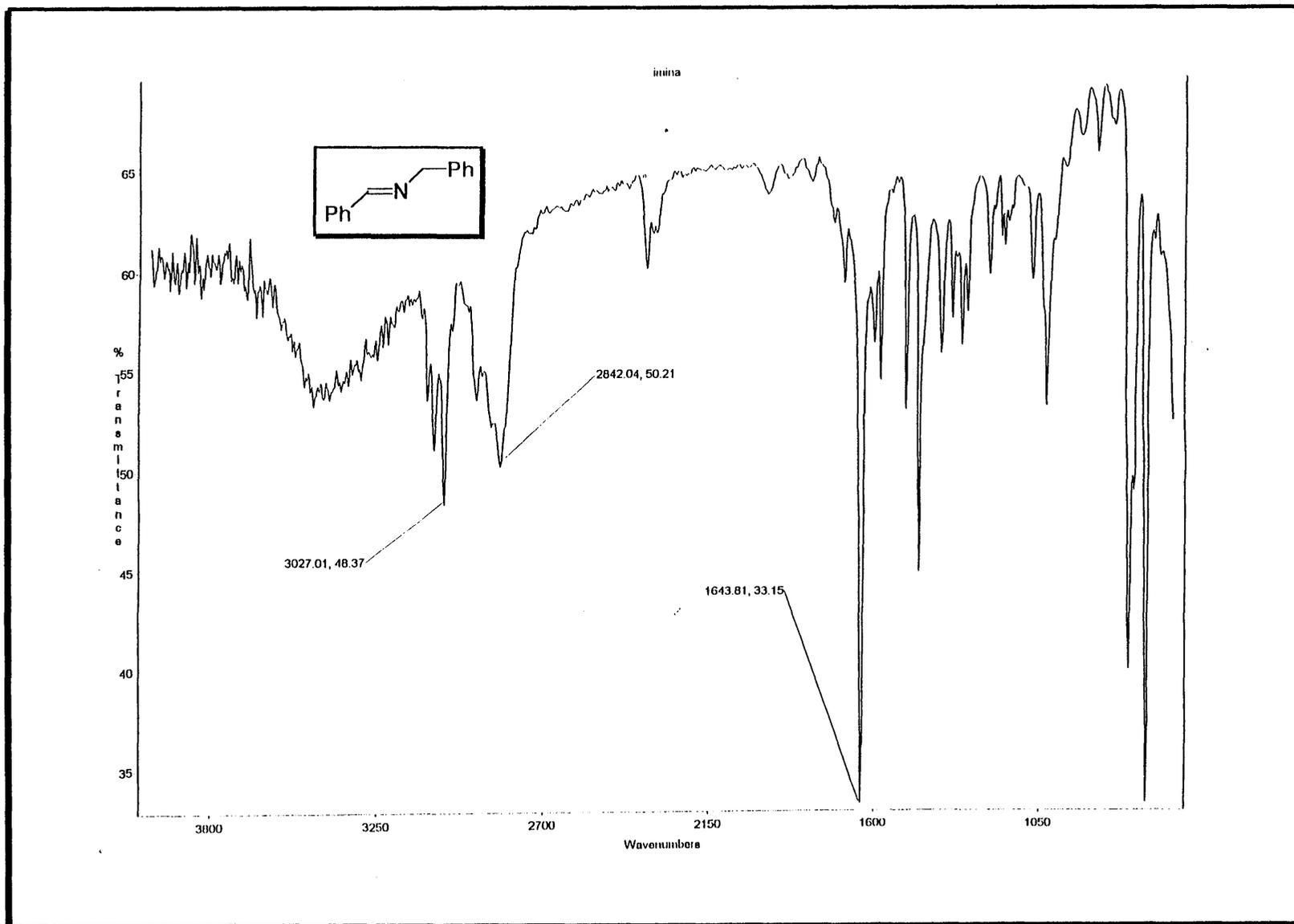
Espectro E-9 de IV(KBr) do composto 94c



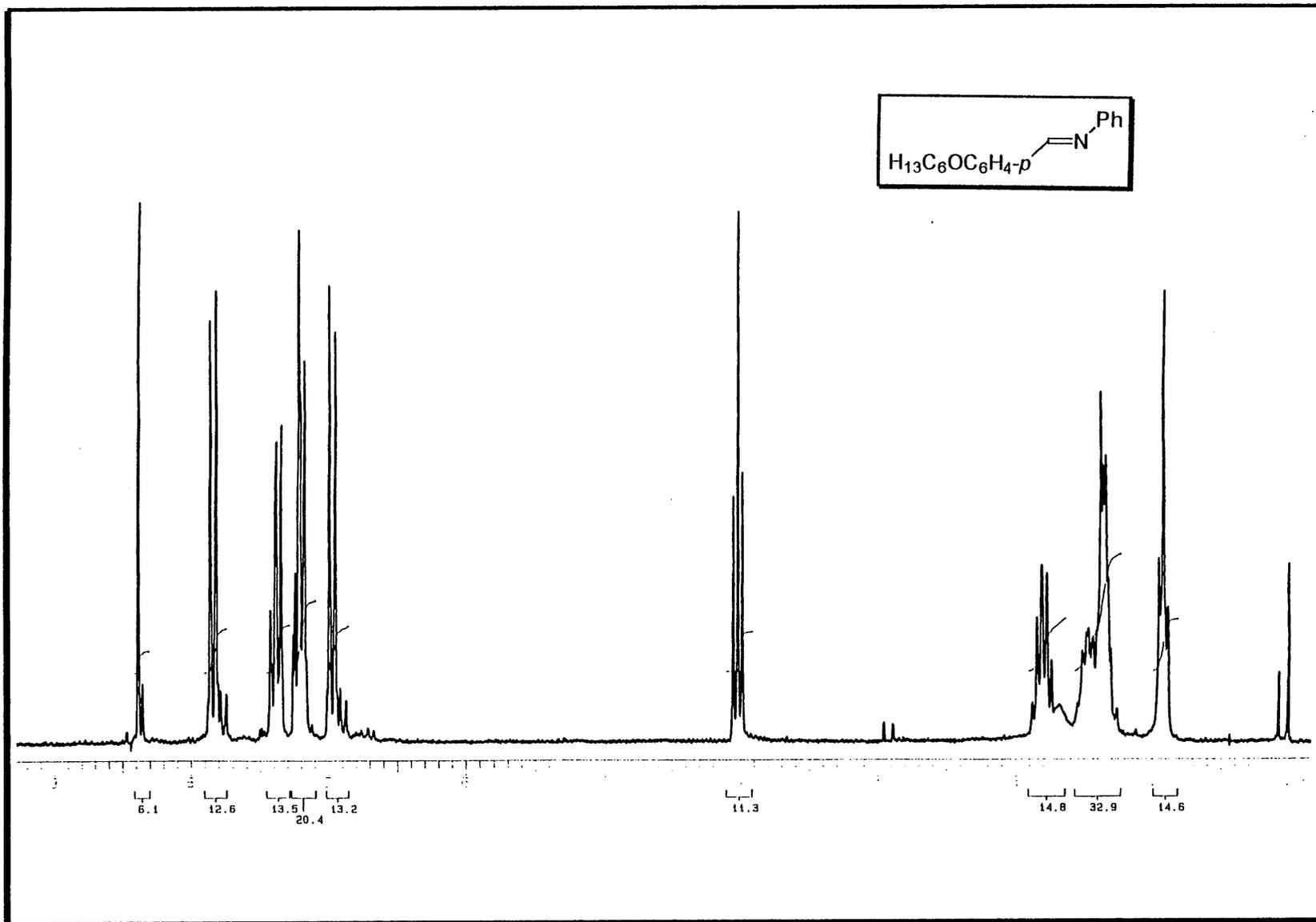
103

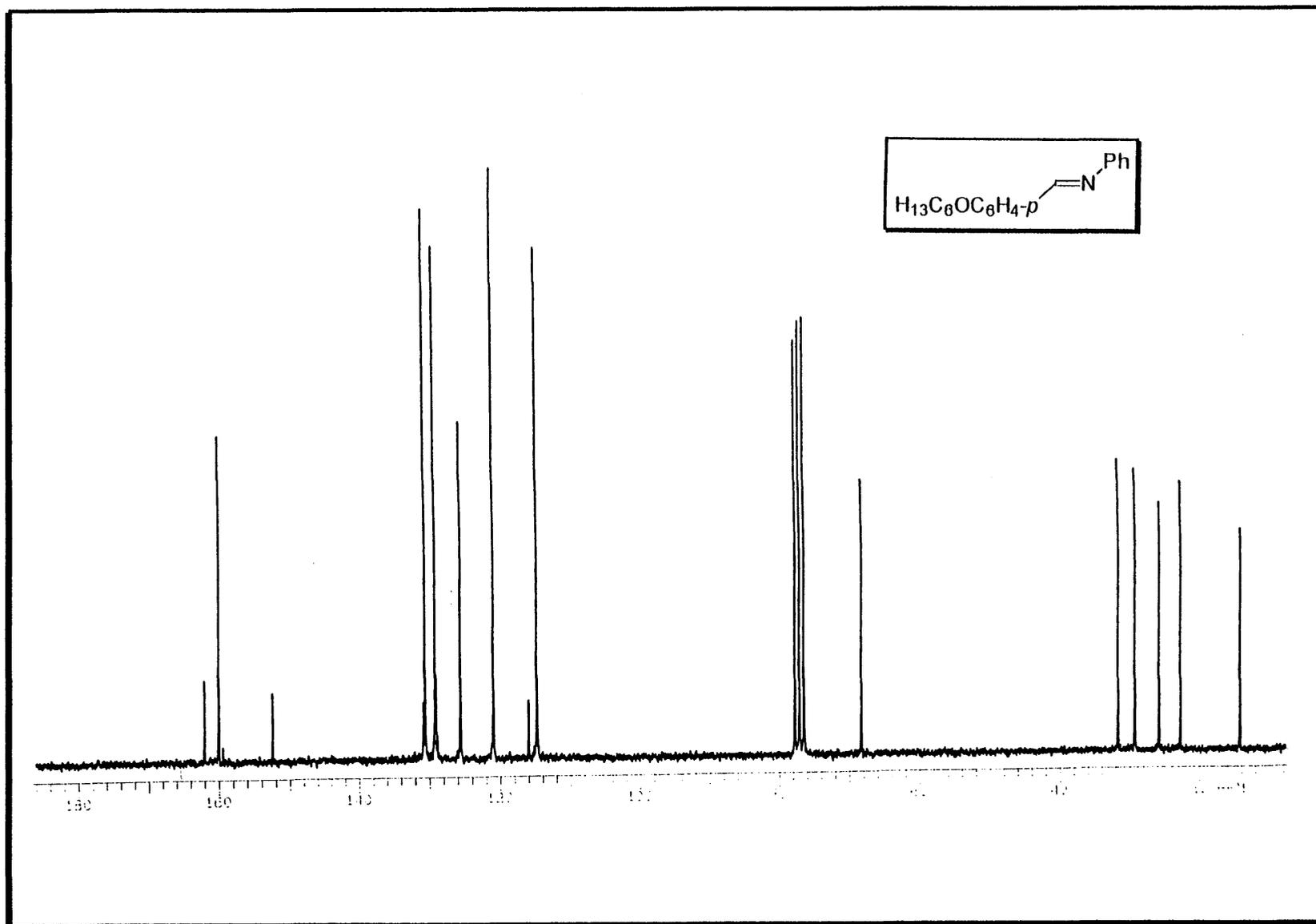
Espectro E-10 de RMN- $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 94d

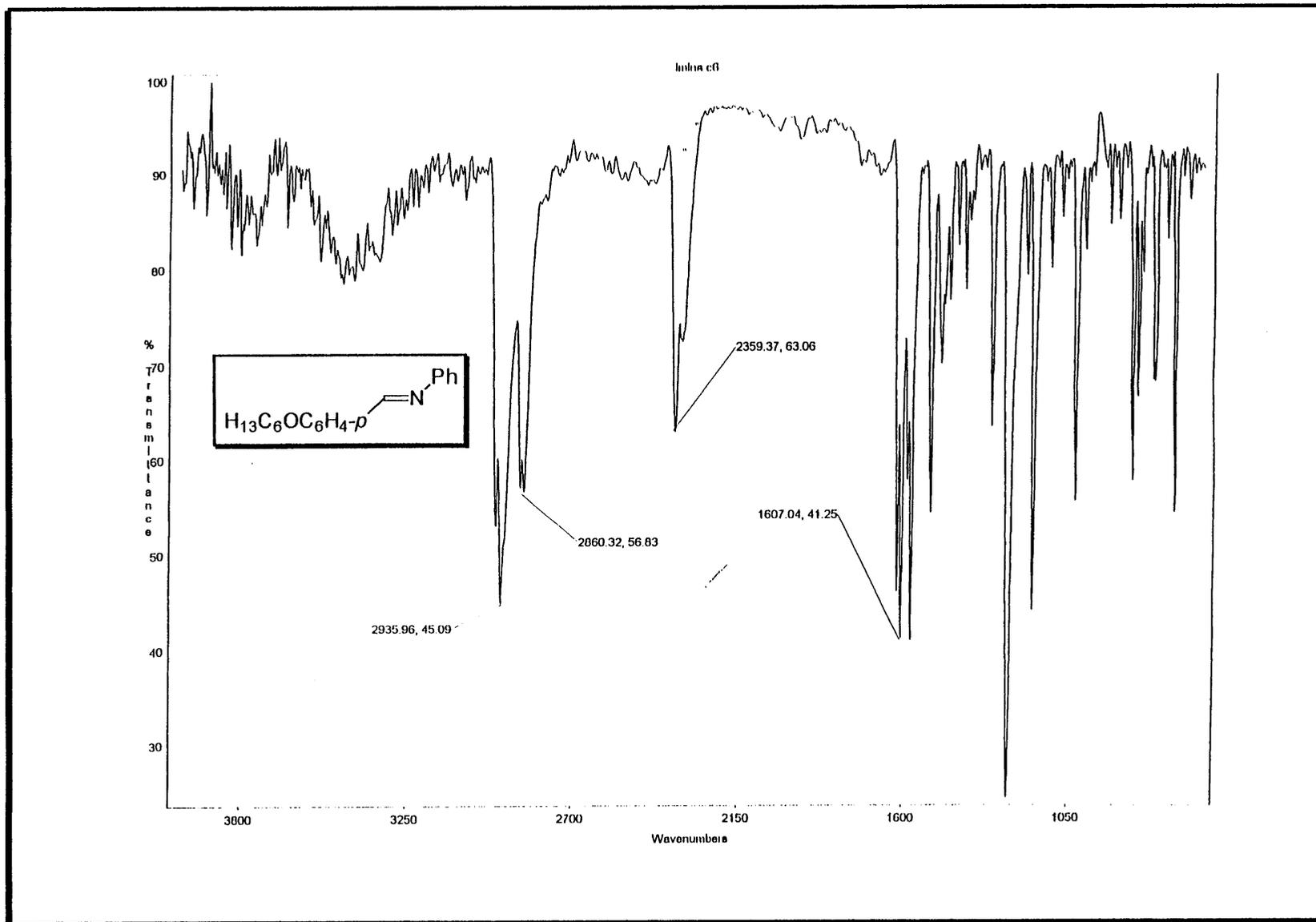
Espectro E-11 de RMN- $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 94d



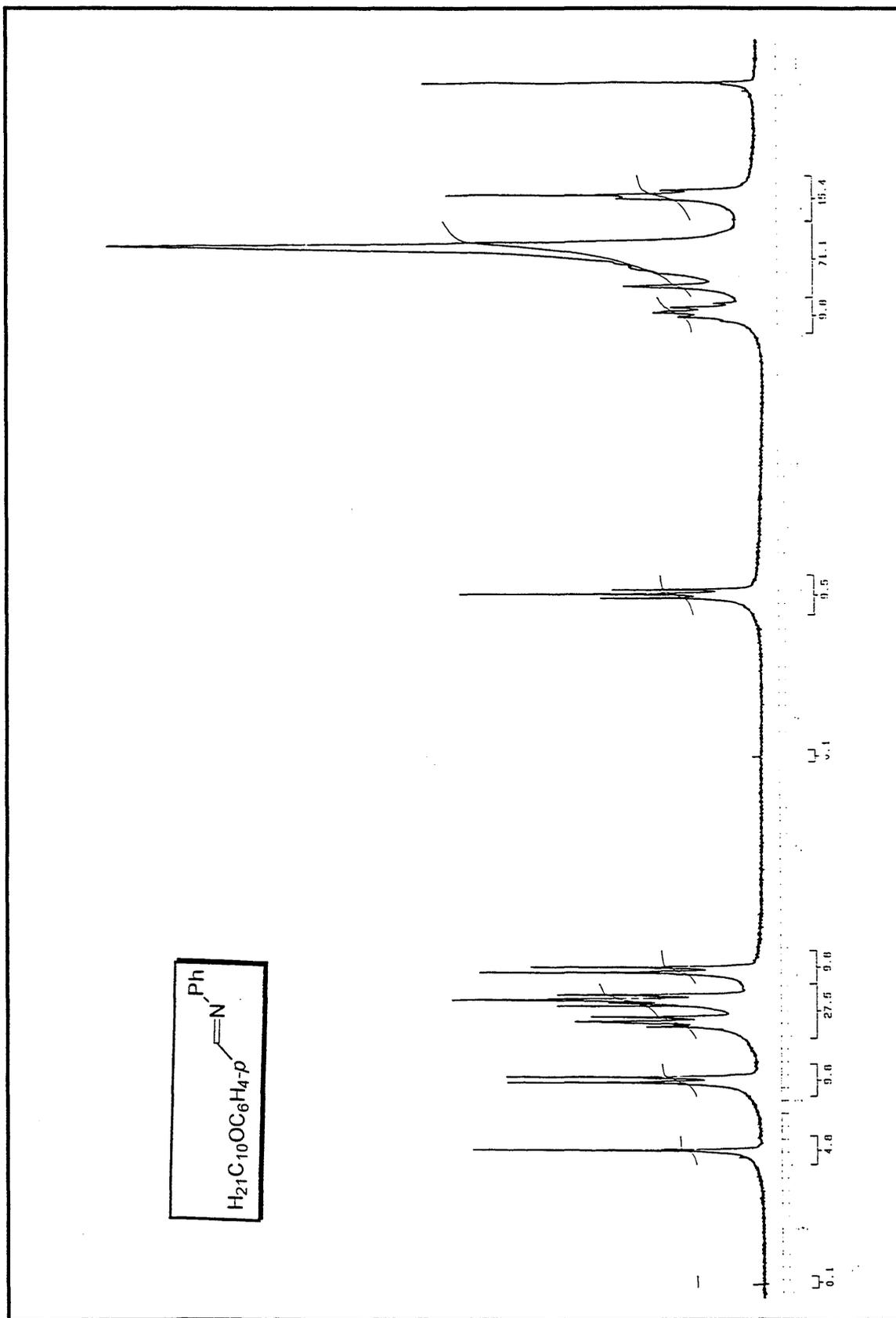
Espectro E-12 de IV(KBr) do composto 94d

Espectro E-13 de RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 94e

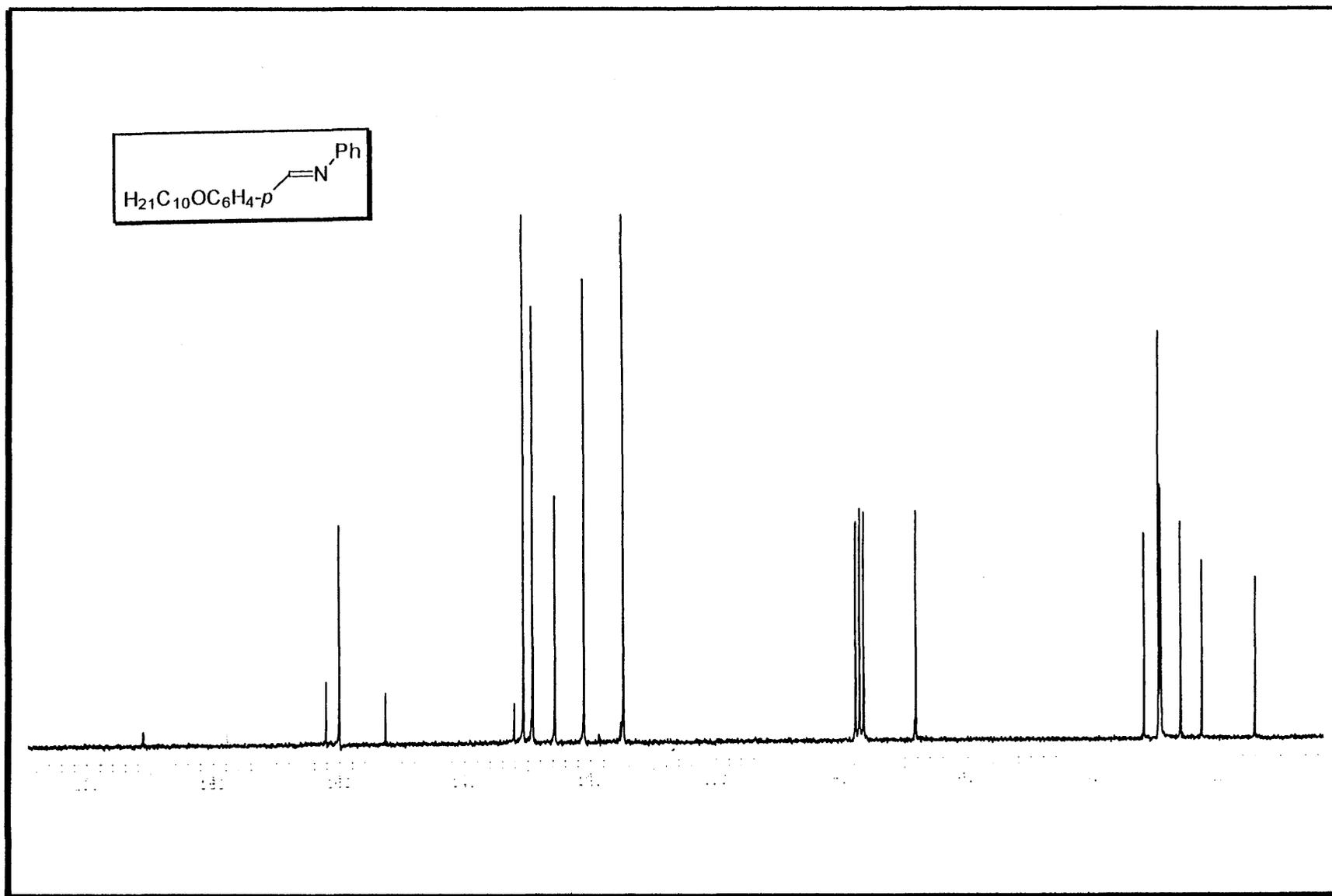
Espectro E-14 de RMN- $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 94e



Espectro E-15 de IV do composto 94e

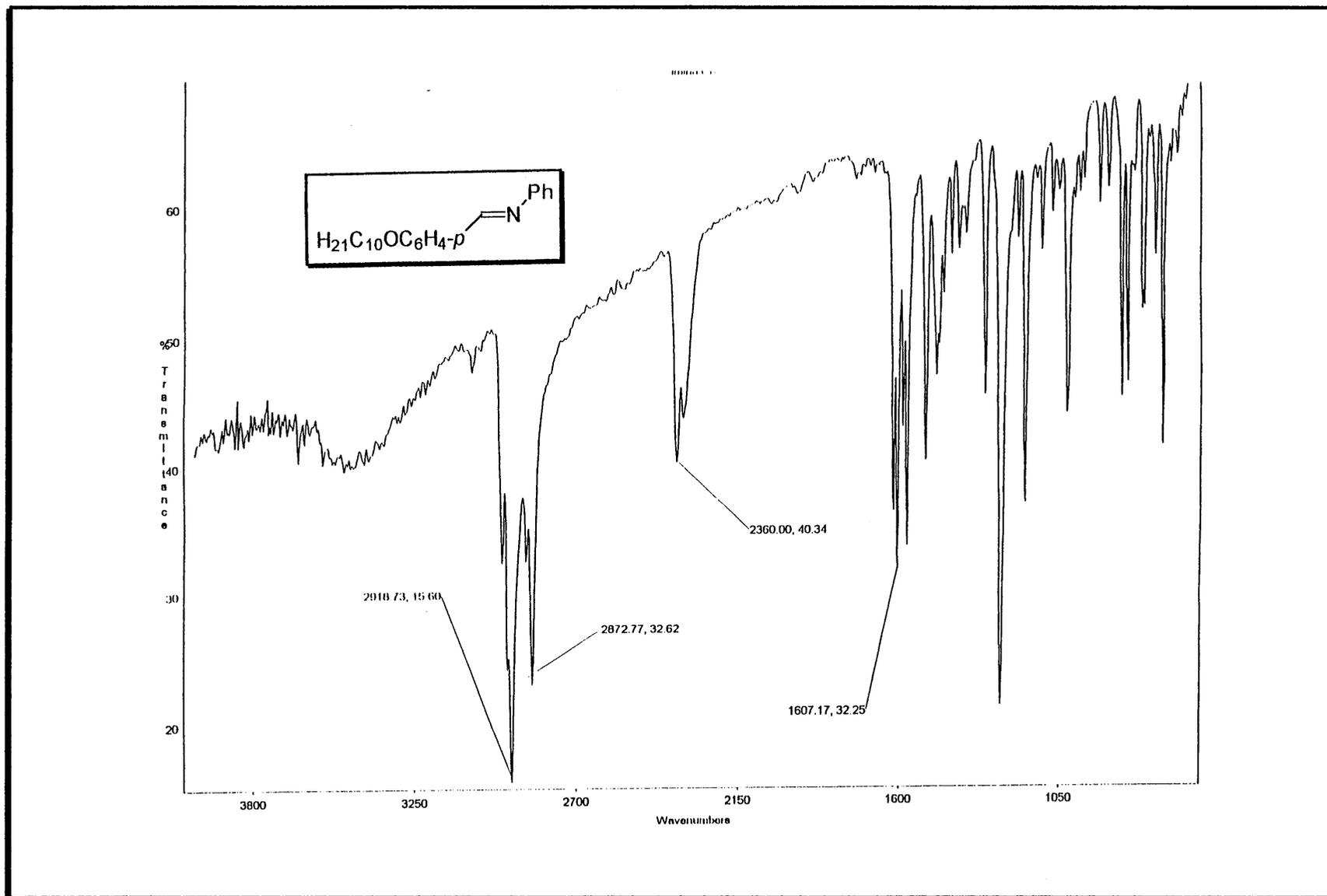


Espectro E-16 de RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 94f

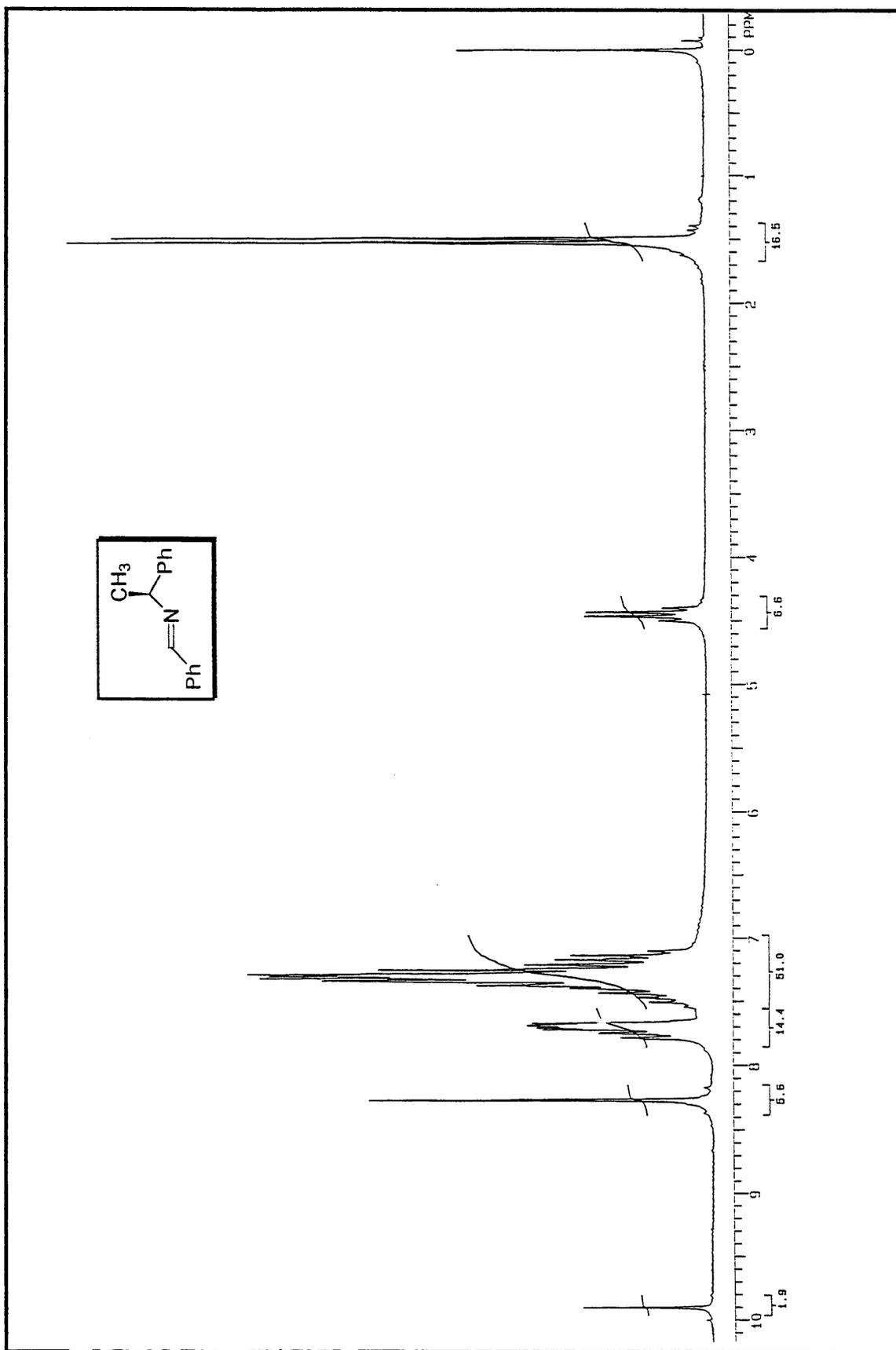


110

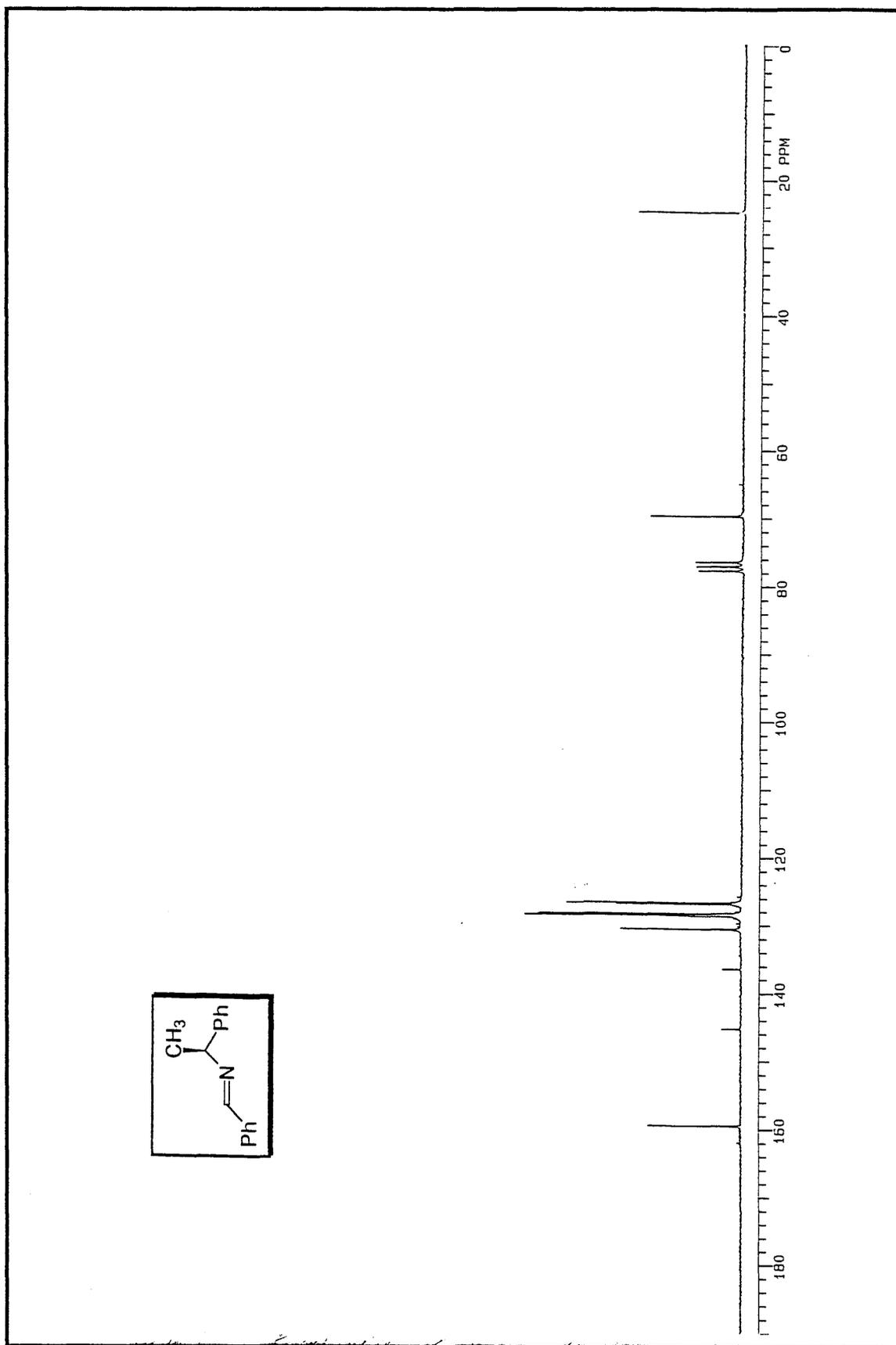
Espectro E-17 de RMN- $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 94f



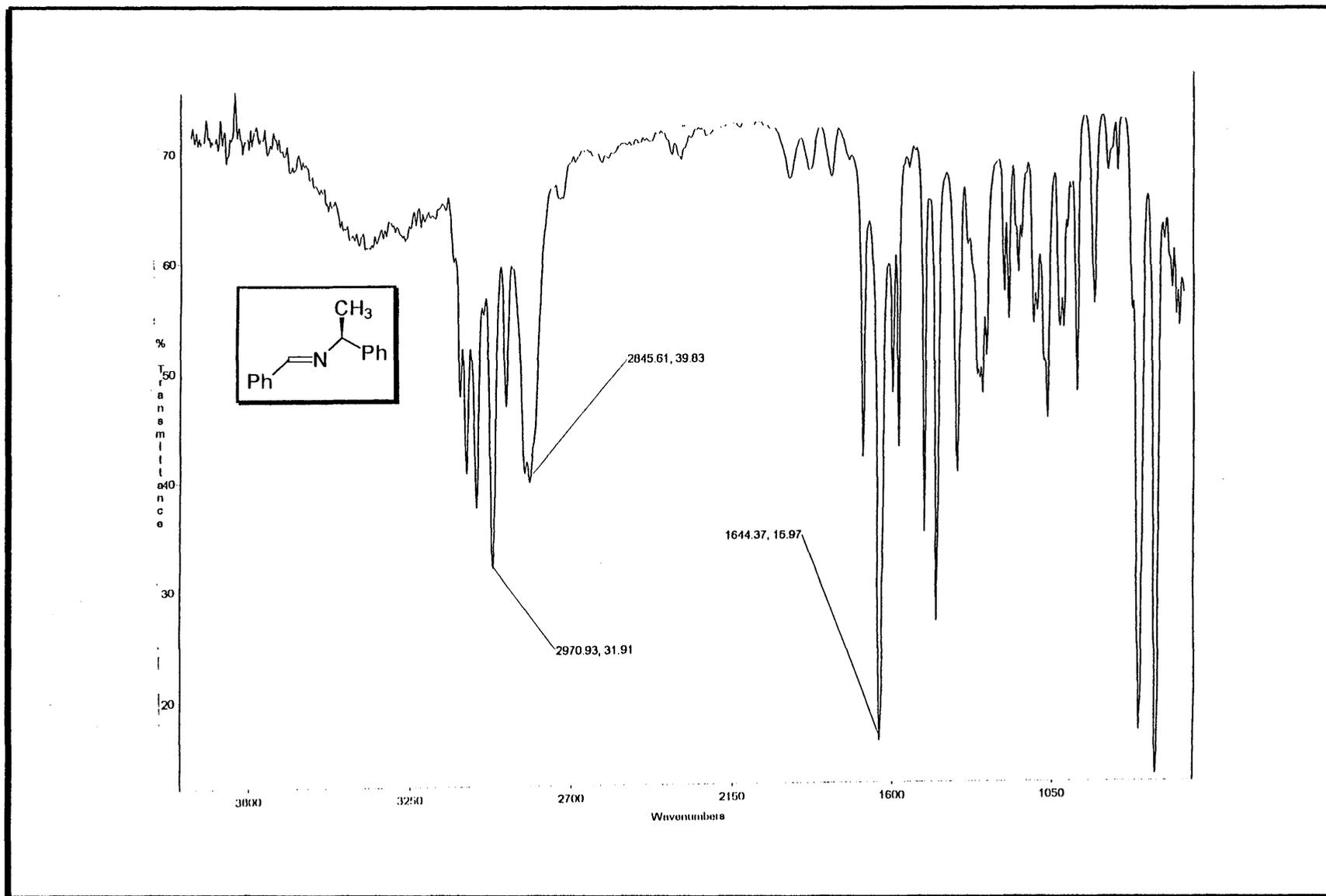
Espectro E-18 de IV(KBr) do composto 94f



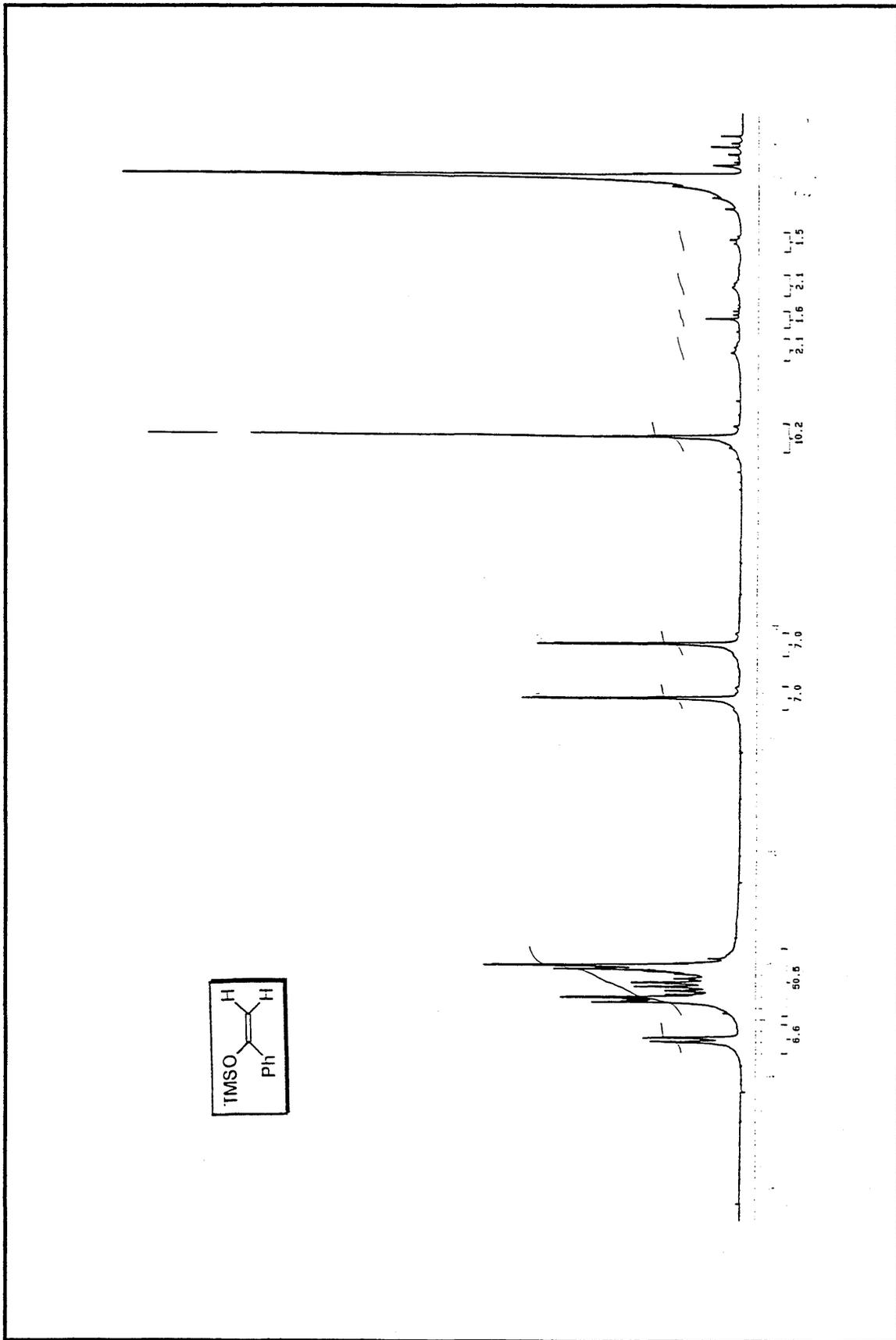
Espectro E-19 de RMN- $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 94g



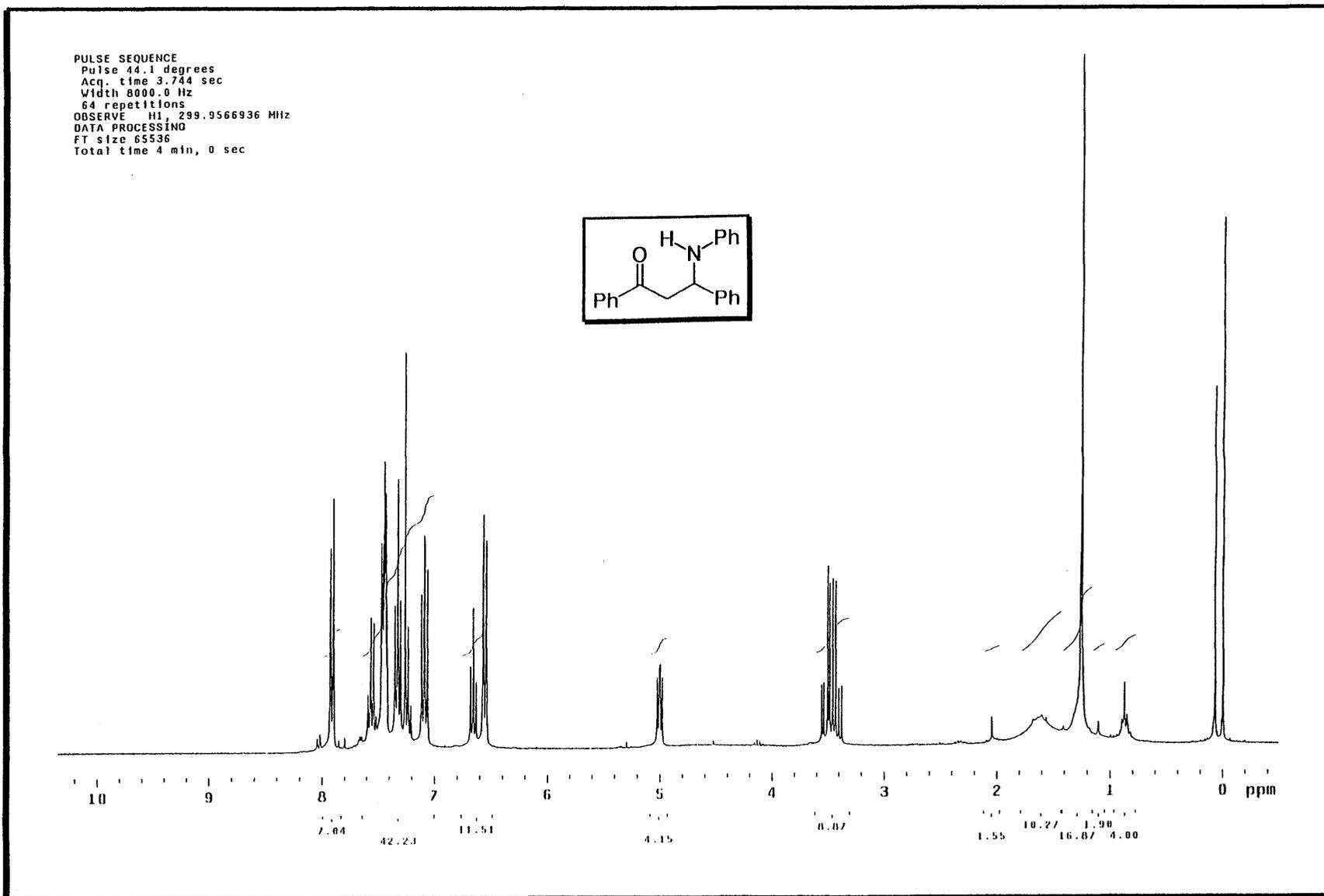
Espectro E-20 de RMN- $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 94f



