

Universidade do Minho
Escola de Ciências

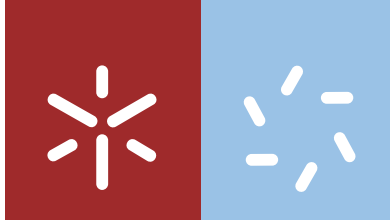
Juliana Patrícia Moreira Marques Ferreira

**Síntese de Tetrahydroquinolinas a
partir da D-eritrose**

Juliana Patrícia Moreira Marques Ferreira **Síntese de Tetrahydroquinolinas a partir da D-eritrose**

UMinho | 2015

outubro de 2015



Universidade do Minho
Escola de Ciências

Juliana Patrícia Moreira Marques Ferreira

**Síntese de Tetrahydroquinolinas a
partir da D-eritrose**

Dissertação de Mestrado
Mestrado em Química Medicinal

Trabalho efetuado sob a orientação do
Doutor António Belmiro Gil Silva Fortes
e da
Doutora Maria José Chão Alves

outubro de 2015

Nome: Juliana Patrícia Moreira Marques Ferreira

Correio eletrónico: julianapmferreira@gmail.com

Tlm.: 913128842

Número do Cartão de Cidadão: 13508643 4 ZY8

Título da dissertação: "Síntese de Tetrahydroquinolinas a partir da D-eritrose"

Ano de conclusão: 2015

Orientador: Doutor António Belmiro Gil Silva Fortes

Doutora Maria José Chão Alves

Designação do Mestrado: Mestrado em Química Medicinal

É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO PARCIAL DESTA DISSERTAÇÃO APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.

Universidade do Minho, ___/___/_____

Assinatura: _____

Agradecimentos

A realização deste trabalho só foi possível graças à colaboração de vários intervenientes, que fizeram com que tudo isto se tornasse realidade.

Em primeiro lugar gostaria de agradecer ao meu orientador Doutor António Gil Fortes, pela confiança no meu trabalho, pela sua disponibilidade, ensinamentos transmitidos e pela sua orientação ao longo deste trabalho.

À Doutora Maria José Alves que apesar de constar apenas como minha co-orientadora, ao longo deste trabalho foi muito mais do isso. Agradeço pelo seu precioso contributo na resolução de alguns problemas científicos, pelos ensinamentos prestados e acima de tudo por me ter dado uma nova oportunidade de mostrar o meu trabalho e empenho no laboratório. E deste modo espero não ter desiludido pela oportunidade que me foi oferecida.

Queria agradecer às minhas colegas de laboratório Jennifer Noro e Vera Duarte, pois nos momentos em que tudo parecia desmoronar-se, me deram a mão e não deixaram com que eu desistisse. Foram um grande apoio a todos os níveis, muito obrigada. E não esquecendo a Diana Duarte, pelos bons momentos e risadas no laboratório e fora dele.

À Dra. Elisa Pinto e Vânia Frade pelo profissionalismo demonstrado na realização dos Espetros de Ressonância Magnética Nuclear e Análise Elementar.

À Universidade do Minho, em especial ao Departamento de Química, pelas condições de acolhimento proporcionadas para a realização deste trabalho.

Aos meus pais e irmão que sempre me apoiaram em todas as minhas decisões e sem os quais nada disto teria sido possível.

E por fim, mas não menos importante a ti, Rui, que me incentivaste a nunca desistir e apesar da distância destes dois anos que fez com que muita coisa mudasse nas nossas vidas e nos nossos sentimentos, nunca desististe do nosso amor.

Obrigada a todos.

Resumo

Este trabalho teve como objetivo a síntese de tetrahydroquinolinas por reação da imina, resultante da combinação do aldeído da D-eritrose **54** com a *p*-metoxianilina, com vários 1,3-dienos. Eram dois os objetivos principais: (1) investigar se o grupo hidroxilo livre presente na componente D-eritrosilo seria capaz de induzir estereoseletividade em cicloadições $[4\pi+2\pi]$; (2) efetuar a introdução de uma cadeia polioliol na posição 2 da THQ.

Foram postos a reagir dienófilos ricos em elétrons (dienófilos dadores), 1,3-butadienos substituídos, tais como, 2,3-dimetil-1,3-butadieno, (*E*)-5-bromo/hidroxil-penta-1,3-dieno, (*E*)-buta-1,3-dien-1-ol, (buta-1,3-dien-2-iloxi)trimetilsilano e ainda o ciclopentadieno de modo a avaliar a seletividade da reação e perceber se o dienófilo reagiria através de uma reação Diels-Alder normal ou Diels-Alder inversa.

Na maioria dos casos, foi necessária a presença de um ácido de Lewis para melhorar a reatividade. Nos casos do éter etilvinílico e do viniloxitrimetilsilano, foram obtidas misturas complexas sob condições ácidas. No entanto, foram obtidos os produtos esperados na ausência de catalisador.

A maioria dos dienófilos mencionados acima originou uma única tetrahydroquinolina, resultante da reação de cicloadição inversa $[4\pi+2\pi]$, com rendimentos variados (23-97%). No caso particular do (buta-1,3-dien-2-iloxi)trimetilsilano formou-se apenas o produto da reação de Diels-Alder normal (dieno mais ativado), com um rendimento de 53%, e no caso do 2,3-dimetil-1,3-butadieno formaram-se os dois produtos da cicloadição, numa proporção de 3:1, na qual o produto maioritário foi o resultante da reação de Diels-Alder normal.

Abstract

This work aimed the synthesis of tetrahydroquinolines by reaction of the imine resulting from combination of D-erythrose aldehyde **54** and *p*-methoxyaniline obtained in situ with various 1,3-dienes. This strategy had two main objectives: (1) to investigate whether the free hydroxyl group present in erythrosyl moiety would be able to induce stereoselectivity in $[4\pi+2\pi]$ cycloadditions; (2) to introduce a polyol chain at position 2 of THQ compounds.

Electron rich dienophiles (electron-donor dienophiles), substituted 1,3-butadienes, such as 2,3-dimethyl-1,3-butadiene, (*E*)-5-bromo/hydroxyl-penta-1,3-diene, (*E*)-buta-1,3-dien-1-ol, (buta-1,3-dien-2-yloxy)trimethylsilane and cyclopentadiene were reacted to evaluate the selectivity of the reaction and to find if the dienophile reacts through normal or reverse electron-demand cycloaddition.

In most cases, the presence of a Lewis acid was required to improve the reactivity. In the case of ethyl vinyl ether and vinyloxytrimethylsilane, complex mixtures were obtained under acidic conditions. It was, however, possible to obtain the expected product in the absence of catalyst.

Most of dienophiles mentioned above gave a single tetrahydroquinoline product resulting from reverse electron-demand $[4\pi+2\pi]$ cycloaddition, obtained in variable yields: 23-97%. In the particular case of (buta-1,3-dien-2-yloxy)trimethylsilane only the product of the normal Diels-Alder reaction was obtained, in 53% yield; and in case of 2,3-dimethyl-1,3-butadiene two products were formed, in a 3:1 ratio, in which the major compound resulted from normal Diels-Alder reaction.

Índice

Agradecimentos	iii
Resumo	v
Abstract	vii
Índice	ix
Abreviaturas e Símbolos	xiii

Capítulo 1 - Introdução

1. Introdução	3
1.1 Estratégias de síntese de tetrahydroquinolinas.....	5
1.1.1 Anéis heterociclicos insaturados e saturados	5
1.1.1.1 Redução de anéis heterociclicos em quinolinas.....	5
1.1.2 Condensações de anilinas com duas moléculas de aldeído.....	7
1.1.3 Construção de anel heterociclico por ciclização intramolecular.....	7
1.1.3.1 Formação da ligação N-C.....	7
1.1.3.2 Formação da ligação C4 – C4a.....	8
1.1.4 Formação de ligações N-C2 e C3-C4.....	9
1.1.4.1 A reação de Diels-Alder ²⁶	9
1.1.4.1.1 Reações de Diels-Alder assimétricas	11
1.1.4.1.2 Dienófilo contendo um auxiliar quiral.....	11
1.1.4.1.3 Dieno contendo um auxiliar quiral.....	13
1.1.4.1.4 Utilização de catalisador quiral	14
1.1.4.1.5 Síntese de THQ Diels-Alder intramolecular.....	16
1.1.5 Síntese de 1,2,3,4-tetrahydroquinolinas envolvendo formação de três ou mais ligações.....	18
1.1.5.1 Formação de ligações N-C2, C2-C3 e C4-C4a. Reação de Povarov e reações relacionadas	18

1.1.5.2	Aspectos mecanísticos	21
1.1.5.3	Reações catalisadas por ácidos de Lewis	22
1.1.5.4	Reações catalisadas por ácidos de Brønsted.....	23

Capítulo 2 - Discussão de Resultados

2.	Introdução	27
2.1.	Síntese do aldeído derivado da D-eritrose (54)	28
2.2	Síntese da imina (2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-4-(4-metoxibenzil)-2-fenil-1,3-dioxan-5-ol (56)	29
2.3	Reação da imina (56) com diferentes dienos/dienófilos	30
2.4	Clivagem do acetal nas THQ 57c-e	42

Capítulo 3 - Parte Experimental

3.	Procedimentos Gerais	49
3.1	Síntese da imina (2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-4-((<i>E</i>)-(4-metoxifenil)imino)metil)-2-fenil-1,3-dioxan-5-ol (56)	50
3.2	Síntese de tetrahydroquinolinas e produtos da cicloadição D.A. normal	51
3.2.1	Síntese (2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-4-((2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-etoxi-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-il)-2-fenil-1,3-dioxan-5-ol (57a)	51
3.2.2	Síntese de (2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-4-((2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-6-metoxi-4-((trimetilsilil)oxi)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-il)-2-fenil-1,3-dioxan-5-ol (57b).....	52
3.2.3	Síntese de 1-((2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2-((2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona (57c).....	53
3.2.4.	Síntese de (2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-4-((2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-((<i>E</i>)-3-hidroxi-1-prop-1-en-1-il)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-il)-2-fenil-1,3-dioxan-5-ol (57d).....	54
3.2.5	Síntese de (2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-4-((4 <i>R</i>)-8-metoxi-3 <i>a</i> ,4,5,9 <i>b</i> -tetrahydro-3 <i>H</i> -ciclopenta[<i>c</i>]quinolin-4-il)-2-fenil-1,3-dioxan-5-ol (57e)	55
3.2.6	Síntese de (2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-4-((2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-((<i>E</i>)-3-bromoprop-1-en-1-il)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-il)-2-fenil-1,3-dioxan-5-ol (57f)	56
3.2.7	Síntese de (2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-4-(1-(4-metoxifenil)-4,5-dimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-2-il)-2-fenil-1,3-dioxan-5-ol (58a) e (2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-4-(6-metoxi-4-metil-4-(prop-1-en-2-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-il)-2-fenil-1,3-dioxan-5-ol (57g).....	57

3.2.8 Síntese de 2-((2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il)-1-(4-metoxifenil)piperidin-4-ona (58b).....	58
3.3. Clivagem de acetal para formar tetrahydroquinolinas tri-hidroxiladas.....	59
3.3.1 Síntese de 1-((2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-6-metoxi-2-((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1,2,3-trihidroxiopropil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona (59c).....	59
3.3.2 Síntese de (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-((2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-((<i>E</i>)-3-hidroxioprop-1-en-1-il)-6 metoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-il)propano-1,2,3-triol (59d).....	60
3.3.3 Síntese de (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-((4 <i>R</i>)-8-metoxi-3a,4,5,9b-tetrahydro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>c</i>]quinolin-4-il)propano-1,2,3-triol (59e).....	61
3.4 Preparação de alguns dienos.....	62
3.4.1 Síntese do (<i>E</i>)-penta-2,4-dien-1-ol (60).....	62
3.4.2 Síntese do (<i>E</i>)-5-bromopenta-1,3-dieno (61).....	63
3.4.3 Síntese do (buta-1,3-dien-2-iloxi)trimetilsilano ⁶¹ (62).....	64
Bibliografia.....	67
Anexo A.....	73
Lista de Novos Compostos:.....	73
Anexo B.....	79
Espectro de ¹ H RMN imina 56	79
Espectros de ¹ H e ¹³ C RMN do composto 57a	80
Espectros de ¹ H e ¹³ C RMN do composto 57b	81
Espectros de ¹ H e ¹³ C RMN do composto 57c	82
Espectros de ¹ H e ¹³ C RMN do composto 57d	83
Espectros de ¹ H e ¹³ C RMN do composto 57e	84
Espectros de ¹ H-RMN do composto 57f	85
Espectros de ¹ H e ¹³ C RMN do composto 58a	86
Espectros de ¹ H e ¹³ C RMN do composto 58b	87
Espectros de ¹ H e ¹³ C RMN do composto 59c	88
Espectros de ¹ H e ¹³ C RMN do composto 59d	89
Espectros de ¹ H e ¹³ C RMN do composto 59e	90

Abreviaturas e Símbolos

δ	desvio químico (expresso em unidades de ppm)
ν_{\max}	frequência de onda máximo (expresso em cm^{-1})
Ac	grupo acilo
ác. <i>p</i> -TS	ácido <i>p</i> -toluenossulfônico
aq.	aquoso
Bn	grupo benzilo
^t Bu	grupo terc-butilo
¹³ C RMN	ressonância magnética nuclear de carbono
D.A.	Diels-Alder
d	duplete
dd	duplete de dupletos
ddd	duplete de dupletos de dupletos
dddd	duplete de dupletos de dupletos de dupletos
ddq	duplete de dupletos de quartetos
ddt	duplete de dupletos de tripletos
dt	duplete de tripletos
dtd	duplete de tripletos de dupletos
dq	duplete de quartetos
dm	duplete de multipletos
DCM	diclorometano
DMF	dimetilformamida
Et	grupo etilo
ESI	“electrospray ionization”
e.e.	excesso enantiomérico
e.d.	excesso diastereomérico
eq.	equivalente
5-HT1A	subtipo de recetor 5-hidroxitriptamina
¹ H RMN	ressonância magnética nuclear de próton

HOMO	“highest occupied molecular orbital”
HRMS	espetrometria de massa de alta resolução
h	horas
IV	infravermelho
J	constante de acoplamento (expressa em Hertz)
LA	“Lewis acid”
LUMO	“lowest unoccupied molecular orbital”
LDA	diisopropilamida de lítio
Me	grupo metilo
M.S.	“molecular sieves”
M	mol/dm ³
mmol	milimole
mL	mililitro
m	multiplete
NMDA	<i>N</i> -metil D-aspartato
nOe	“nuclear Overhauser effect”
NOESY	“nuclear Overhauser enhancement spectroscopy”
Ph	grupo fenilo
p	pressão
PPA	“polyphosphoric acid”
p.f.	ponto de fusão
Py	piridina
ppm	partes por milhão
q	Quarteto
qd	quarteto de dupletos
s	Singleto
TLC	“thin layer chromatography”
THQ	tetrahydroquinolina
TMS	grupo trimetilsililo
TBS	grupo <i>terc</i> -butildimetilsililo

Tol	grupo toluílo
Tf	grupo triflato
t	tripleto
T	temperatura
VIH	vírus da imunodeficiência humana

Capítulo 1

Introdução

1. Introdução

As tetrahydroquinolinas (THQs) substituídas são as estruturas “nucleares” mais comuns em produtos naturais biologicamente ativos e em muitos agentes farmacológicos importantes, tais como, antiarrítmicos, agentes cardiovasculares, anticancerígenos, imunossuppressores e em ligandos para recetores 5-HT_{1A} e NMDA.¹⁻⁷

A tetrahydroquinolina 2,4,6-tri-substituída **1**, isolada a partir de extratos de *Martinella iquitosensis*, exibe atividade como antagonista da bradicinina e dos recetores α -adrenérgicos, histaminérgicos e muscarínicos (**Figura 1**).^{2,8}

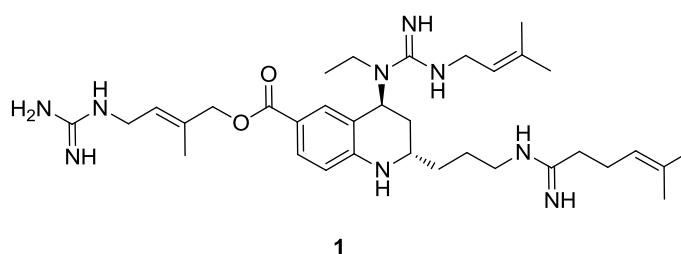


Figura 1. Estrutura da THQ 2,4,6-tri-substituída.

O espectro de aplicação de tetrahydroquinolinas é muito diversificado, existindo tetrahydroquinolinas com capacidade antidepressiva,² antiúlceras,⁹ cardiovascular,¹⁰ antitrombótica,¹¹ antialérgica,¹² como agente antifertilidade², anti-VIH,¹³ e inotrópica positiva.¹⁴

A tetrahydroquinolina 2-substituída, oxamniquina **2**, tem sido utilizada no tratamento de Esquistossomose Mansonii. Podemos observar na **Figura 2** também outras drogas sintéticas derivadas de tetrahydroquinolinas, tais como, nicainoprol **3** e vibramicina **4**, sendo estes, os antibióticos mais conhecidos.¹⁵

A tetrahydroquinolina L689-560 **5** é um dos mais potentes antagonistas dos recetores NMDA encontrado até ao momento.¹⁰

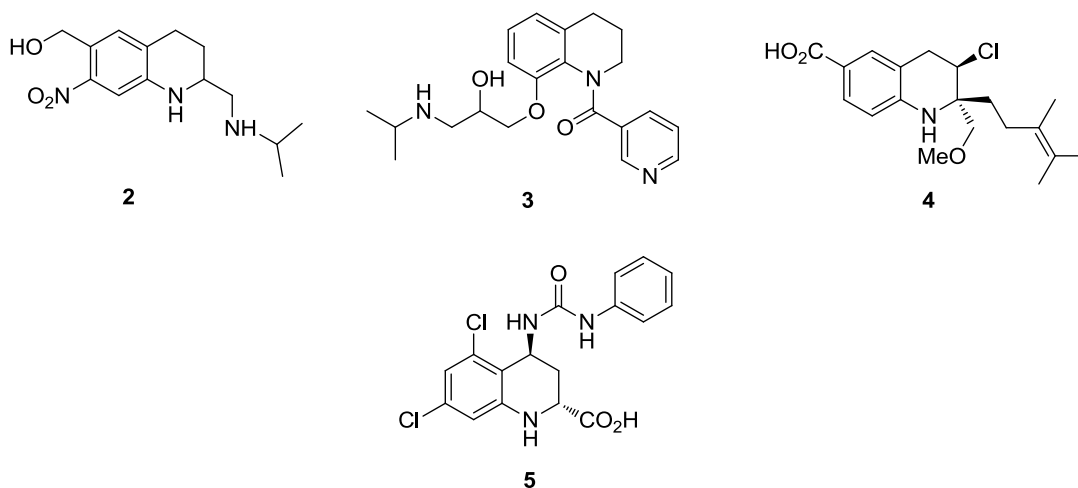


Figura 2. Alguns exemplos de tetrahydroquinolinas sintéticas.

Para além das aplicações farmacológicas, as tetrahydroquinolinas têm sido também usadas como pesticidas,¹⁶ e como antioxidantes.^{2,17}

A 2,2,4-trimetil-8-hidroxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **6** é um reagente específico para a determinação fotométrica de derivados de sais de ferro (III) (**Figura 3**).² As tetrahydroquinolinas têm sido, também, amplamente utilizadas em tecnologias modernas de gravação, como agentes de carga para transportar fotocondutores eletrofotográficos, como corantes para materiais sensíveis térmicos e de pressão, como anticorantes em filtros de radiação em fotografia, na preparação de suportes de gravação ótico de informação, como intermediários para acopladores fotográficos, como corantes para “toners” gráficos coloridos eletrostáticos e fotossensibilizadores de alta sensibilidade em fotografia.²

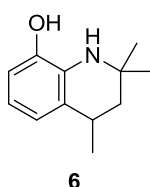


Figura 3. Estrutura da 2,2,4-trimetil-8-hidroxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolina.

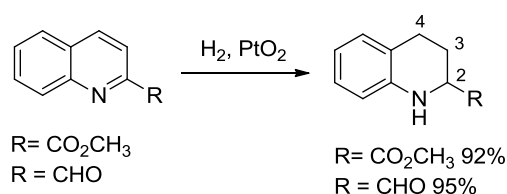
1.1 Estratégias de síntese de tetrahydroquinolinas

1.1.1 Anéis heterocíclicos insaturados e saturados

1.1.1.1 Redução de anéis heterocíclicos em quinolinas

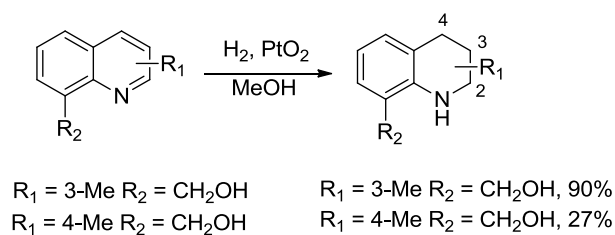
Apesar de existirem várias alternativas à obtenção de tetrahydroquinolinas, uma das vias mais simples consiste na redução direta do anel heterocíclico de quinolinas.

A hidrogenação do ácido quinaldínico com dióxido de platina em metanol ocorre facilmente sob condições muito suaves, à temperatura ambiente e sob pressão atmosférica (**Esquema 1**).⁴



Esquema 1

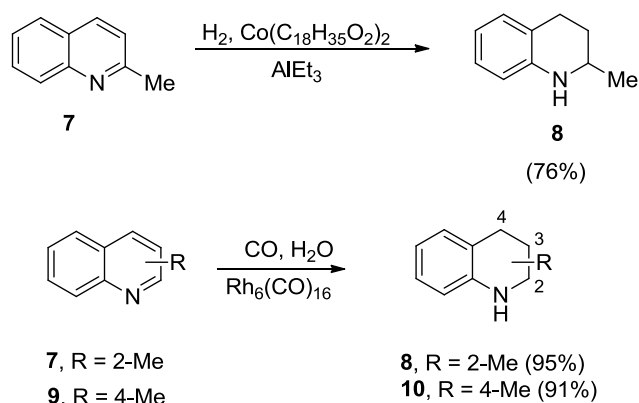
Grupos dadores de elétrons em C-3 não têm praticamente efeito sobre a hidrogenação, mas podemos observar, que um grupo dador em C-4 retarda drasticamente a reação (**Esquema 2**).¹⁸



Esquema 2

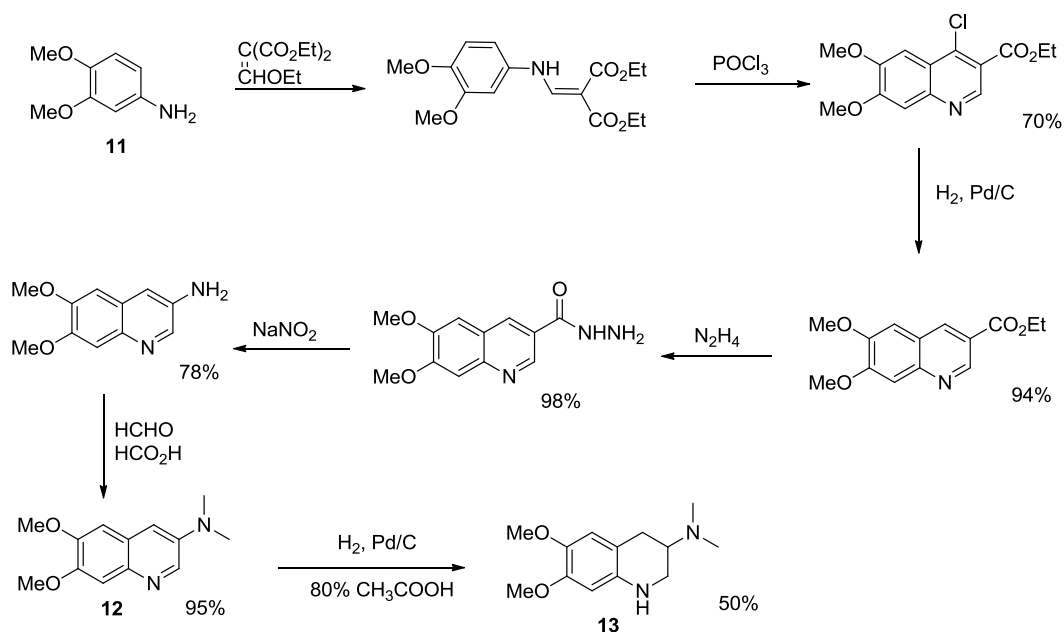
O estearato de cobalto combinado com trietilalumínio, converte a 2-metilquinolina **7** em 2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **8**.¹⁹ Está também reportado para este tipo de reações que a utilização de complexos de ródio como catalisadores e uma mistura de monóxido de carbono e água como agente de hidrogenação funcionam bem como agentes redutores. A título de exemplo as metilquinolinas **7** e **9**

foram hidrogenadas às tetrahydroquinolinas **8** e **10** com rendimentos elevados (Esquema 3).²⁰



Esquema 3

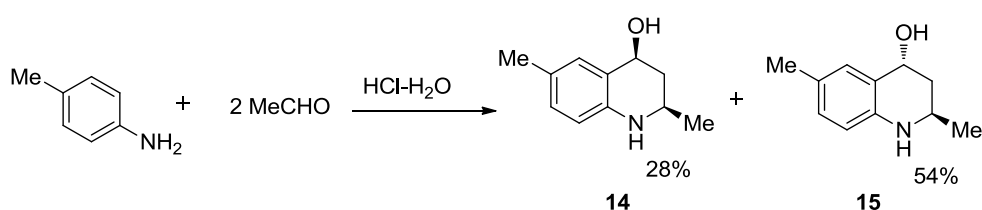
Como mencionado anteriormente, a redução do anel heterocíclico de quinolinas é um método muito simples para a preparação de 1,2,3,4-tetrahydroquinolinas. Por exemplo, a conversão da anilina **11** na 1,2,3,4-tetrahydroquinolina **13** por meio da quinolina¹⁴ **12** constitui uma alternativa ao método anteriormente estabelecido (Esquema 4).



