

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

**SÍNTESE DE LIGANTES QUIRAIS PENTACÍCLICOS 1,5 E
BICÍCLICOS 1,3 DI SUBSTITUÍDOS E SUAS APLICAÇÕES COMO
INDUTORES QUIRAIS NA REAÇÃO DE ADIÇÃO DE DIETILZINCO
AO BENZALDEÍDO**

José Eduardo Damas Martins

**Tese apresentada ao curso de pós-graduação em Química da Universidade Federal do
Rio Grande do Sul para obtenção do título de Doutor em Química**

Porto Alegre, Março de 2006

O trabalho descrito na presente tese foi realizado entre 03/2002 e 02/2006 no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, inteiramente pelo autor, salvo eventuais agradecimentos que apareçam no texto, sob orientação do professor Valentim Emílio Uberti Costa e co-orientação do professor Adriano Lisboa Monteiro

José Eduardo Damas Martins

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

Orientador: Valentim Emílio Uberti Costa

Co-orientador: Adriano Lisboa Monteiro

Comissão examinadora:

Antônio Luiz Braga

Universidade Federal de Santa Maria

Nilo Zanatta

Universidade Federal de Santa Maria

Aloir Antonio Merlo

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Jairton Dupont

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

*A minha mãe “Nilvia Damas Martins”,
a pessoa mais forte que conheço e minha paixão.
Te amo mãe! Esta é pra ti!!*

Agradecimentos

Em primeiro lugar agradeço a Deus por ter me dado força e determinação na realização deste trabalho e por , apesar dos inúmeros problemas, ter me mostrado a luz e as respostas.

Ao professor Dr. Valentim Emílio Uberti Costa, pela oportunidade, orientação, exemplo, e amizade. Agradeço também pelo apoio e incentivo nas horas difíceis, por nunca me deixar baixar a cabeça frente aos problemas e por, apesar da aposentadoria, me orientar até o final deste trabalho.

Ao amigo e co-irmão Alexandre Lápiz pelo auxílio, incentivo e por, apesar de se encontrar em outro estado durante maior parte do trabalho, sempre ter me incentivado e dado seu apoio.

A Luciane França de Oliveira pelo apoio e amizade.

A minhas iniciações científicas Muriel Gambá e Clarissa Mehlecke pela amizade e ajuda na etapa final do trabalho, assim como a Camila Aguilar e Aline Carbonera.

Aos amigos Carlos Gorga e Claudia Shneider pela amizade, chimarrão e apoio nas horas difíceis.

À Cássia Aparecida Figueiró e Sarah Isis pela força, carinho e amor que me ajudaram a superar muitos momentos difíceis do trabalho.

Ao amigo Fabiano Rodembusch pelo apoio e amizade.

Aos colegas Brenno Neto e Gledison Fonseca pela amizade, apoio e convivência

Aos amigos Giuliano Pures e Márcio Stefânio pela amizade e incentivo.

À amiga Luciane Lemos monteavaro pela amizade, incentivo e apoio nos momentos difíceis.

À minha grande amiga Danusa pela amizade e ajuda nos momentos difíceis

Aos funcionários desta instituição, em especial a Edson Schwartz Melo, Carlos Leiria e Joyce pelo auxílio, amizade e convivência.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS) e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e tecnológico (CNPq) pela bolsa de estudos e financiamento da pesquisa realizada.

À Santo Expedito, de quem virei devoto, que me ajudou e atendeu em momentos decisivos.

A todos que de alguma forma, seja com uma palavra de incentivo ou ajuda, colaboraram para a realização deste trabalho.

Aos meus pais, irmãos e todos meus familiares que acreditaram em mim.

ÍNDICE GERAL

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS.....	1
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	3
2.1 Aminoálcoois.....	3
2.1.1 Adição enantiosseletiva de ZnEt ₂ a aldeídos.....	3
2.2. Dióis como auxiliares quirais.....	11
2.2.1. Binol e derivados.....	13
2.3. Sulfonamidas como auxiliares quirais.....	13
2.4. Ligantes de fósforo em síntese assimétrica.....	14
2.4.1. Ligantes difosfito.....	15
2.4.2. Ligantes amino fosfito fosfinito (AMPP).....	16
2.4.3. Ligantes difosfinito	16
2.4.4. Ligantes de fósforo monodentados.....	17
2.5. Enzimas em síntese orgânica.....	18
2.5.1. Estudo da enantioseletividade de biocatalisadores na resolução de compostos racêmicos.....	19
2.5.2. Transesterificação irreversível em catálise enzimática.....	21
2.5.3. Emprego de lipases na transesterificação de álcoois policíclicos.....	22
3. RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	25
3.1. Antecedentes do trabalho.....	25
3.2. Trabalho de doutorado.....	33
3.2.1 Estudo no sistema pentaciclo[6.2.1.1 ^{3,6} .0 ^{2,7} .0 ^{5,9}]dodecan-4-ona-10- <i>exo</i> -ol: (+)- 1	33
3.3. Estudo em sistemas bicíclicos quirais derivados do 2- <i>endo</i> -ol-7,7-dimetóxi-1,4,5,6- tetracloronorbor-5-eno: (±)- 40	39
3.3.1. Síntese do 2- <i>endo</i> -acetato-7,7-dimetóxi-1,4,5,6-tetracloronorbor-5-eno (±)- 41	40

3.3.2. Síntese do 2- <i>endo</i> -ol-7,7-dimetóxi-1,4,5,6-tetracloronorbor-5-eno (±)- 40	42
3.3.3. Síntese dos precursores quirais derivados de (±)- 40	43
3.4. Síntese de sistemas bicíclicos 1,3-di substituídos.....	47
3.4.1. Síntese do (±) 2,7- <i>syn</i> -dihidroxi norbornano: <i>syn</i> -(±)- 69	48
3.4.1.1. Síntese do 7,7-dimetóxinorbornan-2- <i>endo</i> -ol: (±)- 65	49
3.4.1.2. Síntese do 7,7-dimetóxinorbornan-2- <i>ona</i> : (±)- 66	51
3.4.1.3. Síntese do 7,7-dimetóxinorbornan-2- <i>exo</i> -ol: (±)- 67	52
3.4.1.4. Síntese do 2- <i>exo</i> -hidroxinorbornan-7- <i>ona</i> : (±)- 68	53
3.4.1.5. Síntese do 2,7- <i>syn</i> -dihidroxi norbornano: <i>syn</i> -(±)- 69	55
3.5. Síntese do (+) e (-) 2,7- <i>syn</i> -dihidroxi norbornano: (+) e (-) <i>syn</i> - 69	56
3.6. Síntese de 1,3-aminoalcoois derivados do norbornano.....	61
3.6.1. Síntese do 7,7-dimetóxinorbornan-2-oximo: (±)- 74	62
3.6.2. Síntese do 7,7-dimetóxinorbornan-2- <i>exo</i> -acetamido: (±)- 75	64
3.6.3. Síntese do 2- <i>exo</i> -acetamidonorbornan-7- <i>ona</i> : (±)- 76	65
3.6.4. Síntese do 2- <i>exo</i> -acetamidonorbornan-7-ol: (±)- 77	66
3.6.5. Síntese do 7,7-dimetoxi-2- <i>exo</i> -aminonorbornan: (±)- 78	68
3.6.6. Síntese do 7,7-dimetoxi-2- <i>exo</i> -trifluoracetamidonorbornan: (±)- 79	70
3.6.7. Síntese do 2- <i>exo</i> -trifluoracetamidonorbornan-7- <i>ona</i> : (±)- 80	71
3.6.8. Síntese do <i>syn</i> e <i>anti</i> 2- <i>exo</i> -trifluoracetamidonorbornan-7-ol: <i>syn</i> e <i>anti</i> (±)- 81	73
3.6.9. Síntese do <i>syn</i> e <i>anti</i> 2- <i>exo</i> -aminonorbornan-7-ol: <i>syn</i> e <i>anti</i> (±)- 82	76
3.7. Síntese de derivados quirais do 2- <i>exo</i> -aminonorbornan-7-ol, <i>syn</i> -(±)- 82	81
3.7.1. Síntese do 7- <i>syn</i> -acetoxinorbornan-2- <i>exo</i> -acetamido: (+)- 83	83
3.7.2. Síntese do 7- <i>syn</i> -hidroxinorbornan-2- <i>exo</i> -etilamina: (-)- 84	84
3.7.3. Síntese do 7- <i>syn</i> -acetoxinonorbornan-2- <i>exo</i> -acetiletilamino: (+)- 85	86
3.7.4. Síntese do 7- <i>syn</i> -hidroxinonorbornan-2- <i>exo</i> -dietilamino: (-)- 86	87
3.7.5. Síntese do 7- <i>syn</i> -hidroxinonorbornan-2- <i>exo</i> -dimetilamino: (-)- 87	89
3.7.6. Síntese do 7- <i>syn</i> -hidroxinonorbornan-2- <i>exo</i> -piperidino: (-)- 89	90
3.7.7. Síntese do 7- <i>syn</i> -hidroxinonorbornan-2- <i>exo</i> -sulfonamido: (-)- 88	91

3.7.8. Síntese do 7- <i>syn</i> -hidroxinorbornan-2- <i>exo</i> -acetamido: (+)- 90	93
3.8. Adições enantiosseletivas de dietilzinco ao benzaldeído catalizadas pelos derivados de <i>syn</i> - (-)- 82	94
3.8.1. Mecanismo de reação e seletividade facial da adição enantiosseletiva de dietilzinco ao benzaldeído.....	97
3.9. Redução assimétrica de cetonas pró quirais.....	103
4. CONCLUSÕES.....	105
5. PERSPECTIVAS.....	106
6. EXPERIMENTAL.....	108
6.1. Considerações gerais.....	108
6.2. Racemização térmica do composto (+)- 1	108
6.3. Síntese do composto (±)- 60 a partir de (+)- 1	109
6.4. Síntese do 2- <i>endo</i> -acetato-7,7-dimetóxi-1,4,5,6-tetracloronorbor-5-eno (±)- 41	109
6.5. Síntese do 2- <i>endo</i> -ol-7,7-dimetóxi-1,4,5,6-tetracloronorbor-5-eno (±)- 40	109
6.6. Síntese dos precursores quirais (-)- 40 e (-)- 41	110
6.7. Síntese do 7,7-dimetóxinorbornan-2- <i>endo</i> -ol: (±)- 65	110
6.8. Síntese do 7,7-dimetóxinorbornan-2-ona: (±)- 66	111
6.9. Síntese do 7,7-dimetóxinorbornan-2- <i>exo</i> -ol: (±)- 67	111
6.10. Síntese do 2- <i>exo</i> -hidroxinorbornan-7-ona: (±)- 68	111
6.11. Síntese do 2,7- <i>syn</i> -dihidroxi norbornano: <i>syn</i> -(±)- 69	112
6.12. Síntese do 7,7-dimetóxinorbornan-2-oximo: (±)- 74	112
6.13. Síntese do 7,7-dimetóxinorbornan-2- <i>exo</i> -acetamido: (±)- 75	113
6.14. Síntese do 2- <i>exo</i> -acetamidonorbornan-7-ona: (±)- 76	113
6.15. Síntese do 2- <i>exo</i> -acetamidonorbornan-7-ol: (±)- 77	114
6.16. Síntese do 7,7-dimetoxi-2- <i>exo</i> -aminonorbornan: (±)- 78	114
6.17. Síntese do 7,7-dimetoxi-2- <i>exo</i> -trifluoracetamidonorbornan: (±)- 79	114
6.18. Síntese do 2- <i>exo</i> -trifluoracetamidonorbornan-7-ona: (±)- 80	115

6.19. Síntese do <i>syn</i> 2- <i>exo</i> -trifluoracetamidonorbornan-7-ol: <i>syn</i> -(±)- 81	115
6.20. Síntese do <i>syn</i> e <i>anti</i> 2- <i>exo</i> -aminonorbornan-7-ol: <i>syn</i> e <i>anti</i> (±)- 82	116
6.21. Síntese do 7- <i>syn</i> -acetoxinorbornan-2- <i>exo</i> -acetamido: (+)- 83	117
6.22. Síntese do 7- <i>syn</i> -hidroxinorbornan-2- <i>exo</i> -etilamina: (-)- 84	117
6.23. Síntese do 7- <i>syn</i> -acetoxinorbornan-2- <i>exo</i> -acetiletilamino: (+)- 85	117
6.24. Síntese do 7- <i>syn</i> -hidroxinorbornan-2- <i>exo</i> -dietilamino: (-)- 86	118
6.25. Síntese do 7- <i>syn</i> -hidroxinorbornan-2- <i>exo</i> -dimetilamino: (-)- 87	118
6.26. Síntese do 7- <i>syn</i> -hidroxinorbornan-2- <i>exo</i> -piperidino: (-)- 89	119
6.27. Síntese do 7- <i>syn</i> -hidroxinorbornan-2- <i>exo</i> -sulfonamido: (-)- 88	119
6.28. Síntese do 7- <i>syn</i> -hidroxinorbornan-2- <i>exo</i> -acetamido: (+)- 90	119
6.29. Adição enantioseletiva de dietilzinco ao benzaldeído catalizada pelo complexo de titânio <i>syn</i> -(+)- 69 -Ti.....	120
6.30. Adição enantioseletiva de dietilzinco ao benzaldeído catalizada pelo complexo de titânio formado com a sulfonamida (-)- 88	120
6.31. Adição enantioseletiva de dietilzinco ao benzaldeído catalizada por derivados do sistema <i>syn</i> -(-)- 82	121
6.31.1. Procedimento padrão.....	121
7. REFERÊNCIAS.....	122
8. ANEXOS.....	128
9. RELAÇÃO DE COMPOSTOS.....	141

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estruturas policíclicas do adamantano e da adamantidina.....	3
Figura 2. 1,2-aminoálcoois bicíclicos sintetizados por Villar e colaboradores.....	5
Figura 3. 1,2-aminoálcoois bicíclicos quirais.....	5
Figura 4. Aminoálcoois derivados do ferroceno.....	7
Figura 5. 1,4- e 1,3-aminoálcoois bicíclicos quirais.....	8
Figura 6. 1,3-aminoálcoois quirais.....	8
Figura 7. 1,3-aminoálcoois quirais.....	9
Figura 8. 1,5-aminoálcool quiral.....	10
Figura 9. 1,4-aminoálcoois quirais bicíclicos.....	10
Figura 10. Estrutura básica do TADDOL.....	11
Figura 11. Complexo de titânio derivado do TADDOL.....	11
Figura 12. Análogos do TADDOL.....	12
Figura 13. Derivados do TADDOL com diferentes substituintes.....	13
Figura 14. Estrutura básica do BINOL.....	13
Figura 15. Disulfonamidas e hidroxissulfonamidas quirais.....	14
Figura 16. Difosfinas quirais.....	15
Figura 17. Difosfito quiral.....	16
Figura 18. Ligantes amino fosfito fosfinito (AMPP).....	16
Figura 19. Ligante difosfinito.....	17
Figura 20. Ligantes de fósforo monodentados.....	17
Figura 21. Superfície simulada do excesso enantiomérico versus grau de conversão em uma resolução cinética.....	20
Figura 22. Compostos bicíclicos reconhecidos pela lípase da <i>cândida rugosa</i>	51
Figura 23. Análise de cromatografia gasosa do composto (±)-1 em coluna quiral.....	27

Figura 24. Análise de cromatografia gasosa da mistura reacional da reação de transesterificação com acetato de vinila catalisada pela lipase da <i>Candida rugosa</i> sobre o cetoálcool (±)-1 após 7 h de reação.....	27
Figura 25. Espectro de RMN de ¹ H do composto (±)-60 (CDCl ₃ , 300 MHz).....	29
Figura 26. Espectro de RMN de ¹ H do composto (±)-60 com 20 mg de reagente de deslocamento químico quiral Eu(hfc) ₃ (CDCl ₃ , 300 MHz).....	29
Figura 27. Espectro de RMN de ¹ H do composto (-)-60 com 20 mg de reagente de deslocamento químico quiral Eu(hfc) ₃ (CDCl ₃ , 300 MHz).....	30
Figura 28. (a). Espectro de RMN de ¹ H do composto (-)-60 com 25 mg de	31
Figura 28 (b). Ampliação da região correspondente aos hidrogênios enantioméricos do composto (-)-60.....	31
Figura 29 (a). Espectro de RMN de ¹ H do composto (+)-60 com 25 mg de reagente de deslocamento químico quiral Eu(hfc) ₃ (CDCl ₃ , 300 MHz).....	32
Figura 29 (b). Ampliação da região correspondente aos hidrogênios enantioméricos do composto (+)-60.....	32
Figura 30. Superfícies representativas HOMO e LUMO do composto (+)-1	34.
Figura 31. Espectro de RMN de ¹ H do diacetato (±)-61 (CDCl ₃ , 200 MHz).....	36
Figura 32. Espectro de RMN de ¹ H do diacetato (±)-61 com 35 mg de reagente de deslocamento químico quiral Eu(hfc) ₃ (CDCl ₃ , 200 MHz).....	37
Figura 33. Espectro de RMN de ¹ H do diacetato 61 , derivado do diol obtido com a redução de (-)-60, com 35 mg de reagente de deslocamento químico quiral Eu(hfc) ₃ (CDCl ₃ , 200 MHz).....	38
Figura 34. Espectro de RMN de ¹ H do éster (±)-41 (CDCl ₃ , 200 MHz).....	41
Figura 35. Espectro de RMN de ¹³ C (APT) do éster (±)-41 (CDCl ₃ , 200 MHz).....	41
Figura 36. Espectro de RMN de ¹ H do álcool (±)-40 (CDCl ₃ , 200 MHz).....	42
Figura 37. Espectro de RMN de ¹³ C (APT) do álcool (±)-40 (CDCl ₃ , 200 MHz).....	43
Figura 38. Cromatograma do álcool (±)-40 em coluna quiral.....	44
Figura 39. Cromatograma do álcool (-)-40 em coluna quiral.....	45
Figura 40. Cromatograma do álcool (±)-41 em coluna quiral.....	45
Figura 41. Cromatograma do álcool (-)-41 em coluna quiral.....	46
Figura 42. Espectro de RMN de ¹ H do composto (±)-65 (CDCl ₃ , 200 MHz).....	50

Figura 43. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) do composto (\pm)-65 (CDCl_3 , 50 MHz).....	50
Figura 44. Espectro de RMN de ^1H do composto (\pm)-66 (CDCl_3 , 200 MHz).....	51
Figura 45. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) do composto (\pm)-66 (CDCl_3 , 50 MHz).....	52
Figura 46. Espectro de RMN de ^1H do composto (\pm)-67 (CDCl_3 , 200 MHz).....	52
Figura 47. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) do composto (\pm)-67 (CDCl_3 , 50 MHz).....	53
Figura 48. Espectro de RMN de ^1H do composto (\pm)-68 (CDCl_3 , 200 MHz).....	54
Figura 49. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) do composto (\pm)-68 (CDCl_3 , 50 MHz).....	54
Figura 50. Espectro de RMN de ^1H do composto <i>syn</i> -(\pm)-69 (CDCl_3 , 200 MHz).....	55
Figura 51. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) do composto <i>syn</i> -(\pm)-69 (CDCl_3 , 50 MHz).....	56
Figura 52. Complexo de titânio derivado de <i>syn</i> -(+)-69.....	60
Figura 53. Difosfinito derivado de <i>syn</i> -(+)-69.....	60
Figura 54. Espectro de RMN de ^{31}P da reação de formação do fosfinito a partir de <i>syn</i> -(+)-69.....	61
Figura 55. Espectro de RMN de ^1H do composto (\pm)-74 (CDCl_3 , 200 MHz).....	63
Figura 56. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) do composto (\pm)-74 (CDCl_3 , 50 MHz).....	63
Figura 57. Espectro de RMN de ^1H do composto (\pm)-75 (CDCl_3 , 200 MHz).....	64
Figura 58. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) do composto (\pm)-75 (CDCl_3 , 50 MHz).....	65
Figura 59. Espectro de RMN de ^1H do composto (\pm)-76 (CDCl_3 , 200 MHz).....	65
Figura 60. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) do composto (\pm)-76 (CDCl_3 , 50 MHz).....	66
Figura 61. Espectro de RMN de ^1H da mistura de isômeros (\pm)-77 (CDCl_3 , 200 MHz).....	67
Figura 62. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) da mistura isomérica (\pm)-77 (CDCl_3 , 50 MHz).....	67
Figura 63. Espectro de RMN de ^1H da amina (\pm)-78 (CDCl_3 , 300 MHz).....	69
Figura 64. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) da amina (\pm)-78 (CDCl_3 , 75 MHz).....	69
Figura 65. Espectro de RMN de ^1H da trifluoracetamida (\pm)-79 (CDCl_3 , 200 MHz).....	70

Figura 66. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) da trifluoracetamida (\pm)- 79 (CDCl_3 , 75 MHz).....	71
Figura 67. Espectro de RMN de ^1H da ceto trifluoracetamida (\pm)- 80 (CDCl_3 , 200 MHz).....	72
Figura 68. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) da ceto trifluoracetamida (\pm)- 80 (CDCl_3 , 75 MHz).....	72
Figura 69. Espectro de RMN de ^1H do composto <i>syn</i> -(\pm)- 81 (CDCl_3 , 200 MHz).....	74
Figura 70. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) do composto <i>syn</i> -(\pm)- 81 (CDCl_3 , 75 MHz).....	74
Figura 71. Espectro de RMN de ^1H do composto <i>anti</i> -(\pm)- 81 (CDCl_3 , 200 MHz).....	75
Figura 72. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) do composto <i>anti</i> -(\pm)- 81 (CDCl_3 , 75 MHz).....	76
Figura 73. Espectro de RMN de ^1H do composto <i>syn</i> -(\pm)- 82 (CDCl_3 , 300 MHz).....	77
Figura 74. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) do composto <i>syn</i> -(\pm)- 82 (CDCl_3 , 75 MHz).....	78
Figura 75. Espectro de RMN de ^1H do composto <i>anti</i> -(\pm)- 82 (CDCl_3 , 300 MHz).....	78
Figura 76. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) do composto <i>anti</i> -(\pm)- 81 (CDCl_3 , 75 MHz).....	79
Figura 77. Comparação entre os aminoálcoois <i>syn</i> -(-)- 82 e <i>syn</i> -(+)- 64	81
Figura 78. Espectro de RMN de ^1H do composto (+)- 83 (CDCl_3 , 200 MHz).....	83
Figura 79. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) do composto composto (+)- 83 (CDCl_3 , 50 MHz).....	84
Figura 80. Espectro de RMN de ^1H do composto (-)- 84 (CDCl_3 , 200 MHz).....	85
Figura 81. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) do composto composto (-)- 84 (CDCl_3 , 50 MHz).....	85
Figura 82. Espectro de RMN de ^1H do composto (+)- 85 (CDCl_3 , 200 MHz).....	86
Figura 83. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) do composto composto (+)- 85 (CDCl_3 , 50 MHz).....	87
Figura 84. Espectro de RMN de ^1H do composto (-)- 86 (CDCl_3 , 200 MHz).....	87

Figura 85. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) do composto composto (-)-86 (CDCl_3 , 50 MHz).....	88
Figura 86. Espectro de RMN de ^1H do composto (-)-87 (CDCl_3 , 200 MHz).....	89
Figura 87. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) do composto composto (-)-87 (CDCl_3 , 50 MHz).....	90
Figura 88. Espectro de RMN de ^1H do composto (-)-89 (CDCl_3 , 300 MHz).....	90
Figura 89. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) do composto composto (-)-89 (CDCl_3 , 75 MHz).....	91
Figura 90. Espectro de RMN de ^1H do composto (-)-88 (CDCl_3 , 200 MHz).....	92
Figura 91. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) do composto composto (-)-88 (CDCl_3 , 75 MHz).....	92
Figura 92. Espectro de RMN de ^1H do composto (+)-90 (CDCl_3 , 200 MHz).....	93
Figura 93. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) do composto composto (+)-90 (CDCl_3 , 50 MHz).....	94
Figura 94. Comparação entre os aminoálcoois <i>syn</i> -(-)-86 e <i>syn</i> -(+)-31.....	96
Figura 95. Comparação entre os derivados de <i>syn</i> -(+)-64 e <i>syn</i> -(-)-82.....	100
Figura 96. Comparação entre os estados de transição de <i>syn</i> -(+)-31 e <i>syn</i> -(-)-86.....	101
Figura 97. Complexo de (-)-89 e benzaldeído.....	102

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela I . Adição enantiosseletiva de ZnEt ₂ ao benzaldeído catalisada pelos aminoálcoois 3-7	5
Tabela II . Adição de ZnEt ₂ ao benzaldeído catalisada pelos aminoálcoois 8-13	6
Tabela III . Resultados da reação de adição de dietilzinco catalisada por 30, 31 e 32	9
Tabela IV . Resultados da reação de adição de dietilzinco catalisada por 34, 35 e 36	10
Tabela V . Resultados da síntese dos precursores quirais (+)- 40 , (-)- 40 e (-)- 41	47
Tabela VI . Resultados da síntese quiral do composto <i>syn</i> -(+)- 69	59
Tabela VII . Resultados da síntese quiral do <i>syn</i> -(-)- 82 a partir de (+)- 66	81
Tabela VIII . Resultados da síntese de derivados quirais do <i>syn</i> -(-)- 82	94
Tabela IX . Resultados das reações de adição enantiosseletiva de dietilzinco ao benzaldeído com os compostos derivados de (+) e (-) <i>syn</i> - 82	96

ABREVIATURAS

RMN de ^1H – Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

RMN de ^{13}C – Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13

APT– Attached Proton Test

IV –Infra Vermelho

δ – Deslocamento Químico

J – Constante de Acoplamento

TMS – tetrametilsilano

CDCl_3 – Clorofórmio Deuterado

ee – Excesso Enantiomérico

THF –TetraHidroFurano

$[\alpha]_D^{20}$ – Desvio Óptico

PCC – Clorocromato de Piridíneo

CG – Cromatografia Gasosa

d – Dubleto

t – Tripleto

q –Quarteto

m – Multipleto

Pf – Ponto de Fusão

t.a –Temperatura Ambiente

APTS – ácido para tolueno sulfônico

TRABALHOS QUE COMPÕEM ESTA TESE

1. Trabalhos apresentados em congressos

Martins, J. E. D. ; Costa, V. E. U. . Use of chemical shift in the study of the intramolecular racemization of the pentacyclo pure enantiomer by thermal dyotropic reaction. 10th Nuclear Magnetic Resonance Users Meeting, 3rd Portuguese-Brasilian NMR meeting, 1st Iberoamerican NMR meeting, 2005, Angra dos Reis-RJ. 2005. p. 106-106.

Martins, J. E. D. ; Costa, V. E. U. . Síntese do syn e anti aminoálcoois bicíclicos 2-amino-7-hidróxi-norbornano. Potenciais ligantes bidentados para síntese assimétrica. XXVIII Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2005, Póços de Caldas. XXVIII Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2005.

Martins, J. E. D. ; Costa, V. E. U.; Aguilar, C. P. ; Mehlecke, C. M. . Synthesis of syn and anti enantiopure norbornene derivatives 1,3-amino alcohols. 11 Brazilian Meeting on Organic Synthesis, 2005, Canela-RS. 11 Brazilian Meeting on Organic Synthesis.

Martins, J. E. D. ; Gamba, M. ; Costa, V. E. U. ; Carbonera, A. . Síntese de intermediários quirais obtidos do meso-*exo*-3,5-dihidroximetilenotriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decano: XXVI Congresso Latinoamericano de Química e XXVII Reunião da Sociedade Brasileira de Química, 2004, Salvador.

Martins, J. E. D. ; Costa, V. E. U. . Síntese modificada do diol bidentado (-)- syn-biciclo[2.2.1]heptano-2,7-diol. Um potencial. XXVI Congresso Latinoamericano de Química e XXVII Reunião da sociedade brasileira de química, 2004, Salvador.

2. Artigos publicados

Martins, J. E. D. ; Costa, V. E. U. ; Oliveira, L. F. A new efficient route to the synthesis of enantiopure (+) and (-) bicyclo[2.2.1]heptan-*syn*-2,7-diol using lipase catalyzed transesterifications. *Synthetic Communications* 2006 , no prelo

Martins, J. E. D. Ammonia: A versatile reagent in organic chemistry. *Synlett* , 6, 962, 2006

Lapis, A. A. M. ; Martins, J. E. D. ; Costa, V. E. U. ; Pilli, R. A. ; Fatima, A. . Asymmetric Reduction of prochiral ketones using in situ generated oxazaborolidina derived from (1S, 2S, 3R, 4R)-3-amino-7,7-dimethoxynorbornan-2-ol. An efficient synthesis of enantiopure (R)-tomoxetine. *Tetrahedron Letters*, v. 46, p. 495, 2005.

Martins, J. E. D. ; Pohlmann, A. R. ; Alifantes, J. ; Costa, V. E. U. Study of the kinetic resolution of (+/-)-10-*exo*-Hydroxy-Pentacyclo[6.2.1.1^{3,6}. 0^{2,7}. 0^{5,9}]dodeca-4-one by lipase catalysis and the intramolecular racemization of the pure enantiomer by thermal dyotropic reaction. *Tetrahedron: Asymmetry*, v. 9, p. 683-688, 2003.

RESUMO

Neste trabalho foi observado um rearranjo diotrópico do composto quiral (+)-**1** o que levou na sua racemização. Verificou-se que esse processo é termicamente permitido pela simetria dos orbitais de fronteira HOMO-LUMO.

Posteriormente, constatou-se que o rearranjo não era somente governado pela temperatura, mas também pelas condições reacionais, respeitada a simetria de orbitais.

A partir da obtenção dos precursores quirais (-)-**40** e (-)-**41** através de reação de transesterificação de (\pm)-**40** com acetato de vinila catalisada pela lípase da *Cândida rugosa*, realizou-se a síntese de uma série de compostos quirais bicíclicos 1,3 di-substituídos, dióis e aminoálcoois.

Estes bicíclicos quirais foram testados como indutores quirais na reação de adição enantioselectiva de dietilzinco ao benzaldeído. Observou-se, no caso dos aminoálcoois, que a posição do estereocentro C-O tem uma importância fundamental no processo, determinando o grau de enantioselectividade da reação.

Sintetizou-se o aminoálcool (+)-**63** o qual foi utilizado na redução enantioselectiva de cetonas pró-quirais através da síntese, *in situ*, de sua oxazaborolidina.

ABSTRACT

In this work, an intramolecular dyotropic rearrangement with (+)-**1** was observed when it is submitted to high temperature occurring the racemization of the compound. This rearrangement is allowed by frontier orbital symmetry and also dependent of the reactions conditions.

Starting from the chiral compounds (-)-**40** e (-)-**41**, whose were obtained by lipase catalized transesterification of (\pm)-**40** with vinyl acetate, a series of 1,3 chiral bicyclic compounds, diols and aminoalcohools, was also reported.

These compounds were evaluated as chiral inductors in the enantioselective addition of diethylzinc to benzaldehyde. The strong dependence of the degree of enantioselectivity with the C-O stereocenter position was also observe.

Through the synthesis of compound (+)-**63**, its *in situ* generated oxazaborolidine was synthesized and utilized in the enantioselective reductions of pro-chiral ketones.

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Sistemas policíclicos são estruturas que possuem tensão anelar com um alto grau de rigidez e podem apresentar distorções relacionadas à geometria da molécula, tais como ângulos diedros, comprimento de ligações, energia de van der Waals, etc¹.

Para a maior parte dessas estruturas, já foram feitos estudos de RMN de ¹³C e de Mecânica Molecular, nos quais são abordados os parâmetros estruturais decorrentes da rigidez e da tensão anelar¹. Os mecanismos e rearranjos que tais sistemas apresentam em meio ácido, os quais envolvem a formação de íons não clássicos, foram também estudados e suportados por análise computacional².

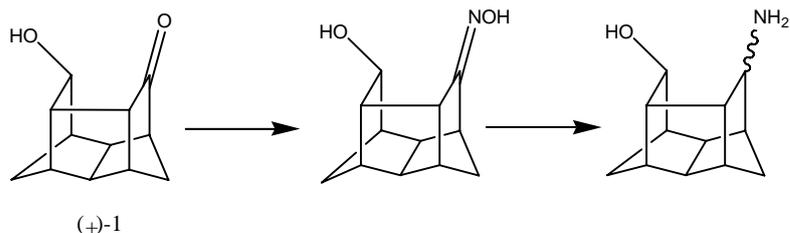
Entre 1960 e 1970, Winstein³ dedicou-se a realizar uma série de trabalhos relacionados a esses compostos, tais como estabilidade química, rearranjos moleculares do tipo Wagner-Merwein em reações de solvólise⁴ e participação de íons não-clássicos nessas reações.

Estes estudos, sem dúvida, trouxeram grande contribuição para o desenvolvimento de conceitos que atualmente são empregados na química orgânica. A conversão destes compostos policíclicos tensos em derivados funcionalizados, enantiomericamente enriquecidos, tais como, álcoois, cetonas, ésteres e aminas pode representar um importante passo para a utilização de tais substratos como precursores em síntese assimétrica.

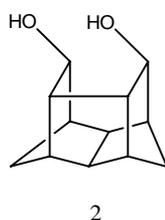
Mais recentemente, estas estruturas foram utilizadas como ligantes fosfinícticos em catalisadores homogêneos de metais de transição⁵, em estudos de catálise enzimática⁶, como restritores conformacionais de peptídeos⁷ e auxiliares quirais em reações de adição de dietilzinco ao benzaldeído.⁸

Portanto, este trabalho tem como objetivos realizar a síntese de uma série de compostos policíclicos quirais, pentacíclicos e bicíclicos, e testá-los como ligantes na reação de adição enantioseletiva de dietilzinco ao benzaldeído. Com este propósito, seguir-se á as seguintes etapas:

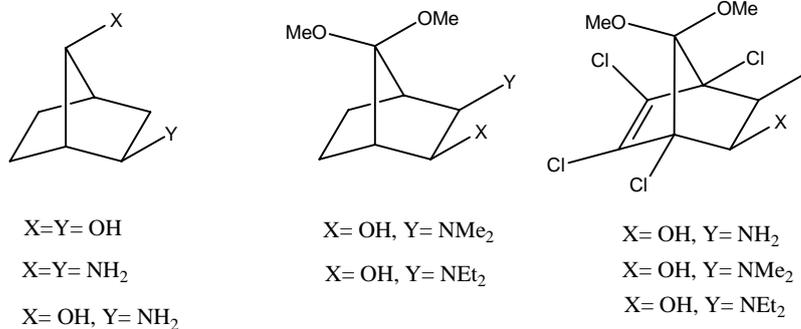
- (a) A partir do *isodrin*, sintetizar e estudar a reatividade do sistema (+)-10-*exo*-hidroxipentaciclo[6.2.1. 1^{3,6}. 0^{2,7}. 0^{5,9}]dodecan-4-ona, (+)-**1**, frente a reações de adição nucleofílica com o objetivo de obter-se aminoálcoois pentacíclicos quirais.



(b) Através de reações de redução do cetoálcool pentacíclico⁹ (+)-**1**, obter-se o diol enantioméricamente enriquecido pentaciclo[6. 2. 1. 1^{3,6}. 0^{2,7}. 0^{5,9}]dodecan-4-*endo*,10-*exo*-diol, **2**, o qual será avaliado como auxiliar quiral;



(c) A partir do 5,5-dimetóxi-1,2,3,4-tetraclorociclopentadieno, obter-se uma série de derivados bicíclicos enantiomericamente enriquecidos, através de catálise enzimática, tais como dióis, diaminas e aminoálcoois;



(d) Avaliar a utilização dos dióis e aminoálcoois, como indutores quirais em reações de adição de alquil zinco ao benzaldeídos⁸.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Compostos policíclicos são estruturas que, quando funcionalizados, podem vir a apresentar atividade biológica. O adamantano em si, não tem atividade biológica, porém, o seu análogo, a adamantidina, foi comprovado como primeiro agente antivirótico sintético eficaz e paralelamente pode ser usado com sucesso no tratamento do mal de Parkinson¹⁰ (Figura 1).

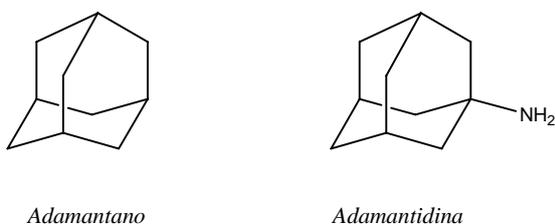


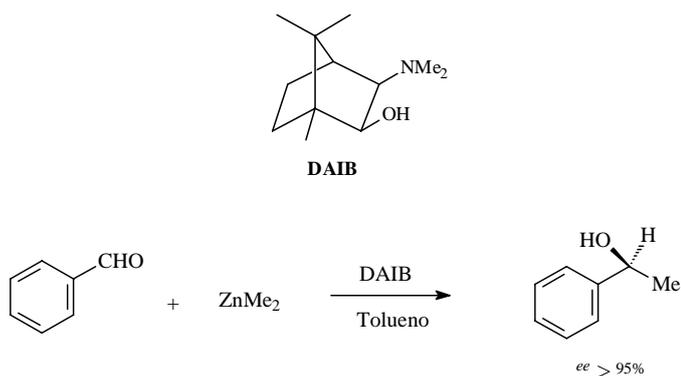
Figura 1. Estruturas policíclicas do adamantano e da adamantidina

2.1. Aminoálcoois

Além de serem compostos bioativos, os aminoálcoois opticamente puros são reagentes versáteis em síntese orgânica, sendo utilizados como auxiliares quirais¹¹, intermediários sintéticos¹² e ligantes para catalisadores de metais de transição¹³.

2.1.1 Adição enantiosseletiva de $ZnEt_2$ a aldeídos

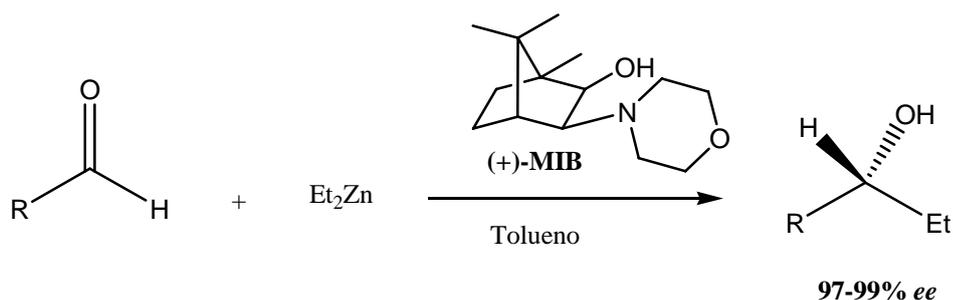
Em 1984 Oguni e Omi¹⁴ relataram a indução de quiralidade (49%) na reação de adição de dietilzinco ao benzaldeído na presença de quantidade catalítica de (*S*)-leucinol, e, em 1986, Noyori e colaboradores¹⁵, para o mesmo tipo de reação, usando dimetilzinco na presença de 2 mol % de (-)-3-*exo*-dimetilaminoisoborneol, (-)-**DAIB**, conseguiram obter o (*S*)-1-feniletanol com excesso enantiomérico maior do que 95% e 98% de rendimento químico (Esquema 1).



Esquema 1

A partir deste resultado, vários trabalhos vem sendo publicados sobre a síntese de aminoálcoois quirais e seus derivados, bem como a avaliação dos mesmos como catalisadores na adição assimétrica de dialquilzinco a benzaldeídos.¹⁶ Sem dúvida, a reação de adição de dietilzinco ao benzaldeído tornou-se um teste clássico no desenho de novos ligantes para a síntese assimétrica e, cabe salientar, que as reações assimétricas com organozinco permitem a obtenção de álcoois quirais, os quais estão presentes na estrutura de diversos produtos naturais e medicamentos.

Nugent e colaboradores¹⁷, a partir da estrutura básica do aminoálcool derivado da cânfora, sintetizou um novo ligante 3-*exo*-morfolinoisoborneol (**MIB**), o qual foi testado com sucesso na reação de adição de dietilzinco ao benzaldeído apresentando excessos enantioméricos de 97-99% (Esquema 2)



Esquema 2

Cinco novos β-aminoálcoois derivados da (+)-cânfora ou (–)-fenchona foram sintetizados por Vilar e colaboradores (Figura 2).¹⁸ Estes compostos possuem os substituintes em diferentes posições na molécula e foram avaliados como ligantes quirais na adição enantiosseletiva de dietilzinco ao benzaldeído.

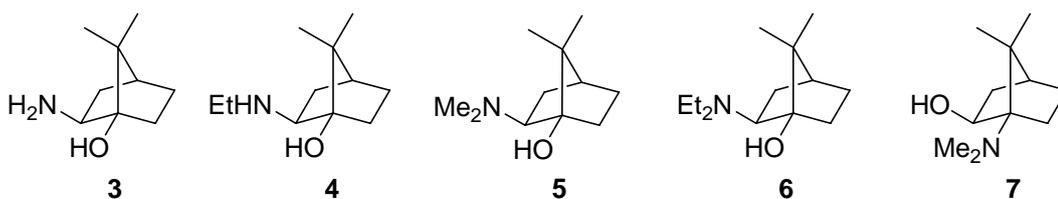


Figura 2. 1,2-aminoálcoois bicíclicos sintetizados por Villar e colaboradores

Os resultados obtidos mostram que a transferência de quiralidade é determinada pelo grupo hidroxila e, principalmente pelo estéreo centro C-O, além disso, os compostos, N-alkil substituídos apresentaram os melhores resultados (Tabela I).

Tabela I: Adição enantiosseletiva de ZnEt_2 ao benzaldeído catalisada pelos aminoálcoois 3-7.

Entrada	catalisador	Rendimento (%)	e.e.	configuração
1	3	99	9	<i>S</i>
2	4	83	2	<i>R</i>
3	5	90	69	<i>R</i>
4	6	98	93	<i>R</i>
5	7	97	23	<i>S</i>

Seguindo o estudo acerca de β -aminoálcoois, Vilar e colaboradores¹⁹ sintetizaram uma nova série de aminoálcoois quirais, os quais foram, também, avaliados como catalisadores na adição enantiosseletiva de dietilzinco ao benzaldeído (Figura 3).

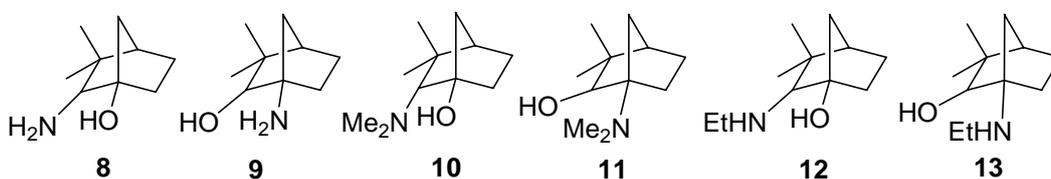


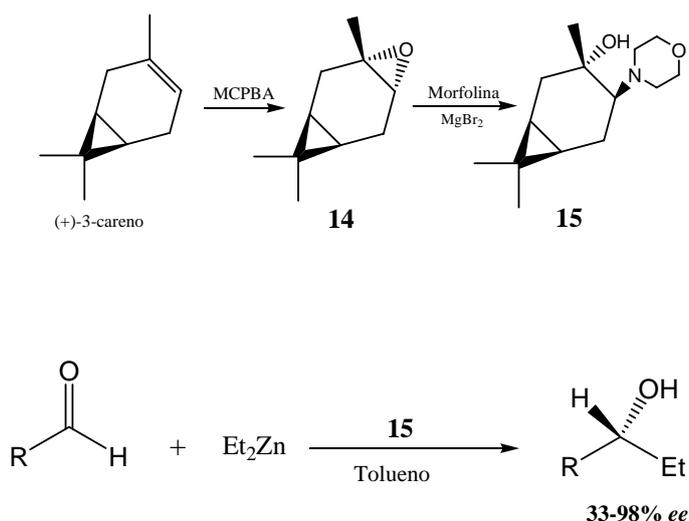
Figura 3. 1,2-aminoálcoois bicíclicos quirais

Observa-se que os compostos com a hidroxila na posição C2 apresentam os melhores resultados (Tabela II).

Tabela II: Adição de ZnEt_2 ao benzaldeído catalisada pelos aminoálcoois **8-13**.

Entrada	catalisador	rendimento (%)	e.e.	Configuração
1	8	74	4	R
2	9	93	25	S
3	10	90	21	R
4	11	98	67	R
5	12	94	13	R
6	13	99	47	R

Um aminoálcool, derivado do (+)-3-careno, foi sintetizado e testado com sucesso como ligante na adição enantiosseletiva de dietilzinco a aldeídos,²⁰ onde excelentes excessos enantioméricos foram obtidos (Esquema 3).

**Esquema 3**

Pélinski e colaboradores²¹ preparam aminoálcoois enantiomericamente enriquecidos derivados do ferroceno. Eles foram utilizados como ligantes quirais na adição enantiosseletiva de dietilzinco a aldeídos apresentando excessos enantioméricos superiores a 95% (Figura 4).

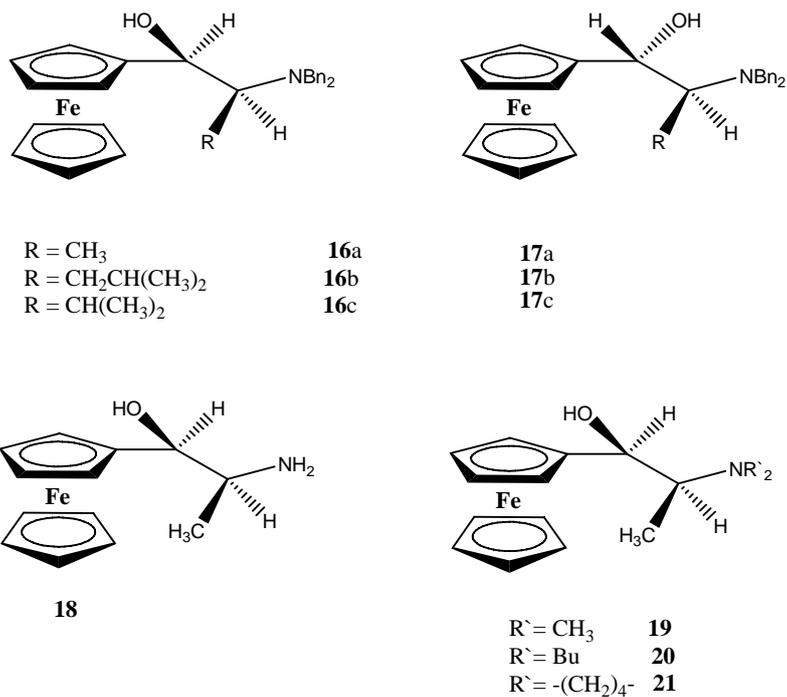
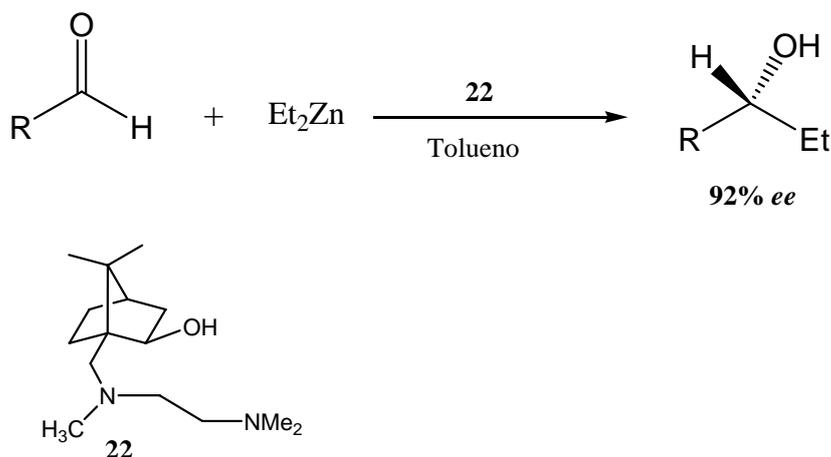


Figura 4. Aminoálcoois derivados do ferroceno

Recentemente, 1,3 e 1,4 aminoálcoois têm sido também utilizados como catalisadores na reação de adição enantiosseletiva de dietilzinco a benzaldeídos apresentando excessos enantioméricos de moderados a bons.

Oppolzer e colaboradores²² utilizaram o γ -aminoálcool **22** na reação de adição enantiosseletiva de dietilzinco ao benzaldeído, obtendo-se 92% de *ee* para o álcool formado (Esquema 4).



Esquema 4

Dimitrov e colaboradores²³ prepararam uma série de aminoálcoois os quais foram testados como ligantes quirais na reação de adição enantiosseletiva de dietilzinco ao benzaldeído apresentando excessos enantioméricos de moderados a fracos (10-64% *ee*).

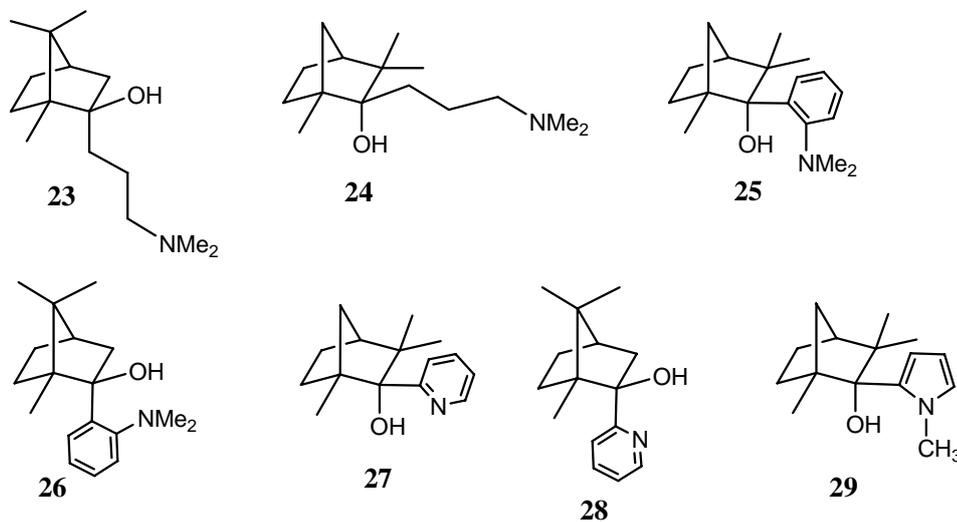


Figura 5. 1,4- e 1,3-aminoálcoois bicíclicos quirais

Recentemente, Costa e Oliveira²⁴ demonstraram a alta eficiência de 1,3-aminoálcoois na reação de adição de dietilzinco ao benzaldeído (Tabela **III**), comprovando, mais uma vez, o alto poder catalítico de tais sistemas, atingindo altos excessos enantioméricos (Figura 6).

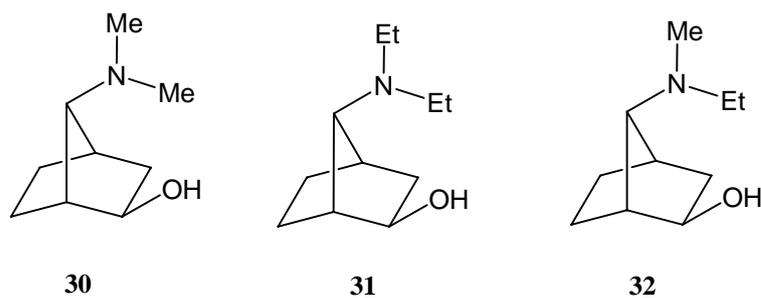
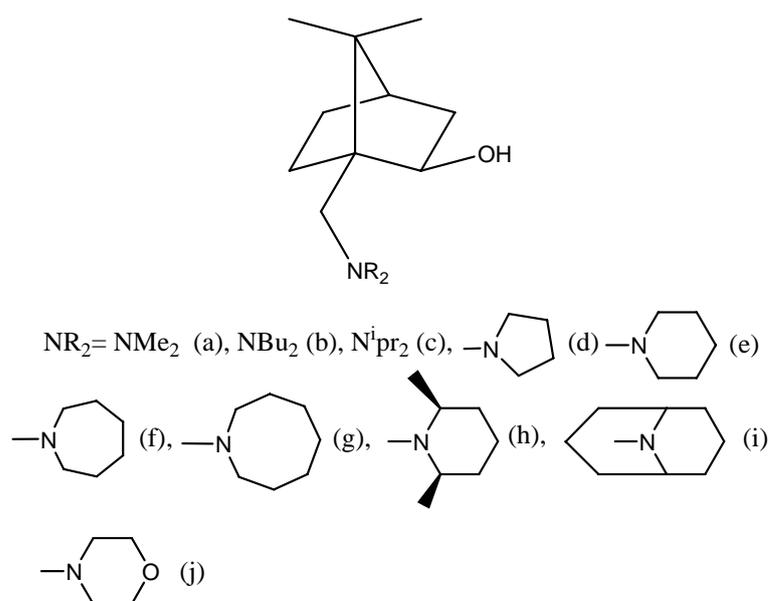


Figura 6. 1,3-aminoálcoois quirais

Tabela III. Resultados da reação de adição de dietilzinco catalisada por **30**, **31** e **32**.

Entrada	Catalisador	Mol %	Rendimento	ee (%)	Configuração
1	(+)-30	20	93	82	<i>R</i>
2	(-)-30	8	91	78	<i>S</i>
3	(+)-31	20	96	85	<i>R</i>
4	(-)-31	20	99	91	<i>S</i>
5	(+)-32	20	96	85	<i>R</i>

Aoyama e Hari²⁵ sintetizaram γ -aminoálcoois a partir do (+)-ácido cetopínico. Eles se mostraram muito eficientes na adição enantiosseletiva de dietilzinco a vários aldeídos apresentando excessos enantioméricos de 82-99% (Figura 7).

**Figura 7.** 1,3-aminoálcoois quirais

Guarna e colaboradores²⁶ utilizaram 1,4-aminoálcoois como ligantes na adição enantiosseletiva de dietilzinco a aldeídos aromáticos, obtendo-se excessos enantioméricos acima de 95% (Figura 8).

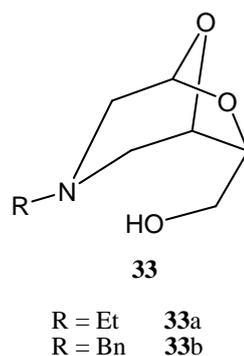


Figura 8. 1,5-aminoálcool quiral

Tanyeli e Sunbul ²⁷ sintetizaram novos 1,4-aminoálcoois os quais apresentaram moderados excessos enantioméricos quando avaliados como ligantes quirais na adição enantiosseletiva de dietilzinco ao benzaldeído (Figura 9).

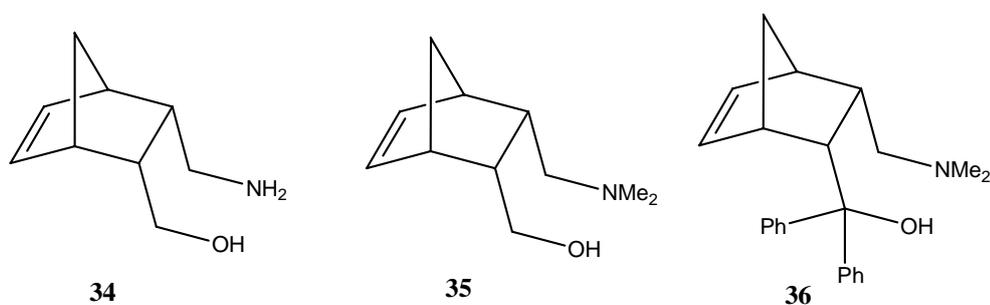


Figura 9. 1,4-aminoálcoois quirais bicíclicos

A tabela **IV** mostra os resultados da adição de dietilzinco ao benzaldeído catalisada por **34**, **35** e **36**.

Tabela IV. Resultados da reação de adição de dietilzinco catalisada por **34**, **35** e **36**.

Entrada	Catalisador	Rendimento	ee (%)
1	34	15	53
2	35	98	82
3	36	97	49

2.2. Dióis como auxiliares quirais

A maioria dos ligantes utilizados em adições assimétricas de dietilzinco ao benzaldeído contém o átomo de nitrogênio na molécula. Compostos sem o átomo de nitrogênio têm sido também largamente utilizados em catálise assimétrica. Como exemplo, o $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetraaril-1,3-dioxolano-4,5-dimetanol (**TADDOL**) representa uma família de dióis quirais derivados do ácido tartárico (Figura 10).

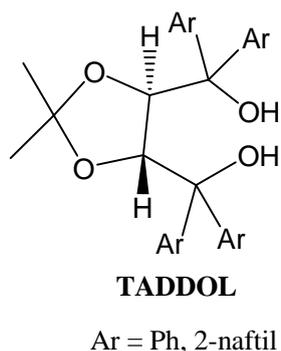


Figura 10. Estrutura básica do TADDOL

Seebach e colaboradores²⁸ conduziram um extensivo estudo sobre o utilização de complexos de titânio derivados do **TADDOL** na adição assimétrica de dietilzinco a benzaldeídos. Eles observaram que, utilizando-se 20% do complexo de titânio/**TADDOL** e um excesso de $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$, adições de dietilzinco a aldeídos alifáticos e aromáticos em tolueno de -76 a -20 C⁰ eram altamente enantiosseletivas (82-99% *ee*).

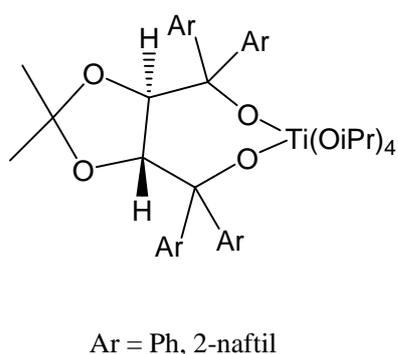


Figura 11. Complexo de titânio derivado do TADDOL

A partir de então, muitos outros análogos do **TADDOL** tem sido preparados (Figura 12)^{28f}:

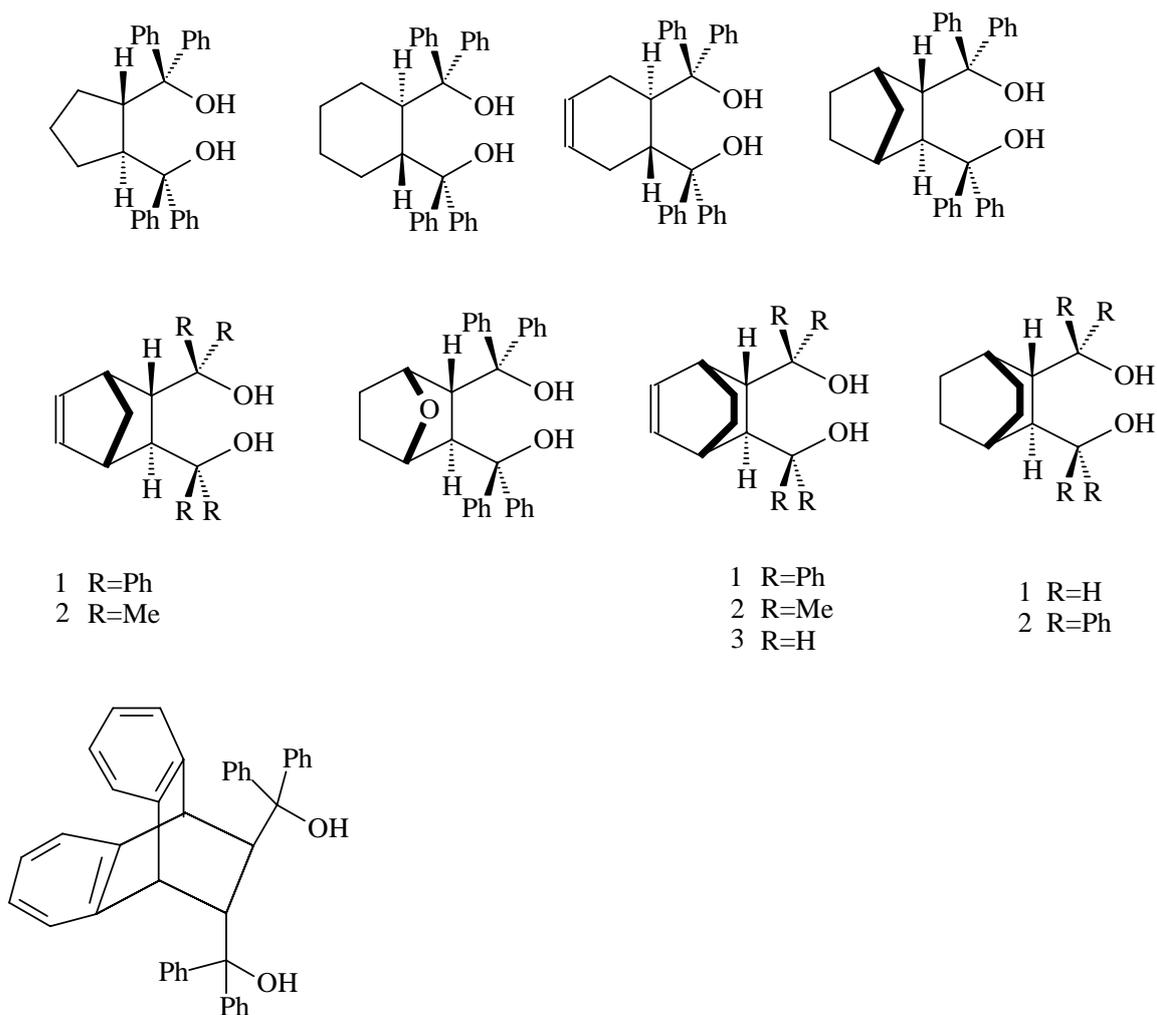
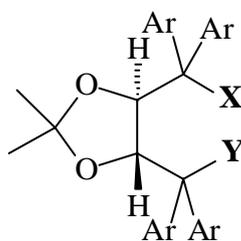


Figura 12. Análogos do TADDOL

A partir da estrutura básica do **TADDOL**, foram sintetizados muitos derivados, os quais possuem diferentes átomos ligantes, tais como tióis, aminas, fosfinitos, halogênios e outros.²⁹

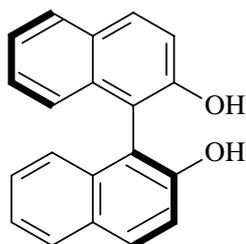


X, Y = OH, NH₂, NMe₂, OPh, F, SPh, Cl, SH, OPPh₂

Figura 13. Derivados do TADDOL com diferentes substituintes

2.2.1. Binol e derivados

O 1,1'-bi-2-naftol (**BINOL**) e seus derivados são auxiliares quirais que têm encontrado diversas aplicações em síntese assimétrica.³⁰ Em 1997, Nakai³¹ e Chan,³² independentemente, comunicaram o uso de complexos de titânio a partir do **BINOL** na reação de adição de dietilzinco ao benzaldeído e derivados, obtendo, desta forma, excessos enantioméricos da ordem de 62-86%.

