

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

Tula Beck Bisol

**PREPARAÇÃO E ESTUDO DA REATIVIDADE DE OXIRANO E
AZIRIDINO ACETATOS VISANDO A SÍNTESE DE γ -
LACTAMAS FUNCIONALIZADAS**

Florianópolis

2011

Tula Beck Bisol

**PREPARAÇÃO E ESTUDO DA REATIVIDADE DE OXIRANO E
AZIRIDINO ACETATOS VISANDO A SÍNTESE DE γ -
LACTAMAS FUNCIONALIZADAS**

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Santa Catarina para a obtenção do Grau de Doutor em Química.

Orientador: Prof. Dr. Marcus Mandolesi Sá

Florianópolis

2011

FOLHA DE ASSINATURAS

Dedico este trabalho ao meu esposo
Gustavo e à minha mãe Myrian.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Professor Marcus Mandolesi Sá pela orientação e amizade ao longo destes anos. Aos companheiros de laboratório, Lidi, Luca, Luciano (Gaúcho), Misa, Luiz Gustavo, Marcelo, Sandro, Luciano Silva, Larissa, Jahn, Adrielle pela amizade e bons momentos. Ao Professor Joussef pelas discussões sobre química e pela amizade e a todos os Professores que contribuíram para minha formação durante este período.

À Professora Maria da Graça Nascimento e suas alunas Cristiane Pilissão e Vanessa Dutra Silva agradeço pelas análises de CG e medidas de polarimetria. Ao Professor Paulo César Muniz de Lacerda Miranda do Instituto de Química da Unicamp pelas análises de HRMS e ao Professor Adailton João Bortoluzzi pelas análises de difratometria de raio-x.

Agradeço à Graça e ao Jadir, aos funcionários da Central de Análises e a todos os demais funcionários da Universidade por todos os serviços prestados. À CAPES pela concessão da Bolsa de Doutorado. À Universidade Federal de Santa Catarina e ao Curso de Pós-Graduação em Química pela estrutura.

Ao meu esposo, Gustavo, pelo amor, paciência e incentivo nos momentos bons e ruins. À minha mãe Myrian pelo apoio incondicional sempre que precisei. A toda minha família, a todos os meus amigos e a todos aqueles que, de uma forma ou de outra, contribuíram para realização deste trabalho. A Deus.

RESUMO

Neste trabalho foi desenvolvido um método simples e eficiente para a síntese diastereodivergente de γ -lactamas β,γ -difuncionalizadas com configuração *anti* ou *sin* a partir de oxirano e aziridino acetatos.

A etapa inicial envolveu a preparação de γ -azido- β -hidróxi ésteres com configuração relativa *anti* a partir da azidólise de oxirano acetatos substituídos com grupos alquil e aril. Utilizando uma abordagem diastereodivergente, γ -azido- β -hidróxi ésteres com configuração *sin* foram obtidos pela bromólise dos oxirano acetatos seguida de substituição do bromo pelo íon azoteto (N_3^-). As condições das reações de azidólise e bromólise foram otimizadas para os oxirano acetatos com diferentes padrões de substituição e os produtos de abertura do anel oxirânico foram obtidos com excelentes regio- e diastereosseletividades. Posteriormente, a ciclização redutiva dos γ -azido- β -hidróxi ésteres com configuração *anti* e *sin* foi realizada utilizando hidrogenação catalítica (H_2 , Pd/C) sob condições extremamente brandas, levando à obtenção das β -hidróxi γ -lactamas correspondentes em ótimos rendimentos. Paralelamente, foi estudado o efeito de grupos volumosos ligados ao carbono C- β sobre as reações de ciclização redutiva dos γ -azido ésteres. De forma análoga, a azidólise regio- e diastereosseletiva de *anti* e *sin* aziridino acetatos (preparados a partir dos γ -azido- β -hidróxi ésteres correspondentes) seguida de ciclização redutiva branda dos β -amino- γ -azido ésteres com configuração *anti* e *sin* levou à obtenção das β -amino γ -lactamas esperadas em ótimos rendimentos.

O método também foi ampliado para a síntese assimétrica da (4*R*,5*S*)-5-fenil-4-hidroxipirrolidin-2-ona a partir do respectivo oxirano acetato quiral. As principais características desta metodologia versátil incluem o uso de reagentes simples, condições reacionais brandas e alta eficiência química.

Palavras-chave: oxirano e aziridino acetatos; γ -azido ésteres; γ -lactamas.

ABSTRACT

A simple and efficient method for the diastereodivergent synthesis of β,γ -disubstituted γ -lactams with either *anti* or *syn* configuration from epoxide and aziridine acetates was developed.

The first step involved the synthesis of γ -azido- β -hydroxy esters with *anti* relative configuration through the azidolysis of alkyl- and aryl-substituted epoxide acetates. γ -Azido- β -hydroxy esters with *syn* configuration were obtained using a diastereodivergent approach *via* bromolysis of epoxide acetates followed by bromine displacement by azide anion (N_3^-). The reaction conditions for the azidolysis and bromolysis were optimized for the epoxide acetates with distinct substitution patterns and the products derived from ring-opening were obtained in excellent regio- and diastereoselectivities. Then, reductive cyclization of γ -azido- β -hydroxy esters with either *anti* or *syn* configuration was performed using catalytic hydrogenation (H_2 , Pd/C) under extremely mild conditions, furnishing the corresponding β -hydroxy γ -lactams in excellent yields. The effect of large groups attached to C- β carbon over the reductive cyclization of γ -azido esters was also studied.

Similarly, the regio- and diastereoselective azidolysis of *anti* and *syn* aziridine acetates (prepared from the corresponding γ -azido- β -hydroxy esters) followed by mild reductive cyclization of the intermediate β -amino- γ -azido esters with *anti* and *syn* configuration furnished the expected β -amino γ -lactams in excellent yields.

This method was also extended to the asymmetric synthesis of (4*R*,5*S*)-4-hydroxy-5-phenylpyrrolidin-2-one from the corresponding chiral epoxide acetate. The main features of this methodology include the involvement of inexpensive reagents and mild conditions along with high chemical efficiency.

Keywords: epoxide and aziridine acetates; γ -azido esters; γ -lactams.

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Mecanismo da reação de epoxidação de alcenos utilizando <i>m</i> -CPBA (1).....	33
Esquema 2: Epoxidação de alcenos utilizando dimetildioxirano.....	33
Esquema 3: Epoxidação enantiosseletiva do <i>trans</i> - β -metil estireno (2) utilizando Oxone e a cetona quiral 3 derivada da frutose.....	35
Esquema 4: Modelos de estados de transição espiro para epoxidação enantiosseletiva do <i>trans</i> - β -metil estireno (2).....	35
Esquema 5: Epoxidação de alcenos <i>via</i> ciclização intramolecular de halo-hidrinas.....	36
Esquema 6: Preparação de <i>N</i> -tosil aziridinas 7 pela reação de alcenos 6 com cloramina-T (5).....	37
Esquema 7: Preparação de aziridinas a partir de alcenos por ciclização intramolecular de intermediários 1,2-difuncionalizados.....	38
Esquema 8: Preparação de aziridinas 8 e 12 passando pela ciclização intramolecular de β -azidoálcoois 9	38
Esquema 9: Síntese da (<i>R</i>)-selegilina passando pela abertura da <i>NH</i> -aziridina 13	39
Esquema 10: Regiosseletividade na abertura de epóxidos e aziridinas em meio básico ou sob catálise ácida.....	39
Esquema 11: Abertura regiosseletiva do epóxi álcool 14 na presença de $\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_4$	40
Esquema 12: Efeito das condições reacionais sobre os produtos de abertura de oxirano ésteres.....	41
Esquema 13: Regio- e estereosseletividade das reações de abertura nucleofílica de epóxidos com diferentes padrões de substituição.....	43
Esquema 14: Síntese de compostos de interesse biológico a partir de oxirano e aziridino acetatos.....	44
Esquema 15: Síntese de α -arilideno- β -amino γ -lactamas 21 pela aminólise de aziridino ésteres 20 e ciclização <i>in situ</i>	44
Esquema 16: Síntese da (-)-anisomicina passando pelo intermediário 5-hidróxi pirrolidinona 22	45
Esquema 17: Abordagens sintéticas para preparação de γ -lactamas....	46
Esquema 18: Síntese de β -amino γ -lactamas 26 a partir de ácidos tetrâmicos 25	46
Esquema 19: Síntese de γ -lactamas 30a e 30b pela contração de anel das γ -azido δ -lactonas 29a e 29b	47

Esquema 20: Síntese da β -mercapto γ -lactama 33 partindo do β -hidroxi- γ,δ -aziridino éster 31	48
Esquema 21: Síntese da β -hidróxi γ -lactama bicíclica 36 partindo do oxirano acetato 34	48
Esquema 22: Proposta de síntese de γ -lactamas a partir de oxirano e aziridino acetatos	49
Esquema 23: Retrossíntese de γ -lactamas funcionalizadas a partir de oxirano e aziridino acetatos.....	50
Esquema 24: Metodologias de síntese de β -hidróxi γ -lactamas (\pm)- 38-anti a partir dos oxirano acetatos (\pm)- 39	51
Esquema 25: Síntese do ácido (<i>E</i>)-4-fenil-3-butenóico (42a)	52
Esquema 26: Síntese dos ésteres β,γ -insaturados 43	52
Esquema 27: Síntese e tentativa de ciclização intramolecular da halo-hidrina (\pm)- 46	54
Esquema 28: Mecanismo proposto para formação de (\pm)- 47 , 48a e 49 na reação da halo-hidrina (\pm)- 46 com base	55
Esquema 29: Síntese dos oxirano acetatos (\pm)- 39	55
Esquema 30: Reatividade do epóxido (\pm)- 39a em reação de aminólise.....	57
Esquema 31: Reatividade do epóxido (\pm)- 39a em reação de azidólise	59
Esquema 32: Estereosseletividade da adição nucleofílica a oxiranos aril substituídos.....	61
Esquema 33: Reatividade do epóxido (\pm)- 39b em reação de azidólise	61
Esquema 34: Regiosseletividade da reação de azidólise do epóxido (\pm)- 39b	64
Esquema 35: Síntese das β -hidróxi γ -lactamas (\pm)- 38-anti	65
Esquema 36: Metodologia de síntese de β -hidróxi γ -lactamas (\pm)- 38-sin	66
Esquema 37: Reatividade do epóxido (\pm)- 39a em reação de bromólise	67
Esquema 38: Reatividade do epóxido (\pm)- 39b em reação de bromólise	70
Esquema 39: Síntese do γ -azido- β -hidróxi éster (\pm)- 40a-sin	72
Esquema 40: Reatividade da bromo-hidrina (\pm)- 57b-anti em reação de substituição com azoteto	73
Esquema 41: Mecanismo proposto para formação do azido álcool (\pm)- 40b-anti a partir da bromo-hidrina (\pm)- 57b-anti	74
Esquema 42: Síntese das β -hidróxi γ -lactamas (\pm)- 38-sin	76

Esquema 43: Síntese da γ -lactama 60	79
Esquema 44: Síntese dos γ -azido- β -etóxi ésteres (\pm)- 66 e (\pm)- 67	81
Esquema 45: Mecanismo proposto para transesterificação dos azido ésteres (\pm)- 66	82
Esquema 46: Síntese das β -etóxi γ -lactamas (\pm)- 65	83
Esquema 47: Tentativa de preparação da β -tosilóxi γ -lactama (\pm)- 68-anti	85
Esquema 48: Reações para síntese da β -acetilóxi γ -lactama (\pm)- 70-anti	87
Esquema 49: Metodologias de síntese de β -amino γ -lactamas (\pm)- 73 a (\pm)- 75 a partir dos aziridino acetatos (\pm)- 76 a (\pm)- 78	88
Esquema 50: Síntese dos aziridino acetatos (\pm)- 76 a (\pm)- 78	89
Esquema 51: Mecanismo da reação de Staudinger para formação de aziridinas e de amino álcoois	89
Esquema 52: Síntese dos β -amino- γ -azido ésteres (\pm)- 79a-anti , (\pm)- 80a-anti e (\pm)- 81a-anti	94
Esquema 53: Reatividade da aziridina (\pm)- 77a-sin em reação de azidólise	95
Esquema 54: Síntese do β -amino- γ -azido éster (\pm)- 79a-sin	96
Esquema 55: Reatividade da aziridina (\pm)- 77b-anti em reação de azidólise	97
Esquema 56: Síntese das β -amino γ -lactamas (\pm)- 73-anti a (\pm)- 75-anti e (\pm)- 73-sin	99
Esquema 57: Reações de tosilção de β -amino carbonilados	100
Esquema 58: Síntese do organocatalisador quiral 3	102
Esquema 59: Síntese do epóxido quiral (+)- 39a <i>via</i> epoxidação assimétrica de Shi	103
Esquema 60: Síntese da γ -lactama quiral (-)- 38a-anti	105

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Epóxidos e aziridinas de importância biológica e comercial.....	31
Figura 2: Estados de transição para epoxidações de olefinas <i>trans</i> e <i>cis</i> com dioxiranos.....	34
Figura 3: Estados de transição das reações de azidólise do oxirano carboxilato 17 sob condições convencionais (a) e sob condições de quelatação (b).....	42
Figura 4: γ -Lactamas de interesse biológico e farmacêutico	45
Figura 5: Representação do efeito anisotrópico em epóxidos.....	56
Figura 6: Estruturas moleculares (ORTEPs) para as lactamas (\pm)- 38a-anti e (\pm)- 38b-anti , elipsóides com 40% de probabilidade	66
Figura 7: Comparação dos dados de RMN- ¹ H dos azido álcoois (\pm)- 40a com modelos da literatura	75
Figura 8: Comparação dos dados de RMN- ¹ H das γ -lactamas (\pm)- 38 com modelos da literatura	76
Figura 9: Estruturas moleculares (ORTEPs) para as lactamas (\pm)- 38a-sin e (\pm)- 38b-sin , elipsóides com 40% de probabilidade.....	77
Figura 10: Projeções de Newman para os intermediários amino ésteres com configuração <i>anti</i> e <i>sin</i>	78
Figura 11: Ligação de hidrogênio intramolecular no β -hidróxi éster (\pm)- 40a-anti	85
Figura 12: Comparação dos dados de RMN- ¹ H dos aziridino acetatos sintetizados com modelos da literatura.....	92
Figura 13: Cromatogramas para o epóxido racêmico (\pm)- 39a (a) e o epóxido quiral (+)- 39a (b). Cromatógrafo Shimadzu GC-14B com coluna quiral Restek RT-BetaDEX-sm - 30 m x 0.32 mm x 0.25 μ m. Aliquotas de 1,0 μ L. T _{injetor} e T _{detector} 230 °C. Gás carreador H ₂ (75 kPa de pressão). Condição da corrida: rampas de 60-180 °C (10 °C/min) e 180-230 °C (15 °C/min).	105
Figura 14: Cromatogramas para a γ -lactama racêmica (\pm)- 38a-anti (a) e a γ -lactama quiral (-)- 38a-anti (b). Cromatógrafo Shimadzu GC-14B com coluna quiral Restek RT-BetaDEX-sm - 30 m x 0.32 mm x 0.25 μ m. Aliquotas de 1,0 μ L. T _{injetor} e T _{detector} 230 °C. Gás carreador H ₂ (75 kPa de pressão). Condição da corrida: rampa de 150-210 °C (10 °C/min).....	106

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Azidólise dos oxirano ésteres 17 e 18 sob condições padrão ou de quelação.....	41
Tabela 2. Reatividade do epóxido (\pm)- 39a frente a reação de azidólise.....	59
Tabela 3. Reatividade do epóxido (\pm)- 39b frente a reação de azidólise.....	62
Tabela 4. Reatividade do epóxido (\pm)- 39a frente a reação de bromólise.....	68
Tabela 5. Reatividade do epóxido (\pm)- 39b frente a reação de bromólise.....	70
Tabela 6. Reatividade da bromo-hidrina (\pm)- 57b-anti frente a reação de substituição com azoteto.....	73
Tabela 7. Reatividade das aziridinas (\pm)- 76a-anti , (\pm)- 77a-anti e (\pm)- 78a-anti frente a reação de azidólise.....	94
Tabela 8. Reatividade da aziridina (\pm)- 77b-anti frente a reação de azidólise.....	97
Tabela 9. γ -Lactamas preparadas pela ciclização redutiva de γ -azido ésteres.....	101
Tabela 10. Reações para obtenção do epóxido quirais (+)- 39a via epoxidação assimétrica de Shi.....	103

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

$[\alpha]_D$ – rotação óptica específica
 β -CD – beta-ciclodextrina
 δ – deslocamento químico
 μ W – micro-ondas
Ac – acetila
Ác. – ácido
Alq – alquila
apdt – aparente duplo tripleto
apq – aparente quarteto
Aprox. – aproximadamente
Aq. – aquoso
Ar – arila
Bn – benzila
Boc – *tert*-butoxicarbonila
Bromamina-T - *N*-bromo-*N*-sódio-*p*-toluenossulfonamida
BTEAC – cloreto de benziltriethylamônio
Bu – *n*-butila
Bz – benzoila
c – concentração
Calc. – calculado
Cat. – catalisador
CCD – cromatografia em camada delgada
CG – cromatografia gasosa
Cloramina-T – *N*-cloro-*N*-sódio-*p*-toluenossulfonamida
Conc. - concentrado
CTAB – brometo de cetiltriethylamônio
d – dubleto
DABCO – 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
DBU – 1,8-diazabicycloundec-7-eno
DCC – *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida
dd – duplo dubleto
ddd – duplo duplo dubleto
ddq – duplo duplo quarteto
ddt – duplo duplo tripleto
DEAD – azodicarboxilato de dietila
Dec. – decompõe
DMAP – dimetilaminopiridina
DMF – dimetilformamida

DMSO – dimetilsulfóxido
DMSO- d_6 – dimetilsulfóxido deuterado
dq – duplo quarteto
dt – duplo tripleto
E1cB – eliminação unimolecular catalisada por base
EDTA – ácido etilenodiaminotetraacético
ee – excesso enantiomérico
Eq. – equivalente(s)
ESI TOF-MS – espectrometria de massas por *electronspray ionization time-of-flight*
Et – etila
HRMS – espectrometria de massas de alta resolução
iPr – isopropila
IV – espectroscopia no infravermelho
 J – constante de acoplamento
 l – caminho óptico
Lit. – literatura
m – multipletto
M – metal
 m -CPBA – ácido *meta*-cloroperbenzóico
Me – metila
Mont. – Montmorilonita
Ms – metilssulfonila
NBS – *N*-bromosuccinimida
 n -Bu - *n*-butila
n. d. – não determinado
Nu – nucleófilo
ORTEP - *Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot*
p.f. – ponto de fusão
PEG-400 – polietilenoglicol 400
Ph – fenila
PM – peneira molecular
ppm – partes por milhão
Py – piridina
q – quarteto
Ref. – referência
Rend. – rendimento
RMN- ^{13}C – ressonância magnética nuclear de carbono
RMN- ^1H – ressonância magnética nuclear de hidrogênio
s – singleto
sl – singleto largo

S_N2 – substituição nucleofílica bimolecular
t – tripleto
t.a. – temperatura ambiente
TCICA – ácido tricloroisocianúrico
Temp. – temperatura
THF – tetrahidrofurano
TMS – tetrametilsilano
TMSCl – clorotrimetilsilano
Tosila – *p*-toluenossulfonila
Ts - *p*-toluenossulfonila
UV – ultravioleta

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	31
1.1. Síntese de epóxidos e aziridinas a partir de alcenos	32
1.1.1. Síntese de epóxidos a partir de alcenos	32
1.1.2. Síntese de aziridinas a partir de alcenos	36
1.2. Reatividade de epóxidos e aziridinas	39
1.3. γ-Lactamas	44
2. JUSTIFICATIVAS	49
3. OBJETIVOS	50
3.1. Objetivo Geral	50
3.2. Objetivos Específicos	50
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	51
4.1. Reações para obtenção de β-hidróxi γ-lactamas (\pm)-38-<i>anti</i>	51
4.1.1. Preparação dos oxirano acetatos (\pm)-39	51
4.1.2. Tentativa de preparação dos γ -amino- β -hidróxi ésteres (\pm)-41- <i>anti</i>	57
4.1.3. Preparação dos γ -azido- β -hidróxi ésteres (\pm)-40- <i>anti</i>	58
4.1.4. Preparação das β -hidróxi γ -lactamas (\pm)-38- <i>anti</i>	64
4.2. Reações para obtenção de β-hidróxi γ-lactamas (\pm)-38-<i>sin</i>	66
4.2.1. Preparação dos γ -bromo- β -hidróxi ésteres (\pm)-57- <i>anti</i>	66
4.2.2. Preparação dos γ -azido- β -hidróxi ésteres (\pm)-40- <i>sin</i>	72
4.2.3. Preparação das β -hidróxi γ -lactamas (\pm)-38- <i>sin</i>	75
4.3. Reações para obtenção da β-hidróxi γ-lactama (60)	79
4.4. Reações para obtenção de γ-lactamas <i>O</i>-funcionalizadas	80
4.4.1. Preparação das β -etóxi γ -lactamas (\pm)-65	80

4.4.2. Tentativa de preparação da β -tosilóxi γ -lactama (\pm)-68- <i>anti</i>	84
4.4.3. Preparação da β -acetilóxi γ -lactama (\pm)-70- <i>anti</i>	86
4.5. Reações para obtenção de β-amino γ-lactamas (\pm)-73 a (\pm)-75	87
4.5.1. Preparação dos aziridino acetatos (\pm)-76 a (\pm)-78	88
4.5.2. Preparação dos β -amino γ -azido ésteres (\pm)-79 a (\pm)-81	93
4.5.3. Preparação das β -amino γ -lactamas (\pm)-73 a (\pm)-75	98
4.6. Reações para obtenção da β-hidróxi γ-lactama quiral (-)-38a-<i>anti</i>.....	102
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	107
6. SEÇÃO EXPERIMENTAL	108
6.1. Instrumentação e Reagentes.....	108
6.2. Procedimentos Experimentais	109
6.2.1. Síntese do ácido (<i>E</i>)-4-fenil-3-butenóico (42a).....	109
6.2.2. Síntese do (<i>E</i>)-4-fenil-3-butenolato de metila (43a).....	110
6.2.3. Síntese do (<i>E</i>)-3-hexenolato de metila (43b).....	110
6.2.4. Síntese do <i>anti</i> -3-feniloxirano-2-acetato de metila [(\pm)-39a]	110
6.2.5. Síntese do <i>anti</i> -3-etiloxirano-2-acetato de metila [(\pm)-39b]	111
6.2.6. Síntese do <i>anti</i> -4-azido-4-fenil-3-hidroxibutanoato de metila [(\pm)-40a- <i>anti</i>]	111
6.2.7. Síntese do <i>anti</i> -4-azido-3-hidroxi-hexanoato de metila [(\pm)-40b- <i>anti</i>].....	112
6.2.8. Síntese do (<i>E</i>)-4-hidroxi-3-hexenolato de metila (48b).....	113
6.2.9. Síntese do 3-benzoilpropionato de metila (49)	114
6.2.10. Síntese do <i>anti</i> -4-bromo-4-fenil-3-hidroxibutanonato de metila [(\pm)-57a- <i>anti</i>]	114
6.2.11. Síntese do <i>anti</i> -4-bromo-3-hidroxi-hexanonato de metila [(\pm)-57b- <i>anti</i>]	114

6.2.12. Síntese do <i>sin</i> -4-azido-4-fenil-3-hidroxi-butanoato de metila [(±)-40a- <i>sin</i>]	115
6.2.13. Síntese do <i>sin</i> -4-azido-3-hidroxi-hexanoato de metila [(±)-40b- <i>sin</i>]	116
6.2.14. Síntese do 4-azido-3-oxobutanoato de etila (64).....	116
6.2.15. Síntese do 4-azido-3-hidroxi-butanoato de etila (61)	116
6.2.16. Síntese de <i>anti</i> -4-azido-3-etoxi-4-fenilbutanoato de metila [(±)-66- <i>anti</i>] + <i>anti</i> -4-azido-3-etoxi-4-fenilbutanoato de etila [(±)-67- <i>anti</i>].....	117
6.2.17. Síntese de <i>sin</i> -4-azido-3-etoxi-4-fenilbutanoato de metila [(±)-66- <i>sin</i>] + <i>sin</i> -4-azido-3-etoxi-4-fenilbutanoato de etila [(±)-67- <i>sin</i>]	118
6.2.18. Síntese do <i>anti</i> -4-azido-4-fenil-3-[(4-toluenossulfonil)oxi]butanoato de metila [(±)-69- <i>anti</i>].....	118
6.2.19. Síntese do <i>anti</i> -3-fenilaziridino-2-acetato de metila [(±)-76a- <i>anti</i>]	119
6.2.20. Síntese do <i>sin</i> -3-fenilaziridino-2-acetato de metila [(±)-76a- <i>sin</i>].....	120
6.2.21. Síntese do <i>anti</i> -3-fenil-1-(4-toluenossulfonil)aziridino-2-acetato de metila [(±)-77a- <i>anti</i>].....	120
6.2.22. Síntese do <i>sin</i> -3-fenil-1-(4-toluenossulfonil)aziridino-2-acetato de metila [(±)-77a- <i>sin</i>]	121
6.2.23. Síntese do <i>anti</i> -3-etil-1-(4-toluenossulfonil)aziridino-2-acetato de metila [(±)-77b- <i>anti</i>]	121
6.2.24. Síntese do <i>anti</i> -1-etoxicarbonil-3-fenilaziridino-2-acetato de metila [(±)-78a- <i>anti</i>].....	122
6.2.25. Síntese do <i>anti</i> -3-amino-4-azido-4-fenilbutanoato de metila [(±)-79a- <i>anti</i>].....	122
6.2.26. Síntese do <i>sin</i> -3-amino-4-azido-4-fenilbutanoato de metila [(±)-79a- <i>sin</i>]	123
6.2.27. Síntese do <i>anti</i> -4-azido-4-fenil-3-[(4-toluenossulfonil)amino]butanoato de metila [(±)-80a- <i>anti</i>]	124
6.2.28. Síntese do <i>anti</i> -4-azido-3-[(etoxicarbonil)amino]-4-fenilbutanoato de metila [(±)-81a- <i>anti</i>]	125
6.2.29. Procedimento geral para ciclização redutiva dos γ -azido ésteres.....	125

6.2.30. <i>anti</i> -5-Fenil-4-hidroxipirrolidin-2-ona [(±)-38a- <i>anti</i>].....	126
6.2.31. <i>sin</i> -5-Fenil-4-hidroxipirrolidin-2-ona [(±)-38a- <i>sin</i>].....	126
6.2.32. <i>anti</i> -5-Etil-4-hidroxipirrolidin-2-ona [(±)-38b- <i>anti</i>].....	126
6.2.33. <i>sin</i> -5-Etil-4-hidroxipirrolidin-2-ona [(±)-38b- <i>sin</i>].....	127
6.2.34. 4-Hidroxipirrolidin-2-ona (60).....	127
6.2.35. <i>anti</i> -4-Etoxi-5-fenilpirrolidin-2-ona [(±)-65- <i>anti</i>].....	128
6.2.36. <i>sin</i> -4-Etoxi-5-fenilpirrolidin-2-ona [(±)-65- <i>sin</i>].....	128
6.2.37. <i>anti</i> -4-Amino-5-fenilpirrolidin-2-ona [(±)-73- <i>anti</i>].....	129
6.2.38. <i>sin</i> -4-Amino-5-fenilpirrolidin-2-ona [(±)-73- <i>sin</i>].....	129
6.2.39. <i>anti</i> -5-Fenil-4-[(4-toluenossulfonil)amino]pirrolidin-2-ona [(±)-74- <i>anti</i>].....	129
6.2.40. <i>anti</i> -4-[(Etoxicarbonil)amino]-5-fenilpirrolidin-2-ona [(±)-75- <i>anti</i>].....	130
6.2.41. Síntese da <i>anti</i> -4-acetiloxi-5-fenilpirrolidin-2-ona [(±)-75- <i>anti</i>].....	131
6.2.42. Síntese do <i>anti</i> -3-acetiloxi-4-azido-4-fenilbutanoato de metila [(±)-71- <i>anti</i>].....	131
6.2.43. Síntese do <i>anti</i> -4-(<i>N</i> -acetilamino)-4-fenil-3-hidroxibutanoato de metila [(±)-72- <i>anti</i>].....	132
6.2.44. Síntese da 1,2:4,5-di- <i>O</i> -isopropilideno-β-D-frutopiranosose (89).....	133
6.2.45. Síntese da 1,2:4,5-di- <i>O</i> -isopropilideno-D-eritro-2,3-hexadiuol-2,6-piranosose (3).....	133
6.2.46. Síntese do (3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-3-feniloxirano-2-acetato de metila [(+)-39a].....	134
6.2.47. Síntese do (3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-azido-4-fenil-3-hidroxibutanoato de metila [(+)-40a- <i>anti</i>].....	134
6.2.48. Síntese da (4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-fenil-4-hidroxipirrolidin-2-ona [(-)-38a- <i>anti</i>].....	135

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... 136

APÊNDICE A – Espectros dos compostos sintetizados..... 151

APÊNDICE B – Dados cristalográficos das lactamas (±)-38a-*anti*, (±)-38a-*sin*, (±)-38b-*anti* e (±)-38b-*sin* 275

1. INTRODUÇÃO

Compostos orgânicos de origem sintética estão presentes na preparação e formulação de alimentos, cosméticos, utensílios, insumos agrícolas e fármacos.¹ Muitos destes produtos contêm compostos heterocíclicos em suas formulações.² Dessa forma, o acesso a substâncias com estruturas heterocíclicas complexas e inéditas requer o desenvolvimento de reagentes mais versáteis e métodos sintéticos cada vez mais eficientes.³

Epóxidos (oxiranos) e aziridinas constituem intermediários muito versáteis em síntese orgânica, sendo empregados como blocos construtores na preparação de importantes classes de compostos de interesse biológico e farmacêutico, como aminoácidos, carboidratos, alcalóides e outros heterociclos.⁴⁻¹⁷ Essa grande versatilidade se dá devido à existência de inúmeros métodos de síntese de epóxidos e aziridinas. Além disso, sua alta tensão anelar e a polarização das ligações C-heteroátomo lhes conferem grande reatividade frente a eletrófilos e nucleófilos, levando a produtos de expansão do anel ou de cadeia aberta de forma regio- e diastereosseletiva. As aziridinas, mais particularmente, também apresentam larga aplicação em síntese assimétrica, como ligantes e auxiliares quirais.⁵ Além disso, epóxidos e aziridinas simples, como a propilenoimina e o óxido de propileno, são de grande importância comercial, pois são utilizados como monômeros na síntese de polímeros de larga aplicação industrial (Figura 1).^{6,18}

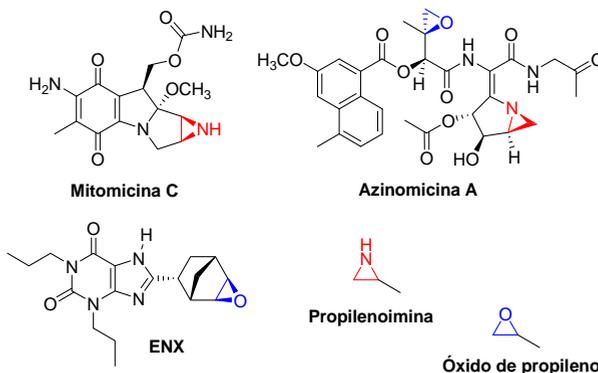


Figura 1: Epóxidos e aziridinas de importância biológica e comercial

Além de serem importantes blocos construtores, muitas vezes epóxidos e aziridinas são moléculas alvo de longas rotas preparativas, pois os núcleos oxirânico e aziridínico estão presentes nas estruturas de importantes substâncias naturais e sintéticas de interesse biológico. Por exemplo, a Mitomicina C⁷ é uma aziridina isolada de microorganismos que apresenta atividade antitumoral e antibiótica, já a 1,3-dipropil-8-[2-(5,6-epoxinorbonil)xantina (ENX)¹⁹ é um potente anti-hipertensivo sintético com um epóxido em sua estrutura (Figura 1). Em alguns casos interessantes, como a Azinomicina A,⁷ uma substância isolada de microorganismos que possui propriedades antitumorais, tanto o anel aziridínico quanto o oxirânico estão presentes (Figura 1).

Devido à grande importância de epóxidos e aziridinas, diversas metodologias estão descritas na literatura para sua preparação.⁵⁻¹¹ Dentre elas, as mais utilizadas envolvem o uso de alcenos como materiais de partida. Além de existirem várias metodologias para preparação de alcenos descritas na literatura, os carbonos da dupla ligação (C=C) constituem centros pró-quirais, ou seja, podem ser convertidos a centros quirais em apenas uma etapa.

1.1. Síntese de epóxidos e aziridinas a partir de alcenos

De forma geral, epóxidos e aziridinas podem ser preparados a partir de alcenos por duas rotas distintas: (a) de forma direta, utilizando reações de inserção de oxigênio ou nitrogênio, respectivamente, sobre a dupla ligação; ou (b) de forma indireta, por reações de ciclização intramolecular de intermediários 1,2-difuncionalizados.

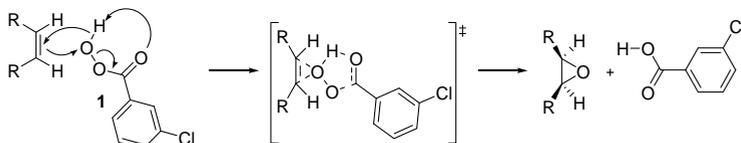
1.1.1. Síntese de epóxidos a partir de alcenos

A) *Via inserção de oxigênio à dupla ligação*

Um dos métodos mais comuns para preparação de epóxidos é a oxidação de olefinas utilizando perácidos.⁸ Os perácidos, ou peroxiácidos, apresentam um oxigênio eletrofilico, sendo que o perácido mais utilizado é o ácido *meta*-cloroperbenzóico ou *m*-CPBA (1, Esquema 1). A reação acontece por um processo concertado, resultando em uma adição *sin* coplanar.

Apesar de serem métodos estereoespecíficos (alcenos *E* levam a epóxidos *anti* e alcenos *Z* levam a epóxidos *sin*), e bastante quimiosseletivos (a epoxidação é realizada com sucesso na presença de vários grupos funcionais), as epoxidações com perácidos são mais

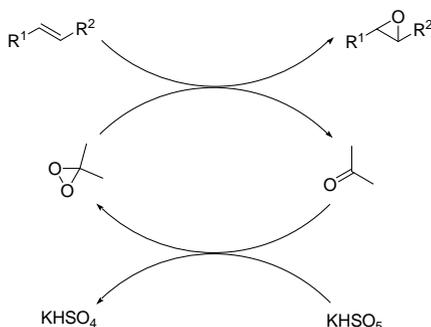
eficientes somente para olefinas ricas em elétrons. Além disso, os potenciais riscos de explosão apresentados pelos perácidos e a geração de resíduos halogenados, no caso do *m*-CPBA, bem como as dificuldades de acesso a este tipo de reagente são problemas que devem ser levados em consideração.



Esquema 1: Mecanismo da reação de epoxidação de alcenos utilizando *m*-CPBA (1)

Uma alternativa para a epoxidação de alcenos que vem se destacando nos últimos anos é a utilização de dioxiranos como agentes oxidantes.^{14,20,21} Assim como nas reações com perácidos, as epoxidações mediadas por dioxiranos são estereoespecíficas, porém são reações mais limpas e muito eficientes tanto com olefinas ricas quanto com deficientes em elétrons sob condições brandas.

Os dioxiranos mais utilizados em síntese são o dimetildioxirano e o metil(trifluorometil)dioxirano. Assim como os demais dioxiranos, eles podem ser gerados pela reação entre Oxone (uma mistura de 2KHSO_5 , KHSO_4 e K_2SO_4 , cujo componente ativo é o KHSO_5) e a cetona correspondente e são utilizados *in situ* ou como espécies isoladas em solução. Porém, para oxidações preparativas, a geração *in situ* de dioxiranos é mais recomendada.²¹



Esquema 2: Epoxidação de alcenos utilizando dimetildioxirano

A formação do dioxirano envolve o ataque nucleofílico da Oxone sobre o carbono da carbonila, com subsequente liberação de hidrogenossulfato de potássio. A transferência do oxigênio ao alceno de maneira concertada forma o epóxido e regenera a cetona inicial (Esquema 2).

Cabe ressaltar que o estado de transição nestas reações apresenta geometria espiro, o que explica uma maior reatividade de olefinas *cis* em relação às olefinas *trans* neste tipo de reação (Figura 2).²²

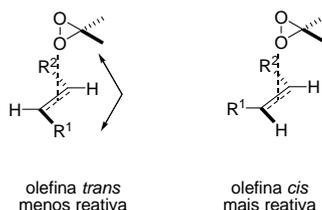


Figura 2: Estados de transição para epoxidações de olefinas *trans* e *cis* com dioxiranos

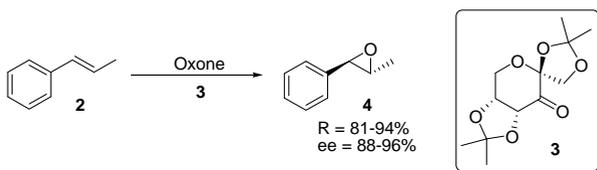
Com a regeneração da cetona inicial, a formação de mais dioxirano a partir da Oxone é possível, logo a epoxidação pode ser catalítica em relação à cetona. Apesar de não representar uma vantagem para o dimetildioxirano, já que a acetona é um reagente simples e barato, isso representa um potencial para uma epoxidação assimétrica catalítica usando uma cetona quiral.^{15,16}

Desde o desenvolvimento de um método de epoxidação assimétrica eficiente por Sharpless na década de 80, diversas metodologias para preparação de epóxidos quirais vêm sendo estudadas, devido à grande importância destes heterociclos de três membros como blocos construtores em síntese.¹⁷ Dentre estas, destacam-se aquelas que empregam como organocatalisadores dioxiranos quirais gerados *in situ* a partir de cetonas quirais e Oxone.^{15,16} Além de dispensarem a utilização de metais,¹⁷ estes métodos permitem a obtenção de epóxidos quirais a partir de alcenos com ou sem funcionalização em ótimos rendimentos e excessos enantioméricos.

Em meio aos grandes avanços na busca por cetonas quirais eficientes, as cetonas derivadas da frutose desenvolvidas por Shi e colaboradores se mostraram os melhores catalisadores na epoxidação assimétrica utilizando dioxiranos.²³⁻²⁵ As cetonas utilizadas por Shi são versáteis e eficientes por apresentarem as seguintes características: (a) são prontamente preparadas a partir da D-frutose, um reagente simples e

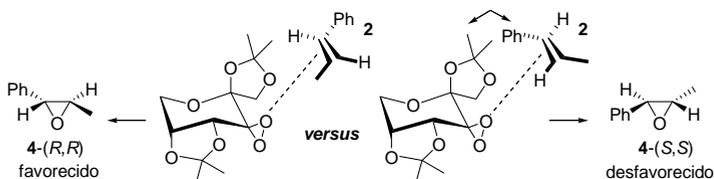
barato oriundo de fontes renováveis; (b) os centros estereogênicos estão próximos ao centro de reação, resultando em uma indução assimétrica eficiente; (c) a presença de um anel fundido e um centro quaternário α à carbonila minimizam a epimerização dos centros estereogênicos; (d) uma face do catalisador é estericamente impedida, limitando a aproximação do alceno pela outra face.

Assim, a epoxidação do *trans*- β -metil estireno (**2**) utilizando Oxone na presença da cetona quiral **3** levou à formação do (*2R,3R*)-2-fenil-3-metiloxirano (**4**) com rendimentos e excessos enantioméricos excelentes, variando de acordo com as condições reacionais empregadas, como solvente, temperatura e proporções estequiométricas, entre outras (Esquema 3).²³



Esquema 3: Epoxidação enantiosseletiva do *trans*- β -metil estireno (**2**) utilizando Oxone e a cetona quiral **3** derivada da frutose

As configurações dos carbonos assimétricos do (*2R,3R*)-2-fenil-3-metiloxirano (**4**), bem como dos demais epóxidos obtidos nestas reações, podem ser previstas utilizando o modelo de estado de transição com geometria espiro citado anteriormente (Esquema 4).²³ Desta forma, é possível prever as configurações de epóxidos inéditos, baseando-se em modelos de olefinas de partida semelhantes aos já descritos.

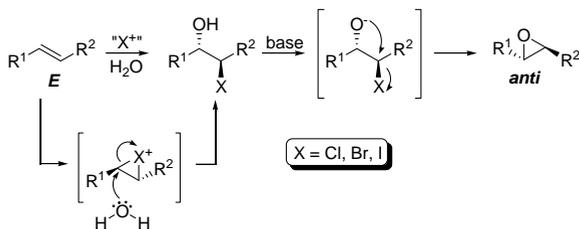


Esquema 4: Modelos de estados de transição espiro para epoxidação enantiosseletiva do *trans*- β -metil estireno (**2**)

B) Via ciclização intramolecular de halo-hidrinás

Outro método muito utilizado para preparação de epóxidos é a ciclização intramolecular de halo-hidrinás, obtidas a partir de alcenos,

em meio básico.⁸ A estereoespecificidade deste método é a mesma observada na epoxidação utilizando perácidos, ou seja, alcenos *Z* levam a epóxidos *sin* e alcenos *E* levam a epóxidos *anti*. Isso ocorre porque a formação da halo-hidrina envolve adição *anti* sobre a dupla ligação e a ciclização intramolecular subsequente ocorre com inversão de configuração no carbono ligado ao halogênio (Esquema 5).



Esquema 5: Epoxidação de alcenos *via* ciclização intramolecular de halo-hidrinas

Apesar de a halogenação de alcenos em soluções aquosas diluídas ser um método efetivo para preparar halo-hidrinas,²⁶ a manipulação de fontes de halogênios tóxicas e corrosivas é problemática. Assim, outras metodologias estão descritas na literatura para preparação de halo-hidrinas a partir de alcenos, utilizando condições reacionais mais limpas e reagentes mais brandos, como o uso de cloramina-T e ácido tricloroisocianúrico (TCICA) como fontes de cloro.^{27,28}

Embora seja um método relativamente simples, as desvantagens da ciclização intramolecular de halo-hidrinas para preparação de epóxidos a partir de alcenos são a necessidade de utilização de duas etapas, o que normalmente implica em um maior trabalho e maiores gastos de reagentes e solventes e a necessidade de utilização de base na segunda etapa, o que pode ser um problema se grupos funcionais sensíveis estiverem presentes.

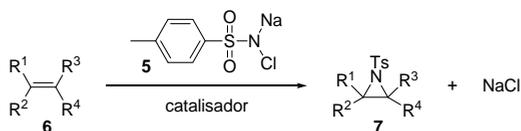
1.1.2. Síntese de aziridinas a partir de alcenos

A) *Via* inserção de grupos nitrogenados à dupla ligação

A reação de inserção de nitrogênio a um alceno constitui-se um excelente método para preparação de aziridinas, pois requer somente uma etapa reacional e normalmente envolve a utilização de condições reacionais brandas e reagentes de fácil acesso. Diversos tipos de reagentes nitrogenados têm sido empregados na aziridinação de olefinas,

destacando-se aminas e derivados (RNH_2), feniliodinanas ($\text{RN}=\text{IPh}$), *N*-sulfoniloxicarbamatos ($\text{RSO}_2\text{NHCO}_2\text{R}'$) e azidas (RN_3).^{6,7,9,10} Porém algumas das grandes desvantagens da utilização destes reagentes são sua alta reatividade e instabilidade e/ou a geração de sub-produtos tóxicos.⁶

Uma alternativa interessante está na utilização de haloaminas (RNCl_2 e RNXM , onde $\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$ e $\text{M} = \text{Na}, \text{K}$), como a cloramina-T (*N*-cloro-*N*-sódio-*p*-toluenossulfonamida, **5**), que tem sido amplamente utilizada como reagente precursor de nitrogênio em reações de inserção em olefinas **6** para formar *N*-tosil aziridinas **7**, visto que é um reagente barato, relativamente estável e o único subproduto da reação é NaCl (Esquema 6). O método consiste, basicamente, na reação de olefinas com a cloramina-T anidra ou tri-hidratada na presença de um catalisador, como CuCl, I_2 , $\text{H}_2\text{O}_2/\text{HBr}$ ou *N*-bromosuccinimida (Esquema 6).²⁹⁻³² Análogos da cloramina-T, como a bromamina-T e a *N,N*-dicloro-*p*-toluenossulfonamida, na presença de catalisadores metálicos, também têm sido utilizados para aziridinação de olefinas.^{33,34}



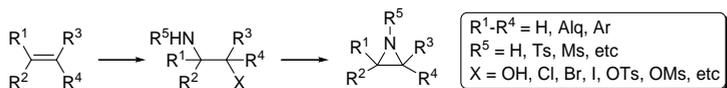
Esquema 6: Preparação de *N*-tosil aziridinas **7** pela reação de alcenos **6** com cloramina-T (**5**)

Apesar de ser um método simples e direto para obtenção de aziridinas, as reações de alcenos com cloramina-T e seus análogos podem apresentar diastereosseletividades e rendimentos modestos.⁷ Além disso, há a limitação relativa à formação apenas de *N*-tosil aziridinas como produtos, uma vez que o grupo toсила requer condições drásticas para ser removido, como o uso de metais em amônia líquida, magnésio em metanol ou uma combinação de sódio metálico com naftaleno.³⁵

B) Via reações de ciclização intramolecular

As preparações mais tradicionais de aziridinas envolvem reações de ciclização intramolecular de β -haloaminas (reação de Gabriel), β -sulfonilaminas (reação de Wenker) ou β -aminoálcoois (reação de Mitsunobu), normalmente utilizando alcenos como precursores dos substratos 1,2-difuncionalizados (Esquema 7).^{5-7,10,11}

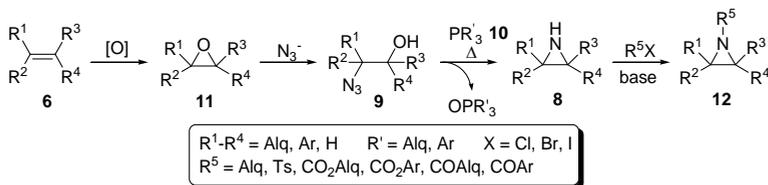
Apesar de serem metodologias importantes na preparação de aziridinas, de forma geral essas reações apresentam algumas desvantagens, como a necessidade de utilização de meio básico, a formação de resíduos halogenados, o uso de reagentes caros, a baixa economia atômica e o emprego de aminas como precursores, o que pode causar dificuldades experimentais devido à sua alta reatividade frente a eletrófilos.⁶



Esquema 7: Preparação de aziridinas a partir de alcenos por ciclização intramolecular de intermediários 1,2-difuncionalizados

Outro método muito utilizado para preparação de aziridinas consiste na ciclização de β -azidoálcoois **9** na presença de fosfinas **10**, sob aquecimento.^{5-8,12} Além de a reação ser realizada sob condições essencialmente neutras, os β -azidoálcoois **9** de partida podem ser facilmente obtidos pela epoxidação de alcenos **6**, seguida da abertura dos epóxidos **11** com íon azoteto (Esquema 8).³⁶

Apesar de levar às *N*-H aziridinas **8** em três etapas a partir dos correspondentes alcenos **6** e gerar óxidos de fosfina (OPR'_3) como subprodutos, os quais muitas vezes são difíceis de separar da mistura reacional, este método apresenta pelo menos duas vantagens em relação à inserção direta de nitrogênio a olefinas. A ciclização de β -azidoálcoois com fosfinas é totalmente estereosseletiva, ou seja, β -azidoálcoois *anti* levam a aziridinas *anti* e β -azidoálcoois *sin* levam a aziridinas *sin*. Além disso, as *N*-H aziridinas **8** formadas como produtos são extremamente versáteis, uma vez que podem ser transformadas nas correspondentes aziridinas *N*-substituídas **12** mediante reação com eletrófilos em meio básico (Esquema 8).³⁷

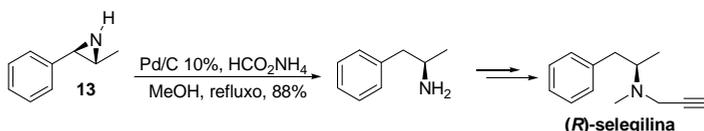


Esquema 8: Preparação de aziridinas **8** e **12** passando pela ciclização intramolecular de β -azidoálcoois **9**

1.2. Reatividade de epóxidos e aziridinas

Como citado anteriormente, a combinação da tensão anelar com a polarização das ligações C-heteroátomo confere a epóxidos e aziridinas uma grande reatividade sob condições relativamente brandas, o que os torna blocos de construção muito versáteis em síntese orgânica.⁴⁻¹³

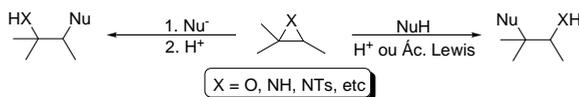
Por exemplo, a clivagem redutiva da *MH*-aziridina **13** constituiu uma etapa avançada na preparação da (*R*)-selegilina, um medicamento amplamente utilizado no tratamento dos males de Parkinson e Alzheimer (Esquema 9).³⁸



Esquema 9: Síntese da (*R*)-selegilina passando pela abertura da *MH*-aziridina **13**

As reações de abertura de epóxidos e aziridinas com nucleófilos ocorrem pelo ataque nucleofílico sobre o carbono do anel. Quando estes anéis são substituídos de forma não-simétrica, a regioseletividade do ataque é definida por efeitos estéricos e eletrônicos.^{7,13,36,37}

Em teoria, parece simples: apesar de serem bastante reativos, para que ocorra abertura de epóxidos e aziridinas normalmente é necessária a utilização de um nucleófilo forte (meio básico) ou a prévia ativação do anel, *via* catálise com ácido de Brønsted ou de Lewis. Na reação de abertura de epóxidos e aziridinas em meio básico, o mecanismo é do tipo S_N2 , ou seja, o nucleófilo ataca preferencialmente o carbono menos substituído do anel (Esquema 10).³⁹



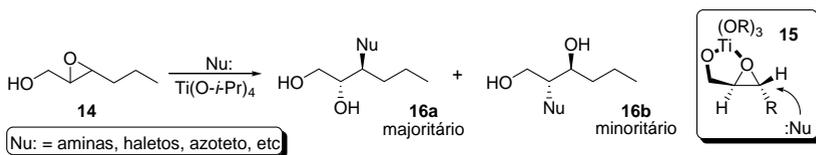
Esquema 10: Regioseletividade na abertura de epóxidos e aziridinas em meio básico ou sob catálise ácida

Já na reação em meio ácido (Brønsted ou Lewis), inicialmente há ativação do anel pela protonação ou coordenação do metal ao heteroátomo do anel. Essa etapa enfraquece a ligação C-heteroátomo do anel deixando o carbono mais eletrofílico, logo mais suscetível ao ataque do nucleófilo. Neste caso, a ligação C-heteroátomo enfraquecida

será preferencialmente aquela do carbono que esteja ligado a grupos estabilizadores (doadores de elétrons), carbono no qual ocorrerá o ataque preferencial do nucleófilo (Esquema 10).³⁹

Entretanto, na prática, o que se observa é uma grande dificuldade no controle da regioquímica em reações de abertura de epóxidos e aziridinas, a qual pode variar dependendo não só das condições reacionais empregadas, como também do padrão de substituição do substrato utilizado, como será exemplificado mais adiante. Diversos trabalhos estão descritos na literatura, tentando obter melhores resultados nestas reações com vários nucleófilos, como haletos,⁴⁰⁻⁴² aminas^{43,44} e azoteto,^{36,37,45} pela utilização de ácidos de Brønsted, como ácido *p*-toluenossulfônico e Amberlist 15,^{41,46} ou de ácidos de Lewis, como Mg(ClO₄)₂,³⁶ Li(ClO₄),^{36,46} CeCl₃,^{40,45} e MgBr₂,⁴² dentre outros. Porém, uma grave deficiência é encontrada na maioria destes trabalhos com relação aos substratos utilizados como modelos para demonstrar a eficácia dos métodos desenvolvidos. Muitos deles utilizam anéis monossustituídos, 2,3-sustituídos com grupos iguais, e/ou 2-fenil-3-alquil substituídos,^{40,43,45} ou seja, raros são os exemplos de metodologias regioseletivas para abertura de epóxidos ou aziridinas 2,3-dialquil substituídos com dois grupos diferentes.^{36,37}

Uma opção bastante utilizada para melhorar a regioseletividade da abertura de epóxidos e aziridinas é a presença de um grupo polar próximo ao anel, que permita coordenação com um ácido de Lewis, induzindo o ataque nucleofílico. Como exemplo, pode-se citar um dos trabalhos pioneiros neste sentido, envolvendo o uso de Ti(O-*i*-Pr)₄ para controlar a regioseletividade da abertura do epóxi álcool **14** com diversos nucleófilos.⁴⁷ O estado de transição **15**, no qual o titânio se coordena aos dois átomos de oxigênio formando um quelato, favorece a formação de **16a** como produto de ataque em C-3 (Esquema 11).

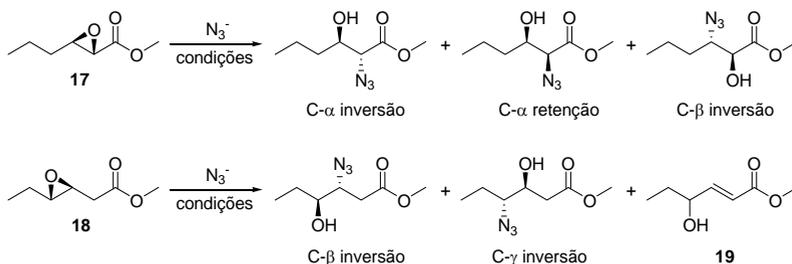


Esquema 11: Abertura regioseletiva do epóxi álcool **14** na presença de Ti(O-*i*-Pr)₄

Além disso, com vários dos nucleófilos utilizados, observou-se que na ausência de Ti(*i*-OPr)₄ não houve formação de produto algum,

pois o ácido de Lewis se mostrou essencial para ativação do anel e andamento da reação.⁴⁷

Além deste, vários outros métodos que envolvem a abertura de epóxidos e aziridinas funcionalizados vêm sendo desenvolvidos.^{36,37,42} Dentre eles, o trabalho de Crotti e colaboradores merece destaque, pois se trata de um amplo estudo a respeito da regioselectividade de abertura de epóxidos e aziridinas com diversos padrões de substituição e sob variadas condições reacionais.^{36,37,48} A regioselectividade da abertura é resultado de uma combinação fina dos parâmetros reacionais, como natureza do substrato, solvente, temperatura e presença ou não de aditivos, entre outros.



Esquema 12: Efeito das condições reacionais sobre produtos de abertura de oxirano ésteres

Tabela 1: Azidólise dos oxirano ésteres **17** e **18** sob condições padrão ou de quelação

Epóxido	Condições	C- α inversão (%)	C- α retenção (%)	C- β inversão (%)
17	NaN ₃ /NH ₄ Cl	26	26	48
	NaN ₃ /Mg(ClO ₄) ₂	1	0	99
Epóxido	Condições	C- β inversão (%)	C- γ inversão (%)	19 (%)
18	NaN ₃ /NH ₄ Cl	0	88	12
	NaN ₃ /Mg(ClO ₄) ₂	0	99	1

Por exemplo, comparando-se reações de azidólise do oxirano carboxilato **17** e do oxirano acetato **18**, observou-se que na abertura de **17** há a formação de produtos oriundos do ataque nucleofílico em C- α e também em C- β , em proporções variadas, dependendo se a reação é feita sob condições de quelação ou não (Esquema 12 e Tabela 1). Já na abertura de **18** é observada somente a formação dos produtos de abertura em C- γ , independente das condições reacionais.³⁶

Os estados de transição propostos explicam estes resultados experimentais. No caso do oxirano carboxilato **17**, é observada a formação do produto de abertura em C- α sob condições convencionais ($\text{NaN}_3/\text{NH}_4\text{Cl}$), apesar do forte efeito indutivo retirador de elétrons do grupo acila ligado a C- α . Este resultado pode ser explicado pela ativação desta posição devido à presença do grupo acila, ou seja, o estado de transição é estabilizado devido à sobreposição do orbital π^* da ligação C=O com o orbital que está se formando entre o carbono C- α e o nucleófilo (Figura 3).³⁶ Já sob condições de quelação ($\text{NaN}_3/\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$), somente se observa o produto de abertura em C- β , devido à formação de um estado de transição quelado que provavelmente impede uma sobreposição eficiente destes orbitais no estado de transição.

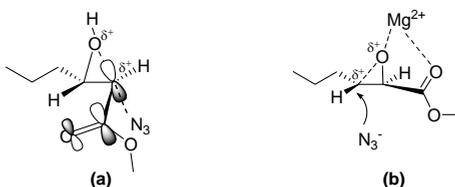


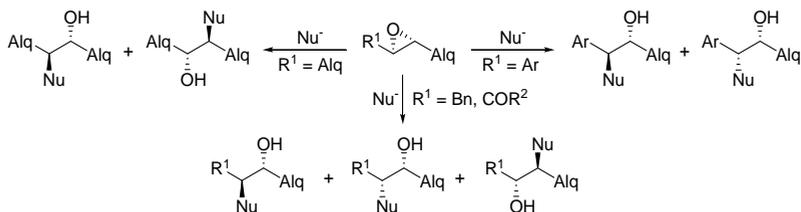
Figura 3: Estados de transição das reações de azidólise do oxirano carboxilato **17** sob condições convencionais (a) e sob condições de quelação (b)

No caso do epóxido **18**, a ativação por hiperconjugação com o grupo acila remoto não é possível, logo não são observados produtos de abertura em C- β , prevalecendo o efeito indutivo retirador de elétrons do grupo acila e, conseqüentemente, a formação somente do produto de abertura em C- γ , independentemente das condições reacionais (Esquema 12 e Tabela 1). No caso do epóxido **18**, é observada, ainda, a formação do álcool alílico **19** como subproduto de eliminação oriundo do epóxido **18**, como conseqüência da basicidade do meio reacional, devido à presença do ânion azoteto (pK_a do HN_3 igual a 4,7 em H_2O e 7,9 em DMSO).

Um resultado que também chama a atenção nas reações de abertura dos epóxidos **17** e **18** é a configuração dos produtos obtidos. Como mostra a Tabela 1, este é outro fator que varia de acordo com o substrato e as condições reacionais. Normalmente, a estereoquímica de abertura de epóxidos e aziridinas 2,3-dialquil substituídos é *anti*, ou seja, ocorre inversão de configuração no carbono que sofre o ataque nucleofílico.⁴⁸ Já epóxidos 2-aryl substituídos podem levar a produtos de abertura *sin* se a reação for realizada na presença de ácido forte, devido a um estado de transição com desenvolvimento de carga positiva no carbono benzílico após a protonação do oxigênio do anel.⁴⁸⁻⁵¹ Por fim, temos que a abertura de epóxidos substituídos com grupos ricos em elétrons como benzila e carboxilato também pode levar a produtos de abertura *sin*, pois estes grupos podem funcionar como nucleófilos internos e participar da abertura do anel no estado de transição antes do ataque do nucleófilo externo.^{36,48}

Por isto, são observados somente produtos com configuração *anti* na abertura dos epóxidos 2,3-dialquil substituídos **14** (Esquema 11) e **18** (Esquema 12 e Tabela 1), independentemente das condições reacionais. Por outro lado, produtos de inversão e/ou retenção de configuração podem ser observados na abertura do epóxido **17**, dependendo das condições empregadas (Esquema 12 e Tabela 1).

O Esquema 13 resume alguns padrões comuns de substituição de epóxidos e os produtos esperados em reações de aberturas com nucleófilos em cada caso.

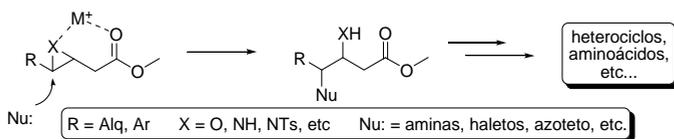


Esquema 13: Regio- e estereosseletividade das reações de abertura nucleofílica de epóxidos com diferentes padrões de substituição

De forma geral, pode-se dizer que epóxidos 2,3-dialquil substituídos não apresentam problemas de diastereosseletividade em reações de abertura, fornecendo sempre os adutos de abertura *anti*, porém a regioseletividade do ataque do nucleófilo nestes casos pode ser baixa. Já epóxidos 2-aryl-3-alkil dissustituídos apresentam comportamento contrário, ou seja, a reação é regioseletiva, sendo que o

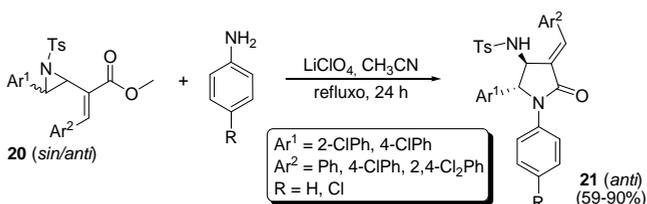
nucleófilo ataca preferencialmente o carbono benzílico, porém a esterequímica do ataque do nucleófilo pode ser *anti* ou *sin*. Por fim, podem-se obter misturas de diastereo- e regioisômeros no caso dos epóxidos 2,3-dissubstituídos com um grupo alquila e com um grupo rico em elétrons que possa atuar como nucleófilo interno (como benzila ou carbonila).

Embora tenham sido pouco explorados até o momento, oxirano e aziridino acetatos podem ser blocos de construção bastante promissores em metodologias que envolvam abertura do anel com nucleófilos, pois o grupo carbonila pode funcionar como grupo polar para coordenação com metais de ácidos de Lewis, além de ser um grupo funcional adicional que pode permitir futuras modificações sintéticas (Esquema 14).⁵²⁻⁵⁵



Esquema 14: Síntese de compostos de interesse biológico a partir de oxirano e aziridino acetatos

Por exemplo, a aminólise estereo- e regioseletiva das aziridinas **20** na presença de LiClO_4 levou à formação das correspondentes α -arilideno- β -amino γ -lactamas **21**, após 24 h sob refluxo (Esquema 15).⁵²

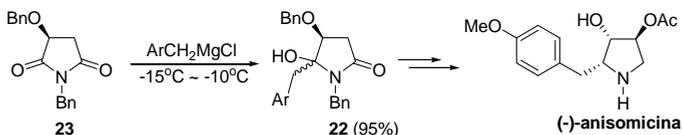


Esquema 15: Síntese de α -arilideno- β -amino γ -lactamas **21** pela aminólise de aziridino ésteres **20** e ciclização *in situ*

1.3. γ -Lactamas

As γ -lactamas ou 2-pirrolidinonas são compostos que vêm atraindo considerável atenção nos últimos anos. Estes heterociclos são muito utilizados como precursores de substâncias de interesse biológico, como pirróis e pirrolidinas, além de derivados de aminoácidos.⁵⁶⁻⁵⁸ Por

exemplo, a *N*-benzil-5-hidróxi pirrolidinona **22**, obtida a partir da alquilação reductiva da malimida **23**, foi utilizada como intermediário na síntese da (-)-anisomicina, uma pirrolidina isolada de micro-organismos que apresenta elevada atividade antitumoral, antifúngica e antibiótica (Esquema 16).⁵⁸



Esquema 16: Síntese da (-)-anisomicina passando pelo intermediário 5-hidróxi pirrolidinona **22**

Além disso, o núcleo γ -lactâmico está presente na estrutura de importantes compostos com variadas atividades biológicas. Por exemplo, a lactacistina⁵⁹ é uma γ -lactama isolada de micro-organismos que apresenta atividade antitumoral e os 1 β -metilcarbapenens⁶⁰ são um grupo de antibióticos β -lactâmicos da classe dos carbapenens que possui um núcleo γ -lactâmico (Figura 4). Outros exemplos de γ -lactamas e suas respectivas atividades biológicas também estão mostradas na Figura 4.⁶¹⁻⁶³

Cabe ressaltar a presença de um grande número de grupos funcionais ligados aos anéis de γ -lactamas e análogos que apresentam atividades biológicas. Mais especificamente, as β -hidróxi e β -amino γ -lactamas, incluindo suas formas abertas derivadas de β -hidroxi- γ -amino e β , γ -diamino ácidos, estão estruturalmente relacionados às estatinas, uma classe de inibidores da renina que apresentam propriedades únicas como peptidomiméticos ou como constituintes de moléculas biologicamente ativas.⁶⁴⁻⁶⁶

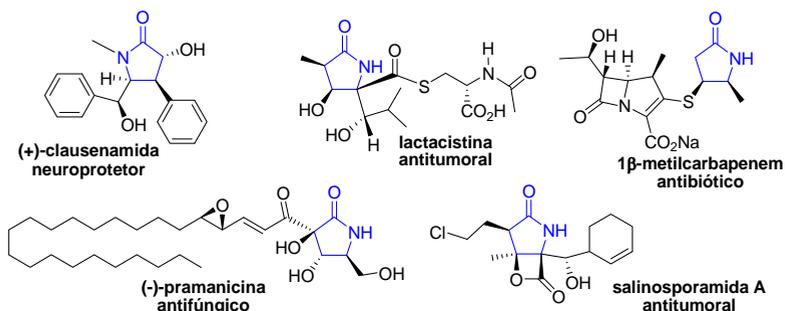
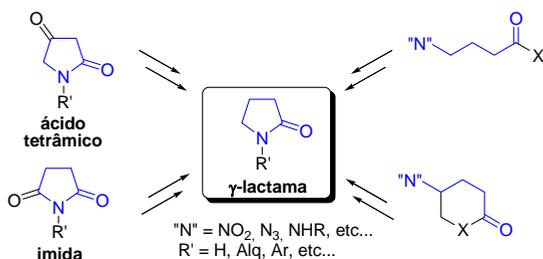


Figura 4: γ -Lactamas de interesse biológico e farmacêutico

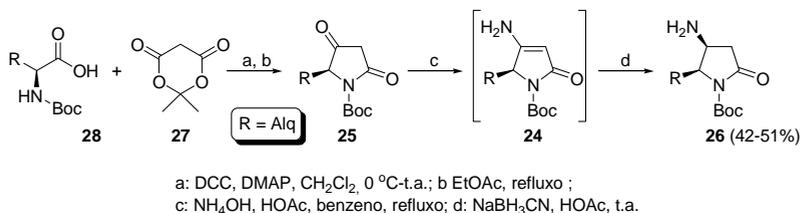
As configurações relativas e absolutas destes heterociclos funcionalizados, bem como a natureza química dos grupos substituintes, são fatores que exercem papéis fundamentais nas propriedades biológicas das γ -lactamas e de seus análogos. Desta forma, o desenvolvimento de metodologias eficientes para sintetizar γ -lactamas multifuncionalizadas vem sendo buscado por químicos orgânicos sintéticos.^{52,58,67-74}

As abordagens para preparar γ -lactamas podem ser divididas em dois grandes grupos: (a) funcionalização de núcleos heterocíclicos de cinco membros pré-existentes, como imidas cíclicas^{58,67} e ácidos tetrâmicos^{68,69} e (b) ciclização de compostos carbonilados γ -nitrogenados (Esquema 17).^{52,70-74} Entretanto, muitos destes métodos apresentam desvantagens como falta de diversidade estrutural, baixa seletividade e utilização de substratos de difícil acesso.



Esquema 17: Abordagens sintéticas para preparação de γ -lactamas

A funcionalização de uma malimida para preparar γ -lactamas multifuncionalizadas foi apresentada no Esquema 16.^{58,67} Como exemplo de metodologia envolvendo a utilização de ácidos tetrâmicos, pode-se citar a redução das enaminas **24** derivadas dos ácidos tetrâmicos **25**, a qual levou à formação das β -amino γ -lactamas quirais **26** com configuração *sin* em rendimentos razoáveis (Esquema 18).⁶⁸

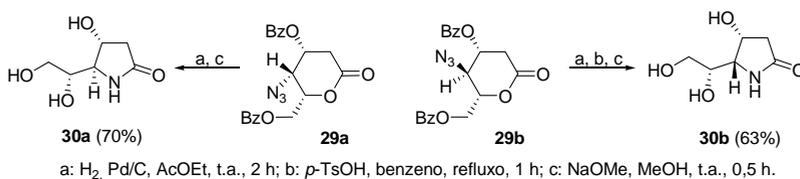


Esquema 18: Síntese de β -amino γ -lactamas **26** a partir de ácidos tetrâmicos **25**

Além de chegar às γ -lactamas em poucas etapas, os precursores ácidos tetrâmicos **25** podem ser preparados a partir da condensação entre o ácido de Meldrum (**27**) e aminoácidos **28**, os quais estão entre as fontes de quiralidade mais acessíveis atualmente.

A utilização de compostos carbonilados γ -nitrogenados normalmente envolve a ciclização de γ -amino ésteres^{52,70} ou a ciclização redutiva de γ -nitro e γ -azido ésteres.⁷¹⁻⁷⁴ Particularmente, a utilização de γ -azido ésteres se mostra bastante atrativa como estratégia sintética devido à facilidade com que a ciclização normalmente ocorre sob condições relativamente brandas.

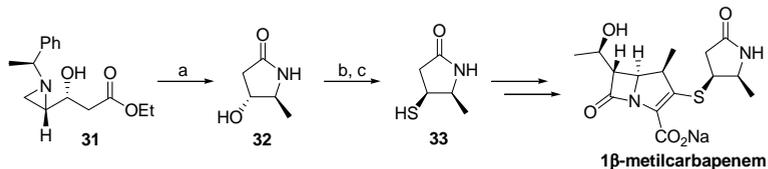
Um exemplo interessante deste tipo de abordagem é a contração de anel das γ -azido- β -*O*-benzoil δ -lactonas diastereoisoméricas **29a** e **29b** que, após etapa de desproteção em meio básico, levou às respectivas β -hidróxi γ -lactamas **30a** e **30b**, análogos de aza-açúcares com potencial aplicação no tratamento de doenças como câncer, diabetes e AIDS (Esquema 19).⁷² É interessante notar que os dois diastereoisômeros **29a** e **29b** comportam-se de forma diferente sob as condições de hidrogenação empregadas. Enquanto a redução do grupo azido da lactona **29a** leva à respectiva γ -lactama **30a** a partir da ciclização *in situ* do provável intermediário contendo um grupo amino livre, o produto de redução da lactona **29b** necessita de catálise ácida sob refluxo para que ciclize para a correspondente γ -lactama **30b**.



Esquema 19: Síntese de γ -lactamas **30a** e **30b** pela contração de anel das γ -azido δ -lactonas **29a** e **29b**

Como exemplificado no Esquema 15, as γ -lactamas podem ser convenientemente preparadas a partir de epóxidos e aziridinas em uma ou mais etapas.^{52,60,66,75-77} A principal vantagem deste tipo de abordagem é a possibilidade de construção de dois centros estereogênicos vizinhos de forma controlada. A clivagem redutiva do β -hidróxi- γ,δ -aziridino éster **31** levou à correspondente β -hidróxi γ -lactama **32**, utilizada como precursora da β -mercaptop γ -lactama **33**, um bloco de construção de antibióticos da classe dos carbapenems (Esquema 20).⁶⁰ Os demais

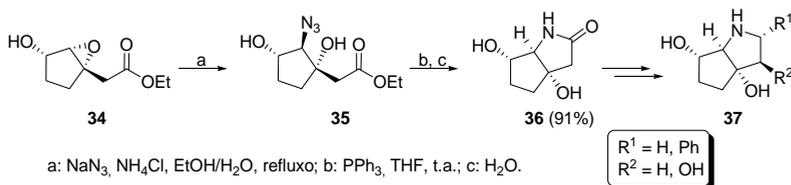
estereoisômeros do 1 β -metilcarbapenem também foram preparados utilizando esta metodologia, variando-se a configuração dos aziridino ésteres de partida.



a: Pd(OH)₂, H₂ (60 psi), EtOH, 12 h; b: PPh₃, DEAD, AcSH, DMF/THF, 3 h; c: NaOH 2 N, MeOH, 0,5 h.

Esquema 20: Síntese da β -mercapto γ -lactama **33** partindo do β -hidróxi- γ,δ -aziridino éster **31**

Já a azidólise regio- e estereosseletiva do oxirano acetato **34**, seguida de ciclização redutiva do γ -azido- β -hidróxi éster **35** com PPh₃/H₂O, constituiu etapa chave na preparação da β -hidróxi γ -lactama bicíclica **36**, precursora de uma série de análogos de aza-açúcares **37** (Esquema 21).⁷⁷



a: NaN₃, NH₄Cl, EtOH/H₂O, refluxo; b: PPh₃, THF, t.a.; c: H₂O.

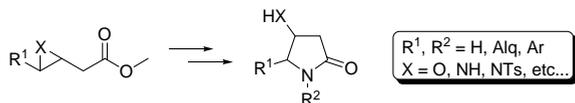
Esquema 21: Síntese da β -hidróxi γ -lactama bicíclica **36** partindo do oxirano acetato **34**

2. JUSTIFICATIVAS

γ -Lactamas multifuncionalizadas constituem compostos de grande interesse em química orgânica. Esta importante classe de heterociclos está presente como subunidades nas estruturas de diversas substâncias com variadas atividades biológicas. Além disso, as γ -lactamas são precursores importantes na síntese de pirróis, pirrolidinas, derivados de aminoácidos e outros produtos naturais nitrogenados de interesse na descoberta de novos fármacos. As configurações absolutas e relativas destes heterociclos e a natureza dos substituintes do anel podem exercer papéis fundamentais nas propriedades biológicas de γ -lactamas e seus derivados.

Diversos métodos estão descritos na literatura para a síntese de γ -lactamas multifuncionalizadas, destacando-se aqueles que envolvem a ciclização de compostos γ -amino carbonilados e derivados. Porém, muitas destas abordagens apresentam desvantagens, como a falta de diversidade estrutural, a disponibilidade limitada de substratos e baixas estereosseletividades.

Oxirano e aziridino acetatos constituem blocos de construção pouco explorados, porém bastante atraentes em síntese, devido à sua alta funcionalização e à possibilidade de construção de dois centros estereogênicos vizinhos de forma controlada mediante abertura com nucleófilos. Desta forma, propõe-se o desenvolvimento de uma metodologia de síntese de γ -lactamas β,γ -difuncionalizadas de forma diastereosseletiva, utilizando oxirano e aziridino acetatos como materiais de partida (Esquema 22).



Esquema 22: Proposta de síntese de γ -lactamas a partir de oxirano e aziridino

3. OBJETIVOS

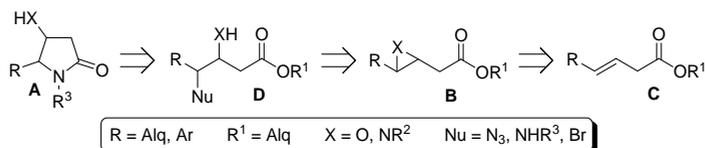
3.1. Objetivo Geral

Este trabalho tem como objetivo desenvolver uma metodologia de síntese de γ -lactamas multifuncionalizadas a partir de oxirano e aziridino acetatos.

3.2. Objetivos Específicos

• Desenvolver uma metodologia para preparar β -hidróxi γ -lactamas do tipo **A** ($X = O$) com configurações relativas *anti* e *sin* a partir dos oxirano acetatos tipo **B** ($X = O$, Esquema 23):

- ✓ Preparar oxirano acetatos tipo **B** a partir de ésteres β,γ -insaturados tipo **C**;
- ✓ Estudar a reatividade dos oxirano acetatos tipo **B** com diversos nucleófilos, visando a obtenção dos produtos de cadeia aberta tipo **D** de forma regio- e estereosseletiva;
- ✓ Estudar a ciclização dos intermediários de cadeia aberta do tipo **D** para obtenção das β -hidróxi γ -lactamas tipo **A** com configurações *anti* e *sin*.



Esquema 23: Retrossíntese de γ -lactamas funcionalizadas a partir de oxirano e aziridino acetatos

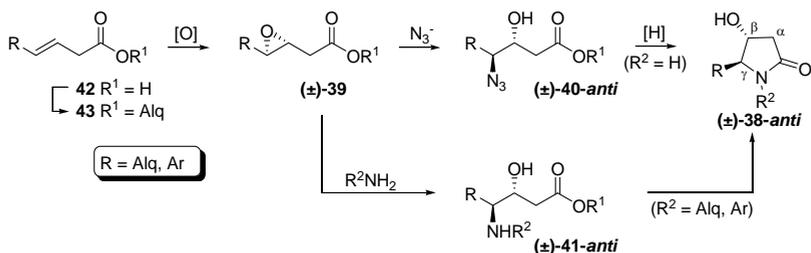
• Estender os estudos citados acima visando a síntese de uma série de β -amino γ -lactamas tipo **A** ($X = \text{NR}^2$) partindo dos correspondentes aziridino acetatos tipo **B** ($X = \text{NR}^2$, Esquema 23).

• Demonstrar a possibilidade de extensão dos resultados obtidos para a síntese de γ -lactamas tipo **A** quirais utilizando compostos tipo **B** quirais como precursores.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. Reações para obtenção de β -hidróxi γ -lactamas (\pm)-**38-anti**

A estratégia para preparação das β -hidróxi γ -lactamas (\pm)-**38-anti** envolve azidólise dos oxirano acetatos (\pm)-**39** e ciclização reductiva dos γ -azido- β -hidróxi ésteres (\pm)-**40-anti** e/ou aminólise de (\pm)-**39** seguida de ciclização dos γ -amino- β -hidróxi ésteres (\pm)-**41-anti**. Os oxirano acetatos (\pm)-**39**, por sua vez, foram obtidos a partir da esterificação dos ácidos β,γ -insaturados **42**, seguida de epoxidação dos ésteres insaturados **43** (Esquema 24).



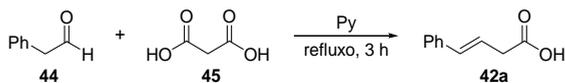
Esquema 24: Metodologias de síntese de β -hidróxi γ -lactamas (\pm)-**38-anti** a partir dos oxirano acetatos (\pm)-**39**

4.1.1. Preparação dos oxirano acetatos (\pm)-**39**

Como mostrado acima, para preparação dos epóxidos (\pm)-**39** foram utilizados como materiais de partida os ésteres β,γ -insaturados **43**. Estes, por sua vez, foram preparados a partir dos correspondentes ácidos carboxílicos **42** (Esquema 24). Visando comparar a eficiência do método proposto em relação à natureza do grupo R no carbono C- γ dos ésteres de partida **43**, foram utilizados como substratos-modelo o ácido (*E*)-4-fenil-3-butenóico (**42a**, R = fenila) e o ácido (*E*)-3-hexenóico (**42b**, R = etila).

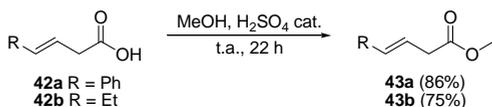
Diversos ácidos carboxílicos β,γ -insaturados estão disponíveis comercialmente, porém seus preços podem variar consideravelmente. Desta forma, enquanto o ácido **42b** foi obtido de fontes comerciais, o ácido **42a** foi preparado em grande escala (~40 g), de acordo com método já descrito na literatura, pela condensação de Knoevenagel entre fenilacetaldeído (**44**) e ácido malônico (**45**) em meio básico (Esquema

25).⁷⁸ Após tratamento aquoso, o ácido **42a** foi obtido em 80% de rendimento bruto como um sólido amarelo e foi utilizado na próxima etapa sem prévia purificação. O produto reacional bruto foi submetido a análises espectroscópicas por IV e RMN-¹H. No espectro de IV são observadas uma banda larga e intensa entre 2800 e 3300 cm⁻¹, relativa ao estiramento da ligação O-H, e uma banda intensa em 1702 cm⁻¹ devido ao estiramento da ligação C=O. No espectro de RMN-¹H são observados dois sinais característicos dos hidrogênios metínicos (CH) da olefina: um duplete em 6,52 ppm e um duplo tripleto em 6,29 ppm, sendo que a constante de acoplamento entre eles é de 15,5 Hz, confirmando a geometria *E* da dupla ligação. Análise dos dados obtidos e comparação com aqueles reportados na literatura confirmaram a estrutura do ácido **42a**.⁷⁹



Esquema 25: Síntese do ácido (*E*)-4-fenil-3-butenóico (**42a**)

Os ésteres **43** foram preparados *via* esterificação de Fischer dos correspondentes ácidos carboxílicos **42** com metanol em excesso e H₂SO₄ como catalisador (Esquema 26) e, após filtração em sílica gel, **43a** e **43b** foram obtidos em 86% e 75% de rendimento, respectivamente.



Esquema 26: Síntese dos ésteres β,γ-insaturados **43**

Os ésteres **43** foram submetidos a análises espectroscópicas por IV, RMN-¹H e RMN-¹³C. No espectro de IV, são observados o desaparecimento da banda larga e intensa na região de 2800 a 3300 cm⁻¹ referente à hidroxila e o deslocamento da banda de estiramento da carbonila para 1740 cm⁻¹, região característica de carbonila de ésteres. Já nos espectros de RMN-¹H e RMN-¹³C, são observados os sinais correspondentes aos hidrogênios e carbonos metoxílicos (OCH₃), como um singleto em torno de 3,70 ppm (¹H) e um sinal em 51,5 ppm (¹³C), respectivamente. Análise dos dados espectrais obtidos e comparação com aqueles reportados na literatura confirmaram as estruturas dos ésteres **43**.^{36,78,80,81}

Posteriormente, os ésteres insaturados **43** foram submetidos à etapa de epoxidação, visando à preparação dos epóxidos (\pm)-**39**. Em estudo desenvolvido anteriormente, a reação de **43a** com *m*-CPBA em diclorometano forneceu o correspondente epóxido (\pm)-**39a** com rendimento moderado (62%).⁸² Entretanto, considerando-se o potencial de explosão apresentado pelos perácidos e as dificuldades de importação de *m*-CPBA atualmente encontradas, torna-se cada vez mais necessário utilizar outras metodologias de epoxidação.

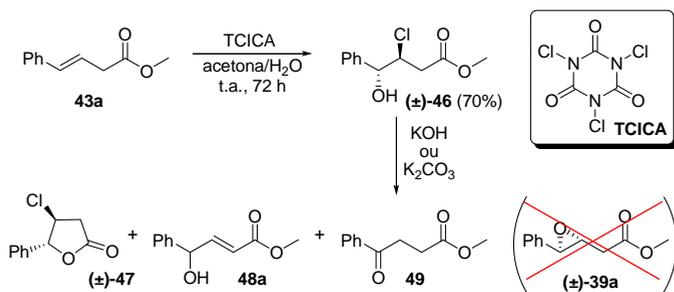
Como visto anteriormente na seção 1.1.1 A, uma boa alternativa é a utilização de Oxone (uma mistura de 2KHSO₅, KHSO₄ e K₂SO₄, cujo componente ativo é o KHSO₅) como oxidante e acetona como solvente, já que este é um método barato e envolve condições reacionais brandas que normalmente fornecem bons rendimentos.^{14,20,21} Outra opção está na ciclização intramolecular de halo-hidrinas em meio básico.⁸

O ácido tricloroisocianúrico (TCICA), que pode ser utilizado como fonte de cloro para preparação de cloro-hidrinas a partir de alcenos, é um reagente seguro e barato vendido em lojas de produtos para piscinas.²⁸ Por esta razão, inicialmente foi testada a ciclização intramolecular de halo-hidrinas para obtenção de (\pm)-**39**.

Os primeiros testes foram realizados com o éster **43a**. A reação de **43a** com TCICA em acetona/água, seguindo procedimento descrito na literatura para alcenos mais simples,²⁸ levou à obtenção da cloro-hidrina (\pm)-**46** de forma regio- e estereosseletiva (Esquema 27). Sua formação foi confirmada pela análise dos espectros de IV, no qual é observada uma banda larga e intensa na região de 3200 a 3500 cm⁻¹ e de RMN-¹H, no qual é observado um dubleto em 4,97 ppm ($J = 4,4$ Hz), referente ao hidrogênio metínico (CH) ligado ao carbono benzílico C- γ , e um multipletto em 4,55 ppm correspondente ao hidrogênio metínico (CH) ligado ao carbono C- β .

Porém, as tentativas de ciclização da cloro-hidrina (\pm)-**46** em meio básico levaram à formação de uma mistura dos produtos de lactonização (\pm)-**47** e de eliminação de HCl **48a** e **49** (Esquema 27). Nos espectros de RMN-¹H dos produtos reacionais brutos, foi possível identificar picos característicos e compará-los com dados da literatura para os compostos isolados (\pm)-**47**, **48a** e **49**. A lactona (\pm)-**47** apresenta um dubleto em 5,58 ppm ($J = 4,4$ Hz) referente ao hidrogênio metínico (CH) ligado ao carbono C- γ , um aparente quarteto em 4,44 ppm ($J = 6,8$ Hz) relativo ao hidrogênio metínico (CH) ligado ao carbono C- β e dois duplos dubletos em 2,84 ppm ($J = 18,0$ e 5,2 Hz) e 3,14 ppm ($J = 18,0$ e 7,2 Hz) referentes aos hidrogênios metilênicos (CH₂) diastereotópicos

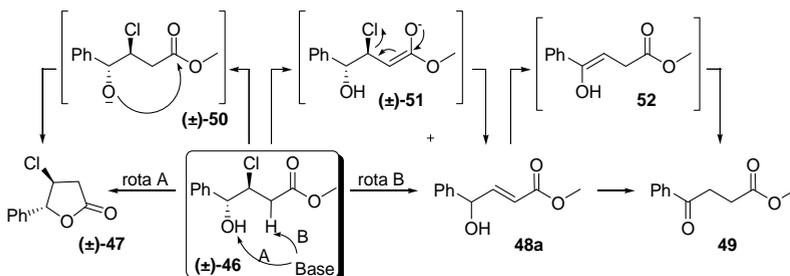
ligados ao carbono C- α .⁸³ Referentes ao álcool alílico **48a** são observados dois duplos dubletos em 6,19 ppm ($J = 15,6$ e $1,8$ Hz) e 7,06 ppm ($J = 15,7$ e $4,9$ Hz) relativos aos hidrogênios olefinicos ligados aos carbonos C- α e C- β , respectivamente, e um duplo dubleto em 5,38 ppm ($J = 4,9$ e $1,8$ Hz) relativo ao hidrogênio metínico (CH) carbinólico. A constante de acoplamento de 15,6 Hz entre os hidrogênios olefinicos confirma a geometria *E* da dupla ligação do álcool alílico **48a**.⁸⁴ O β -benzoilpropionato **49** apresenta dois tripletos em 2,77 e 3,32 ppm, ambos com J igual a 6,6 Hz, referentes aos dois pares de hidrogênios metilênicos (CH₂) vizinhos que acoplam entre si e um duplo dubleto em 7,98 ppm ($J = 8,4$ e $1,2$ Hz) referente aos hidrogênios metínicos (CH) aromáticos *orto* em relação à carbonila.⁸⁵



Esquema 27: Síntese e tentativa de ciclização intramolecular da cloro-hidrina (\pm)-**46**

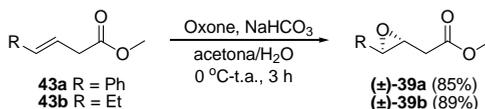
Como mostrado acima, nas tentativas de ciclização intramolecular da cloro-hidrina (\pm)-**46** para o epóxido (\pm)-**39a** encontraram-se problemas de seletividade. Isto ocorreu devido à abstração competitiva do próton da hidroxila (rota A) e do próton α à carbonila (rota B) da cloro-hidrina (\pm)-**46**, na presença das bases utilizadas, K₂CO₃ e KOH (Esquema 28). Com a desprotonação da hidroxila de (\pm)-**46**, o ânion alcóxido (\pm)-**50** resultante ataca preferencialmente a carbonila do éster para formar o anel de cinco membros (\pm)-**47** ao invés de atacar o carbono ligado ao cloro e formar o anel de três membros (\pm)-**39a**. Já com a remoção de um próton α à carbonila de (\pm)-**46** ocorre eliminação de HCl, provavelmente por um mecanismo do tipo E1cB, para formação do álcool alílico **48a**, passando pelo intermediário enolato (\pm)-**51**. Este álcool alílico **48a** sofre isomerização em meio básico para formação do β -benzoilpropionato **49**, passando pelo intermediário enol **52** através de um rearranjo prototrópico (Esquema 28).⁸⁶ Com estes resultados, pode-se observar a

sensibilidade destes compostos em meio básico, principalmente devido à acidez do grupo metileno ácido α à carbonila.



Esquema 28: Mecanismo proposto para a formação de (±)-47, 48a e 49 na reação da cloro-hidrina (±)-46 com base

Como não se obteve sucesso na tentativa de preparação do epóxido (±)-39a pela ciclização intramolecular da cloro-hidrina (±)-46, optou-se pela epoxidação do alceno 43a utilizando Oxone em acetona, de acordo com método geral descrito na literatura para epoxidação de alcenos.²⁰ Assim, a reação de 43a com Oxone na presença de NaHCO₃ (utilizado para neutralizar o KHSO₄ formado como sub-produto) em acetona/água levou à formação do epóxido (±)-39a com 85% de rendimento após filtração em sílica gel (Esquema 29). Este método também foi empregado com sucesso na epoxidação do alceno 43b, fornecendo o epóxido (±)-39b com rendimento de 89% após filtração em sílica gel (Esquema 29).



Esquema 29: Síntese dos oxirano acetatos (±)-39

Comparativamente à reação de 43a com *m*-CPBA, a reação com Oxone foi mais eficiente, pois forneceu o produto (±)-39a em maior rendimento e se mostrou mais limpa e de mais fácil purificação. Além disso, o meio aquoso utilizado na reação com Oxone é preferível ao diclorometano utilizado na reação com *m*-CPBA.

Os epóxidos (±)-39 foram submetidos a análises espectroscópicas por IV, RMN-¹H e RMN-¹³C. O epóxido 39a, que está descrito na literatura,^{87,88} porém não caracterizado, também foi submetido a HRMS.

No espectro de IV do epóxido (\pm)-**39a**, é possível observar uma banda em 3002 cm^{-1} , característica do estiramento da ligação C-H de anéis oxirânicos. Nos espectros de RMN- ^1H dos epóxidos (\pm)-**39**, observa-se que os hidrogênios metínicos (CH) ligados aos carbonos C- β e C- γ encontram-se em campo mais alto em relação aos mesmos hidrogênios nas olefinas de partida. No espectro do epóxido aril substituído (\pm)-**39a** estes hidrogênios aparecem em 3,35 e 3,73 ppm e no espectro de (\pm)-**39b** aparecem em 2,75 e 3,07 ppm. Estes valores relativamente baixos, se comparados com valores típicos de deslocamento de hidrogênios metínicos de éteres como, por exemplo, do éter di-isopropílico (δ (CH_3) $_2\text{CHOCH}(\text{CH}_3)_2 = 3,64$),⁸⁹ são esperados já que os hidrogênios ligados ao ciclo estão blindados devido ao efeito anisotrópico comum em anéis de três membros (Figura 5).⁸⁹ As constantes de acoplamento entre os hidrogênios metínicos ligados ao anel oxirânico são de 1,9 Hz para (\pm)-**39a** e 2,1 Hz para (\pm)-**39b**, valores que estão dentro da faixa esperada para epóxidos *anti*.⁹⁰ A configuração *anti* dos epóxidos (\pm)-**39** já era esperada, uma vez que os alcenos **43** de partida possuem geometria *E*. Isso ocorre porque a reação de epoxidação com dioxirano é estereoespecífica *sin*, como visto anteriormente na seção 1.1.1 A.

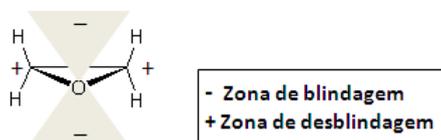


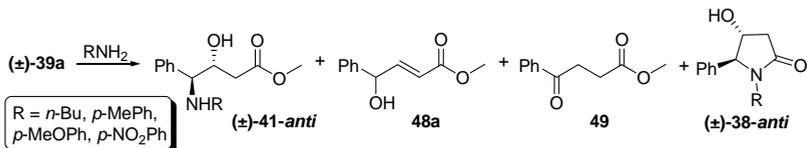
Figura 5: Representação do efeito anisotrópico em epóxidos

Os espectros de RMN- ^{13}C mostram os sinais dos carbonos metínicos C- β e C- γ por volta de 54 e 60 ppm, confirmando a estrutura dos epóxidos (\pm)-**39**. Análise dos dados espectrais obtidos e comparação com aqueles reportados na literatura para o epóxido (\pm)-**39b** confirmaram sua estrutura.^{36,81} Os dados do epóxido (\pm)-**39a** estão de acordo com os dados descritos para o análogo *anti*-3,4-epoxi-4-fenilbutanoato de etila.⁹⁰

4.1.2. Tentativa de preparação dos γ -amino- β -hidróxi ésteres (\pm)-**41-anti**

Uma das estratégias para preparar lactamas β,γ -dissubstituídas com configuração *anti* seria a aminólise dos epóxidos (\pm)-**39** seguida de ciclização dos amino ésteres (\pm)-**41-anti**, conforme mostrado no Esquema 24.

Inicialmente, foi utilizado como substrato o epóxido aril substituído (\pm)-**39a**. Diversas reações foram realizadas na tentativa de preparar os amino ésteres (\pm)-**41-anti**, utilizando aminas primárias arílicas e alquílicas. As condições reacionais foram variadas seguindo-se procedimentos descritos na literatura para aminólise de epóxidos com ou sem solvente, na presença ou ausência de catalisador, à temperatura ambiente, sob aquecimento convencional ou sob irradiação por micro-ondas.⁹¹⁻⁹³ Porém, mesmo após diversas tentativas, obteve-se conversão incompleta para os amino ésteres (\pm)-**41-anti** e/ou formação dos subprodutos de eliminação **48a** e **49** (Esquema 30). Em alguns casos as lactamas alvo (\pm)-**38-anti** foram observadas nos produtos reacionais brutos, porém todas as tentativas de completar a conversão para estes heterociclos de forma seletiva falharam. A composição das misturas reacionais foi determinada pela análise dos espectros de RMN-¹H dos produtos reacionais brutos. A formação dos produtos de aminólise (\pm)-**41-anti** foi proposta devido ao deslocamento dos sinais dos hidrogênios metínicos (CH) ligados aos carbonos C- β e C- γ para campo mais baixo em relação aos sinais destes mesmos hidrogênios no epóxido de partida (\pm)-**39a**. Já a proposta de formação das lactamas (\pm)-**38-anti** baseia-se, de forma geral, na presença do mesmo conjunto de sinais da estrutura de compostos carbonilados β,γ -substituídos, exceto a metoxila. Por fim, os sinais referentes a **48a**⁸⁴ e **49**,⁸⁵ descritos anteriormente, também foram observados nos espectros dos produtos reacionais brutos.



