

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

7,7-Dimetoxi-1,4,5,6-tetraclorobiciclo[2.2.1]heptan-5-en-2-*endo*-ol: um versátil reagente na síntese de 1,3-aminoálcoois e de ciclopentanóides quirais altamente funcionalizados

Luciane França de Oliveira

Tese apresentada ao curso de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul para a obtenção do título de Doutor em Química

Porto Alegre, julho de 2005.

O trabalho descrito na presente tese foi realizado entre 12/2000 e 06/2005, no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, inteiramente pelo autor, sob a orientação do Prof. Dr. Valentim Emílio Uberti Costa.

Luciane França de Oliveira

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

Orientador: Prof. Dr. Valentim Emílio Uberti Costa

Comissão Examinadora:

Prof. Dr. Vitor F. Ferreira
UFF

Prof. Dr. Antonio Luiz Braga
UFSM

Prof. Dr. Aloir A. Merlo
UFRGS

Prof. Dr. Adriano L. Monteiro
UFRGS

A você meu pai, Edí M. de Oliveira, que não está mais entre nós, mas que sempre esteve nos meus pensamentos e que certamente está feliz por ver mais esta conquista. A minha mãe, Lueci F. de Oliveira, que sempre compartilhou e alimentou meus ideais, incentivando-me a prosseguir nesta jornada superando todos os obstáculos. Dedico a vocês, esta conquista com a mais profunda gratidão e respeito.

*“Não basta ensinar ao homem uma especialidade,
porque se tornará assim uma máquina utilizável e não uma
personalidade. É necessário que adquira um sentimento, um senso
prático daquilo que vale a pena ser empreendido, daquilo que é
belo, do que é moralmente correto.”*

Albert Einstein

Agradecimentos

Ao professor Valentim, pela orientação, ensinamentos, apoio e incentivo nos momentos de dificuldades e pela amizade demonstrada durante estes anos.

A todos os colegas do laboratório K-202.

Ao colega e amigo José E. D. Martins pelo apoio, amizade e pelos momentos em que me fez rir, mesmo sendo momentos de dificuldades.

Às minhas ICs preferidas e amigas Muriell Gamba, Camila Aguilar e Clarissa pela amizade, ajuda nos momentos de “stress” e pelas muitas risadas durante o almoço.

Aos colegas do laboratório K-210, principalmente ao Pablo, sempre pronto a ajudar.

Aos colegas do K-204: Leandra e Fabiano pelas dicas com CH_2N_2 .

Ao Prof. Dr. Eduardo Rolim, pelos ensinamentos na época de iniciação científica, pelas discussões e por estar sempre disposto a ajudar. Obrigada por me mostrar os caminhos desafiadores e gratificantes da pesquisa .

Aos professores e funcionários do Instituto de Química, em especial, a Joyce pelas análises de RMN e pela dedicação profissional.

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa concedida.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS) pelo financiamento da pesquisa realizada.

Aos meus pais, Edi e Lueci, pelo amor, incentivo, educação e formação, os quais permitiram o meu crescimento pessoal e profissional.

Aos meus irmãos e a minha sobrinha Maira, pela compreensão, carinho e união que muito me ajudaram a suportar as dificuldades encontradas no decorrer deste trabalho.

E, a Álvaro Luiz Safir, físico maluco por quem me apaixonei ainda na época de graduação, agradeço pelo carinho, pelo incentivo e, principalmente, pelo amor e amizade.

Lista de trabalhos gerados a partir dos resultados descritos nesta tese

Publicações

1. Oliveira, L.F. de; Costa, V.E.U.; An efficient synthesis of enantiopure (+)- and (-)-*syn*-1,3-amino alcohols with a norbornane framework and their application in the asymmetric addition of ZnEt_2 to benzaldehyde; *Tetrahedron:asymmetry*, **2004**, *15*, 2583.
2. Oliveira, L. F. de; Costa, V. E. U.; Unexpected formation of the chiral δ -lactone during reduction of the 4-hydroxy-1,3-dicarboxylic cyclopentanoid derivatives with $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$; em preparação.

Apresentações em congressos

1. Oliveira, L. F. de; Costa, V. E. U.; Gamba, M; Unexpected formation of the chiral δ -lactone during reduction of the 4-hydroxy-1,3-dicarboxylic cyclopentanoid derivatives with $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$, será apresentado no 11th BRAZILIAN MEETING ON ORGANIC SYNTHESIS, agosto de 2005, Canela, RS.
2. Oliveira, L. F. de; Costa, V. E. U.; Drehmer, C. W.; Síntese Assimétrica de Ciclopentanóides Quirais (+)- e (-)-2,2-dimetoxi-1,3-dicloro-4-acetoxi-*cis*-1,3-ciclopentanodicarboxilato de dimetila , apresentado no XXVI CONGRESSO LATINO AMERICANO DE QUÍMICA E XXVII REUNIÃO ANUAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE QUÍMICA, maio de 2004, Salvador.
3. Oliveira, L. F. de; Costa, V. E. U.; Drehmer, C. W.; Synthesis of new enantiopure amino alcohols and their applications in enantioselective addition of ZnEt_2 to benzaldehyde, apresentado no 10th BRAZILIAN MEETING ON ORGANIC SYNTHESIS, agosto de 2003, São Pedro, SP.
4. Oliveira, L. F. de; Costa, V. E. U.; Pohlmann, A. R.; Síntese do aminoálcool quiral (+)-7-N-etilaminobiciclo[2.2.1]heptan-2-*exo*-ol, 25^a REUNIÃO ANUAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE QUÍMICA, maio de 2002, Poços de Caldas, MG.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	5
2.1 1,2-Aminoálcoois	5
2.1.1 Como produtos naturais	5
2.1.2 Como produtos sintéticos com atividade biológica.....	7
2.1.3 Como auxiliares quirais.....	9
A. Alquilação	9
B. Reações Aldol.....	12
C. Diels-Alder	16
2.1.4 Como ligantes quirais.....	18
2.1.4.1 Redução assimétrica de cetonas	18
2.1.4.2 Adição enantiosseletiva de ZnEt ₂ a aldeídos.....	20
2.2 1,3-Aminoálcoois	24
2.2.1 Como produtos naturais	24
2.2.2 Como produtos sintéticos com atividade biológica.....	25
2.2.3 Como auxiliares quirais.....	26
A. Alquilação.....	26
B. Reações Aldol.....	27
2.2.4 Como ligantes quirais para a adição de ZnEt ₂ a aldeídos	27
2.3 Compostos ciclopentanóides	31
3. PARTE EXPERIMENTAL.....	35
3.1 Considerações gerais	35
3.2 Síntese do 2-acetato-7,7-dimetoxi-1,4,5,6-tetracloronorborn-5-eno (2)	35
3.3 Síntese do 7,7-dimetoxi-1,4,5,6-tetracloronorborn-5-en-2-endo-ol (3)	36
3.4 Síntese dos precursores quirais (-)- 2 e (-)- 3	36
3.5 Síntese do 7,7-dimetoxinorbornan-2-endo-ol (4).....	37
3.6 Síntese do 7,7-dimetoxinorbornan-2-ona (5)	38
3.7 Síntese do 7,7-dimetoxinorbornan-2-exo-ol (6)	38
3.8 Síntese do 2-exo-hidroxinorbornan-7-ona (7)	38
3.9 Síntese do 7-syn-aminonorbornan-2-exo-ol (9).....	39

3.10 Síntese do 7- <i>syn</i> -acetamidonorbornan-2- <i>exo</i> -ol (10)	40
3.11 Síntese do 7- <i>syn</i> -etilaminonorbornan-2- <i>exo</i> -ol (11)	40
3.12 Síntese do 7- <i>syn</i> -(acetiletil)aminonorbornan-2- <i>exo</i> -il acetato (12).....	41
3.13 Síntese do 7- <i>syn</i> -dietilaminonorbornan-2- <i>exo</i> -ol (13)	41
3.14 Síntese do 7- <i>syn</i> -etilmetilaminonorbornan-2- <i>exo</i> -ol (14)	42
3.15 Síntese do 7- <i>syn</i> -dimetilaminonorbornan-2- <i>exo</i> -ol (15)	42
3.16 Procedimento geral para a adição enantiosseletiva de dietilzinco ao benzaldeído	43
3.17 Síntese do acetato de 1,4-dicloro-7,7-dimetoxinorbornan-2,3-diona-5- <i>endo</i> -ila (16) .	43
3.18 Síntese do ácido 2,2-dimetoxi-1,3-dicloro-4-acetoxi- <i>cis</i> -1,3-ciclopentanodicarboxílico (17a), ácido 2,2-dimetoxi-1,3-dicloro-4-hidroxi- <i>cis</i> -1,3-ciclopentanodicarboxílico (17b), 2,2-dimetoxi-1,3-dicloro-4-hidroxi- <i>cis</i> -1,3-ciclopentanodicarboxilato de dimetila (18) e 2,2-dimetoxi-1,3-dicloro-4-acetoxi- <i>cis</i> -1,3-ciclopentanodicarboxilato de dimetila (19).....	44
3.19 Síntese de 1,5-dicloro-8,8-dimetoxi-6-hidroxi-2-carboxi-3-oxa-biciclo[3.2.1]heptanano (20)	45
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	46
4.1 Síntese do 1,3-aminoálcool 9 e seus derivados 10 , 11 , 13 , 14 e 15	46
4.1.1 Metodologia para obtenção dos precursores quirais	46
4.1.1.1 Síntese do 2-acetato-7,7-dimetoxi-1,4,5,6-tetracloronorborn-5-eno (2)	47
4.1.1.2 Síntese do 7,7-dimetoxi-1,4,5,6-tetracloronorborn-5-en-2- <i>endo</i> -ol (3)	47
4.1.1.3 Síntese do (-)-2-acetato-7,7-dimetoxi-1,4,5,6-tetracloronorborn-5-eno (2), (+) e (-)-7,7-dimetoxi-1,4,5,6-tetracloronorborn-5-en-2- <i>endo</i> -ol (3)	48
4.1.2 Metodologia para obtenção do cetoálcool 7	50
4.1.2.1 Síntese do (+) e (-)-7,7-dimetoxinorbornan-2- <i>endo</i> -ol (4).....	50
4.1.2.2 Síntese do (+) e (-)-7,7-dimetoxinorbornan-2-ona (5)	51
4.1.2.3 Síntese do (+)-(1 <i>R</i> , 2 <i>S</i> , 4 <i>S</i>) e (-)-(1 <i>S</i> , 2 <i>R</i> , 4 <i>R</i>)-7,7-dimetoxinorbornan-2- <i>exo</i> -ol (6)	52
4.1.2.4 Síntese do (-)-(1 <i>R</i> , 2 <i>S</i> , 4 <i>S</i>) e (+)-(1 <i>S</i> , 2 <i>R</i> , 4 <i>R</i>)-2- <i>exo</i> -hidroxinorbornan-7-ona (7)	55
4.1.3 Metodologia para obtenção do 1,3-aminoálcool 9 e do acetamido álcool 10	60
4.1.3.1 Síntese do (-)-(1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> , 4 <i>S</i>) e (+)-(1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> , 4 <i>R</i>)-2- <i>exo</i> -hidroxinorbornan-7-ona oxima (8)	60
4.1.3.2 Síntese do (+)-(1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> , 4 <i>R</i>) e (-)-(1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> , 4 <i>S</i>)-7- <i>syn</i> -aminonorbornan-2- <i>exo</i> -ol (9) e do (+)-(1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> , 4 <i>R</i>) e (-)-(1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> , 4 <i>S</i>)-7- <i>syn</i> -acetamidonorbornan-2- <i>exo</i> -ol (10).65	

4.1.4 Metodologia para síntese dos ligantes 11 , 12 , 13 , 14 e 15	76
4.1.4.1 Síntese do (+)-(1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> , 4 <i>R</i>) e (-)-(1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> , 4 <i>S</i>)-7- <i>syn</i> -etilaminonorbornan-2- <i>exo</i> -ol (11).....	76
4.1.4.2 Síntese do (-)-(1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> , 4 <i>R</i>) e (+)-(1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> , 4 <i>S</i>)-7- <i>syn</i> -(acetiletil)aminonorbornan-2- <i>exo</i> -il acetato (12).....	81
4.1.4.3 Síntese do (+)-(1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> , 4 <i>R</i>) e (-)-(1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> , 4 <i>S</i>)-7- <i>syn</i> -dietilaminonorbornan-2- <i>exo</i> -ol (13).....	83
4.1.4.4 Síntese do (+)-(1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> , 4 <i>R</i>) e (-)-(1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> , 4 <i>S</i>)-7- <i>syn</i> -etilmetilaminonorbornan-2- <i>exo</i> -ol (14).....	87
4.1.4.5 Síntese do (+)-(1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> , 4 <i>R</i>) e (-)-(1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> , 4 <i>S</i>)-7- <i>syn</i> -dimetilaminonorbornan-2- <i>exo</i> -ol (15).....	91
4.2 Adição enantiosseletiva de ZnEt ₂ ao benzaldeído.....	94
4.2.1 Estudo para determinar a habilidade dos auxiliares quirais 10 , 11 , 12 , 13 , 14 e 15 como catalisadores quirais na adição enantiosseletiva de ZnEt ₂ ao benzaldeído.....	94
4.2.2 Efeito da conformação na seletividade facial.....	96
4.3 Síntese de compostos ciclopentanóides a partir do acetato clorado quiral 2	99
4.3.1 Síntese de 16	99
4.3.2 Síntese do ácido 2,2-dimetoxi-1,3-dicloro-4-acetoxi- <i>cis</i> -1,3-ciclopentanodicarboxílico (17a), ácido 2,2-dimetoxi-1,3-dicloro-4-hidroxi- <i>cis</i> -1,3-ciclopentanodicarboxílico (17b), 2,2-dimetoxi-1,3-dicloro-4-hidroxi- <i>cis</i> -1,3-ciclopentanodicarboxilato de dimetila (18) e 2,2-dimetoxi-1,3-dicloro-4-acetoxi- <i>cis</i> -1,3-ciclopentanodicarboxilato de dimetila (19).....	104
4.3.3 Síntese de 20	108
5. CONCLUSÃO.....	113
6. PERSPECTIVAS.....	114
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	115
8. ANEXOS.....	123

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela I	Reações de aldeídos com oxazolidinonas 30 e 31	13
Tabela II	Diastereosseleção de cicloadições de Diels-Alder, catalisada por ácido de Lewis, das oxazolidinonas 32 , 33 e 34 com ciclopentadieno.....	18
Tabela III	Adição enantiosseletiva de ZnEt ₂ ao benzaldeído catalisada pelos aminoálcoois 40 e 44	22
Tabela IV	Adição de ZnEt ₂ ao benzaldeído catalisada pelos aminoálcoois 45-50	23
Tabela V	Adição de ZnEt ₂ ao benzaldeído catalisada pelos aminoálcoois 52-55	23
Tabela VI	Adição enantiosseletiva de divinilzinco e dietilzinco a aldeídos catalisada por 52-57	29
Tabela VII	Adição de ZnEt ₂ ao benzaldeído catalisada pelos ligantes 60-66	30
Tabela VIII	Adição enantiosseletiva de ZnEt ₂ a diversos aldeídos catalisada por 67-69	31
Tabela IX	Desvios ópticos dos compostos clorados medidos em clorofórmio..	49
Tabela X	Desvios ópticos dos compostos clorados medidos em metanol.....	49
Tabela XI	Desvios ópticos dos álcoois (+)- 4 e (-)- 4 em acetato de etila.	51
Tabela XII	Desvios ópticos das cetonas (+)- 5 e (-)- 5 em acetato de etila.	52
Tabela XIII	Desvios ópticos dos álcoois (+)- 6 e (-)- 6 em acetato de etila.	52
Tabela XIV	Desvios ópticos dos cetoálcoois (+)- 7 e (-)- 7 em acetato de etila.	56
Tabela XV	Desvios ópticos das hidroxí oximas (+)- 8 e (-)- 8 em metanol.	61
Tabela XVI	Efeito da temperatura na distribuição dos produtos sob condições reductivas.	66
Tabela XVII	Desvios ópticos dos acetamido álcoois (+)- 10 e (-)- 10 em acetato de etila.	67
Tabela XVIII	Desvios ópticos dos 1,3-aminoálcoois (+)- 9 e (-)- 9 em acetato de etila..	68
Tabela XIX	Desvios ópticos dos aminoálcoois monoetilados (+)- 11 e (-)- 11 em acetato de etila.	77
Tabela XX	Desvios ópticos dos acetamido ésteres (+)- 12 e (-)- 12 em acetato de etila.	81
Tabela XXI	Desvios ópticos dos aminoálcoois dietilados (+)- 13 e (-)- 13 em acetato de etila.	84
Tabela XXII	Desvios ópticos dos aminoálcoois (+)- 14 e (-)- 14 em acetato de etila....	88

Tabela XXIII	Desvios ópticos dos aminoálcoois dimetilados (+)- 15 e (-)- 15 em acetato de etila.	92
Tabela XXII	Adição de ZnEt ₂ ao benzaldeído catalisada pelos ligantes (+)- 10 , (+)- 11 , (+)- 13 , (-)- 13 , (+)- 14 , (+)- 15 e (-)- 15	95
Tabela XXV	Desvios ópticos das α -dicetonas (+)- 16 e (-)- 16 em acetato de etila.....	99
Tabela XXV I	Varição na temperatura de análise de RMN de ¹ H da α -dicetona 16 ...	100
Tabela XXVI I	Desvios ópticos do álcool (+)- 18 e (-)- 18 e do acetato (+)- 19 e (-)- 19 em acetato de etila.	104
Tabela XXVIII	Desvios ópticos das lactonas (+)- 20 e (-)- 20 em acetato de etila.....	109

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1	Enântiômeros do aspartame e da talidomida	1
Figura 2	Tetrahalonorbornenos e dienos utilizados na reação de Diels-Alder	2
Figura 3	Hidroxi-amino ácidos.....	6
Figura 4	Lipídeos	6
Figura 5	Aminoálcoois cíclicos.....	7
Figura 6	Açúcares contendo aminoálcoois	7
Figura 7	Inibidores de HIV protease	8
Figura 8	Reação de alquilação com enolatos de lítio e titânio	9
Figura 9	Reação de acilação estereosseletiva.....	10
Figura 10	Reação diastereosseletiva com enolatos de titânio	10
Figura 11	Alquilação intramolecular	10
Figura 12	Alquilação diastereosseletiva com enolatos de lítio	11
Figura 13	Reação de um organolítio ou reagente de Grignard com cetooxazolininas.....	11
Figura 14	Alquilação de uma oxazolina derivada da cânfora	11
Figura 15	Alquilação diastereosseletiva de N-acil-2-feniliminoxazolidinas	12
Figura 16	Produtos de alquilação convertidos em diversos derivados	12
Figura 17	Reação aldólica de diversos aldeídos com as oxazolidinonas 30 e 31	13
Figura 18	Reação aldólica de enolatos de lítio e titânio a partir da mesma oxazolidinona	13
Figura 19	Reação aldólica de enolatos de lítio e boro a partir da mesma oxazolidinona	14
Figura 20	Reação aldólica de enolatos de lítio e titânio a partir de oxazolidinona derivada da cânfora	14
Figura 21	Reação <i>syn</i> -aldol a partir de uma oxazolidinona derivada do <i>cis</i> -1-amino-2-indanol.....	15
Figura 22	Reação <i>anti</i> -aldol derivada do <i>cis</i> -1-amino-2-indanol	15
Figura 23	Reação de Diels-Alder com oxazolininas α,β -insaturadas	16
Figura 24	Reação de Diels-Alder com oxazolidinonas α,β -insaturadas	16
Figura 25	Reação de Diels-Alder variando-se a oxazolidinona.....	17
Figura 26	Diastereosseleção de cicloadições de Diels-Alder, catalisada por ácidos de Lewis, das oxazolidinonas 32 , 33 e 34 com ciclopentadieno.....	17
Figura 27	Redução enantiosseletiva da acetofenona relatada por Itsuno.....	19

Figura 28	Redução da acetofenona com a oxazaborolidina 36	19
Figura 29	Redução assimétrica de cetonas com oxazaborolidinas derivadas dos aminoálcoois 37 e 38	19
Figura 30	Redução assimétrica de diversas cetonas com a oxazaborolidina 39	20
Figura 31	Adição de $ZnEt_2$ ao benzaldeído catalisada pelo (-)-DAIB.....	21
Figura 32	Adição enantiosseletiva de $ZnEt_2$ a aldeídos catalisada pelo (+)-MIB.....	21
Figura 33	β -Aminoálcoois derivados da fenchona.....	22
Figura 34	β -Aminoálcoois derivados da cânfora	22
Figura 35	Adição enantiosseletiva de $ZnEt_2$ a aldeídos catalisada por 51	23
Figura 36	Alguns exemplos de 1,3-aminoálcoois como produtos naturais	24
Figura 37	O antidepressivo venlafaxina e o analgésico tramadol.....	25
Figura 38	Inibidores da protease do HIV	25
Figura 39	Alquilação estereosseletiva de um enolato de lítio derivado da cânfora	26
Figura 40	Alquilação estereosseletiva de um enolato de lítio derivado da cânfora com diversos haletos de alquila.....	26
Figura 41	Reação <i>syn</i> -aldol com enolatos de titânio a partir de uma oxazolidinona derivada da cânfora	27
Figura 42	Reação aldólica de enolatos de boro e lítio a partir da mesma oxazolidinona	27
Figura 43	Adição enantiosseletiva de $ZnEt_2$ ao benzaldeído catalisada por 56	28
Figura 44	Adição enantiosseletiva de divinilzinco e dietilzinco a aldeídos catalisada por 57	28
Figura 45	Adição de $ZnEt_2$ ao benzaldeído catalisada por 58 e 59	29
Figura 46	Ligantes 60-66 utilizados na alquilação do benzaldeído com $ZnEt_2$	30
Figura 47	Adição enantiosseletiva de $ZnEt_2$ a diversos aldeídos catalisada por 67-69	30
Figura 48	Prostaglandinas e jasmonato.....	32
Figura 49	Alguns agentes antitumor da família da sarcomicina.....	32
Figura 50	Aminociclopentanóides inibidores da glicosidase.....	33
Figura 51	Nucleosídeos carbocíclicos.....	33
Figura 52	Ciclopentenonas halogenadas.....	34
Figura 53	Metodologia para obtenção dos precursores quirais.....	46
Figura 54	Obtenção do acetato racêmico 2	47
Figura 55	Obtenção do álcool racêmico 3	47

Figura 56	Obtenção do álcool (-)- 3 e do acetato (-)- 2	48
Figura 57	Obtenção do álcool (+)- 3	49
Figura 58	Metodologia para obtenção do cetoálcool 7	50
Figura 59	Obtenção do álcool (-)- 4	51
Figura 60	Obtenção da cetona (+)- 5	51
Figura 61	Obtenção do álcool <i>exo</i> (-)- 6	52
Figura 62	Espectro de RMN de ^1H do álcool <i>exo</i> 6 , (CDCl_3 , 300 MHz).....	53
Figura 63	Espectro de RMN de ^{13}C (APT) do álcool <i>exo</i> 6 , (CDCl_3 , 75 MHz).....	54
Figura 64	Espectro de HMQC do álcool <i>exo</i> 6 , (CDCl_3 , 300 MHz).....	55
Figura 65	Obtenção do cetoálcool (+)- 7	56
Figura 66	Espectro de RMN de ^1H do cetoálcool 7 , (CDCl_3 , 300 MHz).....	57
Figura 67	Espectro de RMN de ^{13}C (APT) do cetoálcool 7 , (CDCl_3 , 75 MHz).....	57
Figura 68	Espectro de HMQC do cetoálcool 7 , (CDCl_3 , 300 MHz).....	58
Figura 69	Espectro de HMQC do cetoálcool 7 , ampliação da região entre 34-50 ppm	58
Figura 70	Espectro de COSY ^1H - ^1H do cetoálcool 7 , (CDCl_3 , 300 MHz).....	59
Figura 71	Metodologia para obtenção do 1,3-aminoálcool 9 e do acetamido álcool 10	60
Figura 72	Obtenção da hidroxí oxíma (+)- 8	61
Figura 73	Espectro de RMN de ^1H da mistura <i>syn</i> e <i>anti</i> da hidroxí oxíma 8 , (CD_3OD , 300 MHz).....	61
Figura 74	Espectro de RMN de ^{13}C (APT) da mistura <i>syn</i> e <i>anti</i> da hidroxí oxíma 8 , (CD_3OD , 75 MHz).....	62
Figura 75	Espectro HMQC da mistura <i>syn</i> e <i>anti</i> da hidroxí oxíma 8 , (CD_3OD , 300 MHz).....	63
Figura 76	Espectro COSY ^1H - ^1H da mistura <i>syn</i> e <i>anti</i> da hidroxí oxíma 8 , (CD_3OD , 300 MHz).....	64
Figura 77	Obtenção do <i>syn</i> e <i>anti</i> acetamido álcool (+)- 10 a temperatura ambiente	66
Figura 78	Obtenção do acetamido álcool <i>syn</i> a $-78\text{ }^\circ\text{C}$	66
Figura 79	Síntese <i>in situ</i> do 1,3-aminoálcool (+)- 9	68
Figura 80	Síntese <i>in situ</i> do acetamido álcool (+)- 10	68
Figura 81	Espectro de RMN de ^1H do acetamido álcool 10 , (CDCl_3 , 300 MHz).....	69

Figura 82	Espectro de RMN de ^{13}C (APT) do acetamido álcool 10 , (CDCl_3 , 75 MHz)	70
Figura 83	Espectro de HMQC do acetamido álcool 10 , (CDCl_3 , 300 MHz).....	71
Figura 84	Espectro de COSY ^1H - ^1H do acetamido álcool 10 , (CDCl_3 , 300 MHz)	72
Figura 85	Espectro de COSY ^1H - ^1H do acetamido álcool 10 , ampliação da região entre 1,40-2,50 ppm.....	72
Figura 86	Espectro de RMN de ^1H do 1,3-aminoálcool 9 , (CDCl_3 , 300 MHz).....	73
Figura 87	Espectro de RMN de ^{13}C (APT) do 1,3-aminoálcool 9 , (CDCl_3 , 75 MHz)	74
Figura 88	Espectro de HMQC do 1,3-aminoálcool 9 , (CDCl_3 , 300 MHz).....	75
Figura 89	Espectro de HMQC do 1,3-aminoálcool 9 , ampliação da região entre 23-50 ppm (CDCl_3 , 300 MHz).....	75
Figura 90	Síntese dos ligantes (+)- 11 , (-)- 12 , (+)- 13 e (+)- 14	76
Figura 91	Síntese do ligante (+)- 15	76
Figura 92	Síntese do aminoálcool monoetilado (+)- 11	77
Figura 93	Espectro de RMN de ^1H do aminoálcool monoetilado 11 , (CDCl_3 , 300 MHz)	78
Figura 94	Espectro de RMN de ^{13}C (APT) do aminoálcool monoetilado 11 , (CDCl_3 , 75 MHz)	78
Figura 95	Espectro de HMQC do aminoálcool monoetilado 11 , (CDCl_3 , 300 MHz)	79
Figura 96	Espectro de COSY ^1H - ^1H do aminoálcool monoetilado 11 , (CDCl_3 , 300 MHz)	80
Figura 97	Obtenção do acetamido éster (-)- 12	81
Figura 98	Espectro de RMN de ^1H do acetamido éster 12 , (CDCl_3 , 300 MHz).....	82
Figura 99	Espectro de RMN de ^{13}C (APT) do acetamido éster 12 , (CDCl_3 , 75 MHz)	83
Figura 100	Obtenção do aminoálcool dietilado (+)- 13	84
Figura 101	Espectro de RMN de ^1H do aminoálcool dietilado 13 , (CDCl_3 , 300 MHz)	85
Figura 102	Espectro de RMN de ^{13}C (APT) do aminoálcool dietilado 13 , (CDCl_3 , 75 MHz)	85
Figura 103	Espectro de HMQC do aminoálcool dietilado 13 , (CDCl_3 , 300 MHz)	87

Figura 104	Obtenção do aminoálcool (+)- 14	88
Figura 105	Espectro de RMN de ^1H do aminoálcool 14 , (CDCl_3 , 300 MHz).....	89
Figura 106	Espectro de RMN de ^{13}C do aminoálcool 14 , (CDCl_3 , 75 MHz).....	89
Figura 107	Espectro de HMQC do aminoálcool 14 , (CDCl_3 , 300 MHz).....	90
Figura 108	Espectro de COSY ^1H - ^1H do aminoálcool 14 , (CDCl_3 , 300 MHz).....	91
Figura 109	Obtenção do aminoálcool dimetilado (+)- 15	92
Figura 110	Espectro de RMN de ^1H do aminoálcool dimetilado 15 , (CDCl_3 , 300 MHz).....	93
Figura 111	Espectro de RMN de ^{13}C (APT) do aminoálcool dimetilado 15 , (CDCl_3 , 75 MHz).....	93
Figura 112	Espectro de HMQC do aminoálcool dimetilado 15 , (CDCl_3 , 300 MHz).....	94
Figura 113	Adição de ZnEt_2 ao benzaldeído.....	95
Figura 114	Mecanismo proposto por Noyori para a adição enantiosseletiva de ZnEt_2 ao benzaldeído catalisada pelo (-)-DAIB.....	97
Figura 115	Coordenação do benzaldeído ao complexo Zn-aminoálcool.....	98
Figura 116	Seletividade facial da adição de ZnEt_2 com (-) e (+)-1,3-aminoálcoois.....	98
Figura 117	Obtenção da α -dicetona (+)- 16	99
Figura 118	Espectro de RMN de ^1H da α -dicetona 16 , a 22 °C (CDCl_3 , 300 MHz).....	101
Figura 119	Espectro de RMN de ^1H da α -dicetona 16 , a 35 °C (CDCl_3 , 300 MHz).....	101
Figura 120	Espectro de RMN de ^1H da α -dicetona 16 , a 54 °C (CDCl_3 , 300 MHz).....	102
Figura 121	Espectro de RMN de ^1H da α -dicetona 16 , a 22 °C (CD_3CN , 300 MHz).....	102
Figura 122	Espectro de RMN de ^{13}C (APT) da α -dicetona 16 , a 22 °C (CDCl_3 , 300 MHz).....	103
Figura 123	Obtenção do álcool (-)- 18 e do acetato (-)- 19	104
Figura 124	Espectro de RMN de ^1H do álcool 18 , (CDCl_3 , 300 MHz).....	105
Figura 125	Espectro de RMN de ^{13}C (APT) do álcool 18 , (CDCl_3 , 75 MHz).....	106
Figura 126	Espectro de RMN de ^1H do acetato 19 , (CDCl_3 , 300 MHz).....	107
Figura 127	Espectro de RMN de ^{13}C (APT) do acetato 19 , (CDCl_3 , 75 MHz).....	108
Figura 128	Obtenção da lactona (-)- 20	109
Figura 129	Espectro de RMN de ^1H da lactona 20 , (CDCl_3 , 300 MHz).....	110
Figura 130	Espectro de RMN de ^{13}C (APT) da lactona 20 , (CDCl_3 , 75 MHz).....	111
Figura 131	Espectro HMQC da lactona 20 , (CDCl_3 , 300 MHz).....	111
Figura 132	Espectro COSY ^1H - ^1H da lactona 20 , (CDCl_3 , 300 MHz).....	112

ABREVIATURAS

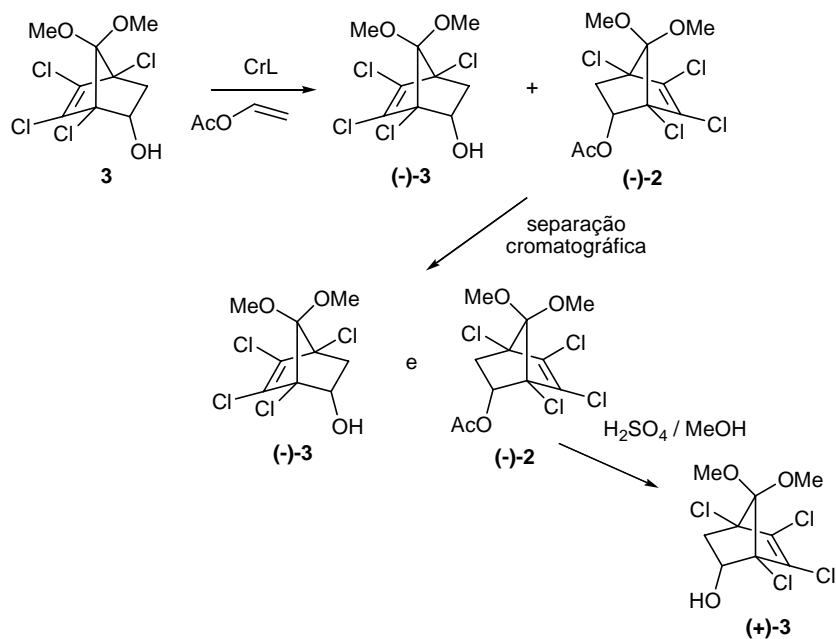
- RMN de ^1H - Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
RMN de ^{13}C - Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13
APT – Attached Proton Test
COSY – Correlation Spectroscopy
NOE – Nuclear Overhauser Effect (Efeito Overhauser Nuclear)
HMQC – Heteronuclear Multiple Quantum Coherence
IV – Infravermelho
 δ – Deslocamento Químico
J – Constante de Acoplamento
TMS – Tetrametilsilano
 CDCl_3 – Clorofórmio Deuterado
 CD_3OD – Metanol Deuterado
HIV – Human Immunodeficiency Virus (Vírus da Imunodeficiência Humana)
ee – Excesso Enantiomérico
THF – Tetraidrofurano
 $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ – Desvio Óptico a 20 °C
PCC – Clorocromato de piridínio
m/e – Razão massa carga
CG – Cromatografia à Gás
d – dubleto
dd – duplo dubleto
t – tripleto
m – múltiplo
PF – Ponto de Fusão
t.a. – Temperatura Ambiente
TsOH – Ácido *p*-toluenossulfônico
CRL – Lípase da *Candida rugosa*
LDA – Diisopropilamido de Lítio
FDA – Food and Drug Administration
AIDS – Acquired Immuno Deficiency Syndrome (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida)
THP – Tetraidropirano
CCD – Cromatografia em Camada Delgada

RESUMO

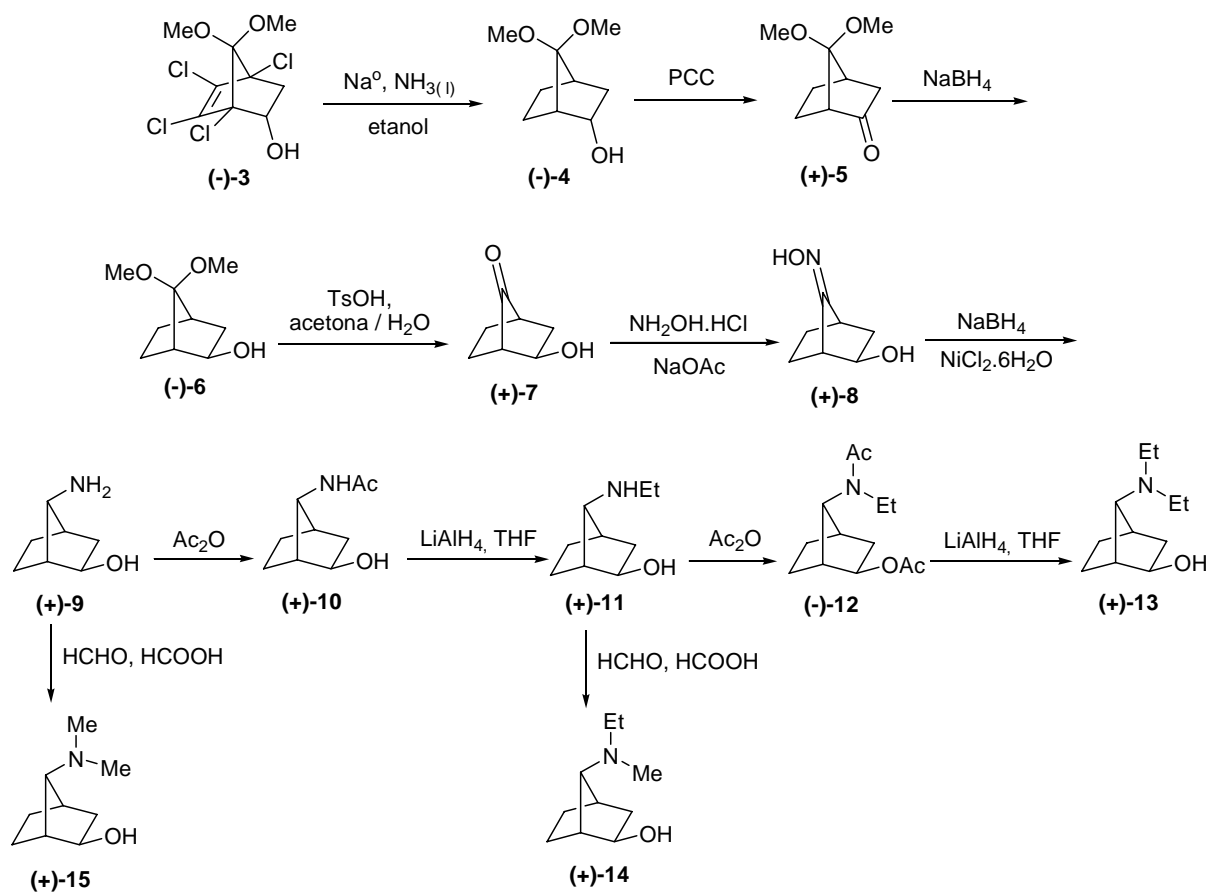
Este trabalho relata a síntese de uma série de novos ligantes quirais (+) e (-)-*syn*-1,3-aminoálcoois derivados do norbornano. Através da reação de transesterificação enzimática com a lipase da *Candida rugosa* em acetato de vinila do álcool racêmico 7,7-dimetoxi-1,4,5,6-tetraclorobiciclo[2.2.1]heptan-5-en-2-ol, (\pm)-**3**, foram obtidos os álcoois quirais (+)-**3** e (-)-**3** (Esquema 1). Através da reação de redução e descloração destes álcoois com Na⁰/NH₃/etanol foram obtidos os respectivos álcoois (+)-**4** e (-)-**4** (Esquema 2). Os álcoois quirais (+)-**4** e (-)-**4** foram utilizados como produtos de partida para a síntese dos 1,3-aminoálcoois quirais (+)-**9** e (-)-**9** em 5 etapas. Deste modo, a partir destes aminoálcoois (**9**), foi possível sintetizar 12 novos compostos (Esquema 2), todos inéditos na literatura.

Os 1,3-aminoálcoois **10**, **11**, **13**, **14** e **15** foram empregados como catalisadores quirais na adição enantiosseletiva de ZnEt₂ ao benzaldeído. Excelentes rendimentos e excessos enantioméricos (até 91%) foram obtidos. A relação entre a configuração absoluta do 1-fenilpropanol com a configuração do carbono ligado ao grupo hidroxila dos ligantes foi estudada e, de acordo, com a enantiosseletividade observada foi sugerido um mecanismo para a reação.

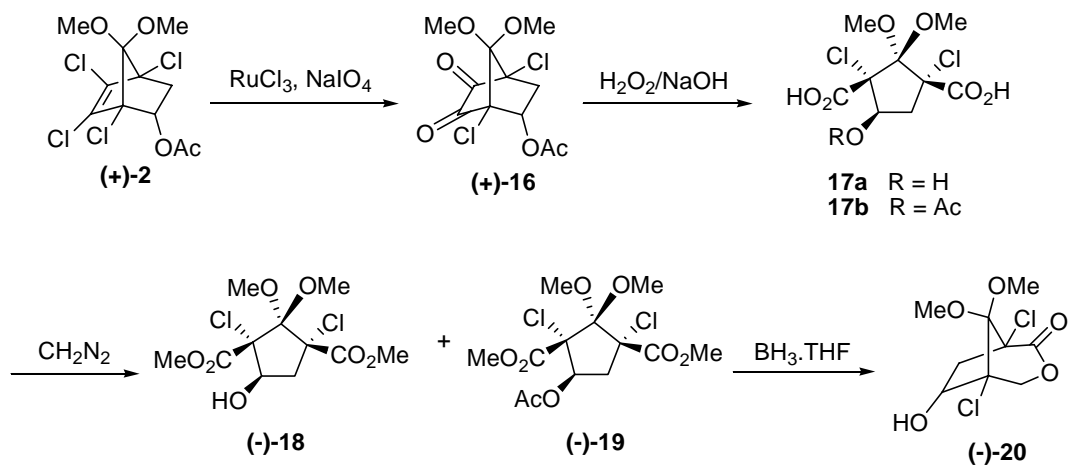
Os produtos com esqueleto ciclopentila são importantes compostos com potencial atividade biológica, fazendo parte da estrutura de prostaglandinas, agentes antitumorais e inibidores da glicosidase. Portanto, nós decidimos usar o acetato clorado quiral **2** para preparar ciclopentanóides quirais altamente funcionalizados. Para isso, o acetato clorado quiral **2** foi submetido à oxidação usando uma quantidade catalítica de RuCl₃ anidro na presença de NaIO₄ obtendo-se a dicetona **16** (Esquema 3). A dicetona **16** foi clivada com H₂O₂ em meio alcalino fornecendo os diácidos **17a** e **17b**, que foram esterificados *in situ* com excesso de CH₂N₂ para fornecer uma mistura do hidroxí e acetoxi diéster **18** e **19**, respectivamente. A redução da mistura **18** e **19** ou da mistura **17a** e **17b** com BH₃.THF fornece a lactona **20** com excelentes rendimentos.



Esquema 1



Esquema 2



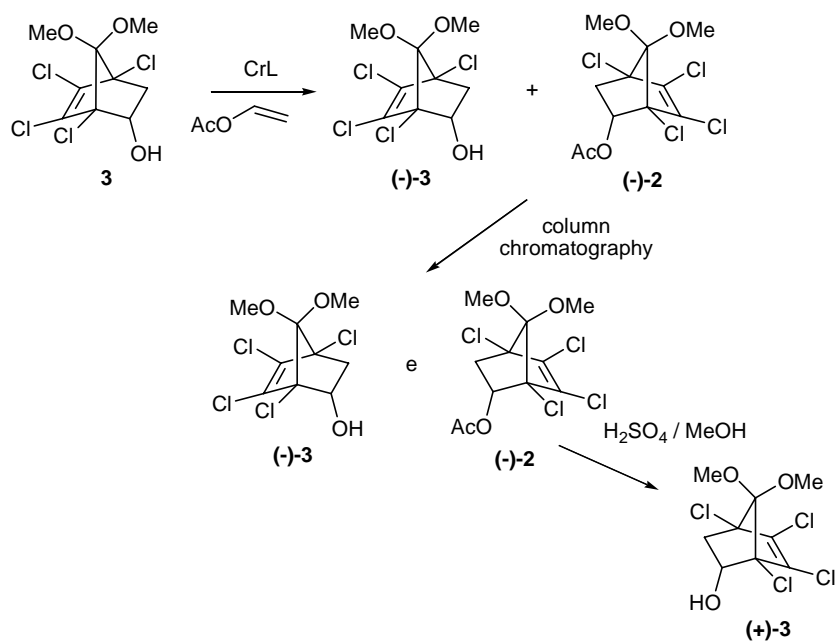
Esquema 3

ABSTRACT

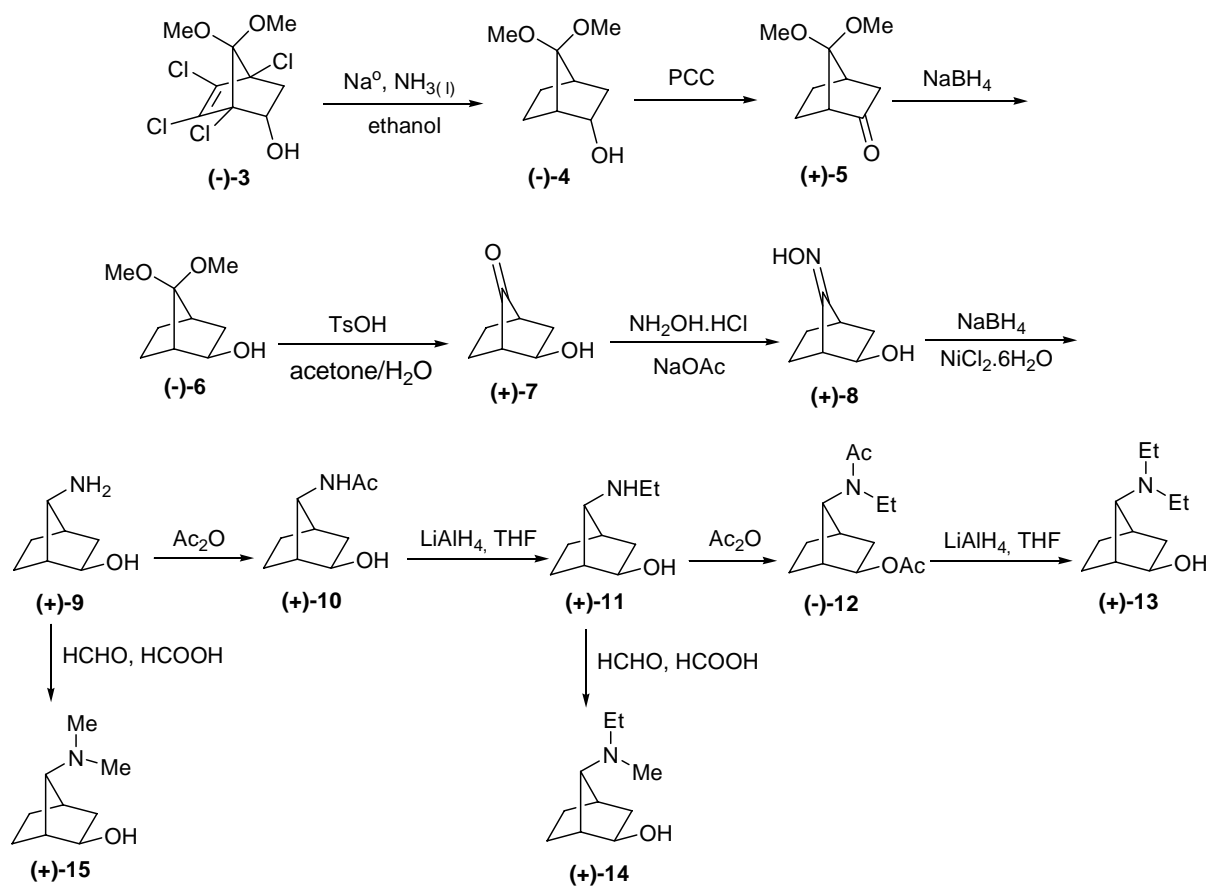
This work reports the synthesis of a serie of new chiral ligands (+) and (-)-*syn*-1,3-amino alcohols in norbornane framework. The chiral alcohols (+)-**3** and (-)-**3** were obtained through enzymatic transesterification reaction with lipase from *Candida rugosa* in vinyl acetate of racemic alcohol 7,7-dimethoxy-1,4,5,6-tetrachlorobicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-ol, (\pm)-**3**, (Scheme 1). By reduction and dechlorination reaction of these alcohols with Na⁰/NH₃/ethanol were obtained the respective alcohols (+)-**4** and (-)-**4** (Scheme 2). From these starting products, chiral 1,3-amino alcohols (+)-**9** and (-)-**9** were prepared in 5 steps. From these aminoalcohols, was possible to synthesise 12 news compounds all unpublished in the literature (Scheme 2).

The 1,3-amino alcohols derivatives **10**, **11**, **13**, **14** and **15** were evaluated as chiral auxiliary in the enantioselective additions of ZnEt₂ to benzaldehyde. High yields and enantiomeric excesses (up to 91%) were gotten. The influence of the configuration of the carbon bearing the hydroxyl group of the ligands has been studied. A plausible mechanism is also suggested for the observed enantioselectivity.

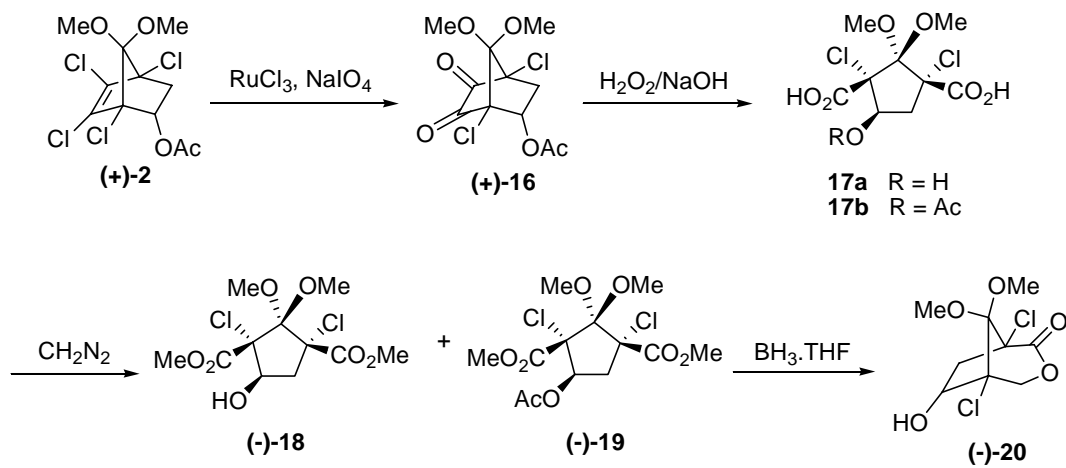
Products with cyclopentyl skeleton are biologically important class of compounds, making structural part of prostaglandins, antitumor agents and potent glycosidase inhibitors. Therefore, we decided to use the chiral acetate **2** to prepare chiral cyclopentanoid products highly funcionalized. By the oxidation reaction of **2**, with catalytic amount of NaIO₄/RuCl₃, the α -diketone **16** was obtained (Scheme 3). The treatment of this α -diketone with H₂O₂/NaOH has produced the cyclopentanoid dicarboxylic derivative **17**, which was treated *in situ* with excess of CH₂N₂ producing a mixture of hidroxi and acetoxi diester compounds **18** and **19**. The reduction of this mixture of **18** and **19** or the mixture the respective dicarboxylic compounds **17a** and **17b** with BH₃.THF has furnished always the chiral lactone **20** with excellent yield.



Scheme 1



Scheme 2



Scheme 3

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

A quiralidade é um fenômeno da natureza e é essencial para o reconhecimento molecular nos sistemas vivos. A importância da quiralidade é enfatizada pelo fato de que quase todos os produtos naturais, contendo centros quirais, são enantiomericamente puros e que suas propriedades farmacológicas ou fisiológicas dependem do seu reconhecimento pelos receptores quirais. Estes receptores quirais interagem com moléculas de configuração absoluta adequada. Muitos estudos têm mostrado que dois enantiômeros de um fármaco quiral exibem diferente atividade biológica e, às vezes, um dos enantiômeros é prejudicial.¹ A modificação da orientação espacial dos substituintes ao redor de um centro assimétrico pode mudar completamente o efeito biológico no organismo.

Por exemplo, o aspartame é um poderoso adoçante sintético amplamente comercializado no Brasil e no mundo. Entretanto, o estereoisômero *S, S* é doce e o *S, R* é amargo (Figura 1).

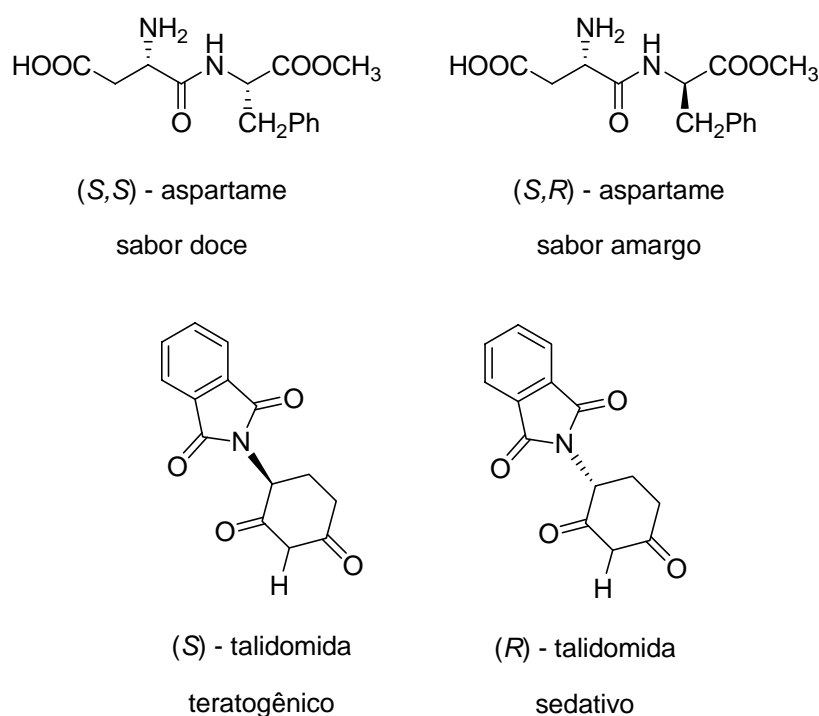


Figura 1: Enantiômeros do aspartame e da talidomida.

Um outro exemplo muito importante é a talidomida, um sedativo leve que pode ser utilizado no tratamento de náuseas, muito comum no período inicial da gravidez. Quando foi lançado, era considerado seguro para o uso de gestantes e foi administrado como uma mistura

racêmica. Entretanto, o enantiômero *S* apresenta atividade teratogênica, ou seja, leva à má formação congênita, afetando principalmente o desenvolvimento normal dos braços e pernas do bebê. O uso indiscriminado desse fármaco levou ao nascimento de milhares de pessoas com gravíssimos defeitos físicos. Esse é um exemplo clássico de um efeito nocivo grave causado pelo enantiômero de um fármaco comercial (Figura 1).

Essa tragédia, ocorrida na década de 1960, despertou a atenção da comunidade científica sobre a importância da quiralidade na atividade farmacológica e diversos grupos de pesquisa passaram a dedicar-se ao desenvolvimento de novos métodos de síntese assimétrica. Portanto, o desenvolvimento de novos reagentes para a síntese assimétrica é um grande desafio. Em muitos casos, tem-se reconhecido que aminoálcoois quirais são versáteis reagentes para produzir materiais enantiomericamente puros.² 1,2 e 1,3-aminoálcoois enantiomericamente puros são compostos muito importantes na pesquisa farmacológica devido a sua atividade biológica.³ Estes compostos estão presentes em muitos produtos naturais e fármacos⁴ e são muito importantes no desenvolvimento de novos inibidores enzimáticos.⁵ Além disso, estas substâncias tem sido amplamente usadas em síntese assimétrica.

Alguns dos principais ligantes quirais para síntese assimétrica são compostos derivados do norbornano.⁶⁻⁹ Tetra-halonorbornenos **21** são importantes precursores para uma variedade de aplicações e são facilmente acessíveis via reação de Diels-Alder (Figura 2).¹⁰ A versatilidade destes sistemas tem sido adequadamente demonstrado por seu extenso uso como intermediários na síntese de produtos naturais¹¹ e sintéticos.¹²

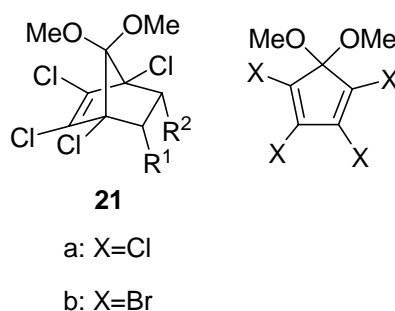
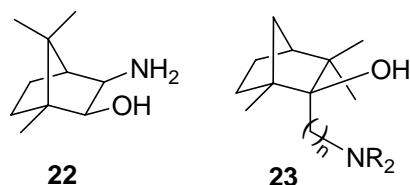
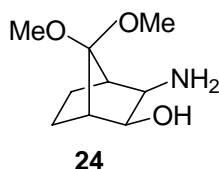


Figura 2: Tetra-halonorbornenos e dienofos utilizados na reação de Diels-Alder.

Contudo, derivados deste bicyclo do tipo 1,2 e 1,3-aminoálcoois enantiomericamente puros, que são compostos conhecidos por apresentarem interessante atividade biológica e muito utilizados como auxiliares quirais em síntese assimétrica, resume-se quase que exclusivamente ao 1,2 e 1,3-aminoálcoois derivados da cânfora (**22**) e da fenchona (**23**).

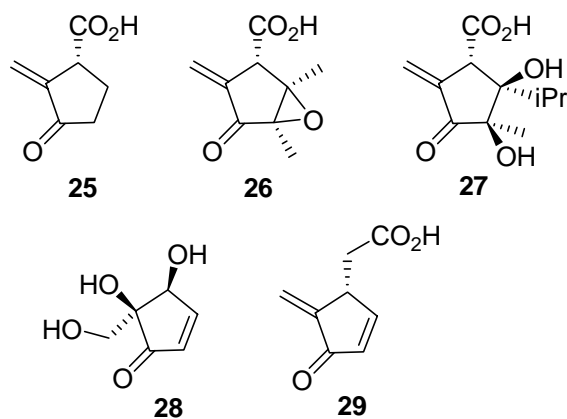


Recentemente, nosso grupo de pesquisa passou a estudar compostos derivados do norbornano enantiomericamente puros, sintetizando o 1,2-aminoálcool **24**.¹³



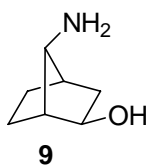
Dando continuação a este estudo, este trabalho visa desenvolver métodos sintéticos que possibilitem a obtenção de uma série de 1,3-aminoálcoois enantiomericamente puros derivados do norbornano e, posteriormente, testá-los como ligantes/catalisadores quirais na adição enantiosseletiva de dietilzinco ao benzaldeído.

E, valendo-se da versatilidade dos compostos tetracloronorbornenos, planejamos utilizar o acetato clorado **2** para sintetizar produtos ciclopentanóides. Os compostos ciclopentanóides constituem uma importante classe de produtos biologicamente ativos, fazendo parte da estrutura de prostaglandinas¹⁴ e de diversos compostos que atuam como agentes antitumor.¹⁵ Devido ao fato de que muitos produtos naturais e materiais sintéticos com importância biológica possuem o esqueleto ciclopentano, nos últimos anos, tem ocorrido um intenso desenvolvimento de métodos sintéticos para construir esta parte da molécula.¹⁶ Aminociclopentanóides têm sido relatados como potentes inibidores da glicosidase.¹⁷ Alguns exemplos de agentes antitumores¹⁵ são a sarcomicina **25**, a metilenomicina **26**, a xantocidina **27**, a pentenomicina **28** e a homosarcomicina **29**.



Portanto, este trabalho tem por objetivo:

- a) Obtenção do 1,3-aminoálcool quiral **9** via catálise enzimática.



- b) Sintetizar os ligantes quirais **10**, **11**, **13**, **14** e **15** derivados do 1,3-aminoálcool **9**.
- c) Estudar a aplicação dos ligantes **10**, **11**, **13**, **14** e **15** como catalisadores quirais na adição enantiosseletiva de ZnEt₂ ao benzaldeído.
- d) Estudar a relação entre a configuração absoluta do 1-fenilpropanol com a configuração do carbono ligado à hidroxila do ligante.
- e) Averiguar se o mecanismo desenvolvido por Noyori¹⁸ pode explicar a seletividade facial observada em nosso sistema.
- f) Sintetizar compostos ciclopentanóides quirais altamente funcionalizados a partir do acetato clorado **2**.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

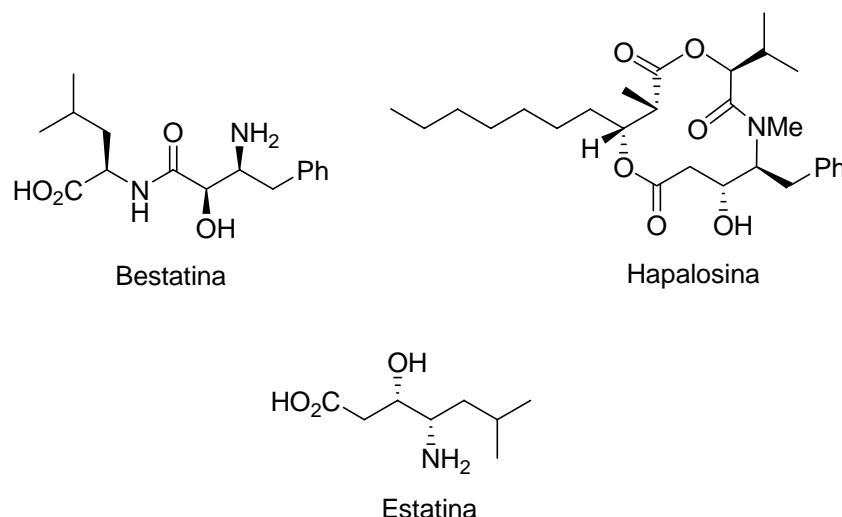
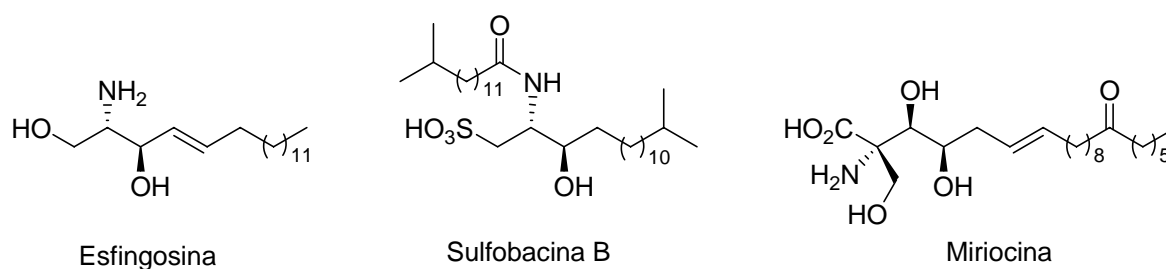
Aminoálcoois fazem parte de um vasto grupo de produtos naturais e sintéticos.¹⁹ Em geral o grupo amino ou hidroxil são acilados, alquilados ou presentes em anéis. A estereoquímica relativa e a absoluta são muito importantes para a atividade biológica destas moléculas. Os 1,2 e 1,3-aminoálcoois tornaram-se moléculas alvos para os químicos orgânicos sintéticos. Conseqüentemente, existe uma literatura extremamente ampla sobre aminoálcoois, por isso, será feita uma revisão, não exaustiva, sobre 1,2 e 1,3-aminoálcoois como produtos naturais, produtos sintéticos com atividade biológica, auxiliares quirais, ligantes e catalisadores quirais.

2.1 1,2-Aminoálcoois

2.1.1 Como produtos naturais

Alguns exemplos de hidroxiamino ácidos, que contêm em sua molécula aminoálcoois, são mostrados na figura 3. A bestatina é um inibidor da aminopeptidase que exibe atividade imunomodulatória e é usada clinicamente^{20,21} em quimioterapia contra o câncer. A hapalosina é um depsipeptídeo cíclico de 12 membros com atividade anti-MDR (do inglês “multidrug resistance”), um fenômeno em que as células tumorais desenvolvem resistência aos fármacos, sendo uma das causas de fracasso no tratamento de quimioterapia em doentes de câncer. Diversas sínteses da hapalosina tem sido relatadas e estudos estão sendo desenvolvidos para entender seu mecanismo de ação.²²⁻²⁴ A estatina²⁵⁻²⁷ é um forte inibidor de proteases como a renina, pepsina e catepsina D, sendo muito utilizada para reduzir os níveis de colesterol e o risco de doenças cardíacas.

Lipídios também são uma ampla classe de produtos naturais que possuem aminoálcoois em sua cadeia (Figura 4). A esfingosina é um lipídio muito importante encontrado nos mamíferos. Ela desempenha um papel essencial no sinal da transdução e na regulação celular.^{28,29} Um grande número de derivados da esfingosina são conhecidos. A sulfobacina B é um interessante análogo da esfingosina e atua como agente antitrombótico.³⁰ A miriocina é extremamente funcionalizada, contendo grupos hidroxilas e carboxílicos adicionais. Este composto é um potente agente imunossupressor.³¹

**Figura 3:** Hidroxiamino ácidos**Figura 4:** Lipídios

Um terceiro grupo de aminoálcoois, bastante extenso, são os aminoálcoois cíclicos em que o grupo amino está contido em um anel (Figura 5). O aminoálcool pirrolidíneo anisomicina é um antibiótico e foi isolado por meio da cultura do *Streptomyces griseolus* e *Streptomyces roseochromogenes*. É um potente inibidor de síntese protéica, possui grande atividade contra certos fungos e protozoários patogênicos e pode ser muito útil como um agente contra câncer. O uso da anisomicina é comum na erradicação de mofo do feijão e na inibição de outros fungos patogênicos de plantas.³²⁻³⁵ A febrifugina é o único aminoálcool em que o grupo amino está contido em um anel piperidíneo.³⁶ Este composto é um potente agente antimalárico. A estereoquímica absoluta deste composto foi recentemente revisada.³⁷ Outro exemplo bem conhecido desta classe de compostos é a swainsonina. Isolada a partir de diversas origens, este composto é um potente inibidor de glicoproteína.^{38,39}

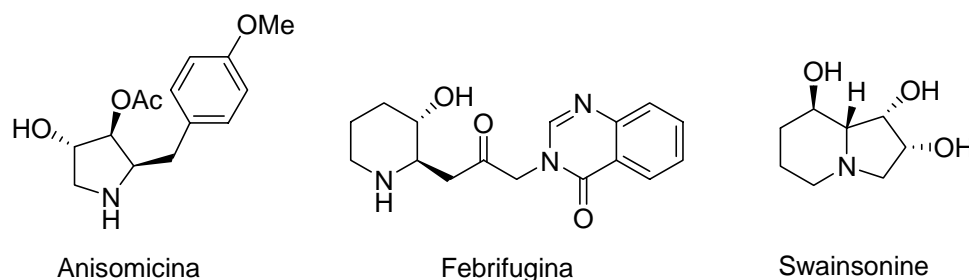


Figura 5: Aminoálcoois cíclicos

Uma quarta classe de moléculas contendo aminoálcoois são os carboidratos (Figura 6). A neomicina B é um membro de uma grande família de antibióticos aminoglicosídicos. Estes compostos são usados para o tratamento de infecções causadas por bactérias Gram-positivas e Gram-negativas.^{40,41} A daunomicina, um metabólito do *Streptomyces peucetius*, é um antibiótico que exibe forte inibição ao desenvolvimento de uma variedade de tumores.⁴²

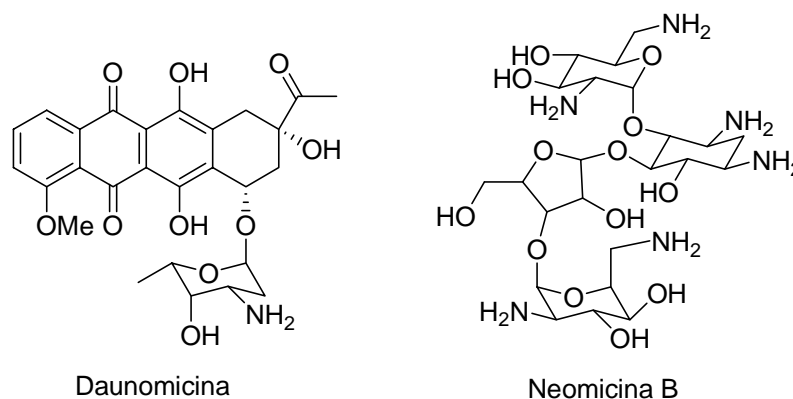


Figura 6: Açúcares contendo aminoálcoois

Uma variedade de compostos contendo aminoálcoois tem sido isolada a partir de fontes naturais. Estes compostos têm uma ampla atividade biológica. A atividade biológica e a complexidade estrutural destas moléculas têm atraído o interesse de químicos sintéticos para o desenvolvimento de metodologias para a síntese de aminoálcoois.