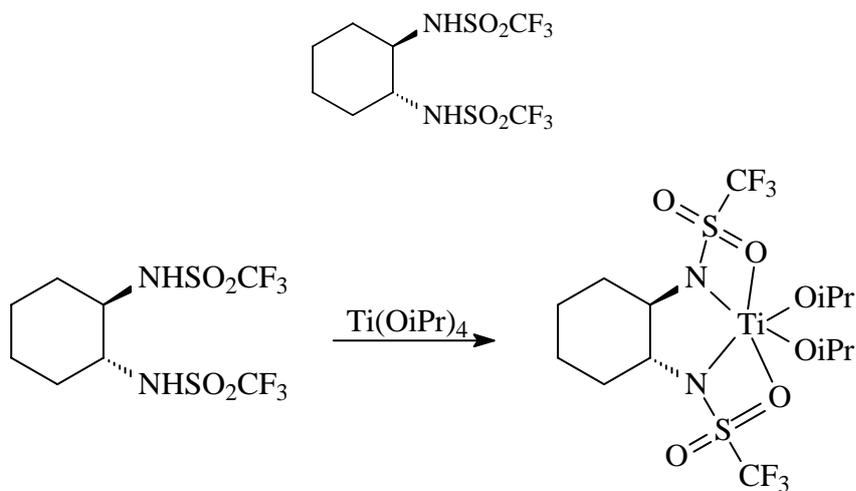


BINOL

Figura 14. Estrura básica do BINOL

2.3. Sulfonamidas como auxiliares quirais

Extensos estudos sobre o uso de bistriflatamidas nas reações de adição de alquilzinco têm sido conduzidos.³³ Na presença de complexos de titânio, estes podem catalisar reações de adição de uma variedade de reagentes alquilzinco a muitos aldeídos com excelente enantiosseletividade (Esquema 5).



Esquema 5

A partir de então, uma grande quantidade de sulfonamidas e hidróxi sulfonamidas têm sido preparadas e utilizadas para o mesmo fim (Figura 15).⁸

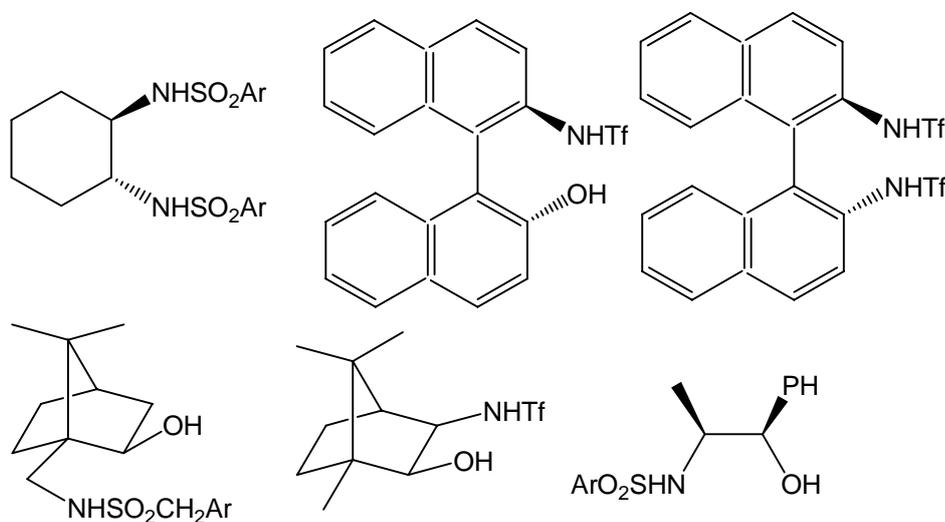


Figura 15. Disulfonamidas e hidroxisulfonamidas quirais

2.4. Ligantes de fósforo em síntese assimétrica

A síntese e catálise enantiosseletiva tem sido importante ferramenta na síntese de uma grande quantidade de compostos enantioméricamente puros.^{34,35} Altíssimas enantiosseletividades tem sido obtidas em numerosas reações tais como hidrogenação, hidroformilação, ciclopropanação, substituição alílica, adição de organometálicos a aldeídos, isomerização, epoxidação e dihidroxilação de olefinas e outras.³⁴

Geralmente, todo o catalisador organometálico possui, ao menos, um ligante quiral. A reatividade e seletividade do catalisador é ajustável através da variação do centro metálico e/ou do ligante quiral. A extensiva pesquisa conduzida neste campo tem possibilitado a síntese de um grande número de ligantes quirais, sendo que, os mais bem sucedidos têm sido as difosfinas, que são compostos capazes de se quelarem a metais e estão sendo aplicadas em uma variedade de transformações.^{36,37} Alguns exemplos de difosfinas quirais estão listadas na Figura 16.³⁸⁻⁴¹

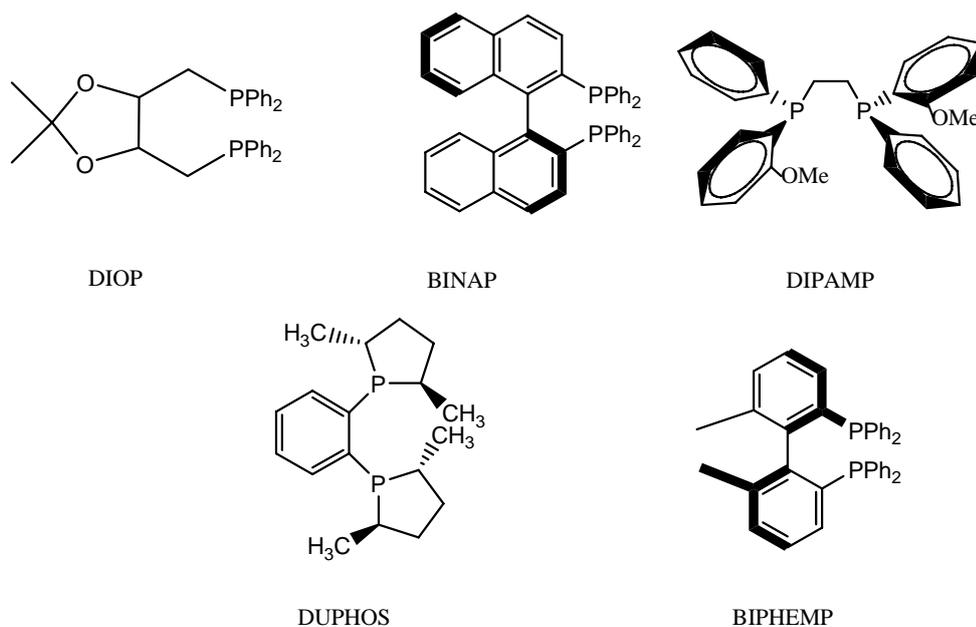
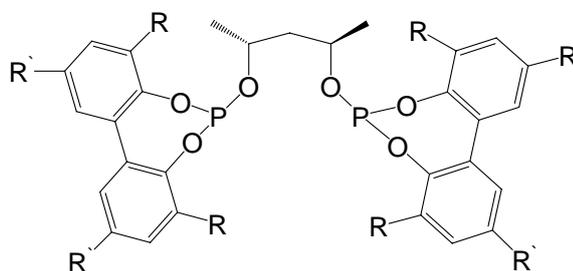


Figura 16. Difosfinas quirais

No entanto, a investigação de outros ligantes contendo o átomo de fósforo tem sido, também, uma área de enorme crescimento.³⁴⁻³⁷

2.4.1. Ligantes difosfito

Desde que Babin e Whiteker^{34a} obtiveram excessos enantioméricos maiores de 90% para reações de hidroformilação de vários alquenos utilizando difosfitos altamente impedidos derivados do (2R, 4R)-pentano-2,4-diol (Figura 17), diversos grupos de pesquisa têm, recentemente, estudado diferentes modificações nestes tipos de ligantes.^{34b, 39}



- a R = *t*-Bu; R' = *t*-Bu
 b R = *t*-Bu; R' = OMe
 c R = H; R' = H

Figura 17. Difosfito quiral

2.4.2. Ligantes amino fosfito fosfinito (AMPP)

No início dos anos 80, a síntese de novos ligantes quirais difosfina, derivados de aminoálcoois naturais, forneceu os primeiros membros de uma nova família de auxiliares quirais que obtiveram grande sucesso em reações enantiosseletivas de hidrogenação de dehidroaminoácidos.^{42,43} Aminoálcoois quirais são os precursores dos ligantes **AMPP**.⁴² Além de aminoálcoois naturais, outros precursores também têm sido sintetizados, tais como aminoálcoois,^{44,45} amidoálcoois⁴⁶ e diaminas.⁴⁷⁻⁴⁹ A Figura 18 ilustra alguns ligantes **AMPP** utilizados.⁵⁰

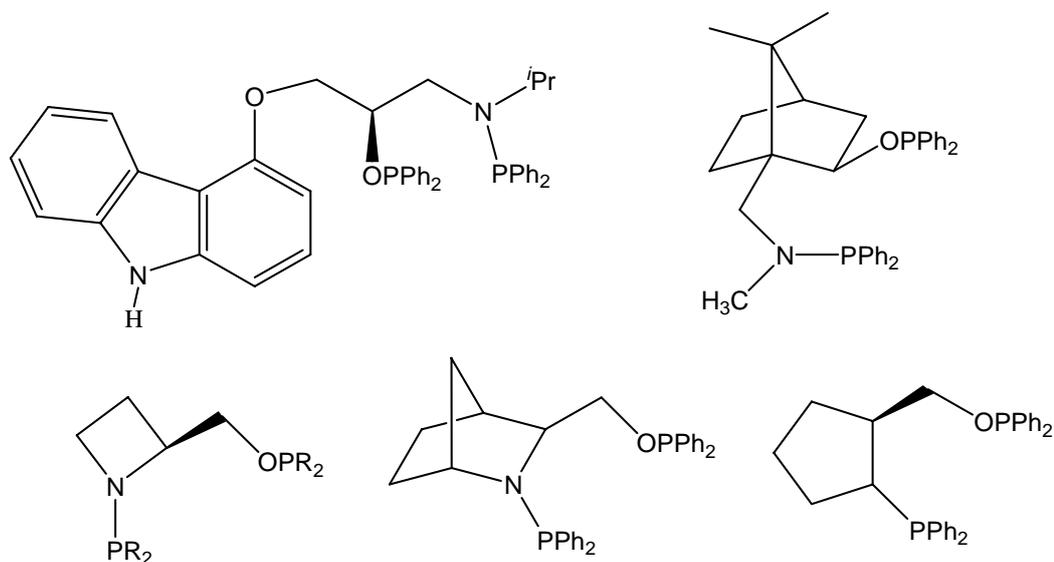


Figura 18. Ligantes amino fosfito fosfinito (AMPP)

2.4.3. Ligantes difosfinito

Ligantes difosfinito também têm sido muito utilizados em reações de hidrogenação assimétrica. Um exemplo de tais ligantes é o **DIMOP** o qual, quando em complexos de ródio, fornece excessos enantioméricos maiores de 90% para reações de hidrogenação assimétrica do ácido amidoacrílico e derivados.⁵¹

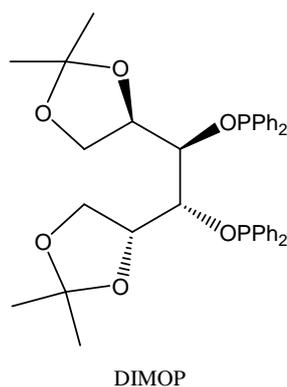


Figura 19. Ligante difosfinito

2.4.4. Ligantes de fósforo monodentados

Uma importante e recente descoberta sobre hidrogenação assimétrica foi o fato de que ligantes quirais monodentados podem induzir maior enantiosseletividade do que seus análogos bidentados.⁵² Mono fosfinas quirais tem sido utilizadas em inúmeras aplicações em catálise assimétrica incluindo co-dimerização de olefinas, substituição alílica, hidrosililação, hidroacilação e reações de acoplamento.⁵³

Dentre esses ligantes monodentados, podemos citar fosfinas, fosfinitos e fosforamidas,⁵⁴ sendo que estas últimas apresentaram os melhores excessos enantioméricos (Figura 20).⁵⁵

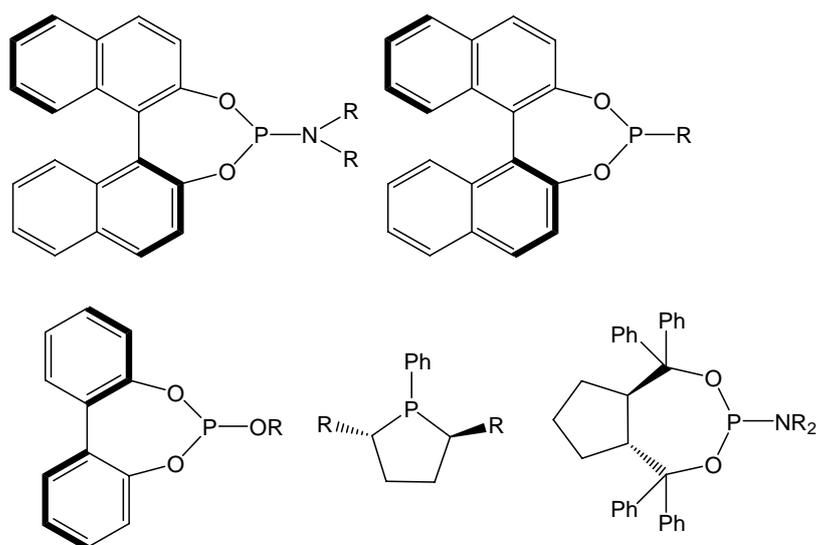


Figura 20. Ligantes de fósforo monodentados

2.5. Enzimas em síntese orgânica

O uso de enzimas em síntese orgânica, para resolver misturas racêmicas, é um dos métodos mais utilizados atualmente, devido a inúmeras vantagens que apresenta, tais como⁵⁶:

- condições reacionais suaves (pH entre 5 e 8, temperatura entre 20 e 40 °C e pressão de 1 atm);
- as enzimas são capazes de atuarem em praticamente todos os tipos de reações conhecidas;
- são completamente biodegradáveis;
- em geral, as enzimas mantêm seu poder catalítico após várias reações, dependendo das condições as quais forem submetidas;
- enzimas são catalisadores que normalmente apresentam alto grau de químio-, régio-, diástero- e principalmente enantiosseletividade.

Para o químico orgânico sintético, entre estas características citadas, uma das mais importantes é a enantiosseletividade apresentada pelas enzimas. Esta especificidade decorre do modo singular pelo qual as enzimas atuam como catalisadores. O sítio catalítico de uma enzima está freqüentemente localizado em uma fenda ou sobre uma superfície irregular da proteína e é formado por duas regiões importantes, uma que possui a função de reconhecer e captar a molécula do substrato e outra que catalisa a reação, portanto a enantiosseletividade em uma catálise enzimática está intimamente relacionada com a capacidade do substrato em acomodar-se na cavidade catalítica.

O grande avanço do uso de tais processos em síntese orgânica veio a partir da década de 80, com o desenvolvimento do emprego de solventes orgânicos como meio de reação.⁵⁷ Isto possibilitou que este processo pudesse ser utilizado em uma variedade muito grande de substratos. Atualmente o emprego de solventes orgânicos já está bem desenvolvido, sendo que suas principais vantagens são:

- sucesso em transformações de substratos lipofílicos, muito pouco solúveis em sistemas aquosos;
- muitas enzimas são mais estáveis em solventes orgânicos do que em água, entre elas as lipases, devido as mesmas manterem sua conformação original mesmo em meio orgânico;

- a recuperação das enzimas é realizada por simples filtração, podendo inclusive serem reutilizadas;
- alta enantiosseletividade apresentada.

2.5.1. Estudo da enantiosseletividade de biocatalisadores na resolução de compostos racêmicos

A habilidade das enzimas de optar por apenas um dos enantiômeros de uma mistura racêmica é provavelmente a sua principal característica, buscada em síntese orgânica. Em um caso ideal, quando uma alta enantiosseletividade é exibida, a transformação do substrato racêmico para com 50% de conversão química e podem ser obtidos ambos produto e substrato residual enantioméricamente puros.

No entanto, quando uma enzima atua sobre substratos não naturais, a enantiosseletividade frequentemente se deteriora e somente uma resolução cinética pode ser observada.⁵⁸ A pureza óptica do produto e do substrato residual são assim dependentes do progresso da reação. No caso de uma reação irreversível, o uso de simples equações desenvolvidas por Sih,⁵⁹ sobre um modelo de resolução cinética,⁶⁰ pode ajudar a fornecer a melhor relação entre rendimento químico e pureza óptica utilizando-se o parâmetro calculado **E** (razão enantiomérica), o qual trata da eficiência da enzima na escolha de um determinado enantiômero e é independente do tempo de reação, da natureza do substrato e da concentração da enzima. A determinação de **E** pode ser realizada através da simples medida do excesso enantiomérico do substrato (ees) e/ou do produto (eep), num dado grau de conversão (c), na transformação de substratos racêmicos utilizando-se as Equações [1], ou [2] e/ou [3].⁵⁸

$$\mathbf{E} = \frac{\ln [(1 - c)(1 - ees)]}{\ln [(1 - c)(1 + ees)]} \quad [1]$$

$$\mathbf{E} = \frac{\ln [1 - c(1 + eep)]}{\ln [1 - c(1 - eep)]} \quad [2]$$

$$c = \frac{ees}{ees + eep} \quad [3]$$

O conhecimento do valor de **E** pode ser extremamente útil como por exemplo, na simulação de experimentos de reações de resolução enantiomérica para determinar a melhor relação entre atividade óptica e rendimento, ou na comparação da enantiosseletividade de diferentes enzimas acerca do mesmo substrato, da mesma forma que se pode realizar o estudo da enantiosseletividade de uma única enzima acerca de vários substratos diferentes derivados de uma mesma estrutura a fim de determinar as melhores condições experimentais para a reação de resolução.⁵⁸

A Figura 21. mostra a superfície simulada do excesso enantiomérico do produto versus o grau de conversão da reação em um experimento de resolução cinética para valores de **E** variando de 2 a 100, utilizando-se a Equação [2].

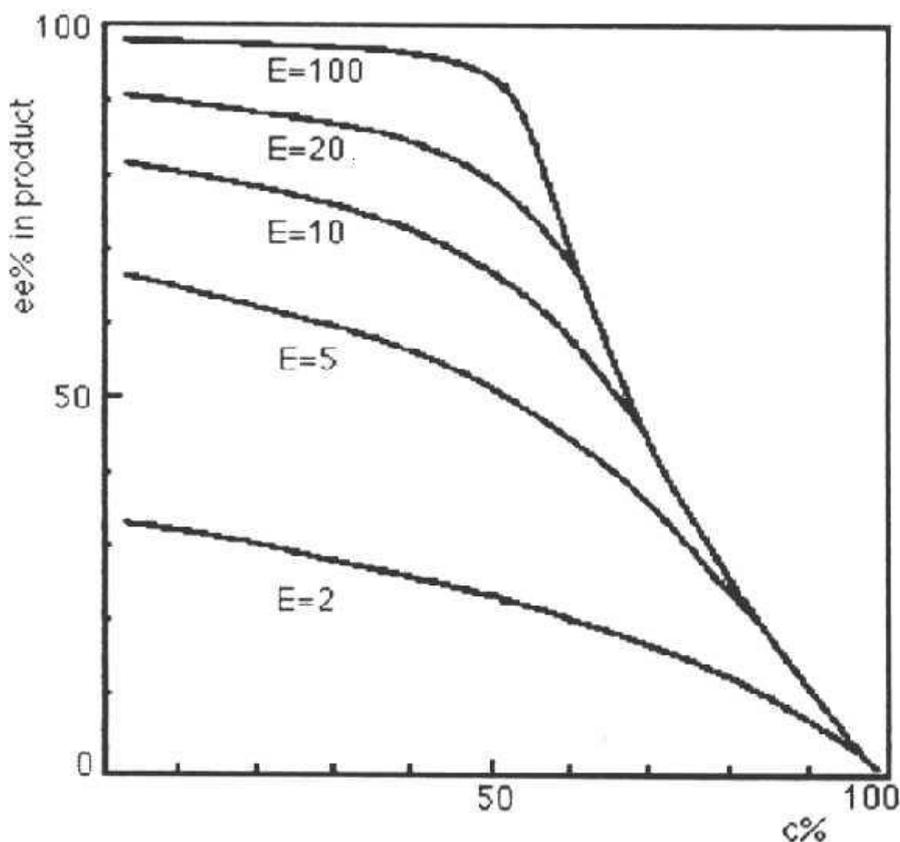


Figura 21. Superfície simulada do excesso enantiomérico versus grau de conversão em uma resolução cinética

Através da análise do gráfico da Figura 21, pode-se concluir que valores de **E** ≤ 10 não conduzem a resoluções eficientes, enquanto que valores de **E** ≥ 100 se aproximam das

condições ideais de resolução fornecendo ambos produto e substrato residual enantiomericamente enriquecidos. No entanto, para valores moderados de E ($E \approx 20$) é possível se obter tanto o substrato como o produto com alta pureza enantiomérica utilizando-se uma resolução enzimática em duas etapas⁶¹ a qual consiste em conduzir a reação de resolução até uma conversão química da ordem de 40%, onde são alcançados ótimos rendimentos químicos e pureza óptica. Após a separação dos produtos, o substrato residual é submetido a uma segunda etapa de reação até que a conversão total atingida seja da ordem de 60%, fornecendo desta forma um ótimo rendimento químico e pureza óptica para o substrato.

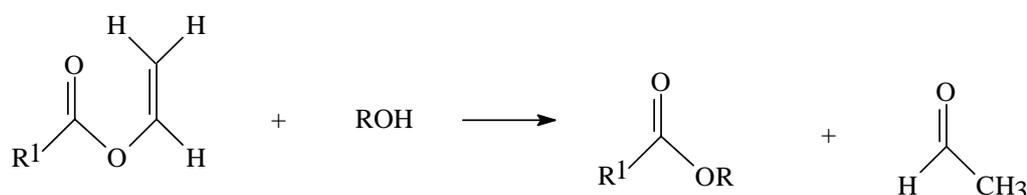
2.5.2. Transesterificação irreversível em catálise enzimática

Uma das características mais importantes da reação de transesterificação de álcoois é a reversibilidade da reação, isto é, em determinadas concentrações de álcool e ester, a reação entra em equilíbrio (Equação 4).



Equação 4

Um dos métodos que vem sendo utilizado para se conseguir uma cinética de reação adequada é a utilização de esteres vinílicos como doadores acila e em especial o acetato de vinila (Equação 5).⁶²



Equação 5

Em tais transesterificações, o enol formado rapidamente se tautomeriza a acetaldeído, impedindo a reação reversa.

2.5.3. Emprego de lipases na transesterificação de álcoois policíclicos

Apesar do grande desenvolvimento de métodos enzimáticos na resolução de misturas racêmicas, somente no final dos anos 80 foi observado a aplicabilidade em sistemas rígidos do tipo *endo*-biciclo[2.2.1]heptan-2-ol (**37** e **38**) e *endo*-biciclo[2.2.2]octan-2-ol (**39**), que exibiram enantiosseletividade em reações catalisadas pela lipase da *Candida rugosa*, sendo que o enantiômero de configuração *R* é preferencialmente transesterificado^{61, 63} (Figura 22).

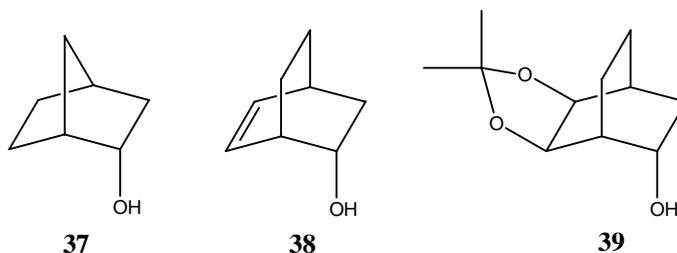
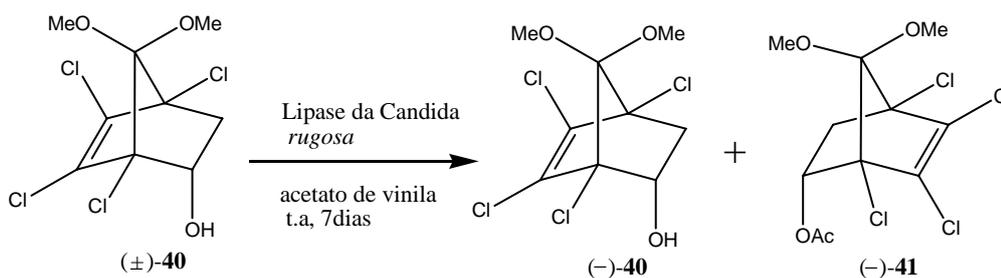


Figura 22. Compostos bicíclicos reconhecidos pela lípase da *cândida rugosa*

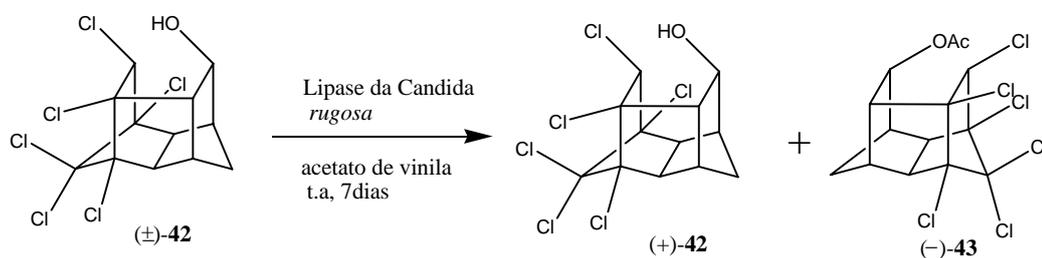
Berger e colaboradores⁶⁴ relataram a resolução de 2-*endo*-ol-7,7-dimetóxi-1,4,5,6-tetracloronorbor-5-eno (\pm)-**40**, usando a lipase AY-30 da *Candida rugosa* com acetato de vinila, obtendo uma completa e específica conversão (~50%) e um alto excesso enantiomérico do álcool (-)-**40** (ee = 98%) e do ester (-)-**41** (ee > 99%). (Esquema 6)



Esquema 6

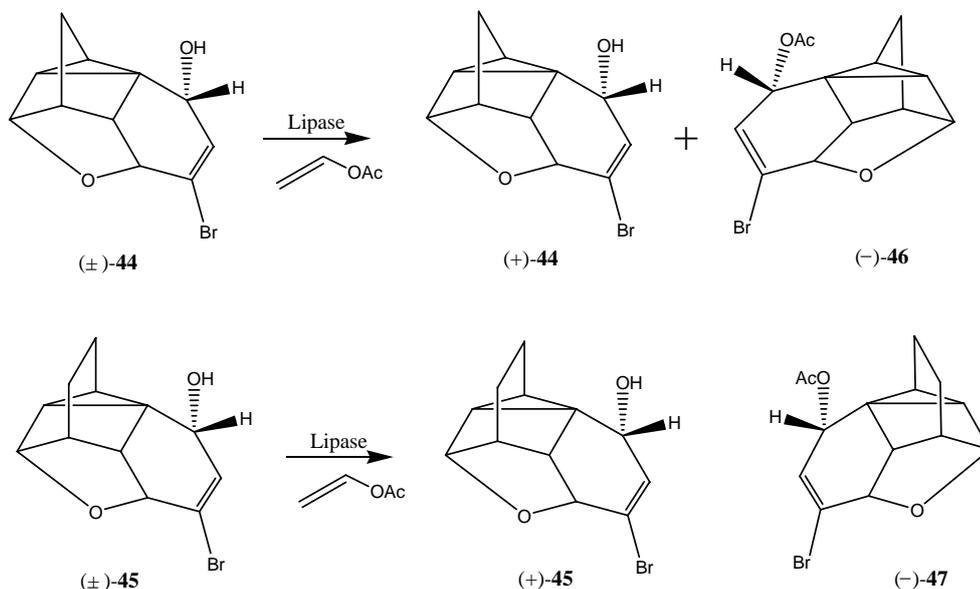
Costa e colaboradores^{6a} relataram a resolução do sistema pentacíclico clorado 1,8,9,10,11,11-hexacloropentaciclo[6.2.1.1^{3,6}.0^{2,7}.0^{5,9}]dodecan-4-*endo*-ol, (\pm)-**42**, através de reação de transesterificação com acetato de vinila catalisada pela lipase da *Candida rugosa*, obtendo-se um excesso enantiomérico de 77 % para o álcool não reativo (+)-**42** e de 95 % para o éster (-)-**43**,

mostrando que sistemas pentacíclicos clorados também podem ser reconhecidos por sistemas enzimáticos (Esquema 7).



Esquema 7

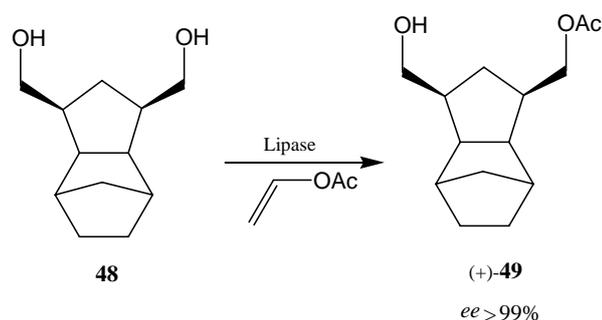
Recentemente, Costa e Morisso^{6b} realizaram um estudo em reações de transesterificação nos álcoois (±)-44 e (±)-45, onde foram testadas três diferentes lipases. Os melhores resultados foram obtidos quando se utilizou a lipase PS-C “Amano” I, sendo que, para todos os produtos, os excessos enantioméricos foram maiores que 99% (Esquema 8).



Esquema 8

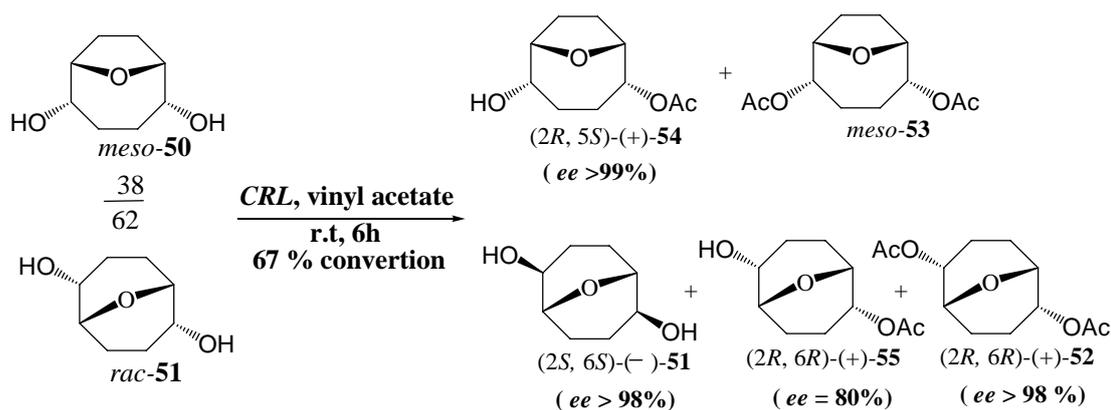
Reações de dessimetização de *meso*-compostos também têm sido estudadas por nosso grupo e constitui-se uma importante ferramenta na síntese de produtos enantioméricamente enriquecidos.⁶⁵ Costa e colaboradores^{6c} comunicaram a dessimetização do *meso* diol

tricíclico catalisada pela lipase da *Pseudomonas cepacia* (PS-C “Amano” II) em acetato de vinila com excelente rendimento químico (93%) e excesso enantiomérico > 99% (Esquema 9).



Esquema 9

Haufe e colaboradores⁶⁶ descreveram acetylação, com acetato de vinila, catalizada pela *Candida rugosa* de uma mistura de 32:62 do meso-**50** e rac-**51**, alcançando 67% de conversão após 6 horas. O meso composto **50** foi transformado quase quantitativamente enquanto a conversão do racemato **51** parou em 50%. A reação forneceu os compostos (-)-**51** (14% de rendimento, *ee* >98%), (+)-**52** (10% de rendimento, *ee* > 98%), meso-**53** (6% como impureza) e 40% de uma mistura de proporção 68:32 de (+)-**54** (*ee* >98%) e (+)-**55** (*ee* = 80%). Esquema 10.

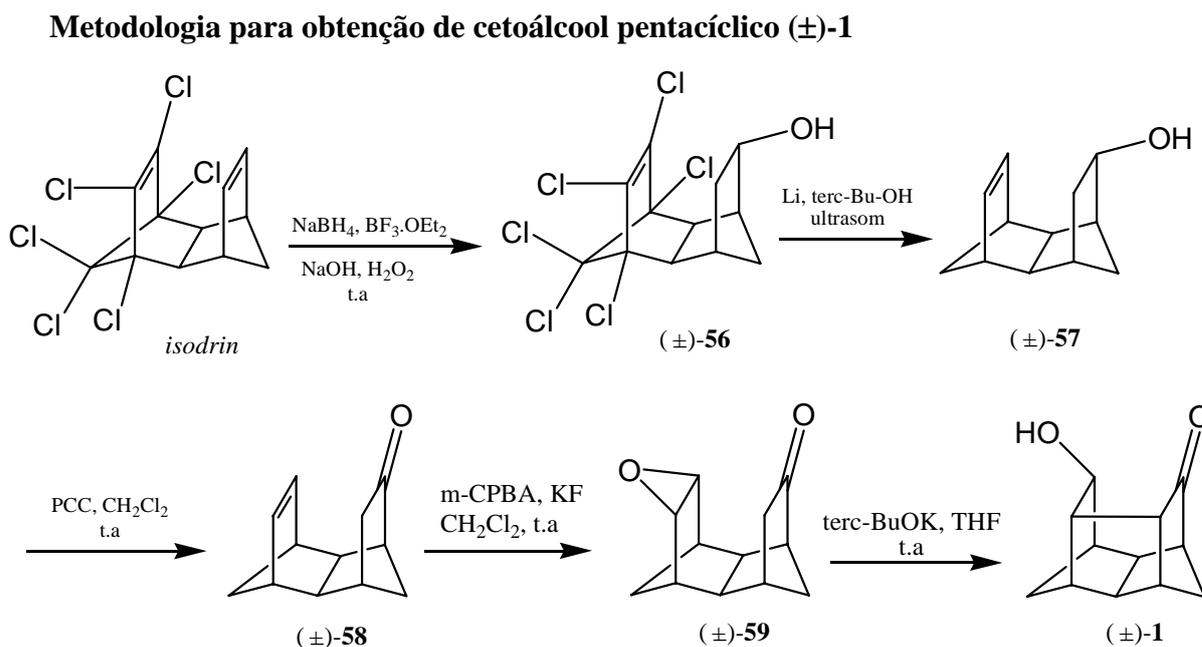


Esquema 10

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

3.1. Antecedentes do trabalho

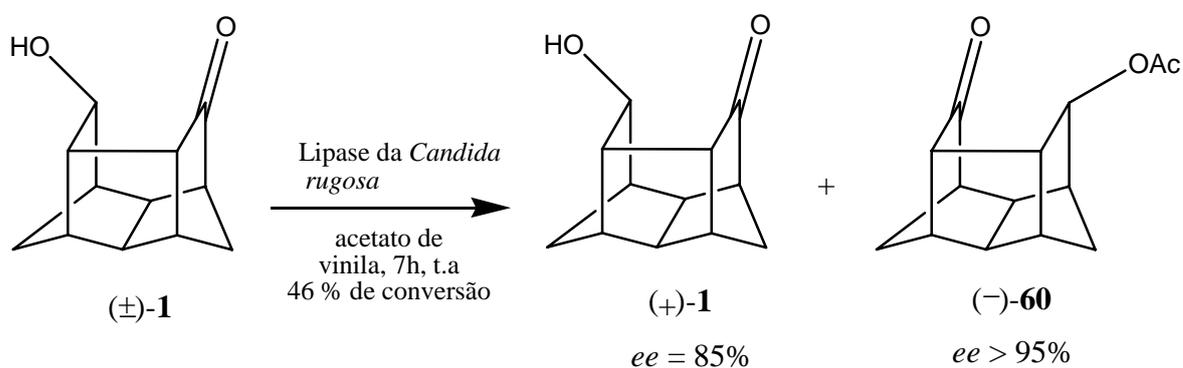
Durante o trabalho de mestrado,⁹ com base nos trabalhos de Fukunaga e colaboradores,⁶⁷ desenvolveu-se uma metodologia para a síntese do cetoálcool pentacíclico (\pm)-**1** (Esquema 11)



Como material de partida, utilizou-se o “isodrin”, adquirido comercialmente da Sigma & Aldrich Co., com um grau de pureza de 98% (Esquema 11). Primeiramente, o isodrin é completamente convertido no álcool clorado (\pm)-**56** por um processo de hidroboração-oxidação com um rendimento de 90%. Através do tratamento de (\pm)-**56** com lítio, *t*-butanol e ultrasom, obteve-se o álcool declorado (\pm)-**57** com um rendimento de 83%.⁶⁸ A oxidação de (\pm)-**57** com PCC (cloro cromato de piridínio) forneceu a cetona (\pm)-**58** com 80% de rendimento.⁶⁹ Ao tratar-se (\pm)-**58** com ácido metacloroperbenzóico (*m*CPBA), obteve-se o epóxido (\pm)-**59** com 86% de rendimento⁷⁰ e, por fim, o cetoálcool (\pm)-**1** foi obtido através do tratamento de (\pm)-**59** com *tert*-butóxi de potássio em THF obtendo-se um rendimento de 80%.⁷¹

A partir da obtenção do cetoálcool (\pm)-**1**, tentou-se obter a respectiva oxima para posterior síntese de um aminoálcool pentacíclico mas, a carbonila do respectivo composto mostrou-se não reativa à reação de oximação apesar das inúmeras tentativas e condições experimentais aplicadas.⁹

Na etapa final do trabalho de mestrado, submeteu-se o cetoálcool (\pm)-**1** à reação de transesterificação com acetato de vinila catalisada pela lipase da *Candida rugosa* fornecendo o cetoálcool (+)-**1** e o cetoéster (-)-**60** com excesso enantiomérico de 85% e > 95% respectivamente (Esquema 12).



Esquema 12

Os compostos (+)-**1** e (-)-**60** foram separados por cromatografia em coluna de sílica gel eluídos com ciclohexano e acetato de etila (9:1). O excesso enantiomérico do composto (-)-**60** foi medido através de RMN de ¹H utilizando-se reagente de deslocamento químico quiral Eu(hfc)₃^{6a,72} devido a não obtenção de um método de separação adequado por cromatografia gasosa em coluna quiral para o padrão racêmico (\pm)-**60**. O composto padrão (\pm)-**1**, por outro lado, apresentou boa separação de sinais enantioméricos por cromatografia gasosa em coluna quiral conforme Figura 23.

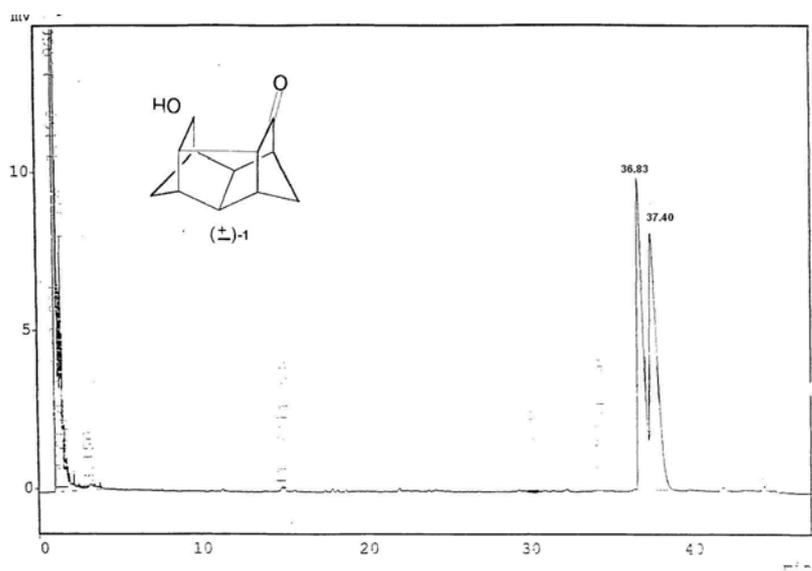


Figura 23. Análise de cromatografia gasosa do composto (±)-1 em coluna quiral

No entanto, ao analisar-se o cromatograma da mistura reacional observou-se, aparentemente, a pureza óptica do cetoéster (-)-60 mas, entretanto, o composto (+)-1 aparecia racêmico conforme Figura 24.

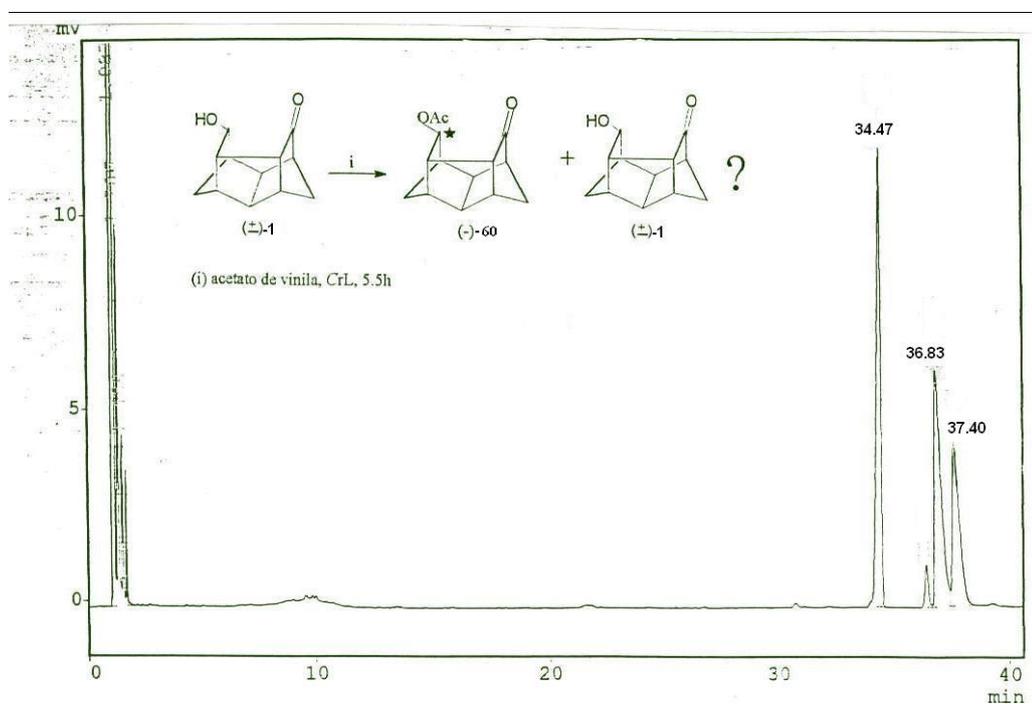


Figura 24. Análise de cromatografia gasosa da mistura reacional da reação de transesterificação com acetato de vinila catalisada pela lípase da *Candida rugosa* sobre o cetoálcool (±)-1 após 7 h de reação.

Dados e condições de cromatografia das análises acima:

Coluna: Supelco β -Dex 120 (30m x 0,22 mm x 1,25 μ m)

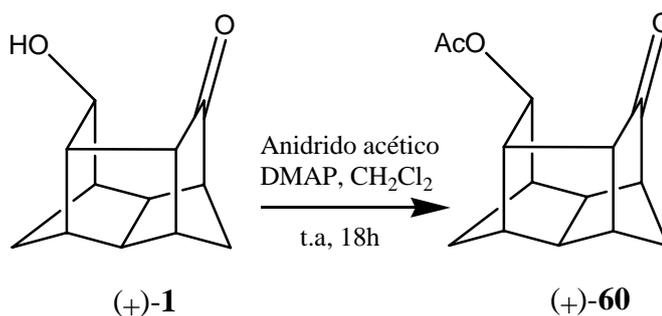
Condições:

Injetor 250 °C

Detector 300 °C

Coluna: 170 °C/ 15min 1 °C/min 200°C

Resolveu-se, então, realizar a medida do excesso enantiomérico do cetoálcool (+)-**1** através de RMN de ^1H com o uso de reagente de deslocamento químico quiral como foi feito anteriormente para o composto (-)-**60** mas, o composto padrão racêmico (\pm)-**1** não apresentou uma boa separação de sinais enantioméricos através desta técnica e resolveu-se, então, sintetizar o derivado éster (+)-**60** e proceder-se à medida da pureza óptica de forma análoga à realizada com (-)-**60** (Esquema 13).



Esquema 13

A Figura 25 ilustra o espectro de RMN de ^1H do composto (\pm)-**60** onde se observa, em 2,0 ppm, o sinal relativo à metila do grupo éster e em 5,0 ppm o sinal relativo ao hidrogênio α -OAc.

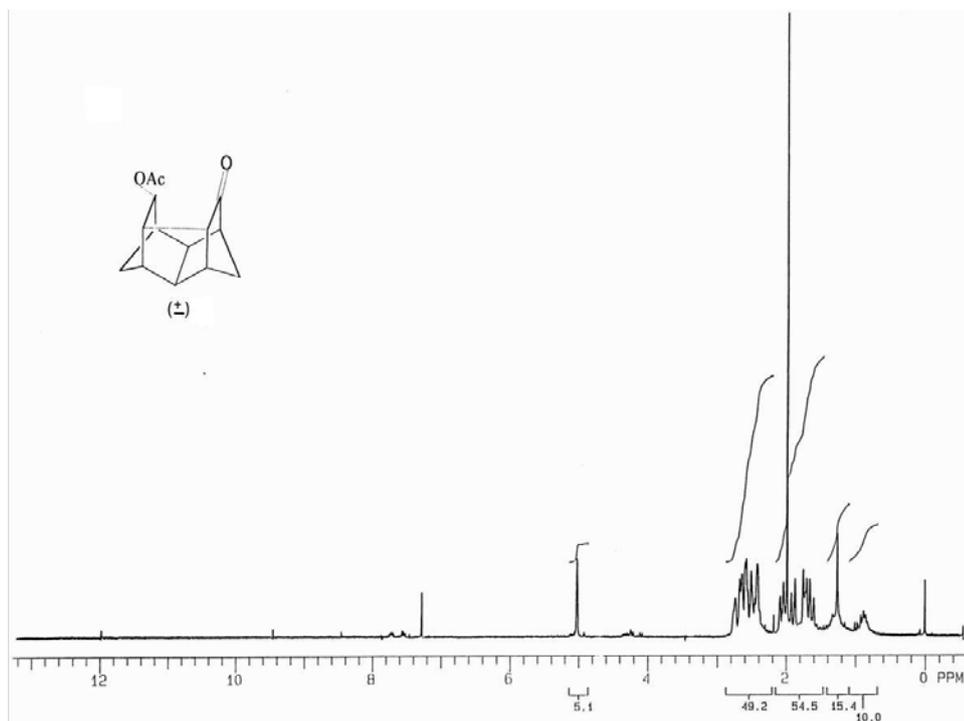


Figura 25. Espectro de RMN de ^1H do composto (\pm) -**60** (CDCl_3 , 300 MHz).

A Figura 26 ilustra o espectro do composto (\pm) -**60** com 20 mg de reagente de deslocamento químico quiral $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ onde se observa o deslocamento e separação enantiomérica do sinal do hidrogênio α -OAc na região de 8,0 ppm.

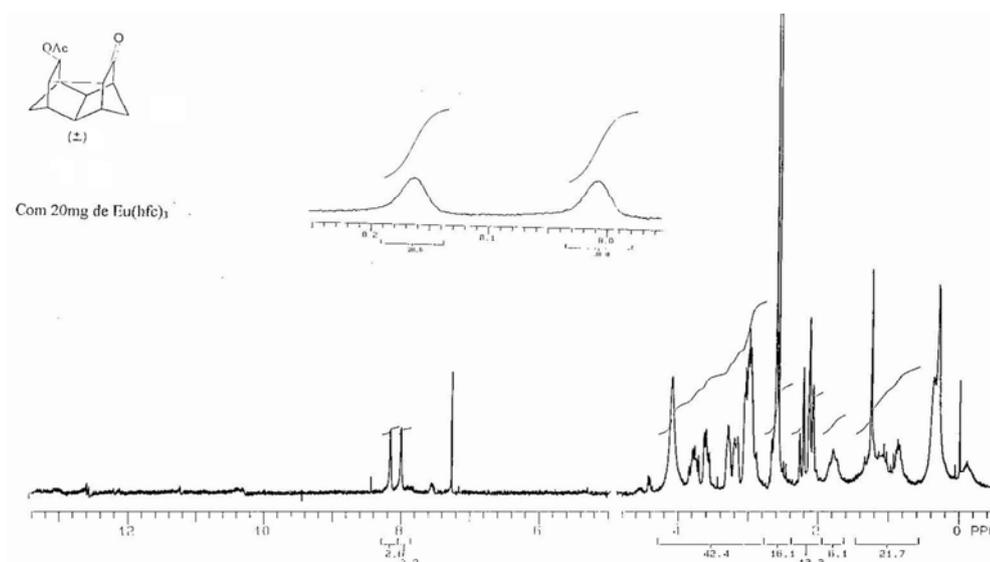


Figura 26. Espectro de RMN de ^1H do composto (\pm) -**60** com 20 mg de reagente de deslocamento químico quiral $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ (CDCl_3 , 300 MHz).

A Figura 27 ilustra o espectro de RMN de ^1H do composto (-)-**60** com 20 mg de reagente de deslocamento químico quiral. Observa-se a existência, desta vez, de um único sinal enantiomérico em 8,25 ppm.

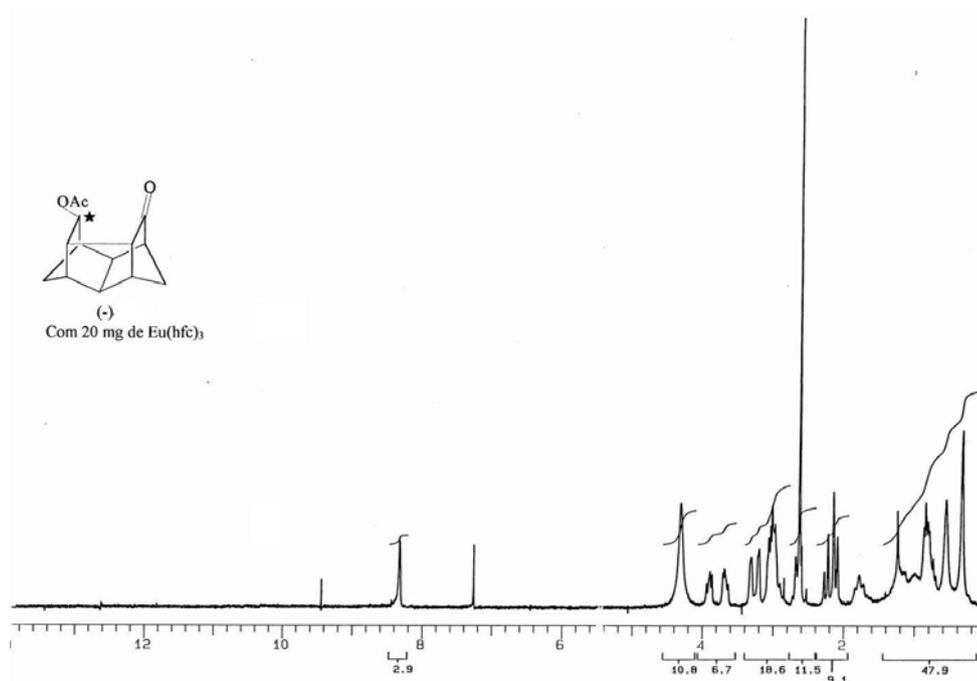


Figura 27. Espectro de RMN de ^1H do composto (-)-**60** com 20 mg de reagente de deslocamento químico quiral $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ (CDCl_3 , 300 MHz).

A fim de uma melhor resolução, resolveu-se adicionar mais 5 mg do reagente de deslocamento químico quiral à amostra do composto (-)-**60** totalizando 25 mg (Figura 28).

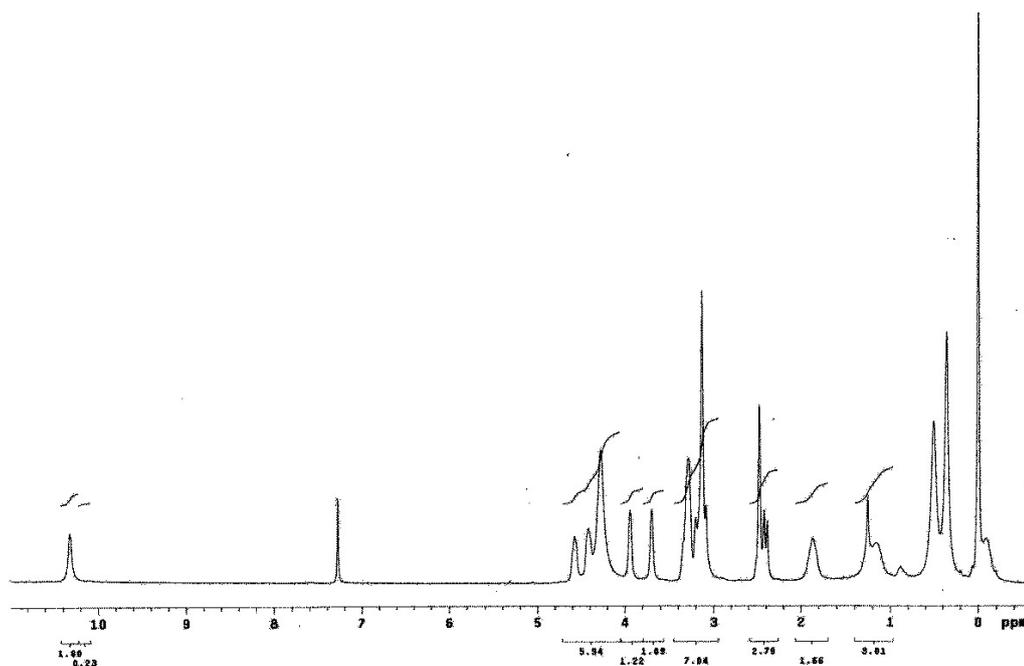


Figura 28 (a). Espectro de RMN de ^1H do composto **(-)-60** com 25 mg de reagente de deslocamento químico quiral $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ (CDCl_3 , 300 MHz).

Pela ampliação da região correspondente aos hidrogênios enantioméricos $\alpha\text{-OAc}$ (Figura 28b) pode-se observar a existência de somente um dos enantiômeros, apresentando um alto excesso enantiomérico ($> 95\%$).

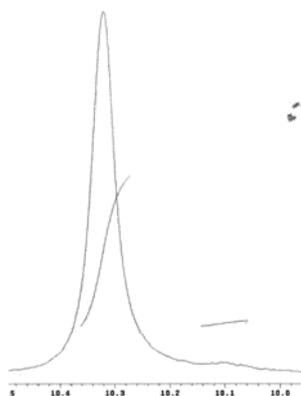


Figura 28 (b). Ampliação da região correspondente aos hidrogênios enantioméricos do composto **(-)-60**.

A Figura 29 ilustra o espectro de RMN de ^1H do composto (+)-**60** com 25mg de reagente de deslocamento químico quiral $\text{Eu}(\text{hfc})_3$. O composto em questão apresentou um excesso enantiomérico de 85% que, conseqüentemente, também se atribui ao composto (+)-**1**.

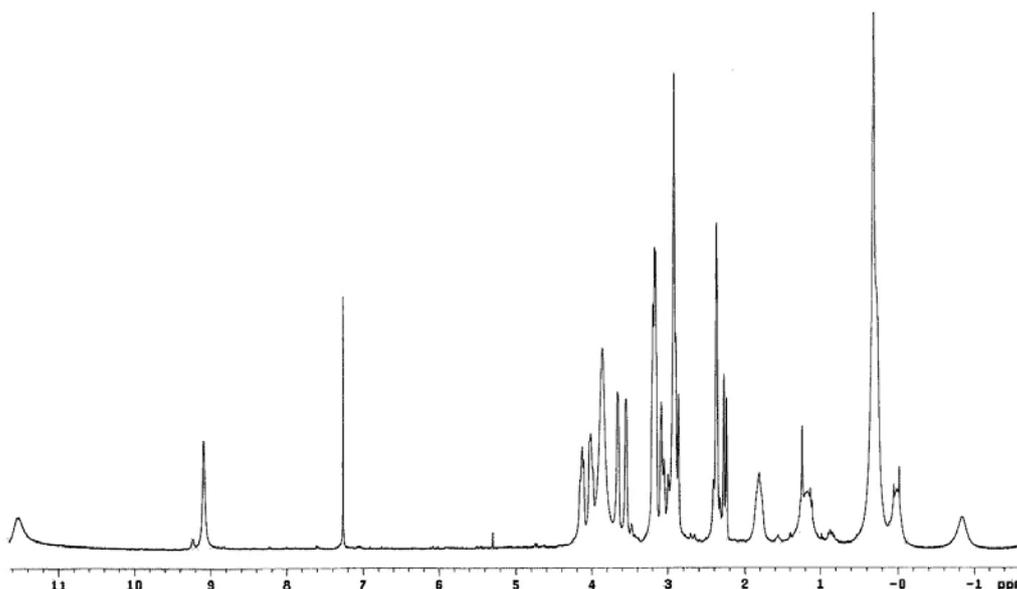


Figura 29 (a). Espectro de RMN de ^1H do composto (+)-**60** com 25 mg de reagente de deslocamento químico quiral $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ (CDCl_3 , 300 MHz).

Com a ampliação da região correspondente aos hidrogênios enantioméricos do éster (+)-**60**, observa-se um excesso enantiomérico de 85%.

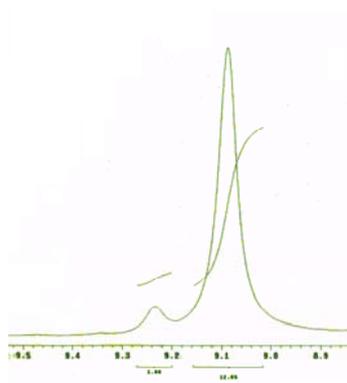


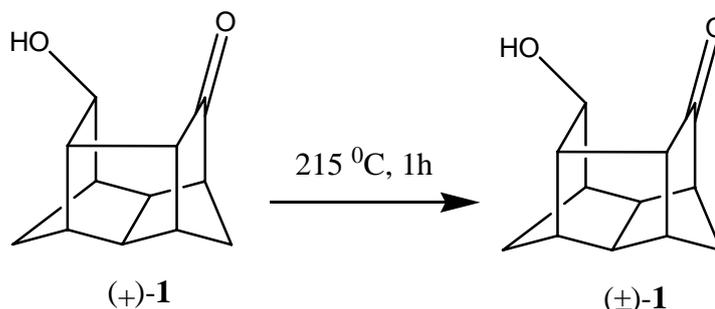
Figura 29 (b). Ampliação da região correspondente aos hidrogênios enantioméricos do composto (+)-**60**.

Confirmada a pureza óptica dos compostos (+)-**1** e (-)-**60**, concluiu-se que o processo de racemização de (+)-**1** deveria estar ocorrendo dentro da coluna cromatográfica. Cálculos computacionais foram realizados a fim de confirmar esta teoria.

3.2. Trabalho de doutorado

3.2.1 Estudo no sistema pentaciclo[6.2.1.1^{3,6}.0^{2,7}.0^{5,9}]dodecan-4-ona-10-*exo*-ol: (+)-**1**

Durante o doutorado, procurou-se dar seguimento ao estudo acima citado. A racemização ocorrida ao submeter o cetoálcool (+)-**1** à análise por cromatografia gasosa em coluna quiral pode ser explicada através de um rearranjo intramolecular que, promovido pela alta temperatura da análise, produziu o racemato. Com o objetivo de confirmar esta hipótese, resolveu-se submeter o cetoálcool (+)-**1** às mesmas condições do cromatógrafo através do aquecimento da amostra em ampola selada de vidro a 215 °C. Após uma hora de aquecimento, observou-se a completa racemização do cetoálcool (+)-**1** conforme Esquema abaixo (Esquema 14).



Esquema 14

As geometrias otimizadas do referido composto através de cálculos *ab initio* utilizando-se o programa Spartam e a base 6-31G*, realizados durante o mestrado, auxiliaram na determinação do caminho do processo de racemização. Os resultados mostraram que o orbital HOMO do hidrogênio H(10) possui simetria similar ao orbital LUMO do carbono C(4) (Figura 30).

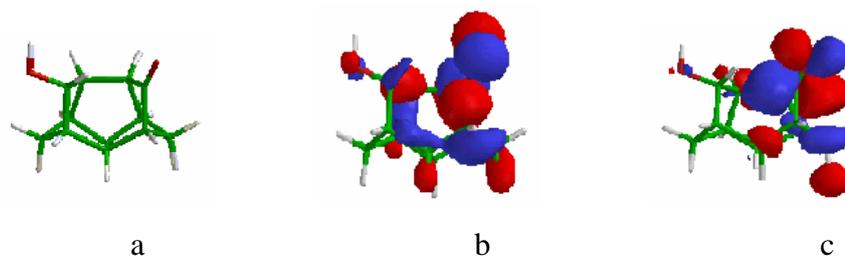
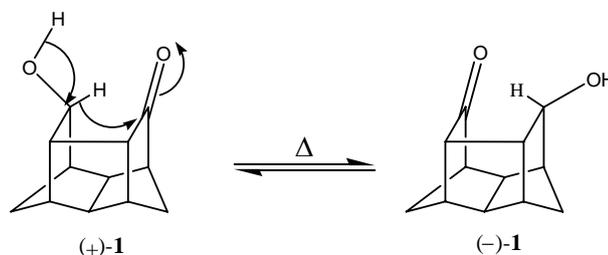


Figura 30. Superfícies representativas HOMO e LUMO do composto (+)-1 .