Esquema 30: Reatividade do epóxido (\pm)-**39a** em reação de aminólise

4.1.3. Preparação dos γ -azido- β -hidróxi ésteres (\pm)-**40-anti**

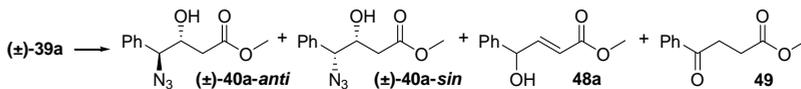
A outra opção para síntese das β -hidróxi γ -lactamas (\pm)-**38-anti** consiste na azidólise dos epóxidos (\pm)-**39**, seguida de ciclização reductiva dos azido ésteres (\pm)-**40-anti** como mostrado no Esquema 24. Enquanto a azidólise do epóxido dialquil substituído (\pm)-**39b** está descrita na literatura,³⁶ a abertura do análogo (\pm)-**39a** ainda não foi estudada. Devido às diferenças nos padrões de substituição dos epóxidos (\pm)-**39a** e (\pm)-**39b**, foi realizado um estudo comparativo, no qual estes epóxidos foram submetidos a azidólise sob diferentes condições reacionais.

Inicialmente, foi estudada a azidólise do epóxido aril substituído (\pm)-**39a** (Esquema 31 e Tabela 2). Pela análise dos espectros de RMN-¹H dos produtos reacionais brutos foi possível verificar que, dependendo das condições reacionais empregadas, formou-se uma mistura dos seguintes compostos: os diastereoisômeros (\pm)-**40a-anti** e (\pm)-**40a-sin** (cujos sinais característicos serão discutidos mais adiante), além do álcool alílico **48a**⁸⁴ e do β -benzoilpropionato **49**.⁸⁵

A utilização de condições brandas, com peneira molecular em CH₃CN à temperatura ambiente,⁹⁴ levou à recuperação total do material de partida, mesmo após longos tempos reacionais (entrada 1). Já com a utilização de PEG-400⁹⁵ como meio reacional houve a formação exclusiva dos produtos de rearranjo álcool alílico **48a** e β -benzoilpropionato **49** (entrada 2), provavelmente devido à abertura do epóxido (\pm)-**39a** em meio básico (comportamento do íon N₃⁻ como base sob estas condições). Um comportamento semelhante foi observado com o uso de solventes hidroxílicos (entrada 3).

O rearranjo de heterociclos de três membros em meio básico é bastante comum devido à elevada tensão anelar apresentada por estes compostos, sendo que no caso de oxirano e aziridinas (ou azirinas) ligados a um grupo metilênico ácido, observa-se que bases fracas, como DABCO, DBU e trietilamina são capazes de promover esta transformação.^{55,96,97} Foi realizada, então, uma reação de controle entre o epóxido (\pm)-**39a** e DABCO como base e observou-se a formação do β -benzoilpropionato **49**, proveniente do álcool alílico **48a** (entradas 4 e 5), confirmando a sensibilidade do epóxido (\pm)-**39a** em meio básico devido ao grupo metilênico ácido α à carbonila. Desta forma, um ácido de Lewis foi utilizado como aditivo no meio reacional para inibir a formação dos produtos de eliminação **48a** e **49**. Realmente, o uso de Mg(ClO₄)₂ favoreceu a reação de azidólise e a formação do produto de interesse (\pm)-**40a-anti** (entrada 6). Porém, esta maior reatividade foi

acompanhada de menor seletividade, levando à formação do isômero (\pm)-**40a-sin** em quantidades consideráveis.



Esquema 31: Reatividade do epóxido (\pm)-**39a** em reação de azidólise

Tabela 2. Reatividade do epóxido (\pm)-**39a** frente a reação de azidólise

	NaN ₃ (eq.)	Aditivo (eq.)	Solvente	Temp. (°C)	Tempo	Produtos (%) ^a			
						(\pm)- 40a- anti	(\pm)- 40a- sin	48a	49
1	1,5	PM 4A ^b	CH ₃ CN	25	> 24 h	0	0	0	0 ^c
2	2,5	-	PEG-400	25	45 min	1	0	80	19
3	3,0	-	MeOH/ H ₂ O ^d	80	3 h	0	0	83	17
4	-	DABCO (2,0)	DMF	25	3 h	0	0	25	25 ^c
5	-	DABCO (2,0)	DMF	25	20 h	0	0	0	100
6	3,0	Mg(ClO ₄) ₂ (2,5)	CH ₃ CN	80	3 h	86	14	0	0
7	3,0	NH ₄ Cl (2,0)	MeOH/ H ₂ O ^d	80	3 h	97 ^f	0	3	0
8	3,0	NH ₄ Cl (2,0)	EtOH/ H ₂ O ^d	80	3 h	97	0	3	0
9	3,0	NH ₄ Cl (1,5)	MeOH/ H ₂ O ^d	μ W ^g	3x2 min ^h	96	0	4	0
10	3,0	NH ₄ Cl (1,5)	MeOH/ H ₂ O ^d	μ W ^g	8 min	83	0	8	0 ^c
11	3,0	Mg(ClO ₄) ₂ (2,5)	CH ₃ CN	μ W ^g	3x2 min ^h	90	10	0	0 ⁱ

^a Proporção relativa determinada por integração nos espectros de RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) dos produtos reacionais brutos. ^b PM 4A/substrato (\pm)-**39a** = 100 mg/mmol. ^c O material de partida foi recuperado. ^d ROH/H₂O = 8:1. ^e Reação incompleta. ^f O composto (\pm)-**40a-anti** foi isolado com 91% de rendimento. ^g Temperatura máxima mostrada no reator de micro-ondas = 80 °C. ^h Três pulsos de 2 min cada (não inclui o tempo de rampa de 1 min), com intervalos de 10-15 min entre cada pulso. ⁱ Subprodutos não identificados também foram notados.

O balanço entre reatividade e seletividade foi alcançado com o uso do método clássico com NH_4Cl em $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ ⁹⁸ (entrada 7). Neste caso, somente o isômero (\pm)-**40a-anti** foi obtido, acompanhado de uma pequena quantidade do álcool alílico **48a**. Esta reação se mostrou bastante limpa e o azido álcool de interesse (\pm)-**40a-anti** foi isolado com 91% de rendimento após filtração em sílica gel. Modificações nas proporções estequiométricas dos reagentes não levaram a melhoras nos resultados.

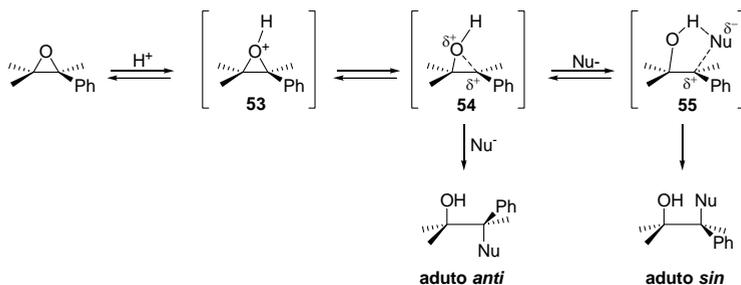
Visando tornar o processo mais sustentável, a azidólise do epóxido (\pm)-**39a** também foi realizada com sucesso em $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ como solvente (entrada 8). Por fim, irradiação por micro-ondas foi testada como fonte de aquecimento em um reator CEM-Explorer (entradas 9-11). A melhor condição (NH_4Cl em $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$) foi utilizada e os tempos reacionais foram bastante reduzidos, porém observou-se a necessidade de utilização de pulsos de irradiação ao invés de um único pulso corrido para que a reação se completasse de forma mais seletiva (entradas 9 e 10). Já a reação com $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$, mesmo sob irradiação por micro-ondas, se mostrou pouco seletiva, levando à formação do diastereoisômero indesejado (\pm)-**40a-sin** (entrada 11). Portanto, como método de escolha, a azidólise do epóxido (\pm)-**39a** foi realizada em grande escala sob aquecimento convencional, utilizando as condições mostradas na Tabela 1, entrada 7.

Com os resultados acima, podem-se analisar os problemas de seletividade encontrados na reação de abertura do epóxido aril substituído (\pm)-**39a**. O primeiro problema foi relacionado ao caráter ácido do grupo metileno α à carbonila. Sob certas condições reacionais, o caráter básico do íon N_3^- foi aumentado, levando à formação dos produtos de eliminação **48a** e **49**. Estes produtos provavelmente vêm de uma abertura do epóxido por um mecanismo E1cB , comportamento semelhante ao observado nas reações da cloro-hidrina (\pm)-**46** em meio básico, como mostrado anteriormente no Esquema 28.

O segundo problema está na estereosseletividade do ataque do nucleófilo (*anti* x *sin*) que, como demonstrado por Crotti e colaboradores,⁴⁹⁻⁵¹ pode variar bastante para epóxidos substituídos com grupos arila, dependendo das condições reacionais empregadas. Segundo Crotti, a abertura de epóxidos aril substituídos passa por intermediários do tipo “par íon-dipolo” (Esquema 32).

De acordo com este raciocínio, o epóxido ativado **53** leva a um par íon-dipolo íntimo **54**, que, sob o ataque do nucleófilo, fornece o aduto *anti*. Por outro lado, dependendo das condições reacionais, o par íon-dipolo íntimo **54** leva a um par íon-dipolo separado pelo nucleófilo

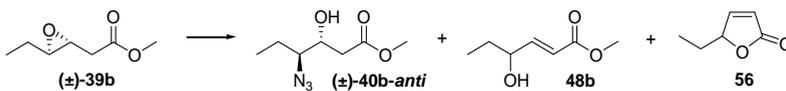
55 (uma estrutura com maior caráter de carbocátion), a qual colapsa para formar o aduto *sin*. Fatores que estabilizem a separação de cargas nos intermediários, ou seja, que estabilizem o centro carbocatiônico benzílico, como grupos doadores de elétrons ligados ao anel aromático e condições reacionais, incluindo solvente, temperatura, aditivos, etc., favorecem a formação do aduto *sin*, enquanto que do contrário o aduto *anti* é favorecido (Esquema 32).



Esquema 32: Estereosseletividade da adição nucleofílica a oxiranos aril substituídos

Com estes resultados em mãos, estudou-se a azidólise do epóxido dialquil substituído menos reativo (\pm)-**39b** (Esquema 33 e Tabela 3). Neste caso, pela análise dos espectros de RMN- 1H dos produtos reacionais brutos verificou-se que, independentemente das condições empregadas, o único produto de azidólise obtido foi o diastereoisômero desejado (\pm)-**40b-anti**,³⁶ juntamente com os produtos de eliminação álcool alílico **48b**³⁶ e lactona **56**.⁹⁹

Referentes ao álcool alílico **48b**, são observados dois duplos dubletos em 6,94 ppm ($J = 15,7$ e 4,9 Hz) e 6,04 ppm ($J = 15,7$ e 1,7 Hz) relativos aos hidrogênios olefinicos. Já a lactona **56** apresenta dois duplos dubletos em 6,12 ppm ($J = 5,7$ e 2,0 Hz) e 7,45 ppm ($J = 5,7$ e 1,5 Hz), também pertencentes aos hidrogênios olefinicos. Os sinais característicos do azido álcool (\pm)-**40b-anti** serão discutidos mais adiante.



Esquema 33: Reatividade do epóxido (\pm)-**39b** em reação de azidólise

Tabela 3. Reatividade do epóxido (\pm)-**39b** frente a reação de azidólise

	NaN ₃ (eq.)	Aditivo (eq.)	Solvente	Temp. (°C)	Tempo	Produtos (%) ^a		
						(\pm)- 40b-anti	48b	56
1	3,0	NH ₄ Cl (2,0)	MeOH/ H ₂ O ^b	80	8 h	84	12	4
2	10	NH ₄ Cl (2,0)	MeOH/ H ₂ O ^b	25	120 h	70	18	6 ^c
3	3,0	-	MeOH/ H ₂ O ^b	80	8 h	13	85	2 ^d
4	-	DABCO (2,0)	DMF	25	22 h	0	100	0
5	1,5	Mg(ClO ₄) ₂ (5,0)	CH ₃ CN	80	18 h	99	0	1
6	3,0	Mg(ClO ₄) ₂ (2,5)	CH ₃ CN	80	8 h	100 ^e	0	0
7	3,0	-	CH ₃ CN	80	8 h	1	3	0 ^c
8	6,0	Mg(ClO ₄) ₂ (5,0)	CH ₃ CN	25	24 h	79	2	0 ^c
9	3,0	Mg(ClO ₄) ₂ (2,5)	CH ₃ CN	μ W ^f	3x2 min ^{g,h}	97	2	1
10	3,0	Mg(ClO ₄) ₂ (2,5)	CH ₃ CN	μ W ^f	3x2 min ⁱ	48	1	0 ^c
11	3,0	Mg(ClO ₄) ₂ (2,5)	CH ₃ CN	μ W ^f	15 min	87	0	3 ^d
12	3,0	Mg(ClO ₄) ₂ (2,5)	CH ₃ CN	μ W ^f	3x2 min ^{g,j}	83	6	4 ^{c,d}
13	10	NH ₄ Cl (2,0)	MeOH/ H ₂ O ^b	μ W ^f	28 min	27	3	1 ^c

^a Proporção relativa determinada por integração nos espectros de RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) dos produtos reacionais brutos. ^b MeOH/H₂O = 8:1. ^c Reação incompleta. ^d Subprodutos não identificados também foram notados. ^e O composto (\pm)-**40b-anti** foi isolado em 73% de rendimento. ^f Temperatura máxima mostrada no reator de micro-ondas = 80 °C. ^g Tempo total de reação após três irradiações de 2 min cada (não inclui o tempo de rampa de 1 min), com intervalos de 10-15 min entre cada pulso. ^h Escala de 0,5 mmol. ⁱ Tempo total de reação após três irradiações de 2 min cada (não inclui o tempo de rampa de 1 min), sem intervalo entre os pulsos. ^j Escala de 2 mmol.

Contrariando os resultados obtidos para o epóxido (\pm)-**39a**, a utilização de NH₄Cl em MeOH/H₂O não se mostrou eficiente para a abertura de (\pm)-**39b**, levando à formação de quantidades consideráveis

do álcool alílico **48b** (entrada 1) como já havia sido demonstrado por Crotti.³⁶ Porém, em nosso caso também foi detectada a lactona **56**⁹⁹ como co-produto de eliminação. Esta baixa seletividade também foi observada à temperatura ambiente (entrada 2).

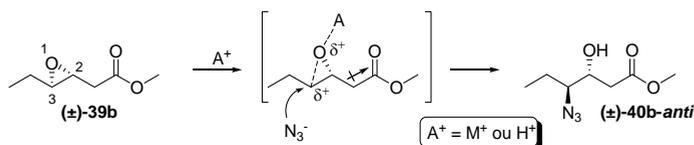
Assim como no caso do epóxido aril substituído (\pm)-**39a**, a reação de controle na ausência de NH_4Cl em $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ levou à formação do álcool alílico **48b** como produto majoritário (entrada 3), evidenciando o caráter básico do ânion N_3^- nestas condições. Também de forma similar ao observado no caso do epóxido (\pm)-**39a**, na reação com DABCO o álcool alílico **48b** foi formado como produto exclusivo (entrada 4), entretanto, neste caso, não se observou a formação do β -acilpropionato correspondente oriundo de rearranjo alílico. Visando aumentar a reatividade do epóxido (\pm)-**39b** frente ao ataque nucleofílico e, ao mesmo tempo, diminuir sua propensão em sofrer rearranjo para o álcool **48b**, Crotti descreve a utilização de $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ como um aditivo eficiente.³⁶ Aplicando as condições descritas por Crotti, realmente obteve-se quase que exclusivamente o produto desejado (\pm)-**40b-anti** (entrada 5), porém o rendimento foi bem inferior aos 86% reportados.³⁶ A reação foi realizada, então, com metade da quantidade de $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ e o dobro de NaN_3 (entrada 6) e se completou em 8 h com bom rendimento e de forma totalmente seletiva.

Como a reação se mostrou bastante lenta, tanto na ausência de $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ quanto à temperatura ambiente (entradas 7 e 8), a azidólise do epóxido (\pm)-**39b** foi realizada sob irradiação por micro-ondas (entradas 9 a 12). Entretanto, a reação se mostrou bastante sensível a mudanças nas condições, como o uso de pulsos sem intervalos (entrada 10), de pulsos mais longos (entrada 11), ou ainda ao aumento na escala (entrada 12), o que levou à formação dos subprodutos **48b** e **56** em quantidades variáveis, e/ou a um consumo incompleto do epóxido (\pm)-**39b**. Estas dificuldades provavelmente se devem à baixa solubilidade do $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ em CH_3CN , o que impede uma agitação eficiente dentro do tubo de micro-ondas.

Por fim, a reação com NH_4Cl em $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ sob irradiação por micro-ondas também se mostrou pouco eficiente, levando à conversão incompleta mesmo após um longo período de irradiação (entrada 13). Portanto, como método de escolha, a azidólise do epóxido (\pm)-**39b** foi realizada em grande escala utilizando aquecimento convencional, sob as condições mostradas na Tabela 3, entrada 6.

Interessantemente, apesar de o epóxido (\pm)-**39b** ser 2,3-dialquil substituído, não houve problema de regioseletividade do ataque do nucleófilo ao anel nas reações de azidólise testadas, tanto sob condições

padrão (NH_4Cl em $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$) quanto sob condições de quelação ($\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ em CH_3CN). Segundo Crotti e colaboradores,³⁶ isto indica que o comportamento deste epóxido (\pm)-**39b** é dominado pelo efeito indutivo retirador de elétrons do substituinte $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$. A presença deste grupo ligado à posição 2 do anel favorece o ataque do íon N_3^- na posição 3 sob as condições reacionais estudadas (Esquema 34).



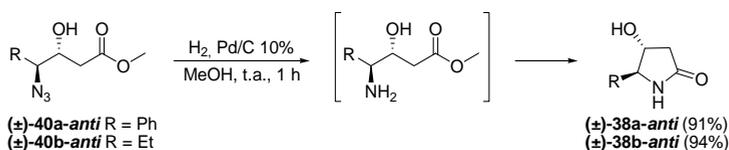
Esquema 34: Regiosseletividade da reação de azidólise do epóxido (\pm)-**39b**

Os azido ésteres (\pm)-**40-anti** foram submetidos a análises espectroscópicas por IV, RMN- ^1H e RMN- ^{13}C . Além disso, o azido éster (\pm)-**40a-anti**, que não está descrito na literatura, foi submetido a HRMS. Nos espectros de IV dos azido ésteres (\pm)-**40-anti**, são observadas uma banda intensa e larga na faixa de aproximadamente $3500\text{-}3300\text{ cm}^{-1}$, característica do estiramento da ligação O-H, além de uma banda intensa em aproximadamente 2100 cm^{-1} , confirmando a incorporação do grupo azido às suas estruturas. Nos espectros de RMN- ^1H dos azido ésteres (\pm)-**40-anti**, observa-se o deslocamento dos hidrogênios metínicos (CH) dos carbonos C- β e C- γ para campo mais baixo em relação aos mesmos hidrogênios nos epóxidos de partida (\pm)-**39**, conforme esperado.⁸⁹ O espectro de RMN- ^{13}C confirma a estrutura dos azido ésteres (\pm)-**40-anti**. Também, conforme esperado, se observa que os sinais dos carbonos C- β e C- γ estão mais desprotegidos nos produtos abertos em relação aos mesmos carbonos nos epóxidos de partida (\pm)-**39**. Análise dos dados espectrais obtidos e comparação com aqueles reportados na literatura para o azido éster (\pm)-**40b-anti** confirmaram sua estrutura.³⁶

4.1.4. Preparação das β -hidróxi γ -lactamas (\pm)-**38-anti**

Como mostrado anteriormente no Esquema 24, a última etapa da síntese das lactamas-alvo (\pm)-**38-anti** consiste na ciclização redutiva dos azido ésteres (\pm)-**40-anti**. Pelo fato de a reação de hidrogenação catalítica ter alta economia atômica e baixa geração de resíduos e ser largamente aplicada tanto na academia quanto na indústria,^{100,101} este foi o método de escolha para redução dos azido ésteres (\pm)-**40-anti**.

De fato, a hidrogenação dos azido ésteres (\pm)-**40-anti** catalisada por paládio levou à formação das respectivas lactamas (\pm)-**38-anti** em excelentes rendimentos após 1 h de reação (Esquema 35). Cabe ressaltar que a redução do grupo azido e a subsequente ciclização *in situ* do provável intermediário amino éster ocorreram sob condições extremamente brandas, utilizando apenas uma bexiga preenchida com H₂ acoplada ao balão reacional, em meio neutro e à temperatura ambiente. Além disso, o tratamento reacional é extremamente simples, sendo que os produtos (\pm)-**38-anti** foram obtidos como sólidos com alto grau de pureza após filtração do catalisador em celite, seguida de evaporação do solvente e trituração do resíduo bruto com éter etílico.



Esquema 35: Síntese das β -hidróxi γ -lactamas (\pm)-**38-anti**

As lactamas (\pm)-**38-anti** foram caracterizadas por ponto de fusão e análise elementar, além de espectroscopia de IV, RMN-¹H e RMN-¹³C. Nos espectro de IV das lactamas (\pm)-**38-anti**, é observado o desaparecimento do sinal em 2100 cm⁻¹ correspondente ao grupo azido dos materiais de partida (\pm)-**40-anti**, além de bandas largas na região de aproximadamente 3400-3100 cm⁻¹ relativas aos estiramentos das ligações O-H e N-H e bandas largas e intensas em aproximadamente 1670 cm⁻¹, que correspondem à sobreposição da banda de estiramento da ligação C=O às bandas de deformação da ligação N-H, padrão comum em amidas e lactamas.⁸⁹ Nos espectros de RMN-¹H e RMN-¹³C das lactamas (\pm)-**38-anti**, observa-se o desaparecimento dos sinais correspondentes às metoxilas. A configuração relativa de ambas as lactamas (\pm)-**38-anti** pôde ser determinada com base no valor das constantes de acoplamento entre os hidrogênios metínicos (CH) ligados aos carbonos C- β e C- γ , que apresentaram valores de 3,4 e 3,0 Hz para (\pm)-**38a-anti** e (\pm)-**38b-anti**, respectivamente, valores estes dentro da faixa esperada para γ -lactamas com configuração *anti*.^{60,102} Além da caracterização completa por métodos físicos e espectroscópicos, as estruturas das lactamas (\pm)-**38a-anti** e (\pm)-**38b-anti** foram confirmadas por difratometria de raios-X após obtenção de monocristais por recristalização em acetato de etila a quente (Figura 6).

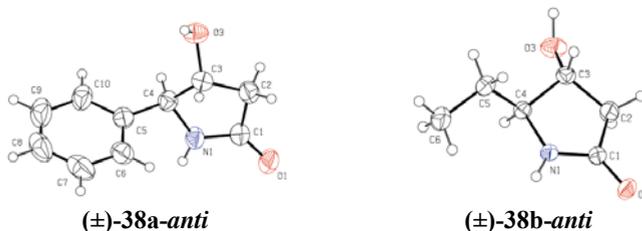
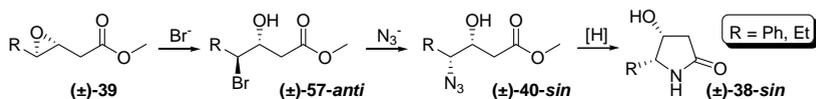


Figura 6: Estruturas moleculares (ORTEPs) para as lactamas (±)-**38a-anti** e (±)-**38b-anti**, elipsóides com 40% de probabilidade

4.2. Reações para obtenção de β-hidróxi γ-lactamas (±)-**38-sin**

O êxito na preparação das β-hidróxi γ-lactamas (±)-**38** com configuração *anti* a partir dos oxirano acetatos (±)-**39** estimulou a extensão do trabalho visando a síntese de γ-lactamas β,γ-dissubstituídas com configuração *sin* por meio de uma abordagem diastereodivergente, ou seja, utilizando os mesmos epóxidos (±)-**39** como materiais de partida. Desta forma, a estratégia para preparação das γ-lactamas (±)-**38-sin** envolve dupla inversão de configuração no carbono secundário C-γ dos epóxidos (±)-**39**, *via* bromólise seguida de substituição do bromo em (±)-**57-anti** com azoteto, e subsequente ciclização redutiva dos azido ésteres (±)-**40-sin** (Esquema 36). Cabe ressaltar que o sucesso desta estratégia depende do controle da estereosseletividade em cada uma das etapas.^{42,103,104}



Esquema 36: Metodologia de síntese de β-hidróxi γ-lactamas (±)-**38-sin**

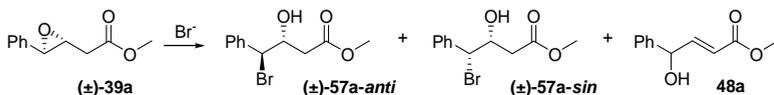
4.2.1. Preparação dos γ-bromo-β-hidróxi ésteres (±)-**57-anti**

Como mostrado acima, a primeira etapa na rota de síntese das γ-lactamas (±)-**38-sin** envolve a preparação das bromo-hidrinas (±)-**57-anti**. Inicialmente, foi estudada a bromólise do epóxido aril substituído (±)-**39a** (Esquema 37 e Tabela 4). Na análise dos espectros de RMN-¹H dos produtos reacionais brutos, verificou-se que, dependendo das condições reacionais utilizadas, houve a formação de uma mistura dos diastereoisômeros (±)-**57a-anti** (cujos sinais serão discutidos mais adiante) e (±)-**57a-sin** [um dubleto em 5,01 ppm (*J* = 7,6 Hz) referente

ao hidrogênio metínico (CH) ligado ao carbono C- γ e um multiplete entre 2,42 e 2,44 ppm relativo aos hidrogênios metilênicos (CH₂), além de pequenas quantidades do álcool alílico **48a**.⁸⁴

A tentativa de adaptar a mesma condição de azidólise (NH₄Cl em MeOH/H₂O) para a reação com LiBr forneceu a bromo-hidrina desejada (\pm)-**57a-anti** com baixa estereosseletividade e juntamente com uma complexa mistura de sub-produtos não identificados (Tabela 4, entrada 1). Já o uso dos aditivos HOAc¹⁰⁵ (entrada 2) ou SiO₂¹⁰⁶ (entrada 3) levou a reações lentas com a formação de misturas de produtos e baixas razões (\pm)-**57a-anti**/ \pm)-**57a-sin**. O uso de métodos convencionais com ácidos fortes¹⁰⁷ (entrada 4) ou sob condições neutras¹⁰⁸ (entrada 5) forneceu as bromo-hidrinas (\pm)-**57a** de forma limpa, embora com baixas diastereosseletividades. Interessantemente, resultados promissores foram observados com o uso de Amberlist 15 em acetonitrila^{109,110} (entrada 6), com seletividade ainda melhor quando a reação foi realizada a -15 °C (entrada 7). Outras mudanças, incluindo variações na temperatura e nas proporções estequiométricas dos reagentes, bem como a utilização de condições anidras não forneceram melhores resultados (entradas 8 a 11). Além disso, outros aditivos, como *p*-TsOH (entrada 12) e Montmorilonita K-10 (entrada 13) também foram testados em acetonitrila, porém as reações foram mais lentas e/ou menos seletivas em relação aos casos anteriores. Porém, a substituição de acetonitrila por THF como solvente resultou em um grande aumento da estereosseletividade (entrada 14). Surpreendentemente, o uso de Mg(ClO₄)₂ como aditivo, o qual havia induzido de forma considerável o ataque *sin* na azidólise do epóxido aril substituído (\pm)-**39a**, levou à formação quase exclusiva da bromo-hidrina (\pm)-**57a-anti** (entrada 15).

Com base nestes resultados, o método de escolha para a preparação da bromo-hidrina (\pm)-**57a-anti** envolve a utilização de Amberlist 15 em THF (entrada 14). Cabe ressaltar que, mesmo quando esta reação foi feita em escala de gramas, os ótimos resultados de razão diastereomérica *anti/sin* de 98:2 foram reprodutíveis. A bromo-hidrina (\pm)-**57a-anti** não foi purificada, devido ao alto grau de pureza com que foi obtida após tratamento aquoso, com rendimento bruto de 85%, e também para evitar uma possível decomposição causada pela presença de grupos lábeis.



Esquema 37: Reatividade do epóxido (\pm)-**39a** em reação de bromólise

Tabela 4. Reatividade do epóxido (\pm)-**39a** frente a reação de bromólise

	Fonte de Br ⁻ (eq.)	Aditivo (eq.)	Solvente	Temp. (°C)	Tempo	Produtos (%) ^a	
						(\pm)-57a- <i>anti</i>	(\pm)-57a- <i>sin</i>
1	LiBr (10)	NH ₄ Cl (2,0)	MeOH/H ₂ O ^b	80	1 h	79	21 ^c
2	LiBr (1,6)	HOAc (3,0)	THF	25	96 h	58	26 ^d
3	LiBr (3,0)	SiO ₂ ^e	-	25	24 h	71	23 ^{c,f}
4	HBr ^g	-	CHCl ₃	25	10 min	54	46
5	CBr ₄ (2,7)	PPh ₃ (5,5)	CH ₂ Cl ₂	25	20 min	64	36
6	LiBr (4,0)	Amberlist 15 ^h	CH ₃ CN	25	10 min	81	19
7	LiBr (4,0)	Amberlist 15 ^h	CH ₃ CN	-15	10 min	90	10
8	LiBr (4,0)	Amberlist 15 ^h	CH ₃ CN	-40	15 min	83	7 ^d
9	LiBr (2,0)	Amberlist 15 ^h	CH ₃ CN	-15	10 min	45	4 ^d
10	LiBr (4,0)	Amberlist 15 ⁱ	CH ₃ CN	-15	10 min	61	8 ^d
11	LiBr (4,0)	Amberlist 15 ^h	CH ₃ CN _{seca}	-15	10 min	89	11
12	LiBr (4,0)	<i>p</i> -TsOH (2,0)	CH ₃ CN	25	10 min	75	25
13	LiBr (4,0)	Mont. K-10 ^h	CH ₃ CN	25	22 h	51	17 ^{d,f}
14	LiBr (4,0)	Amberlist 15 ^h	THF	-15	1 h	98	2
15	LiBr (3,0)	Mg(ClO ₄) ₂ (2,5)	CH ₃ CN _{seca}	0-25	20 min	96	4

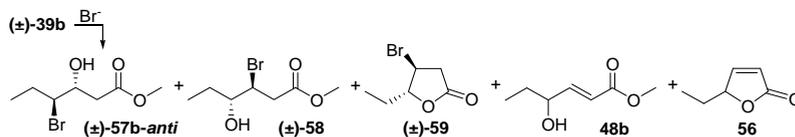
^a Proporção relativa determinada por integração nos espectros de RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) dos produtos reacionais brutos. ^b MeOH/H₂O = 8:1. ^c Subprodutos não identificados também foram notados. ^d Reação incompleta. ^e SiO₂/substrato (\pm)-**39a** = 250 mg/mmol. ^f Juntamente com pequenas quantidades do álcool alílico **48a** (aprox. 5%). ^g HBr aq. 48%/substrato (\pm)-**39a** = 1,0 mL/mmol. ^h Aditivo/substrato (\pm)-**39a** = 440 mg/mmol. ⁱ Amberlist 15/substrato (\pm)-**39a** = 220 mg/mmol.

Analisando-se os dados apresentados acima, são observados os mesmos problemas de seletividade encontrados anteriormente na reação de azidólise do epóxido aril substituído (\pm)-**39a**: quimiosseletividade, pela presença do grupo metileno ácido α à carbonila, e estereosseletividade do ataque do nucleófilo (*anti* x *sin*). No caso das reações de bromólise, observa-se com maior frequência a formação do diastereoisômero indesejado com configuração *sin*, provavelmente porque a maioria das condições empregadas envolve a utilização de meio ácido que, como demonstrado por Crotti e colaboradores,⁴⁹⁻⁵¹ pode favorecer o ataque *sin*. Interessantemente, esta baixa seletividade também foi observada quando a reação foi realizada utilizando CBr₄/PPh₃. Em todos estes casos, as reações devem envolver estados de transição do tipo par íon-dipolo (**55**, Esquema 32) que levam à formação do aduto de abertura *sin*.

Por outro lado, o controle das condições reacionais com a diminuição da temperatura (de 25 para -15 °C) e utilização de um solvente menos polar (THF ao invés de acetonitrila) favoreceu a formação do aduto *anti*. Como demonstrado por Crotti e colaboradores, fatores que desestabilizem a separação de cargas no estado de transição devem desfavorecer a formação do aduto *sin* aumentando, desta forma, a razão *anti/sin*.⁴⁹⁻⁵¹

Para a bromólise do epóxido dialquil substituído (\pm)-**39b**, diversas condições reacionais também foram testadas e observou-se, pela análise dos espectros de RMN-¹H dos produtos reacionais brutos, a formação de uma mistura de regioisômeros (\pm)-**57b-anti** (cujos sinais serão discutidos mais à frente) e (\pm)-**58**, além da bromo lactona (\pm)-**59**⁸³ e de pequenas quantidades dos produtos de eliminação (\pm)-**48b**³⁶ e **56**⁹⁹ (Esquema 38 e Tabela 5).

A bromo-hidrina (\pm)-**58** apresenta dois duplos dubletos em 2,92 ppm ($J = 16,4$ e $9,2$ Hz) e 3,01 ppm ($J = 16,4$ e $4,3$ Hz), referentes aos hidrogênios metilênicos (CH₂) diastereotópicos ligados ao carbono C- α e um multiplete entre 1,50 e 1,70 ppm relativo aos hidrogênios metilênicos (CH₂) ligados ao carbono C- δ . A bromo lactona (\pm)-**59**⁸³ apresenta um duplo tripleto em 4,57 ppm ($J = 8,0$ e $5,2$ Hz) referente ao hidrogênio metínico (CH) ligado ao carbono C- γ , um duplo duplo dubleto em 4,19 ppm ($J = 7,7$; $6,7$ e $5,2$ Hz) relativo ao hidrogênio metínico (CH) ligado ao carbono C- β e dois duplos dubletos em 2,89 ppm ($J = 18,3$ e $6,7$ Hz) e 3,17 ppm ($J = 18,3$ e $7,7$ Hz) relativos aos hidrogênios metilênicos (CH₂) diastereotópicos ligados ao carbono C- α .



Esquema 38: Reatividade do epóxido (±)-**39b** em reação de bromólise

Tabela 5. Reatividade do epóxido (±)-**39b** frente a reação de bromólise

	Fonte de Br- (eq.)	Aditivo (eq.)	Solvente	Temp. (°C)	Tempo	Produtos (%) ^a		
						(±)- 57b-anti	(±)- 58	(±)- 59
1	LiBr (3,0)	Mg(ClO ₄) ₂ (2,5)	CH ₃ CN	25	1 h	97	0	0 ^b
2	LiBr (3,0)	Mg(ClO ₄) ₂ (2,5)	CH ₃ CN	0-25	1 h	99	0	0 ^b
3	NaBr (3,0)	Mg(ClO ₄) ₂ (2,5)	CH ₃ CN	0-25	1 h	99	0	0 ^b
4	LiBr (4,0)	Amberlist 15 ^c	THF	-15	1 h	70	30	0
5	LiBr (2,0)	H ₂ SO ₄ (2,5)	98% CH ₃ CN	25	2,5 h	75	0	25
6	HBr ^d	-	CHCl ₃	25	30 min	95	0	5

^a Proporção relativa determinada por integração nos espectros de RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) dos produtos reacionais brutos. ^b Juntamente com pequenas quantidades dos produtos de eliminação **48b** e **56** (aprox. 1-3%). ^c Amberlist 15/substrato (±)-**39b** = 440 mg/mmol. ^d HBr aq. 48%/substrato (±)-**39b** = 1,0 mL/mmol.

Assim como na reação de azidólise do epóxido dialquil substituído (±)-**39b**, a utilização de Mg(ClO₄)₂ foi altamente eficiente, e forneceu a bromo-hidrina desejada (±)-**57b-anti** de forma rápida e com excelente regio- e estereosseletividade (entrada 1). Porém, a reação mostrou-se exotérmica quando da adição de Mg(ClO₄)₂, principalmente quando realizada em maior escala, sendo uma provável causa da formação dos produtos de eliminação (±)-**48b** e **56** em pequenas quantidades. A adição de Mg(ClO₄)₂ a 0 °C, seguida de remoção do banho de gelo e agitação à temperatura ambiente, minimizaram este problema (entrada 2). Visando comparar a nucleofilicidade dos ânions azoteto e brometo nas aberturas do epóxido (±)-**39b** mediadas por Mg(ClO₄)₂, a reação de bromólise foi realizada com NaBr (para comparar com NaN₃) o qual se mostrou tão eficiente quanto LiBr

(entrada 3). Esta observação confirma que o ânion brometo é muito mais nucleofílico que o ânion azoteto sob as condições estudadas (na presença de $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ e em acetonitrila), sendo que o primeiro consome o epóxido (\pm)-**39b** em 1 h a 0-25 °C (Tabela 5, entrada 3), enquanto que o segundo leva 8 h a 80 °C (Tabela 3, entrada 6). Por outro lado, a utilização de Amberlist 15, o qual foi extremamente eficiente para a bromólise do epóxido aril substituído (\pm)-**39a**, forneceu uma mistura dos regioisômeros (\pm)-**57b-anti** e (\pm)-**58** (entrada 4). Quando ácidos mais fortes como HBr e H_2SO_4 foram utilizados como aditivos,¹⁰⁷ problemas de regioseletividade também foram observados (entradas 5 e 6). Porém, nestes casos, o regioisômero (\pm)-**58** sofreu ciclização para formar a β -bromo γ -lactona (\pm)-**59**.⁸³

Com os resultados acima, o método escolhido para a preparação da bromo-hidrina (\pm)-**57b-anti** envolve a utilização de $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ (entrada 2). De maneira similar à (\pm)-**57a-anti**, a bromo-hidrina (\pm)-**57b-anti** também não foi purificada, devido ao alto grau de pureza com que foi obtida após tratamento aquoso, com rendimento bruto de 95%, e também para evitar uma possível decomposição deste composto devido à presença de grupos lábeis.

As bromo-hidrininas (\pm)-**57-anti** foram submetidas a análises espectroscópicas por IV, RMN-¹H e RMN-¹³C. Nos espectros de IV de (\pm)-**57-anti**, é observada uma banda intensa e larga na faixa de aproximadamente 3500-3300 cm^{-1} , característica do estiramento da ligação O-H. Nos espectros de RMN-¹H de (\pm)-**57-anti**, observa-se o deslocamento dos hidrogênios metínicos (CH) dos carbonos C- β e C- γ para campo mais baixo em relação aos mesmos hidrogênios nos epóxidos de partida (\pm)-**39**, semelhante ao comportamento visto nos espectros dos azido ésteres (\pm)-**40-anti**. Nos espectros de RMN-¹³C, também é possível notar que os sinais dos carbonos C- β e C- γ nos produtos abertos estão mais desprotegidos em relação aos mesmos carbonos nos epóxidos de partida (\pm)-**39**.

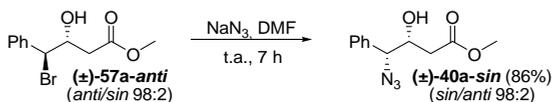
Como esperado para epóxidos 2,3-dialquil substituídos, observaram-se problemas de regioseletividade na bromólise de (\pm)-**39b**. Estes problemas foram resolvidos com a utilização de condições quelantes, sob as quais o nucleófilo ataca preferencialmente o carbono C- γ .^{36,42,47} Porém, é interessante notar que não houve problemas de regioseletividade nas reações de azidólise deste mesmo epóxido (\pm)-**39b**, as quais foram totalmente regioseletivas, tanto sob condições de quelação ($\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ em acetonitrila) quanto sob condições padrão (NH_4Cl em $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$). Aparentemente, não é somente o fator

indutivo retirador de elétrons do grupo acetato ligado ao anel que governa a regioquímica de sua abertura, como proposto por Crotti e colaboradores³⁶ e mostrado anteriormente no Esquema 34. Com estes resultados, pode-se imaginar que o nucleófilo também tem papel fundamental na regioquímica do ataque. O íon brometo, por ser um nucleófilo mais forte sob as condições estudadas (como demonstrado acima) apresenta menor regioseletividade, enquanto que o íon azoteto, menos reativo, se mostra mais seletivo.

4.2.2. Preparação dos γ -azido- β -hidróxi ésteres (\pm)-40-*sin*

A próxima etapa da síntese das β -hidróxi γ -lactamas com configuração *sin* consiste na preparação dos γ -azido- β -hidróxi ésteres (\pm)-40-*sin*, como mostrado no Esquema 36. Ambas as bromo-hidrinas aril e alquil substituídas (\pm)-57a-*anti* e (\pm)-57b-*anti*, respectivamente, foram tratadas com NaN_3 em DMF à temperatura ambiente, visando a preparação dos correspondentes azido álcoois (\pm)-40a-*sin* e (\pm)-40b-*sin* por um mecanismo tipo $\text{S}_{\text{N}}2$.

No caso da bromo-hidrina (\pm)-57a-*anti*, foi exatamente o que aconteceu (Esquema 39). Após 7 h de reação, o azido álcool (\pm)-40a-*sin* foi obtido com a mesma razão diastereomérica da bromo-hidrina de partida (\pm)-57a-*anti* (98:2), mostrando que não houve epimerização durante a reação de substituição. Após filtração em sílica gel, o azido álcool (\pm)-40a-*sin* foi obtido como uma mistura 98:2 com o isômero (\pm)-40a-*anti*, em 86% de rendimento.

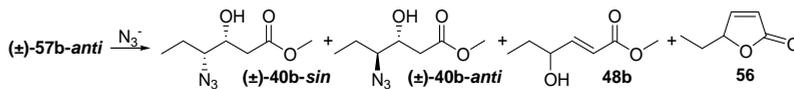


Esquema 39: Síntese do γ -azido- β -hidróxi éster (\pm)-40a-*sin*

Já a bromo-hidrina (\pm)-57b-*anti* se mostrou menos reativa, e a utilização de condições mais drásticas e de aditivos foi necessária para atingir conversão completa. Entretanto, isto levou à formação do azido álcool indesejado (\pm)-40b-*anti*, além de pequenas quantidades do álcool alílico (\pm)-48b³⁶ e da lactona 56⁹⁹ como subprodutos das reações (Esquema 40 e Tabela 6).

À temperatura ambiente, a reação não se completou mesmo após longos tempos reacionais (entrada 1), mas com aquecimento a conversão

foi completa após 24 h, porém isto causou uma diminuição na diastereosseletividade (entrada 2).



Esquema 40: Reatividade da bromo-hidrina (±)-57b-anti em reação de substituição com azoteto

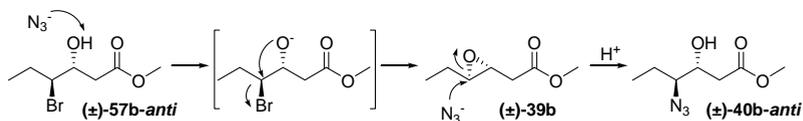
Tabela 6. Reatividade da bromo-hidrina (±)-57b-anti frente a reação de substituição com azoteto^a

	Aditivo (eq.)	Solvente	Temp. (°C)	Tempo (h)	Produtos (%) ^b		Razão <i>sin:anti</i>
					(±)-40b- <i>sin</i>	(±)-40b- <i>anti</i>	
1	-	DMF	25	120	83	7 ^{c,d}	92:8
2	-	DMF	60	24	87	10 ^d	90:10
3	HOAc ^e	DMF	40	24	77	7 ^{c,d}	92:8
4	TMSCl (1,5)	DMF	40	24	85	3 ^{c,d}	97:3
5	β-CD (0,1)	DMF	60	24	88	7 ^d	93:7
6	β-CD (0,5)	DMF	25	96	84	6 ^{c,d}	93:7
7	β-CD (0,2)	DMF	40	24	91	6 ^d	94:6
8	Bu ₄ NHSO ₄ (0,2)	DMF	40	24	93	6 ^d	94:6
9	β-CD (0,2)	DMSO	40	36	94 ^f	2 ^d	98:2

^a Todas as reações foram feitas com 3,0 eq. de NaN₃. ^b Proporção relativa determinada por integração nos espectros de RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) dos produtos reacionais brutos. ^c Reação incompleta. ^d Juntamente com pequenas quantidades dos produtos de eliminação **48b** e **56** (aprox. 1 a 3%). ^e HOAc glacial foi gotejado na reação até pH aprox. 6,5. ^f O composto (±)-**40b-sin** foi isolado como uma mistura inseparável com (±)-**40b-anti** (98:2) em 72% de rendimento.

Não é comum obter produtos com retenção de configuração em reações de substituição sob condições tipicamente S_N2,^{42,103,104} logo se

acredita que a formação do azido álcool indesejado (\pm)-**40b-anti** pode estar passando pela ciclização intramolecular da bromo-hidrina (\pm)-**57b-anti** em meio básico (devido à presença do ânion N_3^-) para gerar de volta o epóxido (\pm)-**39b** como um intermediário, o qual sofre ataque *anti* pelo ânion azoteto para formar (\pm)-**40b-anti** (Esquema 41).¹⁰³



Esquema 41: Mecanismo proposto para formação do azido álcool (\pm)-**40b-anti** a partir da bromo-hidrina (\pm)-**57b-anti**

Tentando neutralizar o caráter básico da reação devido à presença do ânion azoteto, foram realizadas reações na presença de aditivos ácidos (entradas 3 e 4), porém em ambos os casos as reações foram mais lentas, provavelmente devido ao trapeamento do ânion azoteto em meio ácido. Apesar disto, um ótimo valor de razão diastereomérica (\pm)-**40b-sin**:(\pm)-**40b-anti** foi obtido com a utilização de TMSCl (entrada 4).

Visando aumentar a nucleofilicidade do ânion azoteto, uma quantidade catalítica de β -ciclodextrina (β -CD) foi adicionada à reação em diferentes proporções e temperaturas (entradas 5 a 7). O objetivo é que a β -CD atue como éter de coroa, solvatando o íon Na^+ , deixando o N_3^- mais nucleofílico. Observou-se que a temperatura da reação e a quantidade de β -CD influenciaram levemente a velocidade da reação e a seletividade, sendo que uma diastereosseletividade moderada foi obtida com a utilização de 0,2 eq. de β -CD em DMF a 40 °C (entrada 7). Resultado similar foi obtido com a utilização de catalisador de transferência de fase sob as mesmas condições (entrada 8). Já a mudança do solvente reacional de DMF por DMSO, mais polar (solvata melhor o cátion em relação à DMF, deixando o ânion ainda mais nucleofílico), resultou em um pequeno aumento no tempo reacional, porém em um grande aumento na seletividade da reação, levando à formação quase exclusiva do diastereoisômero desejado (\pm)-**40b-sin** (entrada 9). Desta forma, o melhor método para a preparação do azido éster (\pm)-**40b-sin** consiste na utilização de β -CD em DMSO a 40 °C (entrada 9). Após filtração em sílica gel, o azido álcool (\pm)-**40b-sin** foi obtido como uma mistura 98:2, em 72% de rendimento.

Os azido álcoois (\pm)-**40-sin** foram submetidos a espectroscopia de IV, RMN- 1H e RMN- ^{13}C . Análise dos dados espectrais obtidos e comparação com aqueles reportados na literatura para o azido álcool

(±)-**40b-sin** confirmaram sua estrutura.³⁶ Assim como nos espectros de IV dos azido álcoois (±)-**40-anti**, para (±)-**40a-sin** e (±)-**40b-sin** é observada uma banda intensa em aproximadamente 2100 cm⁻¹, confirmando a incorporação do grupo azido às suas estruturas. Os espectros de RMN-¹H dos azido álcoois (±)-**40-sin** apresentam basicamente os mesmos padrões de sinais em relação a (±)-**40-anti**. Porém é interessante observar que a constante de acoplamento entre os hidrogênios metínicos (CH) ligados aos carbonos C-β e C-γ no azido álcool substituído com grupo fenila (±)-**40a-sin** é de 7,4 Hz, enquanto que a constante para os mesmos hidrogênios no isômero (±)-**40a-anti** é de 5,7 Hz. Estes valores de constante de acoplamento para os diastereoisômeros estão de acordo com valores descritos na literatura para azido álcoois de estrutura semelhante com configurações *anti* e *sin*, cujas constantes são de 8,0 e 5,4 Hz, respectivamente (Figura 7).^{38,111} Os deslocamentos químicos no espectro de RMN-¹H também estão próximos a valores descritos para os compostos de estruturas semelhantes (Figura 7). Por fim, nos espectros de RMN-¹³C os padrões dos sinais de (±)-**40-sin** são semelhantes aos dos isômeros (±)-**40-anti**.

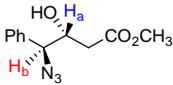
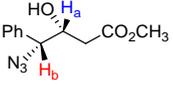
Compostos Sintetizados		Modelos da literatura	
<p>(±)-40a-anti $\delta_{H_a} = 4,23-4,28$ $\delta_{H_b} = 4,67$ $J_{H_a,H_b} = 5,7$ Hz</p>		<p>Ref. 38 $\delta_{H_a} = 3,90-4,05$ $\delta_{H_b} = 4,47$ $J_{H_a,H_b} = 5,4$ Hz</p>	
<p>(±)-40a-sin $\delta_{H_a} = 4,23$ $\delta_{H_b} = 4,51$ $J_{H_a,H_b} = 7,4$ Hz</p>		<p>Ref. 111 $\delta_{H_a} = 3,84-3,92$ $\delta_{H_b} = 4,30$ $J_{H_a,H_b} = 8,0$ Hz</p>	

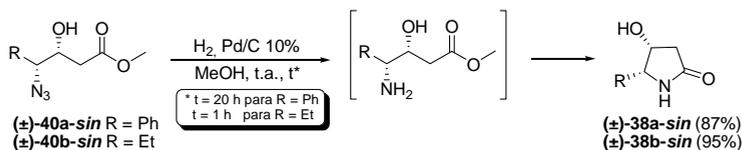
Figura 7: Comparação dos dados de RMN-¹H dos azido álcoois (±)-**40a** com modelos da literatura

4.2.3. Preparação das β-hidróxi γ-lactamas (±)-**38-sin**

Com os azido ésteres (±)-**40-sin** em mãos, prosseguiu-se à etapa de ciclização redutiva, visando preparar as γ-lactamas (±)-**38-sin**. Devido à facilidade com a qual foi realizada a ciclização redutiva dos isômeros (±)-**40-anti**, utilizando hidrogenação catalítica sob condições brandas e curtos tempos reacionais, o mesmo método foi aplicado para os azido ésteres (±)-**40-sin**.

De forma similar aos isômeros com configuração *anti*, a ciclização redutiva branda dos azido ésteres (±)-**40-sin** utilizando H₂ e Pd/C em MeOH levou às correspondentes γ-lactamas (±)-**38a-sin** e (±)-

38b-sin, em ótimos rendimentos, após filtração do catalisador em celite, seguida de evaporação do solvente e trituração do resíduo bruto com éter etílico (Esquema 42).



Esquema 42: Síntese das β -hidroxi γ -lactamas (\pm)-38-sin

As lactamas (\pm)-38-sin foram caracterizadas por ponto de fusão e análise elementar, além de espectroscopia de IV, RMN-¹H e RMN-¹³C. Nos espectros de IV das γ -lactamas (\pm)-38-sin, são observados os mesmos padrões de sinais das análogas (\pm)-38-anti: bandas largas em 3400-3100 cm⁻¹ (estiramentos O-H e N-H) e bandas em aproximadamente 1670 cm⁻¹ (estiramento da ligação C=O), além do desaparecimento da banda de azida (aproximadamente 2100 cm⁻¹). Nos espectros de RMN-¹H e RMN-¹³C das lactamas (\pm)-38-sin, observa-se o desaparecimento dos sinais correspondentes às metoxilas e somente os sinais correspondentes aos isômeros majoritários com configuração sin.

Compostos Sintetizados		Modelos da literatura	
<p>(±)-38a-anti</p> <p>$\delta_{\text{H}_a} = 3,98\text{-}4,01$ $\delta_{\text{H}_b} = 4,36$ $J_{\text{H}_a, \text{H}_b} = 3,4 \text{ Hz}$</p>	<p>(±)-38b-anti</p> <p>$\delta_{\text{H}_a} = 3,90$ $\delta_{\text{H}_b} = 3,11$ $J_{\text{H}_a, \text{H}_b} = 2,5 \text{ Hz}$</p>	<p>Ref. 60</p> <p>$\delta_{\text{H}_a} = 4,01$ $\delta_{\text{H}_b} = 3,52$ $J_{\text{H}_a, \text{H}_b} = 3,1 \text{ Hz}$</p>	
<p>(±)-38a-sin</p> <p>$\delta_{\text{H}_a} = 4,29$ $\delta_{\text{H}_b} = 4,59$ $J_{\text{H}_a, \text{H}_b} = 5,1 \text{ Hz}$</p>	<p>(±)-38b-sin</p> <p>$\delta_{\text{H}_a} = 4,18$ $\delta_{\text{H}_b} = 3,30$ $J_{\text{H}_a, \text{H}_b} = 5,0 \text{ Hz}$</p>	<p>Ref. 60</p> <p>$\delta_{\text{H}_a} = 4,31$ $\delta_{\text{H}_b} = 3,77$ $J_{\text{H}_a, \text{H}_b} = 5,0 \text{ Hz}$</p>	

Figura 8: Comparação dos dados de RMN-¹H das γ -lactamas (\pm)-38 com modelos da literatura

Além disso, suas configurações foram determinadas com base nos valores das constantes de acoplamento entre os hidrogênios ligados aos carbonos C- β e C- γ , cujos valores de 5,1 e 5,0 Hz para (\pm)-**38a-sin** e (\pm)-**38b-sin**, respectivamente, estão próximos do esperado de acordo com modelos da literatura (Figura 8).^{60,102} Uma observação interessante é o fato de que as constantes de acoplamento entre CH- β e CH- γ nas γ -lactamas com configuração *sin* são maiores do que as constantes nas γ -lactamas *anti*. Isto indica que o ângulo diedro entre estes hidrogênios se aproxima mais de 90° no caso das lactamas com configuração *anti*. Esta tendência é observada em modelos de γ -lactamas da literatura (Figura 8).^{60,102}

Além da caracterização completa por métodos físicos e espectroscópicos, as estruturas das lactamas (\pm)-**38a-sin** e (\pm)-**38b-sin** foram também confirmadas por difratometria de raios-X após obtenção de monocristais por recristalização em acetato de etila a quente (Figura 9).

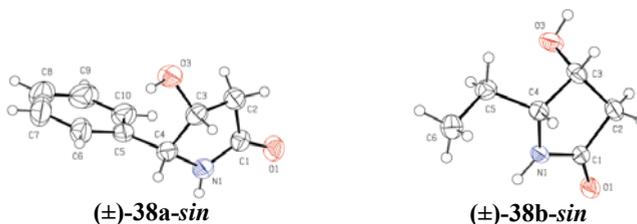


Figura 9: Estruturas moleculares (ORTEPs) para as lactamas (\pm)-**38a-sin** e (\pm)-**38b-sin**, elipsóides com 40% de probabilidade

É interessante observar que, apesar do ótimo rendimento, a conversão completa para a γ -lactama (\pm)-**38a-sin** somente foi alcançada após 20 h de reação, ao contrário das demais lactamas, cujas reações se completaram em apenas 1 h (Esquemas 35 e 42). Na realidade, observou-se que a etapa de redução do azido éster (\pm)-**40a-sin** para um provável intermediário amino éster ocorreu rapidamente (o material de partida foi consumido com menos de 1 h de reação), assim como para os demais azido ésteres (\pm)-**40**. Porém, a subsequente ciclização para formar a γ -lactama (\pm)-**38a-sin** foi bem mais lenta em comparação aos demais. Embora não tenha sido possível isolar o intermediário amino éster, sua presença foi evidenciada nos espectros de RMN-¹H [um duplete em 3,71 ppm ($J = 5,3$ Hz) referente ao hidrogênio metínico (CH) ligado ao carbono C- γ , um singlete em 3,53 ppm relativo aos

hidrogênio metílico (CH_3) da metoxila e um multipletto entre 2,20 e 2,30 ppm correspondente aos hidrogênios metilênicos (CH_2) ligados ao carbono C- α] dos produtos reacionais brutos de reações realizadas em tempos mais curtos.

Fatores estéricos parecem estar influenciando a reatividade das espécies durante a ciclização reductiva. As diferenças de reatividade observadas para os intermediários amino ésteres com configuração *anti* e *sin* podem ser explicadas por fatores conformacionais (Figura 10). Os isômeros com configuração *anti* são mais suscetíveis à ciclização porque dois dos rotâmeros com menor energia (*Anti-A* e *Anti-B*) são favoráveis à ciclização por uma aproximação facilitada entre os grupos amino e carboxila, enquanto o grupo R é mantido longe do grupo hidroxila ($\text{W} = \text{OH}$). Logo, os isômeros com configuração *anti* sofrem ciclização facilmente, independente do tamanho do grupo R (fenila ou etila). Já para os isômeros *sin*, a aproximação entre os grupos amino e carboxila nos rotâmeros *Sin-A* e *Sin-B* causa interações estéricas desfavoráveis entre os grupos R e OH, caso R seja um grupo volumoso, resultando em um estado de transição de mais alta energia para a ciclização e formação da lactama (\pm)-**38a-sin**, na qual R = fenila.

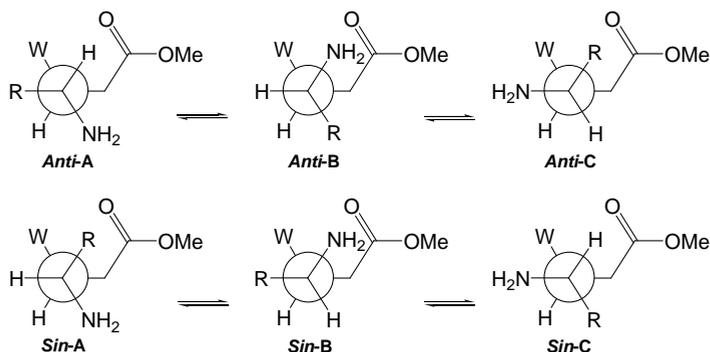


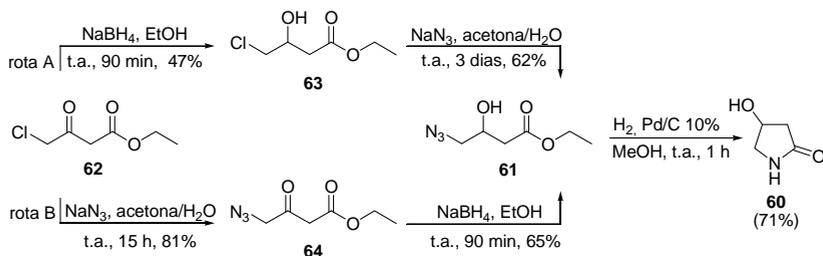
Figura 10: Projeções de Newman para os intermediários amino ésteres com configuração *anti* e *sin*

De acordo com o modelo proposto acima, compostos com configuração *sin* contendo grupos R e/ou W volumosos deverão sofrer a ciclização mais lentamente, enquanto que para compostos com configuração *anti*, o volume dos grupos R e W não têm grande influência sobre a velocidade de ciclização. Desta forma, prosseguiu-se a modificações nos grupos R e W, visando estudar sua influência na ciclização dos amino ésteres correspondentes.

4.3. Reações para obtenção da β -hidróxi γ -lactama (60)

Contrariando o esperado de acordo com o modelo proposto acima, patentes^{112,113} descrevem a ciclização reductiva do azido éster **61** mediante hidrogenação catalítica seguida de tratamento ácido ou básico do intermediário amino éster para que ocorra a ciclização para a correspondente γ -lactama **60**, um intermediário importante na síntese de antibióticos da classe dos carbapenems.¹¹⁴ Desta forma, preparou-se o azido éster **61** visando estudar sua ciclização reductiva para obtenção da 4-hidroxipirrolidin-2-ona (**60**) (Esquema 43).

Em princípio, o azido éster precursor **61** poderia ser preparado pela azidólise do oxirano acetato correspondente, porém optou-se por preparar o γ -azido- β -hidróxi éster **61** a partir do γ -cloroacetoacetato **62**, por este reagente estar disponível no laboratório (Esquema 43). Duas rotas foram testadas: na primeira, foi feita a redução da carbonila de **62** utilizando NaBH_4 seguida de substituição nucleofílica do cloro na cloro-hidrina **63** com NaN_3 (rota A); na segunda rota, foi feita a substituição do cloro do γ -cloroacetoacetato **62** com NaN_3 , seguida de redução da carbonila do γ -azidoacetoacetato **64** com NaBH_4 (rota B). O rendimento global obtido na rota B (53%) foi muito superior ao obtido na rota A (29%), principalmente devido à etapa de substituição nucleofílica do cloro pela azida, a qual foi mais eficiente no composto **62** pelo fato de se tratar de uma substituição favorável, em α -halo carbonilado. Desta forma, optou-se pela rota B para preparação em grande escala do γ -azido- β -hidróxi éster **61**.



Esquema 43: Síntese da γ -lactama **60**

Seguindo o modelo proposto na Figura 10 e diferentemente do descrito na literatura,^{112,113} a ciclização reductiva branda do azido éster **61** utilizando H_2 e Pd/C em MeOH levou, em apenas 1 h de reação, à

correspondente lactama **60**, sem a necessidade de aditivos (Esquema 43).

Os compostos **60**, **61**, **63** e **64** foram caracterizados por análises espectroscópicas de IV e RMN-¹H. Além disso, a γ -lactama sólida **60** foi caracterizada por ponto de fusão e RMN-¹³C. No espectro de IV do γ -azidoacetoacetato **64**, observa-se a incorporação do grupo azido pela presença de uma banda intensa em 2108 cm⁻¹ e no espectro de RMN-¹H são observados dois singletos em 4,12 e 3,51 ppm, referentes aos hidrogênios metilênicos (CH₂) ligados aos carbonos C- α e C- γ , respectivamente. No espectro de IV do azido álcool **61**, a hidroxila aparece como uma banda larga e intensa na região de 3500 a 3200 cm⁻¹ e no espectro de RMN-¹H é observado o sinal referente ao hidrogênio metínico (CH) carbinólico, juntamente com os hidrogênios metilênicos (CH₂) do grupo etoxila, como um multipletto entre 4,16 e 4,21 ppm. Além disso, os hidrogênios metilênicos (CH₂) ligados aos carbonos C- α e C- γ aparecem desdobrados como duplos dubletos, já que são vizinhos ao carbono assimétrico C- β e, portanto, são diastereotópicos. No espectro de IV da γ -lactama **60**, o desaparecimento da banda de azida em aproximadamente 2100 cm⁻¹ e o deslocamento da banda de carbonila para 1674 cm⁻¹ confirmam a ciclização. Os dados obtidos para os compostos **60**,¹¹⁵ **61**,¹¹⁶ **63**¹¹⁷ e **64**¹¹⁸ estão de acordo com os descritos na literatura.

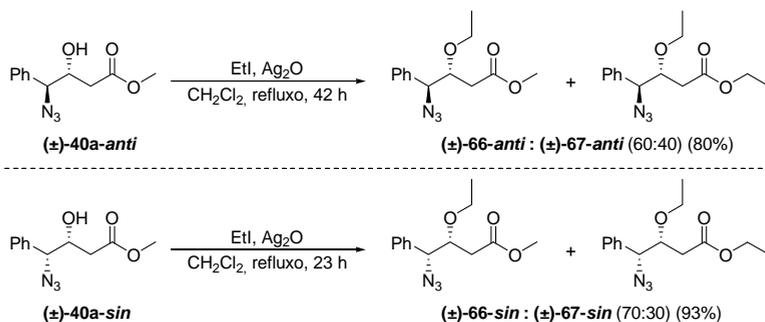
4.4. Reações para obtenção de γ -lactamas *O*-funcionalizadas

Visando avaliar o efeito da substituição do grupo OH (Figura 10, W = OH) por grupos mais volumosos (W = *O*-acila, *O*-tosila, *O*-alquila) na velocidade de ciclização dos correspondentes γ -azido ésteres com configuração *anti* e *sin*, bem como ampliar a diversidade química das γ -lactamas β,γ -disubstituídas, foram preparados γ -azido ésteres β -*O*-funcionalizados e, posteriormente, estudaram-se as características de suas reações de ciclização reductiva.

4.4.1. Preparação das β -etóxi γ -lactamas (\pm)-**65**

Para atingir os objetivos expostos acima, inicialmente optou-se pela preparação de β -etóxi ésteres (\pm)-**66** com configuração *anti* e *sin*. Inicialmente, foi estudada a *O*-etilação do γ -azido- β -hidróxi éster (\pm)-**40a-anti** pela reação com EtI na presença de DABCO ou DBU como bases, porém não se obteve conversão para o correspondente β -etóxi

éster (\pm)-**66-anti**, mesmo após 24 h de reação. Já a reação na presença de Ag_2O sob refluxo em CH_2Cl_2 levou a conversões de 44% após 48 h de reação. Uma conversão razoável (84%) somente foi alcançada pelo uso de um grande excesso de EtI, adicionado em duas porções de 6 equivalentes cada, após 42 h sob refluxo em CH_2Cl_2 (Esquema 44). Entretanto, ao se analisar os espectros de RMN^{-1}H e de RMN^{-13}C dos produtos reacionais brutos, observou-se que havia uma mistura do éster esperado (\pm)-**66-anti** juntamente com o éster etílico (\pm)-**67-anti** em uma proporção de 60:40. Esta mistura não pôde ser separada por coluna cromatográfica e foi isolada do material de partida com 80% de rendimento após filtração em sílica gel (Esquema 44).

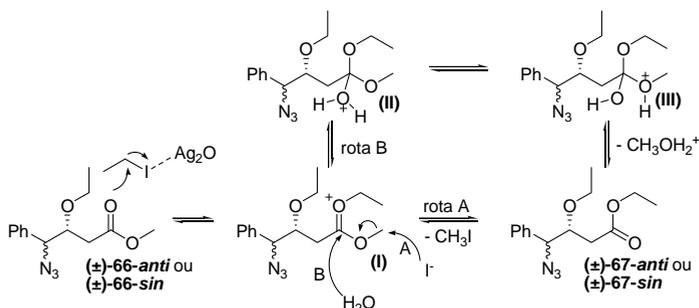


Esquema 44: Síntese dos γ -azido- β -etóxi ésteres (\pm)-**66** e (\pm)-**67**

Posteriormente, o método foi estendido para a *O*-alquilação do azido éster (\pm)-**40a-sin**, porém este isômero se mostrou mais reativo e, neste caso, a reação se completou após 23 h, com a adição de somente uma porção de 6 equivalentes de EtI (Esquema 44). Novamente observou-se a formação de uma mistura de ésteres metílico (\pm)-**66-sin** e etílico (\pm)-**67-sin**, em uma proporção de 70:30, a qual foi isolada em 93% de rendimento após filtração em sílica gel.

Acredita-se que a reação de transesterificação para formação dos ésteres etílicos (\pm)-**67** tenha ocorrido devido ao caráter ácido de Lewis do Ag_2O combinado ao grande excesso de EtI necessário para atingir conversões razoáveis após longos tempos reacionais. Uma proposta mecanística para a reação de transesterificação é a *O*-etilação da carbonila e formação do intermetiário *O*-etilado (**I**) seguida de ataque nucleofílico do iodeto sobre o carbono da metoxila com saída do grupo carboxilato ligado ao restante da molécula e formação de iodometano como sub-produto (Esquema 45, rota A). Porém, como não foi observada a formação de éteres metílicos oriundos de uma possível *O*-

alquilação da hidroxila com iodometano gerado na rota A, outra possibilidade é a hidrólise do intermediário *O*-etilado (I) para formação de intermediários tetraédricos (II) e (III), os quais podem resultar na eliminação de MeOH para formação dos ésteres etílicos (Esquema 45, rota B).



Esquema 45: Mecanismo proposto para transesterificação dos azido ésteres (±)-66

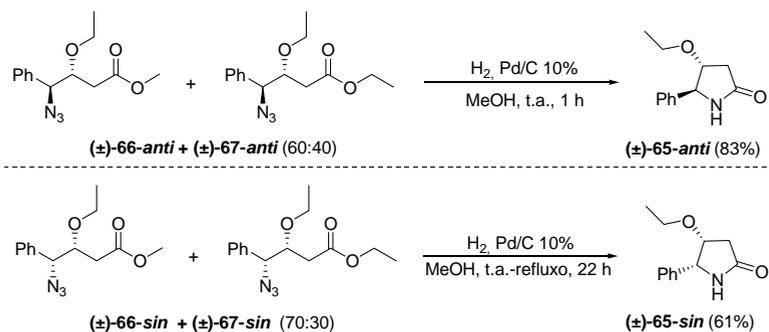
As misturas de ésteres metílico (±)-66 e etílico (±)-67 foram caracterizadas por análises espectroscópicas de IV, RMN- ^1H e RMN- ^{13}C . Nos espectros de IV das misturas (±)-66 e (±)-67 com configuração *anti* e *sin* são observadas bandas intensas em 1738 cm^{-1} (estiramento da ligação $\text{C}=\text{O}$) e 2104 cm^{-1} (banda de azida), além do desaparecimento das bandas largas em $3400\text{--}3100\text{ cm}^{-1}$ (estiramento O-H).

Nos espectros de RMN- ^1H das misturas (±)-66 e (±)-67 é possível observar sinais característicos dos dois ésteres. Por exemplo, no espectro da mistura (±)-66-*anti* e (±)-67-*anti* há um singlete em aproximadamente 3,60 ppm, correspondente à metoxila do éster metílico (±)-66-*anti* e três conjuntos de sinais característicos de grupo etoxila: dois deles correspondem aos grupos etoxila de éter [um multipeto na faixa 3,57-3,46 ppm referente aos hidrogênios metilênicos (OCH_2CH_3) dos dois éteres e um tripleto em 1,10 ppm referente aos hidrogênios metílicos (OCH_2CH_3) dos dois éteres]. O outro conjunto de sinais corresponde ao grupo etoxila do éster [um quarteto em 4,10 ppm referente aos hidrogênios metilênicos ($\text{COOCH}_2\text{CH}_3$) do éster e um tripleto em 1,23 ppm referente aos hidrogênios metílicos ($\text{COOCH}_2\text{CH}_3$) do éster]. Além destes sinais, são observados aqueles referentes aos hidrogênios metínicos (CH) ligados aos carbonos C- β (dubletos em 4,73 e 4,72 para (±)-66-*anti* e (±)-67-*anti*, respectivamente) e C- γ (multipeto na faixa de 4,01-3,97 ppm para (±)-

66-anti e (\pm)-**67-anti**), além dos sinais referentes aos hidrogênios metilênicos (CH_2) α à carbonila na região entre 2,61 e 2,40 ppm (para (\pm)-**66-anti** e (\pm)-**67-anti**) e os sinais dos hidrogênios aromáticos na região de 7,39 a 7,31 ppm (para (\pm)-**66-anti** e (\pm)-**67-anti**). No espectro de RMN- ^1H da mistura (\pm)-**66-sin** e (\pm)-**67-sin**, observa-se o mesmo padrão geral de sinais descrito acima.

Nos espectros de RMN- ^{13}C das misturas (\pm)-**66** e (\pm)-**67** também é possível observar sinais característicos dos dois ésteres. Novamente tomando como exemplo a mistura (\pm)-**66-anti** e (\pm)-**67-anti**, são observados dois sinais de carbonila em 171,9 e 171,4 ppm, somente um sinal de metoxila em 51,8 ppm, pertencente ao éster metoxílico (\pm)-**66-anti**, dois sinais de CH_2 de éter em 67,3 e 67,2 ppm pertencentes aos dois compostos (\pm)-**66-anti** e (\pm)-**67-anti** e um sinal de CH_2 de etoxila de éster em 60,7 ppm que pertence ao éster etílico (\pm)-**67-anti**. A maioria dos sinais correspondentes aos demais carbonos aparecem duplicados, confirmando a presença da mistura (\pm)-**66-anti** e (\pm)-**67-anti**. No espectro de RMN- ^{13}C da mistura (\pm)-**66-sin** e (\pm)-**67-sin**, observa-se o mesmo padrão geral de sinais descrito acima.

Com as misturas de γ -azido- β -etóxi ésteres (\pm)-**66** e (\pm)-**67** com configurações *anti* e *sin* em mãos, procedeu-se à etapa de hidrogenação visando a preparação de β -etóxi γ -lactamas (\pm)-**65** (Esquema 46). Conforme esperado, a etapa de redução utilizando H_2 e Pd/C em MeOH seguida de ciclização levou às correspondentes β -etóxi γ -lactamas (\pm)-**65-anti** e (\pm)-**65-sin**, aparentemente sem distinção entre os ésteres metílico (\pm)-**66** e etílico (\pm)-**67** (Esquema 46).



Esquema 46: Síntese das β -etóxi γ -lactamas (\pm)-**65**

Como previsto, a ciclização para a β -etóxi γ -lactama (\pm)-**65-sin** foi apenas alcançada após muitas horas. Porém, ao contrário das demais

reações de ciclização redutiva mostradas até aqui, neste caso foram necessárias 2 horas de hidrogenação à temperatura ambiente seguida por refluxo durante 20 horas para obter boas conversões. Com a utilização destas condições mais drásticas, a formação da β -etóxi γ -lactama (\pm)-**65-sin** foi acompanhada por sub-produtos e foi necessário realizar purificação por cromatografia em coluna, o que levou a um rendimento comparativamente menor em relação às demais γ -lactamas, as quais foram purificadas facilmente por trituração com éter etílico e filtração.

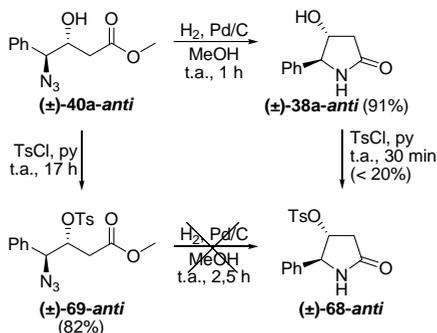
Para o isômero *anti*, o grupo etoxila (Figura 10, W = OEt) volumoso não interferiu na velocidade da ciclização. Já para o isômero *sin* o grupo etoxila causou um maior impedimento estérico com o grupo R (fenila), o que impediu a aproximação dos grupos amino e carboxila à temperatura ambiente. É interessante observar a ordem de reatividade observada para os isômeros com configuração *sin*, a qual diminui com o aumento das interações estéricas desfavoráveis entre os grupos W e R (Figura 10).

As γ -lactamas (\pm)-**65-anti** e (\pm)-**65-sin** foram caracterizadas por análises espectroscópicas de IV, RMN-¹H e RMN-¹³C, além de ponto de fusão e análise elemental. Nos espectros de IV das γ -lactamas (\pm)-**65**, são observadas bandas largas em aproximadamente 3190 cm⁻¹ (estiramentos N-H) e bandas em aproximadamente 1700 cm⁻¹ (estiramento da ligação C=O), além do desaparecimento da banda de azida (aproximadamente 2100 cm⁻¹). Nos espectros de RMN-¹H e RMN-¹³C das lactamas (\pm)-**65**, observa-se o desaparecimento dos sinais correspondentes às metoxilas e etoxilas dos ésteres de partida (\pm)-**66** e (\pm)-**67**. As constantes de acoplamento entre os hidrogênios ligados aos carbonos C- β e C- γ , cujos valores são de 2,5 e 5,7 Hz para (\pm)-**65-anti** e (\pm)-**65-sin**, respectivamente, confirmam suas configurações relativas.^{60,102}

4.4.2. Tentativa de preparação da β -tosilóxi γ -lactama (\pm)-**68-anti**

Assim como as reações de *O*-etilação, a reação de *O*-tosilação do γ -azido- β -hidróxi éster (\pm)-**40a-anti** se mostrou difícil de completar. Dessa forma, diversas tentativas foram feitas, utilizando DABCO ou piridina como bases, na presença ou na ausência de CH₂Cl₂ como solvente e variando-se a quantidade de TsCl, mas a reação somente atingiu 100% de conversão com a utilização de um grande excesso de piridina, na ausência de solvente. Após filtração em sílica gel, o γ -azido- β -tosilóxi éster (\pm)-**69-anti** foi isolado em 82% de rendimento (Esquema

47). Porém, após a reação de hidrogenação do azido éster (\pm)-**69-anti**, visando a obtenção da lactama tosilada (\pm)-**68-anti**, foi observada uma complexa mistura de produtos no espectro de RMN- ^1H do produto reacional bruto.



Esquema 47: Tentativa de preparação da β -tosilóxi γ -lactama (\pm)-**68-anti**

Por outro lado, testou-se a preparação de (\pm)-**68-anti** a partir da tosilação da β -hidróxi γ -lactama (\pm)-**38a-anti**. A reação foi feita utilizando-se as mesmas condições de tosilação do azido álcool (\pm)-**40a-anti** durante 30 minutos. O espectro de RMN- ^1H do produto reacional bruto indicou a formação da lactama tosilada (\pm)-**68-anti**, porém a massa recuperada após o tratamento aquoso para remoção do excesso de piridina foi muito baixa, devido à solubilidade limitada do produto em solvente orgânico (CH_2Cl_2 ou EtOAc).

Uma possível causa da dificuldade encontrada nas reações de *O*-funcionalização do β -hidróxi éster (\pm)-**40a-anti** seria a sua estabilização pela formação de ligações de hidrogênio intramoleculares entre o hidrogênio da hidroxila e o oxigênio da carbonila (Figura 11).

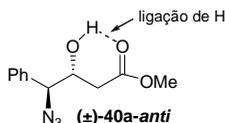


Figura 11: Ligação de hidrogênio intramolecular no β -hidróxi éster (\pm)-**40a-anti**

O azido éster (\pm)-**69-anti** foi caracterizado por análises espectroscópicas de IV, RMN- ^1H e RMN- ^{13}C . No espectro de IV de (\pm)-**69-anti**, observam-se duas bandas intensas em 1360 e 1176 cm^{-1} , referentes aos estiramentos simétrico e assimétrico, respectivamente, das

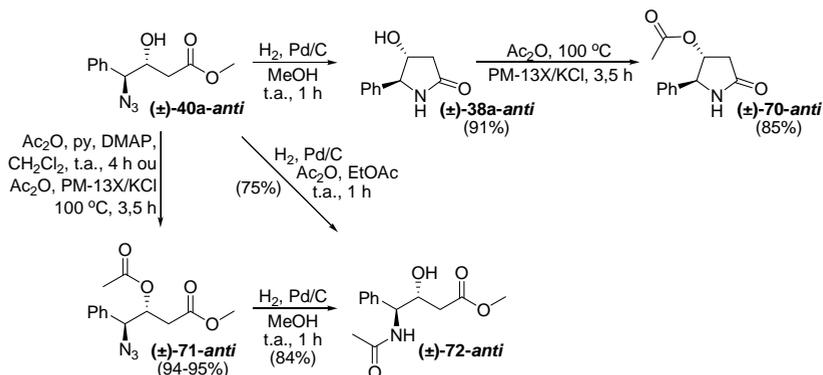
ligações S=O do grupo SO₂. No espectro de RMN-¹H de (±)-**69-anti**, são observados um dubleto em 7,72 ppm referente aos hidrogênios metínicos (CH) aromáticos *orto* ao grupo SO₂, e um singlete em 2,44 ppm correspondente aos hidrogênios metílicos (CH₃) do grupo tosila. Além disso, observa-se um deslocamento (de aproximadamente 0,9 ppm) do sinal referente ao hidrogênio metínico (CH) ligado ao carbono C-β para campo mais baixo, devido ao efeito desprotetor do grupo tosiloxi em comparação ao grupo hidroxila. O espectro de RMN-¹³C de (±)-**69-anti** confirma a incorporação do grupo *p*-toluenossulfonila à estrutura, pelo aparecimento de um sinal em 21,8 ppm correspondente ao carbono metílico (CH₃) e de 4 sinais entre 127 e 145 ppm, sendo dois deles referentes aos C_o aromáticos e dois deles referentes aos CH aromáticos do tosila.

4.4.3. Preparação da β-acetilóxi γ-lactama (±)-**70-anti**

Em estudo desenvolvido anteriormente,⁸² observou-se que a hidrogenação do γ-azido-β-acetilóxi éster (±)-**71-anti**, obtido a partir da acetilação do azido álcool (±)-**40a-anti** utilizando Ac₂O na presença de piridina e DMAP, levou à formação da hidróxi amida (±)-**72-anti** ao invés da lactama acetilada (±)-**70-anti**, pois a migração do grupo acetila para o nitrogênio ocorreu preferencialmente em relação à reação de ciclização (Esquema 48). Recentemente, o γ-azido-β-acetilóxi éster (±)-**71-anti** também pôde ser preparado utilizando um método mais limpo, na ausência de solvente e com catálise heterogênea.¹¹⁹ A hidróxi amida (±)-**72-anti** também foi preparada em apenas uma etapa pela hidrogenação do azido álcool (±)-**40a-anti** na presença de Ac₂O.⁸²

Devido aos resultados acima apresentados, a γ-lactama acetilada (±)-**70-anti** foi preparada por outra rota sintética. Desta forma, ciclização redutiva do azido éster (±)-**40a-anti**, como demonstrado anteriormente, seguida de acetilação da hidróxi lactama (±)-**38a-anti** utilizando Ac₂O e peneira molecular, levou à lactama acetilada (±)-**70-anti** em ótimo rendimento (Esquema 48). Cabe ressaltar a eficiência deste método de acetilação, devido ao fácil isolamento do produto após filtração para separação do catalisador, evaporação dos voláteis a vácuo, trituração do resíduo com éter etílico e filtração, ou seja, sem a necessidade de tratamento aquoso. Esta transformação demonstra a versatilidade das γ-lactamas com grupo OH livre em suas estruturas, que podem permitir diversas funcionalizações posteriores.

A γ -lactama acetilada (\pm)-**70-anti** foi caracterizada por ponto de fusão e análise elementar, além de espectroscopia de IV, RMN- ^1H e RMN- ^{13}C . No espectro de IV da γ -lactama (\pm)-**70-anti**, observa-se uma diminuição na intensidade da banda larga em $3400\text{-}3100\text{ cm}^{-1}$ e duas bandas intensas e bem definidas em 1738 e 1701 cm^{-1} , referentes aos estiramentos das ligações $\text{C}=\text{O}$ do grupo acetila e da lactama, respectivamente. No espectro de RMN- ^1H observa-se o desaparecimento do singlete em $5,56\text{ ppm}$, referente ao hidrogênio da hidroxila, e o aparecimento de um singlete em $2,08\text{ ppm}$, correspondente aos hidrogênio metílicos (CH_3) do grupo acetila. Além disso, observa-se um deslocamento (de aproximadamente $1,0\text{ ppm}$) do sinal referente ao hidrogênio metínico (CH) ligado ao carbono C- β para campo mais baixo, devido ao efeito desprotetor do grupo acetilóxi.



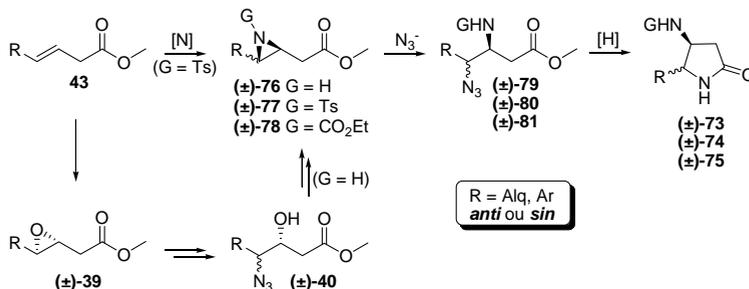
Esquema 48: Reações para síntese da β -acetilóxi γ -lactama (\pm)-**70-anti**

O espectro de RMN- ^{13}C da lactama (\pm)-**70-anti** confirma a incorporação do grupo acetila à estrutura, pela presença de dois sinais de carbonila em $174,2$ e $170,1\text{ ppm}$ e pelo aparecimento do sinal referente ao carbono metílico (CH_3) do grupo acetila em $20,9\text{ ppm}$.

4.5. Reações para obtenção de β -amino γ -lactamas (\pm)-**73** a (\pm)-**75**

β -Amino γ -lactamas são compostos de reconhecida importância biológica, como peptidomiméticos, sub-unidades de produtos naturais e de peptídeos inibidores de renina.⁶⁸ Desta forma, visando ampliar a diversidade estrutural das γ -lactamas preparadas neste trabalho, estudou-se a aplicação das metodologias de preparação de β -hidróxi γ -lactamas

(±)-**38** a partir dos oxirano acetatos (±)-**39** para a síntese de β-amino γ-lactamas (±)-**73** a (±)-**75** a partir dos aziridino acetatos (±)-**76** a (±)-**78** (Esquema 49).



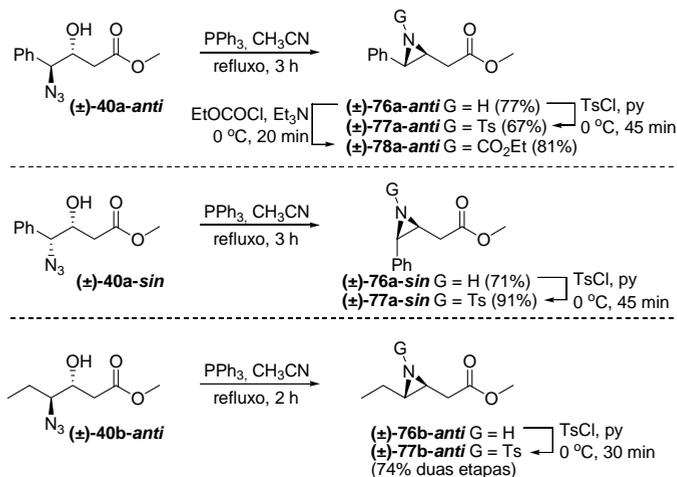
Esquema 49: Metodologias de síntese de β-amino γ-lactamas (±)-**73** a (±)-**75** a partir dos aziridino acetatos (±)-**76** a (±)-**78**

De forma análoga à preparação das β-hidróxi γ-lactamas (±)-**38**, a metodologia utilizada para síntese das β-amino γ-lactamas (±)-**73** a (±)-**75** envolve a azidólise dos aziridino acetatos (±)-**76** a (±)-**78**, de forma regio- e diastereosseletiva, seguida da ciclização reductiva dos β-amino-γ-azido ésteres (±)-**79** a (±)-**81** (Esquema 49). Nestes casos, a presença de substituintes ligados ao nitrogênio das aziridinas pode influenciar as reações de azidólise. A abordagem de síntese para as aziridinas a partir dos alcenos **43** envolve o método indireto, passando pelos epóxidos (±)-**39** ou o método direto, *via* reações de inserção de grupos nitrogenados sobre as olefinas **43**.

4.5.1. Preparação dos aziridino acetatos (±)-**76** a (±)-**78**

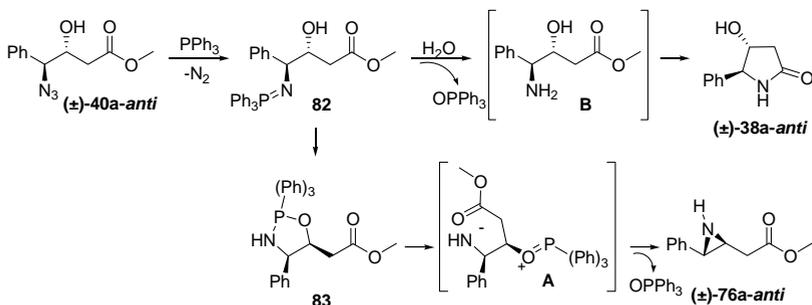
Inicialmente optou-se por testar a preparação das NH-aziridinas (±)-**76** pela reação de Staudinger entre os azido álcoois (±)-**40** e trifetilfosfina. Em trabalho anterior,⁸² a NH-aziridina (±)-**76a-anti** já havia sido obtida em bom rendimento após reação do azido álcool (±)-**40a-anti** com trifetilfosfina em acetonitrila anidra, sob refluxo (Esquema 50). Como esperado, a reação foi totalmente estereosseletiva, ou seja, somente o isômero *anti* foi obtido. Da mesma forma, reagindo-se o azido álcool (±)-**40a-sin** (mistura 98:2 com o isômero *anti*) com trifetilfosfina, sob as mesmas condições, obteve-se a NH-aziridina (±)-**76a-sin** em uma mistura (98:2) com (±)-**76a-anti**. Após cromatografia

em coluna, (\pm)-**76a-sin** foi separada do diastereoisômero minoritário e isolada em bom rendimento.



Esquema 50: Síntese dos aziridino acetatos (\pm)-**76** a (\pm)-**78**

A reação de Staudinger para aziridinação do azido álcool (\pm)-**40a-anti**, assim como de qualquer outro azido álcool, ocorre inicialmente pela formação de um iminofosforano **82**, seguida de rearranjo para a oxazafosfolidina **83**, a qual sofre abertura e rotação sobre a ligação C β -C γ para formação do intermediário **A** que leva à NH-aziridina (\pm)-**76a-anti** por meio de ataque *anti* intramolecular com liberação de óxido de trifenilfosfina como sub-produto (Esquema 51).^{6,7}



Esquema 51: Mecanismo da reação de Staudinger para formação de aziridinas e de amino álcoois

Normalmente esta reação é feita em meio anidro, pois, na presença de água, o iminofosforano **82** sofre hidrólise, levando ao produto de redução amino éster **B**. Apesar disto, mesmo quando a reação do azido álcool (\pm)-**40a-anti** com trifenilfosfina foi realizada utilizando-se acetonitrila contendo água (sem prévia secagem ou até mesmo com adição de água) houve a formação da aziridina (\pm)-**76a-anti** como produto majoritário da reação. Ou seja, sob as condições estudadas, o intermediário iminofosforano do tipo **82** sofreu pouca hidrólise para formação do correspondente amino éster **B**, o qual, por sua vez, levou à formação da γ -lactama (\pm)-**38a-anti** em quantidades inferiores a 5%.

A reação do azido álcool (\pm)-**40b-anti** com trifenilfosfina também levou à formação da NH-aziridina dialquil substituída (\pm)-**76b-anti** [sinais observados no espectro de RMN-¹H do produto reacional bruto: um singleto em 3,68 ppm relativo aos hidrogênios metílicos (CH₃) da metoxila, dois duplos tripletos em 2,00 ppm ($J = 6,2$ e $2,9$ Hz) e 1,68 ppm ($J = 6,0$ e $2,9$ Hz) referentes aos hidrogênios metínicos (CH) ligados aos carbonos C- β e C- γ , respectivamente, dois multipletos nas faixas de 2,40 a 2,42 ppm e 1,30 a 1,60 ppm, relativos aos hidrogênios metilênicos (CH₂) ligados aos carbonos C- α e C- δ , respectivamente e um triplete em 0,99 ppm com $J = 7,4$ Hz pertencente aos hidrogênios metílicos (CH₃)], porém tentativas de isolar este composto por cromatografia em coluna resultaram em um baixo rendimento (< 20%), provavelmente devido à sua forte interação com a sílica gel e seu baixo peso molecular. Desta forma, (\pm)-**76b-anti** foi tosilada *in situ* e, após cromatografia em coluna, a N-tosil aziridina (\pm)-**77b-anti** foi isolada em 74% de rendimento global para as duas etapas (Esquema 50). De maneira análoga, a tosilação das NH-aziridinas aril substituídas (\pm)-**76a-anti** e (\pm)-**76a-sin** levou às respectivas N-tosil aziridinas (\pm)-**77a-anti** e (\pm)-**77a-sin** em rendimentos moderados a ótimos.

Por fim, a reação da NH-aziridina (\pm)-**76a-anti** com cloroformiato de etila na presença de base levou à N-carbetóxi aziridina (\pm)-**78a-anti** em bom rendimento após cromatografia em coluna (Esquema 50). Diversos outros eletrófilos (bromoacetato de etila, brometo de benzila, anidrido acético, anidrido maleico, acrilato de metila, propionaldeído e tiocianato de sódio) também foram testados com diversas bases (DABCO, DBU, trietilamina, piridina, K₂CO₃ e peneira molecular 13X), na ausência ou na presença de solventes (CH₂Cl₂, THF, CH₃CN e éter etílico), porém, nas condições estudadas foram obtidas complexas

misturas de produtos ou a *NH*-aziridina de partida (\pm)-**74a-anti** foi recuperada.

Visando a obtenção das *N*-tosil aziridinas (\pm)-**77** em menos etapas, testou-se o método de inserção de nitrogênio a partir dos alcenos **43**. Este método apresenta a vantagem de preparar aziridinas em apenas uma etapa a partir de alcenos. Por outro lado, muitas vezes apresenta baixas diastereosseletividades e rendimentos moderados e, além disso, permite o acesso somente a *N*-tosil aziridinas, sendo necessária etapa de desproteção para preparação de aziridinas com outros grupos ligados ao nitrogênio. Utilizando-se como substrato modelo o alceno **43a** (R = Ph), diversas reações foram feitas utilizando cloramina-T como doador de nitreno, na presença de aditivos como CuCl,²⁹ I₂,³⁰ HBr/H₂O₂,³¹ NBS,³² e CTAB,¹²⁰ porém em todos os casos testados o material de partida foi recuperado, ou formou-se uma mistura complexa de produtos.

Todas as aziridinas preparadas (\pm)-**76**, (\pm)-**77** e (\pm)-**78** foram submetidas a análises espectroscópicas de IV, RMN-¹H e RMN-¹³C. Além disso, os compostos sólidos [(\pm)-**76a-sin**, (\pm)-**77a-anti**, e (\pm)-**77a-sin**] foram caracterizados por análise elementar e ponto de fusão e a *NH*-aziridina (\pm)-**76a-anti** foi caracterizada por HRMS. Nos espectros de IV das *NH*-aziridinas (\pm)-**76a**, observa-se o desaparecimento da banda de azida em aproximadamente 2100 cm⁻¹. Em seus espectros de RMN-¹H observa-se o deslocamento (1,5 a 2,0 ppm) dos sinais relativos aos hidrogênios metínicos (CH) ligados aos carbonos C- β e C- γ para campo mais alto, devido ao efeito protetor do anel de três membros, como demonstrado anteriormente para os epóxidos (\pm)-**39** na Figura 5. O mesmo deslocamento (25 a 35 ppm) para campo mais baixo é observado nos sinais referentes aos carbonos C- β e C- γ nos espectros de RMN-¹³C das aziridinas (\pm)-**76a-anti** e (\pm)-**76a-sin**.