Esquema 4

1.1.2 Condensações de anilinas com duas moléculas de aldeído

É conhecida a reatividade de anilinas com aldeídos enolizáveis.¹⁸ No entanto, a estereoquímica da 4-hidroxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolina só foi confirmada recorrendo a cristalografia de raios-X e espectroscopia de RMN de alto campo. A *p*-toluidina reage com duas moléculas de acetaldeído, originando uma mistura de isómeros *cis* **14** e *trans* **15** de 2,6-dimetil-4-hidroxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolina numa proporção aproximada 1:2. Os isómeros foram separados por recristalização seletiva, e a sua estereoquímica foi atribuída com recurso a técnicas de RMN (**Esquema 5**).²¹



Esquema 5

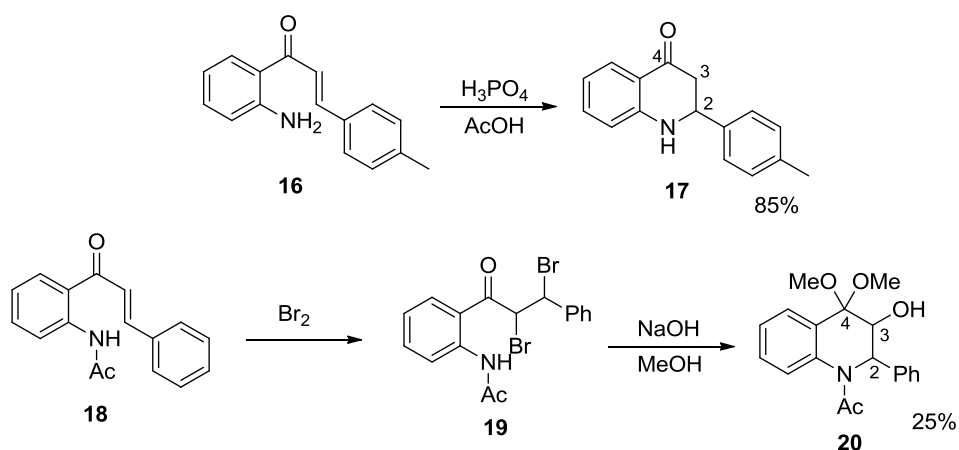
1.1.3 Construção do anel heterocíclico por ciclização intramolecular

1.1.3.1 Formação da ligação N-C

De um modo geral, a formação da ligação N-C é um dos processos mais simples em síntese orgânica. No **Esquema 6** mostrou-se que a anilina *o*-substituída **16** conduz facilmente à correspondente 1,2,3,4-tetrahydroquinolina.

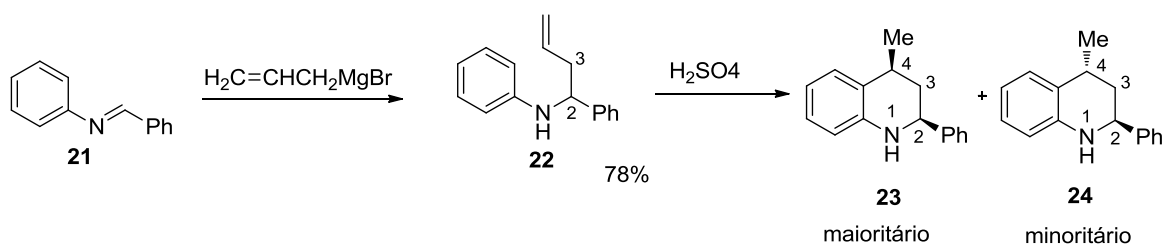
A facilidade da síntese de 2'-aminochalconas²² torna-os materiais de partida muito atrativos na preparação de 2-aryl-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolinas. Em particular, a 2-amino-4-metilchalcona **16** é convertida em 2-(4-metilfenil)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **17** num processo de ciclização catalisada por ácido fosfórico, podendo o grupo carbonilo do composto **17** pode ser submetido a reações de redução e de adição fornecendo uma ampla gama de substituição em C-4.²³

Já a bromação da ligação dupla da chalcona **18**, seguida por ciclocondensação do derivado dibromado **19** com metóxido de sódio, leva à formação da tetrahydroquinolina **20** substituída em C-3 (**Esquema 6**).²⁴



1.1.3.2 Formação da ligação C4 – C4a

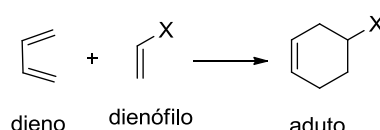
A elevada reatividade dos átomos de carbono em posição *orto* da anilina, permite a ciclização destas alil-anilinas de forma a fechar um anel de 6 membros (**Esquema 7**). Estes compostos podem ser obtidos por reações de *N*-alquilidenoanilinas com brometo de alilmagnésio. No exemplo abaixo, o derivado **22**, obtido a partir da reação de *N*-benzilideneanilina **21** com brometo de alilmagnésio, é submetido a uma ciclização catalisada por ácido sulfúrico, obtendo-se uma mistura de *cis/trans* das 4-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas **23** e **24**.²⁵



1.1.4 Formação de ligações N-C2 e C3-C4

1.1.4.1 A reação de Diels-Alder²⁶

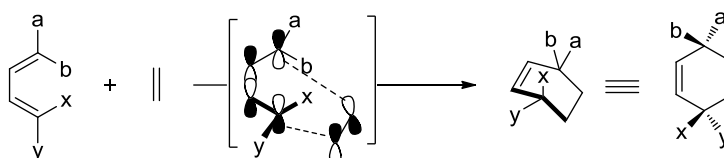
A reação de Diels-Alder é uma das metodologias mais usadas em síntese orgânica para a construção de anéis de seis membros. Nesta reação, um dieno conjugado reage com um composto contendo uma ligação dupla ou tripla, o dienófilo, gerando um anel de ciclohexeno (**Esquema 8**).²⁷



Esquema 8

A reação de Diels-Alder é também designada por reação de cicloadição $[4\pi+2\pi]$, em que 4 e 2 representam o número de elétrons π envolvidos no rearranjo eletrônico e o número indica o número de átomos envolvido em cada reagente na formação do anel de seis membros insaturado.

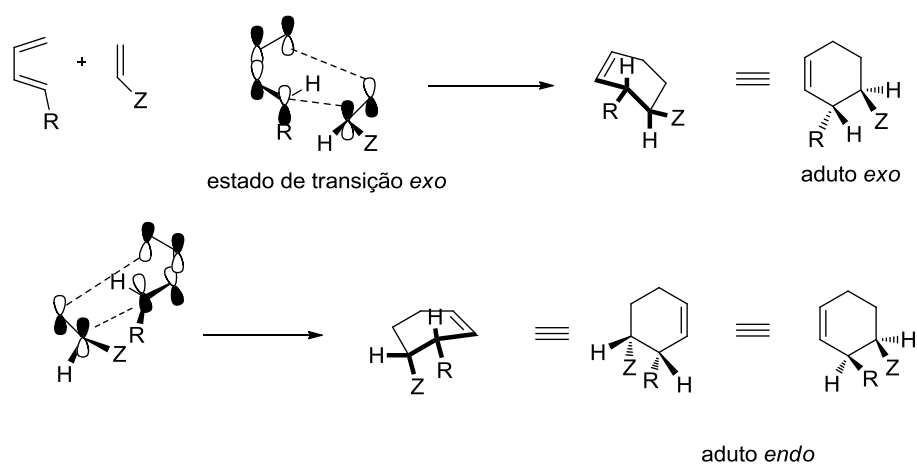
Uma vez que as novas ligações σ se formam em simultâneo, a reação de Diels-Alder é geralmente um processo concertado. O tipo de cicloadição mais comum envolve um dieno relativamente rico em elétrons e um dienófilo eletrodeficiente. Estas reações podem ser racionalizadas de acordo com as interações da orbital molecular ocupada de maior energia (HOMO) do dieno e da orbital molecular desocupada de menor energia (LUMO) do dienófilo, como se pode observar no **Esquema 9**.²⁸



Esquema 9

Como consequência da natureza concertada deste tipo de mecanismo a estereoquímica do dieno e do dienófilo são conservadas no aduto (**Esquema 9**). Como resultado a estereoquímica relativa dos dois centros no aduto pode ser controlada à partida, pela escolha da geometria do dieno e do dienófilo.

Considerando um dieno com um grupo R eletrodador e um dienófilo eletrodeficiente (presença de um grupo eletroretirador Z), e assumindo que nenhum dos reagentes é quiral, então a reação prosseguirá via dois estados de transição diastereoméricos, os quais darão origem a produtos diastereoméricos, os adutos *endo* e *exo* (**Esquema 10**).



Esquema 10

O estado de transição *exo* e o aduto *exo* normalmente envolvem menos interações estéreas que o correspondente estado de transição e aduto *endo*, contudo é o aduto *endo* que predomina na maioria das cicloadições de Diels-Alder sob controlo cinético. O aduto *endo* é termodinamicamente menos estável do que o aduto *exo*, mas forma-se mais rapidamente. Tal facto deve-se ao estado de transição *endo* ter uma estabilização extra através de interações de orbitais secundárias (**Figura 4**). Deste modo o efeito global torna o aduto *endo*, o menos estável, no produto maioritário sob condições de controlo cinético.²⁹

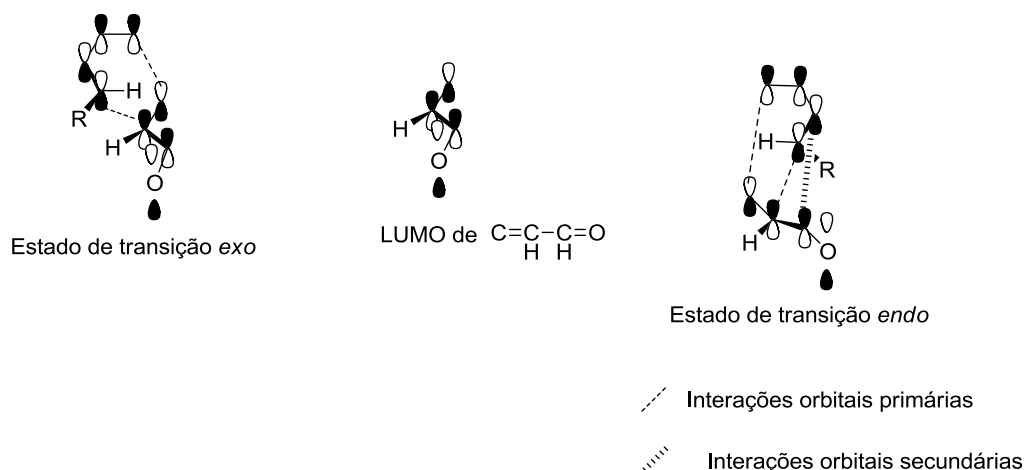


Figura 4. Representação esquemática das interações orbitais nos estados de transição *exo* e *endo*.

Um outro aspeto importante sobre as reações de Diels-Alder, reside no facto destas serem fortemente afetadas pela catálise através de ácidos de Lewis. O catalisador atua por coordenação com o dienófilo fazendo diminuir a energia da LUMO do dienófilo. Como consequência, a diferença de energia entre a LUMO do dienófilo e a HOMO do dieno diminui, originando um aumento da velocidade da reação.²⁸

Uma vez que o estado de transição na reação de Diels-Alder envolve o dieno, o dienófilo e o catalisador, se um ou mais destes componentes for quiral então, torna-se possível a síntese assimétrica.

1.1.4.1.1 Reações de Diels-Alder assimétricas

Na reação de Diels-Alder assimétrica existem duas estratégias básicas: o uso de um dienófilo e/ou dieno contendo um auxiliar quiral e o uso de um catalisador quiral.

1.1.4.1.2 Dienófilo contendo um auxiliar quiral

Um dos tipos de reação de Diels-Alder assimétrica mais estudada envolve o uso de um dienófilo contendo um auxiliar quiral. Normalmente o auxiliar quiral encontra-se ligado via grupo carbonilo, conjugado com a dupla ligação do dienófilo. Esta abordagem é efetuada de forma a bloquear uma das faces do dienófilo. A orientação

da ligação dupla C-C em relação ao auxiliar quiral pode ser controlada,²⁹ como se ilustra na **Figura 5**.

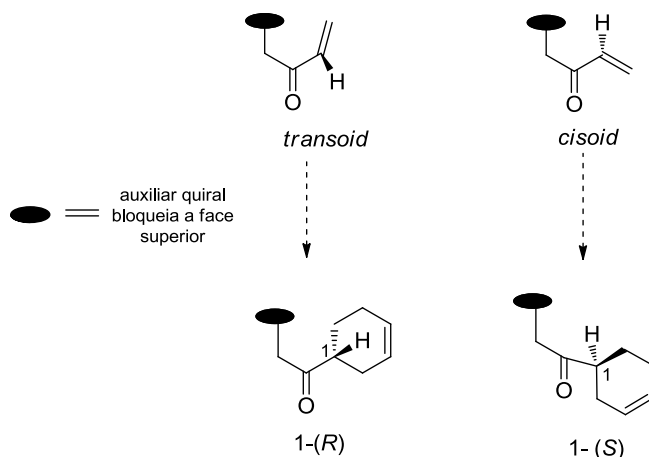
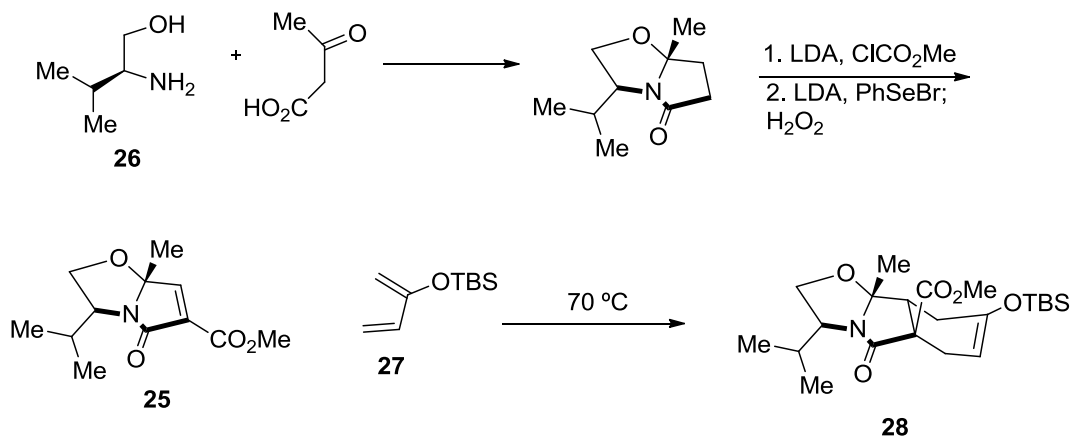


Figura 5. Ilustração da influência do auxiliar quiral na orientação da dupla C-C.

Existe um número reduzido de reações de Diels-Alder assimétricas controladas pelo dienófilo contendo um auxiliar quiral que apresentem elevadas estereosseletividades na ausência de catalisador. No entanto, se o dienófilo estiver suficientemente ativado, a reação pode ocorrer sob condições suaves e originar elevados excessos diastereoméricos.²⁹

A utilização da lactama bicíclica **25**, preparada a partir do amino álcool enantiomericamente puro **26**, foi reportada por Busacca como exemplo de um dienófilo contendo um auxiliar quiral.²⁹ Este reage com o dieno **27** via reação de Diels-Alder originando um único diastereómero **28** (**Esquema 11**).



Esquema 11

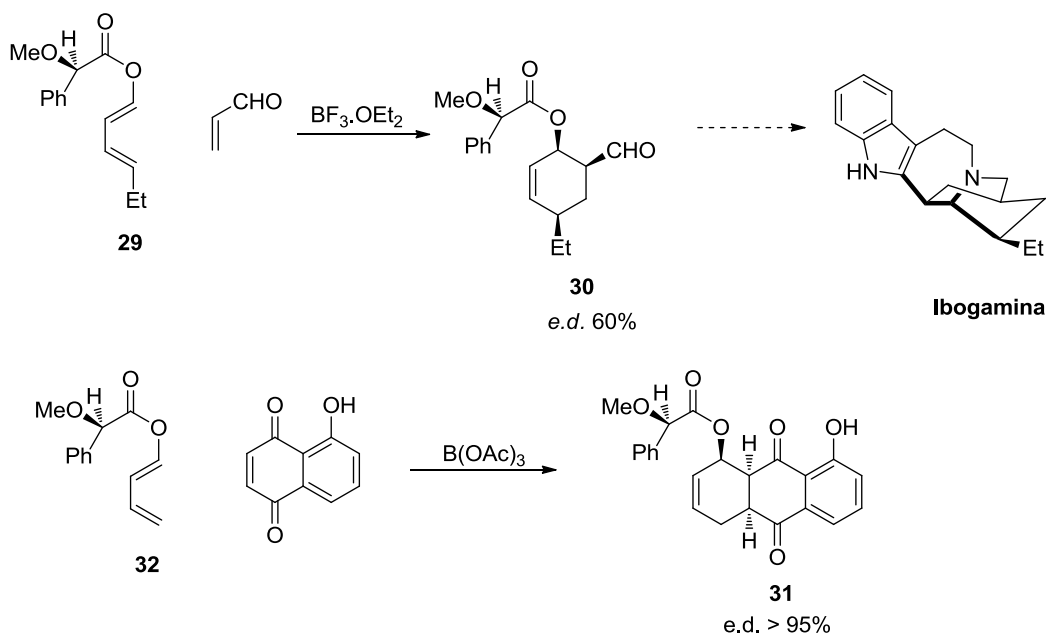
As reações de Diels-Alder envolvendo a lactama bicíclica **25** são altamente estereosseletivas relativamente ao dienófilo, que reage exclusivamente pela face inferior. Contudo, para se obterem elevadas regioseletividades e cicloadições *endo* é necessária catálise com um ácido de Lewis.²⁹

1.1.4.1.3 Dieno contendo um auxiliar quiral

A abordagem com menos sucesso nas reações de Diels-Alder assimétricas é promovida pela utilização de um dieno quiral. Numa reação de Diels-Alder normal o dienófilo é eletrodeficiente, muitas vezes devido à presença de um grupo carbonilo, permitindo uma fácil ligação, e remoção, de vários auxiliares quirais. A ligação do grupo quiral faz-se, na maioria dos dienos quirais utilizados, através de um átomo de oxigénio, colocando diversos problemas no que diz respeito à síntese do dieno e à remoção do grupo quiral, uma vez que, éteres simples são na sua maioria difíceis de clivar em condições suaves.³⁰

Porém, têm sido utilizadas em reações de Diels-Alder assimétricas várias classes de dienos estando alguns exemplos representados no **Esquema 12**. Um dos exemplos foi reportado por Trost³¹ e utilizado no desenvolvimento de uma nova estratégia de síntese quiral da ibogamina. A síntese inicia-se com a cicloadição do dieno quiral **29** à acroleína na presença de um ácido de Lewis. Forma-se o aduto **30** com 60% de excesso diastereomérico.

Posteriormente, o mesmo autor utilizou a mesma estratégia para obter o aduto **31**, um intermediário importante na síntese de várias classes de tetraciclinas naturais. Este aduto foi obtido via cicloadição entre o dieno quiral **32** e a 5-hidroxinaftaleno-1,4-diona com um excesso diastereomérico superior a 95% (**Esquema 12**).³²

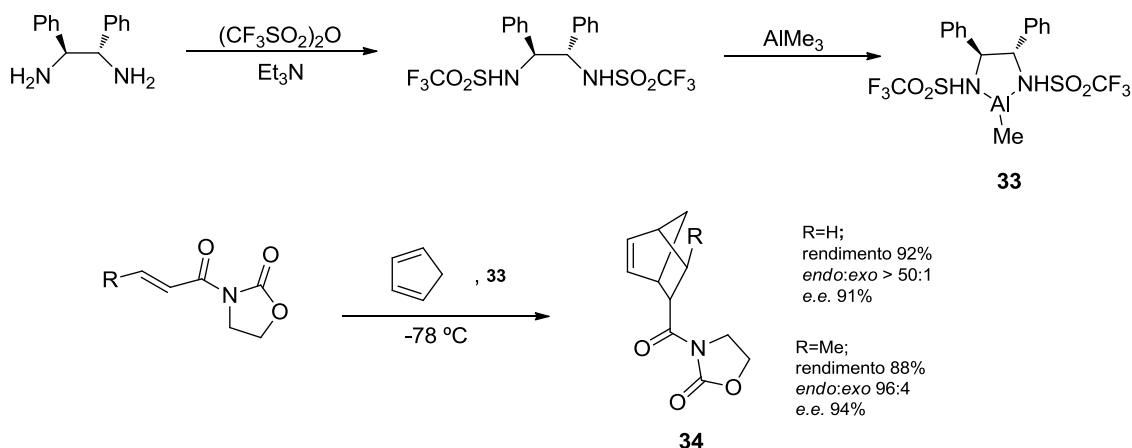


Esquema 12

1.1.4.1.4 Utilização de catalisador quiral

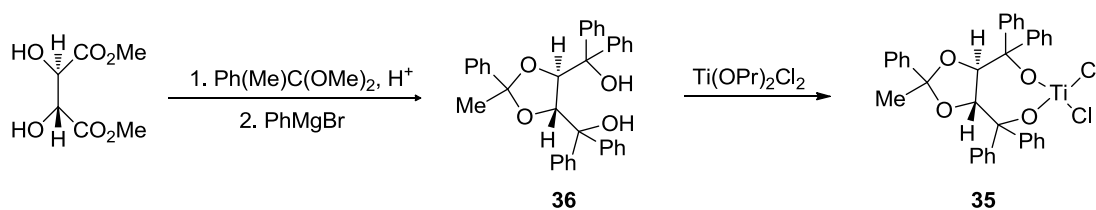
Nas reações de Diels-Alder assimétricas a abordagem mais atrativa consiste no uso de um ácido de Lewis quiral como catalisador. Neste caso, nem o dienófilo nem o dieno necessitam de possuir grupos quirais e não são necessárias etapas extra para clivar os auxiliares quirais. No entanto, o ácido de Lewis deve obedecer a alguns requisitos: ser enantiomericamente puro, facilmente disponível e permitir cicloadições com elevadas estereosseletividades. Vários sistemas catalíticos eficientes têm sido desenvolvidos, especialmente, envolvendo ácidos de Lewis contendo alumínio, titânio e boro.²⁹

Os complexos de alumínio derivados do mentol dependendo do dieno usado podem originar enantiosseletividades moderadas a elevadas.^{33,34} Corey³⁵ usando o ácido de Lewis **33**, que é facilmente preparado como se ilustra no **Esquema 13** obteve elevadas enantiosseletividades. As reações de Diels-Alder envolvendo várias *N*-aciloxazolidinonas α,β -insaturadas e o ciclopentadieno, catalisadas por **33**, originam os respectivos adutos **34** com elevados excessos enantioméricos (**Esquema 13**).



Esquema 13

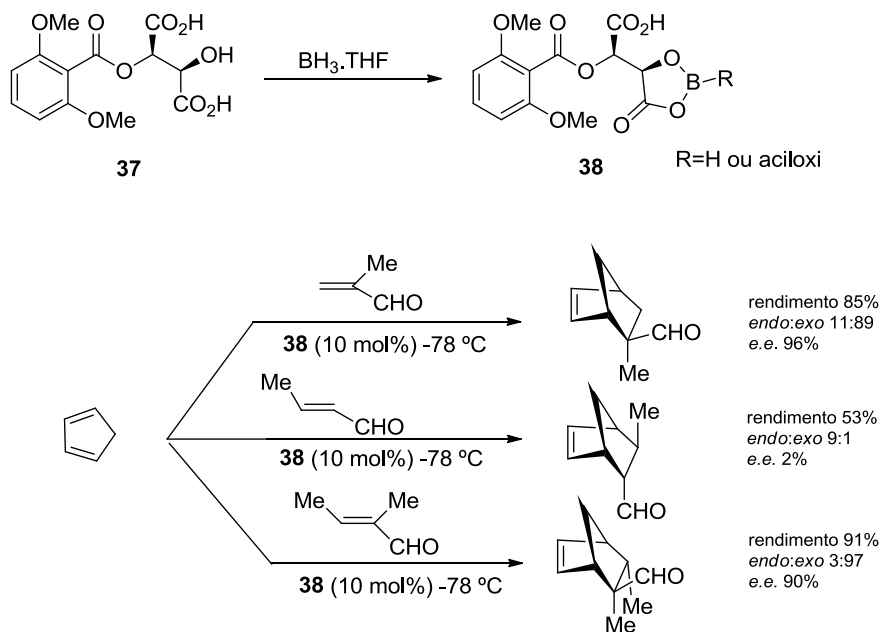
Outros catalisadores assimétricos usados nas reações de Diels-Alder têm sido os complexos quirais de titânio (IV). Os catalisadores mais eficientes utilizam dióis quirais quelantes derivados do ácido tartárico. Narasaka e seus colaboradores³³ desenvolveram um sistema catalítico quiral eficiente, o catalisador **35**, que apresenta enantiosseletividades moderadas a elevadas nas reações de Diels-Alder. O ligando **36** é obtido a partir do dimetil tartarato como ilustrado, sendo possível obter os dois enantiômeros (**Esquema 14**).



Esquema 14

Outros catalisadores que se têm revelado eficientes em reações de Diels-Alder assimétricas são os que incorporam boro. Yamoto³⁶ reportou a utilização de um catalisador assimétrico obtido a partir da reação entre o éster tartárico **37** e o borano (**Esquema 15**). Este catalisador apresenta uma estrutura semelhante a **38** e permite a obtenção de produtos com elevados excessos enantioméricos. A fraca enantiosseletividade observada na presença de um substituinte em β relativamente ao grupo carbonilo do dienófilo pode ser contornada pela presença de um outro

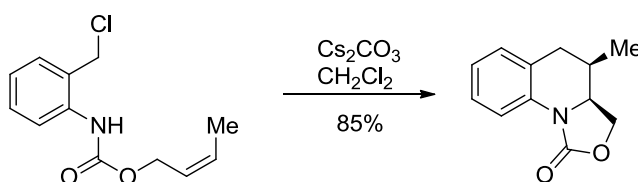
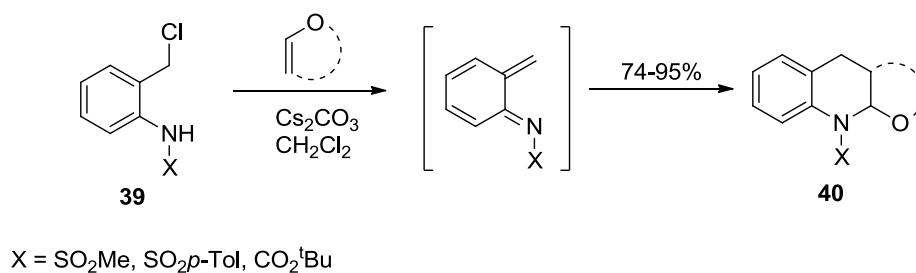
substituinte em α relativamente ao grupo carbonilo (**Esquema 15**). Estes resultados estão, aparentemente, relacionados com a estrutura do estado de transição desta reação.