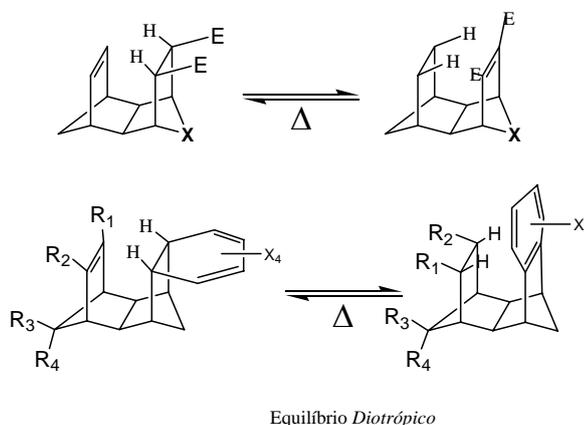
(a) composto (+)-1; (b) superfície HOMO; (c) superfície LUMO.

Desta forma, propõe-se que a curta distância existente entre os átomos não ligantes H(10) e C(4) (2.22 Å) possa induzir uma interação intramolecular HOMO-LUMO a qual promova uma transferência de hidrogênio entre C(10) e o C(4) através de um mecanismo diotrópico conforme descrito no Esquema 15.



Esquema 15

O mecanismo diotrópico é um processo que consiste na migração de hidrogênio intramolecular, ocorrendo de maneira concertada e favorecida pela simetria de orbitais. Makenzie⁷³ e Paquette⁷⁴ observaram o mesmo tipo de rearranjo em derivados do sistema sesquinorborneno (Esquema 16).

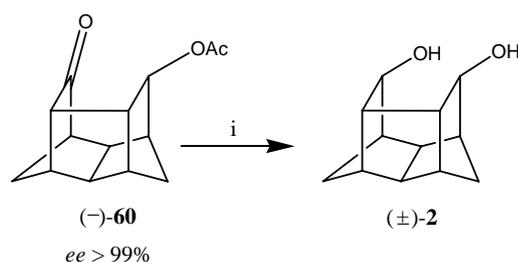


Equilíbrio Diotrópico

Esquema 16

Este tipo de rearranjo certamente explica o processo de racemização ocorrido no composto (+)-**1**.⁷⁵

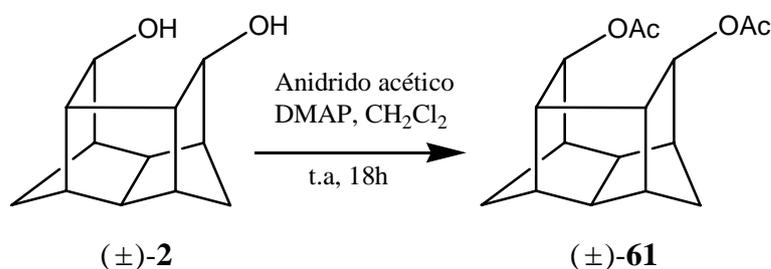
Conforme observado no trabalho de mestrado,⁹ o grupo carbonila do composto (+)-**1** não é susceptível à reação de oximação e, desta forma, tornou-se difícil a obtenção do aminoálcool pentacíclico. Em função disto, buscou-se, então, a síntese do respectivo diol enantioméricamente enriquecido através da redução do cetoéster (-)-**60** com hidreto de lítio e alumínio. No entanto, ao realizar-se a reação com o composto (-)-**60**, para nossa surpresa, ocorreu racemização (Esquema 17).



(i) LiAlH₄, THF, refluxo, 4h

Esquema 17

A racemização foi comprovada através da medida do desvio óptico do diol resultante da redução de (-)-**60**. Tentou-se, também, determiná-la através de CG em coluna quiral, mas, devido ao diol racêmico padrão (±)-**2** não apresentar boa separação de sinais enantioméricos por cromatografia gasosa em coluna quiral, optou-se por sintetizar seu derivado diéster (Esquema 18) e proceder a medida do excesso enantiomérico através de RMN de ¹H com o uso de reagente de deslocamento químico quiral. A melhor separação de sinais enantioméricos (metilas) foi obtida com 35mg de reagente de deslocamento químico quiral Eu(hfc)₃.



Esquema 18

A Figura 31 ilustra o espectro de RMN de ¹H do diacetato (±)-**61** onde podemos observar as duas metilas em 2,0 e 2,2 ppm.

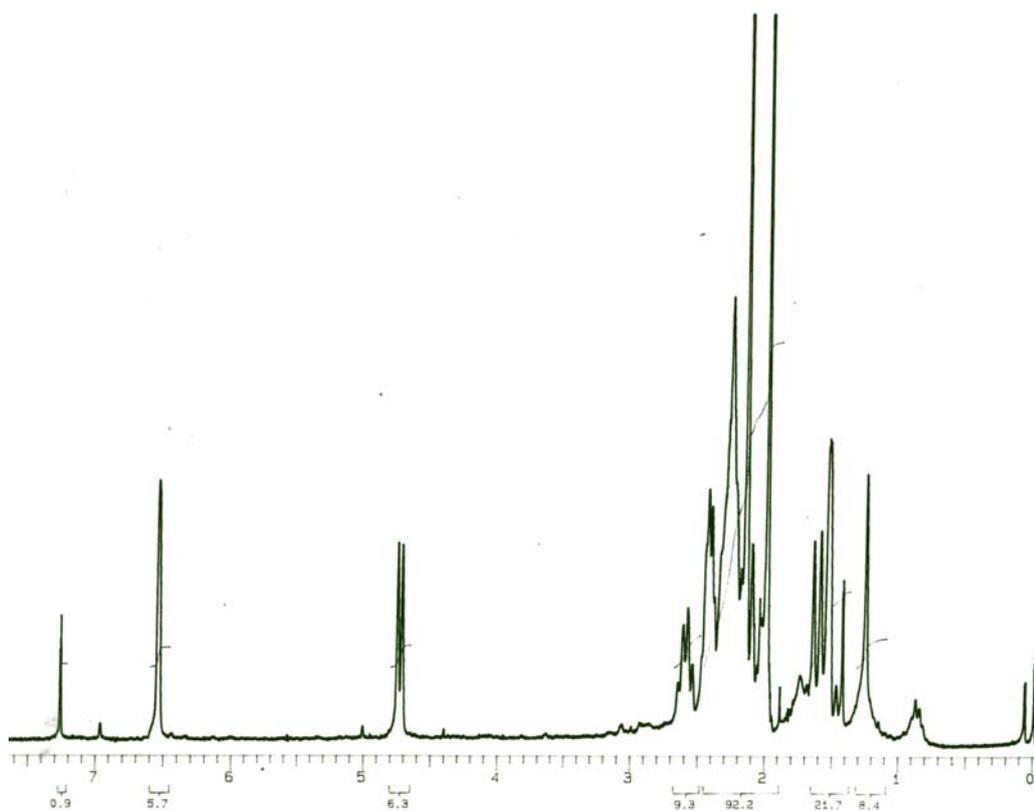


Figura 31. Espectro de RMN de ¹H do diacetato (±)-**61** (CDCl₃, 200 MHz).

A Figura 32 ilustra o espectro de RMN de ¹H do diacetato (±)-**61** com 35 mg de reagente de deslocamento químico quiral onde pode-se observar as duas metilas, agora duplicadas, em 2,6 e 3,8 ppm.

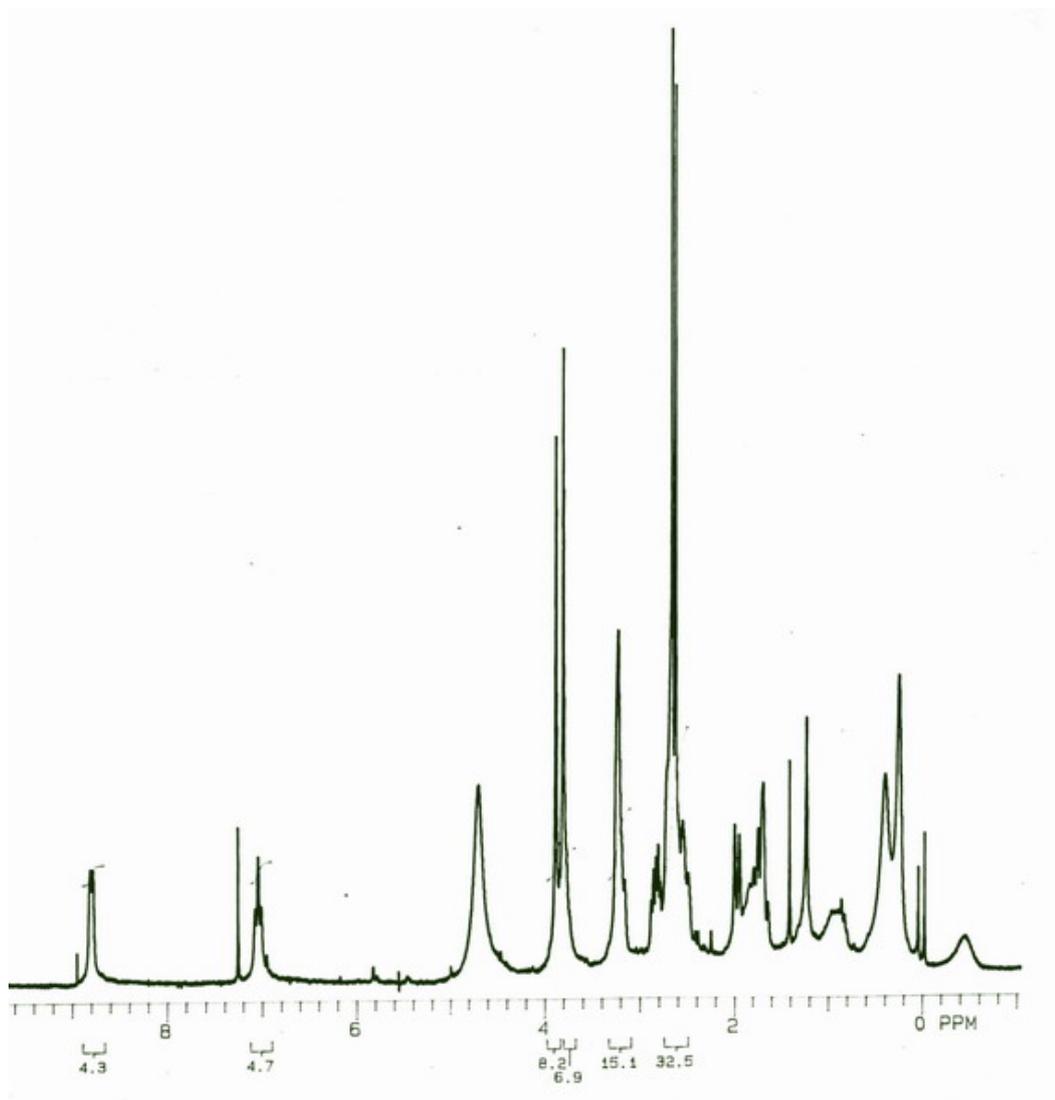


Figura 32. Espectro de RMN de ^1H do diacetato (\pm)-**61** com 35 mg de reagente de deslocamento químico quiral $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ (CDCl_3 , 200 MHz).

A Figura **33** ilustra o espectro de RMN de ^1H do diacetato **61**, derivado do diol obtido com a redução de ($-$)-**60**, com 35 mg de reagente de deslocamento químico quiral, onde observa-se, mais uma vez, as duas metilas duplicadas na proporção de 1:1, ou seja, o composto está racêmico.

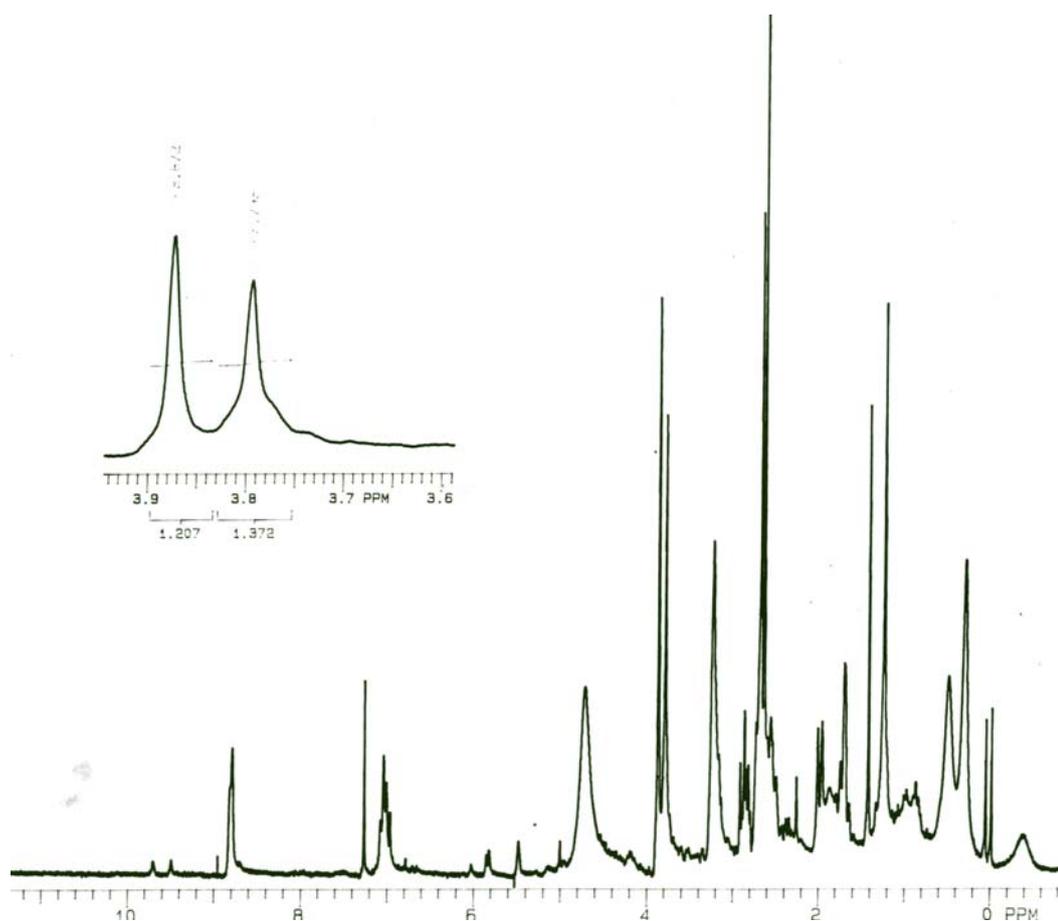
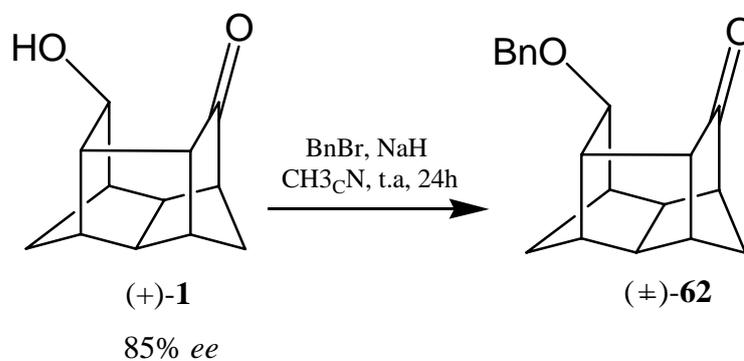


Figura 33. Espectro de RMN de ^1H do diacetato **61**, derivado do diol obtido com a redução de $(-)$ -**60**, com 35 mg de reagente de deslocamento químico quiral $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ (CDCl_3 , 200 MHz).

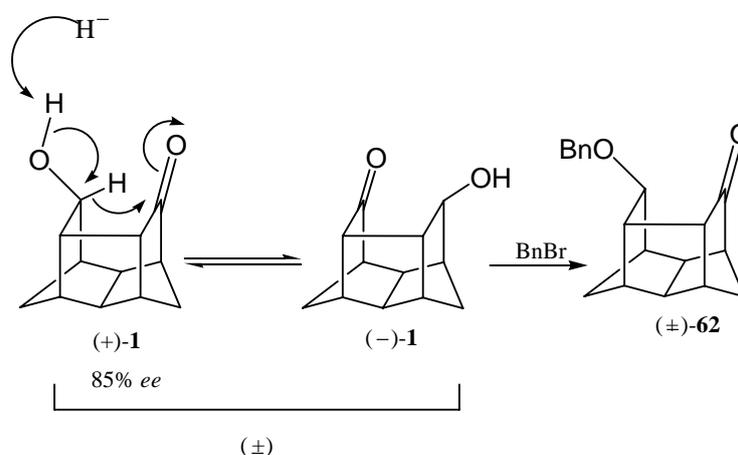
Como ilustra a Figura 12, o composto **61** está racêmico e, sendo assim, seu precursor diol **2** também o está, indicando a racemização durante a redução de $(-)$ -**60**. Tentou-se, então, proteger a hidroxila do cetoálcool $(+)$ -**1** a fim de evitar a racemização durante posterior redução do composto (Esquema 19).



Esquema 19

No entanto, como mostra o Esquema acima, ocorreu mais uma vez racemização, a qual foi constatada pela medida do desvio óptico do composto ($[\alpha]_D^{20} = 0$, $c=1$, EtOAc, CHCl_3 e CH_3OH). Acredita-se que o simples tratamento com hidreto de sódio na etapa inicial da reação possa ter promovido a racemização do composto.

Como foi observado, os composto (+)-**1** e (-)-**60** são muito sensíveis às condições reacionais podendo facilmente racemizar. Esta racemização mostrou-se não ser exclusivamente motivada pela temperatura, mas também pelas condições do meio reacional como no exemplo do Esquema **20** onde a simples adição de base (hidreto de sódio) promoveu a retirada do hidrogênio da hidroxila iniciando o processo de racemização.

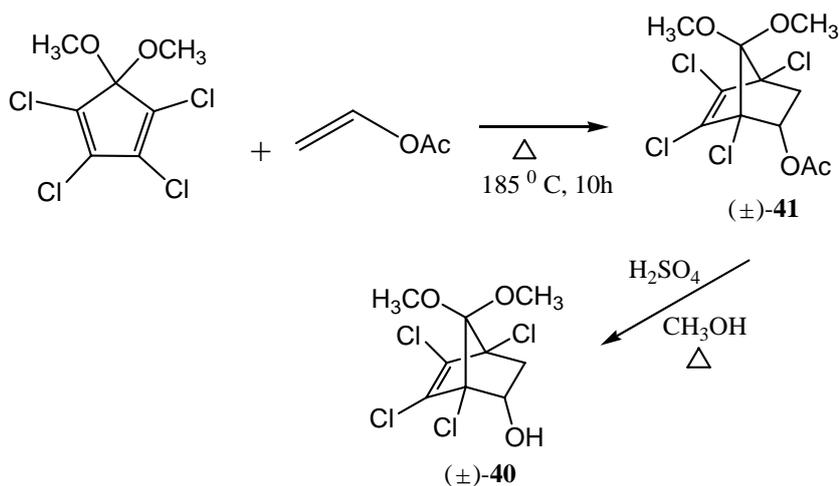


Esquema 20

Em função da complexidade deste sistema pentacíclico, resolveu-se suspender temporariamente o trabalho com o mesmo.

3.3. Estudo em sistemas bicíclicos quirais derivados do 2-endo-ol-7,7-dimetóxi-1,4,5,6-tetracloronorbor-5-eno: (\pm)-**40**

Nesta nova etapa do trabalho, resolveu-se realizar um estudo com estruturas bicíclicas quirais derivadas do 2-endo-ol-7,7-dimetóxi-1,4,5,6-tetracloronorbor-5-eno (\pm)-**40**. O composto em questão é obtido a partir da hidrólise do éster (\pm)-**41**, o qual, por sua vez, é obtido através da reação de Diels-Alder entre o dimetoxi tetraclorociclopentadieno e acetato de vinila (Esquema **21**).



Esquema 21

3.3.1. Síntese do 2-*endo*-acetato-7,7-dimetóxi-1,4,5,6-tetracloronorbor-5-eno (±)-41

O composto (±)-41 foi obtido através de reação de Diels-Alder entre o dimetóxi tetraclorociclopentadieno e acetato de vinila.⁶⁴ Foi utilizado excesso de acetato de vinila para garantir a conversão total no éster (5:1). A reação foi conduzida em forno à 185 °C por 10 horas, obtendo-se o aduto com rendimento de 95%.

A Figura 34 mostra o espectro de RMN de ¹H do composto (±)-41, onde pode-se observar um singlete em 2,1 ppm referente à metila do grupo éster, dois singletos em 3,55 e 3,60 ppm referente às metoxilas e um duplete em 5,5 ppm ($J = 8.0$ Hz) referente ao hidrogênio α -OAC.

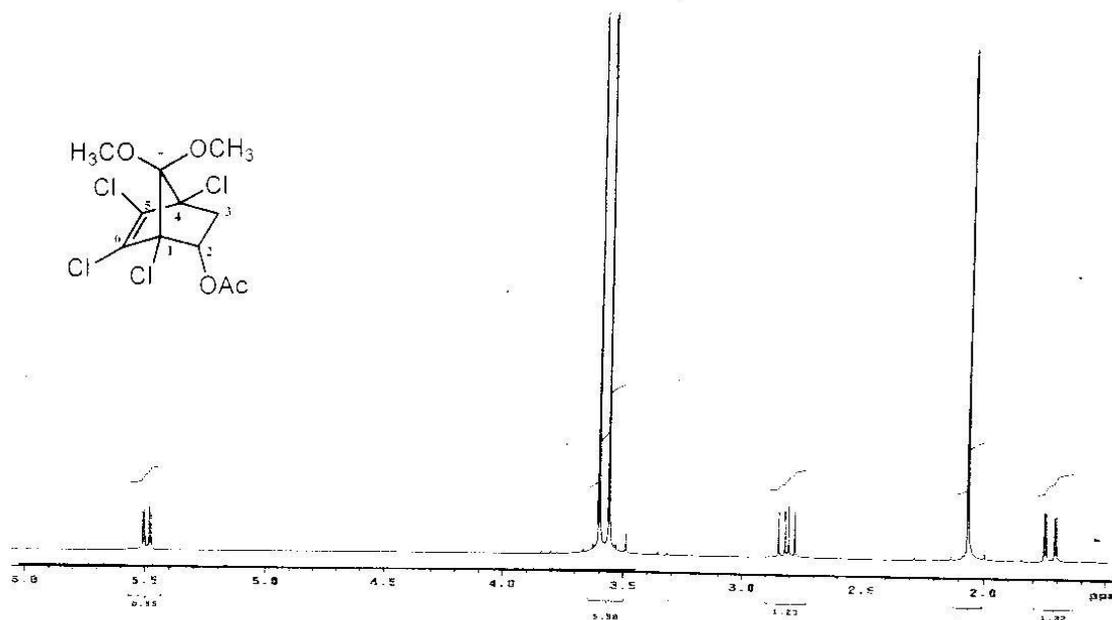


Figura 34. Espectro de RMN de ^1H do éster (\pm)-**41** (CDCl_3 , 200 MHz).

A Figura **35** mostra o espectro de RMN de ^{13}C (APT) do composto (\pm)-**41**, onde pode-se observar em 21,0 ppm o sinal relativo à metila, em 40,2 ppm o sinal referente ao CH_2 , em 52,0 e 53,0 ppm os sinais relativos às duas metoxilas e em 78,0 ppm o sinal relativo ao carbono (C_2) α -OAC.

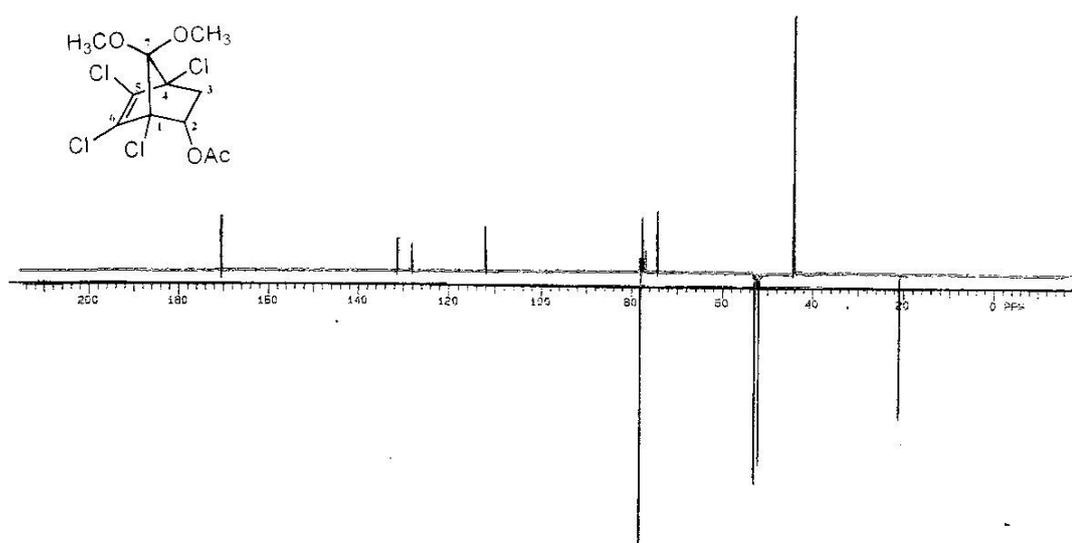


Figura 35. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) do éster (\pm)-**41** (CDCl_3 , 50 MHz).

O espectro de infra vermelho (Espectro 1) mostra a banda de carbonila em 1755 cm^{-1} confirmando a obtenção do produto.

3.3.2. Síntese do 2-endo-ol-7,7-dimetóxi-1,4,5,6-tetracloronorbor-5-eno (\pm)-40

O álcool (\pm)-40 foi obtido pelo tratamento de (\pm)-41 com ácido sulfúrico e metanol, mantendo-se o sistema sob refluxo durante 3 horas.⁶⁴ O álcool (\pm)-40 é obtido com 95%. No espectro de RMN de ^1H do composto (\pm)-40 observa-se o desaparecimento do sinal em 2,1 ppm referente à metila do grupo éster de (\pm)-41 e o surgimento de um dubleto em 4,65 ppm ($J = 7.8\text{ Hz}$) referente ao hidrogênio α -OH (Figura 36).

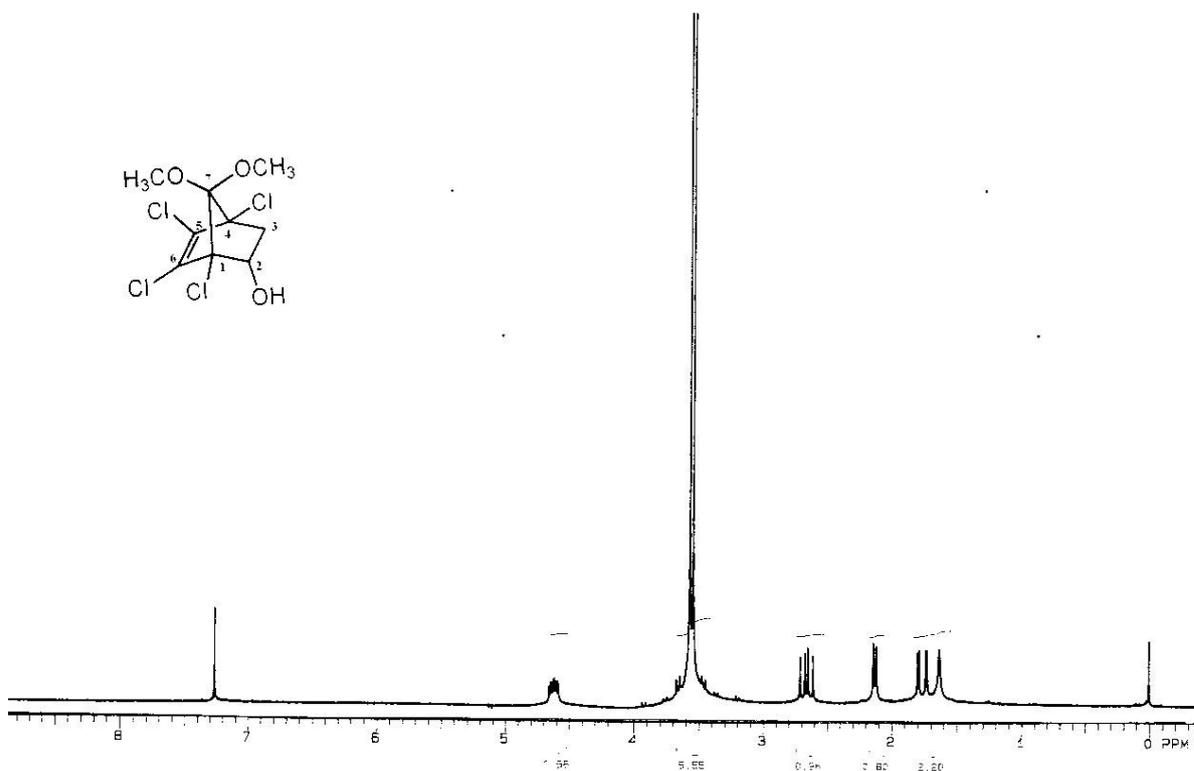


Figura 36. Espectro de RMN de ^1H do álcool (\pm)-40 (CDCl_3 , 200 MHz).

O espectro de RMN de ^{13}C (APT) mostra o desaparecimento do sinal da metila do acetato (\pm)-41 em 21,0 ppm. O espectro de infra vermelho mostra o desaparecimento da banda da carbonila do éster e o surgimento da banda característica de OH em 3437 cm^{-1} , comprovando o sucesso da reação (Espectro 2)

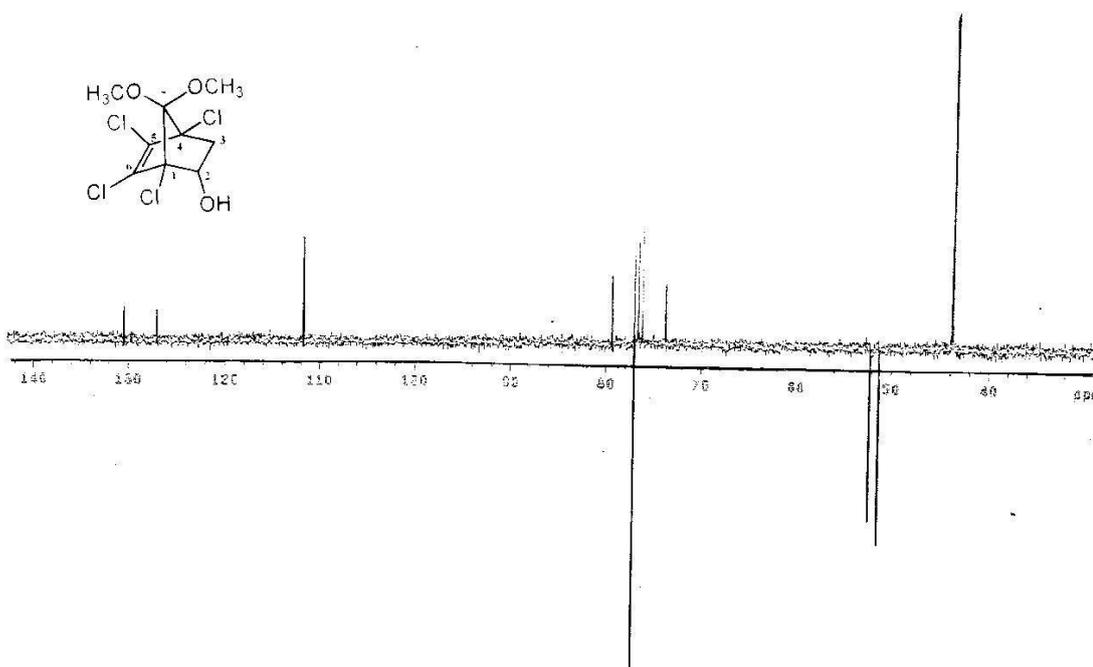
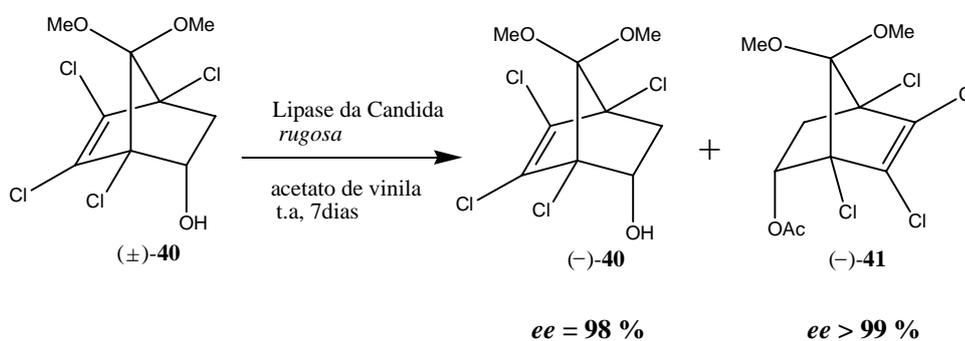


Figura 37. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) do álcool (\pm)-40 (CDCl_3 , 50 MHz).

3.3.3. Síntese dos precursores quirais derivados de (\pm)-40

A partir da obtenção do composto (\pm)-40, realizou-se a síntese dos precursores quirais ($-$)-40 e ($-$)-41 através de reação de transesterificação, do composto racêmico, com acetato de vinila catalisada pela lipase da *Cândida rugosa* (Esquema 22).⁶⁴



Esquema 22

O tratamento do composto (\pm)-40 com lípase da *Candida rugosa* (2:1 em massa) em acetato de vinila, após sete dias, forneceu os compostos ($-$)-40 e ($-$)-41 com excessos

enantioméricos de 98 e 99% respectivamente com uma razão enantiomérica (E)⁶⁴ de aproximadamente 1000. Os compostos foram separados por coluna cromatográfica de sílica gel eluída com ciclohexano e acetato de etila (9:1). As Figuras **38** a **41** mostram os resultados da análise dos compostos por cromatografia gasosa em coluna quiral.

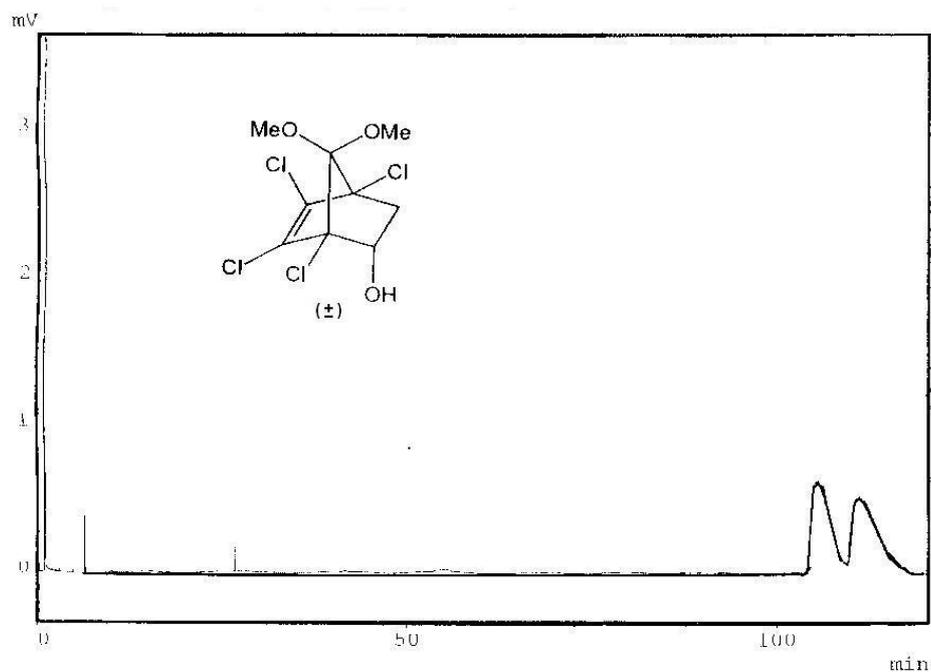


Figura 38. Cromatograma do álcool (±)-40 em coluna quiral.

A Figura **39** mostra o cromatograma do álcool (–)-40 em coluna quiral.

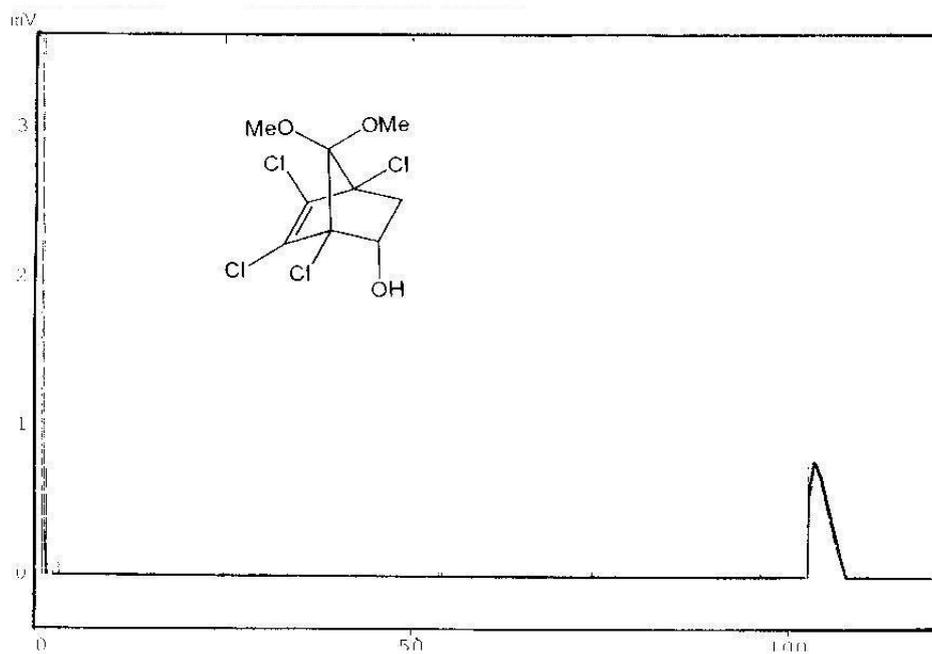


Figura 39. Cromatograma do álcool (-)-40 em coluna quiral.

A Figura 40 mostra o cromatograma do éster (\pm)-41 padrão

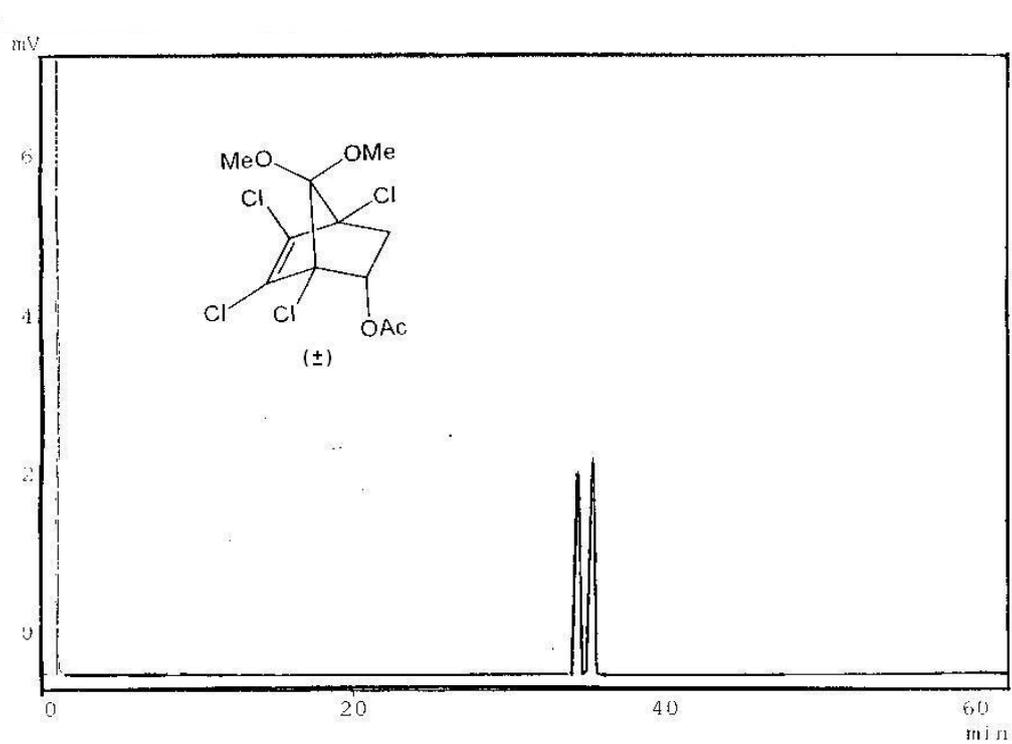


Figura 40. Cromatograma do álcool (\pm)-41 em coluna quiral.

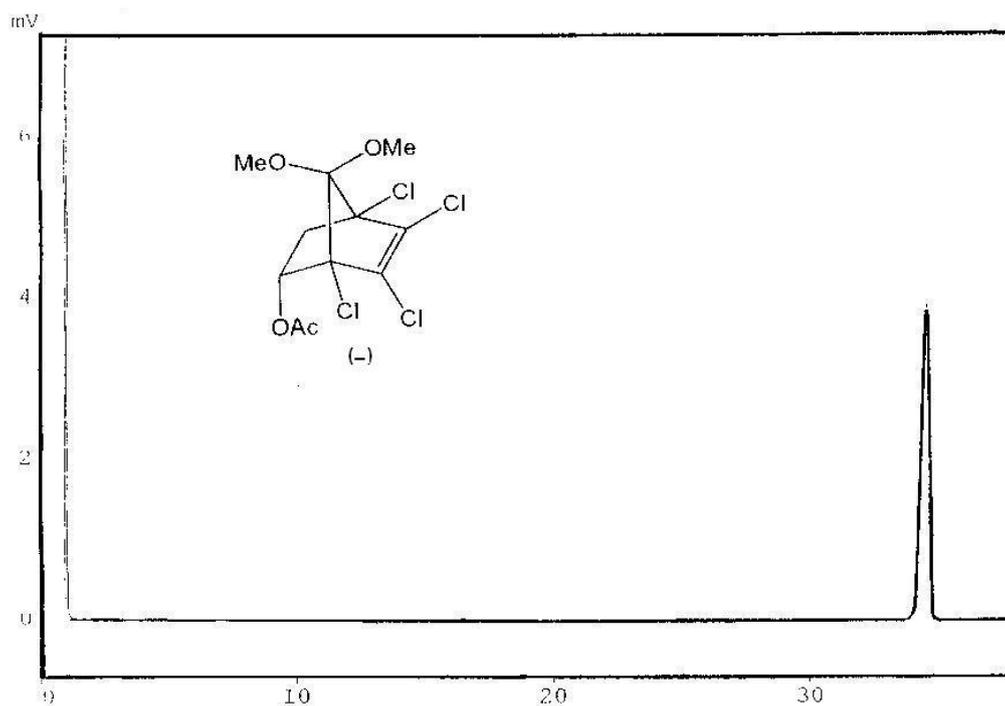


Figura 41. Cromatograma do álcool (-)-**41** em coluna quiral.

Dados de cromatografia das análises quirais:

Coluna:

Condições: Supelco β -Dex 120 (30m x 0,22 mm x 1,25 μ m)

Álcool **40**: Injetor 250⁰ C

Detector 300⁰ C

Coluna: 140⁰ C, 111 min

Tempo de retenção: (+)-**40** 110 min, (-)-**40** 105 min

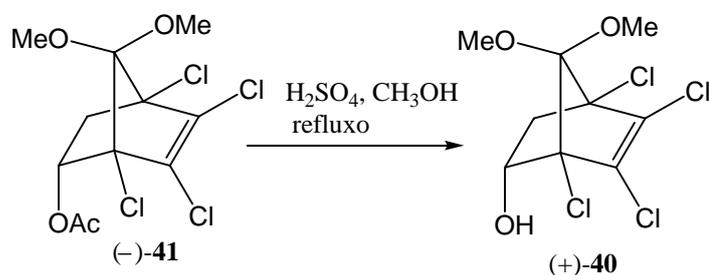
Èster **41**: Injetor 250⁰ C

Detector 300⁰ C

Coluna: 150⁰ C, 40 min

Tempo de retenção: (-)-**41** 34.3 min, (+)-**41** 35.5 min

A hidrólise do composto (-)-**41** forneceu o álcool (+)-**40** com excesso enantiomérico acima de 99% (Esquema 23).



Esquema 23

Desta forma, obteve-se , como precursores quirais, ambos enantiômeros do álcool **40** com excelente excesso enantiomérico (> 98%).

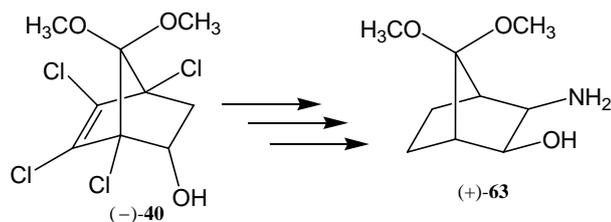
A tabela **V** mostra os resultados da síntese dos precursores quirais (+)-**40**, (-)-**40** e (-)-**41**

Tabela V. Resultados da síntese dos precursores quirais (+)-**40**, (-)-**40** e (-)-**41**

Entrada	Composto	ee (%)	$[\alpha]_D^{20}$	<i>c</i> g/mL
1	(-)- 40	98%	-35	2,85; AcOEt
2	(+)- 40	98%	+35	2,85; AcOEt
3	(-)- 41	> 99%	-7	2,89; AcOEt

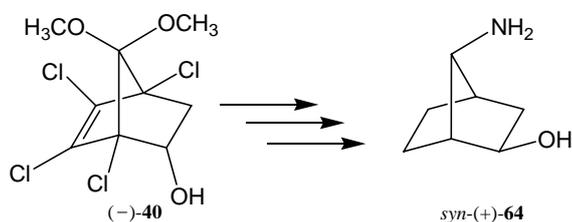
3.4. Síntese de sistemas bicíclicos 1,3-di substituídos

Em trabalho anterior^{6d}, sintetizou-se o aminoálcool bicíclico, (+)-**63**, a partir do composto (-)-**40** segundo o Esquema 24.



Esquema 24

Em trabalho mais recente²⁴, nosso grupo sintetizou o 1,3-aminoálcool, (+)-**64**, partindo-se do mesmo substrato (Esquema 25).

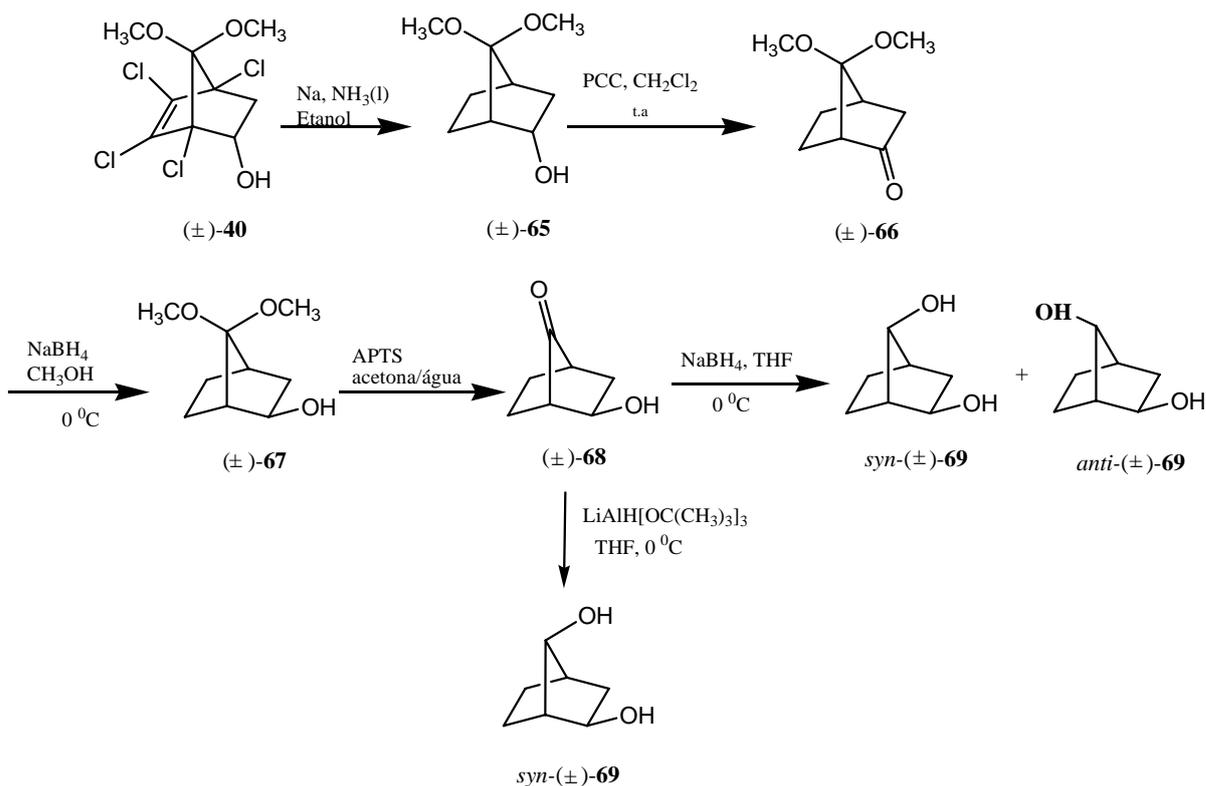


Esquema 25

Com base nestes resultados, resolveu-se desenvolver metodologias sintéticas para obtenção de novos ligantes bicíclicos 1,3 dissustituídos com alta pureza enantiomérica.

3.4.1. Síntese do (\pm) 2,7-*syn*-dihidroxi norbornano: *syn*-(\pm)-**69**

Partindo-se, primeiramente, do composto (\pm)-**40**, desenvolveu-se uma rota sintética para a síntese de um 2,7 diol bicíclico a fim de testá-lo posteriormente como ligante quiral, após a síntese quiral do mesmo (Esquema 26)



Esquema 26

3.4.1.1. Síntese do 7,7-dimetóxinorbornan-2-*endo*-ol: (±)-65

Partindo-se do álcool clorado (±)-40, através de reação de decloração e redução com sódio metálico e amônia, obteve-se o álcool dechlorado (±)-65 com 76% de rendimento.^{6d}

A Figura 42 mostra o espectro de RMN de ¹H do composto (±)-65 onde podemos observar, na região de 3,20 e 3,25 ppm os sinais referentes às metilas do grupo metoxila. Observa-se também o sinal em 4,45 ppm referente ao hidrogênio α-OH.

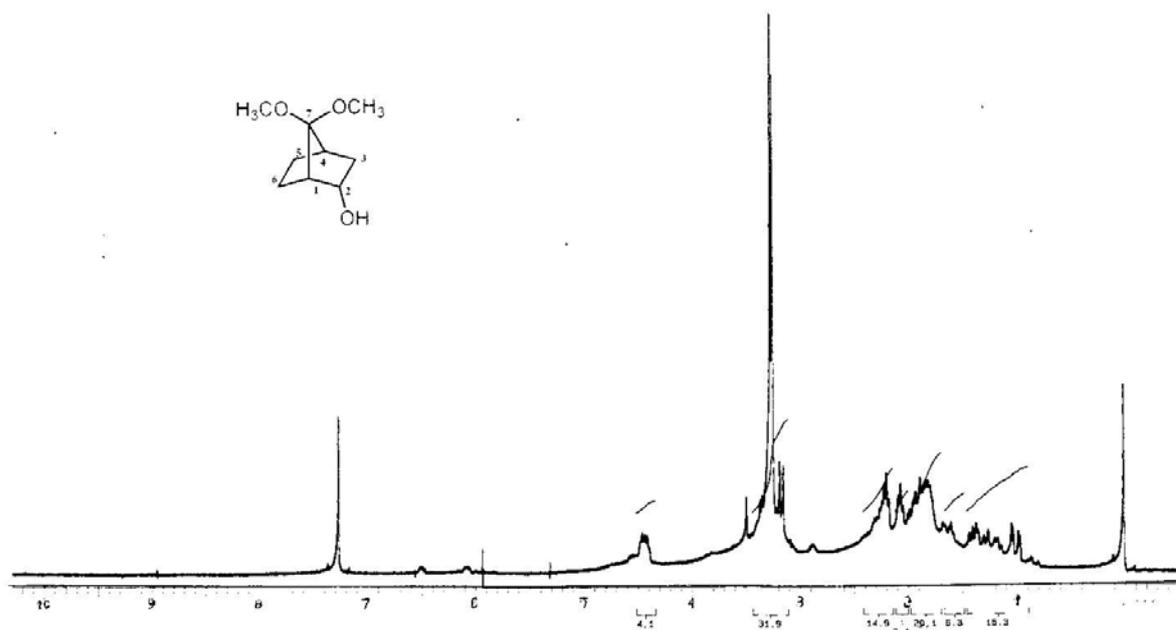


Figura 42. Espectro de RMN de ^1H do composto (\pm)-**65** (CDCl_3 , 200 MHz)

A Figura **43** mostra o espectro de RMN de ^{13}C (APT) do composto (\pm)-**65**, onde observa-se os 3 CH_2 em 17,5, 27,6 e 38,4 ppm comprovando o sucesso da redução da ligação dupla. Observa-se também o sinal em 70,1 referente ao carbono $\alpha\text{-OH}$. O espectro de infra vermelho (Espectro 3) mostra a banda característica de OH em 3409 cm^{-1} .

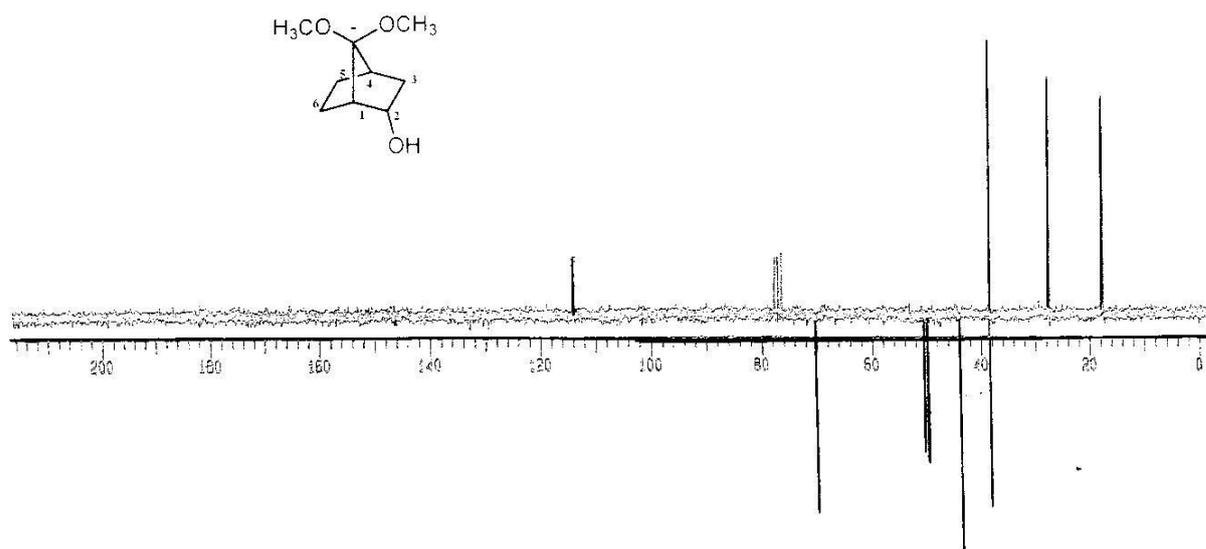


Figura 43. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) do composto (\pm)-**65** (CDCl_3 , 50 MHz)

Visando dar uma visão da enorme versatilidade do reagente amônia em síntese orgânica, foi submetido e aceito uma revisão sobre algumas das aplicações mais recentes deste reagente na revista *SYNLETT* de 2006, na sessão de spotlights.⁷⁶

3.4.1.2. Síntese do 7,7-dimetóxinorbornan-2-ona: (±)-66

O tratamento do composto (±)-65 com cloro cromato de piridínio (PCC) forneceu a cetona (±)-66 com 85% de rendimento.⁶⁹ Utilizou-se uma relação de 2:1 em massa de substrato/ PCC.

A Figura 44 mostra o espectro de RMN de ¹H do composto (±)-66 onde podemos observar o desaparecimento do sinal em 4.45 ppm referente ao hidrogênio α-OH de (±)-65.

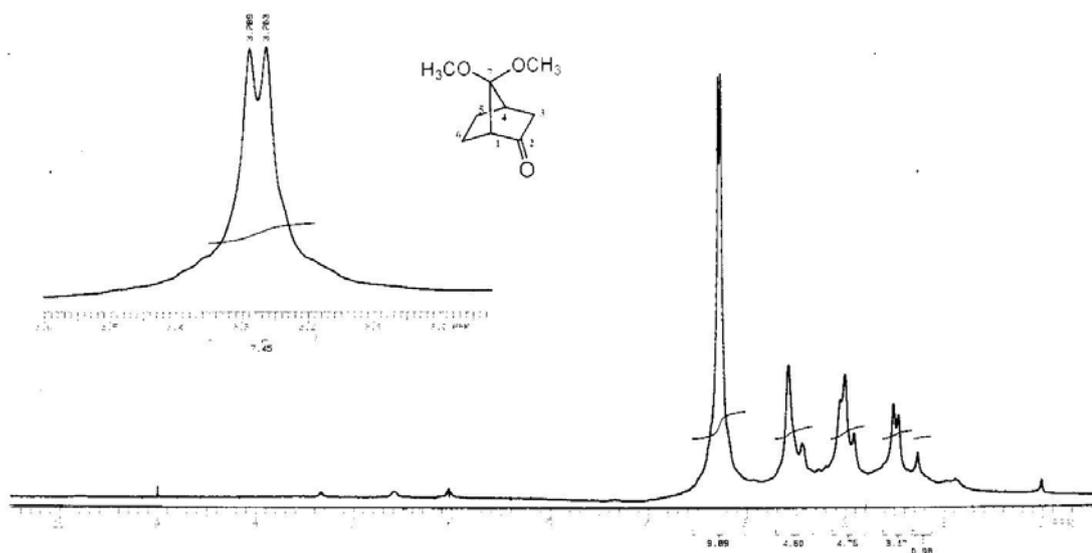


Figura 44. Espectro de RMN de ¹H do composto (±)-66 (CDCl₃, 200 MHz)

No espectro de RMN de ¹³C (APT), pode-se visualizar o desaparecimento do sinal em 70,1 ppm referente ao carbono α-OH de (±)-65 e o surgimento de um sinal em 212,5 ppm referente à carbonila de (±)-66 (Figura 45). O espectro de infra vermelho (Espectro 4) mostra o desaparecimento da banda de OH em 3409 cm⁻¹ e o surgimento da banda relativa à carbonila em 1755 cm⁻¹.

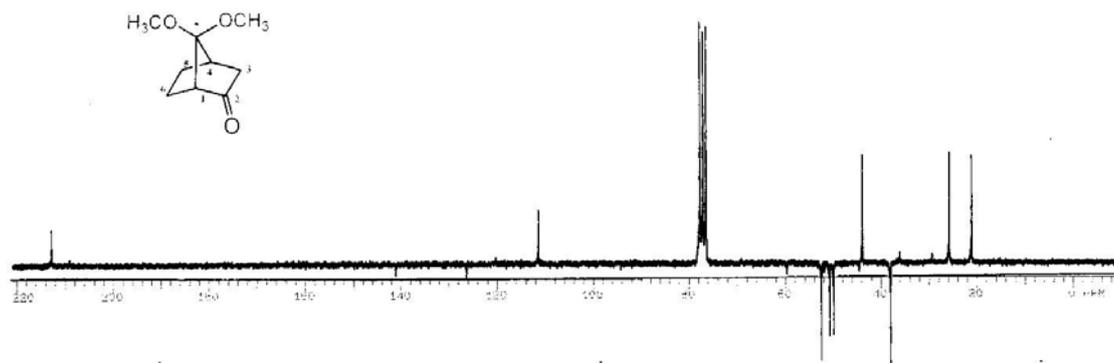


Figura 45. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) do composto (\pm)-**66** (CDCl_3 , 50 MHz)

3.4.1.3. Síntese do 7,7-dimetóxinorbornan-2-*exo*-ol: (\pm)-**67**

Através da redução de (\pm)-**66** com borohidreto de sódio em metanol a zero grau, obteve-se o álcool *endo* (\pm)-**67** com 92% de rendimento após 2h.²⁴ O espectro de RMN de ^1H da Figura 46 mostra o surgimento de um sinal em 3,65 ppm referente ao hidrogênio α -OH.

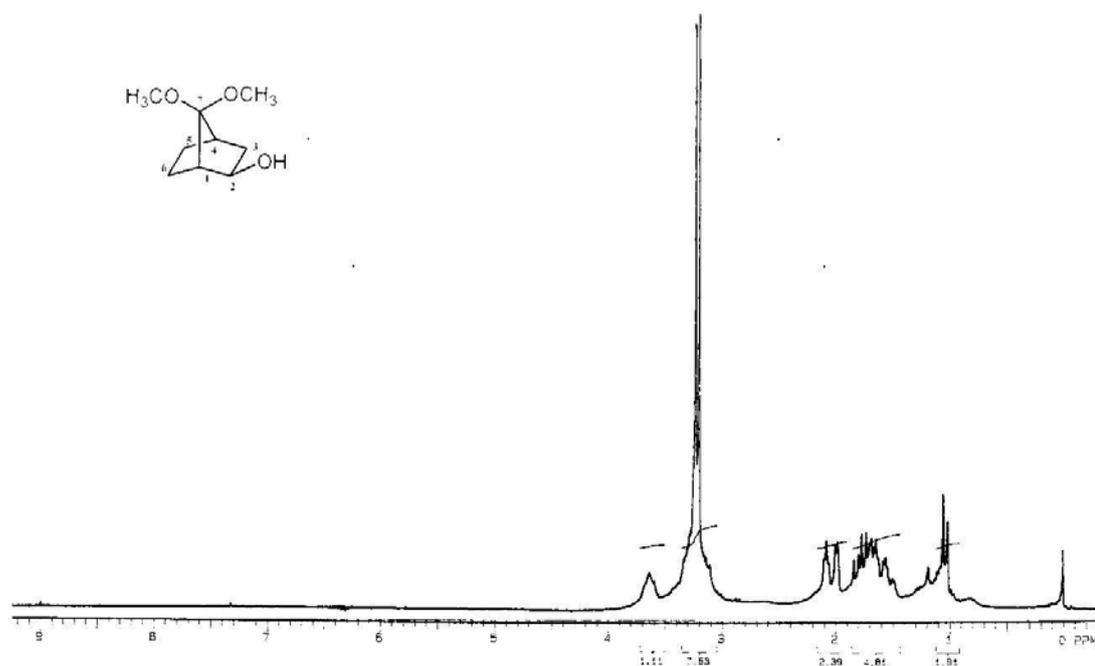


Figura 46. Espectro de RMN de ^1H do composto (\pm)-**67** (CDCl_3 , 200 MHz)

Pelo espectro de RMN de ^{13}C (APT) pode-se observar o surgimento de um sinal em 74,0 ppm referente ao carbono $\alpha\text{-OH}$ de (\pm)-**67**, e observa-se também o desaparecimento do sinal em 212,5 ppm referente à carbonila de (\pm)-**66** (Figura 47). O espectro de infra vermelho mostra o desaparecimento da banda de carbonila em 1755 cm^{-1} e o surgimento da banda de OH em 3486 cm^{-1} . (Espectro 5).

