



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
INSTITUTO DE QUÍMICA**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

*ESTUDOS VISANDO À SÍNTESE DE DERIVADOS DO ÁCIDO 4-AMINO-3-(4-
CLOROFENIL)BUTÍRICO
(BACLOFEN)*

ALUNA : Gliseida Zelayarán Melgar
ORIENTADOR : Dr. Fernando A. S. Coelho

Campinas, 16 de novembro de 2000

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE
QUÍMICA DA UNICAMP

M484e Melgar, Gliseida Zelayarán.
Estudos visando à síntese de derivados do ácido
4-amino-3- (4clorofenil) butanóico (BACLOFEN) / Gliseida
Zelayarán Melgar. -- Campinas, SP: [s.n.], 2000.

Orientador: Fernando Antônio Santos Coelho.

Dissertação - Universidade Estadual de Campinas,
Instituto de Química.

1. Cicloadição [2+2]. 2. *Baylis-Hillman*. I. Coelho,
Fernando Antônio Santos. II. Universidade Estadual de
Campinas. Instituto de Química. III. Título.

Título em inglês: Studies towards the synthesis of derived of the 4-amine-3-
(4chlorophenyl) butanoic acid (BACLOFEN)

Palavras-chaves em inglês: Cycloaddition [2+2], *Baylis-Hillman*

Área de concentração: Química Orgânica

Titulação: Mestre em Química na Área de Química Orgânica

Banca examinadora: Fernando Antônio Santos Coelho (IQ-UNICAMP), Helena Maria
Carvalho Ferraz (IQ-USP), Lúcia Helena Brito Baptistella (IQ-UNICAMP)

Data de defesa: 16/11/2000

A vida é aquilo que seus pensamentos fazem dela.

Marcos Aurélio

Quem não vive um pouco para os outros, pouco vive para si mesmo.

Michel de Montaigne

.....”Pois quando o grande marcador vier escrever sobre seu nome,
ele não escreverá que você ganhou nem que perdeu
mas como você jogou”.

Grande treinador, Knute Rockne

Dedico esta tese a:

...a Deus pela vida, a força, e
a coragem que sempre me
deu.

A minha família pelo apoio,
carinho, força e exemplo de vida.
Meus pais Mauro e Magdalena.

A minha gêmea
Lisbeth,
a meu irmão Yuri.

A Rodolfo pelo apoio, dedicação,
carinho, confiança, compreensão
e muito mais....Obrigada.

Ao professor Dr. Fernando Coelho pela orientação recebida, pelas excelentes condições de trabalho, e pela condução das reuniões de grupo, o que se refletiu na minha formação, e finalmente pela análise crítica dos manuscritos desta dissertação de mestrado.

Agradecimentos

Felizmente tenho muitas pessoas que merecem ser lembradas neste momento e que de forma determinante me auxiliaram em todos os momentos nesta caminhada. Obviamente vou ser muito injusta e não conseguir lembrar de todos, mas peço a estes que continuem me entendendo, me perdoando, me ajudando, que sejam grandes amigos e colegas mais uma vez e entendam que não ter o nome lembrado nesta página significa muito pouco perto da admiração e carinho que tenho por vocês.

A meus amigos: Jackie, Maria, Karen, Celina e Percy pela convivência, sempre agradável, amizade, irmandade, apoio e carinho durante todo esse tempo aqui em Campinas, obrigada!!

A meus amigos de São Paulo: Ingrit, Maria Alipazaga, Ruben, Anita e Erick por todo o carinho, amizade e sempre boa acolhida nessa cidade, sentindo-me como em casa.

Aos amigos Gaspar, Maritza, Gelson, Beatriz, Berenice, Onofre, Pilar, Jose, Fabiana, Laura, Pascual, Albertico, e os amigos “Físicos” de Campinas e Rio, por todos os momentos vividos, o carinho e a amizade.

A os amigos e colegas de trabalho, cujas discussões, na salinha, no laboratório e biblioteca, tanto ajudaram no meu crescimento como química e como pessoa:

A Ariel e Toño, grandes amigos cubanos, tão diferentes entre si e tão iguais no carinho que sempre recebi em momentos ímpares. A Gaspar pelas boas discussões e companheirismo no dia a dia no laboratório. A Ítalo e Elias I, pelo carinho, amizade e troca de experiências de laboratório. Gelson, Elias II, Claudinha e Ângelo pela boa amizade, respeito e excelente troca de idéias. A Edson, Elias II e Davi pela boa amizade e os “chocolates”. A Rodrigo pela boa amizade.

Aos professores Pilli e Roque por o empréstimo de reagentes e equipamentos de IV e CG que foram muito úteis para mim, muito obrigada!!

À família Xavier, pela amizade, carinho, respeito e união familiar que me brindaram nesse tempo de convivência.

Aos funcionários do IQ que sempre me trataram muito bem, me ajudando no que fosse possível para que o trabalho pudesse ser realizado. Aos técnicos de laboratório, as meninas de ressonância, aos funcionários da biblioteca do IQ, da CPG, de massas, da segurança e limpeza. Aos professores do DQO, Herreira, Roque, Luiz Dias, Eberlin e Rittner pela dedicação e incentivo nas aulas recebidas. Muito Obrigada.

Ao CNPQ pela bolsa outorgada. Ao Instituto de Química pela oportunidade que me concedeu a toda sua estrutura de serviço de desenvolvimento de pesquisa e, mais importante ainda, de pessoas.

Curriculum Vitae

Informações Pessoais

Nome: Gliseida Zelayarán Melgar

Data de nascimento 10/09/1972

Formação Universitária

Química

Universidad Nacional de Ingenieria (Lima-Peru), 1991 – 1996.

Trabalho publicado em periódico de circulação internacional

Dias, L. C.; Melgar, G. Z.; Jardim, L. S. A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4427.

Trabalhos apresentados em congressos

- “Estudos Visando a Síntese do Baclofén”, 22^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química - SBQ, Poços de Caldas/MG, em maio de 1999.
- “Dupla-Diastereosseletividade na Síntese da Porção carbocíclica da Estavamicina”, 25^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química - SBQ, Poços de Caldas/MG, em maio de 2002.
- “Estudos Visando a Síntese da Porção Carbocíclica da Estavamicina”, 27^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química – SBQ e XXVI Congresso Latinoamericano de Química – CLAQ, Salvador-BA, em maio de 2004.
- “Estudos Visando a Síntese da Cadeia Lateral C1-C8 da Estavamicina”, 28^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química - SBQ, Poços de Caldas/MG, em maio de 2005.

- “Estudos Visando a Síntese da Estavamicina”, 29^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química – SBQ, Águas de Lindóia/SP, em maio de 2006.

RESUMO

O ácido γ -aminobutírico (GABA) é o mais importante neurotransmissor inibitório presente no Sistema Nervoso Central. Ele sozinho é responsável por 34% de todas as sinapses que ocorrem no cérebro. A ação do GABA no SNC é realizada através da interação com dois tipos diferentes de receptores, classificados por Hill e Bowery como GABA_A e GABA_B. Esses receptores apresentam diferentes propriedades de ligação e, conduzem quando ativados, a efeitos biológicos diferentes. O ácido 4-amino-3(R)-4-clorofenilbutírico (baclofen) é um agonista seletivo para o receptor GABA_B, que apresenta um certo grau de lipofilicidade, podendo com isso atravessar a barreira hematoencefálica. A necessidade de se desenvolver substâncias que podem atuar como antagonistas seletivos levou ao desenvolvimento do faclofen, do saclofen e do hidroxisaclofen. Nesse trabalho avaliamos a utilização de duas estratégias sintéticas numa nova abordagem para a preparação de derivados conhecidos e não conhecidos do Baclofen.

Exploramos inicialmente uma estratégia já conhecida em nosso laboratório, que se baseava no emprego de uma α,α' -diclorociclobutanona, obtida através de uma reação de ciclo adição [2+2]. Essa última foi transformada na lactona **7**. Várias tentativas de abertura dessa lactona foram realizadas, conduzindo a γ -dicloroéster **1**, o álcool éster siliado **9**, o diol **11** e o γ -iodoéster **15**. De todas as tentativas, aquela que forneceu o intermediário **15** foi a de melhor rendimento. Esse último pode ser transformado no amino álcool **18**, importante intermediário para a síntese de homólogos do Baclofen.

Além disso, avaliamos também o aduto de Baylis-Hillman **19**, como matéria prima para a preparação de derivados do Baclofen. Esse foi reduzido quimiosseletivamente para fornecer o diol **28**. Proteção desse diol forneceu o cetal **36**, que teve a dupla ligação submetida a uma reação de clivagem oxidativa com OsO₄/NaIO₄ para fornecer a acetona **37** com 78% de rendimento.

A adição de um reagente organolítio derivado do 4-bromoclorobenzeno sobre a carbonila de **37** forneceu o intermediário para a síntese dos derivados hidroxilados do Baclofen.

Essa segunda abordagem nos permitiu estabelecer uma nova aproximação à síntese total de derivados do Baclofen, uma importante classe de compostos terapêuticos.

