



**UFSM**

**TESE DE DOUTORADO**

**SÍNTESE ESTEREOSSELETIVA DE  $\alpha$ -FENILSELENO- $\beta$ -AMINO ÉSTERES PELA  
REAÇÃO DO TIPO-MANNICH E EFEITO PROMOTOR DE TIOFENOL NA  
REAÇÃO DE PICTET-SPENGLER**

**ADRIANO SIQUEIRA VIEIRA**

Santa Maria, RS-Brasil

2006

**SÍNTESE ESTEREOSSELETIVA DE  $\alpha$ -FENILSELENO- $\beta$ -AMINO ÉSTERES PELA  
REAÇÃO DO TIPO-MANNICH E EFEITO PROMOTOR DE TIOFENOL NA  
REAÇÃO DE PICTET-SPENGLER**

por

**Adriano Siqueira Vieira**

Tese apresentada ao curso de Doutorado do Programa de Pós-Graduação em Química, Área de Concentração em Química Orgânica, da Universidade Federal de Santa Maria, RS, como requisito parcial para a obtenção do grau de **Doutor em Química**.

**PPGQ**

Santa Maria, RS-Brasil

2006



*"Ao Senhor Jesus, porque me fortaleceu, me ajudou e me sustentou com a sua mão."*

*"À minha esposa Biviane o meu agradecimento em especial pelo amor, carinho e união por compreender os momentos de ausência e dividir os momentos difíceis fazendo que eu cada vez mais reconheça a imensa importância de sua presença."*

*"Aos Meus Pais, Irmã, tios Edson e Nadir, Lília e Aline, que apesar da distância sempre me deram muito incentivo e carinho."*

*"À Dona Tereza e ao Seu Cleci pelo carinho, incentivo, e apoio nos momentos difíceis o meu profundo agradecimento."*

## AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Claudio da Cruz Silveira, pelos conhecimentos transmitidos, pela orientação durante o desenvolvimento deste trabalho, pela oportunidade concedida e por contribuir para o meu crescimento científico, o meu profundo agradecimento.

Ao Prof. Dr. Teodoro Kaufman da Universidade Nacional de Rosario-República Argentina, pelos conhecimentos transmitidos e pelas contribuições a este trabalho.

Ao Prof. Dr. Dennis Russowsky, pela valiosa colaboração no desenvolvimento deste trabalho.

Aos professores do Curso de Pós-graduação em Química pelos conhecimentos transmitidos e, especialmente, ao Prof. Dr. Antonio L. Braga, por toda a ajuda.

Ao Prof. Dr. Gilson Zeni, pela ajuda e principalmente pela amizade.

Aos professores membros da banca examinadora: Dra. Ionara Ioron Dalcol, Dr. Aloir Antonio Merlo, Dr. Helmoz Roseniaim Appelt, Dr. Gelson Perin e Dr. Éder J. Lenardão.

Aos meus colegas e ex-colegas de laboratório pela parceria, pela ajuda neste tempo de trabalho e principalmente pela amizade: Robson, Rafael, Rodrigo, Paulo Cezar, Carmem, Franciele, Mariana, Lucas, Railander e Carlos.

Ao pessoal dos laboratórios do Prof. Gilson e Prof. Braga, em especial ao Prof. Wolmar Severo e ao Fabricio Vargas pela amizade.

Ao Ademir e a Valéria da coordenação pelo excelente trabalho desenvolvido.

Ao Departamento de química da UNISC e ao Prof. Jurandir da Universidade Estadual de Londrina-PR pelas análises realizadas.

Às entidades financiadoras FAPERGS, CNPq, CAPES e Fundação Antorchas pelos auxílios e bolsas concedidas.

A todos que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho.

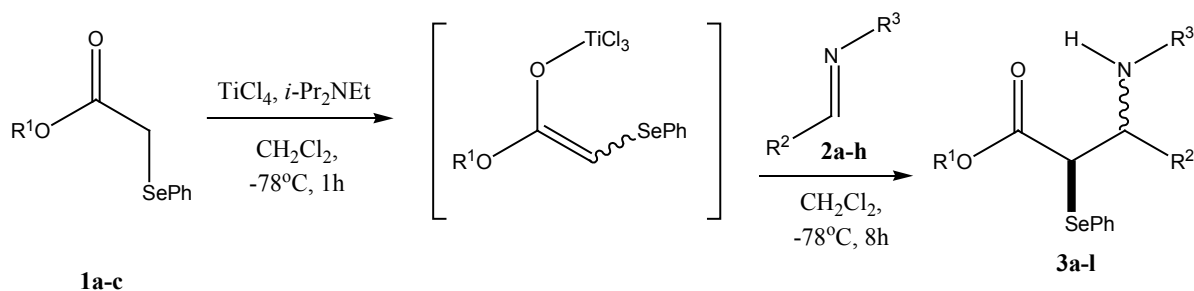
## RESUMO

Título: Síntese estereosseletiva de  $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -amino ésteres pela reação do tipo-Mannich e efeito promotor de tiofenol na reação de Pictet-Spengler.

Autor: Adriano Siqueira Vieira

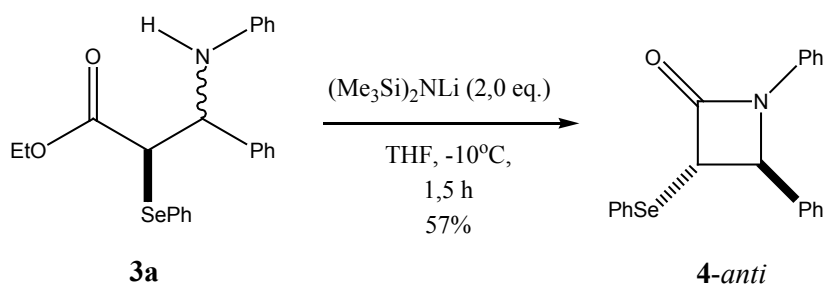
Orientador: Prof. Dr. Claudio da Cruz Silveira

Neste trabalho, desenvolvemos uma nova metodologia para a obtenção estereosseletiva de  $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -amino ésteres através da reação do tipo-Mannich. As reações envolvem enolatos de clorotitânio, derivados de  $\alpha$ -fenilseleno ésteres **1a-c**, e aldiminas aromáticas **2a-h**, fornecendo os  $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -amino ésteres **3a-l** com rendimentos que variam de 67 a 86% e com diastereosseletividade de moderadas a boas, onde o diastereoisômero *syn* foi obtido preferencialmente. Realizou-se reações com aldiminas aromáticas com diferentes padrões de substituição.



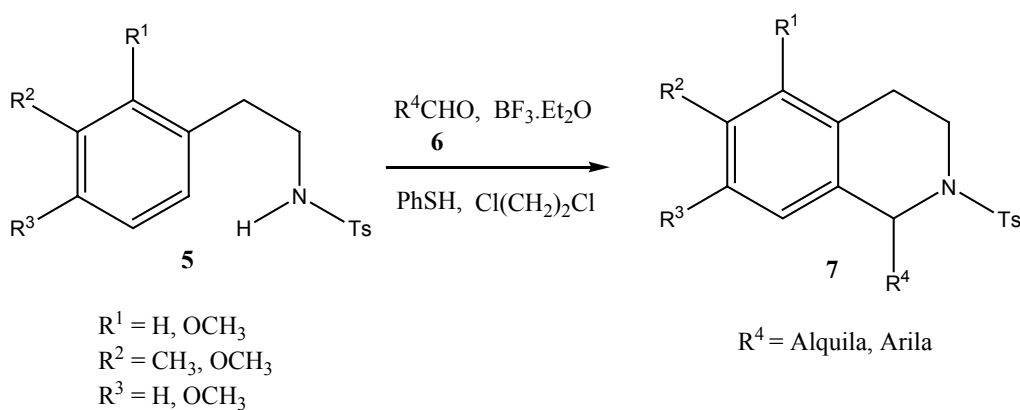
$R^1 = \text{Me, Et, } i\text{-Pr}$   
 $R^2, R^3 = \text{Arila}$

Ao testar a reatividade e a aplicabilidade sintética dos  $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -amino ésteres obtidos, observou-se que o composto **3a** reage com LiHMDS levando à formação da  $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -lactama **4** correspondente com estereoquímica *anti*.



Adicionalmente, desenvolvemos uma metodologia sintética eficiente para a obtenção de 1,2,3,4-tetraidroisoquinolinas **7** substituídas na posição 1 através da reação de Pictet-Spengler ativada, na presença de tiofenol, o qual produz um considerável efeito promotor.

Nesta reação, empregou-se *N*-tosil- $\beta$ -fenetilaminas **5** e feniltio acetais, os quais foram gerados no meio reacional pela reação de um aldeído **6** com tiofenol, sob catálise de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , fornecendo as 1,2,3,4-tetraidroisoquinolinas **7** com rendimentos que variam entre 66 a 94%.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA  
 PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Tese de Doutorado em Química

Santa Maria, junho de 2006.

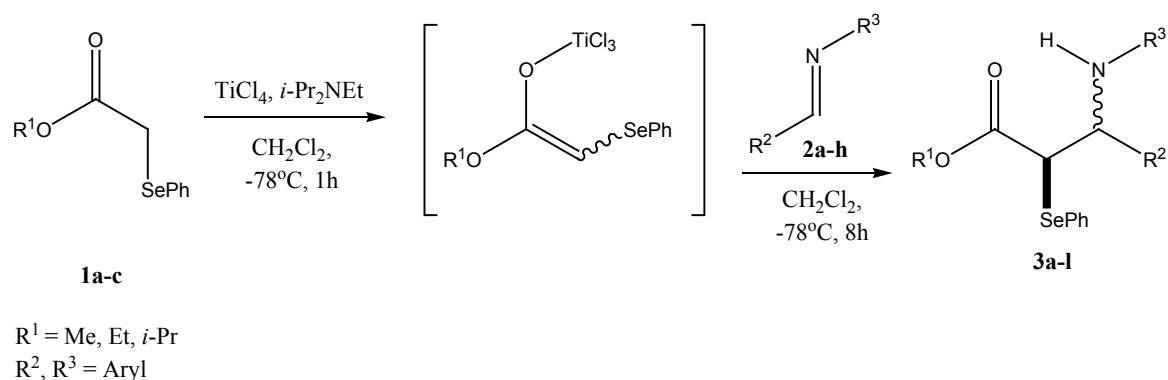
## ABSTRACT

Title: Stereoselective synthesis of  $\alpha$ -phenylseleno- $\beta$ -amino esters by the Mannich-type reaction and promoting effect of thiofenol on the Pictet-Spengler reaction.

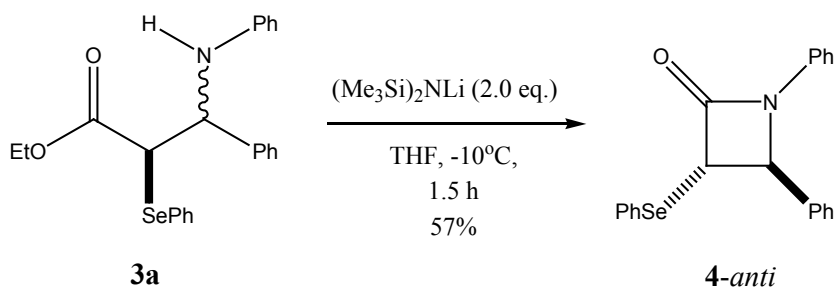
Author: Adriano Siqueira Vieira

Academic Advisor: Dr. Claudio da Cruz Silveira

In the present work, it was developed a new methodology for the stereoselective synthesis of  $\alpha$ -phenylseleno- $\beta$ -amino esters by the Mannich-type reaction. These reactions involve chlorotitanium  $\alpha$ -phenylseleno esters enolates and aromatic aldimines, affording preferentially the *syn*- $\alpha$ -phenylseleno- $\beta$ -amino esters **3a-l** in reasonable to good diastereoselectivity, and in 67% to 86% yield. The reactions were carried out with aromatic aldimines with different substitution patterns in the aromatic ring.



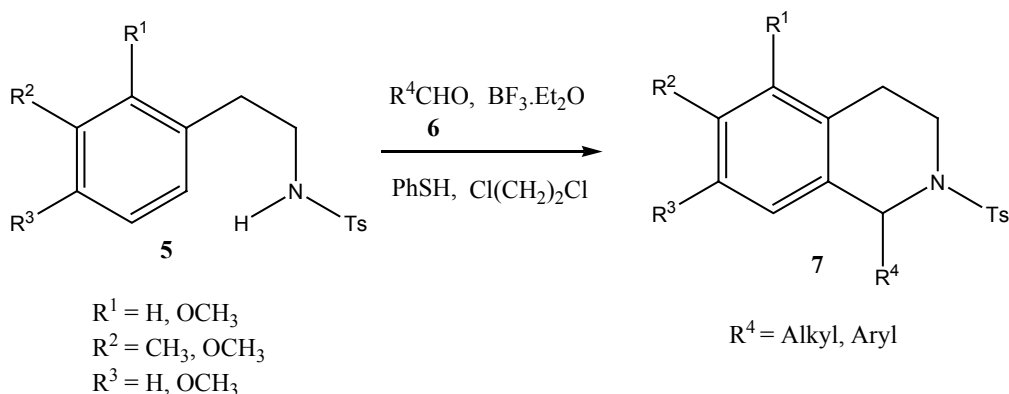
Testing the reactivity and the synthetic potential of the  $\alpha$ -phenylseleno- $\beta$ -amino esters, it was observed that the compound **3a** reacts with LiHMDS in mild reaction conditions to afford the corresponding *anti*- $\alpha$ -phenylseleno- $\beta$ -lactam **4** in 57% yield.





Additionally, it was developed an efficient methodology for the synthesis of 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines **7** substituted in the carbon 1, by the activated Pictet-Spengler reaction in the presence of thiophenol, which produces a considerable promoting effect.

This reaction was performed with *N*-tosyl- $\beta$ -phenethylamines **5** and phenylthioacetals, which were produced "in situ" by the reaction of thiophenol with an aldehyde under  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  catalysis, affording the 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines **7** in 66 to 94% yield.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA  
 PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Doctorate Thesis in Chemistry

Santa Maria, june, 2006.

## ÍNDICE

Agradecimentos.....	v
Resumo.....	vi
Abstract.....	viii
Lista de Tabelas.....	xv
Lista de Figuras.....	xvi
Lista de Siglas, Abreviaturas e Símbolos.....	xvii
Introdução e Objetivos do Trabalho.....	1
<b>Capítulo 1: Alguns Aspectos Sobre a Química de Compostos Organocalcogênios.....</b>	<b>6</b>
1.1. Introdução.....	7
1.2. Reagentes contendo selênio nucleofílico.....	9
1.3. Reagentes contendo enxofre nucleofílico.....	10
1.4. Estabilização de carbânios por grupos organosselênio e organoenxofre.....	11
1.5. Estabilização de carbocátions por grupos organosselênio e organoenxofre.....	11
1.6. Preparação e reatividade de compostos $\alpha$ -seleno carbonílicos.....	12
1.6.1. Reação de $\alpha$ -cloro- $\alpha$ -fenilseleno ésteres com éteres enólicos de silício.....	16
1.6.2. Reação de $\alpha$ -halo- $\alpha$ -fenilseleno acetato de etila com alcenos.....	16
1.6.3. Reação aldólica estereosseletiva de compostos $\alpha$ -seleno carbonílicos com aldeídos.....	17
1.6.4. Adição de Michael de enolatos de titânio, derivados de $\alpha$ -seleno ésteres, a enonas.....	20
1.6.5. Compostos $\alpha$ -fenilseleno carbonílicos na síntese estereoespecífica de aziridinas 2,3-dissubstituídas.....	21
<b>Capítulo 2: Alguns Aspectos Sobre Compostos <math>\beta</math>-Aminocarbonílicos e a Reação de Mannich.....</b>	<b>22</b>
2.1. Compostos $\beta$ -aminocarbonílicos.....	23
2.1.1. $\beta$ -Aminoácidos e derivados.....	24
2.1.2. $\beta$ -Lactamas.....	26
2.2. A reação de Mannich.....	27
2.2.1. Limitações da reação Clássica de Mannich.....	28
2.2.2. Versão Bimolecular da reação de Mannich.....	29

2.2.2.1. Utilização de iminas.....	30
2.2.2.2. Utilização de íons imínio.....	30
2.2.2.3. Utilização de íons imínio pré-formados.....	31
2.2.3. Reação do tipo-Mannich de enolatos metálicos e iminas.....	32
2.2.4. Reação do tipo-Mannich empregando éteres enólicos de silício e ceteno-acetais de silício sob catálise de ácido de Lewis.....	33
2.2.4.1. Reação do tipo-Mannich empregando éteres enólicos de silício e ceteno-acetais de silício em meio aquoso.....	35
2.2.5. Versão Assimétrica da reação do tipo-Mannich empregando reagentes quirais....	36
2.2.6. Reação do tipo-Mannich em meio aquoso na presença de surfactantes.....	37
2.2.7. Reações do tipo-Mannich multicomponentes.....	38
2.2.8. Reações do tipo-Mannich assimétrica catalisada por ( <i>L</i> )-prolina.....	39
2.2.9. Reação do tipo-Mannich enantiosseletiva com ácidos de Lewis quirais.....	40
2.2.10. Reação do tipo-Mannich em líquidos iônicos.....	41
2.3. Preparação e reatividade de $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -amino ésteres.....	42
2.3.1. Síntese de $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -amino ésteres a partir de ésteres $\alpha,\beta$ -insaturados.....	42
2.3.2. Síntese estereoespecífica de aziridinas 2,3-dissubstituídas a partir de $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -amino ésteres.....	44
2.3.3. Síntese de $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -amino ésteres e amidas através da reação de $\alpha$ -selenelilação de enolatos e aplicação na síntese de peptídeos.....	45
<b>Capítulo 3: Alguns Aspectos Sobre Isoquinolinas e Derivados, Reação de Pictet-Spengler.....</b>	<b>50</b>
3.1. Isoquinolinas e derivados.....	51
3.1.1. Alcalóides isoquinolínicos.....	51
3.2. Principais métodos sintéticos de preparação de isoquinolinas e derivados.....	52
3.2.1. Reação de Pictet-Spengler.....	53
3.2.1.1. Mecanismo da reação de Pictet-Spengler.....	53
3.2.2. Reação de Pictet-Spengler ativada.....	54
3.2.2.1. Reação de Pictet-Spengler ativada via carbamatos.....	55
3.2.2.2. Reação de Pictet-Spengler ativada utilizando amidas.....	56
3.2.2.3. Reação de Pictet-Spengler de <i>N</i> -sulfonil- $\beta$ -fenetilaminas com $\alpha$ -cloro- $\alpha$ -metiltio acetato de etila.....	57

3.2.2.4. Reação de Pictet-Spengler de <i>N</i> -sulfonil- $\beta$ -fenetilaminas com $\alpha$ -cloro- $\alpha$ -fenilseleno ésteres.....	57
3.2.2.5. Reação de Pictet-Spengler de <i>N</i> -tosil- $\beta$ -fenetilaminas com $\alpha$ -cloro- $\alpha$ -feniltio cetonas.....	59
3.2.2.6. Reação de Pictet-Spengler de <i>N</i> -tosil- $\beta$ -fenetilaminas com tio-orto-ésteres.....	60
3.2.2.7. Reação de Pictet-Spengler ativada empregando tio-orto-ésteres na síntese de $\beta$ -carbolinas.....	61
3.2.3. Síntese de 1,2,3,4-tetraidroisoquinolinas e derivados na presença de etanol e etileno glicol.....	62
<b>Capítulo 4: Apresentação e Discussão dos Resultados</b> .....	64
4.1. Síntese Estereosseletiva de $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -amino ésteres e aplicação na síntese de $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -lactamas.....	65
4.1.1 Discussão sobre a síntese estereosseletiva de $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -amino ésteres.....	66
4.1.1.1 Preparação das aldiminas <b>2a-i</b> .....	67
4.1.1.2. Preparação dos $\alpha$ -fenilseleno ésteres <b>1a-c</b> .....	69
4.1.1.3. Reação do tipo-Mannich de enolatos de clorotitânio, derivados de $\alpha$ -fenilseleno ésteres com aldiminas.....	70
4.1.1.4. Determinação da estereoquímica dos $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -amino ésteres <b>3a-l</b> obtidos.....	75
4.1.1.5. Proposta de um modelo de estereosseleção para os $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -amino ésteres obtidos.....	79
4.1.1.6. Apresentação e discussão dos dados espectrais de RMN $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ e DEPT 135 $^\circ$ dos $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -amino ésteres <b>3a-l</b> obtidos.....	82
4.1.1.7. Apresentação e discussão dos Dados Espectrais de Infravermelho; Massa e Análise Elementar dos $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -amino ésteres obtidos.....	92
4.1.2. Estudo da Reatividade dos $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -amino ésteres obtidos e aplicação na síntese de $\beta$ -lactamas.....	95
4.1.2.1. Dados espectrais de RMN $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ da $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -lactama <b>4</b> .....	97
4.1.2.2. Dados espectrais de massas, infravermelho, ponto de fusão e análise elementar da $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -lactama <b>4</b> .....	100
4.2. Efeito promotor de tiofenol na reação de Pictet-Spengler.....	101
4.2.1. Discussão sobre o efeito promotor de tiofenol na reação de Pictet-Spengler.....	102
4.2.1.1 Preparação das <i>N</i> -tosil- $\beta$ -fenetilaminas <b>5a-d</b> .....	104

4.2.1.2. Otimização das condições reacionais e resultados da reação de Pictet-Spengler na presença de tiofenol.....	105
4.2.1.3. Mecanismo proposto para a reação de Pictet-Spengler na presença de tiofenol.....	113
4.2.1.4. Apresentação e discussão dos dados espectrais de RMN $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ e DEPT $135^\circ$ das 1,2,3,4-tetraidroisoquinolinas <b>7a-z</b> .....	114
4.2.1.5. Dados espectrais de massas, infravermelho e ponto de fusão das 1,2,3,4-tetraidroisoquinolinas <b>7a-z</b> .....	126
4.3. Aplicação das metodologias desenvolvidas à síntese de produtos naturais.....	133
4.3.1. Síntese da triclisina.....	133
4.3.2. Síntese da lisicamina.....	139
<b>Conclusões e Perspectivas Futuras</b> .....	144
<b>Capítulo 5: Procedimentos Experimentais</b> .....	147
5.1. Materiais e métodos.....	148
5.1.1. Destilador horizontal.....	148
5.1.2. Ponto de fusão.....	148
5.1.3. Cromatografia em camada delgada (CCD).....	148
5.1.4. Cromatografia em coluna (CC).....	149
5.1.5. Cromatografia gasosa (CG).....	149
5.1.6. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.....	149
5.1.7. Espectroscopia no Infravermelho.....	149
5.1.8. Espectrometria de Massas.....	149
5.1.9. Análise Elementar.....	150
5.1.10. Forno de microondas.....	150
5.1.11. Solventes e reagentes.....	150
5.2. Procedimentos Gerais.....	150
5.2.1. Preparação do disseleneto de difenila.....	151
5.2.2. Preparação dos $\alpha$ -fenilseleno ésteres <b>1a-c</b> .....	151
5.2.3. Preparação das aldiminas <b>2a-i</b> .....	152
5.2.4. Síntese dos $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -amino ésteres.....	152
5.2.5. Síntese da $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -lactama <b>4</b> .....	153
5.2.6. Procedimento para a reação de equilíbrio do $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -amino éster <b>3a</b> ...	153
5.2.7. Procedimento para a reação aldólica do $\alpha$ -fenilseleno éster <b>1a</b> com benzaldeído..	154

5.2.8. Preparação dos $\beta$ -nitroestirenos.....	154
5.2.9. Preparação das $\beta$ -fenetilaminas.....	155
5.2.10. Preparação das <i>N</i> -tosil- $\beta$ -fenetilaminas <b>5a-d</b> .....	155
5.2.11. Procedimento típico para a obtenção das 1,2,3,4-tetraidroisoquinolinas <b>7a-z</b> .....	156
5.2.12. Procedimento para a preparação da $\alpha$ -bromo-2-nitroacetofenona <b>155</b> .....	156
5.2.13. Procedimento para a preparação da $\alpha$ -feniltio-2-nitroacetofenona <b>156</b> .....	157
5.2.14. Procedimento para a preparação da $\alpha$ -cloro- $\alpha$ -feniltio-2-nitroacetofenona <b>157</b> ...	157
5.2.15. Procedimento para a obtenção da 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina <b>158</b> .....	158
5.2.16. Procedimento para a obtenção das isoquinolinas <b>161</b> e <b>152</b> e da 3,4-diidroisoquinolina <b>150</b> .....	158
<b>Espectros Seleccionados</b> .....	160
<b>Capítulo 6: Referências Bibliográficas</b> .....	182

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1 -</b>	Preparação das aldiminas <b>2a-i</b> .....	69
<b>Tabela 2 -</b>	Preparação dos $\alpha$ -fenilseleno ésteres <b>1a-c</b> .....	70
<b>Tabela 3 -</b>	Resultados da otimização das condições reacionais para obtenção dos $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -amino ésteres <b>3a-l</b> .....	72
<b>Tabela 4 -</b>	$\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -amino ésteres produzidos via Esquema 80.....	73
<b>Tabela 5 -</b>	Dados espectroscópicos dos compostos <b>78-syn</b> e <b>78-anti</b> .....	76
<b>Tabela 6 -</b>	Dados Espectroscópicos dos compostos <b>3i-syn</b> e <b>3i-anti</b> obtidos.....	77
<b>Tabela 7 -</b>	Dados espectrais de RMN $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ dos $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -amino ésteres <b>3a-l</b> obtidos.....	84
<b>Tabela 8 -</b>	Dados Espectrais de I.V., Massas e Análise Elementar dos $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -amino ésteres <b>3a-l</b> obtidos.....	93
<b>Tabela 9 -</b>	Dados de RMN $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ da $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -lactama <b>4</b> .....	98
<b>Tabela 10 -</b>	Dados espectrais de I.V., Massas, Análise Elementar e ponto de fusão da $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -lactama <b>4</b> .....	100
<b>Tabela 11 -</b>	<i>N</i> -Tosil- $\beta$ -fenetilaminas <b>5a-d</b> preparadas.....	105
<b>Tabela 12 -</b>	Efeito Promotor de tiofenol na reação de Pictet-Spengler.....	107
<b>Tabela 13 -</b>	Dados espectrais de RMN $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ das 1,2,3,4-tetraidroisoquinolinas <b>7a-z</b> .....	116
<b>Tabela 14 -</b>	Dados de Ponto de Fusão, Análise Elementar, Infravermelho e Massas das 1,2,3,4-tetraidroisoquinolinas <b>7a-z</b> .....	127

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> -	Estruturas da triclisina e lisicamina.....	5
<b>Figura 2</b> -	Estabilização de Carbocátions pelo átomo de Enxofre e Selênio.....	12
<b>Figura 3</b> -	Modelo de estados de transição para a formação dos isômeros <i>syn</i> e <i>anti</i> do composto <b>34</b> .....	19
<b>Figura 4</b> -	Paclitaxel.....	25
<b>Figura 5</b> -	Penicilinas e Cefalosporinas.....	26
<b>Figura 6</b> -	Subprodutos da reação de Mannich.....	28
<b>Figura 7</b> -	Estados de transição para formação do composto <b>72</b> .....	40
<b>Figura 8</b> -	Isoquinolina.....	51
<b>Figura 9</b> -	Papaverina liriodenina e triclisina.....	52
<b>Figura 10</b> -	$\alpha$ -Fenilseleno- $\beta$ -amino ésteres <b>78</b> <i>syn</i> e <b>78</b> <i>anti</i> .....	76
<b>Figura 11</b> -	$\alpha$ -Fenilseleno- $\beta$ -amino ésteres <b>3i</b> - <i>syn</i> e <b>3i</b> - <i>anti</i> .....	76
<b>Figura 12</b> -	Estruturas das uretanas <b>135</b> - <i>syn</i> e <b>135</b> - <i>anti</i> .....	78
<b>Figura 13</b> -	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -amino éster <b>3h</b> .....	90
<b>Figura 14</b> -	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ e DEPT $135^\circ$ do $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -amino éster <b>3h</b> .....	91
<b>Figura 15</b> -	Espectro de RMN $^1\text{H}$ da $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -lactama <b>4</b> .....	98
<b>Figura 16</b> -	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ da $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -lactama <b>4</b> .....	99
<b>Figura 17</b> -	Estrutura da <i>N</i> -tosil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina.....	115
<b>Figura 18</b> -	Espectro de RMN $^1\text{H}$ da 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina <b>7f</b> .....	124
<b>Figura 19</b> -	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ e DEPT $135^\circ$ da 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina <b>7f</b> .....	125
<b>Figura 20</b> -	Fragmentos para a síntese da triclisina.....	133
<b>Figura 21</b> -	Fragmentos para a síntese da lisicamina.....	139



## LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

Boc	<i>Terc</i> -butoxicarbonil
Canf	Canforssulfonila
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CG	Cromatografia Gasosa
°C	Graus Celcius
CTACl	Cloreto de cetil trimetil amônio
d	Dubleto
dd	Duplo dubleto
DEPT	<i>Distortioless enhancement by polarization transfer</i>
DHIQ	Diidroisoquinolina
DMA	<i>N,N</i> -Dimetilacetamida
DTU	Dióxido de tiouréia
e.d.	Excesso diastereoisomérico
e.e.	Excesso enantimérico
Et	Etila
E.M.	Espectrometria de Massas
g	Gramas
h	Horas
HMPA	Hexametilfosforamida
Hz	Hertz
IQ	Isoquinolina
IV	Infravermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento (Hz)
KF	Fluoreto de potássio
LDA	Diisopropil amideto de lítio
m	multipleto
MCPBA	Ácido meta-cloroperbenzóico
Me	Metila
mg	Miligramas
ml	Mililitros
M.O.	Microondas

[O]	Oxidação
P.F.	Ponto de Fusão
Ph	Fenila
ppm	Partes por milhão
PyBOP	Hexafluorofosfato de 1-H-benzotriazol-1-il-oxi-tris-(pirrolidino-fosfônio)
Red-Al	Hidreto de bis-(2-metoxietoxi) Alumínio e Sódio
RMN <sup>1</sup> H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
RMN <sup>13</sup> C	Ressonância Magnética nuclear de carbono treze
s	Singleto
t	Tripleto
t.a.	Temperatura ambiente
<i>t</i> -Bu	<i>Terc</i> -butila
TBTU	Tetrafluorborato de <i>O</i> -benzotriazol-1,1,3,3-tetrametilurônio
TFA	Ácido trifluoracético
THF	Tetraidrofurano
THIQ	Tetraidroisoquinolina
TMS	Tetrametilsilano
TMSOTf	Triflato de trimetilsilila
Ts	Tosila
$\delta$	Deslocamento químico

---

---

## **INTRODUÇÃO E OBJETIVOS DO TRABALHO**

---

---

## Introdução e Objetivos do Trabalho

Compostos  $\beta$ -aminocarbonílicos são de grande interesse em síntese orgânica, sendo intermediários importantes para a preparação de outras classes de compostos orgânicos, tais como: compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados,<sup>1</sup>  $\gamma$ -aminoálcoois,<sup>2</sup>  $\beta$ -lactamas<sup>3</sup> e  $\beta$ -peptídeos.<sup>4</sup> Dentre as diversas classes de compostos  $\beta$ -aminocarbonílicos, os  $\beta$ -aminoácidos representam uma das mais importantes em química orgânica.  $\beta$ -Aminoácidos e seus derivados<sup>5</sup> constituem-se uma importante classe de blocos estruturais para a síntese de produtos naturais e compostos com atividade biológica importante tais como: agentes antifúngicos, antibióticos e antitumorais.<sup>6</sup> Por exemplo,  $\beta$ -aminoácidos são precursores importantes na síntese dos antibióticos  $\beta$ -lactâmicos,<sup>3</sup> os quais ocupam posição de destaque na química medicinal, e  $\beta$ -peptídeos, que possuem estruturas secundárias estáveis e alta resistência a peptidases.<sup>4</sup>

Recentemente, o interesse dos pesquisadores em  $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -amino ésteres aumentou consideravelmente devido a sua utilidade como precursores de  $\beta$ -amino ésteres modificados e oligopeptídeos.<sup>7</sup> Neste contexto, a utilização de compostos organocalcogênicos em síntese orgânica teve um desenvolvimento considerável nos últimos anos. Os átomos de selênio e enxofre, quando incorporados a substratos orgânicos, conferem a estes uma série de propriedades específicas, que podem ser perfeitamente adaptadas à quimiosseletividade, à regioseletividade e à estereosseletividade exigidas pela síntese orgânica moderna.

Baseado nestas características, objetivou-se com este trabalho o desenvolvimento de uma nova rota sintética para a obtenção de  $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -amino ésteres **3**. Planejou-se desenvolver uma nova metodologia de síntese estereosseletiva desta classe de compostos,

<sup>1</sup> Herin, F.; Pete, J. P. *Synthesis*, **1986**, *13*, 480.

<sup>2</sup> Tramontini, M. *Synthesis*, **1982**, *9*, 605.

<sup>3</sup> (a) Hart, D. J.; Ha, D.-C. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1447. (b) Cherry, P. C.; Newall, C. E. em *Chemistry and Biology of  $\beta$ -Lactam Antibiotics*, Vol. 2; Morin, R. B.; Gorman, M., Eds.; Academic: New York, **1982**, 361.

<sup>4</sup> (a) Seebach, D.; Matthews, J. L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1997**, 2015. (b) Iverson, B. L. *Nature* **1997**, *385*, 113. (c) Appella, D. H.; Christianson, L. A.; Klein, D. A.; Powell, D. R.; Huang, X.; Barchi Jr., J. J.; Gellman, S. H. *Nature* **1997**, *387*, 381. (d) Gellman, S. H. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 173. (e) Gademann, K.; Hintermann, T.; Schreiber, J. V. *Curr. Med. Chem.* **1999**, *6*, 905. (f) Hintermann, T.; Seebach, D. *Chimia* **1997**, *51*, 244.

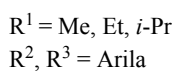
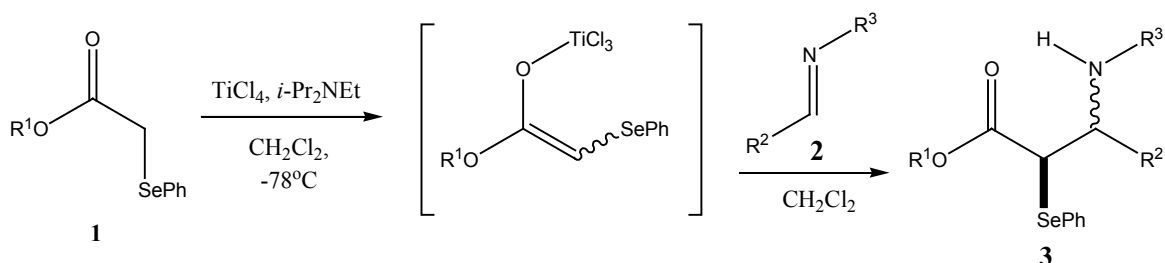
<sup>5</sup> (a) Lelais, G.; Seebach, D. *Biopolymers* **2004**, *76*, 206. (b) Cole, D. C. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 9517. (c) Boge, T. C.; Georg, G. I. In *Enantioselective Synthesis of  $\beta$ -Amino Acids*; Juaristi, E., Ed.; Wiley-VCH: New York, **1996**; pp 1. (d) Drey, C. N. C. In *Chemistry and Biochemistry of Amino Acids, Peptides and Proteins*, Vol. 4; Weinstein, B., Ed.; Marcel Dekker: New York, **1997**; pp 242.

<sup>6</sup> (a) Bates, R. B.; Brusoe, K. G.; Burns, J. J.; Caldera, S.; Cui, W.; Gangwar, S.; Gramme, M. R.; McClure, K. J.; Rouen, G. P.; Schadow, H.; Stessman, C. C.; Taylor, S. R.; Vu, V. H.; Yarick, G. V.; Zhang, J. X.; Pettit, G. R.; Bontems, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2111. (b) Hayashi, Y.; Katada, J.; Harada, T.; Tachiki, A.; Iijima, K.; Takiguchi, Y.; Muramatsu, M.; Miyazaki, H.; Asari, T.; Okazaki, T.; Sato, Y.; Yasuda, E.; Yano, M.; Uno, I.; Ojima, I. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 2345. (c) Iijima, K.; Katada, J.; Hayashi, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 413. (d) Bai, R. L.; Verdier-Pinard, P.; Gangwar, S.; Stessman, C. C.; McClure, K. J.; Sausville, E. A.; Pettit, G. R.; Bates, R. B.; Hamel, E. *Mol. Pharmacol.* **2001**, *59*, 462.

<sup>7</sup> (a) Hanessian, S.; Yang, H.; Schaum, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2507. (b) Hanessian, S.; Yang, H. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3155.

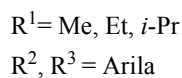
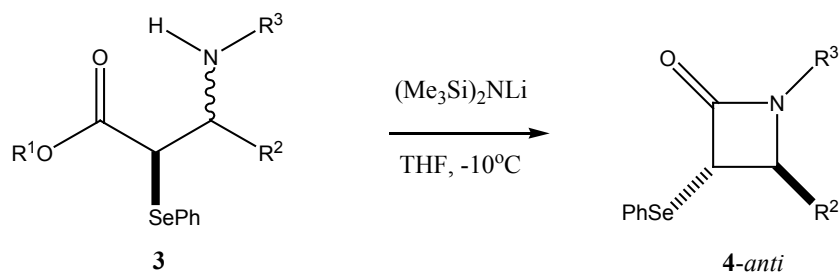
explorando a reação do tipo-Mannich, através da adição de enolatos de clorotitânio, derivados de  $\alpha$ -fenilselênio ésteres **1** a aldiminas **2** (Esquema 1).

### Esquema 1



Uma vez definidas as melhores condições para a obtenção dos  $\alpha$ -fenilselênio- $\beta$ -amino ésteres **3**, (Esquema 1) planejamos a sua utilização na obtenção de uma  $\alpha$ -fenilselênio- $\beta$ -lactama **4**, através de uma reação de ciclização promovida por base<sup>8</sup> (Esquema 2). Desta forma, seria demonstrado o potencial sintético dos compostos preparados.

### Esquema 2



<sup>8</sup> Guanti, G.; Narisano, E.; Banfi, L. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4331.

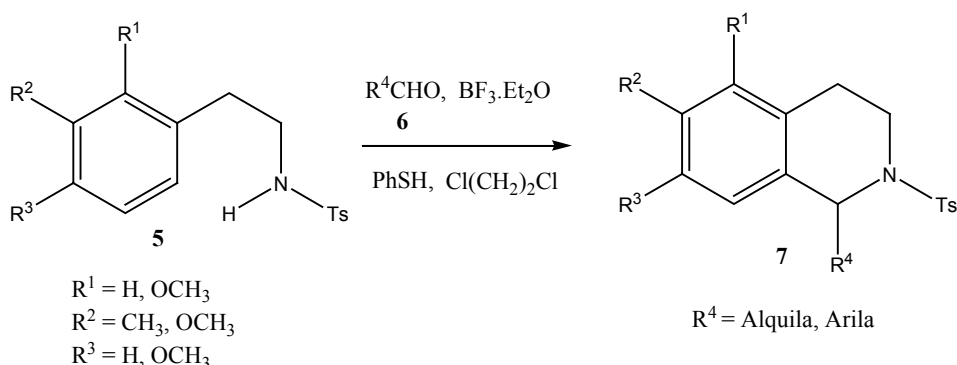
Por outro lado, outra linha de pesquisa na qual nosso grupo vem atuando é a síntese de 1,2,3,4-tetraidroisoquinolinas empregando compostos organocalcogênicos, através da reação de Pictet-Spengler.

A condensação de Pictet-Spengler<sup>9</sup> de  $\beta$ -aril-etil aminas com aldeídos e cetonas, sob catálise ácida, é uma das mais importantes ferramentas para a síntese de 1,2,3,4-tetraidroisoquinolinas. As isoquinolinas e os seus hidroderivados apresentam diversas atividades biológicas e são muito utilizados como agentes anti-infecciosos, anti-helmínticos, anti-hipertensivos, analgésicos, anti-inflamatórios e bloqueadores neuromusculares, dentre outras aplicações.<sup>10</sup>

A ocorrência do núcleo isoquinolínico em alcalóides e outros produtos naturais biologicamente ativos, tem despertado o interesse nos pesquisadores, que buscam novas rotas sintéticas para a obtenção destes compostos.

Baseado nestas características e devido ao nosso interesse em dar continuidade ao estudo da reatividade de compostos organocalcogênicos e sua aplicação na reação de Pictet-Spengler, buscávamos, então, como complemento ao nosso projeto de doutorado, uma nova metodologia sintética para a obtenção de 1,2,3,4-tetraidroisoquinolinas **7** empregando-se *N*-tosil- $\beta$ -fenetilaminas **5** e feniltio-acetais, os quais seriam gerados "*in situ*" através da reação de aldeído **6** com tiofenol na presença de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ . Desta forma, o tiofenol atuaria como promotor na reação de Pictet-Spengler (Esquema 3).

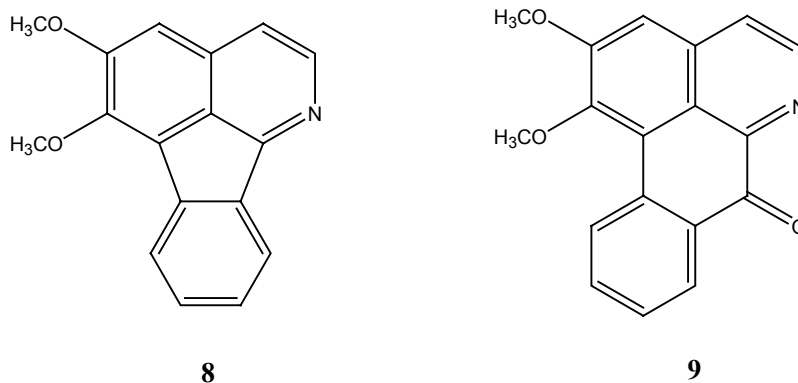
### Esquema 3



<sup>9</sup> (a) Pictet, A.; Spengler, T. *Chem. Ber.* **1911**, *44*, 2030. (b) Whaley, W. M.; Govindachari, T. R. *Org. React.* **1951**, *6*, 151. (c) Kametani, T. em *The Total Synthesis of Natural Products*; ApSimon, J.; Wiley: New York, 1977, Vol. 3, pp. 1-272. (d) Cox, E. D.; Cook, J. M. *Chem Rev.* **1995**, *95*, 1797. (e) Kaufman, T. S. "Synthesis of Optically-Active Isoquinoline and Indole Alkaloids Employing the Pictet-Spengler Condensation with Removable Chiral Auxiliaries Bound to Nitrogen." in "*New Methods for the Asymmetric Synthesis of Nitrogen Heterocycles*"; Ed.: J. L. Vicario. Research SignPost, Trivandrum, 2005. Cap 4, pp. 99-147.

<sup>10</sup> Shamma, M. "*The Isoquinoline Alkaloids-Chemistry and Pharmacology*." Academic Press: New York, **1972**.

Tendo em vista a presença do núcleo isoquinolínico em muitos alcalóides, planejou-se a síntese de produtos de origem natural que possuem o núcleo isoquinolínico. Dessa forma, selecionaram-se os alcalóides triclisina **8** e lisicamina **9** mostrados na Figura 1, que são passíveis de serem obtidos através das metodologias desenvolvidas por nosso grupo de pesquisa.



**Figura 1: Estruturas da triclisina e lisicamina**

## **CAPÍTULO 1**

---

---

**ALGUNS ASPECTOS SOBRE A QUÍMICA DE COMPOSTOS  
ORGANOCALCOGÊNIOS**

---

---

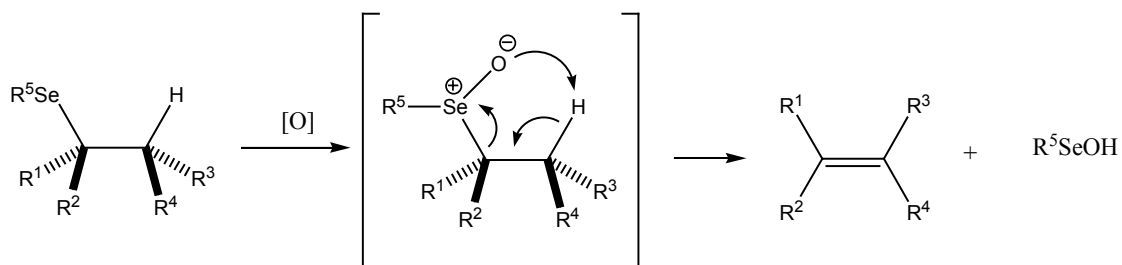


## 1.1. Introdução

Muitos derivados orgânicos de selênio e enxofre são conhecidos há vários anos, sendo que alguns compostos foram descritos já no final do século XIX. O selênio foi descoberto por J. J. Berzelius e, embora o primeiro composto organosselênio, etil-selenol, tenha sido descrito em 1847 por F. Wohler e C. Siemens, o emprego eficiente desse elemento em química orgânica só foi realizado décadas mais tarde. Em 1929, foi concedida a primeira patente sobre o uso de dióxido de selênio como oxidante em síntese orgânica. Em 1957, foi descoberto que o selênio é um elemento fundamental à dieta humana e para animais. Biólogos realizaram investigações sobre as suas propriedades e descobriram que a *glutathiona peroxidase*, uma enzima mamária, contém resíduos de selenocisteína em seus sítios ativos.<sup>12</sup>

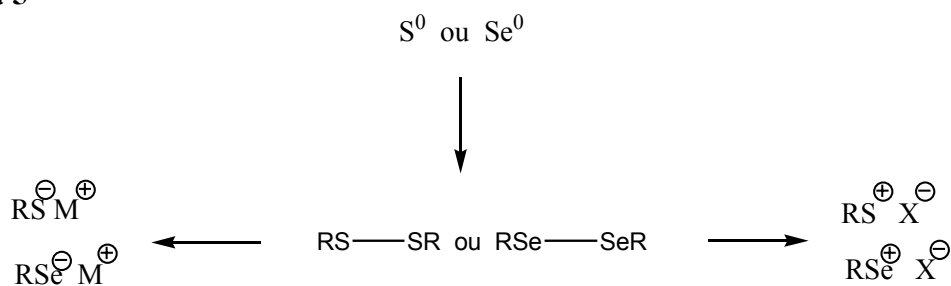
Somente a partir de 1970, quando observou-se que os selenetos orgânicos sofriam oxidação de maneira fácil e seletiva aos selenóxidos correspondentes, os quais, sob condições extremamente brandas, sofriam eliminação, levando aos respectivos compostos insaturados,<sup>11</sup> (Esquema 4) pode-se afirmar que a química de compostos organosselênio tornou-se mais empregada em síntese orgânica.

### Esquema 4



A partir desta descoberta, o desenvolvimento e a aplicação de compostos de selênio em química orgânica sofreu um crescimento bastante acentuado, levando os químicos à síntese destes compostos por diversas rotas sintéticas, das quais pode-se destacar as que empregam espécies nucleofílicas e eletrofílicas de selênio e enxofre. Estas formas reativas podem ser facilmente obtidas através de reações partindo-se do calcogênio elementar (Esquema 5).

<sup>11</sup> Jones, D. N.; Mundy, D.; Whitehouse, R. D. *Chem. Commun.* **1970**, 86.

**Esquema 5**


Do ponto de vista da química orgânica, moléculas contendo oxigênio e enxofre são muito mais conhecidas e estudadas. Uma grande variedade de compostos organosselênio vem sendo preparada e têm se observado propriedades similares aos seus análogos de enxofre. Selênio e enxofre têm valores aproximados de raio atômico (215 e 104 pm respectivamente) e eletronegatividade (2,44 e 2,48 respectivamente) o que confere a eles reatividades similares. Moléculas que contêm selênio são, algumas vezes, mais sensíveis a determinados processos e, assim, menos estáveis do que seus análogos de enxofre e oxigênio, além de apresentarem geralmente odor forte e muitas vezes alguma toxicidade. A energia de uma ligação carbono-selênio ( $243 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) é mais fraca do que uma ligação carbono-enxofre ( $272 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) e carbono-oxigênio ( $356 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ). As energias de ligação calcogênio-hidrogênio também crescem nesta ordem.<sup>12</sup>

Apesar destas similaridades entre moléculas contendo enxofre e seus análogos de selênio, existem algumas características singulares que conferem a compostos organosselênio propriedades bastante versáteis. Eles podem ser usados como nucleófilos, eletrófilos e em reações radiculares.<sup>12</sup> Devido a essas características, vários métodos baseados na química de selênio vem sendo desenvolvidos em química orgânica.

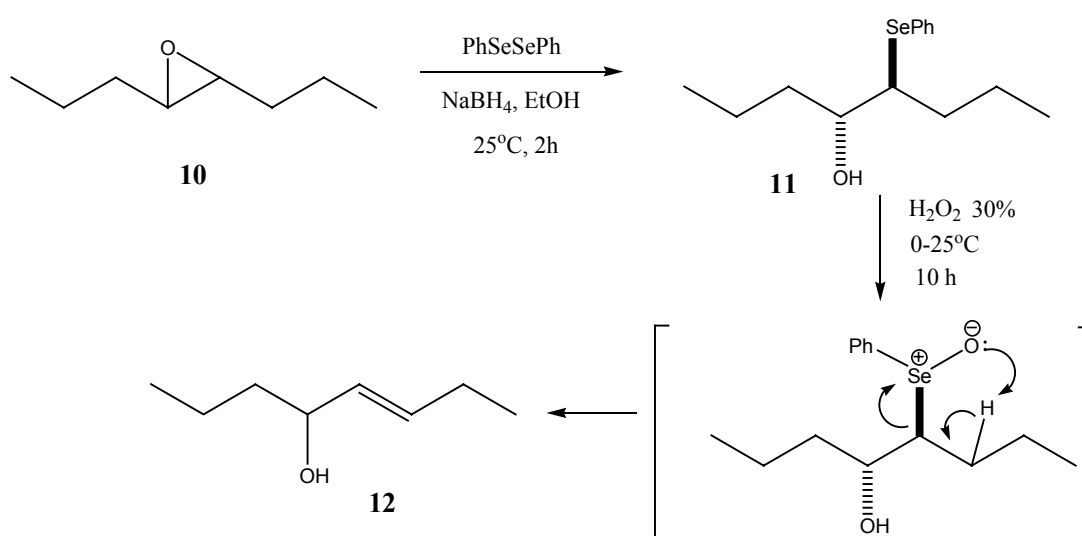
Os átomos de selênio e enxofre, quando incorporados a substratos orgânicos, conferem a estes uma série de propriedades específicas, que podem ser perfeitamente adaptadas à quimiosseletividade, à regioseletividade e à estereosseletividade exigidas pela síntese orgânica moderna. A grande maioria das transformações químicas que envolvem compostos organocalcogênicos requer condições reacionais suaves, as quais são compatíveis com a estabilidade de outros reagentes e com os produtos das transformações realizadas. Selênio e enxofre podem ser introduzidos e removidos de substratos orgânicos em condições bastante brandas e com altos rendimentos, podendo ser aplicados na síntese de moléculas complexas como produtos naturais.<sup>12</sup>

<sup>12</sup> Paulmier, C. In *Selenium Reagents and Intermediates in Organic Chemistry*, Pergamon Press: Oxford, 1986.

## 1.2. Reagentes Contendo Selênio Nucleofílico

Sheppard e Webster<sup>13</sup> descreveram as propriedades nucleofílicas dos compostos organosselênio, utilizando ânions selenolato em uma interconversão epóxido-álcool alílico, num processo envolvendo duas operações distintas: 1) Abertura nucleofílica do epóxido **10** por um ânion fenilselenolato; 2) Eliminação oxidativa regioespecífica do grupo fenilselênio do álcool **11** para levar ao álcool alílico **12** (Esquema 6).

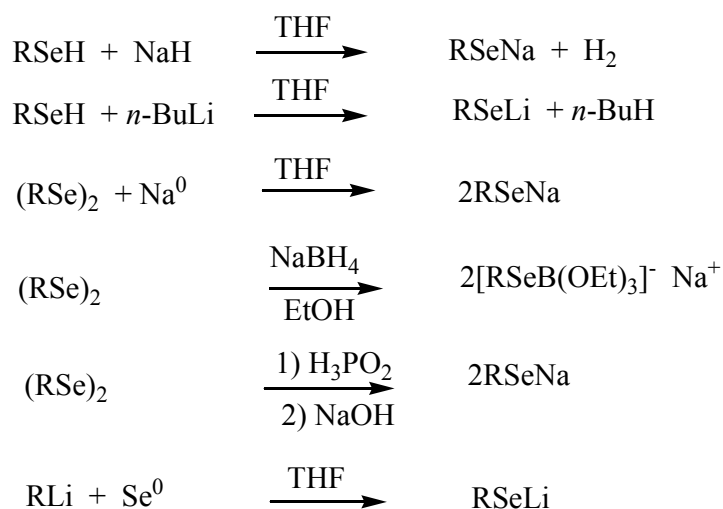
Esquema 6



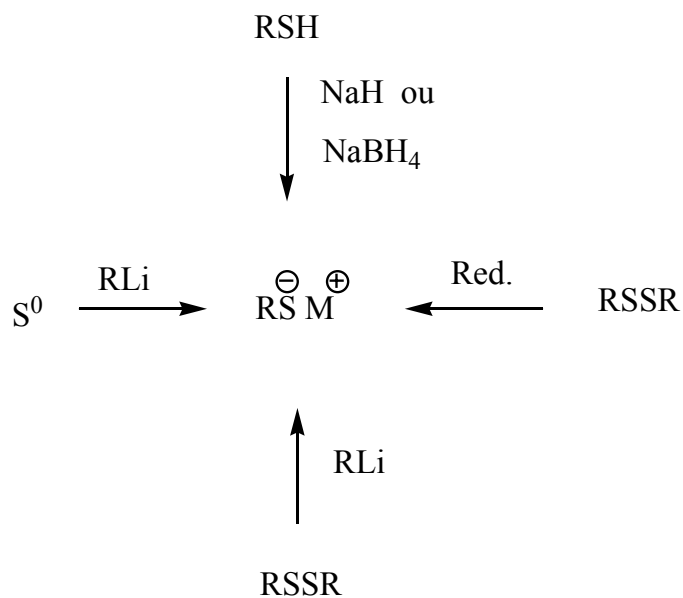
O ânion selenolato é mais nucleofílico do que os correspondentes tiolatos, e sua nucleofilicidade é dependente da maneira como é gerado, podendo ser alterada pela mudança do contra-íon e/ou do grau de solvatação do ânion.<sup>14</sup> Em geral, quando gerado com o uso de hidretos de boro, a nucleofilicidade do ânion selenolato é menor, devido à formação de um complexo com boro.<sup>15</sup> O Esquema 7 apresenta alguns métodos de obtenção dos ânions selenolato.

<sup>13</sup> Sheppard, W. A.; Webster, O. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2697.

<sup>14</sup> Liotta, D. *Acc. Chem. Res.* **1984**, *17*, 28 e referências citadas.

**Esquema 7**

**1.3. Reagentes Contendo Enxofre Nucleofílico**

Existem diversas formas de obtenção de espécies orgânicas de enxofre nucleofílico. As principais são mostradas no Esquema 8.

**Esquema 8**


R= Alquila e Arila

Red.=  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{Na}^0$ ,  $\text{Sn}^0$ ,  $\text{Na}^0/\text{Hg}^0$ ,  $\text{Al}^0$ ,  $\text{Fe}^0$

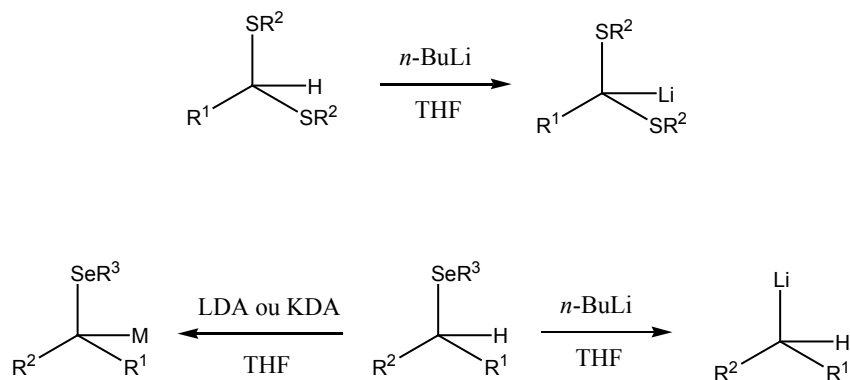
<sup>15</sup> Liotta, D.; Santiesteban, H. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 4369.

### 1.4. Estabilização de Carbânions por Grupos Organoselênio e Organoenxofre

O átomo de selênio, assim como o de enxofre, é capaz de estabilizar carbânions<sup>12</sup> aos quais encontra-se ligado, apresentando uma estabilização ligeiramente inferior àquela do átomo de enxofre.<sup>16</sup>

A metalação de selenetos, ao contrário dos compostos análogos de enxofre, não pode ser realizada, utilizando-se diretamente um alquil-lítio. Esses compostos, além de serem bases fortes, são também reagentes selenofílicos e, portanto, não podem ser usados na deprotonação de um carbono  $\alpha$  de selenetos.<sup>12</sup> Para contornar este problema, podem-se utilizar amidetos de lítio ou potássio (Esquema 9).

Esquema 9



Os  $\alpha$ -lítio- $\alpha$ -selenocarbânions reagem com uma grande variedade de espécies eletrofílicas,<sup>12</sup> tais como: haletos de alquila, aldeídos, cloretos de ácidos e epóxidos.

### 1.5. Estabilização de Carbocátions por Grupos Organoselênio e Organoenxofre

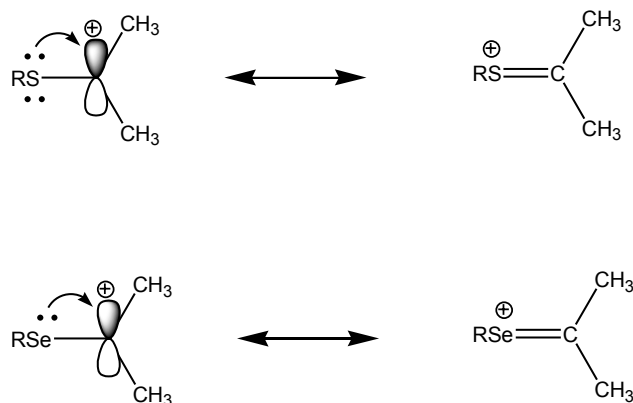
Cátions de carbono trivalentes são chamados íons carbênio ou carbocátions.<sup>17</sup> O carbono possuindo uma carga positiva formal é deficiente de elétrons e faz uso de orbitais híbridos  $sp^2$ , sendo, portanto, uma espécie planar, a qual possui um orbital de baixo nível energético disponível.

Os átomos de enxofre e selênio, quando ligados a substratos orgânicos conferem a estes a capacidade de estabilizar cargas positivas em um carbono adjacente. A estabilização se

<sup>16</sup> Corey, E. J.; Pearce, H. L.; Szekly, I.; Ishiguro, M. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 1023.

<sup>17</sup> March, J. *Advanced Organic Chemistry* John Wiley & Sons: New York, **1992**.

dá por deslocalização da carga positiva, fazendo uso dos elétrons não compartilhados que esses átomos possuem.<sup>18</sup> A Figura 2 ilustra como esse processo ocorre.



**Figura 2: Estabilização de Carbocátions pelo átomo de Enxofre e Selênio**

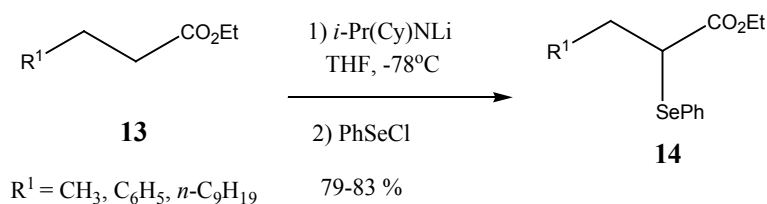
Esta propriedade que os átomos de enxofre e selênio conferem a substratos orgânicos tem sido muito explorada em metodologias de formação de novas ligações carbono-carbono.<sup>18d</sup>

### 1.6. Preparação e Reatividade de compostos $\alpha$ -selênio carbonílicos

Por sua importância e relação com o presente trabalho, serão descritos a seguir alguns aspectos sobre a preparação e reatividade de compostos  $\alpha$ -selênio carbonílicos e sua utilização como intermediários em síntese orgânica.

Sharpless e Michaelson<sup>19</sup> descreveram a preparação de  $\alpha$ -fenilselênio ésteres **14** através da adição de PhSeCl a enolatos de ésteres, gerados a partir do tratamento do éster **13** com isopropil-cicloexil amideto de lítio em THF a  $-78^{\circ}\text{C}$  (Esquema 10).

**Esquema 10**

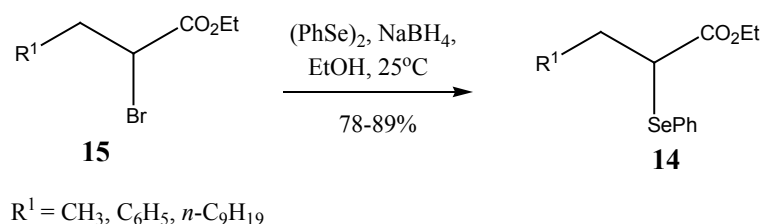


<sup>18</sup> (a) Hevesi, L. *Phosphorus and Sulfur*, **1988**, 38, 191. (b) Hevesi, L. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1990**, 127, 697. (c) Hevesi, L. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1992**, 67, 155. (d) Silveira, C. C.; Larghi, E. L. *J. Braz. Chem. Soc.* **1998**, 9, 327.

<sup>19</sup> Sharpless, K. B.; Michaelson R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 6137.

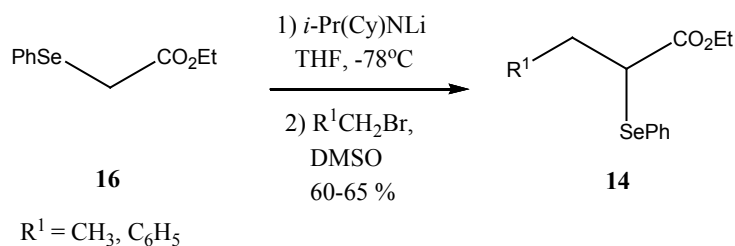
Os  $\alpha$ -fenilseleno ésteres **14** também foram obtidos,<sup>19</sup> alternativamente, através da adição do  $\alpha$ -bromo éster **15** ao ânion selenolato, gerado a partir da redução do disseleneto de difenila com hidreto de boro e sódio em etanol sob atmosfera inerte (Esquema 11).

**Esquema 11**



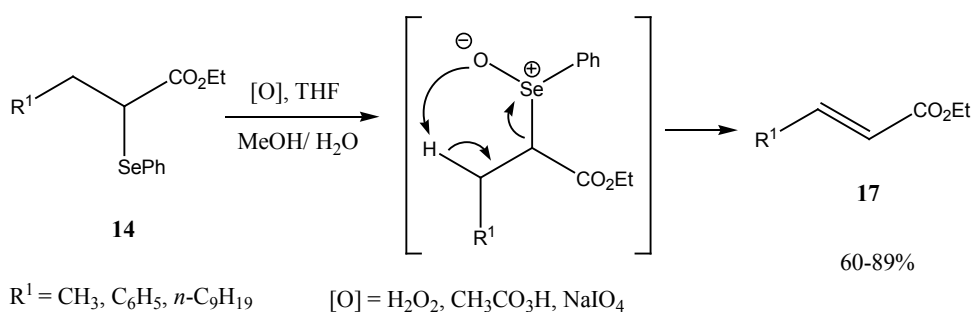
Uma terceira metodologia aos  $\alpha$ -fenilseleno ésteres **14** foi descrita naquele estudo, envolvendo a adição do haleto de alquila ao enolato do  $\alpha$ -fenilseleno éster, gerado a partir do tratamento do  $\alpha$ -fenilseleno éster **16** com *i*-Pr(Cy)NLi (Esquema 12).

**Esquema 12**



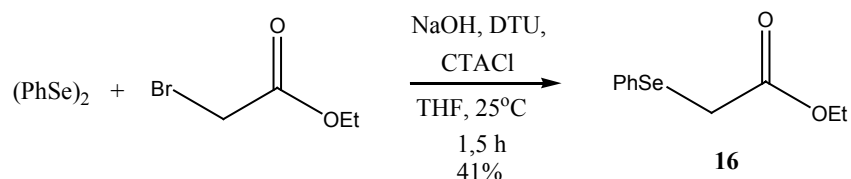
Os  $\alpha$ -fenilseleno ésteres **14** obtidos, quando submetidos ao tratamento com um agente oxidante, forneceram os respectivos compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados **17**. Nesta reação ocorre primeiramente a formação do selenóxido, o qual, sob condições brandas, sofre eliminação, levando ao composto insaturado (Esquema 13).

**Esquema 13**



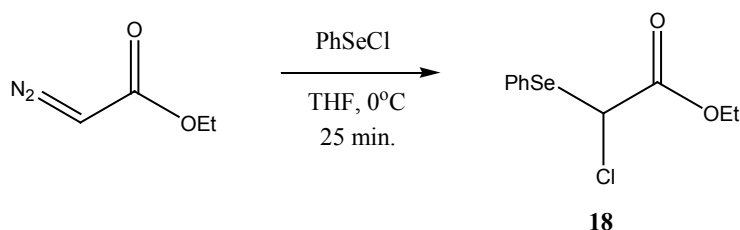
Há alguns anos atrás, Dabdoub e colaboradores<sup>20</sup> descreveram a reação do ânion fenilselenolato com  $\alpha$ -bromoacetato de etila, sob condições de transferência de fase utilizando um sistema líquido-sólido, na presença de cloreto de cetil trimetil amônio e dióxido de tiouréia. O  $\alpha$ -fenilseleno acetato de etila **16** foi obtido em 41% de rendimento (Esquema 14).

#### Esquema 14



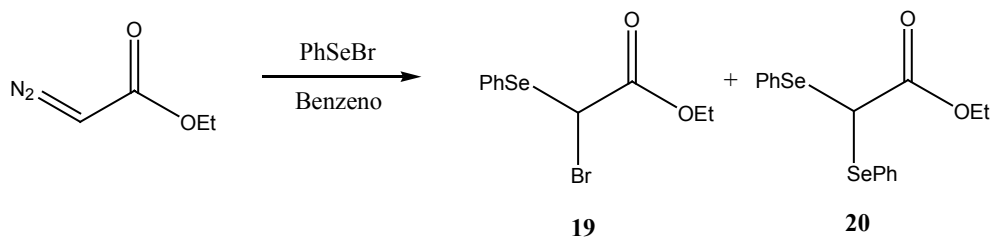
Neste estudo,<sup>20</sup> os autores descreveram a reação de cloreto de fenilselenelila com diazoacetato de etila em THF a 0°C, fornecendo exclusivamente o  $\alpha$ -cloro- $\alpha$ -fenilseleno acetato de etila **18** em 88% de rendimento (Esquema 14).

#### Esquema 14



A reação similar, realizada pela adição do brometo de fenilselenelila ao diazoacetato de etila, em diferentes temperaturas, resulta em misturas do  $\alpha$ -bromo- $\alpha$ -fenilseleno acetato de etila **19** e do  $\alpha,\alpha$ -bis-(fenilseleno) acetato de etila **20** em várias proporções (Esquema 15).

#### Esquema 15



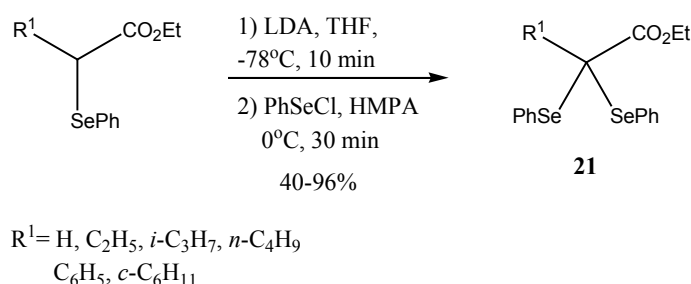
<sup>20</sup> Dabdoub, M. J.; Guerrero Jr., P. G.; Silveira, C. C. *J. Organomet. Chem.* **1993**, 460, 31.



Entretanto, quando o diazoacetato de etila é adicionado lentamente a uma solução do brometo fenilselenelila sob refluxo em benzeno, o  $\alpha$ -bromo- $\alpha$ -fenilseleno acetato de etila **19** é obtido em 84 % de rendimento, como único produto.

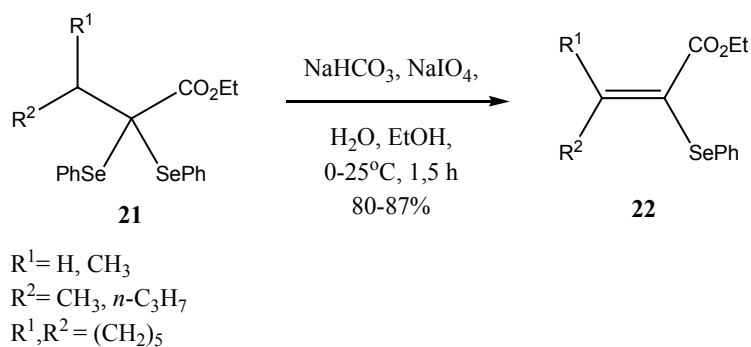
Em 2000, Lebarillier e colaboradores<sup>21</sup> descreveram a preparação de  $\alpha,\alpha$ -bis-fenilseleno ésteres **21** através da reação de selenelilação de enolatos  $\alpha$ -seleno estabilizados (Esquema 16).

### Esquema 16



Os  $\alpha,\alpha$ -bis-fenilseleno ésteres **21** obtidos por esta metodologia, quando tratados com  $\text{NaHCO}_3$ , água, etanol, e  $\text{NaIO}_4$  como agente oxidante, forneceram os respectivos ésteres  $\alpha$ -fenilseleno  $\alpha,\beta$ -insaturados **22** em bons rendimentos (Esquema 17).

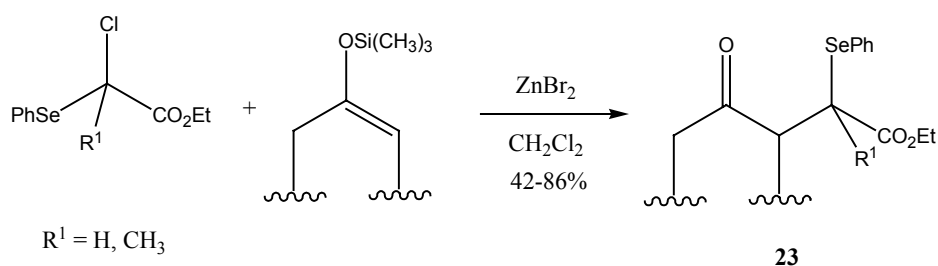
### Esquema 17



### 1.6.1. Reação de $\alpha$ -cloro- $\alpha$ -fenilselênio ésteres com éteres enólicos de silício

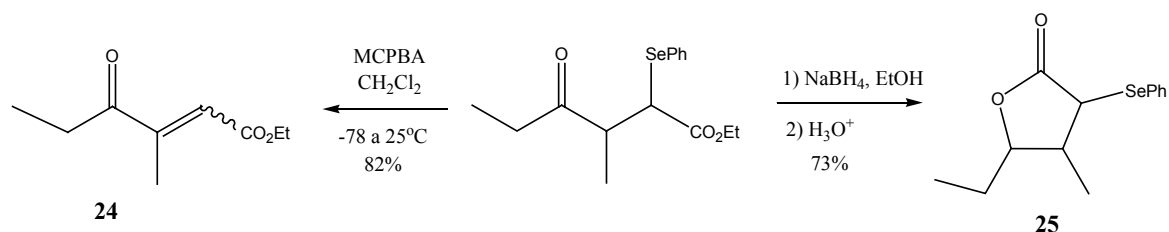
Éteres enólicos de silício reagem com  $\alpha$ -cloro- $\alpha$ -fenilselênio ésteres, formando os  $\alpha$ -fenilselênio  $\gamma$ -ceto ésteres **23**. Esta reação ocorre sob catálise de  $\text{ZnBr}_2$ , levando aos produtos correspondentes em bons rendimentos (Esquema 18).<sup>22</sup>

**Esquema 18**



Os compostos **23** obtidos são intermediários sintéticos interessantes, uma vez que podem ser transformados em compostos dicarbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados **24** e  $\alpha$ -fenilselênio  $\gamma$ -butirolactonas **25** (Esquema 19).

**Esquema 19**



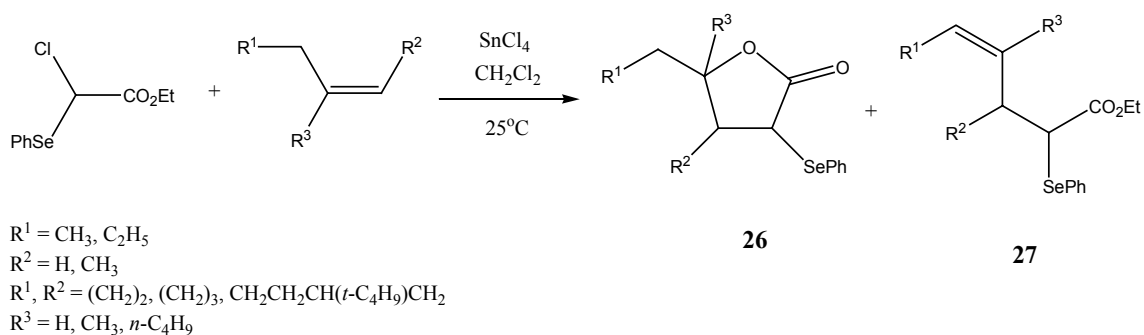
### 1.6.2. Reação de $\alpha$ -cloro- $\alpha$ -fenilselênio acetato de etila com alcenos

A reação do íon selênio-carbênio, proveniente da reação de  $\alpha$ -cloro- $\alpha$ -fenilselênio acetato de etila com um ácido de Lewis, com alcenos terminais e internos,<sup>23</sup> leva à obtenção de  $\alpha$ -fenilselênio- $\gamma$ -butirolactonas **26** e dos ésteres  $\alpha$ -fenilselênio- $\gamma,\delta$ -insaturados **27** (Esquema 20).

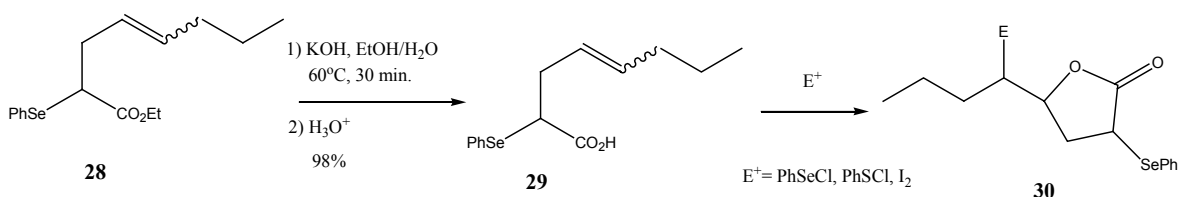
<sup>21</sup> Lebarillier, L.; Outurquin, F.; Paulmier, C. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7483.

