

Adição nucleofílica estereoseletiva de alquiltrifluorboratos de potássio a íons *N*-acilimínio cíclicos. Síntese de 5-alkil-pirrolidin-2-onas quirais

Fernando P. Ferreira (PG)^b, Adriano S. Vieira (PG)^a, Mônica F. Z. J. Amaral (PG)^a e Hélio A. Stefani (PQ)^{*a,b}

^aFaculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP - Brasil.

^bDepartamento de Biofísica, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP - Brasil.

*autor principal. E-mail: hstefani@usp.br

Palavras Chave: íons *N*-acilimínio, organotrifluoroboratos de potássio, 5-alkil-pirrolidin-2-onas.

Introdução

Reações entre íons *N*-acilimínio e nucleófilos de carbono – condensação do tipo Mannich – é um dos mais importantes métodos para introduzir substituintes no carbono α de uma amina de forma estereoseletiva.¹ Desde a descoberta pelo grupo de Speckamp² de que imidas cíclicas podem ser convertidas em íons *N*-acilimínio endocíclicos, esta tem sido envolvida em um expressivo número de aplicações sintéticas, principalmente desenvolvido para a síntese de alcalóides e outros compostos cíclicos nitrogenados biologicamente ativos. As reações de substituição nucleofílica intermolecular de precursores de íons *N*-acilimínio (derivados do *N,O*-acetal) com nucleófilos de carbono através de ativação por ácido de Lewis é de particular interesse.^{1,3}

Resultados e Discussão

Entre as várias condições de reações testadas, uma em particular é notável: tratamento do precursor do íon *N*-acilimínio **1** (0.5 mmol) com 4.0 equiv de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ como ácido de Lewis em CH_2Cl_2 a 0°C sob atmosfera inerte por 30 min, seguida pela adição de 1.2 equiv do alquiltrifluorborato **2** e 3 h a temperatura ambiente forneceu a 5-alkil-pirrolidin-2-ona **3a** com 78% de rendimento isolado e uma relação diastereoisomérica 75:25 em favor do isômero anti (determinado por análise de RMN ^1H). Esta melhor condição branda encontrada foi aplicada para as reações de 3,4,5-triacetóxi-pirrolidin-2-ona **1** com vários alquiltrifluorboratos de potássio para fornecer os respectivos adutos. Todas as reações foram monitoradas por CCD até consumo total do material de partida.

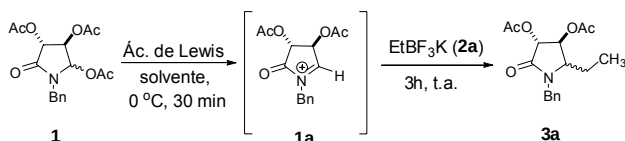


Figura 1. Reação de substituição nucleofílica intermolecular.

Todos os produtos foram isolados e caracterizados por espectroscopia de ressonância magnética nuclear e espectrometria de massas. Os produtos das reações foram obtidos em bons rendimentos, entre 63 e 86%.

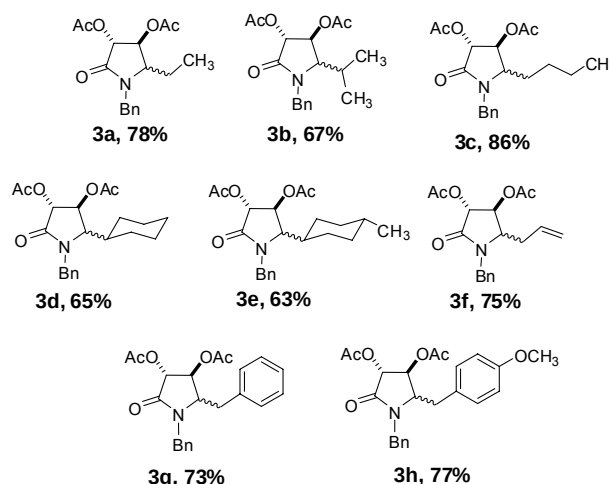


Figura 2. Produtos obtidos.

Conclusões

Em resumo, *N*-heterocíclicos foram eficientemente obtidos pela reação de alquiltrifluorboratos de potássio com íons *N*-acilimínio promovido por ácido de Lewis, fornecendo preferencialmente a *anti*-5-alkil-pirrolidin-2-onas com rendimentos de moderados a bons.

Agradecimentos

Os autores agradecem a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), CNPq e CAPES pelo apoio financeiro.

¹ For reviews of *N*-acyliminium ion chemistry, see: Speckamp, W. N.; Moolenaar, M. J. *Tetrahedron* **2000**, 56, 3817.

² Hubert, J. C.; Wijnberg, J. B. P. A.; Speckamp, W. N. *Tetrahedron* **1975**, 31, 1437.

³ Vieira, A. S.; Ferreira, F. P.; Fiorante, P. F.; Guadagnin, R. C.; Stefani, H. A. *Tetrahedron* **2008**, 64, 3306.