



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
CAMPINAS- UNICAMP
INSTITUTO DE QUÍMICA

Tese de doutorado

***Reação de α -amidoalquilação de íons
N-acilimínio com nucleófilos de carbono em sistema
micelar SDS/água, na ausência de solvente
e em líquido iônico.
Aplicação na síntese de um análogo da febrifugina.***

Nilton Soares Camilo

Orientador:
Prof. Ronaldo Aloise Pilli

Campinas, Agosto 2006

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE
QUÍMICA DA UNICAMP

C147r	<p>Camilo, Nilton Soares. Reação de α-amidoalquilação de íons N- acilimínio com nucleófilos de carbono em sistema micelar SDS/água, na ausência de solvente e em líquido iônico. Aplicação na síntese de um análogo da febrifugina / Nilton Soares Camilo. -- Campinas, SP: [s.n], 2006.</p> <p>Orientador: Ronaldo Aloise Pilli</p> <p>Tese - Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química.</p> <p>1. Sistema Micelar. 2. Ausência de solvente. 3. Líquido iônico. 4. Íons N-acilimínio. I. Pilli, Ronaldo Aloise. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Química. III. Título.</p>
-------	--

Título em inglês: α -amidoalkylation of N-acyliminium ions with carbon nucleophiles in SDS/water, under solvent-free condition and in ionic liquid. Application to the synthesis of a febrifugine analog

Palavras-chaves em inglês: Micelles, Solvent-free, Ionic liquid, N-acilimínio ion

Área de concentração: Química Orgânica

Titulação: Doutor em Ciências

Banca examinadora: Ronaldo Aloise Pilli (orientador), Carlos Kleber Zago de Andrade, Fábio Simonelli, Paulo José Samenho Moran, Raquel Marques Braga

Data de defesa: 31/08/2006

Viver em apenas um planeta pode limitar nossos passos, no entanto, quando se busca caminhar com visão da ciência, estes passos se tornam ilimitados. Mas para ser um cientista não basta caminhar, tem que se equacionar cada passo de forma à mostrar um novo caminho a si mesmo e principalmente aos outros.

Nilton Soares Camilo 1998

Dedico este trabalho

*À minha família, principalmente aos
meus pais: José e Laudelina, por todo
apoio e motivação.
Marcelo Costa (in memoriam).*

Agradecimentos

A minha família

Aos meus pais, irmãs e demais membros da família que apesar da minha ausência do convívio familiar sempre me deram amparo e acima de tudo motivação. Sempre.

Ao Prof. Ronaldo Aloise Pilli, pela oportunidade de trabalhar em pesquisa de forma envolvente e pela aprendizagem adquirida no grupo.

Aos colegas e amigos do Laboratório pelo convívio agradável e acima de tudo pela contribuição de todos nesse trabalho. Como não poderemos reviver esse período, fica aqui registrado apenas os nomes, apesar da saudade ser o substantivo maior. Mayrinha (alegria e simpatia são mero detalhes, o resto complementa tudo), César (que tem potencial para ser Lattes), Andréa (que convívio desde Brasília, melhor assim), Leilinha (apesar do diminutivo é gente grande e que cresce), Cileninha (desde IC me atazana, mas é uma paixão de pessoa e me ajudou de forma imperativa nas correções), Giovanni (companheiro em muitas horas e de sempre. Valeu pelas dicas e correções), Elaine (valeu pela companhia no corujão), Liliane (simpatia e companhia agradável), Betinho (muitas discussões sobre química e companheiro, sempre) Gustavo (irmão adotivo, grande convívio e muita colaboração), Ingrid (amigável e companhia no corujão), Manuel (sangue bom, persistente), Roberta (valeu pelas dicas finais e ajuda burocrática), Diogo (grande cidadão, também colaborou nas correções), Lápiz, Ramon, Ivan, (já se foram mas deixaram grandes contribuições nesse trabalho), Leonardo1 (amigável e valeu pela dica eletrônica dos espectros), Zé Tatu (já se foi, mais ainda se pode ouvir os ecos dos assovios), Fernando, Adão, Leonardo2 (em busca de fazer melhor), Marlinha (chegou no final, mas contribuiu muito nas correções do texto, gente fina), Patricinha (grande contribuição no refino textual, pessoa atenciosa), Luiz e Laura (os galácticos que acompanham sempre com motivação), Burtuloso (convívio e discussão filosóficas) Ilton (baiano, simplesmente soma todos os adjetivos relatados e acrescenta pimenta ao seu gosto. Valeu pela primeira leitura dos capítulos da tese). MMM (apoio e motivação incondicional). Aos demais colegas e amigos da Unicamp, USP, UnB e UFG valeu pela companhia. Sempre.

Ao CNPq, FAPESP, Unicamp e Instituto de Química pelo apoio ao projeto.

Súmula curricular

Nilton Soares Camilo

1-Formação acadêmica:

- 1.1. 2000-2006 Doutorado em Química- UNICAMP- Campinas/SP
- 1.2. 1998-2000 Mestre em Química- UnB- Brasília/DF
- 1.3. 1994-1998 Bacharel em Química- UFG- Goiânia/Go

2- Participação em Projetos de Pesquisa:

- 2.1. 2000-2006 – **Doutorado**- “Reação de α -amidoalquilação de íons *N*-acilimínio com nucleófilos de carbono em sistema micelar SDS/água, na ausência de solvente e em líquido iônico. Aplicação na síntese de um análogo da febrifugina.”
- 2.2. 1998-2000- **Mestrado**- “Síntese total e diastereosseletiva do feromônio-Eldanolídio”
- 2.3. 1995-1998- **Iniciação científica**- Síntese de derivados nitrogenados- 8,4'- Oxineolignanas.

3. Publicações em Periódicos Internacionais e Patente

- 3.1. Camilo, N.S; Pilli, R.A “Addition of carbon nucleophiles to cyclic *N*-acyliminium ions in SDS/water” *Tetrahedron Letters* **2004**, 45, 2821.
- 3.2. Camilo, N.S; Pilli, R.A. Godoy, L.A.F. “Addition of carbon nucleophiles to cyclic *N*-acyliminium and oxocarbenium ions under solvent-free conditions *Tetrahedron Letters* **2006**, 47, 7853.

- 3.3. Camilo, N.S.; Pilli, R.A; Robelo, L.G; *et al* Addition of activated olefins to cyclic *N*-acyliminium ions in ionic liquids *Tetrahedron Letters* **2006**, 47, 1669.
- 3.4. **Patente**- Modelo Industrial Nº. PI 0103185-6, ELDANOLÍDEO 14 Agosto de 2001 CAMILO, N. S., MURTA, M. M.

4. Atividades Didáticas

- 4.1. Programa de Estágio à Docência- Unicamp- Durante 2 semestres.

RESUMO

“REAÇÃO DE α -AMIDOALQUILAÇÃO DE ÍONS N-ACILIMÍNIO COM NUCLEÓFILOS DE CARBONO EM SISTEMA MICELAR SDS/ÁGUA, NA AUSÊNCIA DE SOLVENTE E EM LÍQUIDO IÔNICO. APLICAÇÃO NA SÍNTESE DE UM ANÁLOGO DA FEBRIFUGINA.”

Palavras-chave: sistema micelar, ausência de solvente, líquido iônico, febrifugina, íons *N*-acilimínio, α -amidoalquilação.

O nosso trabalho envolveu a formação de íons *N*-acilimínios, gerados nas seguintes condições reacionais: sistema micelar SDS/água, na ausência de solvente e em líquido iônico. Os íons *N*-acilimínios foram originados dos carbamatos *N*-Boc-2-metoxipirrolidina e *N*-Boc-2-metoxipiperidina com o auxílio de um catalisador com acidez de Lewis ou de Bronsted. Para o sistema SDS/água foi empregado tanto HCl aquoso como tricloreto de índio em quantidades catalíticas. Os rendimentos obtidos da reação de α -amidoalquilação com a utilização de éter enólico de silício nesse meio foram moderados. No entanto, bons rendimentos foram obtidos utilizando-se *N*-Boc-2-metoxipirrolidina e compostos 1,3-dicarbonílicos, tendo como catalisador o tricloreto de índio. A reação de α -amidoalquilação utilizando éteres enólicos de silício e compostos 1,3-dicarbonílicos como nucleófilos, na ausência de solvente e na presença de tricloreto de índio como catalisador, gerou produtos em bons rendimentos. Nas reações envolvendo o líquido iônico (BMI.InCl₄) bons rendimentos foram obtidos com o emprego de olefinas ativadas. Como uma aplicação do estudo foi realizado a síntese de um análogo da febrifugina visando a obtenção de um composto com melhor atividade antimalárica.

ABSTRACT

“ α -AMIDOALKYLATION OF *N*-ACYLIMINIUM IONS WITH CARBON NUCLEOPHILES IN SDS/WATER, UNDER SOLVENT-FREE CONDITION AND IN IONIC LIQUID. APPLICATION TO THE SYNTHESIS OF A FEBRIFUGINE ANALOG.”

Keywords: micelles, solvent-free, ionic liquid, febrifugine, *N*-acyliminio ion, α -amidoalkylation.

Our work involved the formation of *N*-acyliminium ions, generated under the following reaction conditions: SDS/water micelles, solvent-free and in ionic liquid. *N*-acyliminium ions were generated from the corresponding carbamates (*N*-Boc-2-methoxypyrrolidine and *N*-Boc-2-methoxypiperidine) with the aid of a Lewis or Bronsted acid catalyst. Both aqueous HCl and InCl₃ in catalytic amounts were used in the reactions carried out in SDS/water system. The yields obtained in the α -amidoalkylations with silyl enol ethers in this way were moderate. However, good yield were achieved using 1,3-dicarbonyl compounds and *N*-Boc-2-methoxypirrolidine in the presence of catalytic InCl₃. In the neat condition, good yields with silyl enol ethers and 1,3-dicarbonyl compounds as nucleophiles were achieved in the α -amidoalkylation reaction with catalytic InCl₃. In the reactions involving the ionic liquid BMI.InCl₄, good yields were observed with the use of activated olefins. As an application of the study, the synthesis of a febrifugine analog out arming to improve its antimalarial activity.

ÍNDICE

Lista de Abreviaturas e símbolos	xxi
Lista de Tabelas	xxiii
Lista de Figuras	xxv
Lista de Referências	127

CAPITULO I

REAÇÕES DE α - AMIDOALQUILAÇÃO DE ÍONS N-ACILIMÍNIO EM MEIO AQUOSO

1-INTRODUÇÃO	03
<i>1.1-Aspectos gerais</i>	03
<i>1.1.1. Prevenção</i>	05
<i>1.1.2. Eficiência Atômica</i>	05
<i>1.1.3. Síntese Segura</i>	05
<i>1.1.4. Desenvolvimento de Produtos Seguros</i>	06
<i>1.1.5. Uso de Solventes e Auxiliares Seguros</i>	06
<i>1.1.6. Busca pela Eficiência de Energia</i>	06
<i>1.1.7. Uso de Fontes de Matéria-Prima Renováveis</i>	06
<i>1.1.8. Evitar a Formação de Derivados</i>	06
<i>1.1.9. Catálise</i>	06
<i>1.1.10. Produtos Degradáveis</i>	06
<i>1.1.11. Análise em Tempo Real para a Prevenção da Poluição</i>	07
<i>1.1.12. Química Intrinsecamente Segura para a Prevenção de Acidentes</i>	07
1.2- REAÇÕES QUÍMICAS EM MEIO AQUOSO	07

1.3- FORMAS DE AUMENTAR A SOLUBILIDADE DE COMPOSTOS ORGÂNICOS EM ÁGUA	08
1.3.1. <i>Auxiliar hidrofílico</i>	09
1.3.2. <i>Derivatização iônica</i>	09
1.3.3. <i>Uso de co-solvente</i>	10
1.3.4. <i>Emprego de surfactante</i>	10
1.4- REAÇÕES ORGÂNICAS EM ÁGUA OU EM MISTURA COM CO-SOLVENTE(S)	10
1.4.1. <i>Reação de Diels-Alder</i>	12
1.4.2. <i>Reação de alilação</i>	13
1.4.3. <i>Reação de Mannich</i>	15
1.5-REAÇÕES ORGÂNICAS EM ÁGUA COM EMPREGO DE SURFACTANTE	16
1.5.1. <i>Reação de Mannich</i>	18
1.5.2. <i>Reação de esterificação</i>	20
1.5.3. <i>Reação de aldol</i>	21
1.5.4. <i>Reação de oxidação</i>	21
1.6 REAÇÕES ASSIMÉTRICAS NO MEIO MICELAR	22
2 -OBJETIVO	24
3 - APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	25
3.1. <i>Reatividade dos precursores de íons N-acilimínio</i>	27
3.2. <i>Preparação dos α-metoxicarbamatos</i>	30
3.3. <i>Estudos iniciais sobre a adição nucleofílica aos α-metoxicarbamatos 32 e 34</i>	33
3.4. <i>Emprego de surfactante como meio reacional para reações de α-amidoalquilação</i>	39

3.4.1. Estudo de adição nucleofílica a compostos 1,3-dicarbonílicos aos α -metoxicarbamatos 32 e 34 em meio micelar	42
3.4.2. Adição de outras olefinas ativadas	45
3.4.3. Emprego de outros surfactantes e ácidos para a reação de α -amidoalquilação	51
3.4.4. Adição de olefinas ativadas aos carbamatos 32 e 34 em meio micelar aquoso	54
4- CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES	57

-----CAPITULO II-----

REAÇÕES DE α - AMIDOALQUILAÇÃO DE ÍONS N-ACILIMÍNIO NA AUSÊNCIA DE SOLVENTES

2 - INTRODUÇÃO	61
2.1. Alguns exemplos de reações orgânicas realizadas na ausência de solvente	62
2.2 - OBJETIVO	66
2.3- RESULTADOS E DISCUSSÃO DE REAÇÕES DE α - AMIDOALQUILAÇÃO NA AUSÊNCIA DE SOLVENTE	66
2.3.1. Adição da olefina ativada 13 aos α -metoxicarbamatos 32 e 34	67
2.3.2. Emprego de outras olefinas ativadas	75
2.3.3. Emprego de compostos 1,3-dicarbonílicos	77
2.3.4. Adição de nitrocompostos aos α -metoxicarbamatos 32 e 34	80
2.4- CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES	82

-----CAPITULO III-----

REAÇÕES DE α - AMIDOALQUILAÇÃO DE ÍONS N-ACILIMÍNIO TENDO LÍQUIDO IÔNICO COMO MEIO REACIONAL

3- INTRODUÇÃO	85
3.1.1. Líquidos iônicos	85
3.1.2. Reações orgânicas em líquido iônico	86
3.1- OBJETIVOS	89
3.2- RESULTADOS E DISCUSSÕES	89
3.2.1. Estudo da reutilização do líquido iônico para reação de alilação e emprego de outros carbamatos	91
3.2.2. Estudos da adição de éteres enólicos de silício a íons N-acilimínio promovida pelo líquido iônico BMI-InCl ₄	106
3.3 CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES	96

-----CAPITULO IV-----

SÍNTESE DE UM ANÁLOGO DA FEBRIFUGINA

4 INTRODUÇÃO	101
4.1.1. Malária	101
4.1.2. Estudos de novos fármacos	103
4.2- OBJETIVO	108
4.3-RESULTADOS E DISCUSSÃO	108
4.4-CONCLUSÃO	120
4.4- CONSIDERAÇÕES GERAIS	121
5- PARTE EXPERIMENTAL	137

Abreviações e Símbolos

Ac- acetato;

Boc: *tert*-butoxicarbonil;

Bn- benzila;

CMC- concentração micelar crítica;

CG- cromatografia gasosa;

Cu(DS)₂ - bis(dodecil sulfonato) de cobre;

CTAB (brometo de cetiltrimetilamônio);

DBSA- ácido *p*-dodecilbenzeno sulfônico;

DIPEA- diisopropiletilamina;

DMF- *N,N*-dimetilformamida;

e.e - excesso enantiomérico;

IBX - 1-Hidroxi-1,2-benziodoxol-3(H)-ona-1-oxido;

IV- infravermelho;

Me- metila;

m/z- coeficiente entre massa e carga;

Ph- fenila;

PPTS- *p*-toluenossulfonato de piridínio;

r.d. – razão diastereomérica;

SDS - dodecilsulfato de sódio;

ta- temperatura ambiente;

THF- tetraidrofurano;

TMS- tetrametilsilano;

Tol- tolueno;

δ - deslocamento químico

ν - frequência de estiramento.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Estudo do efeito da quantidade de SDS na reação Mannich.	19
Tabela 2- Reação de Mannich em sistema SDS/água.	20
Tabela 3- Oxidação aeróbica da olefina 13 .	22
Tabela 4- Adição de compostos 1,3-dicarbonílicos a 32 e 34 sob catálise ácida.	43
Tabela 5 - Adição do éter enólico de silício 13 ao carbamato 32 sob catálise ácida.	47
Tabela 6 - Adição do éter enólico de silício 13 ao carbamato 32 , em meio aquoso, catalisada por ácido.	52
Tabela 7- Adição de olefinas ativadas 6 , 9 , 13 , 61 e 62 aos carbamatos 32-35 em SDS/água/ catálise ácida.	55
Tabela 8- Adição de éter enólico de silício 13 aos carbamatos 32 e 34 , na ausência de solvente, catalisada por ácido.	68
Tabela 9- Adição de olefinas ativadas aos carbamatos 32 e 34 , na ausência de solvente, catalisada por ácido.	76
Tabela 10- Adição de compostos 1,3-dicarbonílicos aos carbamatos 32 e 34 com 10 mol% de InCl ₃ .	79

Tabela 11- Adição de nitrocompostos 99 e 100 a íons <i>N</i> -acilimínio na ausência de solvente e em meio micelar SDS/água.	81
Tabela 12: Adição nucleofílica de aliltrimetilsilano 93 ao íon <i>N</i> -acilimínio derivado do carbamato 32 em diferentes LIs.	90
Tabela 13: Adição nucleofílica de aliltrimetilsilano 93 a íons <i>N</i> -acilimínio derivados de 32, 34 e 36 , na presença de BMI·InCl ₄ 106 .	92
Tabela 14: Adição nucleofílica de 6, 13 , a íons <i>N</i> -acilimínio derivados dos carbamatos 32, 34 e 36 na presença de BMI·InCl ₄ 106 .	96

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. <i>Halichondria Okadai</i> ; <i>Strychnos ignatii</i>	04
Figura 2. Micela	17
Figura 3. Concentração micelar crítica.	18
Figura 4. Rotâmeros A e B em enecarbamatos ou carbamatos	31
Figura 5. Oxidação dos carbamatos pode ser confirmada a partir dos espectros de RMN.	32
Figura 6. Compostos carbonílicos com maior caráter enólico- pKa.	37
Figura 7. Ambiente hidrofóbico-micela.	40
Figura 8. Carbamatos 32 , 34 e 36 e produtos α -alilados 94 , 95 e 107 .	91
Figura 9. Éteres enólicos de silício e silil ceteno acetal e produtos α -substituídos 39 , 58 , 59 , 60 , 70 , 71 , 109 e 110 .	95
Figura 10. Regiões do Brasil com incidência do parasita da malária.	102
Figura 11. <i>Dichroa febrífuga</i> .	104
Figura 12. Derivado da febrifugina 111a de baixa toxicidade.	105

Figura 13. Espectro febrifugina- Hidrogênios Hd e Hc .	117
Figura 14. Espectro febrifugina- Hidrogênios H a,b e H b,a	118
Figura 15. Espectro febrifugina- Hidrogênios Hh e Hg	119

CAPÍTULO I

REAÇÕES DE α - AMIDOALQUILAÇÃO DE ÍONS N-ACILIMÍNIO EM SISTEMA MICELAR SDS/ÁGUA

1-INTRODUÇÃO

1.1-Aspectos gerais

O grande desenvolvimento observado nas ciências naturais tem proporcionado a expansão da fronteira do conhecimento nas diversas áreas em que se tem dedicado a pesquisa experimental. A química participa efetivamente nesse campo pelo estudo dos diversos tipos de materiais e, como conseqüência, tem ganhado autonomia para planejar e executar sínteses de novas substâncias de grande interesse, sendo o estabelecimento de ligações químicas de maneira controlada seu grande desafio.

Nesse sentido, a área de química orgânica tem contribuído com o amplo estudo de substâncias que se encontram difundidas no ecossistema. Esses compostos têm uma ligação estreita com os organismos vivos, seja através de seu papel estrutural, metabólico ou de codificação genética das espécies. Estudos sintéticos ou de isolamento têm permitido o conhecimento das estruturas dessas substâncias, bem como dado suporte ao entendimento do seu perfil biológico. Exemplos são o poliéter macrocíclico halichondrina B, isolado da esponja marinha *Halichondria Okadai*¹ ou o famoso veneno estriquinina, alcalóide indólico extraído das sementes da planta *Strychnos nuxvomica* ou *Strychnos ignatii*.² Além disso, a química orgânica tem possibilitado o desenvolvimento de substâncias que desempenham atividades terapêuticas, tais como o ácido acetilsalicílico e o paracetamol, bem como tem permitido a síntese de materiais de grande utilidade como o polietileno, entre outros (**Figura-1**).

¹ Hirata, Y.; Uemura, D. *Pure Appl. Chem.* **1986**, 58, 701

² Huisgen, R. *Angew. Chem.* **1950**, 62, 527.

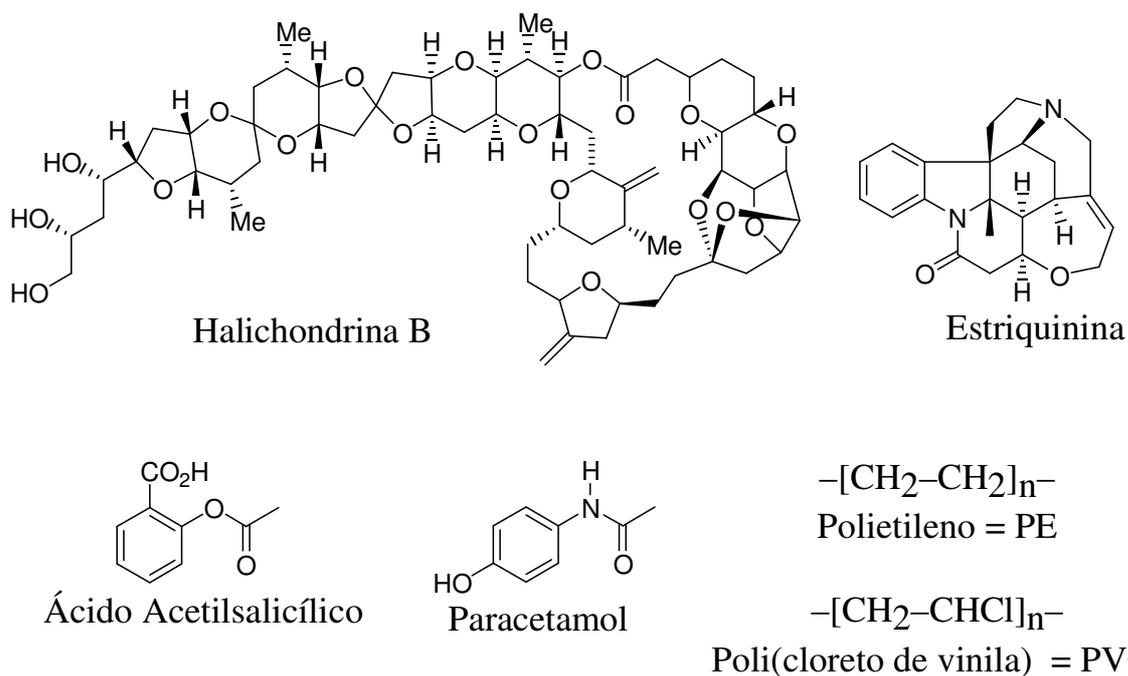


Figura-1

O grande desenvolvimento na área de síntese orgânica alcançado nas últimas décadas conduziu à elaboração de novas estratégias sintéticas, contribuindo diretamente para uma diversificação das reações utilizadas.

Apesar de toda a variedade de metodologias disponíveis nesta área, o trabalho de se realizar a síntese de uma molécula de interesse é, muitas vezes, um grande desafio devido às particularidades de cada substrato.

As dificuldades são diversas e vão desde o foco pontual do processo termodinâmico e da cinética de reação para a formação ou quebra de ligação carbono-carbono, até o controle dos isômeros que podem ser formados. Hoje, essas questões inerentes à síntese orgânica têm sido contornadas com esforços estratégicos, seja com a proteção e desproteção de grupos funcionais,³ ou até mesmo a elaboração de processos de síntese de maior convergência.⁴ Kishi e

³ Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups In Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc. 1999.

⁴ Nicolaou, K. C. Sorensen, E. J. *Classics in Total Synthesis*, VCH, Inc. 1996.

colaboradores⁵ realizaram a síntese total da palitoxina, na qual as 5 etapas finais (35% de rendimento) envolveram a remoção de 42 grupos de proteção de 8 tipos diferentes. Outro ponto a ser considerado na proposição de um processo de síntese é a legislação que está sendo implementada em esfera global como forma de minimizar a periculosidade relacionada à toxicidade. Esta implementação visa atenuar impactos ambientais como a poluição e contaminação ambiental, principalmente quando se trata de processos em grande escala.

Com esse intuito, algumas diretrizes foram propostas em anos recentes visando ao aprimoramento de processos sintéticos, buscando não só a eficiência destes, mas também sua adequação dentro do âmbito global e que se tornaram conhecidos como os 12 princípios da Química Verde.⁶

1.1.1. Prevenção

É mais barato evitar a formação de resíduos tóxicos do que tratá-los depois que eles são produzidos.

1.1.2. Eficiência Atômica

As metodologias sintéticas devem ser desenvolvidas de modo a incorporar o maior número possível de átomos dos reagentes no produto final.

1.1.3. Síntese Segura

Deve-se desenvolver metodologias sintéticas que utilizam e geram substâncias com pouca ou nenhuma toxicidade à saúde humana e ao ambiente.

⁵ Kishi, Y.; Armstrong, R. W.; Beau, J. M.; Cheon, S. H.; Christ, W. J.; Fujioka, H.; Ham, W. H.; Hawkins, L. D.; Jin, H.; Kang, S. H.; Armstrong, R. W.; Beau, J-M.; Cheon, S. H.; Christ, W.J.; Fujioka, H.; Ham, W-H.; Hawkins, L. D.; Jin, H.; Kang, S. H.; Martinelli, M. J.; McWhorter, W. W.; Mizuno, Jr. M.; Nakata, M.; Stutz, A. E.; Talamas, F. X.; Taniguchi, M.; Tino, J. A.; Ueda, K.; Uenishi, J-I.; White, J. B.; Yonaga, M., *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7525.

⁶ Anastas, P. T.; Warner, J. C.; *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press: Great Britain, 2000.

1.1.4. Desenvolvimento de Produtos Seguros

Deve-se buscar o desenvolvimento de produtos que, após realizarem a função desejada, não causem danos ao ambiente.

1.1.5. Uso de Solventes e Auxiliares Seguros

A utilização de substâncias auxiliares como solventes, agentes de purificação e secantes precisam ser evitados ao máximo; quando inevitável, estas substâncias devem ser inócuas ou facilmente reutilizadas.

1.1.6. Busca pela Eficiência de Energia

Os impactos ambientais e econômicos causados pela geração da energia utilizada em um processo químico precisam ser considerados. É necessário o desenvolvimento de processos que ocorram à temperatura e pressão ambiente.

1.1.7. Uso de Fontes de Matéria-Prima Renováveis

O uso de biomassa como matéria-prima deve ser a prioridade no desenvolvimento de novas tecnologias e processos.

1.1.8. Evitar a Formação de Derivados

Processos que envolvem intermediários com grupos bloqueadores, proteção/desproteção ou qualquer modificação temporária da molécula por processos físicos e/ou químicos devem ser evitados.

1.1.9. Catálise

O uso de catalisadores (tão seletivos quanto possível) deve ser escolhido em substituição aos reagentes estequiométricos.

1.1.10. Produtos Degradáveis

Os produtos químicos precisam ser projetados para a biocompatibilidade. Após sua utilização não devem permanecer no ambiente, degradando-se em produtos inócuos.

1.1.11. Análise em Tempo Real para a Prevenção da Poluição

O monitoramento e controle em tempo real, dentro do processo, deverão ser viabilizados. A possibilidade de formação de substâncias tóxicas deverá ser detectada em tempo real.

1.1.12. Química Intrinsecamente Segura para a Prevenção de Acidentes

A escolha das substâncias, bem como sua utilização em um processo químico, deve procurar a minimização do risco de acidentes, como vazamentos, incêndios e explosões.

Quando se confronta esses 12 princípios com os métodos de síntese utilizados em transformações orgânicas, observa-se que poucos são condizentes com pelo menos um desses 12 princípios citados. Essa constatação tem estimulado muitos pesquisadores a buscar novas condições reacionais que se moldem a essas cláusulas.

Dentre as metodologias de síntese orgânica disponíveis atualmente, grande parte só é exequível sob condição anidra, o que requer o uso de secantes em etapas prévias, condição que contraria o 5^o princípio da Química Verde. Assim, o desenvolvimento de novas condições ou metodologias que utilizem meio não anidro abre a possibilidade de se obter novos avanços tanto no campo sintético como ambiental.

1.2 REAÇÕES QUÍMICAS EM MEIO AQUOSO

As transformações químicas envolvendo compostos orgânicos estão em grande parte baseadas na utilização de um ambiente anidro (vidraria especial, atmosfera inerte e reagentes livres de água) uma vez que grande

parte dos reagentes e catalisadores desenvolvidos são instáveis em meio aquoso. Esta estratégia proporcionou progressos admiráveis na área de Síntese Orgânica e hoje é possível sintetizar moléculas de alta complexidade. Dessa forma, a água deixou de estar presente em muitos processos de síntese, até mesmo em quantidade subestequiométrica e somente tem sido empregada para finalizar processo de síntese, geralmente como uma etapa de hidrólise, protonação ou no auxílio da extração de sais.

No entanto, quando se tenta transpor as reações químicas realizadas em solventes orgânicos para o meio aquoso, a primeira dificuldade encontrada é a baixa solubilidade dos reagentes. Essa baixa solubilidade dos compostos é ainda muitas vezes acentuada pela incorporação de grupos de proteção, que resulta em compostos ainda mais hidrofóbicos.

O desenvolvimento de metodologias de síntese em ambiente aquoso ou sob condições não convencionais (CO₂ supercrítico, líquidos iônicos, entre outras), reveste-se de grande interesse tanto na busca de processo mais econômico como ambientalmente correto. Além dessas vantagens, padrões únicos de reatividade podem emergir quando reações orgânicas realizadas em solventes orgânicos são transpostas para o meio aquoso.

1.3 FORMAS DE AUMENTAR A SOLUBILIDADE DE COMPOSTOS ORGÂNICOS EM ÁGUA

Um dos requisitos para que reações com substratos orgânicos ocorram em água é garantir a solubilidade, ainda que parcial, dos reagentes. Isto tem sido alcançado mediante algumas condições, entre as quais pode-se citar as seguintes abordagens:

- Uso de auxiliar hidrofílico
- Derivatização iônica
- Uso de co-solvente
- Emprego de surfactante

1.3.1 Auxiliar hidrofílico

O uso de um auxiliar hidrofílico como uma maneira de aumentar a solubilidade de um composto orgânico em meio aquoso tem sido uma estratégia empregada no desenvolvimento de drogas, a fim de diminuir a dosagem terapêutica. Embora muitos grupos funcionais presentes nos intermediários de síntese e nos reagentes, tais como ácidos carboxílicos, aminas e álcoois tenham afinidade pela água e, portanto auxiliem na solubilidade, em geral, encontram-se protegidos nas rotas de síntese desenvolvidas em solvente orgânico. Assim, o planejamento de síntese orgânica em meio aquoso requer novas estratégias, sendo vantajosa a utilização de grupos funcionais polares que pode tornar os substratos mais solúveis em água.

1.3.2 Derivatização iônica

O ajuste do pH poderá adicionar uma carga positiva ou negativa a um substrato, dependendo da presença em sua estrutura de grupos básicos ou ácidos, influenciando sua solubilidade em água. Entretanto, esse método é pouco eficiente para aumentar a solubilidade quando o substrato é pouco ionizável, embora a incorporação de carga em um substrato, além de auxiliar na sua solubilização, também pode aumentar a velocidade da reação quando comparado a substratos neutros.

1.3.3 Uso de co-solvente

Uma maneira de solubilizar um composto orgânico em água, sem modificar sua estrutura, é pelo uso de co-solvente orgânico. O uso do co-solvente reduz a intensidade de ligação de hidrogênio entre as moléculas de água, enfraquecendo sua interação com o soluto apolar do meio.⁷ Os solventes mais utilizados são álcoois de baixo peso molecular ou polióis, *N,N*-dimetilformamida, acetona e acetonitrila.

1.3.4 Emprego de surfactante

Os surfactantes são moléculas anfipáticas constituídas de uma porção hidrofóbica e uma porção hidrofílica. Os surfactantes tendem a formar micelas quando atingem certa concentração na água, denominada de concentração micelar crítica (CMC).⁸ Quando se adiciona um composto orgânico no meio micelar, ele vai sendo associado às micelas onde supostamente as reações ocorrem.

A seguir serão apresentados alguns trabalhos que exemplificam as estratégias acima.

1.4- REAÇÕES ORGÂNICAS EM ÁGUA OU EM MISTURA COM CO-SOLVENTE(S)

Reações orgânicas em água pura, ou seja, sem o uso de aditivos, representa o maior distanciamento em relação às condições tradicionais que

⁷ Yalkowsky, S.H. *Solubility and Solubilization in Aqueous Media*; Oxford University Press: New York, 1999.

⁸ Tascioglu, S. *Tetrahedron* **1996**, 52, 11113.

empregam solventes orgânicos anidros,⁹ ao passo que a utilização de água na presença de co-solvente ficaria em uma região intermediária.

Embora não se tenha uma definição da proporção de água e solvente orgânico que determine a distinção se um meio é considerado aquoso ou não, seria razoável propor que um meio poderia ser estimado como não aquoso quando totalmente anidro ou quando a proporção de água presente não afetasse o curso reacional, seja na formação de subprodutos ou no que se refere ao rendimento.

O solvente orgânico ideal é aquele que apresenta a capacidade de solubilizar um ou mais reagentes, ser facilmente removido ao final da reação e contribuir favoravelmente para a reação, além de ser quimicamente inerte. Os dois primeiros requisitos também podem ser aplicáveis à água como solvente, no entanto, apenas o terceiro a diferencia bastante dos solventes orgânicos. Isto acontece porque a água está pronta para participar da reação, seja como ácido ou base de Brønsted ou como nucleófilo. Uma vantagem desta interatividade é que muitas vezes ela pode ocorrer de maneira reversível, ou seja, em equilíbrio tipo ácido-base, ao passo que o estabelecimento de uma ligação carbono-carbono é, em geral, de difícil reversibilidade.

Ainda é muito limitado o número de reações orgânicas que podem ser realizadas com sucesso em meio aquoso quando comparadas com as realizadas em condições anidras.

Embora muitos dos grandes desafios atuais do químico orgânico sintético seja o de preparar moléculas como aquelas isoladas da Natureza, que foram sintetizadas em ambiente aquoso, ainda não foi descrita nenhuma síntese de produto natural totalmente realizada nesse meio. Verifica-se, no

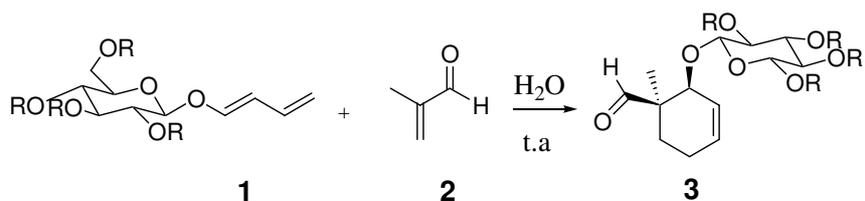
⁹ A utilização da água em condições extremas de temperatura e pressão, forma um fluido supercrítico que permite a solubilização de moléculas orgânicas que podem reagir também nessa condição.

entanto, um interesse crescente nas últimas décadas na química orgânica em meio aquoso, evidenciado pelo aparecimento de vários trabalhos na literatura, como exemplificado a seguir:

1.4.1 Reação de Diels-Alder

A reação de Diels-Alder é bastante útil em síntese orgânica como etapa chave na construção de anel de 6 membros. Embora esta reação seja conhecida desde 1931,¹⁰ somente a partir de 1980 Breslow e colaboradores¹¹ reportaram estudos mostrando que o efeito hidrofóbico da água favorece a reação tanto em termos de velocidade como de seletividade em favor do produto *endo*.

Lubineau e colaboradores¹² empregaram um carboidrato como auxiliar hidrofílico, ligado ao dieno **1** que, além de acelerar a reação de Diels-Alder com o dienófilo **2**, levou à obtenção exclusiva do produto *endo* **3** em água. Por outro lado, a utilização de tolueno como solvente necessitou de modificação no substrato e, além do aumento no tempo reacional, houve uma diminuição na seletividade *endo* do produto majoritário (**Esquema 1**).



	<i>Solvente</i>	<i>Temp.</i>	<i>tempo h</i>	<i>rend.</i>	<i>endo:exo</i>	<i>ed(%)</i>
R=Ac	Tolueno	80 ⁰ C	168	80	87:13	18
R=H	H ₂ O	ta	3,5	90	100:0	20

Esquema 1

¹⁰ Diels, O.; Alder, K. *Liebigs Ann. Chem.* **1931**, 490, 243.

¹¹ Breslow, R.; Rideout, D.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 7816.

¹² Lubineau, A.; Queneau, Y. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1001.

Engberts e colaboradores¹³ também reportaram dados que mostram o efeito benéfico da água, com o aumento da enantiosseletividade da reação de Diels-Alder envolvendo o ciclopentadieno e cetona α,β -insaturada.

1.4.2 Reação de alilação

A reação de alilação de compostos carbonílicos tem recebido grande atenção, pois os produtos formados são, geralmente, álcoois homoalílicos que possuem grande aplicabilidade como intermediários em síntese orgânica. O desenvolvimento da reação de alilação na sua versão catalítica e assimétrica tem aumentado sua aplicação na construção de substratos em sua forma não-racêmica.

A versão da reação de alilação em água pode ocorrer em um processo do tipo reação de Barbier, onde a presença de um metal (Zn, Bi, Sn, Ga, In, entre outros) é essencial para gerar a espécie organometálica nucleofílica¹⁴ ou pelo emprego de agente de alilação neutro.¹⁵ No entanto, em ambos os casos, a reação necessita de um aditivo (ácido de Lewis ou Bronsted) para ocorrer.

Um exemplo é a reação de alilação do benzaldeído mediada por Ce(IV) desenvolvida por Loh e colaboradores,¹⁶ sendo este o primeiro exemplo da versão assimétrica de alilação realizada em água/co-solvente (1:1 H₂O/EtOH), na presença de um ligante quiral. A reação forneceu o álcool

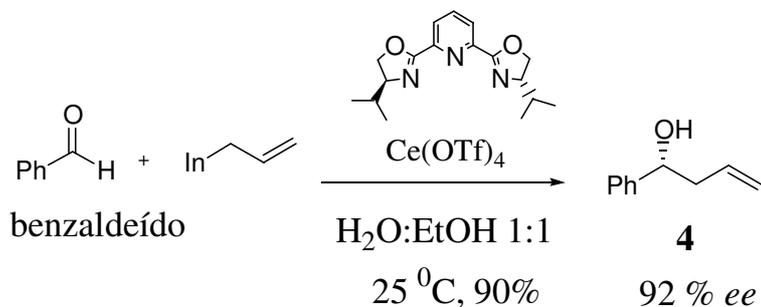
¹³ a) Engberts, J. B. F. N.; Otto, S.; Boccaletti, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4238. b) Otto, S.; Bertocin, F.; Engberts, J. B. F. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7702.

¹⁴a) Li, C-J.; Wang, Z.; Yuan, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5097 b) Bieber, L.; Estevam, I. H. S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 667. c) Wang, Z.; Zhou, C.; Zhou, Y.; Jiang, J.; Xie, Z.; Zhang, J.; Wu, J.; Yin, H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5537. d) Miyamoto, H.; Daikawa, N.; Tanaka, K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6963. e) Guo, Q-X.; Liu, L.; Tan, X-H.; Hou, Y-Q.; Shen, B. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5525.

¹⁵ a) Kobayashi, S.; Aoyama, N.; Manabe, K., *Synlett* **2002**, 483. b) Kobayashi, S.; Manabe, K.; Mori, Y.; Nagayama, S.; Odoshima, K. *Inorg. Chim. Acta* **1999**, *296*, 158.

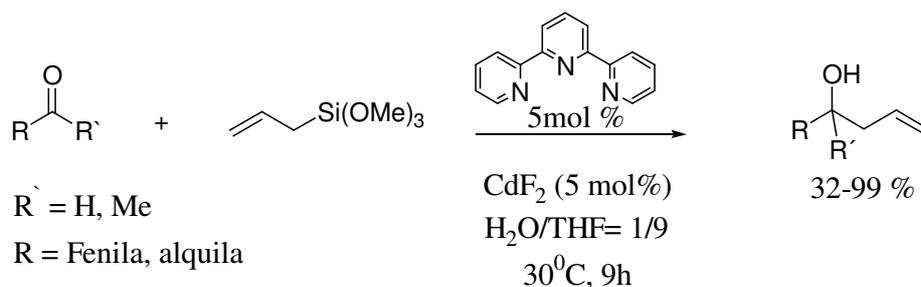
¹⁶ Loh, T. -P.; Zhou, J.-R. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 9115.

homoalílico **4** em 90% de rendimento e com 92% de excesso enantiomérico (*ee*) (**Esquema 2**).



Esquema 2

Um outro exemplo de reação de alilação em meio aquoso foi apresentado por S. Kobayashi e colaboradores¹⁷ no qual uma mistura de água e THF na proporção de 1:9 como meio reacional permitiu a alilação de aldeídos e cetonas. Neste caso, a utilização do reagente alilante de organosilício e fluoreto de cádmio como um aditivo levou aos produtos alilados em rendimentos de 32-99% (**Esquema 3**).



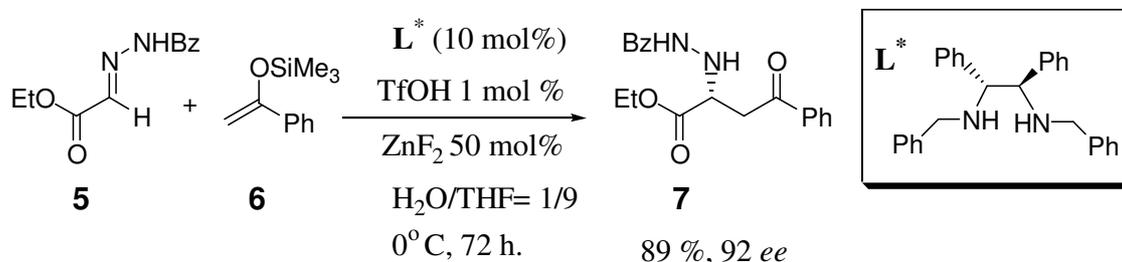
Esquema 3

¹⁷ Kobayashi, S.; Aoyama, N.; Hamada, T.; Manabe, K., *Chem. Commun.* **2003**, 676.

1.4.3 Reação de Mannich

O desenvolvimento de reações de Mannich em meio aquoso e na presença de ácidos de Lewis¹⁸ ou de Brønsted¹⁹ abriu novas possibilidades de construção de compostos β -aminocarbonílicos de grande interesse para a síntese de produtos naturais.

Shu Kobayashi e colaboradores²⁰, mostraram em seus estudos o primeiro exemplo de reação de Mannich catalítica e assimétrica em meio não anidro (THF/H₂O), utilizando como substrato a hidrazona **5** e o sililenol éter **6**. O produto **7** foi obtido em 89% de rendimento e apresentou excesso enantiomérico de 92% (**Esquema 4**). No entanto, quando a reação foi realizada nas mesmas condições, mas na ausência de água, o produto não foi observado mesmo após 50 horas, mostrando sua importância no meio reacional.



Esquema 4

¹⁸ a) Loh, T. -P.; Liung, S. B. K. W.; Tan, K.-L.; Wei, L. -L. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3227. b) Kobayashi, S.; Busujima, T.; Nagayama, S. *Synlett* **1999**, 545. c) Loh, T. -P.; Wei, L. -L. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 323. d) Ranu, R.; Samanta, S.; Guchhait, S. K. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 983.

¹⁹ a) Akiyama, T.; Takaya, J.; Kagoshima, H. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4025. b) Manabe, K.; Mori, Y.; Kobayashi, S. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2537. c) Manabe, K.; Kobayashi, S. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1965. d) Akiyama, T.; Takaya, J.; Kagoshima, H. *Synlett* **1999**, 1426. e) Akiyama, T.; Takaya, J.; Kagoshima, H. *Synlett* **1999**, 1045. f) Barbas, C.F., III; Córdova, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1923. g) Akiyama, T.; Takaya, J.; Kagoshima, H. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 338.

²⁰ Kobayashi, S.; Hamada, T.; Manabe, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5640.

1.5-REAÇÕES ORGÂNICAS EM ÁGUA COM EMPREGO DE SURFACTANTE

Os surfactantes são compostos com propriedade tensoativa de grande aplicação industrial. A caracterização de um composto como surfactante está relacionada à existência de duas regiões com polaridades distintas em uma mesma molécula, sendo que a parte apolar é frequentemente uma cadeia carbônica saturada enquanto a porção polar pode ser iônica (aniônica ou catiônica), não-iônica ou anfótera.⁸

Os surfactantes podem ser classificados pelo grupo polar da cadeia.

Grupos polares mais comuns

Sulfonato	$R-SO_3^-M^+$
Sulfato	$R-OSO_3^-M^+$
Carboxilato	$R-CO_2^-M^+$
Fosfato	$R-OPO_3^-M^+$
Amônio (quaternário)	$R_1N^+(R_2)_3 X^-$
Betaínas	$RN^+(CH_3)_2CH_2CO_2^-$
Sulfobetaínas	$RN^+(CH_3)_2CH_2CH_2SO_3^-$
Poli(óxido de etileno)	$R-(OCH_2CH_2)_nOH$
Polióis	glicosídeos, sorbitol, glicerol

Os compostos denominados de tensoativos, quando em solução, ocupam inicialmente a superfície do líquido, como forma de atenuar a repulsão hidrofóbica, o que leva à diminuição de sua tensão superficial. Entretanto, após saturar a superfície, a adição de novas moléculas do tensoativo tem pouco efeito sobre o valor da tensão superficial, principalmente após atingir a concentração micelar crítica (CMC), na qual se inicia a

formação espontânea de agregados moleculares de dimensões coloidais, chamados micelas (**Figura 2**).

A unidade micelar não está livre da penetração de água, pois é uma unidade dinâmica e sem barreira física rígida. A sua formação espontânea se deve ao fato de ser um processo favorecido entropicamente e ainda pelo ganho energético devido à minimização de interações hidrofóbicas e aumento nas interações de London.

A forma desses agregados vai depender da área efetiva do surfactante, podendo ser lamelar, senoidal, esférica, entre outras. A área efetiva pode ser influenciada pelo pH do meio bem como pela presença de sais.

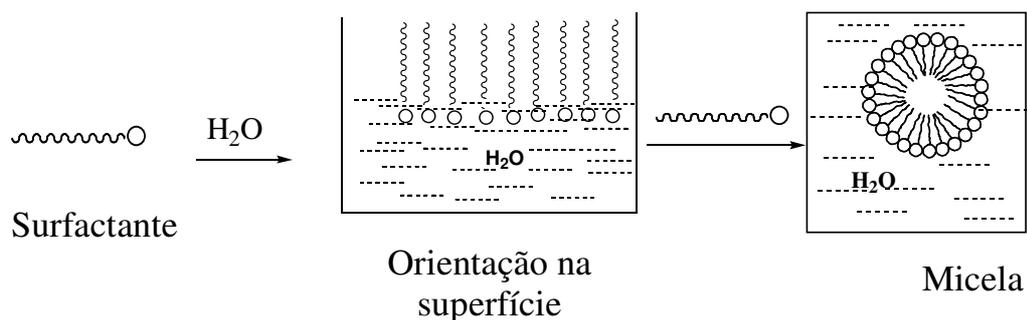
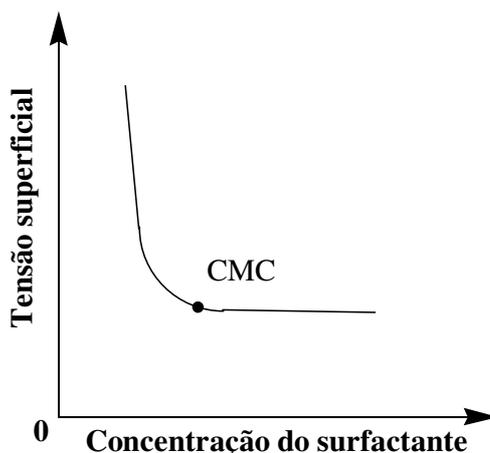


Figura 2

A CMC pode ser determinada experimentalmente pela medida da tensão superficial do líquido (**Figura 3**). Cada surfactante possui uma determinada CMC em decorrência da diferença apresentada em suas cadeias carbônicas ou do grupo polar.

**Figura 3**

A CMC pode sofrer influência da temperatura, de contra-íons, de impurezas orgânicas ou pela presença de sais. Alguns desses aspectos serão abordados em alguns estudos neste tema.

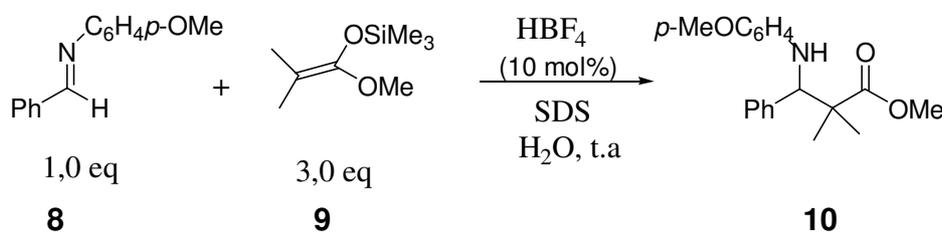
1.5.1 Reação de Mannich

No trabalho realizado por Akiyama e colaboradores,²¹ em reação tipo Mannich, observou-se, por microscopia eletrônica de transmissão, a formação de micelas de SDS (dodecilsulfato de sódio) em concentração inferior a sua CMC quando os reagentes foram adicionados. No entanto, não se observou por microscopia eletrônica a formação de micelas apenas na presença dos reagentes, que permaneceram insolúveis em água. Isso demonstra que a adição de compostos orgânicos favorece a formação de micelas, ou seja, pode diminuir a CMC do surfactante, mas não é suficiente para sua formação.

²¹ Akiyama, T.; Itoh, J.; Fuchibe, K. *Synlett* **2002**, 1269.

Esse mesmo grupo determinou a influência da quantidade de surfactante no curso da reação de Mannich da aldimina **8** com 3 equivalentes do silil ceteno acetal **9**, catalisada por 10 mol% de HBF₄. O aumento na quantidade de SDS acima de 10 mol% não causou aumento significativo no rendimento do produto **10** (Tabela 1 entradas 1-4), mas apenas diminuição no tempo de reação.

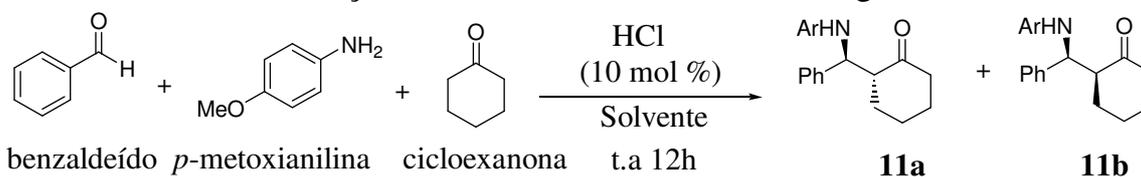
Tabela 1- Estudo do efeito da quantidade de SDS na reação Mannich.



Entrada	Equivalente de SDS	Tempo (h)	Rendimento
1	0	4	20
2	0,01	1	94
3	0,1	0,5	99
4	0,4	0,5	100

Posteriormente, Akiyama e colaboradores²² reportaram resultados em que obtiveram, além de maior rendimento dos isômeros **11a** e **11b**, uma melhor estereosseletividade *anti* na reação de Mannich multicomponente (benzaldeído, *p*-metoxianilina e cicloexanona) em sistema SDS/H₂O (Tabela-2 entrada 3), quando comparada àquela realizada em mistura de CH₃CN/H₂O ou em CH₃CN (entradas 1 e 2).

²² Akiyama, T.; Matsuda, K.; Fuchibe, K. *Synlett* **2005**, 322.

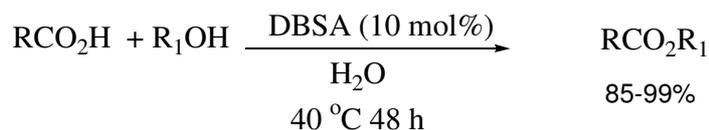
Tabela-2 Reação de Mannich em sistema SDS/água.

Entrada	Solvente	Rendimento (%)	11a:11b (<i>anti:syn</i>)
1	MeCN	36	65:35
2	MeCN-H ₂ O (90:10) ^a	42	65:35
3	H ₂ O, SDS (10 mol%)	84	96:4

a- Volume:volume

1.5.2 Reação de esterificação

A reação de esterificação de ácidos carboxílicos sob catálise ácida é uma reação de desidratação sujeita à competição de adição do álcool e da água. Assim, para deslocar o equilíbrio utiliza-se como artifício a remoção de água do sistema reacional ou o aumento da quantidade do álcool. No entanto, Shu Kobayashi e colaboradores²³ realizaram com sucesso a reação de esterificação em meio aquoso micelar com ácido *p*-dodecilbenzeno sulfônico (DBSA) contrariando, em um primeiro momento, estas considerações de equilíbrio (**Esquema 5**).



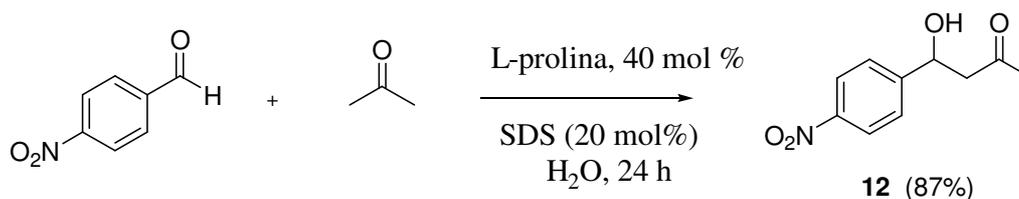
Esquema 5

²³ Kobayashi, S.; Manabe, K.; Sun, X-S., *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10101.

A justificativa apresentada pelos autores para o sucesso da reação está apoiada no efeito hidrofóbico existente no interior do ambiente micelar, sendo este o responsável por expulsar a água da micela e, conseqüentemente, deslocar o equilíbrio em favor da reação de esterificação.

1.5.3 Reação de aldol

A reação aldólica mediada por prolina também foi realizada em sistema micelar SDS/água por Cheng e colaboradores.²⁴ Quando a reação entre *p*-nitrobenzaldeído, acetona e L-prolina foi feita nesse sistema o produto aldólico **12** foi obtido em 87% de rendimento (**Esquema 6**).



Esquema 6

1.5.3 Reação de oxidação

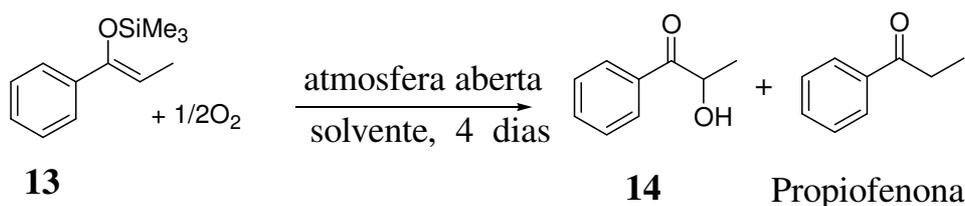
Um estudo publicado recentemente por Chao-Jun Li e colaboradores²⁵ mostra que água deionizada e sem aditivos pode promover a oxidação aeróbica do silil enoléter **13** à α -hidróxi cetona **14** (**Tabela 3**, entrada 1). No entanto, a utilização de etanol puro ou em combinação com 50% de água não promove a reação de oxidação ou pode alterar a proporção dos produtos formados (entradas 2-3). A reação na ausência de solvente ou em

²⁴ Cheng, J-P.; Peng, Y-Y.; Ding, Q-P.; Li, Z.; Wang, G. P. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3871.

²⁵ Li, C. -J.; Li, H. -J.; Zhao, J. -L.; Chen, Y. -J.; Liu, L.; Wang, D. *Green Chem.* **2005**, *7*, 61.

solvente orgânico aprótico também não foi efetiva, sendo que nesses casos, o reagente pôde ser recuperado ao final de 4 dias (entradas 4-6). Esse resultado mostra mais um exemplo que sob determinada condição, a água é capaz de promover transformação química de maneira mais seletiva.

Tabela 3- Oxidação aeróbica da olefina **13**.



Entrada	Solvente	14 (%)	Propiofenona(%)
1	H ₂ O	86	9
2	EtOH	--	--
3	EtOH/H ₂ O 1:1	25	35
4	--	-- ^a	--
5	THF	-- ^a	--
6	C ₆ H ₆	-- ^a	--

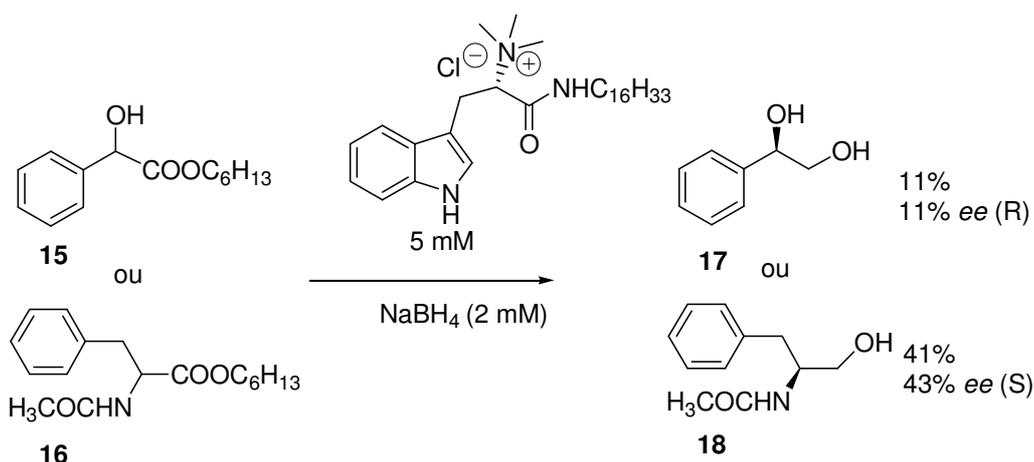
a- o reagente foi recuperado

1.6 REAÇÕES ASSIMÉTRICAS NO MEIO MICELAR

O emprego de um surfactante com centro estereogênico em sua forma enantiomérica enriquecida tem sido relatado na literatura. Um exemplo de resolução cinética dos ésteres quirais racêmicos **15** e **16** foi descrito por Das e colaboradores,²⁶ onde o emprego de um surfactante com atividade

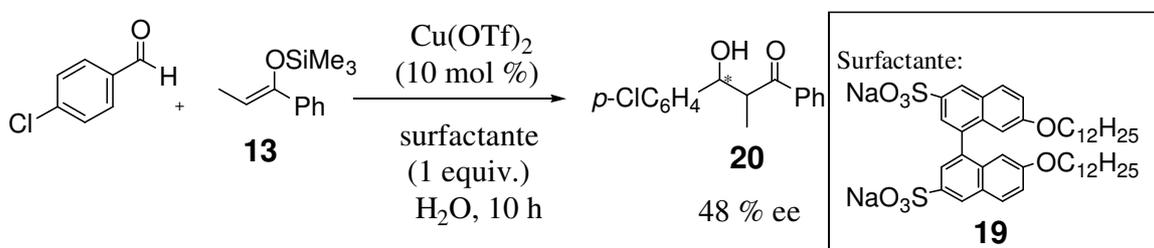
²⁶ Das, D.; Roy, S.; Das, P. K. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4133.

óptica, derivado do L-triptofano, permitiu a redução preferencial com NaBH_4 de um dos diastereoisômeros, fornecendo como produtos os compostos **17** e **18**, em suas formas enantiomericamente enriquecidas (**Esquema 7**).



Esquema 7

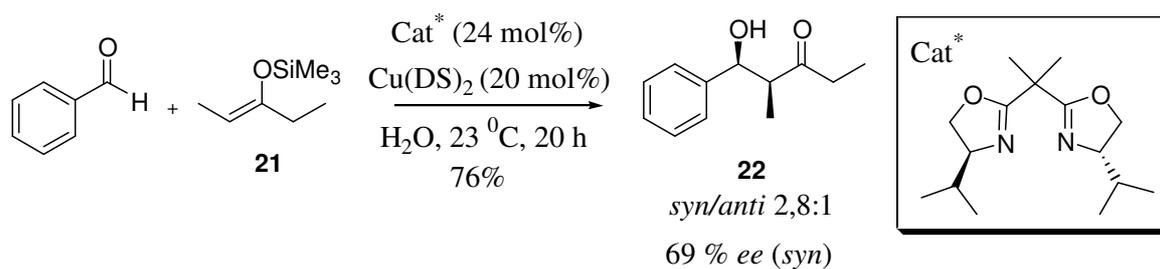
Li e colaboradores²⁷ realizaram a reação de Mukaiyama-aldol de forma assimétrica mediante o emprego de um surfactante quiral. Quando o sulfonato **19**, derivado do éter alquil binaftílico, foi empregado como surfactante na reação entre um aldeído aromático e o éter enólico de silício **13**, na presença de $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ como ácido de Lewis, obteve-se o produto **20** em 48% de *ee* (**Esquema 8**).



Esquema 8

²⁷ Li, C. J.; Li, H. J.; Tian, H. Y.; Chen, Y. J.; Wang, D. J. *Chem. Res.* **2003**, 153.

A reação aldólica segundo Mukaiyama também foi desenvolvida por Shu Kobayashi e Manabe²⁸ de forma assimétrica, através da reação entre o benzaldeído e o éter enólico de silício **21**, intermediada pelo ligante quiral (*bis*-oxazolina), na presença do surfactante Cu(DS)₂ [*bis*(dodecil sulfonato) de cobre], obtendo-se o produto **22** em 76% de rendimento e 69% de *ee* para o isômero *syn* (**Esquema 9**).



Esquema 9

Esses trabalhos em meio micelar inspiraram novas idéias visando o desenvolvimento da química dos íons *N*-acilimínio em meio micelar aquoso.

2 OBJETIVO

Diante da importância da química dos íons *N*-acilimínio como ferramenta para construção de compostos nitrogenados, aliada à facilidade de preparar os precursores destes, resolvemos investigar a reação destes em meio aquoso.

A possibilidade do desenvolvimento da química dos íons *N*-acilimínio em meio aquoso, ou micelar aquoso, poderá resultar em novas possibilidades de acoplamento através da adição nucleofílica a esses, além de contemplar alguns princípios da química verde.

²⁸ Kobayashi, S.; Manabe, K. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 209.

Para tanto, serão preparados alguns α -metoxicarbamatos precursores dos íons *N*-acilimínio para realizar o estudo da reação de α -amidoalquilação mediante a adição de nucleófilos de carbono, a íons *N*-acilimínio cíclicos de 5 e 6 membros em sistemas micelares aquosos.

3- APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

A versatilidade sintética de íons *N*-acilimínio pode ser dimensionada pelo seu grande aproveitamento em síntese orgânica. Essa alta aplicabilidade está fundamentada na variedade de intermediários que podem gerar íons *N*-acilimínio²⁹ e nos múltiplos nucleófilos que podem ser adicionados a estes íons. Após a adição do nucleófilo, o átomo que respondia pela eletroficidade pode retomar seu caráter básico/nucleofílico mediante reações brandas de desproteção, e participar de reação inter- ou intramoleculares³⁰ (**Esquema 10**).

A preparação dos substratos precursores dos íons *N*-acilimínio cíclicos e acíclicos pode ser alcançada de diferentes maneiras reacionais, tais como: reação de Grignard,³¹ redução,³² oxidação eletroquímica,³³ entre outras.

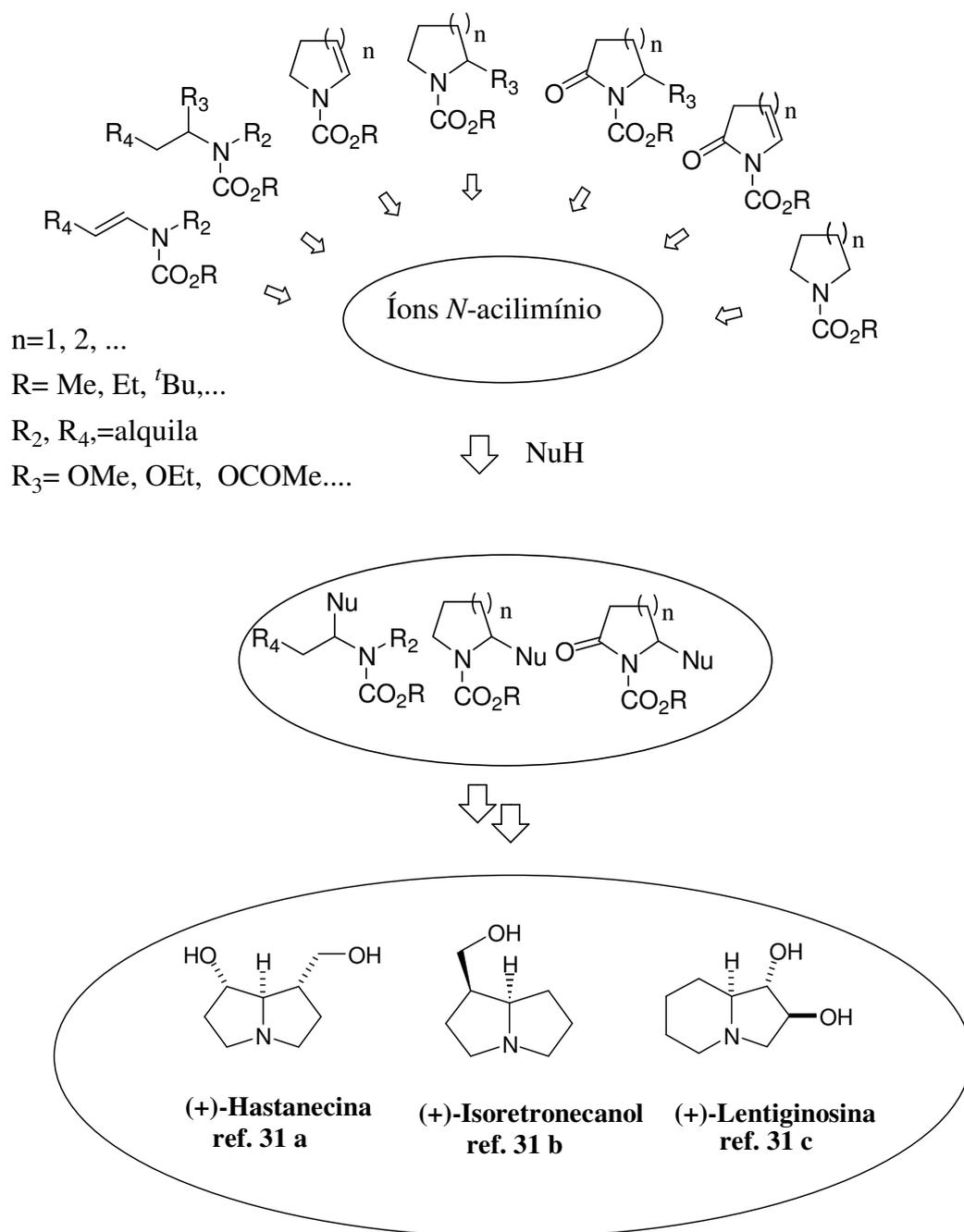
²⁹ Pilli, R.A., Rosso, G.B. Em “*Science of Synthesis, Houben-Weyl Methods of Molecular Transformations*” Padwa, A. Eds., Thieme, 2004, Vol. 27, Cap.10, pag. 375-426.

³⁰ a) Pilli R. A.; Russowsky, D., *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3187. b) Pilli, R. A.; Pereira, E.; Alves, de F. C.; Böckelmann, M. A., *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2691. c) Pilli, R.A.; Klitzke, C.F. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5605.

³¹ Wróbel, J. T.; Cybulski, Z., *Synthesis* **1977**, 686.

³² Witerfeld, E. *Synthesis* **1975**, 615.

³³ Shono, T.; Hamaguchi, H.; Matsumura, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *23*, 4264.



Esquema 10

Reações de adição de nucleófilos de carbono a íons *N*-acilimínio em meio anidro vêm sendo amplamente investigadas, principalmente no que se

refere ao controle da estereoquímica no centro α ao nitrogênio. Aspectos relacionados à estereoquímica da adição intermolecular de nucleófilos de carbono a íons *N*-acilimínio têm sido alvo de estudo em nosso laboratório.³⁴ Estes estudos compreendem o uso de alilsilanos,³⁵ sililenoléteres e reagentes organometálicos³⁶ como nucleófilos, sendo que a seletividade destas reações pode ser controlada pela presença de grupos quirais ligados ao nitrogênio³⁷ ou pela incorporação de centros que auxiliam a formação de novos centros e que podem permanecer na estrutura molecular dos íons *N*-acilimínio.³⁸

3.1 Reatividade dos precursores de íons *N*-acilimínio

Os íons *N*-acilimínio, por terem uma característica eletrofílica acentuada, são preparados *in situ* pela heterólise de uma ligação envolvendo o átomo de carbono adjacente ao nitrogênio, sendo esta quebra favorecida pelo emprego de um ácido de Lewis ou de Brønsted. Essa eletrofílicidade elevada, aliada à condição do meio reacional, torna a espécie iônica formada, além de reativa frente a nucleófilos, também instável.³⁹ Para contornar essa instabilidade intrínseca do íon *N*-acilimínio, na maioria das vezes, a sua geração é seguida pela reação *in situ* com o nucleófilo em temperatura baixa (geralmente $-70^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{t.a}$) para formar o produto de α -amidoalquilação. O

³⁴ de Oliveira, M. C. F.; Santos, L. S.; Pilli, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6995. b) Pilli, R. A.; Böckelmann, M. A.; Alves, C. F. *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, *12*, 634. c) Pilli, R. A.; D'Oca, M. G. M.; Vencato, I. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9709.

³⁵ Klitzke, C. F.; Pilli, R.A. *Tetrahedron Lett* **2001**, *42*, 5605.

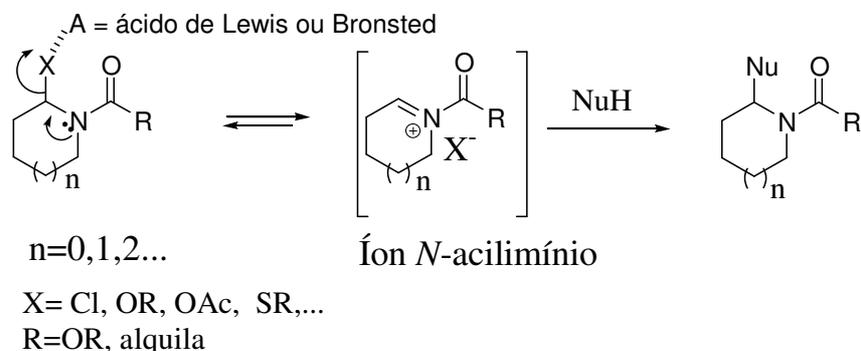
³⁶ Schuch, C. M.; Pilli R.A. *Tetrahedron:Asymm.* **2002**, *13*, 1973.

³⁷ Kibayashi, C.; Suzuki, H.; Aoyagi, S. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6119. a) Pilli, R. A.; D'Oca, M. G. M.; Pardini, V.L.; Curi.; Comminos, F. C. M. *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, *12*, 507.

³⁸ Speckamp, W. N.; Moolenaar, M. J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3817.

³⁹ A formação de enamida é um dos produtos possíveis de se formar pela reação de eliminação E_1 do íon *N*-acilimínio.

sucesso da reação também é dependente da natureza do grupo abandonador X, do ácido de Lewis e, até mesmo, do solvente empregado (**Esquema 11**).



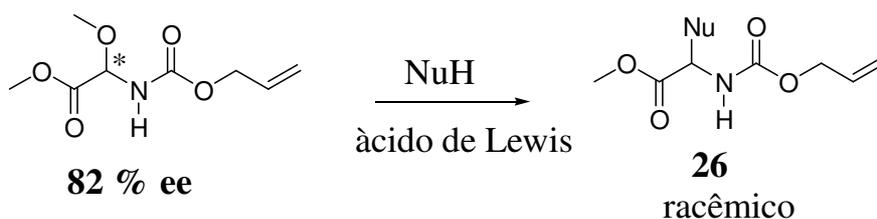
Esquema 11

Desde o desenvolvimento da reação envolvendo íons *N*-acilimínio por Sheinkman e colaboradores,⁴⁰ vários grupos de pesquisa têm dedicado esforços tanto para aumentar a gama de nucleófilos empregados, bem como estudar aspectos estruturais que determinam a estabilidade, seletividade e reatividade desses íons.

Speckamp e colaboradores⁴¹ apresentaram evidências de que as reações do derivado de α -metoxiglicina em sua forma enantiomericamente enriquecida (82% *ee*) não transcorre por um mecanismo bimolecular tipo S_N2 e sim por intermediário iônico, uma vez que o produto de α -amidoalquilação **26** foi obtido sempre na sua forma racêmica, quando diferentes nucleófilos de carbono e ácidos de Lewis foram empregados (**Esquema 12**).

⁴⁰ Sheinkman, A. K.; Nelin E. N.; Marshtupa, V. P.; Rybachenko, V. I. *Khimiya Get. Soedineni* **1976**, 4, 493.

⁴¹ Roos, E. C.; Mooiweer, H. H.; Hiemstra, H.; Speckamp, W. N. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6769.



Esquema 12

O caráter iônico envolvido na reação também foi observado por Yamamoto e colaboradores⁴² nos estudos de RMN e, por outros pesquisadores, através de cristalografia de raios-X.⁴³

As investigações realizadas em nosso grupo de pesquisa também têm detectado, através de técnica de RMN e de reações em fase gasosa,⁴⁴ não só a presença dos íons *N*-acilimínio obtidos em condições reacionais similares às empregadas na literatura, bem como estudado os aspectos de velocidade de formação e reatividade de várias espécies precursoras de íons *N*-acilimínio.⁴⁵

Apesar da utilidade sintética comprovada dos íons *N*-acilimínio e dos progressos alcançados ao longo dos últimos anos no entendimento dos fatores eletrônicos e estruturais que governam aspectos de sua reatividade, é desejável estudar a sua utilização, se possível, com a completa eliminação de solventes orgânicos em suas reações.

⁴²a) Yamamoto, Y.; Nakada, T.; Nemoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 121; b) Heaney, H.; Taha, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3341.

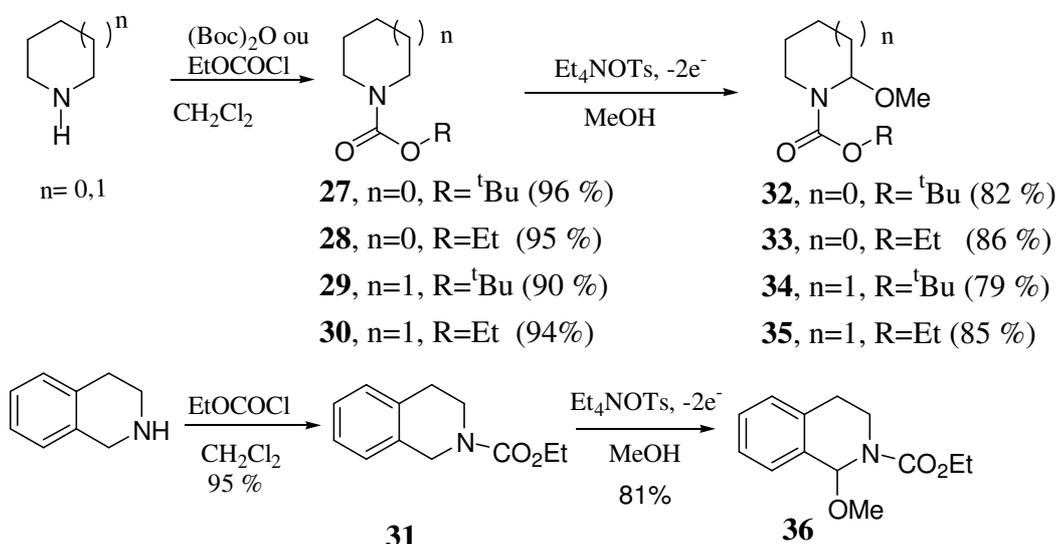
⁴³ a) Funke, W.; Horning, K.; Moller, M. H.; Würthwein, E. *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 2069. b) Jochims, J. C.; Glocker, M. O.; Hofmann, J.; Fischer, H. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 205.

⁴⁴ Eberlin, M. N.; Pilli, R. A.; D'Oca, M. G. M.; Moraes, L. A. B. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3854.

⁴⁵ Kalil, P.P. Dissertação de Mestrado, Instituto de Química, Unicamp 2002. a) D'Oca, M. G. M. Moraes, L. A. B., Pilli, R. A., Eberlin, M. N. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3854; b) Tomazela, D. M., Moraes, L. A. B.; Pilli, R. A.; Eberlin, M. N.; D'Oca, M. G. M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4652.

3.2- Preparação dos α -metoxicarbamatos

Em face dessas possibilidades, iniciamos esse trabalho preparando os α -metoxicarbamatos precursores de íons *N*-acilimínio. Para tal, a proteção das respectivas aminas cíclicas pirrolidina, piperidina e isoquinolina com anidrido de Boc (Boc_2O)⁴⁶ ou com cloroformiato de etila forneceu os correspondentes carbamatos **27-31**. Posteriormente, estes compostos foram oxidados eletroquimicamente (oxidação anódica)⁴⁷ para fornecer os respectivos α -metoxicarbamatos **32-36**, já descritos na literatura⁴⁸ (**Esquema 13**). Em geral, nessas oxidações a corrente ou o potencial é mantido constante, em soluções contendo sais de amônio quaternário que funcionam como eletrólitos suportes, e o próprio solvente pode atuar como nucleófilo da reação.



Esquema-13

⁴⁶ A vantagem do emprego do grupo Boc está na facilidade de sua remoção em presença de ácidos de Brønsted e na sua estabilidade frente a ácidos de Lewis. Mais detalhes da química envolvendo *N*-Boc ver revisão de: Agami, C., Couty, F. *Tetrahedron* **2002**, 58, 2701.