Esquema 15

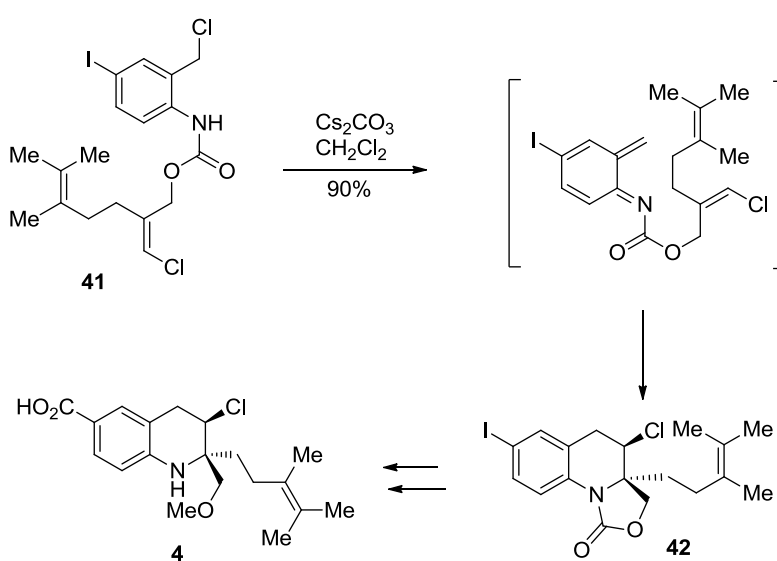
1.1.4.1.5 Síntese de THQ Diels-Alder intramolecular

Corey e Steinhagen estabeleceram um processo eficiente para a síntese de tetrahydroquinolinas através de uma ciclicização $[4\pi+2\pi]$ gerando *in situ* *o*-azaxililenos a partir de derivados de clorometilanilina e dienófilos ricos em eletrões.³⁷ Os *o*-azaxililenos gerados a partir das clorometilanilinas **39**, na presença de Cs_2CO_3 , foram capturados por viniléteres cíclicos e não cíclicos para formar as tetrahydroquinolinas **40** com rendimentos de bons a excelentes (**Esquema 16**).



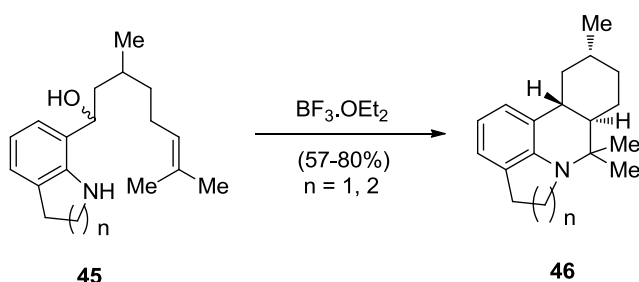
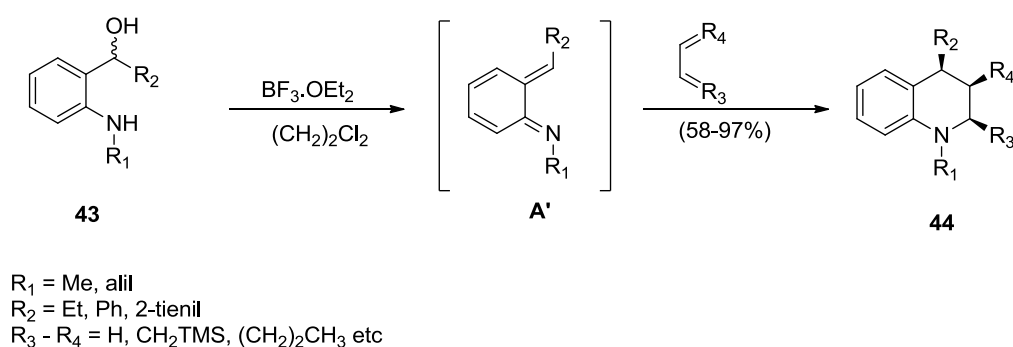
Esquema 16

Posteriormente, os mesmos autores aplicaram a estratégia intramolecular para a síntese do agente antiviral natural vibramicina **4**. O intermediário **41** foi sintetizado a partir de álcool-2-amino-5-iodobenzílico em poucos passos e a cicloadição intramolecular mediada por Cs₂CO₃, permitiu o acesso ao precursor da vibramicina **42**, que foi, em seguida, transformado no produto final em quatro passos adicionais (Esquema 17).³⁸ Bräse e os seus colaboradores também reportaram um procedimento bastante semelhante, com vista à síntese da tetrahydroquinolina **42**.³⁹



Esquema 17

A primeira geração de reações catalisadas por um ácido de Lewis por cicloadição de Diels-Alder para gerar tetrahydroquinolinas foi reportada por Lau.^{40,41} Uma variedade de álcoois *o*-aminobenzílicos **43**, na presença de BF₃·OEt₂ sob condições suaves, geraram eficientemente os heterodienos **A'**, que se submeteram a uma cicloadição [4π+2π] com diversos dienófilos, para gerar a tetrahydroquinolina **44** com excelentes rendimentos. A versão intramolecular da reação foi também bem sucedida, e permitiu o acesso rápido à tetrahydroquinolina policíclica **46** a partir de derivados do composto **45** (Esquema 18).



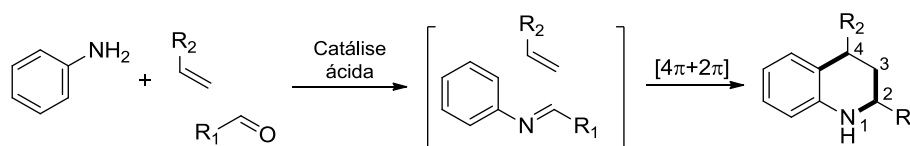
Esquema 18

1.1.5 Síntese de 1,2,3,4-tetrahydroquinolinas envolvendo formação de três ou mais ligações

1.1.5.1 Formação de ligações N-C2, C2-C3 e C4-C4a. Reação de Povarov e reações relacionadas

A reação de cicloadição inversa [4π+2π] catalisada por ácido entre *N*-ariliminas e dienófilos ricos em elétrons para formar 1,2,3,4-tetrahydroquinolinas, são usualmente classificadas como reações de aza-Diels-Alder ou imino Diels-Alder.

Esta reação foi desenvolvida pelo químico russo, Povarov, em 1960 e é agora popularmente conhecida como reação de Povarov.⁴² A reação pode ser efetuada usando três-componentes *in situ*, formando *N*-arilimininas a partir de arilaminas e aldeídos na presença de um dienófilo. A reação de Povarov permite a formação de três ligações, isto é, *N*-C2, C2-C3 e C4-C4a numa só etapa (**Esquema 19**). Existe também a versão da reação com apenas dois componentes, que envolve a utilização de *N*-arilimininas isoladas para a construção de tetrahydroquinolinas, criando as ligações C2-C3 e C4-C4a no passo fundamental.



Esquema 19

A reação de Povarov pode ser catalisada por uma variedade de reagentes, incluindo, ácidos de Lewis, ácidos de Brønsted e sais de metais, alguns dos quais estão listados na **Tabela 1**.⁴³ A grande importância desta reação está no facto de permitir a utilização de uma seleção diversificada de substratos: (1) arilaminas ricas em eletrões ou eletrodeficientes e aldeídos, como dienos; (2) vinil éteres, sulfuretos de vinilo, silil enol éteres, vinilenamidas, enaminas, alquenos e alquinos como dienófilos.

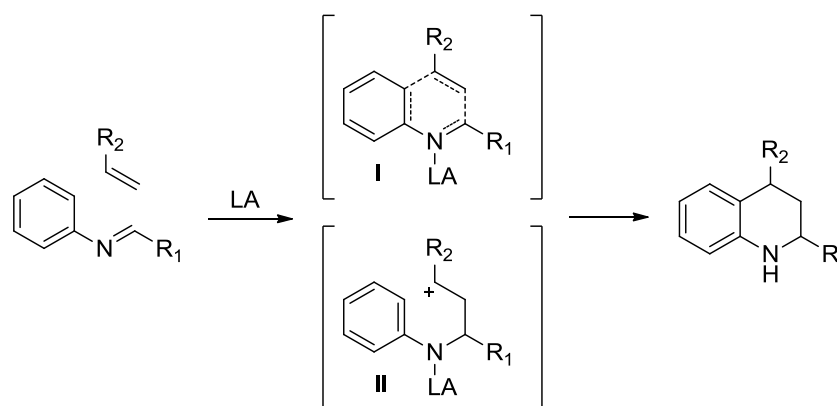
A reação de Povarov tem sido usada na síntese assimétrica de tetrahydroquinolinas com elevada enantiosseletividade com recurso a catalisadores quirais. Além disso, uma grande variedade de versões intramoleculares da reação de Povarov foram desenvolvidas para a síntese de tetrahydroquinolinas policíclicas.

Tabela 1. Catalisadores usados na reação de Povarov.

Ácidos de Lewis e sais metálicos	Ácidos de Brønsted e outros
BF ₃ ·OEt ₂ Ln(OTf) ₃ Ln = La, Pr, Nd, Sm, Eu, Gd, Dy, Ho, Er, Tm, Yb, e Lu	CF ₃ COOH (CF ₃) ₂ CHOH CF ₃ CH ₂ OH CF ₃ SO ₃ H
Sc(OTf) ₃ , Y(OTf) ₃ Yb(OTf) ₃ /(R)-(+)-BINOL	HCl
I ₂ , Sml ₂	TsOH
CuBr ₂	PPA
ZnCl ₂ , ZnCl ₂ /SiO ₂	NH ₂ SO ₃ H
TiO ₂ /hv	Ácido fosfomolibdico, Ácido camforsulfônico
BiCl ₃ , InCl ₃ , TiCl ₃ , TiCl ₄ -PPh ₃	Transferência eletrônica fotoinduzida
GdCl ₃ , SbCl ₃ , FeCl ₃ , ZrCl ₄	“Molecular sieves”
SnCl ₄ , TiCl ₄ -PPh ₃	Líquidos iônicos
Et ₂ AlCl, EtAlCl ₂ , MeAlCl ₂	Sais líquidos iônicos de selênio
LiClO ₄	2,4,6-trifenilpirilio tetrafluoroborato
Et ₃ N·AlCl ₃	Resina AG®50W
Ar ₃ N ⁺ ·SbCl ₆ ⁻	Fe ³⁺ K-10 chave
PPh ₃ ·HClO ₄	Co ₂ (CO) ₈
Ph ₃ PO·Tf ₂ O, KHSO ₄	TMSCI

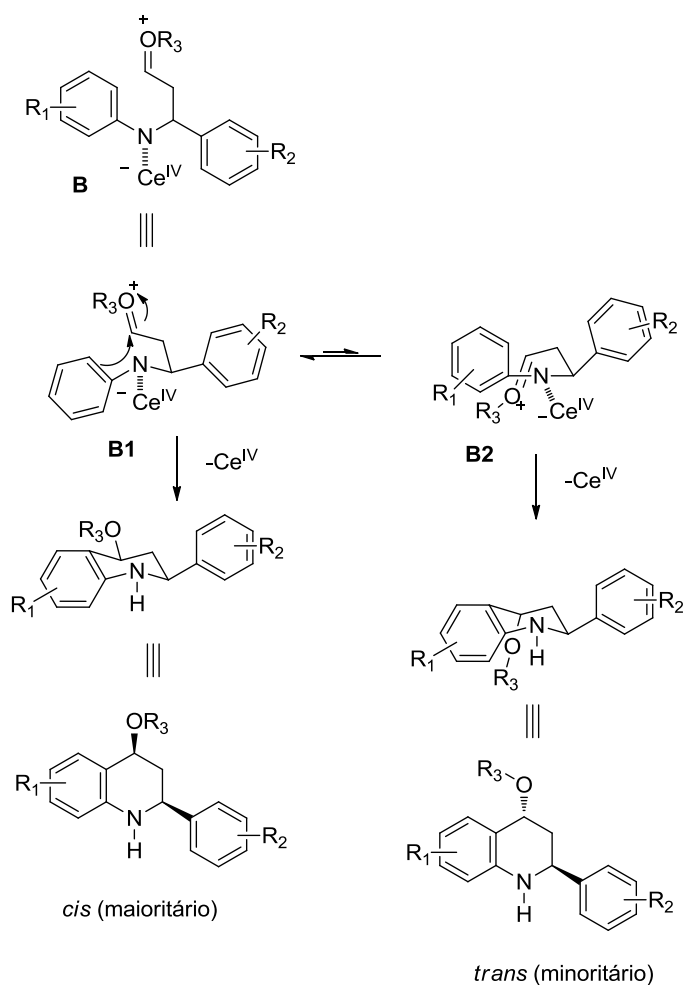
1.1.5.2 Aspetos mecanísticos

Inicialmente acreditava-se que a reação de Povarov⁴⁴ acontecia através de um processo concertado, envolvendo uma transição cíclica com um estado semelhante ao proposto para o tradicional $[4\pi+2\pi]$ da cicloadição de Diels-Alder. Contudo, desenvolvimentos recentes envolvendo o isolamento de intermediários da reação, provaram que o processo é gradual e que prossegue através da espécie catiónica intermediária II (**Esquema 20**).



Esquema 20

A origem da diastereosseletividade pode ser explicada com base na configuração absoluta do intermediário **B** (**Esquema 21**). A tetrahydroquinolina maioritária *cis* resulta do estado de transição menos impedido, **B1**, onde os grupos alcoxi e arilo ocupam as posições equatoriais permitindo o mínimo de interação entre os substituintes. O intermediário tetrahydroquinolina minoritário *trans* deriva do estado de transição mais impedido, e portanto, menos favorecido **B2** (**Esquema 21**).⁴⁵

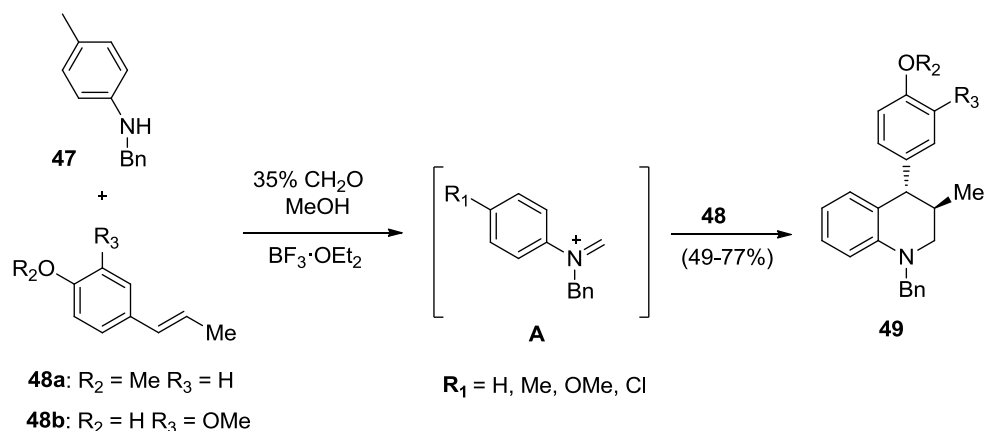


Esquema 21

1.1.5.3 Reações catalisadas por ácidos de Lewis

A reação “one pot” de 3 componentes envolvendo a *N*-metilanilina, o *p*-formaldeído e alquenos não ativados, catalisada por $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ou SnCl_4 , levou à síntese de 1,2,3,4-tetrahydroquinolinas não substituídas na posição C-2, com rendimentos elevados. A reação prosseguiu através de um intermediário catiónico derivado da reação entre *N*-metilanilina e o formaldeído.⁴⁶ Recentemente, Kouznetzov, um dos principais contribuintes para a síntese de Povarov, utilizou um procedimento semelhante para a síntese de 4-aryl-3-metiltetrahydroquinolinas.⁴⁷ O intermediário catiónico **A** (Esquema 22), gerado a partir da *N*-benzilanilina **47** e do formaldeído, reagiu com *trans*-anetol **48a** e com o *trans*-isoeugenol **48b** na presença de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$

obtendo-se as tetrahydroquinolinas *trans*-3,4-dissubstituídas **49**, com bons rendimentos (**Esquema 22**).



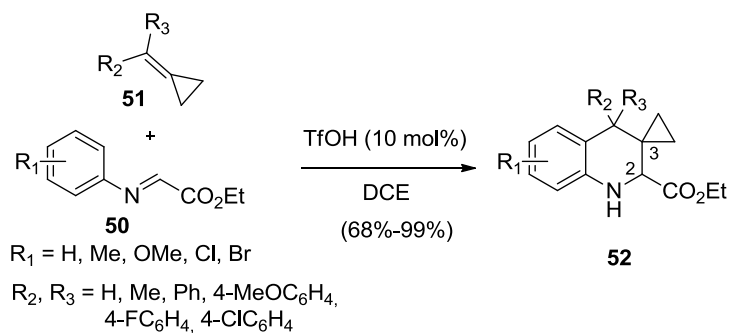
Esquema 22

O grupo protetor do nitrogénio é removido com sucesso sob condições de hidrogenação catalítica. É de salientar que os intermediários do tipo **A** tinham sido já anteriormente gerados a partir de *N*-(etoximetil)anilinas *N*-substituídas e 2-(fenilamino)acetonitrilos na presença de ácidos de Lewis.⁴⁸

1.1.5.4 Reações catalisadas por ácidos de Brønsted

À semelhança dos catalisadores do tipo ácidos de Lewis, também os ácidos de Brønsted catalisam as reações de Povarov eficazmente. Por exemplo, o tratamento de iminas do tipo **50**, derivadas de arilaminas e glioxalato de etilo, e metilenociclopropanos **51**, com uma quantidade catalítica de ácido triflico (TfOH) proporcionou bons a excelentes rendimentos das hidroquinolinas **52**, possuindo um anel de ciclopropano na posição 3 (**Esquema 23**). Embora os ácidos de Lewis, incluindo $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, Yb, Cu, Sn, La, Zr, Zn e triflatos de zinco, tenham permitido obter bons rendimentos para esta transformação, o ácido triflico foi identificado como sendo o melhor catalisador. Todavia a reação demonstrou algumas limitações. Quando o material de partida foi o 2-cloroaril metilenociclopropano a tetrahydroquinolina não foi obtido, presumivelmente devido a um impedimento estereoquímico e ao efeito eletro-

retirador do grupo cloro. Estas limitações verificaram-se, também, quando metilenciclopropanos dialquilados são usados.⁴⁹



Esquema 23

Capítulo 2

Discussão de Resultados

2. Introdução

A preparação de tetrahydroquinolinas pode ser efetuada usando diversas estratégias sintéticas. A reação de Diels-Alder constitui uma das abordagens mais eficientes devido à sua elevada regio e diastereosseletividade.⁵⁰

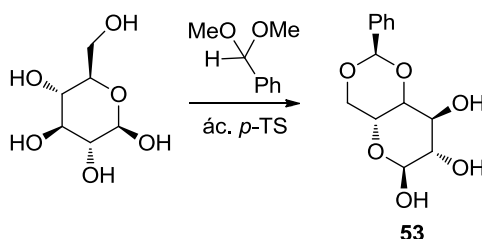
Tem havido algum debate em torno da natureza do mecanismo de reação (concertado *vs* iônico de duas etapas) uma vez que tais reações são catalisadas por ácido.⁵¹ A proposta mecanística iônica encontra cada vez mais suporte.⁴⁵ A reação de Povarov é uma cicloadição $[4\pi+2\pi]$ de polaridade inversa entre uma imina aromática que atua como dieno e um alqueno que atua como dienófilo. A enantiosseletividade nas reações Povarov de dois ou três componentes foi obtida com sucesso, devido à complexação com metais ou por ligação de hidrogênio, indutores de seletividade facial. São exemplos a utilização de complexos de BINOL-lantanídeo e complexos de aminodiol-titânio (IV), desenvolvidos por Kobayashi^{52a} e Sundararajan^{52b}, respectivamente. Akiyama^{53a}, Massa e Zhu^{53b} relataram protocolos de catálise com ácidos de Brønsted, onde utilizam catalisadores quirais de ácido fosfórico de que resultaram ligações de hidrogênio entre um dos reagentes e o catalisador.

No presente trabalho foi combinado o aldeído da D-eritrose **54** com a *p*-metoxianilina, com dois objetivos principais: (1) investigar se o grupo hidroxilo livre presente na componente eritrosil seria capaz de induzir seletividade em cicloadições $[4\pi+2\pi]$; (2) efetuar a introdução de uma cadeia poliol na posição 2 da THQ.

As THQ seriam obtidas por uma metodologia simples e a literatura refere que existe uma variedade de aplicações biológicas e farmacológicas para este tipo de compostos.^{15,54} Em particular, as tetrahydroquinolinas contendo um anel de cinco membros fundido, derivado de ciclopentadieno apresenta potencial atividade biológica no tratamento de tumores⁵⁵ e na prevenção de algumas doenças.⁵⁶

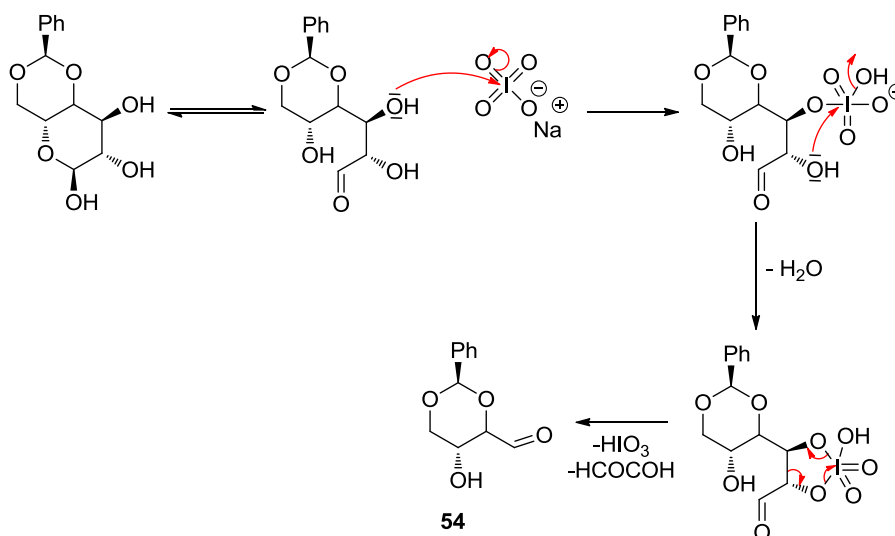
2.1. Síntese do aldeído derivado da D-eritrose (54)

A metodologia empregue para a síntese do aldeído **54** encontra-se descrita na literatura.⁵⁷ Utiliza-se um substrato quiral natural, a D-glucose, a partir da qual o aldeído **54**, em equilíbrio com o seu dímero, é obtido em dois passos. No primeiro passo ocorre a proteção da D-glucose por reação com o benzaldeído dimetil acetal, na presença de catálise ácida (**Esquema 24**). Após recristalização de água obtém-se o composto **53**.



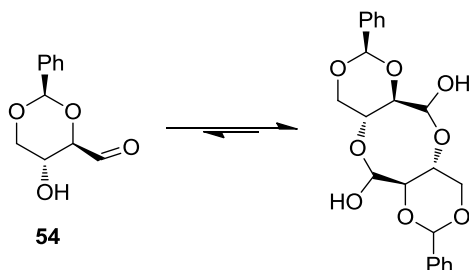
Esquema 24

O segundo passo consiste na clivagem oxidativa do composto **53** por reação com periodato de sódio em tampão fosfato. No **Esquema 25**, está representada uma proposta de clivagem oxidativa, para a formação do aldeído derivado da D-eritrose **54**.



Esquema 25

Os espectros de ^1H RMN em vários solventes deuterados são muito complexos, sendo possível em D_2O deslocar o equilíbrio numa direção e obter um conjunto único de picos correspondentes ao dímero representado no **Esquema 26**.



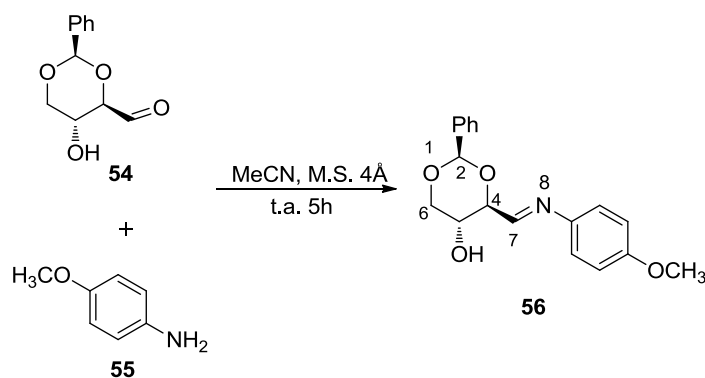
Esquema 26

O resíduo amarelado obtido após o tratamento da mistura reacional foi recristalizado de etanol dando origem a um sólido branco (**54**).

2.2 Síntese da imina (2*R*,4*S*,5*R*)-4-(4-metoxibenzil)-2-fenil-1,3-dioxan-5-ol (**56**)

A imina **56** foi gerada *in situ* por reação de 2,4-*O*-benzilideno-*D*-eritrose com a *p*-metoxianilina na presença de $\text{MS } 4\text{\AA}$ para reter a água (**Esquema 27**). Os melhores resultados foram obtidos quando se utilizou apenas 0,8 eq. de amina, por reação durante 5h à temperatura ambiente. A solução reacional da imina pôde ser evaporada à secura até à obtenção de um resíduo oleoso. O espectro de ^1H RMN em CDCl_3 não mostra decomposição visível.

Tempo prolongado de reação ou a manipulação do óleo, leva a uma extensa decomposição da imina, provavelmente devido a uma possível isomerização que leva à formação da enamina. Este tipo de reações adversas estão descritas para *N*-arilaminas derivadas de aldeídos alifáticos.^{55,56,58}



No espectro de ^1H RMN observam-se 6 sinais alifáticos correspondentes aos prótons H-6, H-5, H-4; os prótons H-6 aparecem na forma de um duplete de tripletos com uma constante geminal $J = 10,8$ Hz e uma constante vicinal de $J = 5,2$ Hz; o próton H-5 surge na forma de tripleto de dupletos com constantes de acoplamento vicinal com H-6 de $J = 5,2$ Hz e com H-4 de $J = 8,8$ Hz; o grupo metoxilo do anel benzênico surge como um singlete a δ 3,83 ppm; o próton da função acetal aparece como esperado, como um singlete a δ 5,64 ppm. Na zona aromática surgem a δ entre 6,90 - 7,56 ppm como 4 conjuntos de sinais, e o próton imínico a δ 8,13 ppm como um duplete com uma constante de acoplamento $J = 0,8$ Hz.

A imina **56** foi usada como precursor para a síntese de diferentes 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas.