<sup>22</sup> Silveira, C. C.; Braga, A. L.; Machado, A.; Fiorin, G. L.; Dabdoub, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9173.

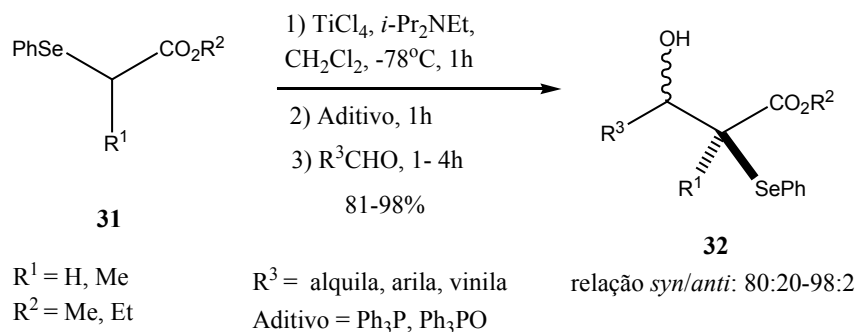
<sup>23</sup> Silveira, C. C.; Araujo, M. A.; Lenardão, E. J.; Braga, A. L.; Dabdoub, M. J. *Synthesis* **1995**, 1305.

**Esquema 20**


A estabilização do carbocátion pelo grupo organosselênio, em um íon  $\alpha$ -fenilseleno acetato de etila, possibilita a este, reagir com alcenos através de um mecanismo tipo *ene*, formando o éster  $\gamma,\delta$ -insaturado **28**. Este éster, por hidrólise básica, fornece o ácido carboxílico **29**, o qual, na presença de um eletrófilo apropriado, sofre reação de ciclofuncionalização, fornecendo a  $\gamma$ -butirolactona **30** (Esquema 21).

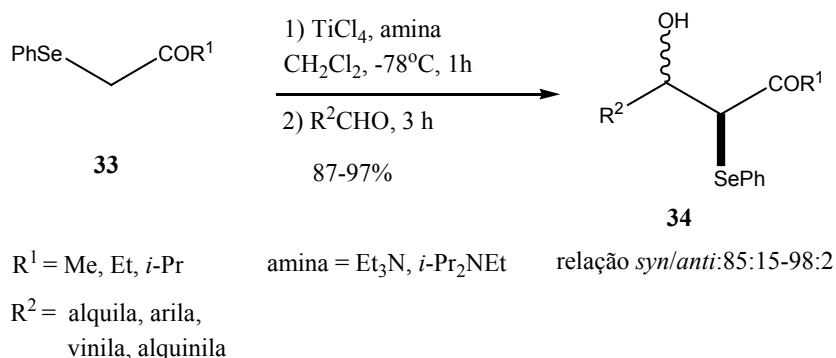
**Esquema 21**

**1.6.3. Reação aldólica estereosseletiva de compostos  $\alpha$ -seleno carbonílicos com aldeídos**

Em 2001, Toru e colaboradores<sup>24</sup> descreveram a reação aldólica de enolatos de clorotitânio, derivados de  $\alpha$ -fenilseleno ésteres **31**, com aldeídos alifáticos e aromáticos, na presença de  $\text{Ph}_3\text{P}$  ou  $\text{Ph}_3\text{PO}$ , fornecendo os respectivos  $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -hidroxi ésteres **32** com alta estereosseletividade, onde o diastereoisômero *syn* é obtido preferencialmente (Esquema 22).

**Esquema 22**


A utilização de  $\text{Ph}_3\text{P}$  ou  $\text{Ph}_3\text{PO}$  como aditivo tem por finalidade aumentar a estereosseletividade da reação. Está descrito na literatura<sup>25</sup> que a utilização de  $\text{Ph}_3\text{P}$  aumenta estereosseletividade na reação aldólica de Mukaiyama de ceteno-acetais de silício, na presença de  $\text{TiCl}_4$ .

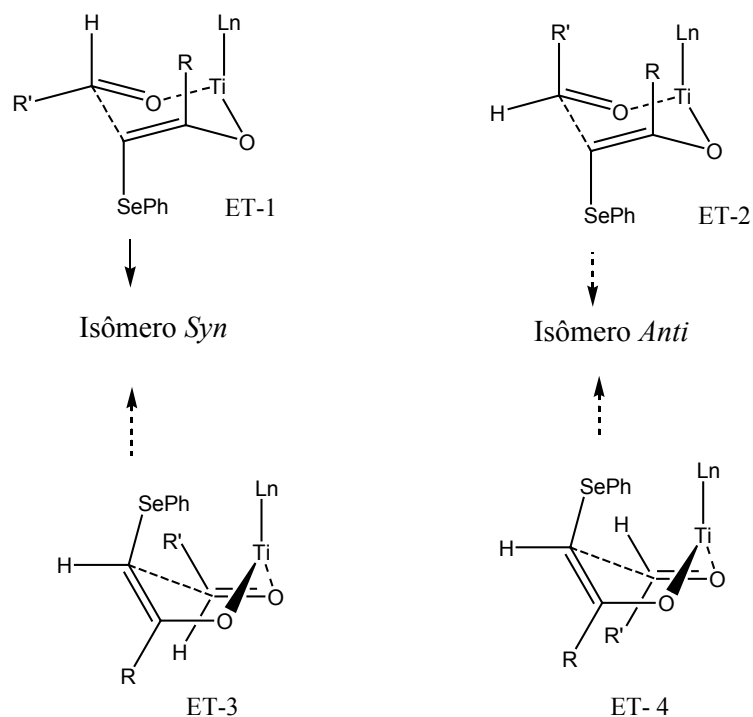
De maneira similar, foi descrita<sup>24</sup> a reação aldólica de enolatos de titânio, derivados de  $\alpha$ -fenilselena cetonas **33**, em presença de  $\text{Et}_3\text{N}$  ou  $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ , com aldeídos, fornecendo as respectivas  $\alpha$ -fenilselena- $\beta$ -hidroxi cetonas **34** com alta diastereosseletividade para a formação do diastereoisômero *syn* (Esquema 23). Os autores realizaram um estudo para determinar a quantidade ideal de base a ser empregada no sentido de obter a maior diastereosseletividade. O aumento de 1,1 para 2,2 equivalentes de base proporciona um notável aumento na diastereosseletividade.

**Esquema 23**


<sup>24</sup> Nakamura, S.; Hayakawa, T.; Nishi, T.; Watanabe, Y.; Toru, T. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6703.

<sup>25</sup> Palazzi, C.; Colombo, L.; Gennari, C. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1735.

Neste estudo, os autores determinaram a geometria (*Z*) do enolato de clorotitânio, derivado do composto  $\alpha$ -selênio carbonílico, através de experimentos de NOESY onde o enolato foi gerado em  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  a  $-40^\circ\text{C}$  em um tubo de RMN. Desta forma, foi proposto um modelo de estado de transição cíclico<sup>26</sup> para explicar a formação preferencial do diastereoisômero *syn* em relação ao diastereoisômero *anti*. Na Figura 3 são apresentados os quatro possíveis estados de transição. Os estados de transição cíclicos do tipo cadeira (ET-1 e ET-2) seriam mais estáveis do que os estados de transição cíclicos do tipo-bote (ET-3 e ET-4), e o ET-1 seria mais estável do que o ET-2 pela repulsão do tipo 1,3-diaxial entre o ligante e o grupo  $\text{R}'$  do aldeído.



**Figura 3:** Estados de transição para a formação dos isômeros *syn* e *anti* do composto 34

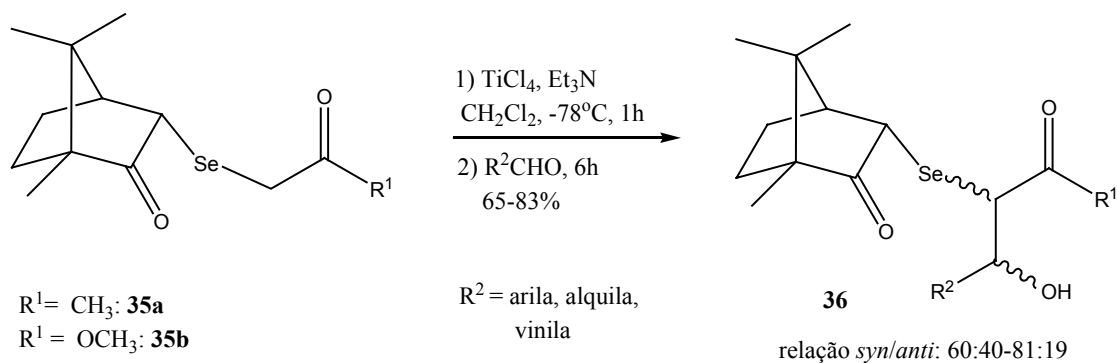
Recentemente, Tiecco e colaboradores<sup>27</sup> descreveram a condensação aldólica assimétrica de enolatos de clorotitânio, derivados da (*R*)- $\alpha$ -canforilselênio acetona (**35a**) e do (*R*)- $\alpha$ -canforilselênio acetato de metila (**35b**), com aldeídos aromáticos, alifáticos e  $\alpha,\beta$ -

<sup>26</sup> (a) Evans, D. A.; Nelson, J. V.; Taber, T. R. *Topics in Stereochemistry*; Eliel, E. L., Wilen, S. H., Eds.; Wiley Interscience: New York, 1983; Vol. 13, pp. 1-115. (b) Zimmerman, H. E.; Traxler, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1920.

<sup>27</sup> Tiecco, M.; Testaferri, L.; Marini, F.; Sternativo, S.; Santi, C.; Bagnoli, L.; Temperini, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 783.

insaturados, fornecendo uma mistura dos produtos aldólicos *syn* e *anti*. Os diastereoisômeros *syn* foram obtidos de forma enantiomericamente pura (Esquema 24).

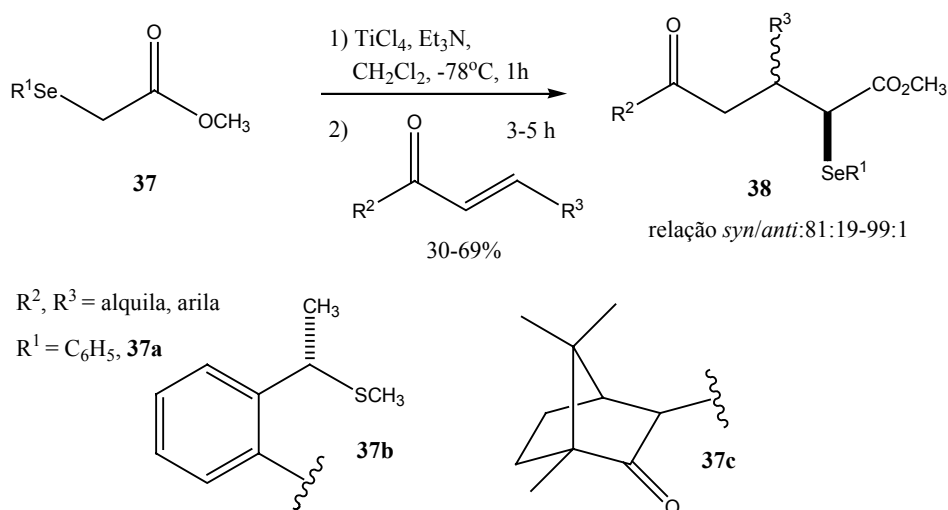
### Esquema 24



#### 1.6.4. Adição de Michael de enolatos de titânio, derivados de $\alpha$ -seleno ésteres, a enonas

Recentemente, Tiecco e colaboradores<sup>28</sup> descreveram a reação de adição do tipo 1,4, de enolatos de titânio, derivados do  $\alpha$ -fenilselênio acetato de metila **37a** e de outros  $\alpha$ -seleno acetatos metílicos **37b-c** contendo um auxiliar quiral ligado ao átomo de selênio, a enonas. Esta reação fornece os respectivos  $\delta$ -oxo- $\alpha$ -seleno ésteres **38** em bons rendimentos e com excelentes regio e estereosseletividades (Esquema 25).

### Esquema 25

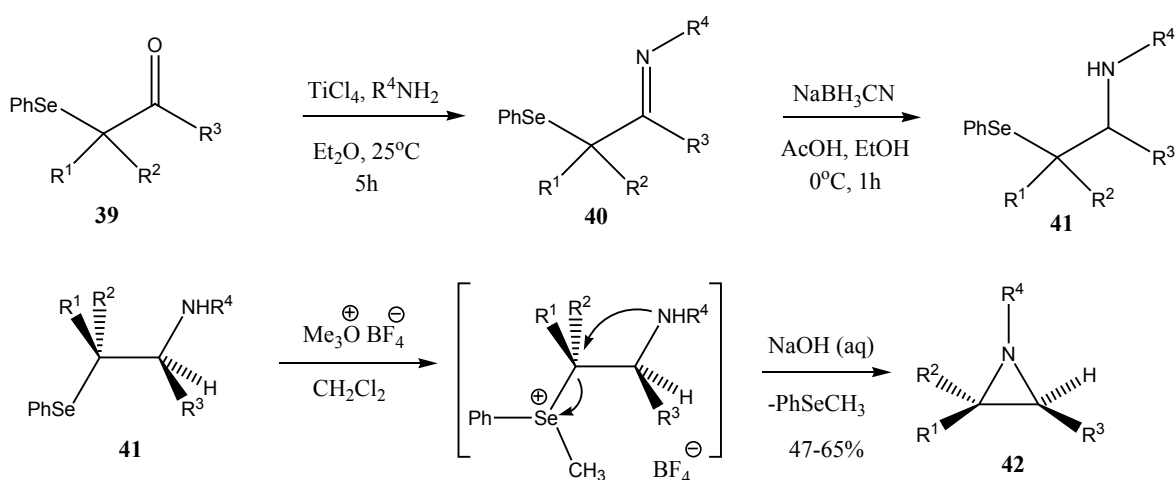


<sup>28</sup> Tiecco, M.; Testaferri, L.; Marini, F.; Sternativo, S.; Santi, C.; Bagnoli, L.; Temperini, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 543.

### 1.6.5. Compostos $\alpha$ -fenilselênio carbonílicos na síntese estereoespecífica de aziridinas 2,3-dissubstituídas

A redução de  $\alpha$ -fenilselênio iminas **40**, derivadas de compostos  $\alpha$ -fenilselênio carbonílicos **39**, produz as  $\beta$ -selênio aminas **41** correspondentes, as quais foram ciclizadas de maneira estereoespecífica nas respectivas aziridinas **42** pelo tratamento com tetrafluorborato de trimetiloxônio e solução aquosa de NaOH (Esquema 26).<sup>29</sup>

**Esquema 26**



$\text{R}^1 = \text{H}, \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, i\text{-C}_3\text{H}_7, n\text{-C}_3\text{H}_7, \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$

$\text{R}^2 = \text{H}, \text{CH}_3$

$\text{R}^3 = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, t\text{-C}_4\text{H}_9, \text{C}_6\text{H}_5, \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$

$\text{R}^4 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5, (S)\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_5$

<sup>29</sup> Boivin, S.; Outorquin, F.; Paulmier, C. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 663.

## **CAPÍTULO 2**

---

---

### **ALGUNS ASPECTOS SOBRE COMPOSTOS $\beta$ -AMINO CARBONÍLICOS E A REAÇÃO DE MANNICH**

---

---

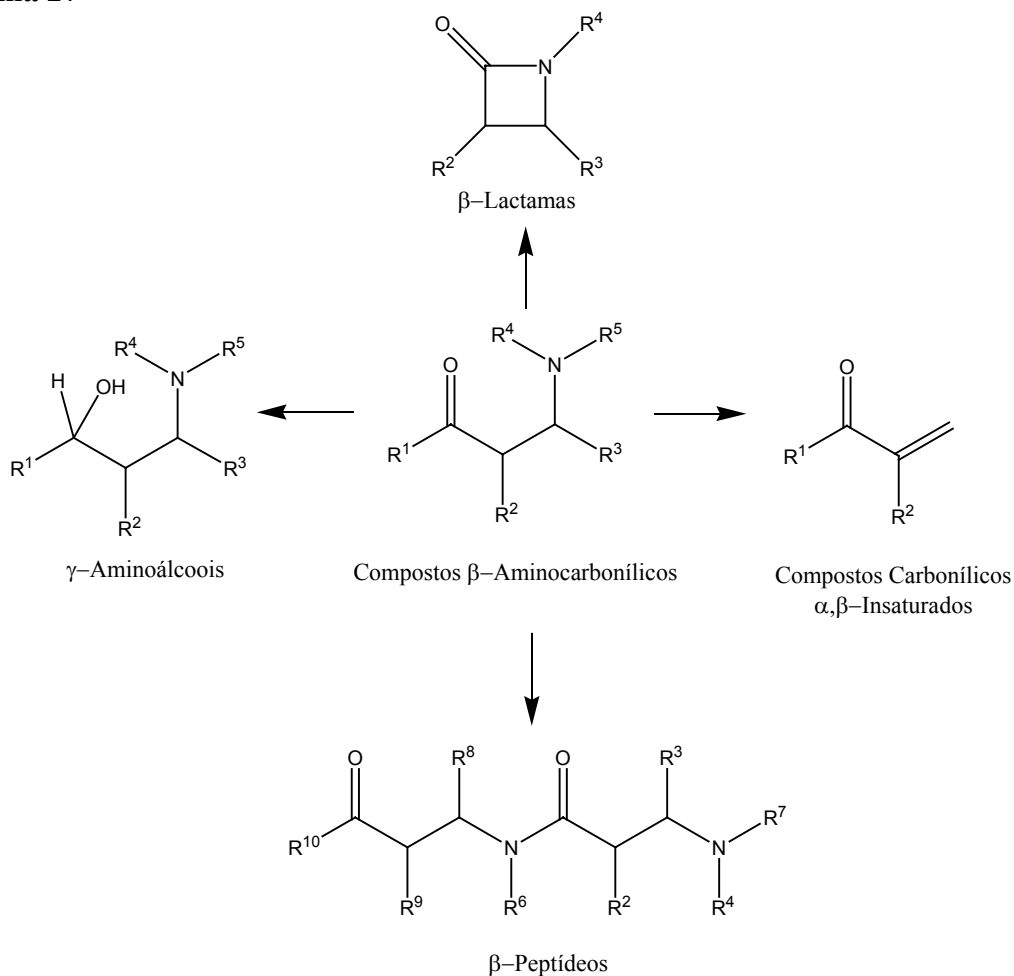


Em virtude de nossa tese estar intimamente relacionada à obtenção de compostos  $\beta$ -aminocarbonílicos, abordaremos alguns aspectos sobre estes compostos. Posteriormente, será feito um breve comentário sobre os métodos mais importantes que permitem a obtenção de compostos  $\beta$ -aminocarbonílicos, onde será dado ênfase à reação de Mannich, por sua importância e relação direta com o presente trabalho.

## 2.1. Compostos $\beta$ -aminocarbonílicos

Compostos  $\beta$ -aminocarbonílicos apresentam uma grande variedade de atividades biológicas e são intermediários versáteis para a preparação de outras classes de compostos orgânicos, tais como: compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados,<sup>1</sup>  $\gamma$ -aminoálcoois,<sup>2</sup>  $\beta$ -lactamas<sup>3</sup> ou ainda,  $\beta$ -peptídeos,<sup>4</sup> sendo, portanto, de grande importância em química orgânica. (Esquema 27).

### Esquema 27



A presença freqüente do sistema  $\beta$ -aminocarbonílico em produtos naturais biologicamente ativos tem despertado o interesse em pesquisadores, que buscam novas rotas sintéticas para a obtenção destes compostos. Compostos  $\beta$ -aminocarbonílicos tem sido empregados em diversas áreas, sendo de maior aplicabilidade a de produtos farmacêuticos,<sup>30</sup> na síntese de fármacos, tais como antidepressivos, analgésicos e produtos utilizados em terapias no combate a vários tipos de carcinomas,<sup>31</sup> bem como diversos outros produtos medicinais.

### 2.1.1. $\beta$ -Aminoácidos e Derivados

Dentre as diversas classes de compostos  $\beta$ -aminocarbonílicos, os  $\beta$ -aminoácidos são uma das mais importantes em química orgânica.  $\beta$ -Aminoácidos e seus derivados<sup>5</sup> constituem-se uma importante classe de blocos estruturais para a síntese de produtos naturais e compostos com atividade citotóxica tais como: agentes antifúngicos, antibióticos e antitumorais.<sup>6</sup>  $\beta$ -Aminoácidos simples estão presentes em alguns metabólitos de mamíferos<sup>32</sup> e no ácido aspartártico. Entretanto, estruturas mais complexas de  $\beta$ -aminoácidos estão presentes em um grande número de compostos de origem natural altamente bioativos, especialmente em organismos marinhos,<sup>33</sup> em plantas<sup>34</sup> e em microorganismos.<sup>35</sup> Recentemente, o interesse nestes compostos tem aumentado consideravelmente, pois eles são utilizados na síntese de  $\beta$ -peptídeos, os quais possuem estruturas secundárias estáveis e alta resistência às peptidases.<sup>4</sup>

Neste contexto,  $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -amino ésteres tem recebido atenção especial dos pesquisadores, que buscam novas metodologias eficientes para a sua obtenção estereosseletiva, visando a aplicação sintética destes compostos como precursores de  $\beta$ -amino ésteres modificados e oligopeptídeos.<sup>7</sup>

Como um exemplo da importância medicinal de derivados de  $\beta$ -aminoácidos podemos mencionar o paclitaxel (**43**)<sup>36</sup> (Figura 4), que é um diterpenóide complexo com um sistema de

<sup>30</sup> Kleinmann, E. F. em *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Ed.; Pergamon Press: New York, **1991**; Vol. 2, Capítulo 4.1.

<sup>31</sup> Dimmock, J. R.; Sidhu, K. K.; Chen, N.; Reid, R. S.; Allen, T. M.; Kao, G. Y.; Truitt, G. A. *J. Med. Chem.* **1993**, *28*, 313.

<sup>32</sup> Griffith, O. W. *Ann. Rev. Biochem.* **1986**, *55*, 855.

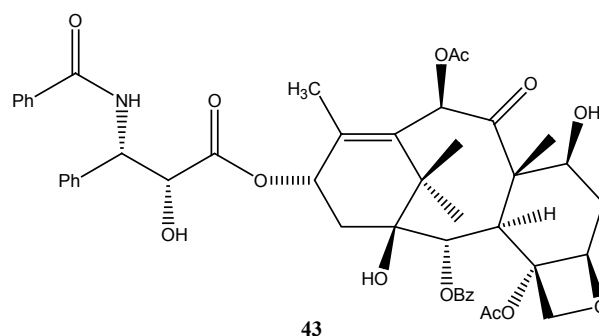
<sup>33</sup> Cardillo, G.; Tomasini, C. *Chem. Soc. Rev.* **1996**, 117

<sup>34</sup> Nicolau, K. C.; Daí, W. M.; Guy, R. K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1994**, *33*, 45.

<sup>35</sup> Yoshida, K. I.; Minami, Y.; Azuma, R.; Saeki, M.; Otani, T. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *43*, 2637.

<sup>36</sup> Robbers, J. E.; Speedie, M. K.; Tyler, V. E. *Pharmacognosy and Pharmacobiotechnology* Williams & Wilkins: Baltimore, **1997**.

anéis taxanos e um anel de oxetano de quatro membros. A presença de uma cadeia lateral de  $\beta$ -amino éster na posição 13 do anel taxano é essencial para a sua atividade citotóxica.



**Figura 4: paclitaxel**

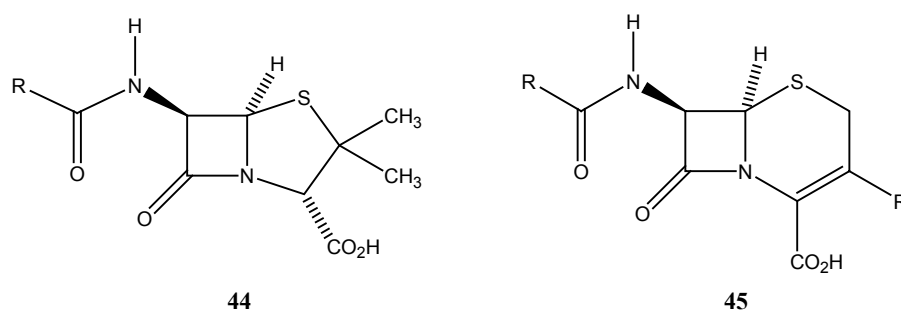
O paclitaxel (Taxol®) é extraído do córtex de *Taxus Brevifolia*, sendo um dos mais promissores antineoplásicos descobertos num estudo de produtos com ação antitumoral feito recentemente.<sup>37</sup> Seu modo de ação é único, porque aumenta a polimerização da tubulina, subunidade protéica dos microtúbulos fusiformes, e induz a formação de microtúbulos não funcionais estáveis. Por conseguinte, rompe o equilíbrio dinâmico dentro do sistema de microtúbulos e detém as células na metáfase inibindo a sua replicação. O paclitaxel é usado no tratamento do carcinoma metastático do ovário após malogro da quimioterapia inicial ou subsequente, bem como no tratamento do câncer de mama.

Um dos principais obstáculos ao desenvolvimento do paclitaxel é a pequena quantidade disponível da droga. Por possuir uma estrutura química complexa, não é economicamente viável sintetizá-lo, e, ao se colher o córtex, a árvore é destruída. Está-se tentando aumentar a disponibilidade do medicamento por meio da utilização de métodos semi-sintéticos em que se extraem precursores do paclitaxel das acículas das abundantes espécies ornamentais do teixo. Por exemplo, a 10-desacetilbacatina III, isolada das acículas de *Taxus baccata*, pode ser convertida no paclitaxel e em agentes ativos similares por reações químicas relativamente simples.

<sup>37</sup> Georg, G. I.; Ghen, T. T.; Ojima, I.; Vyas, D. M. *Taxane Anticancer Agents: Basic Science and Current Status*, American Chemical Society: Washington D. C., **1995**.

### 2.1.2. $\beta$ -Lactamas

$\beta$ -Aminoácidos são precursores importantes na síntese dos antibióticos  $\beta$ -lactâmicos.<sup>3</sup> Antibióticos  $\beta$ -lactâmicos são fármacos semi-sintéticos de grande importância e uso em medicina humana e animal. Esta classe de antimicrobianos abrange alguns grupos de agentes que possuem em comum o anel  $\beta$ -lactâmico, diferindo entre si pelas estruturas diretamente ligadas a ele. Seus representantes caracterizam-se por variados grupamentos aí acoplados. Os principais membros desta classe de antibióticos compreendem as penicilinas **44** e as cefalosporinas **45** (Figura 5).



**Figura 5: penicilinas e cefalosporinas**

As penicilinas possuem um anel tiazolidínico de cinco membros ligado ao anel  $\beta$ -lactâmico, e essa combinação configura o que se conhece como núcleo "*penam*". Analogamente, as cefalosporinas têm um anel de dihidrotiazina de seis membros fundido ao anel  $\beta$ -lactâmico, formando um núcleo "*cefem*".

Estes compostos são obtidos por métodos semi-sintéticos, os quais consistem na obtenção de um precursor através da produção por microorganismos, geralmente por via fermentativa, e este precursor é submetido a algumas transformações químicas para a obtenção do antibiótico final.

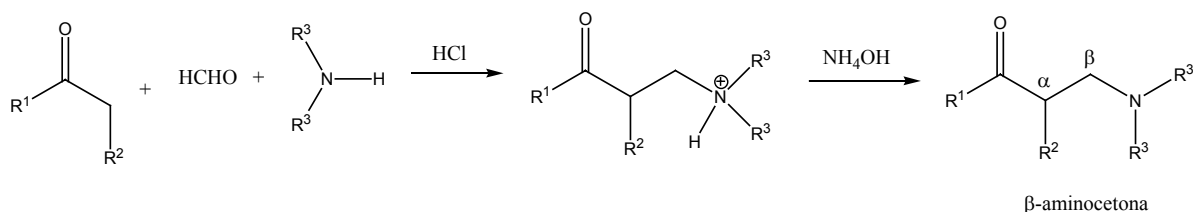
O anel  $\beta$ -lactâmico confere afinidade por enzimas transpeptidases e carboxipeptidases que realizam a ligação de peptidoglicanos, último passo da síntese da parede bacteriana, organela que impede variações osmolares intracelulares. Antibióticos  $\beta$ -lactâmicos inibem a enzima *D*-alanil-*D*-alanina transpeptidases, interrompendo aquela síntese. A formação inadequada da parede celular da bactéria ocasiona entrada de fluidos em meios de menor osmolaridade com lise da bactéria (ação bactericida). Em meios de maior osmolaridade, a célula bacteriana perde seu conteúdo.

Serão apresentados a seguir alguns exemplos descritos na literatura da reação de Mannich e suas variações, uma vez que esta é uma das mais importantes ferramentas para a obtenção de compostos  $\beta$ -aminocarbonílicos. Posteriormente, serão apresentados os métodos existentes na literatura para a obtenção de  $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -amino ésteres, bem como os aspectos relacionados à sua reatividade.

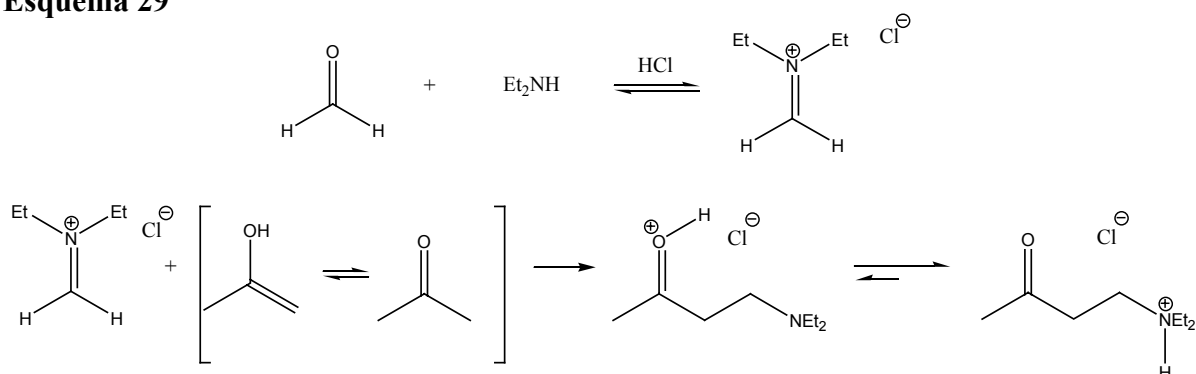
## 2.2. A reação de Mannich

Uma das metodologias sintéticas mais importantes para formar ligações carbono-carbono é a reação de Mannich<sup>38</sup> entre uma cetona enolizável, um aldeído e uma amina secundária em meio ácido. Esta reação é o método clássico para a preparação de compostos  $\beta$ -aminocarbonílicos, conhecidos como bases de Mannich. No meio ácido empregado, o produto da reação é isolado na forma de um sal de amônio, e a  $\beta$ -aminocetona (base de Mannich) é obtida por neutralização (Esquema 28).

**Esquema 28**

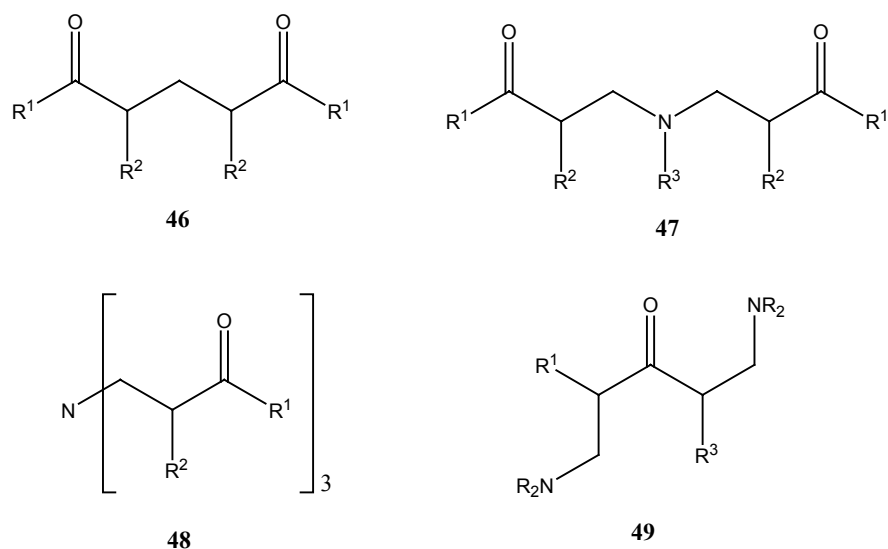


Um dos mecanismos aceitos para a reação de Mannich é mostrado no Esquema 29. Na primeira etapa, ocorre a reação entre o aldeído e a amina secundária em meio ácido, levando à formação de um íon imínio intermediário. Em condições ácidas, a cetona enolizável encontra-se em equilíbrio com o seu tautômero enólico, que é suficientemente nucleofílico para atacar o íon imínio, formando um íon oxônio. O equilíbrio seguinte (uma reação ácido-base de Brönsted) favorece o sal de amônio do composto  $\beta$ -aminocarbonílico.

**Esquema 29**

**2.2.1. Limitações da Reação Clássica de Mannich**

A reação clássica de Mannich<sup>38a</sup> é uma reação multicomponente que apresenta algumas desvantagens do ponto de vista sintético, como por exemplo: condições drásticas de reação, meio fortemente ácido, calor excessivo e longos tempos de reação.

Assim, reações indesejadas podem ocorrer, como a formação de 1,5-dicetonas **46** (em meios fortemente básicos), formação de compostos carbonílicos di- e trissubstituídos **47** e **48** (com a utilização de aminas primárias ou amônia) e, ainda, a formação de diaminas do tipo bis-bases de Mannich **49** (com substratos carbonílicos não-simétricos com duas posições enolizáveis) conforme mostra a Figura 6.


**Figura 6: Subprodutos da reação de Mannich**

<sup>38</sup> (a) Mannich, C.; Lammering D. *Chem. Ber.* **1922**, 55, 3510. (b) Blicke, F. F. *Org. React.* **1942**, 1, 303. (c) Tramontini, M. *Synthesis*, **1973**, 703. (d) Tramontini, M.; Angiolini, L. *Tetrahedron* **1990**, 46, 1791. (e) Arend, M.; Westermann, B.; Risch, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, 37, 1044.

Além destas limitações, na reação de Mannich clássica há uma grande dificuldade de controlar os possíveis centros assimétricos que venham a ser gerados durante o curso da reação. Assim, a maioria dos produtos derivados de bases de Mannich são racematos,<sup>38e</sup> tornando o uso da versão clássica limitado na síntese de produtos farmacológicos enantiomericamente puros.

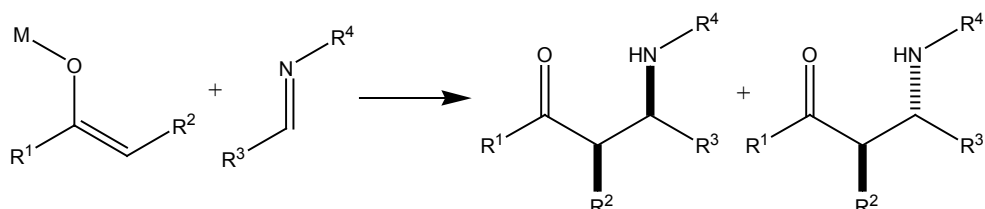
As recentes descobertas de novos e mais complexos produtos naturais e produtos farmacológicos dentro desta classe, têm despertado grande interesse nos pesquisadores, que buscam o planejamento e a execução de novas rotas sintéticas e modificações dos métodos clássicos de obtenção de compostos  $\beta$ -aminocarbonílicos.

### 2.2.2. Versão Bimolecular da reação de Mannich

Versões bimoleculares da reação de Mannich<sup>38e</sup> foram desenvolvidas a fim de possibilitar a obtenção de compostos  $\beta$ -aminocarbonílicos. O uso de iminas ou íons imínio pré-formados como agentes aminometilantes, utilizando como nucleófilos éteres enólicos de silício, ceteno acetais de silício e uma gama de enolatos metálicos, proporciona uma maior versatilidade da reação, introduzindo elementos de controle regio- e estereosseletivos.

Ao contrário da reação clássica, a versão bimolecular envolve a preparação independente do agente aminometilante (iminas ou cátions imínio) para submetê-los em seguida à reação com os compostos carbonílicos enolizáveis. Esta modificação da reação de Mannich permite o controle da estereoquímica relativa dos dois centros estereogênicos gerados durante o curso da reação em ambas posições  $\alpha$  e  $\beta$  do sistema  $\beta$ -aminocarbonílico (Esquema 30).

#### Esquema 30



### 2.2.2.1. A Utilização de Iminas

As bases de Schiff são iminas provenientes da condensação de compostos carbonílicos com aminas primárias, sendo importantes intermediários em síntese orgânica. Em contraste aos extensivos estudos de reatividade dos sistemas carbonílicos, existem relativamente poucos trabalhos sobre os sistemas imínicos análogos. Apesar de haver tanto nas azometidinas quanto nos compostos carbonílicos um caráter de insaturação heteropolar, as diferenças eletrônicas entre o nitrogênio e o oxigênio causam variações marcantes nos níveis de reatividade. As iminas são espécies reativas susceptíveis à adição de reagentes nucleofílicos, sendo amplamente utilizadas como intermediários químicos.<sup>38e,39</sup>

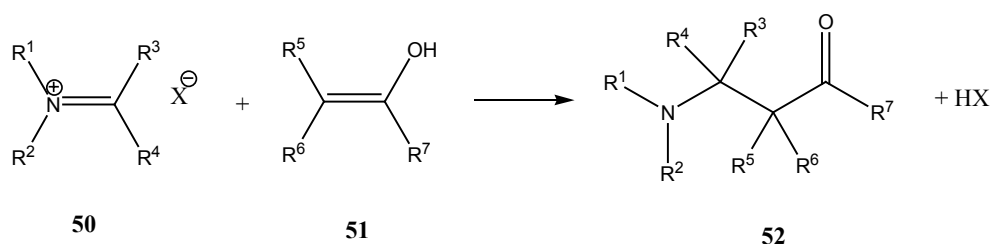
A utilização de iminas como agente amino metilante permite a utilização de aminas primárias na reação de Mannich, o que não era possível na sua versão clássica. Além disso, o composto  $\beta$ -aminocarbonílico formado possui um grupo N-H livre que poderá ser manipulado posteriormente, aumentando a sua versatilidade em síntese orgânica.

### 2.2.2.2. Utilização de Íons Imínio

Íons imínio são espécies reativas importantes em síntese orgânica para a formação de ligações carbono-carbono e carbono-heteroátomo. A utilização de íons imínio como intermediários sintéticos tornou-se uma das ferramentas mais utilizadas em química orgânica na síntese de produtos naturais e compostos com atividade biológica.

A reação de íons imínio **50** com compostos que possuem ligações carbono-carbono fortemente polarizadas como enóis **51** é uma rota importante para a síntese de aminas, especialmente em processos biosintéticos,<sup>40</sup> com a formação das bases de Mannich **52** (Esquema 31).

#### Esquema 31



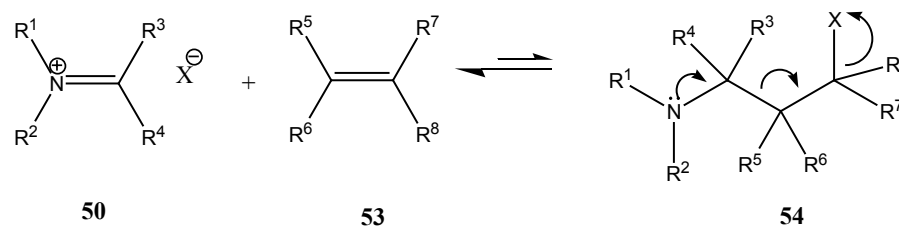
<sup>39</sup> (a) Bloch, R. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1407. (b) Kobayashi, S.; Ishitani, H. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1069.

<sup>40</sup> Bohme, H.; Viehe, H. G. *Iminium Salts in Organic Chemistry*, Wiley, New York, **1979**.



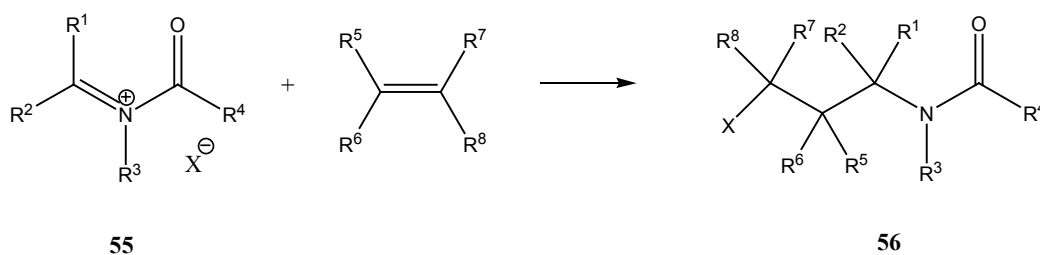
A reação de Mannich é menos utilizada sinteticamente se a ligação  $\pi$  carbono-carbono é pouco polarizada como em alcenos **53**.<sup>41</sup> Neste caso, a reação de reversibilidade (retro-Mannich) conhecida como fragmentação de Grob<sup>42</sup> é um processo competitivo importante na formação do aduto **54** (Esquema 32).

### Esquema 32



Entretanto, se o intermediário catiônico possuir um substituinte fortemente retirador de elétrons, como por exemplo, uma carbonila, este substrato passa a chamar-se cátion *N*-acilimínio **55**. Neste caso, a eletrofilicidade do carbono imínico aumenta consideravelmente e a reação torna-se irreversível, levando à formação do respectivo produto de condensação **56** (Esquema 33).

### Esquema 33



#### 2.2.2.3. Utilização de íons imínio pré-formados

O primeiro uso de cátions imínio pré-formados nas reações de Mannich foi demonstrado através da utilização do sal de Eschenmoser<sup>43</sup> (iodeto de dimetilmetilenoimínio). O sal formado pode ser isolado e armazenado por longos períodos sendo também disponível comercialmente.

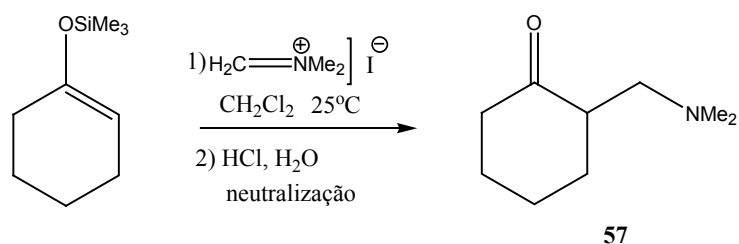
<sup>41</sup> McCann, S. F.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6107.

<sup>42</sup> Grob, C. A. *Angew. Chem., Int. Ed. Eng.* **1969**, *8*, 535.

<sup>43</sup> Schreiber, J.; Maag, H.; Hashimoto, N.; Eschenmoser, A. *Angew. Chem., Int. Ed. Eng.* **1971**, *10*, 330.

Visto que os cátions imínio são muito mais eletrofílicos do que as iminas, a formação da ligação carbono-carbono  $\alpha$ -nitrogênio pode ser realizada utilizando nucleófilos mais brandos como éteres enólicos de silício. Danishevsky<sup>44</sup> descreveu a reação do éter enólico de silício derivado da cicloexanona com o sal de Eschenmoser, empregando condições reacionais brandas em meio neutro, para formar a respectiva  $\beta$ -aminocetona **57** em 87% de rendimento (Esquema 34).

### Esquema 34



A utilização de sais do tipo Eschenmoser possui limitação de que somente compostos  $\beta$ -aminocarbonílicos terciários podem ser preparados. Entretanto, a geração "*in situ*" de espécies catiônicas a partir de iminas tornou possível a obtenção de sistemas  $\beta$ -aminocarbonílicos secundários que permitem, ainda, funcionalizar a porção amínica do composto nitrogenado.

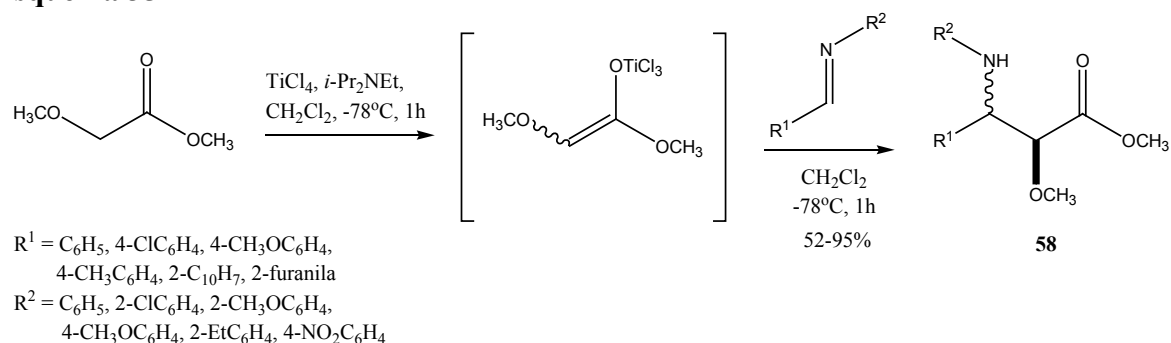
A metodologia mais utilizada para a geração "*in situ*" de cátions imínio a partir de iminas é a ativação das mesmas pela coordenação de um ácido de Lewis ao par de elétrons livres da imina. Nestas condições, a eletrofilicidade do carbono imínico aumenta consideravelmente.

### 2.2.3. Reação do tipo-Mannich de enolatos Metálicos e Iminas

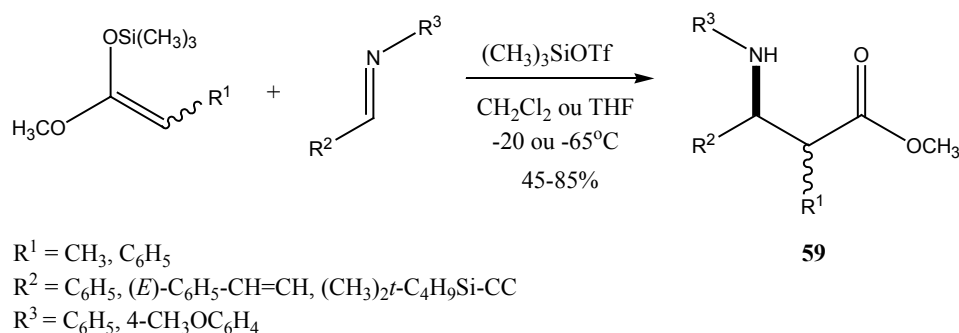
Em 2000, Adrian e colaboradores<sup>45</sup> descreveram a adição estereosseletiva de enolatos de clorotânio, derivados do  $\alpha$ -metóxi acetato de metila, a aldiminas. O respectivo enolato foi gerado pelo tratamento do  $\alpha$ -metóxi acetato de metila com  $\text{TiCl}_4$  em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a  $-78^\circ\text{C}$  e após com diisopropiltilamina. Estas reações forneceram, em uma única etapa, os respectivos  $\beta$ -amino ésteres **58** em bons rendimentos e com diastereosseletividades de 77:23 a 95:5 em favor do isômero *anti* (Esquema 35).

<sup>44</sup> Danishevsky, S.; Kitahara, T.; Mckee, R. Schuda, P. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6715.

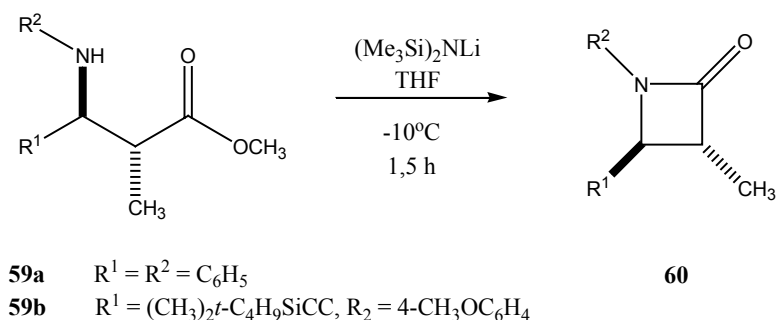
<sup>45</sup> Adrian Jr., J. C.; Barkin, J. L.; Fox, R. J.; Hunter, A. D.; Nichlow, R. A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6264.

**Esquema 35**

**2.2.4. Reação do tipo-Mannich empregando éteres enólicos de silício e ceteno-acetais de silício sob catálise de ácido de Lewis**

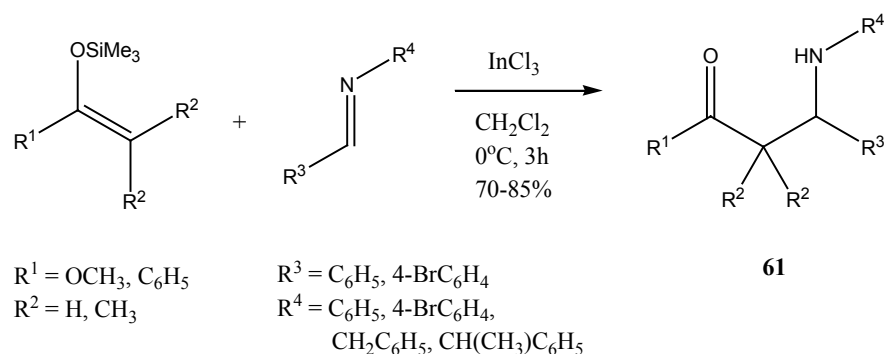
Guanti e colaboradores<sup>8</sup> descreveram a adição de ceteno-acetais de silício à aldiminas, catalisada por triflato de trimetilsilila, fornecendo preferencialmente os respectivos  $\beta$ -amino ésteres **59** de estereoquímica relativa *anti* com rendimentos de moderados a bons. Neste estudo, o triflato de trimetilsilila foi empregado em quantidades catalíticas (10 mol %) (Esquema 36).

**Esquema 36**


Os  $\beta$ -amino ésteres **59a** e **59b** obtidos, com estereoquímica *anti*, quando submetidos à reação com LiHMDS em THF, forneceram as respectivas  $\beta$ -lactamas de estereoquímica relativa *anti*. Este estudo demonstra que os compostos obtidos são os precursores chave para a síntese de importantes estruturas  $\beta$ -lactâmicas **60** (Esquema 37).

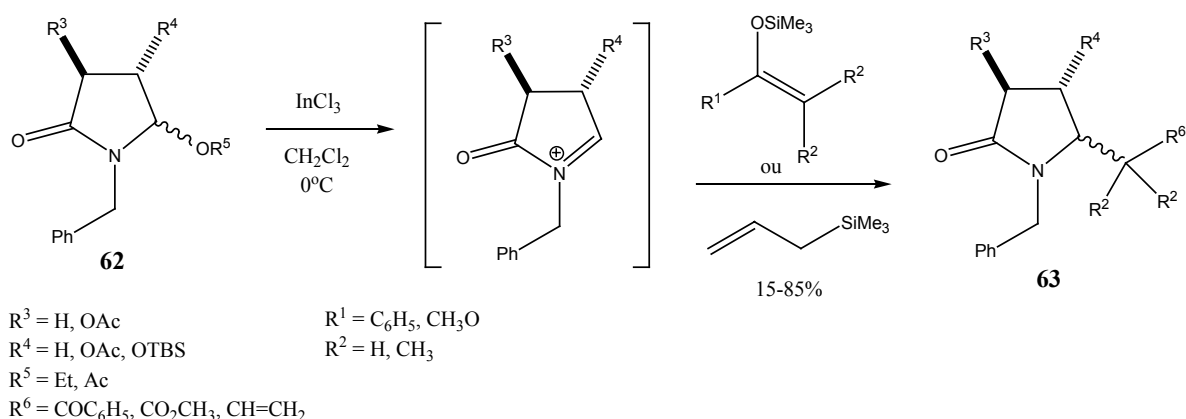
**Esquema 37**


Em 2000, Russowsky e colaboradores<sup>46</sup> descreveram a adição de éteres enólicos de silício e ceteno-acetais de silício à aldiminas, empregando  $InCl_3$  como ácido de Lewis. Os compostos  $\beta$ -aminocarbonílicos **61** correspondentes foram obtidos em bons rendimentos (Esquema 38).

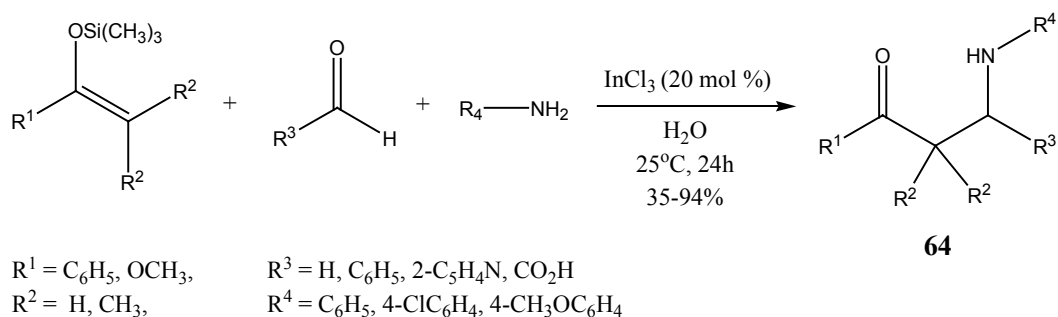
**Esquema 38**


Neste estudo, os autores observaram que o  $InCl_3$  promove a reação de precursores de íons *N*-acilimínio cíclicos, as etóxi e acetóxi butirolactamas **62**, com éteres enólicos de silício, ceteno-acetais de silício e alil-trimetil-silano, sob as mesmas condições reacionais iniciais, fornecendo as respectivas butirolactamas **63** (Esquema 39).

<sup>46</sup> Russowsky, D.; Petersen, R. Z.; Godoi, M. N.; Pilli, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9939.

**Esquema 39**

**2.2.4.1. Reação do tipo-Mannich empregando éteres enólicos de silício e ceteno-acetais de silício em meio aquoso**

A síntese de  $\beta$ -aminocetonas e  $\beta$ -amino ésteres através da reação do tipo-Mannich empregando éteres enólicos de silício e ceteno-acetais de silício, em meio aquoso, na presença de  $\text{InCl}_3$  como catalisador, foi estudado por Loh e Wei.<sup>47</sup> A metodologia consiste na mistura dos três reagentes: o aldeído, a amina e o reagente de silício, em um mesmo recipiente, utilizando água como solvente, na presença de 20 mol% de  $\text{InCl}_3$ . Os compostos  $\beta$ -aminocarbonílicos **64** foram obtidos com rendimentos de moderados a bons (Esquema 40).

**Esquema 40**


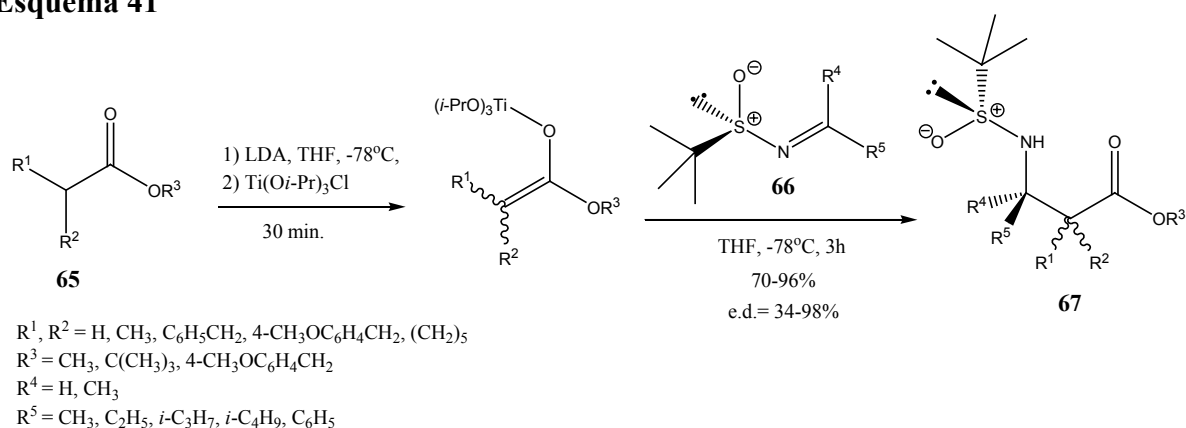
A utilização de um ácido de Lewis tolerante à água é essencial para o sucesso desta reação. O  $\text{InCl}_3$  é estável em água podendo ser recuperado e reutilizado sem perda de sua eficiência.

<sup>47</sup> Loh, T. P.; Wei, L. L. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 323.

### 2.2.5. Versão assimétrica da reação do tipo-Mannich empregando reagentes quirais

Ellman e Tang<sup>48</sup> descreveram a adição estereosseletiva de enolatos de titânio, derivados de ésteres **65**, a *t*-butil-sulfinil iminas **66**. O enolato foi gerado pelo tratamento do respectivo éster com diisopropil amideto de lítio a  $-78^\circ\text{C}$  em THF seguido da adição de 2,0 equivalentes de  $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_3\text{Cl}$ . As reações forneceram os respectivos  $\beta$ -amino ésteres  $\beta$ - e  $\alpha,\beta$ -substituídos **67** em bons rendimentos e com alta diastereosseletividade (Esquema 41). Um aumento considerável na diastereosseletividade foi obtido com o aumento da quantidade de  $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_3\text{Cl}$  de 1,0 para 2,0 equivalentes.

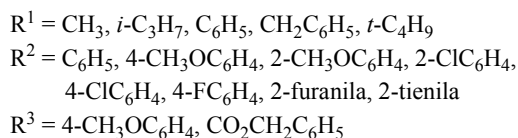
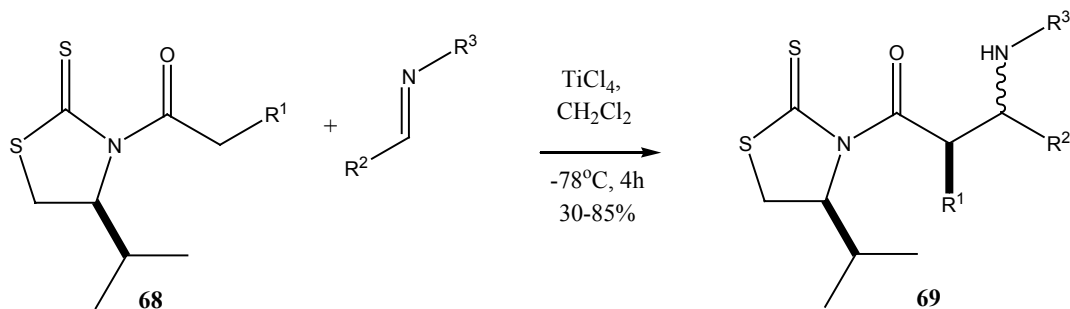
**Esquema 41**



Em 2002, Liotta e colaboradores<sup>49</sup> descreveram a reação de enolatos quirais de clorotitânio, derivados da tiazolidina-2-tiona **68**, na presença de (-)-esparteína, com aldiminas, fornecendo os respectivos compostos  $\beta$ -aminocarbonílicos **69** com rendimentos de moderados a altos e com moderada a alta estereosseletividade (Esquema 42).

<sup>48</sup> Tang, T. P.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7819.

<sup>49</sup> Ferstl, E. M.; Venkatesan, H.; Ambhaikar N. B.; Snyder, J. P.; Liotta, D. C. *Synthesis* **2002**, 2075.

**Esquema 42**


relação *syn/anti*: 95:5-6:94

Neste estudo, os autores observaram que benzaldiminas *N*-(4-metoxifenil) substituídas fornecem preferencialmente os produtos de estereoquímica relativa *anti*, enquanto que benzaldiminas *N*-benziloxycarbonil substituídas fornecem preferencialmente os respectivos produtos de estereoquímica *syn*. Desta forma, a seletividade é controlada pela simples escolha do grupamento ( $R^3$ ) ligado ao nitrogênio da aldimina. Os autores observaram, também, que a estequiometria do  $\text{TiCl}_4$  governa a formação dos produtos e a estereosseletividade, pois o aumento da quantidade do  $\text{TiCl}_4$  de 1,0 equivalente para 2,0 equivalentes proporcionou um aumento significativo do rendimento e da estereosseletividade da reação.

**2.2.6. Reação de Mannich em meio aquoso na presença de surfactantes**

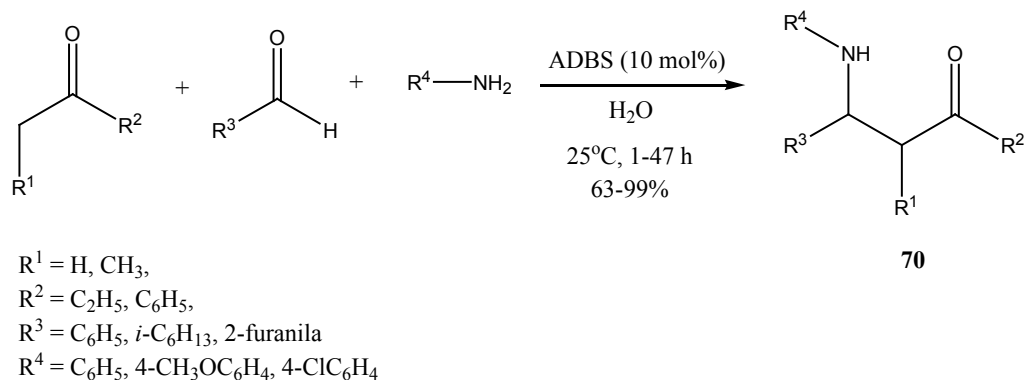
Recentemente, a síntese orgânica em água tem recebido grande atenção devido a sua alta seletividade e pelo fato da água ser um solvente de baixo custo e não poluente. Entretanto, a maior desvantagem do uso da água como solvente é que a maioria dos compostos orgânicos são insolúveis em água, o que torna as reações mais lentas. Para contornar este problema, os surfactantes tem sido empregados com frequência, pois estes solubilizam materiais orgânicos ou formam uma dispersão coloidal em água.

Em 1999, Manabe e Kobayashi<sup>50</sup> descreveram a reação do tipo-Mannich, de aldeídos, aminas e cetonas em água, na presença de ácido dodecilbenzenosulfônico (ADBS) à temperatura ambiente, fornecendo as respectivas  $\beta$ -aminocetonas **70** em bons rendimentos (Esquema 43). O ácido dodecilbenzenosulfônico é empregado em quantidades catalíticas e

<sup>50</sup> Manabe, K.; Kobayashi, S. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1965.

forma partículas coloidais estáveis na presença do substrato no meio reacional. Este colóide é essencial para acelerar a reação. Desta forma, o ADBS possui duas funções: forma uma dispersão coloidal com substratos insolúveis em água ao mesmo tempo em que, sendo um surfactante ácido, atua como catalisador para ativar o substrato.

### Esquema 43

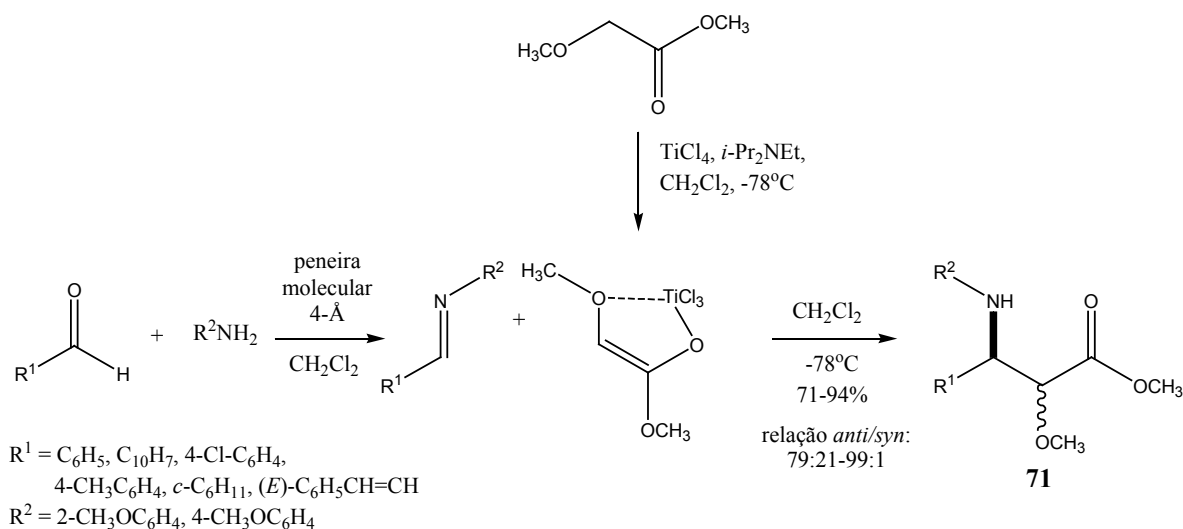


### 2.2.7. Reações do tipo-Mannich multicomponentes

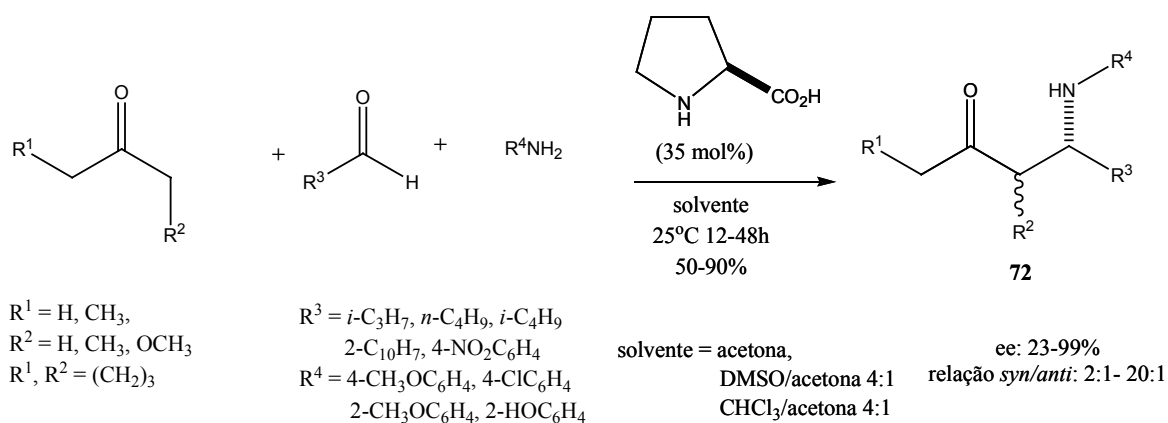
A obtenção de compostos  $\beta$ -aminocarbonílicos  $\alpha,\beta$ -substituídos **71** através da reação do tipo-Mannich multicomponente foi descrita recentemente por Adrian e colaboradores.<sup>51</sup> Esta reação combina um aldeído, uma anilina na presença de peneira molecular seguida da adição do enolato de clorotitânio. Os produtos foram obtidos em bons rendimentos e com alta diastereosseletividade (Esquema 44). Esta metodologia possui a vantagem de dispensar o isolamento da aldimina para posterior reação com o respectivo enolato.

<sup>51</sup> Joffe, A. L.; Thomas, T. M.; Adrian Jr., J. C. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 5087.



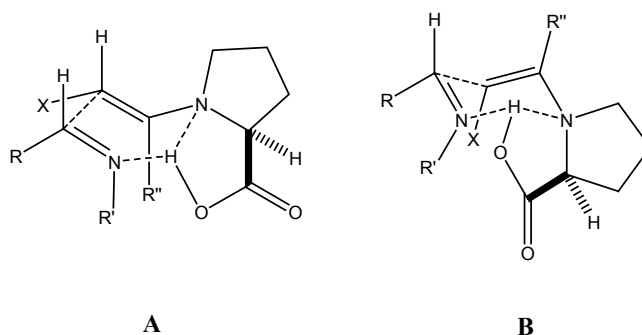
**Esquema 44**

**2.2.8. Reações do tipo-Mannich assimétricas catalisadas por (*L*)-prolina**

Em 2000, List<sup>52</sup> descreveu a primeira reação do tipo-Mannich multicomponente estereosseletiva catalisada por (*L*)-prolina. Esta reação combina um aldeído, uma anilina e uma cetona enolizável, na presença de uma quantidade catalítica de (*L*)-prolina. As respectivas  $\beta$ -aminocetonas **72** foram obtidas em bons rendimentos e com moderada a alta enântio- e diastereosseletividade (Esquema 45).

**Esquema 45**


<sup>52</sup> List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9336.

O autor propõe um mecanismo no qual a (*L*)-prolina reage com a cetona para formar uma enamina quiral, e esta adiciona-se, de maneira estereosseletiva, à imina previamente formada no meio reacional. Segundo List, esta reação segue um mecanismo envolvendo um estado de transição do tipo barco **A** ou um estado de transição do tipo cadeira **B**. Ambos estados de transição incluem a participação da imina de configuração (*Z*). Esta configuração foi descrita por Corey e colaboradores<sup>53</sup> em reações similares com enolatos de boro. A geometria das enaminas derivadas de cetonas substituídas ( $X \neq H$ ) é (*E*) no estado de transição **A** e (*Z*) no estado de transição **B**. Estes estados de transição explicam a enantiosseletividade facial-*si* observada (Figura 7).



**Figura 7: Estados de transição para formação do composto 72**

Esta metodologia possui algumas características importantes, tais como: 1) a (*L*)-prolina é um catalisador de custo relativamente baixo, disponível na forma enantiomericamente pura e pode ser facilmente recuperada da reação por filtração; 2) o grupamento 4-metoxifenil ligado ao nitrogênio pode ser removido facilmente através da reação com nitrato de cério amoniacal; 3) aldeídos alifáticos podem ser empregados nesta reação; e, ainda, as reações não requerem a preparação prévia do enolato e da imina.

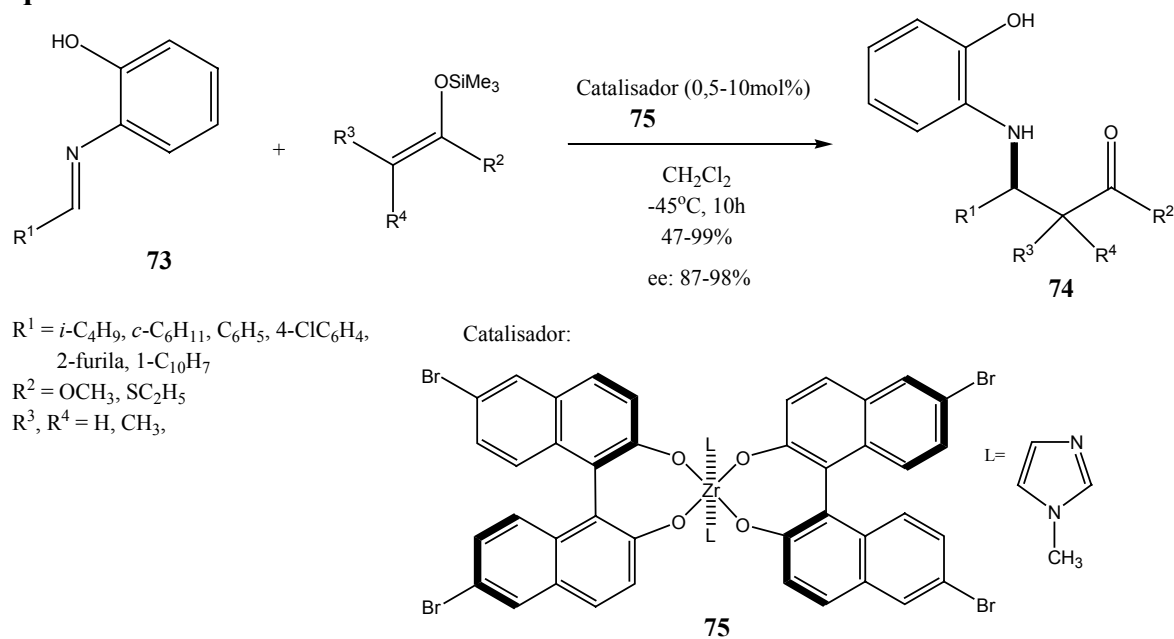
### 2.2.9. Reação do tipo-Mannich enantiosseletiva com ácidos de Lewis quirais

A reação do tipo-Mannich enantiosseletiva de cetoacetals de silício com aldiminas, sob catálise de um ácido de Lewis quiral de zircônio, foi estudada por Kobayashi e

<sup>53</sup> Corey, E. J.; Decicco, C. P.; Newbold, R. C. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5287.

colaboradores.<sup>54</sup> A reação forneceu os  $\beta$ -amino ésteres **74** correspondentes com altos rendimentos e com alta enantiosseletividade (Esquema 46). A utilização de iminas **73** com substituinte 2-hidroxifenila ligado ao nitrogênio é essencial para a obtenção de alta seletividade. O catalisador de zircônio **75** foi gerado no meio reacional a partir do  $Zr(Ot\text{-}Bu)_4$ , (*R*)-6,6'-dibromo-1,1'-bi-2-naftol e *N*-metilimidazol.

**Esquema 46**



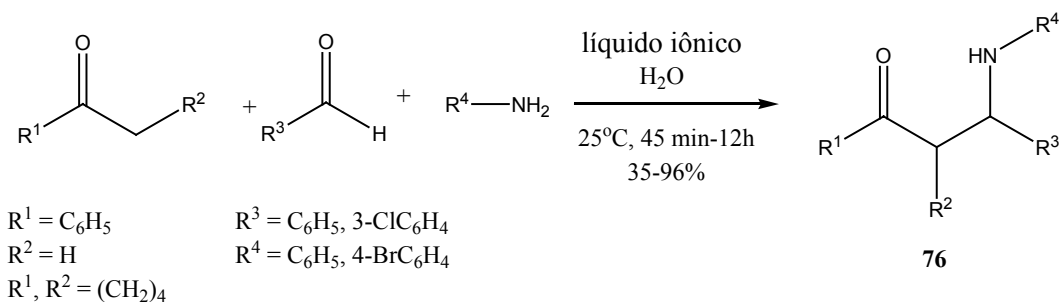
### 2.2.10. Reação do tipo-Mannich em líquidos iônicos

A utilização de líquidos iônicos na reação de Mannich foi estudada recentemente por Joseph e colaboradores.<sup>55</sup> Esta reação combina um aldeído, uma amina e uma cetona enolizável, na presença do líquido iônico e água, fornecendo as respectivas  $\beta$ -aminocetonas **76** em bons rendimentos (Esquema 47). Neste estudo, os autores empregaram 4 líquidos iônicos: o 1-metilimidazol-1,4-butano-sulfona com o ânion  $CF_3CO_2^-$  e  $4\text{-}CH_3C_6H_4SO_3^-$ . E o trifetilfosfônio-1,4-butano-sulfona com o ânion  $CF_3CO_2^-$  e  $4\text{-}CH_3C_6H_4SO_3^-$ .