⁴⁷ Shono, T.; Matsumura, Y.; Tsubata, K. *Org. Synth.* **1985**, 63, 206.

⁴⁸ Shono, T.; Terauchi, J.; Kitayama, K.; Takeshima, Y.; Matsumura, Y. *Tetrahedron* **1992**, 48, 8253.

A formação dos α -metoxicarbamatos pode ser evidenciada pela comparação de seus dados espectroscópicos, tais como o deslocamento da absorção do grupo carbonílico no espectro de IV (de 1698 cm^{-1} para 1703 cm^{-1} após oxidação). O pequeno deslocamento no espectro de IV pode ser justificado pelo efeito indutivo ocasionado pela incorporação do oxigênio na posição α ao átomo de nitrogênio que contribui para diminuição da disponibilidade de conjugação do par de elétrons do nitrogênio com a carbonila. Essa menor conjugação leva a um aumento da força de ligação carbono-oxigênio da carbonila, requerendo assim uma frequência maior para absorção.

Embora a oxidação na posição α de carbamatos resulte em menor conjugação entre o par de elétrons do nitrogênio e a carbonila, esta não é capaz de impedir a existência dos rotâmeros **A** e **B** (**Figura 4**). Essa barreira de interconversão é estimada como da ordem de 16 kcal.mol^{-1} para enecarbamatos ou carbamatos.⁴⁹

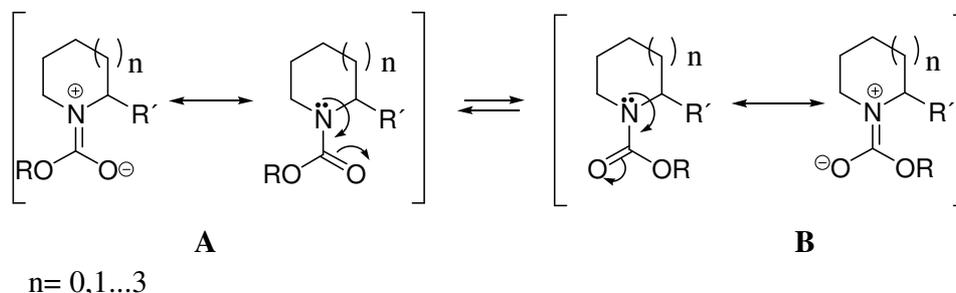


Figura 4

Os rotâmeros podem ser detectados por técnica de ressonância magnética nuclear tanto de ^1H como de ^{13}C . A manifestação característica de rotâmeros é o alargamento dos sinais em decorrência da barreira rotacional nos espectros realizados à temperatura ambiente. Assim, as informações que

⁴⁹ Correia, C.R.D.; Rigotti, I.J.da C.; Fontoura, L.A.M. *J. Mol. Struct.* **2002**, 609, 73.

podem ser obtidas da técnica de RMN, tais como proporção relativa de hidrogênio e constante de acoplamento de próton, que são de fundamental importância para auxiliar na determinação da conectividade dos átomos e o grau de substituição, entre outras, podem não ser obtidas em razão da coexistência de rotâmeros na estrutura molecular.

A oxidação dos carbamatos pode ser confirmada a partir dos espectros de RMN, mesmo com a presença de rotâmeros: o carbamato **32** apresenta desblindagem do sinal do hidrogênio α ao nitrogênio de 3,3 ppm para 5,1 ppm, ocasionada pelo oxigênio incorporado na estrutura molecular, além do sinal na região de 3,5 ppm correspondente à incorporação da metoxila. **Figura 5.** Os sinais do espectro de ^{13}C -RMN também sofreram alteração em decorrência da oxidação, sendo observado o surgimento do sinal em 55 ppm, proveniente da metoxila, assim como a desblindagem do carbono α ao nitrogênio de 46 ppm para 89 ppm, após oxidação.

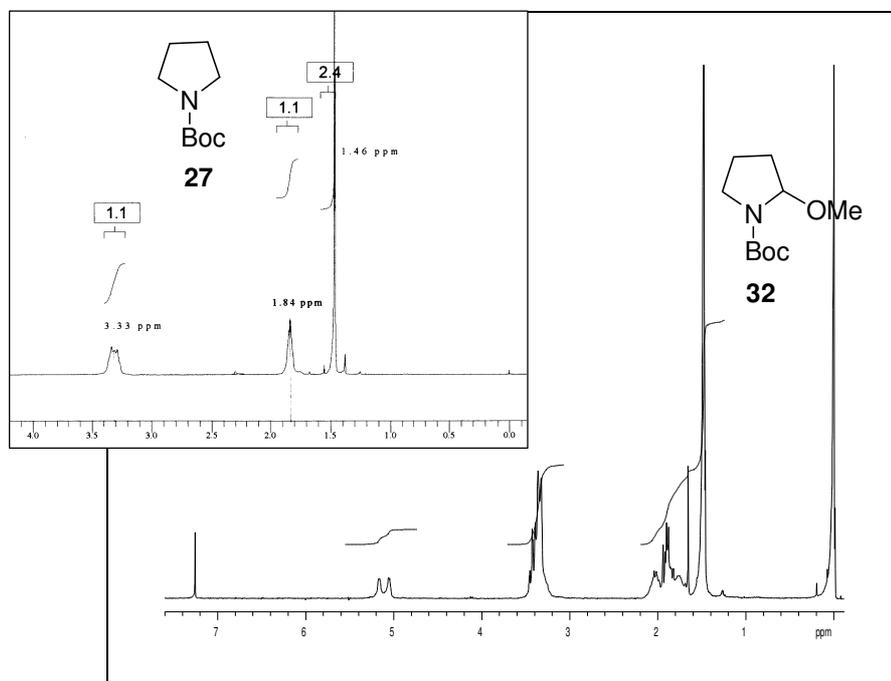
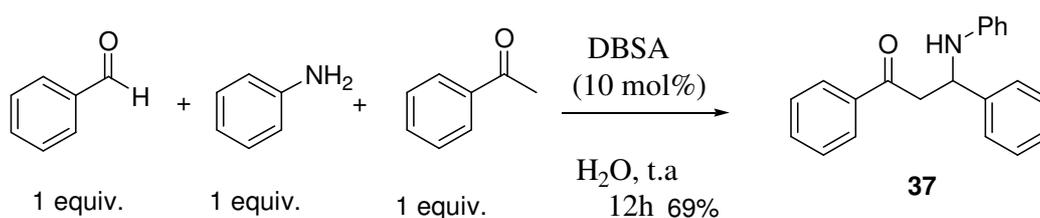


Figura 5- Espectros de RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) dos compostos **27** e **32** a temperatura ambiente.

3.3 Estudos iniciais sobre a adição nucleofílica aos α -metoxicarbamatos 32 e 34

Com os α -metoxicarbamatos de interesse em mãos, iniciou-se o estudo visando a estabelecer as condições reacionais em meio aquoso para reações de α -amidoalquilação com os carbamatos **32** e **34** e uma cetona enolizável. Para que a reação ocorra, as espécies eletrofílica e nucleofílica devem coexistir em meio aquoso, além de apresentarem estabilidade nesse meio ou existirem em equilíbrio com a água. Estas condições podem ser alcançadas quando se utiliza um sistema micelar como meio reacional.

Shu Kobayashi e colaboradores⁵⁰ reportaram um estudo mostrando o sucesso da reação do tipo Mannich quando realizada em sistema micelar. Quando um equivalente de benzaldeído, anilina e acetofenona foram misturados em água na presença de 10 mol% de DBSA (espécie ácida e com propriedade surfactante), o composto **37** pôde ser isolado em bom rendimento, após 12 horas de reação (**Esquema 14**).



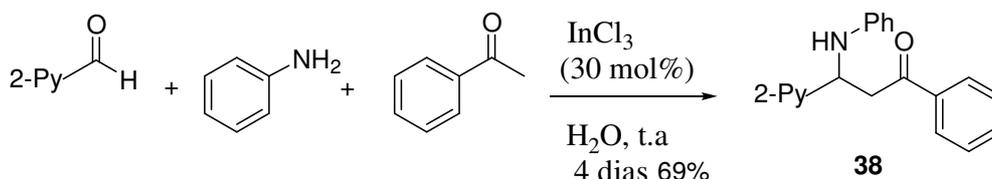
Esquema 14

Outro exemplo abordando essa estratégia foi publicado por Loh e colaboradores,⁵¹ onde se realizou a reação do tipo Mannich diretamente em

⁵⁰ Kobayashi, S.; Maname, K.; Mori, Y. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2537.

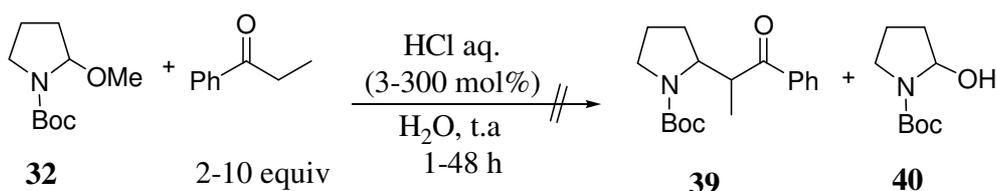
⁵¹ Loh, T-P.; Linung, S.B.K.W.; Tan, K-L.; Wei, L-l. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3227.

água pela mistura de um aldeído, amina e uma cetona e 30 mol% de InCl_3 à temperatura ambiente, obtendo-se a β -aminocetona **38** em bom rendimento (Esquema 15).



Esquema 15

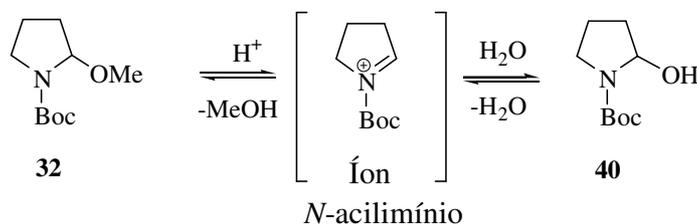
Com este precedente, realizamos inicialmente a reação entre dois equivalentes da propiofenona ou acetofenona com a *N*-Boc-2-metoxipirrolidina **32** em água, na presença de HCl aquoso (0,2 M) em quantidade catalítica, estequiométrica ou mesmo excesso (3 - 300 mol%), mas a formação do produto de acoplamento **39** não foi observada. O aumento de 2 para 10 equivalentes da propiofenona buscando o aumento da oferta do nucleófilo também não alterou o resultado observado (**16**).



Esquema 16

Nesses casos, apesar de não ter sido obtido o produto desejado, verificou-se que houve a formação do íon *N*-acilimínio de forma indireta, uma vez que houve a geração da *N*-Boc-2-hidroxipirrolidina **40**, que pode ser observado por CG-MS e cuja formação foi interpretada a partir do ataque

nucleofílico da água ao íon *N*-acilimínio formado no meio reacional (Esquema 17).



Esquema 17

A proporção observada para os carbamatos **40** e **32** foi de 3:1, após 5 minutos da adição de 3 mol% de HCl aq. (0,2 M), indicando que a reação de formação do íon *N*-acilimínio a partir do α -metoxicarbamato **32** está ocorrendo.

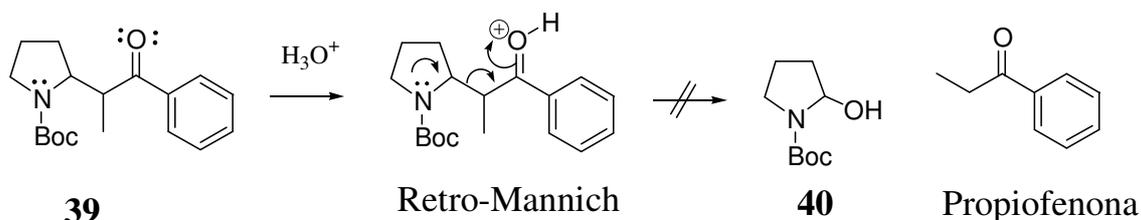
No entanto, o aumento gradual da quantidade de HCl até chegar aos 300 mol%, visando aumentar a cinética de formação do íon *N*-acilimínio, ocasionou o desaparecimento dos carbamatos **32** e **40**. Essa degradação observada foi provavelmente em decorrência da desproteção do grupamento Boc que é facilitada nessas condições ácidas.

Nesse momento, tínhamos somente indícios da formação do íon *N*-acilimínio pela observação da formação do carbamato **40**, mas ainda não a formação do produto **39** de interesse. A possibilidade de uma eventual formação de **39**, seguida de sua decomposição em meio ácido através de um processo retro-Mannich, foi investigada.

Inicialmente, o composto **39** foi preparado utilizando condições anidras como já descrito em nosso grupo⁵² e, em seguida, diluído em água,

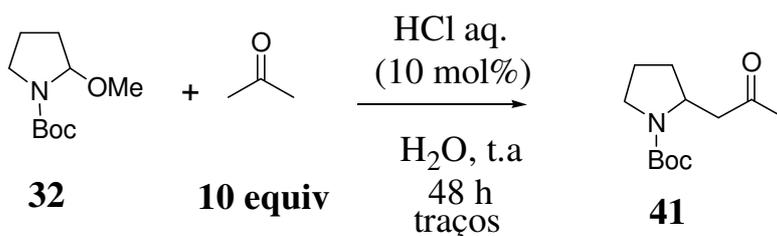
⁵² Tese de Doutorado: Conceição de Fátima Alves, "Adição diastereosseletiva de nucléofilo de carbono a íons *N*-acilimínio cíclicos," Instituto de Química-Unicamp, 1998.

acrescentando-se 10 mol% de HCl aq. 0,2 M. Após 48 horas, não se observou os produtos esperados da decomposição de **39** por análise em cromatografia gasosa (**Esquema 18**).



Esquema 18

Com base nas informações anteriores, considerou-se o emprego de um nucleófilo mais solúvel em água, sendo a acetona escolhida para teste. Quando 10 equivalentes da acetona e o carbamato **32** foram submetidos à quantidade catalítica (10 mol%) de HCl aquoso (0,2 M), foi observado traços do composto **41** por cromatografia gasosa, após 48 horas de reação (**Esquema 19**).



Esquema 19

Embora o resultado alcançado com o uso da acetona não tenha sido satisfatório do ponto de vista do rendimento químico, ficou evidenciado o potencial desta reação em meio aquoso, o que nos levou a considerar a

utilização de compostos carbonílicos com maior caráter enólico (**Figura 6**)⁵³, visando ao aumento da disponibilidade do nucleófilo.

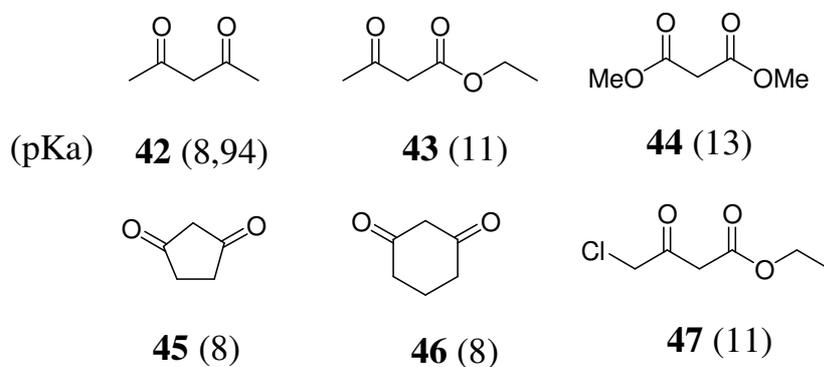
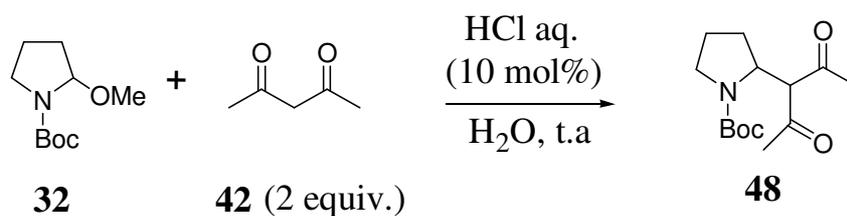


Figura 6

Assim, quando dois equivalentes da acetilacetona **42**, foram empregados em H₂O, na presença do carbamato **32** e 10 mol% de HCl (aq), o produto **48** pôde ser isolado em rendimento de 22%, após 48 horas de reação (**Esquema 20**).



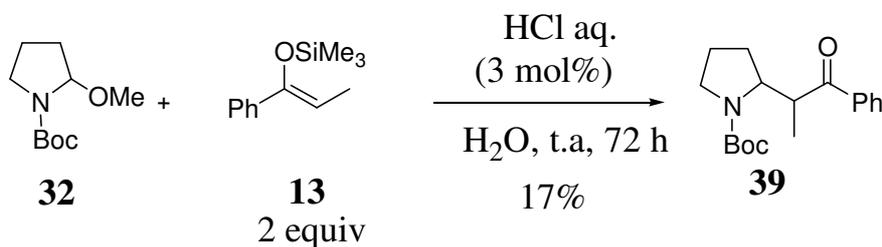
Esquema 20

⁵³ Gero, A. *J. Org. Chem.* **1954**, *19*, 1960.

O resultado deste experimento foi considerado satisfatório uma vez que pela primeira vez o produto da reação de α -amidoalquilação do carbamato **32** em água pôde ser isolado e caracterizado. A partir de então, decidimos transformar a propiofenona em seu éter enólico de silício **13**, composto de alta nucleofilicidade embora de alta hidrofobicidade, o que dificultaria sua disponibilidade em meio aquoso.

A reação entre dois equivalentes da olefina ativada **13**, com o carbamato **32** (1,0 equiv.) em água e na presença de 3 mol% de HCl aq. (0,2 M), como catalisador, forneceu o produto **39** em 17% de rendimento, após 72 horas de reação à temperatura ambiente (**Esquema 21**).

A diminuição da quantidade de HCl foi uma precaução para se evitar a hidrólise rápida de **13**. Assim, durante as 72 horas de reação nessas condições pôde-se observar a hidrólise lenta de **13**, provavelmente em decorrência de sua permanência na parte orgânica insolúvel, e da baixa permeabilidade do ácido empregado nesse meio. Já a formação do produto **39** provavelmente ocorreu na superfície ou no interior da fase orgânica, tendo em vista, a baixa solubilidade de **13** em água e sua baixa estabilidade em meio ácido.



Esquema 21.

Pelo resultado obtido, pode-se concluir que a reação de hidrólise de **13** e a correspondente reação de formação do íon *N*-acilimínio, processos catalisados pelo ácido, ocorreram de formas competitivas.

Visando compatibilizar a instabilidade intrínseca do nucleófilo no meio ácido com a necessidade de geração do íon *N*-acilimínio, imaginamos que a utilização de um ambiente micelar poderia concorrer para acelerar a formação do produto.

3.4 Emprego de surfactante como meio reacional para reações de α -amidoalquilação

Embora não tenha sido determinada a solubilidade em água dos compostos orgânicos utilizados em nosso estudo inicial, aparentemente todos possuem baixa solubilidade em decorrência da ausência de grupos polares, com exceção da acetona que é reconhecidamente solúvel em água em qualquer proporção. Assim, é possível imaginar que quando esses compostos orgânicos fossem utilizados junto com um surfactante, estariam associados preferencialmente às micelas e não como unidades dispersas na água.

Enquanto o interior das micelas caracteriza-se pelo ambiente hidrofóbico, em sua parte externa acumulam-se os grupos polares que estabelecem interações por ligação de hidrogênio com a água (**Figura 7**). No caso de surfactantes aniônicos, a presença de quantidades catalíticas de uma espécie ácida poderia dar origem a sítios ácidos na parte externa da micela (em contato com a água) e, desta forma, proporcionar a reação entre as espécies nucleofílica e eletrofílica na interface micela-água.

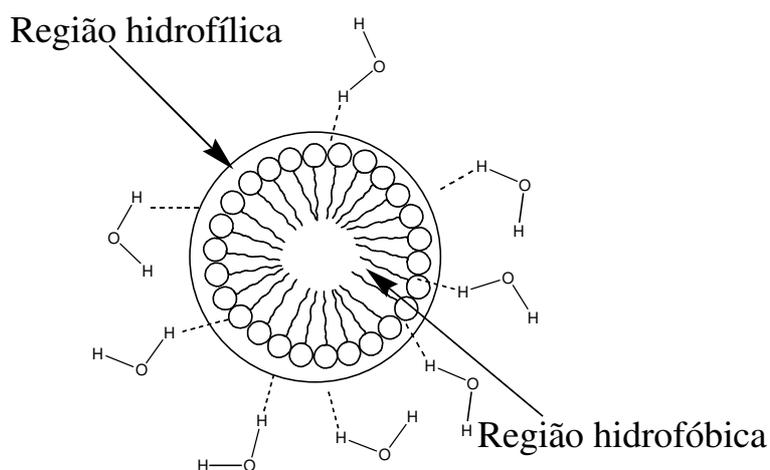
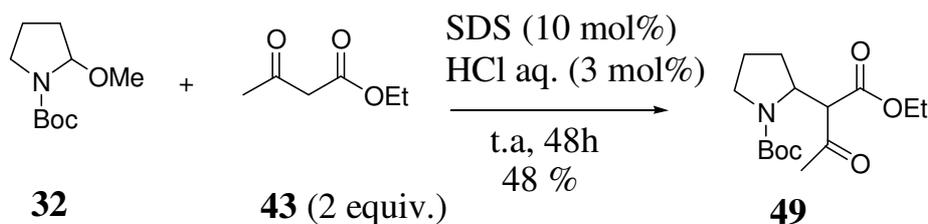


Figura 7

A partir de então, realizamos um estudo preliminar da reação de α -amidoalquilação, na presença de um surfactante aniônico SDS (dodecil sulfonato de sódio). A reação entre o carbamato **32** e dois equivalentes do acetoacetato de etila (**43**), em SDS/água ($7,6 \times 10^{-2}$ M) e na presença de 3 mol% de HCl (aq. 0,2 M), forneceu o produto **49**⁵⁴ em 48% de rendimento, após 48 horas de reação (**Esquema 22**).

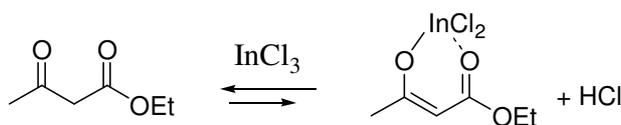


Esquema 21

⁵⁴ A proporção diastereoisomérica do produto **49** não foi observada por análise de ¹H-RMN nem está descrita na literatura. Embora não tenha sido possível separar (ou enriquecer) os possíveis diastereoisômeros de **49** por cromatografia em sílica gel, dados de cromatografia gasosa forneceram uma relação de 2:3 como uma possível proporção dos diastereoisômeros gerados nessa condição.

O rendimento apenas moderado observado para a formação de **49** poderia estar associado à instabilidade do grupamento Boc em meio aquoso ácido.⁵⁵ Para verificar essa hipótese, resolvemos utilizar tricloreto de índio (InCl_3), ácido de Lewis estável em meio aquoso,⁵⁶ para catalisar a reação de α -amidoalquilação. Assim, quando 3 mol% de InCl_3 foram utilizados como catalisador na reação entre **43** e o carbamato **32** em sistema micelar SDS/água, o produto **49** foi isolado em 38% de rendimento, depois de 30 horas de reação. Apesar de ser capaz de catalisar a reação, o tricloreto de índio apresentou uma cinética de reação mais lenta uma vez que 28% de uma mistura dos carbamatos **32** e *N*-Boc-2-hidroxipirrolidina **40** pôde ser recuperada. Então, a quantidade de InCl_3 foi aumentada para 10 mol% e o produto **49** pôde ser isolado em 71% de rendimento, após o mesmo tempo de reação.

Este resultado poderia ser explicado pelo fato do InCl_3 estar se complexando com o composto 1,3-dicarbonílico e contribuindo desta forma favoravelmente com a reação não só através da geração da espécie eletrofílica, mas também aumentando a proporção do enolato correspondente ao acetoacetato de etila (**Esquema 23**).



Esquema 23

⁵⁵ Smith, M.B. “*Organic Synthesis*”, 1994, 662, ed. McGraw-Hill, Inc.

⁵⁶ a) Loh, T-P.; Chua, G-L. *Chem. Commun.* **2006**, 2739. b) Kobayashi, S.; Nagayama, S.; Busujima, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8287.

3.4.1 Estudo de adição nucleofílica de compostos 1,3-dicarbonílicos aos α -metoxicarbamatos **32** e **34** em meio micelar

Diante do sucesso da interceptação dos íons *N*-acilimínio gerados a partir do carbamato **32** em meio micelar aquoso com a utilização do acetoacetato de etila **43** como nucleófilo, buscamos estender o estudo para outros compostos 1,3-dicarbonílicos.

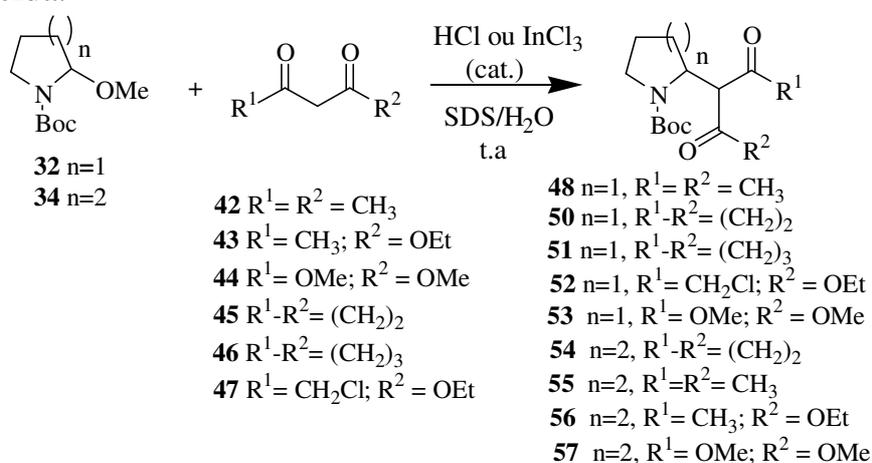
As reações de adição aos íons *N*-acilimínio foram realizadas em atmosfera e temperatura ambientes e sob agitação magnética constante. Inicialmente, 0,1 equivalente do surfactante foi dissolvido em água e, em seguida, adicionou-se o precursor do íon *N*-acilimínio seguido da adição do nucleófilo. Agitação posterior ocasionou a formação das micelas pelo englobamento da parte orgânica, sendo então adicionada uma espécie ácida para promover a formação *in situ* dos íons *N*-acilimínio.

Inicialmente, empregou-se compostos 1,3-dicarbonílicos cíclicos nas reações com *N*-Boc-2-metoxipirrolidina **32** como ilustrado nos exemplos apresentados na **Tabela 4**. Quando dois equivalentes da dicetona cíclica 1,3-ciclopentanodiona **45** foram empregados como nucleófilos da reação em meio micelar tendo 10 mol% de InCl₃ como catalisador, o produto **50** foi isolado em 84% de rendimento (**Tabela 4**, entrada 1). Essa reação foi surpreendente, seja em termos de rendimento, como do menor tempo reacional requerido. Enquanto para o composto 1,3-dicarbonílico acíclico acetoacetato de etila **43** estudado anteriormente tempo reacional de até 48 horas foi necessário, para a dicetona cíclica 1,3-ciclopentanodiona **45** a reação completou-se após 1,5 horas. Diante desta discrepância de tempo reacional testamos novamente a reação empregando-se agora 3 mol% de HCl (aq. 0,2 M) como catalisador da

reação para verificar a sua influência no rendimento. Nesse caso em 1 hora de reação, o produto **50** pode ser isolado em 90% de rendimento (entrada 2).

Da mesma forma, quando a 1,3-cicloexanodiona **46** (2 equiv.) foi utilizada na reação com o carbamato **32**, tendo como catalisador 3 mol% de HCl (aq. 0,2 M), o produto **51** pode ser isolado em 96% de rendimento, após 1 h de reação (entrada 3).

Tabela 4- Adição de compostos 1,3-dicarbonílicos a **32** e **34** sob catálise ácida.



Entrada	n	Ácido (mol%)	Nucleófilo	Produto	Rendimento % ^a
1	1	InCl ₃ (10)	45	50	84
2	1	HCl (03)	45	50	90
3	1	HCl (03)	46	51	96
4	1	InCl ₃ (10)	47	52	87 ^b
5	1	InCl ₃ (10)	42	48	78
6	1	InCl ₃ (10)	44	53	18
7	2	HCl (03)	45	54	54
8	2	InCl ₃ (10)	42	55	18
9	2	InCl ₃ (10)	43	56	11 ^b
10	2	InCl ₃ (10)	44	57	traço

a- Rendimento após purificação por coluna empacotada com sílica gel. b-proporção diastereoisomérica não determinada.

Visando a verificação do alcance deste método de preparação de β -amidocetonas, via adição de nucleófilos a íons *N*-acilimínio catalisada por ácidos de Lewis, em meio aquoso, partiu-se para o estudo do efeito dos substituintes R¹ e R² (Tabela 4), empregando compostos 1,3-dicarbonílicos análogos a acetoacetato de etila **43**.

Para compostos acíclicos, já havíamos verificado que o emprego de tricloreto de índio em quantidade catalítica levava a melhor rendimento. Assim, quando **47** foi submetido à reação com o carbamato **32** em meio micelar foram utilizados 10 mol% de InCl₃ como catalisador e o produto **52** pode ser isolado em 87% de rendimento, após 48 horas de reação (entrada 4).

A utilização da acetilacetona **42** como nucleófilo em meio micelar também proporcionou o isolamento do produto **48** em 78% de rendimento, após 48 horas de reação (entrada 5). No entanto, a utilização de malonato de metila **44** em meio micelar SDS/água levou à obtenção do produto **53** em baixo rendimento (entrada 6). Esse desempenho inferior pode estar correlacionado com a menor acidez dos hidrogênios entre os grupos carbonílicos no malonato de metila **44**, diminuindo assim a proporção da forma enólica.

Esses resultados obtidos da reação de α -amidoalquilação de íons *N*-acilimínio que apresentam o núcleo pirrolidínico, em meio aquoso, utilizando compostos 1,3-dicarbonílicos como nucleófilo, nos motivou a estender o estudo também aos íons acilimínio piperidínicos análogos.

Assim, inicialmente quando a *N*-Boc-2-metoxipiperidina **34** foi empregada em meio micelar SDS/água, tendo como nucleófilo dois equivalentes da 1,3-ciclopentanodiona **45** na presença de 3 mol% de HCl (aq. 0,2 M), o produto **54** foi isolado em 54% de rendimento após 1,5 h de reação (entrada 7). No entanto, quando acetilcetona **42** foi empregada como

nucleófilo frente ao íon *N*-acilimínio obtido do carbamato **34** mediante a utilização de 10 mol% de InCl_3 , o produto **55** foi obtido em baixo rendimento, após 48 horas de reação (entrada 8). Também a reação entre acetoacetato de etila **43** e o carbamato **34**, sob catálise de 10 mol% de InCl_3 em tempo reacional equivalente ao anterior, forneceu o produto **56** em baixo rendimento (entrada 9), enquanto a utilização do malonato de metila **44** levou à obtenção de traços do produto **57** (entrada 10).

Diante desses resultados, resolvemos investigar a utilização de outros tipos de nucleófilos e surfactantes bem como novos ácidos como catalisadores. Assim, inicialmente algumas cetonas com baixo teor enólico foram convertidas, sob condição anidra, nos seus respectivos éteres enólicos de silício, compostos de alta nucleofilicidade e estudados em condição micelar.

3.4.2 Adição de outras olefinas ativadas

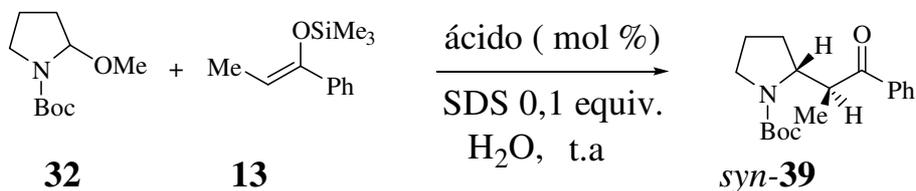
Olefinas ativadas como os silil enoléteres são amplamente conhecidas e utilizadas como nucleófilos em reações geralmente realizadas sob condição anidra. Essas olefinas apresentam grande reatividade frente a eletrófilos, mas podem ser instáveis na presença de um ácido de Brønsted e em meio aquoso. No entanto, esta instabilidade não tem sido um obstáculo para se realizar reações de Mannich e aldol sob essas condições, ainda que a labilidade dessas olefinas ativadas aos processos de hidrólise possam ser uma limitação no rendimento dessas reações.

No nosso estudo inicial, a reação entre o carbamato **32** e o éter enólico de silício **13** em água, na presença de 3 mol% de HCl (aq. 0,2 M), forneceu o produto **39** em 17% de rendimento, após 72 horas de reação.

Um longo tempo reacional e baixo rendimento na ausência de surfactante também foram observados por Akiyama e colaboradores²¹ em seus estudos sobre reação do tipo Mannich tendo **9** como nucleófilo (1-metóxi-1-trimetilsiloxi-2-metil-propeno) (Tabela 1, pág 18).

Inicialmente, a reação de α -amidoalquilação foi testada com 2,0 equivalentes de (Z)-1-trimetilsilil-1-fenilpropeno **13** e *N*-Boc-2-metoxipirrolidina **32** em SDS/água, na presença de 3 mol% de HCl (aq. 0,2 M) como catalisador. Nessas condições, o produto **39** foi obtido em 74% de rendimento em tempo reacional de 1,5h (Tabela 5, entrada 1). No entanto, quando reação entre a olefina **13** e o carbamato **32** foi realizada no sistema micelar SDS/água, mas na ausência de catálise ácida, o produto **39** não foi observado, mesmo após 20 horas de reação (entrada 2). Este resultado confirma a importância da espécie ácida para promover a formação do íon *N*-acilimínio que possibilita o início da reação de α -amidoalquilação.

Tabela 5 - Adição do éter enólico de silício **13** ao carbamato **32** sob catálise ácida.



Entrada	Ácido [mol%]	Tempo [h]	39[rendimento%]	syn:anti ^d
1	HCl [3,0]	1,5	74	5:1
2	--	20	--	--
3	InCl ₃ [10,0]	4	87	5:1
4	La(CF ₃ SO ₃) ₃ [10,0]	4	traço	--
5	Yb(CF ₃ SO ₃) ₃ [10,0]	4	traço	--
6	InCl ₃ [10]	4	85 ^a	5:1
7	InCl ₃ [10]	5	79 ^b	5,5:1
8	HCl [3,0]	12	64 ^c	6,5:1

a) Foi empregado 40 mol% de SDS b) Foi empregado 1equivalente de SDS c) A temperatura da reação foi mantida em 0 °C. d) proporção de diastereoisômeros determinada por RMN-¹H e cromatografia gasosa.

Como discutido anteriormente, a limitação da reação está relacionada à etapa de hidrólise de **13**, que regenera a cetona correspondente. Já em relação aos substratos geradores dos íons *N*-acilimínio, os carbamatos **32** e **40** apresentaram estabilidades em condições ácidas brandas em meio aquoso.

Quando dois equivalentes do éter enólico de silício **13** e o carbamato **32** reagiram em meio micelar aquoso, sob catálise de 10 mol% de InCl₃, o produto **39** foi obtido em 87% de rendimento após 4 horas de reação (entrada 3). A melhora no rendimento da reação poderia ser devida a uma menor taxa de hidrólise de **13** e, provavelmente, a uma menor velocidade de formação do íon *N*-acilimínio, uma vez que o tempo da reação foi mais que o dobro do que

quando HCl foi empregado, mesmo utilizando quantidade superior de InCl_3 . O uso de InCl_3 em condições anidras para gerar íons *N*-acilimínio já havia sido comprovado anteriormente.⁵⁷

Apesar da utilização de InCl_3 ter fornecido o produto de α -amidoalquilação em bom rendimento, procuramos avaliar a utilização de outros ácidos de Lewis que também fossem estáveis em meio aquoso. Assim, quando 10 mol% de $\text{La}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_3$ (trifluorometanossulfonato de lantânio) ou 10 mol% de $\text{Yb}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_3$ (trifluorometanossulfonato de itérbio) foram empregados na reação entre o carbamato **32** e éter enólico de silício **13** em meio micelar SDS/água, o produto **39** foi observado em quantidades de traços depois de 4 horas de reação (entrada 4 e 5). Esses dois últimos resultados mostraram que esses dois ácidos não são eficientes para promover a reação de α -amidoalquilação em meio micelar aquoso.

No passo seguinte, buscamos avaliar se a proporção do surfactante poderia influenciar a reação, seja em termos de rendimento ou até mesmo na diastereosseletividade. Assim quando 0,4 mol% de SDS foram utilizados na reação entre o carbamato **32** e a olefina ativada **13**, tendo-se como catalisador 10 mol% de InCl_3 , o produto **39** foi isolado em 85% de rendimento após 4 horas de reação (entrada 6). Quando a quantidade de SDS foi elevada a um equivalente em relação ao carbamato **32**, o produto **39** foi isolado em 79% de rendimento, após 5 horas de reação (entrada 7). Neste caso, pode-se observar uma discreta elevação da proporção diastereoisomérica de **39** em função do aumento da quantidade do surfactante.

As micelas podem sofrer influência da temperatura, principalmente o valor da CMC do surfactante que pode aumentar ou diminuir dependendo da

⁵⁷ Pilli, R.A.; Russowsky, D.; Peterson, R.Z.; Godoi, M.N. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9939.

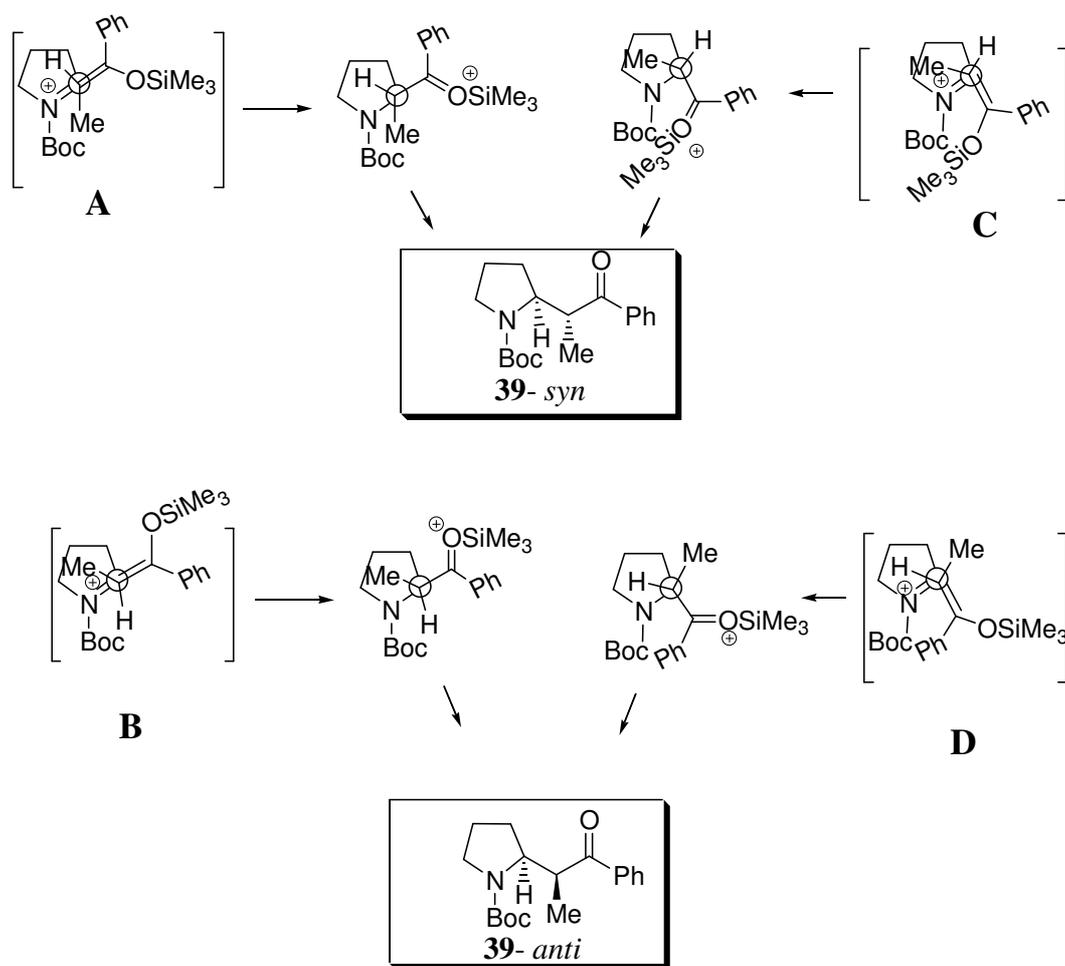
classe do surfactante (iônico ou neutro). Para o SDS, especificamente, há diminuição da CMC com a redução da temperatura.

Quando a reação entre o carbamato **32** e o nucleófilo **13** foi realizada à temperatura de 0^o C, empregando-se 3 mol% de HCl (aq. 0,2 M), o produto **39** foi isolado em 64% de rendimento, após 12 horas de reação (entrada 8). O produto **39** apresentou um pequeno aumento na proporção dos diastereoisômeros formados (6,5:1). O menor rendimento pode estar associado à diminuição da velocidade de formação dos íons *N*-acilimínio nessa temperatura.

A diastereosseletividade do composto **39** obtida em dois meios reacionais diferentes: micelar SDS/água e em solvente orgânico anidro foi a mesma, apenas em proporção diferente. Enquanto para o meio micelar aquoso, empregando-se InCl₃ a proporção diastereoisomérica de **39** foi de 5:1 (*syn:anti*), em CH₂Cl₂ e BF₃OEt₂ foi de 3,5:1 (*syn:anti*), sendo que ambas as condições reacionais foram conduzidas à temperatura ambiente. Essa proporção pode ser evidenciada tanto por cromatografia gasosa quanto por RMN-¹H, pela observação de dois dubletos, sendo um no deslocamento químico de 1,20 ppm e outro em 1,08 ppm, ambos originados da metila. No espectro de RMN de ¹³C, também podem se observar sinais em 15,3 ppm e 9,8 ppm da metila α-carbonila dos respectivos isômeros de **39** *syn:anti*.

A estereoquímica relativa do isômero principal, representado como **39**, já havia sido determinada em nosso grupo de pesquisa. A análise de espectroscopia de raios-X de um composto com centro quiral conhecido, seguido de sua transformação química em **39**, permitiu a comparação de dados de cromatografia gasosa de uma mistura de diastereoisômeros obtida de forma racêmica⁵²

A proporção da mistura de diastereoisômeros pode ser interpretada pela racionalização dos estados de transição que justifica os produtos formados. A estereosseleção observada na reação entre o éter enólico de silício **13** e o α -metoxicarbamato **32** pode ser imaginada como exemplificada nos modelos de estados de transição acíclicos apresentados no **Esquema 24**.



Esquema 24

O ataque do nucleófilo pode ocorrer de forma antiperiplanar ao íon *N*-acilímínio como mostrado em **A** e **B**. Quando há uma aproximação como ilustrada em **A**, observa-se que o grupo menos volumoso (átomo de H) do

centro nucleofílico está posicionado sobre o anel pirrolidínico em uma situação de menor energia e, ao final do processo, o produto **39**-*syn* pode ser obtido. No entanto, em uma aproximação como ilustrada em **B**, que coloca o grupo mais volumoso (metila) sobre o anel pirrolidínico, resulta em condição de maior energia, mas pode justificar a obtenção do produto **39** com configuração relativa *anti*.

Os outros dois estados de transição ilustrados em **C** e **D** que representam uma aproximação *sinclinal* podem justificar a configuração relativa observada dos dois diastereoisômeros formados, embora essas aproximações sejam mais desfavoráveis que do tipo antiperiplanar **A** e **B**, devido ao aumento da repulsão estérica entre o grupamento Boc com o grupo de silício (**C**) ou com a fenila (**D**).

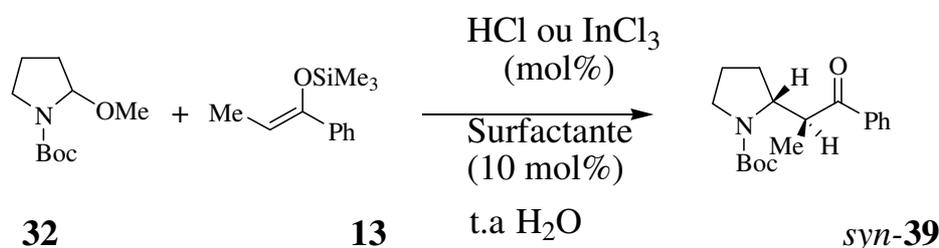
A proporção de **39** obtida em condição micelar à temperatura ambiente foi de aproximadamente 5:1 a favor do isômero *syn*, ao passo que quando a reação foi realizada a 0°C a proporção foi de 6,5:1, ou seja, houve um enriquecimento do isômero *syn*. No entanto, quando se compara com a reação feita em CH₂Cl₂/BF₃.OEt₂, à temperatura ambiente, percebe-se uma diminuição da proporção do isômero *syn* de **39** passando a 3,5:1.

3.4.3 Emprego de outros surfactantes e ácidos para a reação de α -amidoalquilação

Apesar dos resultados das reações de α -amidoalquilação realizadas em sistema micelar SDS/água terem se mostrado satisfatórios, principalmente quando se empregou tricloreto de índio como catalisador, procuramos também avaliar a influência de outras classes de surfactantes na reação.

Quando o SDS foi substituído pelo surfactante catiônico CTAB (brometo de cetiltrimetilamônio), a reação entre o carbamato **32** e o éter enólico de silício **13**, catalisada por 3 mol% de HCl (aq. 0,2 M), forneceu o produto **39** em 12% de rendimento, após 12 horas de reação (Tabela 6 entrada 1). Quando o HCl foi substituído por 10 mol% de InCl₃, a reação em meio micelar de CTAB levou a obtenção do produto **39** em 15% de rendimento, em 20 horas de reação (entrada 2).

Tabela 6 - Adição do éter enólico de silício **13** ao carbamato **32**, em meio aquoso, catalisada por ácido.



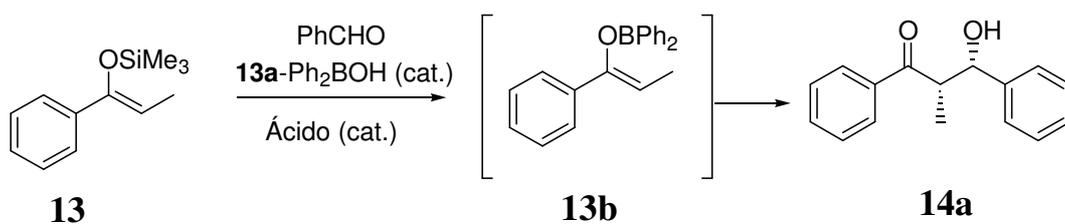
Entrada	Surfactante	Ácido [equiv]	Tempo (h)	39 ^a [rend.%]	<i>syn:anti</i>
1	CTAB	HCl [0,03]	12	12	5:1
2	CTAB	InCl ₃	20	15	5:1
3	Triton X100	HCl [0,03]	6	16	5:1
4	SDS	Ph ₂ BOH[0,1] HCl [0,03]	2	68	5:1
5	SDS	Ph ₂ BOH[1] HCl [0,03]	2	72	5:1

a) Rendimento da mistura de diastereoisômeros após purificação por coluna cromatográfica.

Quando se empregou o Triton X100, um surfactante neutro, como meio reacional para a reação entre o nucleófilo **13** e o carbamato **32** e tendo

como catalisador 3 mol% de HCl (aq. 0,2 M), o composto **39** foi obtido em 16% de rendimento após 6 horas de reação (entrada 3).

Investigamos também a possibilidade da formação de enolatos de boro em meio aquoso e sua influência na diastereosseletividade do produto **39**, tendo como base os estudos realizados por Shu Kobayashi e colaboradores.⁵⁸ Kobayashi observou que a reação de aldol entre **13** e o benzaldeído era favorecida quando se adicionava o ácido difenilborínico **13a** ao meio reacional. A reação de aldol na presença de **13a** leva à formação do enolato de boro **13b**, o qual promove a reação com o benzaldeído, fornecendo o produto **14a** com melhor rendimento e seletividade *syn* (Esquema 25).



Esquema 25

Quando realizamos a reação de **13** com o carbamato **32** empregando além de 3 mol% de HCl (aq. 0,2 M), também 10 mol% do ácido difenilborínico **13a**, o produto **39** foi obtido em 68% de rendimento após 2 h de reação (Tabela 6 entrada 4). No entanto, a adição de **13a** em quantidade catalítica não modificou a proporção dos diastereoisômeros de **39**.

No passo seguinte, a quantidade do ácido difenilborínico **13a** foi aumentada para 1 equivalente em relação ao carbamato **32**, mas não se observou alteração significativa, tanto no rendimento como na proporção dos isômeros do produto **39** (entrada 5). Além de não alterar o rendimento nem a relação dos isômeros de **39**, observamos também que o ácido difenilborínico

⁵⁸ Kobayashi, K.; Mori, Y.; Manabe, K.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2815.

não foi efetivo para gerar os íons *N*-acilimínio, necessitando da adição de HCl (aq. 0,2M) para que a reação ocorresse.

Neste ponto, resolvemos ampliar o nosso estudo mediante o emprego de outras olefinas ativadas, bem como verificar a influência do tamanho do anel do carbamato exerceria no desempenho da reação de α -amidoalquilação em meio micelar aquoso

3.4.4 Adição de olefinas ativadas aos carbamatos 32 e 34 em meio micelar aquoso

Inicialmente, buscamos estudar o comportamento em meio micelar do carbamato **34**, precursor de íon *N*-acilimínio de anel de seis membros, frente à olefina ativada (*Z*)-1-trimetilsiloxi-1-fenilpropeno **13**. Assim, quando dois equivalentes de **13** e o carbamato **34** foram colocados em meio micelar SDS/água e adicionados 3 mol% de HCl (aq.0,2 M), ou 10 mol% de InCl₃, obtivemos o produto **58** em baixos rendimentos em ambas as condições (**Tabela-7**, entradas 1 e 2). Este baixo rendimento pode estar associado à velocidade de formação ou ao caráter particular da eletroficilidade do íon *N*-acilimínio correspondente. Com o objetivo de melhorar o rendimento da reação, empregamos novamente 10 mol% de Yb(CF₃SO₃)₃ (trifluorometanossulfonato de itérbio) mas não foi observada a formação do produto **58**, após 3 horas de reação.

Quando dois equivalentes do éter enólico de silício 1-trimetilsililóxi-1-feniletileno **6** foram empregados com o carbamato **34** em meio micelar, adicionando-se 3 mol% de HCl (aq.0,2 M), o produto **59** foi obtido em 27% de rendimento após 1 hora de reação (**Tabela-7**, entrada 3). A influência da catálise ácida foi avaliada quando a reação entre a olefina **6** e o carbamato **34**

Quando o carbamato **32** foi estudado novamente em condição micelar, agora na presença olefina ativada 1-trimetilsililóxi-1-feniletileno **6**, mediante o emprego de 3 mol% de HCl (aq. 0,2 M) ou 10 mol% de InCl₃, o produto **60** foi obtido em rendimentos moderados (entradas 5 e 6).

A busca por novos exemplos da reação de α -amidoalquilação em meio micelar aquoso teve continuidade com emprego do etil vinil éter **61**. Quando dois equivalentes de **61** foram empregados com os α -metoxicarbamatos **32** e **34**, em reações separadas e tendo como catalisador 3 mol% de HCl (aq. 0,2 M), os respectivos produtos de α -amidoalquilação **64** e **65**, foram isolados em rendimentos moderados (entradas 7-8).

A reação de **61** com os carbamatos **33** e **35**, que possuem o grupo de proteção CO₂Et no nitrogênio, também forneceu os respectivos produtos **66** e **67** com a utilização de 3 mol% de HCl aq. (entradas 9-10).

Quando dois equivalentes da olefina ativada **62** reagiram em meio micelar com o carbamato **32** tendo 10 mol% de InCl₃ como catalisador, obteve-se o produto **68** em apenas 3% de rendimento (entrada 11).

Já na reação de dois equivalentes de **62** com o carbamato **34**, acrescentado-se 10 mol% de InCl₃, foi observado apenas traço do produto **69**, por comparação de dados cromatográficos (entrada 12). Como nesses casos se observou uma rápida reação de hidrólise (0,5h) de **62**, avaliamos que o rendimento pudesse ser melhorado por meio de sua adição lenta ao meio reacional, garantindo a presença de **62** por mais tempo no curso da reação, mas o resultado não foi como esperado.

Entretanto, quando o (1-metóxi-2-metil-propenilóxi)-trimetilsilano **9**, uma olefina mais ativada, foi empregada com ambos os carbamatos **32** e **34** no meio micelar, acrescentando-se 10 mol% de InCl₃, foi observado traço do produto **70** correspondente, enquanto **71** não foi detectado (entradas 13-14).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES

O objetivo de realizar a reação de α -amidoalquilação de íons *N*-acilimínio derivados dos carbamatos *N*-Boc-2-metoxipirrolidina **32** e *N*-Boc-2-metoxipiperidina **34**, em meio aquoso, foi alcançado.

O emprego de um surfactante mostrou-se essencial tanto para diminuir o tempo reacional, como também proporcionar melhores rendimentos. A utilização de SDS, um surfactante aniônico, mostrou a melhor eficiência para promover a reação de α -amidoalquilação comparado aos surfactantes CTAB e Triton X100 que são catiônico e neutro, respectivamente.

Os rendimentos obtidos na reação de adição de éteres enólicos de silício aos íons *N*-acilimínio gerados a partir dos carbamatos **32** e **34** variaram de bons a moderados. Os rendimentos podem ser justificados em parte pela estabilidade dessas olefinas: por exemplo, enquanto a adição da olefina **13** ao íon *N*-acilimínio obtido a partir de **32** forneceu o produto **39** em 87% de rendimento, apenas traço do produto **70** foi observado na adição do silil ceteno acetal **9**.

Pôde-se observar também uma melhor reatividade do carbamato **32** quando comparado com **34**, em meio micelar aquoso. Essa diferença de reatividade foi mais evidente quando foram empregados compostos 1,3-dicarbonílicos como nucleófilos. Para o carbamato **32**, os rendimentos isolados foram quase sempre superiores a 80%, já para **34** o maior rendimento foi de 54%.

Os íons *N*-acilimínio não são estáveis em meio aquoso, ou seja, não podem se acumular no meio reacional, devido a sua reatividade acentuada. Isso pôde ser constatado pela observação do produto originado do ataque nucleofílico da água, o α -hidróxi carbamato **40**. No entanto, essa instabilidade

não compromete o desenvolvimento da reação, uma vez que os α -hidróxido carbamatos podem regenerar novamente o íon *N*-acilimínio pela assistência de um ácido.

O emprego do tricloreto de índio como catalisador da reação promoveu os melhores rendimentos, quando comparado com a utilização de HCl em quantidade subestequiométrica, provavelmente por promover menor taxa de hidrólise das olefinas ativadas.

Estes resultados da reação de α -amidoalquilação de íons *N*-acilimínio, em meio aquoso micelar, mostram que é possível o desenvolvimento da química destes no sentido de atender cada vez mais os princípios da química verde, com o uso de solvente ambientalmente correto e não tóxico.

CAPÍTULO II

REAÇÕES DE α - AMIDOALQUILAÇÃO DE ÍONS N-ACILIMÍNIO NA AUSÊNCIA DE SOLVENTES

2 INTRODUÇÃO

O contato entre reagentes é uma condição indispensável para que uma reação química possa ocorrer entre dois substratos e a combinação entre estes pode resultar em um sistema homogêneo ou heterogêneo. A solução resultante entre os reagentes é a de maior concentração que se pode obter, promovendo grande contato entre os substratos, ao passo que a adição de um solvente promove a diminuição da frequência de colisões entre os reagentes, diminuindo a possibilidade de interações moleculares das espécies.

Para reações bimoleculares, a diluição promovida pelo solvente pode aumentar o tempo da reação ou até mesmo torná-la inviável, com a degradação de intermediários instáveis. No entanto, essa diluição muitas vezes se torna necessária, tendo em vista a grande liberação de energia que diminui o nível de segurança ou ainda o excesso de ativação que pode promover reações que levam à geração de produtos não desejados.

Apesar do desenvolvimento dos métodos de síntese com emprego de solvente ter alcançado grande progresso, essa abordagem representa aumento de gastos, além de poder ser prejudicial à saúde e oferecer risco ao meio ambiente. Assim, o desenvolvimento de novas alternativas em síntese orgânica que representem novas maneiras de construir moléculas de forma mais segura e econômica devem ser encorajadas.

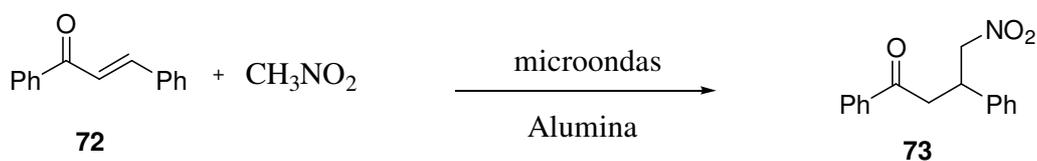
Reações orgânicas realizadas na ausência de solvente têm despertado grande interesse por oferecerem algumas vantagens, como redução do volume de efluentes, menor custo, maior simplicidade do processo de manipulação (menor volume e periculosidade) e uma faixa mais ampla de temperaturas que podem ser atingidas à pressão ambiente, pois se elimina a barreira imposta

pelo ponto de ebulição dos solventes orgânicos, geralmente baixos. Esses fatores são especialmente importantes dentro de um contexto industrial.

Além dessas considerações, outras têm despertado a atenção dos químicos orgânicos sintéticos, pois padrões únicos de reatividade e seletividade podem ser observados na ausência de solventes.⁶⁰

2.1 Alguns exemplos de reações orgânicas realizadas na ausência de solvente

A reação de Michael intermolecular é uma reação bimolecular onde a concentração dos reagentes pode influenciar a velocidade da reação. Por exemplo, o trabalho apresentado por Boruah e colaboradores⁶¹ sobre a reação de Michael de uma mistura de nitrometano, alumina e a chalcona **72** foi realizada na ausência de solvente. Quando esses componentes foram irradiados por microondas, o aduto de Michael **73** foi obtido em 90% de rendimento, após 18 minutos de reação (**Esquema 26**). A mesma reação realizada sob refluxo em benzeno forneceu o produto em 43% de rendimento, após 15 dias de reação.⁶²



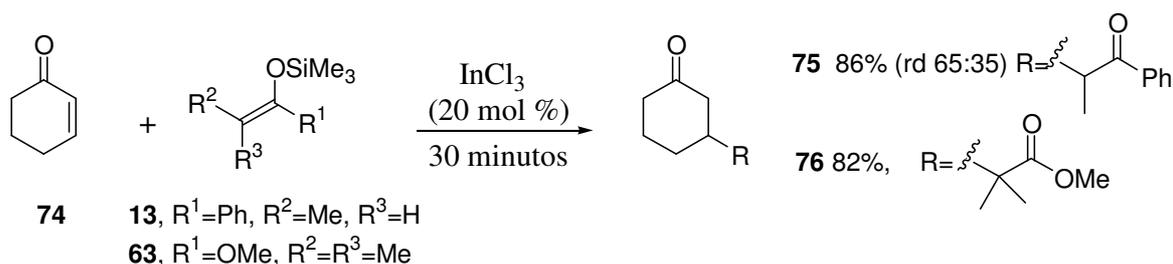
Esquema 26

⁶⁰ Toda, F.; Tanaka, K. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1025.

⁶¹ Boruah, A.; Baruah, M.; Prajapati, D.; Sandhu, J. S. *Chem. Lett.* **1996**, 965.

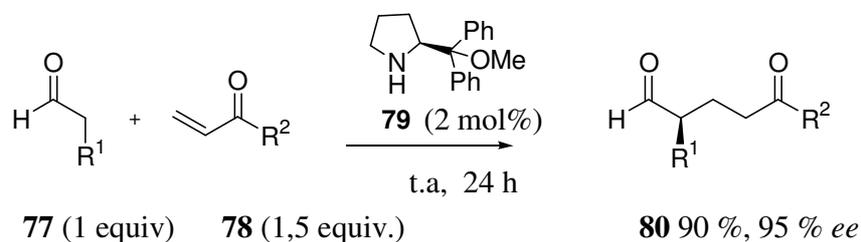
⁶² Kloetzel, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 2271.

Loh e Wei⁶³ reportaram a reação de Michael em sistema homogêneo promovida por InCl_3 . Quando os éteres enólicos de silício **13** e **63** e o acceptor de Michael **74** foram misturados na presença de 20 mol% de InCl_3 como catalisador, os respectivos adutos de Michael **75** e **76** foram obtidos em bons rendimentos, após 30 minutos de reação (**Esquema 27**).



Esquema 27

Um outro exemplo recente envolvendo a reação de Michael em versão catalítica e assimétrica pode ser observado no trabalho de Gellman e Chi⁶⁴ quando o aldeído **77**, o acceptor de Michael **78** e 2 mol% do catalisador **79** foram misturados na ausência de solvente. O produto de adição de Michael **80** foi obtido em 90% de rendimento com 95% *ee*, após 24 h de reação à temperatura ambiente (**Esquema 28**).

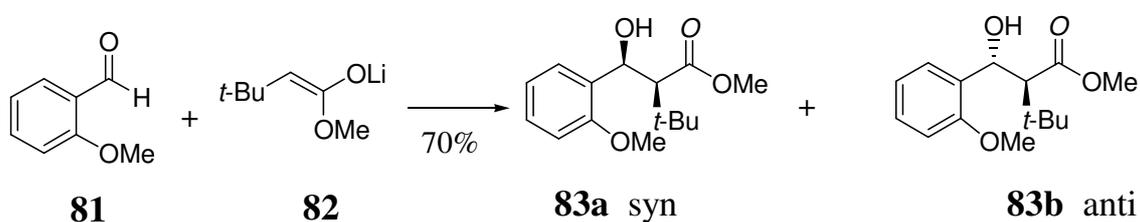


Esquema 28

⁶³ Loh, T-P.; Wei, L-L. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 7615.

⁶⁴ Gellman, S.H.; Chi Y. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4253.

Também a reação aldólica via enolatos de lítio foi realizada na ausência de solvente. Por exemplo, Wei e colaboradores⁶⁵ realizaram a reação aldólica entre *o*-anisaldeído **81** e o enolato de lítio **82** à temperatura ambiente, sob vácuo durante 3 dias, para fornecer o produto aldólico em 70% de rendimento como uma mistura diastereoisomérica de **83a** *syn* e **83b** *anti*, na razão *syn:anti* de 8:92 (**Esquema 29**).

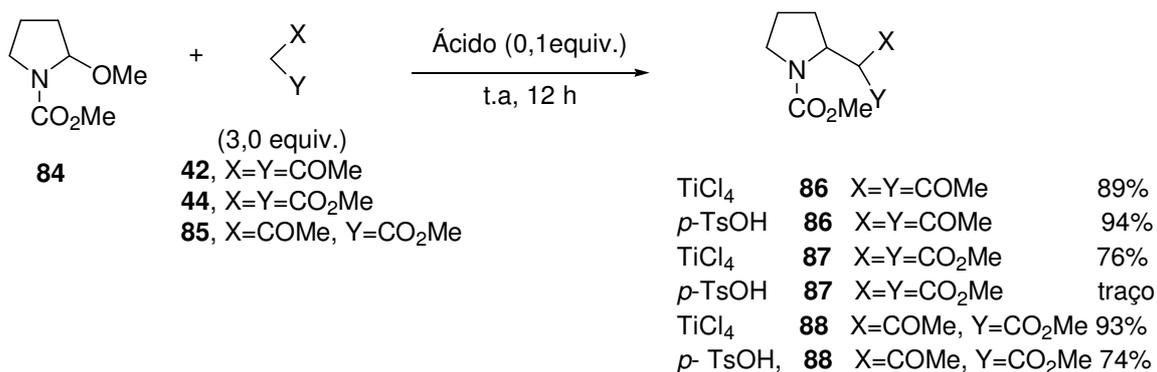


Esquema 29

A reação de Mannich também foi desenvolvida na ausência de solvente, recentemente. O primeiro exemplo desta abordagem foi apresentado por Matsumura e colaboradores,⁶⁶ com a reação do carbamato **84** com os nucleófilos derivados de compostos 1,3-dicarbonílicos, fornecendo os compostos **86-88**. A reação foi realizada tanto com catálise por ácido de Lewis como de Brönsted (**Esquema 28**).

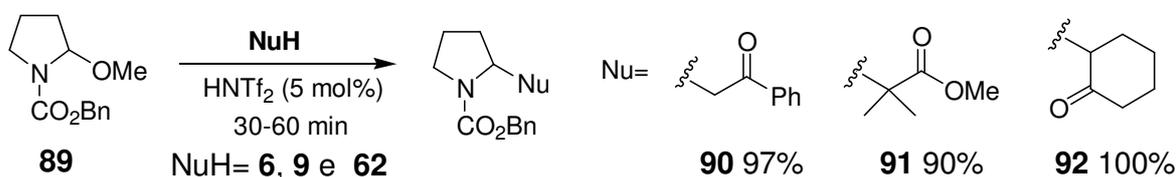
⁶⁵ Wei, Y.; Bakthavatchalam, R. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1535.

⁶⁶ Matsumura, Y.; Ikeda, T.; Onomura, O. *Heterocycles* **2006**, 67,113.



Esquema 28

Outro trabalho envolvendo a reação de Mannich na ausência de solvente foi publicado por Dalla e colaboradores⁶⁷ a partir da reação do carbamato **89** com os éteres enólicos de silício (**6**, **9** e **62**), para fornecer os respectivos produtos **90-92** em bons rendimentos (**Esquema 29**).



Esquema 29

Outras reações também estão sendo realizadas com sucesso em condição sem solvente.⁶⁸ Moorthy e colaboradores⁶⁹ apresentaram um exemplo de oxidação de álcoois primários e secundários aos respectivos

⁶⁷ Dalla, V.; Tranchant, M-T.; Moine, C.; Othman, R.B.; Bousquet, T. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4477.

⁶⁸ "Organic Synthesis Highlights V" H.-G. Schmalz and T. Wirth, Eds. Wiley-VCH, 2003.

⁶⁹ Moorthy, J. N.; Singhal, N.; Venkatakrishnan, P. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5419.

compostos carbonílicos com o uso de IBX (1-Hidroxi-1,2-benziodoxol-3(H)-ona-1-óxido), em bons rendimentos, na ausência de solvente.

2.2 OBJETIVO

A partir dos bons rendimentos obtidos para reação de Mannich na ausência de solvente descritos na literatura, um resultado que vai ao encontro dos princípios da química verde, decidimos investigar a possibilidade de realizar a reação de α -amidoalquilação nestas condições, mediante a adição de nucleófilos de carbono a íons *N*-acilimínio cíclicos provenientes de carbamatos de 5 e 6 membros.

2.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO DE REAÇÕES DE α -AMIDOALQUILAÇÃO NA AUSÊNCIA DE SOLVENTE

Olefinas ativadas como os éteres enólicos de silício têm sido amplamente utilizadas em diversas classes de reações como aldol e Michael, entre outras.

No capítulo anterior, foram apresentados vários exemplos da reação do tipo Mannich envolvendo olefinas ativadas, realizadas em meio micelar aquoso. Na grande maioria dos testes realizados com olefinas ativadas provenientes de compostos carbonílicos, o produto de α -amidoalquilação pôde ser isolado com sucesso. No entanto, os rendimentos dessas reações foram moderados e, em alguns casos, apenas traços do produto foram observados.

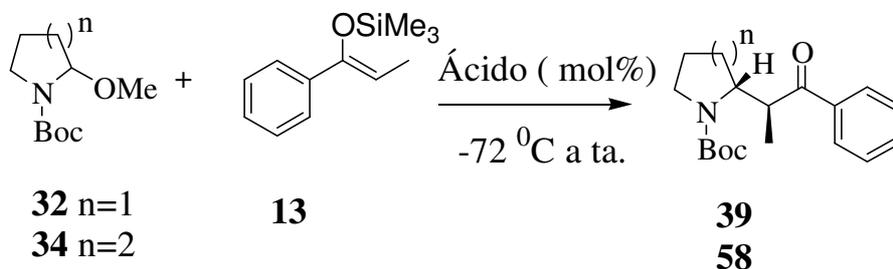
Assim, empregamos novamente essas olefinas ativadas, na ausência de solvente, buscando uma maior eficiência da reação de α -amidoalquilação. As

reações de adição de éteres enólicos de silício e compostos 1,3-dicarbonílicos a íons *N*-acilimínio na ausência de solvente, foram realizadas em sistema aberto à temperatura e pressão ambiente e com agitação magnética constante.

2.3.1 Adição da olefina ativada **13** aos α -metoxicarbamatos **32** e **34**

A reação de α -amidoalquilação dos carbamatos **32** e **34** empregando-se a olefina ativada **13** foi inicialmente realizada na ausência de solvente e na presença de um catalisador ácido. Assim, quando a reação entre dois equivalentes da olefina ativada (*Z*)-1-trimetilsililoxi-1-fenilpropeno **13** e o carbamato *N*-Boc-2-metoxipirrolidina **32** foi mantida sob agitação por 15 horas à temperatura ambiente ou acima dela, não houve a formação de **39** (Tabela-8, entrada 1). Esse resultado mostra a necessidade de uma espécie ácida para processar a reação de α -amidoalquilação. Quando a uma mistura de dois equivalentes da olefina ativada **13** e um equivalente do carbamato **32** foram acrescentados 10 mol% de InCl₃ como catalisador, obteve-se o produto de α -amidoalquilação **39** em ótimo rendimento, após 20 minutos de reação (entrada 2). Esse resultado foi bastante positivo em termos de rendimento, ainda que não tenha alterado a proporção dos isômeros formados quando comparado com o resultado obtido em meio SDS/água nessa mesma temperatura. Sob as mesmas condições, a reação entre a olefina ativada **13** e o carbamato **34** forneceu o produto **58** em 92% de rendimento, após 30 minutos de reação (entrada 3). O rendimento dos produtos **39** e **58** obtidos na ausência de solvente foram superiores ao do sistema SDS/água, principalmente para o produto **58**.

Tabela 8- Adição de éter enólico de silício **13** aos carbamatos **32** e **34**, na ausência de solvente, catalisada por ácido.



Entrada	n	Temp. (C)	Ácido [equiv.]	Produto	Rendimento % (e.d)
1	1	t.a	--	39	--
2	1	t.a	InCl ₃ [0,1]	39	97 (5:1)
3	2	t.a	InCl ₃ [0,1]	58	92 (8,5:1)
4	1	-72 °C	InCl ₃ [0,1]	39	--
5	1	-23 °C	InCl ₃ [0,2]	39	91 (7:1)
6	2	-23 °C	InCl ₃ [0,2]	58	traço
7	2	-10 °C	InCl ₃ [0,2]	58	89 (18:1)
8	1	-10 °C	InCl ₃ [0,2]	39	94 (6,7:1)
9	1	0 °C	InCl ₃ [0,2]	39	96 (6,6:1)
10	1	t.a	Yb(CF ₃ SO ₃) ₃ [0,1]	39	89 (6:1)
11	1	t.a	La(CF ₃ SO ₃) ₃ [0,1]	39	83 (6:1)

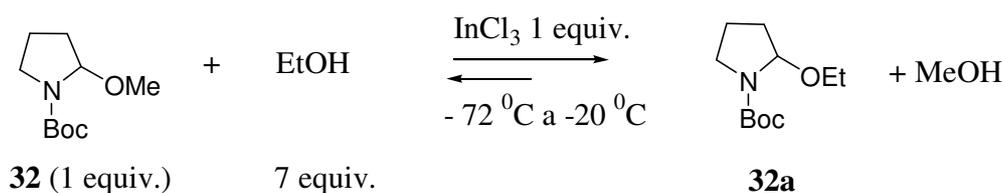
Visando o enriquecimento de um dos isômeros de **39**, a reação foi estudada a baixas temperaturas. Assim, dois equivalentes da olefina ativada **13** e um equivalente do carbamato **32** foram misturados à temperatura ambiente e resfriados a $-72\text{ }^{\circ}\text{C}$ quando então 10 mol% de InCl₃ foram adicionados. A reação foi mantida nessa temperatura durante 4 horas e, em seguida, foi interrompida pela adição de uma solução metanol/metóxido de sódio, seguida

de acetato de etila e solução saturada de bicarbonato de sódio, ainda com o sistema a $-72\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Posterior análise da fase orgânica por cromatografia gasosa não revelou a presença do produto **39** (entrada 4), observando-se os reagentes orgânicos de partida. Isso provavelmente ocorreu devido à solidificação dos reagentes na temperatura empregada ou à incapacidade do tricloreto de índio de formar íons *N*-acilimínio nessa condição, uma vez que este possui acidez de Lewis moderada quando comparada com $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$, geralmente empregado em condições anidras e temperatura baixa.

Diante deste resultado, fizemos um experimento para determinar a temperatura na qual o InCl_3 teria capacidade de levar à formação do íon *N*-acilimínio. Quando uma solução de um equivalente do carbamato **32** foi dissolvida em sete equivalentes de etanol, resfriada a $-72\text{ }^{\circ}\text{C}$ seguida da adição de um equivalente de InCl_3 , não se observou a formação do carbamato **32a**, mesmo após 30 minutos nessa temperatura (**Esquema 30**).

A reação foi então acompanhada por cromatografia gasosa na medida em que a temperatura do sistema reacional fosse lentamente sendo elevada. A formação do carbamato **32a** foi observada na temperatura em torno de $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$. A obtenção do carbamato **32a** pode ser racionalizada através da interceptação do íon *N*-acilimínio pelo etanol presente no meio reacional. Embora a formação do íon *N*-acilimínio seja uma etapa independente da reação posterior de adição nucleofílica, a sua formação é, provavelmente, a etapa determinante da velocidade da reação. Assim, pode-se supor que a formação da espécie iônica ocorra concomitante à reação com etanol, ou seja, também próximo de $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$.



Esquema 30

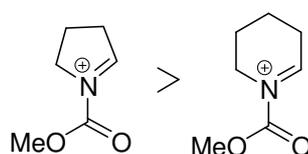
A partir deste resultado, passamos a investigar a eficiência da reação nesta temperatura. Quando dois equivalentes da olefina ativada **13** e o carbamato **32** foram misturados e resfriados a $-23\text{ }^{\circ}\text{C}$, com posterior adição de 20 mol% de InCl_3 , o produto **39** foi isolado em 91% de rendimento depois de 48 horas de reação (entrada 5). A proporção diastereoisomérica do produto **39** teve uma pequena melhora passando a 7:1 *syn:anti*, sendo à temperatura ambiente de 5:1 *syn:anti*. No entanto, quando estas mesmas condições quando aplicadas ao carbamato **34**, apenas traços do produto **58** foram obtidos depois de 48 horas de reação (Tabela 8, entrada 6).

Novamente, testou-se a reação de dois equivalentes de **13** e o carbamato **34** com adição posterior de 20 mol% de InCl_3 , mas agora elevando-se a temperatura para $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, o produto **58** foi obtido em 89% de rendimento, após 40 horas de reação, observando-se uma acentuada melhora na diastereosseletividade, passando de 8,5:1 *syn:anti* à temperatura ambiente para 18:1 *syn:anti* à $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Tabela 8, entrada 7).

A melhor diastereosseletividade alcançada para o composto **58** quando comparado comparada com **39** se deve principalmente a dois fatores: 1) o anel de 6 membros, por não ter uma planaridade, como no anel de 5, acaba aumentando a diferença de energia dos estados de transição que levam aos dois diastereoisômeros de **58**; 2) têm-se evidências de que o íon *N*-acilimínio

de seis membros⁷⁰ é mais estável do que o de cinco membros e, assim, esta estabilidade diminui sua reatividade, permitindo uma maior seletividade em função da menor energia que leva ao isômero *syn*.

A reatividade o íon *N*-acilimínio frente ao nucleófilo de aliltrimetilsilano em fase gasosa, mostrou maior reatividade para o íon proveniente do anel de 5 membros do que o obtido com o de 6 membros (**Esquema 31**).



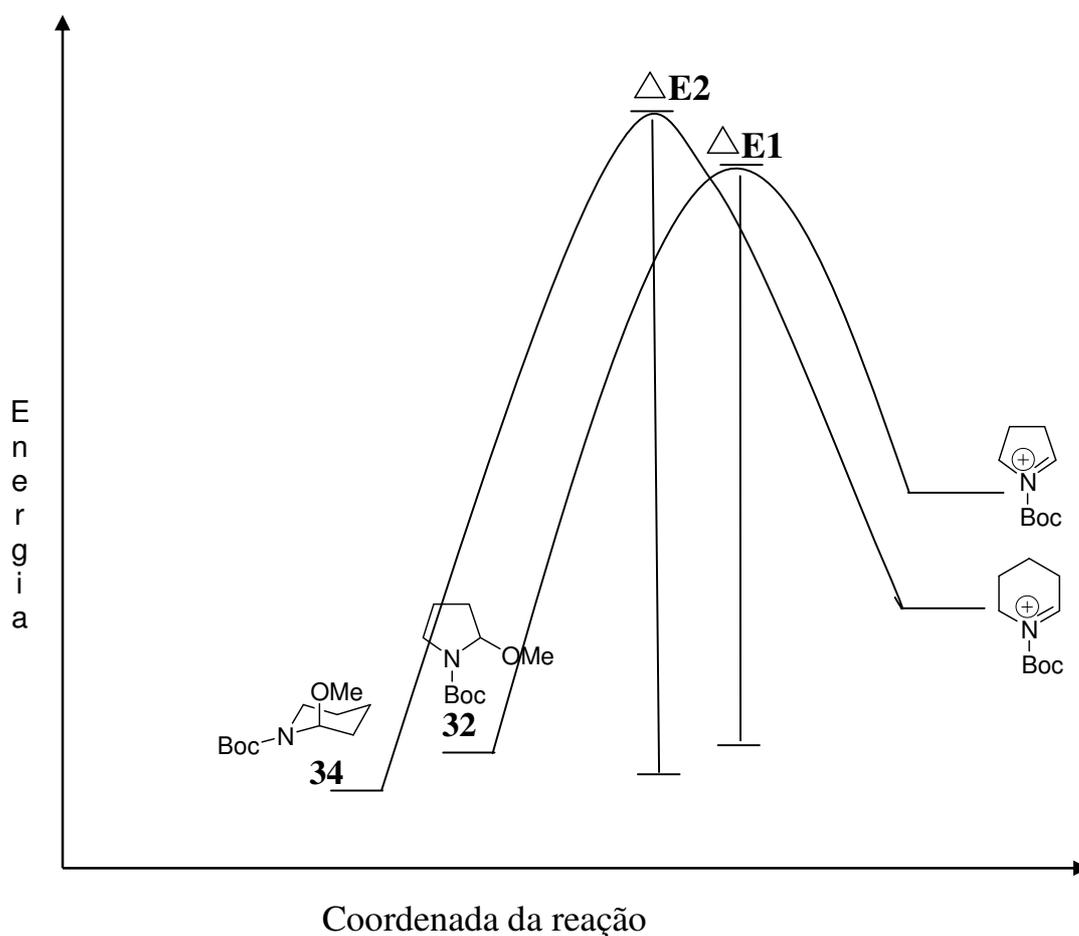
Maior reatividade observada frente aliltrimetilsilano em fase gasosa

Esquema 31

O resultado obtido a -23°C sugere que a formação do íon *N*-acilimínio em anel de seis membros, assistida por tricloreto de índio, é mais lenta do que para o íon correspondente obtido do anel de cinco membros.