Espectro E-21 de IV(filme) do composto 94g

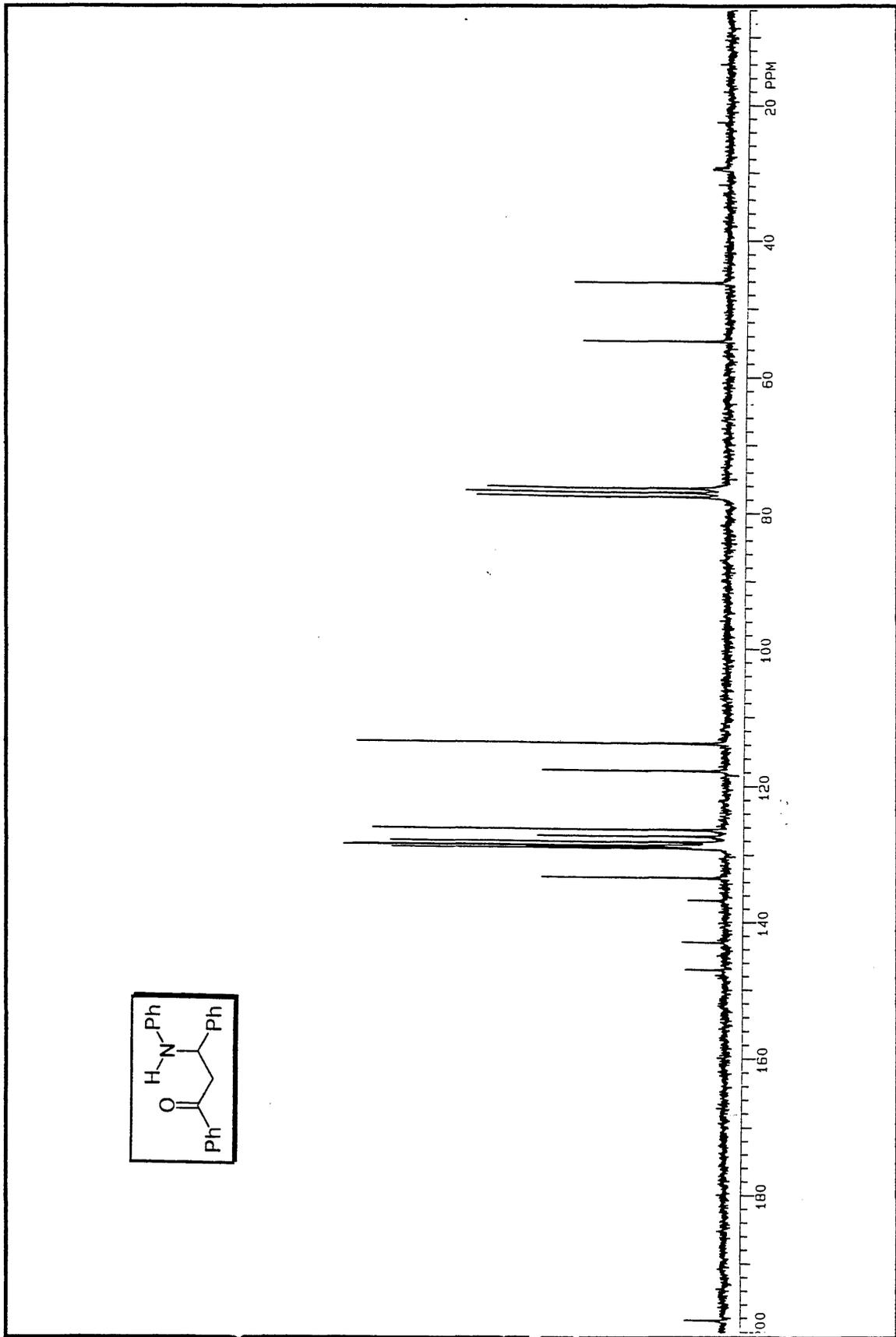


Espectro E-22 de  $\text{RMN-}^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 95



116

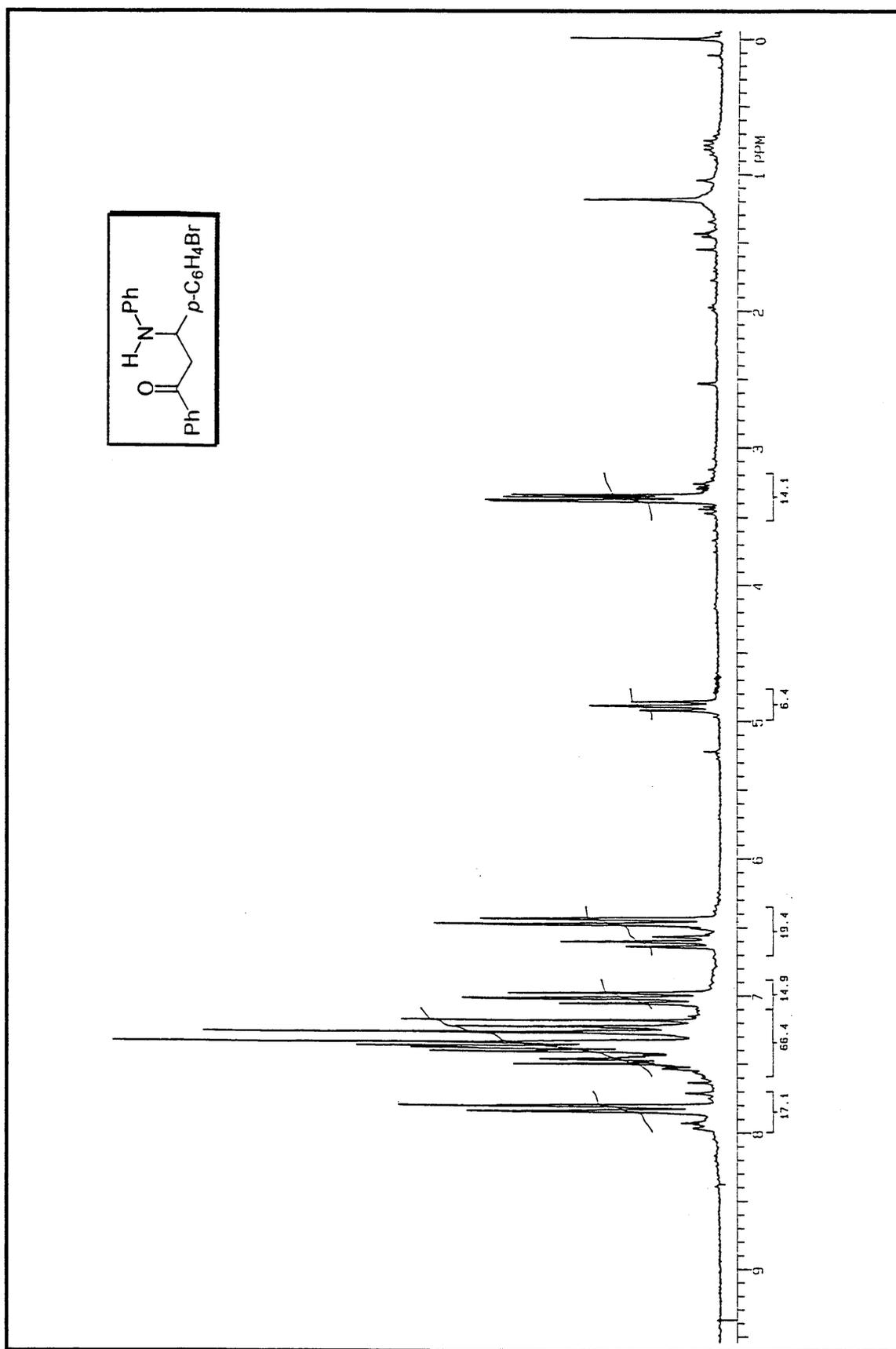
Espectro E-23 de RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 99a



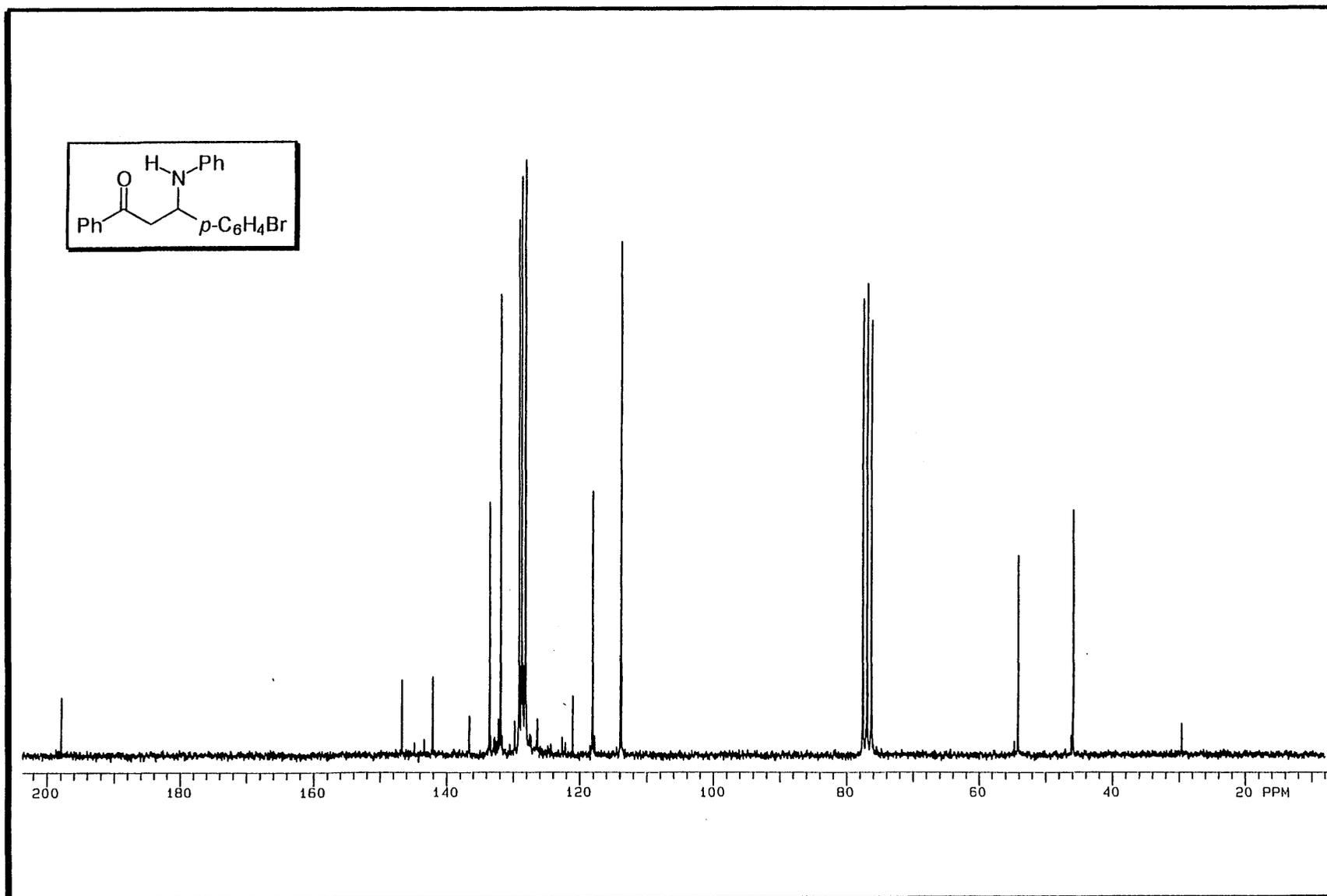
Espectro E-24 de RMN-<sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 99a

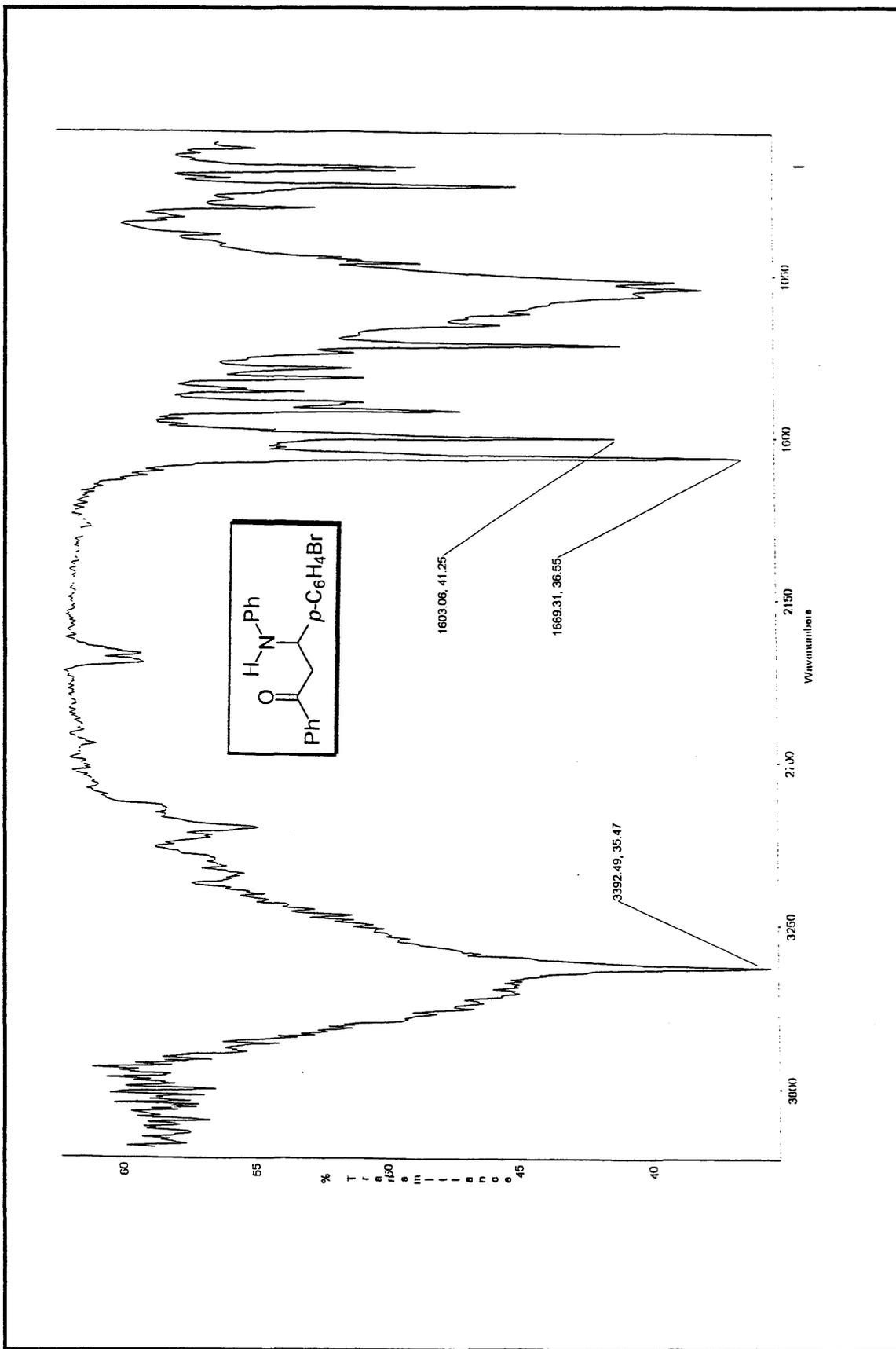


Espectro E-25 de IV(KBr) do composto 99a

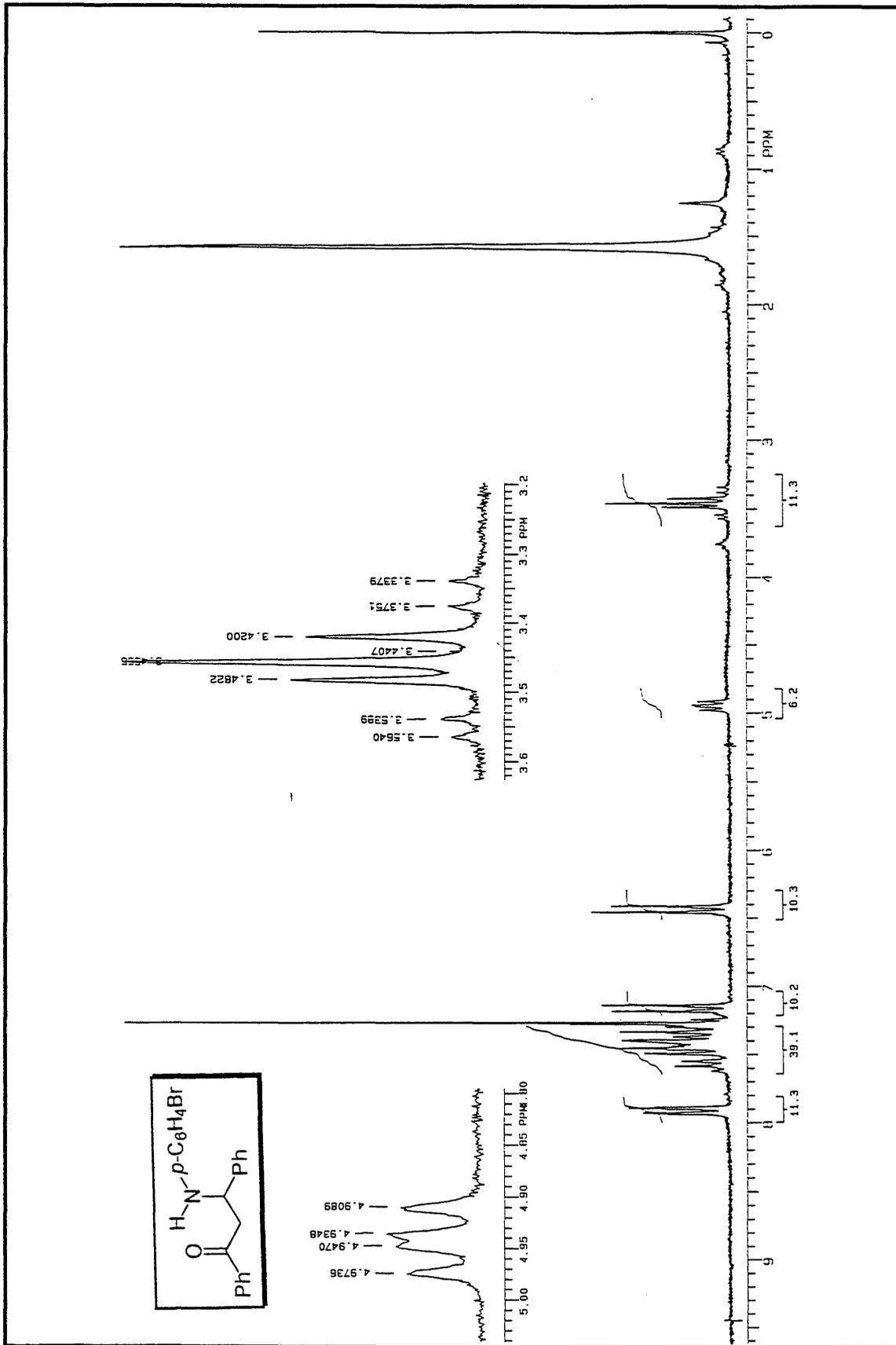


Espectro E-26 de RMN- $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **99b**

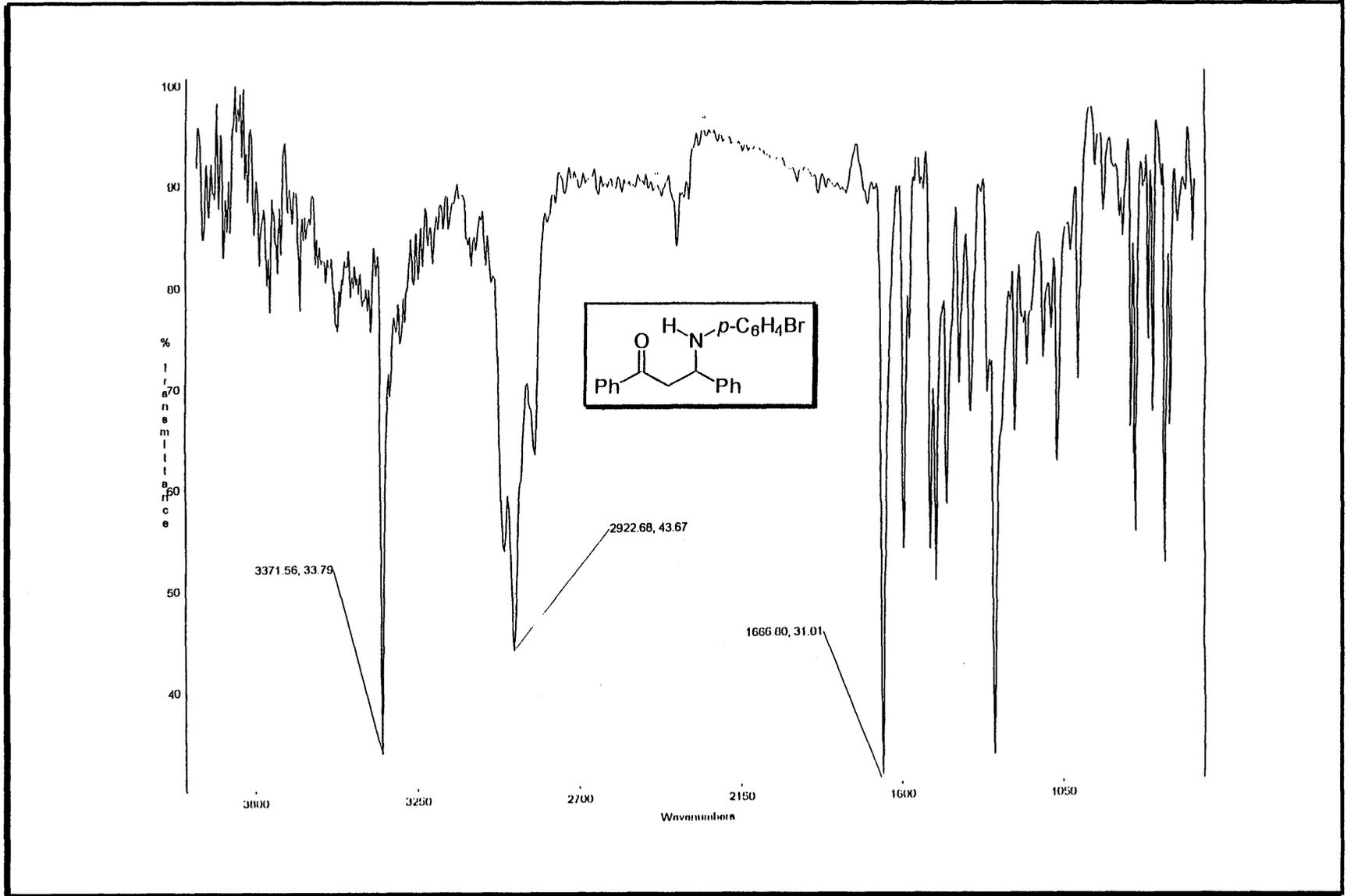
Espectro E-27 de RMN- $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 99b



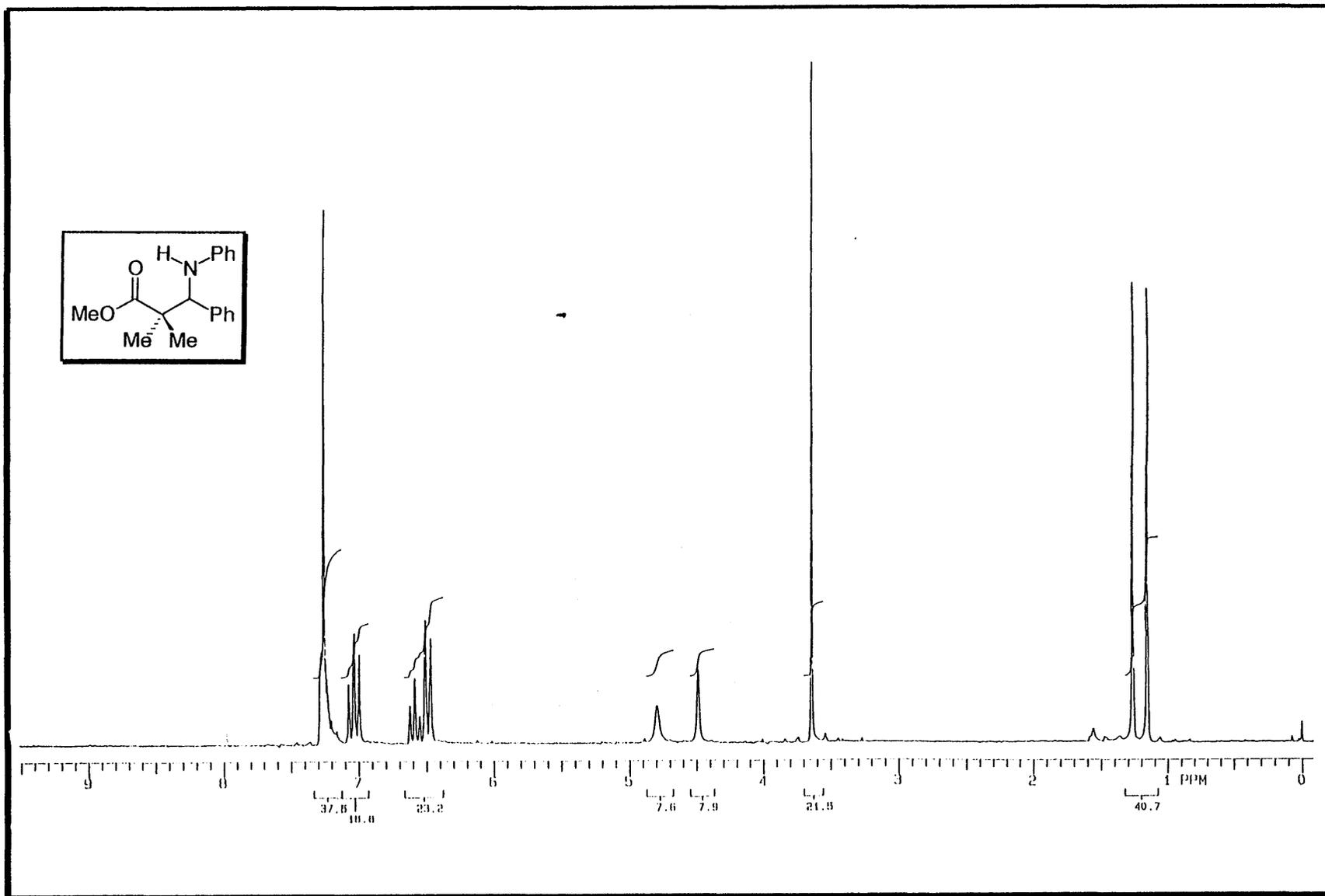
Espectro E-28 de IV(KBr) do composto 99b



Espectro E-29 de RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 99c

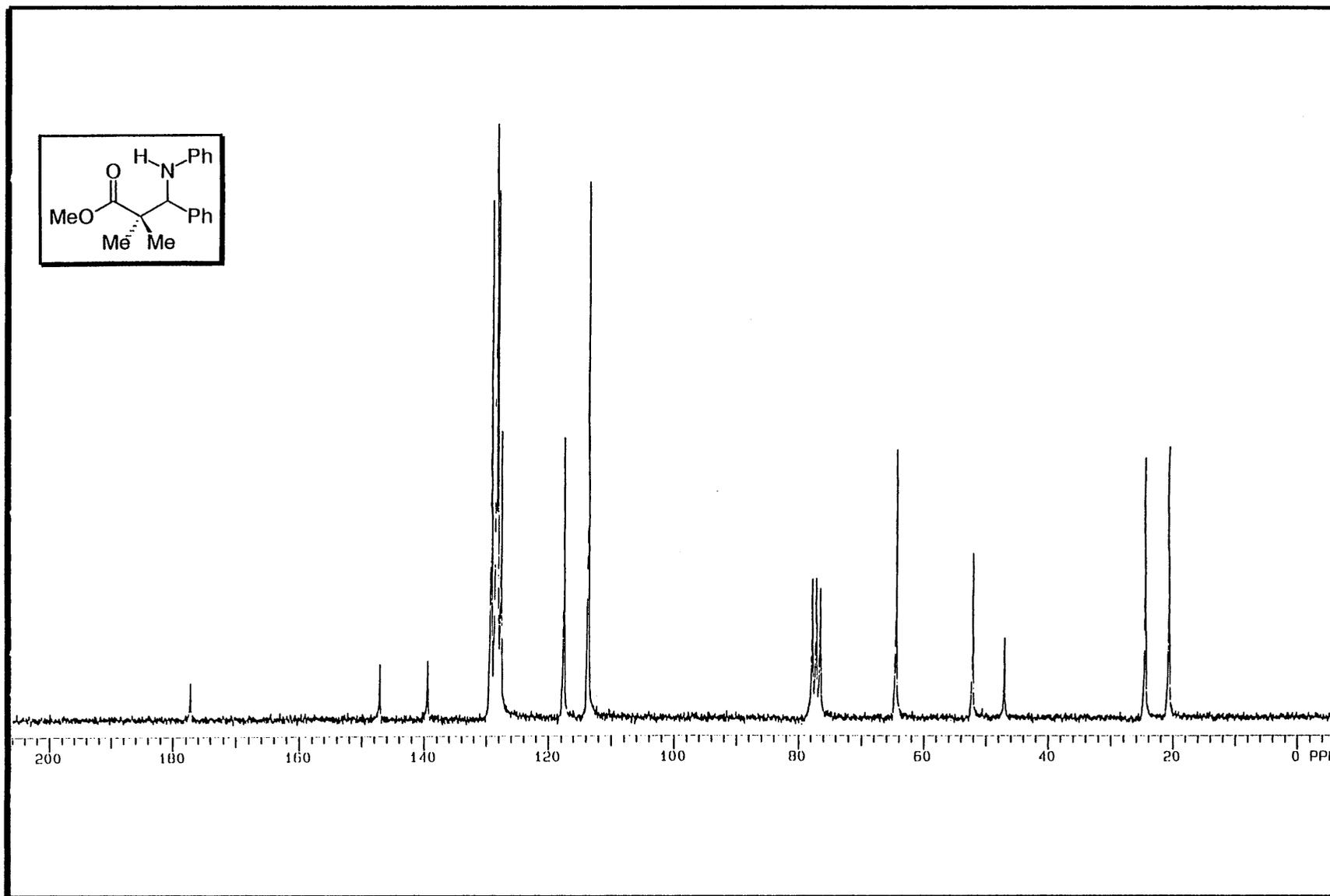


Espectro E-30 de IV(KBr) do composto 99c



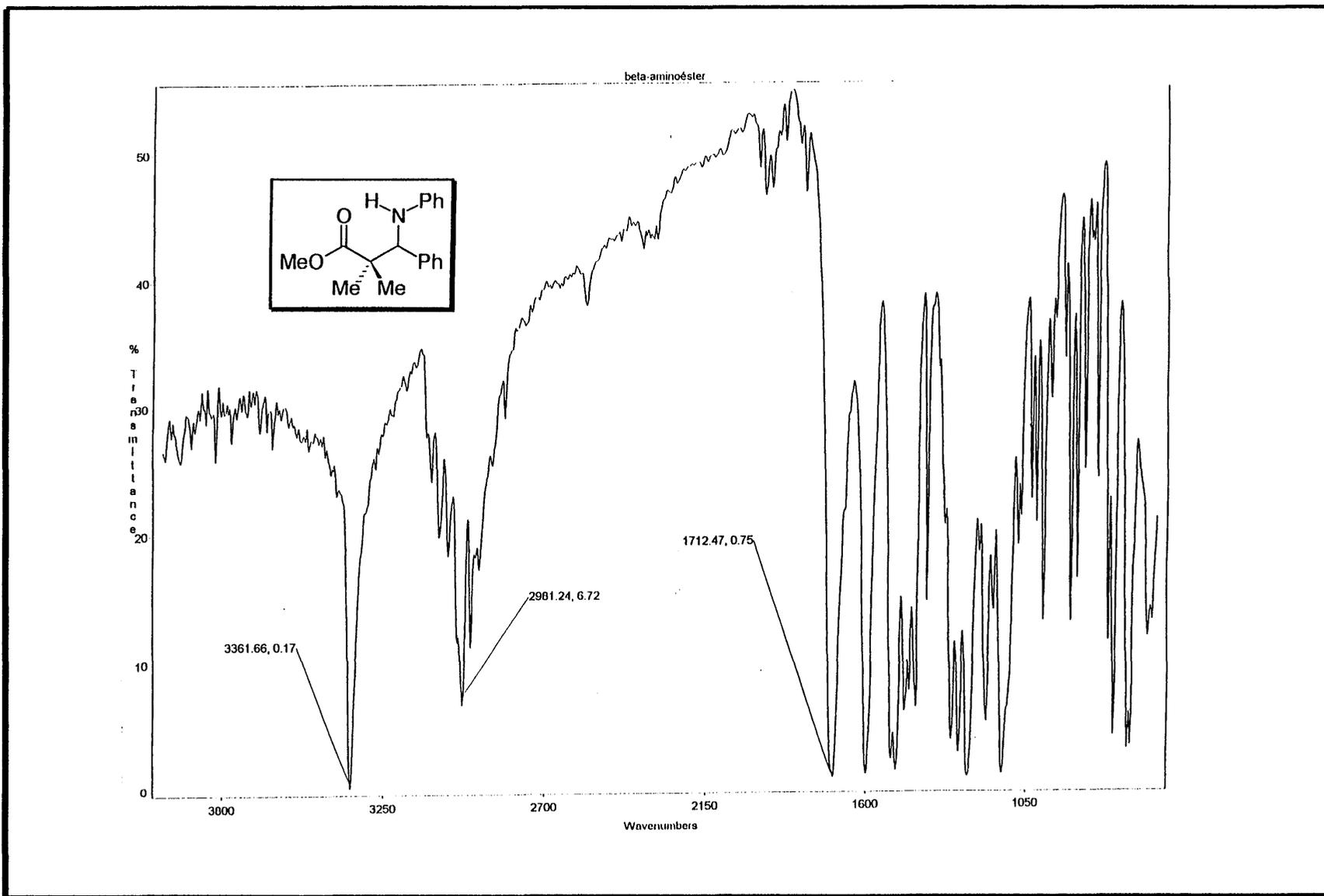
124

Espectro E-31 de RMN- $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 100a

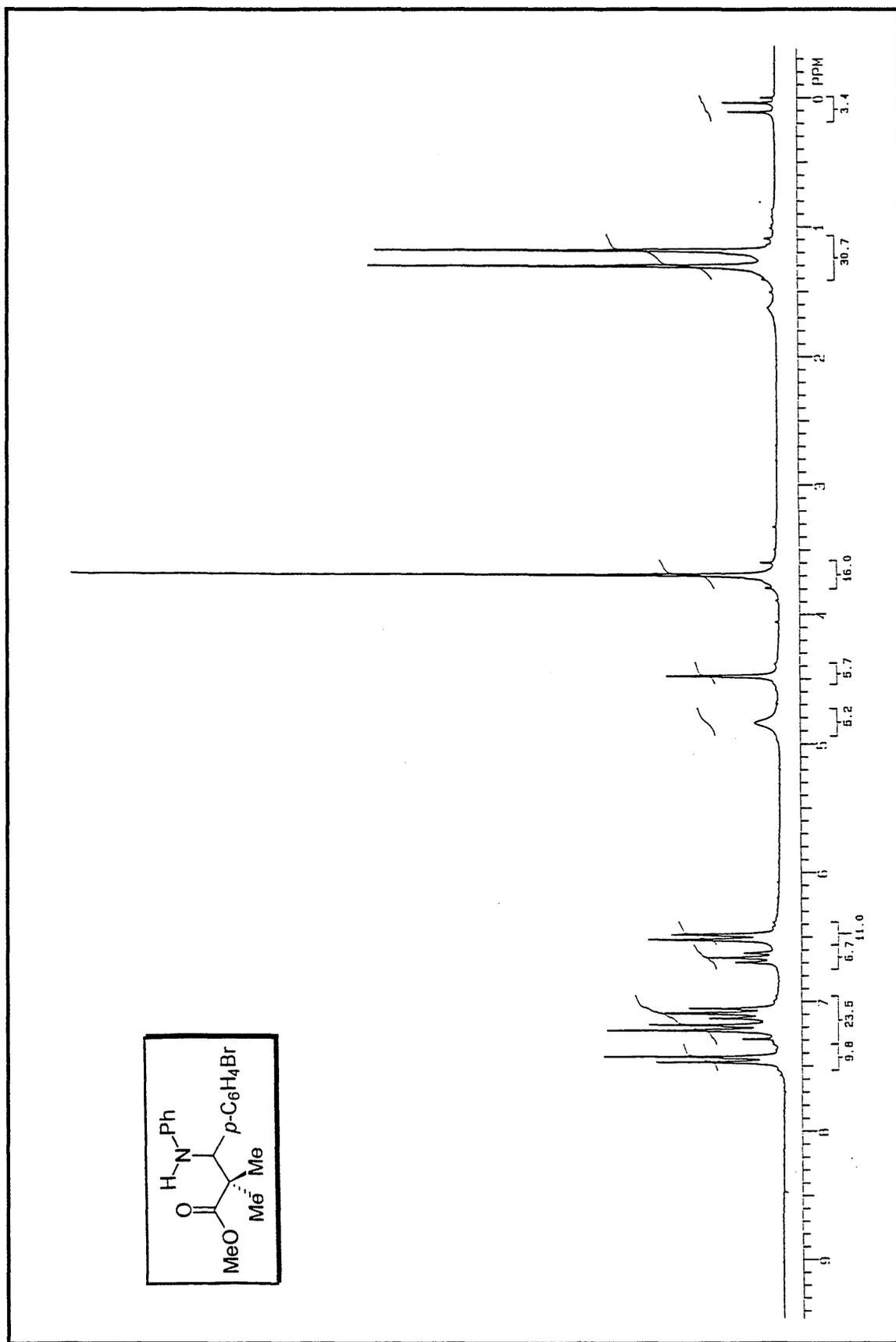


125

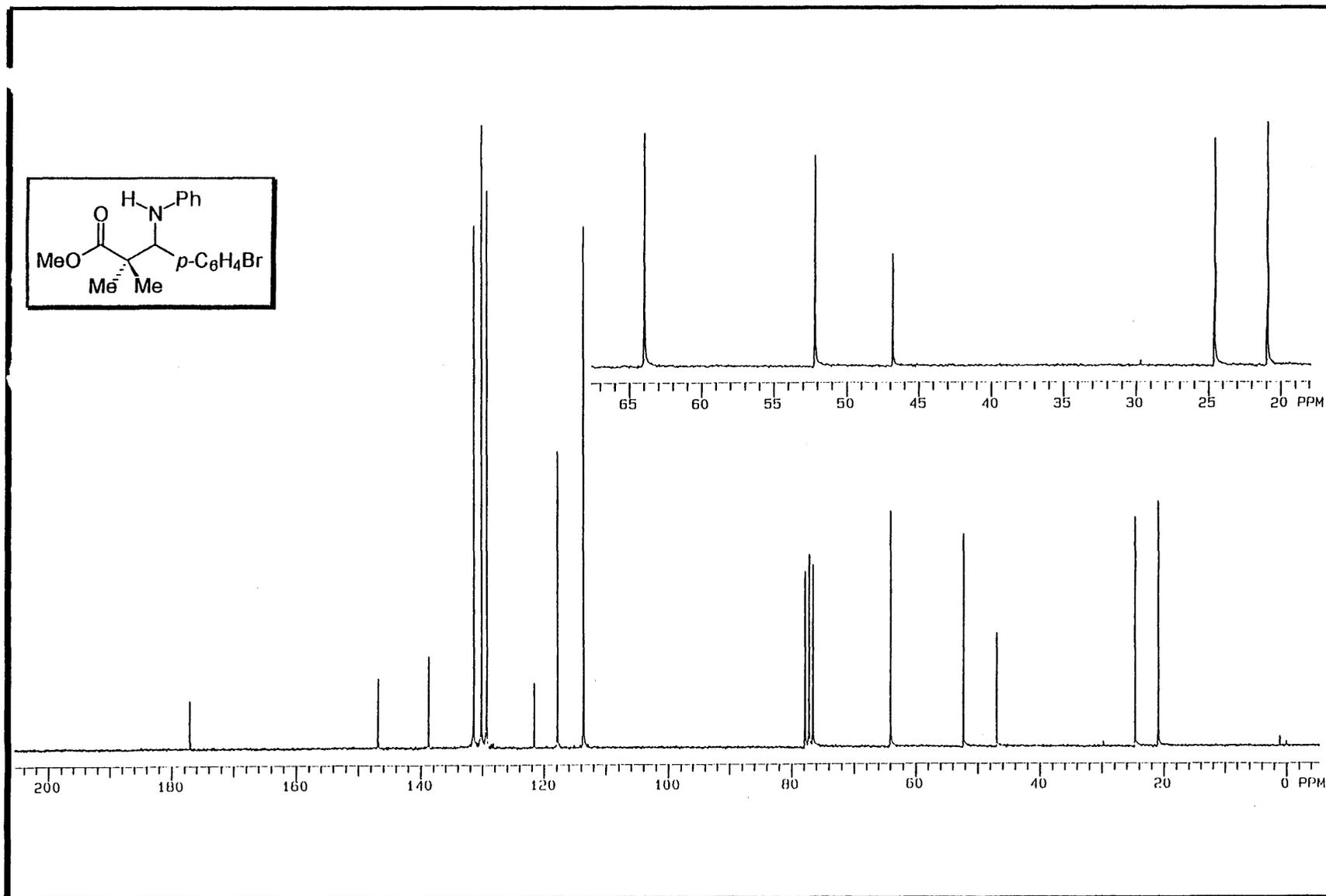
Espectro E-32 de RMN- $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 100a

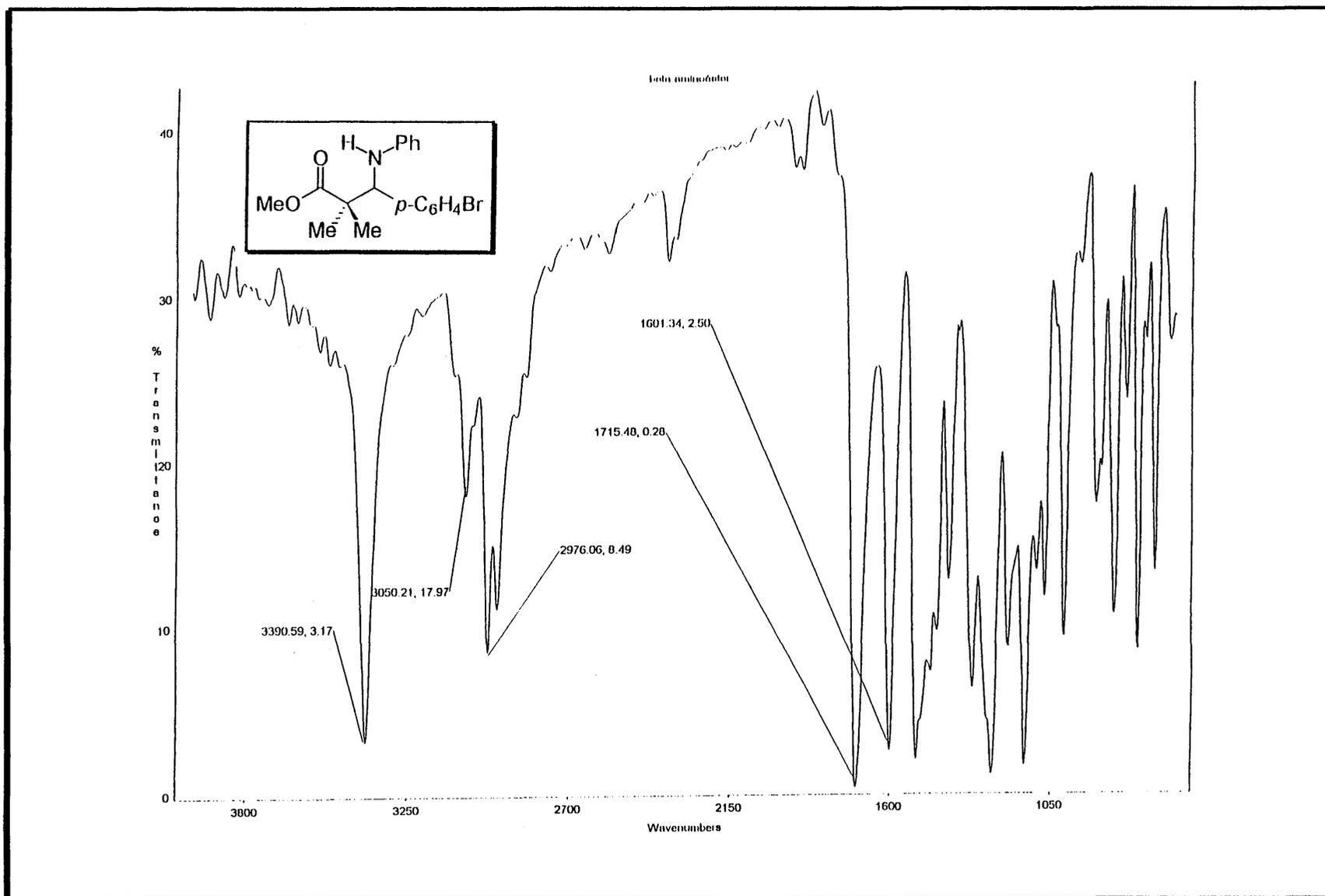


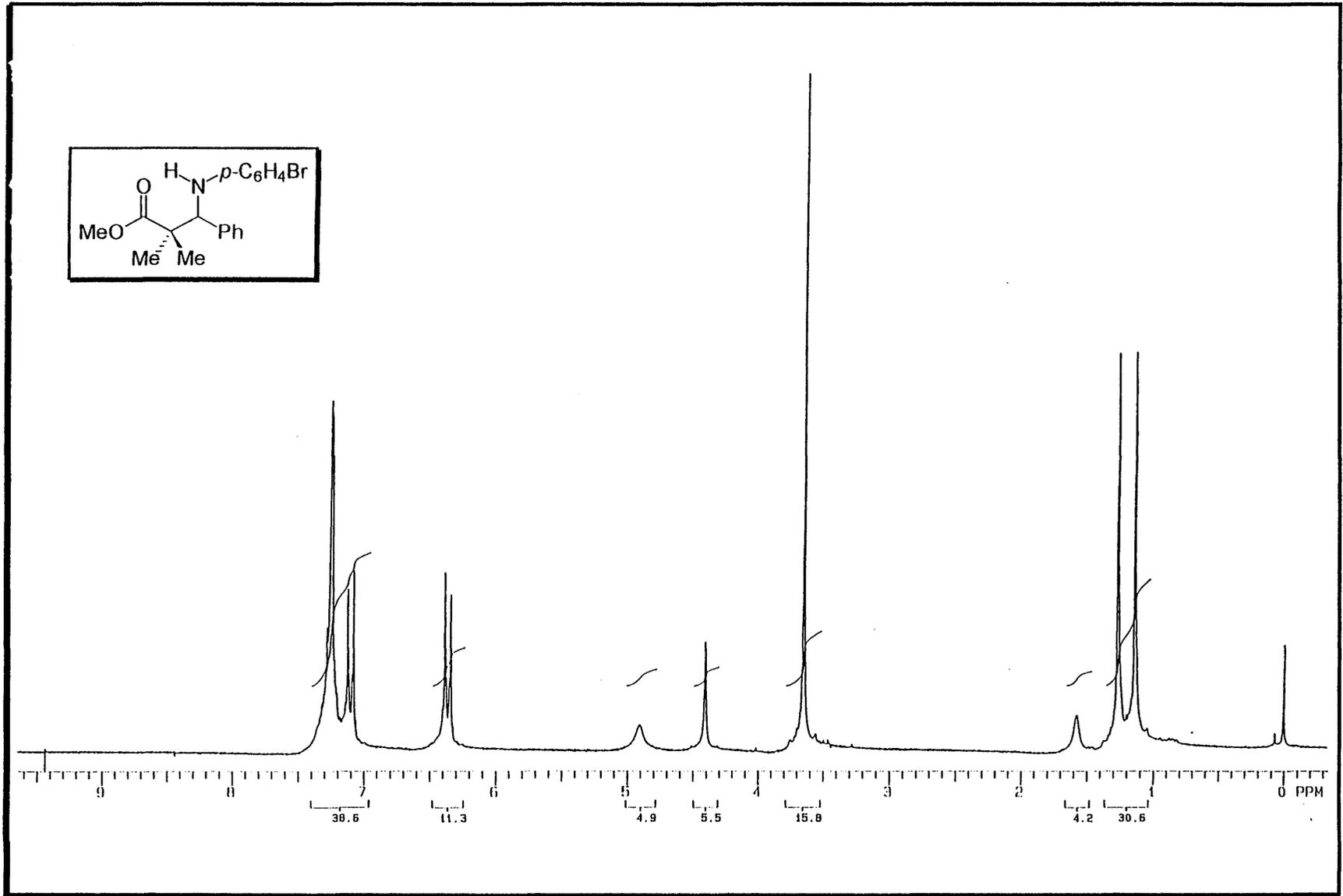
Espectro E-33de IV do composto 100a



Espectro E-34 de RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 100b

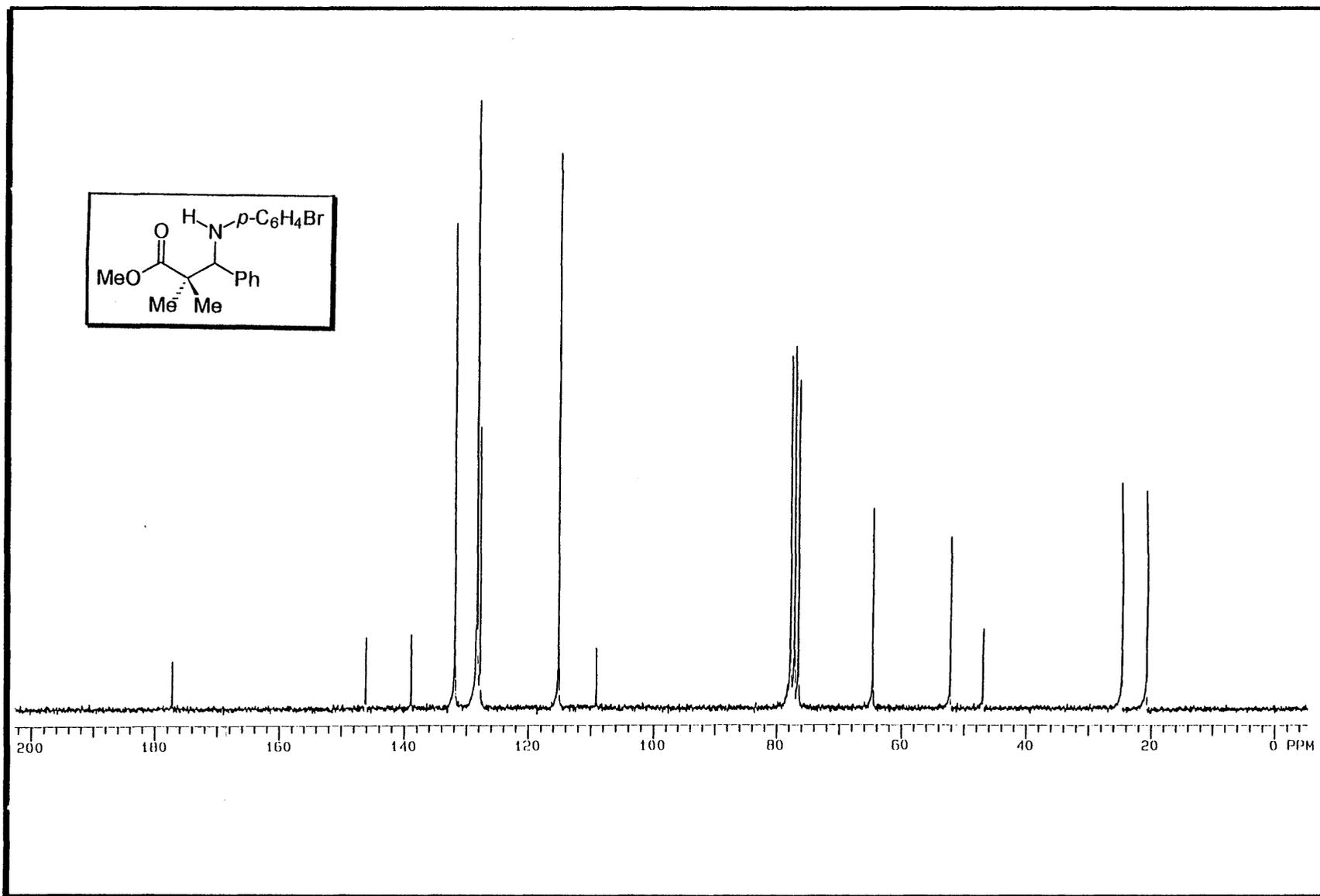
Espectro E-35 de RMN- $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 100b