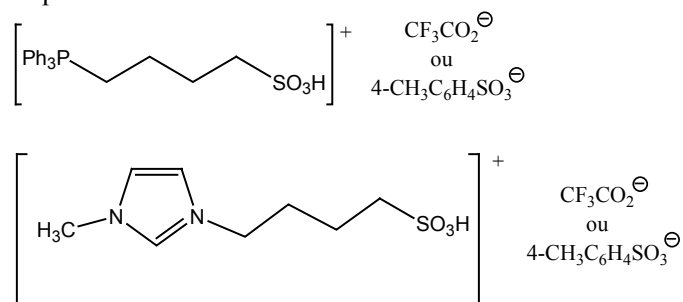
<sup>54</sup> Ishitani, H.; Ueno, M.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8180.

<sup>55</sup> Sahoo, S.; Joseph, T.; Halligudi, S. B. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2005**, *244*, 179.

**Esquema 47**



líquido iônico:



**2.3. Preparação e reatividade de  $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -amino ésteres e  $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -lactamas**

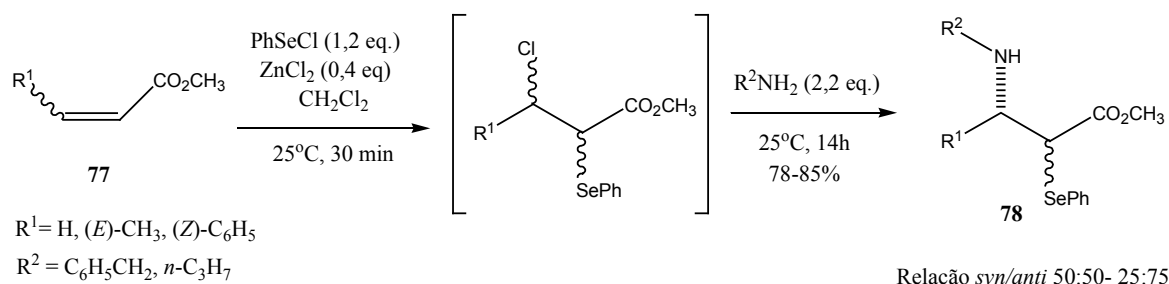
Nos últimos anos, poucos métodos de preparação de  $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -amino ésteres foram desenvolvidos.<sup>7a,56</sup>

Por sua importância e relação direta com o presente trabalho, serão descritos a seguir os métodos de obtenção de  $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -amino ésteres descritos na literatura, onde serão detalhados os aspectos relacionados à sua obtenção, reatividade e aplicação sintética.

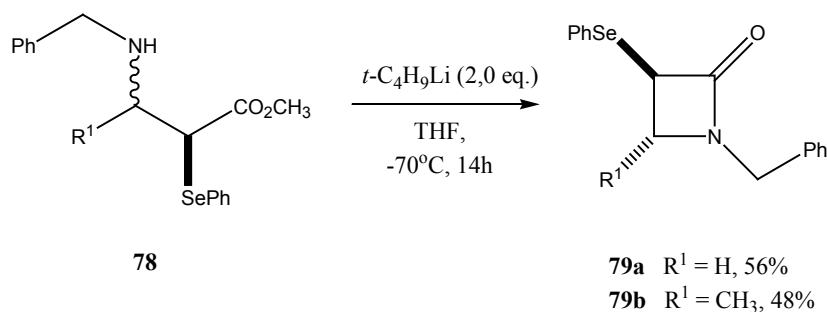
**2.3.1. Síntese de  $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -amino ésteres a partir de ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados**

Em 1998, Piancateli e colaboradores<sup>56</sup> descreveram a adição de cloreto de fenilselenelila a ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados **77**, empregando  $\text{ZnCl}_2$  como catalisador, seguido da adição de uma amina primária, produzindo os  $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -amino ésteres **78**. Os compostos foram obtidos em baixa a moderada diastereosseletividade e com bons rendimentos (Esquema 48).

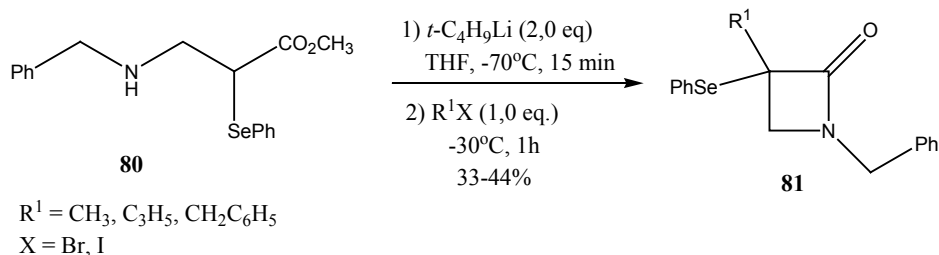
<sup>56</sup> Torchiariolo, G. C.; D'Onofrio, F.; Margarita, R.; Parlanti, L.; Piacantelli, G.; Bella, M. *Tetrahedron* **1998**, 54, 15657.

**Esquema 48**


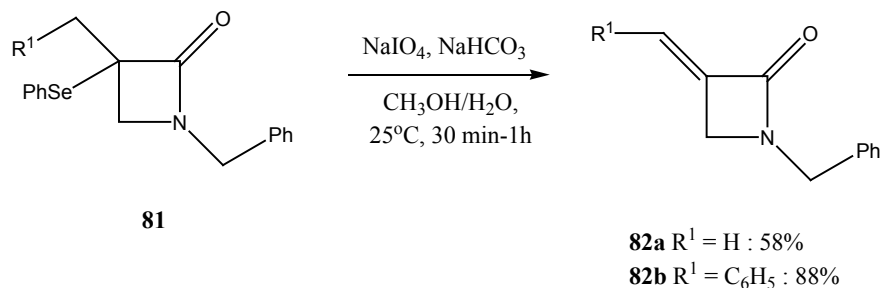
Os autores submeteram os  $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -amino ésteres **78**, à reação com 2,0 equivalentes de *t*-BuLi, fornecendo as respectivas  $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -lactamas **79** (Esquema 49). A obtenção da  $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -lactama *anti* é atribuída à formação de um intermediário dianiônico, o qual foi proposto para o mecanismo de equilibração *syn-anti*. Neste caso, a  $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -lactama de estereoquímica *anti* foi obtida partindo-se tanto do diastereoisômero *syn* como *anti*.

**Esquema 49**


O intermediário dianiônico, gerado pelo tratamento do  $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -amino éster **80** com 2,0 equivalentes de *t*-BuLi, foi empregado na obtenção de  $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -lactamas  $\alpha$ -dissubstituídas **81** em apenas uma etapa, através da reação de  $\alpha$ -alquilação (Esquema 50).

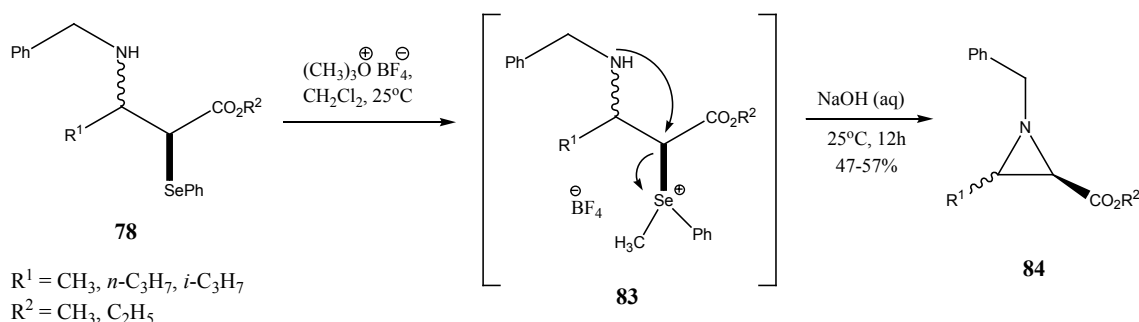
**Esquema 50**


Posteriormente, os autores empregaram as  $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -lactamas  $\alpha$ -dissubstituídas **81** como material de partida para a obtenção de  $\beta$ -lactamas- $\alpha$ -metileno substituídas através da reação da eliminação de selenóxido. Para tanto, as  $\beta$ -lactamas **81** foram tratadas com  $\text{NaIO}_4$  em presença de  $\text{NaHCO}_3$ , fornecendo os respectivos produtos **82** (Esquema 51).

**Esquema 51**


### 2.3.2. Síntese estereoespecífica de aziridinas 2,3-dissubstituídas a partir de $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -amino ésteres

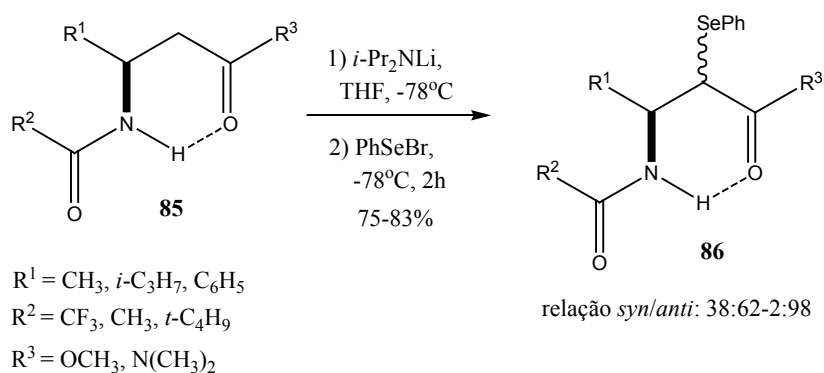
A utilização de  $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -amino ésteres na síntese estereoespecífica de aziridinas 2,3-dissubstituídas foi estudada por Paulmier e colaboradores.<sup>29</sup> Os  $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -amino ésteres **78**, obtidos através da metodologia desenvolvida por Piancateli e colaboradores,<sup>56</sup> foram submetidos ao tratamento com 2,0 equivalentes de tetrafluoroborato de trimetiloxônio, seguido da adição de solução aquosa de  $\text{NaOH}$  1 N, fornecendo as aziridinas **84** em bons rendimentos (Esquema 52). Nesta reação, a primeira etapa envolve a formação do cátion selenônio **83**, pela adição do tetrafluoroborato de trimetiloxônio ao  $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -amino éster **78**, e após ocorre o ataque nucleofílico intramolecular do nitrogênio ao carbono  $\alpha$ -carbonílico com a saída do seleneto de metilfenila e formação da aziridina **84**.

**Esquema 52**


### 2.3.3. Síntese de $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -amino ésteres e amidas através da reação de $\alpha$ -selenelilação de enolatos e aplicação na síntese de peptídeos

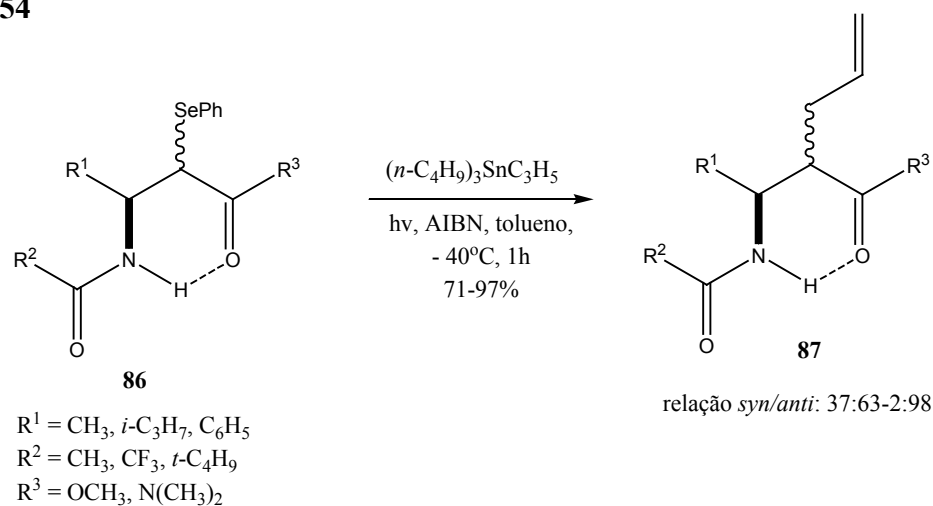
Hanessian e colaboradores<sup>7a</sup> descreveram a preparação de  $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -amino ésteres e amidas **86** através da  $\alpha$ -selenelilação do respectivo enolato, gerado com LDA a  $-78^\circ\text{C}$ , com brometo de fenilselenilila. O diastereoisômero *anti* foi obtido preferencialmente (Esquema 53). Neste estudo, os autores exploraram indução assimétrica do tipo-1,2 utilizando a ligação de hidrogênio intramolecular como elemento de stereocontrole.

Esquema 53



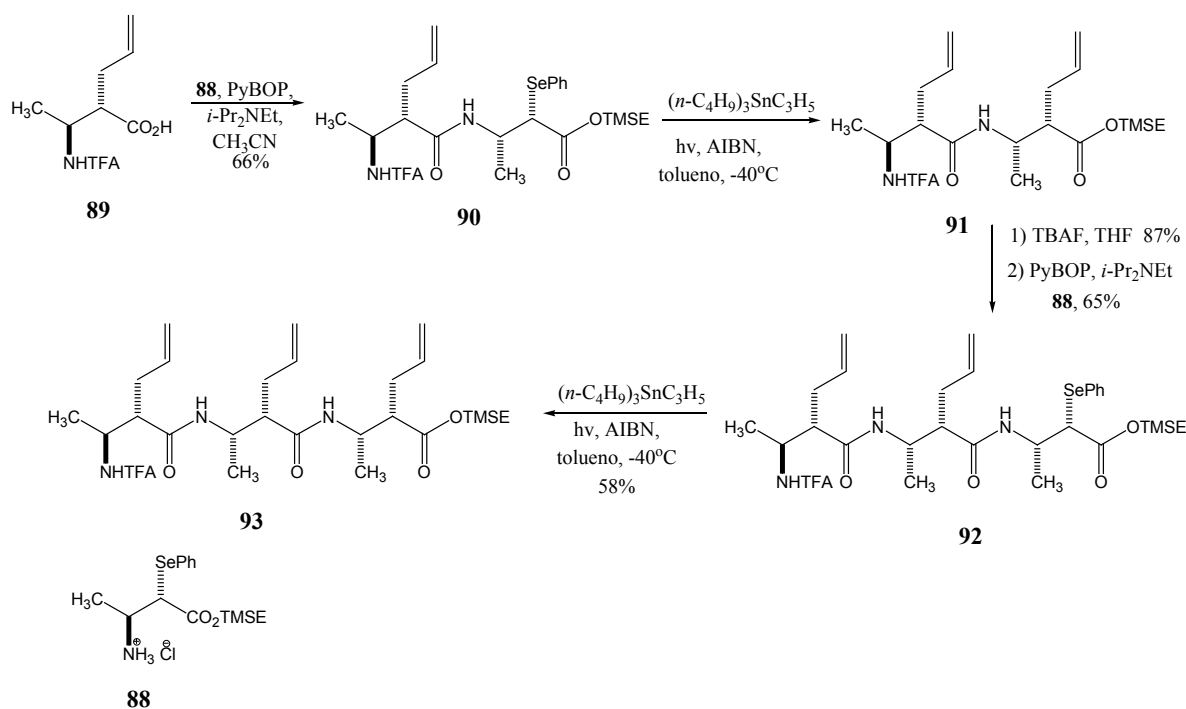
Neste estudo, os compostos **86** obtidos foram submetidos à reação radicalar com alil-*n*-tributil-estanho, na presença de azo-bis-diisobutiro nitrila (AIBN) e irradiação ultravioleta como iniciador radicalar, fornecendo os respectivos produtos de  $\alpha$ -alilação **87** em bons rendimentos e alta estereosseletividade (Esquema 54).

Esquema 54



Os autores demonstraram a versatilidade da metodologia<sup>7a</sup> empregando-a na síntese do tripeptídeo **93**. O  $\beta$ -aminoácido *N*-trifluoroacetilado **89** foi submetido à reação com o  $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -amino éster **88** na forma do seu sal de amônio, em presença de hexafluorofosfato de 1H-benzotriazol-1-il-oxi-tris-(pirrolidino)fosfônio (PyBOP) e *i*-Pr<sub>2</sub>NEt em acetonitrila, fornecendo o respectivo dipeptídeo **90**. Posteriormente, o dipeptídeo **90** foi submetido à reação com alil-*n*-tributil-estanho em presença de AIBN e irradiação ultravioleta para a remoção do grupamento fenilseleno, fornecendo o dipeptídeo **91**, o qual foi, então, submetido ao tratamento com fluoreto de tetrabutil amônio, seguido de PyBOP, *i*-Pr<sub>2</sub>NEt e o  $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -amino éster **88** em acetonitrila para a formação do tripeptídeo **92**. Este, quando submetido novamente à reação radicalar com alil-*n*-tributil-estanho em presença de AIBN e irradiação ultravioleta, forneceu o tripeptídeo **93** (Esquema 55).

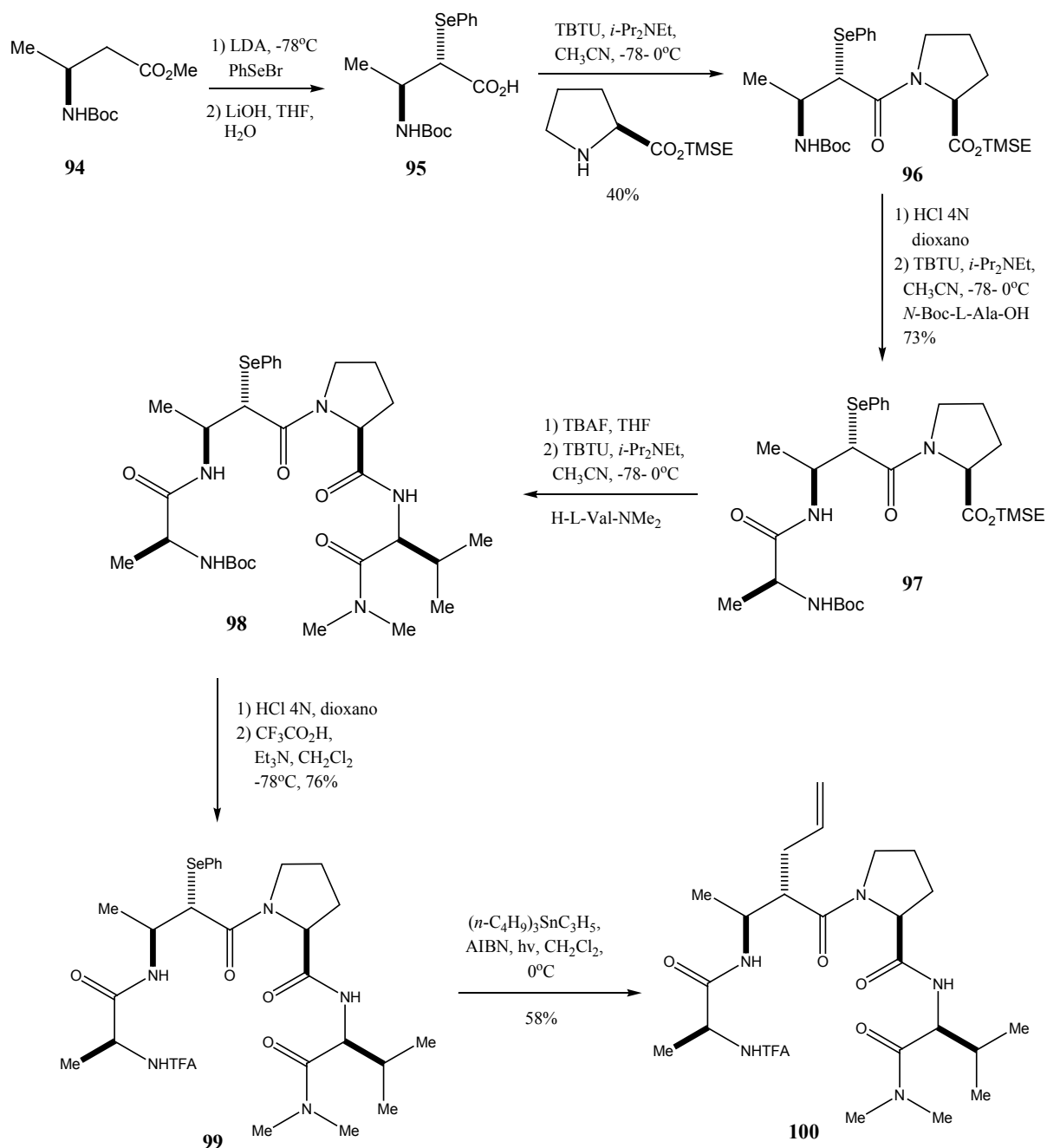
### Esquema 55



Em uma extensão do estudo da alilação radicalar estereosseletiva de  $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -amino ésteres, explorando a ligação de hidrogênio intramolecular como um elemento de stereocontrole, Hanessian e Yang<sup>7b</sup> descreveram a síntese do tetrapeptídeo **100** utilizando esta metodologia. Este estudo representa mais um exemplo da aplicação de  $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -amino ésteres na síntese de  $\beta$ -peptídeos biologicamente ativos. A sequência reacional é representada no Esquema 56.



## Esquema 56



O tratamento do *N*-Boc- $\beta$ -amino-(*L*)-butirato de metila **94** com LDA a  $-78^\circ\text{C}$ , seguido da adição de PhSeBr fornece o correspondente  $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -amino éster, o qual foi hidrolizado ao  $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -aminoácido **95**. O composto **95** foi submetido à reação de acoplamento com (*L*)-prolinato de 2-trimetil-silil-etila na presença de tetrafluoroborato de *O*-benzotriazol-1,1,3,3-tetrametilurônio (TBTU) e *i*-Pr<sub>2</sub>NEt, fornecendo o dipeptídeo **96** [( $\alpha$ -*R*-fenilseleno)-Boc- $\beta$ -H-Ala]-*L*-Pro-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SiMe<sub>3</sub>. O dipeptídeo **96** foi submetido ao

tratamento com HCl 4 N para promover a hidrólise do grupamento Boc, seguido do acoplamento com *N*-Boc-*L*-Ala-OH na presença de TBTU e *i*-Pr<sub>2</sub>NEt, fornecendo o tripeptídeo **97** correspondente em 73% de rendimento. O tripeptídeo **97** foi submetido à reação com fluoreto de tetrabutyl amônio, para remoção do grupamento TMSE. O acoplamento do tripeptídeo resultante com H-Val-NMe<sub>2</sub> forneceu o tetrapeptídeo **98**.

Com o objetivo de aumentar a intensidade da ligação de hidrogênio intramolecular, o grupamento Boc do tetrapeptídeo **98** foi convertido no seu análogo *N*-trifluoracetilado **99**. O tratamento do tetrapeptídeo **99** com alil-*n*-tributil-estanho na presença de AIBN sob irradiação ultravioleta forneceu o tetrapeptídeo **100** como um único diastereoisômero. Nesta reação o grupamento fenilselênio foi substituído pelo grupamento alílico com total retenção de configuração.

Diante da presente revisão da literatura, pode-se perfeitamente observar a grande importância dos compostos  $\beta$ -aminocarbonílicos em especial os  $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -amino ésteres em química orgânica, devido à utilidade sintética como precursores de amino ésteres modificados, oligopeptídeos e outros produtos naturais com atividade biológica.

Cabe aqui ressaltar, que os métodos descritos na literatura envolvem a formação dos  $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -amino ésteres de estereoquímica *anti* com moderada<sup>56</sup> a alta diastereosseletividade.<sup>7a</sup> Não havendo, portanto, nenhum exemplo em que o diastereoisômero *syn* fosse obtido preferencialmente, bem como não há exemplos da síntese destes compostos através da reação do tipo-Mannich, o que constitui em um dos objetivos do trabalho e que serão discutidos no Capítulo 4.

### **CAPÍTULO 3**

---

---

### **ALGUNS ASPECTOS SOBRE ISOQUINOLINAS E DERIVADOS E A REAÇÃO DE PICTET SPENGLER**

---

---

Serão abordados a seguir os mais importantes aspectos sobre Isoquinolinas e derivados, devido à sua importância e relação direta com o presente trabalho. Será feito um breve comentário sobre os métodos mais importantes que permitem a obtenção de compostos que contenham o núcleo isoquinolínico, através da reação de Pictet-Spengler.

### 3.1. Isoquinolinas e Derivados

A isoquinolina, Figura 8, foi isolada pela primeira vez por Hoogewerff e Von Drop,<sup>57</sup> em 1885, a partir da cristalização fracionada da quinolina obtida da hulha. Algumas décadas depois, juntamente com a isoquinolina, Kruber<sup>58</sup> observou a presença de 1-metilisoquinolina, 3-metilisoquinolina e 1,3-dimetilisoquinolina. Outra fonte natural de isoquinolinas é o petróleo.<sup>59</sup>

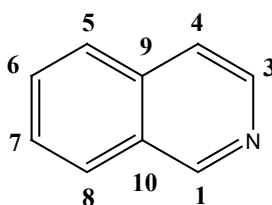


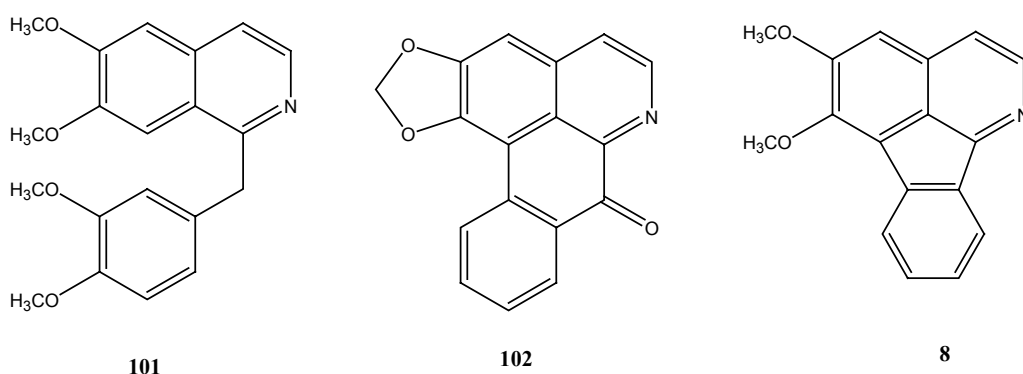
Figura 8: Isoquinolina.

#### 3.1.1. Alcalóides isoquinolínicos

A estrutura da isoquinolina ocorre em bom número de alcalóides em várias famílias botânicas muito distintas.<sup>30</sup> Representam o maior grupo de alcalóides vegetais, e é grande a variação em sua estrutura química. Alguns subgrupos mais importantes são as benzilisoquinolinas, representadas pela papaverina **101**, as isoquinolinas oxoaporfínicas representadas pela liriodenina **102** e as isoquinolinas azaflourantênicas representadas pela triclisina **8**.

<sup>57</sup> (a) Hoogewerff, S.; Von Drop, A. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*. **1885**, *4*, 125. (b) Hoogewerff, S.; Von Drop, A. *Chem. Ber.* **1879**, *12*, 747.

<sup>58</sup> Kruber, O. *Angew. Chem.* **1940**, *53*, 69.



**Figura 9: Papaverina, liriodenina e triclisina**

Embora grande parte desses alcalóides possuam estruturas relativamente complexas, as principais reações biossintéticas responsáveis pela sua formação nas plantas são muito simples. Esses compostos resultam da condensação de um derivado de uma  $\beta$ -fenetilamina com um derivado do fenilacetaldeído. Estas duas partes, por sua vez, derivam da fenilalanina ou da tirosina.<sup>10</sup>

### 3.2. Principais métodos sintéticos de preparação de isoquinolinas e derivados

A ocorrência do núcleo isoquinolínico em alcalóides e outros produtos naturais biologicamente ativos tem despertado o interesse nos pesquisadores, que buscam novas rotas sintéticas para a obtenção destes compostos.

Os métodos clássicos e, por muito tempo, os mais empregados, são as reações de Bischler-Napieralski,<sup>60</sup> Pomeranz-Fritsch<sup>61</sup> e Pictet-Spengler.<sup>9a</sup> No entanto, as recentes descobertas de novos e mais complexos produtos naturais dentro dessa família têm estimulado o planejamento e a execução de novas rotas sintéticas e numerosas modificações dos métodos clássicos de obtenção.

Será feito a seguir um breve comentário sobre a reação de Pictet-Spengler e suas variações, por sua importância e relação direta com o presente trabalho.

<sup>59</sup> Parker, I.; Gutzeit, C. L.; Bratton, A. C.; Bailey, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, *58*, 1097.

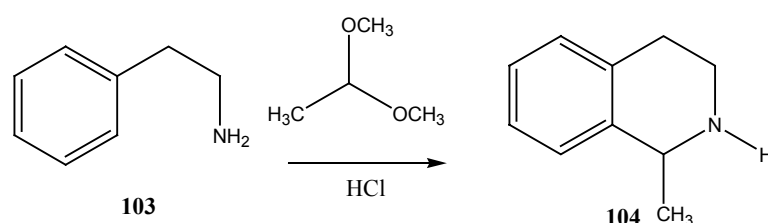
<sup>60</sup> Whaley, W. M.; Govindachari, T. R. *Org. React.* **1951**, *6*, 74

<sup>61</sup> Gensler, W. J. *Org. React.* **1951**, *6*, 191.

### 3.2.1. Reação de Pictet-Spengler

A condensação de Pictet-Spengler<sup>9</sup> é uma reação importante na síntese de alcalóides isoquinolínicos, tetraidroisoquinilínicos e indólicos desde sua descoberta, em 1911, por Amé Pictet e Theodor Spengler,<sup>9a</sup> quando estes cientistas condensaram a  $\beta$ -fenetilamina **103** com o acetal derivado do acetaldeído, sob catálise de ácido clorídrico, obtendo a 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina **104** (Esquema 57).

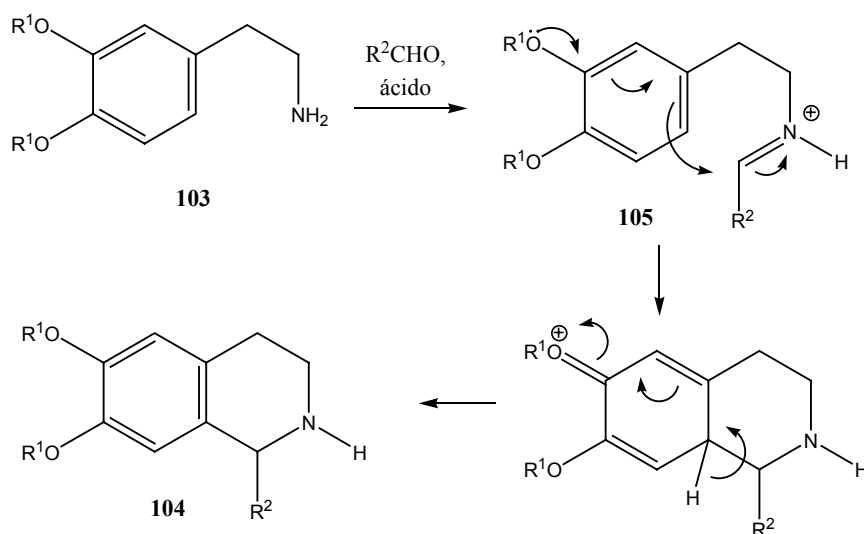
Esquema 57



#### 3.2.1.1. Mecanismo da reação de Pictet-Spengler

O mecanismo<sup>62</sup> desta reação envolve dois passos fundamentais: 1) a condensação de uma  $\beta$ -fenetilamina **103** com compostos carbonílicos alifáticos ou aromáticos; e 2) a ciclização, por substituição eletrofílica aromática, sob catálise ácida do cátion imínio **105** resultante, para gerar a 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina **104** (Esquema 58).

Esquema 58



<sup>62</sup> Kohno, H.; Sekine, Y. *Heterocycles* **1996**, *42*, 141.

Do ponto de vista mecanístico, o fechamento do anel é facilitado por substituintes doadores de elétrons, pois estes aumentam a densidade eletrônica do anel aromático favorecendo o ataque nucleofílico ao intermediário imínio. No entanto, têm sido observados casos de  $\beta$ -fenetilaminas desativadas, que foram ciclizadas sob as mesmas condições reacionais, o que sugere uma baixa energia de ativação do último processo.<sup>9b,63</sup> A reação de condensação de aldeídos com diferentes derivados de  $\beta$ -fenetilaminas é dependente das condições reacionais, da natureza química do aldeído e do grau de ativação do anel aromático.

As condições suaves e os bons rendimentos obtidos fazem com que essa reação seja amplamente utilizada na síntese de uma grande variedade de 1,2,3,4-tetraidroisoquinolinas. Modificações na reação de Pictet-Spengler foram feitas, na tentativa de ampliar seu horizonte sintético e satisfazer as demandas associadas à elaboração de moléculas cada vez mais complexas.

Dentre as várias modificações na reação de Pictet-Spengler que se encontram descritas na literatura, as principais serão descritas a seguir.

### 3.2.2. Reação de Pictet-Spengler ativada

Em uma de suas importantes variações, a reação de Pictet Spengler ativada consiste no uso de grupamentos retiradores de elétrons, tais como acila, sulfinila e sulfonila ligados ao nitrogênio da  $\beta$ -aril-etilamina.<sup>64</sup> Os intermediários *N*-acilimínio ou *N*-sulfonilimínio formados, neste caso, apresentam uma maior eletrofilicidade e conduzem a uma ciclização mais eficiente.<sup>65</sup> A simples introdução de grupos atraentes de elétrons ligados ao nitrogênio possibilita a ciclização em sistemas não ativados, ou seja,  $\beta$ -fenetilaminas sem grupamentos doadores de elétrons ligados ao seu anel aromático.

<sup>63</sup> (a) Kato, H.; Koshinaka, E.; Nishikawa, T.; Arata, Y. *J. Pharm. Soc. Jap.* **1974**, *94*, 934. (b) Saxena, A. K.; Jain, P. C.; Anand, N. *Ind. J. Chem.* **1975**, *13*, 230.

<sup>64</sup> (a) Orazi, O. O.; Corral, R. A.; Giaccio, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 1977. (b) Zinczuk, J.; Sorokin, I. H.; Orazi, O. O.; Corral, R. A. *J. Heterocycl. Chem.* **1992**, *29*, 859. (c) Ito, K.; Tanaka, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1977**, *25*, 1732. (d) Lukanov, L. K.; Venkov, A. P.; Mollov, N. M. *Synthesis* **1987**, 204. (e) Wee, A. G. H.; Yu, Q. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8935. (f) Gremmen, C.; Wanner, M. J.; Koomen, G.-J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8885. (g) Gremmen, C.; Willemse, B.; Wanner, M. J.; Koomen, G.-J. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1955. (h) Venkov, A. P.; Lukanov, L. K.; Mollov, N. M. *Synthesis* **1982**, 486. (i) Silveira, C. C.; Bernardi, C. R.; Braga, A. L.; Kaufman, T. S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8947. (j) Silveira, C. C.; Bernardi, C. R.; Braga, A. L.; Kaufman, T. S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4969. (l) Silveira, C. C.; Bernardi, C. R.; Braga, A. L.; Kaufman, T. S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6137. (m) Lazarus, S.; Wittekind, R. R. *J. Heterocyclic Chem.* **1971**, *8*, 495. (n) Mollov, N. M.; Venkov, A. P. *Synthesis* **1978**, 62. (o) Venkov, A. P.; Lukanov, L. K. *Synthesis* **1989**, 59. (p) Comins, D. L.; Badawi, M. M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2995. (q) Silveira, C. C.; Felix, L. A.; Braga, A. L.; Kaufman, T. S. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3701.

<sup>65</sup> Maryanoff, B. E.; Zhang, H. C.; Cohen, J. H.; Turchi, I. J.; Maryanoff, C. A. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1431.

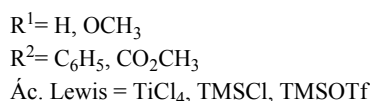
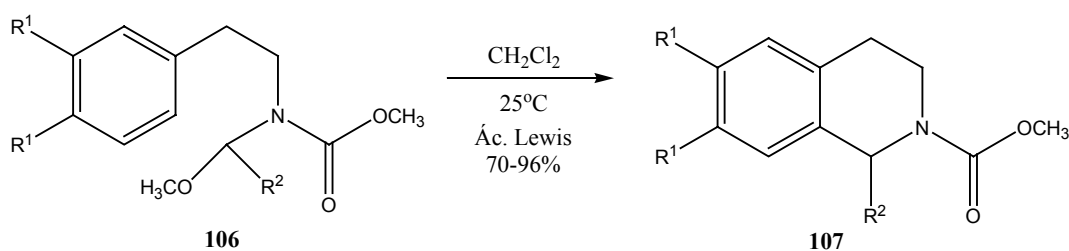


Esta variação da reação de Pictet-Spengler tem permitido a utilização de equivalentes sintéticos de compostos carbonílicos,<sup>66</sup> tais como: éteres enólicos, tio-orto-ésteres,  $\alpha$ -halo- $\alpha$ -feniltio-ésteres,  $\alpha$ -halo- $\alpha$ -feniltio cetonas e  $\alpha$ -halo- $\alpha$ -fenilseleno ésteres.

### 3.2.2.1. Reação de Pictet-Spengler ativada via carbamatos

Gheung e colaboradores<sup>66l</sup> estudaram a síntese de 1,2,3,4-tetraidroisoquinolinas **107** a partir de carbamatos  $\alpha$ -metoxialquilados **106**. A vantagem do uso destes carbamatos como precursores nesta modificação da reação de Pictet-Spengler é a estabilidade desses compostos e a sua fácil ciclização através do uso de  $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{TMSCl}$  ou  $\text{TMSOTf}$ . As tetraidroisoquinolinas **107** foram obtidas em rendimentos na faixa de 70 a 96% (Esquema 59).

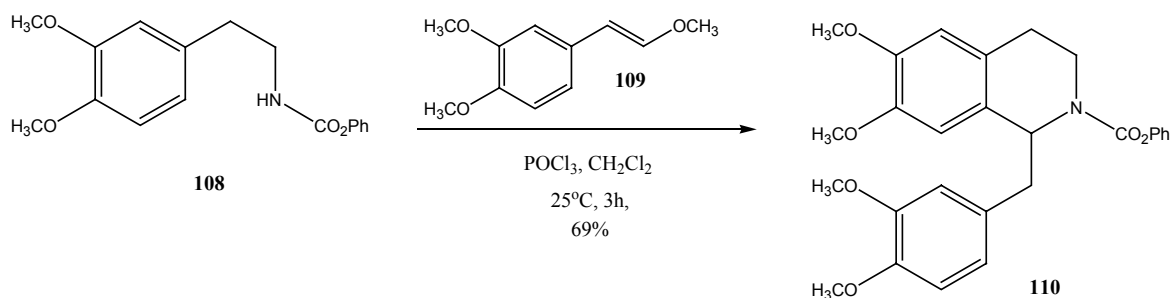
Esquema 59



A obtenção de 1,2,3,4-tetraidroisoquinolinas **110** via carbamatos também foi estudada por Comins e Badawi<sup>64p</sup> onde eles observaram que o carbamato **108** não reage com aldeídos quando submetido à reação com  $\text{POCl}_3$  nas condições reacionais empregadas. Diante deste resultado, o aldeído foi substituído por  $\beta$ -metoxiestirenos **109** (Esquema 60).

<sup>66</sup> (a) Jackes, B.; Deeks, R. H. L. Shah, P. K. *J. Chem. Soc. (D)* **1969**, 1283. (b) Singh, K.; Deb, P. K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4977. (c) Ezquerria, J.; Pedregal, C.; Lamas, C.; Pastor, A.; Alvarez, P.; Vaquero, J. J.; Prowse, W. G. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5813. (d) Bringmann, G.; Ewers, C. L. J.; Walter, R. *Use of Carbonyl Derivatives for Heterocyclic Synthesis, in Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 6; Winterfeldt, E., Ed.; Pergamon Press, Oxford, UK, **1991**; pp 736-740. (e) Leonard, M. S.; Hauze, D. B.; Carroll, P. J. Joullie, M. M. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6933. (f) González, J. F.; de la Cuesta, E.; Avendaño, C. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4395. (g) Kang, I.-J.; Wang, H.-M.; Su, C.-H.; Chen, L. C. *Heterocycles* **2002**, *57*, 1. (h) Kohno, H.; Yamada, K. *Heterocycles* **1999**, *51*, 103. (i) Lee, S. S.; Kim, S. H.; Yoon, H. S.; Lee, C.-H. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2003**, *24*, 1041. (j) Kubo, A.; Saito, N.; Kawakami, N.; Matsuyama, Y.; Miwa, T. *Synthesis* **1987**, 824. (l) Gheung, G. K.; Earle, M. J.; Fairhurst, R. A.; Heaney, H.; Shihaiibar, K. F.; Eyley, S. C.; Ince, F. *Synlett* **1991**, 721.

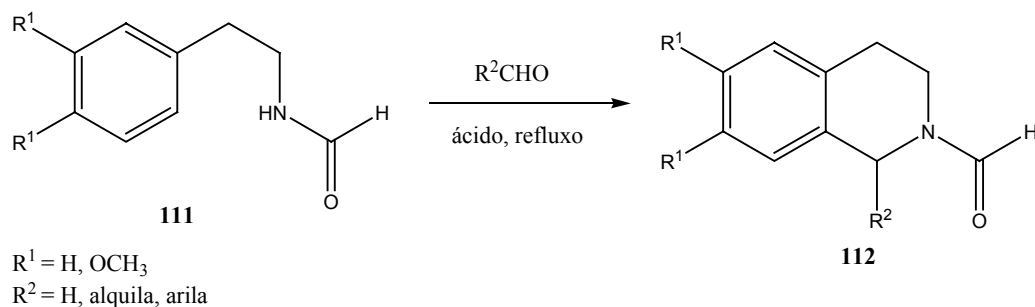
### Esquema 60



### 3.2.2.2. Reação de Pictet-Spengler ativada utilizando amidas

Lukanov e colaboradores<sup>67</sup> observaram que a reação de *N*-formil- $\beta$ -fenetilaminas **111**, substituídas e não substituídas, com diferentes aldeídos, em meio ácido, resultava em *N*-formil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolinas. A reação se processa em misturas de ácido acético/trifluoracético ou ácido trifluoracético/metanossulfônico, fornecendo as 2-formil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolinas **112** com rendimentos que variam de 41 a 76% (Esquema 61).

### Esquema 61

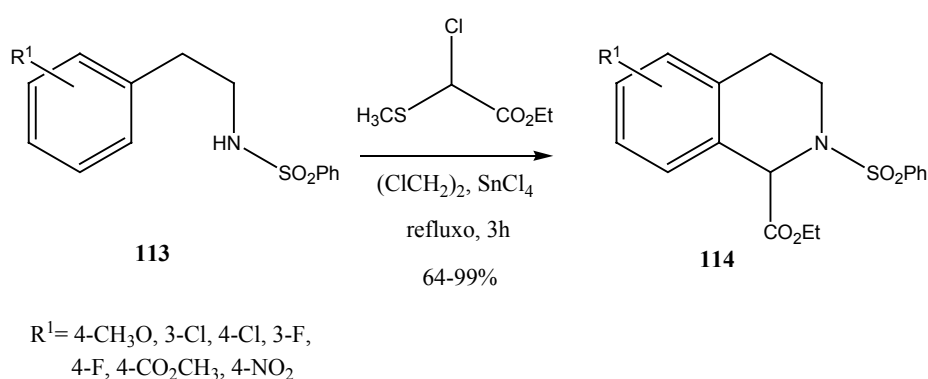


<sup>67</sup> Lukanov, L. K.; Venkov, A. P.; Mollov, N. M. *Synthesis* **1997**, 1031.

### 3.2.2.3. Reação de Pictet-Spengler de *N*-Sulfonil- $\beta$ -fenetilaminas com $\alpha$ -cloro- $\alpha$ -metiltio acetato de etila

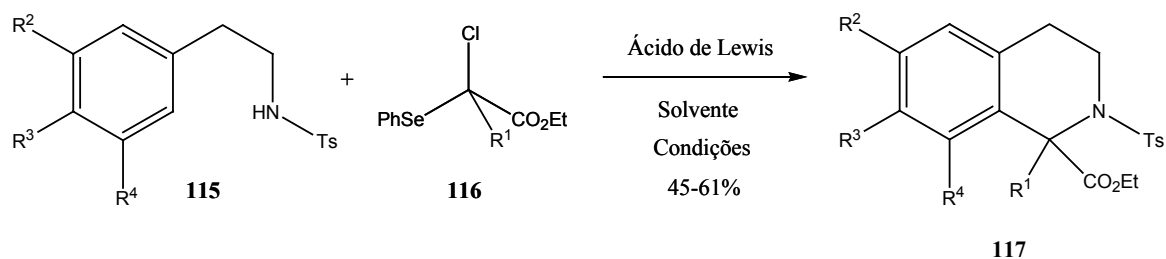
Em 1996, Konho e Sekine<sup>62</sup> descreveram a reação de *N*-benzenossulfonil- $\beta$ -fenetilaminas **113**, as quais possuem grupamentos retiradores de elétrons em seu anel aromático, com  $\alpha$ -cloro- $\alpha$ -metiltio acetato de etila, produzindo as respectivas *N*-benzenossulfonil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolinas-1-carboxilato de etila **114** (Esquema 62).

Esquema 62



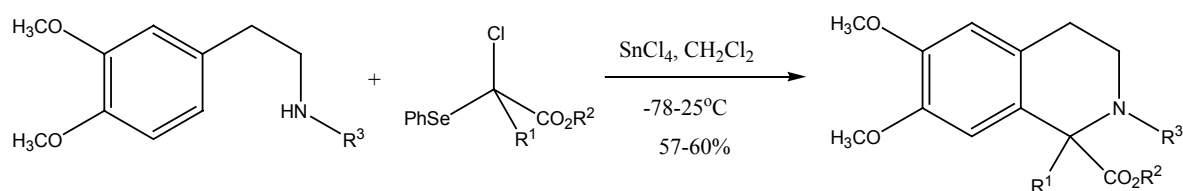
### 3.2.2.4. Reação de Pictet-Spengler de *N*-Sulfonil- $\beta$ -fenetilaminas com $\alpha$ -cloro- $\alpha$ -fenilselênio ésteres

Em 1999, Silveira e colaboradores<sup>64j</sup> descreveram a reação de *N*-sulfonil- $\beta$ -fenetilaminas **115** com  $\alpha$ -cloro- $\alpha$ -fenilselênio ésteres **116**, na presença de um ácido de Lewis, obtendo as correspondentes 1,2,3,4-tetraidroisoquinolinas-1-carboxilato **117** (Esquema 63). A facilidade de ciclização é dependente da densidade eletrônica do anel aromático, desta forma, a determinação precisa das condições reacionais foi fundamental para a obtenção de bons rendimentos para as *N*-sulfonil- $\beta$ -fenetilaminas com anel aromático não ativado. A generalidade da metodologia foi comprovada utilizando *N*-sulfonil- $\beta$ -fenetilaminas com diferentes padrões de substituição no anel aromático.

**Esquema 63**


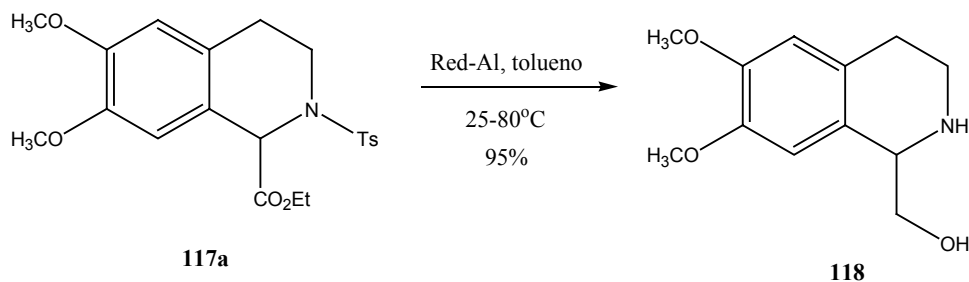
$R^1 = \text{H, Me}$                       ácido de Lewis:  $\text{ZnBr}_2, \text{TiCl}_4, \text{SnCl}_4$   
 $R^2 = \text{H, Me, OMe}$                 Solvente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2, (\text{CH}_2\text{Cl})_2$   
 $R^3 = \text{H, OMe, OBn}$                 Condições:  $-78\text{-}25^\circ\text{C}$ , refluxo  
 $R^4 = \text{H, OMe}$

Neste estudo, também foram empregadas *N*-canforssulfonil- $\beta$ -fenetilaminas **115b** e  $\alpha$ -cloro- $\alpha$ -fenilseleno ésteres derivados do (-)-mentol, com o objetivo de examinar a capacidade do auxiliar quiral em promover indução assimétrica no centro estereogênico formado (Esquema 64).

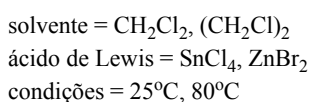
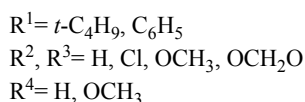
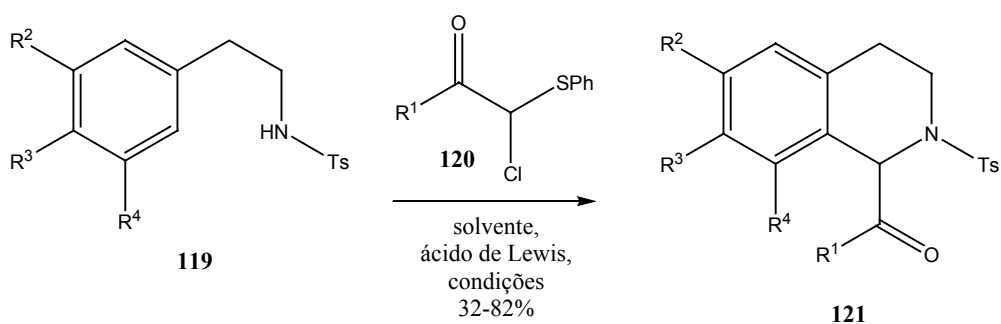
**Esquema 64**


$R^1 = \text{H, Me}$   
 $R^2 = \text{Et, Mentila}$   
 $R^3 = \text{Ts}$  : **115a**  
 $R^3 = \text{Canf}$ : **115b**

Utilizando esta metodologia,<sup>64j</sup> foi possível chegar a uma nova síntese da Calicotomina, que é um produto natural isolado de alguns vegetais, como por exemplo da *Calycotomine Spinosa*.<sup>10</sup> A 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina **117a** foi submetida à redução com Red-Al em tolueno, fornecendo o respectivo produto natural **118** em 95% de rendimento (Esquema 65).

**Esquema 65**

**3.2.2.5. Reação de Pictet-Spengler de *N*-tosil- $\beta$ -fenetilaminas com  $\alpha$ -cloro- $\alpha$ -feniltio cetonas**

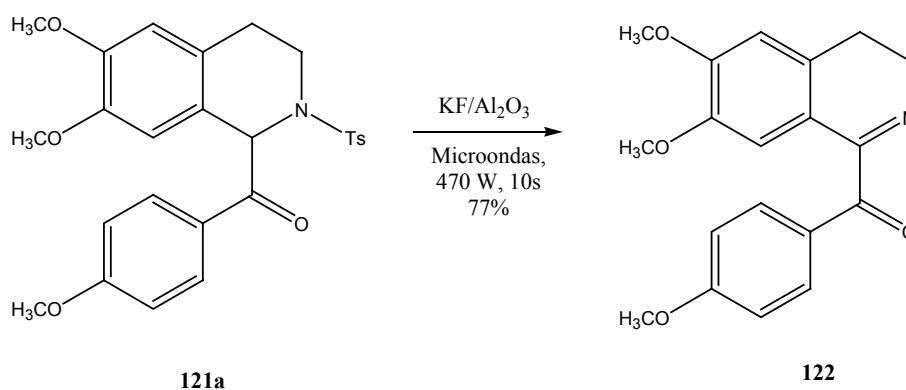
A reação de *N*-tosil- $\beta$ -fenetilaminas **119** com  $\alpha$ -cloro- $\alpha$ -feniltio cetonas **120**, na presença de um ácido de Lewis ( $\text{SnCl}_4$  ou  $\text{ZnBr}_2$ ), fornece as respectivas 1-benzoil e 1-pivaloil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolinas **121**.<sup>64i</sup> As  $\beta$ -fenetilaminas com anel aromático oxigenado foram convertidas nas respectivas tetraidroisoquinolinas na presença de  $\text{SnCl}_4$  sob condições reacionais suaves ( $25^{\circ}\text{C}$ ). No entanto, as reações com  $\beta$ -fenetilaminas com anel aromático não ativado ou desativado, necessitaram condições reacionais mais drásticas ( $\text{ZnBr}_2$  e refluxo de 1,2-dicloroetano). As 1,2,3,4-tetraisoquinolinas **121** foram obtidas com rendimentos que variam entre 32 e 82% (Esquema 66).

**Esquema 66**


Utilizando esta metodologia,<sup>64i</sup> foi possível chegar a uma nova síntese da *O*-metilvelucryptina, que é um composto metilado derivado da velucryptina, um produto natural

isolado da *Cryptocarya velutinoso*.<sup>68</sup> A 1-benzoil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina **121a** foi submetida à irradiação com microondas, utilizando KF/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 37% como suporte sólido, fornecendo a *O*-metil-velucríptina **122** com 77% de rendimento (Esquema 67).

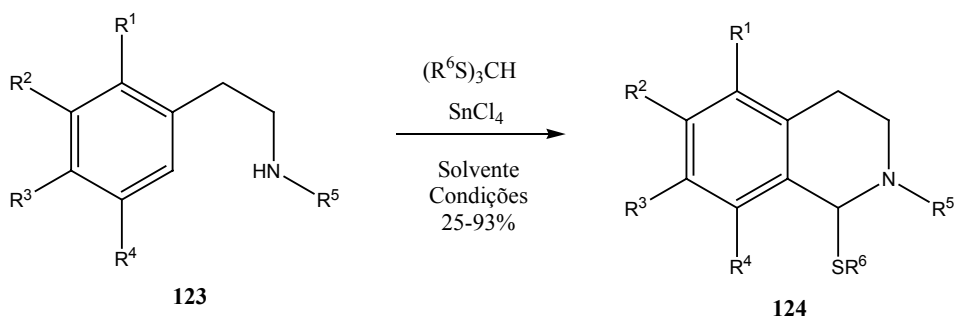
### Esquema 67



### 3.2.2.6. Reação de Pictet-Spengler de *N*-tosil- $\beta$ -fenetilaminas com tio-orto-ésteres

Recentemente, Silveira e colaboradores<sup>641</sup> descreveram a síntese de 1-feniltio- e 1-alquil-tio-1,2,3,4-tetraidroisoquinolinas **124** pela reação de *N*-sulfonil- $\beta$ -fenetilaminas **123** com tio-orto-ésteres, na presença de um ácido de Lewis, explorando a propriedade de estabilização de carbocátions de compostos organoenxofre (Esquema 68). As *N*-sulfonil- $\beta$ -fenetilaminas com anel aromático não ativado não forneceram os respectivos produtos, nem mesmo quando a reação foi realizada sob refluxo de 1,2-dicloroetano.

### Esquema 68



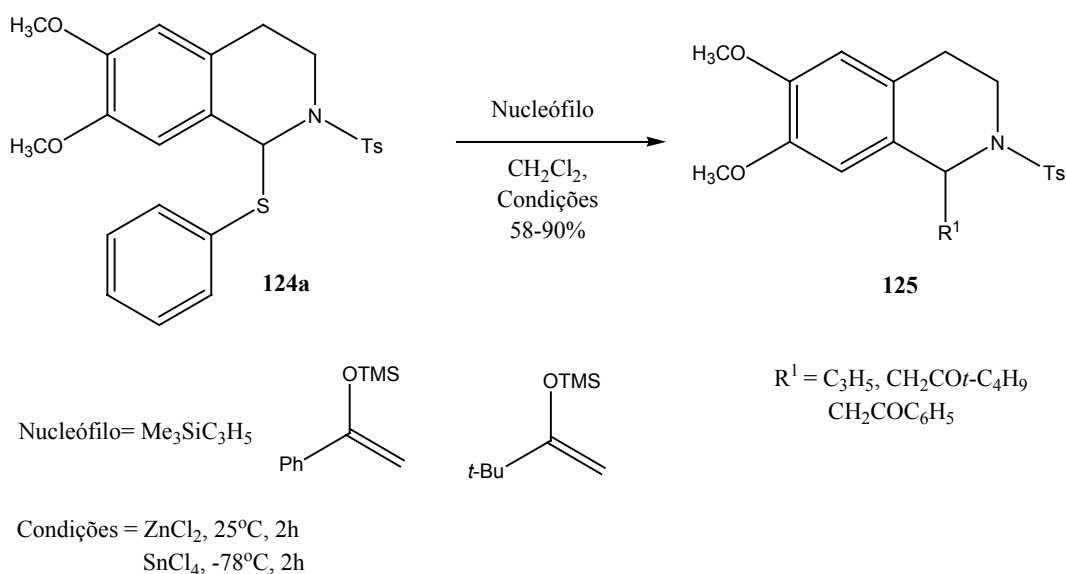
$\text{R}^1 = \text{H, OCH}_3$   
 $\text{R}^2, \text{R}^3 = \text{H, OCH}_3, \text{OCH}_2\text{O}$   
 $\text{R}^4 = \text{H, OCH}_3$   
 $\text{R}^5 = \text{Ts, Canf}$   
 $\text{R}^6 = \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_6\text{H}_5$

Solvente = CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>Cl)<sub>2</sub>  
 Condições = -78 - 25°C, 80°C

<sup>68</sup> Leboeuf, M.; Ranaivo, A.; Cavé, A.; Moskovitz, H. *J. Nat. Prod.* **1989**, *52*, 516.

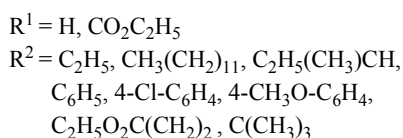
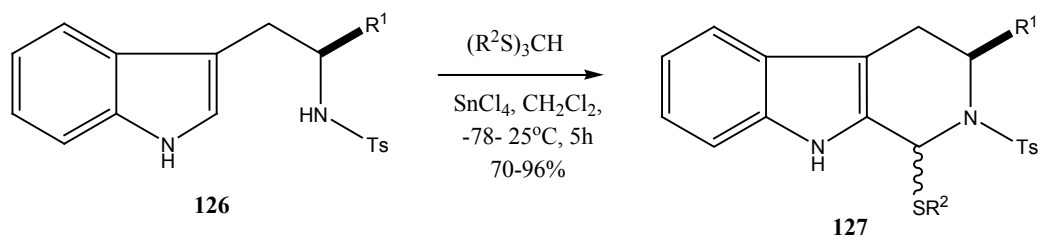
As 1-feniltio-1,2,3,4-tetraidroisoquinolinas obtidas neste estudo são precursores importantes para a síntese de 1,2,3,4-tetraidroisoquinolinas substituídas na posição 1, pela reação com nucleófilos, formando uma nova ligação carbono-carbono via íons sulfonilímínio. A tetraidroisoquinolina **124a** foi submetida à reação com éteres enólicos de silício e alil trimetilsilano, na presença de um ácido de Lewis, fornecendo a respectiva 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina **125** em bons rendimentos (Esquema 69).

**Esquema 69**



### 3.2.2.7. Reação de Pictet-Spengler ativada empregando tio-orto-ésteres na síntese de $\beta$ -carbolinas

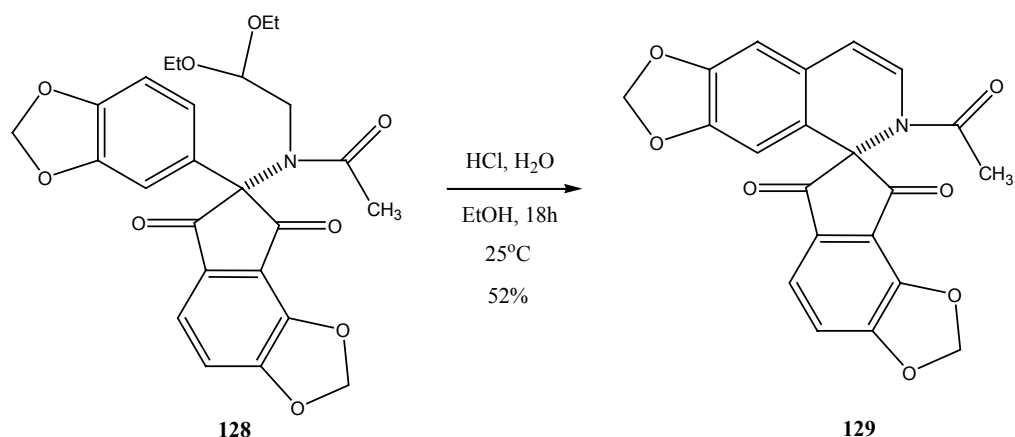
A reação de Pictet-Spengler é aplicada também à síntese de tetraidro- $\beta$ -carbolinas. Silveira e colaboradores<sup>64q</sup> descreveram recentemente a reação de *N*-tosil-triptaminas **126** com tio-orto-ésteres, na presença de  $\text{SnCl}_4$ , para fornecer as respectivas tetraidro- $\beta$ -carbolinas-1-tio-substituídas **127** em bons rendimentos (Esquema 70).

**Esquema 70**


Por sua importância e relação direta com o presente trabalho, serão apresentados, neste item, exemplos de reações clássicas, para obtenção de 1,2,3,4-tetraidroisoquinolinas e derivados, onde a adição de etanol e etileno glicol promove um importante efeito acelerador, o qual é fundamental para eficiência da reação.

**3.2.3. Síntese de 1,2,3,4-tetraisoquinolinas e derivados na presença de etanol e etileno glicol**

MacLean e Cundasawmy<sup>69</sup> descreveram a ciclização do tipo-Bobbitt,<sup>70</sup> em meio ácido, na síntese de alcalóides spirobenzil-isoquinolínicos, em que a presença de etanol é fundamental para o sucesso da reação. A 1,2-diidroisoquinolina **129** foi obtida a partir da ciclização do acetal **128** (Esquema 71).

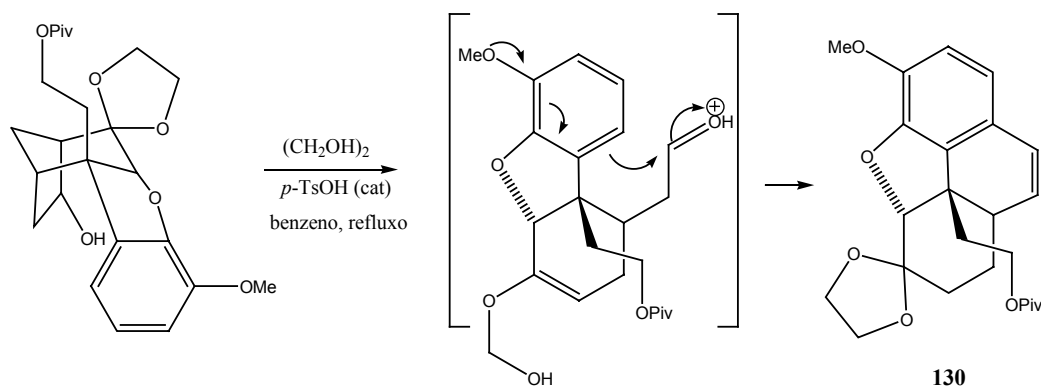
**Esquema 71**


<sup>69</sup> MacLean, D. B.; Cundasawmy, N. E. *Can. J. Chem.* **1972**, *50*, 3028.



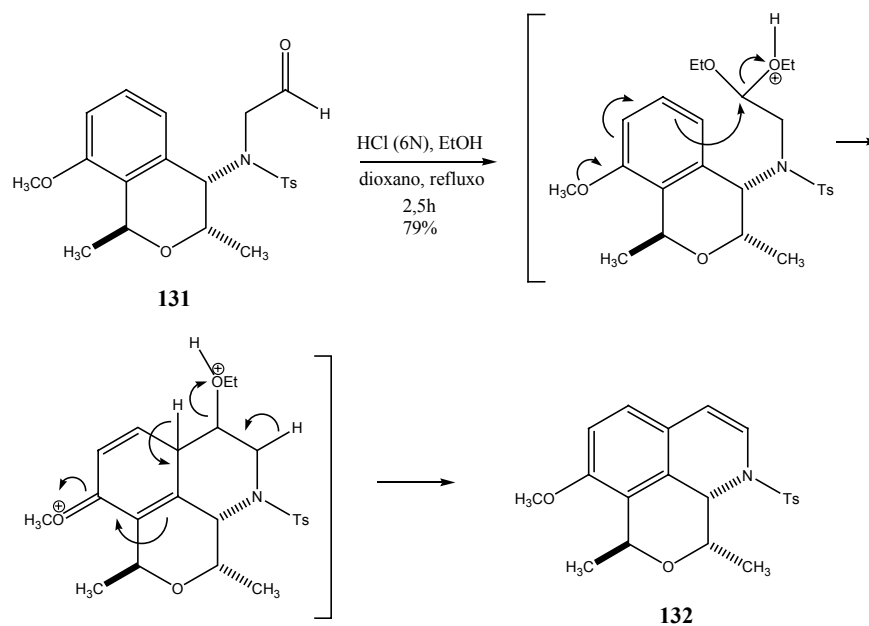
Em 2001, Ogasawara e colaboradores<sup>71</sup> descreveram que a ciclização eletrofílica de um aldeído, para a formação do intermediário **130** na síntese da morfina, poderia ser afetada pela presença de etilenoglicol, o qual participa ativamente no mecanismo reacional, sendo essencial para acelerar a reação (Esquema 72).

### Esquema 72



Recentemente Kaufman e colaboradores<sup>72</sup> observaram que a adição de etanol é fundamental na ciclização do tipo-Jackson do *N*-tosil-aminoaldeído **131**, durante a síntese do intermediário **132**, na obtenção um análogo de alcalóides stephaoxocânicos (Esquema 73).

### Esquema 73



<sup>70</sup> Bobbitt, J. M.; Kiely, J. M.; Khanna, K. L.; Ebermann, R. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 2247.

<sup>71</sup> Nagata, H.; Miyazawa, N.; Ogasawara, K. *Chem. Commun.* **2001**, 1094.

<sup>72</sup> Bianchi, D. A.; Cipulli, M. A.; Kaufman, T. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4731.

## **CAPÍTULO 4**

---

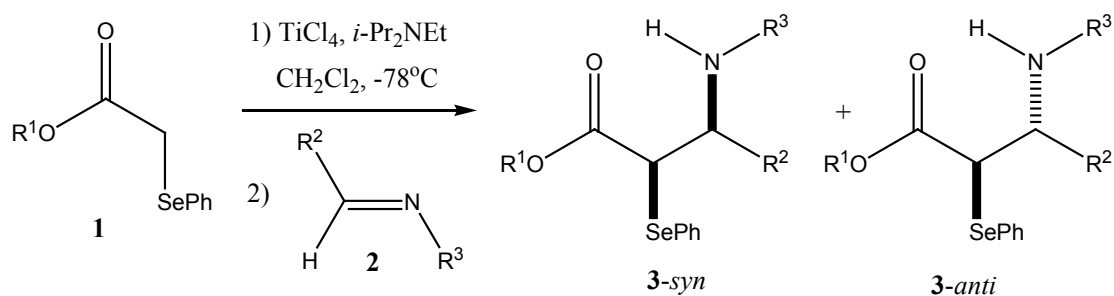
---

### **APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS**

---

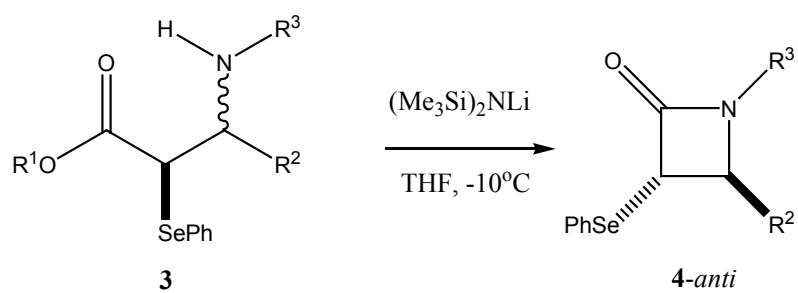
---

#### 4.1. SÍNTESE ESTEREOSSELETIVA DE $\alpha$ -FENILSELENO- $\beta$ -AMINO ÉSTERES E APLICAÇÃO NA SÍNTESE DE $\alpha$ -FENILSELENO- $\beta$ -LACTAMAS



$\text{R}^1 = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, i\text{-C}_3\text{H}_7$

$\text{R}^2, \text{R}^3 = \text{arila}$



$\text{R}^1 = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, i\text{-C}_3\text{H}_7$

$\text{R}^2, \text{R}^3 = \text{arila}$

Neste item, serão apresentados e discutidos os resultados obtidos relativos à preparação estereosseletiva dos  $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -amino ésteres. Será apresentado desde a preparação dos materiais de partida, passando pela otimização das condições reacionais, seguida da apresentação e discussão dos dados espectroscópicos que permitiram a elucidação dos compostos preparados. Adicionalmente, discutiremos também os resultados obtidos na aplicação dos compostos sintetizados na síntese de  $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -lactamas.

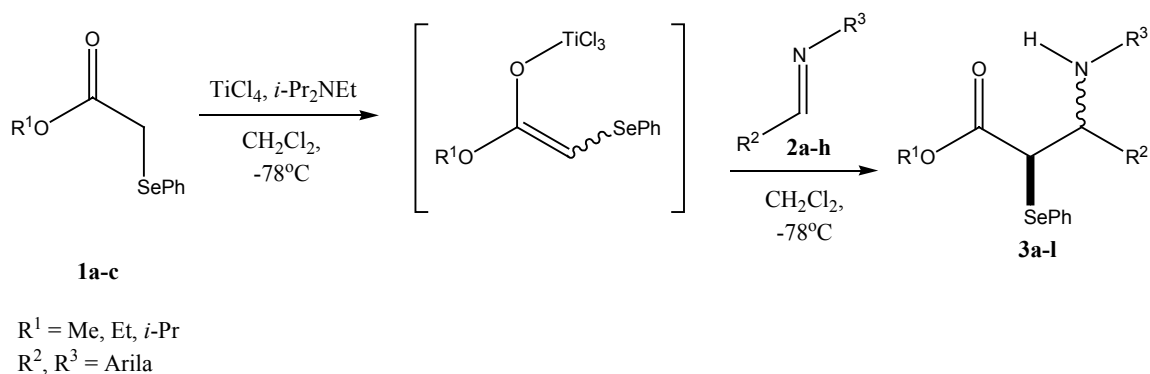
#### 4.1.1. Discussão sobre a síntese estereosseletiva de $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -amino ésteres

Como descrito na introdução e objetivos, os  $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -amino ésteres tem despertado recentemente grande interesse dos pesquisadores devido a sua utilidade como precursores de  $\beta$ -amino ésteres modificados e oligopeptídeos, e apresentam grande aplicação em síntese orgânica,<sup>7</sup> podendo ser empregados como precursores de produtos naturais com importante atividade farmacológica.<sup>3,6</sup> A presença do grupamento fenilseleno em um composto  $\beta$ -aminocarbonílico viabiliza a sua aplicação na química radicalar.<sup>12,73</sup>

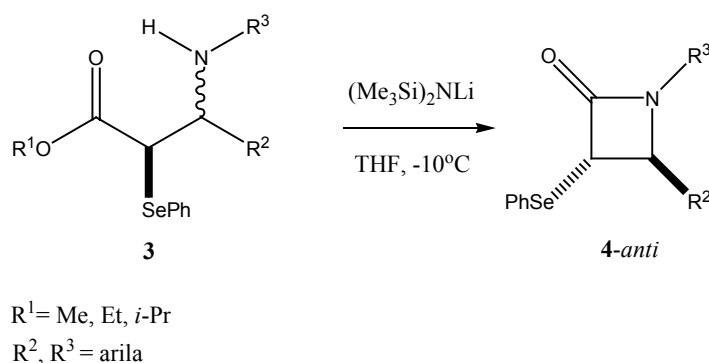
Nos últimos anos, alguns métodos de preparação de  $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -amino ésteres foram desenvolvidos. Entretanto, estes métodos<sup>7a,56</sup> fornecem os produtos desejados com moderada diastereosseletividade ou com formação preferencial do diastereoisômero *anti*. Em face disto, planejamos o desenvolvimento de um método de preparação de  $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -amino ésteres em que o isômero *syn* fosse formado preferencialmente. Desta forma, o presente trabalho não se limita em apenas desenvolver uma nova rota de preparação de  $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -amino ésteres, mas sim obtê-los de maneira estereosseletiva.

Assim, na primeira etapa de nossa pesquisa, planejávamos desenvolver uma nova metodologia para a preparação estereosseletiva de  $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -amino ésteres, explorando a reação do tipo-Mannich, através da adição enolatos de clorotitânio, derivados de  $\alpha$ -fenilseleno ésteres, a aldiminas (Esquema 74).

<sup>73</sup> (a) Liotta D. In Organoselenium Chemistry, Wiley: New York, 1987. (b) Back, T. G. In Organoselenium Chemistry – A Practical Approach, Oxford University Press, Oxford, 1999. (c) Wessjohann, L.; Sinks, U. J. Prakt. Chem. 1998, 340, 189.

**Esquema 74**


Posteriormente, partindo-se dos  $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -amino ésteres **3**, planejávamos obter uma  $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -lactama, através de uma reação de ciclização promovida por base, com objetivo de demonstrar o potencial sintético dos compostos preparados (Esquema 75).

**Esquema 75**

**4.1.1.1 Preparação das aldiminas 2a-i**

Inicialmente, tornou-se necessário sintetizar as aldiminas com diferentes substituintes, através da reação de condensação de aldeídos aromáticos com aminas primárias.

Na literatura há diversas metodologias descritas para a síntese de iminas, dentre elas, o método usual é a utilização de catálise ácida e refluxo em benzeno empregando um "*Dean-Stark*" para a remoção de água azeotropicamente.<sup>74</sup>

Como uma alternativa bastante viável destaca-se uma metodologia mais branda, empregando-se alumina neutra como suporte sólido desidratante, na presença de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , em

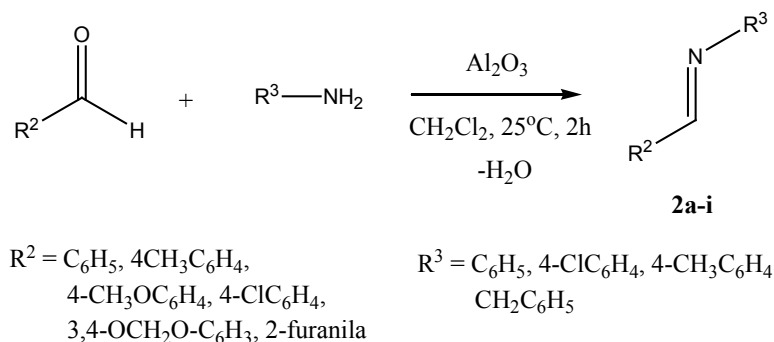
(e) Topics in Current Chemistry: Organoselenium Chemistry, Modern Developments in Organic Synthesis; Wirth, T.; Ed.; Springer: Berlin, 2000.