2.1.2 Como produtos sintéticos com atividade biológica

Muitas moléculas sintéticas usadas como fármacos ou agentes farmacológicos também contém uma parte aminoálcool. Frequentemente, estes compostos são análogos de

produtos naturais que também contém um aminoálcool. Entre os mais conhecidos estão os peptídicos miméticos.⁴³ Este grupo de análogos peptídicos é representado por diversos inibidores da protease do vírus HIV. Entre os diversos inibidores de HIV protease desenvolvidos, os compostos saquinavir (Fortovase[®], Invirase[®]),⁴⁴ indinavir (Crixivan[®]),^{1,45} nelfinavir (Viracept[®]),⁴⁶ o primeiro inibidor de HIV protease aprovado para uso pediátrico em 1997, amprenavir (Agenerase[®], Prozei[®])⁴⁷ e atazanavir (Reyataz[®]),⁴⁸ que apresenta favorável atividade anti-HIV a vírus resistentes a drogas do tipo inibidores de protease, foram aprovados em diversos países para comercialização como medicamentos para o tratamento da AIDS (Figura 7).⁴⁹ Esses inibidores são atraídos às proteases e ligam-se a elas bloqueando o local onde ocorre a replicação da proteína. A partir do momento em que se fixam nessa posição, os inibidores não abandonam o sítio ativo e tornam a protease inativa. Para o vírus se tornar infeccioso é essencial que as novas proteínas virais sejam divididas e estruturadas corretamente. Os inibidores da protease bloqueiam o local onde a cisão deve ocorrer, impedindo os novos vírus de amadurecer e de infectar outras células.

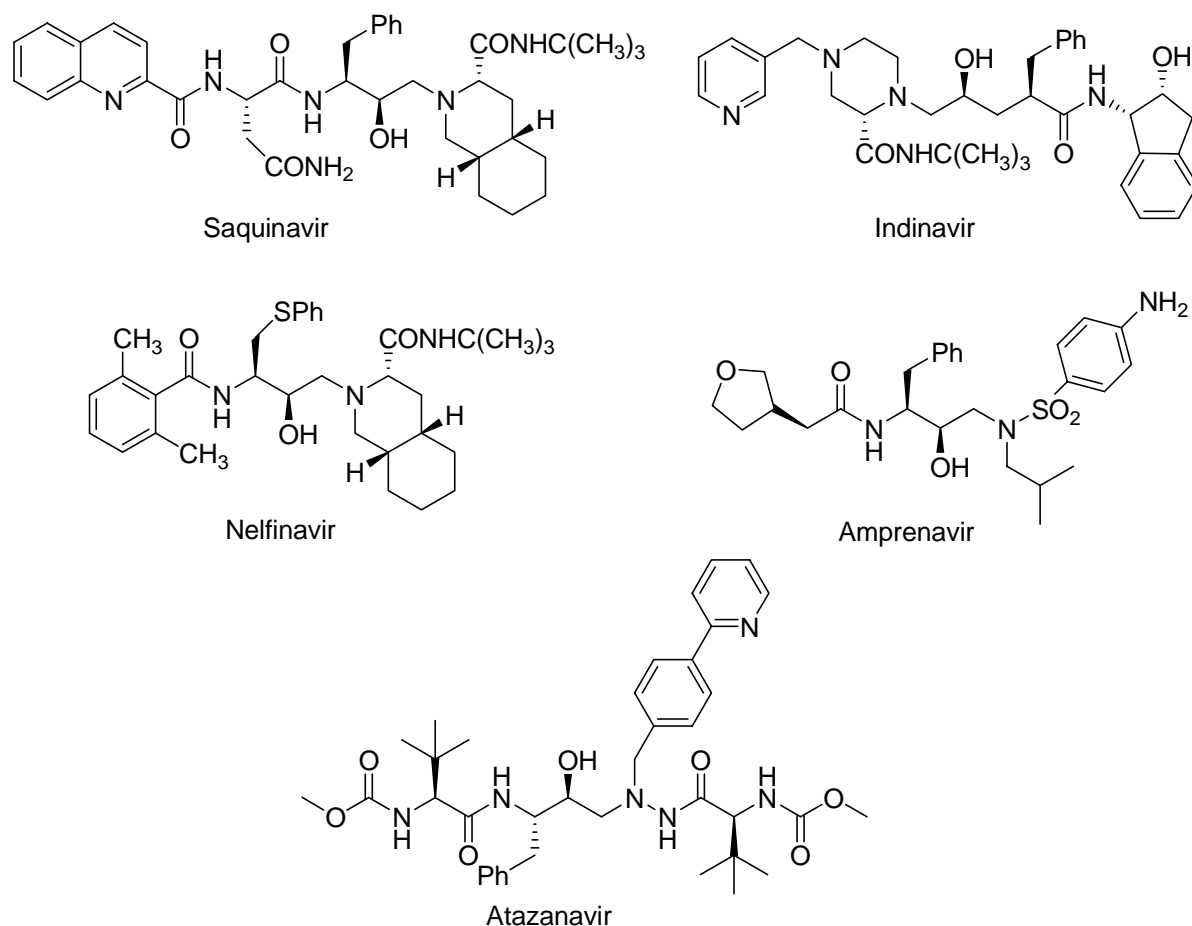


Figura 7: Inibidores de HIV protease

2.1.3 Como auxiliares quirais

A maior aplicação dos aminoálcoois tem sido como auxiliares quirais na formação de um novo centro estereogênico.^{2, 50, 51}

A. Alquilação

A alquilação assimétrica utilizando auxiliares quirais tem sido muito estudada e é um dos métodos mais importantes para a formação de ligações carbono-carbono assimétricas.⁵² Com o desenvolvimento de sistemas de enolatos quirais tem-se observado que enolatos de amidas exibem excelente nível de indução assimétrica para reações de alquilação (Figura 8).⁵³

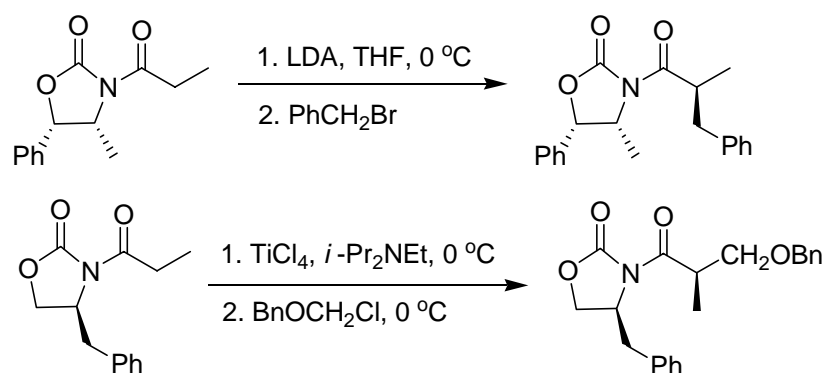


Figura 8: Reação de alquilação com enolatos de lítio e titânio.

Parte da alta seletividade observada para reações de alquilação de N-aciloxazolidinonas pode ser atribuída ao alto grau de estereosseletividade observada durante a formação do enolato. Enolatos *Z* são obtidos com alta diastereosseletividade (> 100:1) pela reação de N-aciloxazolidinonas com LDA⁵³ ou TiCl₄.^{54, 55}

Enolatos quirais também sofrem reações de acilação altamente estereosseletivas fornecendo compostos β-dicarbonílicos quirais (Figura 9).^{54, 56}

As reações de alquilação com titânio apresentam os melhores resultados. A imida pode ser seletivamente enolizada na presença de outro grupo carbonílico (Figura 10).⁵⁴

Ciclopropanos podem ser formados por uma reação intramolecular (Figura 11), dupla diastereosseletividade pode ser observada.⁵⁷

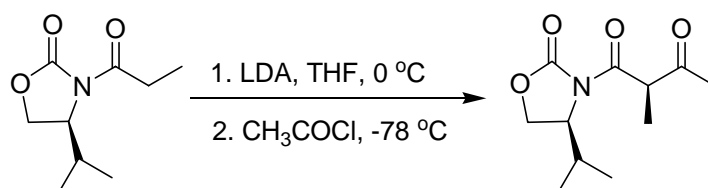


Figura 9: Reação de acilação estereosseletiva.

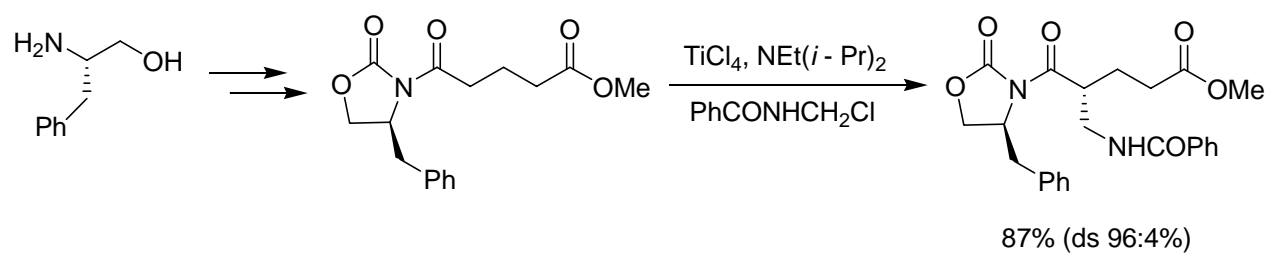


Figura 10: Reação de alquilação diastereosseletiva com enolatos de titânio.

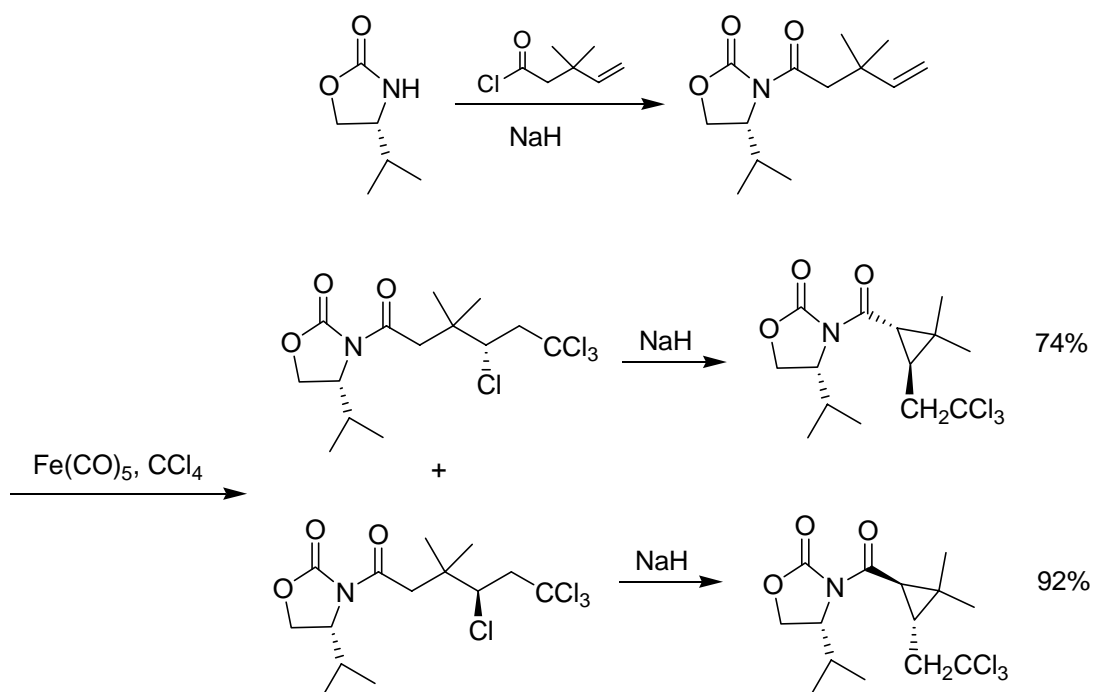


Figura 11: Alquilação intramolecular.

Auxiliares quirais podem apresentar na posição α grupos nucleofílicos, em vez de carbonílicos, apresentando um rendimento de 76% e excesso diastereomérico de 99:1 (Figura 12).⁵⁸

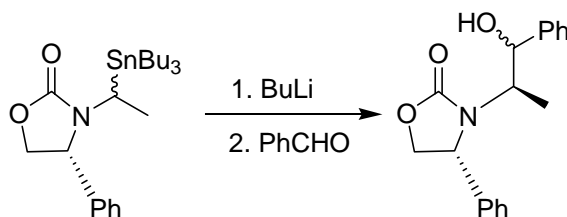


Figura 12: Alquilação diastereosseletiva com enolatos de lítio.

Uma interessante estratégia que permite a indução assimétrica é a reação de um organolítio ou reagente de Grignard com cetooxazolininas (Figura 13).⁵⁹

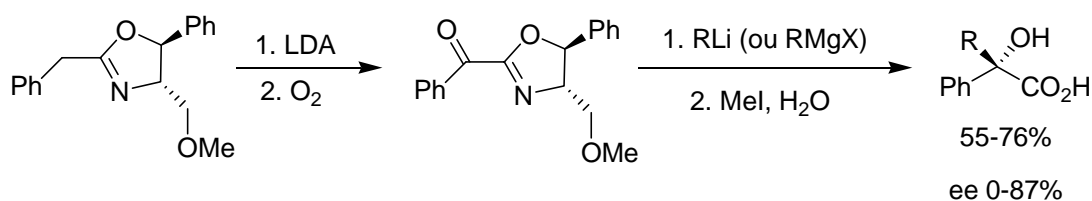


Figura 13: Reação de um organolítio ou reagente de Grignard com cetooxazolininas.

Kelly e col.⁶⁰ realizaram a alquilação de um enolato derivado de uma oxazolina, que foi obtida a partir do aminoálcool derivado da cânfora, com bons rendimentos. A hidrólise fornece o correspondente α -hidroxiácido com altos excessos enantioméricos (Figura 14).

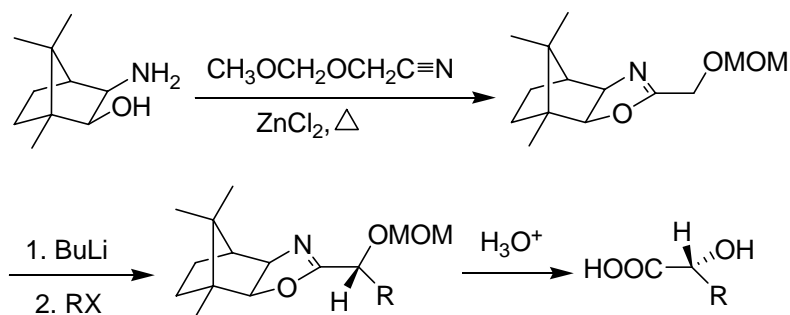


Figura 14: Alquilação de uma oxazolina derivada da cânfora.

Kim e col.⁶¹ constataram que enolatos de lítio de N-acilfeniliminoxalidinas reagem com haletos de alquila para produzir os produtos α -alquilados com alta seletividade diastereofacial ($> 99\%$ d.e.) (Figura 15). Os produtos foram clivados por hidrólise alcalina para dar ácidos carboxílicos homoquirais e também podem ser convertidos diretamente a aldeídos e seus derivados (Figura 16).

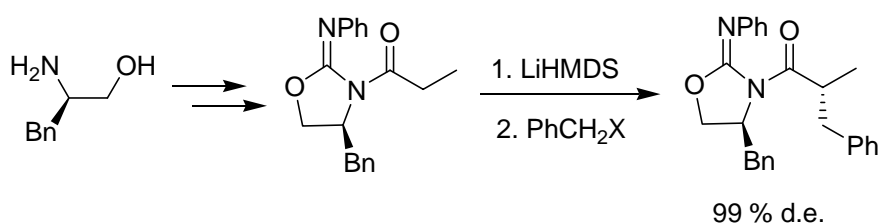


Figura 15: Alquilação diastereosseletiva de N-acil-2-feniliminoxalidinas.

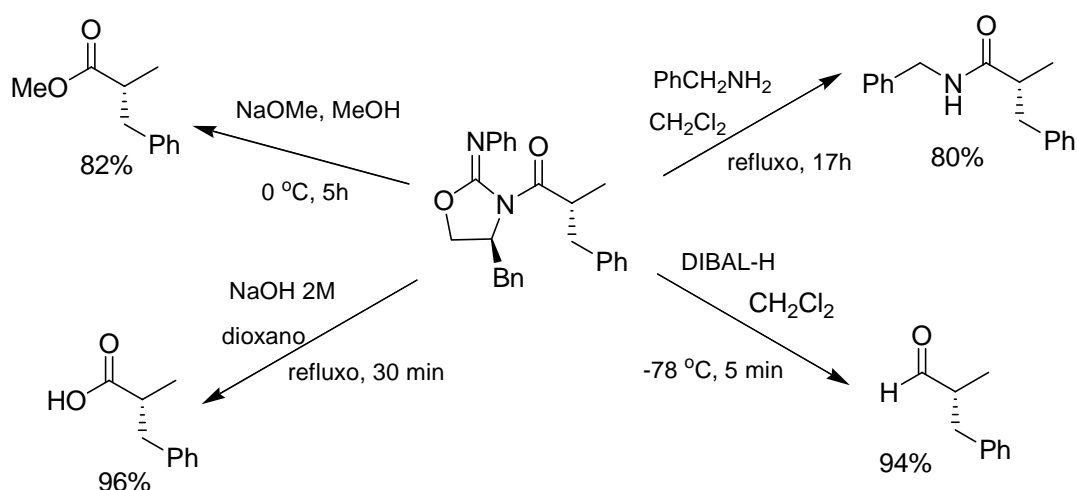


Figura 16: Produtos de alquilação convertidos em diversos derivados.

B. Reações Aldol

O desenvolvimento de enolatos quirais que participem em condensações aldólicas estereorreguladas tem sido um grande desafio. Oxazolidinonas, derivadas de aminoálcoois quirais, tem-se mostrado muito hábeis para este tipo de reação. Quando ao composto carbonílico está condensada uma oxazolidinona, a adição do aldeído em reações aldólicas ocorre com significativos excessos diastereoméricos. A utilidade de enolatos *Z*, derivados de N-acilimidaz de oxazolidinonas quirais **30** e **31**, tem sido mostrada através de reações de condensação aldólica com aldeídos para dar α -substituídos- β -hidroxi imidas em altos

rendimentos (Figura 17). A tabela I ilustra a variedade de formas estruturais que este processo pode tolerar.⁶²

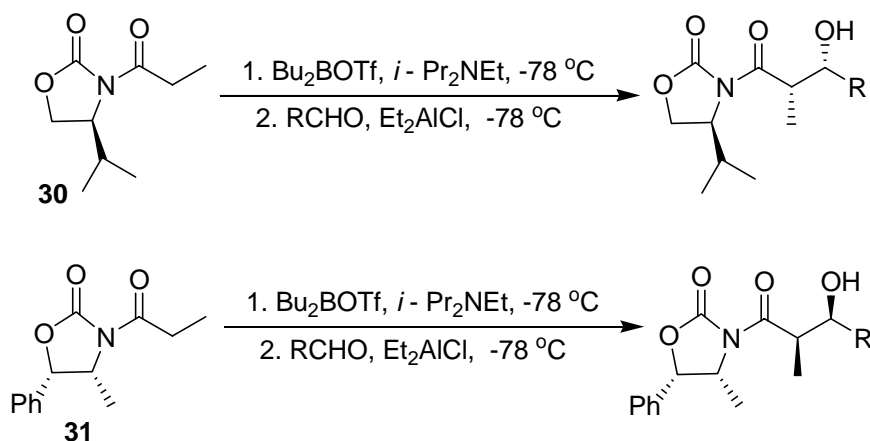


Figura 17: Reação aldólica de diversos aldeídos com as oxazolidinonas **30** e **31**.

Tabela I: Reações de Aldeídos com Oxazolidinonas **30** e **31**.

imida	aldeído	seleção erythro	Rendimento
30	<i>t</i> -BuCHO	497:1	78
30	<i>n</i> -BuCHO	141:1	75
30	PhCHO	500:1	88
31	<i>t</i> -BuCHO	1:500	91
31	<i>n</i> -BuCHO	1:500	95
31	PhCHO	1:500	89

Thornton e col.⁶³ verificaram que reações aldólicas de enolatos de titânio com aldeídos ocorrem com alta diastereosseletividade. Partindo-se da mesma oxazolidinona e mudando-se o agente quelante de titânio para lítio, ocorre inversão do produto formado (Figura 18).

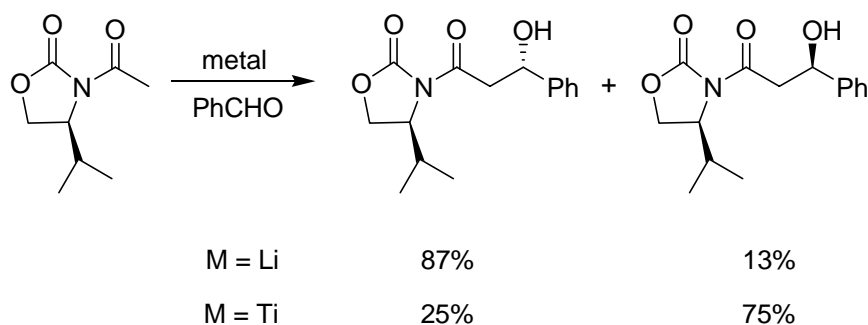


Figura 18: Reação aldólica de enolatos de lítio e titânio a partir da mesma oxazolidinona.

Yan e col.⁶⁴ compararam a diastereosseleção de enolatos de titânio e boro de uma oxazolidinona derivada da cânfora (Figura 19) e observaram que os enolatos de boro apresentaram maior diastereosseletividade.

Thornton e col.⁶⁵ observaram que reações aldólicas mediadas por lítio e titânio de uma N-aciloxazolidinona derivada da cânfora ocorre com alta diastereosseletividade (Figura 20).

O auxiliar quiral derivado do *cis*-1-amino-2-indanol fornece alta (>99% de) diastereosseletividade em reações *syn*-aldólicas (Figura 21).⁶⁶

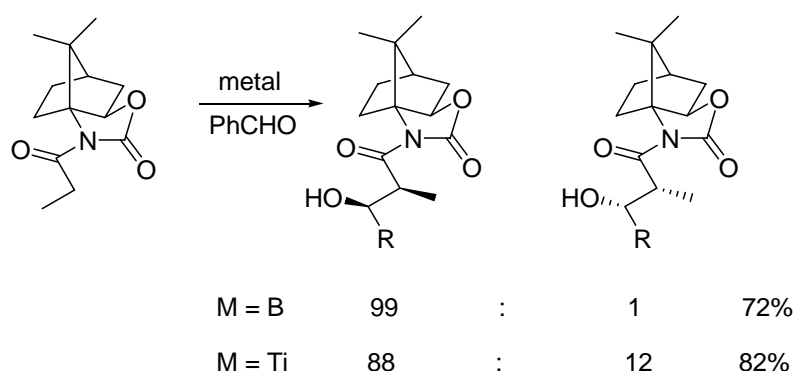


Figura 19: Reação aldólica de enolatos de lítio e boro a partir da mesma oxazolidinona.

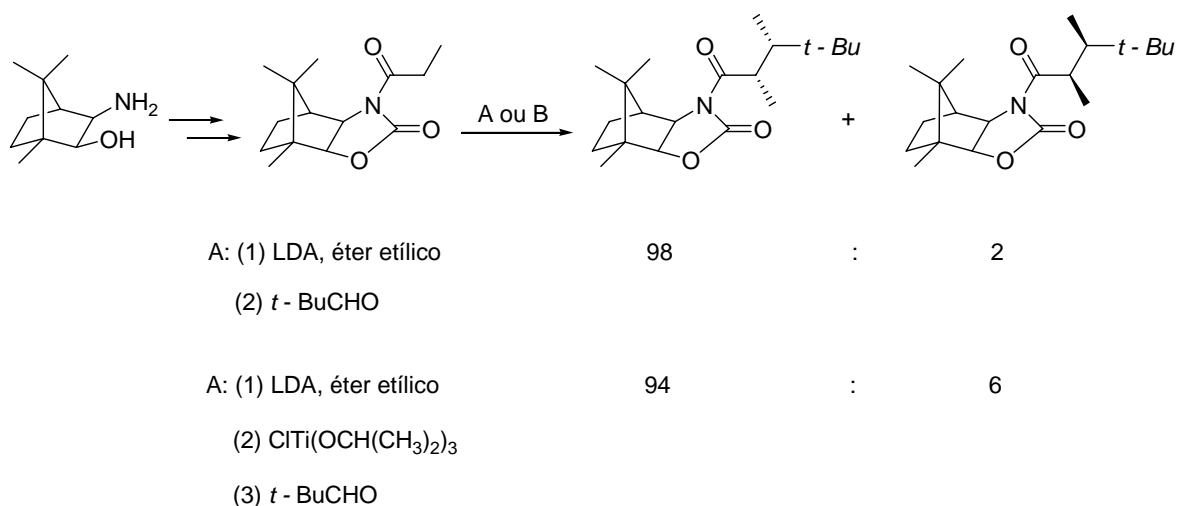


Figura 20: Reação aldólica de enolatos de lítio e titânio a partir de oxazolidinona derivada da cânfora.

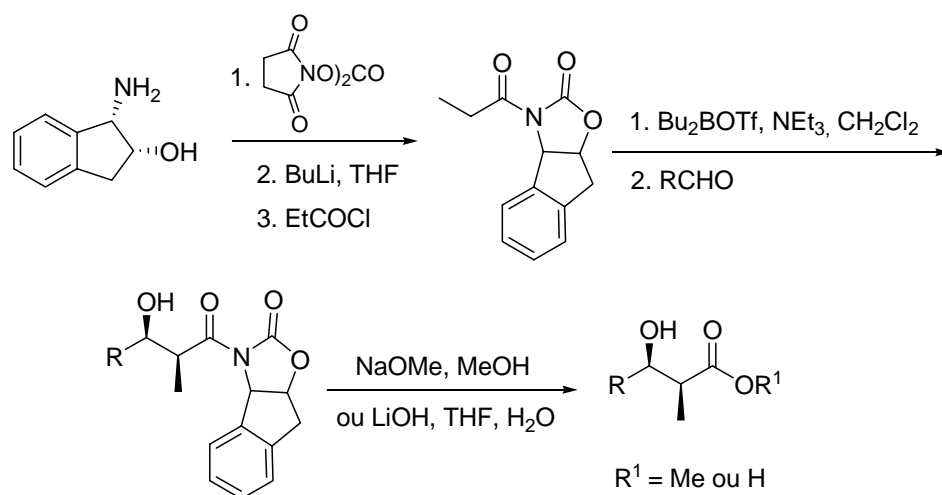


Figura 21: Reação *syn*-aldol a partir de uma oxazolidinona derivada do *cis*-1-amino-2-indanol.

Ghosh e col.⁶⁷ observaram que além do grupo amino, o grupo hidroxila do *cis*-1-amino-2-indanol, pode ser efetivamente utilizado em diversos processos de síntese assimétrica. Na Figura 22 observa-se que o enolato de titânio reage com aldeídos, para fornecer o produto *anti*-aldol com excelente diastereosseletividade (>99:1). Este resultado está em contraste ao obtido com o enolato de boro na Figura 21.

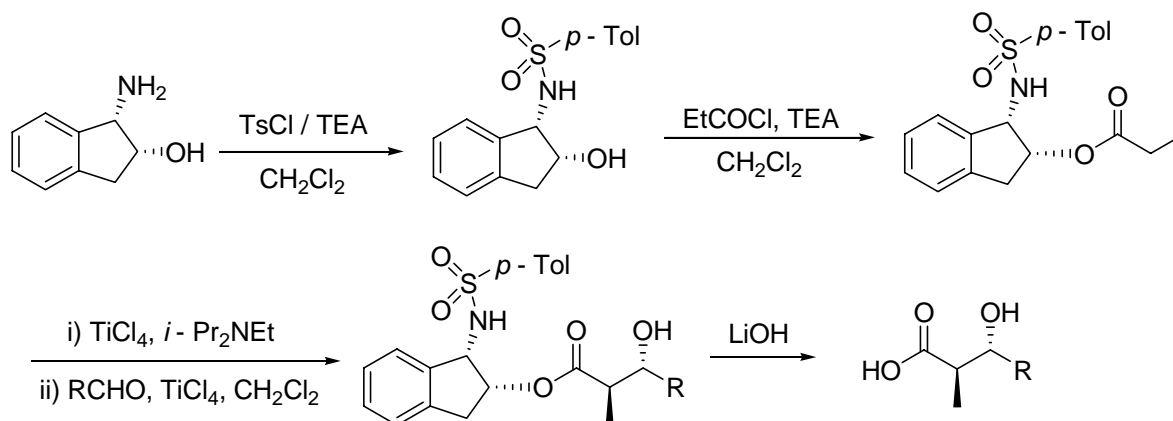


Figura 22: Reação *anti*-aldol derivada do *cis*-1-amino-2-indanol.

C. Diels-Alder

As reações de cicloadição assimétrica de Diels-Alder, com formação de duas novas ligações carbono-carbono de forma regio-, diastereo- e enantiosseletiva, são realizadas através do uso de auxiliares quirais.

Langlois e col.⁶⁸ demonstraram que oxazolinas α,β -insaturadas, facilmente preparadas a partir da (+)-cânfora, ativadas com anidrido trifluoracético são dienófilos muito reativos. A diastereosseletividade destas cicloadições é geralmente acima de 90% (Figura 23).

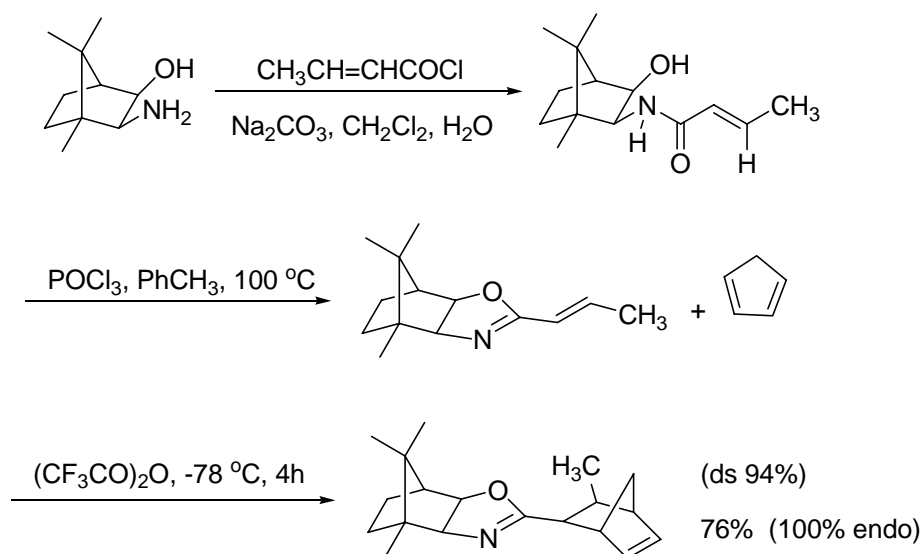


Figura 23: Reação de Diels-Alder com oxazolinas α,β -insaturadas.

Evans e col.⁶⁹ utilizaram oxazolidinonas α,β -insaturadas como dienófilos em reações de Diels-Alder (Figura 24). Alta diastereosseletividade foi obtida quando cloreto de dietil ou dimetilalumínio foi utilizado como ácido de Lewis.

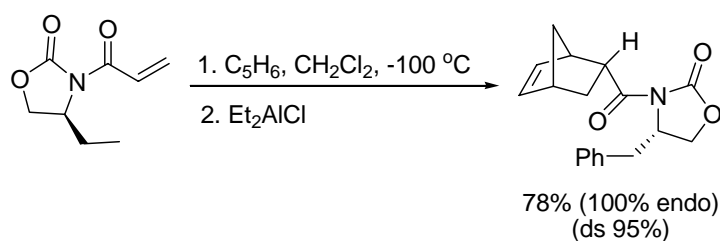


Figura 24: Reação de Diels-Alder com oxazolidinonas α,β -insaturadas.

A diastereosseletividade é dependente de efeitos estéricos e eletrônicos. A diastereosseletividade da reação de Diels-Alder de uma oxazolidinona contendo um grupo *t*-butil é maior do que a que contem um grupo fenil (Figura 25).⁷⁰

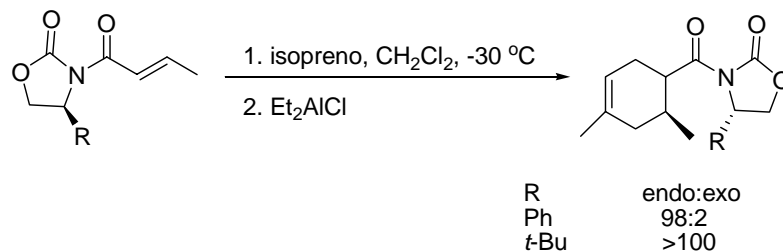


Figura 25: Reação de Diels-Alder variando-se a oxazolidinona.

Banks e col.⁷¹ utilizaram as oxazolidinonas **32**, **33** e **34** como auxiliares quirais na reação de Diels-Alder com o ciclopentadieno (Figura 26, Tabela II).

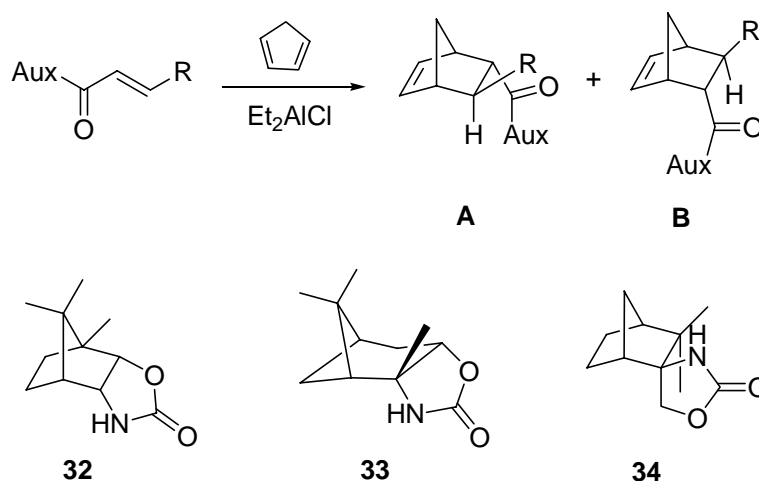


Figura 26: Diastereosseleção de cicloadições de Diels-Alder, catalisada por ácidos de Lewis, das oxazolidinonas **32**, **33** e **34** com ciclopentadieno.

Tabela II: Diastereosseleção de cicloadições de Diels-Alder, catalisada por ácido de Lewis, das oxazolidinonas **32**, **33** e **34** com ciclopentadieno.

Auxiliar (Aux)	R	rendimento	<i>endo</i> : <i>exo</i>	A : B
32	H	98	96:4	59
	Me	96	100:0	71
	Ph	99	100:0	99
33	H	92	93:7	25
	Me	100	97:3	33
	Ph	96	95:5	32
34	H	98	>99:1	95
	Me	99	>99:1	99
	Ph	97	>99:1	99

2.1.4 Como ligantes e catalisadores quirais

Nos últimos anos, diversos grupos de pesquisa têm-se concentrado no desenvolvimento de novos aminoálcoois que possam ser utilizados como ligantes, onde o nitrogênio e o oxigênio são usados para a formação de complexos com o centro metálico.⁷² Estes aminoálcoois tem sido muito utilizados na alquilação assimétrica de aldeídos aromáticos ou na redução de arilalquilcetonas para fornecer os correspondentes álcoois secundários com alta enantiosseletividade.

2.1.4.1 Redução assimétrica de cetonas

A descoberta de oxazaborolidinas como catalisadores para a redução enantiosseletiva de cetonas pró-quirais tem sido muito importante para a química orgânica sintética. Esta metodologia foi descoberta por Itsuno⁷³ e seus colaboradores e desenvolvida por Corey e col.⁷⁴

Aminoálcoois quirais tem sido sintetizados e testados como ligantes quirais para a redução enantiosseletiva de cetonas e diversos artigos de revisão têm sido publicados.⁷⁵

Itsuno e col.⁷³ utilizaram um aminoálcool derivado da (*S*)-valina juntamente com BH₃.THF para converter a acetofenona em (*R*)-1-feniletanol com excesso enantiomérico de 94% (Figura 27).

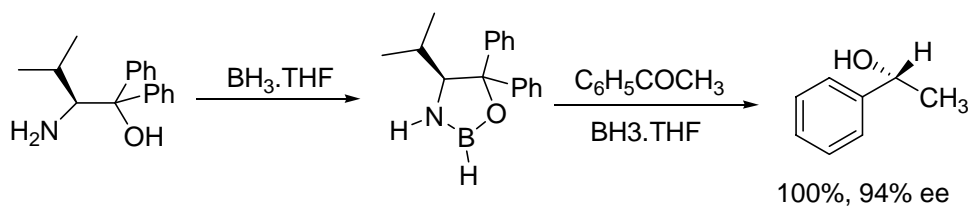


Figura 27: Redução enantiosseletiva da acetofenona relatada por Itsuno.

Corey e col.⁷⁴ aplicaram a metodologia desenvolvida por Itsuno e reagiram o aminoalcoól **35** com $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ obtendo a oxazaborolidina **36**, que foi utilizada para reduzir a acetofenona e obter o (*R*)-1-feniletanol com 97% *ee* e rendimento quantitativo (Figura 28).

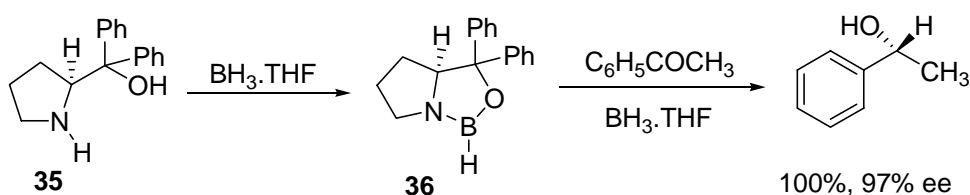


Figura 28: Redução da acetofenona com a oxazaborolidina **36**.

Kim e col.⁷² usaram os aminoalcoóis **37** e **38** na redução assimétrica de cetonas com borana e obtiveram excesso enantiomérico de 96% e 90%, respectivamente, com enantiosseletividade facial inversa (Figura 29).

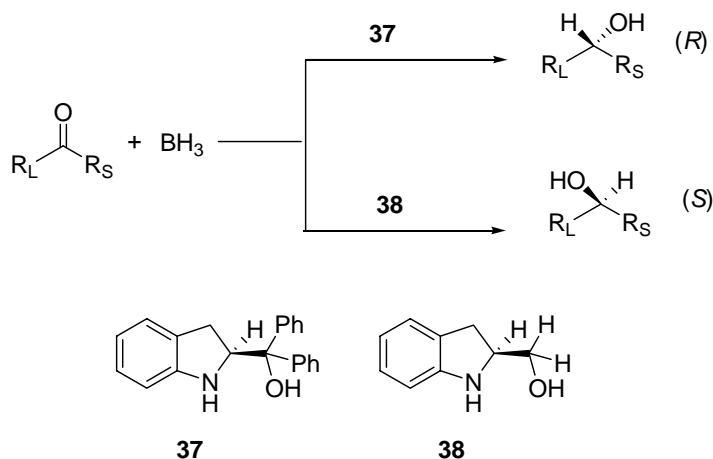


Figura 29: Redução assimétrica de cetonas com oxazaborolidinas derivadas dos aminoalcoóis **37** e **38**.

Pilli⁷⁶ em colaboração com nosso laboratório descreveram a utilização da oxazaborolidina **39**, em quantidade catalítica, derivada do aminoálcool **24**, na redução assimétrica de diversas cetonas pró-quirais com bons excessos enantioméricos (60-95% *ee*). Esta metodologia foi aplicada na síntese da (*R*)-tomoxetina, uma potente droga antidepressiva (Figura 30).

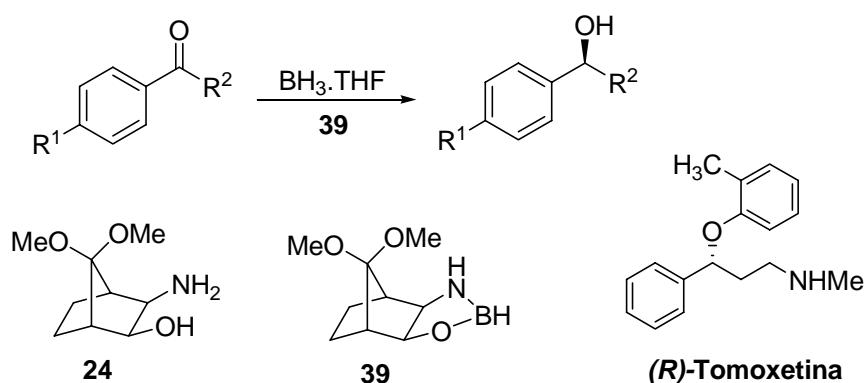
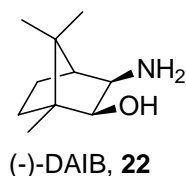


Figura 30: Redução assimétrica de diversas cetonas com a oxazaborolidina **39**.

2.1.4.2 Adição enantiosseletiva de ZnEt_2 a aldeídos

Desde 1984, quando Oguni e col.⁷⁷ relataram a reação de dietilzinco com benzaldeído na presença de uma quantidade catalítica de (*S*)-leucinol com moderada enantiosseletividade (49% *ee*), a pesquisa em reações de adição assimétrica de organozinco a compostos carbonílicos tem-se desenvolvido significativamente.

Em 1986, Noyori¹⁸ baseou-se na metodologia desenvolvida por Oguni e demonstrou que o (-)-3-*exo*-dimetilaminoisoborneol ((-)-DAIB, **22**) é um excelente catalisador quiral para a adição de dialquilzinco a aldeídos. Na presença de 2 mol% de (-)-DAIB, a reação do dietilzinco com benzaldeído a 0 °C em tolueno, fornece o (*S*)-1-feniletanol com 98-99% *ee* em 98% de rendimento (Figura 31).



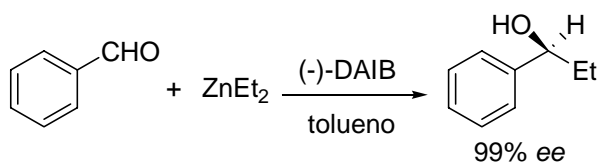


Figura 31: Adição de dietilzinco ao benzaldeído catalisada pelo (-)-DAIB.

As adições assimétricas de organozinco permitem a síntese de álcoois quirais que fazem parte da estrutura de diversos produtos naturais e drogas. Eles também são importantes precursores para muitos outros grupos funcionais. Nas últimas décadas, diversos catalisadores quirais tem sido desenvolvidos com excelente enantiosseletividade.^{2c, 78} Além disso, a reação de dietilzinco com aldeídos tornou-se um teste clássico no desenvolvimento de novos ligantes para a síntese assimétrica. Aminoálcoois constituem uma importante parte dos ligantes quirais desenvolvidos para a adição de dialquilzinco a aldeídos.

O ligante 3-*exo*-morfolinoisoborneol (MIB) foi preparado por Nugent⁷⁹ e testado para a adição de ZnEt2 a aldeídos com altos excessos enantioméricos (97-99%). Este ligante pode ser considerado como uma alternativa ao uso do DAIB (Figura 32).

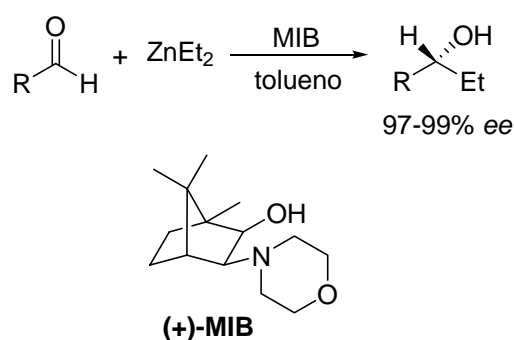


Figura 32: Adição enantiosseletiva de ZnEt2 a aldeídos catalisada pelo (+)-MIB.

Martinez e colaboradores⁸⁰ tem sintetizado e estudado aminoálcoois derivados do norbornano e utilizado a adição de ZnEt2 ao benzaldeído como um procedimento padrão para testá-los como catalisadores quirais. A partir da (+)-cânfora ou da (-)-fenchona Martinez e colaboradores⁸⁰ obtiveram cinco novos β -aminoálcoois quirais com diferentes substituintes (Figura 33), testando-os como catalisadores quirais na reação de adição de ZnEt2 ao benzaldeído. Os resultados obtidos mostram que a transferência de quiralidade é dirigida pelo grupo hidroxila e pelo estereocentro C-O (Tabela III).

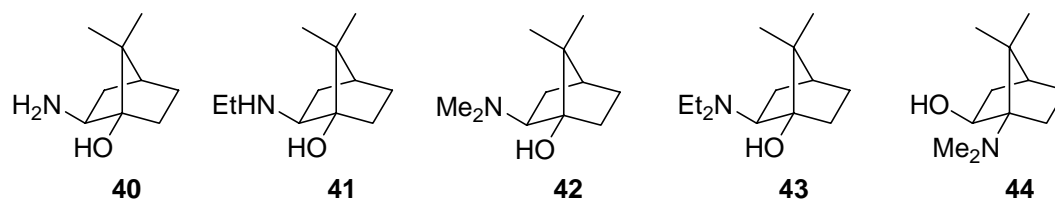


Figura 33: β -Aminoálcoois derivados da fenchona.

Tabela III: Adição enantiosseletiva de ZnEt_2 ao benzaldeído catalisada pelos aminoálcoois **40-44**.

catalisador	Rendimento (%)	e.e.	configuração
40	99	9	<i>S</i>
41	83	2	<i>R</i>
42	90	69	<i>R</i>
43	98	93	<i>R</i>
44	97	23	<i>S</i>

Martinez e colaboradores⁸¹, continuando sua pesquisa na química dos derivados do norbornano, sintetizaram a partir da cânfora diversos β -aminoálcoois (Figura 34) utilizando-os como catalisadores quirais na adição enantiosseletiva de ZnEt_2 ao benzaldeído. Os melhores resultados são obtidos quando o grupo hidroxila está ligado no carbono C(2) (Tabela IV).

Malhotra e colaboradores⁸² utilizaram o aminoálcool **51**, derivado do (+)-3-careno, como ligante quiral na adição de ZnEt_2 a diversos aldeídos com bons excessos enantioméricos (33-98% ee, Figura 35).

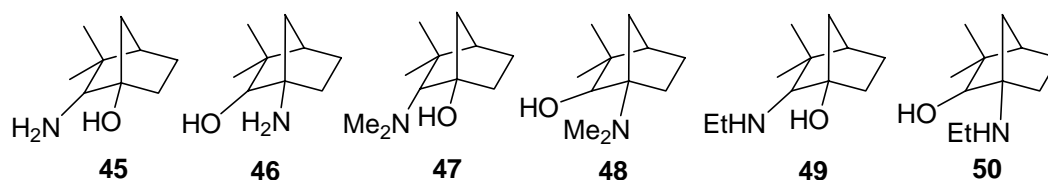
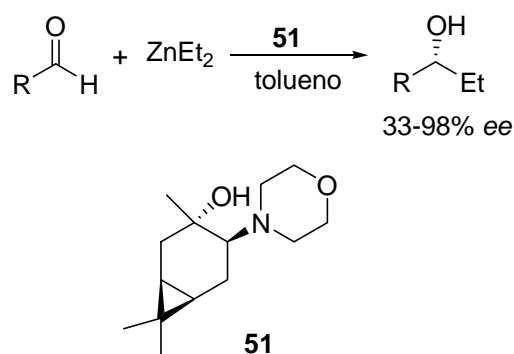


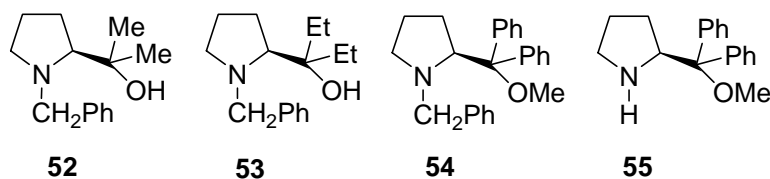
Figura 34: β -Aminoálcoois derivados da cânfora.

Tabela IV: Adição de ZnEt_2 ao benzaldeído catalisada pelos aminoálcoois **45-50**.

catalisador	rendimento (%)	e.e.	configuração
45	74	4	<i>R</i>
46	98	67	<i>R</i>
47	90	21	<i>R</i>
48	93	25	<i>S</i>
49	94	13	<i>R</i>
50	99	47	<i>R</i>

**Figura 35:** Adição enantiosseletiva de ZnEt_2 a aldeídos catalisada por **51**.

Os ligantes **52** a **55** foram sintetizados por Wang e colaboradores⁸³ e apresentaram excelente enantiosseletividade para a reação de ZnEt_2 com benzaldeído (94-99% ee, Tabela V). Entretanto, o aminoálcool **54**, que possui estrutura similar aos outros ligantes, apresentou o produto enantiomérico oposto.

**Tabela V:** Adição de ZnEt_2 ao benzaldeído catalisada pelos aminoálcoois **52-55**.

catalisador	rendimento (%)	e.e.	configuração
52	98	99	<i>R</i>
53	98	96	<i>R</i>
54	90	95	<i>S</i>
55	96	94	<i>R</i>

2.2 1,3-Aminoálcoois

2.2.1 Como produtos naturais

A elsamicina A é um antibiótico antitumor em que a presença do grupo aminoaçúcar aumenta a atividade biológica e melhora a solubilidade em água do antibiótico.⁸⁴ A negamicina é um antibiótico que possui mecanismo de ação similar aos antibióticos aminoglicosídicos causando inibição da síntese de proteínas.⁸⁵ A nicomicina B, a nicomicina Bx e a nicomicina J são potentes inibidores de sintetase e possuem atividades fungicida e inseticida.⁸⁶ A esperabilina A é um antibiótico com um perfil único em que a atividade *in vivo* é maior que a atividade *in vitro* em bactérias Gram positivas e Gram negativas⁸⁷ (Figura 36).

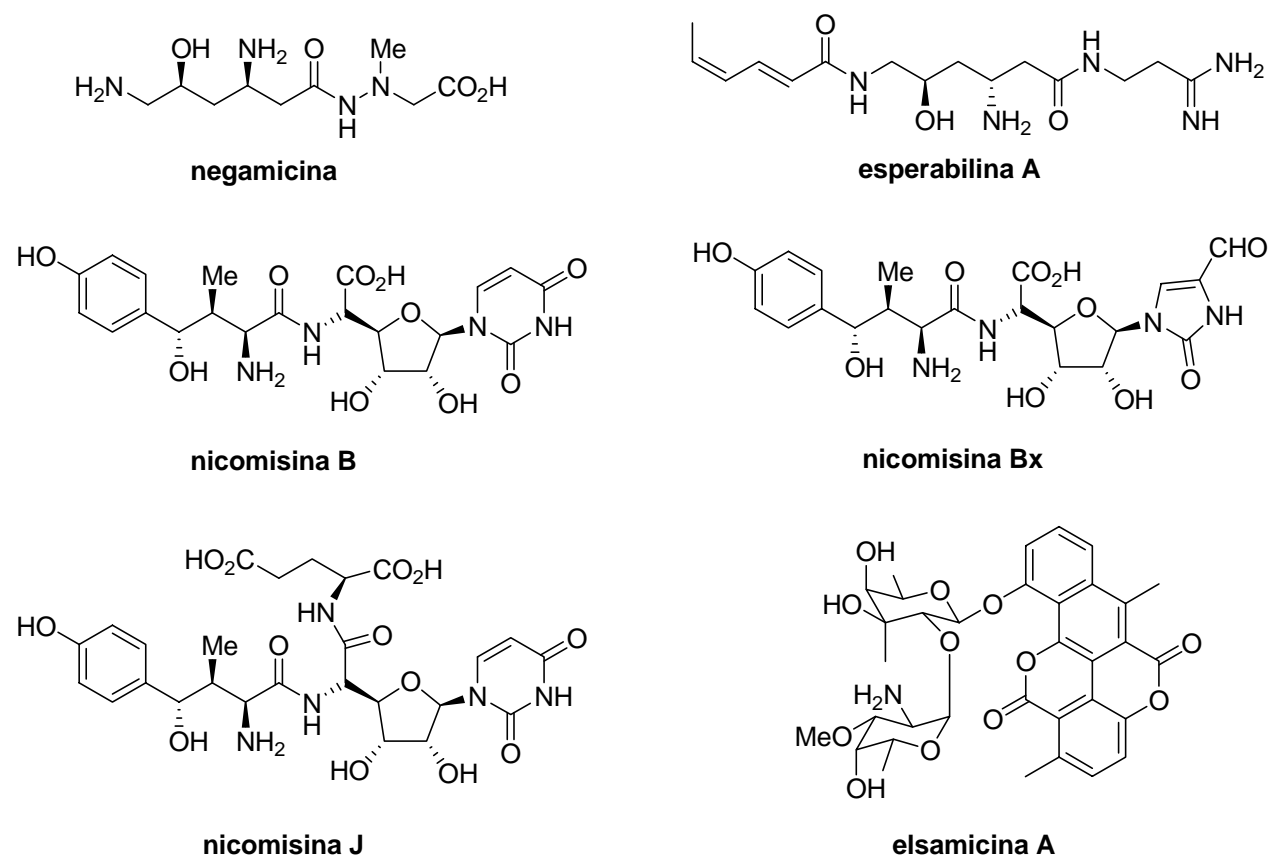


Figura 36: Alguns exemplos de 1,3-aminoálcoois como produtos naturais.

2.2.2 Como produtos sintéticos com atividade biológica

A venlafaxina⁸⁸ é um potente antidepressivo inibidor da serotonina e da norepinefrina. O tramadol é um análogo modificado da morfina e é utilizado como analgésico para o tratamento de pacientes com câncer. O tramadol⁸⁹ é administrado como um racemato porque ambos os enantiômeros exibem os mesmos efeitos (Figura 37). O ritonavir⁹⁰ (Norvir[®], aprovado pela FDA em 1996) e o lopinavir⁹¹ (Kaletra[®], aprovado em 2000) são peptídeos miméticos inibidores da protease do vírus HIV aprovados para comercialização como medicamentos para o tratamento da AIDS (Figura 38).

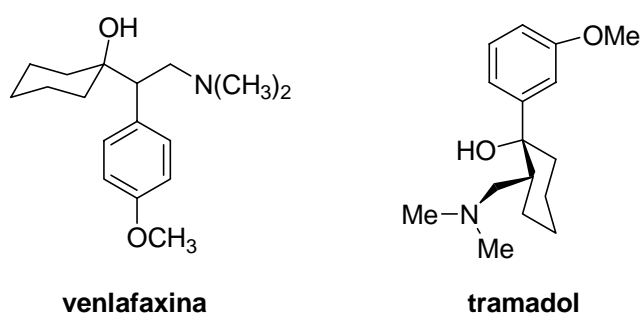


Figura 37: O antidepressivo venlafaxina e o analgésico tramadol.

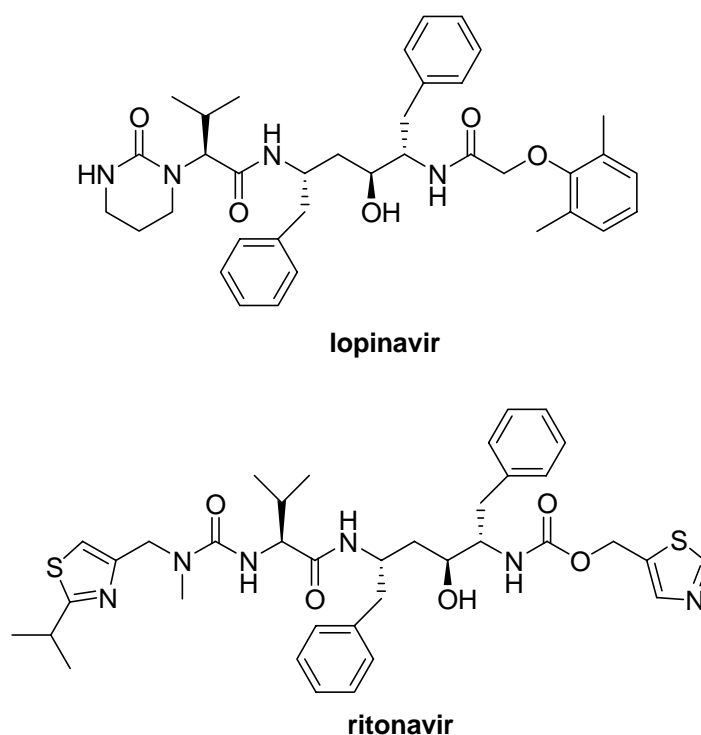


Figura 38: Inibidores da protease do HIV.

2.2.3 Como auxiliares quirais

Existem poucos exemplos do uso de 1,3-aminoálcoois como auxiliares quirais em reações aldólicas e de alquilação assimétrica.

A. Alquilação

Lim e col.⁹² obtiveram excelente estereosseletividade em reações de alquilação com enolatos de lítio derivados de uma oxazolidinona baseada na cânfora (Figura 39).

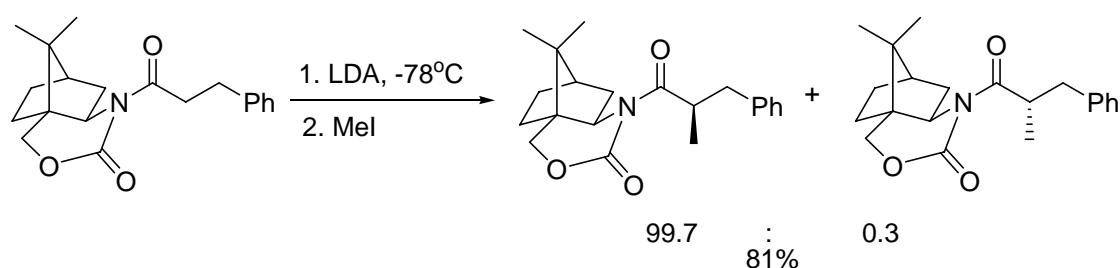


Figura 39: Alquilação estereosseletiva de um enolato de lítio derivado da cânfora.

Chu e col.⁹³ estudaram a alquilação de enolatos de lítio de uma oxazolidinona derivada da cânfora com diversos haletos de alquila, obtendo excelentes resultados (Figura 40).

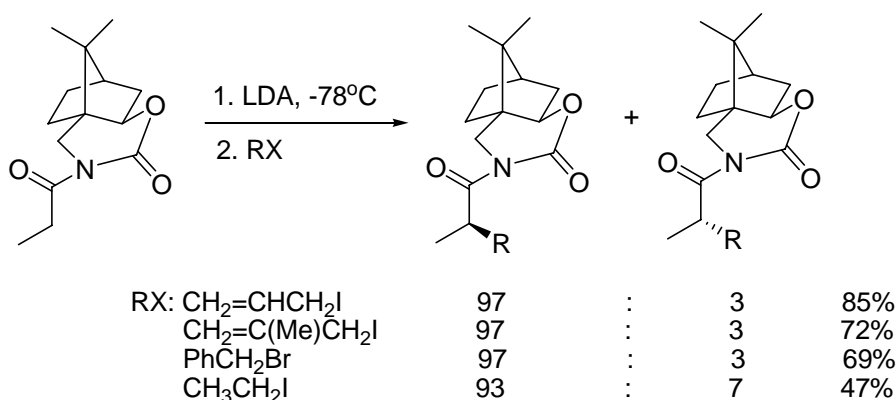


Figura 40: Alquilação estereosseletiva de um enolato de lítio derivado da cânfora com diversos haletos de alquila.

B. Reação Aldol

Lim e col.⁹⁴ observaram que enolatos de titânio derivados de uma oxazolidinona baseada na cânfora reagem com aldeídos para fornecer o produto *syn* aldol com excelente estereosseleção (99 : ≤1) (Figura 41).

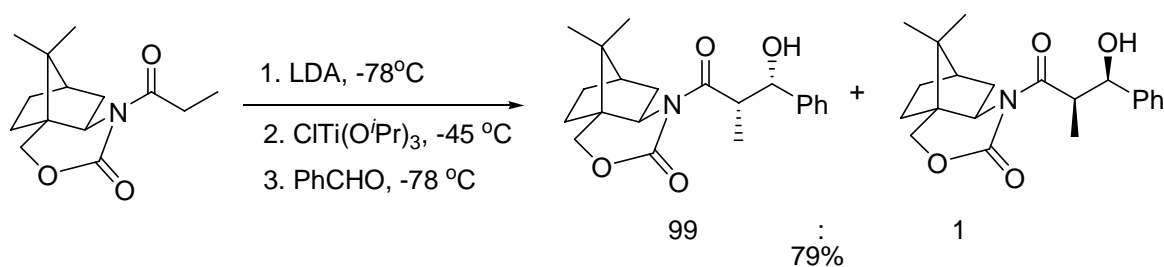


Figura 41: Reação *syn*-aldol com enolatos de titânio a partir de uma oxazolidinona derivada da cânfora.

Chu e col.⁹⁵ utilizaram enolatos de lítio e boro em reações aldol com diversos aldeídos e obtiveram excelente estereosseleção. Mudando-se o metal de boro para lítio ocorre inversão do produto formado (Figura 42).

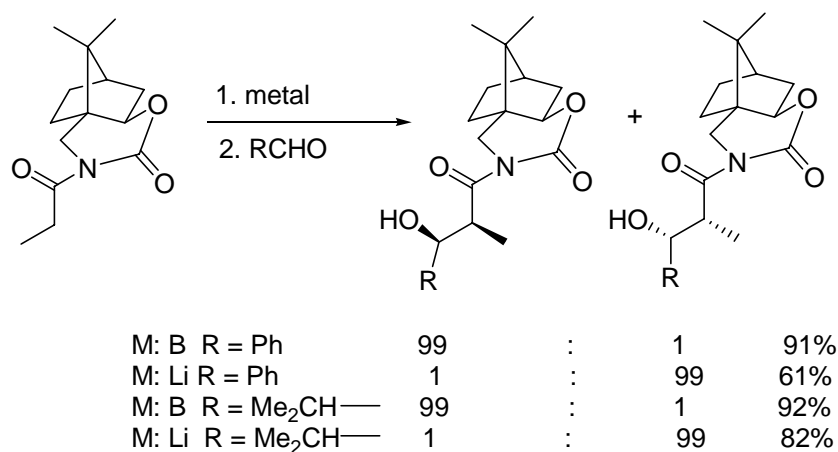


Figura 42: Reação aldólica de enolatos de boro e lítio a partir da mesma oxazolidinona.

2.2.4 Como ligantes quirais para a adição de ZnEt₂ a aldeídos

Até recentemente, poucos exemplos do uso de 1,3-aminoálcoois em reações de adição de dialquilzinco têm sido relatados.

O aminoálcool **56** foi um dos primeiros 1,3-aminoálcoois a serem utilizados como catalisadores quirais em adição de ZnEt_2 ao benzaldeído fornecendo o (*R*)-1-fenilpropanol com 87% ee (Figura 43).⁹⁶

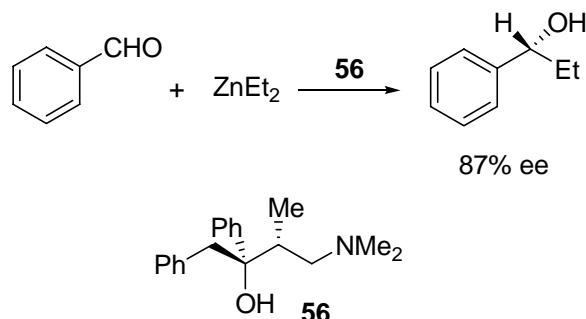


Figura 43: Adição enantiosseletiva de ZnEt_2 ao benzaldeído catalisada por **56**.

A adição enantiosseletiva de divinilzinco a aldeídos aromáticos e alifáticos foi relatada por Oppolzer e colaboradores⁹⁷ usando o aminoálcool **57** como catalisador quiral. Os álcoois alílicos foram obtidos com 82 a 96% de ee (Figura 44, Tabela VI). O aminoálcool **57** também foi muito eficaz na adição de ZnEt_2 ao benzaldeído (92% ee).

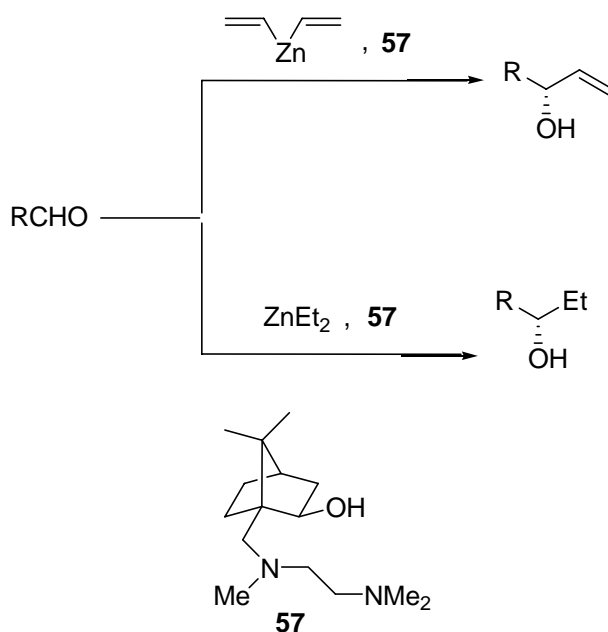


Figura 44: Adição enantiosseletiva de divinilzinco e dietilzinco a aldeídos catalisada por **57**.