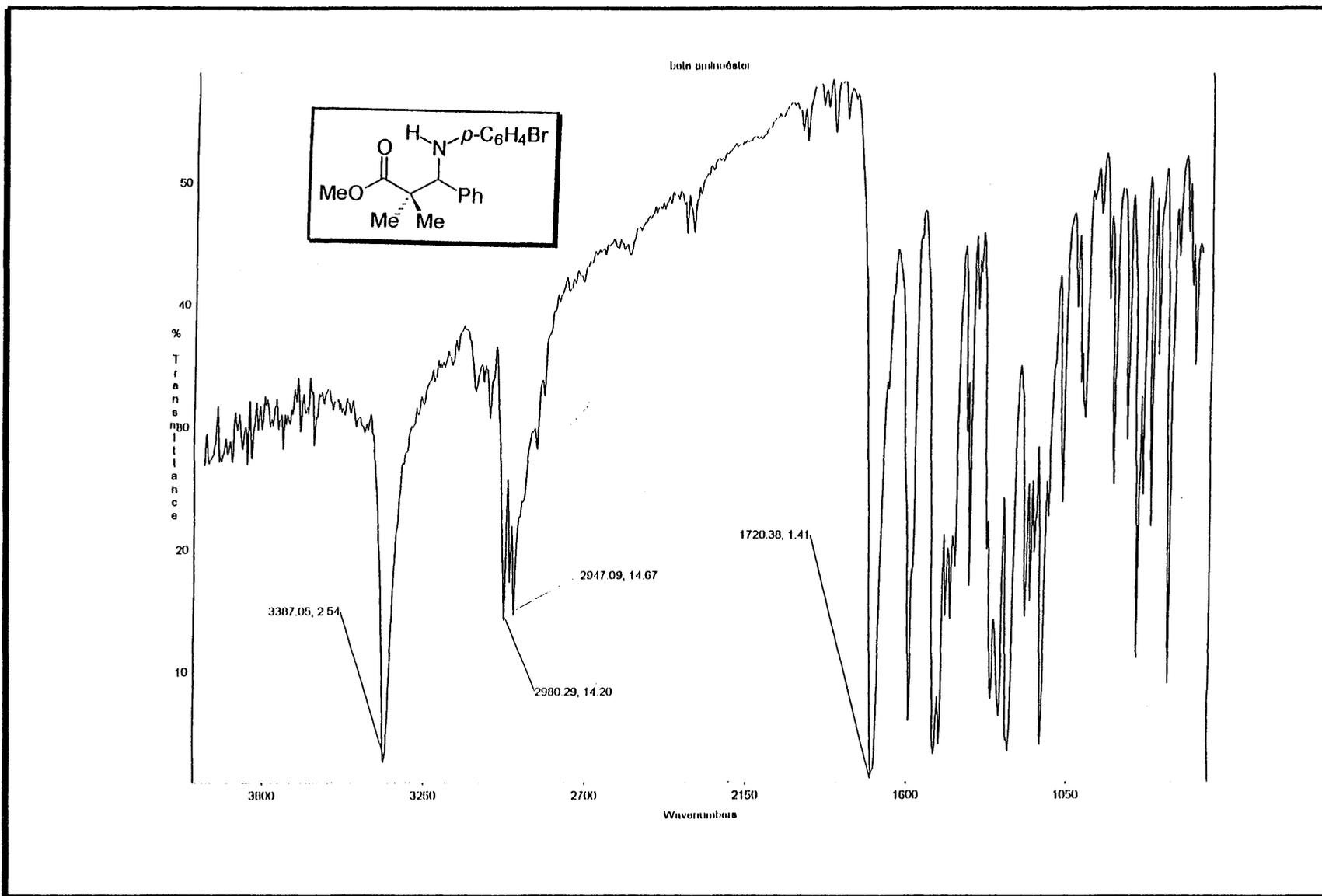
Espectro E-36 de IV(KBr) do composto **100b**



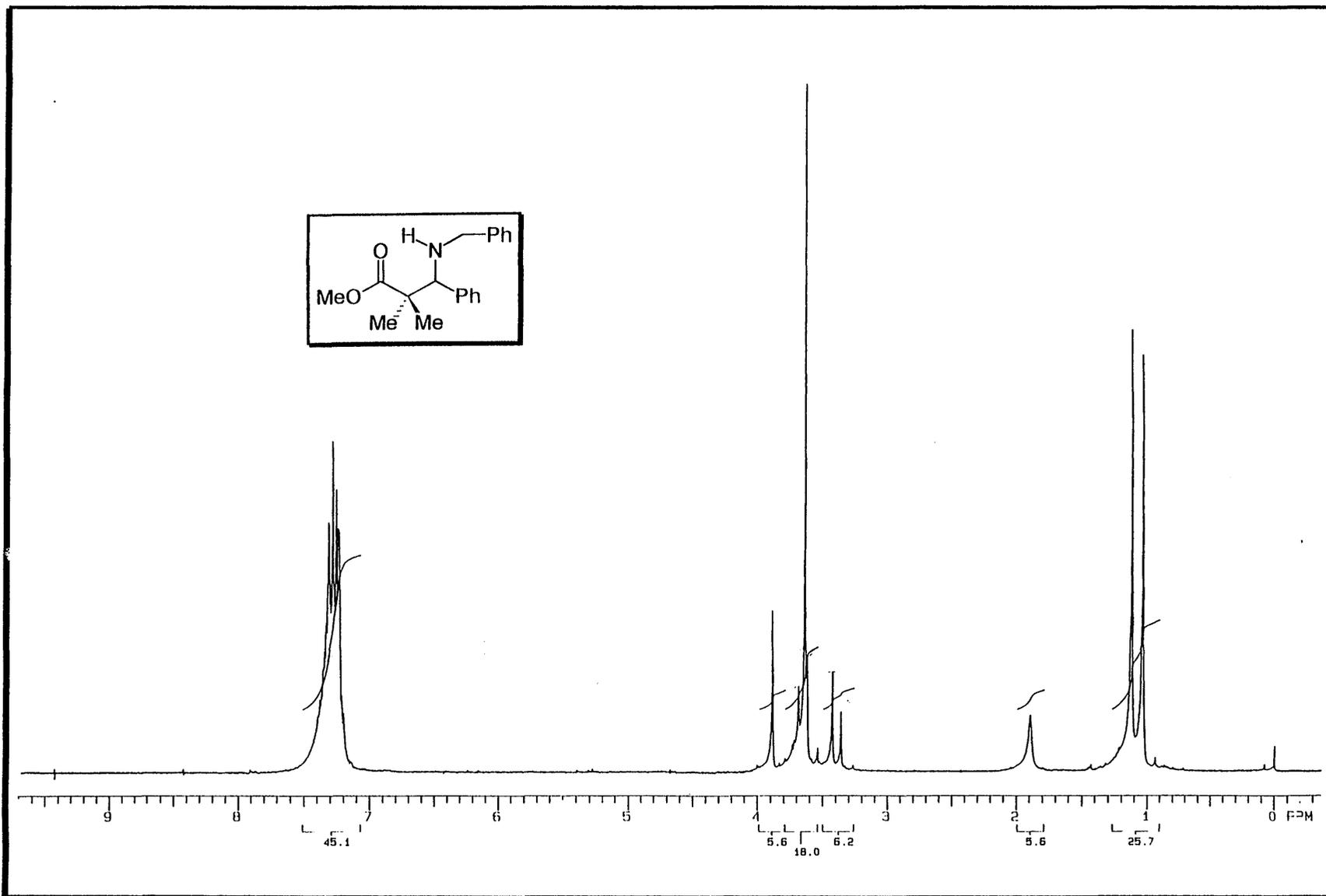
130

Espectro E-37 de  $\text{RMN}^{-1}\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 100c

Espectro E-38 de RMN- $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 100c

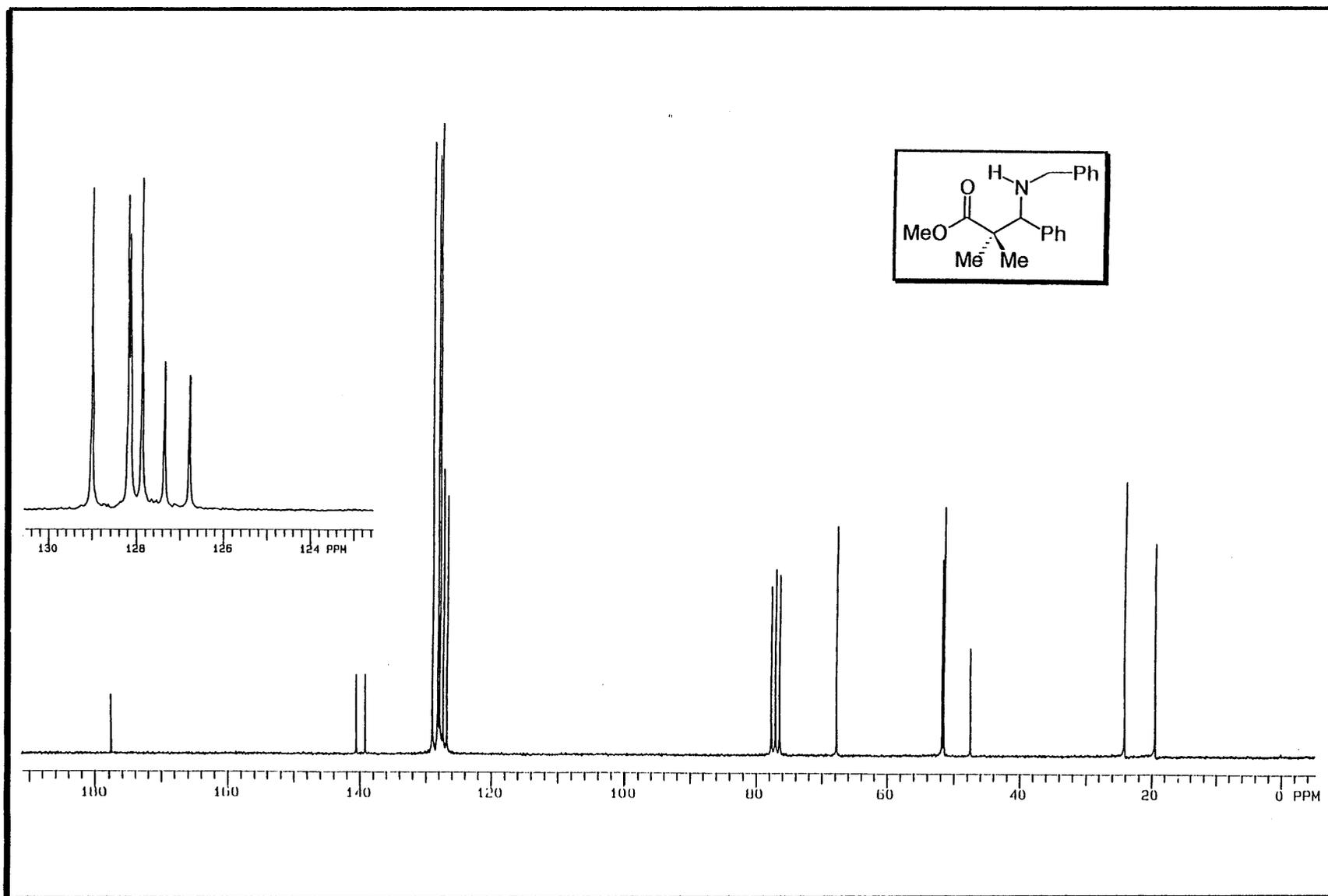


Espectro E-39 de IV(KBr) do composto 100c



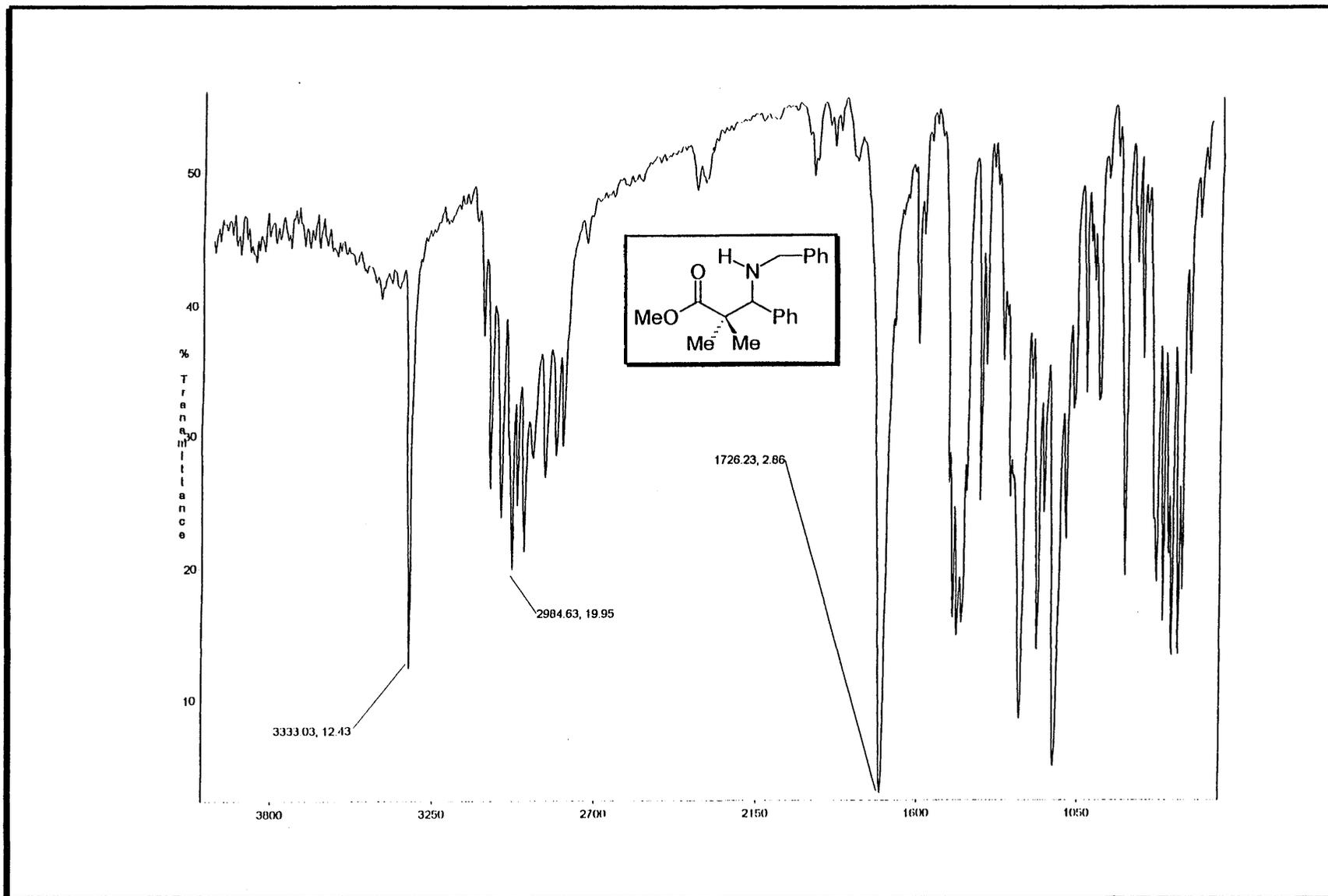
133

Espectro E-40 de RMN- $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 100d

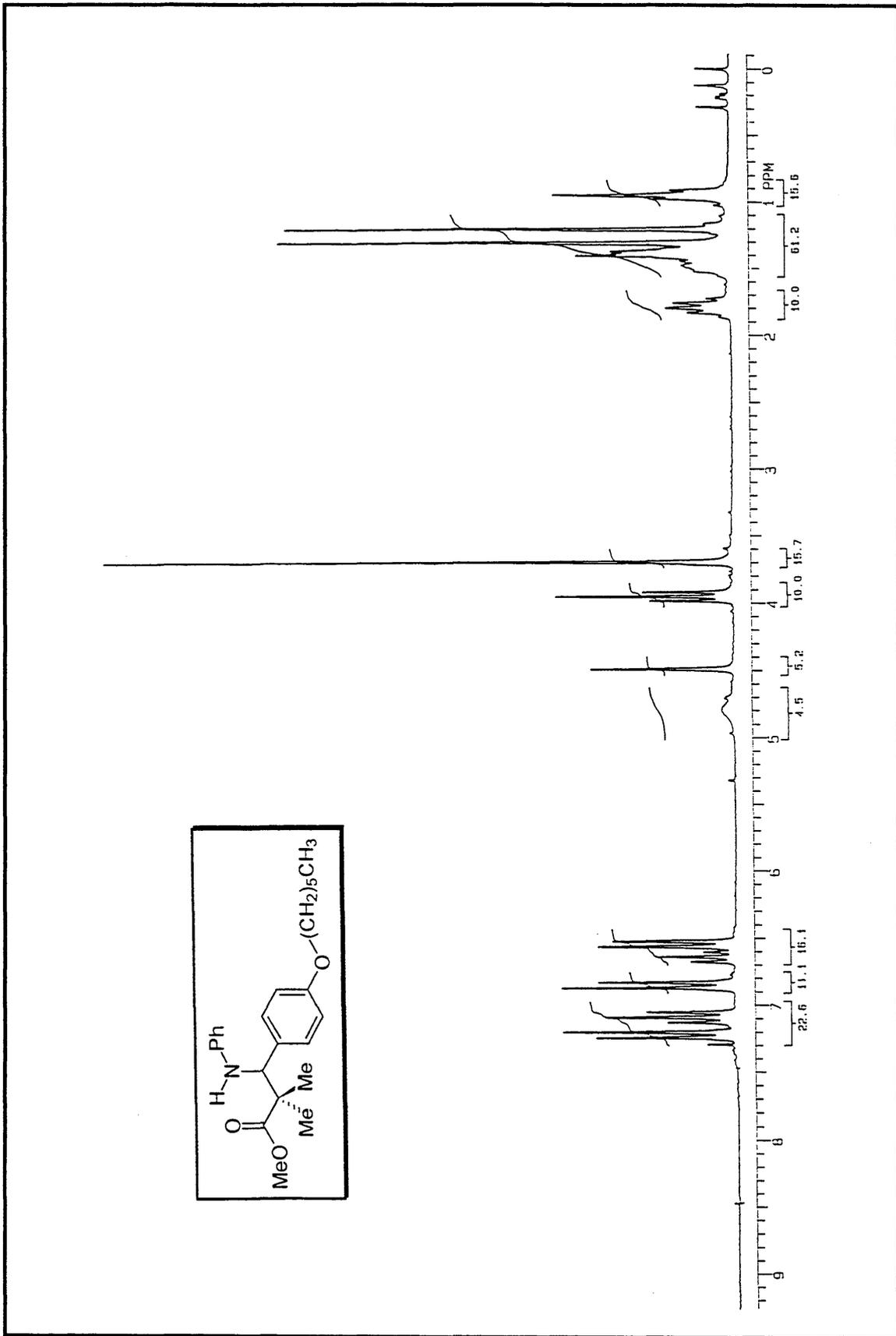


134

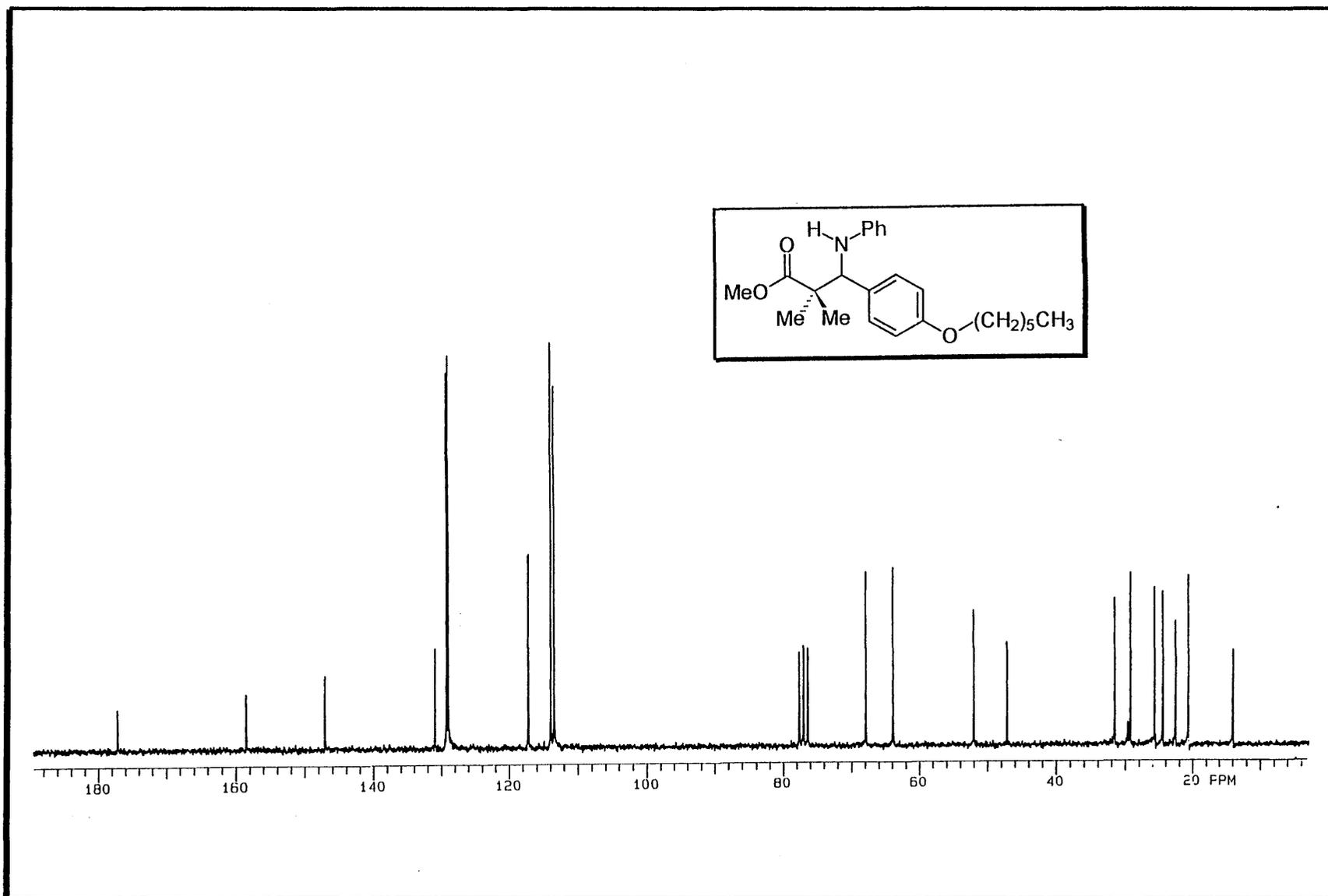
Espectro E-41 de RMN- $^{13}\text{C}$  (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 100d

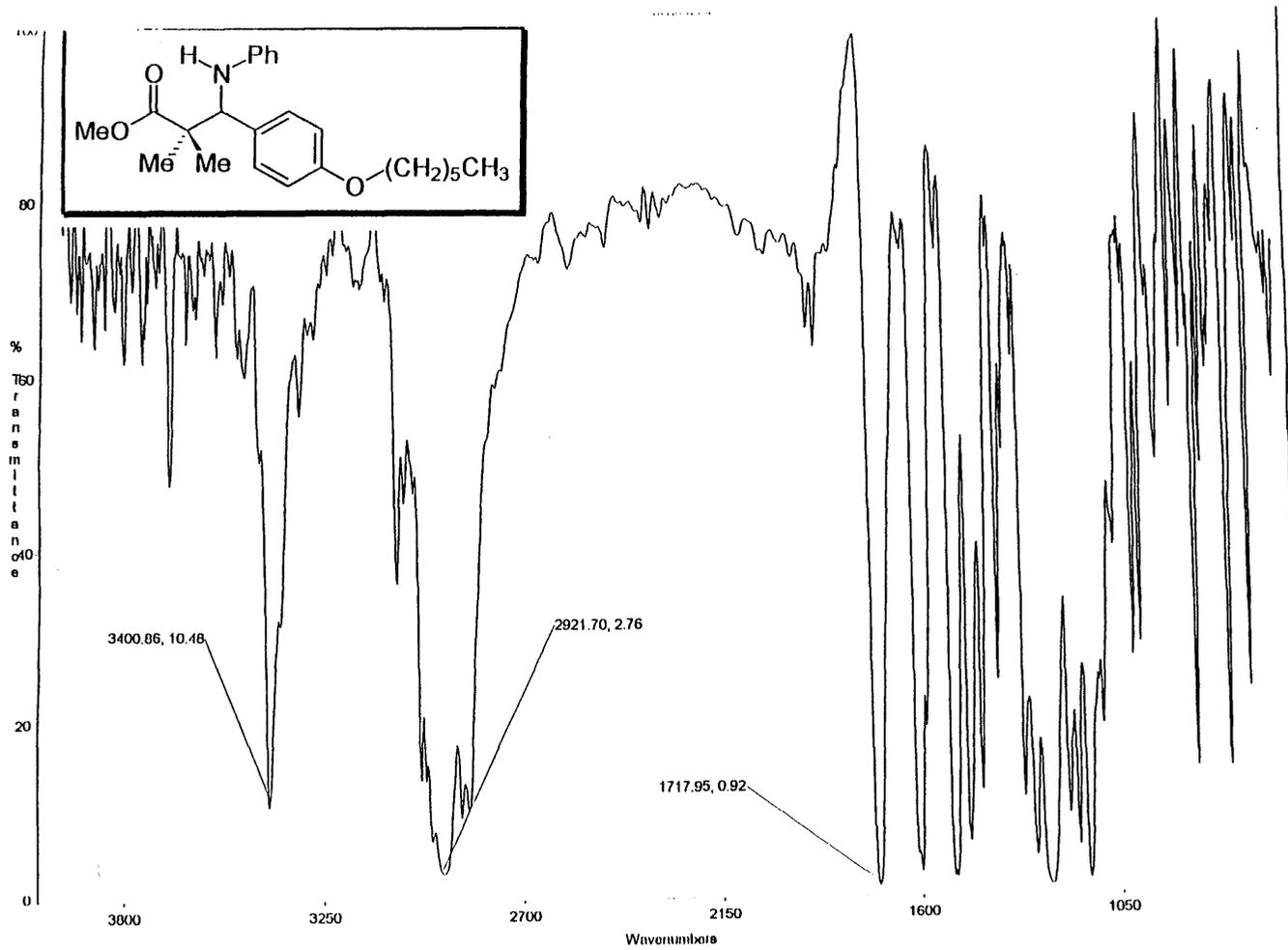


Espectro E-42 de IV(filme) do composto 100d

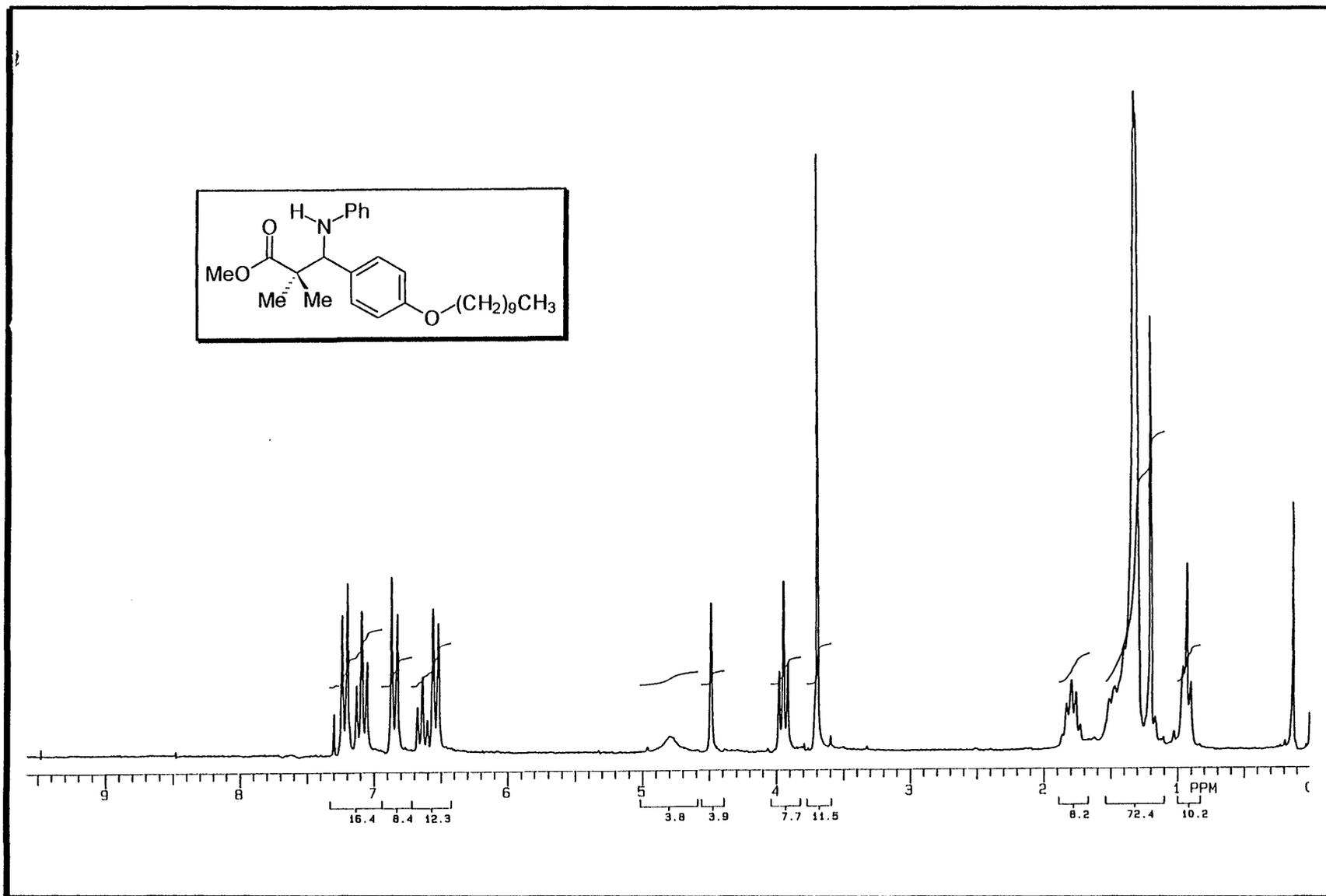


Espectro E-43 de RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 100e

Espectro E-44 de RMN-<sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 100e

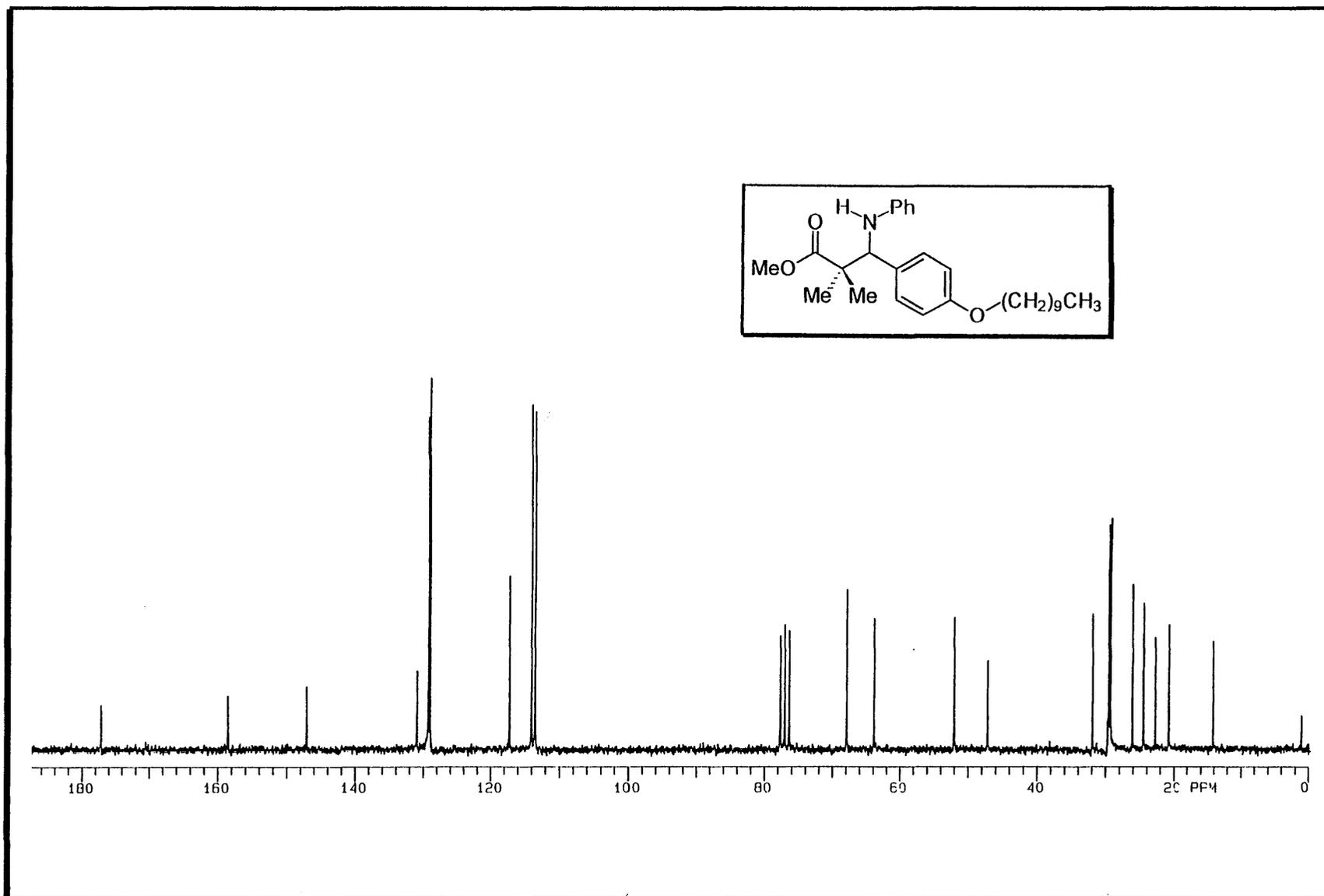


Espectro E-45 de IV(KBr) do composto 100e



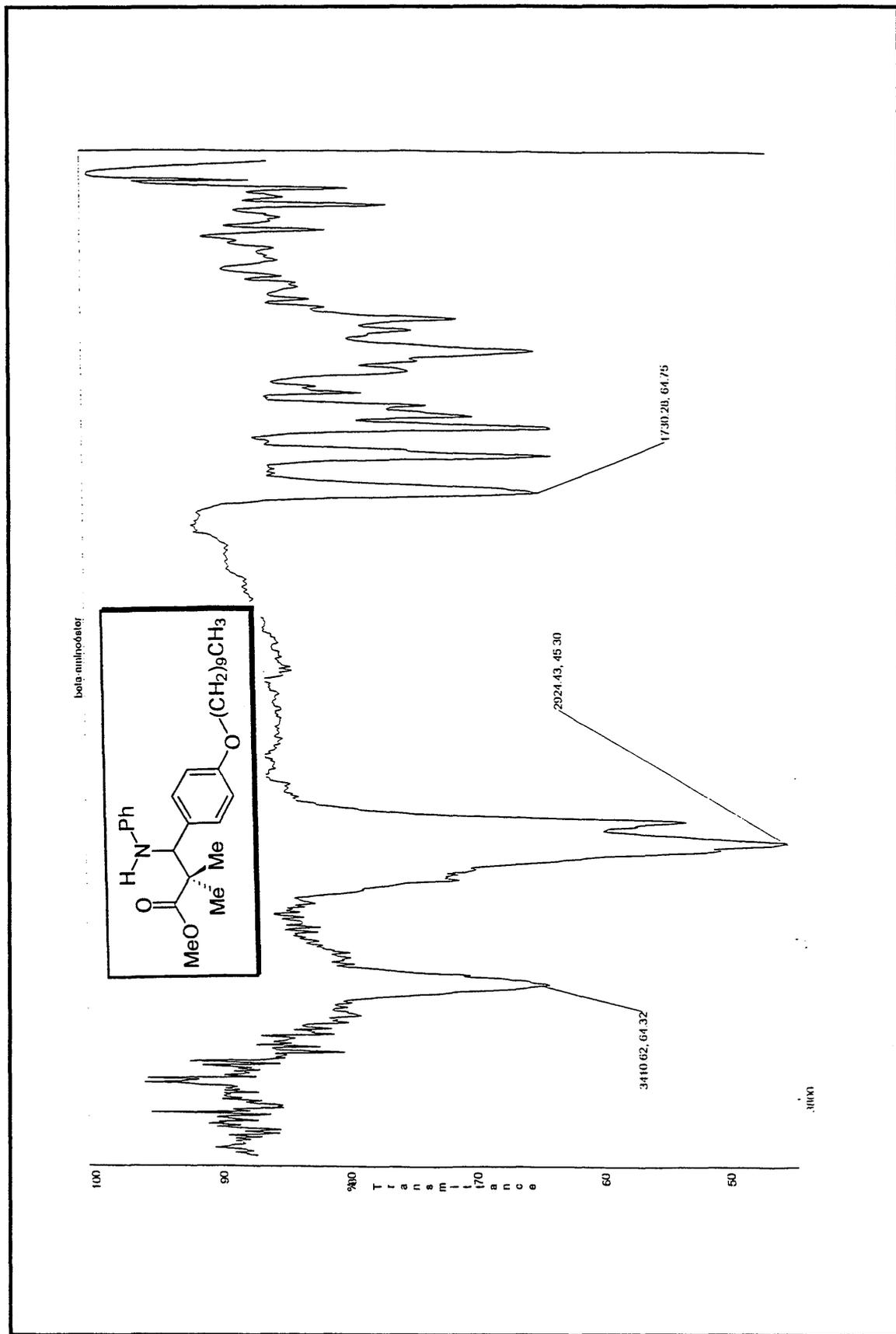
139

Espectro E-46 de RMN- $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 100f

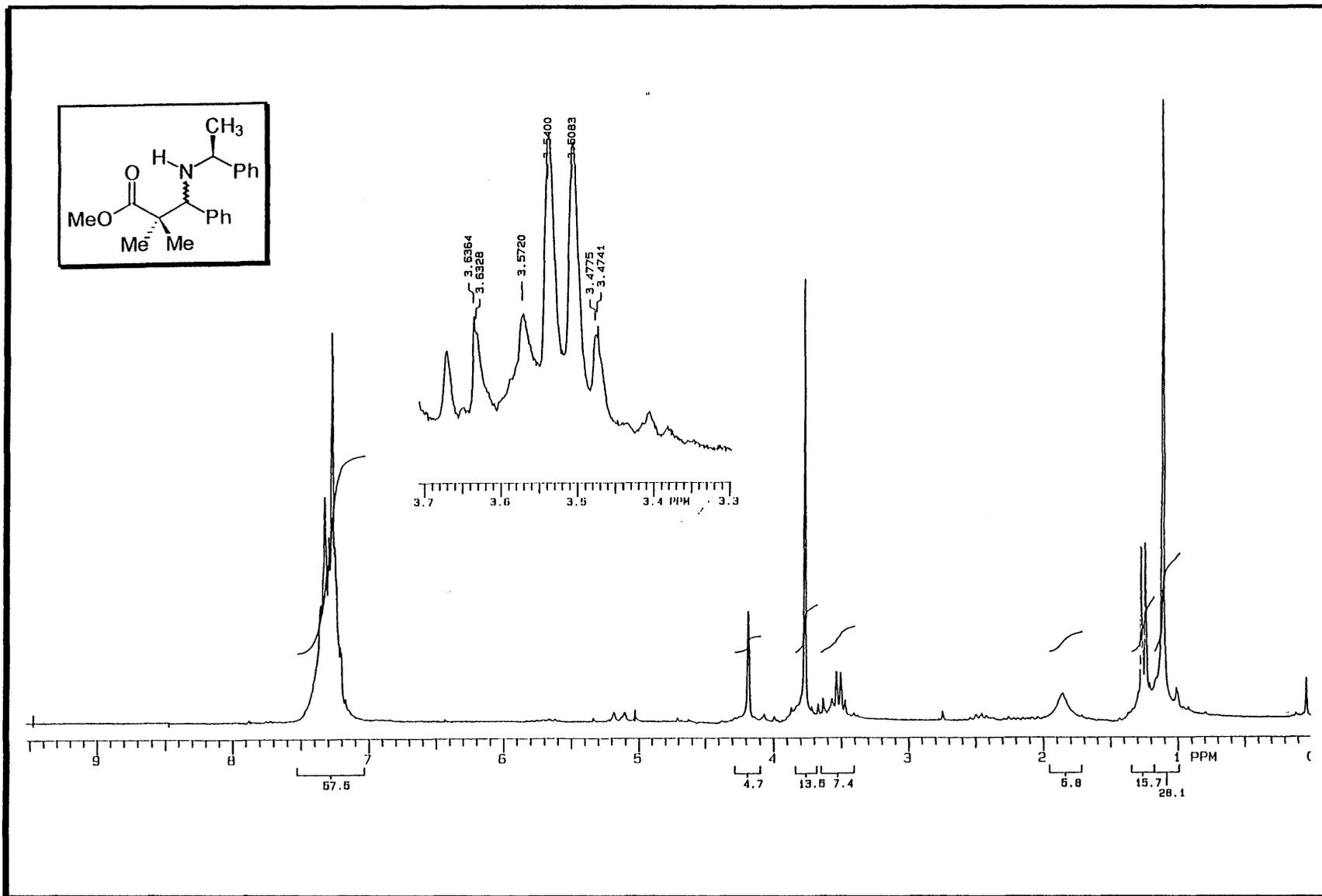


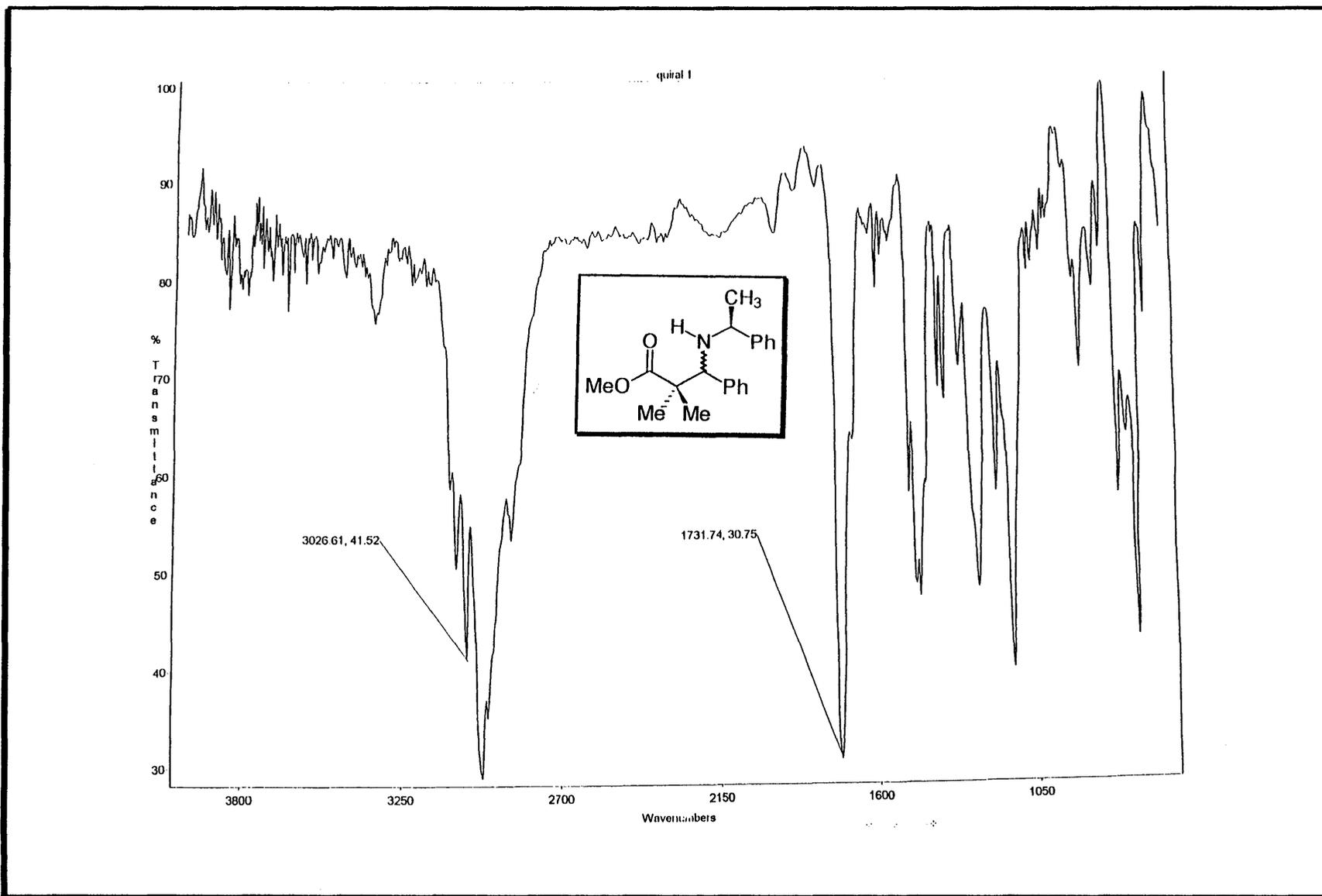
140

Espectro E-47 de RMN-<sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 100f