Antes de sua ionização, o carbamato **32** que possui um anel de cinco membros, encontra-se em uma conformação quase planar, enquanto o carbamato **34** com seis membros adota preferencialmente a conformação tipo cadeira. Dessa forma, a reibridização ($\text{sp}^3 \rightarrow \text{sp}^2$) que acompanha a formação do íon *N*-acilimínio em ambos os casos se torna mais favorável a partir do precursor pirrolidínico, que já possui uma maior planaridade do que o piperidínico. De fato, o que pode ser evidenciado em fase líquida é que a energia de ativação ΔE_1 para formação do íon *N*-acilimínio a partir de **32** é menor do que a necessária para formação a partir de **34** (**Esquema 32**).

⁷⁰ D'Oca, M. G. M. Moraes, L. A. B., Pilli, R. A., Eberlin, M. N. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3854.

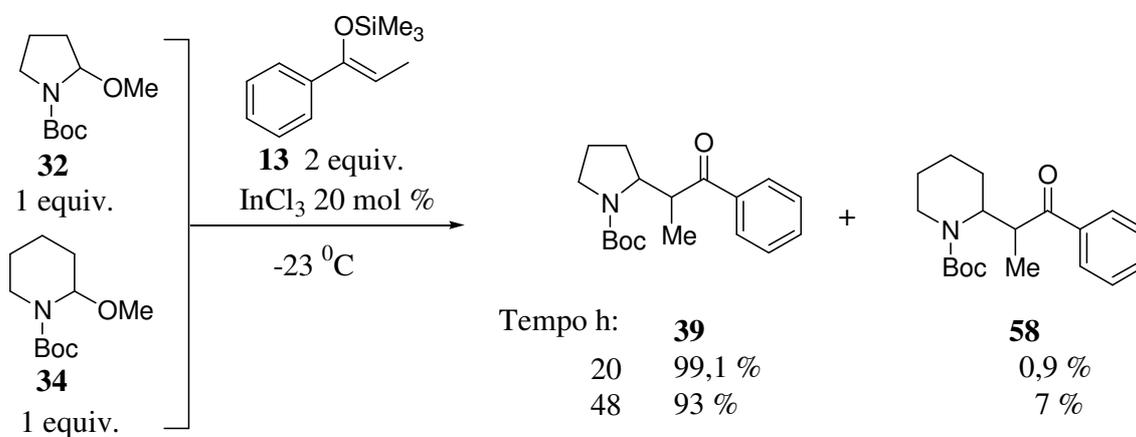


Esquema 32

O que se observa em fase líquida é uma maior facilidade em gerar o íon *N*-acilimínio mais reativo obtido do carbamato **32**, reatividade essa comprovada em fase gasosa, do que um menos reativo obtido do carbamato **34**. Essa afirmação está fundamentada na observação da formação do produto de α -amidoalquilação **39** (a partir do carbamato **32**) à -23°C e enquanto que o produto **58** foi observado nessa mesma temperatura apenas em quantidade traço por cromatografia gasosa.

No entanto, aspectos de formação dos íons *N*-acilimínio de diferentes estruturas em fase líquida ainda foi pouco explorada. Estudos de competição de formação dos íons *N*-acilimínio por técnica de RMN- ^1H , realizado por nosso grupo, não esclareceram a questão da formação diferenciada entre o íon *N*-acilimínio proveniente de um carbamato de cinco membros *versus* os obtidos a partir do de seis.

Visando à obtenção de mais informação, a reação de α -amidoalquilação dos carbamatos **32** e **34** (1 equivalente de cada) foi novamente testada com a mistura de dois equivalentes da olefina **13** à $-23\text{ }^\circ\text{C}$, com a utilização de 20 mol% de InCl_3 em relação aos dois carbamatos (**Esquema 33**).



Esquema 33

Após 20 horas de reação, a proporção dos produtos **39** e **58** era maior que 99% em favor do derivado pirrolidínico **39**. Depois de 48 horas de reação,

houve a conversão de praticamente todo o carbamato **32** no seu respectivo produto **39**, sendo ainda observada uma grande quantidade de **34**.

Empregando-se novamente o carbamato **32** com dois equivalentes da olefina **13** e 20 mol% de InCl_3 como catalisador, o produto **39** foi obtido em bons rendimentos tanto à temperatura de $-10\text{ }^\circ\text{C}$ e 20 horas de reação como à $0\text{ }^\circ\text{C}$ por 3 horas de reação (Tabela 8, entradas 8 e 9 respectivamente), com uma discreta variação na proporção dos diastereoisômeros.

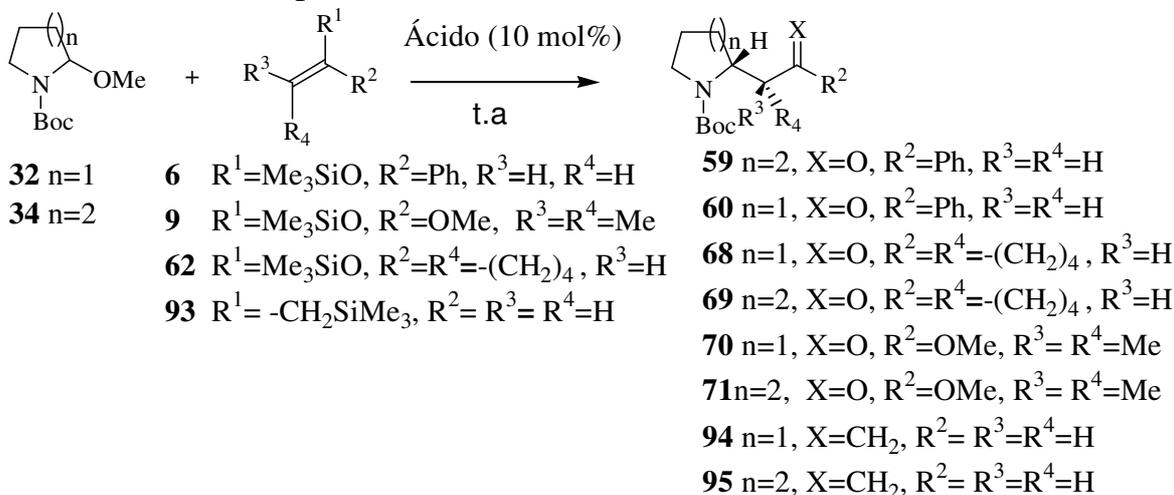
Neste ponto, visando ampliar o número de tipos de catalisadores compatíveis à condição de ausência de solvente e à temperatura ambiente, empregamos outros ácidos de Lewis. Assim, quando 10 mol% de trifluorometanossulfonato de itérbio [$\text{Yb}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_3$] foram adicionados a uma mistura de dois equivalentes da olefina **13** e o carbamato **32**, o produto **39** foi obtido em 89% de rendimento (entrada 10). Quando 10 mol% de trifluorometanossulfonato de lantânio [$\text{La}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_3$] foram utilizados como ácido de Lewis com dois equivalentes de **13** juntamente com o carbamato **32**, o produto **39** foi obtido em 83% de rendimento (entrada 11). A utilização desses ácidos (triflato de itérbio ou lantânio) necessitou de maior tempo reacional (6-8 horas) para fornecer **39**. No entanto, esses dois ácidos forneceram o produto **39** com uma diastereosseletividade de 6:1 *syn:anti*, superior à obtida com utilização de tricloreto de índio (5:1).

Os bons rendimentos alcançados nesses dois experimentos contrastam com os resultados obtidos no sistema SDS/água, onde esses ácidos de Lewis não se mostraram eficientes para catalisar essas mesmas reações. A melhora na razão diastereoisomérica do produto formado pode ser em decorrência do maior impedimento espacial promovido pelo contra íon da espécie eletrofílica ou, ainda, que esse contra-íon diminua a reatividade do íon *N*-acilimínio favorecendo uma melhor seletividade facial.

Comparando-se as velocidades de adição do nucleófilo **13** aos carbamatos **32** e **34** com aquelas observadas no sistema SDS/H₂O, menores tempos reacionais foram requeridos em condições de ausência de solvente. Enquanto que para o carbamato **32** tempos de até 4 horas foram necessários quando a reação foi realizada no sistema SDS/H₂O e na ausência de solvente, a reação completou-se em 20 minutos em excelente rendimento (97%).

2.3.2- Emprego de outras olefinas ativadas

A continuidade do estudo envolveu o uso de 1-trimetilsililóxi-1-feniletileno **6**, que foi preparado a partir da acetofenona. Quando uma mistura de dois equivalentes da olefina **6** e do α -metoxicarbamato **34** ou **32** foram tratados com 10 mol% de InCl₃, os produtos **59** e **60** foram obtidos em rendimento de 79% e 92%, respectivamente (**Tabela 9**- entradas 1 e 2). Bons rendimentos também foram alcançados na reação entre 1-trimetilsililoxicicloexeno **62** e os carbamato **32** ou **34**, nas condições citadas acima, seguido da adição de 10 mol% de InCl₃, conduzindo aos respectivos produtos **68** e **69** (entradas 3 e 4).

Tabela 9- Adição de olefinas ativadas aos carbamatos **32** e **34**, na ausência de solvente, catalisada por ácido.

<i>Entrada</i>	n	Nucleófilo	Produto	Rendimento [%]
1	2	6	59	79
2	1	6	60	92
3	1	62	68	93
4	2	62	69	84
5	1	9	70	100
6	2	9	71	87
8	1	93	94	11
9	2	93	95	traço

Não foi possível se determinar a proporção diastereoisomérica de **68** por cromatografia gasosa, ao passo que para o produto **69** pôde-se observar um discreto enriquecimento de um dos diastereoisômeros na razão de 4:3. Já os dados espectroscópicos obtidos pela técnica de RMN-¹H não forneceram informações seguras sobre a estereoquímica relativa dos isômeros formados devido ao desdobramento dos sinais ocasionado pela presença de rotâmeros nessas estruturas.

No passo seguinte, utilizou-se o sililcetenoacetal **9**, proveniente do isobutirato de metila. Assim, quando dois equivalentes de 1-trimetilsililóxi-1-metóxi-2-metilpropeno **9** foram empregados juntamente com o carbamato **32** ou **34**, na presença de 10 mol% de InCl_3 , os produtos de α -amidoalquilação **70** e **71**, respectivamente, foram obtidos em bons rendimentos (**Tabela 9** entradas 5 e 6). Deve-se ressaltar que no sistema micelar SDS/água a olefina ativada **9** forneceu somente traços dos produtos **70** e **71**.

Para o produto **70**, não houve necessidade de purificação por coluna cromatográfica, apenas uma extração do tricloreto de índio mediante tratamento com acetato de etila, água e solução saturada de NaCl, seguida de concentração sob vácuo. Para as demais reações, os produtos foram purificados diretamente em coluna cromatográfica com sílica gel, tendo como eluente uma combinação de acetato de etila com hexano.

Quando dois equivalentes de aliltrimetilsilano **93** foram empregados, na reação de α -amidoalquilação do carbamato **32** ou **34** na presença de 10 mol% de InCl_3 , os produtos **94** e **95** foram obtidos em baixos rendimentos (entradas 8 e 9).

Embora se tenha uma grande variedade de compostos carbonílicos enolizáveis, suscetíveis de serem transformados nos seus respectivos éteres enólicos de silício, optamos por averiguar o desempenho dos compostos 1,3-dicarbonílicos na adição aos carbamatos **32** e **34**.

2.3.3- Emprego de compostos 1,3-dicarbonílicos

Os exemplos anteriores de adição de éteres enólicos de silício aos α -metoxicarbamatos **32** e **34** mostraram resultados satisfatórios, seja em

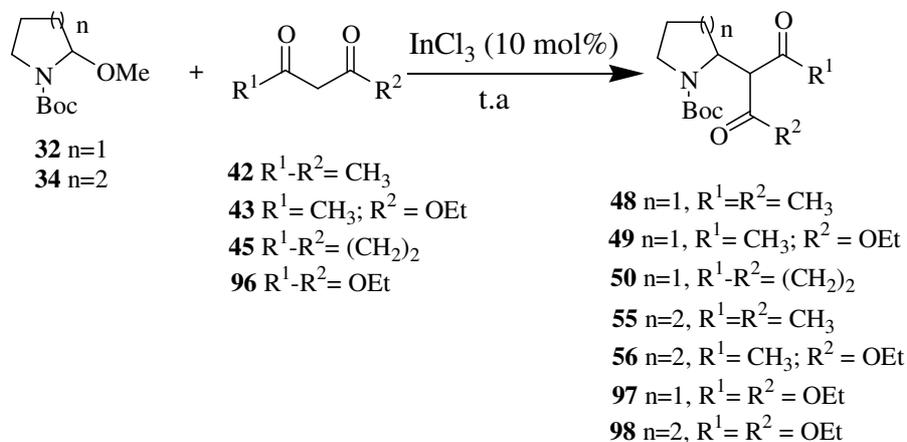
termos de rendimento como também em tempo reacional, exceto para o aliltrimetilsilano **93**.

Visando a ampliar a gama de resultados com outros tipos de nucleófilos de carbono, empregamos os compostos 1,3-dicarbonílicos que foram utilizados anteriormente no meio micelar SDS/água.

Assim, quando dois equivalentes da acetilacetona **42** ou de acetoacetato de etila **43** reagiram com o carbamato **32**, na presença de 10 mol% de InCl_3 , os respectivos produtos **48** e **49** foram isolados em bons rendimentos (**Tabela 10**, entradas 1,2). Já quando dois equivalentes da 1,3-ciclopentanodiona **45** (sólido à t.a) foram misturados ao carbamato **32**, na presença de 10 mol% de InCl_3 , o produto **50** não foi observado, mesmo após 1 hora de reação (entrada 3).

O emprego de dois equivalentes de malonato de etila **96** na reação com o carbamato **32**, catalisada por 10 mol% de InCl_3 , forneceu o produto **97** em 83% de rendimento (entrada 5). Neste caso, a reação com o malonato de etila **96** necessitou de um tempo reacional maior (7 horas), enquanto para os outros compostos 1,3-dicarbonílicos, tempos de 3 a 6 horas foram suficientes. O aumento do tempo de reação pode estar relacionado com a menor proporção da forma enólica presente em **96** em função da menor acidez dos hidrogênios (pK_a 13) entre os sistemas carbonílicos.

Tabela 10- Adição de compostos 1,3-dicarbonílicos aos carbamatos **32** e **34** com 10 mol% de InCl_3 .



Entrada	n	Nucleófilos	Produtos	Rendimentos[%]
1	1	42	48	94
2	1	43	49	92
3	1	45	50	--
4	1	96	97	83
5	2	42	55	38
6	2	43	56	43
7	2	96	98	53

Não foi possível determinar a razão diastereoisomérica do produto **49**, embora em **56** tenha sido possível observar, tanto por cromatografia gasosa como por RMN^{-1}H , uma proporção de 2:1 entre os isômeros.

Dando continuidade ao estudo com compostos 1,3-dicarbonílicos, avaliamos seu emprego em reações com o carbamato **34**. Assim, quando dois equivalentes da acetilacetona **42** ou do acetoacetato de etila **43** reagiram com o carbamato **34**, na presença de 10 mol% de InCl_3 , os respectivos produtos **55** e **56** foram isolados em rendimentos moderados (Tabela 10, entrada 5 e 6). O emprego de dois equivalentes de malonato de etila **96** na reação com o

carbamato **34**, catalisada por 10 mol% de InCl_3 , forneceu o produto **98** em 53% de rendimento (entrada 7).

Cabe salientar que embora os rendimentos obtidos nas reações na ausência de solvente entre o carbamato **34** e compostos 1,3-dicarbonílicos não tenham sido excelentes, foram melhores quando comparados aos obtidos em condição micelar SDS/água.

Nesse ponto, resolvemos investigar outros nucleófilos que também tivessem acidez de seus hidrogênios semelhantes aos compostos 1,3-dicarbonílicos e, para tanto, empregamos nitrocompostos, que podem oferecer acidez similar.

2.3.4 Adição de nitrocompostos aos α -metoxicarbamatos 32 e 34

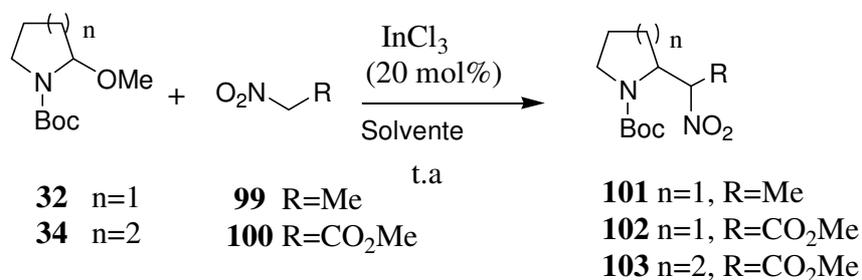
Uma primeira investigação sobre a formação e interceptação de íons *N*-acilimínio em meio aquoso micelar com nucleófilos derivados de nitrocompostos levou, em alguns casos, à formação de traços do produto esperado quando nitrometano, nitroetano e nitroisopropano foram empregados. Resolvemos retomar esse assunto por três motivos: falta de literatura abordando esse tipo de acoplamento; a unidade formada é interessante do ponto de vista sintético e os bons resultados obtidos nas reações de acoplamento envolvendo íons *N*-acilimínio na ausência de solvente.

A reação entre dois equivalentes de nitroetano **99** e o carbamato **32** na ausência de solvente e temperatura ambiente, tendo como catalisador 100 mol% de InCl_3 , forneceu apenas traços do produto **101**, após 48 horas de reação (**Tabela 11**, entrada 1).

A utilização de dois equivalentes do nitroéster **100** na reação com o carbamato **32**, na presença de 20 mol% de InCl_3 como catalisador, forneceu o produto **102** em 92% rendimento, na ausência de solvente. Quando a mesma reação anterior foi realizada em sistema micelar SDS/água, o produto **102** foi isolado em 77% de rendimento (Tabela 11, entradas 2 e 3, respectivamente). A reação entre dois equivalentes do nitroéster **100** e o carbamato **34**, catalisada por 20 mol% de InCl_3 , forneceu o produto **103** em 61% de rendimento na ausência de solvente e em 52% em sistema micelar SDS/água (entradas 4 e 5, respectivamente).

Nestes casos, a reação entre o nitroéster e os carbamatos **32** e **34** necessitou de maior tempo reacional 10-48 horas (tempo superior aos normalmente requeridos com olefinas ativadas).

Tabela 11- Adição de nitrocompostos **99** e **100** a íons *N*-acilimínio na ausência de solvente e em meio micelar SDS/água.



Entrada	n	Nucleófilo	Solvente	Produto	Rendimento[%]
1	1	99	-	101	traços
2	1	100	-	102	92
3	1	100	H ₂ O/SDS	102	77
4	2	100	-	103	61
5	2	100	H ₂ O/SDS	103	52

2.4 CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES

A reação de α -amidoalquilação de íons *N*-acilimínio dos carbamatos **32** e **34** com sililenol éteres e compostos 1,3-dicarbonílicos pôde ser realizada com sucesso, na ausência de solvente.

Nas reações realizadas à temperatura de -23°C , pôde-se observar uma diferença de reatividade dos carbamatos **32** e **34** frente à olefina ativada **13**. Essa diferença de reatividade pode estar relacionada com a menor energia de ativação para a formação do íon *N*-acilimínio proveniente do carbamato **32**.

Os produtos derivados do carbamato **32** pela adição de éteres enólicos de silício ou compostos 1,3-dicarbonílicos foram isolados em bons rendimentos (83-97%). Já o carbamato **34** forneceu bons rendimentos somente com a utilização de éteres enólicos de silício, enquanto rendimentos moderados foram observados quando compostos 1,3-dicarbonílicos foram utilizados como nucleófilos.

Esta diferença no rendimento pode ser justificada por três fatores: menor reatividade observada em fase gasosa do íon *N*-acilimínio de 6 membros quando comparado com o de 5 membros; pela diferença na velocidade de formação do íon *N*-acilimínio dos carbamatos **32** e **34** e pela reação de competição de formação do respectivo ene-carbamato a partir do íon *N*-acilimínio derivado de **34**. Além disso, outro fator que contribui para o menor rendimento é a menor reatividade devida à menor proporção da forma enólica dos compostos 1,3-dicarbonílicos, quando comparado com os éteres enólicos de silício.

CAPITULO-III

REAÇÕES DE α - AMIDOALQUILAÇÃO DE ÍONS

***N*-ACILIMÍNIO TENDO LÍQUIDO IÔNICO**

COMO MEIO REACIONAL

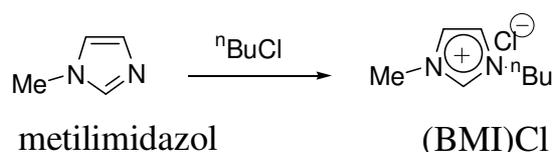
3 INTRODUÇÃO

3.1.1 Líquidos iônicos

Quando pensamos em sal, imaginamos logo cristais como os de NaCl. No entanto, os sais podem ser líquidos e, então, são chamados de líquidos iônicos ou sais fundidos, como também são conhecidos. Tal como conhecemos os sais, os líquidos iônicos são formados por íons positivos e negativos. O que torna os fluidos líquidos iônicos é o fato do cátion se localizar na estrutura de compostos orgânicos que são maiores que os cátions metálicos. Isto deixa a densidade de interação iônica menor, permitindo que, mesmo a baixas temperaturas, o estado líquido seja alcançado. A menor interação iônica torna os líquidos iônicos geralmente insolúveis em água e também permite que alguns sejam purificados por destilação à pressão reduzida.⁷¹

Os líquidos iônicos são sintetizados a partir de compostos orgânicos que, segundo as variações na sua estrutura, possibilitam a obtenção de uma variedade de líquidos iônicos conformacionalmente diferentes, os quais podem apresentar propriedades físico-químicas diferenciadas. Por exemplo, o metilimidazol pode ser alquilado com *n*-clorobutano dando o correspondente cloreto de *N*-butil-*N*-metilimidazólio (BMI)Cl (**Esquema 34**). O metilimidazol poderia ser alquilado por outros agentes alquilantes e gerar também outros líquidos iônicos.

⁷¹ Rebelo, L.P.N.; Earle, M.J.; Esperança, J.M.S.S.; Gilea, M.A.; Lopes, J.N.C.; Magee, J.W.; Seddon, K.R.; Widegren, J.A. *Nature* **2006**, *439*, 831.



Esquema 34

3.1.2 Reações orgânicas em líquido iônico

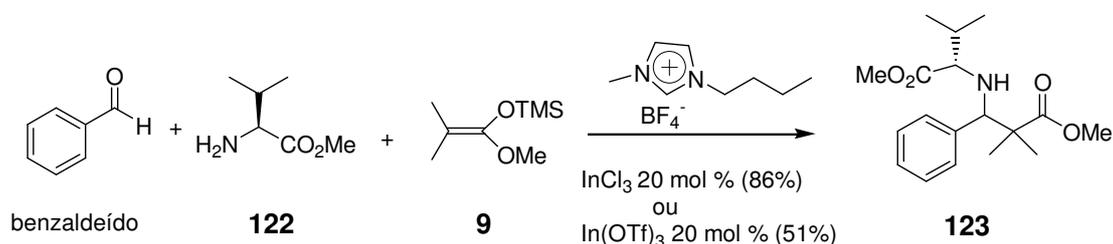
Trabalhos recentes têm descrito reações orgânicas em líquidos iônicos⁷² (LIs). Nestas reações, os líquidos iônicos participam não só como solvente da reação, mas também podem auxiliar na geração e estabilização de intermediários que geram separação de cargas. Além da capacidade de contribuir favoravelmente com a reação, outros fatores tais como: geralmente não inflamáveis e de baixa toxicidade, possibilidade de reutilização, entre outras, tem despertado o interesse da área acadêmica e industrial.

Os produtos obtidos na presença de líquido iônico podem ser em certos casos removidos da mistura reacional por decantação das fases, e o líquido iônico pode ser reutilizado. Nestes casos, o sistema bifásico pode combinar vantagens da catálise homogênea (grande eficiência catalítica e utilização de condições brandas de reação) e heterogênea (fácil separação dos produtos e reutilização do catalisador). Ainda, reações envolvendo intermediários com separação de cargas podem ser aceleradas – por diminuição da barreira de

⁷² Revisões sobre líquidos iônicos, ver: (a) Andrade, C.K.Z.; Magalhães, L.A. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 195. (b) Dupont, J.; de Souza, R. F.; Suarez, P. A. Z. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3667. (c) Sheldon, R. *Chem. Commun* **2001**, 2399. (d) Sheldon, R. A. *Green Chem.* **2005**, *7*, 267. d) Dupont, J. *J. Braz. Chem. Soc.* **2004**, *15*, 341.

ativação – na presença de LIs, quando comparadas às mesmas reações em solventes orgânicos ou água.⁷³

Loh e colaboradores⁷⁴ realizaram a reação tipo Mannich em que quando benzaldeído, o éster metílico da L- valina **122** e o silil ceteno acetal **9** foram misturados em líquidos iônicos, adicionando-se 20 mol% de InCl_3 ou $\text{In}(\text{OTf})_3$ como catalisador. O produto tipo Mannich **123** foi obtido em bom rendimento e diastereosseletividade (**Esquema 35**).



Esquema 35

Posteriormente, esses mesmos autores publicaram a reação de Mukaiyama aldol entre o silil ceteno acetal **9** e alguns aldeídos, aromáticos e alifáticos, na presença do cloreto de octilmetilimidazólio ($[\text{omim}][\text{Cl}^-]$), sem a necessidade do uso adicional de ácido de Lewis, obtendo os respectivos produtos aldólicos em rendimento moderado.⁷⁵

Recentemente, Ranu e colaboradores⁷⁶ publicaram exemplos de reação em que o líquido iônico foi empregado, ao mesmo tempo, como solvente e reagente para a reação de abertura de epóxido **108** de forma regioseletiva

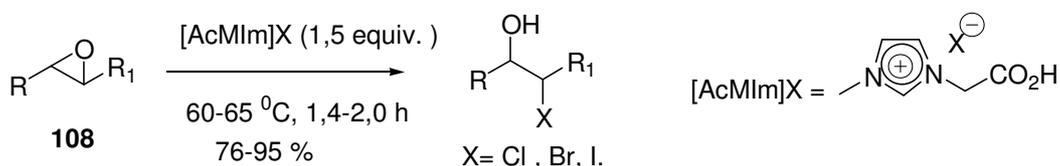
⁷³ (a) Consorti, C. S.; Suarez, P. A. Z.; de Souza, R. F.; Burrow, R. A.; Farrar, D. H.; Lough, A. J.; Loh, W.; da Silva, L. H. M.; Dupont, J. *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*, 4341. (b) Dupont, J. *J. Braz. Chem. Soc.* **2004**, *15*, 341.

⁷⁴ Chen, S. L.; Ji, S. J.; Loh, T. P. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2405.

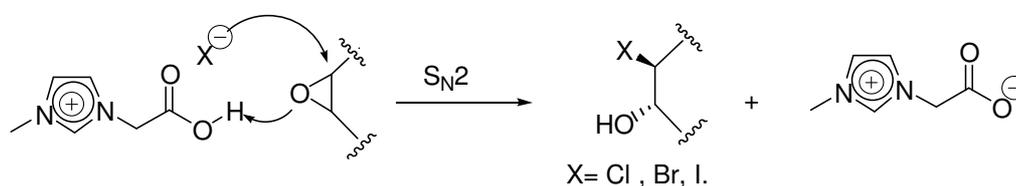
⁷⁵ Chen, S. L.; Ji, S. J.; Loh, T. P. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 375.

⁷⁶ Ranu, B.C.; Banerjee, S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4517.

(Esquema 36). No exemplo em questão, os contra-íons dos líquidos iônicos tais como Cl^- , Br^- e I^- podem atuar como reagentes em abertura de epóxido.

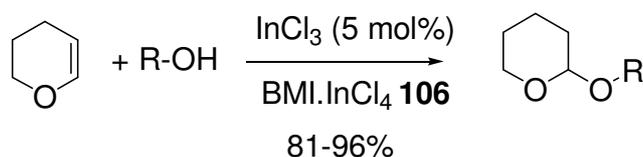


Mecanismo proposto:



Esquema 36

Recentemente, Dupont e colaboradores relataram o emprego de um novo líquido iônico **106** ($\text{BMI}\cdot\text{InCl}_4$, tetracloroindato de *N*-butil-*N*-metilimidazólio) que foi empregado em reação de tetraidropiranilação de álcoois à temperatura ambiente (**Esquema 37**).⁷⁷



Esquema 37

Neste trabalho, o organoindato demonstrou acidez de Lewis, além do uso de uma quantidade subestequiométrica de InCl_3 (5 mol%) ter resultado em

⁷⁷ da Silveira Neto, B. A.; Ebeling, G.; Gonçalves, R. S.; Gozzo, F. C.; Eberlin, M. N.; Dupont, J. *Synthesis* **2004**, 1155.

um tempo menor de reação e um aumento de rendimento dos álcoois *O*-protegidos correspondentes.

3.2 OBJETIVOS

A partir dos trabalhos descritos na literatura sobre as possibilidades da utilização de líquidos iônicos em reações orgânicas clássicas e comprovadamente úteis para a formação de ligação carbono-carbono e, tendo em vista os resultados já alcançados nas reações de α -amidoalquilações de íons *N*-acilimínio tanto em sistema micelar aquoso quanto na ausência de solventes, decidiu-se estudar esta reação tendo líquidos iônicos como meio reacional.

3.3- RESULTADOS E DISCUSSÕES

A busca por novos protocolos para a adição nucleofílica a íons imínio e *N*-acilimínio é de interesse permanente, uma vez que possibilita novas alternativas de sínteses de compostos nitrogenados, bem como explorar condições reacionais ambientalmente corretas.

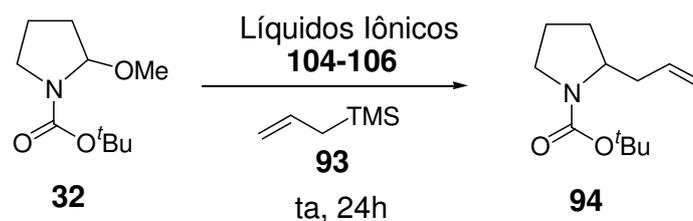
Com esse objetivo, este trabalho foi realizado com a colaboração do colega Luis Gustavo Robello e com o grupo de pesquisa do Prof. Jairton Dupont (UFRGS), o que nos possibilitou testar líquidos iônicos disponíveis comercialmente (**104** e **105**), bem como o tetracloroindato de *N*-butil-*N*-metilimidazólio (BMI·InCl₄⁷⁸ **106**), na reação de adição de nucleófilos a íons *N*-acilimínio, uma vez que não há relatos na literatura para a realização desta classe de reações, em líquidos iônicos.

⁷⁸ O BMI·InCl₄ foi preparado a partir do cloreto de *N*-butil-*N*-metilimidazólio pela adição de quantidade equivalente de InCl₃, seguido de agitação magnética à pressão reduzida (2-5 mm Hg) e aquecida a 40 °C por 1,5 h.

O trabalho foi iniciado buscando-se investigar o comportamento de diferentes líquidos iônicos (**104-106**) sobre a reação de α -amidoalquilação de íon *N*-acilimínio derivado do carbamato **32**, através da adição de aliltrimetilsilano **93** para fornecer o produto alilado **94** (Tabela 12).

O emprego dos LIs disponíveis comercialmente, **104** e **105**, não se mostrou eficiente para a reação de alilação após 24 horas de reação (Tabela 12, entradas 1-2). O uso de uma quantidade subestequiométrica de InCl_3 (5 mol%) forneceu **94** em baixo rendimento e o carbamato **32** foi recuperado em 52% (entrada 3).

Tabela 12: Adição nucleofílica de aliltrimetilsilano **93** ao íon *N*-acilimínio derivado do carbamato **32** em diferentes LIs.



Entrada ^a	Líquido Iônico	94 (%) ^b
1	 $\text{Me-N}^+\text{N}^-\text{nBu}$ BF_4^-	-
2	 $\text{Me-N}^+\text{N}^-\text{nBu}$ Me PF_6^-	traço ^c
3	 $\text{Me-N}^+\text{N}^-\text{nBu}$ BF_4^-	25
4	 $\text{Me-N}^+\text{N}^-\text{nBu}$ InCl_4^-	80

a) Foram empregados 0,25 mmol de **32**, 0,50 mmol de aliltrimetilsilano **93** em 0,1 mL de líquido iônico a ta. b) Rendimento químico após purificação em coluna cromatográfica. c) Reação conduzida a 50°C. d) 5 mol% de InCl_3 foram empregado, 52% de carbamato **32** foram recuperados.

O produto **94** foi obtido em 80% de rendimento quando se empregou o organoindato BMI-InCl₄ que funcionou bem tanto como meio reacional, quanto como catalisador para a geração do íon *N*-acilimínio proveniente do carbamato **32**. Experimentalmente, observou-se a formação de duas fases referentes ao líquido iônico **106** (inferior) e à mistura do carbamato **32** e do nucleófilo **93** (superior) quando a agitação foi interrompida. Desta maneira, a separação do produto da reação e do LI foi realizada por decantação, sendo possível a reutilização do BMI-InCl₄ para outras reações. Devido à escala reduzida e nosso interesse em determinar o rendimento da reação foi adicionado éter etílico para auxiliar na extração da fase orgânica.

3.3.1 Estudo da reutilização do líquido iônico para reação de alilação e emprego de outros carbamatos.

Neste ponto do trabalho, investigamos o uso de BMI-InCl₄ **106** em experimentos de reciclagem do líquido iônico na reação de alilação do carbamato **32**, uma vez que sua reutilização poderia ser vantajosa do ponto de vista econômico e ambiental. Além disso, foi testada a eficiência da reação de alilação mediante a utilização do organoindato **106** com outros carbamatos α -metoxilados **34** e **36** (**Figura 8, Tabela 13**).

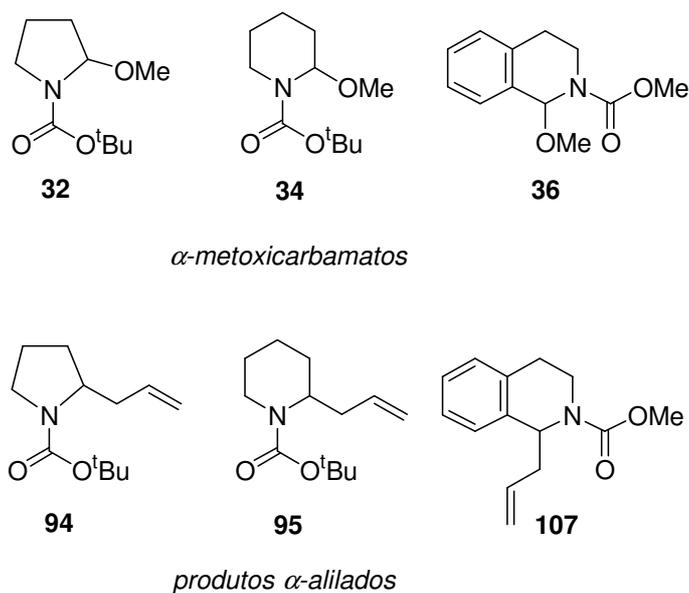


Figura 8: Carbamatos **32**, **34** e **36** e produtos *α*-alilados **94**, **95** e **107**.

Tabela 13: Adição nucleofílica de aliltrimetilsilano **93** a íons *N*-acilimínio derivados de **32**, **34** e **36**, na presença de BMI·InCl₄ **106**.

Entrada ^a	Carbamato	Produto	Rendimento (%) ^b
1	32	94	80
2	32	94	78 ^c
3	32	94	65 ^d
4	32	94	45 ^e
5	32	94	74 ^f
6	34	95	68
7	34	95	69 ^g
8	36	107	89

a) Foram empregados 0,25 mmol do substrato, 0,50 mmol de aliltrimetilsilano (**93**) em 0,1 mL de BMI·InCl₄ a ta. b) Rendimento químico após purificação em coluna cromatográfica. c) BMI·InCl₄ reutilizado da entrada 1. d) BMI·InCl₄ reutilizado da entrada 2. e) BMI·InCl₄ reutilizado da entrada 3. f) BMI·InCl₄ reutilizado da entrada 4 e foi adicionado InCl₃ (5 mol %). g) 5 mol% de InCl₃ foi empregado.

A eficiência do líquido iônico (BMI·InCl₄) **106** reutilizado em promover a formação de **94** (entradas 1-4) foi novamente restabelecida com a adição de 5 mol% de InCl₃ (entrada 5). A eficácia do organoindato BMI·InCl₄ como ácido de Lewis deve estar relacionada ao equilíbrio entre InCl₄⁻ e InCl₃ + Cl⁻ que regenera o tricloreto de índio.

Quando o carbamato cíclico de 6 membros **34** foi empregado, o produto α -alilado **95** foi obtido em 68% de rendimento (entrada 6). Com o objetivo de melhorar o rendimento, foram acrescentados 5 mol% de InCl₃ ao organoindato. No entanto, não se observou alteração significativa no rendimento (entrada 7). Porém, estes rendimentos são inferiores quando comparados ao respectivo carbamato de 5 membros. Estes resultados estão concordantes com a velocidade relativa de formação observada na ausência de solvente à baixa temperatura, bem como com o caráter eletrofílico dos íons *N*-acilimínio correspondentes, observado em nosso grupo de pesquisa em fase gasosa.⁷⁹

O íon *N*-acilimínio derivado do carbamato tetraidroisoquinolínico **36** forneceu **107** em 89% de rendimento (**Tabela 13**, entrada 8). Este resultado reflete a facilidade de formação do íon *N*-acilimínio correspondente, que é estabilizado por ressonância devido ao seu caráter benzílico.

Esses resultados da reação de alilação de íons *N*-acilimínio foram melhores que os obtidos em meio micelar aquoso ou na ausência de solvente.

⁷⁹ (a) Pilli, R. A.; Böckelmann, M. A.; Alves, C. F. *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, *12*, 634; (b) D'Oca, M. G. M.; Moraes, L. A. B.; Pilli, R. A.; Eberlin, M. N. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3854.

3.3.2 Estudos da adição de éteres enólicos de silício a íons *N*-acilimínio promovida pelo líquido iônico *BMI·InCl₄* **106**

O nosso estudo com o emprego de olefinas ativadas foi realizado com a utilização de dois equivalentes do silil enol éter **6** como nucleófilo para a reação de α -amidoalquilação dos carbamatos **32**, **34** e **36**, promovida pelo líquido iônico *BMI·InCl₄* **106**. Em todos os casos, foram obtidos bons rendimentos dos respectivos produtos **59**, **60** e **109** (Figura-9, Tabela 14, entradas 1-3). O tempo da reação de adição da olefina **6** ao íon *N*-acilimínio, gerado a partir de **32**, foi inferior a 30 minutos, com a utilização de 10 mol% de *InCl₃* que estava previamente incorporado no líquido iônico.

Dando prosseguimento à reação de α -amidoalquilação entre as olefinas ativadas e os íons *N*-acilimínio derivados dos carbamatos α -metoxilados **32** ou **34**, foram empregados dois equivalentes do éter enólico de silício **13** que forneceu preferencialmente os produtos *syn*-**39** e *syn*-**58** (Tabela 14, entradas 4 e 5, respectivamente). Observou-se uma maior diastereosseletividade quando o precursor de 6 membros **34** foi empregado. A preferência pela formação do diastereoisômero *syn* e os níveis de diastereosseletividade já haviam sido observados em estudos no nosso grupo de pesquisa quando se utilizou outros ácidos de Lewis (*BF₃·OEt₂* ou *Zn(OTf)₂*). As questões de natureza estérea envolvidas na formação preferencial do isômero *syn* já foram discutidas com detalhes no capítulo I quando a reação foi realizada em meio micelar aquoso.

Finalmente, a reação entre dois equivalentes do silil ceteno acetal **9** como nucleófilo e o íon *N*-acilimínio gerado dos carbamatos **32**, **34** e **36** forneceu os respectivos produtos em bons rendimentos (entradas 6-8)

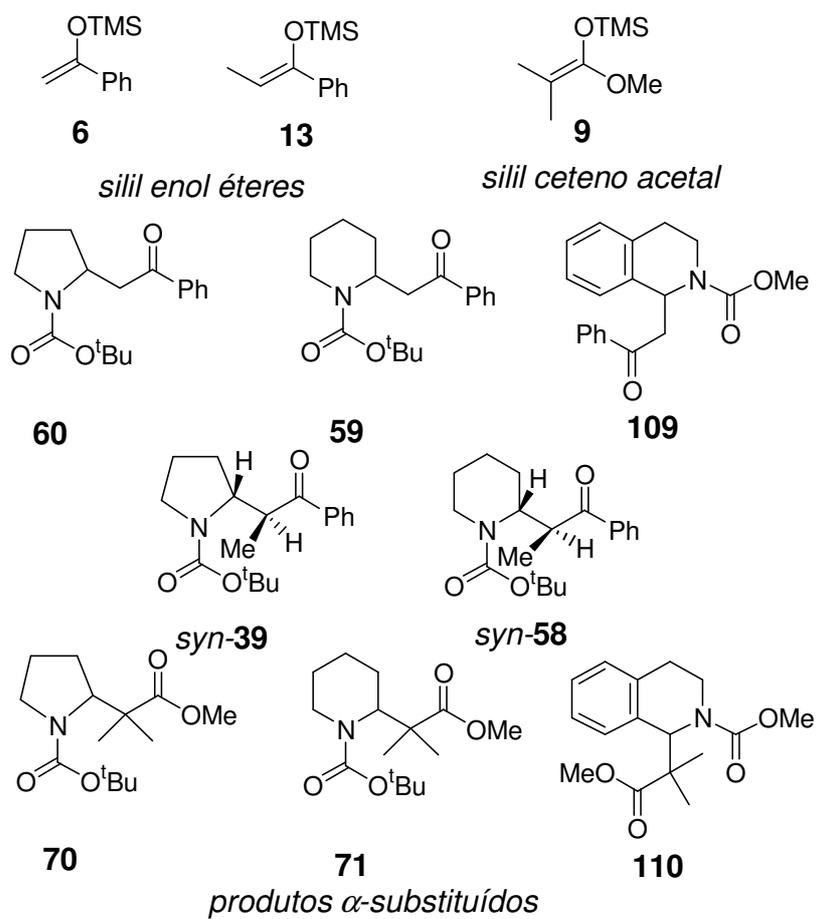


Figura 9. Éteres enólicos de silício **6** e **13**, silil ceteno acetal **9** e produtos de α -amidoalquilação **39**, **58**, **59**, **60**, **70**, **71**, **109** e **110**.

Tabela 14: Adição nucleofílica de **6**, **9** e **13**, a íons *N*-acilimínio derivados dos carbamatos **32**, **34** e **36** na presença de BMI·InCl₄ **106**.

Entrada ^a	Carbamato	NuH	Produto	Rendimento (%) ^b
1	34	6	59	65
2	32	6	60	77
3	36	6	109	78
4	32	13	<i>syn</i> - 39	(76, rd = 5:1) ^c
5	34	13	<i>syn</i> - 58	(66, rd = 12:1) ^c
6	32	9	70	77
7	34	9	71	67
8	36	9	110	79

a) Foram empregados 0,25 mmol do carbamato, 0,38 mmol do nucleófilo em 0,1 mL de BMI·InCl₄ à ta. b) Rendimento químico após purificação em coluna cromatográfica. c) Razão diastereoisomérica determinada por CG.

Como observado, quando o aliltrimetilsilano **93** foi empregado como nucleófilo (**Tabela 13**), o carbamato **32** forneceu melhores rendimentos quando comparados ao carbamato **34**, por razões já apontadas anteriormente. O íon *N*-acilimínio derivado do carbamato **36** forneceu os produtos **109** e **110** em melhores rendimentos provavelmente em decorrência de sua maior facilidade de formação.

3.4 CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES

Em resumo, o uso do organoindato BMI·InCl₄ mostrou-se um meio capaz de promover reações de α -amidoalquilação de íons *N*-acilimínio com sucesso, com a utilização de éteres enólicos de silício **6**, **9**, **13** como

nucleófilo, bem como o aliltrimetilsilano **93**. O líquido iônico BMI.InCl₄ pôde ser reutilizado pelo menos 3 vezes para promover a reação entre o carbamato **32** e o nucleófilo **93**, embora com perda de sua eficiência, retomada pela adição de 5 mol% de InCl₃.

Para a reação de α -amidoalquilação com o nucleófilo aliltrimetilsilano, o líquido iônico foi mais eficiente como meio reacional que o sistema micelar SDS/água, assim como na ausência de solvente.

A reação de α -amidoalquilação com reutilização do líquido iônico pode ser perfeitamente realizada, sendo que esta prerrogativa está de acordo com o 5º princípio da química verde.

Capítulo IV

SÍNTESE DO ANÁLOGO DA FEBRIFUGINA

4 INTRODUÇÃO

4.1.1 Malária

A malária é uma doença que acomete a humanidade há milhares de anos. O primeiro relato da enfermidade foi feito no século V a.C. por Hipócrates. Antes dele, esta moléstia era atribuída ao castigo dos deuses ou aos maus espíritos.⁸⁰

Hoje, a malária continua presente em países de clima tropical e subtropical. Assim, em diversas regiões do planeta, a população fica exposta ao risco de contágio diário, sendo que milhares acabam infectados pela doença. Essa infestação epidemiológica causa problemas sociais e econômicos de grandes proporções aos países afetados.

No Brasil, registra-se por volta de meio milhão de casos de malária por ano.⁸¹ No entanto, com tratamento intensivo o número de mortes é baixo, em relação ao número de vítimas acometidas pela enfermidade.

A malária é uma doença causada por um protozoário unicelular do gênero *Plasmodium* e é transmitida, quase que exclusivamente, pela picada do mosquito contaminado do gênero *Anopheles*.

O combate ao mosquito com inseticidas é inviável devido às grandes áreas territoriais compreendidas com a incidência da doença, em diversos países. No território brasileiro, essas áreas podem ser observadas pelo mapa (**Figura 10**). Além da questão logística da aplicação de inseticida, soma-se o risco de que este método poderia causar um desequilíbrio ecológico afetando

⁸⁰ http://www.drauziovarella.com.br/entrevistas/malaria_marcos.asp (23/07/2006)

⁸¹ Mundialmente, o número de pessoas infectadas chega ao redor de 0,4 bilhão.

outros ecossistemas. No mapa, pode-se observar as regiões com incidência do parasita com vários graus de risco.

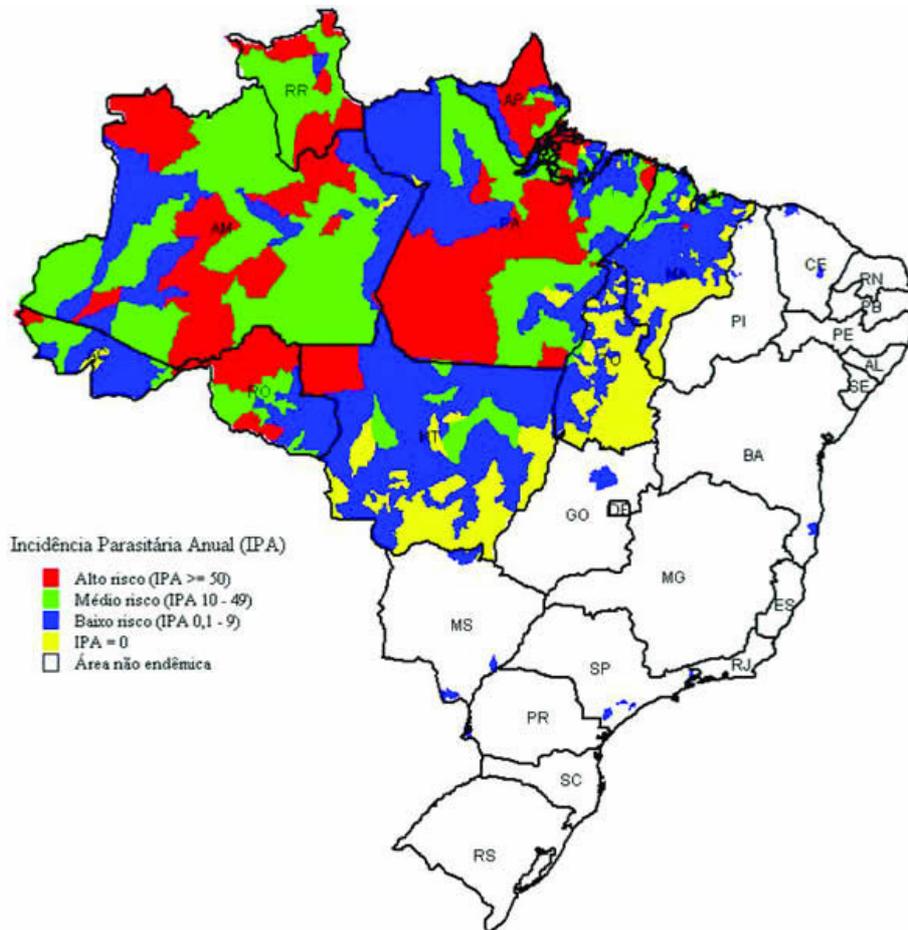


Figura 10- Regiões do Brasil com incidência do parasita da malária.

Dos três tipos de *Plasmodium* existentes no Brasil (*falciparum*, *vivax* e *malariae*),⁸² o mais agressivo é o *P. falciparum*. Todas as espécies de *Plasmodium* atacam células do fígado e hemácias, que são destruídas ao serem utilizadas para reprodução do protozoário. Junto com os protozoários liberados, são eliminadas toxinas responsáveis pelos principais sintomas da malária, sendo que a febre alta é uma manifestação característica.

⁸² <http://www.fiocruz.br/ccs/glossario/malaria.htm> pesquisa efetuada em 03/04/05

O tratamento da malária tem sido um motivo de preocupação das autoridades ligadas ao setor de saúde em diversos países, por causa do crescimento da resistência dos parasitas frente às drogas antimaláricas utilizadas atualmente. Pesquisas têm mostrado que o protozoário causador da doença, o plasmódio, está se tornando resistente a medicamentos derivados da Artemísia.⁸³ Logo, a urgência na necessidade de se obter um tratamento efetivo contra a malária está diretamente relacionada à descoberta e desenvolvimento de novas drogas.

4.1.2-Estudos de novos fármacos

A comercialização de um fármaco geralmente está fundamentada em um amplo estudo que pode se estender por vários anos, onde se busca a melhor resposta biológica, ou seja, o controle da enfermidade juntamente com a menor toxicidade. A estratégia geralmente adotada, quando se obtém um composto com certa atividade biológica, é sintetizar análogos para ampliar o campo de estudo. Programas computacionais estão sendo empregados para direcionar a busca de medicamentos através do estudo de parâmetros moleculares da relação estrutura-atividade (parâmetros eletrônicos, estéricos, hidrofóbicos e topológicos).⁸⁴

A febrifugina **111a** é um alcalóide que foi isolado em 1947 por Koepfli e colaboradores⁸⁵ da *Dichroa febrífuga*, pertencente à família Saxifragaceae, planta originária da China. No entanto, a farmacopéia chinesa já relatava o uso medicinal de raízes da *Dichroa febrífuga* no tratamento contra febres causadas

⁸³ Pesquisa FAPESP 120, pág. 60

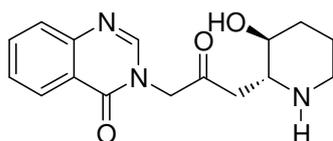
⁸⁴ Korolkovas, A.; Burchhalter, J. H.; *Química Farmacêutica*, Guanabara Dois: Rio de Janeiro, 1982.

⁸⁵ Koepfli, J. B.; Mead, J. F.; Brockman, John, A., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*,1837

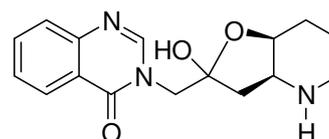
por malária, há mais de 2000 anos.⁸⁶ Os alcalóides do tipo quinazolinonas, como a febrifugina **111a** e seu estereoisômero, isofebrifugina **111b**, são os princípios ativos do extrato das raízes da planta (**Figura 11**).



Dichroa febrifuga



111a- Febrifugina



111b- Isofebrifugina

Figura 11

Estes dois alcalóides (**111a** e **111b**) mostraram atividade antimalárica, associada à toxicidade elevada, o que motivou o interesse na busca de seus análogos sintéticos, que apresentassem boa atividade associada a uma menor toxicidade.

Kobayashi e colaboradores⁸⁷ estabeleceram a estereoquímica absoluta da febrifugina [(+)-**111a**] e da isofebrifugina [(+)-**111b**] através de sua síntese total.

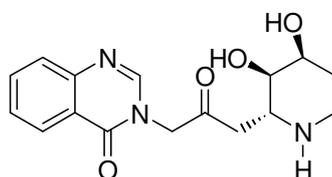
Estudos *in vitro* e *in vivo*, realizados pelo professor Oshima e colaboradores,⁸⁸ mostraram que análogos da febrifugina como o **111c**

⁸⁶ Jinag, S.; Hudson, T.; Milhous, W. *United States Patent Application Publication*, Pub. No.: US 2004/0053950 A1, Pub. Date: Mar. 18, **2004**, Antimalarial Activities and Therapeutic Properties of Febrifugine Analogues.

⁸⁷ Kobayashi, S.; Ueno, M.; Suzuki, R.; Ishitani, H.; Kim, H-S.; Wataya, Y. *J.Org. Chem.* **1999**, *64*, 6833.

⁸⁸ Oshima, Y.; Yamamoto, K.; Miyazawa, Y.; Tasaka, H.; Wataya, Y.; Begum, K.; Kim, H-S.; Kikuchi, H.; Hirai, S. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 4351.

apresentaram melhor resposta biológica do que a própria febrifugina contra malária (**Figura 12**). Enquanto **111c** apresentou uma alta seletividade avaliada pela relação atividade/citotoxicidade, a febrifugina **111a** apresentou seletividade aproximadamente 7 vezes menor. Este resultado sugere que a colocação de mais um grupo hidroxila na posição C-4, que leva à formação de **111c**, tem a vantagem de abaixar a toxicidade e ainda manter a alta atividade antimalárica contra *P.falciparum*.

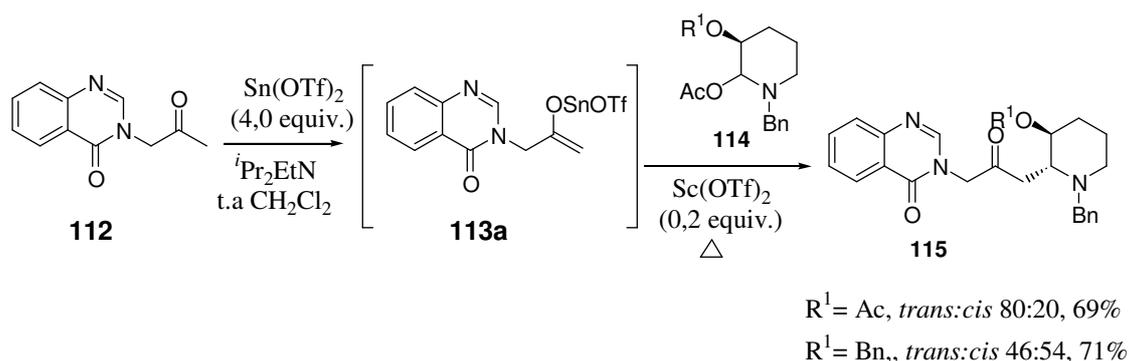
**111c****Figura 12**

A febrifugina **111a** e seus derivados têm sido alvo de inúmeras sínteses,⁹⁰ envolvendo uma variedade de estratégias e metodologias.

⁹⁰ a) Burgess, L.E., Gross, E.K.M., Jurka, J. *Tetrahedron Lett* **1996**, *37*, 3255. b) Caprio, V., Ashoorzadeh, A. *Synlett* **2005**, *2*, 346. c) Oshima, Y., Kikuchi, H. Tasaka, H.; Hirai, S.; Takaya, Y.; Iwabuchi, Y.; Ooi, H.; Hatakeyama, S.; Kim, H-S.; Wataya, Y. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2563. d) Oshima, Y., Hirai, S., Kikuchi, H., Kim, H-S.; Begum, K.; Wataya, Y.; Tasaka, H.; Miyazawa, Y.; Yamamoto, K.; Oshima, Y.; *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 4351. e) Kobayashi, S., Ueno, M. Suzuki, R., Ishitani, H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2175. f) Kobayashi, S.; Ueno, M.; Suzuki, R.; Ishitani, H.; Kim H-S.; Wataya, Y. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6833. g) Honda, T.; Katoh, M.; Matsume, R.; Nagase, H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6221. h) Ogasawara, K.; Taniguchi, T. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3193. i) Huang, P-Q.; Wei, B-G.; Ruan, Y-P. *Synlett* **2003**, 1663. j) Hatakema, S.; Ooi, H.; Urushibara, A.; Esumi, T.; Iwabuchi, Y. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 953. l) Takeuchi, Y.; Azuma, K.; Takakura, K.; Abe, H.; Kim, H-S.; Watara, Y.; Harayama, T. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1213. m) Takeuchi, Y.; Oshige, M.; Azuma, K.; Abe, H.; Harayama, T. *Chem. Pharm. Bull* **2005**, *53*, 868. n) Takeuchi, Y.; Azuma, K.; Abe, H.; Nishioka, H.; Sasaki, K.; Harayama, T. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1639. o) Zhu, S.; Meng, L.; Zhang, Q.; Wei, L.; *Biorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 1854. p) Jiang, S.; Zeng, Q.; Gettayacamin, M.; Tungtaeng, A.; Wannying, S.; Lim, A.; Hasukjariya, P.; Okunji, C. O.; Zhu, S.; Fang.; S. *Antimicrob. Agents Chemother* **2005**, *49*, 1169. q) Oshima, Y.; Kikuchi, H.; Yamamoto, K.; Horoiwa, S.; Hirai, S.; Kasahara, R.; Huriguchi, M. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 4698. r) Kobayashi, S.; Wataya, Y.; Kim, H-S. European Patent Application, Pub. No.: EP 1076057 A1, Pub. Date: Jul., **2001**, Febrifugine and Isofebrifugine and Processes for the Preparation of Both.

Kobayashi e colaboradores⁹¹ realizaram um extenso estudo com o objetivo de aprimorar a síntese da febrifugina. Nesse trabalho, foi determinada a condição reacional que fornecia a melhor diastereosseletividade no acoplamento entre o enolato de estanho **113a**, gerado *in situ* a partir da cetona **112**, com o íon *N*-acilimínio derivado do carbamato **114** (Esquema 38).

Quando a cetona **112** foi convertida ao enolato de estanho correspondente, seguido da adição do carbamato **114** e 0,2 equivalente de triflato de escândio, sob refluxo, obteve-se a melhor seletividade no acoplamento. Nestas condições, o produto **115** foi isolado em 69% de rendimento, com diastereosseletividade *trans:cis* de 4:1.



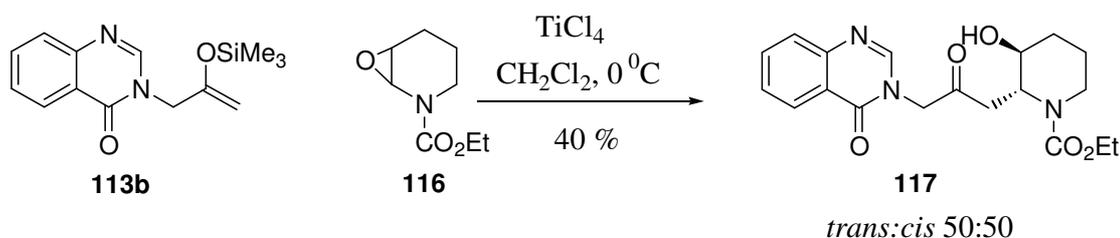
Esquema 38

A diastereosseletividade relativamente baixa observada para a reação revela a pequena influência dos grupos de proteção da hidroxila presente no anel piperidínico, evidenciando que apenas a repulsão espacial não altera significativamente a proporção dos isômeros, mesmo variando-se o ácido de Lewis empregado na reação.

Em um outro estudo realizado por Burgess e colaboradores^{91a}, empregou-se também a estratégia do acoplamento do éter enólico de silício

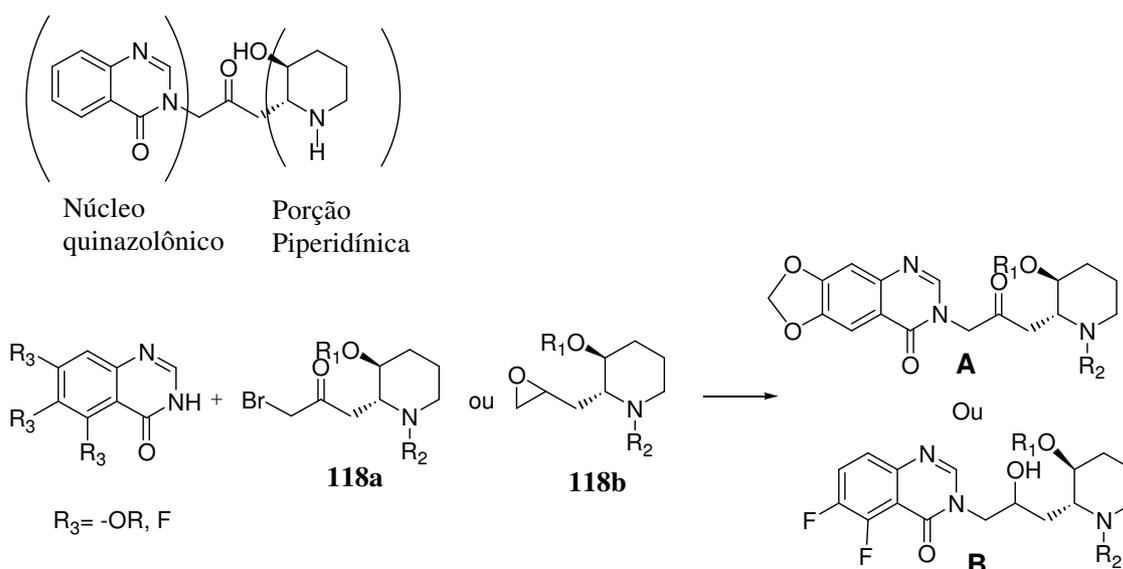
⁹¹ Kobayashi, S.; Suzuki, R.; Okitsu, O. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 809.

113b com íon *N*-acilimínio, obtido a partir da abertura do epóxido presente na piperidina **116**, resultando, no entanto, em uma mistura equimolar de diastereoisômeros do composto **117** (Esquema 39).



Esquema 39

As outras sínteses da febrifugina **111a** e seus derivados apresentadas especialmente os trabalhos Jiang e colaboradores^{91p} e Zhu e colaboradores^{91o} tiveram como foco modificações na parte aromática da núcleo quinazolônico. A abordagem destas sínteses, teve como etapa chave a reação de alquilação entre a 4-quinazolona e a α -bromo cetona **118a** ou o epóxido **118b**, para fornecer os intermediários avançados **A** ou **B** (Esquema 40).



Esquema 40

4.2- OBJETIVO

Com base nos estudos de estrutura-atividade antimalárica relatados para derivados da febrifugina e a baixa seletividade obtida na reação de α -amidoalquilação do íon *N*-acilimínio, tanto no trabalho de Kobaiyashi⁹² como no de Burgess,^{91a} buscamos sintetizar um novo análogo da febrifugina visando uma alta seletividade *trans* no acoplamento com o anel piperidínico via íons *N*-acilimínio, empregando condições reacionais mais brandas, tais como ausência de solvente e líquido iônico.

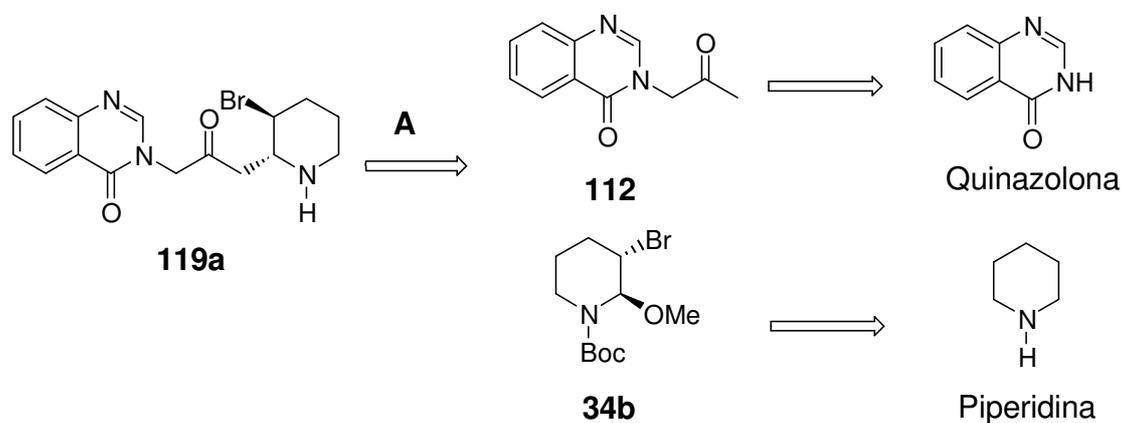
4.3-RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir dos estudos de Shu Kobayashi, que avaliaram a influência dos grupos de proteção da hidroxila presente no anel piperidínico, mostrando que apenas a repulsão espacial não altera significativamente a proporção dos isômeros, e dos trabalhos realizados por Burgess, que não apresentaram qualquer seletividade, pensamos que se aliássemos o fator estéreo com a possível assistência eletrônica de um grupo vizinho, poderíamos obter alta seletividade no acoplamento.

Decidimos, portanto, pela síntese de um análogo da febrifugina, contendo um átomo de halogênio no lugar da hidroxila presente no anel piperidínico, que poderia resultar em alta seletividade *trans* na reação de α -amidoalquilação, além de promover uma modificação na parte piperidínica do alcalóide, que até o momento foi pouco explorada.

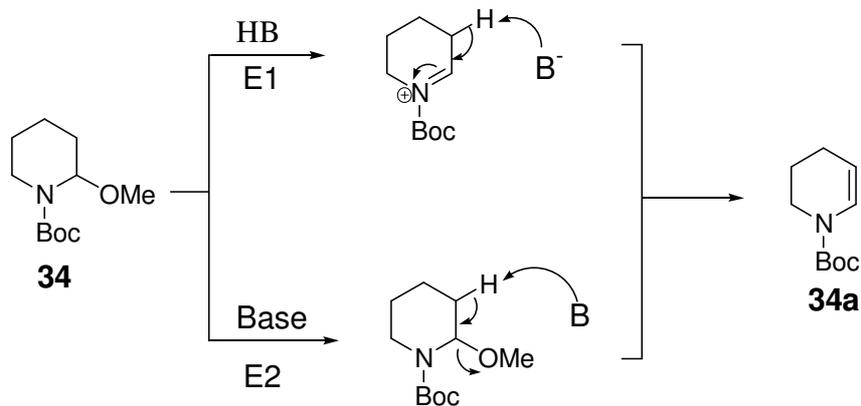
Com esse objetivo em mente, elaboramos uma análise retrossintética do análogo **119b** da febrifugina, tendo como etapa chave a união dos fragmentos

112 e **34b**, mediante o emprego da reação de α -amidoalquilação que possibilitaria a obtenção de **119a** (Esquema 41).



Esquema 41

A síntese do análogo da febrifugina iniciou-se com a preparação do carbamato **34**, já descrita anteriormente no capítulo I. A conversão do carbamato **34** ao ene-carbamato **34a**, pode ser imaginada por dois mecanismos possíveis: reação tipo E1 (que envolve o íon *N*-acilimínio como intermediário) ou a reação E2 (Esquema 42).



Esquema 42

Embora a reação de formação de ene-carbamato **34a** já esteja descrita na literatura, ainda não foi esclarecido o mecanismo envolvido. De qualquer maneira, um aumento na temperatura poderia favorecer ambos os mecanismos. Assim, quando se aqueceu a mistura reacional contendo o carbamato **34**, a 150⁰C, na ausência de uma espécie ácida ou básica, por um período de 1 hora, não se observou sua conversão para o ene-carbamato **34a**.

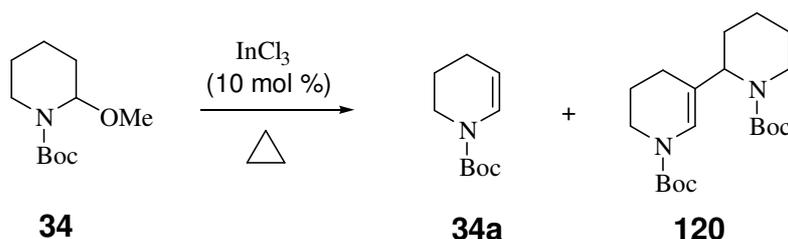
No entanto, seguindo os procedimentos descritos na literatura,⁹² o uso de 20 mol% de cloreto de amônio (espécie com característica ácida) e aquecimento a 120⁰C sob pressão de 150 mmHg, forneceu o produto **34a** em 82% de rendimento.⁹³ Embora o rendimento tenha sido bom, é interessante desenvolver condições mais brandas para a reação, uma vez que muitos substratos podem não ser estáveis sob aquecimento.

A formação do ene-carbamato **34a** já tinha sido observada anteriormente, quando nucleófilos fracos reagem com o íon *N*-acilimínio, formado a partir de **34**, com auxílio de InCl₃. Assim, foi feito um estudo empregando-se InCl₃ como substituto do cloreto de amônio, buscando-se a obtenção de **34a** em temperatura inferior a 115⁰C, necessária quando se usa NH₄Cl.

No entanto, quando a reação foi realizada a 60, 80, 100, 115 ou mesmo a 150⁰C, tendo 10 mol% de InCl₃ como catalisador, obteve-se em todas as condições testadas, uma mistura do ene-carbamato **34a** e produto de homoacoplamento **120** (Esquema 43).

⁹² Shono, T.; Matsumura, Y.; Onomura, O.; Yamada, Y. *Tetrahedron Lett*, **1987**, 28, 4073.

⁹³ Shono, T.; Matsumura, Y.; Tsubata, K.; Sugihara, Y.; Yamane, S-i.; Kanazawa, T.; Aoki T. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 6697.



Esquema 43

Esses resultados sugerem que quando se utiliza NH_4Cl a reação ocorre pelo mecanismo E2, uma vez que não se observou produto de homoacoplamento **120**, enquanto a utilização de InCl_3 , sugere o mecanismo E1.

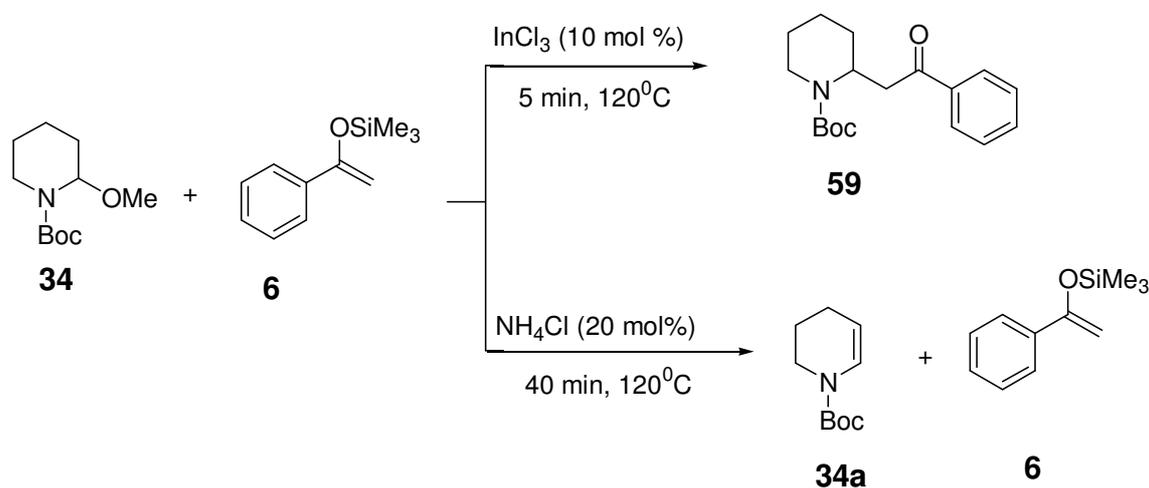
Para verificar essa hipótese, as duas reações foram realizadas novamente a 120°C na presença de dois equivalentes da olefina ativada **6**, com o objetivo de interceptar os íons *N*-acilimínio que poderiam estar se formando durante a reação.

Assim, quando se empregou 10 mol% de InCl_3 para promover a reação, à 120°C , foi observado somente o produto **59**, o qual pode ser justificado pela adição da olefina **6** ao íon *N*-acilimínio (**Esquema 44**). Apenas com o aquecimento do carbamato **34** juntamente com a olefina **6**, não houve formação de **59** após uma hora à temperatura de 120°C .

Por outro lado, quando se utilizou 20 mol% de NH_4Cl sólido, foi observada exclusivamente a formação do produto **34a**, possivelmente via um mecanismo E2, uma vez que não foi observada tanto a formação do composto **59** como de **120**.

Nessa última condição, interessante, não houve ataque ácido à olefina **6**, pois não foi observada a formação da cetona de origem (**Esquema 44**). Esse resultado confirma que o ene-carbamato **34a**, formado na reação

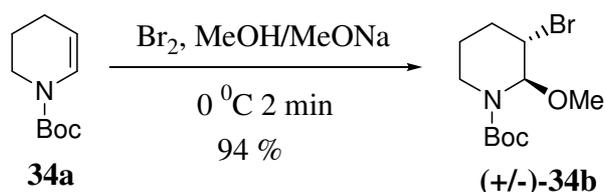
catalisada por InCl_3 , deve ser proveniente do mecanismo E1, o qual envolve a participação dos íons *N*-acilimínio.



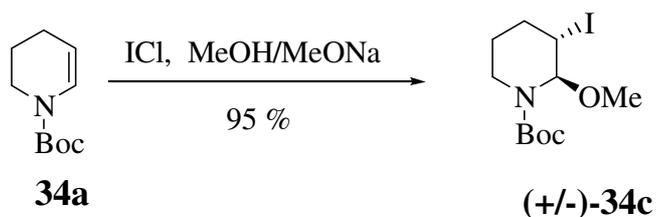
Esquema 44

O intermediário **34a** foi então submetido às condições da reação de bromação em metanol, tendo-se o cuidado de adicionar dois equivalentes de metóxido de sódio como forma de evitar a formação de ácido bromídrico, que poderia protonar o ene-carbamato **34a** formando o íon *N*-acilimínio e, este por sua vez, ao reagir novamente com o metanol reconstituiria o carbamato **34**.

Com esse cuidado, a reação de adição de 1,1 equivalentes de bromo a **34a** levou à obtenção do carbamato (+/-)-**34b**, em 94% de rendimento como uma mistura diastereoisomérica de 12:1 (*trans:cis*), determinada por cromatografia gasosa. Em uma fração de coluna pode-se obter uma mistura de (+/-)-**34b** com proporção de 3:1 (*trans:cis*) determinada por cromatografia gasosa pôde também ser confirmada por RMN- ^1H , onde observou-se o desdobramento da metoxila em dois sinais. (Esquema 45).

**Esquema 45**

Uma excelente seletividade também foi obtida por Sulikowski e colaboradores⁹⁴ em uma reação semelhante, levando à obtenção do carbamato **34c** em um único estereoisômero quando **34a** foi tratado com uma solução de metanol com o seu respectivo sal de sódio e o cloreto de iodo (**Esquema 46**).

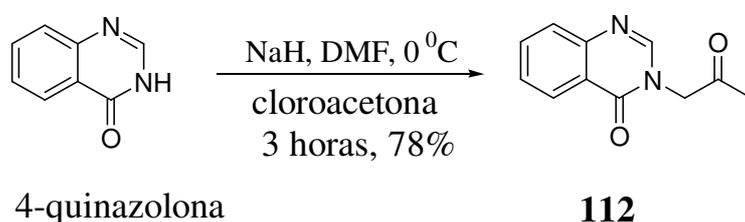
**Esquema 46**

A estereosseletividade alcançada na formação dos diastereoisômeros **34b** indica que se o estereocentro presente no carbono em que se encontra o átomo de bromo poderia transferir quiralidade ao centro formado durante a reação de α -amidoalquilação.

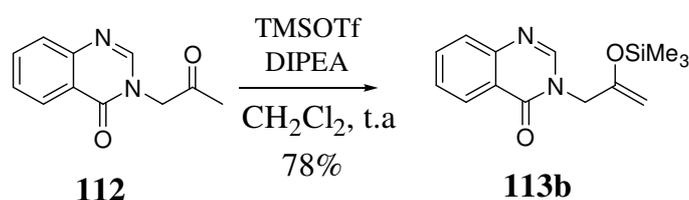
Uma vez obtido o carbamato **34b**, buscamos a síntese da cetona **112** que foi realizada mediante a reação de alquilação da 4-quinazolona com 1,1 equivalente de NaH em DMF, seguida da adição da cloroacetona. O produto **112** foi obtido em 78% de rendimento como um sólido branco com ponto de fusão de 165,5-167⁰ C Lit^{90a} (158-159,5) (**Esquema 47**).

⁹⁴ Sulikowski, G.A; Kiewel, K.; Luo, Z. *Organic Lett.* **2005**, 7, 5163.

⁹⁶ Kobayashi, S.; Suzuki, R.; Okitsu, O. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 809.

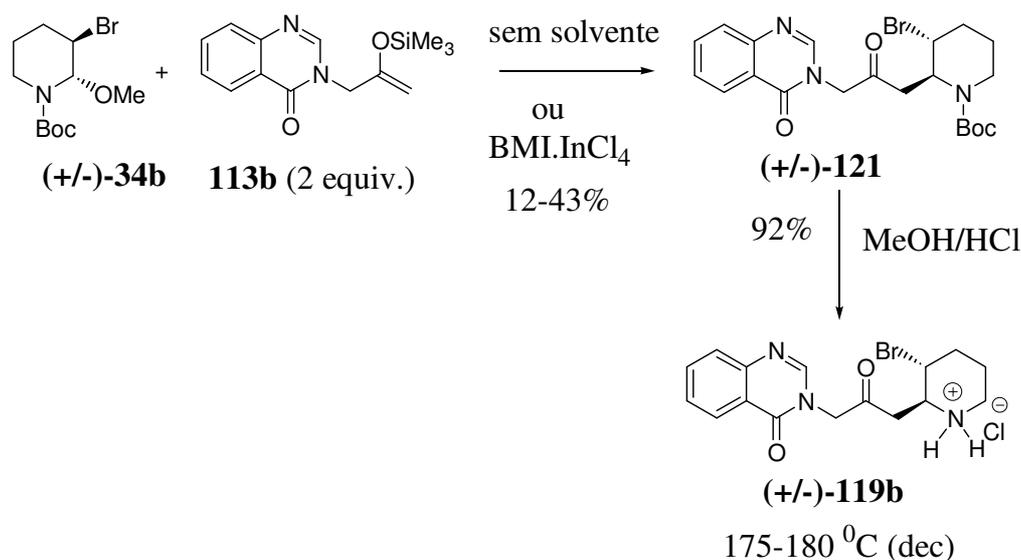
**Esquema 47**

O intermediário sintético alquilado **112** foi sililado através do tratamento com três equivalentes de TMSOTf e DIPEA em diclorometano, fornecendo o éter enólico de silício **113b**, em 78% de rendimento como um óleo amarelo transparente (**Esquema 48**). A análise do espectro de RMN- ^1H mostrou-se concordante com os dados reportados na literatura,⁹⁶ onde se observa majoritariamente a enolização cinética.