ABSTRACT

The γ -aminobutyric acid (GABA) is the most important inhibitory neurotransmitter present in the mammalian central nervous system (CNS). This acid is responsible for 30% of all the synapses occurring in the human brain. The action of GABA in the SNC is carried out through the interaction with two different types of receptors, classified by Hill and Bowery as GABA_A and GABA_B.

These receptors present different binding properties, which led to different biological effect when activated.

There are in the literature several examples of substances acting on GABA_A receptor, however there are only few examples acting on GABA_B.

The 3-(R)-4-amino-3-(4chlorophenyl)butanoic acid or Baclofen is the only therapeutically available GABA_B agonist known. This compound is used on the treatment of spasticity, a serious disease characterized by an increase muscle tone usually perceived as muscle tightness or achiness in the limbs and associated normally with multiple sclerosis (MS).

Besides Baclofen there are others known substances acting on GABA_B receptors as antagonist. In this class we can notice phaclophen, saclophen and hydroxysaclophen.

In this work we describe our results concerning the exploitation of two strategies aiming to the preparation of intermediates to the synthesis of Baclofen derivatives.

Initially we have explored a strategy well documented in our laboratory, based on the [2+2] cycloaddition reaction the α,α' -dichlorocyclobutanone, obtained from the cycloaddition was transformed in the lactone **7**, by ring expansion. The opening of the lactone was very troublesome and led to the γ -dichloroester **1**, the silylated alcohol ester **9**, the diol **11** and the γ -iodoester **15**.

The γ -iodoester **15** easily obtained from **7** by treatment with TMSI was transformed into the amino alcohol **18**, an important intermediate for the synthesis of Baclofen homologue series.

We have also evaluated the potentiality of the Baylis-Hillman adduct **19**, as starting material for the synthesis of Baclofen derivatives.

The Baylis-Hillman adduct was chemoselectively reduced to provide the diol **28**, which was transformed to the ketal **36**. The exocyclic double bond of **36** was transformed to ketone **37** in 78% yield, by oxidative cleavage with OsO₄/NaIO₄.

The addition of the organolithium reagent derived of 4-bromochlorobenzene on the carbonyl of **37** led to the isomers **40** and **42**. These intermediates can be used to the synthesis of hydroxylated derivatives of the Baclofen and the Baclofen itself.

This second strategy has permitted to us establish a new approach to the total synthesis of Baclofen derived of this important class of therapeutically useful compounds.

Índice

Símbolos e Abreviações.....	xxi
1 .- Introdução.....	1
1.1 .- O Acido γ -AminoButírico (GABA).....	5
1.2 .- Desenvolvimento de Novas Drogas: Derivados do Baclofen.....	8
2 .- Objetivo.....	11
3 .- Precedentes.....	12
4 .- Análise Retrossintética.....	13
5 .- Resultados e Discussão.....	15
5.1 .- A Reação de Ciclo Adição [2+2].....	15
5.2 .- A Reação de Baylis-Hillman.....	17
5.3.- Resultados e Discussão.....	20
5.3.1 .- Estudo sintético para a preparação de um intermediário que conduziria aos homólogos do Baclofen a partir da reação de cicloadição [2+2].....	20
5.3.2 .- Estudo sintético para a preparação de um intermediário que conduziria aos derivados hidroxilados e não hidroxilados do Baclofen a partir da reação de Baylis-Hillman.....	46
6 .- Conclusão.....	74
7.- Parte Experimental.....	76
7.1 .- Índice de substâncias	76
7.2 .- Matérias e Métodos.....	80
7.3 .- Procedimento Experimental.....	82
8 .- Espectros.....	129

SIMBOLOS E ABREVIACÕES

THF	tetraidrofurano
t.a.	temperatura ambiente
CCDC	Cromatografia em camada delgada comparativa
CC	Cromatografia em coluna
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
TBSCI	cloreto de t-butildimetilsilila
DABCO	1,4-diazobiciclo[2.2.2]octano
DIBAL	hidreto de diisobutil alumínio
TsOH	cido para-toluenosulfônico
CG/MS	espectrometria de massas acoplada  cromatografia gasosa
d	dublete
dd	duplo dublete
F	forte
f	fraco
m	multipleto
M	médio
IV	infravermelho
J	constante de acoplamento
LUMO	orbital vazio de menor energia
HOMO	orbital ocupado de maior energia
Rf	ndice de retenção
s	Singleto
t	Tripleto
	Deslocamento químico

RMN ¹ H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
RMN ¹³ C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono13
Me	Metila
Ph	Fenila
ppm	partes por milhão
Hz	hertz
PMB	<i>p</i> -metoxi benzil
TBSOTf	triflato de <i>t</i> -butil dimetil silil

1.- INTRODUÇÃO

Os fármacos¹ que interagem com receptores estão entre os mais importantes de uso em clínica médica e permitem o tratamento de doenças tais como a dor, depressão, mal de Parkinson, psicose, ataque cardíaco, asma e muitas outras patologias.

O mecanismo pelo qual os nervos transmitem mensagens ao longo da sua extensão é bastante complexo. É suficiente para nosso propósito pensar que a mensagem é um “pulso” elétrico, que viaja através da célula nervosa em direção ao objetivo, que pode ser uma célula muscular ou um outro nervo. É difícil imaginar como os mensageiros químicos poderiam afetar este sistema de comunicação. De qualquer forma, há um fato importante neste sistema de transmissão, que é crucial para a nossa compreensão da ação de determinados fármacos. Os nervos não se conectam diretamente às células alvo, eles terminam muito próximo às células numa distância ao redor de 100 Å. Apesar de pequeno, o impulso elétrico não pode se propagar nesse espaço.

A propagação do impulso nervoso para a célula é realizada através da liberação de uma substância química. Essa substância conhecida pelo nome de neurotransmissor é liberada normalmente no espaço entre o feixe de nervos e uma determinada célula nervosa. Uma vez liberado esse mensageiro químico pode espalhar-se através do “gap” até a célula alvo, onde ele pode ligar-se e interagir com uma proteína específica (receptor) presente na membrana celular. Este processo de ligação leva a uma série de efeitos secundários que pode resultar num fluxo de íons através da membrana celular ou na ativação (ou desativação) de uma enzima no interior da célula alvo. Isto resulta em uma resposta biológica, como por exemplo à contração de um músculo ou a ativação de um ácido graxo do metabolismo interno de uma célula adiposa.

¹ Patrick, G. L. “*An Introduction to Medicinal Chemistry*”, Oxford University Press Inc., New York, 1995.

Há uma grande variedade de mensageiros, muitos deles são moléculas de elevada simplicidade. Entre os neurotransmissores podemos citar a acetilcolina, noradrenalina, dopamina, o ácido γ -aminobutírico (**GABA**), serotonina, 5-hidroxitriptofano, etc. (Figura 1).

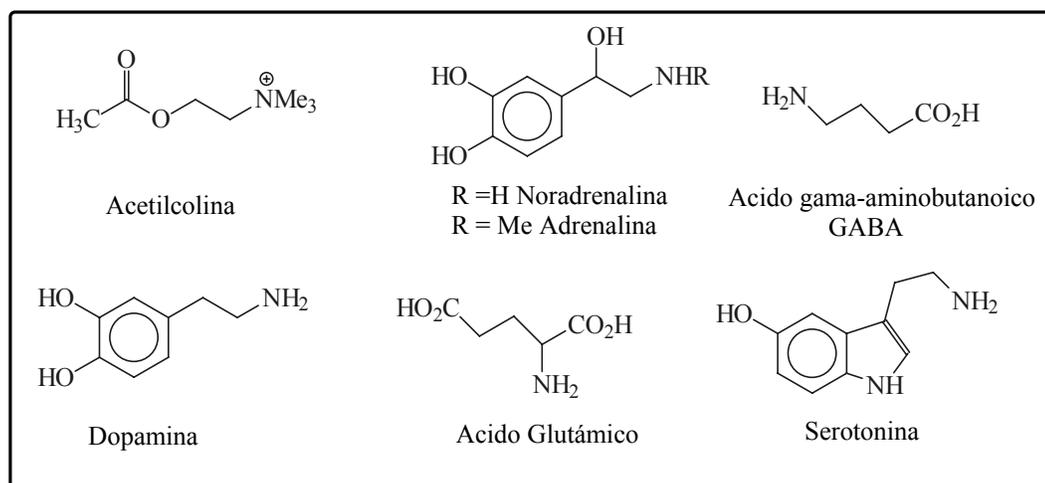


Figura 1: Exemplo de neurotransmissores.

De maneira geral, uma terminação nervosa libera um único tipo de neurotransmissor e o receptor da célula alvo é específico para este mensageiro. No entanto, isso não significa que a célula alvo tenha só um único tipo de proteína receptora. Cada célula alvo tem uma grande quantidade de nervos de comunicação e nem todos eles são usados pelo mesmo neurotransmissor. Logo, uma célula alvo terá outros tipos de receptores específicos para outros neurotransmissores.