2.3 Reação da imina (56) com diferentes dienos/dienófilos

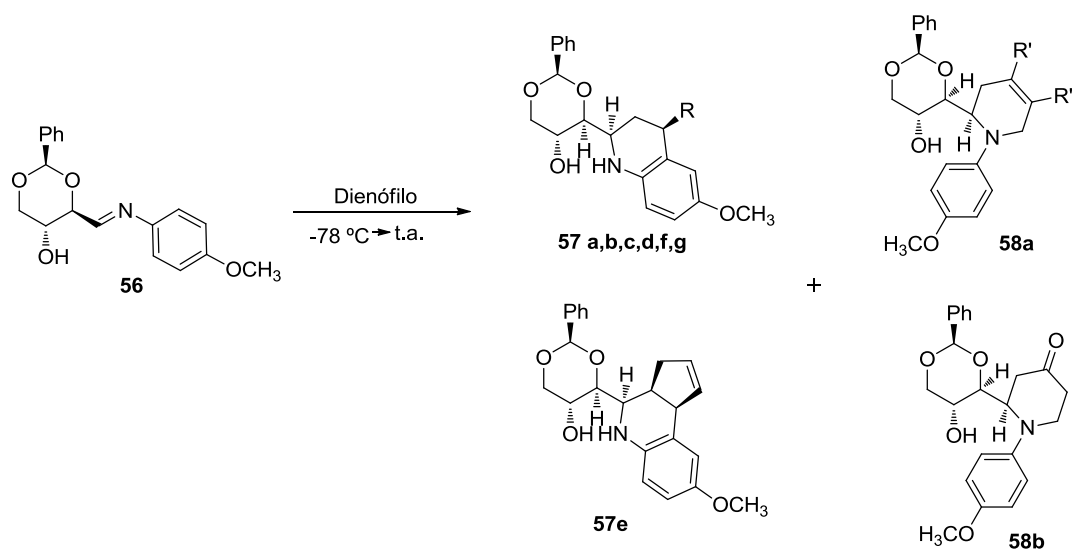
O dienófilo foi adicionado a uma solução da imina obtida *in situ* a -78 °C, na presença de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0,5 eq.).

A presença de um ácido de Lewis foi necessária na maioria dos casos para melhorar a reatividade. No caso de éter etilvinílico e do viniloxitrimetilsilano foram obtidas misturas complexas nestas condições. Verificou-se contudo, que na ausência de catalisador a reação ocorria sem problemas, sendo obtidos os produtos esperados.

No presente trabalho foram feitos reagir dienófilos ricos em eletrões, 1,3-butadienos substituídos, tais como o 2,3-dimetil-1,3-butadieno, (buta-1,3-dien-2-iloxi)trimetilsilano, ciclopentadieno e dienófilos menos ricos em eletrões, como, (*E*)-5-bromo/hidroxil-penta-1,3-dieno, (*E*)-buta-1,3-dien-1-ol), de modo a avaliar a reatividade e a seletividade da reação.

A maioria dos dienófilos mencionados acima origina um único produto, uma tetrahydroquinolina, resultante da reação de cicloadição inversa $[4\pi+2\pi]$. O espetro de ^1H RMN da mistura reacional mostra a formação de um único diastereómero. Após purificação por cromatografia em coluna foi possível obter cada diastereómero com rendimentos compreendidos entre 23 e 97%. No caso particular do (buta-1,3-dien-2-iloxi)trimetilsilano, obtém-se outro tipo de produto resultante da cicloadição de polaridade normal, com um rendimento de 53% e no caso do 2,3-dimetil-1,3-butadieno são formados os dois produtos, numa proporção de 3:1, sendo o maioritário resultante da cicloadição normal. Os resultados estão indicados na **Tabela 2**.

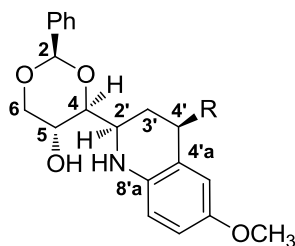
Tabela 2. Cicloadição [4π+2π] da imina **56** originando compostos **57^a** e **58**.



Entrada	Dienófilo/Dieno	Ácido Lewis	Tempo de Reação (h)	Produto/Rendimento ^b %	Razão (Normal:Inversa)
1		BF ₃ ·OEt ₂ 0,5 eq.	2	58a /31% 57g /10%	3:1
2		BF ₃ ·OEt ₂ 0,5 eq.	2	58b /53%	1:0
3		—	18	57a /56%	0:1
4		—	18	57b /23%	0:1
5		BF ₃ ·OEt ₂ 0,5 eq.	2	57c /97%	0:1
6		BF ₃ ·OEt ₂ 0,5 eq.	2	57d /43%	0:1
7		BF ₃ ·OEt ₂ 0,5 eq.	2	57e /44%	0:1
8		BF ₃ ·OEt ₂ 0,5 eq.	2	57f /47%	0:1

^a Condições Gerais: aldeído (0,48 mmol), amina (0,38 mmol), dienófilo (0,38 mmol), BF₃·Et₂O (0,19 mmol), MeCN (4,0 mL). ^b Rendimentos de produtos puros, obtidos após purificação por cromatografia em coluna.

Na análise espectroscópica de ^1H RMN dos produtos da reação de cicloadição inversa $[4\pi+2\pi]$, está descrita na **Tabela 3**. É possível observar imediatamente a formação da THQ, pelo desaparecimento do próton imínico a δ 8,13 ppm e por uma ligeira deslocização do pico do acetal de 5,60 ppm para 5,47-5,55 ppm. Os sinais dos diversos prótons do sistema descrevem-se a seguir: o próton H-2' aparece sob a forma de um duplete de tripletos no produto **(57a)** sendo a sua constante de acoplamento vicinal com H-4 $J = 7,6$ Hz e com H-3' $J = 4,8$ Hz; para os restantes produtos **(57b-g)** aparece sob a forma de um multiplete; o próton H-5 do esqueleto da eritrose aparece nos produtos **(57b,c)** forma de triplete de dupletos com constantes vicinais com H-4 $J = 9,6$ Hz e com H-6 de $J = 5,2$ Hz, exceto nos produtos **(57a,d,e)** em que aparece na forma de um multiplete; o próton H-6 surge na forma de duplete de dupletos ou triplete com constante de acoplamento geminal grande $J = 10,8$ Hz e a constante de acoplamento vicinal com H-5 de $J = 5,2$ Hz, como esperado; os prótons H-3' surgem como dois sinais com multiplicidades diversas e com constante de acoplamento geminal de $J = 8,8 - 14,0$ Hz e vicinais com H-2' e H-4' com valores de J bastante distintos.

Tabela 3. Dados de espectroscopia de ^1H RMN das THQ resultantes da cicloadição inversa $[4\pi+2\pi]$.

Produto	^1H RMN						
	H-2	H-4	H-5	H-6	H-2'	H-3'	H-4'
57^a	5,47 (s, 1H)	3,92 (dd, 1H, J 9,2 e 7,6 Hz)	3,75-3,80 (m)	3,50 (dd, 1H, J 10,8 e 10,0 Hz); 4,33 (dd, 1H, J 10,8 e 5,2 Hz)	3,62 (dt, 1H, J 7,6 e 4,8 Hz)	2,32 (dt, 1H, J 14,0 e 4,8 Hz); 2,52 (dt, 1H, J 14,0 e 4,8 Hz)	4,51 (t, 1H, J 4,8 Hz)
57^b	5,50 (s, 1H)	3,77-3,81 (m)	3,91 (td, 1H, J 9,6 e 5,2 Hz)	3,57 (t, 1H, J 10,8 Hz); 4,33 (dd, 1H, J 10,8 e 5,2 Hz)	3,69-3,73 (m)	2,28 (dt, 1H, J 13,2 e 8,4 Hz); 2,37 (ddd, 1H, J 13,2; 5,2 e 3,6 Hz)	4,95 (dd, 1H, J 7,6 e 5,2 Hz)
57^c	5,50 (s, 1H)	3,64-3,66 (m)	3,94 (td, 1H, J 9,6 e 5,2 Hz)	3,62 (t, 1H, J 10,8 Hz); 4,27 (dd, 1H, J 10,8 e 5,2 Hz)	3,69-3,74 (m)	1,94-2,05 (m); 2,36 (ddd, 1H, J 12,4; 6,0 e 2,0 Hz)	5,52 (dd, 1H, J 12,4 e 6,0 Hz)
57^d	5,53 (s, 1H)	3,67-3,74 (m)	3,67-3,74 (m)	3,63 (t, 1H, J 10,8 Hz); 4,32 (dd, 1H, J 10,8 e 5,2 Hz)	4,16-4,21 (m)	1,84 (q, 1H, J 12,8 Hz); 2,31 (ddd, 1H, 12,8; 9,6 e 2,0 Hz)	3,54-3,59 (m, 1H)
57^e	5,55 (s, 1H)	3,72 (t, 1H, J 8,8 Hz)	3,96-4,02 (m)	3,64 (t, 1H, J 10,8 Hz); 4,30 (dd, 1H, J 10,8 e 5,2 Hz)	3,96-4,02 (m)	3,19 (qd, 1H, J 8,8 e 2,8 Hz)	3,64 (dd, 1H, J 10,4 e 2,8 Hz)
57^f	5,55 (s, 1H)	-----	-----	4,33 (dd, 1H, J 10,8 e 5,2 Hz)	-----	1,98 (q, 1H, J 13,6 Hz); 2,08 (ddd, 1H, J 13,2; 5,6 e 2,0 Hz)	-----
57^g	5,55 (s, 1H)	-----	-----	-----	-----	-----	-----

Relativamente à análise espectroscópica de ^{13}C RMN, podemos observar que de um modo geral, o carbono ligado ao acetal C-2 aparece a um desvio químico muito

próximo em todos os compostos (100,0 - 101,5 ppm); os carbonos do anel de eritrose (C-4, C-5 e C-6) surgem em todos os compostos a desvios químicos próximos, ou seja, $\delta = 81,7 - 82,7$ ppm para C-4, $\delta = 63,1 - 64,7$ ppm para C-5 e $\delta = 70,9 - 71,7$ ppm para C-6. Relativamente ao composto **57e**, deve referir-se que os carbonos C-2' e C-3' surgem a desvios químicos muito diferentes dos restantes compostos ($\delta = 46,7$ ppm para C-2' e $\delta = 40,6$ ppm para C-3') devido à presença do anel de 5 membros fundido com o anel de 6 membros. Nos compostos **57a-d**, os carbonos C-3' surgem a $\delta = 28,1 - 32,9$ ppm e C-2' a $\delta = 53,1 - 54,6$ ppm. Os C-4' surgem a $\delta = 40,6 - 72,8$ ppm, dependendo do substituinte R (**Tabela 4**).

Tabela 4. Dados de espectroscopia de ^{13}C RMN dos compostos **57a-e**.

Produto	^{13}C RMN								
	C2	C4	C5	C6	C2'	C3'	C4'	C4'a	C8'a
57a	100,0	81,9	63,4	71,7	53,1	28,8	72,8	120,9	136,9
57b	101,2	81,7	63,3	71,2	53,3	32,9	66,9	134,5	137,6
57c	100,2	82,7	63,2	71,0	54,2	28,1	48,2	121,5	138,6
57d	101,5	82,2	63,1	70,9	54,6	31,2	40,6	126,8	136,5
57e	101,0	82,4	64,7	71,1	46,7	40,6	57,3	127,6	138,2

A análise de raios-X do composto **57e** permitiu determinar a configuração relativa dos novos estereocentros. A análise por raios-X indicou sem ambiguidade que a configuração em C-2' é (*R*) (**Figura 6**), confirmando que a aproximação dos reagentes para formar **57e** pela face *re*.

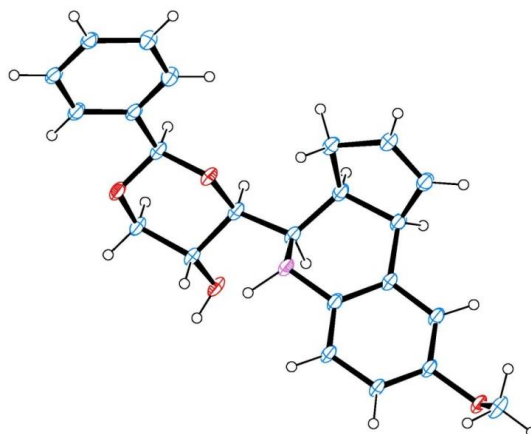
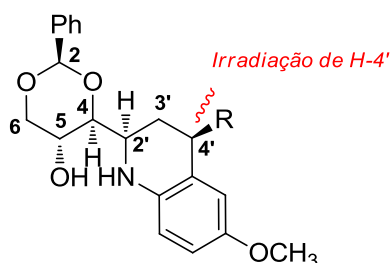


Figura 6. Estrutura de raio-x do produto **57e**.

Para os compostos **57a,c,d** foram efetuadas experiências de nOe que confirmaram a aproximação *endo* dos reagentes (**Tabela 5**). A irradiação de H-4' conduziu a um aumento da intensidade dos sinais H-4 e H-2', o que evidencia que estes prótons estão do mesmo lado da estrutura. Relativamente ao produto **57b** a mesma configuração foi confirmada por NOESY.

Tabela 5. Dados de espectroscopia de RMN de nOe, resultantes da irradiação de H-4'.



Produto	RMN de nOe	
	H-4	H-2'
57a	3%	2%
57c	5%	3%
57d	4%	2%

A seletividade facial da reação pode ser explicada pela coordenação bidentada do átomo de boro do BF₃-éter, quando inserido no esqueleto quiral da eritrose. Ocorre a formação de um anel de seis membros, entre o átomo de boro, o oxigênio do grupo hidroxila, e o átomo de nitrogênio imínico (**Figura 7**), impedindo a rotação em torno da

ligação α do aza-dieno e deste modo conferindo à estrutura maior rigidez, o que permite a diferenciação das faces.

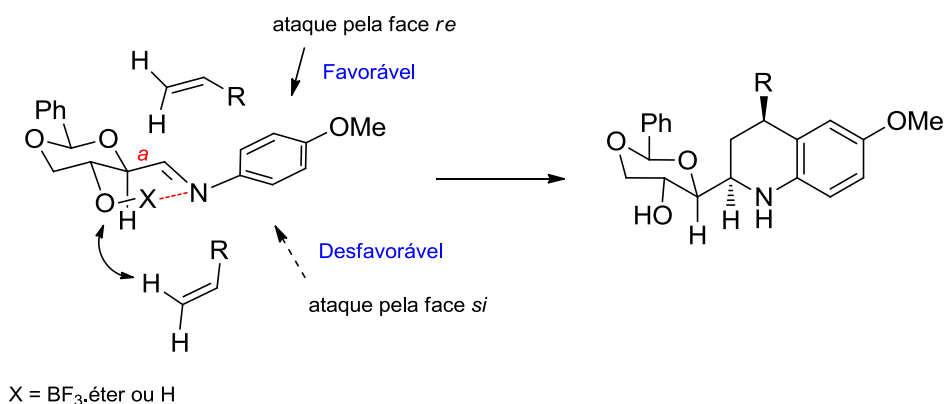


Figura 7. Formação do anel de seis membros devido à coordenação do boro ou à formação da ligação de hidrogénio entre o átomo de nitrogénio da imina e o grupo γ -hidroxilo do 2-azadieno.

Nos casos em que a imina foi combinada com os dienófilos na ausência de catalisador (**57a,b**) as reações também foram totalmente seletivas. A ligação de hidrogénio intramolecular envolvendo o álcool e o átomo de nitrogénio é capaz de conferir a mesma restrição de rotação à estrutura, tal como acontece com a coordenação com o boro.

A ligação de hidrogénio é a chave para o sucesso nas reações enantiosseletivas de Povarov catalisadas por ácidos Brønsted, de acordo com o protocolo de Akiyama. A função *o*-hidroxilanilina presente na unidade 2-azadieno é determinante para que o grupo hidroxilo estabeleça uma ligação de hidrogénio intramolecular com o ácido fosfórico quiral usado como catalisador.^{53a}

No presente trabalho o grupo γ -hidroxilo incorporado na unidade quiral alifática evita a utilização do ácido fosfórico quiral dispendioso, constituindo uma alternativa para a indução de seletividade facial em reações $[4\pi+2\pi]$. O empacotamento dos hidrogénios do dienófilo com os protões H-4 da unidade de eritrose (**Figura 7**) explica a eficácia do impedimento do ataque pela face *si* do 2-azadieno, ficando a face *re* livre para o ataque pelo dienófilo. De acordo com a análise

de raios-X do composto **57e** ilustrada na **Figura 6** a aproximação dos reagentes ocorre pelo modo *endo*, conforme a **Figura 8**.

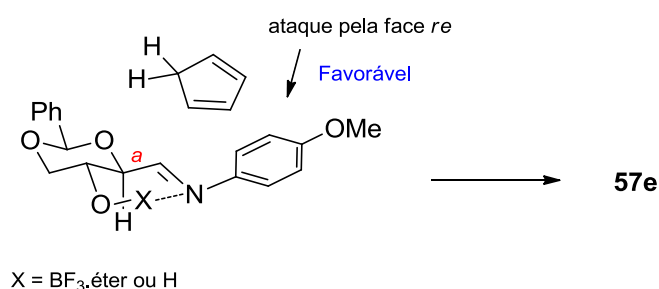
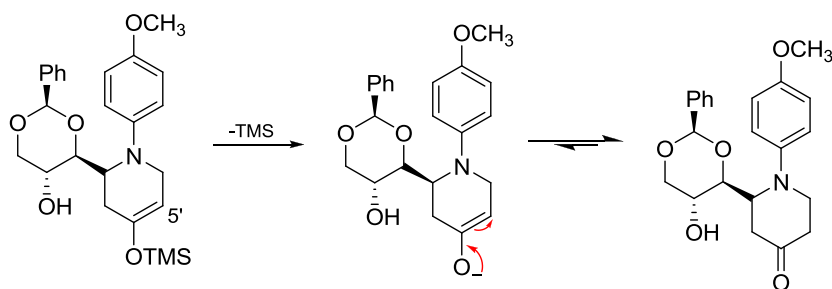


Figura 8. Ataque favorável *endo* do ciclopentadieno ao 2-azadieno.

A reação do azadieno **56** com o 2,3-dimetil-1,4-butadieno dá origem aos produtos **58a** e **57g** como consequência da cicloadição $[4\pi+2\pi]$ de polaridade normal e de polaridade inversa respectivamente. Após cromatografia apenas foi possível isolar **58a** na forma pura. O composto **57g** aparece sempre contaminado com **58a**. A reação do azadieno **56** com o dieno (buta-1,3-dien-2-iloxi)trimetilsilano origina apenas o produto da cicloadição de polaridade normal, que após eliminação do grupo sililo dá origem à cetona **58b**. O mecanismo de eliminação do grupo sililo está descrito no **Esquema 28**.



Esquema 28

No caso das reações de polaridade direta a **Figura 9** mostra como a face *si* se torna ainda mais inacessível do que nas reações de polaridade inversa. Isso deve-se a um diferente ângulo de ataque do dieno relativamente à imina. A face *re* pelo contrário torna-se mais favorável ao ataque. Assim os produtos resultantes da cicloadição de polaridade direta apresentam tal como os de polaridade inversa também configuração *R* no novo centro estereogénico C-2'.

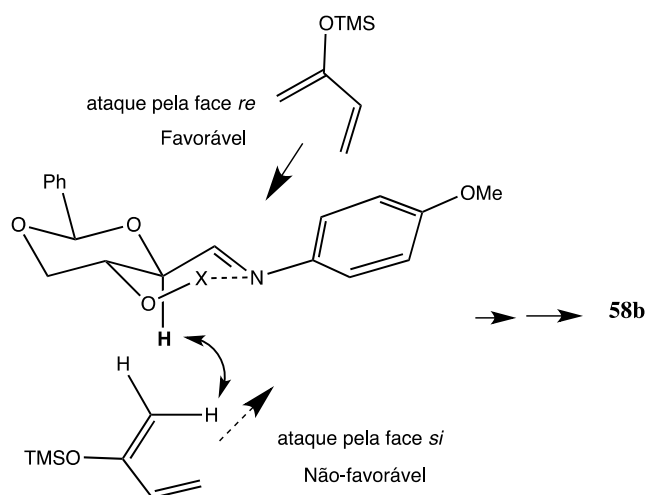
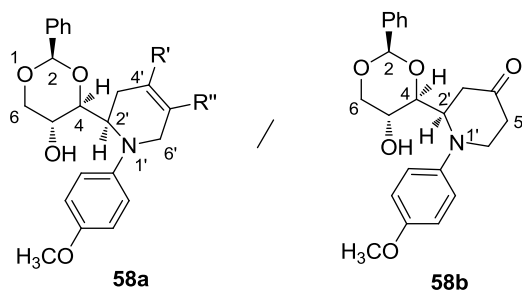


Figura 9. Ataque de (buta-1,3-dien-2-iloxi)trimetilsilano às duas faces da imina.

Nos espectros de ^1H RMN dos compostos **58a,b**, destacam-se os sinais do anel de D-eritrose (H-4, H-5 e H-6); H-4 surge em ambos os compostos na forma de multipletos a $\delta = 3,69 - 3,79$ ppm; o protão H-5 surge na forma de multipletos a $\delta = 3,69 - 3,97$ ppm; os protões metilênicos H-6, surgem em ambos os compostos como dois sinais, um na forma de triplete a $\delta = 3,49$ e $\delta = 3,57$ ppm com $J = 10,8$ e $10,4$ Hz respectivamente, e o outro na forma de dupletos de dupletos com $J_{\text{gem}} = 10,8$ Hz e $J_{\text{gem}} = 10,4$ Hz e $J_{\text{vic}} = 4,4$ Hz e $J_{\text{vic}} = 5,2$ Hz. O protão H-2' surge em ambos os produtos na forma de multipletos a $\delta = 4,31 - 4,67$ ppm. O protão H-3' do composto **58a** surge na forma de dois dupletos largos a $\delta = 2,30$ e $\delta = 2,62$ ppm com acoplamento geminal $17,2$ Hz e $16,4$ Hz respectivamente. No composto **58b**, o protão H-3' surge também como dois sinais na forma de dupletos e outro como dupletos de dupletos com $J_{\text{gem}} = 14,4$ Hz e $J_{\text{vic}} = 7,6$ Hz respectivamente (**Tabela 6**).

Tabela 6. Dados espectroscópicos de ^1H RMN dos compostos resultantes da cicloadição $[4\pi+2\pi]$ de polaridade normal.



Produto	^1H RMN							
	H-2	H-4	H-5	H-6	H-2'	H-3'	H-5'	H-6'
58a	5,36 (s, 1H)	3,69- 3,73 (m)	3,69- 3,73 (m)	3,49 (t, 1H, J 10,8 Hz); 4,17 (dd, 1H, J 10,8 e 4,4 Hz)	4,31- 4,34 (m)	2,30 (d_{largo} , 1H, J 17,2 Hz); 2,62 (d_{largo} , 1H, J 16,4 Hz)	—	3,45- 3,51 (m); 3,71- 3,73 (m)
				5,40 (s, 1H)	3,75- 3,79 (m)	3,87- 3,97 (m)	3,57 (t, 1H, J 10,4 Hz); 4,24 (dd, 1H, J 10,4 e 5,2 Hz)	4,65- 4,67 (m)

A presença do grupo carbonilo em **58b** também é confirmada por ^1H e ^{13}C RMN. No espectro de ^1H RMN observa-se o desaparecimento do grupo TMS e no espectro de ^{13}C RMN surge o sinal a δ 207,6 ppm correspondente ao grupo carbonilo de uma cetona, cuja presença também foi confirmada por espectroscopia de IV pelo aparecimento da banda a 1708 cm^{-1} .

Relativamente aos dados de ^{13}C RMN, destacam-se os sinais relativos aos carbonos C-3', C-4', C-5' e C-6'. O carbono metilénico C-3' surge no composto **58a** a δ = 32,4 ppm e no composto **58b** a δ = 41,8 ppm; relativamente ao carbono C-4' surge a δ = 126,2 ppm para **58a** e a δ = 207,6 ppm para **58b**, correspondendo à presença do grupo carbonilo. O C-5' surge em **58a** a δ = 126,0 ppm (carbono quaternário) e em **58b**

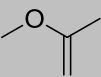
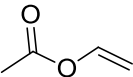
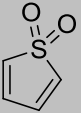
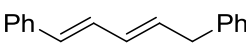
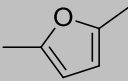
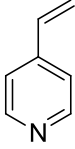

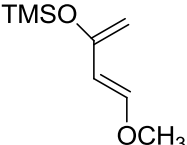
a $\delta = 39,2$ ppm (carbono metilénico). Finalmente o C-6' surge a $\delta = 51,8$ ppm e $\delta = 45,8$ ppm para os compostos **58a** e **58b** respetivamente (**Tabela 7**).

Tabela 7. Dados espectroscópicos de ^{13}C RMN dos compostos **58a** e **58b**, resultantes da cicloadição $[4\pi+2\pi]$ de polaridade normal.

Produto	^{13}C RMN								
	C2	C4	C5	C6	C2'	C3'	C4'	C5'	C6'
58a	100,6	83,9	62,7	70,8	54,7	32,4	126,2	126,0	51,8
58b	101,4	85,8	62,1	70,8	57,3	41,8	207,6	39,2	45,8

Foram ainda testados um conjunto de outros dienos, dos quais não foi possível isolar qualquer produto. Alguns espetros de ^1H RMN de algumas destas misturas reacionais apresentem indícios de formação de uma baixa percentagem do respetivo aduto mas nunca foi possível isolar qualquer produto. Nos restantes casos observou-se a formação de misturas complexas ou degradação da imina (**Tabela 8**).

Tabela 8. Conjunto de dienos/dienófilos que não resultaram na formação de produto.

Entrada	Dieno/Dienófilo	Condições Reacionais	Visualização de Produto
1		-78 °C -> t.a. 2 dias	Frações da coluna muito complexas
2		BF ₃ .éter (0,5eq.) -78 °C -> t.a. 2h	Frações da coluna muito complexas
3		BF ₃ .éter (0,5eq.) -78 °C -> t.a. 2h	Degradação da imina
4		BF ₃ .éter (0,5eq.) -78 °C -> t.a. 2h	Mistura muito complexa
5		BF ₃ .éter (0,5eq.) -78 °C -> t.a. 2h	Clivou acetal e polimerizou
6		BF ₃ .éter (0,5eq.) -78 °C -> t.a. 2h	Frações da coluna muito complexas
7		Sem catalisador -78 °C -> t.a. “overnight”	Crude muito complexo
8		BF ₃ .éter (0,5eq.) -78 °C -> t.a. 2h	Crude não apresenta produto

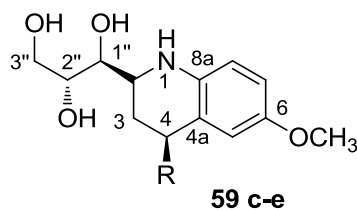
2.4 Clivagem do acetal nas THQ 57c-e

A hidrólise do acetal foi obtida por agitação de uma solução dos compostos **57a-e** em 1,4-dioxano, com uma solução aquosa de HCl 1 M (10 equiv.) à t.a. durante a noite. Os rendimentos foram quantitativos em todos os casos. Os compostos **59c-e** foram confirmados por ¹H e ¹³C RMN. Sob as mesmas condições reacionais os compostos **57a-b** resultaram na obtenção de misturas complexas.