**Esquema 48**

O éter enólico de silício **113b** foi submetido às condições de α -amidoalquilação com o carbamato **34b**. Inicialmente, a reação entre dois equivalentes de **113b** com o carbamato **34b**, na ausência de solvente e 10 mol% de InCl_3 , forneceu o produto **121** em 12% de rendimento, após 12 horas de reação. Já quando o $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ foi adicionado a 0°C lentamente até completar 0,5 equivalente em condições sem solvente, o produto **121** foi isolado em 25% de rendimento, após 1,5 hora de reação.

No entanto, quando a reação foi realizada no líquido iônico (BMI·InCl₄) o produto foi isolado em 43% de rendimento, após 12 horas de reação. Posteriormente, **121** foi tratado com solução de HCl/metanol e o sal correspondente a **119b** foi obtido em 92% de rendimento como um sólido que se decompõe em temperatura de 175-180 °C (**Esquema 49**).



Esquema 49

A determinação da relação diastereoisomérica do composto **121** não foi possível pela análise dos espectros de RMN-¹H ou RMN-¹³C correspondentes. Isto se deve primeiramente à descaracterização dos espectros ocasionada pela presença de rotâmeros na estrutura de **121**, bem como uma possível formação do isômero *cis* de **121** em proporção baixa, tendo como parâmetro a formação do composto **34b** em sua forma majoritariamente *trans*. No entanto, após reação de desproteção do grupamento Boc com solução de HCl/metanol, o respectivo sal de **119b** forneceu um espectro de RMN-¹H que pôde ser

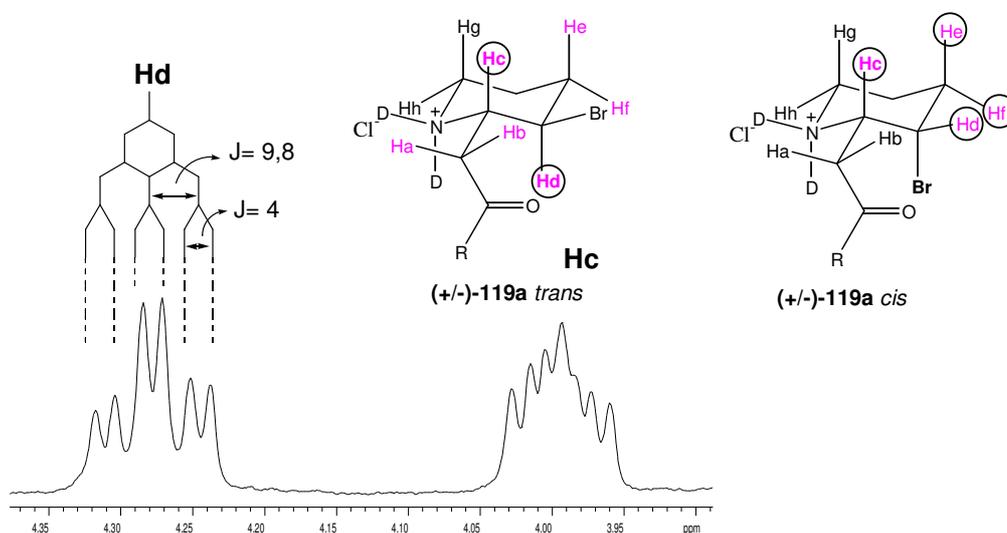
analisado com maior detalhe, mas não foi possível verificar a relação diastereoisomérica.

A caracterização do composto **119b** foi iniciada pela análise de IV através das bandas de estiramento dos hidrogênios ligados ao átomo de nitrogênio em 3435cm^{-1} , bem como a presença dos sinais em 1703 e 1676cm^{-1} que confirmam a presença de duas funções carboniladas na estrutura, a cetona e a amida.

Os espectros tanto de RMN- ^1H ou RMN- ^{13}C de (+/-)-**119b** mostraram sinais claros indicando que houve a formação majoritária de um dos isômeros na reação de acoplamento entre **34b** e **113b**.

Uma análise do espectro de RMN- ^1H mostra um sinal em 4,28 ppm que foi interpretado como sendo um tripleto duplo com constantes de acoplamento de 9,8 e 4Hz e com integração para um hidrogênio, que foi atribuído como sendo **Hd** (**Figura 13**). Esta multiplicidade é decorrente do desdobramento do sinal em um tripleto, com constante de 9,8Hz, resultante do acoplamento axial-axial de **Hd** com os prótons **Hc** e **He**, sendo o dubleto proveniente do acoplamento axial-equatorial entre **Hd** e **Hf**.

Caso houvesse se formado o isômero *cis* de **119a**, o mesmo padrão de acoplamento poderia também ser observado, embora nesse caso, a constante de acoplamento de 9,8Hz estaria muito elevada para o acoplamento equatorial-axial (tipicamente 0-5Hz). Já o multiplete em 3,99 ppm, com integração para um hidrogênio, foi atribuído como sendo **Hc**, que acopla com **Hd** e também com cada um dos prótons diastereotópicos **Ha** e **Hb**, com diferentes constantes de acoplamento, resultando na multiplicidade observada.

**Figura 13**

O passo seguinte foi a atribuição dos duplos dubletos em 3,67 e 3,35 ppm, correspondentes a **Ha** e **Hb**, com constantes de acoplamento de 19,4 e 4Hz e 19,4 e 7,3Hz, respectivamente, em que cada sinal foi integrado como sendo de um hidrogênio. A constante de 19,4Hz foi atribuída ao acoplamento geminal entre os hidrogênios **Ha** e **Hb** e as constantes menores como sendo devidas ao acoplamento com **Hc** (**Figura 14**).

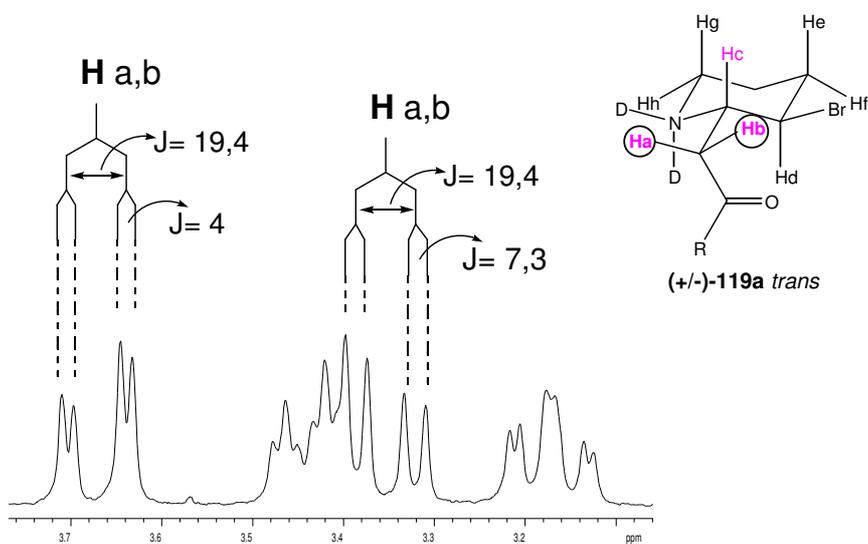


Figura 14

Enquanto o sinal em 3,44ppm foi interpretado como sendo **Hh**, correspondendo a um duplo tripleto com constante de acoplamento geminal de 12,8 e 4,0Hz para os acoplamentos equatorial-axial e equatorial-equatorial, com integração para um hidrogênio, o outro tripleto de dubleto em 3,16 ppm, com constantes de acoplamento geminal e axial-axial de 12,8Hz e a constante de 3,3Hz proveniente do acoplamento axial-equatorial foi atribuído ao hidrogênio **Hg** (Figura 15).

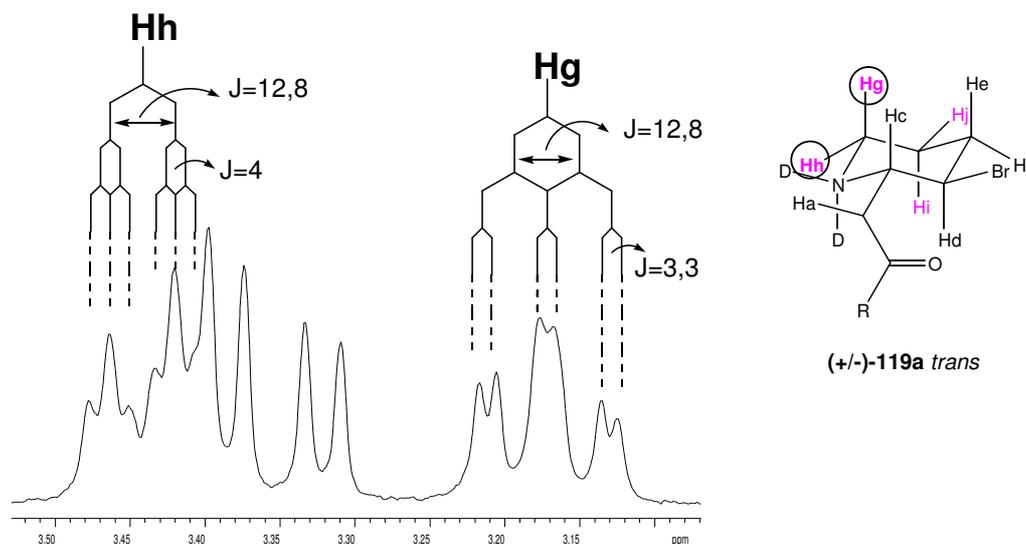


Figura 15

Analisando o espectro de RMN- ^{13}C 75 MHz de (+/-)-119b, pôde-se notar sinais relativos a duas carbonilas em 201,1 e 160,7 ppm, a 7 carbonos entre 148,6-119,6 ppm referentes ao núcleo quinazolônico, a 5 sinais de carbonos relativos aos presentes no anel piperidínico e os dois presentes na ligação entres os núcleos quinazolônico e piperidínico. A ausência de outros sinais na região correspondente aos carbonos do núcleo piperidínico indica que não há outro diastereoisômero, ou este encontra-se em pequena quantidade.

A soma das informações obtidas dos espectros de RMN- ^1H e RMN- ^{13}C apontam para a presença majoritária de um único diastereoisômero em (+/-)-119. A indicação de que esse diastereoisômero analisado seja o *trans* (+/-)-119 está fundamentada na observação da constante de acoplamento do Hd e na alta seletividade *trans* observada na formação do carbamato (+/-)-34b.

4.4-CONCLUSÃO

A reação de α -amidoalquilação, na ausência de solvente ou em presença de líquido iônico, envolvendo íons *N*-acilimínio, foi aplicada com sucesso à síntese do análogo da febrifugina, alcançando alta diastereosseletividade *trans*, em 4 etapas a partir do carbamato **34**, com rendimento global de 30%.

Finalmente, a alta diastereosseletividade *trans* observada na preparação do carbamato **34b** também permite predizer que, uma vez controlado o centro no carbono halogenado, essa mesma rota poderia ser aplicada na obtenção de **119** na sua forma enantiomericamente pura.

5- CONSIDERAÇÕES GERAIS

A reação de α -amidoalquilação de íons *N*-acilimínio foi realizada com sucesso tanto em meio micelar aquoso, na ausência de solvente, assim como em líquido iônico.

Pôde-se observar maiores rendimentos nas reações de α -amidoalquilação realizadas nessas novas condições, para o carbamato **32** quando comparado com o carbamato **34**, utilizando o mesmo nucleófilo. Constatação essa também já observada em solvente orgânico em condições anidras.

O melhor rendimento observado para o carbamato **32** pode ser melhor compreendido com a observação, já relatada em fase gasosa, da maior reatividade dos íons *N*-acilmínio em anéis de cinco do que em anéis de seis membros. A nossa constatação foi de que na ausência de solvente e em baixa temperatura a formação de íons *N*-acilimínio em anéis de cinco é mais rápida quando comparada com os de seis membros.

Os rendimentos também foram discrepantes dependendo da reatividade/estabilidade dos nucleófilos empregados. Para o sistema micelar SDS/água a questão da reatividade/estabilidade dos éteres enólicos de silício, empregados como nucleófilos, pôde ser observada na reação de hidrólise destas olefinas durante a reação de α -amidoalquilação. A reação de hidrólise é um dos fatores que contribuí para os rendimentos moderados dos produtos α -amidoalquilados obtidos. Por outro lado, no emprego de compostos 1,3-dicarbonílicos que possuem maior estabilidade em meio aquoso, o produto de α -amidoalquilação foi isolado em bons rendimentos, principalmente empregando-se o carbamato **32**. Já quando os mesmos éteres enólicos de

silício foram empregados na condição de ausência de solvente ou em líquido iônico o produto da reação foi obtido em bom rendimento.

A reação de α -amidoalquilação empregando-se compostos 1,3-dicarbonílicos como nucleófilos, na ausência de solvente, gerou produtos com bons rendimentos. No entanto, para a 1,3-ciclopentanodiona, não houve a formação de produto, devido a fase heterogênea estabelecida na reação, mas a reação pode ser realizada em meio micelar aquoso.

A utilização do organoindato BMI·InCl₄ para reação de alilação, tendo aliltrimetilsilano como agente alilante foi eficiente, ao passo que em meio micelar aquoso ou na ausência de solvente essa reação forneceu apenas traços do produto. O organoindato BMI·InCl₄ também foi o meio mais eficiente para a reação de α -amidoalquilação entre (+/-) **34b** e **113b**, etapa chave na síntese do análogo da febrifugina.

A realização da reação de α -amidoalquilação de íons *N*-acilimínio em meio micelar SDS/água, na ausência de solvente e em líquido iônico contribui para atender cada vez mais os princípios lançado pela “química verde”.

Referências

- ¹ Hirata, Y.; Uemura, D. *Pure Appl. Chem.* **1986**, 58, 701
- ² Huisgen, R. *Angew. Chem.* **1950**, 62, 527.
- ³ Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups In Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc. 1999.
- ⁴ Nicolaou, K. C. Sorensen, E. J. *Classics in Total Synthesis*, VCH, Inc. 1996.
- ⁵ Kishi, Y.; Armstrong, R. W.; Beau, J. M.; Cheon, S. H.; Christ, W. J.; Fujioka, H.; Ham, W. H.; Hawkins, L. D.; Jin, H.; Kang, S. H.; e Armstrong, R. W.; Beau, J-M.; Cheon, S. H.; Christ, W.J.; Fujioka, H.; Ham, W-H.; Hawkins, L. D.; Jin, H.; Kang, S. H.; Martinelli, M. J.; McWhorter, W. W.; Mizuno, Jr. M.; Nakata, M.; Stutz, A. E.;Talamas, F. X.;Taniguchi, M.; Tino, J. A.; Ueda, K.; Uenishi, J-I.; White, J. B.; Yonaga, M., *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 7525.
- ⁶ Anastas, P. T.; Warner, J. C.; *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press: Great Britain, 2000.
- ⁷ Yalkowsky, S.H. *Solubility and Solubilization in Aqueous Media*; Oxford Univerty Press: New York, 1999.
- ⁸ Tascioglu, S. *Tetrahedron* **1996**, 52, 11113.
- ⁹ A utilização da água em condições extremas (de temperatura e pressão), forma um fluido supercrítico, o qual permite a solubilização de moléculas orgânicas as quais podem reagir também nessa condição.
- ¹⁰ Diels, O.; Alder, K. *Liebigs Ann. Chem.* **1931**, 490, 243.
- ¹¹ Breslow, R.; Rideout, D.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 7816.
- ¹² Lubineau, A.; Queneau, Y. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1001.

- ¹³ a) Engberts, J. B. F. N.; Otto, S.; Boccaletti, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4238. b) Otto, S.; Bertocin, F.; Engberts, J. B. F. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7702.
- ¹⁴ a) Li, C.-J.; Wang, Z.; Yuan, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5097 b) Bieber, L.; Estevam, I. H. S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 667. c) Wang, Z.; Zhou, C.; Zhou, Y.; Jiang, J.; Xie, Z.; Zhang, J.; Wu, J.; Yin, H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5537. d) Miyamoto, H.; Daikawa, N.; Tanaka, K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6963. e) Guo, Q.-X.; Liu, L.; Tan, X.-H.; Hou, Y.-Q.; Shen, B. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5525.
- ¹⁵ Kobayashi, S.; Aoyama, N.; Manabe, K., *Synlett* **2002**, 483. b) Kobayashi, S.; Manabe, K.; Mori, Y.; Nagayama, S.; Odoshima, K. *Inorg. Chim. Acta* **1999**, *296*, 158.
- ¹⁶ Loh, T. -P.; Zhou, J.-R. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 9115.
- ¹⁷ Kobayashi, S.; Aoyama, N.; Hamada, T.; Manabe, K., *Chem. Commun.* **2003**, 676.
- ¹⁸ a) Loh, T. -P.; Liung, S. B. K. W.; Tan, K.-L.; Wei, L. -L. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3227. b) Kobayashi, S.; Busujima, T.; Nagayama, S. *Synlett* **1999**, 545. c) Loh, T. -P.; Wei, L. -L. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 323. d) Ranu, R.; Samanta, S.; Guchhait, S. K. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 983.
- ¹⁹ a) Akiyama, T.; Takaya, J.; Kagoshima, H. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4025. b) Manabe, K.; Mori, Y.; Kobayashi, S. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2537. c) Manabe, K.; Kobayashi, S. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1965. d) Akiyama, T.; Takaya, J.; Kagoshima, H. *Synlett* **1999**, 1426. e) Akiyama, T.; Takaya, J.; Kagoshima, H. *Synlett* **1999**, 1045. f) Barbas, C.F., III; Córdova, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1923. g) Akiyama, T.; Takaya, J.; Kagoshima, H. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 338.
- ²⁰ Kobayashi, S.; Hamada, T.; Manabe, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5640.

- ²¹ Akiyama, T.; Itoh, J.; Fuchibe, K. *Synlett* **2002**, 1269.
- ²² Akiyama, T.; Matsuda, K.; Fuchibe, K. *Synlett* **2005**, 322.
- ²³ Kobayashi, S.; Manabe, K.; Sun, X-S., *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10101.
- ²⁴ Cheng, J-P.; Peng, Y-Y.; Ding, Q-P.; Li, Z.; Wang, G. P. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3871.
- ²⁵ Li, C. -J.; Li, H. -J.; Zhao, J. -L.; Chen, Y. -J.; Liu, L.; Wang, D. *Green. Chem.* **2005**, *7*, 61.
- ²⁶ Das, D.; Roy, S.; Das, P. K. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4133.
- ²⁷ Li, C. J.; Li, H. J.; Tian, H. Y.; Chen, Y. J.; Wang, D. *J. Chem. Res.* **2003**, 153.
- ²⁸ Kobayashi, S.; Manabe, K. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 209.
- ²⁹ Pilli, R.A, Rosso, G.B. Em “*Science of Synthesis, Houben-Weyl Methods of Molecular Transformations*” Padwa, A. Eds., Thieme, 2004, Vol. 27, Cap.10, pag. 375-426.
- ³⁰ a) Pilli R. A.; Russowsky, D., *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3187. b) Pilli, R. A.; Pereira, E.; Alves, de F. C.; Böckelmann, M. A., *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2691. c) Pilli, R.A.; Klitzke, C.F. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5605.
- ³¹ Wróbel, J. T.; Cybulski, Z., *Synthesis* **1977**, 686.
- ³² Witerfeld, E. *Synthesis* **1975**, 615.
- ³³ Shono, T.; Hamaguchi, H.; Matsumura, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *23*, 4264.
- ³⁴ de Oliveira, M. C. F.; Santos, L. S.; Pilli, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6995. b) Pilli, R. A.; Böckelmann, M. A.; Alves, C. F. *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, *12*, 634. c) Pilli, R. A.; D’Oca, M. G. M.; Vencato, I. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9709.
- ³⁵ Klitzke, C. F.; Pilli, R.A. *Tetrahedron Lett* **2001**, *42*, 5605.

- ³⁶ Schuch, C. M.; Pilli R.A. *Tetrahedron:Asymm.* **2002**, *13*, 1973.
- ³⁷ Kibayashi, C.; Suzuki, H.; Aoyagi, S. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6119. a) Pilli, R. A.; D'Oca, M. G. M.; Pardini, V.L.; Curi.; Comminos, F. C. M. *J. Braz. Chem. Soc* **2001**, *12*, 507.
- ³⁸ Speckamp, W. N.; Moolenaar, M. J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3817.
- ³⁹ A formação de enamida é um dos produtos possíveis de se formar pela reação de eliminação E₁ do íon N-acilimínio.
- ⁴⁰ Sheinkman, A. K.; Nelin E. N.; Marshtupa, V. P.; Rybachenko, V. I. *Khimiya Get. Soedineni* **1976**, *4*, 493.
- ⁴¹ Roos, E. C.; Mooiweer, H. H.; Hiemstra, H.; Speckamp, W. N. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6769.
- ⁴² a) Yamamoto, Y.; Nakada, T.; Nemoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 121; b) Heaney, H.; Taha, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3341.
- ⁴³ a) Funke, W.; Horning, K.; Moller, M. H.; Würthwein, E. *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 2069. b) Jochims, J. C.; Glocker, M. O.; Hofmann, J.; Fischer, H. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 205.
- ⁴⁴ Eberlin, M. N.; Pilli, R. A.; D'Oca, M. G. M.; Moraes, L. A. B. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3854.
- ⁴⁵ Kalil, P.P. Dissertação de Mestrado, Instituto de Química, Unicamp 2002. a) D'Oca, M. G. M. Moraes, L. A. B., Pilli, R. A., Eberlin, M. N. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3854; b) Tomazela, D. M. , Moraes, L. A. B.; Pilli, R. A.; Eberlin, M. N.; D'Oca, M. G. M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4652.
- ⁴⁶ A vantagem do emprego do grupo Boc está na facilidade de sua remoção em presença de ácidos de Brønsted e na sua estabilidade frente a ácidos de Lewis. Mais detalhes da química envolvendo N-Boc ver revisão de: Agami, C., Couty, F. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2701.
- ⁴⁷ Shono, T.; Matsumura, Y.; Tsubata, K. *Org. Synth.* **1985**, *63*, 206.

- ⁴⁸ Shono, T.; Terauchi, J.; Kitayama, K.; Takeshima, Y.; Matsumura, Y. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 8253.
- ⁴⁹ Correia, C.R.D.; Rigotti, I.J.da C.; Fontoura, L.A.M. *J. Mol. Struct.* **2002**, *609*, 73
- ⁵⁰ Kobayashi, S.; Maname, K.; Mori, Y. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2537.
- ⁵¹ Loh, T-P.; Linung, S.B.K.W.; Tan, K-L.; Wei, L-l. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3227.
- ⁵² Tese de Doutorado: Conceição de Fátima Alves, “Adição diastereosseletiva de nucléofilo de carbono a íons *N-acilimínio* cíclicos,” Instituto de Química-Unicamp, 1998.
- ⁵³ Gero, A. *J. Org. Chem.* **1954**, *19*, 1960.
- ⁵⁴ A proporção diastereoisomérica do produto **49** não foi observada por análise de ¹H-RMN nem por relato em publicações da literatura. Embora não foi possível separar ou enriquecer um dos possíveis diastereoisômeros de **49** por cromatografia em sílica gel, dados de cromatografia gasosa forneceram uma relação de 2:3 como uma possível proporção dos diastereoisômeros gerados nessa condição.
- ⁵⁵ Smith, M.B. “*Organic Synthesis*”, 1994, 662, ed. McGraw-Hill, Inc.
- ⁵⁶ a) Loh, T-P.; Chua, G-L. *Chem. Commun.* **2006**, 2739. b) Kobayashi, S.; Nagayama, S.; Busujima, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8287.
- ⁵⁷ Pilli, R.A.; Russowsky, D.; Peterson, R.Z.; Godoi, M.N. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9939.
- ⁵⁸ Kobayashi, K.; Mori, Y.; Manabe, K.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2815.
- ⁵⁹ Camilo, N.S.; Pilli, R.A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2821.
- ⁶⁰ Toda, F.; Tanaka, K. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1025.
- ⁶¹ Boruah, A.; Baruah, M.; Prajapati, D.; Sandhu, J. S. *Chem. Lett.* **1996**, 965.

- ⁶² Kloetzel, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 2271.
- ⁶³ Loh, T-P.; Wei, L-L. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 7615.
- ⁶⁴ Gellman, S.H.; Chi Y. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4253.
- ⁶⁵ Wei, Y.; Bakthavatchalam, R. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1535.
- ⁶⁶ Matsumura, Y.; Ikeda, T.; Onomura, O. *Heterocycles* **2006**, *67*, 113.
- ⁶⁷ Dalla, V.; Tranchant, M-T.; Moine, C.; Othman, R.B.; Bousquet, T. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4477.
- ⁶⁸ “Organic Synthesis Highlights V” H.-G. Schmalz and T. Wirth, Eds. Wiley-VCH, 2003.
- ⁶⁹ Moorthy, J. N.; Singhal, N.; Venkatakrishnan, P. *Tetrahedron Lett* **2004**, *45*, 5419.
- ⁷⁰ D’Oca, M. G. M. Moraes, L. A. B., Pilli, R. A., Eberlin, M. N. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3854.
- ⁷¹ Rebelo, L.P.N.; Earle, M.J.; Esperança, J.M.S.S.; Gilea, M.A.; Lopes, J.N.C.; Magee, J.W.; Seddon, K.R.; Widegren, J.A. *Nature* **2006**, *439*, 831.
- ⁷² Revisões sobre líquidos iônicos, ver: (a) Andrade, C.K.Z.; Magalhães, L.A. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 195. (b) Dupont, J.; de Souza, R. F.; Suarez, P. A. Z. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3667. (c) Sheldon, R. *Chem. Commun* **2001**, 2399. (d) Sheldon, R. A. *Green Chem.* **2005**, *7*, 267. d) Dupont, J. *J. Braz. Chem. Soc.* **2004**, *15*, 341.
- ⁷³ (a) Consorti, C. S.; Suarez, P. A. Z.; de Souza, R. F.; Burrow, R. A.; Farrar, D. H.; Lough, A. J.; Loh, W.; da Silva, L. H. M.; Dupont, J. *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*, 4341. (b) Dupont, J. *J. Braz. Chem. Soc.* **2004**, *15*, 341.
- ⁷⁴ Chen, S. L.; Ji, S. J.; Loh, T. P. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2405.
- ⁷⁵ Chen, S. L.; Ji, S. J.; Loh, T. P. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 375.
- ⁷⁶ Ranu, B.C.; Banerjee, S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4517.

- ⁷⁷ da Silveira Neto, B. A.; Ebeling, G.; Gonçalves, R. S.; Gozzo, F. C.; Eberlin, M. N.; Dupont, J. *Synthesis* **2004**, 1155.
- ⁷⁸ O BMI.InCl₄ foi preparado a partir do cloreto de *N*-butil-*N*-metilimidazólio pela adição de quantidade equivalente de InCl₃, seguido de agitação magnética à pressão reduzida (2-5 mm Hg) e aquecida a 40 °C por 1,5 h.
- ⁷⁹ (a) Pilli, R. A.; Böckelmann, M. A.; Alves, C. F. *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, *12*, 634; (b) D'Oca, M. G. M.; Moraes, L. A. B.; Pilli, R. A.; Eberlin, M. N. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3854.
- ⁸⁰ http://www.drauziovarella.com.br/entrevistas/malaria_marcos.asp (23/07/2006)
- ⁸¹ Mundialmente, o número de pessoas infectadas chega ao redor de 0,4 bilhão.
- ⁸² <http://www.fiocruz.br/ccs/glossario/malaria.htm> pesquisa efetuada em 03/04/05
- ⁸³ Pesquisa FAPESP 120, pág. 60
- ⁷⁴ Korolkovas, A.; Burchhalter, J. H.; *Química Farmacêutica*, Guanabara Dois: Rio de Janeiro, 1982.
- ⁸⁵ Koepfli, J. B.; Mead, J. F.; Brockman, John, A., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 1837
- ⁸⁶ Jinag, S.; Hudson, T.; Milhous, W. *United States Patent Application Publication*, Pub. No.: US 2004/0053950 A1, Pub. Date: Mar. 18, **2004**, Antimalarial Activities and Therapeutic Properties of Febrifugine Analogues.
- ⁸⁷ Kobayashi, S.; Ueno, M.; Suzuki, R.; Ishitani, H.; Kim, H-S., Wataya, Y. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6833.
- ⁸⁸ Oshima, Y.; Yamamoto, K.; Miyazawa, Y.; Tasaka, H.; Wataya, Y.; Begum, K.; Kim, H-S.; Kikuchi, H.; Hirai, S. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 4351.

- ⁹⁰ a) Burgess, L.E., Gross, E.K.M., Jurka, J. *Tetrahedron Lett* **1996**, *37*, 3255. b) Caprio, V., Ashoorzadeh, A. *Synlett* **2005**, *2*, 346. c) Oshima, Y., Kikuchi, H. Tasaka, H.; Hirai, S.; Takaya, Y.; Iwabuchi, Y.; Ooi, H.; Hatakeyama, S.; Kim, H-S.; Wataya, Y. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2563. d) Oshima, Y., Hirai, S., Kikuchi, H., Kim, H-S.; Begum, K.; Wataya, Y.; Tasaka, H.; Miyazawa, Y.; Yamamoto, K.; Oshima, Y.; *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 4351. e) Kobayashi, S., Ueno, M. Suzuki, R., Ishitani, H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2175. f) Kobayashi, S.; Ueno, M.; Suzuki, R.; Ishitani, H.; Kim H-S.; Wataya, Y. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6833. g) Honda, T.; Katoh, M.; Matsume, R.; Nagase, H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6221. h) Ogasawara, K.; Taniguchi, T. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3193. i) Huang, P-Q.; Wei, B-G.; Ruan, Y-P. *Synlett* **2003**, 1663. j) Hatakema, S.; Ooi, H.; Urushibara, A.; Esumi, T.; Iwabuchi, Y. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 953. l) Takeuchi, Y.; Azuma, K.; Takakura, K.; Abe, H.; Kim, H-S.; Watara, Y.; Harayama, T. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1213. m) Takeuchi, Y.; Oshige, M.; Azuma, K.; Abe.; H.; Harayama, T. *Chem. Pharm. Bull* **2005**, *53*, 868. n) Takeuchi, Y.; Azuma, K.; Abe, H.; Nishioka, H.; Sasaki, K.; Harayama, T. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1639. o) Zhu, S.; Meng, L.; Zhang, Q.; Wei, L.; *Biorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 1854. p) Jiang, S.; Zeng, Q.; Gettayacamin, M.; Tungtaeng, A.; Wannying, S.; Lim, A.; Hasukjariya, P.; Okunji, C. O.; Zhu, S.; Fang.; S. *Antimicrob. Agents Chemother* **2005**, *49*, 1169. q) Oshima, Y.; Kikuchi, H.; Yamamoto, K.; Horoiwa, S.; Hirai, S.; Kasahara, R.; Huriguchi, M. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 4698. r) Kobayashi, S.; Wataya, Y.; Kim, H-S. European Patent Application, Pub. No.: EP 1076057 A1, Pub. Date: Jul., **2001**, Febrifugine and Isofebrifugine and Processes for the Preparation of Both.
- ⁹¹ Kobayashi, S.; Suzuki, R.; Okitsu, O. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 809

- ⁹² Shono, T.; Matsumura, Y.; Onomura, O.; Yamada, Y. *Tetrahedron Lett*, **1987**, 28, 4073.
- ⁹³ Shono, T.; Matsumara, Y.; Tsubata, K.; Sugihara, Y.; Yamane, S-i.; Kanazawa, T.; Aoki T. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 6697.
- ⁹⁴ Sulikowski, G.A; Kiewel, K.; Luo, Z. *Organic Lett.* **2005**, 7, 5163.
- ⁹⁵ Kobayashi, S.; Suzuki, R.; Okitsu, O. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 809.

CAPÍTULO V

PARTE EXPERIMENTAL

5.1- CONSIDERAÇÕES GERAIS

Os solventes comerciais utilizados foram previamente tratados e destilados. O diclorometano foi destilado sob hidreto de cálcio antes do uso.

As análises realizadas por cromatografia gasosa (CG) foram feitas em aparelho HP-5890, equipado com a coluna HP-5 (30m x 0,53mm x 0,33 μ m), utilizando como gás de arraste nitrogênio e detector de ionização em chama (FID).

Os espectros de massa de alta resolução foram obtidos em aparelho VG Autospec/Fission's.

Os espectros de RMN-¹H e RMN-¹³C foram obtidos nos aparelhos VARIAN GEMINI-300 MHz e INOVA-500 MHz. Os deslocamentos químicos estão expressos em ppm, com relação ao tetrametilsilano, indicando-se no espectro de RMN-¹H a multiplicidade (s, singleto; sl, sinal largo; 2xsl, dois sinais largos; t, tripleto; m, multipletto; q, quarteto), constante de acoplamento (Hz) e valor da integral relativa ao número de hidrogênio.

Nos espectros de RMN-¹³C, valores expressos em parênteses referem-se aos sinais que foram interpretados como provenientes de rotâmeros.

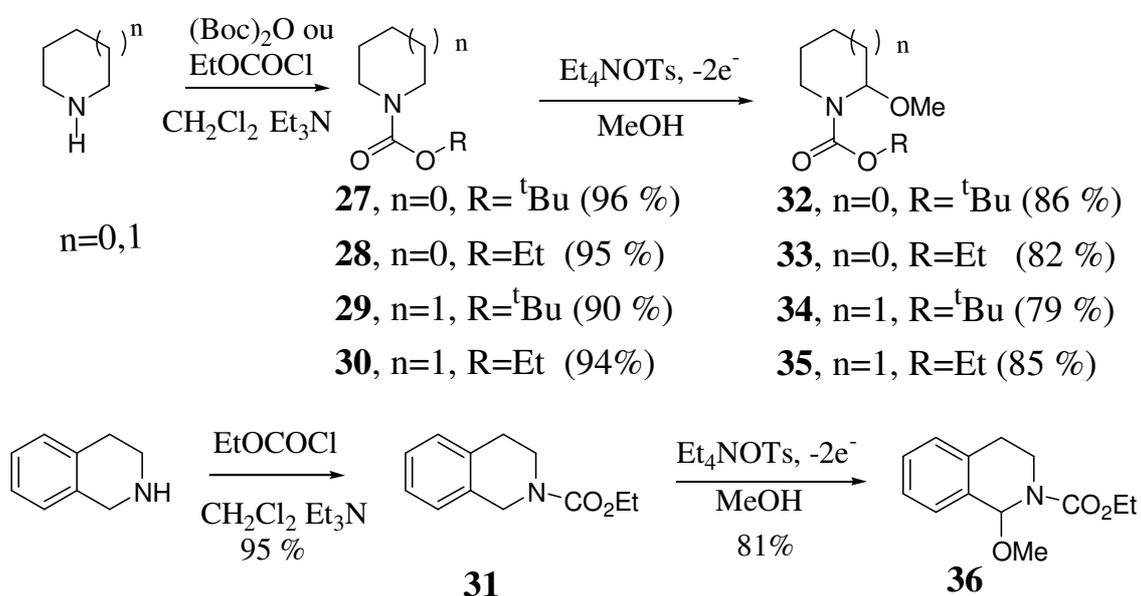
Os espectros na região do infravermelho foram obtidos em aparelho Nicolet Impact 410, com frequências de absorção expressas em cm^{-1} , utilizando-se cela de NaCl para filme ou pastilha de KBr.

As separações cromatográficas foram feitas com sílica gel (70-230 mesh e 230-400 mesh).

5.2- PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

5.2.1-Preparação dos carbamatos por oxidação eletroquímica.

Procedimento geral para a síntese dos α -metóxi carbamatos **32**, **33**, **34**, **35** e **36** (Esquema 50).



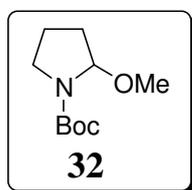
Esquema 50

Os carbamatos **27**, **28**, **29**, **30** e **31** foram sintetizados a partir da pirrolidina, piperidina ou isoquinolina, em condições anidras, mediante adição de 20 mL de diclorometano, pirrolidina (10 mmol), trietilamina (11 mmol) a um balão. Sob agitação magnética, a mistura reacional foi resfriada a 0°C e então adicionado, gota-gota, di-*tert*-butil dicarbonato (11 mmol) ou cloroformiato de etila (11 mmol). Permitiu-se que o sistema alcançasse a temperatura ambiente e depois de 8 horas adicionou-se 20 mL de água e extraiu-se com diclorometano (3 x 25 mL). As fases orgânicas foram

combinadas e secas com sulfato de sódio e concentradas sob vácuo. Rendimento 90-96%.

Esses carbamatos **27**, **28**, **29**, **30** e **31** foram então oxidados em escala de 6 mmol do carbamato e 1,5 mmol do eletrólito suporte Et₄NOTs, tendo como solvente da reação 25 mL de metanol seco, em uma cela eletroquímica não dividida, equipada com ânodo de platina (área de 4 cm²) e cátodo de tungstênio (fio). A esta solução sob agitação magnética foi estabelecida uma corrente (i) constante de 100mA (densidade de corrente 25 mA/cm²) e a temperatura do sistema foi controlada externamente entre 20-25 °C com auxílio de banho de água. A reação de oxidação foi acompanhada por cromatografia gasosa e ao final o solvente foi removido sob vácuo sem auxílio de aquecimento. Ao resíduo resultante adicionou-se solução saturada de bicarbonato de sódio (20 mL) e extraiu-se com acetato de etila (3 x 30 mL). As fases orgânicas foram combinadas, secas com sulfato de magnésio e concentradas sob vácuo. A mistura resultante foi purificada através de coluna filtrante de sílica gel, impregnada com trietilamina, tendo como eluente mistura de acetato de etila/hexano(20/80). Os carbamatos **32**, **33**, **34**, **35** e **36** foram obtidos em rendimento de 79-86%.

Composto 32: *N*-Boc-2-metoxipirrolidina



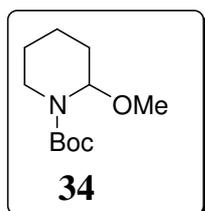
Aspecto físico: óleo transparente. Rendimento, 86%.

IV (NaCl, filme, ν_{\max} /cm⁻¹): 2976, 1703, 1387, 1116, 1084.

RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) δ : 5,16 e 5,06 (2xsl, 1H); 3,45-3,32 (m, 5H); 2,04-1,65 (m, 4H); 1,46 (s, 9H).

RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) δ : 155,1 (154,2); 88,67; 79,6; 55,8(55,5); 46,0(45,4); 32,9(32,0); 28,5; 22,7(21,8).

Composto 34: *N*-Boc-2-metoxipiperidina

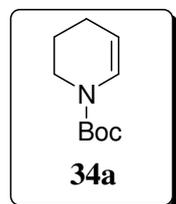


Aspecto físico: óleo incolor. Rendimento, 79%.

IV (NaCl, filme, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 2939, 2870, 1697, 1410, 1163, 1084.

RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) δ : 5,38 e 5,26 (2xsl, 1H); 3,93-3,82 (m, 2H); 3,22 (s, 3H); 2,99-2,87 (m, 2H); 1,85- 1,56 (m, 4H); 1,47 (s, 9H).

Composto 34a: *N*-Boc-3,4-dihidropiperidina



Em um tubo de tampa rosqueada equipado com barra magnética foi adicionado o carbamato **34** (2,0 g, 9,3 mmol) e uma solução de 20 mol% de NH_4Cl ($9,5 \times 10^{-2}$ g, 1,8 mmol) e o tubo foi então submetido a 200 mmHg e aquecido à temperatura de 115-120 $^{\circ}\text{C}$. Após 40 minutos, a reação foi interrompida e purificada por coluna cromatográfica.

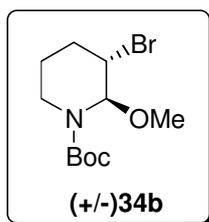
Aspecto físico: óleo incolor. Rendimento 94% .

IV (NaCl, filme, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3109; 3070; 2976; 2931; 1705; 1651; 1358; 1254; 1171; 1115; 993; 877; 768.

RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) δ : 6,45 e 6,82 (2xsl, H); 4,88 e 4,76 (2xsl, 1H); 3,54 (sl, 2H); 2,04-1,98 (m 2H); 1,80 (sl, 2H); 1,47 (s, 9H).

RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) δ : 152,2; 125,5(125,2); 105,5(105,0); 80,3; 42,6; 41,5; 28,4; 21,8 (21,5).

Composto (+/-)34b: *trans* (+/-)-*N*-Boc- 3-bromo-2-metoxipiperidina



Em um balão foi adicionado o carbamato **34a** (1,83 g, 10,0 mmol) e 10 mL de metanol anidro e o sistema foi resfriado a 0°C. A essa mistura foram então acrescentados dois equivalentes de metóxido de sódio (1,08g, 20,0 mmol) e 1,1 equivalente de bromo (1,74 g, 11 mmol). Alternativamente, fez-se uma titulação com uma solução 2,0 M bromo/metanol. Em seguida, o solvente foi removido sob vácuo e ao resíduo resultante adicionou-se solução saturada de bicarbonato de sódio (20 mL) e extraiu-se com acetato de etila (3 x 30 mL). As fases orgânicas foram combinadas, secas com sulfato de magnésio e concentradas sob vácuo. O carbamato **34b** foi obtido como uma mistura diastereoisomérica de 12:1 (*trans*:*cis*).

Aspecto físico: óleo amarelo. Rendimento 94%.

IV (NaCl, filme, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 2976; 2935; 2875; 1703; 1412; 1363; 1153; 1074; 951; 872.

RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) δ : 5,25 e 5,50 (2xsl, 1H); 4,29 (sl, 1H); 4,02 (sl, 1H); 3,32 (m, 1H); 3,26 (s, 3H); 2,86 (sl, 1H); 2,22 (m, 1H); 1,84-2,04 (m, 2H); 1,48 (s, 9H).

RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) δ : 154,8; 85,2; 80,3; 54,8; 49,6; 37,1; 28,5; 27,1; 19,5.

5.2.2- Procedimento geral das reações de acoplamento de nucleófilos a íons *N*-acilimínio em sistema micelar SDS/Água; na ausência de solvente e em líquido iônico.

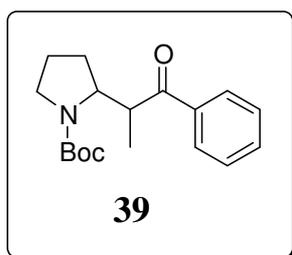
As reações de adição aos íons *N*-acilimínio foram realizadas em atmosfera e temperatura ambientes e agitação constante.

Método A: Para as reações realizadas em meio aquoso micelar o surfactante (10 mol%, 14,42 mg) foi inicialmente dissolvido em 1,0 mL de água destilada e, em seguida, adicionou-se o carbamato (100 mol%), seguido da adição do nucleófilo (200 mol%). O sistema foi agitado e então foi adicionada uma espécie ácida em quantidade catalítica (3-10 mol%). Depois de transcorrido o tempo de reação, a mistura foi diluída com acetato de etila, lavada seqüencialmente com água, solução saturada de NaHCO_3 e salmoura. A fase orgânica foi separada, seca sob MgSO_4 e o solvente removido a vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel com a combinação de solvente (geralmente hexano/acetato de etila).

Método B: Para as reações realizadas na ausência de solvente, adicionou-se uma espécie ácida em quantidade catalítica (geralmente 10 mol% de InCl_3) a uma mistura (solução homogênea) formada pelo respectivo carbamato α -metoxilado (100 mol%) com o composto nucleofílico (200 mol%). Depois de transcorrido o tempo de reação, a mistura foi purificada por cromatografia em coluna de sílica gel para fornecer o respectivo produto.

Método C: A uma mistura do carbamato α -metoxilado (100 mol%) e do nucleófilo (200 mol%) foi adicionado o líquido iônico (50 mol%) e seguido de agitação magnética. Após o consumo dos reagentes, o produto foi extraído com acetato de etila e este foi removido sob vácuo para fornecer o respectivo produto de α -amidoalquilação. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel com a combinação de solvente (geralmente hexano/acetato de etila).

Composto 39: 2-(1-metil-2-oxo-2-feniletíl)-1-azolanocarboxilato de *terc*-butila.



Rendimento:	Método A	12-87%
	Método B	97%
	Método C	76%

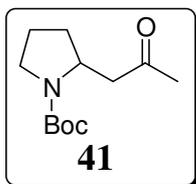
Aspecto físico: óleo amarelo claro

IV (NaCl, filme, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3060, 2974, 1689, 1392, 1169.

RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) δ : [(8,08 sl e 7,93 d, $J= 7,3$), 2H]; 7,37-7,53 (m, 3H); 4,11-4,21 (2xsl, 1H); 3,35-3,26 (2xsl, 1H); (2,97 q, $J= 7,3$; 2,76 sl) 1H); 1,58-2,01 (m, 5H); 1,50-1,56 (2xs, 9H); [(1,20 d, $J= 6,6$) e (1,08 d, $J=6,9$), 3H].

RMN de ^{13}C (75MHz, CD_3CN) δ : 203,7; 154,7; 138,0; 132,4; 128,5; 128,3; 128,1; 127,1; 79,3; 61,4 (58,5); 47,7 (46,6); 42,3; 28,6; 24,2; 23,5; 15,3 (9,8).

Composto 41: carboxilato de *terc*-butil 2-(2-oxopropil)pirrolidina



Rendimento: **Método A** 8%

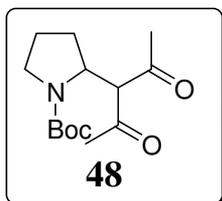
Aspecto físico: óleo incolor

IV (NaCl, filme, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 2974; 2931; 2877; 1691; 1396; 1365; 1169; 1103.

RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) δ : 4,13 (sl, 1H); 3,31 (sl, 2H); 2,35-2,44 (m, 1H); 2,14 (s, 3H); 1,98-2,04 (m, 1H); 1,80 (m, 3H); 1,48-1,53 (m, 1H); 1,44 (s, 9H).

RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) δ : 207,4; 154,3; 79,4; 53,4; 48,4; 46,4; 30,4(30,9); 28,5(28,4); 23,5.

Composto 48: carboxilato de *tert*-butil 2-(2,4-dioxopentano-3-il)pirrolidina



Rendimento: **Método A** 78%
Método B 94%

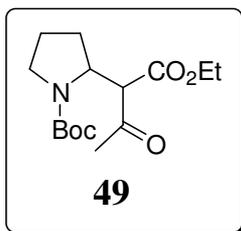
Aspecto físico: óleo incolor

IV (NaCl, filme, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 2976, 2931, 2887, 1699, 1392, 1365, 1165, 775.

RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) δ : 4,40 (sl, 2H); 3,40 (sl, 1H); 3,20-3,23 (m, 1H); 2,10-2,25 (m, 2H); 2,19 (s, 3H); 2,16 (s, 3H); 1,85-1,92 (m, 2H); 1,45 (s, 9H).

RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) δ : 204,5(204,7); 154,6; 79,9; 68,7; 57,1; 46,7; 31,8; 29,8; 28,4(28,12); 22,8(23,7).

Composto 49: carboxilato de *tert*-butil 2-(1-etóxi-1,3-dioxobutano-2-il)pirrolidina



Rendimento: **Método A** 48%
Método B 92%

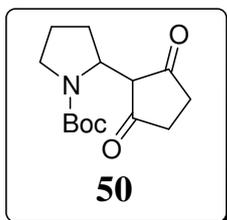
Aspecto físico: óleo incolor

IV (NaCl, filme, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 2978; 2933; 2887; 1738; 1719; 1694; 1394; 1169.

RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) δ : 4,35 (sl, 1H); 4,10-4,20 (m, 2H); 3,35-3,48 (sl, 1H); 3,19-3,26 (m, 1H); 2,23 (s, 3H); 1,95-2,20 (m, 3H); 1,80 (2H); 1,45 (s, 9H); 1,27 (t, $J=7$, 3H).

RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) δ : 201,6; 168,8(168,3); 154,3; 79,6; 61,2(61,4); 56,95; 56,37; 46,6; 31,8; 28,44; 23,6; 14,1(14,2).

Composto 50: carboxilato de *tert*-butyl 2-(2,5-dioxociclopentil)pirrolidina



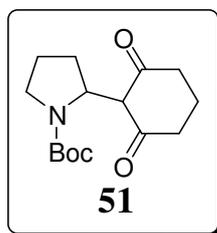
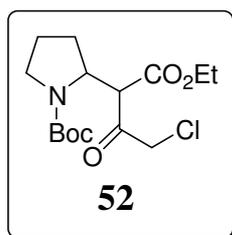
Rendimento: **Método A** 84-90%

Aspecto físico: óleo viscoso

IV (NaCl, filme, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3500-2500; 2976; 2929; 1685; 1637; 1400; 1165; 754.

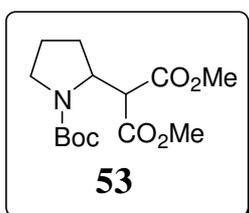
RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) δ : 11,20-10,40 (sl, 1H); 4,55 (d, $J=8$, 1H); 3,20-3,30 (m, 2H); 2,68 (sl, 1H); 2,42 (s, 4H); 2,35 (sl, 1H); 1,75-1,97 (m, 2H); 1,44 (s, 9H).

RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) δ : 197,5; 157,4; 116,4; 81,4; 77,2; 51,9; 46,6; 30,5(29,7); 28,4; 27,4; 25,5.

Composto 51: carboxilato de *tert*-butil 2-(2,6-dioxociclohexil)pirrolidinaRendimento: **Método A** 96%**Aspecto físico:** sólido branco Pf.:123,0-125,4 °C**IV (KBr, pastilha, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$):** 2976; 2887; 1635; 1437; 1383; 1169; 1134; 1284.**RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) δ :** 10,87 (sl, 1H); 4,70 (t, $J= 7,3$; 1H); 3,45-3,50 (m, 1H); 3,35-3,42 (m, 1H); 2,00-2,45 (m, 7H); 1,65-1,95 (m, 3H); 1,38 (s, 9H).**RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) δ :** 197,9; 156,4; 116,7; 80,5; 53,0; 47,3; 37,2; 29,9; 28,3; 25,1; 19,9.**Composto 52:** carboxilato de *tert*-butil 2-(4-cloro-1-etóxi-1,3-dioxobutano-2-il)pirrolidinaRendimento: **Método A** 87%
Método B 94%**Aspecto físico:** óleo incolor**IV (NaCl, filme, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$):** 2978; 1724; 1689; 1396; 1369; 1165; 1117.**RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) δ :** 4,38-4,10 (m, 6H); 3,41 (sl, 2H); 3,20-3,19-3,25 (m, 1H); 2,05-2,18 (m, 1H); 1,75-1,85 (m, 2H); 1,45 (s, 9H); 1,20-1,26 (m, 3H).

RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) δ : 196,8; 167,9(167,4); 154,4; 79,9; 61,7(61,6); 59,3; 57,1(56,8); 49,4; 47,8; 46,6 (46,2); 29,1; 28,4; 23,5; 14,1.

Composto 53: dimetil malonato de 2-(1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidina-2-il)



Rendimento: **Método A** 18%
 Método B 86%

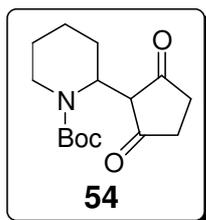
Aspecto físico: óleo incolor

IV (NaCl, filme, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 2974; 2887; 2729; 1736; 1689; 1394; 1161; 773.

RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) δ : 4,25-4,28 (m, 1H); 4,1 (sl, 1H); 3,7 e 3,7 (2xsl, 6H); 3,5 (sl, 1H); 3,05-3,3,15 (m, 1H); 2,02-2,08 (m, 2H); 1,70-1,80 (m, 2H); 1,4 (s, 9H).

RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) δ : 168,2(168,5); 154,3; 79,5; 56,5; 52,9(52,3); 52,2; 46,6; 28,3; 23,4; 22,9.

Composto 54: carboxilato de *terc*-butil 2-(2,6-dioxociclohexil)piperidina



Rendimento: **Método A** 54%

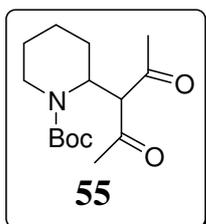
Aspecto físico: sólido branco Pf.:109,0-111,2⁰C

IV (KBr, pastilha, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3446; 3001; 2974; 2929; 1700; 1583; 1404; 1296; 1165.

RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) δ : 11,75 (sl, 1H); 4,85 (d, $J=6,2$; 1H); 3,87-3,82 (2xsl, 1H); 2,62-2,78 (m, 1H); 2,46 (sl, 4H); 2,29-2,25 (2xsl, 2H); 1,60-1,70 (m, 4H); 1,46 (s, 9H).

RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) δ : 203,5; 190,1; 158,1; 117,2; 81,6; 46,2; 41,3; 34,3; 28,4; 26,6; 25,3; 24,7; 21,4.

Composto 55: carboxilato de *tert*-butil 2-(2,4-dioxopentano-3-il)piperidina



Rendimento: **Método A** traço
Método B 38%

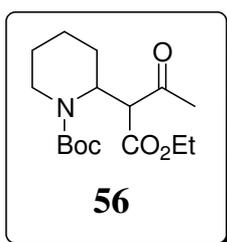
Aspecto físico: óleo incolor

IV (NaCl, filme, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 2976, 2933, 2868, 1699, 1410, 1365, 1165.

RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) δ : 5,17 (sl, 1H); 4,30 (sl, 1H); 3,90 (sl, 1H); 2,72 (sl, 1H); 2,19 (s, 3H); 2,12 (s, 3H); 1,75-1,24 (m, 6H); 1,42 (s, 9H).

RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) δ : 202,2(202,8); 154,6; 80,0; 69,0(68,6); 51,1(49,7); 40,3(38,9); 31,1; 28,2; 27,9(27,2); 26,8(26,1); 19,2.

Composto 56: carboxilato de *tert*-butil 2-(1-etoxi-1,3-dioxobutano-2-il)piperidina



Rendimento: **Método A** 11%
Método B 43%

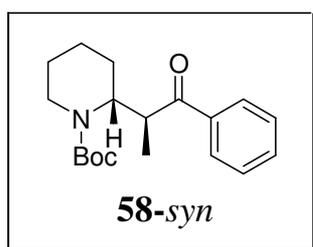
Aspecto físico: óleo incolor

IV (NaCl, filme, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 2978; 2935; 2868; 1712; 1691; 1412; 1312; 1365; 1165; 1036; 870.

RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) δ : 5,11-5,00 (sl, 1H); 4,20 (q, $J=6,9$, 2H); 3,80-4,20 (sl, 2H); 2,80 (sl, 1H); 2,23 e 2,27 (2xs, 3H); 1,61-1,52 (m, 6H); 1,44 (s, 9H); 1,27 (m, 3H).

RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) δ : 202,3(201,2); 168,4(167,6); 154,8(154,4); 79,9; 61,5(61,4); 60,4(59,6); 51,2(49,9); 40,1(38,7); 28,2; 27,9; 26,9; 25,0; 19,0; 14,0(13,9).

Composto 58: 2-(1-metil-2-oxo-2-feniletil)-1-azinanocarboxilato de *terc*-butila.



Rendimento:	Método A	30-39%
	Método B	92%
	Método C	66%

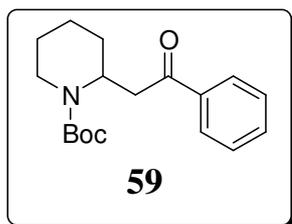
Aspecto físico: óleo incolor

IV (NaCl, filme, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3062, 2974, 2940, 1694, 1693, 1416, 1172, 970, 710.

RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) δ : 7,96 (d, $J= 8,4$, 2H); 7,50-7,55 (m, 1H); 7,46 (td, $J= 7,3$ e 1,5, 2H); 4,74-4,70 (dl, 1H); 4,00-4,20 (m, 2H); 2,60-2,80 (m, 1H); 1,58-1,42 (m, 6 H); 1,49 (s, 9H); 1,14 (d, $J=7,0$; 3H).

RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) δ : 202,7; 155,2; 137,3; 132,9; 128,6; 128,0; 79,5; 53,1; 39,86; 28,6; 27,5; 25,5; 19,8; 15,3.

Composto 59: 2-(2-oxo-2-feniletil)-1-azinanocarboxilato de *terc*-butila.



Rendimento: **Método A** 47%
Método B 79%
Método C 65%

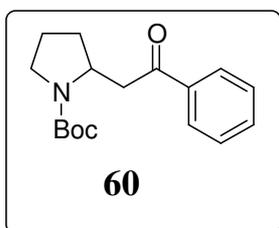
Aspecto físico: óleo amarelo

IV (NaCl, filme, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3060, 2974, 2933, 2860, 1685, 1597, 1410, 1127, 754, 694.

RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) δ : 7,98 (d, $J=6,9$; 2H); 7,60-7,40 (m, 3H); 4,83 (sl, 1H); 4,04 (sl, 1H); 3,05-3,15 (m 2H); 2,80-2,95 (m, 1H); 1,63 (s 4H); 1,50 (sl, 2H); 1,55 (s, 9H).

RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) δ : 198,1; 154,5; 136,6; 132,9; 128,5; 128,1; 79,5; 48,2; 39,3; 39,2; 28,3; 25,4; 18,9.

Composto 60: 2-(2-oxo-2-feniletil)-1-azolanocarboxilato de *terc*-butila.



Rendimento: **Método A** 41%
Método B 92%
Método C 77%

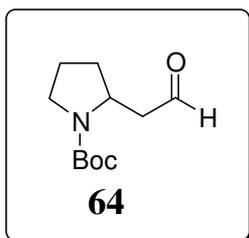
Aspecto físico: óleo amarelo.

IV (NaCl, filme, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3060, 2974, 2879, 1685, 1693, 1597, 1394, 1171, 771, 692.

RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) δ : 7,98 (d, $J=7,3$; 2H); 7,40-7,60 (m, 3H); 4,22-4,30 (m, 1H); 3,60 (sl; 1H); 3,36 (sl, 2H); 2,78-2,95 (m, 1H); 2,00-2,07 (m, 1H); 2,65-2,95 (m, 3H); 1,45 (s, 9H).

RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) δ : 198,8; 154,4; 137,2; 133,0; 128,6; 128,2; 79,4; 54,4; 46,5; 43,5; 30,9; 28,5(28,3); 23,3.

Composto 64: carboxilato de *tert*-butil 2-(2-oxoetil)pirrolidina



Rendimento: **Método A** 48%

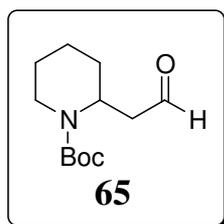
Aspecto físico: óleo incolor

IV (NaCl, filme, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 2976, 2879, 2727, 1724, 1693, 1394, 1169, 773.

RMN de ^1H 60°C (300MHz, CDCl_3) δ : 9,76 (t, $J=1,9$, 1H); 4,18-4,25 (m, 1H); 3,25-3,40 (m, 2H); 2,94 e 2,89 (2xsl, 1H); 2,40-2,55 (m, 1H); 2,02-2,18 (m, 1H); 1,80-1,88 (m, 2H); 1,58-1,68 (m, 1H); 1,45 (s, 9H).

RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) δ : 200,1; 154,2; 79,7; 52,6; 49,3; 46,5; 31,6; 28,6; 23,5.

Composto 65: carboxilato de *tert*-butil 2-(2-oxoetil)piperidina



Rendimento: **Método A** 58%

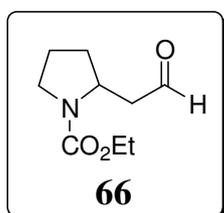
Aspecto físico: óleo incolor

IV (NaCl, filme, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 2976, 2935, 2725, 1724, 1689, 1412, 1167.

RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) δ : 9,68 (sl, 1H); 4,80 (sl, 1H); 3,97 e 3,92 (2xsl, 1H); 2,62-2,80 (m, 2H); 2,40-2,55 (m, 1H); 1,50-1,39 (m, 4H); 1,40 (s, 9H); 1,10-1,20 (m, 2H).

RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) δ : 200,4; 154,4; 79,8; 45,8; 44,62; 39,3; 28,9; 28,4; 25,2; 18,9.

Composto 66: carboxilato de etil-2-(2-oxoetil)pirrolidina



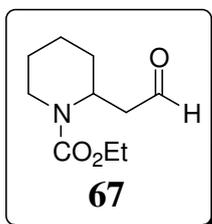
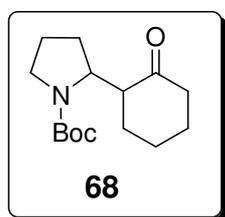
Rendimento: **Método A** 56%

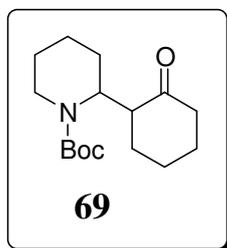
Aspecto físico: óleo incolor

IV (NaCl, filme, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 2978, 2881, 2725, 1731, 1695, 1419, 1109.

RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) δ : 9,77 (s, 1H); 4,25 (sl, 1H); 4,10 (sl, 2H); 3,40 (sl, 2H); 2,70-2,95 (m, 1H); 2,40-2,50 (m, 1H); 2,00-2,20 (m, 1H); 1,80-1,96 (m, 2H); 1,65 (sl, 1H); 1,10-1,25 (m, 3H).

RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) δ : 200,5; 154,9; 61,0; 52,8; 48,7; 46,3; 31,3; 29,7; 23,8.

Composto 67- carboxilato de etil-2-(2-oxoetil)piperidinaRendimento: **Método A** 44%**Aspecto físico:** óleo incolor**IV (NaCl, filme, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$):** 2979, 2935, 2729, 1724, 1689, 1425, 1263, 1174.**RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) δ :** 9,72 (t, $J= 2,5$; 1H); 4,89 (sl, 1H); 3,85-4,15 (m, 3H); 2,45-2,85 (m, 3H); 1,30-1,80 (m, 6H); 1,18-1,22 (m, 3H);**RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) δ :** 200,4; 155,2; 61,3; 45,9; 44,4; 39,4; 28,7; 25,2; 18,9; 14,6.**Composto 68:** 2-(2-oxociclohexil)-1-azolanocarboxilato de *terc*-butila.Rendimento: **Método A** 3%
Método B 93%**Aspecto físico:** óleo incolor**IV (NaCl, filme, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$):** 2972, 2933, 2866, 1693, 1392, 1169, 773.**RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) δ :** (4,28, sl e 4,12, sl) 1H; 3,48 (sl, 1H); 3,18-3,28 (m, 2H); 2,10-2,42 (m, 3H); 1,82-2,05 (sl, 3H); 1,45-1,80 (m, 6H); 1,45(s, 9H).**RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) δ :** 211,7; 154,4 (155,0); 79,1; 56,2; 53,4 (52,2); 47,2; 42,8; 42,1; 33,3; 31,2; 28,6; 27,2(26,8); 25,0 (24,5).**Composto 69:** 2-(2-oxociclohexil)-1-azinanocarboxilato de *terc*-butila.



Rendimento: **Método A** traço
Método B 84%

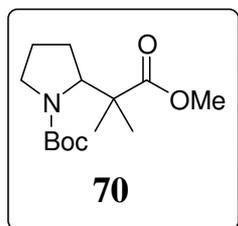
Aspecto físico: óleo incolor

IV (NaCl, filme, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 2933, 2862, 1699, 1415, 1365, 1169, 769.

RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) δ : 4,76 e 4,51 (sl, 1H); 4,10 e 3,88 (2xsl, 1H); 2,70-2,90 (m, 2H); 2,80-1,20 (m, 23H);

RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) δ : 212,4(212,5); 155,1; 79,5; 49,4(48,9); 48,8(48,3); 42,6(41,9); 39,5(38,8); 30,3; 29,5(29,2); 28,6(28,3); 27,5(27,4); 25,4(25,1); 24,3 (23,3); 19,1(18,8).

Composto 70: carboxilato de *terc*-butil 2-(1-metóxi-2-metil-1-oxopropano-2-il)pirrolidina



Rendimento: **Método A** traço
Método B 100%
Método C 77%

Aspecto físico: óleo incolor

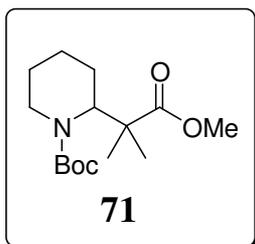
IV (NaCl, filme, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 2933, 2862, 1699, 1415, 1365, 1169, 769.

RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) δ : 4,18-4,22 (m, 1H); 3,66 (s, 3H); 3,10-3,20 (m, 1H); 1,82-1,96 (m, 1H); 1,60-1,80 (m, 4H); 1,46 (s, 9H); 1,18 (s, 3H); 1,13 (s, 3H).

RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) δ : 177,0; 155,5; 79,3; 62,8; 51,8; 47,8; 29,7; 28,4; 27,41 24,2; 21,7.

EMAR: Calculado para $C_{14}H_{25}NO_4$ 271,17836, obtido 271,17631

Composto 71: carboxilato de *terc*-butil 2-(1-metóxi-2-metil-1-oxopropano-2-il)piperidina



Rendimento: **Método A** -
Método B 87%
Método C 67%

Aspecto físico: óleo incolor

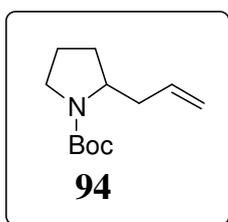
IV (NaCl, filme, v_{max}/cm^{-1}): 2974, 2947, 1730, 1691, 1375, 1149, 769.

RMN de 1H (300MHz, $CDCl_3$) δ : 4,28 (sl, 1H); 4,07 e 3,91 (2xsl, 1H); 3,67 (s, 3H); 2,85 (sl, 1H); 1,72-1,41 (m, 6H); 1,46 (s, 9H); 1,23 e 1,21 (2xs, 6H).

RMN de ^{13}C (75MHz, $CDCl_3$) δ : 177,3; 156,1; 79,3; 57,3; 51,9; 47,3; 40,2 (39,8); 28,5 (28,7); 25,4; 24,2; 23,5; 22,2; 19,4.

EMAR: Calculado para $C_{15}H_{27}NO_4$ 285,19401, obtido 285,19482.

Composto 94: Carboxilato de *terc*-butila 2-allilpirrolidina



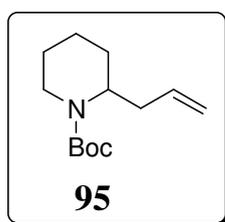
Rendimento: **Método A** -
Método B 11%
Método C 80%

Aspecto físico: óleo incolor

IV (NaCl, filme, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3078; 2974; 2877; 1697; 1647; 1396; 1173; 1111; 914; 771.

RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) δ : 5,68-5,82 (m, 1H); 5,00-5,10 (m, 2H); 4,80 (sl, 1H); 3,32 (sl, 2H); 2,45 (sl, 1H); 2,02-2,17 (m, 1H); 1,65-1,90 (m, 4H); 1,46 (s, 9H).

Composto 95: Carboxilato de *terc*- butila 2-allilpiperidina



Rendimento: **Método B** traço
Método C 68%

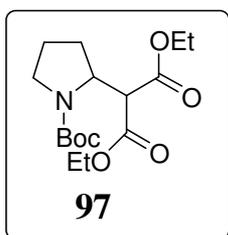
Aspecto físico: óleo incolor

IV (NaCl, filme, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3074; 2972; 2929; 1693; 1647; 1414; 1367; 1111; 914; 771.

RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) δ : 5,80-5,77 (m, 1H); 5,03-4,99 (m, 2H); 3,97 (sl, 1H); 2,79 (sl, 1H); 2,50-2,28 (m, 2H); 1,98-1,50 (m, 6H); 1,43 (s, 9H).

Composto 97: dietil malonato de 2-(1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidina-2-il)

Rendimento: **Método B** 83%



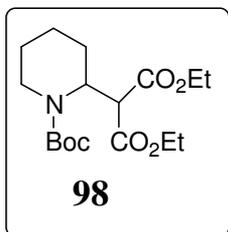
Aspecto físico: óleo incolor

IV (NaCl, filme, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 2978; 2887, 2729, 1736, 1689, 1394, 1161, 773.

RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) δ : 4,28-4,01 (m, 5H); 3,47 (sl, 1H); 3,35 (sl, 1H); 3,10-3,25 (m, 1H); 2,07 (sl, 2H); 1,65-2,85 (m, 2H); 1,39 (s, 9H); 1,19 (t, $J=7,1$, 6H).

RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) δ : 167,8; 154,2; 79,4; 77,2; 61,2(61,1); 56,5; 53,7(52,8); 46,8; 28,5; 23,7(23,2); 14,1(14,1).

Composto 98: dietil malonato de 2-(1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidina-2-il)



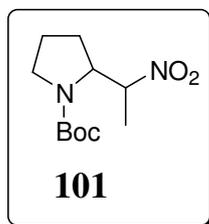
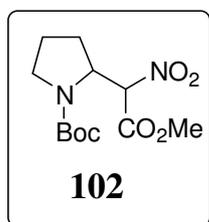
Rendimento: **Método B** 53%

Aspecto físico: óleo incolor

IV (NaCl, filme, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 2974 2887, 2729, 1736, 1689, 1394, 1161, 773.

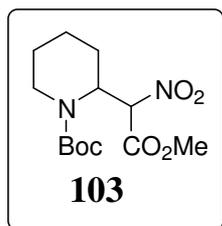
RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) δ : 5,90 (sl, 1H); 4,00-4,20 (m, 5H); 3,80-3,85 (m, 1H); 2,80 (sl, 1H); 1,40-1,70 (m, 6H); 1,39 (s, 9H); 1,2 (m, 6H).

RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) δ : 167,3(167,1); 154,3; 79,6; 77,19; 61,4; 51,5; 40,1; 28,3(28,5); 27,3; 25,2; 19,2; 14,1(14,0).

Composto 101: carboxilato de *tert*-butil 2-(1-nitroetil)pirrolidinaRendimento: **Método B** 26%**Aspecto físico:** óleo incolor**IV (NaCl, filme, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$):** 2979; 2933; 2887; 1693; 1549; 1392; 1169; 1111; 914; 773.**RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) δ :** 5,16-4,80 (sl, 1H); 4,60-4,00 (sl, 1H); 3,52-3,20 (m, 2H); 1,97-1,86 (sl, 4H); 1,49-1,39 (m, 12H).**RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) δ :** 82,3; 80,0; 60,7(60,7); 46,9; 28,4; 25,7; 23,4; 15,8.**Composto 102:** carboxilato de *tert*-butil 2-(2-metóxi-1-nitro-2-oxoetil)pirrolidinaRendimento: **Método A** 77%
Método B 92%**Aspecto físico:** óleo incolor**IV (NaCl, filme, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$):** 2978; 2933; 2889; 1759; 1693; 1562; 1394; 1165; 773.**RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) δ :** 5,90 e 5,70 (2xsl, 1H); 4,62-4,52 (m, 1H); 3,83 e 3,82 (2xs, 3H); 3,25-3,60 (m, 2H); 2,10-2,30 (m, 2H); 1,75-1,90 (m, 2H); 1,46 (s, 9H).

RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) δ : 163,2; 153,9; 87,0; 80,5; 57,9(57,4); 53,2(53,2); 47,0(46,8); 28,4; 27,5; 23,3.

Composto 103: carboxilato de *tert*-butil 2-(2-metoxi-1-nitro-2-oxoetil)piperidina



Rendimento: **Método A** 52%
Método B 61%

Aspecto físico: óleo incolor

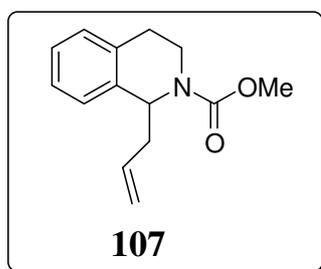
IV (NaCl, filme, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 2976; 2952; 2868; 1759; 1695; 1562; 1410; 1165; 1036.

RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) δ : 5,42-5,57 (m, 1H); 5,18 (sl, 1H); 4,00 e 4,17 (2xsl, 1H); 3,84 e 3,76 (2xs, 3H); 2,82 (sl, 1H); 1,71 (sl, 6H); 1,44 e 1,42 (2xs, 9H).

RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) δ : 163,5(163,1); 154,0; 85,5(85,1); 80,8; 53,6(53,5); 51,6; 38,6; 28,1(28,0); 26,1; 24,6(24,5); 19,4(18,9).

EMAR: Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}_6$ 302,14779, obtido 302,14751.

Composto 107: Carboxilato de 1-alil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina de metila



Rendimento: **Método C** 89%

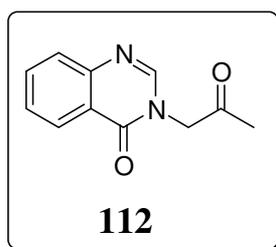
Aspecto físico: óleo incolor

IV (NaCl, filme, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3074; 3005; 2976; 2929; 1693; 1421; 1165; 1123; 966.

RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) δ : 7,18-7,08 (m, 4H); 5,76 (sl, 1H); 5,27 e 5,13 (2xtl, $J=7,0$, 1H); 5,05 e 5,00 (2xs, 1H); 4,22 e 3,99 (2xsl, 1H); 3,71 (s, 3H); 3,20-3,40 (m, 2H); 2,80-2,98 (m, 1H); 2,78-2,70 (m, 1H); 2,56 (sl, 2H).

RMN de ^{13}C (125MHz, CDCl_3) δ : 156,1; 136,9(136,7); 134,8(134,6); 134,2(133,9); 129,0(128,7); 127,1; 126,8; 126,6(126,5) 126,0; 117,4(117,2); 54,3; 52,54(52,6; 52,4); 41,4(41,1); 38,3(37,5); 28,5(28,3).

5.2.3- Preparação de 3-(2-oxopropil)quinazolina-4(3H)-ona (**112**)



Rendimento 78%

Em um balão foram adicionados 20 mL de DMF e 1,1 equiv. de NaH (0,18 g, 7,52 mmol). A solução foi resfriada a 0°C e então foi adicionada a 4-quinazolona (1,00 g, 6,84 mmol), dissolvida previamente em 5 mL de DMF. Após 30 minutos, foi acrescentado ao sistema reacional 1,2 equivalente de cloroacetona (0,76 g, 8,20 mmol) e permitiu-se que o sistema reacional alcançasse a temperatura ambiente. Após 10 horas de reação, o DMF foi removido sob vácuo e o resíduo sólido foi dissolvido em acetato de etila (30 mL), lavado com solução saturada de NaHCO_3 3x30 mL e depois com salmoura 30mL, seca sob MgSO_4 e concentrado sob vácuo. O produto foi obtido como um sólido branco.

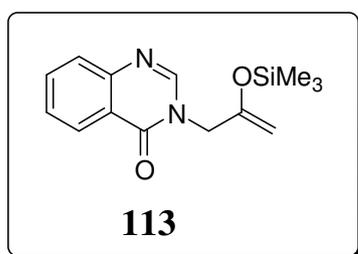
Aspecto físico: sólido branco Pf.: 165,5-167 °C

IV (KBr, pastilha, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3062; 2985; 2947; 2922; 1722; 1674; 1610; 1471; 1371; 1178; 1043; 771; 694.

RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) δ : 8,27 (d, $J=1,1$; 1H); 7,89 (s, 1H); 7,65-7,78 (m, 2H); 7,54 (td, $J=8,0$ e 1,4; 1H); 4,79 (s, 2H); 2,32 (s, 3H).

RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) δ : 200,0; 160,8; 148,1; 146,1; 134,4; 127,5; 127,4; 126,6; 121,7; 54,6; 27,4.

5.2.4 Preparação de 3-(2-(Trimetilsililóxi)alil)quinazolina-4(3H)-ona (**113**)



Rendimento: 78%

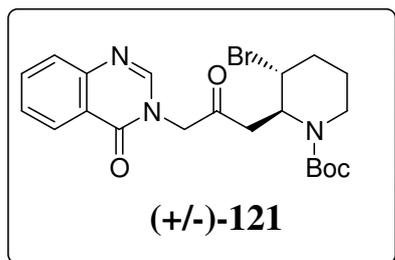
A uma solução da cetona **112** (0,16 g, 0,78 mmol) em diclorometano anidro (2 ml), à temperatura ambiente e sob atmosfera de argônio, foram adicionados TMSOTf (0,37 mL, 1,94 mmol) e N,N-diisopropiletilamina (0,35 mL, 2,02 mmol). Após 10 horas de agitação, a mistura foi diluída com éter de petróleo (30 mL), lavada com solução saturada de NaHCO_3 20 mL e salmoura 20 mL. A fase orgânica foi separada, seca sob MgSO_4 e o solvente removido a vácuo.

Aspecto físico: óleo amarelo

RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) δ : 8,33 (d, $J=8$, 1H); 8,06 (s, 1H); 7,65-7,80 (m, 2H); 7,50 (td, $J=8$ e 3, 1H); 4,51 (s, 2H); 4,37 (s, 1H); 4,37 (s, 1H); 0,16 (s, 9H).

RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) δ : 160,7; 148,0; 146,7; 134,2; 127,5; 127,2; 126,8; 122,1; 105,1; 93,3; 49,7; 0,4.

5.2.5 Preparação do Carboxilato de *tert*-butil 2-(2-oxo-3-(4-oxoquinazolina-3(4H)-il)propil)piperidina (**121**)



Rendimento: **Método C** 43%

Método B 12%

Método B^a 25%

a) Foi empregado 0,5 equiv. de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$

Aspecto físico: sólido amarelo viscoso.

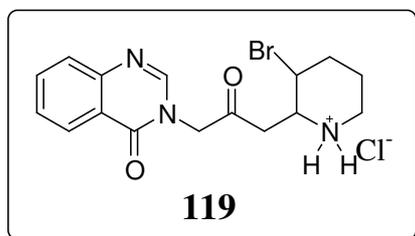
IV (NaCl, filme, ν_{max} / cm^{-1}): 3064; 2974; 2929; 1730; 1678; 1612; 1365; 773.

RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) δ : 8,27 (d, $J=7,0$; 1H); 7,94 (s, 1H); 7,70-7,82 (m, 2H); 7,45-7,58 (m, 1H); 4,95-5,06 (m, 2H); 4,41 (s, 1H); 4,03 (sl, 1H); 2,80-3,00 (m, 3H); 2,08 (sl, 3H); 2,61 (sl, 2H); 1,47 (s, 9H).

RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) δ : 198,8; 160,8; 148,1; 146,3; 134,3; 127,5; 127,3; 126,6; 121,7; 80,8; 77,2; 54,6; 50,8; 41,8; 38,8; 28,4; 28,0; 19,9.

EMAR: Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{NO}_4$ 463.11067, obtido 463.10333.

5.2.6 Preparação do Cloreto de 3-bromo-2-(2-oxo-3-(4-oxoquinazolina-3(4H)-il)propil)piperidínio



A uma solução do composto **121** (80,0 mg, 0,17 mmol) em metanol (2 mL) foi adicionado uma solução de metanol/HCl (2 mL). Após 30 minutos o

solvente foi removido a vácuo para fornecer o composto **119** (62,0 mg) em 92% de rendimento.

Aspecto físico: sólido branco, 175,0-180,0 °C (dec).

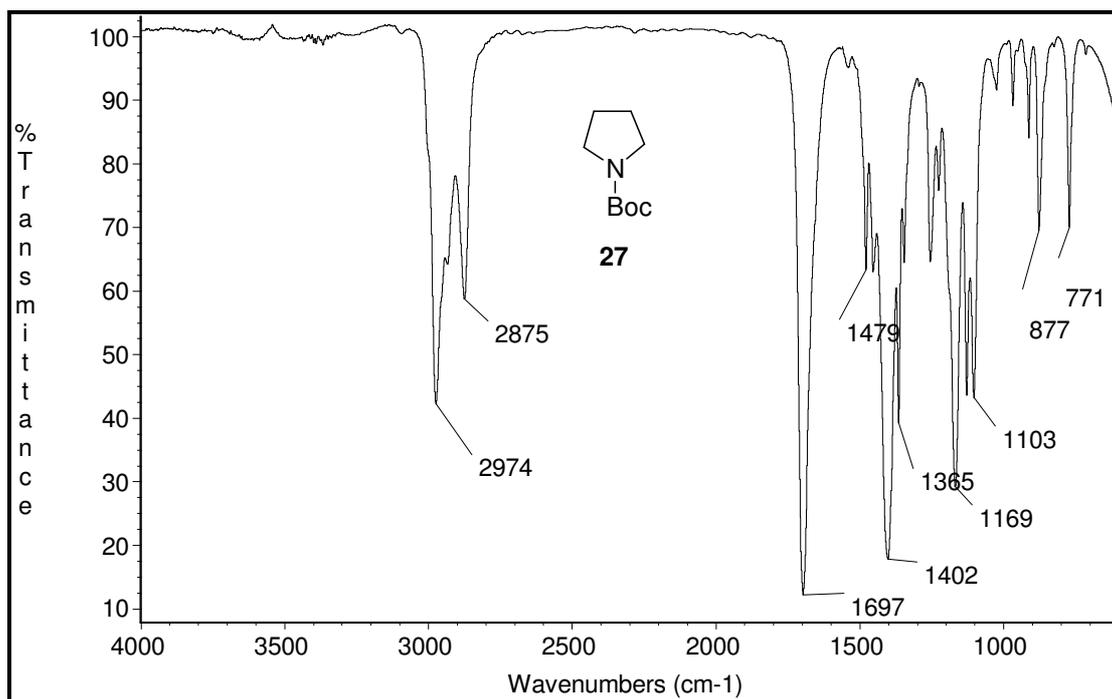
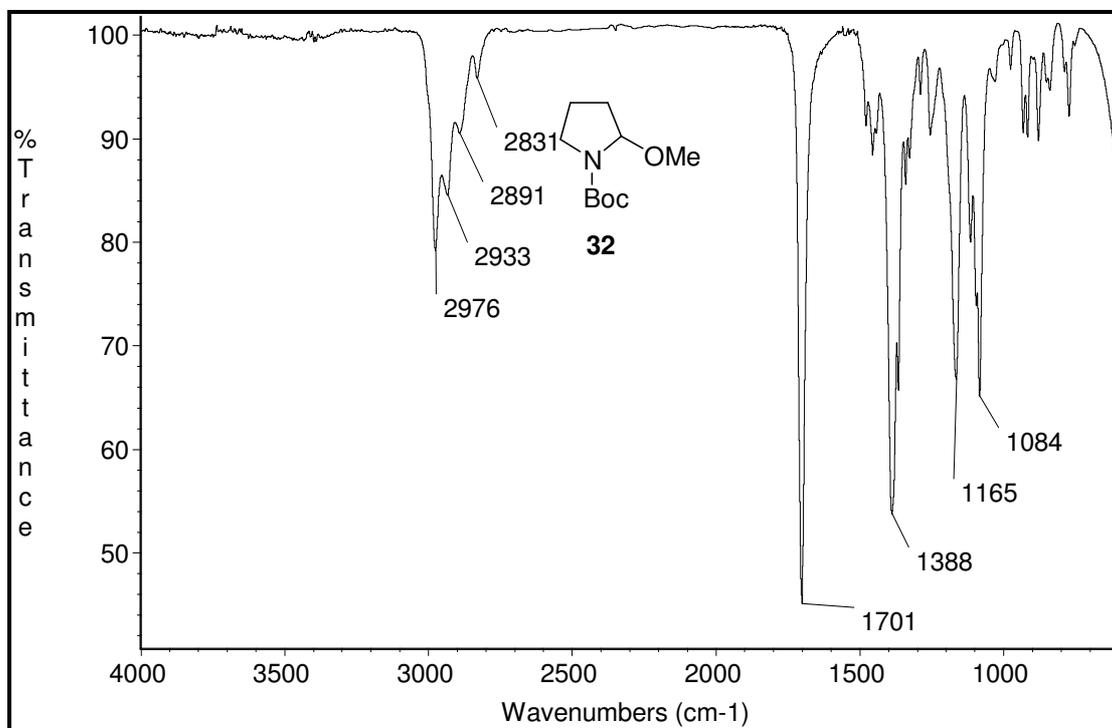
IV (KBr, pastilha, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3435; 2979; 2916; 2810; 1703; 1676; 1390; 972; 769.

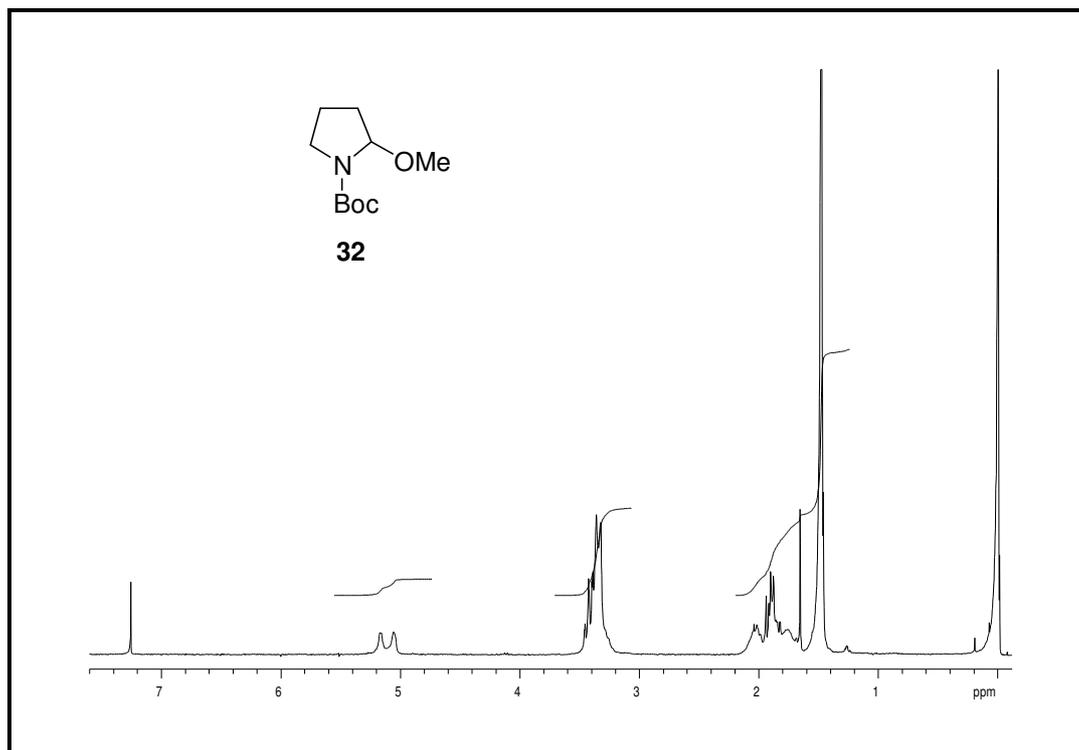
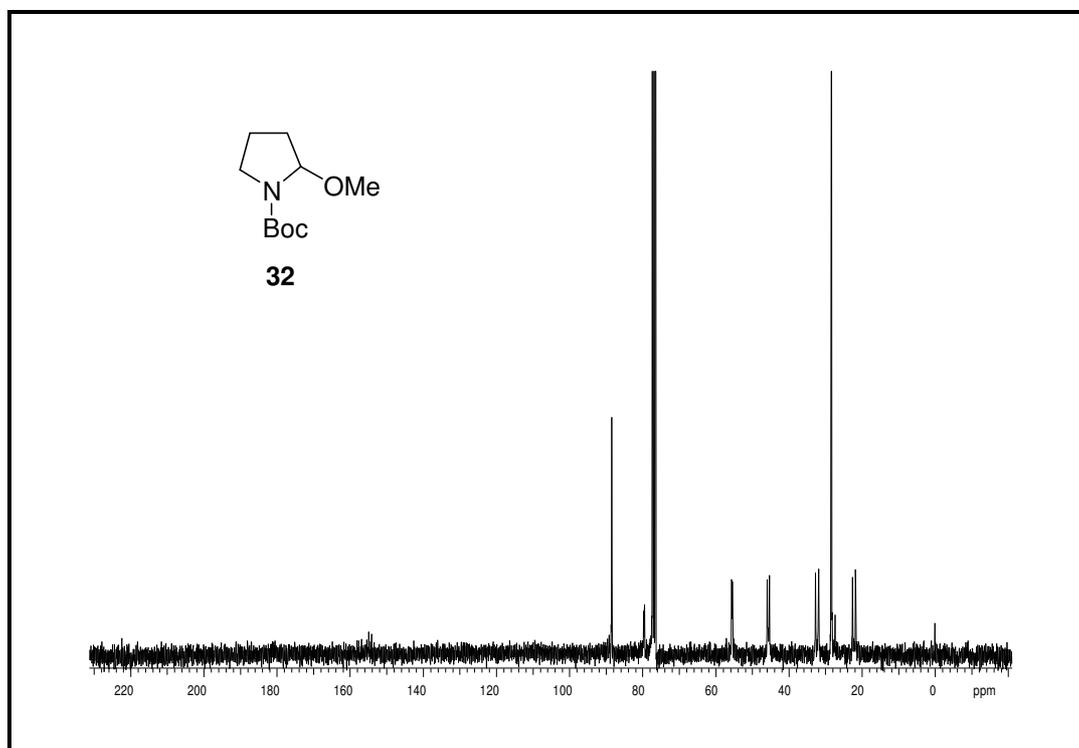
RMN de ^1H (300MHz, D_2O) δ : 8,68 (2xsl, 1H); 8,18 (d, $J=8,0$, 1H); 7,95 (t, $J=8,0$, 1H); 7,70 (sl, 2H); 5,19 (s, 2H); 4,28 (td, $J=9,8$ e 4, H); 3,95-4,05 (m, 1H); 3,67 (dd, $J=19,4$ e 3,7); 3,44 (dt, $J=13,2$ e 4,0, 1H); 3,35 (dd, $J=19,4$ e 7,3, 1H); 3,16 (td, $J=12,8$ e 3,3, 1H); 2,42-2,54 (m, 1H); 1,96-2,15 (m, 2H); 1,74-1,92 (m, 1H).

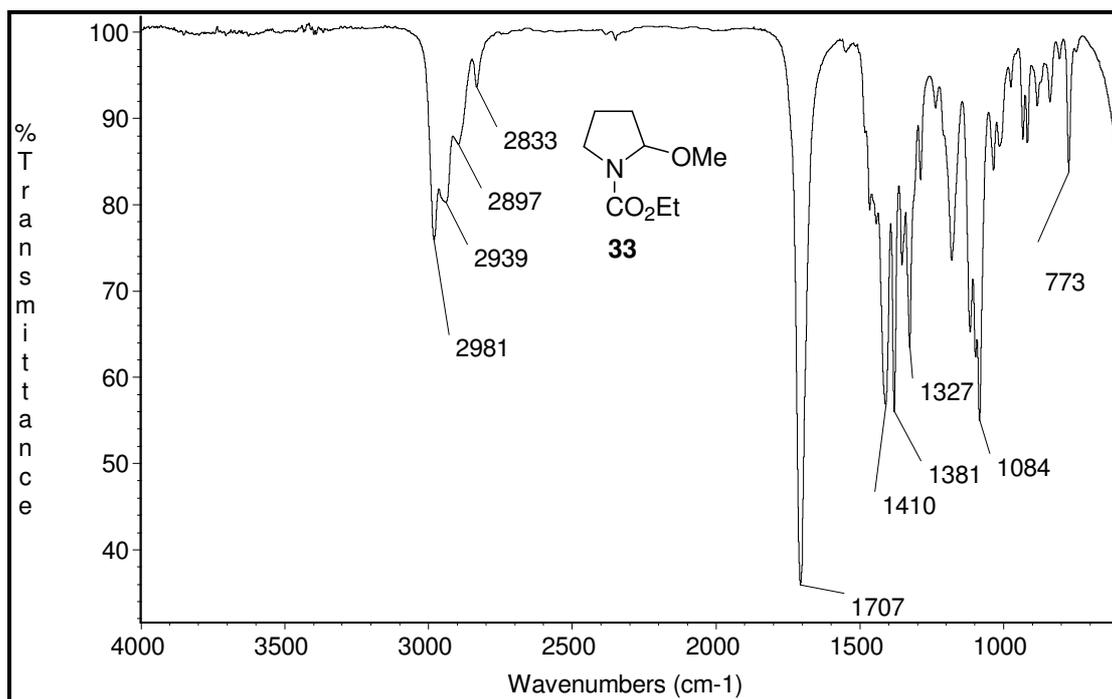
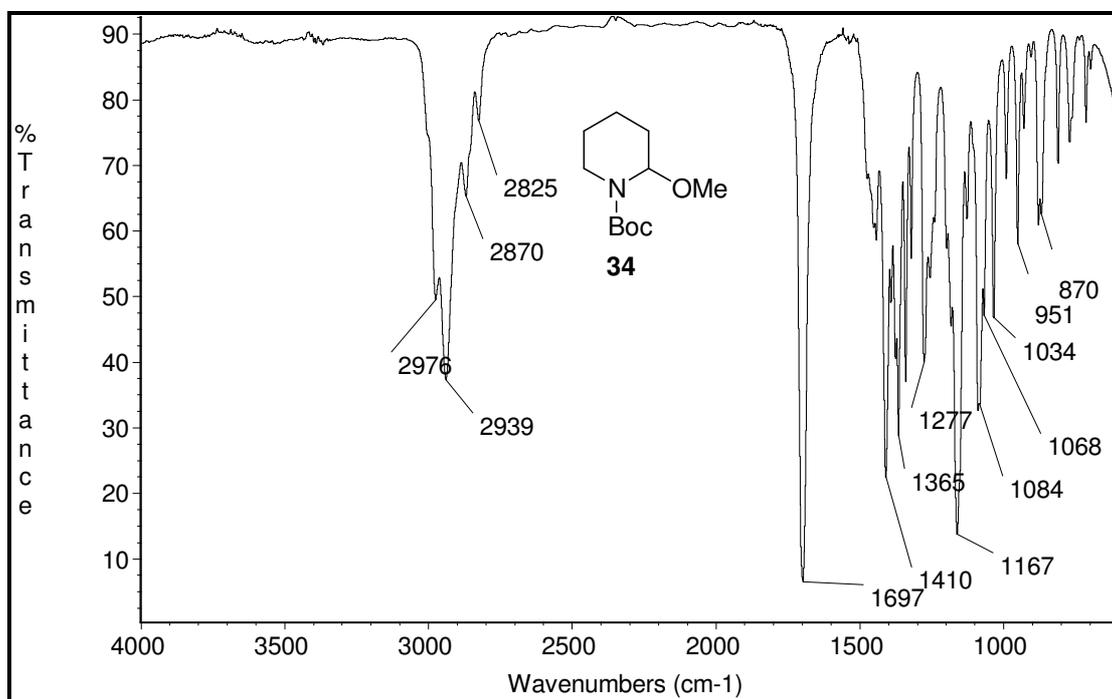
RMN de ^{13}C (75MHz, D_2O) δ : 201,1; 160,7; 148,6; 142,2; 136,2; 129,0; 126,5; 123,3; 119,6; 55,9; 55,2; 45,8; 43,6; 40,5; 32,1; 21,6.

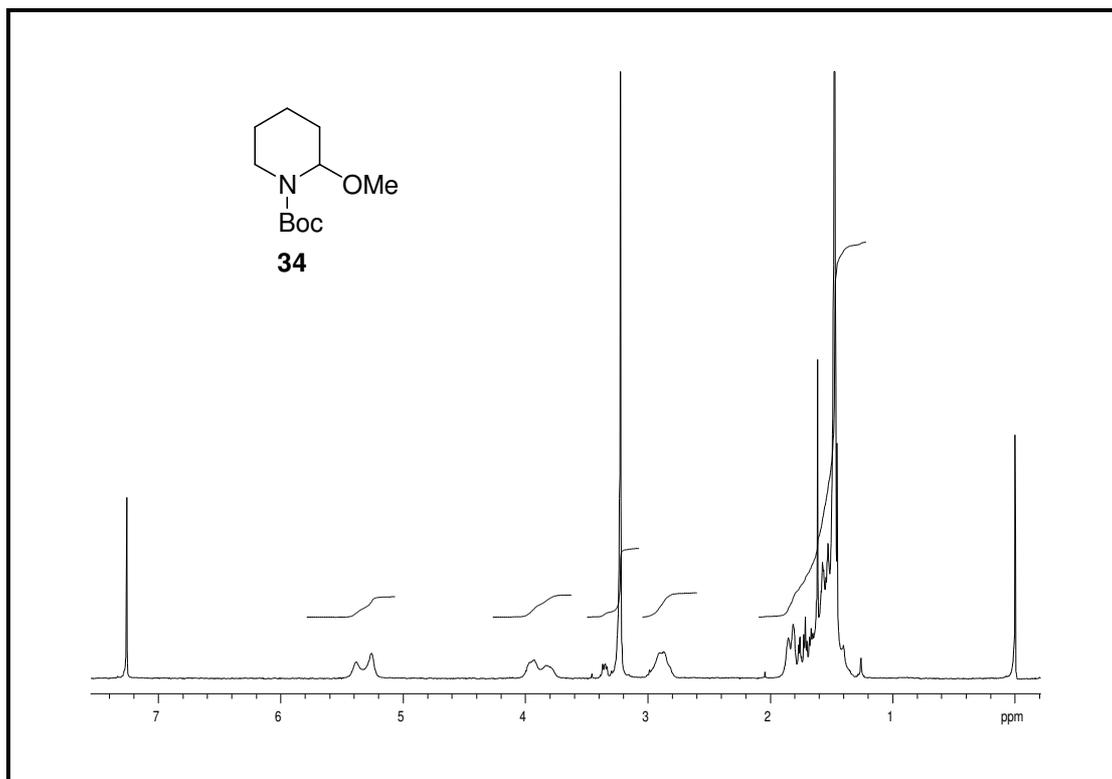
ANEXO

ESPECTROS SELECCIONADOS

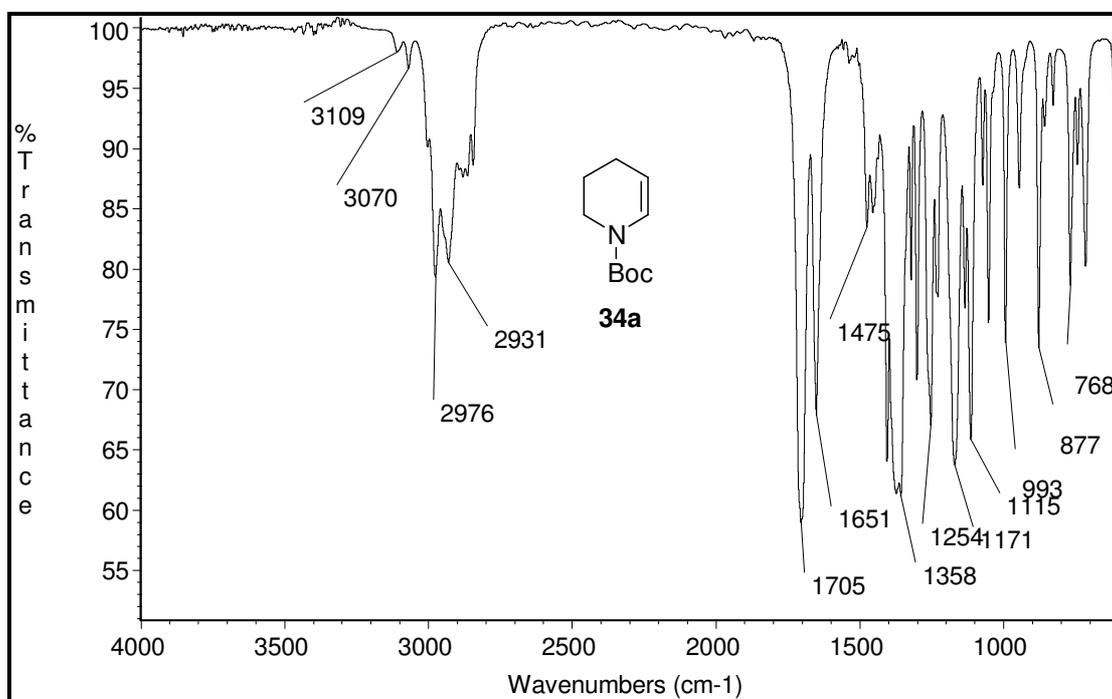
Espectro de **IV** (filme): composto **27**Espectro de **IV** (filme): composto **32**

Espectro de ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): composto **32**Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): composto **32**

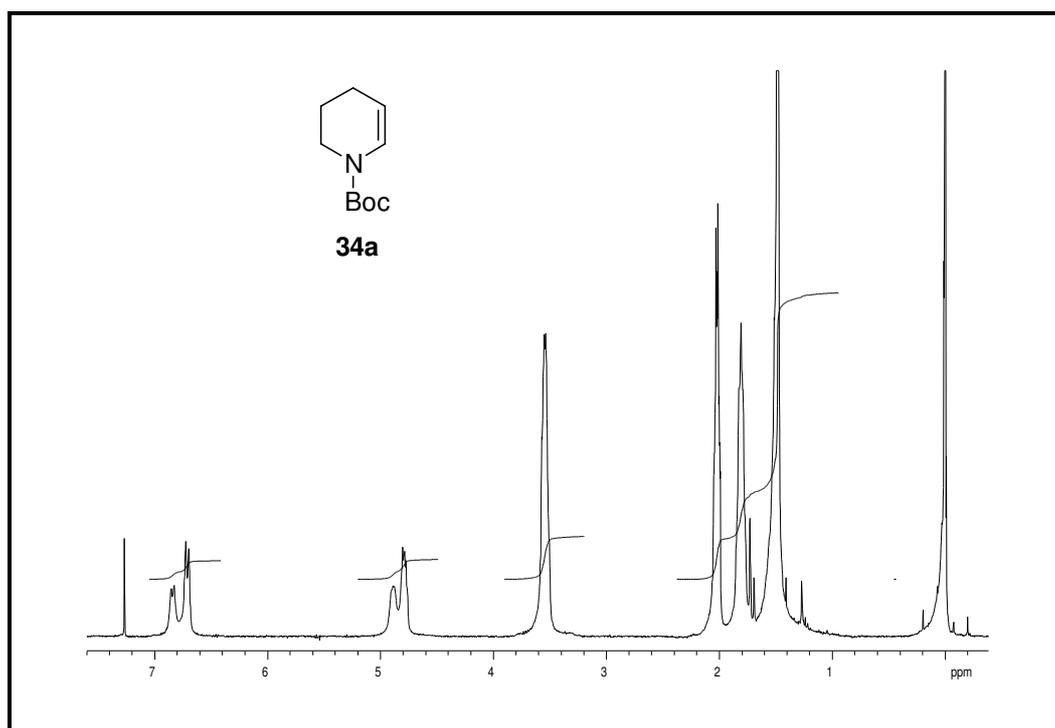
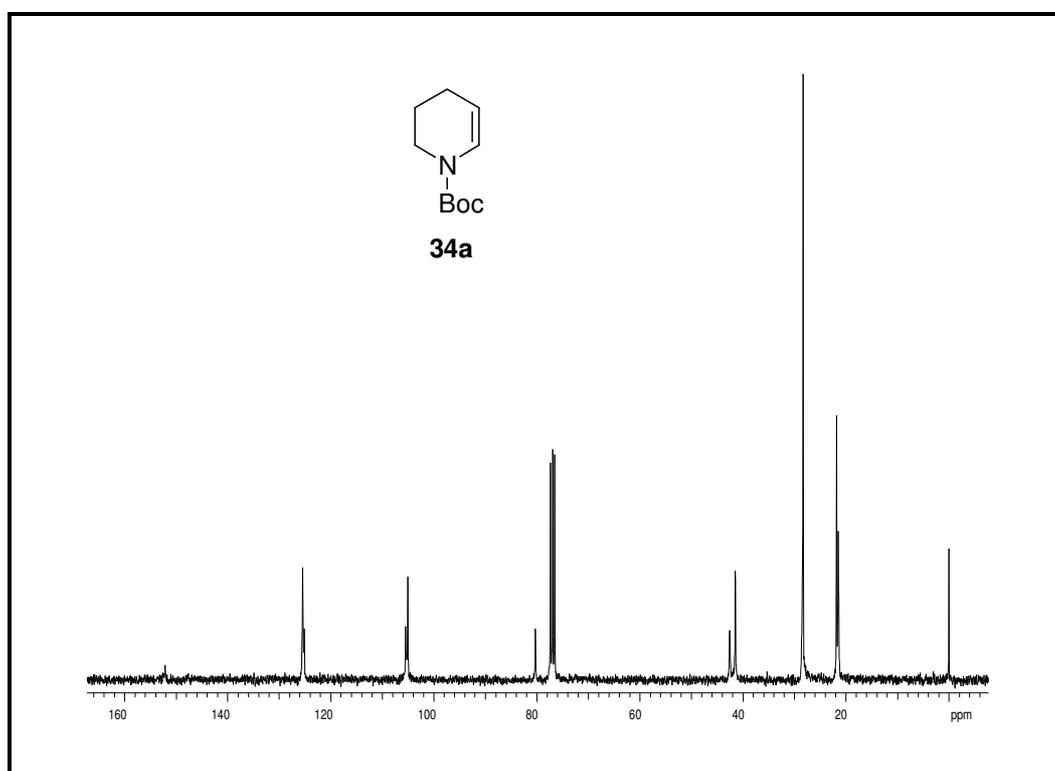
Espectro de **IV** (filme): composto **33**Espectro de **IV** (filme): composto **34**

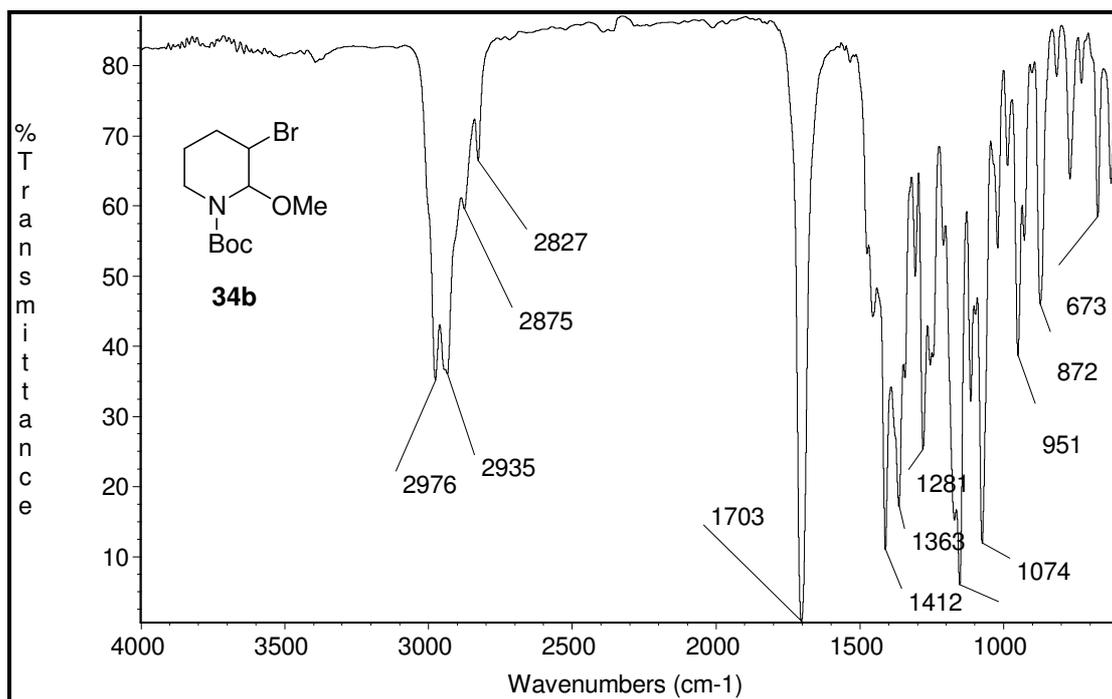
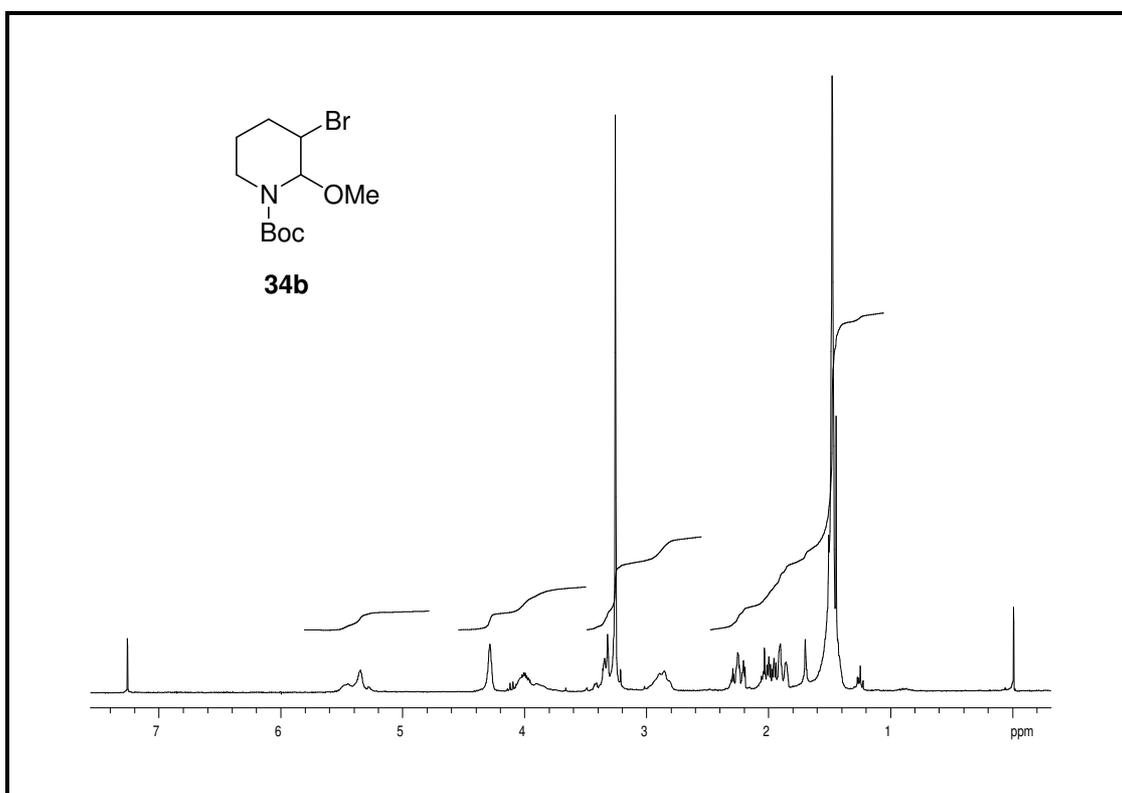


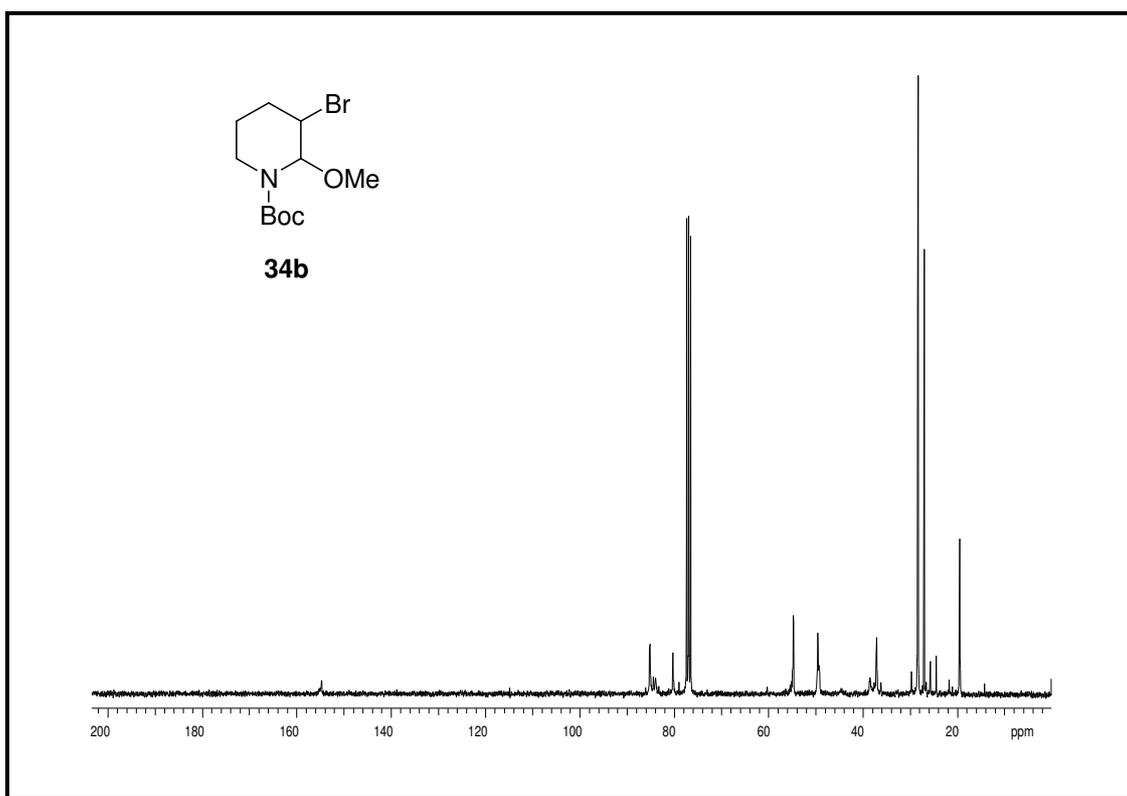
Espectro de $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): composto **34**



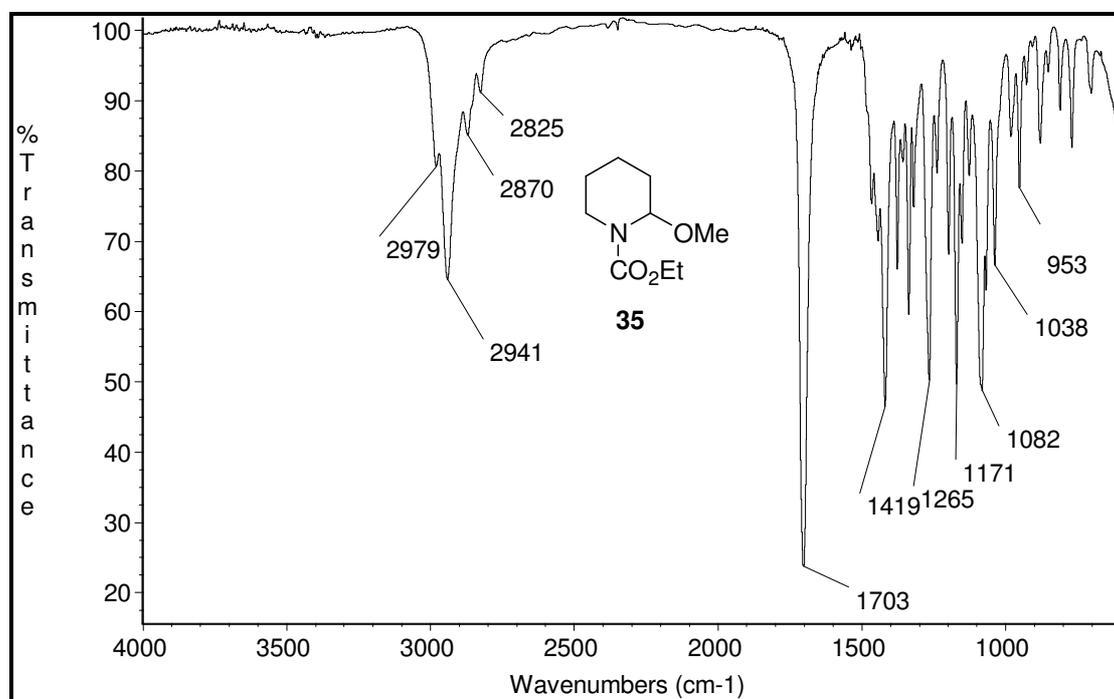
Espectro de **IV** (filme): composto **34a**

Espectro de $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): composto **34a**Espectro de $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): composto **34a**

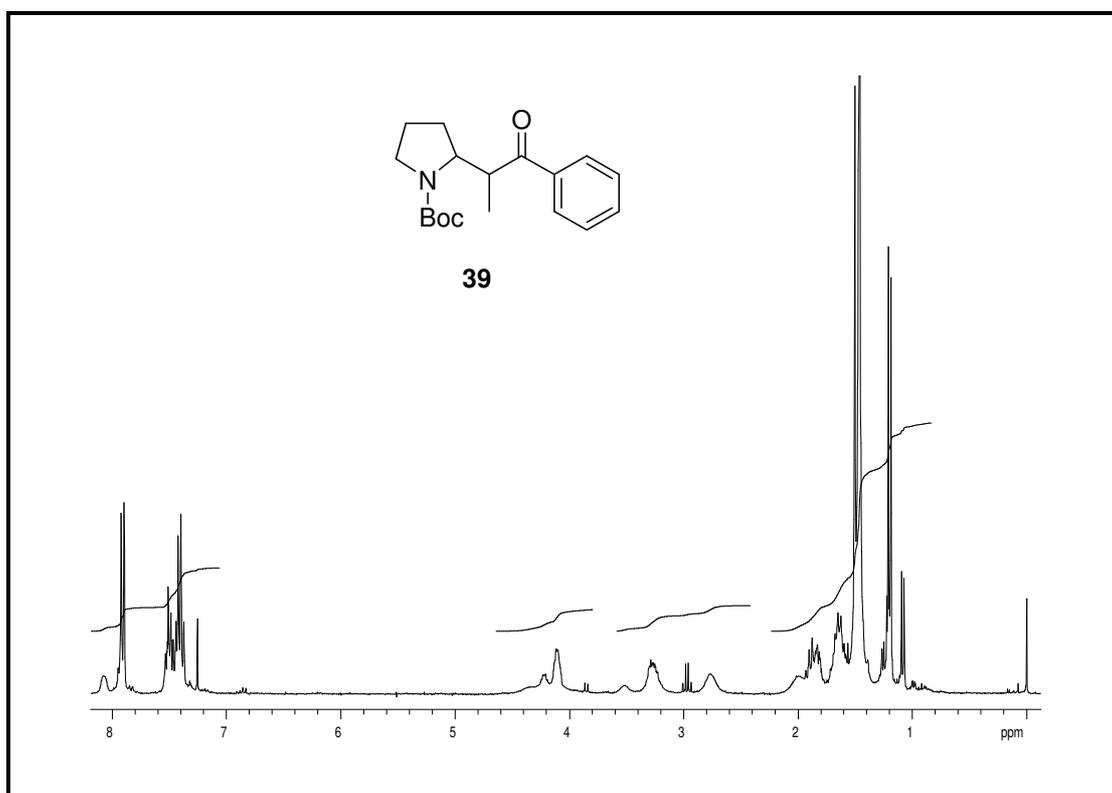
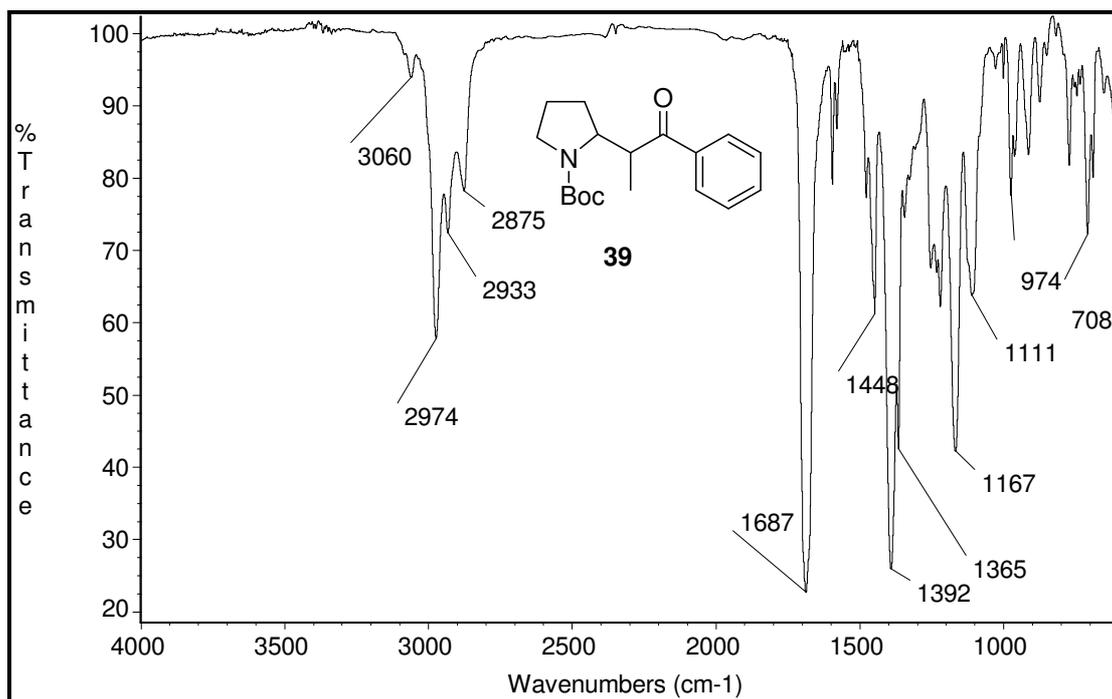
Espectro de **IV** (filme): composto **34b**Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): composto **34b**

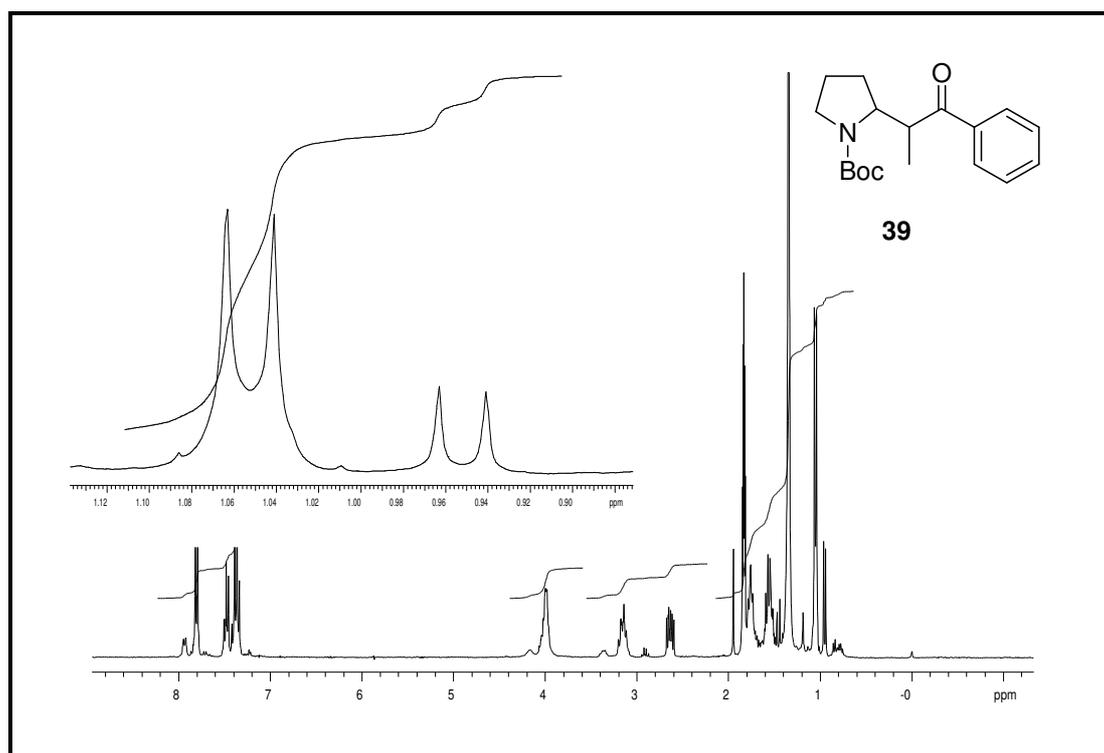
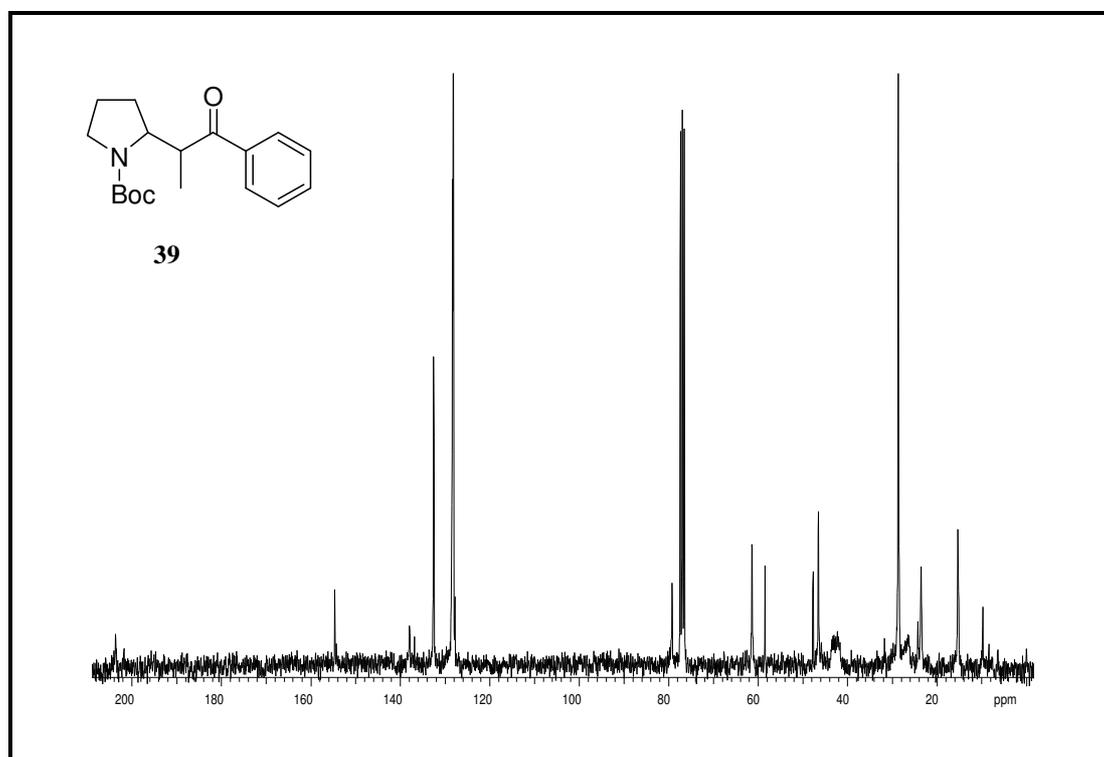


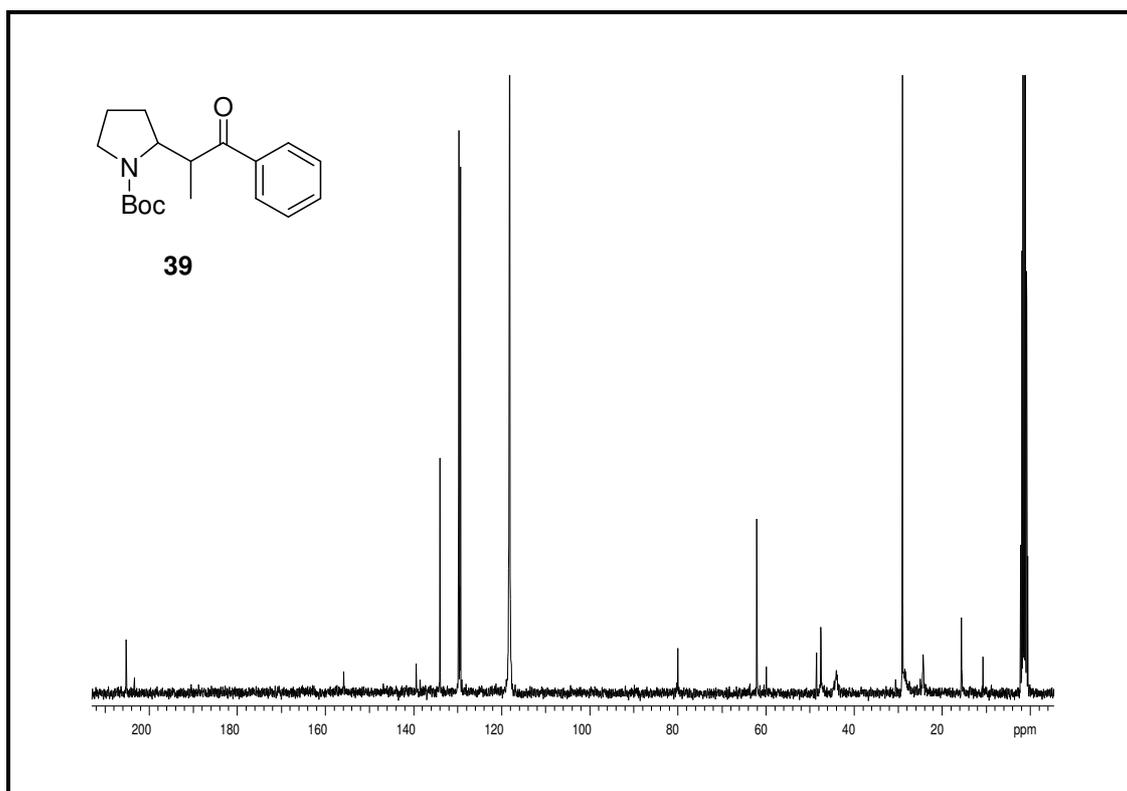
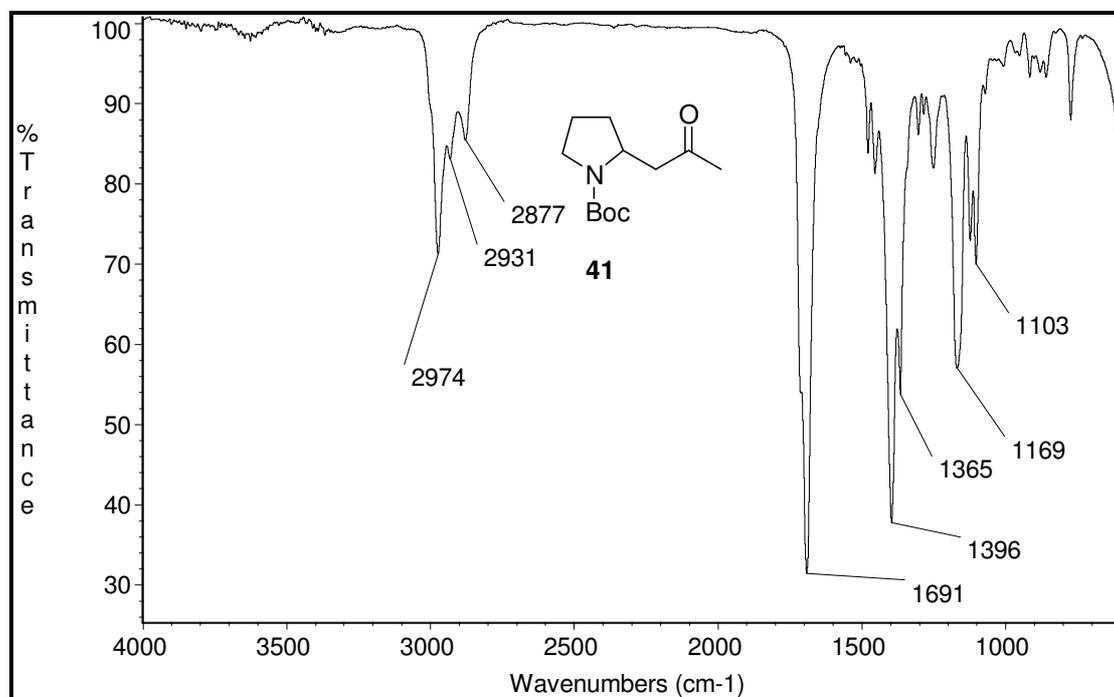
Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): composto **34b**

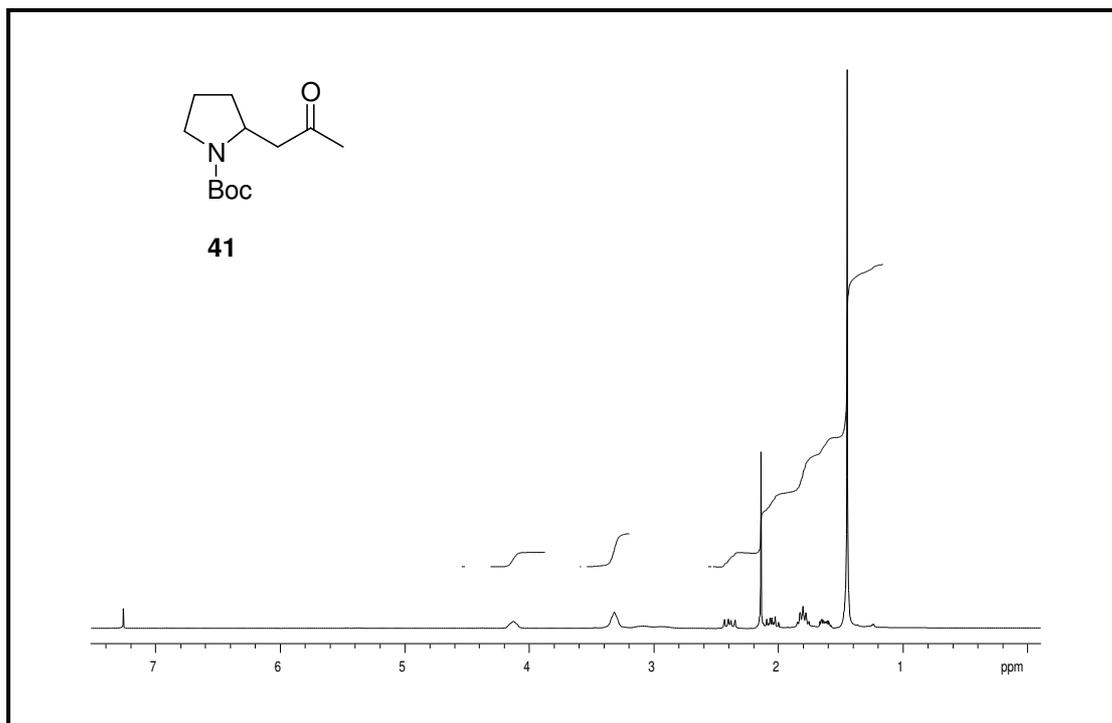
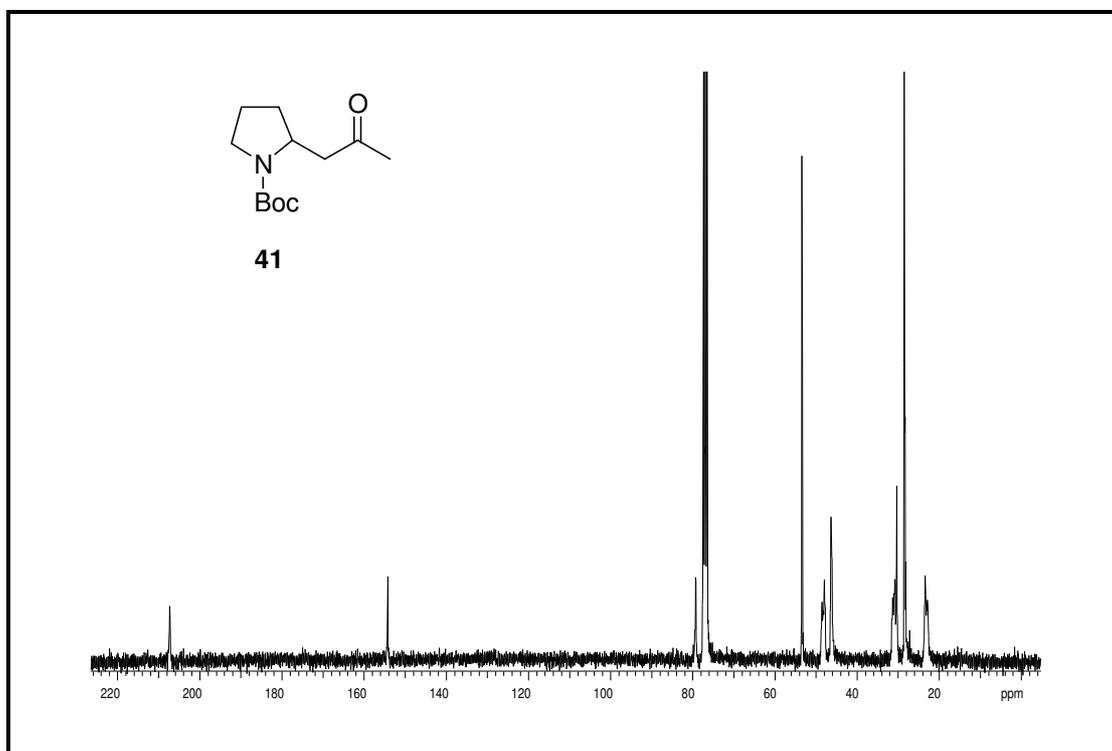


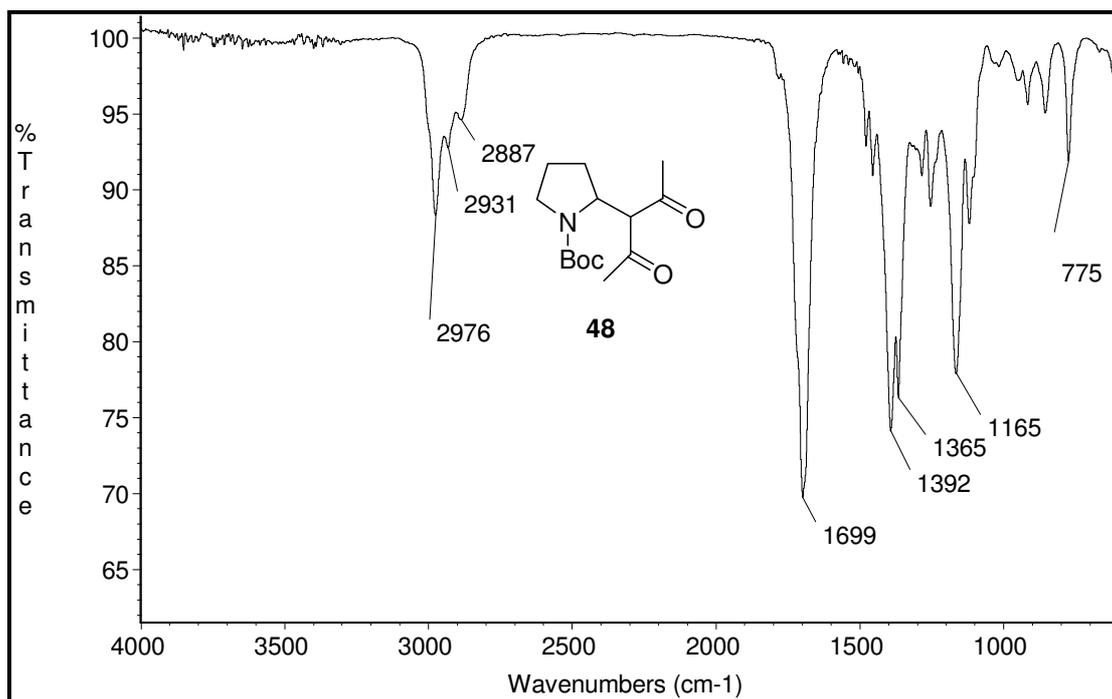
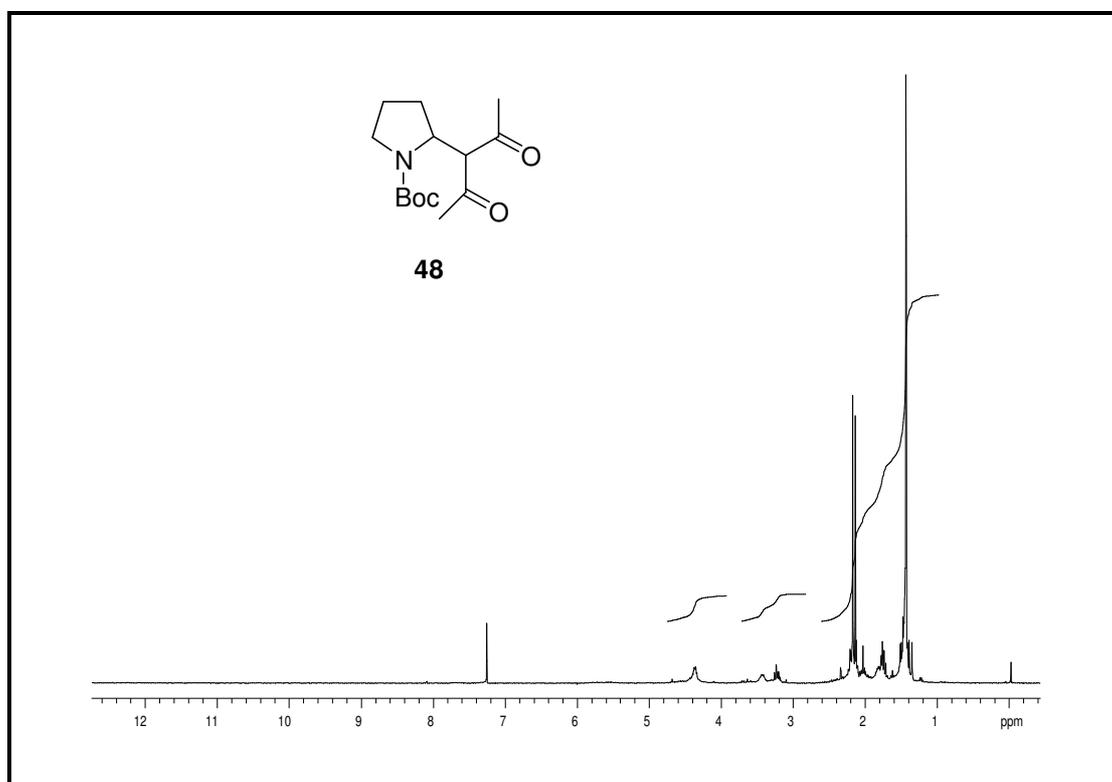
Espectro de **IV** (filme): composto **35**

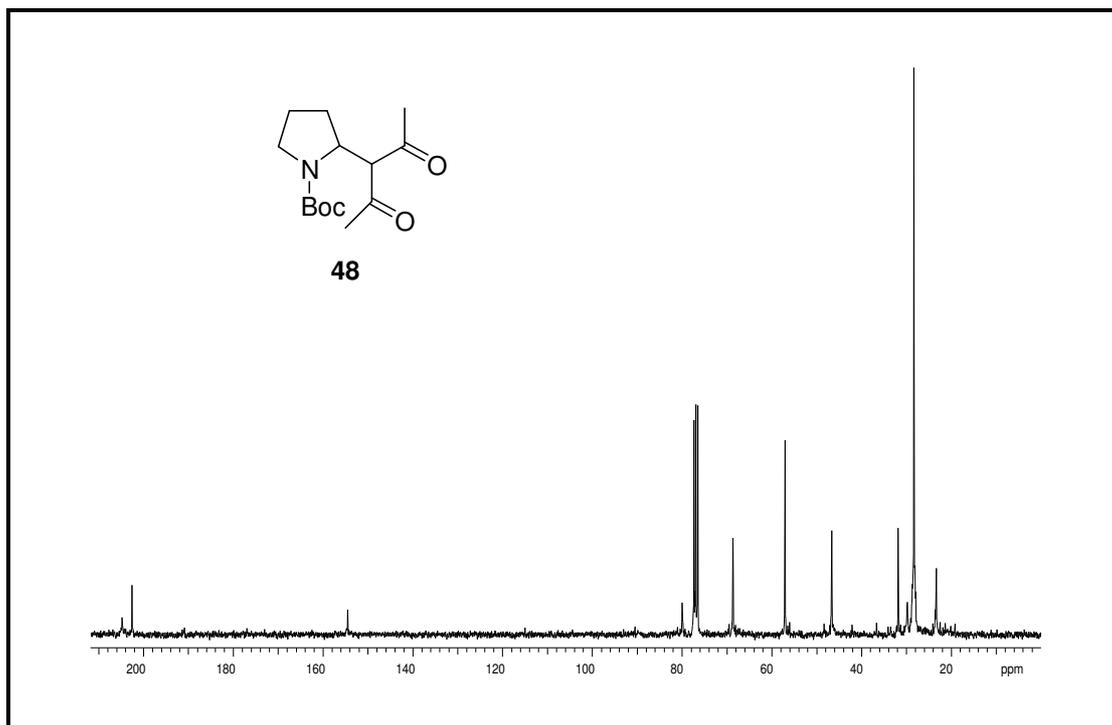


Espectro de $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CD_3CN , 55°C): compostoEspectro de $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3 , 60°C): composto **39**

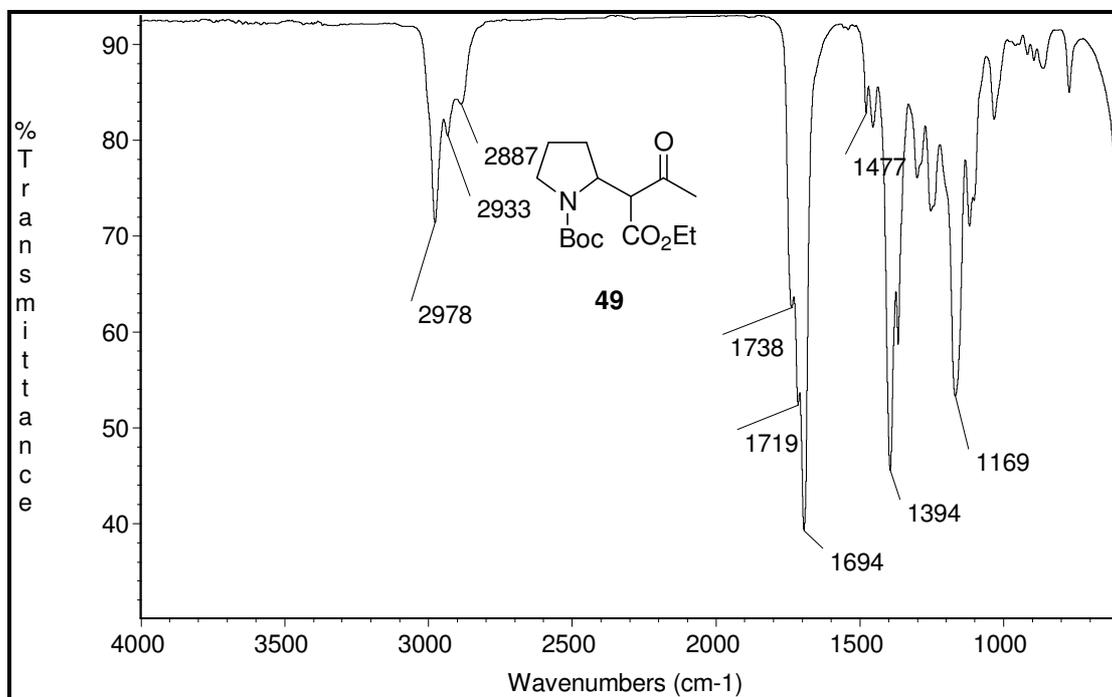
Espectro de ¹³C-RMN (75 MHz, CD₃CN, 55⁰C): composto **39**Espectro de **IV** (filme): composto **41**

Espectro de $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): composto **41**Espectro de $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): composto **41**

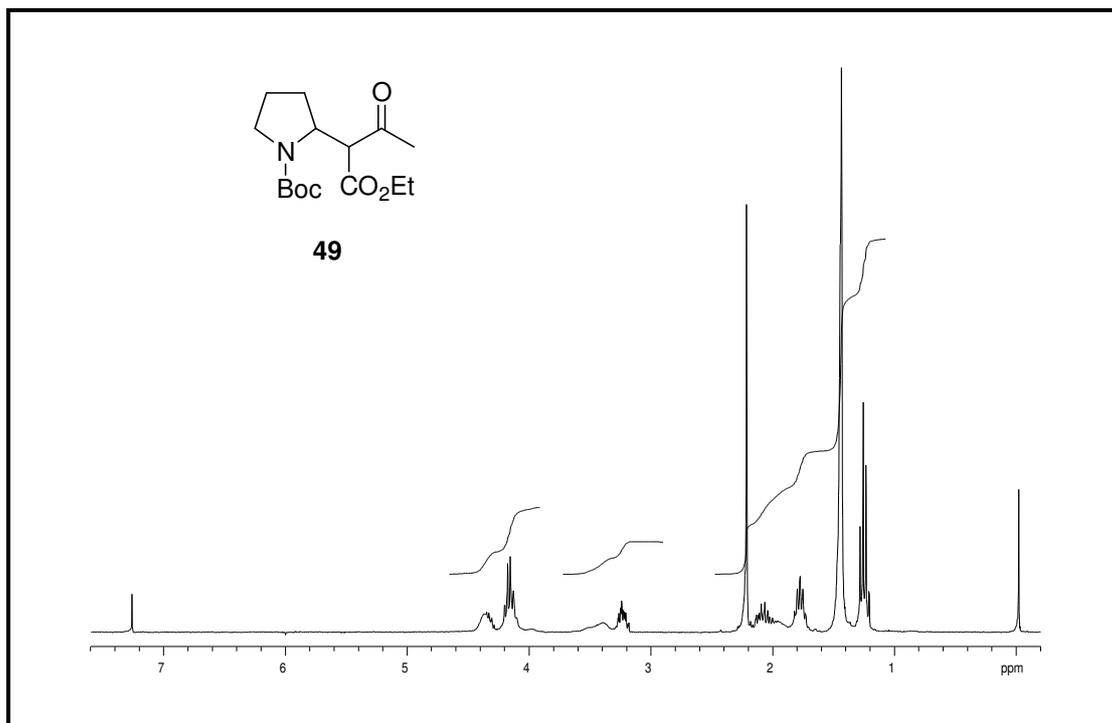
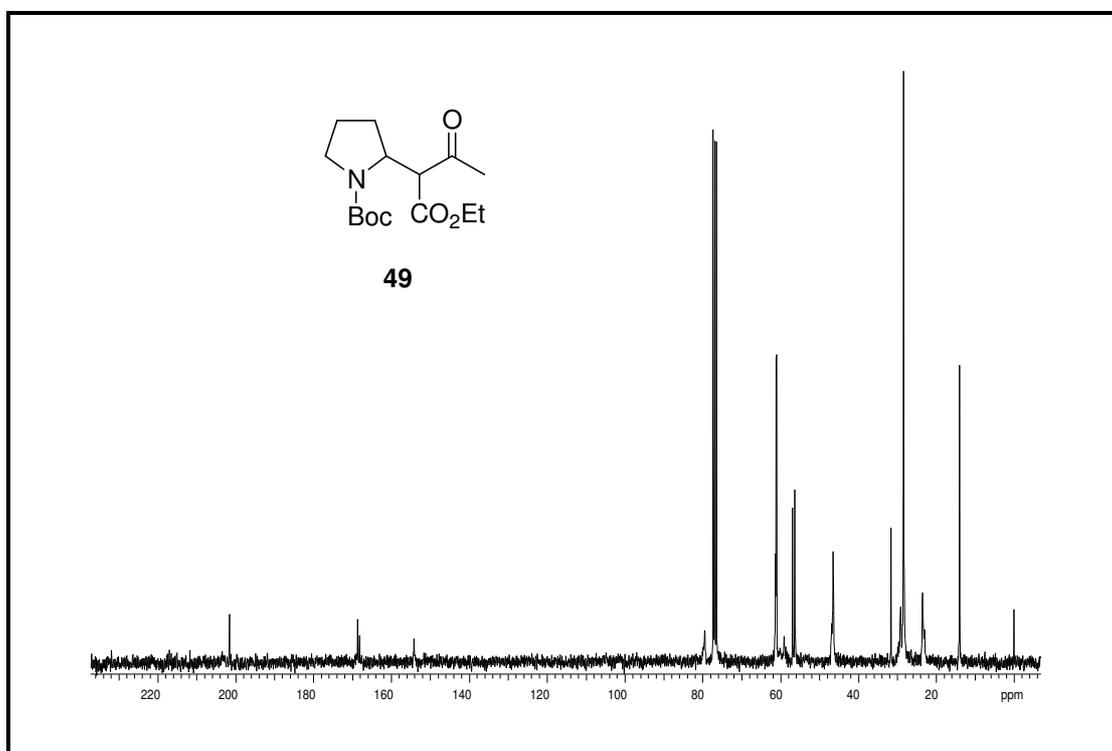
Espectro de **IV** (filme): composto **48**Espectro de $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3 , 50°C): composto **48**

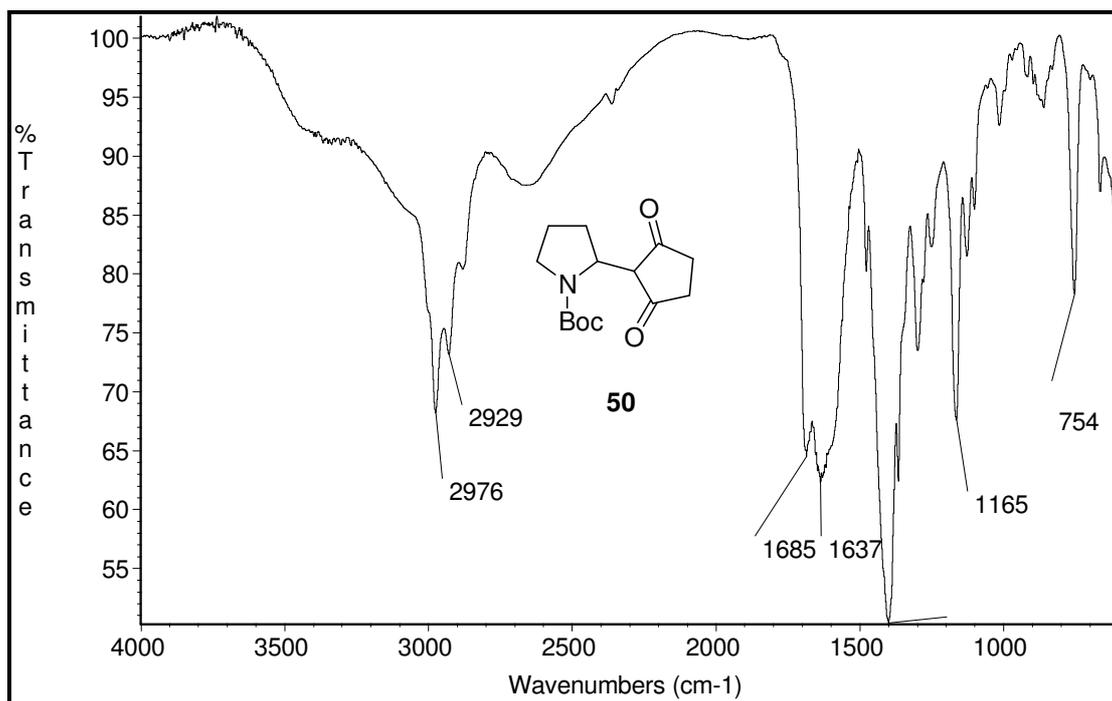
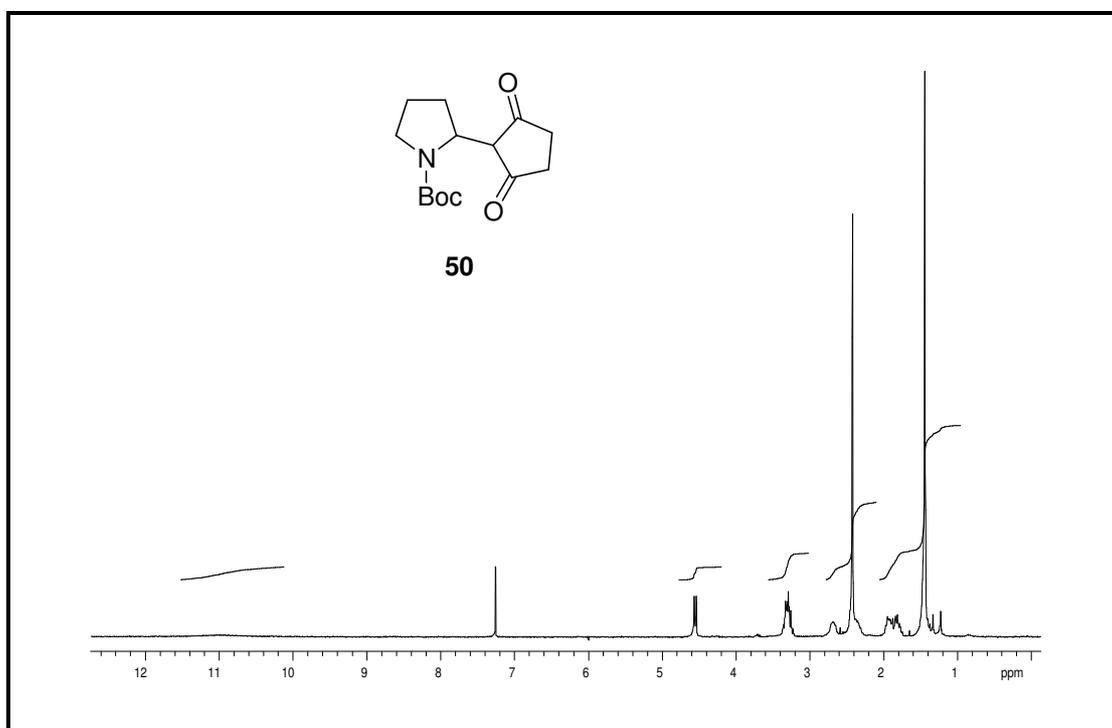