Teríamos um sério problema se uma quantidade elevada de um determinado neurotransmissor fosse liberada, levando ao aumento exagerado da excitação da célula alvo. Por outro lado, se a quantidade de neurotransmissor fosse pequena, a célula alvo não seria estimulada. É neste ponto que os fármacos podem desempenhar uma função importante, atuando como substituto dos

neurotransmissores (se há uma falta de neurotransmissores do próprio corpo), ou bloqueando os receptores para os neurotransmissores naturais (se há muitos anfitriões para os mensageiros). Os fármacos do primeiro tipo são conhecidos como **agonistas**. Aqueles do último tipo são conhecidas como **antagonistas**.

Um receptor é uma proteína embutida na membrana celular com parte da sua estrutura revestindo a superfície externa da célula. A superfície da proteína é uma forma complicada contendo cavidades, e sulcos, e em algum lugar no meio desta complicada topografia, existirá uma área que tem a forma correta para aceitar a entrada do mensageiro. Esta área é conhecida como o sítio de ligação. Quando o mensageiro químico instala-se neste sítio, ele “liga-se” à molécula receptora e a mensagem é recebida (Figura 2 e 3).

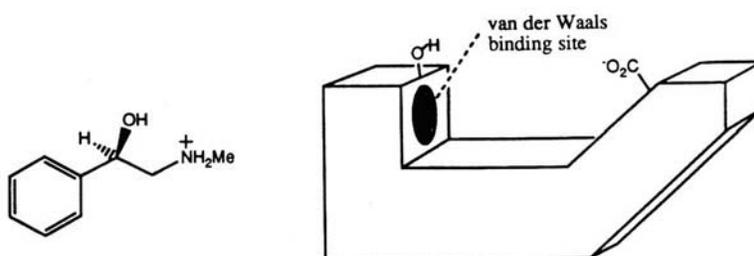


Figura 2: Um hipotético neurotransmissor e receptor (adaptado do “*An Introduction to Medicinal Chemistry*”, Oxford University, 1995)

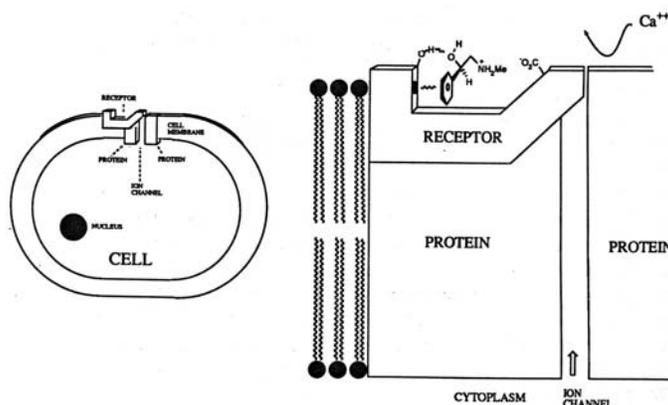


Figura 3: Uma proteína receptora localizada na superfície da membrana celular (adaptado do “*An Introduction to Medicinal Chemistry*”, Oxford University, 1995)

Tudo isso tem a ver com a mudança da forma do receptor. Quer dizer, quando o mensageiro liga-se ao receptor induz à mudança. Esta mudança afeta outros componentes da membrana celular levando à percepção de um efeito biológico (Figura 4).

Quando um mensageiro químico liga-se ao receptor, a alteração da forma dele resultante poderia forçar à abertura dos canais de íons da membrana celular e permitir a liberação dos íons (K^+ , Na^+ , Ca^{++} etc.) (Figura 5).

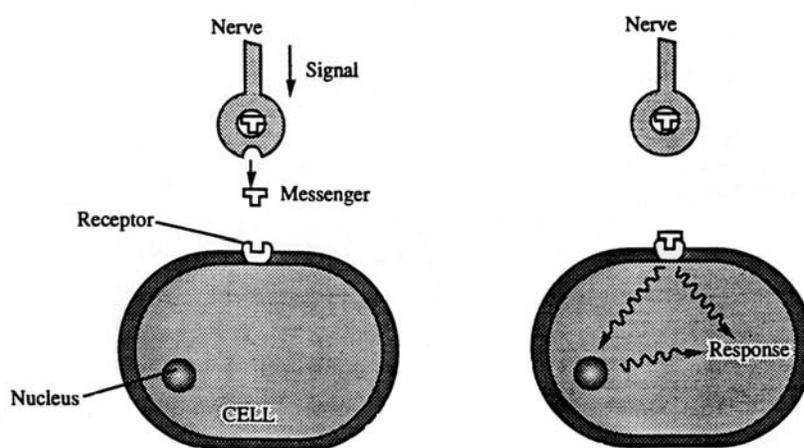


Figura 4: A interação do neurotransmissor sob o receptor (adaptado do “*An Introduction to Medicinal Chemistry*”, Oxford University, 1995)

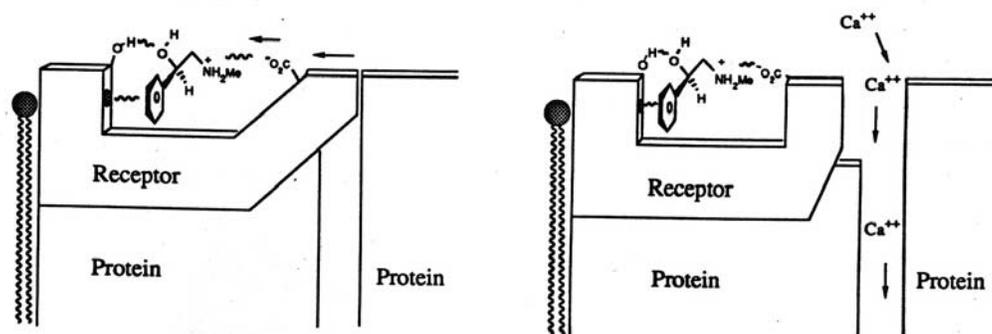


Figura 5: A abertura no canal de íons (adaptado do “*An Introduction to Medicinal Chemistry*”, Oxford University, 1995)

A ação de um canal de íons ajuda a explicar porque um número relativamente pequeno de moléculas neurotransmissoras, lançadas por um nervo é capaz de ter tais efeitos biológicos na célula alvo. Abrindo poucos canais de íons, milhares de íons são mobilizados por cada molécula neurotransmissora envolvida. Outros componentes comprometidos são as enzimas ligadas à membrana celular do receptor, que recebe o mensageiro químico, onde as enzimas podem ter outro tipo de interação secundária.

1.1 .- O Ácido γ -aminobutírico (GABA)

Entre os vários neurotransmissores ativos no sistema nervoso central (SNC) de mamíferos, o GABA ocupa um papel de destaque. Ele está envolvido na regulação de uma variedade de mecanismos fisiológicos e implicado na patofisiologia de muitas doenças do sistema nervoso central. O GABA é responsável por um terço de todas as transmissões sinápticas que ocorre no SNC e é conhecido por interagir com mais do que uma classe de sítios receptores nas membranas neuronais. O GABA exerce a sua atividade através da interação com dois tipos de receptores GABA_A e GABA_B, que foi descoberto por Hill e Bowery^{2,3}.

Uma variedade de substâncias que possam atuar sobre os receptores do GABA foram pesquisados, essencialmente agonista, antagonistas e inibidores de reabsorção (GABA uptake inhibitors).

Os receptores GABA_A estão acoplados com os canais de íon Cl⁻ e respondem pela mediação rápida das inibições sinápticas. Por outro lado, o receptores GABA_B estão acoplados através das proteínas G aos canais neuronais de íons K⁺ ou Ca⁺⁺, a ativação desse receptor incrementa a condutância de potássio ou o decréscimo da condutância de Cálcio, modulando a inibição sináptica lenta.

² Bowery, N. G.; Hill, D. R.; Hudson, A. L.; Doble, A.; Middlemiss, D. H.; Shaw, J.; Turnbull, M. *Nature* **1980**, 283, 92.

Os receptores GABA_A são ativados seletivamente pelo muscimol, análogo do GABA, e bloqueados por alguns convulsivantes, tais como a bicuculina ou a picrotoxina⁴ (Figura 6).

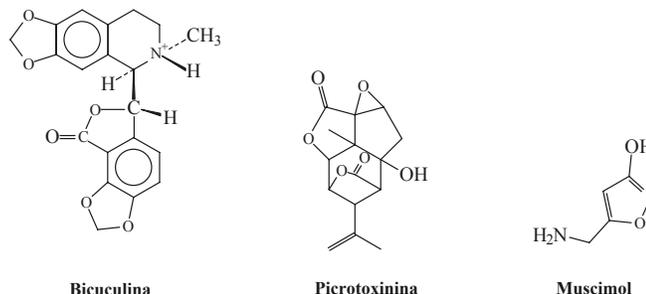


Figura 6. Estruturas de alguns ligantes seletivos do GABA_A

Um agonista seletivo para o receptor GABA_B é o ácido (-)-(R)-4-amino-3-(4-clorofenil) butírico (Baclofen). É um análogo lipofílico do GABA que foi sintetizado pela primeira vez em 1962⁵. O Baclofen pode atravessar a barreira sanguínea cerebral, portanto, ele foi estudado tanto *in vitro* como *in vivo*. Os enantiômeros do Baclofen se diferenciam nas propriedades toxicológicas e farmacodinâmicas; o (-) enantiômero é muito mais ativo, mas também mais tóxico que o (+) enantiômero². O baclofen racêmico (Lioresal®) é usado no tratamento da espasmodicidade causada pelas doenças da medula espinhal, particularmente as lesões traumáticas. Pode também ser utilizado no tratamento das seqüelas de doenças degenerativas do sistema nervoso central, tal como a esclerose múltipla (Figura 7).