<sup>74</sup> Norton, D. G.; Haury, V. E.; Davis, F. C.; Mitchael, L. J. Bellard, S. *J. Org. Chem.* **1954**, *19*, 1054.

meio neutro. Esta metodologia<sup>75</sup> permitiu que fossem sintetizadas as aldiminas em altos rendimentos e com alto grau de pureza, mesmo na forma bruta.

Desta forma, foram preparadas as aldiminas **2a-i** a partir das aminas primárias e dos aldeídos aromáticos (Esquema 76).

**Esquema 76**



As aldiminas **2a-g** são sólidas e foram purificadas por recristalização em hexano/acetato de etila 9:1; as aldiminas **2h** e **2i** foram obtidas na forma de um óleo viscoso e foram purificadas por coluna cromatográfica. Os resultados são mostrados na Tabela 1.

<sup>75</sup> Texier-Boullet, F. *Synthesis* **1985**, 679.

Tabela 1: Preparação das aldiminas 2a-i

Imina	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Rendimento (%) <sup>a</sup>	Ponto de Fusão (°C)
<b>2a</b> <sup>76</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	89	52,1-53,0
<b>2b</b> <sup>77</sup>	4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	94	44,9-45,3
<b>2c</b> <sup>76</sup>	4-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	95	61,8-62,4
<b>2d</b> <sup>76</sup>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	93	58,8-59,4
<b>2e</b> <sup>78</sup>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	91	109,9-110,7
<b>2f</b> <sup>79</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	83	64,2-65,0
<b>2g</b> <sup>80</sup>	3,4-OCH <sub>2</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	87	61,3-62,0
<b>2h</b> <sup>76</sup>	2-Furila	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	73	Óleo
<b>2i</b> <sup>81</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	93	Óleo

<sup>a</sup> Rendimento do produto puro isolado.

#### 4.1.1.2. Preparação dos $\alpha$ -fenilseleno ésteres 1a-c

Os  $\alpha$ -fenilseleno ésteres **1a-c**, utilizados neste estudo, foram preparados a partir da redução do disseleneto de difenila com hidreto de boro e sódio em etanol sob atmosfera de argônio a 0°C, seguido por tratamento do ânion selenolato com os  $\alpha$ -bromoacetatos correspondentes, conforme procedimento descrito na literatura.<sup>21</sup> Os produtos foram obtidos em bons rendimentos. Desta forma, foram preparados os  $\alpha$ -fenilseleno ésteres **1a-c** (Esquema 77).

<sup>76</sup> Gluchowski, C.; Cooper, L.; Bergbreiter, D. E.; Newcomb, M. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3413.

<sup>77</sup> Archila, J.; Bull, H.; Lagenaur, C.; Cordes, E. H. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1345.

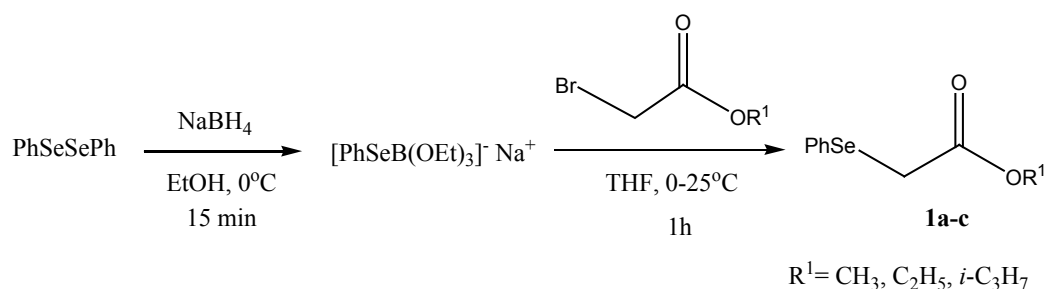
<sup>78</sup> Bernstein, J.; Anderson, T. E.; Eckhardt C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 541.

<sup>79</sup> Inoue, I.; Shindo, M.; Koga, K.; Tomioka, K. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4429.

<sup>80</sup> Van der Veen, J. M.; Bari, S. S.; Krishnan, L. Manhas, M. S.; Bose, A. K. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5758.

<sup>81</sup> Saito, S.; Hatanaka, K.; Yamamoto, H. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 875.

## Esquema 77



Os  $\alpha$ -fenilseleno ésteres foram purificados por destilação horizontal, levando aos produtos **1a-c**, que foram obtidos na forma de um óleo viscoso amarelo pálido. Os resultados são mostrados na Tabela 2.

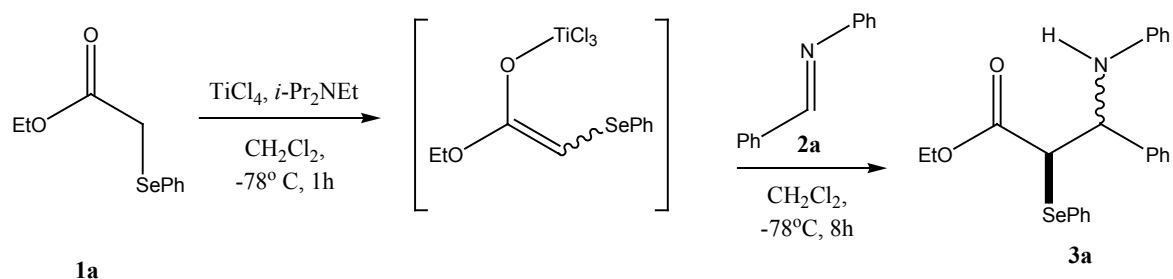
**Tabela 2: Preparação dos  $\alpha$ -fenilseleno ésteres 1a-c**

$\alpha$ -fenilseleno éster	$\text{R}^1$	Rendimento (%)
<b>1a</b> <sup>20</sup>	$\text{C}_2\text{H}_5$	87
<b>1b</b> <sup>20</sup>	$i\text{-C}_3\text{H}_7$	84
<b>1c</b> <sup>21</sup>	$\text{CH}_3$	81

#### 4.1.1.3. Reação do tipo-Mannich de enolatos de clorotitânio, derivados de $\alpha$ -fenilseleno ésteres com aldiminas

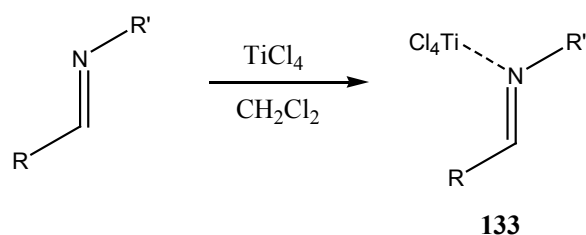
Nossos estudos iniciais foram direcionados ao desenvolvimento e otimização das condições reacionais. Começamos reagindo o  $\alpha$ -fenilseleno acetato de etila **1a** com tetracloreto de titânio (1,0 equivalente) e diisopropiletilamina (1,0 equivalente) a  $-78^\circ\text{C}$  em diclorometano, seguindo um procedimento descrito há alguns anos atrás,<sup>45</sup> para gerar o enolato de clorotitânio. Após 1 hora de reação, adicionou-se a benzaldimina **2a** (1,0 equivalente) a  $-78^\circ\text{C}$  (Esquema 78).



**Esquema 78**


A reação foi mantida por 8 horas a  $-78^\circ\text{C}$  sendo acompanhada por cromatografia em camada delgada (CCD). O produto desejado foi obtido em 37 % de rendimento com uma relação dos diastereoisômeros *syn/anti* de 90:10, após a análise de RMN  $^1\text{H}$  da mistura bruta. Os resultados iniciais nos encorajaram a procurar otimizar as condições reacionais para a obtenção de um melhor rendimento. Para tanto, aumentamos a quantidade de tetracloreto de titânio e diisopropiletilamina para 1,2 equivalentes e após, para 1,5 equivalentes. Neste caso, novamente obtivemos baixos rendimentos, porém com a mesma diastereosseletividade. Ao empregarmos 2,0 equivalentes de  $\text{TiCl}_4$  e  $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$  obtivemos um notável aumento no rendimento (68%) sem alterar a diastereosseletividade. Maiores quantidades de  $\text{TiCl}_4$  e  $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$  não proporcionaram melhores rendimentos e seletividade, pois ao empregarmos 3,0 equivalentes de ambos reagentes obtivemos praticamente o mesmo resultado. Estudou-se o efeito da temperatura reacional e observamos que esta variável exerce grande influência sobre a diastereosseletividade. Quando a reação foi executada a  $-50^\circ\text{C}$  ou a  $-23^\circ\text{C}$  houve um decréscimo significativo da diastereosseletividade. Os resultados destes estudos encontram-se resumidos na Tabela 3.

A utilização de 2,0 equivalentes de  $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$  e  $\text{TiCl}_4$  foi de fundamental importância para a obtenção de rendimentos satisfatórios. Acreditamos que um excesso de  $\text{TiCl}_4$  seria necessário para complexar com o nitrogênio da aldimina, formando uma espécie do tipo **133** e desta forma aumentar sua eletrofilicidade (Esquema 79).

**Esquema 79**


**Tabela 3: Resultados da otimização das condições reacionais para obtenção dos  $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -amino ésteres 3a-l**

Linha	Equivalentes de TiCl <sub>4</sub> e <i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NEt	Temperatura (°C)	Rendimento (%) <sup>a</sup>	Relação <i>Syn/Anti</i> <sup>b</sup>
1	1,0	-78	37	90:10
2	1,0	-50	43	75:25
3	1,0	-23	45	50:50
4	1,2	-78	47	90:10
5	1,5	-78	53	90:10
6	2,0	-78	68	90:10
7	3,0	-78	67	90:10

<sup>a</sup> Rendimento isolado do produto na forma da mistura de diastereoisômeros

<sup>b</sup> Diastereosseletividade determinada por RMN <sup>1</sup>H (400 MHz)

Após os estudos para determinação das condições reacionais, foi então estabelecida a condição ótima para a reação do  $\alpha$ -fenilseleno acetato de etila **1a**: 2,0 equivalentes de TiCl<sub>4</sub>, *i*-Pr<sub>2</sub>NEt e benzaldimina, utilizando diclorometano como solvente, sendo que o enolato de titânio foi gerado a -78°C durante 1 hora, seguido da adição da aldimina **2a** (2,0 equivalentes) e a reação mantida por 8 horas a -78°C. Esta condição foi aplicada aos demais  $\alpha$ -fenilseleno ésteres **1b-c** com as aldiminas aromáticas **2b-h** (Esquema 80). A metodologia desenvolvida<sup>82</sup> mostrou-se bastante eficiente, sendo que as reações forneceram bons rendimentos com diastereosseletividades de moderadas a boas. Os resultados obtidos por utilização desse método encontram-se resumidos na Tabela 4.

### Esquema 80

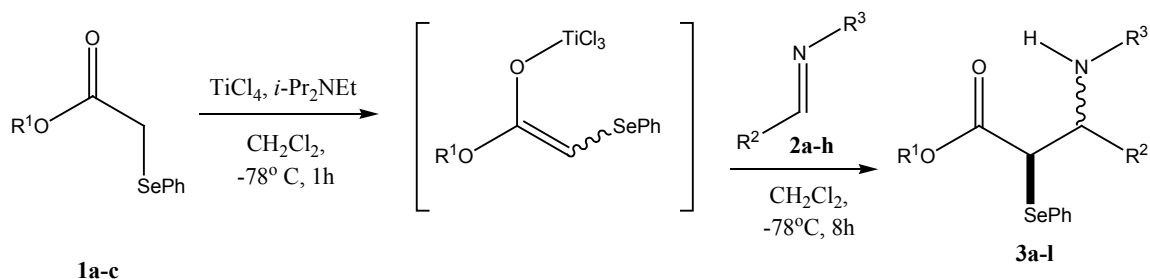


Tabela 4:  $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -amino ésteres produzidos via Esquema 80

Linha	Éster		Aldimina			Produto <b>3</b>	Rendimento (%) <sup>a</sup>	Relação <i>syn/anti</i> <sup>b</sup>
	<b>1</b>	R <sup>1</sup>	<b>2</b>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>			
1	<b>1a</b>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	<b>2a</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>3a</b>	68	90:10
2	<b>1a</b>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	<b>2b</b>	4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>3b</b>	79	83:17
3	<b>1a</b>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	<b>2c</b>	4-CH <sub>3</sub> O- C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>3c</b>	87	83:17
4	<b>1a</b>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	<b>2d</b>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>3d</b>	77	75:25
5	<b>1a</b>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	<b>2e</b>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-Cl- C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>3e</b>	72	83:17
6	<b>1a</b>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	<b>2f</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-CH <sub>3</sub> O- C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>3f</b>	73	70:30
7	<b>1b</b>	<i>i</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	<b>2a</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>3g</b>	71	83:17
8	<b>1b</b>	<i>i</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	<b>2d</b>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>3h</b>	74	83:17
9	<b>1c</b>	CH <sub>3</sub>	<b>2a</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>3i</b>	65	83:17
10	<b>1a</b>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	<b>2g</b>	3,4-OCH <sub>2</sub> O- C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>3j</b>	74	90:10
11	<b>1a</b>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	<b>2h</b>	2-Furila	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>3l</b>	67	66:34

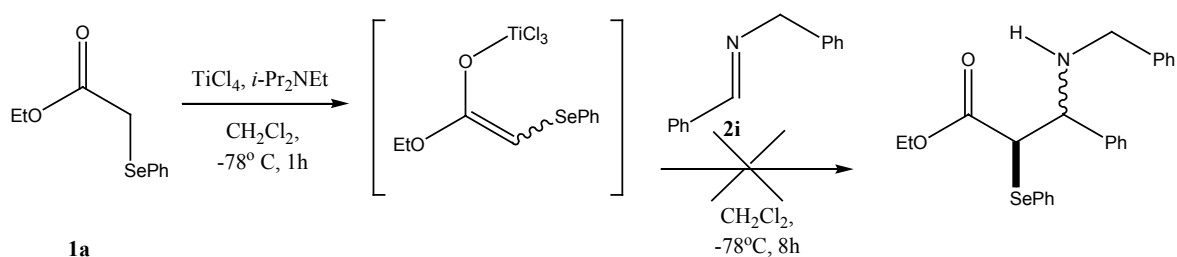
<sup>a</sup> Rendimento isolado do produto na forma da mistura de diastereoisômeros.

<sup>b</sup> Diastereosseletividade determinada por RMN <sup>1</sup>H (400 MHz).

Como pode ser observado, todas as reações forneceram rendimentos e diastereosseletividades satisfatórios utilizando-se aldiminas aromáticas.

Foram feitos testes com a benzilideno benzil amina **2i**, uma aldimina alifática, nas mesmas condições reacionais descritas anteriormente e não se observou a formação de produto (Esquema 81). Isto se deve ao fato da aldimina **2i** possuir uma reatividade relativamente menor do que uma aldimina aromática.

### Esquema 81

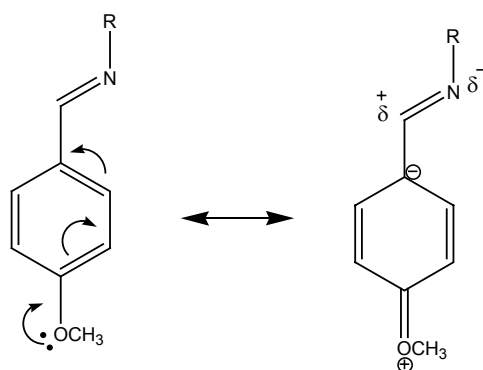


A reatividade das iminas<sup>83</sup> é proporcional à polarização da ligação C=N, ou seja, ao deslocamento da densidade eletrônica na direção do nitrogênio e ao caráter eletrofílico do carbono imínico. Deste modo, pode-se afirmar que quanto maior for a polarização da ligação C=N na direção do nitrogênio mais reativa será a aldimina. Aldiminas com o grupamento alifático ligado ao nitrogênio apresentam uma reatividade menor em relação às análogas aromáticas, devido ao fato do grupamento alifático diminuir consideravelmente a eletronegatividade do nitrogênio imínico, pois aumenta a sua densidade eletrônica, desestabilizando o deslocamento da densidade eletrônica no sentido do nitrogênio, reduzindo o caráter eletrofílico do carbono imínico.

As aldiminas com substituintes doadores de elétrons no anel aromático ligado ao carbono imínico, permitem a este um maior caráter eletrofílico, aumentando a reatividade da imina. Este resultado se deve, provavelmente, ao efeito de ressonância, que concentra densidade eletrônica no carbono adjacente ao carbono imínico. Esta carga adjacente estabilizaria o deslocamento da densidade eletrônica da ligação C=N na direção do nitrogênio (Esquema 82).

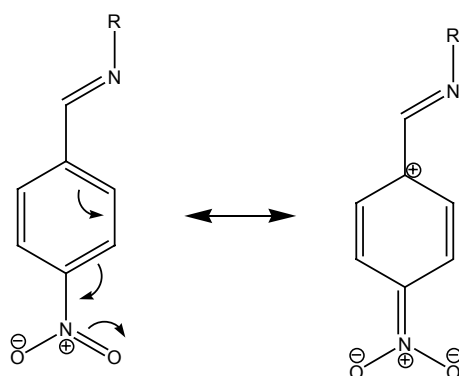
<sup>83</sup> Patai, S.; *The Chemistry of Amides*, Wiley: New York, 1975.

**Esquema 82**



Os substituintes retiradores de elétrons diminuem a eletrofilicidade do carbono imínico (Esquema 83). Este resultado está de acordo com o anterior, pois substituintes retiradores de elétrons devem diminuir a densidade eletrônica do carbono adjacente ao carbono imínico, desestabilizando o deslocamento de carga da ligação C=N na direção do átomo de nitrogênio. Por fim, pode-se afirmar que aldiminas com substituintes doadores de elétrons são mais reativas do que as com retiradores de elétrons, o que é coerente com os resultados experimentais obtidos considerando os rendimentos dos produtos.

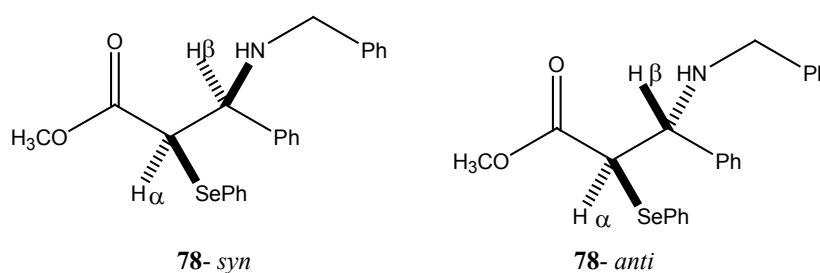
**Esquema 83**



**4.1.1.4. Determinação da estereoquímica dos  $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -amino ésteres 3a-l obtidos**

As relações diastereoisoméricas dos compostos obtidos foram determinadas por análise de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) da mistura bruta baseado na integração relativa dos hidrogênios  $\beta$  para os isômeros *syn* e *anti*. A estereoquímica relativa dos compostos  $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -aminocarbonílicos acíclicos não pode ser determinada com precisão baseada nos valores dos deslocamentos químicos ou pelos valores das constantes de acoplamento,

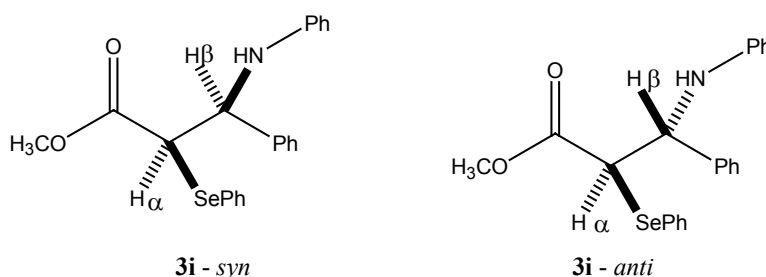
entretanto, uma comparação com compostos  $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -aminocarbonílicos similares pode ser feita. Desta forma, a estereoquímica relativa dos compostos **3a-l** obtidos foi determinada através da correlação dos deslocamentos químicos e das constantes de acoplamento com compostos similares **78**, descritos na literatura.<sup>56</sup> Para os  $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -alquil-amino ésteres análogos, o hidrogênio  $H\beta$  do isômero *syn* possui um deslocamento químico para campo mais baixo em relação ao isômero *anti*. Adicionalmente, a constante de acoplamento vicinal  $^3J_{H\alpha-H\beta}$  do isômero *syn* possui um valor menor do que para o isômero *anti* (Figura 10).



**Figura 10:**  $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -amino ésteres **78-*syn*** e **78-*anti***

**Tabela 5:** Dados espectroscópicos dos compostos **78-*syn*** e **78-*anti***

	Isômero <i>syn</i>	Isômero <i>anti</i>
$\delta H\alpha$ (ppm)	3,93	3,90
$\delta H\beta$ (ppm)	4,14	3,98
$^3J_{H\alpha-H\beta}$ (Hz)	8,6	9,4



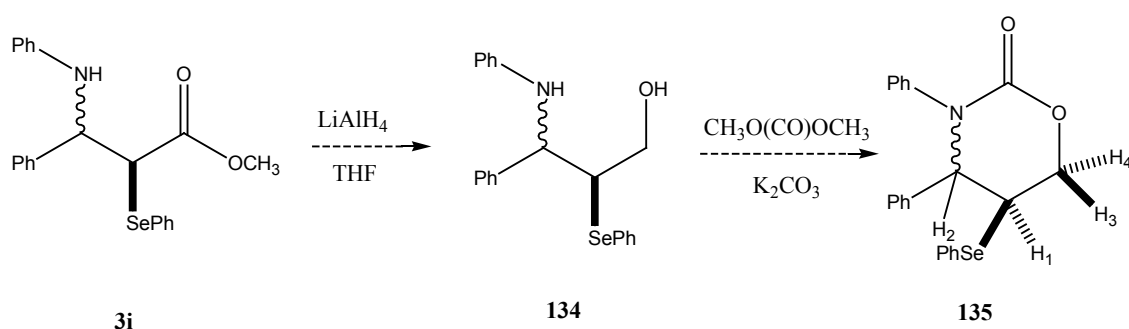
**Figura 11:**  $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -amino ésteres **3i-*syn*** e **3i-*anti***

**Tabela 6: Dados Espectroscópicos dos compostos 3i-syn e 3i-anti obtidos**

	Isômero <i>syn</i>	Isômero <i>anti</i>
$\delta H\alpha$ (ppm)	4,09	3,98
$\delta H\beta$ (ppm)	4,97	4,61
$^3J_{H\alpha-H\beta}$ (Hz)	5,2	9,6

Estas correlações dos valores dos deslocamentos químicos e das constantes de acoplamento estão em perfeita concordância com o isômero majoritário obtido por nós e a estereoquímica relativa foi sugerida como sendo *syn*.<sup>82</sup>

Com o objetivo de comprovar a atribuição da estereoquímica relativa entre os dois centros estereogênicos nos carbonos  $\alpha$  e  $\beta$  do sistema  $\beta$ -aminocarbonílico, planejou-se a transformação do  $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -amino éster **3i** em uma uretana cíclica, a qual seria analisada por RMN  $^1H$  para determinação da estereoquímica relativa com base nas constantes de acoplamento entre o hidrogênio H-1 e o H-2, H-3 e H-4. Inicialmente, pretendíamos transformar o  $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -amino éster **3i** no amino álcool **134** através da redução com hidreto de alumínio e lítio. Na próxima etapa o amino álcool **134** seria submetido à reação de ciclização com carbonato de dimetila em presença de carbonato de potássio, que levaria à uretana cíclica **135**<sup>84</sup> (Esquema 84).

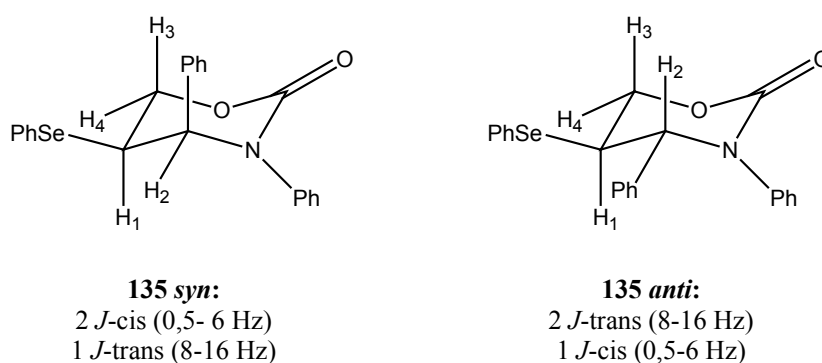
**Esquema 84**

Para determinação da estereoquímica relativa da uretana cíclica por RMN  $^1H$  seria analisado o sinal referente ao H-1, o qual está ligado ao mesmo carbono onde está o selênio.<sup>85</sup>

<sup>84</sup> Gage, J. R.; Evans, D. A. *Org. Synth.* **1989**, 68, 77.

<sup>85</sup> Yamamoto, Y.; Yatagai, H. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 3118.

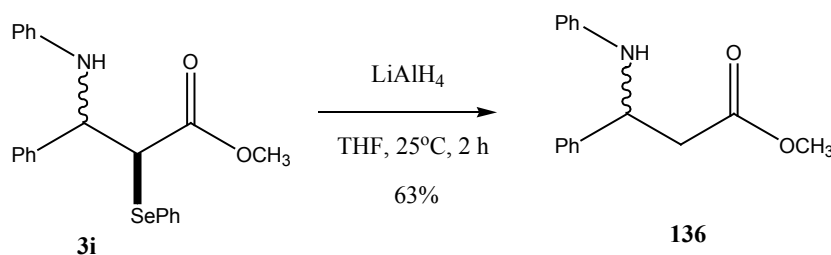
Para o diastereoisômero *syn* teríamos duas constantes de acoplamento  $^3J_{H_1-H_2}$  e  $^3J_{H_1-H_4}$  de 0,5 a 6 Hz (2 *J-cis*), referentes ao acoplamento do H-1 com o H-2 e H-4, e uma constante de acoplamento  $^3J_{H_1-H_3}$  de 8 a 16 Hz (1 *J-trans*), referente ao acoplamento do H-1 com o H-3. Para o diastereoisômero *anti* teríamos duas constantes de acoplamento  $^3J_{H_1-H_2}$  e  $^3J_{H_1-H_3}$  de 8 a 16 Hz (2 *J-trans*), referentes ao acoplamento do H-1 com o H-2 e H-3 e uma constante de acoplamento  $^3J_{H_1-H_4}$  de 0,5 a 6 Hz (1 *J-cis*), referente ao acoplamento do H-1 com o H-4 conforme mostra a Figura 12.



**Figura 12: Estruturas das uretanas 135-*syn* e 135-*anti***

Entretanto, ao realizarmos a redução do  $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -amino éster **3i** com hidreto de alumínio e lítio obtivemos como resultado apenas a remoção do grupamento fenilseleno, obtendo desta forma, o  $\beta$ -amino éster **136**, tendo sua estrutura determinada após análise de RMN  $^1H$  (Esquema 85). Diante deste resultado, partimos para uma outra alternativa para comprovação da estereoquímica relativa dos  $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -amino ésteres obtidos.

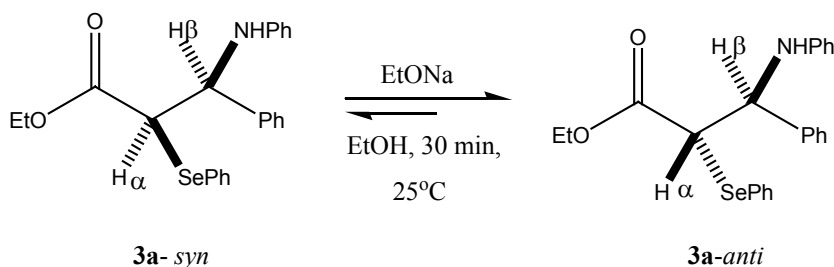
### Esquema 85





Com o objetivo de comprovar a estereoquímica relativa dos compostos obtidos foi realizado um experimento de equilibração (Esquema 86). Uma mistura diastereoisomérica com uma relação de 3:1 do composto **3a**, em favor do diastereoisômero que apresenta o H $\beta$  em 4,96 ppm, com  $^3J_{H\alpha-H\beta} = 5,2$  Hz no espectro de RMN  $^1H$ , ou seja, o diastereoisômero que atribuímos como sendo de estereoquímica relativa *syn*, foi tratada com EtONa em EtOH durante 30 minutos à temperatura ambiente. Após este tempo, a mistura foi extraída com acetato de etila e analisada por RMN  $^1H$ . Foi possível observar perfeitamente uma mudança na proporção diastereoisomérica de 2:1 em favor do diastereoisômero o qual apresenta o H $\beta$  em 4,59 ppm, com  $^3J_{H\alpha-H\beta} = 9,0$  Hz, ou seja, o diastereoisômero que atribuímos como sendo de estereoquímica relativa *anti*. Estes resultados estão de acordo com o experimento de equilibração, pois o diastereoisômero menos estável termodinamicamente (*syn*) converte-se no diastereoisômero mais estável termodinamicamente (*anti*). O resultado deste experimento reforça a nossa atribuição inicial da estereoquímica relativa com sendo *syn* para o isômero majoritário obtido (Esquema 86).

Esquema 86



#### 4.1.1.5. Proposta de um modelo de estereosseleção para os $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -amino ésteres obtidos **3a-l**

Segundo Evans,<sup>86</sup> a natureza da geometria de enolatos de clorotânio é incerta e requer uma certa precaução na proposição de um modelo de estereosseleção. Entretanto, para reações aldólicas diastereosseletivas está bem estabelecido que um enolato metálico de geometria (*Z*) conduz à formação preferencial do produto aldólico de estereoquímica relativa *syn*, enquanto que o enolato de geometria (*E*) conduz à formação preferencial do produto

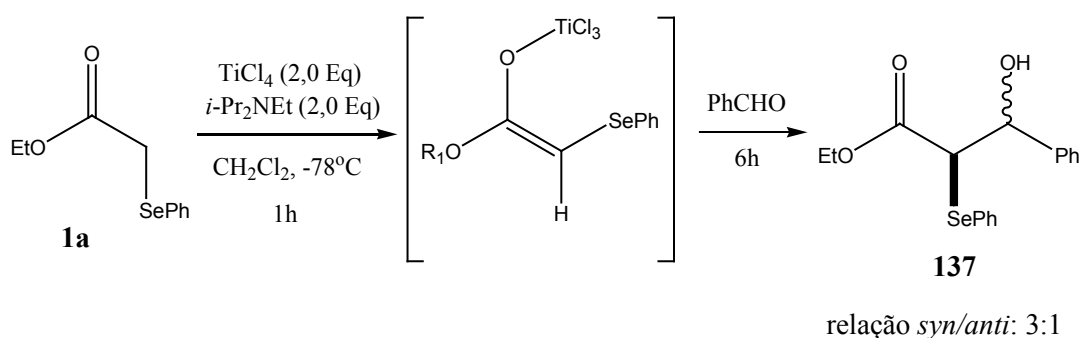
<sup>86</sup> Evans, D. A.; Urpi, F.; Somers, T. C.; Clark, J. S.; Bilodeau, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8215.

aldólico *anti*<sup>87</sup> através de um estado de transição cíclico de seis membros do tipo-cadeira chamado de estado de transição de Zimmerman-Traxler.<sup>26b</sup>

Recentemente, Toru e colaboradores<sup>24</sup> descreveram o uso de enolatos de clorotitânio, derivados de  $\alpha$ -fenilseleno ésteres, em adições aldólicas, onde foi obtido preferencialmente o produto de estereoquímica relativa *syn* através de um enolato de geometria (*Z*). Em 2004, Tiecco e colaboradores<sup>27</sup> também descreveram o uso de enolatos de clorotitânio obtendo preferencialmente o produto *syn*. De fato, para estes dois casos, a geometria (*Z*) do enolato de clorotitânio, derivado do  $\alpha$ -fenilseleno éster, foi determinada através de experimentos de NOESY onde o enolato foi gerado em  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  a  $-40^\circ\text{C}$  em um tubo de RMN. Mais recentemente, Tiecco e colaboradores<sup>28</sup> determinaram por RMN  $^1\text{H}$  a geometria (*Z*) para o enolato de titânio gerado a partir do  $\alpha$ -fenilseleno acetato de metila com 1,1 equivalentes de  $\text{TiCl}_4$  e 2,0 equivalentes de  $\text{Et}_3\text{N}$ .

Com o objetivo de obter informações sobre a geometria do enolato de clorotitânio, derivado do  $\alpha$ -fenilseleno éster **1a**, gerado na presença de 2,0 equivalentes de  $\text{TiCl}_4$  e *i*- $\text{Pr}_2\text{NEt}$ , realizamos a reação aldólica com benzaldeído seguindo o procedimento descrito por Toru e colaboradores<sup>24</sup> (Esquema 87). Esta reação aldólica forneceu o  $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -hidroxi éster **137** em uma relação diastereoisomérica de 3:1 em favor do diastereoisômero *syn*. O resultado deste experimento indica que nestas condições, a qual é a que utilizamos para a síntese dos  $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -amino ésteres, a geometria do enolato de clorotitânio deve ser (*Z*).

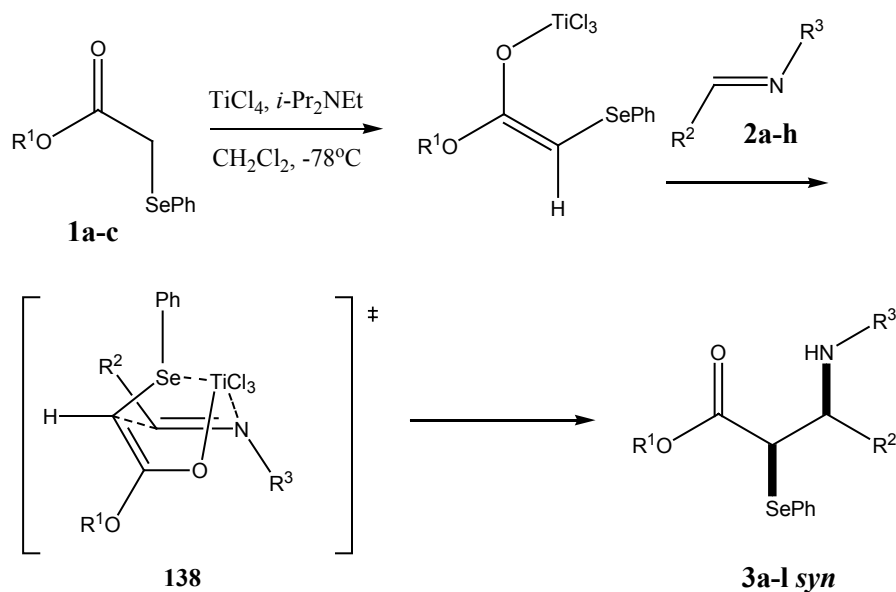
### Esquema 87



<sup>87</sup> (a) Heathcock, C. H. in *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I.; Eds.; Pergamon: Oxford, **1991**; Vol. 2, pp. 301-319. (b) Harrison, C. R. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4135. (c) Evans, D. A.; Clark, J. S.; Metternich, R.; Novack, V. J.; Sheppard, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 866. (d) Evans, D. A.; Urpi, F.; Somers, T. C.; Clark, J. S.; Bilodeau, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8215. (e) Evans, D. A.; Rieger, D. L.; Bilodeau, M. T.; Urpi, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1047. (f) Yan, T.-H.; Lee, H.-C.; Tan, C.-W. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3559. (g) Mahrwald, R.; Costisella, B.; Gundogan, B. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4543. (h) Yoshida, Y.; Hayashi, R.; Sumihara, H.; Tanabe, Y. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8727.

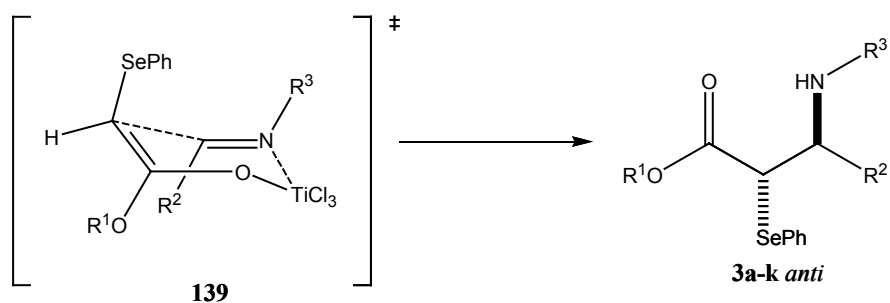
Com base nestes resultados, propomos um estado de transição quelado do tipo barco **138** com a participação do enolato de clorotitânio de geometria (*Z*). Alguns autores<sup>88</sup> propõem esta possibilidade, assumindo a formação do diastereoisômero *syn* através de um estado de transição bidentado do tipo barco, conforme o Esquema 88.

### Esquema 88



Se a orientação relativa da (*E*) aldimina é invertida o estado de transição quelado do tipo-barco não é mais possível e o isômero *anti* é formado a partir de um estado de transição de seis membros do tipo-cadeira **139**, chamado de estado de transição de Zimmerman-Traxler<sup>26b</sup> (Esquema 89).

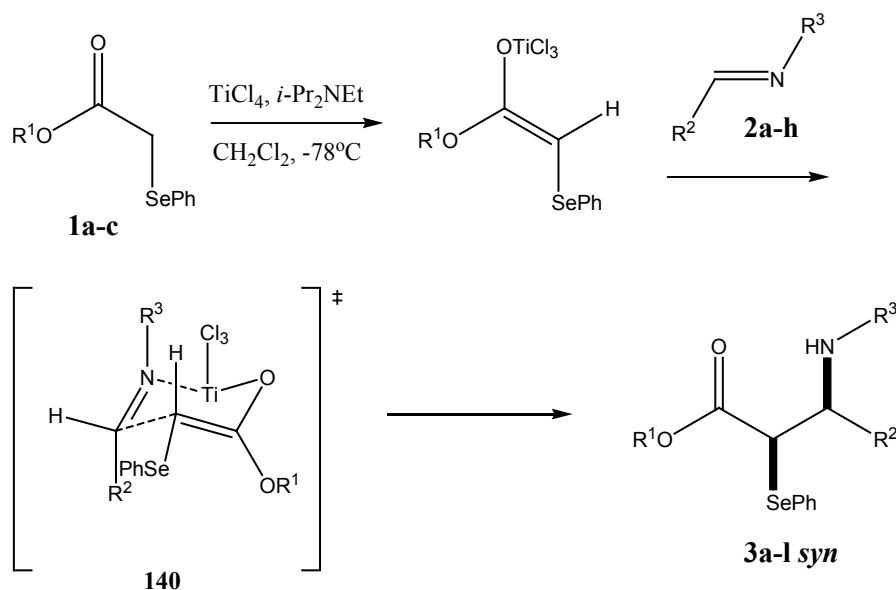
### Esquema 89



<sup>88</sup> (a) Annunziata, R.; quini, M.; Cozzi, F.; Borgia, A. L. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6339. (b) Mukai, C.; Kim, I. J.; Hanaoka, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 1007. (c) Figueras, S.; Martín, R.; Romea, P.; Urpi, F.; Vilarrasa, J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1637.

Por outro lado, para a reação do tipo-Mannich, devido ao fato da aldimina possuir a configuração (*E*) mais estável termodinamicamente,<sup>89</sup> propomos, como uma segunda hipótese, o modelo de Zimmerman-Traxler<sup>26b</sup> em um estado de transição de seis membros do tipo cadeira associado com a geometria (*E*) do enolato de clorotitânio para a formação preferencial dos  $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -amino ésteres de estereoquímica relativa *syn*, como mostra o Esquema 90.

### Esquema 90



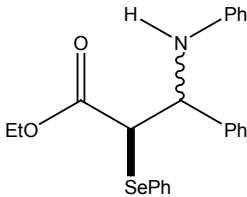
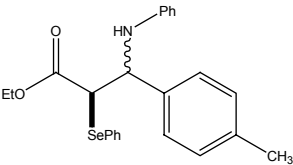
#### 4.1.1.6. Apresentação e discussão dos dados espectrais de RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C e DEPT 135° dos $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -amino ésteres **3a-l** obtidos

Os  $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -amino ésteres obtidos, após serem analisados por RMN <sup>1</sup>H (400 MHz) na forma da mistura bruta da reação, para determinação da relação diastereoisomérica, foram purificados por coluna cromatográfica em sílica gel, sendo que todos foram obtidos na forma de um óleo viscoso. Os compostos **3a-l** foram novamente analisados por RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C e DEPT 135°, bem como por espectrometria de massas e espectroscopia de absorção no infravermelho.

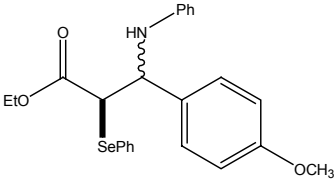
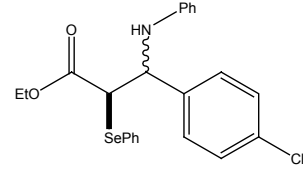
<sup>89</sup> Evans, D. A.; Nelson, J. V.; Taber, T. R. *Topics in Stereochemistry* **1982**, *13*, 1.

Todos os compostos preparados **3a-1** foram obtidos como uma mistura diastereoisomérica, são estáveis e podem ser armazenados por vários dias sob refrigeração (5°C). Os dados obtidos serão apresentados e discutidos a seguir, com o objetivo de confirmar as estruturas dos compostos preparados.

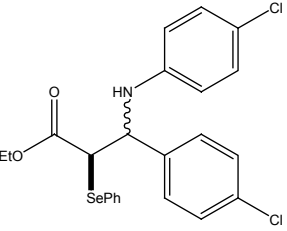
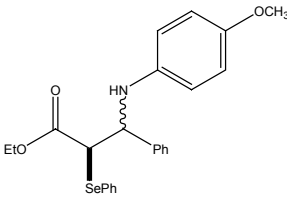
**Tabela 7: Dados espectrais de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos  $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -amino ésteres 3a-l obtidos**

$\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -amino ésteres 3a-l	RMN $^1\text{H}$ (CDCl <sub>3</sub> / TMS) $\delta$ (ppm); $J$ (Hz) / 400 MHz	RMN $^{13}\text{C}$ (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ (ppm) / 100 MHz
 <p><b>3a</b></p>	<p>Isômero <i>syn</i>: <math>\delta</math> 0,96 (t, 3H, <math>J</math> = 7,2 Hz); 3,92 (q, 2H, <math>J</math> = 7,2 Hz), 4,07 (d, 1H, <math>J</math> = 5,2 Hz); 4,96 (d, 1H, <math>J</math> = 5,2 Hz); 6,55-6,61 (m, 3H); 7,00-7,24 (m, 10H); 7,4 (d, 2H, <math>J</math> = 8,0 Hz). Isômero <i>anti</i>: <math>\delta</math> 0,96 (t, 3H, <math>J</math> = 7,2 Hz); 3,92 (q, 2H, <math>J</math> = 7,2 Hz); 3,83 (d, 1H, <math>J</math> = 9,2 Hz); 4,60 (d, 1H, <math>J</math> = 9,2 Hz); 6,55-6,61 (m, 3H); 7,00-7,24 (m, 10H); 7,4 (d, 2H, <math>J</math> = 8,0 Hz).</p>	<p>Isômero <i>syn</i>: <math>\delta</math> 13,71; 49,73; 59,58; 61,08; 113,68 (2C); 117,82; 126,95 (2C); 127,28; 128,48 (2C); 128,77; 128,95; 129,02 (2C); 129,07 (2C); 135,02 (2C); 139,82; 146,64; 172,25. Isômero <i>anti</i>: <math>\delta</math> 13,71; 48,73; 57,58; 61,08; 113,68 (2C); 117,82; 126,95 (2C); 127,28; 128,48 (2C); 128,77; 128,95; 129,02 (2C); 129,07 (2C); 135,02 (2C); 139,82; 146,64; 172,25.</p>
 <p><b>3b</b></p>	<p>Isômero <i>syn</i>: <math>\delta</math> 0,97 (t, 3H, <math>J</math> = 7,2 Hz); 2,24 (s, 3H); 3,95 (q, 2H, <math>J</math> = 7,2 Hz); 4,05 (d, 1H, <math>J</math> = 5,2 Hz); 4,96 (d, 1H, <math>J</math> = 5,2 Hz); 6,57 (d, 2H, <math>J</math> = 8,0 Hz); 6,64 (t, 1H, <math>J</math> = 7,2 Hz); 7,03-7,10 (m, 4H); 7,15 (d, 2H, <math>J</math> = 8,0 Hz); 7,24-7,29 (m, 3H); 7,57 (d, 2H, <math>J</math> = 8,0 Hz). Isômero <i>anti</i>: <math>\delta</math> 0,97 (t, 3H, <math>J</math> = 7,2 Hz); 2,24 (s, 3H); 3,86 (d, 1H, <math>J</math> = 9,2 Hz); 3,97 (q, 2H, <math>J</math> = 7,2 Hz); 4,58 (d, 1H, <math>J</math> = 9,2 Hz); 6,52 (d, 2H, <math>J</math> = 8,0 Hz); 6,64 (t, 1H, <math>J</math> = 7,2 Hz); 7,03-7,10 (m, 4H); 7,15 (d, 2H, <math>J</math> = 8,0 Hz); 7,24-7,29 (m, 3H); 7,57 (d, 2H, <math>J</math> = 8,0 Hz).</p>	<p>Isômero <i>syn</i>: <math>\delta</math> 13,73; 20,99; 49,78; 59,28; 61,08; 113,65 (2C); 117,70; 126,59 (2C); 128,25 (2C); 129,00 (2C); 129,05; 129,23 (2C); 134,93 (2C); 136,05; 136,79; 137,19; 146,56; 172,34. Isômero <i>anti</i>: <math>\delta</math> 13,73; 20,99; 49,98; 59,48; 61,08; 113,65 (2C); 117,70; 126,59 (2C); 128,25 (2C); 129,00 (2C); 129,05; 129,23 (2C); 134,93 (2C); 136,05; 136,79; 137,19; 146,56; 172,34.</p>

Continuação da Tabela 7

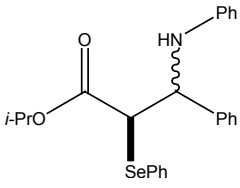
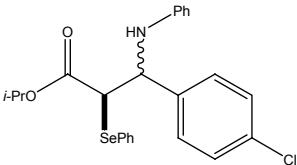
 <p style="text-align: center;"><b>3c</b></p>	<p>Isômero <i>syn</i>: <math>\delta</math> 1,00 (t, 3H, <math>J = 7,2</math> Hz); 3,72 (s, 3H); 3,96 (q, 2H, <math>J = 7,2</math> Hz); 4,05 (d, 1H, <math>J = 5,6</math> Hz); 4,94 (d, 1H, <math>J = 5,6</math> Hz); 6,57 (d, 2H, <math>J = 8,0</math> Hz); 6,65 (t, 1H, <math>J = 7,2</math> Hz); 6,78 (d, 2H, <math>J = 8,0</math> Hz); 7,09 (t, 2H, <math>J = 8,0</math> Hz); 7,19 (d, 2H, <math>J = 8,0</math> Hz); 7,23-7,30 (m, 3H); 7,57 (d, 2H, <math>J = 7,8</math> Hz).                  Isômero <i>anti</i>: <math>\delta</math> 0,98 (t, 3H, <math>J = 7,2</math> Hz); 3,65 (s, 3H); 3,97 (q, 2H, <math>J = 7,2</math> Hz); 4,11 (d, 1H, <math>J = 9,2</math> Hz); 4,54 (d, 1H, <math>J = 9,2</math> Hz); 6,47 (d, 2H, <math>J = 8,0</math> Hz); 6,65 (d, 2H, <math>J = 8,0</math> Hz); 7,18-7,31 (m, 8H); 7,57 (d, 2H, <math>J = 8,0</math> Hz).</p>	<p>Isômero <i>syn</i>: <math>\delta</math> 13,76; 49,92; 55,10; 59,00; 61,08; 113,67 (2C); 114,11 (2C); 117,71; 122,13; 127,83 (2C); 128,25 (2C); 129,02 (2C); 130,13; 131,86; 135,00 (2C); 146,56; 158,95; 172,35. Isômero <i>anti</i>: <math>\delta</math> 13,75; 49,97; 55,19; 58,97; 61,08; 113,67 (2C); 113,97 (2C); 118,70; 127,89 (2C); 128,27 (2C); 128,71; 129,05 (2C); 129,11; 131,87; 134,97 (2C); 146,57; 158,94; 172,39.</p>
 <p style="text-align: center;"><b>3d</b></p>	<p>Isômero <i>syn</i>: <math>\delta</math> 1,01 (t, 3H, <math>J = 7,2</math> Hz); 3,97 (q, 2H, <math>J = 7,2</math> Hz); 4,02 (d, 1H, <math>J = 5,2</math> Hz); 4,93 (d, 1H, <math>J = 5,2</math> Hz); 6,55 (d, 2H, <math>J = 7,6</math> Hz); 6,68 (t, 1H, <math>J = 7,2</math> Hz); 7,22-7,32 (m, 9H); 7,56 (d, 2H, <math>J = 7,2</math> Hz). Isômero <i>anti</i>: <math>\delta</math> 1,01 (t, 3H, <math>J = 7,2</math> Hz); 3,88 (d, 1H, <math>J = 9,2</math> Hz); 3,97 (q, 2H, <math>J = 7,2</math> Hz); 4,55 (d, 1H, <math>J = 9,2</math> Hz); 6,55 (d, 2H, <math>J = 7,6</math> Hz); 6,68 (t, 1H, <math>J = 7,2</math> Hz); 7,22-7,32 (m, 9H); 7,56 (d, 2H, <math>J = 7,2</math> Hz).</p>	<p>Isômero <i>syn</i>: <math>\delta</math> 13,78; 49,51; 59,11; 61,30; 113,68 (2C); 118,10; 128,22 (2C); 128,50 (2C); 128,78 (2C); 129,14 (2C); 129,19; 133,40; 135,11 (2C); 136,13; 138,53; 146,20; 172,13.                  Isômero <i>anti</i>: <math>\delta</math> 13,75; 49,14; 58,97; 61,20; 114,03 (2C); 118,10; 128,22 (2C); 128,50 (2C); 128,78 (2C); 129,14 (2C); 129,19; 133,40; 135,11 (2C); 136,13; 138,53; 146,20; 172,13.</p>

Continuação da Tabela 7

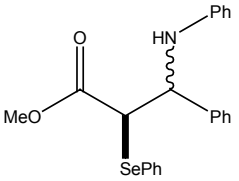
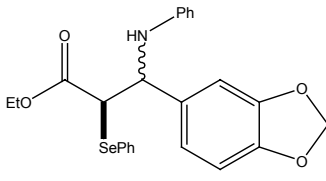
 <p style="text-align: center;"><b>3e</b></p>	<p>Isômero <i>syn</i>: <math>\delta</math> 1,01 (t, 3H, <math>J = 7,2</math> Hz); 3,95 (q, 2H, <math>J = 7,2</math> Hz); 4,01 (d, 1H, <math>J = 5,2</math> Hz); 4,86 (d, 1H, <math>J = 5,2</math> Hz); 6,45 (d, 2H, <math>J = 8,0</math> Hz); 7,03 (d, 2H, <math>J = 8,0</math> Hz); 7,17-7,31 (m, 7H); 7,56 (d, 2H, <math>J = 8,0</math>). Isômero <i>anti</i>: <math>\delta</math> 1,02 (t, 3H, <math>J = 7,2</math> Hz); 3,85 (d, 1H, <math>J = 9,2</math> Hz); 3,96 (q, 2H, <math>J = 7,2</math> Hz); 4,47 (d, 1H, <math>J = 9,2</math> Hz); 6,39 (d, 2H, <math>J = 8,0</math> Hz); 7,03 (d, 2H, <math>J = 8,0</math> Hz); 7,17-7,31 (m, 7H); 7,51 (d, 2H, <math>J = 8,0</math> Hz).</p>	<p>Isômero <i>syn</i>: <math>\delta</math> 13,72; 49,16; 59,24; 61,31; 114,67 (2C); 122,63; 128,09 (2C); 128,56; 128,56; 128,76 (2C); 129,00 (2C); 129,13 (2C); 135,10 (2C); 136,14; 138,07; 144,83; 170,17. Isômero <i>anti</i>: <math>\delta</math> 13,72; 51,13; 57,77; 61,25; 115,14 (2C); 122,63; 128,09 (2C); 128,47; 128,56; 128,77 (2C); 129,00 (2C); 129,10 (2C); 135,10 (2C); 136,14; 138,07; 144,98; 172,01.</p>
 <p style="text-align: center;"><b>3f</b></p>	<p>Isômero <i>syn</i>: <math>\delta</math> 0,96 (t, 3H, <math>J = 7,2</math> Hz); 3,64 (s, 3H); 3,95 (q, 2H, <math>J = 7,2</math> Hz); 4,07 (d, 1H, <math>J = 5,6</math> Hz); 4,91 (d, 1H, <math>J = 5,6</math> Hz); 6,54 (d, 2H, <math>J = 8,0</math> Hz); 6,67 (d, 2H, <math>J = 8,0</math> Hz); 7,18-7,29 (m, 8H); 7,55 (d, 2H, <math>J = 8,0</math> Hz). Isômero <i>anti</i>: <math>\delta</math> 0,94 (t, 3H, <math>J = 7,2</math> Hz); 3,64 (s, 3H); 3,95 (q, 2H, <math>J = 7,2</math> Hz); 4,09 (d, 1H, <math>J = 9,2</math> Hz); 4,53 (d, 1H, <math>J = 9,2</math> Hz); 6,49 (d, 2H, <math>J = 8,0</math> Hz); 6,67 (d, 2H, <math>J = 8,0</math> Hz); 7,18-7,29 (m, 8H); 7,55 (d, 2H, <math>J = 8,0</math> Hz).</p>	<p>Isômero <i>syn</i>: <math>\delta</math> 13,75; 49,91; 55,08; 58,99; 61,07; 113,67 (2C); 113,93 (2C); 117,71; 127,82 (2C); 128,25 (2C); 128,77; 129,01 (2C); 129,05; 131,85; 134,94 (2C); 146,55; 158,94; 172,35. Isômero <i>anti</i>: <math>\delta</math> 13,75; 49,95; 55,10; 58,99; 61,07; 113,67 (2C); 113,93 (2C); 118,70; 127,83 (2C); 128,25 (2C); 128,77; 129,03 (2C); 129,07; 131,83; 134,94 (2C); 146,55; 158,94; 172,37.</p>



## Continuação da Tabela 7

 <p style="text-align: center;"><b>3g</b></p>	<p>Isômero <i>syn</i>: <math>\delta</math> 0,93 (d, 3H, <math>J = 6,4</math> Hz); 1,01 (d, 3H, <math>J = 6,4</math> Hz); 4,00 (d, 1H, <math>J = 5,6</math> Hz); 4,83 (sept, 1H, <math>J = 6,4</math> Hz); 4,94 (d, 1H, <math>J = 5,6</math> Hz); 6,55 (d, 2H, <math>J = 8,0</math> Hz); 6,67 (t, 1H, <math>J = 7,2</math> Hz); 7,26-7,34 (m, 10H); 7,57 (d, 2H, <math>J = 8,0</math> Hz).</p> <p>Isômero <i>anti</i>: <math>\delta</math> 0,93 (d, 3H, <math>J = 6,4</math> Hz); 1,01 (d, 3H, <math>J = 6,4</math> Hz); 3,86 (d, 1H, <math>J = 9,6</math> Hz); 4,55 (d, 1H, <math>J = 9,6</math> Hz); 4,78 (sept, 1H, <math>J = 6,4</math> Hz); 6,49 (d, 2H, <math>J = 8,0</math> Hz); 6,67 (t, 1H, <math>J = 7,2</math> Hz); 7,06-7,12 (m, 10H); 7,53 (d, 2H, <math>J = 8,0</math> Hz).</p>	<p>Isômero <i>syn</i>: <math>\delta</math> 21,23; 21,42; 49,66; 58,94; 69,06; 113,58 (2C); 118,01; 128,23 (2C); 128,38; 128,70 (2C); 128,84 (2C); 129,11 (2C); 133,31; 134,96; 135,99 (2C); 138,49; 146,18; 171,76. Isômero <i>anti</i>: <math>\delta</math> 21,23; 21,42; 49,66; 58,01; 68,96; 114,12 (2C); 118,49; 128,23 (2C); 128,65; 128,84 (2C); 129,05 (2C); 133,32; 134,96; 135,99 (2C); 138,49; 146,18; 170,05.</p>
 <p style="text-align: center;"><b>3h</b></p>	<p>Isômero <i>syn</i>: <math>\delta</math> 0,88 (d, 3H, <math>J = 6,4</math> Hz); 0,98 (d, 3H, <math>J = 6,4</math> Hz); 4,05 (d, 1H, <math>J = 5,2</math> Hz); 4,82 (sept, 1H, <math>J = 6,4</math> Hz); 4,98 (d, 1H, <math>J = 5,2</math> Hz); 6,58 (d, 2H, <math>J = 8,0</math> Hz); 6,65 (t, 1H, <math>J = 7,2</math> Hz); 7,10 (t, 2H, <math>J = 8,0</math> Hz); 7,20-7,29 (m, 7H); 7,56 (d, 2H, <math>J = 8,0</math> Hz). Isômero <i>anti</i>: <math>\delta</math> 0,89 (d, 3H, <math>J = 6,4</math> Hz); 0,99 (d, 3H, <math>J = 6,4</math> Hz); 3,93 (d, 1H, <math>J = 9,6</math> Hz); 4,60 (d, 1H, <math>J = 9,6</math> Hz); 4,75 (sep, 1H, <math>J = 6,4</math> Hz); 6,52 (d, 2H, <math>J = 8,0</math> Hz); 6,64 (t, 1H, <math>J = 7,2</math> Hz); 7,10 (t, 2H, <math>J = 8,0</math> Hz); 7,20-7,29 (m, 7H); 7,56 (d, 2H, <math>J = 8,0</math> Hz).</p>	<p>Isômero <i>syn</i>: <math>\delta</math> 21,21 (2C); 49,99; 59,39; 68,79; 113,56 (2C); 117,68; 126,74 (2C); 127,56; 128,22; 128,50 (2C); 129,03 (2C); 129,09 (2C); 134,84 (2C); 135,92; 139,90; 146,57; 171,93. Isômero <i>anti</i>: <math>\delta</math> 21,35 (2C); 52,18; 58,73; 68,79; 114,06 (2C); 118,15; 127,38 (2C); 127,78; 128,46 (2C); 128,69; 128,98 (2C); 129,16 (2C); 134,89 (2C); 135,92; 140,27; 146,57; 170,05.</p>

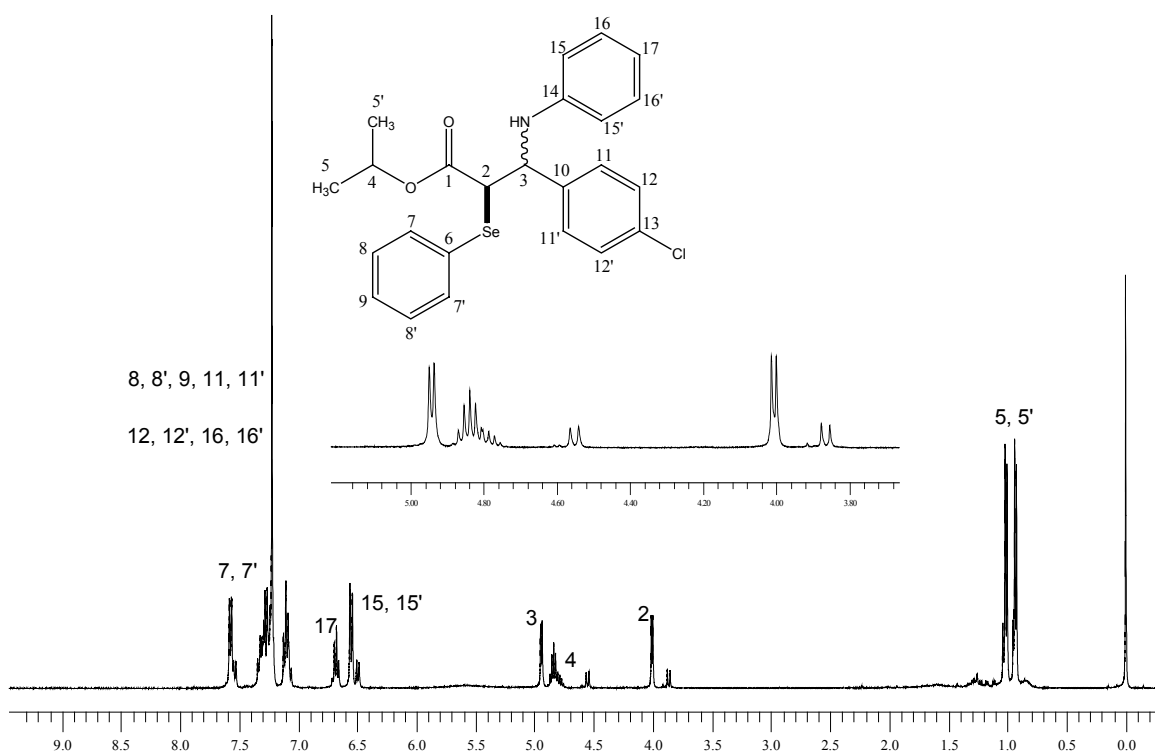
Continuação da Tabela 7

 <p style="text-align: center;"><b>3i</b></p>	<p>Isômero <i>syn</i>: <math>\delta</math> 3,43 (s, 3H); 4,09 (d, 1H, <math>J = 5,6</math> Hz); 4,97 (d, 1H, <math>J = 5,6</math> Hz); 6,57 (d, 2H, <math>J = 8,0</math> Hz); 6,63 (m, 1H); 7,15-7,24 (m, 10H); 7,54 (d, 2H, <math>J = 7,2</math> Hz). Isômero <i>anti</i>: <math>\delta</math> 3,38 (s, 3H); 3,98 (d, 1H, <math>J = 9,6</math> Hz); 4,61 (d, 1H, <math>J = 9,6</math> Hz); 6,51 (d, 2H, <math>J = 8,0</math> Hz); 6,63 (m, 1H); 7,04-7,17 (m, 10H); 7,54 (d, 2H, <math>J = 7,2</math> Hz).</p>	<p>Isômero <i>syn</i>: <math>\delta</math> 49,61; 51,92; 59,57; 113,65 (2C); 117,80; 126,59 (2C); 127,10; 127,58; 128,51 (2C); 128,90 (2C); 129,02 (2C); 134,94 (2C); 136,04; 139,78; 146,38; 172,54. Isômero <i>anti</i>: <math>\delta</math> 49,65; 50,97; 58,57; 114,01 (2C); 118,15; 126,59 (2C); 127,10; 128,33; 128,48 (2C); 128,78 (2C); 128,97 (2C); 134,94 (2C); 136,04; 146,38; 172,55.</p>
 <p style="text-align: center;"><b>3j</b></p>	<p>Isômero <i>syn</i>: <math>\delta</math> 1,02 (t, 3H, <math>J = 7,2</math> Hz); 3,90-4,05 (m, 3H); 4,88 (d, 1H, <math>J = 5,6</math> Hz); 5,86 (s, 2H); 6,51-6,75 (m, 5H); 6,86 (s, 1H); 7,04 - 7,10 (m, 2H); 7,23-7,28 (m, 3H); 7,53-7,59 (m, 2H). Isômero <i>anti</i>: <math>\delta</math> 1,05 (t, 3H, <math>J = 7,2</math> Hz); 3,85-4,00 (m, 3H); 4,50 (d, 1H, <math>J = 9,2</math> Hz); 5,87 (s, 2H); 6,55-6,76 (m, 5H); 6,83 (s, 1H); 7,04 - 7,10 (m, 2H); 7,23-7,28 (m, 3H); 7,53-7,59 (m, 2H).</p>	<p>Isômero <i>syn</i>: <math>\delta</math> 13,81; 49,89; 58,21; 61,11; 100,95; 107,02; 108,13; 113,61 (2C); 117,78; 120,20; 128,33; 128,78; 128,91 (2C); 129,05 (2C); 134,04; 134,98 (2C); 146,46; 146,99; 147,85; 172,23. Isômero <i>anti</i>: <math>\delta</math> 13,90; 51,95; 59,38; 61,18; 100,99; 107,36; 108,25; 114,07 (2C); 118,21; 120,91; 128,33; 128,78; 128,97 (2C); 129,09 (2C); 134,20 (2C); 136,01; 146,75; 146,95; 147,88; 172,87.</p>

## Continuação da Tabela 7

<p style="text-align: center;"><b>3l</b></p>	<p>Isômero <i>syn</i>: <math>\delta</math> 1,06 (t, 3H, <math>J = 7,2</math> Hz); 3,89 (q, 2H, <math>J = 7,2</math> Hz); 4,01 (d, 1H, <math>J = 5,6</math> Hz); 4,96 (d, 1H, <math>J = 5,6</math> Hz); 6,22 (d, 1H, <math>J = 1,2</math> Hz); 6,61 (d, 1H, <math>J = 8,0</math> Hz); 6,73 (t, 1H, <math>J = 7,2</math> Hz); 7,09-7,32 (m, 8H); 7,57 (d, 2H, <math>J = 8,0</math> Hz).</p> <p>Isômero <i>anti</i>: <math>\delta</math> 1,06 (t, 3H, <math>J = 7,2</math> Hz); 3,89 (q, 2H, <math>J = 7,2</math> Hz); 4,21 (d, 1H, <math>J = 8,8</math> Hz); 4,87 (d, 1H, <math>J = 8,8</math> Hz); 6,22 (d, 1H, <math>J = 1,2</math> Hz); 6,61 (d, 1H, <math>J = 8,0</math> Hz); 6,73 (t, 1H, <math>J = 7,2</math> Hz); 7,09-7,32 (m, 8H); 7,57 (d, 2H, <math>J = 8,0</math> Hz).</p>	<p>Isômero <i>syn</i>: <math>\delta</math> 13,79; 47,52; 53,16; 61,23; 107,93; 110,24; 114,10 (2C); 114,14; 118,64; 128,71; 129,00 (2C); 129,11 (2C); 136,21 (2C); 141,96; 146,47; 152,61; 170,30.</p> <p>Isômero <i>anti</i>: <math>\delta</math> 13,79; 49,00; 54,37; 61,52; 107,93; 110,24; 114,10 (2C); 114,14; 118,64; 128,71; 129,00 (2C); 129,11 (2C); 136,21 (2C); 141,96; 146,47; 152,61; 170,30.</p>
----------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

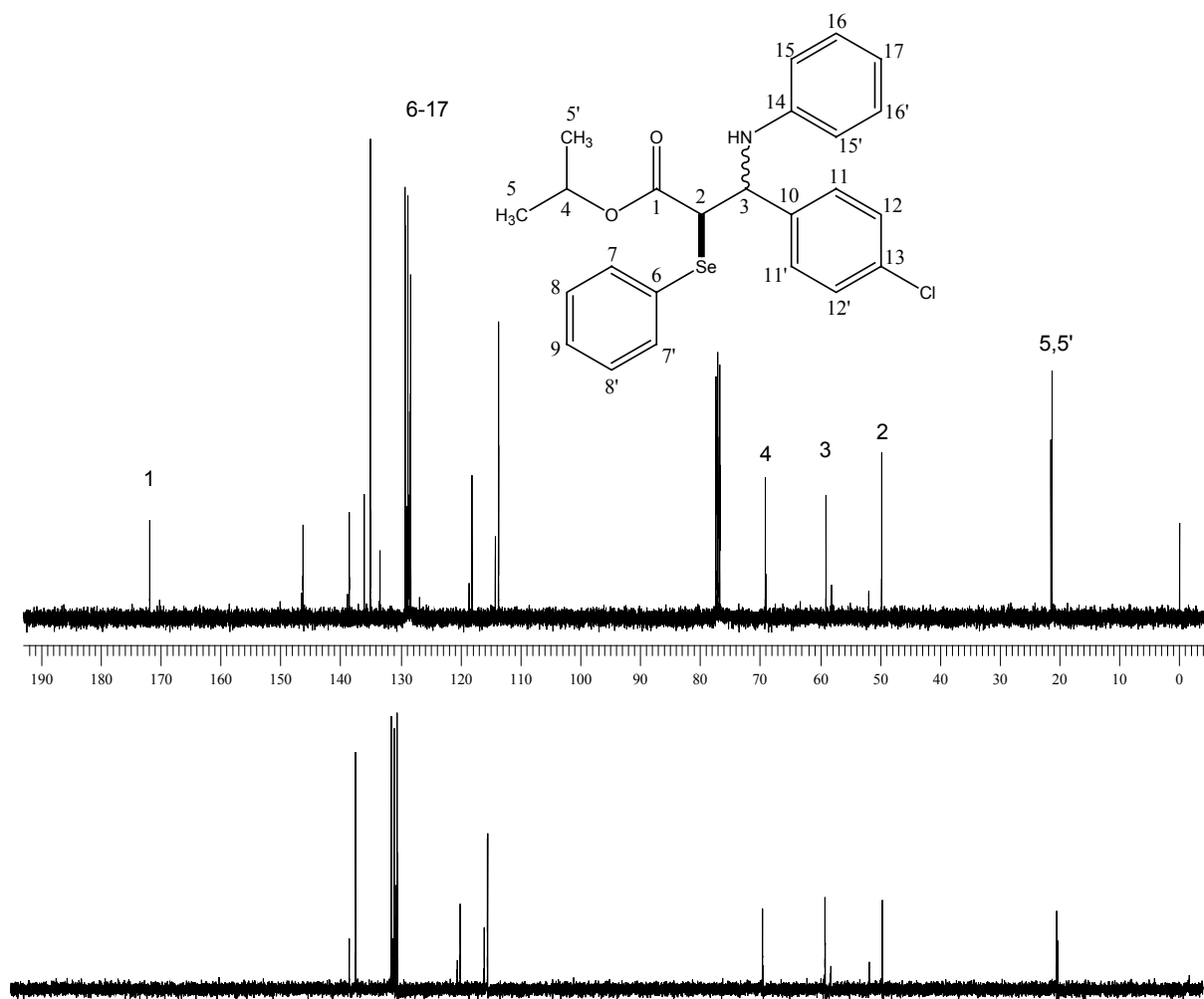
Os espectros RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos  $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -amino ésteres **3a-l** apresentaram várias características em comum, sendo a principal delas os dubletos referentes aos hidrogênios  $\text{H}\alpha$  e  $\text{H}\beta$  do sistema  $\beta$ -aminocarbonílico dos isômeros *syn* e *anti*. Desta forma, não se faz necessária a discussão detalhada de cada um. Escolheu-se o espectro do composto **3h**, para uma discussão detalhada. Na Figura 13, é apresentado o espectro do referido composto, com a atribuição de cada sinal, seguida de sua discussão.



**Figura 13:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do  $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -amino éster **3h** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

No espectro de RMN  $^1\text{H}$  do  $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -amino éster **3h** (Figura 13), podemos observar em 0,88 ppm um dubleto,  $J = 6,4$  Hz, com integral relativa de 3H, correspondente a uma das metilas do grupamento isopropila (H-5). Em 0,98 ppm, tem-se outro dubleto,  $J = 6,4$  Hz, com integral relativa também a 3H, que corresponde à segunda metila do grupamento isopropila (H-5'). Em 4,05 ppm temos um dubleto,  $J = 5,2$  Hz, com integral relativa a 1H, que corresponde ao H-2 ( $\text{H}\alpha$ ) para o diastereoisômero *syn*, e em 3,93 ppm temos um dubleto,  $J = 9,6$  Hz, que corresponde ao H-2 ( $\text{H}\alpha$ ) para o diastereoisômero *anti*. Em 4,82 ppm tem-se um septeto,  $J = 6,4$  Hz, com integral relativa de 1H, que corresponde ao H-4 do grupamento isopropila. Em 4,98 ppm, tem-se um dubleto,  $J = 5,2$  Hz, com integral relativa a 1H, que corresponde ao H-3 ( $\text{H}\beta$ ) para o diastereoisômero *syn*, e em 4,60 ppm temos outro dubleto,  $J = 9,6$  Hz, que corresponde ao H-3 ( $\text{H}\beta$ ) para o diastereoisômero *anti*. Em de 6,58, tem-se um dubleto,  $J = 8,0$  Hz, com integral relativa a 2H, correspondendo ao H-15 e ao H-15', estes hidrogênios estão relativamente mais blindados devido ao fato de estarem em posição *orto* ao átomo de nitrogênio. Em 6,65 ppm tem-se um tripleso,  $J = 8,0$  Hz, com integral relativa a 1H,

que corresponde ao H-17 e em 7,10 ppm tem-se outro triploto,  $J = 8,0$  Hz, com integral relativa a 2H, que corresponde aos hidrogênios H-16 e 16'. Na região compreendida entre 7,20 e 7,29, tem-se um multipletto, com integral relativa a 7H, que corresponde aos hidrogênios H-8 e 8', H9, H-11 e 11', H-12 e 12'. E por fim, em 7,56 ppm tem-se um dubleto,  $J = 8,0$  Hz, com integral relativa a 2H, correspondendo aos hidrogênios H7 e 7'.



**Figura 14:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  e DEPT  $135^\circ$  do  $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -amino éster **3h** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3h**, totalmente desacoplado (Figura 14), apresentou sinais de 17 carbonos, sendo que existem sinais de carbonos sobrepostos (carbonos 5 e 5', 7 e 7', 8 e 8', 11 e 11', 12 e 12', 15 e 15', 16 e 16'). Utilizou-se o experimento de DEPT  $135^\circ$  para identificar o padrão de substituição dos carbonos. Assim, o experimento

com  $\theta_y = 135^\circ$  apresenta os sinais referentes aos carbonos metínicos (CH) e metílicos (CH<sub>3</sub>), com amplitude positiva e os sinais dos carbonos metilênicos (CH<sub>2</sub>), com amplitude negativa. Visto que, nos espectros de DEPT 135°, desaparecem os sinais referentes aos carbonos quaternários, distinguiu-se dos demais por comparação com o espectro desacoplado.

Na Figura 14, podemos observar o espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **3h**. Em 21,21 ppm, tem-se um sinal referente aos carbonos das metilas do grupamento isopropila, C-5 e 5'. Em 49,99 ppm tem-se um sinal referente ao carbono  $\alpha$ -carbonílico ligado ao átomo de selênio C-2, no isômero *syn* e 52,18 ppm no isômero *anti*. Em 59,39 ppm aparece o sinal que corresponde ao carbono ligado ao átomo de nitrogênio C-3, no isômero *syn* e 58,73 ppm no isômero *anti*. O sinal do carbono do grupamento isopropila ligado ao átomo de oxigênio, C-4, aparece em 68,79 ppm. Por comparação com o experimento de DEPT 135° tem-se 8 carbonos metínicos 113,56 (2C); 117,68; 126,74 (2C); 128,50 (2C); 129,03 (2C); 129,09 (2C); 134,84 (2C) e 135,92 ppm. Os carbonos quaternários apareceram em 127,56; 128,22; 139,90 e 146,57 ppm. E por fim, em 171,98 ppm tem-se o sinal referente ao carbono carbonílico C-1.