Nos espectros de IV das *N*-tosil aziridinas (\pm)-**77a** e (\pm)-**77b**, são observadas as duas bandas características do grupo tosila em aproximadamente 1150 e 1350 cm⁻¹. A incorporação do grupo tosila às estruturas é confirmada nos espectros de RMN-¹H, onde são observados singletos em aproximadamente 2,4 ppm, referentes aos hidrogênios metílicos (CH₃) do grupo tosila, bem como dubletos em aproximadamente 7,85 ppm, referentes aos dois hidrogênios metínicos (CH) aromáticos *orto* ao grupo SO₂. No caso da *N*-tosil aziridina alquil substituída (\pm)-**77b-anti**, é observado ainda, um dubleto referente aos dois hidrogênios metínicos (CH) aromáticos *orto* ao grupo metila. Nas aziridinas fenil substituídas, este dubleto aparece juntamente com os demais sinais aromáticos do grupo fenila. Por fim, no espectro de RMN-

^{13}C há o aparecimento dos sinais referentes ao grupo tosila: 4 sinais entre 127 e 145 ppm, aproximadamente, sendo dois deles referentes aos C_o aromáticos e dois deles referentes aos CH aromáticos do tosila, e um sinal em aproximadamente 21,7 ppm correspondente ao carbono metílico (CH_3) do tosila.

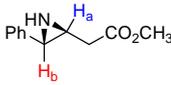
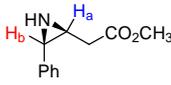
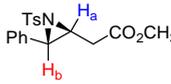
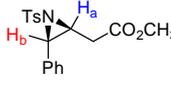
Compostos Sintetizados	Modelos da literatura
<p>(±)-76a-anti $\delta_{\text{Ha}} = 2,62\text{-}2,66$ $\delta_{\text{Hb}} = 2,77$ $J_{\text{Ha,Hb}} = n. d.$</p> 	<p>Ref. 38 $\delta_{\text{Ha}} = 1,90\text{-}2,15$ $\delta_{\text{Hb}} = 2,54$ $J_{\text{Ha,Hb}} = 2,9 \text{ Hz}$</p> 
<p>(±)-76a-sin $\delta_{\text{Ha}} = 2,75$ $\delta_{\text{Hb}} = 3,39$ $J_{\text{Ha,Hb}} = 6,5 \text{ Hz}$</p> 	<p>Ref. 122 $\delta_{\text{Ha}} = 2,40\text{-}2,44$ $\delta_{\text{Hb}} = 3,26$ $J_{\text{Ha,Hb}} = 6,3 \text{ Hz}$</p> 
<p>(±)-77a-anti $\delta_{\text{Ha}} = 3,31$ $\delta_{\text{Hb}} = 3,88$ $J_{\text{Ha,Hb}} = 3,9 \text{ Hz}$</p> 	<p>Ref. 123 $\delta_{\text{Ha}} = 2,89$ $\delta_{\text{Hb}} = 3,80$ $J_{\text{Ha,Hb}} = 3,9 \text{ Hz}$</p> 
<p>(±)-77a-sin $\delta_{\text{Ha}} = 3,41$ $\delta_{\text{Hb}} = 4,02$ $J_{\text{Ha,Hb}} = 7,2 \text{ Hz}$</p> 	<p>Ref. 123 $\delta_{\text{Ha}} = 3,18$ $\delta_{\text{Hb}} = 3,90$ $J_{\text{Ha,Hb}} = 7,5 \text{ Hz}$</p> 

Figura 12: Comparação dos dados de RMN- ^1H dos aziridino acetatos sintetizados com modelos da literatura

Nos espectros de IV da *N*-carbetóxi aziridina (**(±)-78a-anti**), são observados dois sinais intensos em 1739 e 1720 cm^{-1} referentes aos

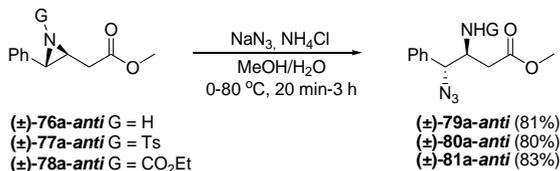
estiramentos das ligações C=O do éster e do carbamato, respectivamente. No espectro de RMN-¹H de (±)-**78a-anti**, a incorporação do grupo carbetóxi é comprovada pelo aparecimento de um multiplete entre 4,20 e 4,05 ppm, referente aos hidrogênios metilênicos (CH₂) e um tripleto em 1,19 ppm referente aos hidrogênios metílicos (CH₃) do grupo etoxila. Finalmente, no espectro de RMN-¹³C há o aparecimento dos sinais referentes ao grupo carbetóxi: um sinal em 161,0 ppm correspondente à carbonila (C=O), outro em 62,7 referente ao carbono metilênico (OCH₂CH₃) e outro em 14,3 ppm do carbono metílico (OCH₂CH₃).

Normalmente, os valores das constantes de acoplamento para aziridinas com configuração relativa *anti* variam entre 2,3 e 3,5 Hz e para as aziridinas *sin* os valores estão entre 6,0 e 6,5 Hz (Figura 12).^{38,121-123} Desta forma, as configurações relativas das aziridinas sintetizadas foram determinadas com base nos valores das constantes de acoplamento entre os hidrogênios ligados aos carbonos C-β e C-γ, cujos valores entre 3,1 a 4,3 Hz para os compostos com configuração *anti* e os valores entre 6,5 e 7,2 Hz para os compostos com configuração *sin* estão dentro da faixa esperada de acordo com modelos da literatura (Figura 12). Além da semelhança nos valores de *J*, os deslocamentos também estão próximos aos valores de compostos análogos descritos na literatura.^{38,122,123}

4.5.2. Preparação dos β-amino γ-azido ésteres (±)-**79** a (±)-**81**

Dando prosseguimento ao trabalho, foram estudadas as reações de azidólise das aziridinas (±)-**76** a (±)-**78** visando a preparação dos respectivos β-amino-γ-azido ésteres (±)-**79** a (±)-**81**. Desta forma, a NH-aziridina (±)-**76a-anti**, assim como as aziridinas ativadas (±)-**77a-anti** e (±)-**78a-anti** reagiram com NaN₃ sob condições padrão, ou seja, na presença de NH₄Cl em MeOH/H₂O e forneceram os γ-azido ésteres (±)-**79a-anti**, (±)-**80a-anti** e (±)-**81a-anti**, respectivamente, como únicos regio- e diastereoisômeros em bons rendimentos após purificação (Esquema 52). Entretanto, observou-se uma reatividade diferenciada entre as aril aziridinas (±)-**76a-anti**, (±)-**77a-anti** e (±)-**78a-anti** nas reações de azidólise testadas (Tabela 7). Enquanto a NH-aziridina (±)-**76a-anti** reagiu sob aquecimento após 20 minutos de reação (entrada 1), a *N*-tosil aziridina (±)-**77a-anti**, altamente reativa, foi consumida em 30 minutos a 0 °C (entrada 2) e a *N*-carbetóxi aziridina (±)-**78a-anti**, com reatividade intermediária, reagiu após 3 h à temperatura ambiente

(entrada 3). Tentativa de realizar a reação de abertura de (\pm)-**78a-anti** sob aquecimento, visando diminuir o tempo reacional, levou à formação de mistura de produtos (entrada 4).



Esquema 52: Síntese dos β -amino- γ -azido ésteres (\pm)-**79a-anti**, (\pm)-**80a-anti** e (\pm)-**81a-anti**

Tabela 7. Reatividade das aziridinas (\pm)-**76a-anti**, (\pm)-**77a-anti** e (\pm)-**78a-anti** frente a reação de azidólise^a

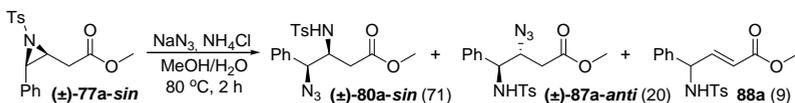
Entrada	Aziridina	G	Temp. (°C)	Tempo	Produto
1	(\pm)- 76a-anti	H	80	20 min	(\pm)- 79a-anti
2	(\pm)- 77a-anti	Ts	0	30 min	(\pm)- 80a-anti
3	(\pm)- 78a-anti	CO ₂ Et	t.a.	3 h	(\pm)- 81a-anti
4	(\pm)- 78a-anti	CO ₂ Et	80	1 h 20 min	(\pm)- 81a-anti ^b

^a Todas as reações foram feitas utilizando-se 10 eq. de NaN₃, 2,0 eq. de NH₄Cl, em MeOH/H₂O (8:1). ^b Juntamente com sub-produto não identificado.

A mesma facilidade não foi encontrada nas tentativas de abertura das aziridinas fenil substituídas com configuração *sin* (\pm)-**76a-sin** e (\pm)-**77a-sin**, bem como da aziridina dialquil substituída (\pm)-**77b-anti**, as quais se mostraram menos reativas em relação às aziridinas fenil substituídas com configuração *anti*.

Enquanto a *N*-tosil aziridina (\pm)-**77a-anti** reagiu com NaN₃/NH₄Cl em MeOH/H₂O após 30 min a 0 °C (Tabela 7, entrada 2), (\pm)-**77a-sin** foi recuperada intacta após ser submetida às mesmas condições por 2 h. Já com aumento da temperatura, de acordo com o espectro de RMN-¹H do produto reacional bruto, foi obtida uma mistura do produto desejado (\pm)-**80a-sin**, juntamente com mais dois produtos, cujas estruturas propostas são do regioisômero (\pm)-**87a-anti** e do produto de eliminação **88a**¹²⁴ em uma proporção de 71:20:9, respectivamente (Esquema 53).

Referentes a (\pm)-**80a-sin** são observados um dubleto em 4,88 ppm ($J = 5,7$ Hz), relativo ao hidrogênio metínico (CH) ligado ao carbono C- γ , um dubleto em 5,21 ppm ($J = 8,8$ Hz) relativo ao hidrogênio ligado ao nitrogênio (NHTs), e um multiplete entre 2,62 e 2,68 ppm pertencente aos hidrogênios metilênicos (CH₂) ligados ao carbono C- α . A amina alílica **88a** está descrita na literatura¹²⁴ e pôde ser observada na mistura reacional pela presença, no espectro de RMN-¹H, de dois duplos dubletos em 6,90 ppm ($J = 15,6$ e 5,9 Hz) e 5,93 ppm ($J = 15,6$ e 1,6 Hz) referentes aos hidrogênios olefinicos. Acredita-se que a estrutura do outro produto é a do regioisômero (\pm)-**87a-anti**, pois além de os sinais deste terceiro produto não corresponderem ao γ -azido- β -tosilamino éster (\pm)-**80a-anti**, são observados um duplo dubleto em 4,52 ppm ($J = 9,2$ e 3,7 Hz) e um dubleto que troca com D₂O em 5,50 ppm ($J = 9,2$ Hz), indicando a presença do fragmento NH-CH- γ -CH- β , além de um aparente duplo tripleto em 4,10 ppm ($J = 6,4$ e 3,5 Hz) referente ao hidrogênio metínico (CH) ligado ao carbono C- β .

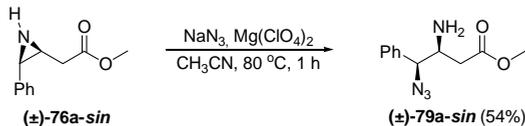


Esquema 53: Reatividade da aziridina (\pm)-**77a-sin** em reação de azidólise

A NH-aziridina (\pm)-**76a-sin** também se mostrou menos reativa em relação a (\pm)-**76a-anti**. Enquanto a MH-aziridina (\pm)-**76a-anti** reagiu com $\text{NaN}_3/\text{NH}_4\text{Cl}$ em $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ após 20 min a 80°C (Tabela 7, entrada 1), (\pm)-**76a-sin** somente reagiu completamente após 4 h sob as mesmas condições, sendo que a formação do produto desejado (\pm)-**79a-sin** foi acompanhada por um sub-produto não identificado em pequenas quantidades. Devido a esta menor reatividade apresentada pela MH-aziridina (\pm)-**79a-sin**, foi feito um teste utilizando $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ em CH_3CN , condição esta que se mostrou eficiente nas reações de azidólise de epóxidos apresentadas anteriormente (Esquema 54). Após 1 h a 80°C , o produto (\pm)-**79a-sin** foi obtido como único isômero, porém, após purificação em sílica gel, o rendimento obtido foi de apenas 54% (Esquema 54), provavelmente devido à forte interação entre o grupo amino básico e a sílica ácida.

Diversas tentativas de azidólise da *N*-tosil aziridina dialquil substituída (\pm)-**77b-anti** também foram feitas, porém, a análise dos espectros de RMN-¹H dos produtos reacionais brutos mostrou que, além do produto desejado (\pm)-**80b-anti**, houve a formação do regioisômero

(±)-**87b-anti** e do produto de eliminação **88b** (Esquema 55 e Tabela 8), comportamento semelhante ao observado para o análogo epóxido dialquil substituído (±)-**39b**.

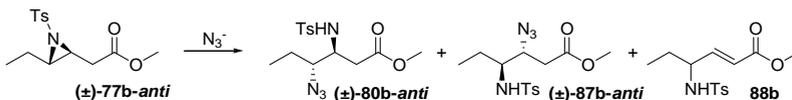


Esquema 54 Síntese do β-amino-γ-azido éster (±)-**79a-sin**

Referentes a (±)-**80b-anti** são observados um dubleto em 5,49 ppm ($J = 9,2$ Hz) relativo ao hidrogênio ligado ao nitrogênio (NHTs), dois multipletos nas faixas de 3,45 a 3,49 ppm e 3,53 a 3,59 ppm relativos aos hidrogênios metínicos (CH) ligados aos carbonos C-β e C-γ e dois duplos dubletos em 2,25 ppm ($J = 16,1$ e 4,5 Hz) e 2,48 ppm ($J = 16,1$ e 5,9 Hz) pertencentes aos hidrogênios metilênicos (CH₂) diastereotópicos ligados ao carbono C-α. O regioisômero (±)-**87b-anti** apresenta um dubleto em 4,59 ppm ($J = 8,4$ Hz) referente ao hidrogênio ligado ao nitrogênio (NHTs), dois multipletos nas faixas de 3,85 a 3,89 ppm e 3,19 a 3,26 ppm relativos aos hidrogênios metínicos (CH) ligados aos carbonos C-β e C-γ, respectivamente, e um duplo dubleto em 2,59 ppm ($J = 16,6$ e 4,3 Hz) pertencente a um dos hidrogênios metilênicos (CH₂) diastereotópicos ligados ao carbono C-α. Por fim, a presença da amina alílica **88b** na mistura reacional é evidenciada por um dubleto em 4,68 ppm ($J = 8,4$ Hz) referente ao hidrogênio ligado ao nitrogênio (NHTs), um multipletto na faixa de 3,82 a 3,87 ppm relativo ao hidrogênio metínico (CH) ligado ao carbono C-γ e dois duplos dubletos em 6,59 ppm ($J = 15,6$ e 6,4 Hz) e 5,75 ppm ($J = 15,6$ e 1,4 Hz) relativos aos hidrogênios olefínicos.

Esta aziridina (±)-**77b-anti** também se mostrou pouco reativa sob as condições estudadas, não sendo observada a formação de produto após 30 min a 0 °C (Tabela 8, entrada 1), ao contrário de (±)-**77a-anti**, sendo que a reação somente se completou após um longo período à temperatura ambiente (entrada 2), porém com a formação concomitante do regioisômero (±)-**87b-anti** e do produto de eliminação **88b**. Seletividade semelhante foi observada quando a reação foi realizada sob irradiação de micro-ondas (entrada 3). Buscando melhorar a regioseletividade da reação, utilizou-se Mg(ClO₄)₂ (entrada 4). Porém, diferentemente do observado para o epóxido dialquil substituído (±)-

39b, para o qual este aditivo se mostrou eficiente, não se observou formação de produto mesmo após um longo tempo de irradiação.



Esquema 55: Reatividade da aziridina (±)-77b-anti em reação de azidólise

Tabela 8. Reatividade da aziridina (±)-77b-anti frente a reação de azidólise

	NaN ₃ (eq.)	Aditivo (eq.)	Solvente	Temp. (°C)	Tempo	Produtos (%) ^a		
						(±)- 80b- anti	(±)- 87b- anti	88b
1	10	NH ₄ Cl (2,0)	MeOH/H ₂ O ^b	0	30 min	0	0	0 ^c
2	10	NH ₄ Cl (2,0)	MeOH/H ₂ O ^b	t.a.	7 h 30 min	63	29	8
3	10	NH ₄ Cl (2,0)	MeOH/H ₂ O ^b	μW ^d	2 + 5 min ^e	71	26	3
4	3,0	Mg(ClO ₄) ₂ (2,5)	CH ₃ CN	μW ^f	> 30 min	0	0	0 ^c
5	2,0	SiO ₂ ^g	H ₂ O	80	7 h	33	0	33 ^h
6	1,0	β-CD (0,25)	Acetona/H ₂ O ⁱ	t.a.	28 h	0	0	100
7	2,5	-	DMF	t.a.	40 min	0	0	100

^a Proporção relativa determinada por integração nos espectros de RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) dos produtos reacionais brutos. ^b MeOH/H₂O = 8:1. ^c O material de partida foi recuperado. ^d Temperatura máxima mostrada no reator de micro-ondas = 60 °C. ^e Dois pulsos (2 e 5 min cada, não inclui o tempo de rampa de 1 min), com intervalos de 10-15 min entre cada pulso. ^f Temperatura máxima mostrada no reator de micro-ondas = 80 °C. ^g SiO₂/substrato (±)-77b-anti = 1,0 g/mmol. ^h Reação incompleta. ⁱ Acetona/H₂O = 5:1.

Com estes resultados negativos, buscaram-se métodos da literatura para azidólise de aziridinas. Desta forma, a reação na presença de SiO₂ em meio aquoso sob aquecimento¹²⁵ levou à formação de (±)-80b-anti como único regioisômero, porém juntamente com uma grande quantidade do produto de eliminação 88b (entrada 5). Interessantemente, ocorreu a formação exclusiva da tosilamina alílica

88b com a utilização de β -CD em acetona e água¹²⁶ (entrada 6) e em DMF na ausência de aditivo,¹²⁷ após um curto período (entrada 7).

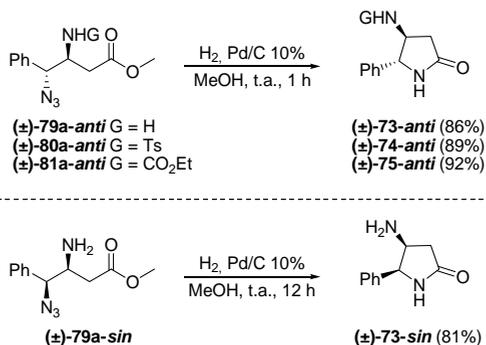
É importante destacar a diferença de reatividade observada entre as aziridinas com configuração *sin* e *anti*. Normalmente, aziridinas 2,3-dissubstituídas com configuração *sin* possuem menor energia, ou seja, são mais estáveis, em relação às aziridinas *anti*.¹²⁸ Além disso, no caso das aziridinas estudadas, observou-se uma menor reatividade frente ao ataque do nucleófilo sob as condições estudadas. Esta menor reatividade das aziridinas *sin* frente ao ataque nucleofílico pode levar à formação de produtos indesejados durante a reação, por meio de reações paralelas como, por exemplo, a formação de produtos de eliminação **88a** e **88b**. Assim como o comportamento observado para os oxirano acetatos (\pm)-**39** e para a cloro-hidrina (\pm)-**46**, estes produtos provavelmente são formados devido à presença do grupo metilênico ácido nas estruturas das respectivas aziridinas (\pm)-**77a-sin** e (\pm)-**77b-anti**.

Todos os β -amino- γ -azido ésteres (\pm)-**79a-anti**, (\pm)-**80a-anti**, (\pm)-**81a-anti** e (\pm)-**79a-sin** preparados foram submetidos a análises espectroscópicas de IV, RMN-¹H e RMN-¹³C e os compostos sólidos (\pm)-**80a-anti**, e (\pm)-**81a-anti** foram caracterizados por análise elementar e ponto de fusão. Nos espectros de IV dos β -amino- γ -azido ésteres observa-se o aparecimento da banda de azida em aproximadamente 2100 cm⁻¹, confirmando a incorporação do grupo azido às suas estruturas. Além disso, nos espectros das aminas primárias (\pm)-**79a-anti** e (\pm)-**79a-sin** aparecem as duas bandas de estiramento N-H simétrico e assimétrico em aproximadamente 3380 e 3320 cm⁻¹. No espectro do carbamato (\pm)-**81a-anti** a banda de N-H aparece em 3329 cm⁻¹ e no espectro da tosilamina (\pm)-**80a-anti** são observadas diversas bandas intensas entre 3300 e 3550 cm⁻¹. Já nos espectros de RMN-¹H observa-se, de forma geral, o deslocamento dos hidrogênios metínicos (CH) dos carbonos C- β e C- γ para campo mais baixo em relação aos mesmos hidrogênios nas aziridinas de partida conforme esperado. A análise de RMN-¹³C confirma a estrutura dos β -amino- γ -azido ésteres. Também, conforme esperado, se observa que os sinais dos carbonos C- β e C- γ estão mais desprotegidos nos produtos abertos em relação aos mesmos carbonos nas aziridinas de partida.

4.5.3. Preparação das β -amino γ -lactamas (\pm)-**73** a (\pm)-**75**

Tendo preparado os β -amino- γ -azido ésteres (\pm)-**79a-anti**, (\pm)-**80a-anti**, (\pm)-**81a-anti** e (\pm)-**79a-sin**, prosseguiu-se à próxima etapa, ou

seja, a ciclização reductiva visando a preparação das β -amino γ -lactamas-alvo (\pm)-**73-anti**, (\pm)-**74-anti**, (\pm)-**75-anti** e (\pm)-**73-sin**, respectivamente. (Esquema 56)

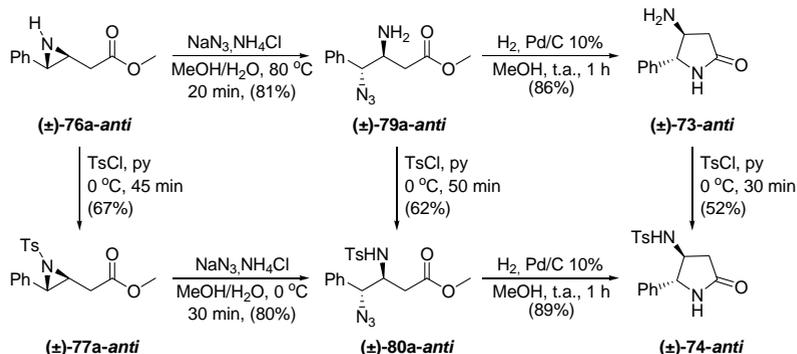


Esquema 56: Síntese das β -amino γ -lactamas (\pm)-**73-anti** a (\pm)-**75-anti** e (\pm)-**73-sin**

Desta forma, a hidrogenação branda catalisada por paládio dos azido ésteres (\pm)-**79** a (\pm)-**81** com configuração *anti* levou à formação das respectivas γ -lactamas (\pm)-**73-anti**, (\pm)-**74-anti** e (\pm)-**75-anti** em ótimos rendimentos após 1 h de reação (Esquema 56) e a hidrogenação de (\pm)-**79a-sin** forneceu a γ -lactama (\pm)-**73** com configuração *sin*, embora a ciclização tenha sido mais lenta, como esperado, devido a interações estéricas desfavoráveis entre o grupo fenila e o grupo amino no estado de transição (ver Figura 10, R = Ph, W = NH₂).

Cabe ressaltar que a ciclização reductiva de (\pm)-**79a-anti** para formar (\pm)-**73-anti**, contendo um grupo amino livre, foi tão eficiente quanto nos outros casos, graças às condições extremamente brandas empregadas nestas reações. Porém, diferentemente das demais γ -lactamas sintetizadas, as quais são todas sólidas, (\pm)-**73-anti** é um sólido com baixo ponto de fusão e foi purificado por cromatografia. A estrutura de (\pm)-**73-anti** foi confirmada por derivatização, preparando-se a lactama tosilada (\pm)-**74-anti** sólida de estrutura conhecida (Esquema 57).

A presença do grupo amino livre no éster (\pm)-**79a-anti** também permitiu a derivatização para o tosilamino derivado sólido (\pm)-**80a-anti** (Esquema 57). Mais uma vez, evidenciam-se as vantagens da metodologia desenvolvida neste trabalho, na qual a presença dos grupos hidroxila e amino livres em diversos compostos sintetizados confere-lhes uma maior versatilidade sintética.



Esquema 57: Reações de tosilização de β -amino carbonilados

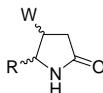
As β -amino γ -lactamas (\pm)-73 a (\pm)-75 preparadas foram caracterizadas por espectroscopia de IV, RMN- ^1H e RMN- ^{13}C . Além disso, para os compostos sólidos (\pm)-74-*anti*, (\pm)-75-*anti* e (\pm)-73-*sin* foi medido o ponto de fusão e feita análise elementar.

Nos espectros de IV, observa-se o desaparecimento da banda de azida, em aproximadamente 2100 cm^{-1} . Os estiramentos das ligações $\text{C}=\text{O}$ das lactamas aparecem como bandas fortes entre 1680 e 1700 cm^{-1} e a carbonila do grupo carbamato de (\pm)-75-*anti* aparece em 1712 cm^{-1} . São observadas também bandas intensas e largas na região entre 3200 e 3400 cm^{-1} , devido aos estiramentos N-H , sendo que no caso da amino lactama (\pm)-73-*sin* é possível observar os estiramentos simétrico e assimétrico da ligação N-H de amina primária em 3379 e 3353 cm^{-1} , respectivamente. Por fim, no espectro de (\pm)-74-*anti* são observadas as bandas de estiramento das ligações $\text{S}=\text{O}$ do grupo SO_2 em 1153 e 1336 cm^{-1} .

Nos espectros de RMN- ^1H e RMN- ^{13}C das amino lactamas, observa-se o desaparecimento dos sinais correspondentes às metoxilas dos ésteres de partida. Similarmente aos resultados observados para as β -hidróxi e β -alcóxi lactamas, as configurações relativas propostas para as β -amino lactamas (\pm)-73 a (\pm)-75 foram suportadas pelas constantes de acoplamento entre os hidrogênios metínicos (CH) ligados aos carbonos $\text{C-}\beta$ e $\text{C-}\gamma$, que apresentaram valores entre $4,7$ e $4,9\text{ Hz}$ para os isômeros *anti* e $6,3\text{ Hz}$ para o isômero *sin*.^{60,102} Ou seja, novamente observou-se que as constantes de acoplamento entre $\text{CH-}\beta$ e $\text{CH-}\gamma$ nas γ -lactamas com configuração *anti* são menores do que as constantes nas γ -lactamas *sin*.

Com a preparação de diversas γ -lactamas β,γ -dissubstituídas concluída, é possível compilar os dados apresentados com relação à sua preparação e caracterização. A Tabela 9 resume estes dados (tempo de reação, rendimento e constante de acoplamento entre os hidrogênios metínicos (CH) ligados aos carbonos C- β e C- γ) para comparação entre as lactamas inéditas preparadas pela ciclização reductiva de γ -azido ésteres.

Tabela 9. γ -Lactamas preparadas pela ciclização reductiva de γ -azido ésteres.



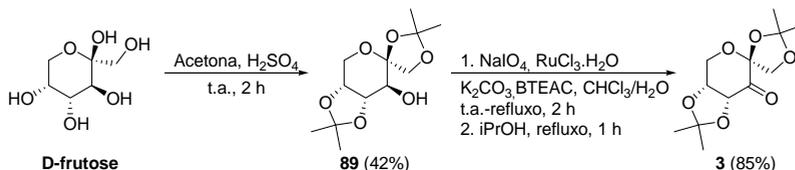
Entrada	Composto	R	W	Tempo (h)	Rend. (%) ^a	$J_{H\beta-H\gamma}$ (Hz) ^b
1	(±)-38a- <i>anti</i>	Ph	OH	1	91	3,4
2	(±)-38a- <i>sin</i>	Ph	OH	20	87	5,1
3	(±)-38b- <i>anti</i>	Et	OH	1	94	2,5
4	(±)-38b- <i>sin</i>	Et	OH	1	95	5,0
5	(±)-65- <i>anti</i>	Ph	OEt	1	83	2,5
6	(±)-65- <i>sin</i>	Ph	OEt	22 ^c	61	5,7
7	(±)-73- <i>anti</i>	Ph	NH ₂	1	86	4,9
8	(±)-73- <i>sin</i>	Ph	NH ₂	12	81	6,3
9	(±)-74- <i>anti</i>	Ph	NHTs	1	89	4,8
10	(±)-75- <i>anti</i>	Ph	NHCO ₂ Et	1	92	4,7

^a Rendimento isolado. ^b 400 MHz, DMSO-*d*₆. ^c Reação realizada à t.a. por 2 h, depois sob refluxo por 20 h.

4.6. Reações para obtenção da β -hidróxi γ -lactama quiral (-)-**38a-anti**

A alta diastereosseletividade obtida para a conversão de oxirano e aziridino acetatos em γ -lactamas β,γ -disubstituídas despertou o interesse na aplicação da metodologia desenvolvida para a síntese de compostos quirais. Isto poderia ser feito pela síntese assimétrica dos oxirano acetatos, já que estes são substratos precursores de todos os demais compostos sintetizados. Como exemplo representativo, buscou-se a síntese do epóxido fenil substituído quiral (+)-**39a** pela epoxidação assimétrica do alceno **43a**. Assim, optou-se pela epoxidação assimétrica de Shi^{23,25} como método de escolha, pois permite a oxidação de alcenos não-funcionalizados utilizando um dioxirano quiral, gerado *in situ*, a partir de Oxone como agente oxidante e da cetona **3** derivada da frutose, um reagente simples e acessível, como catalisador quiral.

Os métodos mais comuns para preparação do organocatalisador quiral **3** envolvem duas etapas a partir da D-frutose, um reagente largamente disponível, que pode ser adquirido no supermercado por aproximadamente R\$ 18,00 o quilograma. A primeira etapa envolve a dicetalização da D-frutose (utilizando acetona¹²⁹ ou 2,2-dimetoxipropano¹³⁰ em meio ácido) e a segunda etapa consiste na oxidação do dicetal **89** (utilizando PCC²³ ou NaIO₄ catalisada por rutênio¹³¹). Desta forma, optou-se pela utilização de acetona/H₂SO₄ na etapa de proteção, por estes serem reagentes extremamente acessíveis, apesar do baixo rendimento descrito na literatura.¹²⁹ Em seguida, a oxidação do dicetal **89** foi realizada com NaIO₄/Ru evitando, desta forma, a utilização de PCC, um reagente altamente tóxico (Esquema 58).

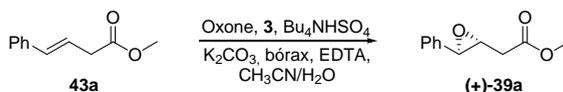


Esquema 58: Síntese do organocatalisador quiral **3**

Os compostos **89** e **3** foram caracterizados por RMN-¹H e ponto de fusão. No espectro de RMN-¹H do dicetal **89**, são observados quatro singletos em 1,37; 1,44; 1,51 e 1,53 ppm, relativos aos hidrogênios metílicos (CH₃), além de um dubleto em 2,01 ppm e um aparente

triplete em 3,67 ppm referentes aos hidrogênios da hidroxila (OH) e carbinólico (CHOH), respectivamente. No espectro de RMN-¹H da cetona **3**, é observado o desaparecimento destes sinais relativos aos hidrogênios da hidroxila e carbinólico, indicando a reação de oxidação. Os dados obtidos para os compostos **89**¹²⁹ e **3**¹³¹ estão de acordo com os descritos na literatura.

Foram feitas, então, diversas reações entre o alceno **43a** e Oxone na presença da cetona quiral **3** (Esquema 59 e Tabela 10).



Esquema 59: Síntese do epóxido quiral (+)-**39a** via epoxidação assimétrica de Shi

Tabela 10. Reações para obtenção do epóxido quiral (+)-**39a** via epoxidação assimétrica de Shi^a

	3 (eq.)	Oxone (eq.)	K ₂ CO ₃ (eq.)	Temp. (°C)	Tempo (h)	Conversão (%) ^b	Excesso enantiomérico (%) ^b
1	0,3	1,4	5,8	0	1	59	89
2	0,3	1,4	5,8	0	3	59	90
3	0,3	1,4	5,8	t.a.	5	56	89
4	0,5	1,4	5,8	0	1	67	92
5	1,0 ^c	1,4	5,8	0	2 ^d	64	92
6	0,5	2,8	11,6	0	2	79	89
7	0,5	2,0	8,4	0	2,5	76 ^c	91

^a Todas as reações foram realizadas utilizando-se 0,04 eq. de Bu₄NHSO₄ e CH₃CN como solvente, na presença de tampão aquoso de bórax/EDTA. ^b Determinado por CG com fase estacionária quiral. ^c Mais 0,5 eq. de **3** foram adicionados à reação da entrada 4. ^d Tempo após adição da segunda porção de **3**. ^e O composto (+)-**39a** foi isolado com 68% de rendimento.

Em todas as reações, os produtos reacionais foram analisados por CG com fase estacionária quiral, e os excessos enantioméricos e

conversões foram determinados por comparação com os picos do padrão racêmico (\pm)-**39a** e do material de partida **43a**. A configuração absoluta de (+)-**39a** foi determinada com base em exemplos da literatura para compostos semelhantes,^{23,25} os quais se baseiam no modelo de estado de transição com geometria espiro mostrado no Esquema 4.²²

Na primeira tentativa, foi reproduzido exatamente o mesmo procedimento descrito por Shi para epoxidação de outros alcenos,²⁵ no qual uma solução aquosa de Oxone e outra solução aquosa do K_2CO_3 são adicionadas gota a gota ao balão reacional contendo o substrato **43a**, a cetona quiral **3** em quantidade sub-estequiométrica, o catalisador de transferência de fase Bu_4NHSO_4 e um tampão aquoso de bórax/EDTA em acetonitrila a 0 °C. O pH da reação foi monitorado com papel indicador, ficando em torno de 10 a 11, sendo que abaixo deste valor a cetona quiral **3** sofre oxidação de Baeyer-Villiger, perdendo sua atividade catalítica.²⁵ Após o término da adição das soluções de Oxone e K_2CO_3 , a reação foi imediatamente interrompida e tratada. Porém, sob estas condições, obteve-se uma baixa conversão para o correspondente epóxido quiral (+)-**39a** e um bom excesso enantiomérico (entrada 1). Deixando a reação por mais tempo a 0 °C (entrada 2) ou à temperatura ambiente (entrada 3) não resultou em melhores resultados.

Acreditando-se que estaria havendo uma degradação de **3** no meio reacional, foi feita uma reação com mais catalisador, mantendo-se os demais parâmetros, e obteve-se um aumento significativo na conversão e um pequeno aumento no excesso enantiomérico (entrada 4), porém a adição de uma quantidade ainda maior da cetona **3** no meio reacional não levou a resultados melhores, mesmo após um longo tempo reacional (entrada 5). Foi feito, então, um teste com a utilização de mais oxidante (juntamente com mais K_2CO_3 para manter o pH da reação), havendo uma melhora significativa no valor de conversão, porém com uma pequena diminuição no excesso enantiomérico (entrada 6). Um ótimo excesso enantiomérico e uma conversão moderada foram alcançados utilizando-se 0,5 eq. de **3** e quantidades intermediárias de Oxone e K_2CO_3 (entrada 7).

Por fim, a reação foi realizada na escala de gramas sob estas condições otimizadas e, após cromatografia em coluna, o epóxido quiral (+)-**39a** foi isolado do material de partida com rendimento de 68% (ou 91% considerando-se o material de partida recuperado) e excesso enantiomérico de 91% (Figura 13) e foi caracterizado por RMN-¹H e por medida de rotação óptica. Os dados de RMN-¹H obtidos estão de acordo com os do epóxido racêmico (\pm)-**39a** e a medida de atividade óptica levou a um valor de rotação específica de $[\alpha]_D^{23} = +24,2$ (*c* 1,0,

CHCl₃). Após obtenção do epóxido quiral (+)-**39a** na escala de gramas com um bom excesso enantiomérico (Figura 13), sua azidólise e subsequente ciclização reductiva do azido éster (+)-**40a-anti** foram realizadas conforme os métodos estabelecidos anteriormente para os compostos racêmicos, e forneceram a γ -lactama quiral (-)-**38a-anti** em ótimos rendimentos e diastereosseletividades (Esquema 60).

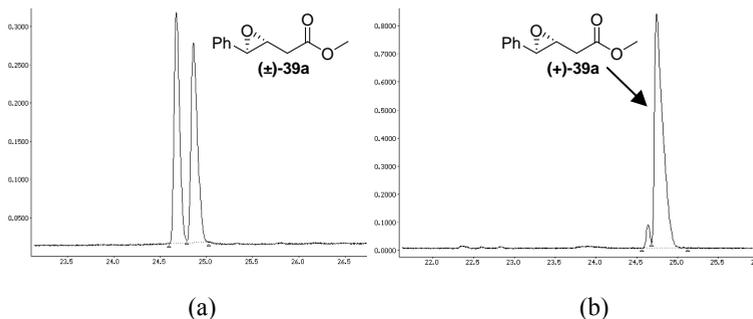
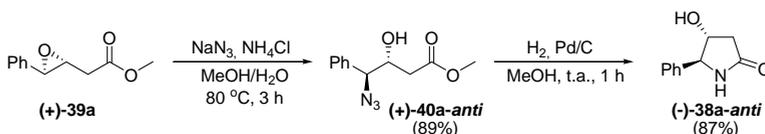


Figura 13: Cromatogramas para o epóxido racêmico (\pm)-**39a** (a) e o epóxido quiral (+)-**39a** (b). Cromatógrafo Shimadzu GC-14B com coluna quiral Restek RT-BetaDEX-sm - 30 m x 0.32 mm x 0.25 μ m. Aliquotas de 1,0 μ L. T_{injetor} e T_{detector} 230 $^{\circ}$ C. Gás carreador H₂ (75 kPa de pressão). Condição da corrida: rampas de 60-180 $^{\circ}$ C (10 $^{\circ}$ C/min) e 180-230 $^{\circ}$ C (15 $^{\circ}$ C/min).



Esquema 60: Síntese da γ -lactama quiral (-)-**38a-anti**

A γ -lactama quiral (-)-**38a-anti** foi analisada por CG com fase estacionária quiral e seus picos foram comparados aos do padrão racêmico (\pm)-**38a-anti** (Figura 14).

O azido éster (+)-**40a-anti** e a γ -lactama (-)-**38a-anti** foram caracterizados por RMN-¹H e por medida da rotação óptica. Além disso, a γ -lactama (-)-**38a-anti** foi caracterizada por ponto de fusão. Os dados de RMN-¹H obtidos estão de acordo com os do azido éster racêmico (\pm)-**40a-anti** e da lactama racêmica (\pm)-**38a-anti** e as medidas de atividade óptica levaram a valores de rotação específica de $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +127,0$ (c 0,83, CHCl₃) para o azido éster (+)-**40a-anti** e $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -15,7$ (c 1,0, MeOH) para a γ -lactama (-)-**38a-anti**.

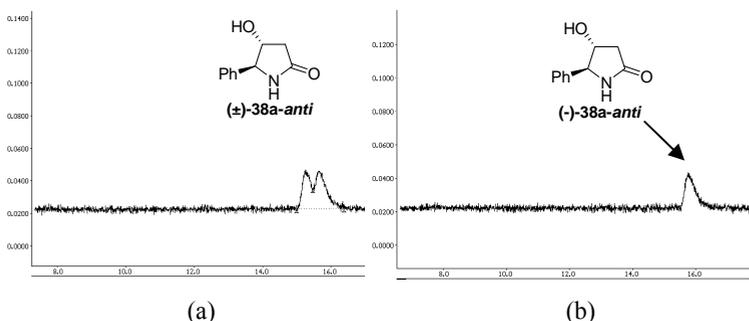


Figura 14: Cromatogramas para a γ -lactama racêmica (\pm)-**38a-anti** (a) e a γ -lactama quiral (-)-**38a-anti** (b). Cromatógrafo Shimadzu GC-14B com coluna quiral Restek RT-BetaDEX-sm - 30 m x 0.32 mm x 0.25 μ m. Aliquotas de 1,0 μ L. T_{injetor} e T_{detector} 230 $^{\circ}$ C. Gás carreador H_2 (75 kPa de pressão). Condição da corrida: rampa de 150-210 $^{\circ}$ C (10 $^{\circ}$ C/min).

A obtenção da γ -lactama quiral (-)-**38a-anti** utilizando a metodologia desenvolvida para a síntese racêmica de (\pm)-**38a-anti** demonstra que, uma vez obtidos os oxirano acetatos de partida com bons valores de ee, é possível preparar os demais derivados quirais com bons rendimentos, já que todas as etapas apresentaram altas regio- e diastereosseletividades.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A abertura de oxirano e aziridino acetatos aril e alquil substituídos foi estudada sistematicamente com os nucleófilos azoteto e/ou brometo. Dependendo do nucleófilo em estudo e do padrão de substituição do substrato, diferentes condições reacionais se mostraram mais eficientes para obtenção dos produtos de cadeia aberta de forma regio- e diastereosseletiva em rendimentos moderados a excelentes.

Com a otimização das reações de abertura dos oxirano e aziridino acetatos, foram obtidos diversos γ -azido ésteres β -substituídos com configurações relativas *sin* e *anti*. Os γ -azido β -hidróxi ésteres foram derivatizados utilizando eletrófilos (EtI, TsCl, Ac₂O) para aumentar a diversidade estrutural dos compostos preparados e também estudar o efeito da presença de diferentes grupos ligados ao carbono C- β na etapa seguinte de ciclização para as γ -lactamas.

A hidrogenação catalítica dos γ -azido ésteres sintetizados levou a γ -lactamas β -substituídas, por meio de ciclização redutiva. Observou-se que a reação de redução do grupo azido ocorre de forma rápida, independentemente dos grupos ligados aos carbonos C- β e C- γ , mas que a ciclização dos intermediários amino ésteres é mais lenta para γ -azido ésteres com configuração *sin* substituídos com grupos volumosos nos carbonos C- β e/ou C- γ . De forma geral, as condições reacionais empregadas foram bastante brandas e o método de purificação muito simples e as γ -lactamas foram obtidas puras em ótimos rendimentos, mesmo nos casos em que grupos reativos como hidroxila e amino livres estavam presentes nos substratos.

Por fim, a síntese de uma γ -lactama quiral a partir de um oxirano acetato quiral, com ótimos excessos enantioméricos, demonstra a aplicabilidade do método para a preparação de compostos de interesse biológico.

6 SEÇÃO EXPERIMENTAL

6.1. Instrumentação e Reagentes

Os espectros de RMN-¹H e RMN-¹³C foram obtidos em um espectrômetro Varian AS-400 (400 e 100 MHz, respectivamente), utilizando como solvente CDCl₃ ou DMSO-*d*₆. Os deslocamentos químicos foram registrados em ppm, relativos ao TMS em 0,00 ppm ou ao solvente (CDCl₃ em 7,26 ppm ou DMSO-*d*₆ em 2,50 ppm para RMN-¹H e CDCl₃ em 77,16 ppm ou DMSO-*d*₆ em 39,52 ppm para RMN-¹³C) como padrão interno. Os espectros de IV foram obtidos em KBr para sólidos e filme para líquidos, utilizando um espectrômetro ABB Bomen FTLA-2000-100, com sistemas de registros computadorizados na região de 4000 a 400 cm⁻¹.

Os pontos de fusão foram medidos em um aparelho Microquímica MQPF301 e não foram corrigidos. Análises elementares foram feitas em um equipamento Carlo Erba CHNS-O EA-1110 (CE Instruments). As análises de HRMS foram realizadas na Universidade Estadual de Campinas, com o apoio do Prof. Paulo Cesar Muniz de Lacerda Miranda, em um espectrômetro Varian Saturn 2100 usando a técnica ESI-TOF.

Os excessos enantioméricos foram determinados por CG, utilizando cromatógrafo a gás Shimadzu GC-14B com coluna quiral (Restek RT-BetaDEX-sm - 30 m x 0.32 mm x 0.25 μm) no laboratório da Prof^a Maria da Graça Nascimento (Departamento de Química – UFSC). Foram injetadas alíquotas de 1,0 μL, sendo que a temperatura do injetor e do detector foi 230 °C e o gás carreador utilizado foi H₂ a 75 kPa de pressão. Para os epóxidos (±)-**39a** e (+)-**39a**, a condição da corrida cromatográfica utilizada foi: rampas de temperatura de 60-180 °C (10 °C/min) e 180-230 °C (15 °C/min). Para as γ-lactamas (±)-**38a-anti** e (-)-**38a-anti**, a condição foi: rampa de temperatura de 150-210 °C (10 °C/min). As medidas de rotação óptica específica também foram realizadas no laboratório da Prof^a Maria da Graça Nascimento, utilizando uma microcélula de 0,90 dm. Os valores de rotação óptica específica ($[\alpha]_D^{20}$, Unidade: °cm²/g) foram calculados pela equação $[\alpha]_D^{20} = (100 \cdot \alpha) / (l \cdot c)$ e reportados sem unidades, sendo que as concentrações (*c*) estão em g/100 mL e o caminho óptico (*l*) em decímetros.

As reações assistidas por micro-ondas foram realizadas em tubos de vidro Pyrex de 10 mL em um reator monomodo CEM Explorer com

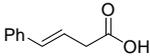
medida de temperatura por infravermelho e medidor de pressão não-invasivos.

As análises cristalográficas foram feitas pelo Prof. Adailton João Bortoluzzi (Departamento de Química – UFSC), sendo que os dados foram coletados à temperatura ambiente em um difratômetro automático ENRAF-NONIUS CAD-4 para monocristais equipado com tubo de molibdênio e monocromador de grafite.

O catalisador Pd/C 10% foi obtido da Sigma-Aldrich. Todos os solventes utilizados foram obtidos de fontes comerciais. Quando indicado, CH₃CN foi seca utilizando CaH₂. Os reagentes foram purificados de acordo com as instruções de Perrin e Armarego,¹³² quando necessário. Colunas cromatográficas foram preparadas utilizando sílica gel (70-230 mesh) como fase estacionária e hexano/acetato de etila como eluente. As reações foram acompanhadas por CCD em placas de sílica gel, usando UV, I₂, ou soluções de *p*-anisaldeído ou ácido fosfomolibdico para visualização.

6.2. Procedimentos Experimentais

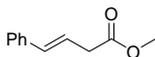
6.2.1. Síntese do ácido (*E*)-4-fenil-3-butenóico (**42a**)⁷⁸

 A uma mistura de ácido malônico (**45**) (20,2 g, 194 mmol) e fenilacetaldeído (**44**) (25,0 mL, 214 mmol) a 25 °C, sob agitação, adicionou-se piridina (22,0 mL, 272 mmol) e a reação foi refluxada por 3 h. Após resfriar até a t.a., a mistura foi acidificada até pH 1 com H₂SO₄ conc. sob banho de gelo e então extraída com CH₂Cl₂. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com NaOH 2 M e os extratos aquosos básicos combinados foram novamente acidificados a pH 1 com H₂SO₄ conc. sob banho de gelo e extraídos com CH₂Cl₂. Os extratos orgânicos combinados foram secos com Na₂SO₄ anidro e concentrados sob pressão reduzida para fornecer **42a**⁷⁸ bruto (25,3 g) como um sólido amarelo claro que foi usado na próxima etapa sem prévia purificação.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,39-7,24 (m, 5H), 6,52 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H), 6,29 (dt, *J* = 15,5, 7,2 Hz, 1H), 3,30 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H).

IV (KBr): ν_{max} 3400-2100 (O-H), 1701 (C=O), 1404 (C-O-H), 1222 (C-O), 744 (C-H_{Ar}) cm⁻¹.

6.2.2. Síntese do (*E*)-4-fenil-3-butenolato de metila (**43a**)



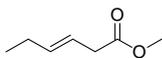
A uma solução de ácido (*E*)-4-fenil-3-butenóico (**42a**) (25,3 g, 156 mmol) em MeOH (403 mL), sob agitação, adicionou-se H₂SO₄ conc. (4,3 mL) e a reação foi agitada a 25 °C por 22 h. Em seguida, o excesso de MeOH foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi diluído com CH₂Cl₂, lavado com H₂O, NaHCO₃ 10% e brine, seco com Na₂SO₄ anidro e concentrado sob pressão reduzida para fornecer um óleo amarelo. Filtração em sílica gel (hexano/EtOAc 9:1) levou a **43a**^{78,80} (23,4 g, 86%) como um óleo amarelo claro.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,38-7,23 (m, 5H), 6,49 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 6,30 (dt, *J* = 15,8, 7,1 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,26 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H).

RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ 172,1 (C), 136,8 (C), 133,5 (CH), 128,6 (2 x CH), 127,6 (CH), 126,3 (2 x CH), 121,7 (CH), 52,0 (CH₃), 38,3 (CH₂).

IV (filme): ν_{\max} 3031 (C_{sp2}-H), 2955 (C_{sp3}-H), 1737 (C=O), 1591 (C=C), 1441 (CH₃), 1258 (C-C(=O)-O), 1163 (O-C-C) cm⁻¹.

6.2.3. Síntese do (*E*)-3-hexenoato de metila (**43b**)



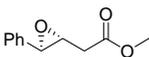
Esterificação do ácido (*E*)-3-hexenóico comercial (5,00 g, 43,8 mmol) e purificação foram efetuadas como descrito acima para o análogo **43a**, fornecendo **43b**^{36,81} (4,21 g, 75%) como um óleo incolor.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 5,60 (dt, *J* = 15,4, 6,1, 1,1 Hz, 1H), 5,50 (dt, *J* = 15,4, 6,6, 1,2 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,02 (dd, *J* = 6,6, 1,1 Hz, 2H), 2,04 (m, 2H), 0,98 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H).

RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ 172,4 (C), 136,1 (CH), 120,5 (CH), 51,5 (CH₃), 37,7 (CH₂), 25,3 (CH₂), 13,2 (CH₃).

IV (filme): ν_{\max} 2963 (C_{sp3}-H), 1742 (C=O), 1436 (CH₃), 1256 (C-C(=O)-O), 1165 (O-C-C) cm⁻¹.

6.2.4. Síntese do *anti*-3-feniloxirano-2-acetato de metila [(±)-**39a**]



A uma mistura de **43a** (3,10 g, 17,6 mmol) e NaHCO₃ (7,00 g, 85,7 mmol) em acetona (54 mL) a 0 °C, sob agitação, adicionou-se gota a gota uma solução de Oxone (14,1 g, 22,9 mmol) em H₂O (54 mL) por um período de 1 h. Em seguida, o banho de gelo foi removido e a reação foi agitada a 25 °C por 2 h. O sólido

insolúvel foi separado por filtração a vácuo e lavado com CH_2Cl_2 . O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi diluído com CH_2Cl_2 , lavado com H_2O , seco com Na_2SO_4 anidro e concentrado sob pressão reduzida para fornecer um óleo amarelo claro. Filtração em sílica gel (hexano/EtOAc 17:3) levou a (\pm)-**39a** (2,9 g, 85%) como um óleo incolor.

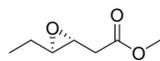
RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,36-7,29 (m, 5H), 3,75 (s, 3H), 3,73 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 3,35 (ddd, $J = 6,3, 5,3, 1,9$ Hz, 1H), 2,76 (dd, $J = 16,2, 5,3$ Hz, 1H), 2,73 (dd, $J = 16,2, 6,3$ Hz, 1H).

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 170,6 (C), 136,7 (C), 128,5 (2 x CH), 128,4 (CH), 125,7 (2 x CH), 58,2 (CH), 57,9 (CH), 52,0 (CH_3), 37,7 (CH_2).

IV (filme): ν_{max} 3002 (C-H epóxido), 2954 ($\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$), 1739 (C=O), 1438 (CH_3), 1174 (O-C-C), 700 (C-H_{Ar}) cm^{-1} .

HRMS (ESI TOF-MS): calc. para $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_3$: 192,0786; obtido: 192,0768.

6.2.5. Síntese do *anti*-3-etiloxirano-2-acetato de metila [(\pm)-**39b**]



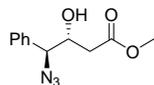
Epoxidação de **43b** (1,50 g, 11,7 mmol) e purificação foram efetuadas como descrito acima para o análogo (\pm)-**39a**, fornecendo (\pm)-**39b**^{36,81} (1,50 g, 89%) como um óleo incolor.

RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 3,73 (s, 3H), 3,05 (dt, $J = 6,0, 2,1$ Hz, 1H), 2,75 (dt, $J = 5,5, 2,1$ Hz, 1H), 2,60 (dd, $J = 16,5, 6,0$ Hz, 1H), 2,54 (dd, $J = 16,5, 6,0$ Hz, 1H), 1,62-1,57 (m, 2H), 1,01 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 171,1 (C), 59,8 (CH), 53,8 (CH), 52,0 (CH_3), 37,7 (CH_2), 24,9 (CH_2), 9,9 (CH_3).

IV (filme): ν_{max} 2966 ($\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$), 1741 (C=O), 1436 (CH_3), 1256 (C-C(=O)-O), 1176 (O-C-C) cm^{-1} .

6.2.6. Síntese do *anti*-4-azido-4-fenil-3-hidroxi-butanoato de metila [(\pm)-**40a-anti**]



Método A: A uma solução de NaN_3 (50,8 mg, 0,781 mmol) e NH_4Cl (27,8 mg, 0,521 mmol) em H_2O (0,25 mL) a 25 °C, sob agitação, adicionou-se uma solução de (\pm)-**39a** (50,0 mg, 0,260 mmol) em MeOH (2,0 mL) e a reação foi agitada a 80 °C por 3 h. Após resfriar até a t.a., o excesso de MeOH foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi diluído com EtOAc, lavado com H_2O , seco com Na_2SO_4 anidro e concentrado sob pressão

reduzida para fornecer um óleo marrom. Filtração em sílica gel (hexano/EtOAc 4:1) levou a (\pm)-**40a-anti** (55,7 mg, 91%) como um óleo amarelo.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,42-7,34 (m, 5H), 4,67 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,28-4,23 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,54-2,53 (m, 2H).

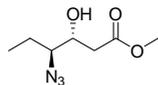
RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ 172,8 (C), 135,9 (C), 128,8 (2 x CH), 128,6 (CH), 127,6 (2 x CH), 71,2 (CH), 69,1 (CH), 52,0 (CH₃), 36,5 (CH₂).

IV (filme): ν_{\max} 3462 (larga, O-H), 3030 (C_{sp2}-H), 2952 (C_{sp3}-H), 2105 (N₃), 1730 (C=O), 1255 (C-C(=O)-O), 703 (C-H_{Ar}) cm⁻¹.

HRMS (ESI TOF-MS): calc. para C₁₁H₁₃N₃O₃: 235,0957; encontrado: 235,0957.

Método B: A um tubo de vidro de 10 mL contendo uma solução de NaN₃ (304 mg, 4,68 mmol) e NH₄Cl (125 mg, 2,34 mmol) em H₂O (0,45 mL), a 25 °C, adicionou-se uma solução de (\pm)-**39a** (300 mg, 1,56 mmol) em MeOH (3,6 mL). O tubo foi selado com um septo, colocado dentro do reator de micro-ondas e irradiado por três pulsos (potência máxima = 100 W, $t = 1$ min de rampa, 2 min de *hold*, $T_{\max} = 80$ °C, agitação “ligada”). Após resfriar até a t.a., o excesso de MeOH foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi diluído com EtOAc, lavado com H₂O, seco com Na₂SO₄ anidro e concentrado sob pressão reduzida para fornecer (\pm)-**40a-anti** (312 mg, 85%) como um óleo amarelo que não foi purificado posteriormente. Os dados espectroscópicos obtidos estão de acordo com aqueles descritos no Método A.

6.2.7. Síntese do *anti*-4-azido-3-hidroxi-hexanoato de metila [(\pm)-**40b-anti**]



Método A: A uma solução de (\pm)-**39b** (500 mg, 3,47 mmol) em CH₃CN anidra (7,5 mL) a 25 °C, sob agitação, adicionou-se NaN₃ (676 mg, 10,4 mmol) e Mg(ClO₄)₂ (1,94 g, 8,67 mmol) e a reação foi agitada a 80 °C por 8 h. Após resfriar até a t.a., a mistura foi diluída com CH₂Cl₂, lavada com HCl 1 M e a fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com brine, secos com Na₂SO₄ anidro e concentrados sob pressão reduzida para fornecer um óleo amarelo. Filtração em sílica gel (hexano/EtOAc 4:1) levou a (\pm)-**40b-anti**³⁶ (473 mg, 73%) como um óleo amarelo.

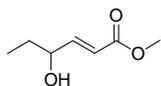
RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 4,02 (dt, *J* = 7,7, 5,1 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,36 (ddd, *J* = 9,2, 5,1, 4,0 Hz, 1H), 2,57-2,55 (m, 2H), 1,65 (ddq, *J* = 14,3, 7,3, 4,0 Hz, 1H), 1,51 (ddq, *J* = 14,3, 9,2, 7,3 Hz, 1H), 1,04 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ 173,4 (C), 70,2 (CH), 67,9 (CH), 52,1 (CH₃), 36,9 (CH₂), 23,7 (CH₂), 10,8 (CH₃).

IV (filme): ν_{\max} 3469 (larga, O-H), 2969 (C_{sp³}-H), 2103 (N₃), 1731 (C=O), 1271 (C-C(=O)-O), 1172 (O-C-C) cm⁻¹.

Método B: A um tubo de vidro de 10 mL contendo uma solução de (±)-**39b** (100 mg, 0,693 mmol) e NaN₃ (135 mg, 2,08 mmol) em CH₃CN anidra (1,4 mL) adicionou-se Mg(ClO₄)₂ (387 mg, 1,73 mmol). O tubo foi selado com um septo, colocado dentro do reator de micro-ondas e irradiado por três pulsos (potência máxima = 100 W, *t* = 1 min de rampa, 2 min de *hold*, T_{max} = 80 °C, agitação “ligada”). Após resfriar até a t.a., a mistura foi diluída com CH₂Cl₂, lavada com HCl 1 M e a fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com brine, secos com Na₂SO₄ anidro e concentrados sob pressão reduzida para fornecer um óleo amarelo. Purificação por cromatografia em coluna de sílica gel (hexano/EtOAc 4:1) levou a (±)-**40b-anti**³⁶ (91 mg, 70%) como um óleo amarelo claro. Os dados espectroscópicos obtidos estão de acordo com aqueles descritos no Método A.

6.2.8. Síntese do (*E*)-4-hidroxi-3-hexenoato de metila (**48b**)

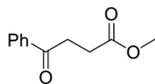


A uma solução de (±)-**39b** (50 mg, 0,35 mmol) em DMF (1,0 mL) a 25 °C, sob agitação, adicionou-se DABCO (78 mg, 0,69 mmol) e a reação foi agitada a 25 °C por 22 h. Em seguida, a mistura foi diluída com EtOAc, lavada com HCl 1 M e H₂O, seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida para fornecer **48b**⁸⁴ (37 mg, 73%) como um óleo incolor.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 6,94 (dd, *J* = 15,7, 5,0 Hz, 1H), 6,03 (dd, *J* = 15,7, 1,7 Hz, 1H), 4,26-4,21 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 1,70-1,55 (m, 2H), 0,95 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

IV (filme): ν_{\max} 3650-3200 (larga, O-H), 2968 (C_{sp³}-H), 2879 (C_{sp³}-H), 1726 (C=O), 1660 (C=C), 1437 (CH₃), 1276 (C-C(=O)-O), 1172 (O-C-C) cm⁻¹.

6.2.9. Síntese do 3-benzoilpropionato de metila (49)

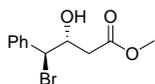


Tratamento básico de (\pm)-**39a** (50 mg, 0,26 mmol) por 20 h foi efetuado como descrito acima para **48b**, fornecendo **49**⁸⁵ (49 mg, 98%) como um óleo incolor.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,98 (dd, J = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,59-7,55 (m, 1H), 7,48-7,44 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,32 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,77 (t, J = 6,6 Hz, 2H).

IV (filme): ν_{\max} 3060 (C_{sp2}-H), 2952 (C_{sp3}-H), 1738 (C=O), 1687 (C=O), 1596 (C=C), 1449 (CH₃), 1220 (C-C(=O)-O), 1168 (O-C-C) cm⁻¹.

6.2.10. Síntese do *anti*-4-bromo-4-fenil-3-hidroxibutanoato de metila [(\pm)-**57a-anti**]



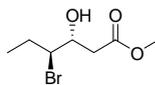
A uma solução de (\pm)-**39a** (1,0 g, 5,2 mmol) em THF (105 mL) a -15 °C (banho de gelo/NaCl/EtOH), sob agitação, adicionou-se LiBr (1,81 g, 20,8 mmol) e Amberlist 15 (2,29 g, 440 mg/mmol) e a reação foi agitada a -15 °C por 1 h. Em seguida, o sólido insolúvel foi separado por filtração em papel filtro e lavado com CH₂Cl₂. O filtrado foi lavado com H₂O e brine, seco com Na₂SO₄ anidro e concentrado sob pressão reduzida para fornecer uma mistura (98:2) bruta de (\pm)-**57a-anti**:(\pm)-**57a-sin** (1,2 g, 85%) como um óleo incolor que foi usado na próxima etapa sem prévia purificação.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) (dados para o isômero majoritário (\pm)-**57a-anti**): δ 7,47-7,32 (m, 5H), 4,98 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,52 (ddd, J = 8,7, 6,8, 3,1 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,89 (dd, J = 16,5, 3,1 Hz, 1H), 2,63 (dd, J = 16,5, 8,7 Hz, 1H).

RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) (dados para o isômero majoritário (\pm)-**57a-anti**): δ 172,3 (C), 138,0 (C), 128,9 (CH), 128,8 (CH), 128,6 (CH), 71,9 (CH), 57,3 (CH), 52,1 (CH₃), 38,6 (CH₂).

IV (filme): ν_{\max} 3472 (larga, O-H), 3029 (C_{sp2}-H), 2951 (C_{sp3}-H), 1734 (C=O), 1170 (O-C-C), 701 (C-H_{Ar}) cm⁻¹.

6.2.11. Síntese do *anti*-4-bromo-3-hidroxi-hexanoato de metila [(\pm)-**57b-anti**]



A uma solução de (\pm)-**39b** (500 mg, 3,47 mmol) em CH₃CN anidra (7,0 mL) a 0 °C (banho de gelo), sob agitação, adicionou-se LiBr (904 mg, 10,4 mmol) e

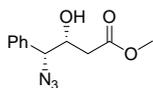
$Mg(ClO_4)_2$ (1,94 g, 8,68 mmol) [A adição de $Mg(ClO_4)_2$ deve ser feita sob agitação vigorosa para evitar uma transformação altamente exotérmica que causa formação de sub-produtos]. O banho de gelo foi removido e a reação foi agitada a 25 °C por 1 h. Em seguida, a mistura foi diluída com CH_2Cl_2 , lavada com HCl 1 M e a fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 . As fases orgânicas combinadas foram lavadas com H_2O , secas com Na_2SO_4 anidro e concentradas sob pressão reduzida para fornecer (\pm)-**57b-anti** bruto (742 mg, 95%) como um óleo incolor que foi usado na próxima etapa sem prévia purificação.

RMN-¹H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 4,11 (ddd, $J = 8,8, 5,8, 3,1$ Hz, 1H), 4,02 (ddd, $J = 9,4, 5,8, 3,4$ Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,77 (dd, $J = 16,6, 3,1$ Hz, 1H), 2,66 (dd, $J = 16,6, 8,8$ Hz, 1H), 1,99 (ddq, $J = 14,6, 7,3, 3,4$ Hz, 1H), 1,79 (ddq, $J = 14,6, 9,4, 7,3$ Hz, 1H), 1,08 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

RMN-¹³C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 172,9 (C), 70,8 (CH), 62,6 (CH), 52,0 (CH_3), 38,4 (CH_2), 27,5 (CH_2), 12,2 (CH_3).

IV (filme): ν_{max} 3470 (larga, O-H), 2971 (C_{sp^3} -H), 1736 (C=O), 1438 (CH_3), 1174 (O-C-C) cm^{-1} .

6.2.12. Síntese do *sin*-4-azido-4-fenil-3-hidroxi-butanoato de metila [(\pm)-**40a-sin**]



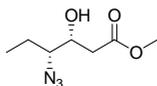
A uma solução da mistura 98:2 de (\pm)-**57a-anti**:(\pm)-**57a-sin** (1,0 g, 3,7 mmol) em DMF (25 mL), sob agitação, adicionou-se NaN_3 (0,72 g, 11,1 mmol) e a reação foi agitada a 25 °C por 7 h. Em seguida, a mistura foi diluída com EtOAc, lavada com H_2O e brine, seca com Na_2SO_4 anidro e concentrada sob pressão reduzida para fornecer um óleo amarelo claro. Filtração em sílica gel (hexano/EtOAc 4:1) levou a uma mistura 98:2 de (\pm)-**40a-sin**:(\pm)-**40a-anti** (0,74 g, 86%) como um óleo incolor.

RMN-¹H ($CDCl_3$, 400 MHz) (dados para o isômero majoritário (\pm)-**40a-sin**): δ 7,40-7,33 (m, 5H), 4,51 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 4,23 (ddd, $J = 8,2, 7,4, 4,1$ Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,39 (dd, $J = 16,3, 8,2$ Hz, 1H), 2,33 (dd, $J = 16,3, 4,1$ Hz, 1H).

RMN-¹³C ($CDCl_3$, 100 MHz) (dados para o isômero majoritário (\pm)-**40a-sin**): δ 172,0 (C), 136,0 (C), 128,9 (2 x CH), 128,8 (CH), 127,6 (2 x CH), 71,3 (CH), 70,1 (CH), 51,8 (CH_3), 37,8 (CH_2).

IV (filme): ν_{max} 3491 (larga, O-H), 3030 (C_{sp^2} -H), 2947 (C_{sp^3} -H), 2103 (N_3), 1734 (C=O), 1252 (C-C(=O)-O), 701 (C- H_{Ar}) cm^{-1} .

6.2.13. Síntese do *sin*-4-azido-3-hidroxi-hexanoato de metila [(±)-40b-*sin*]



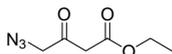
A uma solução de (±)-**57b-anti** (700 mg, 3,11 mmol) em DMSO (14,0 mL) a 25 °C, sob agitação, adicionou-se NaN₃ (606 mg, 9,33 mmol) e a reação foi agitada a 40 °C por 30 h. Em seguida, a mistura foi diluída com EtOAc, lavada com H₂O, seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida para fornecer um óleo amarelo. Filtração em sílica gel (hexano/EtOAc 4:1) levou a uma mistura 98:2 de (±)-**40b-sin**:(±)-**40b-anti** (420 mg, 72%) como um óleo incolor.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) (dados para o isômero majoritário (±)-**40b-sin**)³⁶: δ 4,10-4,05 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,11 (ddd, *J* = 8,1, 5,8, 3,9 Hz, 1H), 3,01 (d, *J* = 4,9 Hz, troca com D₂O, 1H), 2,64 (dd, *J* = 16,4, 9,2 Hz, 1H), 2,51 (dd, *J* = 16,4, 3,5 Hz, 1H), 1,67-1,76 (m, 2H) 1,04 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz) (dados para o isômero majoritário (±)-**40b-sin**)³⁶: δ 172,8 (C), 69,6 (CH), 67,0 (CH), 52,0 (CH₃), 38,5 (CH₂), 23,4 (CH₂), 10,7 (CH₃).

IV (filme): ν_{max} 3477 (larga, O-H), 2970 (C_{sp3}-H), 2104 (N₃), 1734 (C=O), 1173 (O-C-C) cm⁻¹.

6.2.14. Síntese do 4-azido-3-oxobutanoato de etila (64)

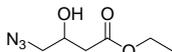


A uma solução de **62** (5,00 g, 30,4 mmol) em acetona (45 mL) e H₂O (15 mL), sob agitação, adicionou-se NaN₃ (3,90 g, 60,8 mmol) e a reação foi agitada a 25 °C por 15 h. Em seguida, a mistura foi diluída com CH₂Cl₂, lavada com H₂O, seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida para fornecer um óleo amarelo. Filtração em sílica gel (hexano/EtOAc 9:1) levou a **64**¹¹⁸ (4,2 g, 81%) como um óleo amarelo claro.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 4,22 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 1,29 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

IV (filme): ν_{max} 2984 (C_{sp3}-H), 2108 (N₃), 1724 (larga, C=O éster e C=O cetona), 1281 (C-C(=O)-O), 1184 (O-C-C) cm⁻¹.

6.2.15. Síntese do 4-azido-3-hidroxi-butanoato de etila (61)



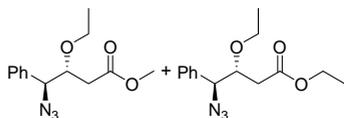
A uma solução de **64** (3,80 g, 22,2 mmol) em EtOH absoluto (46 mL) a 0 °C (banho de gelo), sob agitação,

adicionou-se NaBH_4 (420 mg, 11,1 mmol). O banho de gelo foi removido e a reação foi agitada a 25 °C por 2 h. Em seguida, o excesso de NaBH_4 foi eliminado pela adição de HCl 1 M e o excesso de EtOH foi removido sob pressão reduzida. A mistura foi extraída com Et_2O e os extratos orgânicos combinados foram lavados com brine, secos com Na_2SO_4 anidro e concentrados sob pressão reduzida para fornecer um óleo amarelo. Filtração em sílica gel (hexano/EtOAc 7:3) levou a **61** (2,5 g, 65%) como um óleo amarelo claro.

RMN-¹H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 4,21-4,16 (m, 3H), 3,38 (dd, $J = 12,4$, 4,4 Hz, 1H), 3,32 (dd, $J = 12,4$, 6,3 Hz, 1H), 2,55 (dd, $J = 14,3$, 5,5 Hz, 1H), 2,52 (dd, $J = 14,3$, 2,6 Hz, 1H), 1,28 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

IV (filme): ν_{max} 3449 (larga, O-H), 2983 ($\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$), 2105 (N_3), 1727 (larga, C=O éster), 1291 (C-C(=O)-O), 1177 (O-C-C) cm^{-1} .

6.2.16. Síntese de *anti*-4-azido-3-etoxi-4-fenilbutanoato de metila [(±)-**66-anti**] + *anti*-4-azido-3-etoxi-4-fenilbutanoato de etila [(±)-**67-anti**]



A uma solução de (\pm)-**40a-anti** (300 mg, 1,27 mmol) em CH_2Cl_2 (3,0 mL) a 25 °C, sob agitação, adicionou-se EtI (0,61 mL, 7,7 mmol) e Ag_2O (1,77 g, 7,66 mmol) e a reação foi refluxada por 24 h na ausência de luz. Em seguida, outra porção de EtI (0,61 mL, 7,7 mmol) foi adicionada e a reação foi agitada sob refluxo por um período adicional de 18 h. Após resfriar até a t.a., o sólido insolúvel foi separado por filtração em celite e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer um óleo amarelo. Filtração em sílica gel (hexano/EtOAc 4:1) levou a uma mistura 60:40 de (\pm)-**66-anti**:(\pm)-**67-anti** (269 mg, 80%) como um óleo amarelo claro.

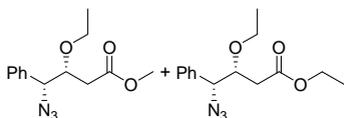
RMN-¹H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,39-7,31 (m, 5H majoritário, 5H minoritário), 4,73 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H majoritário), 4,72 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H minoritário), 4,10 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H minoritário), 4,01-3,97 (m, 1H majoritário, 1H minoritário), 3,63 (s, 3H majoritário), 3,57-3,46 (m, 2H majoritário, 2H minoritário), 2,61-2,53 (m, 1H majoritário, 1H minoritário), 2,42 (dd, $J = 15,9$, 3,8 Hz, 1H majoritário), 2,41 (dd, $J = 15,8$, 3,9 Hz, 1H minoritário), 1,23 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H minoritário), 1,10 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H majoritário, 3H minoritário).

RMN-¹³C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 171,9 (C), 171,4 (C), 136,5 (C), 136,4 (C), 128,7 (CH), 128,4 (CH), 128,3 (CH), 127,5 (CH), 80,0 (CH), 79,9

(CH), 67,3 (CH₂), 67,2 (CH₂), 66,6 (CH), 66,5 (CH), 60,7 (CH₂), 51,8 (CH₃), 36,3 (CH₂), 36,0 (CH₂), 15,4 (CH₃), 14,2 (CH₃).

IV (filme): ν_{\max} 3031 (C_{sp2}-H), 2978 (C_{sp3}-H), 2104 (N₃), 1738 (C=O), 1252 (C-C(=O)-O), 1172 (O-C-C), 701 (C-H_{Ar}) cm⁻¹.

6.2.17. Síntese de *sin*-4-azido-3-etoxi-4-fenilbutanoato de metila [(±)-66-*sin*] + *sin*-4-azido-3-etoxi-4-fenilbutanoato de etila [(±)-67-*sin*]



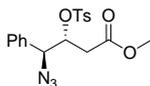
A uma solução da mistura 98:2 de (±)-**40a-syn**:(±)-**40a-anti** (330 mg, 1,40 mmol) em CH₂Cl₂ (3,3 mL) a 25 °C, sob agitação, adicionou-se EtI (0,67 mL, 8,4 mmol) e Ag₂O (1,95 g, 8,42 mmol) e a reação foi refluxada por 23 h na ausência de luz. Após resfriar até a t.a., o sólido insolúvel foi separado por filtração em celite e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer um óleo amarelo. Filtração em sílica gel (hexano/EtOAc 4:1) levou a uma mistura 70:30 de (±)-**66-sin**:(±)-**67-sin** (343 mg, 93%) como um óleo amarelo claro.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,38-7,30 (m, 5H majoritário, 5H minoritário), 4,58 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H majoritário, 1H minoritário), 4,10-4,04 (m, 2H minoritário), 3,97-3,92 (m, 1H majoritário, 1H minoritário), 3,68-3,63 (m, 2H majoritário, 2H minoritário), 3,61 (s, 3H majoritário), 2,38-2,35 (m, 2H majoritário, 2H minoritário), 1,22 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H minoritário), 1,19 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H majoritário), 1,10 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H minoritário).

RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ 171,5 (C), 136,7 (C), 136,6 (C), 128,9 (CH), 128,7 (CH), 127,8 (CH), 79,7 (CH), 79,6 (CH), 69,1 (CH), 67,5 (CH₂), 60,7 (CH₂), 51,8 (CH₃), 37,5 (CH₂), 37,2 (CH₂), 15,6 (CH₃), 14,3 (CH₃).

IV (filme): ν_{\max} 3032 (C_{sp2}-H), 2977 (C_{sp3}-H), 2104 (N₃), 1738 (C=O), 1253 (C-C(=O)-O), 1169 (O-C-C), 701 (C-H_{Ar}) cm⁻¹.

6.2.18. Síntese do *anti*-4-azido-4-fenil-3-[(4-toluenossulfonyl)oxi]butanoato de metila [(±)-69-*anti*]



A uma mistura de (±)-**40a-anti** (300 mg, 1,28 mmol) e piridina (1,20 mL, 15,3 mmol), sob agitação, adicionou-se TsCl (730 mg, 3,83 mmol) e a reação foi agitada a 25 °C por 17 h. Em seguida, a mistura foi diluída com CH₂Cl₂, lavada com

HCl 1 M e H₂O, seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida para fornecer um óleo marrom. Purificação por cromatografia em coluna de sílica gel (hexano/EtOAc 9:1) levou a (\pm)-**69-anti** (407 mg, 82%) como um sólido amarelo claro.

Ponto de fusão: 71-72 °C

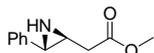
RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,72 (d, J = 8,40, 2H), 7,34-7,26 (m, 7H), 5,12 (dt, J = 7,6, 4,5 Hz, 1H), 5,04 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 3,51 (s, 3H), 2,80 (dd, J = 16,4, 7,4 Hz, 1H), 2,52 (dd, J = 16,4, 4,7 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H).

RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ 169,7 (C), 145,1 (C), 134,5 (C), 133,3 (C), 129,8 (CH), 129,0 (CH), 128,9 (CH), 128,0 (CH), 127,3 (CH), 80,27 (CH), 67,20 (CH), 52,0 (CH₃), 34,8 (CH₂), 21,8 (CH₃).

IV (KBr): ν_{\max} 3066 (C_{sp2}-H), 2951 (C_{sp3}-H), 2112 (N₃), 1745 (C=O), 1360 (S=O), 1261 (C-C(=O)-O), 1176 (S=O) cm⁻¹.

Análise Elementar: calc. para C₁₈H₁₉N₃SO₅: C, 55,52; H, 4,92; N, 10,79; S, 8,23. Obtido: C, 55,81; H, 5,14; N, 10,56; S, 7,85.

6.2.19. Síntese do *anti*-3-fenilaziridino-2-acetato de metila [(\pm)-**76a-anti**]



Em um balão de três bocas, uma solução de (\pm)-**40a-anti** (2,00 g, 8,50 mmol) em CH₃CN anidra (47 mL), sob agitação, foi aquecida sob atmosfera inerte (N₂) até entrar em refluxo. Imediatamente, adicionou-se PPh₃ (2,20 g, 8,50 mmol) e a reação foi agitada sob refluxo por 3 h. Após resfriar até a t.a., a mistura foi concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia em coluna de sílica gel (hexano/EtOAc 7:3) para fornecer (\pm)-**76a-anti** (1,25 g, 77%) como um óleo esverdeado.

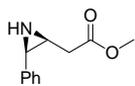
RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,31-7,18 (m, 5H), 3,70 (s, 3H), 2,77 (sl, 1H), 2,66-2,62 (m, 1H), 2,54-2,48 (m, 2H).

RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ 171,8 (C), 139,4 (C), 128,6 (2 x CH), 127,4 (CH), 125,7 (2 x CH), 52,0 (CH₃), 39,4 (CH), 38,7 (CH₂), 36,3 (CH).

IV (filme): ν_{\max} 3285 (larga, N-H), 3026 (C_{sp2}-H), 2952 (C_{sp3}-H), 1735 (C=O), 1200 (C-C(=O)-O), 1170 (O-C-C), 701 (C-H_{Ar}) cm⁻¹.

HRMS (ESI TOF-MS): calc. para C₁₁H₁₃NO₂: 191,0946; obtido: 191,0939.

6.2.20. Síntese do *sin*-3-fenilaziridino-2-acetato de metila [(±)-76a-*sin*]



Aziridação da mistura 98:2 de (±)-40a-*sin*:(±)-40a-*anti* (300 mg, 1,28 mmol) foi efetuada como descrito acima para (±)-76a-*anti*, seguida de purificação por cromatografia em coluna de sílica gel (hexano/EtOAc 3:2), fornecendo o isômero (±)-76a-*sin* (166 mg, 71%) isolado como um sólido branco.

Ponto de fusão: 67-68 °C

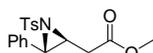
RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,34-7,24 (m, 5H), 3,63 (s, 3H), 3,39 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 2,75 (appq, *J* = 6,5 Hz, 1H), 2,19 (dd, *J* = 17,2, 7,1 Hz, 1H), 2,11 (dd, *J* = 17,2, 5,9 Hz, 1H).

RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ 172,6 (C), 136,8 (C), 128,2 (2 x CH), 127,8 (2 x CH), 127,1 (CH), 51,7 (CH₃), 36,3 (CH), 33,8 (CH₂), 32,9 (CH).

IV (KBr): ν_{\max} 3204 (larga, N-H), 3028 (C_{sp2}-H), 2995 (C_{sp3}-H), 1732 (C=O), 1160 (O-C-C), 699 (C-H_{Ar}) cm⁻¹.

Análise Elementar: calc. para C₁₁H₁₃NO₂: C, 69,09 H, 6,85; N, 7,32. Obtido: C, 68,91; H, 7,20; N, 7,29.

6.2.21. Síntese do *anti*-3-fenil-1-(4-toluenossulfonil)aziridino-2-acetato de metila [(±)-77a-*anti*]



A uma mistura de (±)-76a-*anti* (191 mg, 1,00 mmol) e piridina (0,77 mL, 10 mmol) a 0 °C (banho de gelo), sob agitação, adicionou-se TsCl (210 mg, 1,10 mmol) e a reação foi agitada a 0 °C por 45 min. Em seguida, a mistura foi diluída com CH₂Cl₂, lavada com HCl 0,5 M e H₂O, seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida para fornecer um óleo amarelo. Adição de EtOH e trituração do resíduo insolúvel com uma espátula induziram a precipitação de um sólido que foi separado por filtração a vácuo (este procedimento foi repetido com o filtrado, até que não precipitasse mais sólido) para fornecer (±)-77a-*anti* (232 mg, 67%) como um sólido branco.

Ponto de fusão: 89-90 °C

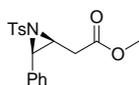
RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,83 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,30-7,25 (m, 5H), 7,20-7,18 (m, 2H), 3,88 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,31 (dt, *J* = 8,2, 3,9 Hz, 1H), 3,20 (dd, *J* = 16,5, 8,2 Hz, 1H), 3,18 (dd, *J* = 16,5, 8,2 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H).

RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ 170,9 (C), 144,5 (C), 137,2 (C), 134,8 (C), 129,8 (CH), 128,7 (CH), 128,4 (CH), 127,6 (CH), 126,8 (CH), 52,3 (CH₃), 48,2 (CH), 47,4 (CH), 33,4 (CH₂), 21,8 (CH₃).

IV (KBr): ν_{\max} 3037 (C_{sp²-H}), 2954 (C_{sp³-H}), 1735 (C=O), 1320 (S=O), 1167 (S=O e O-C-C) cm⁻¹.

Análise Elementar: calc. para C₁₈H₁₉NO₄S: C, 62,59; H, 5,54; N, 4,06; S, 9,28. Obtido: C, 62,85; H, 5,47; N, 4,10; S, 8,89.

6.2.22. Síntese do *sin*-3-fenil-1-(4-toluenossulfonil)aziridino-2-acetato de metila [(±)-77a-*sin*]



Tosilação de (±)-76a-*sin* (191 mg, 1,00 mmol) foi efetuada como descrito acima para (±)-77a-*anti*, seguida de purificação por cromatografia em coluna de sílica gel (hexano/EtOAc 4:1), fornecendo (±)-77a-*sin* (268 mg, 91%) como um sólido branco.

Ponto de fusão: 79-80 °C

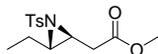
RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,88 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,33 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,28-7,22 (m, 5H), 4,02 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,41 (appq, *J* = 6,5 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,33 (dd, *J* = 17,0, 6,6 Hz, 1H), 2,17 (dd, *J* = 17,0, 6,4 Hz, 1H).

RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ 170,1 (C), 144,6 (C), 134,5 (C), 131,9 (C), 129,6 (CH), 128,3 (CH), 128,1 (CH), 128,0 (CH), 127,3 (CH), 51,7 (CH₃), 44,4 (CH), 41,7 (CH), 31,9 (CH₂), 21,5 (CH₃).

IV (KBr): ν_{\max} 3001 (C_{sp²-H}), 2949 (C_{sp³-H}), 1738 (C=O), 1319 (S=O), 1162 (O-C-C), 1155 (S=O) cm⁻¹.

Análise Elementar: calc. para C₁₈H₁₉NO₄S: C, 62,59; H, 5,54; N, 4,06; S, 9,28. Obtido: C, 62,49; H, 5,62; N, 4,08; S, 9,66.

6.2.23. Síntese do *anti*-3-etil-1-(4-toluenossulfonil)aziridino-2-acetato de metila [(±)-77b-*anti*]



Em um balão de três bocas, uma solução de (±)-40b-*anti* (468 mg, 2,50 mmol) em CH₃CN anidra (18,0 mL), sob agitação, foi aquecida sob atmosfera inerte (N₂) até entrar em refluxo. Imediatamente, adicionou-se PPh₃ (655 mg, 2,50 mmol) e a reação foi agitada sob refluxo por 2 h. Após resfriar até a t.a., a mistura foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com piridina (2,0 mL, 25 mmol) e adicionou-se TsCl (524 mg, 2,75 mmol) a 0 °C (banho de gelo) e a reação foi agitada a 0 °C por 30 min. A mistura final

foi diluída com CH_2Cl_2 , lavada com HCl 0,5 M e H_2O , seca com Na_2SO_4 anidro e concentrada sob pressão reduzida para fornecer um óleo amarelo. Filtração em sílica gel (hexano/ EtOAc 1:1) levou a (\pm)-**77b-anti** (550 mg, 74% nas duas etapas) como um óleo incolor.

RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,83 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,31 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,98 (ddd, $J = 7,2, 5,5, 4,3$ Hz, 1H), 2,93 (dd, $J = 16,5, 5,5$ Hz, 1H), 2,80 (dd, $J = 16,5, 7,2$ Hz, 1H), 2,72 (dt, $J = 6,4, 4,3$ Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,82-1,64 (m, 2H), 0,93 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 170,8 (C), 144,1 (C), 137,5 (C), 129,5 (2 x CH), 127,5 (2 x CH), 52,0 (CH_3), 50,0 (CH), 44,3 (CH), 34,4 (CH_2), 23,4 (CH_2), 21,6 (CH_3), 11,5 (CH_3).

IV (filme): ν_{max} 3003 ($\text{C}_{\text{sp}2}\text{-H}$), 2953 ($\text{C}_{\text{sp}3}\text{-H}$), 1741 (C=O), 1254 (S=O), 1193 (O-C-C), 1173 (S=O) cm^{-1} .

6.2.24. Síntese do *anti*-1-etoxicarbonil-3-fenilaziridino-2-acetato de metila [(\pm)-**78a-anti**]

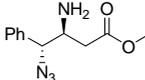
 A uma solução de (\pm)-**76a-anti** (191 mg, 1,00 mmol) em Et_2O (12 mL) a 0 °C (banho de gelo), sob agitação, adicionou-se trietilamina (0,21 mL, 1,5 mmol) e cloroformiato de etila (0,14 mL, 1,5 mmol) e a reação foi agitada a 0 °C por 20 min. Em seguida, a mistura foi diluída com Et_2O , lavada com solução saturada de NaHCO_3 e H_2O , seca com Na_2SO_4 anidro e concentrada sob pressão reduzida para fornecer (\pm)-**78a-anti** (213 mg, 81%) como um óleo amarelo claro.

RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,33-7,28 (m, 5H), 4,20-4,05 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,39 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 3,00 (ddd, $J = 6,8, 6,0, 3,1$ Hz, 1H), 2,83 (dd, $J = 16,6, 6,0$ Hz, 1H), 2,54 (dd, $J = 16,6, 6,8$ Hz, 1H), 1,19 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 170,7 (C), 161,0 (C), 135,9 (C), 128,6 (2 x CH), 128,1 (CH), 126,7 (2 x CH), 62,7 (CH_2), 52,2 (CH_3), 45,1 (CH), 41,8 (CH), 36,0 (CH_2), 14,3 (CH_3).

IV (filme): ν_{max} 2983 ($\text{C}_{\text{sp}3}\text{-H}$), 1739 (C=O éster), 1720 (C=O carbamato), 1192 (O-C-C), 699 (C- H_{Ar}) cm^{-1} .

6.2.25. Síntese do *anti*-3-amino-4-azido-4-fenilbutanoato de metila [(\pm)-**79a-anti**]

 A uma solução de NaN_3 (975 mg, 15,0 mmol) e NH_4Cl (160 mg, 3,00 mmol) em H_2O (1,5 mL) a 25 °C, sob

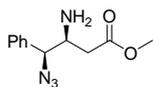
agitação, adicionou-se uma solução de (\pm)-**76a-anti** (287 mg, 1,50 mmol) em MeOH (12 mL) e a reação foi agitada a 80 °C por 20 min. Após resfriar até a t.a., o excesso de MeOH foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi diluído com CH₂Cl₂, lavado com H₂O, seco com Na₂SO₄ anidro e concentrado sob pressão reduzida para fornecer um óleo marrom. Filtração em sílica gel (hexano/EtOAc 1:1) levou a (\pm)-**79a-anti** (284 mg, 81%) como um óleo amarelo claro.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,45-7,33 (m, 5H), 4,47 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,43 (ddd, $J = 9,0, 7,3, 3,5$ Hz, 1H), 2,67 (dd, $J = 16,2, 3,5$ Hz, 1H), 2,37 (dd, $J = 16,2, 9,0$ Hz, 1H).

RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ 172,7 (C), 136,6 (C), 129,1 (2 x CH), 128,9 (CH), 127,8 (2 x CH), 70,6 (CH), 52,7 (CH), 51,9 (CH₃), 37,9 (CH₂).

IV (filme): ν_{\max} 3379 e 3322 (NH₂), 3027 (C_{sp2}-H), 2949 (C_{sp3}-H), 2103 (N₃), 1733 (C=O éster), 1251 (C-C(=O)-O), 707 (C-H_{Ar}) cm⁻¹.

6.2.26. Síntese do *sin*-3-amino-4-azido-4-fenilbutanoato de metila [(\pm)-**79a-sin**]



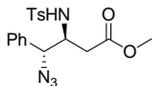
A uma solução de (\pm)-**76a-sin** (250 mg, 1,31 mmol) em CH₃CN anidra (4,2 mL) a 25 °C, sob agitação, adicionou-se NaN₃ (255 mg, 3,92 mmol) e Mg(ClO₄)₂ (730 mg, 3,27 mmol) e a reação foi agitada a 80 °C por 1 h. Após resfriar até a t.a., a mistura foi diluída com CH₂Cl₂, lavada com brine, seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida para fornecer um óleo marrom. Purificação por cromatografia em coluna de sílica gel (hexano/EtOAc 1:1) levou a (\pm)-**79a-sin** (165 mg, 54%) como um óleo amarelo.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,44-7,30 (m, 5H), 4,49 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,40 (ddd, $J = 8,6, 7,2, 4,2$ Hz, 1H), 2,38 (dd, $J = 16,2, 4,2$ Hz, 1H), 2,24 (dd, $J = 16,2, 8,6$ Hz, 1H).

RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ 172,3 (C), 137,0 (C), 129,1 (2 x CH), 128,9 (CH), 127,6 (2 x CH), 71,4 (CH), 53,2 (CH), 51,9 (CH₃), 38,6 (CH₂).

IV (filme): ν_{\max} 3384 e 3322 (NH₂), 3030 (C_{sp2}-H), 2951 (C_{sp3}-H), 2103 (N₃), 1732 (C=O éster), 1251 (C-C(=O)-O), 702 (C-H_{Ar}) cm⁻¹.

6.2.27. Síntese do *anti*-4-azido-4-fenil-3-[(4-toluenossulfonyl)amino]butanoato de metila [(±)-80a-*anti*]



Método A: A uma solução de NaN₃ (325 mg, 5,00 mmol) e NH₄Cl (53 mg, 1,00 mmol) em H₂O (1,0 mL) a 0 °C (banho de gelo), sob agitação, adicionou-se uma solução de (±)-77a-*anti* (173 mg, 0,50 mmol) em MeOH (8,0 mL) e a reação foi agitada a 0 °C por 30 min. Em seguida, o excesso de MeOH foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi diluído com CH₂Cl₂, lavado com H₂O, seco com Na₂SO₄ anidro e concentrado sob pressão reduzida para fornecer um óleo incolor. Adição de Et₂O e trituração do resíduo insolúvel com uma espátula induziram a precipitação de um sólido que foi separado por filtração a vácuo (este procedimento foi repetido com o filtrado, até que não precipitasse mais sólido) para fornecer (±)-80a-*anti* (155 mg, 80%) como um sólido branco.

Ponto de fusão: 99-100 °C

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,63 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,32-7,31 (m, 3H), 7,24-7,20 (m, 4H), 5,46 (d, *J* = 9,0 Hz, troca com D₂O, 1H), 4,87 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,84-3,77 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 2,55 (dd, *J* = 16,2, 6,5 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,37 (dd, *J* = 16,2, 4,7 Hz, 1H).

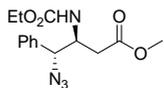
RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ 171,5 (C), 143,7 (C), 137,4 (C), 136,0 (C), 129,8 (CH), 129,0 (CH), 128,8 (CH), 127,2 (CH), 127,1 (CH), 68,3 (CH), 55,4 (CH), 52,0 (CH₃), 33,9 (CH₂), 21,7 (CH₃).

IV (KBr): ν_{max} 3413 e 3314 (N-H), 3032 (C_{sp2}-H), 2958 (C_{sp3}-H), 2110 (N₃), 1727 (C=O), 1324 (S=O), 1176 (O-C-C), 1151 (S=O) cm⁻¹.

Análise Elementar: calc. para C₁₈H₂₀N₄O₄S: C, 55,66; H, 5,19; N, 14,42; S, 8,25. Obtido: C, 55,87; H, 5,29; N, 14,37; S, 7,89.

Método B: A uma mistura de (±)-79a-*anti* (130 mg, 0,550 mmol) e piridina (0,45 mL, 5,5 mmol) a 0 °C (banho de gelo), sob agitação, adicionou-se TsCl (116 mg, 0,610 mmol) e a reação foi agitada a 0 °C por 50 min. Em seguida, a mistura foi diluída com CH₂Cl₂, lavada com HCl 0,5 M e H₂O, seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida para fornecer um óleo amarelo. Adição de Et₂O e trituração do resíduo insolúvel com uma espátula induziram a precipitação de um sólido que foi separado por filtração a vácuo (este procedimento foi repetido com o filtrado, até que não precipitasse mais sólido) para fornecer (±)-80a-*anti* (134 mg, 62%) como um sólido branco. Os dados espectroscópicos obtidos estão de acordo com aqueles descritos no Método A.

6.2.28. Síntese do *anti*-4-azido-3-[(etoxicarbonil)amino]-4-fenilbutanoato de metila [(±)-81a-*anti*]



A uma solução de NaN_3 (650 mg, 10,0 mmol) e NH_4Cl (107 mg, 2,00 mmol) em H_2O (2,0 mL), sob agitação, adicionou-se uma solução de **(±)-78a-*anti*** (263 mg, 1,00 mmol) em MeOH (16 mL) e a reação foi agitada a 25 °C por 3 h. Em seguida, o excesso de MeOH foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi diluído com CH_2Cl_2 , lavado com H_2O , seco com Na_2SO_4 anidro e concentrado sob pressão reduzida para fornecer um óleo amarelo. Filtração em sílica gel (hexano/ EtOAc 3:2) levou a **(±)-81a-*anti*** (254 mg, 83%) como um sólido branco.