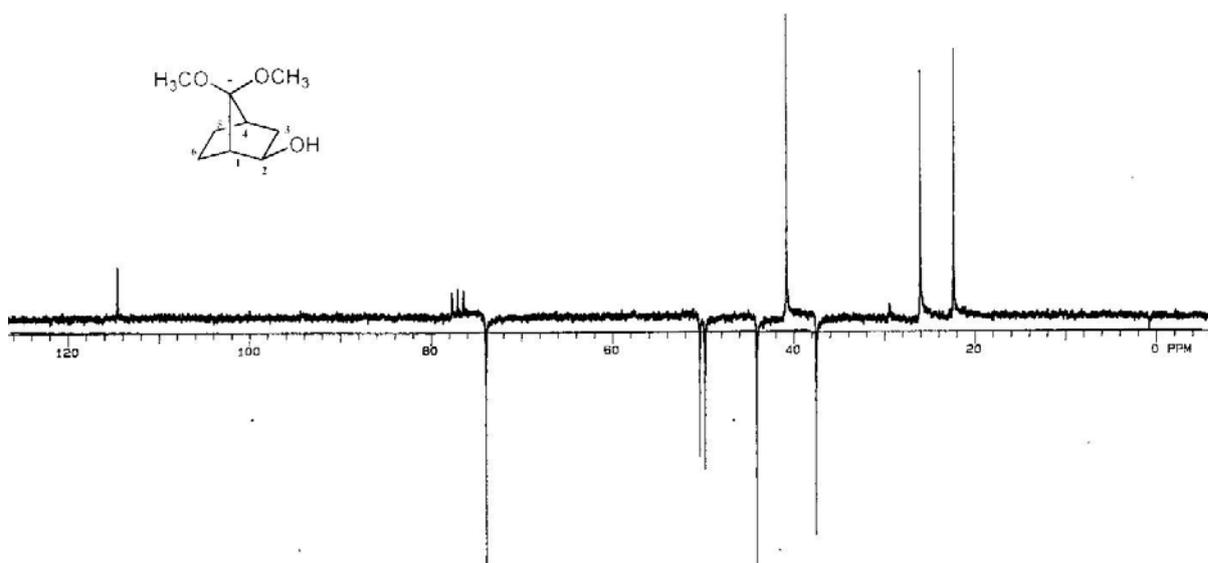


Figura 47. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) do composto (\pm)-**67** (CDCl_3 , 50 MHz)

3.4.1.4. Síntese do 2-*exo*-hidroxinorbornan-7-ona: (\pm)-**68**

A reação de descetalização do composto (\pm)-**67** com ácido para tolueno sulfônico, acetona e água, à temperatura ambiente, forneceu o composto (\pm)-**68** com 75% de rendimento após 4h.²⁴ Utilizou-se um excesso de 3:1 de ácido nesta reação.

O espectro de RMN de ^1H do composto (\pm)-**68** mostra um dubleto em 4,0 ppm ($J = 8.1\text{ Hz}$) referente ao hidrogênio $\alpha\text{-OH}$, assim como mostra também o desaparecimento dos sinais relativos às metoxilas presentes no composto (\pm)-**67** (Figura 48).

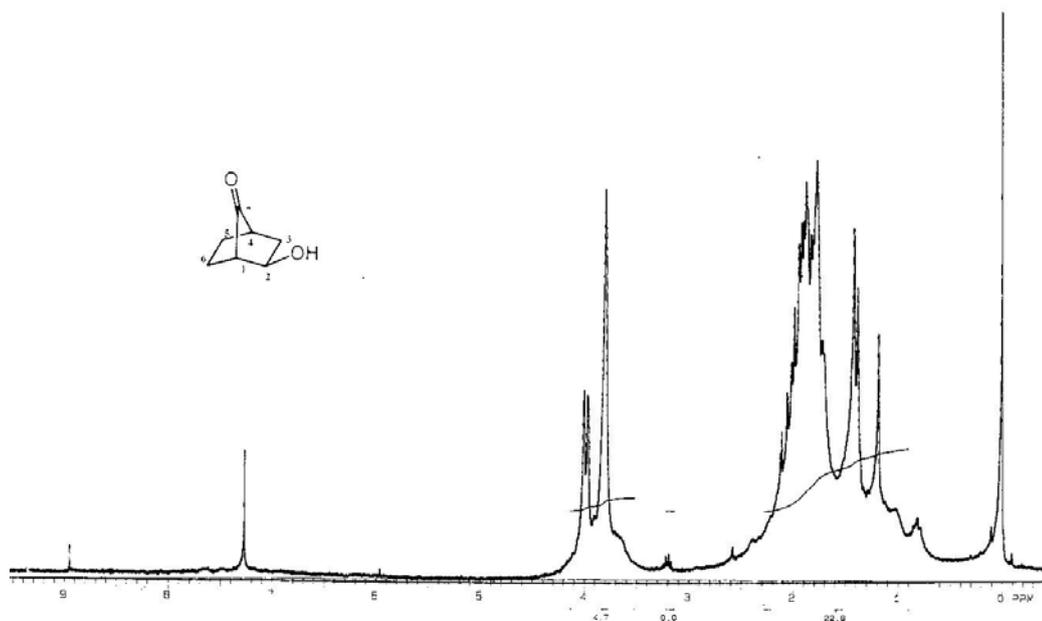


Figura 48. Espectro de RMN de ^1H do composto (\pm)-**68** (CDCl_3 , 200 MHz)

O espectro de RMN de ^{13}C (APT) mostra o desaparecimento dos sinais dos grupos metoxilas e mostra o surgimento do sinal em 216,6 ppm referente à carbonila do carbono 7 (Figura 49). O espectro de infra vermelho mostra a banda da carbonila em 1767 cm^{-1} .(Espectro 6).

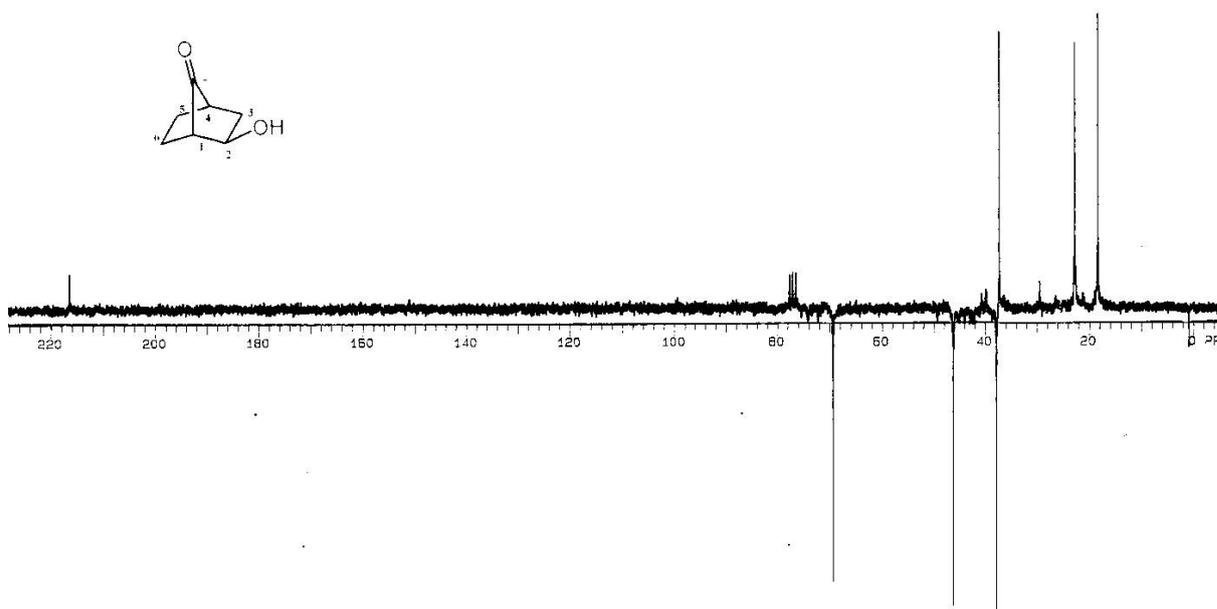


Figura 49. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) do composto (\pm)-**68** (CDCl_3 , 50 MHz)

3.4.1.5. Síntese do 2,7-*syn*-dihidroxinorbornano: *syn*-(±)-**69**

Tentou-se, primeiramente, reduzir o composto (±)-**68** com borohidreto de sódio em THF a zero grau, mas obteve-se uma mistura dos isômeros *syn* e *anti* **69** na proporção de 1:1. decidiu-se então reduzir o composto (±)-**68** com hidreto de tri-(*terc*-butoxi) de lítio alumínio a zero grau, onde, desta vez, obteve-se somente o isômero *syn* com 70% de rendimento. O espectro de RMN de ^1H do composto *syn*-(±)-**69** mostra o surgimento dos sinais em 3,90 e 4,10 ppm referentes aos hidrogênios $\alpha\text{-OH}$ (H2) e $\alpha\text{-OH}$ (H7) respectivamente (Figura 50).

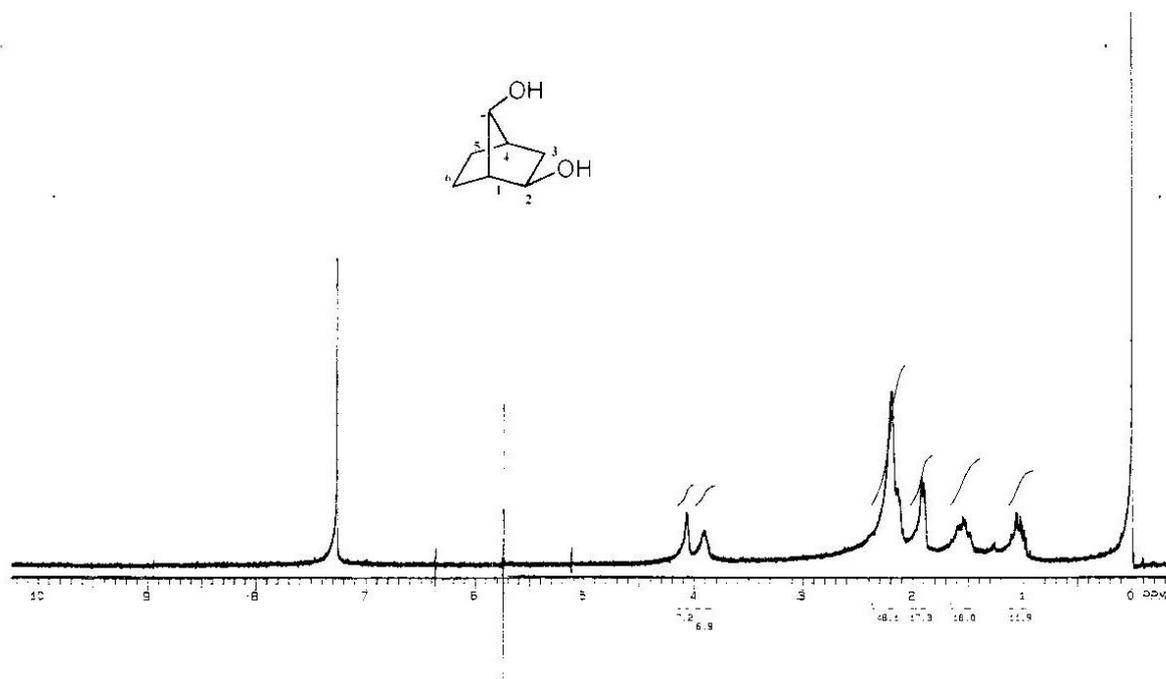


Figura 50. Espectro de RMN de ^1H do composto *syn*-(±)-**69** (CDCl_3 , 200 MHz)

O espectro de RMN de ^{13}C (APT) mostra os sinais em 76,7 e 81,9 referentes aos carbonos $\alpha\text{-OH}$ s da molécula, assim como o desaparecimento do sinal da carbonila de (±)-**68** em 216,6 ppm (Figura 51). O espectro de infra vermelho mostra o desaparecimento da banda da carbonila de (±)-**68** em 1767 cm^{-1} (Espectro 7).

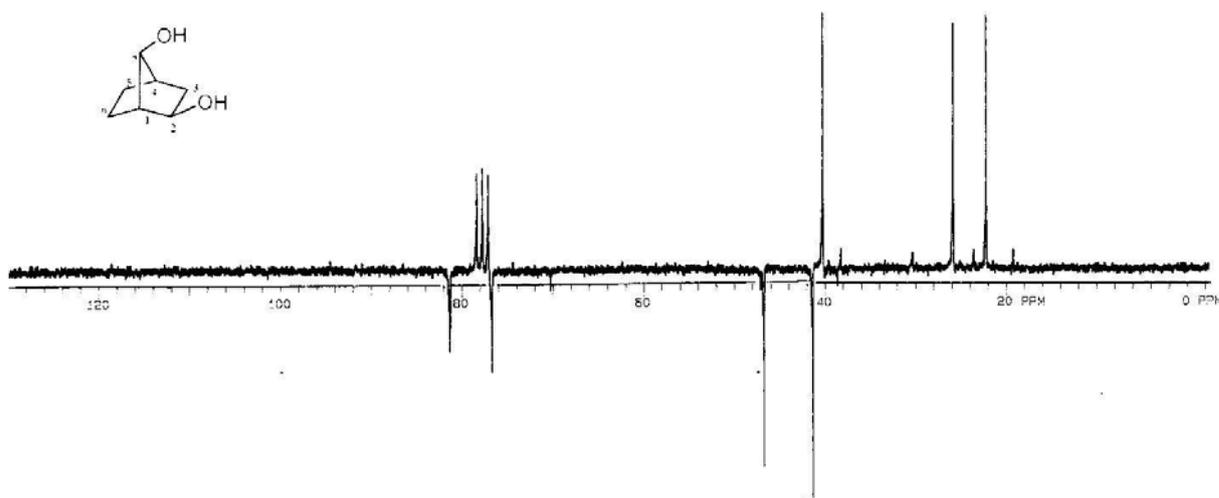
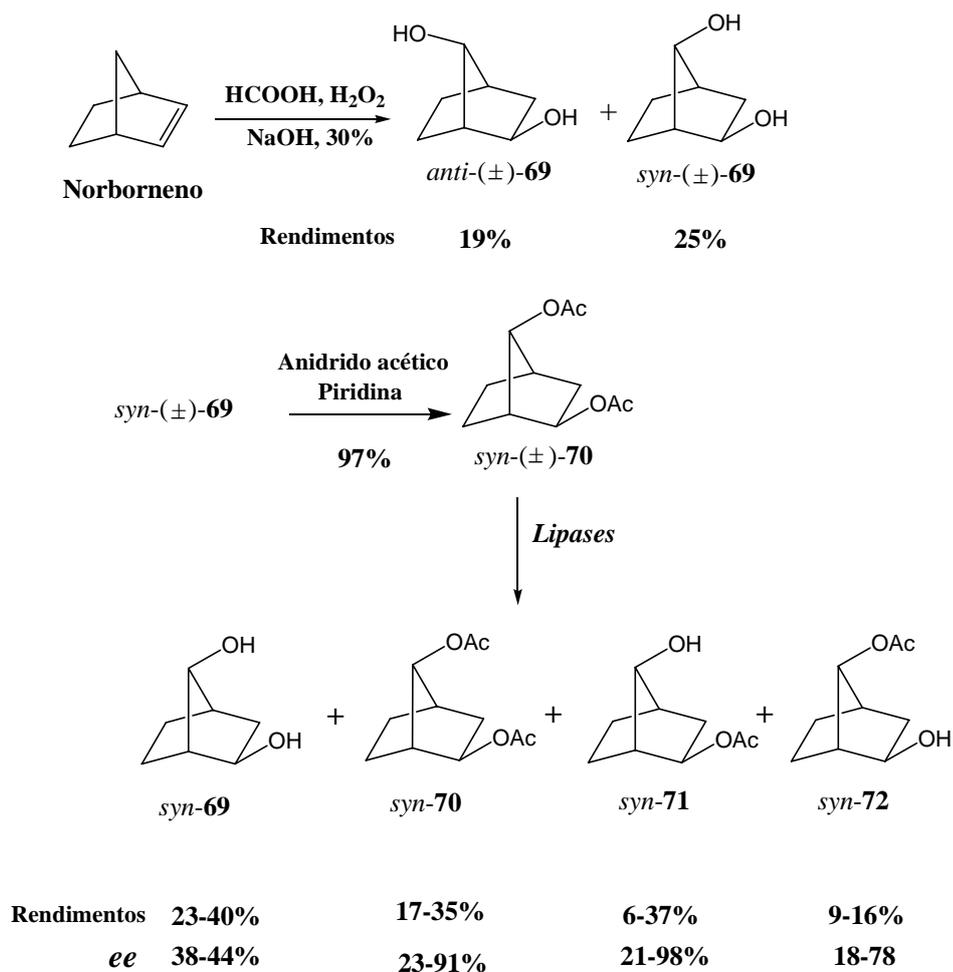


Figura 51. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) do composto *syn*-(\pm)-**69** (CDCl_3 , 50 MHz)

Uma vez estabelecida a rota sintética para a síntese racêmica do diol, partiu-se, então, para a síntese quiral do mesmo.

3.5. Síntese do (+) e (-) 2,7-*syn*-dihidroxi norbornano: (+) e (-) *syn*-**69**

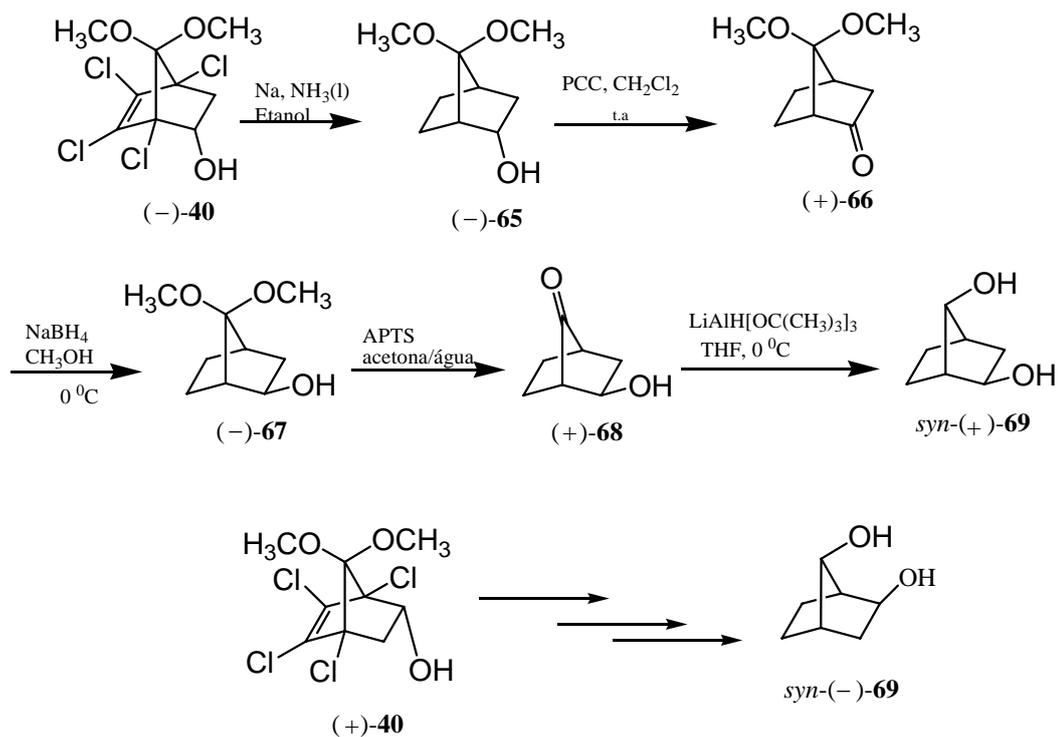
Na década passada, Naemura e colaboradores ⁷⁷ sintetizaram os compostos (+) e (-) *syn*-**69** e, junto com eles, três outros derivados tendo grupos funcionais nas posições C-2 e C-7 a partir de hidrólise enzimática do respectivo diéster *syn* racêmico (\pm)-**70** (Esquema **27**).



Esquema 27

Apesar do baixo rendimento total a partir do norborneno a hidrólise do composto *syn-71* forneceu o composto *syn-69* com 98% *ee*.

Partindo-se da rota previamente estabelecida, resolveu-se sintetizar o *syn-(+)-69* criando, desta forma, uma rota alternativa àquela desenvolvida por Naemura. Para tanto, partiu-se desta vez do composto quiral (–)-**40** segundo o Esquema **28**.



Esquema 28

Partindo-se, então, do composto (+)-40, foi possível obter, através da mesma rota, o composto *syn*-(-)-69 com rendimentos similares. A tabela VI mostra os resultados da síntese quiral do composto *syn*-(+)-69.

Tabela VI. Resultados da síntese quiral do composto *syn*-(+)-**69**

Entrada	Composto	Rendimento (%)	$[\alpha]_D^{20}$ <i>c</i> (g/mL)	<i>ee</i> (%)
1	(-)- 40	45 ^a	-35 AcOEt)	(2.85, > 99%
2	(-)- 65	76	-1 (3.07, AcOEt)	> 99%
3	(+)- 66	85	+55 AcOEt)	(1.88, > 99%
4	(-)- 67	92	-30 AcOEt)	(1.36, > 99%
5	(+)- 68	75	+30 AcOEt)	(1.18, > 99%
6	<i>Syn</i> -(+)- 69	70	+12 (1.0, AcOEt)	> 99%

^a A partir de (±)-**40** através de transesterificação com acetato de vinila catalisada pela lípase da *Cândida rugosa*.

A configuração absoluta dos compostos (+) e (-) *syn*-**68** foi determinada por Naemura como (2*R*, 7*S*) e (2*S*, 7*R*) respectivamente. Todos os dados espectrais confirmam a estrutura dos dióis quirais, mas o ponto de fusão encontrado não confere com aquele descrito por Naemura, mesmo após várias purificações. Este fato foi também observado por Kutsuki,⁷⁸ o qual obteve o mesmo valor encontrado por nós. Esta rota, portanto, mostrou-se muito eficiente na síntese dos compostos (+) e (-) *syn*-**69** apresentando altos rendimentos e fornecendo produtos com altos excessos enantioméricos (> 98%), tornando-se assim uma alternativa ao método de Naemura.⁷⁷ Estes compostos, devido a sua geometria, podem ser estudados como prováveis ligantes quirais para síntese assimétrica.⁷⁹

A partir da obtenção dos dióis quirais, resolveu-se testar a sua eficiência como auxiliares quirais e, para isso, realizou-se uma reação enantiosseletiva de adição de dietil zinco ao benzaldeído, usando como catalisador um complexo de titânio do composto *syn*-(+)-**69** em analogia aos trabalhos de Seebach e colaboradores.²⁸

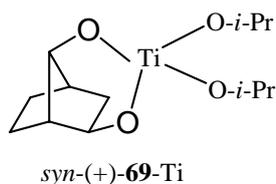
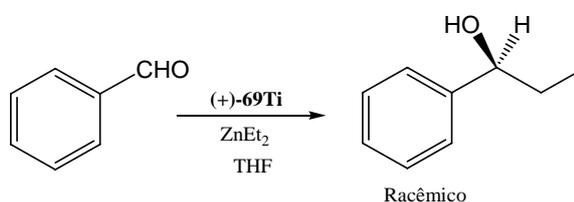


Figura 52. Complexo de titânio derivado de *syn*-(+)-**69**

O complexo *syn*-(+)-**69**-Ti foi gerado *in situ* através da adição de excesso de isopropóxido de titânio a uma solução de *syn*-(+)-**69** em THF. A reação seguiu segundo o Esquema 29.



Conforme o Esquema acima, após 20 horas de reação, obteve-se o álcool 1-fenil propanol com 90% de rendimento mas, a reação não apresentou nenhuma enantiosseletividade indicando, talvez, a ineficiência do ligante para esta reação ou, até mesmo, a não formação do complexo *syn*-(+)-**69**-Ti.

Posteriormente, tentou-se, a partir do composto *syn*-(+)-**69**, sintetizar um difosfinito quiral com o objetivo de realizar testes em reações de hidrogenação assimétrica.⁵¹

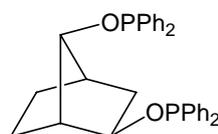
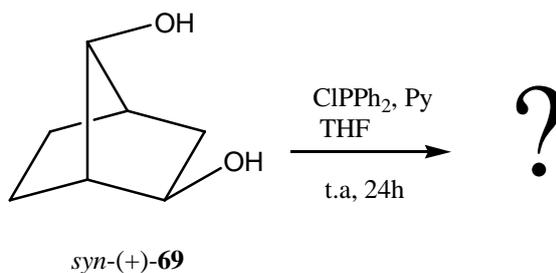


Figura 53. Difosfinito derivado de *syn*-(+)-**69**

A uma solução do composto *syn*-(+)-**69** em THF, adicionou-se cloreto de difenilfosfina e piridina, deixando-se reagir por 24h (Esquema 30). No entanto, verificou-se a não formação do difosfinito, uma vez que observou-se apenas um único sinal no espectro de RMN de ³¹P (Figura 54).



Esquema 30

Além disso, o sinal observado apresenta um deslocamento químico em 25,0 ppm correspondente a fósforo pentavalente, indicando que, provavelmente, no processo de purificação tenha ocorrido a oxidação do monofosfinito.

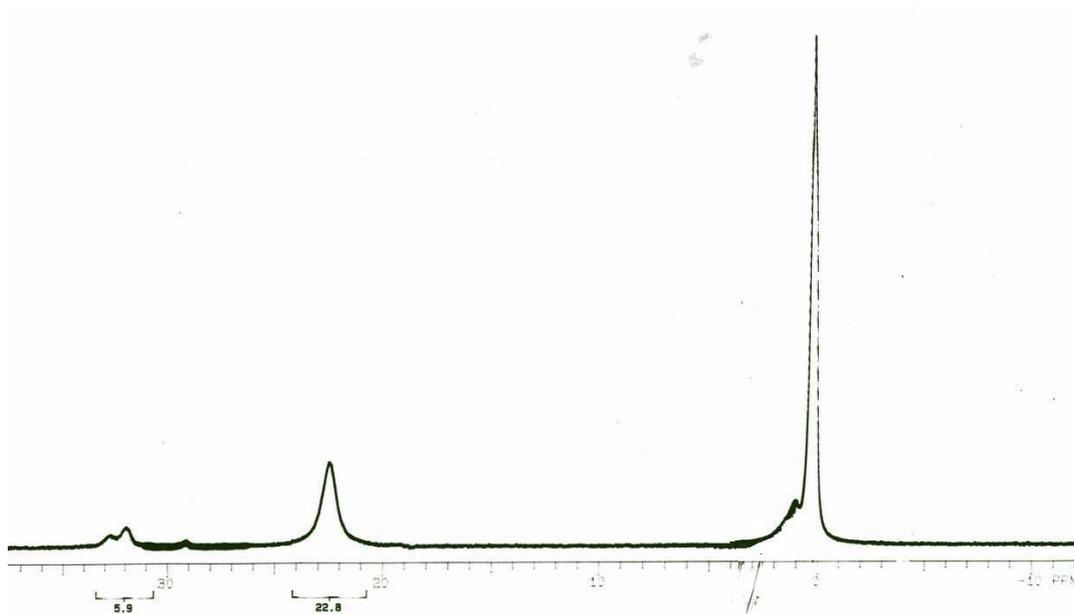
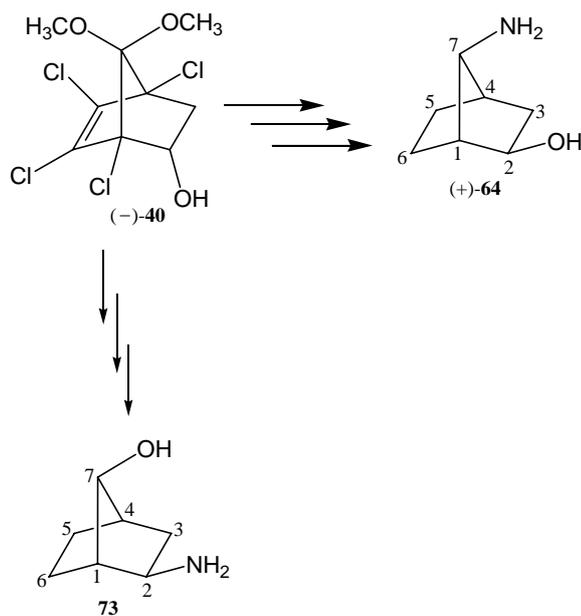


Figura 54. Espectro de RMN de ^{31}P da reação de formação do fosfinito a partir de *syn*-(+)-**69**.

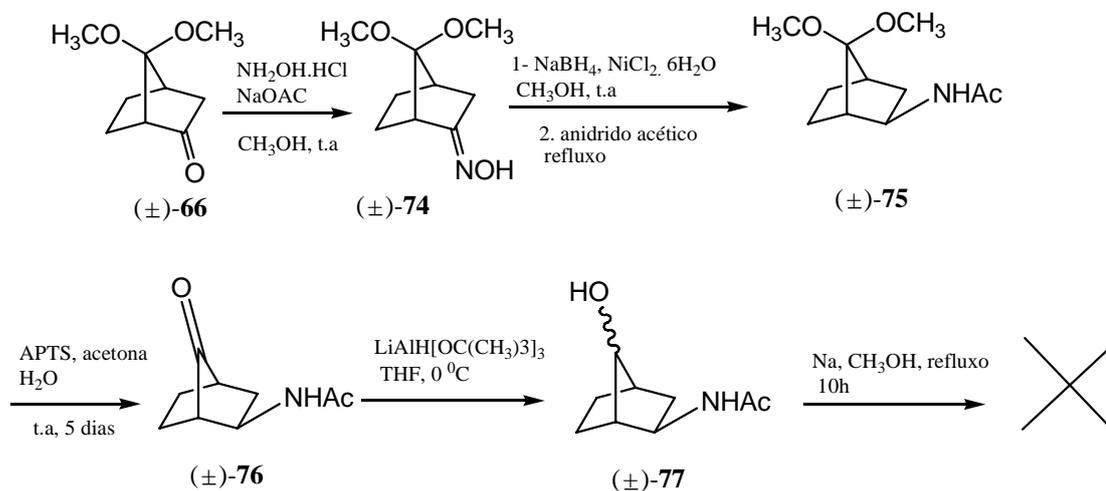
3.6. Síntese de 1,3-aminoalcoois derivados do norbornano

Devido ao sucesso de trabalho anterior²⁴ no qual foi sintetizado o 1,3-aminoalcool (+)-**64** e derivados (Esquema **43**), resolveu-se estabelecer uma metodologia para a obtenção de seu isômero **73** com o objetivo de sintetizar derivados que serão avaliados como ligantes na reação de adição enantiosseletiva de dietilzinco ao benzaldeído, assim como, verificar a influência da mudança de posição dos grupos funcionais da molécula nos resultados da indução assimétrica (Esquema **31**).



Esquema 31

Para início do estudo, primeiramente, partiu-se do composto racêmico (\pm)-66, conforme o Esquema 32.



Esquema 32

3.6.1. Síntese do 7,7-dimetóxinorbornan-2-oximo: (\pm)-74

O tratamento da cetona (\pm)-66 com cloridrato de hidroxilamina e acetato de sódio em metanol forneceu a oxima (\pm)-74 com 95% de rendimento após 15h.

A Figura 55 mostra o espectro de RMN de ^1H da oxima (\pm)-74 onde observa-se as duas metilas em 3,15 e 3,25 ppm.

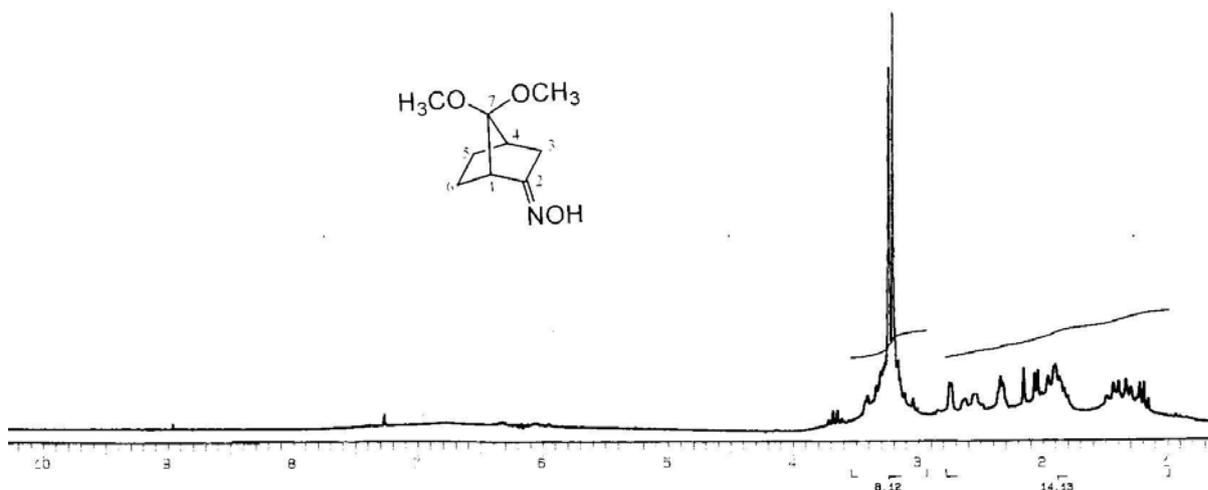


Figura 55. Espectro de RMN de ^1H do composto (\pm)-74 (CDCl_3 , 200 MHz)

A Figura 56 mostra o espectro de RMN de ^{13}C (APT) do composto (\pm)-74, onde observa-se o sinal do carbono C2 ligado ao nitrogênio em 166,0 ppm, assim como o desaparecimento do sinal da carbonila de (\pm)-66. O espectro de infra vermelho do composto (\pm)-74 apresenta a banda de OH da oxima em 3269 cm^{-1} e a banda da ligação C=N em 1693 cm^{-1} (Espectro 8).

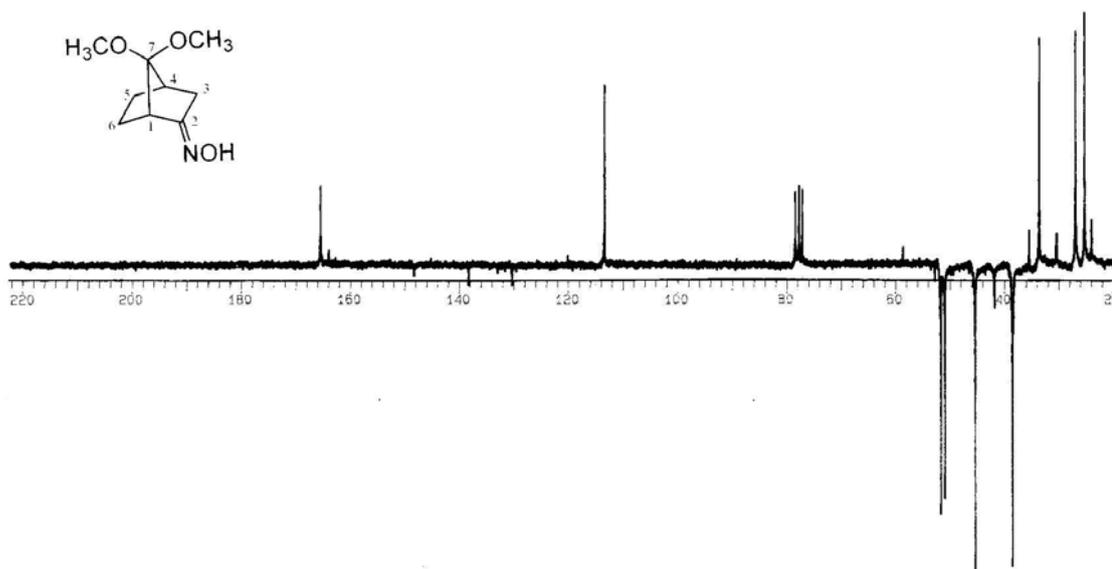


Figura 56. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) do composto (\pm)-74 (CDCl_3 , 50 MHz)

3.6..2. Síntese do 7,7-dimetóxinorbornan-2-*exo*-acetamido: (\pm)-75

A redução de (\pm)-74 com o sistema cloreto de níquel e borohidreto de sódio seguida de acetilação conduziu à acetamida (\pm)-75 com 90% de rendimento.^{6d} A Figura 57 mostra o espectro de RMN de ^1H do composto (\pm)-75 onde observa-se o dubleto em 3,99 ppm ($J = 4.1$ Hz) referente ao hidrogênio H2, α -amida.

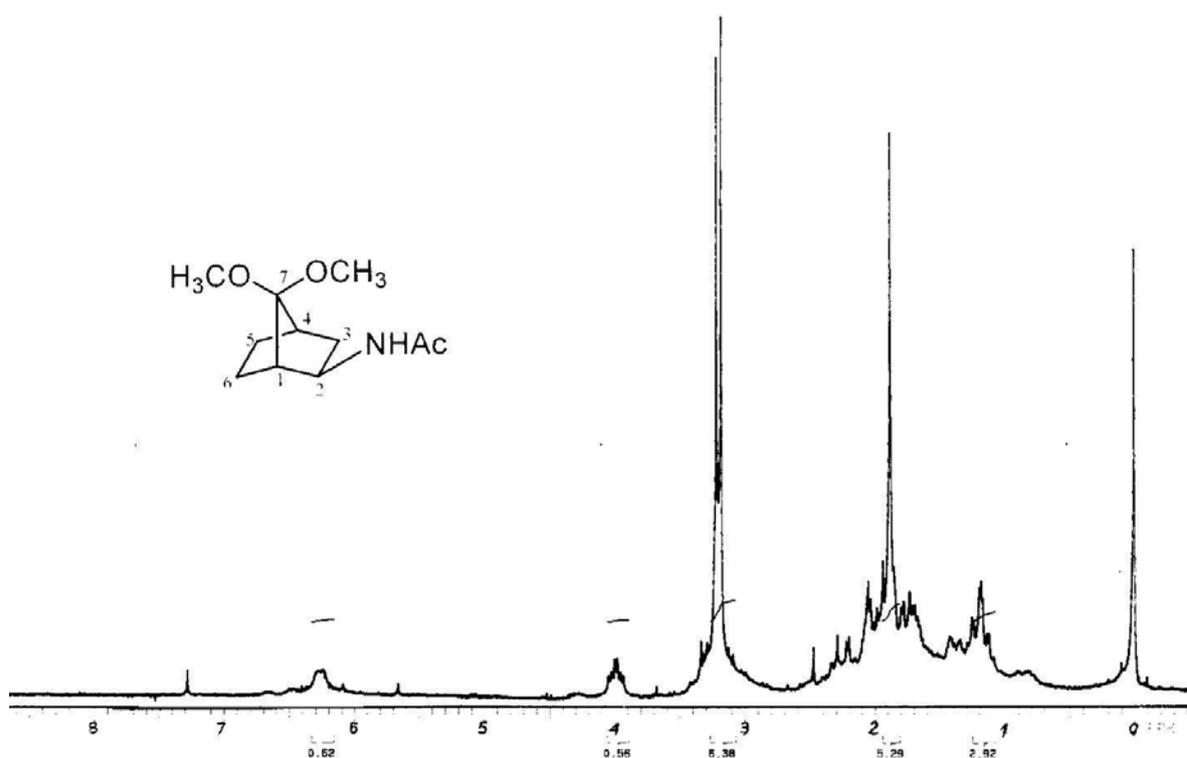


Figura 57. Espectro de RMN de ^1H do composto (\pm)-75 (CDCl_3 , 200 MHz)

A Figura 58 mostra o espectro de RMN de ^{13}C (APT) do composto (\pm)-75, onde observa-se o sinal em 23,4 ppm referente á metila do grupo amido. Observa-se também o sinal em 43,1 ppm referente ao carbono C2 α -amida, assim como o sinal em 168,7 ppp referente á carbonila do grupo amido. O espectro de infra vermelho do composto (\pm)-75 mostra a banda da carbonila do grupo amido em 1645 cm^{-1} (Espectro 9).

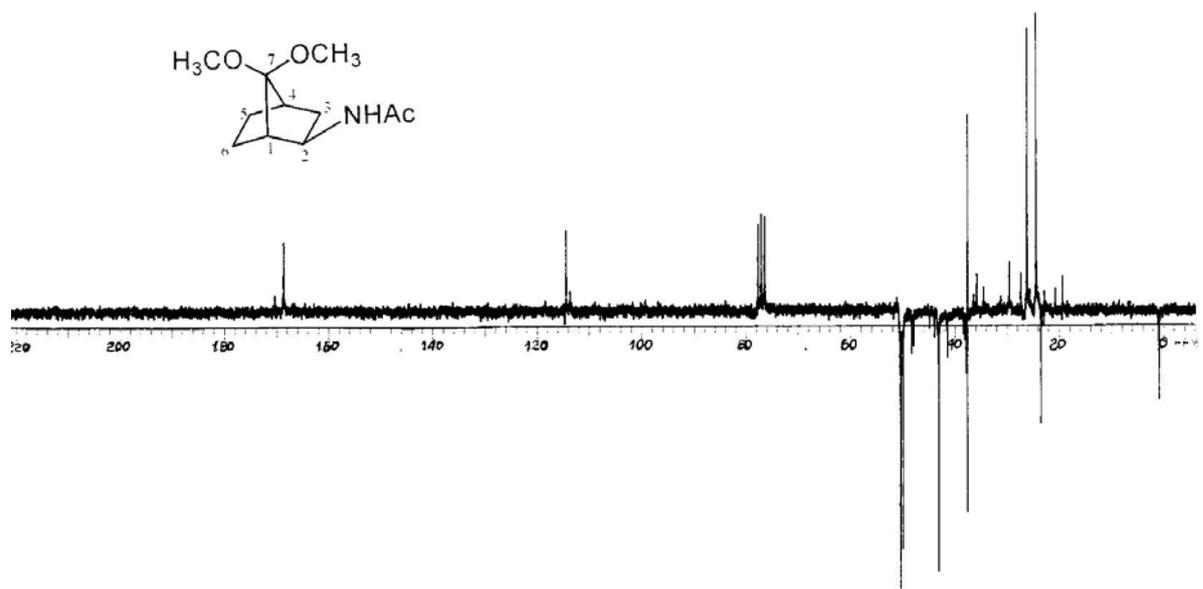


Figura 58. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) do composto (\pm) -**75** (CDCl_3 , 50 MHz)

3.6..3. Síntese do 2-*exo*-acetamidonorbornan-7-ona: (\pm) -**76**

O tratamento do composto (\pm) -**75** com ácido para-toluenosulfônico e água, a temperatura ambiente, forneceu, após 5 dias, a cetona (\pm) -**76** com 70% de rendimento. A Figura **59** mostra o espectro de RMN de ^1H do composto (\pm) -**76**, onde observa-se o desaparecimento dos sinais das metoxilas do composto (\pm) -**75**.

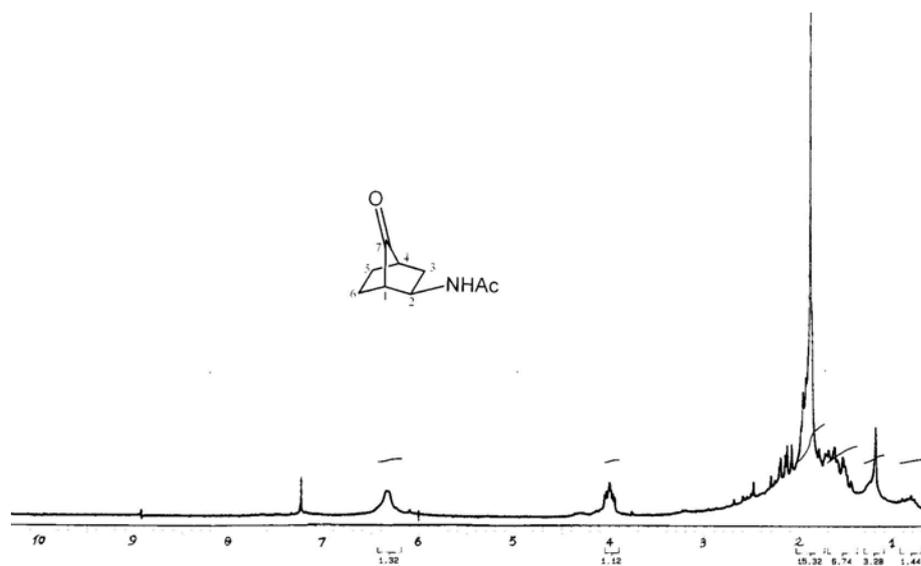


Figura 59. Espectro de RMN de ^1H do composto (\pm) -**76** (CDCl_3 , 200 MHz)

No espectro de RMN de ^{13}C (APT) da Figura 60 observa-se novamente o desaparecimento dos sinais relativos aos carbonos das metoxilas do composto (\pm)-75. No espectro de infra vermelho do composto (\pm)-76, observa-se a banda da carbonila do carbono C7 em 1776 cm^{-1} (Espectro 10)

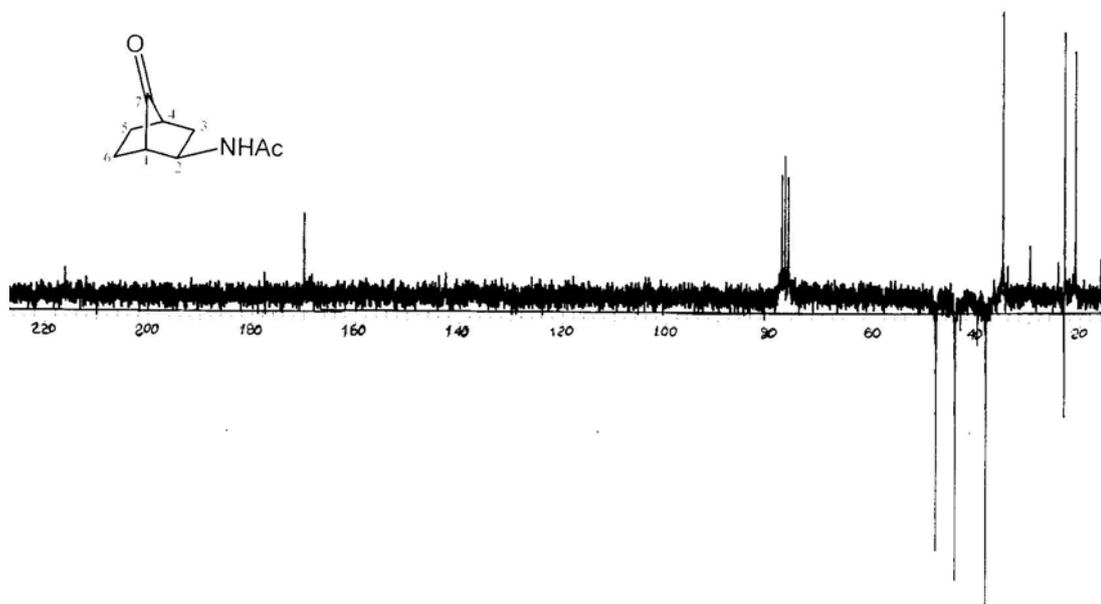


Figura 60. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) do composto (\pm)-76 (CDCl_3 , 50 MHz)

3.6.4. Síntese do 2-*exo*-acetamidonorbornan-7-ol: (\pm)-77

A redução de (\pm)-76 com tri-(*terc*-butoxi) lítio alumínio hidreto forneceu mistura de isômeros, inseparáveis por cromatografia, com rendimento de 80% numa relação de aproximadamente 1:1. A Figura 61 mostra o espectro de RMN de ^1H da mistura de isômeros (\pm)-77 onde observa-se, em 2.0 ppm aproximadamente os sinais relativos às metilas dos dois isômeros.

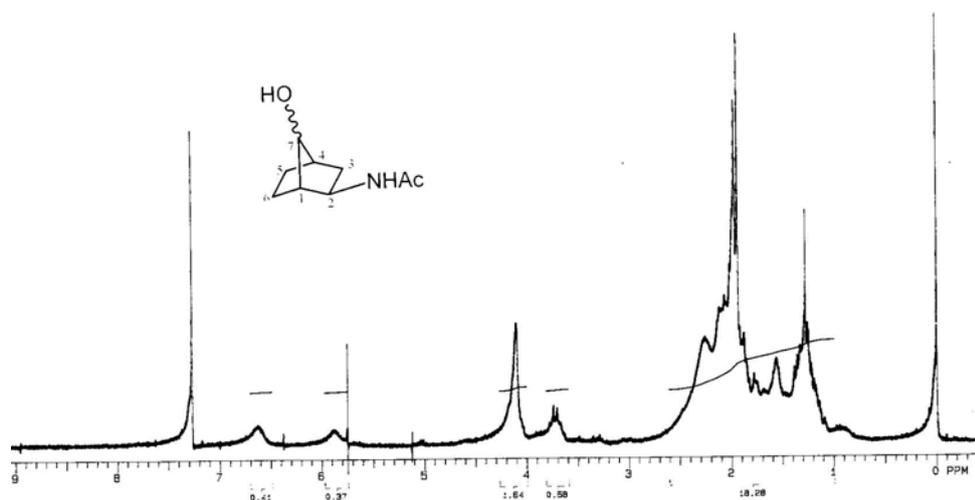


Figura 61. Espectro de RMN de ¹H da mistura de isômeros (±)-77 (CDCl₃, 200 MHz)

No espectro de RMN de ¹³C (APT), observa-se o desaparecimento do sinal da carbonila em C7 (±)-76, mas, mostra claramente a duplicação de sinais evidenciando mais uma vez a formação de mistura isomérica (Figura 62). O espectro de infra vermelho da mistura mostra o desaparecimento da banda da carbonila de (±)-76, assim como o surgimento da banda de OH em 3375 cm⁻¹ (Espectro 11)

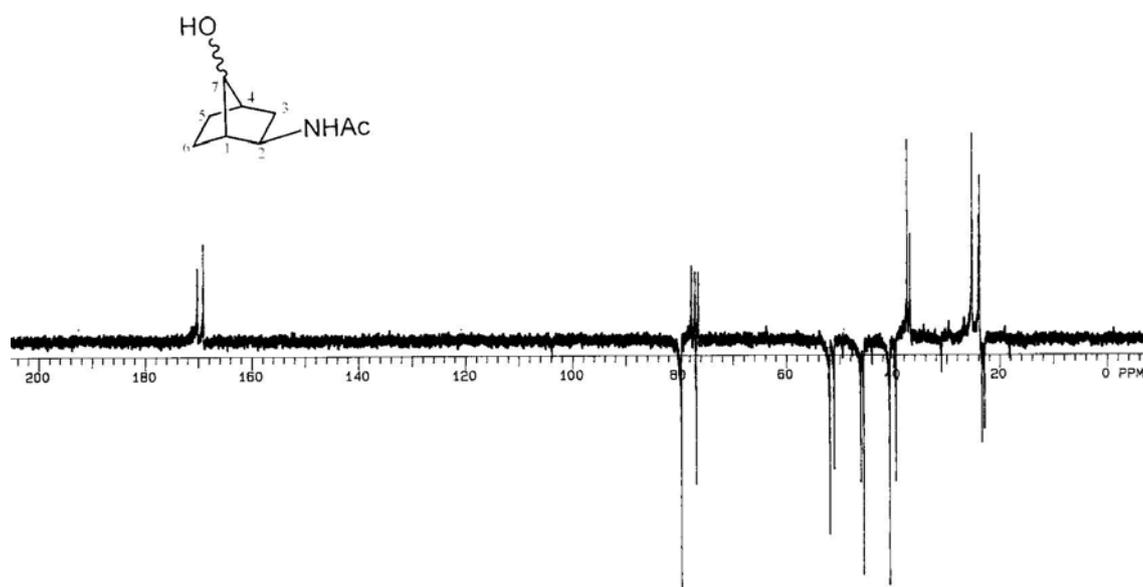
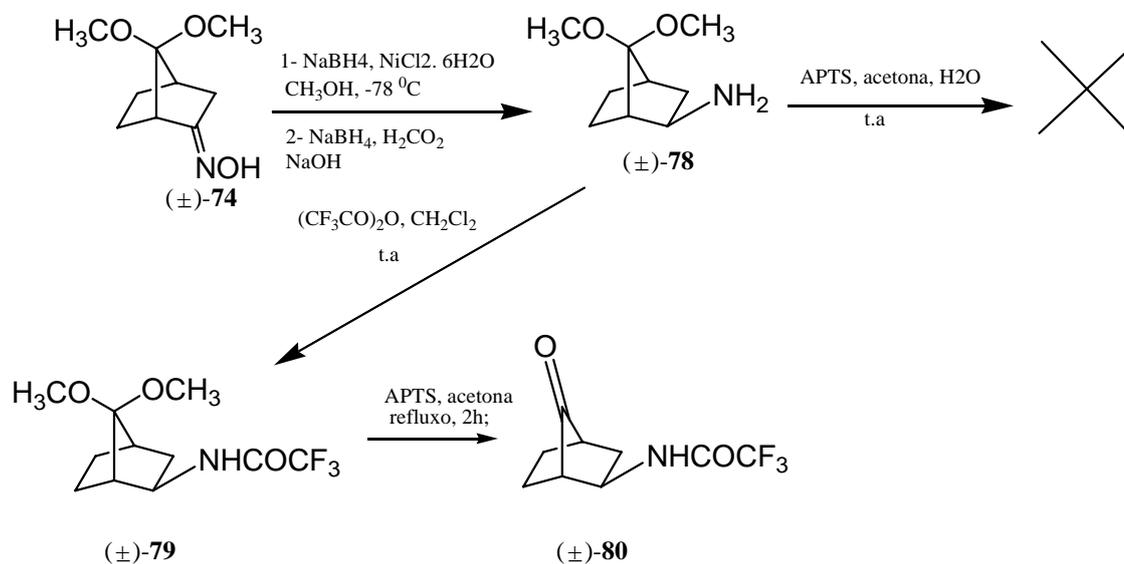


Figura 62. Espectro de RMN de ¹³C (APT) da mistura isomérica (±)-77 (CDCl₃, 50 MHz)

Tentou-se, então, desproteger o grupo amina através da reação da mistura (\pm)-**77** com sódio metálico sob refluxo de metanol^{6d} mas, apesar da mesma reação ter ocorrido com sucesso na síntese de (+)-**63** (Esquema **24**), no presente caso, a reação não ocorreu.

Resolveu-se, então, mudar a rota sintética conforme ilustra o Esquema **33**.



Esquema **33**

3.6.5. Síntese do 7,7-dimetoxi-2-*exo*-aminonorbornano: (\pm)-**78**

Através de metodologia desenvolvida por nosso grupo,²⁴ reduziu-se a oxima (\pm)-**74** com borohidreto de sódio e cloreto de níquel seguido do tratamento com ácido fórmico e hidróxido de sódio obtendo-se a amina (\pm)-**78** com 90% de rendimento. A Figura **63** mostra o espectro de RMN de ^1H da amina (\pm)-**78** onde observa-se o sinal em 2,87 ppm referente ao hidrogênio $\alpha\text{-NH}_2$.

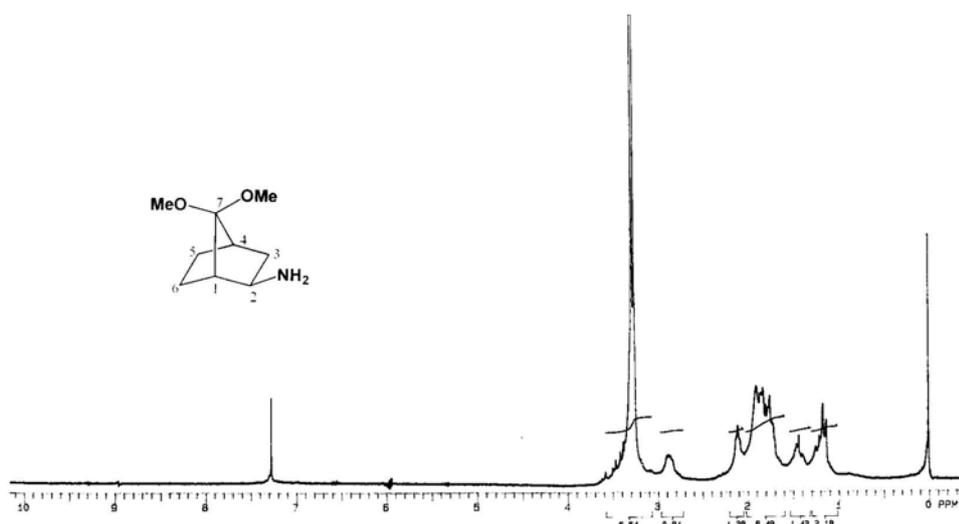


Figura 63. Espectro de RMN de ^1H da amina (\pm)-**78** (CDCl_3 , 300 MHz)

A Figura **64** mostra o espectro de RMN de ^{13}C (APT) da amina (\pm)-**78** onde observa-se o sinal em 54,6 ppm referente ao carbono C2 $\alpha\text{-NH}_2$, assim como o desaparecimento do sinal em 166,0 ppm referente ao carbono C2 ($\text{C}=\text{N}$) de (\pm)-**74**. No espectro de infra vermelho de (\pm)-**78** observa-se o desaparecimento da banda da ligação $\text{C}=\text{N}$ de (\pm)-**74** em 1693 cm^{-1} , e o aparecimento da banda de NH_2 em 3385 cm^{-1} (Espectro 12)

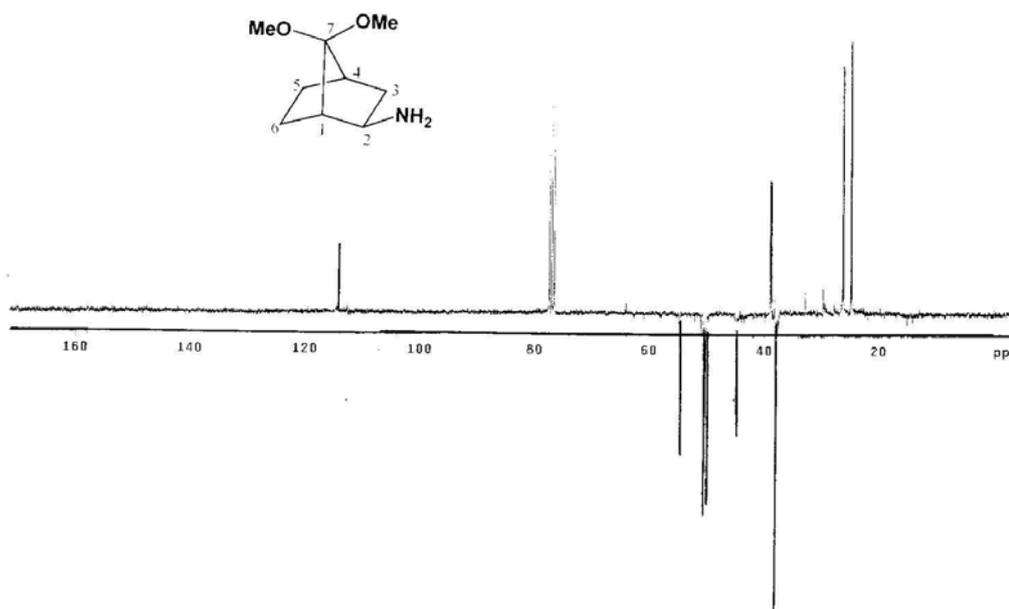


Figura 64. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) da amina (\pm)-**78** (CDCl_3 , 75 MHz)

3.6.6. Síntese do 7,7-dimetoxi-2-*exo*-trifluoracetamidonorbornan: (\pm)-79

A partir da obtenção de (\pm)-78 tentou-se, então, descetalizá-lo pelo tratamento do mesmo com ácido *p*-toluenosulfônico, acetona e águas, a reação não aconteceu à temperatura ambiente sendo o produto de partida todo recuperado. Resolveu-se, então, manter o sistema sob refluxo, mas, no entanto, esta medida causou a decomposição do produto de partida.

Conforme literatura,⁸⁰ a proteção do grupo amino com anidrido trifluoracético fornece um sistema resistente ao meio ácido e facilmente removível. Portanto, resolveu-se proteger o grupamento amino de (\pm)-78 com anidrido trifluoracético, obtendo-se a trifluoracetamida (\pm)-79 com 85% de rendimento. A Figura 65 mostra o espectro de RMN de ^1H da trifluoracetamida (\pm)-79 onde observa-se, agora, o sinal do hidrogênio α -NHCOCF₃ em 4,10 ppm na forma de um multiplete.

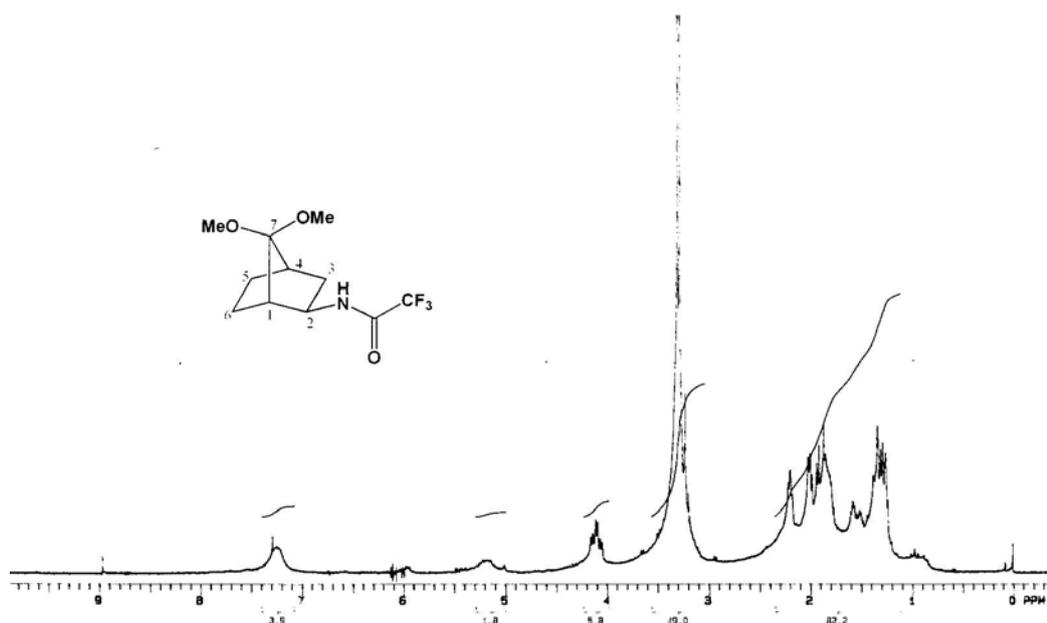


Figura 65. Espectro de RMN de ^1H da trifluoracetamida (\pm)-79 (CDCl_3 , 200 MHz)

A Figura 66 mostra o espectro de RMN de ^{13}C (APT) do composto (\pm)-77 onde observa-se o sinal em 50,8 ppm referente ao carbono C2 α -NHCOCF₃. observa-se também o quarteto em 115,9 ppm ($J = 287.2$ Hz) referente ao carbono do grupo CF₃, o qual apresenta acoplamento com o átomo de flúor, e o, também quarteto em 155,6 ppm ($J = 36.4$ Hz) referente ao carbono carbonílico do grupo trifluoracetamida, o qual também apresenta um

pequeno acoplamento com o átomo de flúor. O espectro de infra vermelho mostra a banda da carbonila do grupo trifluoracetamido em 1723 cm^{-1} (Espectro 13).