Foi possível observar a clivagem do grupo acetal nos compostos **59c-e** pelo desaparecimento do singleto a $\delta = 5,47 - 5,57$ ppm e o desaparecimento dos dois sinais do grupo fenilo a $\delta = 7,30 - 7,50$ ppm (eliminação de benzaldeído).

Relativamente aos dados de ^1H RMN (**Tabela 9**) destacam-se os prótons H-3". No caso do produto **59c** surgem dois sinais na forma de um duplete de dupletos com $J = 12,0$ e $5,6$ Hz e um multiplete a $\delta = 3,84 - 3,90$ ppm; para **59e** surgem sinais sob a forma de dois duplete de dupletos com $J_{\text{gem}} = 12,0$ Hz e $J_{\text{vic}} = 4,0 - 6,4$ Hz; para o composto **59d** os prótons H-3" surgem na forma de multiplete a $\delta = 3,62 - 3,89$ ppm. Os prótons H-1" surgem como duplete de dupletos com $J = 5,6$ Hz e $J = 3,2$ Hz para o produto **59c**; no caso de **59d,e**, H-1" surgem como multiplete a $\delta = 3,62 - 3,95$ ppm. Quanto aos prótons H-2" surgem em **59c** e **59d** na forma de multiplete a $\delta = 3,62 - 3,95$ ppm e em **59e**, H-2" surge como um quarteto a $\delta = 4,00$ ppm com $J = 6,4$ Hz. Destacam-se também os prótons H-3 e H-4: os prótons H-3 surgem como um multiplete a $\delta = 2,31 - 2,38$ ppm no composto **59c**, enquanto em **59d** são dois sinais, um duplete de tripletos a $\delta = 1,96$ ppm com $J = 14,4$ e $12,0$ Hz, e um duplete de dupletos de dupletos a $\delta = 2,24$ ppm com $J = 14,4$ e $J = 5,6$ e $J = 2,0$ Hz; no caso de **59e**, H-3 surge como um quarteto de dupletos a $\delta = 3,11$ ppm com $J = 9,2$ e $J = 2,8$ Hz. O próton H-4 surge em **59c** na forma de duplete de dupletos a $\delta = 5,49$ ppm com $J = 10,4$ e $J = 7,6$ Hz; em **59d** como um multiplete a $\delta = 3,62 - 3,89$ ppm e em **59e** como um singleto largo a $\delta = 3,99$ ppm.

Relativamente aos três prótons aromáticos são facilmente atribuídos, através das suas constantes de acoplamento em que o próton H-5 se apresenta como um duplete com $J_{\text{meta}} = 2,4 - 2,8$ Hz; o próton H-8 surge como duplete com $J_{\text{orto}} = 8,8$ Hz e o próton H-7 aparece na forma de duplete de dupletos com constantes de acoplamento uma *orto* maior e uma *meta* mais pequena.

Tabela 9. Dados espectroscópicos de ^1H RMN dos produtos THQ **59c-e** resultantes da clivagem do acetal.

Produto	^1H RMN					
	H-2	H-3	H-4	H-1''	H-2''	H-3''
59c	4,05 (dt, 1H, J 11,2 e 3,2 Hz)	2,31-2,38 (m)	5,49 (dd, 1H, J 10,4 e 7,6 Hz)	3,91 (dd, 1H, J 5,6 e 3,2 Hz)	3,93-3,95 (m)	3,71 (dd, 1H, J 12,0 e 5,6 Hz); 3,84-3,90 (m)
59d	3,62-3,89 (m)	1,96 (dt, 1H, J 14,4 e 12,0 Hz); 2,24 (ddd, 1H, J 14,4; 5,6 e 2,0 Hz)	3,62-3,89 (m)	3,62-3,89 (m)	3,62-3,89 (m)	3,62-3,89 (m)
59e	4,11-4,16 (m, 1H)	3,11 (qd, 1H, J 9,2 e 2,8 Hz)	3,99 (s largo, 1H)	3,90-3,95 (m)	4,00 (q, 1H, J 6,4 Hz)	3,70 (dd, 1H, J 12,0 e 6,4 Hz); 3,82 (dd, 1H, J 12,0 e 4,0 Hz)

Relativamente aos espectros de ^{13}C RMN, destaca-se C-1'' que surge em todos os compostos a $\delta = 71,5 - 71,8$ ppm, C-2'' que surge a $\delta = 70,4 - 70,7$ ppm e C-3'' a $\delta = 61,6 - 62,3$ ppm. Relativamente a C-2 o sinal surge a $\delta = 55,8$ ppm no composto **59c**, a $\delta = 56,0$ ppm no composto **59d** e a $\delta = 43,3$ ppm no composto **59e**. Os carbonos da cadeia da D-eritrose (C-1'', C-2'' e C-3'') surgem a $\delta = 71,5 - 71,8$ ppm, a $\delta = 70,4 - 70,7$ ppm e a $\delta = 61,6 - 62,3$ ppm respetivamente (**Tabela 10**).

Tabela 10. Dados espectroscópicos de ^{13}C RMN dos produtos THQ **59c-e**.

Produto	^{13}C RMN					
	C2	C3	C4	C1''	C2''	C3''
59c	55,8	26,2	47,7	71,5	70,4	62,3
59d	56,0	29,9	39,2	71,5	70,4	62,3
59e	45,3	36,2	57,4	71,8	70,7	61,6

Em conclusão, é possível afirmar que foi desenvolvida uma metodologia para a preparação de THQ quirais com uma cadeia alquílica trihidroxilada em C-2.

Dienófilos ricos em eletrões reagem com a imina resultante da reação entre 2,4-*O*-benzilideno-*D*-eritrose e *p*-metoxianilina, formando THQ enantiomericamente puras, por um processo de cicloadição inversa $[4\pi+2\pi]$. A seletividade facial observada é justificada com base na relação 1,3 entre o grupo hidroxilo e o átomo de nitrogénio existente na imina derivada da *D*-eritrose.

No caso de dienófilos não ativados, é necessário adicionar $\text{BF}_3\cdot\text{éter}$ como catalisador, para facilitar a reação, observando-se no entanto em alguns casos a formação de misturas complexas ou degradação da imina.

O último objetivo do trabalho consistiria na formação de um anel de 5 membros nas estruturas **59c-e** entre o átomo de nitrogénio *N*1 e o carbono C-4'' conforme a estrutura da **Figura 10**. A importância destas estruturas está relacionada com o facto de serem semelhantes a estruturas utilizadas como ligandos do recetor da dopamina 3 (D_3).⁵⁹

No sentido de efetuar a ciclização dos produtos resultantes da clivagem do acetal (**59c-e**), foi efetuada uma tentativa na presença de $(\text{Boc})_2\text{O}/\text{NaOH}$. No entanto nestas condições não ocorreu formação do produto esperado **Figura 10**.

O trabalho futuro deverá passar por explorar estratégias alternativas que conduzam ao composto ciclizado.

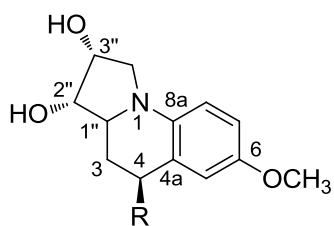


Figura 10. Produto da ciclização intramolecular N1-C4'' dos produtos 59c-e.

Capítulo 3

Parte Experimental

3. Procedimentos Gerais

Os espectros de RMN foram realizados no aparelho Bruker Avance III (^1H : 400 MHz, ^{13}C : 100 MHz) incluindo o espectro de correlação ^1H - ^{13}C (HMQC e HMBC), em CDCl_3 e D_2O . Os dados de cada espectro de RMN são indicados na seguinte ordem: desvio químico (δ/ppm), multiplicidade do sinal, número de prótons (nH), constantes de acoplamento (J/Hz), e atribuição do sinal. As multiplicidades dos sinais são: singlete (s), duplete (d), duplete de dupletos (dd), duplete de dupletos de dupletos (ddd), duplete de dupletos de quartetos (ddq), duplete de dupletos de tripletos (ddt), duplete de dupletos de dupletos de dupletos (dddd), duplete de tripletos (dt), duplete de tripletos de dupletos (dtd), triplete (t), triplete de dupletos (td), duplete de quartetos (dq), quarteto (q), quarteto de dupletos (qd), multiplete (m) e duplete de multipletos (dm). Os desvios químicos foram obtidos em partes por milhão usando o tetrametilsilano como referência interna, $\delta_{\text{H}} \text{Me}_4\text{-Si}=0$ ppm.

Os espectros de IV foram realizados num espectrofotômetro Bomem MB 104 FT-IR usando nujol em células de cloreto de sódio.

As análises de massa foram efetuadas segundo o método ESI-MS (**Bruker Microtof**).

A cristalografia de raios-X foi efetuada no Bruker SMART 1000.

Os pontos de fusão foram obtidos num aparelho Gallenkamp e não foram corrigidos.

A rotação ótica ($[\alpha]_{\text{D}}^{20}$) dos compostos quirais foi determinado num micro-polarímetro AA-1000 Optical activity, sendo expressa em $^{\circ}\text{dm}^{-1}\text{C}^{-1}$ ($\text{C}=\text{g}/100\text{mL}$).

Na cromatografia em camada fina (TLC) foram utilizadas placas de alumínio com gel de sílica 60 com 0,25 mm de espessura (Merck). A revelação foi realizada, dependendo do composto, por exposição a radiação UV de 254 nm ou por exposição a atmosfera de iodo.

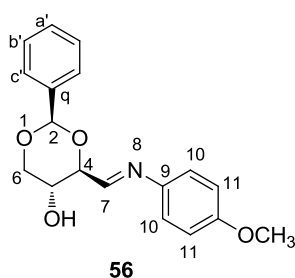
O tetrahidrofurano foi seco sobre sódio metálico e benzofenona, e destilado imediatamente antes de cada utilização. O acetonitrilo foi seco sobre hidreto de cálcio,

e destilado também imediatamente antes de cada utilização. A DMF foi seca por destilação fracionada com a eliminação de H₂O na fração de cabeça. A trietilamina foi obtida seca por destilação fracionada e guardada sob M.S. 4 Å.

O BF₃·OEt₂ foi destilado antes de cada utilização, através de uma destilação simples (T ~ 120 °C) à pressão atmosférica.

Todos os reagentes e solventes foram utilizados na sua forma comercial com exceção dos mencionados acima.

3.1 Síntese da imina (2*R*,4*S*,5*R*)-4-((*E*)-((4-metoxifenil)imino)metil)-2-fenil-1,3-dioxan-5-ol (56)



A uma solução de aldeído (0,10 g; 0,48 mmol) em MeCN seco (6 mL) contendo “moleculares sieves” 4 Å previamente ativados, foi adicionada *p*-anisidina (0,059 g; 0,38 mmol) e a mistura resultante foi deixada em agitação magnética à temperatura ambiente durante toda a noite.

Ao fim deste tempo foi enviada uma alíquota desta solução para análise de ¹H RMN, na qual se verificou a conversão dos reagentes em imina. Foi estimada a conversão para o próximo passo que ronda os 80 %.

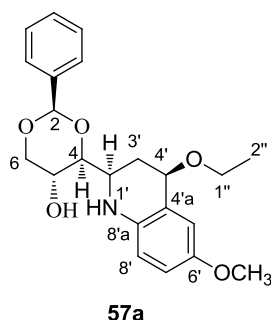
δ_H (400 MHz, CDCl₃): 3,76 (dt, 1H, *J* = 10,8 e 5,2 Hz, H-6); 3,83 (s, 3H, OCH₃); 4,14 (td, 1H, *J* = 8,8 e 5,2 Hz, H-5); 4,36 (dd, 1H, *J* = 8,8 e 1,2 Hz, H-4); 4,55 (dd, 1H, *J* = 10,8 e 5,2 Hz, H-6); 4,56 (s, 1H, OH); 5,64 (s, 1H, H-2); 6,90 (d, 2H, *J* = 10,0 Hz, H-10; H-11); 7,17 (d, 2H, *J* = 10,0 Hz, H-10; H-11); 7,39-7,43 (m, 3H, H-a' + H-c'); 7,53 -7,56 (dd, 2H, *J* = 7,2 e 2,0 Hz, H-b'); 8,13 (d, 1H, *J* = 0,8 Hz, H-7) ppm

3.2 Síntese de tetrahydroquinolinas e produtos da cicloadição D.A. normal

Procedimento Geral:

À solução anterior da imina **56** (0,15 g; 0,48 mmol) em MeCN seco (4 mL) e M.S. 4Å, colocada num banho de acetona e nitrogénio líquido a -78 °C foi adicionado BF₃-éter (0,5 eq.) nos casos indicados e o dienófilo/dieno pretendido (1-2 eq.). A mistura reacional foi levada à temperatura ambiente e ficou em agitação magnética entre 2h-18h, após o qual a solução foi filtrada através de uma camada de Celite® e o solvente evaporado à secura. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna, e os produtos foram isolados com rendimentos de baixos a excelentes (23-97%).

3.2.1 Síntese (2*R*,4*S*,5*R*)-4-((2*R*,4*R*)-4-etoxi-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-il)-2-fenil-1,3-dioxan-5-ol (**57a**)



Imina **56** (0,15 g; 0,48 mmol); MeCN seco (4 mL); etilviniléter (46 µL; 0,48 mmol); tempo de reação: 18 h. Cromatografia em coluna: sílica, acetato de etilo: éter de petróleo (3:7). Óleo amarelo (**57a**; 0,090 g; 56%).

$[\alpha]_D^{20}$ -68,0 (c 0,5 em CH₂Cl₂)

$\nu_{\text{máx}}$ (nujol): 3348 (OH); 3282 (NH) cm⁻¹

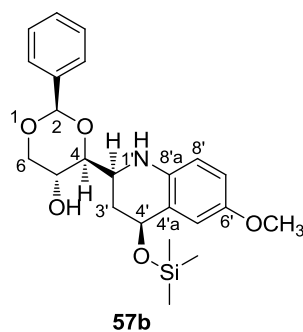
δ_H (400 MHz, CDCl₃): 1,25 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz, H-2''); 2,32 (dt, 1H, $J = 14,0$ e 4,8 Hz, H-3'); 2,52 (dt, 1H, $J = 14,0$ e 4,8 Hz, H-3'); 3,50 (dd, 1H, $J = 10,8$ e 10,0 Hz, H-6); 3,62 (dt, 1H, $J = 7,6$ e 4,8 Hz, H-2'); 3,68 (td, 1H, $J = 7,2$ e 1,6 Hz, H-1''); 3,75-3,80 (m, 2H, H-1'' + H-5); 3,78 (s, 3H, OCH₃); 3,92 (dd, 1H, $J = 9,2$ e 7,6 Hz, H-4); 4,33 (dd, 1H, $J = 10,8$ e 5,2 Hz, H-6); 4,51 (t, 1H, $J = 4,8$ Hz, H-4'); 5,47 (s, 1H, H-2); 6,56 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz, H-8'); 6,77 (dd,

1H, $J = 8,8$ e $2,8$ Hz, H-7'); 6,80 (d, 1H, $J = 2,8$ Hz, H-5'); 7,39-7,49 (m, 3H, Ph); 7,42 (dd, 2H, $J = 5,6$ e $2,0$ Hz, Ph) ppm.

δ_c (100,6 MHz, CDCl₃): 15,2 (C-2''); 28,8 (C-3'); 53,1 (C-2'); 55,9 (CH₃); 63,4 (C-5); 64,2 (C-1''); 71,7 (C-6); 72,8 (C-4'); 81,9 (C-4); 100,0 (C-2); 115,0 (C-5'); 116,4 (C-7'); 116,7 (C-8'); 120,9 (C-4'a); 126,2 (CH, Ph); 128,2 (CH, Ph); 129,0 (CH, Ph); 136,9 (C-8'a); 137,8 (Cq, Ph); 151,7 (C-6') ppm.

HRMS (ESI): calculado 408,1781 [C₂₂H₂₇NO₅Na], obtido 408,1777.

3.2.2 Síntese de (2R,4S,5R)-4-((2R,4S)-6-metoxi-4-((trimetilsilil)oxi)-1,2,3,4-tetraidroquinolin-2-il)-2-fenil-1,3-dioxan-5-ol (57b)



Imina **56** (0,15 g; 0,48 mmol); MeCN seco (4 mL); viniloxitrimetilsilano (144 μ L; 0,96 mmol); tempo de reação: 18 h; Cromatografia em coluna: sílica, acetato de etilo: éter de petróleo (1:1). Óleo amarelo (**57b**; 0,047 g; 23%).

$[\alpha]_D^{20}$ -8,75 (c 0,8 em CH₂Cl₂)

$\nu_{\text{máx}}$ (nujol): 3380 (OH) cm⁻¹

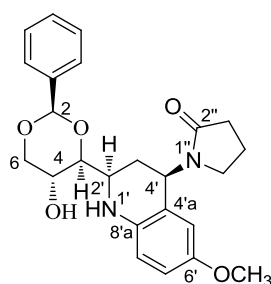
δ_H (400 MHz, CDCl₃): 0,27 (s, 9H, Si-(CH₃)₃); 2,28 (dt, 1H, $J = 13,2$ e $8,4$ Hz, H-3'); 2,37 (ddd, 1H, $J = 13,2$; 5,2 e 3,6 Hz, H-3'); 3,57 (t, 1H, $J = 10,8$ Hz, H-6); 3,69-3,73 (m, 1H, H-2'); 3,77-3,81 (m, 1H, H-4); 3,76 (s, 3H, OCH₃); 3,91 (td, 1H, $J = 9,6$ e $5,2$ Hz, H-5); 4,33 (dd, 1H, $J = 10,8$ e $5,2$ Hz, H-6); 4,95 (dd, 1H, $J = 7,6$ e $5,2$ Hz, H-4'); 5,50 (s, 1H, H-2); 6,55 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz, H-8'); 6,71 (dd, 1H, $J = 8,8$ e $2,8$ Hz, H-7'); 6,85 (d, 1H, $J = 2,8$ Hz, H-5'); 7,37-7,43 (m, 3H, Ph); 7,47-7,50 (m, 2H, Ph) ppm.

δ_c (100,6 MHz, CDCl₃): 0,4 (Si-(CH₃)₃); 32,9 (C-3'); 53,3 (C-2'); 55,7 (CH₃); 63,3 (C-5); 66,9 (C-4'); 71,2 (C-6); 81,7 (C-4); 101,2 (C-2); 114,3 (C-8'); 115,1 (C-7'); 118,3 (C-5');

126,0; 126,6 (CH, Ph); 128,3 (CH, Ph); 134,5 (C-4'a); 136,3 (Cq, Ph); 137,6 (C-8'a); 153,0 (C-6') ppm.

HRMS (ESI): calculado 358.1649 [C₂₀H₂₄NO₅], obtido 358.1654.

3.2.3 Síntese de 1-((2*R*,4*R*)-2-((2*R*,4*S*,5*R*)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona (57c)



57c

Imina **56** (0,15 g; 0,48 mmol); MeCN seco (4 mL); BF₃·éter (30 µL); *N*-vinil-2-pirrolidinona (51 µL; 0,48 mmol); tempo de reação: 2 h; Cromatografia em coluna: sílica, DCM: etanol (95:5). Óleo amarelo-acastanhado (**57c**; 0,20 g; 97%).

[α]_D²⁰ -59,1 (c 1,1 em CH₃OH)

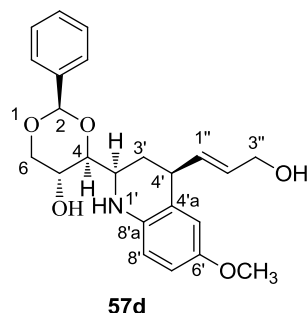
ν_{máx} (nujol): 3377 (OH); 3176 (NH); 1651 (C=O) cm⁻¹

δ_H (400 MHz, CDCl₃): 1,95-2,03 (m, 2H, H-4''); 1,94-2,05 (m, 1H, H-3'); 2,36 (ddd, 1H, *J* = 12,4; 6,0 e 2,0 Hz, H-3'); 2,47-2,53 (m, 2H, H-3''); 3,16-3,29 (m, 2H, H-5''); 3,62 (t, 1H, *J* = 10,8 Hz, H-6); 3,64-3,66 (m, 1H, H-4); 3,67 (s, 3H, OCH₃); 3,69-3,74 (m, 1H, H-2'); 3,94 (td, 1H, *J* = 9,6 e 5,2 Hz, H-5); 4,27 (dd, 1H, *J* = 10,8 e 5,2 Hz, H-6); 5,50 (s, 1H, H-2); 5,52 (dd, 1H, *J* = 12,4 e 6,0 Hz, H-4'); 6,40 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz, H-5'); 6,56 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz, H-8'); 6,63 (dd, 1H, *J* = 8,8 e 2,4 Hz, H-7'); 7,36-7,40 (m, 3H, Ph); 7,47 -7,48 (dd, 2H, *J* = 5,2 e 1,6 Hz, Ph) ppm.

δ_C (100,6 MHz, CDCl₃): 18,1 (C-4''); 28,1 (C-3'); 31,4 (C-3''); 42,5 (C-5''); 48,2 (C-4'); 54,2 (C-2'); 55,7 (CH₃); 63,2 (C-5); 71,0 (C-6); 82,7 (C-4); 100,2 (C-2); 111,8 (C-7'); 114,2 (C-5'); 117,6 (C-8'); 121,5 (C-4'a); 126,1 (CH, Ph); 126,2 (CH, Ph); 128,2 (CH, Ph); 129,0 (CH, Ph); 137,5 (Cq, Ph); 138,6 (C-8'a); 153,1 (C-6'); 176,1 (C=O) ppm.

HRMS (ESI): calculado 425,2071 [C₂₄H₂₉N₂O₅], obtido 425,2088.

3.2.4. Síntese de (2*R*,4*S*,5*R*)-4-((2*R*,4*S*)-4-((*E*)-3-hidroxi-1-prop-1-yl)-6-metoxi-1,2,3,4-tetraidroquinolin-2-yl)-2-fenil-1,3-dioxan-5-ol (57d)



Imina **56** (0,10 g, 0,30 mmol); MeCN seco (4 mL); BF₃·éter (30 µL); (*E*)-buta-1,3-dien-1-ol (0,025 g; 0,30 mmol), tempo de reação: 2 h; Cromatografia em coluna: sílica, DCM:etanol (95:5). Óleo amarelo-escuro (**57d**; 0,051 g; 43%).

$[\alpha]_D^{20}$ -37,5 (c 0,8 em CH₃OH)

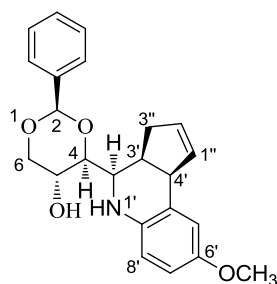
$\nu_{\text{máx}}$ (nujol): 3328 (OH) cm⁻¹

δ_{H} (400 MHz, CDCl₃): 1,84 (q, 1H, $J = 11,6$ Hz, H-3'); 2,31 (ddd, 1H, $J = 12,8$; 7,6 e 2,0 Hz, H-3'); 2,70 (s_{largo}, 1H, OH); 3,54-3,59 (m, 1H, H-4'); 3,63 (t, 1H, $J = 10,8$ Hz, H-6); 3,67-3,74 (m, 1H, H-4); 3,69-3,74 (m, 1H, H-5); 3,73 (s, 3H, OCH₃); 4,05 (td, 1H, $J = 9,6$ e 5,2 Hz, H-3''); 4,16-4,21 (m, 1H, H-2'); 4,20 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz, H-3''); 4,32 (dd, 1H, $J = 10,8$ e 5,2 Hz, H-6); 5,53 (s, 1H, H-2); 5,65 (ddt, 1H, $J = 15,2$; 9,2 e 1,2 Hz, H-1''); 5,87 (dt, 1H, $J = 15,2$ e 6,0 Hz, H-2''); 6,61 (dd, 1H, $J = 8,8$ e 2,4 Hz, H-7'); 6,65 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz, H-5'); 6,67 (s_{largo}, 1H, H-8'); 7,37-7,40 (m, 3H, Ph); 7,48-7,51 (m, 2H, Ph) ppm.

δ_{C} (100,6 MHz, CDCl₃): 31,2 (C-3'); 40,6 (C-4'); 54,6 (C-2'); 55,7 (CH₃); 63,1 (C-5); 63,3 (C-3''); 70,9 (C-6); 82,2 (C-4); 101,5 (C-2); 113,1 (C-8'); 114,6 (C-5'); 117,8 (C-7'); 126,1 (CH, Ph); 126,8 (C-4'a); 128,3 (CH, Ph); 129,2 (CH, Ph); 131,6 (C-2''); 134,7 (C-1''); 136,5 (C-8'a); 137,4 (Cq, Ph); 153,4 (C-6') ppm.

HRMS (ESI): calculado 398,1962 [C₂₃H₂₈NO₅], obtido 398,1964.

3.2.5 Síntese de (2*R*,4*S*,5*R*)-4-((4*R*)-8-metoxi-3*a*,4,5,9*b*-tetrahidro-3*H*-ciclopenta[*c*]quinolin-4-il)-2-fenil-1,3-dioxan-5-ol (57*e*)

57*e*

Imina **56** (0,15 g, 0,48 mmol); MeCN seco (4 mL); BF₃·éter (30 µL); ciclopentadieno previamente destilado (36 µL, 0,48 mmol); tempo de reação: 2 h; Cromatografia em coluna: sílica, éter etílico: éter de petróleo (1:1). Sólido branco (**57e**); 0,070 g; 44%).

$[\alpha]_D^{20}$ -43,0 (c 1 em CH₂Cl₂)

p.f. 125-127 °C

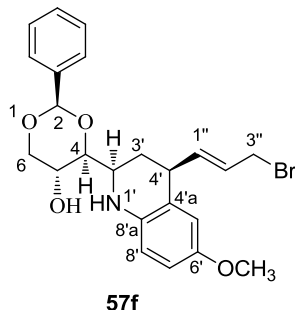
$\nu_{\text{máx}}$ (nujol): 3424 (OH); 3368 (NH); 1614 (HC=CH) cm⁻¹

δ_{H} (400 MHz, CDCl₃): 2,42 (dddd, 1H, $J = 16,0; 8,8; 2,4$ e $1,6$ Hz, H-3''); 2,70 (ddq, 1H, $J = 16,0; 9,2$ e $2,4$ Hz, H-3''); 3,19 (qd, 1H, $J = 8,8$ e $2,8$ Hz, H-3'); 3,64 (t, 1H, $J = 10,8$ Hz, H-6); 3,64 (dd, 1H, $J = 10,4$ e $2,4$ Hz, H-4'); 3,72 (t, 1H, $J = 8,8$ Hz, H-4); 3,74 (s, 3H, OCH₃); 3,96-4,02 (m, 2H, H-5 + H-2'); 4,30 (dd, 1H, $J = 10,8$ e $5,2$ Hz, H-6); 5,55 (s, 1H, H-2); 5,75 (dt, 1H, $J = 4,4$ e $1,6$ Hz, H-1''); 5,86 (m, 1H, H-2''); 6,57-6,61 (m, 3H, H-8' + H-7' + H-5'); 7,38-7,42 (m, 3H, Ph); 7,49-7,52 (m, 2H, Ph) ppm.