Ponto de fusão: 68-71 °C

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,42-7,33 (m, 5H), 5,31 (d, $J = 8,4$ Hz, troca com D_2O , 1H), 4,94 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 4,25-4,20 (m, 1H), 4,05 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,63 (dd, $J = 16,2, 7,0$ Hz, 1H), 2,49 (dd, $J = 16,2, 4,4$ Hz, 1H), 1,19 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ 171,9 (C), 155,9 (C), 136,4 (C), 129,0 (2 x CH), 128,8 (CH), 127,4 (2 x CH), 68,0 (CH), 61,3 (CH₂), 52,7 (CH), 52,1 (CH₃), 34,0 (CH₂), 14,7 (CH₃).

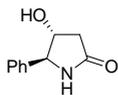
IV (KBr): ν_{max} 3329 (larga, N-H), 3031 (C_{sp^2} -H), 2982 (C_{sp^3} -H), 2106 (N_3), 1786 (C=O éster), 1716 (C=O carbamato), 1255 (C-C(=O)-O), 702 (C-H_{Ar}) cm^{-1} .

Análise Elementar: calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$: $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4$: C, 54,89; H, 5,92; N, 18,29. Obtido: C, 55,14; H, 6,31; N, 17,91.

6.2.29. Procedimento geral para ciclização redutiva dos γ -azido ésteres

A uma solução do γ -azido éster (1,00 mmol) em MeOH (20 mL), sob agitação, adicionou-se Pd/C 10% (10% m/m) e o sistema foi preenchido com H_2 (bexiga) e a reação foi agitada a 25 °C até ser completada (monitorado por CCD, vide Tabela 9, pg. 92). Em seguida, o catalisador foi separado por filtração em papel de filtro e depois o filtrado foi eluído em celite e concentrado sob pressão reduzida. Adição de Et_2O e trituração do resíduo insolúvel com uma espátula induziram a precipitação de um sólido que foi separado por filtração a vácuo (este procedimento foi repetido com o filtrado, até que não precipitasse mais sólido) para fornecer as γ -lactamas como sólidos.

6.2.30. *anti*-5-Fenil-4-hidroxi-pirrolidin-2-ona [(±)-38a-*anti*]



Sólido branco.

Rendimento: 91%

Ponto de fusão: 119-121 °C

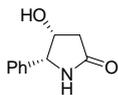
RMN-¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 8,10 (sl, troca com D₂O, 1H), 7,39-7,36 (m, 2H), 7,31-7,27 (m, 3H), 5,56 (sl, troca com D₂O, 1H), 4,36 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 4,01-3,98 (m, 1H), 2,51 (dd, *J* = 16,5, 6,8 Hz, 1H), 2,03 (dd, *J* = 16,5, 4,1 Hz, 1H).

RMN-¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz): δ 174,9 (C), 141,4 (C), 128,5 (2 x CH), 127,4 (CH), 125,9 (2 x CH), 74,4 (CH), 66,2 (CH), 39,5 (CH₂).

IV (KBr): ν_{\max} 3332 (larga, N-H e O-H), 3050 (C_{sp²}-H), 2915 (C_{sp³}-H), 1694 e 1668 (C=O), 703 (C-H_{Ar}) cm⁻¹.

Análise Elementar: calc. para C₁₀H₁₁NO₂: C, 67,78; H, 6,26; N, 7,90. Obtido: C, 68,16; H, 6,34; N, 7,54.

6.2.31. *sin*-5-Fenil-4-hidroxi-pirrolidin-2-ona [(±)-38a-*sin*]



Preparada a partir da mistura 98:2 de (±)-40a-*sin*:(±)-40a-*anti*. Purificação por cromatografia em coluna de sílica gel (EtOAc) forneceu (±)-38a-*sin* (87%) como um sólido branco.

Ponto de fusão: 138-139 °C

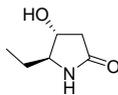
RMN-¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 7,91 (sl, troca com D₂O, 1H), 7,25-7,13 (m, 5H), 4,73 (d, *J* = 5,1 Hz, troca com D₂O, 1H), 4,59 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,29 (ddt, *J* = 6,2, 5,1, 2,9 Hz, 1H), 2,43 (dd, *J* = 16,5, 6,2 Hz, 1H), 1,98 (dd, *J* = 16,5, 2,9 Hz, 1H).

RMN-¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz): δ 175,9 (C), 138,2 (C), 127,8 (2 x CH), 127,7 (2 x CH), 127,1 (CH), 68,8 (CH), 62,7 (CH), 40,4 (CH₂).

IV (KBr): ν_{\max} 3338 e 3215 (N-H e O-H), 3086 (C_{sp²}-H), 1672 (C=O), 703 (C-H_{Ar}) cm⁻¹.

Análise Elementar: calc. para C₁₀H₁₁NO₂: C, 67,78; H, 6,26; N, 7,90. Obtido: C, 68,15; H, 6,37; N, 7,72.

6.2.32. *anti*-5-Etil-4-hidroxi-pirrolidin-2-ona [(±)-38b-*anti*]



Sólido branco.

Rendimento: 94%

Ponto de fusão: 132-134 °C

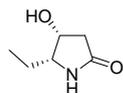
RMN-¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 7,75 (sl, troca com D₂O, 1H), 5,16 (sl, troca com D₂O, 1H), 3,90 (appdt, $J = 6,5, 3,0$ Hz, 1H), 3,11 (dt, $J = 6,7, 2,5$ Hz, 1H), 2,44 (dd, $J = 16,8, 6,5$ Hz, 1H), 1,91 (dd, $J = 16,8, 3,5$ Hz, 1H), 1,50-1,25 (m, 2H), 0,86 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

RMN-¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz): δ 174,6 (C), 70,6 (CH), 64,1 (CH), 39,7 (CH₂), 26,8 (CH₂), 10,1 (CH₃).

IV (KBr): ν_{\max} 3351 e 3215 (N-H e O-H), 3076 (C_{sp2}-H), 2927 (C_{sp3}-H), 1674 (C=O) cm⁻¹.

Análise Elementar: calc. para C₆H₁₁NO₂: C, 55,80; H, 8,58; N, 10,84. Obtido: C, 55,57; H, 8,96; N, 10,52.

6.2.33. *sin*-5-Etil-4-hidroxipirrolidin-2-ona [(±)-38b-*sin*]



Preparada a partir da mistura 98:2 de (±)-40b-*sin*:(±)-40b-*anti*. Sólido branco.

Rendimento: 95%

Ponto de fusão: 179-181 °C

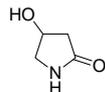
RMN-¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 7,65 (sl, troca com D₂O, 1H), 5,01 (d, $J = 5,0$ Hz, troca com D₂O, 1H), 4,18 (ddt, $J = 6,0, 5,0, 2,5$ Hz, 1H), 3,30 (dt, $J = 7,0, 5,0$ Hz, 1H), 2,38 (dd, $J = 16,8, 6,0$ Hz, 1H), 1,94 (dd, $J = 16,8, 2,5$ Hz, 1H), 1,60-1,30 (m, 2H), 0,87 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

RMN-¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz): δ 175,2 (C), 67,0 (CH), 60,4 (CH), 40,8 (CH₂), 21,9 (CH₂), 10,5 (CH₃).

IV (KBr): ν_{\max} 3310 e 3205 (largas, N-H e O-H), 2967 (C_{sp3}-H), 1668 (C=O) cm⁻¹.

Análise Elementar: calc. para C₆H₁₁NO₂: C, 55,80; H, 8,58; N, 10,84. Obtido: C, 55,71; H, 8,72; N, 10,81.

6.2.34. 4-Hidroxipirrolidin-2-ona (60)¹¹⁵



Sólido amarelo claro.

Rendimento: 71%

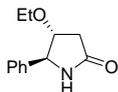
Ponto de fusão: 116-118 °C (Lit.¹¹⁵ 118-120 °C)

RMN-¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 7,52 (sl, troca com D₂O, 1H), 5,16 (sl, troca com D₂O, 1H), 4,33-4,29 (m, 1H), 3,40 (dd, $J = 10,2, 5,5$ Hz, 1H), 3,01 (dd, $J = 10,2, 2,0$ Hz, 1H), 2,40 (dd, $J = 16,7, 6,4$ Hz, 1H), 1,91 (dd, $J = 16,7, 2,8$ Hz, 1H).

RMN-¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz): δ 177,0 (C), 66,4 (CH), 51,4 (CH₂), 40,5 (CH₂).

IV (KBr): ν_{\max} 3550-3250 (larga, N-H e O-H), 2926 (C_{sp^3} -H), 1674 ($C=O$) cm^{-1} .

6.2.35. *anti*-4-Etoxi-5-fenilpirrolidin-2-ona [(±)-65-*anti*]



Preparada a partir da mistura 60:40 de (±)-66-*anti*:(±)-67-*anti*. Sólido branco.

Rendimento: 83%

Ponto de fusão: 84-85 °C

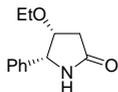
RMN-¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 8,19 (sl, troca com D₂O, 1H), 7,41-7,28 (m, 5H), 4,55 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 3,85 (appdt, $J = 6,5, 3,2$ Hz, 1H), 3,55 (dq, $J = 9,3, 7,0$ Hz, 1H), 3,43 (dq, $J = 9,3, 7,0$ Hz, 1H), 2,61 (dd, $J = 17,0, 6,7$ Hz, 1H), 2,11 (dd, $J = 17,0, 3,5$ Hz, 1H), 1,11 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

RMN-¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz): δ 174,9 (C), 141,2 (C), 128,8 (2 x CH), 127,6 (CH), 126,1 (2 x CH), 81,9 (CH₂), 64,0 (CH), 63,3 (CH), 36,7 (CH₂), 15,3 (CH₃).

IV (KBr): ν_{\max} 3191 (larga, N-H), 3097 (C_{sp^2} -H), 2918 (C_{sp^3} -H), 1712 ($C=O$), 698 ($C-H_{Ar}$) cm^{-1} .

Análise Elementar: calc. para C₁₂H₁₅NO₂: C, 70,22; H, 7,37; N, 6,82. Obtido: C, 69,90; H, 7,09; N, 6,72.

6.2.36. *sin*-4-Etoxi-5-fenilpirrolidin-2-ona [(±)-65-*sin*]



Preparada a partir da mistura 70:30 de (±)-66-*sin*:(±)-67-*sin*. A reação foi conduzida a 25 °C por 2 h, em seguida a bexiga contendo H₂ foi removida e a mistura foi refluxada por 20 h. Purificação por cromatografia em coluna de sílica gel (hexano/EtOAc 1:1) forneceu (±)-65-*sin* como um sólido branco.

Rendimento: 61%

Ponto de fusão: 80-82 °C

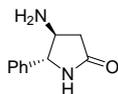
RMN-¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 8,12 (sl, troca com D₂O, 1H), 7,36-7,28 (m, 5H), 4,84 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,25-4,22 (m, 1H), 3,20 (dq, $J = 9,4, 7,0$ Hz, 1H), 2,89 (dq, $J = 9,4, 7,0$ Hz, 1H), 2,55 (dd, $J = 16,7, 6,7$ Hz, 1H), 2,20 (dd, $J = 16,7, 4,2$ Hz, 1H), 0,75 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

RMN-¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz): δ 175,2 (C), 138,1 (C), 127,9 (2 x CH), 127,8 (2 x CH), 127,4 (CH), 76,7 (CH₂), 64,4 (CH), 61,4 (CH), 37,8 (CH₂), 14,9 (CH₃).

IV (KBr): ν_{\max} 3191 (larga, N-H), 3086 (C_{sp^2} -H), 2923 (C_{sp^3} -H), 1691 ($C=O$), 699 ($C-H_{Ar}$) cm^{-1} .

Análise Elementar: calc. para $C_{12}H_{15}NO_2$: C, 70,22; H, 7,37; N, 6,82. Obtido: C, 69,84; H, 7,75; N, 6,60.

6.2.37. *anti*-4-Amino-5-fenilpirrolidin-2-ona [(±)-73-*anti*]



Purificação por filtração em sílica gel (hexano/EtOAc 3:7) forneceu (±)-73-*anti* como um óleo incolor.

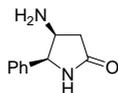
Rendimento: 86%

RMN-¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 7,99 (sl, troca com D₂O, 1H), 7,38-7,27 (m, 5H), 4,19 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 3,20-3,15 (m, 1H), 2,43 (dd, *J* = 16,5, 7,5 Hz, 1H), 1,98 (dd, *J* = 16,5, 6,5 Hz, 1H).

RMN-¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz): δ 175,5 (C), 142,0 (C), 128,5 (2 x CH), 127,4 (CH), 126,1 (2 x CH), 66,7 (CH), 57,5 (CH), 40,1 (CH₂).

IV (KBr): ν_{\max} 3226 (larga, N-H), 3025 (C_{sp2}-H), 2896 (C_{sp3}-H), 1692 (C=O), 699 (C-H_{Ar}) cm⁻¹.

6.2.38. *sin*-4-Amino-5-fenilpirrolidin-2-ona [(±)-73-*sin*]



Sólido branco.

Rendimento: 81%

Ponto de fusão: 119-121 °C

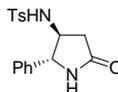
RMN-¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 8,02 (sl, troca com D₂O, 1H), 7,39-7,23 (m, 5H), 4,66 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 3,72 (appq, *J* = 6,4 Hz, 1H), 2,42 (dd, *J* = 16,4, 7,1 Hz, 1H), 1,93 (dd, *J* = 16,4, 5,7 Hz, 1H), 0,97 (sl, troca com D₂O, 2H).

RMN-¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz): δ 176,2 (C), 138,4 (C), 128,2 (2 x CH), 127,4 (CH), 127,3 (2 x CH), 62,1 (CH), 51,3 (CH), 39,5 (CH₂).

IV (KBr): ν_{\max} 3359 e 3353 (NH₂), 3193 (larga, N-H), 3087 (C_{sp2}-H), 2922 (C_{sp3}-H), 1681 (C=O), 701 (C-H_{Ar}) cm⁻¹.

Análise Elementar: calc. para $C_{10}H_{12}N_2O$: C, 68,16; H, 6,86; N, 15,90. Obtido: C, 67,80; H, 7,14; N, 15,53.

6.2.39. *anti*-5-Fenil-4-[(4-toluenossulfonil)amino]pirrolidin-2-ona [(±)-74-*anti*]



Método A: Preparada pela ciclização reductiva de (±)-80a-*anti*. Sólido branco.

Rendimento: 89%

Ponto de fusão: 210 °C (dec.)

RMN-¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 8,15 (sl, troca com D₂O, 1H), 7,57 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,31-7,25 (m, 5H), 7,15 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,39 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 3,53 (ddd, $J = 8,1, 5,5, 4,8$ Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,30 (dd, $J = 16,9, 8,1$ Hz, 1H), 1,90 (dd, $J = 16,9, 5,5$ Hz, 1H).

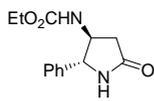
RMN-¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz): δ 173,9 (C), 142,9 (C), 140,4 (C), 138,0 (C), 129,7 (2 x CH), 128,6 (2 x CH), 127,8 (CH), 126,5 (2 x CH), 126,2 (2 x CH), 63,5 (CH), 57,5 (CH), 36,7 (CH₂), 21,0 (CH₃).

IV (KBr): ν_{\max} 3416 (larga, N-H lactama), 3235 (N-H sulfonamida), 2924 (C_{sp3}-H), 1703 (C=O), 1336 (S=O), 1153 (S=O) cm⁻¹.

Análise Elementar: calc. para C₁₇H₁₈N₂O₃S: C, 61,80; H, 5,49; N, 8,48; S, 9,70. Obtido: C, 61,50; H, 5,49; N, 8,26; S, 9,41.

Método B: A uma mistura de (\pm)-**73-anti** (114 mg, 0,650 mmol) e piridina (0,52 mL, 6,5 mmol) a 0 °C (banho de gelo), sob agitação, adicionou-se TsCl (136 mg, 0,710 mmol) e a reação foi agitada a 0 °C por 30 min. Em seguida, a mistura foi diluída com CH₂Cl₂, lavada com HCl 0,5 M e H₂O, seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida para fornecer (\pm)-**74-anti** bruto (111 mg, 52%) como um sólido amarelo claro. Os dados espectroscópicos obtidos estão de acordo com aqueles descritos no Método A.

6.2.40. *anti*-4-[(Etoxicarbonil)amino]-5-fenilpirrolidin-2-ona [(\pm)-**75-anti**]



Sólido branco.

Rendimento: 92%

Ponto de fusão: 206 °C (dec.)

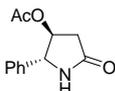
RMN-¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 8,17 (sl, troca com D₂O, 1H), 7,72 (d, $J = 7,2$ Hz, troca com D₂O, 1H), 7,39-7,27 (m, 5H), 4,45 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 4,00-3,85 (m, 3H), 2,52 (dd, $J = 16,8, 8,2$ Hz, 1H), 2,15 (dd, $J = 16,8, 5,9$ Hz, 1H), 1,14 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

RMN-¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz): δ 174,5 (C), 155,9 (C), 141,2 (C), 128,6 (2 x CH), 127,7 (CH), 126,1 (2 x CH), 63,4 (CH), 59,9 (CH₂), 55,6 (CH), 36,2 (CH₂), 14,6 (CH₃).

IV (KBr): ν_{\max} 3327 e 3215 (largas, N-H lactama e carbamato), 3092 (C_{sp2}-H), 2984 (C_{sp3}-H), 1711 (C=O lactama), 1686 (C=O carbamato), 1275 (N-C(=O)-O), 696 (C-H_{Ar}) cm⁻¹.

Análise Elementar: calc. para C₁₃H₁₆N₂O₃: C, 62,89; H, 6,50; N, 11,28. Obtido: C, 63,08; H, 6,82; N, 11,03.

6.2.41. Síntese da *anti*-4-acetiloxi-5-fenilpirrolidin-2-ona [(±)-75-*anti*]



A uma mistura de (±)-**38a-anti** (50 mg, 0,28 mmol) e peneira molecular previamente tratadas com KCl (13X/KCl)¹¹⁹ (168 mg, 600 mg/mmol) a 25 °C, sob agitação, adicionou-se anidrido acético (0,37 mL, 3,9 mmol) e a reação foi agitada a 100 °C por 30 min. Em seguida, o catalisador foi separado por filtração em celite e lavado com CH₂Cl₂. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida até a remoção de todos os voláteis. Adição de Et₂O e trituração do residuo insolúvel com uma espátula induziram a precipitação de um sólido que foi separado por filtração a vácuo (este procedimento foi repetido com o filtrado, até que não precipitasse mais sólido) para fornecer (±)-**75-anti** (53 mg, 85%) como um sólido branco.

Ponto de fusão: 157 °C (dec.)

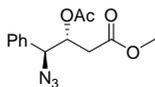
RMN-¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 8,42 (sl, troca com D₂O, 1H), 7,42-7,30 (m, 5H), 4,97 (appdt, *J* = 6,7, 1,4 Hz, 1H), 4,63 (sl, 1H), 2,76 (dd, *J* = 17,7, 6,7 Hz, 1H), 2,14 (dd, *J* = 17,7, 2,1 Hz, 1H), 2,08 (s, 3H).

RMN-¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz): δ 174,2 (C), 170,1 (C), 139,9 (C), 128,7 (2 x CH), 127,8 (CH), 125,9 (2 x CH), 76,2 (CH), 63,1 (CH), 35,3 (CH₂), 20,9 (CH₃).

IV (KBr): ν_{\max} 3207 (largas, N-H), 3093 (C_{sp2}-H), 2951 (C_{sp3}-H), 1738 (C=O éster), 1701 (C=O lactama), 1242 (C-C(=O)-O), 702 (C-H_{Ar}) cm⁻¹.

Análise Elementar: calc. para C₁₂H₁₃NO₃: C, 65,74; H, 5,98; N, 6,39. Obtido: C, 65,37; H, 6,33; N, 6,10.

6.2.42. Síntese do *anti*-3-acetiloxi-4-azido-4-fenilbutanoato de metila [(±)-71-*anti*]



Método A:⁸² A uma solução de (±)-**40a-anti** (100 mg, 0,425 mmol) em CH₂Cl₂ (6,0 mL), sob agitação, adicionou-se anidrido acético (0,20 mL, 2,1 mmol), piridina (0,20 mL, 2,5 mmol) e DMAP (5,3 mg, 0,043 mmol) e a reação foi agitada a 25 °C por 4 h. Em seguida, a mistura foi diluída com CH₂Cl₂, lavada com HCl 1 M, solução saturada de NaHCO₃ e H₂O, seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida para fornecer um óleo amarelo. Filtração em sílica gel (hexano/EtOAc 9:1) levou a (±)-**71-anti** (112 mg, 95%) como um óleo amarelo claro.

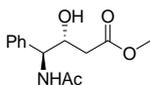
RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,39-7,33 (m, 5H), 5,47 (ddd, $J = 9,0$, 4,7, 3,8 Hz, 1H), 4,93 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,71 (dd, $J = 16,4$, 9,0 Hz, 1H), 2,48 (dd, $J = 16,4$, 3,8 Hz, 1H), 2,04 (s, 3H).

RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ 170,5 (C), 170,0 (C), 135,2 (C), 128,9 (2 x CH), 128,7 (CH), 127,2 (2 x CH), 72,9 (CH), 66,8 (CH), 51,9 (CH₃), 33,9 (CH₂), 20,9 (CH₃).

IV (filme): ν_{\max} 3030 (C_{sp2}-H), 2954 (C_{sp3}-H), 2107 (N₃), 1745 (C=O), 1228 (C-C(=O)-O), 703 (C-H_{Ar}) cm⁻¹.

Método B: A uma mistura de (\pm)-**40a-anti** (100 mg, 0,425 mmol) e peneira molecular previamente tratada com KCl (13X/KCl)¹¹⁹ (255 mg, 600 mg/mmol) a 25 °C, sob agitação, adicionou-se anidrido acético (0,50 mL, 5,3 mmol) e a reação foi agitada a 100 °C por 3,5 h. Em seguida, o catalisador foi separado por filtração em papel de filtro e lavado com CH₂Cl₂. O filtrado foi eluído em celite e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com EtOAc, lavado com solução saturada de NaHCO₃ e H₂O e as fases aquosas foram retro-extraídas com CH₂Cl₂. As fases orgânicas combinadas (EtOAc e CH₂Cl₂) foram secas com Na₂SO₄ anidro e concentradas sob pressão reduzida para fornecer (\pm)-**71-anti** (111 mg, 94%) como um óleo amarelo claro. Os dados espectroscópicos obtidos estão de acordo com aqueles descritos no Método A.

6.2.43. Síntese do *anti*-4-(*N*-acetilamino)-4-fenil-3-hidroxi-butanoato de metila [(\pm)-**72-anti**]⁸²



Método A: Hidrogenação catalítica de (\pm)-**71-anti** (100 mg, 0,360 mmol) foi efetuada seguindo o procedimento geral para ciclização redutiva descrito acima, levando à formação de (\pm)-**72-anti** bruto (76,0 mg, 84%) como um óleo amarelo.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,23-7,36 (m, 5H), 6,79 (d, $J = 8,4$ Hz, troca com D₂O, 1H), 4,94 (dd, $J = 8,4$, 4,3 Hz, 1H), 4,37 (appdt, $J = 9,6$, 3,7 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,46 (dd, $J = 16,6$, 3,0 Hz, 1H), 2,20 (dd, $J = 16,6$, 9,6 Hz, 1H), 1,97 (s, 3H).

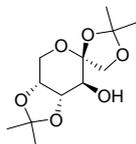
RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ 172,9 (C), 170,1 (C), 137,8 (C), 128,5 (2 x CH), 128,2 (2 x CH), 127,9 (CH), 69,9 (CH), 57,1 (CH), 51,9 (CH₃), 38,3 (CH₂), 23,2 (CH₃).

IV (filme): ν_{\max} 3302 (larga, N-H e O-H), 3064 (C_{sp2}-H), 2952 (C_{sp3}-H), 1736 (C=O éster), 1654 (C=O amida), 702 (C-H_{Ar}) cm⁻¹.

Método B: A uma solução de (\pm)-**40a-anti** (100 mg, 0,430 mmol) em EtOAc (5,0 mL), sob agitação, adicionou-se anidrido acético (0,50 mL,

5,3 mmol) e Pd/C 10% (10 mg, 10% m/m), o sistema foi preenchido com H₂ (bexiga) e a reação foi agitada a 25 °C por 1 h. Em seguida, o catalisador foi separado por filtração em papel de filtro e depois o filtrado foi eluído em celite para fornecer (\pm)-**72-anti** bruto (81,0 mg, 75%) como um óleo incolor. Os dados espectroscópicos obtidos estão de acordo com aqueles descritos no Método A.

6.2.44. Síntese da 1,2:4,5-di-*O*-isopropilideno- β -D-frutopiranosose (**89**)¹²⁹

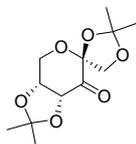


A uma mistura de D-frutose (5,00 g, 27,8 mmol) em acetona (100 mL), sob agitação vigorosa, adicionou-se H₂SO₄ conc. (0,5 mL) e a reação foi agitada a 25 °C por 2 h. Em seguida, adicionou-se NaOH 2,5 M, sob banho de gelo, e a mistura foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com CH₂Cl₂, a fase orgânica foi separada e lavada com H₂O e brine, seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida para fornecer um sólido branco. Recristalização em Et₂O/hexano levou a **89** (3,06 g, 42%) como um sólido branco.

Ponto de fusão: 118-119 °C (Lit.¹²⁹ 117,5-118 °C)

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 4,22-4,10 (m, 4H), 4,02-3,96 (m, 2H), 3,67 (appt, $J = 7,0$ Hz, 1H), 2,01 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,37 (s, 3H).

6.2.45. Síntese da 1,2:4,5-di-*O*-isopropilideno-D-eritro-2,3-hexadiuro-2,6-piranosose (**3**)¹³¹

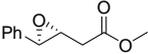


A uma solução de **89** (2,00 g, 7,69 mmol) em CHCl₃ (6,5 mL) e H₂O (6,5 mL) a 25 °C, sob agitação vigorosa, adicionou-se BTEAC (87,3 mg, 0,38 mmol), NaIO₄ (2,47 g, 11,5 mmol), K₂CO₃ (159 mg, 1,15 mmol) e RuCl₃·H₂O (54 mg, 0,26 mmol) e a temperatura foi elevada gradualmente até refluxo. A reação foi agitada sob refluxo por 2 h, então se adicionou iPrOH (2,3 mL) e a reação foi agitada por mais 1 h sob refluxo. Em seguida, o sólido insolúvel foi removido por filtração em celite e lavado com CH₂Cl₂. Ao filtrado adicionou-se H₂O e a fase orgânica foi separada. A fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ e os extratos orgânicos foram lavados com solução saturada de Na₂S₂O₃, H₂O e brine, secos com Na₂SO₄ anidro e concentrados sob pressão reduzida para fornecer um sólido amarelo claro. Recristalização em hexano a quente levou a **3** (1,69 g, 85%) como um sólido branco.

Ponto de fusão: 102-104 °C (Lit.¹³³ 102-103 °C)

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 4,73 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,61 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 4,54 (ddd, *J* = 5,5; 2,2, 0,8 Hz, 1H), 4,38 (dd, *J* = 13,5, 2,2 Hz, 1H), 4,12 (dd, *J* = 13,5, 0,8 Hz, 1H), 3,99 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,39 (s, 6H).

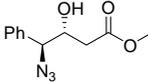
6.2.46. Síntese do (3*R*,4*R*)-3-feniloxirano-2-acetato de metila [(+)-**39a**]

 Em um balão de três bocas contendo uma solução de **42a** (1,00 g, 5,68 mmol) em CH₃CN (85 mL) a 25 °C, sob agitação, adicionou-se o tampão (Na₂B₄O₇·10H₂O 50 mM em Na₂EDTA 0,4 mM, 56,5 mL), Bu₄NHSO₄ (77 mg, 0,23 mmol) e o catalisador **3** (733 mg, 2,84 mmol). Em seguida, a mistura foi resfriada a 0 °C (banho de gelo) e uma solução de Oxone (6,98 g, 11,4 mmol) em Na₂EDTA 0,4 mM (72,3 mL) e outra solução de K₂CO₃ (6,58 g, 47,7 mmol) em H₂O (72,3 mL), cada uma delas em funis de adição separados, foram adicionadas gota a gota por um período de 2,5 h (o pH da reação foi mantido em torno de 10,5). Em seguida, à mistura foi adicionada H₂O e extraiu-se com ciclopentano. Os extratos orgânicos foram lavados com brine, secos com Na₂SO₄ anidro e concentrados sob pressão reduzida para fornecer um óleo incolor. Purificação por cromatografia em coluna de sílica gel (hexano/EtOAc 19:1) levou a (+)-**39a** (744 mg, 68% ou 91% baseado no material de partida recuperado) com ee 91% como um óleo incolor.

$[\alpha]_D^{23}$: +24,2 (*c* 1,0, CHCl₃).

Os dados espectroscópicos obtidos estão de acordo com aqueles descritos no item 6.2.4 para o epóxido racêmico (±)-**39a**.

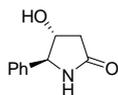
6.2.47. Síntese do (3*R*,4*S*)-4-azido-4-fenil-3-hidroxi-butanoato de metila [(+)-**40a-anti**]

 Azidólise de (+)-**39a** (300 mg, 1,56 mmol) e purificação foram efetuadas como descrito acima para o azido álcool racêmico (±)-**40a-anti** (Método A), fornecendo (+)-**40a-anti** (327 mg, 89%) como um óleo amarelo claro.

$[\alpha]_D^{23}$: +127,0 (*c* 0,83, CHCl₃).

Os dados espectroscópicos obtidos estão de acordo com aqueles descritos no item 6.2.6 para o azido álcool racêmico (±)-**40a-anti**.

6.2.48. Síntese da (4*R*,5*S*)-5-fenil-4-hidroxi-pirrolidin-2-ona [(-)-38a-*anti*]



Hidrogenação catalítica de (+)-**40a-*anti*** (200 mg, 0,851 mmol) e purificação foram efetuadas como descrito acima para a γ -lactama racêmica (\pm)-**38a-*anti***, fornecendo (-)-**38a-*anti*** (131 mg, 87%) como um sólido amarelo claro.

Ponto de fusão: 159-161 °C (dec.)

$[\alpha]_D^{23}$: -15,7 (*c* 1,0, MeOH).

Os dados espectroscópicos obtidos estão de acordo com aqueles descritos no item 6.2.30 para a γ -lactama racêmica (\pm)-**38a-*anti***.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mc MURRY, J. *Organic Chemistry*; 6^a ed.; Thomson: EUA, 2000.
2. KATRITZKY, A. R. Introduction: heterocycles; *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2125-2126.
3. HUDLICKY, T. Design constraints in practical syntheses of complex molecules: current status, case studies with carbohydrates and alkaloids, and future perspectives; *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 3-30.
4. LU, P. Recent developments in regioselective ring opening of aziridines; *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2549-2560.
5. PELLISSIER, H. Recent developments in asymmetric aziridination; *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1509-1555.
6. BISOL, T. B.; SÁ, M. M. Recentes avanços na preparação de aziridinas. Aplicações sintéticas e implicações mecanísticas; *Quím. Nova* **2007**, *30*, 106-115.
7. SWEENEY, J. B. Aziridines: epoxides' ugly cousins?; *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 247-258.
8. RAO, A. S. Recent advances in the preparation and synthetic applications of oxiranes; *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2323-2367.
9. WATSON, I. D. G.; YU, L.; YUDIN, A. K. Advances in nitrogen transfer reactions involving aziridines; *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 194-206.
10. PADWA, A.; MURPHREE, S. S. Epoxides and aziridines - a mini review; *Arkivoc* **2006**, *iii*, 6-33.
11. SINGH, G. S.; D'HOOGHE, M.; DE KIMPE, N. Synthesis and reactivity of C-heteroatom-substituted aziridines; *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2080-2135.

12. ZWANENBURG, B. Synthetic potential of heteroatomic ring systems; *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 423-430.
13. HU, X. E. Nucleophilic ring opening of aziridines; *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2701-2743.
14. CURCI, R.; DINOI, A.; RUBINO, M. F. Dioxirane oxidations: taming the reactivity-selectivity principle; *Pure and Appl. Chem.* **1995**, *67*, 811-822.
15. YANG, D. Ketone-catalyzed asymmetric epoxidation reactions; *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 497-505.
16. WONG, O. A.; SHI, Y. Organocatalytic oxidation. Asymmetric epoxidation of olefins catalyzed by chiral ketones and iminium salts; *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3958-3987.
17. XIA, Q.-H.; GE, H.-Q.; YE, C.-P.; LIU, Z.-M.; SU, K.-X. Advances in homogeneous and heterogeneous catalytic asymmetric epoxidation; *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1603-1662.
18. JESKE, R. C.; DICICCIO, A. M.; COATES, G. W. Alternating copolymerization of epoxides and cyclic anhydrides: an improved route to aliphatic polyesters; *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11330-11331.
19. PFISTER, J. R.; BELARDINELLI, L.; LEE, G.; LUM, R. T.; MILNER, P.; STANLEY, W. C.; LINDEN, J.; BAKER, S. P.; SCHREINER, G. Synthesis and biological evaluation of the enantiomers of the potent and selective A1-adenosine antagonist 1,3-dipropyl-8-[2-(5,6-epoxynorbornyl)]-xanthine; *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1773-1778.
20. BROSHEARS, W. C.; ESTEB, J. J.; RICHTER, J.; WILSON, A. M. Simple epoxide formation for the organic laboratory using Oxone; *J. Chem. Educ.* **2004**, *81*, 1018-1019.
21. DENMARK, S. E.; FORBES, D. C.; HAYS, D. S.; DEPUE, J. S.; WILDE, R. G. Catalytic epoxidation of alkenes with Oxone; *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1391-1407.

22. BAUMSTARK, A. L.; MCCLOSKEY, C. J. Epoxidation of alkenes by dimethyldioxirane: evidence for a spiro transition state; *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3311-3314.
23. WANG, Z.-X.; TU, Y.; FROHN, M.; ZHANG, J.-R.; SHI, Y. An efficient catalytic asymmetric epoxidation method; *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 11224-11235.
24. ZHAO, M.-X.; GOEDEL, D.; LI, K.; SHI, Y. A practical synthesis of *N*-aryl-substituted oxazolidinone-containing ketone catalysts for asymmetric epoxidation; *Tetrahedron* **2006**, 62, 8064-8068.
25. WANG, Z.-X.; TU, Y.; FROHN, M.; SHI, Y. A dramatic pH effect leads to a catalytic asymmetric epoxidation; *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2328-2329.
26. RAJU, B. R.; KUMAR, E. K. P.; SAIKIA, A. K. Regioselective 1,2-hydroxy and methoxy iodination of alkenes by molecular iodine and aqueous hydrogen peroxide; *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 1997-2001.
27. DAMIN, B.; GARAPON, J.; SILLION, B. A convenient synthesis of chlorohydrins using chloramine-T; *Synthesis* **1981**, 362-363.
28. WENGERT, M.; SANSEVERINO, A. M.; MATTOS, M. C. S. Trichloroisocyanuric acid: an alternate green route for the transformation of alkenes into epoxides; *J. Braz. Chem. Soc.* **2002**, 13, 700-703.
29. ANDO, T.; MINAKATA, S.; RYU, I.; KOMATSU, M. Nitrogen atom transfer to alkenes utilizing chloramine-T as a nitrogen source; *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 309-312.
30. ANDO, T.; KANO, D.; MINAKATA, S.; RYU, I.; KOMATSU, M. Iodine-catalyzed aziridination of alkenes using chloramine-T as a nitrogen source; *Tetrahedron* **1998**, 54, 13485-13494.

31. JAIN, S. L.; SHARMA, V. B.; SAIN, B. An efficient transition metal-free aziridination of alkenes with chloramine-T using aqueous H₂O₂/HBr; *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8731-8732.
32. THAKUR, V. V.; SUDALAI, A. N-Bromoamides as versatile catalysts for aziridination of olefins using chloramine-T; *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 989-992.
33. ANTUNES, A. M. M.; BONIFÁCIO, V. D. B.; NASCIMENTO, S. C. C.; LOBO, A. M.; BRANCO, P. S.; PRABHAKAR, S. Palladium(II) mediated aziridination of olefins with bromamine-T as the nitrogen source: scope and mechanism; *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7009-7017.
34. CHEN, D.; TIMMONS, C.; GUO, L.; XU, X.; LI, G. One-pot stereoselective synthesis of anti 3-alkyl and 3-aryl-N-p-tosyl-aziridine-2-ketones and 3-aryl-N-p-tosyl-aziridine-2-carboxylates; *Synthesis* **2004**, 2479-2489.
35. ALONSO, D. A.; ANDERSSON, P. G. Deprotection of sulfonyl aziridines; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9455-9461.
36. AZZENA, F.; CROTTI, P.; FAVERO, L.; PINESCHI, M. Regiochemical control of the ring opening of 1,2-epoxides by means of chelating processes. 11. Ring opening reactions of aliphatic mono- and difunctionalized cis and trans 2,3- and 3,4-epoxy esters; *Tetrahedron* **1995**, *51*, 13409-13422.
37. CROTTI, P.; BUSSOLO, V. D.; FAVERO, L.; PINESCHI, M. Regiochemical control of the ring opening of aziridines by means of chelating processes. 2. Synthesis and ring-opening reactions of aziridines derived from 5,6-dihydro-2H-pyran and of the diastereoisomeric cis- and trans- aziridines derived from 3-(benzyloxy)cyclohexene, 2-(benzyloxy)-3,6-dihydro-, and 2-(benzyloxy)-6-methyl-3,6-dihydro-2H-pyran; *Tetrahedron* **1997**, *53*, 1417-1438.
38. SAYYED, I. A.; SUDALAI, A. Asymmetric synthesis of L-DOPA and (R)-selegiline via OsO₄-catalyzed asymmetric dihydroxylation; *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3111-3116.

39. CLAYDEN, J.; GREEVES, N.; WARREN, S.; WOTHERS, P. *Organic Chemistry*; 1st ed.; Oxford University Press: New York, 2008.
40. SABITHA, G.; BABU, R. S.; RAJKUMAR, M.; REDDY, C. S.; YADAV, J. S. Highly regioselective ring opening of epoxides and aziridines using cerium(III) chloride; *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3955-3958.
41. SOLLADIÉ-CAVALLO, A.; LUPATTELLI, P.; BONINI, C. Regio- and stereoselective ring opening of 2,3-diaryl oxiranes by LiBr/Amberlyst 15: a new stereocontrolled access to 1,2-diaryl-2-bromo alcohols; *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1605-1611.
42. HA, J. D.; KIM, S. Y.; LEE, S. J.; KANG, S. K.; AHN, J. H.; KIM, S. S.; CHOI, J.-K. Regio- and stereoselective ring opening of vinyl epoxides with MgBr₂; *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5969-5972.
43. NADIR, U. K.; SINGH, A. Microwave-induced clay-catalyzed ring opening of *N*-tosylaziridines: a green approach to achiral and chiral diamines; *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2083-2086.
44. CHINI, M.; CROTTI, P.; MACCHIA, F. Regioalternating selectivity in the metal salt catalyzed aminolysis of styrene oxide; *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5939-5942.
45. SABITHA, G.; BABU, R. S.; RAJKUMAR, M.; YADAV, J. S. Cerium(III) chloride promoted highly regioselective ring opening of epoxides and aziridines using NaN₃ in acetonitrile: a facile synthesis of 1,2-azidoalcohols and 1,2-azidoamines; *Org. Lett.* **2002**, *4*, 343-345.
46. CONCELLÓN, J. M.; RIEGO, E. Ring opening of nonactivated 2-(1-aminoalkyl) aziridines: unusual regio- and stereoselective C-2 and C-3 cleavage; *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6407-6410.
47. CARON, M.; SHARPLESS, K. B. Ti(O-*i*-Pr)₄-Mediated nucleophilic openings of 2,3-epoxy alcohols. A mild procedure for regioselective ring-opening; *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1557-1560.
48. CROTTI, P.; FERRETTI, M.; MACCHIA, F.; STOPPIONI, A. Nucleophilic participation of phenyl in the ring-opening reactions of *cis*- and *trans*-2,3-dibenzylloxirane; *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4706-4711.

49. CHINI, M.; CROTTI, P.; FERRETTI, M.; MACCHIA, F. Substituent effect on the diastereoselectivity of the acid hydrolysis and trichloroacetolysis of 9,10-oxides derived from *trans*-1,2,3,4,4a,10a-hexahydrophenanthrene. Mechanism of the epoxide ring opening; *Tetrahedron* **1988**, *44*, 2001-2014.
50. BATTISTINI, C.; BERTI, G.; CROTTI, P.; FERRETTI, M.; MACCHIA, F. Solvent selectivity and stereoselectivity of the solvolysis of 1-phenylcyclohexene oxide in water-ethanol mixtures; *Tetrahedron* **1977**, *33*, 1629-1632.
51. BATTISTINI, C.; CROTTI, P.; MACCHIA, F. Temperature effect on the steric course of the acid-catalysed solvolysis of aryloxiranes. A relationship between the enthalpic and the entropic contents of the transition states and the stereoselectivity; *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 2091-2094.
52. LEE, K. Y.; LEE, H. S.; KIM, J. N. Expeditious synthesis of 3-arylidene lactams and 3-arylidene lactones from *N*-tosylaziridine derivatives; *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2007-2011.
53. SONG, L.; SERVAJEAN, V.; THIERRY, J. Aziridines derived from amino acids as synthons in pseudopeptide synthesis; *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3509-3516.
54. KISS, L.; MANGELINCKX, S.; FÜLÖP, F.; DE KIMPE, N. Convenient synthesis of *trans*- β -amino carboxylic esters with an azetidone skeleton via rearrangement of β,γ -aziridino α -amino esters; *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4399-4402.
55. MAK, S. Y. F.; CURTIS, N. R.; PAYNE, A. N.; CONGREVE, M. S.; WILDSMITH, A. J.; FRANCIS, C. L.; DAVIES, J. E.; PASCU, S. I.; BURTON, J. W.; HOLMES, A. B. Synthesis of (+)-obtusenyne; *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2867-2885.
56. GENNARI, C.; MORESCA, D.; VULPETTI, A.; PAIN, G. Reagent control in the aldol addition reaction of chiral boron enolates with chiral aldehydes. Total synthesis of (3*S*,4*S*)-statine; *Tetrahedron* **1997**, *53*, 5593-5608.

57. HALDAR, P.; BARMAN, G.; RAY, J. K. Sodium borohydride-iodine mediated reduction of γ -lactam carboxylic acids followed by DDQ mediated oxidative aromatisation: a simple approach towards *N*-aryl-formylpyrroles and 1,3-diaryl-formylpyrroles; *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3049-3056.
58. HUANG, P.-Q.; ZHENG, X. An improved formal total synthesis of (-)-anisomycin; *Arkivoc* **2003**, *ii*, 7-14.
59. FUKUDA, N.; SASAKI, K.; SASTRY, T. V. R. S.; KANAI, M.; SHIBASAKI, M. Catalytic asymmetric total synthesis of (+)-lactacystin; *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1220-1225.
60. PYUN, D. K.; KIM, B. J.; JUNG, H. J.; KIM, J. H.; LEE, J. S.; LEE, W. K.; LEE, C. H. Syntheses of 1 β -methylcarbapenems bearing 5-methyl-4-hydroxypyrrolidinone; *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 415-418.
61. ZHU, X. Z.; LI, X.-Y.; LIU, J. Recent pharmacological studies on natural products in China; *Eur. J. Pharmacol.* **2004**, *500*, 221-230.
62. BARRETT, A. G. M.; HEAD, J.; SMITH, M. L.; STOCK, N. S.; WHITE, A. J. P.; WILLIAMS, D. J. Fleming-Tamao oxidation and masked hydroxyl functionality : total synthesis of (+)-pramanicin and structural elucidation of the antifungal natural product (-)-pramanicin; *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6005-6018.
63. FELING, R. H.; BUCHANAN, G. O.; MINCER, T. J.; KAUFFMAN, C. A.; JENSEN, P. R.; FENICAL, W. Salinosporamide A: a highly cytotoxic proteasome inhibitor from a novel microbial source, a marine bacterium of the new genus *Salinospora*; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 355-357.
64. KONDEKAR, N. B.; KANDULA, S. R. V.; KUMAR, P. Application of the asymmetric aminohydroxylation reaction for the syntheses of HIV-protease inhibitor, hydroxyethylene dipeptide isostere and γ -amino acid derivative; *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5477-5479.
65. YOO, D.; KWON, S.; KIM, Y. G. Application of the *N*-hydroxymethyl group to the stereoselective synthesis of (3*S*,4*S*)-3-aminodeoxystatine derivatives; *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3762-3766.

66. YOON, D.-H.; HA, H.-J.; KIM, B. C.; LEE, W. K. Conjugate addition of amines to chiral 3-aziridin-2-yl-acrylates; *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2181-2183.
67. HE, B.-Y.; WU, T.-J.; YU, X.-Y.; HUANG, P.-Q. A flexible non-amino acid-based formal asymmetric synthesis of naturally occurring (2R,3S)-2-aminotetradeca-5,7-dien-3-ol: observation of a remarkable protecting group effect; *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2101-2108.
68. PINHEIRO, S.; SILVA JÚNIOR, R. C.; SOUZA, A. S.; CARNEIRO, J. W. M.; MURI, E. M. F.; ANTUNES, O. A. C. A general approach for the synthesis of 5-substituted-4-amino-pyrrolidin-2-ones and 5-substituted-4-amino-3-pyrrolin-2-ones; *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2402-2404.
69. MA, D.; MA, J.; DING, W.; DAI, L. An improved procedure to homochiral cyclic statines; *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2365-2370.
70. DAVIES, S. G.; GARNER, A. C.; GODDARD, E. C.; KRUCHININ, D.; ROBERTS, P. M.; RODRIGUEZ-SOLLA, H.; SMITH, A. D. Lithium amide conjugate addition for the asymmetric synthesis of 3-aminopyrrolidines; *Chem. Commun.* **2006**, 2664-2666.
71. KRAWCZYK, H.; ALBRECHT, Ł.; WOJCIECHOWSKI, J.; WOLF, W. M.; KRAJEWSKA, U.; RÓŻALSKI, M. A convenient synthesis and cytotoxic evaluation of N-unsubstituted α -methylene- γ -lactams; *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6307-6314.
72. SQUARCIA, A.; VIVOLO, F.; WEINIG, H.-G.; PASSACANTILLI, P.; PIANCATELLI, G. Glycal-mediated syntheses of enantiomerically pure polyhydroxylated γ - and δ -lactams; *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4653-4655.
73. CHABAUD, L.; LANDAIS, Y.; RENAUD, P. Total synthesis of hyacinthacine A1 and 3-epi-hyacinthacine A1; *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2587-2590.

74. PAL, A. P. J.; VANKAR, Y. D. Azidation of anomeric nitro sugars: application in the synthesis of spiroaminals as glycosidase inhibitors; *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2519-2524.
75. VICARIO, J. L.; BADÍA, D.; CARRILLO, L. Aziridine ring-opening reactions with chiral enolates. Stereocontrolled synthesis of 5-substituted-3-methyl-pyrrolidin-2-ones; *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5801-5807.
76. FUNAKI, I.; THIJS, L.; ZWANENBURG, B. Synthesis of 3-aminopyrrolidin-2-ones by an intramolecular reaction of aziridinecarboxamides; *Tetrahedron* **1996**, *52*, 9909-9924.
77. SUN, H.; ABOUD, K. A.; HORENSTEIN, N. A. A new route into hexahydro-cyclopenta[b]pyrrole-cis-3a,6-diols. Synthesis of constrained bicyclic analogues of pyrrolidine azasugars; *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10462-10469.
78. HOYE, T. R.; RICHARDSON, W. S. A short, oxetane-based synthesis of (+)-sarracenin; *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 688-693.
79. THIBONNET, J.; ABARBRI, M.; PARRAIN, J.-L.; DUCHÊNE, A. Stereoselective access to functionalized β - γ unsaturated acids; *Tetrahedron* **2003**, *59*, 4433-4441.
80. EISSLER, S.; NAHRWOLD, M.; NEUMANN, B.; STAMMLER, H.-G.; SEWALD, N. Short and efficient synthesis of cryptophycin unit A; *Org. Lett.* **2007**, *9*, 817-819.
81. CURTIS, N. R.; HOLMES, A. B.; LOONEY, M. G. Studies towards the synthesis of obtusenyne. A Claisen rearrangement approach to unsaturated nine-membered lactones; *Tetrahedron* **1991**, *47*, 7171-7178.
82. BISOL, T. B. Preparação e reatividade de um γ -azido- β -hidróxi éster derivado do (*E*)-4-fenil-3-butenato de metila: estudos visando a síntese de heterociclos nitrogenados; *Dissertação (Mestrado em Química)* **2006**, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis.

83. MELLEGAARD, S. R.; TUNGE, J. A. Selenium-catalyzed halolactonization: nucleophilic activation of electrophilic halogenating reagents; *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8979-8981.
84. BURGESS, K.; CASSIDY, J.; HENDERSON, I. Optically active building blocks from the SPAC reaction: a completely asymmetric synthesis of (4*S*-*cis*)-5-(cyclohexylmethyl)-4-hydroxy-2-pyrrolidinone, a statine analogue; *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2050-2058.
85. MITAMURA, T.; NOMOTO, A.; SONODA, M.; OGAWA, A. Copper(0)-induced aminocyclopropanation of olefins via deselenation of *N,N*-disubstituted aromatic selenoamides; *Tetrahedron* **2008**, *64*, 9983-9988.
86. YANOVSKAYA, L. A.; SHAKHIDAYATOV, K. Prototropic isomerisation of olefins with functional groups and its use in organic synthesis; *Russ. Chem. Rev.* **1970**, *39*, 859-874.
87. LANE, B. S.; BURGESS, K. A cheap, catalytic, scalable, and environmentally benign method for alkene epoxidations; *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2933-2934.
88. SURENDRA, K.; KRISHNAVENI, N. S.; RAO, K. R. The selective C-3 opening of aromatic 2,3-epoxy alcohols/epoxides with aromatic amines catalysed by β -cyclodextrin in water; *Synlett* **2005**, 506-510.
89. SILVERSTEIN, R. M.; BASSLER, G. C.; MORRILL, T. C. *Spectrometric identification of organic compounds*; 5^a ed.; John Wiley: New York, 1991.
90. DIETZE, E. C.; KUWANO, E.; HAMMOCK, B. D. Spectrometric substrates for cytosolic epoxide hydrolase; *Anal. Biochem.* **1994**, *216*, 176-187.
91. AZIZI, N.; SAIDI, M. R. Highly chemoselective addition of amines to epoxides in water; *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3649-3651.
92. ROBIN, A.; BROWN, F.; BAHAMONTES-ROSA, N.; WU, B.; BEITZ, E.; KUN, J. F. J.; FLITSCH, S. L. Microwave-assisted ring opening of epoxides: a general route to the synthesis of 1-aminopropan-

2-ols with anti malaria parasite activities; *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 4243-4249.

93. MOJTAHEDI, M. M.; SAIDI, M. R.; BOLOURTCHIAN, M. Microwave-assisted aminolysis of epoxides under solvent-free conditions catalyzed by montmorillonite; *J. Chem. Res.* **1999**, 128-129.

94. BORUWA, J.; BORAH, J. C.; KALITA, B.; BARUA, N. C. Highly regioselective ring opening of epoxides using NaN_3 : a short and efficient synthesis of (-)-cytoxazone; *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7355-7358.

95. DAS, B.; REDDY, V. S.; TEHSEEN, F.; KRISHNAIAH, M. Catalyst-free highly regio- and stereoselective ring opening of epoxides and aziridines with sodium azide using poly(ethylene glycol) as an efficient reaction medium; *Synthesis* **2007**, 666-668.

96. SADA, M.; UENO, S.; ASANO, K.; NOMURA, K.; MATSUBARA, S. Stereoselective preparation of 3-alkanoylprop-2-en-1-ol derivatives; *Synlett* **2009**, 724-726.

97. SÁ, M. C. M.; KASCHERES, A. Electronically mediated selectivity in ring opening of 1-azirines . The 3-X mode: convenient route to 3-oxazolines; *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3749-3752.

98. GUTHRIE, R. D.; MURPHY, D. Nitrogen-containing carbohydrate derivatives. Part IV. Some azido- and epimino-sugars; *J. Chem. Soc.* **1963**, 5288-5294.

99. LIU, H.; TAN, C. H. Iodobenzene-catalysed iodolactonisation using sodium perborate monohydrate as oxidant; *Tetrahedron* **2007**, *48*, 8220-8222.

100. KRISCHE, M. J.; SUN, Y. Hydrogenation and transfer hydrogenation; *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1237-1237.

101. TUNGLER, A.; SÍPOS, É.; HÁDA, V. Asymmetric heterogeneous catalytic hydrogenation; is it a useful tool for the synthetic organic chemist?; *Arkivoc* **2004**, *vii*, 223-242.

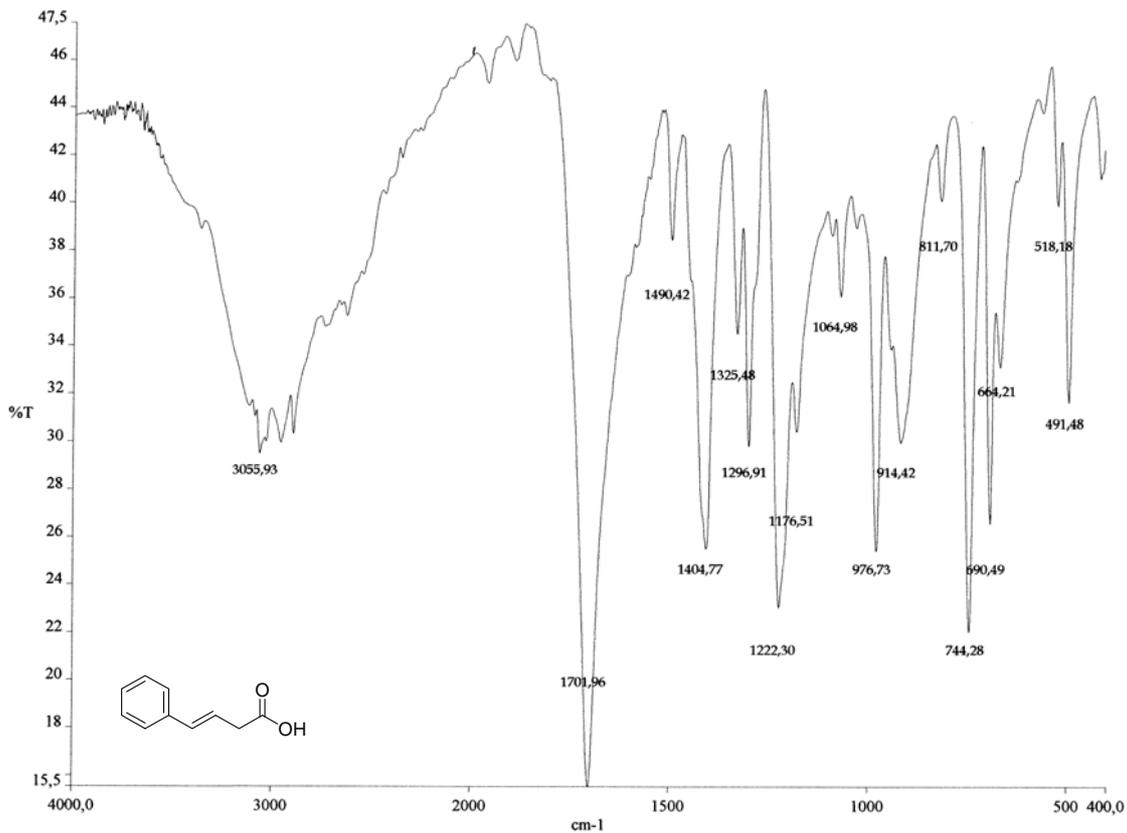
102. LENNARTZ, M.; SADAKANE, M.; STECKHAN, E. Electrochemical oxidation of (*R*)-4-hydroxy-2-pyrrolidone: a key building block for stereoselective *N*-acyliminium ion coupling reactions; *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14407-14420.
103. YAMAGUCHI, T.; HARADA, N.; OZAKI, K.; HAYASHI, M.; ARAKAWA, H.; HASHIYAMA, T. Synthesis of taxoids 4. Novel and versatile methods for preparation of new taxoids by employing *cis*- or *trans*-phenyl glycidic acid; *Tetrahedron* **1999**, *55*, 1005-1016.
104. RIGHI, G.; D'ACHILLE, C.; PESCATORE, G.; BONINI, C. New stereoselective synthesis of the peptidic aminopeptidase inhibitors bestatin, phebestin and probestin; *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6999-7002.
105. BAJWA, J. S.; ANDERSON, R. C. A highly regioselective conversion of epoxides to halohydrins by lithium halides; *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3021-3024.
106. KOTSUKI, H.; SHIMANOUCI, T. A facile conversion of epoxides to β -halohydrins with silica gel-supported lithium halides; *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1845-1848.
107. CHINI, M.; CROTTI, P.; GARDELLI, C.; MACCHIA, F. Regio- and stereoselective synthesis of β -halohydrins from 1,2-epoxides with ammonium halides in the presence of metal salts; *Tetrahedron* **1992**, *48*, 3805-3812.
108. PALUMBO, G.; FERRERI, C.; CAPUTO, R. A new general synthesis of halohydrins; *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1307-1310.
109. LUPATTELLI, P.; BONINI, C.; CARUSO, L.; GAMBACORTA, A. Single route to chiral *syn*- and *anti*-2-amino-1,2-diphenylethanols via a new stereodivergent opening of *trans*-1,2-diphenyloxirane; *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3360-3362.
110. RIGHI, G.; CHIONNE, A.; D'ACHILLE, R.; BONINI, C. Metal halide-mediated opening of three membered rings: enantioselective synthesis of (*2S,3R*)-3-amino-2-hydroxydecanoic acid and (*3R*)-3-aminodecanoic acid; *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 903-907.

111. FOX, D. J.; PEDERSEN, D. S.; PETERSEN, A. B.; WARREN, S. Diphenylphosphinoyl chloride as a chlorinating agent - the selective double activation of 1,2-diols; *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 3117-3119.
112. NISHIKAWA, M. Method of producing 4-hydroxy-2-pyrrolidinone and method of purifying the same; *Eur. Pat. Appl.* **1998**, *EP 0844242*.
113. MITSUHASHI, S.; SUMI, K.; MOROI, T.; SOTOGUCHI, T.; MIURA, T. Process for preparing optically active 4-hydroxy-2-pyrrolidone; *Eur. Pat. Appl.* **1999**, *EP 0947505*.
114. KOBAYASHI, S.; KOBAYASHI, K.; HIRAI, K. Trials for the synthesis of (R)-4-mercapto-pyrrolidin-2-one ((R)-MPD); *Synlett* **1999**, 909-912.
115. BAKER, J. T.; SIFNIADES, S. Synthesis and properties of pyrrolin-2-ones; *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2798-2800.
116. FÜRSTNER, A.; BONNEKESSEL, M.; BLANK, J. T.; RADKOWSKI, K.; SEIDEL, G.; LACOMBE, F.; GABOR, B.; MYNOTT, R. Total synthesis of myxovirescin A 1; *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8762 - 8783.
117. HOFF, B. H.; ANTHONSEN, T. Lipase-catalyzed resolution of esters of 4-chloro-3-hydroxy- butanoic acid : effects of the alkoxy group and solvent on the enantiomeric ratio; *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1401-1412.
118. YASOHARA, Y.; KIZAKI, N.; HASEGAWA, J.; WADA, M.; KATAOKA, M.; SHIMIZU, S. Stereoselective reduction of alkyl 3-oxobutanoate by carbonyl reductase from *Candida magnoliae*; *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1713-1718.
119. SÁ, M. M.; MEIER, L.; FERNANDES, L.; PERGHER, S. B. C. Acetylation of α -methylene- β -hydroxy esters under heterogeneous catalysis: a regioselective preparation of Morita-Baylis-Hillman acetates; *Catal. Commun.* **2007**, *8*, 1625-1629.

120. JEONG, J. U.; TAO, B.; SAGASSER, I.; HENNIGES, H.; SHARPLESS, K. B. Bromine-catalyzed aziridination of olefins . A rare example of atom-transfer redox catalysis by a main group element; *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6844-6845.
121. DE KIMPE, N.; VERHÉ, R.; BUYCK, L. D.; SCHAMP, N. Stereospecific synthesis of *N*-substituted *cis*-2-aryl-3-alkylaziridines; *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 5319-5325.
122. DALILI, S.; YUDIN, A. K. Transition metal-catalyzed synthesis and reactivity of *N*-alkenyl aziridines; *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1161-1164.
123. VYAS, R.; GAO, G.-Y.; HARDEN, J. D.; ZHANG, X. P. Iron(III) porphyrin catalyzed aziridination of alkenes with bromamine-T as nitrene source; *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1907-1910.
124. YAMADA, K.-I.; YAMAMOTO, Y.; MAEKAWA, M.; TOMIOKA, K. Introduction of functionalized C1, C2, and C3 units to imines through the dimethylzinc-air-initiated radical addition; *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1531-1534.
125. MINAKATA, S.; KANO, D.; ODERAOTOSHI, Y.; KOMATSU, M. Silica–water reaction media: its application to the formation and ring opening of aziridines; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 79-81.
126. REDDY, M. A.; REDDY, L. R.; BHANUMATHI, N.; RAO, K. R. An efficient biomimetic cleavage of aziridines with nucleophiles catalyzed by β -cyclodextrin in water; *Chem. Lett.* **2001**, 246-247.
127. RIGHI, G.; CIAMBRONE, S.; POMPILI, A.; CARUSO, F. An easy one-pot stereoselective synthesis of 4-substituted and 4,5-disubstituted oxazolidin-2-ones from *N*-Boc-2,3-aziridino alcohols; *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7713-7716.
128. MIMURA, N.; MIWA, Y.; IBUKA, T. Relative stabilities of some synthetically useful 2,3-*cis*-disubstituted aziridines and their 2,3-*trans* Isomers; *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5796-5801.

129. KANG, J.; LIM, G. J.; YOON, S. K.; KIM, M. Y. Asymmetric cyclopropanation using new chiral auxiliaries derived from D-fructose; *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 564-577.
130. AGER, D. J.; ANDERSON, K.; OBLINGER, E.; SHI, Y.; VANDERROEST, J. An epoxidation approach to a chiral lactone: application of the Shi epoxidation; *Org. Proc. Res. Dev.* **2007**, *11*, 44-51.
131. MIO, S.; KUMAGAWA, Y.; SUGAI, S. Synthetic studies on (+)-hydantocidin (3): a new synthetic method for construction of the spiro-hydantoin ring at the anomeric position of D-ribofuranose; *Tetrahedron* **1991**, *47*, 2133-2144.
132. PERRIN, D. D.; ARMAREGO, W. L. F. *Purification of laboratory chemicals*; 3^a ed.; Pergamon Press Oxford, 1988.
133. ZHANG, Z.; TANG, J.; WANG, X.; SHI, H. Chiral ketone- or chiral amine-catalyzed asymmetric epoxidation of cis-1-propenylphosphonic acid using hydrogen peroxide as oxidant; *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2008**, *285*, 68-71.

IV (filme): Ácido (*E*)-4-fenil-3-butenóico (42a)



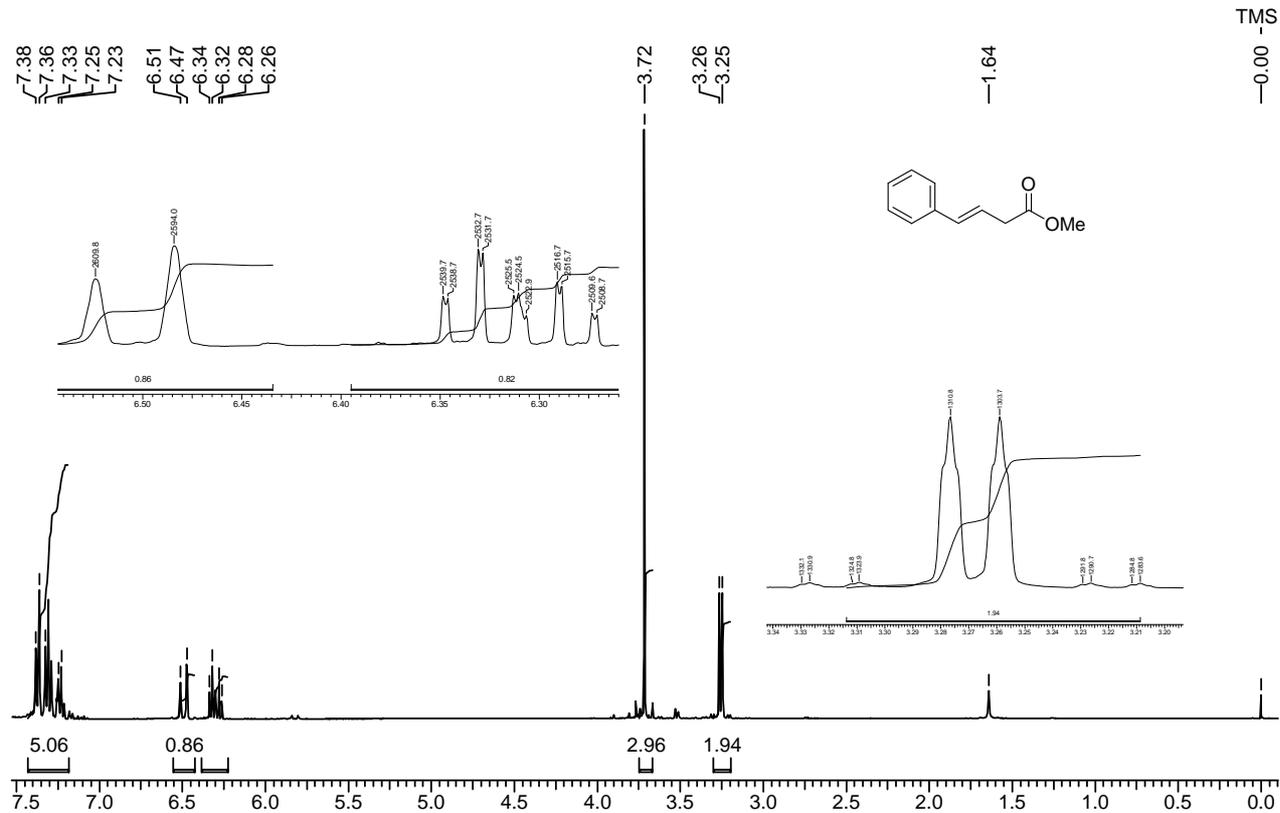
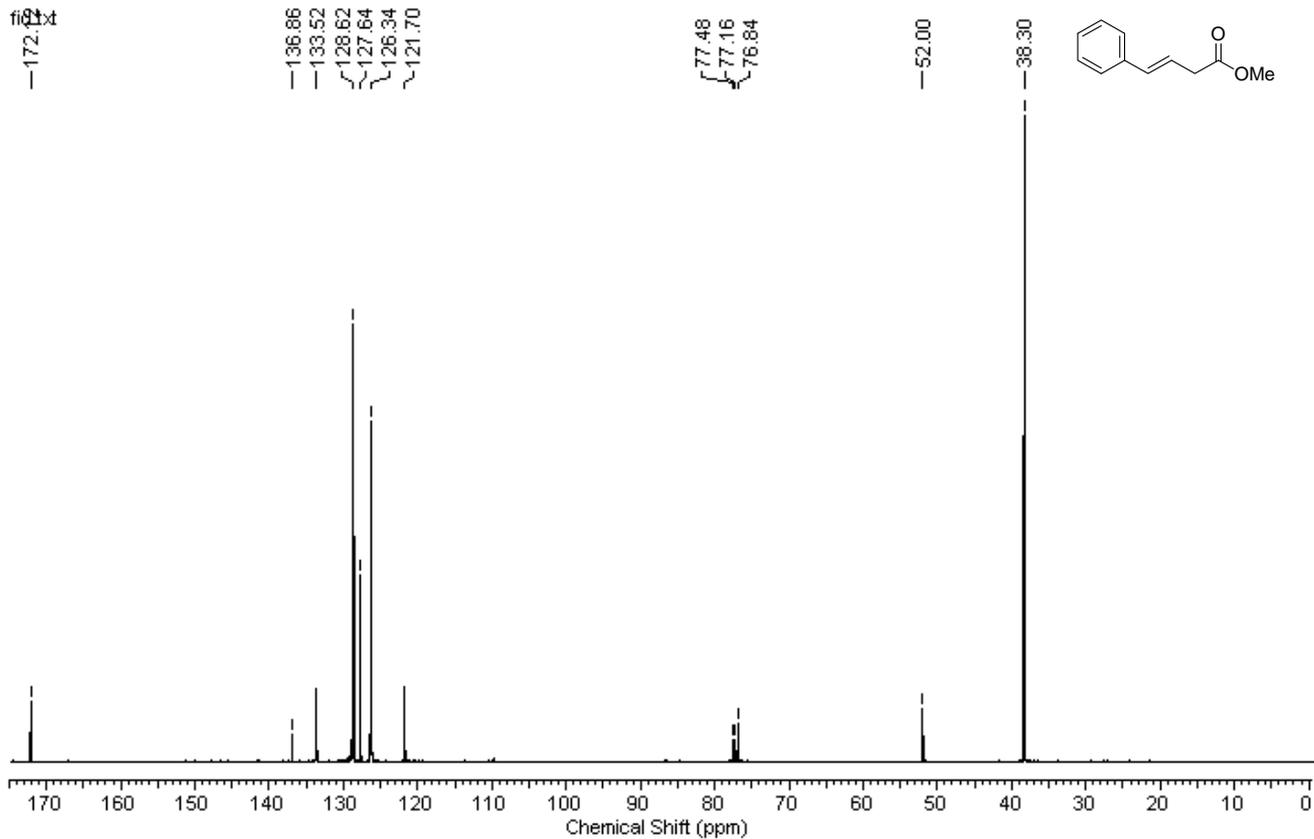
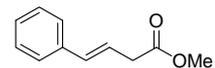
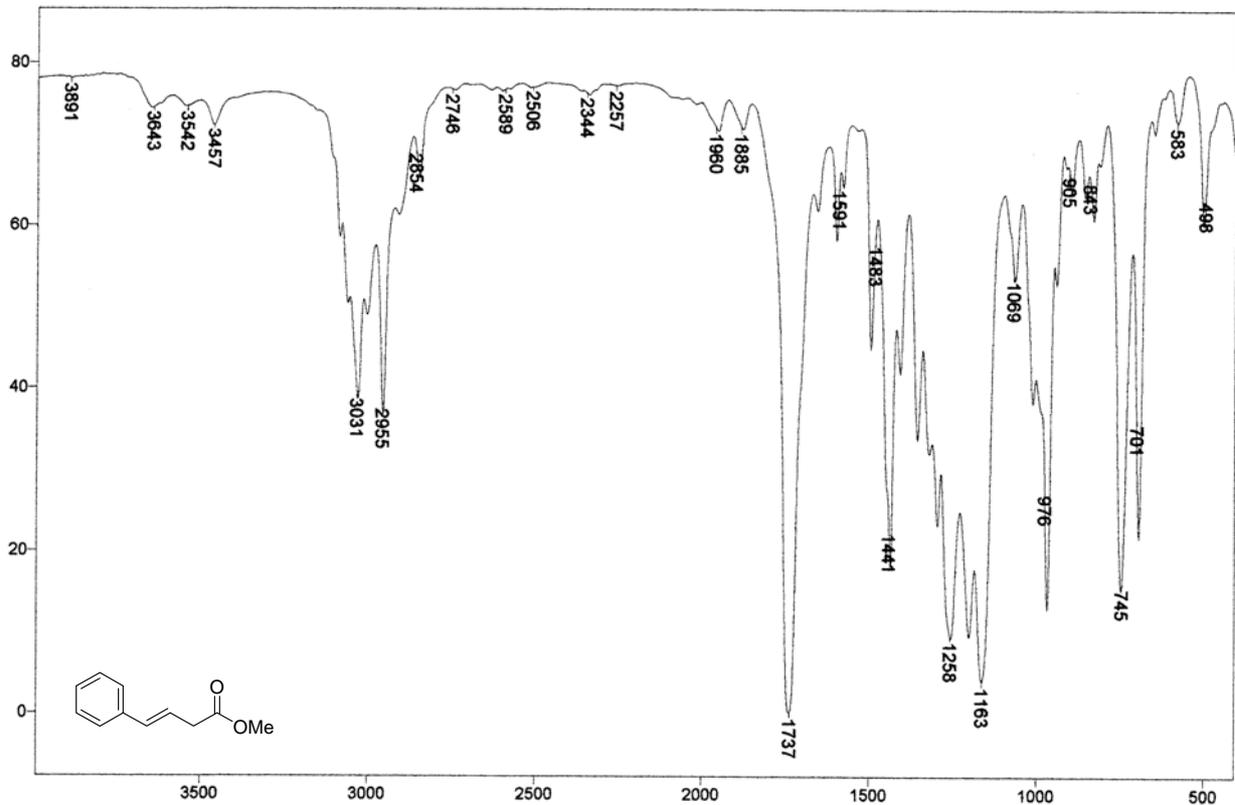
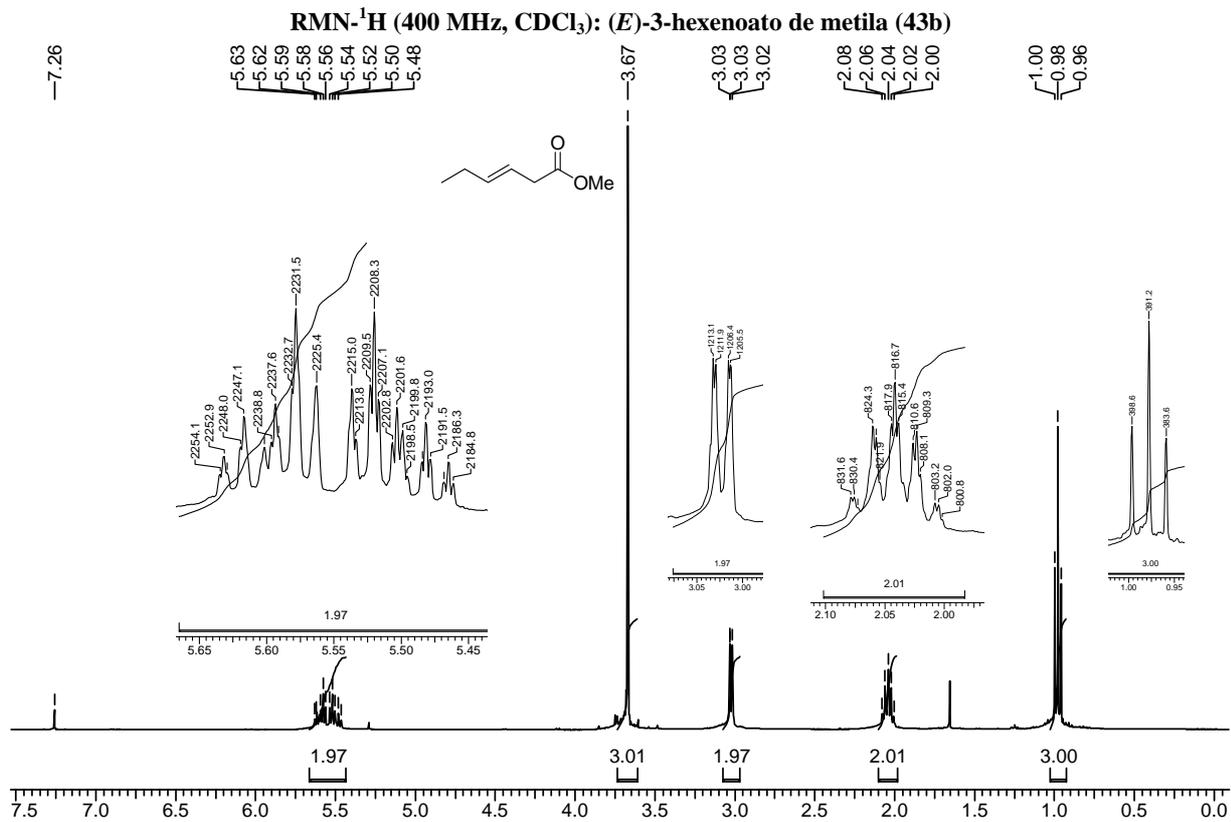
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): (*E*)-4-fenil-3-butenolato de metila (43a)

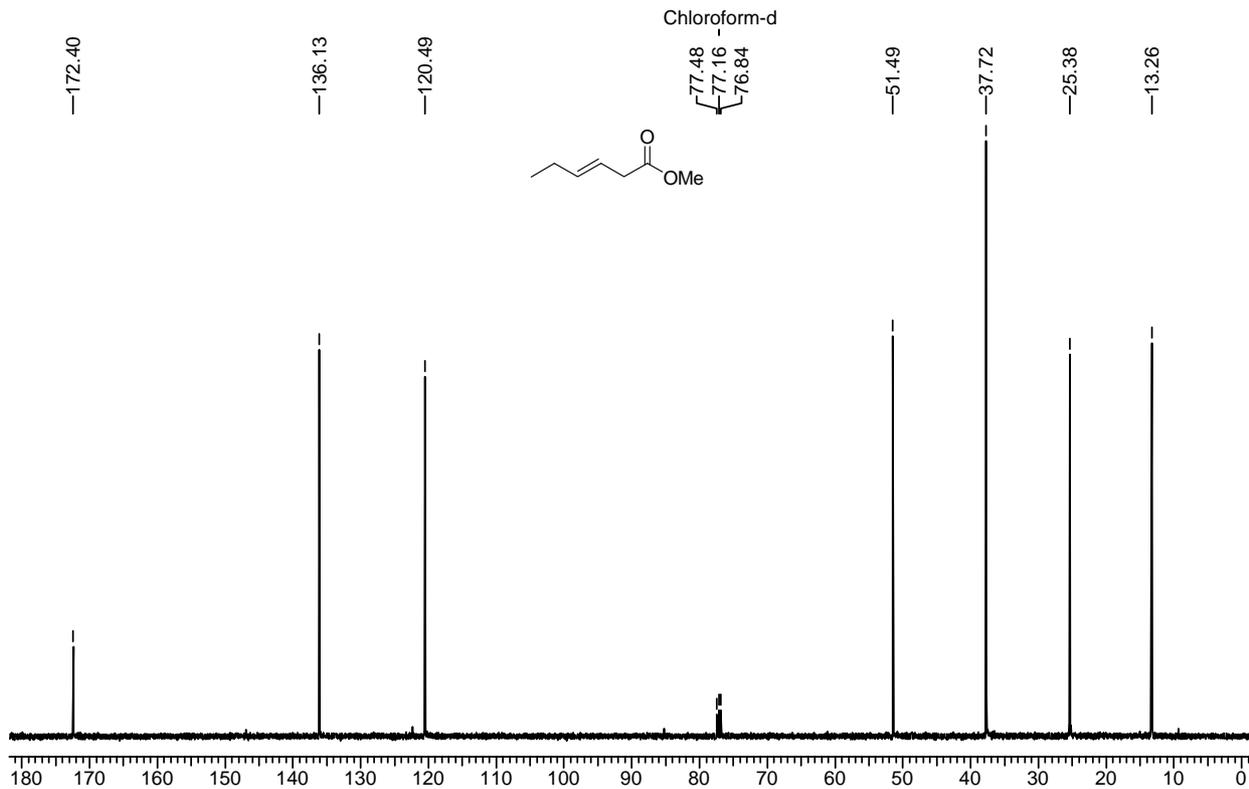
fig. S1

RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): (*E*)-4-fenil-3-butenolato de metila (43a)

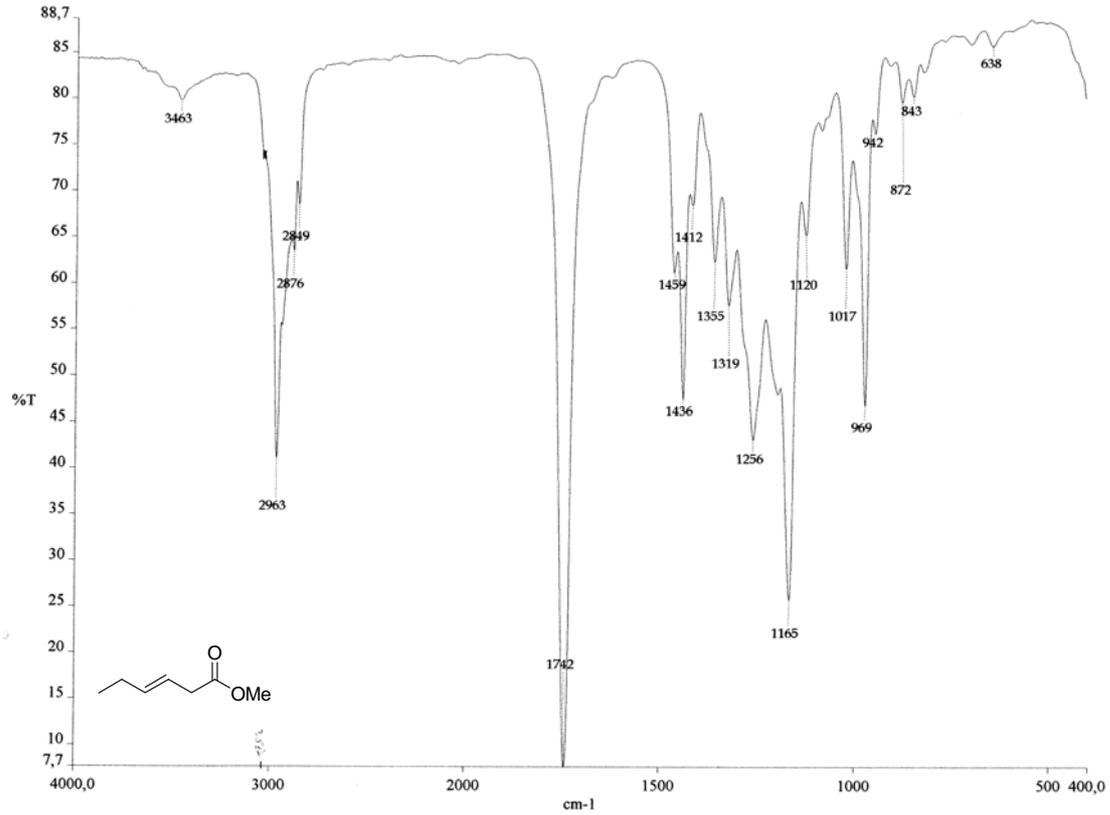


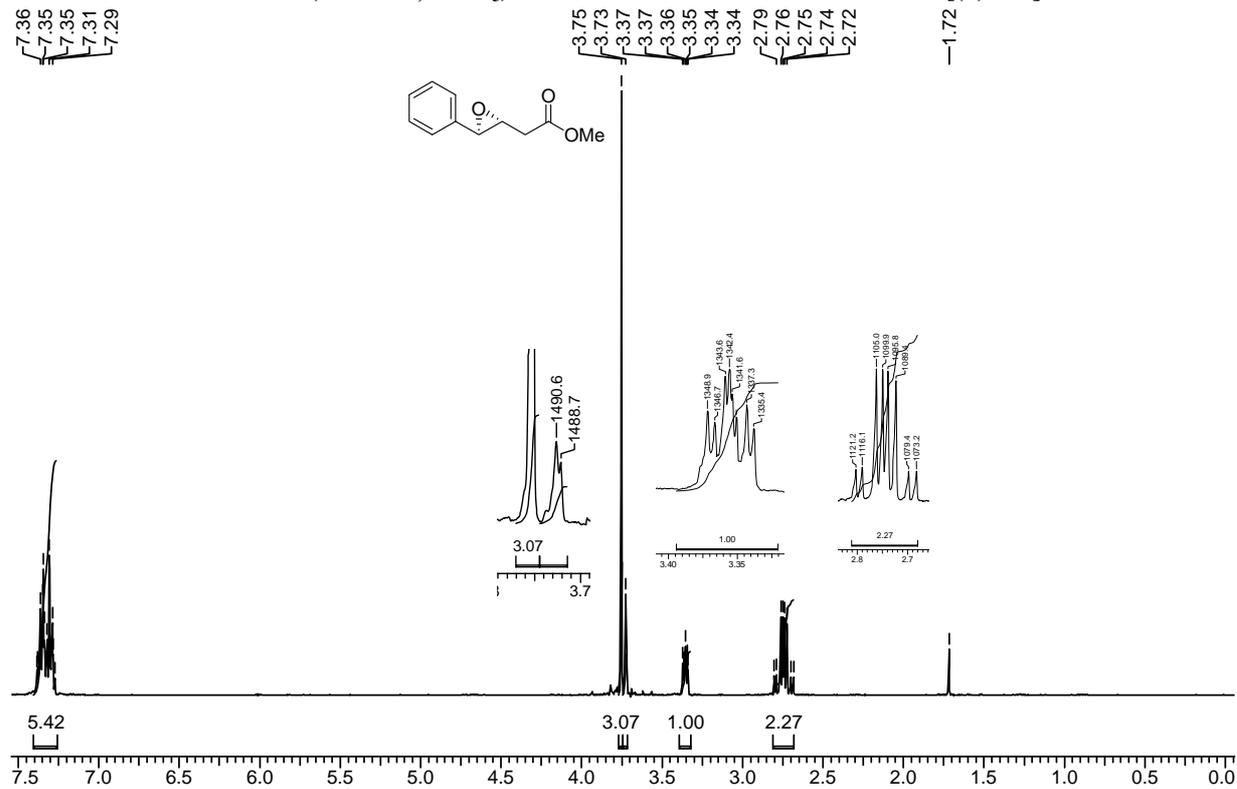
IV (filme): (*E*)-4-fenil-3-butenolato de metila (43a)



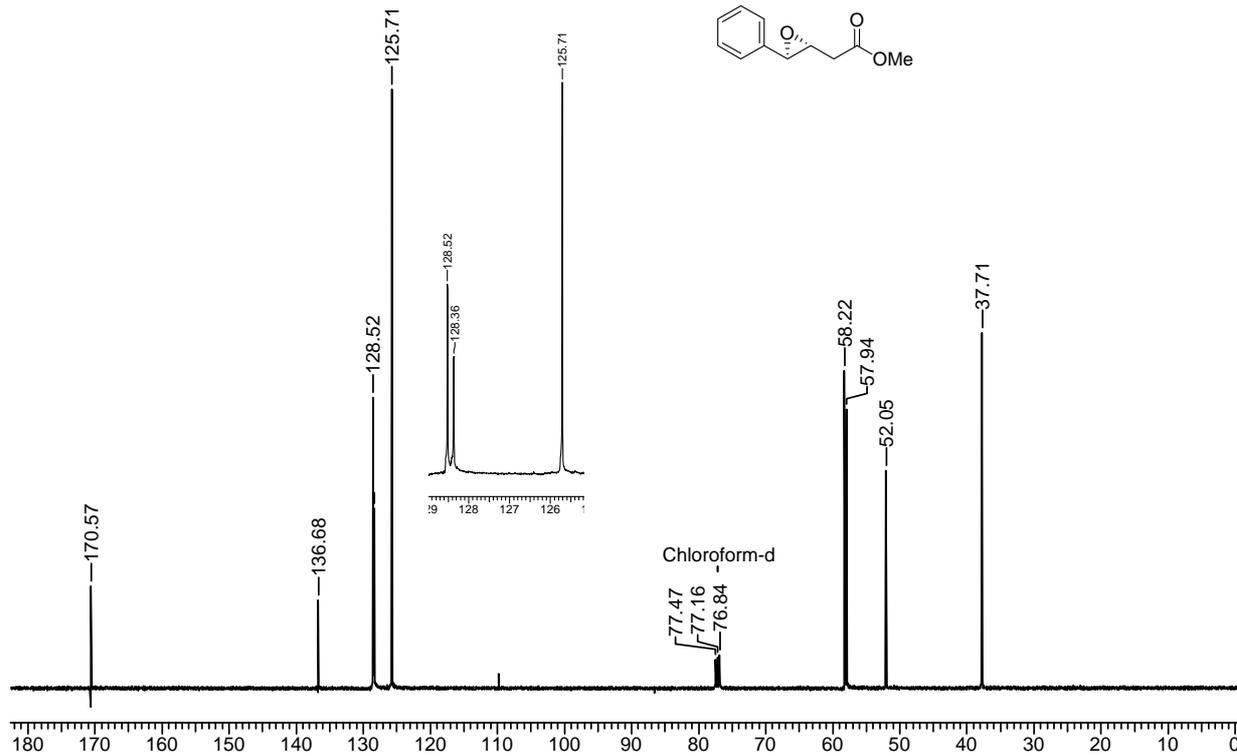
RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): (*E*)-3-hexenoato de metila (43b)

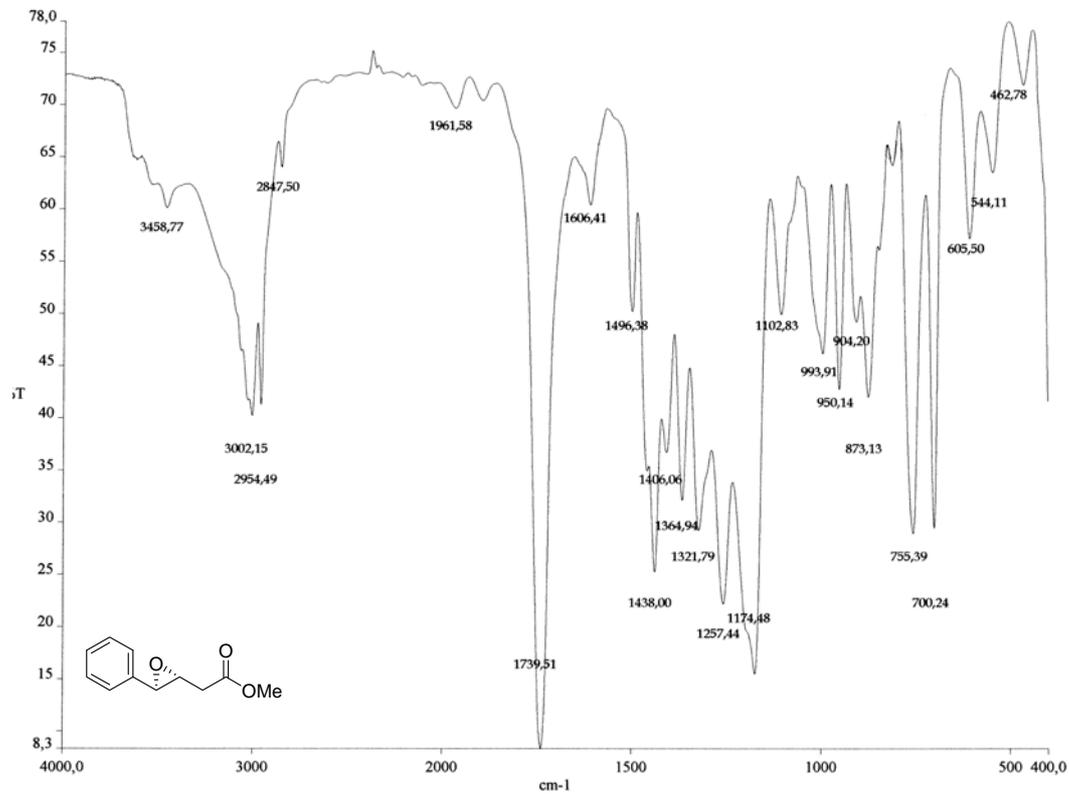
IV (filme): (*E*)-3-hexenoato de metila (43b)



RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): *anti*-3-feniloxirano-2-acetato de metila [(±)-39a]

RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): *anti*-3-feniloxirano-2-acetato de metila [(±)-39a]