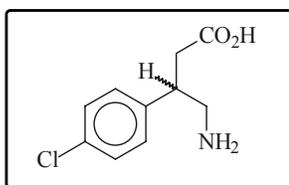


Figura 7: Baclofen

³ Hill, D. R.; Bowery, N. G. *Nature* **1981**, *290*, 149.

⁴ Berthelot, P.; Vaccher, C.; Musadad, A.; Flouquet, N.; Debaert, M.; Luycka, M. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 743.

Em 1987, 25 anos depois da síntese do Baclofen, Kerr⁶ e colaboradores, descreveram a preparação do primeiro antagonista do GABA_B, o ácido 3-amino-2-(4-clorofenil)propilfosfônico, conhecido como o faclofen (Figura 8). Dois derivados do ácido sulfônico do baclofen, o saclofen^{7,8} [ácido 3-amino-2-(4-clorofenil)propanosulfônico] (Figura 8) e o 2-hidroxi-saclofen^{9,10} [ácido 0-amino-2-(4-clorofenil)-2-hidroxi-propanosulfônico] (Figura 8), são potentes antagonistas seletivos do receptor GABA_B sendo mais potentes do que o baclofen por fatores de 5 e 15, respectivamente.

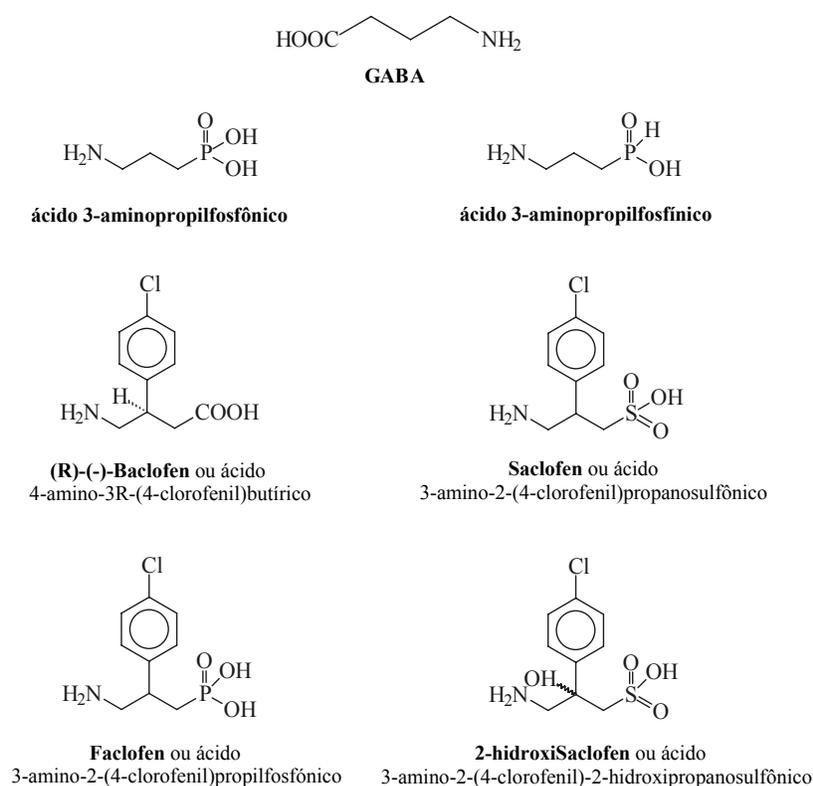


Figura 8: Estruturas de alguns ligantes seletivos do GABA_B

⁵ a) Keberlé, H.; Faigle, J. W.; Wilhelm, M. Patente suíça, 499,046 (*Chemical Abstracts*, **1968**, 69, 106273f)

b) Chênevert, R.; Desjardins, M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 4249.

⁶ Kerr, D. I. B.; Ong, J.; Prager, R. H.; Gynther, B. D.; Curtis, D. R. *Brain Res.* **1987**, 405, 150.

⁷ Kerr, D. I. B.; Ong, J.; Johnston, G. A. R.; Abbenante, J. *Neurosci.Lett.* **1989**, 107, 239.

⁸ Abbenante, G.; Prager, R. H. *Aust. J. Chem.* **1992**, 45, 1801.

⁹ Kerr, D. I. B.; Ong, J.; Johnston, G. A. R.; Abbenante, J.; Prager, R. H. *Neurosci. Lett.* **1988**, 92, 92.

¹⁰ Curtis, D. R.; Gynther, B. D.; Beattie, D. J.; Kerr, D. I. B.; Prager, R. H. *Neurosci. Lett.* **1988**, 92, 97.

Entretanto, devido à polaridade, nenhum desses compostos foi capaz de atravessar a barreira hematoencefálica. Portanto, não foi possível estudar a farmacologia dos antagonistas seletivos do receptor GABA_B *in vivo* e, por conseguinte, o potencial terapêutico deles.

O GABA tem uma conformação flexível, que de acordo com alguns dados de literatura¹¹, toma a forma de um confômero "estendido" no sítio do receptor e a estrutura "zwitteriônica", na qual as cargas do -NH₃⁺ e do -COO⁻, tem uma distância de 5 a 6 Å. Existem na literatura vários derivados do GABA, que se ligam no receptor GABA_B. Esses derivados foram preparados com o objetivo de estudar, de forma mais detalhada, a relação entre a estrutura e a atividade biológica. Existem vários agonistas e antagonistas já estudados de grande importância, com diferentes potenciais biológicos.

1.2.- Desenvolvimento de Drogas: Derivados do Baclofen

O desenvolvimento de uma nova droga, a partir de um composto que apresenta atividade biológica, pode seguir o seguinte padrão:

- Determinação da estrutura do composto com atividade biológica.
- Relação de estrutura-atividade (SARs).
- Síntese de análogos.
- Teorias do receptor
- Desenho e síntese da estrutura da nova droga.

Uma vez que a estrutura de um composto biologicamente ativo é conhecida, a química medicinal está pronta para progredir no estudo da relação entre a estrutura e a atividade do composto.

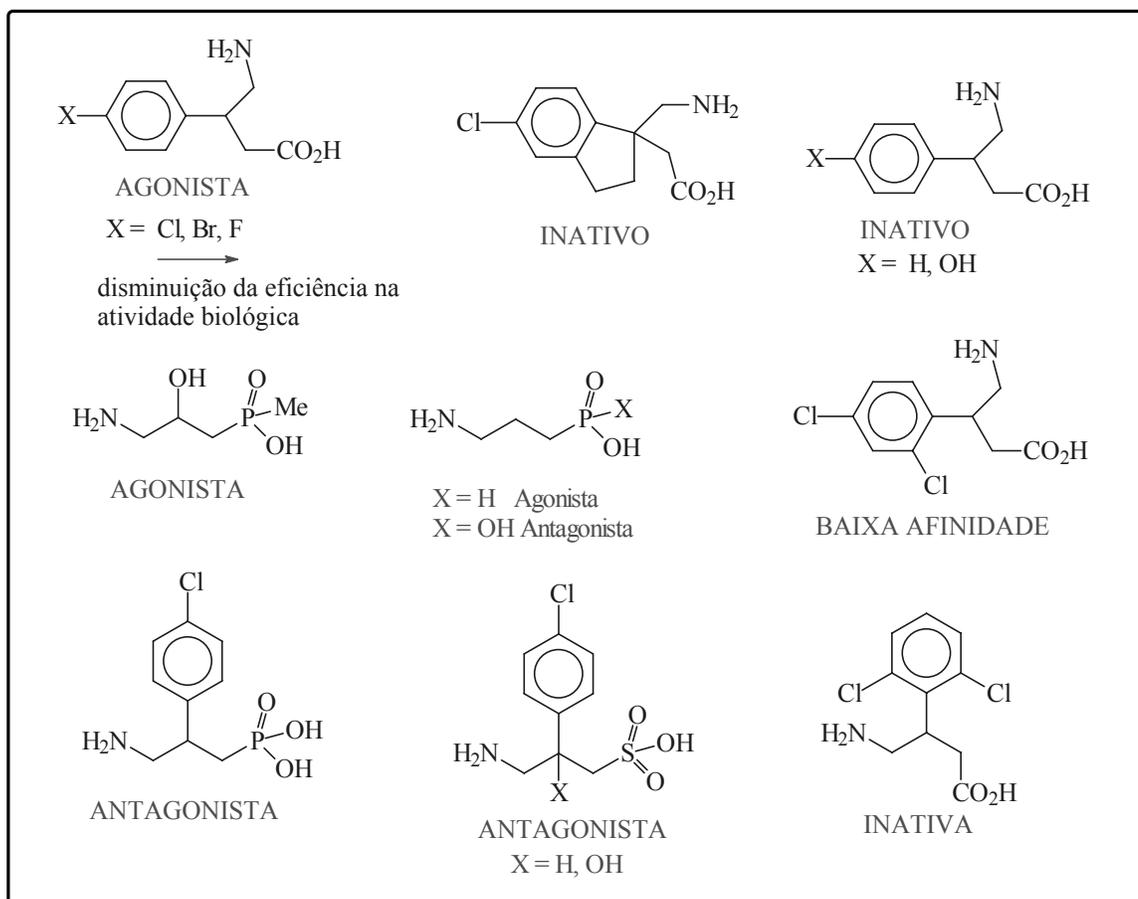
¹¹ Sytinsky, I. A.; Soldatenkov, A. T. *Prog. Neurobiol.* **1978**, *10*, 89.