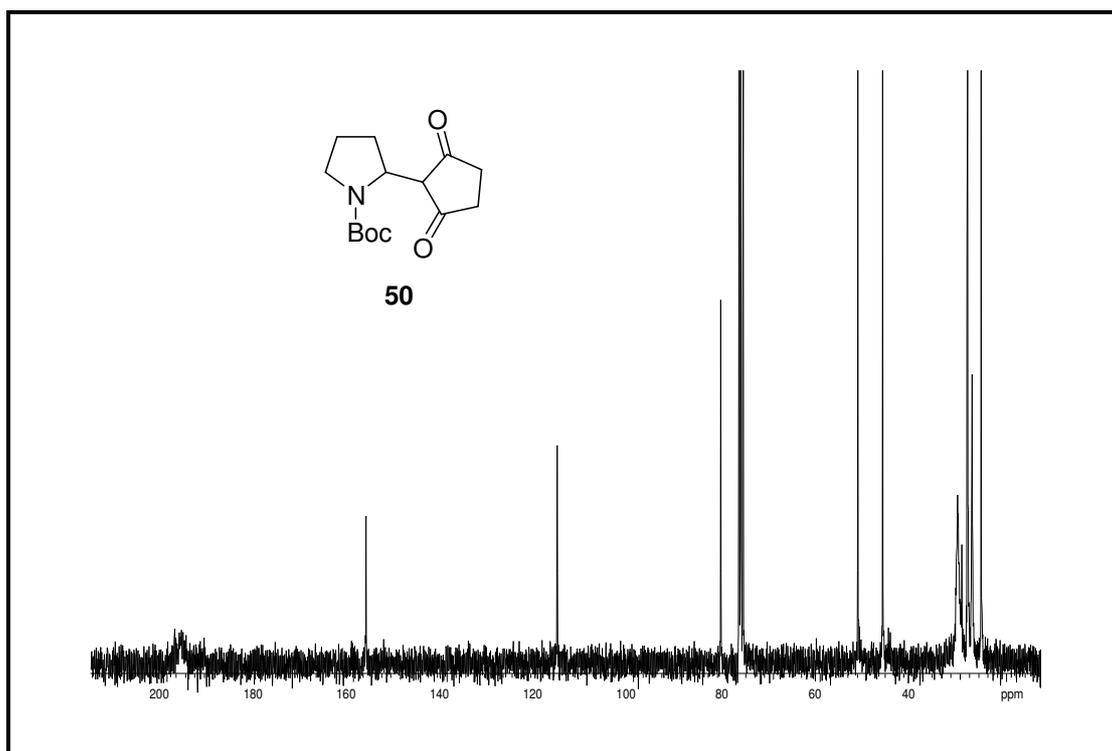
Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3 , 50°C): composto **48**



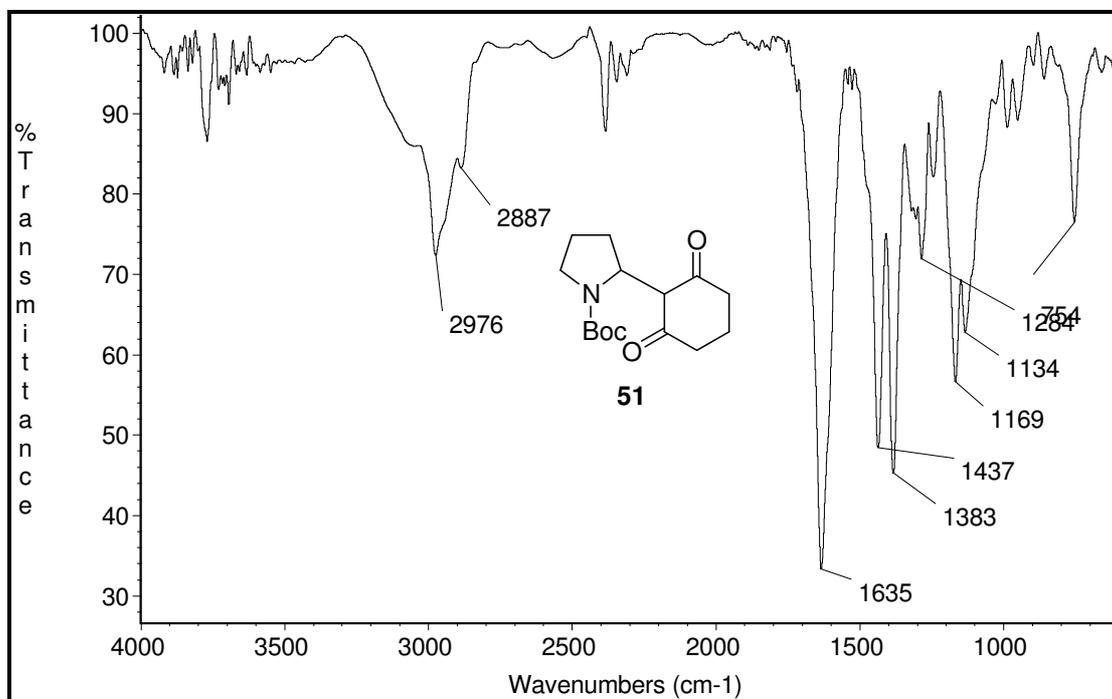
Espectro de **IV** (filme): composto **49**

Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): composto **49**Espectro de ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): composto **49**

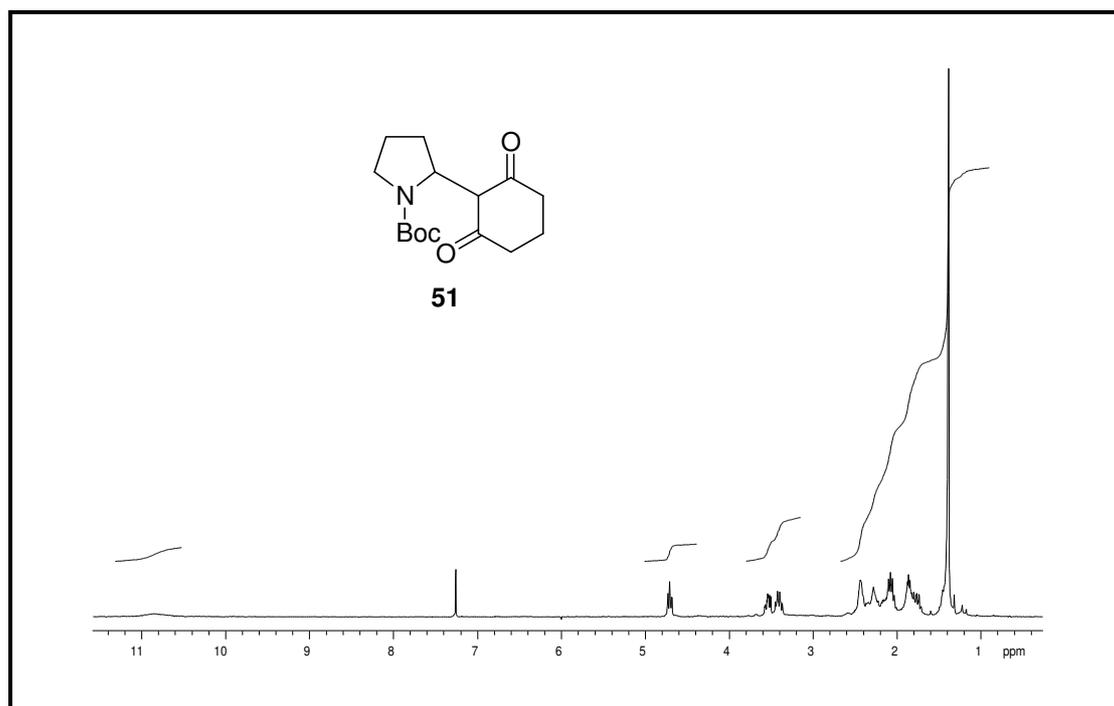
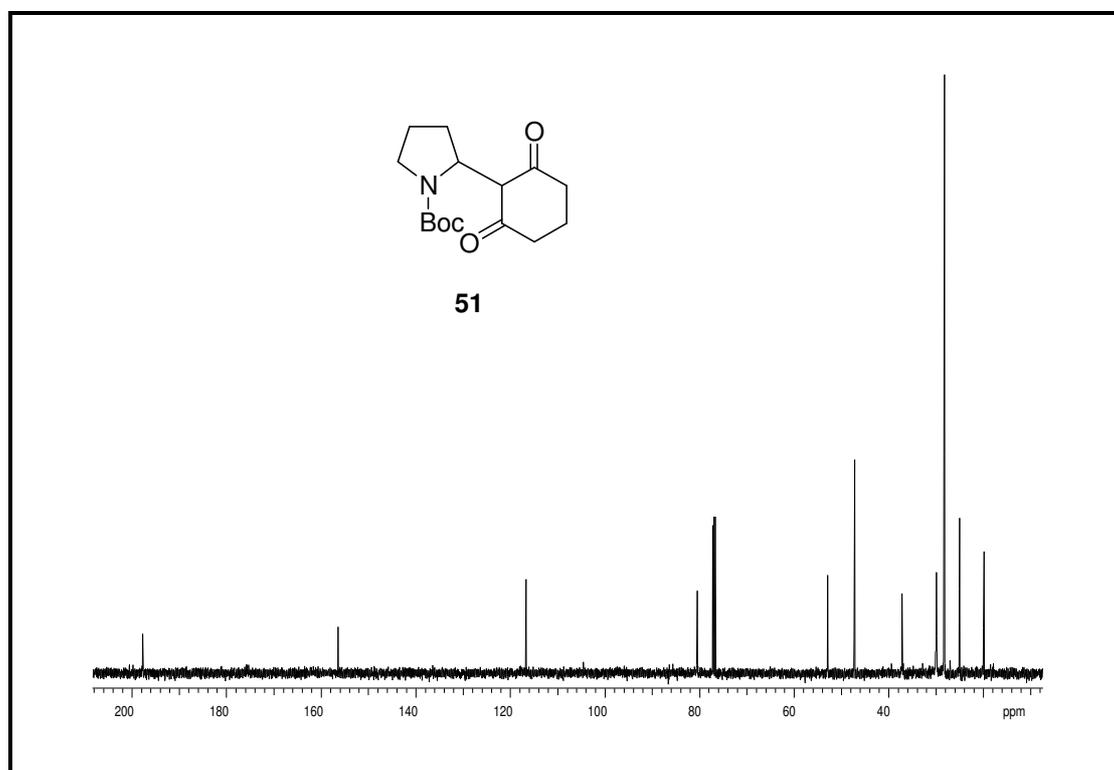
Espectro de **IV** (filme): composto **50**Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): composto **50**

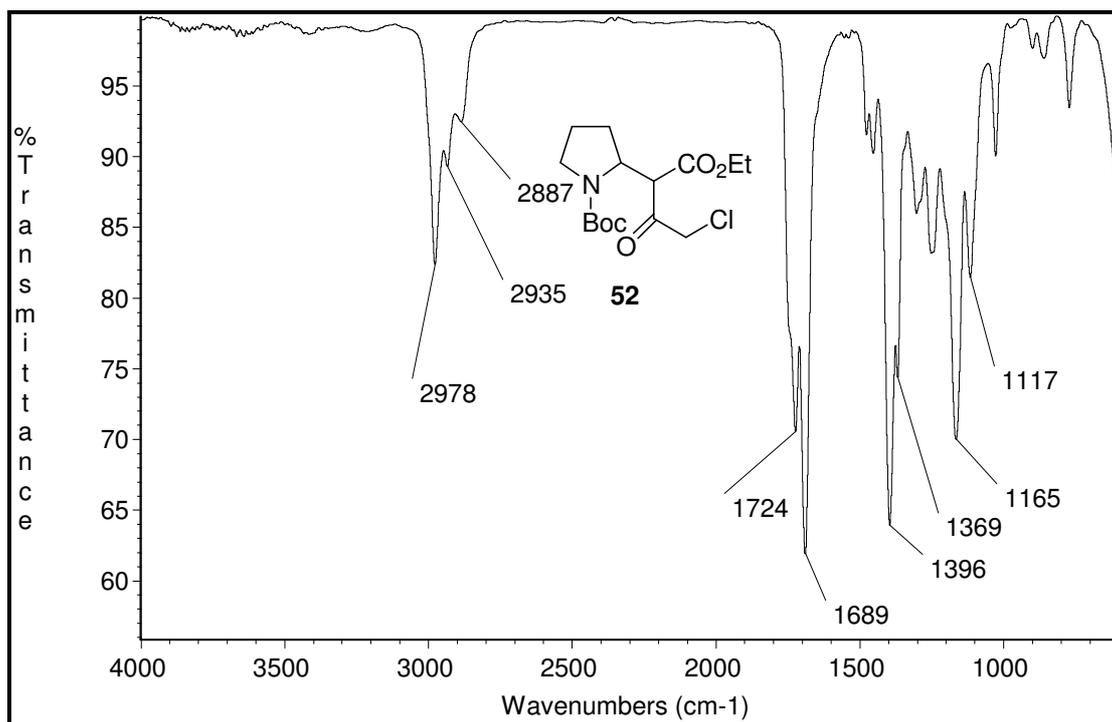
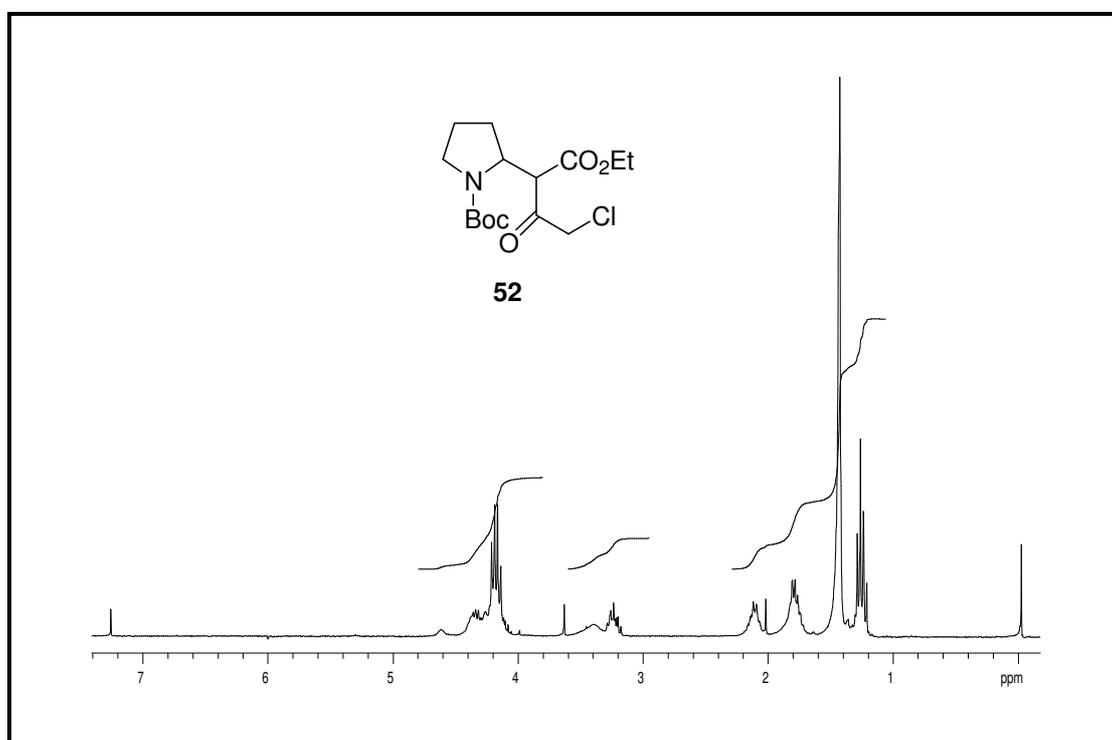


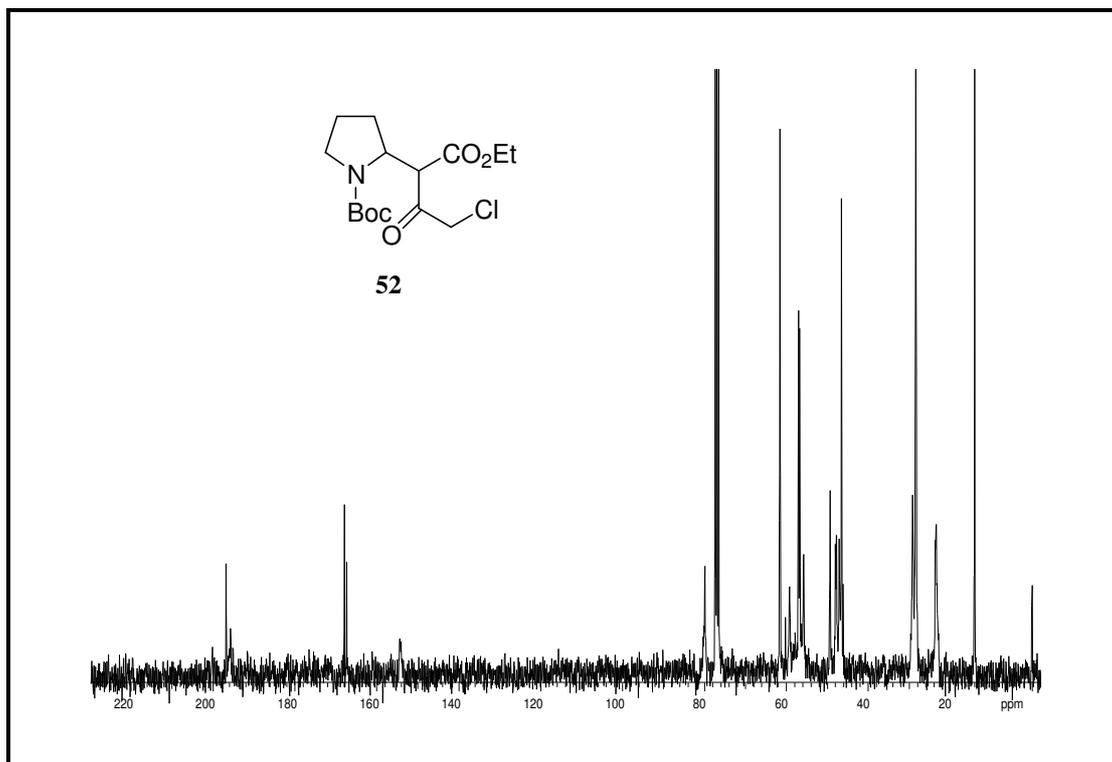
Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): composto **50**



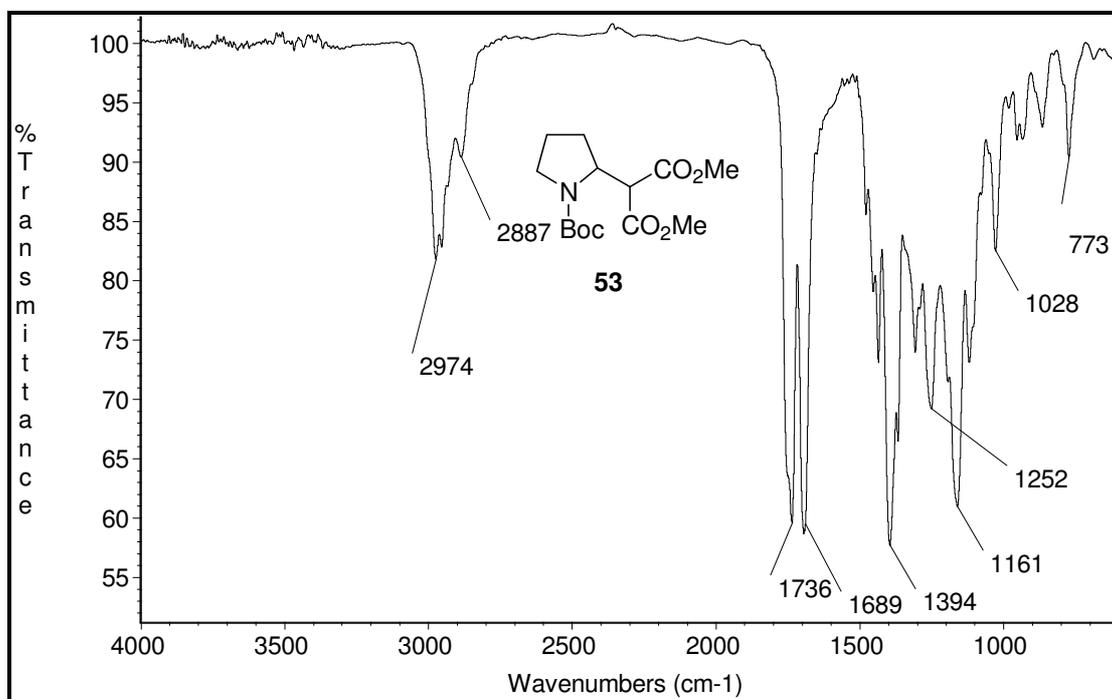
Espectro de **IV** (filme): composto **51**

Espectro de $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): composto **51**Espectro de $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): composto **51**

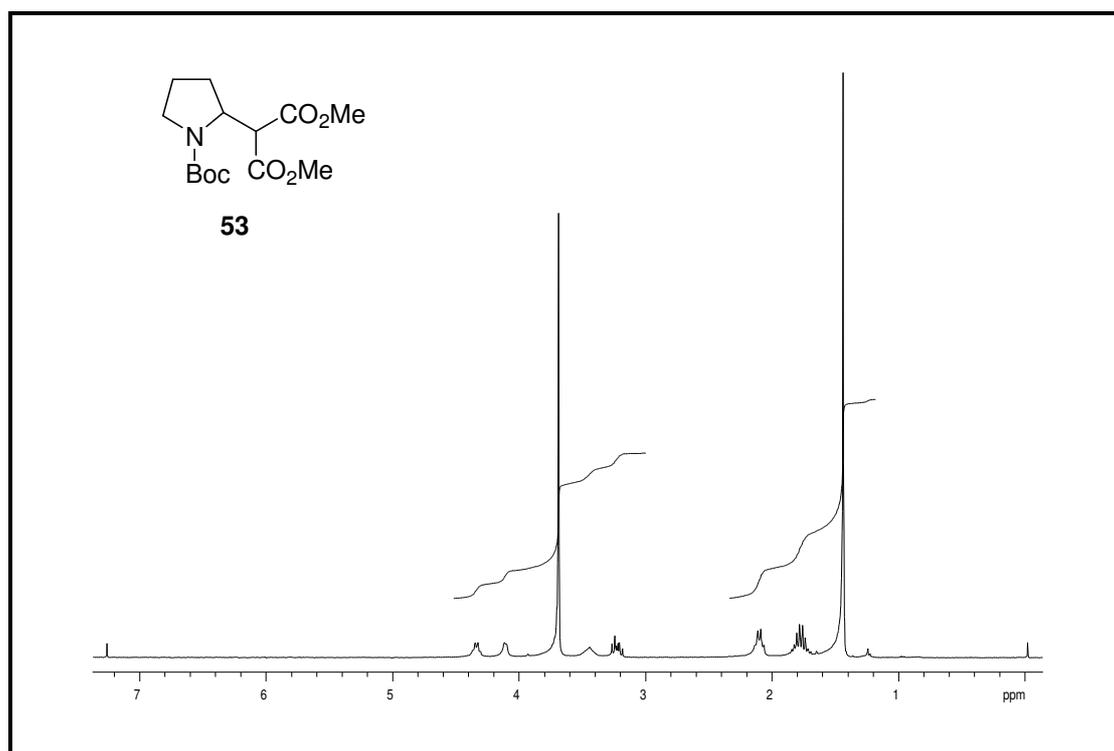
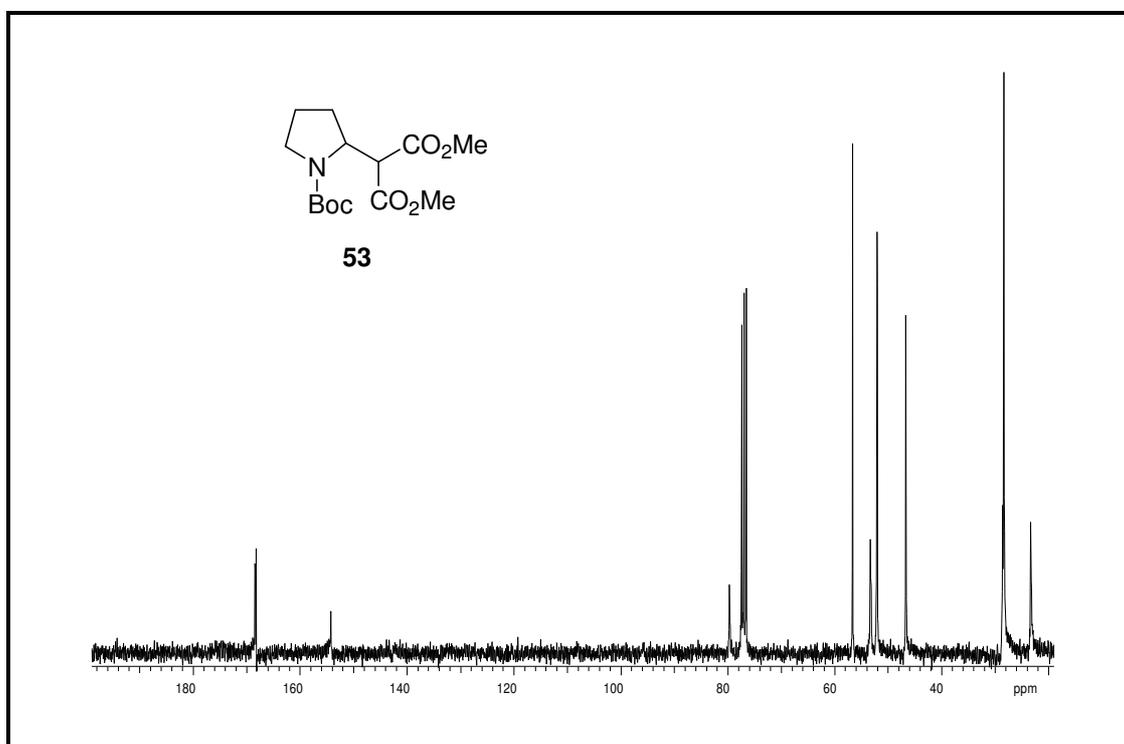
Espectro de **IV** (filme): composto **52**Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): composto **52**

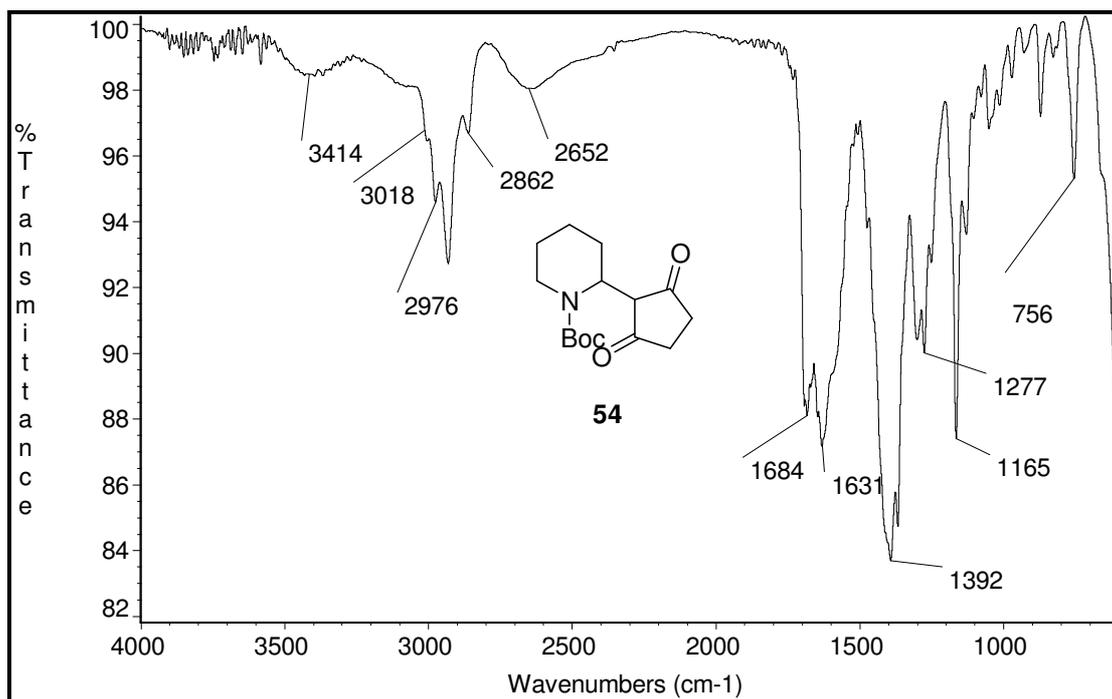
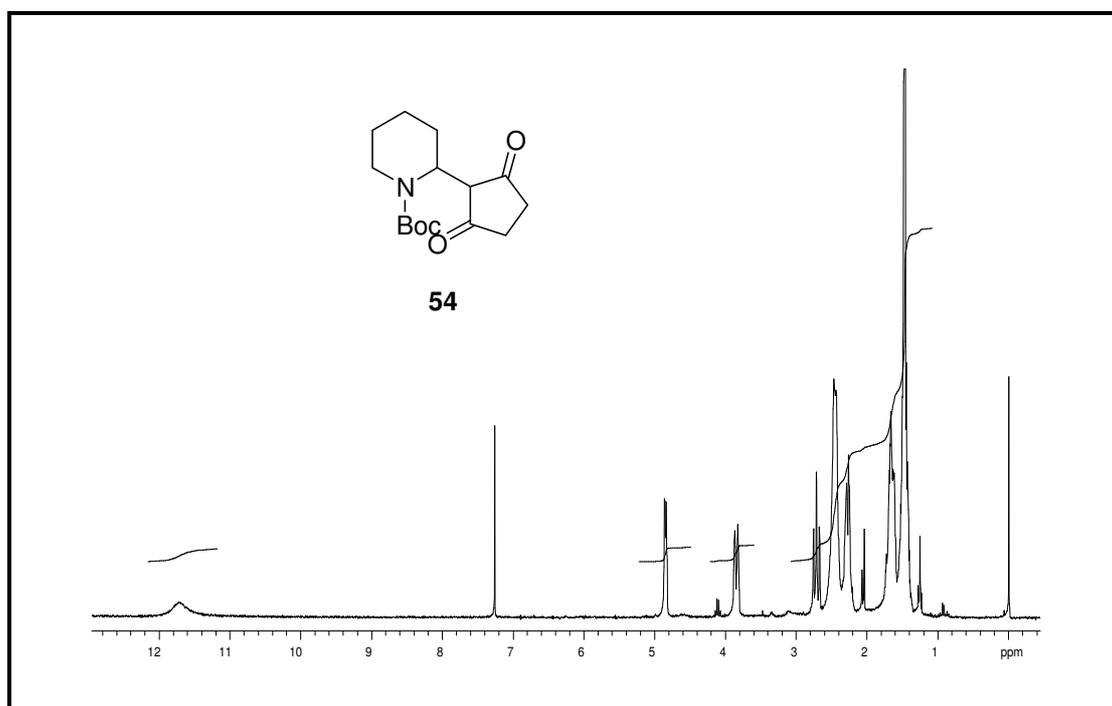


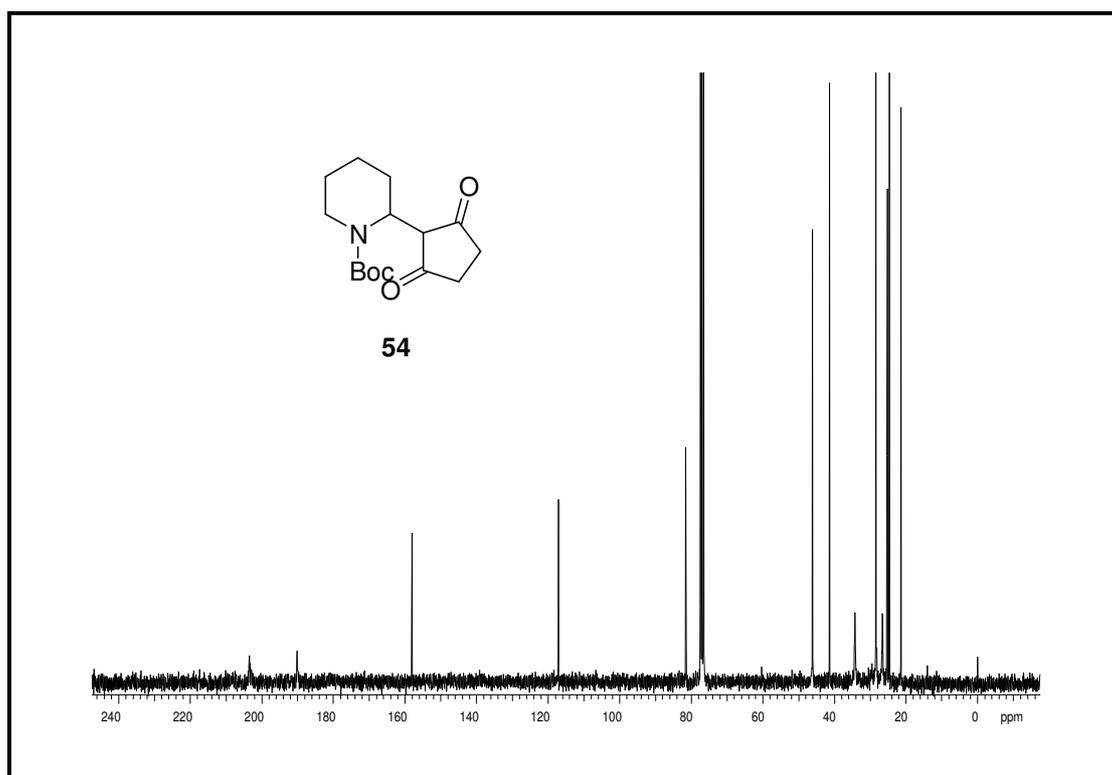
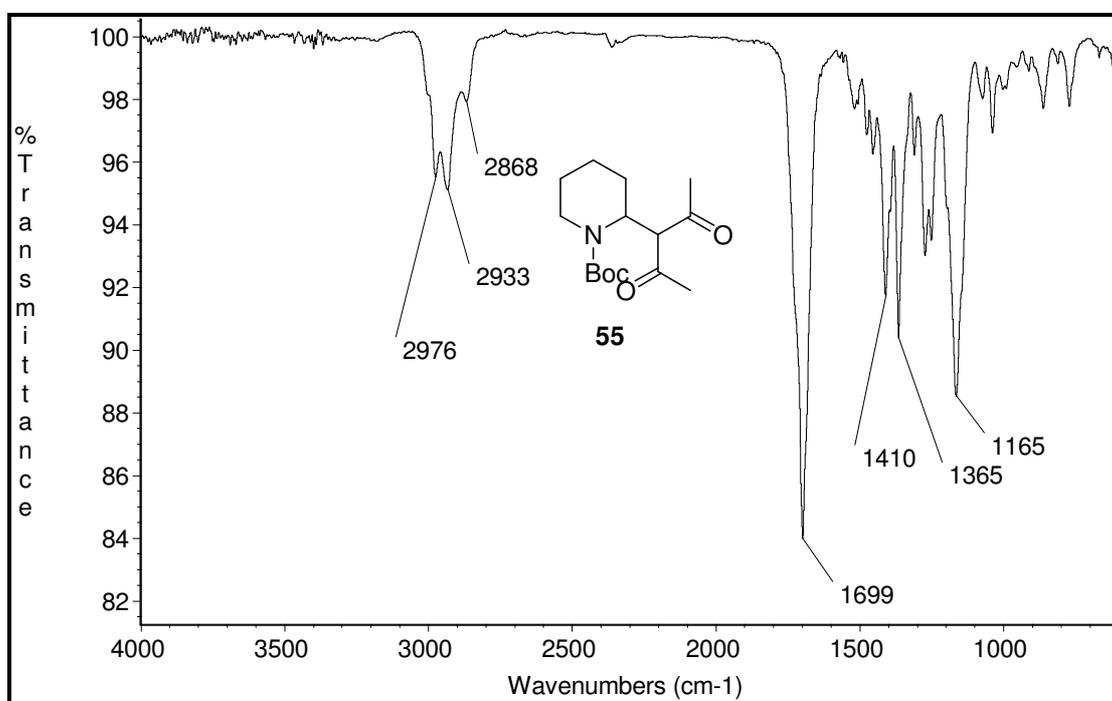
Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): composto **52**

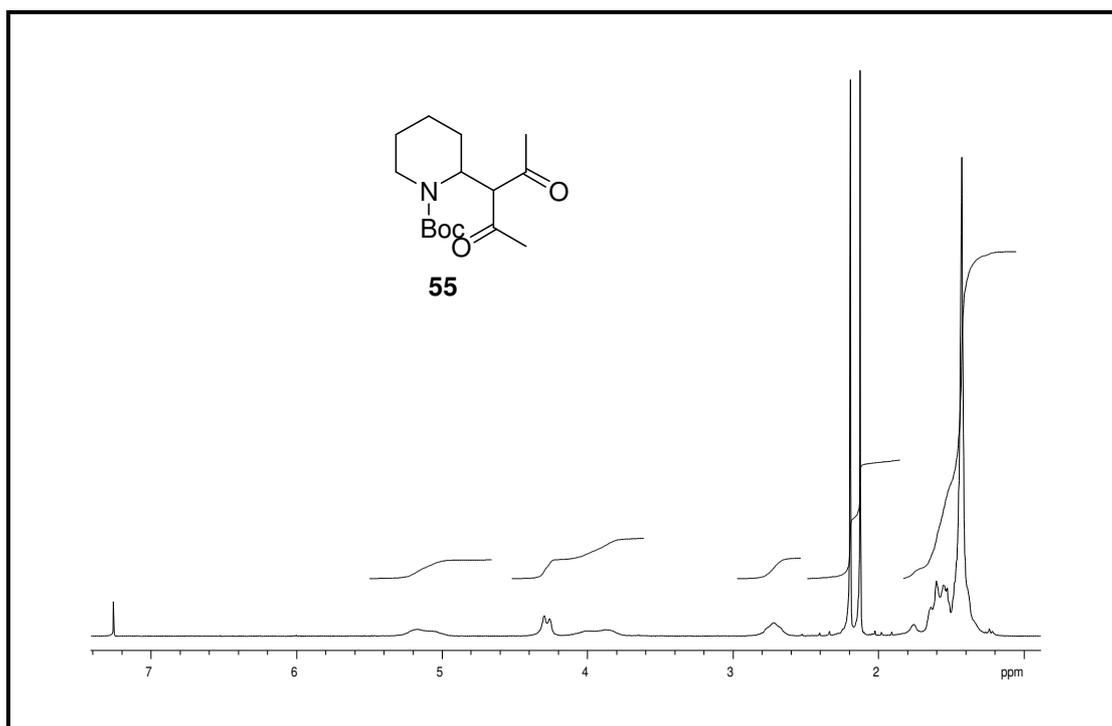
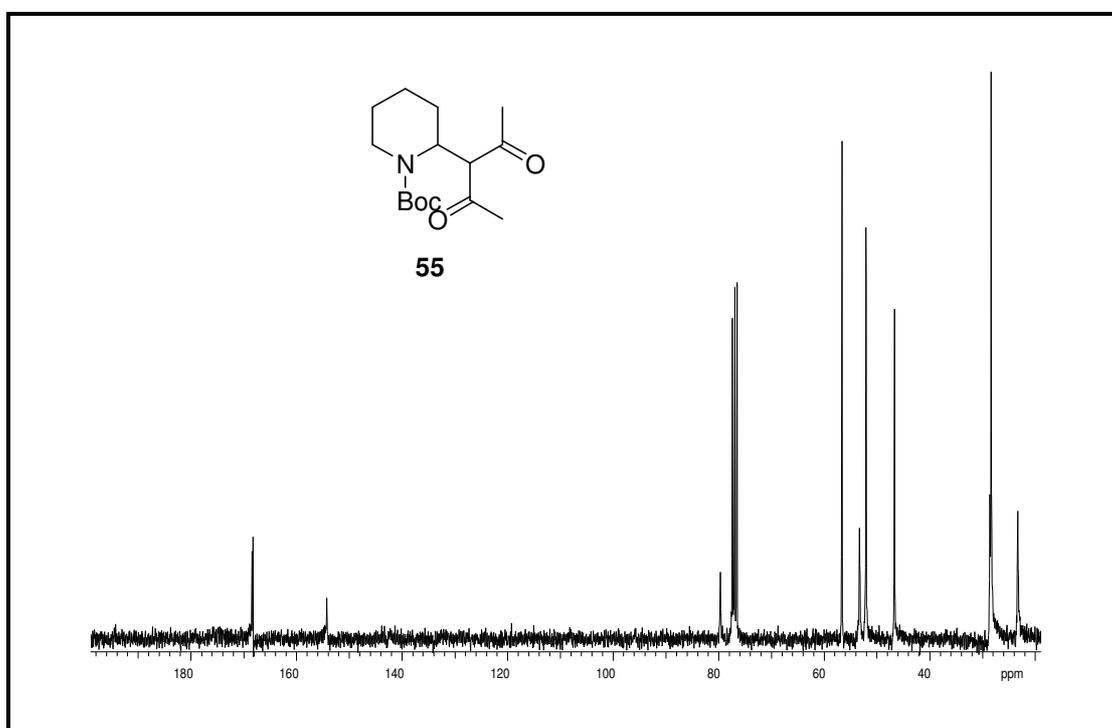


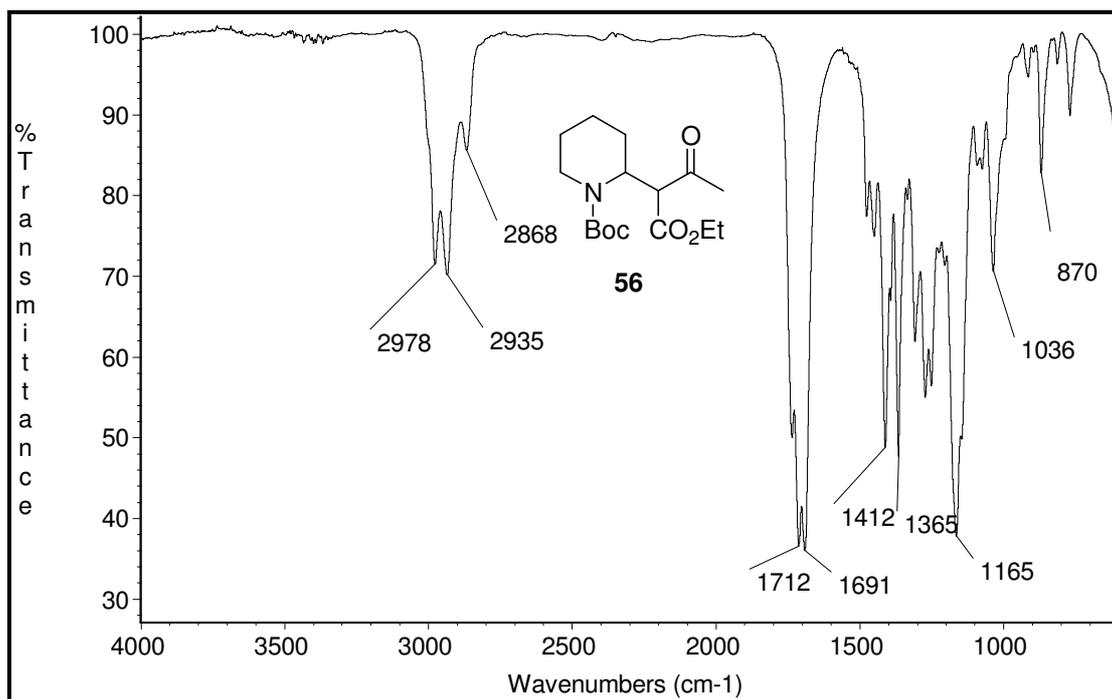
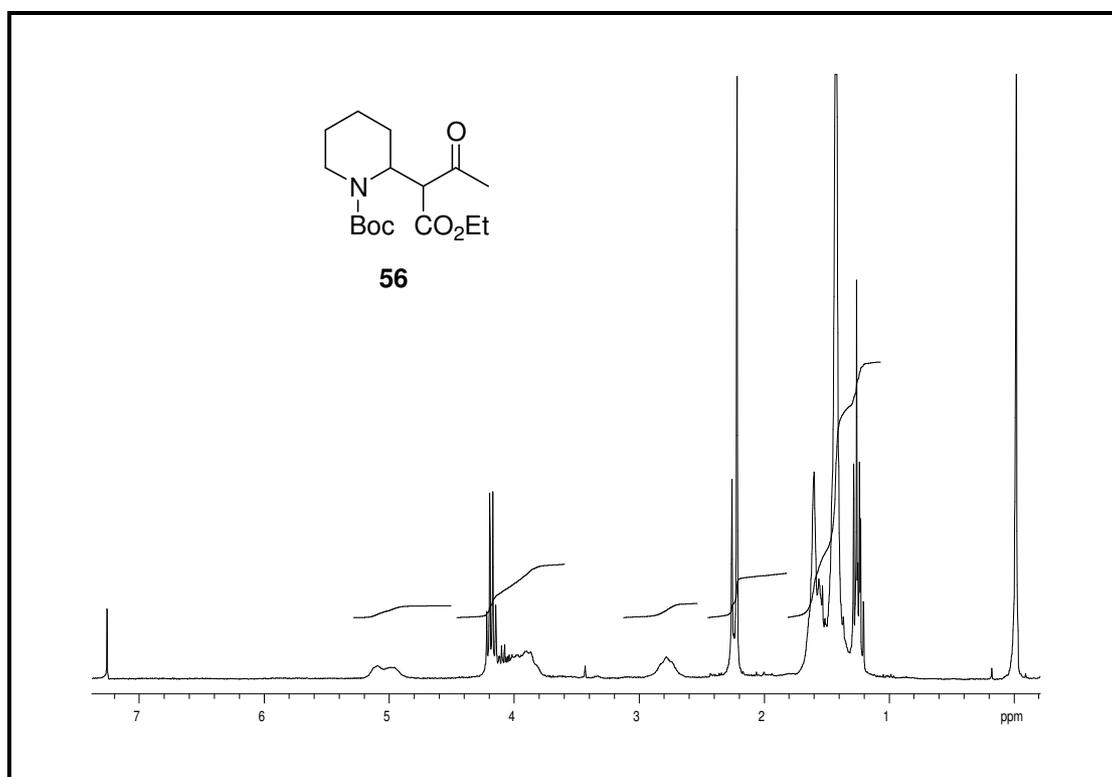
Espectro de **IV** (filme): composto **53**

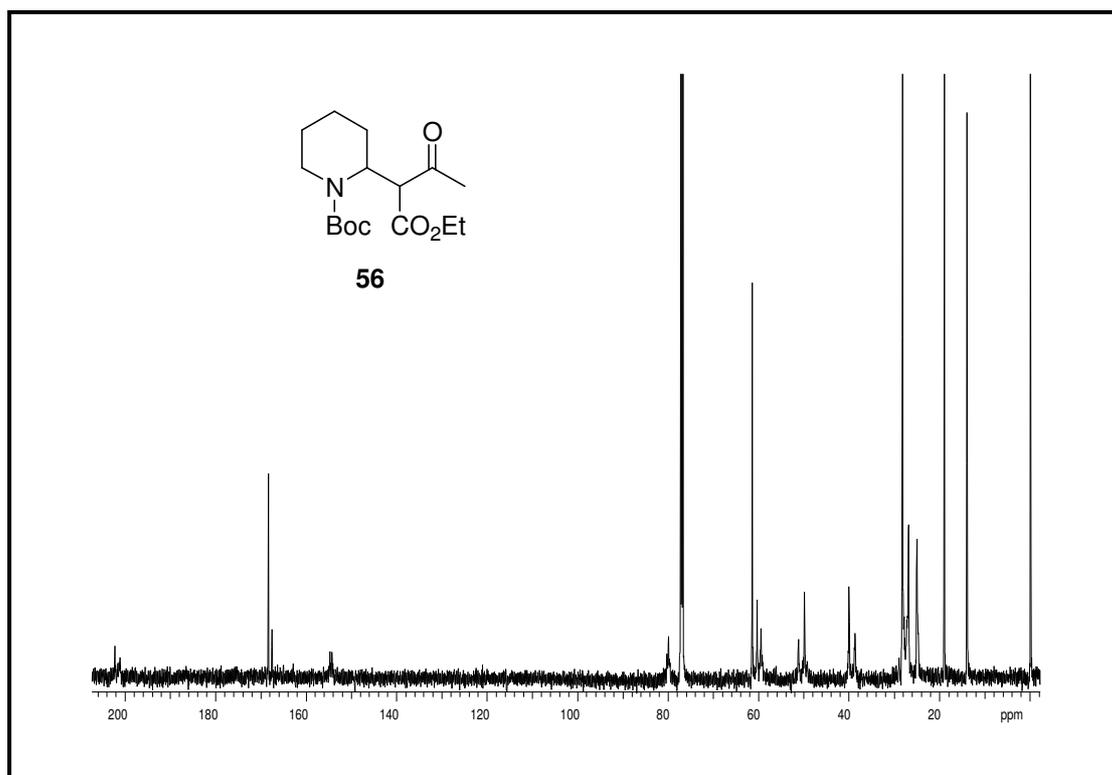
Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, 50⁰C): composto **53**Espectro de ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, 50⁰C): composto **53**

Espectro de **IV** (filme): composto **54**Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): composto **54**

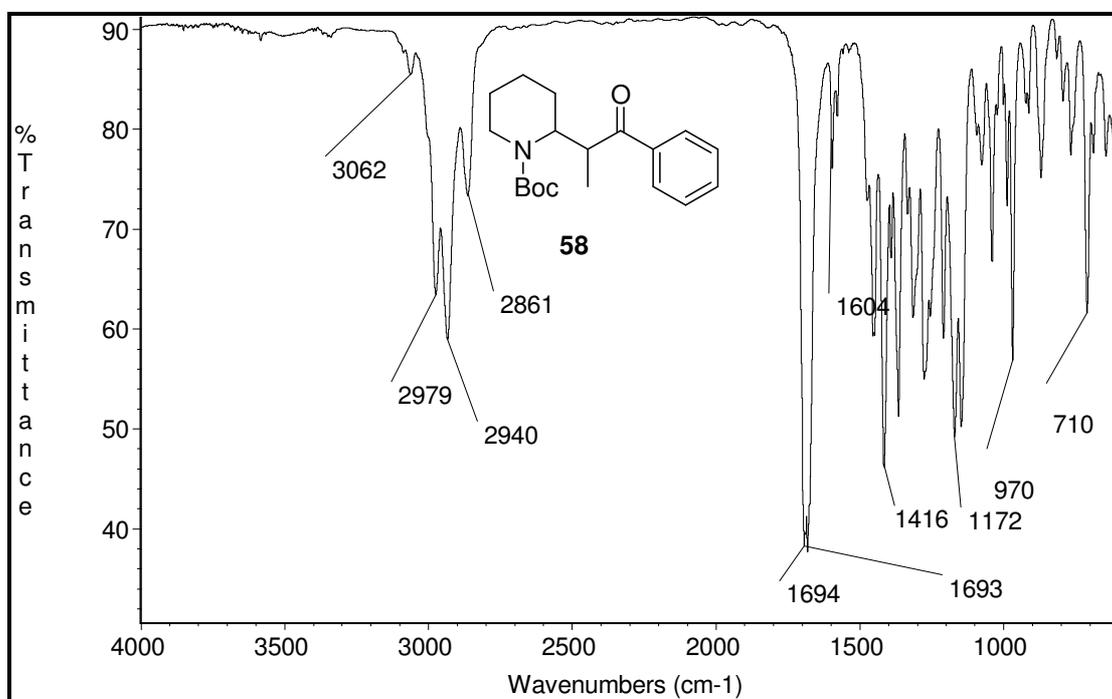
Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): composto **54**Espectro de IV (filme): composto **55**

Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): composto **55**Espectro de ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): composto **55**

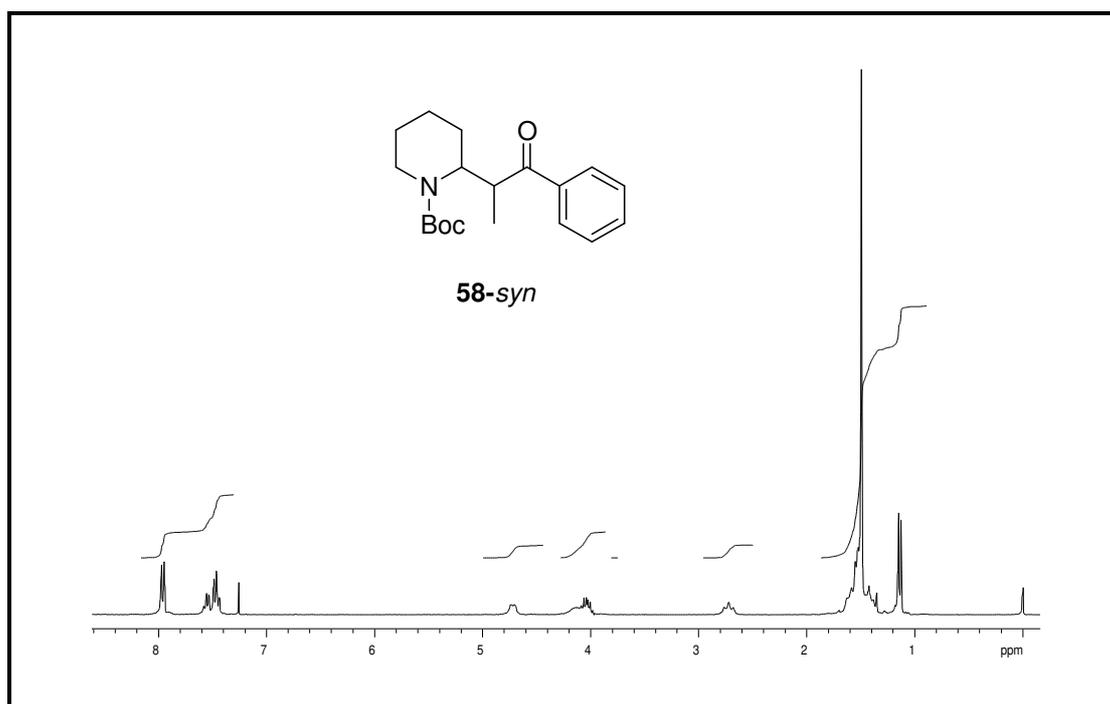
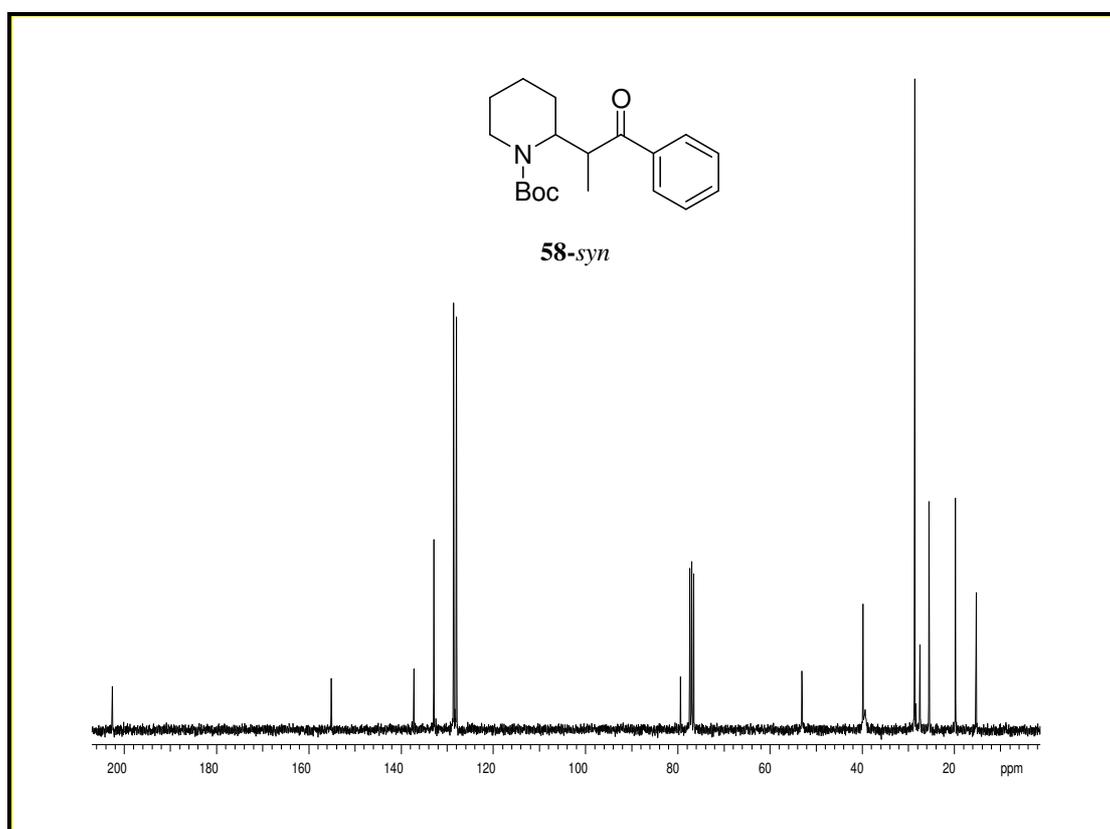
Espectro de **IV** (filme): composto **56**Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): composto **56**

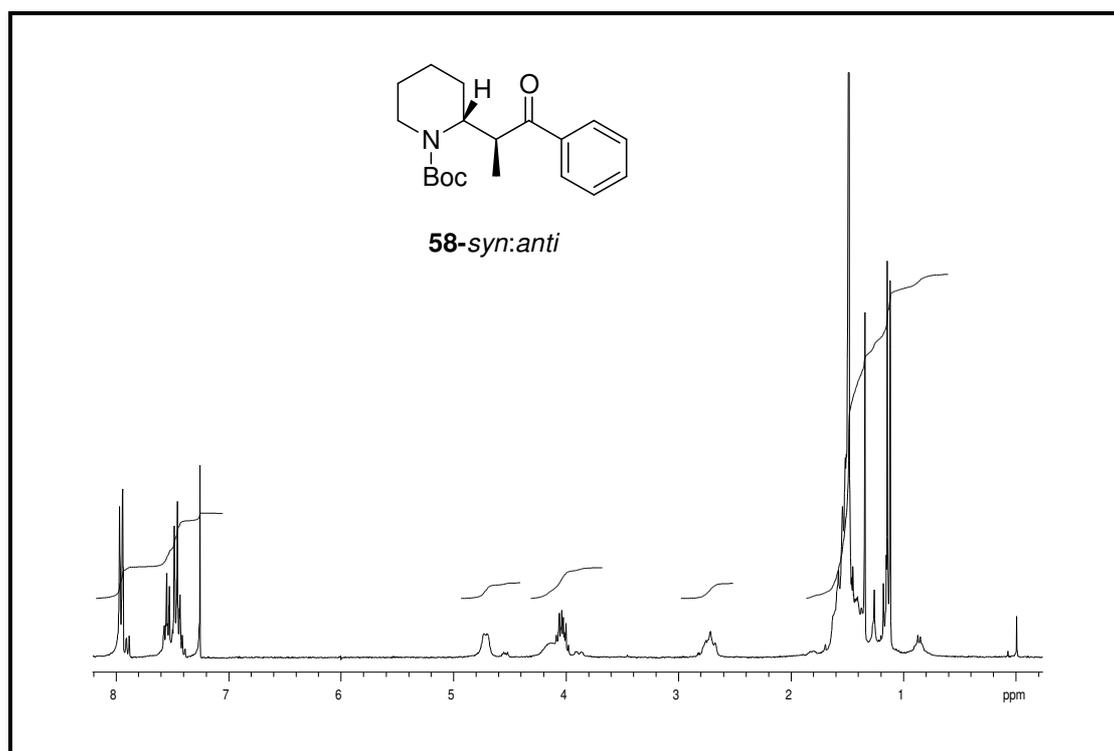
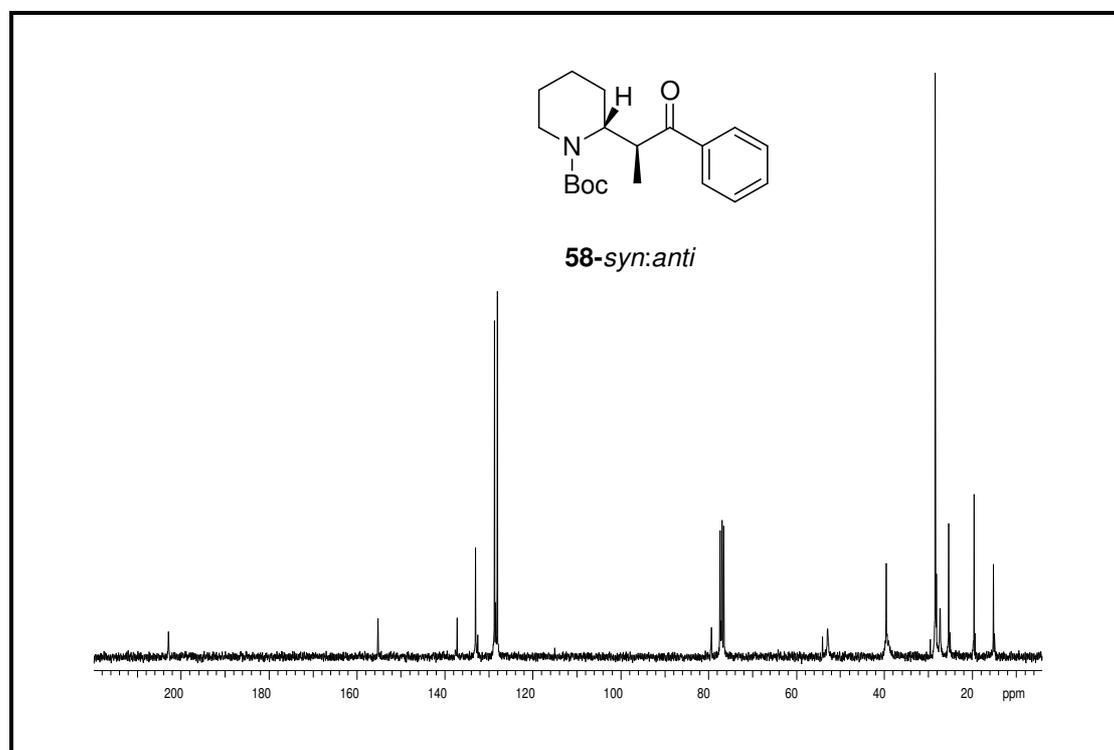


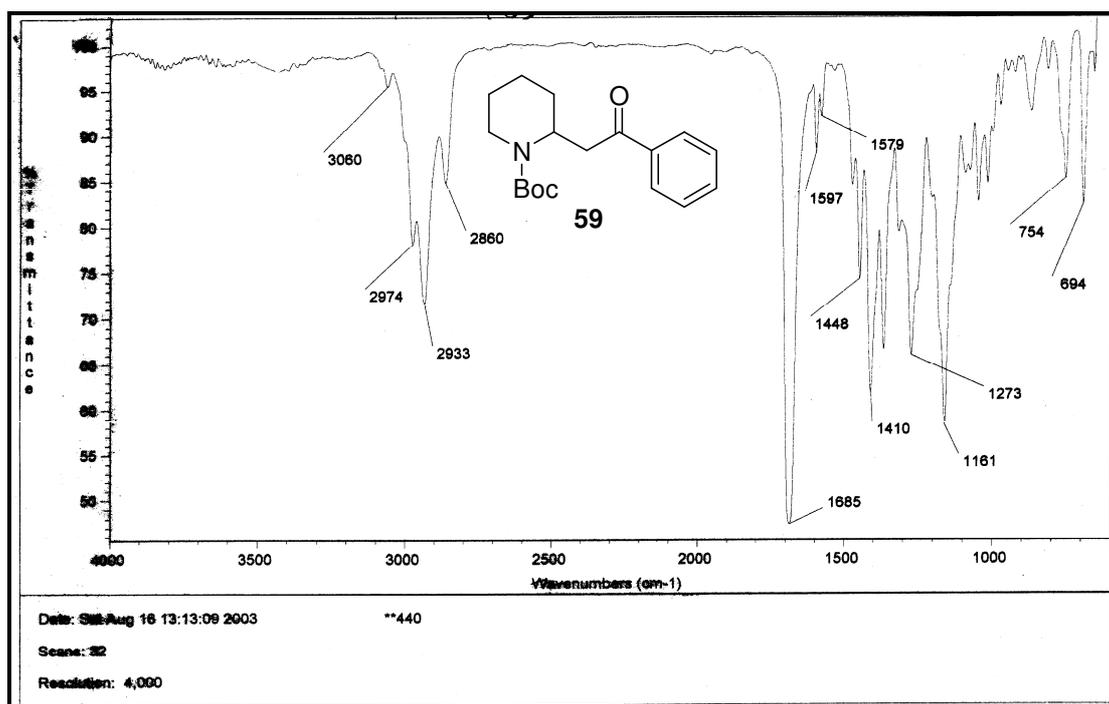
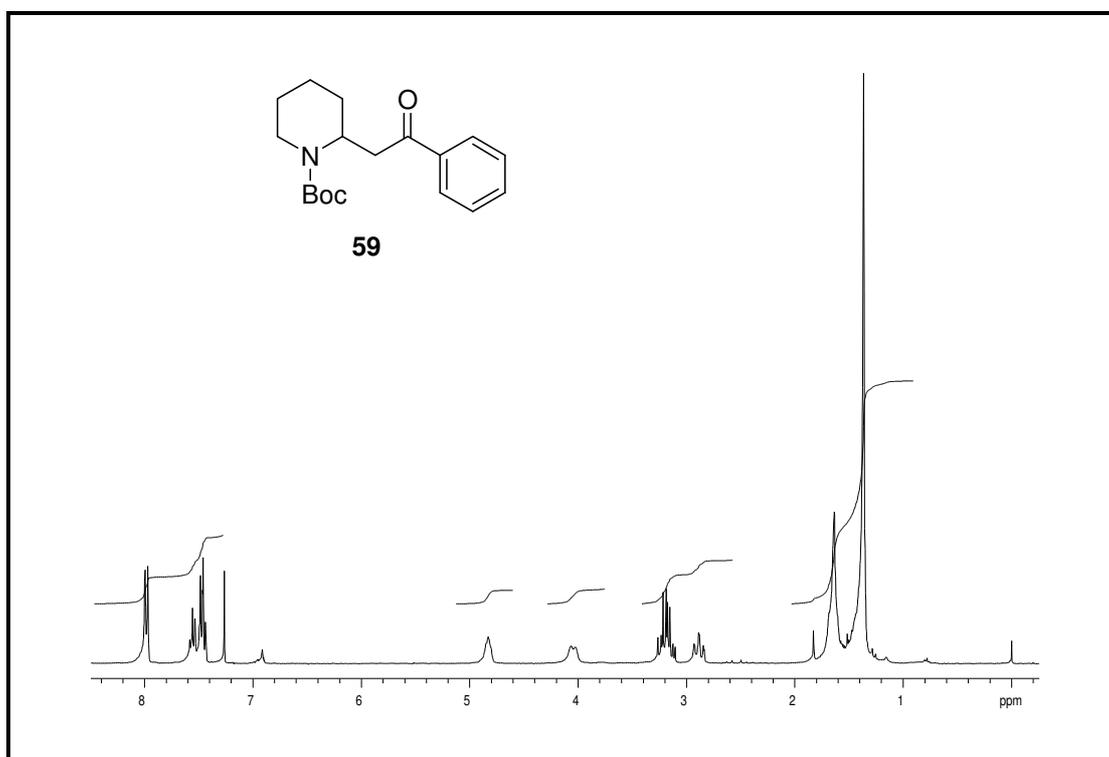
Espectro de ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3): composto **56**

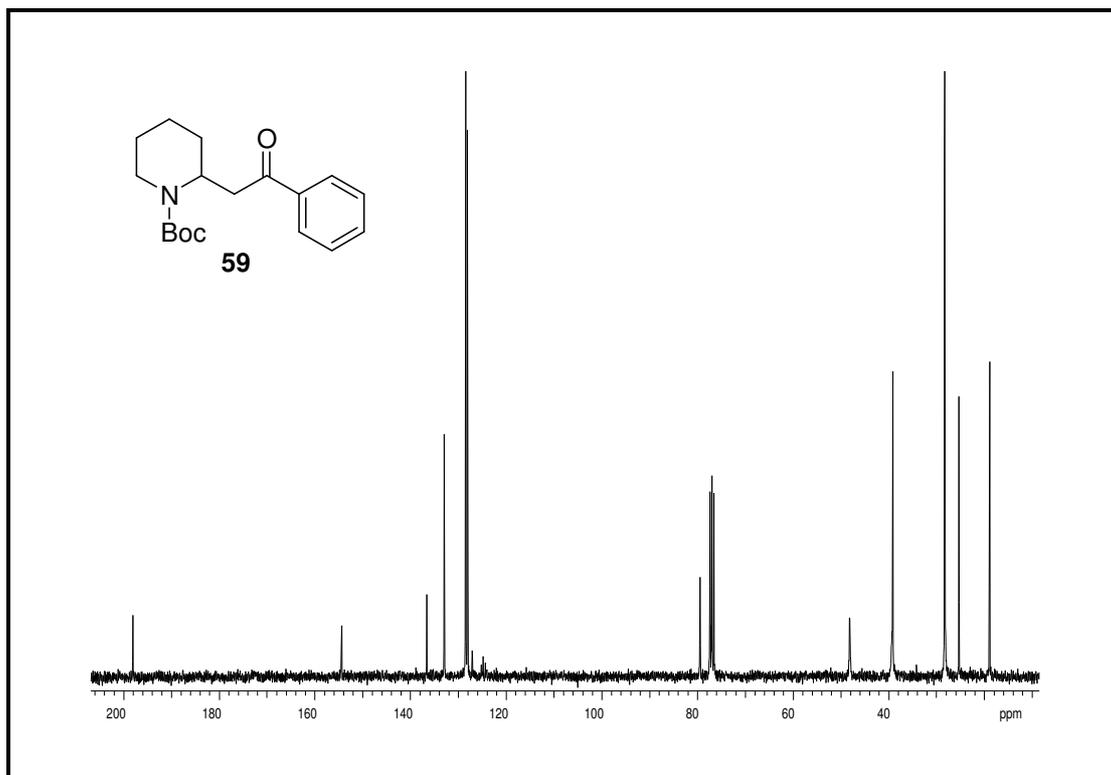
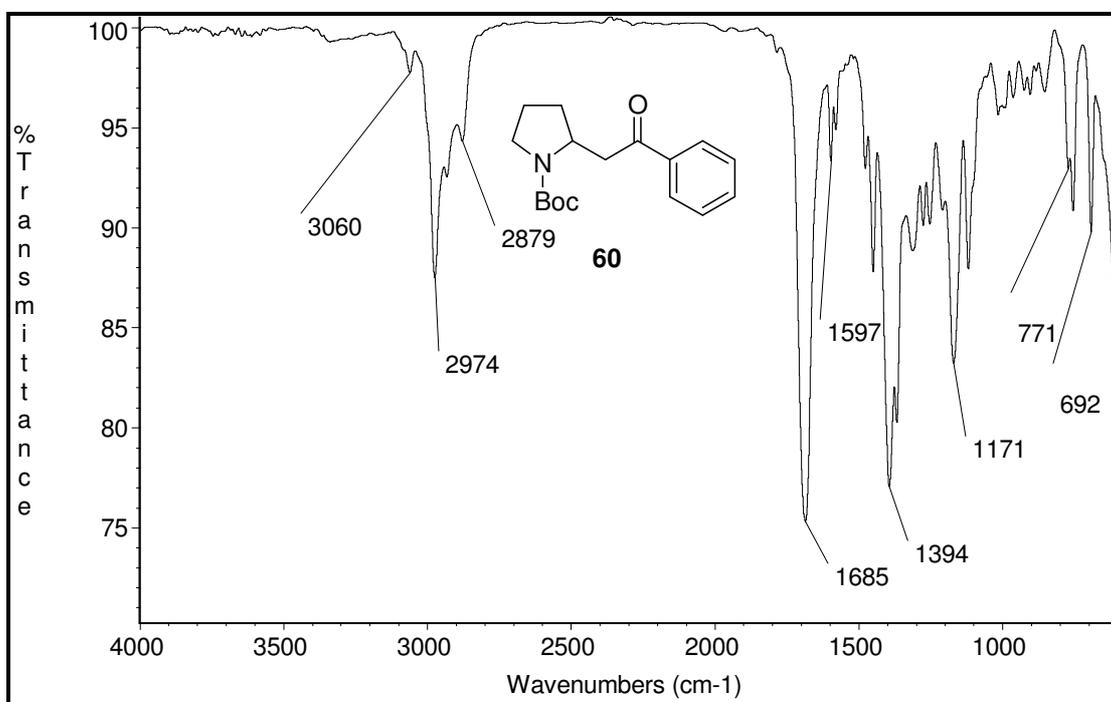


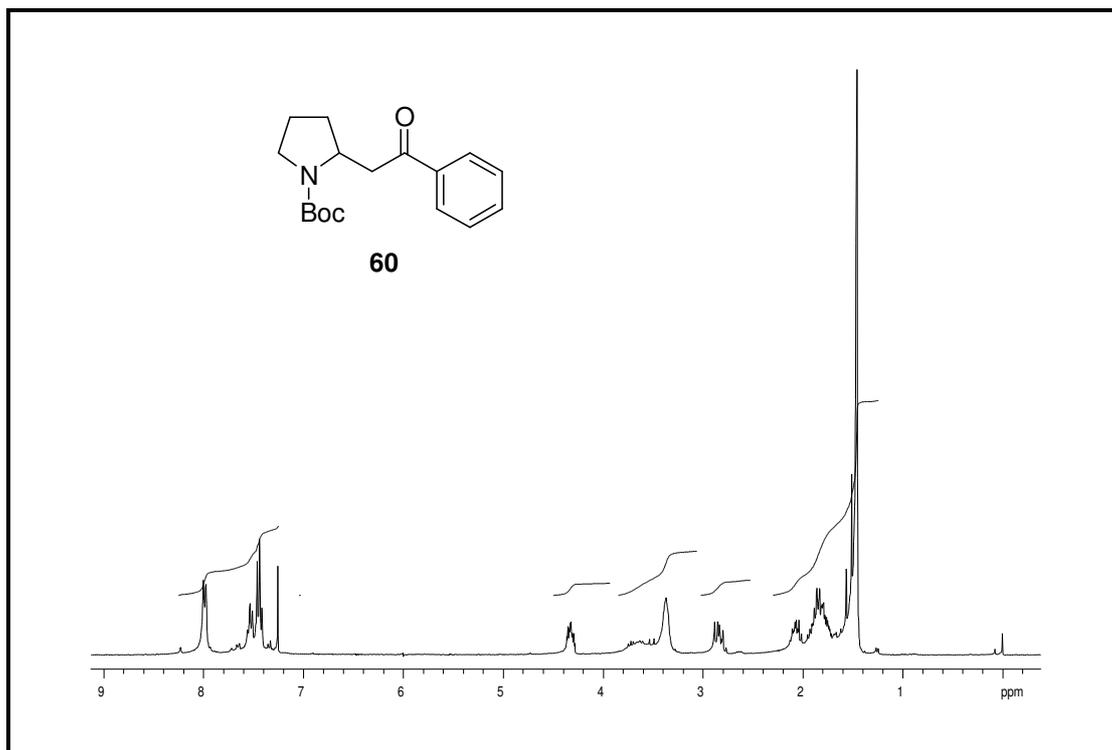
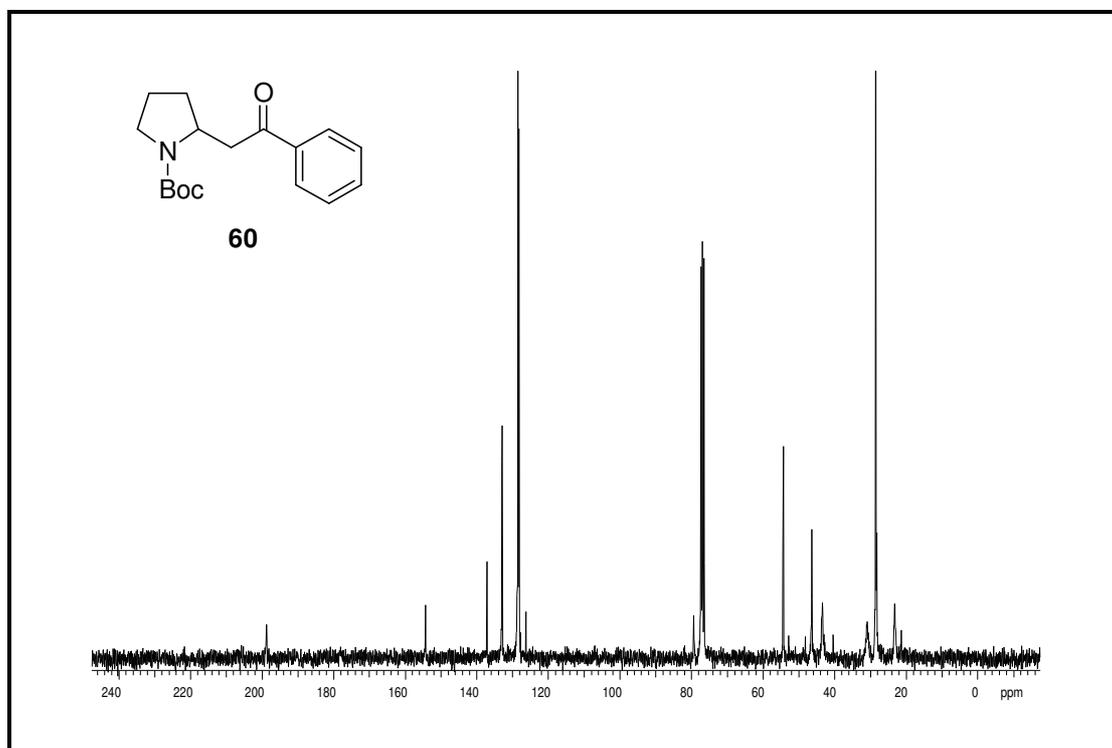
Espectro de **IV** (filme): composto **58** *syn*