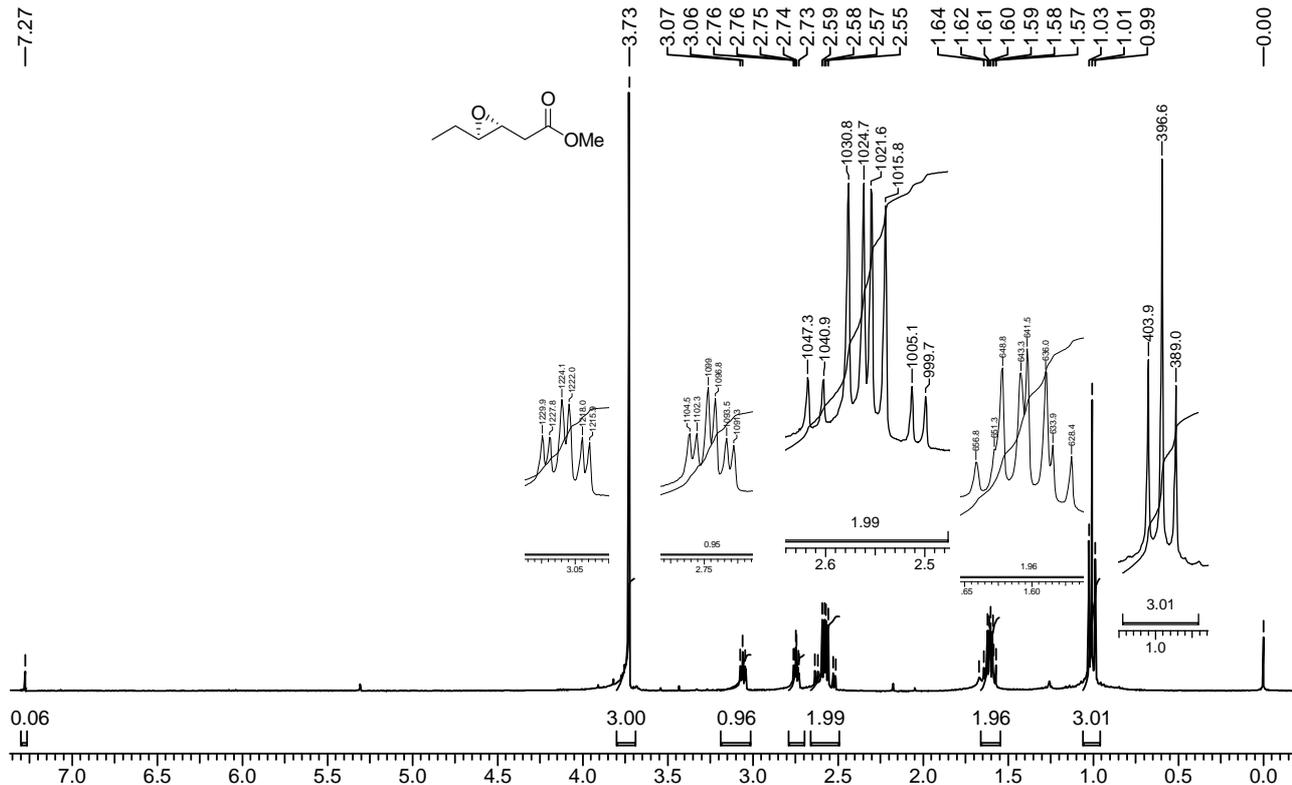


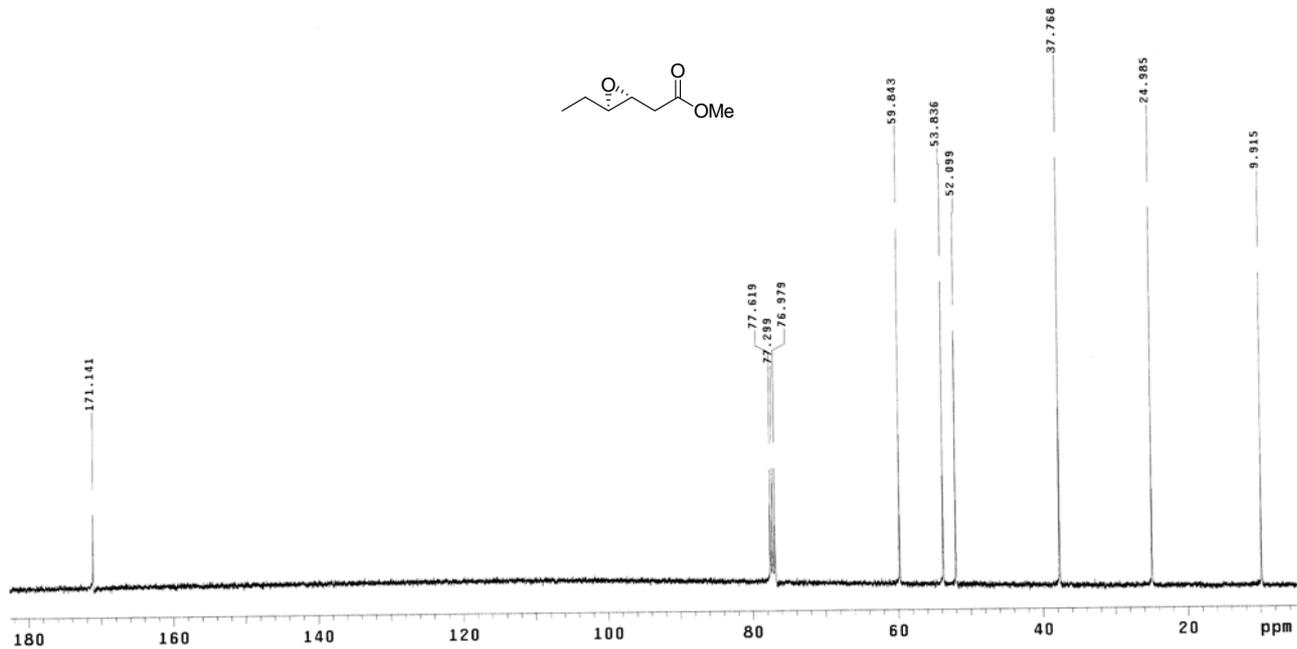
IV (filme): *anti*-3-feniloxirano-2-acetato de metila [(±)-39a]

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): *anti*-3-etiloxirano-2-acetato de metila [(±)-39b]

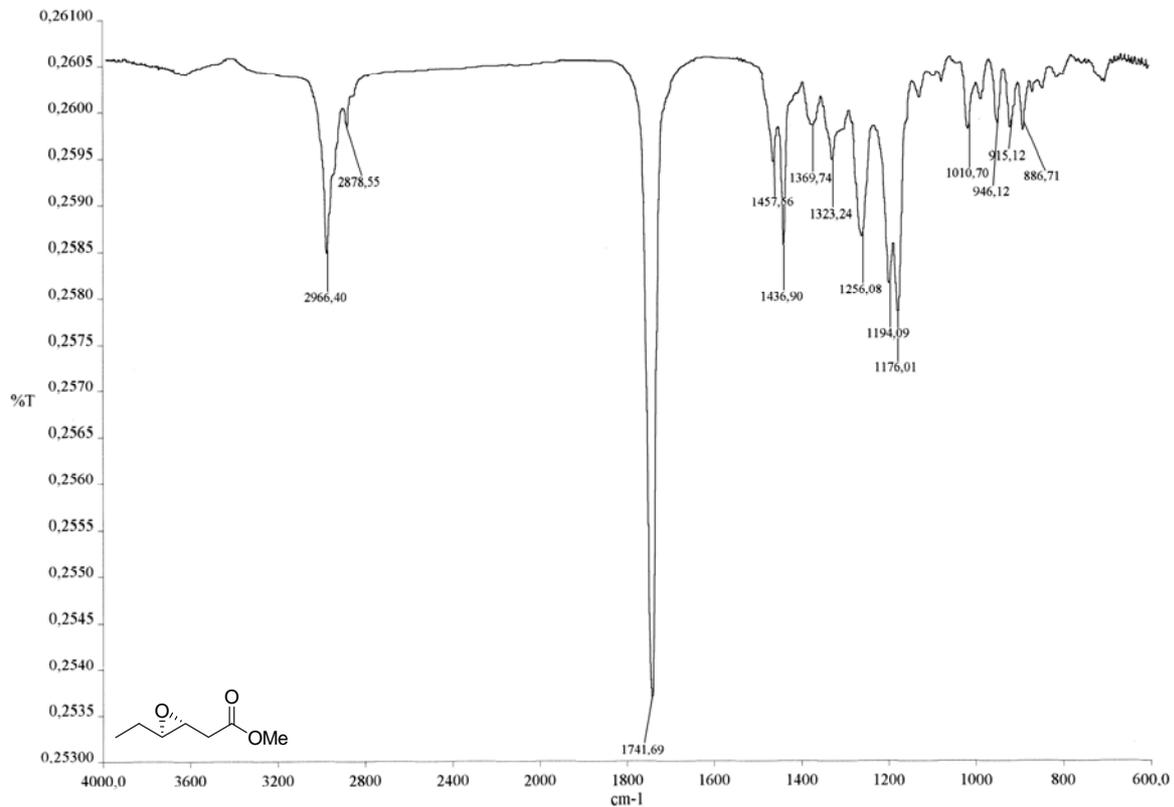
TMS
-0.00-

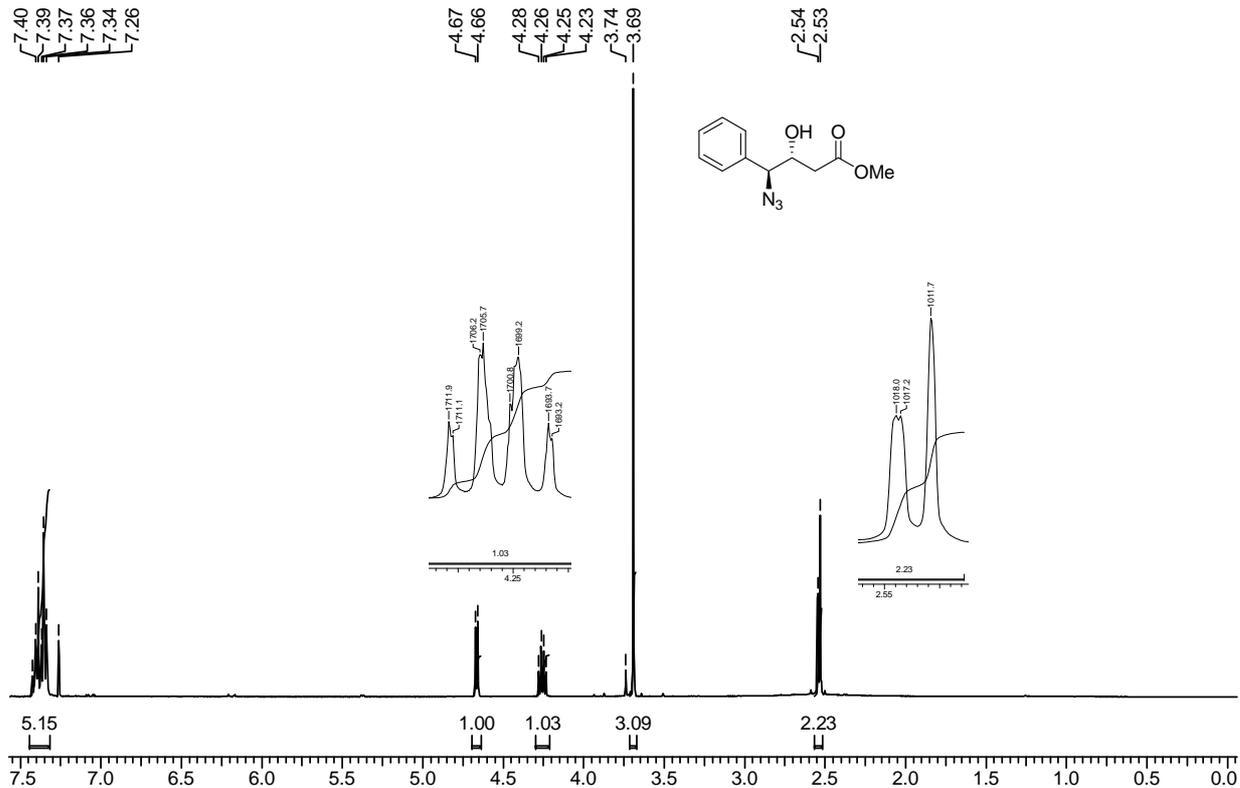
-7.27



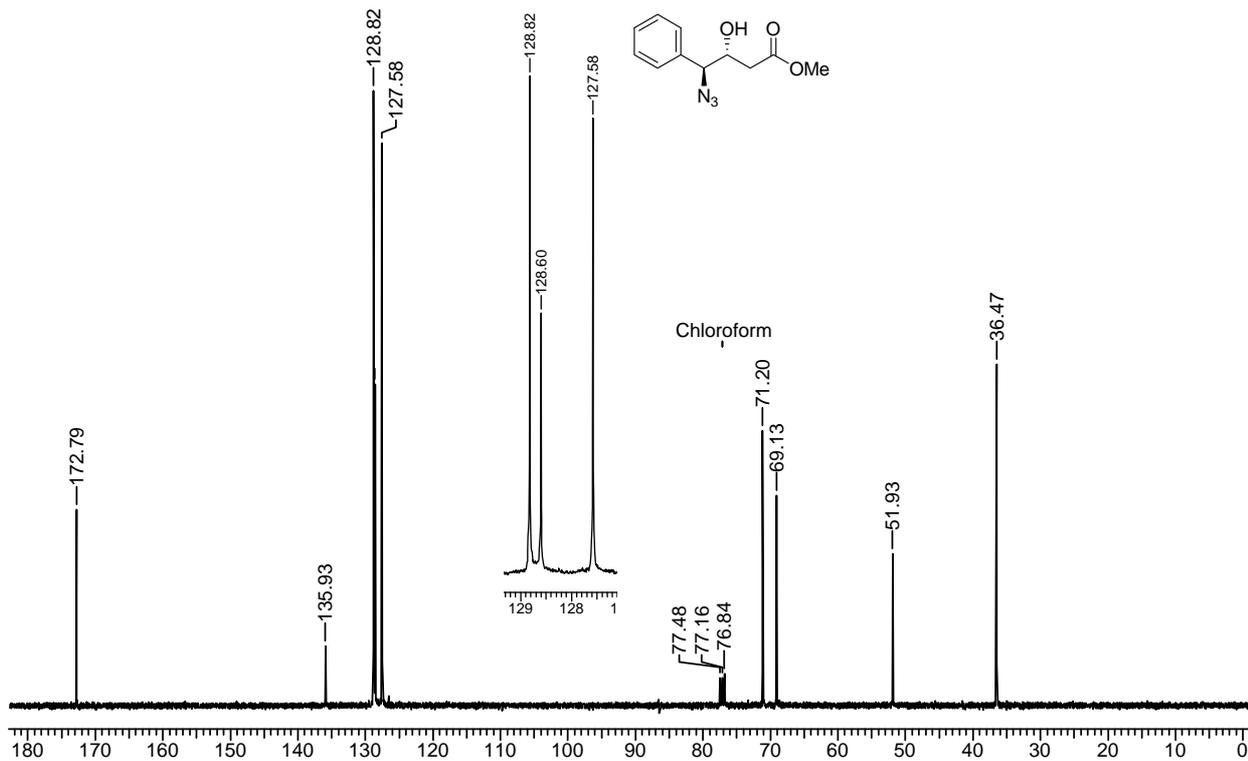
RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): *anti*-3-etiloxirano-2-acetato de metila [(±)-39b]

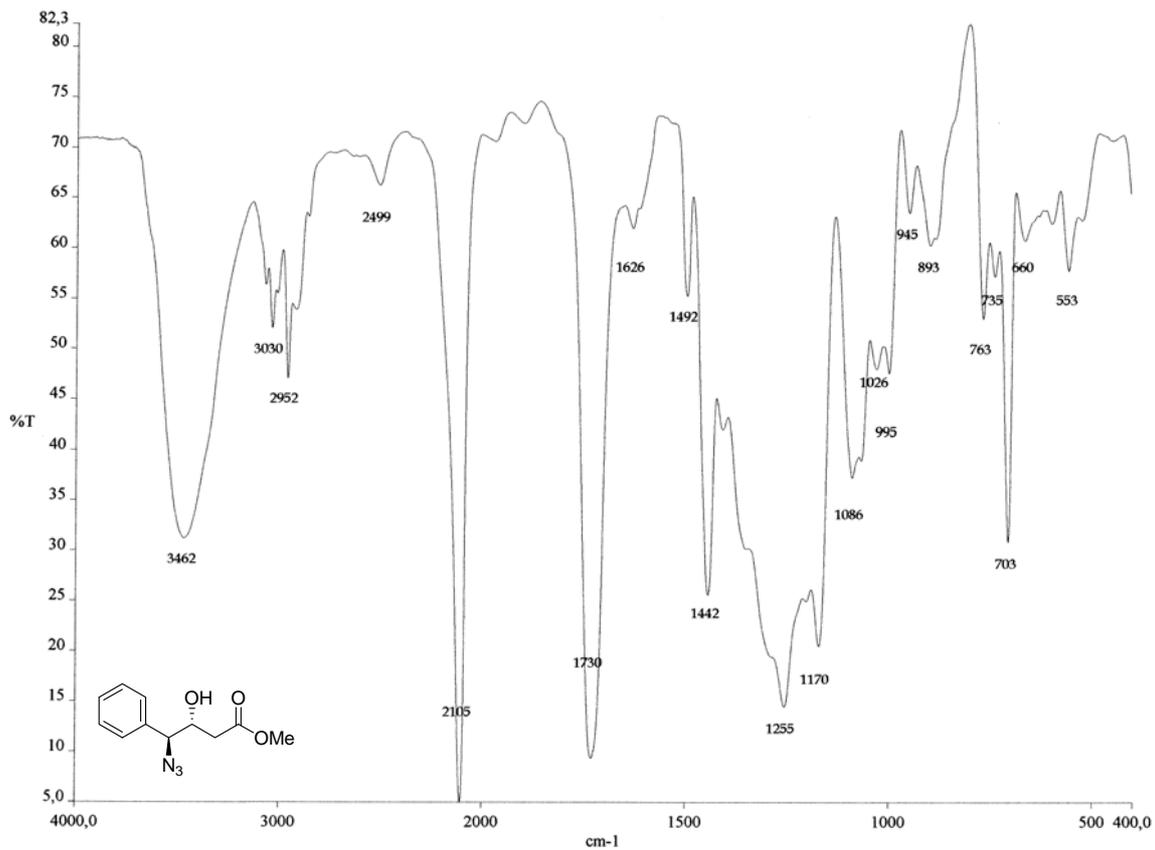
IV (filme): *anti*-3-etiloxirano-2-acetato de metila [(±)-39b]



RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): *anti*-4-azido-4-fenil-3-hidroxi-butanoato de metila [(±)-40a-*anti*]

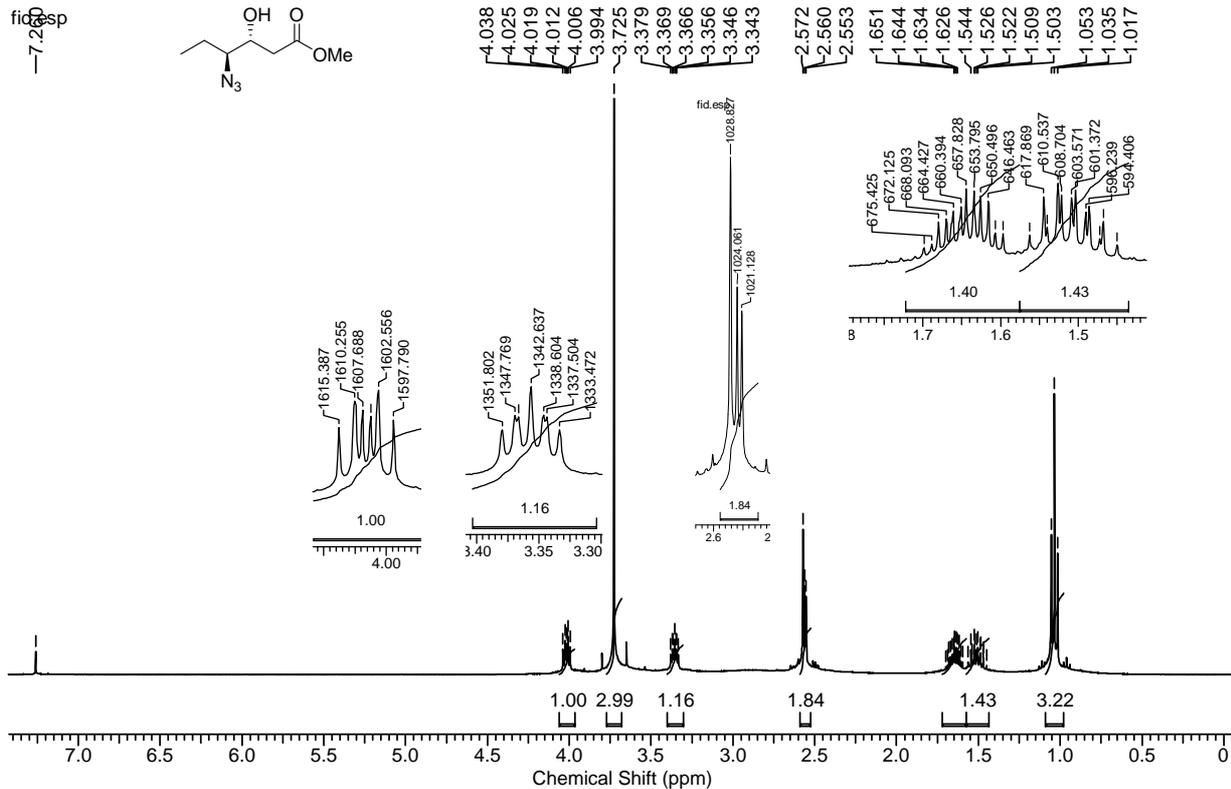
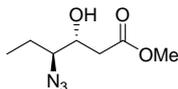
RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): *anti*-4-azido-4-fenil-3-hidroxitbutanoato de metila [(±)-40a-*anti*]

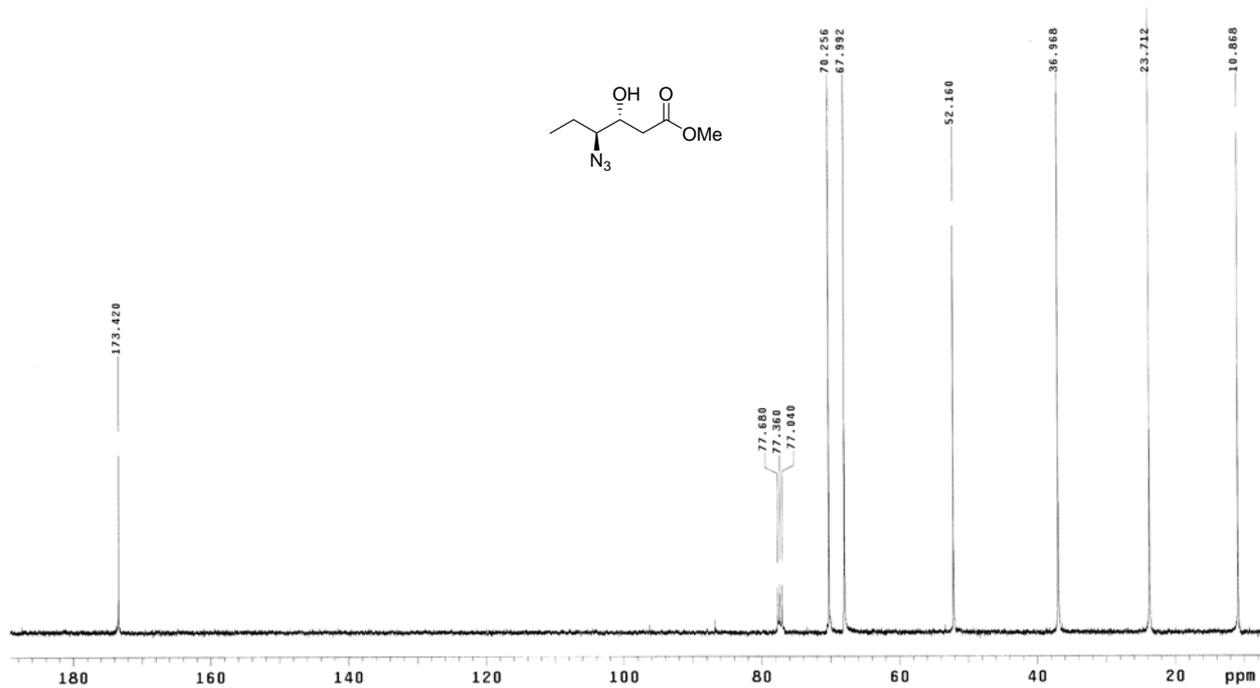


IV (filme): *anti*-4-azido-4-fenil-3-hidroxi-butanoato de metila [(±)-40a-*anti*]

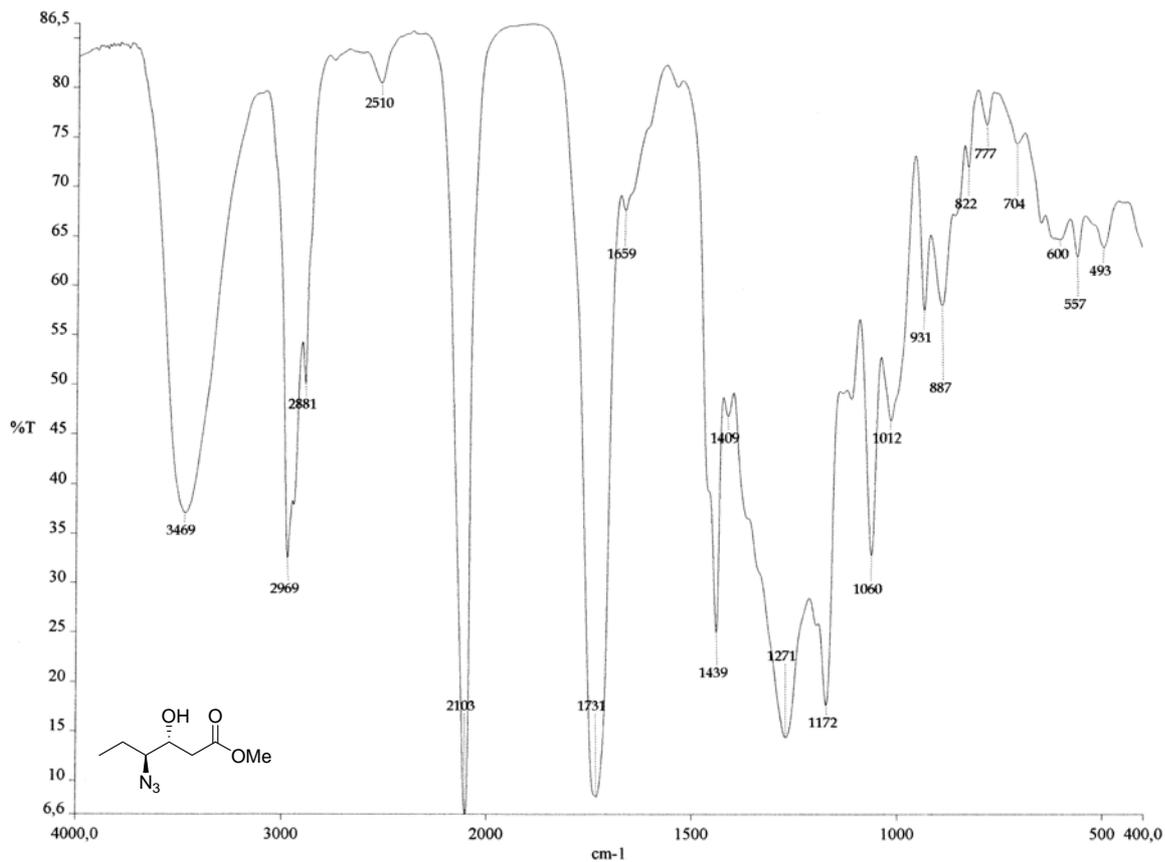
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): *anti*-4-azido-3-hidroxihexanoato de metila [(±)-40b-*anti*]

fid.es

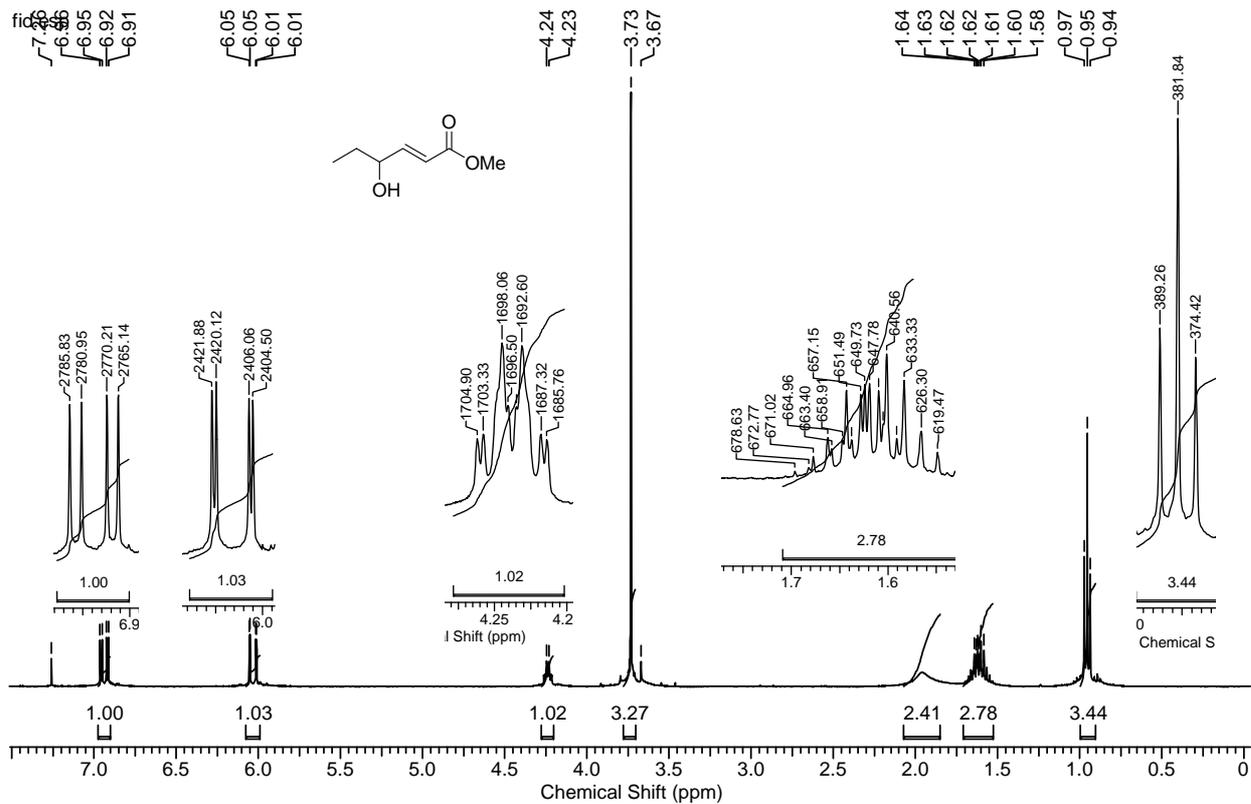


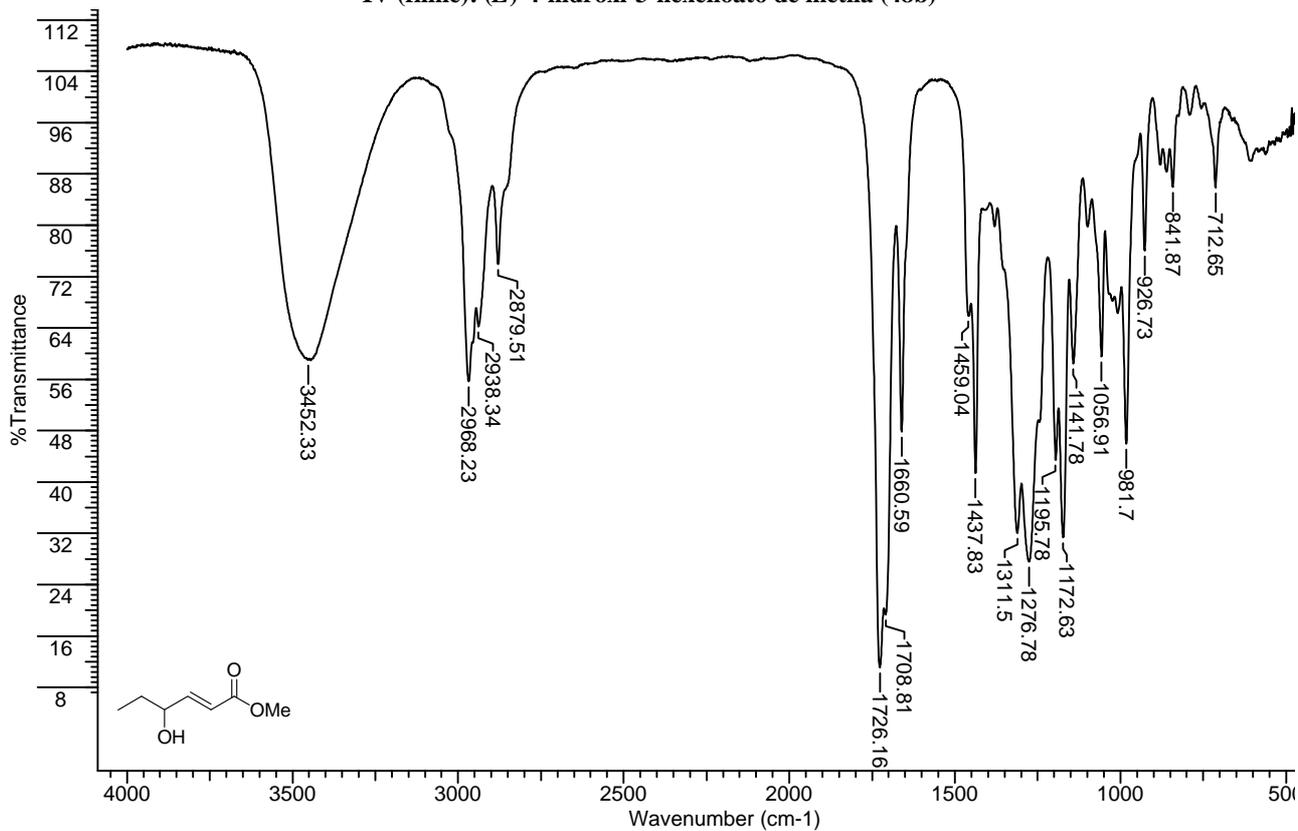
RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): *anti*-4-azido-3-hidroxihexanoato de metila [(±)-40b-*anti*]

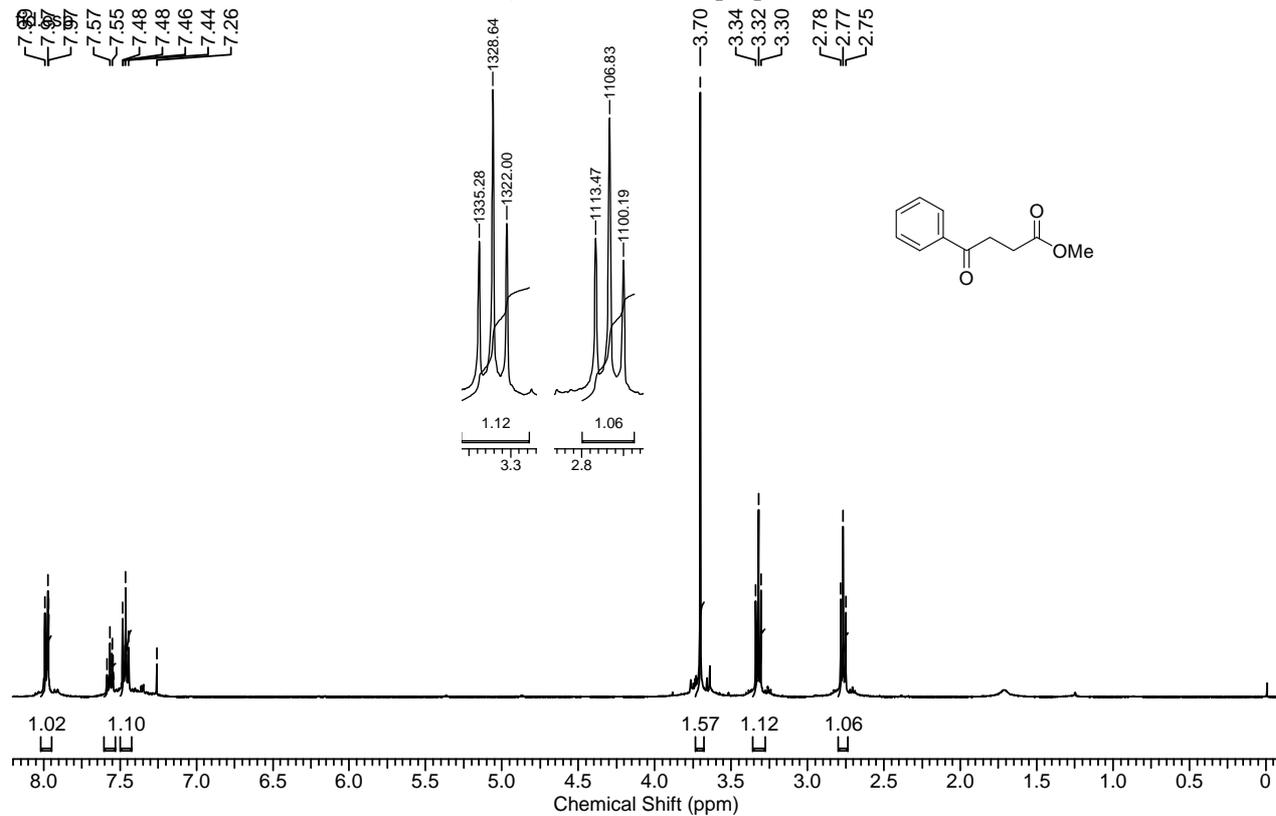
IV (filme): *anti*-4-azido-3-hidroxihexanoato de metila [(±)-40b-*anti*]



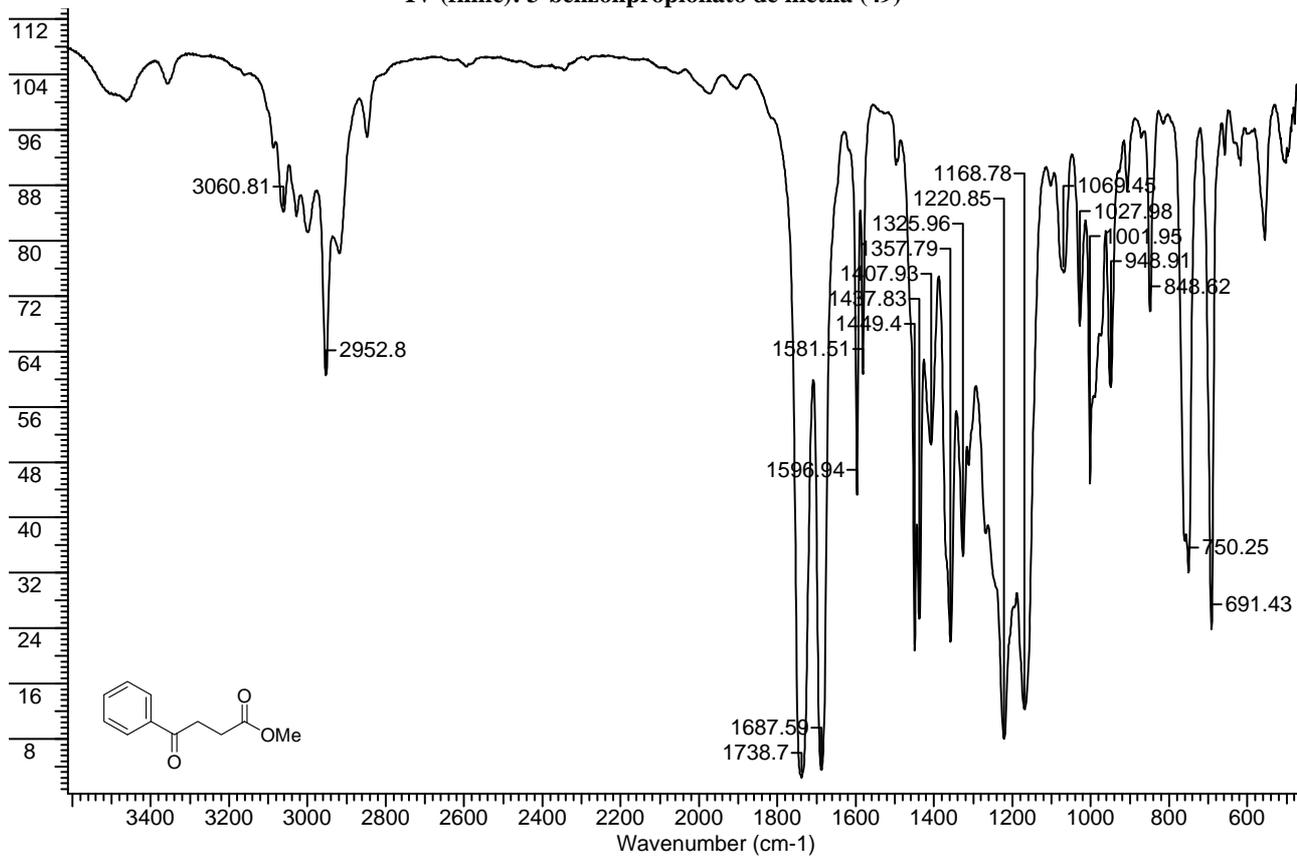
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): (*E*)-4-hidroxi-3-hexenoato de metila (48b)



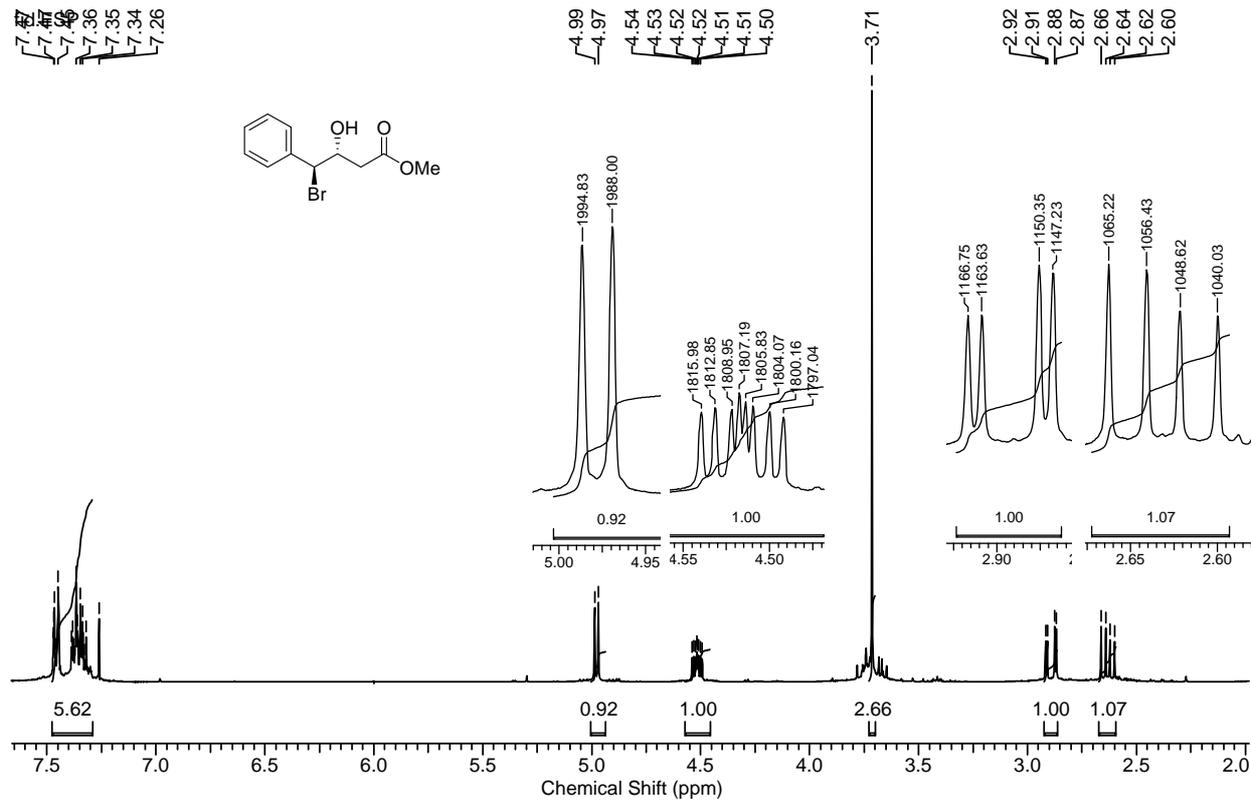
IV (filme): (*E*)-4-hidroxi-3-hexenoato de metila (48b)

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): 3-benzoilpropionato de metila (49)

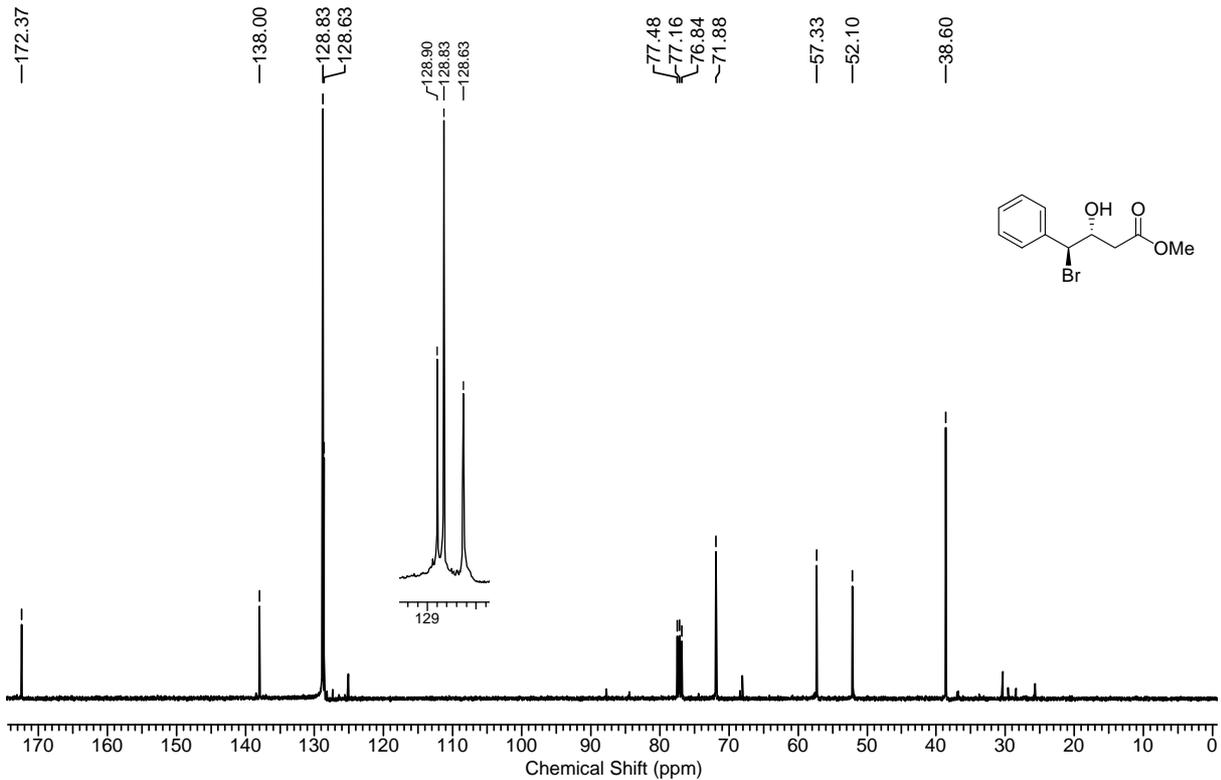
IV (filme): 3-benzoilpropionato de metila (49)

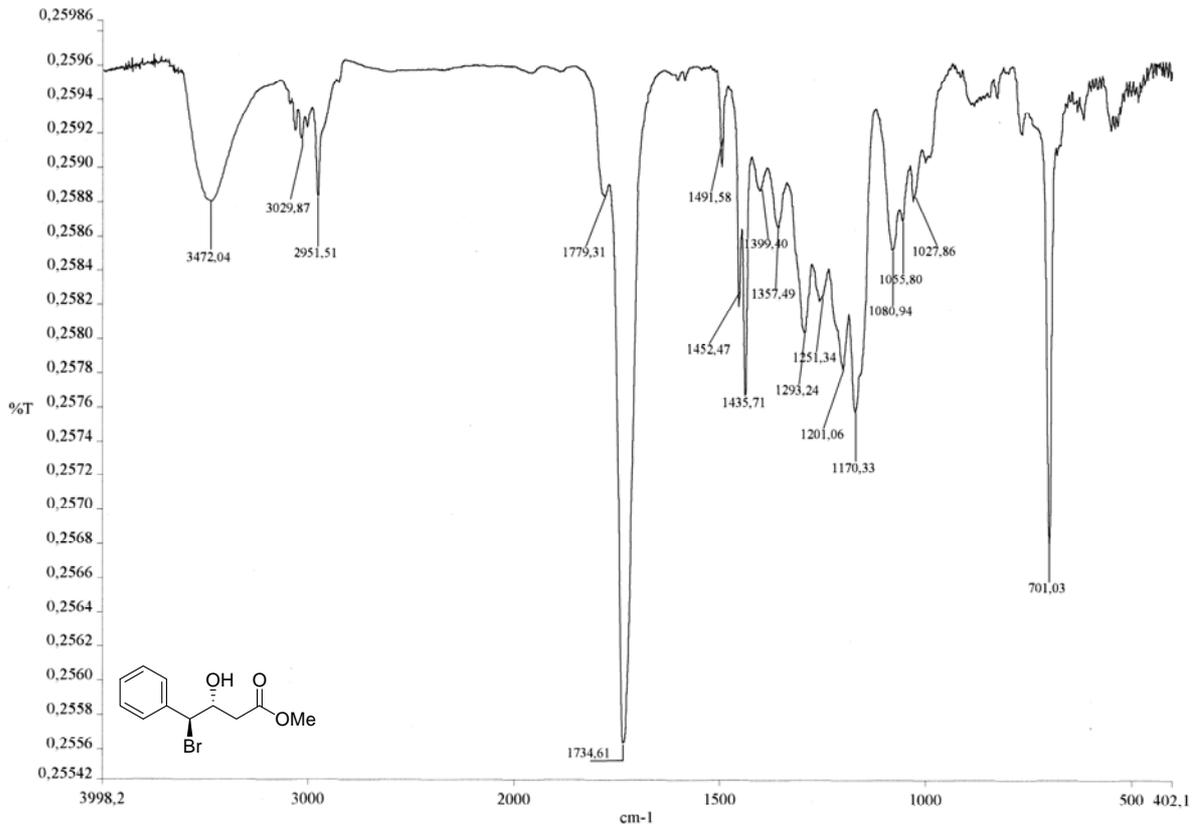


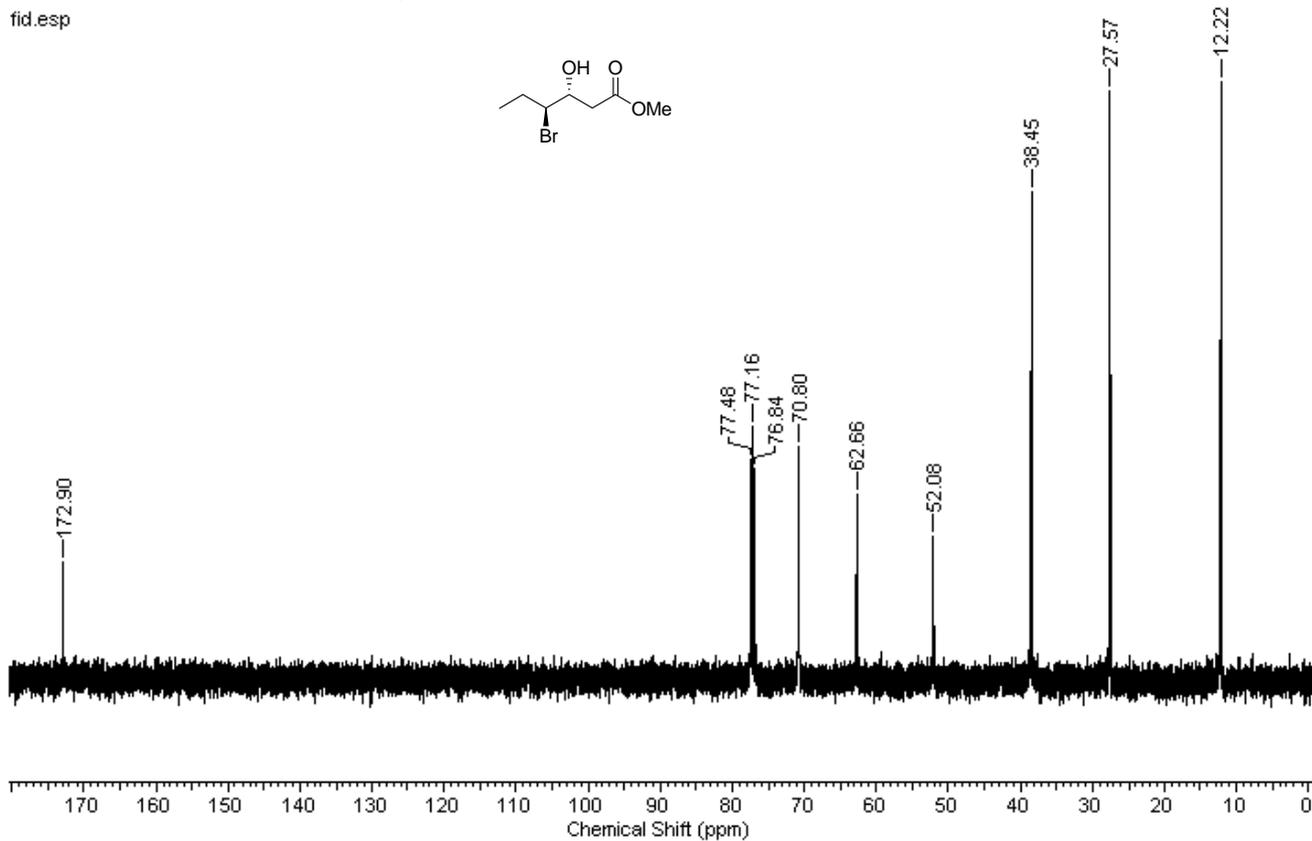
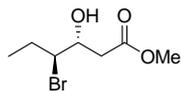
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): *anti*-4-bromo-4-fenil-3-hidroxiбутанонато de metila [(±)-57a-*anti*]



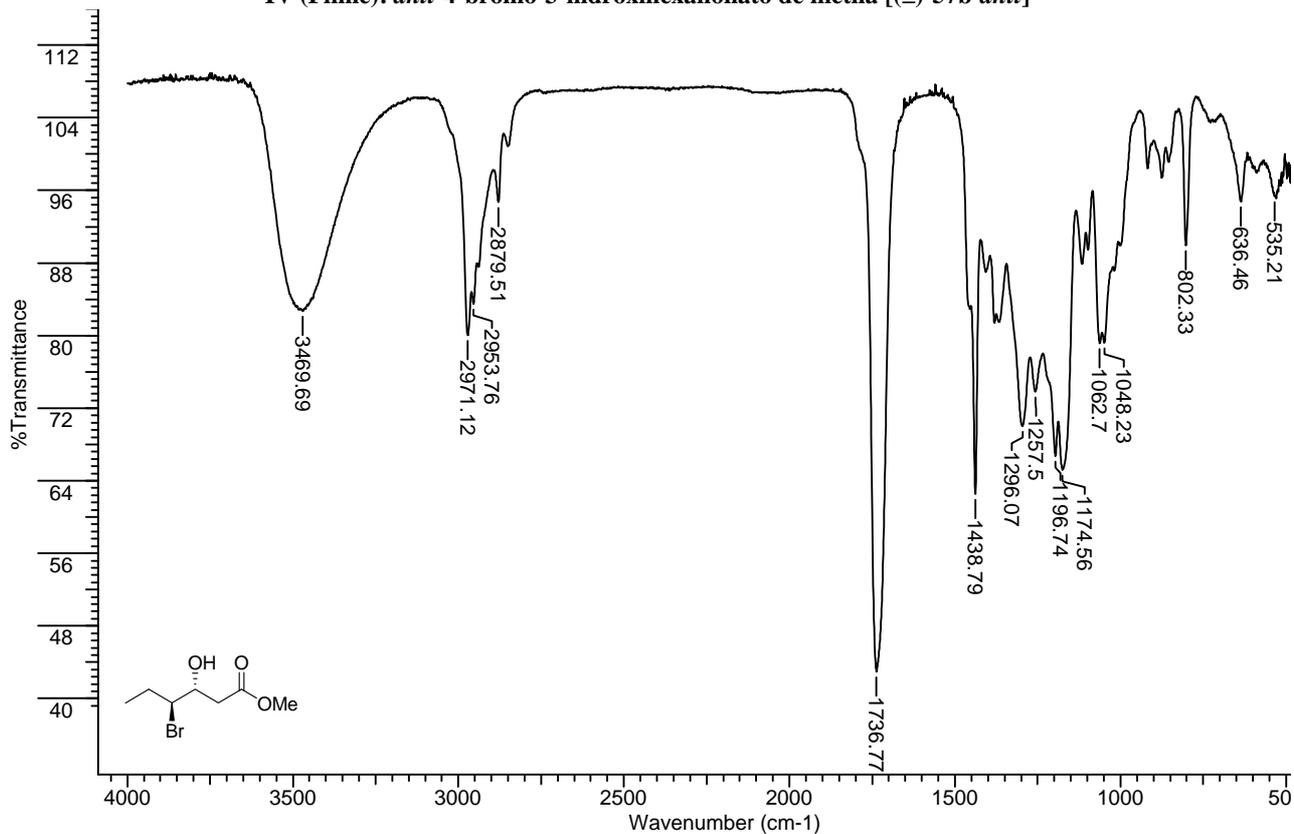
RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): *anti*-4-bromo-4-fenil-3-hidroxitbutanonato de metila [(±)-57a-*anti*]



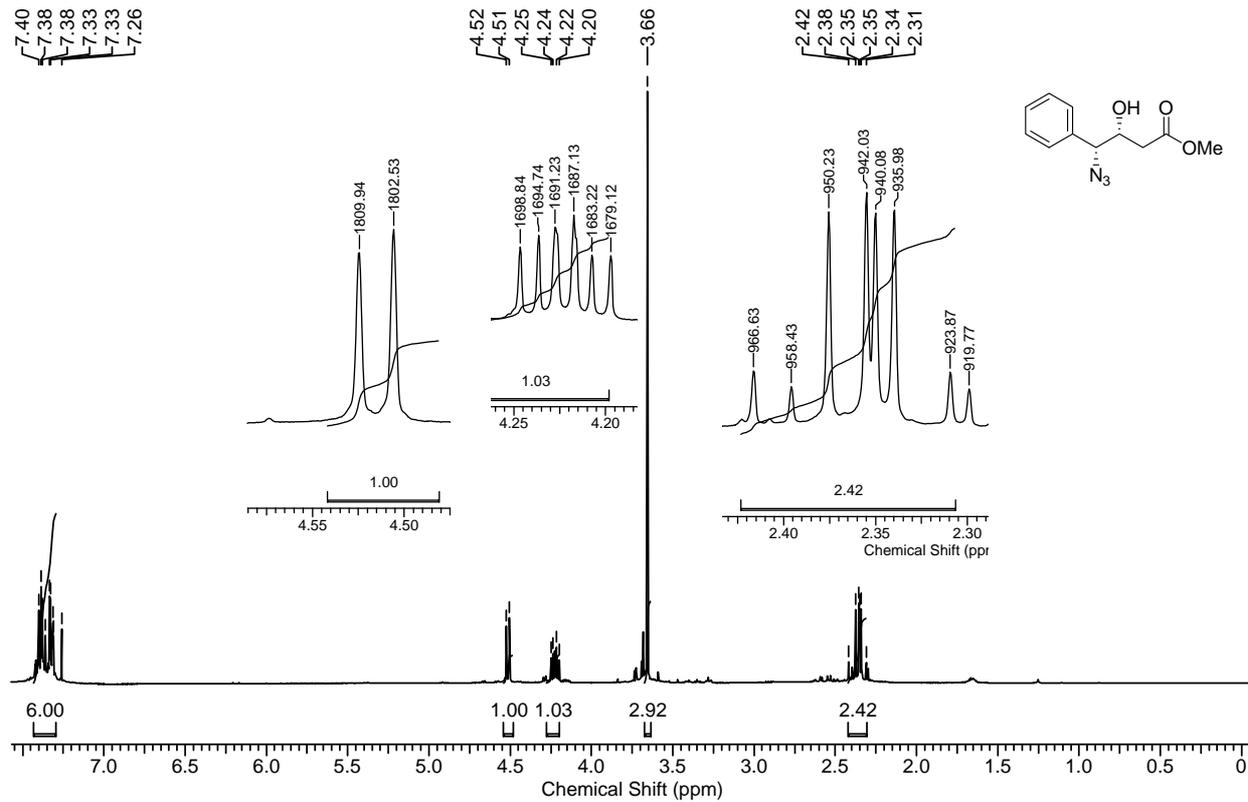
IV (filme): *anti*-4-bromo-4-fenil-3-hidroxiutanonato de metila [(±)-57a-*anti*]

RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): *anti*-4-bromo-3-hidroxihexanonato de metila [(±)-57b-*anti*]

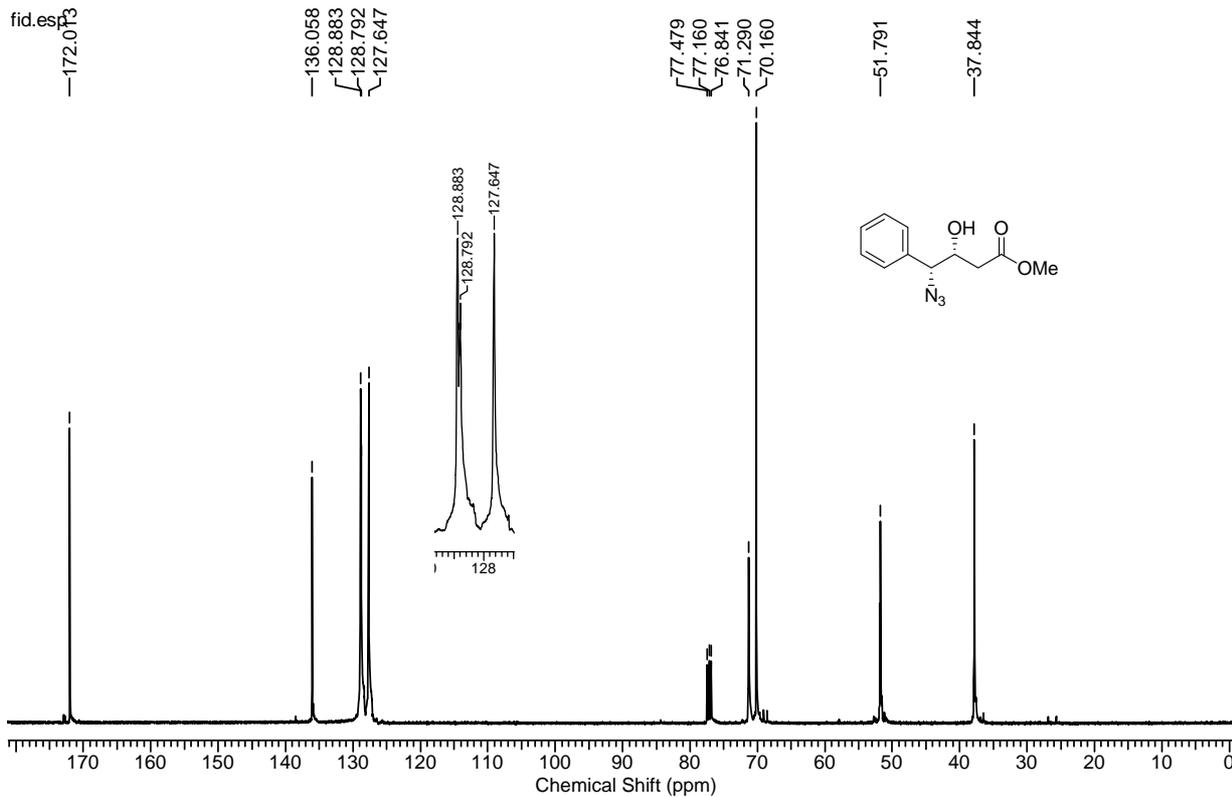
IV (Filme): *anti*-4-bromo-3-hidroxihexanonato de metila [(±)-57b-*anti*]



RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): *sin*-4-azido-4-fenil-3-hidroxi-butanoato de metila [(±)-40a-*sin*]



RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): *sin*-4-azido-4-fenil-3-hidroxitbutanoato de metila [(±)-40a-*sin*]



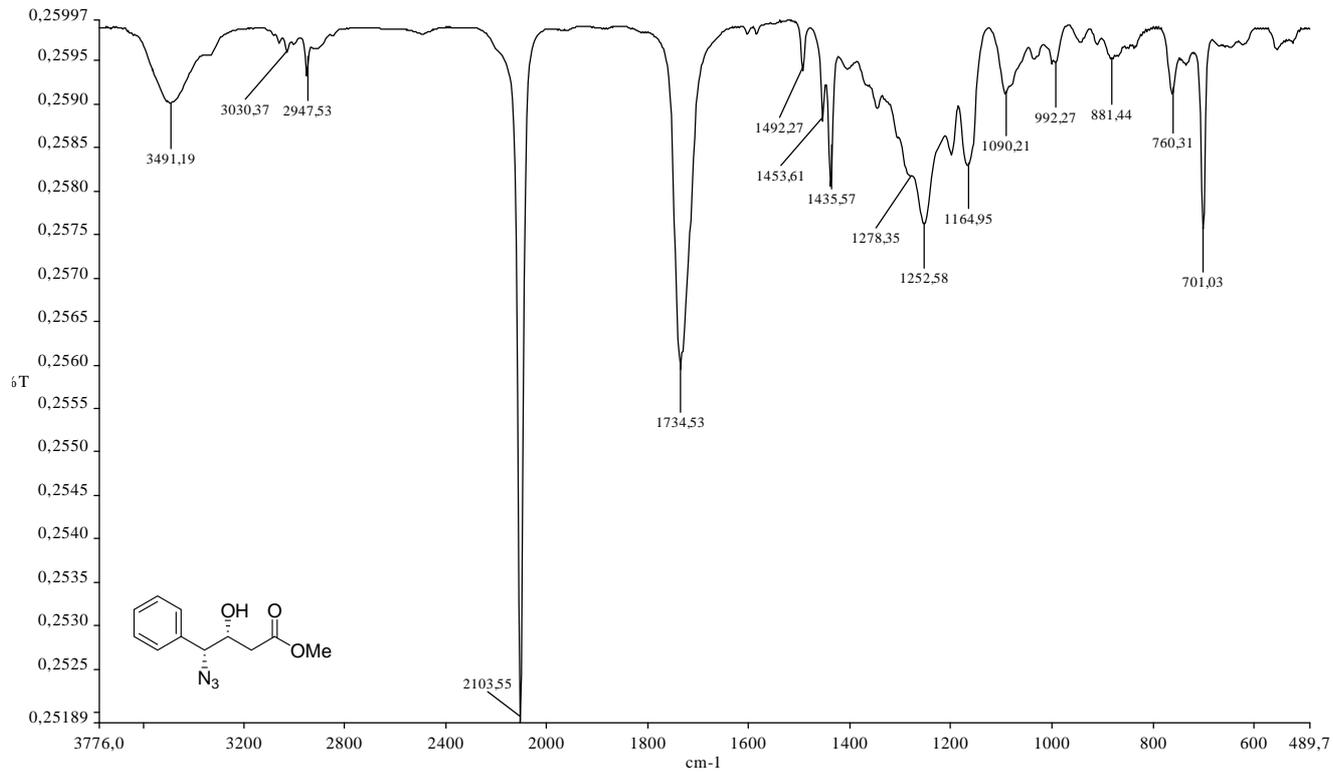
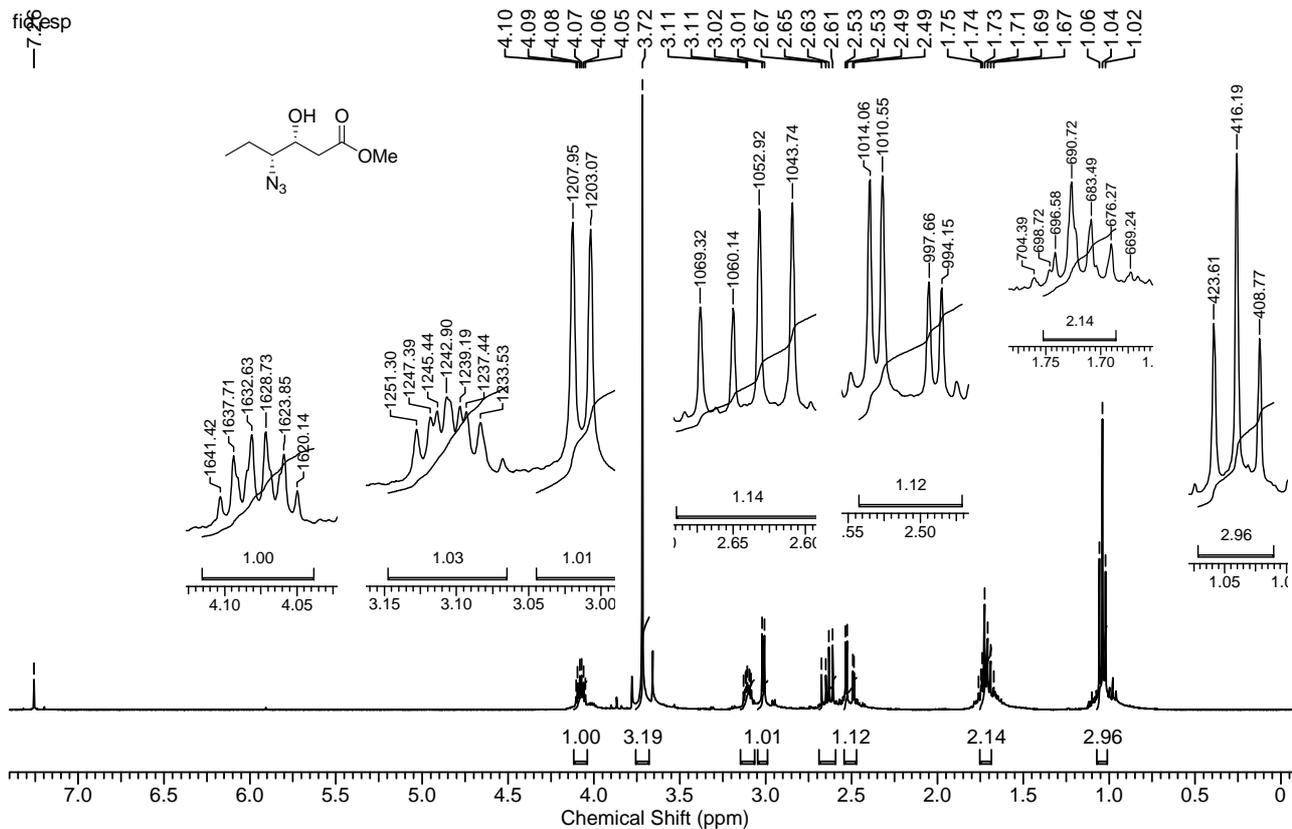
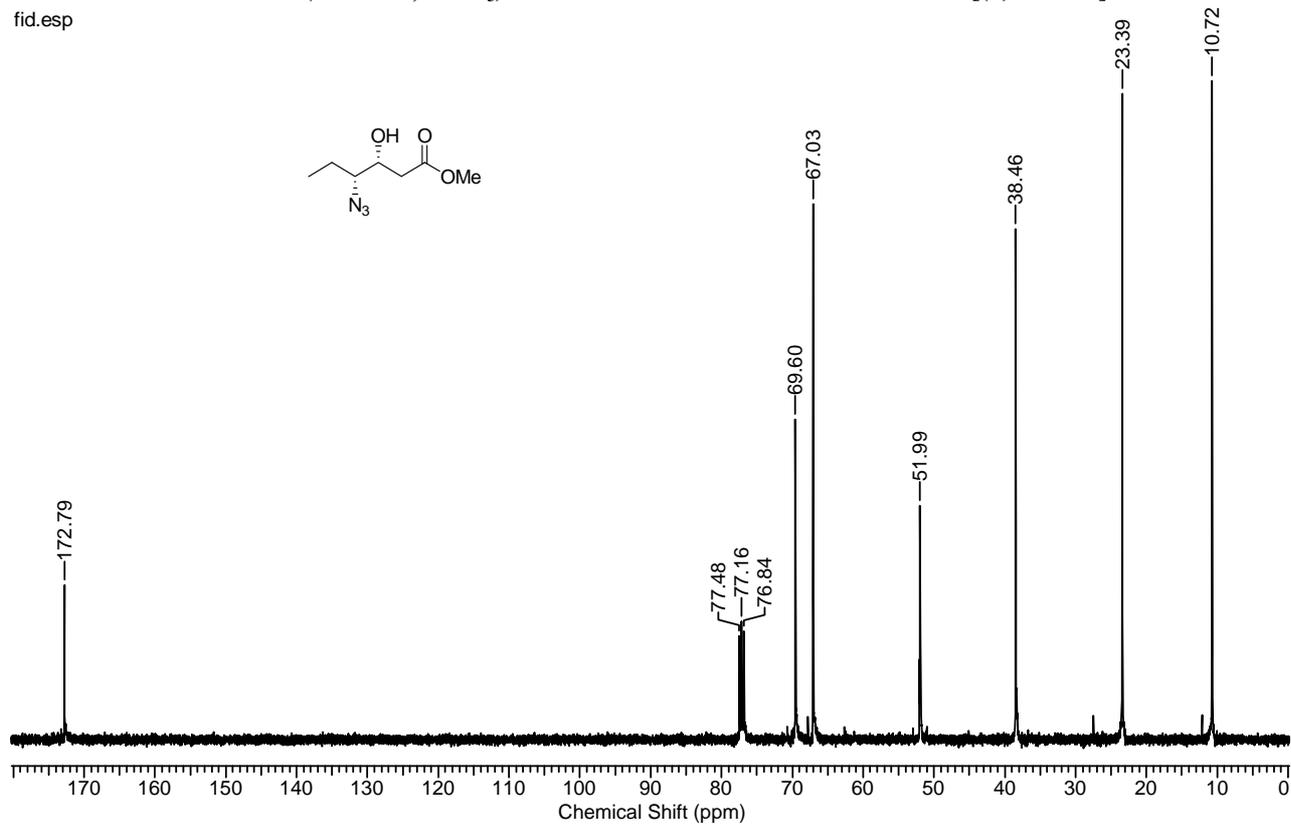
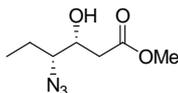
IV (filme): *sin*-4-azido-4-fenil-3-hidroxi-butanoato de metila [(±)-40a-*sin*]

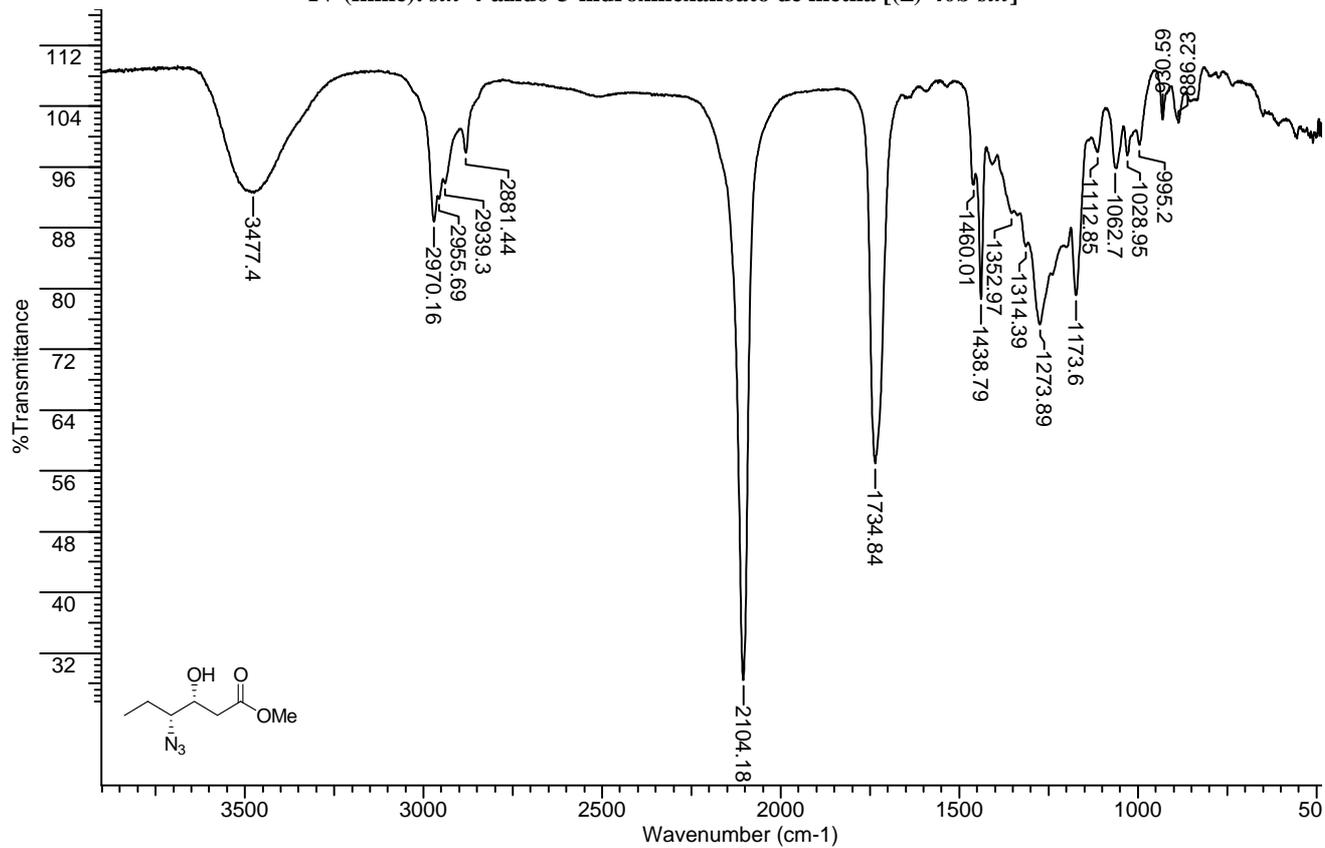
fig. 8
-7. esp

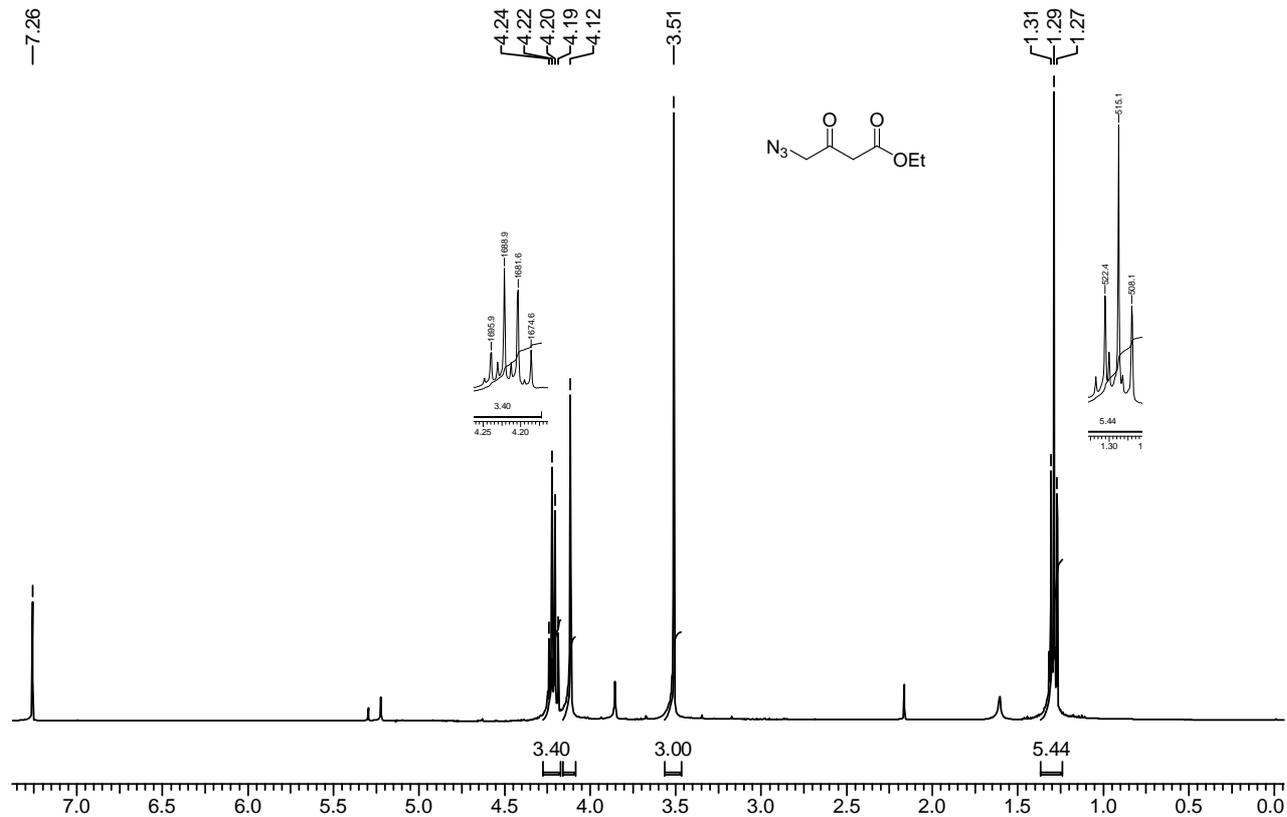
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): *sin*-4-azido-3-hidroxihexanoato de metila [(±)-40b-*sin*]



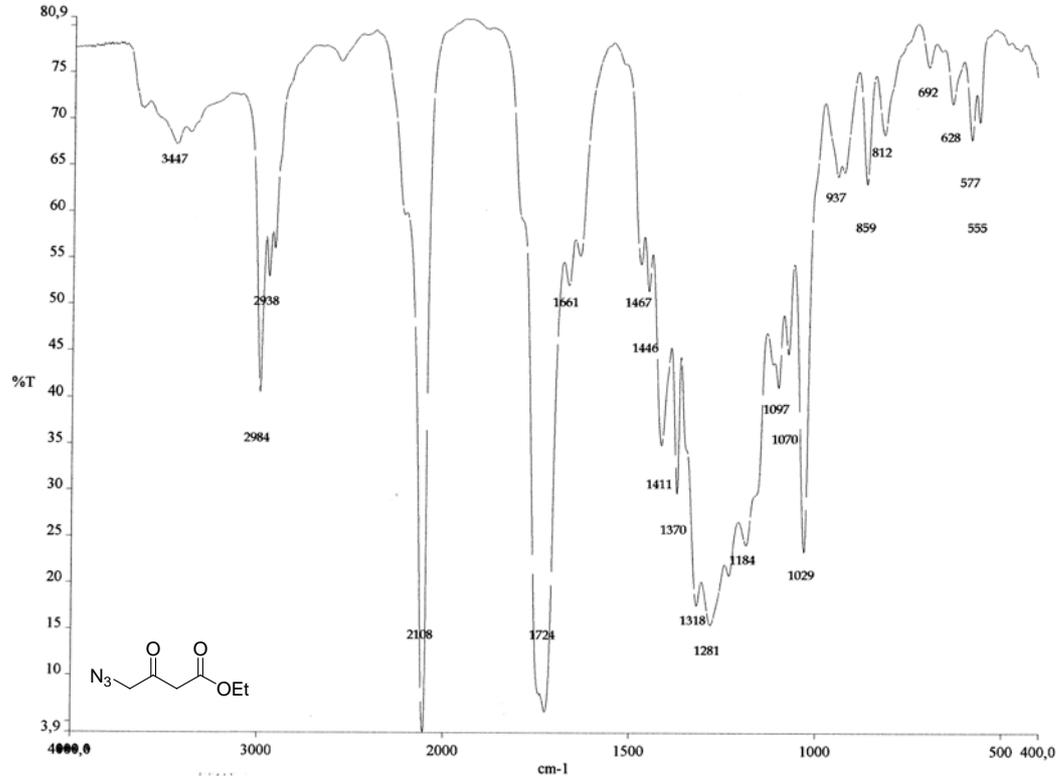
fid.esp

RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): *sin*-4-azido-3-hidroxihexanoato de metila [(±)-40b-*sin*]

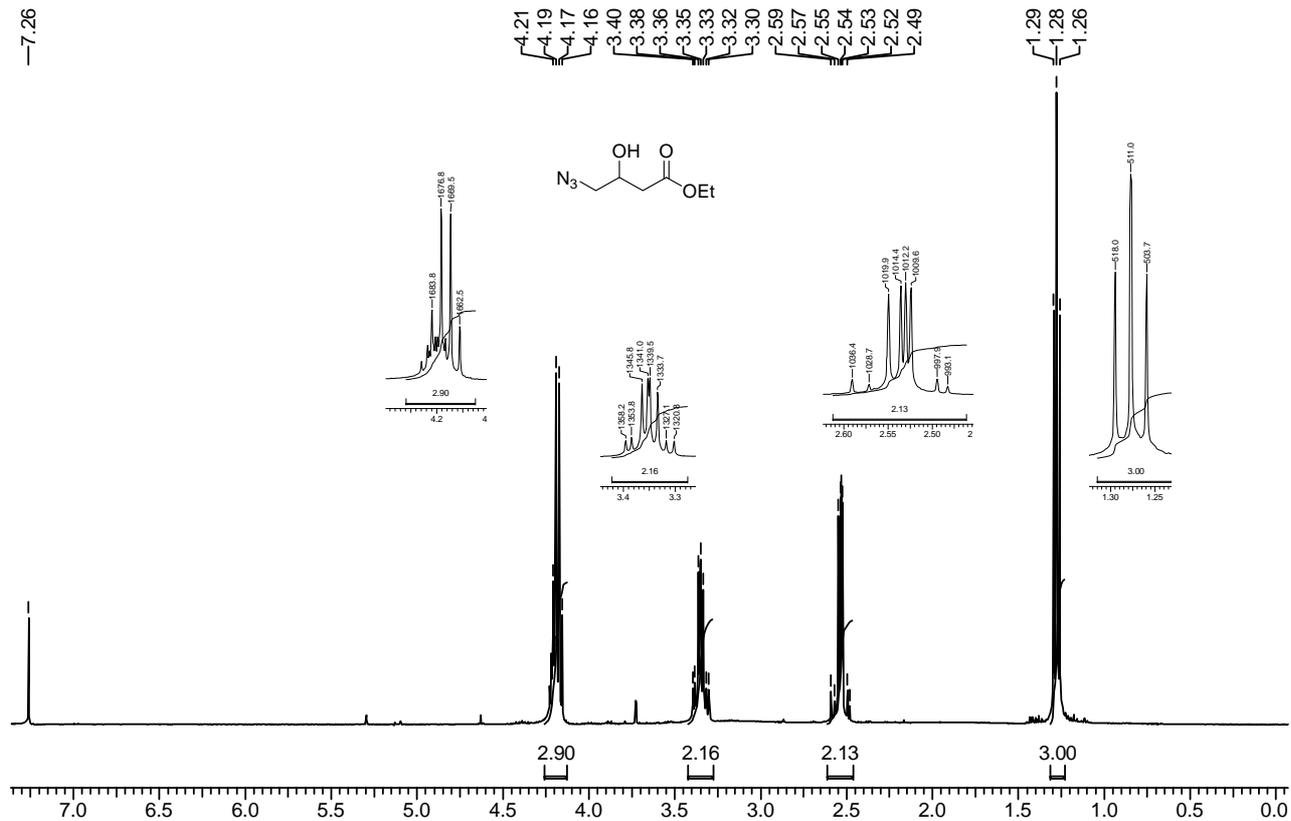
IV (filme): *sin*-4-azido-3-hidroxihexanoato de metila [(±)-40b-*sin*]

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): 4-azido-3-oxobutanoato de etila (64)

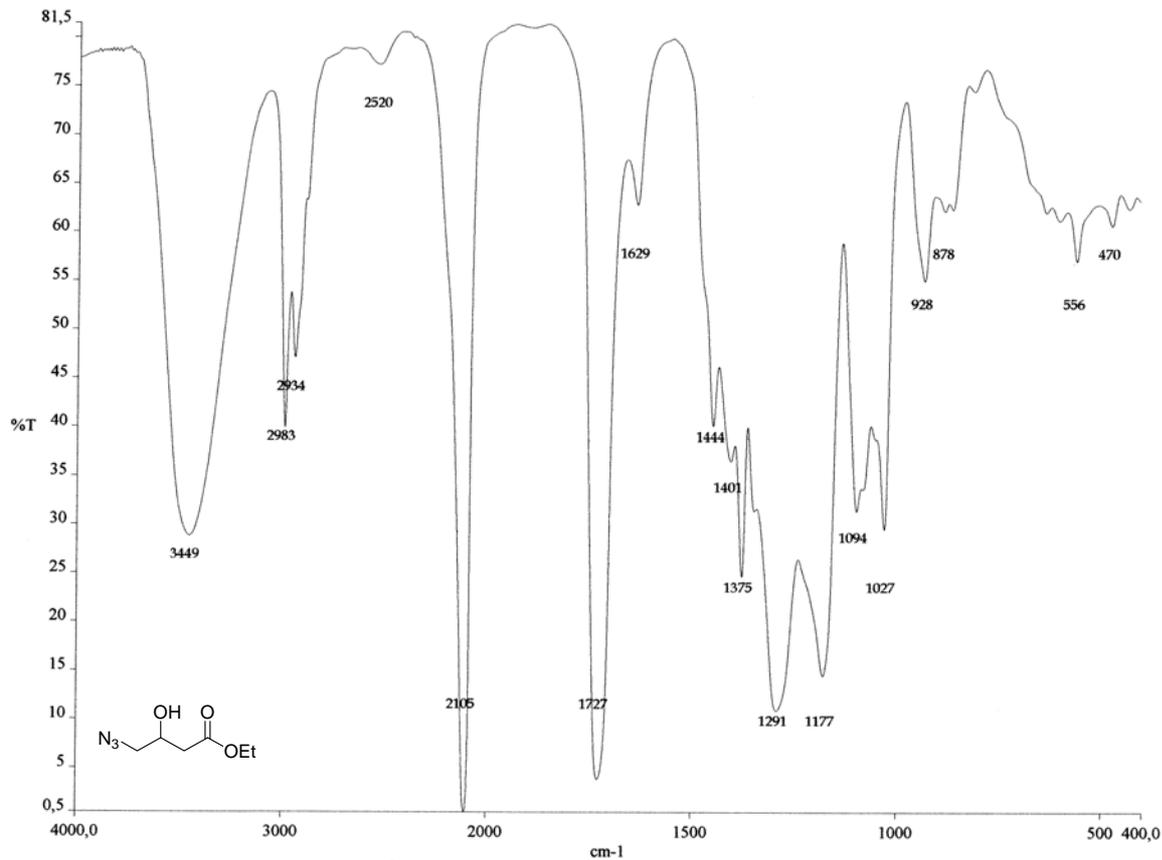
IV (filme): 4-azido-3-oxobutanoato de etila (64)



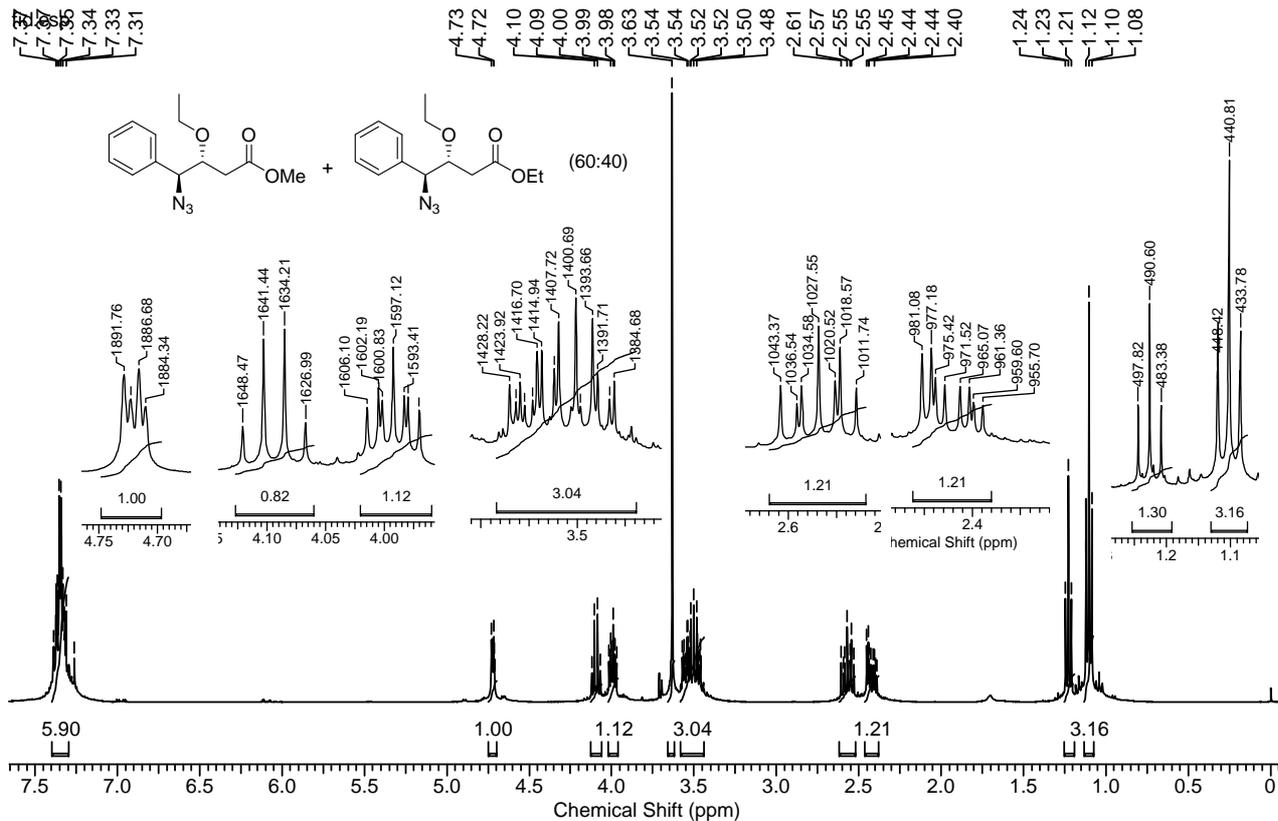
-7.26

 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 4-azido-3-hidroxi-butanoato de etila

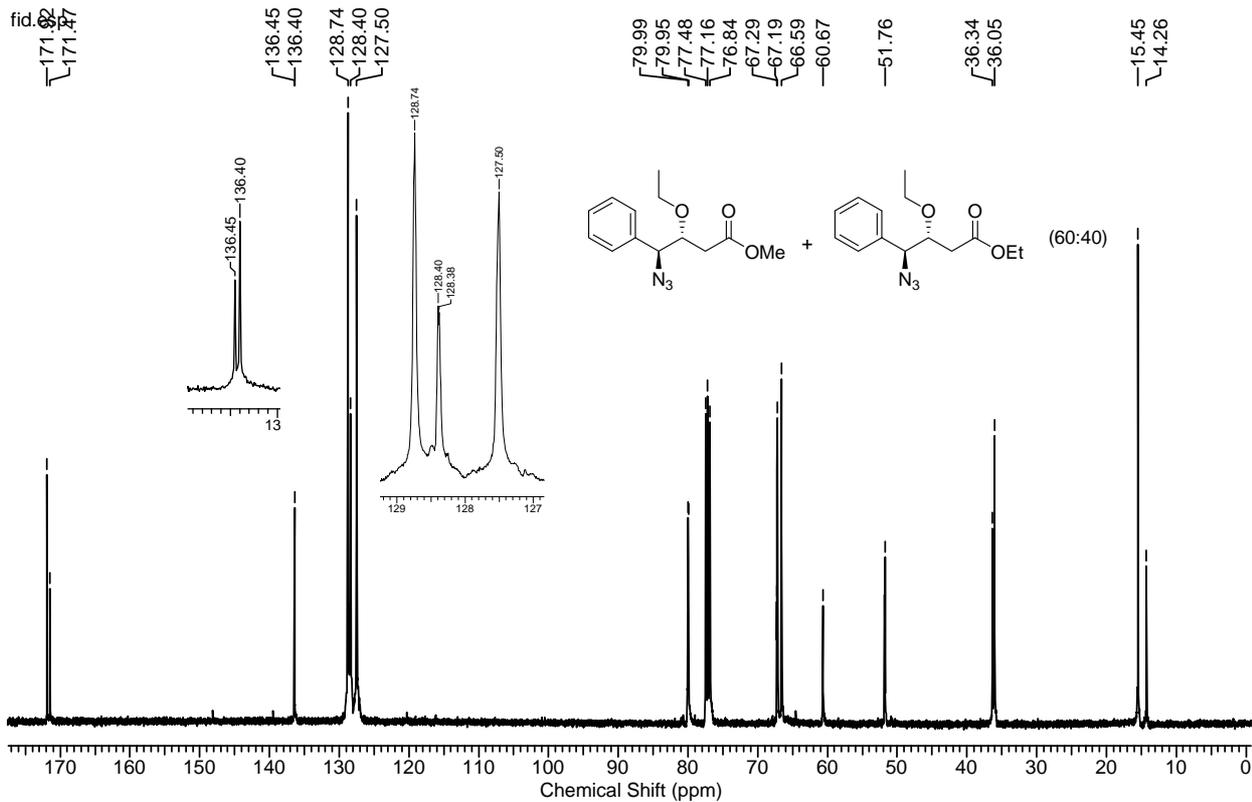
IV (file): 4-azido-3-hidroxitbutanoato de etila