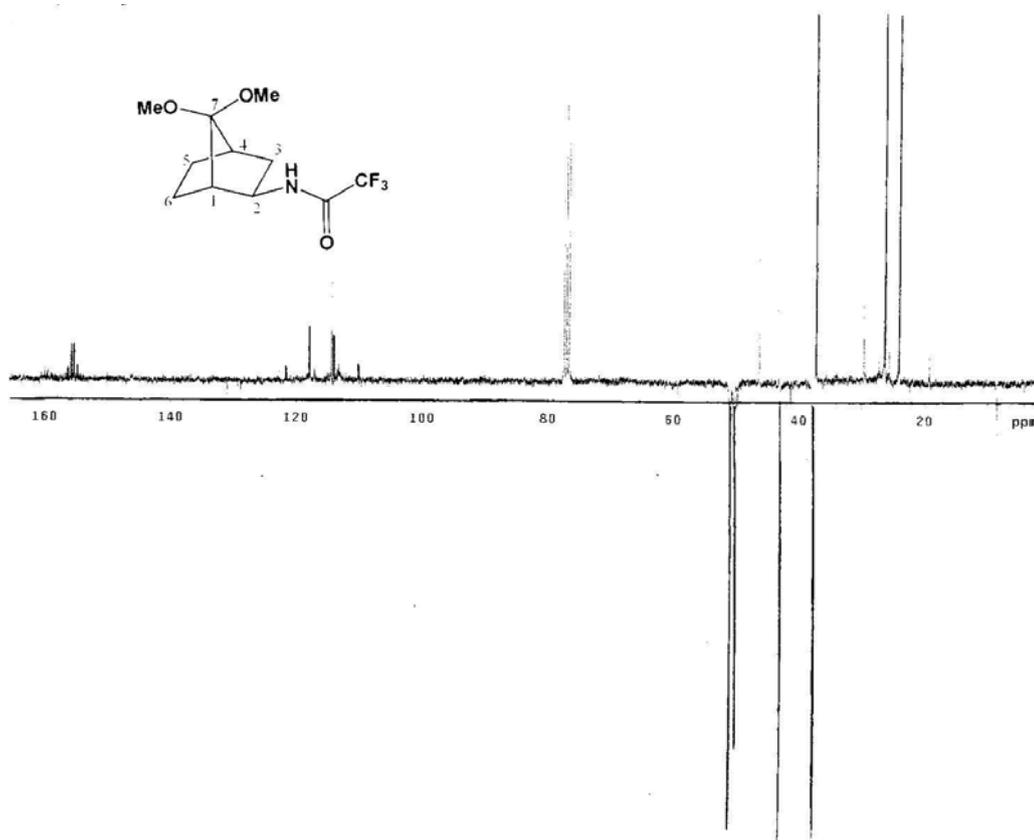


Figura 66. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) da trifluoracetamida (\pm)-**79** (CDCl_3 , 75 MHz)

3.6.7. Síntese do 2-*exo*-trifluoracetamidonorbornan-7-ona: (\pm)-**80**

A partir de (\pm)-**79**, realizou-se a decetalização do mesmo pelo tratamento da amostra com ácido *p*-toluenosulfônico e acetona sob refluxo, e, desta vez, a reação foi bem sucedida obtendo-se o composto (\pm)-**80** com 95% de rendimento após 2 horas. A Figura **67** mostra o espectro de RMN de ^1H da cetona (\pm)-**80** onde observa-se o desaparecimento dos sinais das metoxilas, e observa-se também o sinal em 4,15 ppm referente ao hidrogênio $\alpha\text{-NHCOCF}_3$.

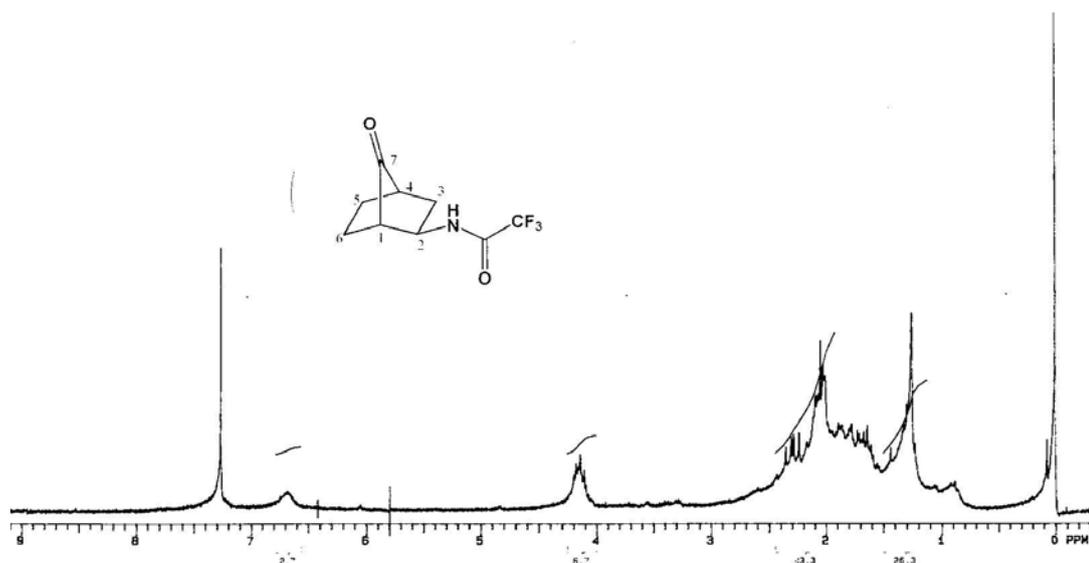


Figura 67. Espectro de RMN de ^1H da ceto trifluoroacetamida (\pm)-**80** (CDCl_3 , 200 MHz)

A Figura **68** mostra o espectro de RMN de ^{13}C (APT) do composto (\pm)-**80** onde observa-se, também, o desaparecimento dos sinais das metoxilas e o surgimento do sinal da carbonila do carbono C7 em 215,2 ppm. O espectro de infra vermelho mostra a banda da carbonila em 1769 cm^{-1} (Espectro 14).

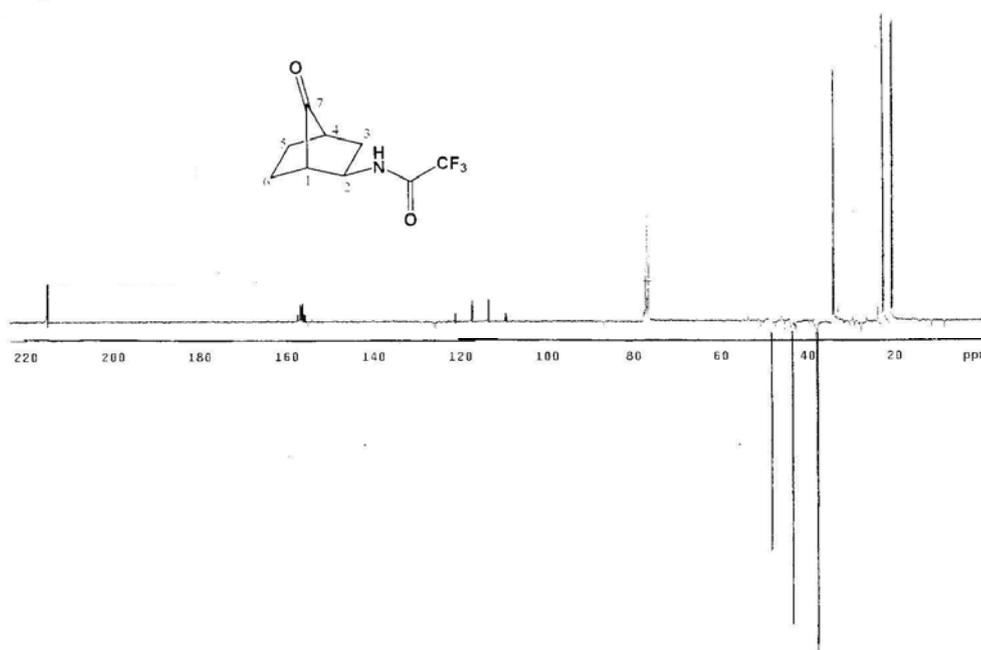
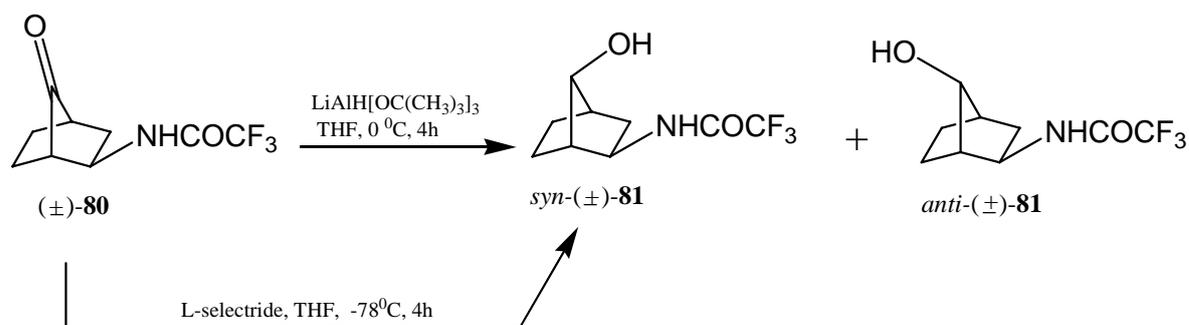


Figura 68. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) da ceto trifluoroacetamida (\pm)-**80** (CDCl_3 , 75 MHz)

3.6.8. Síntese do *syn* e *anti* 2-*exo*-trifluoracetamidonorbornan-7-ol: *syn* e *anti* (\pm)-**81**

Após a obtenção da cetona (\pm)-**80** partiu-se para a síntese de 1,3-hidroxi-trifluoracetamidas como ilustra o Esquema 34.



Esquema 34

Através da redução de (\pm)-**80** com tri-(*terc*-butoxi) lítio alumínio hidreto, obteve-se, mais uma vez, mistura de isômeros *syn* e *anti* (\pm)-**81** em proporção de aproximadamente 3:1 com rendimento de 85%. Os isômeros, desta vez, puderam ser separados em coluna cromatográfica de sílica gel eluída com ciclohexano e acetato de etila (3:1) fornecendo ambos isômeros separadamente. O posterior tratamento de (\pm)-**80** com L-selectride em THF a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ forneceu o composto *syn*-(\pm)-**81** como único produto com rendimento de 75% após 4 h de reação. A Figura 69 mostra o espectro de RMN de ^1H do composto *syn*-(\pm)-**81** onde observa-se a sobreposição de sinais em 4,15 ppm referentes aos sinais dos hidrogênios $\alpha\text{-OH}$ e $\alpha\text{-NHCOCF}_3$.

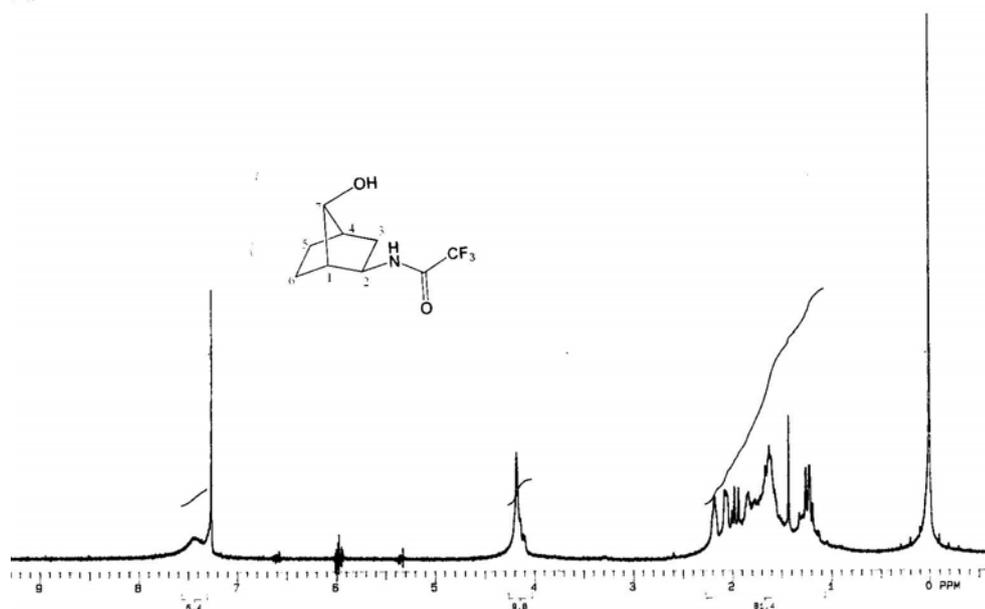


Figura 69. Espectro de RMN de ^1H do composto *syn*-(\pm)-**81** (CDCl_3 , 200 MHz)

A Figura 70 mostra o espectro de RMN de ^{13}C (APT) do composto *syn*-(\pm)-**81** onde observa-se, o surgimento do sinal em 80,1 ppm referente ao carbono C7 α -OH. O espectro de infra vermelho mostra o desaparecimento da banda da carbonila do carbono C7 e mostra também o surgimento da banda de OH em 3393 cm^{-1} (Espectro 15).

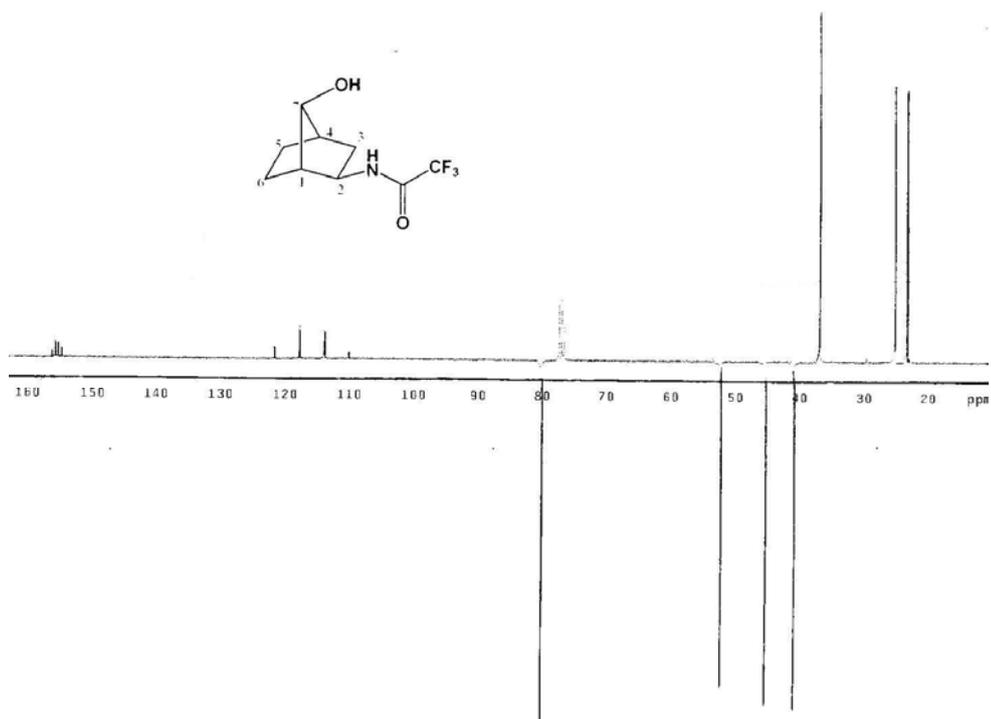


Figura 70. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) do composto *syn*-(\pm)-**81** (CDCl_3 , 75 MHz)

A Figura 71 mostra o espectro de RMN de ^1H do composto *anti*-(\pm)-**81** onde observa-se o sinal em 4,12 ppm referente ao hidrogênio α -OH e o sinal em 3,76 ppm referente ao hidrogênio α -NHCOCF₃.

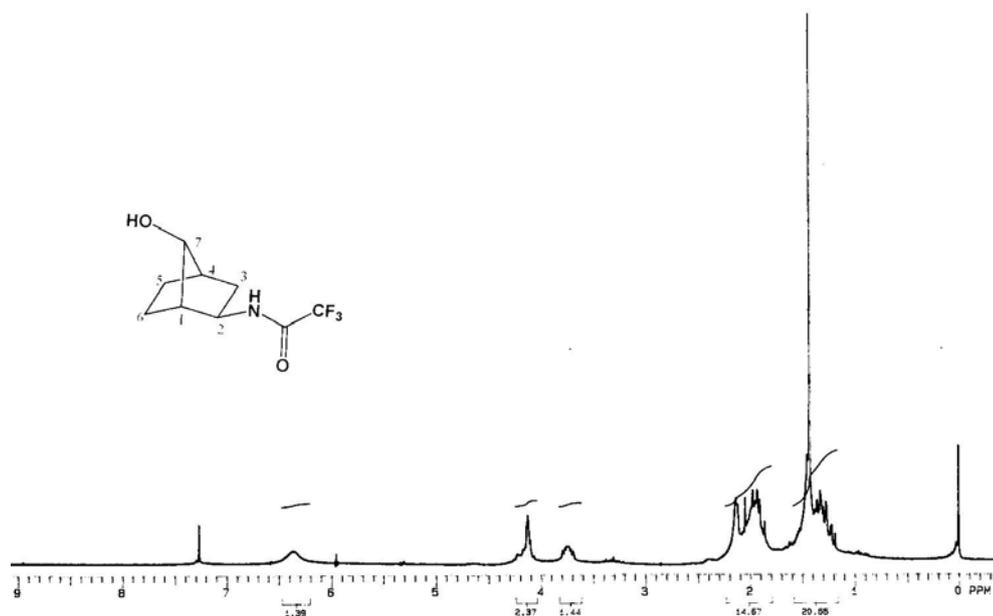


Figura 71. Espectro de RMN de ^1H do composto *anti*-(\pm)-**81** (CDCl₃, 200 MHz)

A Figura 72 mostra o espectro de RMN de ^{13}C (APT) do composto *anti*-(\pm)-**81** onde observa-se o surgimento do sinal do carbono C7 α -OH em 77,2 ppm. O espectro de infravermelho mostra também o desaparecimento da banda de carbonila do carbono C7 e mostra o surgimento da banda de OH em 3297 cm^{-1} (Espectro 16).

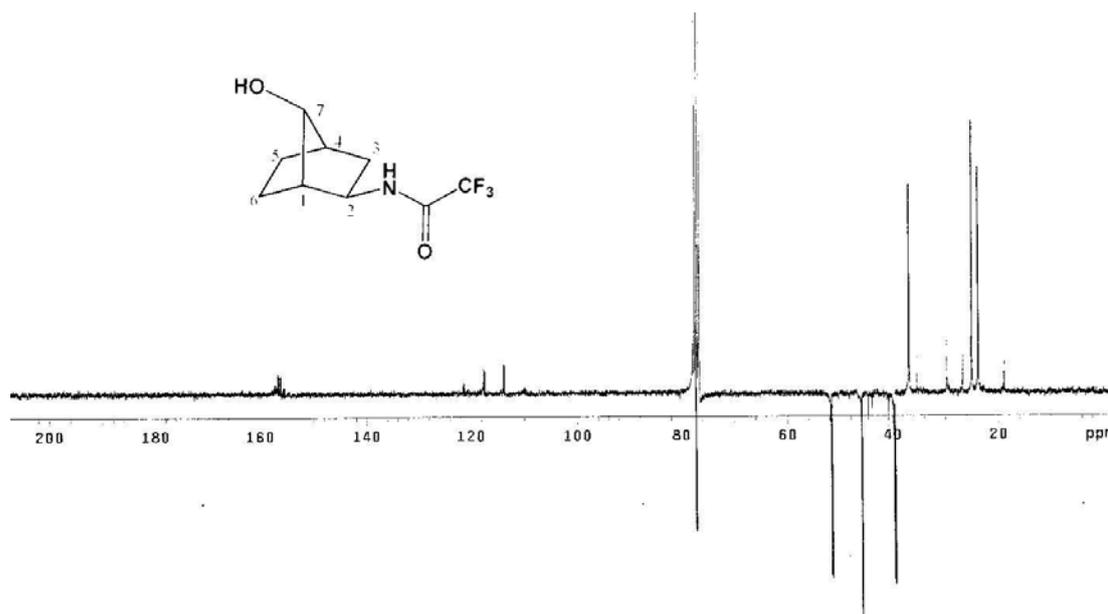
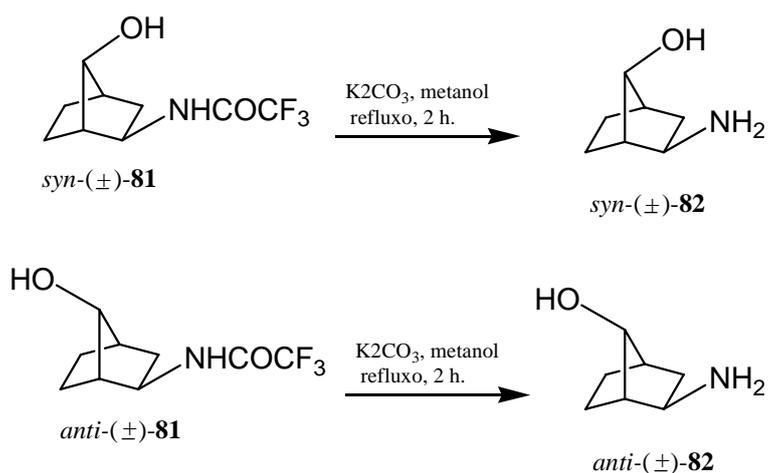


Figura 72. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) do composto *anti*-(\pm)-**81** (CDCl_3 , 75 MHz)

3.6.9. Síntese do *syn* e *anti* 2-*exo*-aminonorbornan-7-ol: *syn* e *anti* (\pm)-**82**

Submetendo-se os isômeros *syn* e *anti* (\pm)-**81**, separadamente, ao tratamento com carbonato de potássio em refluxo de metanol⁸¹ obteve-se os respectivos aminoálcoois *syn* e *anti* (\pm)-**82** com rendimento de 70% após 2 horas (Esquema 35).



Esquema 35

A Figura 73 mostra o espectro de RMN de ^1H do composto *syn*-(\pm)-**82** onde observa-se o sinal em 3,97 ppm referente ao hidrogênio α -OH, e o multipletto em 3,25 ppm referente ao hidrogênio α -NH₂.

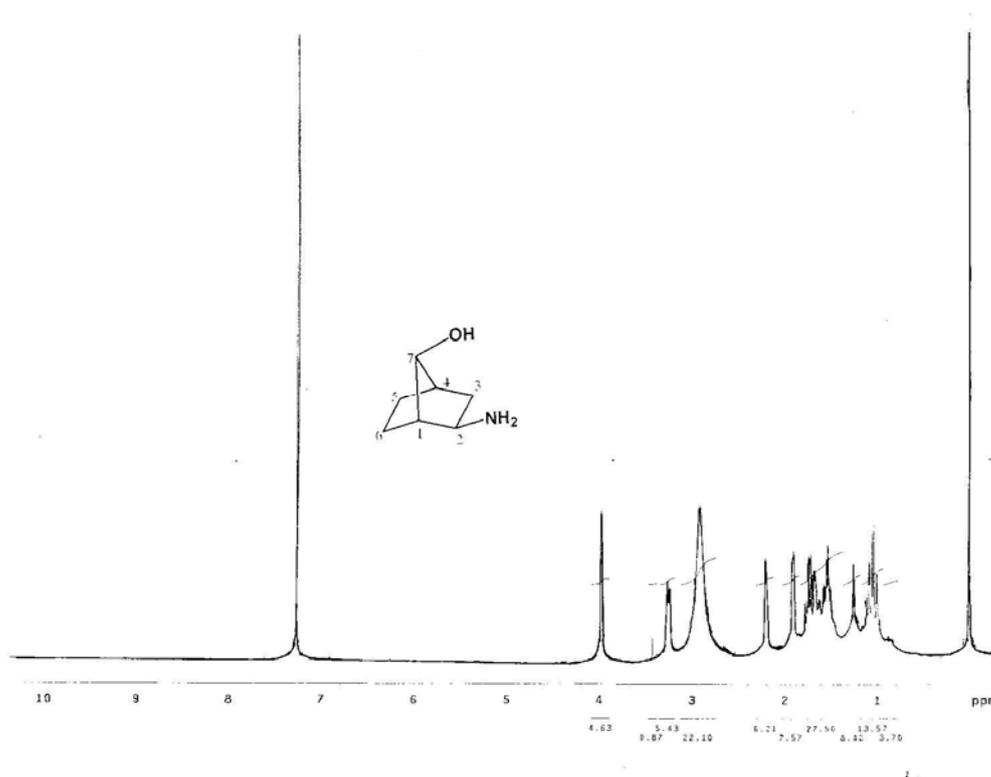


Figura 73. Espectro de RMN de ^1H do composto *syn*-(\pm)-**82** (CDCl_3 , 300 MHz)

A Figura 74 mostra o espectro de RMN de ^{13}C (APT) do composto *syn*-(\pm)-**82** onde observa-se, o surgimento do sinal em 55,1 ppm referente ao carbono C2 α -NH₂. O espectro de infra vermelho mostra a banda de OH e NH₂, sobrepostas, em 3327 cm^{-1} assim como o desaparecimento da carbonila presente no grupo trifluoracetamido de *syn*-(\pm)-**81** (Espectro 17).

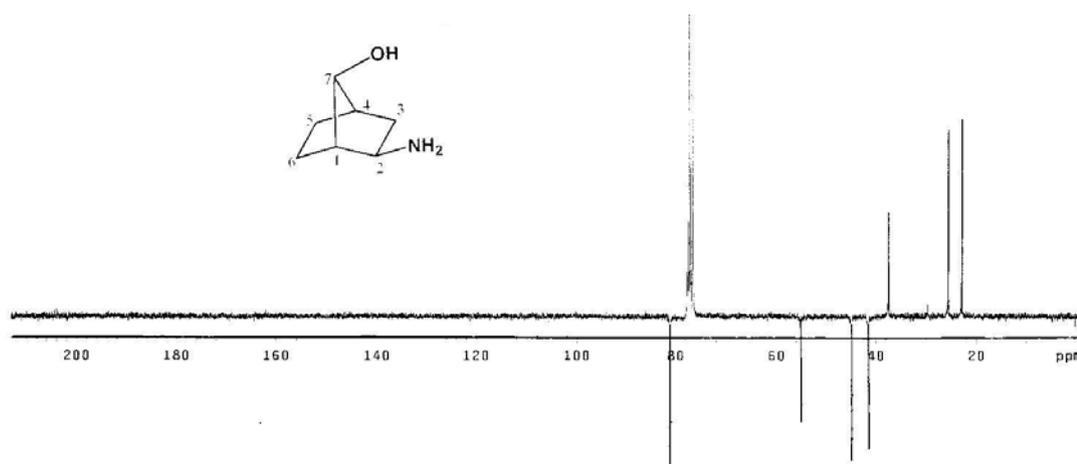


Figura 74. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) do composto *syn*-(\pm)-**82** (CDCl_3 , 75 MHz)

A Figura 75 mostra o espectro de RMN de ^1H do composto *anti*-(\pm)-**82** onde observa-se o sinal em 4,25 ppm referente ao hidrogênio α -OH, e o multipletto 3,27 ppm referente ao hidrogênio α - NH_2 .

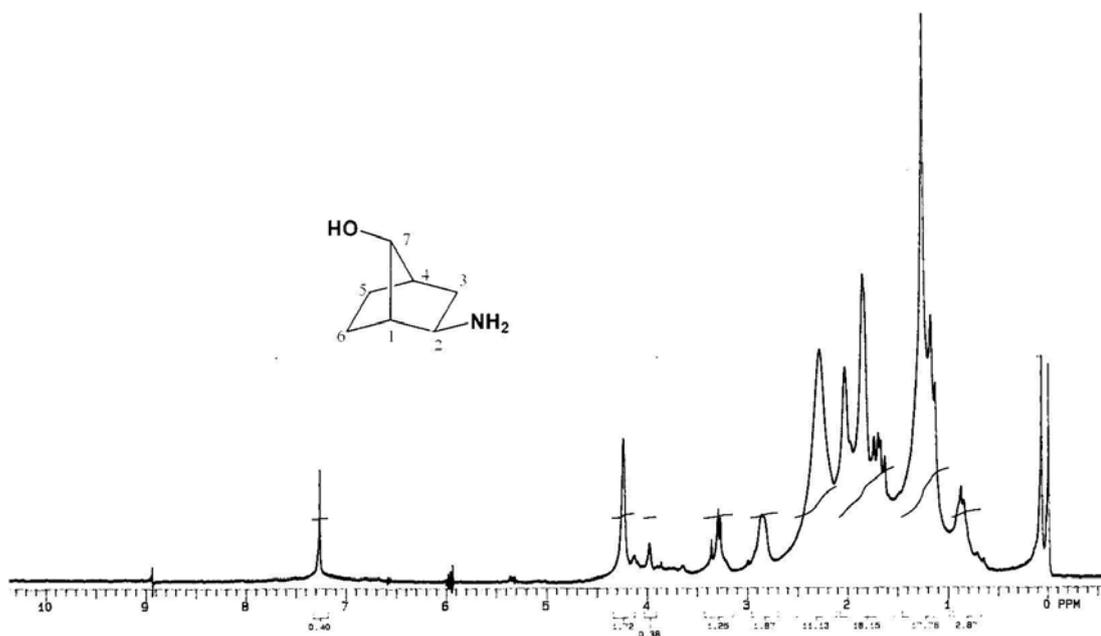


Figura 75. Espectro de RMN de ^1H do composto *anti*-(\pm)-**82** (CDCl_3 , 300 MHz)

A Figura 76 mostra o espectro de RMN de ^{13}C (APT) do composto *anti*-(\pm)-**82** onde observa-se, o sinal referente ao carbono C2 α - NH_2 em 53,2 ppm. O espectro de infravermelho mostra as bandas de OH e NH_2 sobrepostas em 3359 cm^{-1} , assim como o

desaparecimento da carbonila presente no grupo trifluoracetamido de *anti*-(±)-**81** (Espectro 18).

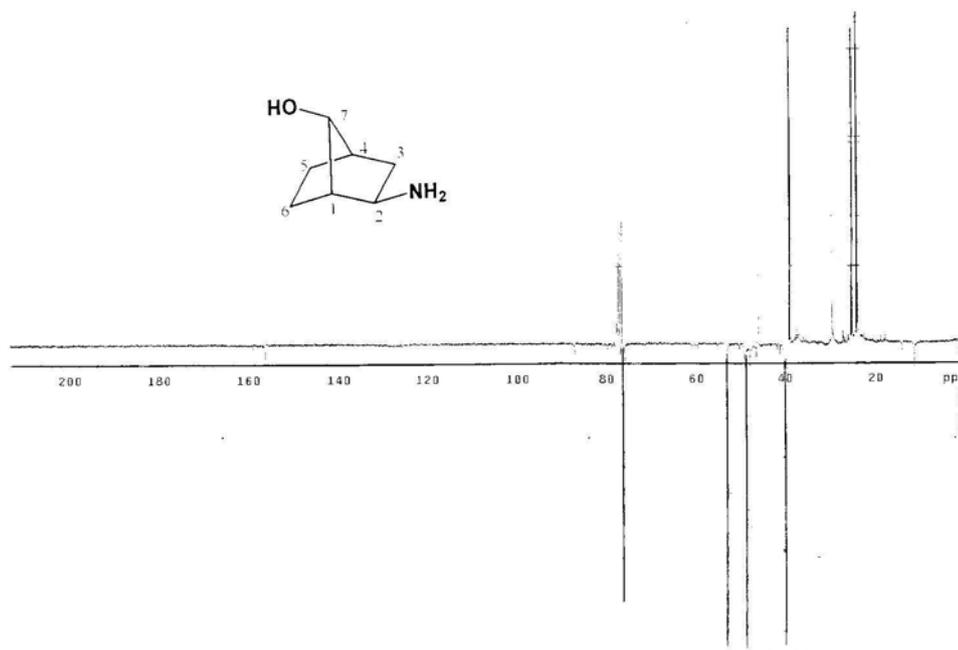
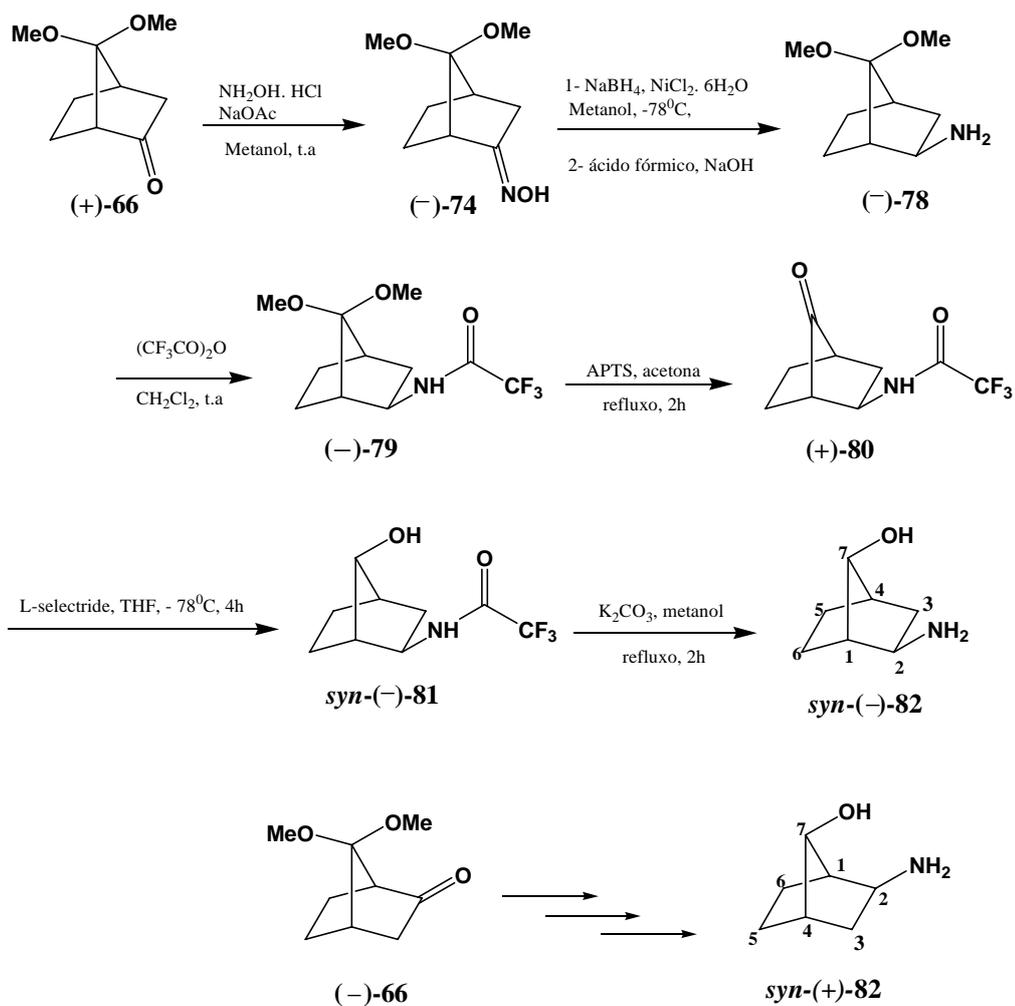


Figura 76. Espectro de RMN de ¹³C (APT) do composto *anti*-(±)-**81** (CDCl₃, 75 MHz)

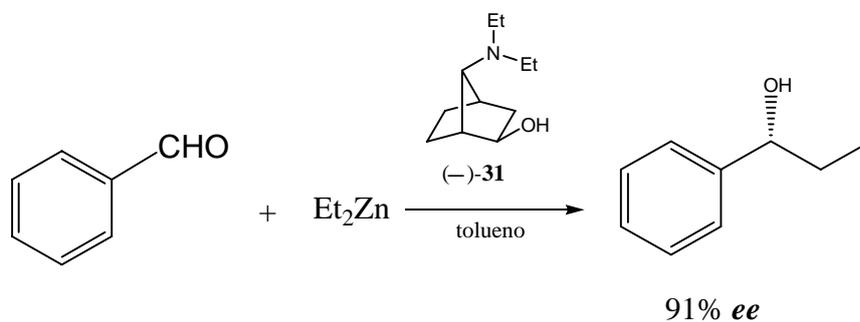
Uma vez estabelecida a rota sintética, partiu-se agora para a síntese quiral do 1,3-aminoálcool *syn*-(±)-**82** segundo o Esquema **36**. Para isso, partiu-se da cetona quiral (+)-**66**.



Esquema 36

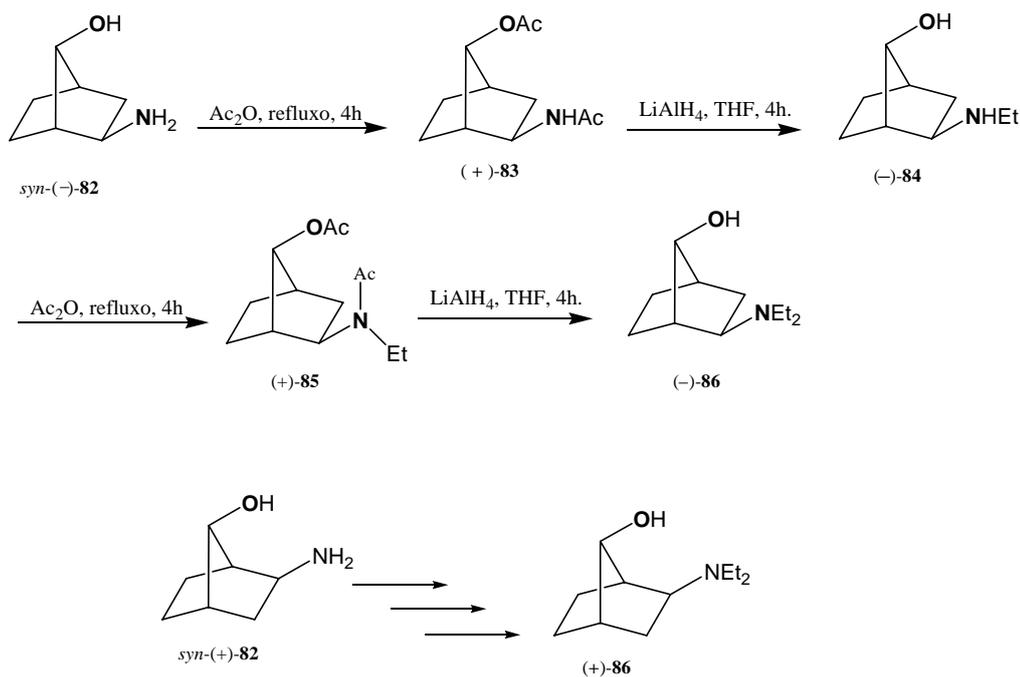
Partindo-se, agora, da cetona $(+)\text{-66}$ pode-se obter o $\text{syn-}(+)\text{-82}$ através da mesma rota sintética. A tabela VII mostra os resultados da síntese quiral do $\text{syn-}(-)\text{-82}$ a partir de $(+)\text{-66}$.

ligante quiral, fornecendo 91% de excesso enantiomérico para o álcool formado (Esquema 37).



Esquema 37

Inspirados por este resultado, resolveu-se então sintetizar o derivado dietilado, partindo-se do composto *syn*- $(-)\text{-82}$, conforme o Esquema 38.



Esquema 38

3.7.1. Síntese do 7-*syn*-acetoxinorbornan-2-*exo*-acetamido: (+)-**83**

O tratamento do aminoálcool *syn*-(-)-**82** com anidrido acético sob refluxo de 4h fornece o composto (+)-**83** com 90% de rendimento.²⁴ A Figura **78** mostra o espectro de RMN de ¹H do composto (+)-**83** onde observa-se os dois singletos em 2,04 e 2,14 ppm referentes às metilas dos grupos amida e éster respectivamente. Observa-se também o multipletto em 4,08 ppm referente ao hidrogênio α-acetamida, e o sinal em 4,82 ppm referente ao hidrogênio α-OH.

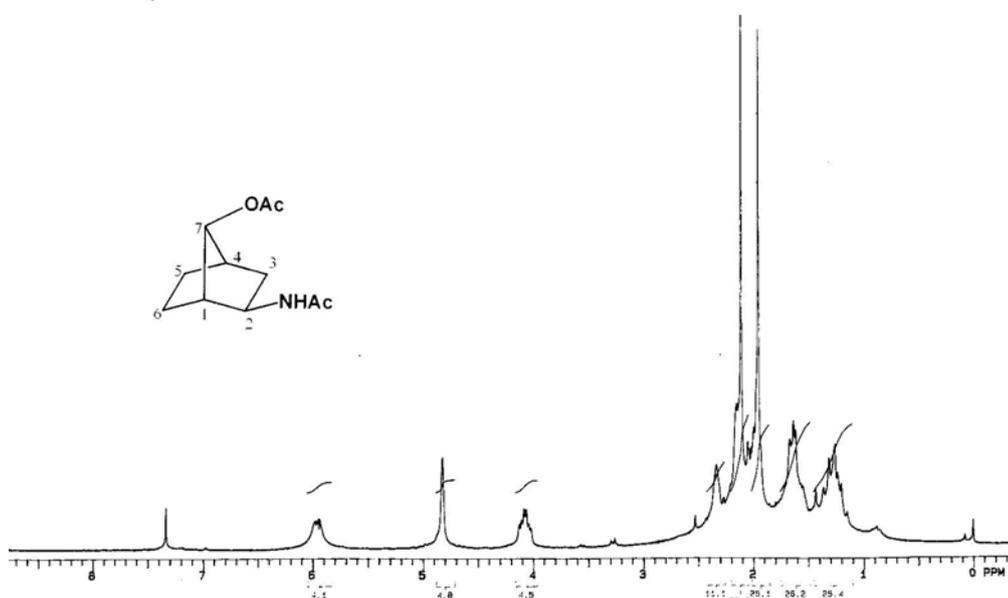


Figura 78. Espectro de RMN de ¹H do composto (+)-**83** (CDCl₃, 200 MHz)

O espectro de RMN de ¹³C (APT) da Figura **79** mostra o sinal em 21,1 ppm referente às metilas dos grupos amida e éster as quais aparecem sobrepostas. Observa-se também os sinais das carbonilas destes grupos em 168,5 e 169,8 ppm respectivamente. O espectro de infra vermelho mostra os sinais das carbonilas em 1645 e 1738 cm⁻¹ (Espectro **19**).

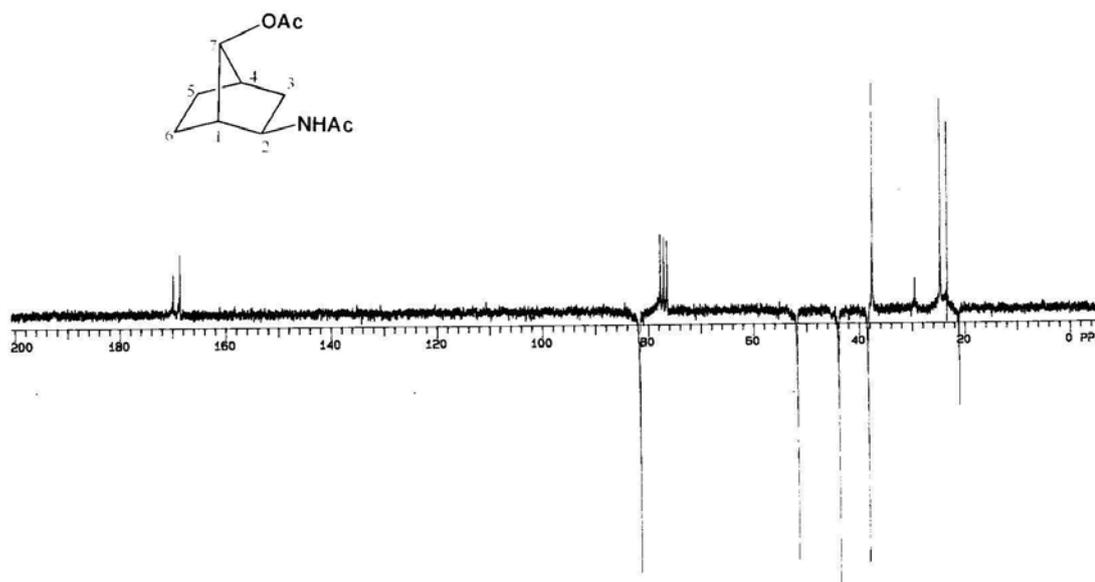


Figura 79. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) do composto composto (+)-**83** (CDCl_3 , 50 MHz)

3.7.2. Síntese do 7-*syn*-hidroxinorbornan-2-*exo*-etilamina: (-)-**84**

A redução do composto (+)-**83** com hidreto de lítio e alumínio (LiAlH_4) em THF sob refluxo forneceu o aminoálcool monoetilado (-)-**84** com 90% de rendimento, após 4 horas de reação.²⁴ A Figura **80** mostra o espectro de RMN de ^1H do composto (-)-**84** onde observa-se o tripleto em 1,10 ppm ($J = 7,1$ Hz) referente ao grupo metila e o quarteto em 2,60 ppm ($J = 7,1$ Hz) referente ao CH_2 do grupo etila. Observa-se também os sinais do hidrogênio α -amina em 2,84 ppm e do hidrogênio α -OH em 3,86 ppm.

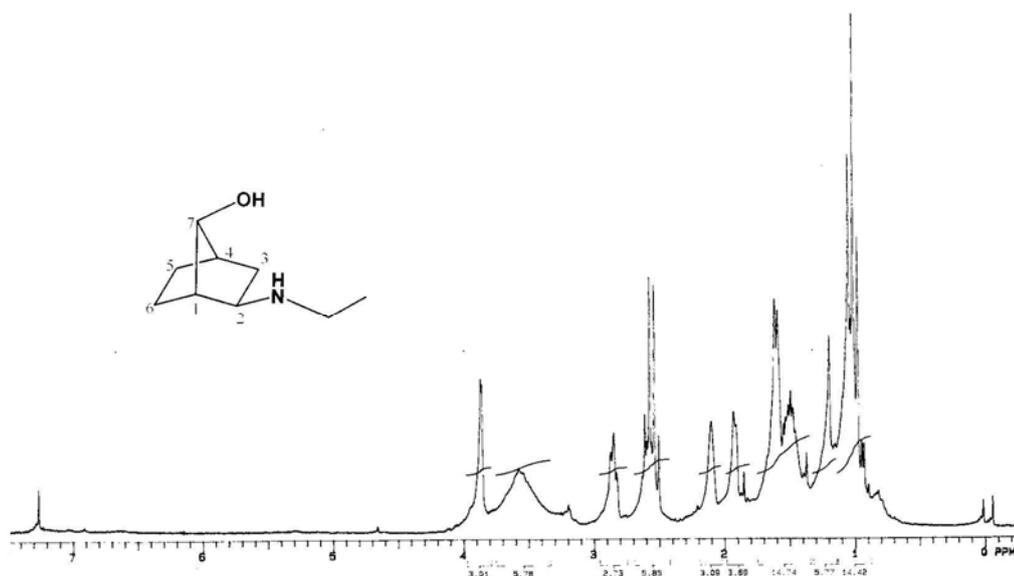


Figura 80. Espectro de RMN de ^1H do composto (-)-**84** (CDCl_3 , 200 MHz)

A Figura **81** mostra o espectro de RMN de ^{13}C (APT) do composto (-)-**84**, onde observa-se a existência 4 sinais de CH_2 correspondentes aos carbonos C3, C5, C6 e do CH_2 presente no grupo etila. O espectro de infra vermelho mostra a banda de OH em 3293 cm^{-1} (Espectro **20**).

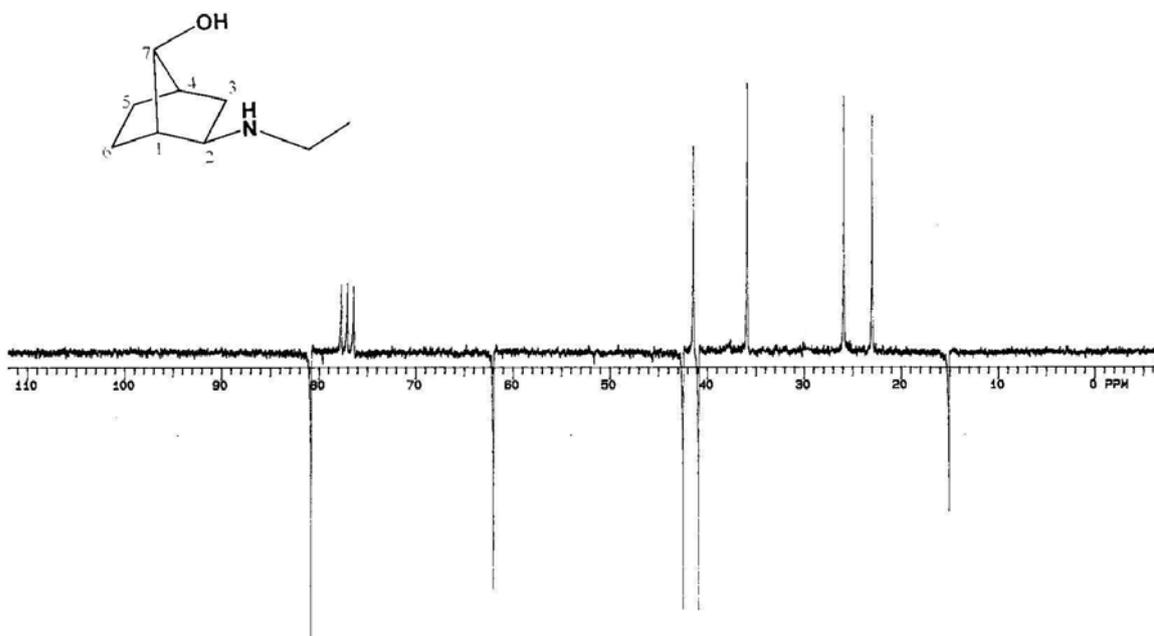


Figura 81. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) do composto (-)-**84** (CDCl_3 , 50 MHz)

3.7.3. Síntese do 7-*syn*-acetoxinonorbornan-2-*exo*-acetiletilamino: (+)-85

O tratamento do aminoálcool (–)-**84** com anidrido acético sob refluxo de 4h fornece o composto (+)-**85** com 90% de rendimento.²⁴ A Figura **82** mostra o espectro de RMN de ¹H do composto (+)-**85** onde observa-se o sinal do hidrogênio α-OH em 4,67 ppm e o sinal do hidrogênio H2 α-N em 4,09. Observa-se também dois singletos em 2,03 e 2,15 ppm referente às metilas dos grupos amido e éster respectivamente.

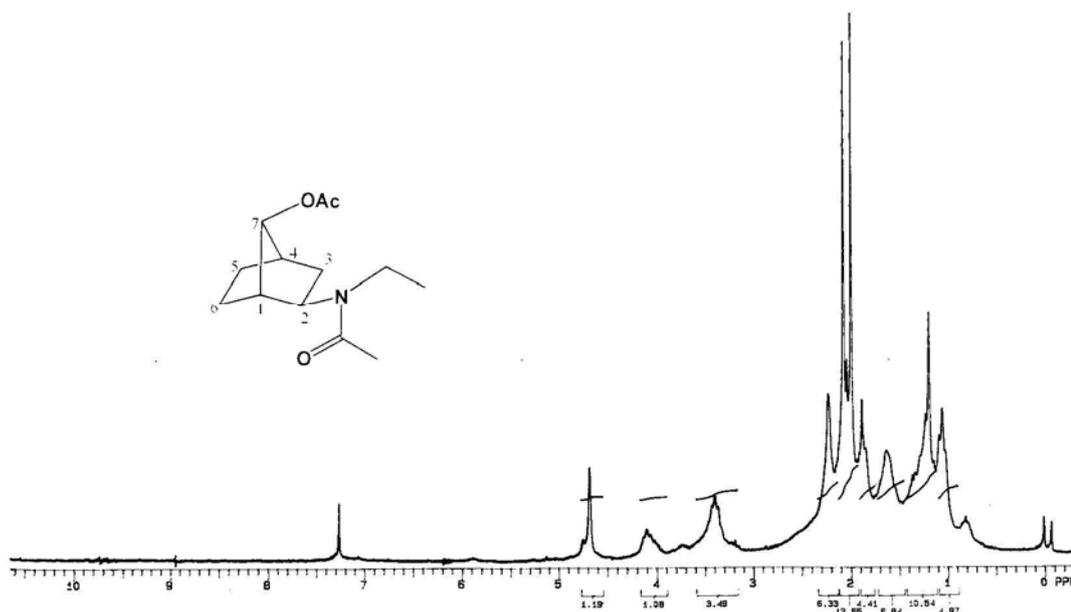


Figura 82. Espectro de RMN de ¹H do composto (+)-**85** (CDCl₃, 200 MHz)

No espectro de RMN de ¹³C (APT), observa-se os sinais em 21,1 e 22,3 ppm referente às metilas dos grupos amido e éster respectivamente (Figura **83**). Observa-se também os sinais das carbonilas dos respectivos grupos em 170,1 e 170,7 ppm. O espectro de infra vermelho mostra as bandas das duas carbonilas em 1625 e 1733 cm⁻¹ (Espectro **21**).

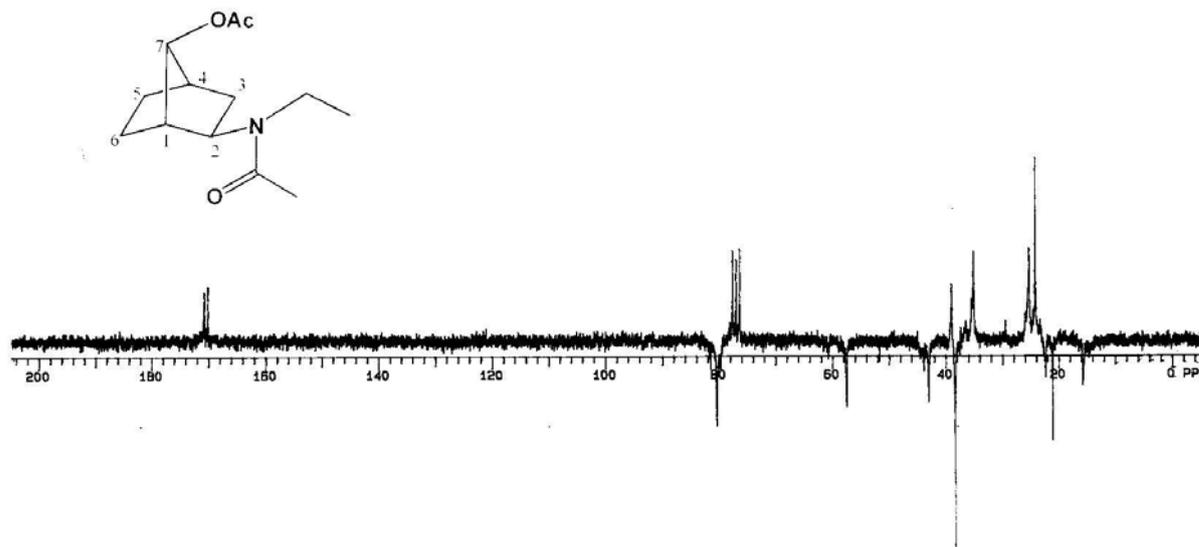


Figura 83. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) do composto (+)-**85** (CDCl_3 , 50 MHz)

3.7.4. Síntese do 7-*syn*-hidroxinonorboman-2-*exo*-dietilamino: (-)-**86**

Por fim, uma última redução com LiAlH_4 em THF sob refluxo, agora no composto (+)-**85**, forneceu, após 4 horas de reação, o aminoálcool dietilado (-)-**86** com 92% de rendimento. A Figura **84** mostra o espectro de RMN de ^1H do composto (-)-**86**, onde observa-se um tripleto em 1,04 ppm ($J = 7,0$ Hz) referente às metilas dos grupos etila. Observa-se também o quarteto em 2,71 ppm ($J = 7,0$ Hz) referente aos CH_2 dos grupos etila.

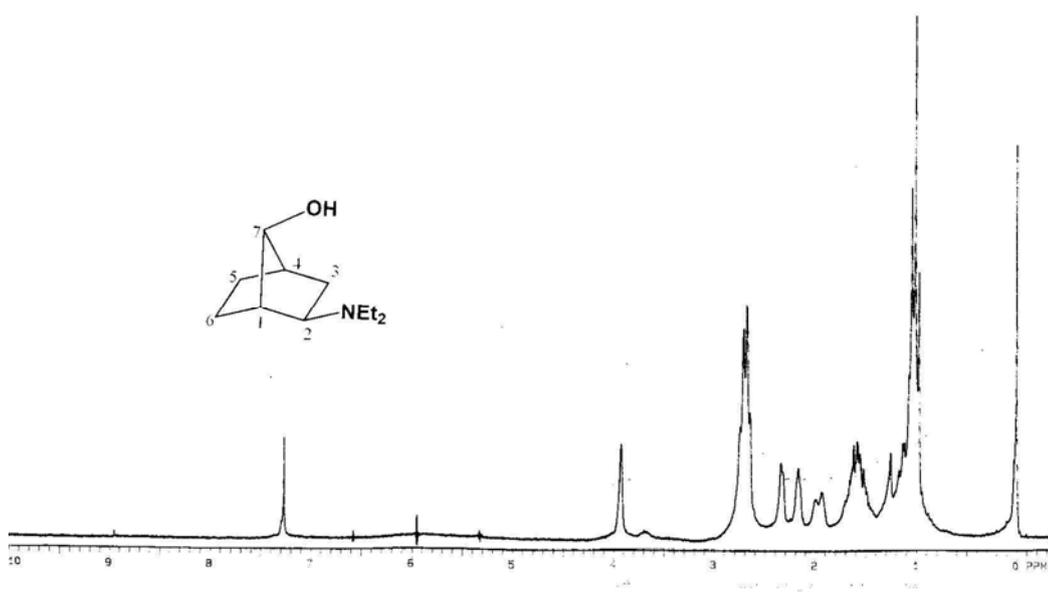


Figura 84. Espectro de RMN de ^1H do composto (-)-**86** (CDCl_3 , 200 MHz)

O espectro de RMN de ^{13}C (APT) mostra o sinal referente às metilas em 10,9 ppm, assim como os sinais dos grupos CH_2 do C3, C5 e C6, e um quarto sinal dos CH_2 do grupo etila, os quais, assim como as metilas, estão sobrepostos (Figura 85). O espectro de infra vermelho mostra a banda da carbonila em 3323 cm^{-1} (Espectro 22).

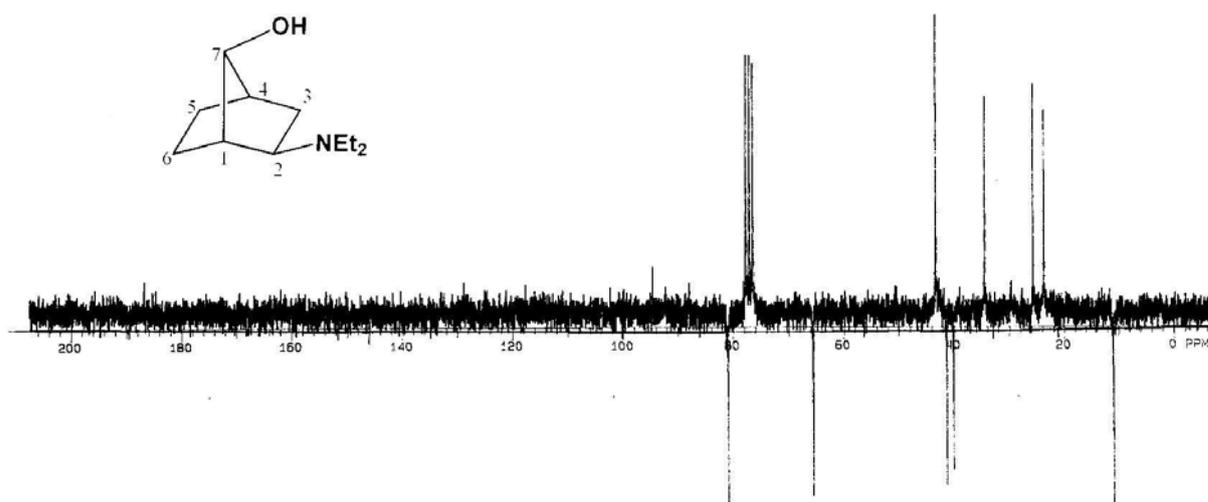
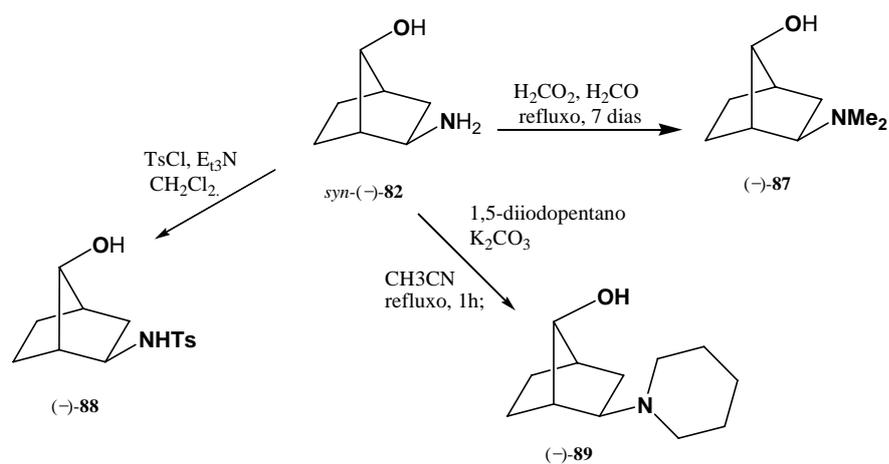


Figura 85. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) do composto composto $(-)\text{-86}$ (CDCl_3 , 50 MHz)

Com o objetivo de obter-se um número maior de compostos para avaliação, sintetizou-se novos derivados a partir do composto *syn*- $(-)\text{-82}$ (Esquema 39).