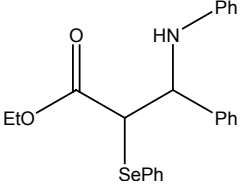
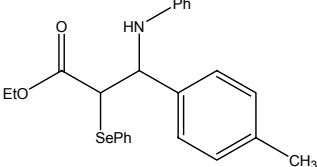
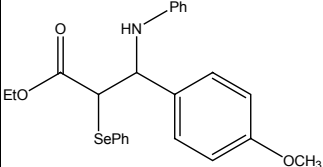
#### 4.1.1.7. Apresentação e discussão dos Dados Espectrais de Absorção no Infravermelho, Massa e Análise Elementar dos $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -amino ésteres **3a-l** obtidos

Uma característica importante nos espectros de infravermelho dos compostos obtidos são as bandas de absorção em torno de 3400 cm<sup>-1</sup> devido ao estiramento  $\nu$ N-H e também as bandas de absorção de ésteres.<sup>90</sup> Estes possuem duas fortes bandas devido ao estiramento  $\nu$  C=O na região de 1701-1725 cm<sup>-1</sup>. Menos intensas, as vibrações de estiramento C--O de ésteres consistem, em geral, de duas vibrações assimétricas acopladas: C-C(=O)-O e O-C-C, sendo a primeira a mais importante.<sup>90</sup> Essas bandas ocorrem na região de 1050-1300 cm<sup>-1</sup>.

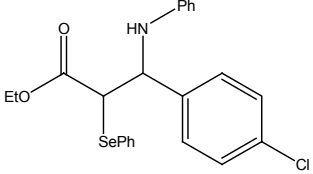
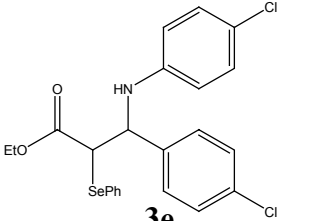
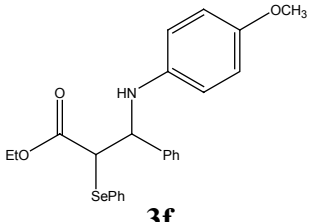
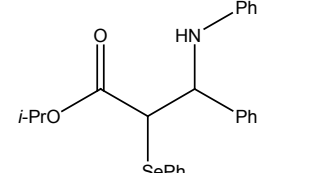
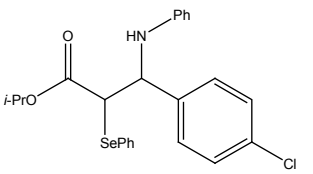
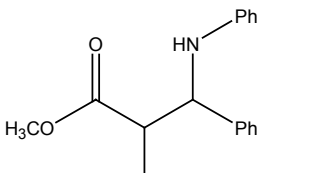
O espectro de massas apresentou o pico do íon molecular. Na Tabela 8, são apresentados os dados de massas, infravermelho, ponto de fusão e análise elementar dos compostos **3a-l**.

<sup>90</sup> Silverstein, R. M.; Webster, F. X. *Spectrometric Identification of Organics Compounds*, 6<sup>th</sup> Ed., John Wiley & Sons, New York, 1998.

**Tabela 8: Dados Espectrais de I.V., Massas e Análise Elementar dos  $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -amino ésteres obtidos**

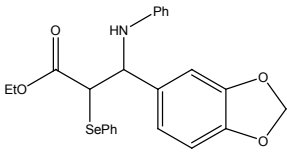
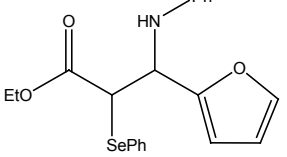
Composto	I.V v(cm-1)	E.M. (m/z) (intensidade relativa)	Análise Elementar Experimental; (Teórico) C; N; H (%)
 <p><b>3a</b></p>	3385; 3046; 3018; 2979; 2927; 1712; 1598; 1502; 1250; 1097; 1016; 811; 740; 692.	425 ( $M^+$ ); 182 (100); 77 (38).	C: 64,81; (65,09) N: 3,12; (3,30) H: 5,28; (5,46)
 <p><b>3b</b></p>	3394; 3051; 3013; 2975; 2913; 1712; 1598; 1502; 1240; 1207; 1016; 735; 683.	439 ( $M^+$ ); 196 (100); 77 (28).	C: 65,55; (65,74) N: 3,21; (3,19) H: 5,87; (5,74)
 <p><b>3c</b></p>	3384; 3052; 2979; 2960; 2834; 1715; 1600; 1244; 1135; 825; 742.	455 ( $M^+$ ); 212 (100); 77 (26).	C: 63,67; (63,43) N: 3,47; (3,08) H: 5,11; (5,55)

Continuação da Tabela 8

 <p style="text-align: center;"><b>3d</b></p>	3380; 3046; 2975; 2927; 1722; 1602; 1369; 1021; 735.	459 (M <sup>+</sup> ); 216 (100); 77 (42).	C: 60,24; (60,21) N: 2,99; (3,05) H: 4,77; (4,83)
 <p style="text-align: center;"><b>3e</b></p>	3365; 3056; 2984; 2927; 1707; 1602; 1488; 1240; 1097; 1016; 807; 735.	493 (M <sup>+</sup> ); 250 (100); 252 (61); 77 (15).	C: 56,10; (56,00) N: 2,78; (2,84) H: 4,15; (4,29)
 <p style="text-align: center;"><b>3f</b></p>	3379; 3052; 3021; 2970; 2929; 1705; 1602; 1510; 1249; 1146; 860; 696.	455 (M <sup>+</sup> ); 212 (100); 77 (40).	C: 63,51; (63,43) N: 3,29; (3,08) H: 5,67; (5,55)
 <p style="text-align: center;"><b>3g</b></p>	3385; 3046; 3018; 2979; 2927; 1712; 1598; 1250; 1097; 740; 692.	439 (M <sup>+</sup> ); 149 (100); 167 (36); 57 (51).	C: 65,51; (65,75) N: 3,29; (3,19) H: 5,66; (5,75)
 <p style="text-align: center;"><b>3h</b></p>	3392; 3052; 3016; 2960; 1720; 1604; 1506; 1349; 1253; 1135; 743; 701.	473 (M <sup>+</sup> ); 216 (100); 218 (38); 77 (30).	C: 61,39; (60,96) N: 2,95; (2,96) H: 5,06; (5,12)
 <p style="text-align: center;"><b>3i</b></p>	3387; 3053; 2978; 2961; 2835; 1716; 1601; 1519; 1245; 1030; 827; 687.	411 (M <sup>+</sup> ); 182 (100); 77 (46); 104 (22).	C: 64,39; (64,38) N: 3,41; (3,40) H: 4,93; (5,16)



## Continuação da tabela 8

 <p style="text-align: center;"><b>3j</b></p>	3397; 3050; 2995; 2911; 2650; 1703; 1602; 1511; 1240; 1050; 746.	469 (M <sup>+</sup> ); 226 (100); 77 (23).	C: 61,32 ; (61,54) N: 3,15; (2,99) H: 4,77; (4,95)
 <p style="text-align: center;"><b>3l</b></p>	3399; 3130; 3090; 3001; 2590; 1720; 1610; 1509; 1401; 1298; 1007; 789.	415 (M <sup>+</sup> ); 172 (100); 77 (23).	C: 60,46; (60,87) N: 3,04; (3,38) H: 5,32; (5,11)

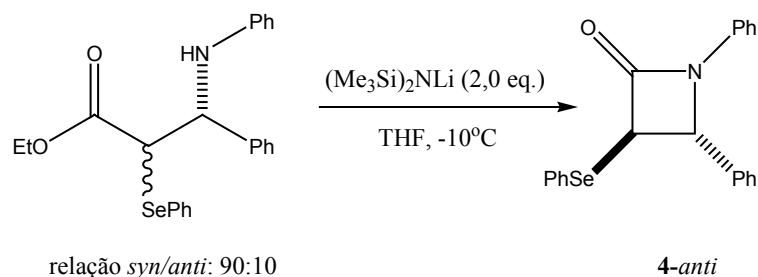
#### 4.1.2. Estudo da Reatividade dos $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -amino ésteres obtidos e aplicação na síntese de $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -lactamas

Os  $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -amino ésteres podem ser considerados precursores importantes para a síntese de  $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -lactamas, uma vez que a ciclização de  $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -amino ácidos não é uma rota conveniente, devido a baixos rendimentos, decomposição do substrato e epimerização durante a hidrólise do  $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -amino éster.<sup>56</sup> Desta forma, a ciclização do respectivo éster representa uma estratégia mais adequada para a obtenção de  $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -lactama em apenas uma etapa.

Com o objetivo de examinar a reatividade dos  $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -amino ésteres preparados e empregá-los na síntese de estruturas  $\beta$ -lactâmicas, planejou-se o estudo da reação de ciclização, promovida por base forte, do  $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -amino éster **3a**.

Desta maneira, reagiu-se o  $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -amino éster **3a** (na forma de uma mistura de diastereoisômeros, com uma relação *syn/anti* de 90:10) com (Me<sub>3</sub>Si)<sub>2</sub>NLi, gerado "*in situ*" a partir de (Me<sub>3</sub>Si)<sub>2</sub>NH e *n*-BuLi em THF a -10°C, seguindo procedimento descrito na literatura,<sup>8</sup> obtendo-se, então, a respectiva  $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -lactama **4** (Esquema 91).

## Esquema 91

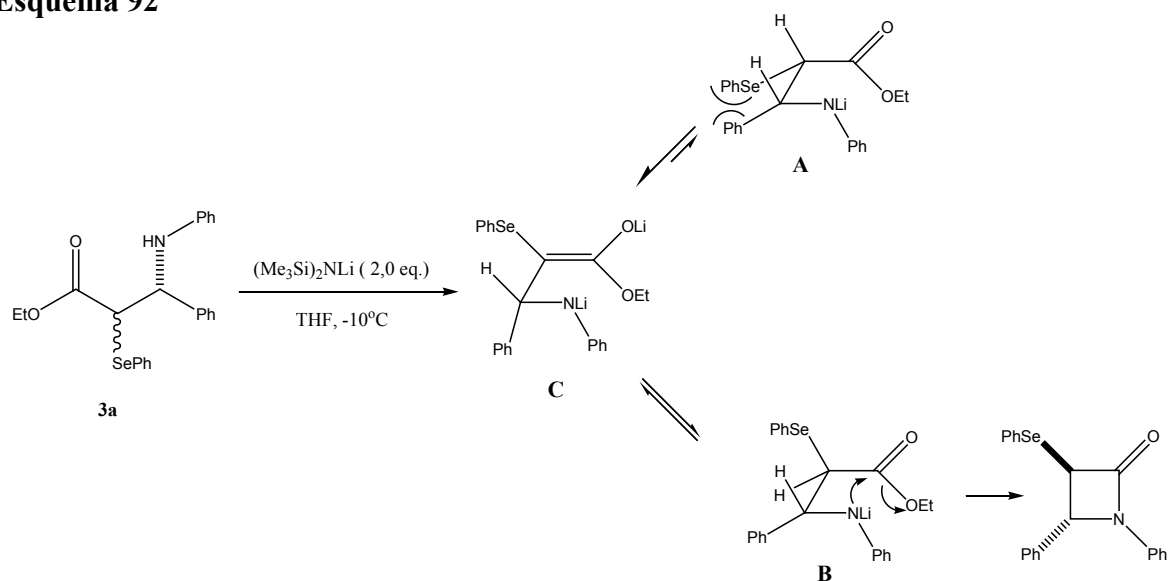


A reação foi analisada por RMN  $^1\text{H}$  na forma da mistura bruta e após foi purificada por cromatografia em coluna de sílica gel, obtendo-se um rendimento de 57%. Através da análise do espectro de RMN  $^1\text{H}$  da mistura bruta da reação observou-se a presença de apenas um diastereoisômero relacionado à configuração relativa entre os centros quirais, com um  $J_{3,4} = 2,0$  Hz. Comparando-se as constantes de acoplamento  $J_{3,4}$  observadas no espectro de RMN  $^1\text{H}$  com os dados descritos na literatura<sup>56,91</sup> ( $J_{3,4} = 5,8$  Hz para o diastereoisômero *syn* e  $J_{3,4} = 2,2$  Hz para o diastereoisômero *anti*) atribuímos a configuração relativa *anti* entre os dois centros quirais adjacentes.

A alta estereosseletividade dessa reação pode ser resultado de fatores termodinâmicos associados ao impedimento estérico entre os grupamentos fenilselênio e fenila em um estado de transição do tipo-fechado **A** (Esquema 92). O processo de equilíbrio entre os dois estados de transição do tipo-fechado (**A** e **B**) se dá através de um intermediário dianiônico **C** formado pela adição de 2,0 equivalentes de  $(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{NLi}$  ao  $\alpha$ -fenilselênio- $\beta$ -amino éster. No estado de transição **B** os grupamentos PhSe e Ph estão em uma configuração relativa *anti*, termodinamicamente mais estável. Desta forma, o processo de equilíbrio conduz à formação do diastereoisômero *anti*.

<sup>91</sup> Fujieda, H.; Kanai, M.; Kambara, T.; Iida, A.; Tomioka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2060.

## Esquema 92

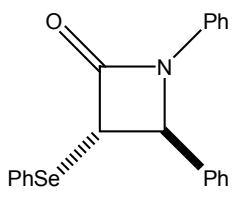


A formação do isômero *anti* está de acordo com a ciclização promovida por base de  $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -amino ésteres, descrita na literatura,<sup>56</sup> onde um intermediário dianiônico foi proposto para a equilibração *syn/anti*. Neste caso, a  $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -lactama foi obtida partindo-se tanto do diastereoisômero *syn* como *anti*, pelo tratamento do  $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -amino éster com 2,0 equivalentes de *t*-BuLi.

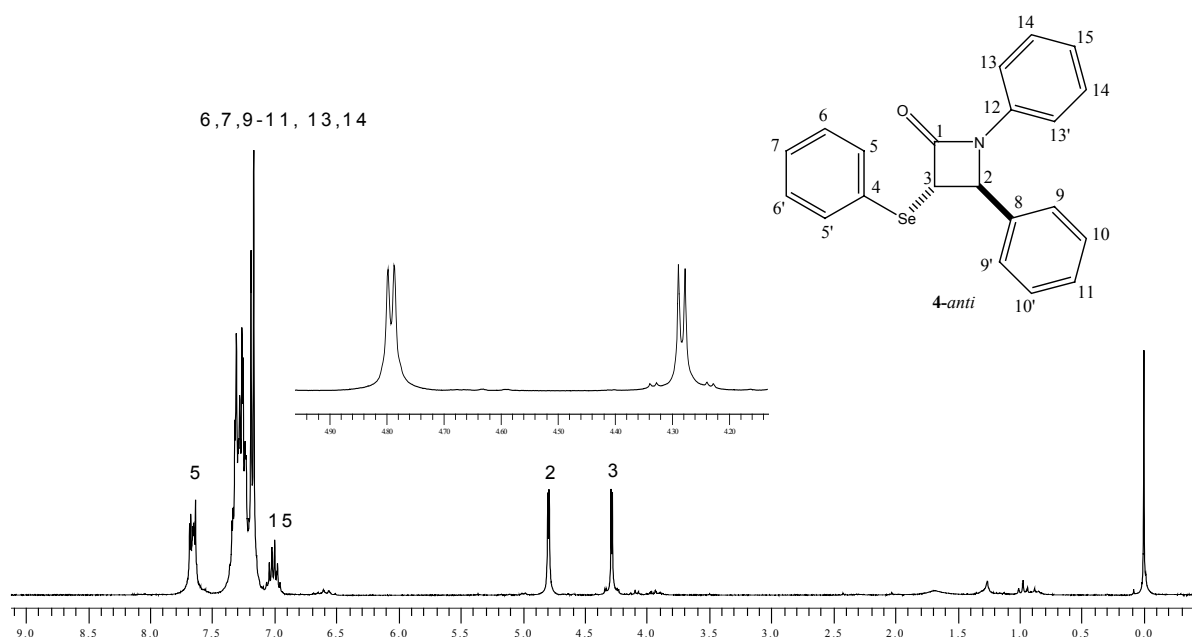
#### 4.1.2.1. Dados espectrais de RMN $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ da $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -lactama 4

A  $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -lactama **4** obtida neste estudo foi analisada por RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , espectrometria de massas, espectroscopia de absorção no infravermelho e submetida a análise elementar. Os dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  estão descritos na Tabela 9.

Tabela 9: Dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  da  $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -lactama 4

$\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -lactama	RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ / TMS) $\delta$ (ppm); $J$ (Hz) / 200 MHz	RMN $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (ppm) / 50 MHz
 <p style="text-align: center;"><i>4-anti</i></p>	$\delta$ 4,28 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz); 4,79 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz); 6,97-7,04 (m, 1H); 7,16-7,31 (m, 12H); 7,63-7,68 (m, 2H).	$\delta$ 53,11; 63,00; 117,03 (2C); 124,07; 125,83 (2C); 126,36; 128,57; 128,75; 128,93 (2C); 129,14 (2C); 129,26 (2C); 135,15 (2C); 136,58; 137,20; 164,02.

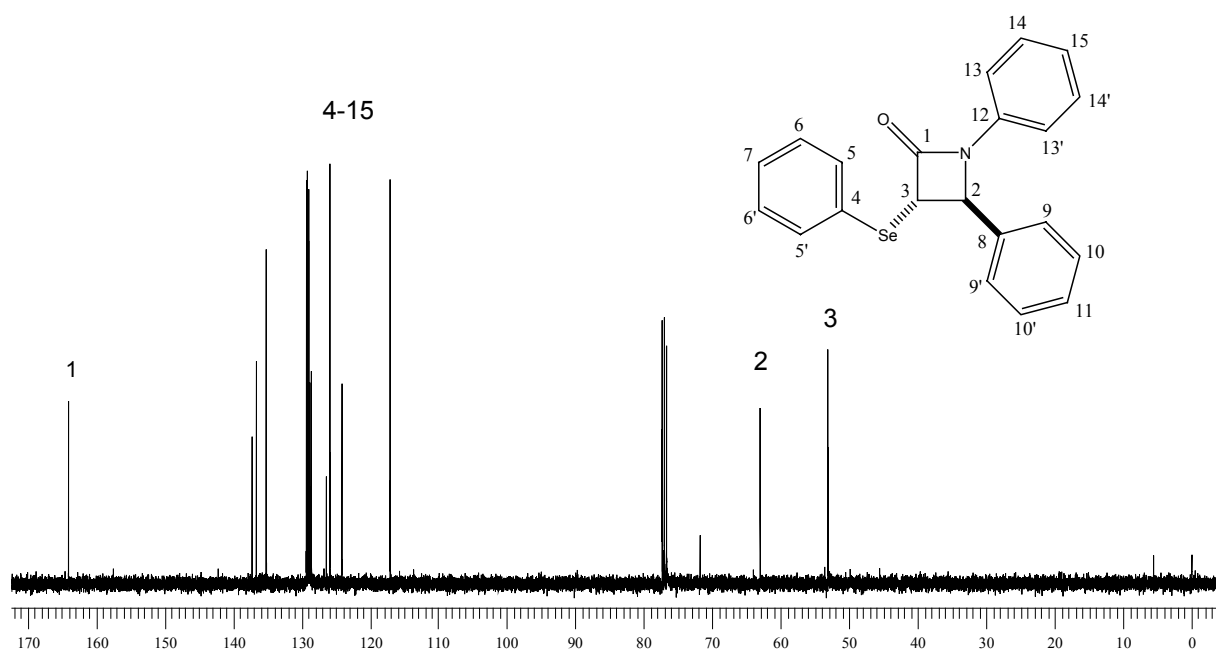
A seguir, discutiremos, a atribuição de sinais nos espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para a  $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -lactama 4 obtida. Na Figura 15, é apresentado o espectro de RMN  $^1\text{H}$  do referido composto.

Figura 15: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  da  $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -lactama 4 em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

No espectro de RMN  $^1\text{H}$ , (Figura 15), podemos observar um dubleto em 4,28 ppm, com uma integral relativa a 1H,  $J = 2,4$  Hz, que corresponde ao hidrogênio H-3, o qual acopla com o H-2, esta constante de acoplamento é característica de sistemas  $\beta$ -lactâmicos onde os

hidrogênios possuem configuração relativa *anti*. Em 4,79 ppm aparece outro duplete, com uma integral relativa a 1H,  $J = 2,4$  Hz correspondendo ao H-2, o qual acopla com o H-3. Na região compreendida entre 6,97 a 7,04 ppm, temos um multiplete, com integral relativa a 1H, referente ao H-15. Entre 7,16 e 7,31 ppm, temos um multiplete, com integral relativa a 12H, que corresponde aos hidrogênios aromáticos H-6 e 6', H-7, H-9 e 9', H-10 e 10', H-11, H-13 e 13' e H-14 e 14'. E por fim, na região compreendida entre 7,63 e 7,68 ppm, temos um multiplete, com integral relativa a 2H, correspondendo aos hidrogênios aromáticos H-5 e 5'.

O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  da  $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -lactama **4**, (Figura 16) totalmente desacoplado, apresentou sinais de 15 carbonos, sendo que existem sinais de carbonos sobrepostos (carbonos 5 e 5', 6 e 6', 9 e 9', 10 e 10', 13 e 13', 14 e 14').



**Figura 16:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  da  $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -lactama **4** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

No espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  da  $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -lactama **4**, Figura 15, podemos observar um sinal em 53,11 ppm, referente ao carbono  $\alpha$ -carbonílico ligado ao átomo de selênio, C-3. Em 63,00 ppm temos um sinal correspondente ao carbono  $\beta$ -carbonílico ligado ao átomo de nitrogênio, C-2. Os carbonos aromáticos metínicos (CH) aparecem em 117,03 (2C); 124,04; 125,83 (2C); 128,57; 128,75; 128,94 (2C); 129,14 (2C); 129,26 (2C) e 135,15 ppm (2C), correspondendo aos carbonos 5 e 5', 6 e 6', 7, 9 e 9', 10 e 10', 11, 13 e 13', 14, 14' e 15. Os carbonos aromáticos quaternários aparecem em 126,36; 136,58 e 137,20 ppm, que

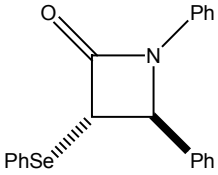
correspondem aos carbonos 4, 8 e 12. Em 164,02 ppm temos o sinal referente ao carbono carbonílico, C-1.

#### 4.1.2.2. Dados espectrais de massas, infravermelho, ponto de fusão e análise elementar da $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -lactama 4

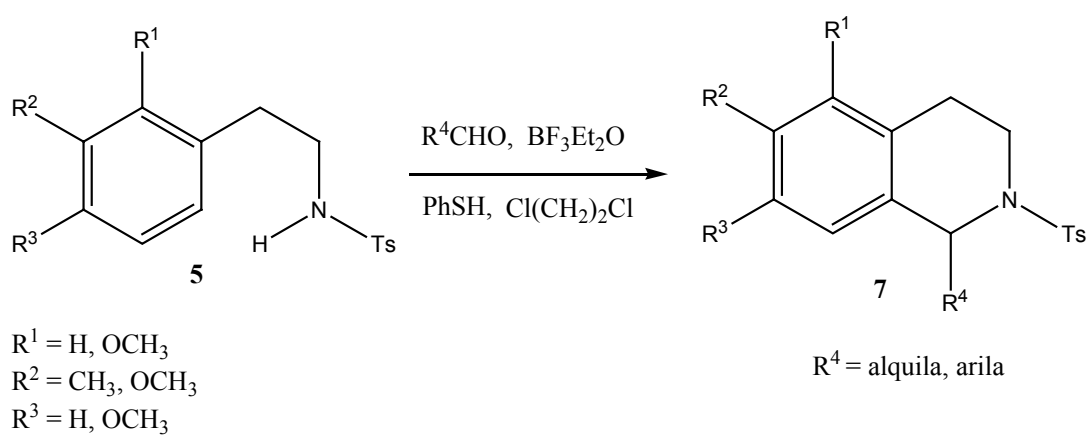
A banda mais característica de absorção no infravermelho da  $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -lactama é, sem dúvida, a da carbonila, devido ao estiramento  $\nu$ C=O.

O espectro de massas apresentou o pico do íon molecular. Na Tabela 10, são apresentados os dados de massas, infravermelho, ponto de fusão e análise elementar do composto.

**Tabela 10: Dados espectrais de massas, infravermelho, ponto de fusão e análise elementar da  $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -lactama 4**

Composto	Ponto de Fusão (°C)	I. V. $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	Análise Elementar Exp.; (Teórico) C; H; N (%)	E. M. (m/z) (intensidade relativa)
 <p>4-anti</p>	109-110	3090; 3031; 2901; 2503; 1743; 1605; 1503; 1391; 1105; 790.	C: 66,82; (66,67) H: 4,55; (4,53) N: 3,63; (3,70)	379 (M <sup>+</sup> ); 180 (100); 77 (91); 260 (55); 51 (45).

## 4.2. EFEITO PROMOTOR DE TIOFENOL NA REAÇÃO DE PICTET-SPENGLER



Neste item, serão apresentadas as discussões dos resultados obtidos relativos ao efeito promotor de tiofenol na reação do Pictet-Spengler. Será apresentado desde a preparação dos materiais de partida, passando pela otimização das condições reacionais, seguida da apresentação e discussão dos dados espectroscópicos que permitiram a elucidação dos compostos preparados. Adicionalmente, discutiremos também os resultados obtidos na aplicação das metodologias desenvolvidas por nosso grupo de pesquisa na síntese de alcalóides isoquinolínicos.

#### 4.2.1. Discussão sobre o efeito promotor de tiofenol na reação de Pictet-Spengler

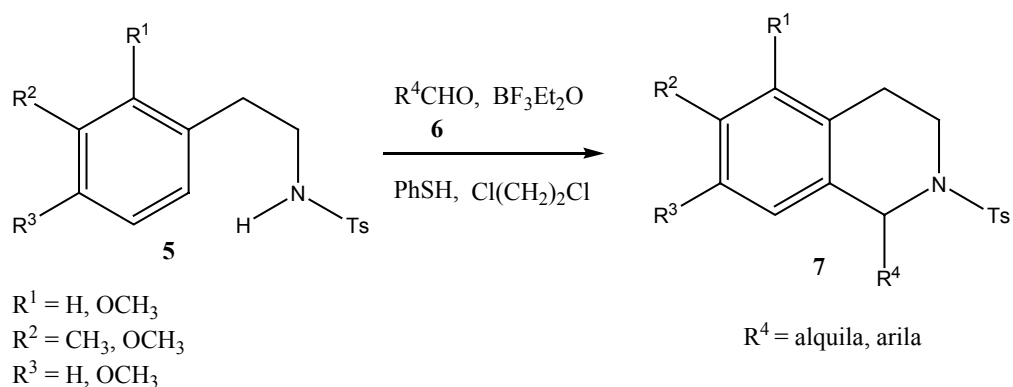
Conforme visto no Capítulo 3 a reação de Pictet-Spengler de  $\beta$ -aril-etil aminas com aldeídos e cetonas, sob catálise ácida, é uma das mais importantes ferramentas para a síntese de 1,2,3,4-tetraidroisoquinolinas e seus derivados, as quais são compostos de grande importância em química orgânica e em farmacologia. Estes compostos apresentam diversas atividades biológicas e são largamente utilizados como agentes anti-infecciosos, analgésicos, anti-inflamatórios, espectorantes e bloqueadores neuromusculares, dentre outras aplicações.<sup>10</sup> A estrutura da isoquinolina ocorre em bom número de alcalóides em várias famílias botânicas muito distintas e representam o maior grupo de alcalóides vegetais.

Baseado nestas importantes características, e fazendo uso da propriedade de estabilização de carbocátions por grupos organocalcogênicos, nosso grupo de pesquisa tem estudado, nos últimos anos, novas metodologias para a obtenção de 1,2,3,4-tetraidroisoquinolinas empregando compostos organocalcogênicos através da reação de Pictet-Spengler.

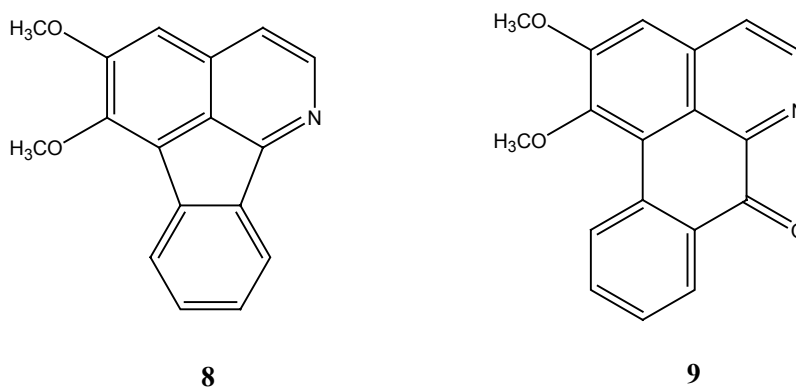
Dando continuidade ao estudo da reatividade de compostos organocalcogênicos e sua aplicação na reação de Pictet-Spengler, buscávamos, então, uma nova metodologia sintética para a obtenção de 1,2,3,4-tetraidroisoquinolinas **7** empregando-se *N*-tosil- $\beta$ -fenetilaminas **5** e feniltio-acetais, os quais seriam gerados "*in situ*" através da reação de aldeído **6** com tiofenol na presença de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ . Desta forma, o tiofenol atuaria como um promotor na reação de Pictet-Spengler (Esquema 93).



## Esquema 93



Tendo em vista a presença do núcleo isoquinolínico em muitos alcalóides, planejou-se a síntese de produtos de origem natural que possuem o núcleo isoquinolínico. Dessa forma, selecionaram-se os alcalóides triclisina **8** e liscamina **9** mostrados na Figura 1, que são passíveis de serem obtidos através das metodologias desenvolvidas por nosso grupo de pesquisa.

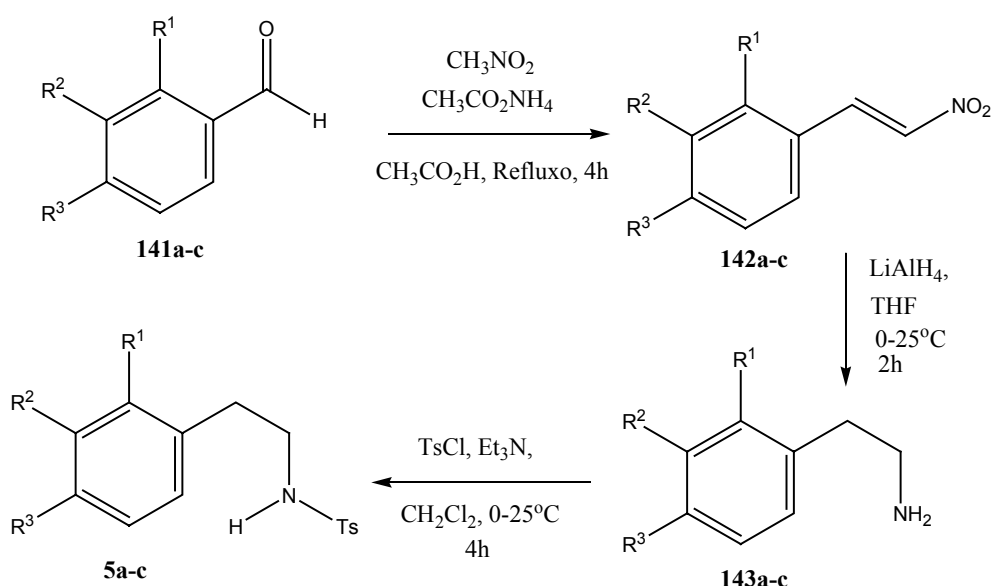


**Figura 1: Estruturas da triclisina e liscamina**

#### 4.2.1.1 Preparação das *N*-tosil- $\beta$ -fenetilaminas **5a-d**

As *N*-tosil- $\beta$ -fenetilaminas **5a-c** utilizadas como material de partida para este estudo foram preparadas a partir dos aldeídos aromáticos **141a-c** convenientemente substituídos. Primeiramente, estes aldeídos foram submetidos à reação de condensação de Henry,<sup>92</sup> com nitrometano, produzindo os nitroestirenos **142a-c** correspondentes. Os nitroestirenos resultantes, quando submetidos à reação de redução com hidreto de alumínio e lítio em THF, forneceram as  $\beta$ -fenetilaminas **143a-c**,<sup>92</sup> as quais, ao reagir com cloreto de tosilato em presença de trietilamina, forneceram as *N*-tosil- $\beta$ -fenetilaminas **5a-c** (Esquema 94).

#### Esquema 94



Os nitroestirenos **142a-c** foram obtidos em bons rendimentos, enquanto que a etapa seguinte (redução com hidreto de alumínio e lítio) mostrou-se mais problemática, pelo fato de os rendimentos serem relativamente baixos. Realizou-se a *N*-tosilação com o produto bruto obtido na etapa anterior. Os compostos tosilados **5a-c** foram de fácil obtenção e facilmente purificados por coluna cromatográfica em sílica gel, eluindo-se com uma mistura de hexano/acetato de etila 70:30. A *N*-tosil- $\beta$ -fenetilamina **5d** foi preparada a partir da  $\beta$ -

<sup>92</sup> Chen, C. M.; Fu, I. F.; Yang, T. H. *J. Nat. Prod.* **1995**, *58*, 1767 e referências citadas.

fenetilamina **143d**, disponível comercialmente (Esquema 95). Os resultados são mostrados na Tabela 11.

### Esquema 95

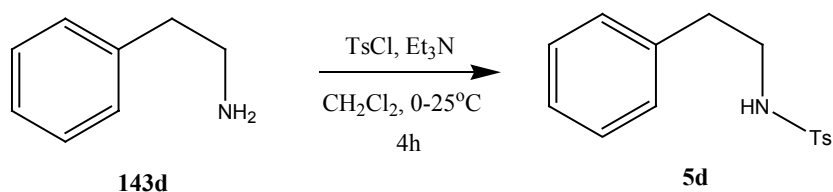


Tabela 11: *N*-tosil- $\beta$ -fenetilaminas 5a-d preparadas

<i>N</i> -Tosil- $\beta$ -fenetilamina	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Rendimento (%)	Ponto de fusão (°C)
<b>5a</b> <sup>641</sup>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	35 <sup>a</sup>	132,1-133,2
<b>5b</b> <sup>641</sup>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	39 <sup>a</sup>	óleo
<b>5c</b> <sup>93</sup>	H	CH <sub>3</sub>	H	41 <sup>a</sup>	73,0-74,2
<b>5d</b> <sup>93</sup>	H	H	H	75 <sup>b</sup>	61,0-62,4

<sup>a</sup>Rendimento total após 3 etapas.

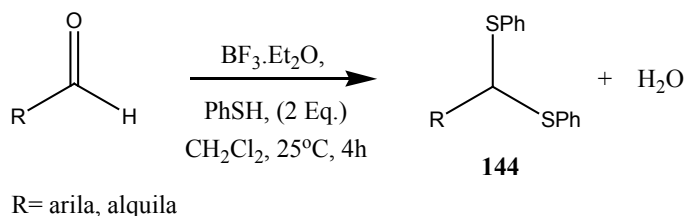
<sup>b</sup>Rendimento referente à etapa de tosilacção, visto que a  $\beta$ -fenetilamina intermediária foi obtida comercialmente.

#### 4.2.1.2. Otimização das condições reacionais e resultados da reação de Pictet-Spengler na presença de tiofenol

Inicialmente, estávamos interessados na reação de Pictet-Spengler utilizando-se feniltio-acetais como equivalentes sintéticos de compostos carbonílicos. Ao iniciarmos nossa pesquisa observamos que a reação de Pictet-Spengler com feniltio-acetais ocorria de maneira consideravelmente mais rápida e eficiente do que com o aldeído correspondente. Uma vez que a síntese de feniltio-acetais **144** envolve a reação de um aldeído com 2,0 equivalentes de

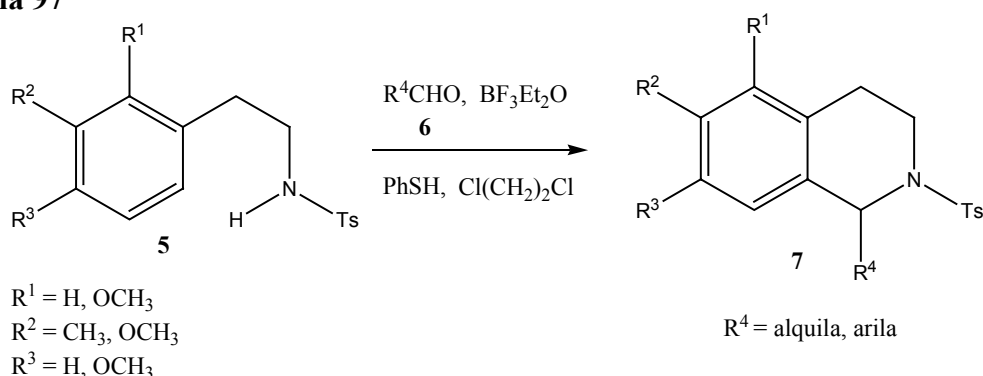
tiofenol, sob catálise de um ácido de Lewis,<sup>94</sup> (Esquema 96) torna-se necessário, portanto, o emprego de duas etapas reacionais.

### Esquema 96



Diante disto, planejamos realizar a reação de Pictet-Spengler em uma única etapa, pela adição da *N*-tosil- $\beta$ -fenetilamina, do aldeído e tiofenol em presença do ácido de Lewis, obtendo desta forma, um importante efeito acelerador do tiofenol, sendo que o tioacetal seria produzido "*in situ*." Esta nova metodologia possui a grande vantagem de dispensar a preparação, o isolamento e a purificação prévia do tioacetal (Esquema 97).

### Esquema 97

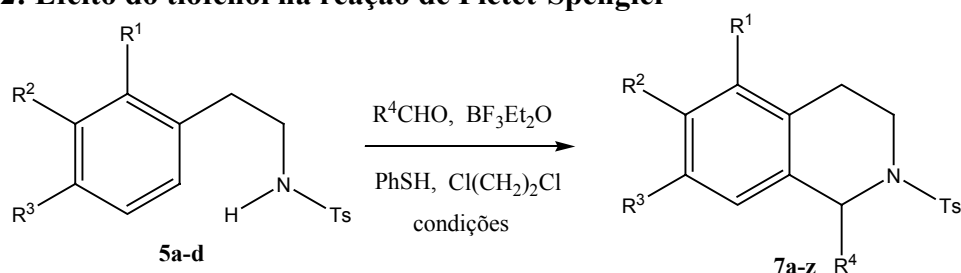


Serão apresentados agora os resultados da metodologia desenvolvida por nós sobre a utilização de tiofenol na condensação de Pictet-Spengler, demonstrando um importante efeito promotor.

A Tabela 12 mostra os rendimentos obtidos neste estudo, bem como as melhores condições reacionais encontradas para cada exemplo, apresentando os resultados do efeito promotor de tiofenol na condensação de Pictet-Spengler para a síntese de 1,2,3,4-tetraidroisoquinolinas.

<sup>93</sup> Bernstein, J.; Anderson, T. E.; Eckhardt, C. J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 193.

<sup>94</sup> Bailey, P. D. *J. Chem. Res.* **1987**, 202.

**Tabela 12: Efeito do tiofenol na reação de Pictet-Spengler**


Linha	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Temperatura (°C)	Tempo (h)	PhSH (eq)	Rend. com PhSH (%) <sup>a</sup>	Rend. sem PhSH (%) <sup>a</sup>
1	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	25	17	0,1	94	73
2	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	2-NO <sub>2</sub> - C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	80	3	0,4	93	49
3	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub> - C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	40	24	1,0	42	15
4	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	2-Cl- C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	25	8	1,0	90	19
5	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	2-Br- C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	25	6	1,0	85	58
6	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	2-OCH <sub>3</sub> - C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	70	6	1,0	87	63
7	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	4-NO <sub>2</sub> - C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	40	8	1,0	85	57
8	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub> - C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	25	5	1,0	75	31
9	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	4-Cl- C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	25	5	1,0	84	68
10	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	4-Br- C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	25	8	1,0	81	63
11	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	4-OCH <sub>3</sub> - C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	50	24	1,0	73	48

<sup>a</sup>Rendimento referente aos produtos isolados e purificados por cromatografia em coluna.

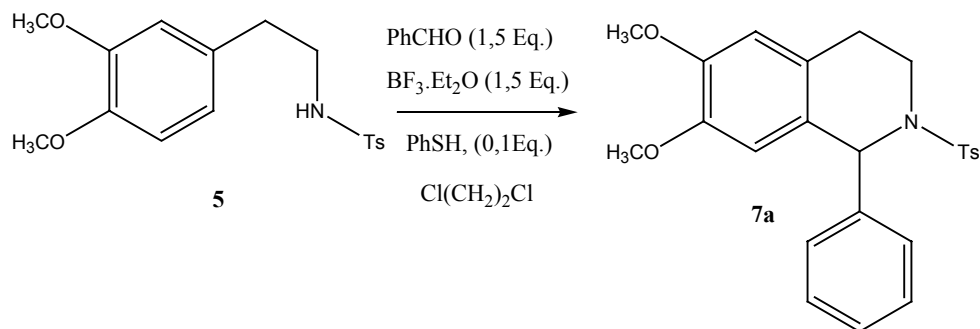
## Continuação da tabela 12

Linha	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Temperatura (°C)	Tempo (h)	PhSH (eq)	Rend. com PhSH (%) <sup>a</sup>	Rend. sem PhSH (%) <sup>a</sup>
12	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	3-OCH <sub>3</sub> , 4-OH- C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	50	72	1,0	66	47
13	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	2-CF <sub>3</sub> - C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	50	8	1,0	91	13
14	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	3,5- (OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> - C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	50	6	1,0	49	31
15	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	<i>i</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	25	1	1,0	93	48
16	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	25	1,5	1,0	88	53
17	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	4-OCH <sub>3</sub> - C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	40	5	1,0	85	57
18	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	4-NO <sub>2</sub> - C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	50	6	1,0	83	48
19	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	2-Br- C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	60	12	1,0	86	41
20	H	CH <sub>3</sub>	H	<i>i</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	70	8	1,0	82	43
21	H	CH <sub>3</sub>	H	4-OCH <sub>3</sub> - C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	80	22	1,0	71	38
22	H	CH <sub>3</sub>	H	2-Cl- C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	80	32	1,0	81	60
23	H	CH <sub>3</sub>	H	4-NO <sub>2</sub> - C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	80	28	1,0	85	24

<sup>a</sup>Rendimento referente aos produtos isolados e purificados por cromatografia em coluna.

Nossos estudos iniciais concentraram-se em estabelecer as condições reacionais ideais em termos da quantidade de tiofenol a ser empregada em cada reação, para que obtivéssemos o maior efeito acelerador. Utilizamos, como reação modelo, a condensação da 3,4-dimetoxi-*N*-tosil- $\beta$ -fenetilamina **5a** com benzaldeído e tiofenol na presença de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (Esquema 98).

### Esquema 98



Estas reações foram realizadas da seguinte forma: simultaneamente foram executadas duas reações, uma adicionando-se a *N*-tosil- $\beta$ -fenetilamina, 1,2-dicloroetano, o aldeído (1,5 equivalentes) e o  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (1,5 equivalentes) a  $-20^\circ\text{C}$  e outra adicionando todos os reagentes e o tiofenol. Desta forma, poderíamos observar a diferença do avanço das duas reações, com e sem tiofenol, em relação ao consumo da *N*-tosil- $\beta$ -fenetilamina e a formação do produto, avaliando o real efeito acelerador proporcionado pelo tiofenol. A reação foi monitorada por cromatografia em camada delgada (CCD), em intervalos de tempo regulares (1 hora) e após a observação do consumo do material de partida, foi coletada uma pequena amostra de cada reação e realizado RMN  $^1\text{H}$ .

Primeiramente utilizou-se 0,1 equivalente de tiofenol em relação a 3,4-dimetoxi-*N*-tosil- $\beta$ -fenetilamina, tendo sido observado um considerável efeito acelerador. Através da análise de RMN  $^1\text{H}$  após 17 horas, a reação mantida a  $25^\circ\text{C}$  na presença de tiofenol apresentou uma relação produto/material de partida de 26:1. Após cromatografia em coluna obteve-se um rendimento de 94%. Por outro lado, A reação sem tiofenol apresentou uma relação produto/material de partida de 4:1 e com um rendimento de 73% após cromatografia em coluna.

Esta condição, quando aplicada à reação de condensação com 2-nitrobenzaldeído, não apresentou rendimentos satisfatórios, e como resultado não obtivemos um efeito acelerador significativo, pois as reações com e sem a presença de tiofenol apresentaram praticamente o mesmo resultado.

Diante disto, aumentou-se a quantidade de tiofenol de 0,1 equivalente para 0,4 equivalente. Neste caso, e nos outros que serão discutidos adiante, quando se tem um grupamento na posição 2 do anel aromático do aldeído podemos constatar que há um significativo impedimento estérico que dificulta a ciclização, somado a este efeito há uma menor reatividade do aldeído pelo fato de possuir um grupamento retirador de elétrons. Por estes motivos, foi necessária, nesta reação, uma quantidade maior de tiofenol e o emprego de uma temperatura mais elevada. Após 3 horas a 80°C, a reação com tiofenol (0,4 equivalente) forneceu o produto com um rendimento de 93%, enquanto que a reação sem tiofenol apresentou um rendimento de 49%.

Para a reação de ciclização com 2-metoxibenzaldeído, ao empregarmos 0,4 equivalente de tiofenol, não obtivemos resultados satisfatórios, pois o efeito acelerador foi muito pequeno, sendo que as reações com e sem tiofenol forneceram praticamente o mesmo resultado. Diante desta situação, aumentamos a quantidade de tiofenol para 1,0 equivalente em relação à sulfonamida. Nesta condição obtivemos um considerável efeito acelerador. Após 6 horas a 70°C a reação com tiofenol (1,0 equivalente) forneceu o produto com um rendimento de 87% e a reação sem tiofenol apresentou um rendimento de 63%.

Estes resultados demonstram o importante efeito promotor que o tiofenol proporciona na reação de Pictet-Spengler ativada. Esta metodologia apresenta a vantagem de dispensar a preparação prévia do tioacetal, eliminando uma etapa de síntese e, além disso, o tiofenol pode ser empregado em quantidades subestequiométricas, resultando em uma síntese mais eficiente, produzindo melhores resultados em um tempo menor.

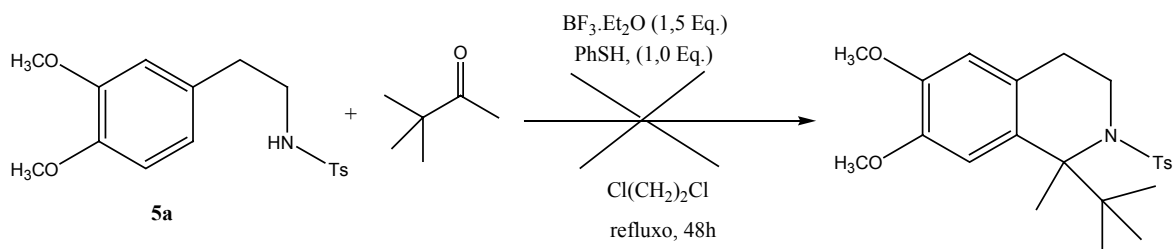
Estabelecemos esta condição para os demais substratos, com algumas variações na temperatura reacional de acordo com a reatividade e a necessidade de cada reação. Continuou-se, então, o estudo usando aldeídos aromáticos com diferentes padrões de substituição, sendo alguns mais ativados, outros pouco ativados e também sistemas com grupos desativantes. Essas reações tiveram como objetivo analisar o efeito dos substituintes do anel aromático no andamento das reações. Além disto, foram realizadas reações com aldeídos alifáticos, para efeito de comparação de reatividade. Observou-se que os aldeídos alifáticos possuem uma reatividade consideravelmente maior que os aldeídos aromáticos frente às condições reacionais empregadas.

Foram feitos testes com pinacolona e não obtivemos nenhuma reação mesmo quando empregamos condições reacionais drásticas, tais como refluxo de 1,2-dicloroetano por várias horas (Esquema 99). Neste caso, o material de partida foi totalmente recuperado. Estes



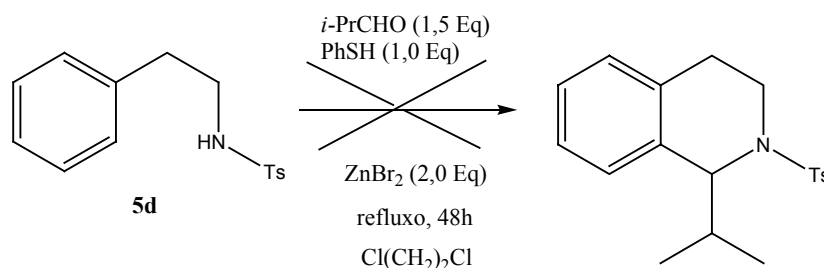
resultados demonstram que a reação de condensação de Pictet-Spengler, nas condições empregadas limita-se à utilização de aldeídos, devido a sua maior reatividade em relação às cetonas.

### Esquema 99



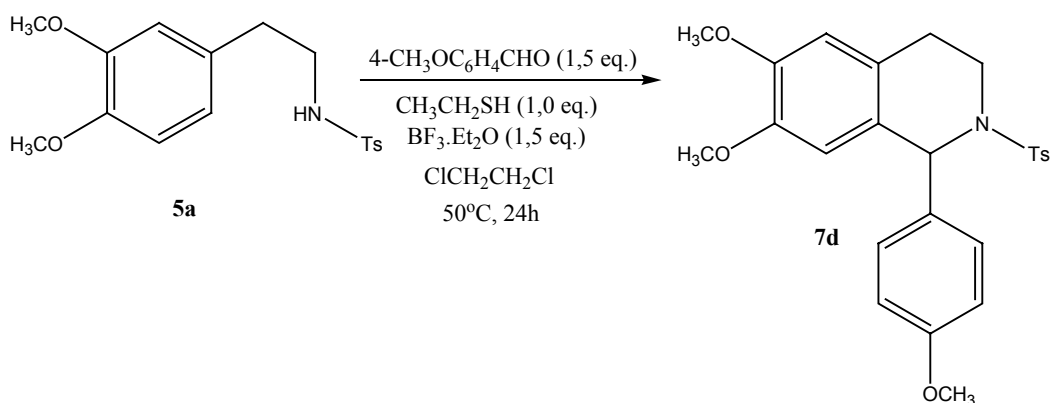
Também foram feitos testes com as *N*-tosil-β-fenetilaminas apresentadas na Tabela 12 com o objetivo de analisar o efeito dos substituintes no anel aromático no andamento das reações. Quando utilizou-se *N*-tosil-β-fenetilaminas metoxiladas no anel aromático (**5a** e **5b**), a reação ocorreu em rendimentos de razoáveis a bons, à temperatura ambiente ou um pouco superior, em poucas horas. No entanto, para os exemplos em que empregou-se a *N*-tosil-β-fenetilamina **5c**, a qual possui anel aromático pouco ativado, com o grupamento metila na posição 3, foi necessário empregar temperaturas mais altas durante um período de tempo maior para que obtivéssemos rendimentos satisfatórios (Linha **20-23**). O uso de 1,2-dicloroetano teve o objetivo de proporcionar temperaturas mais elevadas às misturas reacionais em refluxo.

Quando realizou-se a reação da *N*-tosil-β-fenetilamina **5d**, que não possui substituinte no anel aromático, com isobutiraldeído não obtivemos nenhum resultado positivo, mesmo empregando altas temperaturas e  $\text{ZnBr}_2$  como ácido de Lewis. Este fato demonstra a pouca reatividade da *N*-tosil-β-fenetilamina **5d** por ter um anel aromático não ativado (Esquema 100). De acordo com o mecanismo proposto da reação de ciclização de Pictet-Spengler, o fechamento do anel é favorecido por substituintes doadores de elétrons na β-fenetilamina, uma vez que estes substituintes aumentam a densidade eletrônica do anel aromático, facilitando o ataque nucleofílico intramolecular do anel aromático ao intermediário imínio, o qual é formado pela reação do aldeído com a fenetilamina na presença de um ácido de Lewis.

**Esquema 100**


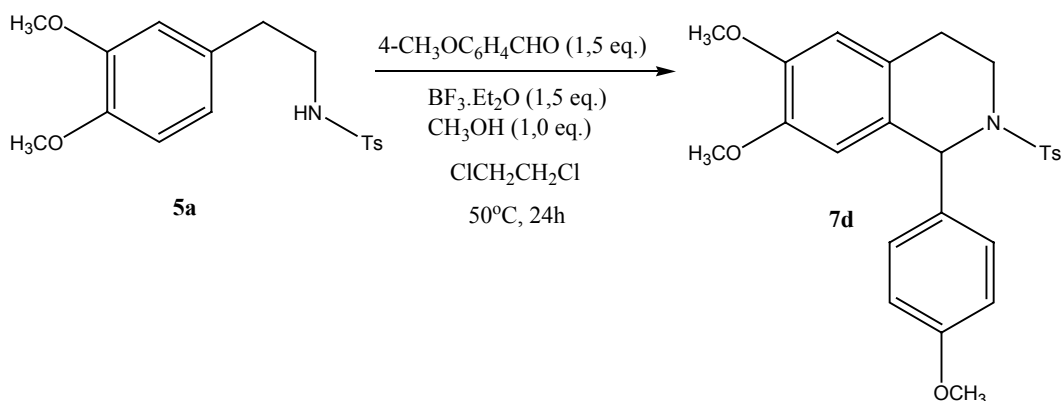
Por fim, avaliando-se os resultados obtidos neste estudo, pode-se observar a grande influência, em relação ao impedimento estérico que o grupamento na posição 2 do anel aromático do aldeído exerce na reação de ciclização. Quanto maior for o grupamento tanto mais lenta será a reação, necessitando de condições reacionais mais drásticas, principalmente no que se refere à temperatura reacional. Outro fator importante é ativação do anel aromático do aldeído, sendo que grupamentos doadores de elétrons, como por exemplo o grupamento metoxila, proporcionam um considerável aumento na velocidade da reação.

Foram realizados testes a fim de verificar o efeito de etanotiol na reação de Pictet-Spengler, e observamos que ambas as reações, com e sem a presença de etanotiol, apresentaram praticamente o mesmo resultado, com um rendimento de 49% e 47% respectivamente (Esquema 101).

**Esquema 101**


Também foram realizados testes a fim de verificar o efeito do metanol na reação de Pictet-Spengler, e observamos que as reações, com e sem metanol, apresentaram rendimentos de 32% e 47% respectivamente (Esquema 102). Pode-se observar que nenhum destes apresentou efeito acelerador proporcionado pelo tiofenol.

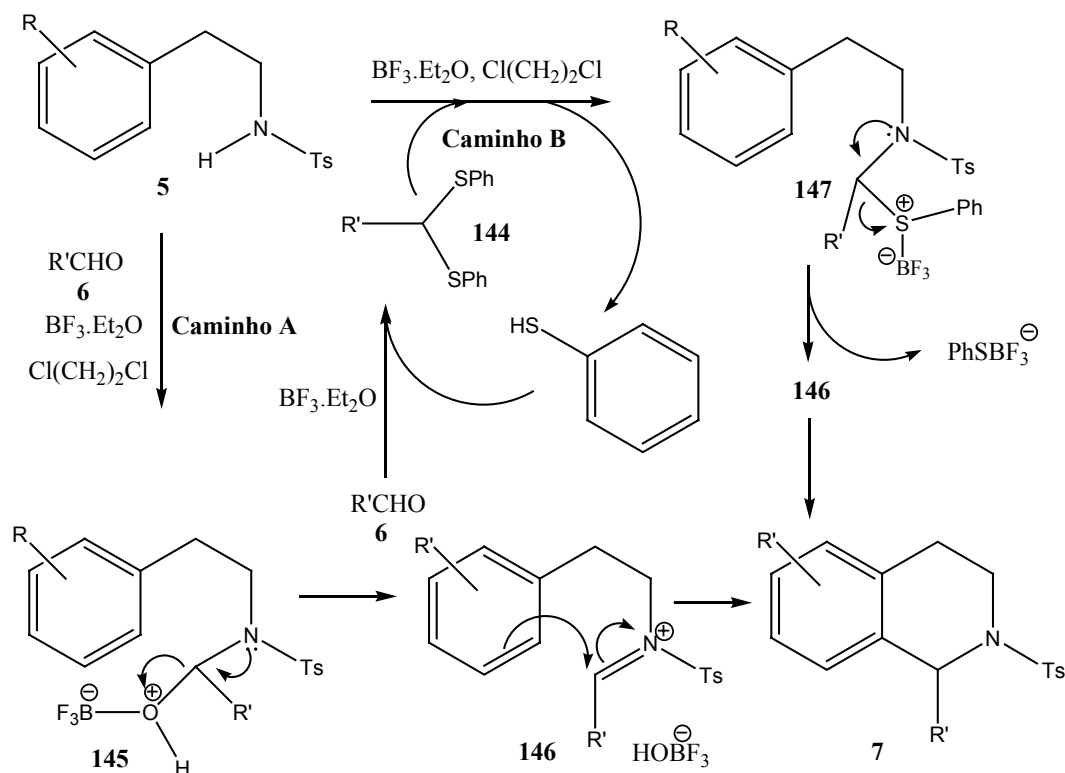
## Esquema 102



## 4.2.1.3. Mecanismo proposto para a reação de Pictet-Spengler na presença de tiofenol

Para o mecanismo da reação de Pictet-Spengler foram propostos dois caminhos diferentes (Esquema 103): (1) um para a reação com apenas o aldeído e o ácido de Lewis, e outro na presença do tiofenol. No primeiro caso, através do **caminho A**, inicialmente ocorre a reação da β-fenetilamina **5** com o aldeído **6**, sob catálise do ácido de Lewis, formando um intermediário hemiaminal **145**. Este intermediário converte-se no cátion imínio **146**, o qual sofre substituição aromática levando ao fechamento do anel heterocíclico e formação da 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina **7**. A ciclização é favorecida por grupamentos doadores de elétrons na *N*-tosil-β-fenetilamina. A formação do cátion imínio é chave para a ciclização, e quanto mais rápido for formado, tanto mais rápido será a ciclização.

No segundo caso, através do **caminho B**, os resultados deste estudo sugerem que a adição de tiofenol ao meio reacional pode favorecer a formação do produto ciclizado pela produção de um tioacetal **144**, mais reativo que o aldeído de partida, pelo efeito de estabilização do carbocátion pelo átomo de enxofre. Este carbocátion é formado pela saída do primeiro grupamento PhS do tioacetal, o qual reage com a β-fenetilamina formando um intermediário *N,S*-acetal **147** que converte-se mais rapidamente no cátion imínio **146** liberando o tiofenol para o meio racional. Este fato justifica o efeito acelerador do tiofenol até mesmo em quantidades subestequiométricas.

**Esquema 103**


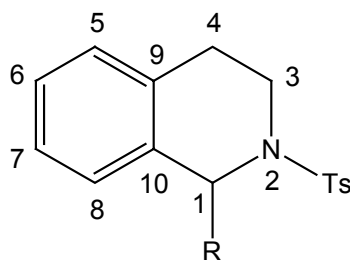
As 1,2,3,4-tetraidroisoquinolinas **7a-z** obtidas foram purificadas por coluna cromatográfica com sílica gel e analisadas por RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e DEPT  $135^\circ$ , bem como por espectrometria de massas e espectroscopia no infravermelho. Os dados obtidos serão apresentados e discutidos a seguir, com o objetivo de confirmar as estruturas dos compostos preparados.

#### 4.2.1.4 Apresentação e Discussão dos dados espectrais de RMN $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ e DEPT $135^\circ$ das 1,2,3,4-tetraidroisoquinolinas **7a-z**

Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  apresentaram, como principais características, sinais nas regiões de 3,8 ppm e 2,3 ppm referentes aos hidrogênios ligados aos carbonos 3 e 4, respectivamente. Outra característica importante é a presença de um singlete na região de 6 ppm, aproximadamente, referente ao hidrogênio ligado ao carbono 1, o qual é desblindado pelo fato de ser benzílico e estar em posição  $\alpha$  ao nitrogênio. Outro indício da formação das

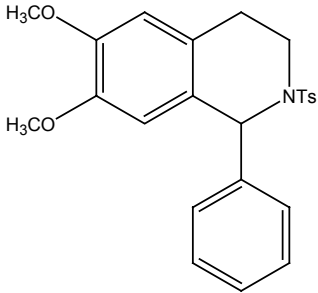
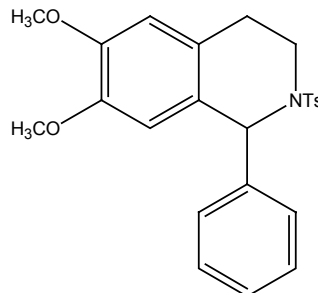
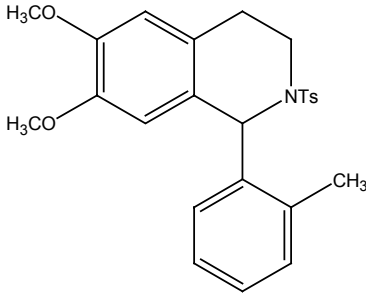
tetraidroisoquinolinas é o desaparecimento de um hidrogênio aromático (quando comparado ao espectro da  $\beta$ -fenetilamina de partida), decorrente da reação de substituição aromática/ciclização.

Na Tabela 13 são apresentados os dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  das *N*-tosil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolinas **7a-z**.

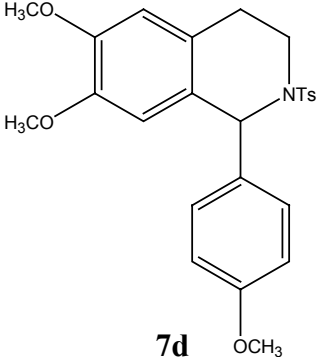
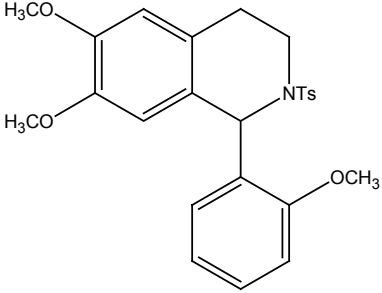
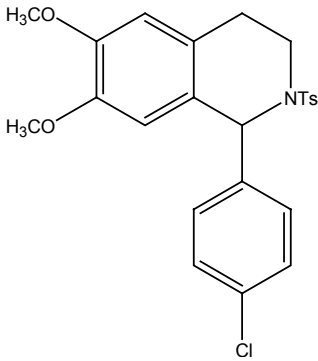


**Figura 17:** Estrutura da *N*-tosil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina

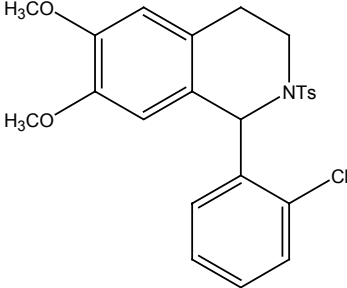
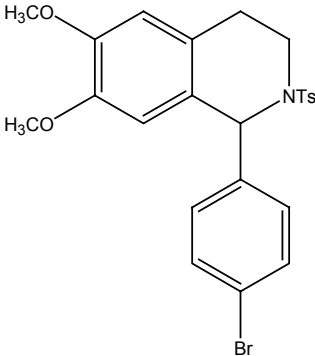
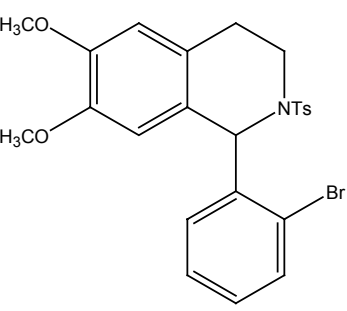
Tabela 13: Dados espectrais de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  das 1,2,3,4-tetraidroisoquinolinas 7a-z

Tetraidroisoquinolina	RMN $^1\text{H}$ (CDCl <sub>3</sub> / TMS) $\delta$ (ppm); $J$ (Hz) / 200 MHz	RMN $^{13}\text{C}$ (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ (ppm) / 50 MHz
 <p style="text-align: center;"><b>7a</b></p>	$\delta$ 2,32 (s, 3H); 2,38-2,68 (m, 2H); 3,15-3,30 (m, 1H); 3,74 (s, 3H); 3,75-3,81 (m, 1H); 3,83 (s, 3H); 6,16 (s, 1H); 6,44 (s, 2H); 7,09 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,20-7,27 (m, 5H); 7,56 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H).	$\delta$ 21,26; 26,01; 38,60; 55,75; 55,82; 58,72; 110,74; 111,18; 125,62; 125,91; 126,92 (2C); 127,48; 128,10 (2C); 128,68 (2C); 129,13 (2C); 137,84; 141,42; 142,80; 147,43; 148,12.
 <p style="text-align: center;"><b>7b</b></p>	$\delta$ 2,30 (s, 3H); 2,32 (s, 3H); 2,41-2,73 (m, 2H); 3,14-3,29 (m, 1H); 3,74 (s, 3H); 3,75-3,80 (m, 1H); 3,81 (s, 3H); 6,12 (s, 1H); 6,43 (s, 2H); 7,06-7,11 (m, 6H); 7,56 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H).	$\delta$ 20,89; 21,25; 26,02; 38,50; 55,72; 55,82; 58,50; 110,74; 111,17; 125,86 (2C); 126,93 (2C); 128,61; 128,76 (2C); 129,11 (2C); 137,22; 137,94; 138,50; 142,74; 147,75; 148,07.
 <p style="text-align: center;"><b>7c</b></p>	$\delta$ 2,31 (s, 3H); 2,41-2,49 (m, 2H); 2,67 (s, 3H); 3,19-3,35 (m, 1H); 3,61-3,72 (m, 1H); 3,74 (s, 3H); 3,78 (s, 3H); 6,28 (s, 1H); 6,32 (s, 1H); 6,36 (s, 1H); 6,60 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 6,97-7,04 (m, 3H); 7,15-7,25 (m, 2H); 7,47 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H).	$\delta$ 19,90; 21,23; 24,94; 38,30; 55,75; 55,82; 56,98; 110,32; 111,10; 125,24; 125,76; 126,66; 127,27 (2C); 127,70; 128,79 (2C); 129,85; 131,01; 137,36; 137,90; 138,72; 142,72; 147,70; 148,15.

Continuação da Tabela 13

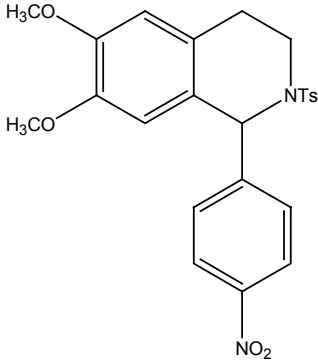
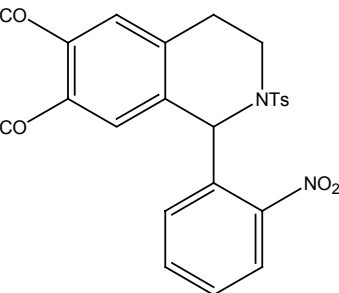
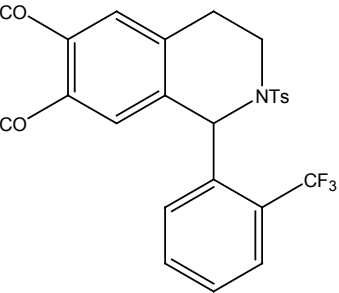
 <p style="text-align: center;"><b>7d</b></p>	$\delta$ 2,33 (s, 3H); 2,45-2,58 (m, 2H); 3,13-3,28 (m, 1H); 3,75 (s, 3H); 3,77 (s, 3H); 3,81 (s, 3H); 3,83-3,91 (m, 1H); 6,13 (s, 1H); 6,42 (s, 2H); 6,78 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H); 7,10 (d, $J = 8,2$ Hz, 4H); 7,56 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H).	$\delta$ 21,31; 26,01; 38,34; 55,15; 55,71; 55,80; 58,20; 110,55; 111,03; 113,42 (2C); 125,80 (2C); 126,91 (2C); 129,16 (2C); 129,94 (2C); 133,63; 137,91; 142,80; 147,34; 147,98; 158,94.
 <p style="text-align: center;"><b>7e</b></p>	$\delta$ 2,34 (s, 3H); 2,55-2,65 (m, 1H); 2,74-2,91 (m, 1H); 3,34-3,49 (m, 1H); 3,68 (s, 3H); 3,70 (s, 3H); 3,71-3,81 (m, 1H); 3,83 (s, 3H); 6,41 (s, 1H); 6,48 (s, 2H); 6,76-6,83 (m, 3H); 7,10 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H); 7,17-7,26 (m, 1H); 7,53 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H).	$\delta$ 21,25; 26,81; 39,41; 53,41; 54,90; 55,70 (2C); 110,25; 110,57; 110,95; 119,75; 126,02; 126,92 (2C); 127,35; 128,85 (2C); 129,47; 129,91; 130,47; 138,10; 142,34; 147,43; 147,84; 156,95.
 <p style="text-align: center;"><b>7f</b></p>	$\delta$ 2,33 (s, 3H); 2,45-2,66 (m, 2H); 3,11-3,26 (m, 1H); 3,75 (s, 3H); 3,76-3,80 (m, 1H); 3,81 (s, 3H); 6,11 (s, 1H); 6,40 (s, 1H); 6,44 (s, 1H); 7,09-7,15 (m, 4H); 7,23 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,56 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H).	$\delta$ 21,28; 26,00; 38,66; 55,74; 55,85; 58,10; 110,58; 111,25; 125,10; 125,92; 126,89 (2C); 128,28 (2C); 129,23 (2C); 130,03 (2C); 133,51; 137,70; 140,05; 143,01; 147,55; 148,30.

Continuação da Tabela 13

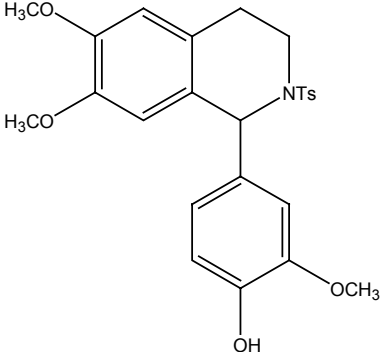
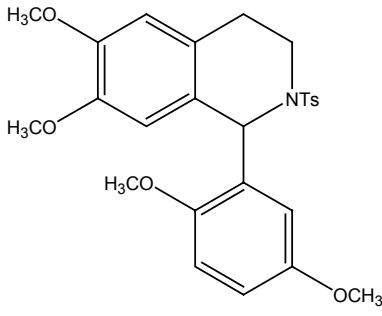
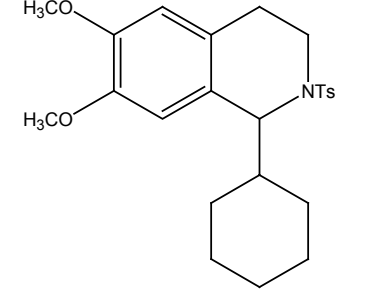
 <p style="text-align: center;"><b>7g</b></p>	$\delta$ 2,34 (s, 3H); 2,73-2,79 (m, 2H); 3,43-3,65 (m, 2H); 3,70 (s, 3H); 3,80 (s, 3H); 6,45 (s, 2H); 6,47 (s, 1H); 6,94-7,06 (m, 3H); 7,13 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,38 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H).	$\delta$ 21,26; 26,87; 40,40; 55,74; 55,87; 58,11; 110,10; 111,06; 125,65; 126,54; 127,40 (2C); 128,62; 128,83; 129,10 (2C); 129,85; 130,61; 133,52; 136,57; 140,13; 142,95; 147,82; 148,13.
 <p style="text-align: center;"><b>7h</b></p>	$\delta$ 2,34 (s, 3H); 2,40-2,66 (m, 2H); 3,11-3,26 (m, 1H); 3,75 (s, 3H); 3,76-3,80 (m, 1H); 3,81 (s, 3H); 6,09 (s, 1H); 6,39 (s, 1H); 6,44 (s, 1H); 7,07 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H); 7,13 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H); 7,38 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,55 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H).	$\delta$ 21,30; 26,00; 38,70; 55,73; 55,85; 58,15; 110,57; 111,25; 121,70; 125,02; 125,91; 126,88 (2C); 129,23 (2C); 130,37 (2C); 131,24 (2C); 137,67; 140,57; 143,01; 147,56; 148,29.
 <p style="text-align: center;"><b>7i</b></p>	$\delta$ 2,35 (s, 3H); 2,76 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H); 3,44-3,65 (m, 2H); 3,70 (s, 3H); 3,80 (s, 3H); 6,38 (s, 1H); 6,48 (s, 1H); 6,51 (s, 1H); 7,02-7,10 (m, 3H); 7,14 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 7,56 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 7,68 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H).	$\delta$ 21,35; 27,26; 41,00; 55,75 (2C); 58,18; 110,10; 111,05; 123,72; 125,47; 126,81; 127,35; 127,47 (2C); 128,77; 129,14 (2C); 130,50; 133,15; 136,36; 142,30; 143,00; 147,84; 148,10.



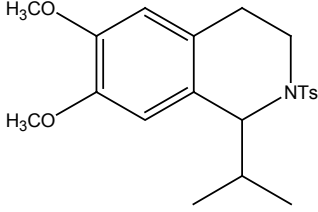
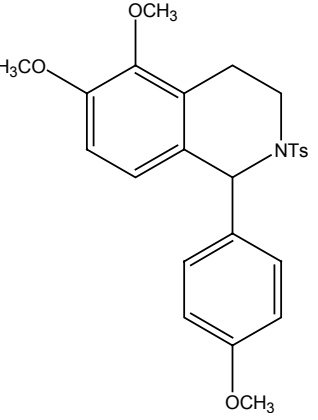
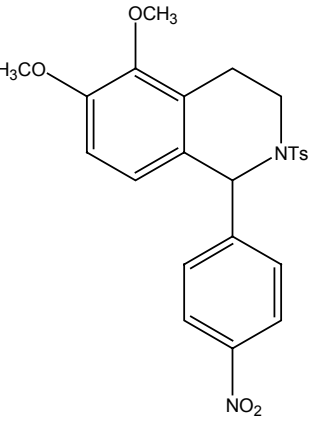
Continuação da Tabela 13

 <p style="text-align: center;"><b>7j</b></p>	$\delta$ 2,34 (s, 3H); 2,48-2,61 (m, 2H); 3,12-3,27 (m, 1H); 3,76 (s, 3H); 3,77-3,81 (m, 1H); 3,82 (s, 3H); 6,19 (s, 1H); 6,41 (s, 1H); 6,48 (s, 1H); 7,13 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,41 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H); 7,58 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 8,11 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H).	$\delta$ 21,26; 25,93; 39,15; 55,75; 55,87; 58,12; 110,44; 111,40; 123,34 (2C); 124,17; 126,00; 126,87 (2C); 129,35 (2C); 129,40 (2C); 137,23; 143,34; 147,26; 147,75; 148,60; 148,75.
 <p style="text-align: center;"><b>7l</b></p>	$\delta$ 2,35 (s, 3H); 2,69-2,79 (m, 2H); 3,19-3,32 (m, 1H); 3,59-3,66 (m, 1H); 3,68 (s, 3H); 3,81 (s, 3H); 6,54 (s, 1H); 6,60 (s, 1H); 6,68 (s, 1H); 7,19 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,24-7,41 (m, 3H); 7,56 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,82 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H).	$\delta$ 21,27; 27,50; 41,23; 52,64; 55,70 (2C); 110,47; 110,93; 124,01; 125,58; 125,86; 127,10 (2C); 127,96; 129,44 (2C); 130,44; 132,45; 135,66; 138,28; 143,33; 148,00; 148,16; 149,30.
 <p style="text-align: center;"><b>7m</b></p>	$\delta$ 2,34 (s, 3H); 2,64-2,70 (m, 2H); 3,43-3,61 (m, 2H); 3,66 (s, 3H); 3,79 (s, 3H); 6,35 (s, 1H); 6,44 (s, 2H); 7,13 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H); 7,17-7,37 (m, 3H); 7,56 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H); 7,69-7,74 (m, 1H).	$\delta$ 21,26; 26,78; 40,71; 54,84; 55,66; 55,73; 110,66; 111,08; 125,91; 126,36; 126,70; 127,32 (2C); 127,51; 128,13; 128,77; 129,13 (2C); 131,03; 131,64; 136,68; 141,22; 142,97; 147,80; 148,10.