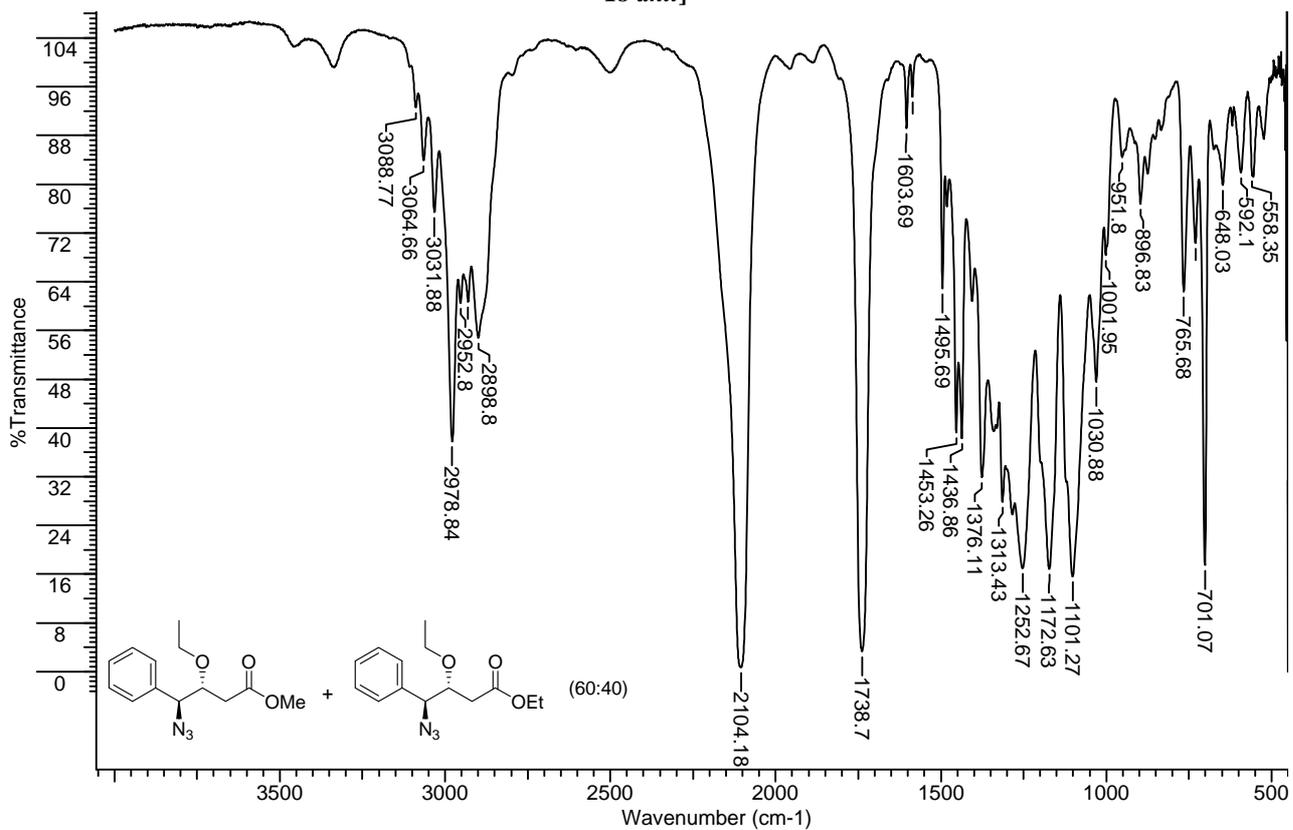
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): *anti*-4-azido-3-etoxi-4-fenilbutanoato de metila [(±)-17-*anti*] + *anti*-4-azido-3-etoxi-4-fenilbutanoato de etila [(±)-18-*anti*]



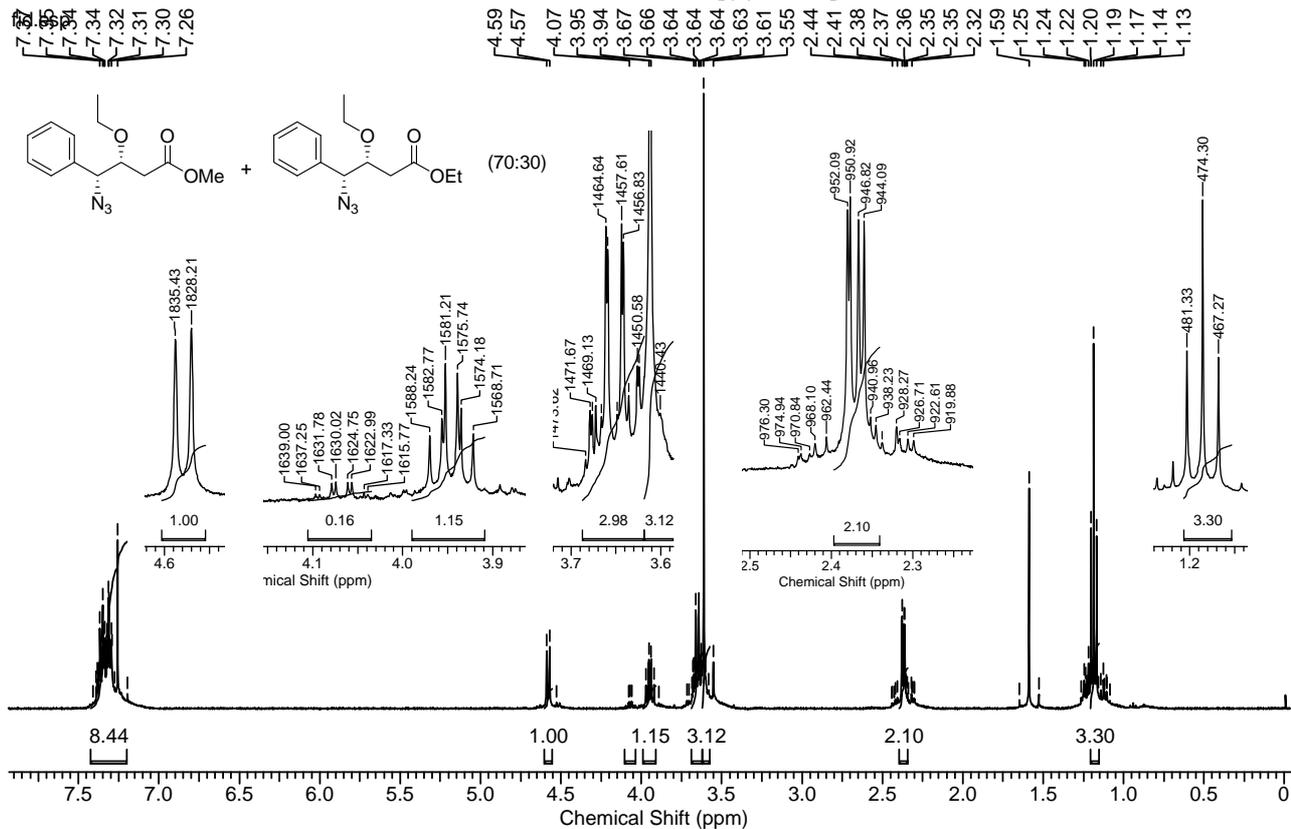
^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): *anti*-4-azido-3-etoxi-4-fenilbutanoato de metila [(±)-17-*anti*] + *anti*-4-azido-3-etoxi-4-fenilbutanoato de etila [(±)-18-*anti*]



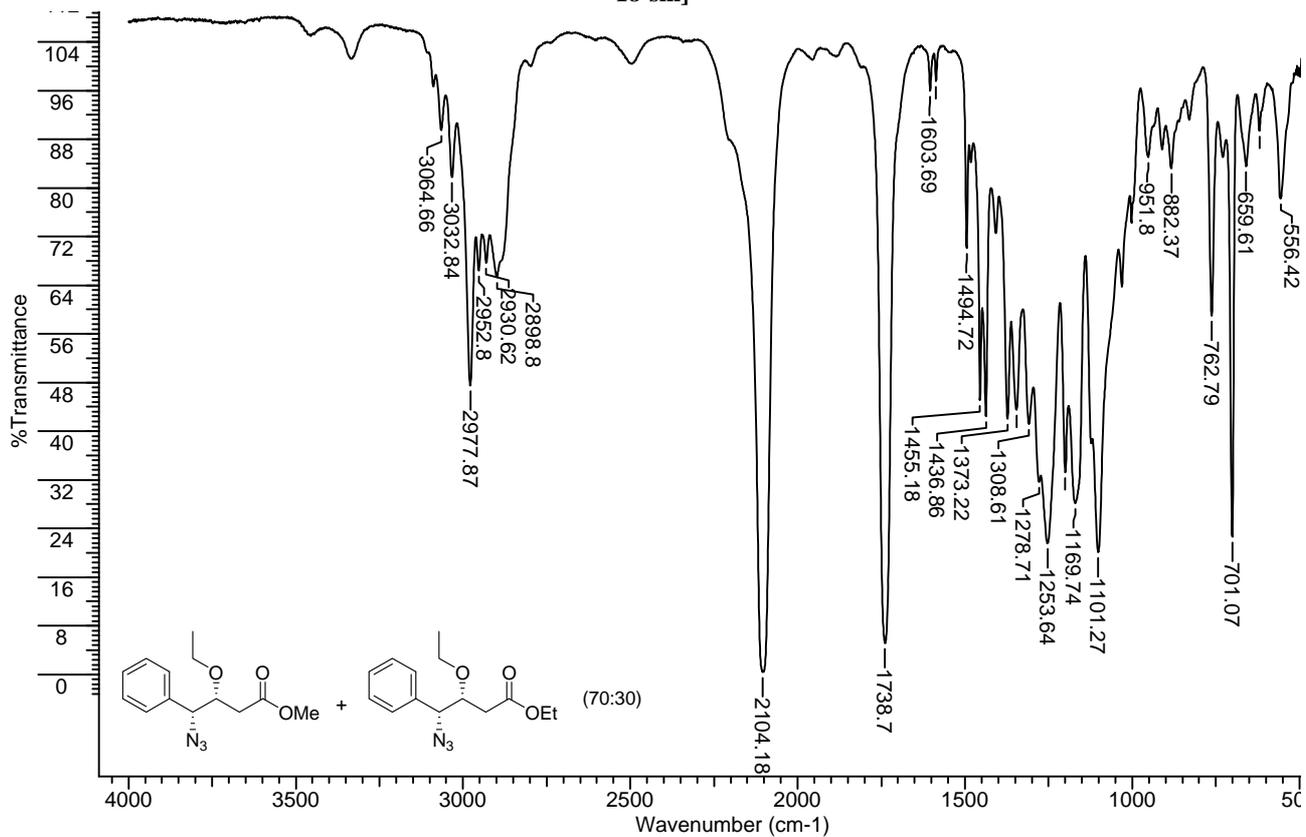
IV (filme): *anti*-4-azido-3-etoxi-4-fenilbutanoato de metila [(±)-17-*anti*] + *anti*-4-azido-3-etoxi-4-fenilbutanoato de etila [(±)-18-*anti*]

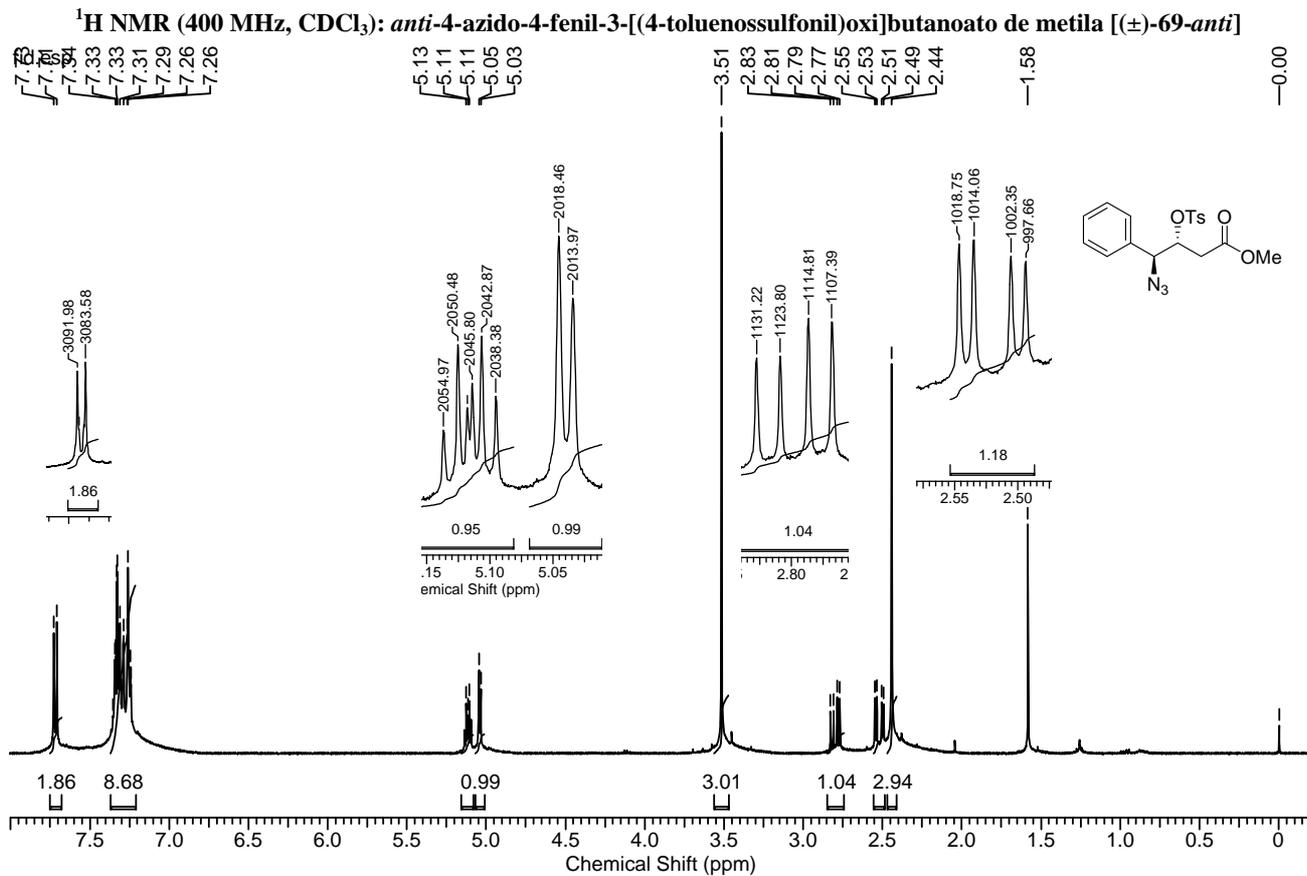


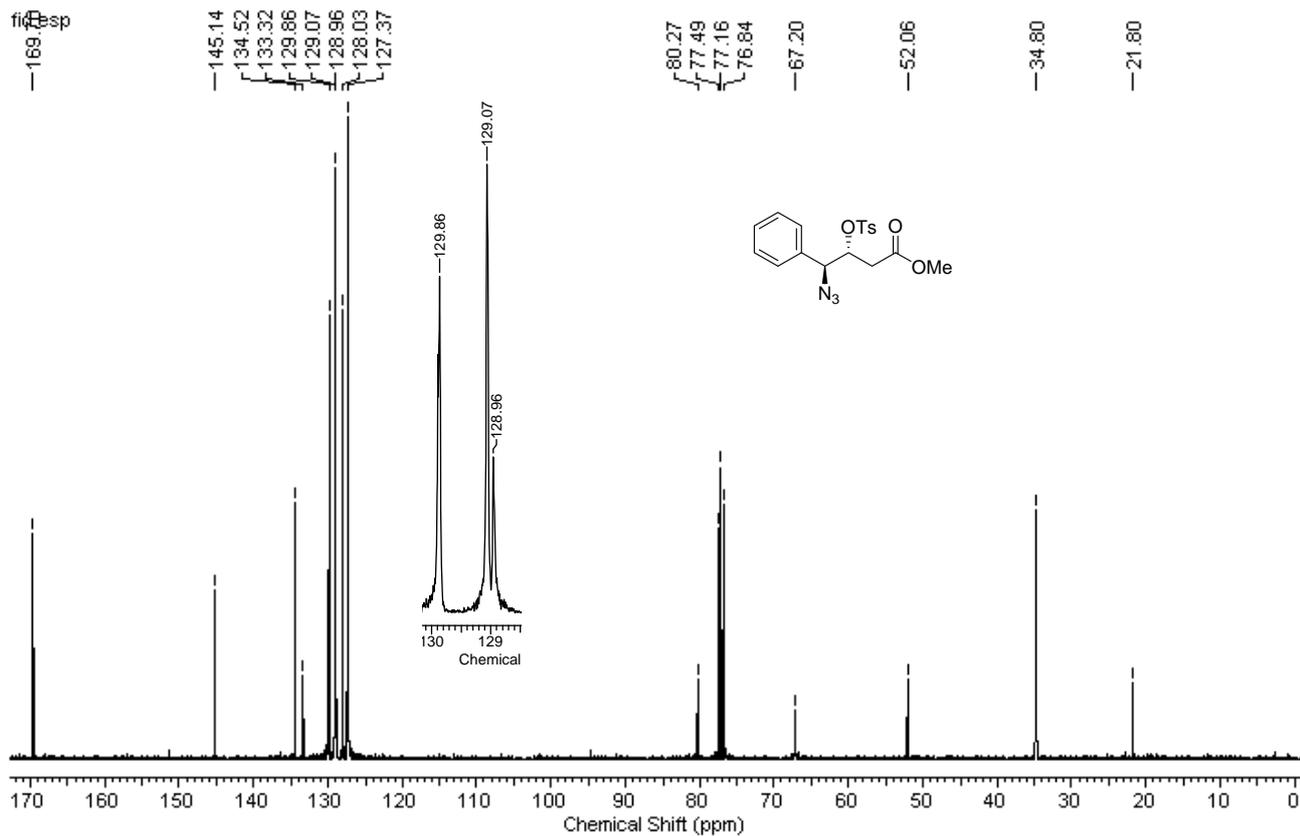
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): *sin*-4-azido-3-etoxi-4-fenilbutanoato de metila [(±)-17-*sin*] + *sin*-4-azido-3-etoxi-4-fenilbutanoato de etila [(±)-18-*sin*]

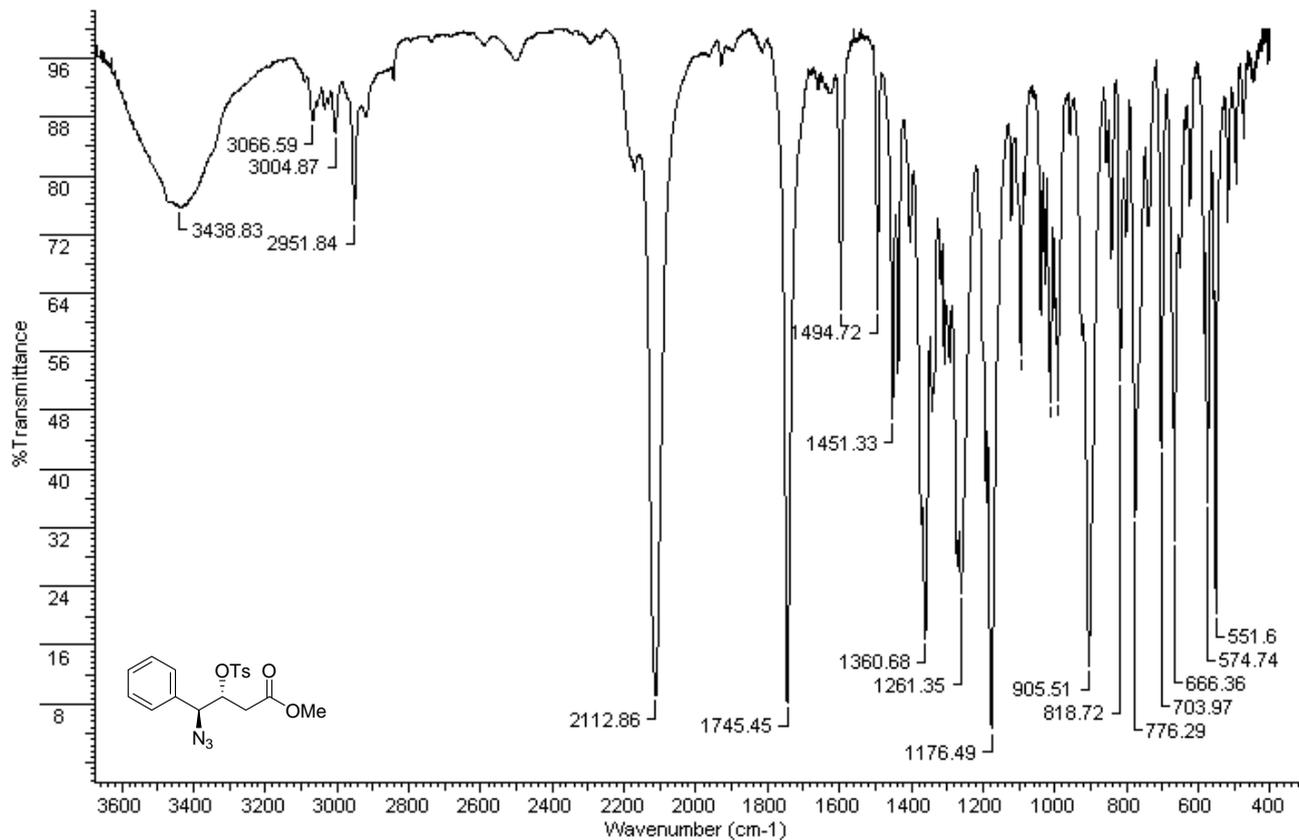


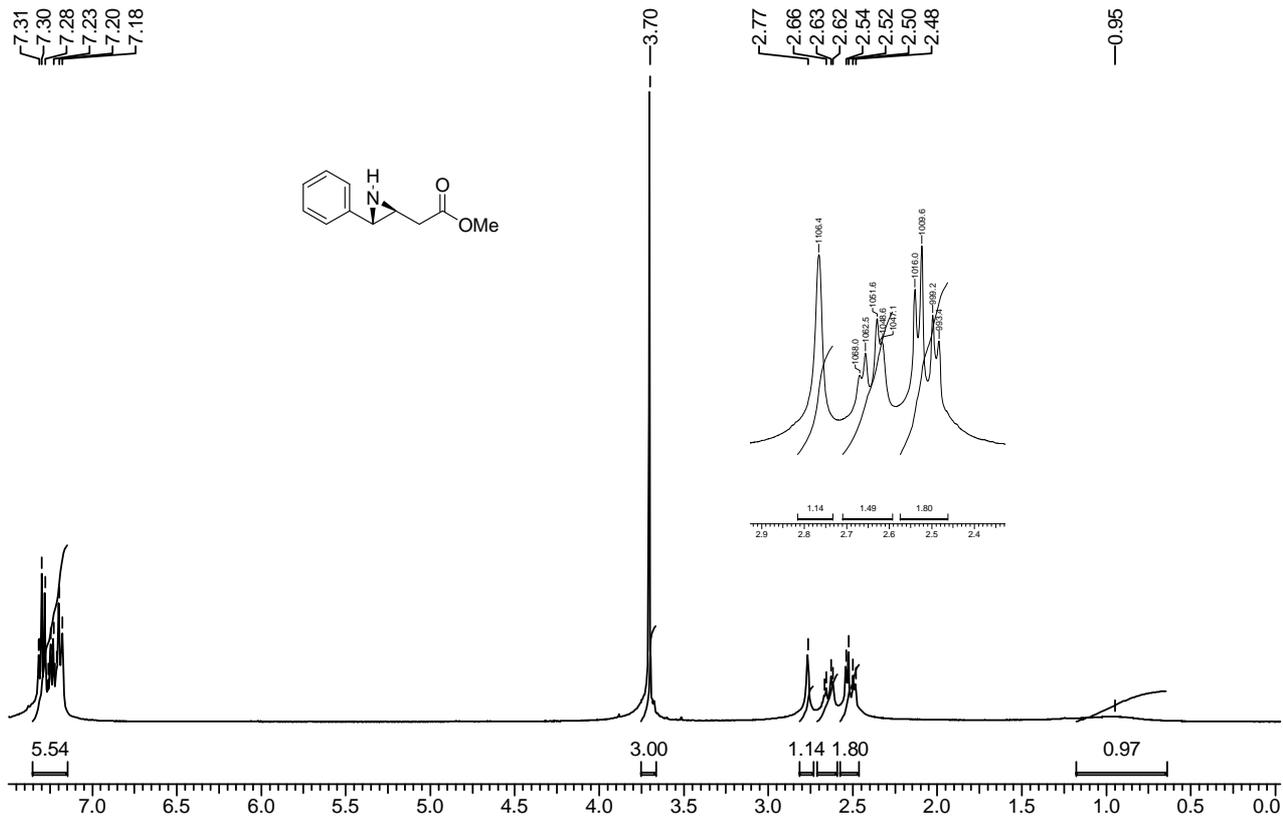
IV (filme): *sin*-4-azido-3-etoxi-4-fenilbutanoato de metila [(±)-17-*sin*] + *sin*-4-azido-3-etoxi-4-fenilbutanoato de etila [(±)-18-*sin*]

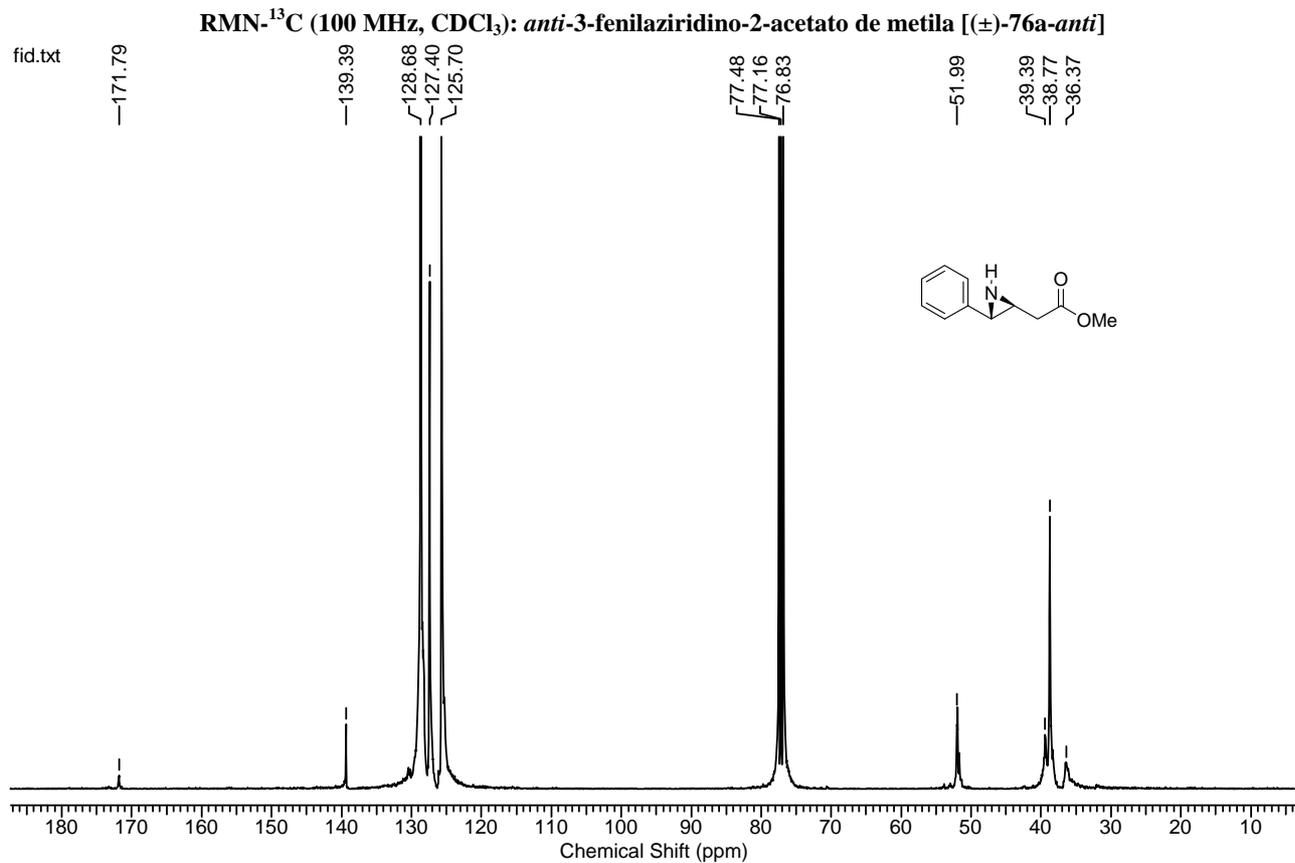




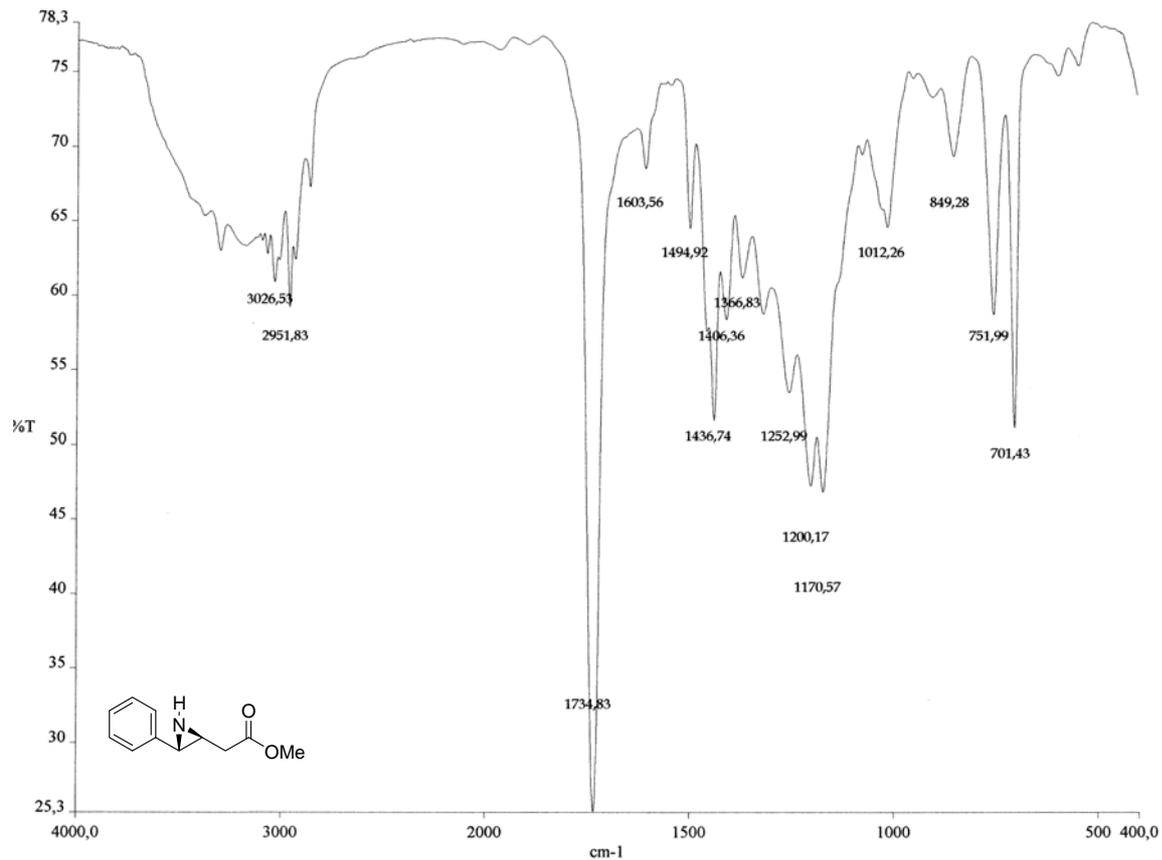
^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3): *anti*-4-azido-4-fenil-3-[(4-toluenossulfonil)oxi]butanoato de metila [(±)-69-*anti*]

IV (KBr): *anti*-4-azido-4-fenil-3-[(4-toluenossulfonil)oxi]butanoato de metila [(±)-69-*anti*]

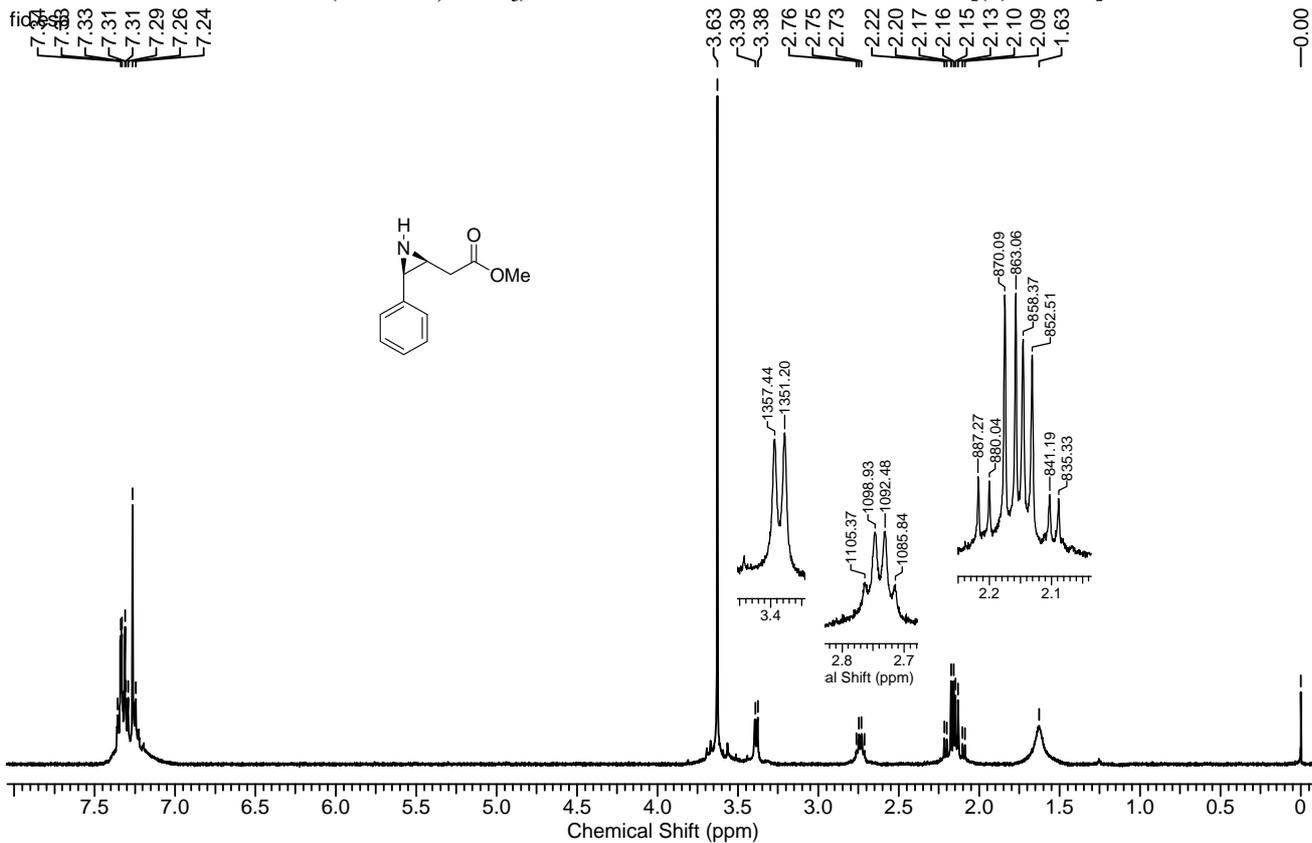
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): *anti*-3-fenilaziridino-2-acetato de metila [(±)-76a-*anti*]



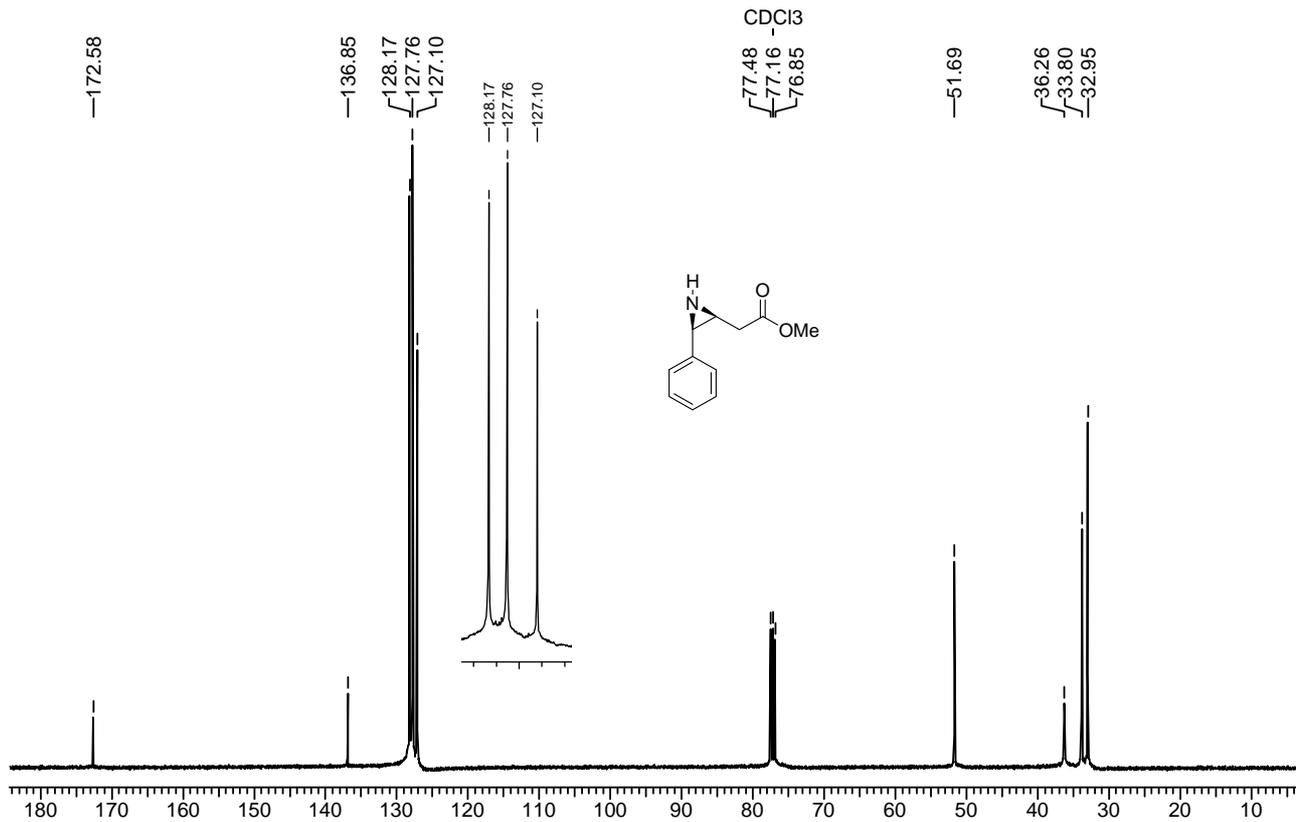
IV (filme): *anti*-3-fenilaziridino-2-acetato de metila [(±)-76a-*anti*]

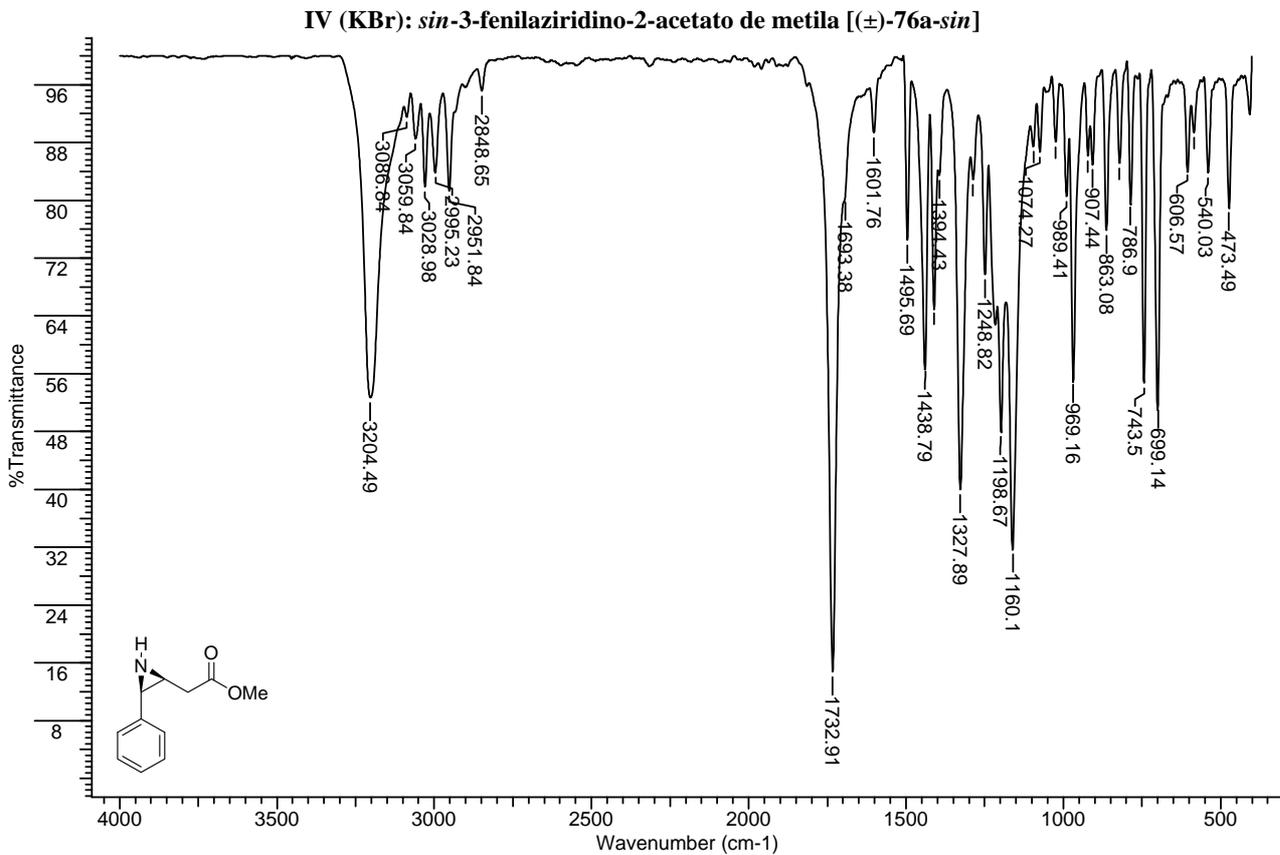


RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): *sin*-3-fenilaziridino-2-acetato de metila [(±)-76a-*sin*]

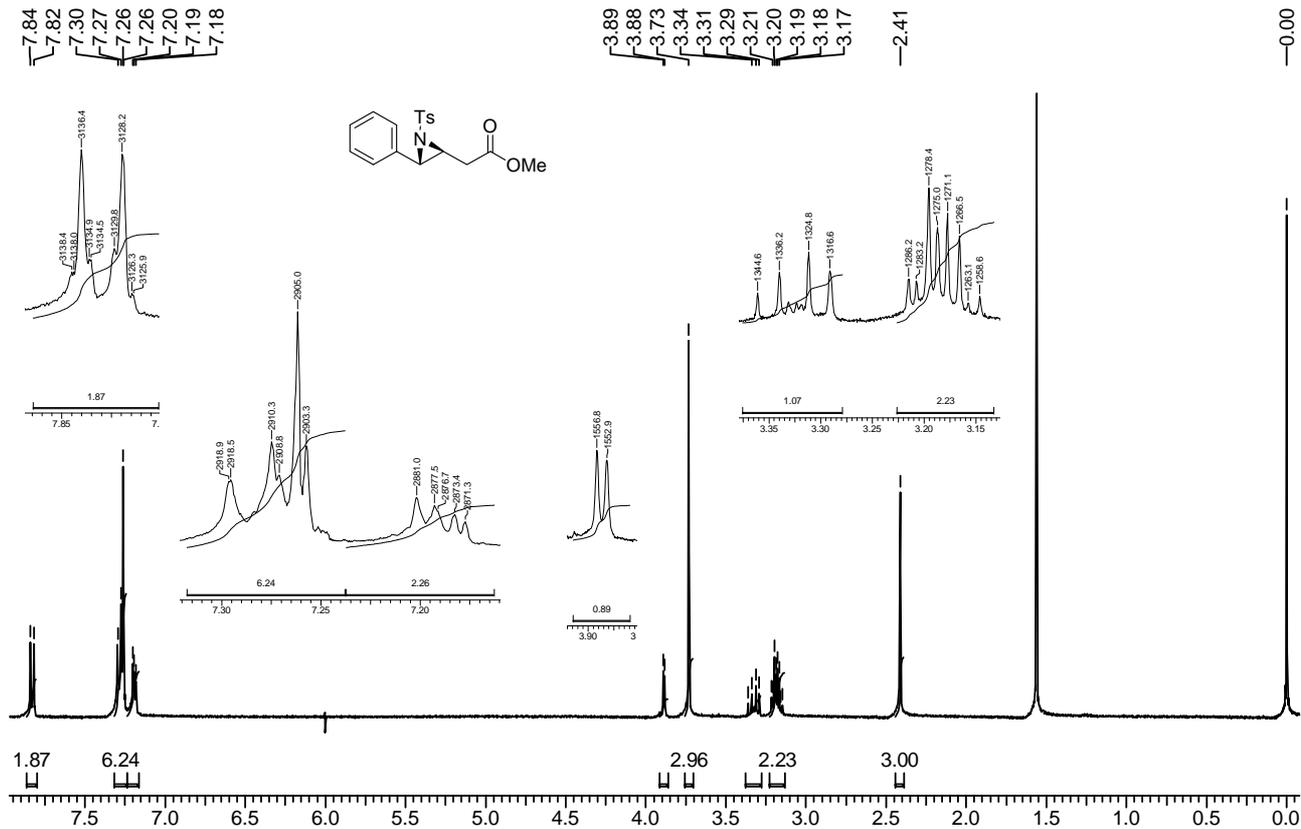


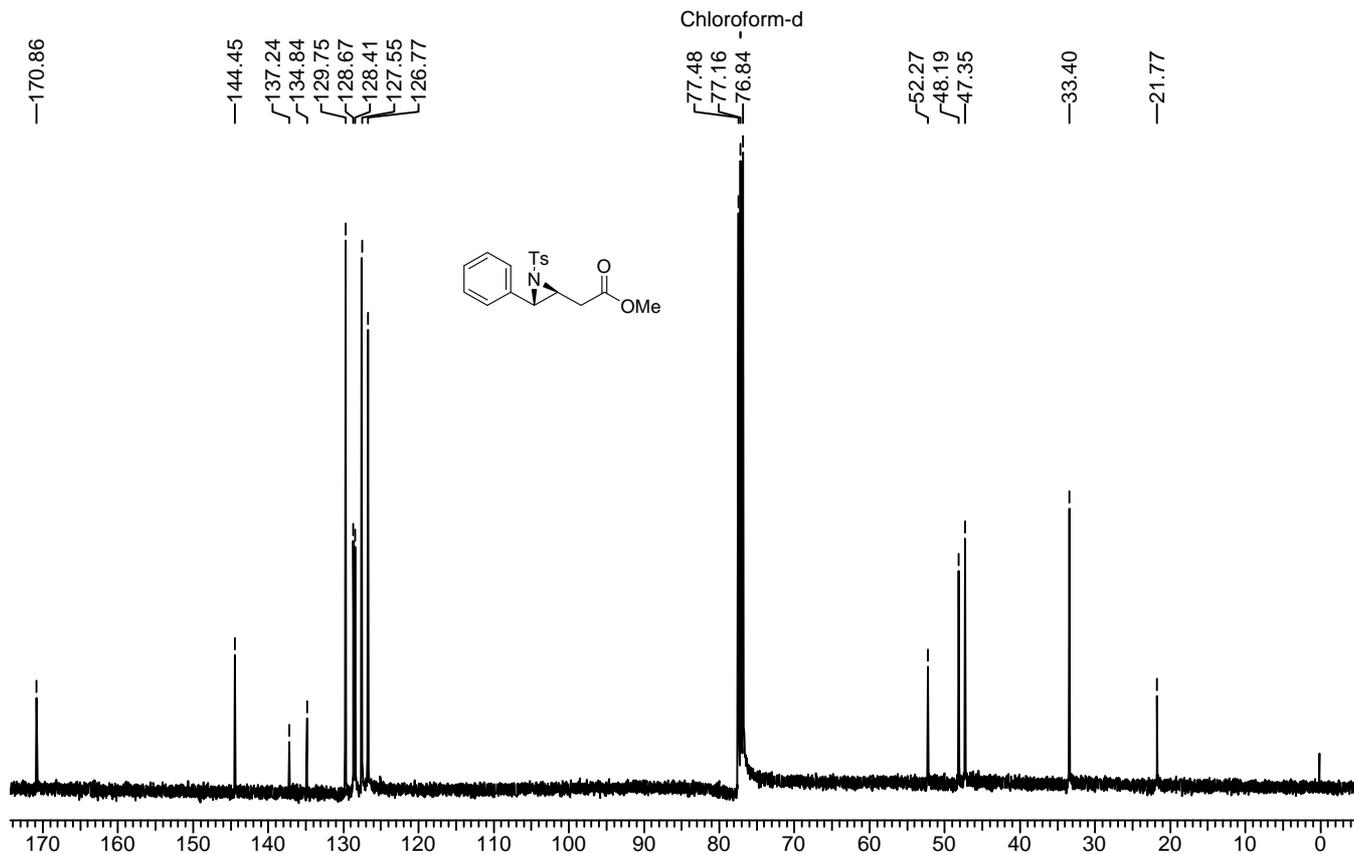
RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): *sin*-3-fenilaziridino-2-acetato de metila [(±)-76a-*sin*]

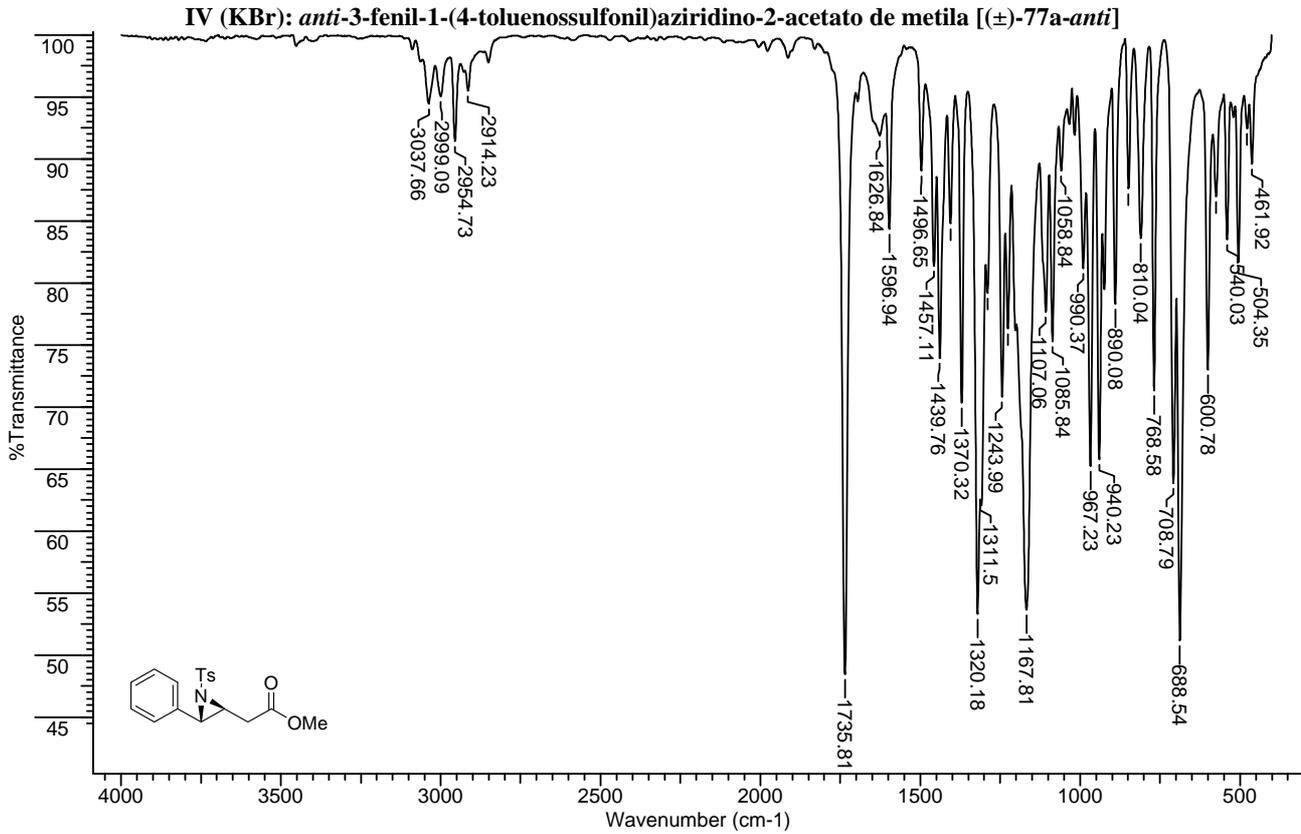




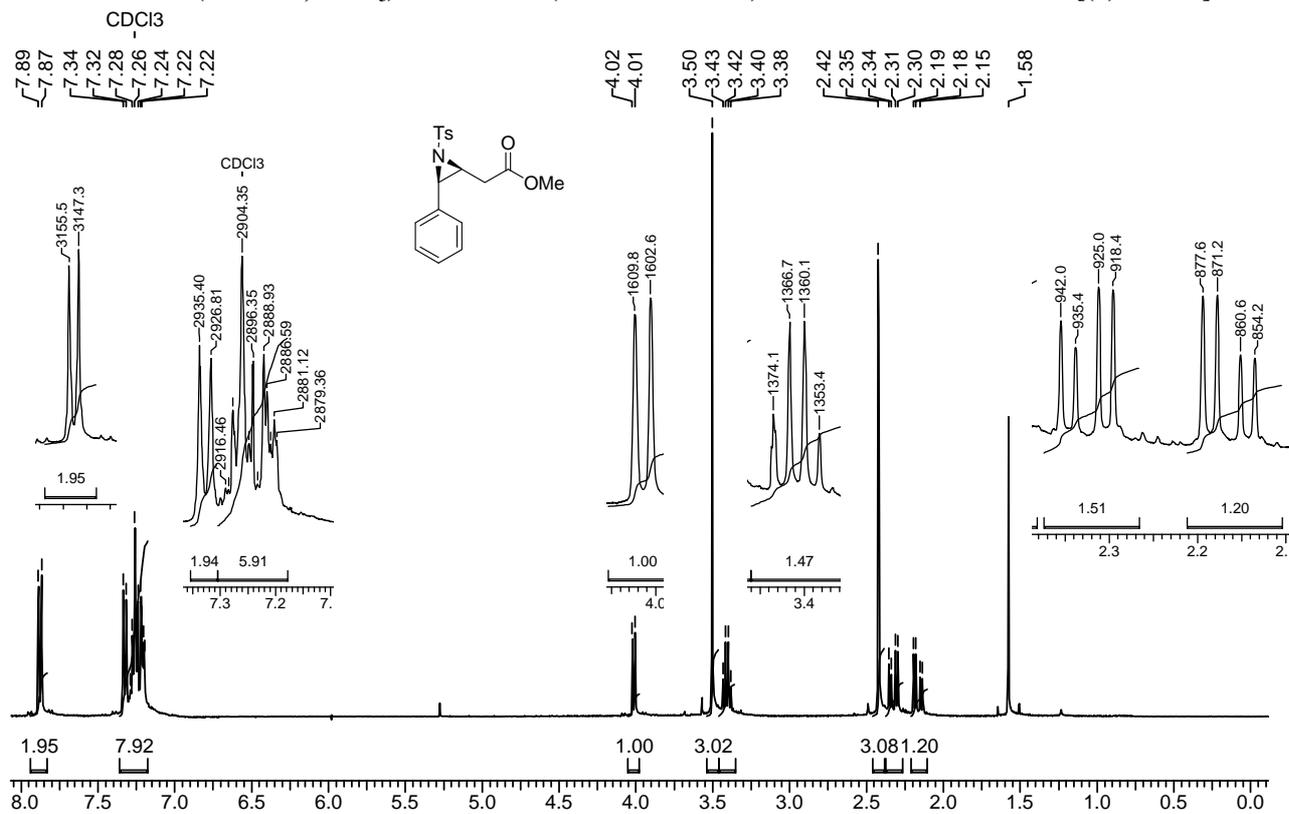
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): *anti*-3-fenil-1-(4-toluenosulfonil)aziridino-2-acetato de metila [(±)-77a-*anti*]

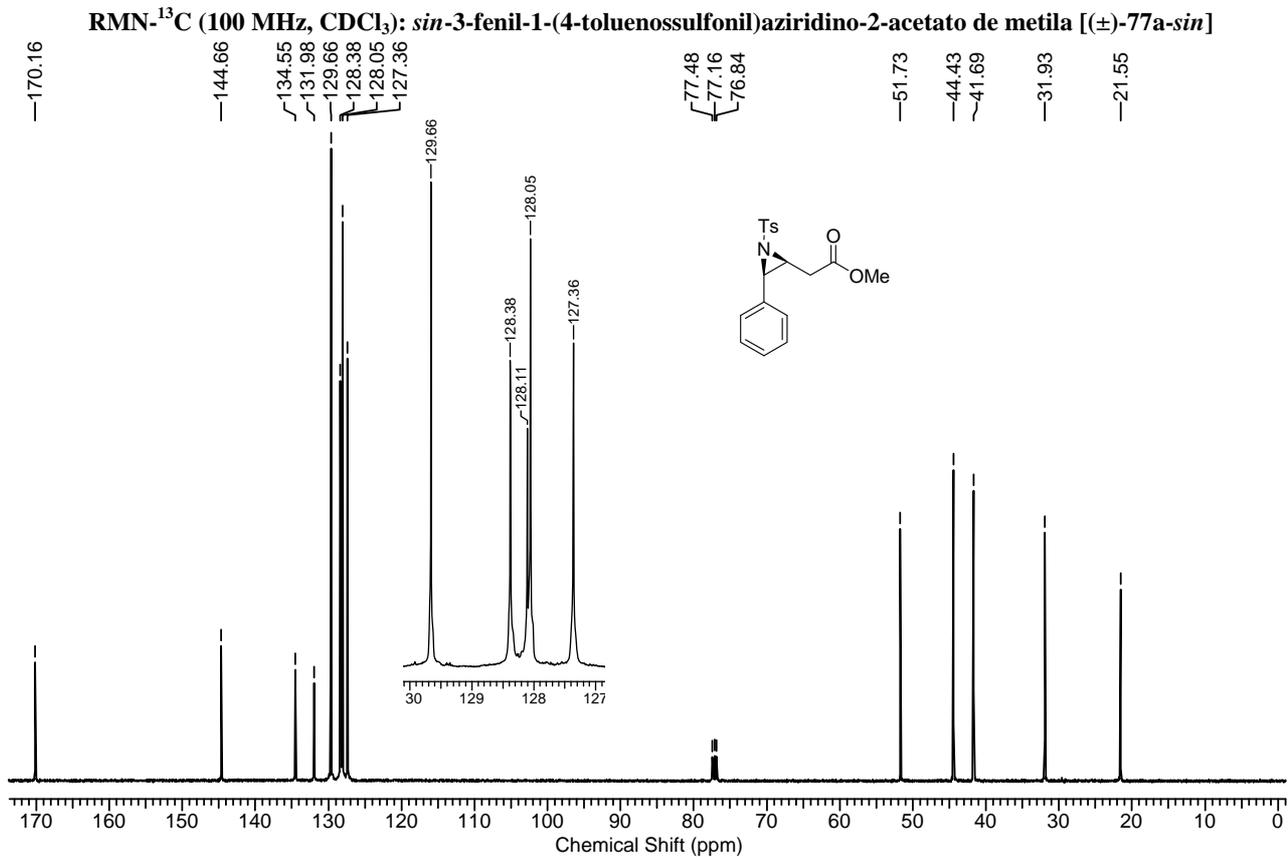


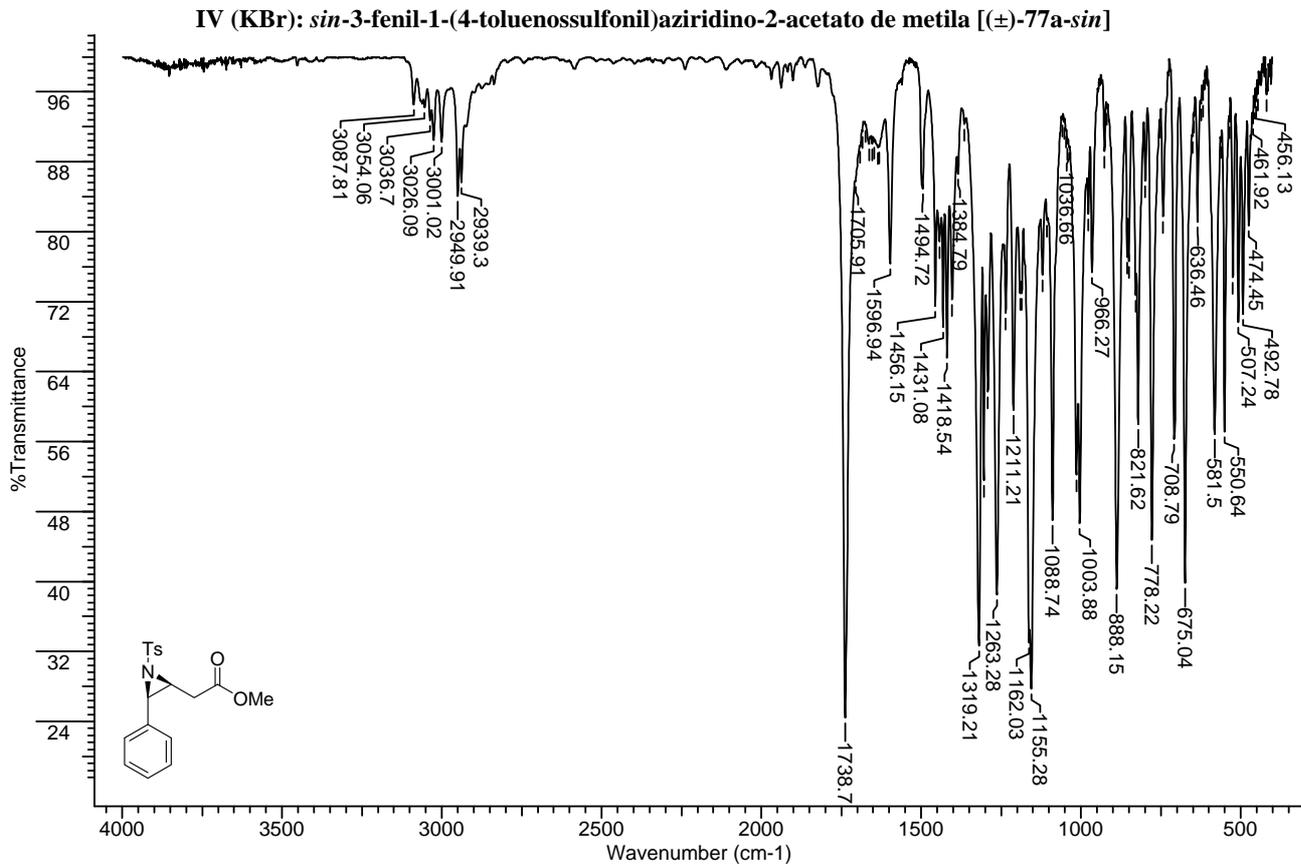
RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): *anti*-3-fenil-1-(4-toluenossulfonil)aziridino-2-acetato de metila [(±)-77a-*anti*]



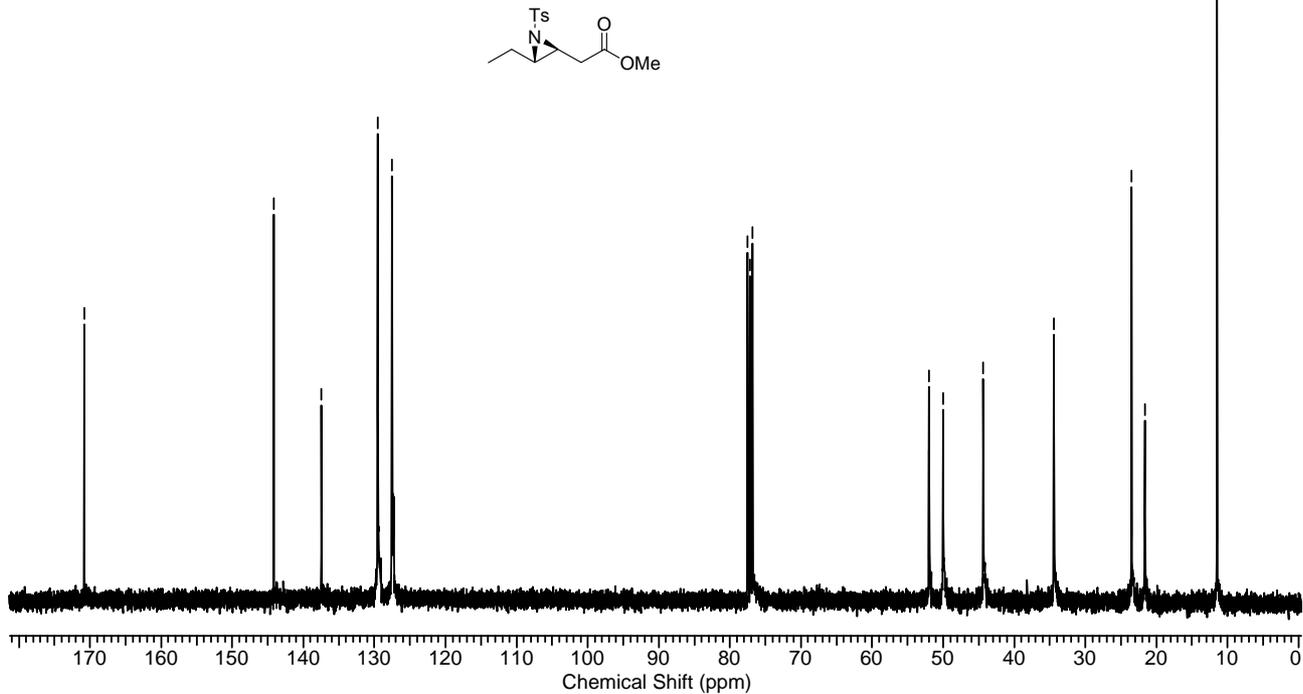
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): *sin*-3-fenil-1-(4-toluenosulfonil)aziridino-2-acetato de metila [(±)-77a-*sin*]

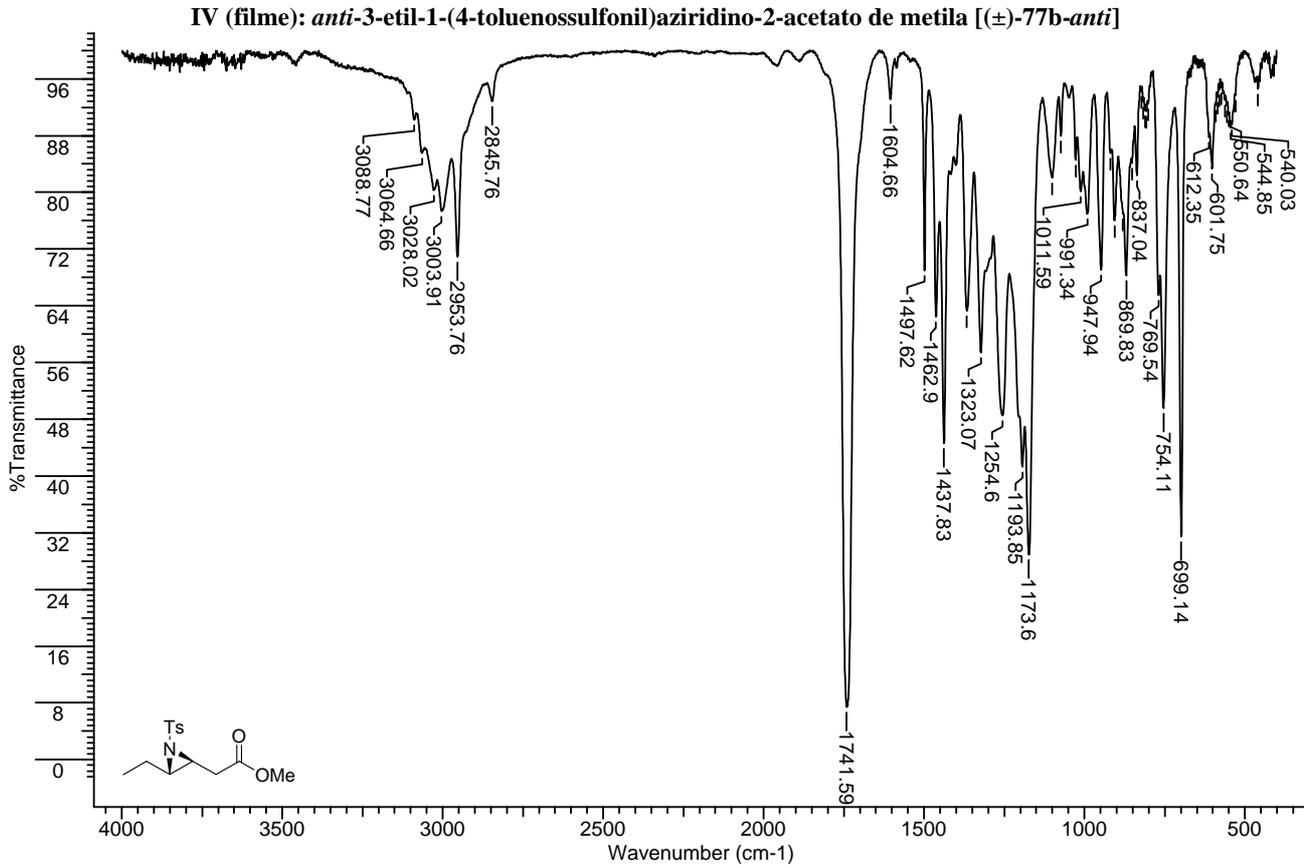




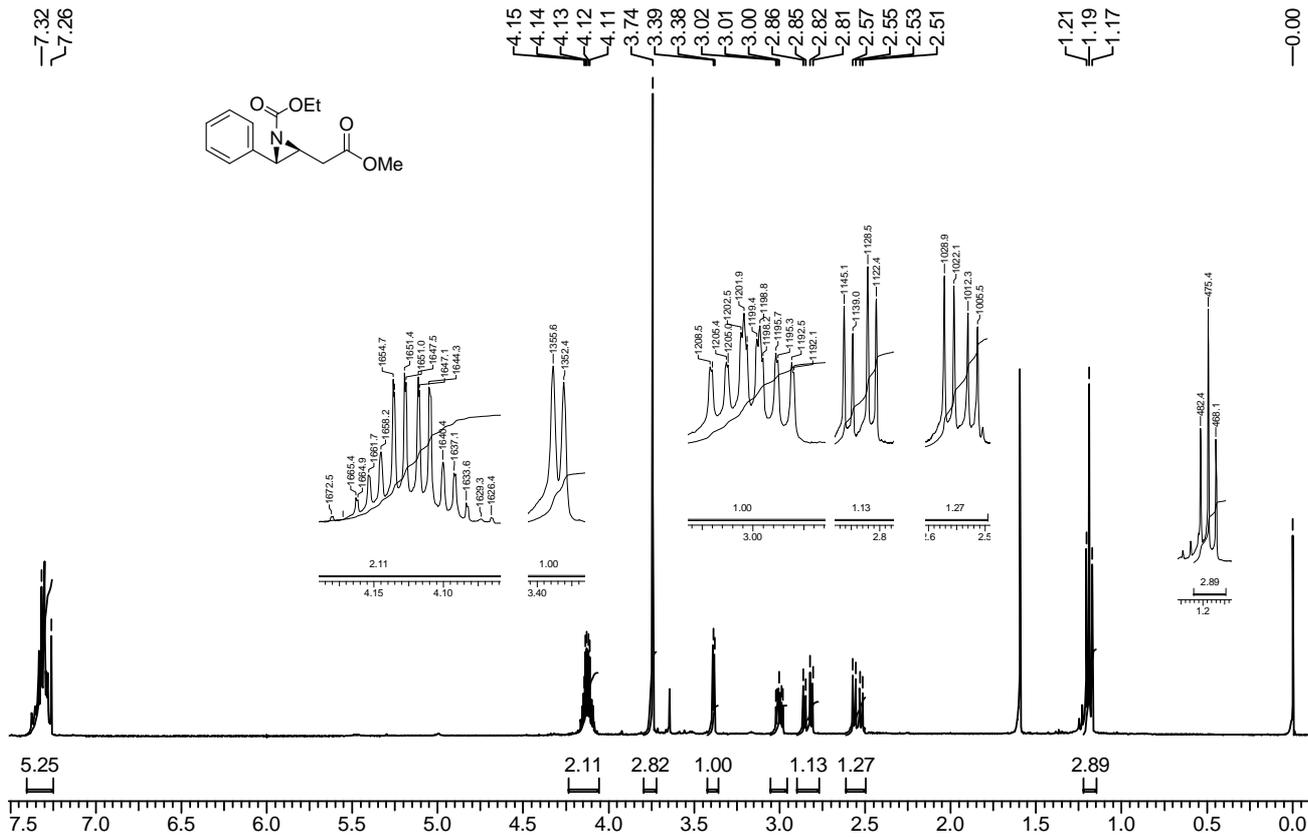


RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): *anti*-3-etil-1-(4-toluenossulfonyl)aziridino-2-acetato de metila [(±)-77b-*anti*]

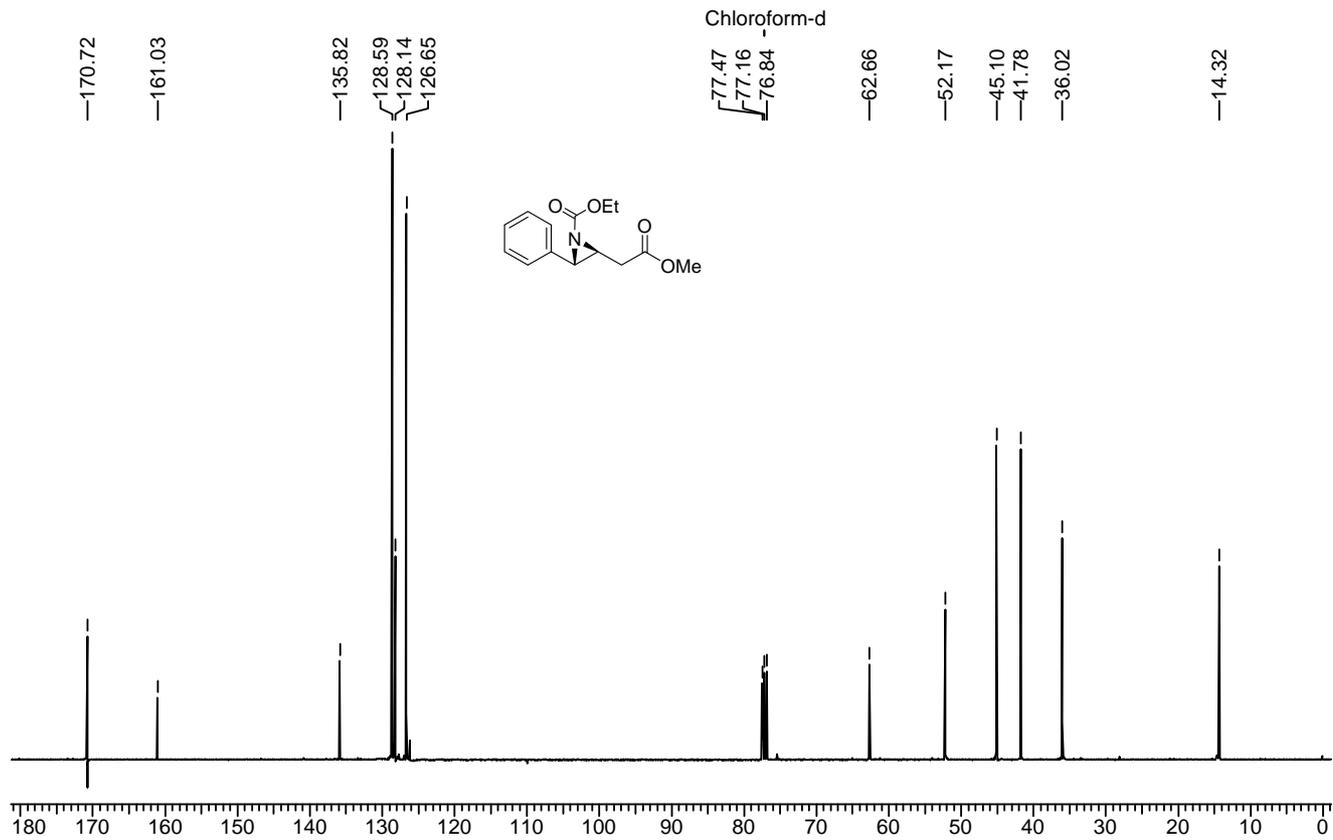


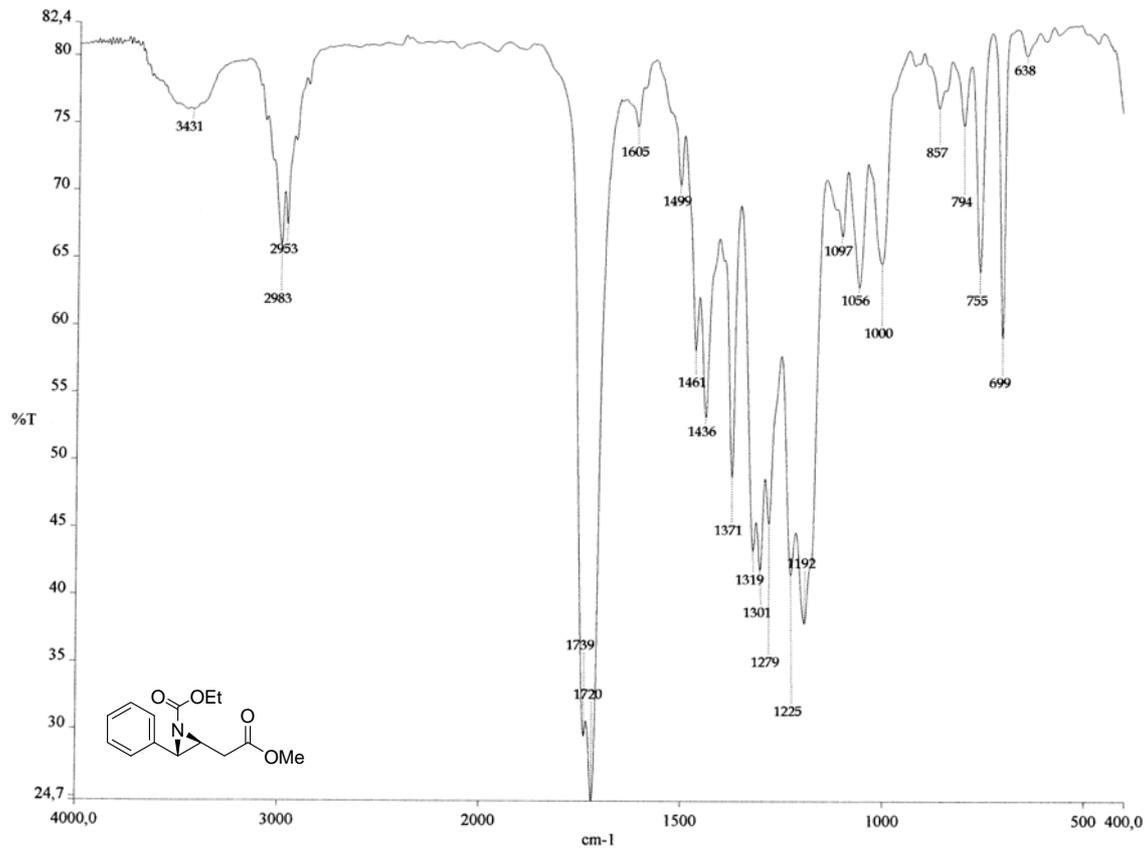


RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): *anti*-1-etoxicarbonil-3-fenilaziridino-2-acetato de metila [(±)-78a-*anti*]



RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): *anti*-1-etoxicarbonil-3-fenilaziridino-2-acetato de metila [(±)-78a-*anti*]



IV (filme): *anti*-1-etoxicarbonil-3-fenilaziridino-2-acetato de metila [(±)-78a-*anti*]

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): *anti*-3-amino-4-azido-4-fenilbutanoato de metila [(±)-79a-*anti*]

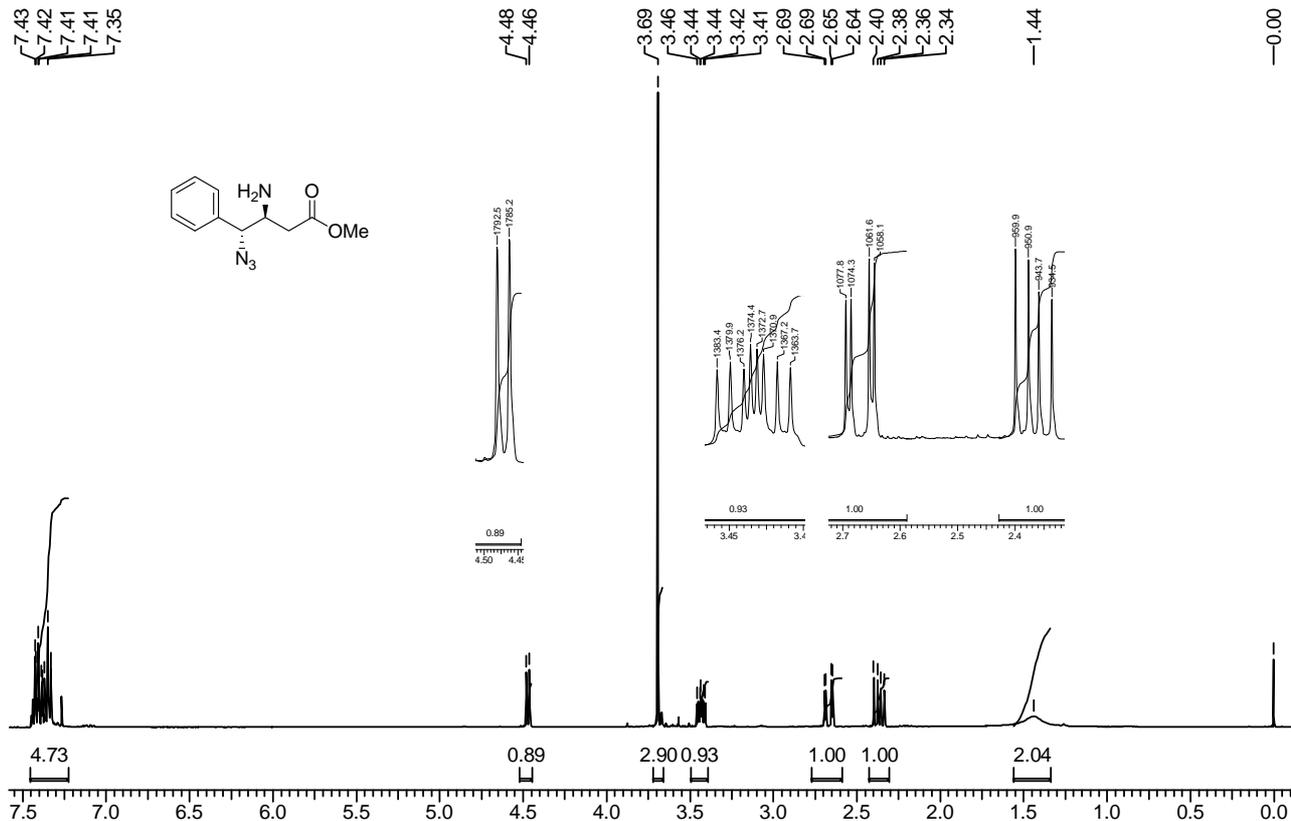
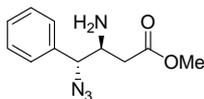
7.43
7.42
7.41
7.41
7.35

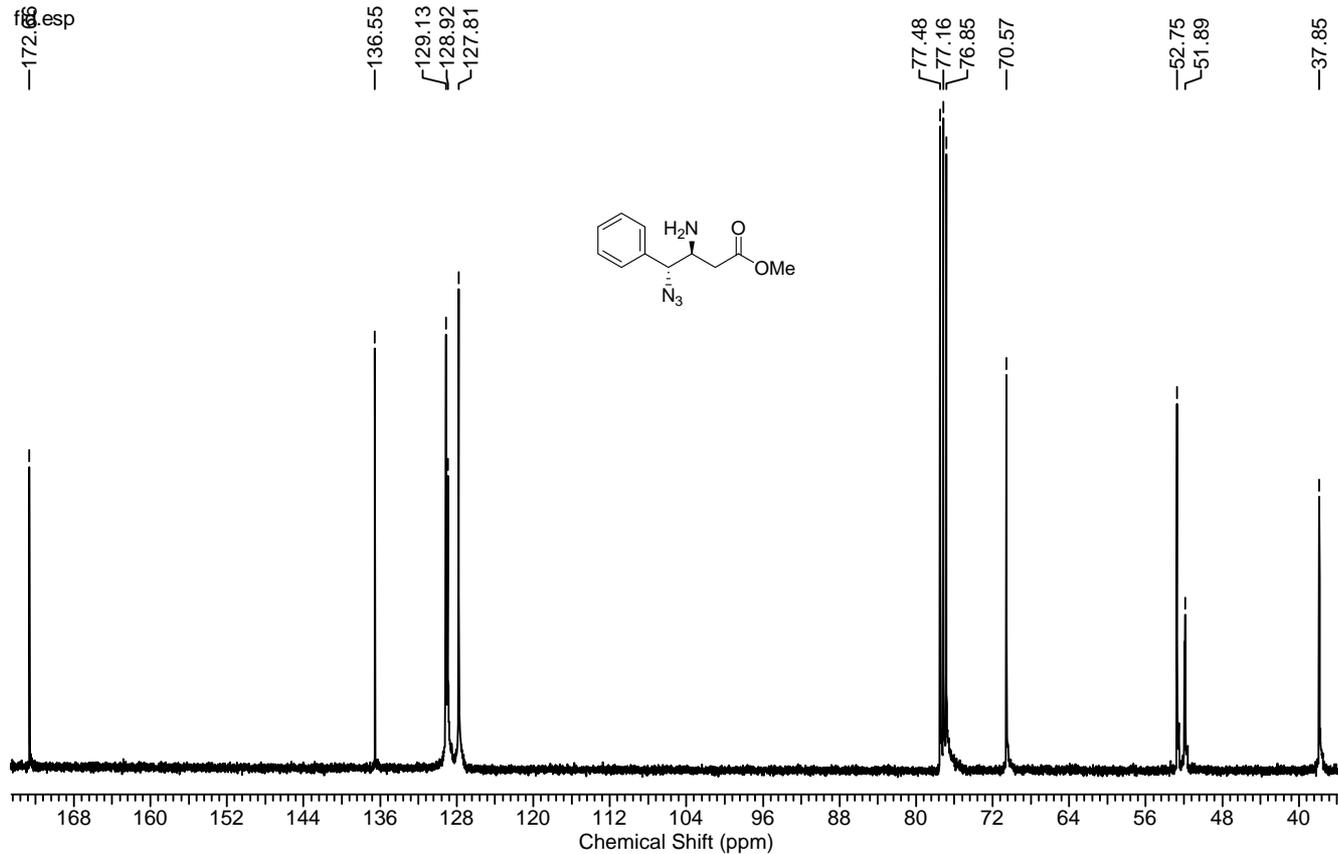
4.48
4.46

3.69
3.46
3.44
3.44
3.42
3.41
2.69
2.69
2.65
2.64
2.40
2.38
2.36
2.34

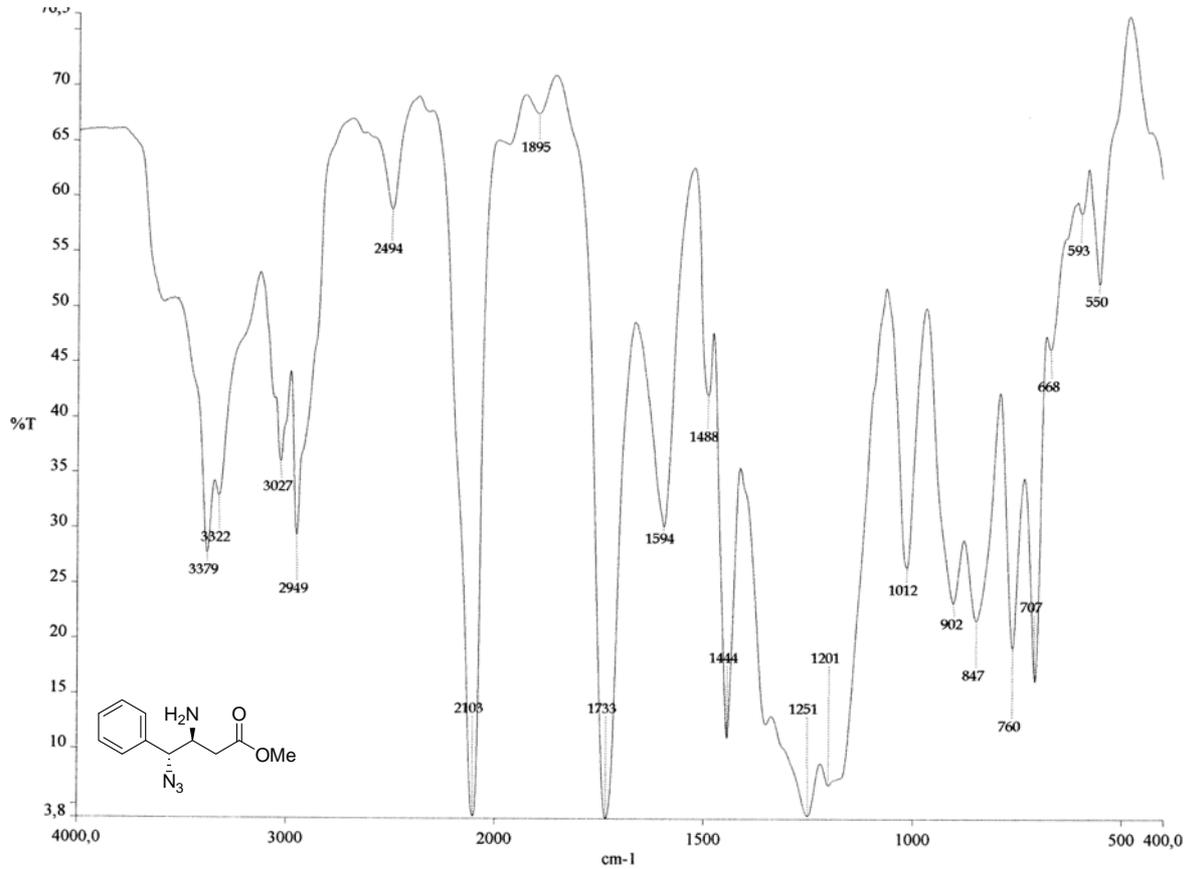
1.44

0.00

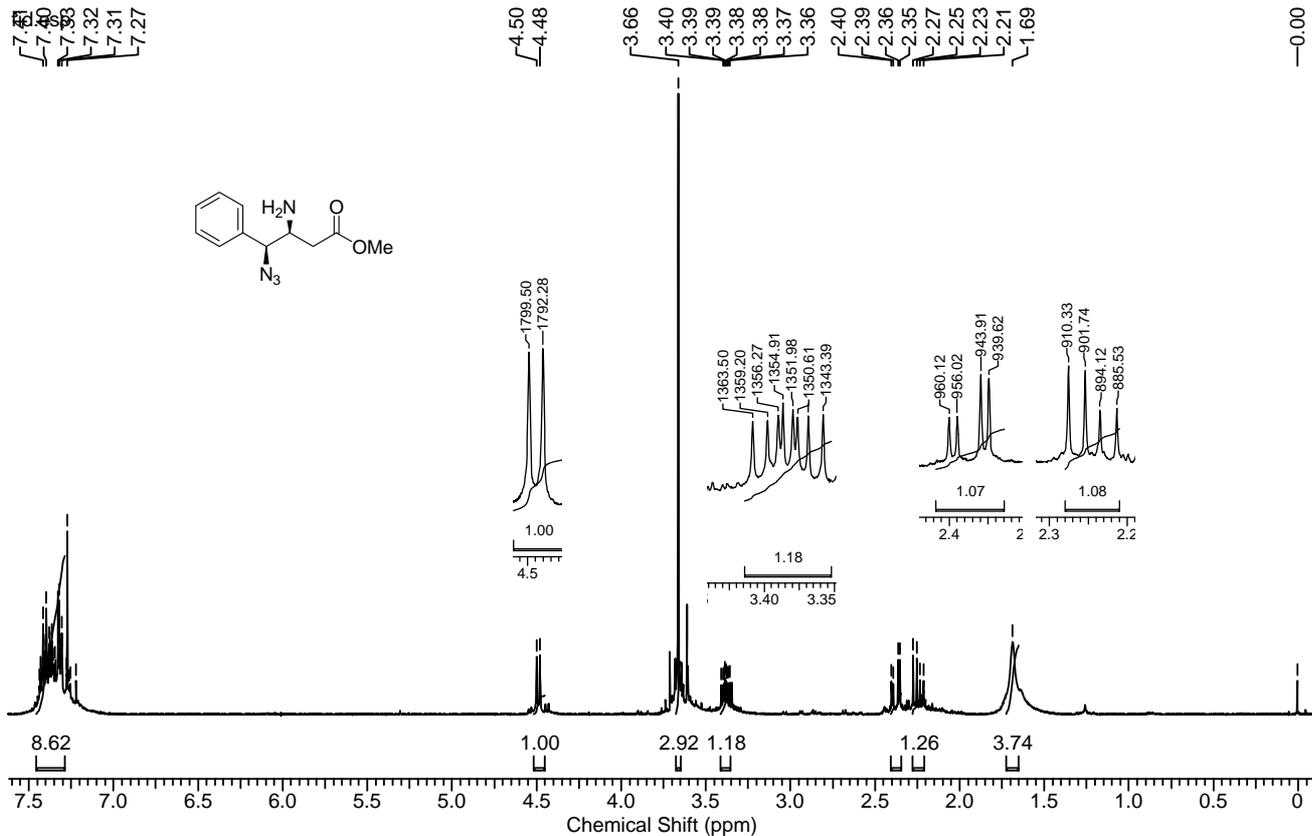


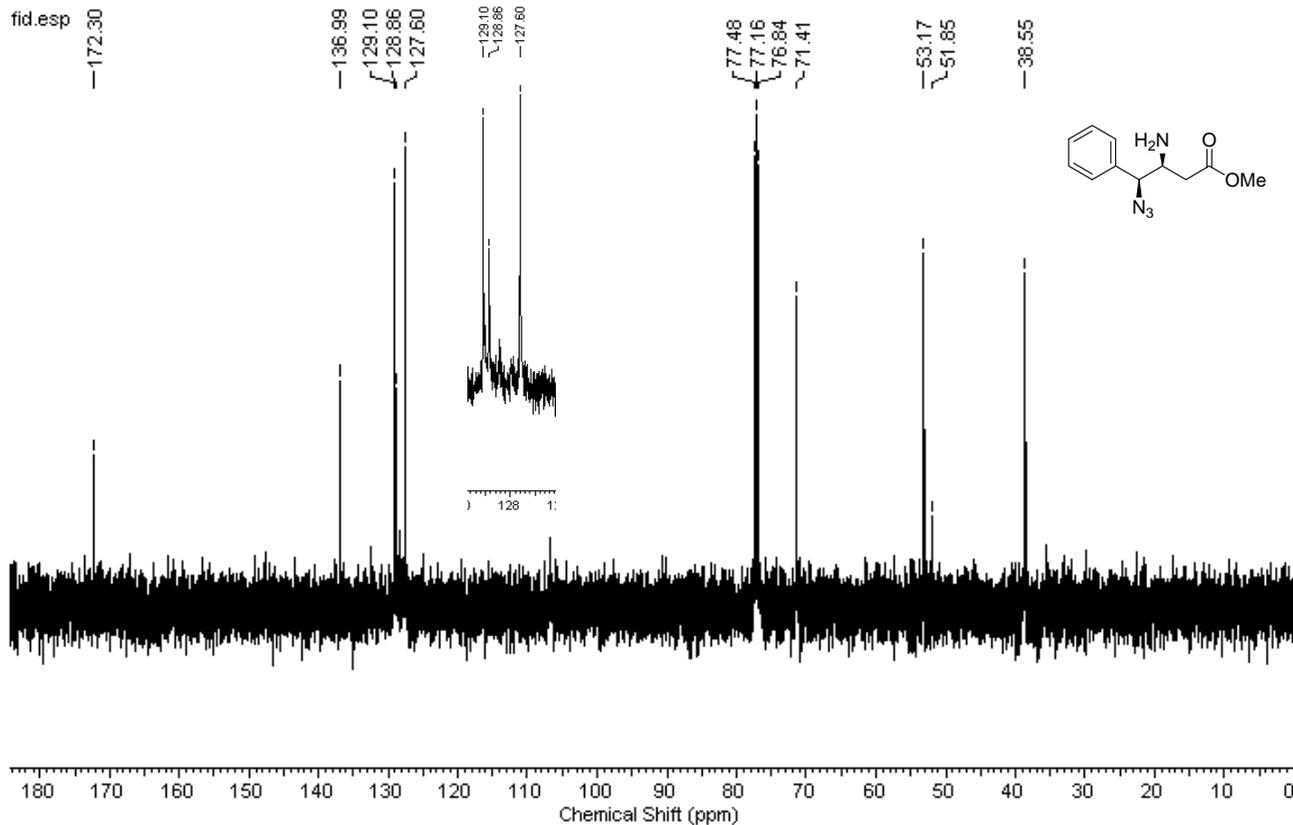
RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): *anti*-3-amino-4-azido-4-fenilbutanoato de metila [(±)-79a-*anti*]