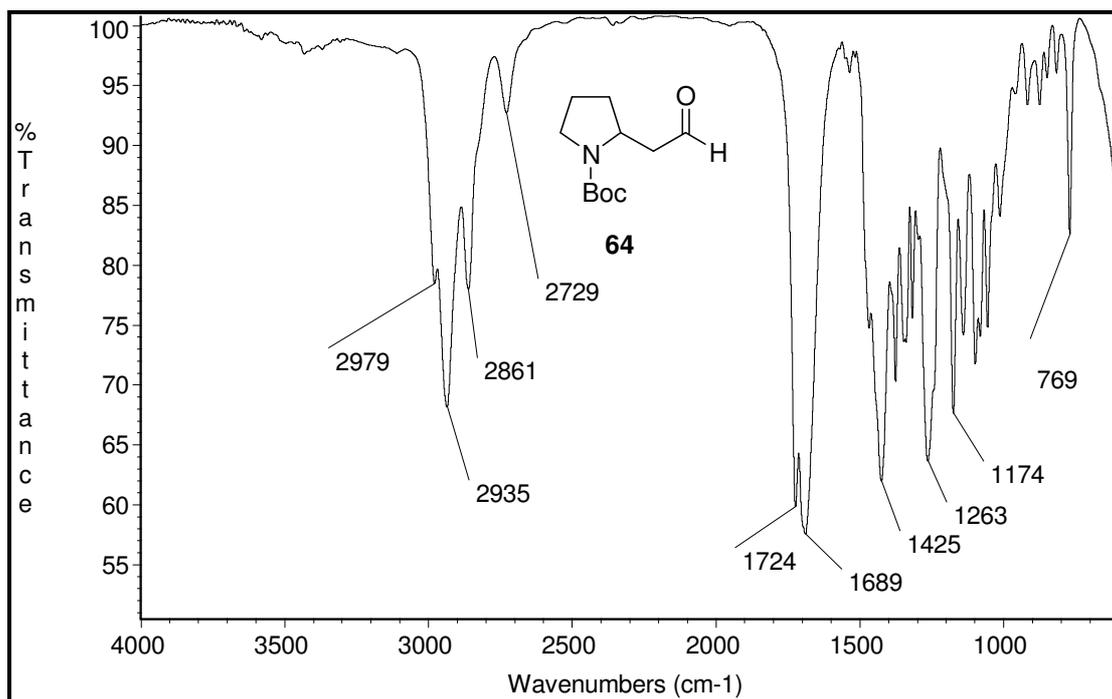
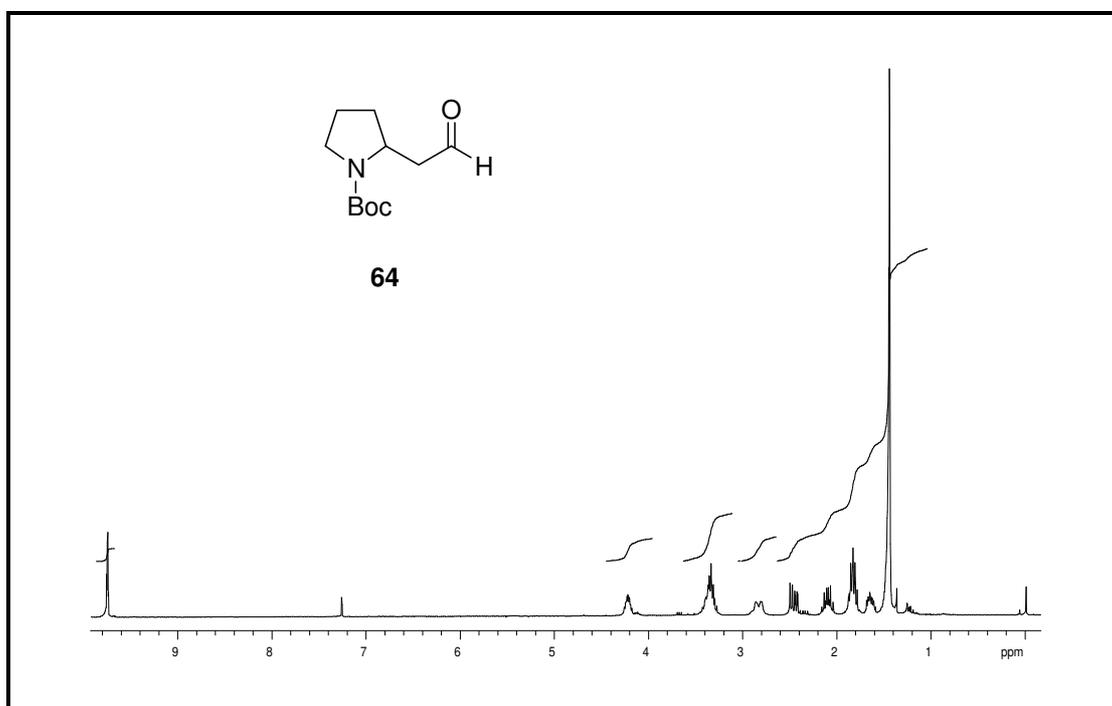
Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, 55°C): composto **58-syn**Espectro de ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, 55°C): composto **58-syn**

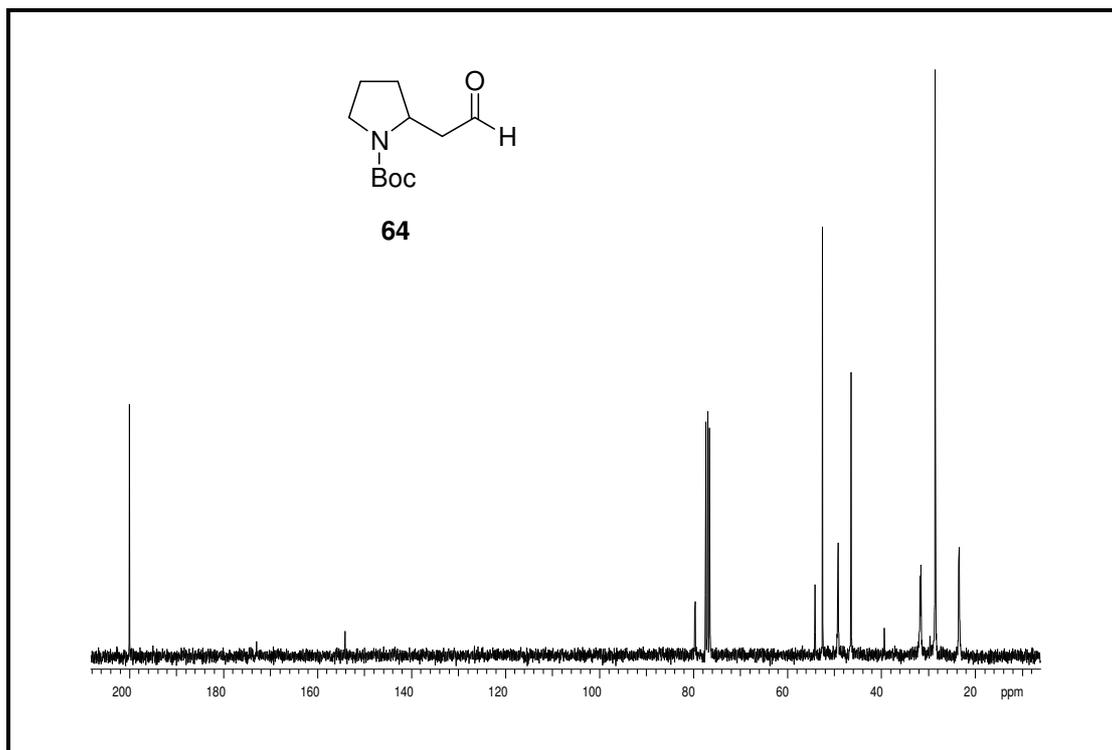
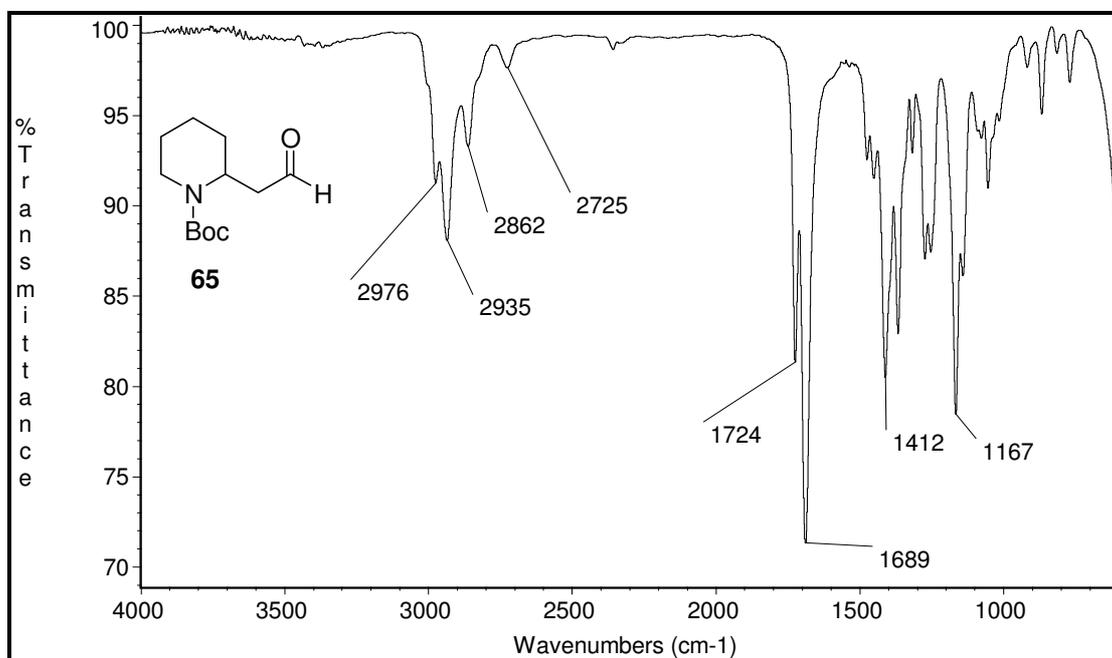
Espectro de $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3 , 50°C): composto **58-syn:anti**Espectro de $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3 , 50°C): composto **58-syn:anti**

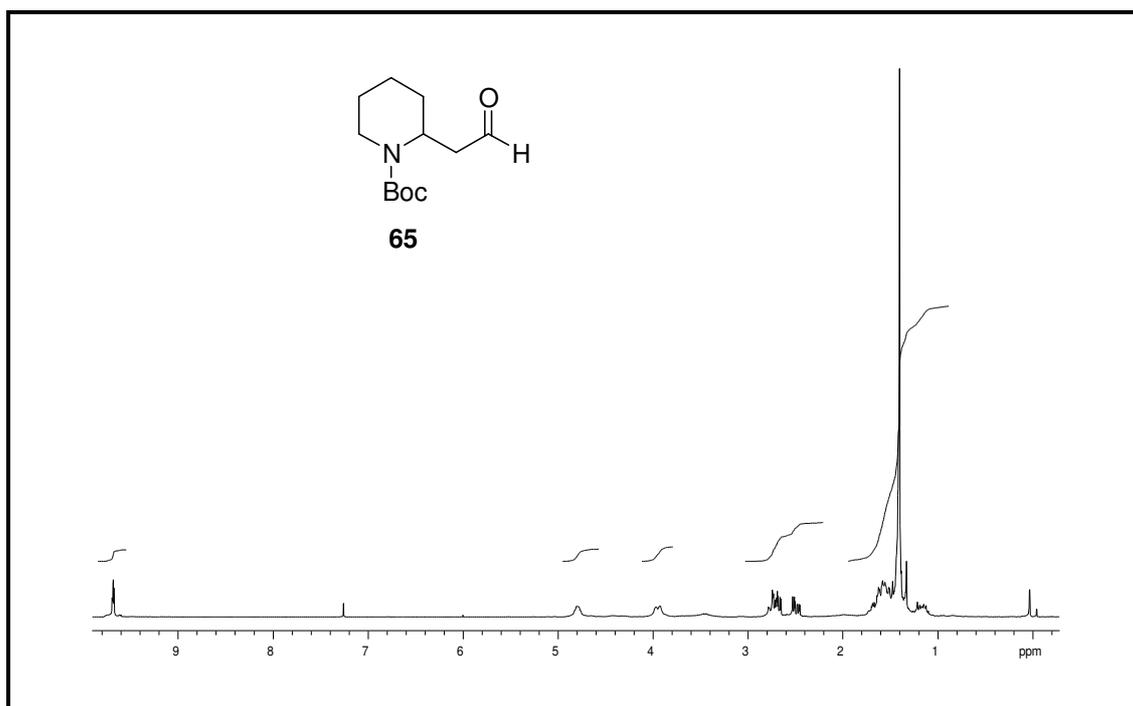
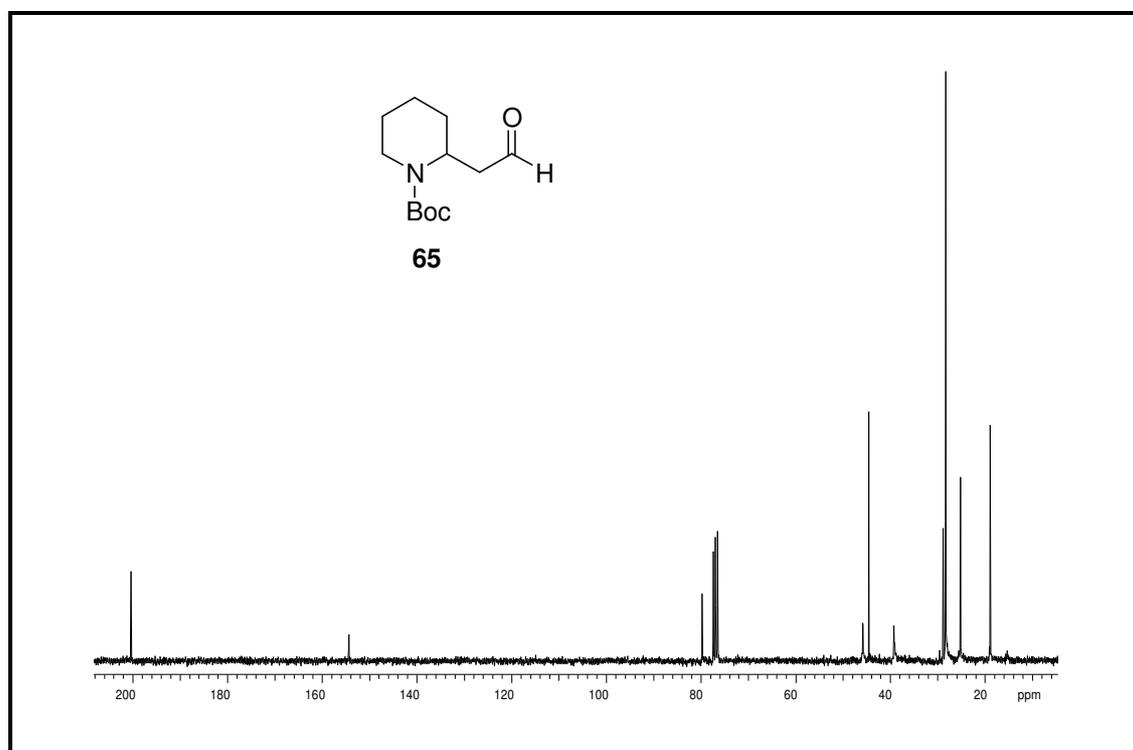
Espectro de IV (filme): composto **59**Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): composto **59**

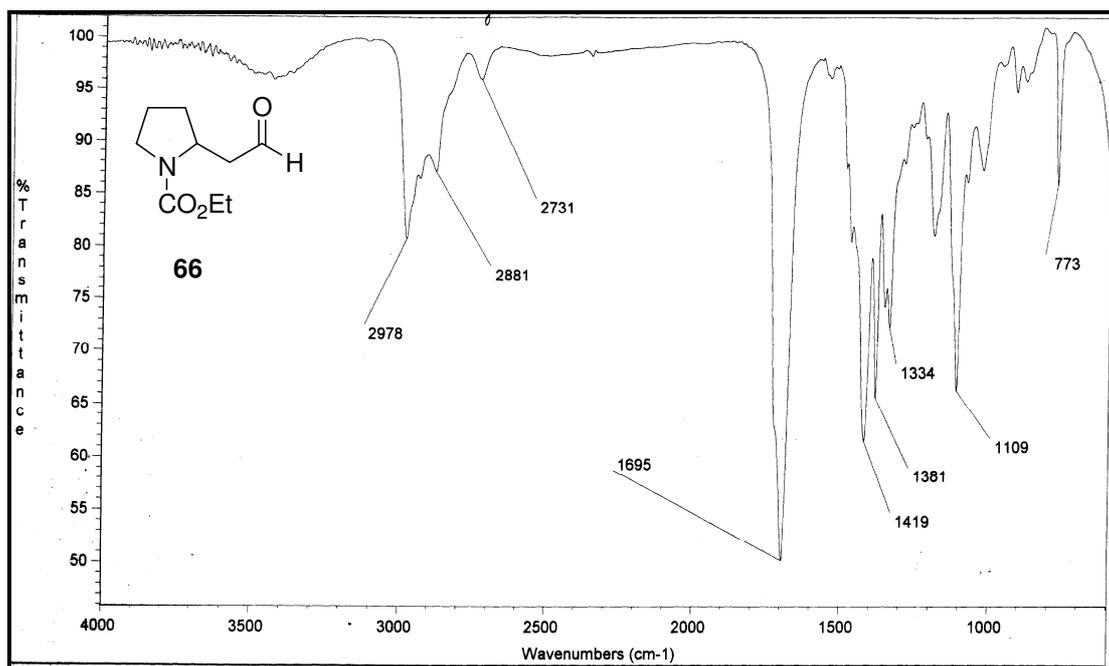
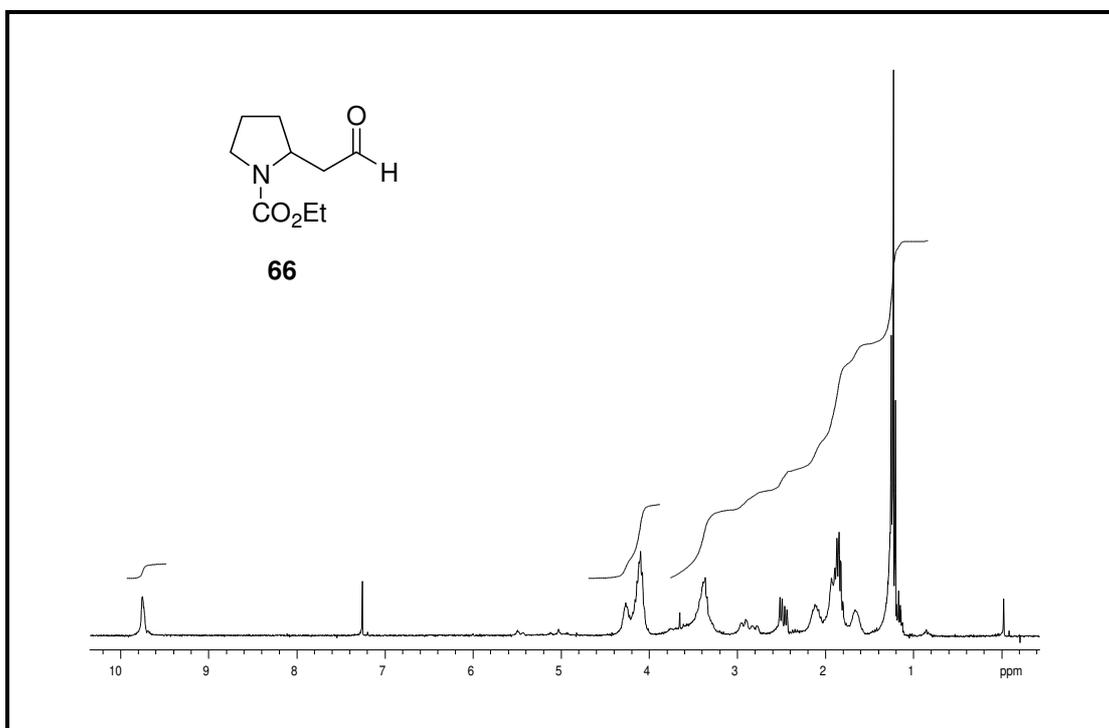
Espectro de ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): composto **59**Espectro de **IV** (filme): composto **60**

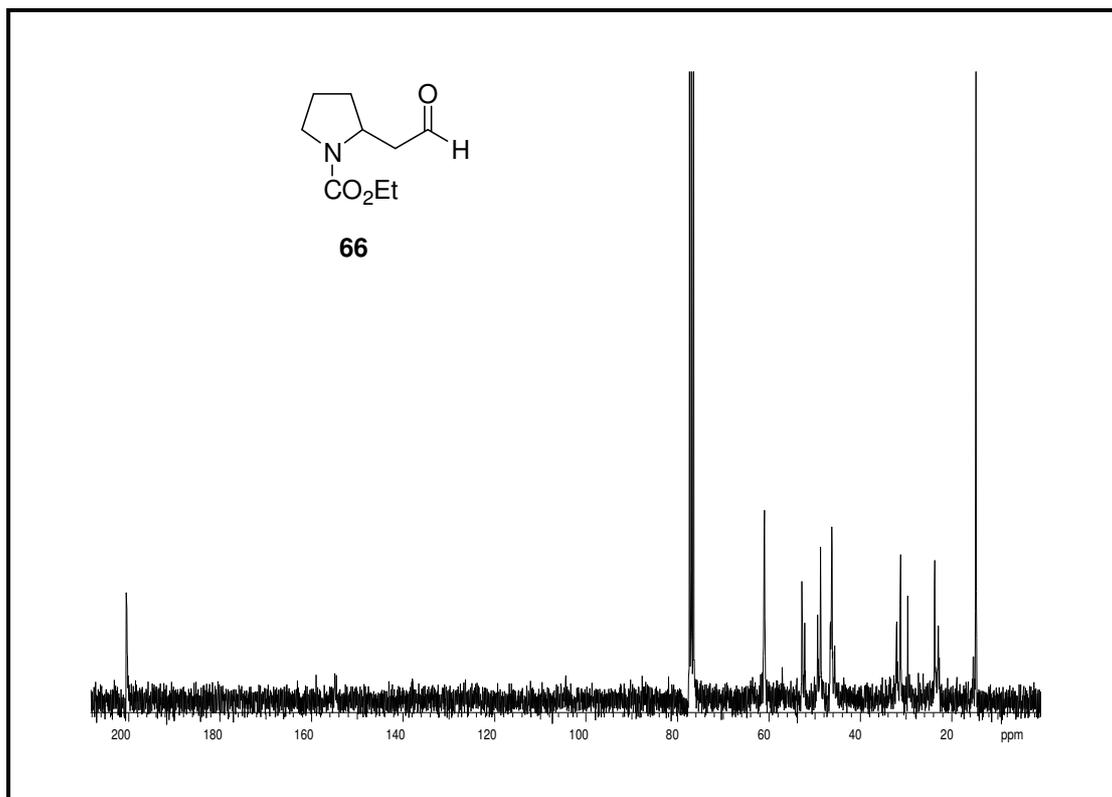
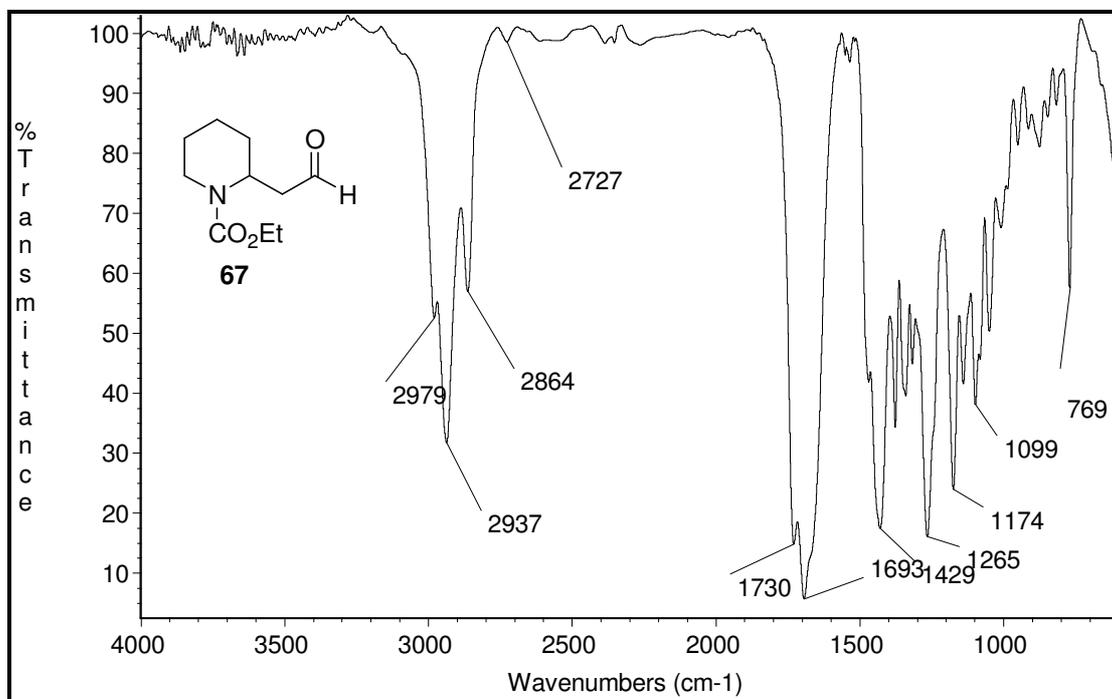
Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, 50⁰C): composto **60**Espectro de ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, 50⁰C): composto **60**

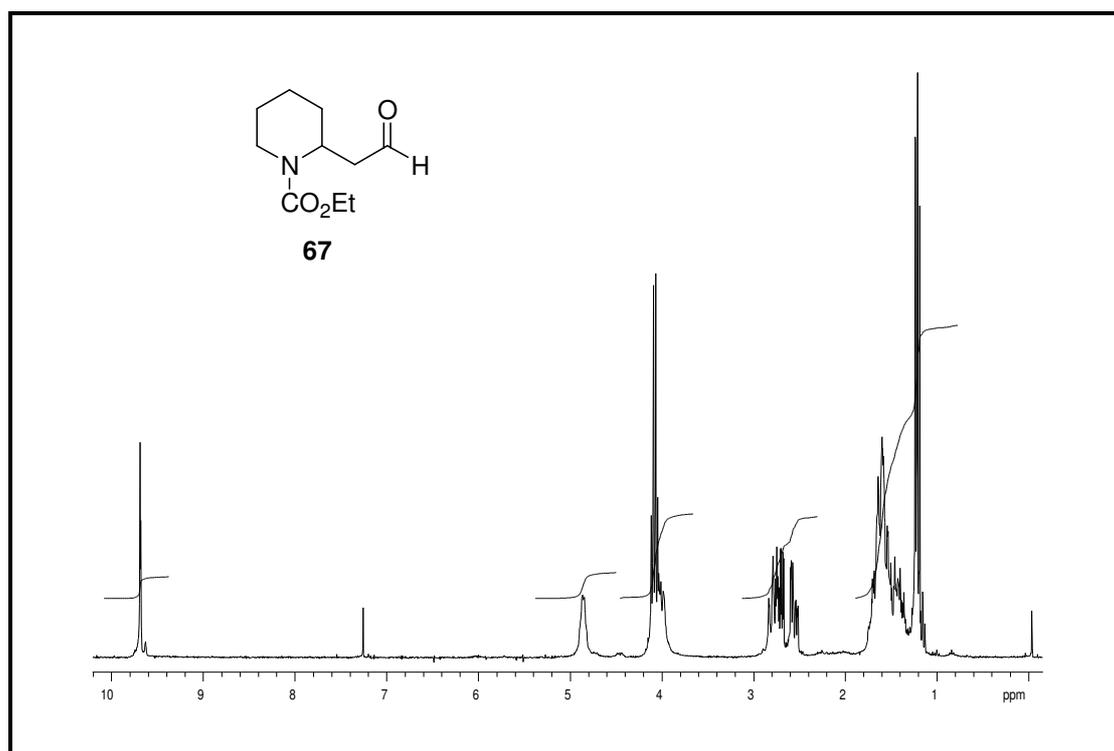
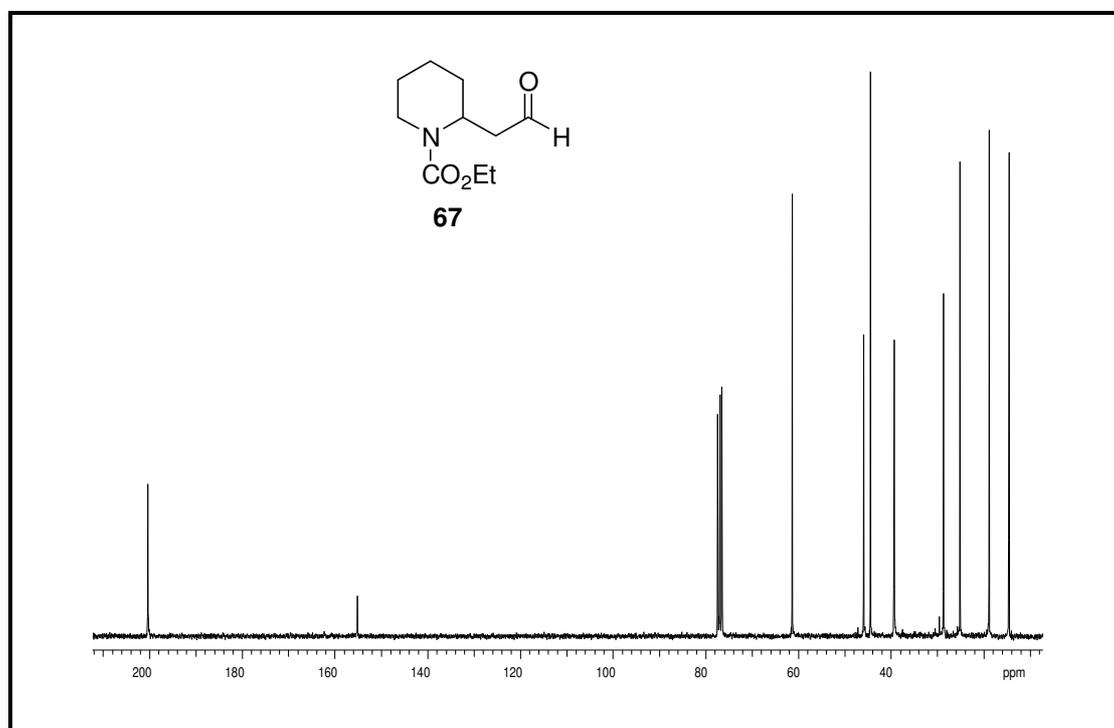
Espectro de **IV** (filme): composto **64**Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, 60⁰C): composto **64**

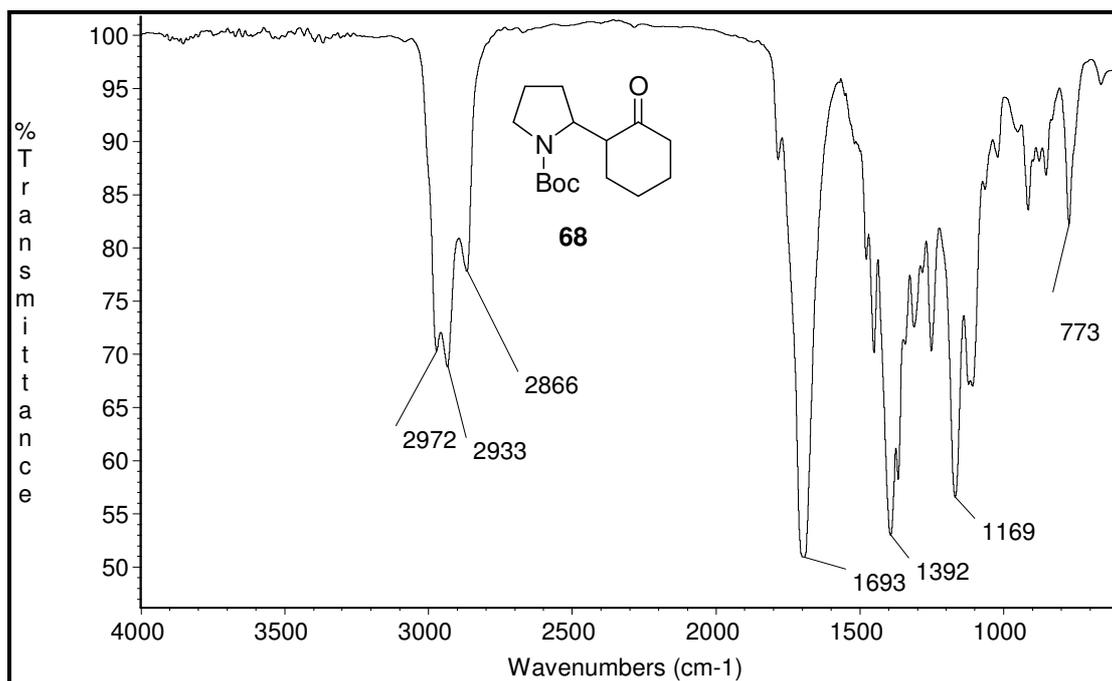
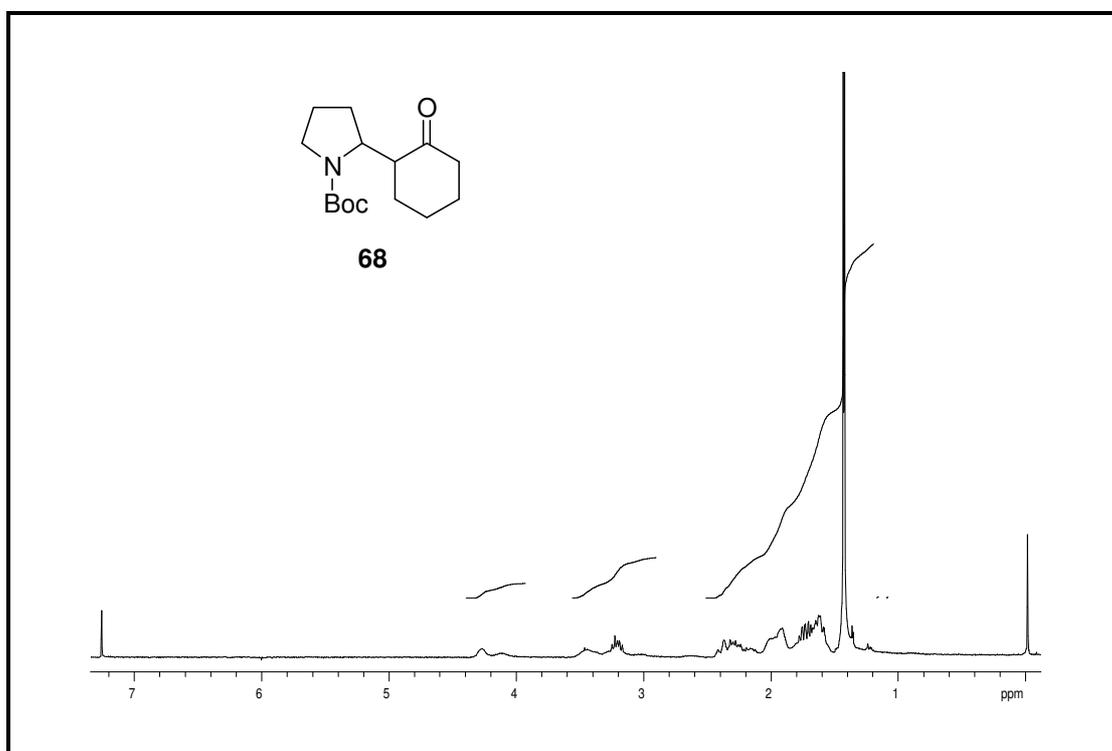
Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl₃, 60⁰C): composto **64**Espectro de **IV** (filme): composto **65**

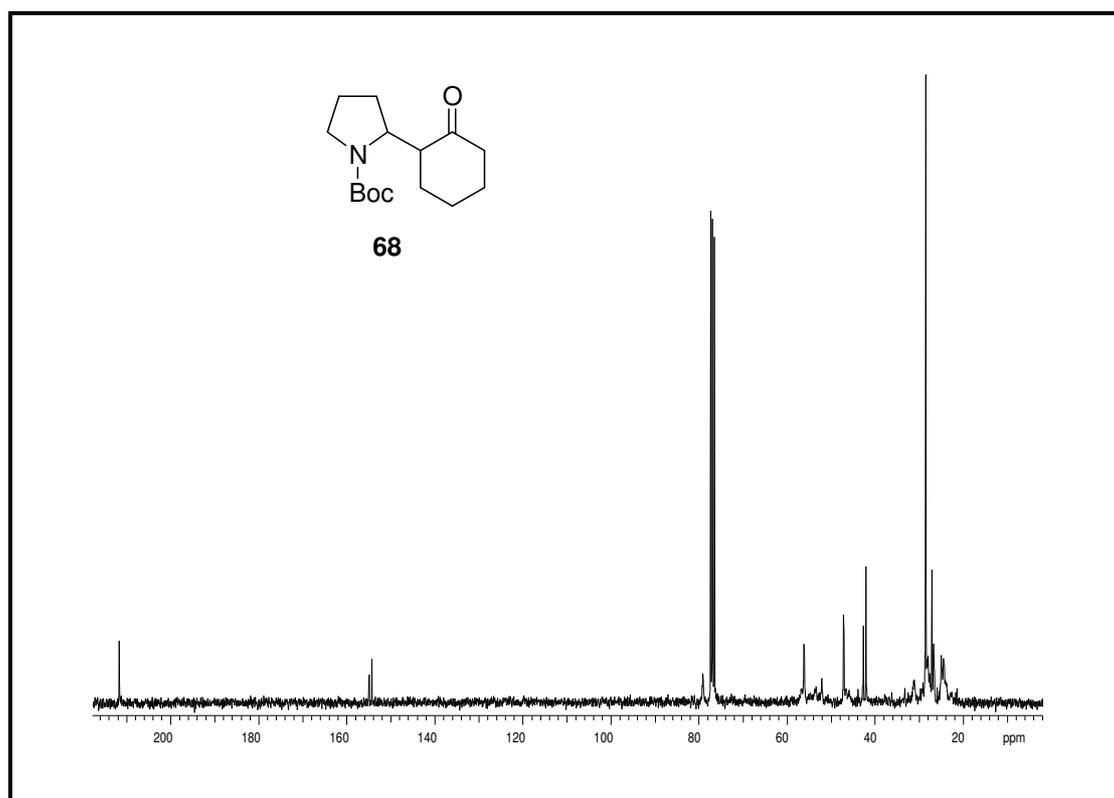
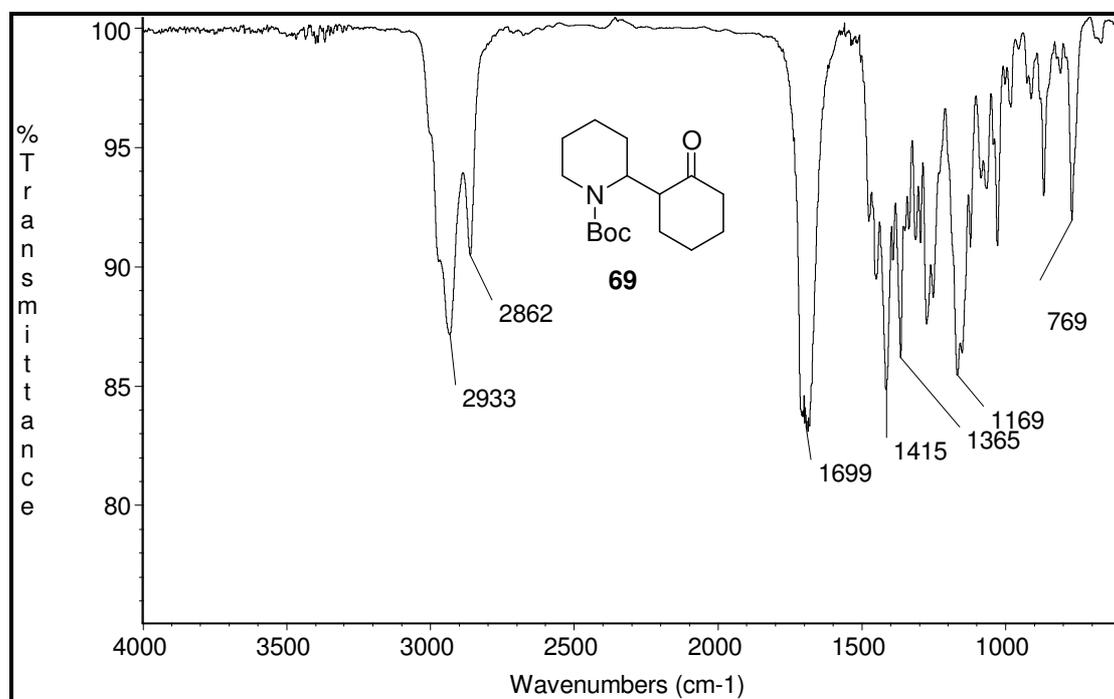
Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): composto **65**Espectro de ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): composto **65**

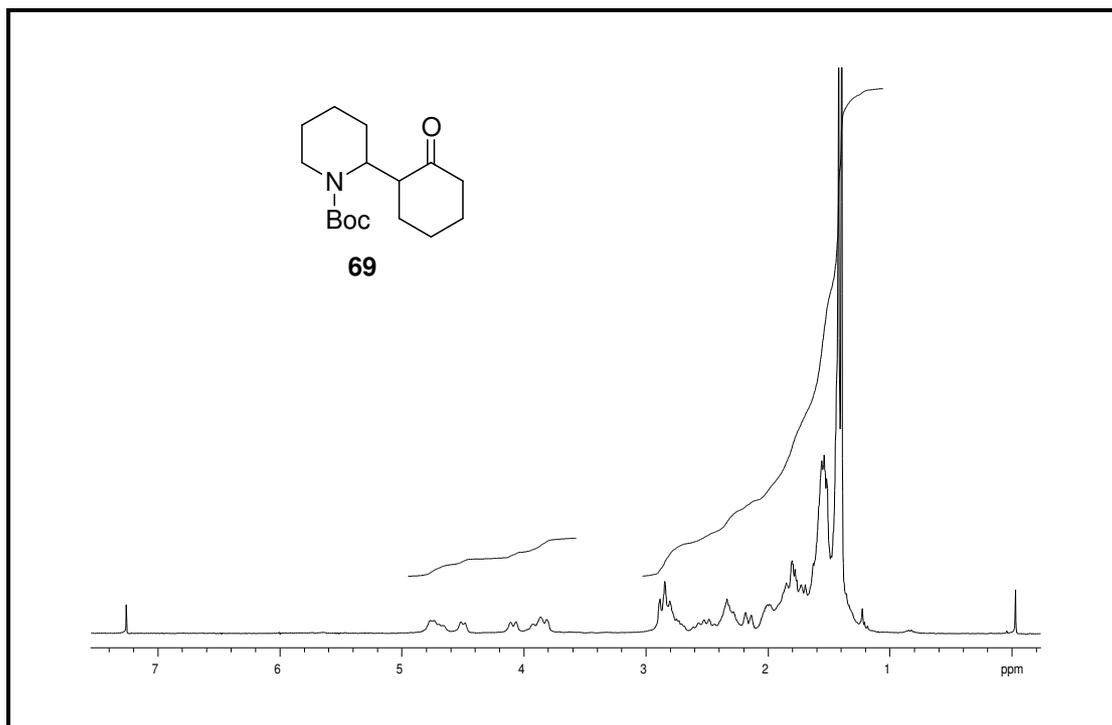
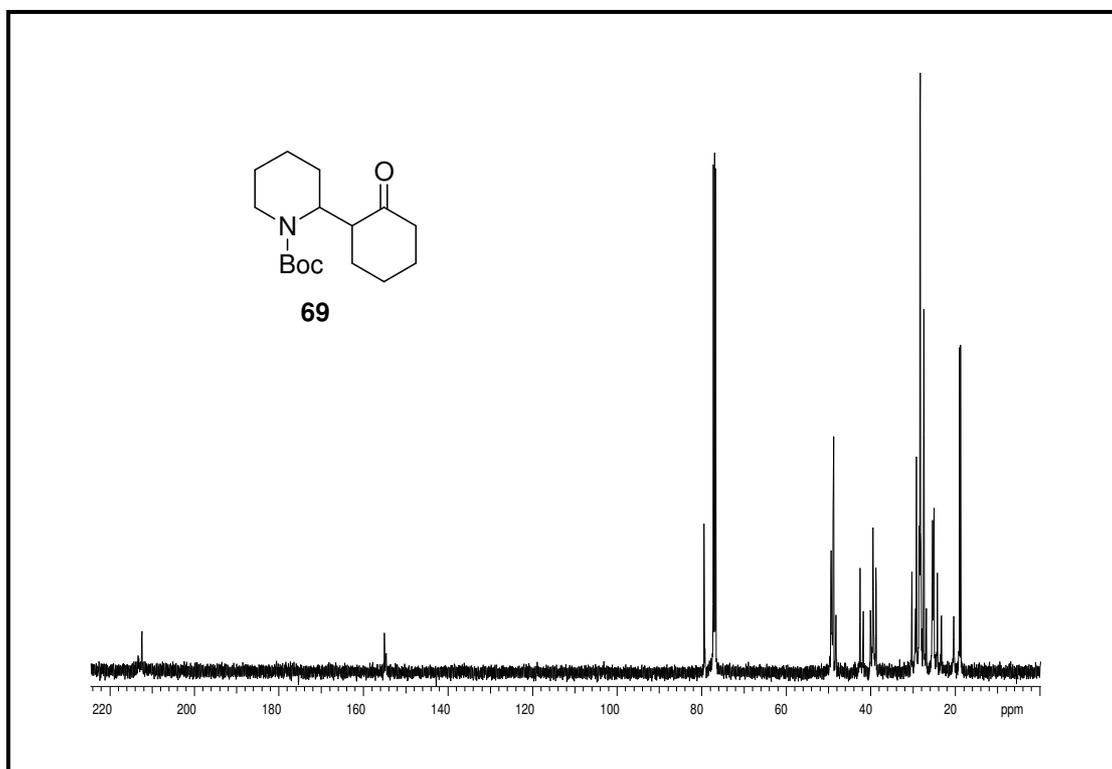
Espectro de **IV** (filme): composto **66**Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): composto **66**

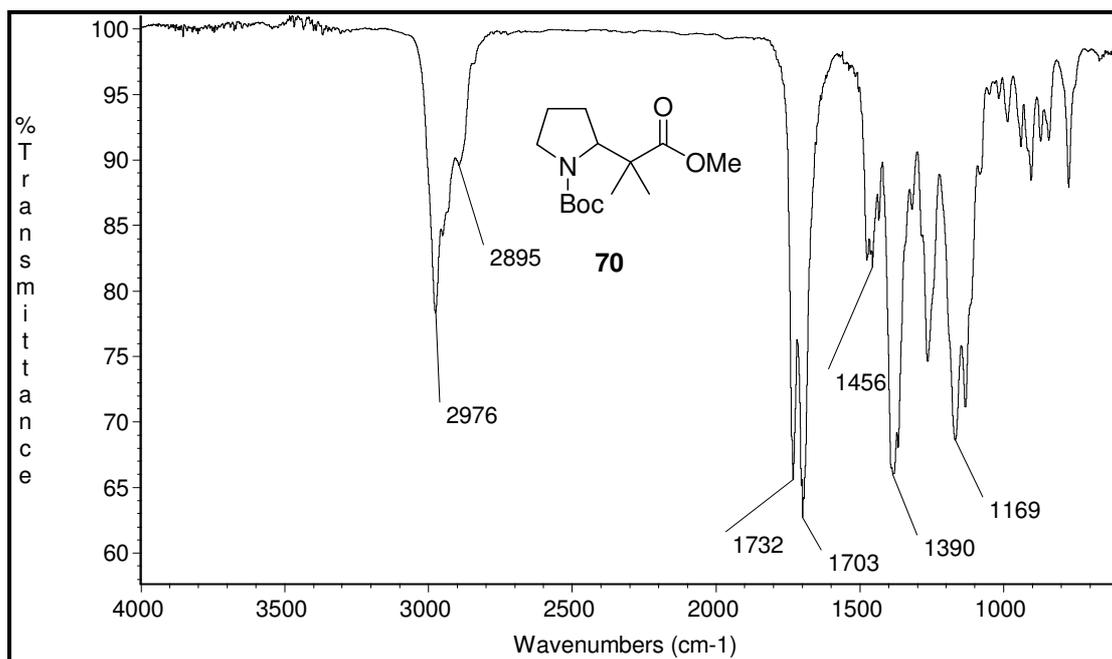
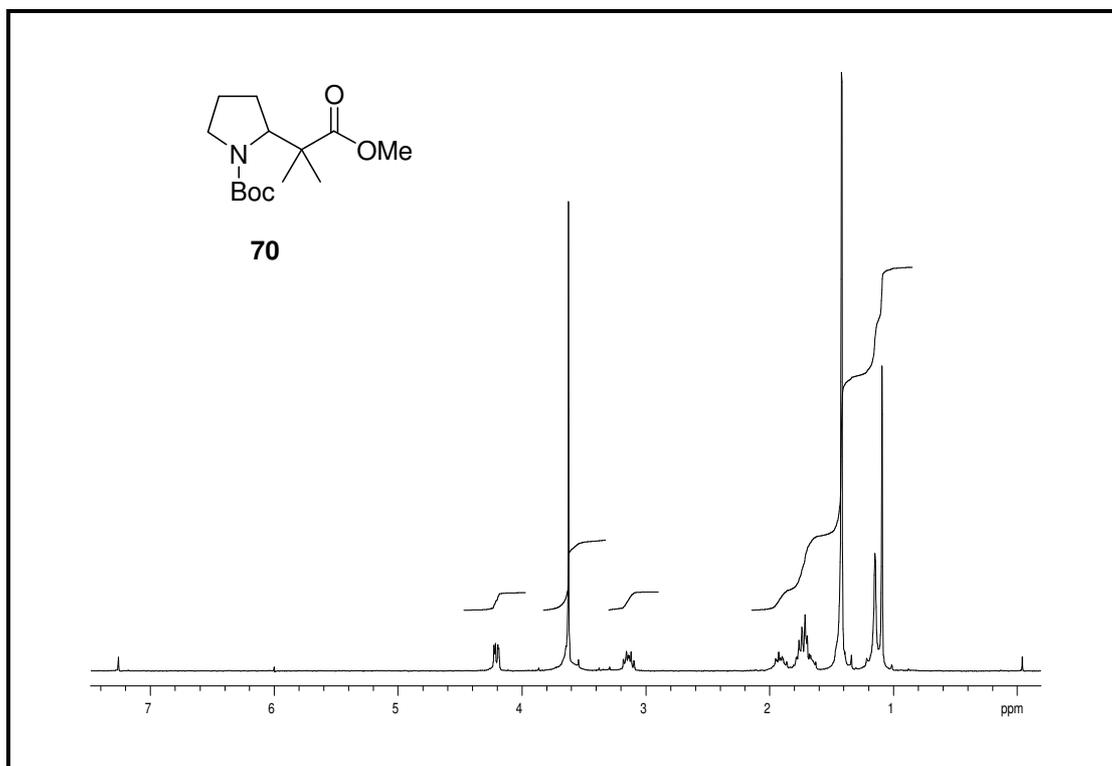
Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): composto **66**Espectro de **IV** (filme): composto **67**

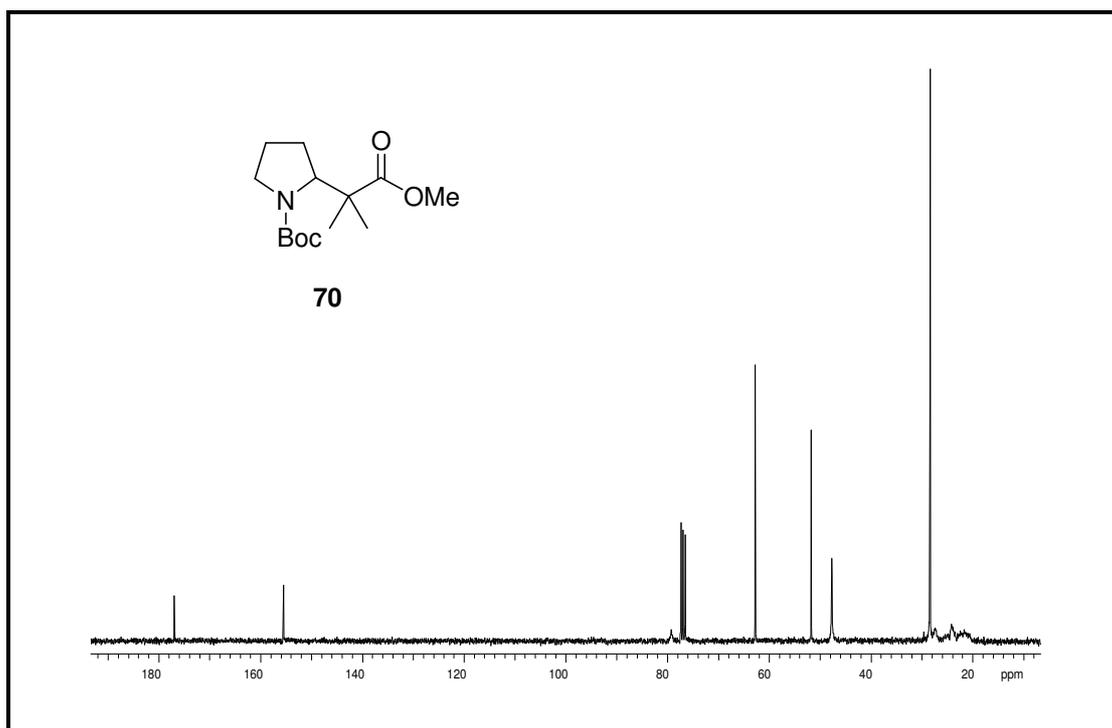
Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): composto **67**Espectro de ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): composto **67**

Espectro de **IV** (filme): composto **68**Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): composto **68**

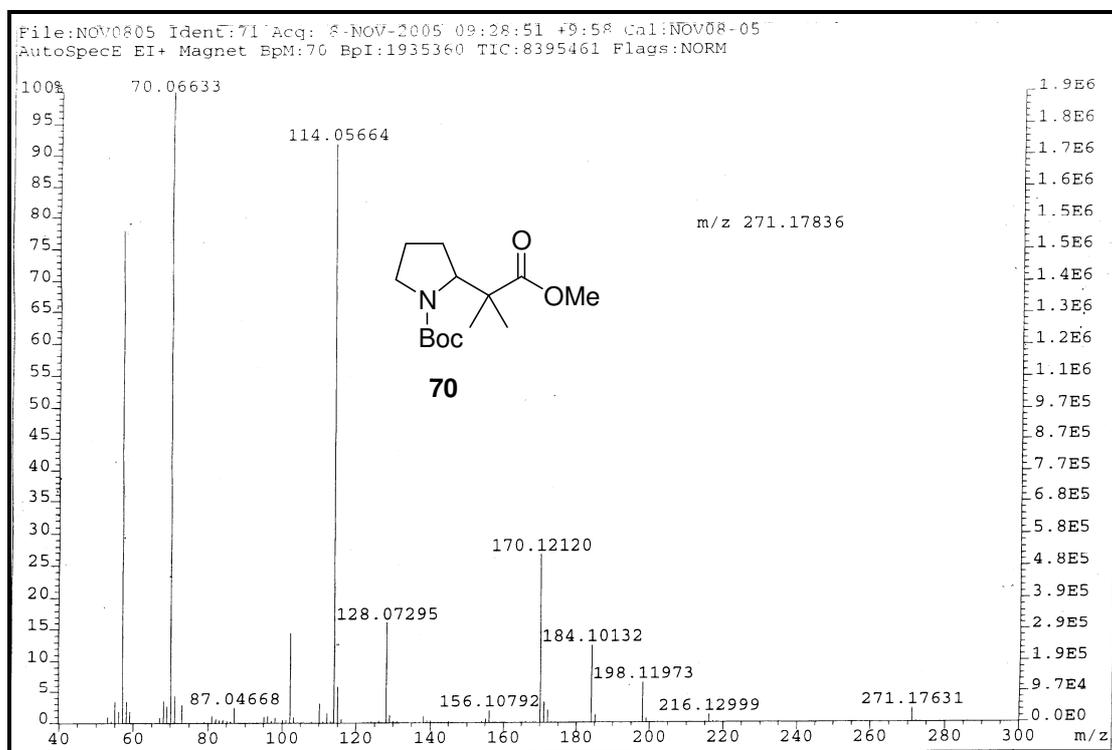
Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): composto **68**Espectro de **IV** (filme): composto **69**

Espectro de $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): composto **69**Espectro de $^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3): composto **69**

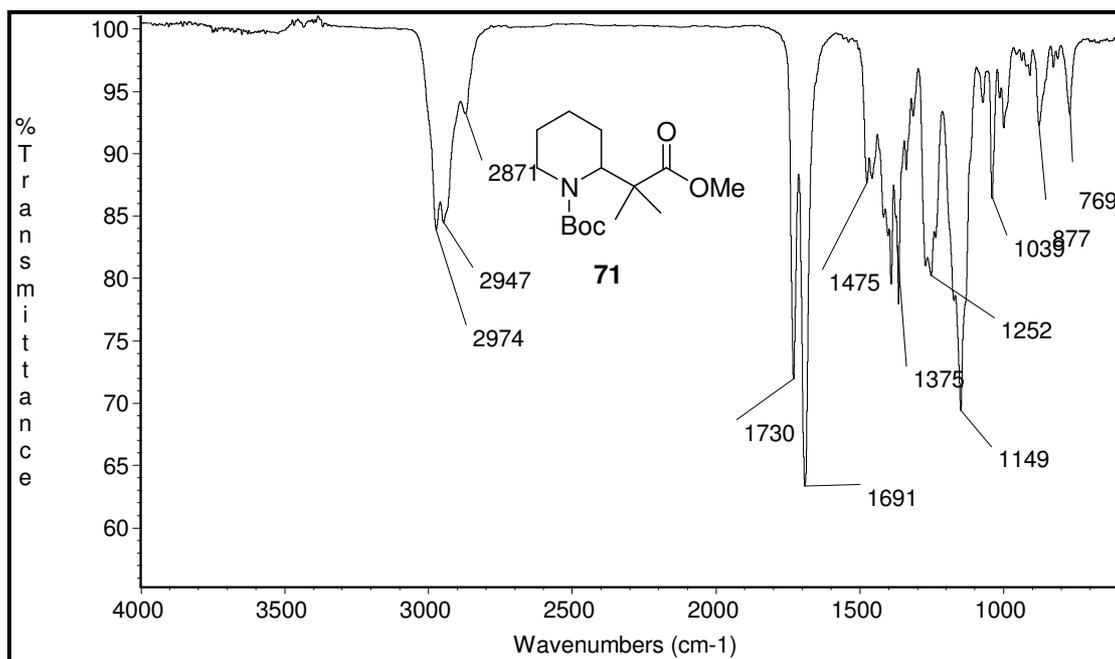
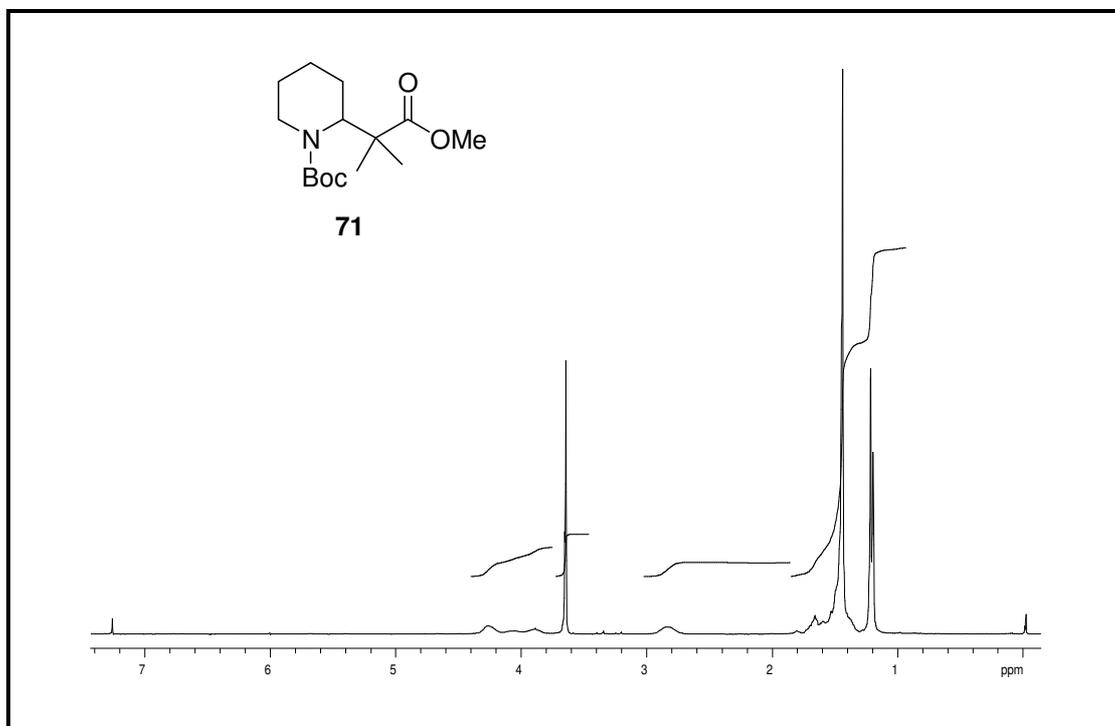
Espectro de **IV** (filme): composto **70**Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): composto **70**

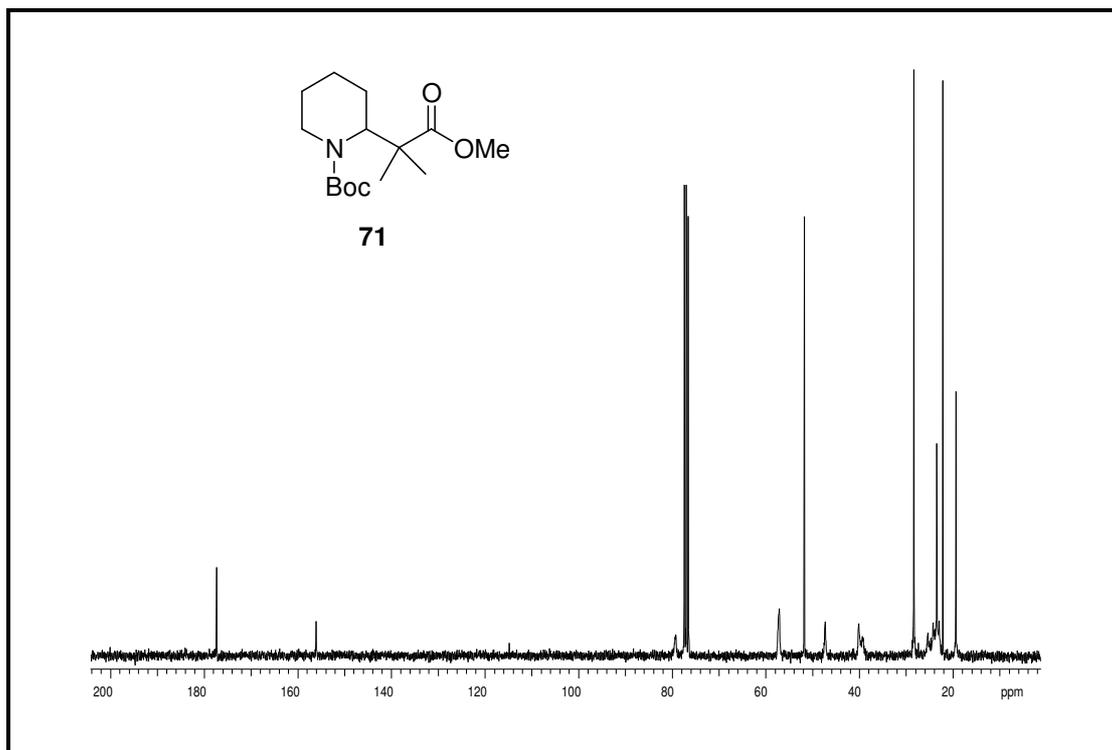
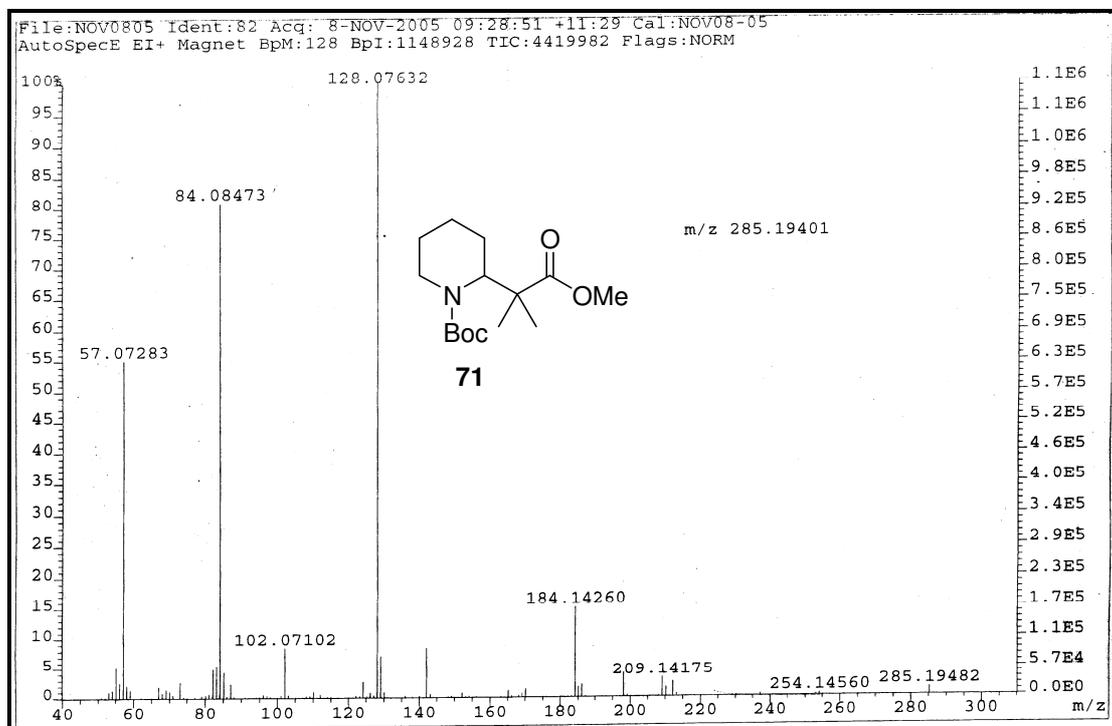


Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): composto **70**

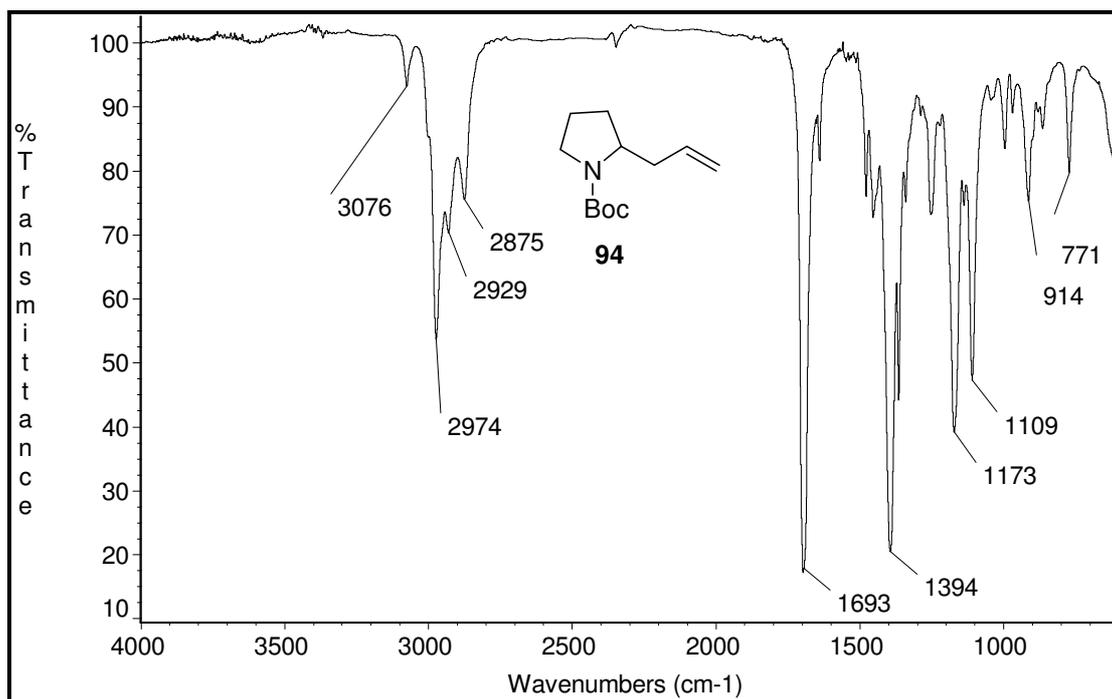
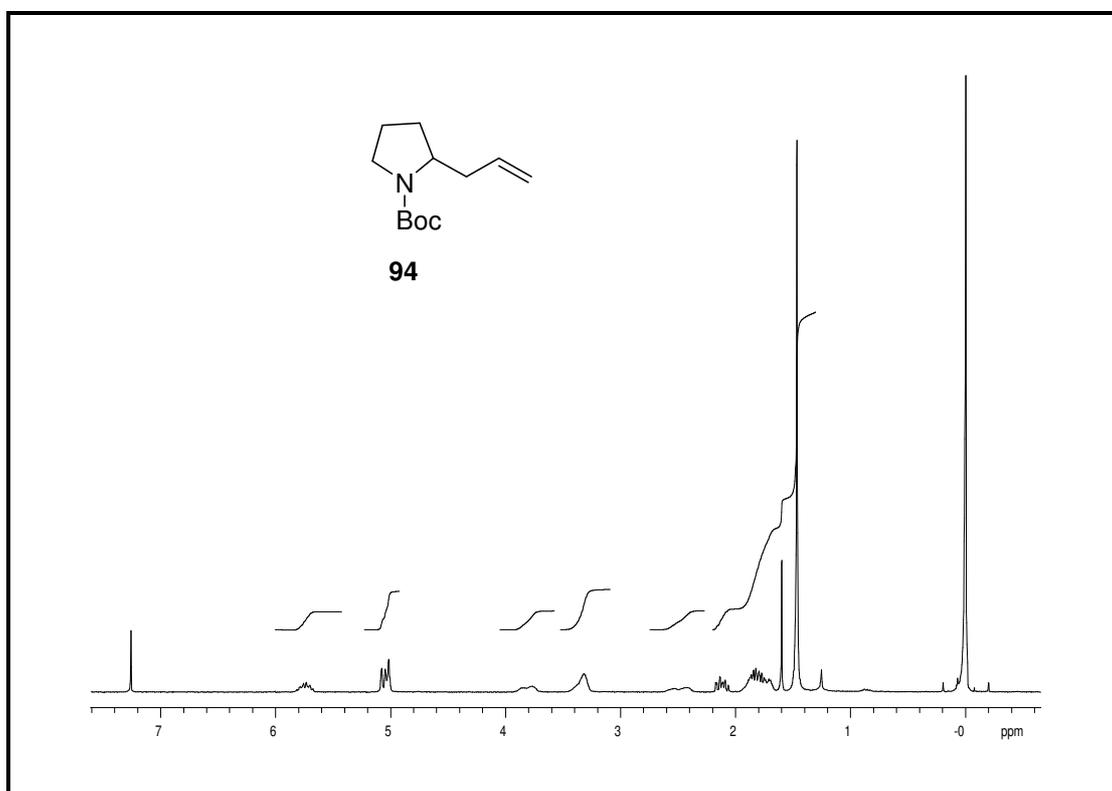


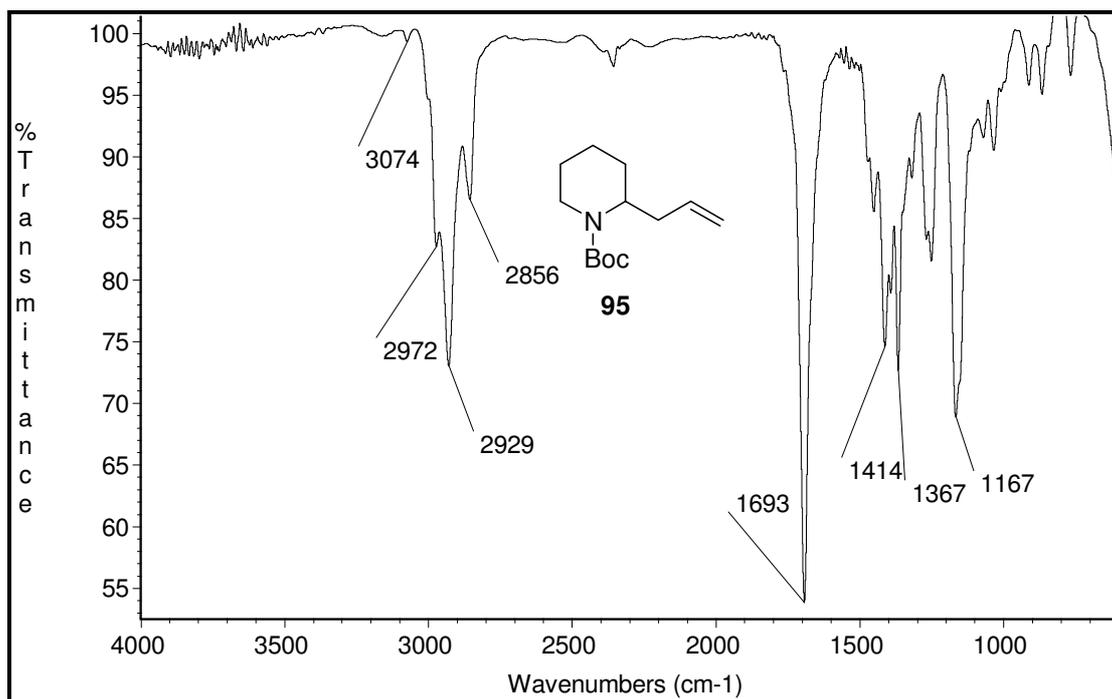
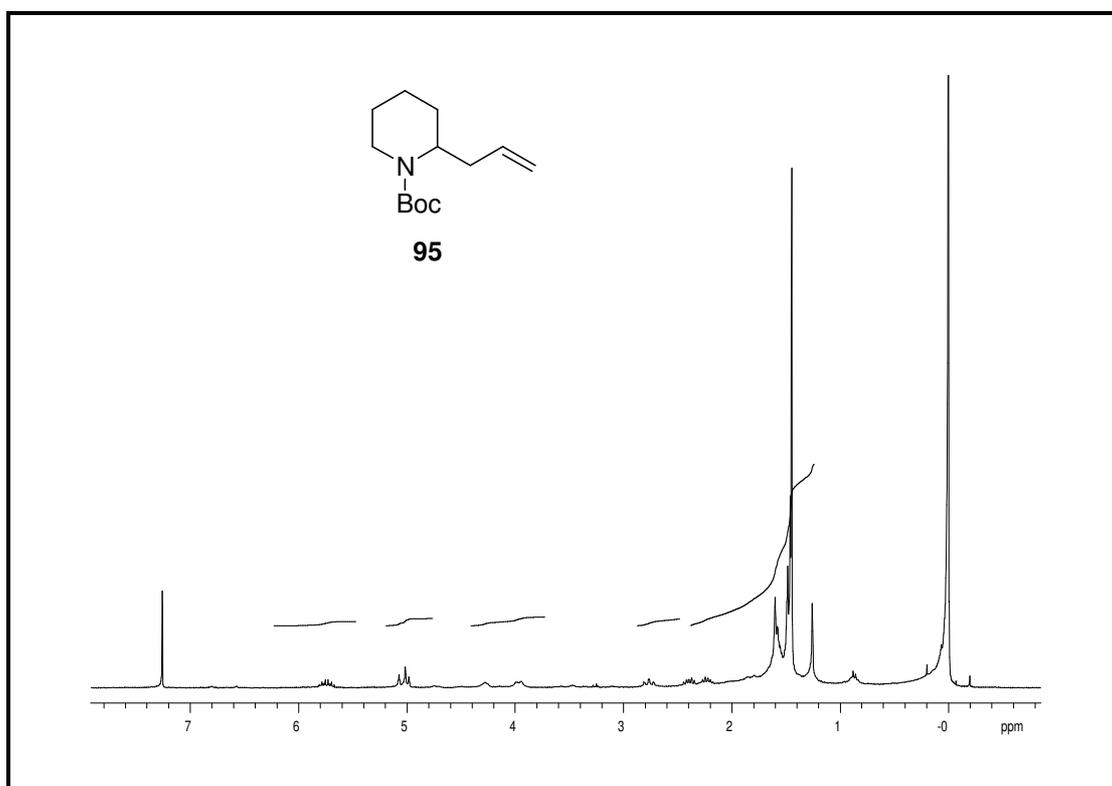
Espectro de Massa de Alta Resolução (IE, 70 eV): composto **70**