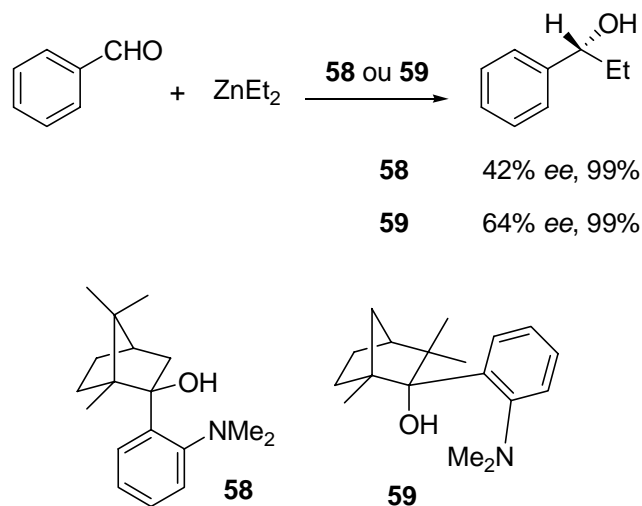
Tabela VI: Adição enantiosseletiva de divinilzinco e dietilzinco a aldeídos catalisada por **57**.

catalisador	R	Zn	rendimento(%)	ee(%)	configuração
57	Ph	(CH ₂ =CH) ₂ Zn	96	87	<i>S</i>
57	<i>n</i> -pentil	(CH ₂ =CH) ₂ Zn	90	96	<i>R</i>
57	<i>n</i> -hexil	(CH ₂ =CH) ₂ Zn	86	87	<i>R</i>
57	ciclohexil	(CH ₂ =CH) ₂ Zn	83	82	<i>S</i>
57	Ph	ZnEt ₂	85	92	<i>S</i>

Dimitrov e colaboradores⁹⁸ prepararam os ligantes **58** e **59** a partir da cânfora e da fenchona, respectivamente, e avaliaram a adição de ZnEt₂ ao benzaldeído (Figura 45).

Cichi e colaboradores⁹⁹ sintetizaram uma série de 1,3-aminoálcoois (**60-66**) e aplicaram estes ligantes na alquilação do benzaldeído com ZnEt₂. Entretanto, os resultados obtidos não foram muito satisfatórios (Figura 46, Tabela VII).

Cho e colaboradores¹⁰⁰ utilizaram os 1,3-aminoálcoois **67-69** como ligantes na adição enantiosseletiva de ZnEt₂ a diversos aldeídos com excelentes resultados (75-96% ee, Figura 47, Tabela VIII).

**Figura 45:** Adição de ZnEt₂ ao benzaldeído catalisada por **58** e **59**.

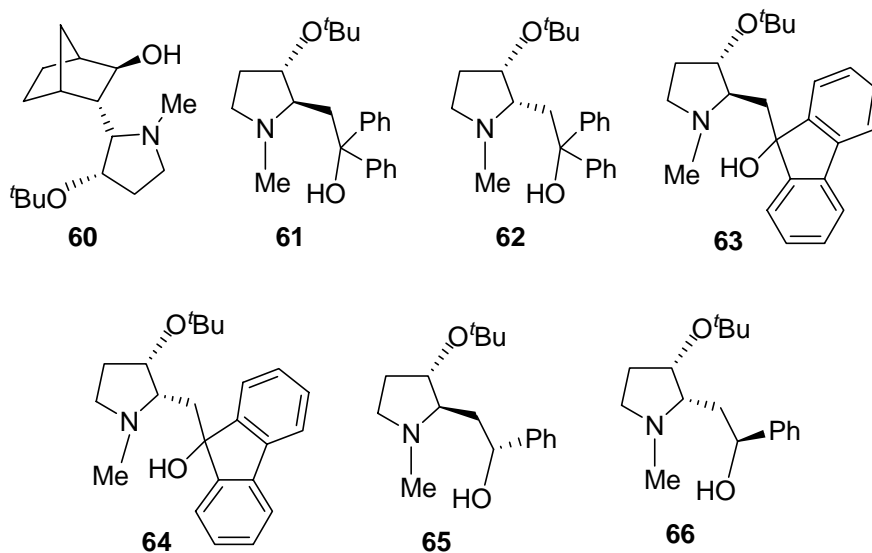


Figura 46: Ligantes **60-66** utilizados na alquilação do benzaldeído com ZnEt_2 .

Tabela VII: Adição de ZnEt_2 ao benzaldeído catalisada pelos ligantes **60-66**.

catalisador	rendimento (%)	e.e.	configuração
60	35	7	<i>S</i>
61	87	43	<i>S</i>
62	100	54	<i>R</i>
63	57	10	<i>R</i>
64	66	20	<i>S</i>
65	38	8	<i>R</i>
66	79	6	<i>R</i>

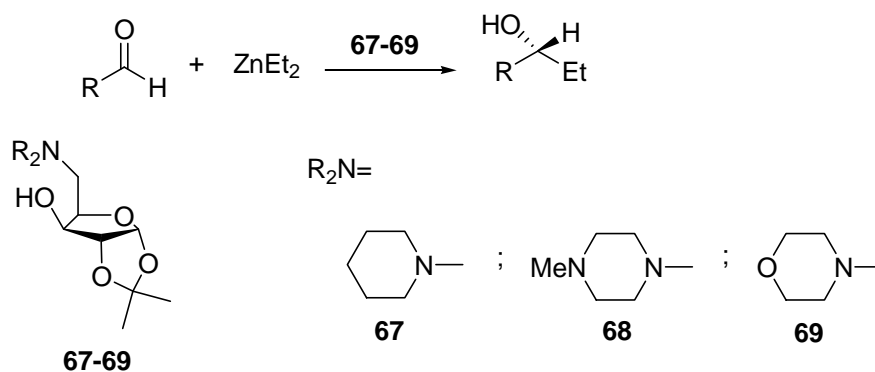
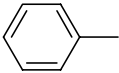
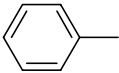
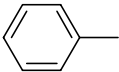
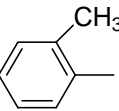
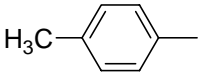
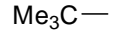
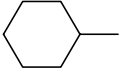


Figura 47: Adição enantiosseletiva de ZnEt_2 a diversos aldeídos catalisada por **67-69**.

Tabela VIII: Adição enantiosseletiva de ZnEt_2 a diversos aldeídos catalisada por **67-69**.

aldeídos (R)	catalisador	rendimento(%)	ee(%)	configuração
	67	92	87	<i>R</i>
	68	96	78	<i>R</i>
	69	90	96	<i>R</i>
	69	88	89	<i>R</i>
	69	84	88	<i>R</i>
	69	86	93	<i>R</i>
	69	88	96	<i>R</i>
$\text{Me}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2-$	69	95	75	<i>R</i>

2.3 Compostos ciclopentanóides

Os compostos ciclopentanóides fazem parte da estrutura básica de muitos produtos naturais e compostos sintéticos com atividade biológica. Devido a este fato, nos últimos anos, tem ocorrido um intenso desenvolvimento de métodos sintéticos para construir esta parte da molécula.^{16, 101}

A tetraidrodicranenona B¹⁰² é uma ciclopentenona isolada do musgo japonês *Leucobryum scabrum* que apresenta propriedades antihipertensiva e antimicrobial (Figura 48). O rosaprostol¹⁰³ é um ciclopentanol utilizado no tratamento contra úlceras. O metil jasmonato é uma ciclopentanona natural muito importante no crescimento e desenvolvimento de vegetais e é disponível comercialmente como uma fragrância.¹⁰⁴ Portanto, tornou-se bastante interessante o desenvolvimento de métodos para a síntese deste composto.

A sarcomicina¹⁰⁵ é um antibiótico isolado a partir de um microorganismo (*Streptomyces erythrochromogenes*) do solo e faz parte de uma importante classe de agentes antitumor como a metilenomicina, a xantocidina, a pentenomicina, e a homosarcomicina (Figura 49). Esta importante atividade biológica tornou a sarcomicina e seus derivados um interessante alvo sintético.

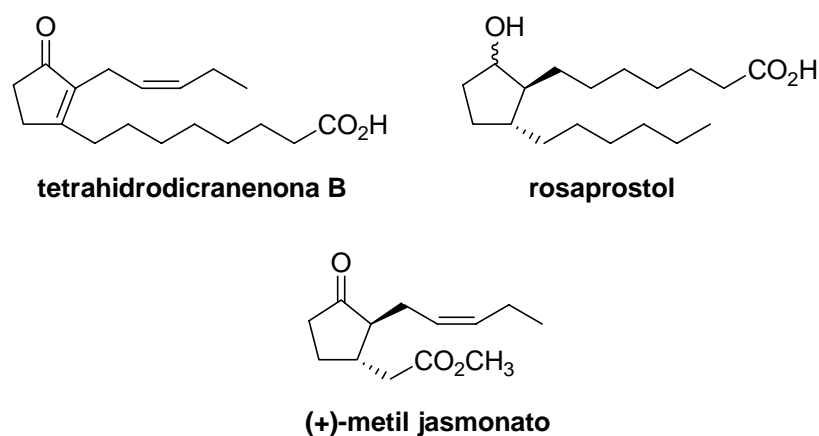


Figura 48: Prostaglandinas e jasmonato

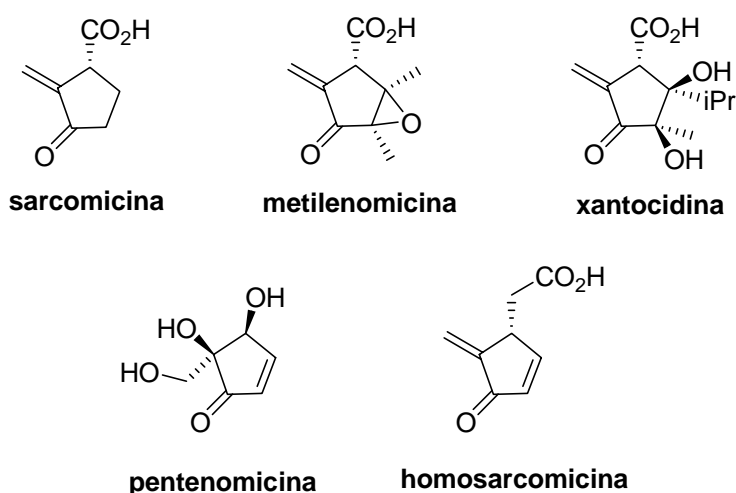


Figura 49: Alguns agentes antitumor da família da sarcomicina.

Aminociclopentanóides fazem parte da estrutura básica de uma variedade de compostos com atividade biológica como, por exemplo, inibidores da glicosidase e nucleosídeos carbocíclicos.¹⁰⁶ Produtos naturais derivados de aminociclopentanóides tais como a manostatina A,¹⁰⁷ a alosamizolina¹⁰⁸ e a trehazolina¹⁰⁹ são potentes inibidores da glicosidase e podem ser aplicados em imunologia, virologia e oncologia (Figura 50). Os compostos nucleosídeos carbocíclicos tem se destacado devido a sua extraordinária atividade antiviral e antitumor.¹¹⁰ Aristeromicina,¹¹¹ neplanocina A,¹¹² carborvir¹¹³ e abacavir¹¹⁴ são potentes agentes anti-HIV. O entecavir é um potente inibidor do vírus da hepatite B¹¹⁵ (Figura 51).

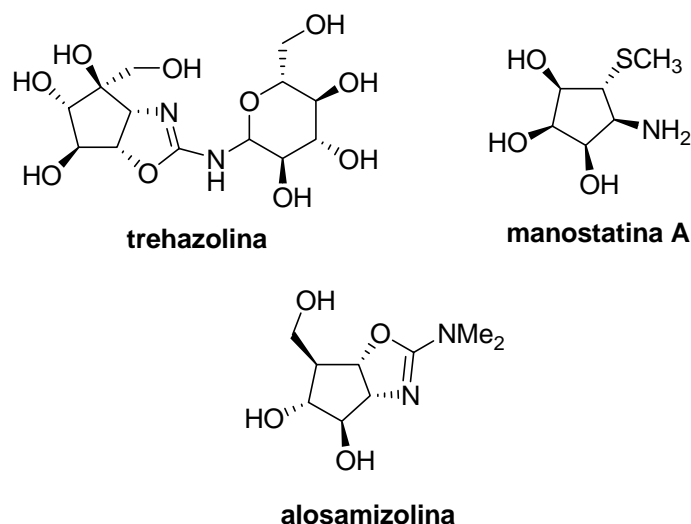


Figura 50: Aminociclopentanóides inibidores da glicosidase.

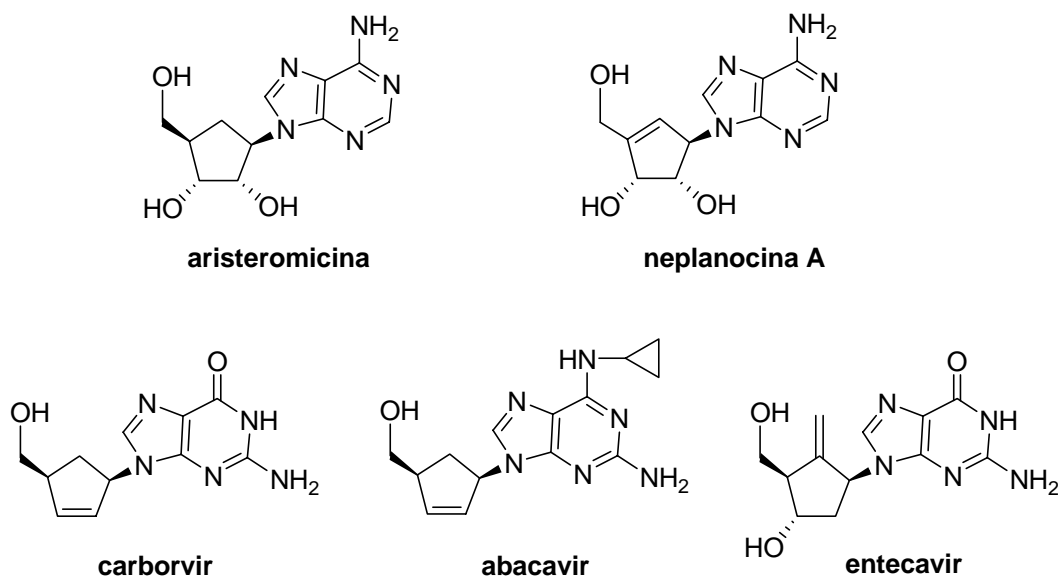


Figura 51: Nucleosídeos carbocíclicos

Ciclopentenonas contendo átomos de halogênios exibem interessante atividade biológica e fazem parte da estrutura de produtos naturais. A atividade biológica (propriedades antitumor, antiviral e antibiótica) destes compostos é determinada pelo fragmento da cetona α,β -insaturada capazes de se ligar aos grupos funcionais SH ou NH₂ dos sistemas biológicos através de reações de Michael.¹¹⁶ A avaliação biológica destes compostos revelam que a presença do átomo de halogênio aumenta significativamente a atividade biológica.¹¹⁷ A presença do átomo de cloro aumenta as propriedades químicas das moléculas como um aceptor de Michael, conseqüentemente, aumentando a atividade biológica. Alguns exemplos

destes compostos são a halovulona,¹¹⁸ a punaglandina,¹¹⁹ a criptosporiopsina¹²⁰ e a clorovulona^{118a} (Figura 52).

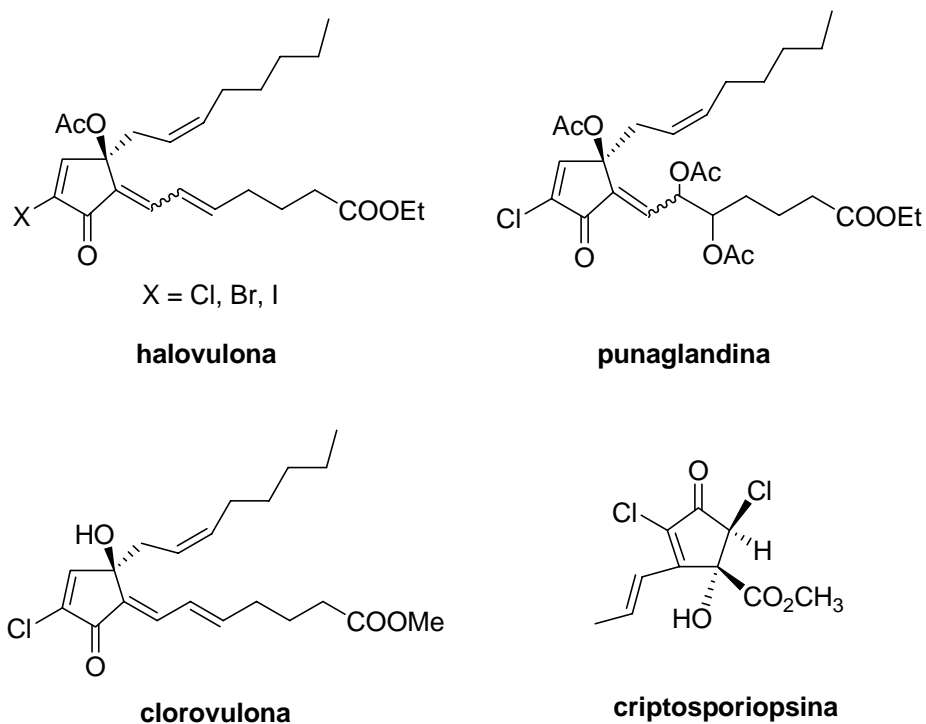


Figura 52: Ciclopentenonas halogenadas.

3. PARTE EXPERIMENTAL

3.1 Considerações Gerais

As análises dos produtos obtidos foram realizadas na Central Analítica do Instituto de Química desta universidade, com exceção dos espectros de Massas de Alta Resolução que foram obtidos no Centre Regional Universitaire de Spectroscopie-Université de Rouen/França. As análises de RMN, em 1-D e 2-D, foram realizadas em um equipamento INOVA YH300 ($B_0 = 7,05T$). As amostras foram preparadas em tubos de 5 mm de diâmetro interno, em $CDCl_3$ ou CD_3OD e como padrão interno usou-se TMS. As análises foram efetuadas a 22 °C. Os espectros de Infravermelho (IV) foram obtidos em um espectrômetro FTIR-Mattson 3020, em filme de clorofórmio ou pastilha de KBr a temperatura ambiente. As análises por cromatografia gasosa (CG) foram realizadas em um cromatógrafo SHIMADZU modelo 17A, equipado com detector de ionização de chama (FID), utilizando-se as colunas DB-1 (15 m x 0,53 mm x 1,50 μm) e coluna quiral Supelco β -Dex 120 (30 m x 0,22 mm x 1,25 μm). Os dados de espectrometria de Massas de Alta Resolução foram obtidos em um espectrômetro de massas Jeol AX500, com impacto eletrônico a 70 eV ou ionização química com isobutano a 200 eV. As medidas de desvio óptico foram realizadas em polarímetro Perkin-Elmer modelo 341, em célula de capacidade de 0,5 mL e percurso óptico de 1 cm e a temperatura de 20 °C. Os pontos de fusão foram realizados em aparelho digital Electrothermal modelo IA 9100, sendo que os mesmos não foram corrigidos. A lipase AY “Amano” 30 (Lot. LA YY0450102S) de *Candida rugosa* foi gentilmente cedida por Amano Enzyme U.S.A. Co. As reações com $ZnEt_2$ e $BH_3.THF$ requerem condições anidras e foram conduzidas sob atmosfera de argônio. As vidrarias, seringas e agulhas utilizadas para transferência de reagentes e solventes, foram previamente secas a 180 °C e deixadas esfriar em um dessecador sob $CaCl_2$. THF e tolueno foram destilados com sódio e benzofenona sob argônio. O 5,5-dimetoxi-1,2,3,4-tetraclorociclopentadieno e o benzaldeído foram adquiridos junto à Aldrich Chemical Company. O benzaldeído foi destilado previamente antes do uso.

3.2 Síntese do 2-acetato -7,7-dimetoxi-1,4,5,6-tetracloronorborn-5-eno (2)

Uma relação de 1:1,5 do 5,5-dimetoxi-1,2,3,4-tetraclorociclopentadieno (**1**) (25 g, 94,7 mmol) e do acetato de vinila (13,12 mL, 142,05 mmol) foram colocados em um reator de

aço inox. O sistema foi fechado e submetido a uma temperatura de 170 °C durante 9 horas. O reator foi aberto e lavado com diclorometano (50 mL), a solução foi colocada em um balão de 250 mL e o solvente e o excesso de acetato de vinila foram evaporados no evaporador rotatório. O produto sólido obtido foi recristalizado em metanol, obtendo-se um sólido branco que corresponde ao acetato **2** puro (31,5 g, 90 mmol) com 95% de rendimento. P.F. 75-76 °C (lit.⁴² 75-77 °C). IV (KBr): ν (cm⁻¹): 1755 (C=O), 1606 (C=C). RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 1,69 (dd, J = 12,6 Hz, 2,5 Hz, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,83 (dd, J = 12,6 Hz, 8,0 Hz, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 5,5 (dd, J = 8,0 Hz, J = 2,5 Hz, 1H). RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 20,8 (CH₃), 44,0 (CH₂), 51,9 (CH₃), 52,8 (CH₃), 74,1 (CCl), 77,5 (CCl), 77,9 (CH), 112,0 (C), 128,0 (C=C), 131,2 (C=C), 170,2 (C=O).

3.3 Síntese do 7,7-dimetoxi-1,4,5,6-tetracloronorborn-5-en-2-endo-ol (**3**)

A uma solução do acetato **2** (31,5 g, 90 mmol) em metanol (250 mL) foi adicionado 3,5 mL de ácido sulfúrico concentrado. O sistema foi refluxado por 4 horas. O excesso de solvente foi evaporado no evaporador rotatório e a mistura reacional foi neutralizada com uma solução de NaHCO₃ a 10%. A extração foi realizada com éter etílico (3x100mL) e a fase orgânica foi seca com MgSO₄ anidro, filtrada e o solvente evaporado. Obteve-se um sólido branco que corresponde ao álcool **3** (27,4 g, 89 mmol) com 99% de rendimento. P.F. 84-86 °C (lit.⁴² 85-87 °C). IV (KBr): ν (cm⁻¹): 3437 (C-OH), 1603 (C=C). RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 1,75 (dd, J = 12,2 Hz, 2,4 Hz, 1H), 2,65 (dd, J = 12,2 Hz, 7,8 Hz, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 4,6 (dd, J = 7,8 Hz, 2,4 Hz, 1H). RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 43,7 (CH₂), 51,2 (CH₃), 52,1 (CH₃), 73,7 (CCl), 77,2 (CH), 79,4 (CCl), 111,6 (C), 126,9 (C=C), 130,4 (C=C).

3.4 Síntese dos precursores quirais (-)-**2** e (-)-**3**

Em um balão de 250 mL foi colocado o álcool racêmico **3** (2,0 g, 6,5 mmol) em acetato de vinila (45 mL), aos quais foi adicionada 1,0 g da lipase da *Candida rugosa* (CrL). O sistema foi mantido sob forte agitação por 7 dias a temperatura ambiente. Após, filtrou-se a enzima e evaporou-se o acetato de vinila em excesso, obtendo-se um sólido branco que corresponde a mistura do álcool **3** enantioméricamente enriquecido e o acetato quiral (-)-**2** com *ee* acima de 99%. Os dois compostos foram separados através de cromatografia em coluna com sílica gel 60 mesh, eluídos com ciclohexano e acetato de etila a 10%, obtendo-se o acetato quiral (-)-**2** (800 mg, 2,28 mmol) e o álcool **3** enriquecido (1,30 g, 4,22 mmol). O

álcool **3** enriquecido foi colocado novamente em acetato de vinila (30 mL) com 390 mg da lipase da *Candida rugosa* (CrL) e a mistura foi mantida sob agitação por 7 dias a temperatura ambiente. Realizando-se o mesmo procedimento descrito acima e após separação cromatográfica obteve-se o álcool quiral (-)-**3** com *ee* de 98% (1,00 g, 3,25 mmol) e o acetato quiral (-)-**2** com *ee* maior que 99% (340 mg, 0,97 mmol). Acetato (-)-**2**: $[\alpha]_D^{20} = -7$ (*c* 2,89, AcOEt). IV (KBr): ν (cm^{-1}): 1755 (C=O), 1606 (C=C). RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 1,69 (dd, *J* = 12,6 Hz, 2,5 Hz, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,83 (dd, *J* = 12,6 Hz, 8,0 Hz, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 5,5 (dd, *J* = 8,0 Hz, *J* = 2,5 Hz, 1H). RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 20,8 (CH₃), 44,0 (CH₂), 51,9 (CH₃), 52,8 (CH₃), 74,1 (CCl), 77,5 (CCl), 77,9 (CH), 112,0 (C), 128,0 (C=C), 131,2 (C=C), 170,2 (C=O). Álcool (-)-**3**: $[\alpha]_D^{20} = -35$ (*c* 2,85, AcOEt). IV (KBr): ν (cm^{-1}): 3457 (C-OH), 1605 (C=C). RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 1,75 (dd, *J* = 12,2 Hz, 2,4 Hz, 1H), 2,65 (dd, *J* = 12,2 Hz, 7,8 Hz, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 4,6 (dd, *J* = 7,8 Hz, 2,4 Hz, 1H). RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 43,7 (CH₂), 51,2 (CH₃), 52,1 (CH₃), 73,7 (CCl), 77,2 (CH), 79,4 (CCl), 111,6 (C), 126,9 (C=C), 130,4 (C=C).

3.5 Síntese do 7,7-dimetoxinorbornan-2-endo-ol (**4**)

Em um balão tritubulado de 500 mL, 160 mL de amônia foram condensados sob atmosfera inerte, e a esta foi adicionado em pequenas porções sódio metálico (3,4 g, 148 mmol) sob forte agitação magnética e a -78 °C. A solução tornou-se azul escuro. Após, adicionou-se gota-a-gota uma solução do álcool **3** (5,0 g, 16,2 mmol) e etanol anidro (3 mL) em 30 mL de THF anidro. Observou-se que, nos pontos onde a solução que está sendo adicionada entra em contato com a solução de sódio e amônia (azul), um fenômeno de fluorescência apresentando uma cor verde amarelada muito intensa, que se dissipa rapidamente. A reação foi deixada a -78 °C durante 30 min, e, então, é tratada com uma solução saturada de cloreto de amônia (30 mL), que deve ser adicionada em pequenas porções. Deixou-se a amônia evaporar durante a noite e extraiu-se com éter etílico (3x30 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 anidro, filtrada e o solvente evaporado, isolando-se um óleo amarelo que corresponde ao álcool **4** (2,1 g, 12,15 mmol) com 75% de rendimento. $[\alpha]_D^{20} = -1$ (*c* 3,07, AcOEt). IV (KBr): ν (cm^{-1}): 3409 (OH). RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 0,98 (m, 1H), 1,88 (m, 2H), 2,12 (m, 3H), 3,05 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 4,3 (m, 1H). RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 17,5 (CH₂), 27,6 (CH₂), 38,4 (CH₂), 38,5 (CH), 43,8 (CH), 50,0 (CH₃), 50,5 (CH₃), 70,1 (CH), 114,1(C).

3.6 Síntese da 7,7-dimetoxinorbornan-2-ona (5)

O álcool **4** (310 mg, 1,8 mmol) foi dissolvido em 40 mL de CH₂Cl₂ sob agitação, e a esta solução foi adicionado em pequenas porções, a 0 °C, PCC (775 mg, 3,6 mmol). A suspensão foi mantida sob agitação por 4h à temperatura ambiente. Após adicionou-se éter etílico (20 mL), ocorrendo a formação de um precipitado preto. A fase orgânica foi retirada do balão e filtrada em uma coluna de sílica-gel (70-230 mesh) e eluída com éter etílico. Após a evaporação do solvente obteve-se um óleo amarelo que corresponde à cetona **5** (290 mg, 1,7 mmol) com 95% de rendimento. $[\alpha]_D^{20} = -55$ (*c* 1,88, AcOEt). IV (filme): ν (cm⁻¹): 1755 (C=O). RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 1,42 (m, 2H), 1,80 (s, 1H), 1,95 (m, 2H), 2,38 (m, 1H), 2,47 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,24 (s, 3H). RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 21,2 (CH₂), 25,9 (CH₂), 38,1 (CH), 44,0 (CH₂), 49,9 (CH₃), 50,8 (CH₃), 52,6(CH), 111,5 (C), 212,7 (C=O).

3.7 Síntese do 7,7-dimetoxinorbornan-2-*exo*-ol (6)

A cetona **5** (1,09 g, 6,41 mmol) foi dissolvida em metanol (35 mL). A solução foi resfriada a 0 °C e, em pequenas porções foi adicionada NaBH₄ (490 mg, 12,82 mmol) sob agitação. A solução foi agitada a temperatura ambiente por 2,5 h. O solvente foi removido em um evaporador rotatório e 20 mL de água foram adicionados ao resíduo. A solução foi acidificada com HCl 5% (pH 4) e extraída com Et₂O (3x60 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos com MgSO₄ anidro, filtrados e o solvente evaporado. O resíduo, constituído como uma mistura de diastereoisômeros 9:1 *exo:endo* (1,01 g, 5,90 mmol, 92%), foi separado e purificado por cromatografia flash (sílica, ciclohexano/AcOEt 5,6:1 e 4:1). $[\alpha]_D^{20} = -30$ (*c* 1,36, AcOEt). IV (filme): ν (cm⁻¹): 3539 (OH). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,10-1,13 (m, 2H), 1,61 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 1,70-1,77 (m, 2H), 1,86 (dd, *J* = 13,6 Hz, 8,0 Hz 1H), 2,06 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 2,15 (t, *J* = 4,3 Hz, 1H), 2,98 (s, OH), 3,28 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,72 (dd, *J* = 8,0 Hz, 2,1 Hz 1H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 22,4 (CH₂), 26,2 (CH₂), 37,7 (CH), 40,9 (CH₂), 44,2 (CH), 49,3 (OCH₃), 50,6 (OCH₃), 70,1 (CH), 114,7(C). HRMS: encontrado, *m/z* = 172,1080, calculado, *m/z* = 172,1099 para C₉H₁₆O₃.

3.8 Síntese da 2-*exo*-hidroxinorbornan-7-ona (7)

A uma solução do álcool *exo* **6** (453 mg, 2,63 mmol) em acetona (9 mL) e água (1 mL), APTS (1,00 g, 5,27 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada à temperatura ambiente

por 5h e, então, foi adicionada uma solução saturada de NaHCO₃ até pH 9-10. A suspensão resultante foi extraída com CHCl₃. A fase orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada e evaporada. O produto foi purificado por cromatografia flash (sílica, ciclohex/AcOEt 4:1) obtendo-se 248 mg (1,98 mmol, 75%) do álcool *exo* **6** como um óleo incolor. $[\alpha]_D^{20} = +30$ (*c* 1,18, AcOEt). IV (filme): ν (cm⁻¹): 3394 (OH), 1769 (C=O). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,44-1,52 (m, 2H), 1,77-1,85 (m, 1H), 1,87-1,91 (m, 2H), 1,95 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 2,08 (dd, *J* = 13,4 Hz, 8,1 Hz 1H), 3,48 (s, OH), 4,07 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 18,3 (CH₂), 22,7 (CH₂), 37,3 (CH₂), 37,8 (CH), 46,2 (CH), 69,4 (CH), 216,6 (C=O). HRMS: encontrado, *m/z* = 126,0693, calculado, *m/z* = 126,0681 para C₇H₁₀O₂.

3.9 Síntese do 7-*syn*-aminonorboman-2-*exo*-ol (**9**)

A uma solução do cetoálcool **7** (189 mg, 1,5 mmol) em metanol (27 mL) a temperatura ambiente, foi adicionado NaOAc (195 mg, 2,34 mmol). A mistura foi mantida sob agitação magnética até que todo o sólido fosse dissolvido. A esta solução foi adicionado NH₂OH.HCl (172 mg, 2,48 mmol) e deixada sob agitação à temperatura ambiente por 5h. Então, foi adicionado a esta mistura NiCl₂.6H₂O (627 mg, 2,64 mmol) mantendo-se sob agitação até a completa dissolução do sólido e, em seguida, a solução foi resfriada a -78 °C. Após o resfriamento, foi adicionado NaBH₄ (521 mg, 13,77 mmol) em pequenas porções sob eficiente agitação. A mistura reacional foi mantida sob agitação por 12h a -78 °C e ácido fórmico 85% (50 mL) e NaBH₄ (1,35 g, 35,71 mmol) foram adicionados. A mistura foi mantida sob agitação durante a noite a temperatura ambiente. O solvente foi removido usando-se o evaporador rotatório. A mistura resultante foi resfriada a 0 °C, 20 mL NaOH 20% foram adicionados e a extração realizada com Et₂O. A fase orgânica foi seca com MgSO₄ anidro, filtrada e o solvente evaporado. O produto foi purificado por cromatografia (sílica, CHCl₃/MeOH 4:1) fornecendo 408 mg (3,21 mmol, 90%) de um óleo amarelo. Antes de se adicionar ácido fórmico 85% e NaBH₄ à mistura reacional pode-se tratar (*in situ*) esta mistura de acordo com a seção 3.10 produzindo o acetamido álcool **10**, método (b). Aminoálcool **9**: $[\alpha]_D^{20} = +8$ (*c* 1,15, AcOEt). IV (filme): ν (cm⁻¹): 3360 e 3296 (NH₂, OH). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,96-1,15 (m, 2H), 1,43-1,68 (m, 2H), 1,82 (dd, *J* = 13,4 Hz, 7,1 Hz 1H), 1,91-1,94 (m, 1H), 2,09-2,10 (m, 2H), 3,25 (s, 4H; 1H, NH₂, OH), 3,72 (s, 1H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 23,2 (CH₂), 27,1 (CH₂), 40,2 (CH₂), 40,9 (CH), 47,1 (CH), 60,5 (CH), 75,9 (CH). HRMS: encontrado, *m/z* = 127,0975, calculado, *m/z* = 127,0997 para C₇H₁₃NO. Hidroxi oxima **8**: $[\alpha]_D^{20} = +41$ (*c* 1,01, MeOH). PF = 143,6-144,6 °C. IV (KBr): ν (cm⁻¹): 3306 (OH),

1707 (C=N). RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 1,29-1,39 (m, 2H), 1,51-1,54 (m, 1H, *syn*), 1,55-1,57 (m, 1H, *anti*), 1,61-1,71 (m, 2H), 1,92 (dd, $J = 11,4$ Hz, 7,4 Hz, 1H), 2,27 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H, *anti*), 2,40 (t, $J = 4,7$ Hz, 1H, *anti*), 3,05 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H, *syn*), 3,10 (t, $J = 4,1$ Hz, 1H, *syn*), 3,89 (dd, $J = 7,4$ Hz, 2,2 Hz, 1H). RMN ^{13}C (75 MHz, CD_3OD): δ 22,3 (CH_2 , *syn*), 23,5 (CH_2 , *anti*), 26,7 (CH_2 , *anti*), 27,8 (CH_2 , *syn*), 32,7 (CH, *anti*), 37,4 (CH, *syn*), 40,6 (CH_2 , *anti*), 40,9 (CH_2 , *syn*), 41,3 (CH, *syn*), 45,8 (CH, *anti*), 73,1 (CH, *anti*), 73,4 (CH, *syn*), 168,4 (C=NOH). HRMS: encontrado, $m/z = 141,0810$, calculado, $m/z = 141,0790$ para $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}_2$.

3.10 Síntese do 7-*syn*-acetamidonorbornan-2-*exo*-ol (10)

A mistura contendo o aminoálcool **9** (190 mg, 1,5 mmol), obtida na seção 3.9, foi tratada *in situ* com AcO_2 (11 mL) e refluxada por 5h. O resíduo foi neutralizado com uma solução saturada de K_2CO_3 e extraída com Et_2O (3x30 mL). Os extratos orgânicos foram secos com MgSO_4 anidro, filtrados e o solvente evaporado. Obteve-se um sólido branco correspondente ao acetamido álcool **10** (249 mg, 1,47 mmol, 95%). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +63$ (c 1,17, AcOEt). PF = 78,4-80,1 °C. IV (filme): ν (cm^{-1}): 3355 (OH, NH), 1649 (C=O), 1537 (C-N). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 0,98-1,12 (m, 2H), 1,57-1,71 (m, 3H), 1,83 (dd, $J = 13,9$ Hz, 7,3 Hz, 2H), 1,96 (s, 3H), 2,07-2,09 (m, 1H), 2,31 (s, 1H), 3,51 (s, OH), 3,92-3,95 (m, 1H), 3,96-3,99 (m, 1H), 7,34 (s, NH). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 22,9 (CH_2), 23,8 (CH_3), 26,6 (CH_2), 39,3 (CH_2), 40,1 (CH), 45,7 (CH), 58,8 (CH), 75,9 (CH), 170,5 (C=O).

3.11 Síntese do 7-*syn*-etilaminonorbornan-2-*exo*-ol (11)

Em um balão tritubulado de 100 mL sob argônio, adicionou-se LiAlH_4 em THF anidro (10 mL). Uma solução do acetamido álcool **10** (253 mg, 1,51 mmol) em THF anidro foi adicionada gota-a-gota e a mistura resultante foi refluxada por 4,5h. A solução foi resfriada a 0 °C e uma solução de NaOH 10% (20 mL) foi adicionada lentamente. A mistura foi diluída com CHCl_3 (40mL) e deixada sob agitação durante a noite a temperatura ambiente e, então, filtrada seca com MgSO_4 anidro, filtrada novamente e o solvente evaporado. O aminoálcool monoetilado **11** foi obtido como um sólido branco (213 mg, 1,37 mmol, 91%). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +17$ (c 1,45, AcOEt). PF = 42 - 43,7 °C. IV (filme): ν (cm^{-1}): 3296 (NH, OH). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 0,80-1,10 (m, 2H), 1,06 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,37-1,58 (m, 3H), 1,75-1,83 (m, 1H), 2,10-2,20 (m, 2H), 2,62 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,88-2,92 (m, 1H), 3,19 (s, NH,

OH), 3,62-3,68 (m, 1H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 15,2 (CH_3), 22,9 (CH_2), 27,1 (CH_2), 39,1 (CH), 40,8 (CH_2), 42,8 (CH_2), 45,4 (CH), 67,7 (CH), 75,9 (CH). HRMS: encontrado, m/z = 155,1303, calculado, m/z = 155,1310 para $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}$.

3.12 Síntese do 7-syn-(acetietil)aminonorboman-2-exo-il acetate (12)

O aminoálcool monoetilado **11** (160 mg, 1,03 mmol) foi dissolvido em Ac_2O (24 mL) e refluxado por 6h. O resíduo foi neutralizado com uma solução saturada de K_2CO_3 e extraído com Et_2O (3x30 mL). As fases orgânicas foram secas com MgSO_4 anidro, filtrada e o solvente evaporado. O produto foi purificado por cromatografia usando-se CHCl_3 e MeOH (99:1) como eluente. Obteve-se o acetamido éster **12** (234 mg, 1,28 mmol) com 95% de rendimento. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -21$ (c 1,09, AcOEt). IV (filme): ν (cm^{-1}): 1726 (C=O), 1648 (C=O, amida), 1421 (C-N). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,15 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,11-1,25 (m, 2H), 1,58-1,69 (m, 1H), 1,71-1,80 (m, 2H), 1,91 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 1,95 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,54-2,57 (m, 1H), 3,12 (s, 1H), 3,20-3,40 (m, 2H), 3,47 (s, 1H), 4,69 (dd, $J = 7,6$ Hz, 2,93 Hz, 1H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 14,1 (CH_3), 20,9 (CH), 22,8 (CH_3), 23,2 (CH_2), 25,6 (CH_2), 37,7 (CH_2), 37,8 (CH), 41,8 (CH_2), 42,9 (CH_3), 63,4 (CH), 76,9 (CH), 170,4 (C=O), 172,5 (C=O). HRMS: encontrado, m/z = 239,1517, calculado, m/z = 239,1521 para $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_3$.

3.13 Síntese do 7-syn-dietilaminonorboman-2-exo-ol (13)

Utilizando-se o mesmo procedimento descrito na seção 3.11, 164 mg (0,658 mmol) do acetamido éster **12** foram reduzidas com 150 mg (3,95 mmol) de LiAlH_4 em THF anidro (15 mL). A mistura foi refluxada por 6 h. A solução foi resfriada a 0 °C e uma solução de NaOH 10% (10 mL) foi adicionada lentamente. A mistura foi diluída com CHCl_3 (30mL) e deixada sob agitação durante a noite a temperatura ambiente e, então, filtrada seca com MgSO_4 anidro, filtrada novamente e o solvente evaporado. O produto foi purificado por cromatografia usando-se CHCl_3 e MeOH (95:5) como eluente. Obteve-se o aminoálcool dietilado **13** (112 mg, 0,48 mmol) com 73% de rendimento. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +5$ (c 1,04, AcOEt). IV (filme): ν (cm^{-1}): 3365 (OH). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,02 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 0,99-1,10 (m, 2H), 1,48-1,57 (m, 2H), 1,82-1,84 (m, 2H), 2,31 (s, 1H), 2,35-2,37 (m, 1H), 2,70-2,71 (m, 1H), 2,76 (m, 2H), 3,70-3,73 (m, 1H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 22,6 (CH_2),

27,1 (CH₂), 37,4 (CH), 40,7 (CH₂), 44,4 (CH), 70,9 (CH), 75,7 (CH). HRMS: encontrado, m/z = 183,1639, calculado, m/z = 183,1623 para C₁₁H₂₁NO.

3.14 Síntese do 7-*syn*-etilmetilaminonorbornan-2-*exo*-ol (14)

Em 200 mg (1,29 mmol) do aminoálcool monoetilado **11** foi adicionado 5 mL de formaldeído 36% e 9 mL de ácido fórmico 85%. A solução foi refluxada por 5 h. A mistura resultante foi resfriada a 0 °C e uma solução de NaOH 20% foi adicionada até pH 10 e extraída com Et₂O. A fase orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada e o solvente evaporado. O produto foi purificado por cromatografia (sílica, CHCl₃/MeOH 99:1) fornecendo 159 mg (0,94 mmol, 73%) de um óleo incolor. $[\alpha]_D^{20} = +12$ (c 1,13, AcOEt). IV (filme): ν (cm⁻¹): 3368 (OH). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,80-1,30 (m, 2H), 1,04 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,44-1,58 (m, 2H), 1,60-1,78 (m, 3H), 1,82 (dd, $J = 13,4$ Hz, 6,8 Hz, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,28-2,32 (m, 2H), 2,38 (s, 1H), 3,66 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 11,5 (CH₃), 22,9 (CH₂), 26,8 (CH₂), 27,2 (CH₂), 37,5 (CH), 39,5 (CH₃), 40,7 (CH₂), 44,7 (CH), 74,5 (CH), 75,9 (CH). HRMS: encontrado, m/z = 169,1459, calculado, m/z = 169,1467 para C₁₀H₁₉NO.

3.15 Síntese do 7-*syn*-dimetilaminonorbornan-2-*exo*-ol (15)

Em 300 mg (2,36 mmol) do aminoálcool **9** foi adicionado 9 mL de formaldeído 36% e 17 mL de ácido fórmico 85%. A solução foi refluxada por 3 dias. A mistura resultante foi resfriada a 0 °C e uma solução de NaOH 20% foi adicionada até pH 10 e extraída com Et₂O. A fase orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada e o solvente evaporado. O produto foi purificado por cromatografia (sílica, CHCl₃/MeOH 5,6:1) fornecendo 220 mg (1,42 mmol, 60%) de um líquido amarelo. $[\alpha]_D^{20} = +22$ (c 1,08, AcOEt). IV (filme): ν (cm⁻¹): 3376 (OH). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,90-1,01 (m, 2H), 1,34-1,51 (m, 2H), 1,62-1,67 (m, 1H), 1,73 (dd, $J = 13,7$ Hz, 6,8 Hz, 1H), 2,11 (s, 1H), 2,16 (s, 6H), 2,20-2,22 (m, 2H), 3,57 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 22,8 (CH₂), 27,1 (CH₂), 37,6 (CH), 40,3 (CH₂), 44,3 (CH₃), 44,5 (CH), 75,8 (CH), 76,2 (CH). HRMS: encontrado, m/z = 155,1311, calculado, m/z = 155,1310 para C₉H₁₇NO.

3.16 Procedimento geral para a adição enantiosseletiva de dietilzinco ao benzaldeído.

A uma solução do catalisador (0,125 mmol) em 4 ml de tolueno anidro adicionou-se 2,0 mL (2,0 mmol, 1M em hexano) de ZnEt₂. A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente por 1 h. Adicionou-se benzaldeído (0,625 mmol, 0,066g, 0064 mL) e a solução tornou-se amarelada. A mistura reacional foi mantida sob agitação a temperatura ambiente e monitorada por CG. A reação foi tratada com HCl 10% (8 mL) e extraída com Et₂O (4x5 mL). As fases orgânicas foram secas com MgSO₄ anidro, filtradas e o solvente evaporado fornecendo o 1-fenilpropanol que foi analisado por cromatografia quiral. GC: condições (Supelco β-Dex 120, 30 m, 0,25 mm i.d.); isoterma a 100 °C. t_R: benzaldeído 4,18 min, álcool benzílico 14,51 min, (*R*)-(+)-1-fenilpropanol 22,05 min, (*S*)-(-)-1-fenilpropanol 22,78 min.

3.17 Síntese do acetato de 1,4-dicloro-7,7-dimetoxinorbornan-2,3-diona-5-endo-ila (16)

A uma solução, sob agitação, do acetato **2** (175 mg, 0,5 mmol) em acetonitrila (6 mL) e água (1 mL) foram adicionados RuCl₃ anidro (7,3 mg, 0,035 mmol) e NaIO₄ (160 mg, 0,75 mmol). A mistura foi mantida sob agitação por 10 min a temperatura ambiente. A suspensão resultante foi filtrada em uma fina camada de sílica gel e foi, então, lavada com acetato de etila (15 mL) e o solvente evaporado. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (ciclohex/AcOEt 1:1) obtendo-se a α-dicetona **16** com 99% de rendimento (154 mg, 0,495 mmol) como um sólido amarelo. $[\alpha]_D^{20} = +16$ (*c* 4,25, AcOEt). P.F. = 76-77,5 °C (lit.^{136b} 76-77 °C). IV (filme): ν (cm⁻¹): 1817 (C=O), 1748 (C=O). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,05 (s, 3H), 2,06 (dd, *J* = 14,5 Hz, 2,9 Hz, 1H), 2,51 (dd, *J* = 14,5 Hz, 2,9 Hz, 1H), 2,92 (dd, *J* = 14,5 Hz, 10,2 Hz, 1H), 3,14 (dd, *J* = 14,5 Hz, 10,2 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 5,46 (dd, *J* = 10,2 Hz, 2,9 Hz, 1H), 5,50 (dd, *J* = 10,2 Hz, 2,9 Hz, 1H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 20,5 (CH₃), 38,7 (CH₂), 40,0 (CH₂), 51,9 (CH₃), 52,2 (CH₃), 52,3 (CH₃), 52,8 (CH₃), 72,6 (CH), 73,1 (CH), 74,2 (C), 78,7 (C), 102,3 (C), 103,1 (C), 169,5 (C=O), 185,1 (C=O), 187,1 (C=O).

3.18 Síntese do ácido 2,2-dimetoxi-1,3-dicloro-4-acetoxi-*cis*-1,3-ciclopentanodicarboxílico (17a), ácido 2,2-dimetoxi-1,3-dicloro-4-hidroxi-*cis*-1,3-ciclopentanodicarboxílico (17b), 2,2-dimetoxi-1,3-dicloro-4-hidroxi-*cis*-1,3-ciclopentanodicarboxilato de dimetila (18) e 2,2-dimetoxi-1,3-dicloro-4-acetoxi-*cis*-1,3-ciclopentanodicarboxilato de dimetila (19)

A uma solução, sob agitação, da α -dicetona **16** (311 mg, 1 mmol) em metanol (5 mL) foi adicionado H₂O₂ 30% (0,75 mL) seguido de lenta adição de uma solução de NaOH 6N (0,3 mL) a 0 °C. A mistura foi mantida sob agitação por 2 h a temperatura ambiente e, então, 10 mL de HCl 5% foram adicionados. Extraíu-se com éter etílico (3x10 mL) e as fases orgânicas foram secas com MgSO₄ anidro, filtradas e o solvente evaporado. O ácido carboxílico obtido depois da evaporação do solvente foi tratado com excesso de CH₂N₂ em éter etílico a 0 °C. O excesso de CH₂N₂ foi evaporado com ar comprimido. A solução foi seca com MgSO₄ anidro, filtradas e o solvente evaporado. O resíduo constituído de uma mistura do álcool **18** e do acetato **19** foi separado e purificado por cromatografia flash (sílica, ciclohex/AcOEt 5:1 e 9:1). Obteve-se 74 mg do álcool **18** (0,225 mmol) como um sólido branco e 252 mg do acetato **19** (0,675 mmol) como um óleo incolor. Rendimento: 90% (razão **18:19** = 25:75)

Álcool **18**: $[\alpha]_D^{20} = -6$ (*c* 2,20, AcOEt). P.F. = 78-80 °C. IV (filme): ν (cm⁻¹): 3507 (OH), 1743 (C=O). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,61 (dd, *J* = 14,7 Hz, 8,2 Hz, 1H), 3,28 (dd, *J* = 14,7 Hz, 8,2 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,58 (d, *J* = 9,1 Hz OH), 3,73 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,65 (m, 1H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 44,2 (CH₂), 52,4 (CH₃), 53,4 (CH₃), 53,6 (CH₃), 53,7 (CH₃), 74,7 (C), 76,2 (C), 79,2 (CH), 109,5 (C), 167,8 (C=O), 168,3 (C=O).

Acetato **19**: $[\alpha]_D^{20} = -8$ (*c* 5,0, AcOEt). IV (filme): ν (cm⁻¹): 1746 (C=O). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,01 (s, 3H), 2,53 (dd, *J* = 14,3 Hz, 6,4 Hz, 1H), 3,18 (s, 3H), 3,53 (dd, *J* = 14,3 Hz, 10,5 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 5,56 (dd, *J* = 10,5 Hz, 6,4 Hz, 1H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 20,7 (CH₃), 41,5 (CH₂), 52,5 (CH₃), 53,2 (CH₃), 53,4 (CH₃), 53,5 (CH₃), 75,8 (C), 77,7 (C), 78,7 (CH), 108,3 (C), 165,9 (C=O), 167,5 (C=O), 169,4 (C=O).

3.19 Síntese de 1,5-dicloro-8,8-dimetoxi-6-hidroxi-2-carboxi-3-oxa-biciclo[3.2.1]heptanona (20)

A uma solução do álcool **18** (180 mg, 0,54 mmol), sob agitação e fluxo de argônio, em THF seco (5 mL) foi adicionado 3 mL de $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ 1M a 0 °C. A solução foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 24 h. A esta mistura foi adicionado 45 mL de metanol lentamente e, então, mantida sob agitação por 1 h. O solvente foi evaporado e o produto purificado por cromatografia flash (sílica, ciclohex/AcOEt 5,6:1) obtendo-se a lactona **20** (132 mg, 0,486 mmol) como um sólido branco com 90% de rendimento. $[\alpha]_D^{20} = -9$ (*c* 1,50, AcOEt). P.F. = 195-197 °C. IV (filme): ν (cm^{-1}): 3406 (OH), 1738 (C=O). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 2,34 (dd, *J* = 14,8 Hz, 4,4 Hz, 1H), 2,79 (dd, *J* = 14,8 Hz, 10,9 Hz, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 4,25 (dd, *J* = 10,4 Hz, 1,1 Hz, 1H), 4,61 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 4,66 (dd, *J* = 10,9 Hz, 4,4 Hz, 1H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 44,6 (CH_2), 52,4 (CH_3), 52,9 (CH_3), 66,9 (CH_2), 72,6 (C), 72,7 (C), 72,9 (CH), 101,2 (C), 167,8 (C=O). HRMS: encontrado, *m/z* = 271,0177, calculado, *m/z* = 271,0140 para $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{O}_5$.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste capítulo, serão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante a realização deste trabalho e será dividido em três etapas distintas. Inicialmente, será discutido a síntese do composto alvo, o 1,3-aminoálcool quiral **9** e de seus derivados **10**, **11**, **13**, **14** e **15**. Na seqüência, será discutida a aplicação dos ligantes **10**, **11**, **13**, **14** e **15** como catalisadores quirais na adição enantiosseletiva de ZnEt_2 ao benzaldeído. Posteriormente, será apresentada a síntese de compostos ciclopentanóides a partir do acetato clorado **2**.

4.1 Síntese do 1,3-aminoálcool **9** e seus derivados **10**, **11**, **13**, **14** e **15**

Neste item, serão abordadas a síntese destes compostos e suas caracterizações espectroscópicas.

4.1.1 Metodologia para obtenção dos precursores quirais

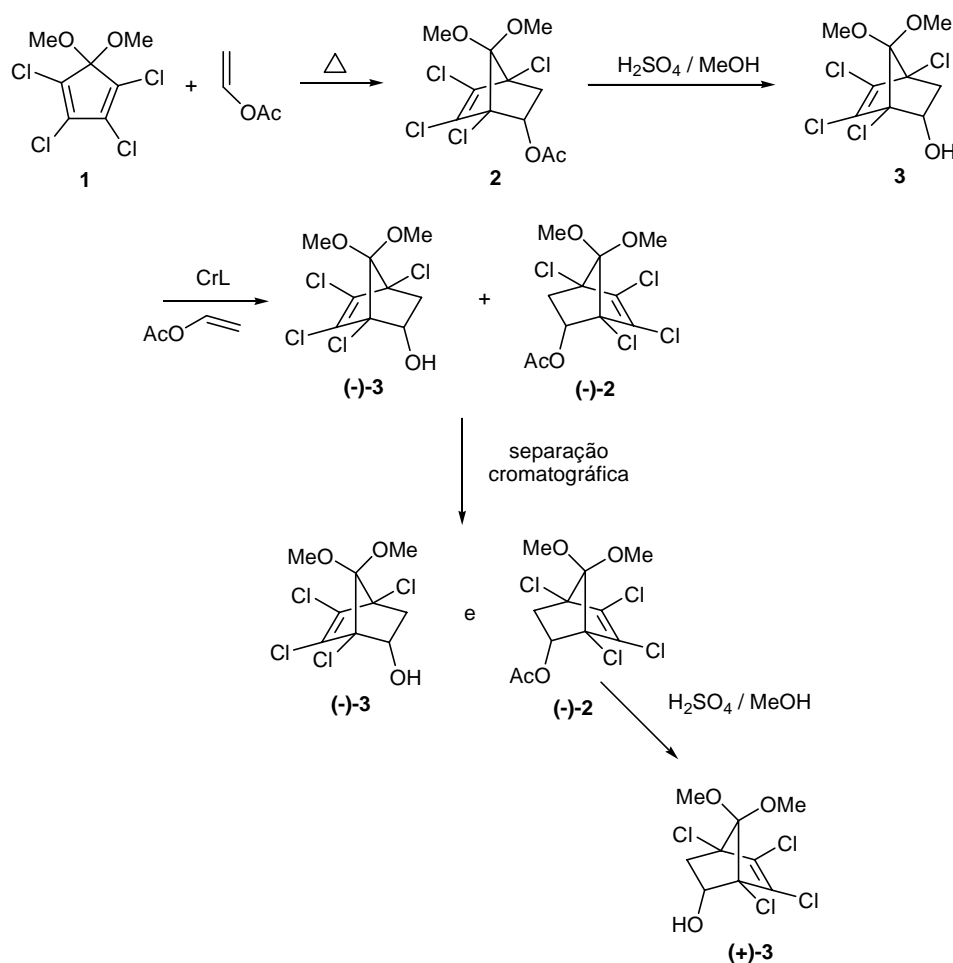


Figura 53: Metodologia para obtenção dos precursores quirais

4.1.1.1 Síntese do 2-acetato-7,7-dimetoxi-1,4,5,6-tetracloronorborn-5-eno (2)

A síntese do composto **2** é descrita por Jung e col.¹²¹, onde o dieno **1** e o acetato de vinila (em excesso) são refluxados por 5 dias, fornecendo o aduto **2** com um rendimento de 91% após recristalização. Como esta metodologia requer vários dias de refluxo, nosso grupo de pesquisa desenvolveu uma metodologia¹³ visando diminuir este tempo de reação. Nesta metodologia o dieno **1**, que é disponível comercialmente, e o acetato de vinila foram utilizados em uma relação de 1:1,5 e colocados em reator de aço inox, que foi vedado e submetido a uma temperatura de 170 °C durante 9 horas, obtendo-se o aduto **2** com 95% de rendimento (Figura 54), após recristalização. Este produto foi caracterizado por IV, RMN ¹H e de ¹³C, que se encontram em anexo no final deste trabalho.

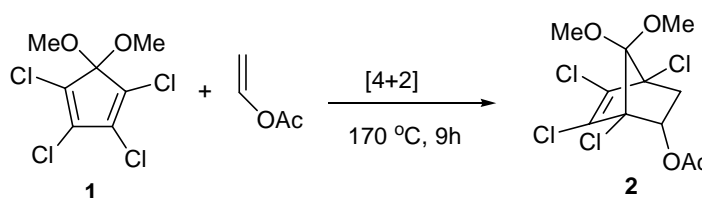


Figura 54: Obtenção do acetato racêmico **2**.

4.1.1.2 Síntese do 7,7-dimetoxi-1,4,5,6-tetracloronorborn-5-en-2-endo-ol (3)

O álcool **3** é obtido segundo a metodologia de Jung e col.¹²¹, onde o acetato **2** é tratado com ácido sulfúrico em metanol e refluxado por 4 horas fornecendo o álcool **3** com rendimento quantitativo (Figura 55). O álcool **3** foi caracterizado por IV, RMN ¹H e de ¹³C, que se encontram em anexo no final deste trabalho.

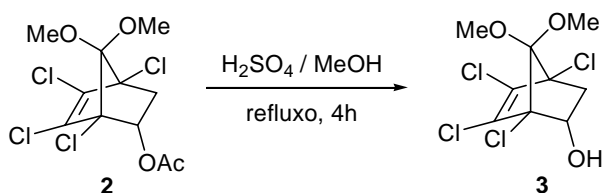


Figura 55: Obtenção do álcool racêmico **3**.

4.1.1.3 Síntese do (-)-2-acetato-7,7-dimetoxi-1,4,5,6-tetracloronorborn-5-eno (**2**), (+)-(1*S*, 2*R*, 4*R*) e (-)-(1*R*, 2*S*, 4*S*)-7,7-dimetoxi-1,4,5,6-tetracloronorborn-5-en-2-endo-ol (**3**)

Faber e col.¹²² realizaram a resolução enantiomérica de sistemas bicíclicos, obtendo ótimos resultados, utilizando a lipase da *Candida cylindracea*, hoje denominada *Candida rugosa*, em acetato de vinila. Nesta metodologia, o álcool quiral (-)-**3** e o acetato quiral (-)-**2** são obtidos através do enriquecimento enantiomérico por reação de transesterificação enzimática. O tratamento da mistura racêmica do álcool **3** em acetato de vinila com a lipase da *Candida rugosa* durante 7 dias fornece o álcool **3** enantiomericamente enriquecido e o acetato quiral (-)-**2** com *ee* acima de 99%. O álcool **3** e o acetato (-)-**2** são facilmente separados por cromatografia em coluna de sílica gel eluída com ciclohexano e acetato de etila a 10% (Figura 56). Após a separação, a mistura enriquecida do álcool **3** foi novamente submetida a transesterificação enzimática durante 7 dias, obtendo-se o álcool quiral (-)-**3** com *ee* acima de 98% e o acetato quiral (-)-**2** com *ee* acima de 99%. Esta mistura foi separada em coluna de sílica gel nas mesmas condições citadas acima.

O acetato (-)-**2**, após hidrólise com ácido sulfúrico e metanol, fornece o álcool (+)-**3** com o mesmo excesso enantiomérico (Figura 57). Os *ee* foram determinados por cromatografia gasosa. A configuração absoluta dos álcoois quirais (-)-**3** e (+)-**3** foi determinada por Faber e col.¹²² como (1*R*, 2*S*, 4*S*) e (1*S*, 2*R*, 4*R*), respectivamente.

Os resultados obtidos na transesterificação enzimática condizem com os descritos por Faber¹²² para estes compostos, com exceção do desvio óptico do composto **2**. Na literatura, encontra-se um valor positivo para o composto **2** quando medido em metanol, mas ao tentar-se realizar a medida nestas condições, verificou-se que o composto não é solúvel no solvente descrito. Por isso, realizou-se a medida em clorofórmio, solvente no qual o composto é solúvel, obtendo-se um desvio óptico negativo. As medidas dos desvios ópticos, em CHCl₃, estão expressas na Tabela IX e os desvios ópticos da literatura¹²², em MeOH, estão expressos na tabela X.

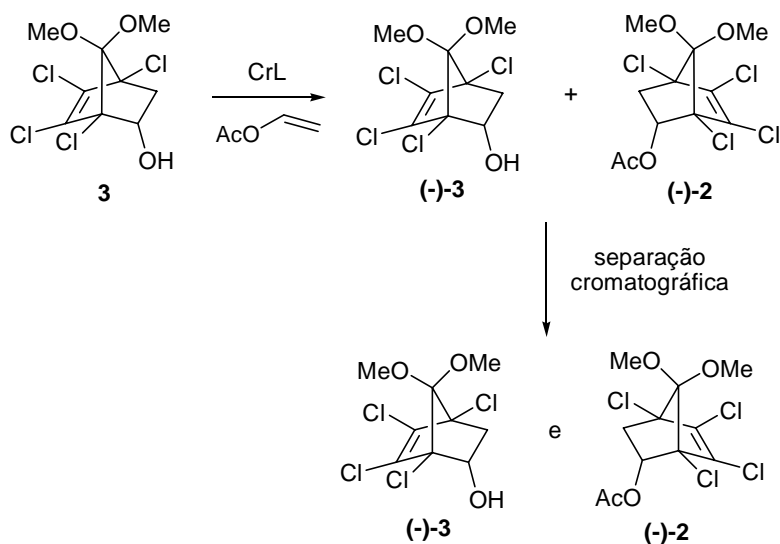


Figura 56: Obtenção do álcool **(-)-3** e do acetato **(-)-2**.

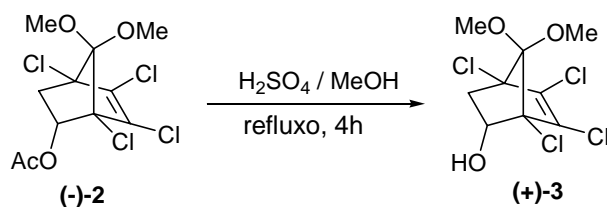


Figura 57: Obtenção do álcool **(+)-3**.

Tabela IX: Desvios ópticos dos compostos clorados medidos em clorofórmio.

Compostos	$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$	C[g/100 mL]
(-)-2	-7	2,89
(-)-3	-35	2,85
(+)-3	+34	2,85

Tabela X: Desvios ópticos dos compostos clorados medidos em metanol.

Compostos	$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$	C[g/100 mL]
(+)-2	+47,6	2,85
(-)-3	-34,9	2,54

As determinações dos excessos enantioméricos foram feitas utilizando-se cromatografia gasosa com coluna quiral de β -dextrina. Foram utilizados os compostos racêmicos como padrão de comparação. Os valores foram determinados através da seguinte fórmula,

$$ee = \frac{(A - a)}{(A + a)} \times 100$$

onde: A = área do isômero em maior quantidade

a = área do isômero em menor quantidade

4.1.2 Metodologia para obtenção do cetoálcool 7

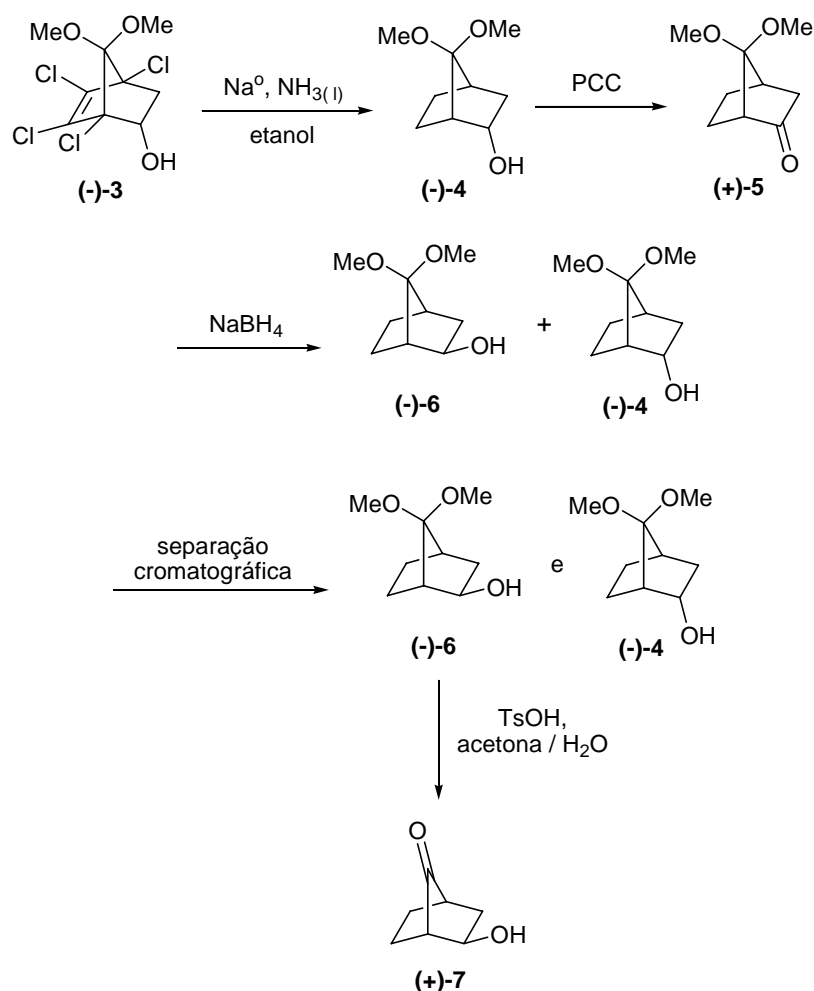


Figura 58: Metodologia para obtenção do cetoálcool 7

4.1.2.1 Síntese do (+)-(1R, 2R, 4S) e (-)-(1S, 2S, 4R)-7,7-dimetoxinorbornan-2-endo-ol (4)

A descloração do álcool (-)-**3** através da redução de Birch, metodologia desenvolvida por Jung e col.¹²¹, com Na, NH₃ líquida e etanol a -78 °C durante 30 min, fornece o álcool (-)-**4** com 75% de rendimento (Figura 59).

A caracterização do composto foi feita por IV, RMN ¹H e de ¹³C, que encontram-se em anexo no final deste trabalho. Os desvios ópticos dos álcoois estão expressas na Tabela XI. A partir do álcool (+)-**3** e utilizando-se a mesma metodologia obtém-se o álcool (+)-**4**.

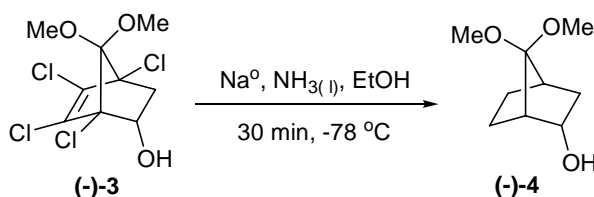


Figura 59: Obtenção do álcool (-)-**4**.