O objetivo de tal estudo é descobrir que partes da molécula são importantes para a atividade biológica e quais não são. O químico faz um número selecionado de compostos, que variam ligeiramente da molécula original, e estuda os efeitos sobre a atividade biológica.

A literatura^{4,12} apresenta uma série de relatos relacionados a estudos da relação estrutura-atividade do Baclofen. Esses estudos visam desenvolver agonistas e antagonistas do receptor GABA_B, com uma variada eficiência da atividade biológica.

No quadro I apresentamos alguns resultados oriundos desses estudos.

¹² **a)** Froestl, W.; Mickel, S. J.; von Sprecher, G.; Diel, P. J.; Hall, R. G.; Maier, L.; Strub, D.; Melillo, V.; Baumann, P. A.; Bernasconi, R.; Gentsch, C.; Hauser, K.; Jaekel, J.; Karlsson, G.; Klebs, K.; Maître, L.; Marescaux, C.; Pozza, M. F.; Schmutz, M.; Steinmann, M. W.; van Riezen, H.; Vassout, A.; Mondadori, C.; Olpe, H.-R.; Waldmeier, P. C.; Bittiger, H. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 3313. **b)** Mann, A.; Boulanger, T.; Brandau, B.; Durant, F.; Evrard, G.; Hesulme, M.; Dessaulles, E.; Wermuth, C.-G. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 1307. **c)** Bertholot, P.; Vaccher, C.; Flouquet, N.; Debaert, M.; Luychx, M.; Brunet, C. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2557. **d)** Froestl, W.; Mickel, S. J.; Hall, R. G.; von Sprecher, G.; Strub, D.; Baumann, P. A.; Brugger, F.; Gentsch, C.; Jaekel, J.; Olpe, H.-R.; Rihs, G.; Vassout, A.; Waldmeier, P. C.; .; Bittiger, H. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 3297.



QUADRO I: Alguns compostos estudados em relação à atividade biológica no receptor GABA_B.

2.- OBJETIVO

O estudo desenvolvido nesse trabalho teve por objetivo:

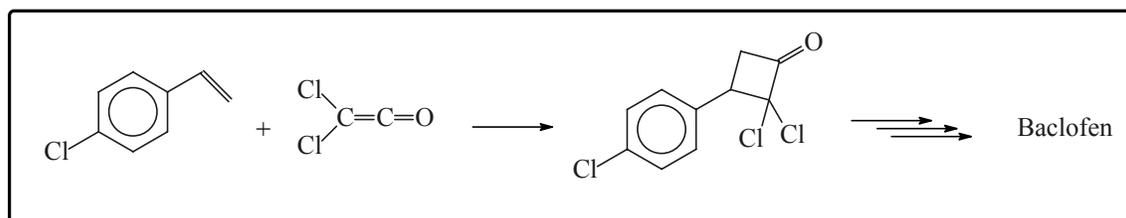
- a) .- Desenvolver estratégias para a preparação de derivados homólogos do Baclofen, explorando uma metodologia estabelecida no laboratório a partir de uma reação de cicloadição [2+2].

- b) .- Explorar a versatilidade de um aduto de Baylis-Hillman na preparação de um intermediário para a síntese de análogos do Baclofen ou substâncias que mimetizem uma possível conformação bioativa, apresentando afinidade pelo receptor GABA_B.

3 .- PRECEDENTES

Recentemente o nosso laboratório desenvolveu uma nova abordagem sintética que permitiu a síntese racêmica^{13a} e assimétrica^{13b} do Baclofen (Esquema 1).

A etapa chave desses trabalhos foi uma reação de cicloadição [2+2] entre o dicloroceteno e o 4-cloroestireno. A ciclobutanona obtida através de uma reação de desalogenação reductiva foi dessimetrizada e utilizada na síntese do Baclofen oticamente puro.



Esquema 1

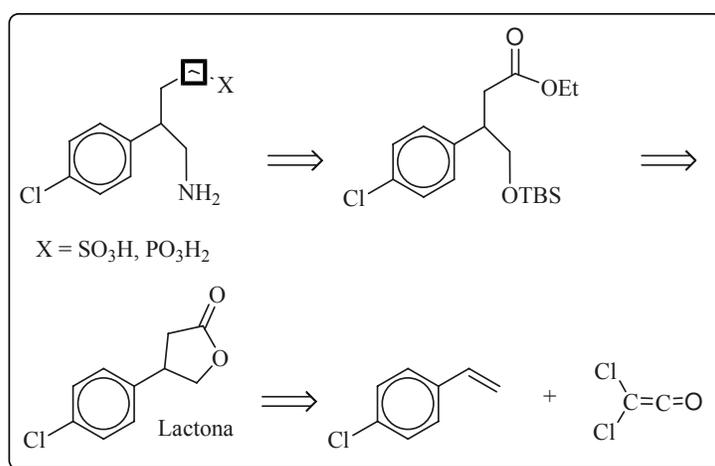
Baseado nesses dados, o nosso trabalho visa estabelecer novas abordagens que permitam a síntese de derivados do Baclofen conhecidos ou não.

Para atingirmos esse objetivo exploramos duas estratégias. A primeira baseada na utilização de uma diclorociclobutanona, oriunda de uma reação de cicloadição [2+2] entre o dicloroceteno (gerado *in situ*) e o 4-cloroestireno. A segunda baseada na utilização de um α -metileno- β -hidroxiéster obtido a partir de uma reação de Baylis-Hillman entre o acrilato de metila e o formaldeído. As metodologias utilizadas bem como os embasamentos teóricos que nos permitiram atingir os nossos objetivos serão discutidos a seguir.

¹³ **a)** Coelho, F.; De Azevedo, M. B. M.; Boschiero, R.; Resende, P. *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 2455. **b)** Resende, P.; Almeida, W. P.; Coelho, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2113.

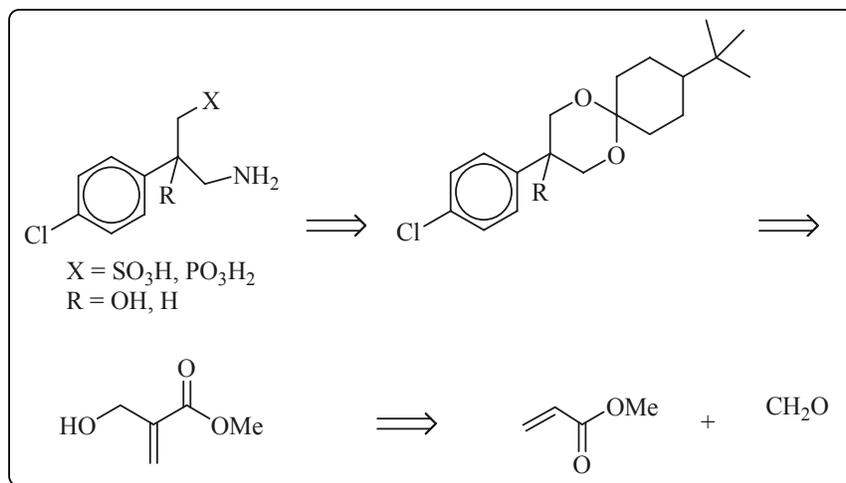
4.- ANÁLISE RETROSSINTÉTICA

1º.- Estratégia sintética: Para a preparação de homólogos do Baclofen (com mais um grupo CH₂) (Esquema 2).



Esquema 2

2°.- Estratégia sintética: Para a preparação de análogos do Baclofen (Esquema 3).



Esquema 3

5.- RESULTADOS E DISCUSSÃO

Visando facilitar a apresentação faremos alguns comentários sobre as reações chaves utilizadas nesse trabalho.

5.1.- A REAÇÃO DE CICLOADIÇÃO [2+2]

A síntese orgânica utiliza as ciclobutanonas como intermediários sintéticos em numerosas transformações, para atingir produtos de grande importância biológica^{14a}. A importância deste anel é ainda maior quando se considera que ele pode entrar em uma síntese não só como o meio, mas também como fim, pois se conhecem vários produtos naturais que contêm esta unidade com as mais diversas propriedades biológicas^{15a,b}. O método de escolha para a formação de ciclobutanonas é a cicloadição [2+2] térmica entre cetenos e olefinas, também conhecida como reação de Staudinger.

Todas as interpretações mecanísticas para esta reação levam em consideração a manutenção da simetria dos orbitais de fronteira (HOMO e LUMO) e dos mais próximos a eles em energia (LUMO+1, por exemplo) (Figura 9).