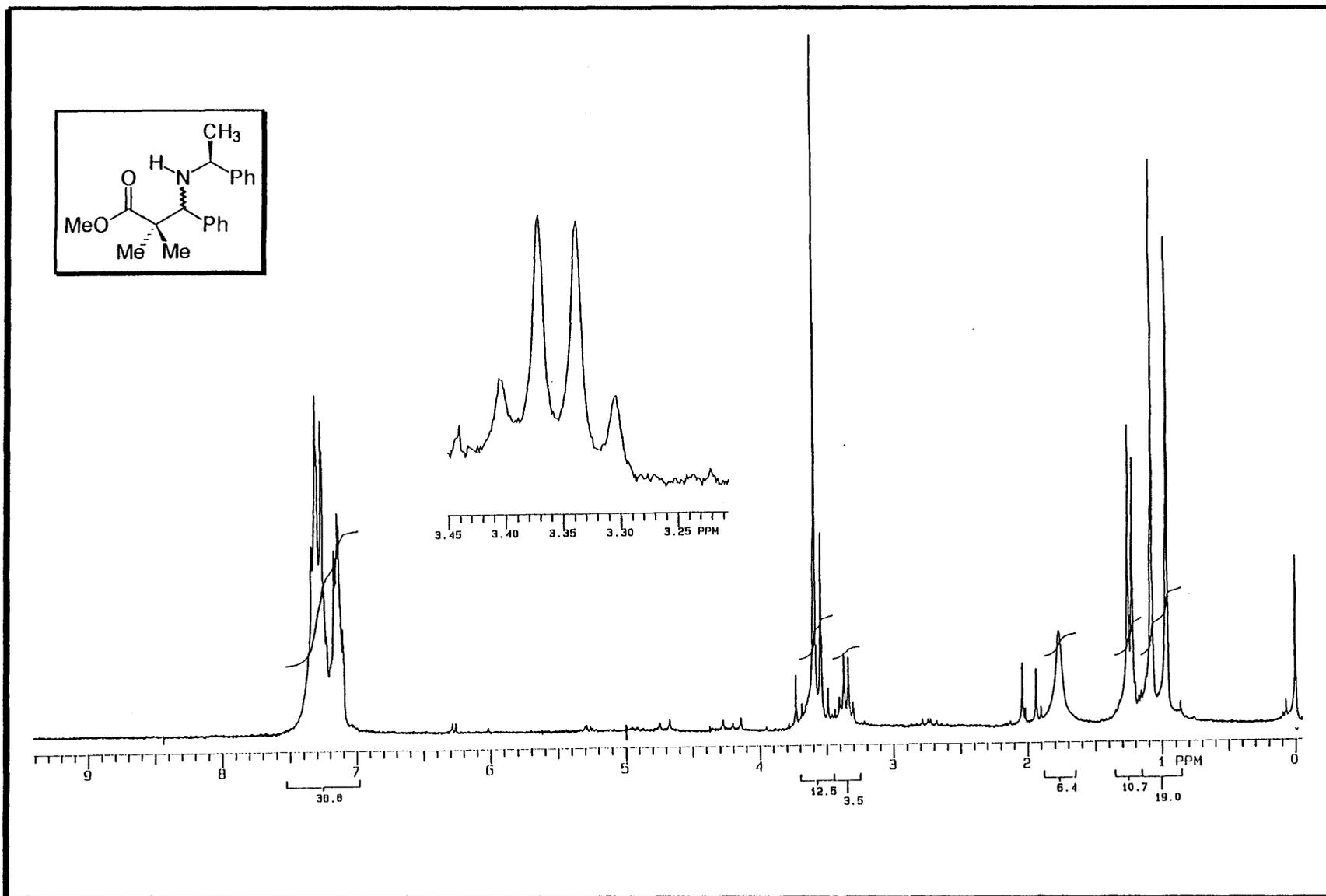


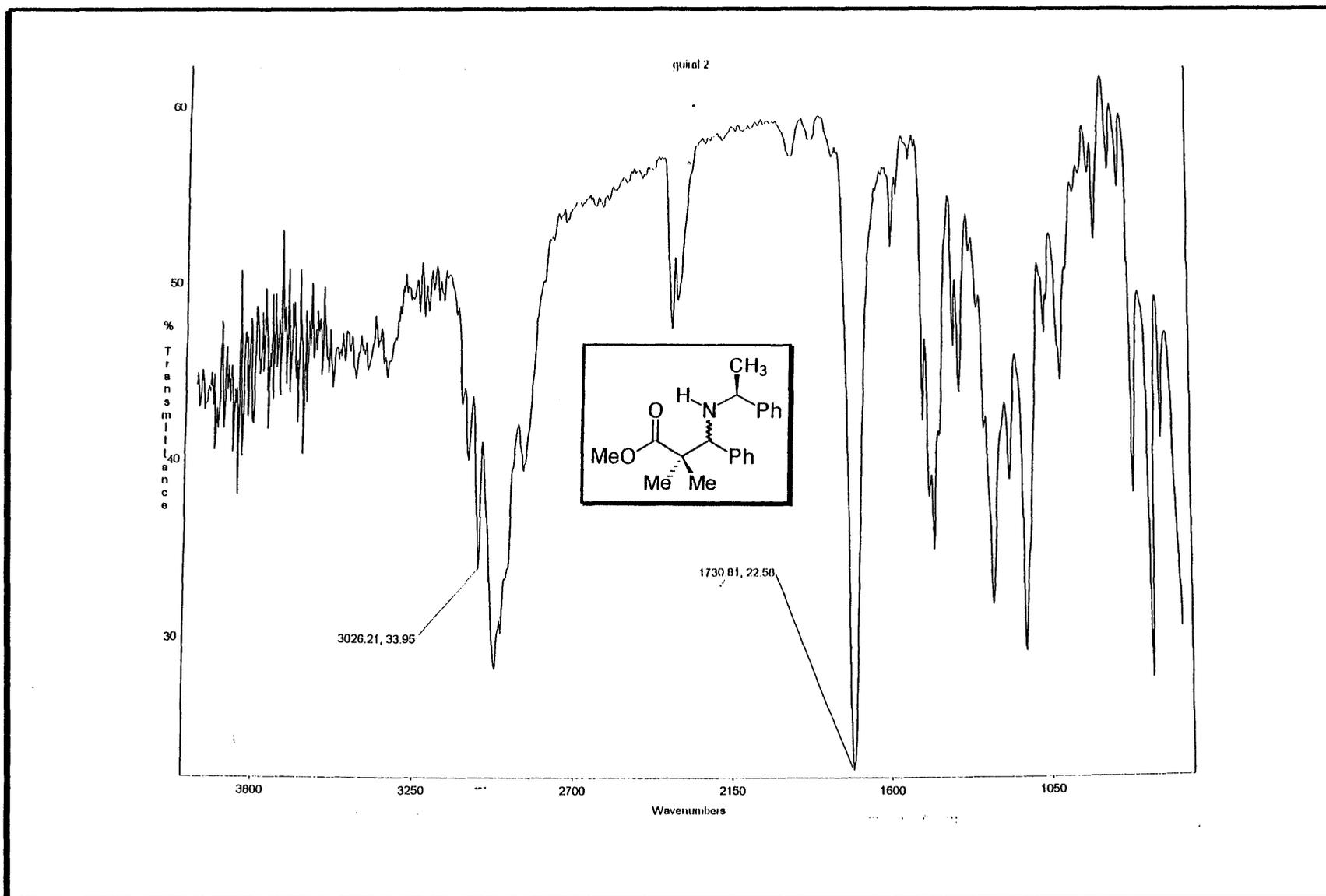
Espectro E-48 de IV(filme) do composto 100f

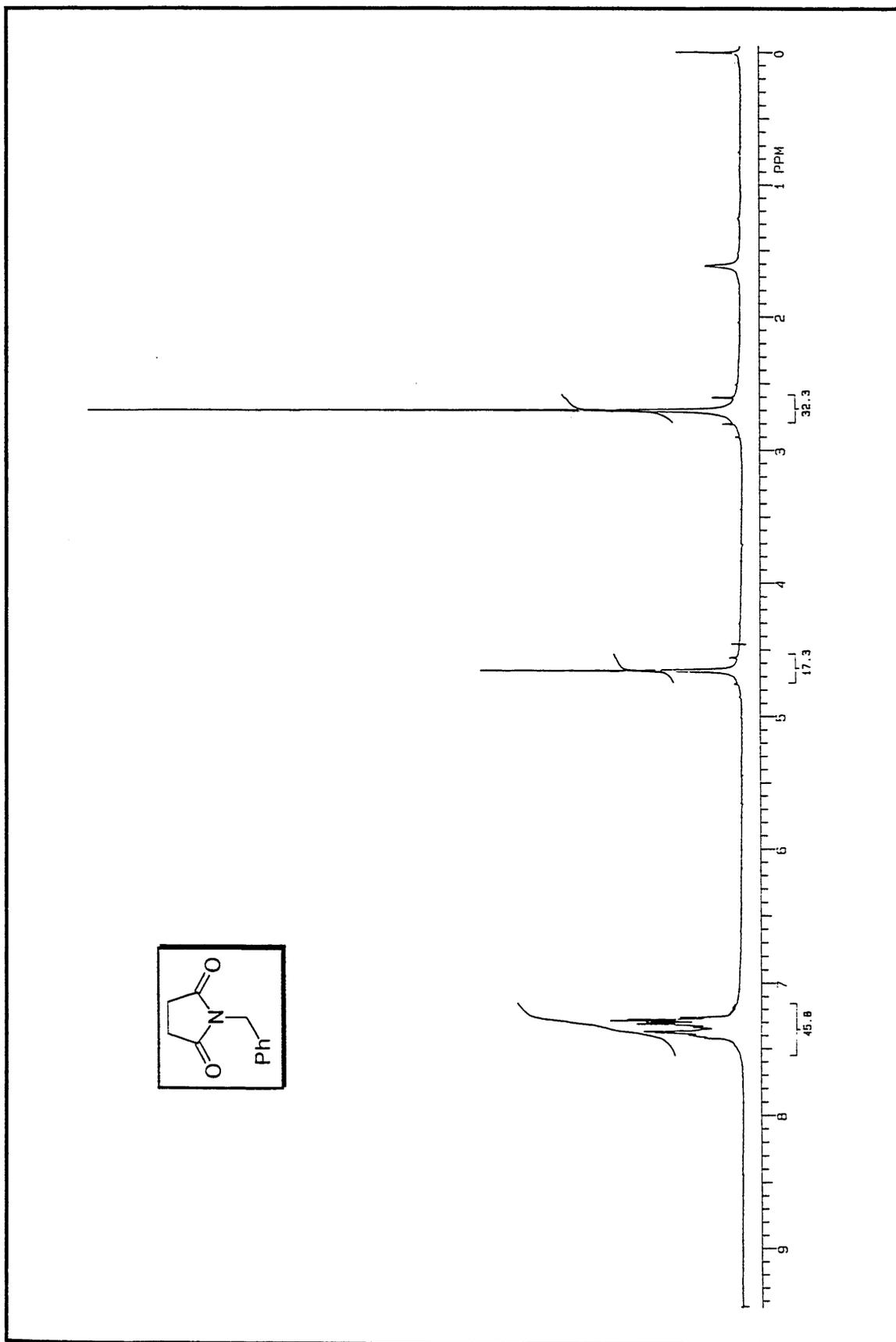
Espectro E-49 de RMN- $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 100g<sup>a</sup>



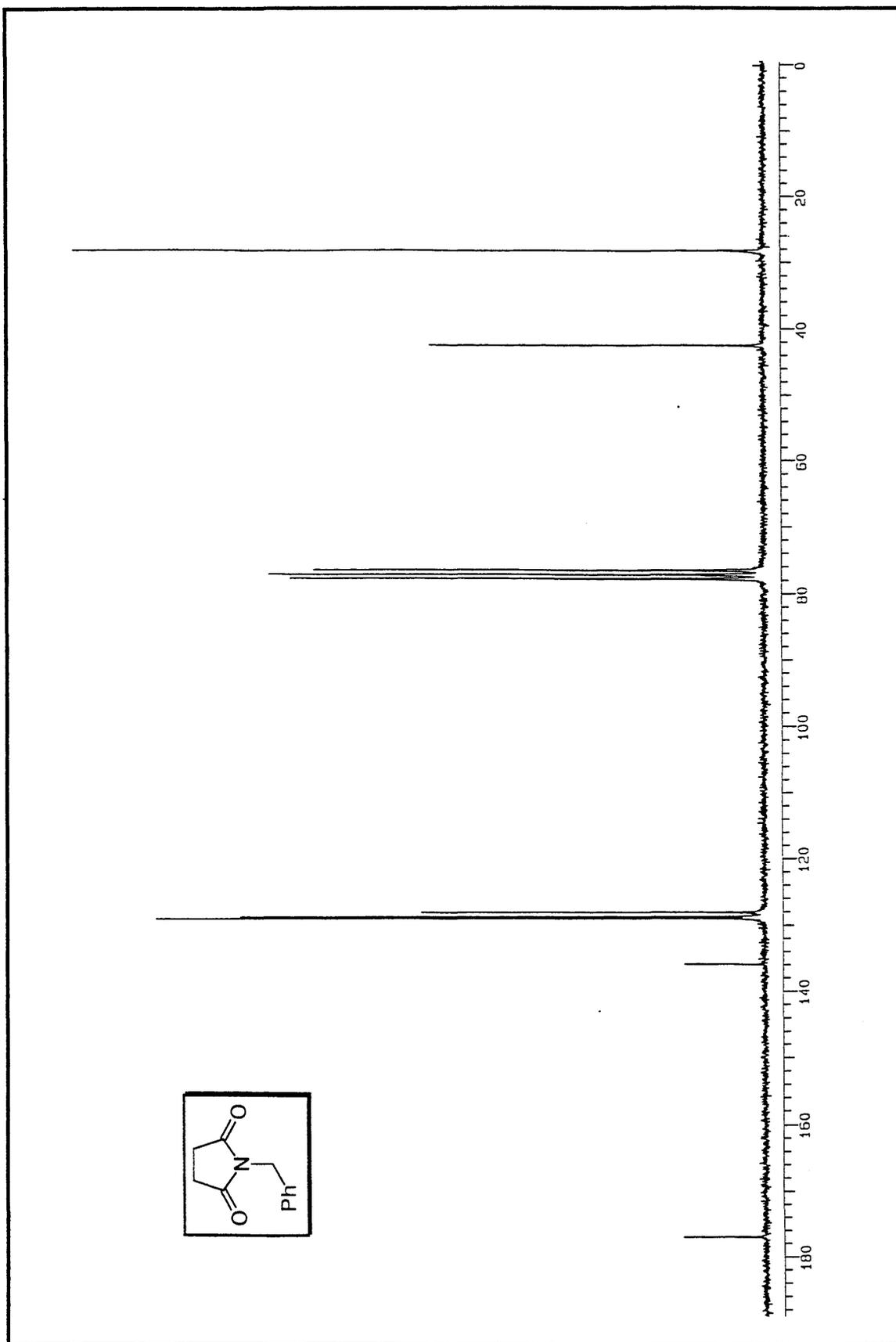
Espectro E-50 de IV(filme) do composto 100g<sup>a</sup>

Espectro E-51 de RMN- $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 100g<sup>b</sup>

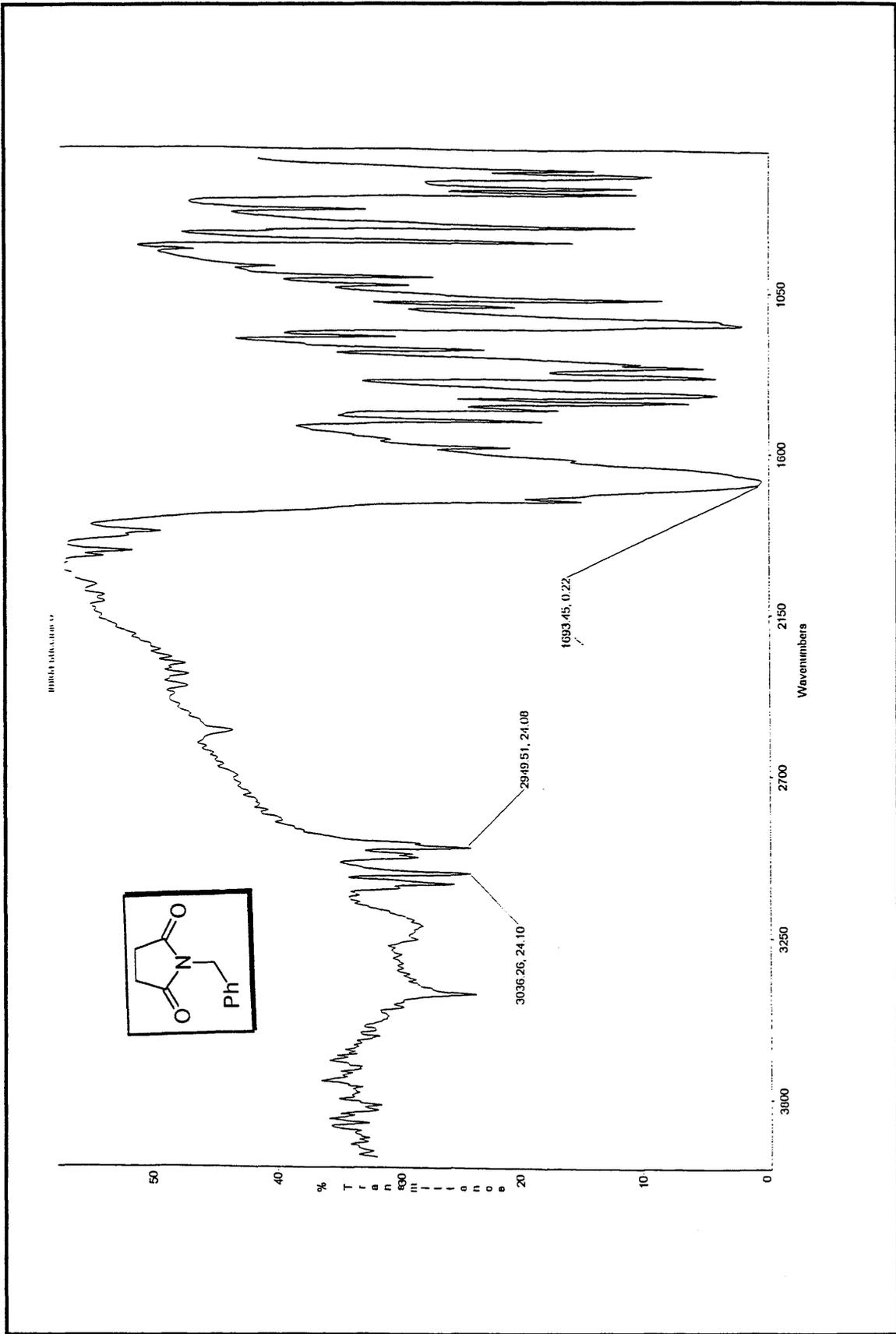
Espectro E-52 de IV(filme) do composto 100g<sup>b</sup>



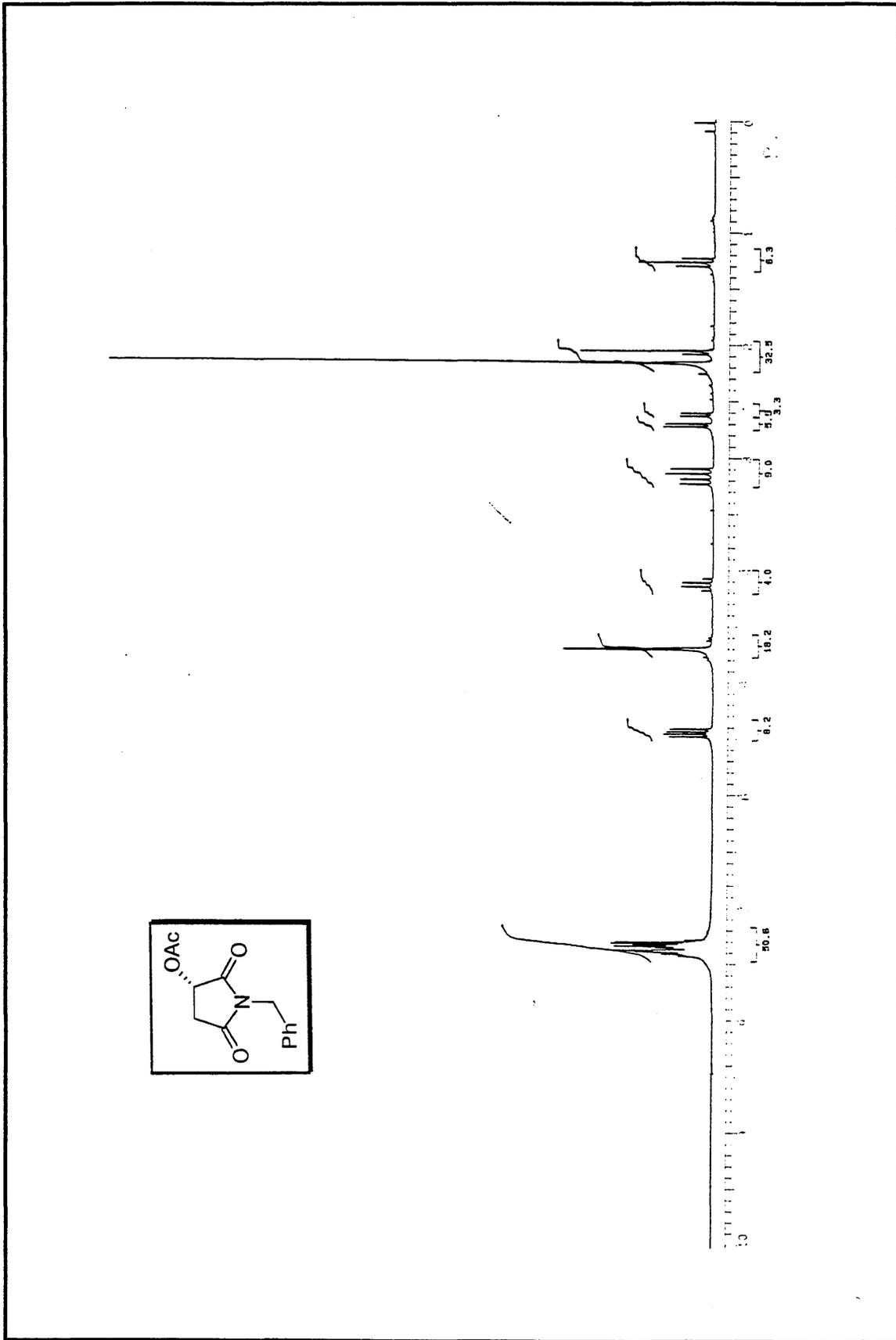
Espectro E-53 de  $\text{RMN-}^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 102a



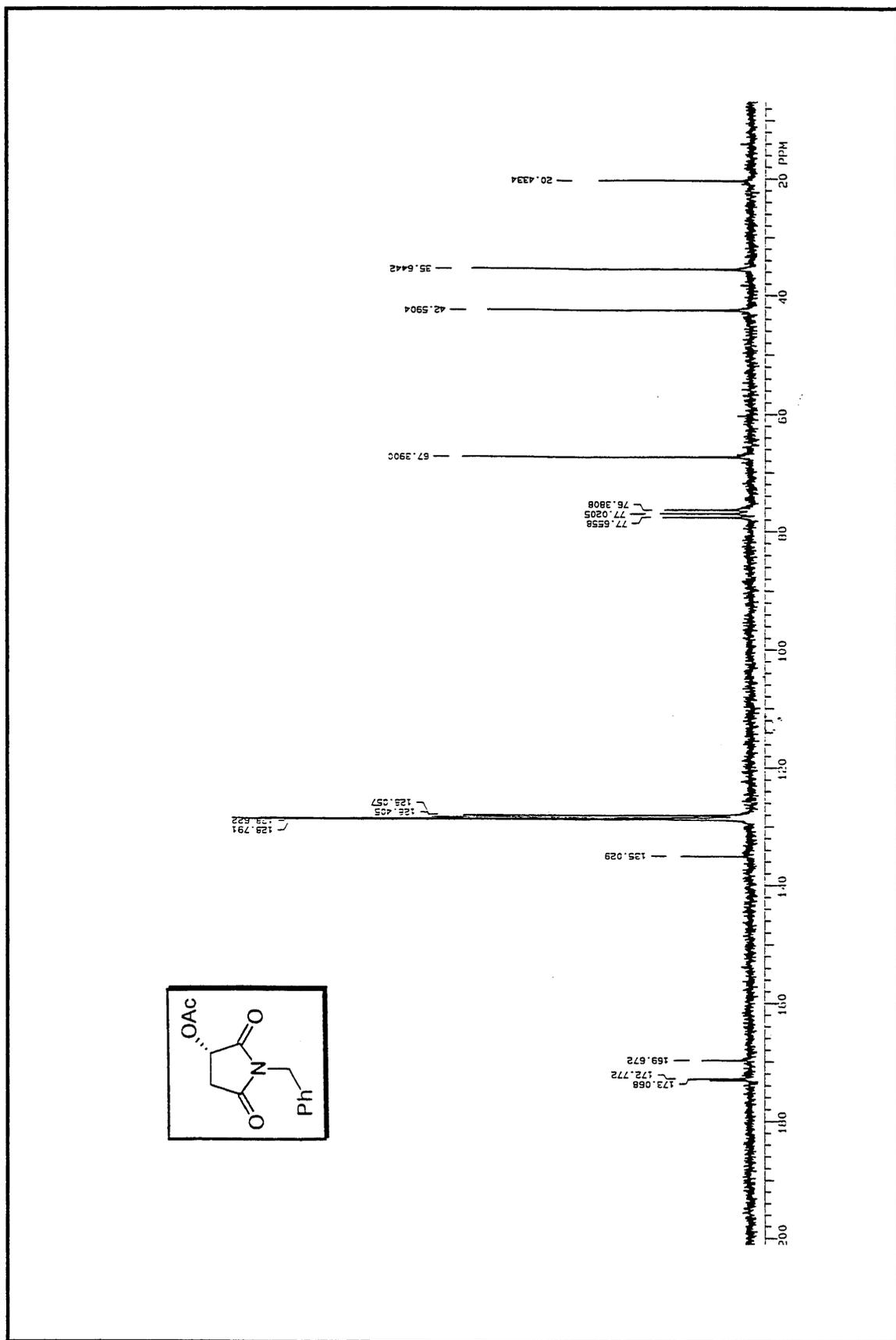
Espectro E-54 de RMN- $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 102a



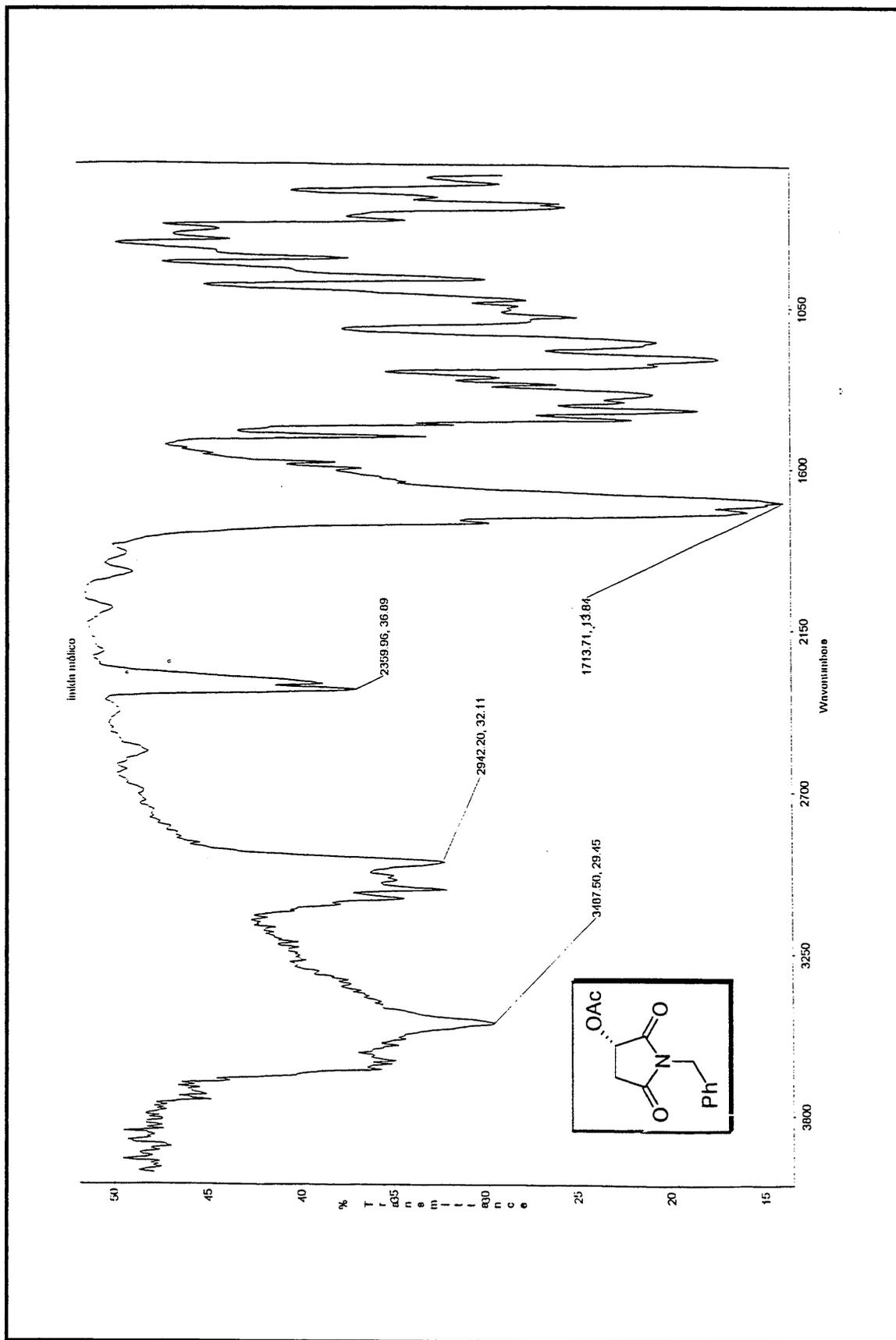
Espectro E-55 de I(KBr) do composto 102a



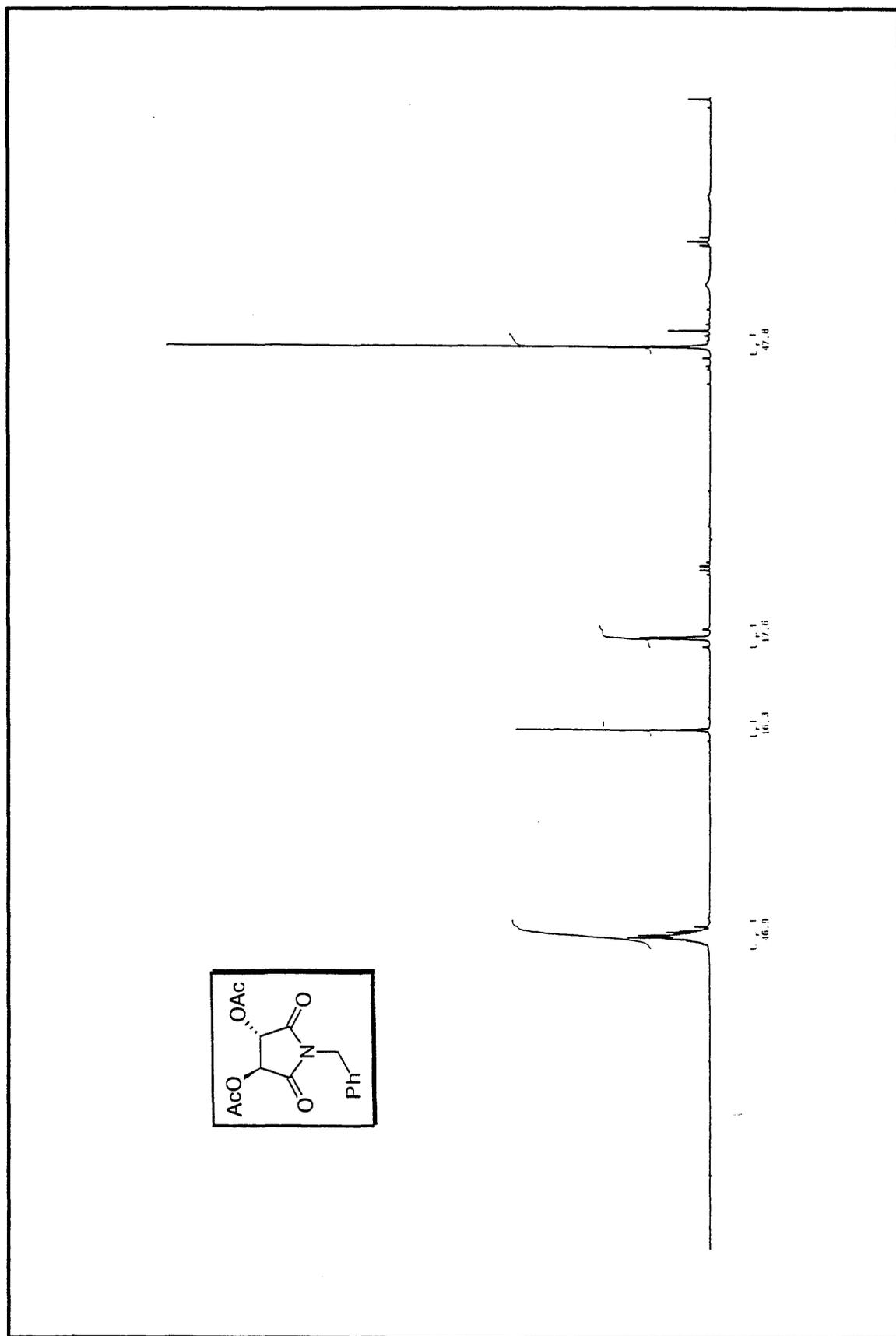
Espectro E-56 de  $\text{RMN-}^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 102b



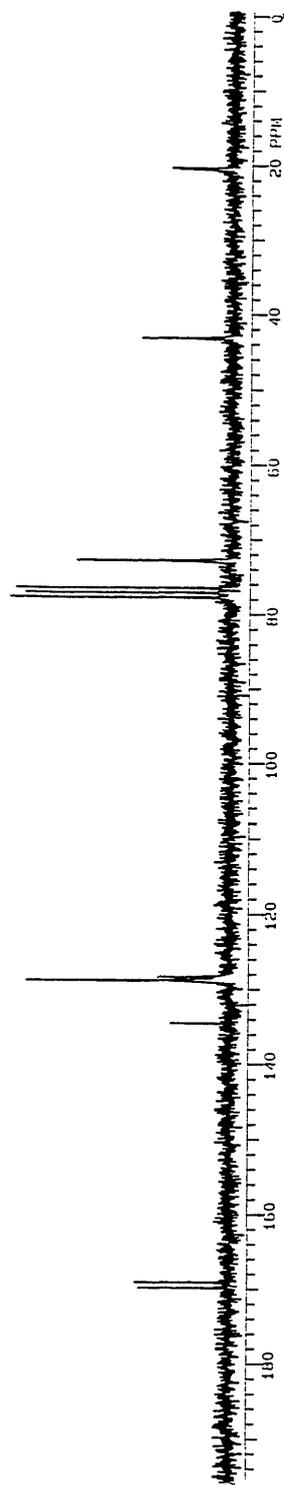
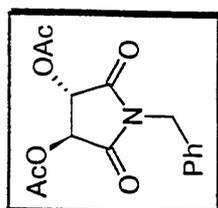
Espectro E-57 de RMN-<sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 102b



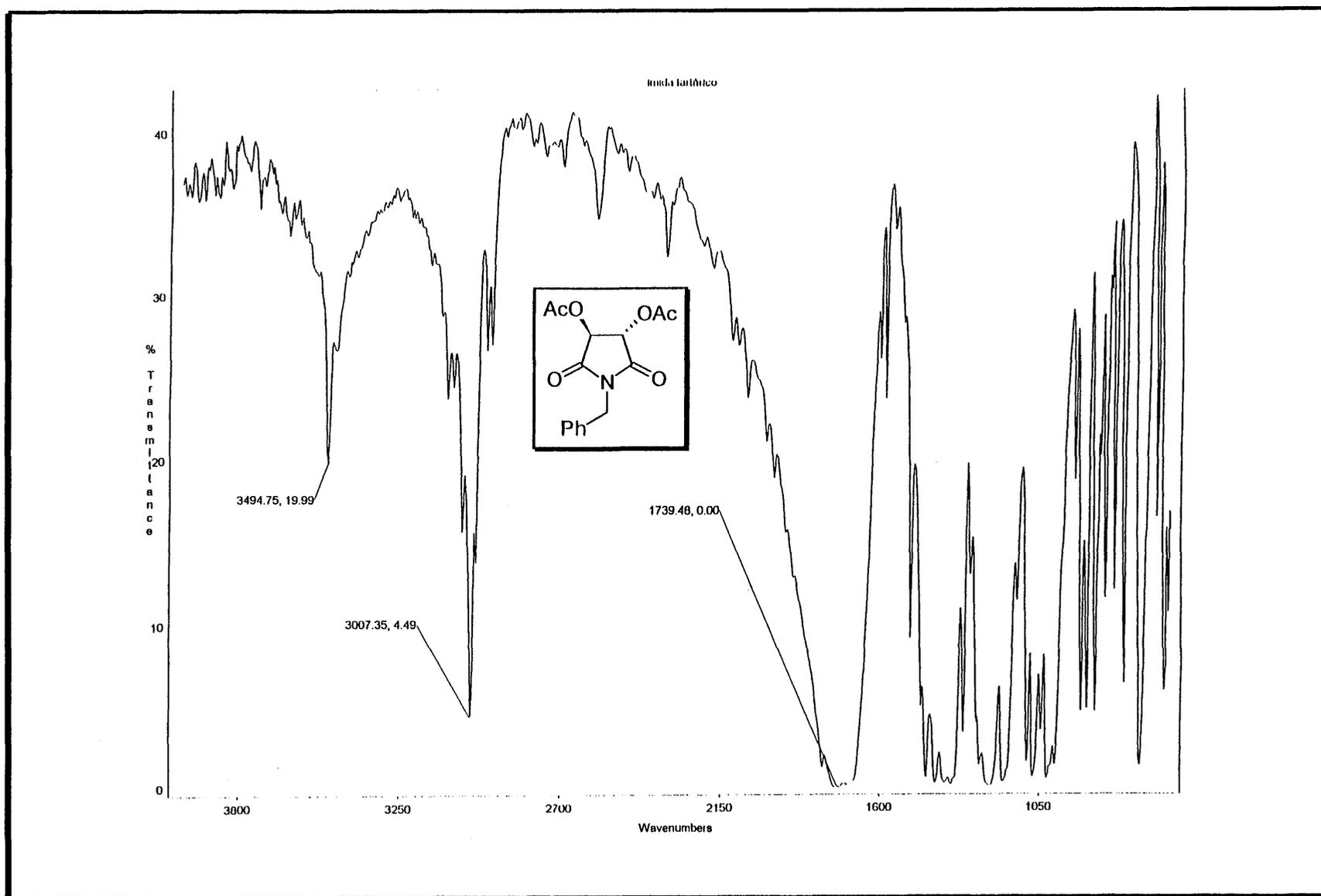
Espectro E-58 de IV(KBr) do composto 102b



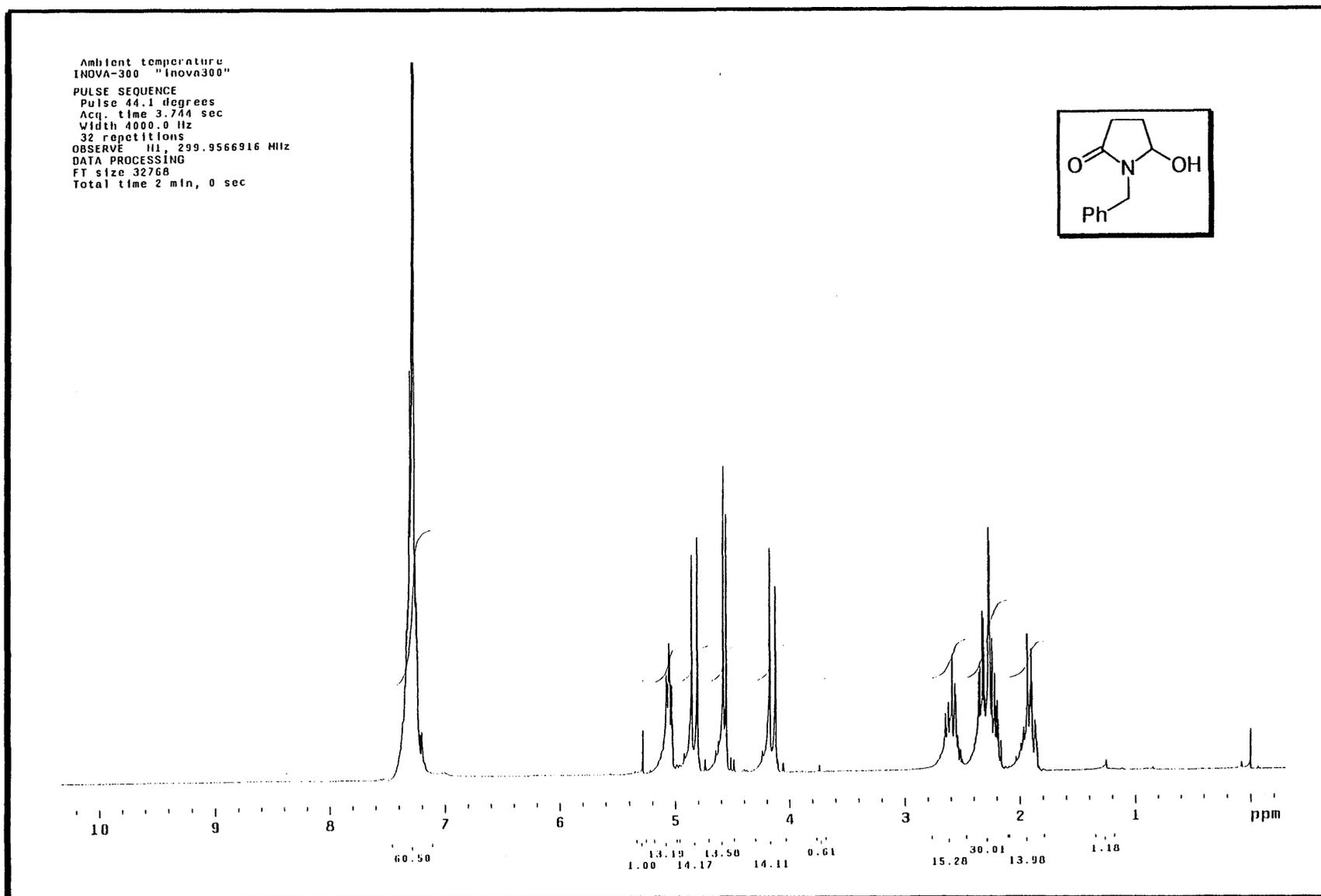
Espectro E-59 de  $\text{RMN-}^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 102c