Tabela XI: Desvios ópticos dos álcoois (+)-**4** e (-)-**4** em acetato de etila.

Compostos	$[\alpha]_D^{20}$	C[g/100 mL]
(-)- 4	-1	3,07
(+)- 4	+1	3,07

4.1.2.2 Síntese do (+)-(1S, 4R)- e (-)-(1R, 4S)-7,7-dimetoxinorbornan-2-ona (5)

A cetona (+)-**5** foi obtida, de acordo com a metodologia descrita por Jung e col.¹²¹, por oxidação do álcool (-)-**4** com PCC (clorocromato de piridínio), seguido de filtração em coluna de sílica gel e eluída em éter etílico, com um rendimento de 95% (Figura 60). A cetona (+)-**5** foi caracterizada por IV, RMN ¹H e de ¹³C, que se encontram em anexo no final deste trabalho. Os desvios ópticos das cetonas (+) e (-)-**5** estão expressas na Tabela XII. A partir do álcool (+)-**4** e utilizando-se a mesma metodologia obtém-se a cetona (-)-**5**.

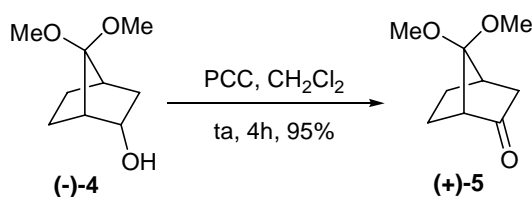


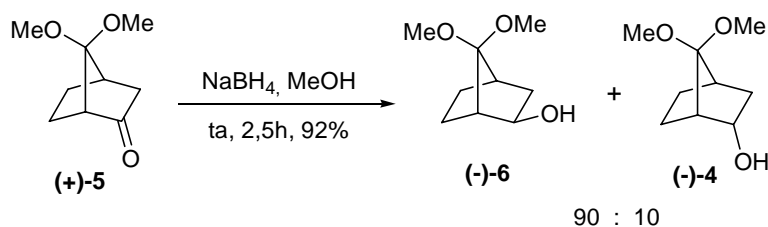
Figura 60: Obtenção da cetona (+)-**5**.

Tabela XII: Desvios ópticos das cetonas (+)-**5** e (-)-**5** em acetato de etila.

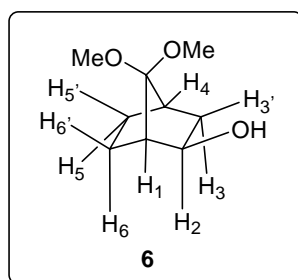
Compostos	$[\alpha]_D^{20}$	C[g/100 mL]
(-)- 5	-53	1,88
(+)- 5	+55	1,88

4.1.2.3 Síntese do (+)-(1*R*, 2*S*, 4*S*)- e (-)-(1*S*, 2*R*, 4*R*)-7,7-dimetoxinorbornan-2-*exo*-ol (**6**)

A redução da cetona (+)-**5** com NaBH₄ em MeOH a temperatura ambiente por 2,5 h, fornece uma mistura de diastereoisômeros *endo* e *exo* com razão *endo:exo* igual a 10:90 em 92% de rendimento. Os isômeros *exo* e *endo* foram separados por cromatografia flash em sílica gel, utilizando-se como eluente ciclohex/AcOEt a 15% e ciclohex/AcOEt a 20%, respectivamente (Figura 61). O álcool (-)-**6** foi caracterizado por IV, RMN ¹H e de ¹³C. Os desvios ópticos dos álcoois (+) e (-)-**6** estão expressas na Tabela XIII. A configuração absoluta do álcool (-)-**6** foi determinada por Lightner e col.¹²³ como (-)-(1*S*, 2*R*, 4*R*). A partir da cetona (-)-**5** e utilizando-se a mesma metodologia obtém-se o álcool *exo* (+)-**6**.

**Figura 61:** Obtenção do álcool *exo* (-)-**6**.**Tabela XIII:** Desvios ópticos dos álcoois (+)-**6** e (-)-**6** em acetato de etila.

Compostos	$[\alpha]_D^{20}$	C[g/100 mL]
(-)- 6	-30	1,36
(+)- 6	+30	1,36



Pelo espectro de RMN ^1H do álcool *exo* **6** pode-se observar em 3,72 ppm um duplo dubleto ($J_{2,3} = 8,0$ Hz, $J_{2,3'} = 2,1$ Hz) referente ao hidrogênio α -OH, em 3,31 ppm e 3,28 ppm dois singletos referentes aos hidrogênios das metoxilas, em 2,98 ppm um singlete referente ao hidrogênio da hidroxila, em 2,15 ppm ($J_{4,3'} = J_{4,5'} = 4,3$ Hz) um triplete referente ao hidrogênio ligado ao carbono cabeça de ponte C_4 , em 2,06 ppm ($J_{1,6'} = 4,3$ Hz) um dubleto referente ao hidrogênio ligado ao carbono cabeça de ponte C_1 , em 1,86 ppm um duplo dubleto ($J_{3,3'} = 13,6$ Hz, $J_{3,2} = 8,0$ Hz) referente ao hidrogênio *endo* ligado ao carbono C_3 , em 1,70-1,77 ppm um multipletto referente aos hidrogênios *exo* ligados aos carbonos C_5 e C_6 , em 1,61 ppm um dubleto ($J_{3,3'} = 13,6$ Hz) referente ao hidrogênio *exo* ligado ao C_3 e em 1,10-1,13 ppm um multipletto referente aos hidrogênios *endo* ligados aos carbonos C_5 e C_6 .

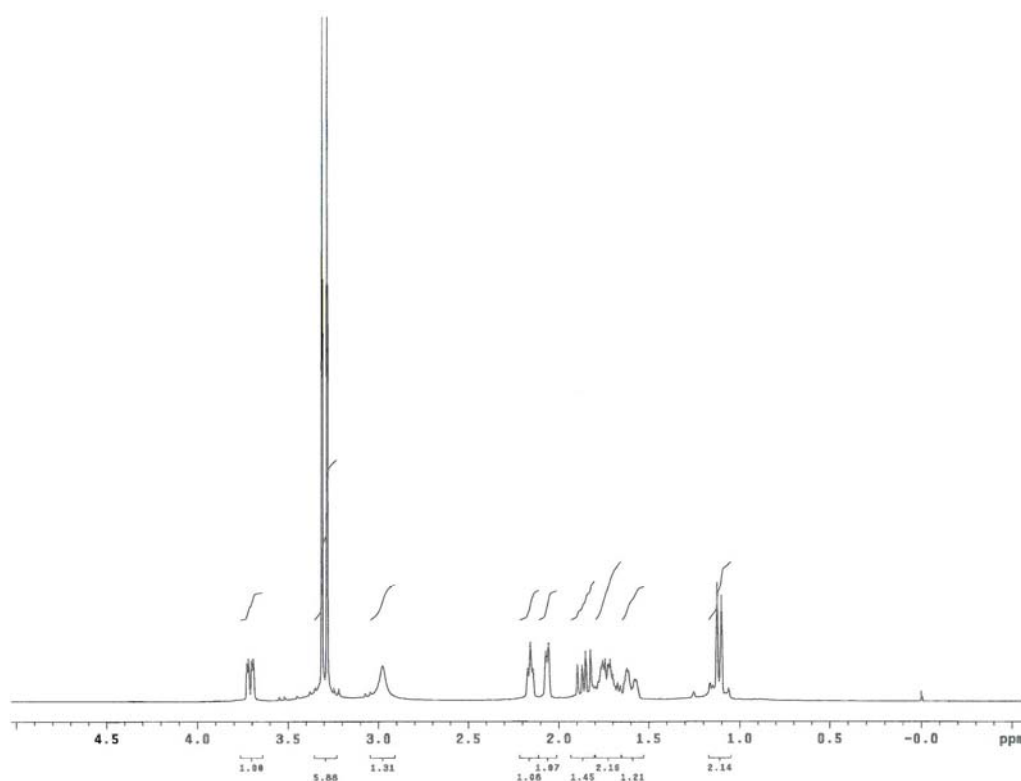


Figura 62: Espectro de RMN de ^1H do álcool *exo* **6**, (CDCl_3 , 300 MHz).

Ao analisar-se o espectro de RMN de ^{13}C (APT) do álcool *exo* **6** pode-se observar um sinal em 114,7 ppm referente ao carbono quaternário C_7 , em 74,1 ppm o sinal referente ao carbono secundário ligado ao oxigênio da hidroxila C_2 , em 50,6 e 49,9 ppm os sinais referentes aos carbonos primários das metoxilas, em 44,2 e 37,7 ppm os sinais referentes aos carbonos terciários cabeça de ponte C_1 e C_4 e em 40,9, 26,2 e 22,4 ppm os sinais referentes aos carbonos secundários C_3 , C_5 e C_6 .

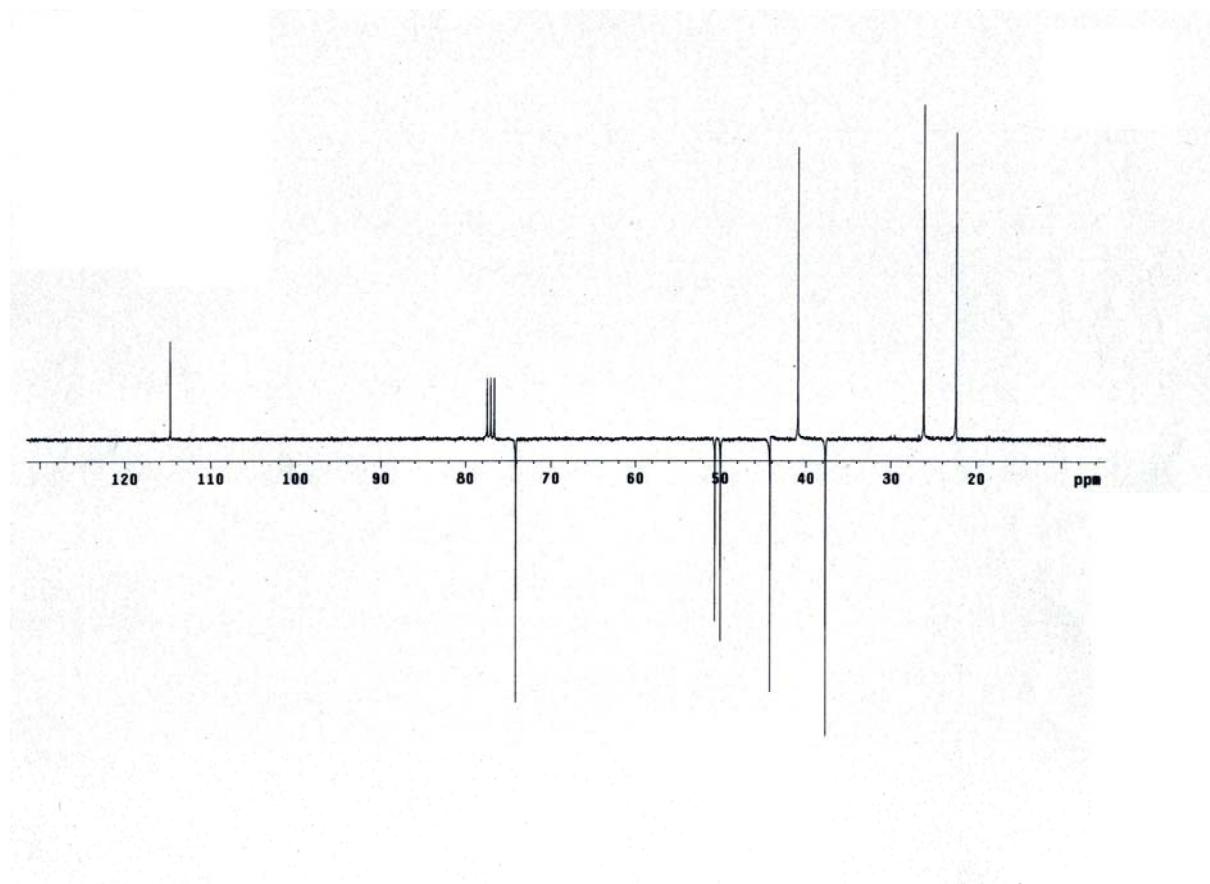


Figura 63: Espectro de RMN de ^{13}C (APT) do álcool *exo* **6**, (CDCl_3 , 75 MHz).

O espectro de HMQC do álcool *exo* **6** mostra a correlação entre o carbono C_2 que está em 74,1 ppm e o hidrogênio $\alpha\text{-OH}$ que está em 3,72 ppm, a correlação entre os carbonos primários das metoxilas em 50,6 e 49,3 ppm e os hidrogênios em 3,31 e 3,28 ppm, a correlação entre o carbono C_4 em 37,7 ppm e o hidrogênio a ele ligado em 2,15 ppm, a correlação entre o carbono C_1 em 44,2 ppm e o hidrogênio a ele ligado em 2,06 ppm, a correlação entre o carbono em 40,9 ppm e os hidrogênios a ele ligado em 1,86 ppm o hidrogênio *endo* e em 1,61 ppm o hidrogênio *exo*, a correlação entre o carbono C_5 em 26,2 ppm e os hidrogênios a ele ligado em 1,70-1,77 ppm o hidrogênio *exo* e em 1,10-1,13 ppm o hidrogênio *endo* e a correlação entre o carbono C_6 em

22,4 ppm e os hidrogênios a ele ligado em 1,70-1,77 ppm o hidrogênio *exo* e em 1,10-1,13 ppm o hidrogênio *endo*.

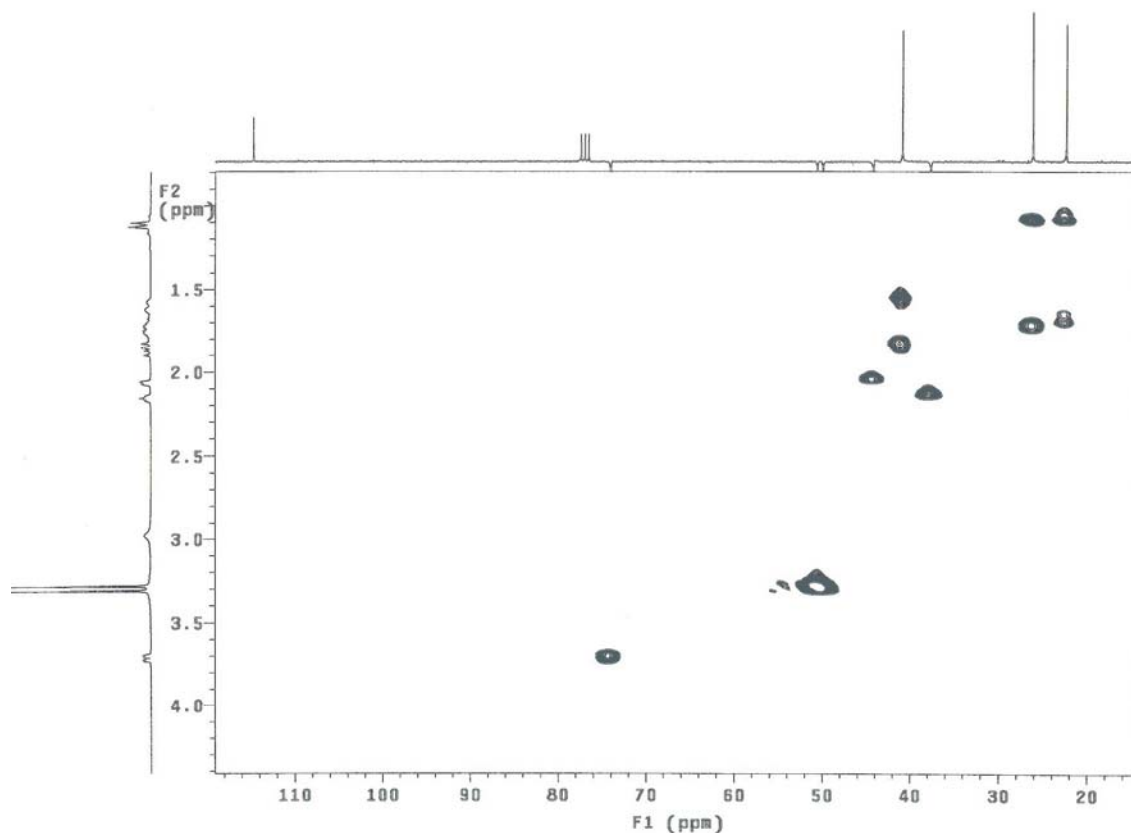


Figura 64: Espectro HMQC do álcool *exo* **6**, (CDCl₃, 300 MHz).

O álcool *exo* **6** apresenta no Infravermelho (Espectro 13) uma banda típica de hidroxila em 3539 cm⁻¹. O espectro de Massas de Alta Resolução apresenta um pico molecular igual a m/z : 172,1080, onde o valor calculado é de $[M]^+$: 172,1099 para C₉H₁₆O₃.

4.1.2.4 Síntese do (-)-(1R, 2S, 4S)- e (+)-(1S, 2R, 4R)-2-*exo*-hidroxinorbornan-7-ona (**7**)

De posse do álcool *exo* (-)-**6**, partiu-se para a obtenção do cetoálcool (+)-**7**. A síntese do cetoálcool **7** é descrita por Lightner e col.¹²⁴, onde a descetalização do álcool *exo* (-)-**6** é feita em H₂SO_{4 conc} e água a temperatura ambiente por 12 h, com 52% de rendimento. No entanto, ao utilizar-se este método observou-se à decomposição do álcool *exo* **6** imediatamente à adição do H₂SO_{4 conc}. Diversas tentativas foram realizadas utilizando-se outros métodos tais como: a metodologia utilizada por Marchand e col.¹²⁵ com H₂SO_{4 conc} em

CH_2Cl_2 e a utilizada por Palani e col.¹²⁶ com HCl_{conc} em THF. Entretanto, em todas as condições utilizadas observou-se à decomposição do álcool *exo* (-)-**6**.

Finalmente, utilizou-se TsOH ¹²⁷ em acetona/água a temperatura ambiente por 5 h com 75% de rendimento, após purificação por cromatografia flash em coluna de sílica gel, usando-se como eluente uma mistura de ciclohexano e acetato de etila a 20% (Figura 65). O cetoálcool (+)-**7** é instável e, portanto, não deve ser armazenado.

O cetoálcool (+)-**7** foi caracterizado por IV, RMN ^1H e de ^{13}C , HMQC e COSY. Os desvios ópticos dos cetoálcoois (+) e (-)-**7** estão expressas na Tabela XIV. A partir do álcool *exo* (+)-**6** e utilizando-se a mesma metodologia obtém-se o cetoálcool (-)-**7**.

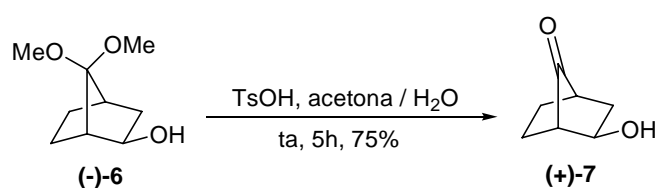
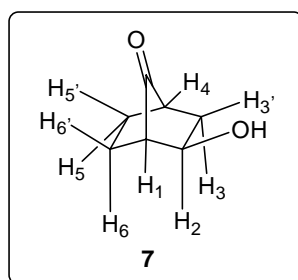


Figura 65: Obtenção do cetoálcool (+)-**7**.

Tabela XIV: Desvios ópticos dos cetoálcoois (+)-**7** e (-)-**7** em acetato de etila.

Compostos	$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$	C[g/100 mL]
(-)- 7	-30	1,18
(+)- 7	+30	1,18



Pelo espectro de RMN ^1H do cetoálcool **7** pode-se observar em 4,07 ppm um dupletto ($J_{2,3} = 8,1$ Hz) referente ao hidrogênio α -OH, em 3,48 ppm um singletto referente ao hidrogênio da hidroxila, em 2,08 ppm um duplo dupletto ($J_{3,3'} = 13,4$ Hz, $J_{3,2} = 8,1$ Hz) referente ao hidrogênio *endo* ligado ao carbono C_3 , em 2,00 ppm um tripletto ($J_{4,3'} = J_{4,5'} = 4,3$ Hz) referente ao hidrogênio ligado ao carbono cabeça de ponte C_4 , em 1,95 ppm um dupletto ($J_{1,6'} = 4,2$ Hz) referente ao hidrogênio ligado ao carbono cabeça de ponte C_1 , em 1,87-1,91 ppm um multipletto referente aos hidrogênio *exo* ligados aos carbonos C_5 e C_6 , em 1,77-1,85

ppm um multiplete referente ao hidrogênio *exo* ligado ao C₃ e em 1,44-1,52 ppm um multiplete referente aos hidrogênios *endo* ligados aos carbonos C₅ e C₆.

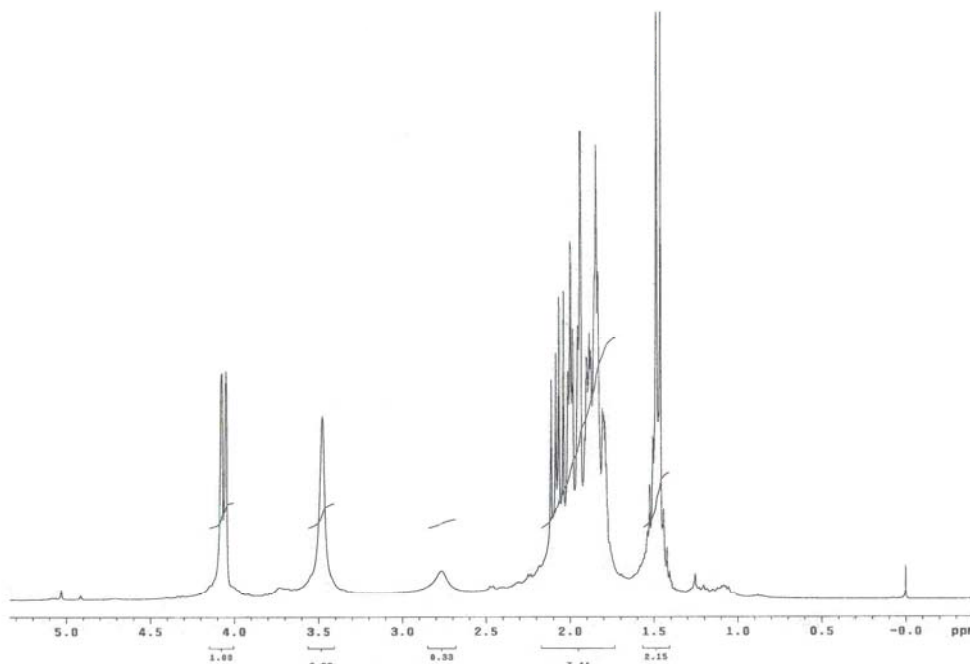


Figura 66: Espectro de RMN de ¹H do cetoálcool **7** (CDCl₃, 300 MHz).

Ao analisar-se o espectro de RMN de ¹³C (APT) do cetoálcool **7** pode-se observar um sinal em 216,6 ppm referente ao carbono da carbonila, em 69,4 ppm o sinal referente ao carbono secundário ligado ao oxigênio da hidroxila C₂, em 46,2 e 37,8 ppm os sinais referentes aos carbonos terciários cabeça de ponte C₁ e C₄ e em 37,3, 22,7 e 18,3 ppm os sinais referentes aos carbonos secundários C₃, C₅ e C₆.

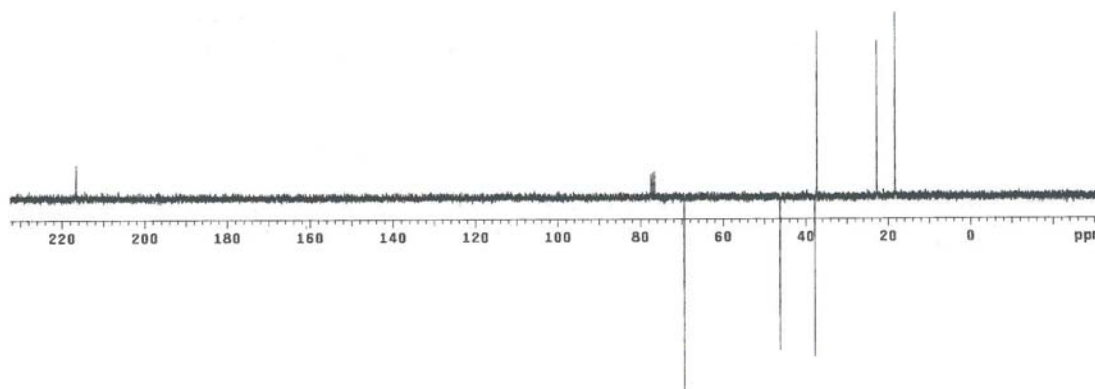


Figura 67: Espectro de RMN de ¹³C (APT) do cetoálcool **7** (CDCl₃, 75 MHz).

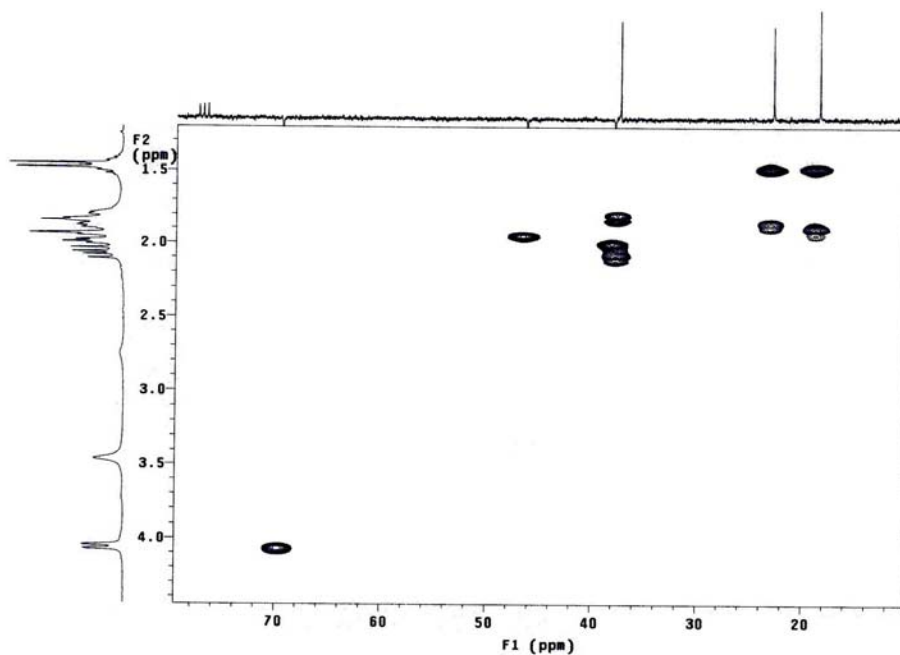


Figura 68: Espectro HMQC do cetoálcool **7** (CDCl_3 , 300 MHz).

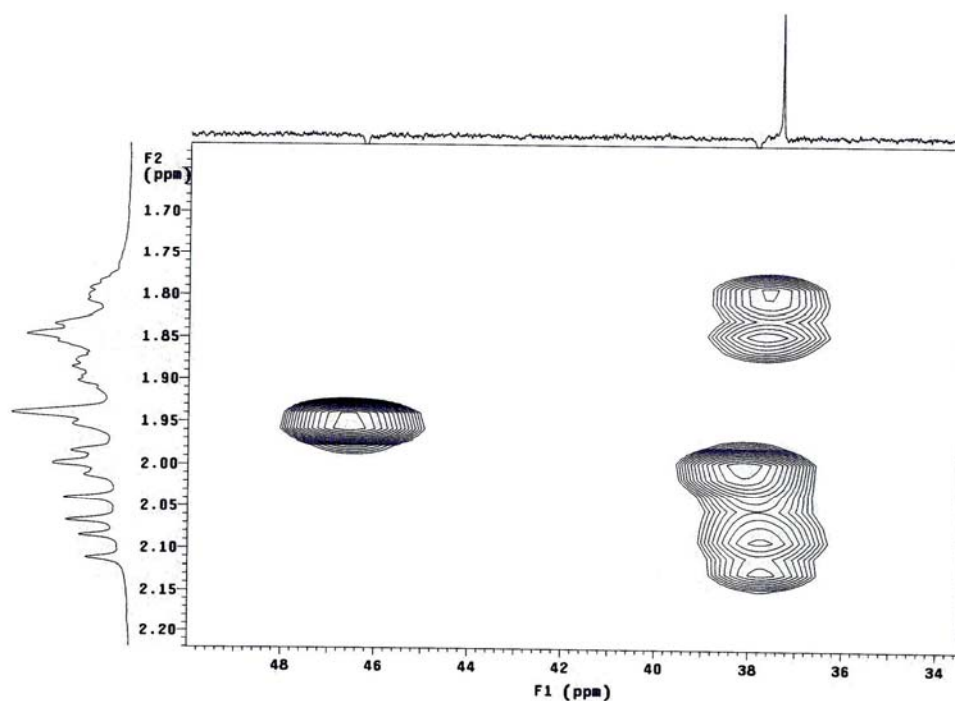


Figura 69: Espectro HMQC do cetoálcool **7**, ampliação da região entre 34-50 ppm.

O espectro de HMQC do cetoálcool **7** mostra a correlação entre o carbono C_2 que está em 69,4 ppm e o hidrogênio $\alpha\text{-OH}$ que está em 4,07ppm, a correlação entre o carbono C_1 em 46,2 ppm e o hidrogênio a ele ligado em 1,95 ppm, a correlação entre o carbono C_4 em

37,8 ppm e o hidrogênio a ele ligado em 2,0 ppm, a correlação entre o carbono C₃ em 37,3 ppm e os hidrogênios a ele ligados em 2,08 ppm o hidrogênio *endo* e em 1,87-1,91 ppm o hidrogênio *exo*, a correlação entre o carbono C₅ em 22,7 ppm e os hidrogênios a ele ligados em 1,87-1,91 ppm o hidrogênio *exo* e em 1,44-1,52 ppm o hidrogênio *endo* e a correlação entre o carbono C₆ em 18,3 ppm e os hidrogênios a ele ligados em 1,87-1,91 ppm o hidrogênio *exo* e em 1,44-1,52 ppm o hidrogênio *endo*.

O espectro COSY ¹H-¹H do cetoálcool **7** mostra a correlação entre o hidrogênio α-OH em 4,07 ppm com o hidrogênio H₃ *endo* em 2,08 ppm, a correlação entre o hidrogênio H₃ *endo* em 2,08 ppm com o hidrogênio H₃' *exo* em 1,77-1,85 ppm, a correlação entre o hidrogênio H₅' *exo* em 1,87-1,91 ppm e o hidrogênio H₅ *endo* em 1,44-1,52 ppm e a correlação entre o hidrogênio H₆' *exo* em 1,87-1,91 ppm e o hidrogênio H₆ *endo* em 1,44-1,52 ppm.

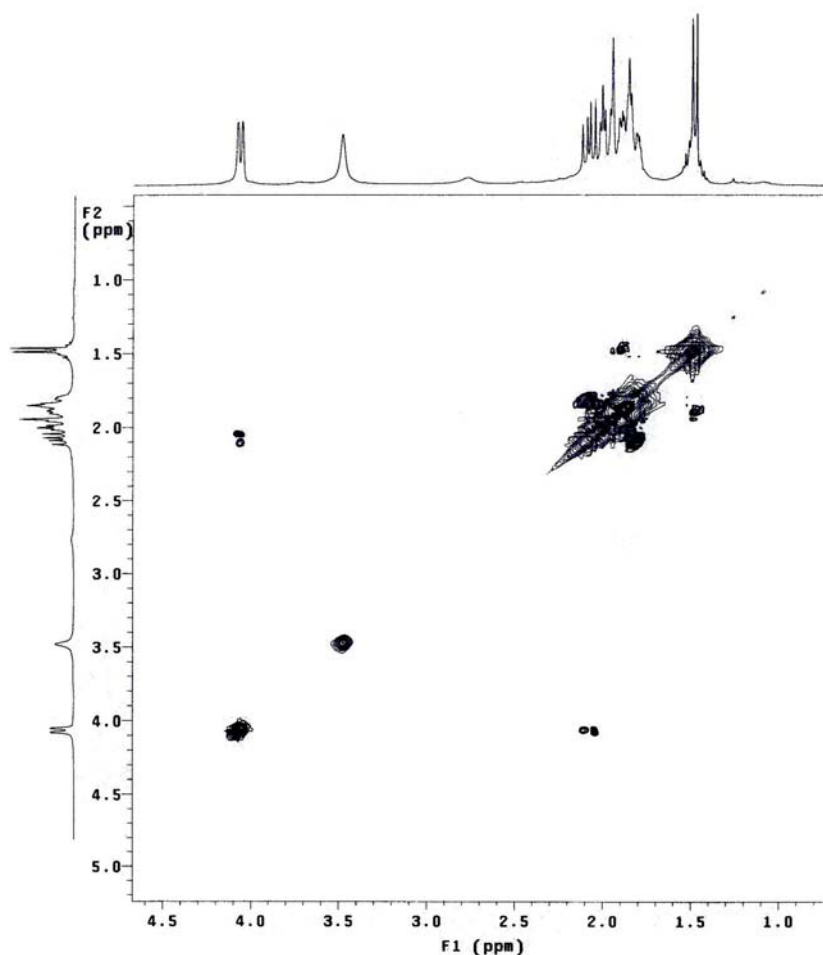


Figura 70: Espectro COSY ¹H-¹H do cetoálcool **7** (CDCl₃, 300 MHz).

O cetoálcool **7** apresenta no Infravermelho (Espectro 14) uma banda típica de hidroxila em 3394 cm^{-1} e uma banda característica de carbonila em 1769 cm^{-1} . O espectro de Massas de Alta Resolução apresenta um pico molecular igual a m/z : 126,0693, onde o valor calculado é de $[M]^+$: 126,0681 para $C_7H_{10}O_2$.

4.1.3 Metodologia para obtenção do 1,3-aminoálcool **9** e do acetamido álcool **10**

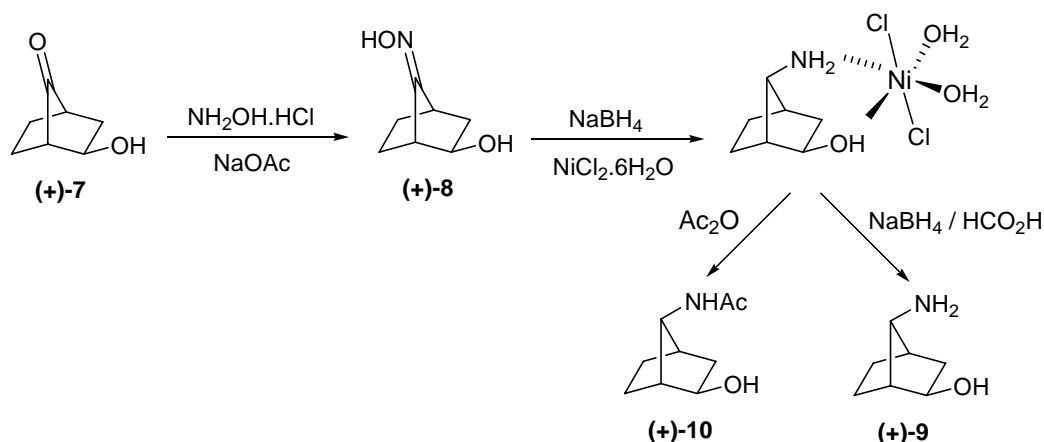


Figura 71: Metodologia para obtenção do 1,3-aminoálcool **9** e do acetamido álcool **10**.

4.1.3.1 Síntese do (-)-(1*S*,2*S*,4*S*)- e do (+)-(1*R*,2*R*,4*R*)-2-*exo*-hidroxinorbornan-7-ona oxima (**8**)

A hidroxí oxima (+)-**8** foi obtida segundo o método de Marchand¹²⁵. O cetoálcool (+)-**7** foi tratado com $NH_2OH \cdot HCl$ e $NaOAc$ em $MeOH$ fornecendo a hidroxí oxima (+)-**8** em suas formas *syn* e *anti* com 52% de rendimento (Figura 72). O baixo rendimento deve-se as dificuldades encontradas na extração do produto. Em vista deste resultado, deixou-se a fase aquosa sob agitação magnética com clorofórmio e procederam-se diversas extrações. Porém, o rendimento máximo obtido foi de 75%, embora se tenha observado a permanência da hidroxí oxima na fase aquosa através de análises realizadas em CCD. A partir do cetoálcool (-)-**7** e utilizando-se a mesma metodologia obtém-se a hidroxí oxima (-)-**8**. Os desvios ópticos das hidroxí oximas (+)-**8** e (-)-**8** estão expressos na tabela XV.

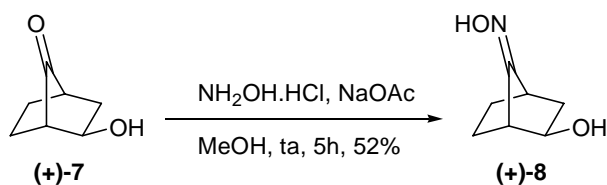
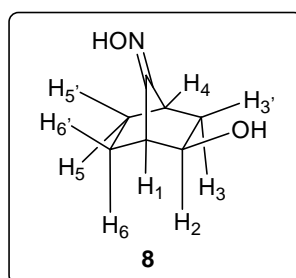


Figura 72: Obtenção da hidroxí oxima (+)-8.

Tabela XV: Desvios ópticos das hidroxí oximas (+)-8 e (-)-8 em metanol.

Compostos	$[\alpha]_D^{20}$	C[g/100 mL]
(+)-8	+41	1,01
(-)-8	-43	1,01



A hidroxí oxima (+)-8 foi caracterizada por IV, RMN de ^1H e de ^{13}C , HMQC e COSY ^1H - ^1H .

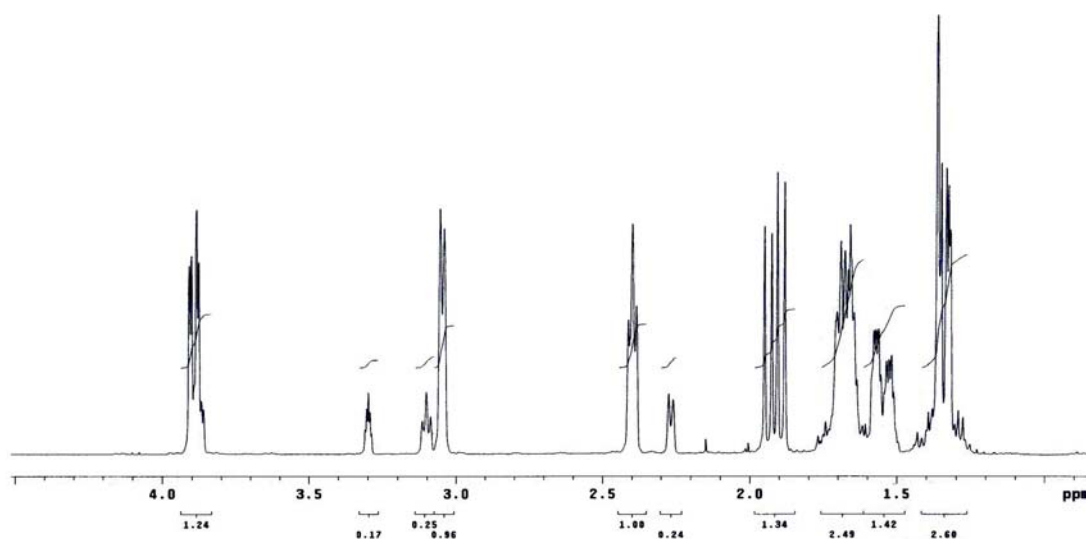


Figura 73: Espectro de RMN de ^1H da mistura *syn* e *anti* da hidroxí oxima 8 (CD_3OD , 300 MHz).

Pelo espectro de RMN de ^1H da mistura *anti:syn* da hidroxi oxima **8** pode-se observar em 3,89 ppm um duplo dubleto ($J_{2,3} = 7,4$ Hz, $J_{2,3'} = 2,2$ Hz) referente ao hidrogênio $\alpha\text{-OH}$, em 3,10 ppm um triplete ($J_{4,3'} = J_{4,5'} = 4,1$ Hz) referente ao hidrogênio ligado ao carbono cabeça de ponte C_4 da hidroxi oxima *syn*, em 3,05 ppm um dubleto ($J_{1,6'} = 4,1$ Hz) referente ao hidrogênio ligado ao carbono cabeça de ponte C_1 da hidroxi oxima *syn*, em 2,40 ppm um triplete ($J_{4,3'} = J_{4,5'} = 4,7$ Hz) referente ao hidrogênio ligado ao carbono cabeça de ponte C_4 da hidroxi oxima *anti*, em 2,27 ppm um dubleto ($J_{1,6'} = 4,7$ Hz) referente ao hidrogênio ligado ao carbono cabeça de ponte C_1 da hidroxi oxima *anti*, em 1,92 ppm um duplo dubleto ($J_{3,3'} = 11,4$ Hz, $J_{3,2} = 7,4$ Hz) referente ao hidrogênio *endo* ligado ao carbono C_3 , em 1,61-1,71 ppm um multiplete referente aos hidrogênios *exo* ligados aos carbonos C_5 e C_6 , em 1,55-1,57 ppm um multiplete referente ao hidrogênio *exo* ligado ao C_3 da hidroxi oxima *anti*, em 1,51-1,54 ppm um multiplete referente ao hidrogênio *exo* ligado ao C_3 da hidroxi oxima *syn* e em 1,29-1,39 ppm um multiplete referente aos hidrogênios *endo* ligados aos carbonos C_5 e C_6 .

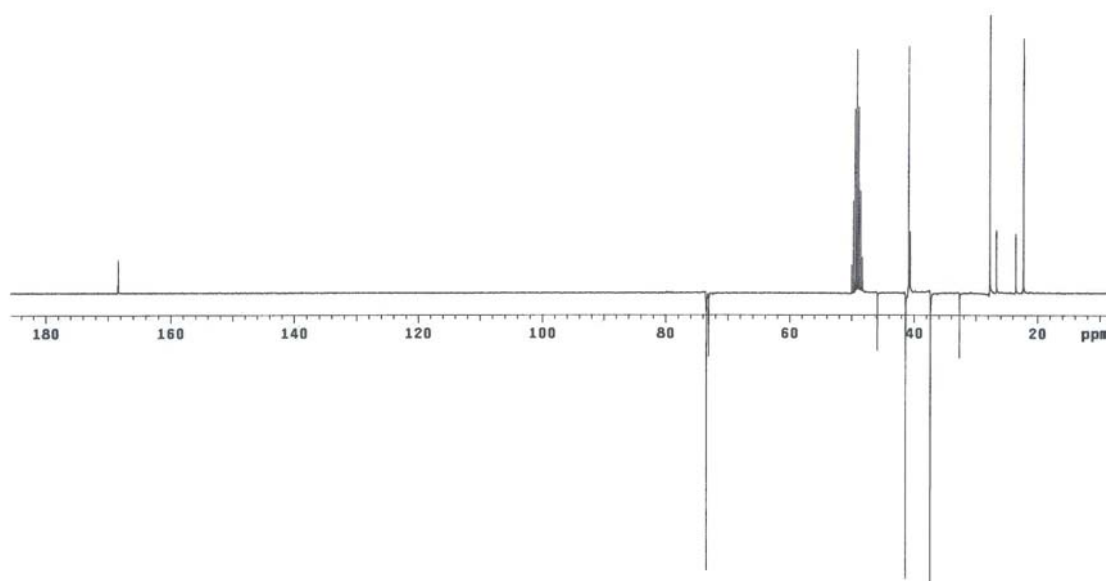


Figura 74: Espectro de RMN de ^{13}C (APT) da mistura *syn* e *anti* da hidroxi oxima **8** (CD_3OD , 75 MHz).

Ao analisar-se o espectro de RMN de ^{13}C (APT) da mistura *syn* e *anti* da hidroxi oxima **8**, pode-se observar um sinal em 168,4 ppm referente ao carbono quaternário C_7 da hidroxi oxima *syn*, em 168,2 ppm um sinal referente ao carbono quaternário C_7 da hidroxi oxima *anti*, em 73,4 ppm o sinal referente ao carbono C_2 ligado ao oxigênio da hidroxila da hidroxi oxima *anti*, em 73,1 ppm o sinal referente ao carbono C_2 ligado ao oxigênio da

hidroxila da hidroxí oxima *syn*, em 45,8 e 41,3 ppm os sinais referentes ao carbono terciário cabeça de ponte C₁ da hidroxí oxima *anti* e *syn*, em 40,9 e 40,6 ppm os sinais referentes ao carbono secundário C₃ da hidroxí oxima *syn* e *anti*, em 37,4 e 32,7 ppm os sinais referentes ao carbono terciário cabeça de ponte C₄ da hidroxí oxima *anti* e *syn*, em 27,8 e 26,7 ppm os sinais referentes ao carbono secundário C₅ da hidroxí oxima *syn* e *anti* e em 23,5 e 22,3 ppm os sinais referentes ao carbono secundário C₆ da hidroxí oxima *anti* e *syn*.

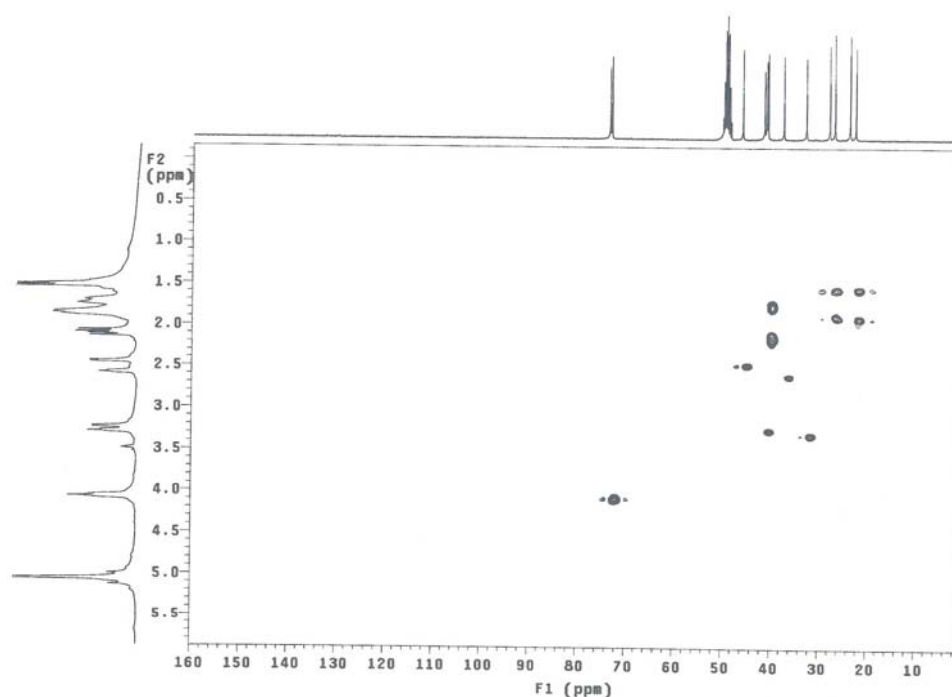


Figura 75: Espectro HMQC da mistura *syn* e *anti* da hidroxí oxima **8** (CD₃OD, 300 MHz).

O espectro de HMQC da mistura *syn* e *anti* da hidroxí oxima **8** mostra a correlação entre o carbono C₂ que está em 73,4 e 73,1 ppm e o hidrogênio α -OH que está em 3,89 ppm, a correlação entre os carbonos C₁ em 45,8 ppm (*anti*) e o hidrogênio a ele ligado em 2,27 ppm (*anti*), a correlação entre os carbonos C₁ em 41,3 ppm (*syn*) e o hidrogênio a ele ligado em 3,05 ppm (*syn*), a correlação entre o carbono C₃ em 40,9 (*syn*) e 40,6 (*anti*) ppm e os hidrogênios a ele ligados em 1,92 ppm o hidrogênio *endo* e em 1,55-1,57 ppm (*anti*) e 1,51-1,54 ppm (*syn*) o hidrogênio *exo*, a correlação entre o carbono C₄ em 37,4 ppm (*anti*) e o hidrogênio a ele ligado em 2,40 ppm (*anti*), a correlação entre o carbono C₄ em 32,7 ppm (*syn*) e o hidrogênio a ele ligado em 3,10 ppm (*syn*), a correlação entre os carbonos C₅ em 27,8 ppm (*syn*) e 26,7 ppm (*anti*) e os hidrogênios a ele ligados em 1,61-1,71 ppm o hidrogênio *exo* e em 1,29-1,39 ppm o hidrogênio *endo* e a correlação entre o carbono C₆ em

23,5 ppm (*anti*) e 22,3 (*syn*) e os hidrogênios a ele ligados em 1,61-1,71 ppm o hidrogênio *exo* e em 1,29-1,39 ppm o hidrogênio *endo*.

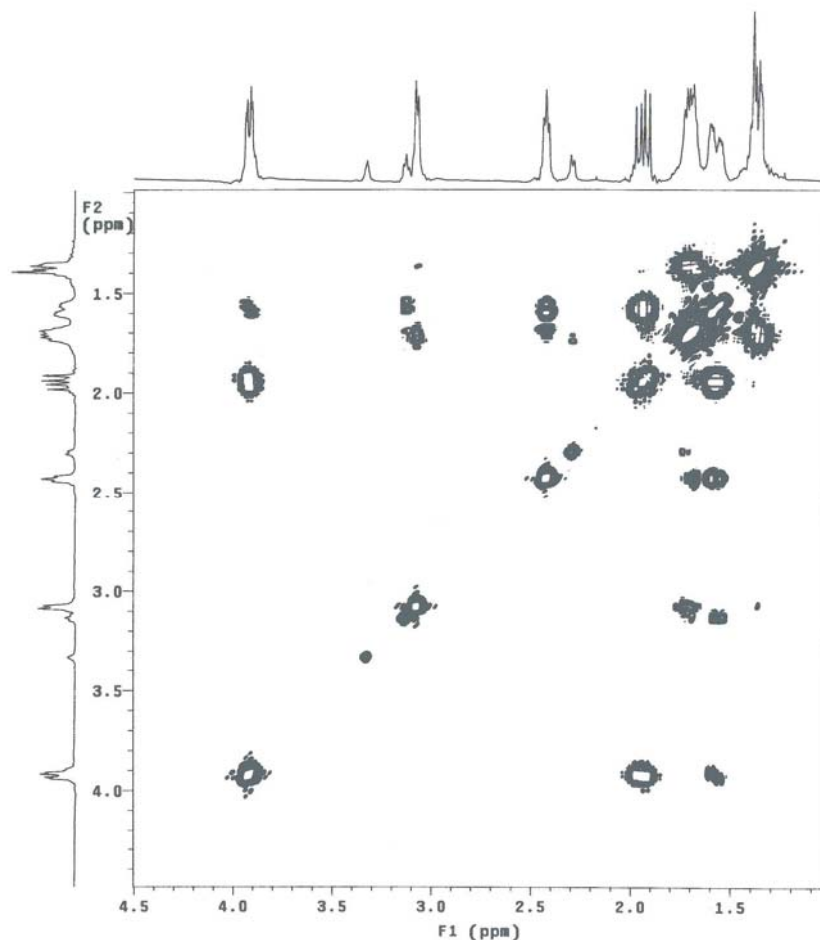


Figura 76: Espectro COSY ^1H - ^1H da mistura *syn* e *anti* da hidroxi oxima **8** (CD_3OD , 300 MHz).

O espectro COSY ^1H - ^1H da mistura *syn* e *anti* da hidroxi oxima **8** mostra a correlação entre o hidrogênio α -OH em 3,89 ppm com o hidrogênio H_3 *endo* em 1,92 ppm, com o hidrogênio H_3' *exo* da hidroxi oxima *anti* em 1,55-1,57 ppm e com o hidrogênio H_3' *exo* da hidroxi oxima *syn* em 1,51-1,54 ppm, a correlação entre o hidrogênio H_4 em 3,10 ppm com o hidrogênio H_3 *exo* em 1,51-1,54 ppm da hidroxi oxima *syn*, a correlação entre o hidrogênio H_1 em 3,05 ppm com o hidrogênio H_6 *exo* em 1,61-1,71 ppm da hidroxi oxima *syn*, a correlação entre o hidrogênio H_4 em 2,40 ppm com o hidrogênio H_3 *exo* em 1,55-1,57 e com o hidrogênio H_5 *exo* em 1,61-1,71 ppm da hidroxi oxima *anti*, a correlação entre o hidrogênio H_1 em 2,27 ppm com o hidrogênio H_6 *exo* em 1,61-1,71 ppm da hidroxi oxima *anti*, a correlação entre o hidrogênio H_3 *endo* em 1,92 ppm com o hidrogênio H_3 *exo* em 1,55-1,57

ppm e com o hidrogênio H₃ *exo* em 1,51-1,54 ppm da hidroxí oxima *anti* e *syn*, respectivamente, a correlação entre os hidrogênios H₅ *exo* e H₆ *exo* em 1,61-1,71 ppm com os hidrogênios H₅ *endo* e H₆ *endo* em 1,29-1,39.

A hidroxí oxima **8** apresenta no Infravermelho (Espectro 15) uma banda de hidroxila em 3306 cm⁻¹ e em 1707 cm⁻¹ a banda referente a vibração da ligação carbono-nitrogênio (C=N) da oxima. O espectro de Massas de Alta Resolução apresenta um pico molecular igual a m/z: 141,0810, onde o valor calculado é de [M]⁺: 141,0790 para C₇H₁₁NO₂.

4.1.3.2 Síntese do (+)-(1R,2R,4R)- e (-)-(1S,2S,4S)-7-syn-aminonorbornan-2-exo-ol (**9**) e do (+)-(1R,2R,4R)- e (-)-(1S,2S,4S)-7-syn-acetamidonorbornan-2-exo-ol (**10**)

Com o objetivo de obter o aminoálcool **9**, utilizou-se a metodologia desenvolvida por Itaktsch¹²⁸, onde oximas são reduzidas a amins com NaBH₄ em presença de NiCl₂.6H₂O, com ótimo controle estereoquímico. Porém, ao tentar reproduzir esta metodologia, observou-se que não foi possível extrair o 1,3-aminoálcool **9** do meio reacional. Este fato pode ser atribuído à possível complexação do produto formado com o reagente de Ni⁺², dificultando, assim, a extração do produto. Este tipo de complexação de aminoálcoois com metais do tipo Zn⁺² e Ni⁺² é descrita por Sung e col.¹²⁹ com a formação de dímeros e agregados. Devido a esta provável complexação, optou-se, portanto, por seguir a metodologia desenvolvida por nosso grupo de pesquisa¹³, realizando-se a acetilação *in situ* do 1,3-aminoálcool (+)-**9** com excesso de anidrido acético sob refluxo, antes de fazer a extração. Este artifício mostrou-se muito eficiente, pois se obteve o acetamido álcool (+)-**10**, sem dificuldades na extração, com rendimento de 95%.

Através de cromatografia gasosa e de RMN de ¹³C, observou-se que a redução da hidroxí oxima (+)-**8**, com NaBH₄ e NiCl₂.6H₂O à temperatura ambiente, não se mostrou eficiente, quanto ao controle estereoquímico, pois ocorre a formação dos 1,3-aminoálcoois *syn* e *anti* (Figura 77).

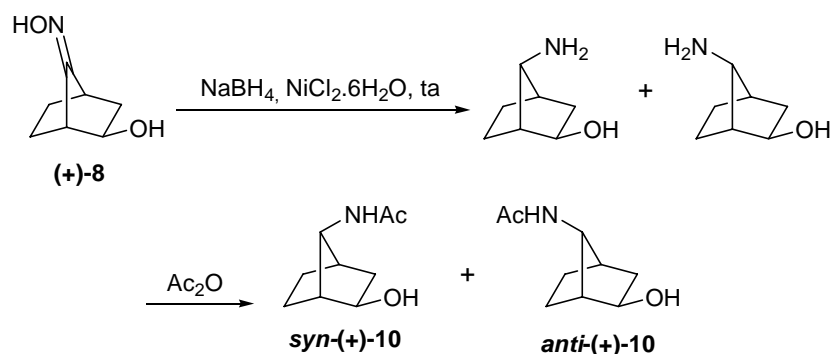


Figura 77: Obtenção do *syn* e *anti* acetamido álcool (+)-10 a temperatura ambiente.

A fim de controlar a estereoquímica da reação variou-se a temperatura, obtendo-se diversas razões dos produtos *syn* e *anti* (Tabela XVI).

Tabela XVI: Efeito da temperatura na distribuição dos produtos sob condições redutivas.

Temperatura (°C)	Razão <i>syn:anti</i>
30	70:30
10	87:13
0	90:10
-78	100:0

Obteve-se a estereoquímica desejada (100% *syn*) somente quando se realizou a redução da hidroxí oxima (+)-8 com NaBH₄ e NiCl₂·6H₂O em MeOH a -78 °C, fornecendo o acetamido álcool *syn* com 95% de rendimento (Figura 78).

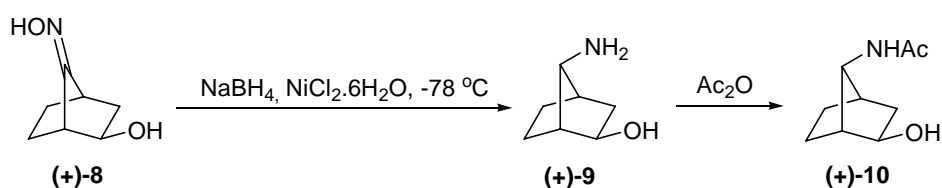


Figura 78: Obtenção do acetamido álcool *syn* a -78 °C.

A partir da hidroxí oxima (-)-8 e utilizando-se a mesma metodologia obtém-se o acetamido álcool (-)-10. Os desvios ópticos dos acetamido álcoois (+)-10 e (-)-10 estão expressos na tabela XVII.

Tabela XVII: Desvios ópticos acetamido álcoois (+)-**10** e (-)-**10** em acetato de etila.

Compostos	$[\alpha]_D^{20}$	C[g/100 mL]
(+)- 10	+63	1,17
(-)- 10	-63	1,17

Devido às dificuldades na extração da hidroxí oxima **8**, descrito no item 4.1.3.1 (página 60), optou-se por realizar-se a síntese do 1,3-aminoálcool (+)-**9** *in situ* a partir do cetoálcool (+)-**7**. O cetoálcool (+)-**7** foi tratado com $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ e NaOAc em MeOH por 5h e, em seguida, no mesmo balão de reação, foi adicionado NaBH_4 e $\text{NiCl}_2\cdot 6\text{H}_2\text{O}$. Após 10h sob agitação a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, foi adicionado anidrido acético mantendo-se o sistema sob refluxo por 5h. Através desta metodologia foi possível obter o acetamido álcool (+)-**10** com rendimento global de 95%, enquanto que anteriormente obtinha-se um rendimento global de 71%.

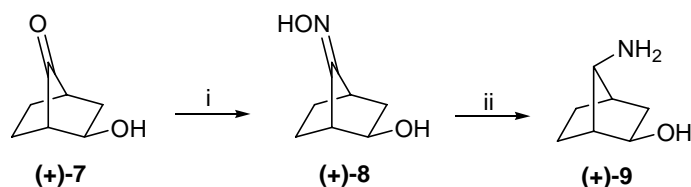
Portanto, os problemas da extração do 1,3-aminoálcool **9** do meio reacional foram resolvidos através do processo de acetilação *in situ* com anidrido acético, porém extraiu-se apenas o acetamido álcool **10**. Como nosso objetivo era a obtenção de aminoálcoois N-alkil ou N-dialquil substituídos, havia a necessidade de desproteger o grupo amino através de hidrólise da função amida. Para isso, utilizou-se 2 processos: tratamento com hidróxido de potássio em metanol:água ou tratamento com sódio em metanol; entretanto, nenhum destes métodos produziu a hidrólise da amida. Deste modo, tentando conciliar a solução do problema da extração do aminoálcool do meio reacional e obter-se o aminoálcool N-metil ou N,N-dimetilsubstituídos, ao invés de fazermos a acetilação *in situ*, optou-se por tentar uma metilação *in situ* com $\text{NaBH}_4/\text{HCOOH}$ pelo método desenvolvido por Gribble¹³⁰.

Para nossa surpresa, esse procedimento não provocou a metilação do aminoálcool, mas, provavelmente por um processo de redução do íon Ni^{+2} , ocorreu a descomplexação deste metal do substrato, produzindo o aminoálcool **9** livre e permitindo a obtenção do mesmo com um rendimento de 90%. Finalmente, essa metodologia solucionou os problemas de extração da hidro oxima (+)-**8** e do aminoálcool (+)-**9** com sucesso!

Em resumo, realizou-se a oximação *in situ* do cetoálcool (+)-**7** com $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}/\text{NaOAc}$ seguido da redução com $\text{NaBH}_4/\text{NiCl}_2\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ produzindo uma mistura contendo o 1,3-aminoálcool (+)-**9**. Nesta etapa, o tratamento da mistura segue dois caminhos:

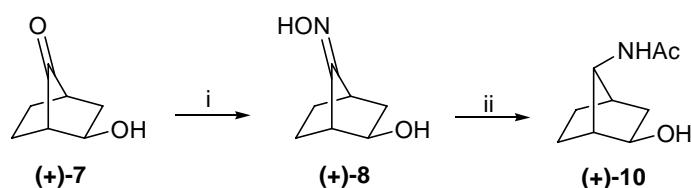
(a) adição de NaBH_4 e ácido fórmico para fornecer o 1,3-aminoálcool (+)-**9** puro com 90% de rendimento (Figura 79);

(b) adição de anidrido acético em excesso produzindo o acetamido álcool (+)-**10** com 95% de rendimento (Figura 80).



(i) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, NaOAc , MeOH , ta, 5h; (ii) (a) NaBH_4 , $\text{NiCl}_2\cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 10h;
 (b) NaBH_4 , HCO_2H , ta, overnight, 90%.

Figura 79: Síntese *in situ* do 1,3-aminoálcool (+)-9.



(i) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, NaOAc , MeOH , ta, 5h; (ii) (a) NaBH_4 , $\text{NiCl}_2\cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 10h;
 (b) Ac_2O , refluxo, 5h, 95%.

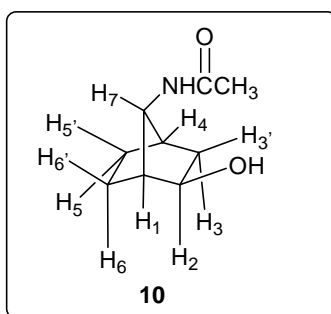
Figura 80: Síntese *in situ* do acetamido álcool (+)-10.

A partir do cetoálcool (-)-7 e utilizando-se a mesma metodologia obtém-se o 1,3-aminoálcool (-)-9. Os desvios ópticos dos aminoálcoois (+)-9 e (-)-9 estão expressos na tabela XVIII.

Tabela XVIII: Desvios ópticos dos 1,3-aminoálcoois (+)-9 e (-)-9 em acetato de etila.

Compostos	$[\alpha]_D^{20}$	C[g/100 mL]
(-)-9	-8	1,15
(+)-9	+8	1,15

O acetamido álcool (+)-10 foi caracterizado por IV, RMN de ^1H e de ^{13}C , HMQC e COSY ^1H - ^1H e o 1,3- aminoálcool (+)-9 foi caracterizado por IV, RMN de ^1H e de ^{13}C e HMQC.



Pelo espectro de RMN de ¹H do acetamido álcool **10** pode-se observar em 7,34 ppm um singlete referente ao hidrogênio do NH, em 3,96-3,99 ppm um multipletto referente ao hidrogênio α-OH, em 3,92-3,95 um multipletto referente ao hidrogênio α-NH, em 3,51 ppm um singlete referente ao hidrogênio da hidroxila, em 2,31 ppm um singlete referente ao hidrogênio ligado ao carbono cabeça de ponte C₄, em 2,07-2,09 ppm um multipletto referente ao hidrogênio ligado ao carbono cabeça de ponte C₁, em 1,96 ppm um singlete referente ao CH₃ da acetila, em 1,83 ppm um duplo dubleto ($J_{3,3'} = 13,9$ Hz, $J_{3,2} = 7,3$ Hz) referente ao hidrogênio *endo* ligado ao carbono C₃, em 1,57-1,71 ppm um multipletto referente aos hidrogênios *exo* ligados aos carbonos C₃, C₅ e C₆ e em 0,98-1,12 ppm um multipletto referente aos hidrogênios *endo* ligados aos carbonos C₅ e C₆.

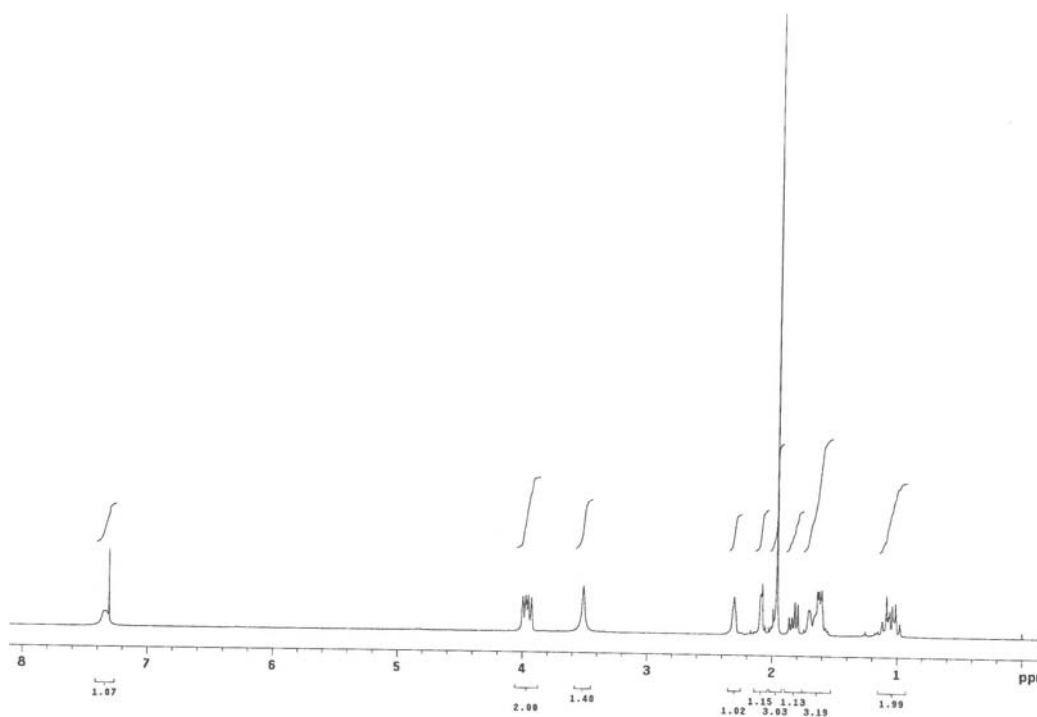


Figura 81: Espectro de RMN de ¹H do acetamido álcool **10** (CDCl₃, 300 MHz).