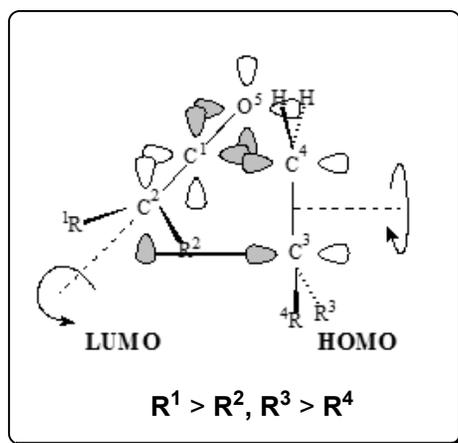


Figura 9: Interpretação mecanística da cicloadição [2+2] segundo Woodward.

¹⁴ a) Wong, H. N. C.; Lau, K.-L.; Tam, K.-F. *Top. Curr. Chem.* **1986**, 133, 83.

¹⁵ a) Ernst, B.; Bellus, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 797. b) de Lima, M. E.; Coelho, F. A. S. *Química Nova* **1997**, 20, 279.

A primeira interpretação mecanística amplamente aceita para a cicloadição entre cetenos e olefinas foi descrita por Woodward e Hoffmann¹⁶. Esta teoria leva em consideração o controle da reação pelos orbitais de fronteira envolvidos no processo, neste caso o HOMO da olefina e o LUMO do ceteno (ver figura 9).

Assim, esta reação é descrita como uma cicloadição [$\pi 2_s + \pi 2_a$], sendo suprafacial no alceno e antarafacial no ceteno. Por este modelo, a reação deve ser vista como uma reação concertada, com pouca ou nenhuma separação de cargas.

Com o acúmulo de evidências experimentais e os resultados de alguns cálculos teóricos, modelos alternativos foram evoluindo e ganhando um reconhecimento maior. A reação deixou de ser vista como uma [$\pi 2_s + \pi 2_a$] e passou a ser vista como um processo com alguma assincronia, do tipo [$\pi 2_s + (\pi 2_s + \pi 2_a)$]¹⁷. Este modelo permite explicar os resultados experimentais e teóricos que apontam para uma separação de carga e assincronia na formação das ligações no estado de transição. Portanto, é possível imaginarmos várias situações intermediárias onde poderia haver uma maior ou menor assincronia, em função da evolução da formação das ligações no estado de transição. Uma reação onde as ligações se formem simultaneamente levaria a um ET com nenhuma, ou muita pouca, separação de cargas. Em um outro caso extremo, onde exista a antecipação muito grande da formação de uma das ligações em detrimento à outra, poderíamos chegar a observar intermediários iônicos dipolares. Moyano, Pericas e Valenti chegam a explicitar o movimento eletrônico envolvido nestes dois processos, como mostramos na figura 10.

¹⁶ Woodward, R. B.; Hoffmann, R. “*Conservation of Orbital Symmetry*”, Verlag Chemie, ed.; Weinheim **1971**, 178.

¹⁷ **a)** Moyano, A.; Valenti, E.; Pericas, M. A. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3582. **b)** Wang, X.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1754. **c)** Bachrach, S. M.; Salzner, U. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 237. **d)** Burke, L.A. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3149.

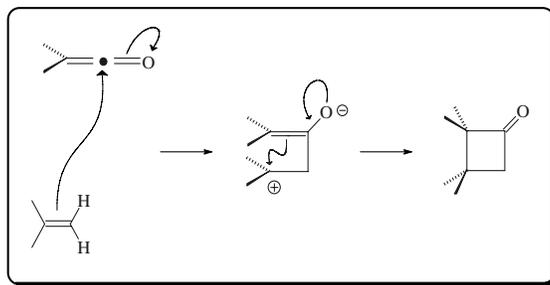
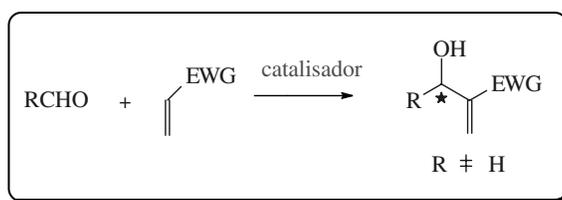


Figura 10: Fluxo de elétrons associado ao mecanismo $[\pi 2_s + (\pi 2_s + \pi 2_a)]$.

O que se observa na grande maioria das cicloadições [2+2] entre cetenos e olefinas é a ocorrência simultânea destes dois eventos, porém sempre com alguma separação de carga e assincronia na formação das ligações. São raros os casos onde a cicloadição [2+2] com cetenos não é considerada uma reação concertada, podendo-se observar um intermediário iônico dipolar¹⁸. Estes casos correspondem àqueles onde há alguma forma de estabilização das cargas que começam a se separar no ET, formando os íon *zwitterions*.

5.2 .- REAÇÃO DE BAYLIS-HILLMAN: Uma estratégia para a preparação de intermediários multifuncionalizados para a síntese orgânica.

A reação de Baylis-Hillman pode, em alguns aspectos, ser equiparável a algumas metodologias para a obtenção de substâncias β-hidroxicarboniladas (Esquema 4).



Esquema 4: A reação de Baylis-Hillman

¹⁸ **a)** Ghosez, L.; Mockel, M.; Hesbain-Frisque, A. M.; Houge, C.; Saimoto, H. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2251. **b)** Ghosez, L.; Schimdt, C.; Falmagne, J. B.; Escudero, J.; Vanlierde, H. *Org. Synth.* **1990**, *69*, 199.

A reação conhecida desde 1972¹⁹, pode ser definida como uma reação que resulta na formação de uma ligação carbono-carbono entre um carbono eletrofílico sp^2 (geralmente um aldeído) e a posição α de uma olefina contendo um grupo retirador de elétrons, EWG (Esquema 4), ativada por um catalisador.

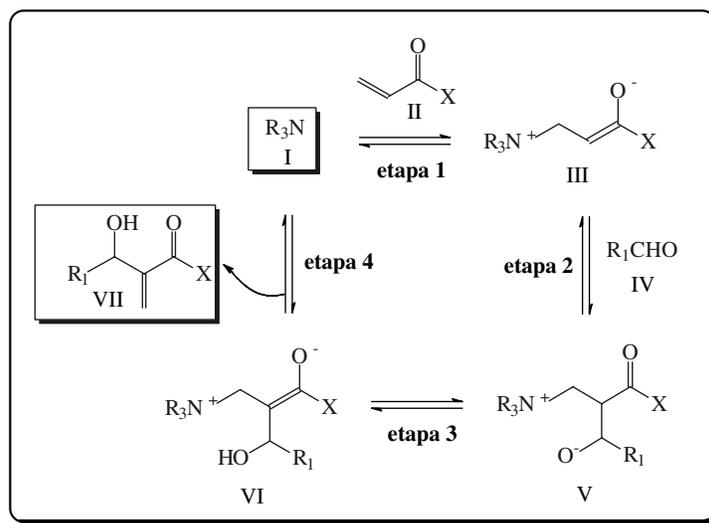
O catalisador mais empregado é o 1,4-diazabicyclo [2.2.2.] octano (DABCO). Esta reação, nas versões inter e intramolecular, vêm recebendo considerável atenção por parte dos químicos orgânicos²⁰, basicamente por apresentar características fundamentais para a eficiência de um método sintético: é régio, químico e estereosseletiva; é econômica, requer condições brandas e providencia moléculas polifuncionalizadas que, através de sucessivas interconversões de grupos funcionais, podem permitir o acesso a importantes intermediários sintéticos. A potencialidade desta reação é muito grande, particularmente no que se refere no controle estereoquímico. Deve-se observar que a formação do aduto leva à criação de pelo menos um centro estereogênico quando R é diferente de "H". Embora esta transformação seja mais conhecida como reação de Baylis-Hillman, deve-se grande parte do crédito a Morita, que investigou o uso de fosfinas como catalisadores, ao invés de DABCO. Assim, ela é também conhecida como reação de Morita- Baylis-Hillman²¹.

¹⁹ Baylis, A. B.; Hillman, M. E. D. Patente Alemã 2,155,113 (*Chem. Abst.* **1972**, 77, 34174q)

²⁰ **a)** Basavaiah, D.; Rao, P. D.; Hyma, R. S. *Tetrahedron* **1996**, 52, 8001. **b)** Ciganek, E. *Organic Reactions* **1997**, 51, 201. **c)** Coelho, F.; Almeida, W. P. *Química Nova* **2000**, 23, 98. **d)** Drewes, S. E.; Roos, G. H. P. *Tetrahedron* **1988**, 44, 4653. **e)** Langer, P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, 39, 3049.

²¹ Morita, K.; Suzuki, Z.; Hirose, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, 41, 2815.

Mecanismo de Reação^{20,22}



Esquema 5: Etapas envolvidas no mecanismo da reação de Baylis-Hillman.