Espectro E-60 de RMN- $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 102c

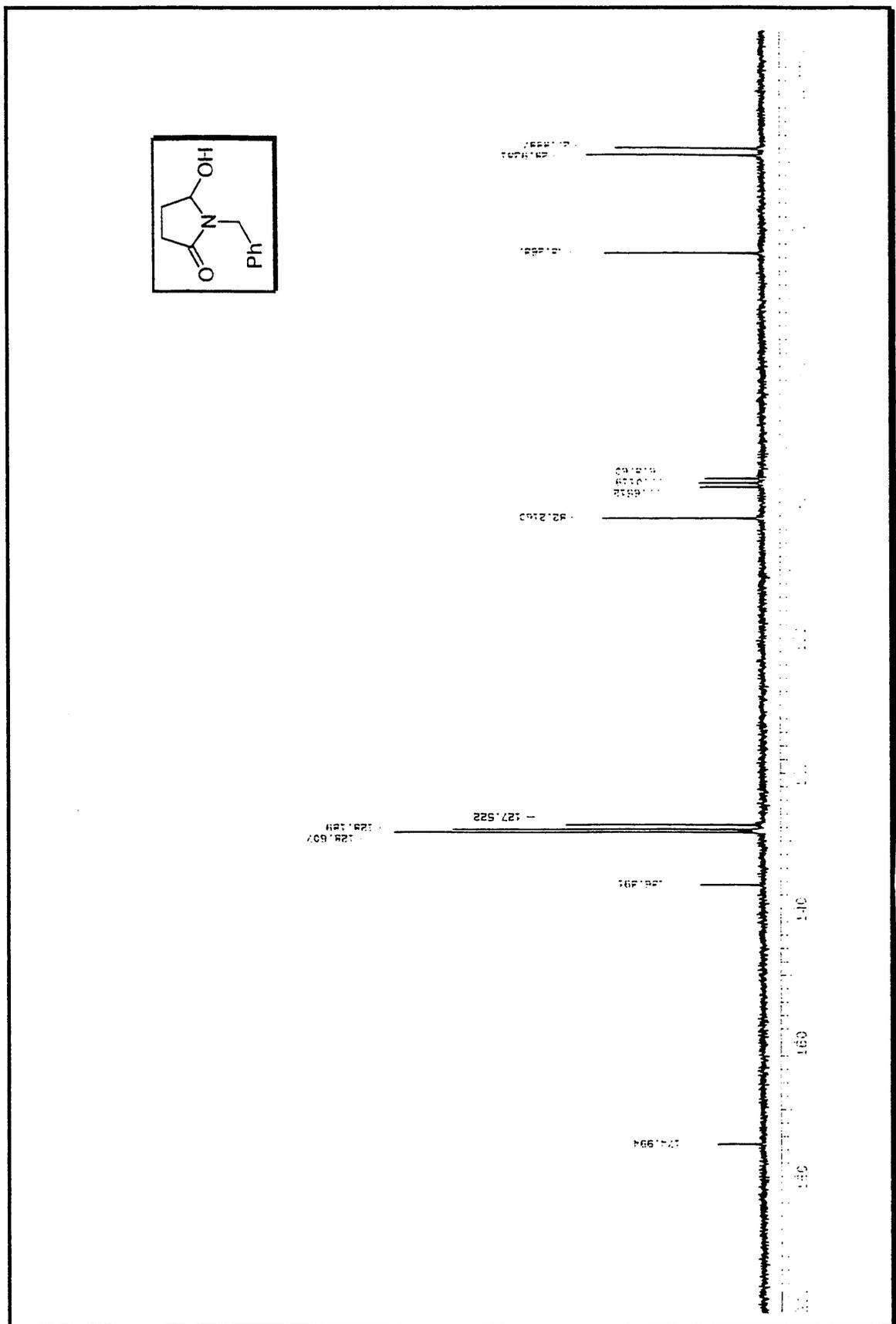


Espectro E-61 de IV(KBr) do composto 102c

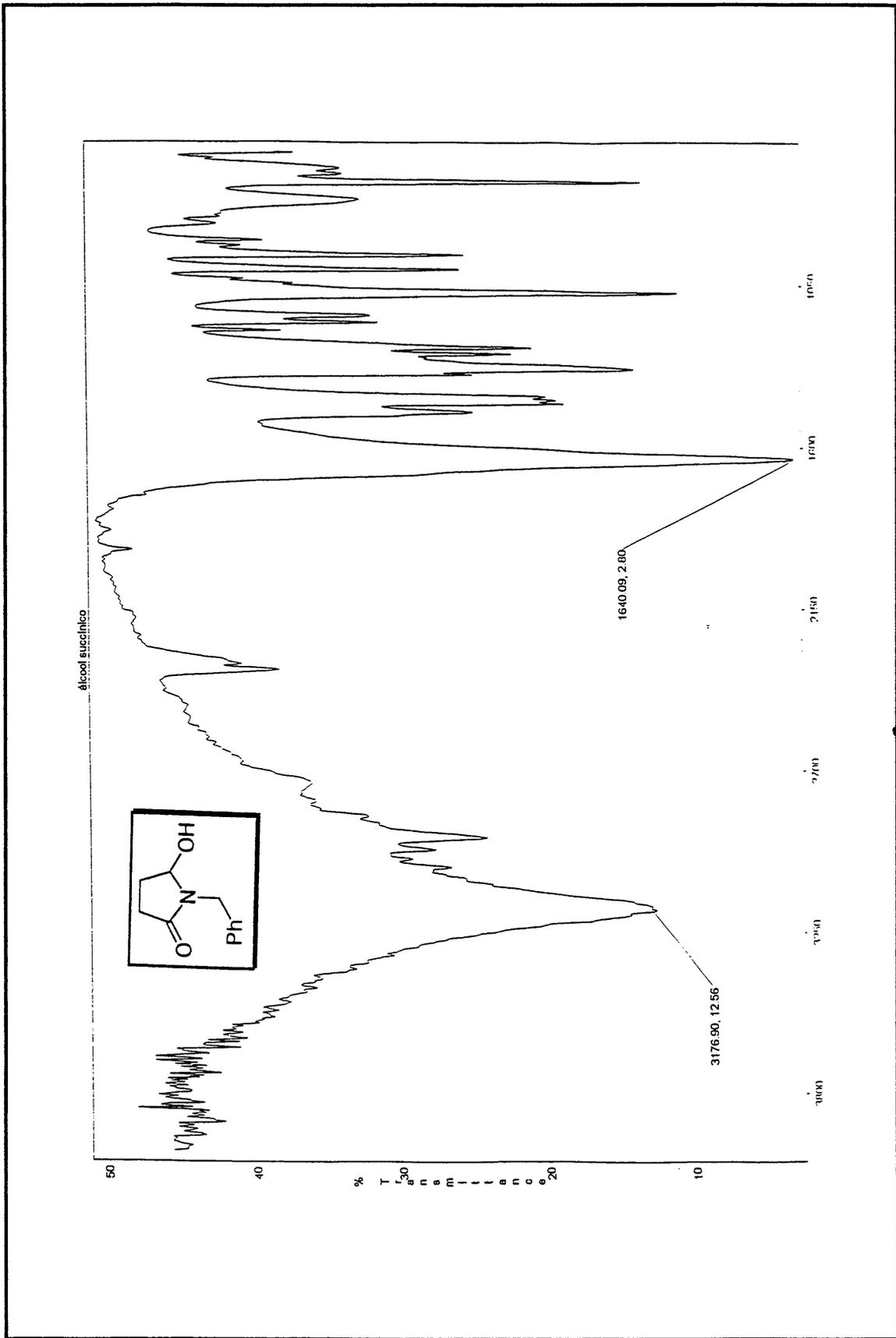


155

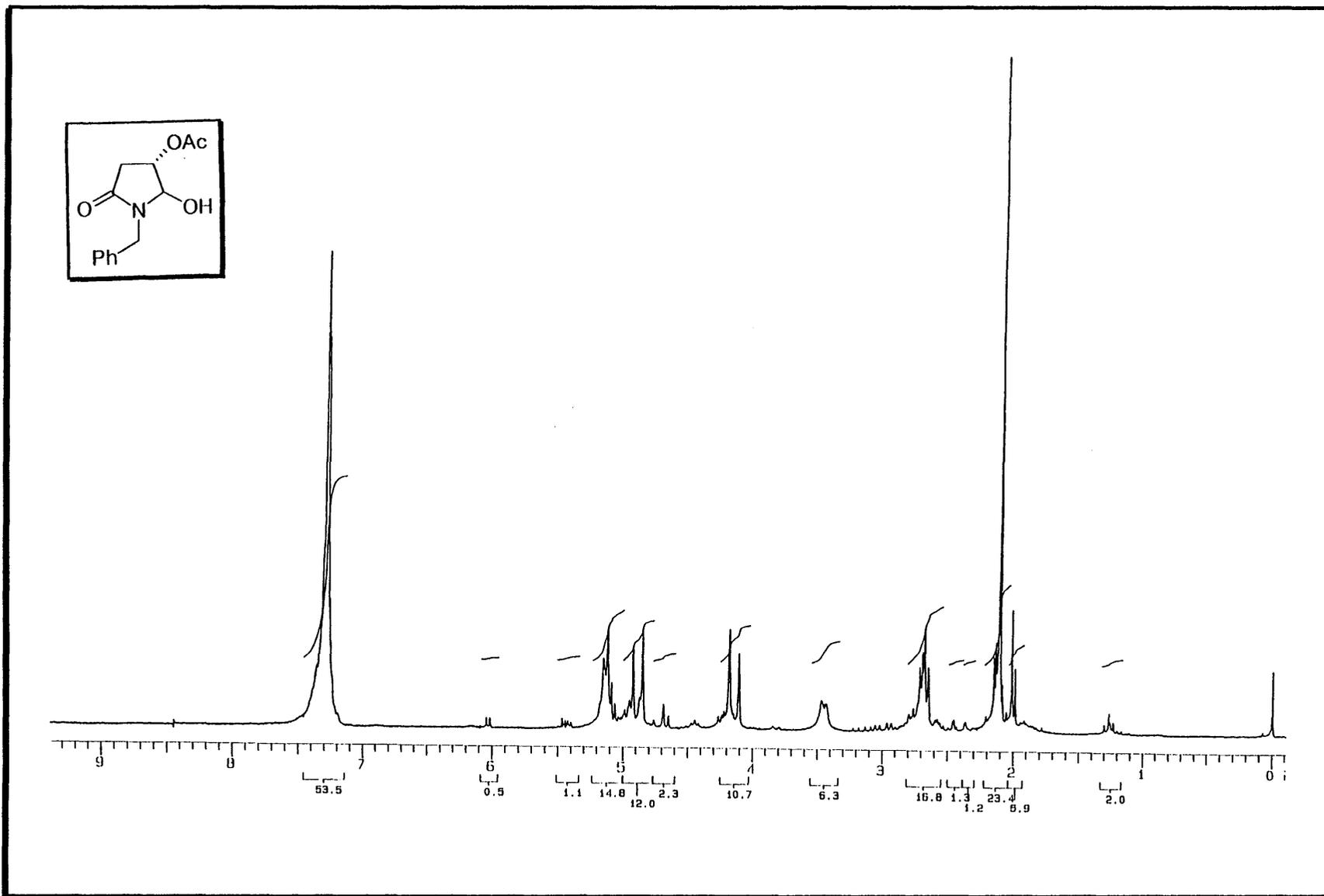
Espectro E-62 de RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 105a

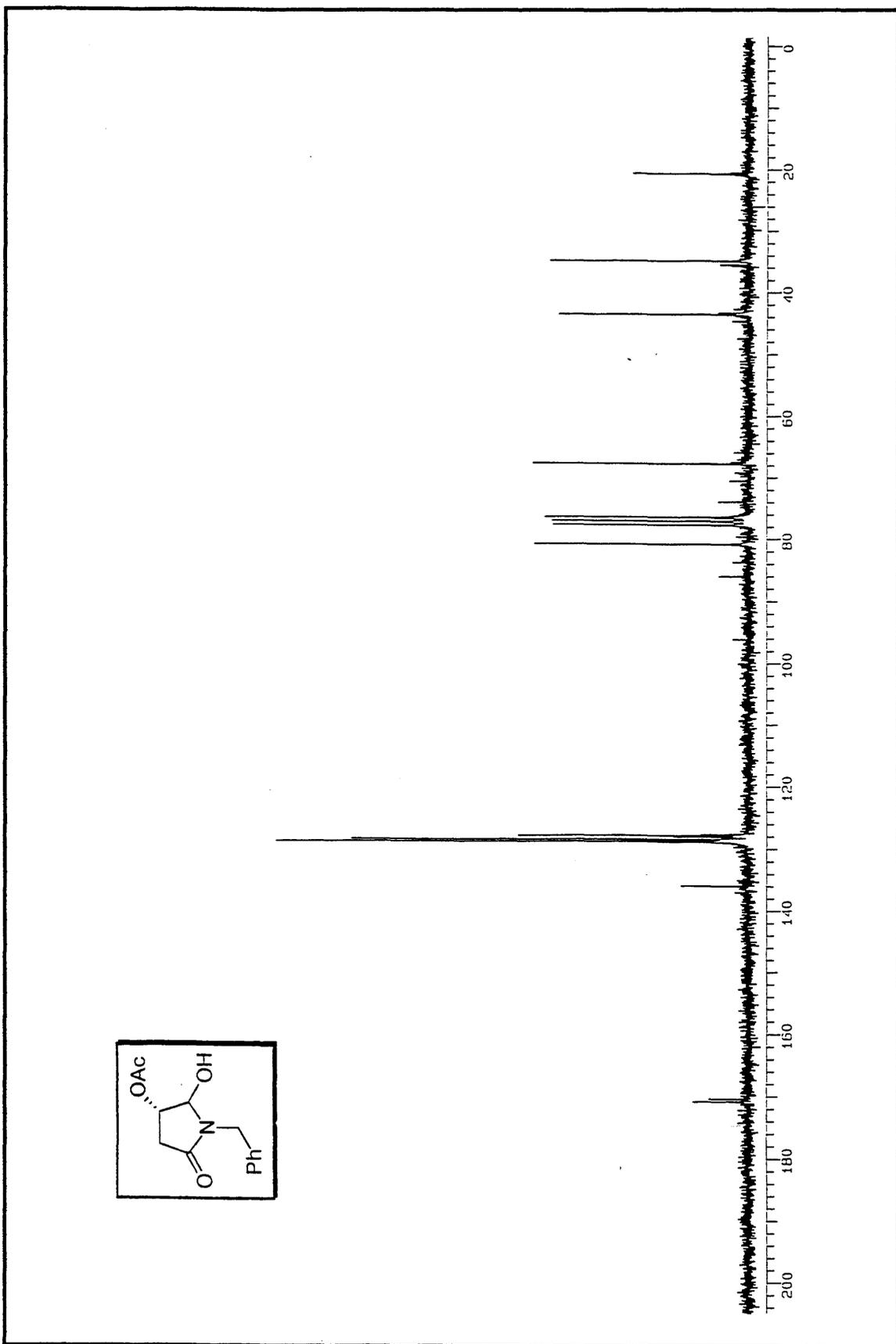


Espectro E-63 de RMN-<sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 105a

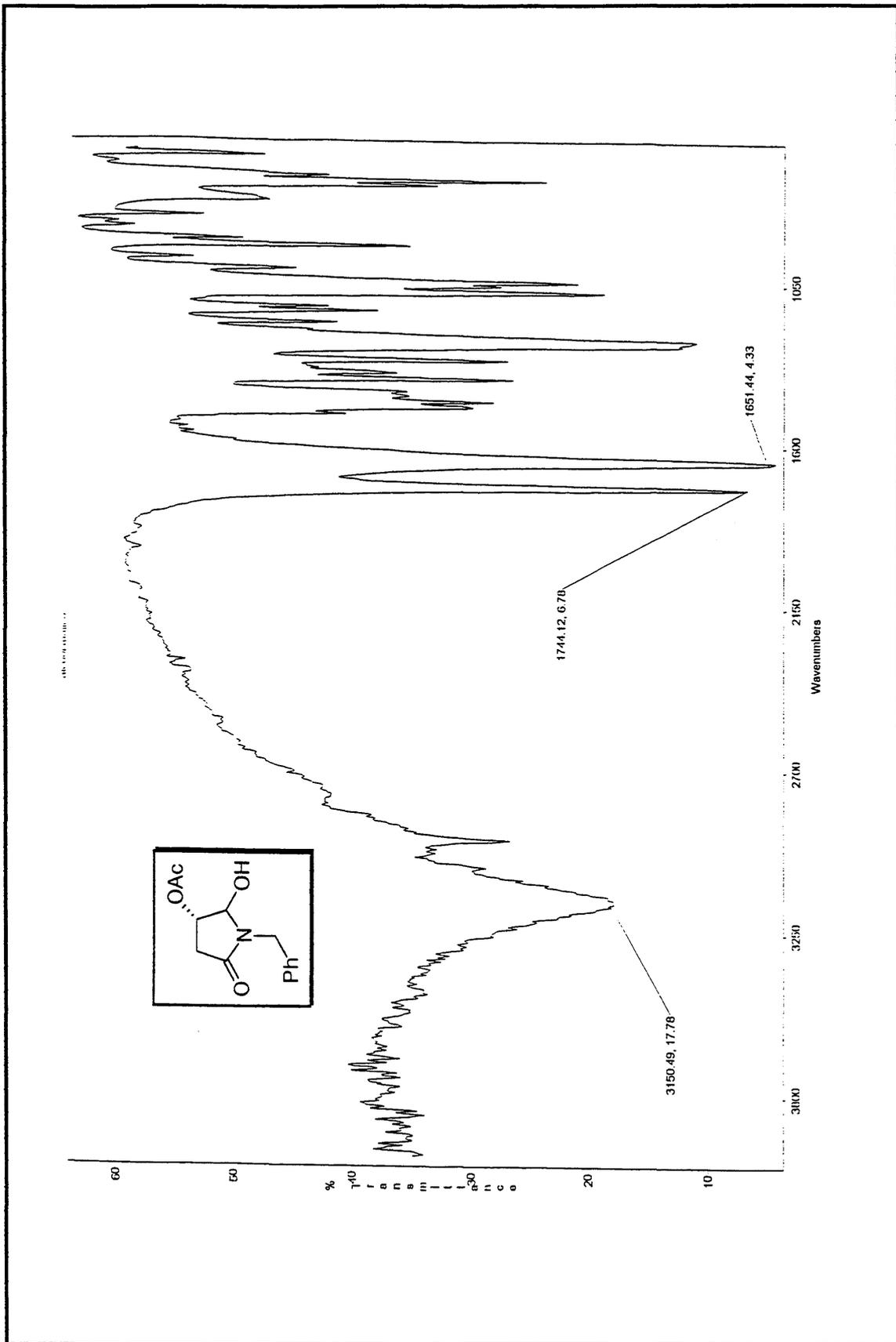


Espectro E-64 de IV(KBr) do composto 105a

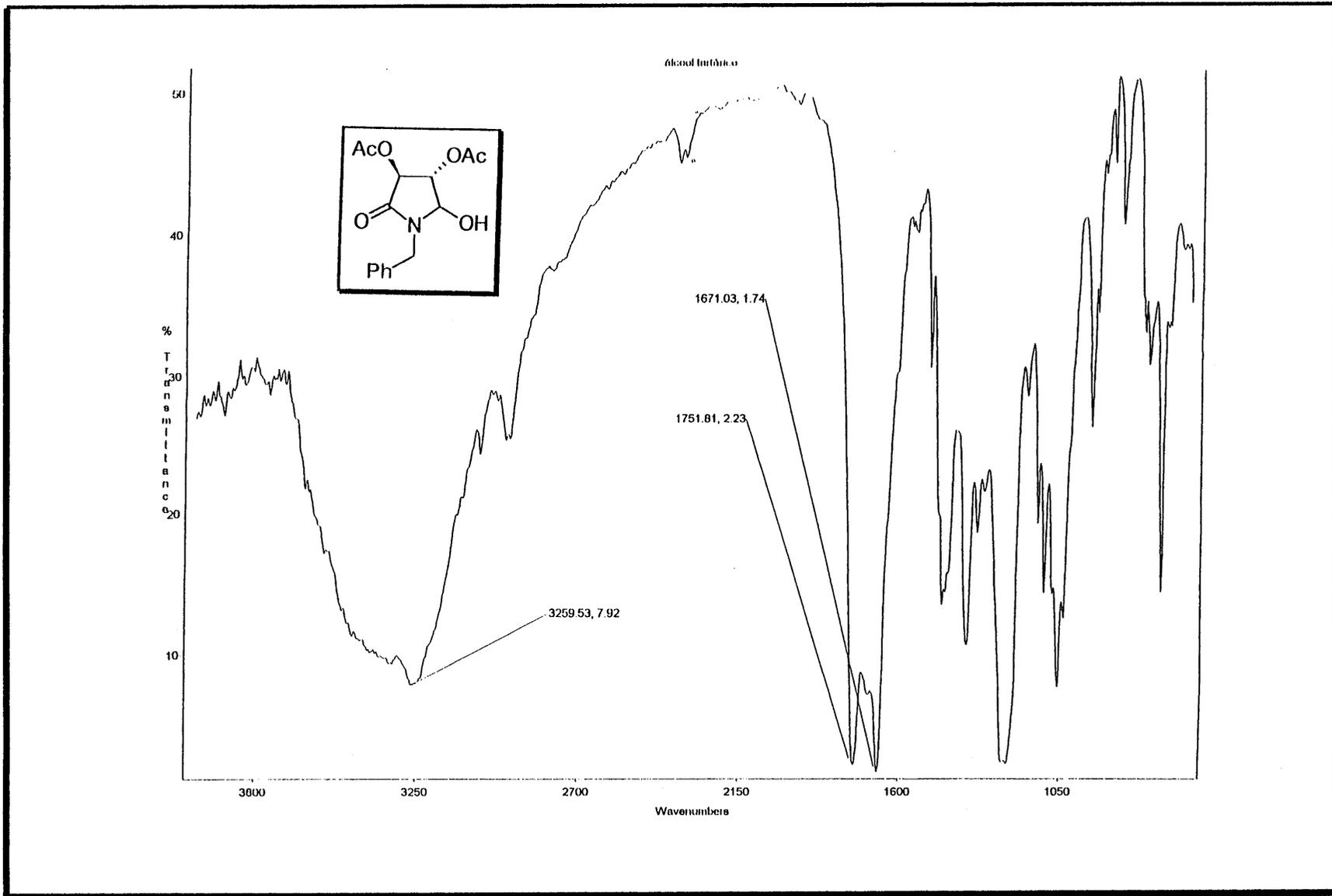
Espectro E-65 de RMN- $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 105b



Espectro E-66 de RMN- $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 105b

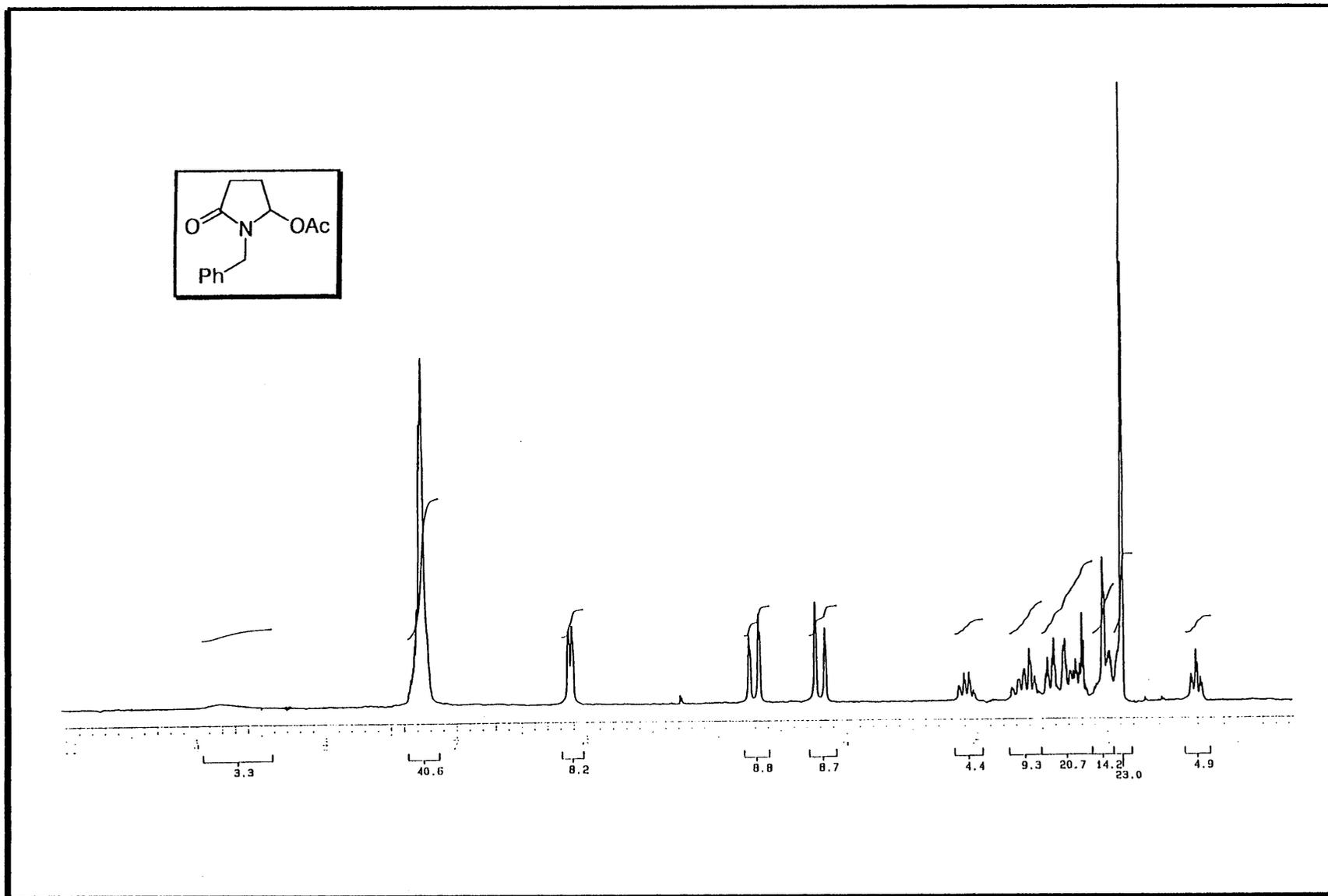


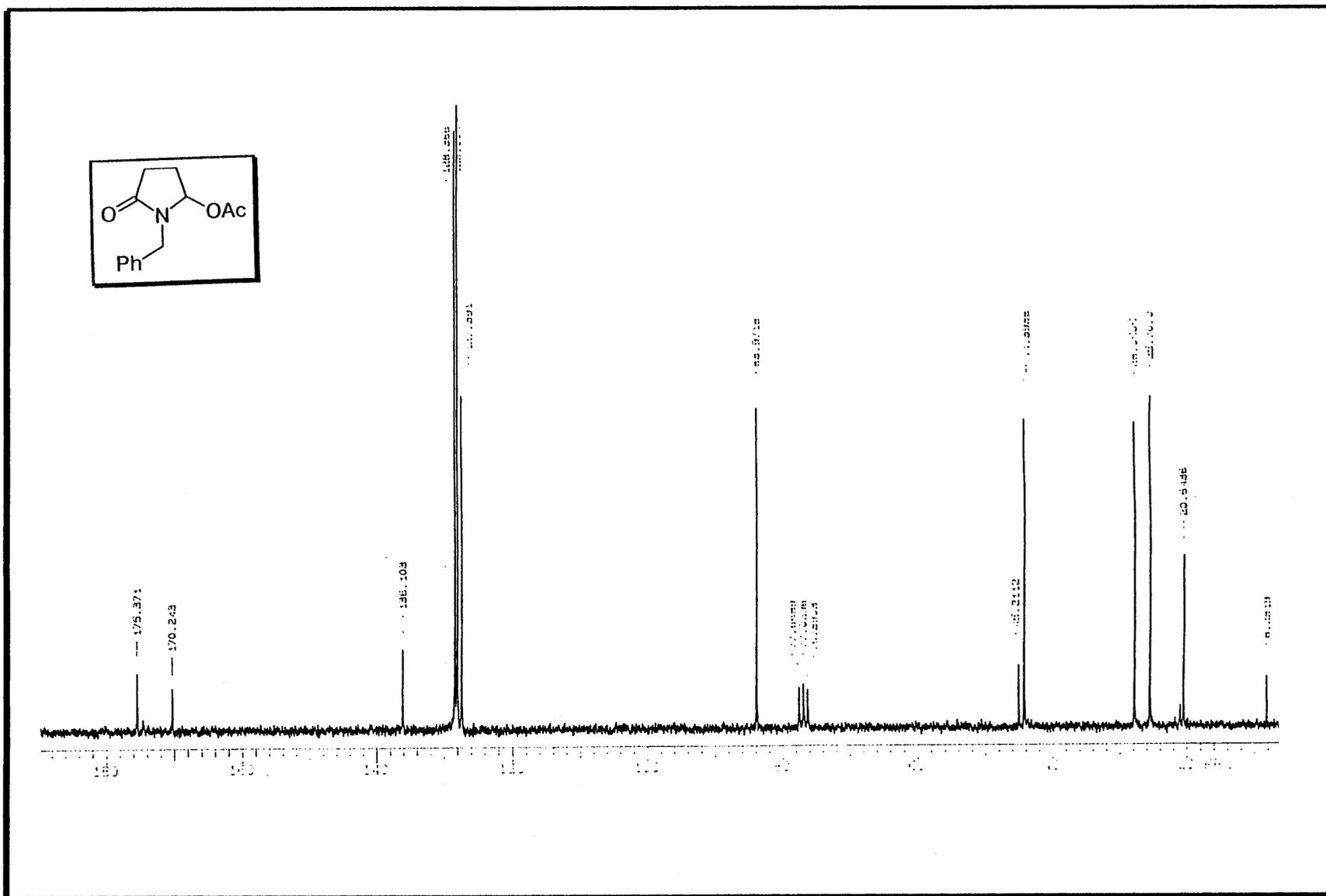
Espectro E-67 de IV(KBr) do composto 105b

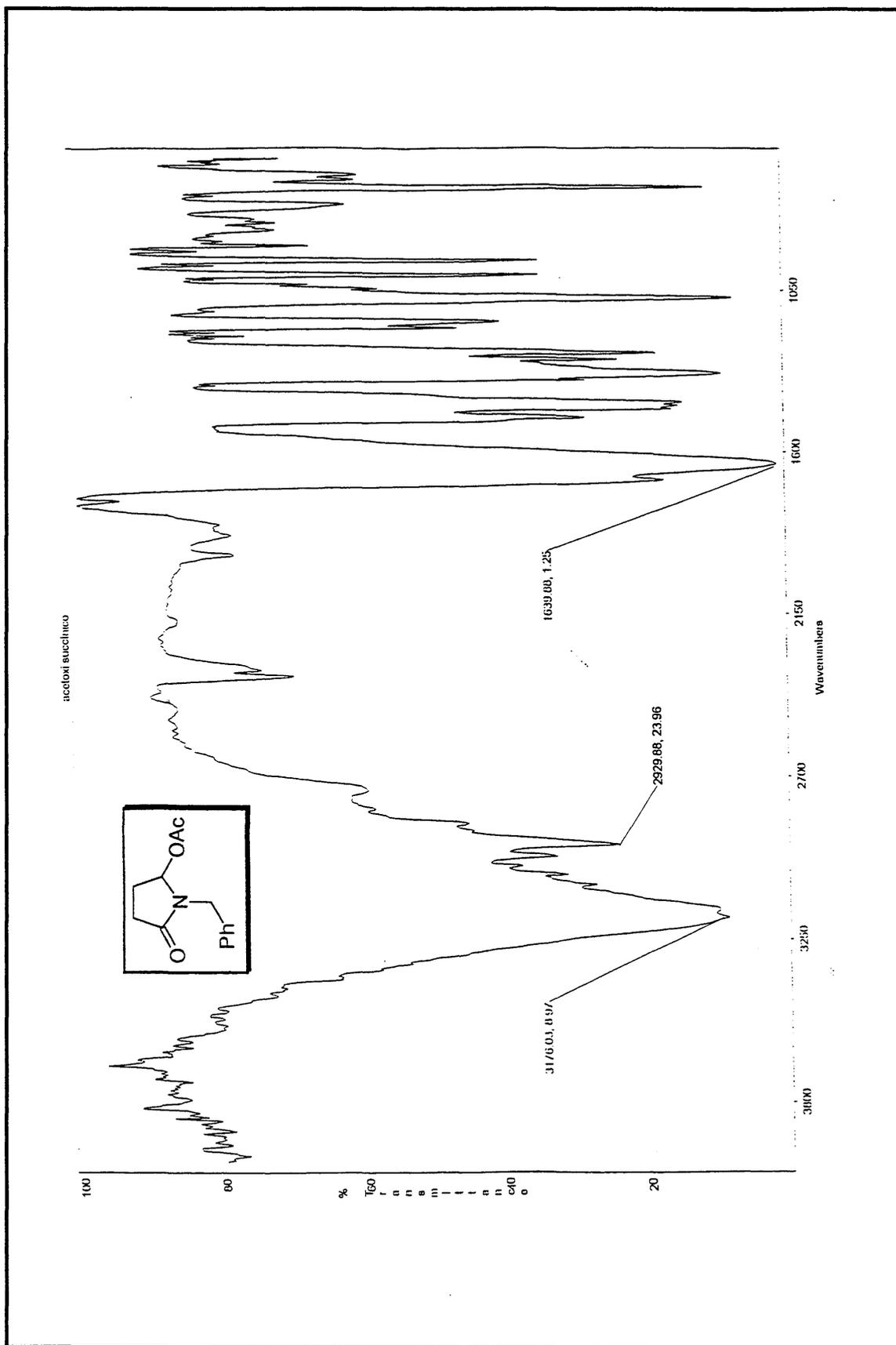


161

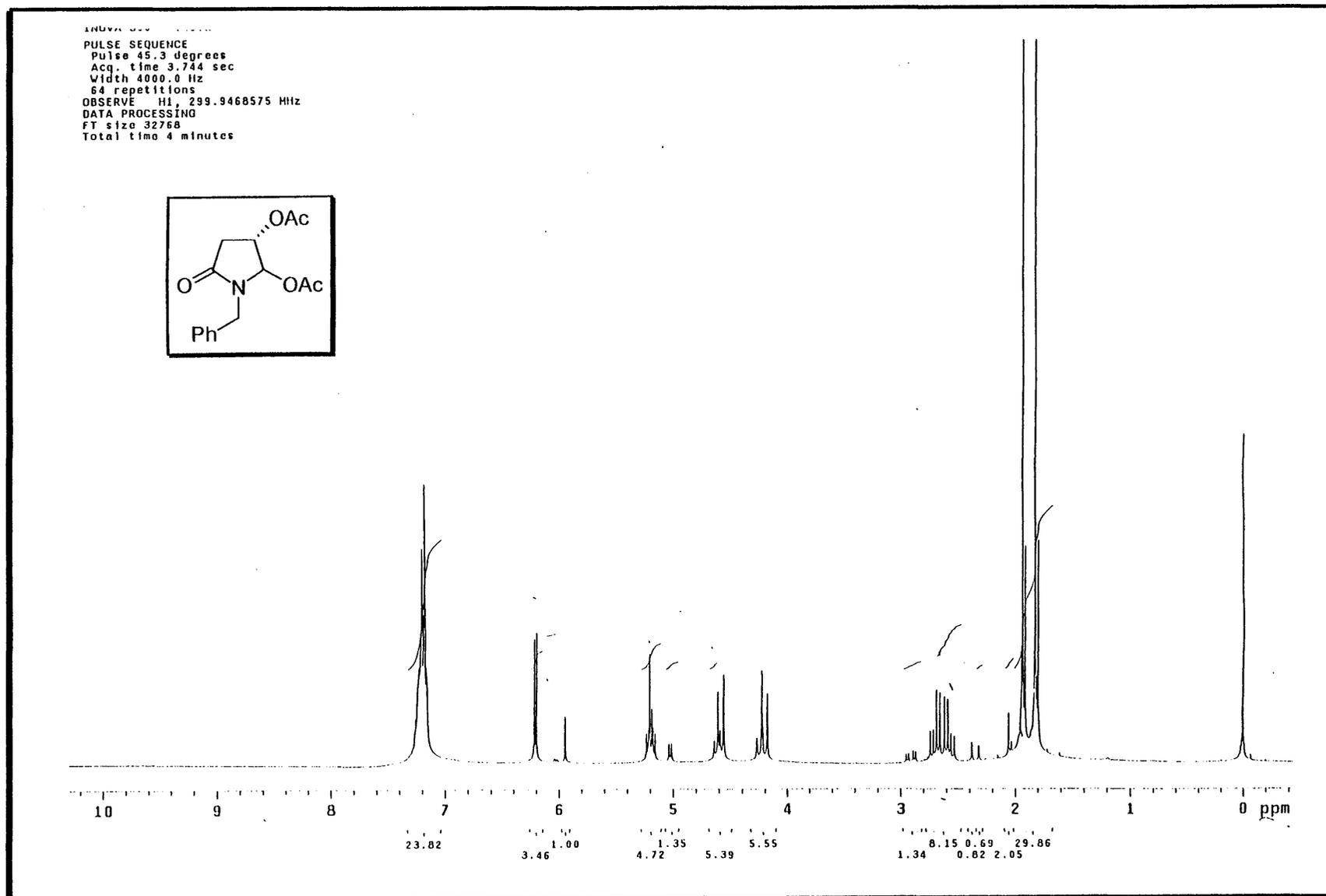
Espectro E-68 de IV(KBr) do composto 105c

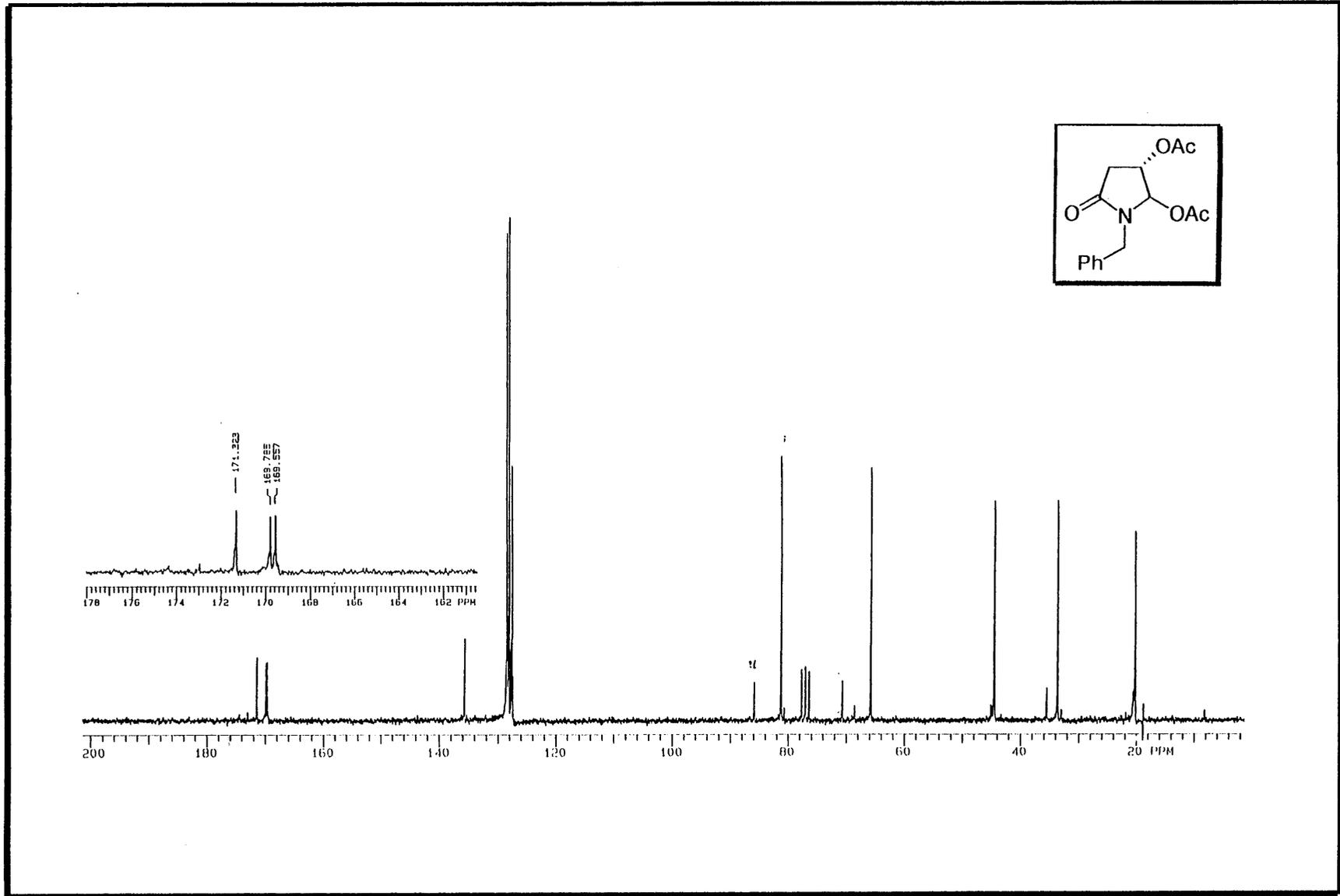
Espectro E-69 de RMN- $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 103a

Espectro E-70 de RMN-<sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 103a



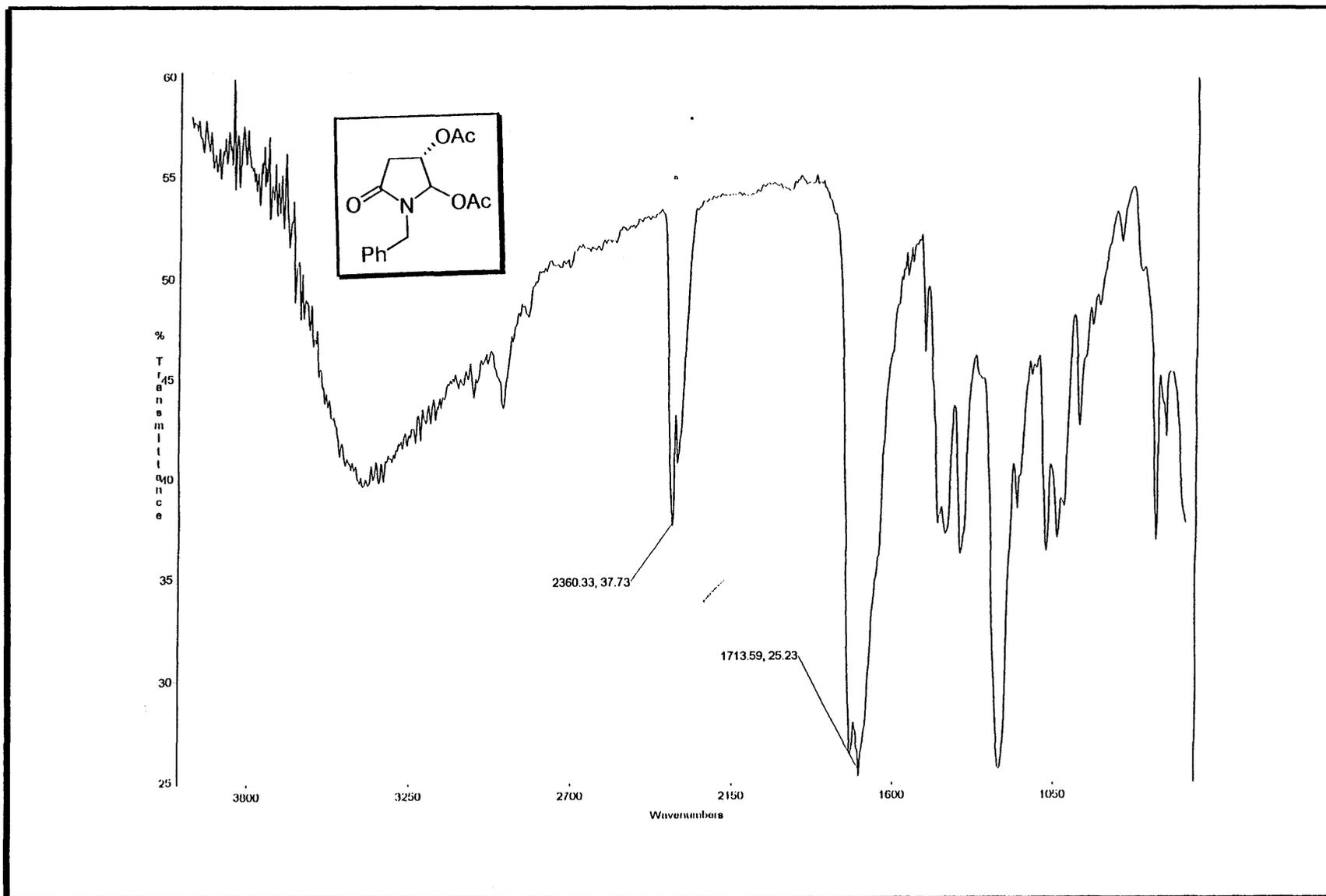
Espectro E-71 de IV(KBr) do composto 103a