δ_{C} (100,6 MHz, CDCl₃): 32,3 (C-3''); 40,6 (C-3'); 46,7 (C-2'); 57,3 (C-4'); 64,7 (C-5); 71,1 (C-6); 82,4 (C-4); 101,0 (C-2); 112,3; 113,9; 117,4 (C-8', C-7', C-5'); 126,1 (CH, Ph); 127,6 (C-4'a); 128,3; 129,1 (CH, Ph); 130,8 (C-1''); 133,7 (C-2''); 137,5 (Cq, Ph); 138,2 (C-8'a); 153,1 (C-6') ppm.

Anal. Calcd para C₂₃H₂₅NO₄: C, 72,80, H, 6,64, N, 3,69. Encontrado: C 72,58, H, 6,71, N, 3,77.

3.2.6 Síntese de (2*R*,4*S*,5*R*)-4-((2*R*,4*S*)-4-((*E*)-3-bromoprop-1-en-1-il)-6-metoxi-1,2,3,4-tetraidroquinolin-2-il)-2-fenil-1,3-dioxan-5-ol (**57f**)



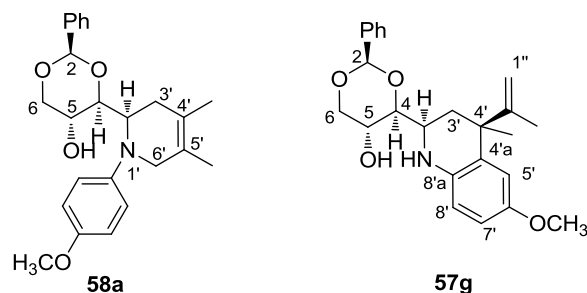
Imina **56** (0,12 g; 0,38 mmol); MeCN seco (4 mL); BF₃·éter (20 µL); (*E*)-5-bromopenta-1,3-dieno (0,12 g; 0,76 mmol); tempo de reação: 2 h; Cromatografia em coluna: sílica, DCM: etanol (95:5). Resíduo castanho (**57f**; 0,080 g; 47%).

Devido à instabilidade do produto apenas nos foi possível caracterizar por ¹H-RMN.

$\nu_{\text{máx}}$ (nujol): 3320 (OH) cm⁻¹

δ_{H} (400 MHz, CDCl₃): 1,98 (q, 1H, $J = 13,6$ Hz, H-3'); 2,08 (ddd, 1H, $J = 13,6; 5,6$ e $2,0$ Hz, H-3'); 3,74 (s, 3H, OCH₃); 4,33 (dd, 1H, $J = 10,8$ e $5,2$ Hz, H-6); 5,55 (s, 1H, H-2); 5,66 (dd, 1H, $J = 15,2$ e $9,2$ Hz, H-1'' ou H-2''); 5,96 (dd, 1H, $J = 14,8$ e $11,2$ Hz, H-1'' ou H-2''); 6,69-6,74 (m, 2H, PhOCH₃); 7,08 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz, H-8'); 7,33-7,39 (m, 3H, Ph); 7,45-7,50 (m, 2H, Ph) ppm.

3.2.7 Síntese de (2*R*,5*R*)-4-(1-(4-metoxifenil)-4,5-dimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-2-il)-2-fenil-1,3-dioxan-5-ol (58a) e (2*R*,5*R*)-4-(6-metoxi-4-metil-4-(prop-1-en-2-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-il)-2-fenil-1,3-dioxan-5-ol (57g)



Imina **56** (0,15 g; 0,48 mmol); MeCN seco (4 mL); $\text{BF}_3 \cdot \text{éter}$ (30 μL); (2,3-dimetil-1,3-butadieno (54 μL ; 0,48 mmol)); Tempo de reação: 2 h; Cromatografia em coluna: sílica, acetato de etilo: éter de petróleo (25:75).

No espectro de ^1H RMN indica a formação de 2 produtos **58a** e **57g** na proporção 3:1 em que **58a** é o produto maioritário. Foi apenas possível isolar puro o composto **58a** na forma de um óleo castanho (**58a**; 0,059 g; 31%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -34,4 (c 0,9 em AcOEt)

$\nu_{\text{máx}}$ (nujol): 3390 (OH) cm^{-1}

δ_{H} (400 MHz, CDCl_3): 1,70 (s, 3H, CH_3); 1,76 (s, 3H, CH_3); 2,30 (d_{largo} , 1H, $J = 17,2$ Hz, H-3'); 2,62 (d_{largo} , 1H, $J = 16,4$ Hz, H-3'); 3,45-3,51 (m, 1H, H-6'); 3,49 (t, 1H, $J = 10,8$ Hz, H-6); 3,69-3,73 (m, 3H, H-4 + H-5+H-6'); 3,79 (s, 3H, OCH_3); 4,17 (dd, 1H, $J = 10,8$ e 4,4 Hz, H-6); 4,31-4,34 (m, 1H, H-2'); 5,36 (s, 1H, H-2); 6,86 (d, 2H, $J = 6,8$ Hz, PhOCH_3); 6,95 (d, 2H, $J = 6,8$ Hz, PhOCH_3); 7,31 (s, 3H, Ph); 7,35-7,40 (m, 2H, Ph) ppm.

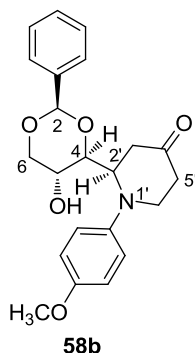
δ_{C} (100,6 MHz, CDCl_3): 16,4 (CH_3); 18,5 (CH_3); 32,4 (C-3'); 51,8 (C-6'); 54,7 (C-2'); 55,6 (CH_3); 62,7 (C-5); 70,8 (C-6); 83,9 (C-4); 100,6 (C-2); 114,8; 117,1 (CH, Ph-OCH_3); 125,9 (CH, Ph); 126,0 (C-5'); 126,2 (C-4'); 128,0; 128,6 (CH, Ph); 137,9 (Cq, Ph); 144,5 (Cq, Ph-OCH_3); 152,8 (Cq, Ph-OCH_3) ppm.

HRMS (ESI): calculado 396,2169 [$\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{NO}_4$], obtido 396,2173.

O produto minoritário da cicloadição de D.A. inversa (**57g**) aparece sempre contaminado com o produto maioritário, sendo apenas possível caracterizar alguns picos por ^1H RMN.

δ_{H} (400 MHz, CDCl_3): 5,54 (s, 1H, H-2); 6,55 (d, 1H, $J = 2,8$ Hz, H-5'); 6,57 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz, H-8'); 6,63 (dd, 1H, $J = 8,8$ e 2,8 Hz, H-7') ppm.

3.2.8 Síntese de 2-((2*R*,5*R*)-5-hidroxi-2-fenil-1,3-dioxan-4-il)-1-(4-metoxifenil)piperidin-4-ona (**58b**)



Imina **56** (0,11 g; 0,34 mmol); MeCN seco (4 mL); (buta-1,3-dien-2-iloxi)trimetilsilano (0,048 g; 0,34 mmol); tempo de reação: 18 h; Cromatografia em coluna: sílica, DCM: etanol (9,5:0,5). Óleo castanho (**58b**; 0,070 g, 53%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +57,9$ (c 0,95 em CH_2Cl_2)

$\nu_{\text{máx}}$ (nujol): 3402 (OH); 1708 (C=O) cm^{-1}

δ_{H} (400 MHz, CDCl_3): 2,41 (d_{largo} , 1H, $J = 14,8$ Hz, H-5'); 2,53 (td, 1H, $J = 15,2$ e 7,2 Hz, H-5'); 2,59 (d, 1H, $J = 14,4$ Hz, H-3'); 2,78 (dd, 1H, $J = 14,4$ e 7,6 Hz, H-3'); 3,57 (t, 1H, $J = 10,4$ Hz, H-6); 3,66-3,72 (m, 1H, H-6'); 3,75-3,79 (m, 1H, H-4); 3,79 (s, 3H, OCH_3); 3,87-3,97 (m, 2H, H-6' + H-5); 4,24 (dd, 1H, $J = 10,4$ e 5,2 Hz, H-6); 4,67 (m, 1H, H-2'); 5,40 (s, 1H, H-2); 6,88 (d, 2H, $J = 6,8$ Hz, Ph- OCH_3); 7,05 (d, 2H, $J = 6,8$ Hz, Ph- OCH_3); 7,37-7,39 (m, 5H, Ph) ppm.

δ_{C} (100,6 MHz, CDCl_3): 39,2 (C-5'); 41,8 (C-3'); 45,8 (C-6'); 55,6 (CH_3); 57,3 (C-2'); 62,1 (C-5); 70,8 (C-6); 85,8 (C-4); 101,4 (C-2); 114,9; 118,5 (CH, Ph- OCH_3); 126,0; 128,2;

129,0 (CH, Ph); 137,2 (Cq, Ph); 144,1 (Cq, Ph-OCH₃); 153,6 (Cq, Ph-OCH₃); 207,6 (C=O) ppm.

HRMS (ESI): calculado 384,1805 [C₂₂H₂₆NO₅], obtido 384,1808.

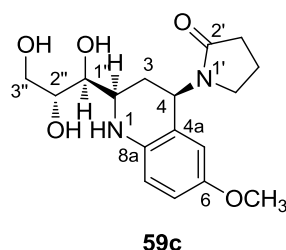
3.3. Clivagem de acetal para formar tetrahydroquinolinas tri-hidroxiladas

Procedimento Geral:

Ao composto **57c-e** dissolvido em 1,4-dioxano (6 mL) foi adicionado HCl 1M (10 eq.) sob agitação magnética à temperatura ambiente e a mistura resultante ficou em agitação durante toda a noite.

O solvente foi vaporado à secura (o benzaldeído é evaporado juntamente com o solvente) e de seguida adicionado 1,4-dioxano e resina básica (Dowex 1X2, 50-100 mesh). A mistura foi agitada brevemente, a resina foi filtrada através de papel fibra de vidro e o solvente evaporado, obtendo-se o produto puro com um rendimento quantitativo.

3.3.1 Síntese de 1-((2R,4S)-6-metoxi-2-((1S,2R)-1,2,3-trihidroxipropil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)pirrolidin-2-ona (**59c**)



Composto **57c** (0,268 g; 0,63 mmol); 1,4-dioxano (6 mL); HCl 1M (5 eq., 2,5 mL). Óleo amarelo (**59c**; 0,22 g; 100%).

$[\alpha]_D^{20} +0,8$ (c 2,45 em CH₃OH)

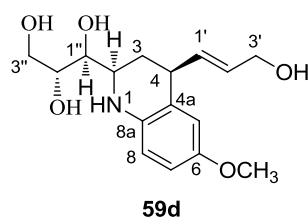
$\nu_{\text{máx}}$ (nujol): 3369 (OH); 1651 (C=O) cm⁻¹

δ_H (800 MHz, D₂O): 2,07-2,17 (m, 2H, H-4'); 2,31-2,38 (m, 2H, H-3); 2,59 (t, 2H, $J = 8,0$ Hz, H-3'); 3,14-3,22 (m, 1H, H-5'); 3,41-4,49 (m, 1H, H-5'); 3,71 (1H, dd, $J = 12,0$ e 5,6 Hz, H-3''); 3,82 (s, 3H, OCH₃); 3,85-3,90 (m, 1H, H-3''); 3,91 (dd, 1H, $J = 5,6$ e 3,2 Hz, H-1''); 3,93-3,95 (m, 1H, H-2''); 4,05 (dt, 1H, $J = 11,2$, e 3,2 Hz, H-2); 5,49 (dd, 1H, $J = 10,4$ e 7,6 Hz, H-4); 6,73 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz, H-5); 7,06 (dd, 1H, $J = 8,8$ e 2,4 Hz, H-7); 7,37 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz, H-8) ppm.

δ_C (201.2 MHz, D₂O): 17,6 (C-4'); 26,2 (C-3); 31,1 (C-3'); 43,7 (C-5'); 47,7 (C-4); 55,8 (C-2); 55,7 (CH₃); 62,3 (C-3''); 70,4 (C-2''); 71,5 (C-1''); 112,6 (C-5); 115,0 (C-7); 124,1 (C-8a); 125,0 (C-8); 130,2 (C-4a); 159,7 (C-6); 179,4 (C=O) ppm.

HRMS (ESI): calculado 337,1758 [C₁₇H₂₅N₂O₅], obtido 337,1751.

3.3.2 Síntese de (1S,2R)-1-((2R,4S)-4-((E)-3-hidroxi-prop-1-en-1-il)-6 metoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-il)propano-1,2,3-triol (59d)



Composto **57d** (0,082 g; 0,21 mmol); 1,4-dioxano (4 mL); HCl 1M (2,5 mL). Óleo amarelo (**59d**; 0,064 g; 100%).

$[\alpha]_D^{20} +7,0$ (c 1 em CH₃OH)

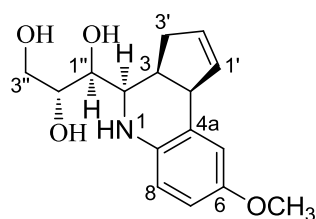
$\nu_{\text{máx}}$: 3353 (OH); 2933 (NH) cm⁻¹

δ_H (400 MHz, D₂O): 1,96 (dt, 1H, $J = 14,4$ e 12,0 Hz, H-3); 2,24 (ddd, 1H, $J = 14,4$; 5,6 e 2,0 Hz, H-3); 3,62-3,89 (m, 6H, H-4 + H-3'' + H-2 + H-2'' + H-1''); 3,76 (s, 3H, OCH₃); 4,12 (d, 2H, $J = 5,6$ Hz, H-3'); 5,62 (dd, 1H, $J = 15,2$ e 8,8 Hz, H-1'); 5,92 (dt, 1H, $J = 15,2$ e 5,6 Hz, H-2'); 6,87 (d, 1H, $J = 2,8$ Hz, H-5); 6,93 (dd, 1H, $J = 8,8$ e 2,8 Hz, H-7); 7,30 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz, H-8) ppm.

δ_C (100,6 MHz, D₂O): 29,9 (C-3); 39,2 (C-4); 55,6 (CH₃); 56,0 (C-2); 61,7 (C-3'); 62,3 (C-3''); 70,4 (C-2''); 71,5 (C-1''); 113,9 (C-7); 114,7 (C-5); 122,5 (C-4a); 124,6 (C-8); 132,2 (C-2'); 132,4 (C-1'); 134,8 (C-8a); 159,2 (C-6) ppm.

HRMS (ESI): calculado 310,1649 [C₁₆H₂₄NO₅], obtido 310,1645.

3.3.3 Síntese de (1*S*,2*R*)-1-((4*R*)-8-metoxi-3*a*,4,5,9*b*-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*c*]quinolin-4-il)propano-1,2,3-triol (59e)



59e

Composto **57e** (0,035 g; 0,092 mmol); 1,4-dioxano (2 mL); HCl 1M (1 mL). Óleo verde (**59e**; 0,027 g; 100%).

$[\alpha]_D^{20}$ -139,7 (c 0,73 em CH₃OH)

$\nu_{\text{máx}}$ (nujol): 3299 (OH) cm⁻¹

δ_H (400 MHz, D₂O): 2,44-2,53 (m, 1H, H-3'); 2,60 (ddt, 1H, $J = 15,2; 7,2$ e 2,0 Hz, H-3'); 3,11 (qd, 1H, $J = 9,2$ e 2,8 Hz, H-3); 3,70 (dd, 1H, $J = 12,0$ e 6,4 Hz, H-3''); 3,81 (s, 3H, OCH₃); 3,82 (dd, 1H, $J = 12,0$ e 4,0 Hz, H-3''); 3,90-3,95 (m, 1H, H-1''); 3,99 (s_{largo} , 1H, H-4); 4,00 (q, 1H, $J = 6,4$ Hz, H-2''); 4,11-4,16 (m, 1H, H-2); 5,81-5,84 (m, 1H, H-1'); 5,97-6,02 (m, 1H, H-2'); 6,92 (dd, 1H, $J = 8,8$ e 2,8 Hz, H-7); 6,98 (d, 1H, $J = 2,8$ Hz, H-5); 7,34 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz, H-8) ppm.

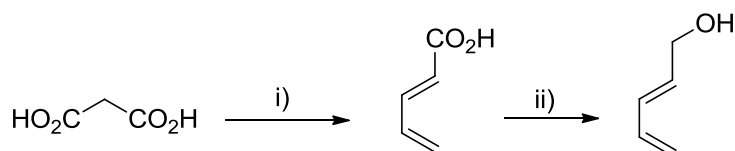
δ_C (100,6 MHz, D₂O): 30,6 (C-3'); 36,2 (C-3); 45,3 (C-2); 55,6 (CH₃); 57,4 (C-4); 61,6 (C-3''); 70,7 (C-2''); 71,8 (C-1''); 113,5 (C-7); 113,8 (C-5); 121,4 (C-4a); 124,5 (C-8); 130,7 (C-1'); 132,6 (C-2'); 134,8 (C-8a); 159,5 (C-6) ppm.

HRMS (ESI): calculado 292,1543 [C₁₆H₂₂NO₄], obtido 292,1542.

3.4 Preparação de alguns dienos

3.4.1 Síntese do (*E*)-penta-2,4-dien-1-ol (**60**)

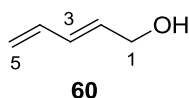
O dieno **60** foi preparado em grande escala a partir do ácido penta-2,4-dienoico, obtido por condensação de Knoevenagel entre o ácido malónico e a acroleína, seguido da redução do ácido carboxílico⁶⁰ (**Esquema 29**).



Reagentes e condições: i) CH_2CHCHO , Py; ii) a) NEt_3 , ClCO_2Et ; b) NaBH_4

Esquema 29

Após síntese do ácido penta-2,4-dienoico, procedeu-se então à síntese do dienol **60**, do seguinte modo:



A um balão de 3 tubuladuras de 250 mL, adicionou-se o ácido penta-2,4-dienoico (5,06 g; 51,60 mmol) em THF seco (77 mL) e trietilamina destilada (8,9 mL; 63,8 mmol). A mistura reacional foi colocada a $-5\text{ }^\circ\text{C}$ e através de um funil de adição adicionou-se uma solução de cloroformiato de etilo (5 mL; 52,50 mmol) em THF seco (13 mL), gota a gota, durante 15 minutos. Terminada a adição, deixou-se a mistura reacional sob agitação durante 30 minutos, mantendo a temperatura entre os $-5\text{ }^\circ\text{C}$ e $0\text{ }^\circ\text{C}$.

O precipitado de hidrocloreto de trietilamina foi filtrado sob vácuo e lavado com THF seco ($3 \times 50\text{ mL}$). As lavagens foram combinadas com o filtrado e esta solução foi utilizada na etapa seguinte sem purificação ou isolamento.

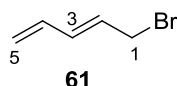
A um balão de 3 tubuladuras de 1 L, adicionou-se água (515 mL) e NaBH_4 (4,87 g; 128,80 mmol) e colocou-se sob agitação num banho de gelo. Com um funil de adição, adicionou-se, gota a gota, a solução obtida na primeira etapa, mantendo uma

agitação vigorosa e de forma a que a temperatura não exceda os 15-17 °C (~ 30 minutos). Depois de completa a adição, o banho de gelo foi removido e manteve-se sob agitação à temperatura ambiente durante 3,5 horas.

Decorrido este tempo, colocou-se a mistura reacional num banho de gelo e adicionou-se, gota a gota, HCl concentrado (20 mL). Extraíu-se a solução obtida com éter etílico (200 mL + 2× 100 mL). As fases orgânicas foram combinadas, lavadas com solução de NaOH 10% (50 mL), água (50 mL) e “brine” (50 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio, filtrada e concentrada sob vácuo. O óleo amarelo obtido foi destilado utilizando o “Kugelrohr” e trompa de água (~ 75 °C), obtendo-se um óleo incolor (**60**; 1,91 g; 44%).

δ_{H} (300 MHz, CDCl_3): 2,34 (s, 1H, OH); 4,20 (d, 2H, J 6,9 Hz, H-1); 5,11 (dd, 1H, J = 10,5 e 1,4 Hz, H-5); 5,23 (dd, 1H, J = 16,5 e 1,4 Hz, H-5); 5,81-5,90 (m, 1H, H-3); 6,22-6,42 (m, 1H, H-2 e H-4) ppm.

3.4.2 Síntese do (*E*)-5-bromopenta-1,3-dieno (**61**)

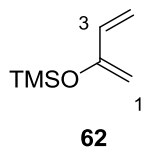


A um balão de 100 mL contendo o (*E*)-penta-2,4-dien-1-ol (**60**) (0,80 g; 9,51 mmol), em DCM (50 mL) em agitação num banho de gelo, foi adicionada trifetilfosfina (1,5 eq.; 4,06 g; 14,25 mmol) e tetrabrometo de carbono (1,5 eq.; 5,19 g; 14,25 mmol) lentamente. A mistura foi levada à temperatura ambiente e ficou em agitação magnética durante toda a noite.

A solução foi concentrada no evaporador rotativo e a mistura purificada por cromatografia “dry-flash”, utilizando como eluente uma mistura de éter de petróleo: éter etílico (2:1). O composto foi armazenado na forma de uma solução amarela em éter (**61**).

δ_{H} (400 MHz, CDCl_3): 4,04 (d, 2H, J = 7,6 Hz, H-1); 5,18 (dd, 1H, J = 8,8 e 1,6 Hz); 5,29 (dd, 1H, J = 16,4 e 1,6 Hz); 5,87-5,94 (m, 1H); 6,29-6,37 (m, 2H) ppm.

3.4.3 Síntese do (buta-1,3-dien-2-iloxi)trimetilsilano⁶¹ (**62**)



A um balão de 3 tubuladuras, contendo trietilamina destilada (11,10 mL) em DMF seca (40 mL) adicionou-se, simultaneamente, com um funil de adição, uma solução de metilvinilcetona (5,94 mL; 4,99 g; 71,1 mmol) em DMF seca (5 mL) e uma solução de TMS-Cl (10,14 mL; 8,68 g; 79,8 mmol) em DMF seca (5 mL). Deixou-se a mistura reacional sob agitação durante toda a noite, num banho de óleo a 80 – 90 °C. Após este tempo, deixou-se arrefecer a mistura reacional; adicionou-se *n*-pentano (70 mL) e filtrou-se sob vácuo o precipitado. O filtrado foi lavado com solução aq. De NaHCO₃ 5% fria (200 mL) e a fase aquosa extraída com *n*-pentano (3 x 60 mL). As fases orgânicas foram combinadas e lavadas com H₂O fria (40 mL), secas com sulfato de magnésio e filtradas. O filtrado foi submetido a uma destilação fracionada usando uma coluna de vigreux de 30 cm e um banho de óleo a ~ 70 °C.

Recolheu-se o destilado, *n*-pentano, para um balão. (T ~ 35 °C; P = 1 atm).

Transferiu-se o resíduo para um balão mais pequeno e efetuou-se a destilação fracionada usando uma coluna de vigreux de 10 cm e controlando o vácuo, recorrendo a uma trompa de água. Obteve-se um óleo incolor (**62**; 2,32 g, 23%).

δ_{H} (400 MHz, CDCl₃): 0,24 (s, 9H, CH₃); 4,35-4,37 (m, 2H); 5,08-5,11 (m, 1H); 5,47 (ddt, 1H, $J = 16,9; 1,5$ e 0,5 Hz); 6,21 (dd, 1H, $J = 17,2$ e 10,4 Hz) ppm.

Bibliografia

Bibliografia

1. Ding, K.; Anderson, J. F.; Deschamps, J. R.; Wanga, S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1027.
2. Katritzky, A. R.; Rachwal, S.; Rachwal, B. *Recent Progress in the Synthesis of 1,2,3,4-Tetrahydroquinolines e referências nele citadas.*
3. Leeson, P. D.; Carling, R. W.; Moore, K. W.; Mosely, A. M.; Smith, J. D.; Stevenson, G.; Chan, T.; Baker, R.; Foster, A. C.; Grimwood, S.; Kemp, J. A.; Marshall, G. R.; Hoogsteen, K. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 1954.
4. Nagata, R.; Tanno, N.; Kodo, T.; Ae, N.; Yamaguchi, H.; Tamiki, N.; Antoku, F.; Tatsuno, T.; Kato, T.; Tanaka, Y.; Nakamura, M. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3956.
5. Guo, F.; Chang, B. H.; Rizzo, C. *J. Bio. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 151.
6. Stanton, J. L.; Ackerman, M. H. *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 986.
7. Katritzky, A. R.; Rachwal, S.; Rachwal, B. *Tetrahedron.* **1996**, *52*, 15031.
8. Xia, C.; Heng, L.; Ma, D. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9405.
9. Uchida, M.; Chihiro, M. Morita, S.; Yamashita, H.; Yamasaki, K.; Kanbe, T.; Yabuuchi, Y.; Nakagawa, K. *Chem Pharm Bull.* **1990**, *38*, 1575.
10. Pereira N. A. L.; Santos M. M. M. *Antagonistas do receptor NMDA: três décadas de evolução no combate às doenças neurodegenerativas*; Faculdade de Farmácia, U. Lisboa **2014**.
11. Patente WO 2003015715 A2, **2003**.
12. Ramachary, D. B.; Shruthi, K. S. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 4300 e referências nele citadas.
13. Su, D.S.; Lim, J. J.; Tinney, E.; Wan, B.L.; Young, M. B.; Anderson, K. D.; Rudd, D.; Munshi, V.; Bahnck, C.; Felock, P. J.; *et al.* *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 5119.
14. Santangelo, F.; Casagrande, C.; Miragoli, G.; Vecchietti, V. *Eur. J. Med. Chem.* **1994**, *29*, 877.
15. Nammalwar, B.; Bunce, R. A. *Molecules* **2014**, *19*, 204 e referências nele citadas.
16. Tsushima, K.; Osumi, T.; Matsuo, N.; Itaya, N. *Agric. Biol. Chem.* **1989**, *53*, 2529.