Ao analisar-se o espectro de RMN de ^{13}C (APT) do acetamido álcool (+)-**10** pode-se observar um sinal em 170,5 ppm referente ao carbono da carbonila, em 75,9 ppm o sinal referente ao carbono C_2 ligado ao oxigênio da hidroxila, em 58,8 ppm um sinal referente ao carbono C_7 ligado ao nitrogênio, em 45,7 e 40,1 ppm os sinais referentes aos carbonos terciários cabeça de ponte C_1 e C_4 , em 39,3, 26,6 e 22,9 ppm os sinais referentes aos carbonos secundários C_3 , C_5 e C_6 e em 23,8 ppm o sinal referente ao carbono do CH_3 da acetila.

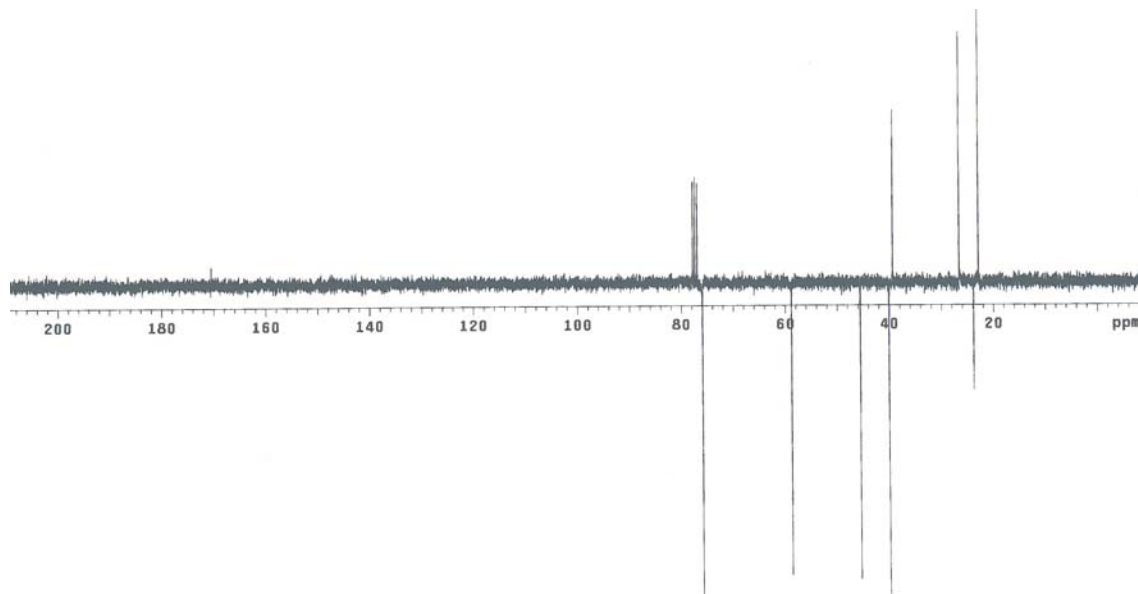


Figura 82: Espectro de RMN de ^{13}C (APT) do acetamido álcool **10** (CDCl_3 , 75 MHz).

O espectro de HMQC do acetamido álcool (+)-**10** mostra a correlação entre o carbono C_2 em 75,9 ppm e o hidrogênio $\alpha\text{-OH}$ em 3,96-3,99 ppm, a correlação entre o carbono C_7 em 58,8 ppm e o hidrogênio $\alpha\text{-NH}$ em 3,92-3,95 ppm, a correlação entre o carbono C_4 em 40,1 ppm e o hidrogênio a ele ligado em 2,31 ppm, a correlação entre o carbono C_1 em 45,7 ppm e o hidrogênio a ele ligado em 2,07-2,09 ppm, a correlação entre o carbono C_3 em 39,3 ppm e os hidrogênios a ele ligados em 1,83 ppm o hidrogênio *endo* e em 1,69-1,71 ppm o hidrogênio *exo*, a correlação entre o carbono C_5 em 26,6 ppm e os hidrogênios a ele ligados em 1,57-1,69 ppm o hidrogênio *exo* e em 0,98-1,12 ppm o hidrogênio *endo*, a correlação entre o carbono C_6 em 22,9 ppm e os hidrogênios a ele ligados em 1,57-1,69 ppm o hidrogênio *exo* e em 0,98-1,12 ppm o hidrogênio *endo* e a correlação entre o carbono da metila em 23,8 ppm e os hidrogênios a ele ligados em 1,96 ppm.

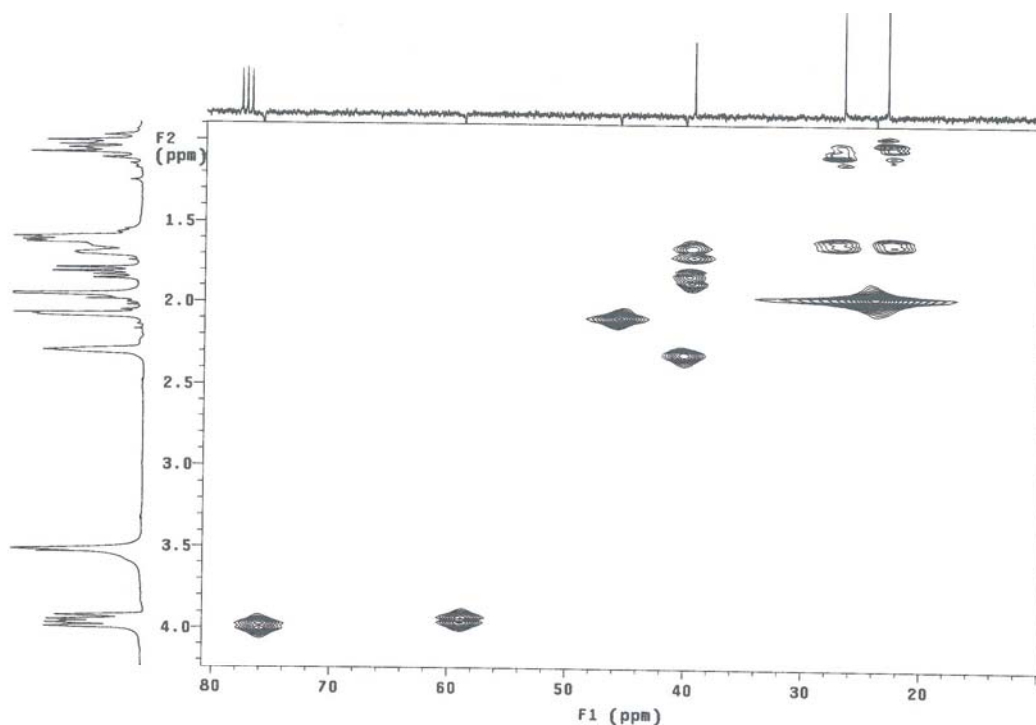


Figura 83: Espectro HMQC do acetamido álcool **10** (CDCl₃, 300 MHz).

O espectro COSY ¹H-¹H do acetamido álcool **10** mostra a correlação entre o hidrogênio α-OH em 3,96-3,99 ppm com o hidrogênio H₃ *endo* em 1,83 ppm, a correlação entre o hidrogênio H₄ em 2,31 ppm com o hidrogênio H₃ *exo* em 1,69-1,71 ppm, a correlação entre o hidrogênio H₁ em 2,07-2,09 ppm com o hidrogênio H₆ *exo* em 1,57-1,69 ppm, a correlação entre o hidrogênio H₃ *endo* em 1,83 ppm com o hidrogênio H₃ *exo* em 1,69-1,71 ppm, a correlação entre o hidrogênio H₄ em 2,31 ppm com o hidrogênio H₃ *exo* em 1,69-1,71 ppm e a correlação entre os hidrogênios H₅ *exo* e H₆ *exo* em 1,57-1,69 ppm com os hidrogênios H₅ *endo* e H₆ *endo* em 0,98-1,12 ppm.

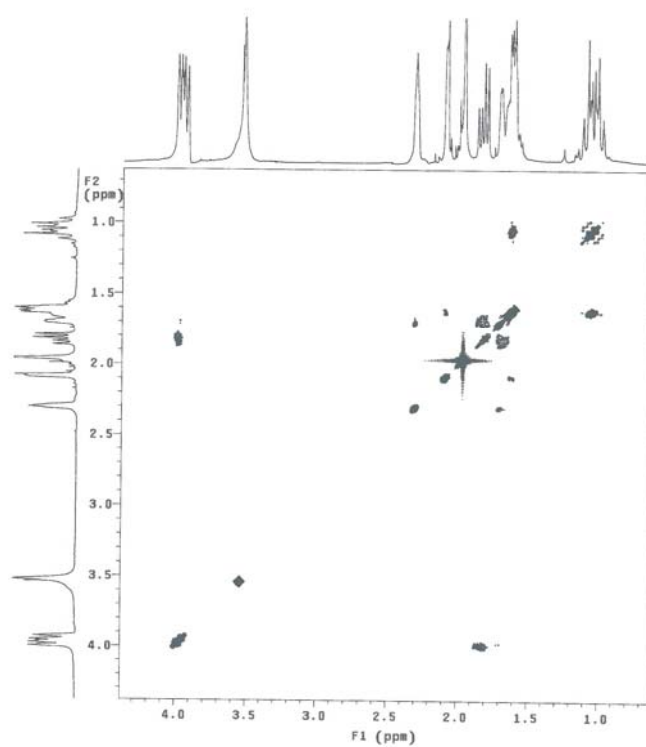


Figura 84: Espectro COSY ^1H - ^1H do acetamido álcool **10** (CDCl_3 , 300 MHz).

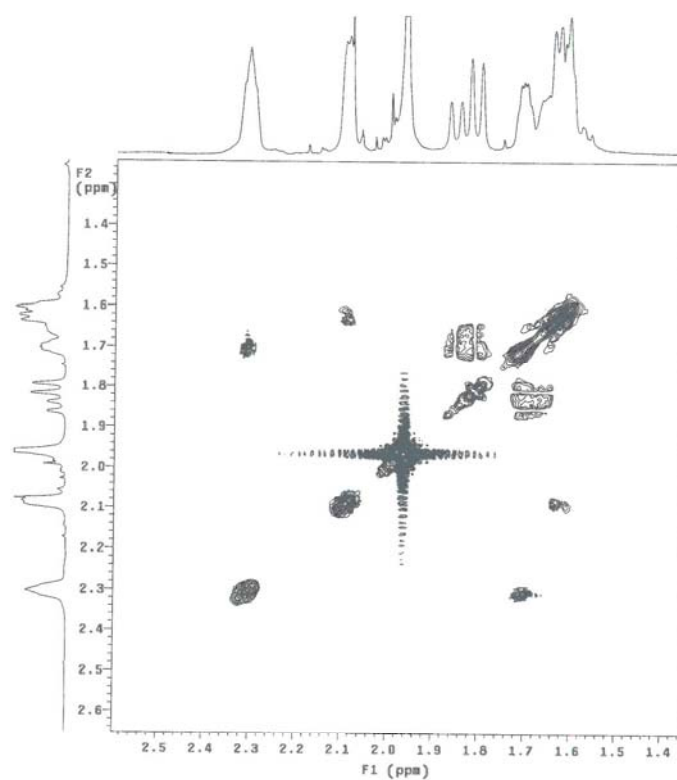
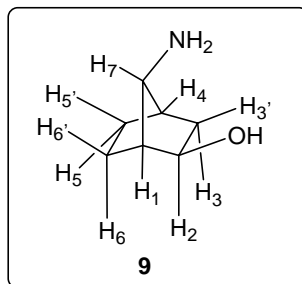


Figura 85: Espectro COSY ^1H - ^1H do acetamido álcool **10**, ampliação da região entre 1,40-2,50 ppm (CDCl_3 , 300 MHz).

O acetamido álcool **10** apresenta no Infravermelho (Espectro 17) uma banda de OH e NH em 3355 cm^{-1} , em 1649 cm^{-1} uma banda de carbonila e em 1537 cm^{-1} uma banda referente à vibração da ligação carbono-nitrogênio (C-N) da amida.



Pelo espectro de RMN de ^1H do 1,3-aminoalcool **9** pode-se observar em 3,72 ppm um singlete referente ao hidrogênio α -OH, em 3,25 um singlete referente ao hidrogênio α -NH, aos hidrogênios do NH_2 e ao hidrogênio do OH, em 2,09-2,10 ppm um multipletto referente aos hidrogênios ligados aos carbonos cabeça de ponte C_1 e C_4 , em 1,91-1,94 ppm um multipletto referente aos hidrogênio *exo* ligado ao carbono C_3 , em 1,82 ppm um duplo dubleto ($J_{3,3'} = 13,4\text{ Hz}$, $J_{3,2} = 7,1\text{ Hz}$) referente ao hidrogênio *endo* ligado ao carbono C_3 , em 1,43-1,68 ppm um multipletto referente aos hidrogênios *exo* ligados aos carbonos C_5 e C_6 e em 0,96-1,15 ppm um multipletto referente aos hidrogênios *endo* ligados aos carbonos C_5 e C_6 .

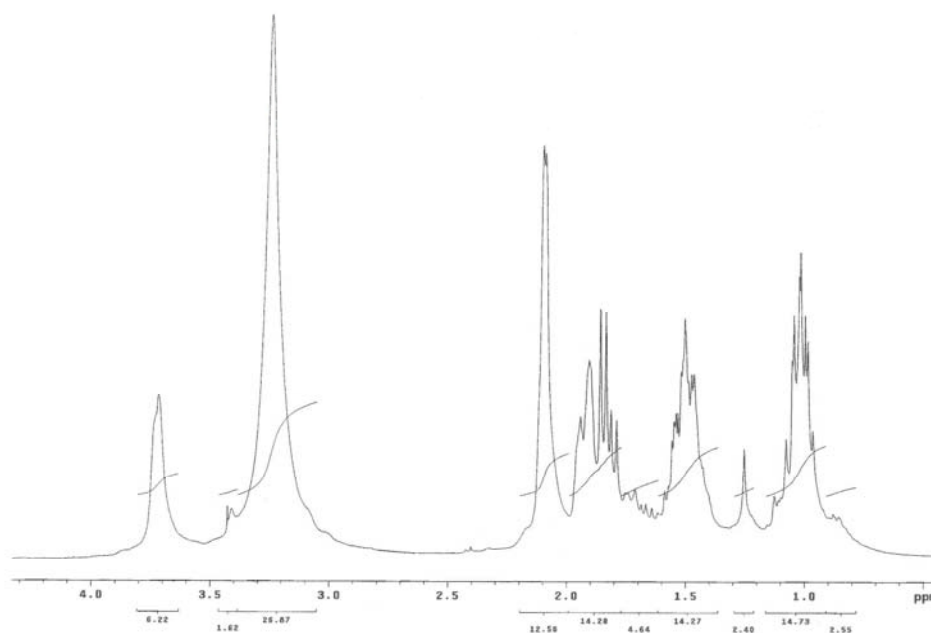


Figura 86: Espectro de RMN de ^1H do 1,3-aminoalcool **9** (CDCl_3 , 300 MHz).

Ao analisar-se o espectro de RMN de ^{13}C (APT) do 1,3-aminoálcool **9** pode-se observar um sinal em 75,9 ppm referente ao carbono C_2 ligado ao oxigênio da hidroxila, em 60,5 ppm um sinal referente ao carbono C_7 ligado ao nitrogênio, em 47,1 e 40,9 ppm os sinais referentes aos carbonos terciários cabeça de ponte C_1 e C_4 , em 40,2, 27,1 e 23,2 ppm os sinais referentes aos carbonos secundários C_3 , C_5 e C_6 .

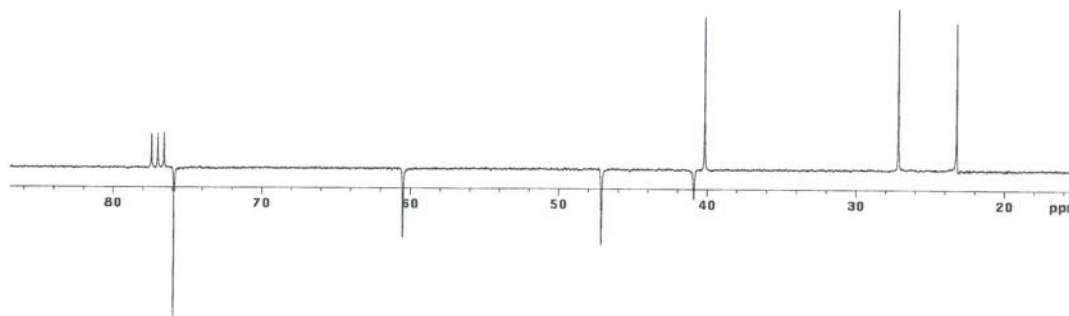


Figura 87: Espectro de RMN de ^{13}C (APT) do 1,3-aminoálcool **9** (CDCl_3 , 75 MHz).

O espectro de HMQC do 1,3-aminoálcool **9** mostra a correlação entre o carbono C_2 em 75,9 ppm e o hidrogênio $\alpha\text{-OH}$ em 3,72 ppm, a correlação entre o carbono C_7 em 60,5 ppm e o hidrogênio $\alpha\text{-NH}$ em 3,25 ppm, a correlação entre o carbono C_1 em 47,1 ppm e o hidrogênio a ele ligado em 2,09-2,10 ppm, a correlação entre o carbono C_4 em 49,9 ppm e o hidrogênio a ele ligado em 2,09-2,10 ppm, a correlação entre o carbono C_3 em 40,2 ppm e os hidrogênios a ele ligados em 1,91-1,94 ppm o hidrogênio *exo* e em 1,82 ppm o hidrogênio *endo*, a correlação entre o carbono C_5 em 27,1 ppm e os hidrogênios a ele ligados em 1,43-1,68 ppm o hidrogênio *exo* e em 0,96-1,15 ppm o hidrogênio *endo*, a correlação entre o carbono C_6 em 23,2 ppm e os hidrogênios a ele ligados em 1,43-1,68 ppm o hidrogênio *exo* e em 0,96-1,15 ppm o hidrogênio *endo*.

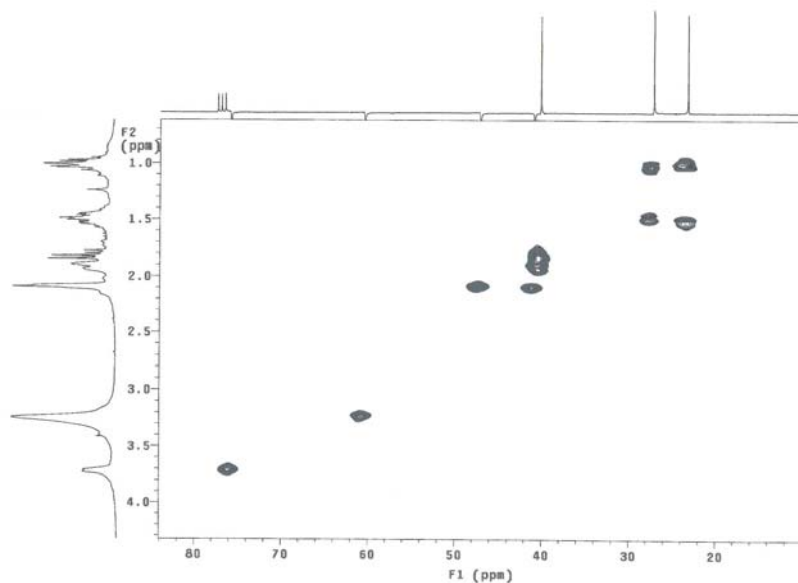


Figura 88: Espectro HMQC do 1,3-aminoálcool **9** (CDCl₃, 300 MHz).

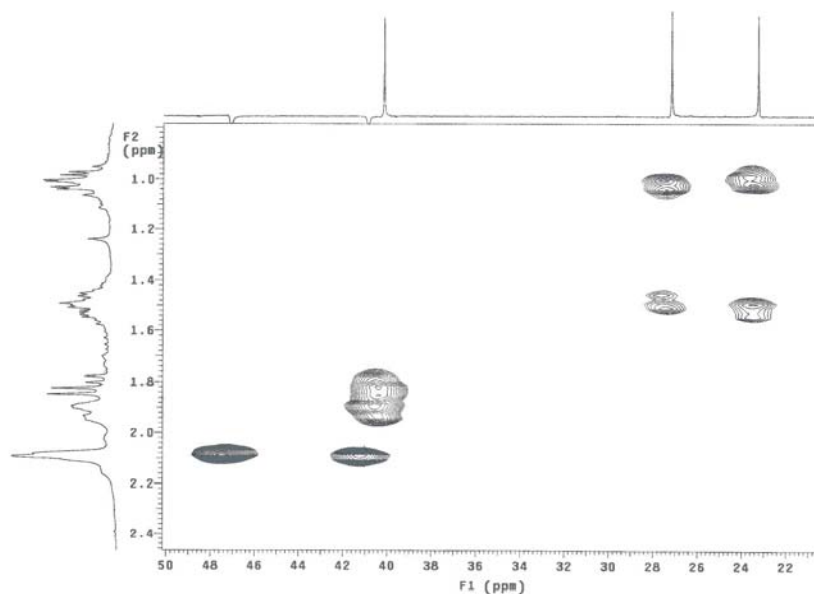


Figura 89: Espectro HMQC do 1,3-aminoálcool **9**, ampliação da região entre 23-50 ppm.

O 1,3-aminoálcool **9** apresenta no Infravermelho (Espectro 16) uma banda de NH₂ em 3360 cm⁻¹ e uma banda de hidroxila em 3296 cm⁻¹. O espectro de Massas de Alta Resolução apresenta um pico molecular igual a m/z: 127,0975, onde o valor calculado é de [M]⁺: 127,0997 para C₇H₁₃NO.

4.1.4 Metodologia para síntese dos ligantes 11, 12, 13, 14 e 15.

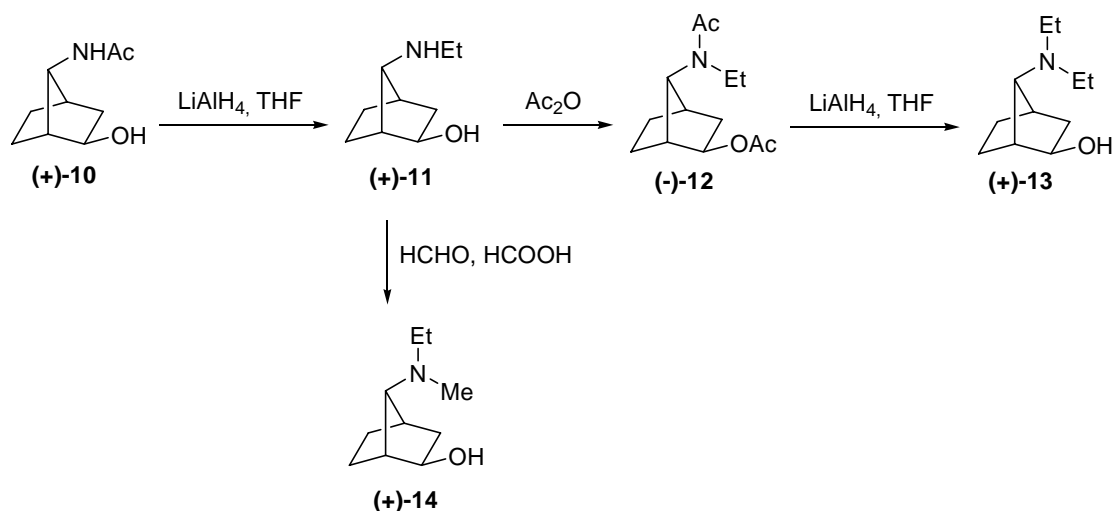


Figura 90: Síntese dos ligantes (+)-11, (-)-12, (+)-13 e (+)-14.

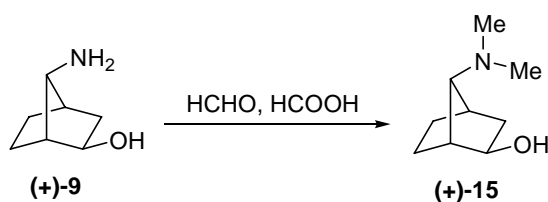
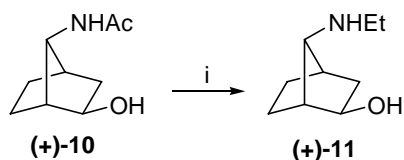


Figura 91: Síntese do ligante (+)-15.

4.1.4.1 Síntese do (+)-(1R,2R,4R) e (-)-(1S,2S,4S)-7-syn-etilaminonorboman-2-*exo*-ol (11)

Para a obtenção do aminoálcool monoetilado (+)-11, efetuou-se a redução do acetamido álcool (+)-10 com LiAlH_4 em THF anidro, sob atmosfera inerte e a temperatura ambiente. Porém, observou-se que não ocorreu a redução do acetamido álcool (+)-10. Então, realizou-se a reação sob refluxo por 4,5h obtendo-se o aminoálcool monoetilado (+)-11 com 91% de rendimento (Figura 92).

A partir do acetamido álcool (-)-10 e utilizando-se a mesma metodologia obtém-se o aminoálcool monoetilado (-)-11. Os desvios ópticos dos aminoálcoois monoetilados (+)-11 e (-)-11 estão expressos na tabela XIX.



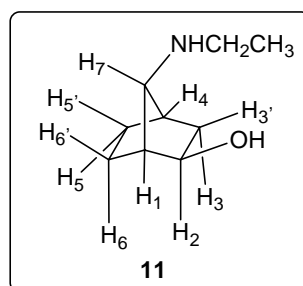
(i) LiAlH₄, THF, refluxo, 4,5h, 91%.

Figura 92: Síntese do aminoálcool monoetilado (+)-**11**.

Tabela XIX: Desvios ópticos dos aminoálcoois monoetilados (+)-**11** e (-)-**11** em acetato de etila.

Compostos	$[\alpha]_D^{20}$	C[g/100 mL]
(-)- 11	-17	1,45
(+)- 11	+17	1,45

O aminoálcool monoetilado **11** foi caracterizado por IV, RMN de ¹H e de ¹³C (APT), HMQC e COSY ¹H-¹H.



Pelo espectro de RMN de ¹H do aminoálcool monoetilado **11** pode-se observar em 3,62-3,68 ppm um multipeto referente ao hidrogênio α-OH, em 3,19 ppm um singlete referente aos hidrogênios do OH e NH, em 2,88-2,92 um multipeto referente ao hidrogênio α-NH, em 2,62 ppm (J = 7,1 Hz) um quarteto referente ao CH₂ da etila, em 2,10-2,20 ppm um multipeto referente aos hidrogênios ligados aos carbonos cabeça de ponte C₁ e C₄, em 1,75-1,83 ppm um multipeto referente aos hidrogênios ligados ao carbono C₃, em 1,37-1,58 ppm um multipeto referente aos hidrogênios *exo* ligados aos carbonos C₅ e C₆, em 1,06 ppm (J = 7,1 Hz) um triplete referente ao CH₃ da etila e em 0,80-1,10 ppm um multipeto referente aos hidrogênios *endo* ligados aos carbonos C₅ e C₆.

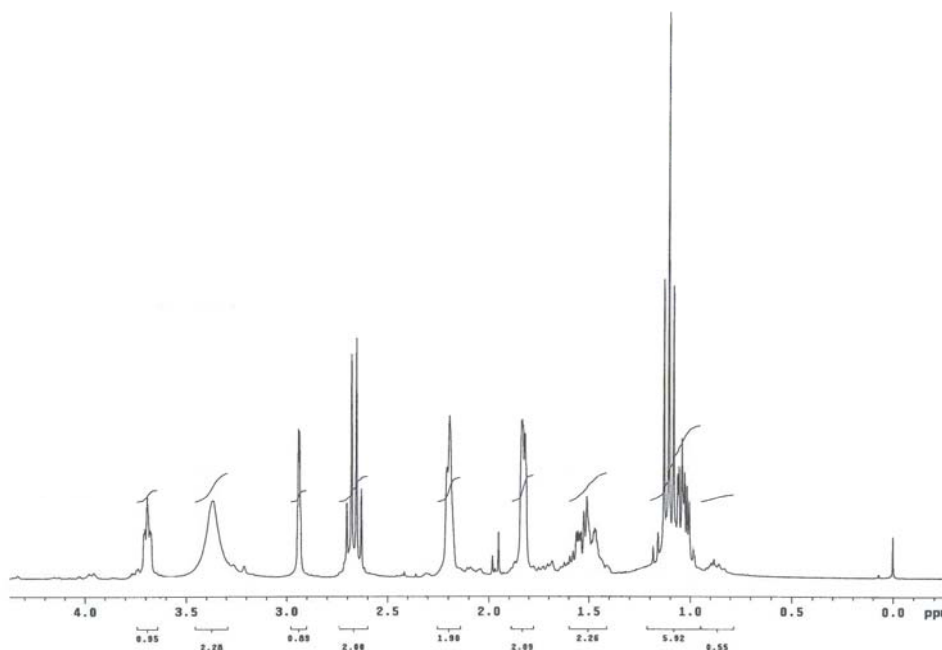


Figura 93: Espectro de RMN de ^1H do aminoálcool monoetilado **11** (CDCl_3 , 300 MHz).

Ao analisar-se o espectro de RMN de ^{13}C (APT) do aminoálcool monoetilado **11** pode-se observar um sinal em 75,9 ppm o sinal referente ao carbono C_2 ligado ao oxigênio da hidroxila, em 67,7 ppm um sinal referente ao carbono C_7 ligado ao nitrogênio, em 45,4 e 39,1 ppm os sinais referentes aos carbonos terciários cabeça de ponte C_1 e C_4 , em 42,8 ppm o sinal referente ao carbono secundário CH_2 da etila, em 40,8, 27,1 e 22,9 ppm os sinais referentes aos carbonos secundários C_3 , C_5 e C_6 e em 15,2 ppm o sinal referente ao carbono do CH_3 da etila.

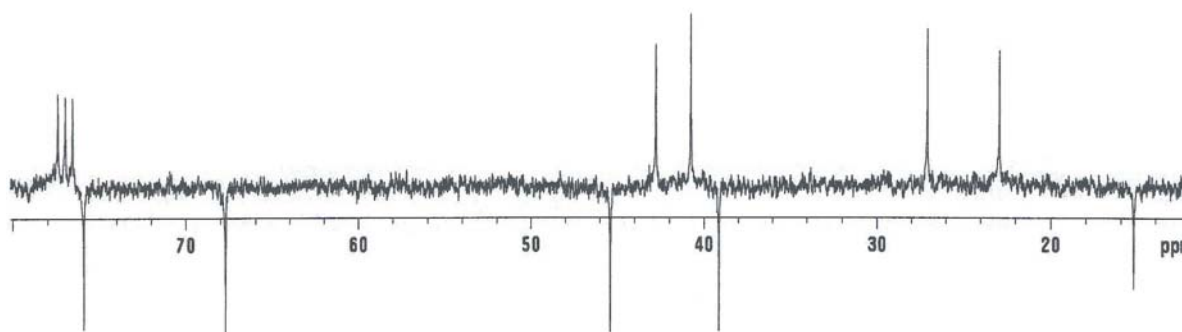


Figura 94: Espectro de RMN de ^{13}C (APT) do aminoálcool monoetilado **11** (CDCl_3 , 75 MHz).

O espectro de HMQC do aminoálcool monoetilado **11** mostra a correlação entre o carbono C₂ em 75,9 ppm e o hidrogênio α-OH em 3,62-3,68 ppm, a correlação entre o carbono C₇ em 67,7 ppm e o hidrogênio α-NH em 2,88-2,92 ppm, a correlação entre o carbono C₁ em 45,4 ppm e o hidrogênio a ele ligado em 2,10-2,20 ppm, a correlação entre o carbono secundário CH₂ da etila em 42,8 ppm e os hidrogênios a ele ligados em 2,62 ppm, a correlação entre o carbono C₃ em 40,8 ppm e os hidrogênios a ele ligados em 1,75-1,83 ppm, a correlação entre o carbono C₄ em 39,1 ppm e o hidrogênio a ele ligado em 2,10-2,20 ppm, a correlação entre o carbono C₅ em 27,1 ppm e os hidrogênios a ele ligados em 1,37-1,58 ppm o hidrogênio *exo* e em 0,80-1,10 ppm o hidrogênio *endo*, a correlação entre o carbono C₆ em 22,9 ppm e os hidrogênios a ele ligados em 1,37-1,58 ppm o hidrogênio *exo* e em 0,80-1,10 ppm o hidrogênio *endo* e a correlação entre o carbono primário CH₃ da etila em 15,2 ppm e os hidrogênios a ele ligados em 1,06 ppm.

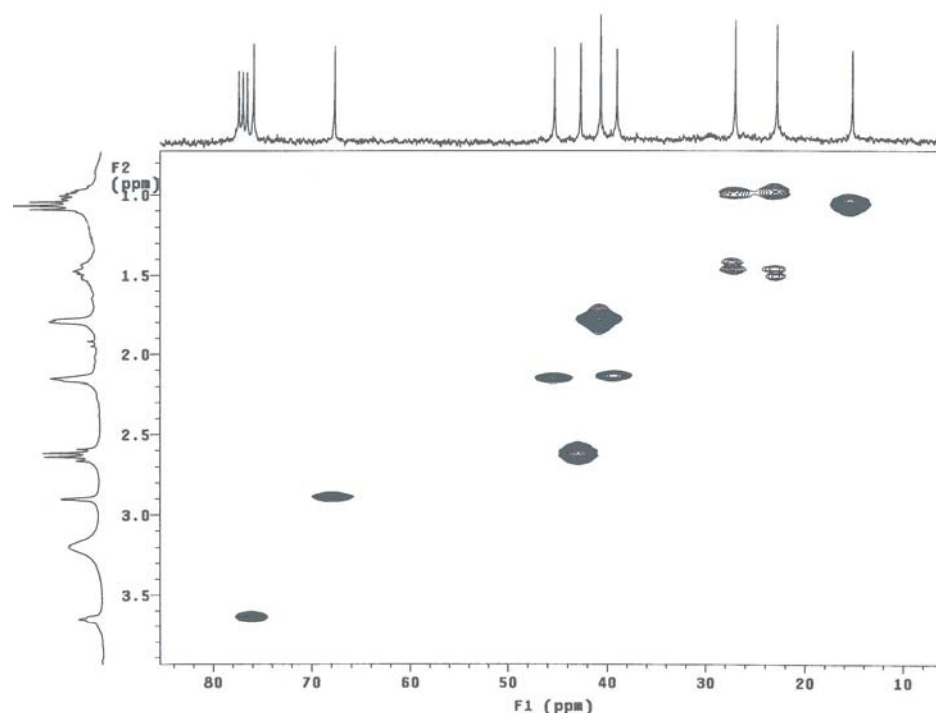


Figura 95: Espectro HMQC do aminoálcool monoetilado **11** (CDCl₃, 300 MHz).

O espectro COSY ¹H-¹H do aminoálcool monoetilado **11** mostra o acoplamento em W entre o hidrogênio α-OH em 3,62-3,68 e o hidrogênio α-NH em 2,88-2,92 ppm, o acoplamento entre o hidrogênio α-OH e os hidrogênios H₃ em 1,75-1,83 ppm e o acoplamento entre o hidrogênio α-NH e o hidrogênio H₁ em 2,10-2,20 ppm. Os demais acoplamentos

seguem o mesmo padrão do acetamido álcool **10**. O espectro de RMN de ^1H apresenta um sinal referente aos hidrogênios H_1 e H_4 como um multipletto em 2,10-2,20. Este multipletto apresenta um pequeno ombro que através do espectro de HMQC pode-se observar o acoplamento com o C_1 , concluindo-se, então, que este pequeno ombro é referente ao hidrogênio H_1 . Ao analisar-se o espectro COSY pode-se observar o acoplamento entre o hidrogênio $\alpha\text{-NH}$ e o hidrogênio H_1 .

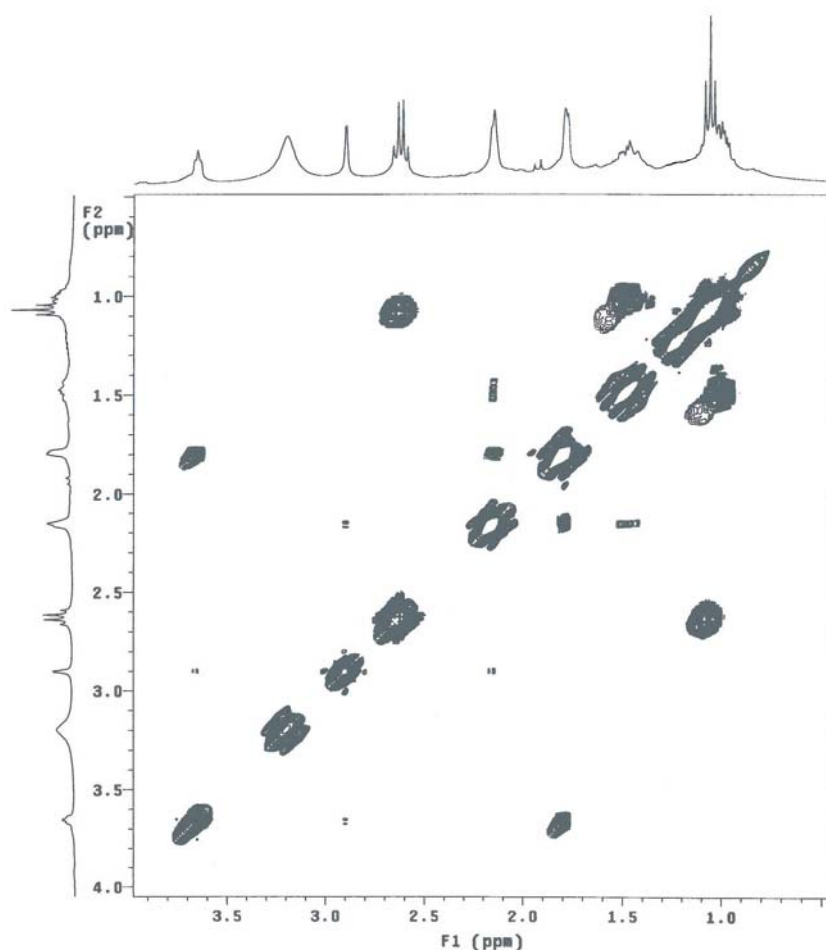


Figura 96: Espectro COSY $^1\text{H}\text{-}^1\text{H}$ do aminoálcool monoetilado **11** (CDCl_3 , 300 MHz).

O aminoálcool monoetilado **11** apresenta no Infravermelho (Espectro 18) uma banda de OH e NH em 3296 cm^{-1} . O espectro de Massas de Alta Resolução apresenta um pico molecular igual a m/z : 155,1303, onde o valor calculado é de $[\text{M}]^+$: 155,1310 para $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}$.

4.1.4.2 Síntese do (-)-(1*R*,2*R*,4*R*)- e (+)-(1*S*,2*S*,4*S*)-7-*syn*-(acetiletil)aminonorbornan-2-*exo*-il acetato (**12**)

Com o objetivo de, posteriormente, obter-se o aminoálcool dietilado **13**, realizou-se a acetilação do aminoálcool monoetilado (+)-**11** com excesso de anidrido acético, sob refluxo por 7h obtendo-se o acetamido éster (-)-**12** com 95% de rendimento (Figura 97).

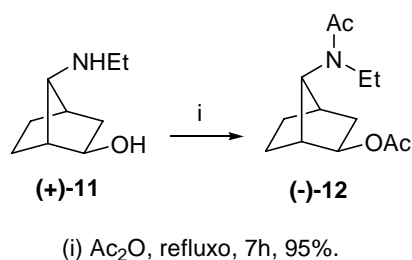


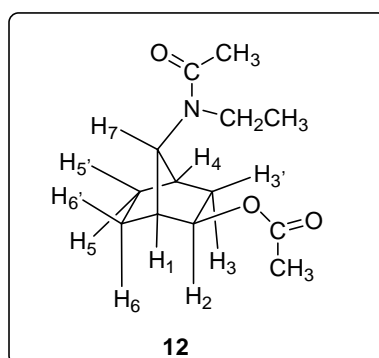
Figura 97: Obtenção do acetamido éster (-)-**12**.

A partir do aminoálcool monoetilado (-)-**11** e utilizando-se a mesma metodologia, obtém-se o acetamido éster (+)-**12**. Os desvios ópticos dos acetamido ésteres (+)-**12** e (-)-**12** estão expressos na tabela XX.

Tabela XX: Desvios ópticos acetamido ésteres (+)-**12** e (-)-**12** em acetato de etila.

Compostos	$[\alpha]_D^{20}$	C[g/100 mL]
(-)- 12	-21	1,09
(+)- 12	+21	1,09

O acetamido éster (+)-**12** foi caracterizado por IV, RMN de ¹H e de ¹³C.



Pelo espectro de RMN de ^1H do acetamido éster **12** pode-se observar em 4,69 ppm um duplo dubleto ($J_{2,3} = 7,6$ Hz, $J_{2,3'} = 2,9$ Hz) referente ao hidrogênio α -OAc, em 3,47 ppm um singleto referente ao hidrogênio α -NAc, em 3,20-3,40 ppm um multipletto referente ao CH_2 da etila, em 3,12 ppm um singleto referente ao hidrogênio ligado ao carbono cabeça de ponte C_4 , em 2,54-2,57 ppm um multipletto referente ao hidrogênio ligado ao carbono cabeça de ponte C_1 , em 2,11 ppm um singleto referente ao CH_3 do éster, em 1,95 ppm um singleto referente ao CH_3 da amida, em 1,91 ppm um triplete ($J_{3,3'} = 7,6$ Hz) referente ao hidrogênio *endo* ligado ao carbono C_3 , em 1,71-1,80 ppm um multipletto referente aos hidrogênios *exo* ligados aos carbonos C_5 e C_6 , em 1,58-1,69 ppm um multipletto referente ao hidrogênio *exo* ligado ao carbono C_3 , em 1,11-2,25 ppm um multipletto referente aos hidrogênios *endo* ligados aos carbonos C_5 e C_6 e em 1,15 ppm um triplete ($J = 7,1$ Hz) referente ao CH_3 da etila.

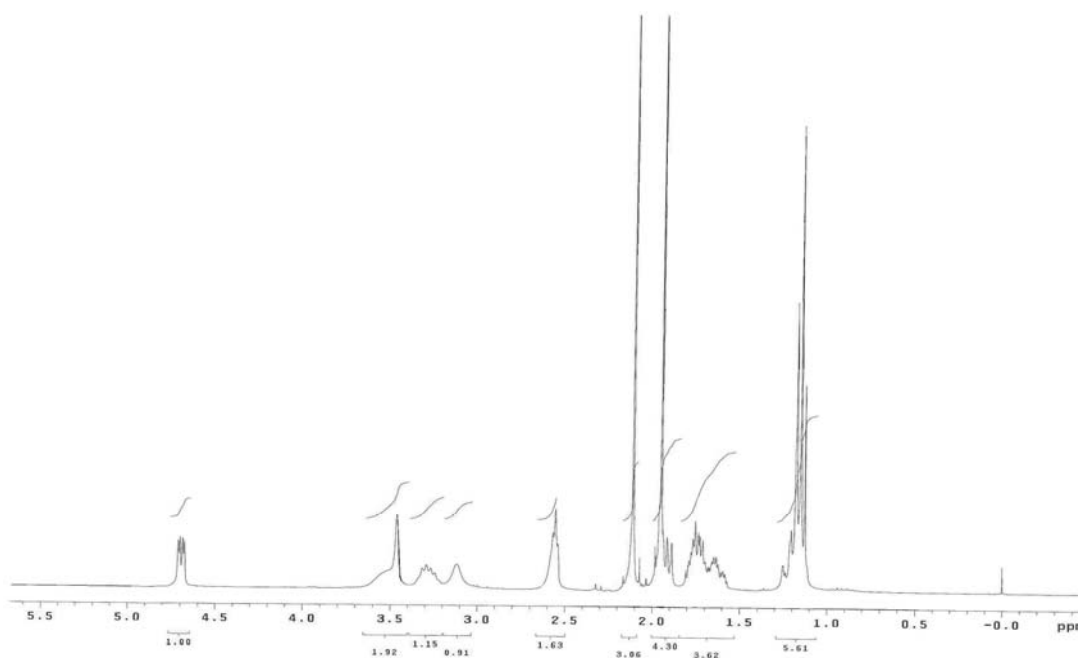


Figura 98: Espectro de RMN de ^1H do acetamido éster **12** (CDCl_3 , 300 MHz).

Ao analisar-se o espectro de RMN de ^{13}C (APT) do acetamido éster **12** pode-se observar um sinal em 172,5 ppm referente ao carbono carbonílico do éster, em 170,4 ppm um sinal referente ao carbono carbonílico da amida, em 76,9 ppm o sinal referente ao carbono C_2 ligado ao oxigênio do éster, em 63,4 ppm um sinal referente ao carbono C_7 ligado ao nitrogênio, em 42,9 ppm um sinal referente ao carbono primário do CH_3 do éster, em 41,8 ppm um sinal referente ao carbono secundário da etila, em 37,8 e 20,9 ppm os sinais referentes aos carbonos terciários cabeça de ponte C_1 e C_4 , em 37,7, 25,6 e 23,2 ppm os sinais

referentes aos carbonos secundários C₃, C₅ e C₆, em 22,8 ppm um sinal referente ao carbono primário do CH₃ da amida e em 14,1 ppm o sinal referente ao carbono primário do CH₃ da etila.

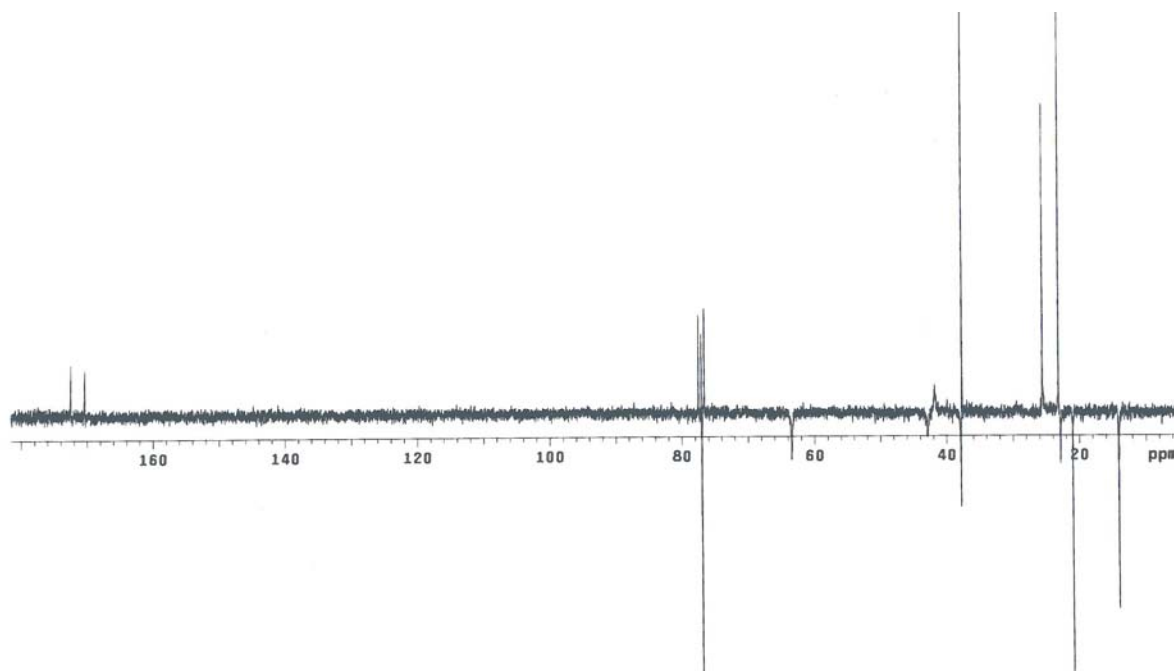


Figura 99: Espectro de RMN de ¹³C (APT) do acetamido éster **12** (CDCl₃, 75 MHz).

O acetamido éster **12** apresenta no Infravermelho (Espectro 19) uma banda em 1726 cm⁻¹ da carbonila do éster e em 1648 cm⁻¹ a banda da carbonila da amida. O espectro de Massas de Alta Resolução apresenta um pico molecular igual a m/z: 239,1517, onde o valor calculado é de [M]⁺: 239,1521 para C₁₃H₂₁NO₃.

4.1.4.3 Síntese do (+)-(1R,2R,4R)- e (-)-(1S,2S,4S)-7-syn-dietilaminonorboman-2-exo-ol (**13**)

O acetamido éster (-)-**12** foi reduzido com LiAlH₄ em THF anidro, sob atmosfera inerte e refluxo por 6h obtendo-se o aminoálcool dietilado (+)-**13** com 73% de rendimento (Figura 100). A partir do acetamido éster (+)-**12** e utilizando-se a mesma metodologia, obtém-se o aminoálcool dietilado (-)-**13**. Os desvios ópticos dos aminoálcoois dietilados (-)-**13** e (+)-**13** estão expressos na tabela XXI.

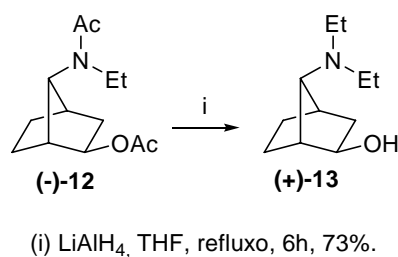
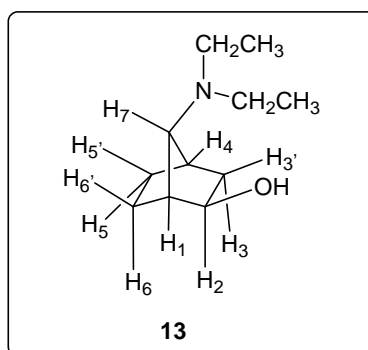


Figura 100: Obtenção do aminoálcool dietilado (+)-**13**.

Tabela XXI: Desvios ópticos dos aminoálcoois dietilados (-)-**13** e (+)-**13** em acetato de etila.

Compostos	$[\alpha]_D^{20}$	C[g/100 mL]
(-)- 13	-5	1,04
(+)- 13	+5	1,04

O aminoálcool dietilado **13** foi caracterizado por IV, RMN de ¹H e de ¹³C e HMQC.



Pelo espectro de RMN de ¹H do aminoálcool dietilado **13** pode-se observar em 3,70-3,73 ppm um multipeto referente ao hidrogênio α-OH, em 2,76-2,77 ppm um multipeto referente ao CH₂ da etila, em 2,70-2,71 ppm um multipeto referente ao hidrogênio α-NH, em 2,35-2,37 ppm um multipeto referente ao hidrogênio ligado ao carbono cabeça de ponte C₁, em 2,31 ppm um multipeto referente ao hidrogênio ligado ao carbono cabeça de ponte C₄, em 1,82-1,84 ppm um multipeto referente aos hidrogênios ligados ao carbono C₃, em 1,48-1,57 ppm um multipeto referente aos hidrogênios *exo* ligados aos carbonos C₅ e C₆, em 0,99-1,10 ppm um multipeto referente aos hidrogênios *endo* ligados aos carbonos C₅ e C₆ e em 1,02 ppm um tripeto (J = 7,3 Hz) referente ao CH₃ da etila.

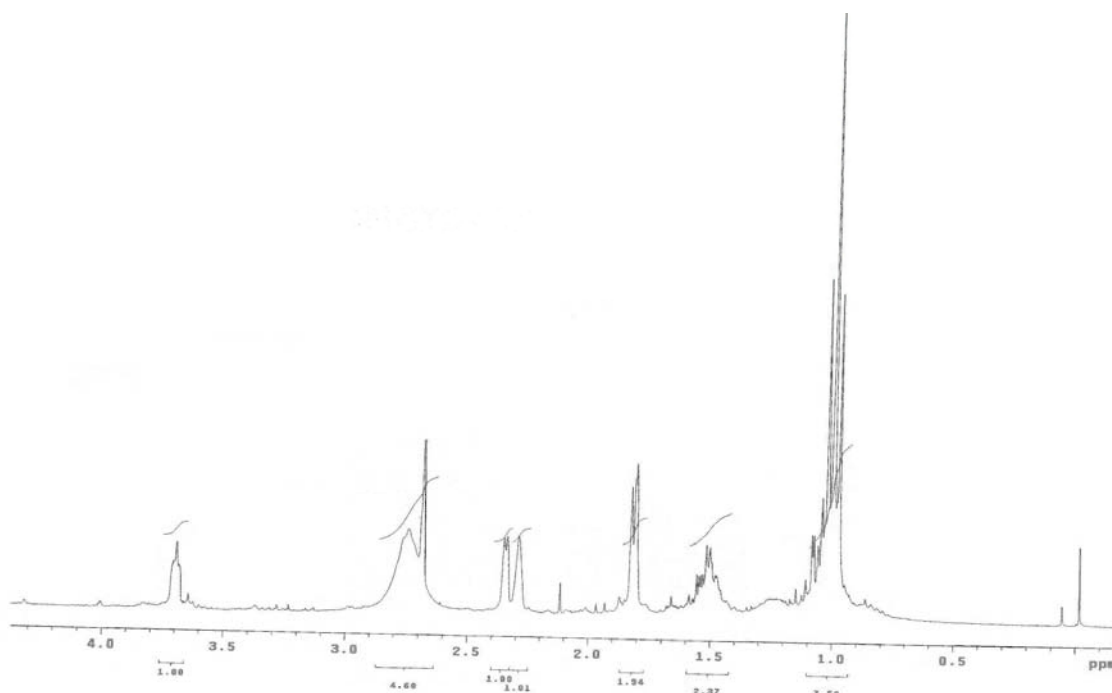


Figura 101: Espectro de RMH de ^1H do aminoálcool dietilado **13** (CDCl_3 , 300 MHz).

Ao analisar-se o espectro de RMN de ^{13}C (APT) do aminoálcool dietilado **13** pode-se observar um sinal em 75,7 ppm o sinal referente ao carbono C_2 ligado ao oxigênio da hidroxila, em 70,9 ppm um sinal referente ao carbono C_7 ligado ao nitrogênio, em 44,4 e 37,4 ppm os sinais referentes aos carbonos terciários cabeça de ponte C_1 e C_4 e em 40,7, 27,1 e 22,6 ppm os sinais referentes aos carbonos secundários C_3 , C_5 e C_6 . Os sinais referentes aos carbonos do CH_2 e do CH_3 da etila não aparecem no APT, mas podem ser observados, no espectro de HMQC, os seus acoplamentos com seus respectivos hidrogênios.

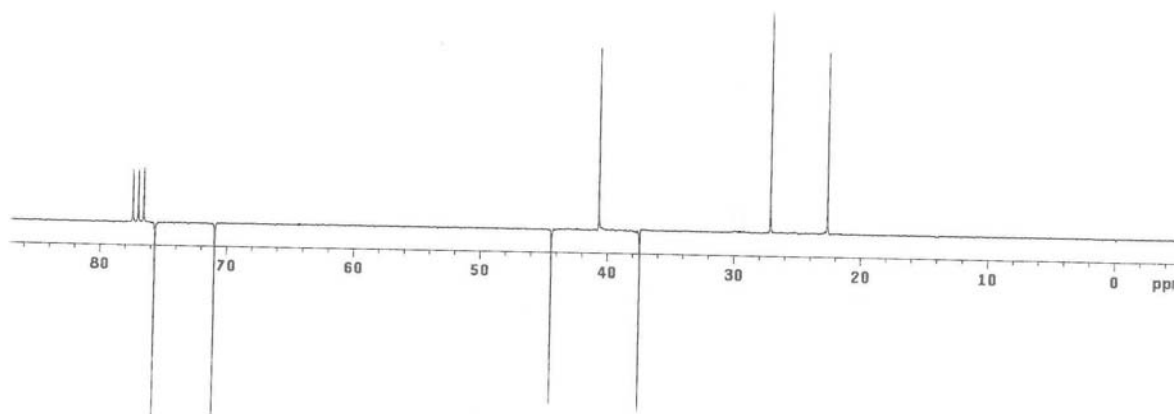


Figura 102: Espectro de RMN de ^{13}C (APT) do aminoálcool dietilado **13** (CDCl_3 , 75 MHz).

A intensidade do sinal no RMN de ^{13}C é dependente do efeito Overhauser nuclear (NOE), o sinal tem um aumento de 3 vezes quando o experimento é feito com o NOE. Por outro lado, o NOE é diretamente proporcional ao processo de relaxação dipolo-dipolo (dipolar) e, se um núcleo de ^{13}C relaxar por outro processo (relaxação quadrupolar, spin-rotação, ...), ele não agregará o efeito Overhauser nuclear em seu sinal. Na presente molécula, como as etilas estão com uma estereoquímica muito rígida, a tendência é dos núcleos de ^{13}C relaxarem por um processo spin-rotação (além disso, os CH_2 da amina tem o efeito quadrupolar do átomo de nitrogênio) acarretando, com isso, o não aparecimento dos sinais.

O espectro de HMQC do aminoálcool dietilado **13** mostra a correlação entre o carbono C_2 em 75,7 ppm e o hidrogênio $\alpha\text{-OH}$ em 3,70-3,72 ppm, a correlação entre o carbono C_7 em 70,9 ppm e o hidrogênio $\alpha\text{-NH}$ em 2,70-2,71 ppm, a correlação entre o carbono C_1 em 44,4 ppm e o hidrogênio a ele ligado em 2,35-2,37 ppm, a correlação entre o carbono C_3 em 40,7 ppm e os hidrogênios a ele ligados em 1,82-1,84 ppm, a correlação entre o carbono C_4 em 37,4 ppm e o hidrogênio a ele ligado em 2,31 ppm, a correlação entre o carbono C_5 em 27,1 ppm e os hidrogênios a ele ligados em 1,48-1,57 ppm o hidrogênio *exo* e em 0,99-1,10 ppm o hidrogênio *endo* e a correlação entre o carbono C_6 em 22,6 ppm e os hidrogênios a ele ligados em 1,18-1,57 ppm o hidrogênio *exo* e em 0,99-1,10 ppm o hidrogênio *endo*. O espectro de RMN de ^{13}C (APT) não apresenta os sinais dos carbonos CH_2 e CH_3 da etila. Porém, através do espectro de HMQC pode-se observar a correlação entre os hidrogênios do CH_2 em 2,76-2,77 ppm e seu respectivo carbono em torno de 43 ppm e a correlação entre os hidrogênios do CH_3 em 1,02 ppm e seu respectivo carbono em torno de 10 ppm. No HMQC, os sinais aparecem, pois os núcleos observados são os de hidrogênio e os núcleos irradiados são os de carbono-13.

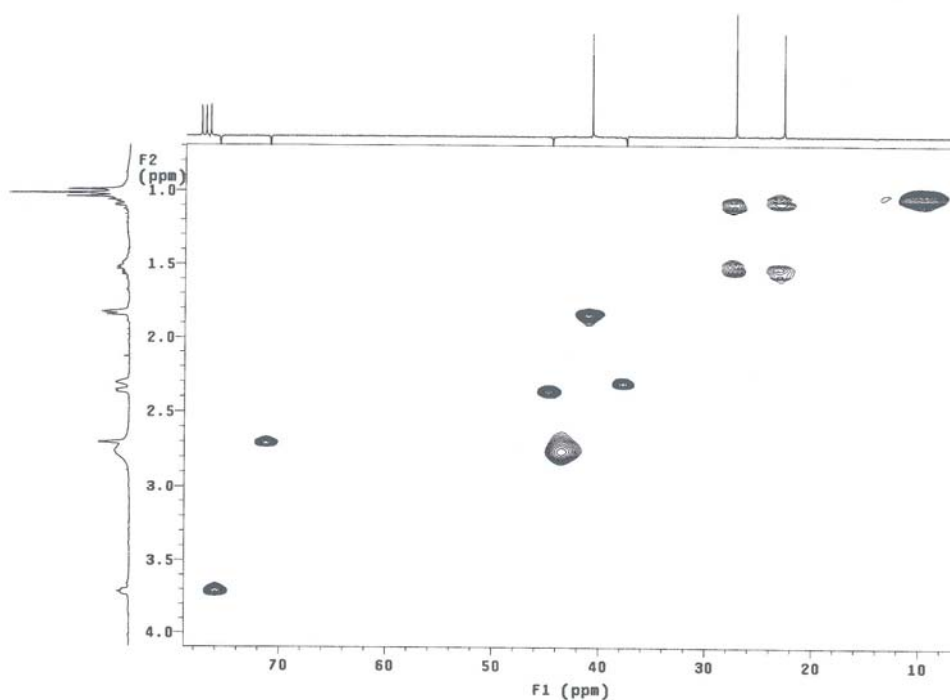


Figura 103: Espectro HMQC do aminoálcool dietilado **13** (CDCl₃, 300 MHz).

O aminoálcool dietilado **13** apresenta no Infravermelho (Espectro 20) uma banda de OH em 3365 cm⁻¹. O espectro de Massas de Alta Resolução apresenta um pico molecular igual a m/z: 183,1639, onde o valor calculado é de [M]⁺: 183,1623 para C₁₁H₂₁NO.

4.1.4.4 Síntese do (+)-(1R,2R,4R)- e (-)-(1S,2S,4S)-7-syn-etilmetilaminonorbornan-2-exo-ol (**14**)

A metilação de aminas com iodeto de metila é uma técnica simples, mas freqüentemente resulta em misturas de aminas primárias, secundárias, terciárias e sais quaternários. Um método alternativo de metilação, que usualmente leva a aminas terciárias com altos rendimentos, é a reação de Eschweiler-Clarke,¹³¹ que utiliza ácido fórmico e formaldeído sob refluxo, podendo-se observar a evolução de CO₂. Então, utilizando-se esta metodologia, reagiu-se o aminoálcool monoetilado (+)-**11** com ácido fórmico e formaldeído sob refluxo por 5h obtendo-se o aminoálcool (+)-**14** com 73% de rendimento (Figura 104). A partir do aminoálcool monoetilado (-)-**11** e utilizando-se a mesma metodologia obtém-se o

aminoálcool (-)-**14**. Os desvios ópticos dos aminoálcoois (-)-**14** e (+)-**14** estão expressos na tabela XXII.

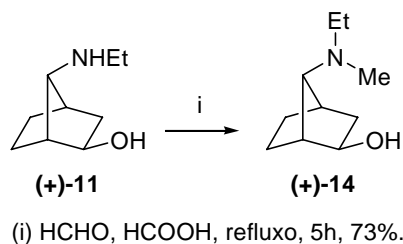
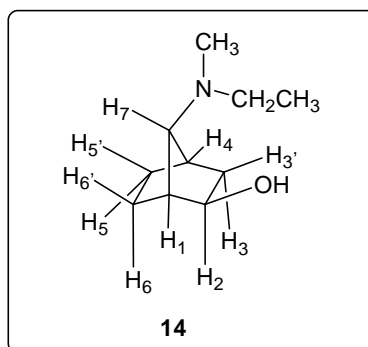


Figura 104: Obtenção do aminoálcool (+)-**14**.

Tabela XXII: Desvios ópticos dos aminoálcoois (-)-**14** e (+)-**14** em acetato de etila.

Compostos	$[\alpha]_D^{20}$	C[g/100 mL]
(-)- 14	-12	1,13
(+)- 14	+12	1,13

O aminoálcool **14** foi caracterizado por IV, RMN de ^1H e de ^{13}C , HMQC e COSY ^1H - ^1H .



Pelo espectro de RMN de ^1H do aminoálcool **14** pode-se observar em 3,66 ppm um duplete ($J_{2,3} = 6,8$ Hz) referente ao hidrogênio α -OH, em 2,38 ppm um singleto referente ao hidrogênio α -NH, em 2,28-2,32 ppm um multiplete referente aos hidrogênios ligados aos carbonos cabeça de ponte C_1 e C_4 , em 2,22 ppm um singleto referente a metila ligada ao nitrogênio, em 1,82 ppm um duplo duplete ($J_{3,3'} = 13,4$ Hz, $J_{3,2} = 6,8$ Hz) referente ao hidrogênio *endo* ligado ao carbono C_3 , em 1,72-1,78 um multiplete referente ao hidrogênio *exo* ligado ao carbono C_3 , em 1,60-1,72 ppm um multiplete referente aos hidrogênios do CH_2 da etila, em 1,40-1,58 ppm um multiplete referente aos hidrogênios *exo* ligados aos carbonos C_5 e C_6 , em 0,80-1,30 ppm um multiplete referente aos hidrogênios *endo* ligados aos carbonos C_5 e C_6 e em 1,04 ppm um triplete ($J = 7,2$ Hz) referente ao CH_3 da etila.

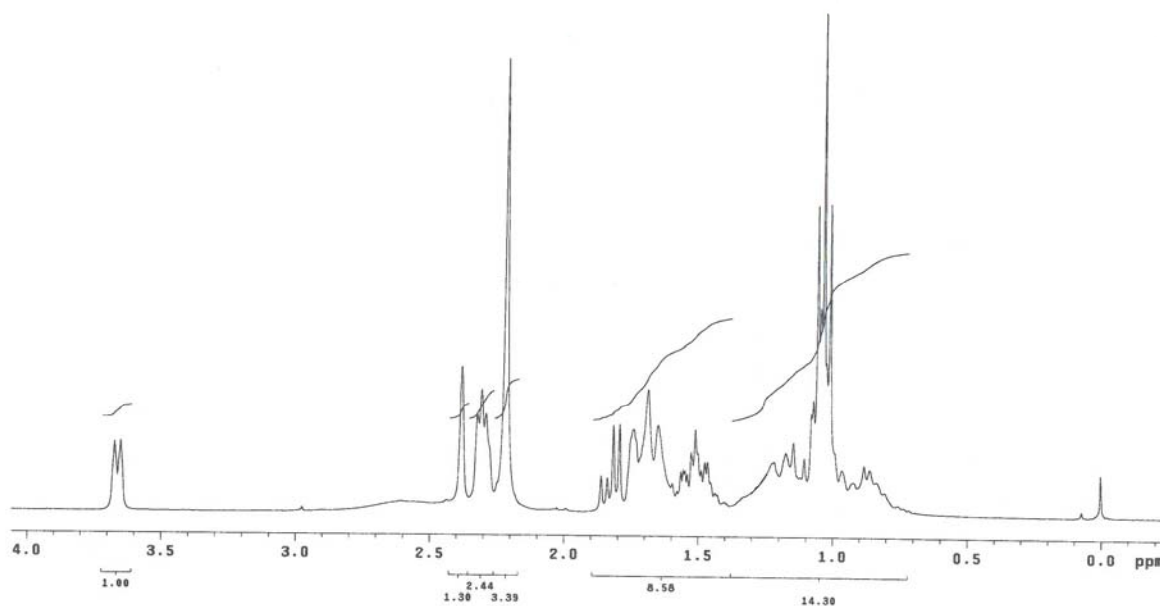


Figura 105: Espectro de RMH de ^1H do aminoálcool **14** (CDCl_3 , 300 MHz).