Espectro E-72 de RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 103b



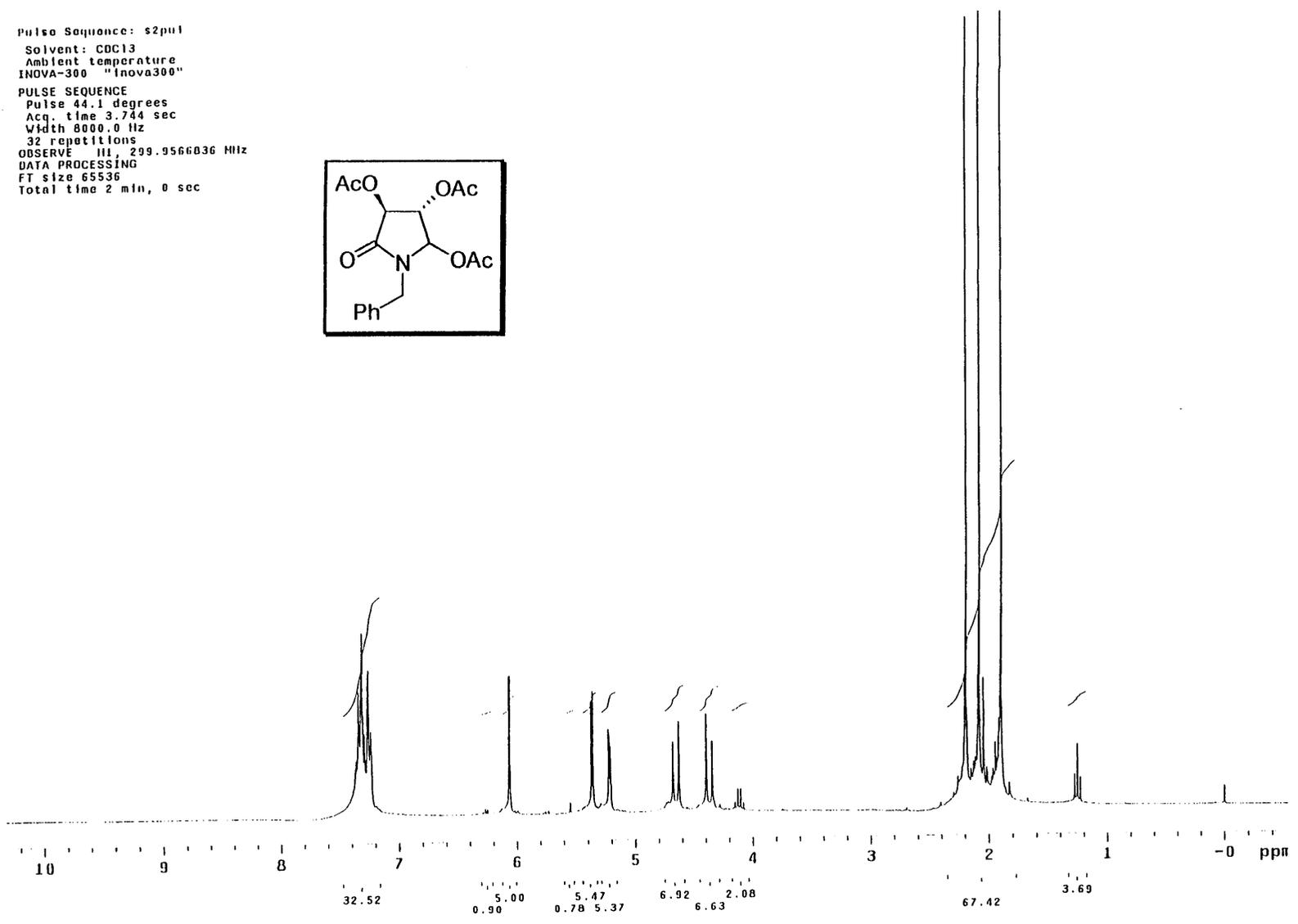
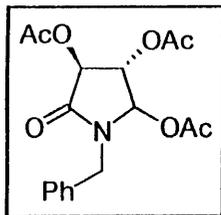
166

Espectro E-73 de RMN- $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 103b



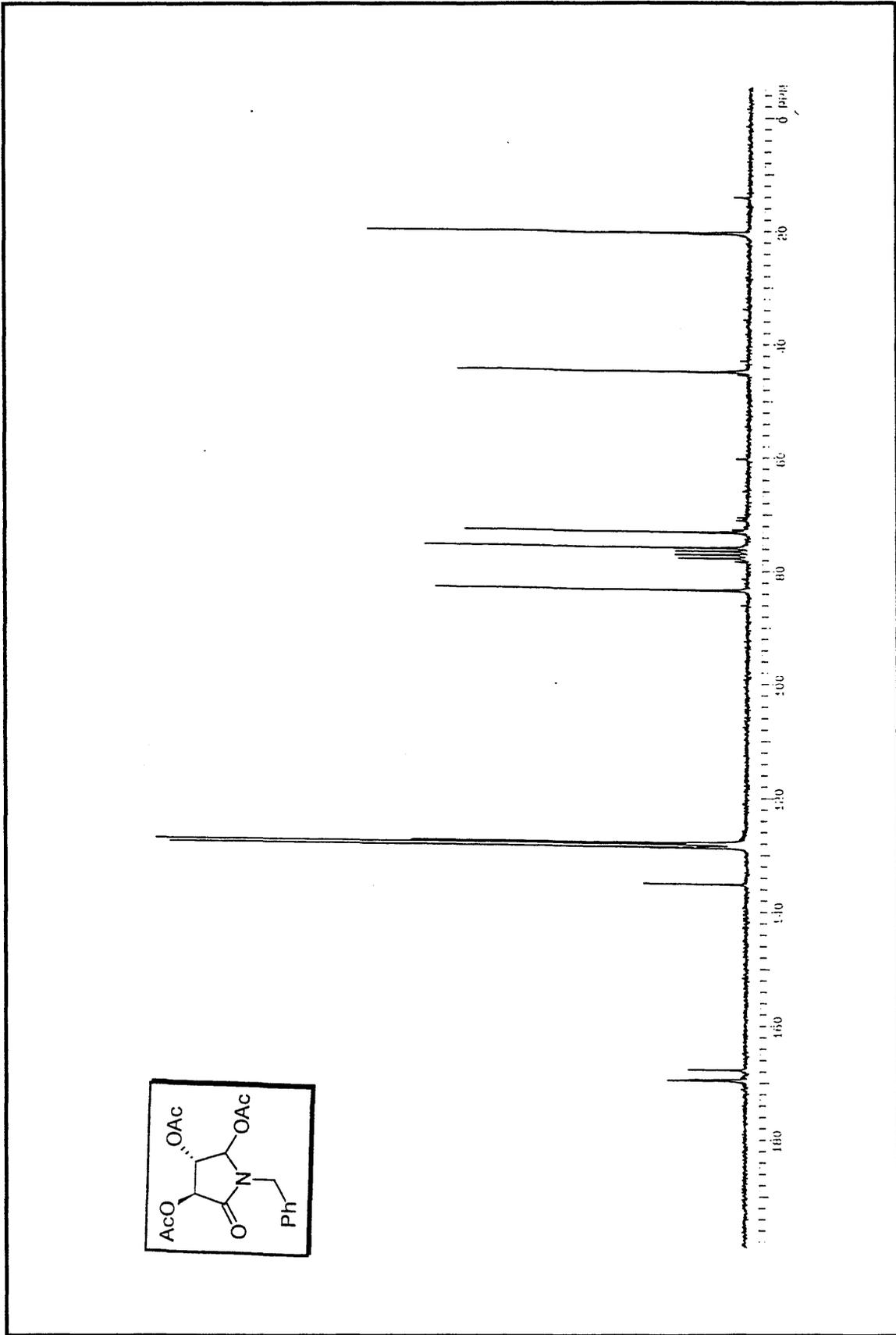
Espectro E-74 de IV(KBr) do composto 103b

Pulse Sequence: s2pul  
Solvent: CDCl3  
Ambient temperature  
INOVA-300 "Inova300"  
PULSE SEQUENCE  
Pulse 44.1 degrees  
Acq. time 3.744 sec  
Width 8000.0 Hz  
32 repetitions  
OBSERVE III, 299.9566036 MHz  
DATA PROCESSING  
FT size 65536  
Total time 2 min, 0 sec

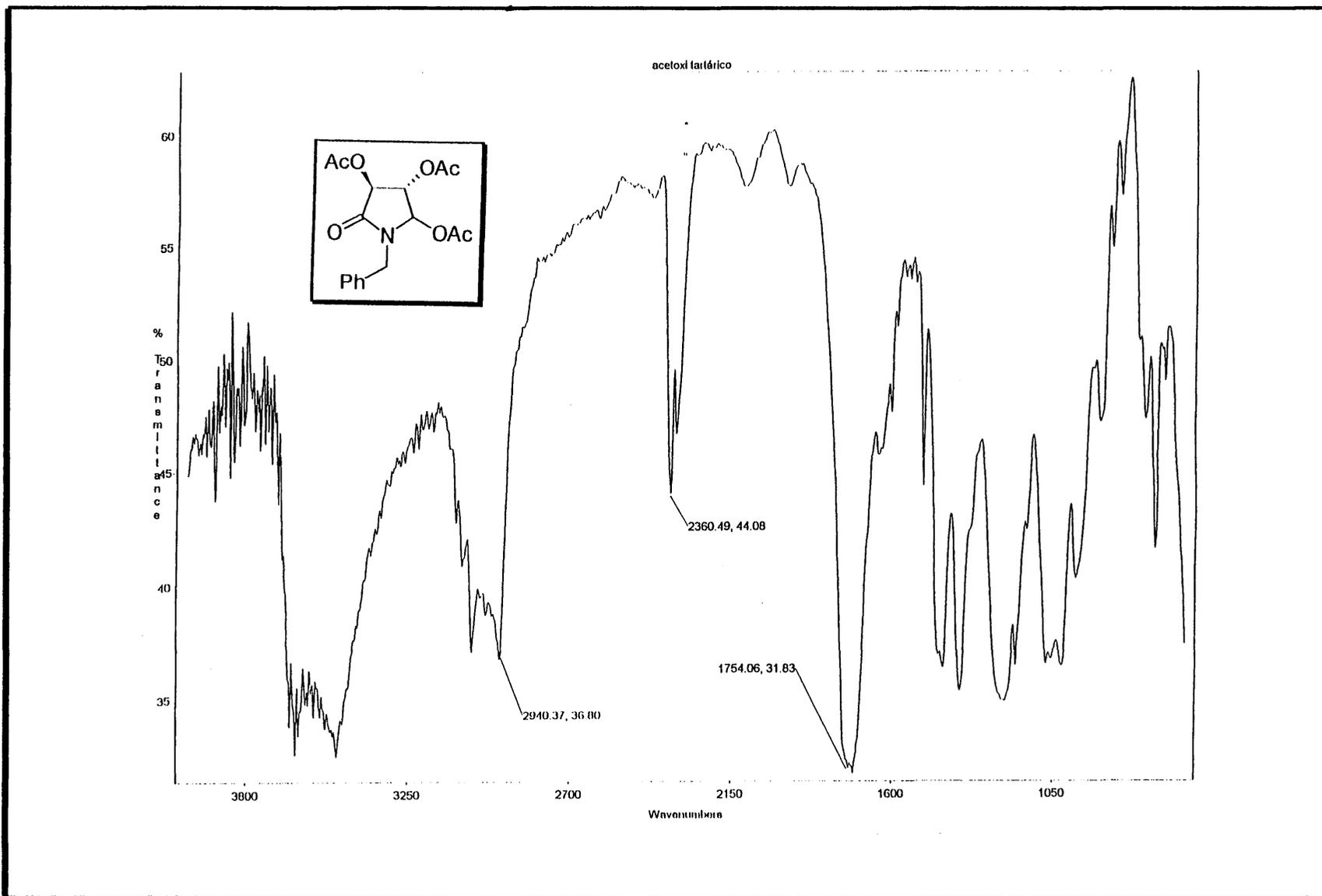


168

Espectro E-75 de RMN-1H (200 MHz, CDCl3) do composto 103c



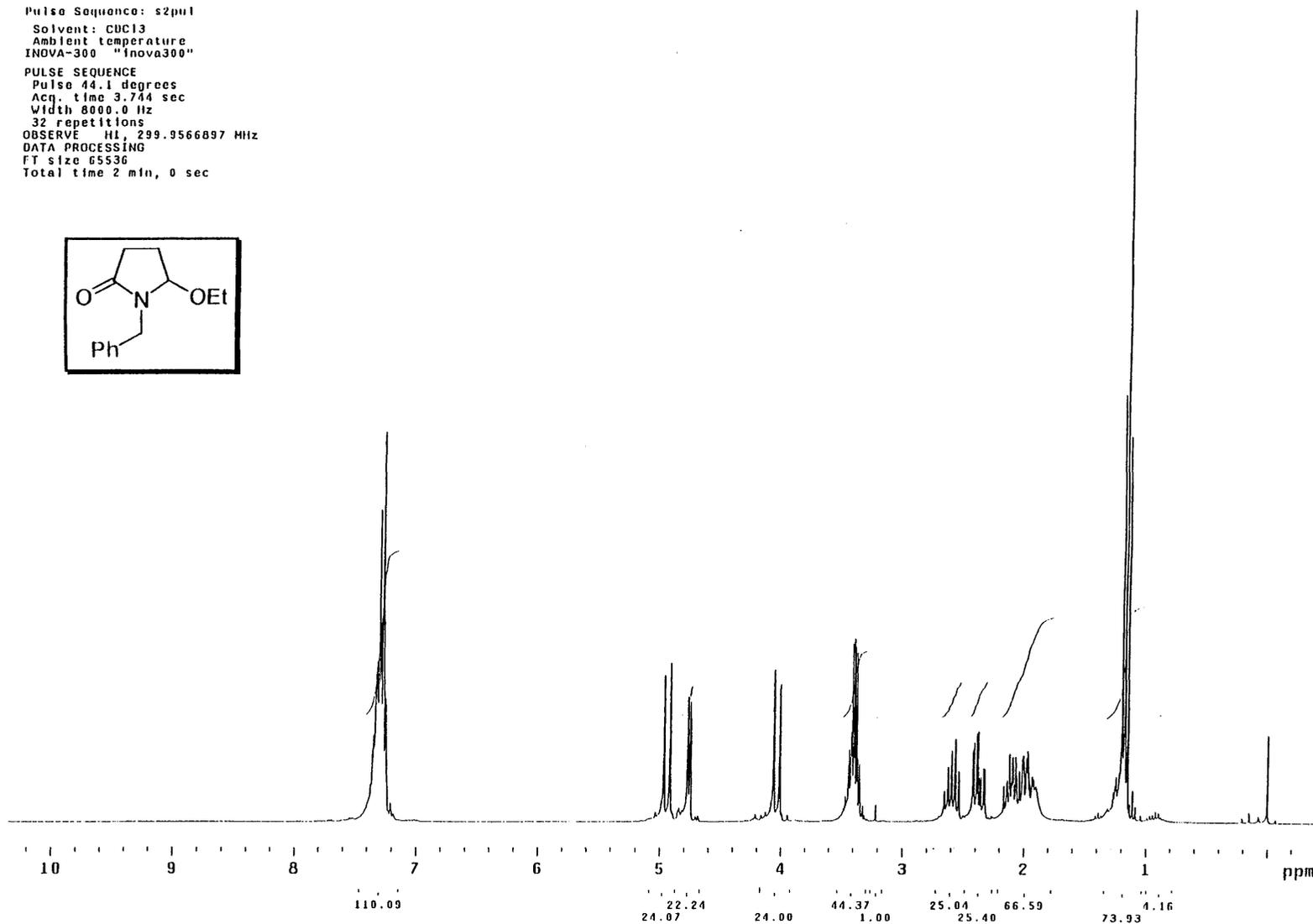
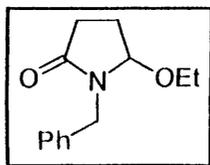
Espectro E-76 de RMN- $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 103c



Espectro E-77 de IV(KBr) do composto 103c

Pulse Sequence: s2pu1  
Solvent: CDCl3  
Ambient temperature  
INOVA-300 "Inova300"

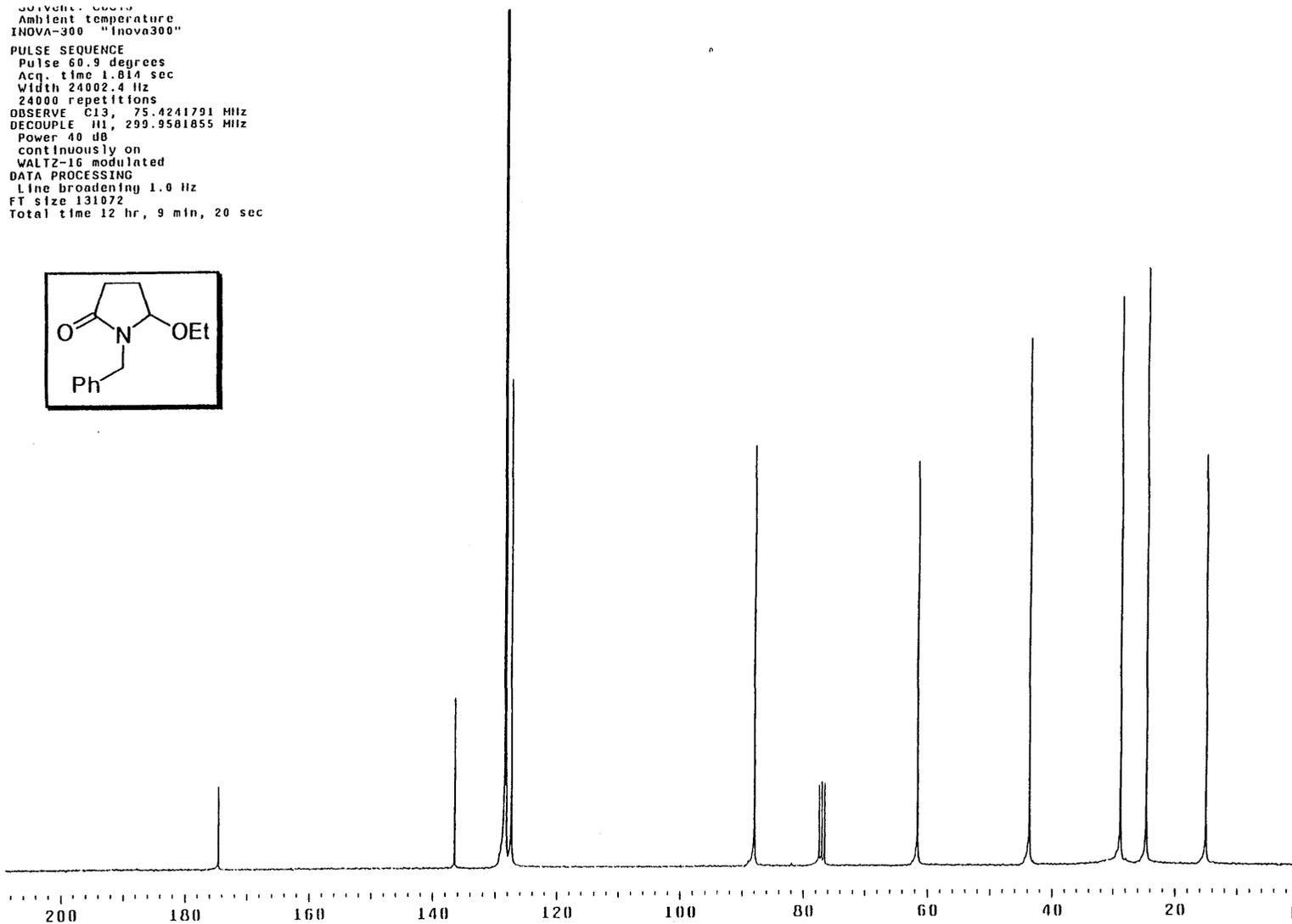
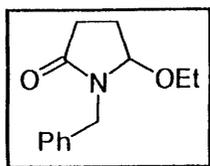
PULSE SEQUENCE  
Pulse 44.1 degrees  
Acq. time 3.744 sec  
Width 8000.0 Hz  
32 repetitions  
OBSERVE H1, 299.9566897 MHz  
DATA PROCESSING  
FT size 65536  
Total time 2 min, 0 sec



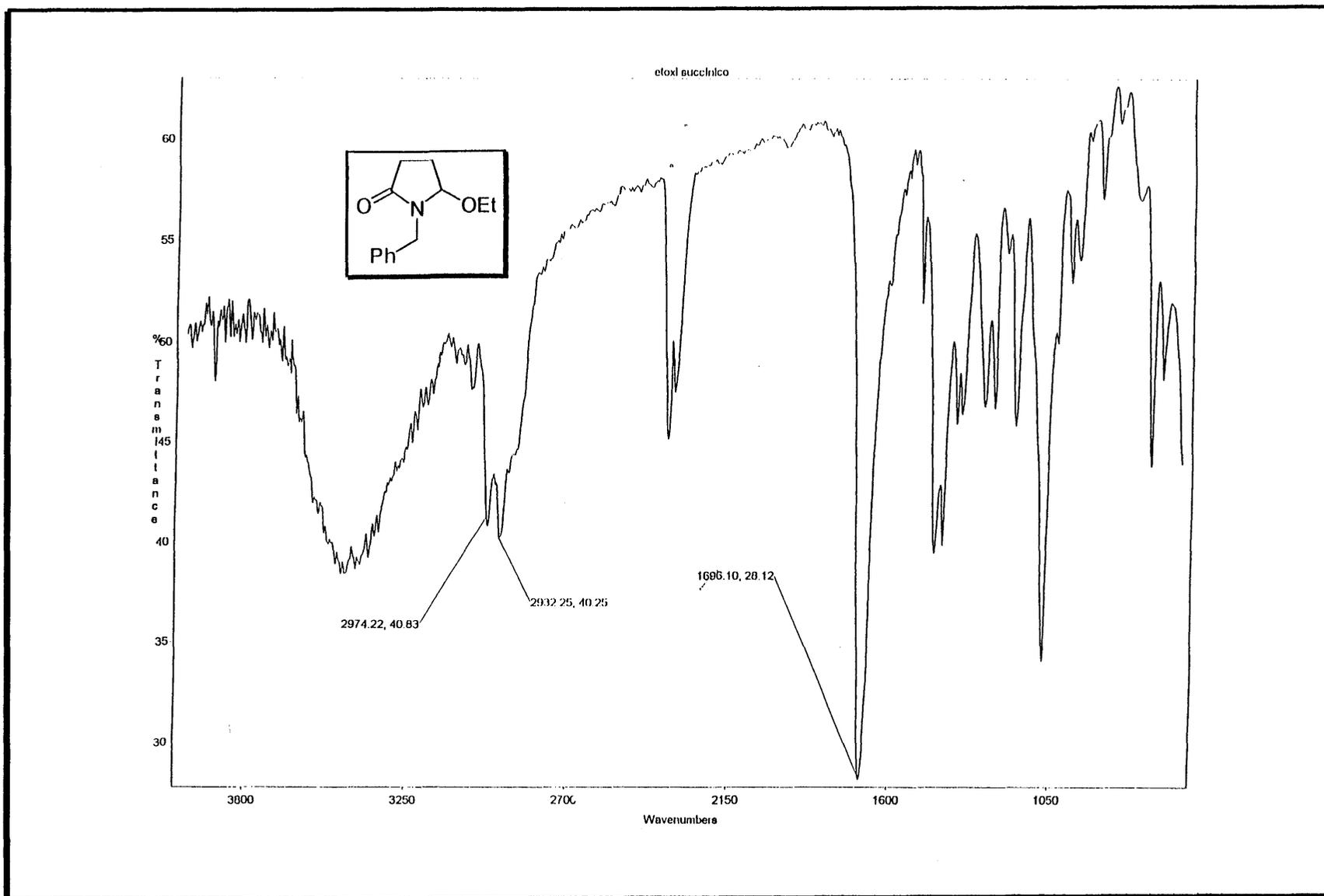
171

Espectro E-78 de RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 103d

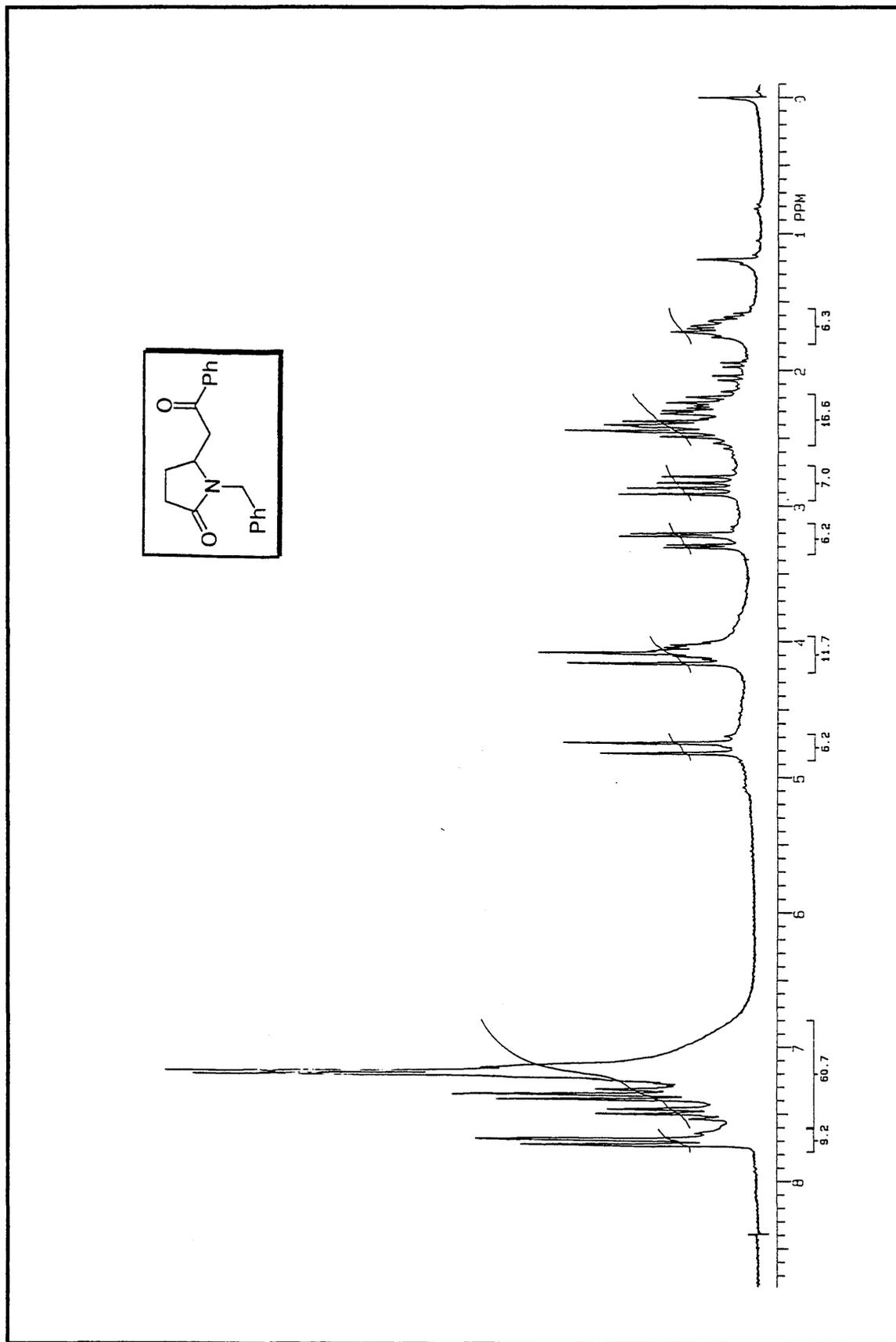
Solvent: CDCl<sub>3</sub>  
Ambient temperature  
INOVA-300 "Inova300"  
PULSE SEQUENCE  
Pulse 60.9 degrees  
Acq. time 1.814 sec  
Width 24002.4 Hz  
24000 repetitions  
OBSERVE C13, 75.4241791 MHz  
DECOUPLE H1, 299.9581855 MHz  
Power 40 dB  
continuously on  
WALTZ-16 modulated  
DATA PROCESSING  
Line broadening 1.0 Hz  
FT size 131072  
Total time 12 hr, 9 min, 20 sec



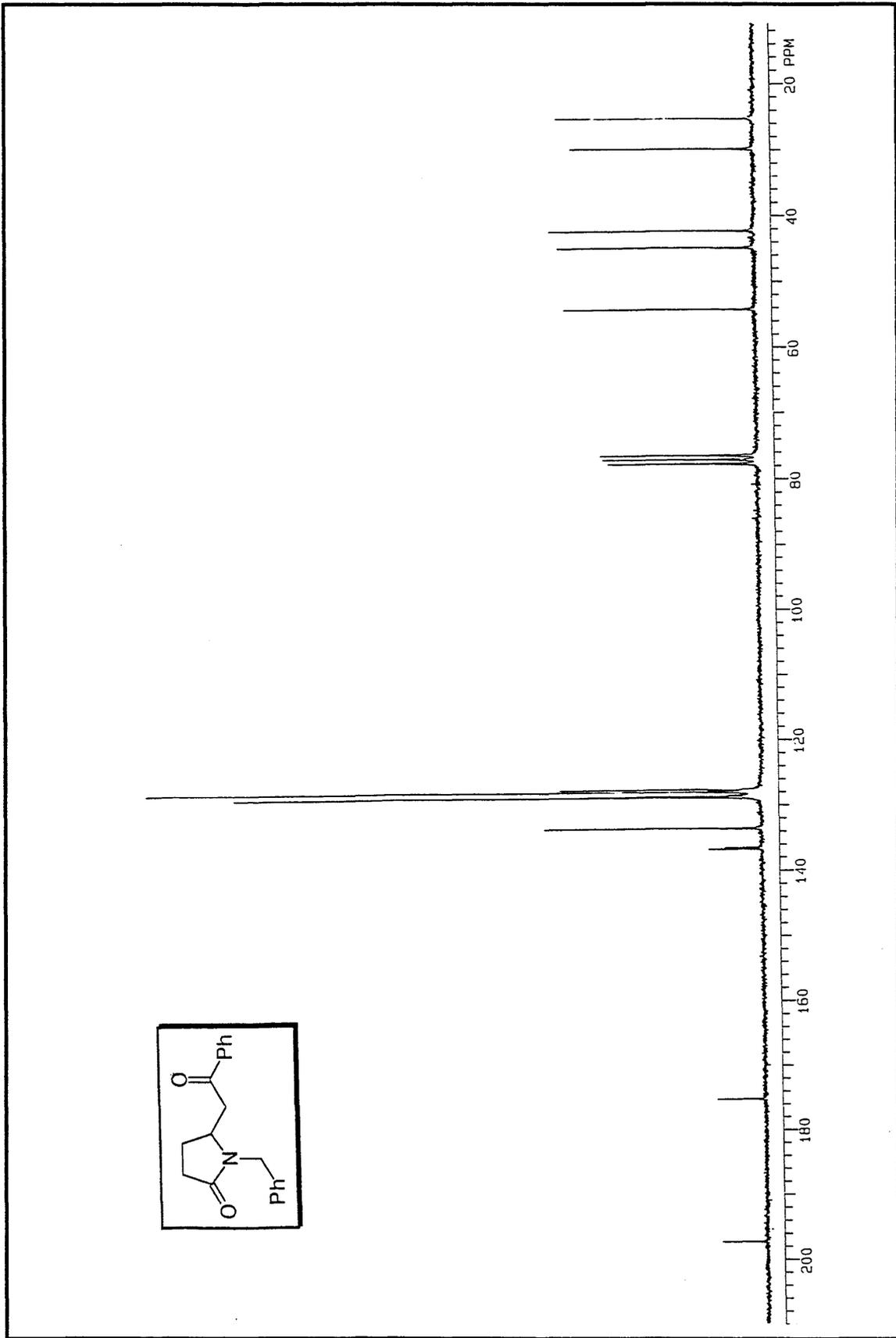
Espectro E-79 de RMN-<sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 103d



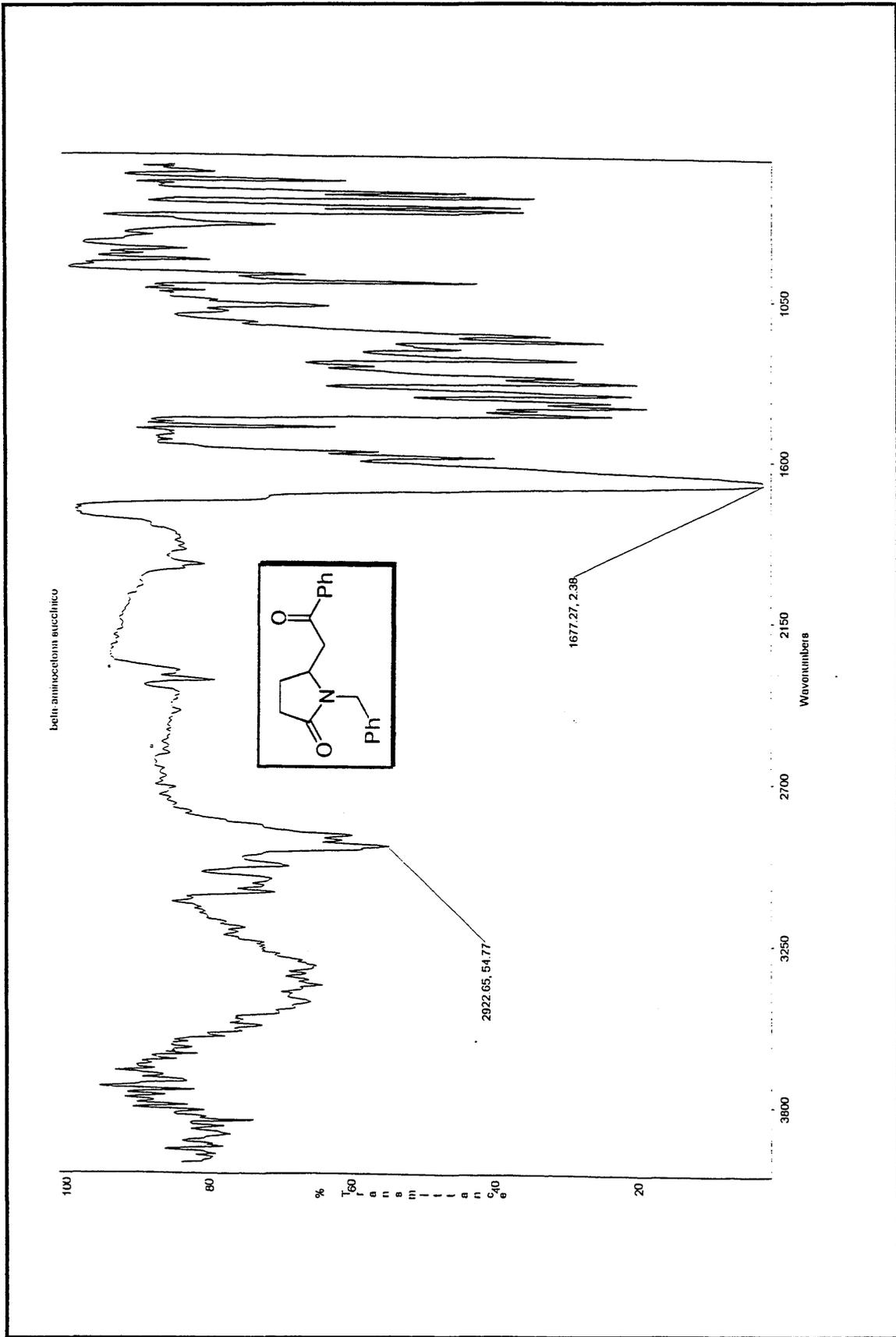
Espectro E-80 de IV(filme) do composto 103d



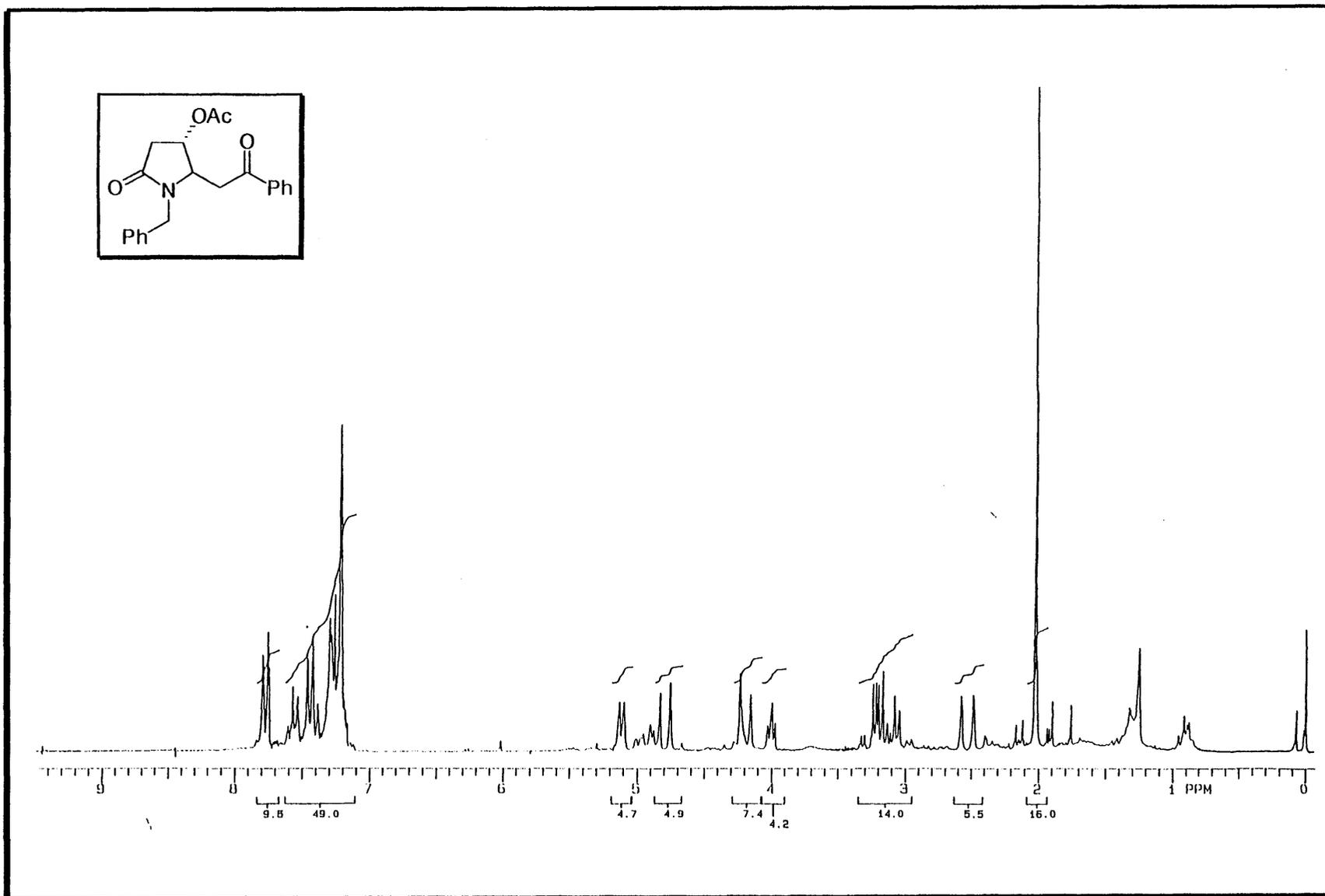
Espectro E-81 de  $\text{RMN-}^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 106a

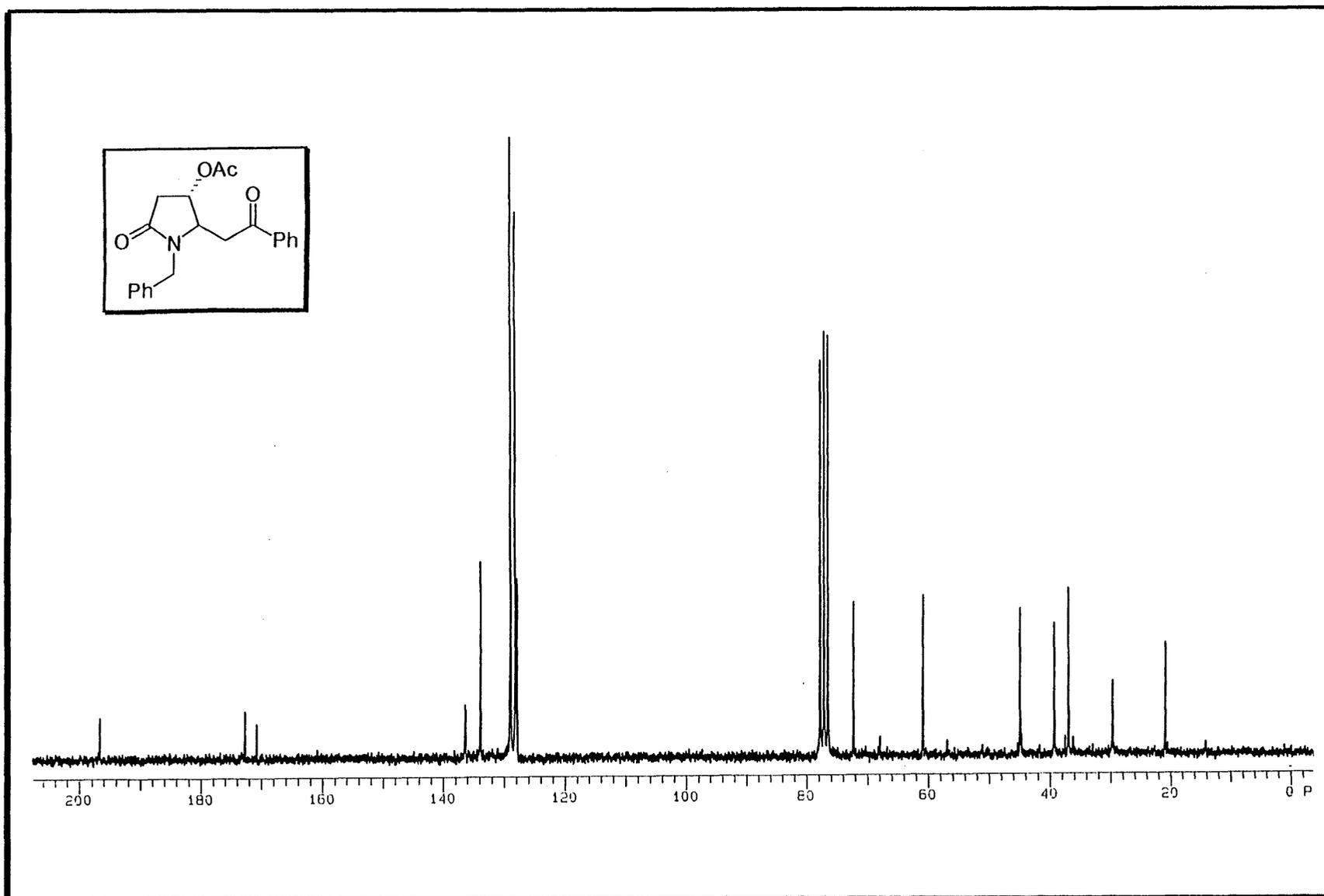


Espectro E-82 de RMN- $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 106a



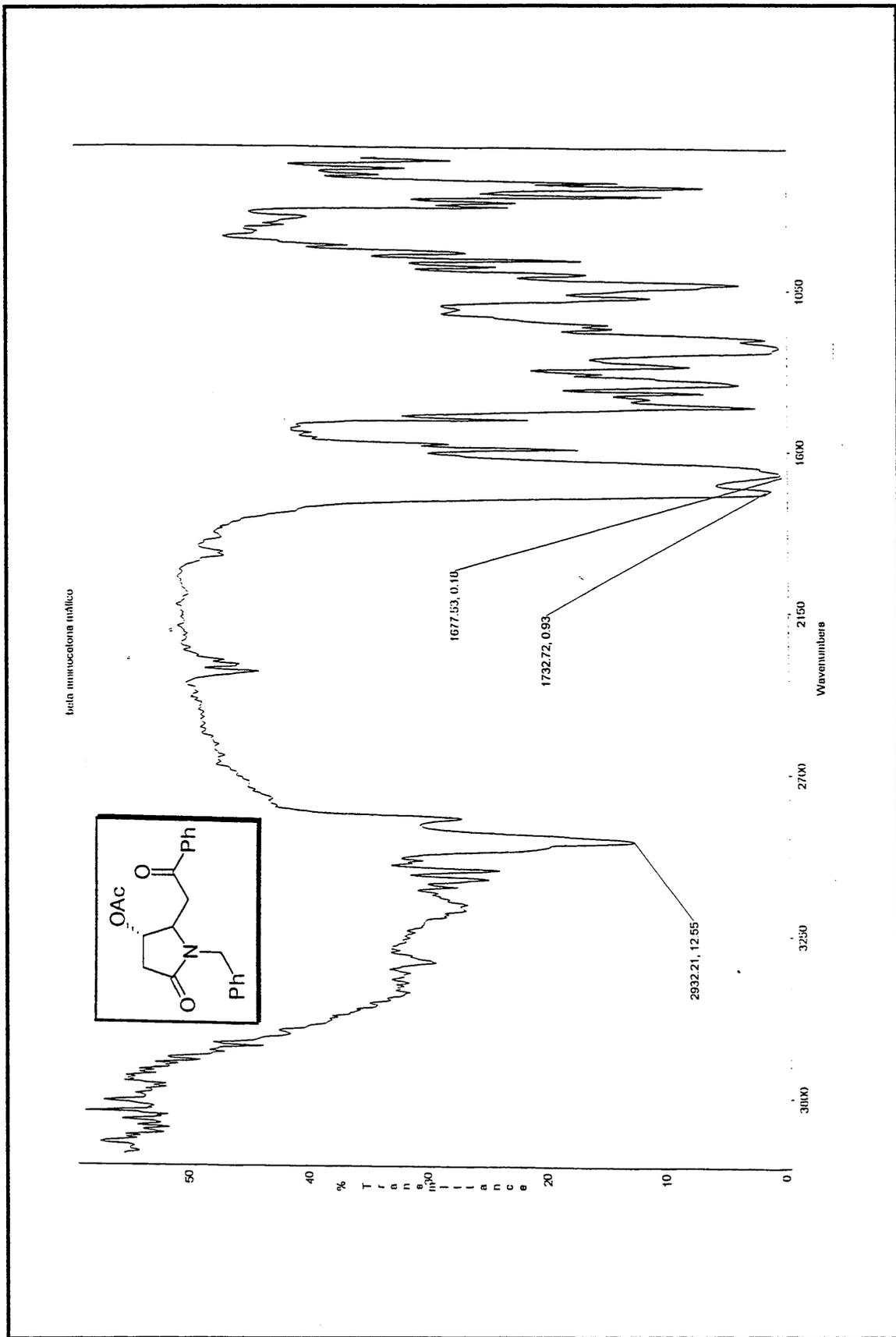
Espectro E-83 de IV(KBr) do composto 106a

Espectro E-84 de RMN- $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 106b