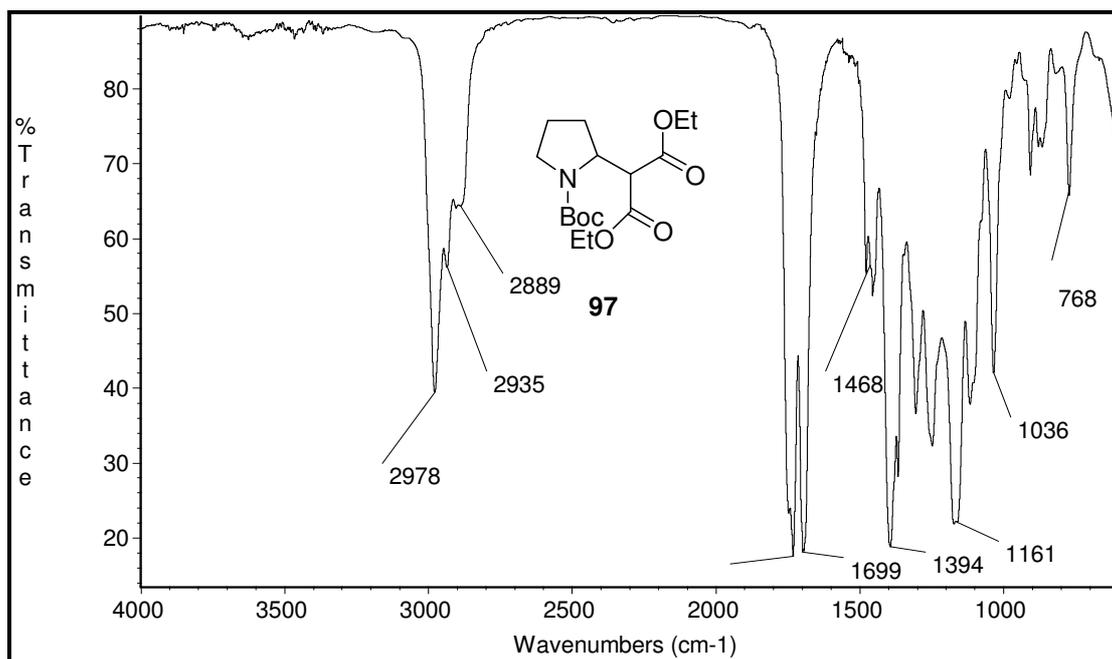
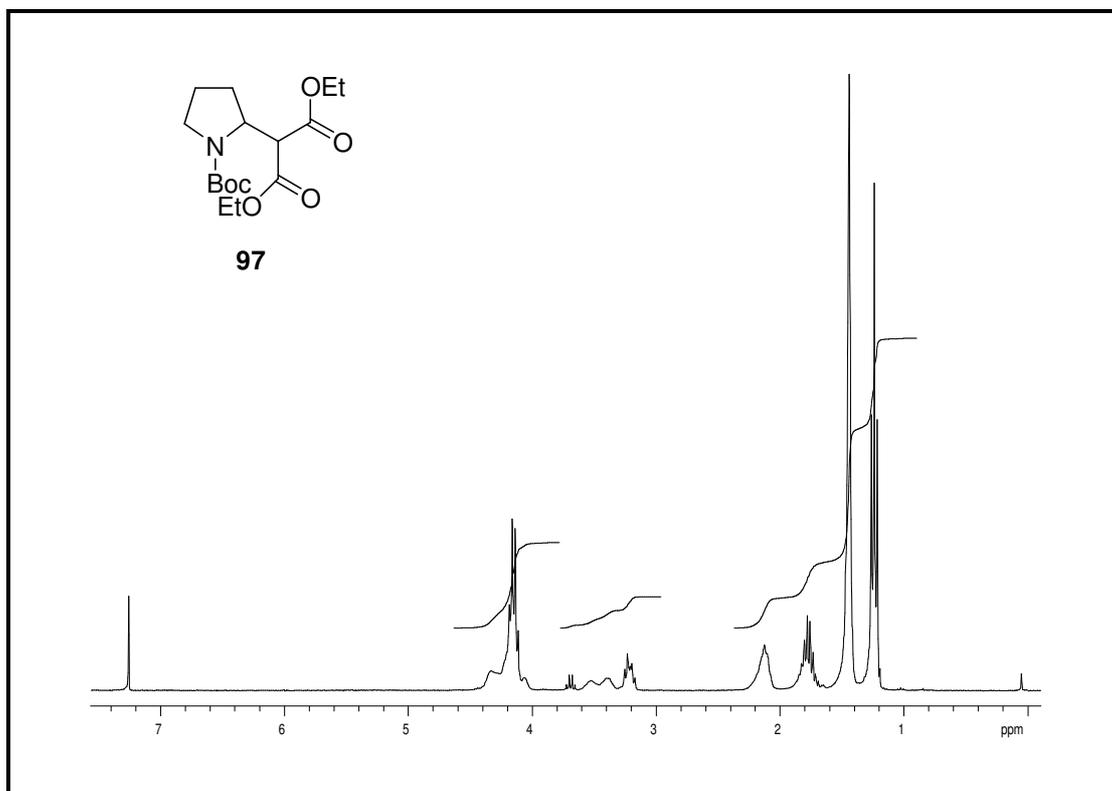
Espectro de **IV** (filme): composto **71**Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): composto **71**

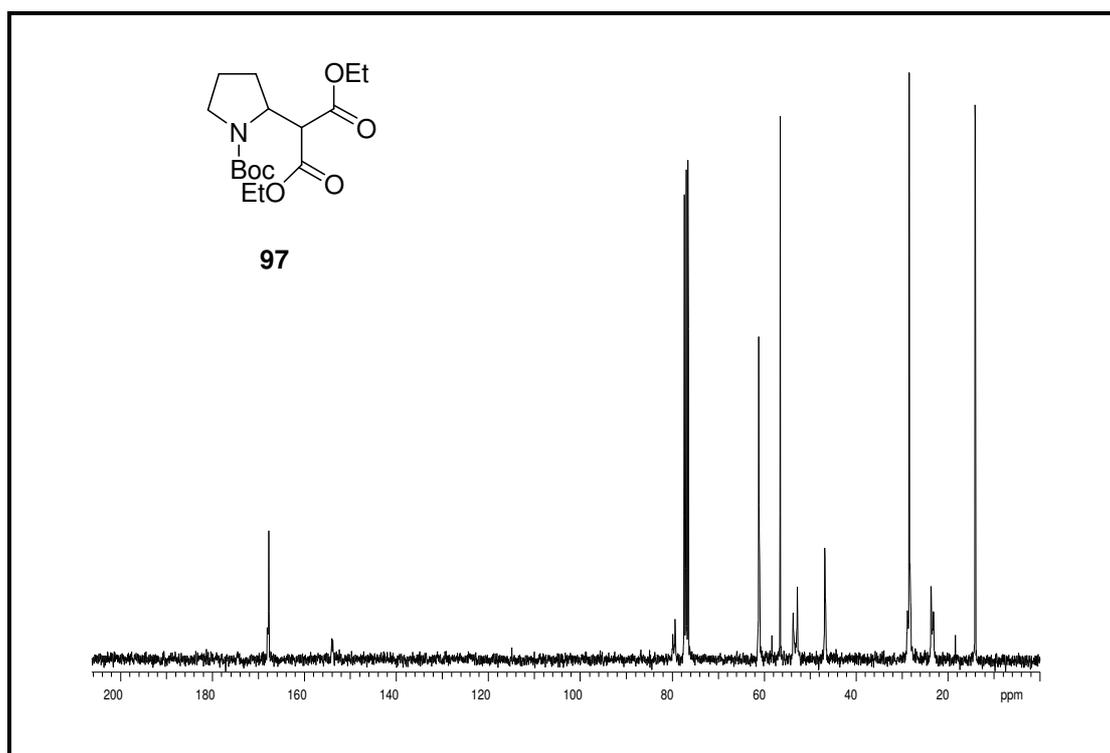
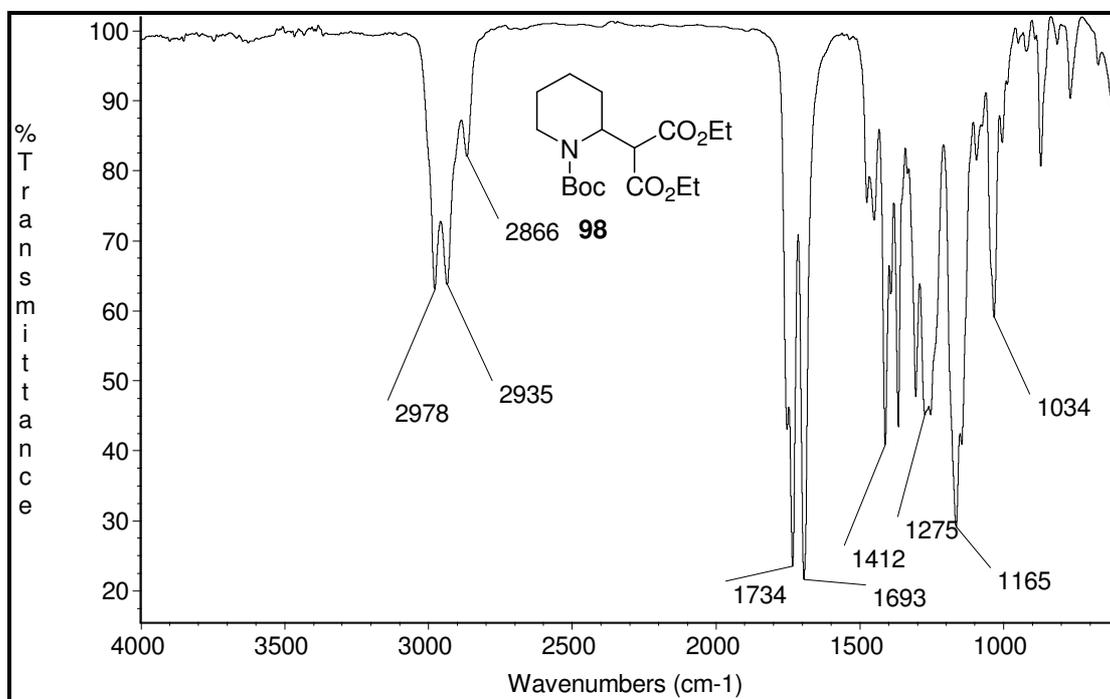
Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): composto 71

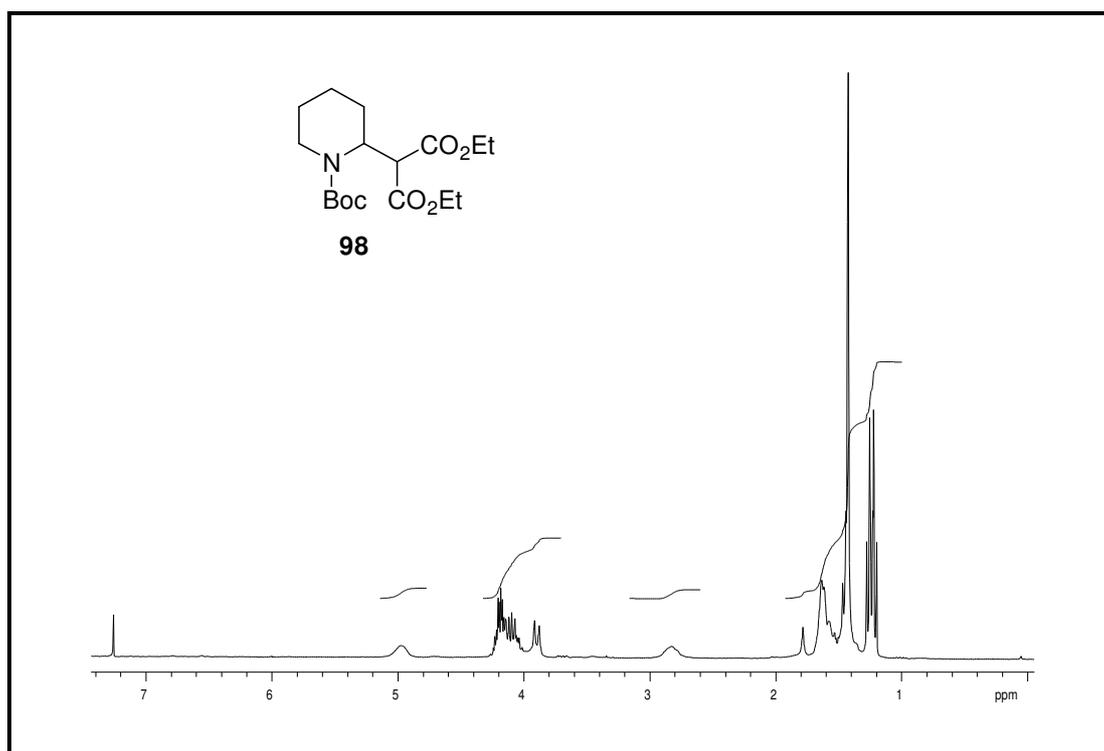
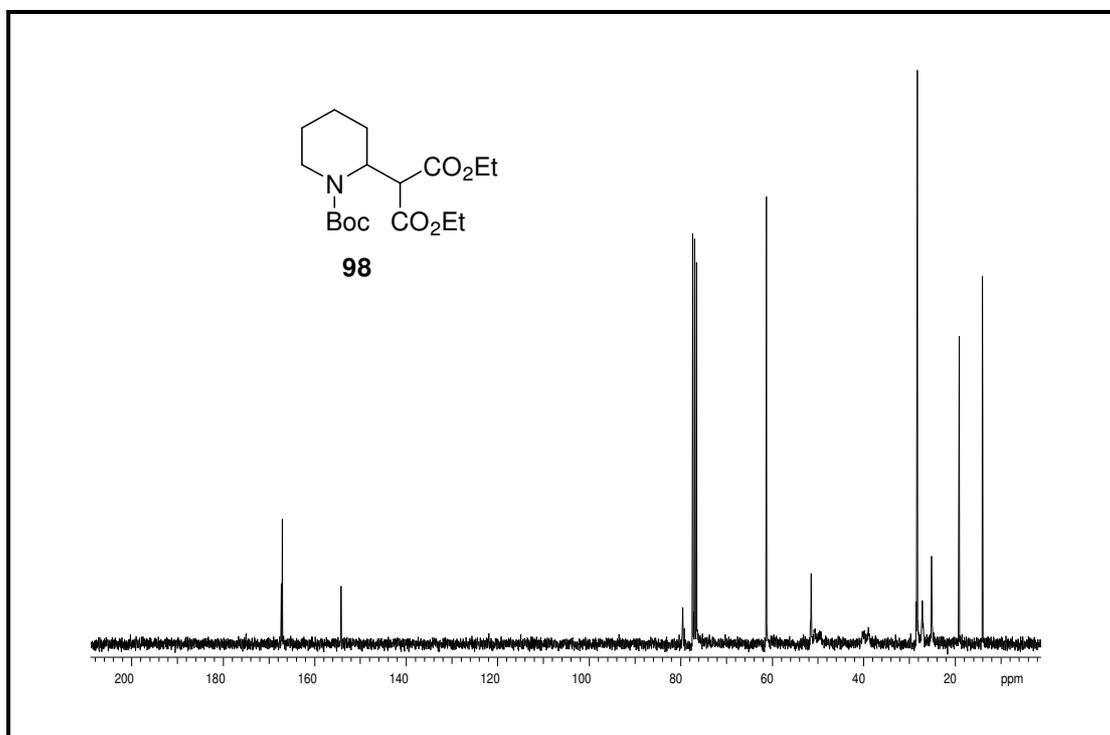
Espectro de Massa de Alta Resolução (IE, 70 eV): composto 71

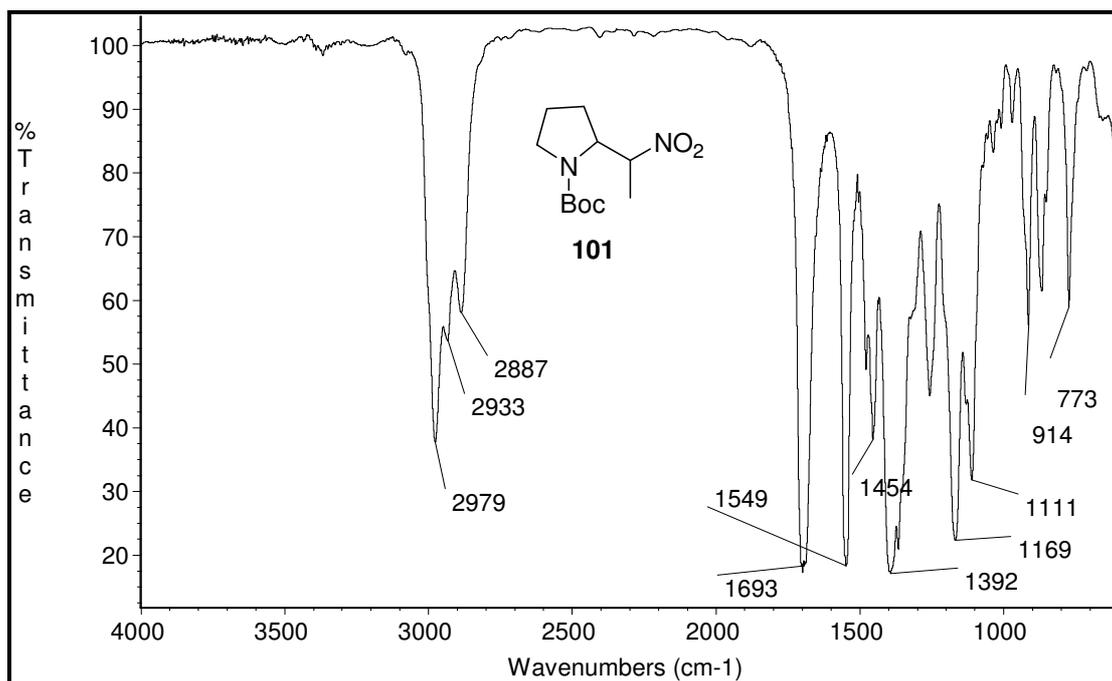
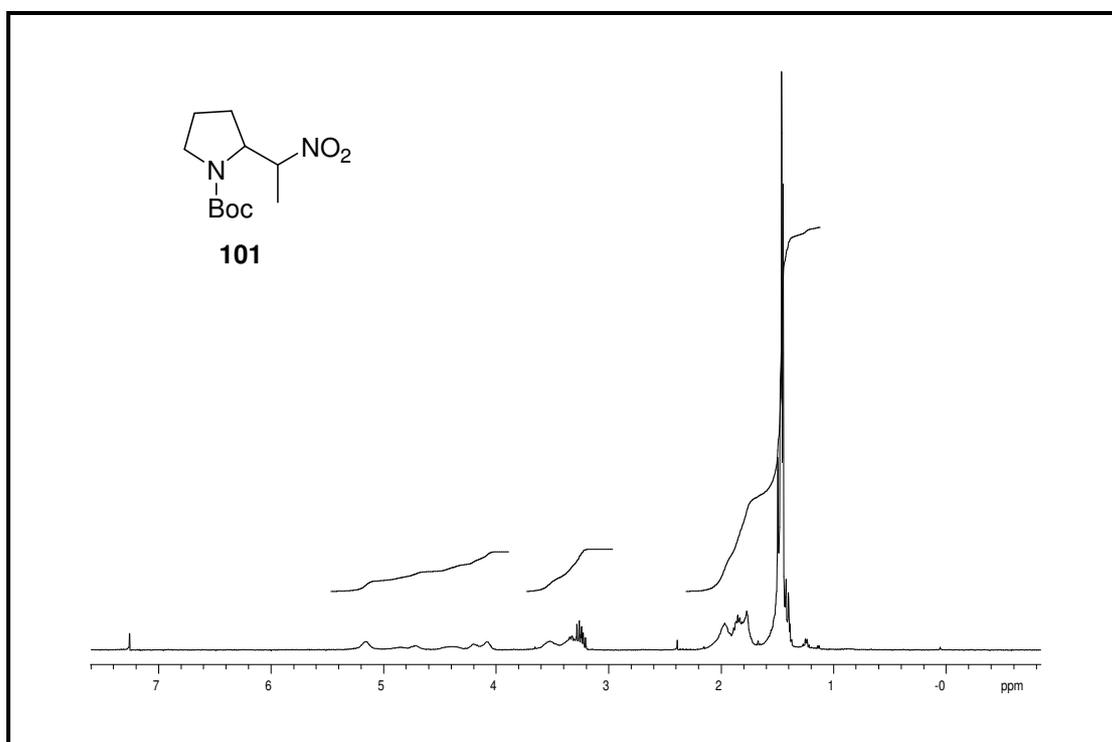
Espectro de **IV** (filme): composto **94**Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): composto **94**

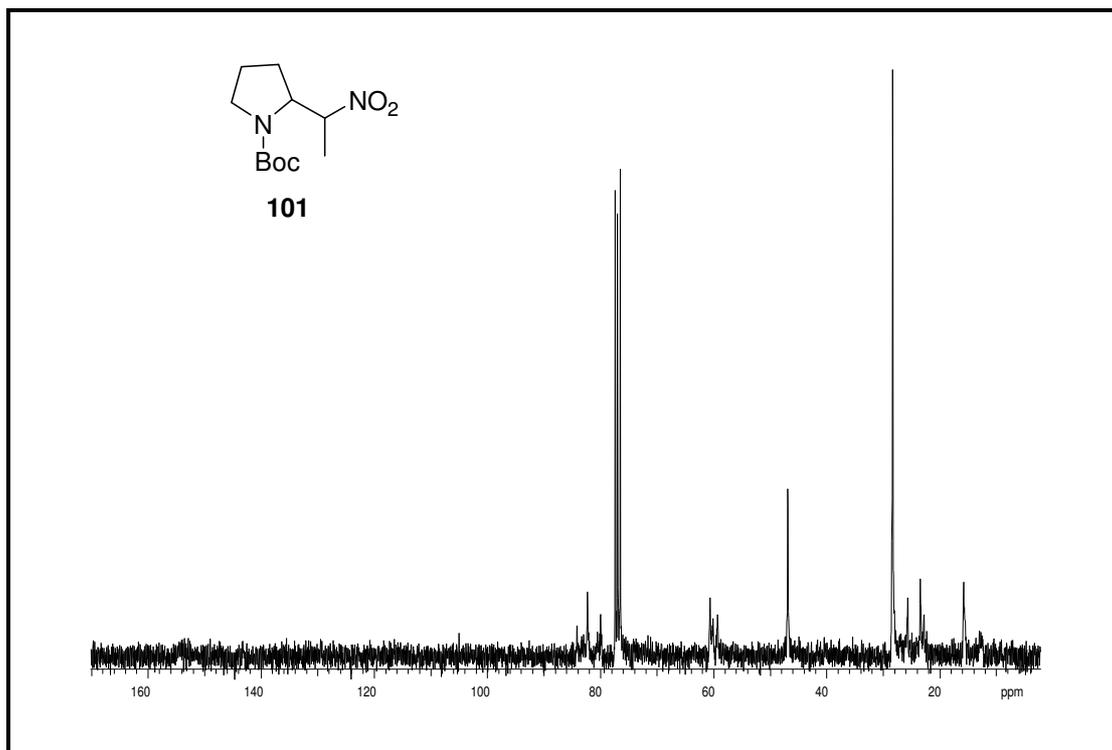
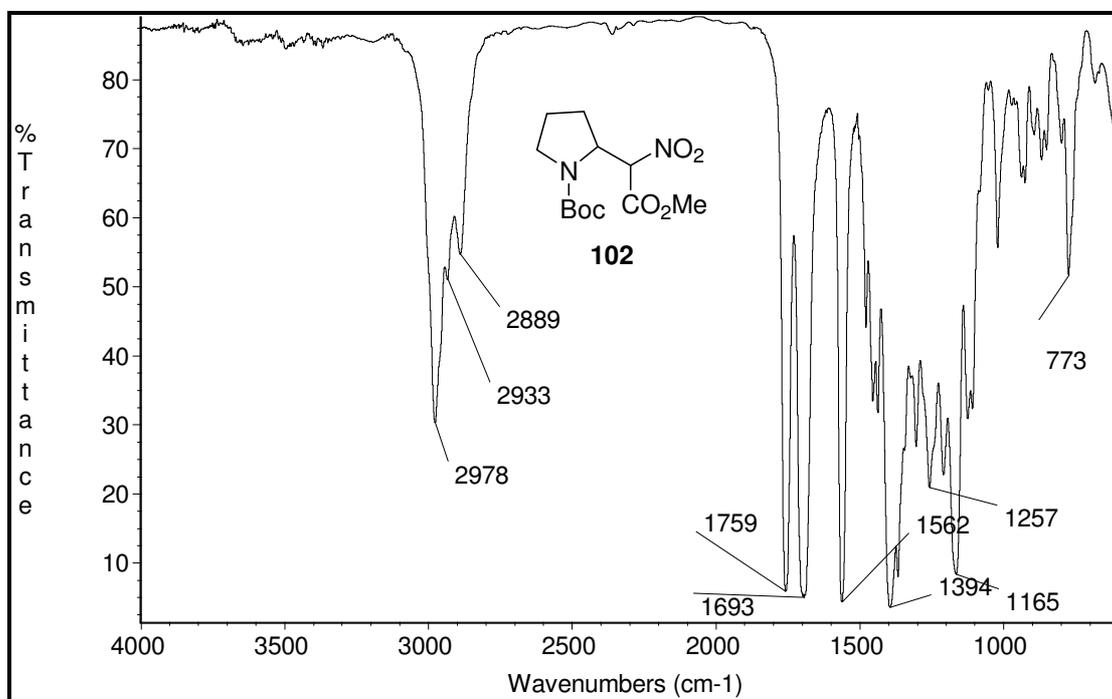
Espectro de **IV** (filme): composto **95**Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): composto **95**

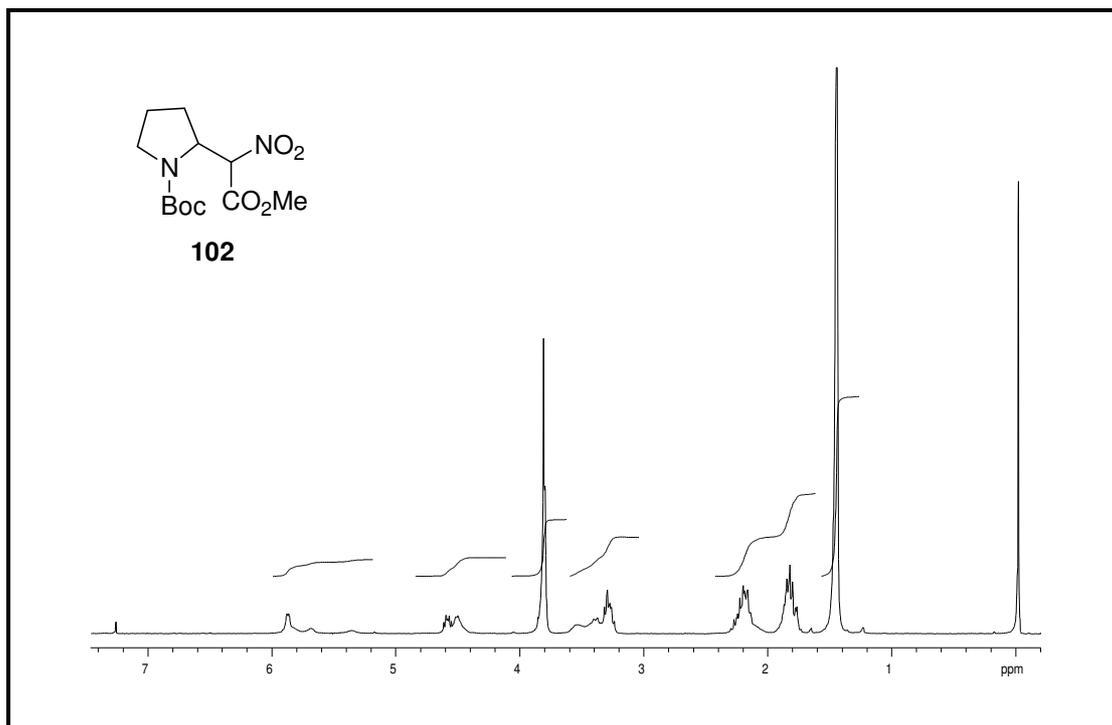
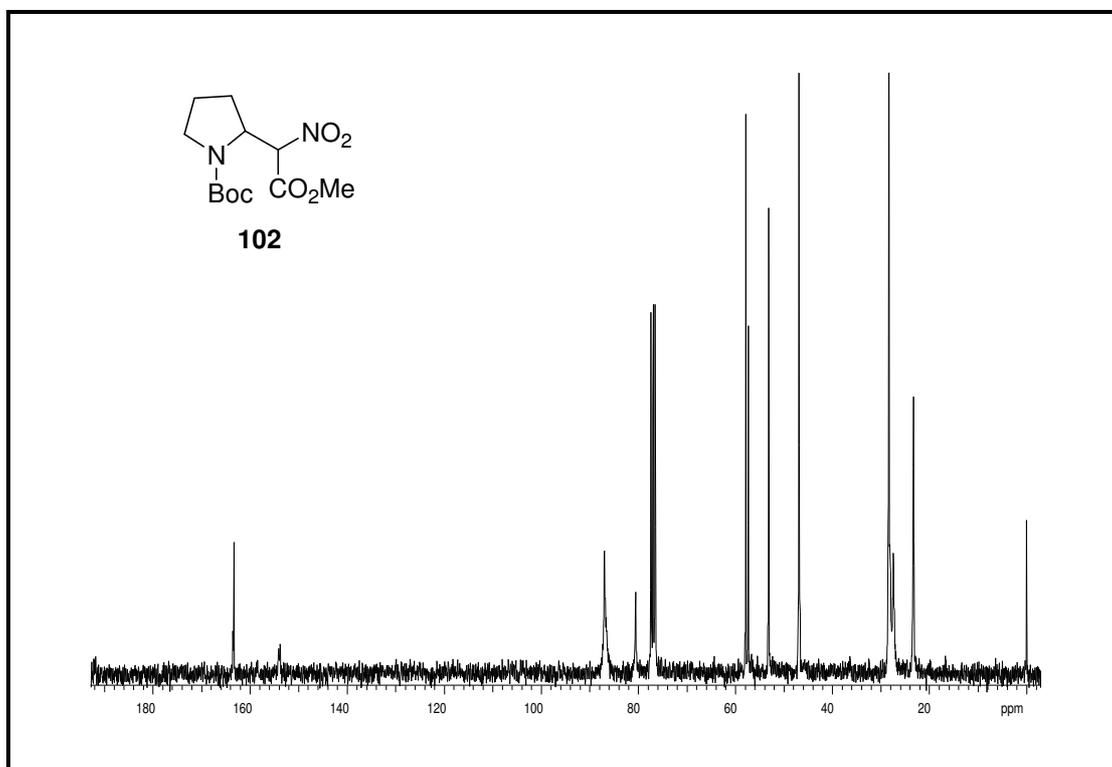
Espectro de **IV** (filme): composto **97**Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): composto **97**

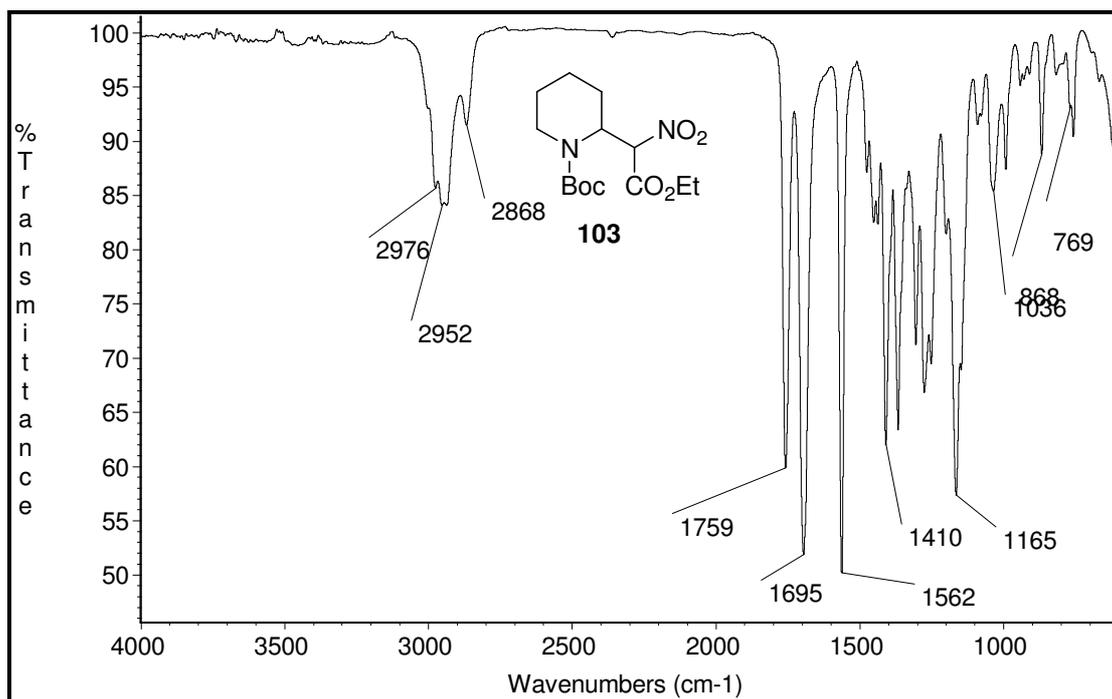
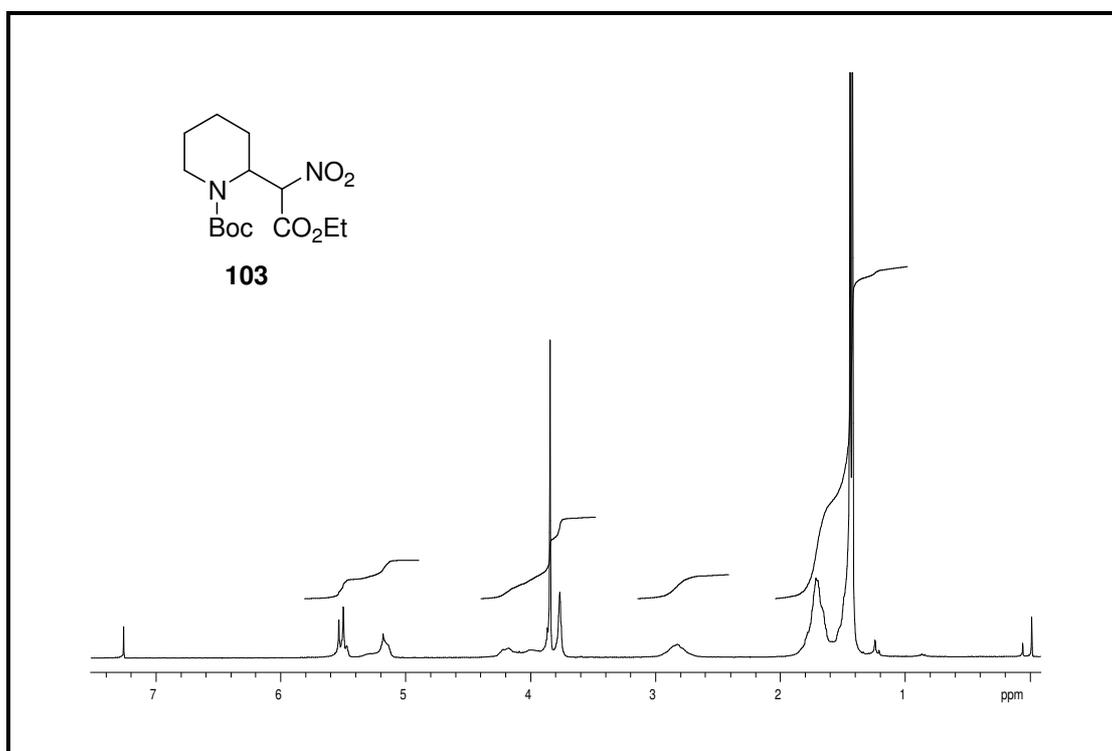
Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): composto **97**Espectro de IV (filme): composto **98**

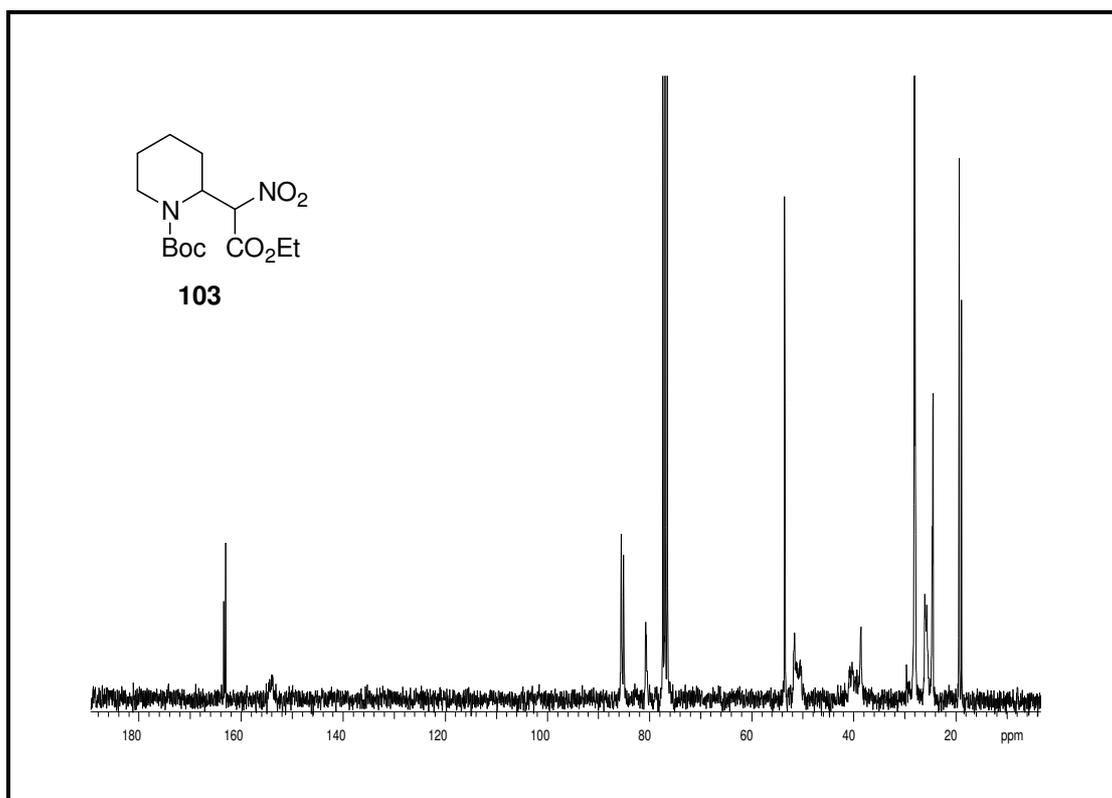
Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): composto **98**Espectro de ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): composto **98**

Espectro de **IV** (filme): composto **101**Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): composto **101**

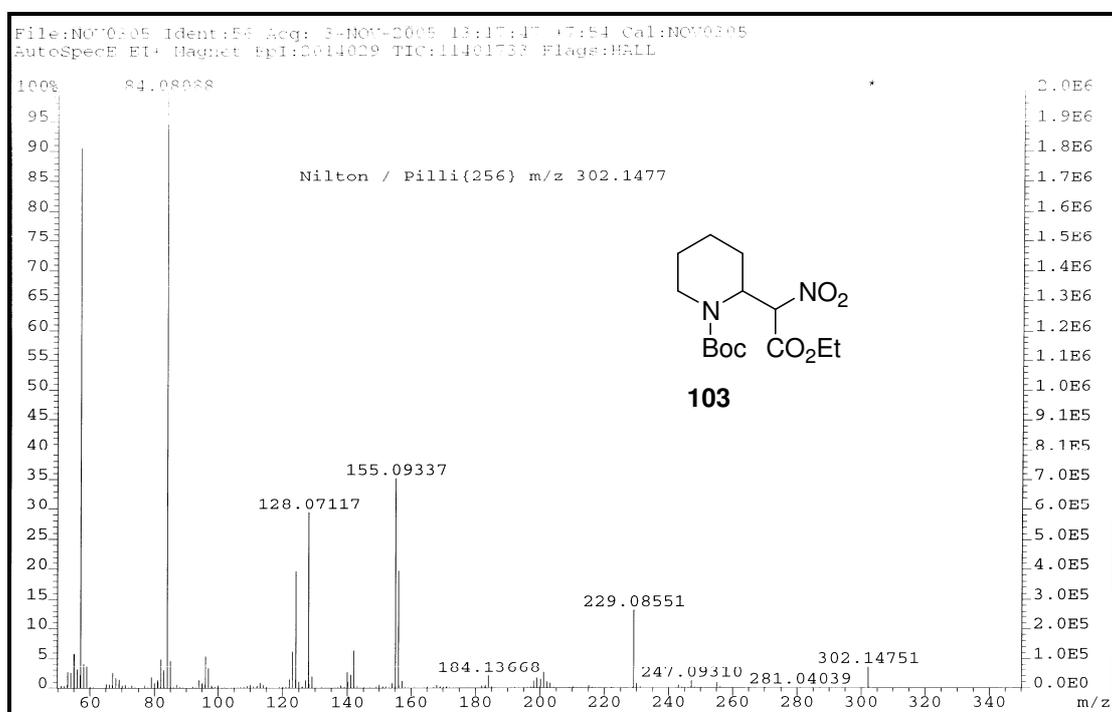
Espectro de ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): composto **101**Espectro de **IV** (filme): composto **102**

Espectro de $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): composto **102**Espectro de $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): composto **102**

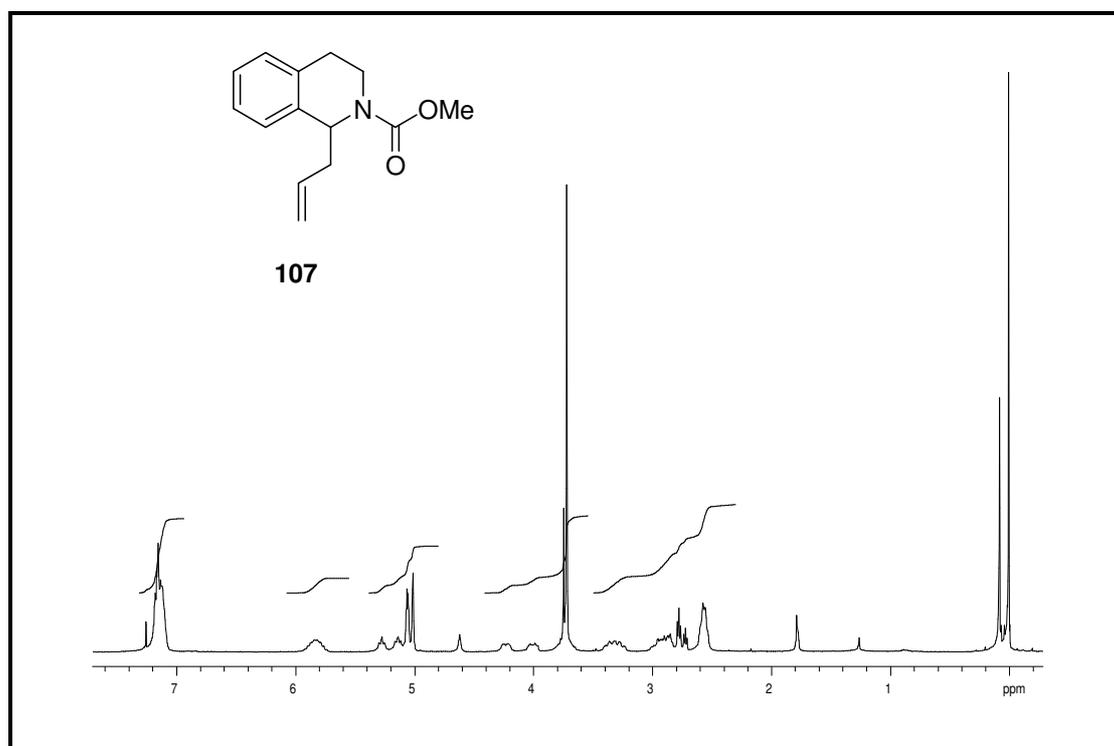
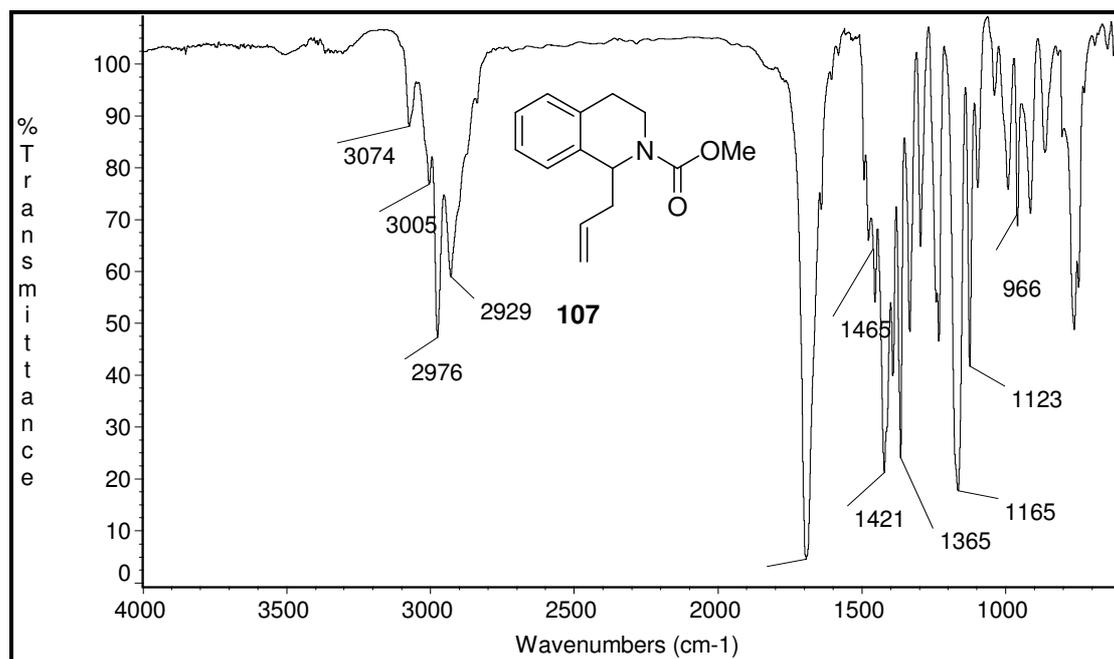
Espectro de **IV** (filme): composto **103**Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): composto **103**

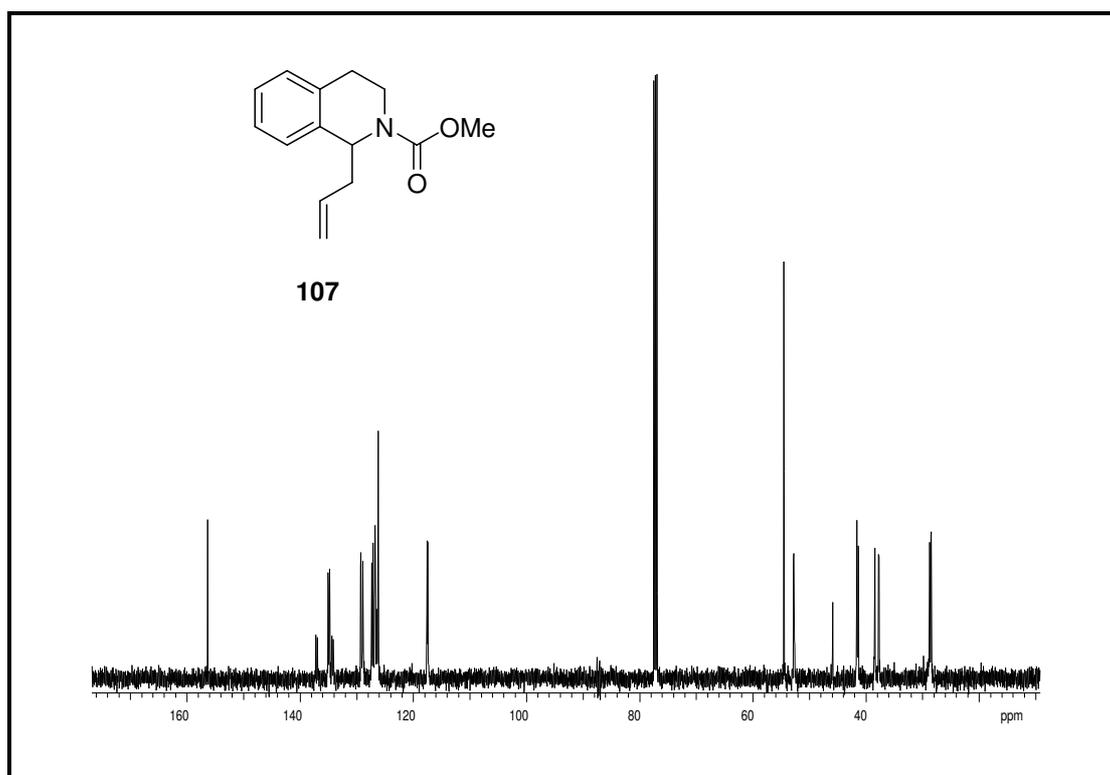
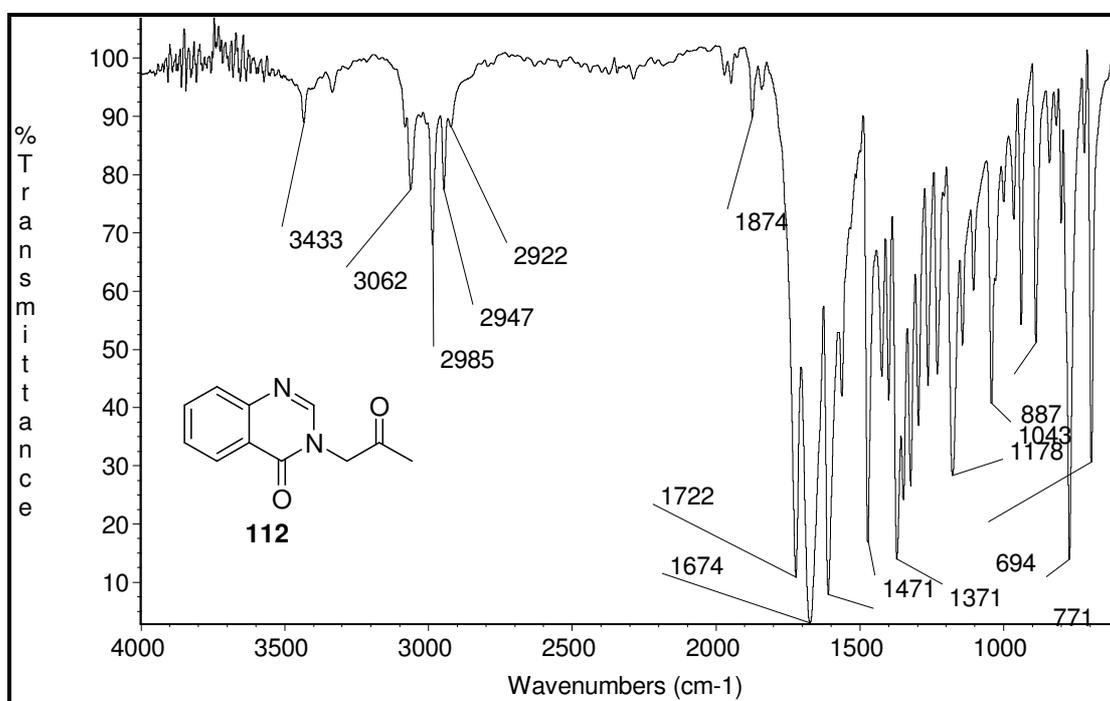


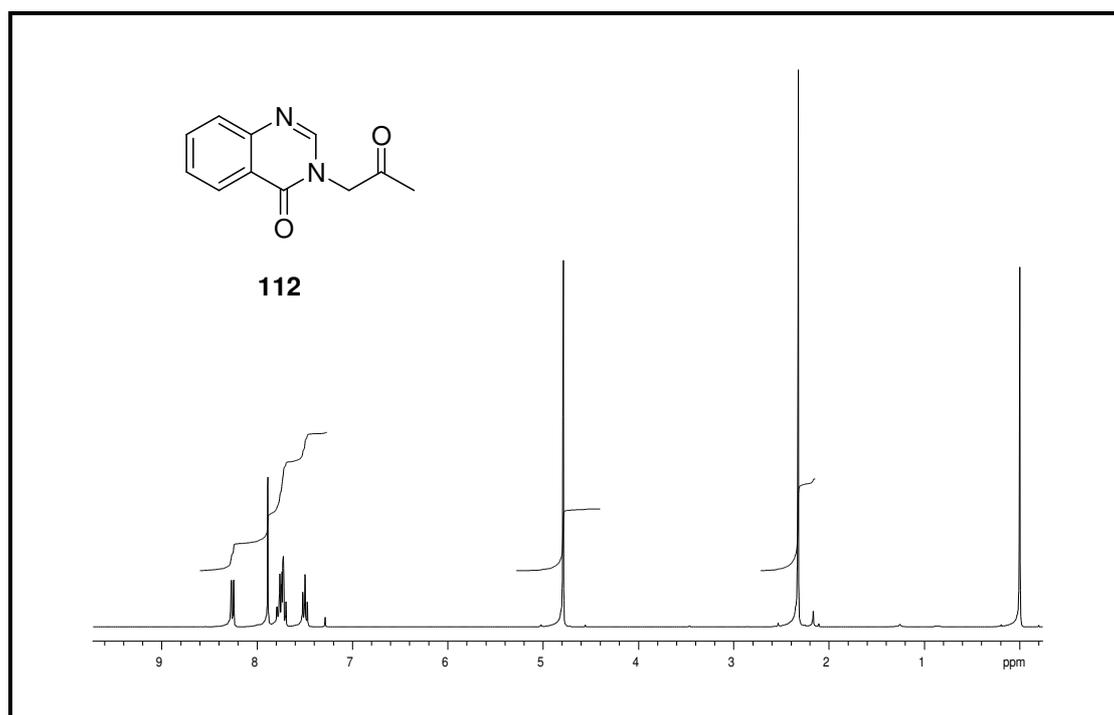
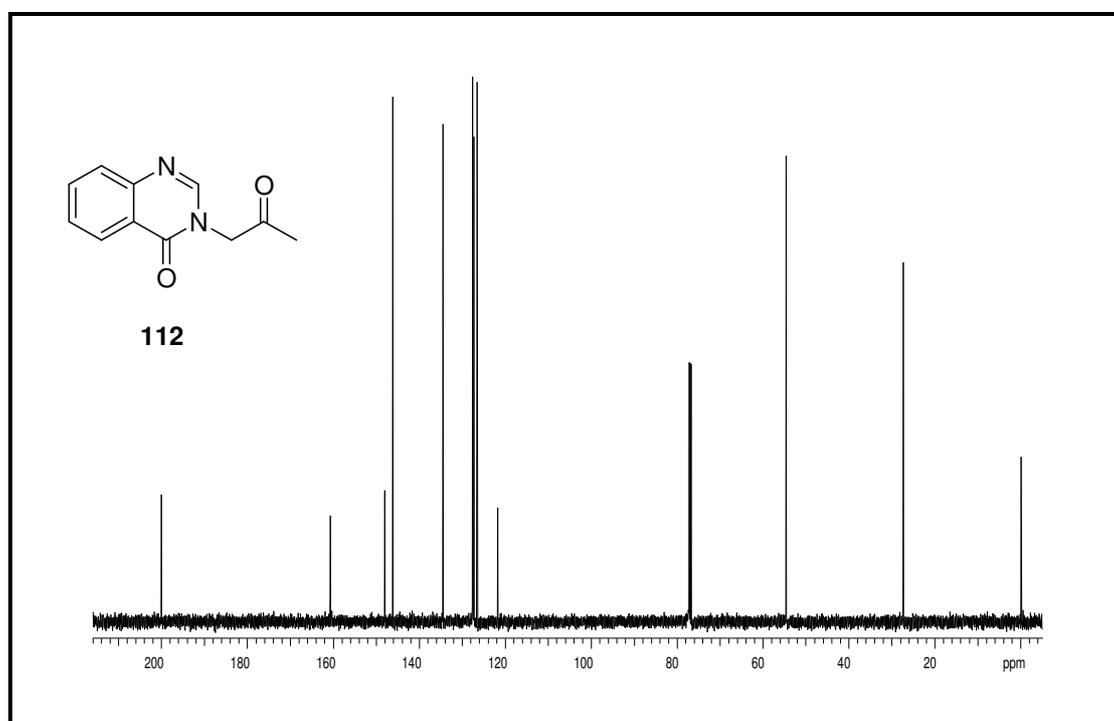
Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): composto **103**

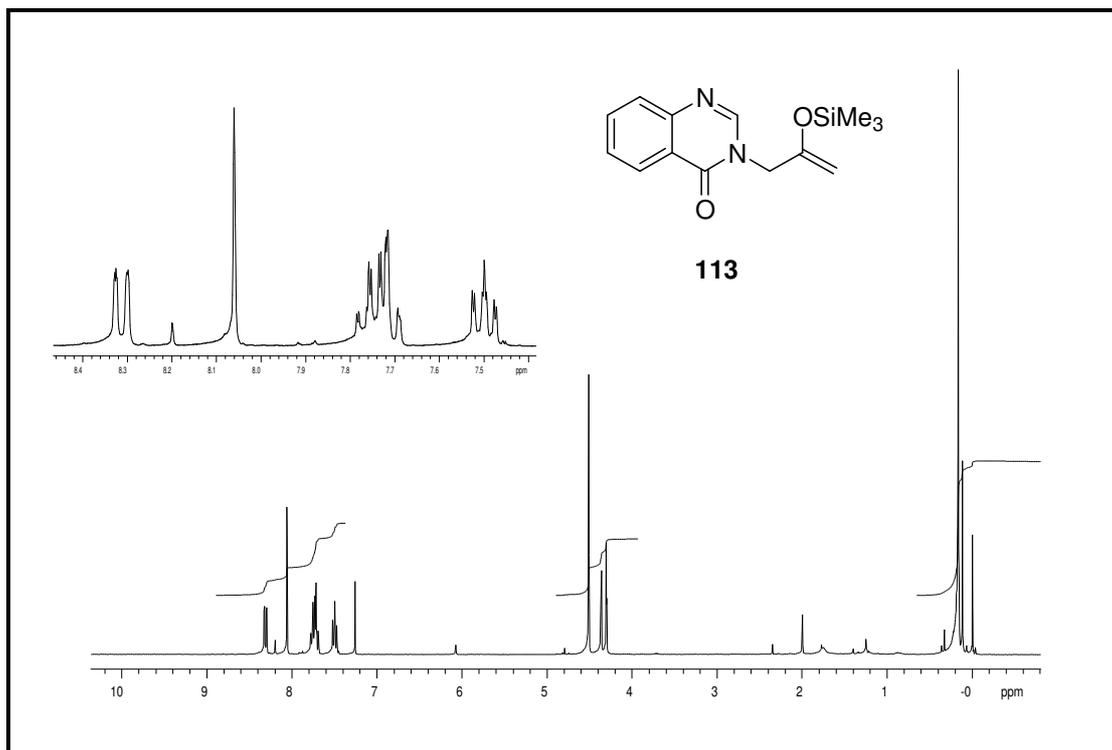
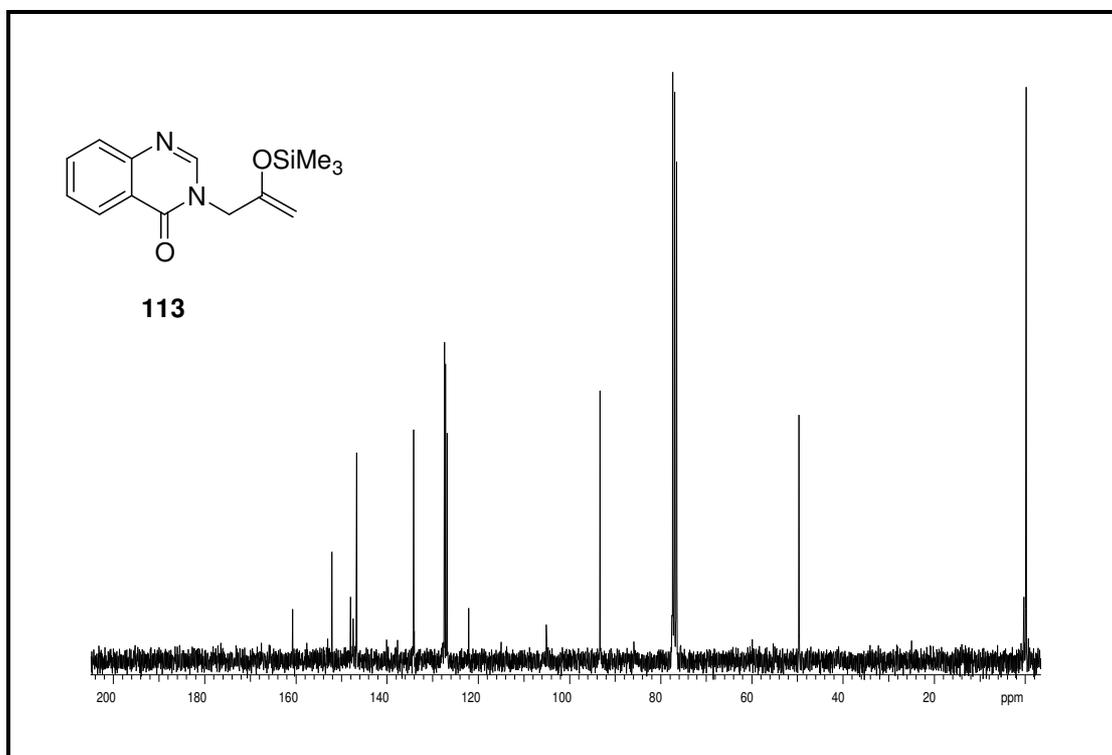


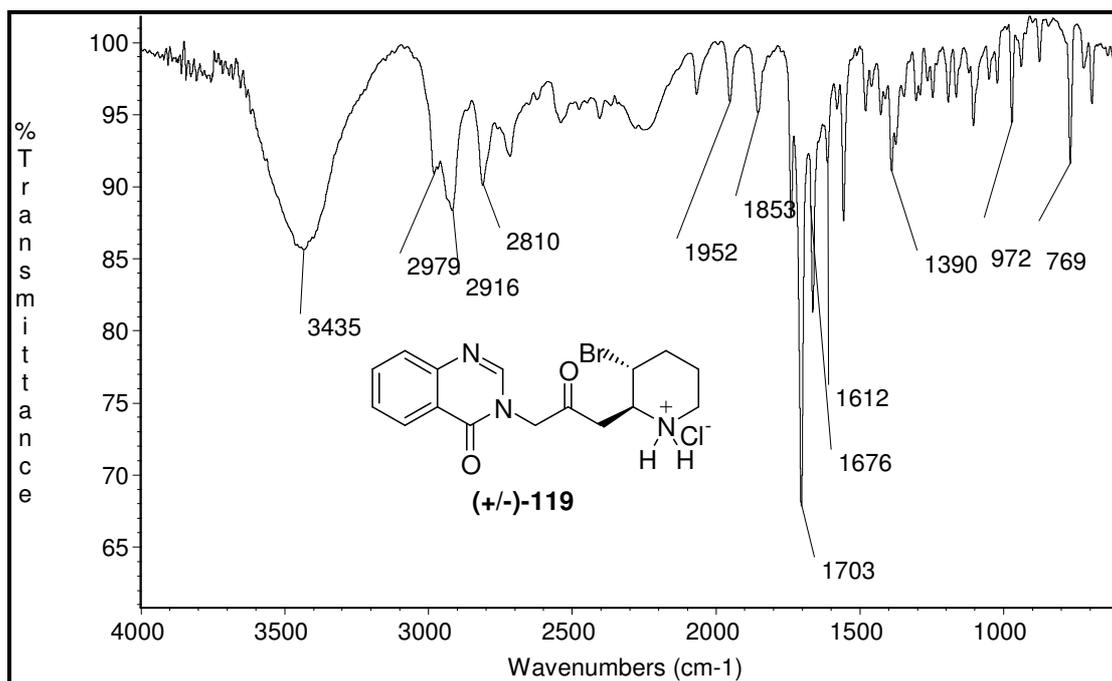
Espectro de Massa de Alta Resolução (IE, 70 eV): composto **103**



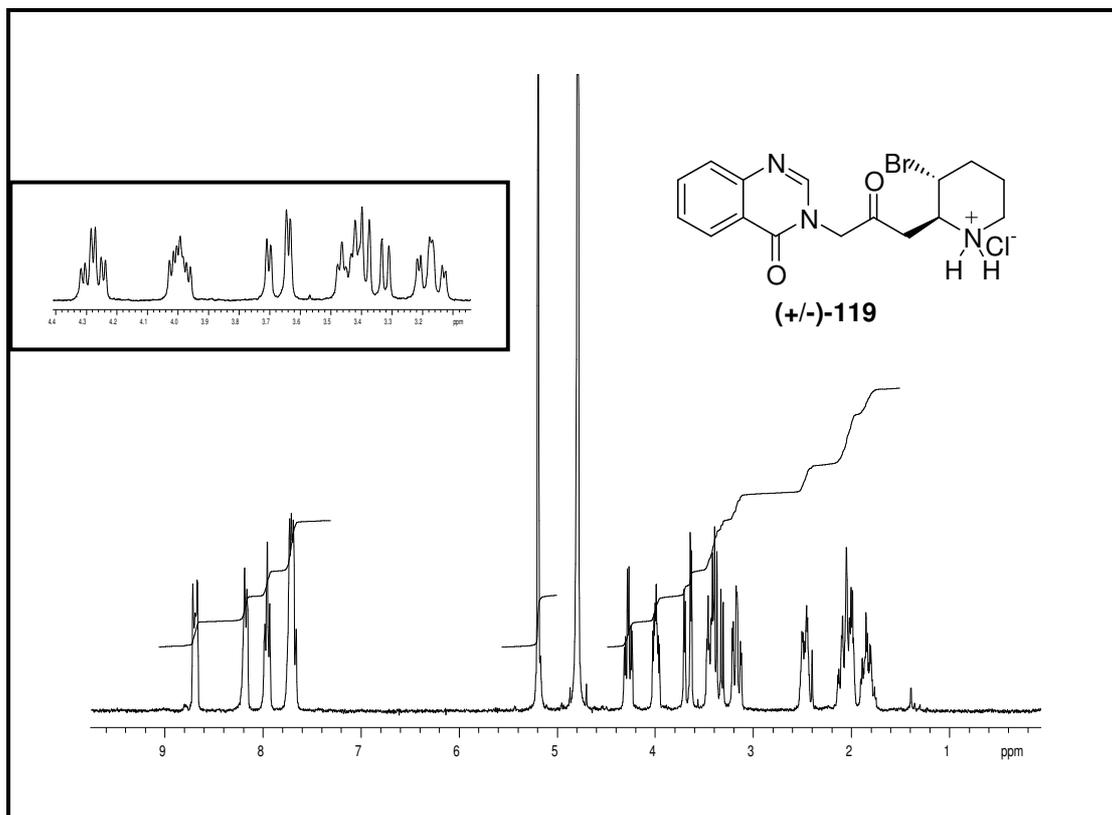
Espectro de ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): composto **107**Espectro de **IV** (pastilha KBr): composto **112**

Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): composto **112**Espectro de ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): composto **112**

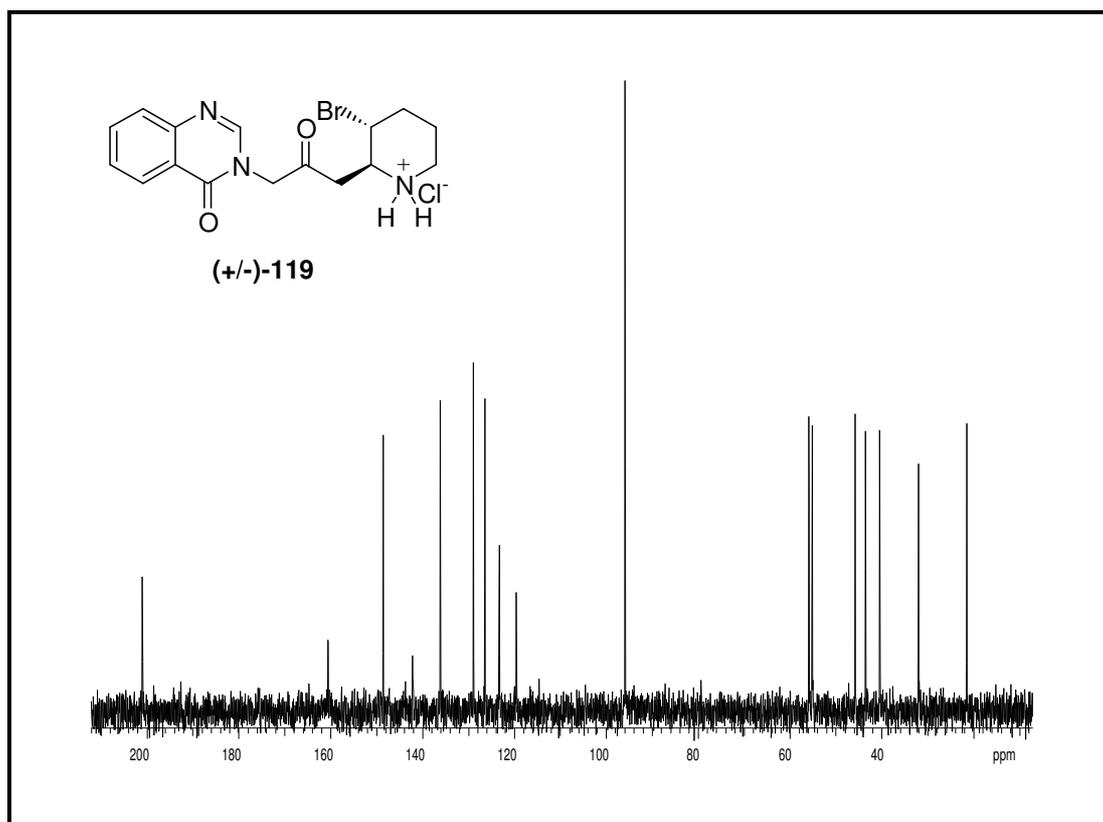
Espectro de $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): composto **113**Espectro de $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): composto **113**



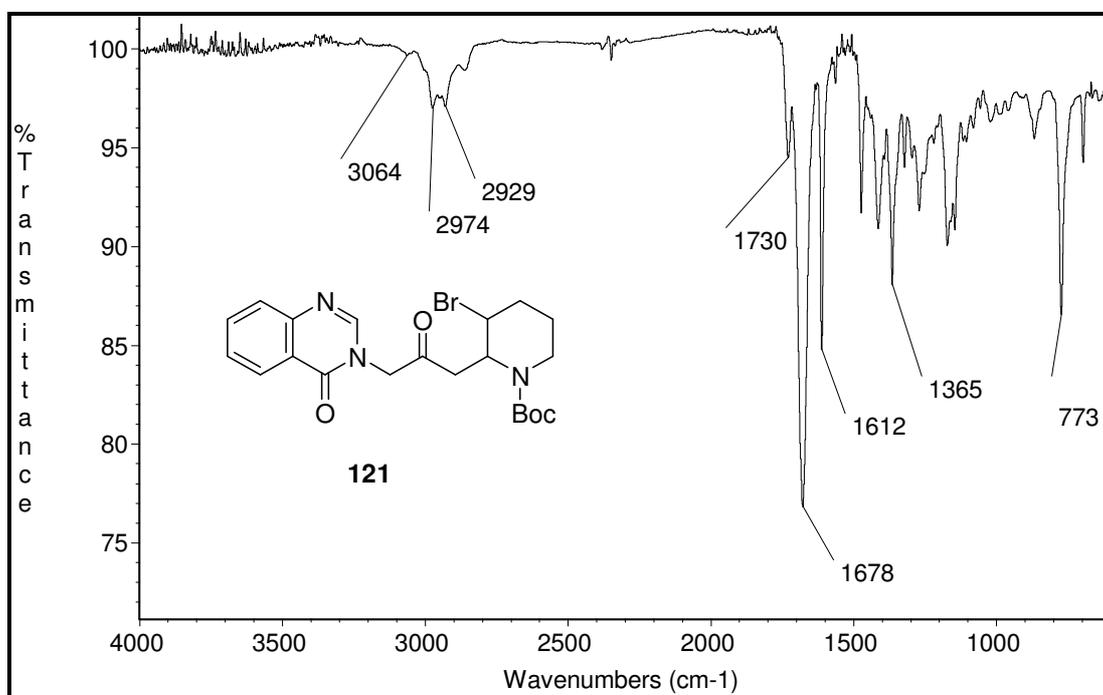
Espectro de **IV** (pastilha KBr): composto (+/-)-119



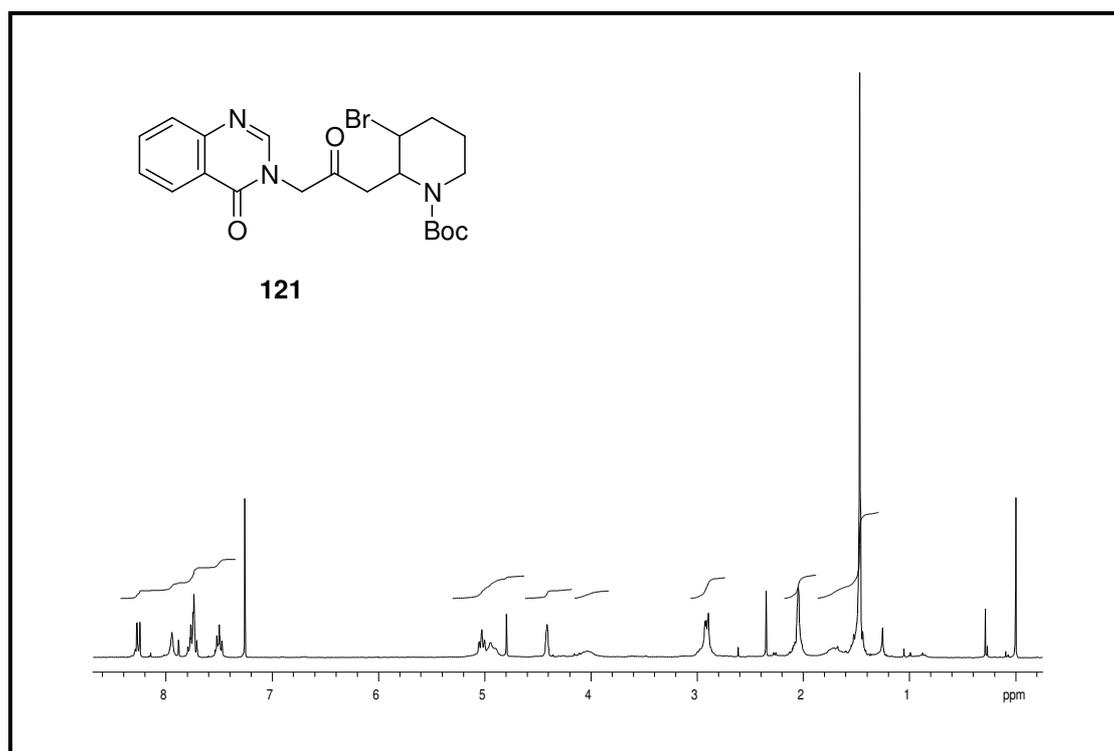
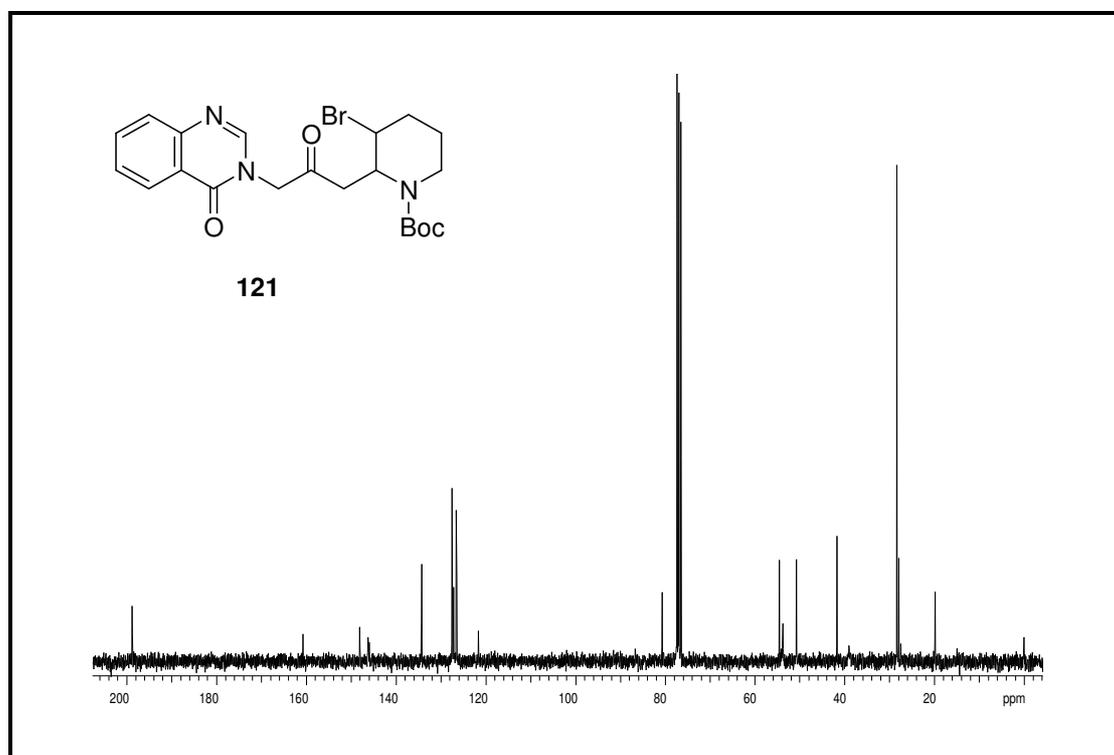
Espectro de ^1H -RMN (300 MHz, D_2O): composto (+/-)-119

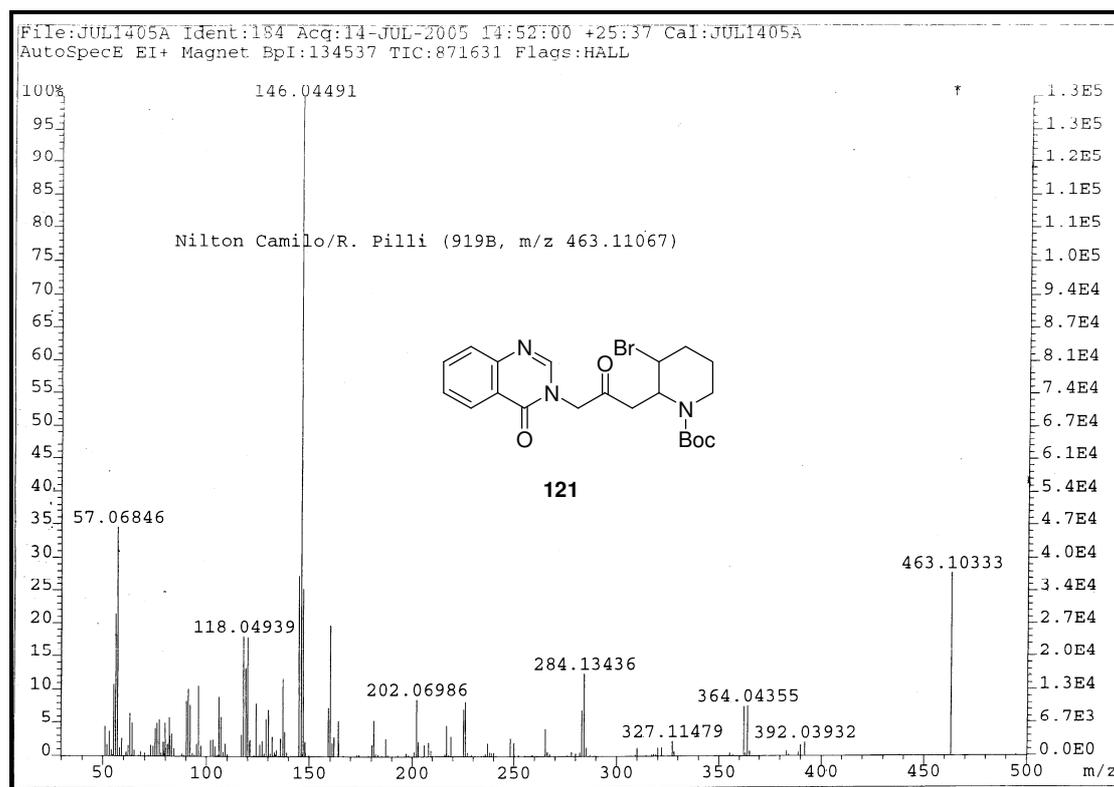


Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, D_2O): composto **119**



Espectro de **IV** (pastilha KBr): composto **121**

Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): composto **121**Espectro de ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): composto **121**

Espectro de Massa de Alta Resolução (IE, 70 eV): composto **121**