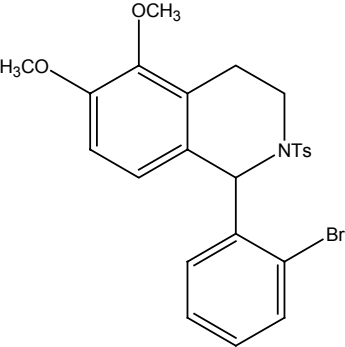
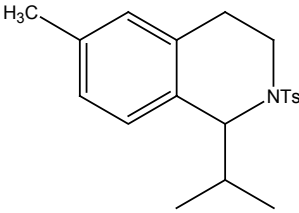
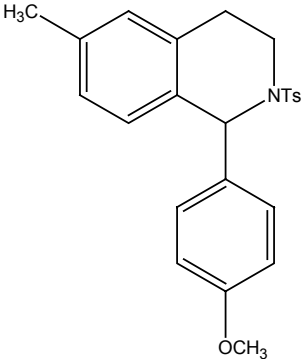
Continuação da Tabela 13

 <p style="text-align: center;"><b>7n</b></p>	<p><math>\delta</math> 1,55 (s, 1H); 2,33 (s, 3H); 2,41-2,68 (m, 2H); 3,15-3,31 (m, 1H); 3,75 (s, 3H); 3,76-3,80 (m, 1H); 3,81 (s, 3H); 3,82 (s, 3H); 6,08 (s, 1H); 6,42-6,46 (m, 3H); 6,73 (d, <math>J = 8,2</math> Hz, 1H); 6,90 (s, 1H); 7,10 (d, <math>J = 8,2</math> Hz, 2H); 7,57 (d, <math>J = 8,2</math> Hz, 2H).</p>	<p><math>\delta</math> 21,24; 26,07; 38,46; 55,80 (3C); 58,61; 110,78; 111,14; 111,40; 113,41; 121,70; 125,73; 125,88; 126,87 (2C); 129,13 (2C); 133,42; 138,06; 142,78; 145,14; 146,41; 147,36; 148,10.</p>
 <p style="text-align: center;"><b>7o</b></p>	<p><math>\delta</math> 2,34 (s, 3H); 2,60-2,81 (m, 2H); 3,39-3,54 (m, 1H); 3,63 (s, 3H); 3,69 (s, 3H); 3,71 (s, 3H); 3,73-3,80 (m, 1H); 3,81 (s, 3H); 6,37 (s, 1H); 6,43-6,46 (m, 3H); 6,75 (s, 2H); 7,10 (d, <math>J = 8,0</math> Hz, 2H); 7,54 (d, <math>J = 8,0</math> Hz, 2H).</p>	<p><math>\delta</math> 21,26; 26,81; 39,60; 53,32; 55,44; 55,68 (3C); 110,17; 110,93; 111,53; 112,26; 117,37; 125,88; 126,77; 126,95 (2C); 128,87 (2C); 131,34; 137,90; 142,41; 147,44; 147,83; 151,30; 152,82.</p>
 <p style="text-align: center;"><b>7p</b></p>	<p><math>\delta</math> 1,11-1,17 (m, 5H); 1,58-1,80 (m, 5H); 2,00-2,10 (m, 1H); 2,28 (s, 3H); 2,35-2,43 (m, 1H); 2,51-2,58 (m, 1H); 3,50-3,58 (m, 1H); 3,68-3,71 (m, 1H); 3,74 (s, 3H); 3,84 (s, 3H); 4,51 (d, <math>J = 8,8</math> Hz, 1H); 6,30 (s, 1H); 6,48 (s, 1H); 7,02 (d, <math>J = 8,0</math> Hz, 2H); 7,47 (d, <math>J = 8,0</math> Hz, 2H).</p>	<p><math>\delta</math> 21,17; 25,15; 26,10; 26,18 (2C); 30,27; 30,56; 39,55; 42,77; 55,70; 55,96; 61,71; 111,36; 111,51; 125,06; 126,92 (2C); 127,36; 128,90 (2C); 137,28; 142,50; 146,44; 147,80.</p>

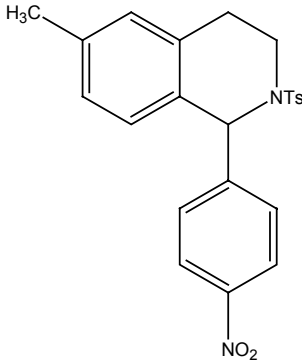
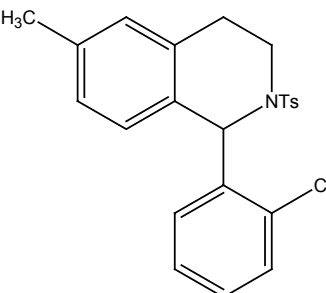
Continuação da Tabela 13

 <p style="text-align: center;"><b>7q</b></p>	$\delta$ 0,99 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H); 1,07 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H); 1,95-2,02 (m, 1H); 2,29 (s, 3H); 2,36-2,44 (m, 1H); 2,50-2,55 (m, 1H); 3,51-3,58 (m, 1H); 3,75 (s, 3H); 3,77-3,83 (m, 1H); 3,86 (s, 3H); 4,48 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 6,30 (s, 1H); 6,50 (s, 1H); 7,04 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,49 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H).	$\delta$ 20,14 (2C); 21,23; 25,26; 33,80; 39,65; 55,74; 55,97; 62,48; 111,36 (2C); 125,13; 127,00 (2C); 127,62; 128,98 (2C); 137,32; 142,60; 146,60; 147,83.
 <p style="text-align: center;"><b>7r</b></p>	$\delta$ 2,29 (s, 3H); 2,38-2,48 (m, 1H); 2,59 (dt, $J = 16,0$ Hz, 4,0 Hz, 1H); 3,13-3,21 (m, 1H); 3,61 (s, 3H); 3,76 (s, 3H); 3,78-3,81 (m, 1H); 3,82 (s, 3H); 6,16 (s, 1H); 6,70 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 6,74 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 6,77 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 7,06 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 7,09 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 7,55 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H).	$\delta$ 20,71; 21,27; 38,10; 55,19; 55,72; 58,20; 59,72; 110,50; 113,50 (2C); 123,73; 127,04 (2C); 127,12; 128,20; 129,13 (2C); 129,82 (2C); 133,82; 138,00; 142,77; 146,33; 151,00; 158,97.
 <p style="text-align: center;"><b>7s</b></p>	$\delta$ 2,31 (s, 3H); 2,39-2,61 (m, 2H); 3,13-3,20 (m, 1H); 3,64 (s, 3H); 3,72-3,80 (m, 1H); 3,84 (s, 3H); 6,22 (s, 1H); 6,71 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 6,78 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 7,11 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,40 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 7,57 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 8,10 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H).	$\delta$ 20,81; 21,30; 38,97; 55,71; 58,17; 59,85; 110,74; 123,35 (2C); 123,60; 125,32; 127,00 (2C); 128,15 (2C); 129,30; 129,34 (2C); 137,18; 143,36; 146,50; 147,24; 148,95; 151,57.

Continuação da Tabela 13

 <p style="text-align: center;"><b>7t</b></p>	$\delta$ 2,32 (s, 3H); 2,63-2,71 (m, 1H); 2,86 (dt, $J = 16,8$ Hz, 4,0 Hz, 1H); 3,46-3,53 (m, 1H); 3,69 (s, 3H); 3,70-3,76 (m, 1H); 3,78 (s, 3H); 6,42 (s, 1H); 6,69 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 6,72 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 6,94 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,01-7,08 (m, 2H); 7,11 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,56 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,61 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H).	$\delta$ 21,31; 21,90; 40,49; 55,67; 58,10; 59,97; 111,00; 123,08; 123,89; 127,30; 127,49 (2C); 127,87; 128,05; 128,79 (2C); 129,16; 130,63; 133,21; 136,63; 142,25; 143,00; 145,94; 151,06.
 <p style="text-align: center;"><b>7u</b></p>	$\delta$ 0,94 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H); 1,08 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H); 1,89-2,07 (m, 1H); 2,21 (s, 3H); 2,28 (s, 3H); 2,35-2,69 (m, 2H); 3,57-3,66 (m, 2H); 4,51 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H); 6,64 (s, 1H); 6,88 (s, 2H); 7,02 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,48 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H).	$\delta$ 19,88; 20,08; 20,72; 21,14; 25,74; 33,70; 39,92; 62,72; 125,93; 126,90 (2C); 127,86; 128,91; 128,97 (2C); 132,34; 132,77; 136,13; 137,03; 142,48.
 <p style="text-align: center;"><b>7v</b></p>	$\delta$ 2,26 (s, 3H); 2,32 (s, 3H); 2,45-2,65 (m, 2H); 3,20-3,35 (m, 1H); 3,68-3,71 (m, 1H); 3,76 (s, 3H); 6,15 (s, 1H); 6,76 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 6,80 (s, 1H); 6,84 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 6,92 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,07-7,11 (m, 4H); 7,54 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H).	$\delta$ 20,86; 21,22; 26,68; 38,77; 55,08; 58,42; 113,40 (2C); 126,88 (2C); 128,06; 129,09; 129,13; 129,23 (2C); 129,76 (2C); 131,27; 133,41; 133,93; 136,42; 137,82; 142,72; 158,86.

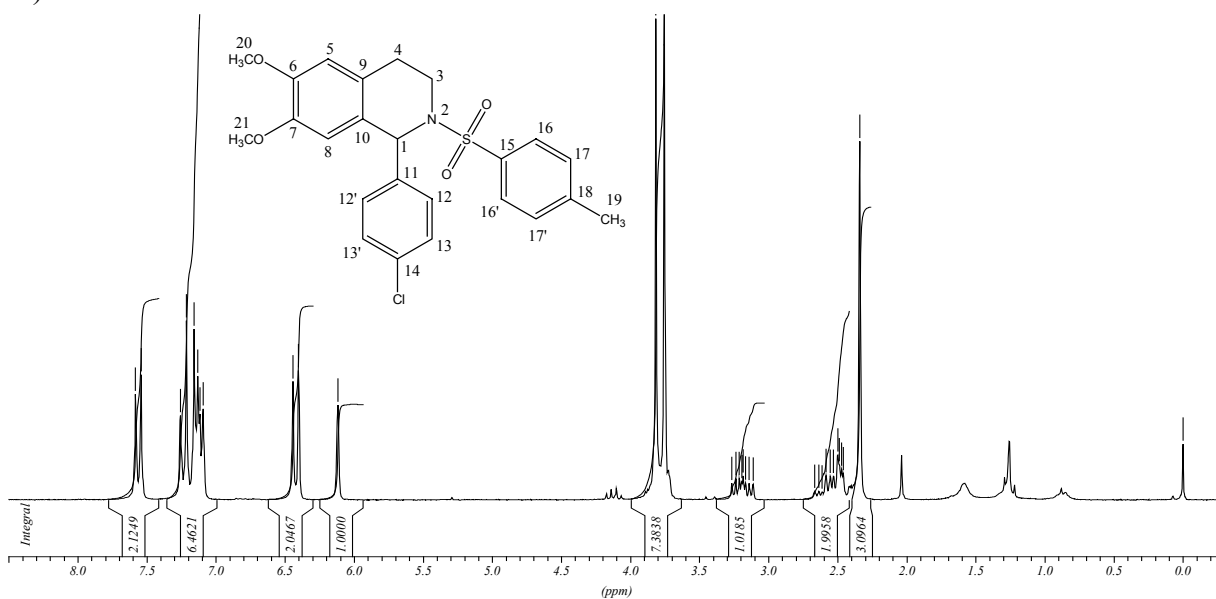
Continuação da Tabela 13

 <p style="text-align: center;"><b>7x</b></p>	$\delta$ 2,27 (s, 3H); 2,31 (s, 3H); 2,57-2,68 (m, 2H); 3,24-3,38 (m, 1H); 3,66-3,75 (m, 1H); 6,21 (s, 1H); 6,85 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H); 6,94 (s, 1H); 7,11 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H); 7,41 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H); 7,57 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H); 8,07 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H).	$\delta$ 20,88; 21,30; 26,62; 39,78; 58,47; 123,30 (2C); 126,89 (2C); 127,30; 127,86; 129,22; 129,38 (2C); 129,53; 129,72; 133,53 (2C); 136,95; 137,40; 143,36; 147,13; 149,16.
 <p style="text-align: center;"><b>7z</b></p>	$\delta$ 2,23 (s, 3H); 2,32 (s, 3H); 2,80 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H); 3,50-3,78 (m, 2H); 6,45 (s, 1H); 6,80-6,89 (m, 3H); 6,98-7,09 (m, 3H); 7,13 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,34 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,59 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H).	$\delta$ 20,70; 21,16; 27,72; 40,95; 55,84; 126,60; 127,16 (2C); 127,25; 127,32; 128,40; 128,84; 129,05 (2C); 129,59; 130,33; 131,76; 133,13; 133,19; 136,31; 136,40; 140,62; 142,88.

Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos compostos **7a-z** apresentaram várias características em comum. As maiores diferenças encontram-se na região dos aromáticos, devido aos diferentes padrões de substituição no anel, e na região dos alifáticos no caso das THIQ que possuem um substituinte alifático ligado ao carbono 1. Desta forma, não se faz necessária a discussão detalhada de cada um. Escolheram-se os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  da tetraidroisoquinolina **7f**, para uma discussão detalhada. Na Figura 18, é apresentado o espectro de RMN  $^1\text{H}$  do referido composto, com a atribuição de cada sinal, seguida de sua discussão.

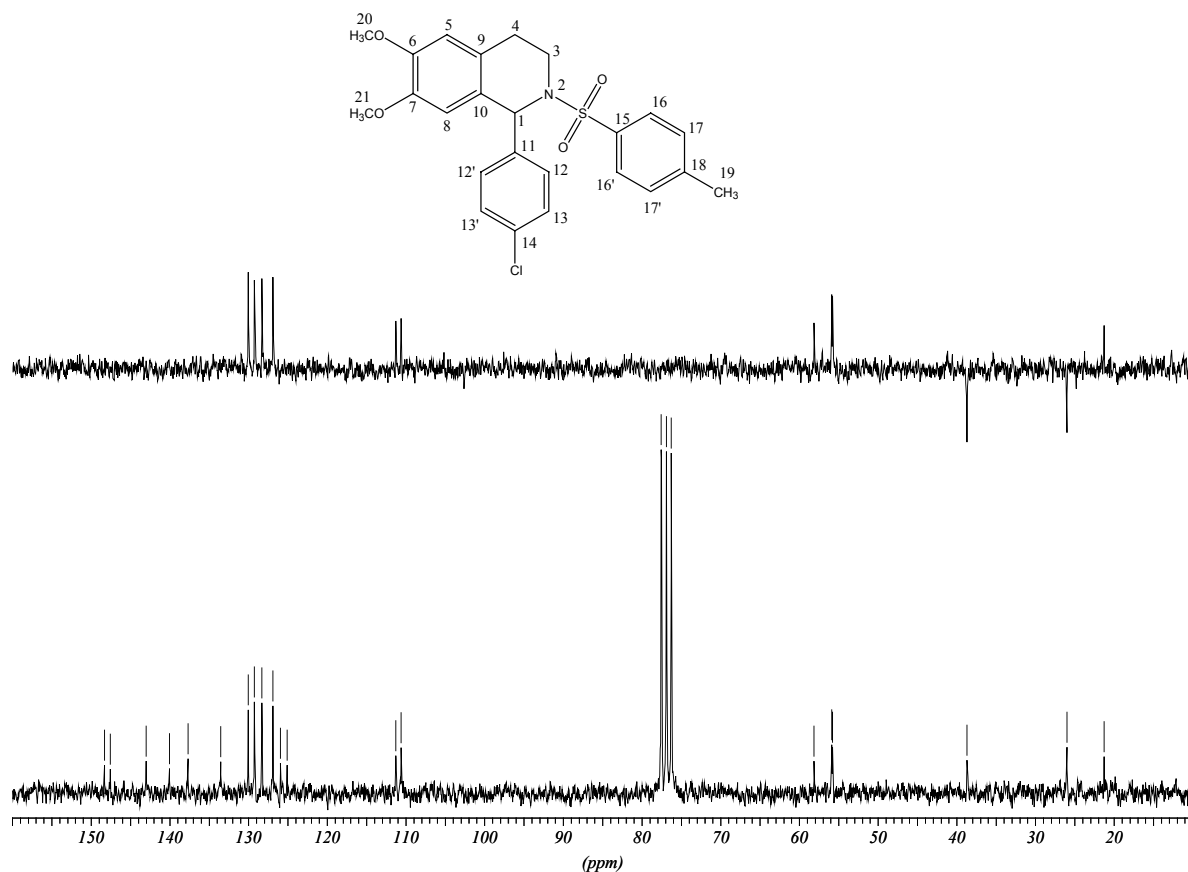
Como se pode observar na Figura 18, o espectro de RMN  $^1\text{H}$  da THIQ **7f** apresentou, como principais sinais, um singlete em 2,33 ppm com integral relativa a 3H, referente à metila do grupamento tosila, um multipletto na região de 2,45-2,66 ppm com integral relativa a 2H, referente aos hidrogênios ligados ao carbono 4 e um multipletto na região de 3,11-3,26 ppm com integral relativa a 2H, referente aos hidrogênios ligados ao carbono 3. O espectro também apresentou dois singletos em 3,75 e 3,81 ppm cada um com integral relativa a 3H, referentes às metoxilas ligadas aos carbonos 6 e 7. Outro sinal importante, o qual permitiu comprovar a estrutura do composto foi um singlete em 6,11 ppm com integral relativa a 1H, referente ao hidrogênio da posição 1. Este hidrogênio é bastante desblindado, pelo fato de estar em posição  $\alpha$  ao nitrogênio e ser um hidrogênio benzílico.

Os sinais dos hidrogênios aromáticos também foram cruciais na determinação da estrutura do composto. Em 6,40 ppm e 6,44 ppm o espectro apresentou dois singletos cada um com integral relativa a 1H, referentes aos hidrogênios ligados aos carbonos 5 e 8 respectivamente. Na região de 7,09-7,15 ppm o espectro apresentou um multipletto com integral relativa a 4H referentes aos hidrogênios 13, 13', 17 e 17'. Em 7,23 ppm o espectro apresentou um dubleto com integral relativa a 2H, referente aos hidrogênios 12 e 12' com uma constante de acoplamento de 8,0 Hz (pelo acoplamento do hidrogênio 12 com o 13) e por fim, em 7,56 ppm tem-se um dubleto com integral relativa a 2H, referentes aos hidrogênios 16 e 16' com uma constante de acoplamento de 8,0 Hz (pelo acoplamento do hidrogênio 16 com o 17).



**Figura 18:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  da tetraidroisoquinolina **7f** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **7f** totalmente desacoplado (Figura 19) apresentou sinais de 20 carbonos, sendo que existem sinais de carbonos sobrepostos (carbonos 12 e 12', 13 e 13', 16 e 16', 17 e 17'). Considerando que esta técnica não permite identificar o padrão de substituição dos carbonos, utilizou-se o experimento de DEPT  $135^\circ$ . Assim, o experimento com  $\theta_y = 135^\circ$  apresenta os sinais referentes aos carbonos metílicos ( $\text{CH}_3$ ) e metínicos ( $\text{CH}$ ), com amplitude positiva e os sinais dos carbonos metilênicos ( $\text{CH}_2$ ), com amplitude negativa. Visto que nos espectros de DEPT  $135^\circ$ , desaparecem os sinais referentes aos carbonos quaternários, distinguiu-se dos demais por comparação com o espectro desacoplado. Na Figura 18, são apresentados os espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  desacoplado e DEPT  $135^\circ$  do composto **7f** para uma posterior discussão.



**Figura 19:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  e DEPT  $135^\circ$  da THIQ **7f** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  da tetraidroisoquinolina **7f**, totalmente desacoplado, apresentou sinais de 20 carbonos, sendo que existem sinais de carbonos sobrepostos (12 e 12', 13 e 13', 16 e 16', e ainda 17 e 17'). Para uma melhor atribuição dos sinais, utilizou-se o experimento de DEPT  $135^\circ$ .

Através deste experimento, por comparação com o espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  totalmente desacoplado, foi possível fazer a atribuição dos sinais do composto. No espectro de DEPT  $135^\circ$ , observou-se a presença de dois sinais com amplitude negativa em 26,00 ppm e 38,66 ppm. Como a estrutura do composto analisado apresenta somente dois carbonos metilênicos, não houve maiores dificuldades em identificá-los. O carbono 3, por estar ligado ao nitrogênio, está mais desblindado, apresentando seu sinal em 38,66 ppm. O sinal em 26,00 ppm é característico de carbono benzílico e corresponde ao carbono 4. No espectro de DEPT  $135^\circ$ , houve o desaparecimento de 8 sinais na região dos aromáticos em 125,10; 125,92; 133,51; 137,70; 140,05; 143,01; 147,55 e 148,29 ppm, referentes aos carbonos quaternários 6, 7, 9, 10, 11, 14, 15, e 18. Os sinais dos carbonos aromáticos hidrogenados (CH) apareceram em 110,58; 111,25; 126,89 (2C); 128,28 (2C); 129,23 (2C) e 130,03 ppm (2C), correspondendo aos carbonos 5, 8, 12 e 12', 13 e 13', 16 e 16' e ainda 17 e 17'. Em 58,10 ppm o espectro de DEPT  $135^\circ$  apresentou um sinal com amplitude positiva, que corresponde ao carbono 1. Os outros sinais para este composto são 21,28 ppm, referente ao carbono metílico do grupo tosila (carbono 19), e em 55,74 e 55,85 ppm, referentes aos carbonos das metoxilas (carbonos 20 e 21).

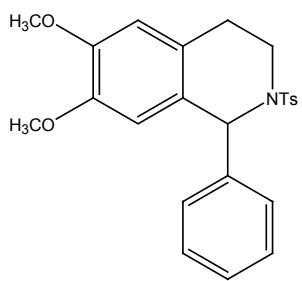
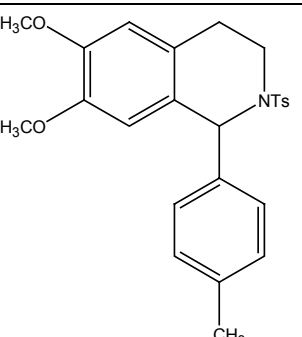
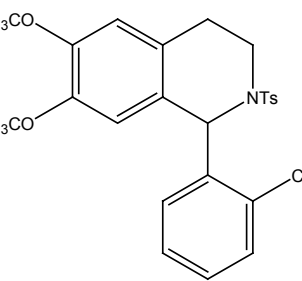
Os demais compostos apresentados na Tabela 13 apresentam espectros bastante semelhantes ao composto **7f** discutido, ocorrendo apenas algumas diferenças, geralmente, na região dos aromáticos, devidos aos diferentes padrões de substituição e pequenas mudanças nos deslocamentos dos demais sinais.

#### **4.2.1.5. Dados espectrais de massas, absorção no infravermelho e ponto de fusão das 1,2,3,4-tetraidroisoquinolinas 7a-z**

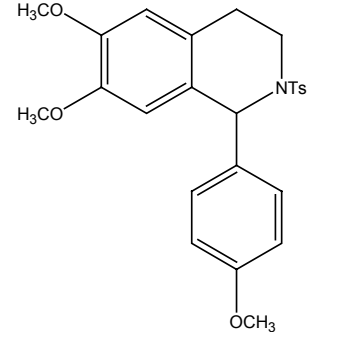
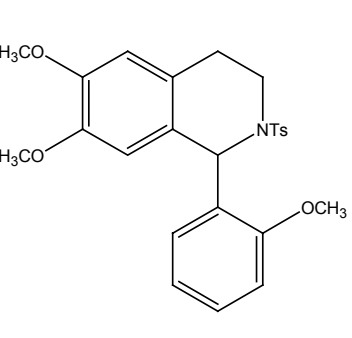
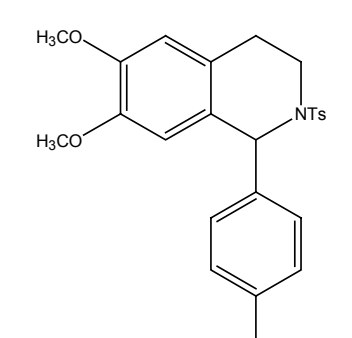
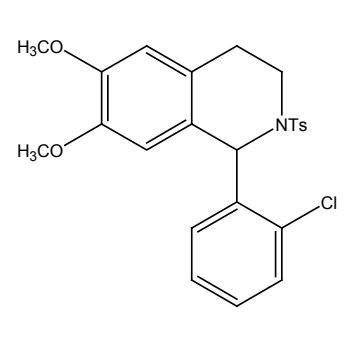
Na Tabela 14 são apresentados os dados de Ponto de fusão, Análise Elementar e dados dos espectros de absorção no Infravermelho e Massas.



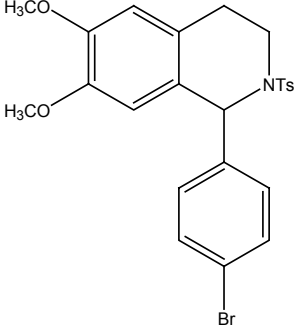
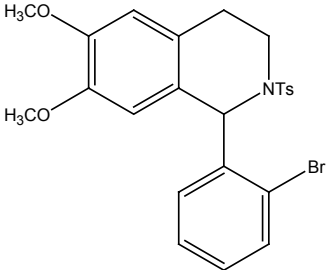
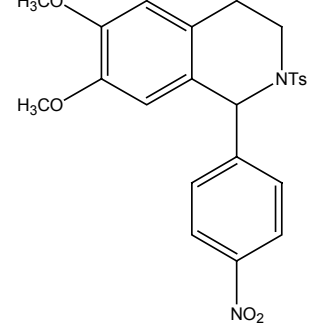
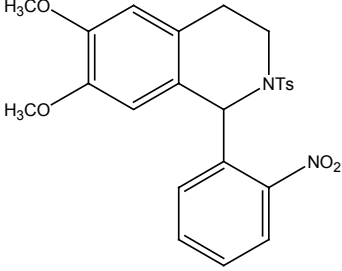
**Tabela 14: Dados de Ponto de Fusão, Análise Elementar, Infravermelho e Massas das 1,2,3,4-tetraidroisoquinolinas 7a-z obtidas**

1,2,3,4-Tetraidroisoquinolina	Ponto de Fusão (°C)	I. V. $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	Análise Elementar Exp. ; (Teórico) C; N; H (%)	E. M. (m/z) (intensidade relativa)
 <p style="text-align: center;"><b>7a</b></p>	óleo	2954; 2934; 1611; 1519; 1464; 1337; 1277; 1092; 977; 732; 658.	C: 68,25; (68,06) N: 3,42; (3,31) H: 6,03; (5,95)	423 (M <sup>+</sup> , 10); 346 (55); 267 (100); 266 (89); 191 (37); 165 (26); 91 (71).
 <p style="text-align: center;"><b>7b</b></p>	121,1- 122,0	2934; 2835; 1611; 1519; 1464; 1337; 1247; 1159; 1018; 857; 731; 658.	C: 68,99; (68,63) N: 3,28; (3,20) H: 6,25; (6,22)	437 (M <sup>+</sup> , 11), 346 (51), 281 (98), 280 (100), 266 (32), 191 (34), 165 (29), 91 (71), 65 (23).
 <p style="text-align: center;"><b>7c</b></p>	112,4- 113,0	2936; 2854; 1615; 1519; 1465; 1321; 1244; 1159; 966; 768.	C: 68,81; (68,63) N: 3,27; (3,20) H: 6,24; (6,22)	437 (M <sup>+</sup> , 9); 346 (74); 280 (76); 266 (59); 250 (75); 191 (48); 176 (35); 165 (56); 91 (100); 65 (32).

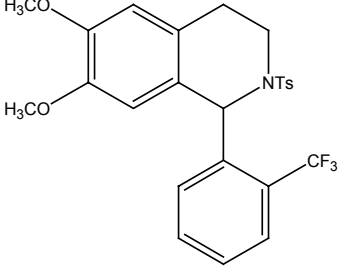
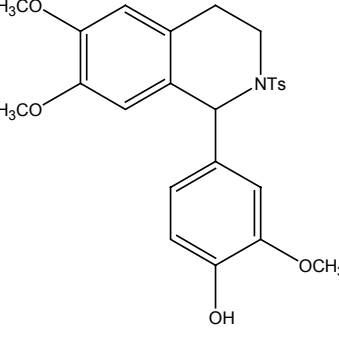
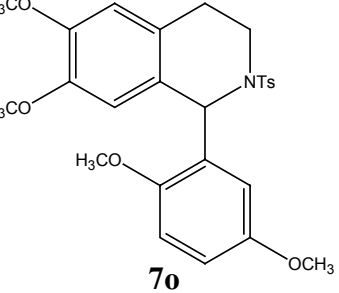
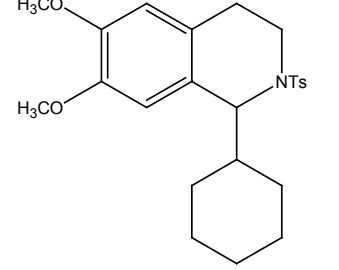
Continuação da Tabela 14

 <p style="text-align: center;"><b>7d</b></p>	105,3- 106,1	2933; 2835; 1608; 1517; 1463; 1336; 1247; 1159; 1031; 975; 858; 731; 657.	C: 66,42; (66,21) N: 3,25; (3,09) H: 6,10; (6,00)	453 (M <sup>+</sup> , 9); 346 (29); 297 (93); 296 (100); 266 (32); 191 (25); 165 (25); 91 (58); 65 (17).
 <p style="text-align: center;"><b>7e</b></p>	95,1- 96,2	2935; 2835; 1598; 1517; 1462; 1330; 1228; 1159; 1031; 975; 657.	C: 66,48; (66,21) N: 3,27; (3,09) H: 6,13; (6,00)	453 (M <sup>+</sup> , 10); 346 (37); 298 (100); 282 (73); 268 (41); 191 (36); 165 (52); 91 (94); 65 (26).
 <p style="text-align: center;"><b>7f</b></p>	122,7- 123,1	2934; 2839; 1610; 1517; 1334; 1226; 1159; 1114; 1014; 975; 729; 657.	C: 63,20; (62,94) N: 3,23; (3,06) H: 5,25; (5,28)	457 (M <sup>+</sup> , 5); 346 (48); 301 (100); 266 (5); 191 (36); 176 (25); 165 (32); 91 (66); 65 (21).
 <p style="text-align: center;"><b>7g</b></p>	47,3- 48,2	2936; 2834; 1611; 1519; 1465; 1348; 1228; 1161; 1037; 967; 815; 715.	C: 63,15; (62,94) N: 3,21; (3,06) H: 5,21; (5,28)	457 (M <sup>+</sup> , 5); 346 (33); 301 (100); 266 (66); 191 (30); 165 (46); 91 (100); 65 (24).

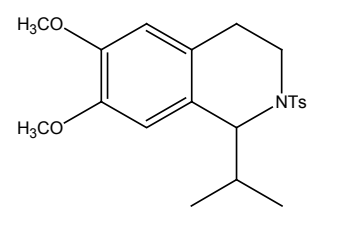
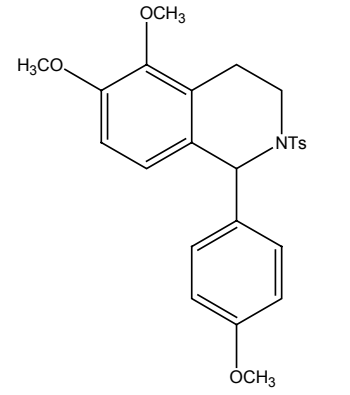
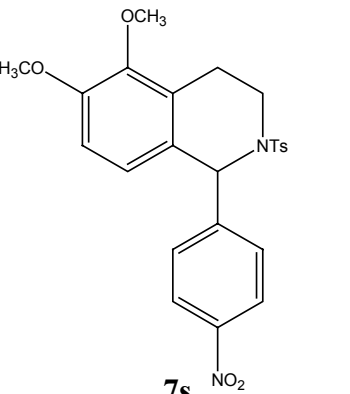
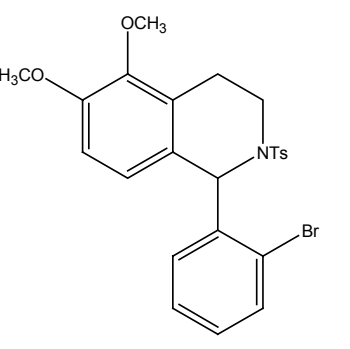
Continuação da Tabela 14

 <p style="text-align: center;"><b>7h</b></p>	152,1- 153,3	2936; 2913; 2835; 1610; 1518; 1442; 1352; 1258; 1159; 1114; 976; 808; 747.	C: 57,60; (57,37) N: 3,11; (2,79) H: 4,74; (4,81)	501 (M <sup>+</sup> , 2); 346 (47); 266 (63); 176 (23); 165 (60); 91 (100); 65 (36).
 <p style="text-align: center;"><b>7i</b></p>	59,2- 60,3	2951; 2934; 2834; 1611; 1516; 1464; 1348; 1250; 1162; 1025; 915; 815; 710; 657.	C: 57,53; (57,37) N: 3,09; (2,79) H: 4,72; (4,81)	501 (M <sup>+</sup> , 4); 346 (80); 266 (93); 191 (39); 176 (29); 165 (75); 91 (100); 65 (33).
 <p style="text-align: center;"><b>7j</b></p>	104,5- 105,6	2956; 2935; 2837; 1606; 1519; 1465; 1348; 1247; 1160; 1016; 857; 786; 733; 657.	Literatura <sup>64d</sup>	468 (M <sup>+</sup> , 7); 346 (32); 312 (100); 191 (32); 165 (24); 91 (75); 65 (22).
 <p style="text-align: center;"><b>7l</b></p>	84,1- 85,0	2955; 2933; 2855; 1721; 1610; 1518; 1464; 1350; 1253; 1119; 841; 734; 657.	C: 61,28; (61,53) N: 5,77; (5,98) H: 5,30; (5,16)	468 (M <sup>+</sup> , 7); 454 (13); 270 (84); 256 (28); 254 (65); 155 (20); 120 (42); 91 (100); 65 (41).

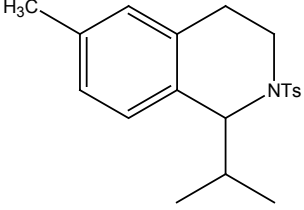
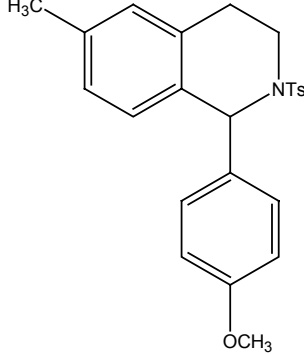
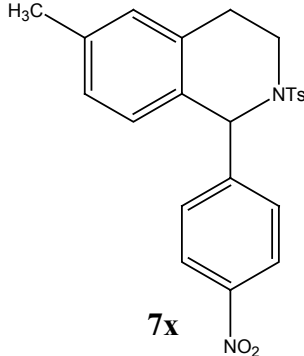
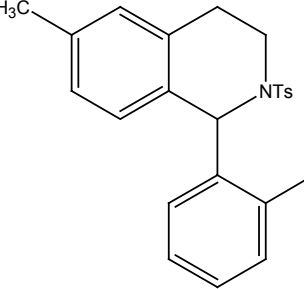
Continuação da Tabela 14

 <p style="text-align: center;"><b>7m</b></p>	106,2- 107,0	2935; 2854; 1612; 1517; 1454; 1348; 1247; 1161; 1037; 916; 817; 715; 657.	C: 60,97; (61,09) N: 2,73; (2,85) H: 4,95; (4,92)	491 (M <sup>+</sup> , 2); 346 (30); 335 (57); 266 (43); 191 (23); 176 (17); 165 (36); 91 (100); 65 (32); 44 (63).
 <p style="text-align: center;"><b>7n</b></p>	137,5- 138,1	3441; 2957; 2935; 2838; 1611; 1516; 1464; 1271; 1158; 1114; 1033; 917; 865; 731; 663.	C: 63,91; (63,95) N: 2,85; (2,98) H: 5,71; (5,80)	469 (M <sup>+</sup> , 12); 346 (40); 313 (100); 312 (87); 298 (50); 282 (45); 191 (36); 165 (27); 91 (85); 65 (27).
 <p style="text-align: center;"><b>7o</b></p>	119,6- 120,5	2935; 2833; 1610; 1516; 1496; 1328; 1242; 1157; 1047; 729; 659.	C: 64,69; (64,58) N: 2,97; (2,90) H: 6,11; (6,04)	483 (M <sup>+</sup> , 10); 346 (30); 328 (100); 312 (53); 296 (20); 191 (29); 165 (29); 91 (58); 65 (16).
 <p style="text-align: center;"><b>7p</b></p>	129,6- 130,6	2940; 2835; 1601; 1518; 1497; 1329; 1243; 1158; 1050; 724; 651	C: 67,30 (67,10) N: 3,64; (3,26) H: 7,21; 7,27)	429 (M <sup>+</sup> , 3); 346 (100); 191 (37); 176 (24); 91 (28); 55 (10).

Continuação da Tabela 14

 <p style="text-align: center;"><b>7q</b></p>	122,3- 123,1	2941; 2837; 1605; 1520; 1499; 1335; 1248; 1162; 1059; 728; 653.	C: 64,90; (64,76) N: 3,69; (3,60) H: 7,10; (6,99)	389 (M <sup>+</sup> , 3); 346 (100); 191 (44); 176 (24); 91 (35).
 <p style="text-align: center;"><b>7r</b></p>	83,5- 84,4	2937; 2838; 1611; 1517; 1497; 1329; 1245; 1159; 1047; 730; 658.	C: 66,38; (66,21) N: 3,21; (3,09) H: 6,08; (6,00)	453 (M <sup>+</sup> , 4); 346 (44); 296 (100); 282 (15); 266 (67); 165 (18); 91 (67); 65 (15).
 <p style="text-align: center;"><b>7s</b></p>	91,4- 92,3	2954; 2931; 2854; 1722; 1609; 1519; 1465; 1351; 1255; 1118; 842; 735; 659.	C: 61,32; (61,53) N: 5,81; (5,98) H: 5,35; (5,16)	468 (M <sup>+</sup> , 4); 346 (57); 312 (100); 265 (14); 191 (18); 165 (18); 91 (88); 65 (20).
 <p style="text-align: center;"><b>7t</b></p>	43,6- 44,2	2953; 2935; 2835; 1612; 1517; 1465; 1349; 1251; 1163; 1029; 917; 813; 711; 659.	C: 57,49; (57,37) N: 3,07; (2,79) H: 4,69; (4,81)	501 (M <sup>+</sup> , 2); 346 (100); 266 (74); 165 (50); 91 (88); 65 (22).

Continuação da Tabela 14

 <p style="text-align: center;"><b>7u</b></p>	111,2- 112,6	2957; 1612; 1467; 1093; 978; 733;	2931; 1517; 1339;	C: 69,78; (69,94) N: 4,13; (4,08) H: 7,31; (7,34)	343 (M <sup>+</sup> , 2); 300 (100); 144 (31); 91 (82); 65 (17).
 <p style="text-align: center;"><b>7v</b></p>	172,5- 173,4	2959; 1612; 1467; 1275; 978; 733; 659	2935; 1517; 1339; 1093;	C: 70,73 ; (70,13) N: 3,41; (3,44) H: 6,22; (6,18)	407 (M <sup>+</sup> , 7); 300 (32); 250 (79); 236 (70); 144 (21); 91 (100); 65 (20).
 <p style="text-align: center;"><b>7x</b></p>	163,1- 164,3	2955; 2856; 1607; 1467; 1118; 842; 735.	2937; 1729; 1518; 1352;	C: 65,44; (65,39) N: 6,59; (6,63) H: 5,18; (5,25)	422 (M <sup>+</sup> , 5); 300 (51); 267 (64); 155 (17); 91 (100); 65 (19).
 <p style="text-align: center;"><b>7z</b></p>	óleo	2936; 1611; 1465; 1228; 1037; 967; 815; 715.	2834; 1519; 1348; 1161;	C: 67,31; (67,06) N: 3,21; (3,40) H: 5,41; (5,38)	411 (M <sup>+</sup> , 3); 300 (54); 256 (79); 220 (42); 178 (29); 119 (46); 91 (100).

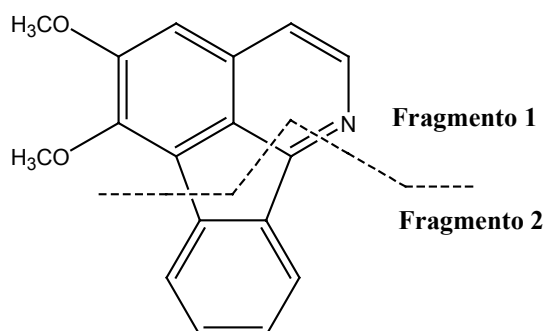
### 4.3. Aplicação das Metodologias Desenvolvidas na Síntese de Produtos Naturais

Como foi comentado no Capítulo 3, muitos alcalóides de origem natural possuem em sua estrutura o núcleo isoquinolínico. Isoquinolinas com o sistema azafluorantênico e oxoaporfínico<sup>95</sup> constituem-se em um grupo de alcalóides isoquinolínicos, cujos membros foram isolados em sua maioria nas duas últimas décadas e exibem notáveis atividades biológicas.<sup>10</sup>

Fazendo uso das metodologias desenvolvidas durante o período de doutoramento, bem como de metodologias desenvolvidas por nosso grupo de pesquisa, planejou-se a síntese de 2 produtos de origem natural que possuem o núcleo isoquinolínicos. Dessa forma, selecionaram-se os alcalóides triclisina **8** e lisicamina **9** mostrados na Figura 1, (página 5) que são passíveis de serem obtidos através das metodologias desenvolvidas. A tentativa de obtenção de cada um será discutida separadamente, na sequência.

#### 4.3.1. Síntese da triclisina

A triclisina é um alcalóide azafluorantênico natural com propriedades antineoplásicas, isolada da *Triclisia gilletti*.<sup>96</sup> Planejou-se a síntese da triclisina a partir de dois fragmentos principais: fragmento 1 e fragmento 2, como representado na Figura 20.



**Figura 20: Fragmentos para a síntese da triclisina**

<sup>95</sup> Laprévotte, O.; Roblot, F.; Hacquemiller, R.; Cavé, A. *J. Nat. Prod.* **1987**, *50*, 984.

<sup>96</sup> (a) Menachery, M. D.; Cava, M. P. *J. Nat. Prod.* **1983**, *46*, 761; (b) Huls, R.; Gaspers, J.; Warin, R. *Bull. Soc. Sci. Liège* **1976**, *45*, 40.

Quanto à construção do **fragmento 1** não enfrentamos nenhum problema, visto que se trata da 3,4-dimetoxi-*N*-tosil- $\beta$ -fenetilamina **5a** preparada e utilizada em estudos anteriores. O **fragmento 2** corresponde ao 2-nitrobenzaldeído.

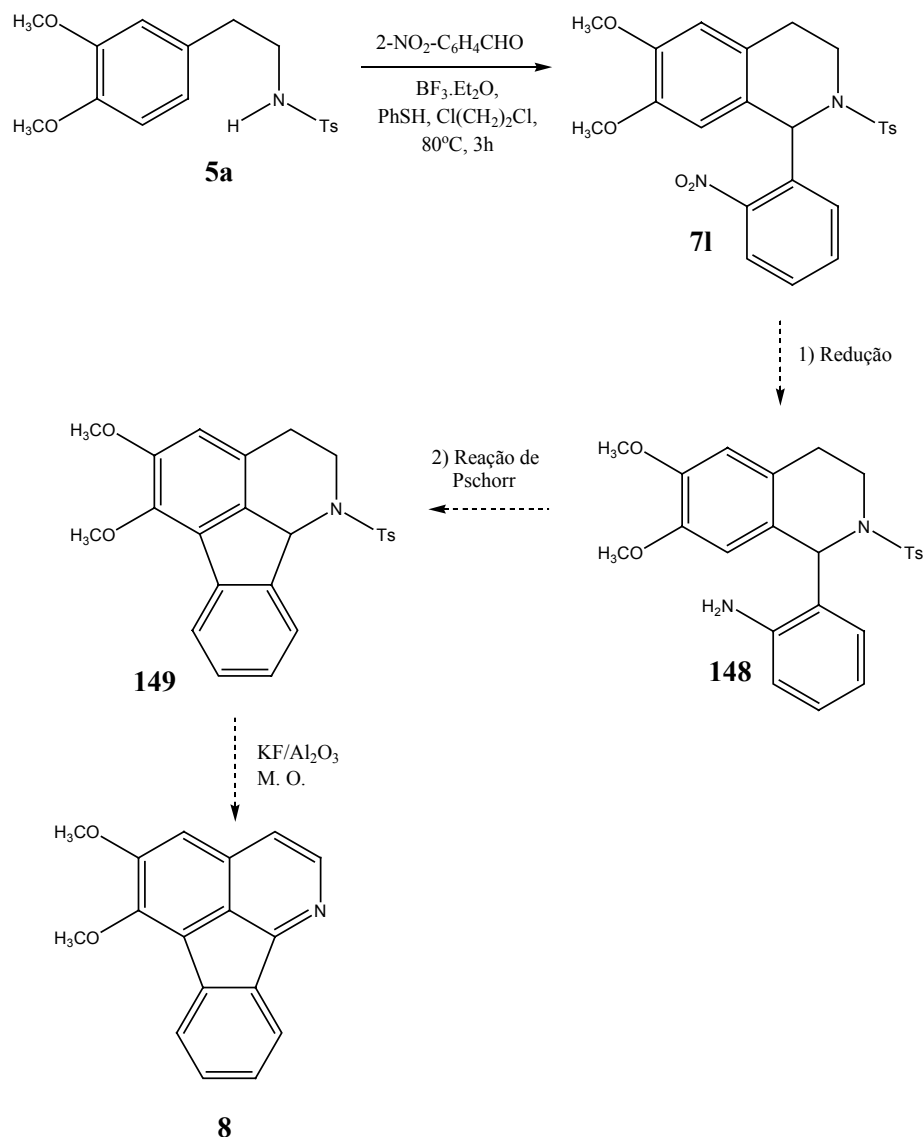
A união dos fragmentos principais, ou seja, a reação da 3,4-dimetoxi-*N*-tosil- $\beta$ -fenetilamina **5a** com 2-nitrobenzaldeído foi realizada em 1,2-dicloroetano, usando  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  como ácido de Lewis, na presença de tiofenol, conforme metodologia desenvolvida por nós. Deste modo, a 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina **7I** foi obtida em 93% de rendimento.

Partindo-se da 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina **7I**, somente mais três etapas seriam necessárias para a obtenção da triclisina: 1) redução do grupamento nitro à amina **148** correspondente; 2) a amina seria submetida à reação de ciclização intramolecular radicalar de Pschorr para a formação do anel de cinco membros; 3) remoção do grupo tosila e a obtenção da triclisina, o que pode ser facilmente obtido utilizando a metodologia desenvolvida por nosso grupo de pesquisa ( $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$  sob irradiação de microondas).<sup>97</sup> Para uma melhor visualização, as etapas de redução do grupo nitro, ciclização intramolecular radicalar de Pschorr e posterior remoção do grupo tosila com formação da isoquinolina estão representadas no Esquema 104.

<sup>97</sup> Silveira, C. C.; Bernardi, C. R.; Braga, A. L.; Kaufman, T. S. *Synlett*, **2002**, 907.



## Esquema 104



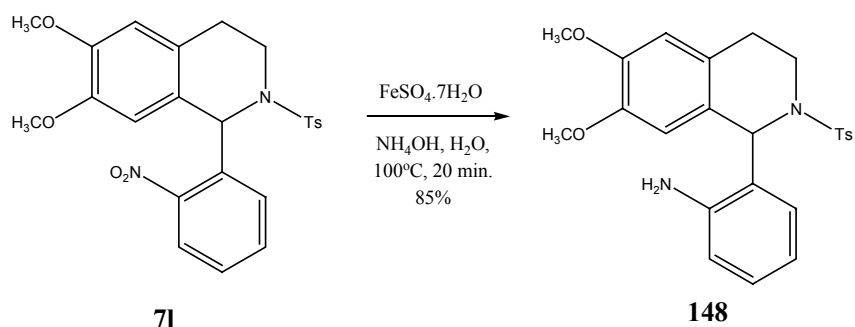
Após a obtenção da 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina **71**, partiu-se para o estudo da reação de redução do grupamento nitro para a amina **148** correspondente. Nesta etapa, vários reagentes foram testados, tais como: hidrogenação catalítica,<sup>98</sup> redução com SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O em etanol,<sup>99</sup> e redução com FeSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O aquoso em meio alcalino.<sup>100</sup> Todas estas condições reacionais forneceram o produto desejado, porém a redução com FeSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O forneceu o melhor rendimento (85%). Escolhemos este sistema por se tratar de um agente redutor seletivo e de baixo custo (Esquema 105).

<sup>98</sup> Skiles, J. W.; Cava, M. P. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 409.

<sup>99</sup> Bellamy, F. D.; Ou, K. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 839.

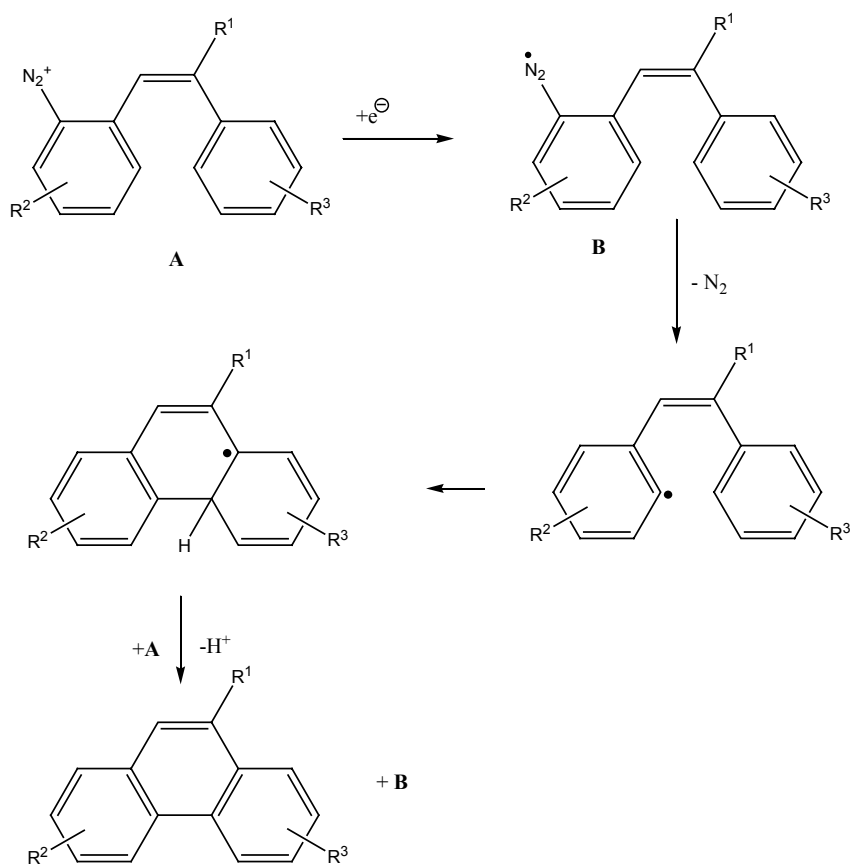
<sup>100</sup> Wassmundt, F. W.; Kiesman, W. F. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 196.

## Esquema 105



Após a obtenção da amina **148**, partiu-se para o estudo da reação de ciclização radicalar de Pschorr. A reação de Pschorr,<sup>101</sup> envolve o acoplamento intramolecular de dois anéis aromáticos através de um composto diazo intermediário, gerado a partir de uma amina. Posterior decomposição do composto diazo promove a formação de um radical arila que conduz à ciclização, conforme mostra o Esquema 106.

## Esquema 106

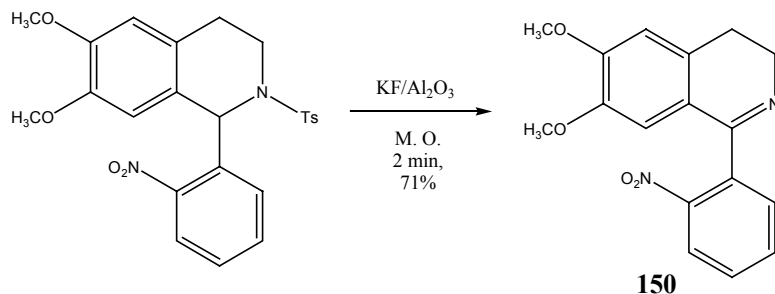


<sup>101</sup> (a) Pschorr, R. *Ber.* **1896**, 29, 496. (b) Hey, D. H.; Osbond, J. M. *J. Chem. Soc.* **1949**, 3164. (c) Leake, P. H. *Chem. Rev.* **1956**, 56, 27. (d) DeTar, D. F. *Org. React.* **1957**, 9, 409.

Nesta etapa, foram testadas algumas condições para a reação de ciclização de Pschoor, tais como: a utilização de  $\text{NaNO}_2$  aquoso, em presença de ácido sulfúrico, seguido da adição de cobre metálico para a decomposição do composto diazo.<sup>102</sup> E a utilização de Nitrito de isoamila, em presença de ácido sulfúrico, seguida da adição de iodeto de sódio.<sup>103</sup> Além disso, foram realizados vários testes variando-se as condições reacionais, no que refere ao tempo e à temperatura. No entanto, não se obteve sucesso, e, na maioria dos casos obteve-se apenas a substituição do grupamento amino da 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina por hidrogênio. Acredita-se que este resultado é devido ao fato de se tratar de um anel muito tencionado o que dificulta a ciclização. Na literatura não há exemplos a respeito da formação de anéis tão tencionados mediante esta transformação.

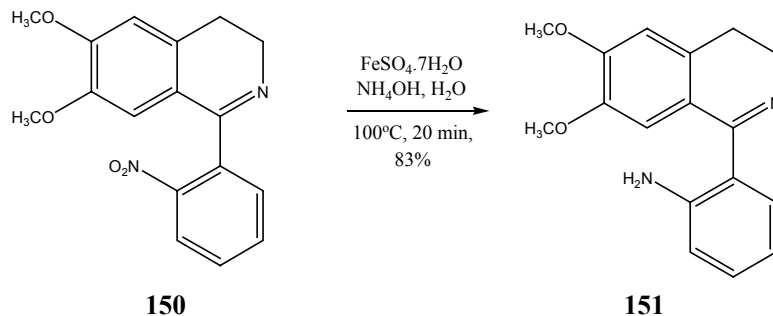
Na tentativa de contornar os problemas enfrentados nesta etapa, testou-se a reação de Pschorr após a remoção do grupo tosila, ou seja, usando como substrato a 3,4-diidroisoquinolina **150**. Para tanto, submeteu-se a 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina **71** à reação com  $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$  sob irradiação com microondas<sup>97</sup> durante 2 minutos, obtendo-se, então, a respectiva 3,4-diidroisoquinolina **150** em 71 % de rendimento (Esquema 107).

### Esquema 107



Após a obtenção da 3,4-diidroisoquinolina **150** realizou-se a redução do grupamento nitro para amina **151** utilizando-se  $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ , como na reação anterior (Esquema 108).

### Esquema 108

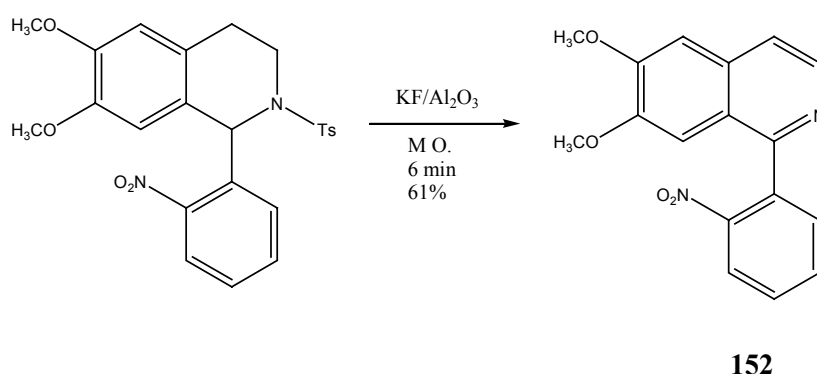


<sup>102</sup> Cava, M. P.; Noguchi I.; Buck, K. T. *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 2394.

De posse da amina **151**, realizamos vários testes da reação de ciclização de Pschoor nas condições descritas anteriormente. No entanto, os mesmos problemas ocorreram, dificultando a obtenção da triclisina através da reação de Pschoor.

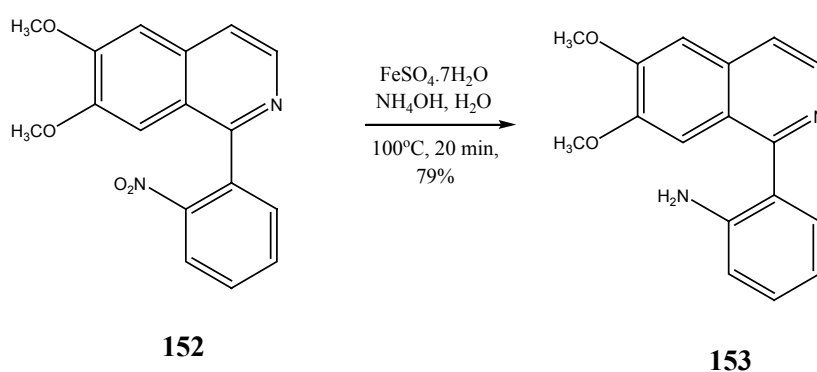
Como terceira e alternativa, testou-se a reação de Pschoor utilizando-se como substrato uma isoquinolina. Para tanto, submeteu-se a 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina **71** à reação com  $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$  sob irradiação com microondas<sup>97</sup> durante 6 minutos, obtendo-se a respectiva isoquinolina **152** em 61% de rendimento (Esquema 109).

### Esquema 109



Após a obtenção da isoquinolina **152** realizou-se a redução do grupamento nitro para amina **153** utilizando-se  $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ , como na reação anterior. (Esquema 110).

### Esquema 110



De posse da amina, testamos a reação de ciclização de Pschoor em várias condições reacionais, como descrito anteriormente, os mesmos problemas se repetiram e a triclisina não pode ser obtida.

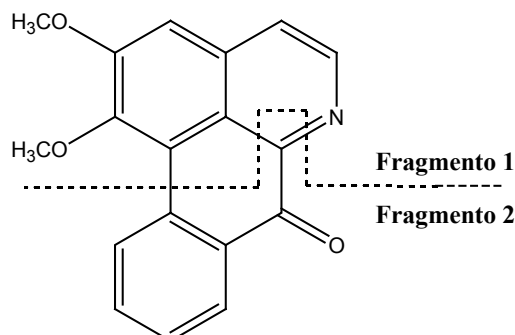
<sup>103</sup> Duclos, R. I.; Tung J. S.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 5243.

Desta maneira, a síntese da triclisina permanece em aberto, mas continuará sendo estudada dentro do nosso grupo de pesquisa, e outro aluno poderá dar continuidade ao processo, fazendo uso dos estudos realizados até o momento.

#### 4.3.2. Síntese da lisicamina

A lisicamina é um produto natural extraído de várias plantas,<sup>104</sup> dentre elas, a planta componente da flora brasileira *Unonopsis Lindmani* pertencente a família Annonaceae. Algumas utilizações empíricas do gênero *Unonopsis* foram descritas por Schultes,<sup>105</sup> que menciona o uso de plantas desse gênero pelos índios da Floresta Amozônica no tratamento de demência senil. A lisicamina apresenta atividade biológica como antibacteriana e antifúngica.<sup>10</sup>

Planejou-se a síntese da lisicamina a partir de dois fragmentos principais: **fragmento 1** e **fragmento 2**, como representado na Figura 21.



**Figura 21: Fragmentos para a síntese da lisicamina**

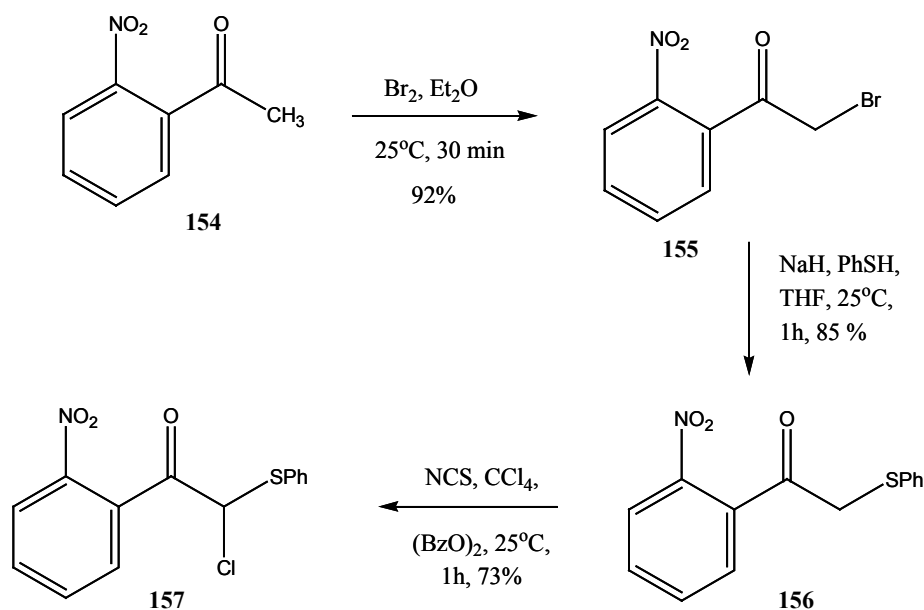
Quanto à construção do **fragmento 1** não tivemos nenhum problema, visto que trata-se da 3,4-dimetoxi-*N*-tosil- $\beta$ -fenetilamina **5a** preparada e utilizada em estudos anteriores. O **fragmento 2** corresponde à  $\alpha$ -cloro- $\alpha$ -feniltio-2-nitroacetofenona **157**, a qual foi obtida a partir da acetofenona devidamente substituída conforme seqüência reacional mostrada no Esquema **109**. A 2-nitroacetofenona **154** foi submetida à reação com Br<sub>2</sub> na presença de AlCl<sub>3</sub> em éter dietílico, fornecendo a respectiva  $\alpha$ -bromo acetofenona **155**, a qual foi tratada com

<sup>104</sup> (a) Hossain, M. S.; Ferdous, A. J. *Fitoterapia*, **1995**, 634. (b) Camacho, M. R.; Kirby, G. C.; Warhurst, D. C.; Croft, S. L.; Phillipson, J. D. *Planta Med.* **2000**, 66, 478.

<sup>105</sup> Schultes, R. E.; *J. of Ethnopharm.* **1993**, 38, 129.

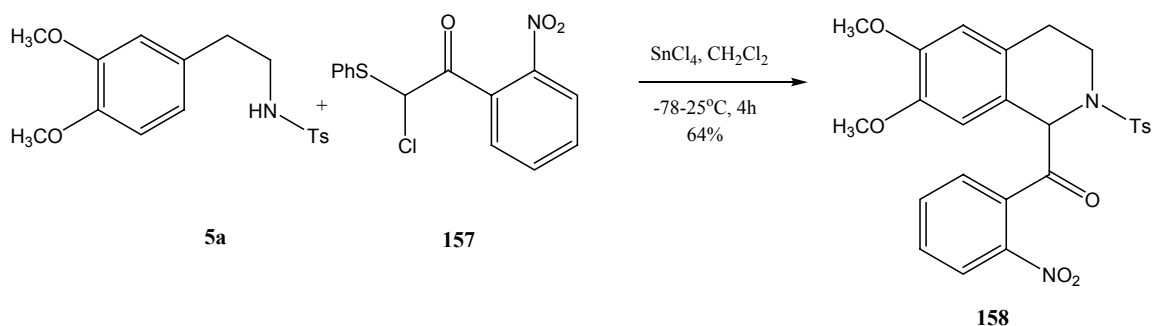
feniltiolato de sódio em THF, formando a  $\alpha$ -feniltio acetofenona **156**. A reação da  $\alpha$ -feniltio acetofenona com *N*-cloro-succinimida na presença de peróxido de benzoíla<sup>106</sup> forneceu a  $\alpha$ -cloro- $\alpha$ -feniltio acetofenona **157** (Esquema 109).

### Esquema 109



A união dos fragmentos 1 e 2, ou seja, a reação de Pictet-Spengler da 3,4-dimetoxi-*N*-tosil- $\beta$ -fenetilamina **5a** com a  $\alpha$ -cloro- $\alpha$ -feniltio-2-nitroacetofenona **157** foi realizada em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , usando  $\text{SnCl}_4$  como ácido de Lewis, conforme metodologia desenvolvida por nosso grupo de pesquisa.<sup>64i</sup> Deste modo, a tetraidroisoquinolina **158** foi obtida com 64% de rendimento (Esquema 110).

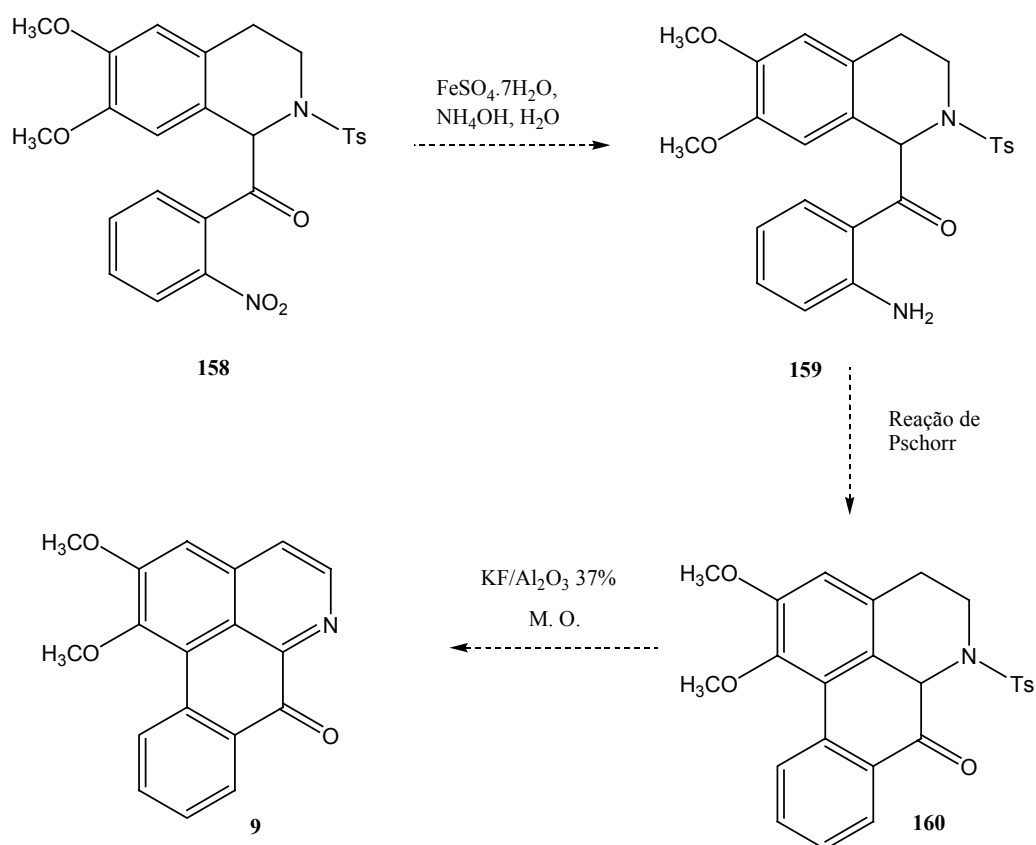
### Esquema 110



<sup>106</sup> Böhme, H.; Krack, W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1977**, 51.

Partindo-se da 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina **158**, somente mais três etapas reacionais seriam necessárias para a obtenção da liscamina: 1) redução do grupamento nitro à amina **159** correspondente utilizando  $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  como agente redutor; 2) a amina seria submetida à reação de ciclização radicalar de Pschorr para a formação do anel de seis membros e obtenção do composto **160**; 3) remoção do grupo tosila e a obtenção da isoquinolina, o que pode ser facilmente obtido utilizando  $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$  sob irradiação de microondas.<sup>97</sup> Para melhor visualização, as etapas de redução do grupo nitro, ciclização intramolecular radicalar de Pschorr e posterior remoção do grupo tosila estão representadas no Esquema 111.

### Esquema 111



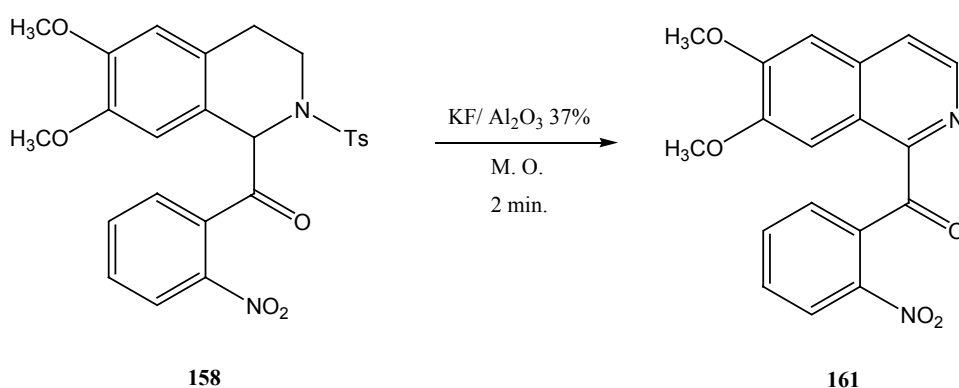
A redução da 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina **158** foi realizada com sucesso utilizando  $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  e  $\text{NH}_4\text{OH}$ , como nas reações anteriores, fornecendo a amina **159** correspondente em 85% de rendimento.

Após a obtenção da amina, partiu-se para o estudo da reação de ciclização radicalar de Pschorr. Nesta etapa, foram testadas algumas condições reacionais, tais como: a utilização de  $\text{NaNO}_2$  aquoso, em presença de ácido sulfúrico, seguida a da adição de cobre metálico para a

decomposição do composto diazo.<sup>102</sup> E a utilização de Nitrito de isoamila, em presença de ácido sulfúrico, seguida da adição de iodeto de sódio.<sup>103</sup> Além disso, foram realizados vários testes variando-se as condições reacionais, no que refere ao tempo e à temperatura. No entanto, em nenhuma das tentativas se obteve sucesso, e, na maioria dos casos obteve-se apenas a substituição do grupamento amino da 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina por hidrogênio.

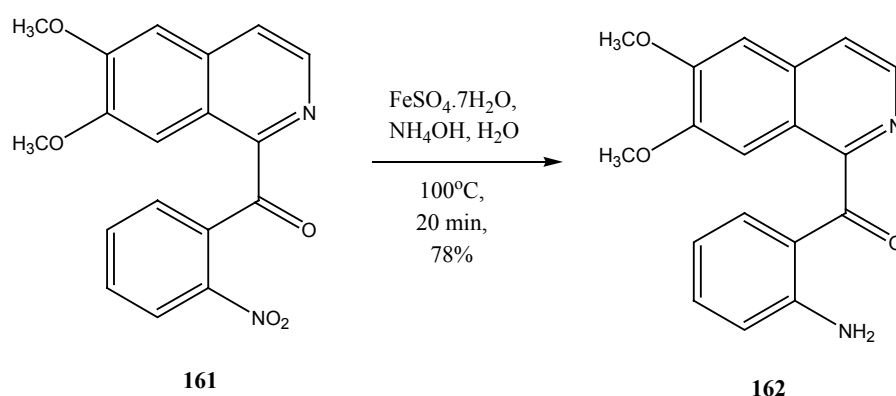
Na tentativa de contornar os problemas enfrentados nesta etapa, testou-se a reação de Pschorr após a remoção do grupo tosila, ou seja, usando como substrato a isoquinolina. Para tanto, submeteu-se a 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina **158** à reação com  $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$  sob irradiação com microondas durante 2 minutos, obtendo-se, então, a respectiva isoquinolina **161** em 77% de rendimento (Esquema 112).

### Esquema 112



Após a obtenção da isoquinolina **161** realizou-se a redução do grupamento nitro para amina **162**, empregando  $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  como agente redutor (Esquema 113).

### Esquema 113





De posse da amina, testamos a reação de ciclização de Pschoor em algumas condições reacionais,<sup>102,103</sup> como descrito anteriormente, os mesmos problemas se repetiram e a lisicamina não pode ser obtida. Nesta síntese, seria necessário um estudo mais detalhado das condições reacionais e mais alguns testes da reação de Pschorr.

Desta maneira, a síntese da lisicamina permanece em aberto, mas continuará sendo estudada dentro do nosso grupo de pesquisa, e outro aluno poderá dar continuidade ao processo, fazendo uso dos estudos realizados até o momento.

## CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS

Considerando-se os objetivos deste trabalho e analisando os resultados obtidos conclui-se que:

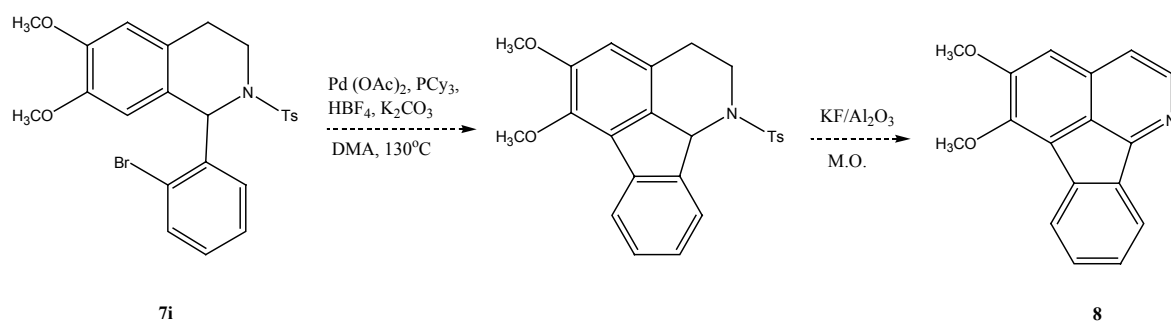
Ao longo de nosso curso de doutorado, desenvolvemos uma metodologia inovadora para a obtenção estereosseletiva de  $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -amino ésteres através da utilização da reação do tipo-Mannich de enolatos de clorotitânio, derivados de fenilseleno ésteres, com aldiminas aromáticas, com formação preferencial do diastereoisômero de estereoquímica *syn*. Os produtos foram obtidos em bons rendimentos e com boa estereosseletividade. A metodologia desenvolvida é inédita para a obtenção de  $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -amino ésteres de configuração *syn*, pois os métodos até então descritos na literatura, tratam da obtenção dos referidos compostos de configuração *anti*. Os produtos obtidos apresentaram propriedades sintéticas interessantes, possuindo alta diversidade funcional, demonstrando ser os precursores diretos de importantes estruturas  $\beta$ -lactâmicas.

Adicionalmente, desenvolvemos uma nova metodologia eficiente para a síntese de 1,2,3,4-tetraidroisoquinolinas. Demonstramos que a adição de tiofenol na reação de Pictet-Spengler ativada de *N*-tosil- $\beta$ -fenetilaminas com aldeídos, produz um grande efeito acelerador na formação dos produtos. Este efeito foi notável quando a reação envolve aldeídos aromáticos estericamente impedidos. Esta simples modificação da reação clássica de Pictet-Spengler, proporciona uma síntese muito mais conveniente de 1,2,3,4-tetraidroisoquinolinas, uma vez que a reação na presença de tiofenol, fornece um rendimento consideravelmente maior para um determinado tempo.

As sínteses da triclisina e da lisicamina permanecem em aberto, mas continuará sendo estudada dentro do nosso grupo de pesquisa, e outro aluno poderá dar continuidade, fazendo uso dos estudos realizados até o momento.

Como projeto para desenvolvimento futuro propomos uma nova síntese para a triclisina utilizando a metodologia desenvolvida por nós para a obtenção da 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina **7i**. Nesta síntese, seria empregada a reação de arilação direta, catalisada por paládio,<sup>107</sup> na etapa chave para a construção do anel de cinco membros, e a remoção do grupamento tosila e formação da isoquinolina correspondente seria realizada empregando  $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$  e irradiação por microondas. A síntese proposta está representada no Esquema 113.

### Esquema 113



<sup>107</sup> Campeau, L. C.; Parisien, M.; Jean, A. Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 581.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Durante o período de pós-graduação (mestrado e doutorado), os seguintes trabalhos foram publicados:

1. Silveira, C. C.; Braga, A. L.; Vieira, A. S.; Zeni, G. "Stereoselective Synthesis of Enynes by Nickel-Catalyzed Cross-Coupling of Divinyllic Chalcogenides with Alkynes." *J. Org. Chem.* **2002**, *68*, 662-665.
2. Silveira, C. C.; Vieira, A. S.; Braga, A. L.; Russowsky, D. "Stereoselective Mannich-type Reaction of of Chlorotitanium  $\alpha$ -Phenylseleno Esters with Aromatic Aldimines." *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9312-9318.

Além destes, o trabalho: "Thiophenol-mediated acceleration of the Pictet-Spengler Cyclisation of *N*-Tosyl- $\beta$ -phenethylamine with Aldehydes" está concluído e encontra-se em fase de redação e será submetido à publicação no Periódico *Tetrahedron Letters*.

Durante o período de doutoramento, participou-se do programa de Doutorado Sanduíche no Exterior, financiado pela CAPES. Desta maneira, trabalhou-se com o Prof. Dr. Teodoro Saul Kaufman, na Universidade Nacional de Rosário, Rosario, República Argentina, no período de março de 2005 a maio de 2005. Durante este período, trabalhou-se com a síntese da triclisina ao mesmo tempo em que foi desenvolvido o trabalho referente ao efeito promotor de tiofenol na reação de Pictet-Spengler. Desta forma, este período foi de grande importância para se adquirir experiências quanto à forma de trabalho e conhecimento a respeito da química de isoquinolinas e derivados. Isto permitiu avanços, além do surgimento de novas idéias e da realização de outros trabalhos relacionados que estão sendo desenvolvidos por outros alunos de nosso grupo de pesquisa.

## **CAPÍTULO 5**

---

---

### **PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS**

---

---

Neste capítulo, serão apresentados a descrição dos equipamentos e os métodos utilizados para a caracterização dos compostos obtidos neste trabalho. Também serão descritas as metodologias empregadas para a obtenção de reagentes que não foram obtidos comercialmente, bem como, as metodologias de obtenção dos produtos deste trabalho.

## **5.1. Material e Métodos.**

A vidraria utilizada foi flambada sob corrente de argônio seco. Os solventes foram evaporados em um rotaevaporador Heidolph VV2000 ou rotaevaporador Büchi modelos B-480 e B-461, ambos aparelhos operando à pressão reduzida (~30 mmHg), sendo que o solvente remanescente foi eliminado em uma linha de vácuo, equipada com uma bomba de alto-vácuo Vacuubrand, modelo RD 4, operando a 4,3 m<sup>3</sup>/h e Edwards, modelo E2M8.

### **5.1.1. Destilador horizontal**

O aparelho de destilação horizontal (Kugelrohrfen) Büchi GKR-50 foi empregado para purificação de alguns compostos de partida e dos  $\alpha$ -fenilseleno ésteres obtidos.

### **5.1.2. Ponto de fusão**

Os valores de ponto de fusão (P. F.) foram determinados em aparelho MQAPF-301.

### **5.1.3. Cromatografia em camada delgada (CCD)**

As reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada, utilizando-se cromatofolhas de sílica gel 60 (F254 - Merck No. 5765 com 0,2 mm de espessura sobre lâminas de alumínio. Como eluente, utilizou-se hexano, ou soluções de hexano/acetato de etila em diferentes proporções. Os reveladores utilizados foram: luz ultravioleta, iodo e solução ácida de vanilina.

#### 5.1.4. Cromatografia em coluna (CC)

A purificação dos compostos foi feita através de cromatografia em colunas, utilizando-se silicagel 40-63  $\mu\text{m}$  (230-400 mesh) - Merck e, como eluente, empregou-se hexano ou soluções de hexano/acetato de etila em diferentes proporções.

#### 5.1.5. Cromatografia gasosa (CG)

A pureza de alguns materiais de partida, bem como de alguns produtos obtidos, foi determinada no aparelho de cromatografia gasosa GC 14B Shimadzu, equipado com detector de ionização de chamas e integrador C-R6A Chromatopac.

#### 5.1.6. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foram obtidos em espectrômetros Bruker DPX-200 e DPX-400, operando nas frequências de 200 MHz e 400 MHz respectivamente (Departamento de Química - UFSM). Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão relacionados em parte por milhão (ppm), em relação ao tetrametilsilano (TMS, utilizado como padrão interno para os espectros de RMN  $^1\text{H}$ ) em  $\text{CDCl}_3$ . E  $\text{CDCl}_3$  ( para os espectros de RMN  $^{13}\text{C}$ ), colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = singlete, d = dublete, t = tripleto, q = quarteto, dd = duplo dublete, dt = duplo tripleto, m = multiplete), o número de hidrogênios deduzido da integral relativa e a constante de acoplamento ( $J$ ) expressa em Hertz (Hz).

#### 5.1.7. Espectroscopia de absorção no Infravermelho

Os espectros de absorção no infravermelho foram registrados na forma de filme líquido e patilha de KBr, com filme de poliestireno de 0,05 mm de espessura, na absorção de  $1601\text{ cm}^{-1}$ , utilizando o espectrofotômetro-Nicollet-Magna 440 (CA-UNISC).

#### 5.1.8. Espectrometria de Massas

Os espectros de massa foram obtidos em um cromatógrafo gasoso GC-MS Shimadzu QP5050A (USP-SP) acoplado ao detector de massa. E cromatógrafo gasoso GC-MS HP

5090-5890 (UEL-PR). Seus fragmentos estão descritos na relação entre unidade de massa atômica e a sua carga (m/z), com sua abundância relativa expressa em percentagem (%).

### 5.1.9. Análise Elementar

As análises elementares dos produtos obtidos foram realizadas utilizando um analisador elementar Perkin-Elmer modelo 2400 (Central Analítica USP-SP).

### 5.1.10. Forno de microondas

As reações de obtenção das isoquinolinas e das diidroisoquinolinas foram realizadas em um forno de microondas doméstico modelo NM 6556 Marca Panasonic operando a 490 W.

### 5.1.11. Solventes e reagentes

Os solventes foram purificados e secos antes de serem utilizados, conforme técnicas usuais.<sup>108</sup>

O THF foi refluxado sobre sódio metálico, utilizando como indicador a benzofenona e destilado imediatamente antes do uso. O diclorometano e o 1,2-dicloroetano foram destilados de CaH<sub>2</sub> sob argônio e mantidos sob peneira molecular. O TiCl<sub>4</sub>, BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub>, Et<sub>3</sub>N e *i*-Pr<sub>2</sub>NEt foram obtidos de fontes comerciais e destilados antes do uso.

Os materiais de partida (aldiminas,  $\alpha$ -fenilselênio ésteres e *N*-tosil-fenetil-aminas) foram obtidos no laboratório e convenientemente purificados.

## 5.2. Procedimentos Gerais.

Apresentaremos, neste item, os procedimentos experimentais das reações que obtivemos êxito, desenvolvidas durante o nosso doutorado.

---

<sup>108</sup> Perrin, D. D.; Armarego, W. L. "Purification of Laboratory Chemicals", 3ª Edição. Pergamon Press, New York, 1980.



### 5.2.1. Preparação do disseleneto de difenila<sup>109</sup>

Em um balão de 2 litros, flambado, sob atmosfera de argônio, equipado com condensador de refluxo, agitação magnética e funil de adição, colocou-se magnésio metálico (27 g; 1,1 mol), alguns cristais de iodo e éter etílico seco (100 ml). Em seguida, adicionou-se, lentamente, 26 g de bromobenzeno (aproximadamente 17 % em éter etílico, 60 mL). Após alguns minutos de agitação, adicionou-se, lentamente, os restantes 131 g de bromobenzeno em éter etílico (400 mL), através de funil de adição. Observou-se o refluxo do éter etílico. Após praticamente todo magnésio ter sido consumido, substituiu-se rapidamente o funil de adição de líquidos por um de sólidos, através do qual passou-se a adicionar selênio (79 g; 1 mol) em pequenas porções, durante um período de 30 minutos. Deixou-se em refluxo por uma hora, com agitação. Em seguida, a reação foi resfriada a 0°C e adicionou-se, cuidadosamente, solução saturada de cloreto de amônio até a neutralização da solução. Deixou-se a mistura em repouso durante 12 horas para a oxidação do selenol para o disseleneto de difenila. Extraíu-se algumas vezes com acetato de etila (5 x 200 mL), secou-se sob sulfato de magnésio e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida em rota-evaporador. Recristalizou-se de etanol. Rendimento 80%; 124 g.

P. F.: 61 - 63°C (Lit.<sup>109</sup> = 63°C)

### 5.2.2. Preparação dos $\alpha$ -fenilseleno ésteres 1a-c<sup>21</sup>

A preparação do  $\alpha$ -fenilseleno acetato de etila **1a** é representativa. Em balão de 250 mL, flambado, sob atmosfera de argônio, adicionou-se etanol absoluto (70 mL) e disseleneto de difenila (10 mmol; 3,12 g), sob agitação magnética. Resfriou-se a solução a 0°C e adicionou-se hidreto de boro e sódio (21 mmol; 0,80 g) lentamente e em pequenas porções. Deixou-se reagir por 5 minutos a 0°C e adicionou-se, lentamente, o  $\alpha$ -bromoacetato de etila (21 mmol; 2,5 mL) dissolvido em 20 ml de THF. A reação foi mantida por 2 horas a temperatura ambiente, e após, adicionou-se solução saturada de cloreto de amônio (20 mL). Extraíu-se a mistura reacional com acetato de etila e lavou-se a fase orgânica com solução saturada de cloreto de amônio. Secou-se a fase orgânica sob sulfato de sódio, evaporou-se o solvente sob pressão reduzida em rota-evaporador, obtendo-se um óleo amarelo pálido (4,19 g; 17,4 mmol; 87%), o qual foi purificado por destilação horizontal. (p.e. 175° C/ 0,5 mmHg).

<sup>109</sup> Sharpless, K. B.; Young, M. W. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 947.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1,15 (t, 3H,  $J = 7,0$  Hz); 3,46 (s, 2H); 4,07 (q, 2H,  $J = 7,0$  Hz); 7,21-7,27 (m, 3H); 7,52-7,58 (m, 2H)  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  13,70; 27,20; 60,85; 127,43; 128,79; 128,95; 170,39.

### 5.2.3. Preparação das Aldiminas 2a-i<sup>75</sup>

A preparação da benzilideno anilina **2a** é representativa. Em um balão de 100 mL, sob atmosfera de argônio, equipado com agitação magnética, adicionou-se 2,5 g de alumina neutra, diclorometano (10 mL), benzaldeído (10 mmol; 1,1 mL) e a anilina (10 mmol; 0,95 mL) absorvida em 2,5 g de alumina neutra. A mistura reacional foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por um período de 2 horas. Após este tempo, adicionou-se diclorometano (30 mL) a mistura bruta e esta foi filtrada à vácuo e o filtrado foi rota evaporado sob pressão reduzida. O produto bruto foi recristalizado em hexano/acetato de etila 9:1. (1,6 g; 8,9 mmol; 89%) P. F. 52-53°C Lit.<sup>76</sup> P. F.: 51-52°C. As aldiminas **2h** e **2i** foram obtidas na forma de um óleo viscoso e foram purificadas por cromatografia em coluna em alumina neutra eluindo-se com hexano/acetato 5%. Os dados de ponto de fusão das aldiminas encontram-se na Tabela 1, página 69.

### 5.2.4. Procedimento geral para a obtenção dos $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -amino ésteres 3a-1<sup>82</sup>

A preparação do  $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -amino éster **3a** é representativa. Em balão de 25 mL, 2 bocas, munido de agitação magnética, e sob atmosfera de argônio adicionou-se diclorometano anidro (4 mL) e o  $\alpha$ -fenilseleno acetato de etila **1a** (1,0 mmol; 0,243 g). Resfriou-se o sistema a -78°C e adicionou-se tetracloroeto de titânio (2,0 mmol; 0,21 mL) gota-a-gota. A mistura reacional tornou-se vermelho escuro e foi agitada a esta temperatura durante 10 minutos. Após este tempo, adicionou-se a diisopropiletilamina (2,0 mmol; 0,35 mL) gota-a-gota a -78°C e a mistura foi agitada durante 1 hora, passando da cor vermelha escura para violeta escuro. Adicionou-se a benzilideno anilina **2a** (2,0 mmol; 0,362 g) dissolvida em diclorometano (2 mL) a -78°C e a reação foi agitada a durante 8 horas mantida esta temperatura. Após esse tempo, adicionou-se solução saturada de cloreto de amônio (10 mL) e a mistura foi extraída com diclorometano (3 x 10 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio (10 mL), secou-se sob sulfato de magnésio e removeu-se o solvente em rota-evaporador. O resíduo resultante foi analisado por RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz)

para a determinação da relação diastereoisomérica. Após, o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo-se com uma mistura de hexano/acetato de etila 90:10. O produto foi obtido em 68% de rendimento sendo analisado por RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . Os rendimentos encontram-se descritos na Tabela 4, página 73.

### 5.2.5. Obtenção da $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -lactama 4 a partir do $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -amino éster 3a<sup>82</sup>

Em balão de 25 mL, 2 bocas, munido de agitação magnética, e sob atmosfera de argônio adicionou-se o  $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -amino éster 3a, na forma de uma mistura de diastereoisômeros *syn/anti* na proporção de 90:10 (0,5 mmol; 0,212 g) dissolvido em THF anidro (10 mL). Resfriou-se o sistema a  $-10^\circ\text{C}$  e adicionou-se, gota-a-gota,  $(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{NLi}$  (1,0 mmol; 2 mL de uma solução 0,5 M em THF, previamente gerado a partir da reação de  $(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{NH}$  e *n*-BuLi a  $-78^\circ\text{C}$ ). Após 90 minutos sob agitação a  $-10^\circ\text{C}$ , adicionou-se solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL) e a mistura foi extraída com diclorometano (3 x 10 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl (10 mL) e seca sob  $\text{MgSO}_4$ . O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi analisado por RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz). No espectro do produto bruto constatou-se a presença de apenas um diastereoisômero (*anti*,  $J_{3,4} = 2,4$  Hz). O produto foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel, eluindo-se com uma mistura de hexano/acetato de etila 90:10. A  $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -lactama 4 foi obtida em na forma de um sólido branco (0,285 mmol; 0,107 g; 57%). P.F.:  $109-110^\circ\text{C}$ . Os dados espectrais encontram-se na Tabela 9, página 98.

### 5.2.6. Procedimento para a reação de equilibração do $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -amino éster 3a<sup>82</sup>

Em balão de 25 mL, 2 bocas, munido de agitação magnética, e sob atmosfera de argônio adicionou-se o  $\alpha$ -fenilseleno- $\beta$ -amino éster 3a (0,5 mmol; 0,212g), na forma de uma mistura de diastereoisômeros *syn/anti* na proporção de 3:1 (previamente analisada por RMN  $^1\text{H}$ ), dissolvido em etanol absoluto (2 mL) e após adicionou-se uma solução 1M de EtONa em etanol (1mL). A mistura foi agitada durante 30 minutos a temperatura ambiente. Adicionou-se solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (5 mL) e a reação foi extraída com acetato de etila (3 x 10 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl (10 mL) e seca sob  $\text{MgSO}_4$ . O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, obtendo-se a mistura diastereoisomérica bruta (0,44 mmol; 0,19 g) em 90% de rendimento, a qual foi analisada por RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz).

No espectro do produto bruto observa-se uma mistura de diastereoisômeros *syn/anti* na proporção de 1:2.

### 5.2.7. Procedimento para a reação aldólica do $\alpha$ -fenilseleno éster **1a** com benzaldeído<sup>24</sup>

Em balão de 25 mL, 2 bocas, munido de agitação magnética, e sob atmosfera de argônio adicionou-se diclorometano anidro (4 mL) e o  $\alpha$ -fenilseleno acetato de etila **1a** (1,0 mmol; 0,243 g). Resfriou-se o sistema a  $-78^{\circ}\text{C}$  e adicionou-se tetracloreto de titânio (2,0 mmol; 0,21 mL) gota-a-gota. A mistura foi agitada a esta temperatura durante 10 minutos. Após este tempo, adicionou-se a diisopropiltilamina (2,0 mmol; 0,35 mL) gota-a-gota a  $-78^{\circ}\text{C}$  e a mistura foi agitada durante 1 hora. Após este tempo, adicionou-se o benzaldeído (1,1 mmol; 0,112 mL) e a reação foi agitada a  $-78^{\circ}\text{C}$  por 30 minutos. Adicionou-se solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL) e a mistura foi extraída com diclorometano (3 x 10 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de  $\text{NaCl}$  (10 mL) e seca sob  $\text{MgSO}_4$ . O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi analisado por RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz). No espectro do produto bruto observa-se uma mistura de diastereoisômeros *syn/anti* na proporção de 3:1. O produto foi obtido com um rendimento bruto de 91 % (0,91 mmol; 0,317g).

### 5.2.8. Preparação dos $\beta$ -nitroestirenos<sup>92</sup>

O procedimento para a obtenção do 3,4-dimetoxi  $\beta$ -nitroestireno é representativo: Em um balão de 250 mL, 2 bocas, munido de agitação magnética, atmosfera de argônio e condensador de refluxo, adicionou-se veratraldeído (23,5 mmol; 3,9 g) e nitrometano (73,8 mmol; 4,5 mL). A seguir, adicionou-se acetato de amônio (73,8 mmol; 4,6 g) e ácido acético (70 mL). A mistura reacional foi mantida à temperatura de refluxo ( $120^{\circ}\text{C}$ ), durante 4 horas. Após este tempo, a mistura foi resfriada e diluída com água destilada (500 mL). Observou-se a formação de um sólido amarelo, o qual foi filtrado sob vácuo, lavado com água destilada e seco sob alto vácuo. O produto foi obtido na forma de cristais amarelos após recristalização de etanol absoluto (8,0 mmol; 3,78 g; 77%). P. F.  $84-85^{\circ}\text{C}$  Lit.<sup>92</sup> P. F.:  $83-84^{\circ}\text{C}$ .

### 5.2.9. Preparação das $\beta$ -fenetilaminas<sup>92</sup>

O procedimento para a obtenção da 3,4-dimetoxi- $\beta$ -fenetilamina é representativo: Em um balão de 250 mL, 2 bocas, equipado com agitação magnética, funil de adição de líquidos e sob atmosfera de argônio, adicionou-se THF anidro (30 mL) e hidreto de lítio e alumínio (75 mmol; 2,84 g). O sistema foi resfriado a temperatura de  $-10^{\circ}\text{C}$  e foi adicionado, gota-a-gota, o 3,4-dimetoxi  $\beta$ -nitroestireno (20 mmol; 4,18 g), dissolvido em THF (50 mL), através de funil de adição, durante o período de 30 minutos. A agitação foi mantida pelo período de 4 horas a temperatura ambiente. Após este tempo, a reação foi resfriada a  $0^{\circ}\text{C}$  e adicionou-se metanol (20 mL) gota-a-gota, até a mistura parar de reagir. A mistura foi diluída em acetato de etila (40 mL) e transferida para um erlenmeyer de 1 litro, onde foi adicionada água (20 mL) lentamente sob agitação. Após adicionou-se NaOH 10% (10 mL) e a mistura foi filtrada a vácuo em funil sinterizado. O filtrado foi extraído com água e acetato de etila. A fase orgânica foi seca sob  $\text{MgSO}_4$  e submetida à evaporação sob pressão reduzida. Obteve-se um óleo amarelo viscoso (3,40g). O produto bruto da reação foi usado na etapa seguinte.

### 5.2.10. Preparação das *N*-tosil- $\beta$ -fenetilaminas

O procedimento de preparação da 3,4-dimetoxi-*N*-tosil- $\beta$ -fenetilamina é representativo: Em um balão de 250 mL, 2 bocas, equipado com funil de adição e agitação magnética, adicionou-se a 3,4-dimetoxi- $\beta$ -fenetilamina (10 mmol; 1,81 g) dissolvida em diclorometano (30 mL). Resfriou-se o sistema a  $0^{\circ}\text{C}$  e adicionou-se trietilamina (10 mmol; 1,5 mL) lentamente. Através de funil de adição, adicionou-se o cloreto de tosila (15 mmol; 2,85 g) dissolvido em diclorometano (20 mL) durante 30 minutos. Após este tempo, deixou-se a temperatura subir lentamente, até a temperatura ambiente. Manteve sob agitação por 4 horas e extraiu-se a reação com acetato de etila (3 x 10 mL). A fase orgânica foi tratada com solução saturada de bicarbonato de sódio. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila 70:30 como eluente. Foram obtidos cristais brancos (6,9 mmol; 2,31 g; 69 %) P.F.:  $132,0\text{-}133,2^{\circ}\text{C}$ . P.F. Lit.<sup>64i</sup>  $133\text{-}134^{\circ}\text{C}$  Os dados das *N*-tosil- $\beta$ -fenetilaminas **5a-d** encontram-se descritos na Tabela 11, página 105.

### 5.2.11. Procedimento típico para a obtenção das 1,2,3,4-tetraidroisoquinolinas 7a-z

Duas reações foram realizadas de simultaneamente, sob as mesmas condições: uma delas na presença de tiofenol e a outra não. O procedimento para a obtenção da tetraidroisoquinolina **7a** é representativo: Em um balão de 10 mL, 2 bocas, provido de agitação magnética e linha de argônio adicionou-se o 1,2-dicloroetano (2,5 mL), a *N*-tosil-3,4-dimetoxi- $\beta$ -fenetilamina **5a** (0,0597 mmol; 20 mg), o benzaldeído (0,08955 mmol; 9,4 mg; 1,5 eq.) e o tiofenol (0,00597 mmol; 35  $\mu$ L de uma solução 0,17 M em diclorometano; 0,1 Eq). Resfriou-se o sistema a  $-23^{\circ}\text{C}$  e adicionou-se o  $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$  (0,08955 mmol; 118  $\mu$ L de uma solução 0,76 M em diclorometano; 1,5 eq.). Deixou-se a temperatura subir a temperatura ambiente e monitorou-se a reação por cromatografia em camada delgada (CCD). Após 17 horas observou-se por CCD o consumo completo da *N*-tosil-3,4-dimetoxi- $\beta$ -fenetilamina na reação em presença de tiofenol. Coletou-se uma amostra de cada reação (com e sem tiofenol) e analisou-se por RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz). Para a reação na presença de tiofenol obteve-se uma relação tetraidroisoquinolina/ $\beta$ -fenetilamina de 26:1 e a reação na ausência de tiofenol obteve-se uma relação de 4:1. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado cromatografia em coluna de sílica gel utilizando-se como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila 80:20. O produto foi obtido na forma de um óleo viscoso incolor. Para a reação na presença de tiofenol obteve-se um rendimento de 94% (22,0 mg) e a reação na ausência de tiofenol obteve-se um rendimento de 73% (17,6 mg). As 1,2,3,4-tetraisoquinolinas **7a-z** obtidas foram analisadas por RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , espectroscopia de absorção no infravermelho, espectrometria de massas e análise elementar e seus dados estão descritos nas Tabelas 13 e 14, páginas 116 e 127 respectivamente.

### 5.2.12. Procedimento para a preparação da $\alpha$ -bromo-2-nitroacetofenona 155<sup>110</sup>

Em um balão de 25 mL, duas bocas, provido de agitação magnética e linha de argônio, dissolveu-se a 2-nitroacetofenona (3,6 mmol; 0,6 g) em 10mL de éter etílico e adicionou-se  $\text{AlCl}_3$  (0,36mmol; 0,046 g). A temperatura a mistura reacional foi resfriada a  $0^{\circ}\text{C}$  e adicionou-se bromo ( 3,7 mmol; 0,59 g) dissolvido em éter etílico (5 mL) lentamente, através de um funil de adição. A mistura reacional foi agitada a temperatura ambiente por 30 minutos.

<sup>110</sup> Wierenga, W.; Harrison, A. W.; Evans, B. R.; Chidester, C. G. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 438.

Extraiu-se com acetato de etila (3 X 15 mL). A fase orgânica foi lavada com solução aquosa de tiosulfato de sódio 10% (20 mL), seca com MgSO<sub>4</sub>, e submetida à evaporação do solvente sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila 90:10 como eluente. Obtendo-se a  $\alpha$ -bromo-2-nitroacetofenona como um óleo amarelo (3,3 mmol; 0,8 g; 92%). RMN <sup>1</sup>H (200 MHz CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4,50 (s, 2H); 7,48-7,83 (m, 3H); 8,20 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1H).

### 5.2.13. Procedimento para a preparação da $\alpha$ -feniltio-2-nitroacetofenona 156<sup>106</sup>

Em um balão de 25 mL, duas bocas, previamente flambado, provido de agitação magnética e linha de argônio, adicionou-se THF anidro (10 mL) e NaH 95% (2,2 mmol; 0,052 g). A mistura reacional foi resfriada a 0°C e o tiofenol foi adicionado gota a gota. A mistura foi, então, agitada durante 10 minutos e uma solução da  $\alpha$ -bromo-2-nitroacetofenona (2,0 mmol; 0,5 g) em THF anidro (5 mL) foi adicionada a 0°C. Após 1 hora de agitação à temperatura ambiente, adicionou-se água destilada (10 mL) e extraiu-se com acetato de etila (3 x 15 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl (10 mL) e seca com MgSO<sub>4</sub>. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por coluna cromatográfica com sílica gel utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila 90:10 como eluente. Obteve-se a  $\alpha$ -feniltio-2-nitroacetofenona como um óleo amarelo (1,7 mmol; 0,46 g; 85%). RMN <sup>1</sup>H (200 MHz CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4,10 (s, 2H); 7,18-7,28 (m, 5H); 7,51-7,67 (m, 3H); 8,11 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1H).

### 5.2.14. Procedimento para a preparação da $\alpha$ -cloro- $\alpha$ -feniltio-2-nitroacetofenona 157<sup>106</sup>

Em um balão de 25 mL, duas bocas, previamente flambado, provido de agitação magnética e linha de argônio, dissolveu-se a  $\alpha$ -feniltio-2-nitroacetofenona (1,7 mmol; 0,46 g) em CCl<sub>4</sub> (10 mL) e adicionou-se peróxido de benzoíla (quantidade catalítica). À temperatura ambiente e sob agitação, adicionou-se *N*-clorosuccinimida (2,0 mmol; 0,26 g). A mistura reacional foi, então, agitada pelo período de 1 hora, sendo que a reação foi monitorada por cromatografia em camada delgada. Extraiu-se a reação com diclorometano e água. A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub>, evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. O resíduo foi, então, purificado por coluna cromatográfica de sílica gel utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila 90:10 como eluente. Obteve-se a  $\alpha$ -cloro- $\alpha$ -feniltio-2-

nitroacetofenona como um óleo amarelo (1,24 mmol; 0,38g; 73%). RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,97 (s, 1H); 7,31-7,42 (m, 5H); 7,61-7,80 (m, 3H); 8,19 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H).

#### 5.2.15. Procedimento para a obtenção da 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina **158**<sup>64i</sup>

Em um balão de 25 mL, duas bocas, previamente flambado, provido de agitação magnética e linha de argônio, dissolveram-se a *N*-tosil- $\beta$ -fenetilamina **5a** (0,90 mmol; 0,30g) e a  $\alpha$ -cloro- $\alpha$ -feniltio-2-nitroacetofenona **157** (0,95 mmol; 0,30 g) em diclorometano anidro (8 mL). A mistura reacional foi resfriada a  $-78^\circ\text{C}$  e adicionou-se  $\text{SnCl}_4$  ( 2,7 mmol; 0,3 mL) gota a gota. Em seguida, deixou-se a temperatura subir até alcançar a temperatura ambiente, mantendo-se a agitação por um período de 4 horas. Extraiu-se com acetato de etila e a fase orgânica foi lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio (10 mL). O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila 70:30 como eluente. Obteve-se a tetraidroisoquinolina **158** na forma de cristais amarelos (0,57 mmol; 0,28 g; 64 %) P.F.  $174,1-175,2^\circ\text{C}$  RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,34 (s, 3H); 2,47-2,54 (m, 2H); 3,34-3,49 (m, 1H); 3,76 (s, 3H); 3,80 (s, 3H); 3,88-3,95 (m, 1H); 6,00 (s, 1H); 6,46 (s, 1H); 6,68 (s, 1H); 7,12 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H); 7,45-7,78 (m, 5H); 8,18 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H).

#### 5.2.16. Procedimento para a obtenção das isoquinolinas **161** e **152** e da 3,4-diidroisoquinolina **150**<sup>97</sup>

O procedimento para a preparação da isoquinolina **161** é representativo. Em um balão de 25mL, misturaram-se a 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina **158** (0,20 mmol; 0,1 g),  $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$  37% (10 equivalentes em massa da KF; 2,7 g) e diclorometano (10 mL). Evaporou-se o solvente à pressão reduzida, e o sólido resultante foi colocado em forno de microondas, a uma potência de 490W, durante 120 segundos. Passando este tempo, adicionou-se diclorometano (5 mL) e filtrou-se o sólido, o qual foi lavado diversas vezes com diclorometano. O solvente foi, então, evaporado à pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por coluna cromatográfica com sílica gel, utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila 70:30 como eluente. Obteve-se a isoquinolina **161** na forma de cristais amarelos (0,15 mmol; 0,05 g; 77 %) P.F.:



251,2-252,5°C (decomposição) Lit.<sup>111</sup> 252°C. Para a obtenção da isoquinolina **152** utilizou-se o mesmo procedimento acima descrito, exceto o tempo de irradiação de microondas que foi de 6 minutos. Rendimento 61%, P.F.: 170,8-171,6. Lit.<sup>112</sup> P.F.: 170-171°C. Para a obtenção da 3,4-diidroisoquinolina **150** utilizou-se o mesmo procedimento. Rendimento 71%, P.F.: 116,8-117,4°C. Lit.<sup>112</sup>: 117-118°C.

### 5.2.17. Procedimento geral para a obtenção das aminas **148**, **151**, **153**, **159**, **162**<sup>100</sup>

O procedimento para a obtenção da tetraidroisoquinolina **159** é representativo. Em um balão de 25 mL, duas bocas, equipado com condensador de refluxo, agitação magnética e linha de argônio, adicionou-se água destilada (5 mL), FeSO<sub>4</sub>.7H<sub>2</sub>O (0,65 mmol; 0,18 g) e NH<sub>4</sub>OH concentrado (3 mL). Aqueceu-se a mistura reacional à 100°C e adicionou-se a 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina **158** (0,1 mmol; 0,05 g) dissolvida em diclorometano (1 mL). A mistura foi mantida sob refluxo durante 20 minutos. Após este tempo, resfriou-se a mistura reacional à temperatura ambiente e extraiu-se com acetato de etila (20 mL) e água (20 mL). Lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaCl (10 mL) e secou-se com MgSO<sub>4</sub>. Evaporou-se o solvente sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila 75:25 como eluente. Obteve-se a 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina **159** na forma de um sólido branco (0,085 mmol; 0,039g; 85%) P.F.: 165-166°C Lit.<sup>112</sup> P.F.: 166-167°C. Isoquinolina **162**, rendimento 78% P.F. 193,5-194,6 Lit.<sup>112</sup> P.F.: 195-196°C. 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina **148**, rendimento 85% P.F.: 107,6-108,9°C Lit.<sup>112</sup> P.F.: 109-110°C. 3,4-Diidroisoquinolina **151**, rendimento 83% P.F. 128,4-129,1°C Lit.<sup>112</sup> P.F.:129°C. Isoquinolina **153**, rendimento 79%, P.F. 164-165°C. Lit.<sup>112</sup> P.F.: 166-167°C.

<sup>111</sup> Taylor, W. I. *Tetrahedron* **1961**, *14*, 42.

<sup>112</sup> Nussbaum, F.; Miller, B.; Wild, S.; Hilger, C. S.; Schumann, S.; Zorbas, H.; Beck, W.; Steglich, W. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 3478.

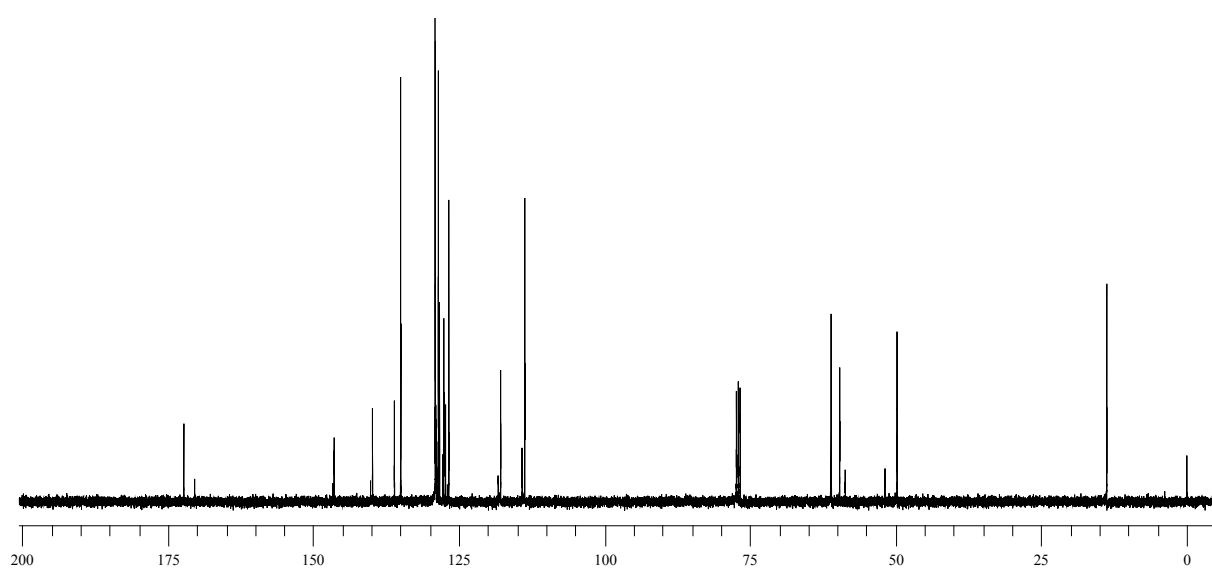
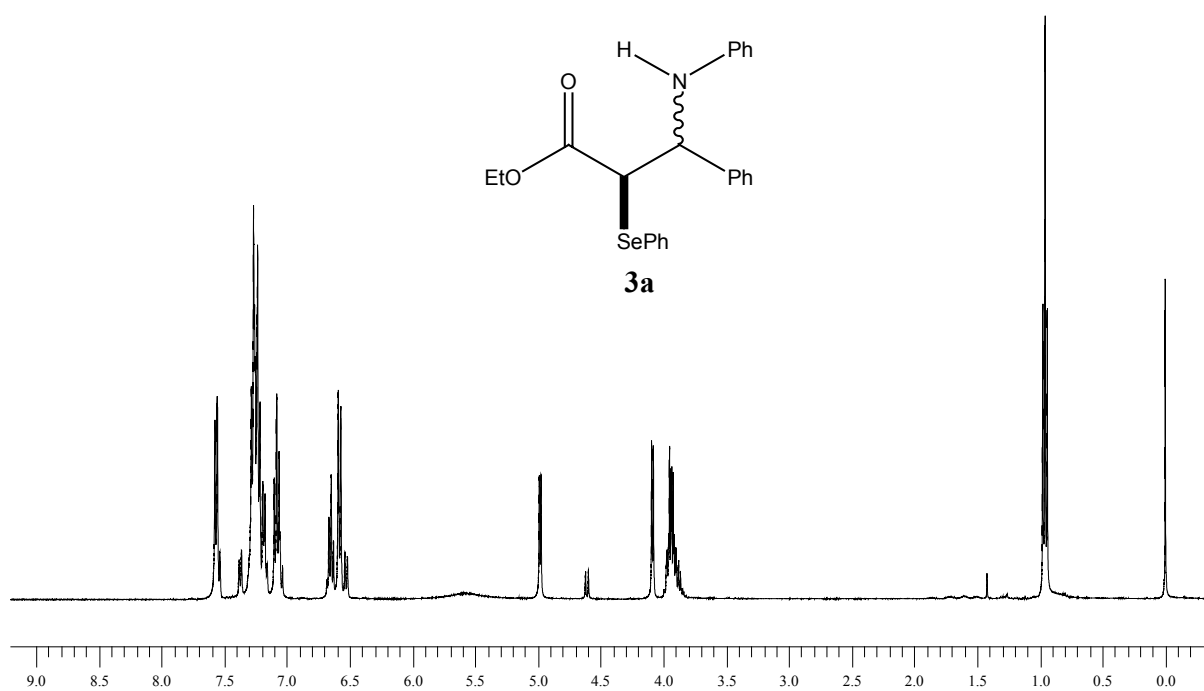
---

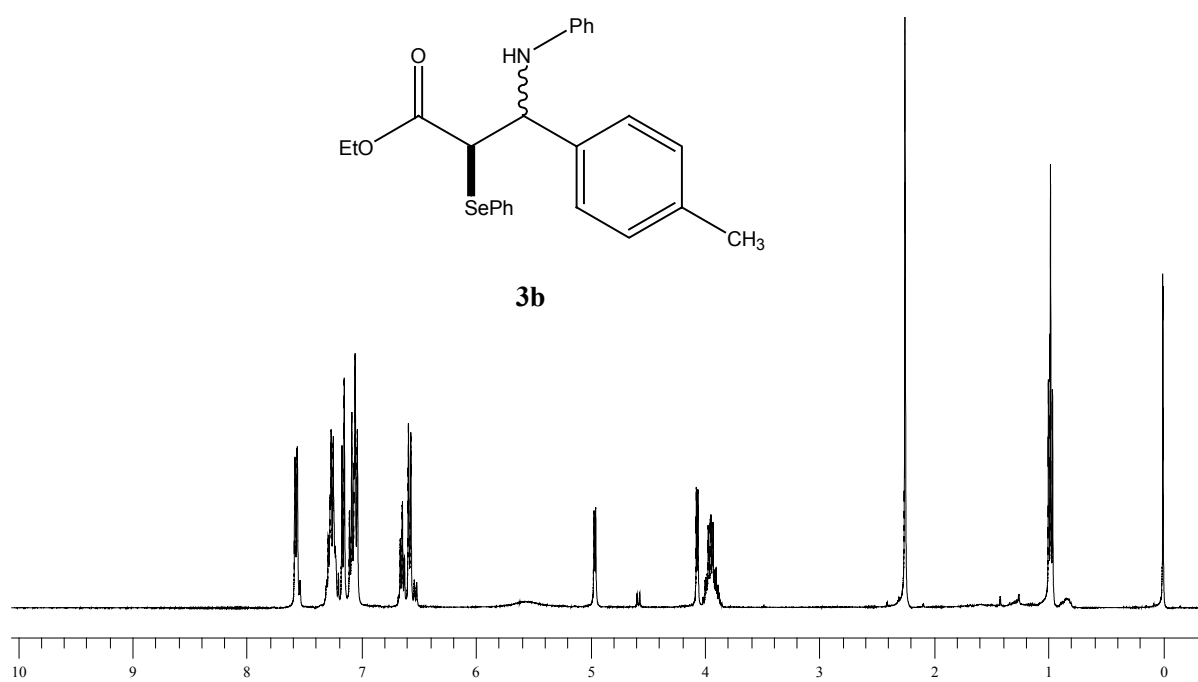
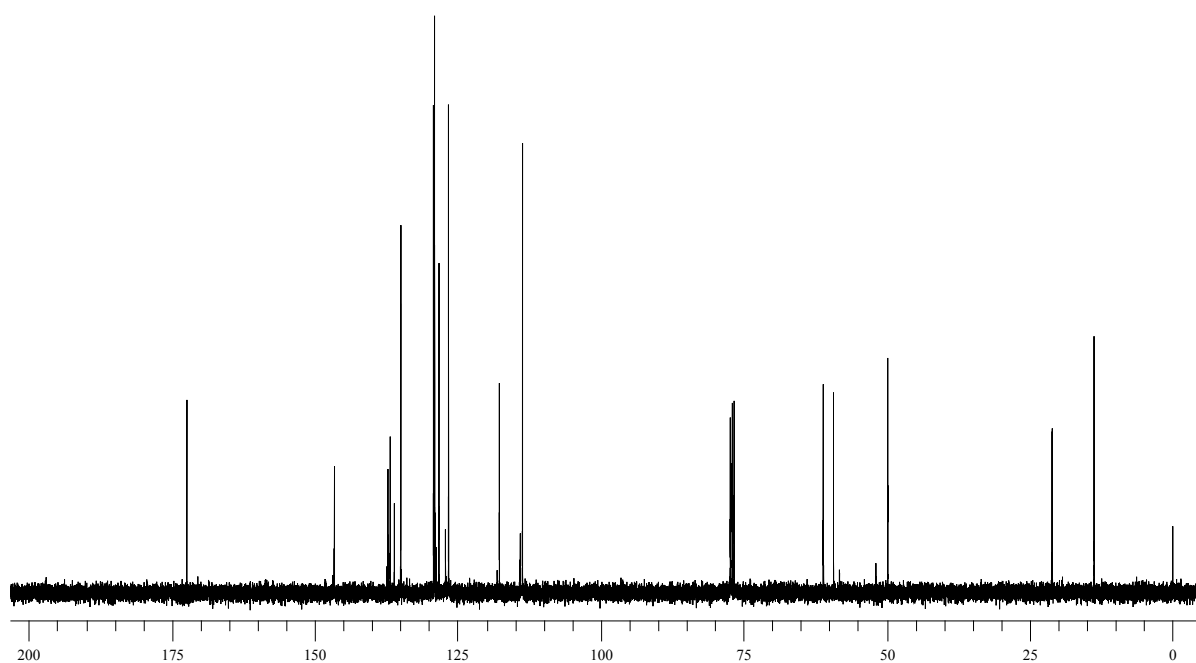
---

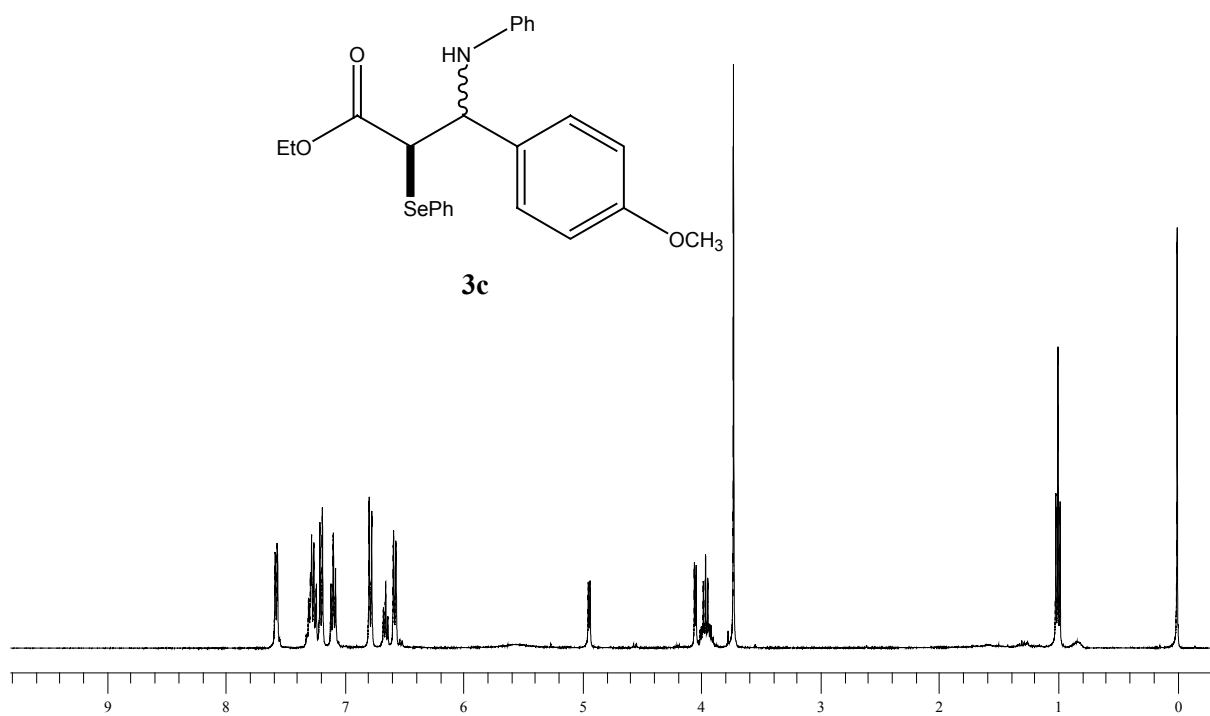
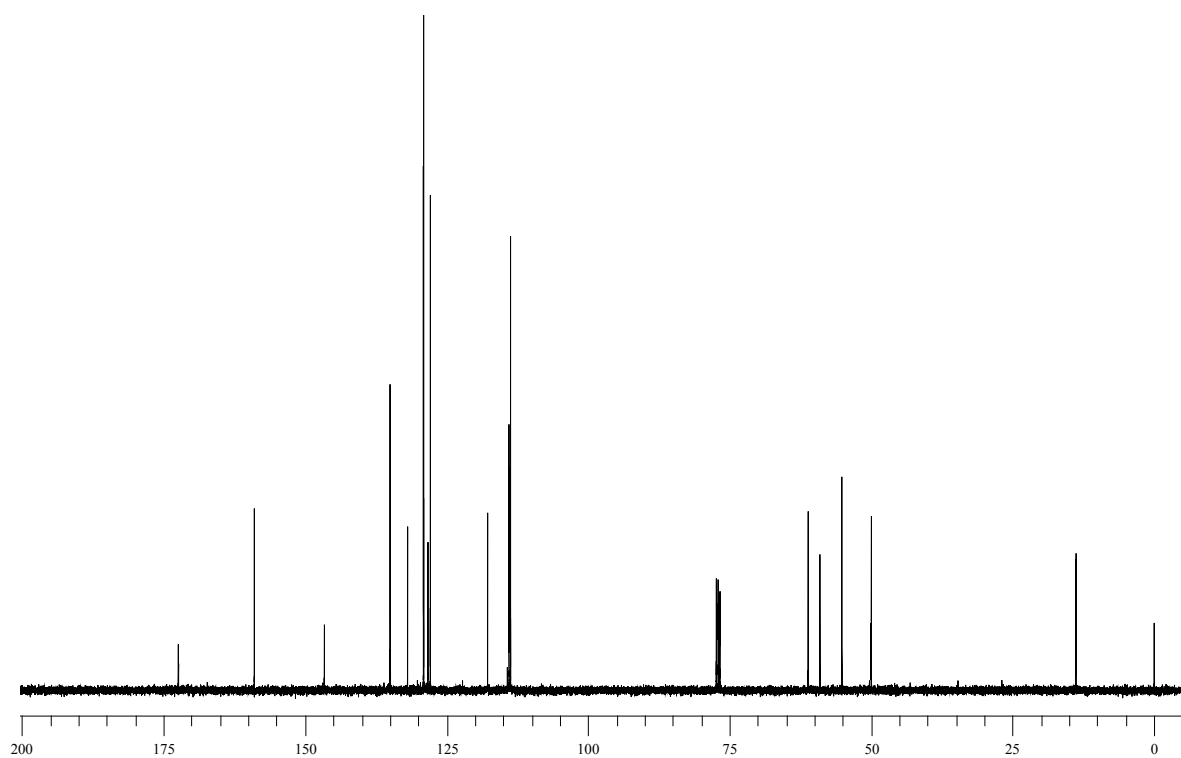
**ESPECTROS SELECCIONADOS**

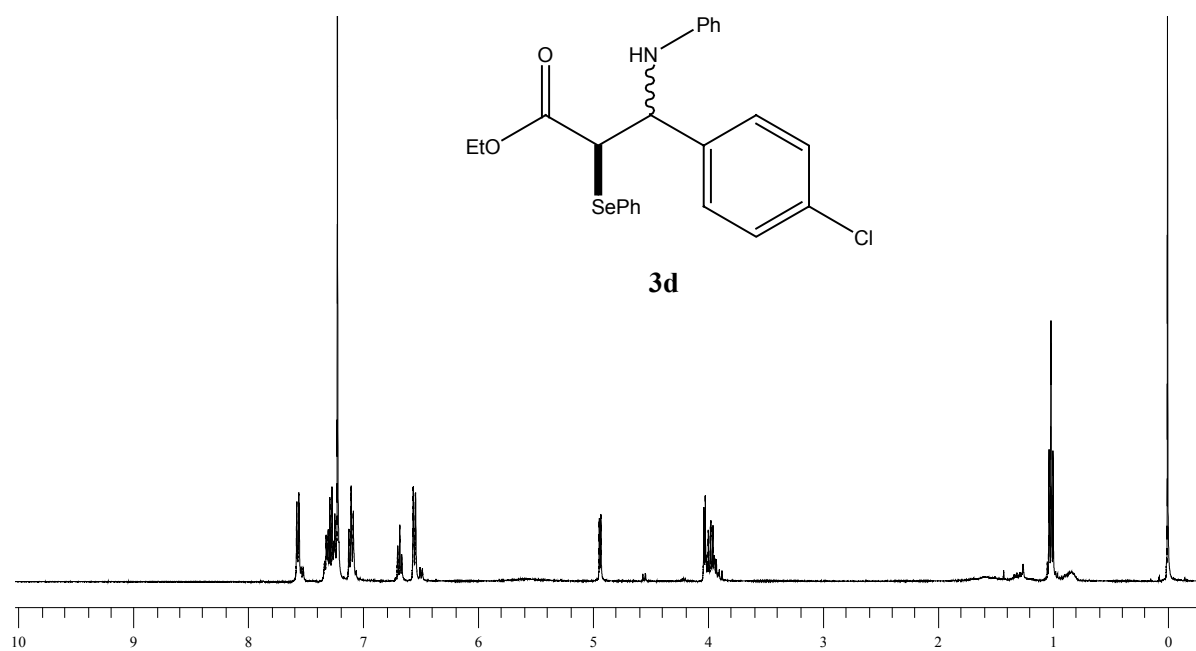
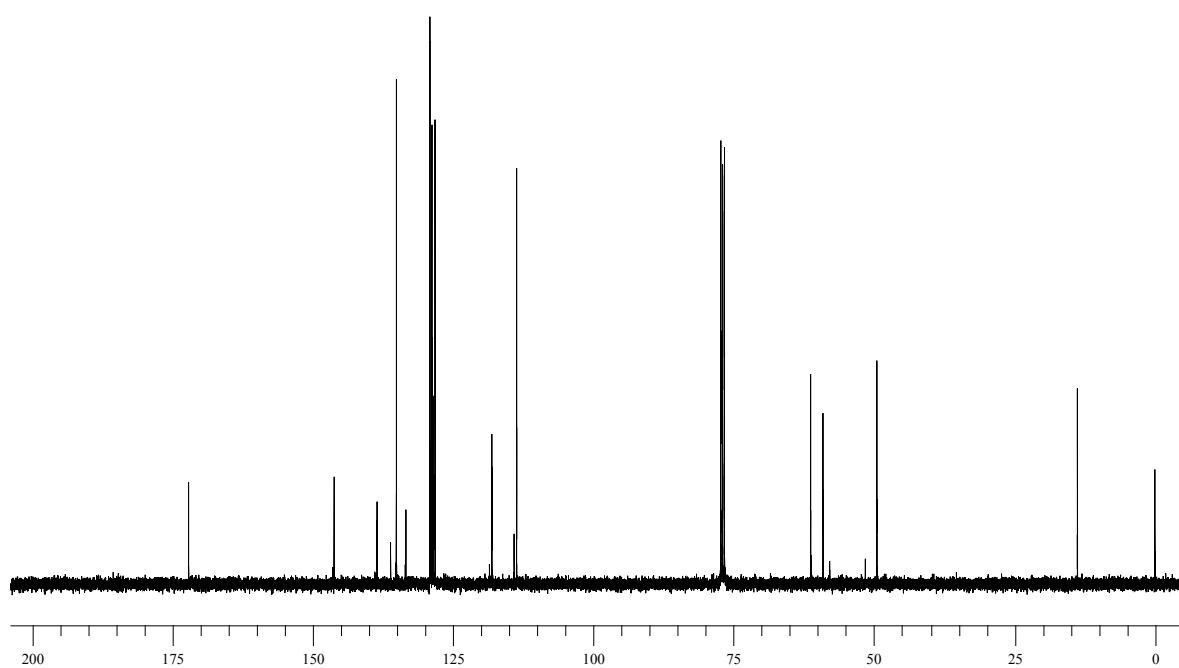
---

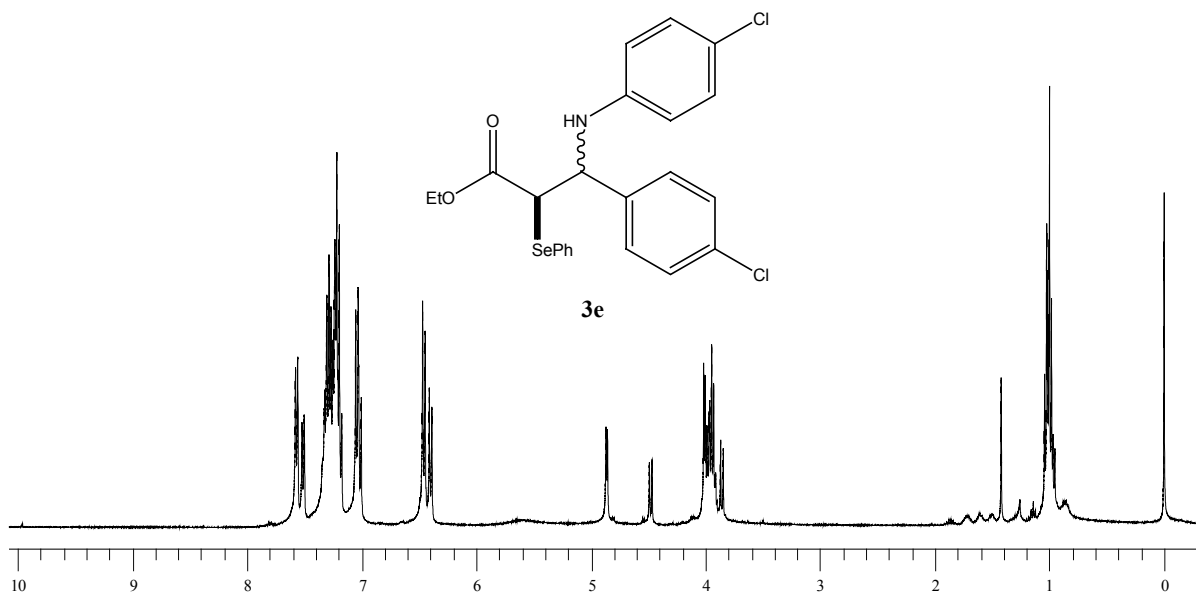
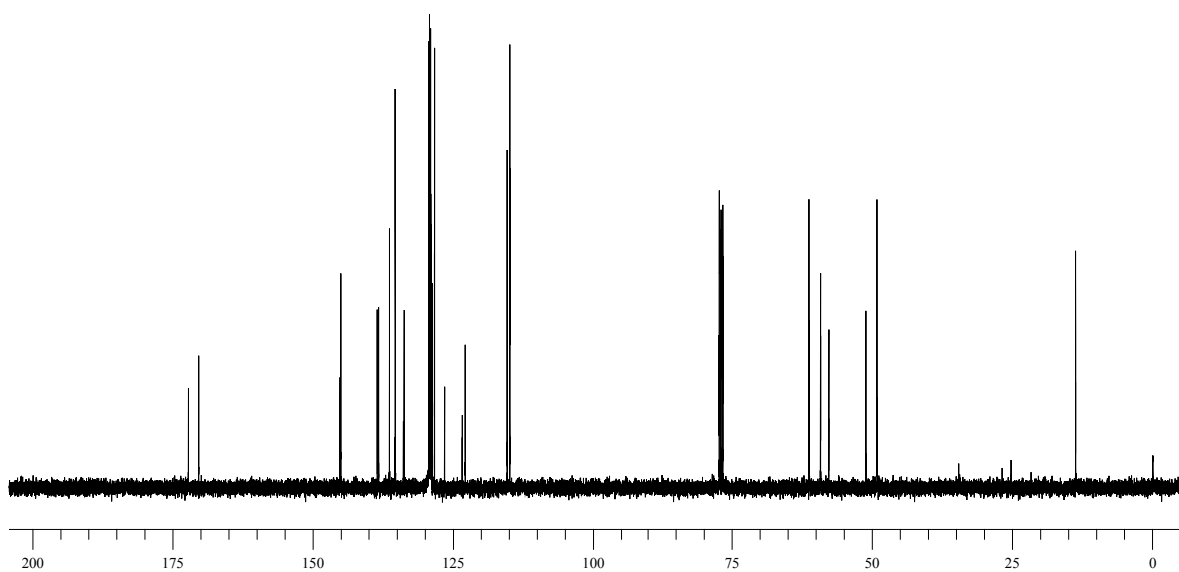
---

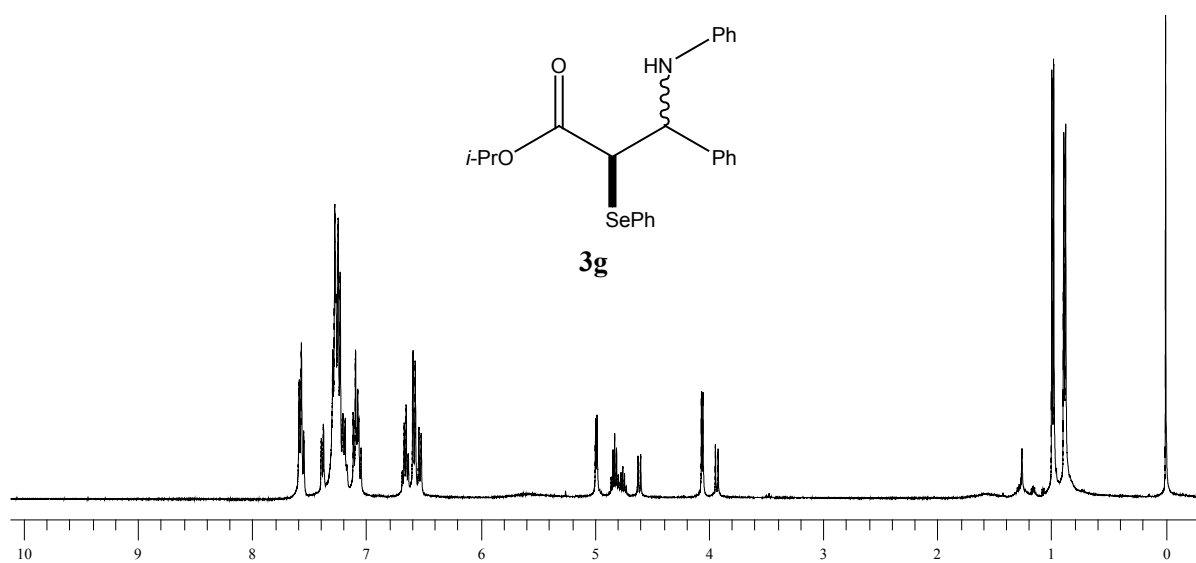
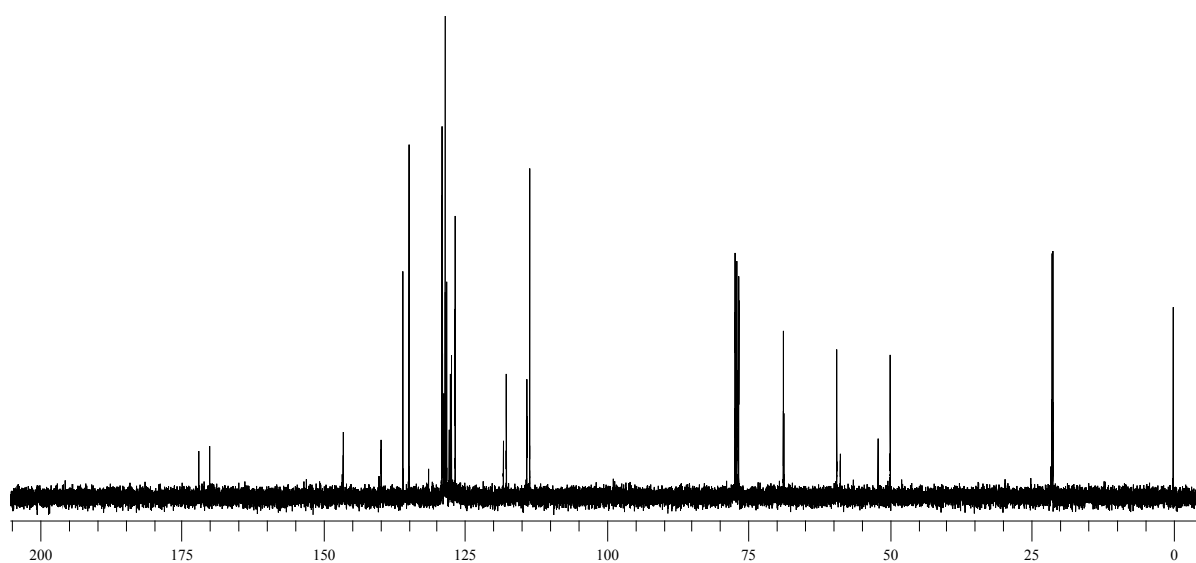


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3b** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3b** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

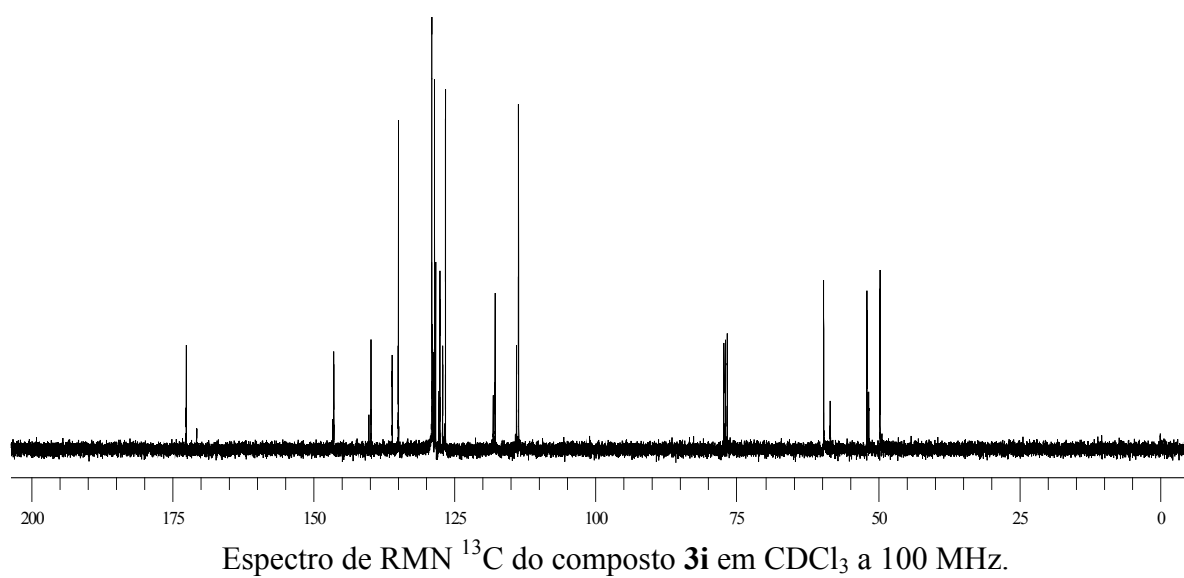
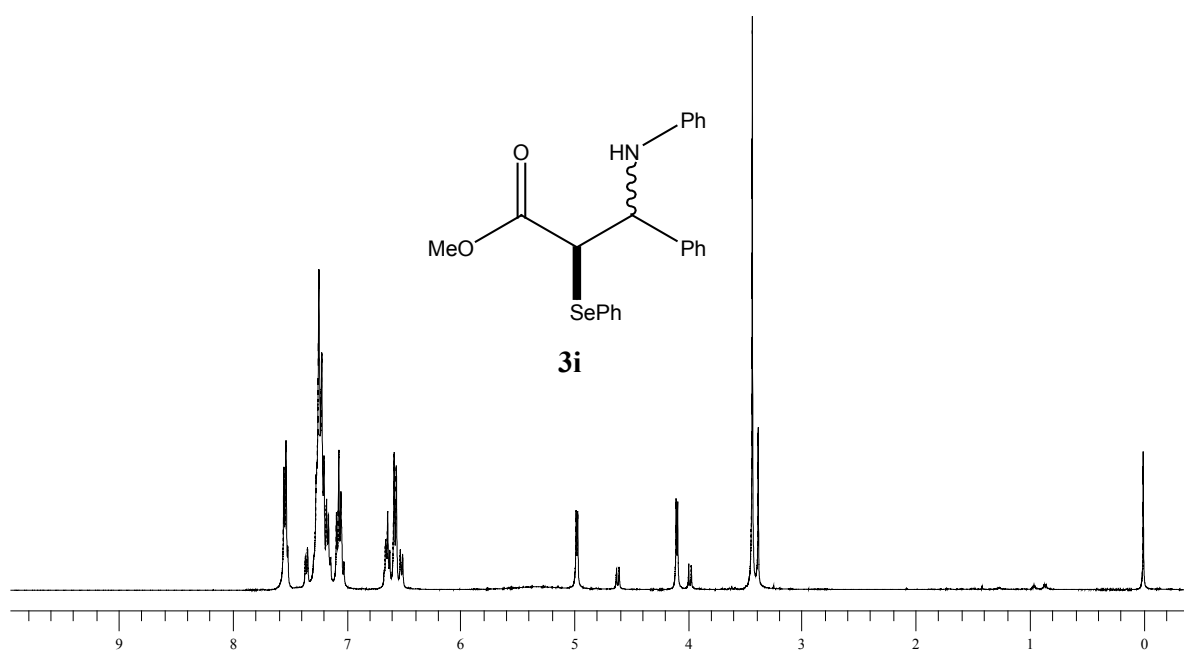
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3c** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3c** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

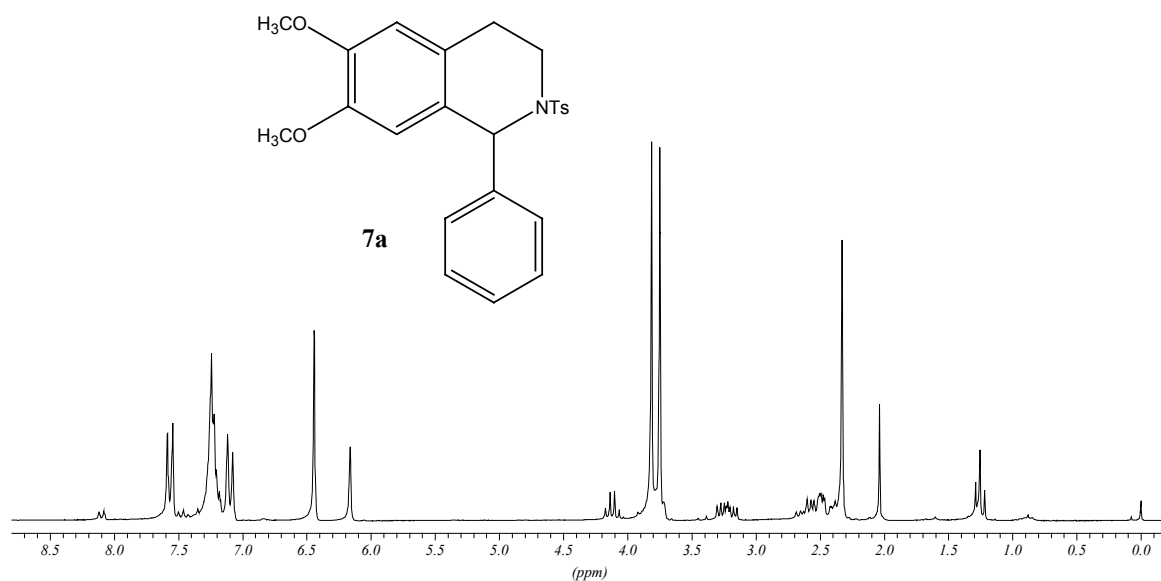
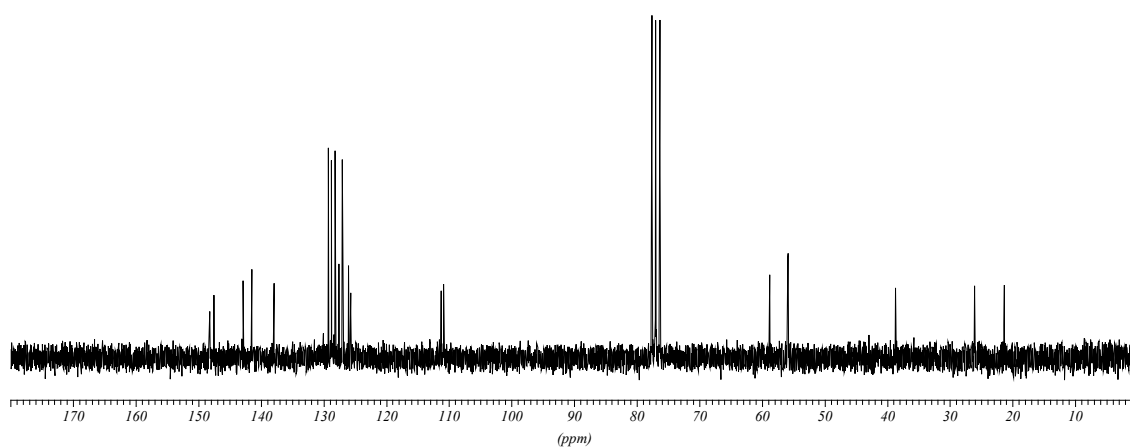
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3d** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3d** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

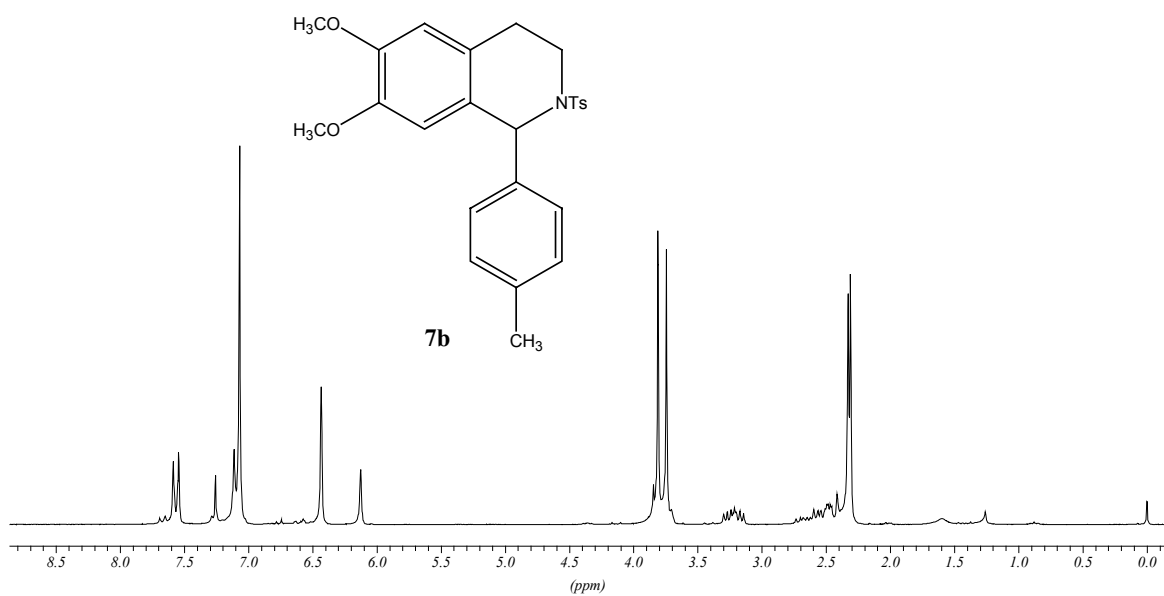
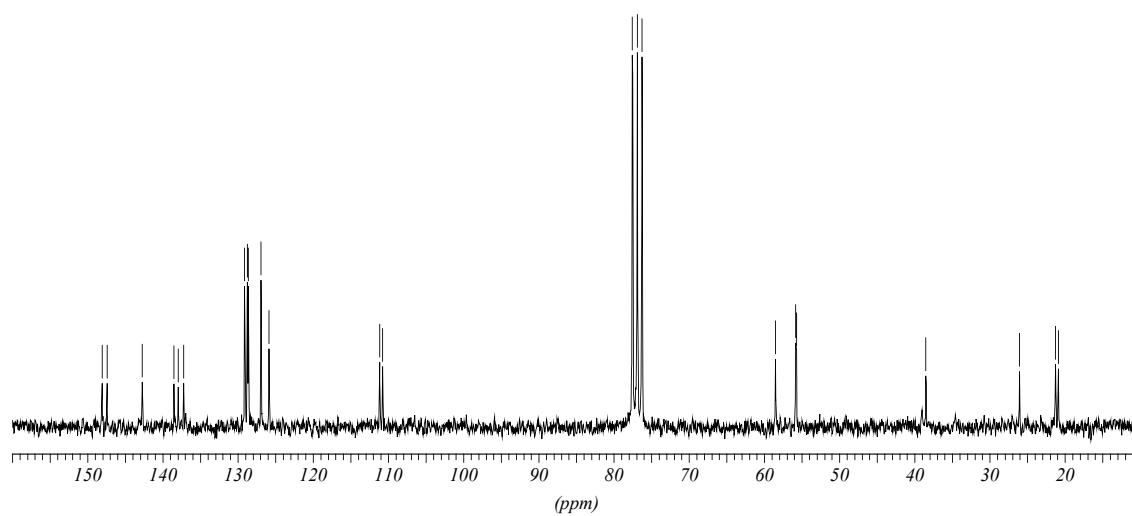
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3e** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3e** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