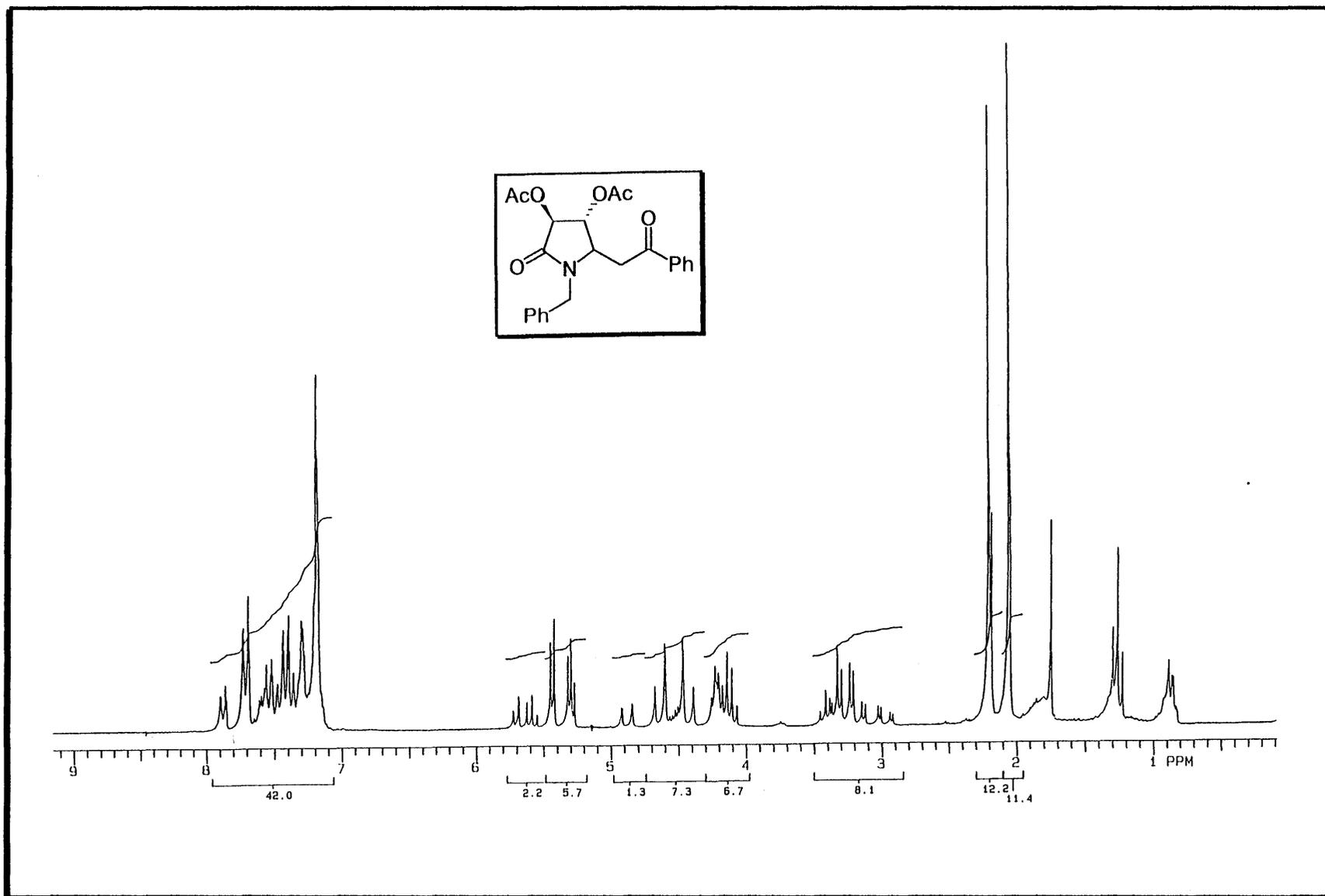


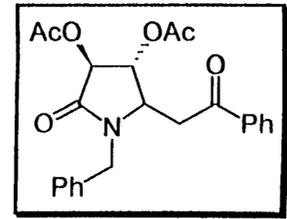
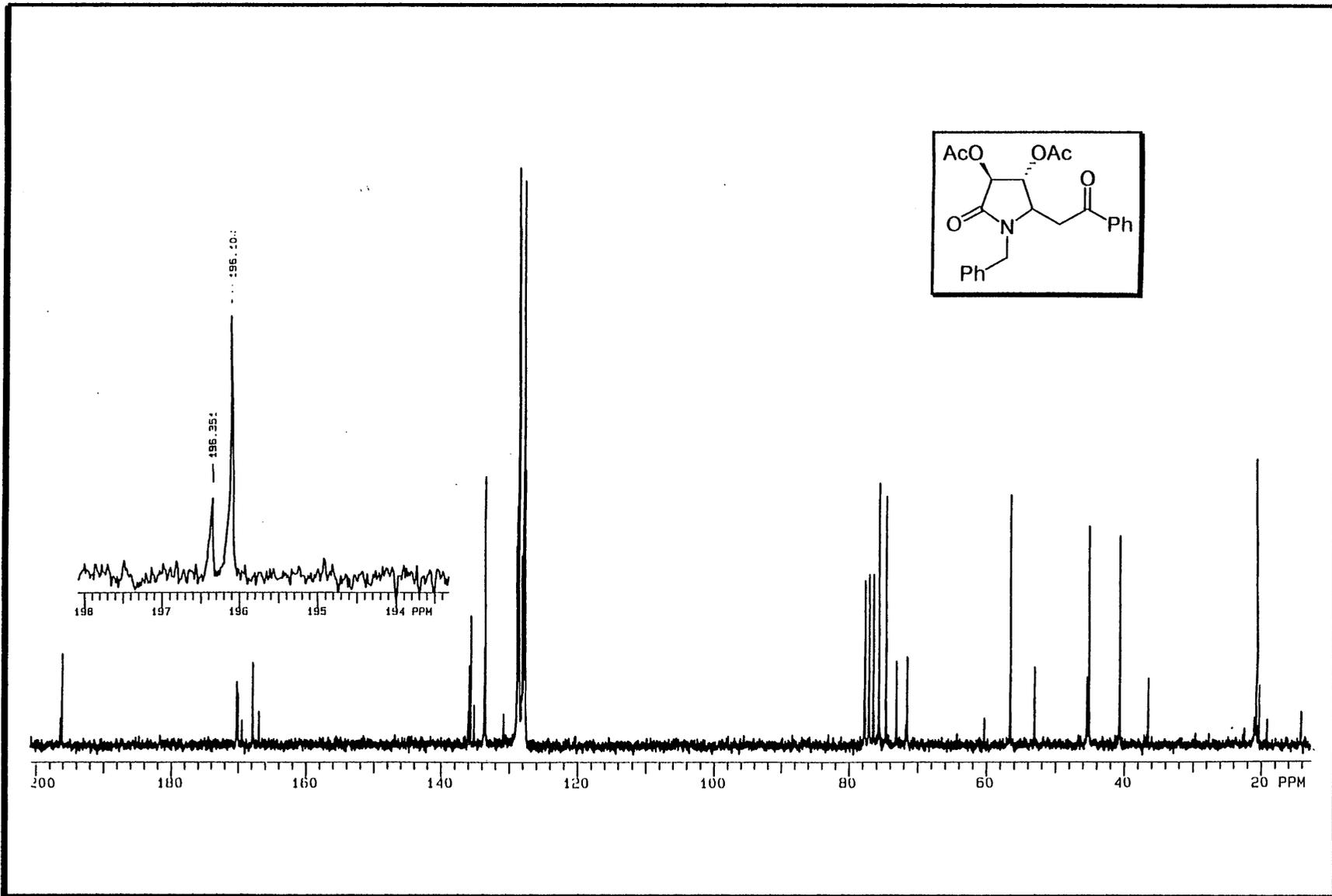
178

Espectro E-85 de RMN- $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 106b

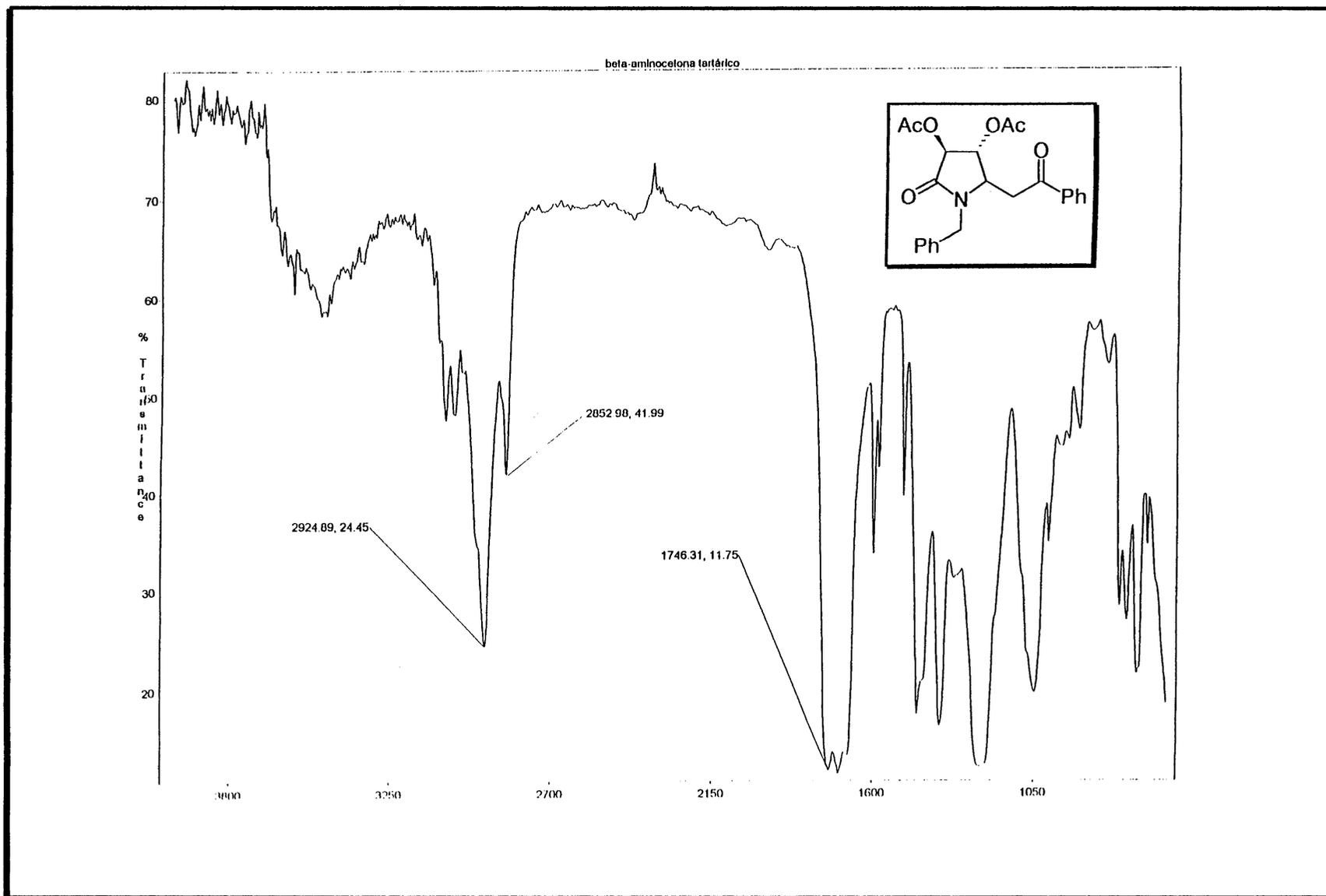


Espectro E-86 de IV(filme) do composto 106b

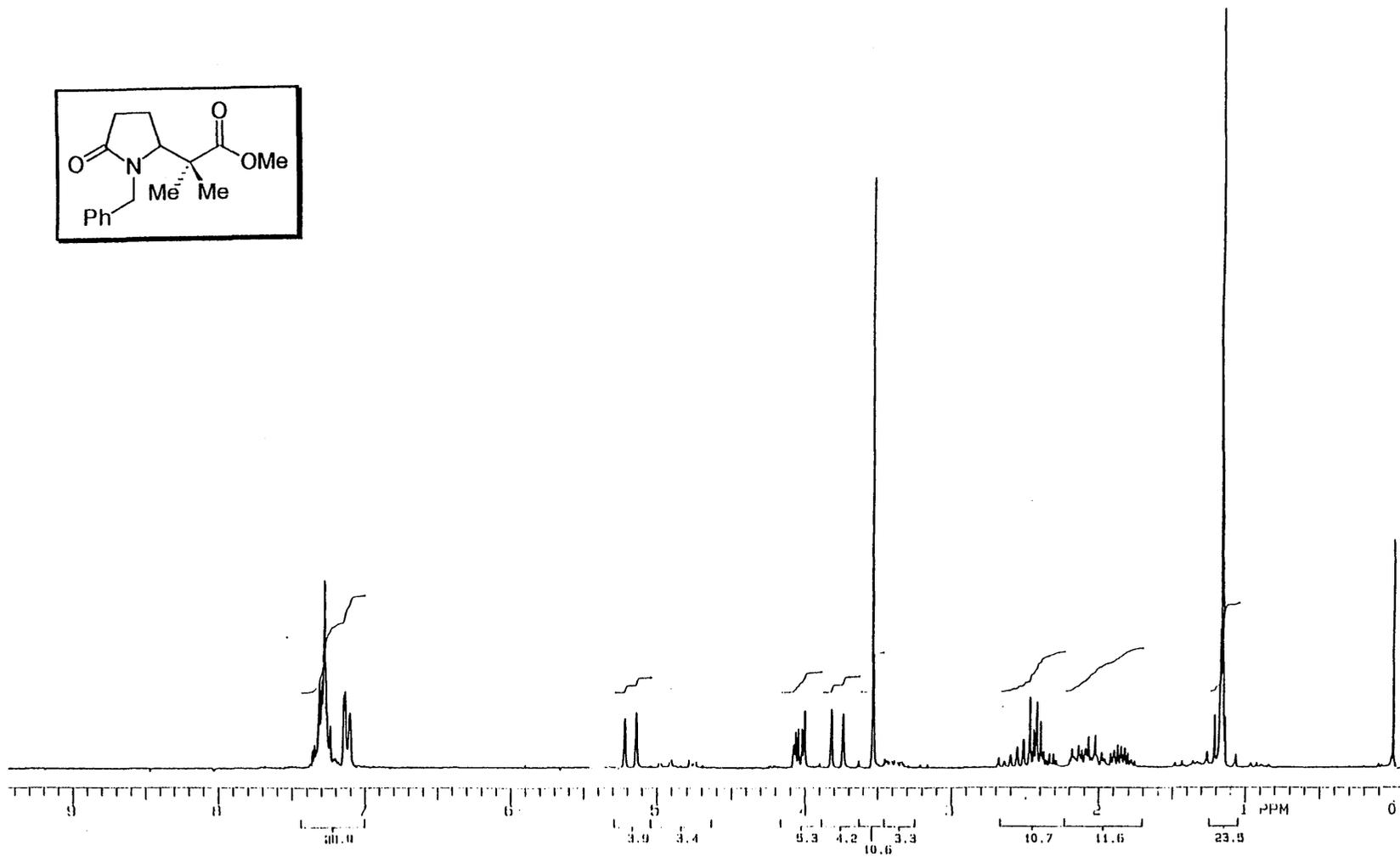
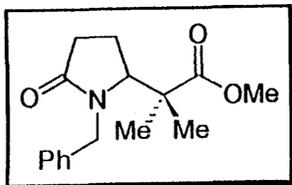
Espectro E-87 de RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 106c



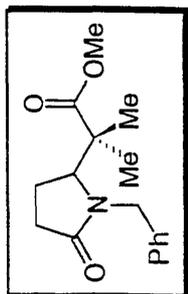
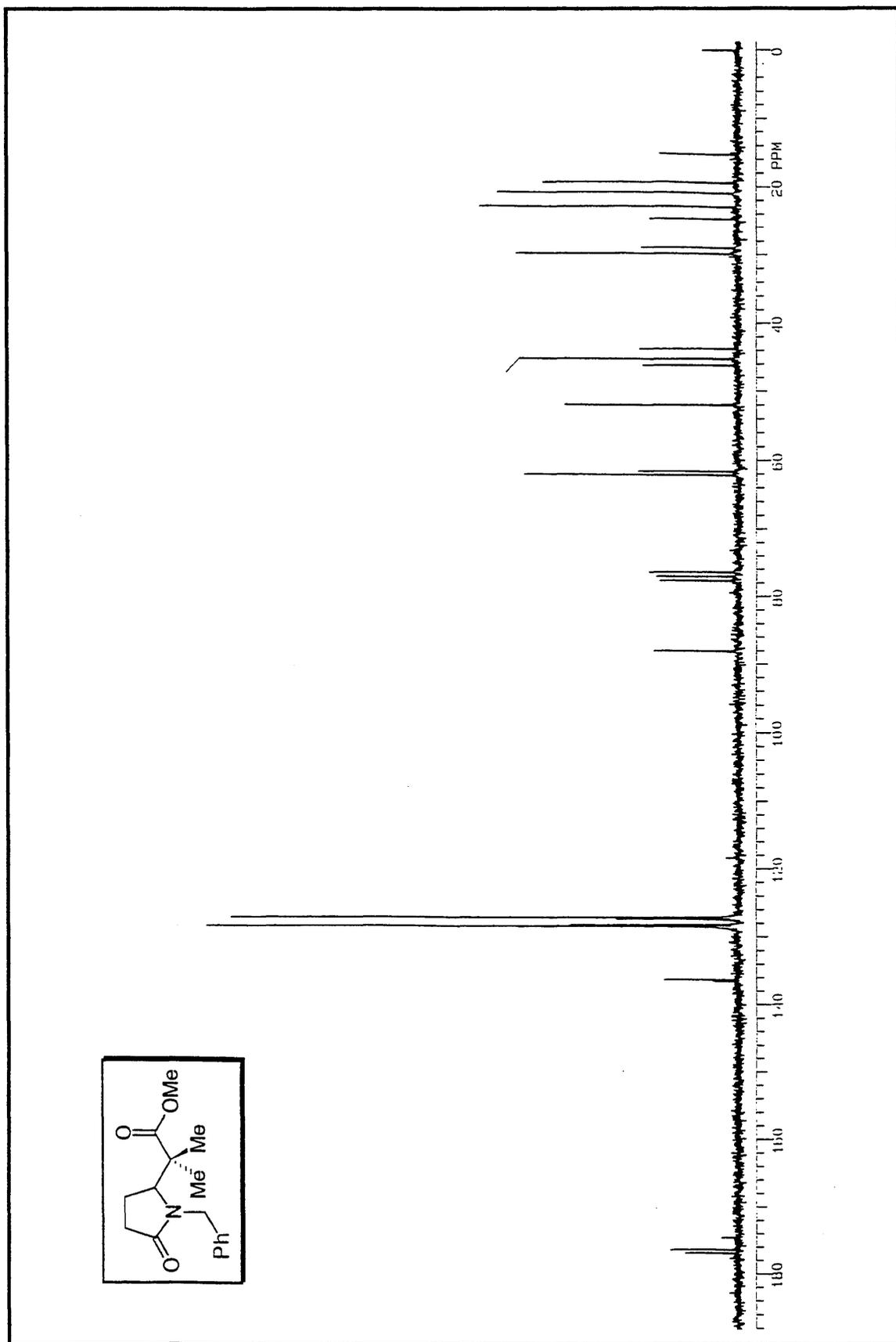
Espectro E-88 de RMN-<sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 106c



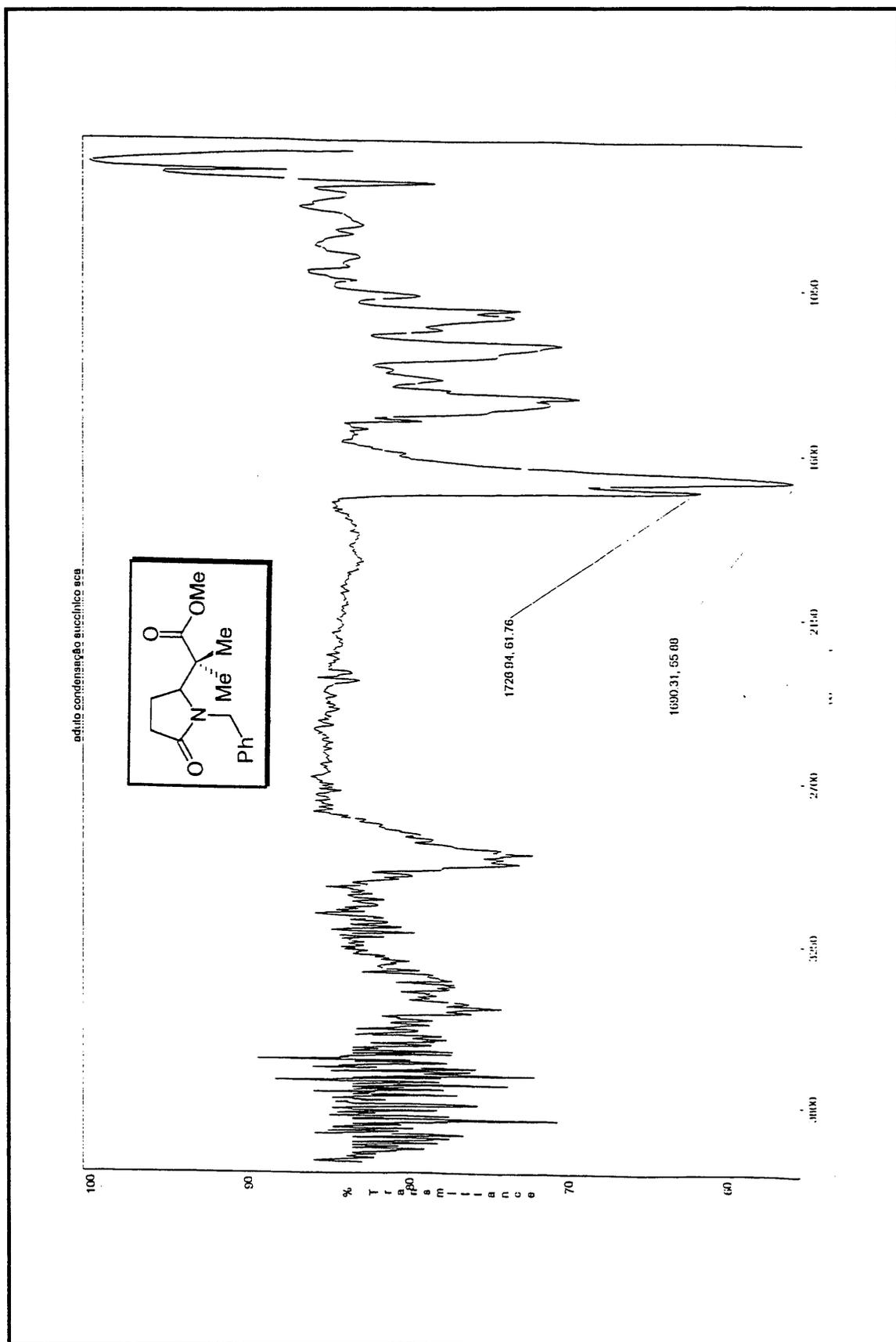
Espectro E-89 de IV(filme) do composto 106c



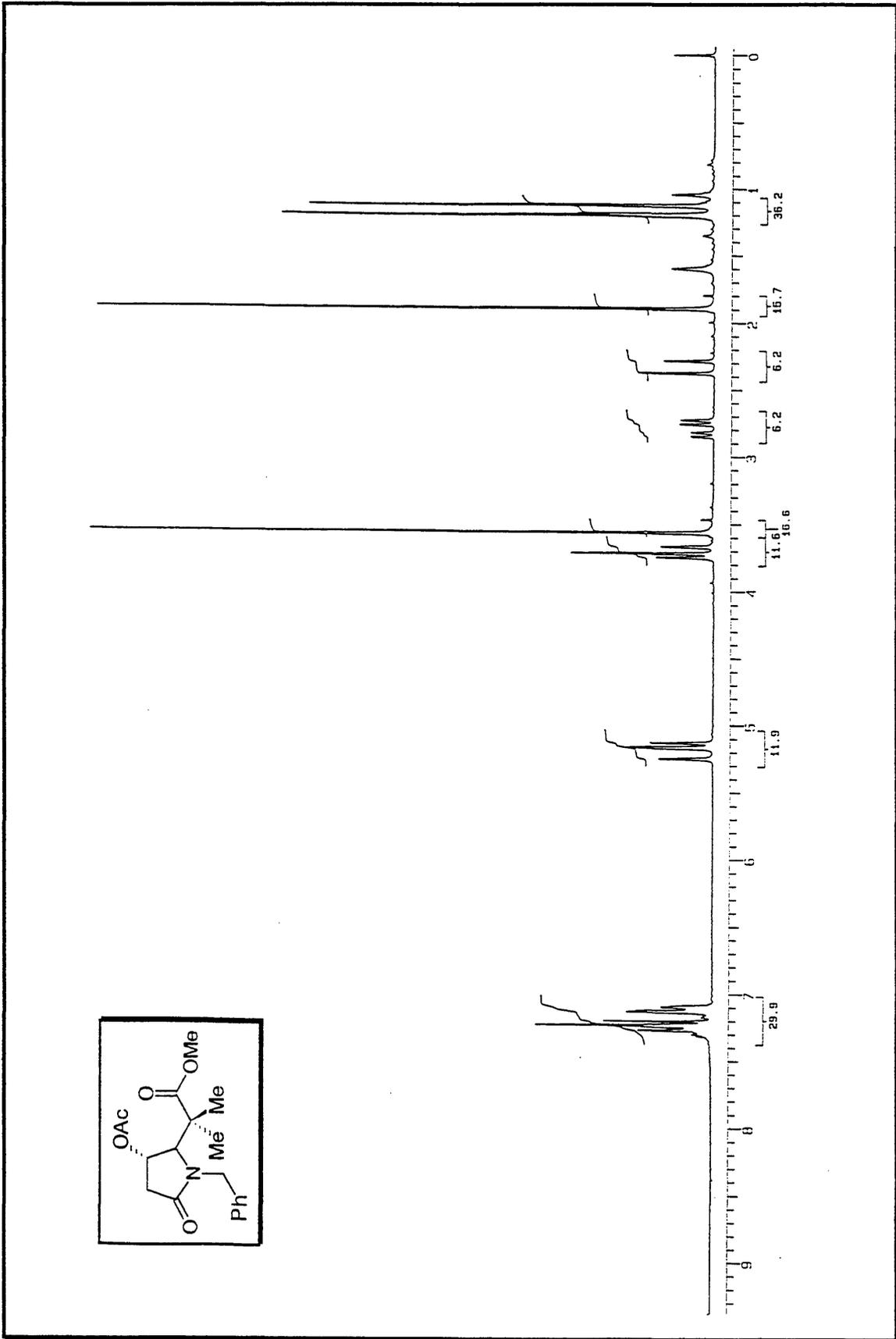
Espectro E-90 de RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 107a



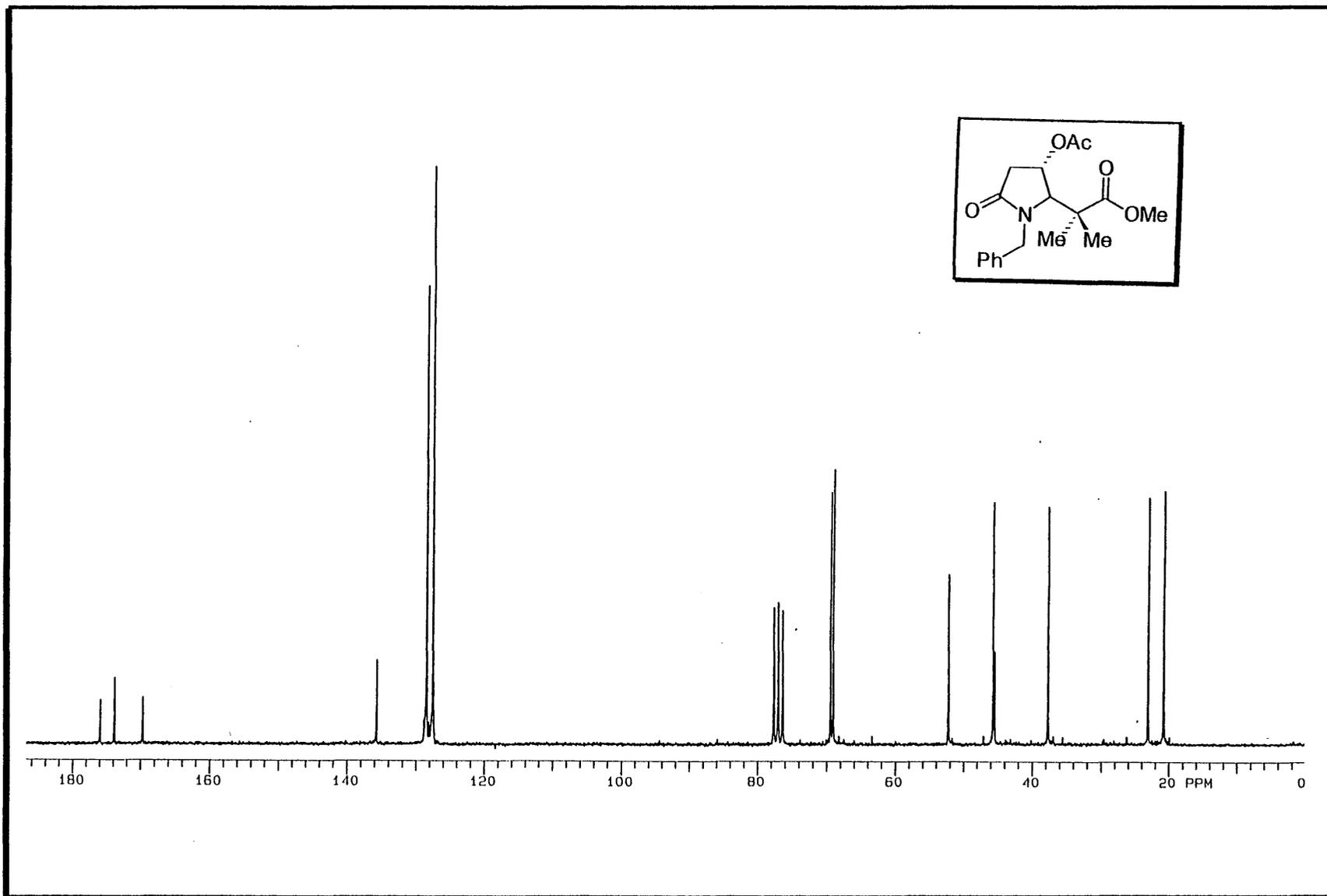
Espectro E-91 de RMN-<sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 107a

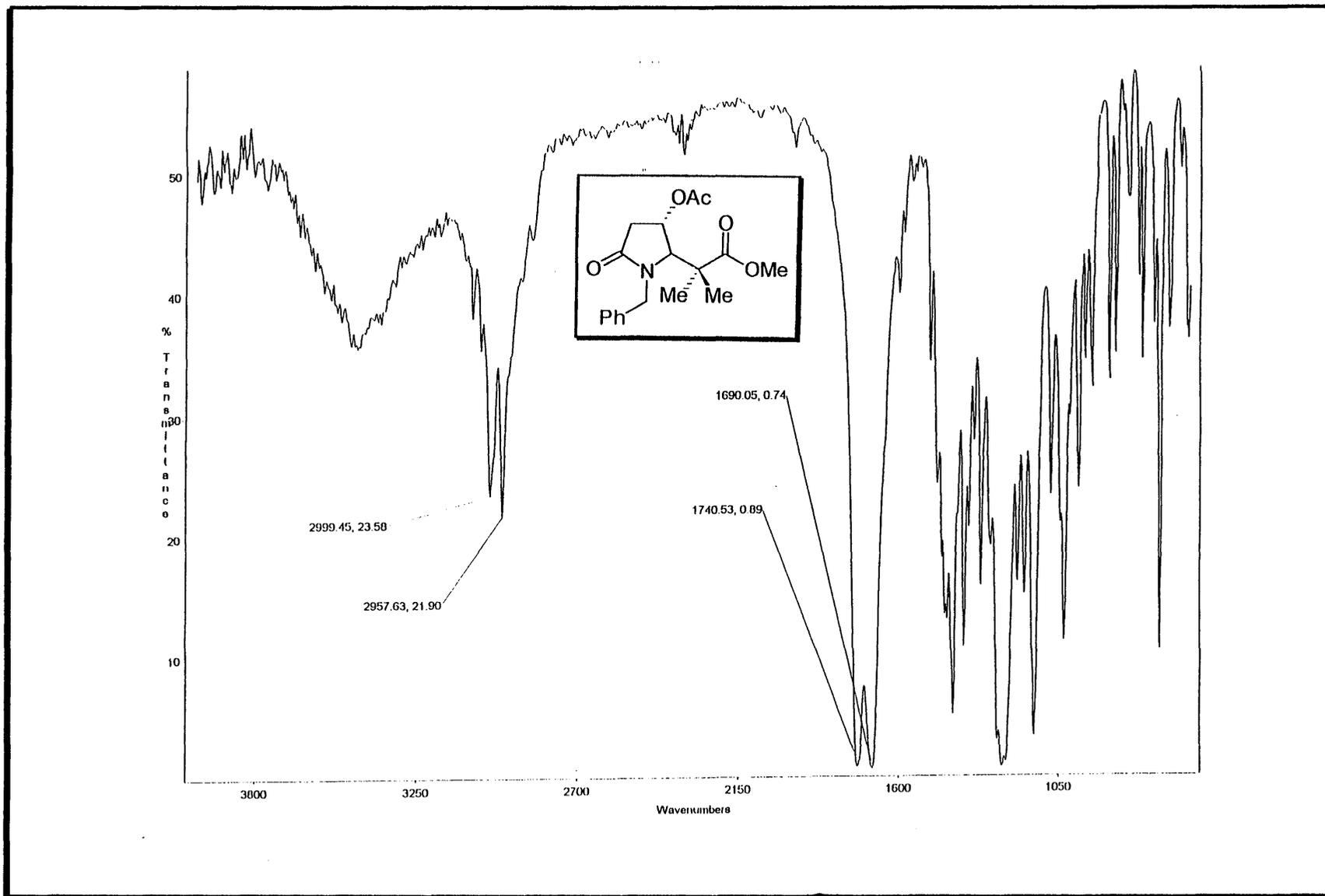


Espectro E-92 de IV(KBr) do composto 107a

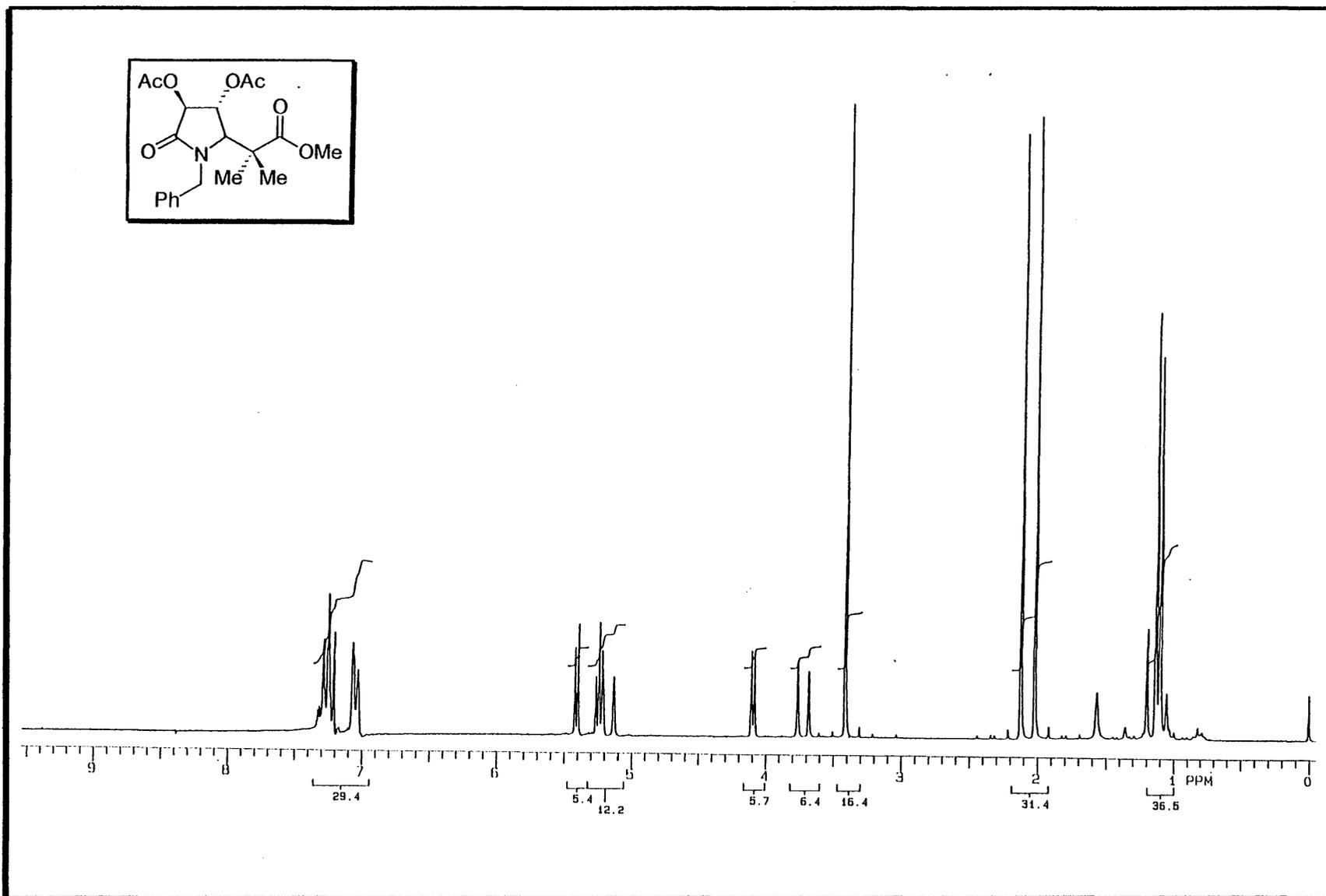


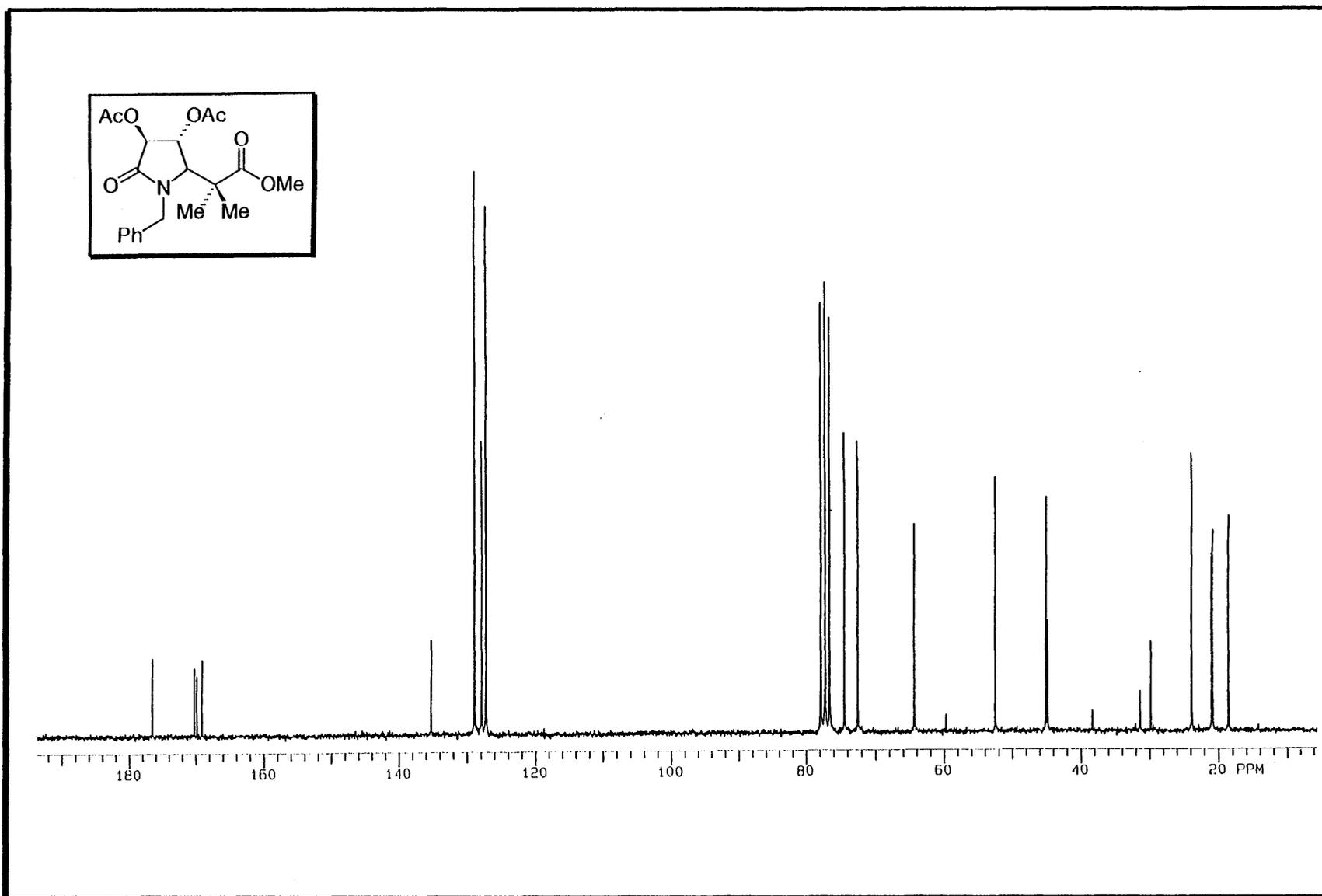
Espectro E-93 de RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 107b

Espectro E-94 de RMN-<sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 107b



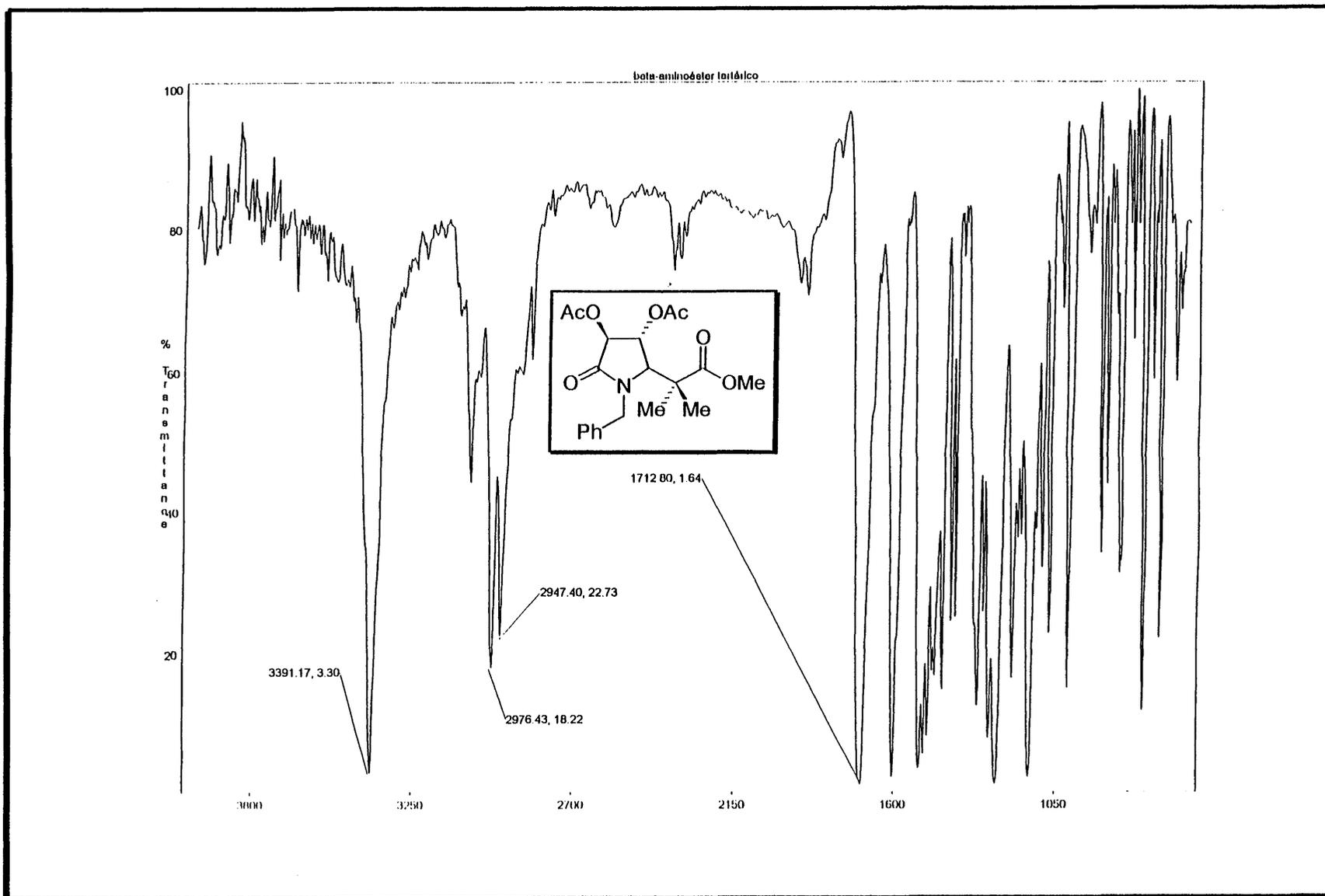
Espectro E-95 de IV(KBr) do composto 107b

Espectro E-96 de RMN- $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 107c