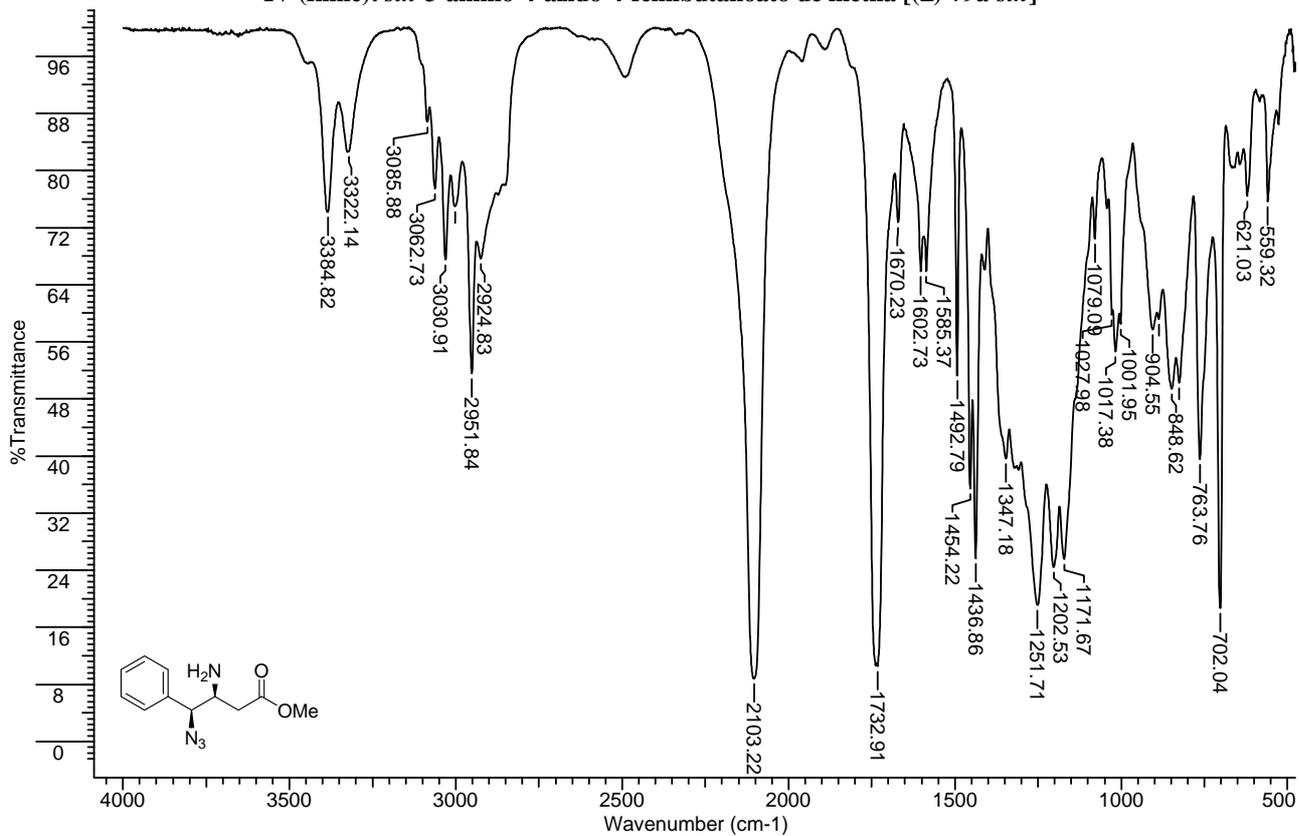
IV (filme): *anti*-3-amino-4-azido-4-fenilbutanoato de metila [(±)-79a-*anti*]



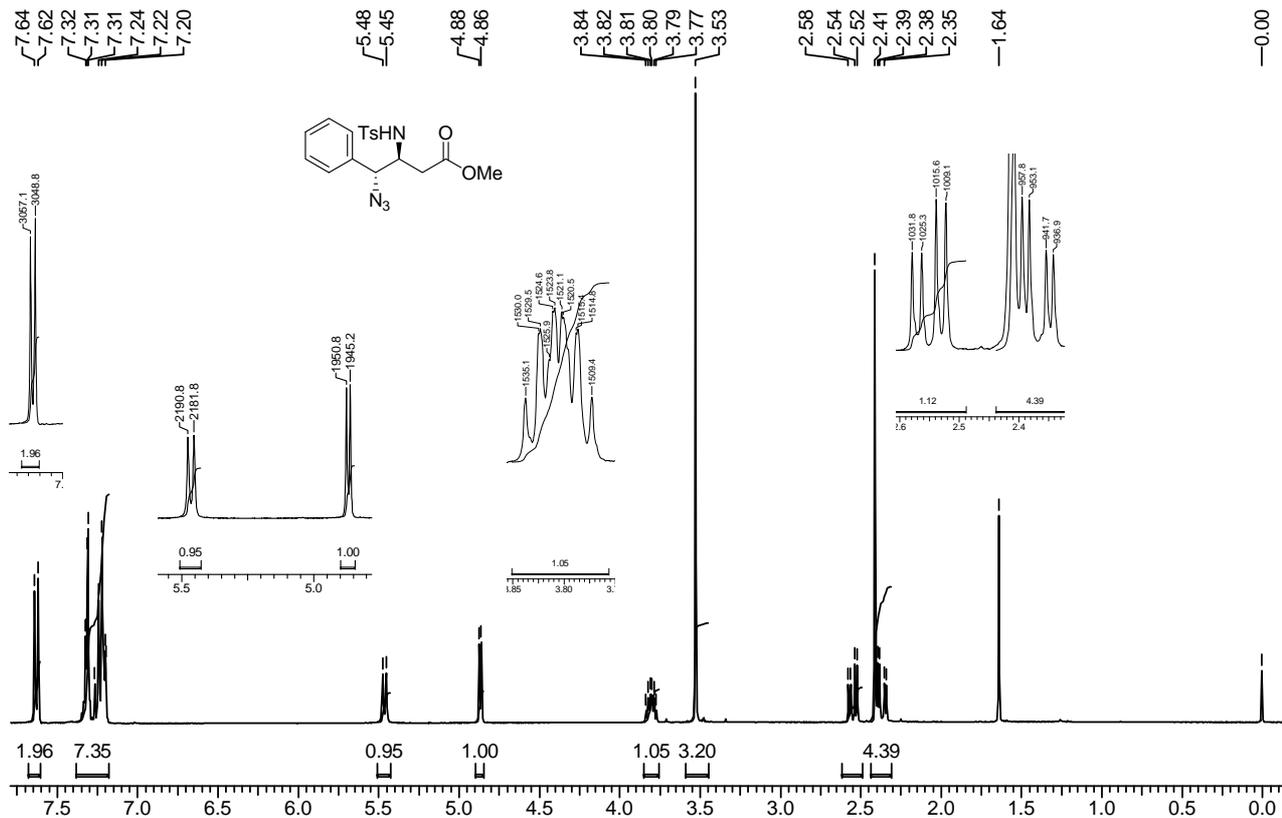
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): *sin*-3-amino-4-azido-4-fenilbutanoato de metila [(±)-79a-*sin*]

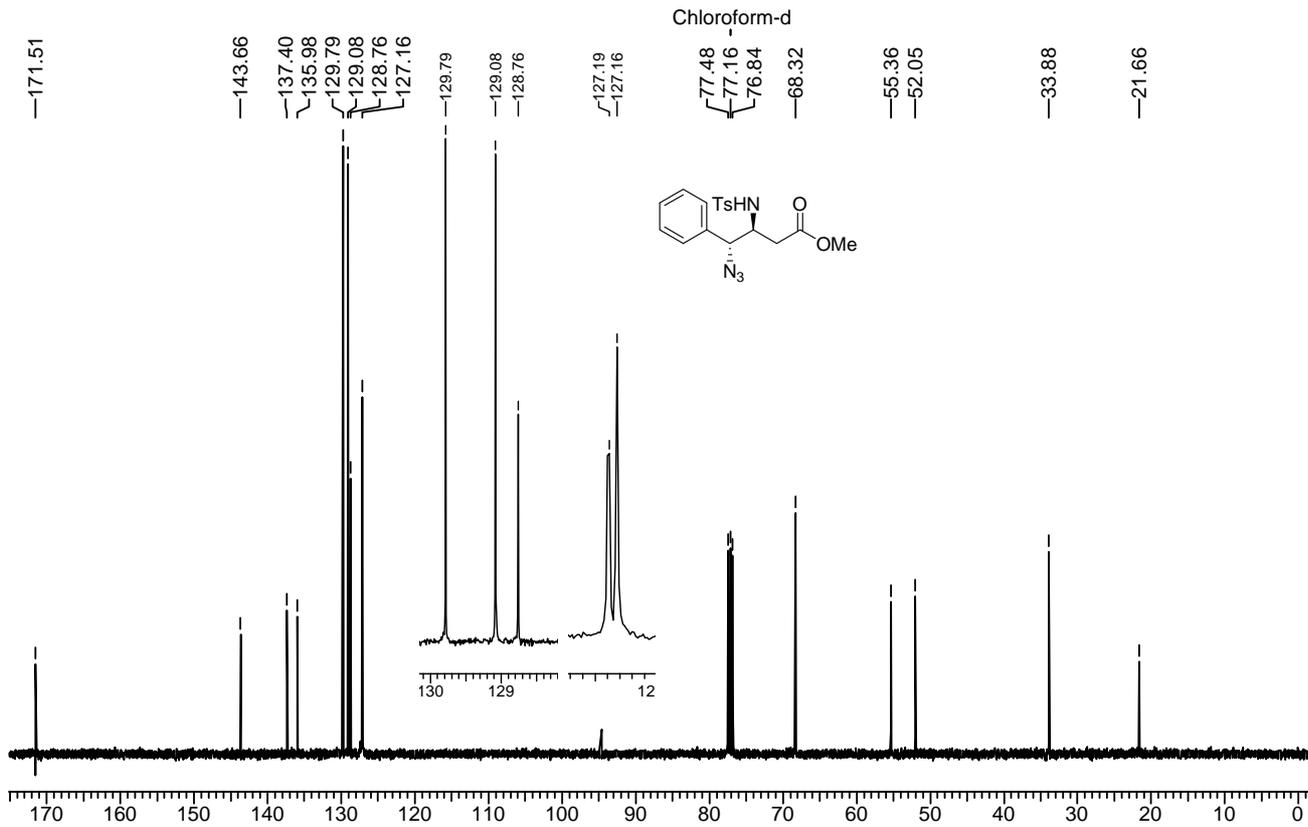


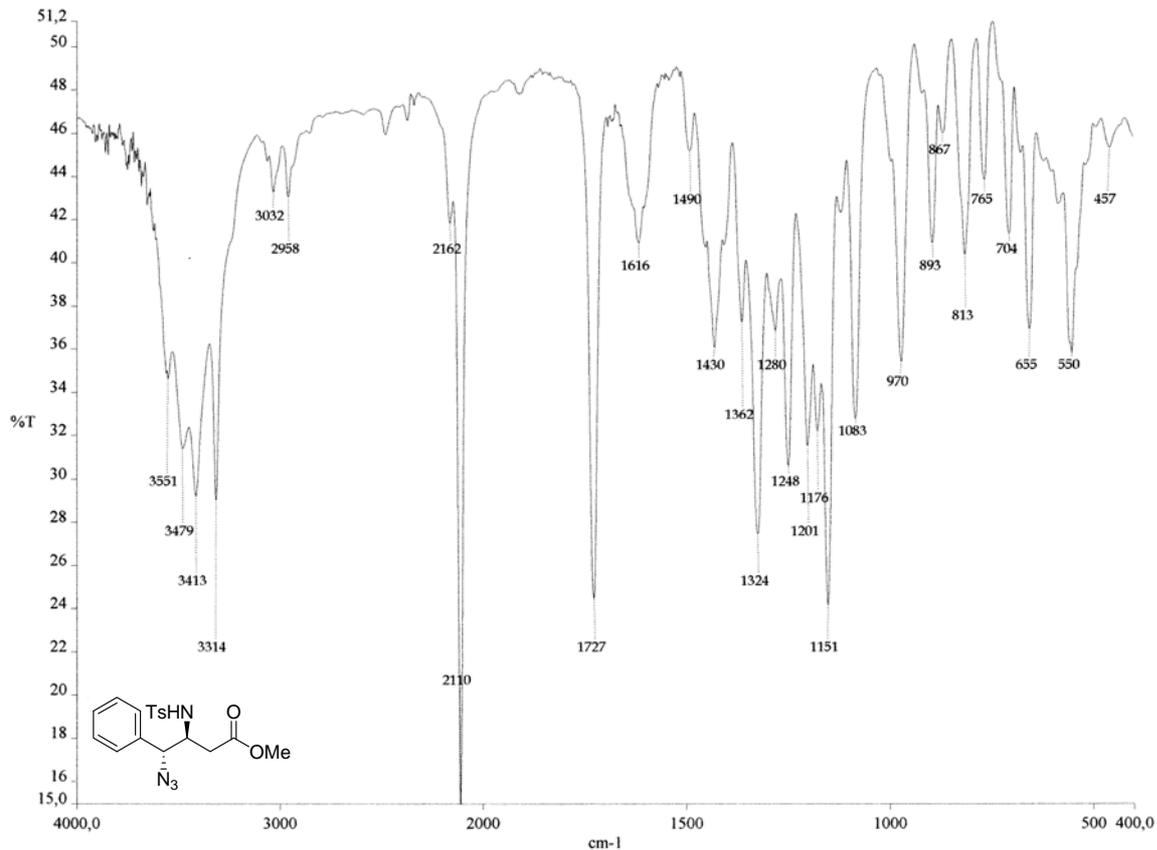
RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): *sin*-3-amino-4-azido-4-fenilbutanoato de metila [(±)-79a-*sin*]

IV (filme): *sin*-3-amino-4-azido-4-fenilbutanoato de metila [(±)-79a-*sin*]

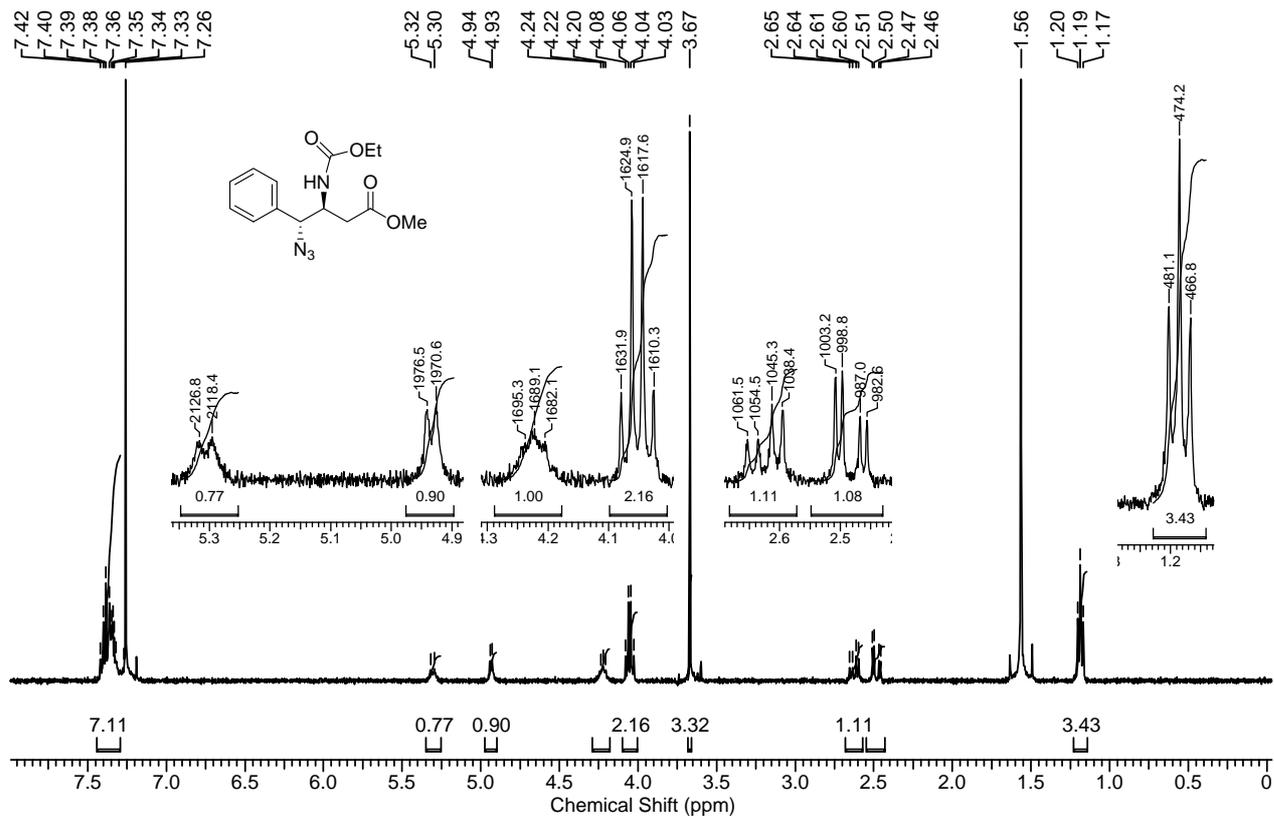
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): *anti*-4-azido-4-fenil-3-[(4-toluenossulfonyl)amino]butanoato de metila [(±)-80a-*anti*]



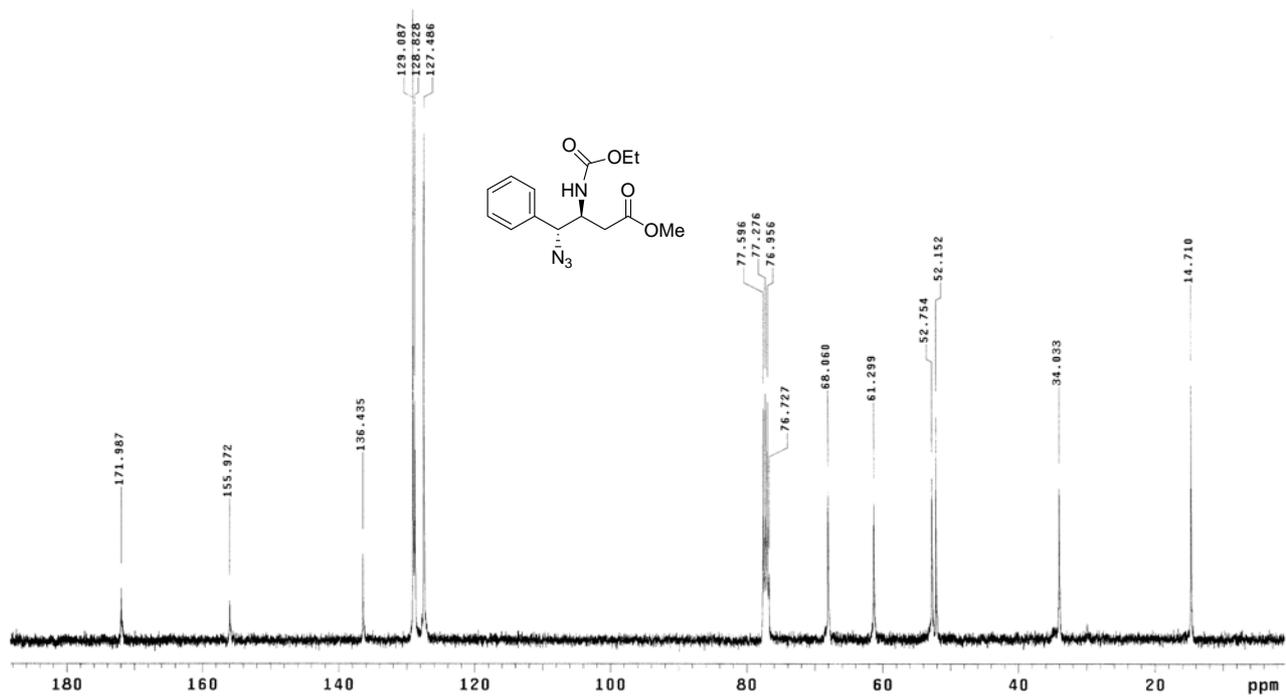
RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): *anti*-4-azido-4-fenil-3-[(4-toluenosulfonil)amino]butanoato de metila [(±)-80a-*anti*]

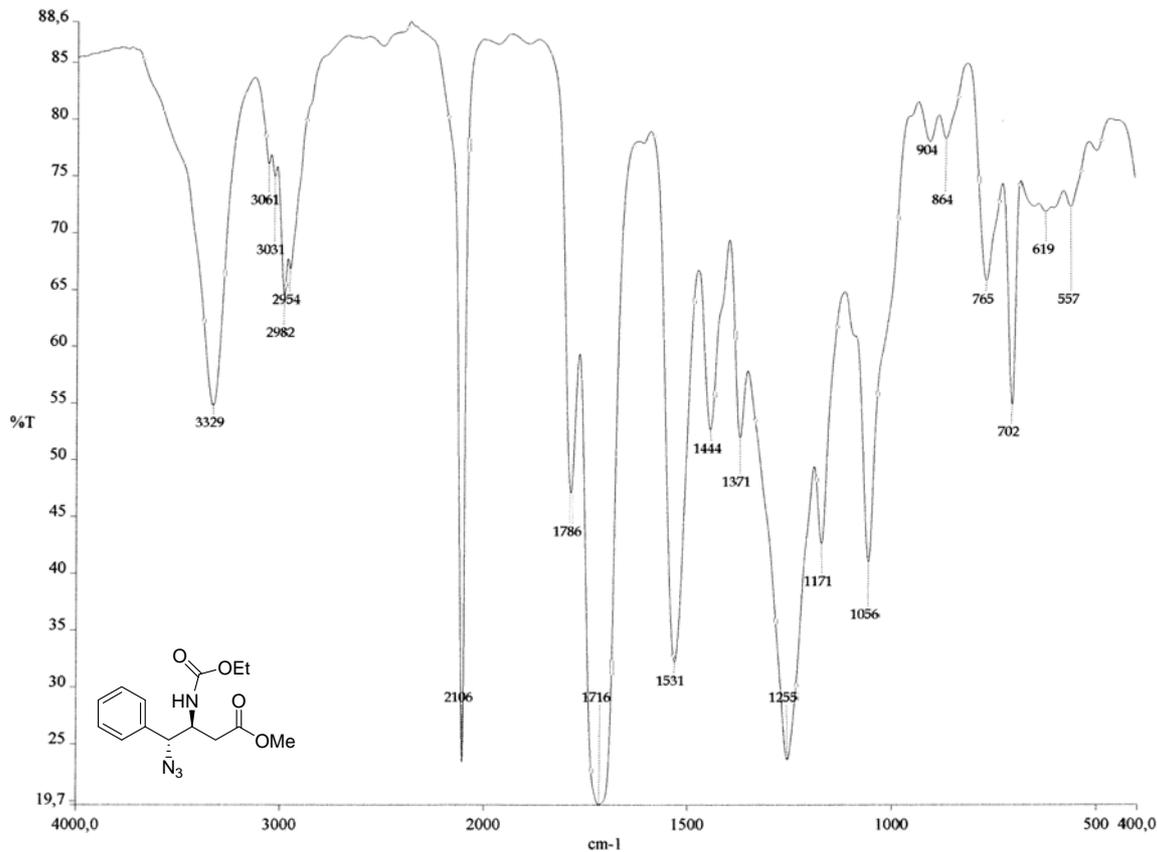
IV (KBr): *anti*-4-azido-4-fenil-3-[(4-toluenossulfonil)amino]butanoato de metila [(±)-80a-*anti*]

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): *anti*-4-azido-4-fenil-3-[(etoxicarbonil)amino]butanoato de metila [(±)-81a-*anti*]

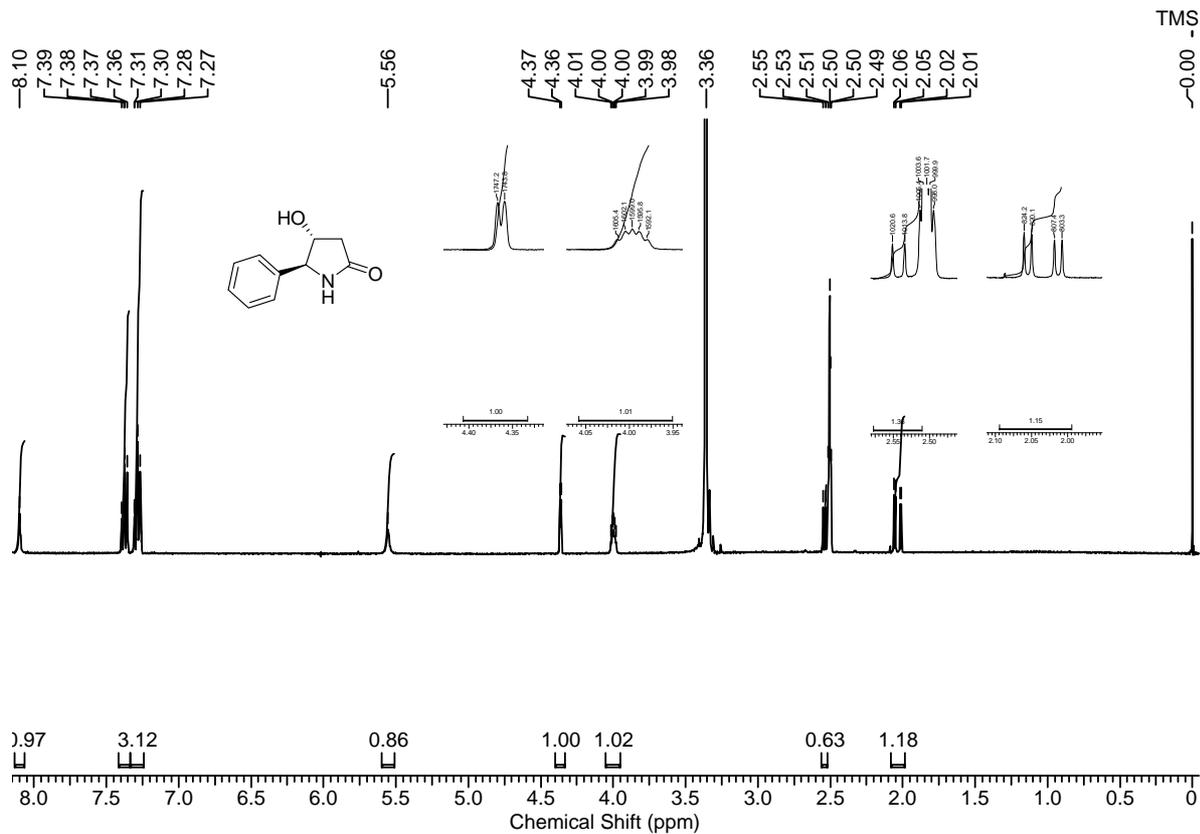


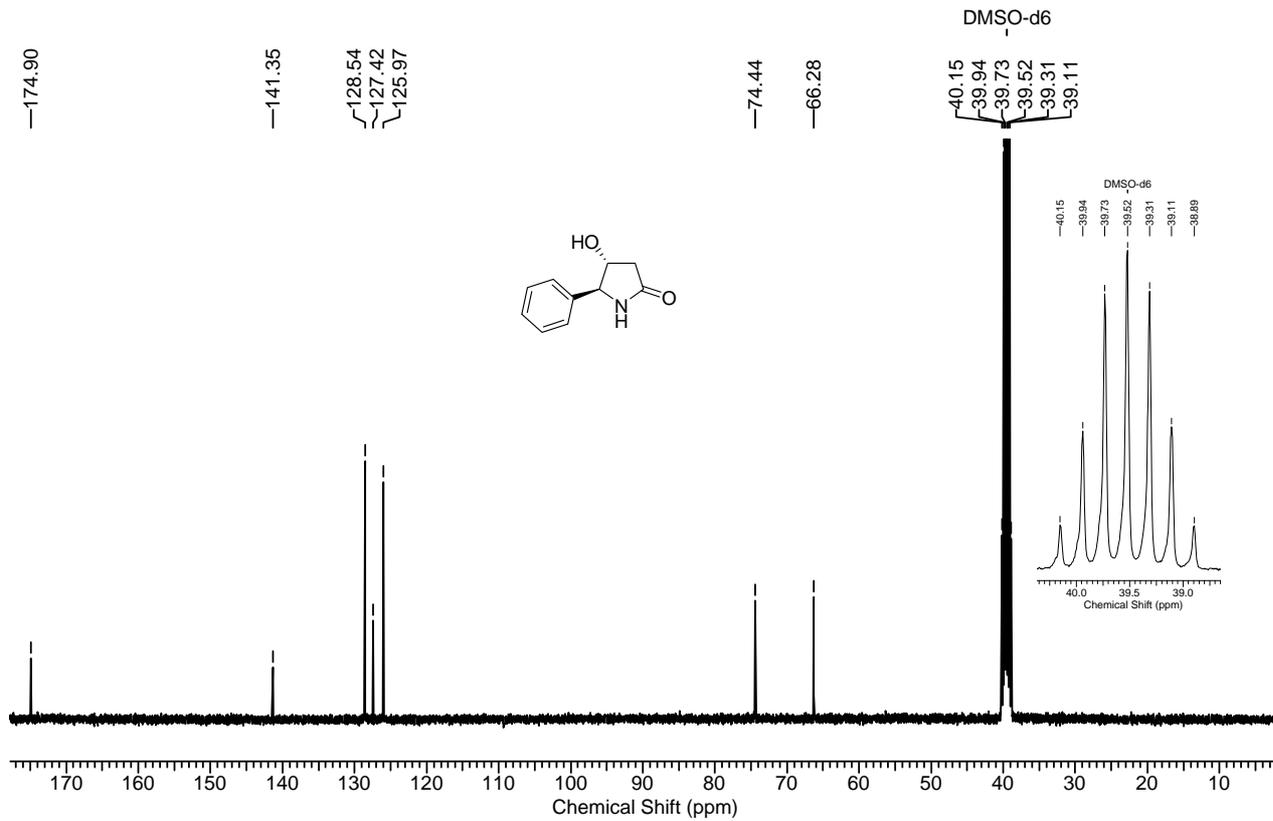
RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): *anti*-4-azido-4-fenil-3-[(etoxicarbonil)amino]butanoato de metila [(±)-81a-*anti*]

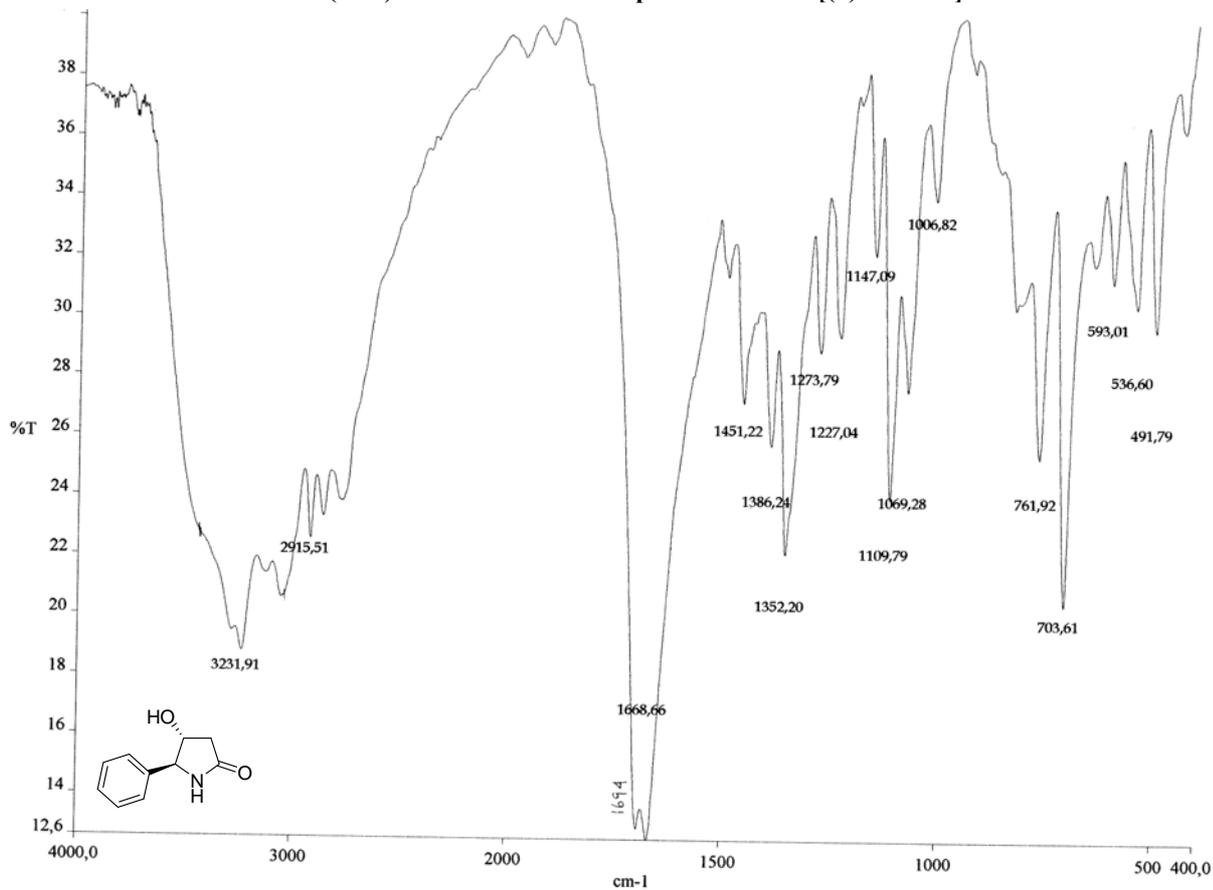


IV (KBr): *anti*-4-azido-4-fenil-3-[(etoxicarbonil)amino]butanoato de metila [(±)-81a-*anti*]

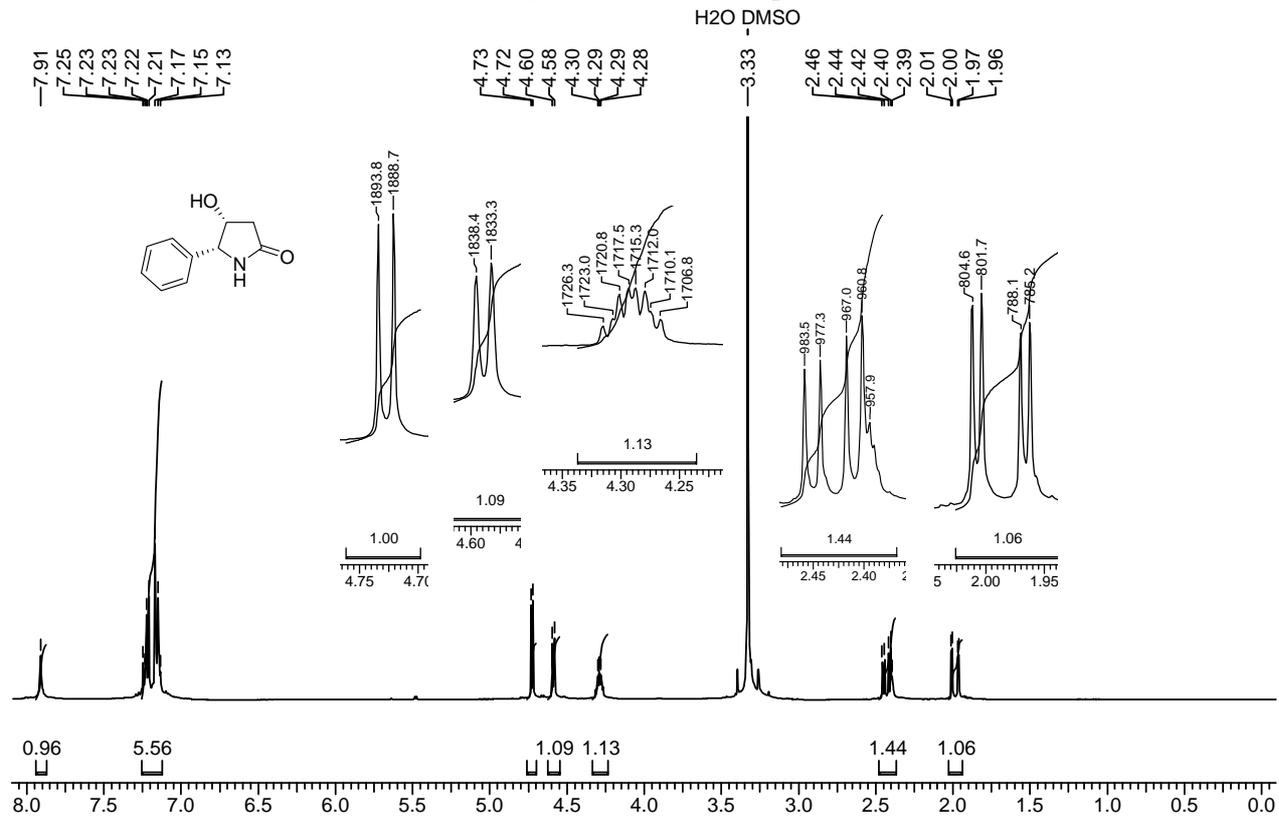
RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): *anti*-5-fenil-4-hidroxi-pirrolidin-2-ona [(±)-38a-*anti*]



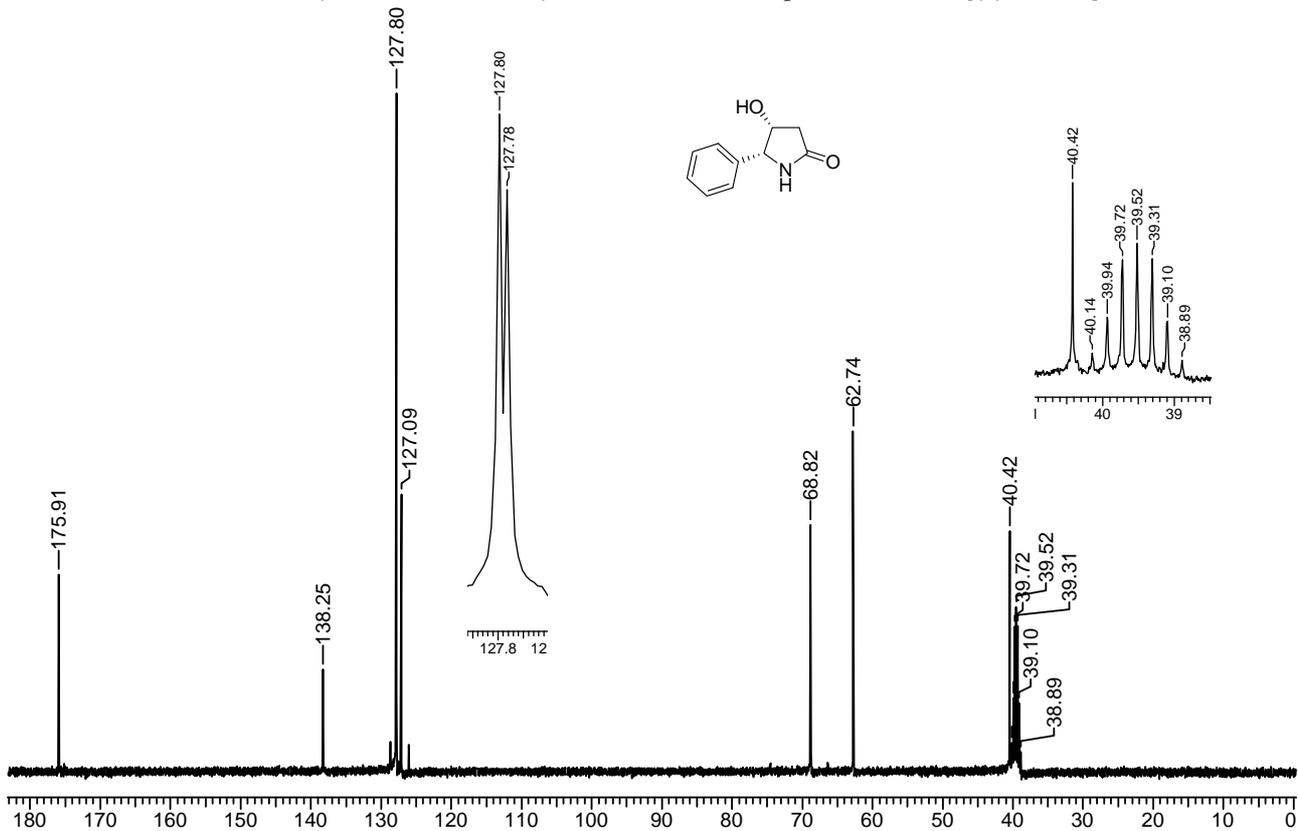
RMN- ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): *anti*-5-fenil-4-hidroxi-pirrolidin-2-ona [(±)-38a-*anti*]

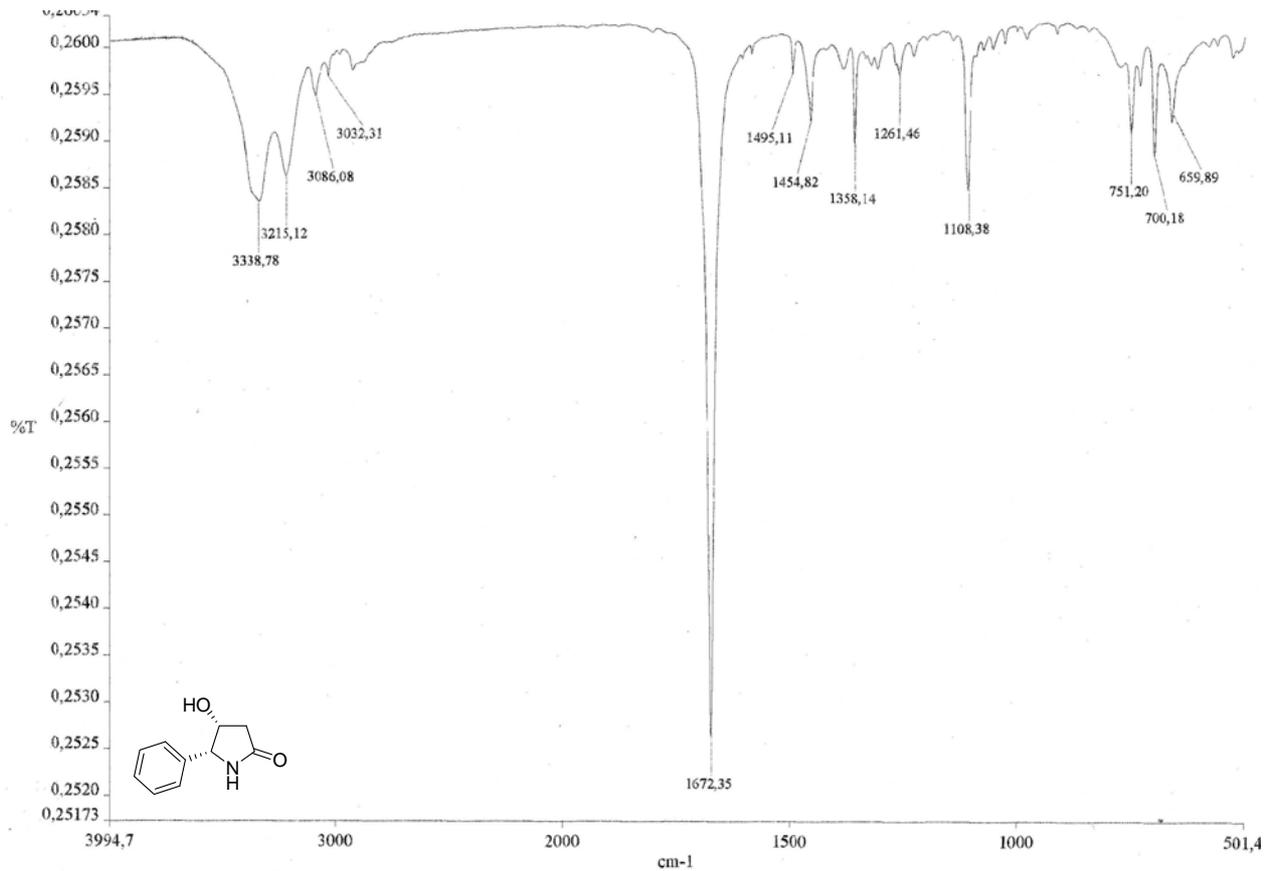
IV (KBr): *anti*-5-fenil-4-hidroxi-pirrolidin-2-ona [(±)-38a-*anti*]

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): *sin*-5-fenil-4-hidroxi-pirrolidin-2-ona [(±)-38a-sin]

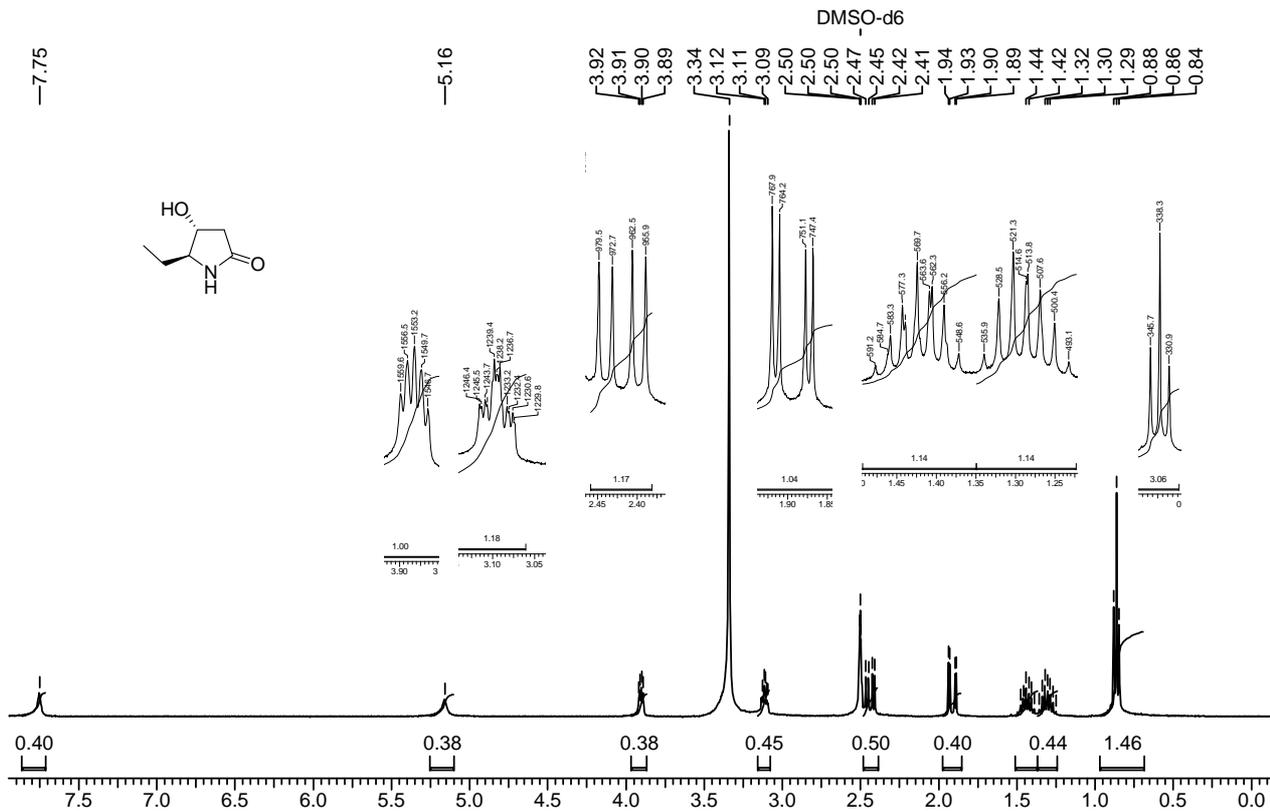


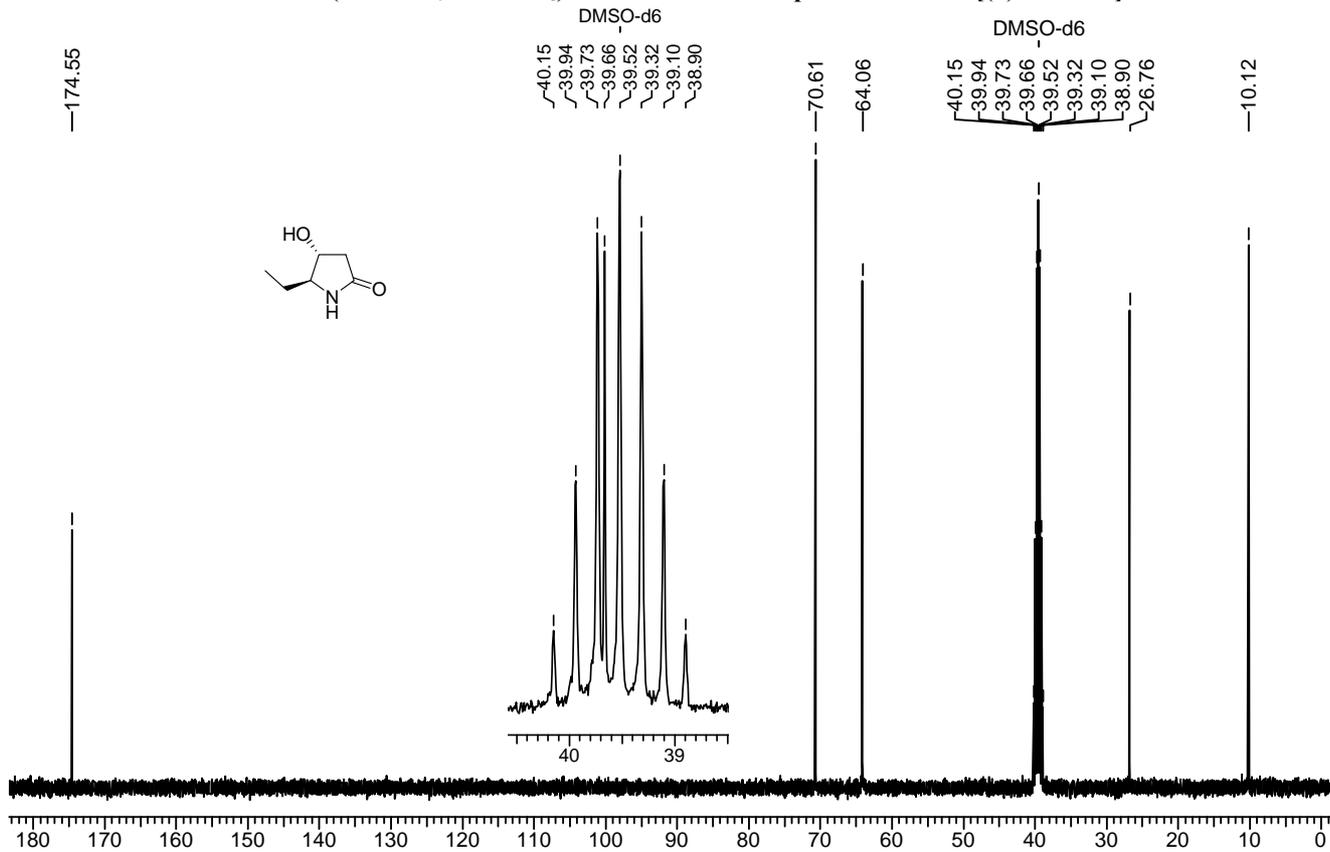
RMN-¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): *sin*-5-fenil-4-hidroxi-pirrolidin-2-ona [(±)-38a-sin]



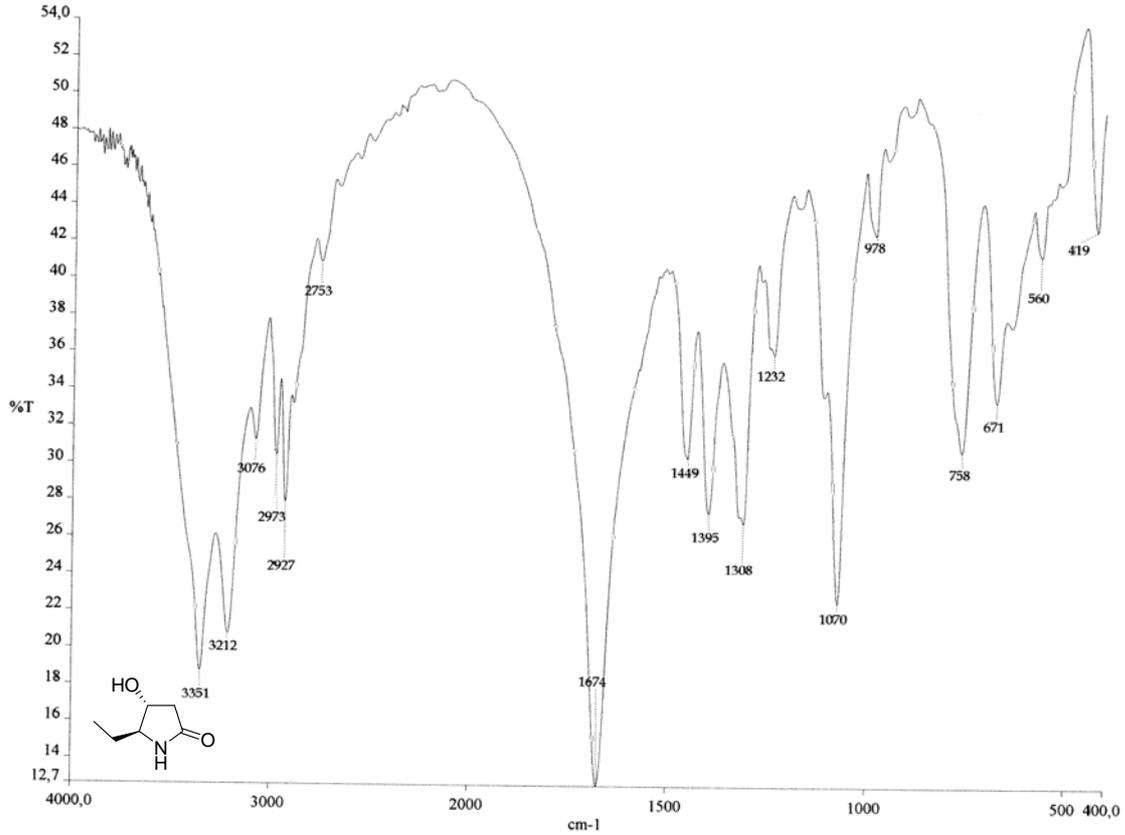
IV (KBr): *sin*-5-fenil-4-hidroxi-pirrolidin-2-ona [(±)-38a-sin]

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): *anti*-5-etil-4-hidroxi-pirrolidin-2-ona [(±)-38b-*anti*]

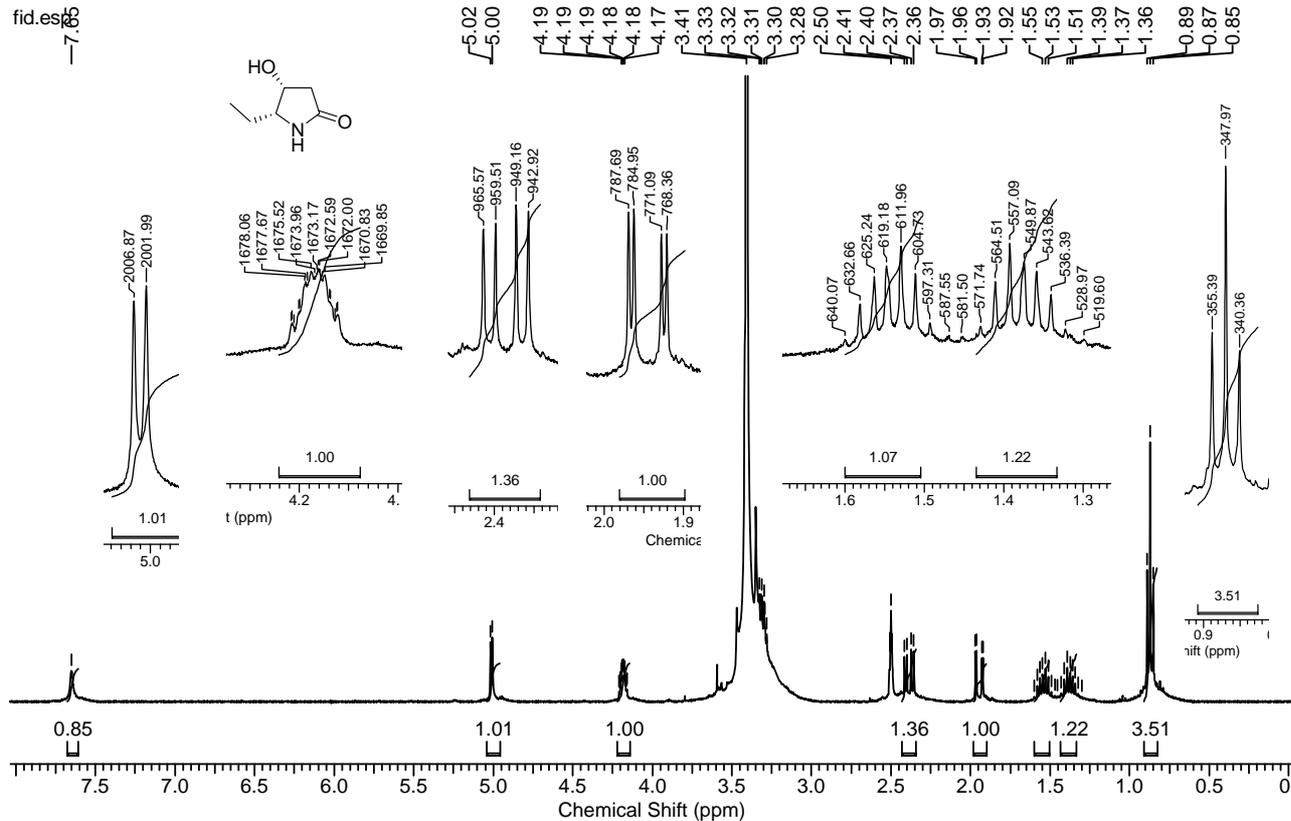


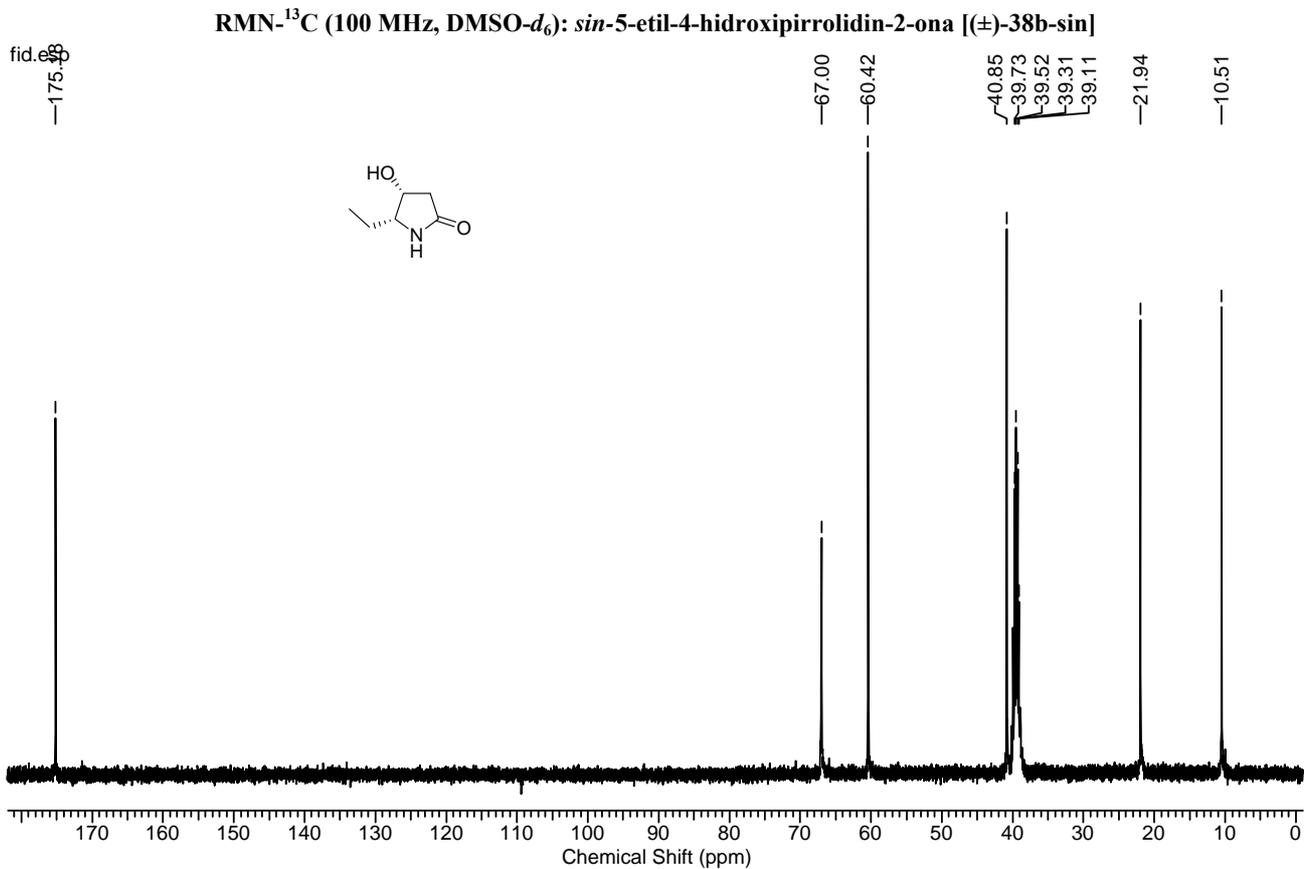
RMN-¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): *anti*-5-etil-4-hidroxipirrolidin-2-ona [(±)-38b-anti]

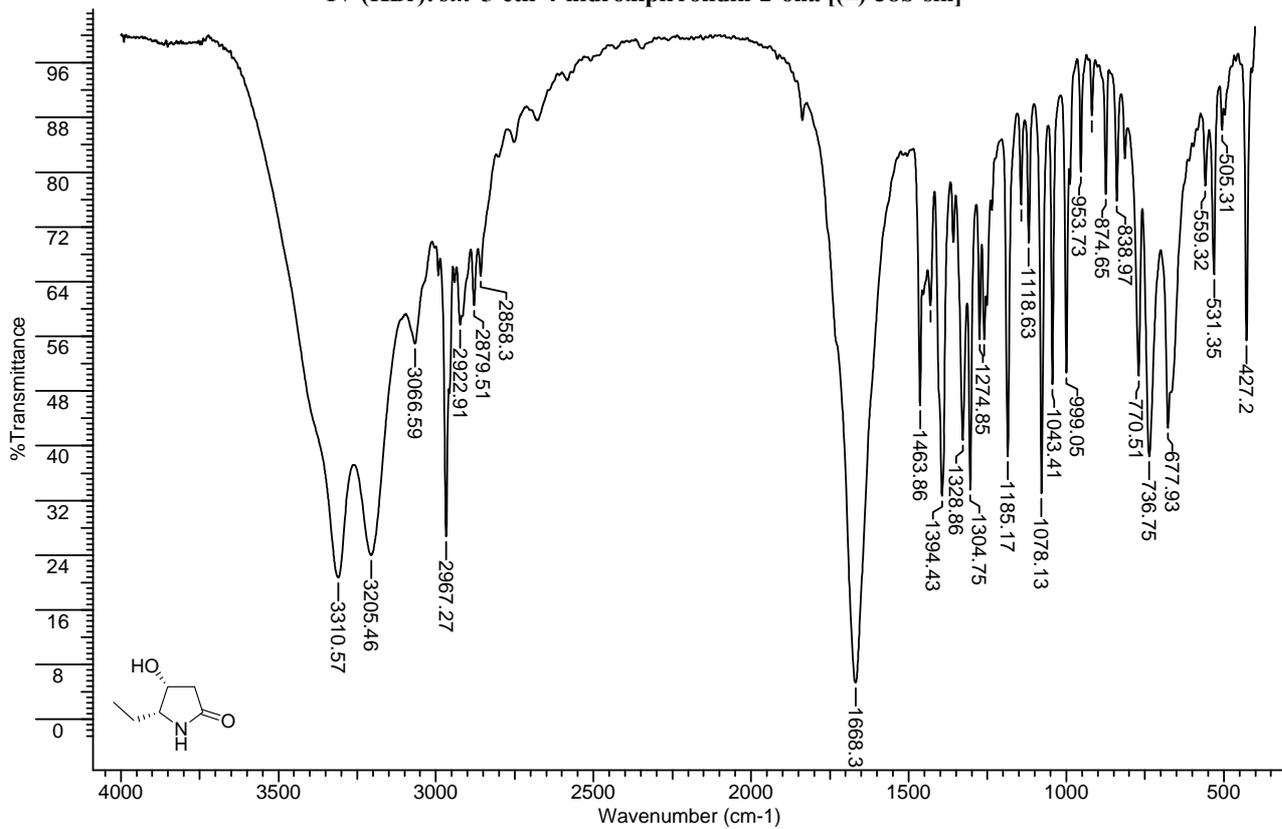
IV (KBr): *anti*-5-etil-4-hidroxipirrolidin-2-ona [(±)-38b-anti]

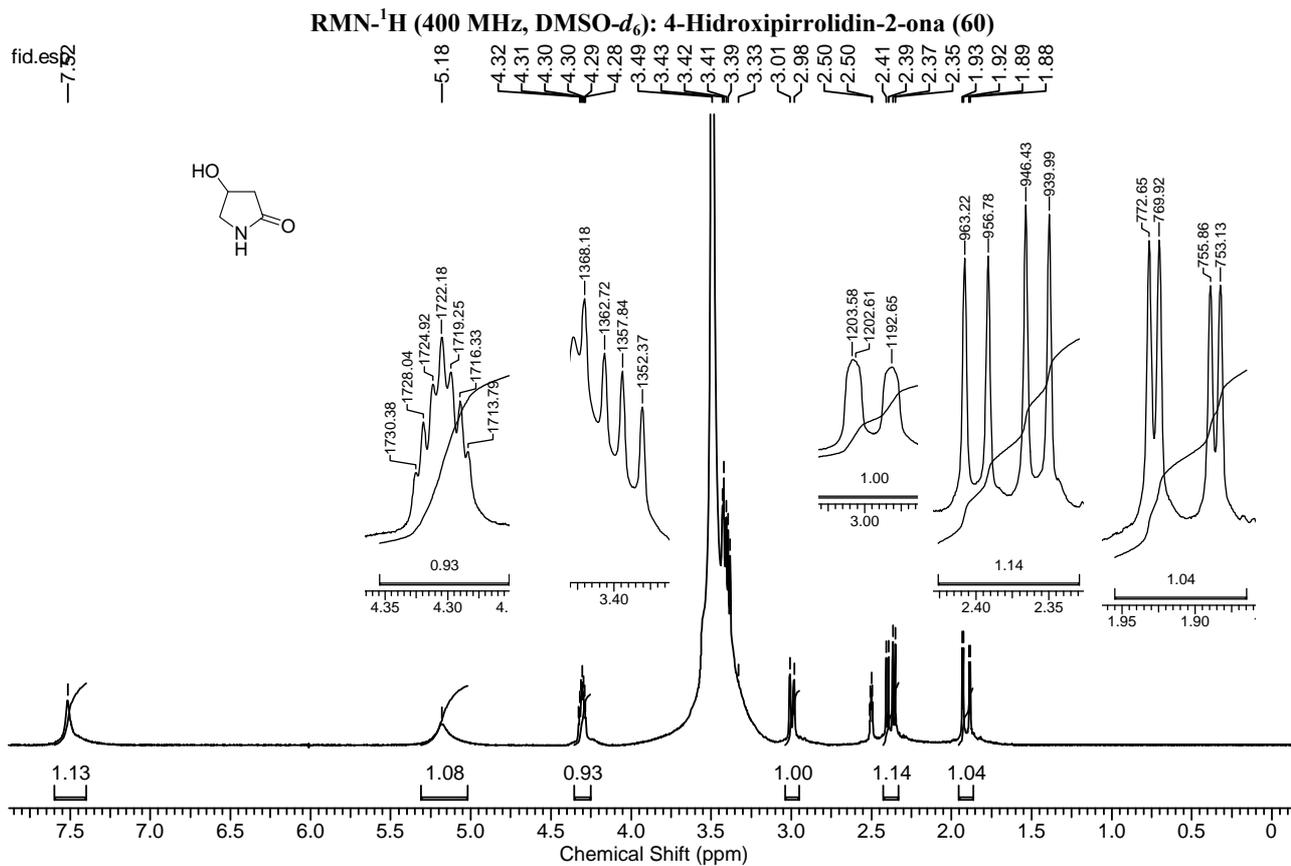


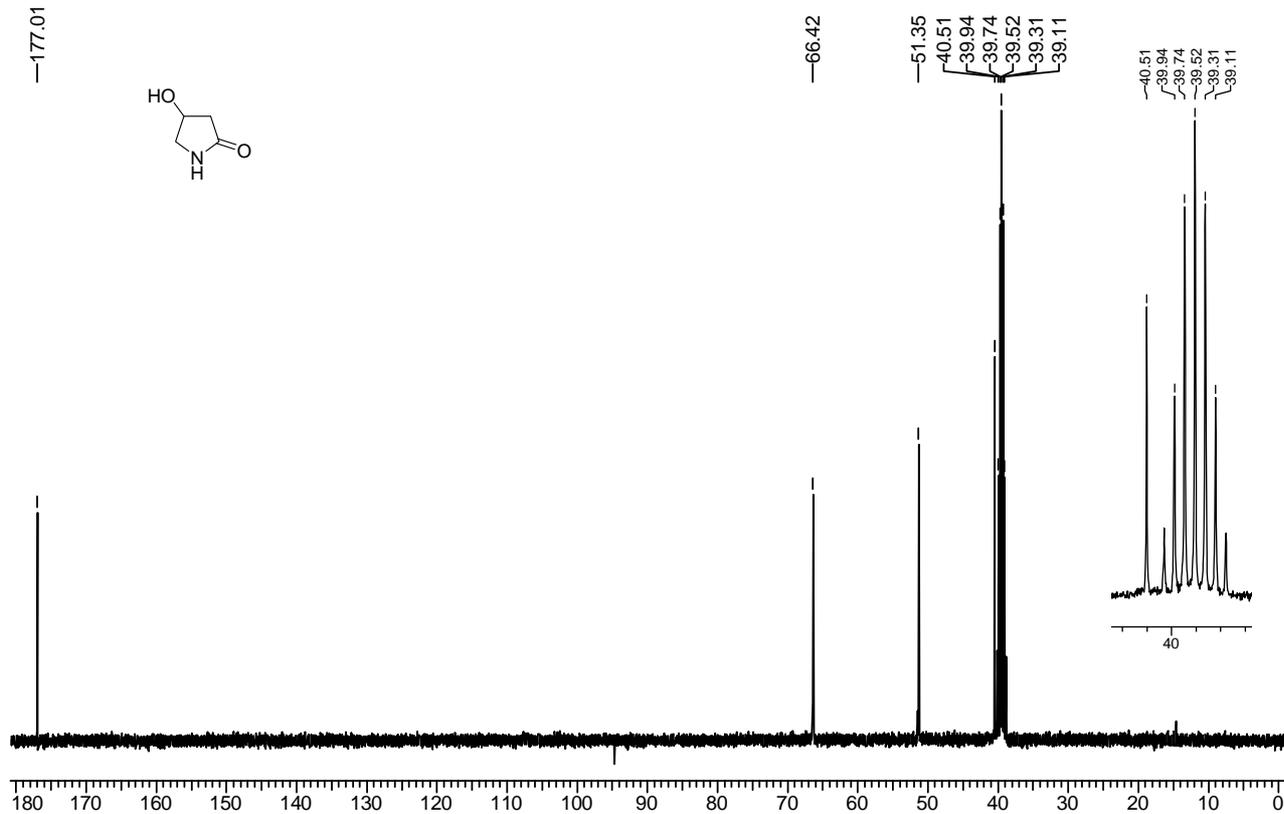
fid.es



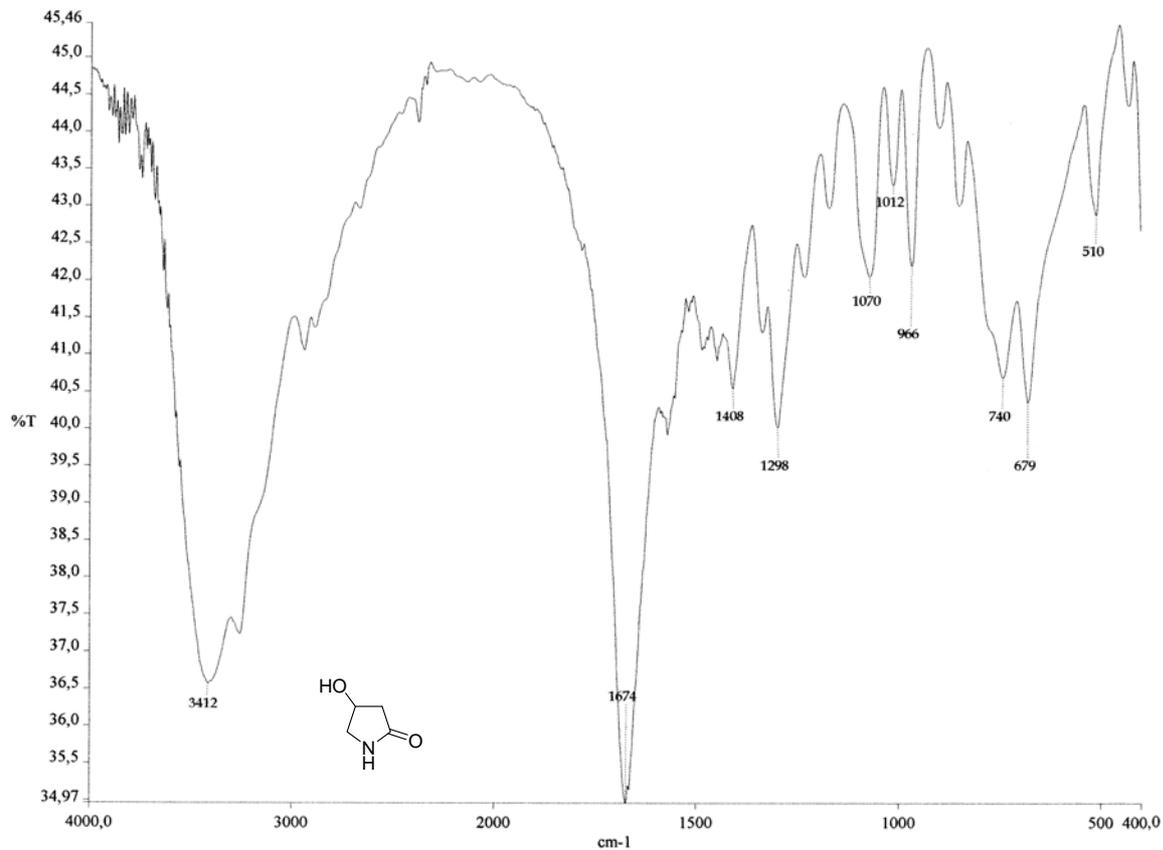


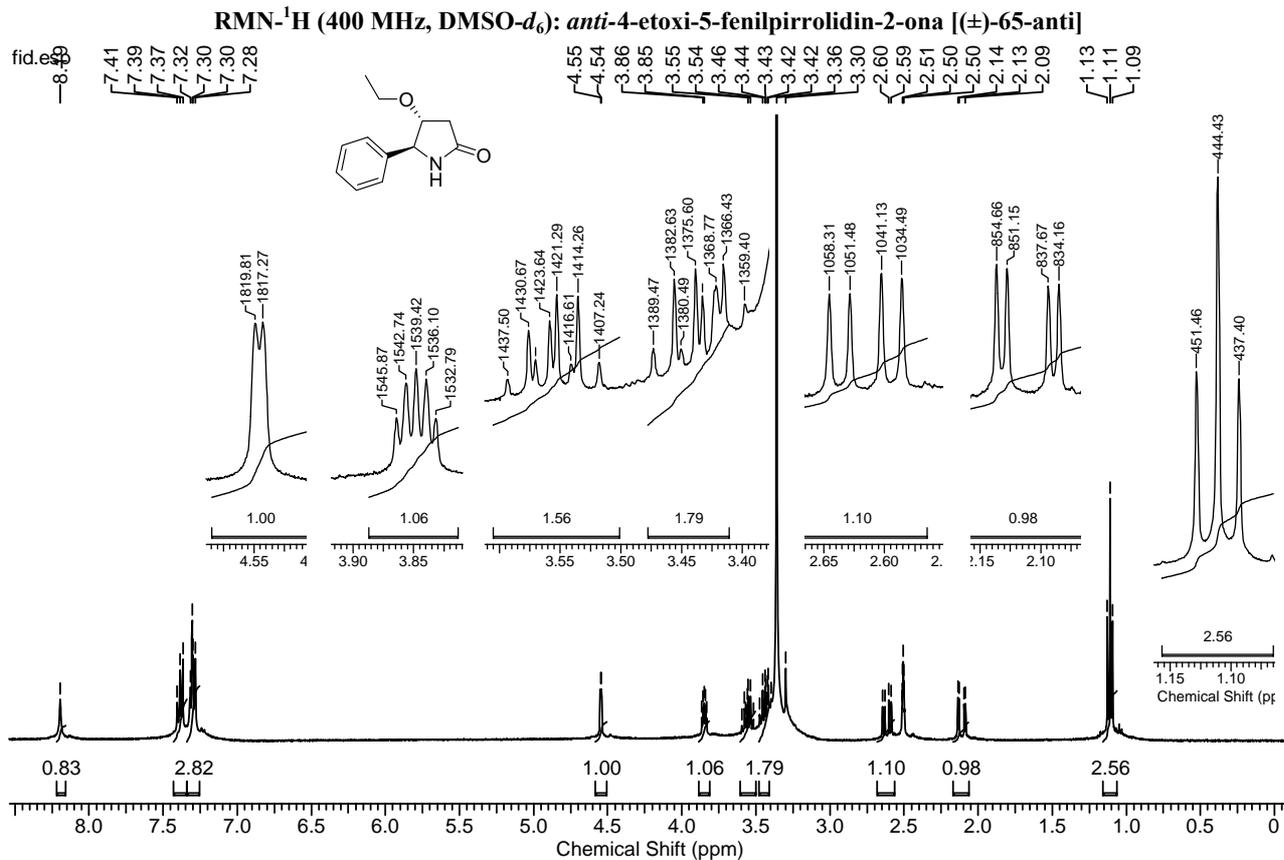
IV (KBr): *sin*-5-etil-4-hidroxi-pirrolidin-2-ona [(±)-38b-sin]

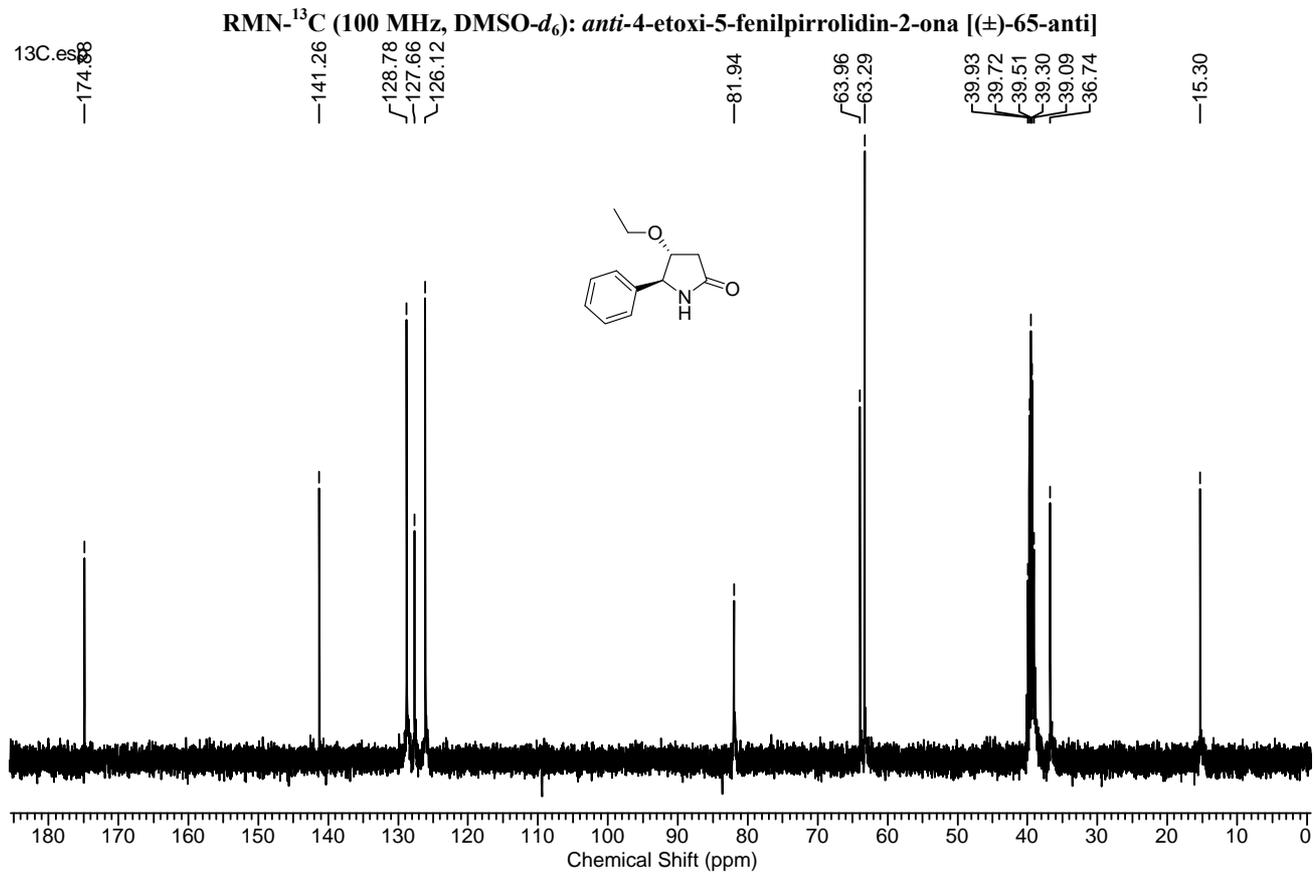


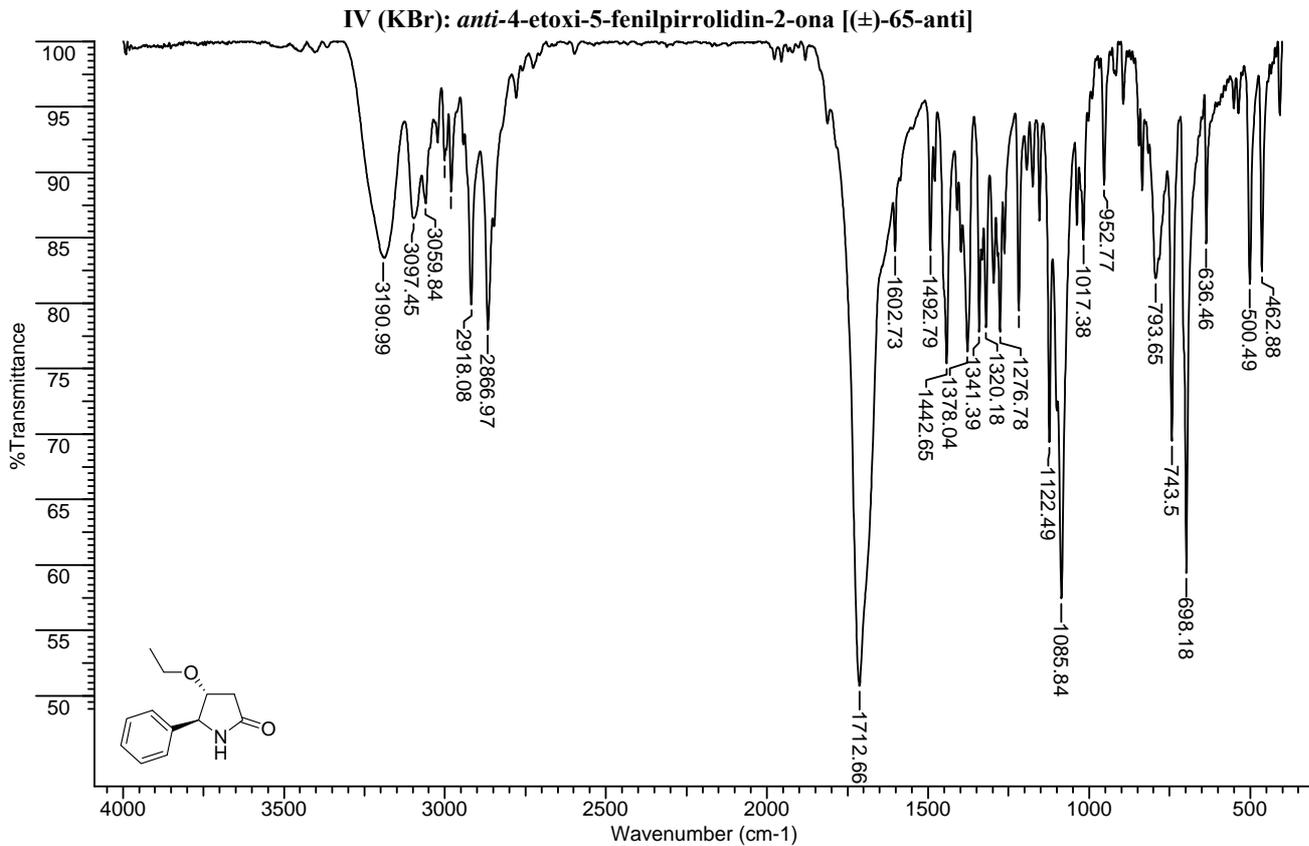
RMN-¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆): 4-Hydroxipirrolidin-2-ona (60)

IV (KBr): 4-Hidroxirolidin-2-ona (60)