Ao analisar-se o espectro de RMN de ^{13}C do aminoálcool **14** pode-se observar um sinal em 75,9 ppm o sinal referente ao carbono C_2 ligado ao oxigênio da hidroxila, em 74,5 ppm um sinal referente ao carbono C_7 ligado ao nitrogênio, em 44,7 e 37,5 ppm os sinais referentes aos carbonos terciários cabeça de ponte C_1 e C_4 , em 40,7, 27,2 e 22,9 ppm os sinais referentes aos carbonos secundários C_3 , C_5 e C_6 , em 39,5 ppm um sinal referente ao carbono primário do CH_3 ligado ao nitrogênio, em 26,8 ppm o sinal referente ao carbono secundário CH_2 da etila e em 11,5 ppm o sinal referente ao carbono primário CH_3 da etila.

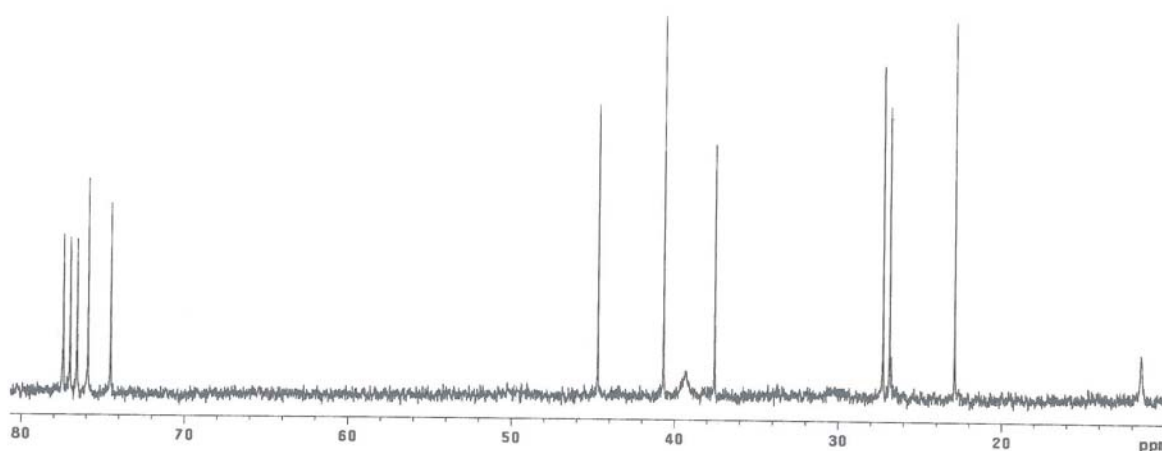


Figura 106: Espectro de RMN de ^{13}C do aminoálcool **14** (CDCl_3 , 75 MHz).

O espectro de HMQC do aminoálcool **14** mostra a correlação entre o carbono C₂ em 75,9 ppm e o hidrogênio α-OH em 3,66 ppm, a correlação entre o carbono C₇ em 74,5 ppm e o hidrogênio α-NH em 2,38 ppm, a correlação entre o carbono C₁ em 44,7 ppm e o hidrogênio a ele ligado em 2,28-2,32 ppm, a correlação entre o carbono C₃ em 40,7 ppm e os hidrogênios a ele ligados em 1,82 ppm o hidrogênio *endo* e em 1,72-1,78 o hidrogênio *exo*, a correlação entre o carbono primário da metila em 39,5 ppm e os hidrogênios a ele ligados em 2,22 ppm, a correlação entre o carbono C₄ em 37,5 ppm e o hidrogênio a ele ligado em 2,28-2,32 ppm, a correlação entre o carbono C₅ em 27,2 ppm e os hidrogênios a ele ligados em 1,40-1,58 ppm o hidrogênio *exo* e em 0,80-1,30 ppm o hidrogênio *endo*, a correlação entre o carbono secundário CH₂ da etila em 26,8 ppm e os hidrogênios a ele ligados em 1,60-1,72 ppm, a correlação entre o carbono C₆ em 22,9 ppm e os hidrogênios a ele ligados em 1,40-1,58 ppm o hidrogênio *exo* e em 0,80-1,30 ppm o hidrogênio *endo* e a correlação entre o carbono primário CH₃ da etila em 11,5 e os hidrogênios a ele ligados em 1,04 ppm.

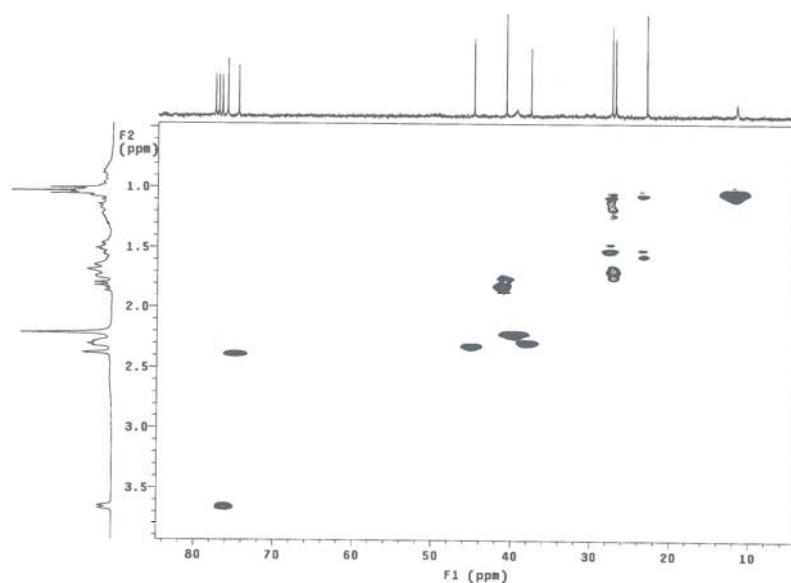


Figura 107: Espectro HMQC do aminoálcool **14** (CDCl₃, 300 MHz).

O espectro COSY ¹H-¹H do aminoálcool **14** mostra os acoplamentos entre os hidrogênios deste composto que seguem o mesmo padrão de acoplamento do acetamido álcool **10**.

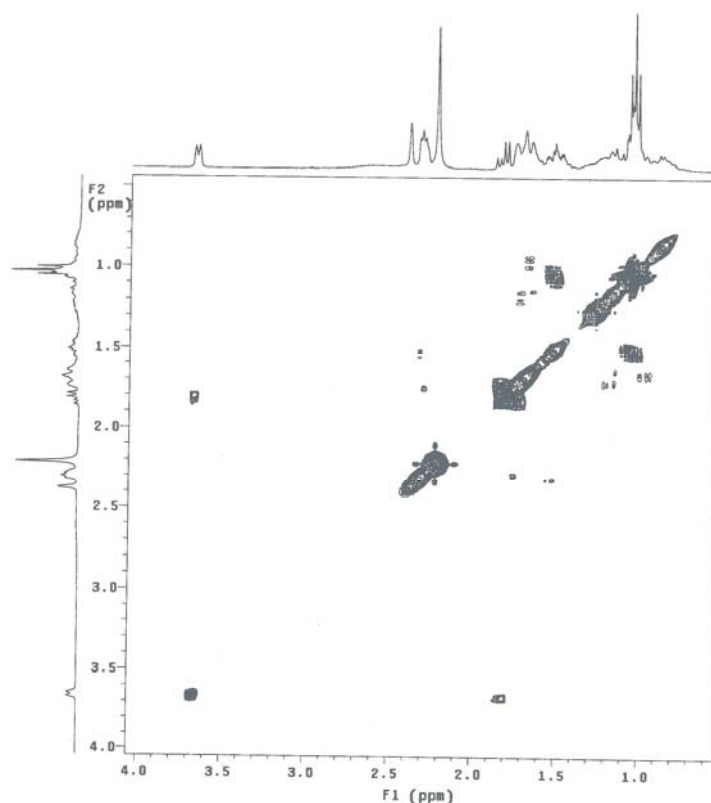
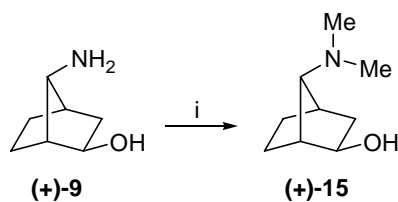


Figura 108: Espectro COSY ^1H - ^1H do aminoálcool **14** (CDCl_3 , 300 MHz).

O aminoálcool **14** apresenta no Infravermelho (Espectro 21) uma banda de OH em 3368 cm^{-1} . O espectro de Massas de Alta Resolução apresenta um pico molecular igual a m/z : 169,1459, onde o valor calculado é de $[\text{M}]^+$: 169,1467 para $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}$.

4.1.4.5 Síntese do (+)-(1*R*,2*R*,4*R*)- e (-)-(1*S*,2*S*,4*S*)-7-*syn*-dimetilaminonorboman-2-*exo*-ol (**15**)

A síntese do aminoálcool (+)-**15** foi realizada através da metilação do 1,3-aminoálcool (+)-**9** com formaldeído e ácido fórmico, segundo a reação de Eschweiler-Clarke. Obteve-se o aminoálcool dimetilado (+)-**15** com 60% de rendimento após 3 dias sob refluxo (Figura 109). A partir do 1,3-aminoálcool (-)-**9** e utilizando-se a mesma metodologia obtém-se o aminoálcool dimetilado (+)-**15**. Os desvios ópticos dos aminoálcoois dimetilados (-)-**15** e (+)-**15** estão expressos na tabela XXIII.



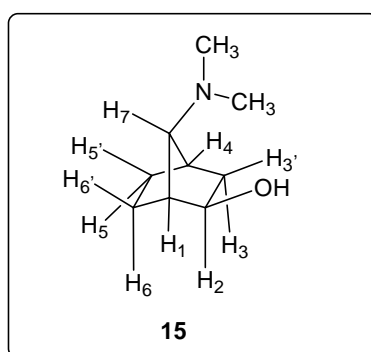
(i) HCHO, HCOOH, refluxo, 3 dias, 60%.

Figura 109: Obtenção do aminoálcool dimetilado (+)-15.

Tabela XXIII: Desvios ópticos dos aminoálcoois dimetilados (-)-15 e (+)-15 em acetato de etila.

Compostos	$[\alpha]_D^{20}$	C[g/100 mL]
(-)-15	-22	1,08
(+)-15	+22	1,08

O aminoálcool dimetilado **15** foi caracterizado por IV, RMN de ^1H e de ^{13}C e HMQC.



Pelo espectro de RMN de ^1H do aminoálcool dimetilado **15** pode-se observar em 3,57 ppm um duplete ($J_{2,3} = 6,8$ Hz) referente ao hidrogênio α -OH, em 2,20-2,22 ppm um multiplete referente aos hidrogênios ligados aos carbonos cabeça de ponte C_1 e C_4 , em 2,16 ppm um singleto referente as metilas, em 2,11 ppm um singleto referente ao hidrogênio α -NH, em 1,73 ppm um duplo duplete ($J_{3,3'} = 13,7$ Hz, $J_{3,2} = 6,8$ Hz) referente ao hidrogênio *endo* ligado ao carbono C_3 , em 1,62-1,67 um multiplete referente ao hidrogênio *exo* ligado ao carbono C_3 , em 1,34-1,51 ppm um multiplete referente aos hidrogênios *exo* ligados aos carbonos C_5 e C_6 e em 0,90-1,01 ppm um multiplete referente aos hidrogênios *endo* ligados aos carbonos C_5 e C_6 .

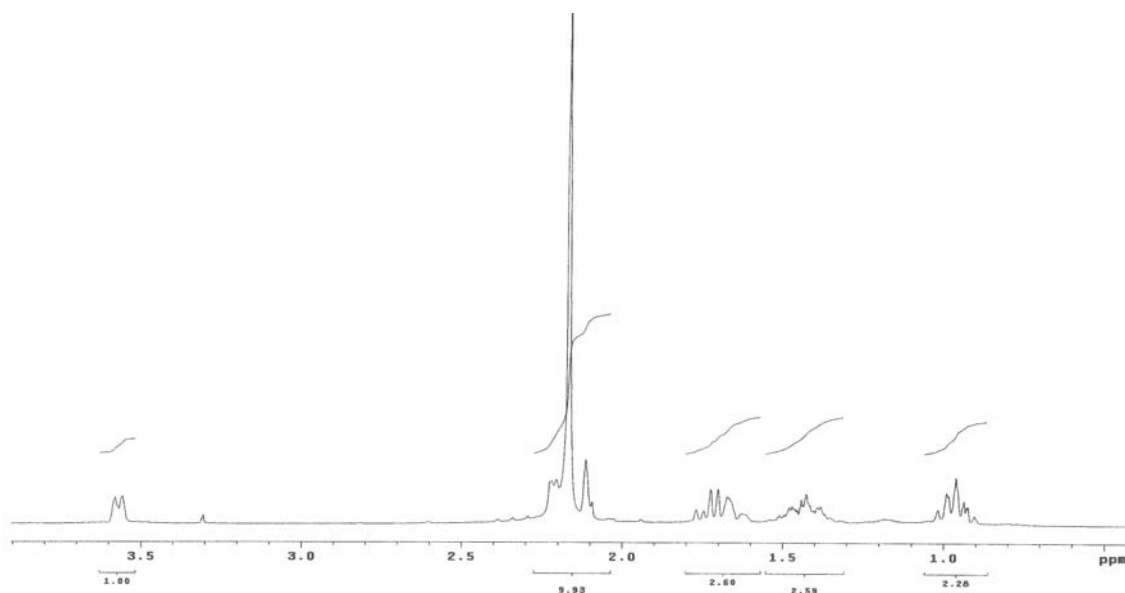


Figura 110: Espectro de RMH de ^1H do aminoálcool dimetilado **15** (CDCl_3 , 300 MHz).

Ao analisar-se o espectro de RMN de ^{13}C (APT) do aminoálcool dimetilado **15** pode-se observar um sinal em 76,2 ppm o sinal referente ao carbono C_2 ligado ao oxigênio da hidroxila, em 75,8 ppm um sinal referente ao carbono C_7 ligado ao nitrogênio, em 44,5 e 37,6 ppm os sinais referentes aos carbonos terciários cabeça de ponte C_1 e C_4 , em 44,3 ppm um sinal referente aos dois carbonos primários CH_3 ligados ao nitrogênio e em 40,3, 27,1 e 22,8 ppm os sinais referentes aos carbonos secundários C_3 , C_5 e C_6 .

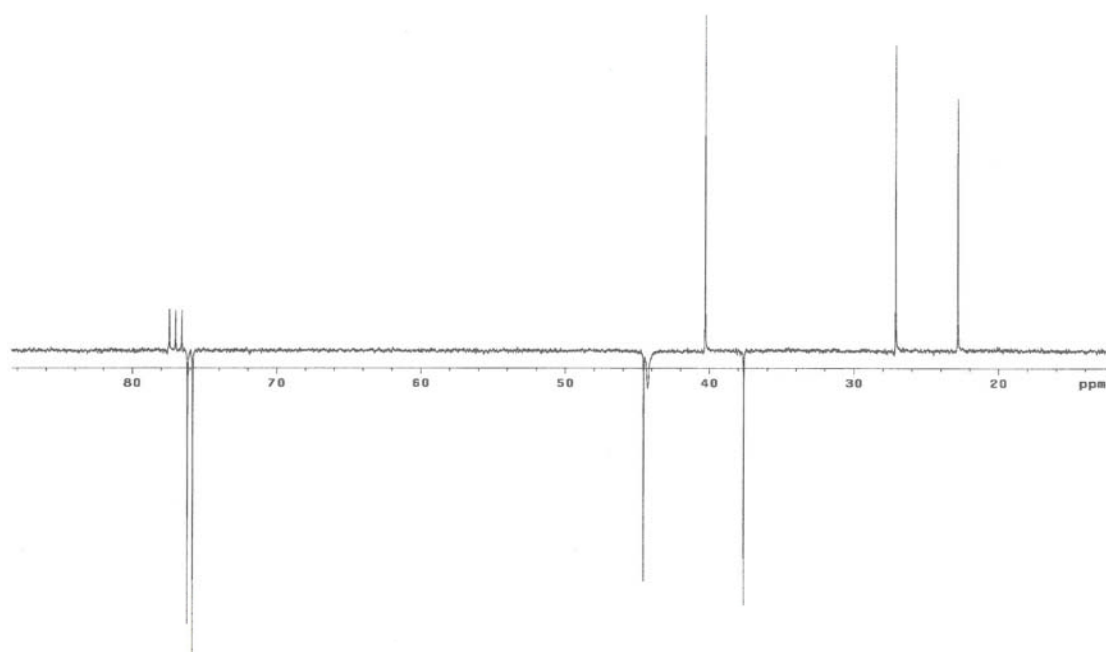


Figura 111: Espectro de RMN de ^{13}C (APT) do aminoálcool dimetilado **15** (CDCl_3 , 75 MHz).

O espectro de HMQC do aminoálcool dimetilado **15** mostra a correlação entre os carbonos primários das metilas em 44,3 ppm e os hidrogênios a ele ligados em 2,16 ppm. Os demais acoplamentos entre os hidrogênios deste composto seguem o mesmo padrão de acoplamento do aminoálcool **14**.

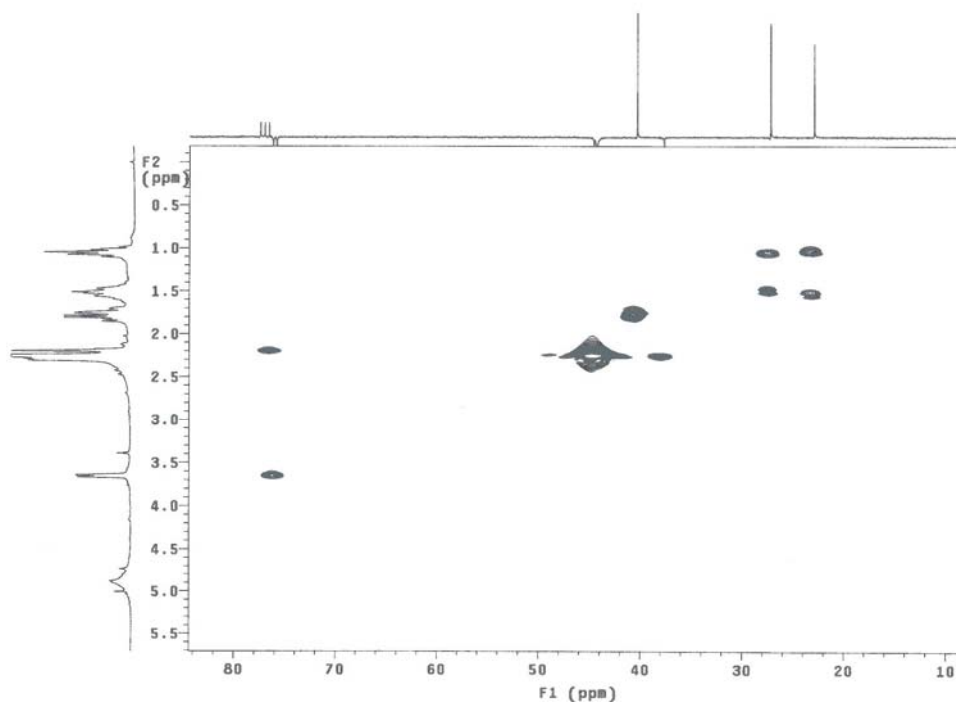


Figura 112: Espectro HMQC do aminoálcool dimetilado **15** (CDCl₃, 300 MHz).

O aminoálcool dimetilado **15** apresenta no Infravermelho (Espectro 22) uma banda de OH em 3376 cm⁻¹. O espectro de Massas de Alta Resolução apresenta um pico molecular igual a m/z: 155,1311, onde o valor calculado é de [M]⁺: 155,1310 para C₉H₁₇NO.

4.2 Adição Enantiosseletiva de ZnEt₂ ao benzaldeído

4.2.1 Estudo para determinar a habilidade dos auxiliares quirais **10**, **11**, **13**, **14** e **15** como catalisadores quirais na adição enantiosseletiva de ZnEt₂ ao benzaldeído.

O acetamido álcool **10** e os aminoálcoois **11**, **13**, **14** e **15** foram utilizados como catalisadores quirais na adição enantiosseletiva de ZnEt₂ ao benzaldeído. A habilidade destes catalisadores quirais para catalisar esta reação foi estudada e será discutida neste item (Figura 113).

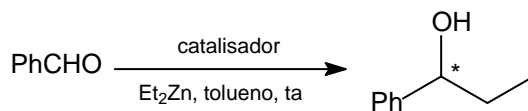


Figura 113: Adição de ZnEt_2 ao benzaldeído.

Inicialmente os pares enantioméricos dos 1,3-aminoálcoois (-)-**13**, (+)-**13**, (-)-**15** e (+)-**15** foram avaliados para determinar a influência da configuração do carbono ligado ao grupo hidroxila do ligante. As reações de adição foram realizadas em tolueno e a temperatura ambiente na presença de 8 mol% destes ligantes quirais. As condições usadas e os resultados obtidos estão expressos na Tabela XXIV (entradas 3, 4, 7 e 8). Os catalisadores (-)-**13**, (+)-**13**, (-)-**15** e (+)-**15** forneceram o 1-fenilpropanol em altos rendimentos (90-94%) e bons excessos enantioméricos (78-87%).

De acordo com observações anteriores,^{9, 83, 132} a configuração absoluta do 1-fenilpropanol está correlacionada com a configuração do carbono quiral ligado ao grupo hidroxila do ligante. O (*R*)-1-fenilpropanol foi obtido em 87% *ee* e 82% *ee* na presença dos ligantes (+)-**13** e (+)-**15**, respectivamente, que tem a configuração 2*R* (Tabela XXIV, entradas 3 e 8). O (*S*)-1-fenilpropanol foi obtido com os ligantes (-)-**13** e (-)-**15**, que tem a configuração 2*S*, em 78% *ee* (Tabela XXIV, entradas 4 e 7).

Tabela XXIV: Adição de ZnEt_2 ao benzaldeído catalisada pelos ligantes (+)-**10**, (+)-**11**, (+)-**13**, (-)-**13**, (+)-**14**, (+)-**15** e (-)-**15**.

Entrada	Catalisador	Mol%	Tempo (h) ^a	Rendimento (%) ^b	<i>ee</i> (%) ^b	Configuração ^c
1	(+)- 10	20	3	71	63	<i>R</i>
2	(+)- 11	20	8	62	55	<i>R</i>
3	(+)- 13	8	18	94	87	<i>R</i>
4	(-)- 13	8	18	90	78	<i>S</i>
5	(-)- 13	20	1	99	91	<i>S</i>
6	(+)- 14	20	1	96	85	<i>R</i>
7	(-)- 15	8	20	91	78	<i>S</i>
8	(+)- 15	8	20	93	82	<i>R</i>
9	(+)- 15	20	1	98	85	<i>R</i>

^a A reação foi acompanhada por CG.

^b Determinado por CG.

^c Determinado por CG quiral.

Para estudar o efeito da concentração do catalisador foram escolhidos os enantiômeros (-)-**13** e (-)-**15**. Comparando, na Tabela XXIV, As entradas 4 e 8 com as entradas 5 e 9, é possível observar que o aumento da concentração de 8 a 20 mol% provoca a diminuição no tempo de reação obtendo-se excelentes rendimentos. O aumento do excesso enantiomérico foi mais significativo para o enantiômero (-)-**13**. Devido a estas observações, todas as outras reações foram realizadas com concentração de 20 mol%. Os resultados expressos na tabela XXIV mostram que moderados a excelentes rendimentos (62-99%) e enantiosseletividades (55-91%) foram obtidos. O dietilaminoálcool (-)-**13** (Tabela XXIV, entrada 5) foi o catalisador que se mostrou mais eficiente para a adição de dietilzinco. Entretanto, a variação dos substituintes no átomo de nitrogênio não exerceu uma influência muito significativa na seletividade da reação (Tabela XXIV, entradas 5, 6 e 9). Contudo, quando se utilizou o aminoálcool monoetilado (+)-**11** e o acetamido álcool (+)-**10**, observou-se um decréscimo na enantiosseletividade e no rendimento obtidos (Tabela XXIV, entradas 1 e 2), devido à formação de álcool benzílico como subproduto. De acordo com a literatura,^{9, 133a} os prótons ácidos no nitrogênio podem causar complicações porque diferentes intermediários quirais podem ser formados. Isto ocorre porque há a possibilidade de ocorrer reações paralelas em diferentes caminhos de reação dificultando a indução.⁸⁰

4.2.2 Efeito da conformação na seletividade facial

Diversos estudos no mecanismo da adição assimétrica de organozinco a aldeídos catalisada por aminoálcoois tem sido relatados.^{133, 134} Estes estudos explicam a origem da indução assimétrica, revelando os intermediários e os estados de transição envolvidos na reação. Noyori e col.¹³³ realizaram um amplo estudo experimental e teórico no mecanismo da adição de dialquilzinco a aldeídos catalisada pelo (-)-DAIB (22). A Figura 114 mostra o mecanismo proposto por Noyori para a reação catalisada pelo (-)-DAIB.^{133d, g} Na primeira etapa, (-)-DAIB (22) reage com dimetilzinco para gerar o complexo de zinco **70**. É necessária a adição de mais um equivalente de dimetilzinco que se coordena com o átomo de oxigênio de **70** para formar **71**. A coordenação do benzaldeído com **71** produz **72**. Cálculos de densidade funcional e orbital molecular indicam que a coordenação *anti* do benzaldeído (com respeito ao ligante quiral) em **72** e a formação de um estado de transição tricíclico 5/4/4 (**73**) são mais favoráveis. No estado de transição **73**, ocorre a migração da metila pela face *si* do aldeído formando **74**, que pode reagir com dimetilzinco para dissociar o (*S*)-(1-fenil)etoxi-ZnMe e regenerar **71**. Após o tratamento aquoso obtém-se o (*S*)-1-feniletanol.

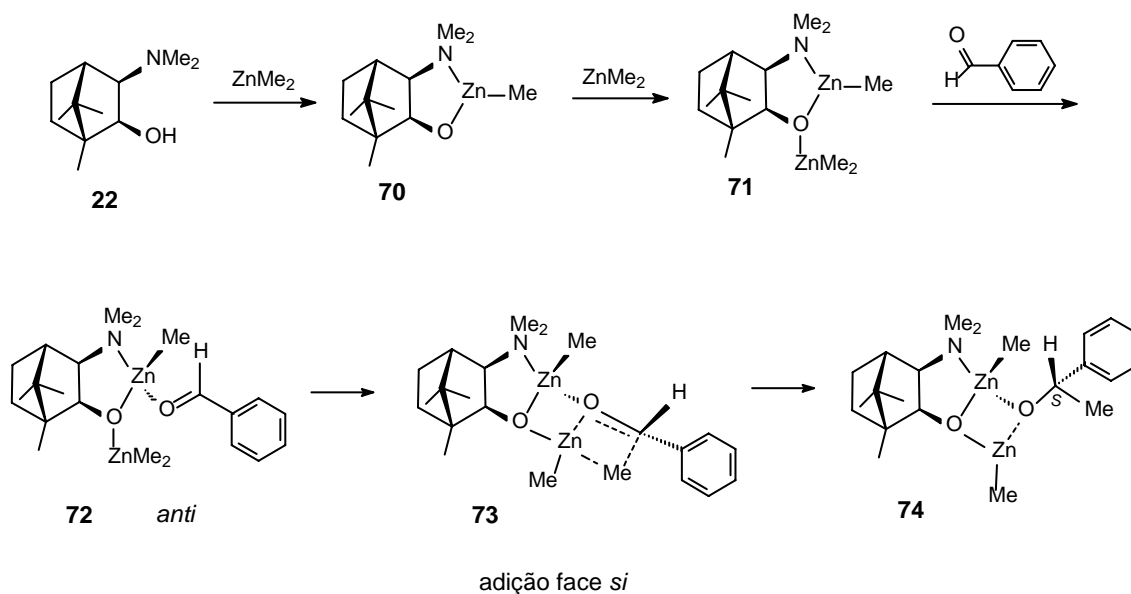


Figura 114: Mecanismo proposto por Noyori para a adição enantiosseletiva de ZnEt_2 ao benzaldeído catalisada pelo (-)-DAIB.

O estado de transição 5/4/4 descrito por Noyori explica a configuração absoluta observada, bem como o nível de estereosseleção. Panda e col.¹³⁵ realizaram cálculos de estado de transição para examinar a razão da seletividade de 1,3-aminoálcoois e verificou que estes ligantes possuem estado de transição tricíclico 6/4/4. Neste caso, o átomo de Zn faz parte de um anel de seis membros mais flexível.

Uma explicação qualitativa dos resultados obtidos para os 1,3-aminoálcoois sintetizados neste trabalho, pode ser dada através do estado de transição tricíclico 6/4/4, proposto por Panda¹³⁵.

Os 1,3-aminoálcoois inicialmente reagem com o dietilzinco liberando etano e formando um anel de seis membros (complexo de zinco **75**). A adição de mais um equivalente de dietilzinco forma o complexo **76** (Figura 115). O benzaldeído pode se coordenar a face do complexo **76** em dois caminhos: *anti* (os dois grupos Et no átomo de Zn que não reagem são *anti*) ou *syn* (os dois grupos Et são *syn*). Contudo, baseado no estudo de Panda e col.¹³⁵, é possível definir que o estado de transição mais estável é o *anti*.

Como mostra a figura 116, nos estados de transição (*R*)-*anti*-**78** e (*S*)-*anti*-**80**, a etila migra para a face *re* ou face *si*, respectivamente, do benzaldeído para formar **79** e **81**. O modelo de transição proposto na figura 116 ilustra o (-)-1,3-aminoálcool atacando diretamente

a face *si* levando ao (*S*)-1-fenilpropanol, e o (+)-1,3-aminoálcool atacando diretamente a face *re* levando ao (*R*)-1-fenilpropanol.

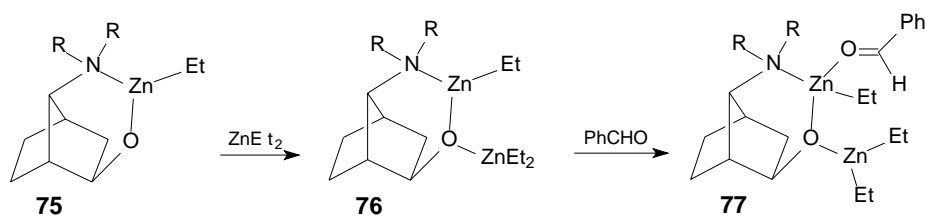


Figura 115: Coordenação do benzaldeído ao complexo Zn-aminoálcool.

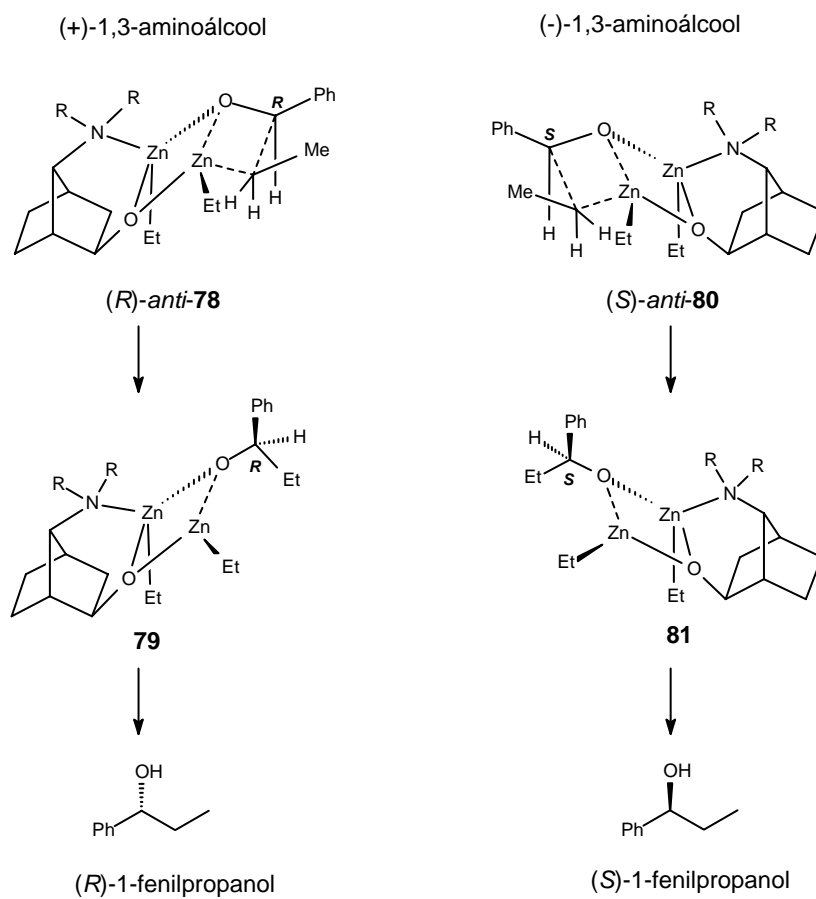
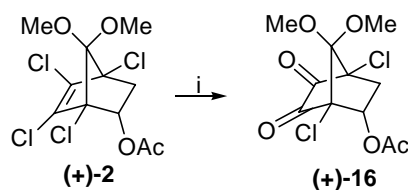


Figura 116: Seletividade facial da adição de dietilzinco com (-) e (+)-1,3-aminoálcoois.

4.3 Síntese de compostos ciclopentanóides a partir do acetato clorado quirais **2**

4.3.1 Síntese do acetato de 1,4-dicloro-7,7-dimetoxinorbornan-2,3-diona-5-*endo*-ila (**16**)

Diversas metodologias para síntese assimétrica de compostos quirais com anéis de ciclopentano tem sido desenvolvidos.¹⁷ Khan e col.¹³⁶ descrevem uma eficiente metodologia sintética empregando $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ catalítico e NaIO_4 como cooxidante estequiométrico para obter α -dicetonas a partir de dihaloalquenos vicinais. Usando o procedimento de Khan,^{136b} o acetato (+)-**2** foi submetido a uma reação de clivagem oxidativa usando uma quantidade catalítica de RuCl_3 anidro na presença de NaIO_4 para fornecer a α -dicetona (+)-**16** em rendimento quantitativo (Figura 117). A partir do acetato (-)-**2** e utilizando-se a mesma metodologia obtém-se a α -dicetona (-)-**16**. Os desvios ópticos das α -dicetonas (+)-**16** e (-)-**16** estão expressos na tabela XXV.



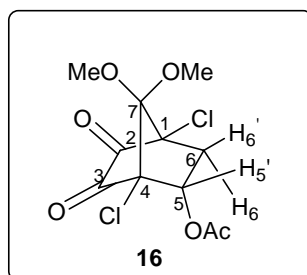
(i) RuCl_3 , NaIO_4 , $\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O}$ (6:1), ta, 10 min, 99%.

Figura 117: Obtenção da α -dicetona (+)-**16**.

Tabela XXV: Desvios ópticos das α -dicetonas (-)-**16** e (+)-**16** em acetato de etila.

Compostos	$[\alpha]_D^{20}$	C[g/100 mL]
(-)- 16	-16,5	4,25
(+)- 16	+16,5	4,25

A α -dicetona **16** foi caracterizada por IV, RMN de ^1H e de ^{13}C (APT).



Ao analisar-se o espectro de RMN de ^1H da α -dicetona **16** pode-se observar que os sinais referentes aos hidrogênios $\text{H}_{5'}$, H_6 *endo*, H_6' *exo* e os hidrogênios das metoxilas encontram-se duplicados. No entanto, quando se variou a temperatura da análise entre 22 °C, 35 °C e 54 °C observou-se a diminuição da intensidade desses sinais (Tabela XXVI). Pode-se explicar este efeito através das tensões anelares das ligações sigmas devido as carbonilas e seus efeitos nos impedimentos estereoespaciais entre os átomos de hidrogênio e as metilas das metoxilas. A tabela XXVI apresenta apenas a variação das integrais dos hidrogênios $\text{H}_{5'}$ e H_6' *exo*, pois os sinais dos hidrogênios das metoxilas encontram-se muito próximos e o sinal do hidrogênio H_6 está junto com o CH_3 do éster, por isso os resultados da integração desses sinais não são adequados. Com o objetivo de aumentar a temperatura do experimento, efetuou-se a análise em acetonitrila a 22 °C e 70 °C. Nestas condições, os picos não se apresentaram duplicados e os espectros a 22 °C e 70 °C são idênticos. Em 5,50 e 5,46 ppm pode-se observar um duplo dubleto ($J_{5',6'} = 10,2$ Hz, $J_{5',6} = 2,9$ Hz) referente ao hidrogênio $\text{H}_{5'}$, em 3,74 e 3,58 ppm um singleto referente aos hidrogênios das metoxilas, em 3,69 e 3,62 ppm um singleto referente aos hidrogênios das metoxilas, em 3,14 e 2,92 ppm um duplo dubleto ($J_{6',6} = 14,5$ Hz, $J_{6',5'} = 10,2$ Hz) referente ao hidrogênio H_6' *exo*, em 2,51 e 2,06 ppm um duplo dubleto ($J_{6,6'} = 14,5$ Hz, $J_{6,5'} = 2,9$ Hz) referente ao hidrogênio H_6 *endo* e em 2,05 ppm um singleto referente ao CH_3 da acetila.

Tabela XXVI: Variação na temperatura de análise de RMN de ^1H da α -dicetona **16**.

T (°C)	$\text{H}_{5'}$	H_6'
22	1,00 : 0,36	1,48 : 0,63
35	1,00 : 0,25	1,44 : 0,48
54	1,00 : 0,15	1,47 : 0,29

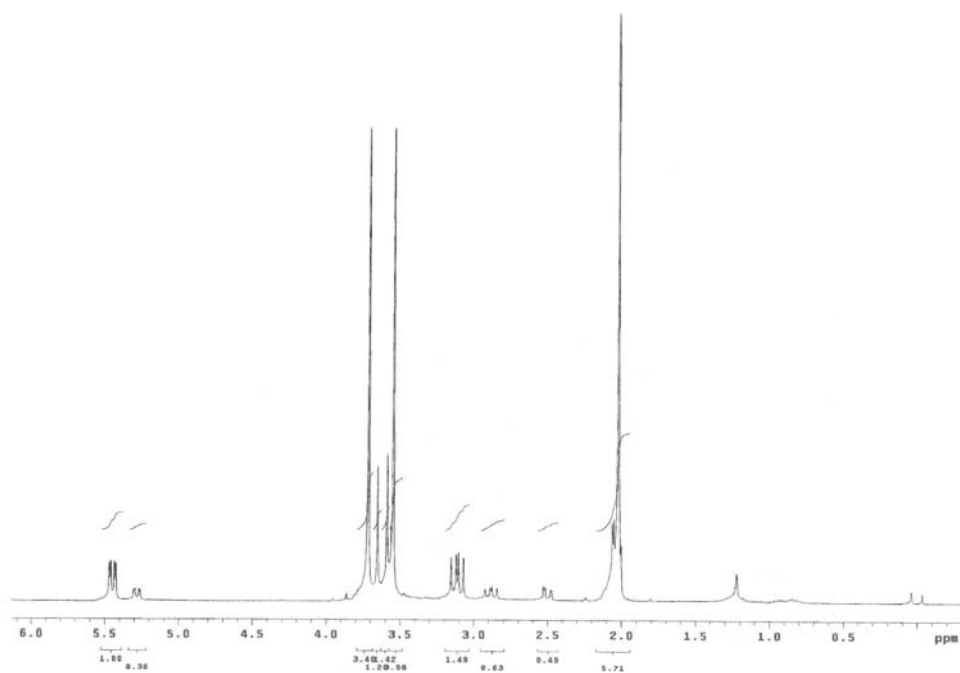


Figura 118: Espectro de RMH de ¹H da α-dicetona **16** a 22 °C (CDCl₃, 300 MHz).

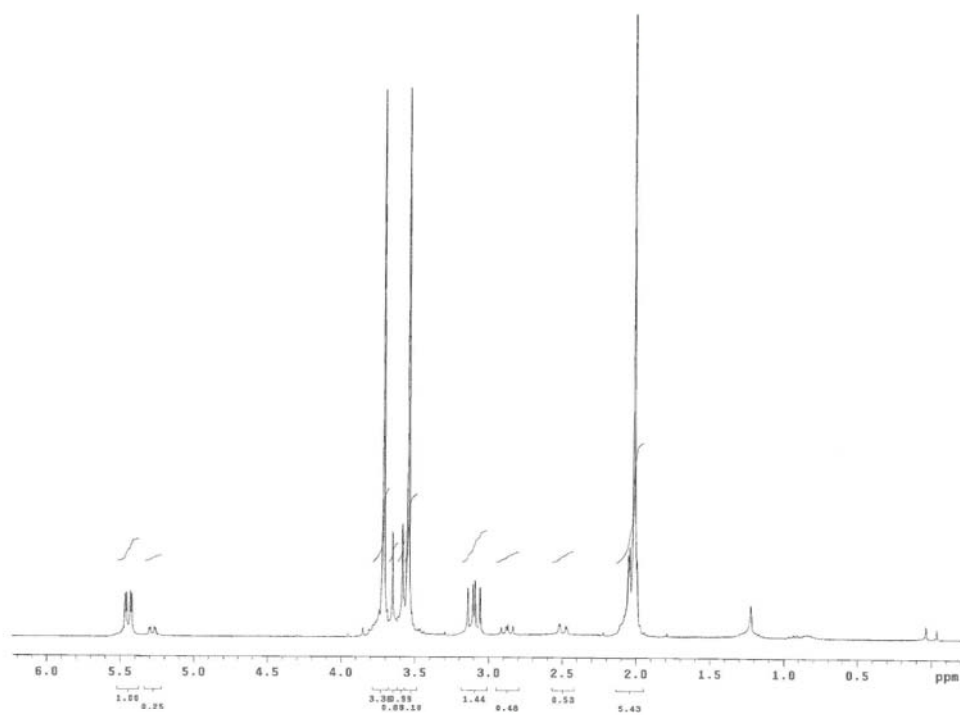


Figura 119: Espectro de RMH de ¹H da α-dicetona **16** a 35 °C (CDCl₃, 300 MHz).

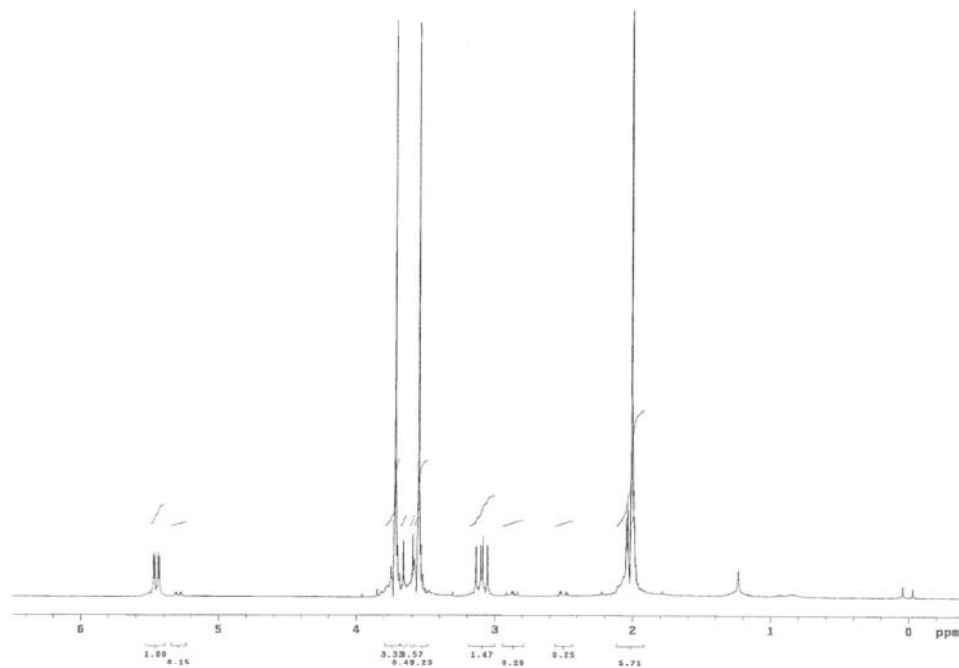


Figura 120: Espectro de RMH de ¹H da α-dicetona **16** a 54 °C (CDCl₃, 300 MHz).

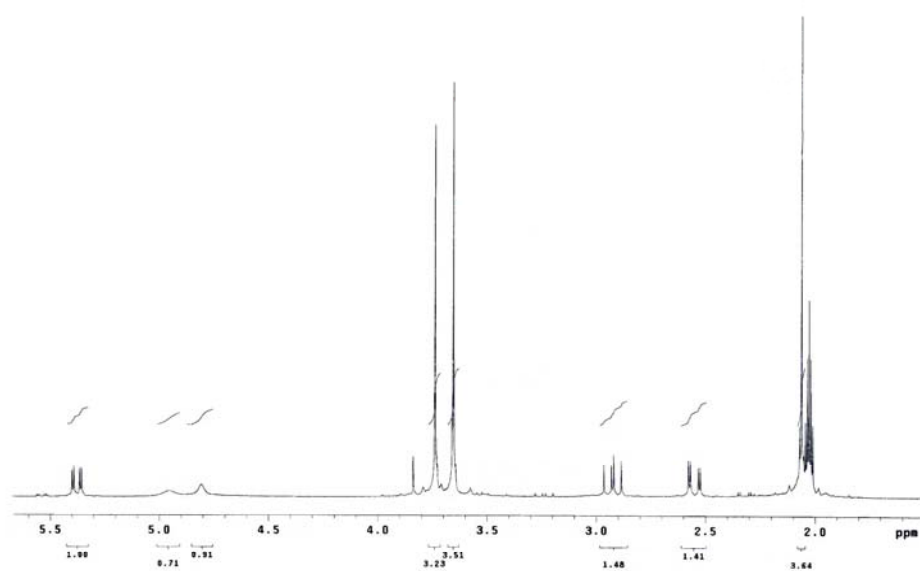


Figura 121: Espectro de RMH de ¹H da α-dicetona **16** a 22 °C (CD₃CN, 300 MHz).

Pelo espectro de RMN de ^{13}C da α -dicetona **16** pode-se observar um sinal em 187,1 e 185,1 ppm referente ao carbono carbonílico das cetonas, em 169,5 ppm um sinal referente ao carbono carbonílico do éster, em 103,1 e 102,3 ppm um sinal referente ao carbono quaternário C_7 , em 78,7 e 74,2 ppm os sinais referentes aos carbonos cabeça de ponte C_4 e C_1 , em 73,1 e 72,6 o sinal referente ao carbono C_5 , em 52,8, 52,3 52,2 e 51,9 ppm os sinais referentes aos carbonos primários das metoxilas, em 40,0 e 38,7 ppm o sinal referente ao carbono secundário C_6 e em 20,5 ppm o sinal referente ao CH_3 da acetila.

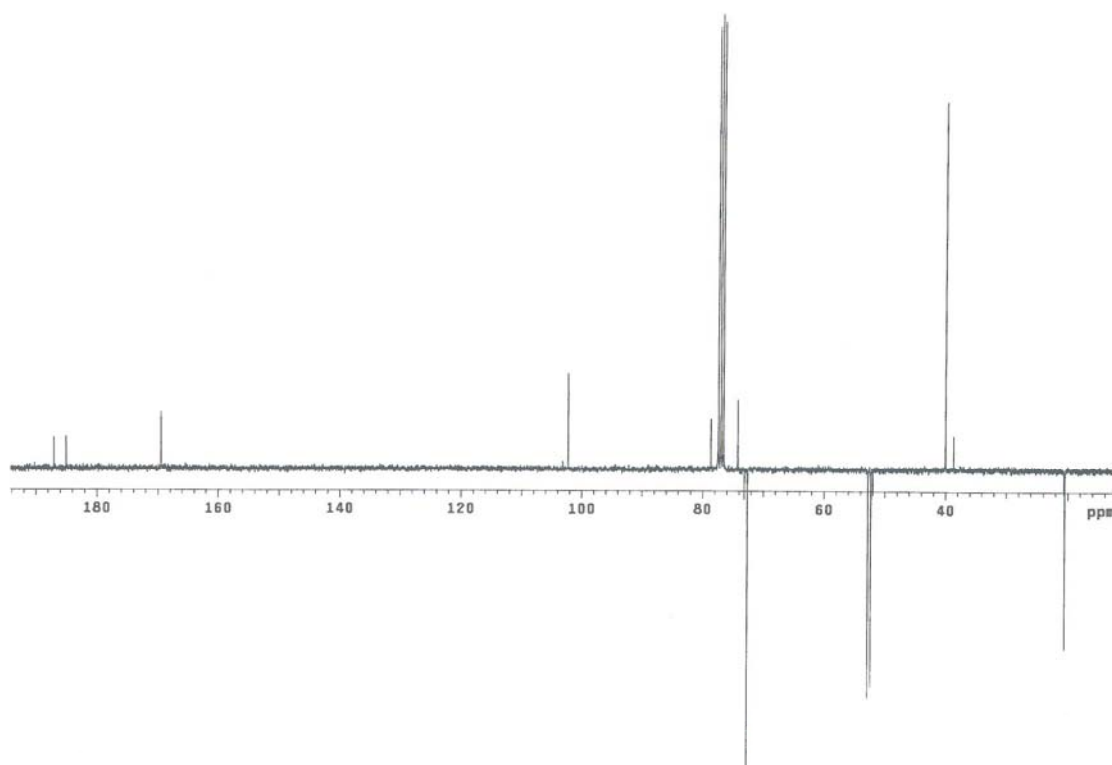
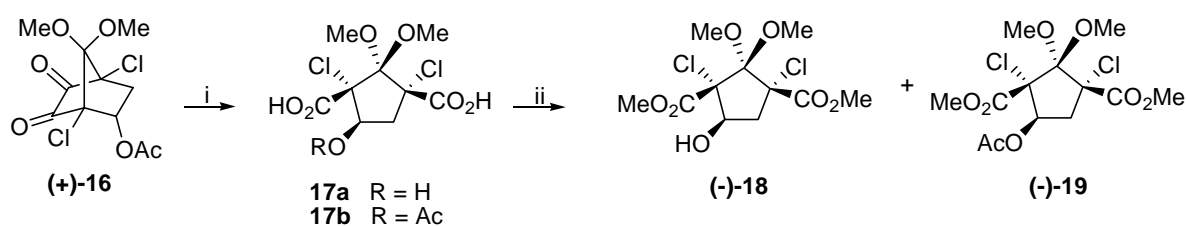


Figura 122: Espectro de RMN de ^{13}C (APT) da α -dicetona **16** a 22 °C (CDCl_3 , 75 MHz).

A α -dicetona **16** apresenta no infravermelho (Espectro 23) três bandas de carbonila em 1754 cm^{-1} , 1772 cm^{-1} e 1797 cm^{-1} .

4.3.2 Síntese do ácido 2,2-dimetoxi-1,3-dicloro-4-acetoxi-*cis*-1,3-ciclopentanodicarboxílico (17a), ácido 2,2-dimetoxi-1,3-dicloro-4-hidroxi-*cis*-1,3-ciclopentanodicarboxílico (17b), 2,2-dimetoxi-1,3-dicloro-4-hidroxi-*cis*-1,3-ciclopentanodicarboxilato de dimetila (18) e 2,2-dimetoxi-1,3-dicloro-4-acetoxi-*cis*-1,3-ciclopentanodicarboxilato de dimetila (19)

A clivagem da α -dicetona (+)-**16** com H₂O₂ em meio alcalino, a temperatura ambiente forneceu uma mistura dos diácidos **17a** e **17b**. A fim de facilitar a purificação por cromatografia em coluna, esta mistura foi esterificada *in situ* com excesso de CH₂N₂ fornecendo uma mistura do álcool (-)-**18** e do acetato (-)-**19**. A separação destes compostos foi realizada por cromatografia flash fornecendo o álcool (-)-**18** e do acetato (-)-**19** em uma razão de 4:1 com rendimento de 90% (Figura 121). A partir da α -dicetona (-)-**116** e utilizando-se a mesma metodologia obtém-se o álcool (+)-**18** e do acetato (+)-**19**. Os desvios ópticos do álcool (+)-**18** e (-)-**18** e do acetato (+)-**19** e (-)-**19** estão expressos na tabela XXVII.



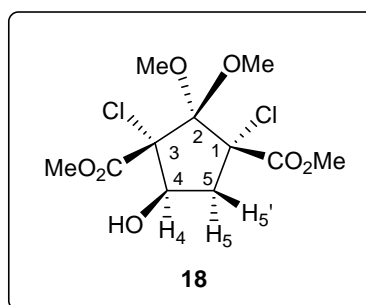
(i) H₂O₂/NaOH, MeOH, ta, 2h; (ii) CH₂N₂, Et₂O, 0 °C, 15 min, 90%.

Figura 123: Obtenção do álcool (-)-**18** e do acetato (-)-**19**.

Tabela XXVII: Desvios ópticos do álcool (-)-**18** e (+)-**18** e do acetato (-)-**19** e (+)-**19** em acetato de etila.

Compostos	$[\alpha]_D^{20}$	C[g/100 mL]
(-)- 18	-6	2,20
(+)- 18	+6	2,20
(+)- 19	+8	5,0
(-)- 19	-8	5,0

O álcool **18** e o acetato **19** foram caracterizados por IV, RMN de ¹H e de ¹³C (APT).



Pelo espectro de RMN de ¹H do álcool **18** pode-se observar em 4,65 ppm um multiplete referente ao hidrogênio α-OH. Este sinal se apresenta como um multiplete porque o hidrogênio α-OH acopla com os hidrogênios H₅ (devendo apresentar um duplo dubleto) e com o hidrogênio do OH (devendo apresentar um dubleto). Em 3,85 e 3,84 ppm pode-se observar dois singletos referentes aos hidrogênios das metoxilas, em 3,73 e 3,31 ppm dois singletos referentes aos hidrogênios das metilas dos ésteres, em 3,58 ppm um dubleto referente ao hidrogênio do OH ($J = 9,1$ Hz), 3,28 ppm um duplo dubleto ($J_{5,5'} = 14,7$ Hz, $J_{5,4} = 8,2$ Hz) referente ao hidrogênio H₅ *endo* ligado ao carbono C₅ e em 2,61 ppm um duplo dubleto ($J_{5',5} = 14,7$ Hz, $J_{5',4} = 8,2$ Hz) referente ao hidrogênio H₅' *exo* ligado ao carbono C₅.

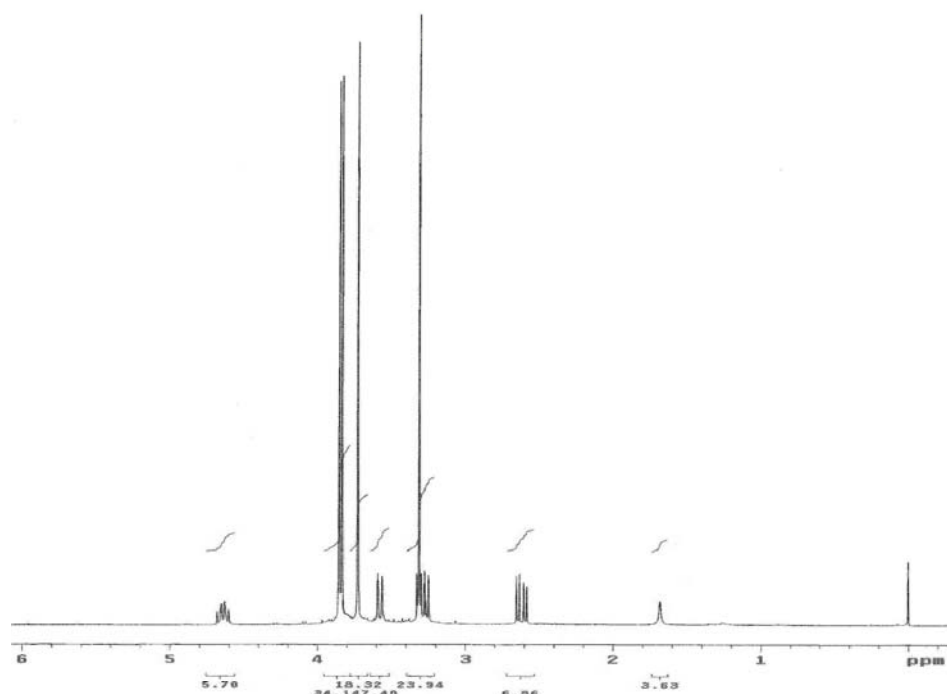


Figura 124: Espectro de RMH de ¹H do álcool **18** (CDCl₃, 300 MHz).

Ao analisar-se o espectro de RMN de ^{13}C (APT) do álcool **18** pode-se observar um sinal em 168,3 e 167,8 ppm referente ao carbono carbonílico dos ésteres, em 109,5 ppm um sinal referente ao carbono quaternário C_2 , em 79,2 ppm um sinal referente ao carbono C_4 , em 76,2 e 74,7 ppm os sinais referentes aos carbonos quaternários C_1 e C_3 , em 53,7 e 53,6 ppm os sinais referentes aos carbonos primários das metoxilas, em 53,4 e 52,4 ppm os sinais referentes as metilas dos ésteres (COOCH_3) e em 44,2 ppm o sinal referente ao carbono secundário C_5 .

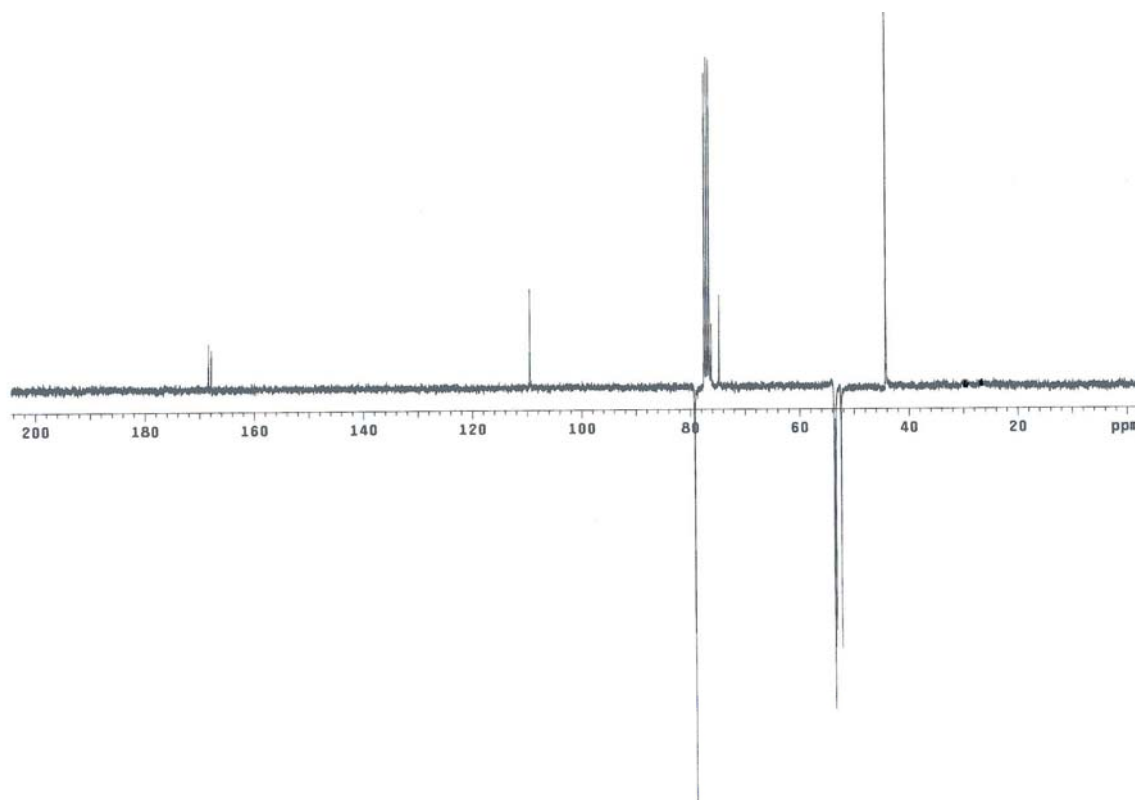
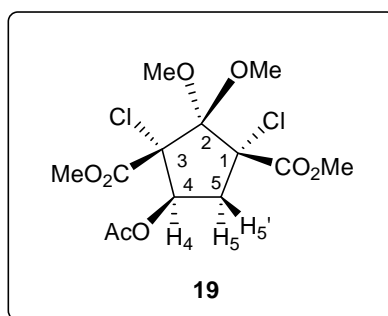


Figura 125: Espectro de RMN de ^{13}C (APT) do álcool **18** (CDCl_3 , 75 MHz).

O álcool **18** apresenta no infravermelho (Espectro 24) uma banda de carbonila em 1743 cm^{-1} e uma banda de hidroxila em 3507 cm^{-1} .



Pelo espectro de RMN de ^1H do acetato **19** pode-se observar em 5,56 ppm um duplo dubleto ($J_{4,5} = 10,5$ Hz, $J_{4,5'} = 6,4$ Hz) referente ao hidrogênio α -OAc, em 3,53 ppm um duplo dubleto ($J_{5,5'} = 14,3$ Hz, $J_{5,4} = 10,5$ Hz) referente ao hidrogênio H₅ *endo* ligado ao carbono C₅, em 2,53 ppm um duplo dubleto ($J_{5',5} = 14,3$ Hz, $J_{5',4} = 6,4$ Hz) referente ao hidrogênio H_{5'} *exo* ligado ao carbono C₅, em 3,78 e 3,76 ppm dois singletos referentes aos hidrogênios das metoxilas, em 3,61 e 3,18 ppm dois singletos referentes aos hidrogênios das metilas dos ésteres e em 2,01 ppm um singlete referente aos hidrogênios da metila da acetila.

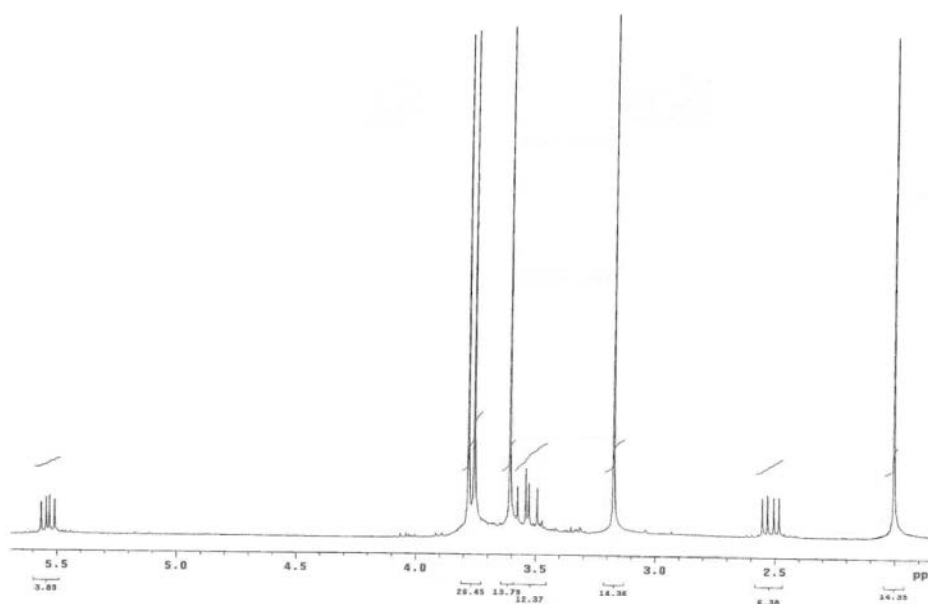


Figura 126: Espectro de RMH de ^1H do acetato **19** (CDCl_3 , 300 MHz).

Ao analisar-se o espectro de RMN de ^{13}C (APT) do acetato **19** pode-se observar um sinal em 169,4 e 167,5 ppm referente ao carbono carbonílico dos ésteres (COOCH_3), em 165,9 ppm um sinal referente ao carbono carbonílico da acetila (CH_3COO), em 108,3 ppm um

sinal referente ao carbono quaternário C₂, em 78,7 ppm um sinal referente ao carbono C₄, em 77,7 e 75,8 ppm os sinais referentes aos carbonos quaternários C₁ e C₃, em 53,5 e 53,4 ppm os sinais referentes aos carbonos primários das metoxilas, em 53,2 e 52,5 ppm os sinais referentes as metilas dos ésteres (COOCH₃), em 41,5 ppm o sinal referente ao carbono secundário C₅ e em 20,7 ppm um sinal referente a metila da acetila.

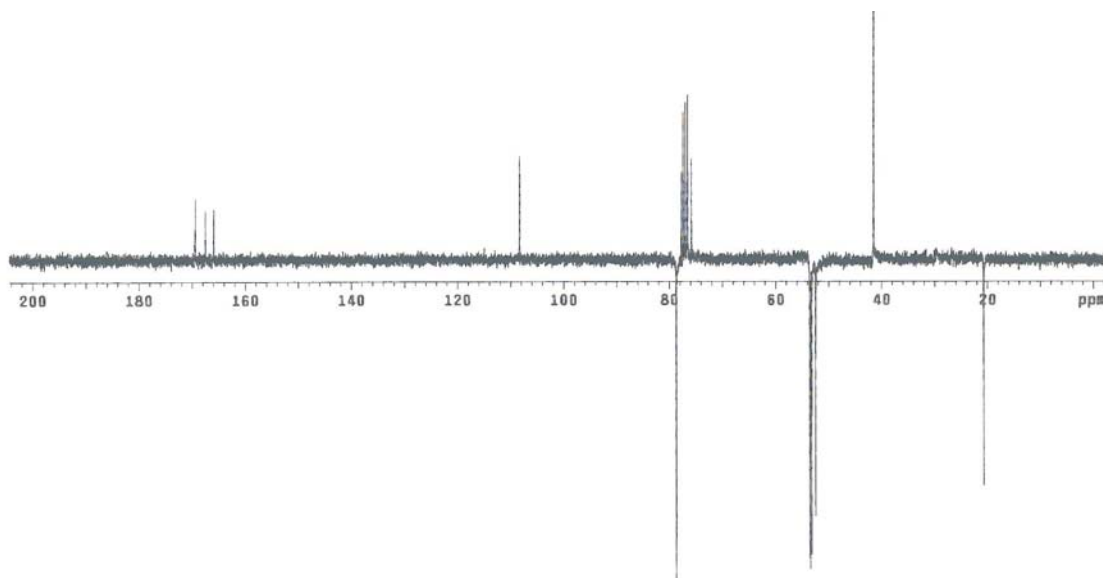


Figura 127: Espectro de RMN de ¹³C (APT) do acetato **19** (CDCl₃, 75 MHz).

O acetato **19** apresenta no infravermelho (Espectro 25) uma banda de carbonila em 1746 cm⁻¹.

4.3.3 Síntese de 1,5-dicloro-8,8-dimetoxi-6-hidroxi-2-carboxi-3-oxa-biciclo[3.2.1]heptano (**20**)

Com o objetivo de obter o triol **21** realizou-se a redução da mistura do álcool **18** e do acetato **19** com LiAlH₄ sob refluxo, no entanto, não foi possível extrair o produto do meio reacional. Então, realizou-se a proteção do álcool **18** com THP e em seguida efetuou-se a redução com LiAlH₄, porém, não se obteve sucesso com esta estratégia. Ainda com o propósito de obter o triol **21** o álcool (-)-**18** foi submetido a redução com BH₃.THF à temperatura ambiente. Surpreendentemente, esta redução forneceu somente a lactona (-)-**20**, ao invés do triol **21** (Figura 128). Como ácidos carboxílicos podem ser reduzidos com boranas mais facilmente que ésteres, submetemos a mistura dos diácidos **17a** e **17b** a redução com

$\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ e $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$, nas mesmas condições reacionais, entretanto, obteve-se sempre a lactona (-)-**20**, com altos rendimentos.