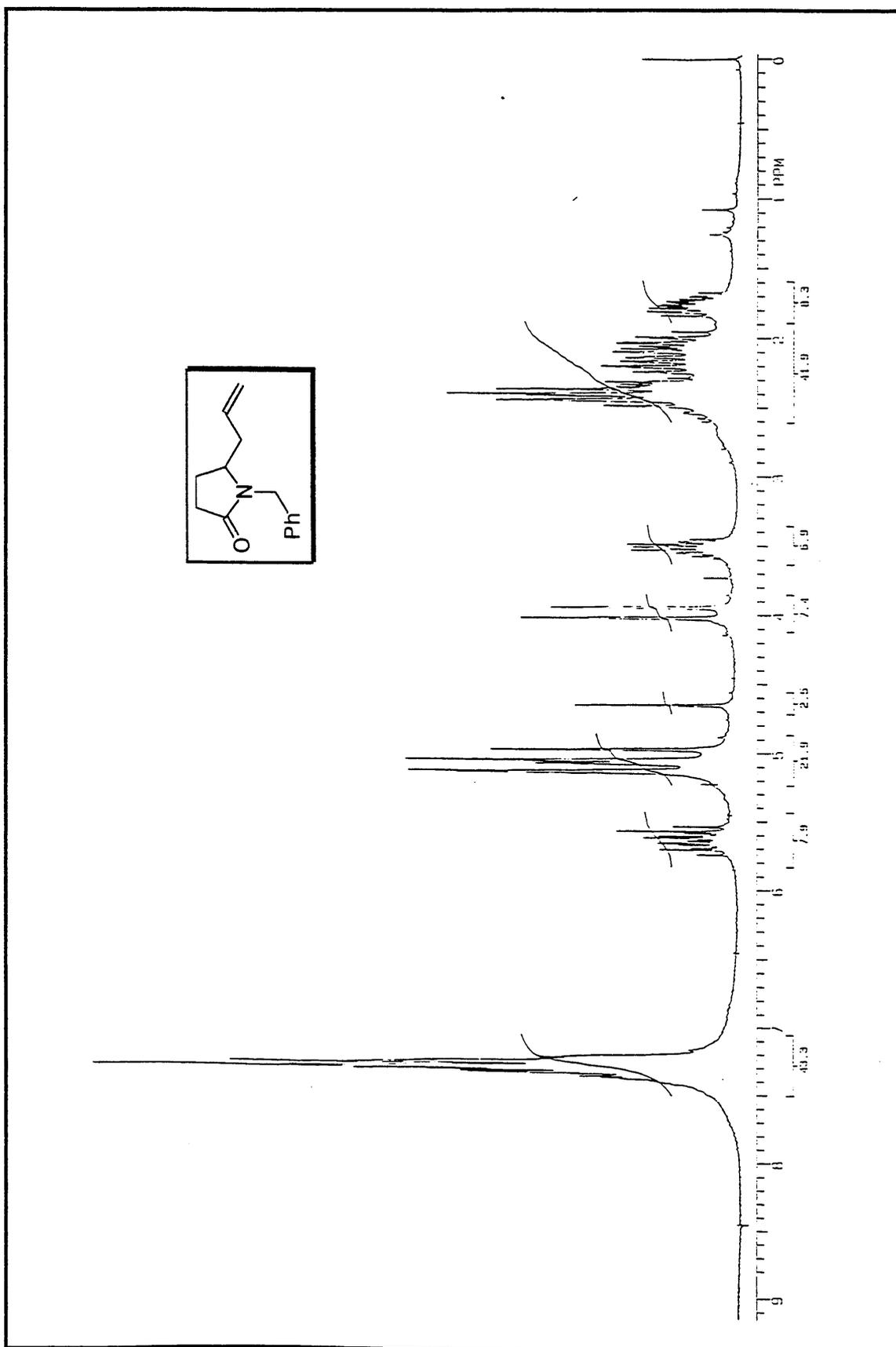


190

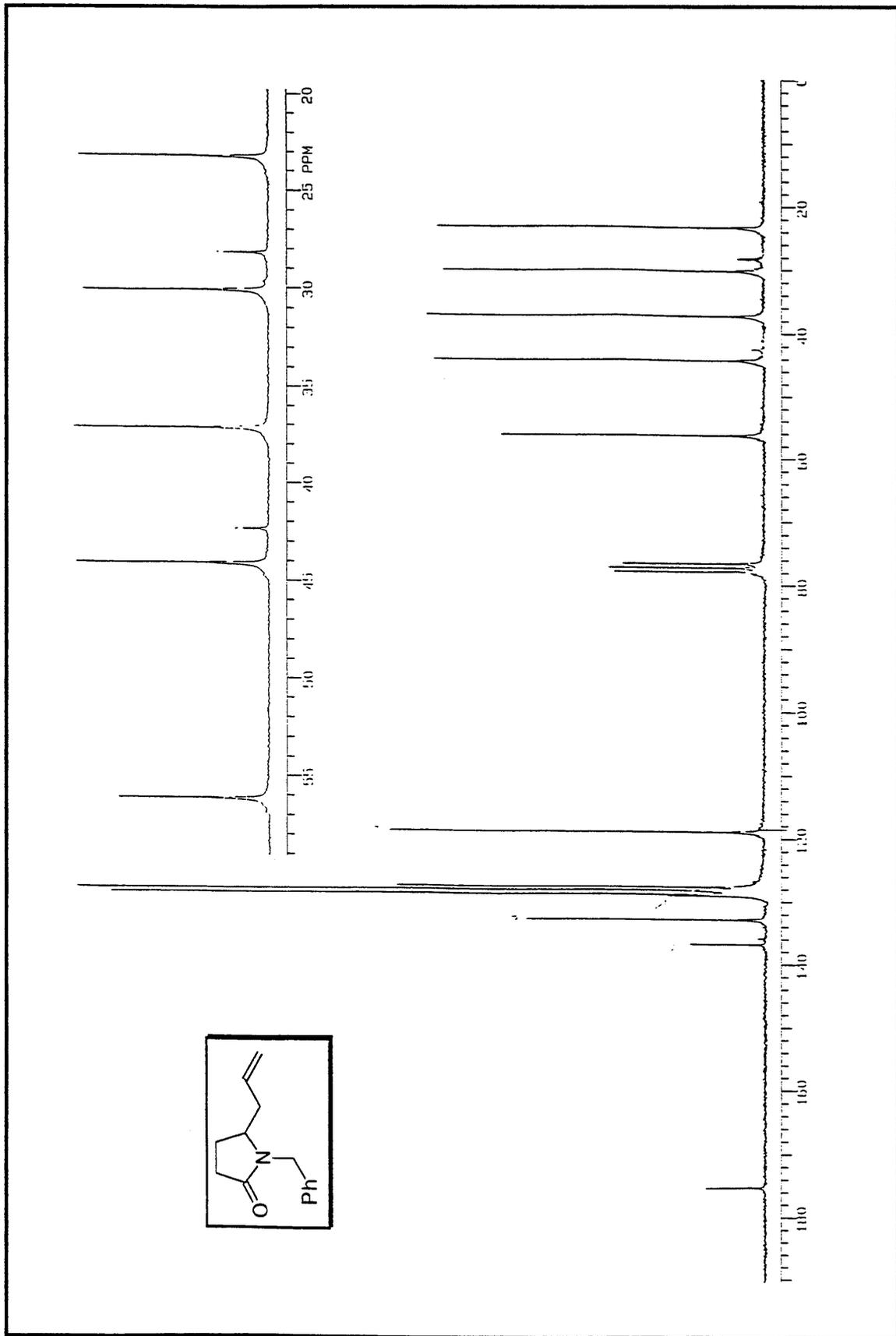
Espectro E-97 de RMN- $^{13}\text{C}$  (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 107c



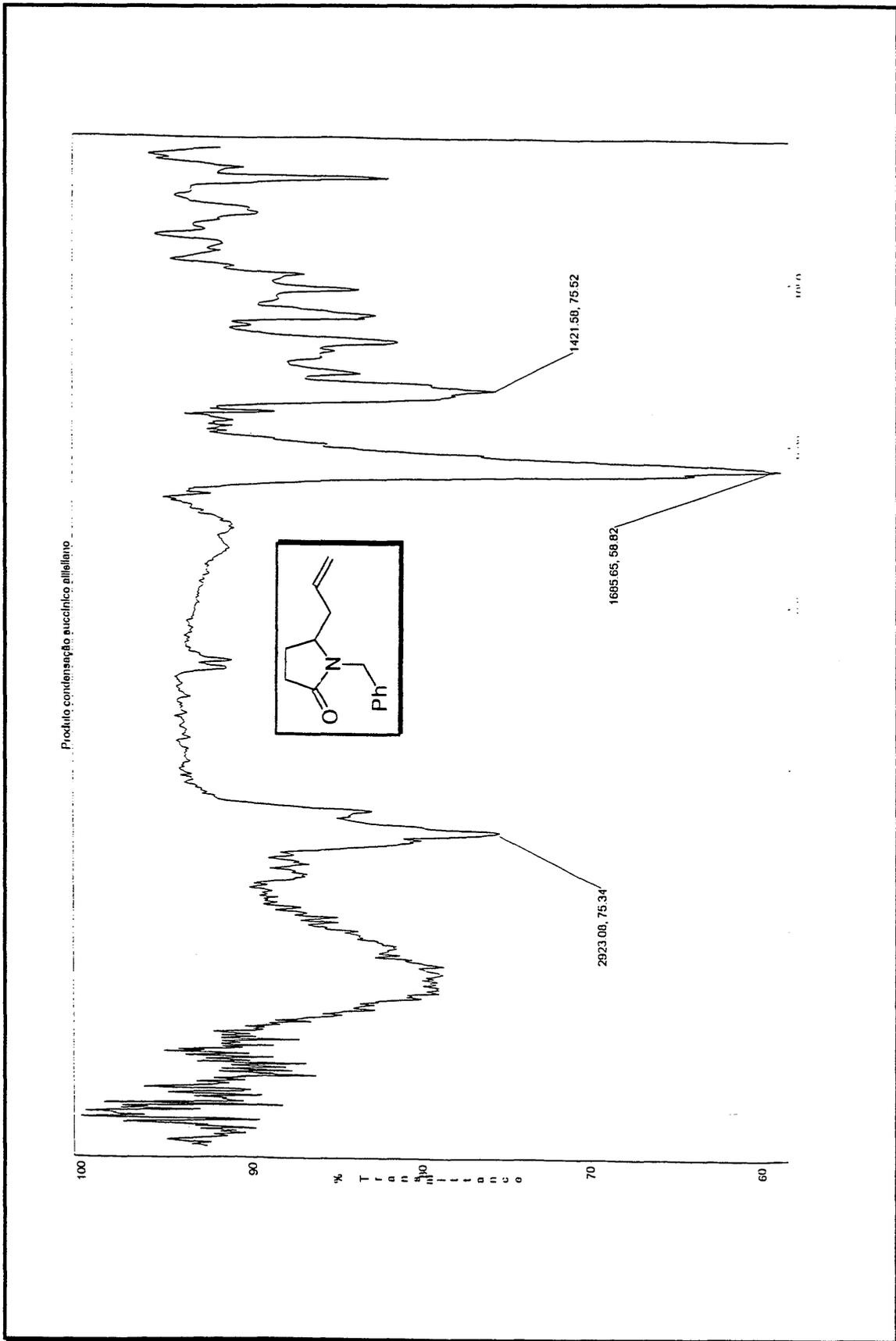
Espectro E-98 de IV(filme) do composto 106c



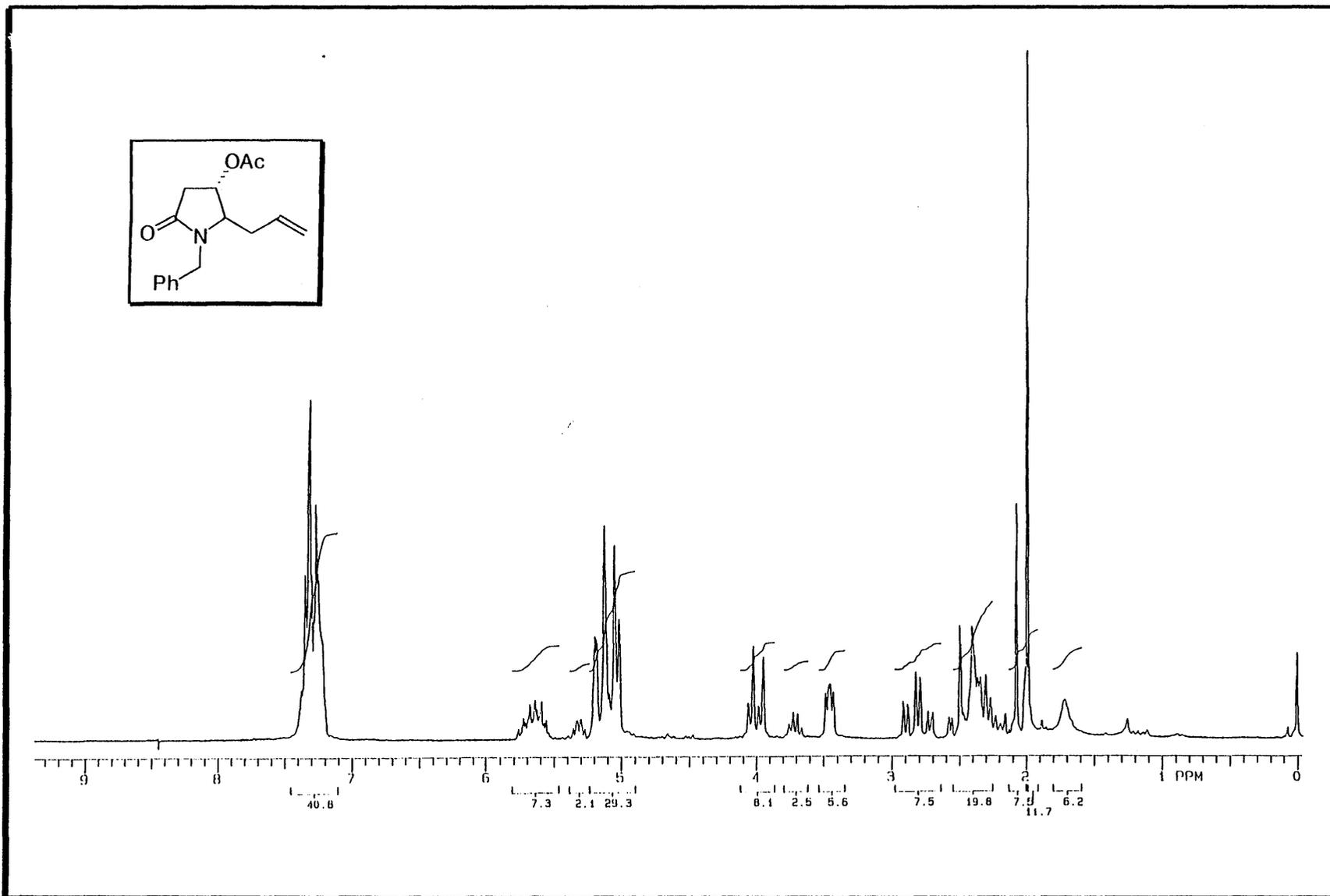
Espectro E-99 de  $\text{RMN-}^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 108a

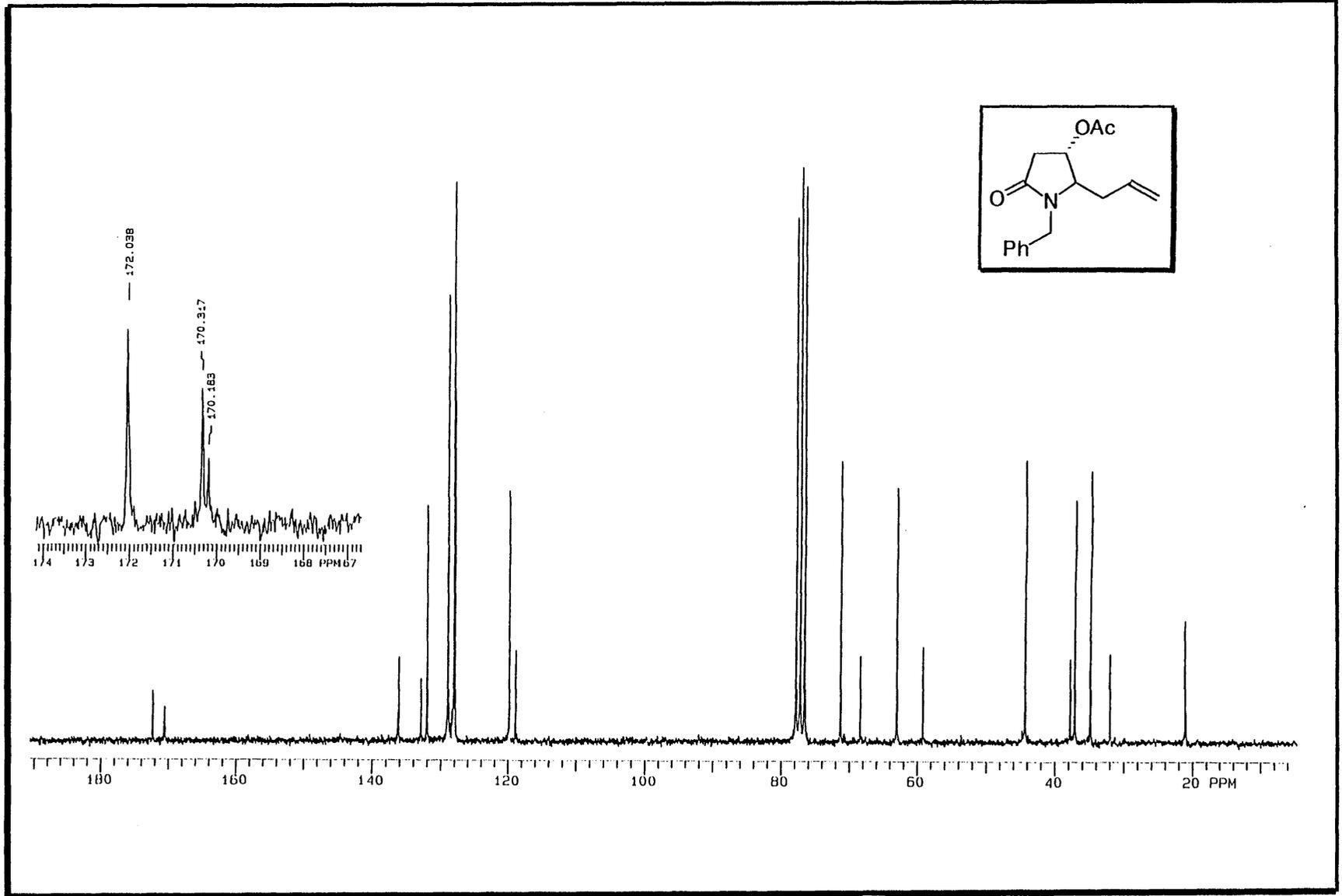


Espectro E-100 de RMN- $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 108a

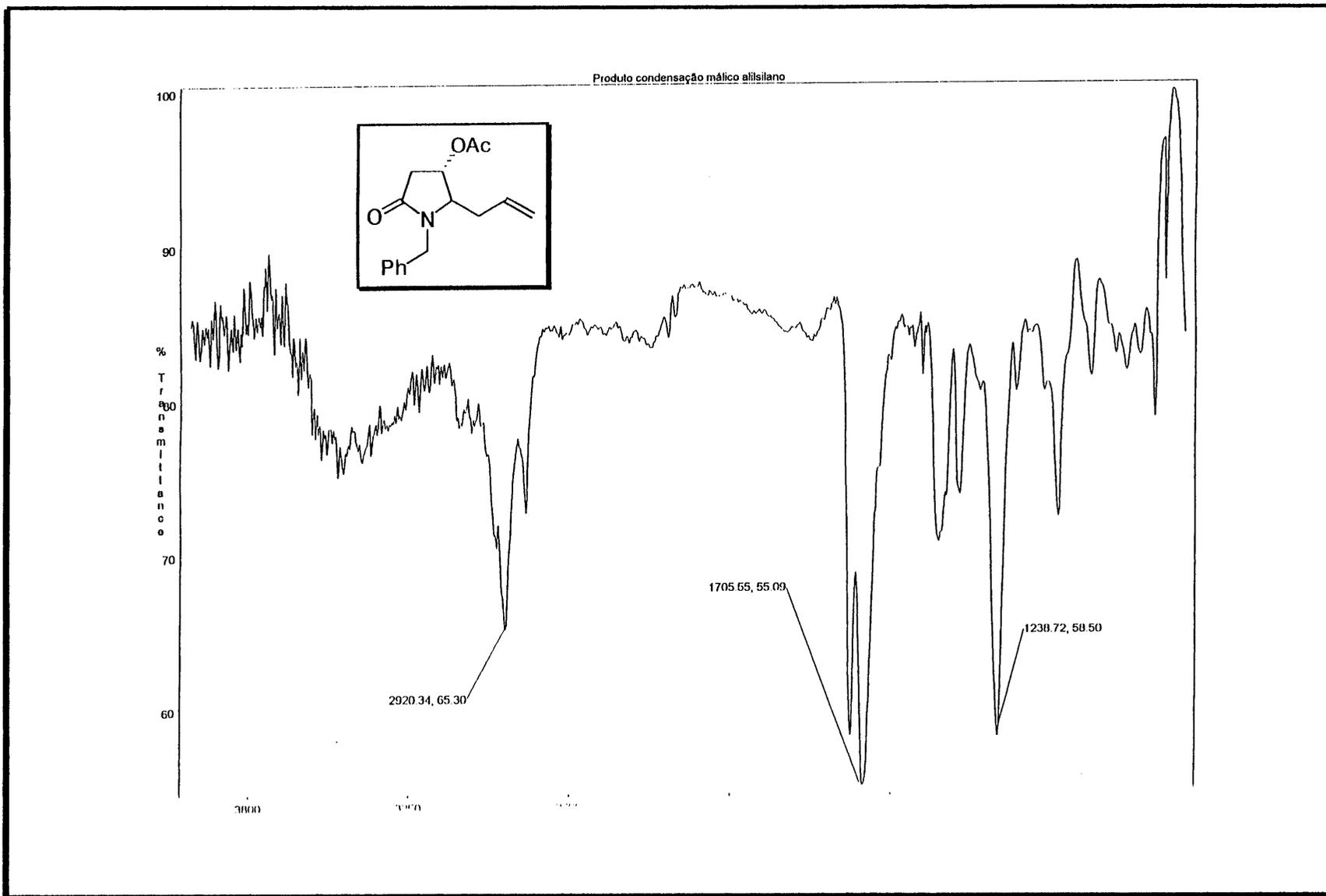


Espectro E-101 de IV(filme) do composto 108a

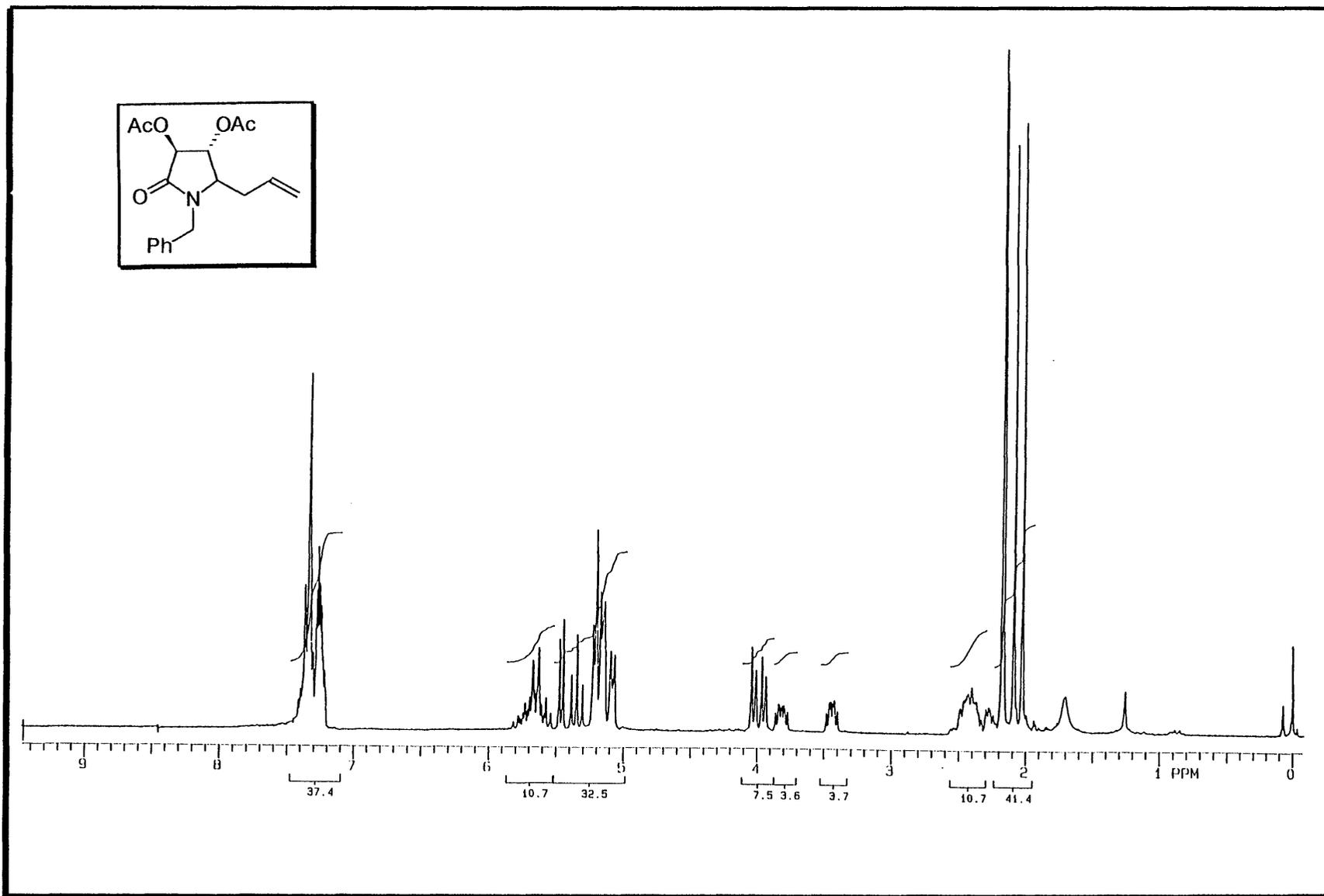
Espectro E-102 de RMN- $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 108b



Espectro E-103 de RMN-<sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 108b

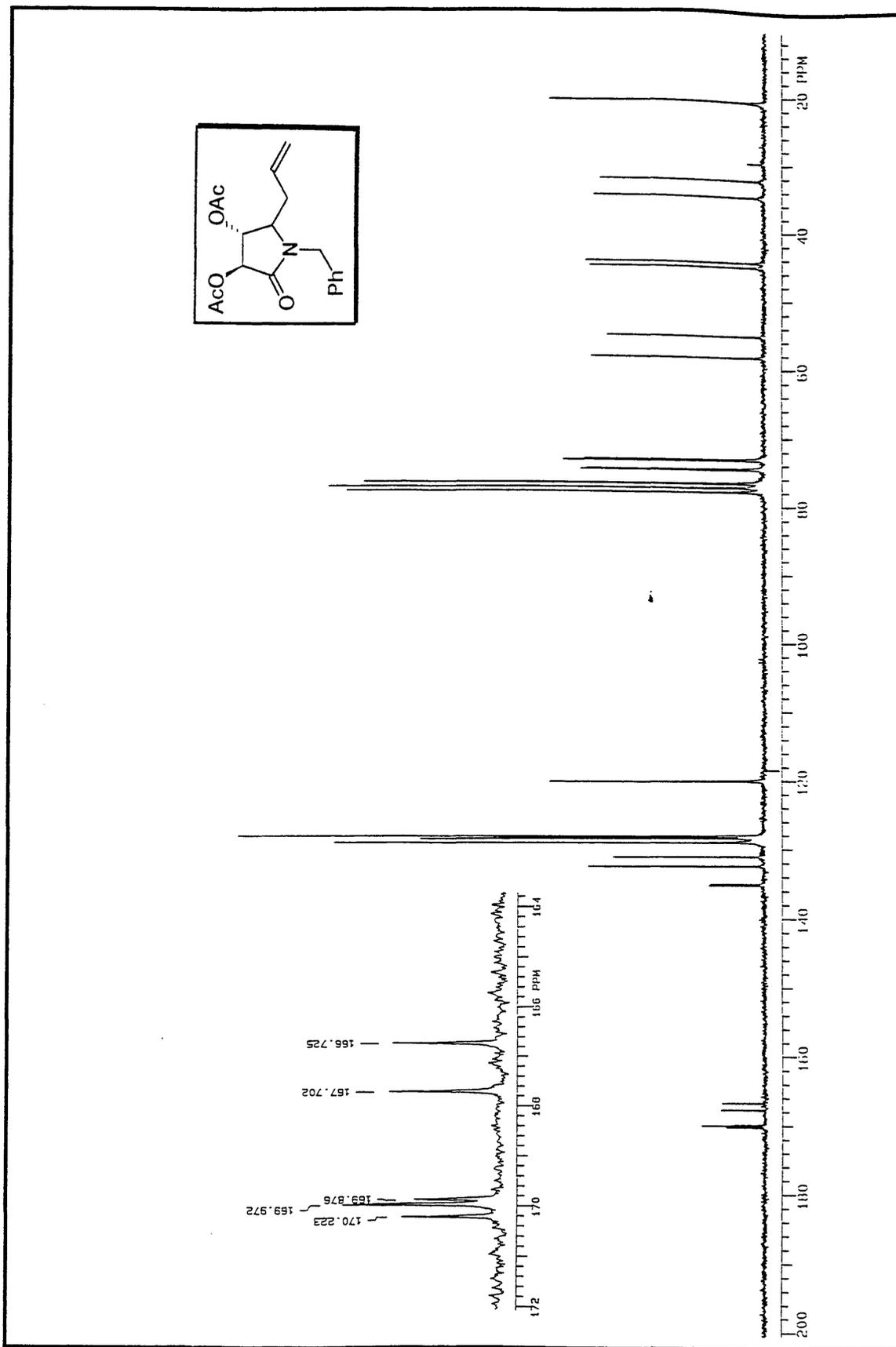


Espectro E-104 de IV(filme) do composto 108b

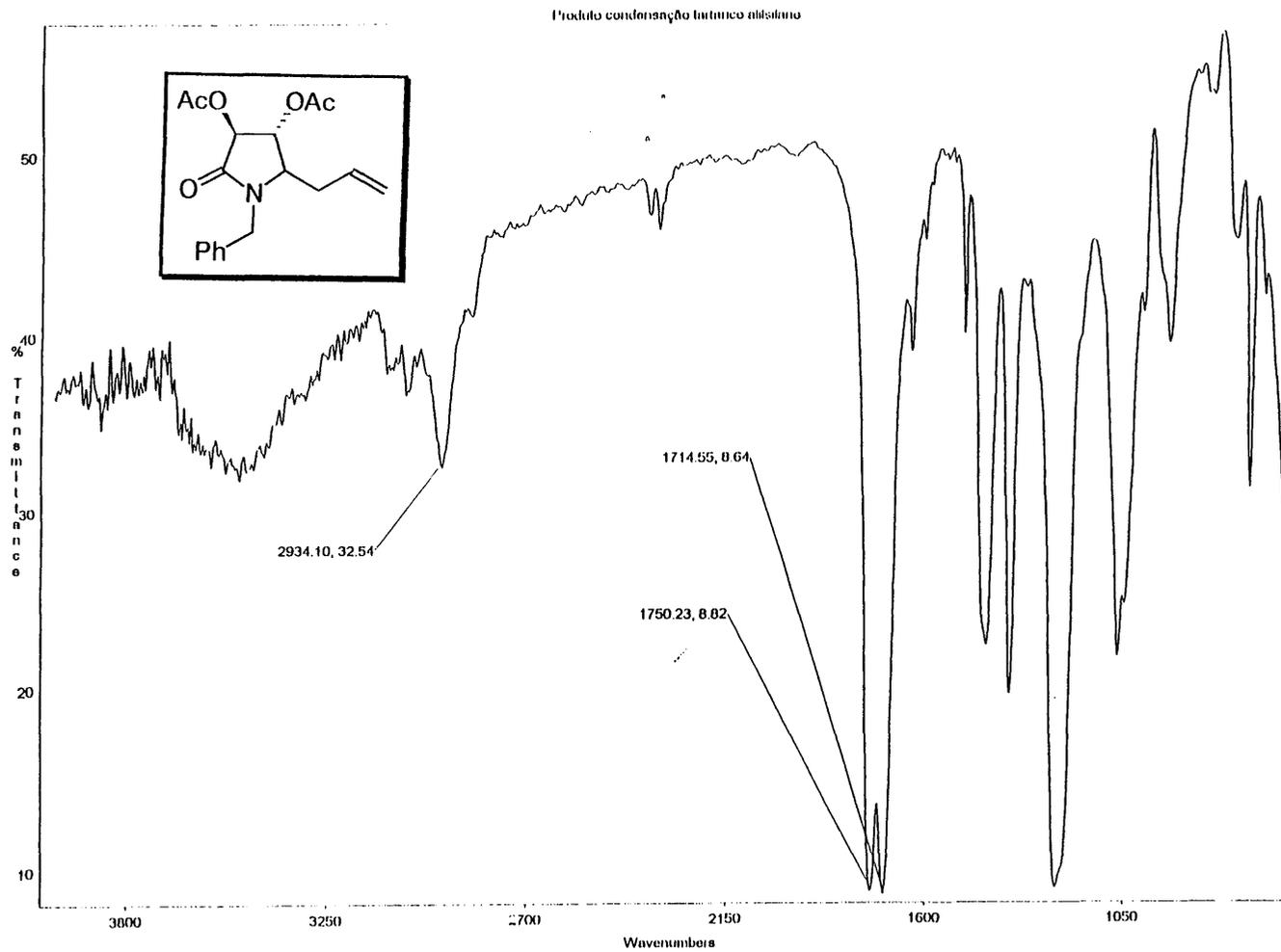


198

Espectro E-105 de RMN- $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 108c



Espectro E-106 de RMN- $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 108c



Espectro E-107 de IV(filme) do composto 108c

# **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

## 6. Referências Bibliográficas

- [1] - Herin, F. e Pete, J.P., *Synthesis* 1986, 13, 480.
- [2] - Tramontini, M., *Synthesis*, 1982, 605.
- [3] - Huang, H. ; Iwasawa, N. e Mukayama, T., *Chem. Lett.* 1984, 1465.
- [4] - a) Tramontini, M. e Angiolini, L., in "*Mannich Bases, Chemistry and Uses*", CRC, Boca Raton, FL. 1994.;
- b) Tramontini, M. e Angiolini, L., *Tetrahedron* 1990, 46, 1791.
- c) Tramontini, M.; Angiolini, L. e Ghedeni, N., *Polymer* 1988, 29, 771.
- d) Tramontini, M., *Synthesis* 1973, 703.
- e) Hellmann, H. e Opitz, G., in " *$\alpha$ -Aminoalkylierung*", Verlag Chemie, Weinheim, 1960.
- f) Reichert, B., in "*Die Mannichreaktion*", Springer, Berlin, 1959.
- g) Blicke, F.F., *Org. React. (NY)*, 1942, 1, 303.
- [5] - a) Kleinman, E.F., in *Comprehensive Organic Synthesis*, Eds. Trost, B. M.; Fleming, I.; Heathcock, C.H., Pergamon, Oxford, 1991, 2, 893.
- b) Overmann, L.E. e Ricca, D.J. in *Comprehensive Organic Synthesis*, 2, Eds. Trost, B. M.; Fleming I.; Heathcock, C.H., Pergamon, Oxford, 1991, 2, 1007.
- [6] - a) Kleemann, A.; Linder, E. e Emgel, J., in "*Arzneimittel*", VCH, Weinheim, 1987.
- b) Ebel, S., *Synthetische Arzneimittel*, VCH, Weinheim, 1979.
- c) Traxler, P.; Trinks, U.; Buchdunger, E.; Mett, H.; Meyer, T.; Muller, N.; Regenass, U.; Rosel, J. e Lydon, N., *J. Med. Chem.* 1995, 38, 2441.
- d) Dimmock, J.R.; Sidhu, K.K.; Chen, N.; Reid, R.S.; Allen, T.M.; Kao, G.Y. e Truitt, G.A., *J. Med. Chem.*, 1993, 28, 313.
- [7] - Arent, M.; Westermann, B. e Risch, N., *Angew. Int. Ed.* 1998, 37, 104.
- [8] - Pilli, R. A. e Russowsky, D., *Trends in Organic Chemistry*, 1997, 6.
- [9] - Spekamp, W.N. e Moolenaar, M.J., *Tetrahedron* 2000, 56, 3817.
- [10] - Mannich, C. e Lammering, G., *Ber.* 1922, 55, 3510.
- [11] - Tzschope, D.; Vebrel, J.; Schwob, J.M.; Roche, M. e Riess, G., *Bull. Soc. Chim. Belg.* 1986, 45, 95.

- [12] - Glushowsky C.; Cooper, L.; Bergbreiter, D. E. e Newcomb, M., *J.Org.Chem.* 1980, 45, 3413.
- [13] - Van der Steen, F.H.; Jastrzebski, J.T.B.H. e Van Koten G., *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 2467.
- [14] - Yamazaki, N.; Murakami, M. e Mukayama, T., *Chem. Lett.* 1986,1013.
- [15] - Iwazaki G.; Suzuki, H.e Yamada, T., *Chem. Lett.* 1986, 915.
- [16] - Franklin, A. S. e L.E. Overman, *Chem Rev.* 1996, 96, 505.
- [17] - Heathcock, C. H., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1992, 31, 665.
- [18] - Bohme, H. e Viehe H.G. (eds.), "*Iminium Salts in Organic Chemistry*" Wiley, New York (part 1) and (part 2),1979.
- [19] - McCann, S. F. e Overman, L.E., *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 6107.
- [20] - Grob, C. A., *Angew. Chem., Int, Ed. Eng.* 1969, 8, 535.
- [21] - Shono T., *J. Org. Chem. Commun.* 1983, 48, 1621. b) Shono, T., *Tetrahedron Lett.* 1982, 23, 97.
- [22] - a) Schreiber, J.; Maag, H.; Hashimoto, N. e Eschenmoser, A., *Angew.Chem.Int. Ed. Engl.* 1971, 10, 330.  
b) Jasor, Y.; Luche, M.J.; Gaudry, M. e Marquet, A., *J.Chem.Soc. Chem.Commun.* 1974, 253.
- [23] - McClure, N.L.; Daí, G.Y. e Mosher, H.S., *J.Org.Chem.* 1988, 53, 2617.
- [24] - Danishevsky, S.; Kitahara, T.; McKee, R. e Schuda, P.F., *J.Am.Chem.Soc.* 1976, 98, 6715.
- [25] - Ojima, I.; Inaba, S. e Yoshida, K., *Tetrahedron Lett.* 1977, 3643.
- [26] - Gennari, C.; Venturini. I.; Gilson, G. e Schiamperna, G., *Tetrahedron Lett.* 1987, 227.
- [27] - Colvin, E.W. e McGarry, G., *J.Chem.Soc.Chem.Commun.* 1985, 539.
- [28] - Wada, N.; Aiura, H. e Akiba, K-Y, *Tetrahedron Lett.* 1985, 1523.
- [29] - Russowsky, D., *Tese de Mestrado* Instituto de Química, Unicamp, 1989.
- [30] - Pilli, R.A.e Russowsky, D., *J.Chem.Soc.Chem.Commun.*1987,1053.
- [31] - Guanti, G.; Narisano, E. e Banfi, L., *Tetrahedron Lett.* 1987, 4331.
- [32] - Juaristi, E., *Enantioselective Synthesis of  $\beta$ -Amino-Acids* VCH, Weinheim, 1997.

- [33] – Martin, S.F.; Lopez, D.O., *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 8949.
- [34] - Corey, E. J.; Decicco, C.P. e Newbold, R. C., *Tetrahedron Lett.* 1991, 39, 5287.
- [35] - Ishihara, K.; Miyata, M.; Hattori, K.; Tada, T.; Yamamoto, H., *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 116, 10520.
- [36] - a) Wurthwein, E.U., Kupter, R. e Kaliba, E.C., *Angew.Chem.Int.Ed.Engl.* 1983, 22, 252.  
b) Seebach, D. e Há, T.K., *Helv.Chim. Acta* 1992, 75, 1095.
- [37] - Hiemstra, H. e Spekamp, W.N., in *Comprehensive Organic Synthesis* Eds. Trost, B. M.; Fleming, I.; Heathcock, C.H., Pergamon, Oxford, 1991, 4, 1047.
- [38] - Hiemstra, H. e Spekamp, W.N., *Tetrahedron* 1985, 41, 4367.
- [39] - Danishevsky, S.; Guingant, A. e Prisbila, M., *Tetrahedron Lett.* 1980, 21, 2036.
- [40] - a) Zaug, E.H., *Synthesis*, 1984, 85. b) Koning, H., Spekamp, W. N., in *Stereoselective Synthesis* (Houben-Weyl) Vol E 21.  
b) Helmchen, G.; Hoffmann, R. W.; Mulzer, J.; Schaumann, E.; Ed.; Georg Thieme Verlag.: Stuttgart, 1996, 1553.  
c) Pilli, R. A.; Russowsky, D., *Trends in Org. Chem*, 1997, 6,101.
- [41] - Malmburg, M. e Nyberg, K., *Acta Chem. Scand*, 1984, 38, 85.
- [42] - Ginzler, K.D.; Brungs, P. e Steckhan, E., *Tetrahedron*, 1989,45, 1691.
- [43] - Shono, T.; Matsumura, Y.; Tsubata, K.; Sugihara, Y.; Yamane, S.; Kavazawa, T. e Aoki, T., *J. Am. Chem.Soc.*, 1982, 104, 6697.
- [44] - Kano, S.; Yuasa, Y.; Tokomatsu, T. e Shibuya, *J. Org. Chem* 1988, 53, 3115.
- [45] - Pilli, R.A. e Russowsky, D., *J.Org.Chem.* 1996, 61, 3187.
- [46] - Chaland, P.; Remuson, R.; Gelas-Mialhe, Y.; Gramain, J.C. e Canut, I., *Tetrahedron Lett.* 1999 40, 1661.
- [47] - Hubert, J. C.; Spekamp, W.N., *Tetrahedron* 1978, 31, 1437.
- [48] - Nagasaka, T.; Hamaguchi, F., *Heterocycles* 1986, 24, 1437.
- [49] -Tomas, E. W.; Rychandt, R.H.; Zimmerman, D.C., *J. Org. Chem.* 1989, 54, 4535.
- [50] - Shono, T.; Tsubata, K. e Okinaga, N., *J.Org.Chem.* 1984, 49, 1056.

- [51] - Shono, T.; Matsumura, Y. e Tsubata, K., *J. Am. Chem. Soc.* 1981, *103*, 1172.
- [52] - a) Cintas, P., *Synlett* 1995, 1087.  
 b) Chan, T.H., *Pure Appl. Chem.* 1996, *68*, 919. c) Hashmi, A. S. K., *J. prakt. Chem. Chem. Zeit.* 1998, *340*, 84.  
 d) Paquette, L.A., "Green Chemistry, frontiers in benign Chemical Syntheses and Processes Eds., Anastas, P. and Willianson, T. C., Oxford University Press, N.Y., 1998.  
 e) Li, C. J., Chan, T. H., *Organic Reactions in Aqueous Media* Jonh Wiley & Son, N.Y., 1997.
- [53] - a) Chao, L.C., *J. Org. Chem.* 1975, *40*, 2253.  
 b) Rieke, R. D., *Tetrahedron* 1997, *53*, 1995.
- [54] - Lee, C-J e Chan, T-H., *Tetraheron* 55, 1999, 11149.
- [55] - Araki, S., *J. Org. Chem.* 1991, *56*, 2538.
- [56] - Li, C.J.; Chan, T.H., *tethahedron Lett.* 1991, *32*, 7017.
- [57] - Araki, S., *Bull. Chem Soc. Jpn.* 1992, *65*, 1736.
- [58] - Chan, T. H., *Can J. Chem.* 1994, *72*, 1181.
- [59] - Chan, T. H., *J. Org. Chem.* 1995, *60*, 4228.
- [60] - Yi, X. H., *Tetrahedron Lett.* 1997, *38*, 4731.
- [61] - Sampath Kumar, H.M.; Anjaneyulu, S.; Jagan Reddy, E. e Yadov, J.S., *Tetrahedron Lett.* 2000, *41*, 9311.
- [62] - Prajapati, D.; Laskar, D.D. e Sandhu, J.S., *Tetrahedron Lett* 2000, *41*, 8639.
- [63] - Hirashita, T.; Kimoshita, K.; Yamamura, H.; Kawai, M. e Araki, S., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 2000, 825.
- [64] - Araki, S.; Katsumura, N.; Kawasaki, K. e Butsugan, Y, *Perkin-Trans 1*, 1999, 499.
- [65] - Babu, G. e Perumal, P. T., *Aldrichim. Acta* 2000, *33*, 16.
- [66] - Li, X. R., *Tetrahedron Asymmetry* 1996, *6*, 1535.
- [67] - a) Babu, G.; Perumal, P.T., *Tetrahedron Lett.* 1997, *38*, 5025. b) Babu, G.; Nagarajan, R.; Natarajan, N. e Perumal, P.T, *Synthesis* 2000, *00*, 000.
- [68] - Babu, G. e Perumal, P.T., *Tetrahedron Lett.* 1997, *38*, 5025.
- [69] - a) Babu, G. e Perumal, P.T., *Tetrahedron* 1998, *54*, 1627.

- b) Babu, G. e Perumal, P.T., *Tetrahedron Letters*. 1998, *39*, 3225.
- [70] - Miyai, T.; Onishi, Y. e Baba, A., *Tetrahedron Lett.* 1998, *39*, 6291.
- [71] - Loh, T.P.; Pei, J.; Koh, K.S-V.; Cao, G-Q. e X-R. Li, *Tetrahedron Lett.* 1997, *38*, 3465.
- [72] - Bergmann ED, *Chemistry & Industry* 1997, 779.
- [73] - Gray, B.D., *Chem, Soc., Chem. Commun* 1985, 20.
- [74] - Ohki, H., *Tetrahedron Lett.* 1988, *29*, 4719.
- [75] - Mukaiyama, T., *Angew Chem. Int. Ed. Engl.*, 1977, *16*, 817.
- [76] - Heathcock, C.H., *J.Am. Chem. Soc.* 1985, *107*, 2797.
- [77] - Iwasawa, N., *Chem. Lett.* 1987, 463.
- [78] - Mukaiyama T., *Chem. Soc. Jpn.* 1990, *63*, 2687.
- [79] - Duhamel, P., *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* 1992, 387.
- [80] -Yura, T., *Chem. Lett.* 1988, 1025.
- [81] - Kobayashi, S., *Synlett* 1993, 472.
- [82] - Roux, C.L., *J. Org. Chem.* 1993, *58*, 1835.
- [83] - Sato, T., *J. Org. Chem.* 1991, *47*, 9773.
- [84] - Huffman, J.W., *J. Org. Chem.* 1985, *50*, 4266.
- [85] - Loh, T.P. e Wei, L.L., *Tetrahedron* 1998, *54*, 7615.
- [86] - Loh, T.P. e Wei, L.L., *Tetrahedro Lett.* 1998, *39*, 323.
- [87] - T.P.Loh, Liung, S.B.K.W., Tan, K-L.e Wei, L.L., *Tetrahedron* 2000, *56*, 3227.
- [91] - Texier-Boullet, F., *Synthesis* 1985, 679.
- [92] - Norton, D.G.; Haury, V.E.; Davis, F.C.; Mitchael, L.J. e Bellard, S., *J. Org. Chem.* 1954, *19*, 1054.
- [93] - Naylor, R.; Nurata, S. e Suzuki, M., *Tetrahedro Lett.* 1998, *39*, 323.
- [94] - Heathcock, C.H.; Buse, T., Klechic, N. A.; Pinung, M.C.; Sohn, J.E. e Lampe, J., *J.Org.Chem.* 1981, *45*, 1066.
- [95] - Kobayashi, S. e Hitari, H, *Chem. Ver.* 1999, *99*, 1069.