O Esquema 5 representa o mecanismo mais aceito. Em uma primeira etapa, considerada a etapa lenta, ocorre uma adição de Michael do catalisador (amina terciária **I** ou fosfina) ao sistema α,β -insaturado **II**, gerando o zwitterion **III**. A condensação aldólica entre **III** e o aldeído **IV** leva ao alcóxido **V**, que sofre uma transferência de próton, fornecendo o enolato **VI**. Neste estágio, a decomposição deste intermediário dá o produto β -hidroxi- α -metileno carbonilado **VII**, regenerando o catalisador **I**. Este Esquema mecanístico é apenas uma simplificação e os estudos têm demonstrado que a natureza do aldeído e do nucleófilo irá determinar a reversibilidade ou não das etapas do ciclo catalítico.

²² **a)** Fort, Y.; Berthe, M. C.; Caubere, P. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 6371. **b)** Hill, J. S.; Isaacs, N. S. J. *Phys. Org. Chem.* **1990**, *3*, 285. **c)** Hoffmann, H. M. R.; Rabe, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 795. **d)** Kaye, P.T.; Bode, M. L. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5611.

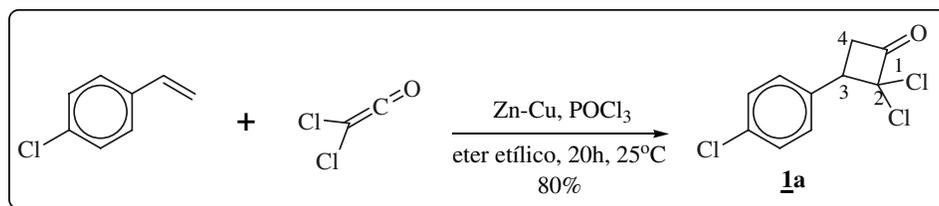
5.3.- Resultados e Discussão

Tendo em vista que o nosso objetivo de estudo é o desenvolvimento de estratégias para a preparação dos derivados conhecidos ou não do Baclofen, exploramos duas linhas de abordagem para o tema. O primeiro foi partir de uma proposta sintética da cicloadição [2+2], optando por explorar uma metodologia estabelecida no laboratório. Na segunda, exploramos a versatilidade do aduto de Baylis-Hillman **VII** (Esquema 5) com $R^1 = H$ e $X = OMe$, para a preparação de um intermediário útil para a síntese de derivados do Baclofen hidroxilados ou não hidroxilados na posição benzílica.

5.3.1.- Estudo sintético para a preparação de um intermediário que conduziria aos homólogos do Baclofen a partir da reação de cicloadição [2+2]:

O 2,2-dicloro-3-(4-clorofenil)-ciclobutanona como material de partida.

Iniciou-se o estudo do desenvolvimento sintético para síntese dos derivados do Baclofen, com a síntese do 2,2-dicloro-3-(4-clorofenil)-ciclobutanona^{23,24} **1a**. Esta síntese já havia sido desenvolvida pelo grupo de pesquisa e é mostrada no esquema abaixo:



Esquema 6

²³ a) Deprés, J.-P.; Greene, A. E. *Org. Synth.* **1990**, 68, 41. b) Deprés, J.-P.; Coelho, F.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 1972.

²⁴ a) Jeffs, P. W.; Molina, G.; Cass, M. W.; Cortese, N. A. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 3871. b) Danheiser, R.; Savariar, S. *Tetrahedron Letters*, **1987**, 28, 3299.

A estrutura do composto **1a** foi confirmada pela análise dos espectros de RMN-¹H e infravermelho

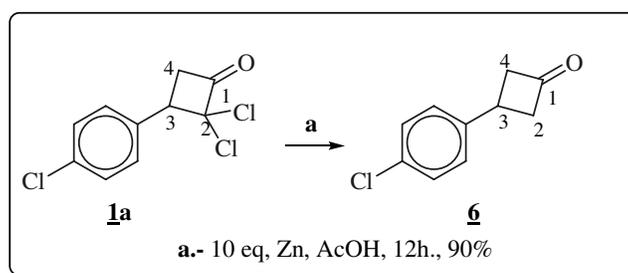
No espectro infravermelho nota-se o aparecimento da absorção característica da carbonila da ciclobutanona **1a** 1813 cm⁻¹ (Tabela 1). Por RMN-¹H observa-se o sinal característico dos hidrogênios diastereotópicos do carbono C-4 em 3,7 e 3,6 ppm e, o hidrogênio do carbono C-3 em 4,2 ppm.

Tabela 1: Dados de infravermelho da ciclobutanona **1a**.

Absorções em cm ⁻¹	Estiramento da ligação
3018	CH aromático
2924	CH alifático
1813	C=O

Síntese da ciclobutanona **6**.

Esta etapa consistiu na desalogenação redutiva da 2,2-dicloro-3-(4-clorofenil)-ciclobutanona **1a**. Para garantir a desalogenação total foi necessário usar 10 equivalentes de Zn, e o produto desejado **6** foi obtido em 90% de rendimento (Esquema 7). A estrutura deste composto foi proposta com base nos dados espectrais de infravermelho e RMN-¹H (Tabelas 2 e 3).



Esquema 7

No espectro de infravermelho observa-se o desaparecimento da absorção de 1813 cm⁻¹ característica do C=O do 2,2-dicloro-3-(4-clorofenil)-ciclobutanona **1a**

e como esperado observou-se a absorção em 1790 cm^{-1} característica da carbonila da ciclobutanona **6** (Tabela 2).

Tabela 2: Dados de infravermelho da ciclobutanona **6**.

Absorções em cm^{-1}	Estiramento da ligação
3030	CH aromático
2924	CH alifático
1790	C=O

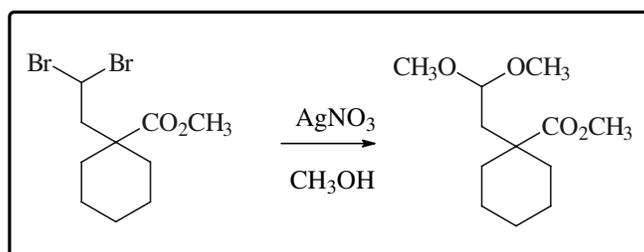
Comparando o espectro de RMN^1H da 2,2-dicloro-3-(4-clorofenil)-ciclobutanona **1a** com o da ciclobutano **6**, nota-se o deslocamento do tripleto em 4,2 ppm referente ao CH benzílico para campo mais alto entre 3,7 e 3,6 ppm, na forma de um multipeto, que integra um hidrogênio e confirma a saída dos átomos cloros (Tabela 3).

Tabela 3: Dados de RMN^1H do composto **6**.

RMN^1H	C-2	C-4	C-3	Ph
δ	3,55-3,43	3,25-3,15	3,7-3,6	7,31 e 7,22
Integr.	2H	2H	1H	4H
Multipl.	m	m	m	d
J (Hz)	-	-	-	8,24

Síntese 4,4-dicloro-3-(4-clorofenil)butanoato de metila **1**.

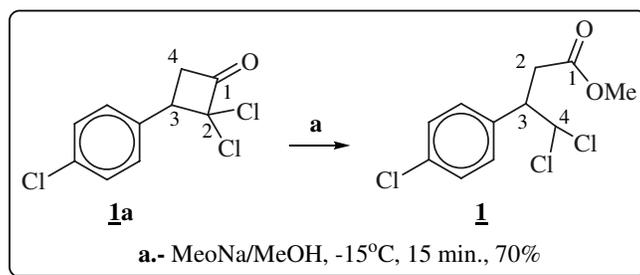
Trost et. al.²⁵ relataram a substituição intramolecular de dois bromos geminais numa reação de substituição no qual o nucleófilo é o solvente (Esquema 8), transformando-o em acetal. Através dessa transformação é possível preparar um 4-aldeído éster a partir de um 4,4-dibromo éster.



Esquema 8

Visando utilizar a metodologia de Trost em nosso projeto, realizamos a abertura do 2,2-dicloro-3-(4-clorofenil)butanoato de metila **1a**.

A reação da ciclobutanona **1a** com metóxido de sódio em metanol anidro, a -15°C , levou, após 15 minutos ao éster 4,4-dicloro-3-(4-clorofenil)butírico desejado **1**²⁶ em 70% de rendimento como um resíduo oleoso (Esquema 9).



Esquema 9

²⁵ Trost, B. M.; Bogdanowicz, M. J.; Kern, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 2218.

²⁶ Ghosez, L.; Montaigne, R; Roussel, A.; Vanlierde, H. *Tetrahedron* **1971**, *27*, 615.

Confirmou-se a estrutura do éster 4,4-dicloro-3-(4-clorofenil)butírico **1** pela análise dos espectros de RMN-¹H e infravermelho (Tabelas 4 e 5).

No espectro de infravermelho observou-se o desaparecimento da absorção em 1813 cm⁻¹ e o aparecimento em 1736 cm⁻¹, evidenciando a presença do éster em **1** e confirmando a abertura da ciclobutanona **1a** (Tabela 4).

Tabela 4: Dados de infravermelho do éster 4,4-dicloro-3-(4-clorofenil)butírico **1**.