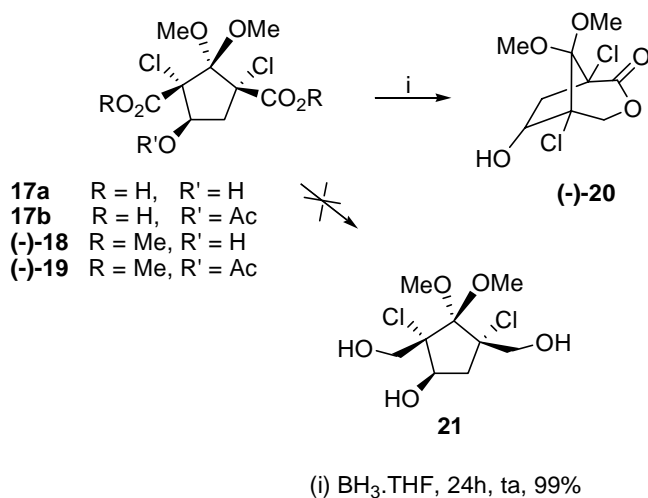


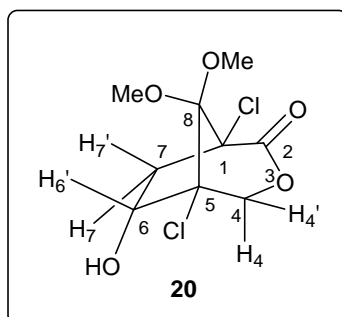
Figura 128: Obtenção da lactona (-)-**20**.

A partir do álcool (+)-**18** e utilizando-se a mesma metodologia obtém-se a lactona (+)-**20**. Os desvios ópticos das lactonas (+)-**20** e (-)-**20** estão expressos na tabela XXVIII.

Tabela XXVIII: Desvios ópticos da lactona (-)-**20** e (+)-**20** em acetato de etila.

Compostos	$[\alpha]_D^{20}$	C[g/100 mL]
(-)- 20	-9	1,50
(+)- 20	+9	1,50

A lactona **20** foi caracterizada por IV, RMN de ^1H e de ^{13}C (APT), HMQC e COSY.



Pelo espectro de RMN de ^1H da lactona **20** pode-se observar em 4,66 ppm um duplo dubleto ($J_{6',7} = 10,9$ Hz, $J_{6',7'} = 4,4$ Hz) referente ao hidrogênio $\alpha\text{-OH}$, em 4,61 ppm um

dubleto ($J_{4,4'} = 10,4$ Hz) referente ao hidrogênio H_4 *endo* ligado ao carbono C_4 , em 4,25 ppm um duplo dubleto ($J_{4',4} = 10,4$ Hz, $J_{4',6'} = 1,1$ Hz) referente ao hidrogênio $H_{4'}$ *exo* ligado ao carbono C_4 , em 3,75 e 3,63 ppm dois singletos referentes aos hidrogênios das metoxilas, em 2,79 ppm um duplo dubleto ($J_{7,7'} = 14,8$ Hz, $J_{7,6'} = 10,9$ Hz) referente ao hidrogênio H_7 *endo* ligado ao carbono C_7 e em 2,34 ppm um duplo dubleto ($J_{7',7} = 14,8$ Hz, $J_{7',6'} = 4,4$ Hz) referente ao hidrogênio $H_{7'}$ *exo* ligado ao carbono C_7 .

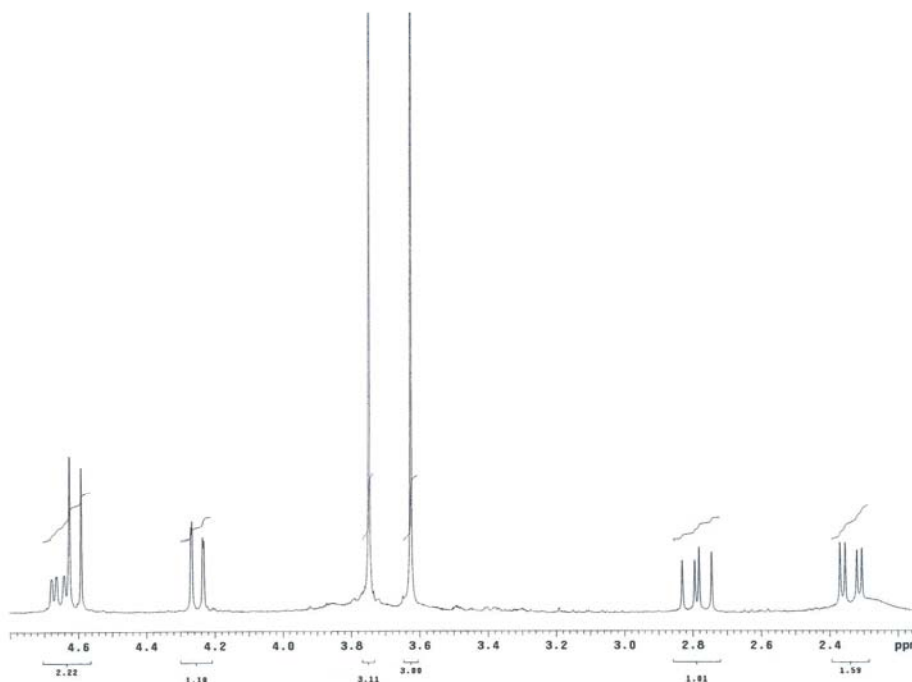


Figura 129: Espectro de RMH de ^1H da lactona **20** (CDCl_3 , 300 MHz).

Ao analisar-se o espectro de RMN de ^{13}C (APT) da lactona **20** pode-se observar um sinal em 167,8 ppm referente ao carbono carbonílico, em 101,2 ppm um sinal referente ao carbono quaternário C_8 , em 72,9 ppm um sinal referente ao carbono C_6 , em 72,7 e 72,6 ppm os sinais referentes aos carbonos cabeça de ponte C_5 e C_1 , em 66,9 ppm o sinal referente ao carbono secundário C_4 , em 52,9 e 52,4 ppm os sinais referentes aos carbonos primários das metoxilas e em 44,6 ppm o sinal referente ao carbono secundário C_7 .

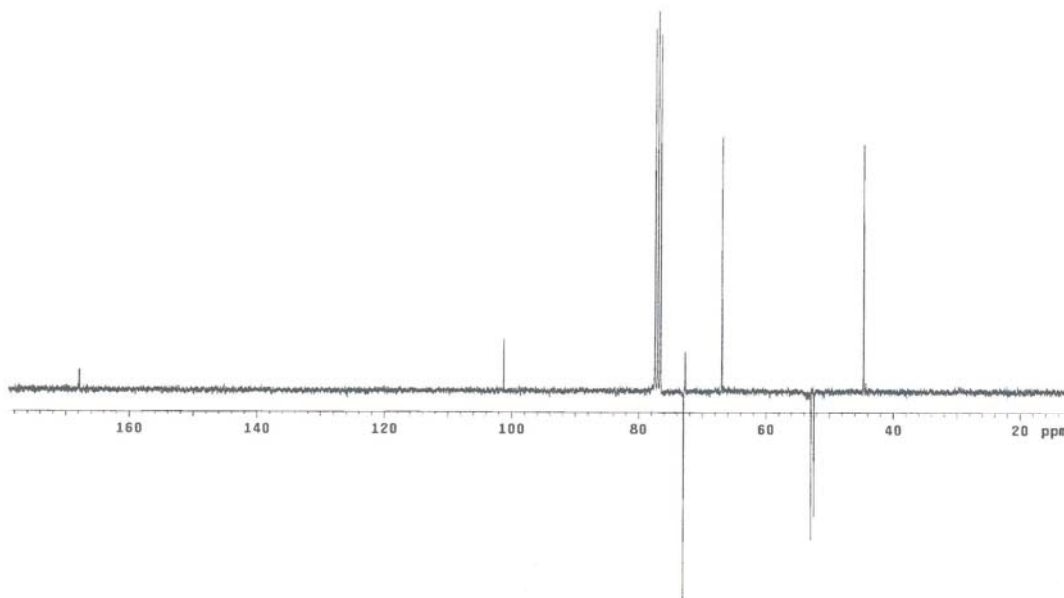


Figura 130: Espectro de RMN de ^{13}C (APT) da lactona **20** (CDCl_3 , 75 MHz).

O espectro de HMQC da lactona **20** mostra a correlação entre o carbono C_6 que está em 72,9 ppm e o hidrogênio a ele ligado em 4,66 ppm, a correlação entre o carbono C_4 em 66,95 ppm e os hidrogênios a ele ligado em 4,61 ppm o hidrogênio *endo* e em 4,25 ppm o hidrogênio *exo* e a correlação entre o carbono C_7 em 44,6 ppm e os hidrogênios a ele ligado em 2,79 ppm o hidrogênio *endo* e em 2,34 ppm o hidrogênio *exo*.

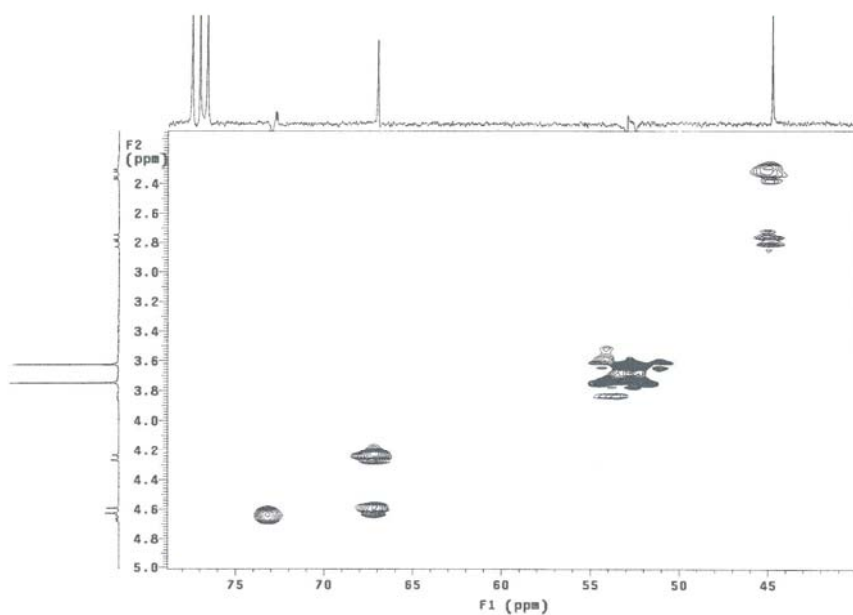


Figura 131: Espectro de HMQC da lactona **20** (CDCl_3 , 300 MHz).

O espectro COSY ^1H - ^1H da lactona **20** mostra a correlação entre o hidrogênio H_6' em 4,66 ppm com o hidrogênio H_7 *endo* em 2,79 e com o hidrogênio H_7' *exo* em 2,34 ppm, a correlação entre o hidrogênio H_4 *endo* em 4,61 com o hidrogênio H_4 *exo* em 4,25 ppm e a correlação entre o hidrogênio H_7 *endo* em 2,79 com o hidrogênio H_7' *exo* em 2,34 ppm.

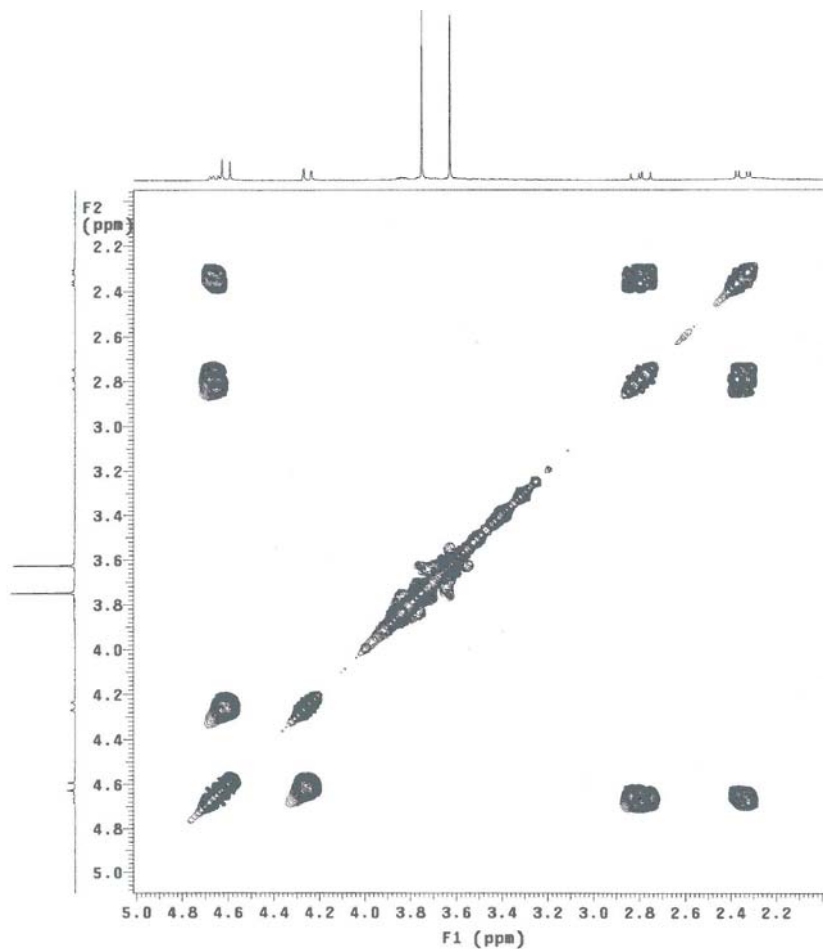


Figura 132: Espectro COSY ^1H - ^1H da lactona **20** (CDCl_3 , 300 MHz).

A lactona **20** apresenta no infravermelho (Espectro 26) uma banda de carbonila em 1738 cm^{-1} e uma banda de hidroxila em 3405 cm^{-1} . O espectro de Massas de Alta Resolução apresenta um pico molecular igual a m/z : 271,0177, onde o valor calculado é de $[\text{M}]^+$: 271,0140 para $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{O}_5$

5. CONCLUSÃO

Uma série de novos *syn*-1,3-aminoálcoois bicíclicos quirais foram sintetizados com excelentes rendimentos e excessos enantioméricos. Ao todo, foram obtidos 16 novos compostos quirais, todos inéditos na literatura.

1,3-Aminoálcoois são importantes e versáteis intermediários para muitos produtos naturais e sintéticos, portanto, a rota sintética apresentada neste trabalho, pode ser utilizada para preparar vários derivados a partir destes novos ligantes em sua forma enantiomericamente pura.

Os *syn*-1,3-aminoálcoois quirais **13**, **14** e **15** são eficientes catalisadores para a adição enantiosseletiva de ZnEt_2 ao benzaldeído. Os resultados obtidos mostram claramente que a configuração absoluta do 1-fenilpropanol está relacionada com a configuração do carbono ligado à hidroxila do ligante.

A aplicação do mecanismo desenvolvido por Noyori¹⁸ e Panda¹³⁸ ao nosso sistema é um modelo plausível e pode explicar a seletividade facial observada na reação.

Estes ligantes quirais têm estrutura molecular rígida e sítios com alto potencial para coordenação com metais, portanto, eles são potenciais ligantes quirais para outras transformações assimétricas.

Neste trabalho, também foi realizada a síntese de ciclopentanóides quirais altamente funcionalizados. Estes compostos fazem parte da estrutura de muitos produtos naturais e sintéticos com atividade biológica.

O objetivo inicial de obter um triol **21** a partir da redução dos compostos **18** e **19** com LiAlH_4 não foi alcançado, pois não foi possível superar os problemas de extração, mesmo realizando-se a proteção do álcool com THP.

Surpreendentemente, a redução do álcool **18** ou do acetato **19**, ou da mistura de ambos, com $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ forneceu a lactona **20** com excelentes rendimentos, ao invés do triol **21**. Apesar de ácidos carboxílicos serem reduzidos mais facilmente que ésteres por boranas, a redução dos diácidos **17a** e **17b** forneceu a lactona **20** com o mesmo rendimento. Em todas as reações de redução com boranas ($\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ ou $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$) mesmo variando-se o substrato (**17a** + **17b** ou **18** ou **19**) e as condições reacionais obteve-se sempre a lactona **20**. Todos os compostos ciclopentanóides são quirais e foram obtidos com excelentes rendimentos. A lactona **20** é inédita na literatura.

6. PERSPECTIVAS

Os ligantes quirais sintetizados neste trabalho apresentam uma estrutura bastante rígida e com alto potencial para coordenação com metais. Portanto, este trabalho abre um amplo campo de aplicação destes ligantes em síntese de organometálicos e catálise.

É perspectiva deste trabalho realizar a síntese de oxazaborolidinas a partir destes ligantes e aplicá-las na redução assimétrica de cetonas. Além disso, pretende-se utilizar outros metais para coordenação com estes ligantes.

Outra perspectiva deste trabalho é continuar a síntese de compostos ciclopentanóides e reduzir a α -dicetona **16** com índio em MeOH/H₂O para obter a correspondente aciloína. A clivagem desta aciloína sob $\text{Pc}(\text{OAc})_4/\text{MeOH-PhH}$ deverá fornecer um ciclopentanóide altamente funcionalizado.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Senanayake, C. H.; *Aldrich. Acta* **1998**, *31*, 3.
2. a) Ager, D. J.; Prakash, I.; Schaad, D. R.; *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 835; b) Deloux, L.; Srebnik, M.; *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 763; c) Soai, K.; Niwa, S.; .; *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 833.
3. Martínez, A. G.; Vilar, E. T.; Fraile, A. G.; Cerero. S. M.; Ruiz, P. M.; *Tetrahedron Asymm.* **1998**, *9*, 1737.
4. a) Reetz, M. T.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1531; b) Ohfuné, Y.; *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 360; c) Yokomatsu, T.; Yuasa, Y.; Shibuya, S.; *Heterocycles* **1992**, *33*, 1051; d) Golebiowski, A.; Jurezak, J.; *Synlett* **1993**, 241.
5. Enders, D.; Reinhold, U.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1219.
6. Money, T.; *Natural Products Report* **1985**, 253.
7. Oppolzer, W. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 1969.
8. Kim, B. H.; Curran, D. P. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 293.
9. Noyori, R.; Kitamura, M.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 49.
10. McBee, E. T.; Diveley, W. R.; Burch, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 385.
11. a) Aigner, J.; Gössinger, E.; Kählig, H.; Menz, G.; Pflugseder, K. *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2386; Aigner, J.; Gössinger, E.; Kählig, H.; Menz, G.; Pflugseder, K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 2226; b) Paquette, L. A.; Gao, Z.; Ni, Z.; Smith, G. F.; *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2543; c) Mehta, G.; Mohal, N.; *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3281; d) Mehta, G.; Mohal, N.; *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5795; e) Tadav, J. S.; Sasmal, P. K.; *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8769; f) Sgarbi, P. W. M.; Clive, D. L. J.; *Chem. Commun.* **1997**, 2157.
12. a) Mehta, G.; Padma, S.; *In Carbocyclic Cage Compounds*; Osawa, E.; Yonemitsu, O.; VCH Publishers Inc.; Weinheim, **1992**; b) Mehta, G.; *In Strain and Its Implications in Organic Chemistry*; de Meijere, A.; Blecherts, S. (Edt.); NATO ASI series; Klumer academic Publishers: Dordrecht **1989**, p 269.
13. a) Costa, V. E. U.; Pohlmann, A. R.; Kreutz, O. C.; Lapis, A. A. M. ; *Tetrahedron Asymm.* **2001**, *12*, 557; b) Lapis, A. A. M.; *Dissertação de Mestrado*; UFRGS, **2001**.
14. Kobayashi, Y.; Murugesh, M. G.; Nakano, M.; Takahisa, E.; Usmani, S. B.; ainai, T.; *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7110.

15. Martínez, A. G.; Vilar, E. T.; Fraile, A. G.; Cerero, S. M.; Osuna, S. O.; *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7795.
16. a) Trost, B. M.; Pinkerton, A. B. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7714; b) Hudlicky, T.; Price, J. D. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1647.
17. Denmark, S. E.; Dixon, J. A.; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6178.
18. Kitamura, M.; Kawai, K.; Noyori, R.; *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6071.
19. Bergmeier, S. C.; *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2561.
20. Umezawa, H.; Aoyagi, T.; Suda, H.; Hamada, M.; Takeuchi, T.; *J. Antibiot.* **1976**, *29*, 97.
21. Nakamura, H.; Suda, H.; Takita, T.; Aoyagi, T.; Umezawa, H.; Iitaka, Y. Y. *Antibiot.* **1976**, *29*, 102.
22. Haddad, M.; Botuha, C.; Larcheveque, M.; *Synlett* **1999**, 1118.
23. Wagner, B.; Gonzalez, G. I.; Dau, M. E. T. H.; Zhu, J.; *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 737.
24. Dinh, T. Q.; Du, K.; Smith, C. D.; Armstrong, R. W.; *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6773.
25. Umezawa, H.; Aoyagi, T.; Morishima, H.; Matsuzaki, M.; Hamada, M.; Takeuchi, T.; *J. Antibiot.* **1970**, *23*, 259.
26. Nebois, P.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5210.
27. Righi, G.; D'Aclille, C.; Pescatore, G.; Bonini, C.; *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6999.
28. Katagiri, K.; Tori, K.; Kimura, Y.; Yoshida, T.; Nagasaki, T.; Minato, H.; *J. Med. Chem.* **1967**, *10*, 1149.
29. Kang, S. H.; Lee, S. B.; *Chem. Commun.* **1998**, 761.
30. Parry, R. J.; Turakhia, R.; Buu, H. P.; *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4035.
31. Hannum, Y. A.; Linardic, C. M.; *Biochem. Biophys. Acta* **1993**, *1154*, 223.
32. Corey, E. J.; Choi, S.; *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2765.
33. Kamiyama, T.; Umino, T.; Itezuno, Y.; Nakamura, Y.; Satoh, T.; *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 929.
34. Bagii, J. F.; Kluepfel, D.; St. Jacques, M.; *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 1253.
35. Kang, S. H.; Choi, H. -W.; *Chem. Commun.* **1996**, 1521.
36. Schwardt, O.; Veith, U.; Gaspard, C.; Jager, V.; *Synthesis* **1999**, 1473.
37. Grollman, A. P.; Walsh, M.; *J. Biol. Chem.* **1967**, *242*, 3226.
38. He, A. -W.; Corey, J. G.; *Anticancer Res.* **1999**, *19*, 421.
39. Koepfli, J. B.; Brockman Jr., J. A.; Moffat, J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 3323.
40. Kobayashi, S.; Ueno, M.; Suzuki, R.; Ishitani, H.; *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2175.
41. Molyneux, R. J.; James, L. F.; *Science* **1982**, 216.
42. Kang, S. H.; Kim, G. T.; *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5049.

43. Ding, Y.; Swayze, E. E.; Hofstadler, S.A.; Griffey, R. H.; *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4049.
44. Fridman, M.; Belakhov, V.; Yaron, S.; Baasov, T.; *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3575.
45. Cassinelli, G.; Barbieri, W.; Mondelli, R.; *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 5334.
46. Gante, J.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1699.
47. Ohta, Y.; Shinkai, L.; *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, *5*, 465.
48. a) Dorsey, B. D.; Levin, R. B.; Mc Daniel, S. L.; Vacca, J. P.; Guare, J. P.; Darke, P. L.; Zugay, J. A.; Emini, E. A.; Schleif, w. a.; Quintero, J. C.; Lin, J. H.; Chen, I. -W.; Holloway, M. K.; Fitzgerald, P. M. D.; Axel, M. G.; Ostovic, D.; Anderson, P. S.; Huff, J. R.; *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3443; b) Lyle, T. A.; Wiscount, C. M.; Guare, J. P.; Thompson, W. J.; Anderson, P. S.; Darke, P. L.; Zugay, J. A.; Emini, E. A.; Schleif, W. A.; Quintero, J. C.; Dixon, R. A. F.; Sigal, I. S.; Huff, J. R.; *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1228.
49. a) Kaldor, S. W.; Kalish, V. J.; Davies, J. F.; Shetty, B. V.; Fritz, J. E.; Appelt, K.; Burgess, J. A.; Campanale, K. M.; Chirgadze, N. Y.; Clawson, D. K.; Dressman, B. A.; Hatch, S. D.; Khalil, D. A.; Kosa, M. B.; Lubbehusen, P. P.; Muesing, M. A.; Patick, A. K.; Reich, S. H.; Su, K. S.; Tatlock, J. H.; *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 3979; b) Inaba, T.; Yamada, Y.; Abe, H.; Sagawa, S.; Cho, H.; *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1623.
50. Wlodawer, A.; Vondrasek, J.; *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* **1998**, *27*, 249.
51. De Clercq, E.; *Biochim. Biophys. Acta* **2002**, 62127.
52. a) <http://www.fda.gov/oashi/aids/virals.html>; b) De Clercq, E.; *Med. Mal. Infect.* **2000**, *30*, 421; c) De Clercq, E.; *J. Clin. Virol.* **2001**, *22*, 73; d) Li, X.; Chan, W. K.; *Adv. Drug. Delivery Ver.* **1999**, *39*, 81; e) Souza, M. V. N.; de Almeida, M. V.; *Química Nova*, **2003**, *26*, 366; f) Peçanha, E. P.; Antunes, O. A. C.; Tanuri, A.; *Química Nova*, **2002**, *25*, 1108.
53. Studer, A.; *Synthesis* **1996**, 793.
54. Przeslawski, R. M.; Newman, S.; Thornton, E. R.; Joullié, M. M. *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 2975.
55. Seyden-Penne, J.; *Chiral Auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis*, Wiley: New York, **1995**.
56. Evans, D. A.; Ennis, M. D.; Mathre, D. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1737.
57. Evans, D. A.; Urpi, F.; Somers, T. C.; Clark, J. S.; Bilodeau, M. T.; *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8215.
58. Evans, D. A.; Bilodeau, M. T.; Somers, T. C.; Clark, J. S.; Cherry, D.; Koto, Y. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5750.

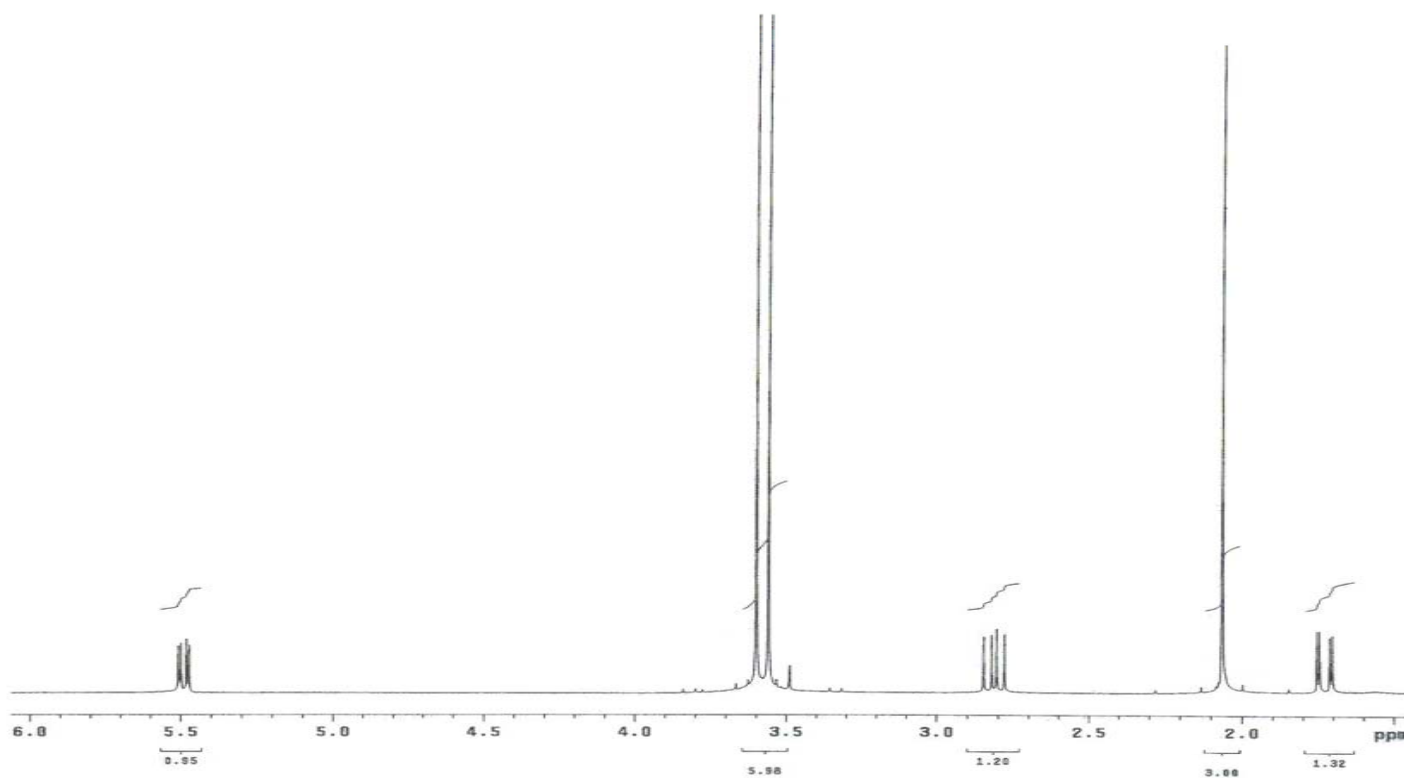
59. Evans, D. A.; Ennis, M. D.; Le, T.; Mandel, N.; Mandel, G.; *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1154.
60. Kleschick, A. W.; Reed, M. W.; Border, J.; *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3168.
61. Pearson, W. H.; Lindbeck, a. C.; Kampf, J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2622.
62. Meyers, A. I.; Slade, J.; *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2785.
63. Kelly, T. R.; Arvanitis, A.; *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 39.
64. Lee, G. -J.; Kim, T. H.; Kim, J. N.; Lee, U.; *Tetrahedron Asymm.* **2002**, *13*, 9.
65. Evans, D. A.; Bartroli, J.; Shih, T. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127.
66. Nerz-Stornes, M.; Thornton, E. R.; *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2489.
67. Yan, T.-H.; Jan, C.-W.; Lee, H.-C.; Lo, H.-C.; Huang, T.-Y.; *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2613.
68. Bonner, M. P.; Thornton, E. R.; *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1299.
69. Ghosh, A. K.; Dicong, T. T.; Mc Kee, S. P.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 1673.
70. a) Ghosh, A. K.; Onishi, M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2527; b) Ghosh, A. K.; Fidanze, S.; Onishi, M.; Hussain, K. A.; *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7171.
71. a) Kouklovsky, C.; Pouilhès, A.; Langlois, Y.; *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6672; b) Poilhès, A.; Uriarte, E.; Kouklovsky, C.; Langlois, N.; Langlois, Y.; Chiaroni, A.; Riche, C.; *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1395.
72. a) Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Bisaha, J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4261; b) Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Bisaha, J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1238.
73. Rück, K.; Kunz, H.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 694.
74. Banks, M. R.; Blake, A. J.; Brown, A. R.; Cadogan, J. I. G.; Gaurs, S.; Gosney, I.; Hodgson, P. K. G.; Thorburn, P.; *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 489.
75. Kim, Y. H.; *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 955.
76. Itsuno, S.; Ito, K.; Hirao, A.; Nakahama, S.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 469.
77. Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S.; *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551.
78. a) Corey, E. J.; Helal, C. J.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 1987; b) Beloux, L.; Srebnik, M.; *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 763; c) Martens, J.; Wallbaum, S.; *Tetrahedron Asymm.* **1992**, *3*, 1475.
79. Lapis, A. A. M.; de Fátima, A.; Martins, J. E. D.; Costa, V. E. U.; Pilli, R. A.; *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 495.
80. a) Oguni, N.; Omi, T.; *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2823; b) Oguni, N.; Omi, T.; Yamamoto, Y.; Nakamura, A.; *Chem. Lett.* **1983**, 841.

81. a) Pu, L.; Yu, H.-B.; *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 757; b) Blaser, H.-U.; *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 933.
82. Nugent, W. A.; *Chem. Commun.* **1999**, 1369.
83. Martínez, A. G.; Vilar, E. T.; Fraile, A. G.; Cerero, S. M.; Martinez-Ruiz, P.; Villas, P. C.; *Tetrahedron Asymm.* **2002**, *13*, 1.
84. Martínez, A. G.; Vilar, E. T.; Fraile, A. G.; Cerero, S. M.; Martinez-Ruiz, P.; *Tetrahedron Asymm.* **2002**, *13*, 1457.
85. Joshi, S. N.; Malhotra, S. V.; *Tetrahedron Asymm.* **2003**, *14*, 1763.
86. Yang, X.; Shen, J.; Da, C.; Wang, R.; Choi, M. C. K.; Yang, L.; Wong, K.-Y.; *Tetrahedron Asymm.* **1999**, *10*, 133.
87. a) Leach, B. E.; Calhoun, K. M.; Johnson, L. E.; Teeters, C. M.; Jackson, W. G.; *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 4011; b) Sugawara, H.; Tsunakawa, M.; Konishi, M.; Kawagushi, H.; Krishnan, B.; Cun-Heng, H.; Clardy, J.; *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 996.
88. a) Kondo, S.; Shibahara, S.; Takahashi, S.; Maeda, K.; Umezawa, H.; Ohno, M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 6305; b) Mizuno, S.; Nitta, K.; Umezawa, H.; *J. Antibiot.* **1970**, *23*, 581; c) Shibahara, S.; Kondo, S.; Maeda, K.; Umezawa, H.; Ohno, M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4353; d) Wang, Y.-F.; Izawa, T.; Kobayashi, S.; Ohno, M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6465.
89. a) Delzer, J.; Fiedler, H.-P.; Müller, H.; Zähler, H.; Rathmann, R.; Ernst, K.; König, W. A.; *J. Antibiot.* **1984**, *37*, 80; b) Barret, A. G. M.; Lebold, S. A.; *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4875.
90. Hashiguchi, S.; Kawada, A.; Natsugari, H.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1991**, 2435.
91. a) Yardley, J. P.; Husbands, G. E. M.; Stack, G.; Butch, J.; Bicksler, J.; Moyer, J. A.; Muth, E. A.; Andree, T.; Fletcher, H.; James, M. N. G.; Sielecki, A. R.; *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2899; b) Carlier, P. R.; Lo, M. M.-C.; Lo, P. C.-K.; Richelson, E.; Tatsumi, M.; Reynolds, I. J.; Sharma, T. A.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 487.
92. Gais, H.-J.; Griebel, C.; Buschmann, H.; *Tetrahedron Asymm.* **2000**, *11*, 917.
93. a) Benedetti, F.; Norbedo, S.; *Chem. Commun.* **2001**, 203; b) Ohta, Y.; Shinkai, I.; *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, *5*, 4621.
94. Sham, H. L.; Zhao, C.; Li, L.; Betebenner, D. A.; Saldivar, A.; Vasavanonda, S.; Kempf, D. J.; Plattner, J. J.; Norbeck, D. W.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 3101.
95. Ahn, K. H.; Lim, A.; Lee, S.; *Tetrahedron Asymm.* **1993**, *4*, 2435.
96. Yan, T.-H.; Chu, V.-V.; Lin, T.-C.; Wu, C.-H.; Liu, L.-H.; *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4959.

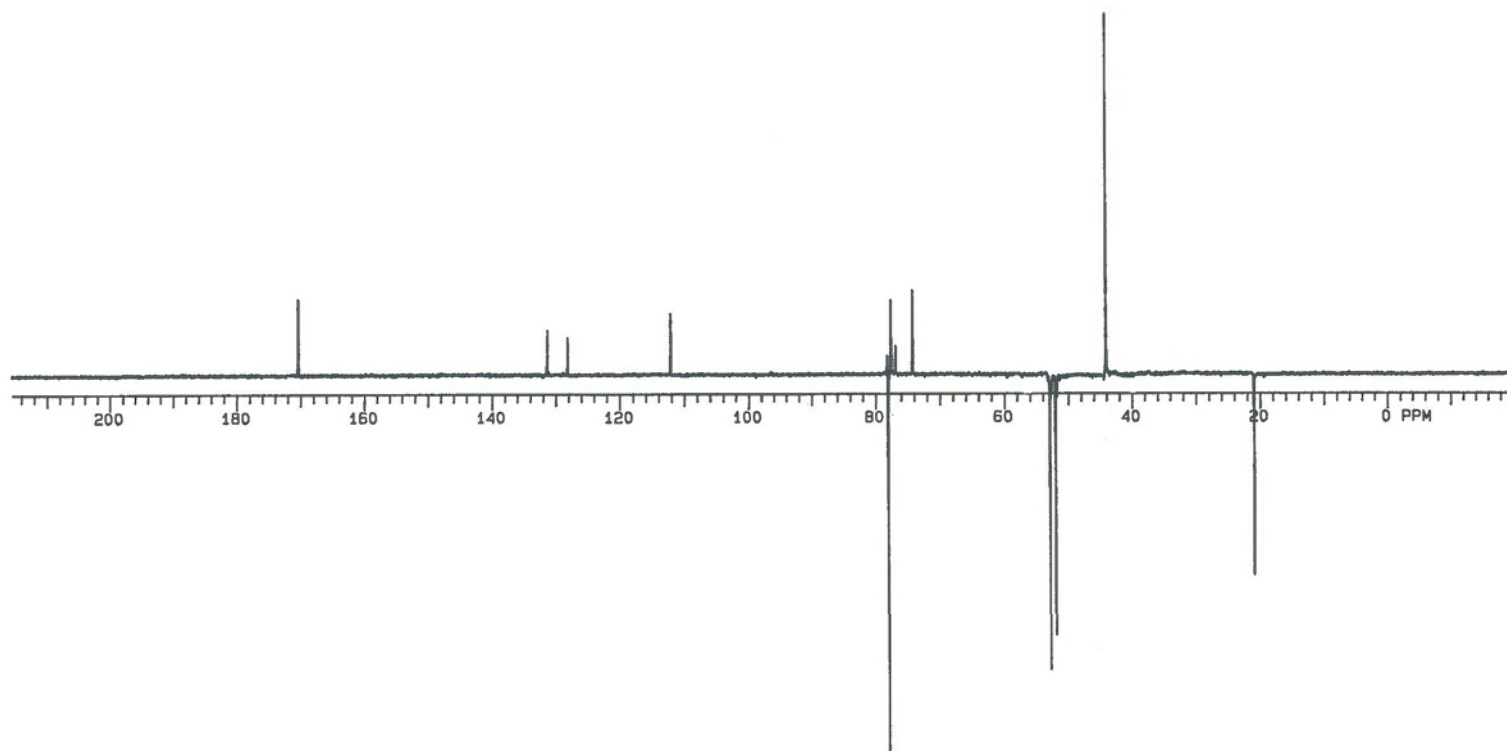
97. Ahn, K. H.; Lee, S.; Lim, A.; *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5065.
98. Yan, T.-H.; Chu, V.-V.; Lin, T.-C.; Tseng, W.-H.; Cheng, T. -W.; *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5563.
99. Muchow, G.; Vannoorenberghe, Y.; Buono, G.; *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6163.
100. Oppolzer, W.; Radinov, R. N.; *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5645.
101. Genov, M.; Kostova, K.; Dimitrov, V.; *Tetrahedron Asymm.* **1997**, *8*, 1869.
102. Cicchi, S.; Crea, S.; Goti, A.; Brandi, A.; *Tetrahedron Asymm.* **1997**, *8*, 293.
103. Cho, B. T.; Kim, N.; *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4115.
104. a) Collins, P. W.; Djuria, S. W.; *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1533; b) Crimmins, M. T.; *Tetrahedron* **1988**, *54*, 9229.
105. a) Sakai, K.; Fujimoto, T.; Yamashita, M.; Kondo, K.; *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2089; b) Moody, C. J.; Roberts, S. M.; Toazek, J.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 1292.
106. Mikolajczyk, M.; Zurawinski, R.; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8894.
107. Beale, M. H.; Ward, J. L.; *Nat. Prod. Rep.* **1998**, 533.
108. a) Hill, R. K.; Foley, Jr. P. J.; Gardella, L. A.; *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 2330; b) Samarat, A.; Fargeas, V.; Villieras, J.; Lebreton, J.; Amri, H.; *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1273.
109. a) Denmark, S. E.; Dixon, J. A.; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6178; b) Hartung, R.; Paquette, L. A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1597.
110. Morishima, H.; Kairi, K.; Yamamoto, T.; Aoyagi, T.; Nakamura, H.; Iitaka, Y.; *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 1008.
111. Nishimoto, Y.; Sakuda, S.; Takayama, S.; Yamada, Y.; *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 716.
112. Ando, O.; Nakajima, M.; Hamano, K.; Itoi, K.; Takahashi, S.; Haruyama, H.; Kinoshita, T.; *J. Antibiot.* **1993**, *46*, 1116.
113. a) Borthwick, A. D.; Biggadike, K.; *Tetrahedron* **1992**, *48*, 571; b) Agrofoglio, L.; Suhas, E.; Farese, A.; Condon, R.; Challand, S.R.; Earl, R. A.; Guedj. R.; *Tetrahedron* **1994**, *50*, 10611.
114. a) Shealy, Y. F.; Clayton, J. D.; *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3885; b) Kusaka, T.; Yamamoto, M.; Shibata, M.; Muroi, M.; Kishi, T.; Mizumo, K.; *J. Antibiot.* **1968**, *21*, 255.
115. Yaginuma, S.; Muto, N.; Tsujino, M.; Sudate, Y.; Hayashi, M.; Otani, M.; *J. Antibiot.* **1981**, *34*, 359.

116. Vince, R.; Hua, M.; Brownell, J.; Daluge, S.; Lee, F.; Shannon, W. M.; Lavelle, G. C.; Qualls, J.; Weislow, O. S.; Kiser, R.; Canonico, P. G.; Schultz, R. H.; Narayanan, V. L.; Mayo, J. G.; Shoemaker, R. H.; Boyd, M. R.; *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1988**, *156*, 1046.
117. Daluge, S. M.; Good, S. S.; Faletto, M. B.; Miller, W. H.; St. Clair, M. H.; Boone, L. R.; Tisdole, M.; Parry, N. R.; Reardon, J. E.; Dornsife, R. E.; Averett, D. R.; Krenitsky, T. A.; *Antimicrob. Agents. Chemother.* **1997**, *41*, 1082.
118. Innaimo, S. F.; Seifer, M.; Bisacchi, G. S.; Standring, D. N.; Zahler, R.; Colonno, R. J.; *Antimicrob. Agents. Chemother.* **1997**, *41*, 1444.
119. Akhmetvaleev, R. R.; Akbutina, K. A.; Ivanova, N. A.; Miftakhov, M. S.; *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2001**, *50*, 1489.
120. Ramesh, N. G.; Heijne, E. H.; Klunder, A. J. H.; Zwanenburg, B.; *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1361.
121. a) Nagaoka, H.; Iguchi, K.; Miyakoshi, T.; Yamada, N.; Yamada, Y.; *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 223; b) Iguchi, K.; Kaneta, S.; Mori, K.; Yamada, Y.; Honda, A.; Mori, Y.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 981.
122. Baker, B. J.; Okuda, R. K.; Yu, P. T. K.; Scheuer, P. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2976.
123. Strunz, G. M.; Court, A. S.; Komlossi, J.; Stillwell, M. A.; *Can. J. Chem.* **1969**, *47*, 2087.
124. Jung, M. E.; Hudspeth, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5508.
125. Berger, B.; Rabiller, C. G.; Konigsberger, K.; Faber, K.; Griengl, H.; *Tetrahedron Asymm.* **1990**, *1*, 541.
126. Lightner, D. A.; Gawronski, J. K.; Bouman, T. D.; *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1983.
127. Lightner, D. A.; Crist, B. V.; Kalyanam, N.; May, L. M.; Jackman, D. E.; *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3867.
128. Marchand, A. P.; Sharma, R.; Zope, U. R.; *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 759.
129. Palani, N.; Rajamanar, T.; Balasubramanian, K. K.; *Synlett* **1997**, 59.
130. Colvin, E. W.; Raphael, R. A.; Roberts, J. S.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 858.
131. Ipaktschi, J.; *J. Chem. Ber.* **1984**, *117*, 856.
132. Sung, D. W. L.; Hodge, P.; Stratford, P. W.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 1463.
133. a) Gribble, G. W.; *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 395; b) Gribble, G. W.; Lord, P. D.; Skotnicki, J.; Dietz, S. E.; Eaton, J. T.; Johnson, J. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7812.
134. Pine, S. H. *J. Chem. Educ.* **1968**, *48*, 118.

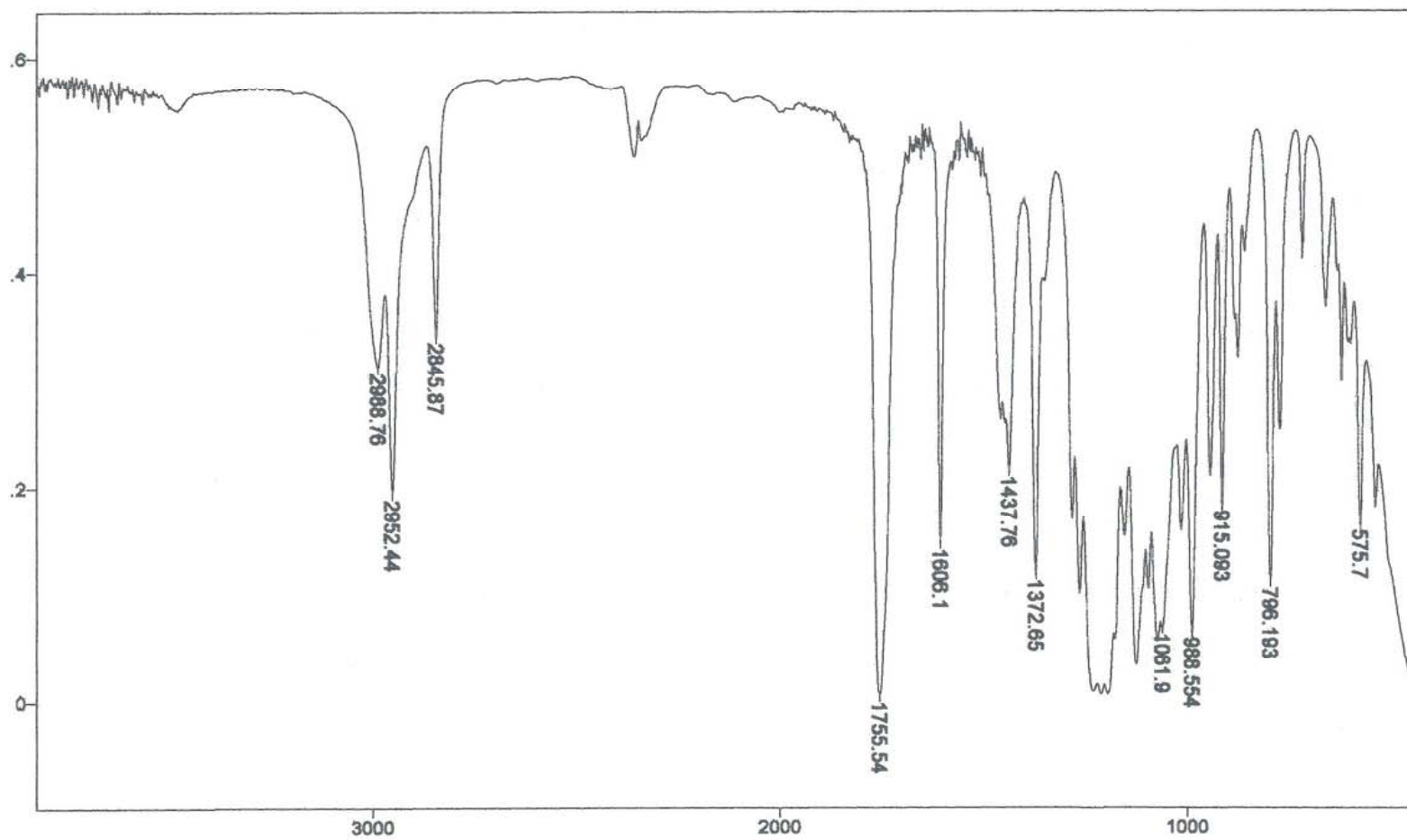
135. Bastin, S.; Ginj, G.; Brocard, J.; P'inski, L.; Novogrocki, G.; *Tetrahedron Asymm.* **2003**, *14*, 1701.
136. a) Noyori, R.; Suga, S.; Kawai, K.; Okada, S.; Kitamura, M.; Oguni, N.; Hayashi, M.; KaneKo, T.; Matsuda, Y.; *J. Organomet. Chem.* **1990**, *19*, 19; b) Kitamura, M.; Okada, S.; Suga, S.; Noyori, R.; *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4028; c) Kitamura, M.; Suga, S.; Niwa, M.; Noyori, R.; *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4832; d) Yamakawa, M.; Noyori, R.; *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6327; e) Kitamura, M.; Suga, S.; Oka, H.; Noyori, R.; *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9800; f) Noyori, R.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2002**, *41*, 2008; g) Yamakawa, M.; Noyori, R.; *Organometallics* **1999**, *18*, 128; h) Noyori, R.; *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley: New York, **1994**, capítulo 5; i) Kitamura, M.; Okada, S.; Noyori, R.; *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3605.
137. a) Goldfuss, B.; Houk, K. N.; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8998; b) Goldfuss, B.; Steigelmann, M.; Khan, S. I.; Houk, K. N.; *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 77; c) Goldfuss, B.; Steigelmann, M.; Rominger, F.; *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1785; d) Goldfuss, B.; Steigelmann, M.; *J. Mol. Modell.* **2000**, *6*, 166; e) Vazquez, J.; Pericas, M. A.; Maseras, F.; Lledos, A.; *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7303; f) Brandt, P.; Hedberg, C.; Lawonn, K.; Pinho, P.; Anderson, P. G.; *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1692.
138. Panda, M.; Phuan, P.-W.; Kozlowski, M. C.; *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 564.
139. a) Khan, F. A.; Dash, J.; Sahu, N.; Sudheer, C.; *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3783; b) Khan, F. A.; Prabhudas, B.; Dash, J.; Sahu, N.; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9558.

8. ANEXOS

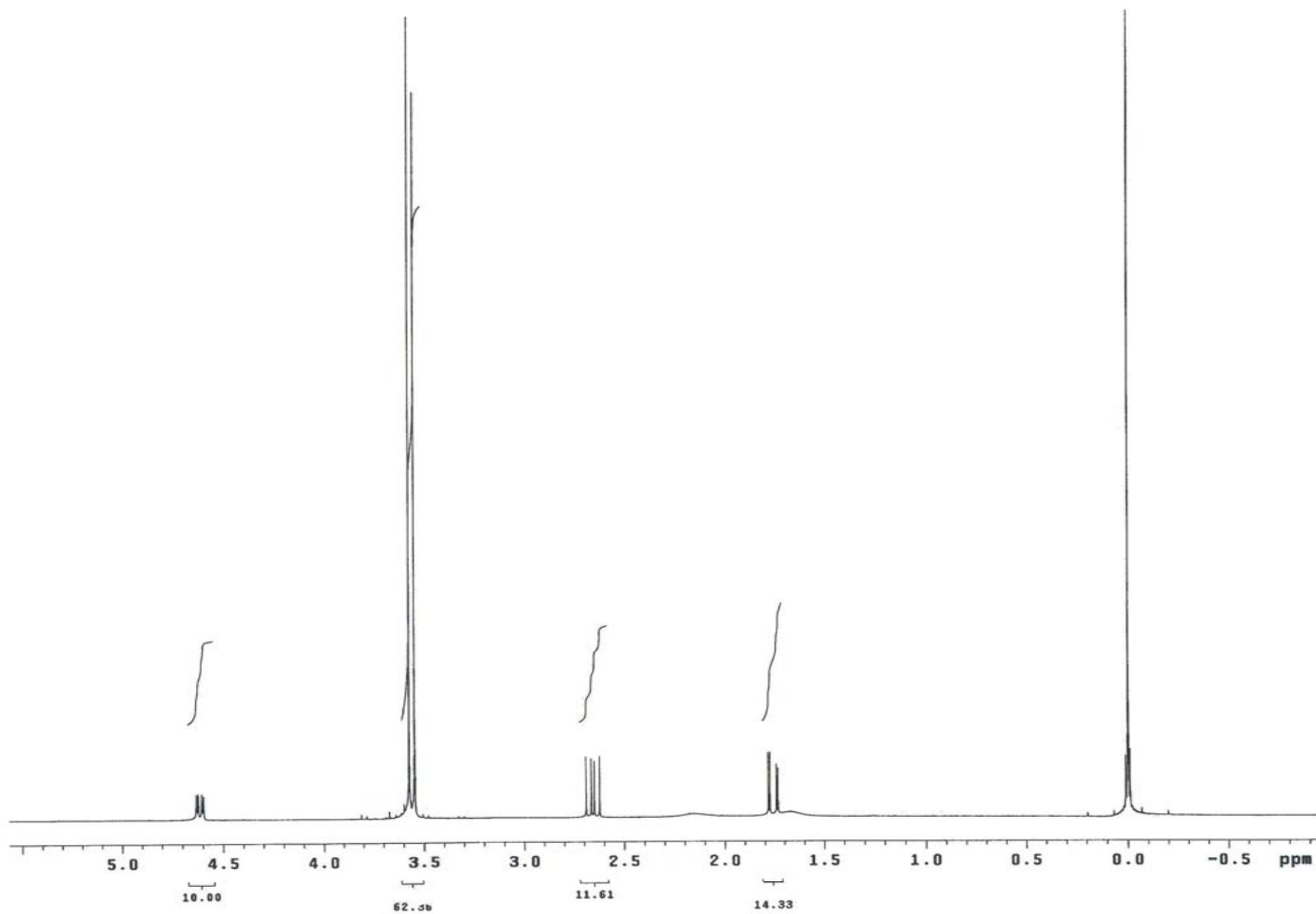
Espectro 1: Espectro de RMN de ^1H do acetato clorado **2** (CDCl_3 , 200 MHz).



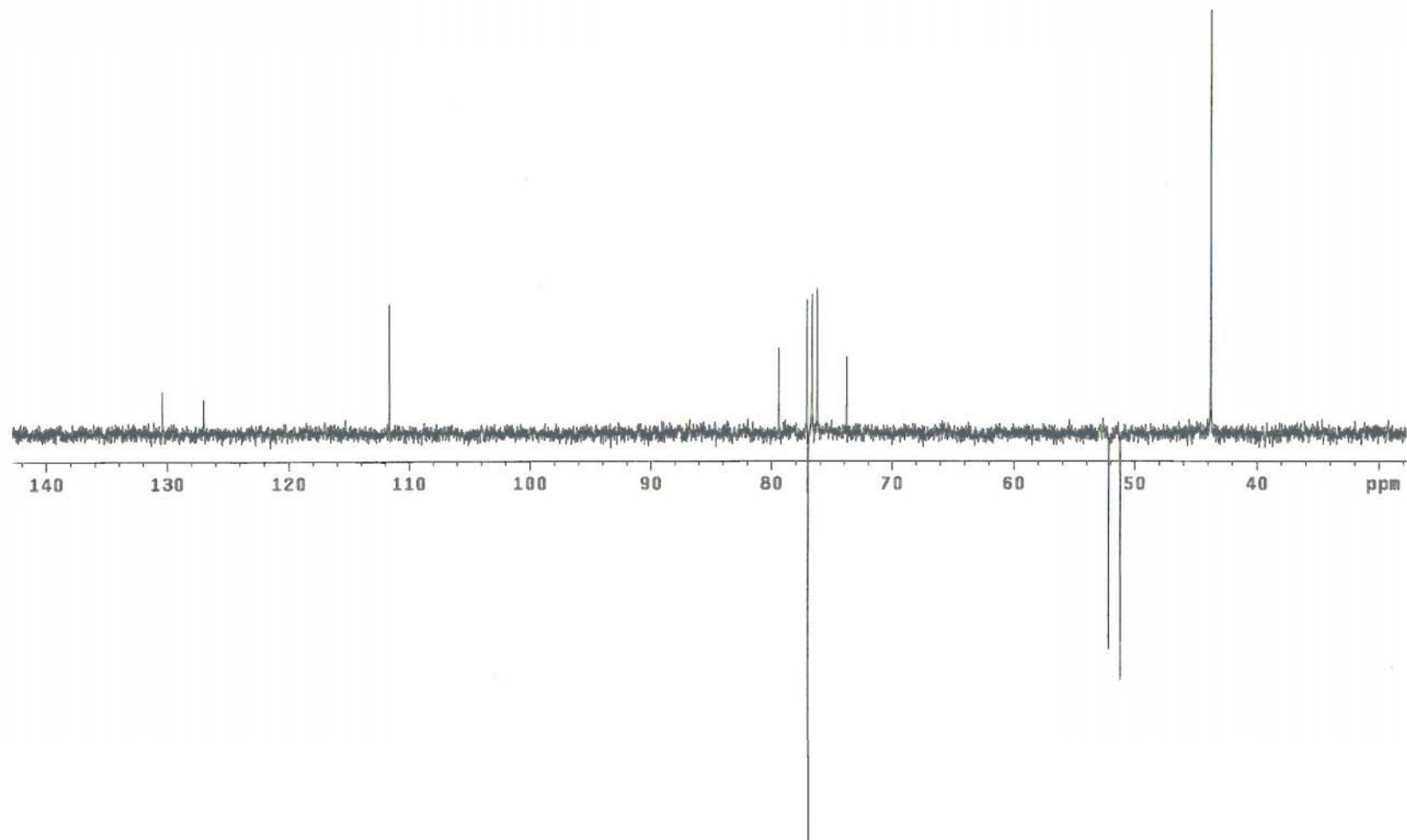
Espectro 2: Espectro de RMN de ^{13}C (APT) do acetato clorado **2** (CDCl_3 , 50 MHz).



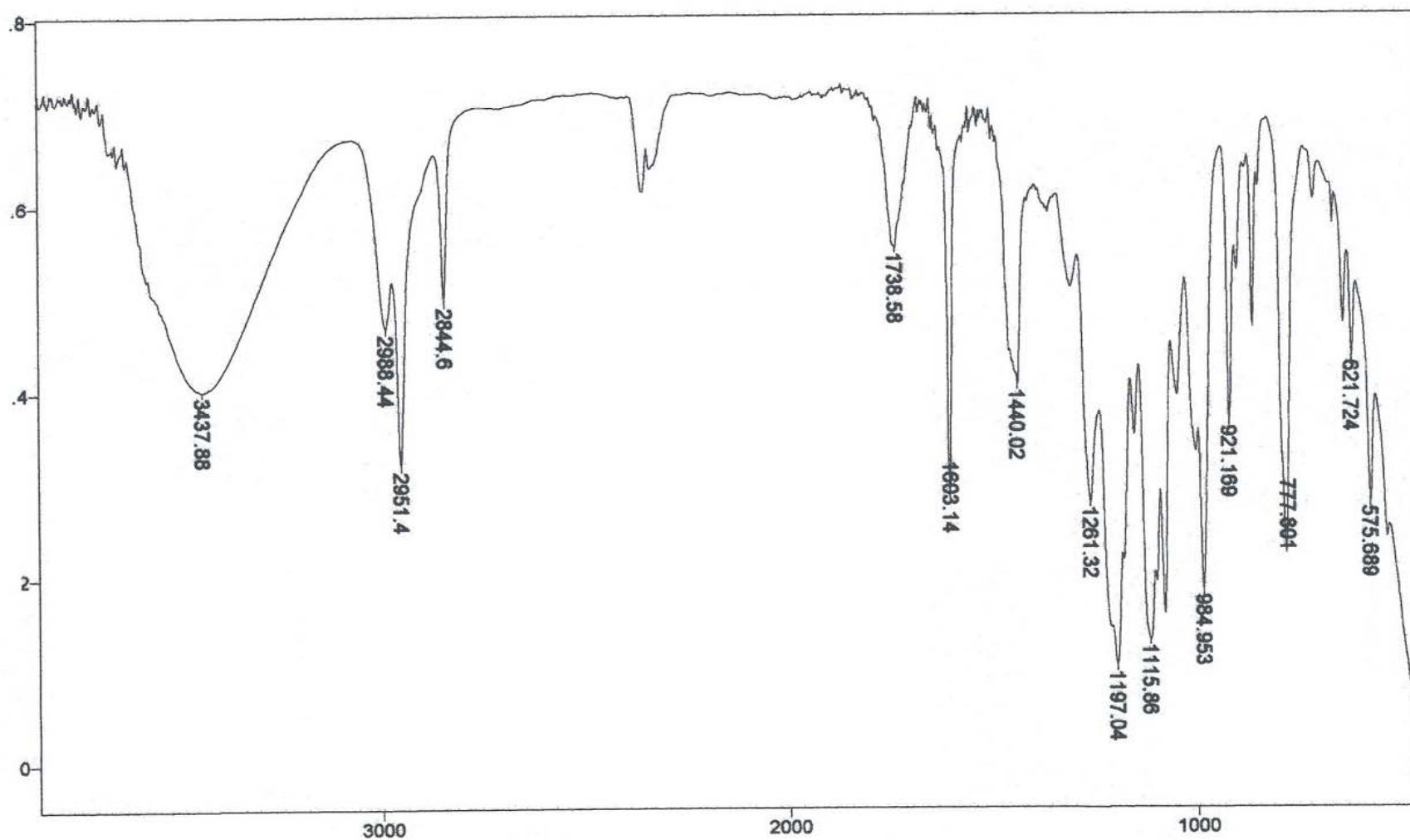
Espectro 3: Espectro de IV do acetato clorado 2.



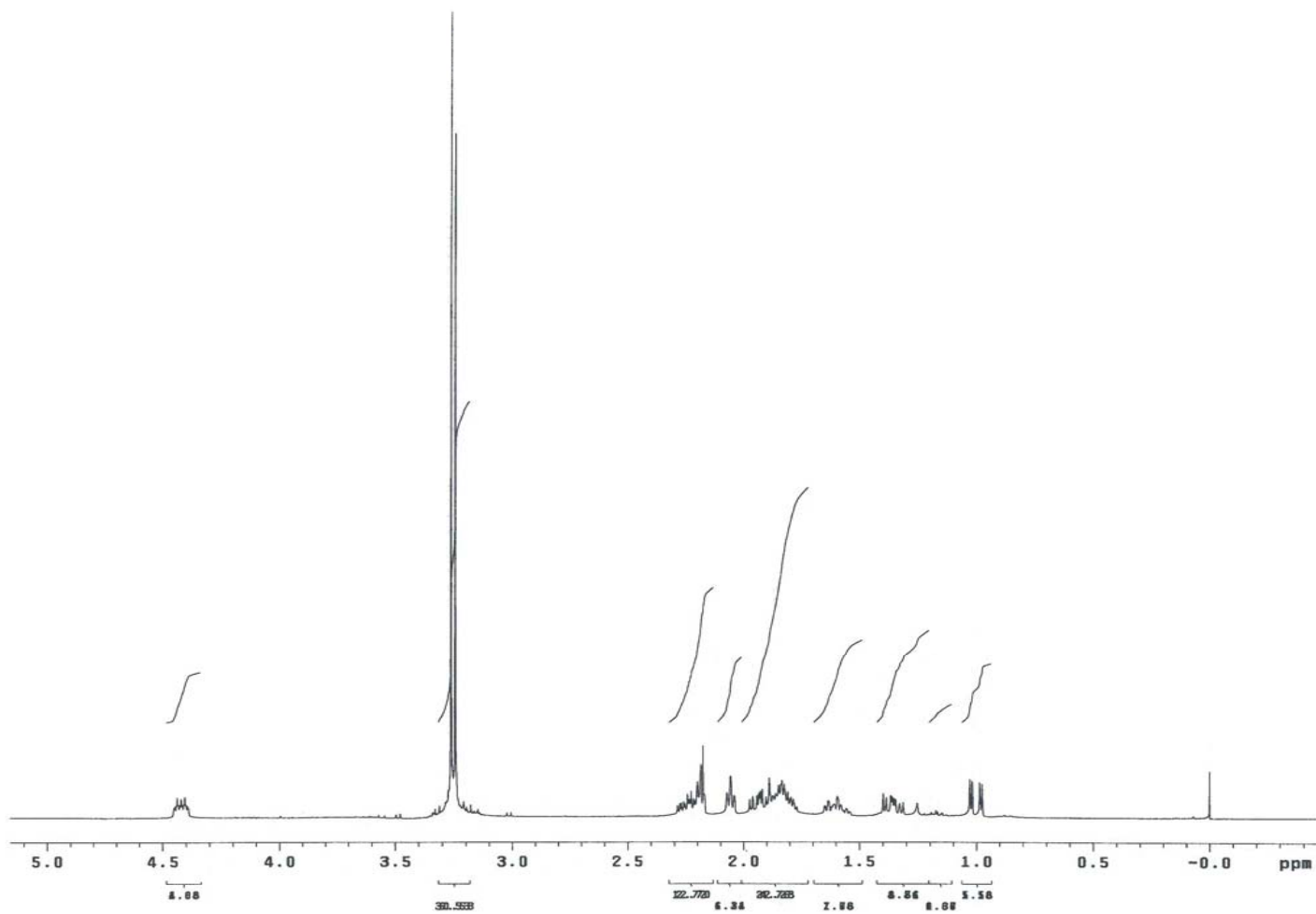
Espectro 4: Espectro de RMN de ^1H do álcool clorado **3** (CDCl_3 , 200 MHz).