Esquema 39

3.7.5. Síntese do 7-*syn*-hidroxinonorbornan-2-*exo*-dimetilamino: (-)-87

Pelo tratamento do composto *syn*-(-)-**82** com ácido fórmico e formaldeído durante 7 dias em refluxo²⁶, obteve-se o composto dimetilado com 60% de rendimento. O espectro de RMN de ¹H da Figura **86** mostra um singlete em 2,15 ppm referente às metilas do composto (-)-**87**. Observa-se também o sinal em 3,79 ppm referente ao hidrogênio α-OH.

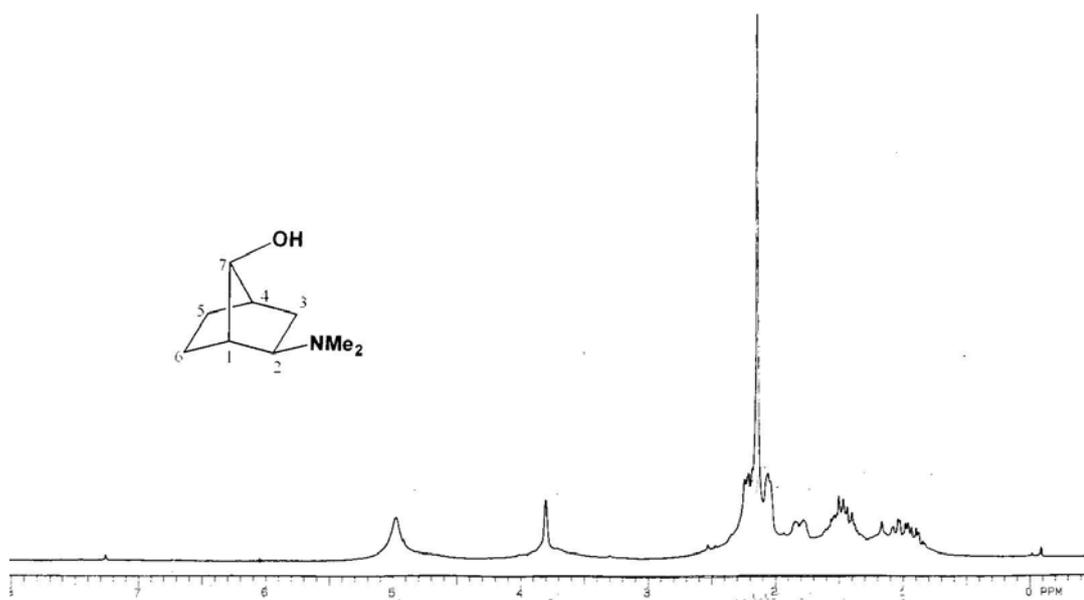


Figura 86. Espectro de RMN de ¹H do composto (-)-**87** (CDCl₃, 200 MHz)

O espectro de RMN de ¹³C (APT) mostra o sinal das metilas sobreposto em 40,3 ppm (Figura **87**). O espectro de infra vermelho mostra a banda de OH em 3403 cm⁻¹ (Espectro **23**).

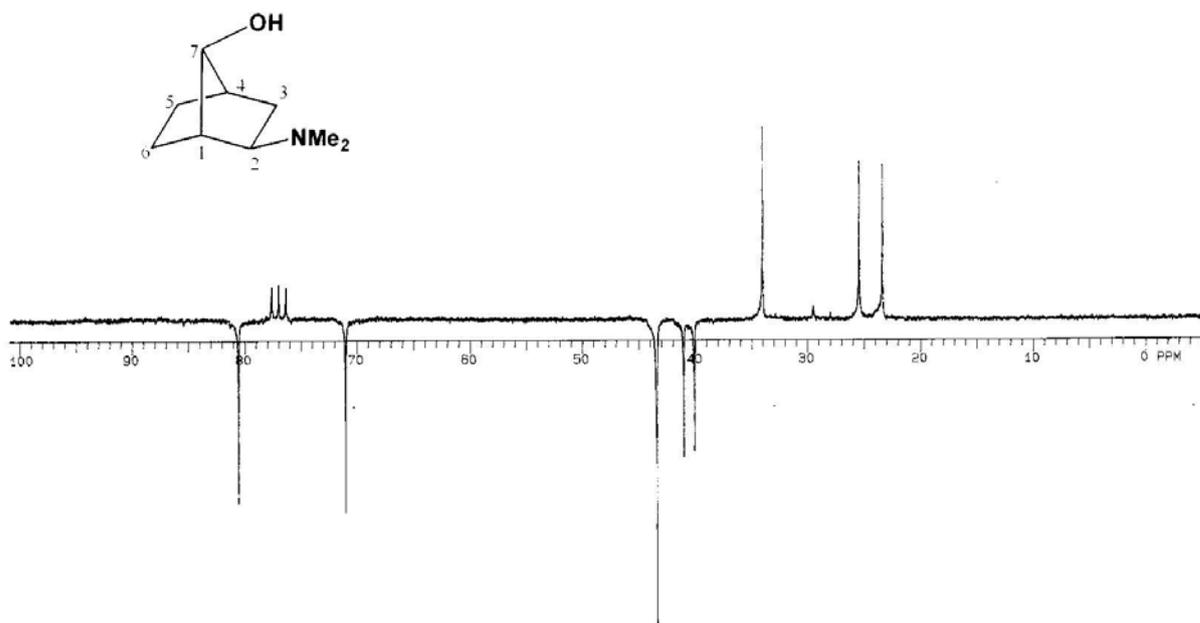


Figura 87. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) do composto composto (-)-**87** (CDCl_3 , 50 MHz)

3.7.6. Síntese do 7-*syn*-hidroxinonorbornan-2-*exo*-piperidino: (-)-**89**

A reação entre o composto *syn*-(-)-**82** e 1,5-diiodopentano em acetonitrila forneceu o composto piperidínico (-)-**89** com 65% de rendimento após 1h de reação.⁸² A Figura **88** mostra o espectro de RMN de ^1H do composto (-)-**89** onde observa-se os sinais em 4,0 ppm e em 2,57 ppm referentes aos hidrogênios α -OH e α -piperidino respectivamente. Observa-se na região de 1,20; 1,4 e 1,65 ppm referente aos hidrogênios do grupo piperidínico.

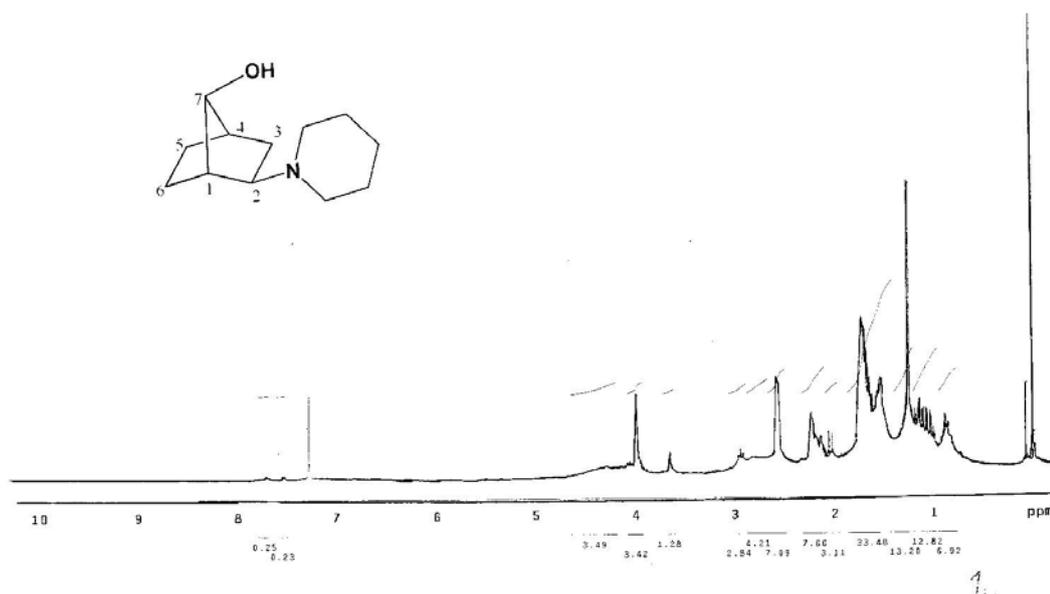


Figura 88. Espectro de RMN de ^1H do composto (-)-**89** (CDCl_3 , 300 MHz)

O espectro de RMN de ^{13}C (APT) mostra os carbonos CH_2 C3, C5 e C6 do anel biciclo, assim como três sinais adicionais de CH_2 referentes aos carbonos do anel piperidínico. O espectro de infra vermelho mostra a banda de OH em 3395 cm^{-1} (Espectro **24**).

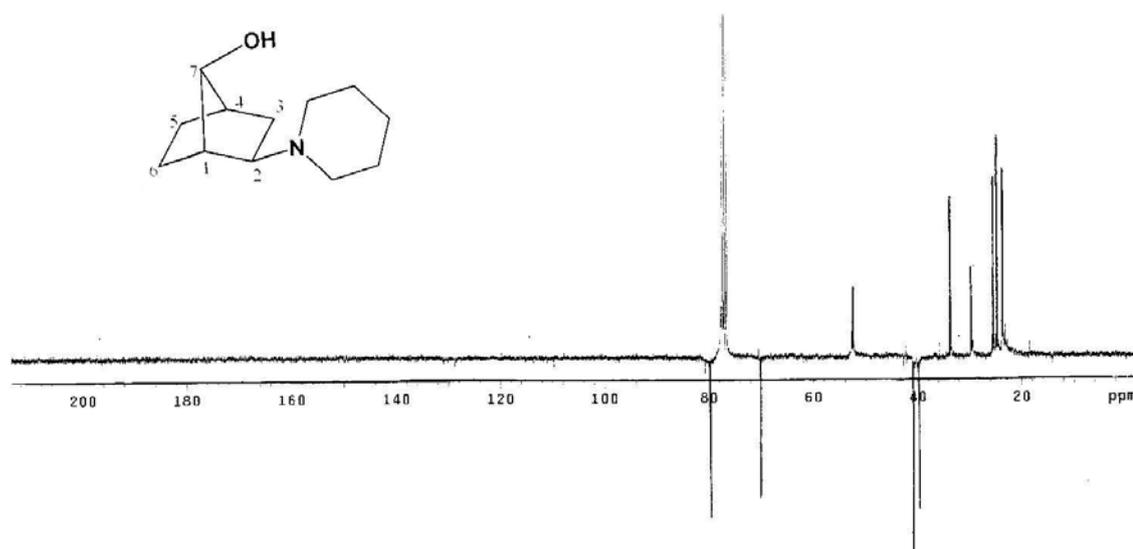


Figura 89. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) do composto composto (-)-**89** (CDCl_3 , 75 MHz)

3.7.7. Síntese do 7-*syn*-hidroxinonorbornan-2-*exo*-sulfonamido: (-)-**88**

O tratamento do composto *syn*-(-)-**82** com cloreto de tosilato e trietilamina em dicloro metano forneceu a hidroxisulfonamida (-)-**88** com 70% de rendimento após 15h.⁸³ O espectro de RMN de ^1H da Figura **90** mostra o sinal em 2,4 ppm referente á metila do grupo sulfonamido, assim como, o sinal dos hidrogênios aromáticos em 7,50 ppm.

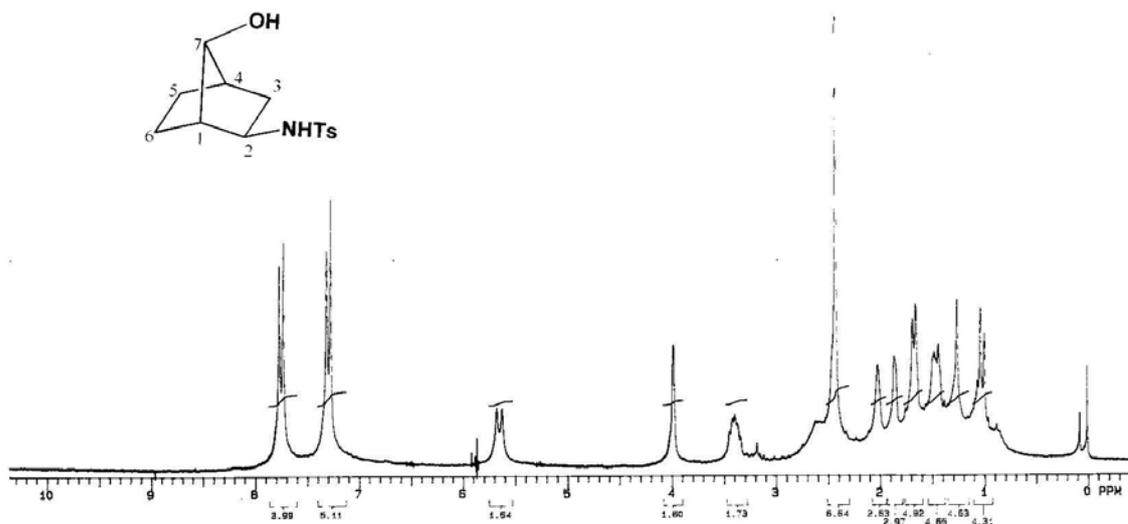


Figura 90. Espectro de RMN de ¹H do composto (-)-88 (CDCl₃, 200 MHz)

O espectro de RMN de ¹³C (APT) da Figura 91 mostra o sinal em 21,9 ppm referenet à metila do grupo sulfonamido, assim como os carbonos aromáticos em 127, 129, 138 e 143 ppm. O espectro de infra vermelho mostra a banda de OH em 3503 cm⁻¹ e a banda de NH em 3339 cm⁻¹ (Espectro 25).

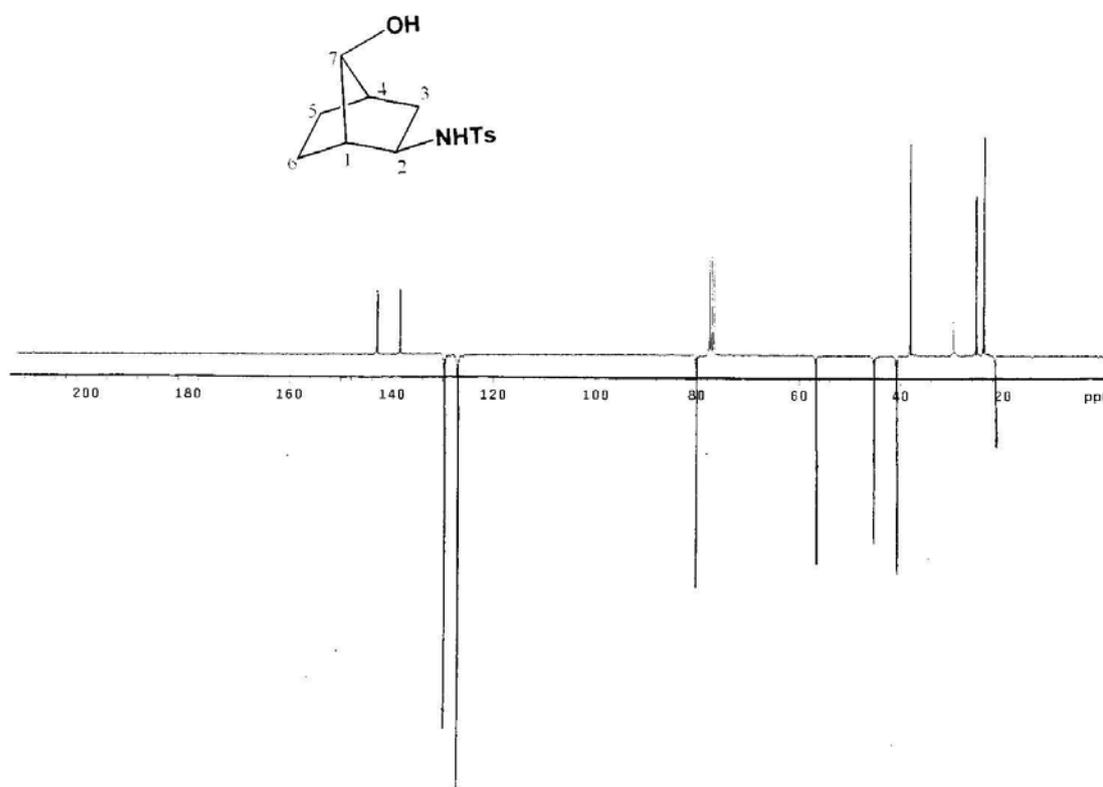
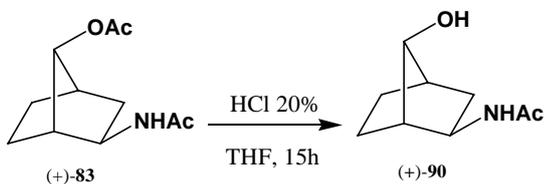


Figura 91. Espectro de RMN de ¹³C (APT) do composto composto (-)-88 (CDCl₃, 75 MHz)

3.7.8. Síntese do 7-*syn*-hidroxinonorbornan-2-*exo*-acetamido: (+)-90

A hidrólise do composto (+)-**83** forneceu o composto (+)-**90** com 90% de rendimento (Esquema 40).



Esquema 40

O espectro de RMN de ^1H do composto (+)-**90** (Figura 92) mostra somente um sinal de metila em 2,00 ppm referente ao grupo acetamido, e apresenta o sinal em 4,12 ppm referente ao hidrogênio α -OH.

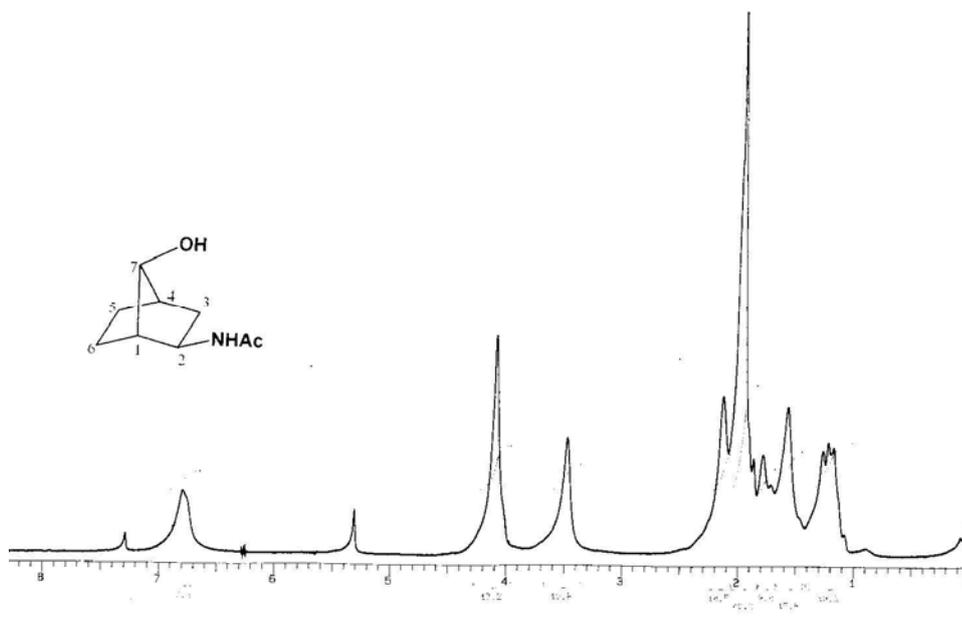


Figura 92. Espectro de RMN de ^1H do composto (+)-**90** (CDCl_3 , 200 MHz)

O espectro de RMN de ^{13}C (APT) mostra o sinal da metila do grupo acetamido em 23,8 ppm, assim como, o sinal em 80,0 ppm referente ao carbono α -OH (Figura 93). O espectro de infra vermelho mostra a banda de OH em 3308 cm^{-1} (Espectro 26).

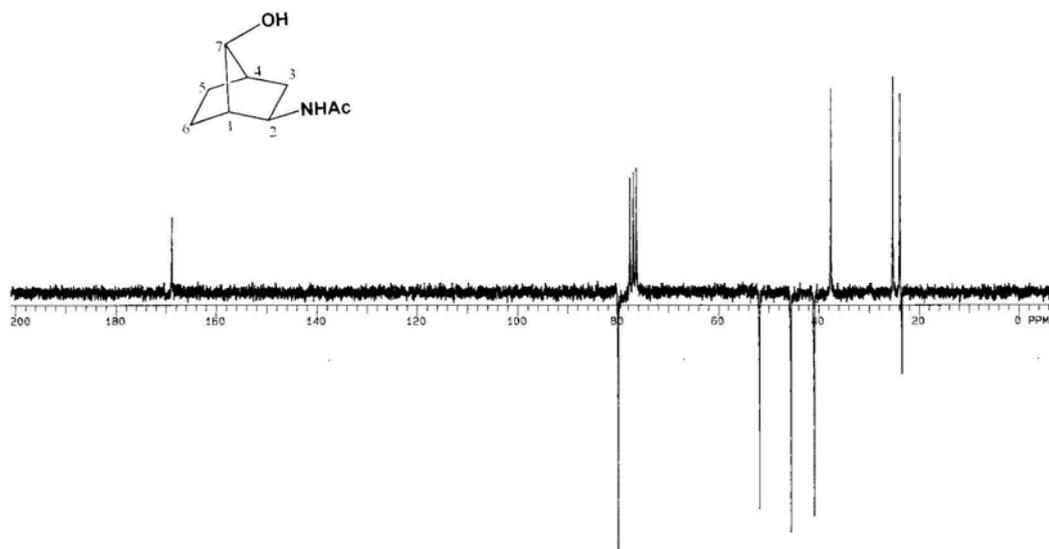


Figura 93. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) do composto composto (+)-**90** (CDCl_3 , 50 MHz)

A tabela **VIII** mostra os resultados da síntese de derivados quirais do *syn*-(-)-**82**

Tabela VIII. Resultados da síntese de derivados quirais do *syn*-(-)-**82**

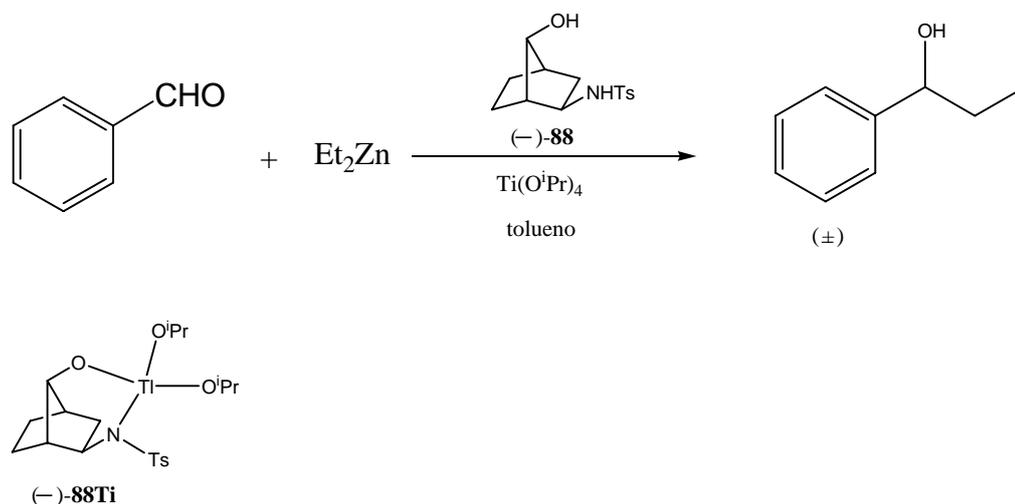
Entrada	Composto	Rendimento (%)	$[\alpha]_D^{20}$ <i>c</i> (g/mL)	<i>ee</i> (%) ^a
1	(+)- 83	90	-22 (1,2; AcOEt)	> 99%
2	(-)- 84	90	-20 (1,0; AcOEt)	> 99%
3	(+)- 85	90	+2 (1,1; AcOEt)	> 99%
4	(-)- 86	92	-41 (1,1; AcOEt)	> 99%
5	(-)- 87	60	-25 (1,2; AcOEt)	> 99%
6	(-)- 88	70	-2 (1,0; AcOEt)	> 99%
7	(-)- 89	65	-30 (1,0; AcOEt)	> 99%
8	(+)- 90	90	+5.4 (1,1; AcOEt)	> 99%

^a Cromatografia gasosa em coluna quiral

3.8. Adições enantiosseletivas de dietilzinco ao benzaldeído catalizadas pelos derivados de *syn*-(-)-**82**

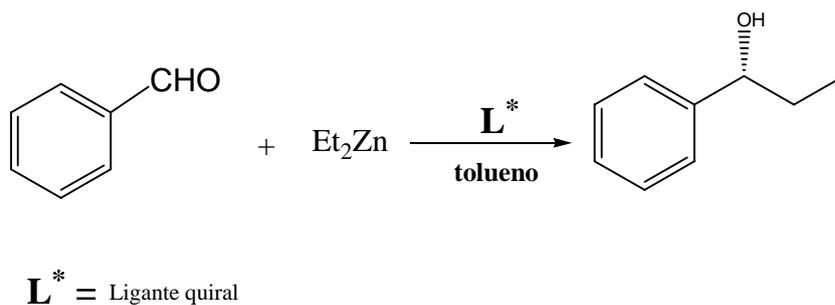
Com o objetivo de avaliar-se a capacidade de indução quiral dos compostos quirais sintetizados, realizou-se reações de adição enantiosseletiva de dietilzinco ao benzaldeído, uma vez que este teste é clássico para avaliação da capacidade indutora de um ligante.⁸

Primeiramente, testou-se a sulfonamida quiral (–)-**88**, através de reação de adição enantiosseletiva de dietilzinco ao benzaldeído catalizada pelo complexo de titânio formado *in situ* pelo tratamento de (–)-**88** com tetraisopropóxido de titânio⁸³, segundo o Esquema **41**; no entanto, o ligante não exibiu nenhuma enantiosseletividade, fornecendo o respectivo álcool racêmico.



Esquema 41

Após, decidiu-se testar os demais ligantes utilizando-se o procedimento padrão de reação segundo o Esquema **42**.



Esquema 42

A tabela **IX** mostra os resultados das reações de adição enantiosseletiva de dietilzinco ao benzaldeído com os compostos derivados de (+) e (–) *syn*-**82**.

Tabela IX. Resultados das reações de adição enantiosseletiva de dietilzinco ao benzaldeído com os compostos derivados de (+) e (-) *syn*-**82**.

Entrada	Composto	Mol %	Tempo (h)	Rendimento (%)	ee %	conFiguração
1	<i>Syn</i> -(-)- 81	20	19	90	26	<i>S</i>
2	<i>Anti</i> -(-)- 81	20	18	85	0	<i>R,S</i>
3	(+)- 90	20	19	95	30	<i>S</i>
4	(+)- 69	20	18	85	0	<i>R,S</i>
5	(+)- 86	20	18	92	66	<i>R</i>
6	(-)- 86	20	18	84	68	<i>S</i>
7	(-)- 86	40	19	98	67	<i>S</i>
8	(-)- 87	20	18	85	44	<i>S</i>
9	(-)- 87	40	18	89	40	<i>S</i>
10	(-)- 89	20	19	92	78	<i>S</i>
11	(-)- 89	40	20	93	76	<i>S</i>
12	(+)- 89	20	20	90	77	<i>R</i>

Como observa-se na tabela **IX**, os melhores resultados foram obtidos com os aminoálcoois dietilados (+) e (-) **86** e, principalmente, com os piperidínicos (+) e (-) **89**. Contudo, é interessante observar que os aminoálcoois dietilados (+) e (-) **86** apresentaram somente 68% de excesso enantiomérico, ao contrário de seu isômero (-)-**31** o qual, em trabalho anterior, apresentou um excesso de 91% *ee*.²⁴ Observa-se também que o álcool formado possui a conFiguração oposta a do carbono C2 do aminoálcool, fato que não ocorreu quando o composto (-)-**31** foi submetido à reação.²⁴

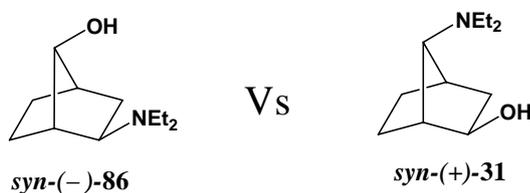
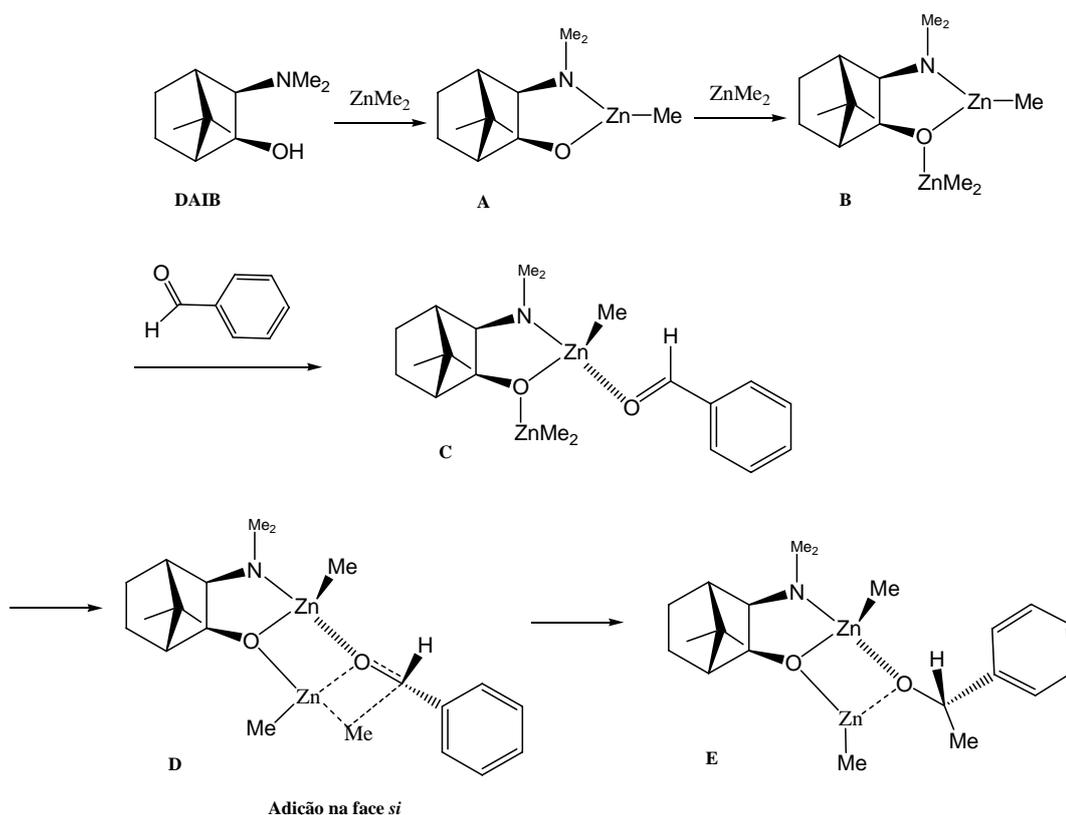


Figura 94. Comparação entre os aminoálcoois *syn*-(-)-**86** e *syn*-(+)-**31**

3.8.1. Mecanismo de reação e seletividade facial da adição enantiosseletiva de dietilzinco ao benzaldeído

A seletividade facial da reação de adição enantiosseletiva de dietilzinco ao benzaldeído está basicamente relacionada com o mecanismo da reação. Noyori e colaboradores,⁸⁴ em seus estudos com o **DAIB**, propuseram o seguinte mecanismo para 1,2-aminoálcoois (Esquema 43).



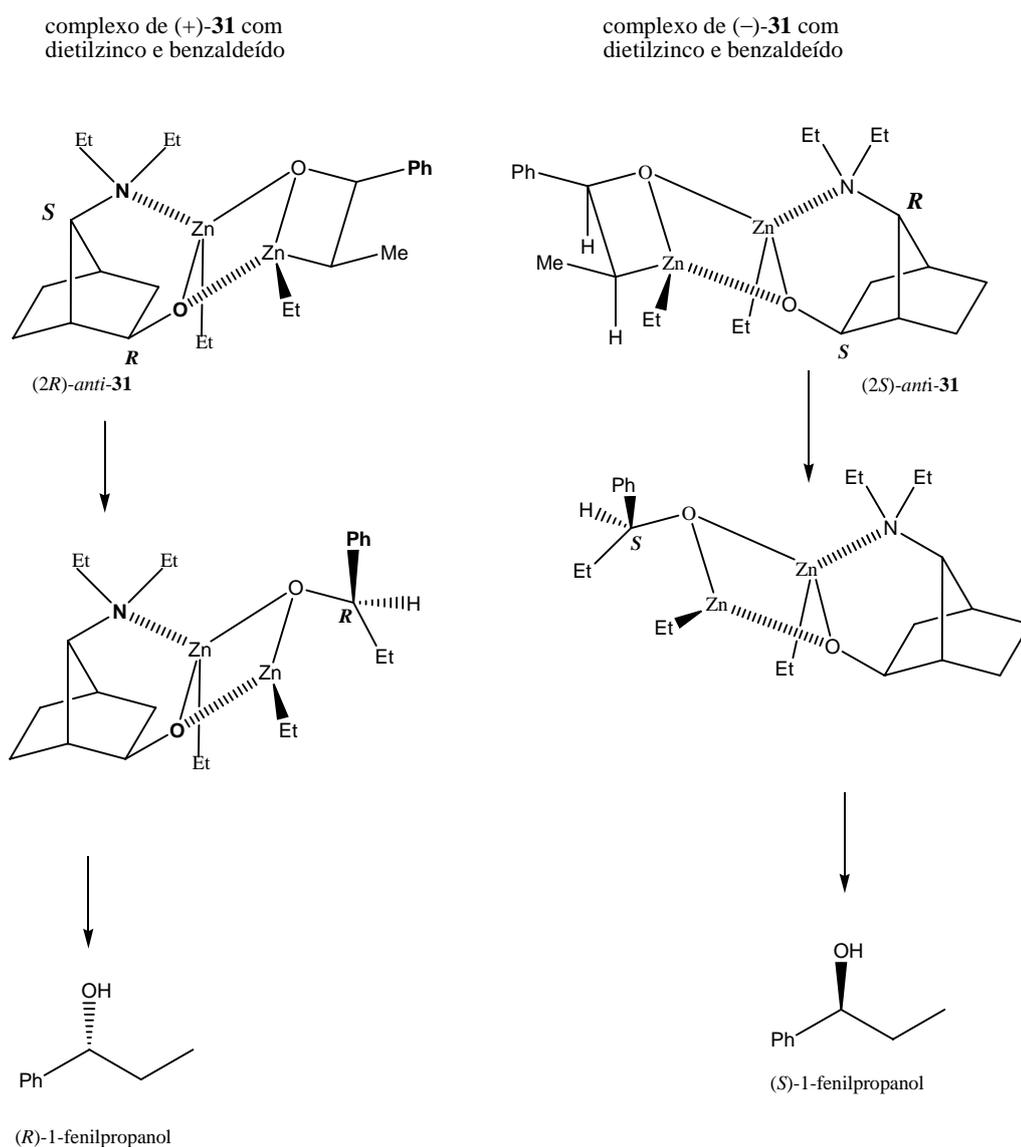
Esquema 43

Num primeiro passo, o **DAIB** reage com dimetilzinco gerando o complexo de zinco **A**. Foi observado que 1 equivalente de **A** não reage com o benzaldeído, ou seja, o grupo metil ligado ao zinco Zn-Me não pode se adicionar ao benzaldeído e, portanto, um segundo equivalente de dimetilzinco é necessário. O átomo de oxigênio de **A** se coordena com dimetilzinco fornecendo **B**. A coordenação do benzaldeído com **B** gera **C**. Cálculos de orbital molecular e densidade funcional indicam que a coordenação *anti* do benzaldeído (em relação ao ligante quiral) em **C** e um estado de transição tricíclico 5/4/4 **D** são mais favoráveis. No estado de transição **D** o grupo metil migra para a face *si* do benzaldeído para formar **E**, que

pode reagir com dimetilzinco para dissociar (*S*)-1-feniletoksi-ZnMe e regenerar **B**. O tratamento com água fornece o (*S*)-1-feniletanol.⁸

Panda e colaboradores⁸⁵ realizaram um estudo acerca do mecanismo de adição enantiosseletiva de dietilzinco ao benzaldeído catalisada por 1,3 aminoálcoois, onde propõe-se um estado de transição tricíclico 6/4/4.

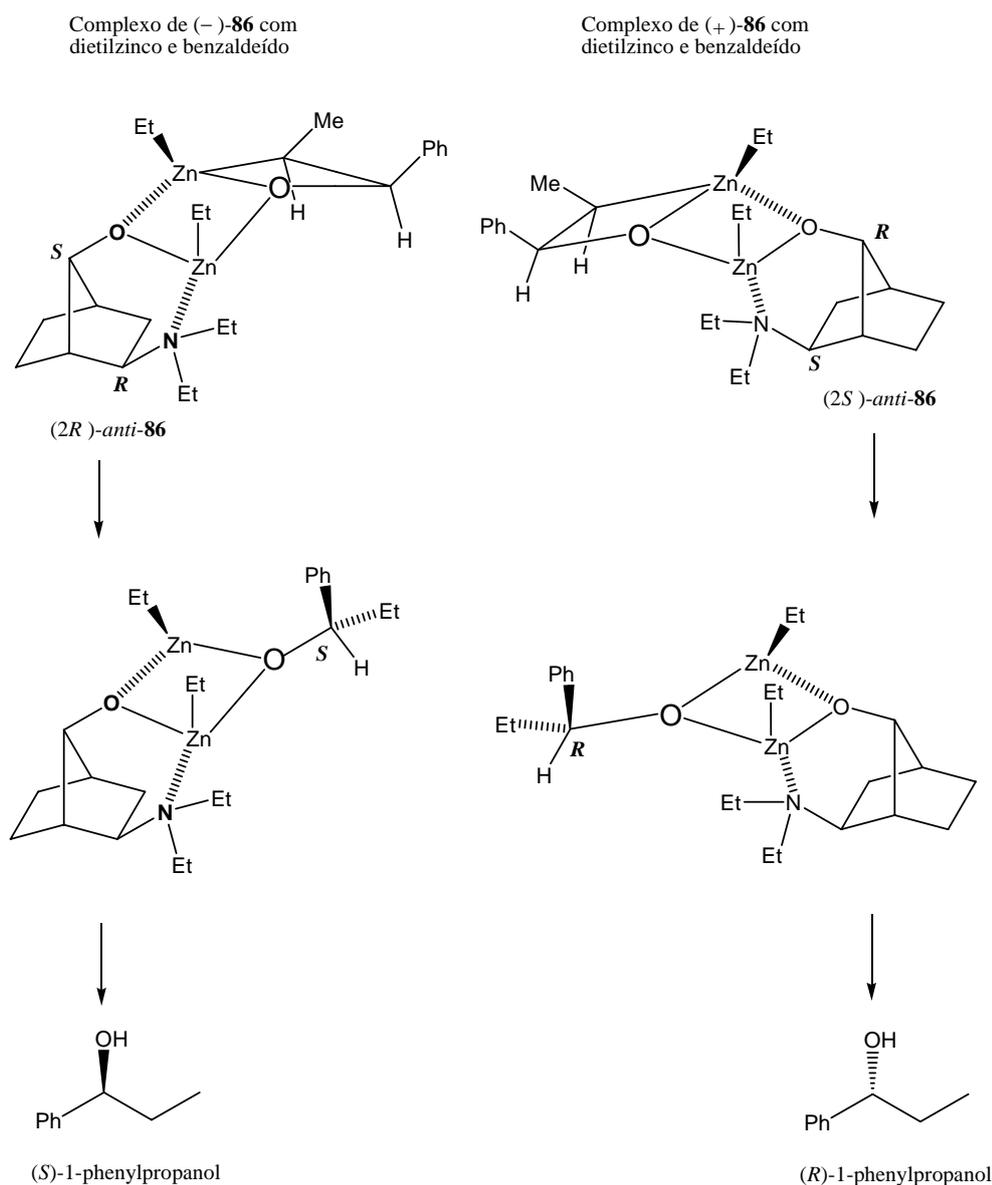
Baseando-se nestes dados, foi possível propor o mecanismo de adição enantiosseletiva de dietilzinco catalisado por 1,3-aminoálcoois bicíclicos (+) e (-) **31**²⁴ (Esquema 44).



Esquema 44

Observa-se no Esquema 64 que o aminoálcool com estereocentro C-O (C2) de configuração *R*, (+)-**31**, fornece o (*R*)-1-fenilpropanol e o aminoálcool com estereocentro C-O (C2) de configuração *S*, (-)-**31**, fornece o (*S*)-1-fenilpropanol.

Utilizando-se o mesmo mecanismo, pode-se acompanhar o caminho da reação catalisada por (+) e (-) **86**, 1,3-aminoálcoois que possuem os ligantes em posições opostas às dos compostos (+) e (-) **31** (Esquema 45).



Esquema 45

No Esquema **65**, observa-se, mais uma vez, a forte relação entre a conFiguração do estereocentro C-O (C7) e a conFiguração do 1-fenil-propanol obtido, sendo que, o aminoálcool com estereocentro C-O (C7) de conFiguração *R* ,(+) **-86**, fornece o (*R*)-1-fenilpropanol e o aminoálcool com estereocentro C-O (C7) de conFiguração *S* ,(-) **-86**, fornece o (*S*)-1-fenilpropanol. Estas observações corroboram os dados obtidos por Vilar e colaboradores¹⁸ que salienta a importância deste estereocentro C-O na indução quiral.

Além desta constatação, observa-se também que ao mudar os grupos amino e hidroxila de posição, ou seja, quando o grupo amino está no carbono C2 e o grupo hidroxila está no carbono C7 (composto (+) e (-) **86**), observa-se um decréscimo no excesso enantiomérico do 1-fenil-propanol formado. A Figura **95** faz uma comparação dos excessos enantioméricos obtidos na reação de adição enantiosseletiva de dietilzinco ao benzaldeído entre derivados dos isômeros (+) **-64** e (-) **-82**. Nota-se que, ao inverter-se as posições dos grupos funcionais, há um decréscimo significativo no excesso enantiomérico para derivados do sistema (-) **-82**.

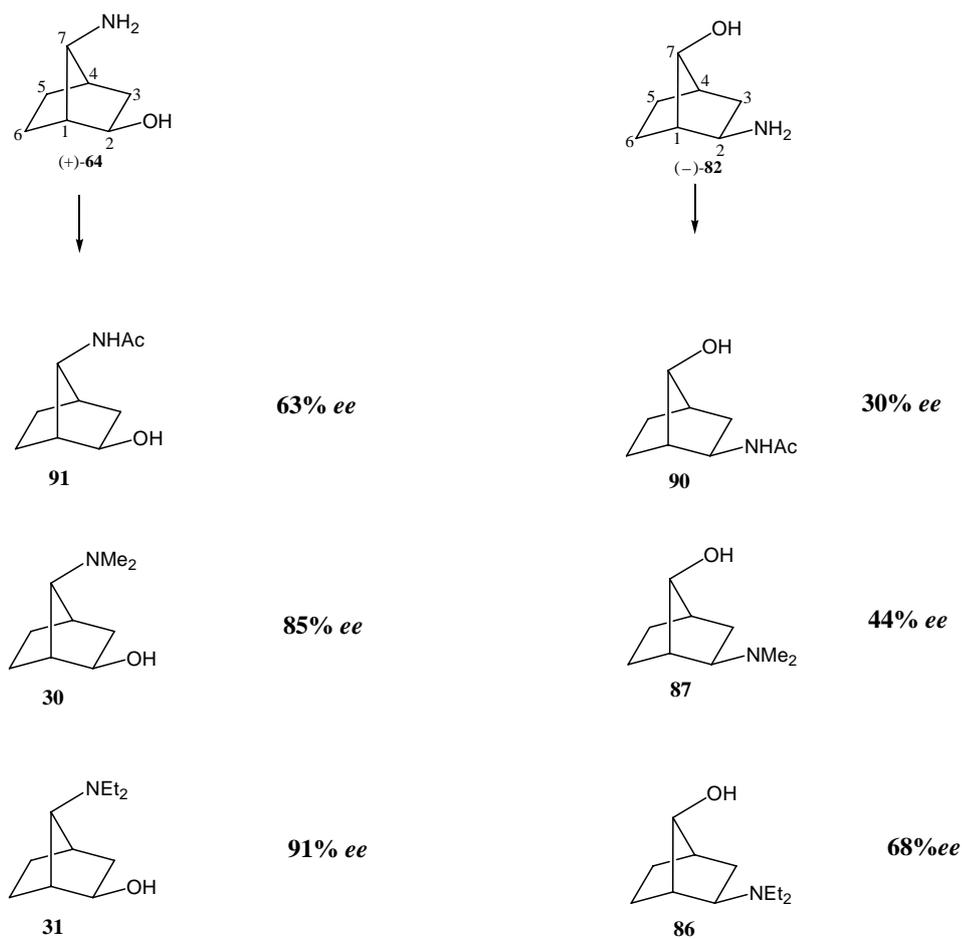


Figura 95. Comparação entre os derivados de *syn*-(+) **-64** e *syn*-(-) **-82**

Para entender este processo, é necessário avaliar os estados de transição dos dois isômeros derivados de **64** e **82** na reação de adição enantiosseletiva de dietilzinco ao benzaldeído (Figura 96).

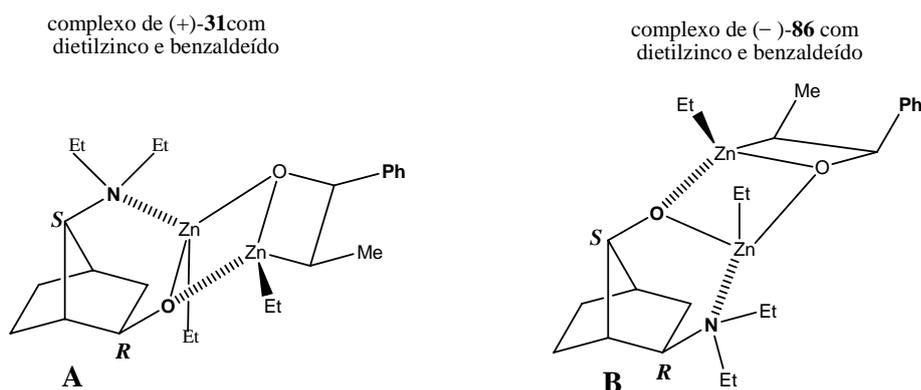


Figura 96. Comparação entre os estados de transição de *syn*-(+)-**31** e *syn*-(-)-**86**

Na análise dos estados de transição do Esquema **67**, observa-se que o átomo de oxigênio do ligante está ligado covalentemente a um átomo de zinco, ao passo que o nitrogênio está apenas coordenado ao zinco. Sabe-se, também, que o estereocentro C-O é o principal responsável pela transferência de quiralidade ao sistema. A partir desta observação, constata-se que o estado de transição **A** apresenta uma rigidez estereoquímica (menor grau de liberdade) maior do que no estado de transição **B**. A mobilidade da ligação C-O no estado de transição **A** é menor que no caso do estado de transição **B** e isso é o que confere uma maior indução de quiralidade ao 1-fenil propanol formado. Quanto maior o impedimento estérico e rigidez no estado de transição, maior será a indução de quiralidade. Isto é mais uma vez comprovado quando se compara os resultados obtidos pelos aminoálcoois dietilados (+) e (-) **86** com os aminoálcoois piperidínicos (+) e (-) **89**. Vilar e colaboradores¹⁸ já haviam observado em seu estudo com β -aminoálcoois derivados da (+)-cânfora ou (-)-fenchona (Esquema **5**) que a configuração absoluta do enantiômero majoritário estava correlacionada com a configuração do carbono ligado à hidroxila (C-O). Portanto, a estereoquímica do álcool formado é principalmente controlada pelo grupo hidroxila em função da sua posição no

sistema bicíclico. Essa constatação aplica-se também a nosso caso, pois, ao se testar derivados do composto **82** como catalisadores, o álcool formado majoritariamente apresentou a mesma configuração do estereocentro C-O (C7). No estudo de Vilar¹⁸ com derivados da cânfora, os melhores excessos enantioméricos foram obtidos quando a hidroxila está ligada a carbonos C2, ou seja, mais rígidos,¹⁸ portanto, acredita-se que os baixos excessos enantioméricos obtidos por nossos catalisadores se devem à flexibilidade da ligação carbono C7 ligado à hidroxila, o que não acontece com derivados do sistema **64**.

A Figura **97** mostra o estado de transição formado com o aminoálcool piperidínico (-)-**89** na reação de adição de dietilzinco ao benzaldeído.

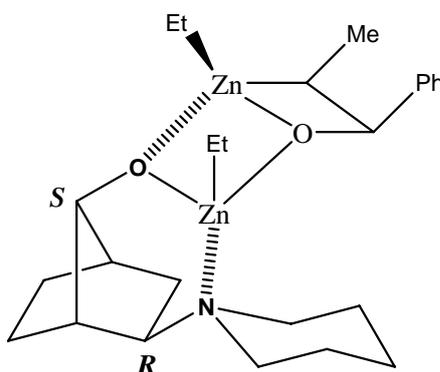


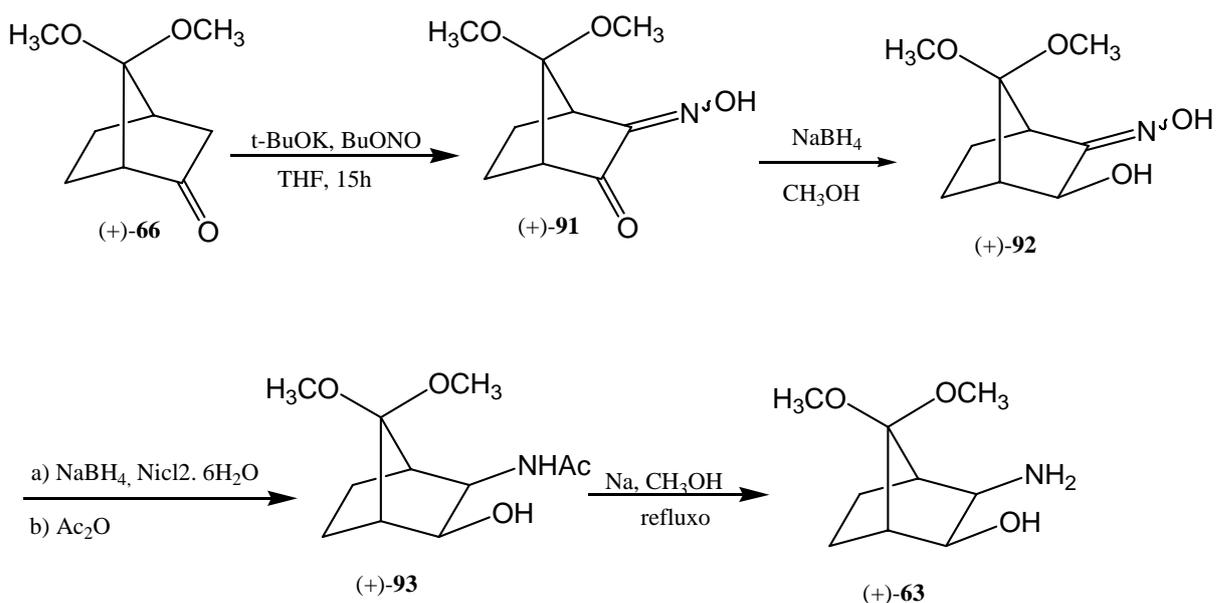
Figura 97. Complexo de (-)-**89** e benzaldeído

O anel piperidínico, presente no sistema, fornece mais de rigidez ao estado de transição, além de deixar o átomo de nitrogênio mais direcionado, o que acarreta um aumento do excesso enantiomérico do álcool obtido.

Através deste estudo, pode-se concluir que a indução de quiralidade no sistema é determinada, sem dúvida, pela posição do estereocentro C-O na molécula, pois é a hidroxila quem se liga covalentemente ao átomo de zinco no estado de transição triciclo 6/4/4, e, desta forma, quanto mais rígida for a posição deste estereocentro, maior será a estabilidade do estado de transição e, conseqüentemente, fornecerá uma maior indução quiral. Em função desta constatação, pode-se explicar o porque dos menores excessos enantioméricos obtidos com 1,3-aminoálcoois derivados de **82** (2-amino-7-hidróxi) quando comparados com derivados de **64** (2-hidróxi-7-amino).

3.9. Redução assimétrica de cetonas pró quirais

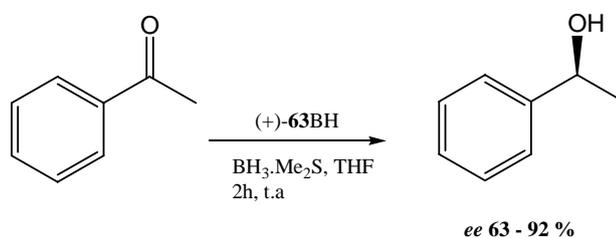
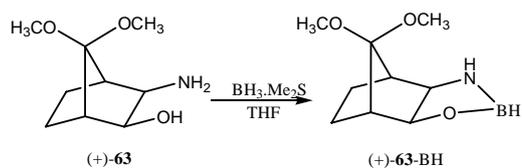
Em trabalho conjunto com o grupo de pesquisas do professor Ronaldo Aloise Pilli da Universidade Estadual de Campinas, reproduziu-se a síntese, previamente descrita,^{6d} do aminoálcool (+)-**63** (Esquema 69) e, a partir dele, realizou-se a redução enantiosseletiva de cetonas pró-quirais catalisada por sua oxazaborolidina gerada *in situ* (Esquema 46).⁸⁶



Esquema 46

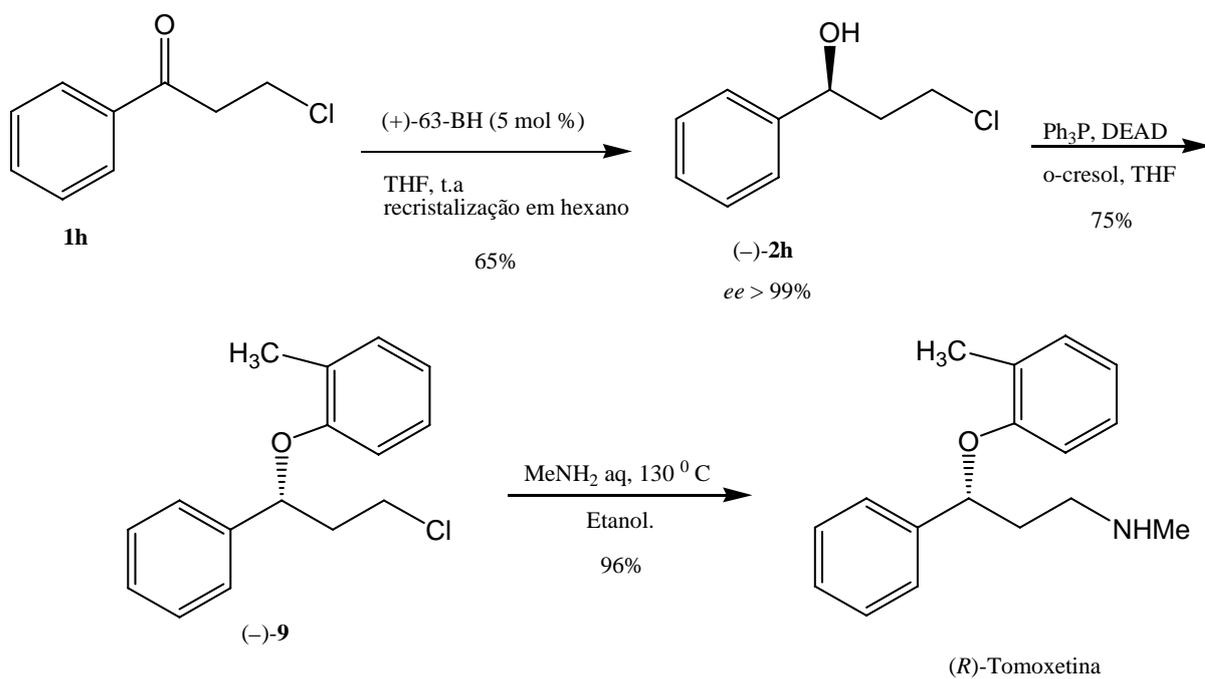
O tratamento de (+)-**66** com nitrito de *n*-butila e *t*-butoxi de potássio forneceu a alfa oxima (+)-**91** com 85% de rendimento numa proporção de 4:1 das formas *anti* e *syn*. A redução de (+)-**91** com boro hidreto de sódio forneceu o álcool (+)-**92** com 93% de rendimento. O tratamento de (+)-**92** com boro hidreto de sódio e cloreto de níquel seguido pelo tratamento com anidrido acético forneceu a hidroxí amida (+)-**93** com 95% de rendimento. Por fim, o tratamento de (+)-**93** com sódio metálico e metanol sob refluxo forneceu o aminoálcool (+)-**63** com 88% de rendimento.

O aminoálcool (+)-**63** foi testado como catalisador na redução assimétrica da acetofenona por meio de formação, *in situ*, de sua oxazaborolidina apresentando excessos enantioméricos de 63 à 92 % (Esquema 47).⁸⁷



Esquema 47

Após serem estabelecidas as condições mais favoráveis para a reação de redução enantiosseletiva de cetonas catalisada por (+)-63-BH, partiu-se para sua aplicação prática através da síntese da (*R*)-tomoxetina⁸⁸, um importante anti-depressivo (Esquema 48).⁸⁶



Esquema 48

4. CONCLUSÕES

- A partir deste trabalho pôde-se observar e confirmar, através de cálculos computacionais e dados experimentais, a existência de um rearranjo intramolecular com o composto (+)-**1** quando o mesmo é submetido à alta temperatura. Posteriormente constatou-se que o rearranjo não era somente governado pela temperatura, mas também pelas condições reacionais.
- O composto clorado (\pm)-**40** mostrou-se, mais uma vez, ser uma importante fonte de compostos quirais, através de reação de transesterificação catalisada pela lipase da *cândida rugosa*, fornecendo derivados com alta pureza enantiomérica. Seus derivados serviram de precursores para a síntese de uma série de ligantes quirais.
- A rota estabelecida para a síntese dos dióis (+) e (-) **69** mostrou-se muito eficiente comparada com a rota anterior de Naemura.⁷⁷ Obteve-se, deste modo, os dióis com alto excesso enantiomérico (> 99%) através de uma série de reações com altos rendimentos. Os dióis obtidos, devido a sua geometria, são promissores candidatos a atuarem como ligantes quirais em síntese assimétrica e como precursores de di- e mono- fosfinitos usados em hidrogenação assimétrica.
- Desenvolveu-se uma rota sintética para a síntese de 1,3 aminoálcoois bicíclicos com alta pureza enantiomérica. Através da síntese dos compostos (+) e (-) *syn*-**82**, pôde-se sintetizar derivados os quais foram avaliados como catalisadores na adição enantiosseletiva de dietilzinco ao benzaldeído. Obteve-se excessos enantioméricos de baixos a moderados com derivados do sistema quiral *syn*-**82**, quando comparados com derivados do sistema quiral *syn*-**64** previamente descrito.²⁴ Observou-se que a configuração do álcool 1-fenilpropanol gerado nas reações assimétricas é controlada pela configuração do carbono C7 ligado à hidroxila. Conclui-se que os menores excessos enantioméricos obtidos com derivados do sistema quiral *syn*-**82**, quando comparados com derivados do sistema quiral *syn*-**64**, devem-se à posição do estereocentro C-O na molécula C7, o qual está numa posição com maior flexibilidade (maior grau de liberdade) gerando um estado de transição mais flexível, e, portanto, acarretando uma menor indução quiral. A presença de um anel piperídínico na molécula quiral **89**

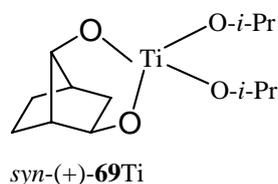
apresentou um aumento no excesso enantiomérico do álcool formado devido, provavelmente, a um aumento na rigidez do sistema.