17. Nishiyama, T.; Hashiguchi, Y.; Sakata, T.; Sakaguchi, T. *Polym. Degrad. Stabil.* **2003**, *79*, 225.
18. Moon, M. W.; Morris, J. K.; Heier, R. F.; Chidester, C. G.; Hoffman, W. E.; Piercey, M. F.; Althaus, J. S.; VonVoigtlander, P. F.; Evans, D. L.; Figur, L. M.; Lahti, R. A. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 1076.
19. Alvanipour, A.; Kispert, L. D. *J. Mol. Catal.* **1988**, *48*, 277.
20. Murahashi, S. I.; Imada, Y.; Hirai, Y. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 77.
21. Crabb, T. A.; Canfield, L. M.; Bowen, D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1994**, *1*, 9.
22. Donnelly, J. A.; Farrell, D. F. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1757.
23. Tokes, A. L. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 2081.
24. Tokes, A. L.; Littkei, Gy.; Szilagyi, L. *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 2433.
25. Kuznetsov, V. V.; Aliev, A. E.; Prostavkov, N. S. *Chem. Heterocycl. Comp.* **1994**, *30*, 64.
26. Duarte, V.C.M. *Síntese assimétrica de azafagominas e derivados através da metodologia de Diels-Alder*; U. Minho: Braga, **2009**, Tese de Mestrado em Química Medicinal.
27. Pinho e Melo, T. M. V. D. *Mecanismos de Reações Orgânicas*; LIDEL: Lisboa, **2005**.
28. Fleming, I. *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*; Wiley: London, **1976**.
29. Procter, G. *Asymmetric Synthesis*; Oxford University Press: New York, **1996**.
30. Meyers, A. I.; Busacca, C. A. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6973.
31. Trost, B. M.; Godleski, S. A.; Genêt, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3930.
32. Trost, B. M.; O'Krongly, D.; Belletire, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7595.
33. Hashimoto, S. I.; Komeshima, N.; Koga, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 437.
34. Takemura, H.; Komeshima, N.; Takahashi, I.; Ikota, N.; Tomioka, K.; Koga, K. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5687.
35. Corey, E. J.; Imwinkelried, R.; Pikul, S.; Xiang, Y. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5493.
36. Furuta, K.; Shimizu, S.; Miwa, Y.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1481.
37. Steinhagen, H.; Corey, E. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1928.

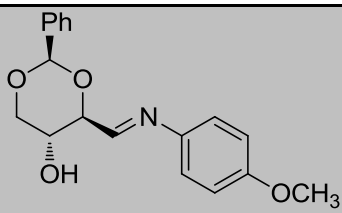
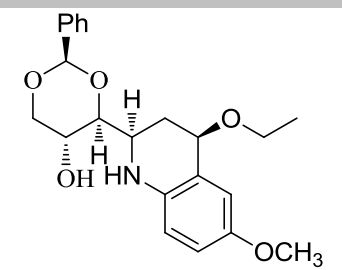
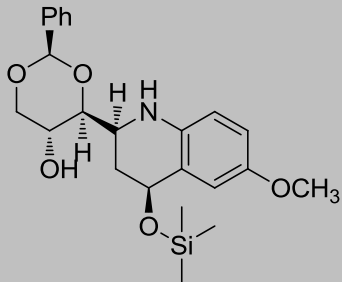
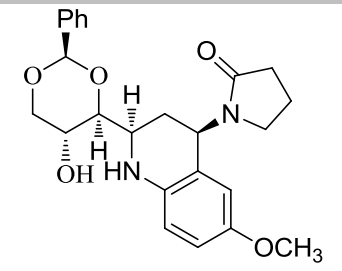
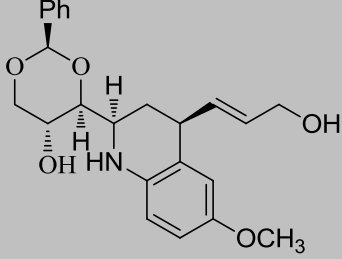
38. Steinhagen, H.; Corey, E. *J. Org. Lett.* **1999**, *1*, 823.
39. Keck, D.; Vanderheiden, S.; Brase, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *21*, 4916.
40. Caille, A. S.; Trimble, L.; Berthelette, C.; Lau, C. K. *Synlett* **1996**, *7*, 669.
41. Wiebe, J. M.; Caillé, A. S.; Trimble, L.; Lau, C. K. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11705.
42. Povarov, L. S. *Russ. Chem. Rev.* **1967**, *36*, 656.
43. Kouznetsov, V. V. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2721.
44. Bello, D.; Ram, R.; Lavilla, R. *Curr. Org. Chem.* **2010**, *14*, 332.
45. Cheng, Y. S.; Ho, E.; Mariano, P. S.; Ammon, H. L. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5678.
46. Dehnhardt, C. M.; Espinal, Y.; Venkatesan, A. M. *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 796.
47. Bohorquez, A. R. R.; Kouznetsov, V. V. *Synlett* **2010**, *6*, 970.
48. Malassene, R.; Sanchez-Bajo, L.; Toupet, L.; Hurvois, J.P.; Moinet, C. *Synlett* **2002**, *9*, 1500.
49. Zhu, Z. B.; Shao, L.-X.; Shi, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *15*, 2576.
50. Liu, H.M.; Liu, F.-W.; Zou D.-P.; Dai, G.-F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1821 e referências nele citadas.
51. a) Mayr, H.; Ofial, A.R.; Sauer, J.; Schmied, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, *11*, 2013; b) Hermitage, S.; Howard, J. A. K.; Jay, D.; Pritchard, R. G.; Probert, M. R.; Whiting, A. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2451; c) Alves, M. J.; Azoia, N. G.; Gil Fortes, A. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 727.
52. a) Ishitani, H.; Kobayashi, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7357; b) Sundararajan, G.; Prabakaran, N.; Varghese, B. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1973.
53. a) Akiyama, T.; Morita, H.; Fuchibe, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13070; For a review of Brønsted acid-catalyzed enantioselective transformations, ver: Akiyama, T. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5744; b) Liu, H.; Dagousset, G.; Masson, G.; Retailleau, P.; Zhu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4598.
54. Talukdar, S.; Chen, C.-T.; J.-M. Fang. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3148.
55. Katritzky, A.; Rachwal, B.; Rachwal, S. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3993.
56. Talukdar, S.; Chen, C. T.; Fang, J. M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3148.
57. a) Baker, S. R.; Clissold, D. W.; McKillop, A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 991; b) Zimmermann, P.; Schmidt, R. R. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 481; c) Zimmermann, P.; Schmidt, R. R.; *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 663.

58. Hadden, M.; Nieuwenhuyzen, M.; Osborne, D.; Stevenson, P. J.; Thompson, N.; Walker, A. D. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3977.
59. Ding, K. Flippen-Anderson, J. Deschamps, J. R. Wanga, S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1027–1029.
60. Jessup, P.J.; Petty, C.B.; Roos, J. Overman, L. E. *Org. Synth.* **1988**, *59*, 1; b) Tang, C.C. Wilmington, D. *Conjugated Dienols*, **1982** Patente US 4526993.
61. Chu, P. S.; Büchi, G. H. *Org. Synth. Coll.* **1988**, *6*, 445; **1978**, *58*, 163.

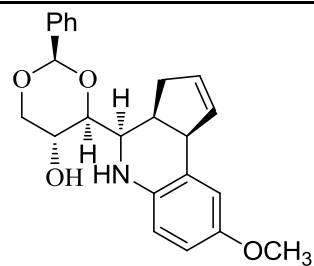
Anexo A

Anexo A

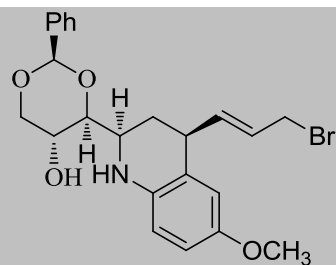
Lista de Novos Compostos:

Referência do composto	Estrutura
56	
57a	
57b	
57c	
57d	

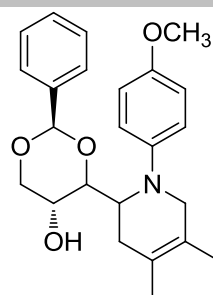
57e



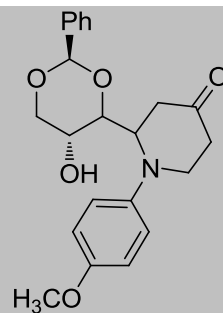
57f



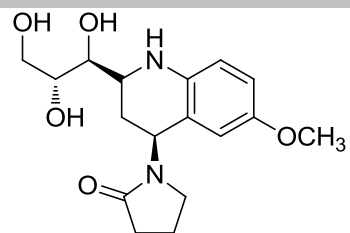
58a



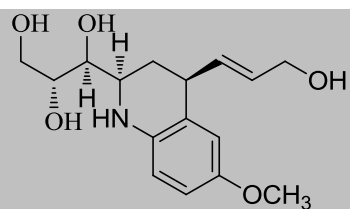
58b



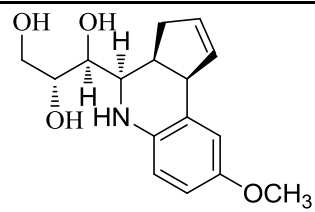
59c



59d

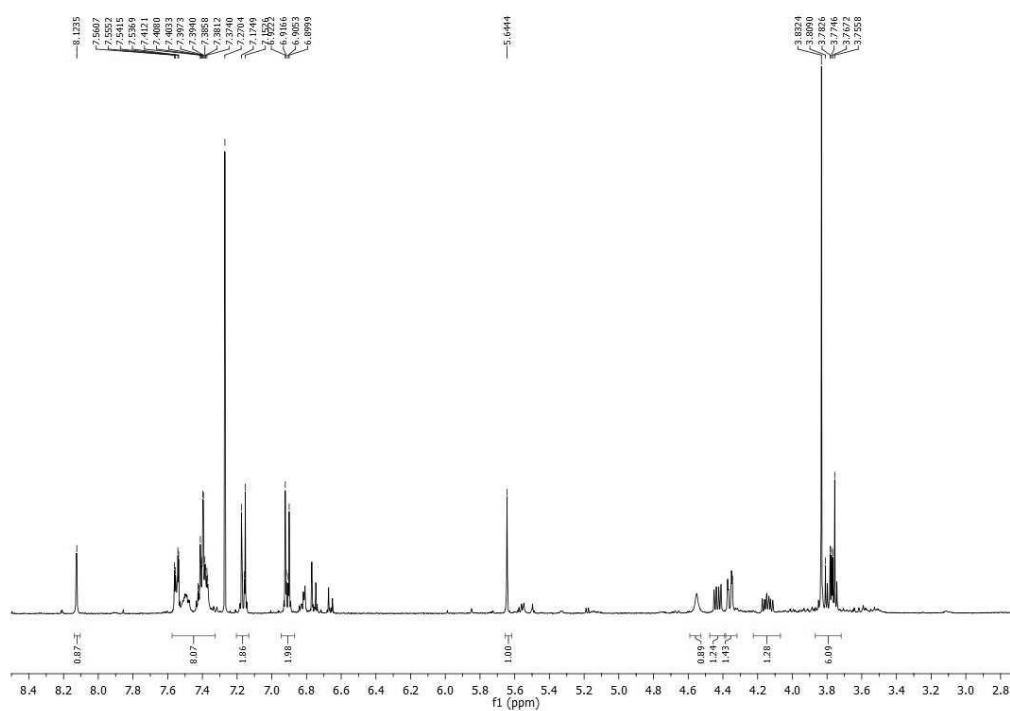
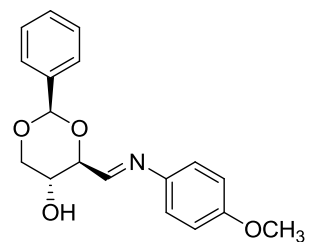


59e

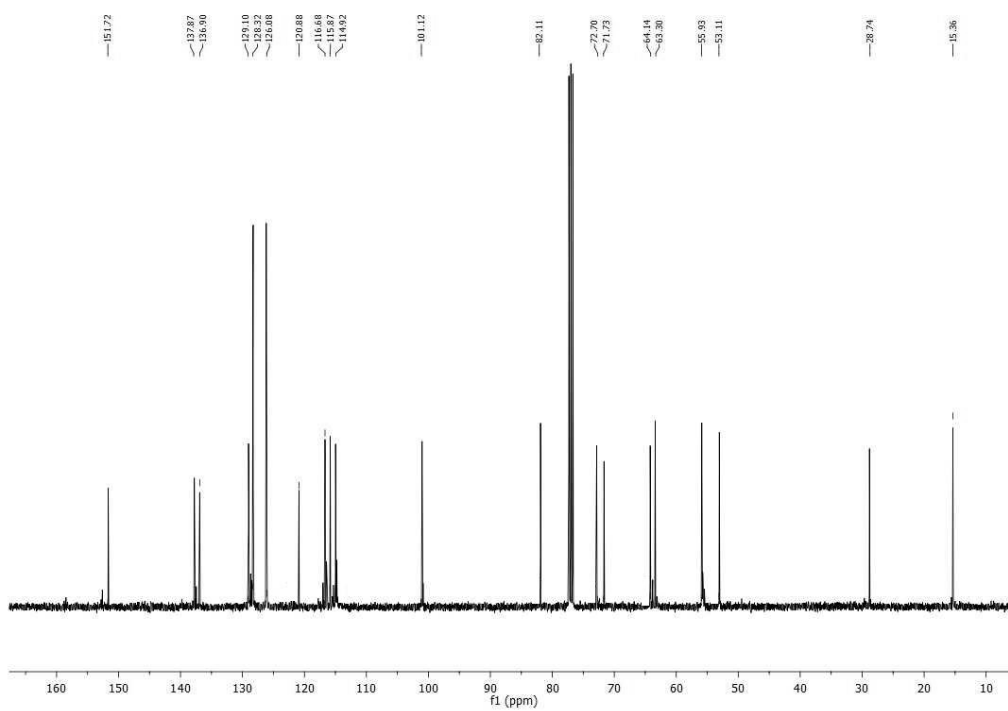
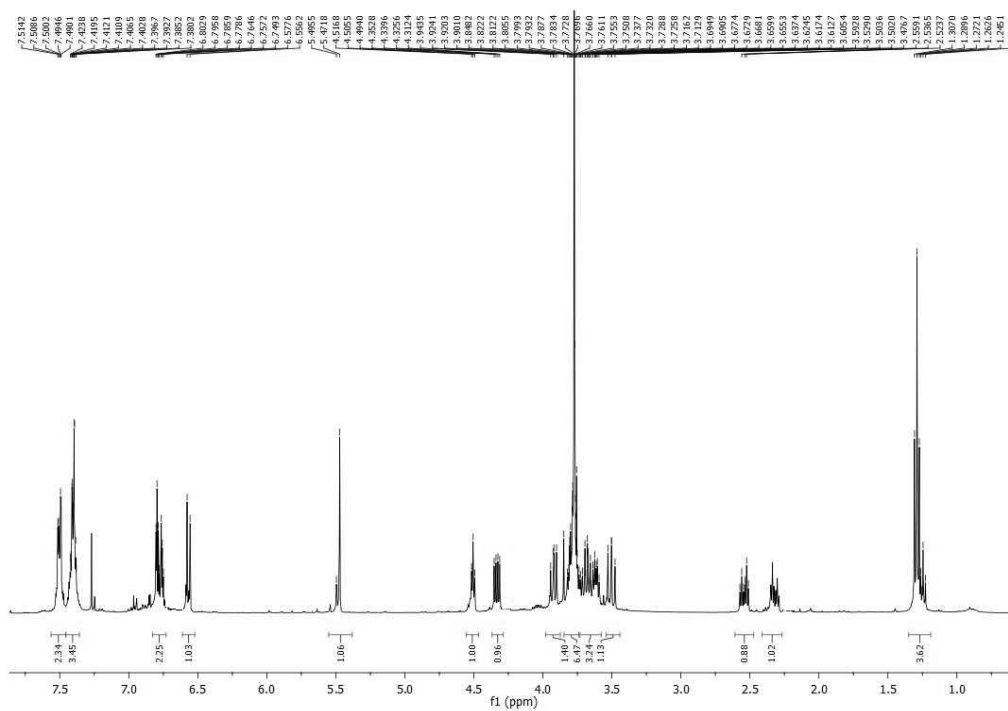
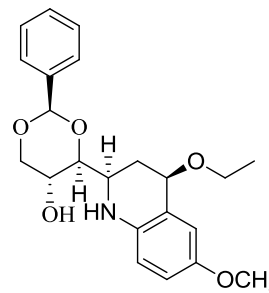


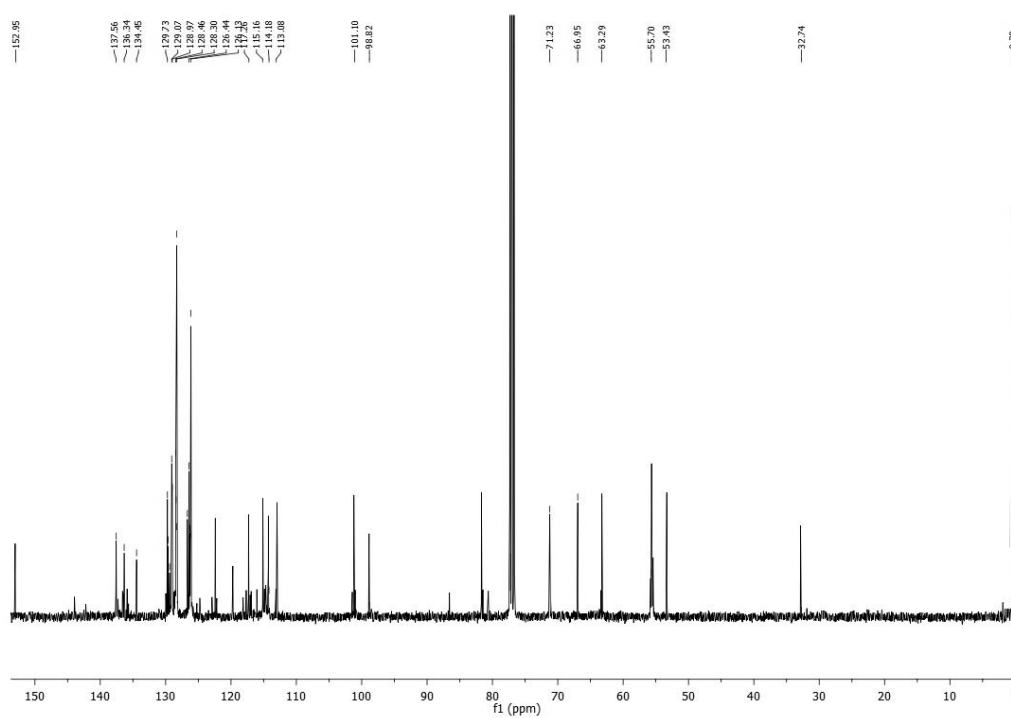
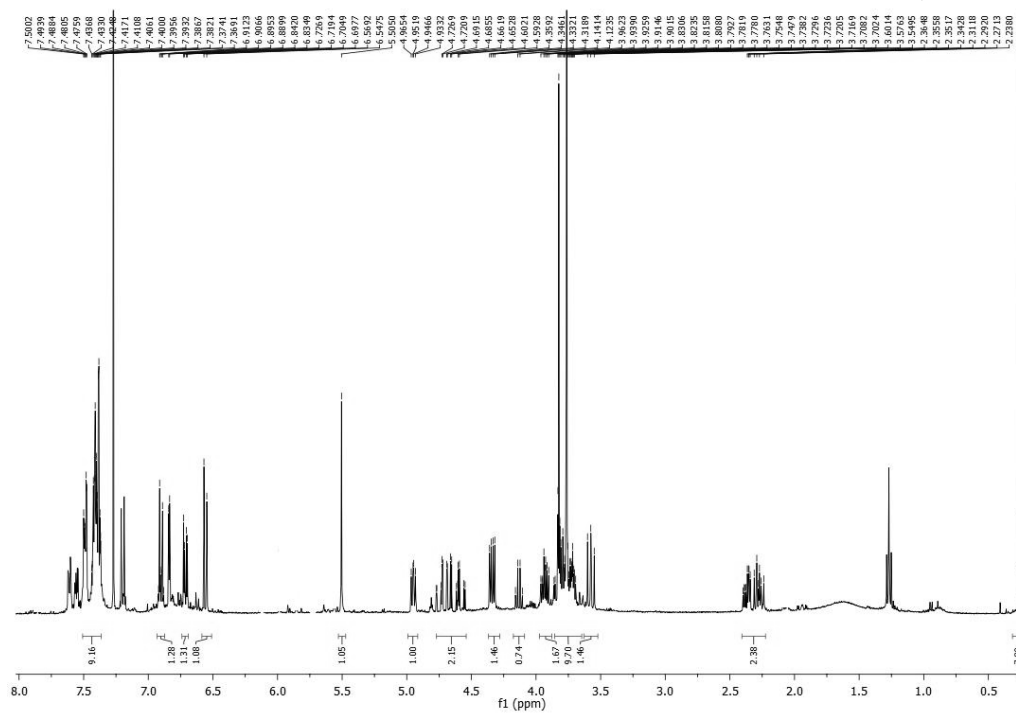
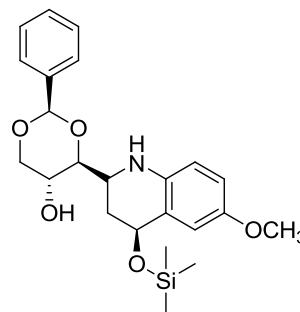
Anexo B

Anexo B

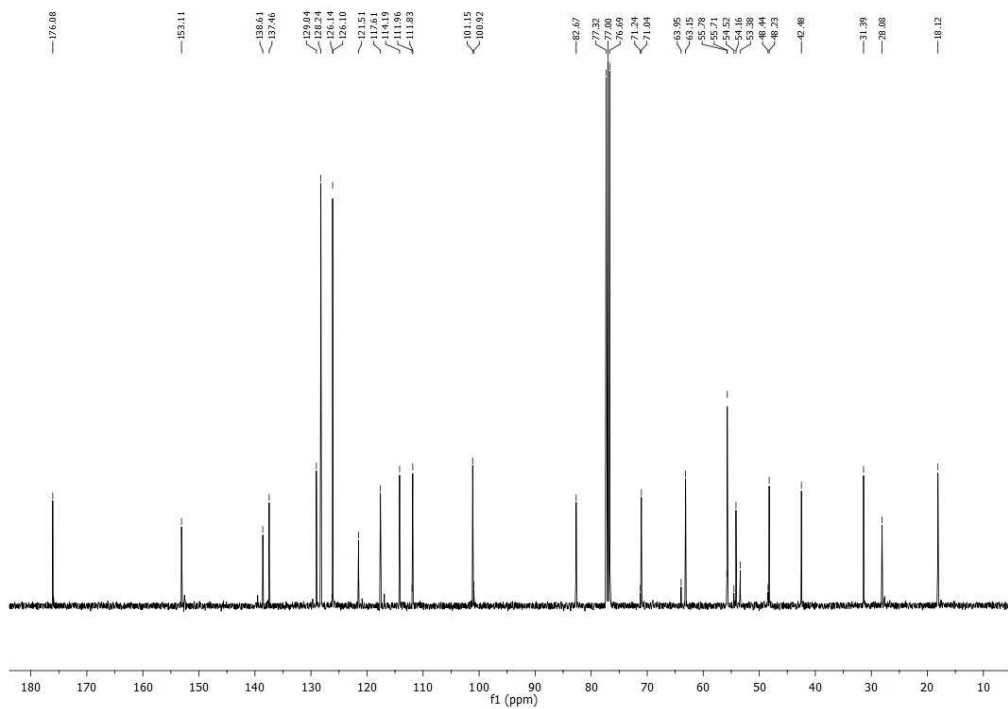
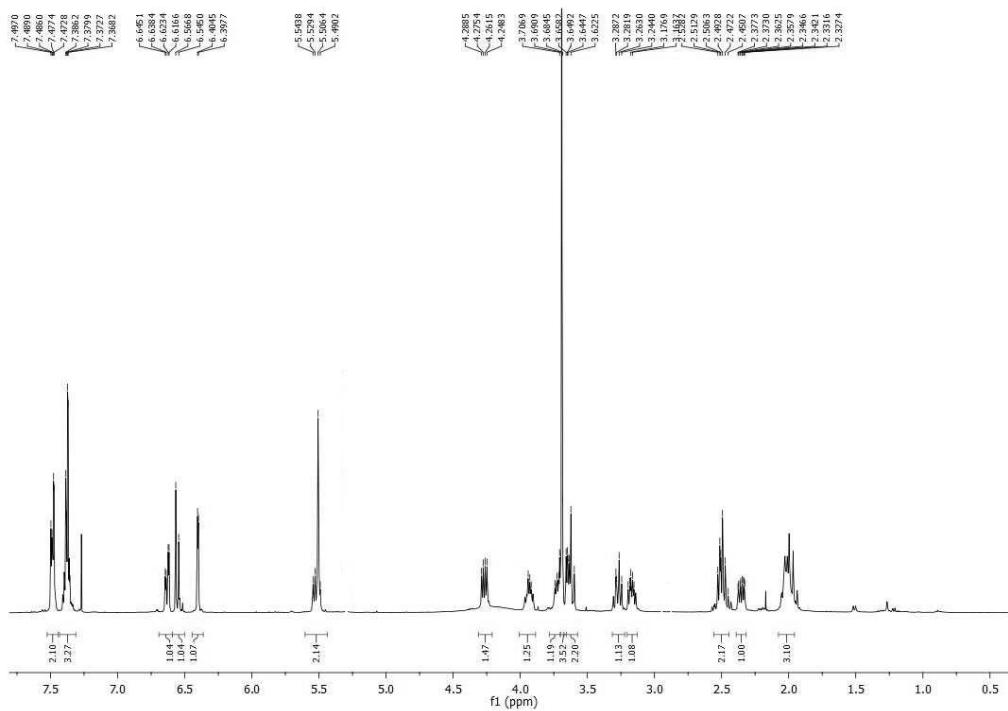
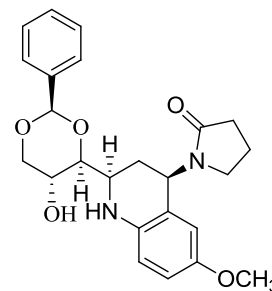
Espectro de ^1H RMN imina 56.