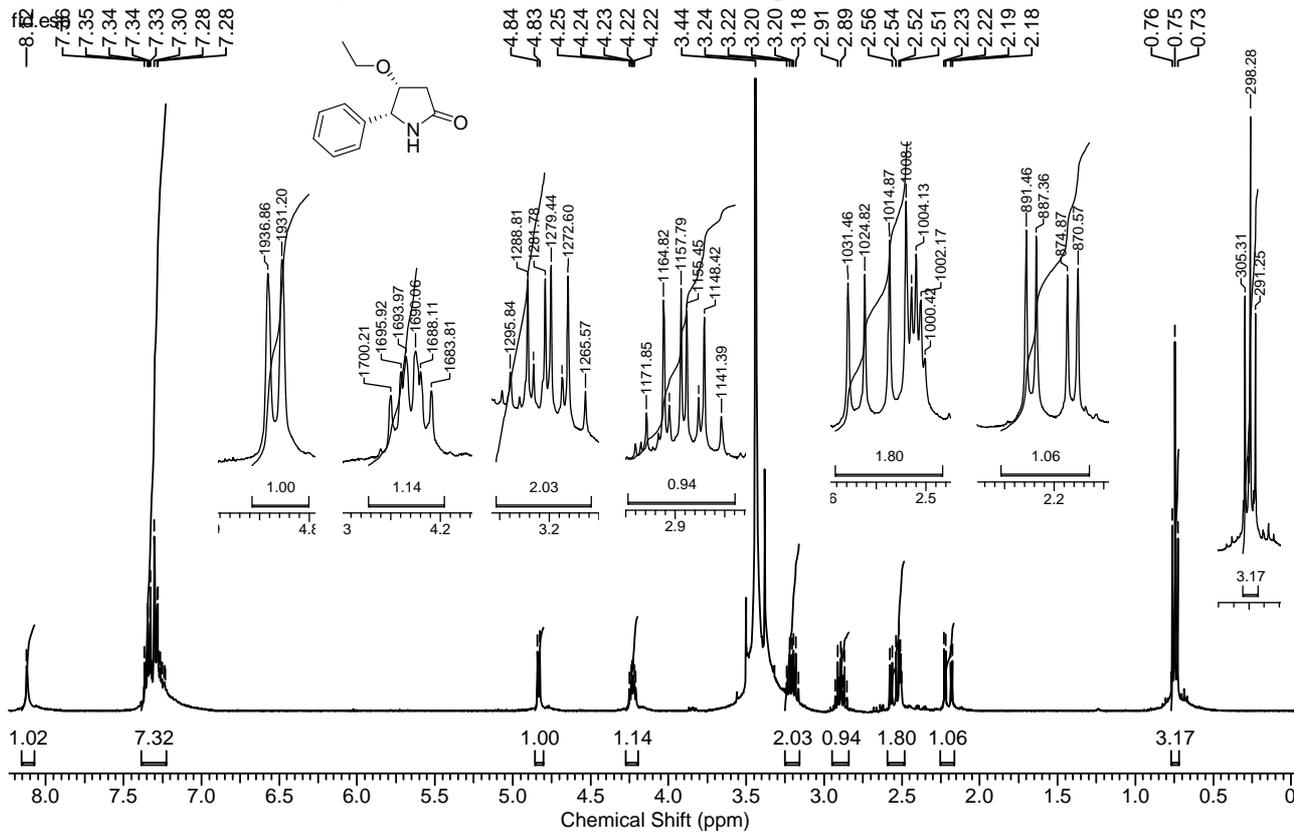


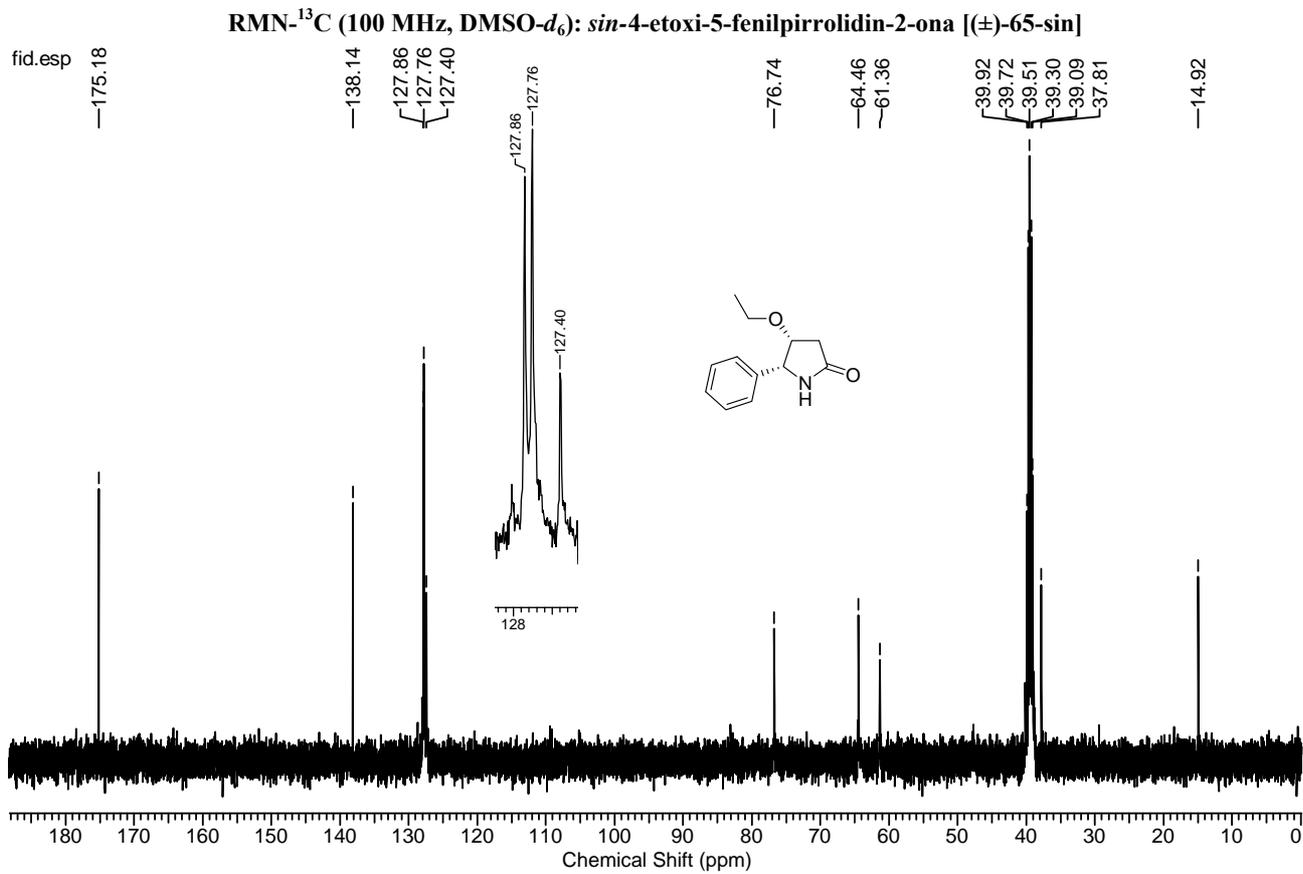


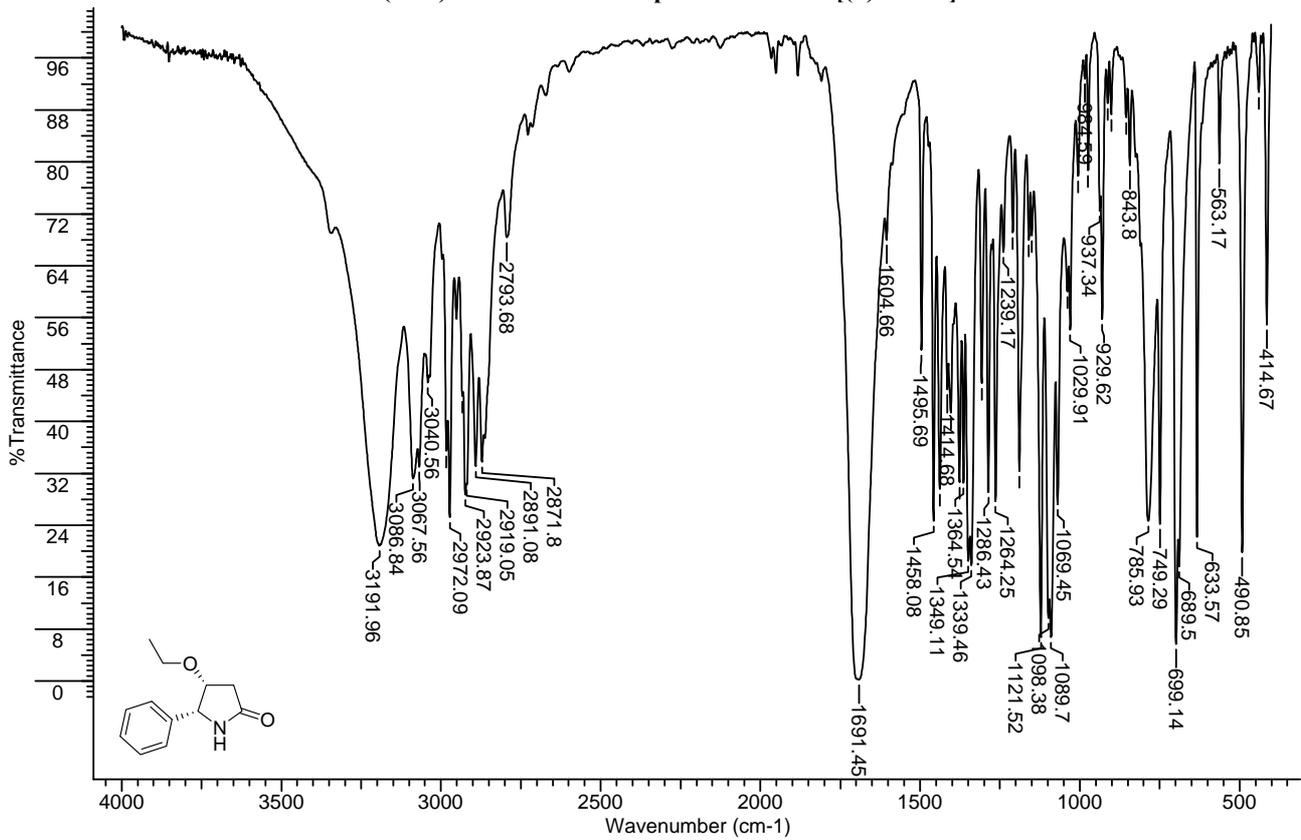


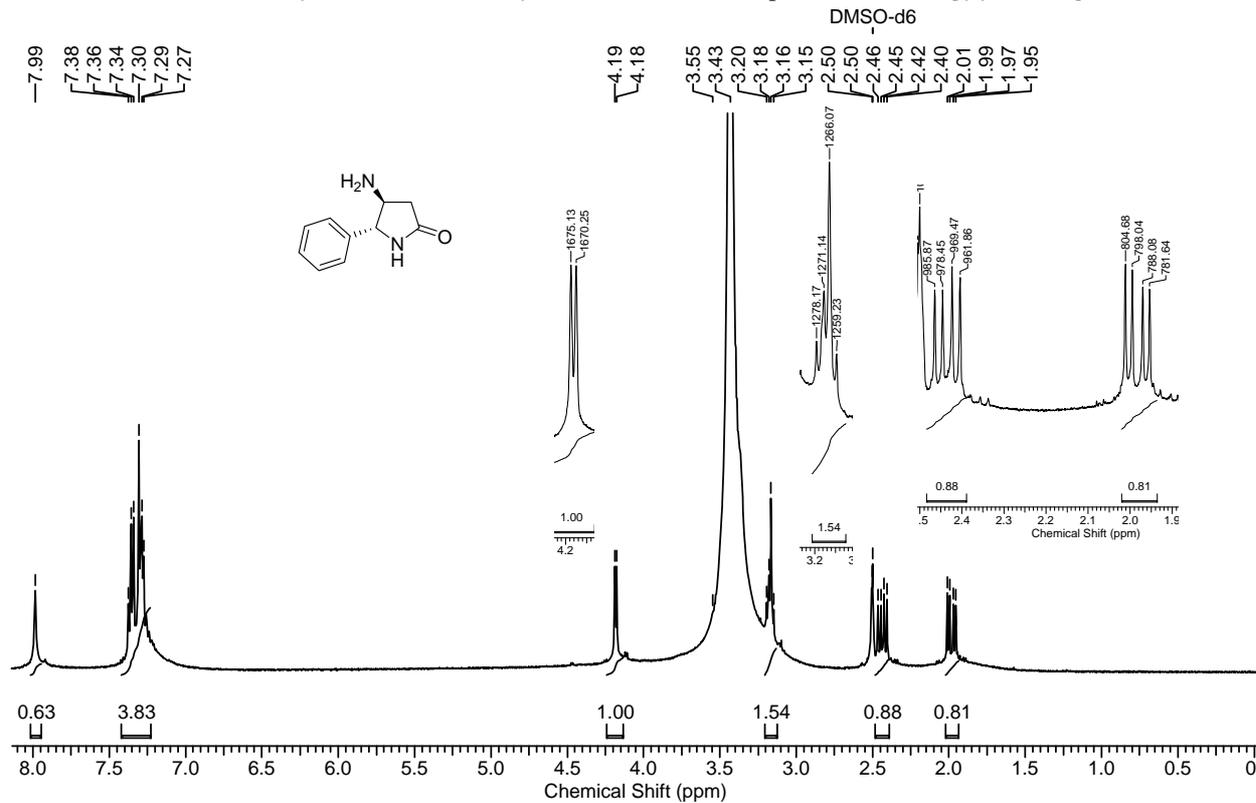


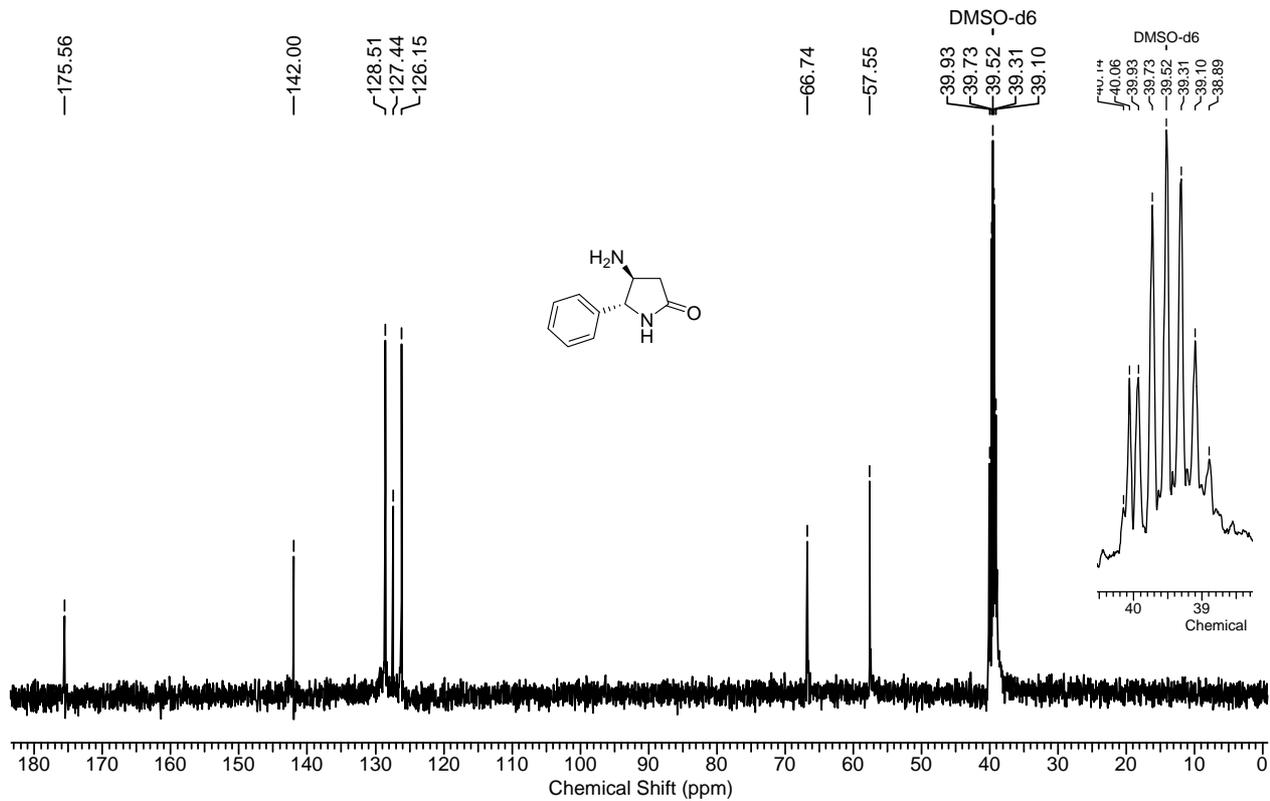
RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): *sin*-4-etoxi-5-fenilpirrolidin-2-ona (±)-65-*sin*

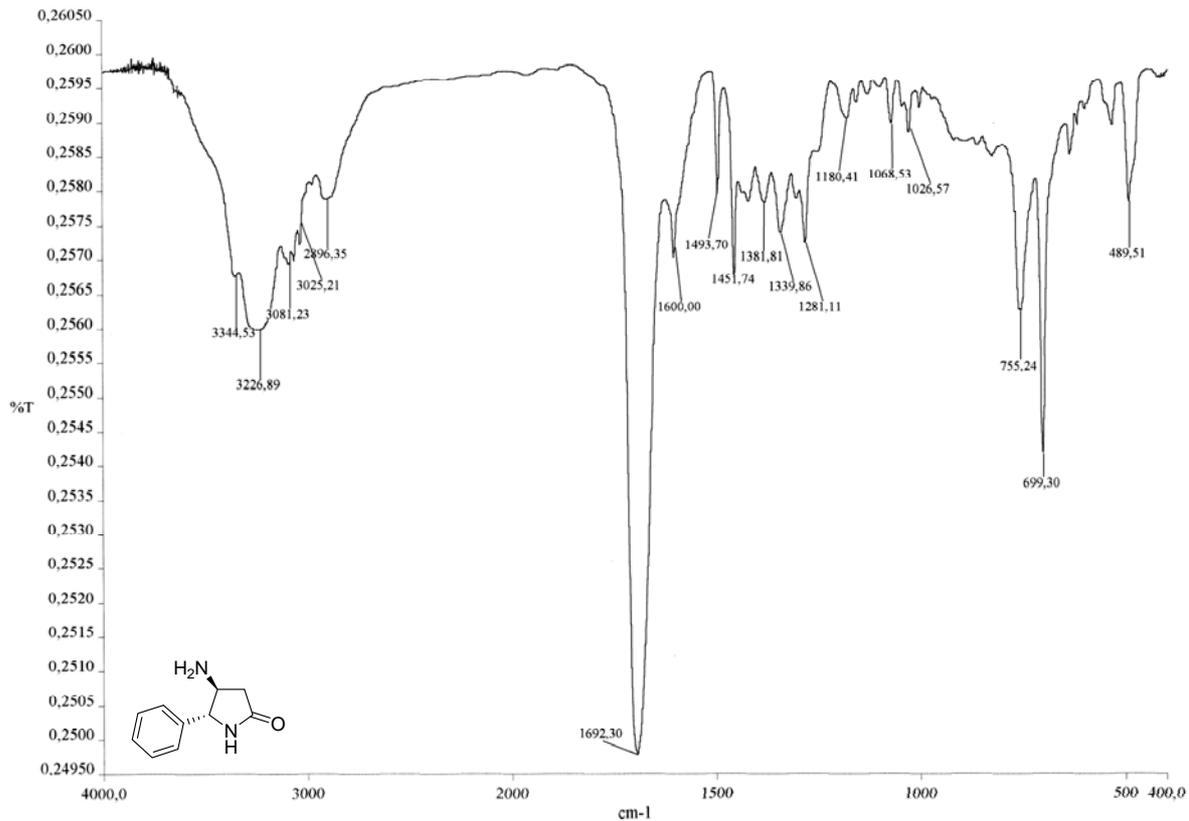


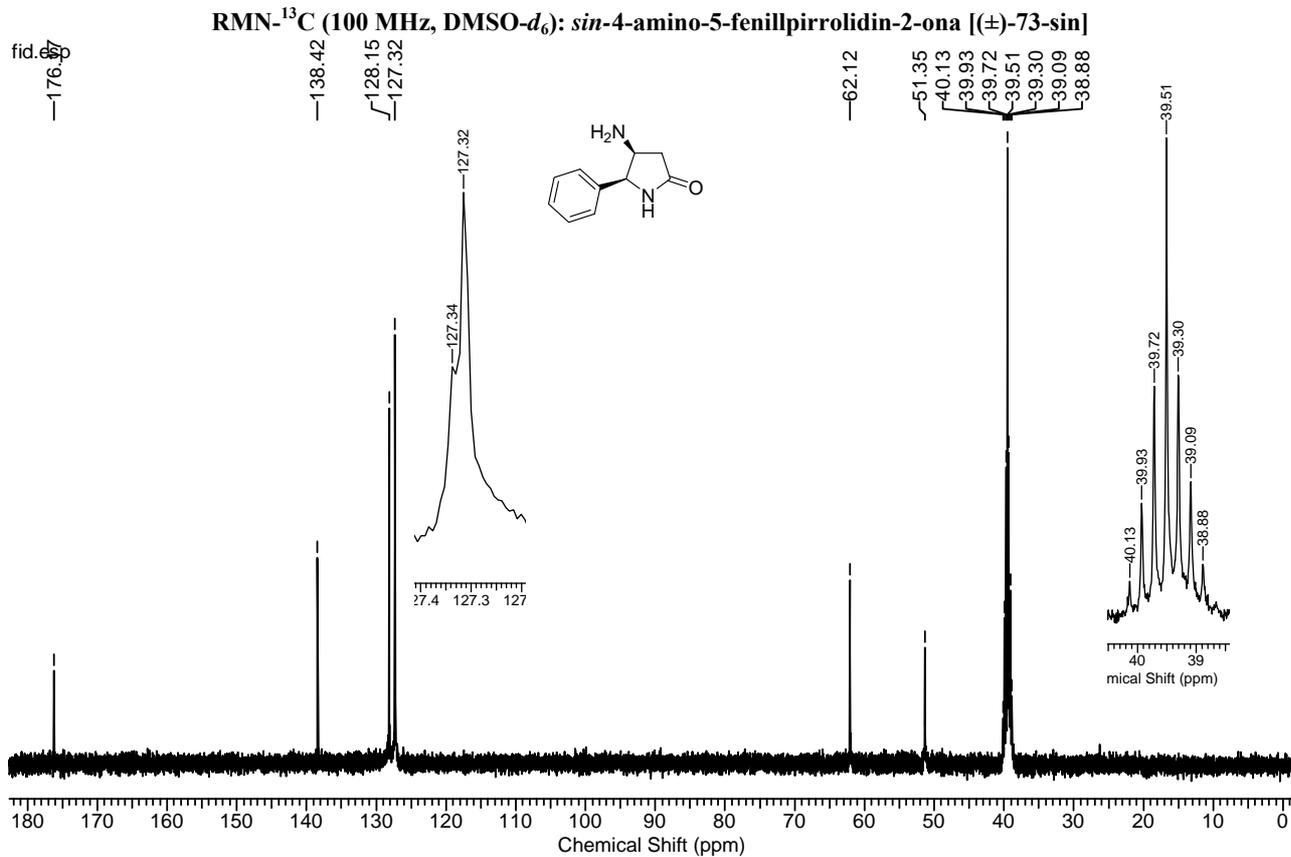


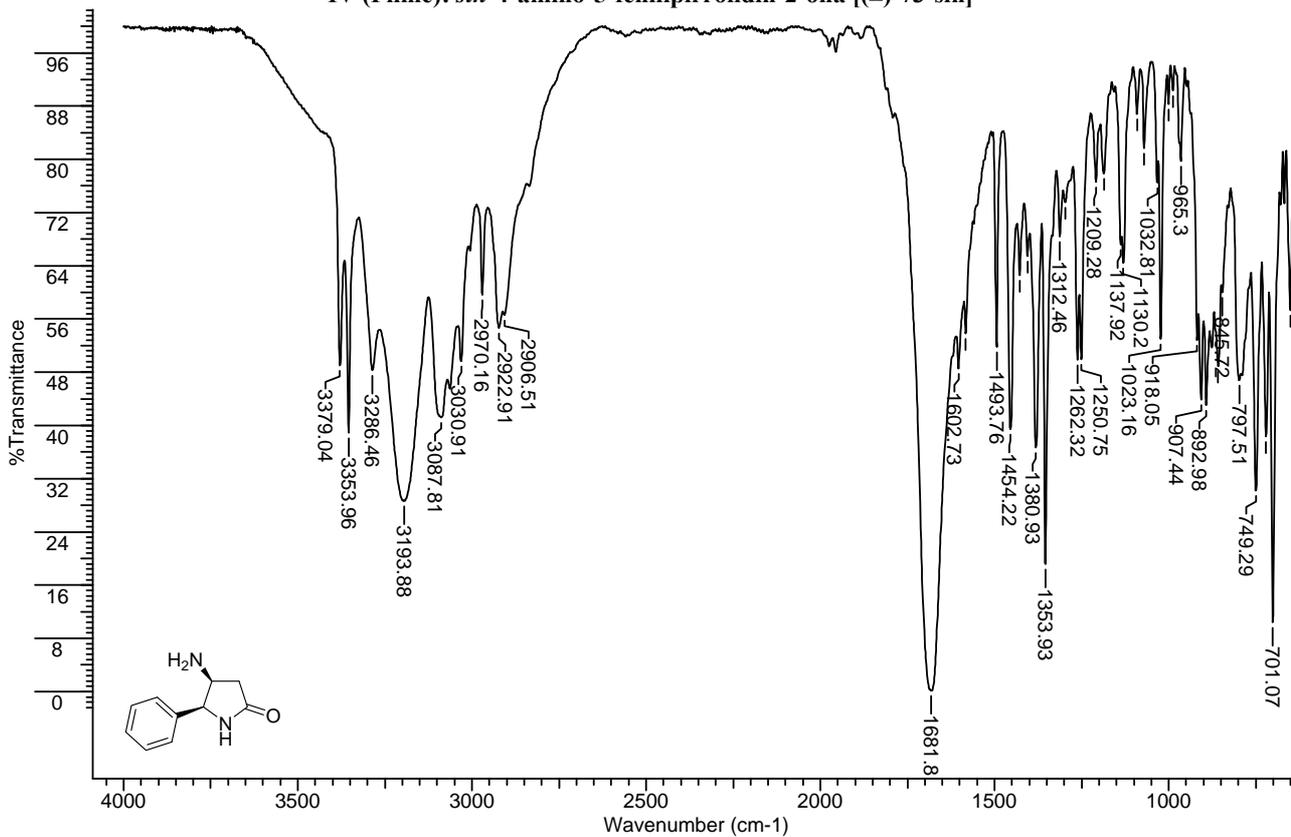
IV (KBr): *sin*-4-etoxi-5-fenilpirrolidin-2-ona [(±)-65-*sin*]

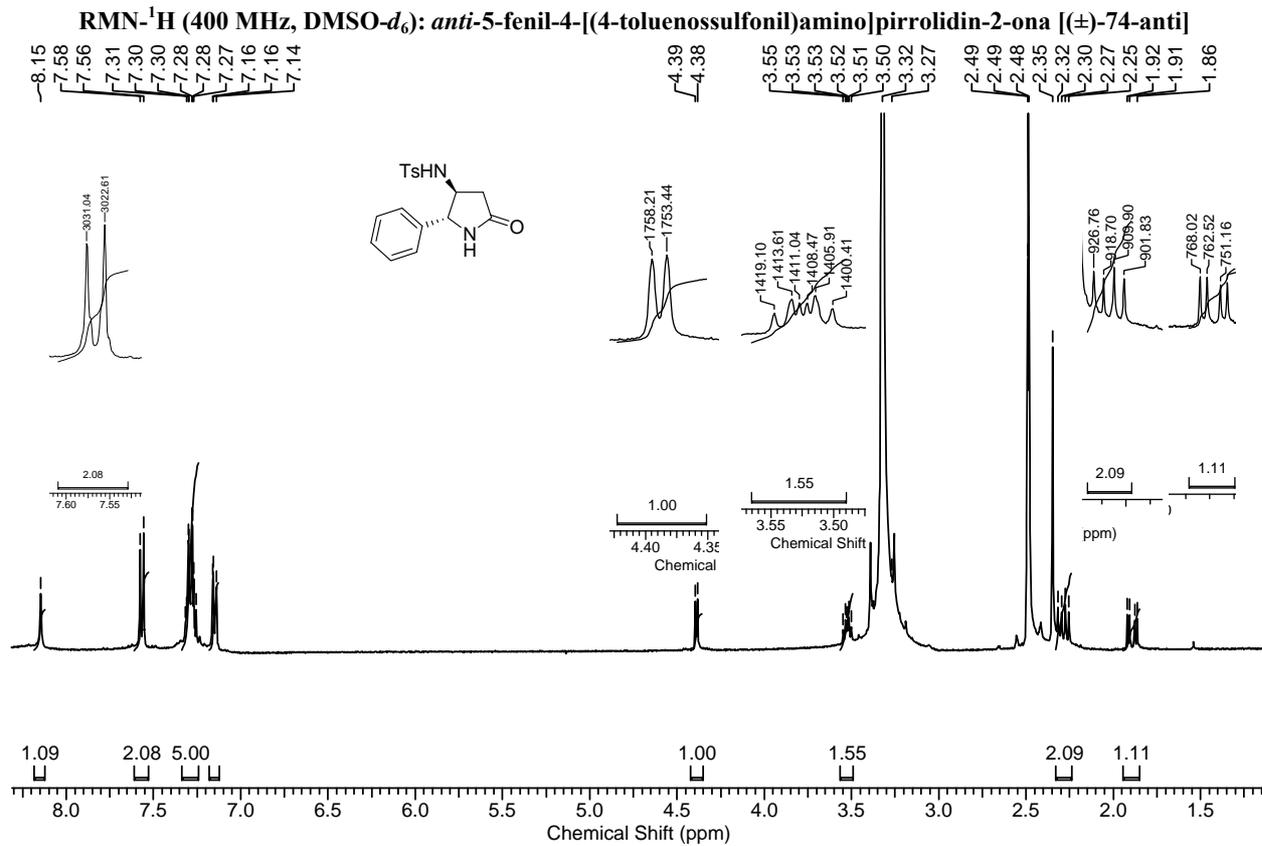
RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): *anti*-4-amino-5-phenylpyrrolidin-2-one [(±)-73-anti]

RMN- ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): *anti*-4-amino-5-phenylpyrrolidin-2-one [(±)-73-*anti*]

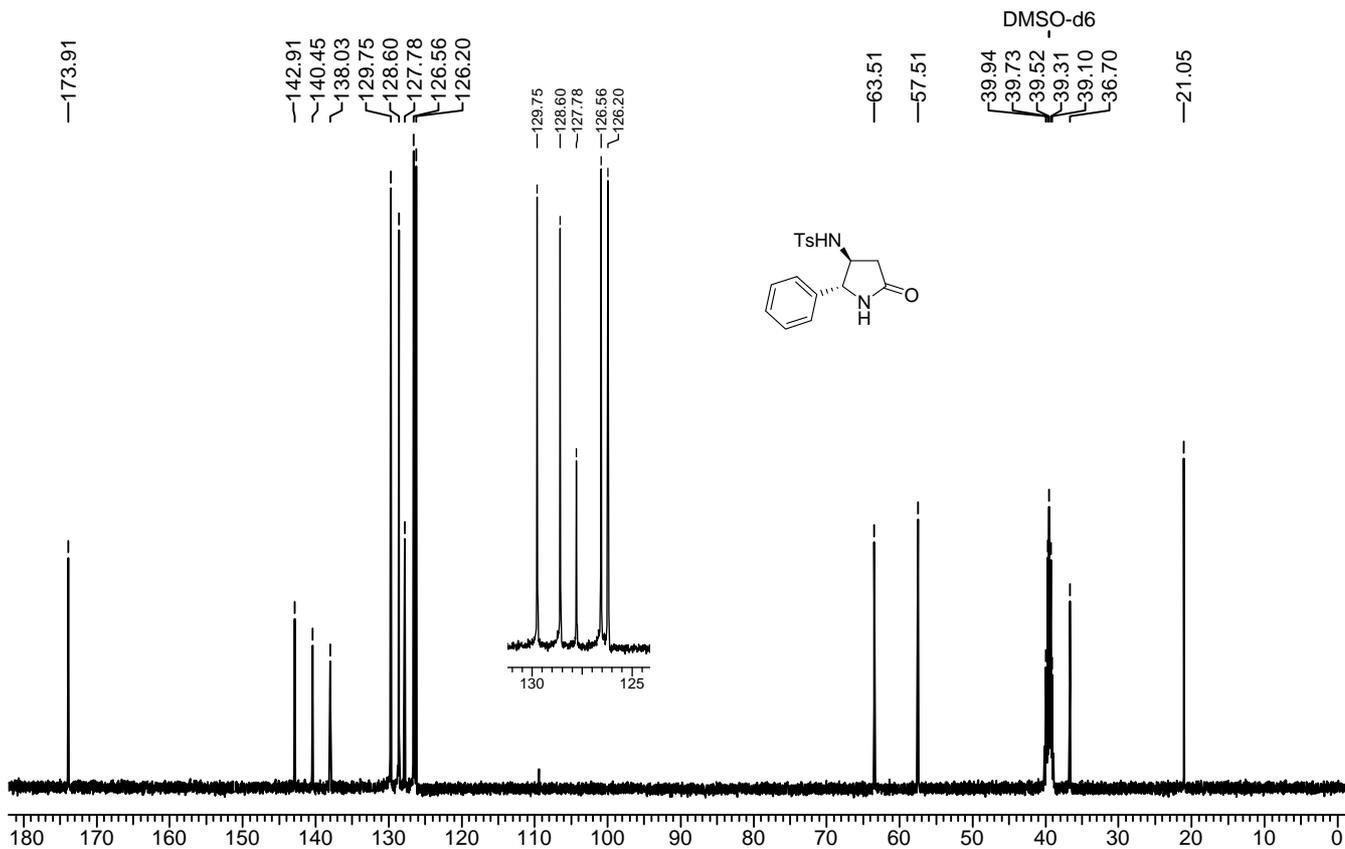
IV (Filme): *anti*-4-amino-5-fenilpirrolidin-2-ona [(±)-73-anti]

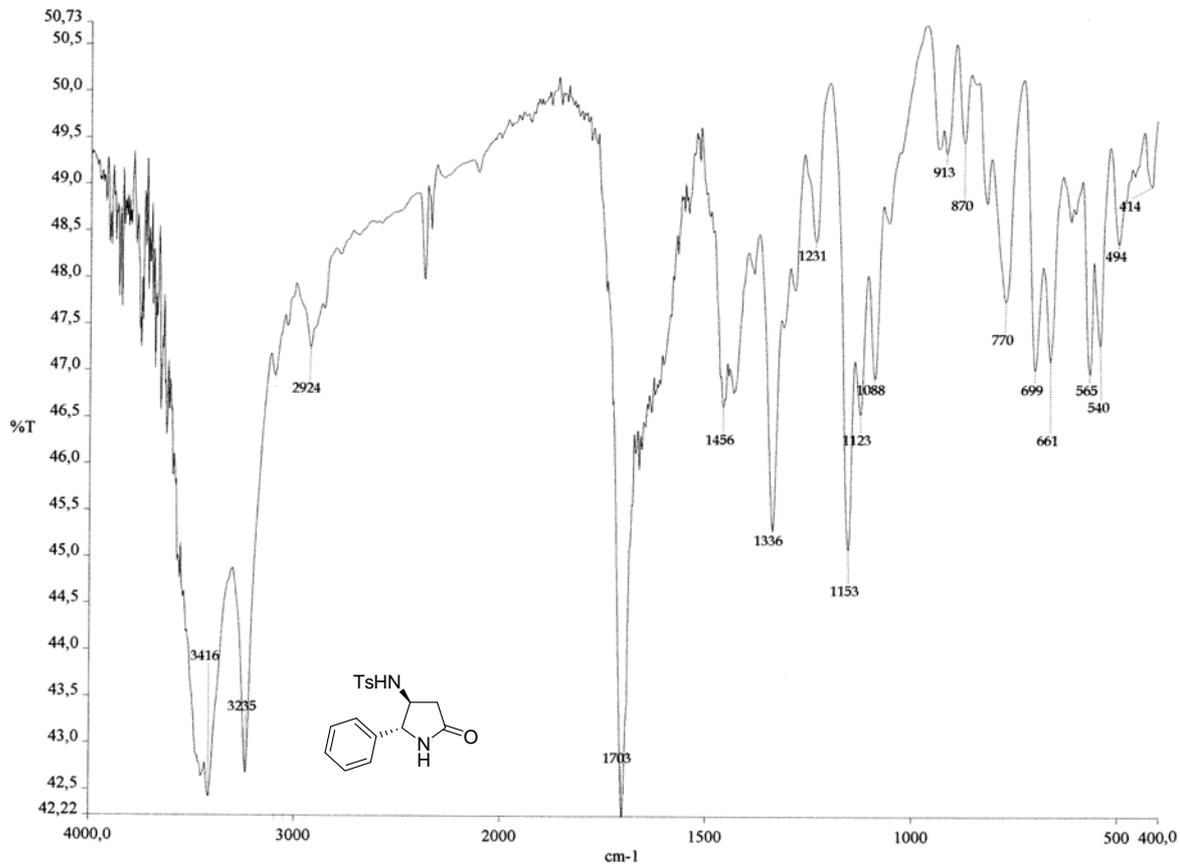


IV (Filme): *sin*-4-amino-5-fenilpirrolidin-2-ona [(±)-73-*sin*]

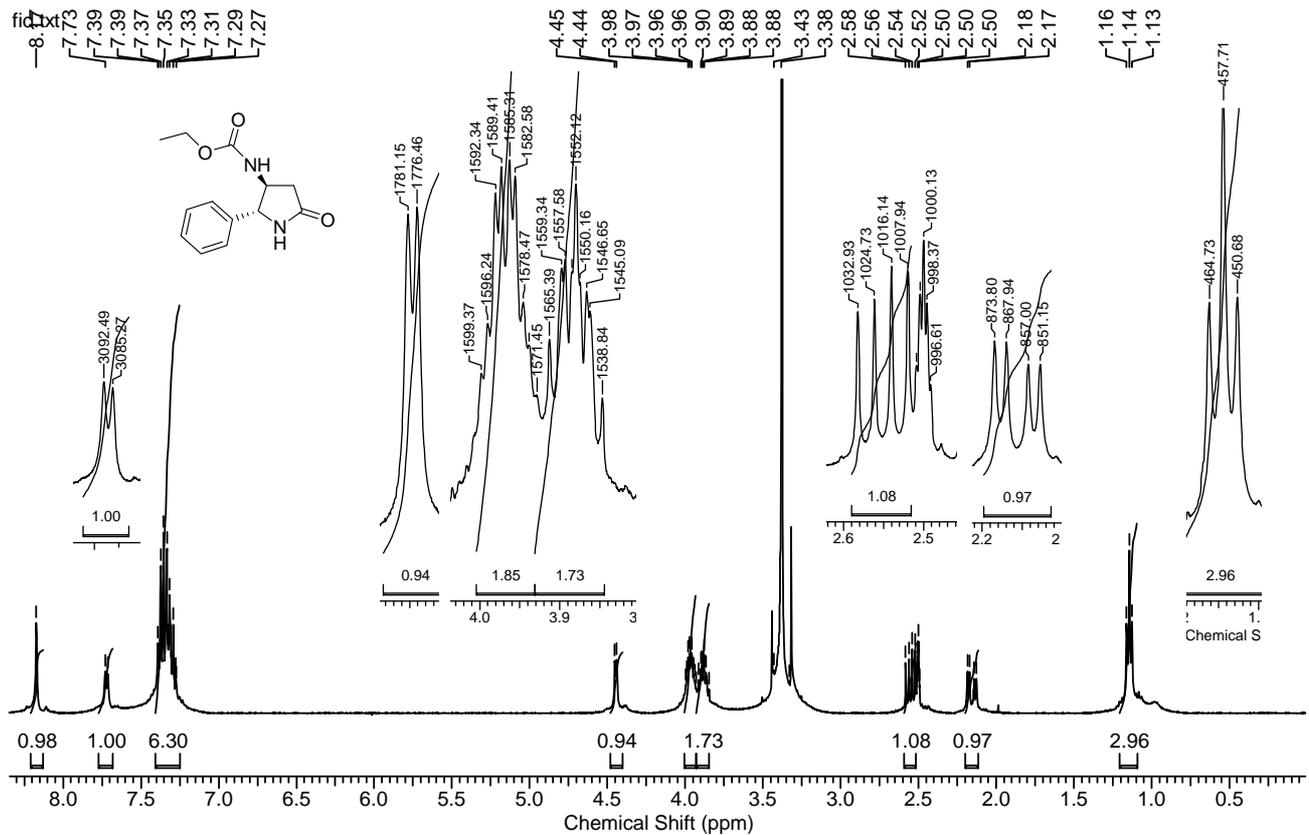


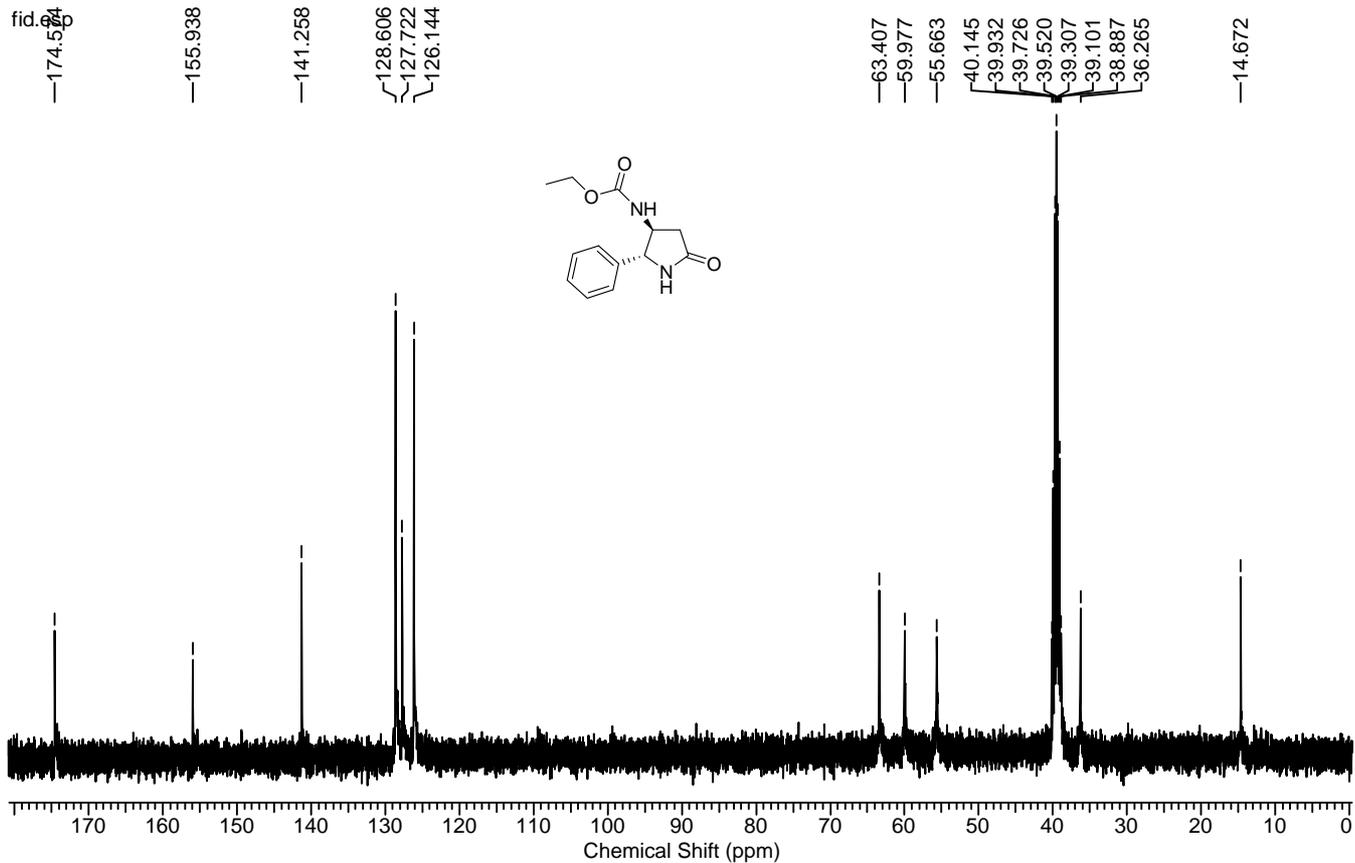
RMN-¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆): *anti*-5-fenil-4-[(4-toluenossulfonil)amino]pirrolidin-2-ona [(±)-74-*anti*]

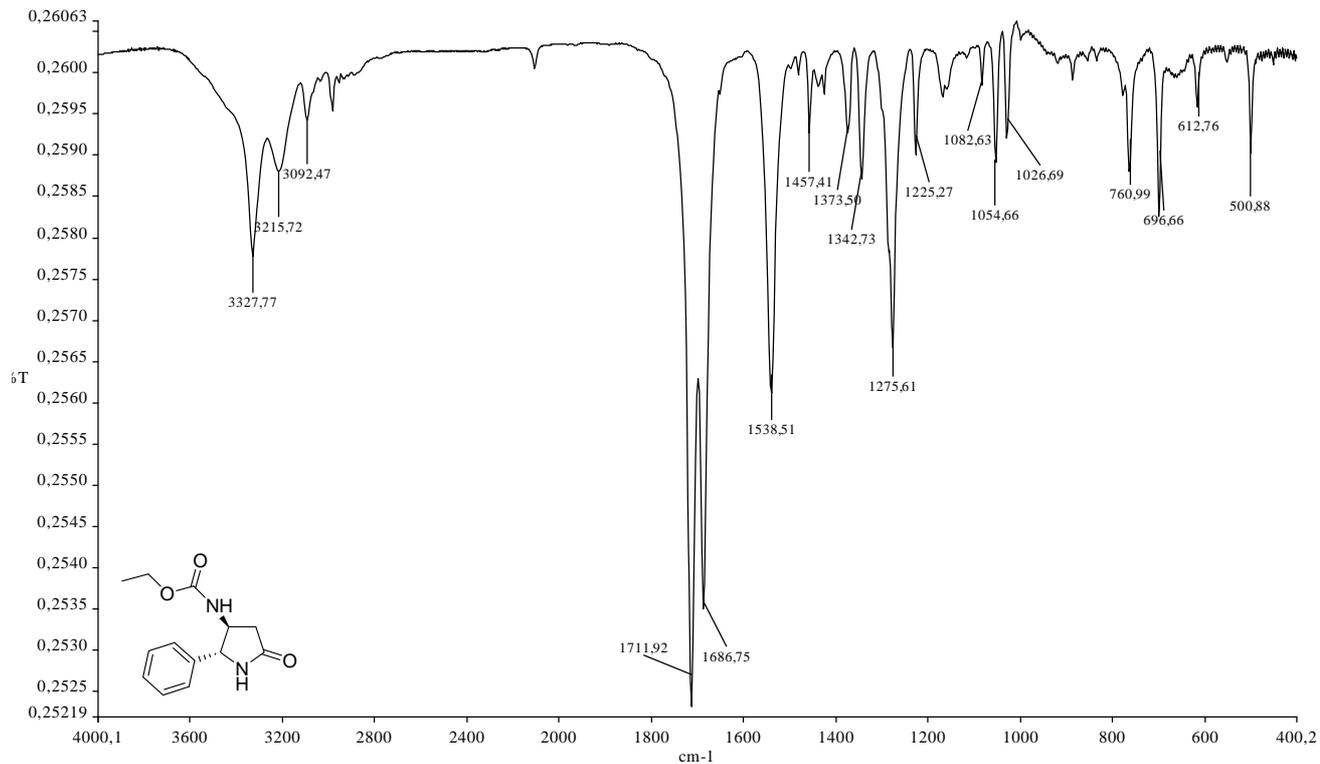


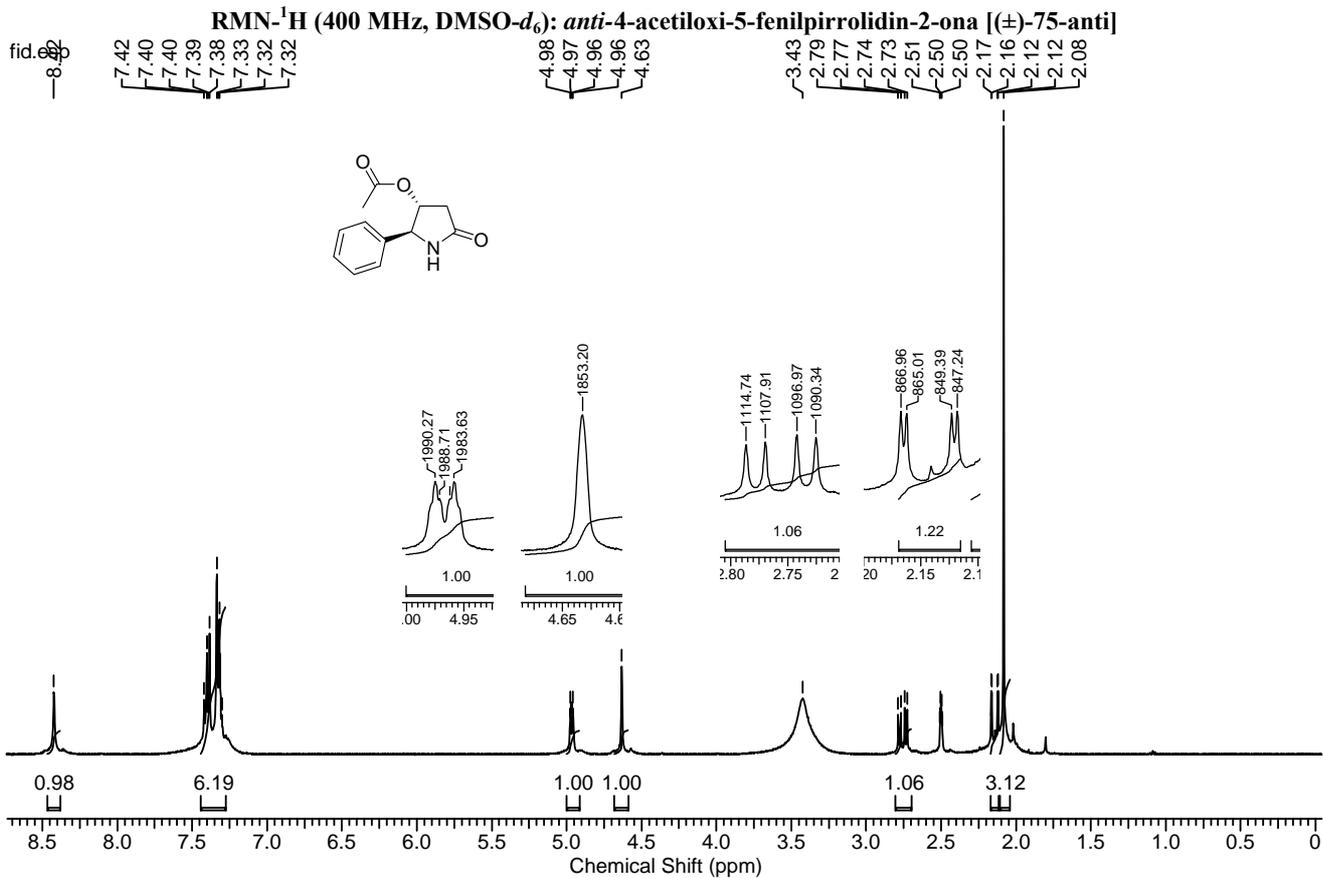
IV (KBr): *anti*-5-fenil-4-[(4-toluenossulfonil)amino]pirrolidin-2-ona [(±)-74-*anti*]

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): *anti*-4-[(etoxicarbolil)amino]-5-fenilpirrolidin-2-ona [(±)-75-*anti*]



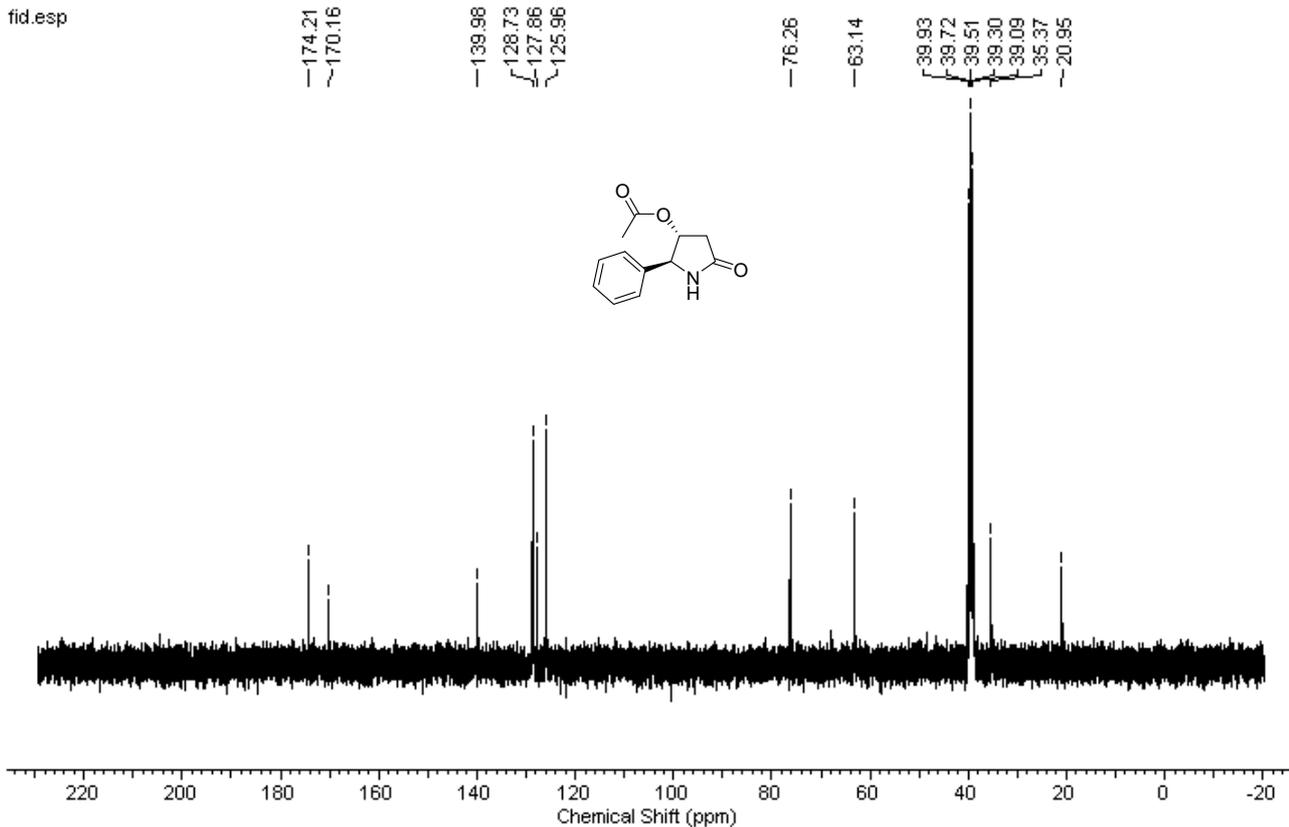
RMN-¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆): *anti*-4-[(etoxicarbonil)amino]-5-fenilpirrolidin-2-ona [(±)-75-*anti*]

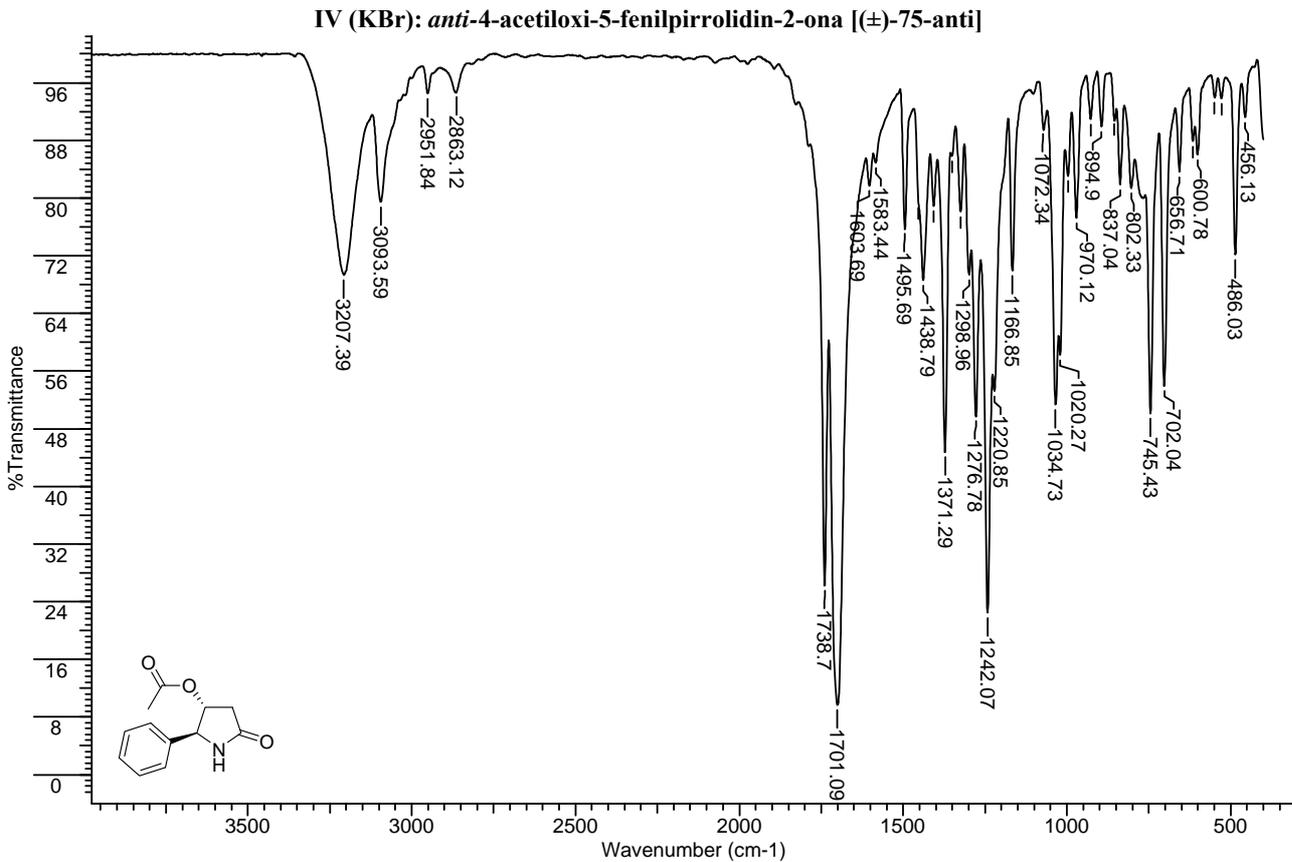
IV (KBr): *anti*-4-[(etoxicarbonil)amino]-5-fenilpirrolidin-2-ona [(±)-75-anti]

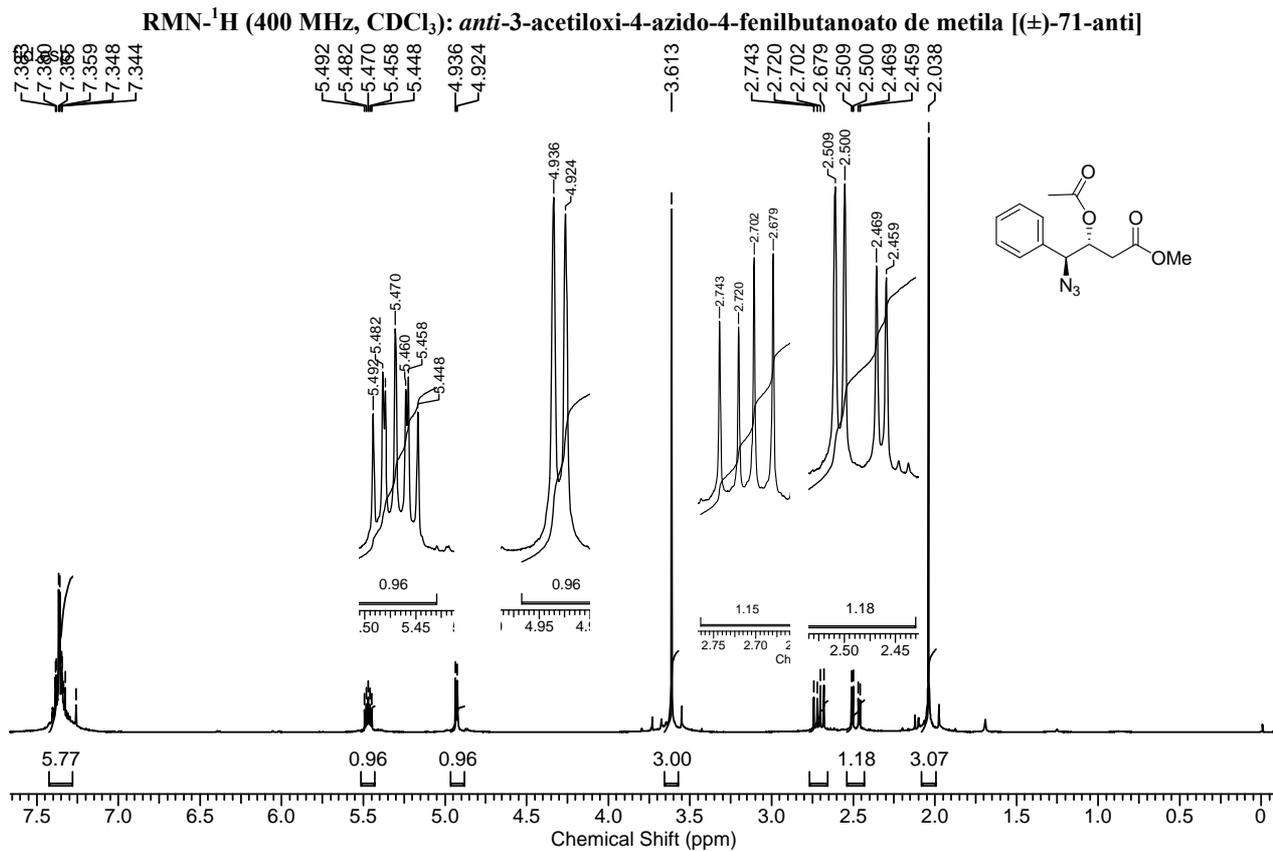


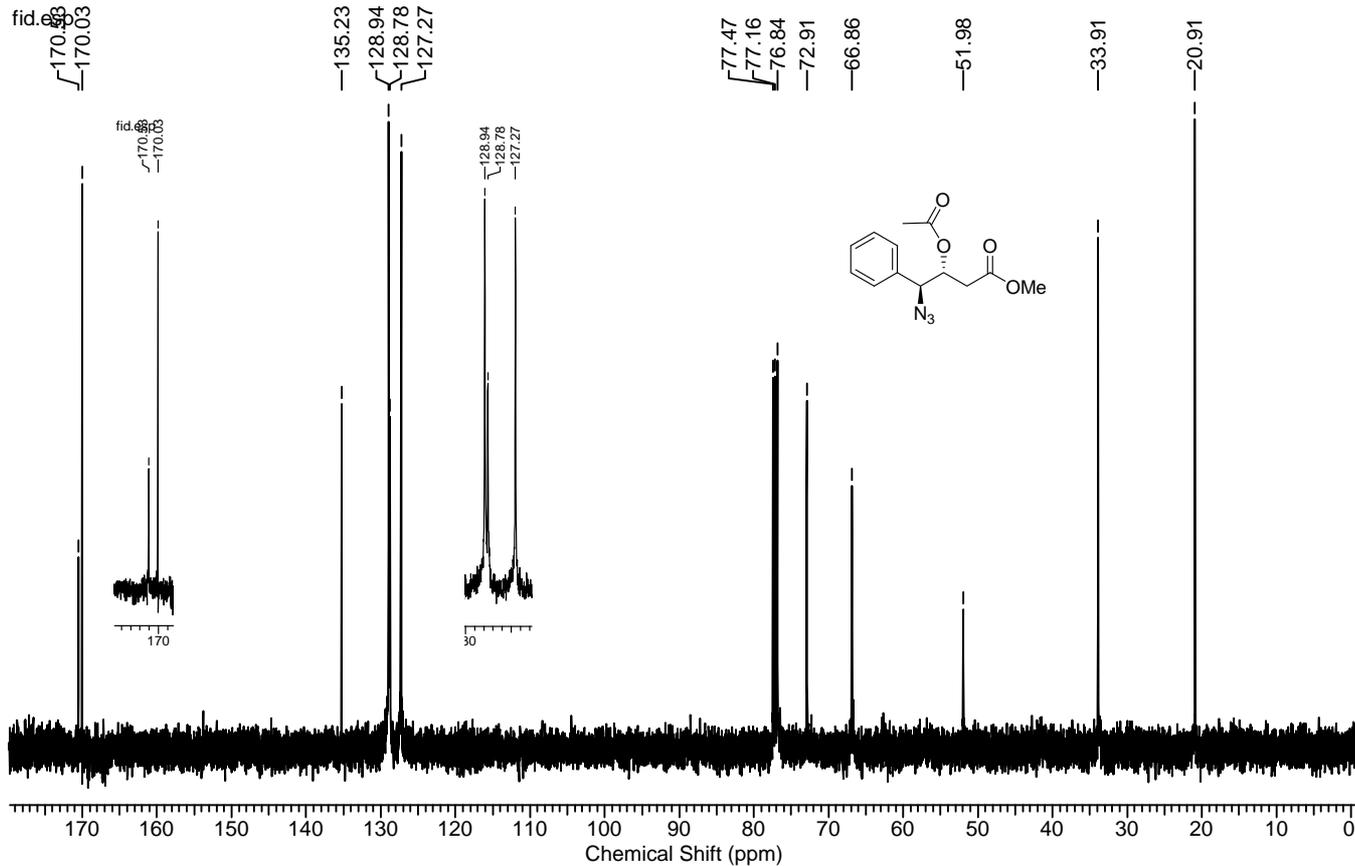
fid.esp

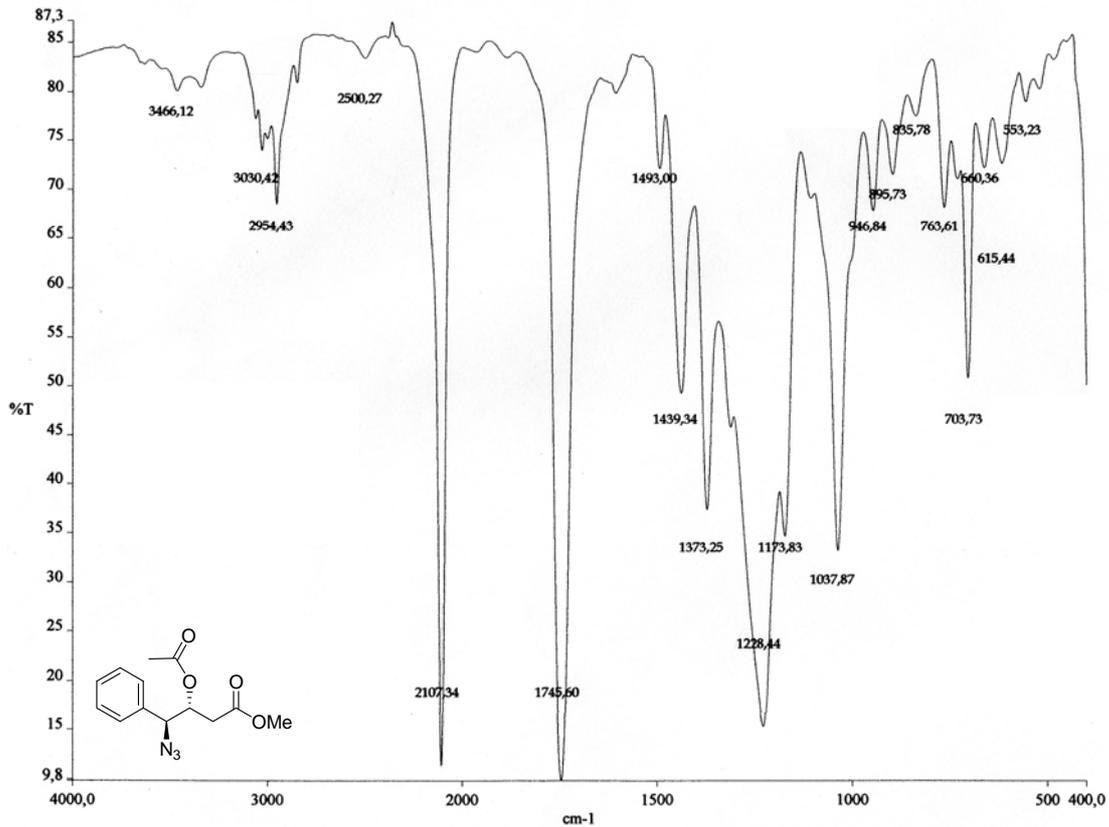
RMN-¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): *anti*-4-acetiloxi-5-fenilpirrolidin-2-ona [(±)-75-*anti*]



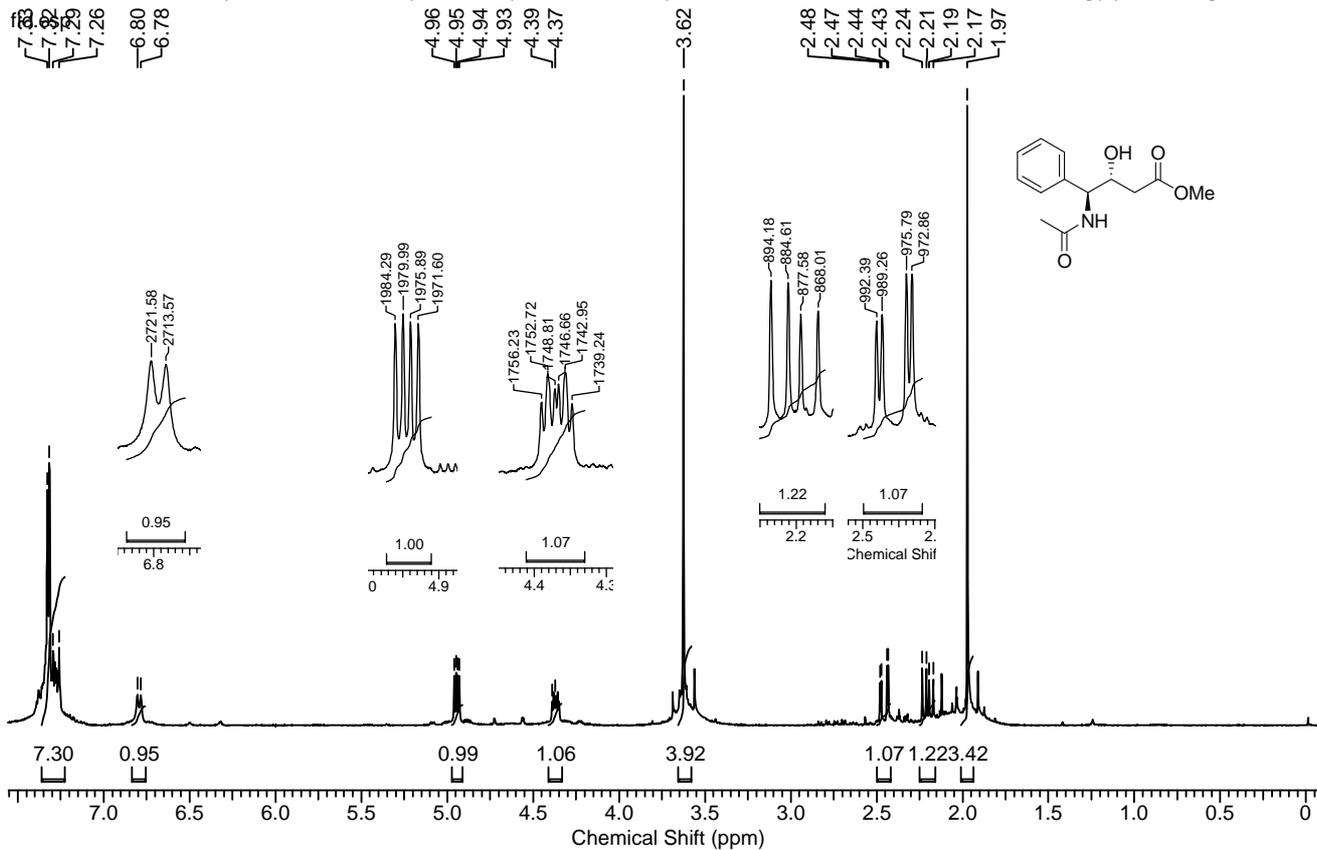




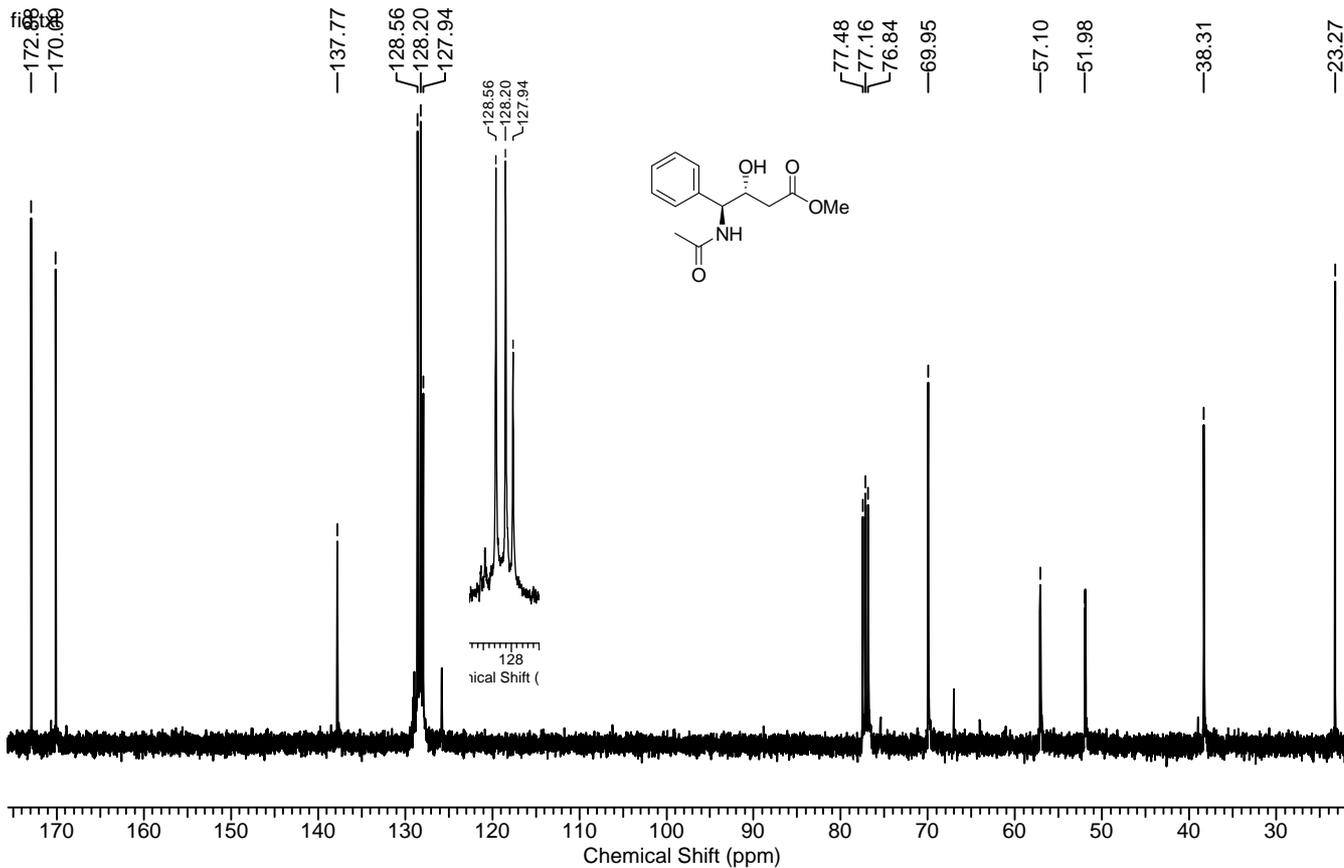
RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): *anti*-3-acetiloxi-4-azido-4-fenilbutanoato de metila [(±)-71-*anti*]

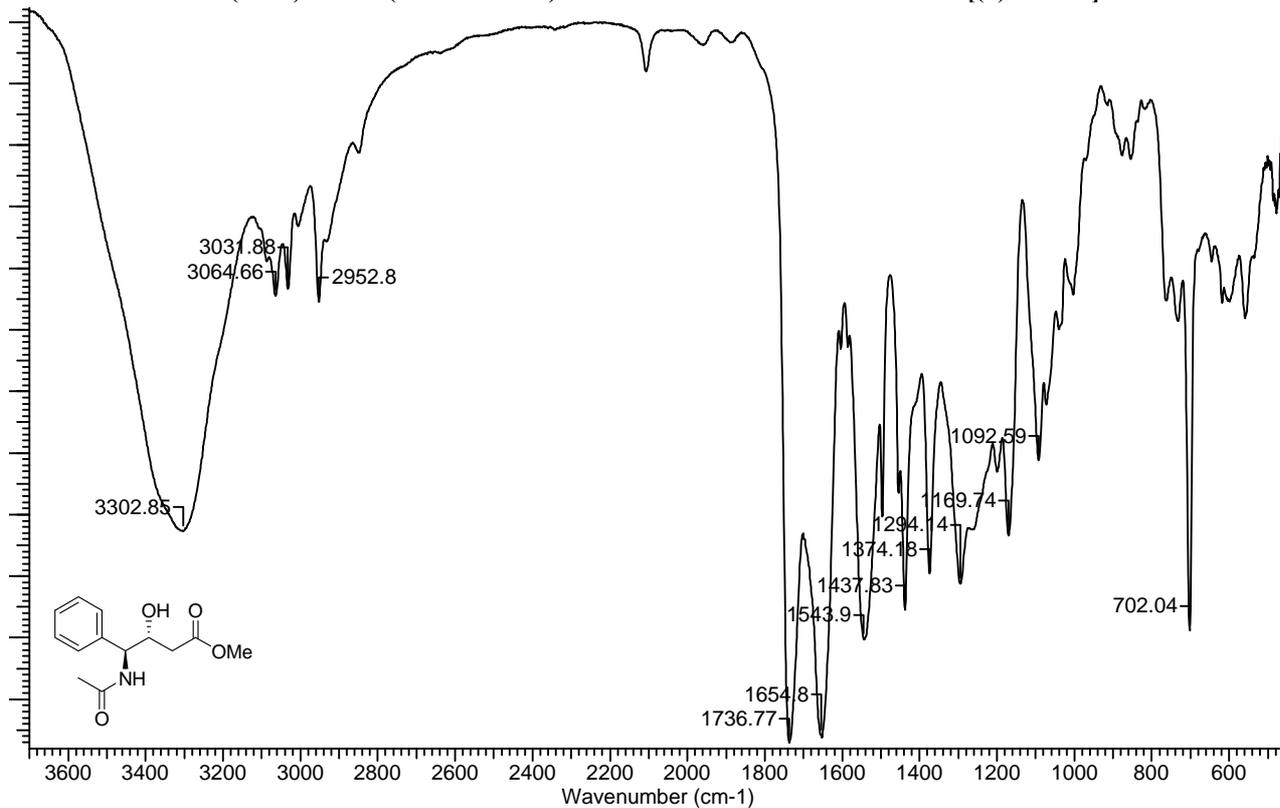
IV (filme): *anti*-3-acetiloxi-4-azido-4-fenilbutanoato de metila [(±)-71-anti]

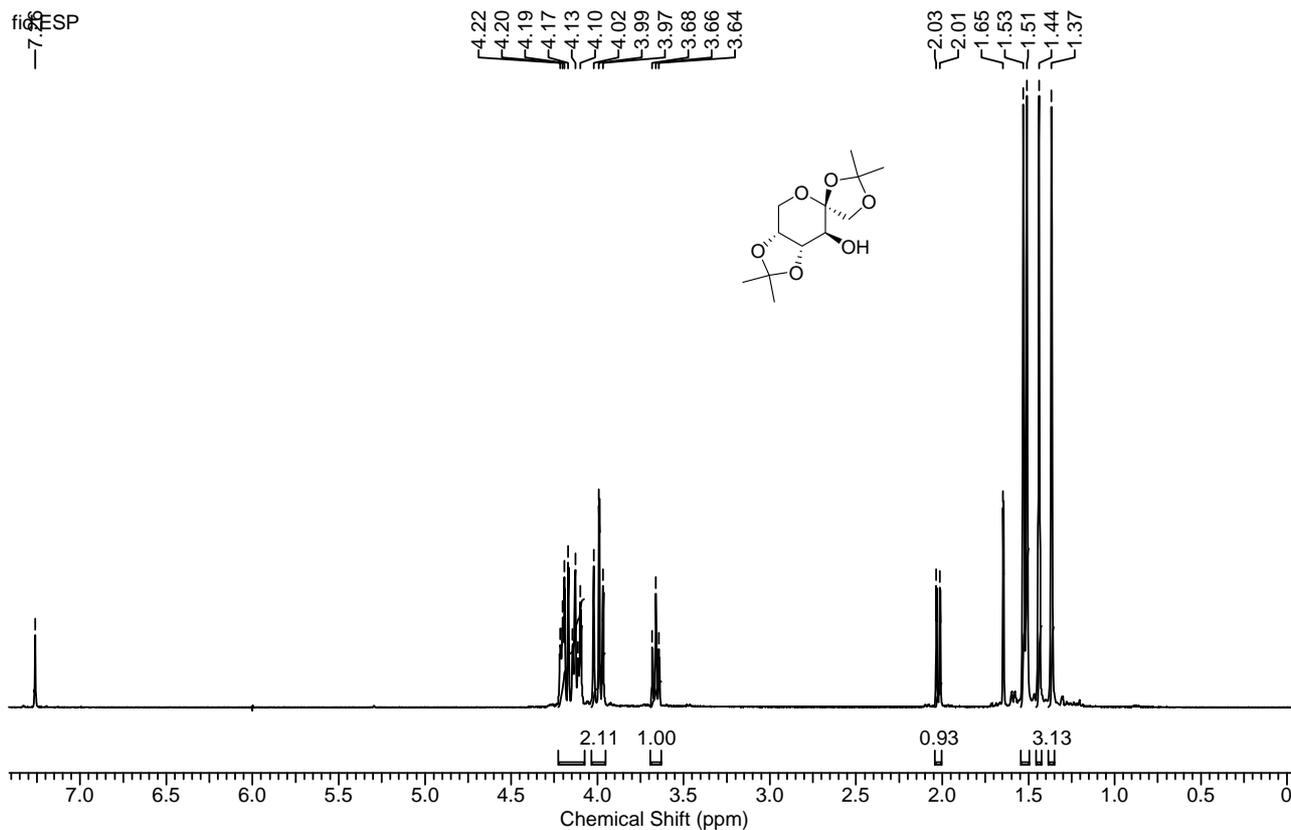
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): *anti*-4-(*N*-acetilamino)-4-fenil-3-hidroxitbutanoato de metila [(±)-72-*anti*]



RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): *anti*-4-(*N*-acetilamino)-4-fenil-3-hidroxitanoato de metila [(±)-72-*anti*]



IV (filme): *anti*-4-(*N*-acetilamino)-4-fenil-3-hidroxiutanoato de metila [(±)-72-*anti*]

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): 1,2:4,5-di-*O*-isopropilideno-β-D-frutopiranoze (89)fig. 8
ESP

APÊNDICE B – Dados cristalográficos das lactamas (±)-38a-anti, (±)-38a-sin, (±)-38b-anti e (±)-38b-sin

Dados cristalográficos e refinamento de estrutura para (±)-38a-anti

Fórmula Empírica	C ₁₀ H ₁₁ NO ₂
Peso molecular	177,20
Temperatura	293(2) K
Comprimento de onda	0,71069 Å
Sistema cristalino	Ortorrômbico
Grupo espacial	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Dimensões da célula unitária	a = 9,306(2) Å b = 13,832(1) Å c = 14,420(3) Å
Volume	1856,2(6) Å ³
Z	8
Densidade (calculada)	1,268 Mg/m ³
Coefficiente de absorção	0,089 mm ⁻¹
F(000)	752
Tamanho do cristal	0,40 x 0,33 x 0,13 mm ³
Faixa de theta para coleta de dados	2,04 a 25,96°
Faixas de índices	-11 ≤ h ≤ 0, -17 ≤ k ≤ 0, -17 ≤ l ≤ 0
Reflexões coletadas	2078
Reflexões independentes	2078 [R(int) = 0,0000]
Correção da absorção	Nenhuma
Método de refinamento	Mínimos-quadrados/Matriz completa em F ²
Dados / restrições / parâmetros	2078 / 0 / 236
GOOF	1,042
Índices R finais [I > 2σ(I)]	R1 = 0,0385, wR2 = 0,0812
Índices R (todos os dados)	R1 = 0,0935, wR2 = 0,0948
Coefficiente de extinção	0,028(2)
Maior pico dif. e cavidade	0,124 e -0,138 e.Å ⁻³

Comprimentos de ligação [Å] e ângulos [°] para (±)-38a-anti

N(1)-C(1)	1,326(4)	N(11)-C(11)	1,338(4)
N(1)-C(4)	1,464(4)	N(11)-C(14)	1,465(4)
C(1)-O(1)	1,238(3)	C(11)-O(11)	1,228(4)
C(1)-C(2)	1,505(4)	C(11)-C(12)	1,500(4)
C(2)-C(3)	1,520(4)	C(12)-C(13)	1,517(4)
C(3)-O(3)	1,418(3)	C(13)-O(13)	1,408(3)
C(3)-C(4)	1,538(4)	C(13)-C(14)	1,533(5)
C(4)-C(5)	1,501(4)	C(14)-C(15)	1,504(4)
C(5)-C(6)	1,385(4)	C(15)-C(20)	1,377(4)
C(5)-C(10)	1,398(4)	C(15)-C(16)	1,389(4)
C(6)-C(7)	1,387(5)	C(16)-C(17)	1,378(5)
C(7)-C(8)	1,374(6)	C(17)-C(18)	1,375(6)
C(8)-C(9)	1,362(6)	C(18)-C(19)	1,375(6)
C(9)-C(10)	1,382(5)	C(19)-C(20)	1,385(5)
C(1)-N(1)-C(4)	114,4(3)	C(11)-N(11)-C(14)	113,2(3)
O(1)-C(1)-N(1)	124,7(3)	O(11)-C(11)-N(11)	125,1(3)
O(1)-C(1)-C(2)	126,8(3)	O(11)-C(11)-C(12)	126,3(3)
N(1)-C(1)-C(2)	108,5(2)	N(11)-C(11)-C(12)	108,5(3)
C(1)-C(2)-C(3)	103,6(2)	C(11)-C(12)-C(13)	103,8(3)
O(3)-C(3)-C(2)	112,7(2)	O(13)-C(13)-C(12)	114,9(2)
O(3)-C(3)-C(4)	111,9(3)	O(13)-C(13)-C(14)	111,7(3)
C(2)-C(3)-C(4)	104,0(3)	C(12)-C(13)-C(14)	103,7(3)
N(1)-C(4)-C(5)	112,7(3)	N(11)-C(14)-C(15)	114,3(3)
N(1)-C(4)-C(3)	101,5(3)	N(11)-C(14)-C(13)	101,3(2)
C(5)-C(4)-C(3)	115,7(3)	C(15)-C(14)-C(13)	114,3(3)
C(6)-C(5)-C(10)	118,8(3)	C(20)-C(15)-C(16)	118,8(3)
C(6)-C(5)-C(4)	121,3(3)	C(20)-C(15)-C(14)	119,9(3)
C(10)-C(5)-C(4)	119,9(3)	C(16)-C(15)-C(14)	121,0(3)
C(5)-C(6)-C(7)	120,8(4)	C(17)-C(16)-C(15)	120,4(4)
C(8)-C(7)-C(6)	119,4(4)	C(18)-C(17)-C(16)	120,3(4)
C(9)-C(8)-C(7)	120,7(4)	C(17)-C(18)-C(19)	119,8(4)
C(8)-C(9)-C(10)	120,6(4)	C(18)-C(19)-C(20)	120,0(4)
C(9)-C(10)-C(5)	119,7(4)	C(15)-C(20)-C(19)	120,6(4)

Dados cristalográficos e refinamento de estrutura para (±)-38a-sin

Fórmula Empírica	$C_{10}H_{11}NO_2$	
Peso molecular	177,20	
Temperatura	293(2) K	
Comprimento de onda	0,71069 Å	
Sistema cristalino	Triclínico	
Grupo espacial	$P\bar{1}$	
Dimensões da célula unitária	a = 8,5530(6) Å b = 8,7103(7) Å c = 12,809(5) Å	$\alpha = 80,90(1)^\circ$ $\beta = 89,75(1)^\circ$ $\gamma = 74,150(7)^\circ$
Volume	905,7(4) Å ³	
Z	4	
Densidade (calculada)	1,300 Mg/m ³	
Coefficiente de absorção	0,091 mm ⁻¹	
F(000)	376	
Tamanho do cristal	0,50 x 0,46 x 0,26 mm ³	
Faixa de theta para coleta de dados	1,61 a 25,07°	
Faixas de índices	-10 ≤ h ≤ 10, -10 ≤ k ≤ 10, 0 ≤ l ≤ 15	
Reflexões coletadas	3380	
Reflexões independentes	3220 [R(int) = 0,0130]	
Correção da absorção	Nenhum	
Método de refinamento	Mínimos-quadrados/Matriz completa em F ²	
Dados / restrições / parâmetros	3220 / 0 / 251	
GOOF	1,048	
Índices R finais [I > 2σ(I)]	R1 = 0,0445, wR2 = 0,1122	
Índices R (todos os dados)	R1 = 0,0735, wR2 = 0,1254	
Maior pico dif. e cavidade	0,154 e -0,154 e. Å ⁻³	

Comprimentos de ligação [Å] e ângulos [°] para (±)-38a-*sin*

N(1)-C(1)	1,321(3)	N(1')-C(1')	1,322(3)
N(1)-C(4)	1,455(2)	N(1')-C(4')	1,453(3)
C(1)-O(1)	1,239(2)	C(1')-O(1')	1,238(2)
C(1)-C(2)	1,501(3)	C(1')-C(2')	1,494(3)
C(2)-C(3)	1,520(3)	C(2')-C(3')	1,513(3)
C(3)-O(3)	1,403(2)	C(3')-O(3')	1,404(2)
C(3)-C(4)	1,557(3)	C(3')-C(4')	1,564(3)
C(4)-C(5)	1,508(3)	C(4')-C(5')	1,505(3)
C(5)-C(6)	1,378(3)	C(5')-C(10')	1,371(3)
C(5)-C(10)	1,381(3)	C(5')-C(6')	1,375(3)
C(6)-C(7)	1,382(4)	C(6')-C(7')	1,374(4)
C(7)-C(8)	1,376(4)	C(7')-C(8')	1,346(6)
C(8)-C(9)	1,363(4)	C(8')-C(9')	1,373(5)
C(9)-C(10)	1,379(3)	C(9')-C(10')	1,401(4)
C(1)-N(1)-C(4)	115,23(17)	C(1')-N(1')-C(4')	115,28(17)
O(1)-C(1)-N(1)	124,74(19)	O(1')-C(1')-N(1')	124,78(19)
O(1)-C(1)-C(2)	126,63(18)	O(1')-C(1')-C(2')	126,52(18)
N(1)-C(1)-C(2)	108,62(17)	N(1')-C(1')-C(2')	108,69(17)
C(1)-C(2)-C(3)	103,45(16)	C(1')-C(2')-C(3')	104,20(16)
O(3)-C(3)-C(2)	111,82(17)	O(3')-C(3')-C(2')	111,11(17)
O(3)-C(3)-C(4)	114,97(16)	O(3')-C(3')-C(4')	115,39(16)
C(2)-C(3)-C(4)	103,90(15)	C(2')-C(3')-C(4')	103,98(15)
N(1)-C(4)-C(5)	113,38(16)	N(1')-C(4')-C(5')	113,24(17)
N(1)-C(4)-C(3)	100,73(15)	N(1')-C(4')-C(3')	100,80(15)
C(5)-C(4)-C(3)	114,23(16)	C(5')-C(4')-C(3')	115,54(16)
C(6)-C(5)-C(10)	118,2(2)	C(10')-C(5')-C(6')	118,4(2)
C(6)-C(5)-C(4)	119,22(19)	C(10')-C(5')-C(4')	122,9(2)
C(10)-C(5)-C(4)	122,52(19)	C(6')-C(5')-C(4')	118,8(2)
C(5)-C(6)-C(7)	120,5(3)	C(7')-C(6')-C(5')	121,3(3)
C(8)-C(7)-C(6)	120,5(3)	C(8')-C(7')-C(6')	120,4(4)
C(9)-C(8)-C(7)	119,4(3)	C(7')-C(8')-C(9')	120,0(3)
C(8)-C(9)-C(10)	120,4(3)	C(8')-C(9')-C(10')	119,7(3)
C(9)-C(10)-C(5)	121,0(2)	C(5')-C(10')-C(9')	120,2(3)

Dados cristalográficos e refinamento de estrutura para (±)-38b-anti

Fórmula Empírica	$C_6H_{11}NO_2$	
Peso molecular	129,16	
Temperatura	293(2) K	
Comprimento de onda	0,71069 Å	
Sistema cristalino	Monoclínico	
Grupo espacial	$P2_1/n$	
Dimensões da célula unitária	$a = 4,5881(7)$ Å	$\beta = 96,511(9)^\circ$
	$b = 14,0647(9)$ Å	
	$c = 10,4202(6)$ Å	
Volume	668,08(12) Å ³	
Z	4	
Densidade (calculada)	1,284 Mg/m ³	
Coefficiente de absorção	0,096 mm ⁻¹	
F(000)	280	
Tamanho do cristal	0,50 x 0,30 x 0,16 mm ³	
Faixa de theta para coleta de dados	2,44 a 26,96°	
Faixas de índices	$-5 \leq h \leq 5, -17 \leq k \leq 0, -13 \leq l \leq 0$	
Reflexões coletadas	1514	
Reflexões independentes	1443 [R(int) = 0,0212]	
Correção da absorção	Nenhum	
Método de refinamento	Mínimos-quadrados/Matriz completa em F ²	
Dados / restrições / parâmetros	1443 / 0 / 82	
GOOF	1,024	
Índices R finais [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0,0384, wR2 = 0,0983	
Índices R (todos os dados)	R1 = 0,0539, wR2 = 0,1052	
Maior pico dif. e cavidade	0,222 e -0,151 e.Å ⁻³	

Comprimentos de ligação [Å] e ângulos [°] para (±)-38b-anti

C(1)-O(1)	1,2454(15)
C(1)-N(1)	1,3288(17)
C(1)-C(2)	1,5056(18)
C(2)-C(3)	1,5227(19)
C(3)-O(3)	1,4170(16)
C(3)-C(4)	1,5377(18)
C(4)-N(1)	1,4657(16)
C(4)-C(5)	1,5141(19)
C(4)-C(5)	1,514(2)
<hr/>	
O(1)-C(1)-N(1)	125,18(12)
O(1)-C(1)-C(2)	126,23(12)
N(1)-C(1)-C(2)	108,59(11)
C(1)-C(2)-C(3)	103,71(11)
O(3)-C(3)-C(2)	113,11(11)
O(3)-C(3)-C(4)	111,57(11)
C(2)-C(3)-C(4)	103,80(10)
N(1)-C(4)-C(5)	112,45(11)
N(1)-C(4)-C(3)	102,00(10)
C(5)-C(4)-C(3)	114,70(11)
C(6)-C(5)-C(4)	114,02(13)
C(1)-N(1)-C(4)	114,07(11)

Dados cristalográficos e refinamento de estrutura para (±)-38b-sin

Fórmula Empírica	$C_6H_{11}NO_2$	
Peso molecular	129,16	
Temperatura	293(2) K	
Comprimento de onda	0,71073 Å	
Sistema cristalino	Monoclínico	
Grupo espacial	P 21/c	
Dimensões da célula unitária	a = 4,5474(3) Å	
	b = 14,3702(13) Å	$\beta = 102,456(9)^\circ$
	c = 10,3498(17) Å	
Volume	660,41(13) Å ³	
Z	4	
Densidade (calculada)	1,299 Mg/m ³	
Coefficiente de absorção	0,097 mm ⁻¹	
F(000)	280	
Tamanho do cristal	0,50 x 0,33 x 0,26 mm ³	
Faixa de theta para coleta de dados	2,46 a 26,96°	
Faixas de índices	$-5 \leq h \leq 5, -18 \leq k \leq 0, -13 \leq l \leq 0$	
Reflexões coletadas	1502	
Reflexões independentes	1428 [R(int) = 0,0473]	
Correção da absorção	Nenhum	
Método de refinamento	Mínimos-quadrados/Matriz completa em F ²	
Dados / restrições / parâmetros	1443 / 0 / 82	
GOOF	1,067	
Índices R finais [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0,0447, wR2 = 0,1188	
Índices R (todos os dados)	R1 = 0,0671, wR2 = 0,1294	
Maior pico dif. e cavidade	0,327 e -0,171 e.Å ⁻³	

Comprimentos de ligação [Å] e ângulos [°] para (±)-38b-*sin*

C(1)-O(1)	1,245(2)
C(1)-N(1)	1,326(2)
C(1)-C(2)	1,508(2)
C(2)-C(3)	1,527(2)
C(3)-O(3)	1,419(2)
C(3)-C(4)	1,536(2)
C(4)-N(1)	1,469(2)
C(4)-C(5)	1,513(2)
C(5)-C(6)	1,521(3)
<hr/>	
O(1)-C(1)-N(1)	125,52(14)
O(1)-C(1)-C(2)	126,13(14)
N(1)-C(1)-C(2)	108,35(14)
C(1)-C(2)-C(3)	102,82(13)
O(3)-C(3)-C(2)	110,21(14)
O(3)-C(3)-C(4)	109,05(13)
C(2)-C(3)-C(4)	102,65(13)
N(1)-C(4)-C(5)	112,89(13)
N(1)-C(4)-C(3)	101,52(12)
C(5)-C(4)-C(3)	115,87(13)
C(4)-C(5)-C(6)	113,32(15)
C(1)-N(1)-C(4)	113,63(13)