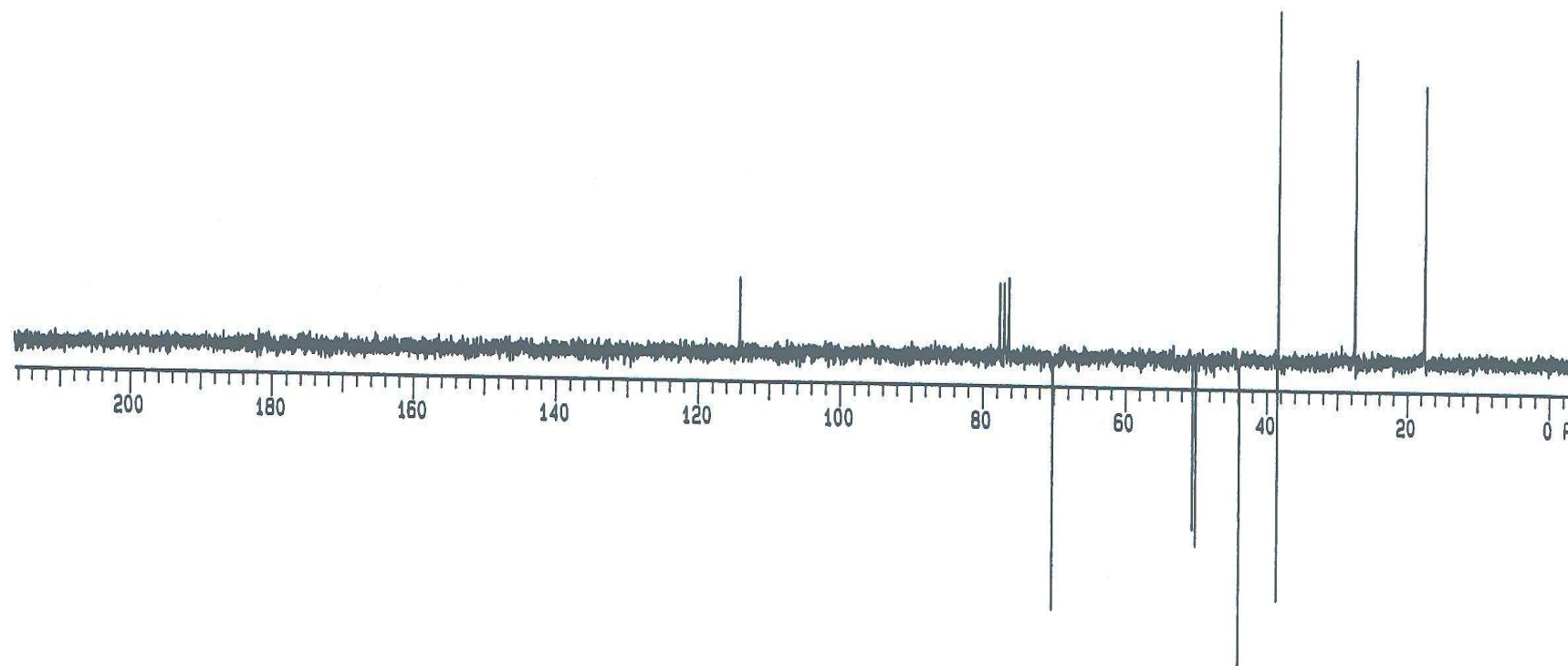
Espectro 5: Espectro de RMN de ^{13}C (APT) do álcool clorado **3** (CDCl_3 , 50 MHz).



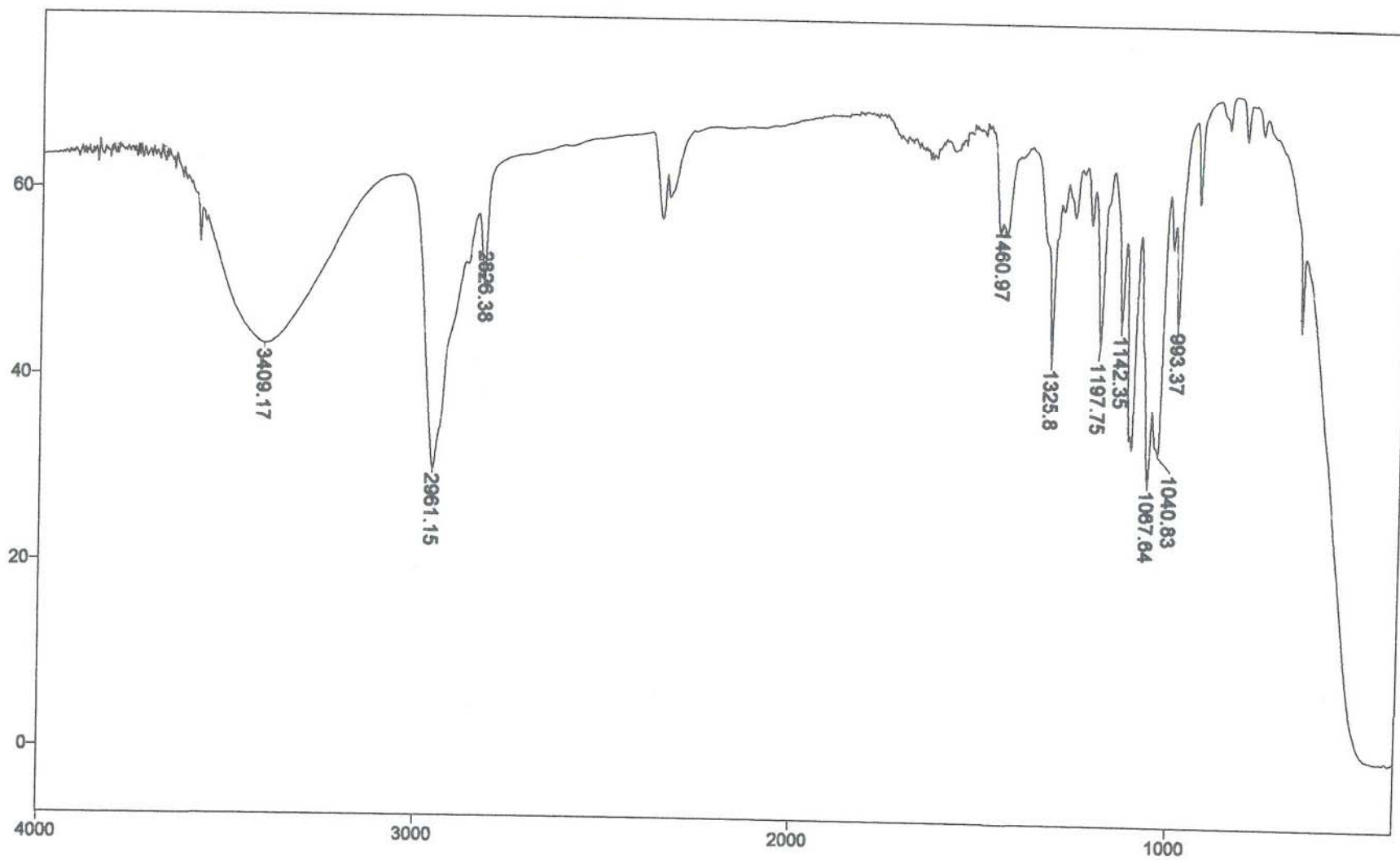
Espectro 6: Espectro de IV do álcool clorado 3.



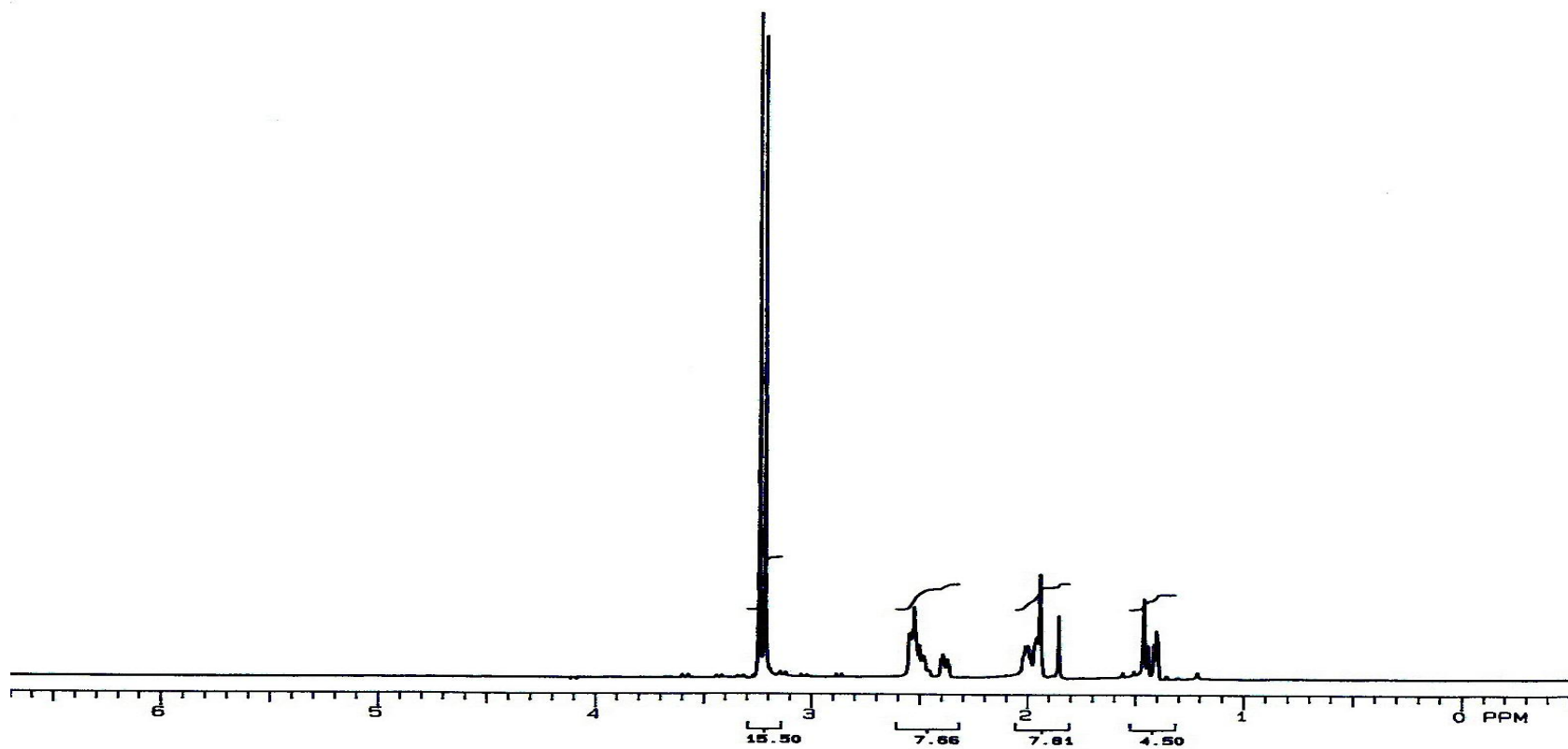
Espectro 7: Espectro de RMN de ^1H do álcool *endo* 4 (CDCl_3 , 200 MHz).



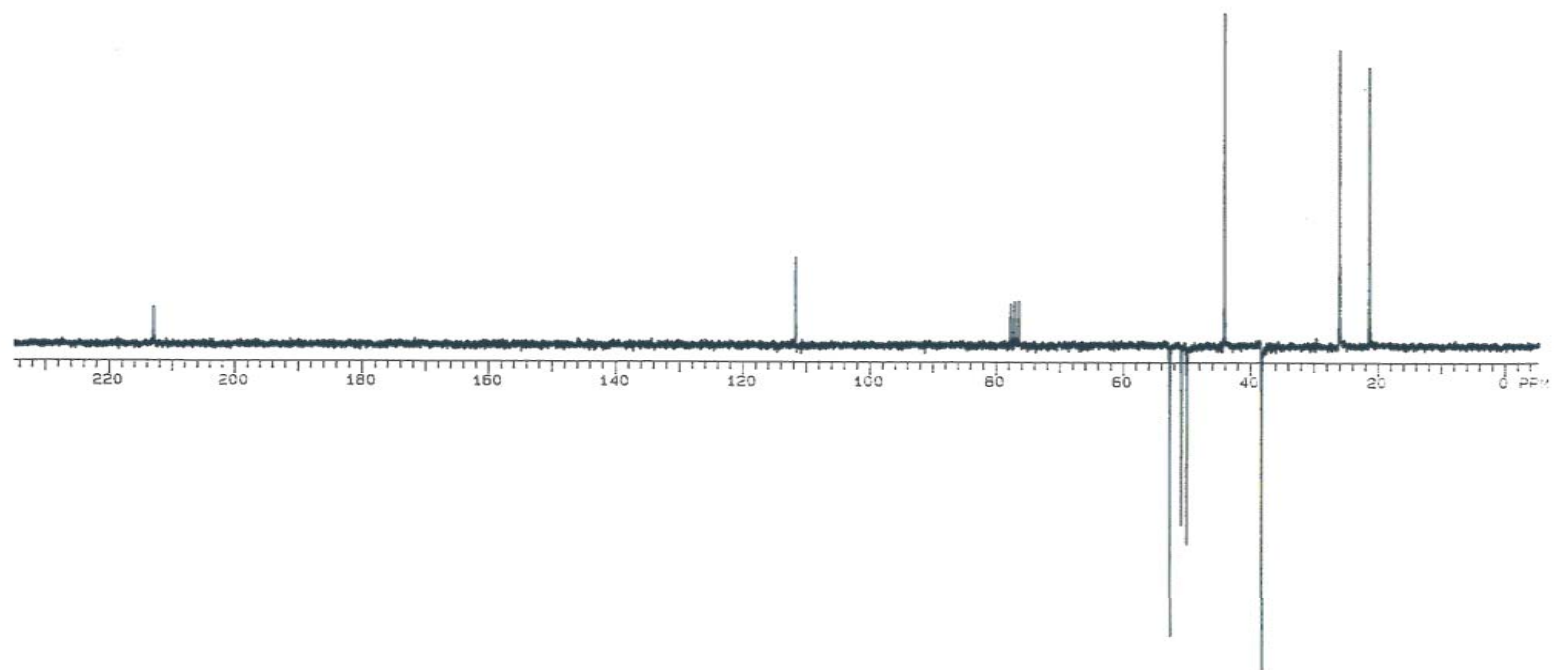
Espectro 8: Espectro de RMN de ^{13}C (APT) do álcool *endo* **4** (CDCl_3 , 50 MHz).



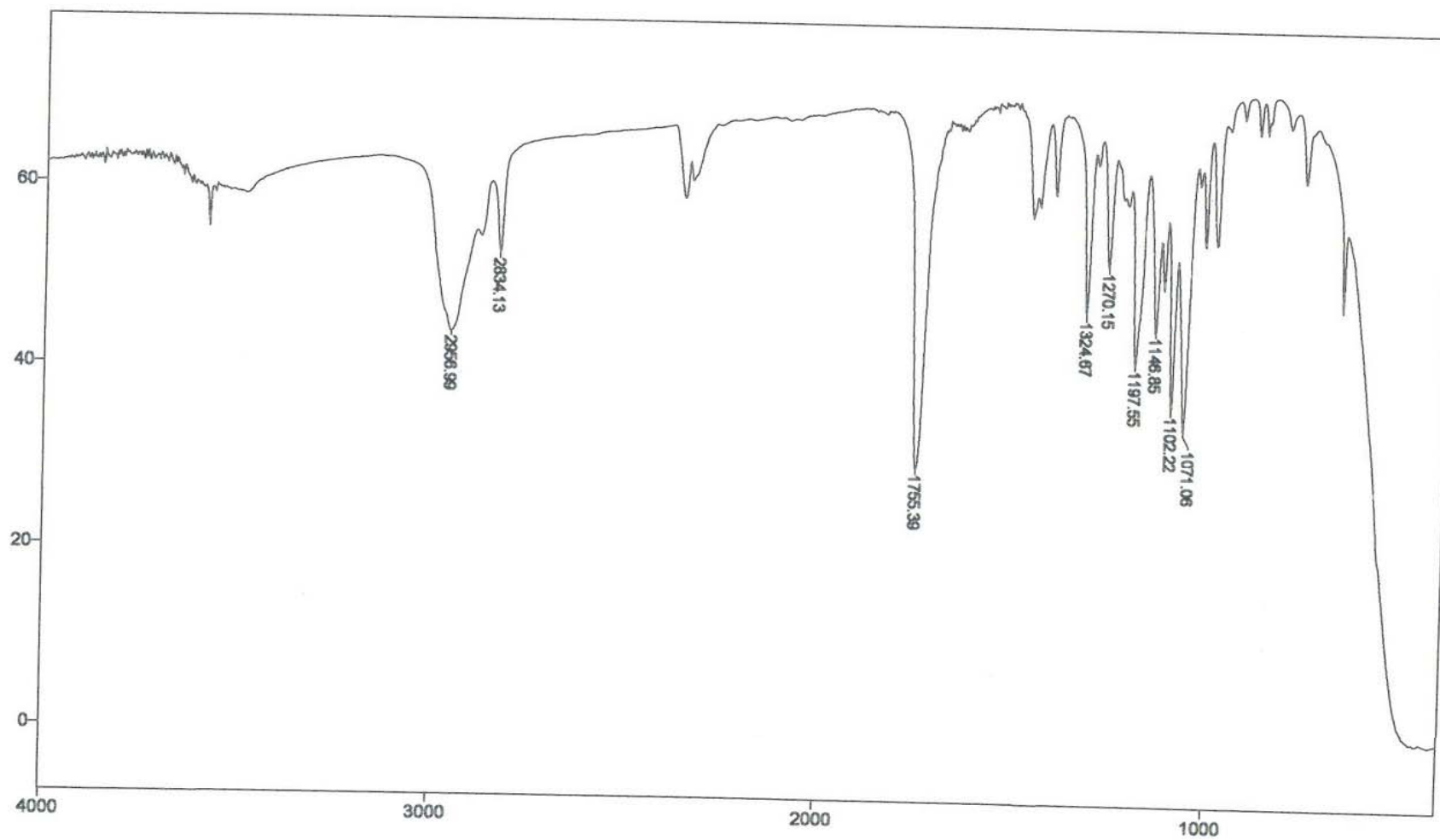
Espectro 9: Espectro de IV do álcool *endo* 4.



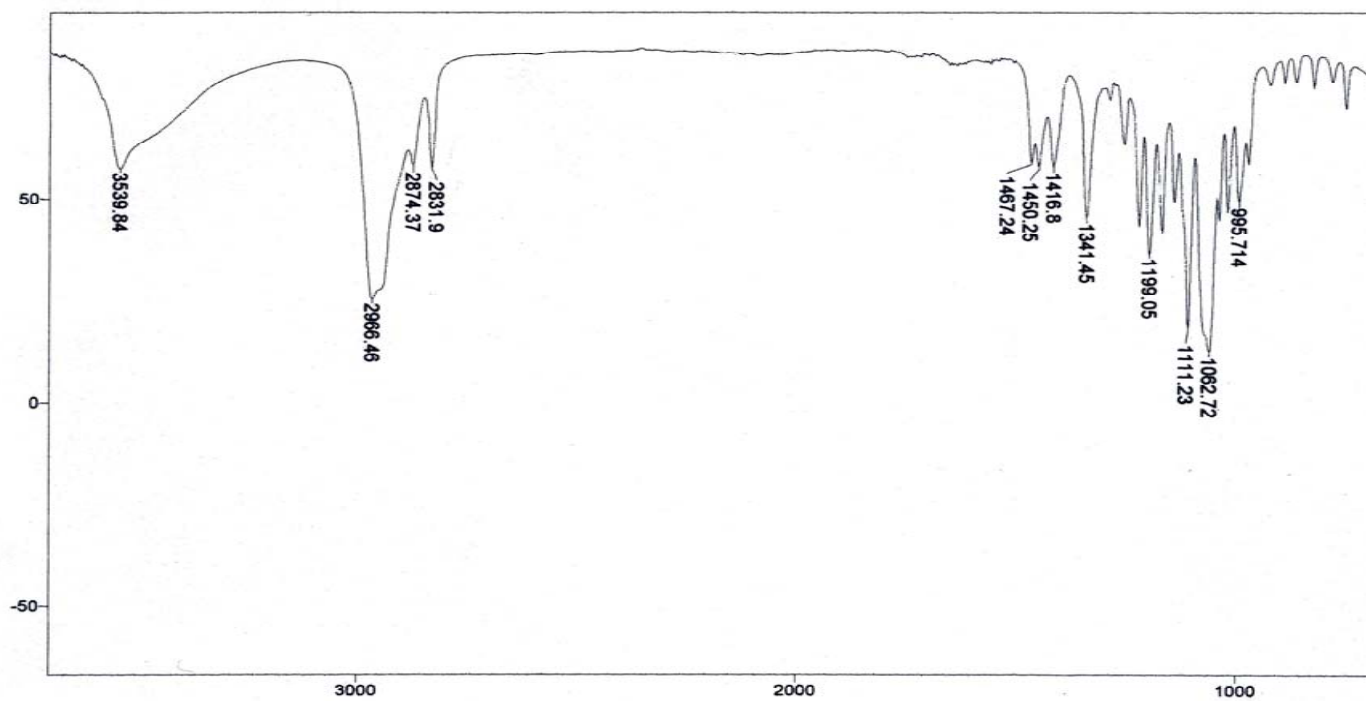
Espectro 10: Espectro de RMN de ^1H da cetona **5** (CDCl_3 , 200 MHz).



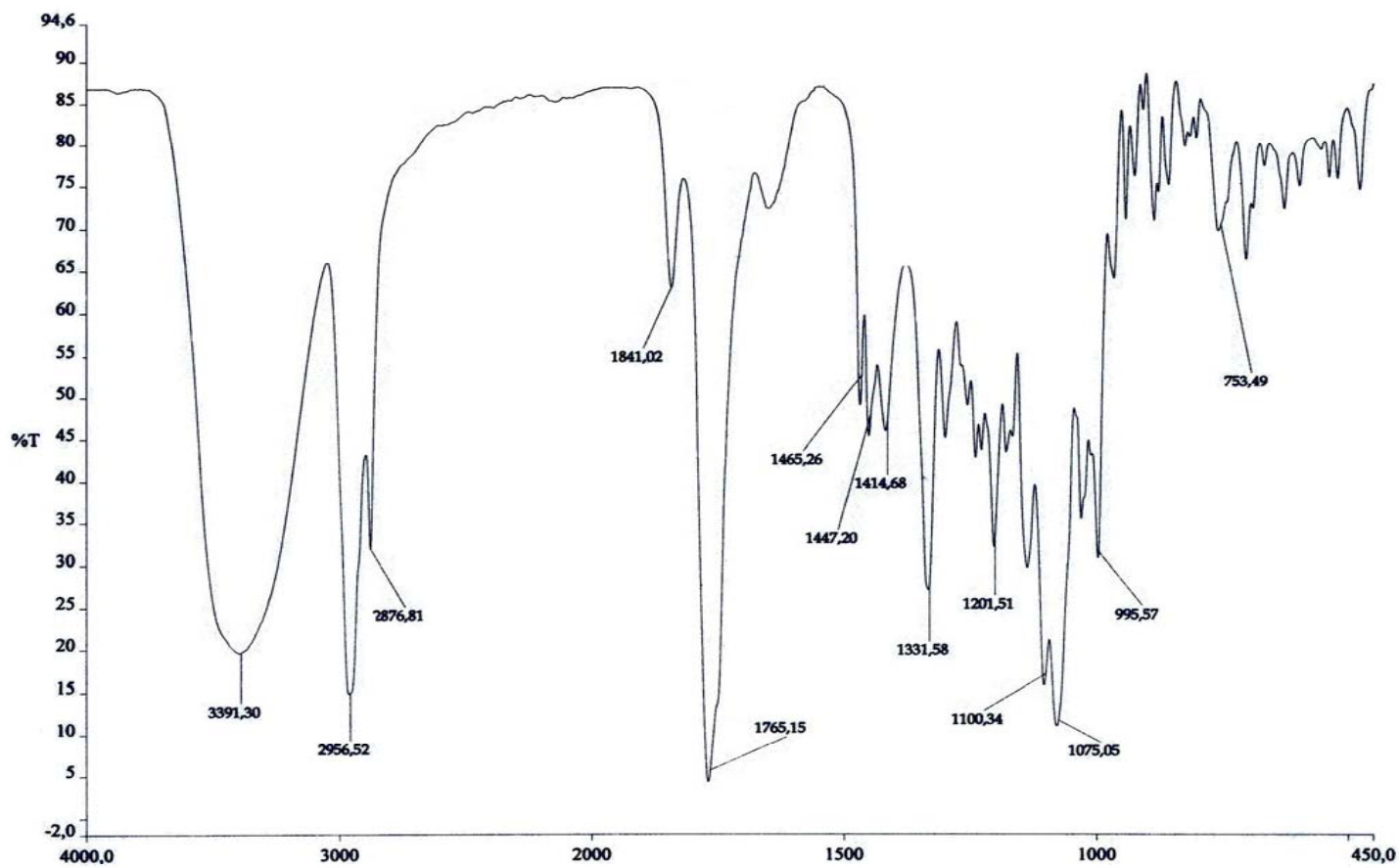
Espectro 11: Espectro de RMN de ^{13}C (APT) da cetona **5** (CDCl_3 , 50 MHz).



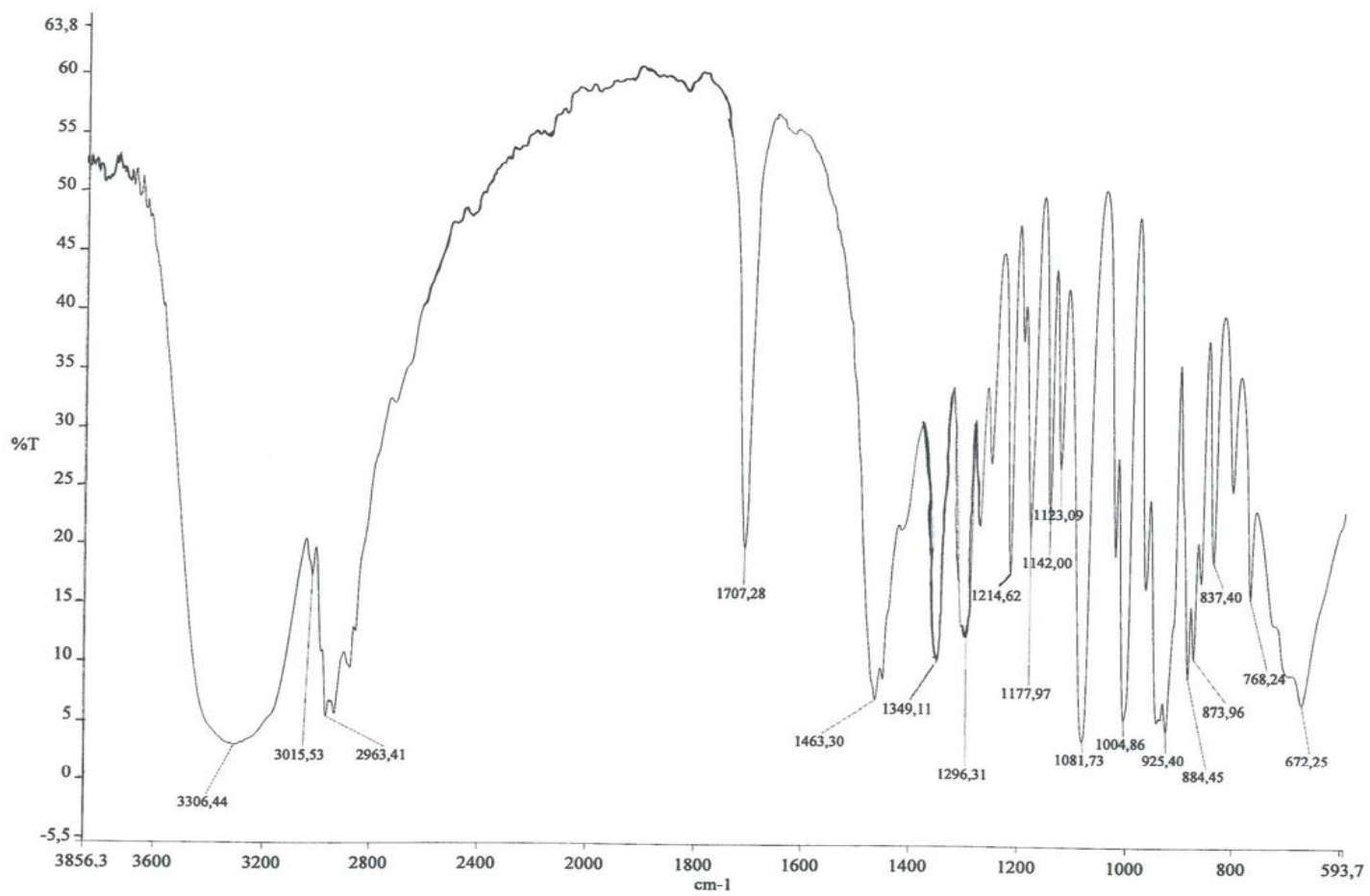
Espectro 12: Espectro de IV da cetona 5.



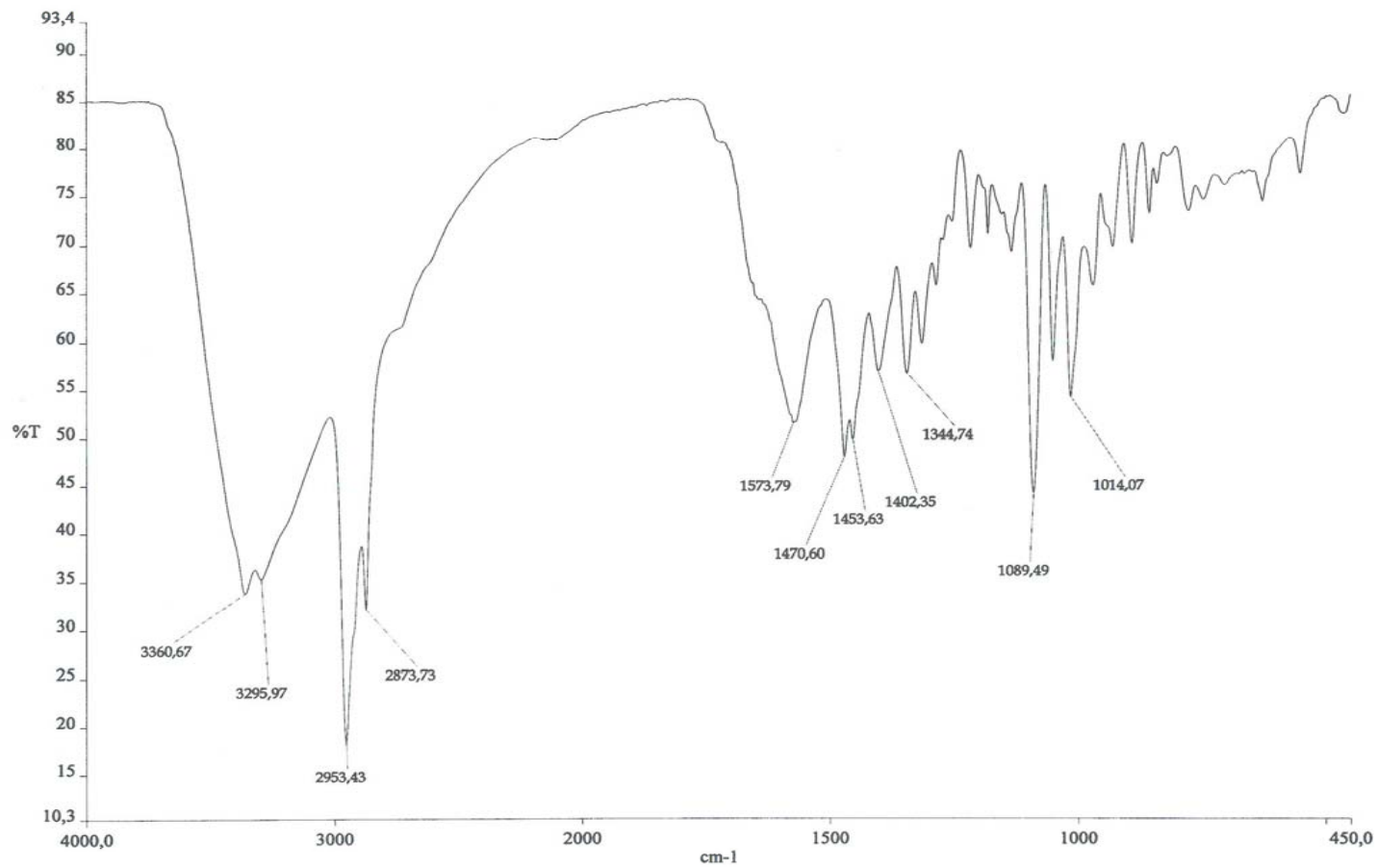
Espectro 13: Espectro de IV do álcool *exo 6*.



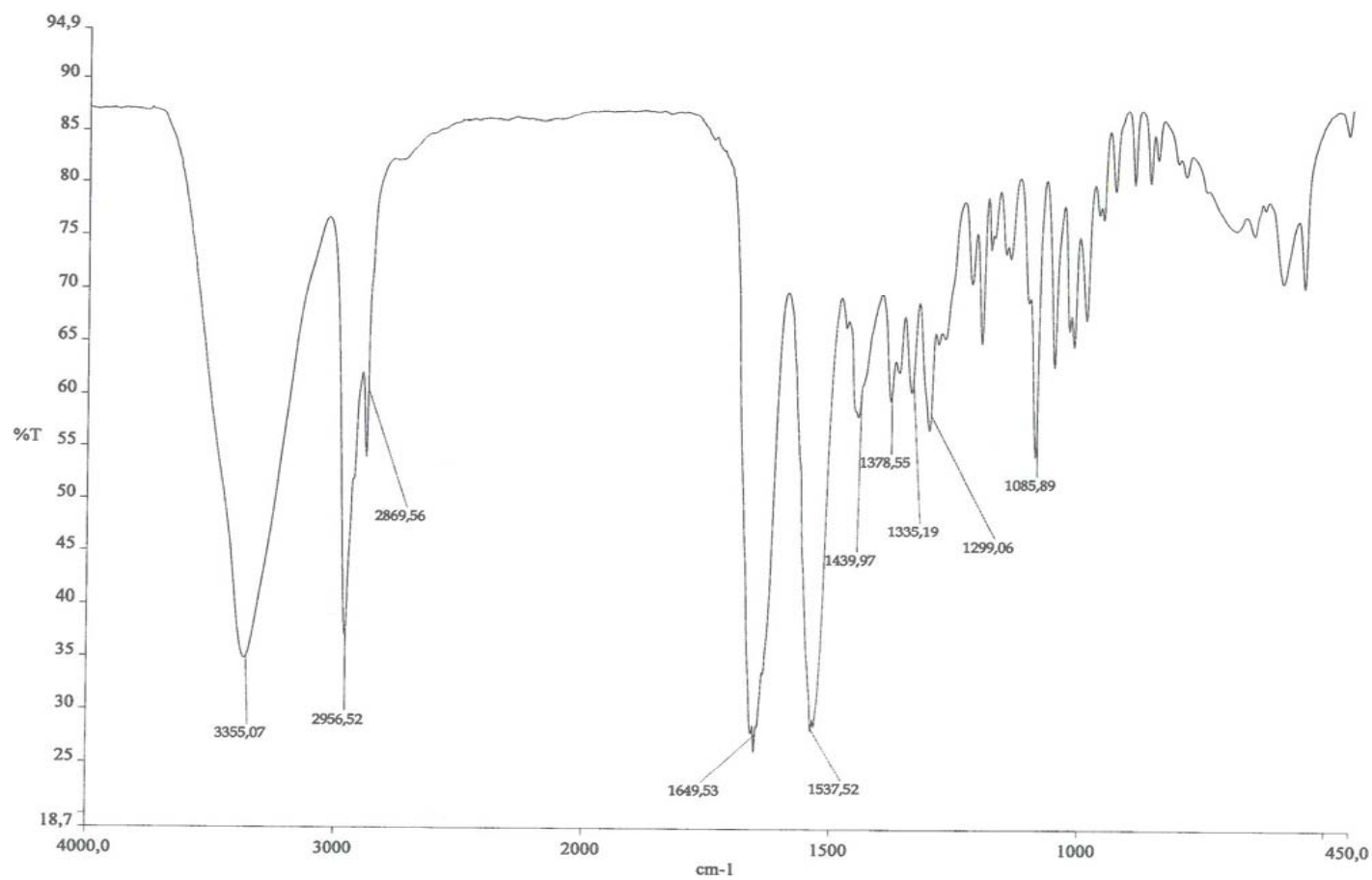
Espectro 14: Espectro de IV do cetoálcool 7.



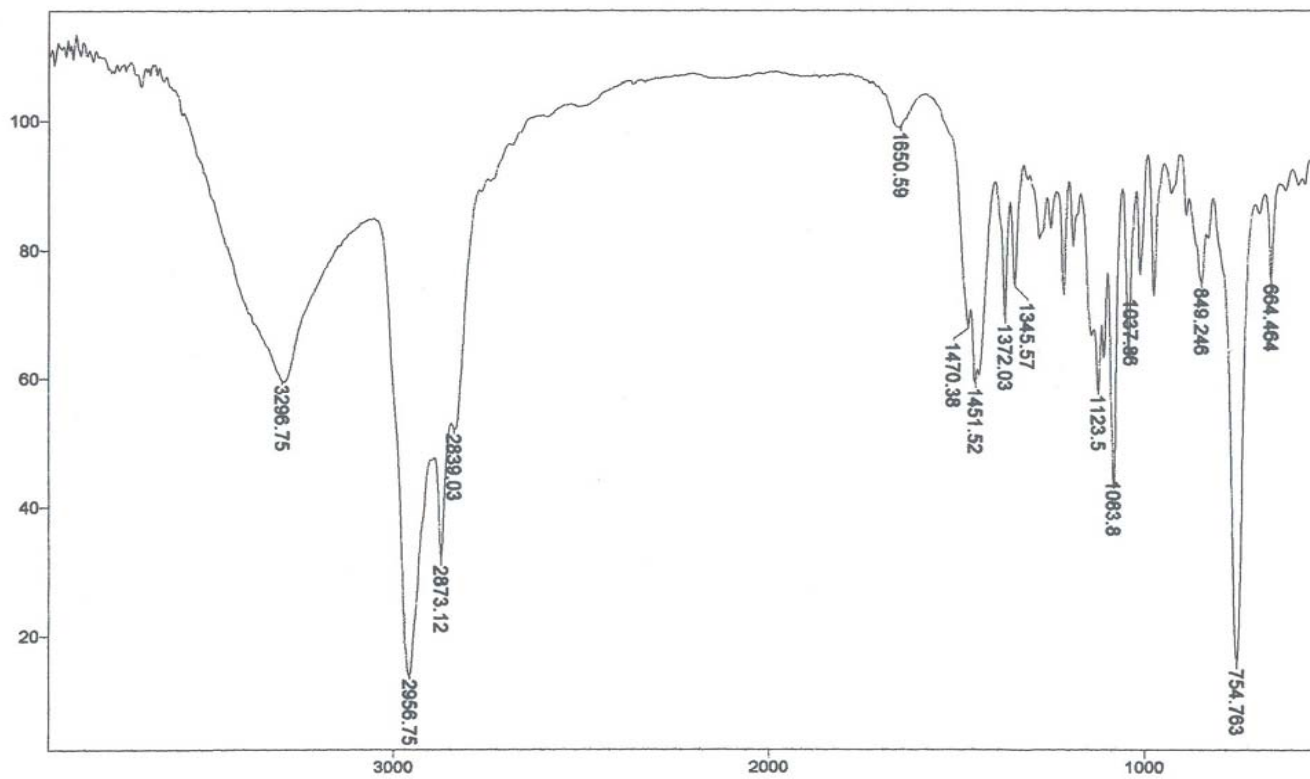
Espectro 15: Espectro de IV da hidroxi oxima **8**.



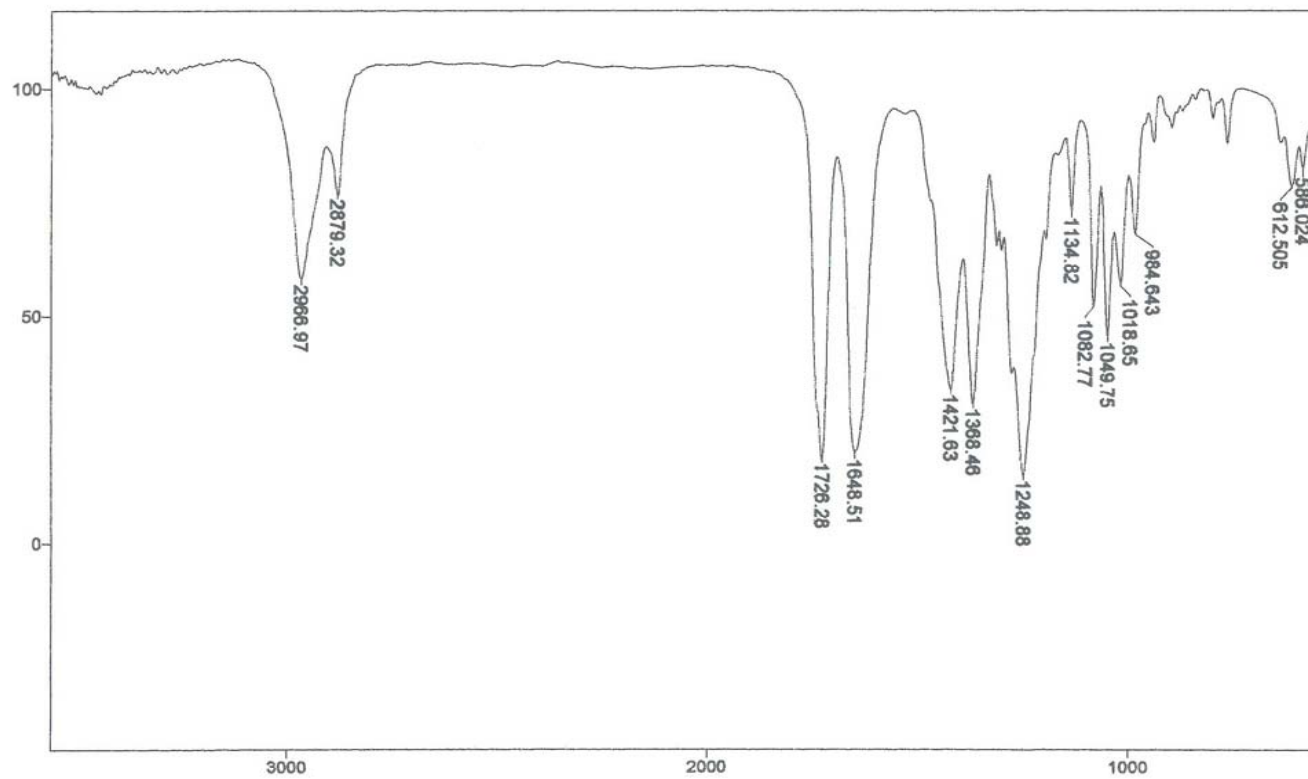
Espectro 16: Espectro de IV do aminoálcool **9**.



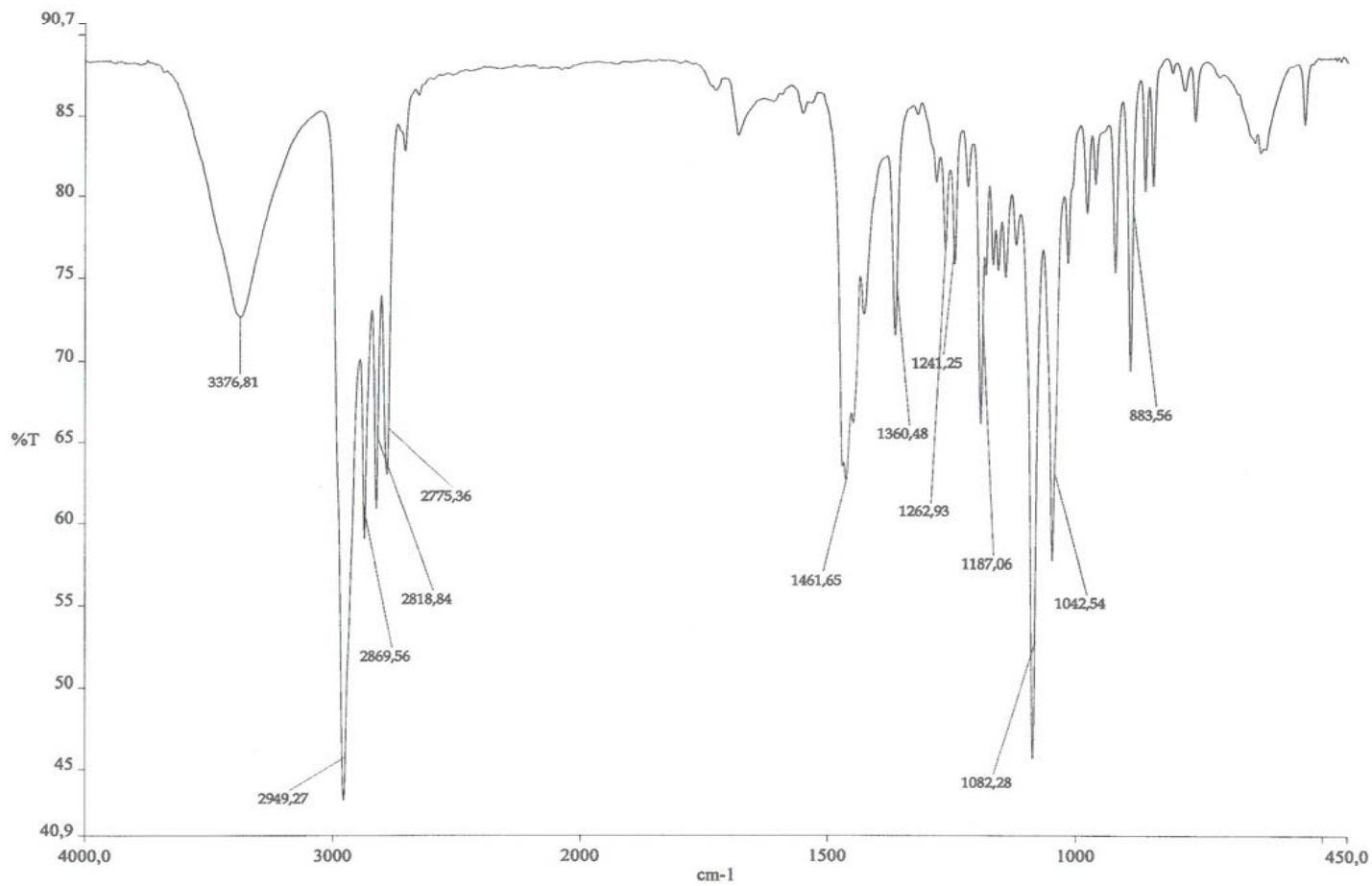
Espectro 17: Espectro de IV do acetamido álcool 10.



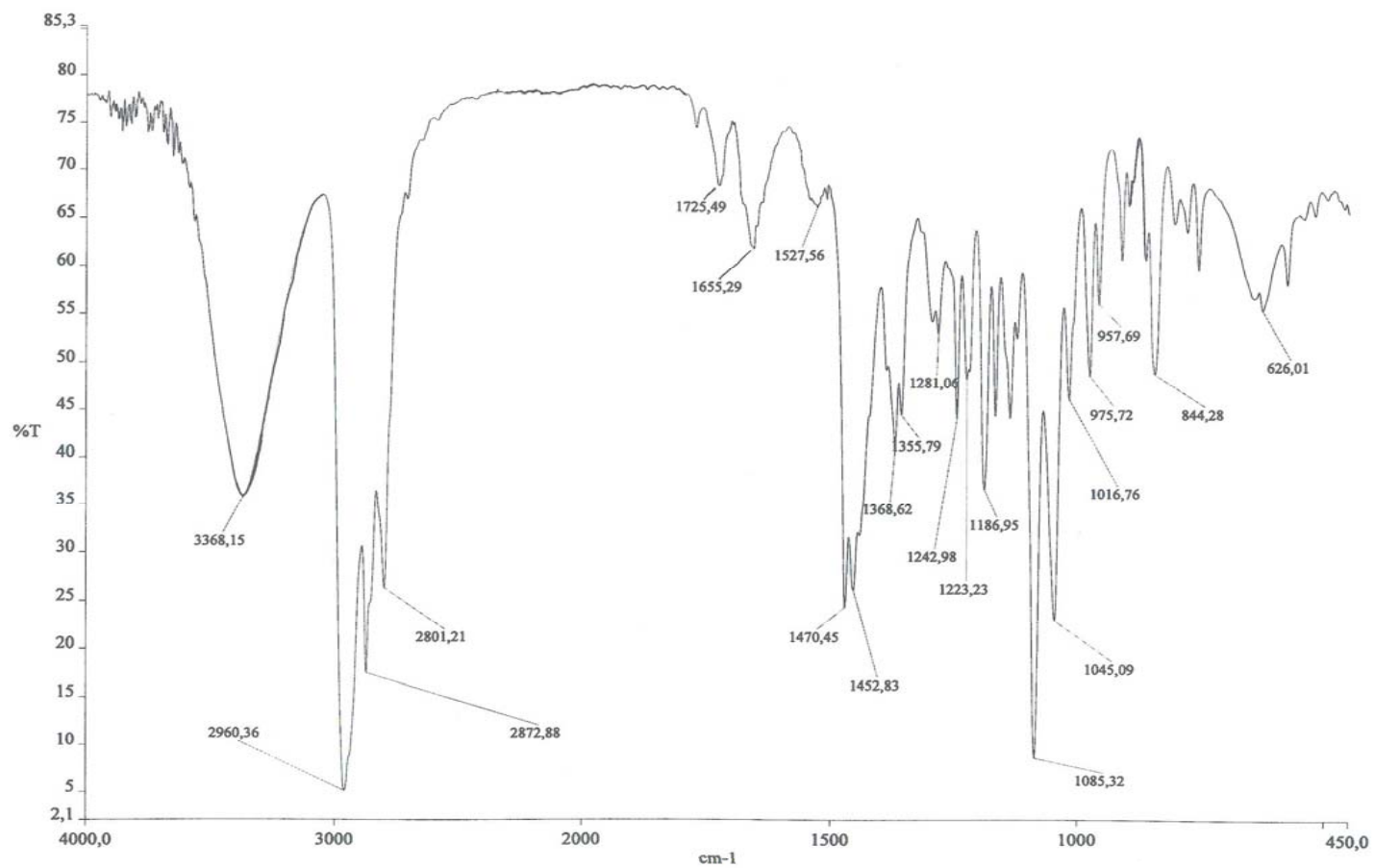
Espectro 18: Espectro de IV do aminoálcool monoetilado **11**.



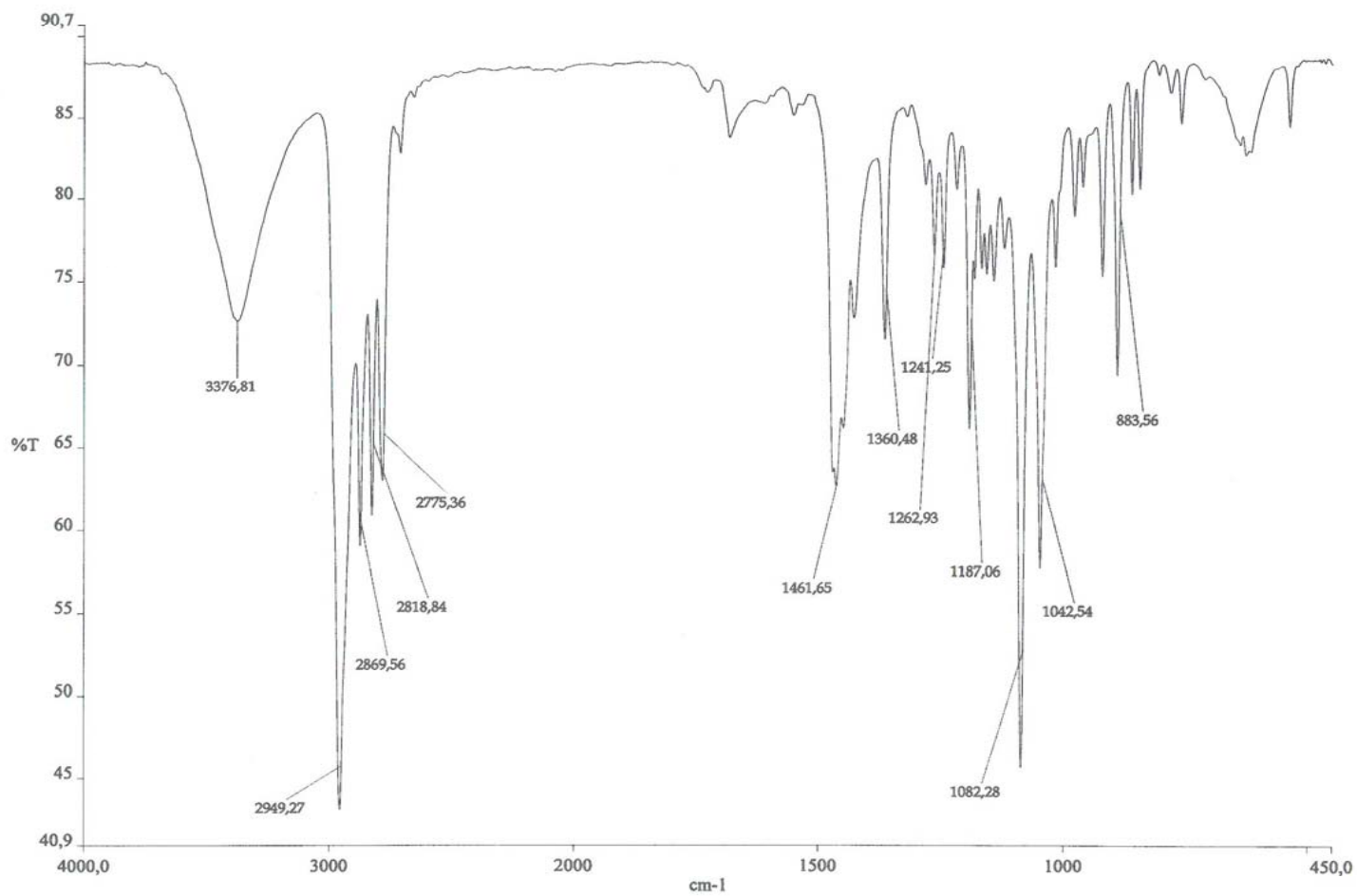
Espectro 19: Espectro de IV do acetamido éster 12.



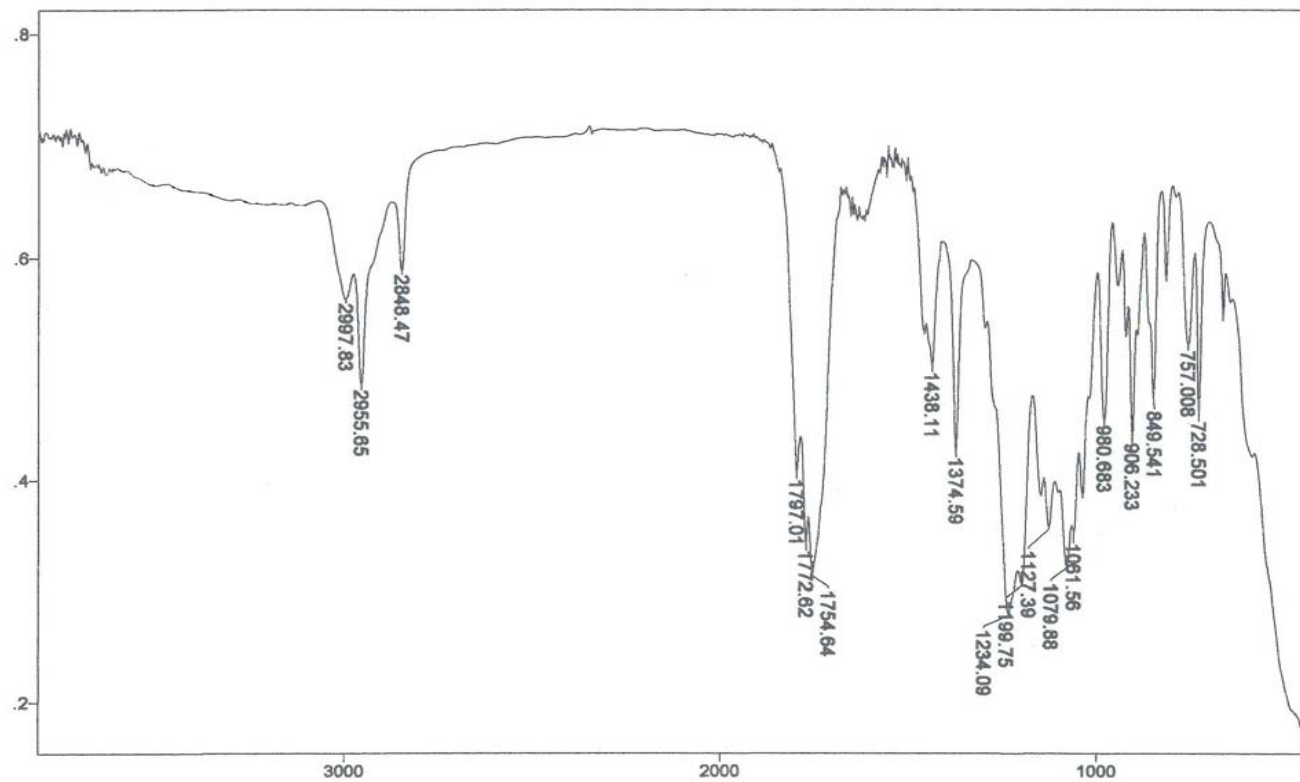
Espectro 20: Espectro de IV do aminoálcool dietilado 13.



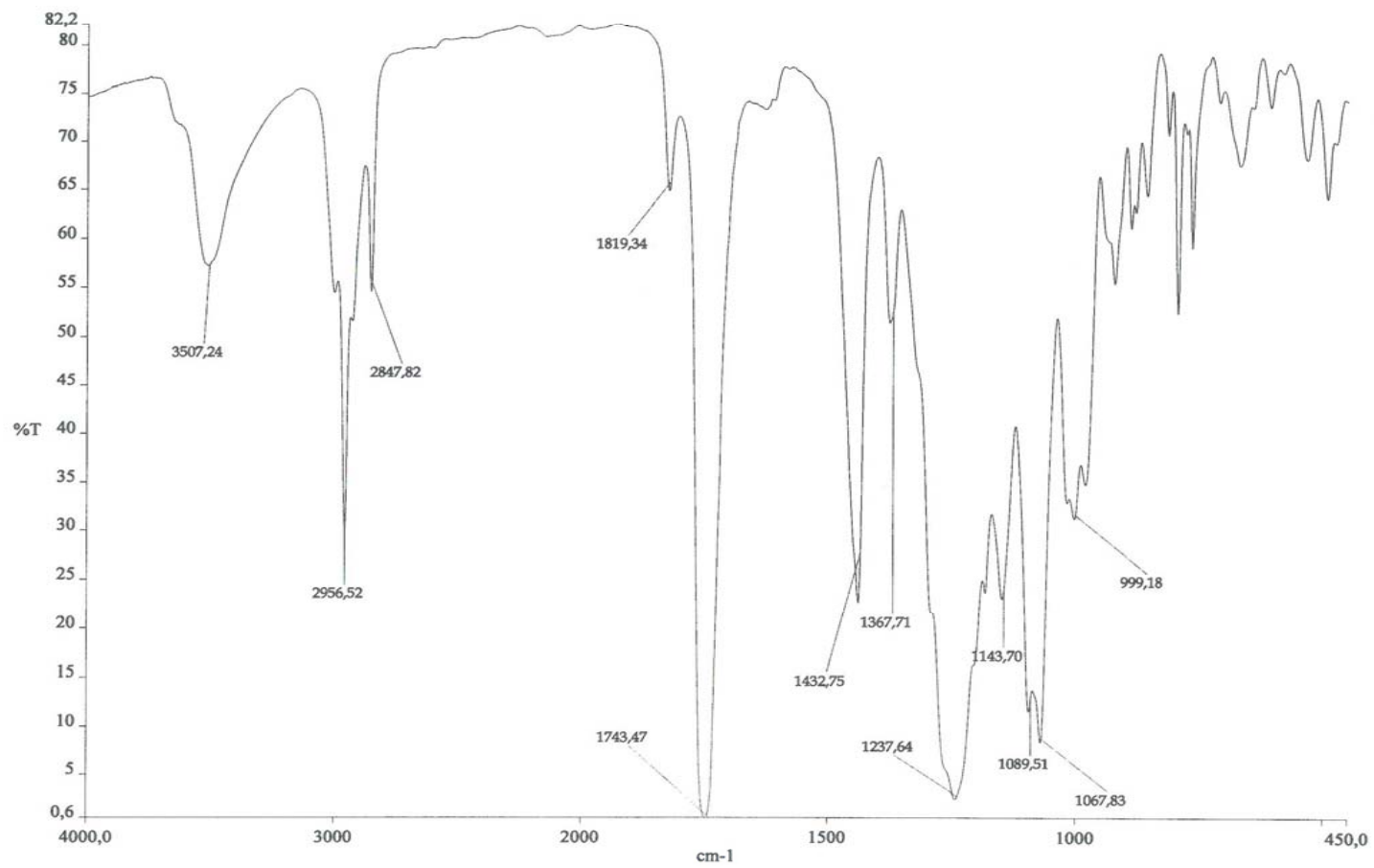
Espectro 21: Espectro de IV do aminoálcool 14.



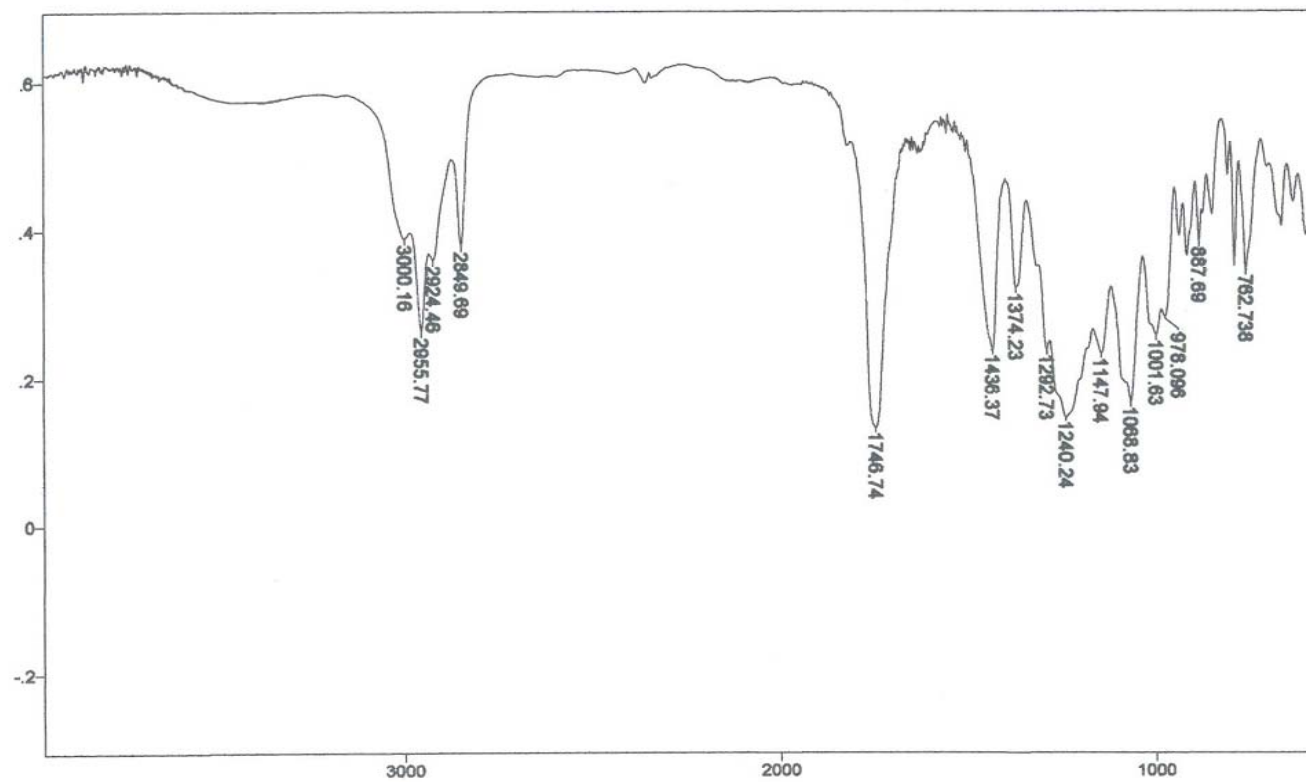
Espectro 22: Espectro de IV do aminoálcool dimetilado **15**.



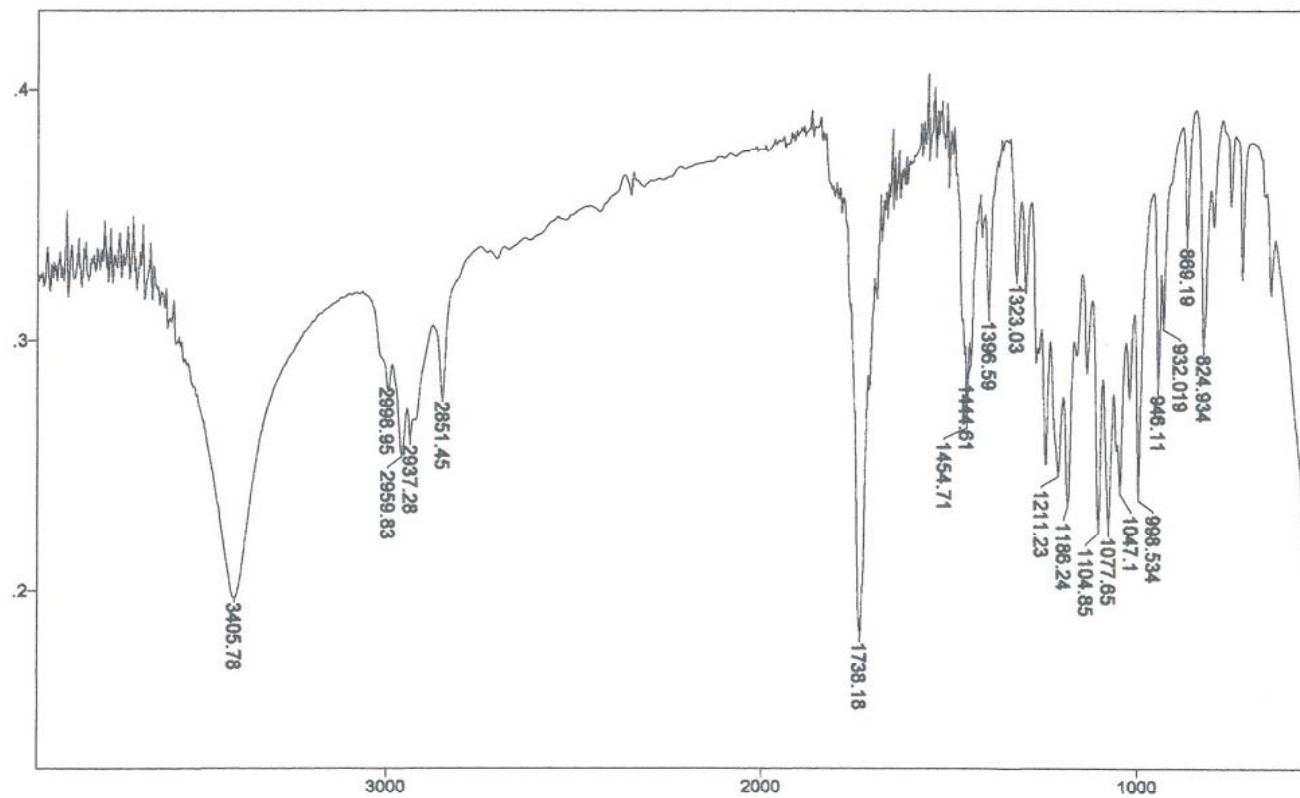
Espectro 23: Espectro de IV da α -dicetona 16.



Espectro 24: Espectro de IV do álcool **18**.



Espectro 25: Espectro de IV do acetato **19**.



Espectro 26: Espectro de IV da lactona **20**.

RELAÇÃO DOS COMPOSTOS