- Utilizou-se o aminoálcool previamente descrito^{6d} (+)-**63** na redução assimétrica de cetonas pró quirais através da síntese *in situ* de sua oxazaborolidina. As reduções foram testadas com uma série de cetonas aromáticas e alifáticas apresentando excessos enantioméricos de moderados a ótimos.⁸⁷ Através desta metodologia, desenvolveu-se uma rota de síntese da (*R*)-tomoxetina, um importante antidepressivo, com altos rendimentos e excessos enantioméricos (>99%).⁸⁶

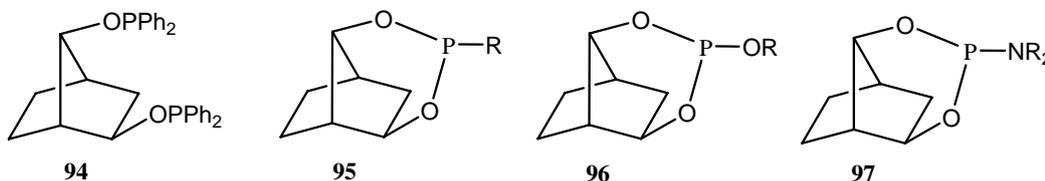
5. PERSPECTIVAS

- 1- Sintetizar ligantes a partir dos dióis (+) e (-) **69** e avaliar suas capacidades de atuarem como catalisadores quirais em síntese assimétrica:

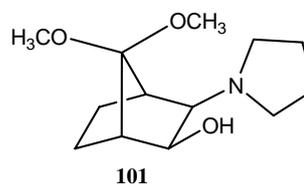
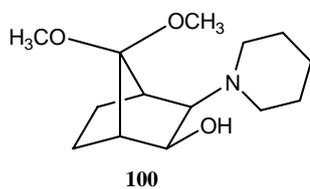
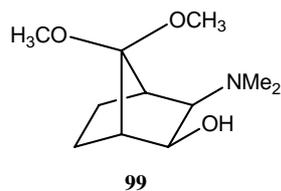
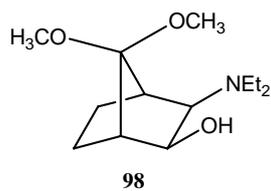
- Como complexos de titânio:



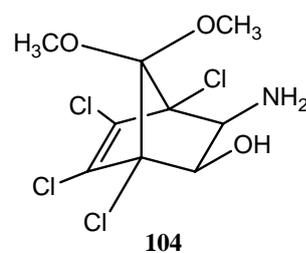
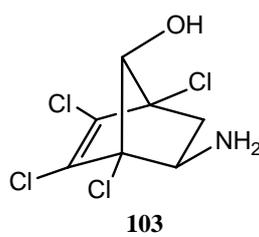
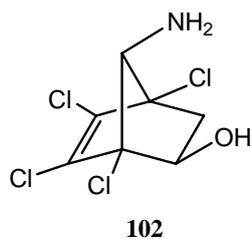
- Como derivados fosforados em reações de hidrogenação assimétrica:



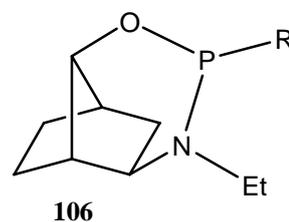
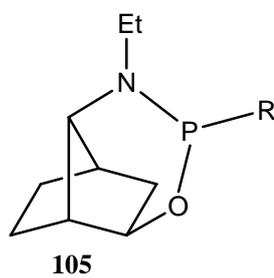
- 2- A partir do aminoálcool (+)-**63**, sintetizar uma série de derivados a fim de avaliá-los como catalisadores quirais na adição enantiosseletiva de dietilzinco ao benzaldeído:



3- Estudar a influência do átomo de cloro na estrutura dos ligantes em reações assimétricas, sintetizando derivados quirais clorados tais como:



4 Sintetizar derivados quirais amino fosforados, a partir de aminoálcoois, para serem utilizados como catalisadores em reações de hidrogenação assimétrica:



6. EXPERIMENTAL

6.1. Considerações gerais

As análises dos produtos obtidos foram realizadas na central analítica do Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Os experimentos de ressonância magnética nuclear (RMN), foram realizadas em equipamentos VARIAN VXR-200 ($B_0 = 4,7T$) e/ou YH-300 ($B_0 = 7,05T$). As amostras foram preparadas em tubos de 5mm de diâmetro interno, utilizando-se $CDCl_3$ ou CD_3OD como solvente. Os ensaios foram realizadas a temperatura ambiente e utilizou-se TMS como padrão interno.

Os espectros de infra vermelho (IV) foram obtidos em um espectrômetro IV Mattson 3020, em filme, usando-se clorofórmio como solvente, a temperatura ambiente.

As reações foram acompanhadas por cromatografia gasosa em um cromatógrafo SHIMADZU modelo CG-171 equipado com detector de ionização de chama (FID). As colunas cromatográficas utilizadas foram colunas megabore DB-1 (15m X 1,5 μ m) para as análises aquirais e uma coluna capilar de BETA-DEXTM 120 (30m X 0,22mm) para as análises quirais.

Os desvios ópticos foram obtidos por um polarímetro Perkin Elmer 341 utilizando-se uma célula de quartzo com 1dm de caminho óptico.

A lipase AY “Amano” 30 (Lot. LA YY0450102S) de *Cândida rugosa* foi gentilmente cedida por Amano Enzyme USA Co.

Os cálculos de orbital molecular usando a base 6-31G* com método *ab initio* foram realizados usando-se o programa PC Spartan instalado em um AMD DURON 800 MHz com 128 Mb de memória RAM.

6.2. Racemização térmica do composto (+)-1

Em uma ampola de vidro de 10 cm x 1cm (diâmetro interno) foi adicionado o composto (+)-1 (0,03g, 0,15 mmol, *ee* = 85%, $[\alpha]_D^{20} = + 34,0$). A ampola foi fechada sob vácuo e aquecida em forno por 1h à 215 °C. Após o resfriamento, 0,025g de cristais brancos foram removidos da

ampola. A análise dos cristais (rotação específica) mostrou a formação de (\pm)-**1**, ou seja, racemização.

6.3. Síntese do composto (\pm)-**60** a partir de (+)-**1**

Em balão tritubulado, sob atmosfera de argônio, adicionou-se 100 mg de (+)-**1** (0,52 mmol, *ee* = 85%, $[\alpha]_D^{20} = + 34.0$), 5 mL de acetonitrila seca e 75 mg de hidreto de sódio (3,1 mmol). Deixou-se o sistema sob agitação por 2 h e então adicionou-se 0,12 mL de brometo de benzila (1 mmol) e deixou-se o sistema sob agitação por mais 15 h. Filtrou-se a mistura reacional e evaporou-se o solvente. Dissolveu-se o sólido restante da evaporação em éter etílico, lavou-se com solução de HCl 10%, neutralizou-se a fase orgânica com solução de bicarbonato de sódio 10% , secou-se com MgSO₄ anidro e evaporou-se. Obteve-se 180 mg de bruto que, após coluna cromatográfica eluída com acetato de etila, obteve-se 130 mg de um óleo amarelo (83%) A análise do desvio ótico mostrou, mais uma vez, a racemização durante o processo: $[\alpha]_D^{20} = 0.0$, (*c* = 1,0 AcOEt, CHCl₃, CH₃OH)

6.4. Síntese do 2-*endo*-acetato-7,7-dimetóxi-1,4,5,6-tetracloronorbor-5-eno (\pm)-**41**

Numa relação de 1:5 foram adicionados, a um reator de aço inox, 13 g de dimetoxi tetracloro ciclopentadieno (56 mmol) e 25 mL de acetato de vinila (280 mmol). O reator foi colocado em forno e mantido à 185 °C por 10h. Após, o aduto foi dissolvido em clorofórmio e evaporado formando 18 g um óleo amarelo que lentamente formou cristais brancos (95%). *pf*: 75-76 °C (lit.⁸⁹ 75-77). RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,69 (dd, *J* = 12,6 Hz; 2,5 Hz, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,83 (dd, *J* = 12,6 Hz, 8,0 Hz, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 5,5 (dd, *J* = 8,0 Hz, 2,5 Hz, 1H). RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 20,8 (CH₃), 44,0 (CH₂), 51,9 (CH₃), 52,8 (CH₃), 74,1 (C), 77,5 (C), 77,9 (C), 112,0 (C), 128,0 (C=C), 131,2 (C=C), 170,2 (C=O). IV (KBr): (cm⁻¹): 1755 (C=O), 1606 (C=O).

6.5. Síntese do 2-*endo*-ol-7,7-dimetóxi-1,4,5,6-tetracloronorbor-5-eno (\pm)-**40**

Em balão ditubulado de 150 mL, adaptado com condensador de refluxo, adicionou-se 5,4 g (15 mmois) de (\pm)-**41** e dissolveu-se em 30 mL de metanol. Adicionou-se então 0,7 mL de ácido sulfúrico concentrado e deixou-se o sistema sob refluxo de 3h. Evaporou-se a mistura

reacional e neutralizou-se a mistura resultante com solução de bicarbonato de sódio 10%. Extraíu-se 3 vezes com clorofórmio, secou-se com MgSO₄ anidro e evaporou-se o solvente. Obteve-se 4,5g (95%) de um sólido branco. pf: 84-86 °C (lit.⁸⁹ 85-87 °C). RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,75 (dd, *J* = 12,2 Hz; 2,4 Hz, 1H), 2,65 (dd, *J* = 12,2Hz, 7,8Hz, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 4,6 (dd, *J* = 7,8 Hz, 2,4 Hz, 1H). RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 43,7 (CH₂), 51,2 (CH₃), 52,1 (CH₃), 73,7 (C), 77,2 (C), 79,4 (C), 111,6 (C), 126,9 (C=C), 130,4 (C=C). IV (KBr): (cm⁻¹): 3437 (OH).

6.6. Síntese dos precursores quirais (-)-**40** e (-)-**41**

Em balão de 125 mL, foram adicionados 5g do álcool racêmico (±)-**40** e dissolveu-se em 60 mL de acetato de vinila. Adicionou-se então 2,5g de lípase da *cândida rugosa* e deixou-se o sistema sob agitação durante 7 dias. Após, filtrou-se a mistura reacional e evaporou-se o excesso de acetato de vinila, obtendo-se um sólido amarelado correspondente a mistura de (-)-**40** e (-)-**41**. Os compostos foram separados por cromatografia em coluna de sílica gel eluída com ciclohexano e acetato de etila (9:1). Obteve-se 2,25g do éster (-)-**41** (*ee* >99%) e 2,95g do álcool (-)-**40** (*ee* =85%). O álcool (-)-**41** foi tratado novamente com 1g de lípase da *cândida rugosa* em 50 mL de acetato de vinila a fim de enriquece-lo completamente. Após este procedimento obteve-se 2,3 g de (-)-**41** com *ee* > 99%. Éster: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -7,4$ (*c* =2,96, AcOEt). Álcool: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -32,3$ (*c* =2,97, AcOEt).

6.7. Síntese do 7,7-dimetóxinorbornan-2-endo-ol: (±)-**65**

Em balão tritubulado de 250 mL, adaptado com condensador de amônia e atmosfera de argônio, condensou-se 150 mL de amônia e adicionou-se 3g de sódio metálico formando, desta forma, uma solução azul. Adicionou-se então lentamente, com seringa, uma solução do álcool (±)-**40** (4,5g, 14 mmois) dissolvido em 28 ml de THF e 2,6 mL de etanol. Ao adicionar-se a solução do álcool (±)-**40** à solução de amônia líquida e sódio metálico observou-se um fenômeno de fluorescência apresentando uma cor amarela muito intensa nos pontos em que a solução do álcool toca a solução de amônia. Após feita a adição, deixa-se o sistema sob agitação à - 78 °C por 4h. Deixa-se a amônia evaporar durante a noite e após extrai-se com éter etílico (3 X 50 mL), seca-se com MgSO₄ anidro e evapora-se o solvente. Obteve-se 1,9g (76%) de um óleo amarelo. RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,98 (m,

1H), 1,88 (m, 2H), 2,12 (m, 3H), 3,05 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 4,3 (m, 1H). RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 17,5 (CH_2), 27,6 (CH_2), 38,4 (CH_2), 38,5 (CH), 43,8 (CH), 50,0 (CH_3), 50,5 (CH_3), 70,1 (CH), 114,1 (C). IV (CHCl_3): (cm^{-1}) 3409 (OH).

6.8. Síntese do 7,7-dimetóxinorbornan-2-ona: (\pm)-66

Em balão de 150 mL, adiciona-se 1,9g de (\pm)-65 dissolvido em 50 mL de diclorometano e 4g de cloro cromato de piridínio (PCC). Deixa-se o sistema sob forte agitação durante 1h e então adiciona-se 10 mL de ciclohexano ao sistema. Desliga-se a agitação e deixa-se o sistema repousar por 5 minutos. Filtra-se a solução em coluna cromatográfica de sílica gel eluída com éter etílico e evapora-se o solvente. Obteve-se 1,6g de um sólido marron (85%). RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,42 (m, 2H), 1,80 (s, 1H), 1,95 (m, 2H), 2,38 (m, 1H), 2,47 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,24 (s, 3H). RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 21,2 (CH_2), 25,9 (CH_2), 38,1 (CH), 44,0 (CH_2), 49,9 (CH_3), 50,8 (CH_3), 52,6 (CH), 111,5 (C), 114,1 (C). IV (CHCl_3): (cm^{-1}) 1755 (C=O).

6.9. Síntese do 7,7-dimetóxinorbornan-2-*exo*-ol: (\pm)-67

Em balão de 125 mL, adicionou-se 1g de (\pm)-66 (8 mmois) e dissolveu-se em 40 mL de metanol. Resfriou-se o sistema à 0 $^{\circ}\text{C}$ e adicionou-se 0,3 g de NaBH_4 (8 mmois) e deixou-se reagir nesta temperatura por 2h. Evaporou-se a mistura reacional, acidificou-se o resíduo com HCl 5% até pH 4 e extraiu-se com Et_2O (3 X 60 mL). Secou-se o extrato com MgSO_4 anidro e evaporou-se o solvente. Obteve-se 0,93g de um óleo amarelado (92%). RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,42 (m, 2H), 1,80 (s, 1H), 1,95 (m, 2H), 2,38 (m, 1H), 2,47 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,24 (s, 3H). RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 21,2 (CH_2), 25,9 (CH_2), 38,1 (CH), 44,0 (CH_2), 49,9 (CH_3), 50,8 (CH_3), 52,6 (CH), 111,5 (C), 114,1 (C). IV (CHCl_3): (cm^{-1}) 1755 (C=O).

6.10. Síntese do 2-*exo*-hidroxinorbornan-7-ona: (\pm)-68

Em balão de 100 mL, adicionou-se 0,250g (1,4 mmois) do álcool (\pm)-67, 5 mL de acetona, 2 mL de H_2O e 0,8g (4,2 mmois) de *p*-TOH. Deixou-se o sistema sob agitação por 4h e então adicionou-se uma solução de NaHCO_3 até pH 9-10. A suspensão foi extraída com CHCl_3 (3 X

30 mL), foi tratada com MgSO₄ anidro e evaporada fornecendo 0,177g (75%) de um óleo incolor. RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,47 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,88 (m, 2H), 1,95 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 2,08 (dd, *J* = 13,4 Hz, 8,1 Hz, 1H), 3,48 (s, OH), 4,07 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H). RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 18,3 (CH₂), 22,7 (CH₂), 37,3 (CH₂), 37,8 (CH), 46,2 (CH), 69,4 (CH), 216,6 (C=O). IV (CHCl₃): (cm⁻¹) 3394 (OH), 1769 (C=O).

6.11. Síntese do 2,7-*syn*-dihidroxi norbornano: *syn*-(±)-69

O tratamento da cetona (±)-68 com NaBH₄ a zero grau forneceu a mistura de isômeros *syn* e *anti* na proporção de 1:1. Decidiu-se então reduzir o composto (±)-68 com tri-(*tert*-butoxi) lítio alumínio hidreto. Em balão tritubulado de 100 mL, sob atmosfera de argônio, adicionou-se 0,150g (1 mmol) de (±)-68 e dissolveu-se em THF. Resfriou-se o sistema a 0 °C e adicionou-se 0,554g (2,1 mmol) de tri-(*tert*-butoxi) de lítio alumínio hidreto. Deixou-se o sistema por 2h nesta temperatura e então adicionou-se lentamente uma solução de HCl 10% até que a solução resultante adquiri-se coloração marron límpido. Extraiu-se a solução com Et₂O (3 X 30 mL), secou-se com MgSO₄ anidro e evaporou-se o solvente. Obteve-se 150mg de bruto que foi purificado por cromatografia flash eluído com ciclohexano e acetato de etila (1:1) fornecendo 106 mg exclusivamente o isômero *syn* como um sólido branco com 70% de rendimento. pf: 157-158 °C (lit.⁷⁶ 157-158); Naemura⁷⁵ 178-179 °C. RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4,06 (s, 1H), 3,89 (s, 1H,), 2,15 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,52 (m, 2H) 1,05 (m, 2H). RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 21,5 (CH₂), 101,4 (CH₂), 39,5 (CH₂), 40,6 (CH), 46,0 (CH), 76,0 (CH), 80,6 (CH). IV (CHCl₃): (cm⁻¹) 3357 (OH).HRMS: calculado para C₇H₁₂O₂[M]⁺: 128.1725 [M⁺]; observado: 128.08363.

6.12. Síntese do 7,7-dimetóxinorbornan-2-oximo: (±)-74

Em balão de 125 mL, a uma solução de 1,6g da cetona (±)-66 (9,4 mmois) em metanol (40 mL), adiciona-se 1,3g de cloridrato de hidroxilamina (18,8 mmois) e 1,54g de acetato de sódio (18,8 mmois). Deixa-se o sistema sob agitação por 24h e, após, evapora-se o metanol. Ao resíduo, adiciona-se solução de bicarbonato de sódio 10% até cessar a evolução de gás. Extrai-se 3 X com CHCl₃ (50 mL), seca-se com MgSO₄ anidro e evapora-se o solvente. Obteve-se 1,65g (95%) de um sólido levemente amarelo. Pf: 104-106 RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,11 (m, 2H), 1,615 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 1,75 (m, 2H), 1,86 (dd, *J* = 13,6 Hz, 8,0 Hz,

1H), 2,06 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H), 2,15 (t, $J = 4,3$ Hz, 1H), 2,98 (s, OH), 3,28 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,72 (dd, $J = 8,0$ Hz, 2,1 Hz, 1H). RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 22,4 (CH_2), 26,2 (CH_2), 37,7 (CH), 40,9 (CH_2), 44,2 (CH), 49,3 (CH_3), 50,6 (CH_3), 70,1 (CH), 114,7 (C). IV (CHCl_3): (cm^{-1}) 3539 (OH).

6.13. Síntese do 7,7-dimetóxinorbornan-2-*exo*-acetamido: (\pm)-75

Em balão de 250 mL, a uma solução de 0,7g (3,8 mmois) de (\pm)-74 em 35 mL de metanol, adiciona-se 1,8g de cloreto de níquel hexahidratado (7,6 mmois) e mantêm-se o sistema sob forte agitação até que todo o reagente de níquel se dissolva. Resfria-se a solução à -78 °C e adiciona-se, lentamente, 1,2g de NaBH_4 (34,2 mmois). Deixa-se o sistema sob agitação a esta temperatura por 4h e após deixa-se o mesmo tomar a temperatura ambiente e sob agitação por mais 15h. Evapora-se o metanol e adiciona-se, ao resíduo, 40 mL de anidrido acético e refluxou-se a solução por 2h. Neutralizou-se a mistura reacional com solução de NaHCO_3 e extraiu-se com Et_2O (3 X 60 mL). Secou-se a solução com MgSO_4 anidro e evaporou-se o solvente. Obteve-se 0,66g de um óleo marrom (90%). RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,15 (m, 2H), 1,7 (m, 2H), 1,85 (s, 3H), 2,05 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 3,99 (d, 1H, $J = 4.1$ Hz). RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 23,4 (CH_3), 24,3 (CH_2), 26,0 (CH_2), 37,5 (CH_2), 37,5 (CH), 43,1 (CH), 49,9 (CH), 50,3 (CH_3), 50,4 (CH_3), 114,3 (C), 168,6 (CO). IV (CHCl_3): (cm^{-1}) 1645 (C=O).

6.14. Síntese do 2-*exo*-acetamidonorbornan-7-ona: (\pm)-76

Em balão de 125 mL, dissolve-se 0,64g (3,2 mmois) do composto (\pm)-75 em 13 mL de acetona e 6 mL de água. A esta solução, adiciona-se 3g (16 mmois) de ácido para tolueno sulfônico e deixa-se sob agitação por 7 dias. Evapora-se a mistura reacional, neutraliza-se o resíduo com solução de NaHCO_3 e extrai-se com CHCl_3 (3 X 50 mL). Seca-se o solvente com MgSO_4 anidro e evapora-se o solvente. Obteve-se 380 mg de um sólido marrom. Pf: 127-129 RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,20 (s, 2H), 1,65 (m, 4H), 2,20 (m, 2H), 4,00 (m, 1H). RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 20,7 (CH_2), 22,8 (CH_2), 23,0 (CH_3), 34,8 (CH_2), 38,1 (CH), 44,1 (CH), 47,8 (CH), 169,8 (CO). IV (CHCl_3): (cm^{-1}) 1776 (C=O).

6.15. Síntese do 2-*exo*-acetamidonorbornan-7-ol: (±)-77

Em balão de 100 mL, adiciona-se uma solução de 0,2g (1,2 mmois) de (±)-76 em 12 mL de THF. Resfria-se o sistema a 0 °C e adiciona-se, lentamente, 0,46g de tri-(*terc*-butoxi) lítio alumínio hidreto (1,8 mmois). Deixa-se o sistema sob agitação por 2h e adiciona-se solução de HCl 5% até que aja formação de precipitado. Filtra-se a solução, lava-se com éter etílico, seca-se com MgSO₄ anidro e evapora-se o solvente. Obteve-se 161 mg de um óleo amarelo que mostrou-se ser mistura isomérica dos álcoois na proporção de 1:1. (Figuras 37 e 38). IV (CHCl₃): (cm⁻¹) 3375 (OH).

6.16. Síntese do 7,7-dimetoxi-2-*exo*-aminonorbornano: (±)-78

Em balão de 250 mL, a uma solução de 1g (5,8 mmois) de (±)-74 em 50 mL de metanol, adiciona-se 2,7g de cloreto de níquel hexahidratado (11,6 mmois) e mantêm-se o sistema sob forte agitação até que todo o reagente de níquel se dissolva. Resfria-se a solução à -78 °C e adiciona-se, lentamente, 1,8 g de NaBH₄ (52,2 mmois). Deixa-se o sistema sob agitação a esta temperatura por 5h e após adiciona-se 50 mL de ácido fórmico e, lentamente, mais 2g de NaBH₄ tendo cuidado com a forte liberação de hidrogênio que ocorre. Deixa-se o sistema tomar a temperatura ambiente e sob agitação por mais 15h. Evapora-se o excesso de metanos e basifica-se o resíduo resultante com solução de NaOH 10% até pH 10-12 e então extrai-se com Et₂O (3 X 60 mL). Seca-se o solvente com MgSO₄ anidro e evapora-se o mesmo. Obteve-se 830 mg de um óleo amarelo. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,28 (*s*, 3H), 3,26 (*s*, 4H), 2,13 (*s*, 1H), 1,92 (*s*, 1H), 1,785 (*m*, 2H), 1,25 (*m*, 4H). RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 24,8 (CH₂), 26,1 (CH₂), 38,0 (CH), 38,9 (CH₂), 44,8 (CH), 50,0 (CH), 50,4 (CH), 54,6 (CH), 114,2 (C) . IV (CHCl₃): (cm⁻¹) 3385 (NH).

6.17. Síntese do 7,7-dimetoxi-2-*exo*-trifluoracetamidonorbornano: (±)-79

A uma solução de 0,9 g (5,2 mmois) do composto (±)-78 em diclorometano (40 mL), adiciona-se 1,5 mL de anidrido trifluoracético (10,4 mmois) e 1,5 mL de trietilamina (10,4 mmois) em balão de 125 mL. Mantêm-se o sistema sob agitação por 15h e após, lava-se a solução com 30 mL de H₂O, seca-se com MgSO₄ anidro e evapora-se o solvente. Obteve-se

1,2 g (85%) de um óleo amarelo. RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4,10 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 2,5 (s, 1H), 2,19 (s, 1H), 2,01 (s, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,33 (m, 2H). RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 24,0 (CH_2), 26,2 (CH_2), 37,2 (CH_2), 37,6 (CH), 43,0 (CH), 50,1 (CH), 50,7 (CH_3), 50,8 (CH_3), 115,9 (CF_3) (q, $J_{\text{C-F}}=287,3$ Hz), 155,6 (C) (q, $J_{\text{C-F}}=36,4$ Hz). IV (CHCl_3): (cm^{-1}) 3302 (NH), 1645 (C=O).

6.18. Síntese do 2-*exo*-trifluoracetamidonorbornan-7-ona: (\pm)-**80**

A uma solução de 1,5 g (5,6 mmois) de (\pm)-**79** em acetona, foi adicionado 3,2 g (16,8 mmois) de ácido *p*-tolueno sulfônico sob forte agitação. A mistura reacional foi refluxada por 2h e o excesso de acetona então foi evaporado. Neutraliza-se o resíduo com solução de NaHCO_3 10% e extrai-se com CHCl_3 (3 X 60 mL) e seca-se com MgSO_4 anidro. Obteve-se 1,5 g de um óleo marrom que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluída com ciclohexano e acetato de etila 4:1, fornecendo-se assim 1,1 g de um sólido marrom (95%). pf: 100-102 $^\circ\text{C}$ RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4,14 (m, 1H), 2,00 (m, 8H). RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 20,7 (CH_2), 22,6 (CH_2), 33,9 (CH_2), 37,9 (CH), 43,6 (CH), 48,3 (CH), 115,6 (CF_3) (q, $J_{\text{C-F}}=287,3$ Hz), 156,8 (C) (q, $J_{\text{C-F}}=37,5$ Hz) 215,2 (C). IV (CHCl_3): (cm^{-1}) 1770 (C=O), 1712 (C=O, do grupo trifluoracetamido)

6.19. Síntese do *syn* 2-*exo*-trifluoracetamidonorbornan-7-ol: *syn*-(\pm)-**81**

A- Em balão tritubulado de 125 mL adiciona-se, sob fluxo de argônio, uma solução de 0,3g (1,3 mmois) de (\pm)-**80** em 30 mL de THF seco. Resfria-se o sistema a zero grau e, logo após, adiciona-se 0,5g (2 mmois) de tri-(*terc*-butoxi) de lítio alumínio hidreto deixando-se o sistema sob agitação por 4 horas. Adiciona-se 5 mL solução de HCl 10% gota a gota e extrai-se com éter etílico (3 X 40 mL). Seca-se a solução com MgSO_4 anidro e evapora-se o solvente. Obteve-se 250 mg de um óleo amarelo o qual consiste de uma mistura isomérica dos compostos *syn* e *anti* (\pm)-**81** na proporção de 3:1 com 85% de rendimento. Os compostos foram separados por cromatografia em coluna de sílica gel eluída com ciclohexano e acetato de etila (3:1) fornecendo 165 mg de *syn*-(\pm)-**81** e 55 mg de *anti*-(\pm)-**81**. Composto *syn*-(\pm)-**81**: RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4,17 (s, 1H), 4,12 (s, 1H), 2,19 (s, 1H), 2,08 (s, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,25 (m, 2H). RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 23,3

(CH₂), 25,1 (CH₂), 36,9 (CH₂), 40,8 (CH), 45,3 (CH), 52,3 (CH), 80,1 (CH), 116,0 (CF₃) (q, J_{C-F} = 287,5 Hz), 155,6 (C) (q, J_{C-F} = 36,6 Hz) . IV (CHCl₃): (cm⁻¹) 3393 (OH), 1641 (C=O). Composto *anti*-(±)-**81**: RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4,15 (s, 1H), 3,75 (m, 1H), 2,15 (m, 2H), 1,9 (m, 2H), 1,25 (m, 4H). RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 23,7 (CH₂), 24,9 (CH₂), 36,7 (CH₂), 39,7 (CH), 45,9 (CH), 51,7 (CH), 77,2 (CH), 115,5 (CF₃) (q, J_{C-F} = 288,5 Hz), 156,4 (C) (q, J_{C-F} = 37,5 Hz). IV (CHCl₃): (cm⁻¹) 3297 (OH), 1705 (C=O).

B- Em balão tritubulado de 125 mL adiciona-se, sob fluxo de argônio, uma solução de 0,85g (3,8 mmois) de (±)-**80** em 50 mL de THF seco. Resfria-se o sistema a -78 °C e, logo após, adiciona-se 7,7 mL (7,7 mmois) de L-selectride deixando-se o sistema sob agitação por 4 horas. Adiciona-se 5 mL solução de HCl 10% gota a gota e extrai-se com éter etílico (3 X 50 mL). Seca-se a solução com MgSO₄ anidro e evapora-se o solvente. Obteve-se 900 mg de bruto que foi purificado através de coluna cromatográfica de sílica gel eluída com ciclohexano e acetato de etila 3:1. Após coluna, obteve-se 630 mg do isômero *syn*-(±)-**81** puro (75% de rendimento).

6.20. Síntese do *syn* e *anti* 2-*exo*-aminonorboman-7-ol: *syn* e *anti* (±)-**82**

Em balão de 100 mL, adiciona-se 138 mg (0,6 mmois) de *syn*-(±)-**81** ou *anti*-(±)-**81**, 7 mL de CH₃OH, 1,2 mL de água e 430 mg (3 mmois) de K₂CO₃. Refluxa-se o sistema por 2h e evapora-se o excesso de metanol. Extrai-se com CHCl₃ (3 X 30 mL), seca-se com MgSO₄ anidro e evapora-se o solvente. Obtem-se 55 mg de um óleo amarelo (70%) de *syn* ou *anti* (±)-**82** . Composto *syn*-(±)-**82**: RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,97 (s, 1H), 3,25 (m, 1H), 2,20 (s, 1H), 1,91 (s, 1H), 1,78 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,08 (m, 2H). RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 22,9 (CH₂), 25,5 (CH₂), 37,5 (CH₂), 41,4 (CH), 44,8 (CH), 55,1 (CH), 81,1 (CH). IV (CHCl₃): γ (cm⁻¹) 3327 (OH/ NH). Composto *anti*-(±)-**82**: RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4,25 (s, 1H), 3,29 (m, 1H), 2,85 (m, 2 H), 2,00 (2H), 1,25 (m, 4H) RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 24,2 (CH₂), 25,2 (CH₂), 39,0 (CH₂), 40,0 (CH), 48,8 (CH), 53,2 (CH), 76,4 (CH). IV (CHCl₃): (cm⁻¹) 3359 (OH/NH₂).

Os dados referentes à síntese enantioselectiva dos aminoálcoois *syn* e *anti* **82** encontram-se no esquema **54** e na tabela **VIII**.

6.21. Síntese do 7-*syn*-acetoxinorbornan-2-*exo*-acetamido: (+)-83

Em balão de 100 mL, adiciona-se 115 mg (0,9 mmois) de *syn*-(±)-82 e 5 mL de anidrido acético. Refluxa-se a mistura por 4h e neutralisa-se a mesma com solução de NaHCO₃. Extrai-se com CHCl₃ (3 X 30 mL), seca-se com MgSO₄ anidro e evapora-se o solvente. Obteve-se 170 mg de um sólido amarelo (90%). Pf: 98-99 °C. $[\alpha]_D^{20} = -22, 1,2$; AcOEt. RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4,82 (s, 1H), 4,08 (m, 1H), 2,33 (s, 1H), 2,25 (s, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,10 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,64 (m, 2H), 1,25 (m, 2H). RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 21,1 (2CH₃), 23,3 (CH₂), 24,6 (CH₂), 37,4 (CH₂), 38,3 (CH), 43,8 (CH), 51,7 (CH), 81,5 (CH), 168,5 (C), 169,8 (C). IV (CHCl₃): (cm⁻¹) 3313 (NH), 1738 (C=O), 1645 (C=O).

6.22. Síntese do 7-*syn*-hidroxinorbornan-2-*exo*-etilamina: (-)-84

Em balão tritubulado de 100 mL, sob atmosfera de argônio, adiciona-se uma solução de 120 mg (0,9 mmois) de (+)-83 em 20 mL de THF seco. A esta solução, adiciona-se 145 mg (3,7 mmois) de LiAlH₄ e refluxa-se o sistema por 4h. Resfria-se a solução a zero grau e Adiciona-se, lentamente, solução de NaOH 10% até que a solução perda a turbidez. Adiciona-se 30 mL de CHCl₃ e deixa-se agitando por 12 horas. Filtra-se a mistura reacional, seca-se com MgSO₄ anidro e evapora-se o solvente. Obteve-se 82 mg de um óleo amarelado. $[\alpha]_D^{20} = -20, c = 1,0$; AcOEt. RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,86 (s, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,60 (q, 2H, *J* = 7,1 Hz), 2,09 (s, 1H), 1,92 (s, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,19 (s, 2H), 1,03 (t, 3H, *J* = 7,1 Hz). RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 15,0 (CH₃), 22,9 (CH₂), 25,8 (CH₂), 35,8 (CH₂), 40,8 (CH), 41,3 (CH₂), 42,4 (CH), 61,9 (CH), 80,7 (CH). IV (CHCl₃): (cm⁻¹) 3293 (OH).

6.23. Síntese do 7-*syn*-acetoxinonorbornan-2-*exo*-acetiletilamino: (+)-85

Em balão de 100 mL, adiciona-se 350 mg (2,2 mmois) de (-)-84 e 15 mL de anidrido acético. Refluxa-se a mistura por 4h e neutralisa-se a mesma com solução de NaHCO₃. Extrai-se com CHCl₃ (3 X 40 mL), seca-se com MgSO₄ anidro e evapora-se o solvente. Obteve-se 510 mg de um óleo marrom (90%). $[\alpha]_D^{20} = +2, c = 1,1$; AcOEt. RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4,67 (s, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,42 (q, 2H, *J* = 7.0), 2,22 (s, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,14 (s, 1H), 2,03

(s, 3H), 1,98 (s, 2H), 1,21 (m, 2H), 1,07 (m, 2H). RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 15,7 (CH_3), 21,1 (CH_3), 22,3 (CH_3), 24,2 (CH_2), 25,3 (CH_2), 35,1 (CH_2), 38,3 (CH), 38,9 (CH_2), 43,0 (CH), 57,5 (CH), 80,4 (CH), 170,1 (C), 170,7 (C). IV (CHCl_3): (cm^{-1}) 1733 (C=O), 1625 (C=O).

6.24. Síntese do 7-syn-hidroxinonornbornan-2-exo-dietilamino: (-)-86

Em balão tritubulado de 100 mL, sob atmosfera de argônio, adiciona-se uma solução de 540 mg (2,6 mmois) de (+)-**85** em 25 mL de THF seco. A esta solução, adiciona-se 390 mg (10,4 mmois) de LiAlH_4 e refluxa-se o sistema por 4h. Resfria-se a solução a zero grau e Adiciona-se, lentamente, solução de NaOH 10% até que a solução perda a turbidez. Adiciona-se 40 mL de CHCl_3 e deixa-se agitando por 12 horas. Filtra-se a mistura reacional, seca-se com MgSO_4 anidro e evapora-se o solvente. Obteve-se 360 mg de um óleo amarelado (92%). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -41$, $c = 1,1$; AcOEt. RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3,92 (s, 1H), 2,71 (q, 4H, $J = 7,0\text{Hz}$), 2,34 (s, 1H), 2,16 (s, 1H), 1,93 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,16 (m, 2H), 1,04 (t, 6H, $J = 7,0\text{Hz}$). RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 10,9 (2 CH_3), 23,7 (CH_2), 25,7 (CH_2), 34,3 (2 CH_2), 40,0 (CH), 41,2 (CH), 43,2 (CH_2), 65,5 (CH), 80,8 (CH). IV (CHCl_3): (cm^{-1}) 3323 (OH).

6.25. Síntese do 7-syn-hidroxinonornbornan-2-exo-dimetilamino: (-)-87

Em balão de 100 mL, adiciona-se 140 mg (1,1 mmois) de (-)-**82**, 8 mL de ácido fórmico e 2 mL de formaldeído. Refluxa-se a mistura reacional por 7 dias, resfria-se a mesma a zero grau e basifica-se a mistura com solução de NaOH 10% até pH 10-12. Extrai-se com éter etílico, seca-se com MgSO_4 anidro e evapora-se o solvente. Obteve-se 102 mg de um óleo amarelo (60%). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -25$, $c = 1,2$; AcOEt. RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3,80 (1H), 2,21 (d, 1H, $J = 6\text{ Hz}$), 2,14 (s, 6H), 2,05 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 1,00 (m, 2H). RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 23,3 (CH_2), 25,4 (CH_2), 34,0 (CH_2), 40,1 (CH), 41,0 (CH), 43,4 (CH), 71,0 (2 CH_3), 80,5 (CH). IV (CHCl_3): (cm^{-1}) 3403(OH).

6.26. Síntese do 7-*syn*-hidroxinonornornan-2-*exo*-piperidino: (-)-89

Em balão de 100 mL, adiciona-se solução de 107 mg (0,8 mmois) do composto (-)-82 em 10 mL de acetonitrila. A esta solução, adiciona-se 0,14 mL (0,92 mmois) de 1,5-diiodopentano seguido por 290 mg (2,1 mmois) de K₂CO₃. Refluxa-se a solução por 1h e, após, filtra-se a mesma seguindo de evaporação do excesso de acetonitrila. Adiciona-se 5 mL de água ao resíduo e extrai-se com CHCl₃ (3 X 30 mL). Seca-se com MgSO₄ anidro e evapora-se o solvente. Obteve-se 100 mg de um óleo amarelo (65%). $[\alpha]_D^{20} = -30$, $c=1,0$; AcOEt. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4,00 (s, 1H), 2,57 (s, 1H), 2,18 (m, 2H), 1,62 (m, 10H), 1,22 (m, 2H), 1,1 (m, 4H). RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 23,5 (CH₂), 23,7 (2CH₂), 24,7 (CH₂), 25,3 (CH₂), 29,6 (CH₂), 33,5 (2CH₂), 39,8 (CH), 40,8 (CH), 70,1 (CH), 79,8 (CH). IV (CHCl₃): (cm⁻¹) 3395 (OH).

6.27. Síntese do 7-*syn*-hidroxinonornornan-2-*exo*-sulfonamido: (-)-88

Em balão de 50 mL, adiciona-se uma solução de 34 mg (0,26 mmois) de (-)-82 em 7 mL de CH₂Cl₂. Adiciona-se, após, 55 mg (0,29 mmois) de cloreto de tosila, seguido por 0,1 mL (0,78 mmois) de trietilamina. Deixa-se a solução sob agitação por 15 h, lava-se com solução de HCl 10%, seca-se com MgSO₄ anidro e evapora-se o solvente. Obteve-se 51 mg de um sólido amarelo (70%). Pf: 93-96 °C. $[\alpha]_D^{20} = -2$, $c= 1,0$; AcOEt. RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,55 (m, 4H), 4,00 (s, 1H), 3,39 (m, 1H), 2,4 (s, 3H), 2,10 (s, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,10 (m, 2H). RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 21,4 (CH₃), 23,6 (CH₂), 25,0 (CH₂), 38,0 (CH₂), 40,6 (CH), 45,1 (CH), 56,7 (CH), 80,0 (CH), 126,9 (CH), 129,5 (CH), 138,4 (C), 142,9 (C). IV (CHCl₃): (cm⁻¹) 3503 (OH), 3339, (NH).

6.28. Síntese do 7-*syn*-hidroxinonornornan-2-*exo*-acetamido: (+)-90

Em balão de 150 mL, adiciona-se uma solução de 180 mg de (+)-83 (0,84 mmois) em 5 mL de THF. A esta solução, adiciona-se 6 mL de solução de HCl 20% e deixa-se agitar por 15h. Neutraliza-se a solução com NaHCO₃ e extrai-se com éter etílico (3 X 30 mL). Seca-se com MgSO₄ anidro e evapora-se o solvente. Obteve-se 135 mg de um sólido amarelo claro (95%).

Pf: 101-102 °C. $[\alpha]_D^{20} = +5,4$ $c = 1,1$; AcOEt. RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4,15 (s, 1H), 3,48 (s, 1H), 2,20 (s, 2H), 2,00 (s, 3H), 2,75 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,45 (m, 2H). RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 23,5 (CH), 23,8 (CH_2), 25,2 (CH_2), 37,5 (CH_2), 40,9 (CH), 45,5 (CH), 51,8 (CH), 79,9 (CH), 168,8 (C). IV (CHCl_3): (cm^{-1}) 3308 (OH), 1641, (C=O).

6.29. Adição enantioselectiva de dietilzinco ao benzaldeído catalizada pelo complexo de titânio *syn*-(+)-69-Ti²⁸

Em balão de 25 ml, sob fluxo de argônio, adiciona-se uma solução do diol (+)-67 (15 mg, 0,1 mmois) em tolueno seco (3 mL). A esta solução, adiciona-se 0,26 mL (0,8 mmois) de tetraisopropóxido de titânio e aquece-se a solução a 60 °C por 7h. Resfria-se a solução a zero grau e adiciona-se 1,7 mL (1,7 mmois) de dietilzinco à mistura deixando-se reagir por 2h e então adiciona-se 0,06 mL (0,6 mmois) de benzaldeído. Deixa-se o sistema sob agitação por 15 h e então adiciona-se 5 mL de solução de HCl 10%. Extrai-se com éter etílico e seca-se com MgSO_4 anidro. A reação forneceu o 1-fenil propanol com 90% de rendimento, mas, no entanto, o mesmo estava racêmico.

6.30. Adição enantioselectiva de dietilzinco ao benzaldeído catalizada pelo complexo de titânio formado com a sulfonamida (-)-88

Em balão de 25 ml, sob fluxo de argônio, adiciona-se uma solução de 20 mg da sulfonamida (-)-88 (0,07 mmois) em tolueno seco (3 mL). A esta solução, adiciona-se 0,2 mL (0,7 mmois) de tetraisopropóxido de titânio e aquece-se a solução a 60 °C por 7h. Resfria-se a solução a zero grau e adiciona-se 1 mL (1 mmol) de dietilzinco à mistura deixando-se reagir por 2h e então adiciona-se 0,07 mL (0,7 mmois) de benzaldeído. Deixa-se o sistema sob agitação por 15 h e então adiciona-se 5 mL de solução de HCl 10%. Extrai-se com éter etílico (3 X 7 ml) e seca-se com MgSO_4 anidro. A reação forneceu o 1-fenil propanol com 88% de rendimento, mas, no entanto, o mesmo estava racêmico.

6.31. Adição enantioselectiva de dietilzinco ao benzaldeído catalizada por derivados do sistema *syn*-(-)-82

6.31.1. Procedimento padrão

Em balão de 25 ml, sob fluxo de argônio, adiciona-se uma solução do aminoálcool (0,11 mmois) em tolueno seco (3 mL). Resfria-se a solução a zero grau e adiciona-se dietilzinco à mistura (1,36 mmois) deixando-se reagir por 4h e então adiciona-se o benzaldeído (0,54 mmois). Deixa-se o sistema sob agitação por 15 h e então adiciona-se 5 mL de solução de HCl 10%. Extrai-se com éter etílico (3 X 7 ml) e seca-se com MgSO₄ anidro. A reação forneceu o 1-fenil propanol o qual foi analisado por cromatografia gasosa em coluna quiral. (Supelco β-Dex 120 , 30m X 0,22mm i.d); condições: Injetor: 250 °C, Detector: 300 °C; temperatura inicial 100 °C, gradiente: 2 °C /min. t_R: benzaldeído 4,5 min, álcool benzílico 10, 2 min, *R*-(+)-1-feniletanol 14,05 min, *S*-(-)-1-fenilpropanol 14,3 min.

7. REFERÊNCIAS

1. Costa, V. E. U., Tese de Doutorado, *Instituto Militar de Engenharia*, Rio de Janeiro **1989**;
2. Costa, V. E. U.; Alifantes, J.; Lapis, A. A. M.; Martins, J. E. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **2001**, 2, 7.
3. Winstein, S.; Hansen, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 25, 1;
4. De Vries, L.; Winstein, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 5363;
5. (a) Kreutz, O. C.; Dissertação de Mestrado, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Instituto de Química, Porto Alegre, **1994**; (b) Alifantes, J.; Dissertação de Mestrado, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Instituto de Química, Porto Alegre, **1998**;
6. (a) Costa, V. E. U.; Alifantes, J.; Martins, J. E. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 2579; (b) Costa, V. E. U.; Morrisso, F. D. P. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2001**, 12, 2641; (c) Costa, V. E. U.; Pohlmann, A. R.; Sordi, M. L. T. *J. Braz. Chem. Soc.* **2004**, 15, 22; (d) Costa, V. E. U.; Lapis, A. A. M.; Kreutz, O. C.; Pohlmann, A. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 557 ;
7. (a) Pohlmann, A. R.; Costa, V. E. U.; Axt, M.; Oulyadi, H.; Pannecoucke, X.; Quirion, J. C. *Current Drugs Discovery Technologies* **2004**, 155; (b) Pohlmann, A. R.; Costa, V. E. U.; Axt, M.; Oulyadi, H.; Pannecoucke, X.; Quirion, J. C. *Journal of Molecular Structure* **2004**, 689, 49;
8. Pu, L.; Yu, H. B. *Chem. Rev.* **2001**, 101, 757;
9. Martins, J. E. D. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Instituto de Química, Porto Alegre, **2002**;
10. F.R.T. Rosental e V.F. Ferreira, *Informativo INT*, vol. 19, nº 40, set/dez **1987**, p. 16;
11. Sung, D. W. L.; Hodge, P.; Stratford, P. W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1999**, 1, 1463;
12. (a) Schwerdtfeger, C. H.; Kolczewski, S.; Weber, B.; Frohlich, R.; Hoppe, D., *Synthesis* **1999**, 9, 1573; (b) Inaba, T.; Yamada, Y.; Abe, H.; Sagawa, S.; Cho, H. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 1623;
13. Davies, S. R.; Mitchell, M. C.; Cain, C. P.; Devitt, P. G.; Taylor, R. J.; Kee, T. P. *J. Organomet. Chem.* **1998**, 29;
14. (a) Oguni, N.; Omi, T.; *Tetrahedron Letters* **1984**, 25, 2823; (b) Oguni, N., Omi, T., Yamamoto, Y.; nakamura, A. *Chem Lett.* **1983**, 841;
15. Kitamura, M.; Suga, S.; Kawai, K.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 6071;
16. Soai, K.; Niwa, S.; *Chem Rev.* **1982**, 92, 833;
17. Nugent, W. A. *Chem. Commun.* **1999**, 1369;

18. Martínez, A. G.; Vilar, E. T.; Fraile, A. G.; Cerero, S. M.; Martínez-Ruiz, P.; Villas, P. C.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1;
19. Martínez, A. G.; Vilar, E. T.; Fraile, A. G.; Cerero, S. M.; Martínez-Ruiz, P.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1457;
20. Joshi, S. N.; Malhotra, S. V.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1763;
21. Bastin, S.; Ginj, M.; Brocard, J.; Pélineski, L.; Novogroki, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1701;
22. Oppolzer, W.; Radinov, R. N.; *Tetrahedron Letters*. **1988**, *29*, 5645;
23. Genov, M.; Kostova, K.; Dimitrov, V.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1869;
24. Costa, V. E. U.; Oliveira, L. F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2583;
25. Hari, Y.; Aoyama, T. *Synthesis* **2005**, *4*, 583;
26. Scarpi, D.; Galbo, F. L.; Occhiato, E. G.; Guarna, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1319;
27. Tanyeli, C.; Sunbul, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2039;
28. (a) Schmidt, B.; Seebach, D.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 99; (b) Schmidt, B.; Seebach, D.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1321; (c) Seebach, D.; Plattner, D. A.; Beck, A. K.; Wang, Y. M.; Hunziker, D. *Helv. Chim. Acta.* **1992**, *75*, 2171. (d) Weber, B.; Seebach, D., *Tetrahedron* **1994**, *50*, 7473; (e) Seebach, D.; Beck, A. K.; Schmidt, B.; Wang, Y. M.; *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4363; (f) Ito, Y. N.; Ariza, X.; Beck, A. K.; Bohác, A.; Ganter, C.; Gawley, R. E.; Kuhnle, F. N. M.; Tuleja, J.; Wang, Y. M.; Seebach, D., *Helv. Chim. Acta.* **1994**, *77*, 2071;
29. Seebach, D.; Pichota, A.; Beck, A. K.; Pinkerton, A. B.; Litz, T.; Karjalainen, J.; Gramlich, V. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 55;
30. (a) Pu, L. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2405; (b) Rosini, C.; Franzini, L.; Raffaelli, A.; Salvadori, P. *Synthesis* **1992**, 503; (c) Whitesel, J. K., *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1581; (d) Bringmann, G.; Walter, R.; Weirich, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 977;
31. Mori, M.; Nakai, T. *Tetrahedron Letters*. **1997**, *38*, 6233;
32. (a) Zhang, F. Y.; Yip, C. W.; Cao, R.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 585; (b) Zhang, F. Y.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3651;
33. (a) Yoshioka, M.; Kawakita, T.; Ohno, M. *Tetrahedron Letters*. **1989**, *30*, 1657; (b) Takahashi, H.; Kawakita, T.; Yoshioka, M.; Kobayashi, S.; Ohno, M. *Tetrahedron Letters*. **1989**, *30*, 7095; (c) Takahashi, H.; Kawakita, T.; Ohno, M.; Yoshioka, M.; Kobayashi, S.

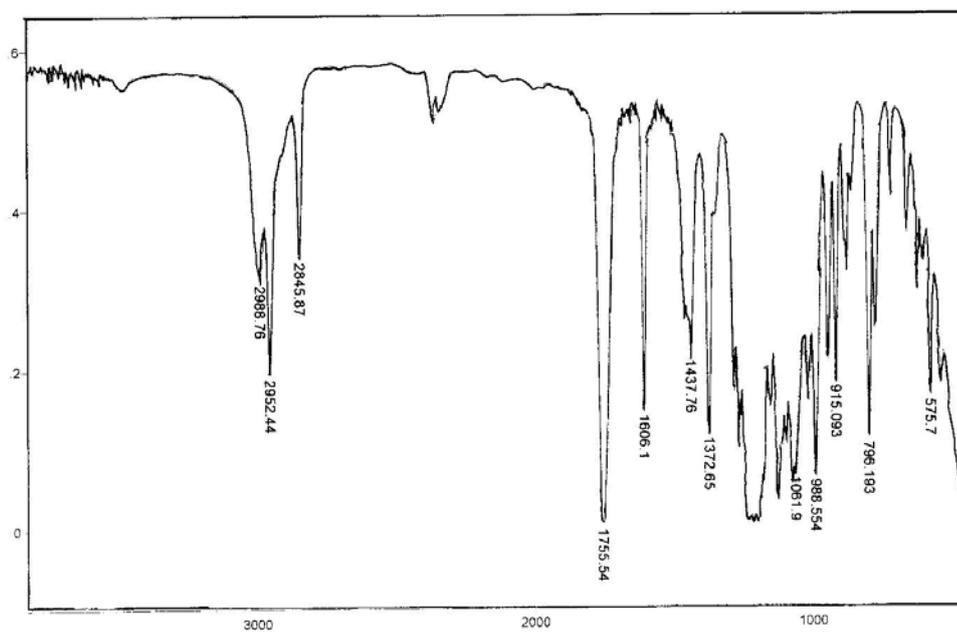
- Tetrahedron* **1992**, 48, 5691. (d) Knochel, P.; Perea, J.; Almena, J.; Jones, P. *Tetrahedron* **1998**, 8275; (e) Knochel, P. *Synlett* **1995**, 393;
- 34.** (a) Babin, J. E.; Whiteker, G. T. (Union Carbide Chem. Plastics Technol. Co.) WO 93/03839, **1993**; *Chem. Abstr.* **1993**, 119, P159872h; (b) Buisman, G. J. H.; van der veen, L. A.; Leeuwen, P. W. N. M.; Vogt, D. *Organometallics* **1997**, 16, 2929; (c) Diégues, M.; Pàmies, O.; Ruiz, A.; Castellón, S.; Claver, C. *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 3086; (e) Diégues, M.; Pàmies, O.; Ruiz, A.; Claver, C. *New. J. Chem.* **2002**, 26, 827;
- 35.** (a) Nozaki, K.; Sakai, N.; Nammo, T.; Higashijima, T.; Mano, S.; Horiuchi, T.; Takaya, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 4413; (b) Franciò, G., Leitner, W. *Chem. Commun.* **1999**, 1663;
- 36.** (a) Ungvári, F. *Coord. Chem. Rev.* **2002**, 228, 61; (b) Ungvári, F., *Coord. Chem. Rev.* **2003**, 241, 295;
- 37.** Wink, J. D.; Kwok, T. J.; Yee, A. *Inorg. Chem.* **1990**, 29, 5007;
- 38.** Sakai, N.; Nozaki, K.; Mashima, K.; Takaia, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 581;
- 39.** (a) Buisman, G. J. H.; Vos, E. J.; Kamer, P. C. J.; van Leewen, P. W. M. N. *J. Chem. Soc. Dalton. Trans.* **1995**, 409; (b) Cserépi-Szûcs, S.; Tóth, I., Párkányi, L.; Bakos, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 3115;
- 40.** Chen, Y.; Yekta, S., Yudin, A. K. *Chem Rev.* **2003**, 103, 3155;
- 41.** (a) Cserépi-Szûcs, S.; Huttner, G.; Zsolnai, L., Bakos, J. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 586, 70; (b) Cserépi-Szûcs, S.; Huttner, G.; Zsolnai, L.; Szolossy, A.; Hegebus, C.; Bakos, J. *Inorg. Chim. Acta* **1999**, 296, 222; (c) Vegehetto, V.; Scrivanti, A.; Matteoli, U. *Catal. Commun.* **2001**, 2, 139;
- 42.** Petit, M.; Mortreux, A.; Petit, F., Buono, G.; Pfeiffer, G. *New. J. Chem.* **1983**, 7, 583;
- 43.** Cesaroti, E.; Chiesa, A.; D`Alfonso, G. *Tetrahedron Letters.* **1982**, 23, 2996;
- 44.** Pracejus, H.; Pracejus, G.; Costisella, B., *J. Prakt. Chem.* **1987**, 329, 235;
- 45.** Dobler, C.; Kreuzfeld, H. J.; Pracejus, H. *J. Organomet. Chem.* **1988**, 89, 344;
- 46.** Roucoux, A.; Thieffry, L.; Capentier, J. F.; Devocelle, M., Meliet, C., Agbossou, F., Mortreux, A. *Organometallics* **1996**, 15, 2440;
- 47.** Roucoux, A.; Thieffry, L.; Capentier, J. F.; Devocelle, M.; Meliet, C.; Agbossou, F.; Mortreux, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 379;
- 48.** Suisse, I.; Bricout, H.; Mortreux, A. *Tetrahedron Letters.* **1994**, 35, 413;
- 49.** Agbossou, F.; Carpentier, J. F.; Hatat, C.; Kokel, N.; Mortreux, A.; Betz, P.; Goddard, R.; Kruger, C. *Organometallics* **1995**, 14, 2480;
- 50.** Abbossou, F.; Suisse, I. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, 242, 145;

51. Chen, Y.; Li, X.; Tong, S. K.; Choi, M. C. K.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron Letters*. **1999**, 40, 957;
52. Zeng, Q.; Liu, H.; Cui, X.; Mi, A.; Jiang, Y.; Li, X.; Choi, M. C. K.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 115;
53. (a) Lagasse, F.; Kagan, H. B. *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, 48, 315; (b) Ansell, J.; Wills, M. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, 31, 259; (c) Molt, O.; Schrader, T. *Synthesis* **2002**, 18, 2633;
54. Jerphagnon, T.; Renaud, J. L.; Bruneau, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 2101;
55. Junge, K.; Oehme, G.; Monsees, A.; Riermeier, T.; Dingerdissen, U.; Beller, M. *J. Organomet. Chem.* **2003**, 675, 91;
56. Gandhi, N. N.; Patil, N. S.; Sawant, S. B.; Joshi, J. B.; Wangikar, P. P.; Mukesh, D.; *Catalysis Reviews-Science And Engineering* **2000**, 42: (4) 439;
57. (a) Sih C. J.; Chen C. S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 695; (b) Klivanov A. M.; *Acc. Chem. Res.* **1990**, 23, 114; (c) Wong C. H. *Science* **1989**, 244, 1145; (d) Klivanov A. M.; *Trends Biochem. Sci.* **1989**, 14, 141; (e) Klivanov A. M. *J. Biol. Chem.* **1988**, 263, 3194;
58. Azerad, R. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1995**, 132, 17;
59. Sih, C. J.; Wu, S. H., *Top Stereochem.* **1989**, 19, 63;
60. (a) Balavoine, G.; Moradpour, A.; Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 5152; (b) Martin, V. S.; Woodward, S. S.; Katsuki, T.; Yamada, Y.; Ikeda, M.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **198**, 103, 1, 6237;
61. Oberhauser, T.; Bodenteich, M.; Faber, K.; Penn, G.; Griengl, H. *Tetrahedron* **1987**, 43, 3931;
62. (a) Faber K.; Riva S. *Synthesis* **1992**, 895; (b) Lundh, M.; Nordin, O.; Hedendtröm, E.; Högberg, H-E.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 2237;
63. Oberhauser, T.; Faber, K.; Griengl, H. *Tetrahedron* **1989**, 45, 1679; (c) Königsberger, K.; Faber, K.; Marschner, C.; Penn, G.; Baumgartner, P.; Griengl, H. *Tetrahedron* **1989**, 45, 673;
64. Berger, B.; Rabiller, C. G.; Königsberger, K.; Faber, K.; Griengl, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, 1, 541;
65. Hibbs, D. E.; Hursthouse, M. B.; Jones, I. G.; Jones, W.; Abdul Malik, K. M.; North, M. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 5413;
66. Hegemann, K.; Schimanski, H.; Höweler, U.; Haufe, G. *Tetrahedron Letters* **2003**, 44, 2225;
67. Woodward, R. B.; Fukunaga, T.; Kelly, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 3162.;
68. Costa, V. E. U.; Mollmann, M. E. S.; Riato, V. B. *Synthetic Communications*. **1995**, 25, 2091;

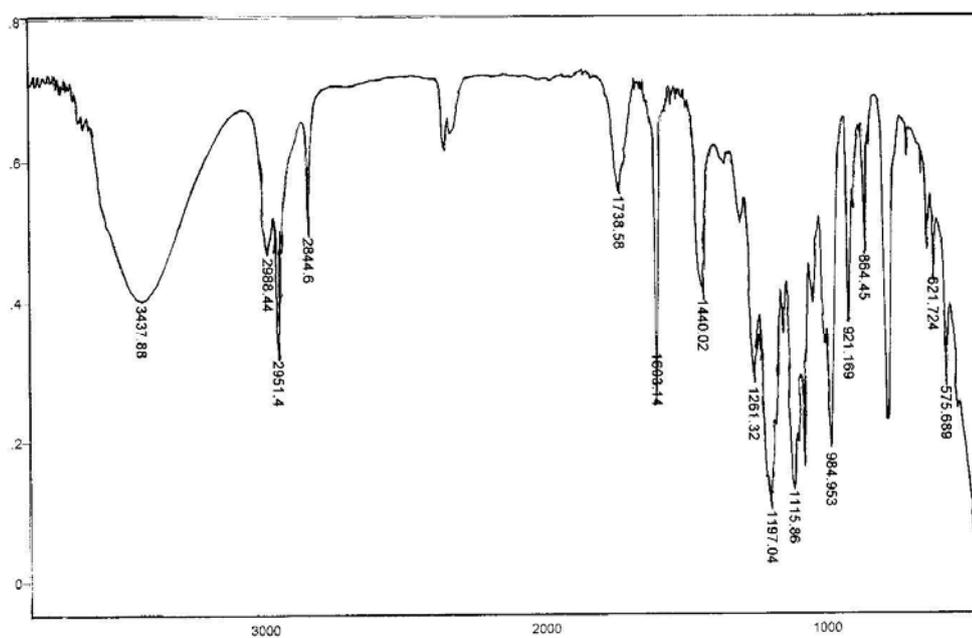
69. Marchand, A. P.; Sharma, R.; Zope, U. R. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 759;
70. Camps, F.; Coll, J.; Messegue, A.; Pujol, F. *Chemistry Letters* **1983**, 971;
71. Woodward, R. B.; Fukunaga, T.; Kelly, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 3162.;
72. Costa, V. E. U.; Axt, M. *Magn. Reson. Chem.* **1996**, 34, 929; (b) Costa, V. E. U.; Axt, M.; Alifantes, J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1999**, 12, 2783;
73. (a) Makenzie, K. *J. Chem. Soc.* **1965**, 4646; (b) Makenzie, K.; Adans, C. H. M. *J. Chem. Soc. (c)* **1969**, 480; (c) Makenzie, K.; Proctor, G.; Woodnutt, D. J. *Tetrahedron* **1987**, 43, 5981; (d) Makenzie, K.; Gravett, E. C.; Gregory, R. J.; Howard, J. A. K.; Maher, J. P. *Tetrahedron Letters*. **1992**, 33, 5629; (e) Makenzie, K.; Gravett, E. C.; Howard, J. A. K.; Mason, S.; Astin, K. B.; Shi-Xiong, L.; Batsanov, A. S.; Vlaovic, D.; Maher, J. P.; Murray, M.; Kendrew, D.; Wilson, C.; Johnson, R. E.; Preib, T.; Gregory, R. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1993**, 1211; (f) Makenzie, K.; Gravett, E. C.; Howard, J. A. K.; Siedlecka, R.; Astin, K. B.; Wilson, C., *J. Phys. Org. Chem.* **1998**, 11, 879; (h) Makenzie, K. *Res. Devel. Org. Chem.* **2000**, 4(pt. 1) 295;
74. (a) Paquette, L. A.; Kesselmayr, M. A.; Rogers, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 284; (b) Paquette, L. A.; O'Doherty, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7761; (c) Paquette, L. A.; Rogers, R. D.; O'Doherty, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 10883;
75. Costa, V. E. U.; Martins, J. E. D.; Pohlmann, A. R.; Alifantes, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 683;
76. Martins, J. E. D. *Synlett* **2006**, 6, 962;
77. Naemura, K.; Takahashi, N.; Tanaka, S.; Ueno, M.; Chikamatsu, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, 63, 1010;
78. Kotsuki, H.; Kataoka, M.; Nishizawa, H. *Tetrahedron Letters*. **1993**, 34, 4031;
79. Martins, J. E. D.; Oliveira, L. F.; Costa, V. E. U., *Synthetic Communications* **2006**, no prelo;
80. Pyne, S. G. *Tetrahedron Letters*. **1987**, 28, 4737
81. Bergeron, R. J.; McManis, J. S. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 3108;
82. Braga, A. L.; Paixão, M. W.; Ludtke, D. S.; Silveira, C. C.; Rodrigues, O. E. D. *Org Lett* **2003**, 5, 15, 2635;
83. Wu, K-H.; Gau, H-M. *Organometallics* **2003**, 22, 5193;
84. a) Noyori, R.; Suga, S.; Kawai, K.; Okada, S.; Kitamura, M.; Oguni, N.; Hayashi, M.; Kaneko, T.; Matsuda, Y. *J. Organomet. Chem.* **1990**, 19, 19; b) Kitamura, M.; Okada, S.; Suga, S.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 4028; c) Kitamura, M.; Suga, S.; Niwa, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 4832; d) Yamakawa, M.; Noyori, R. *J. Am.*

- Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6327; e) Kitamura, M.; Suga, S.; Oka, H.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9800; f) Noyori, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2002**, *41*, 2008; g) Yamakawa, M.; Noyori, R. *Organometallics* **1999**, *18*, 128; h) Noyori, R.; *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley: New York, **1994**, capítulo 5; i) Kitamura, M.; Okada, S.; Noyori, R. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3605.
- 85.** Panda, M.; Phuan, P.-W.; Kozlowski, M. C.; *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 564;
- 86.** Pilli, R. A.; Costa, V. E. U.; Lápis, A. A. M.; Martins, J. E. D.; Fátima, A. *Tetrahedron Letters*. **2005**, *46*, 495;
- 87.** Lápis, A. A. M. Tese de Doutorado, Universidade Estadual de Campinas **2005**;
- 88.** (a) Kamal, A.; Khanna, G. B. R. ; Ramu, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2039; (b) Trost, B. M.; Fraise, P. L.; Ball, Z. T. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2002**, *41*, 1059;
- 89.** Cassinelli, G.; Barbieri, W.; Mondelli, R.; *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 5334.