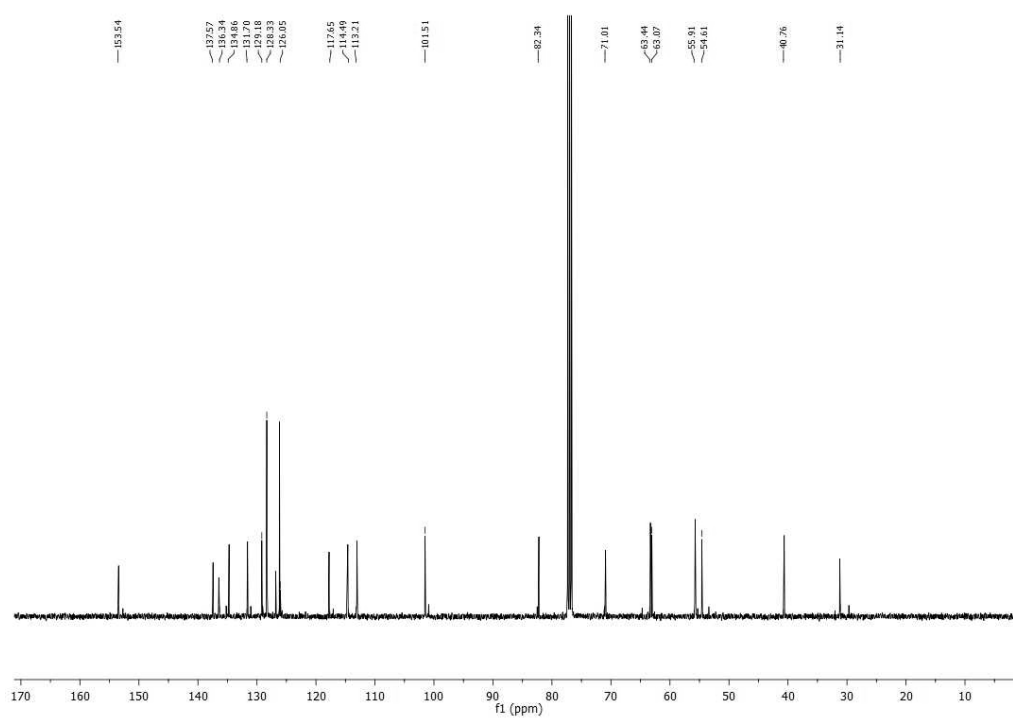
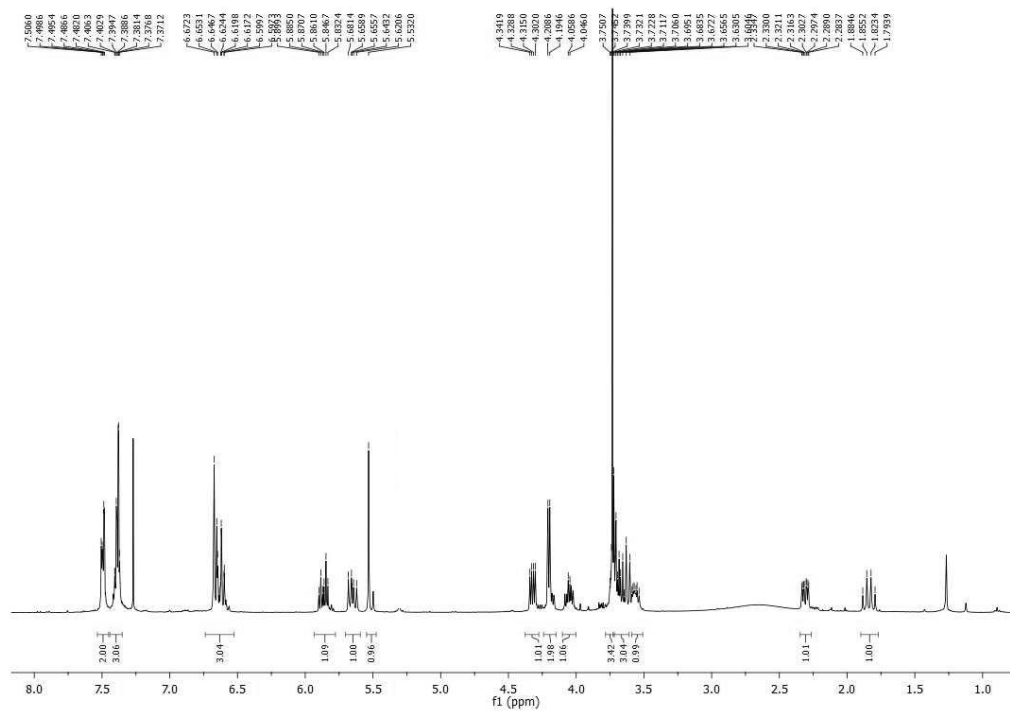
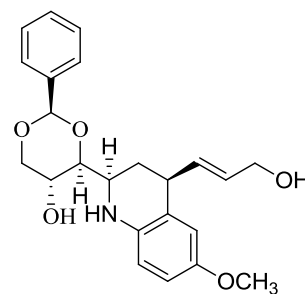
Espectros de ^1H e ^{13}C RMN do composto 57a.



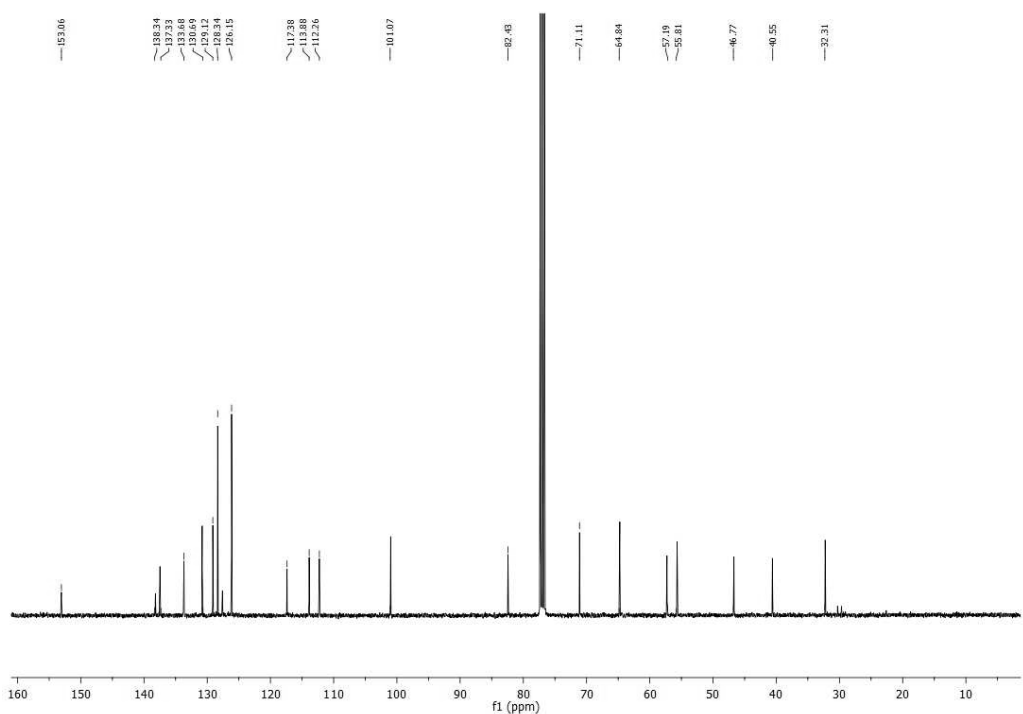
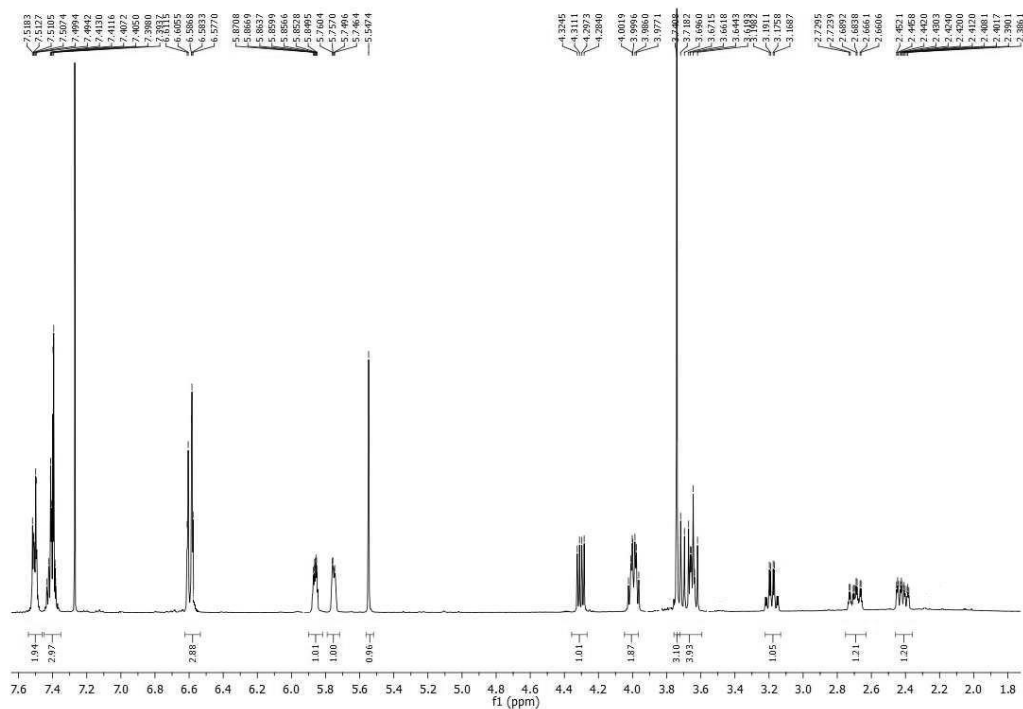
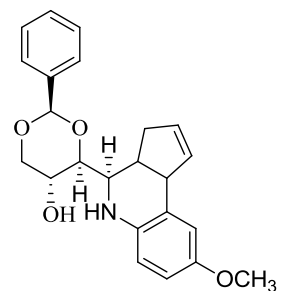
Espetros de ^1H e ^{13}C RMN do composto 57b.

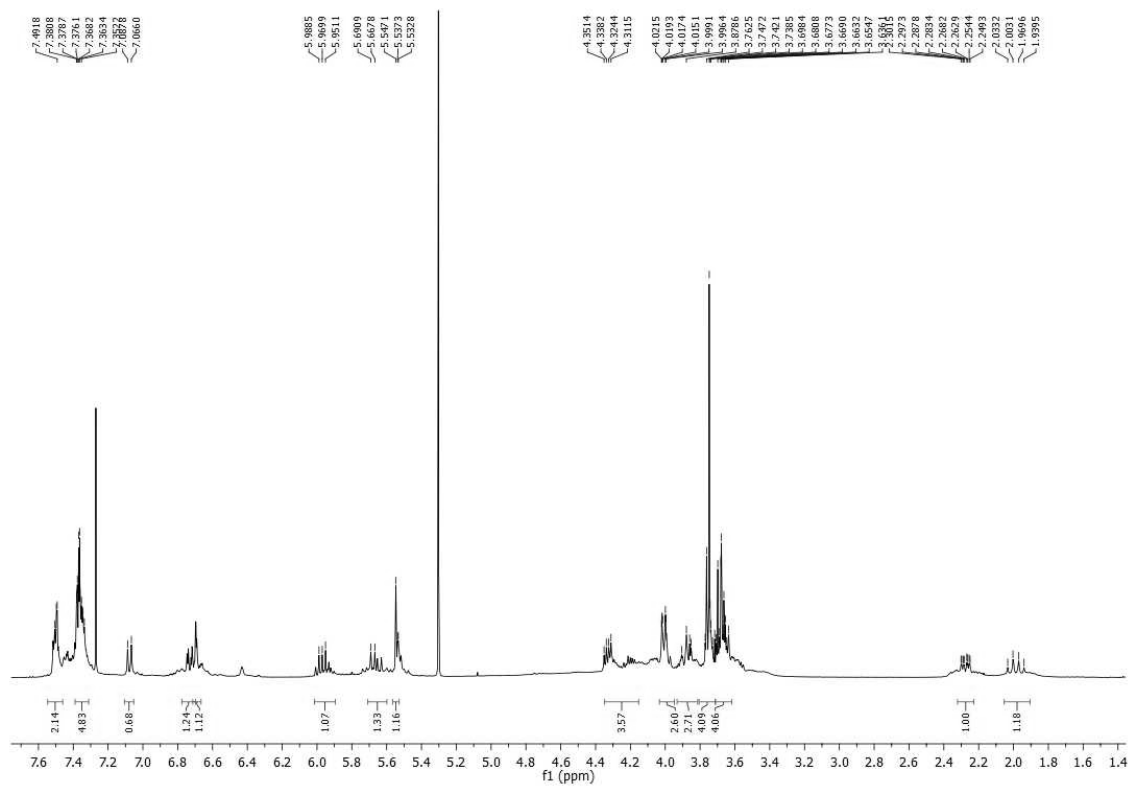
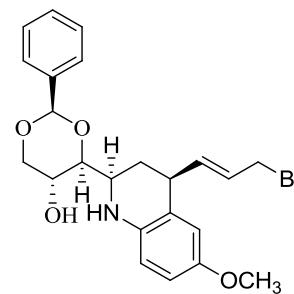
Espectros de ^1H e ^{13}C RMN do composto 57c.



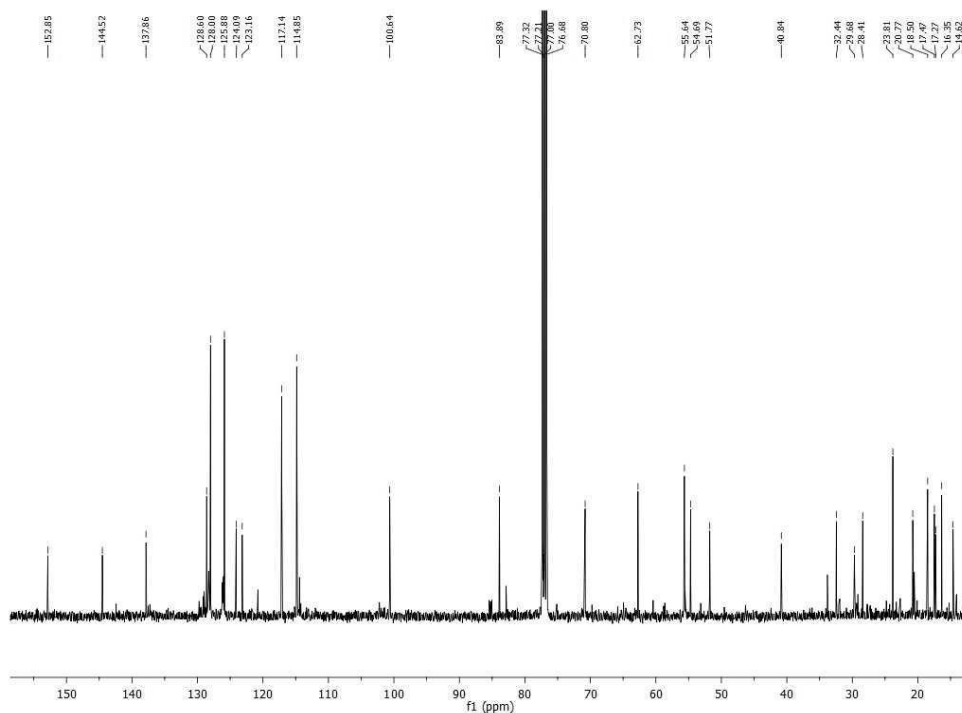
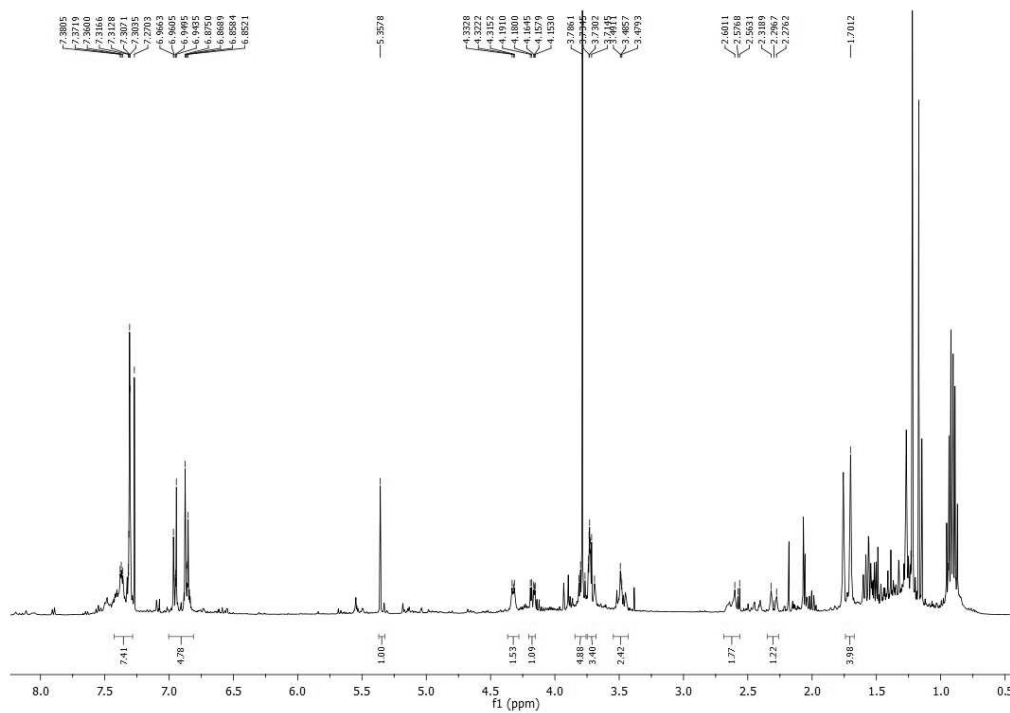
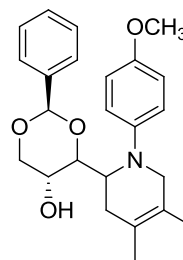
Espetros de ^1H e ^{13}C RMN do composto 57d.

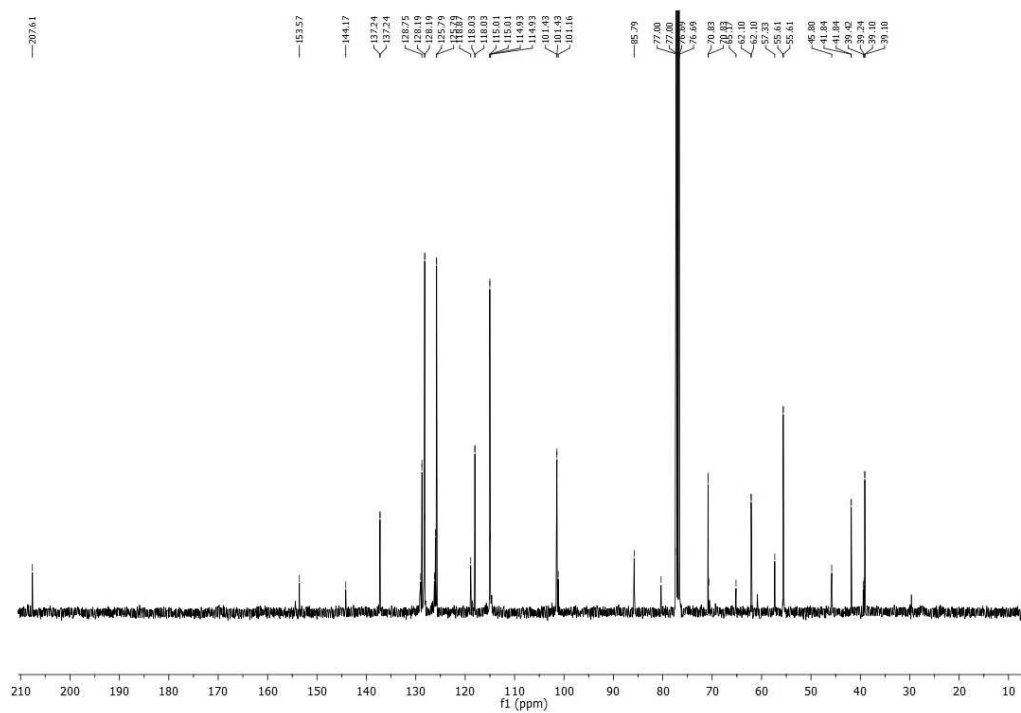
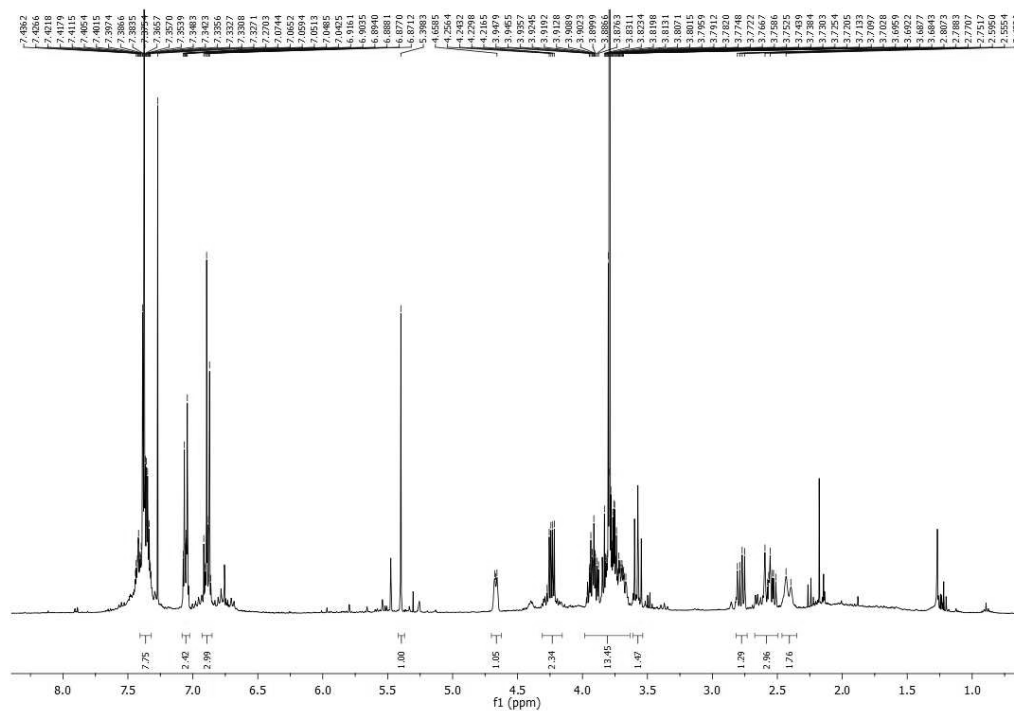
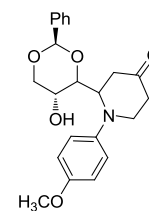
Espetros de ^1H e ^{13}C RMN do composto 57e.

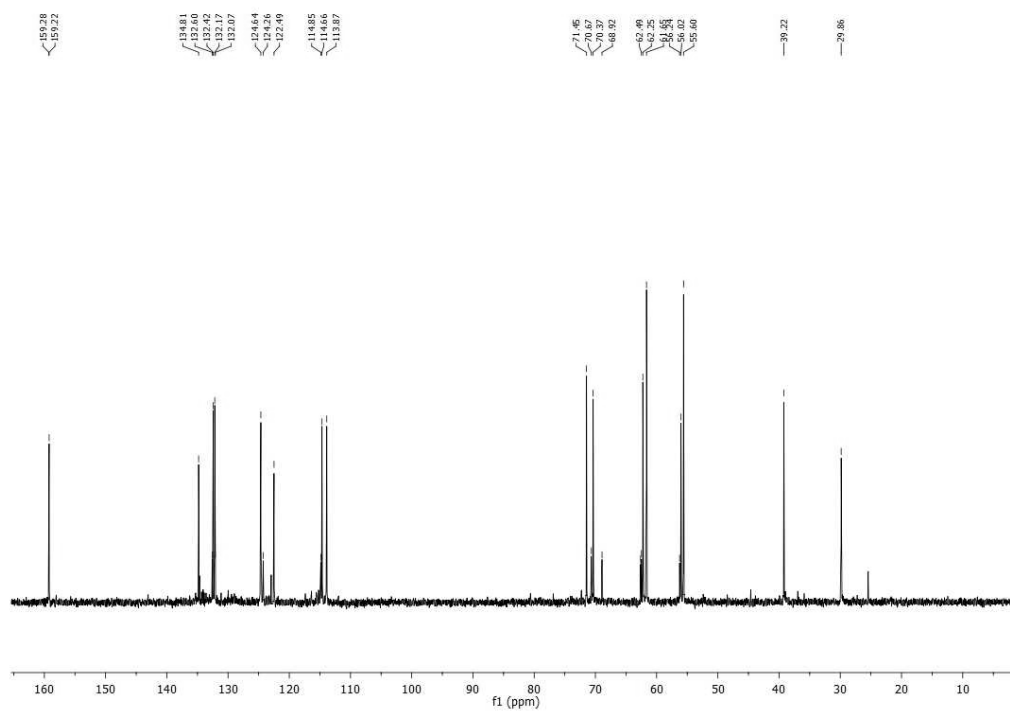
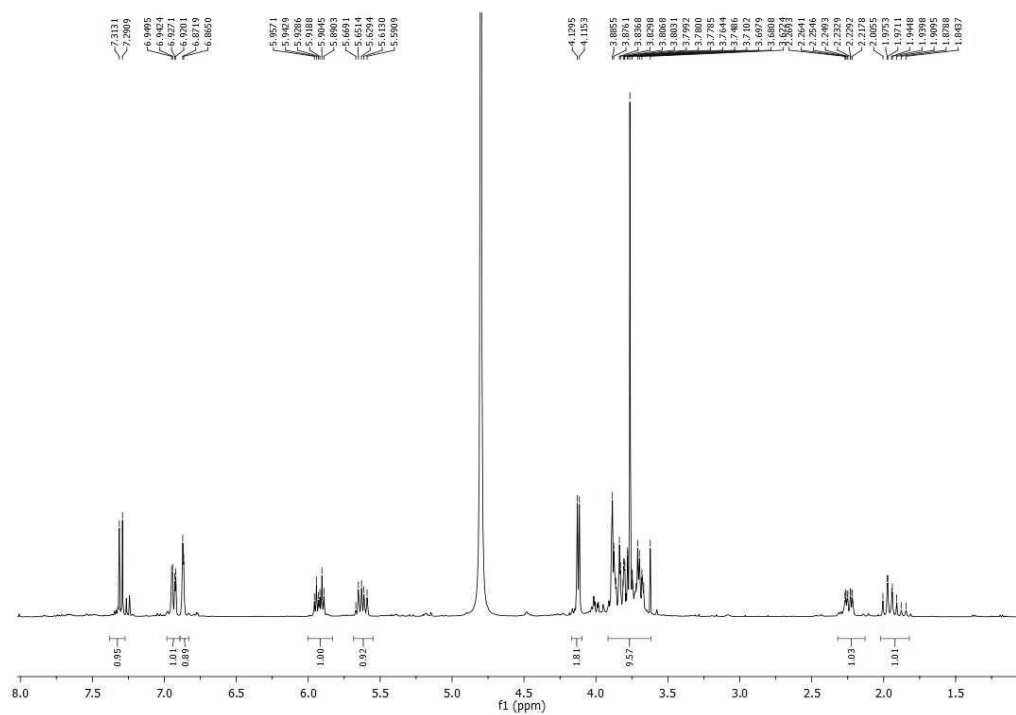
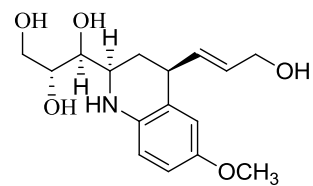


Espetros de ^1H -RMN do composto 57f.

Espetros de ^1H e ^{13}C RMN do composto 58a.



Espetros de ^1H e ^{13}C RMN do composto 58b.

Espetros de ^1H e ^{13}C RMN do composto 59d.

Espetros de ^1H e ^{13}C RMN do composto 59e.