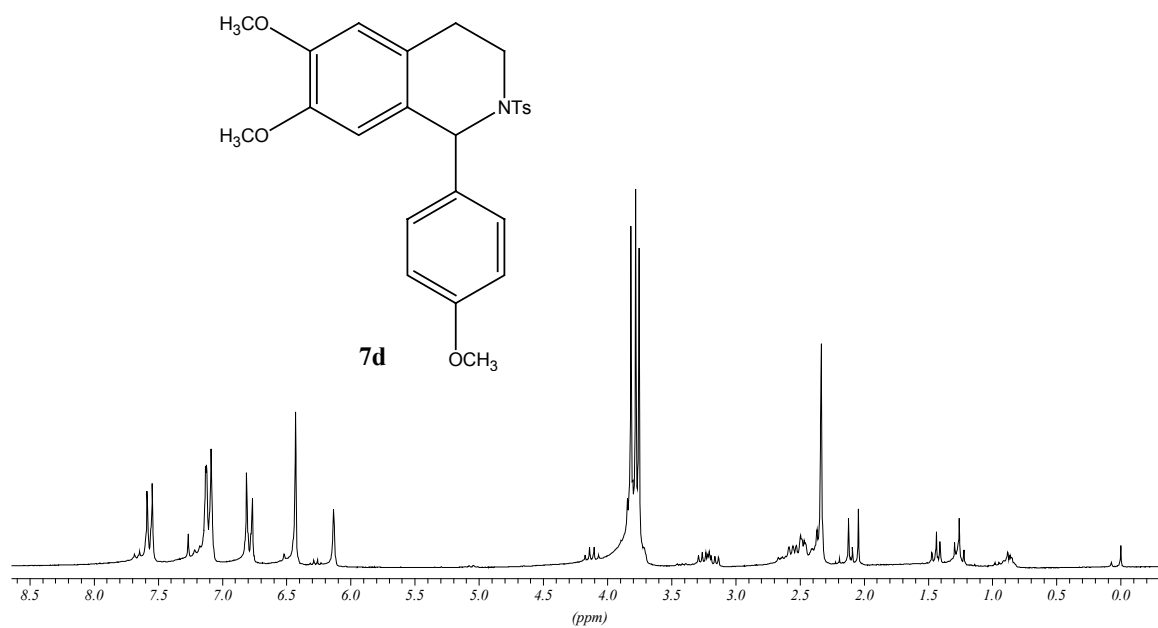
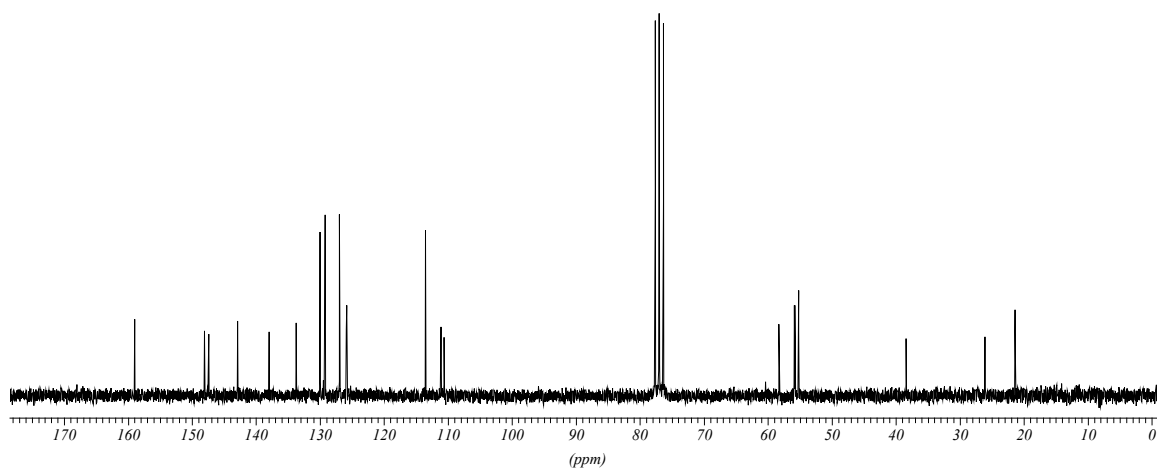
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3g** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3g** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

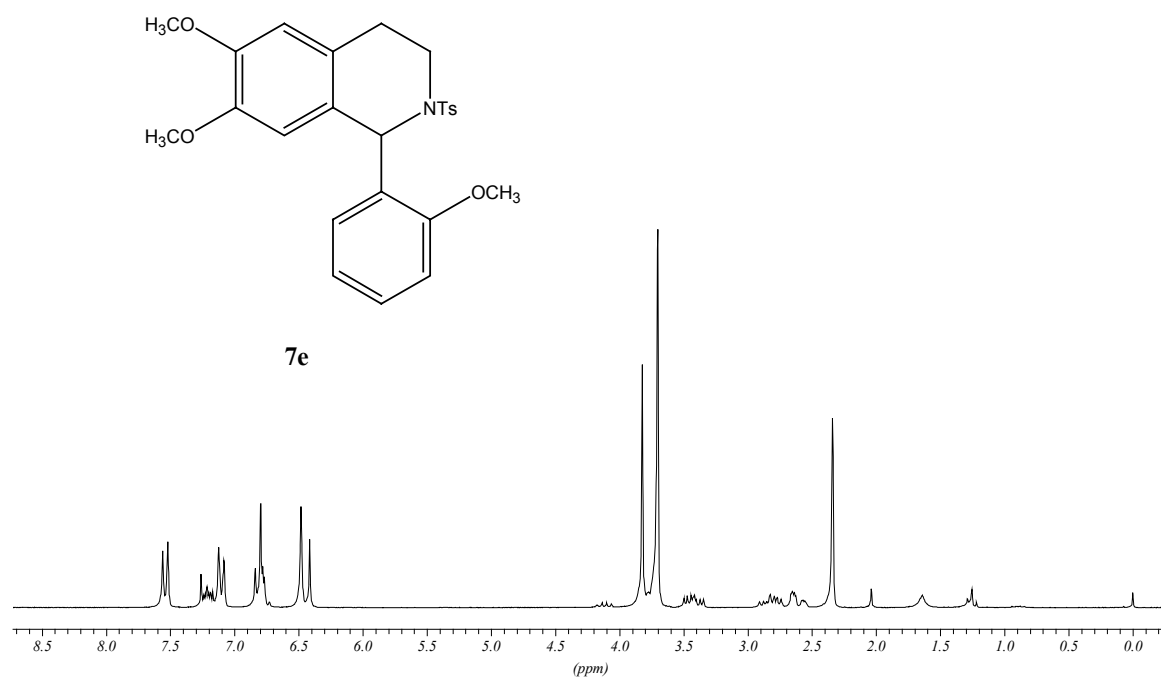
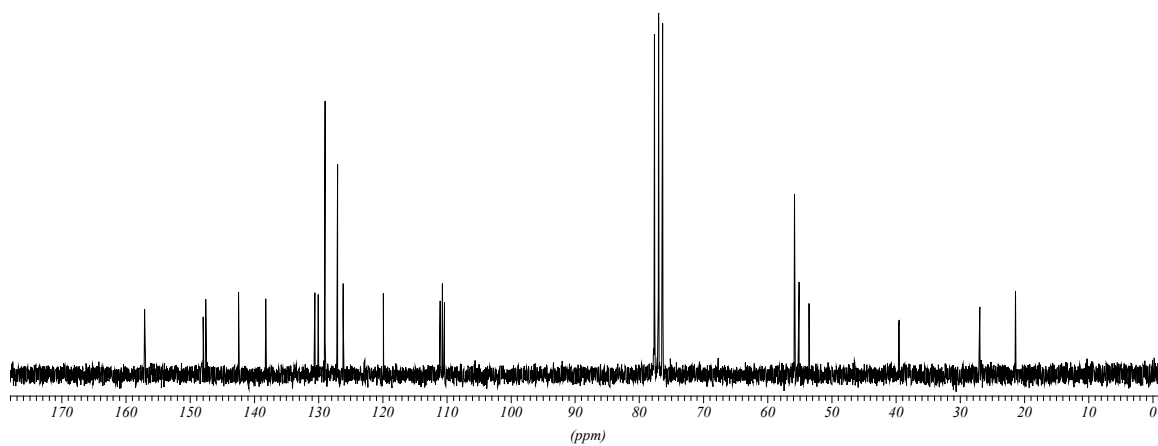


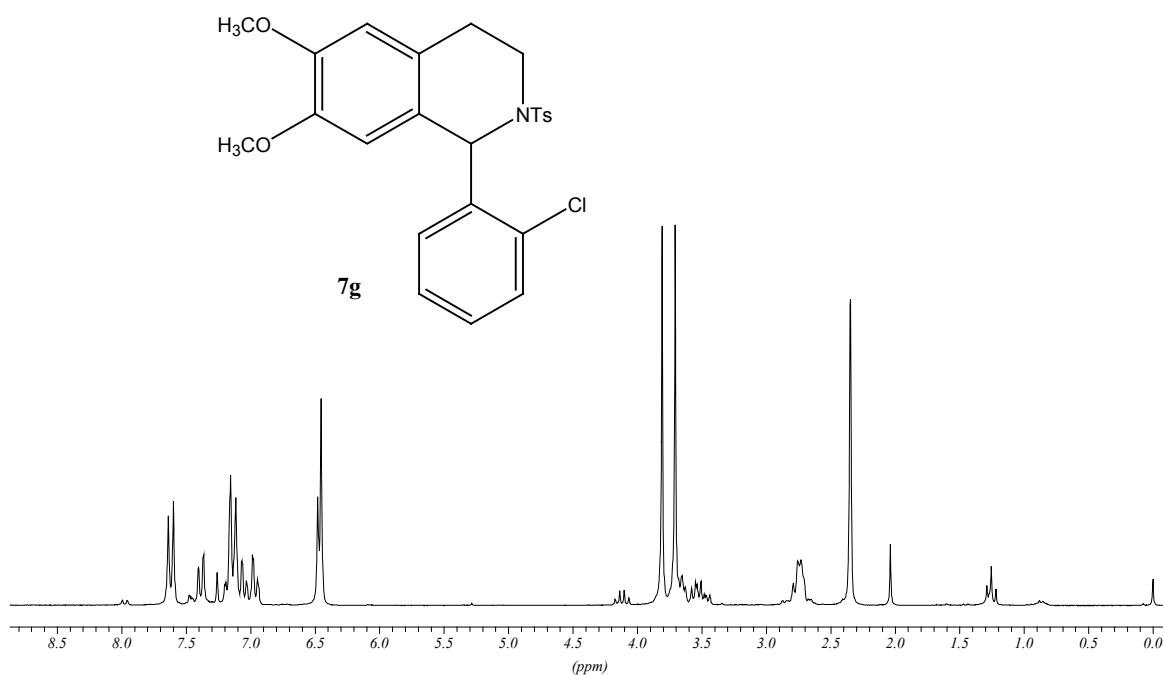
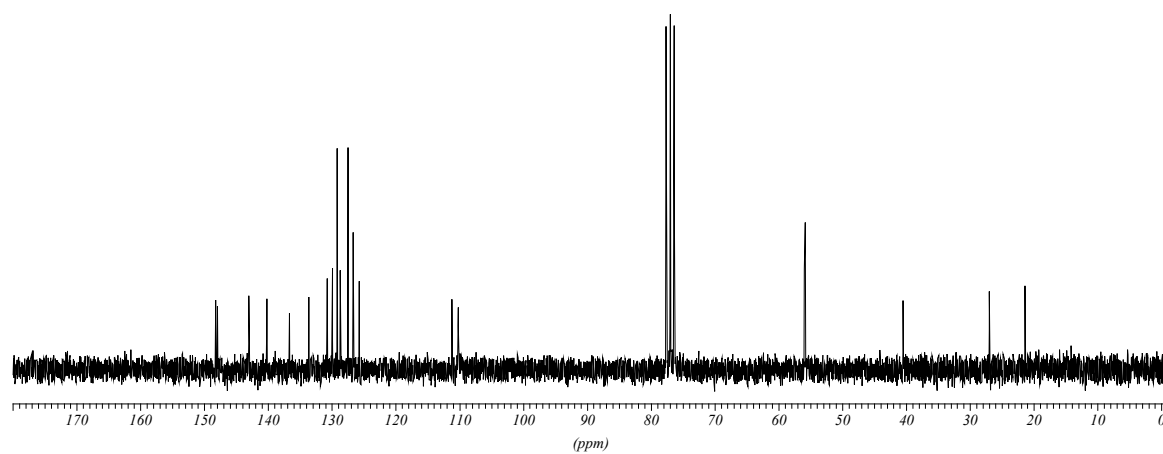


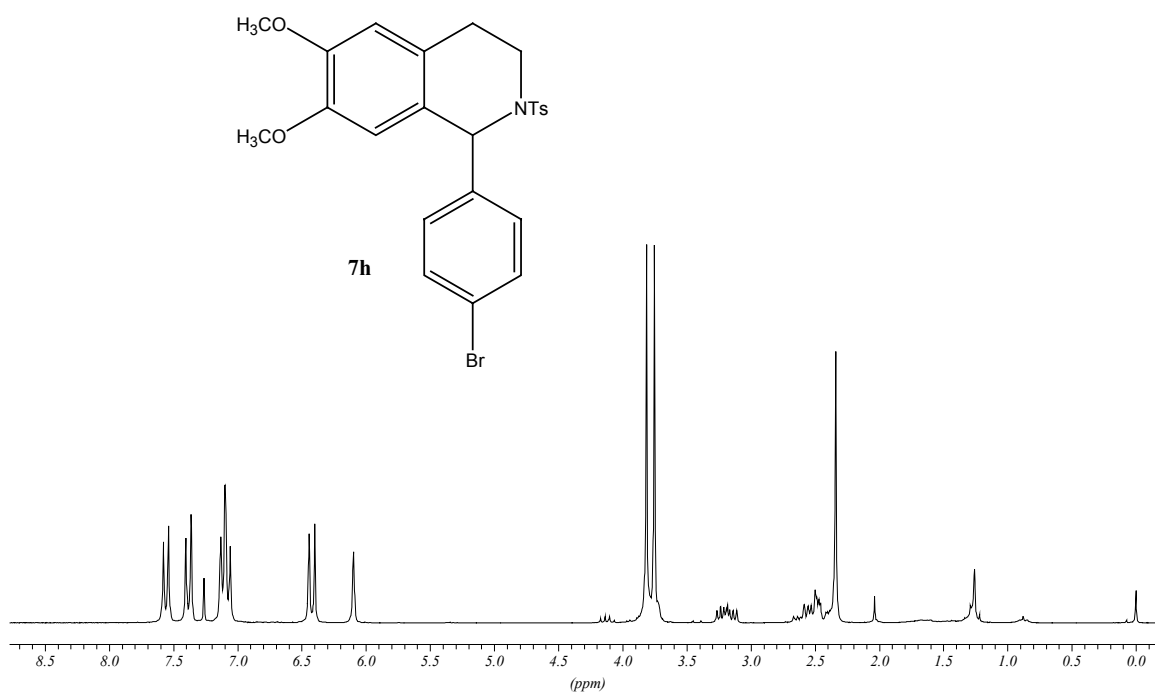
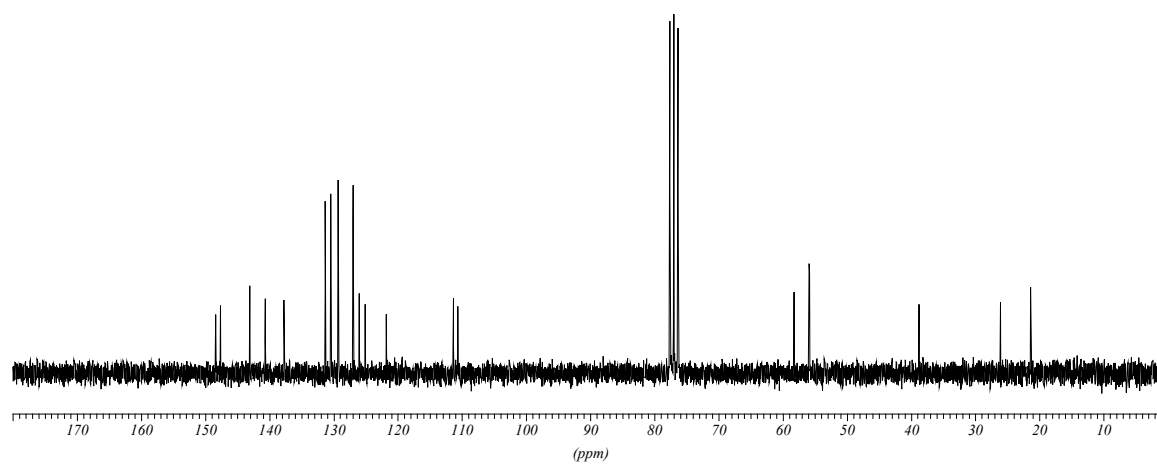
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **7a** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **7a** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

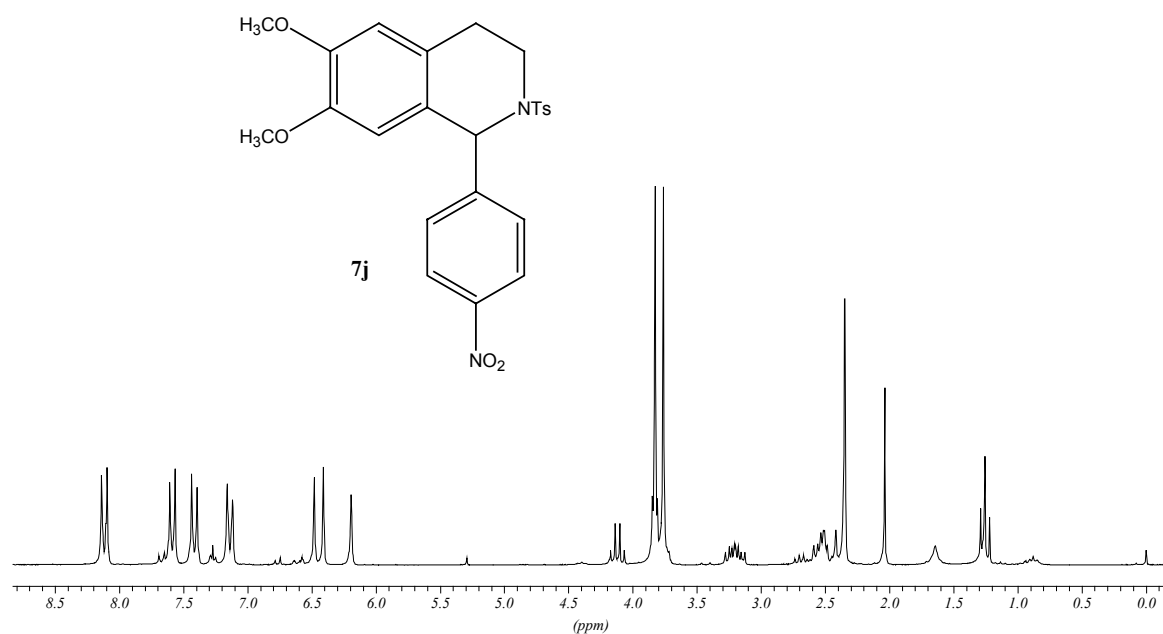
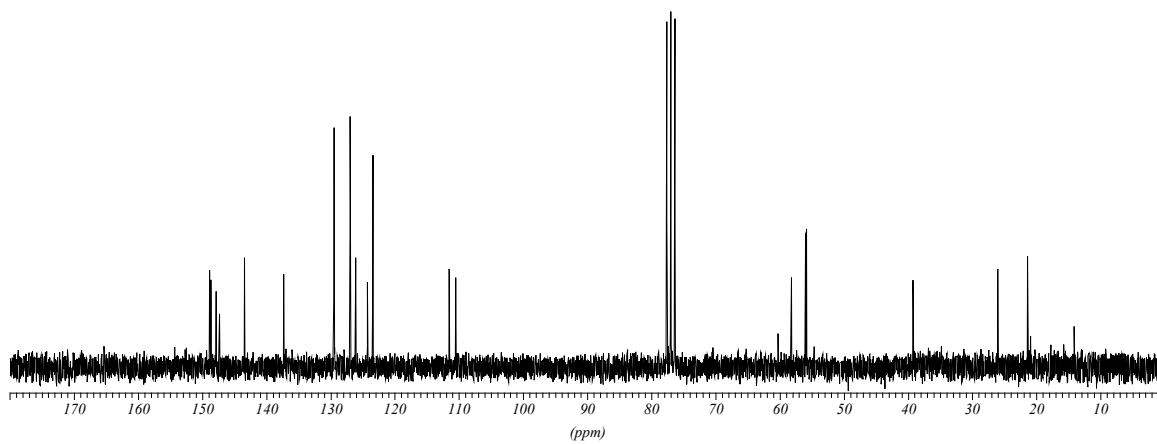
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **7b** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **7b** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **7d** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **7d** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

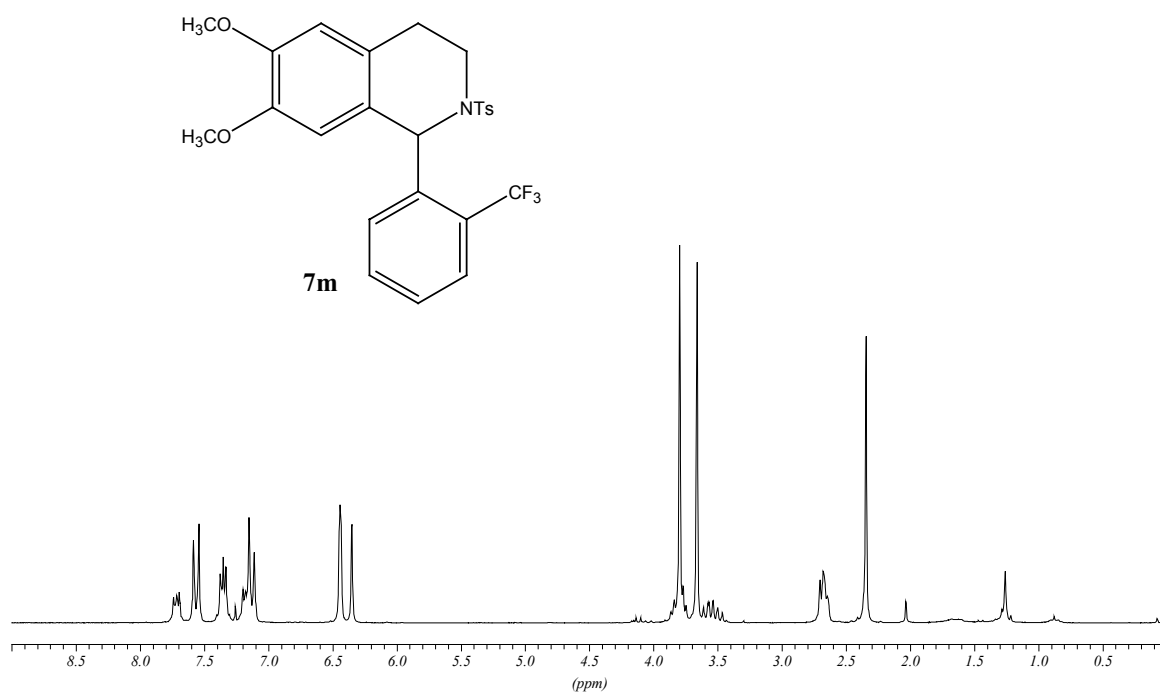
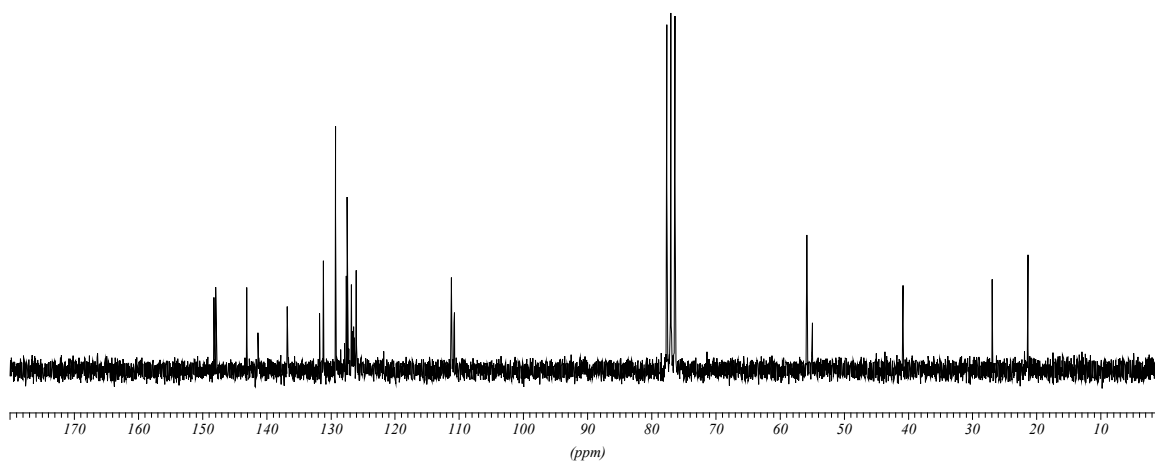
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **7e** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **7e** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

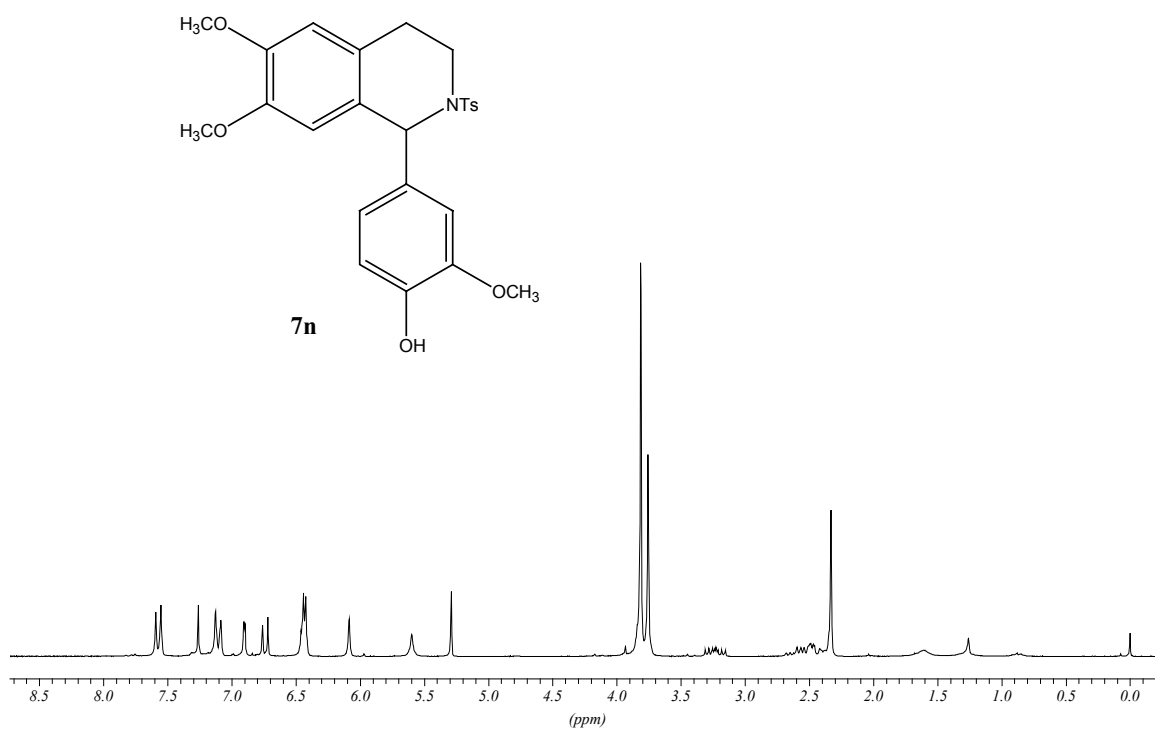
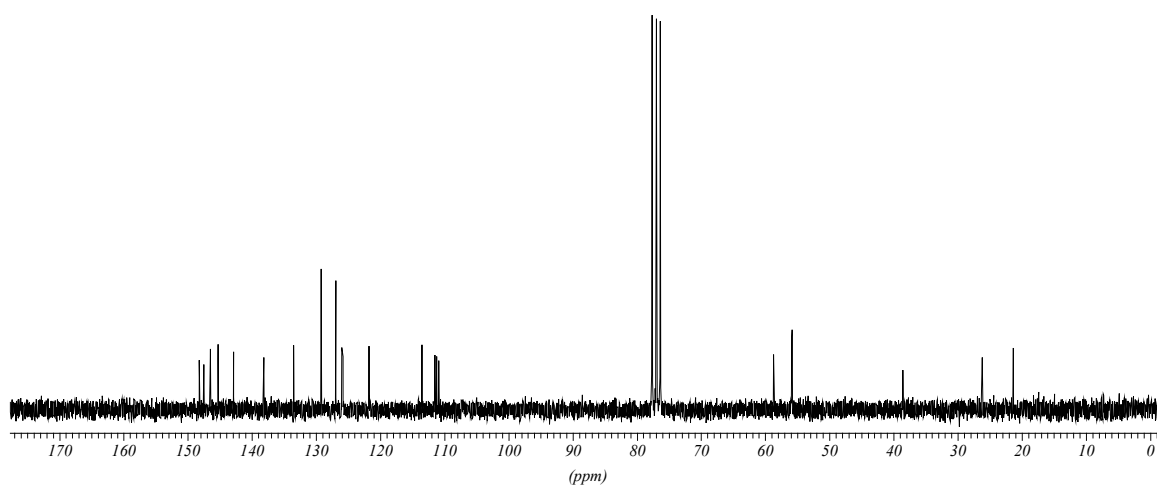
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **7g** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **7g** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

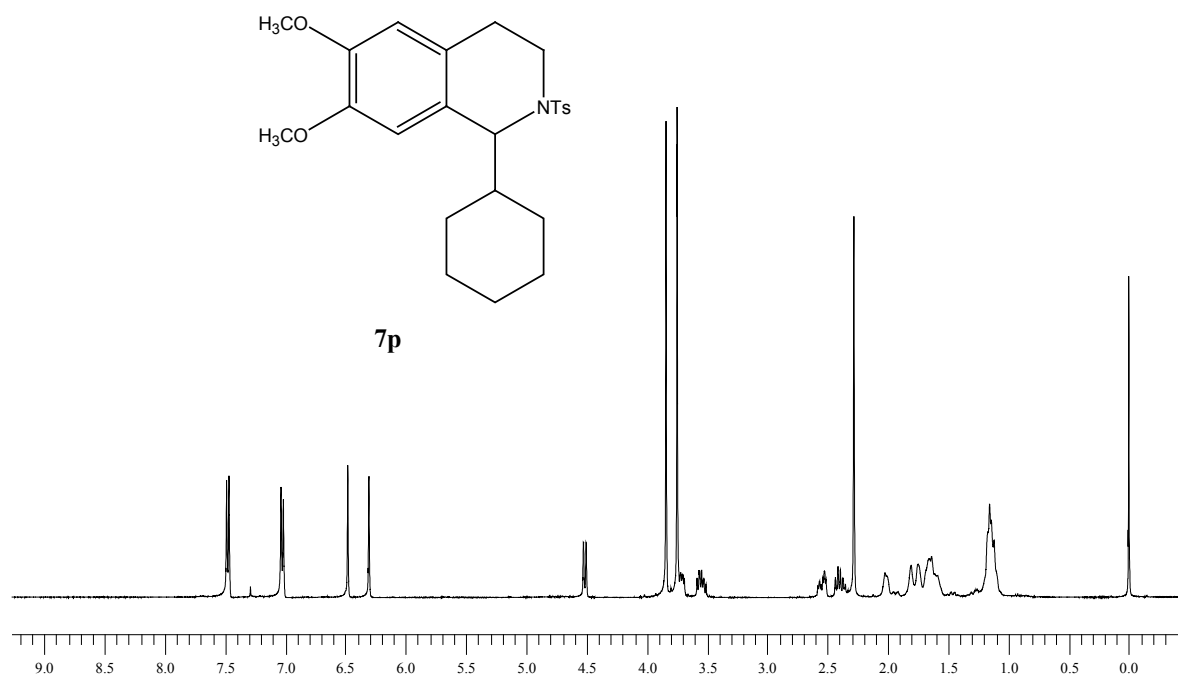
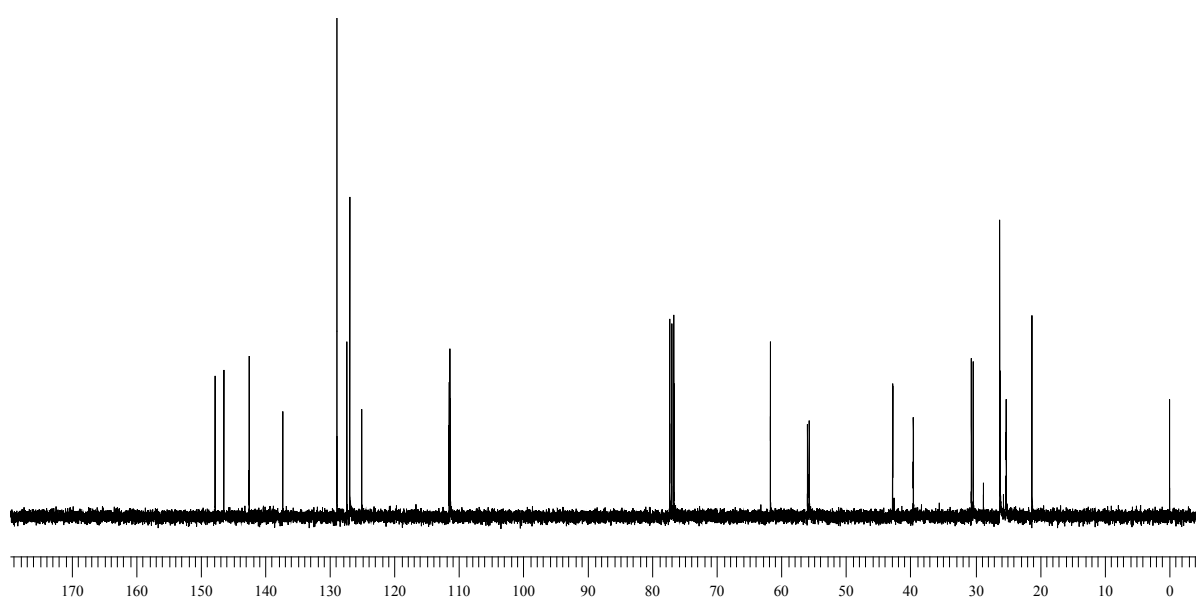
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **7h** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **7h** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

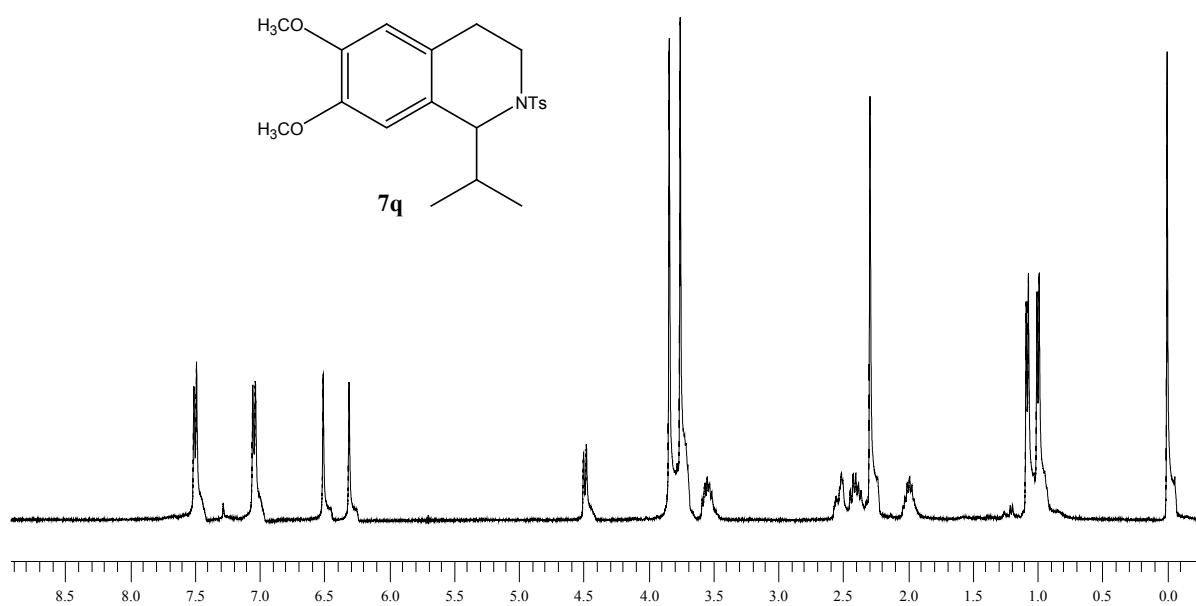
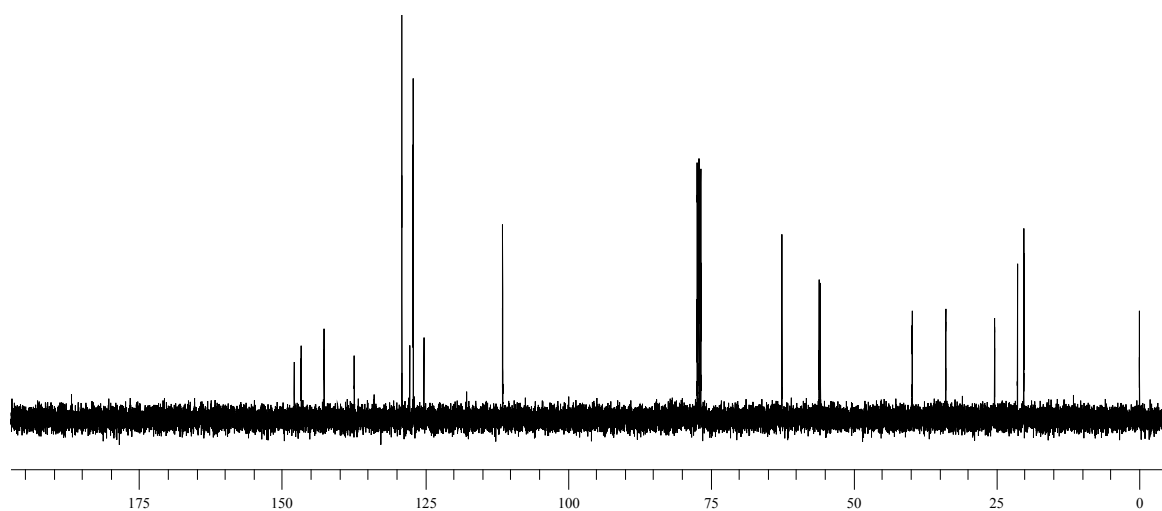
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **7j** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **7j** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

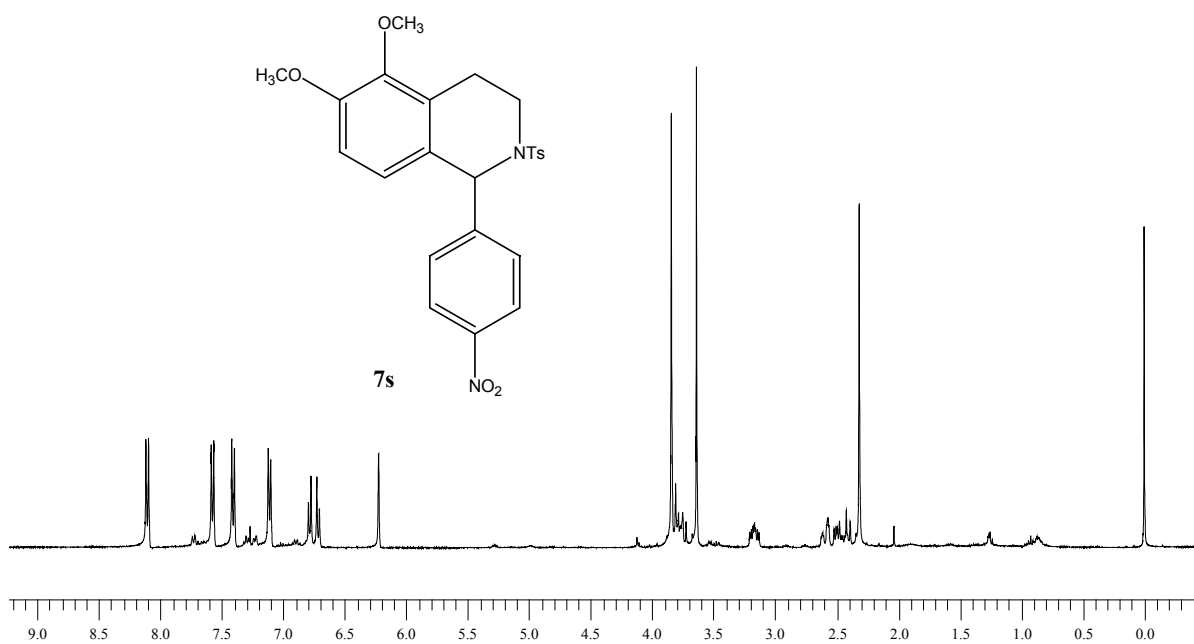
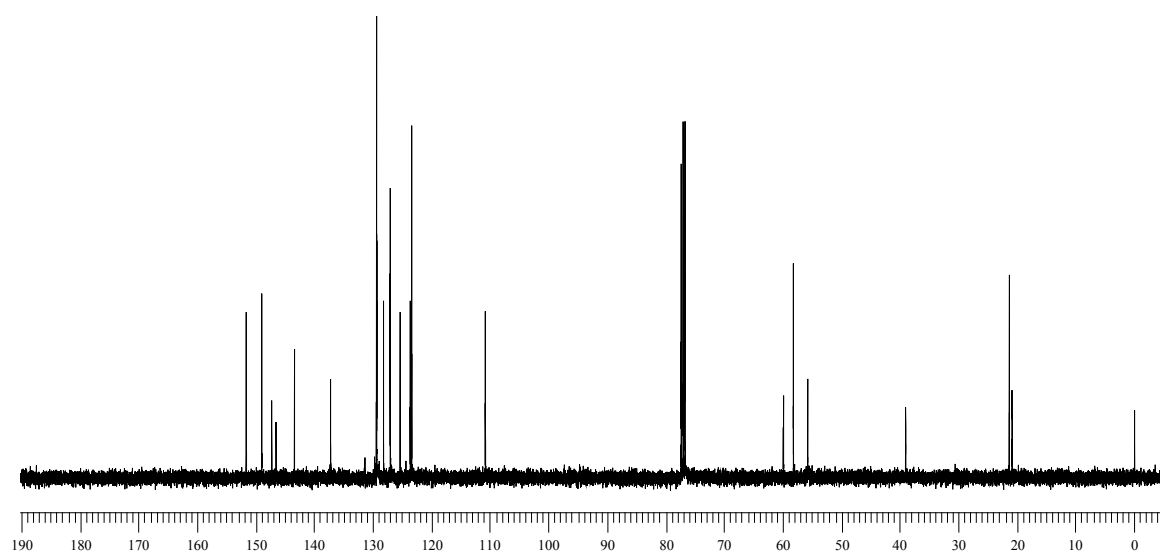


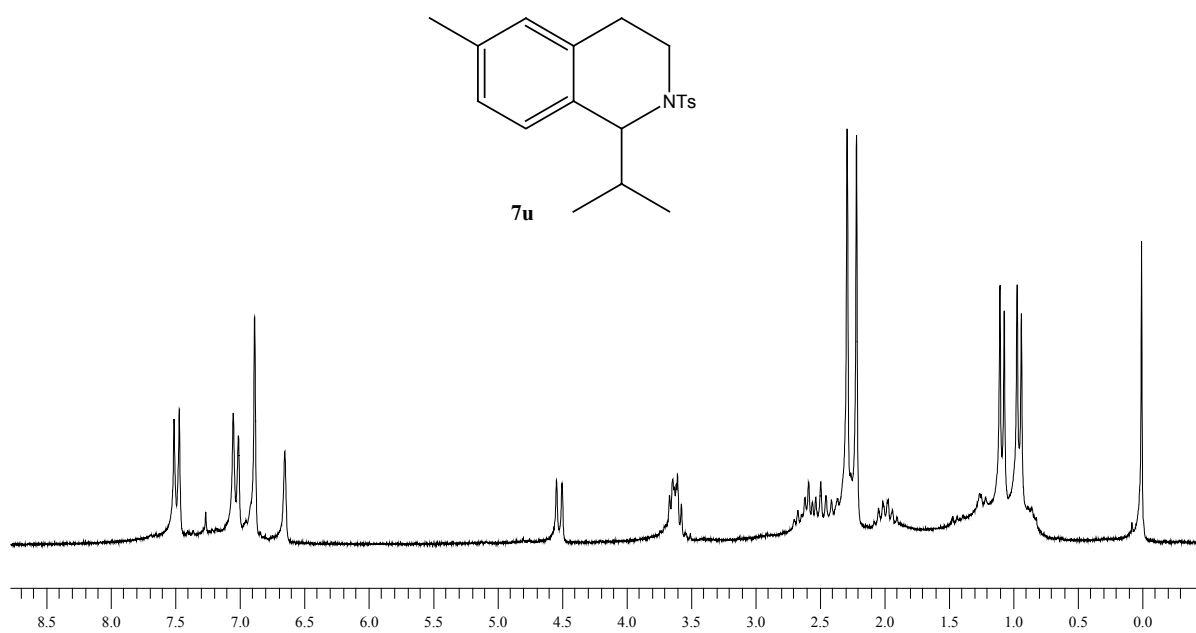
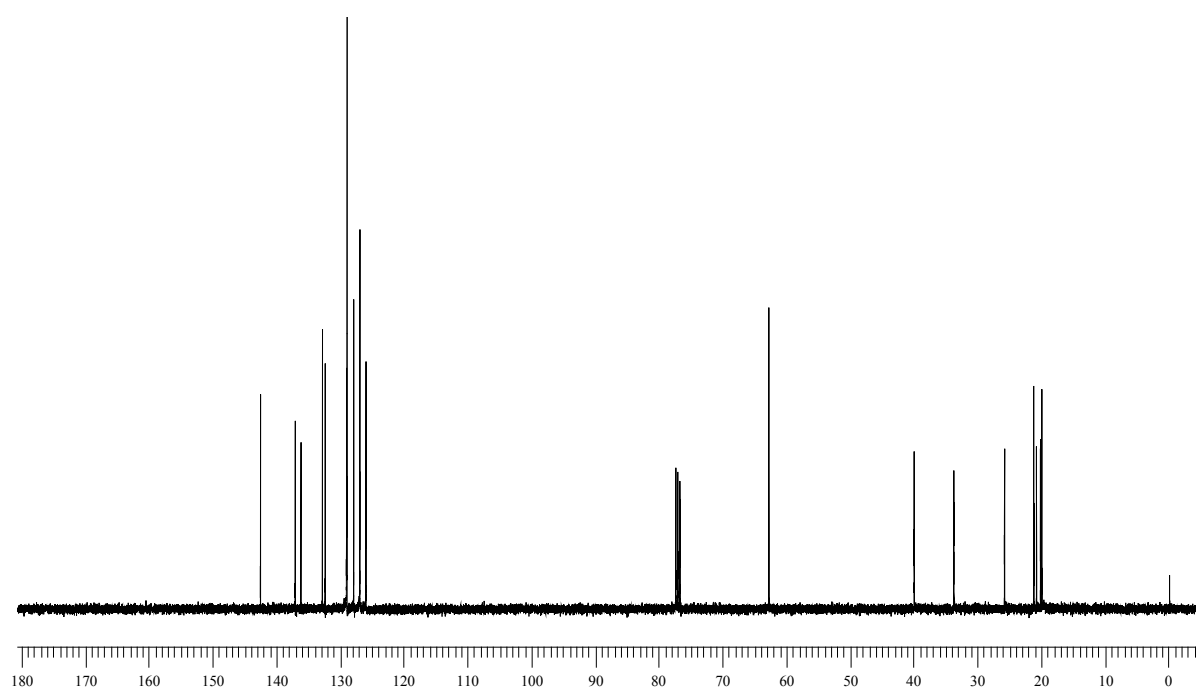
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **7m** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **7m** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

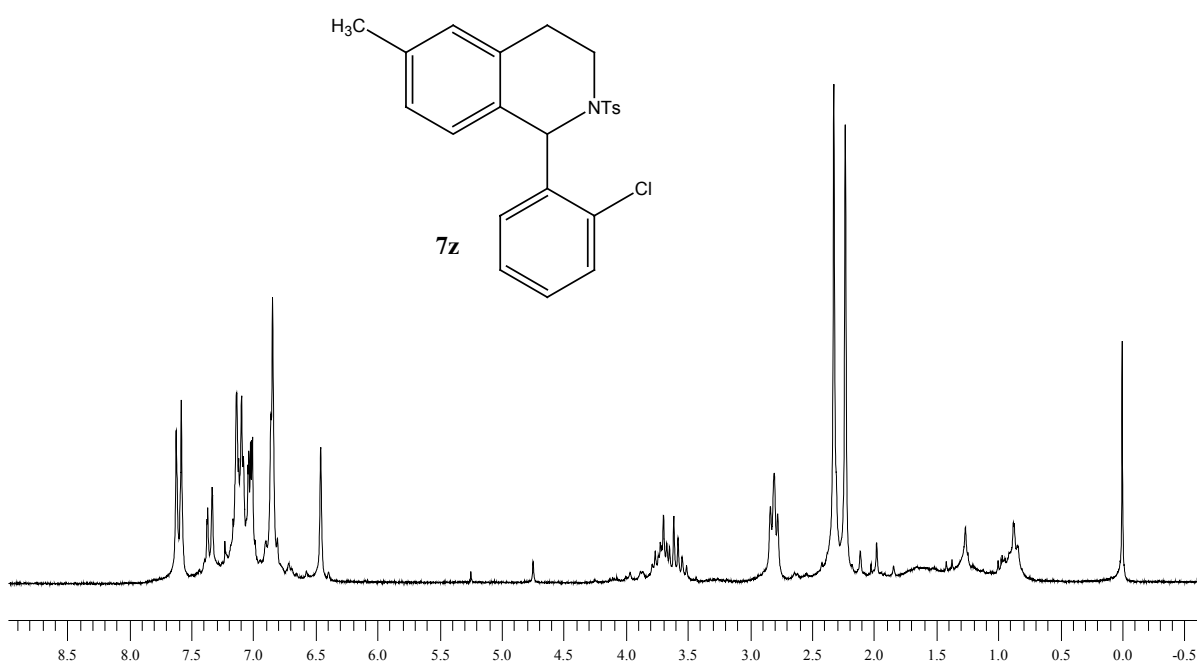
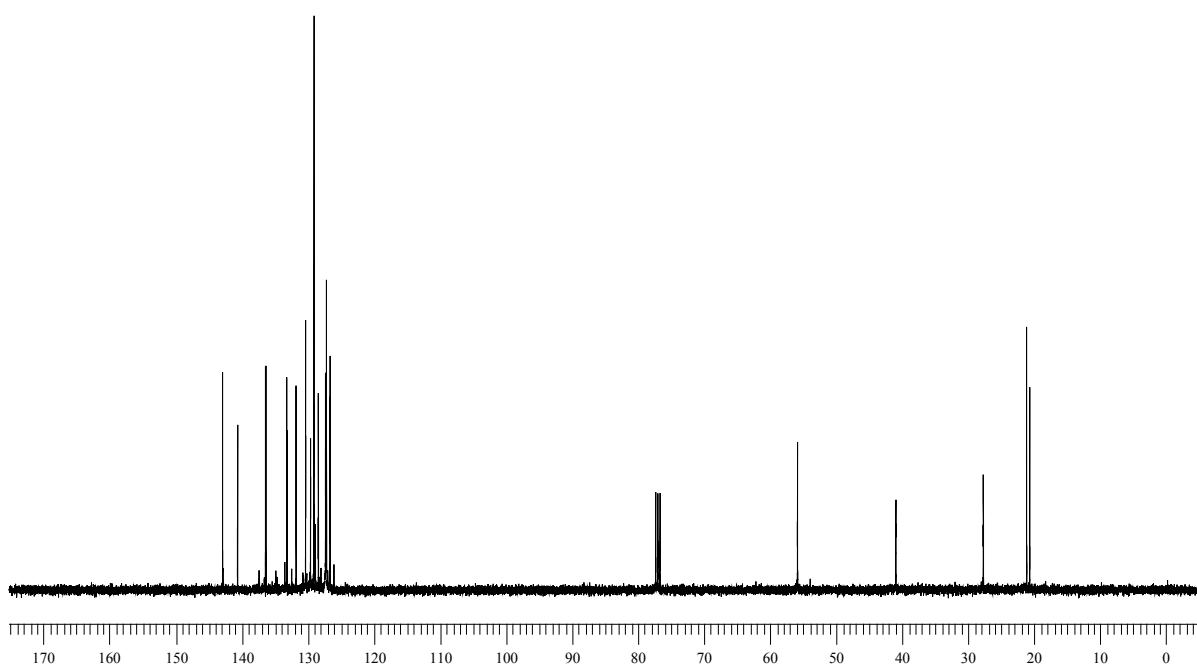
Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **7n** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **7n** em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **7p** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **7p** em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **7q** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **7q** em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz.

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **7s** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **7s** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **7u** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **7u** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **7z** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **7z** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

---

---

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

---

---



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Herin, F.; Pete, J. P. *Synthesis*, **1986**, *13*, 480.
2. Tramontini, M. *Syntesis*, **1982**, *9*, 605.
3. (a) Hart, D. J.; Ha, D-C. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1447. (b) Cherry, P. C.; Newall, C. E. em *Chemistry and Biology of  $\beta$ -Lactam Antibiotics*, Vol. 2; Morin, R. B.; Gorman, M., Eds.; Academic: New York, **1982**, 361.
4. (a) Seebach, D.; Matthews, J. L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1997**, 2015. (b) Iverson, B. L. *Nature* **1997**, *385*, 113. (c) Appella, D. H.; Christianson, L. A.; Klein, D. A.; Powell, D. R.; Huang, X.; Barchi Jr., J. J.; Gellman, S. H. *Nature* **1997**, *387*, 381. (d) Gellman, S. H. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 173. (e) Gademann, K.; Hintermann, T.; Schreiber J. V. *Curr. Med. Chem.* **1999**, *6*, 905. (f) Hintermann, T.; Seebach, D. *Chimia* **1997**, *51*, 244.
5. (a) Lelais, G.; Seebach, D. *Biopolymers* **2004**, *76*, 206. (b) Cole, D. C. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 9517. (c) Boge, T. C.; Georg, G. I. In *Enantioselective Synthesis of  $\beta$ -Amino Acids*; Juaristi, E., Ed.; Wiley-VCH: New York, **1996**; pp 1. (d) Drey, C. N. C. In *Chemistry and Biochemistry of Amino Acids, Peptides and Proteins*, Vol. 4; Weinstein, B., Ed.; Marcel Dekker: New York, **1997**; pp 242.
6. (a) Bates, R. B.; Brusoe, K. G.; Burns, J. J.; Caldera, S.; Cui, W.; Gangwar, S.; Gramme, M. R.; McClure, K. J.; Rouen, G. P.; Schadow, H.; Stessman, C. C.; Taylor, S. R.; Vu, V. H.; Yarick, G. V.; Zhang, J. X.; Pettit, G. R.; Bontems, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2111. (b) Hayashi, Y.; Katada, J.; Harada, T.; Tachiki, A.; Iijima, K.; Takiguchi, Y.; Muramatsu, M.; Miyazaki, H.; Asari, T.; Okazaki, T.; Sato, Y.; Yasuda, E.; Yano, M.; Uno, I.; Ojima, I. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 2345. (c) Iijima, K.; Katada, J.; Hayashi, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 413. (d) Bai, R. L.; Verdier-Pinard, P.; Gangwar, S.; Stessman, C. C.; McClure, K. J.; Sausville, E. A.; Pettit, G. R.; Bates, R. B.; Hamel, E. *Mol. Pharmacol.* **2001**, *59*, 462.
7. (a) Hanessian, S.; Yang, H.; Schaum, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2507. (b) Hanessian, S.; Yang, H. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3155.
8. Guanti, G.; Narisano, E.; Banfi, L. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4331.
9. (a) Pictet, A.; Spengler, T. *Chem. Ber.* **1911**, *44*, 2030. (b) Whaley, W. M.; Govindachari, T. R. *Org. React.* **1951**, *6*, 151. (c) Kametani, T. em *The Total Synthesis of Natural Products*; ApSimon, J.; Wiley, New York, USA, 1977, Vol. 3, pp. 1-272. (d) Cox, E. D.; Cook, J. M. *Chem Rev.* **1995**, *95*, 1797. (e) Kaufman, T. S. "Synthesis of Optically-Active

- Isoquinoline and Indole Alkaloids Employing the Pictet-Spengler Condensation with Removable Chiral Auxiliaries Bound to Nitrogen*". in "New Methods for the Asymmetric Synthesis of Nitrogen Heterocycles"; Ed.: J. L. Vicario. Research SignPost, Trivandrum, India. 2005. Cap 4, pp. 99-147.
10. Shamma, M. "*The Isoquinoline Alkaloids-Chemistry and Pharmacology*." Academic Press, New York, **1972**.
  11. Jones, D. N.; Mundy, D.; Whitehouse, R. D. *Chem. Commun.* **1970**, 86.
  12. Paulmier, C. In *Selenium Reagents and Intermediates in Organic Chemistry*, Pergamon Press: Oxford, **1986**.
  13. Sheppard, W. A.; Webster, O. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2697.
  14. Liotta, D. *Acc. Chem. Res.* **1984**, *17*, 28 e referências citadas.
  15. Liotta, D.; Santiestebam, H. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 4369.
  16. Corey, E. J.; Pearce, H. L.; Szekly, I.; Ishiguro, M. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 1023.
  17. March, J. "*Advanced Organic Chemistry*" John Wiley & Sons, New York, **1992**.
  18. (a) Hevesi, L. *Phosphorus and Sulfur*, **1988**, *38*, 191. (b) Hevesi, L. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1990**, *127*, 697. (c) Hevesi, L. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1992**, *67*, 155.
  19. Sharpless, K. B.; Michaelson R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6137.
  20. Dabdoub, M. J.; Guerrero Jr., P. G.; Silveira, C. C. *J. Organomet. Chem.* **1993**, *460*, 31.
  21. Lebarillier, L.; Outurquin, F.; Paulmier, C. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7483.
  22. Silveira, C. C.; Braga, A. L.; Machado, A.; Fiorin, G. L.; Dabdoub, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9173.
  23. Silveira, C. C.; Araujo, M. A.; Lenardão, E. J.; Braga, A. L.; Dabdoub, M. J. *Synthesis* **1995**, 1305.
  24. Nakamura, S.; Hayakawa, T.; Nishi, T.; Watanabe, Y.; Toru, T. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6703.
  25. Palazzi, C.; Colombo, L.; Gennari, C. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1735.
  26. (a) Evans, D. A.; Nelson, J. V.; Taber, T. R. *Topics in Stereochemistry*; Eliel, E. L., Wilen, S. H., Eds.; Wiley Interscience: New York, 1983; Vol. 13, pp. 1-115. (b) Zimmerman, H. E.; Traxler, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1920.
  27. Tiecco, M.; Testaferri, L.; Marini, F.; Sternativo, S.; Santi, C.; Bagnoli, L.; Temperini, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 783.
  28. Tiecco, M.; Testaferri, L.; Marini, F.; Sternativo, S.; Santi, C.; Bagnoli, L.; Temperini, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 543.

29. Boivin, S.; Outorquin, F.; Paulmier, C. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 663.
30. (a) Kleinmann, E. F. em *Comprehensive Organic Syntheses*; Trost, B. M., Ed.; Pergamon Press: New York, **1991**; Vol. 2, Capítulo 4.1.
31. Dimmock, J. R.; Sidhu, K. K.; Chen, N.; Reid, R. S.; Allen, T. M.; Kao, G. Y.; Truitt, G. A., *J. Med. Chem.* **1993**, *28*, 313.
32. Griffith, O. W. *Ann. Rev. Biochem.* **1986**, *55*, 855.
33. Cardillo, G.; Tomasini, C. *Chem. Soc. Rev.* **1996**, 117
34. Nicolau, K. C.; Daí, W. M.; Guy, R. K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1994**, *33*, 45.
35. Yoshida, K. I.; Minami, Y.; Azuma, R.; Saeki, M.; Otani, T. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *43*, 2637.
36. Robbers, J. E.; Speedie, M. K.; Tyler, V. E. *Pharmacognosy and Pharmacobiotechnology* Williams & Wilkins, Baltimore, MA-USA, **1997**.
37. Georg, G. I.; Ghen, T. T.; Ojima, I.; Vyas, D. M. *Taxane Anticancer Agents: Basic Science and Current Status*, American Chemical Society: Washington D. C., **1995**.
38. (a) Mannich, C.; Lammering D. *Chem. Ber.* **1922**, *55*, 3510. (b) Blicke, F. F. *Org. React.* **1942**, *1*, 303. (c) Tramontini, M. *Synthesis*, **1973**, 703. (d) Tramontini, M.; Angiolini, L. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 1791. (e) Arend, M.; Westermann, B.; Risch, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 1044.
39. (a) Bloch, R. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1407. (b) Kobayashi, S.; Ishitani, H. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1069.
40. Bohme, H.; Viehe, H. G. *Iminium Salts in Organic Chemistry*, Wiley, New York, **1979**.
41. McCann, S. F.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6107.
42. Grob, C. A. *Angew. Chem., Int. Ed. Eng.* **1969**, *8*, 535.
43. Schreiber, J.; Maag, H.; Hashimoto, N.; Eschenmoser, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1971**, *10*, 330.
44. Danishevsky, S.; Kitahara, T.; Mckee, R. Schuda, P. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6715.
45. Adrian Jr., J. C.; Barkin, J. L.; Fox, R. J.; Hunter, A. D.; Nichlow, R. A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6264.
46. Russowsky, D.; Petersen, R. Z.; Godoi, M. N.; Pilli, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9939.
47. Loh, T. P.; Wei, L. L. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 323.
48. Tang, T. P.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7819.

49. Ferstl, E. M.; Venkatesan, H.; Ambhaikar N. B.; Snyder, J. P.; Liotta, D. C. *Synthesis* **2002**, 2075.
50. Manabe, K.; Kobayashi, S. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1965.
51. Joffe, A. L.; Thomas, T. M.; Adrian Jr., J. C. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5087.
52. List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9336.
53. Corey, E. J.; Decicco, C. P.; Newbold, R. C. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5287.
54. Ishitani, H.; Ueno, M.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8180.
55. Sahoo, S.; Joseph, T.; Halligudi, S. B. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2005**, *244*, 179.
56. Torchiarolo, G. C.; D'Onofrio, F.; Margarita, R.; Parlanti, L.; Piacantelli, G.; Bella, M. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 15657.
57. (a) Hoogewerff, S.; Von Drop, A. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas.* **1885**, *4*, 125. (b) Hoogewerff, S.; Von Drop, A. *Chem. Ber.* **1879**, *12*, 747.
58. Kruber, O. *Angew. Chem.* **1940**, *53*, 69.
59. Parker, I.; Gutzeit, C. L.; Bratton, A. C.; Bailey, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, *58*, 1097.
60. Whaley, W. M.; Govindachari, T. R. *Org. React.* **1951**, *6*, 74
61. Gensler, W. J. *Org. React.* **1951**, *6*, 191.
62. Kohno, H.; Sekine, Y. *Heterocycles* **1996**, *42*, 141.
63. (a) Kato, H.; Koshinaka, E.; Nishikawa, T.; Arata, Y. *J. Pharm. Soc. Jap.* **1974**, *94*, 934. (b) Saxena, A. K.; Jain, P. C.; Anand, N. *Ind. J. Chem.* **1975**, *13*, 230.
64. (a) Orazi, O. O.; Corral, R. A.; Giaccio, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 1977. (b) Zinzuk, J.; Sorokin, I. H.; Orazi, O. O.; Corral, R. A. *J. Heterocycl. Chem.* **1992**, *29*, 859. (c) Ito, K.; Tanaka, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1977**, *25*, 1732. (d) Lukanov, L. K.; Venkov, A. P.; Mollov, N. M. *Synthesis* **1987**, 204. (e) Wee, A. G. H.; Yu, Q. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8935. (f) Gremmen, C.; Wanner, M. J.; Koomen, G.-J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8885. (g) Gremmen, C.; Willemse, B.; Wanner, M. J.; Koomen, G.-J. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1955. (h) Venkov, A. P.; Lukanov, L. K.; Mollov, N. M. *Synthesis* **1982**, 486. (i) Silveira, C. C.; Bernardi, C. R.; Braga, A. L.; Kaufman, T. S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8947. (j) Silveira, C. C.; Bernardi, C. R.; Braga, A. L.; Kaufman, T. S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4969. (l) Silveira, C. C.; Bernardi, C. R.; Braga, A. L.; Kaufman, T. S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6137. (m) Lazarus, S.; Wittekind, R. R. *J. Heterocyclic Chem.* **1971**, *8*, 495. (n) Mollov, N. M.; Venkov, A. P. *Synthesis* **1978**, 62. (o) Venkov, A. P.; Lukanov, L. K. *Synthesis* **1989**, 59. (p) Comins, D. L.; Badawi, M. M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2995. (q) Silveira, C. C.; Felix, L. A.; Braga, A. L.; Kaufman, T. S. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3701.

65. Maryanoff, B. E.; Zhang, H. C.; Cohen, J. H.; Turchi, I. J.; Maryanoff, C. A. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1431.
66. (a) Jackes, B.; Deeks, R. H. L. Shah, P. K. J. *J. Chem. Soc. (D)* **1969**, 1283. (b) Singh, K.; Deb, P. K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4977. (c) Ezquerro, J.; Pedregal, C.; Lamas, C.; Pastor, A.; Alvarez, P.; Vaquero, J. J.; Prowse, W. G. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5813. (d) Bringmann, G.; Ewers, C. L. J.; Walter, R. *Use of Carbonyl Derivatives for Heterocyclic Synthesis, in Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 6; Winterfeldt, E., Ed.; Pergamon Press, Oxford, UK, **1991**; pp 736-740. (e) Leonard, M. S.; Hauze, D. B.; Carroll, P. J. Joullie, M. M. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6933. (f) González, J. F.; de la Cuesta, E.; Avendaño, C. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4395. (g) Kang, I.-J.; Wang, H.-M.; Su, C.-H.; Chen, L. C. *Heterocycles* **2002**, *57*, 1. (h) Kohno, H.; Yamada, K. *Heterocycles* **1999**, *51*, 103. (i) Lee, S. S.; Kim, S. H.; Yoon, H. S.; Lee, C.-H. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2003**, *24*, 1041. (j) Kubo, A.; Saito, N.; Kawakami, N.; Matsuyama, Y.; Miwa, T. *Synthesis* **1987**, 824. (l) Gheung, G. K.; Earle, M. J.; Fairhurst, R. A.; Heaney, H.; Shihaibar, K. F.; Eyley, S. C.; Ince, F. *Synlett* **1991**, 721.
67. Lukanov, L. K.; Venkov, A. P.; Mollov, N. M. *Synthesis* **1997**, 1031.
68. Leboeuf, M.; Ranaivo, A.; Cavé, A.; Moskovitz, H. *J. Nat. Prod.* **1989**, *52*, 516.
69. MacLean, D. B.; Cundasawmy, N. E. *Can. J. Chem.* **1972**, *50*, 3028.
70. Bobbitt, J. M.; Kiely, J. M.; Khanna, K. L.; Ebermann, R. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 2247.
71. Nagata, H.; Miyazawa, N.; Ogasawara, K. *Chem. Commun.* **2001**, 1094.
72. Bianchi, D. A.; Cipulli, M. A.; Kaufman, T. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4731.
73. (a) Liotta D. *In Organoselenium Chemistry*, Wiley: New York, **1987**. (b) Back, T. G. In *Organoselenium Chemistry – A Practical Approach*, Oxford University Press, Oxford, **1999**. (c) Wessjohann, L.; Sinks, U. *J. Prakt. Chem.* **1998**, *340*, 189. (e) *Topics in Current Chemistry: Organoselenium Chemistry, Modern Developments in Organic Synthesis*; Wirth, T.; Ed.; Springer: Berlin, Germany, **2000**.
74. Norton, D. G.; Haury, V. E.; Davis, F. C.; Mitchael, L. J. Bellard, S. *J. Org. Chem.* **1954**, *19*, 1054.
75. Texier-Boullet, F. *Synthesis* **1985**, 679.
76. Gluchowski, C.; Cooper, L.; Bergbreiter, D. E.; Newcomb, M. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3413.
77. Archila, J.; Bull, H.; Lagenaur, C.; Cordes, E. H. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1345.
78. Bernstein, J.; Anderson, T. E.; Eckhardt C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 541.

79. Inoue, I.; Shindo, M.; Koga, K.; Tomioka, K. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4429.
80. Van der Veen, J. M.; Bari, S. S.; Krishnan, L. Manhas, M. S.; Bose, A. K. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5758.
81. Saito, S.; Hatanaka, K.; Yamamoto, H. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 875.
82. Silveira, C. C.; Vieira, A. S.; Braga, A. L.; Russowsky, D. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9312.
83. Patai, S.; *The Chemistry of Amides*, Wiley: New York, 1975.
84. Gage, J. R.; Evans, D. A. *Org. Synth.* **1989**, *68*, 77.
85. Yamamoto, Y.; Yatagai, H. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3118.
86. Evans, D. A.; Urpi, F.; Somers, T. C.; Clark, J. S.; Bilodeau, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8215.
87. (a) Heathcock, C. H. in *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I.; Eds.; Pergamon: Oxford, **1991**; Vol. 2, pp. 301-319. (b) Harrison, C. R. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4135. (c) Evans, D. A.; Clark, J. S.; Metternich, R.; Novack, V. J.; Sheppard, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 866. (d) Evans, D. A.; Urpi, F.; Somers, T. C.; Clark, J. S.; Bilodeau, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8215. (e) Evans, D. A.; Rieger, D. L.; Bilodeau, M. T.; Urpi, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1047. (f) Yan, T.-H.; Lee, H.-C.; Tan, C.-W. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3559. (g) Mahrwald, R.; Costisella, B.; Gundogan, B. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4543. (h) Yoshida, Y.; Hayashi, R.; Sumihara, H.; Tanabe, Y. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8727.
88. (a) Annunziata, R.; quini, M.; Cozzi, F.; Borgia, A. L. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6339. (b) Mukai, C.; Kim, I. J.; Hanaoka, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 1007. (c) Figueras, S.; Martín, R.; Romea, P.; Urpi, F.; Vilarrasa, J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1637.
89. Evans, D. A.; Nelson, J. V.; Taber, T. R. *Topics in Stereochemistry* **1982**, *13*, 1.
90. Silverstein, R. M.; Webster, F. X. *Spectrometric Identification of Organics Componds*, 6<sup>th</sup> Ed., John Wiley & Sons, New York, **1998**.
91. Fujieda, H.; Kanai, M.; Kambara, T.; Iida, A.; Tomioka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2060.
92. Chen, C. M.; Fu, I. F.; Yang, T. H. *J. Nat. Prod.* **1995**, *58*, 1767 e referências citadas.
93. Bernstein, J.; Anderson, T. E.; Eckhardt, C. J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 193
94. Bailey, P. D. *J. Chem. Res.* **1987**, 202.
95. Laprévotte, O.; Roblot, F.; Hacquemiller, R.; Cavé, A. *J. Nat. Prod.* **1987**, *50*, 984.
96. (a) Menachery, M. D.; Cava, M. P. *J. Nat. Prod.* **1983**, *46*, 761. (b) Huls, R.; Gaspers, J.; Warin, R. *Bull. Soc. Sci. Liège* **1976**, *45*, 40.

97. Silveira, C. C.; Bernardi, C. R.; Braga, A. L.; Kaufman, T. S. *Synlett*, **2002**, 907.
98. Skiles, J. W.; Cava, M. P. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 409.
99. Bellamy, F. D.; Ou, K. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 839.
100. Wassmundt, F. W.; Kiesman, W. F. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 196.
101. (a) Pschorr, R. *Ber.* **1896**, *29*, 496. (b) Hey, D. H.; Osbond, J. M. *J. Chem. Soc.* **1949**, 3164. (c) Leake, P. H. *Chem. Rev.* **1956**, *56*, 27. (d) DeTar, D. F. *Org. React.* (N.Y.) **1957**, *9*, 409.
102. Cava, M. P.; Noguchi I.; Buck, K. T. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2394.
103. Duclos, R. I.; Tung J. S.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 5243.
104. (a) Hossain, M. S.; Ferdous, A. J. *Fitoterapia*, **1995**, 634. (b) Camacho, M. R.; Kirby, G. C.; Warhurst, D. C.; Croft, S. L.; Phillipson, J. D. *Planta Med.* **2000**, *66*, 478.
105. Schultes, R. E.; *J. of Ethnopharm.* **1993**, *38*, 129.
106. Böhme, H.; Krack, W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1977**, 51
107. Campeau, L. C.; Parisien, M.; Jean, A. Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 581.
108. Perrin, D. D.; Armarego, W. L. "*Purification of Laboratory Chemicals*", 3ª Edição. Pergamon Press, New York, 1980.
109. Sharpless, K. B.; Young, M. W. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 947.
110. Wierenga, W.; Harrison, A. W.; Evans, B. R.; Chidester, C. G. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 438.
111. Taylor, W. I. *Tetrahedron* **1961**, *14*, 42.
112. Nussbaum, F.; Miller, B.; Wild, S.; Hilger, C. S.; Schumann, S.; Zorbas, H.; Beck, W.; Steglich, W. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 3478.