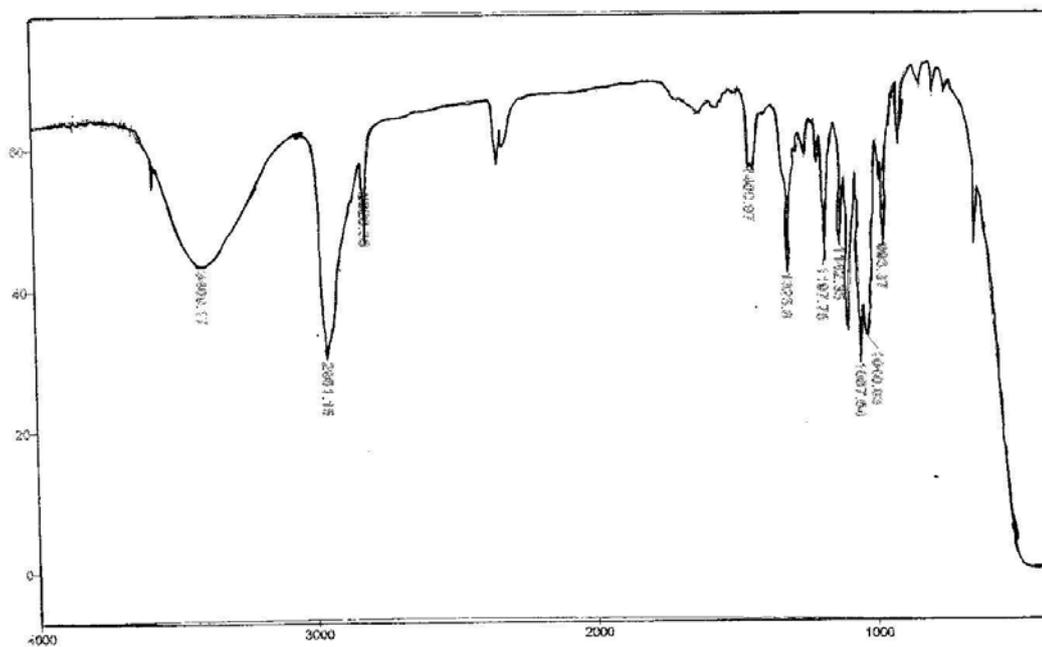
8. ANEXOS



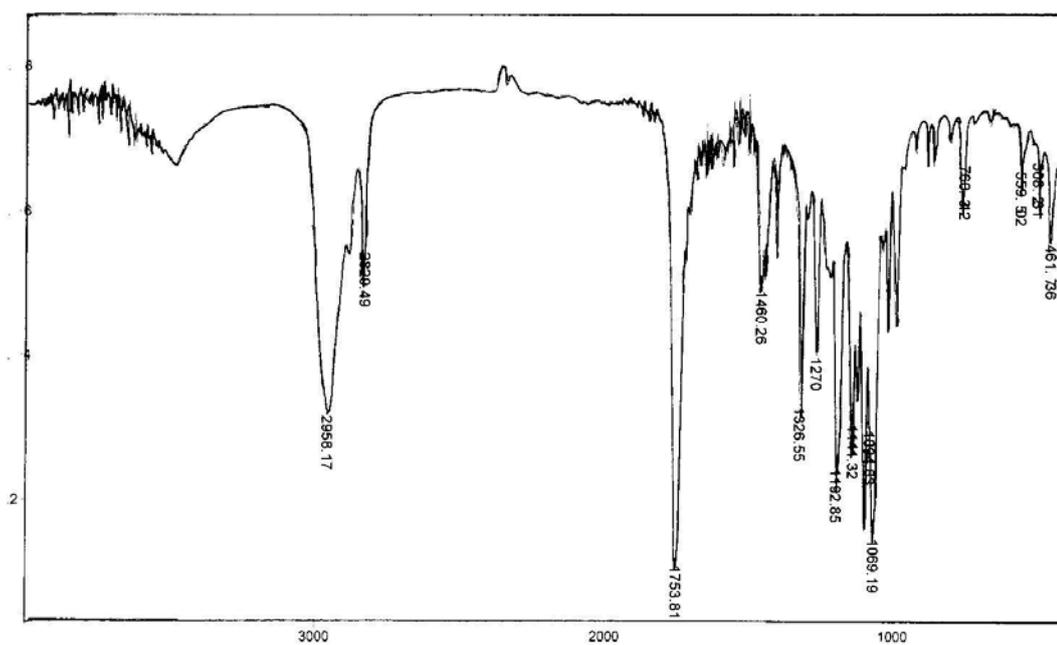
Espectro 1. Espectro de infra vermelho do éster clorado **41**



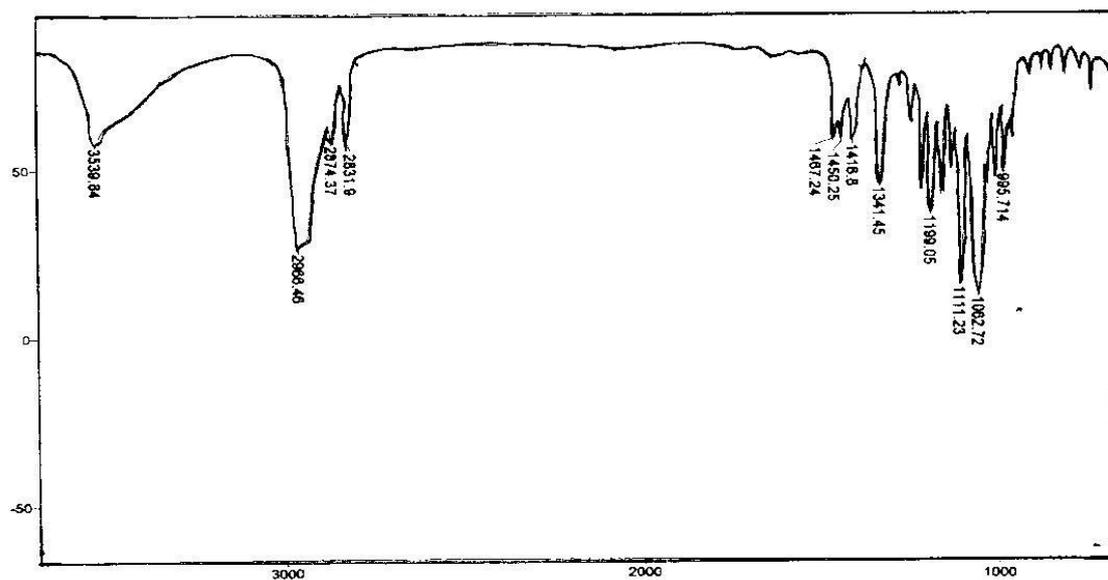
Espectro 2. Espectro de infra vermelho do álcool clorado **42**



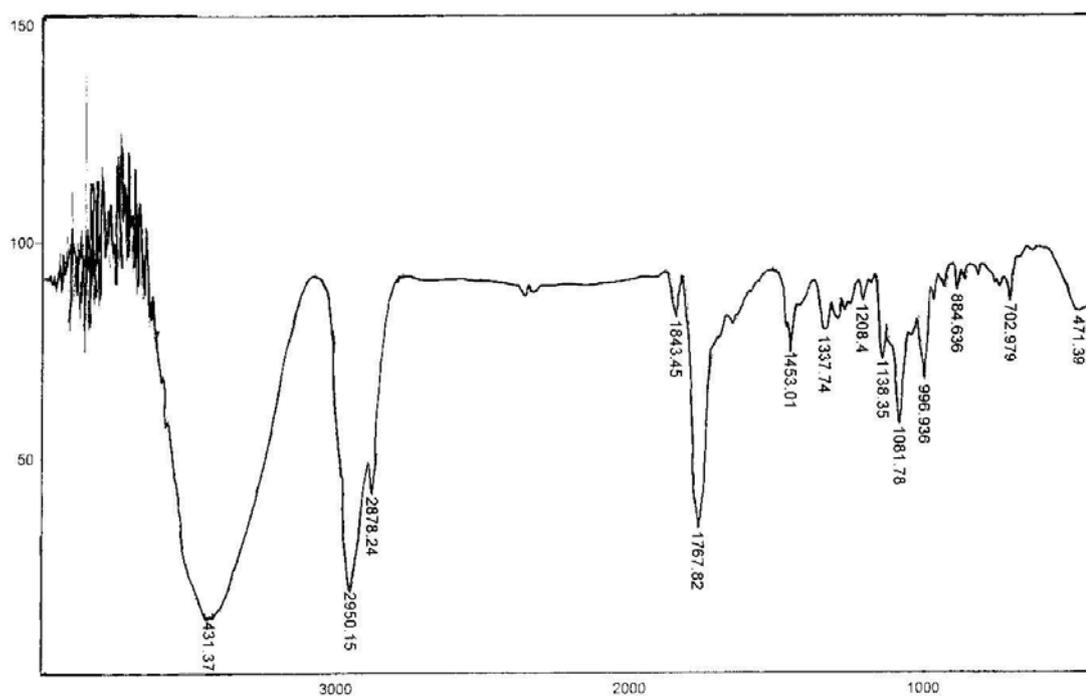
Espectro 3. Espectro de infra vermelho do álcool 65



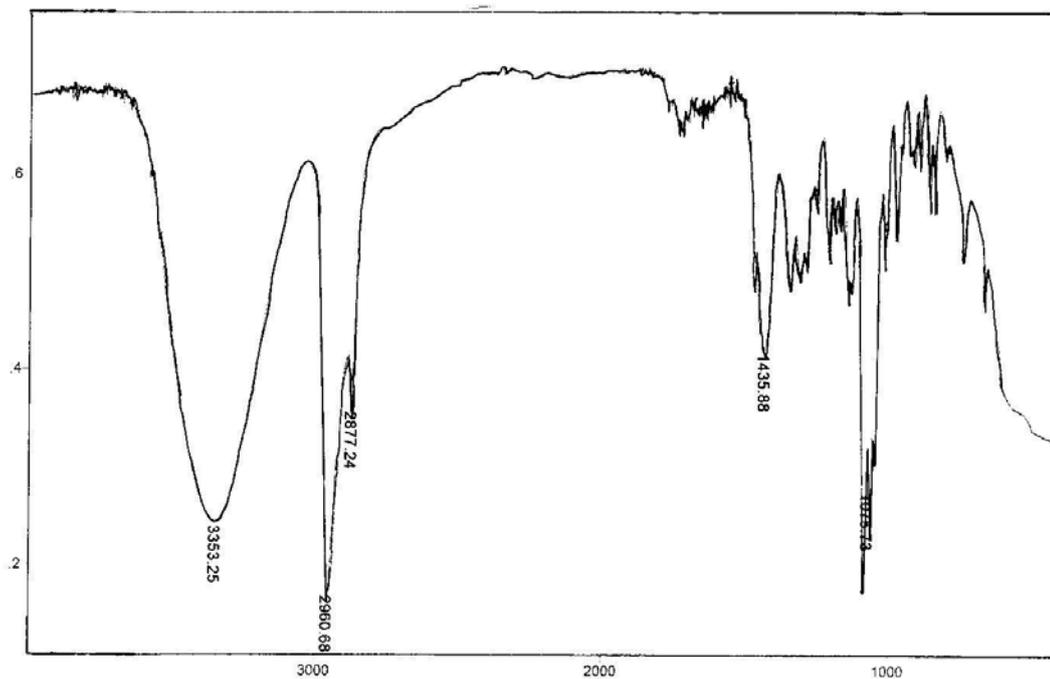
Espectro 4. Espectro de infra vermelho da cetona 66



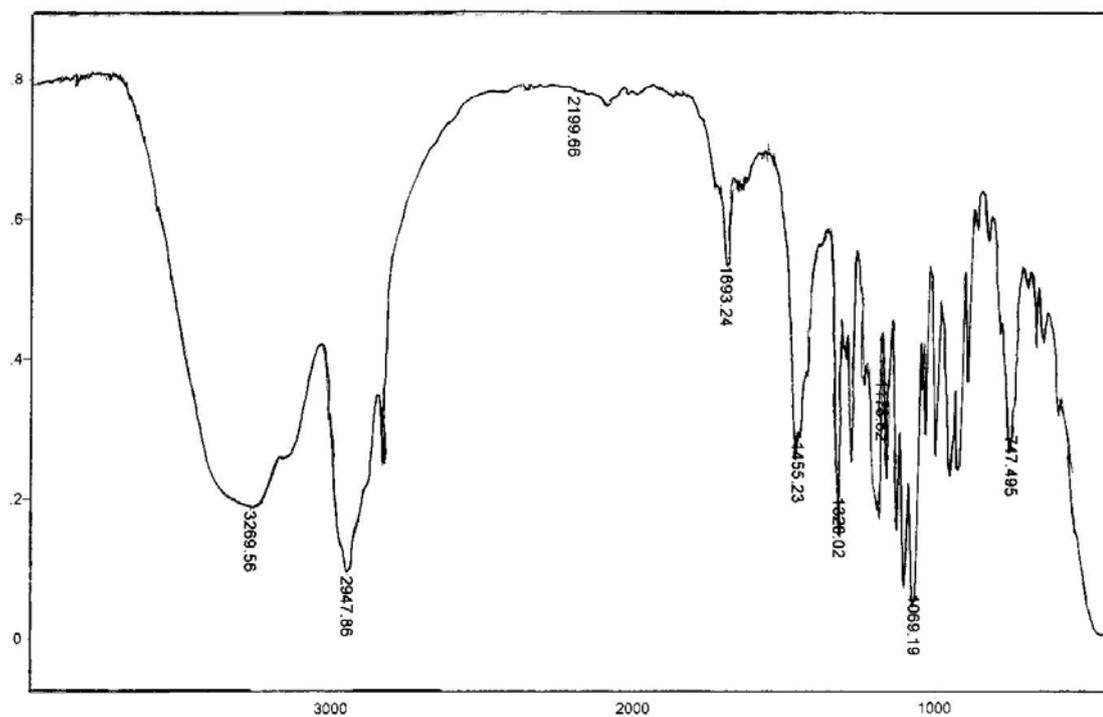
Espectro 5. Espectro de infra vermelho do álcool *exo* **67**



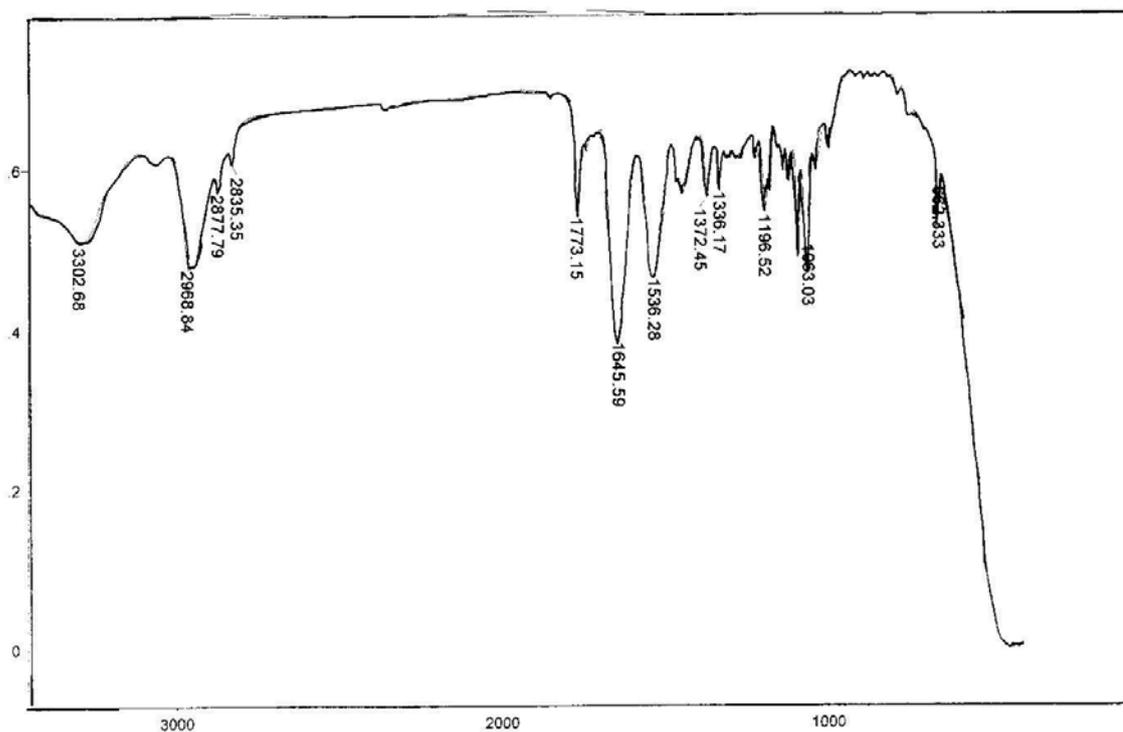
Espectro 6. Espectro de infra vermelho do ceto álcool **68**



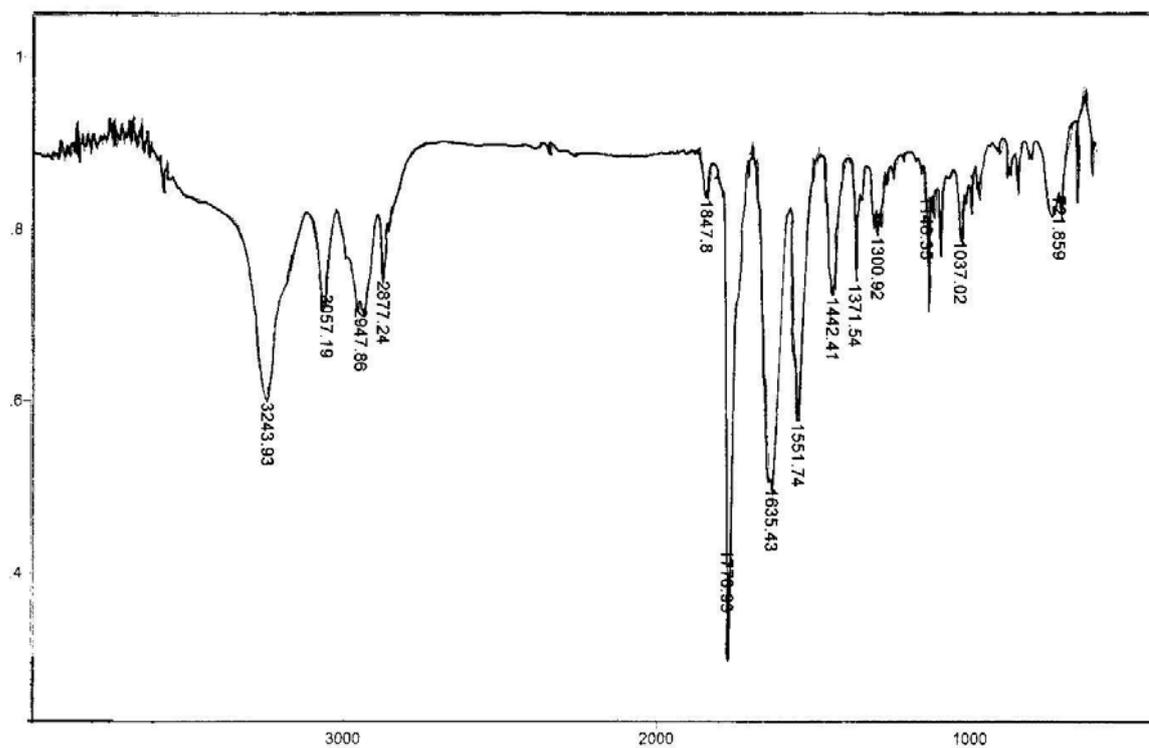
Espectro 7. Espectro de infra vermelho do diol *syn*-69



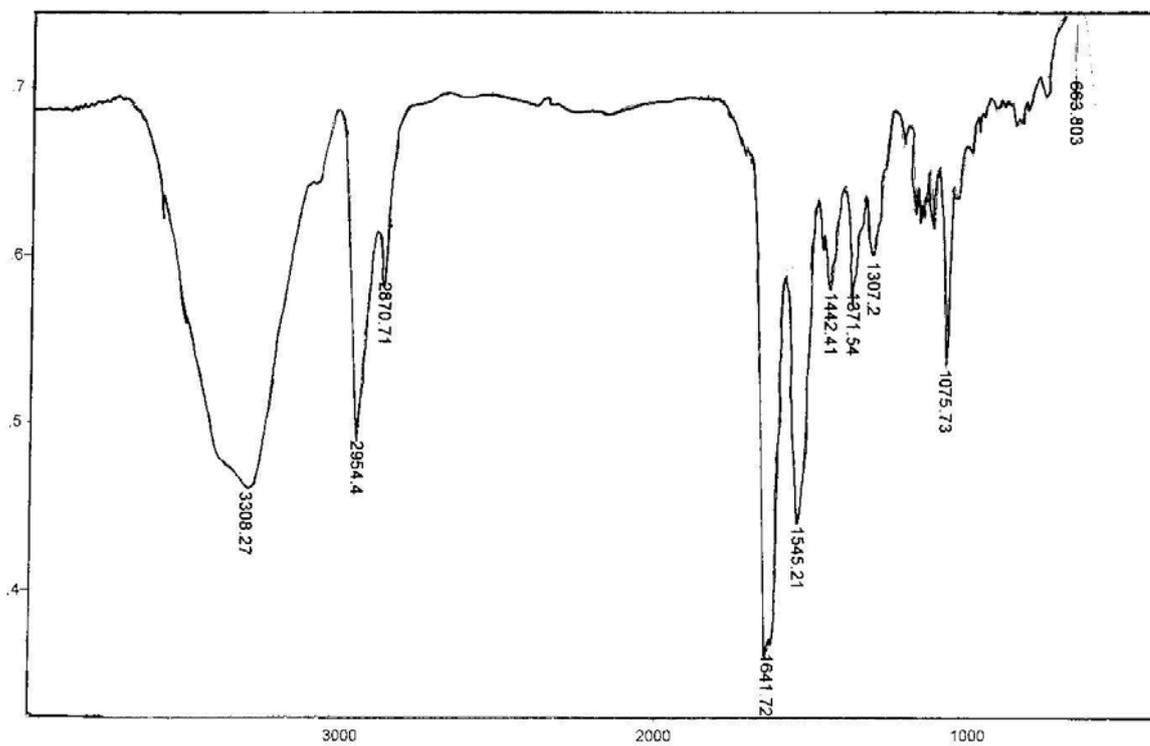
Espectro 8. Espectro de infra vermelho da oxima 74



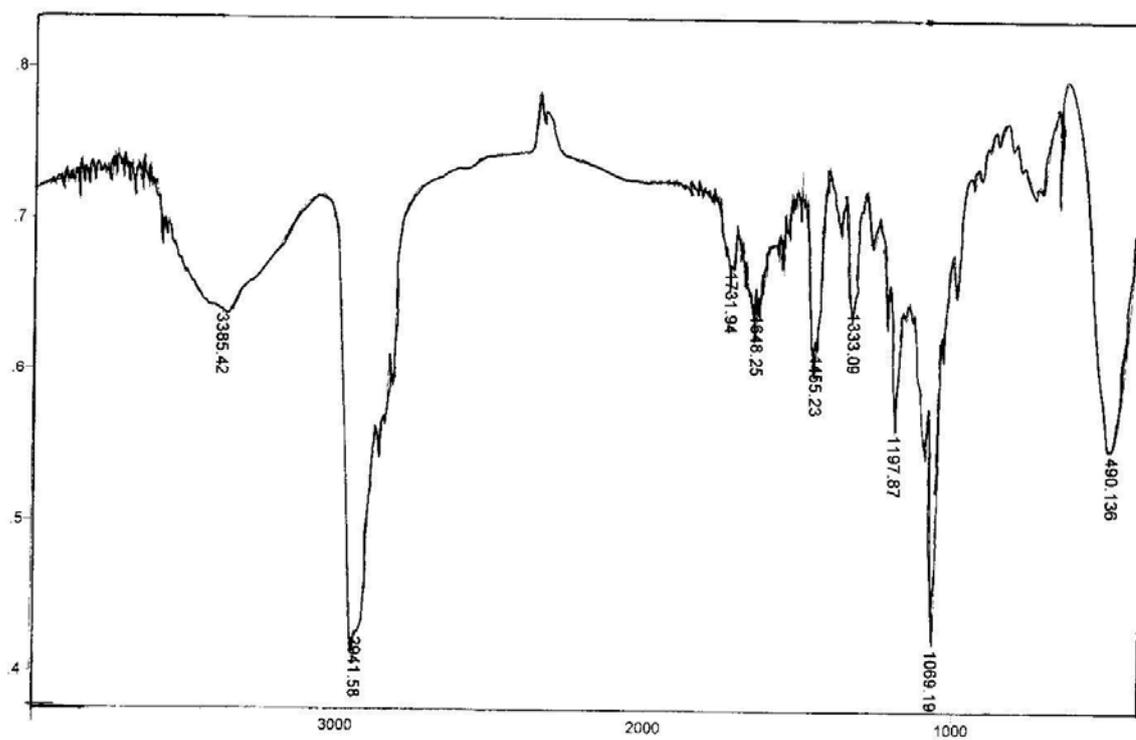
Espectro 9. Espectro de infra vermelho da acetamida **75**



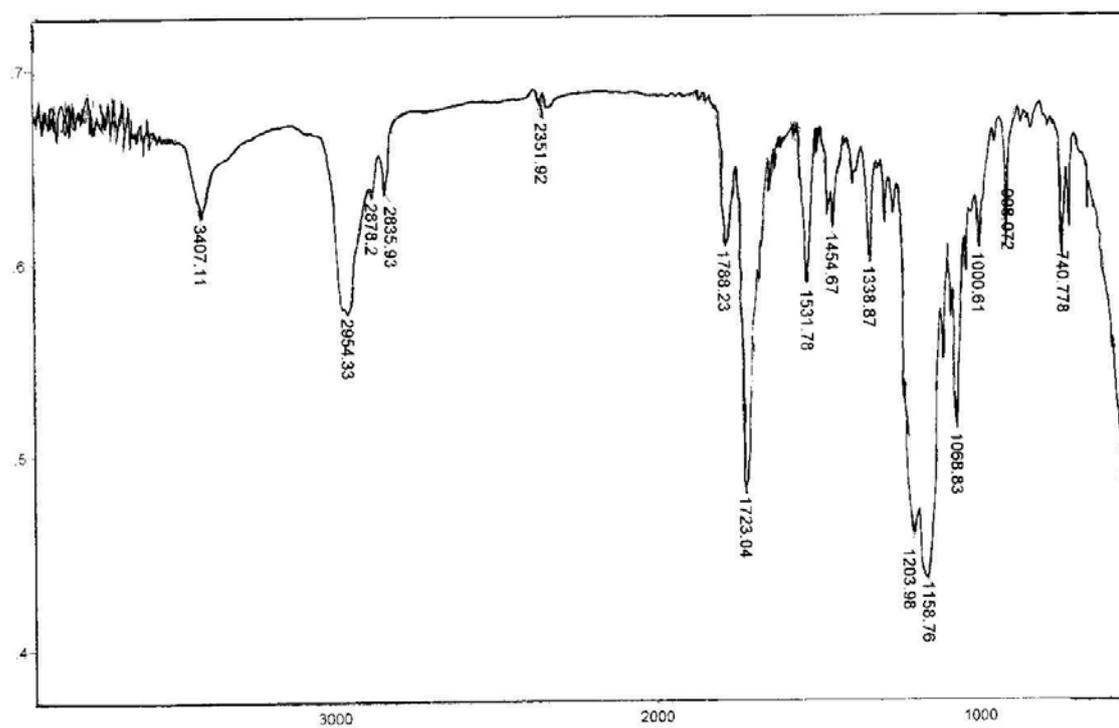
Espectro 10. Espectro de infra vermelho da ceto trifluoroacetamida **76**



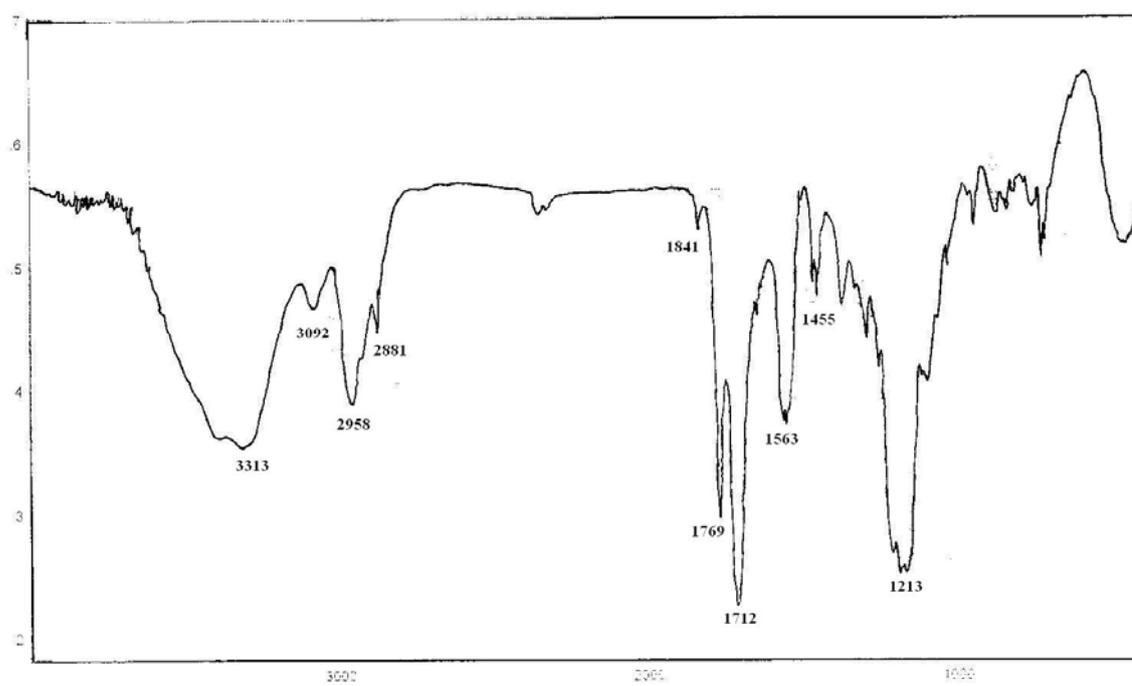
Espectro 11. Espectro de infra vermelho da mistura isomérica *syn* e *anti* 77



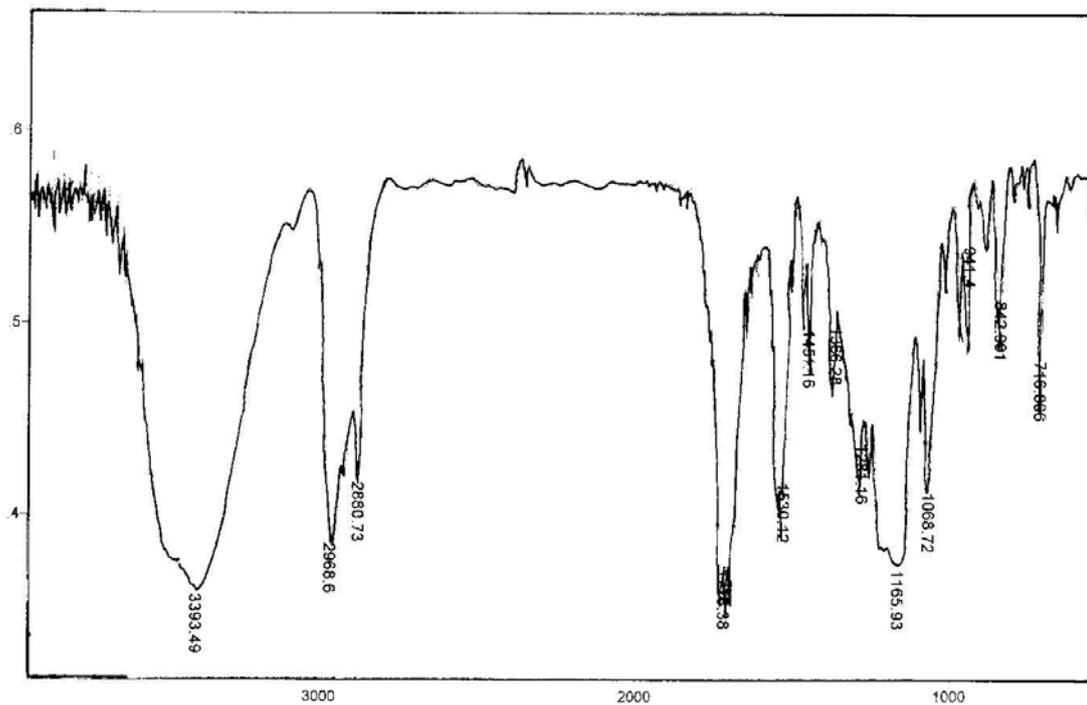
Espectro 12. Espectro de infra vermelho da amina 78



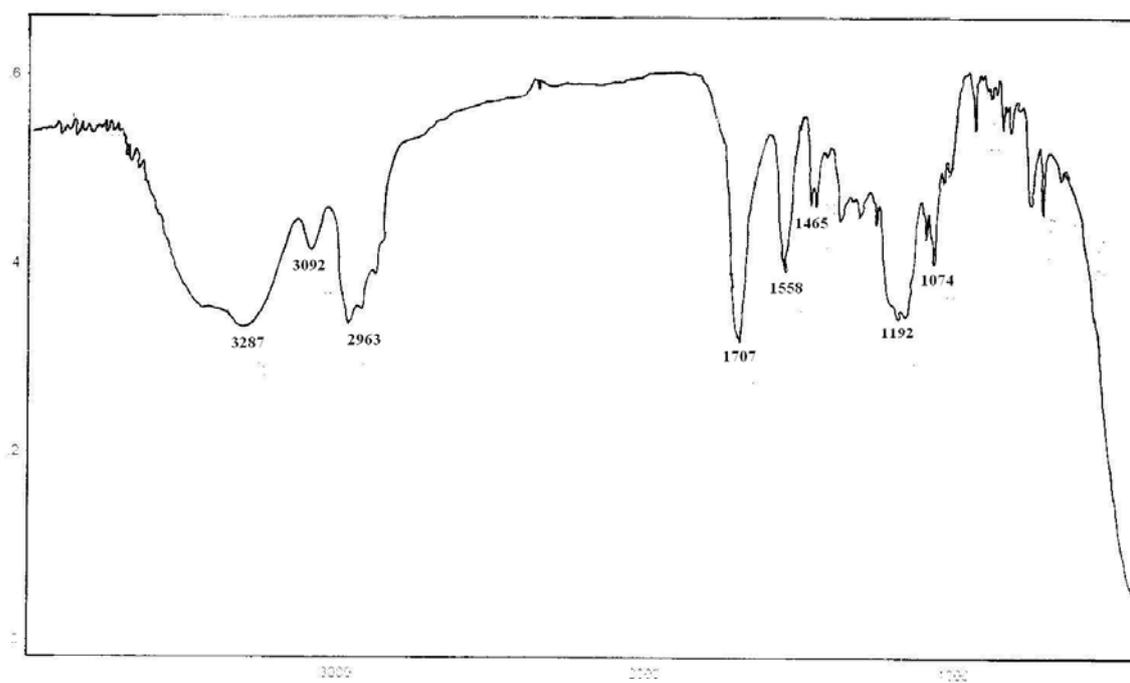
Espectro 13. Espectro de infra vermelho da trifluoroacetamida **79**



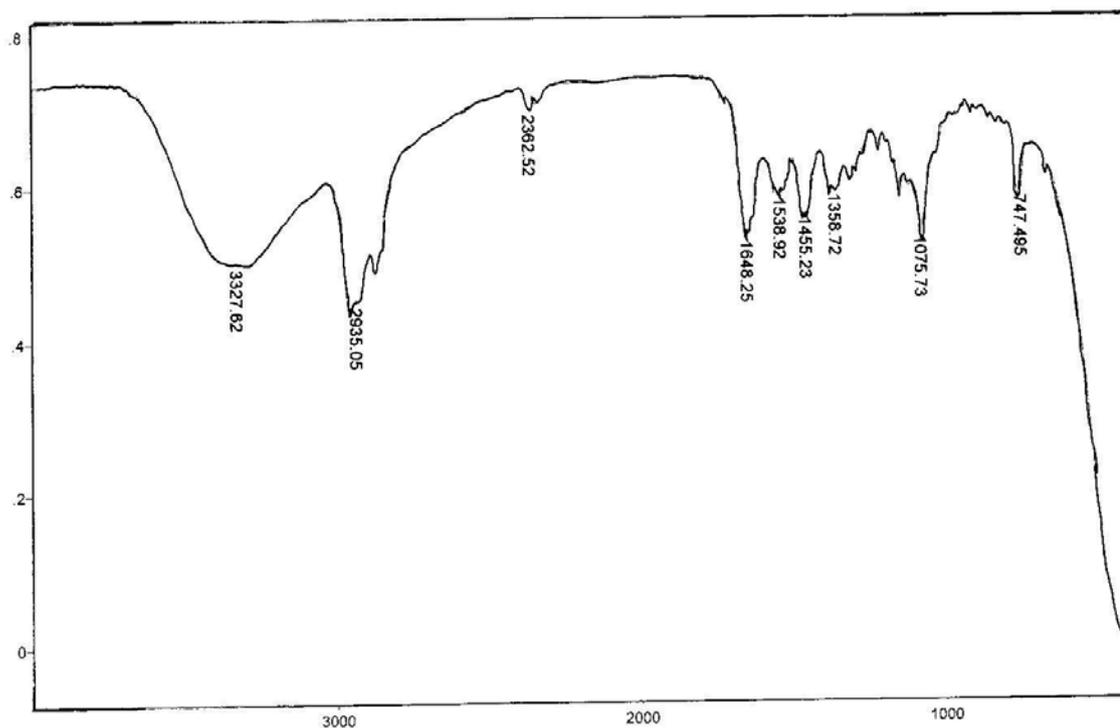
Espectro14. Espectro de infra vermelho da ceto trifluoroacetamida **80**



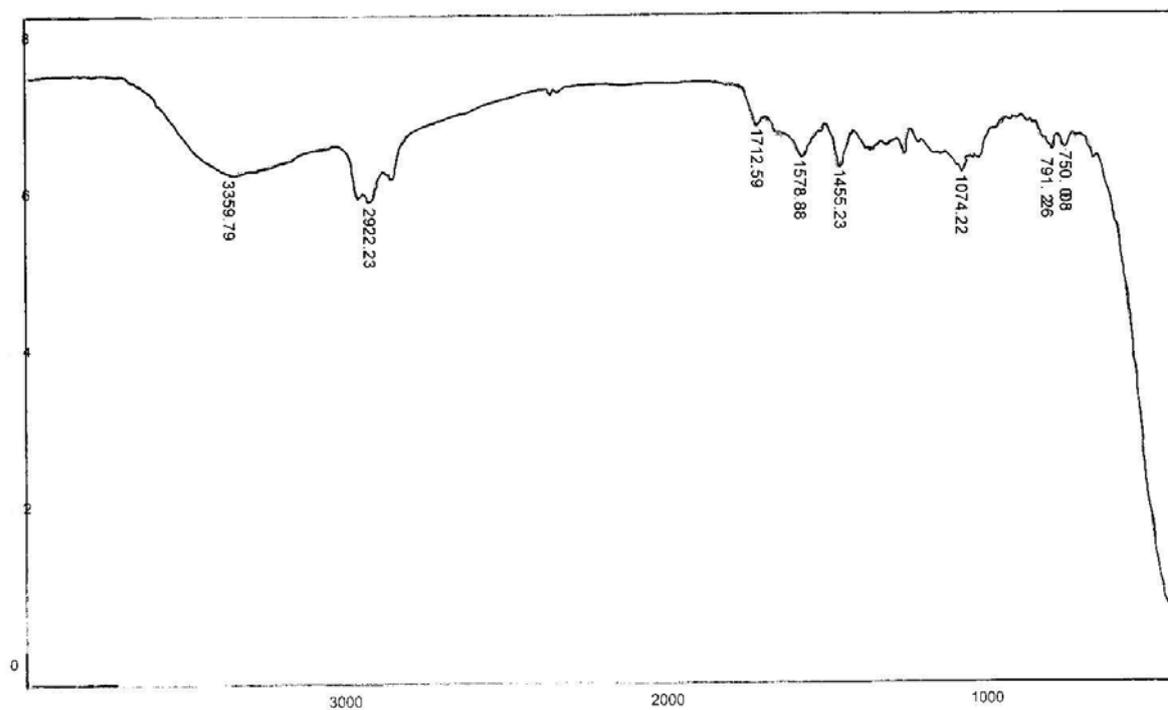
Espectro 15. Espectro de infra vermelho do composto *syn*-81



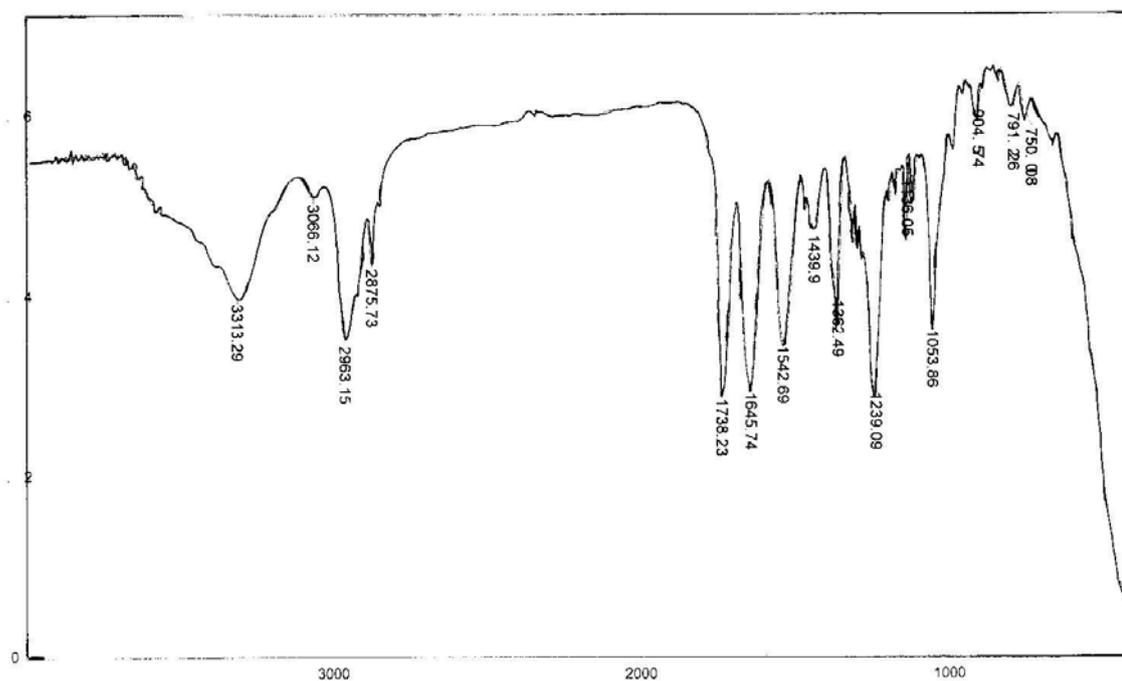
Espectro 16. Espectro de infra vermelho do composto *anti*-81



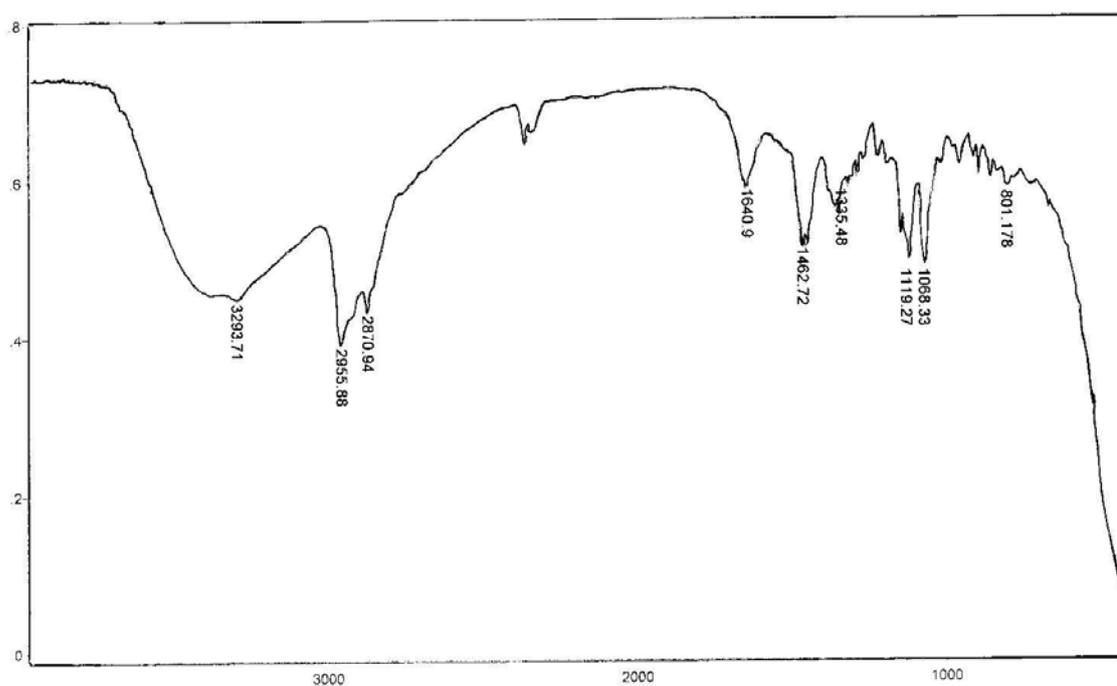
Espectro 17. Espectro de infra vermelho do aminoálcool *syn*-82



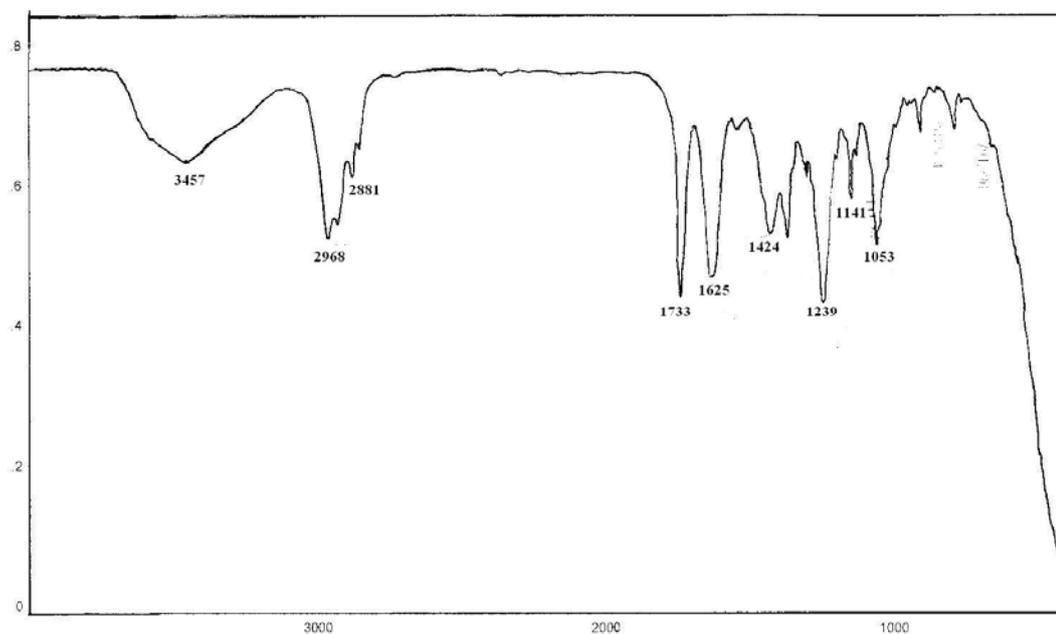
Espectro 18. Espectro de infra vermelho do aminoálcool *anti*-82



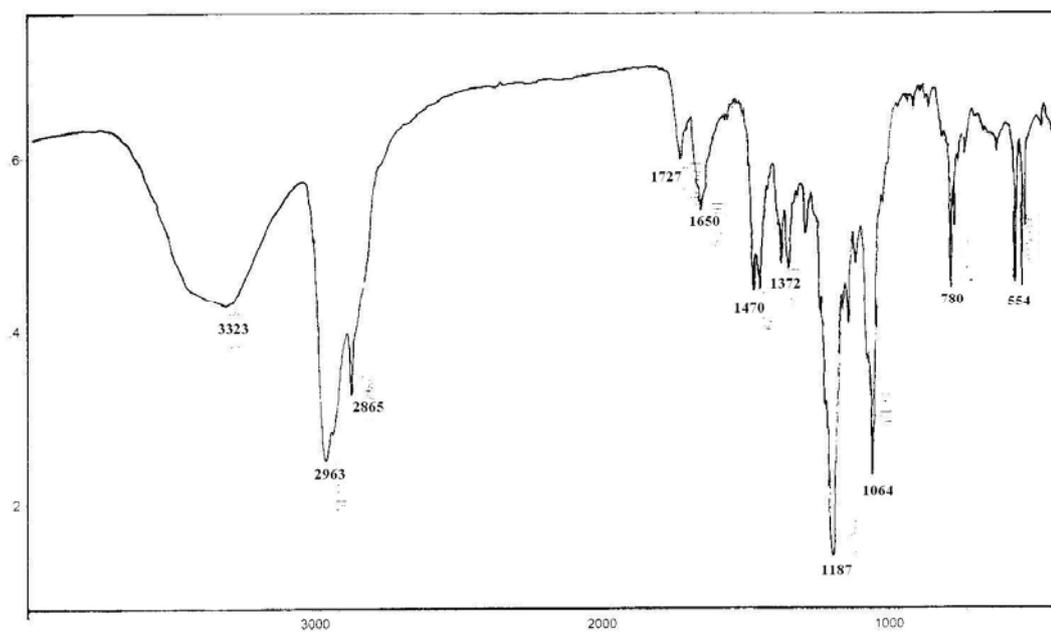
Espectro 19. Espectro de infra vermelho do composto (+)-83



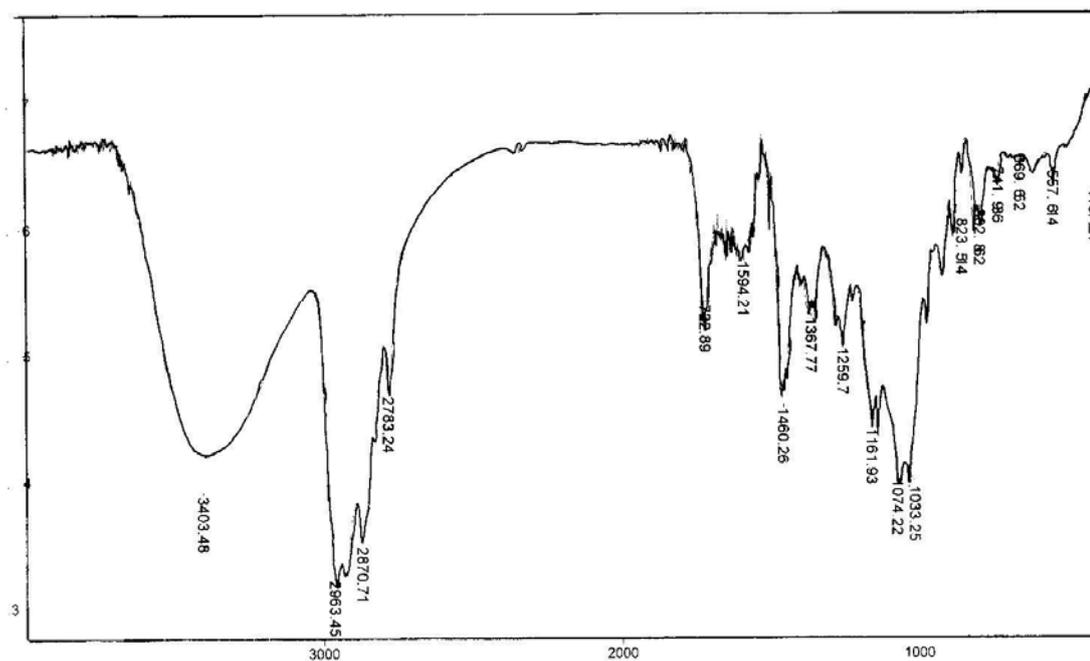
Espectro 20. Espectro de infra vermelho do composto (-)-84



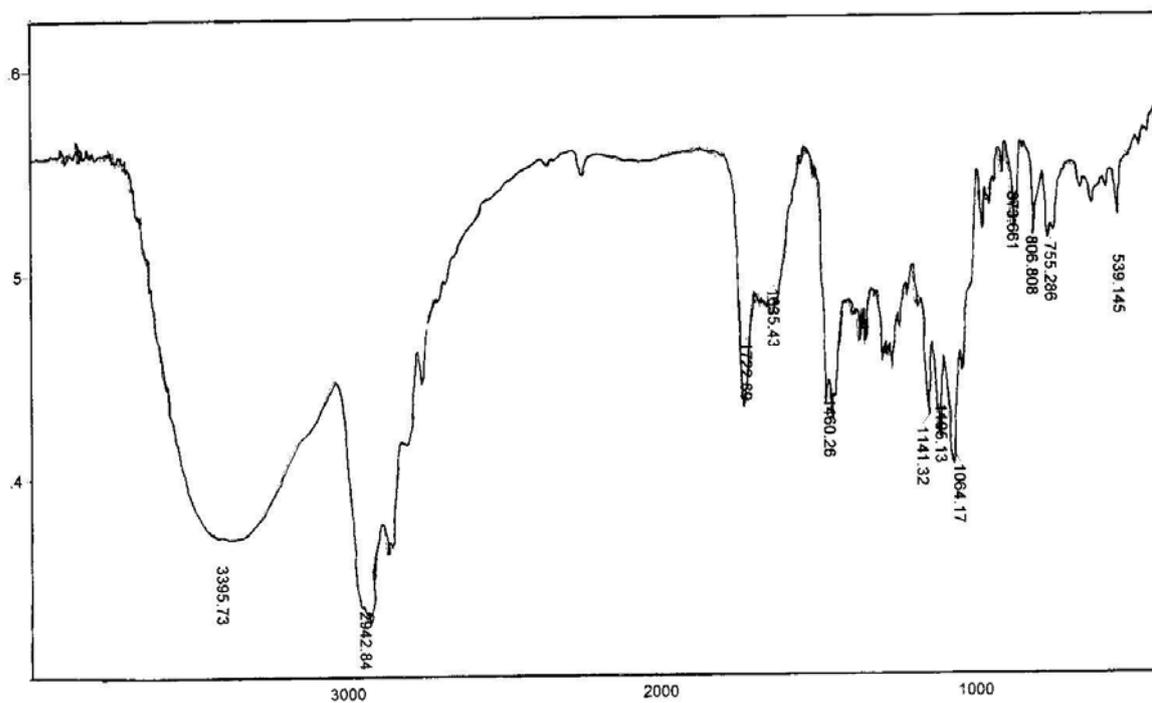
Espectro 21. Espectro de infra vermelho do composto (+)-85



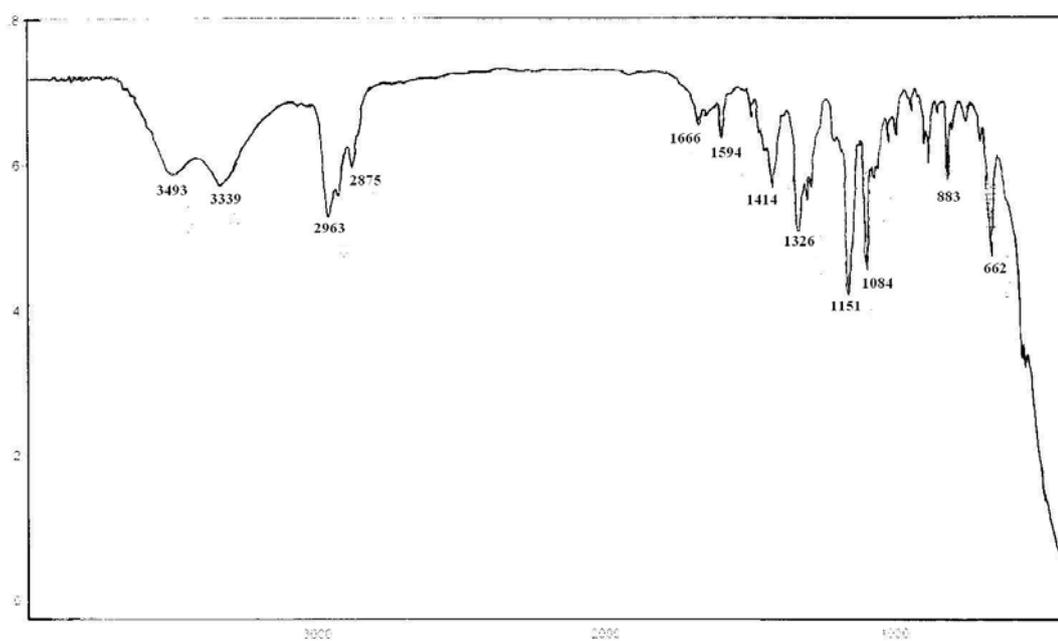
Espectro 22. Espectro de infra vermelho do composto (-)-86



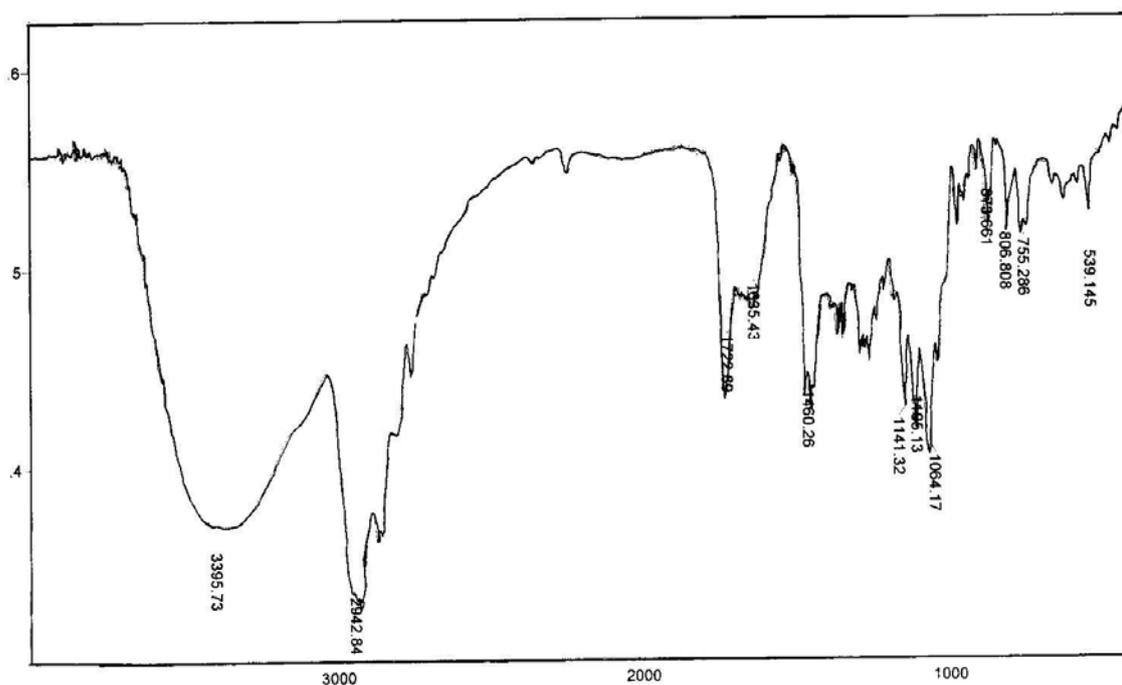
Espectro 23. Espectro de infra vermelho do composto (-)-87



Espectro 24. Espectro de infra vermelho do composto (-)-89

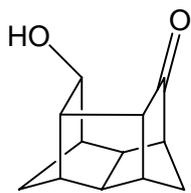
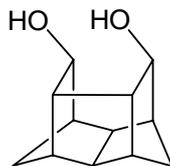
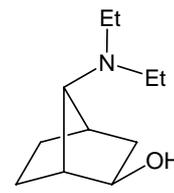
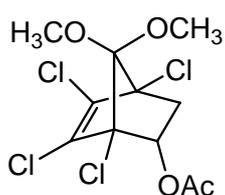
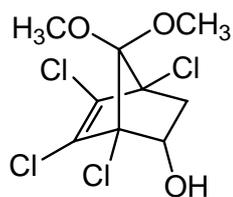
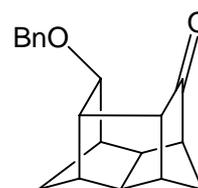
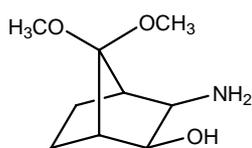
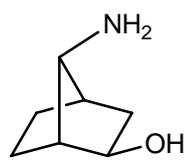
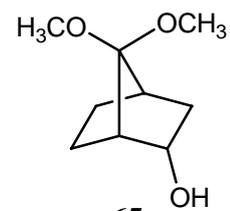
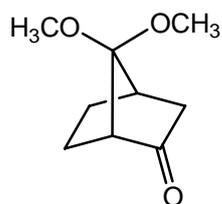
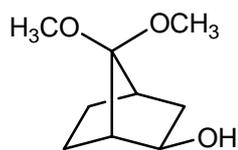
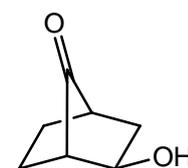
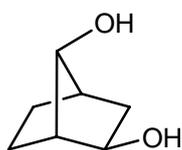
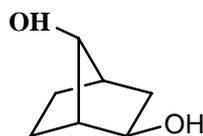
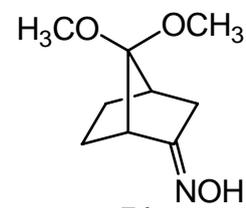


Espectro 25. Espectro de infra vermelho da sulfonamida (-)-88



Espectro 26. Espectro de infra vermelho da hidróxi acetamida composto (+)-90

RELAÇÃO DE COMPOSTOS

**1****2****31****41****40****62****63****64****65****66****67****68***syn-69**anti-69***74**