Absorção em cm ⁻¹	Estiramento da ligação
3018	CH aromático
2954	CH alifático
1736	C=O

No espectro de RMN-¹H observou-se o deslocamento para campos mais altos dos hidrogênios diastereotópicos de **1a** em C-4 de 3,7 e 3,6 ppm até 3,1 e 2,9 ppm, e o aparecimento de um dubleto em 6 ppm referente ao hidrogênio em C-4 do composto **1**, confirmando a formação desta substância (Tabela 5).

Tabela 5: Dados de RMN-¹H do éster 4,4-dicloro-3-(4-clorofenil)butírico **1**.

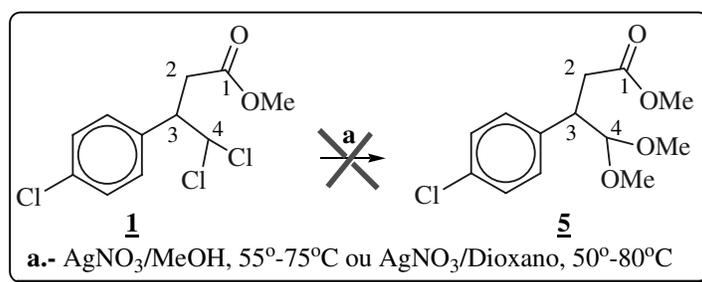
RMN - ¹ H	C-2	C'-2	C-3	C-4	Ph
δ	3,1	2,9	3,9-3,8	6	7,3 e 7,3
Integr.	1H	1H	1H	1H	4H
Multipl.	dd	dd	m	d	d
J ₁ (Hz)	5,5	9,2	-	4,4	8,8
J ₂ (Hz)	16,5	16,5	-	-	-

Uma vez obtido o composto **1**, a seguinte etapa seria a substituição dos cloros por metoxilas.

Tentativa de preparação do acetal **5**.

Na seqüência, foi efetuada uma tentativa de substituição nucleofílica intramolecular dos cloros geminais, utilizando duas metodologias diferentes.

Na primeira tentativa²⁵ foi usado AgNO_3 em metanol. Com o acompanhamento por CCD observamos somente o material de partida. No segundo método²⁷, usamos $\text{AgNO}_3/\text{H}_2\text{O}/\text{Dioxano}$, observando o mesmo problema (Esquema 10).



Esquema 10

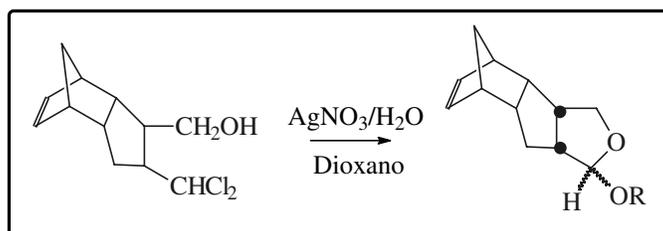
Realizamos alternativamente variações nas condições de temperatura, tempo de reação e concentração dos reagentes, entretanto em nenhuma delas alcançamos o resultado desejado, tendo em todos os casos a recuperação do material de partida.

Talvez o nosso insucesso em realizar essa transformação seja devido ao fato de termos dois cloros e não dois átomos de bromo geminais²⁵. Esses últimos são melhores grupos de saída do que os cloros presentes em nossa substância.

²⁷ Boland, W.; Jaenicke, L. *Chem. Ber.* **1978**, *111*, 3262.

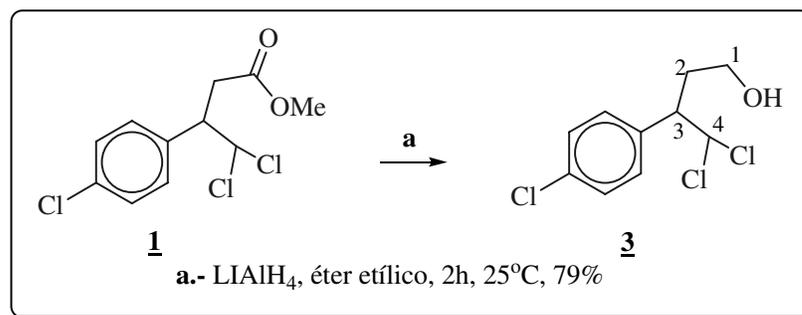
Preparação do 4,4'-dicloro-3-(4-clorofenil)-1-butanol **3**.

Em um processo alternativo Boland e colaboradores²⁷ descreveram um acetal cíclico num norborneno tricíclico, no qual ele realiza uma reação de substituição nucleofílica intramolecular dos cloros geminais com a participação de um par de elétrons do oxigênio de um grupo OH vizinho do composto, (Esquema 11).



Esquema 11

Realizamos a redução do 4,4'-dicloro-3-(4-clorofenil)butanoato de metila **1**, usando LiAlH_4 em éter etílico seco, com a esperança de aumentar a força nucleofílica do oxigênio para retirar facilmente os cloros geminais. A reação de redução foi realizada com sucesso após 2h de reação, obtendo o álcool **3** em 79% de rendimento na forma de um óleo incolor (Esquema 12).



Esquema 12

A estrutura do 4,4'-dicloro-3-(4-clorofenil)-1-butanol **3** foi confirmada através da análise de seus espectros de RMN-¹H e infravermelho (Tabelas 6 e 7).

Analisando os espectros de IV do éster **1** e do álcool **3**, pode-se observar o desaparecimento da absorção em 1736 cm⁻¹ que indica a presença do éster e o aparecimento da absorção em 3383 cm⁻¹ a presença do grupo OH (Tabela 6).

Tabela 6: Dados de infravermelho do 4,4'-dicloro-3-(4-clorofenil)-1-butanol **3**.

Absorções em cm ⁻¹	Estiramento de ligação
3383	OH
3030	CH aromático
2956,2931 e 2885	CH alifático

No espectro de RMN-¹H do álcool **3** observa-se o aparecimento do multiplete entre 3,6 e 3,4 ppm que integra em 2H, que indica a presença dos hidrogênios carbinólicos em C-1 (Tabela 7).

Observa-se o desaparecimento do singlete em 3,63 ppm que indicava a presença do metil do éster **1** e o deslocamento para campo mais alto dos hidrogênios em C-2, além da variação na multiplicidade (Tabela 7). Por CG/MS corroborou-se a formação do produto.

Tabela 7: Dados de RMN¹H do composto **3**.

RMN- ¹ H	C-1	C-2	C'-2	C-3	C-4	OH	Ph
δ	3,6-3,4	2,4-2,3	2,1-2	3,7 -3,6	5,9	1,5	7,3 e 7,3
Integr.	2H	1H	1H	1H	1H	1H	4H
Multipl.	m	m	m	m	d	sl	d
J (Hz)	-	-	-	-	4,8	-	8,4

Tentativa de preparação do acetal cíclico 4.

Baseando-nos no trabalho de Boland et. al.²⁷, nesta etapa o composto 3 foi submetido à reação de substituição intramolecular, com a tentativa de retirar os cloros geminais.

Adicionamos 2,3 eq. de AgNO_3 em dioxano e água ao álcool 3 e após 12 h de reação à 50°C , observou-se por CCD unicamente o material de partida. Aumentamos a temperatura de reação à 80°C por mais 12 horas, sem observar produto.

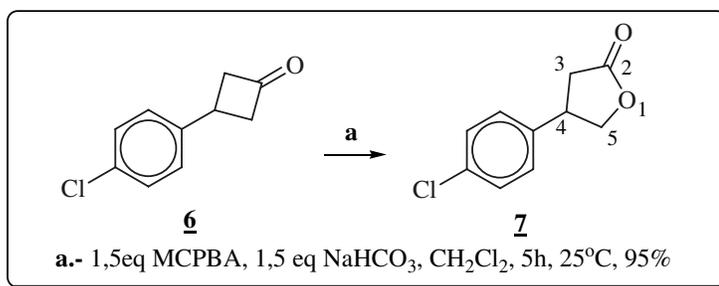
Alternativamente, procuramos outra metodologia mais comum, que pudesse resolver nossos problemas, usando K_2CO_3 ²⁸ seco em metanol anidro. Após 8 horas não levou ao produto e recuperamos todo o material de partida (Esquema 13).

Uma explicação da dificuldade de substituição seria que os cloros geminais do álcool 3 estão numa estrutura não rígido aumentando a aproximação do álcool ao carbono em C-4.



Esquema 13

²⁸ Grieco, P. A.; Noguez, J. A.; Masaki, Y. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 495.



Esquema 15

A análise do espectro de RMN¹H e infravermelho confirmou a estrutura do composto **7** (Tabelas 8 e 9).

Comparando o espectro de infravermelho da ciclobutanona **6** e da lactona **7**, observou-se o desaparecimento da absorção em 1790 cm⁻¹ que indicava a presença da carbonila da cetona **6** e o aparecimento da absorção em 1782 à carbonila da lactona **7** (Tabela 8). Observou-se duas vibrações assimétricas na região de 1100-1250 cm⁻¹ referente a deformação axial do C-C(=O)-O e O-C-C, corroborando a formação da lactona **7**.

Tabela 8: Dados de infravermelho da lactona **7**.

Absorções em cm ⁻¹	Estiramento da ligação
3055	CH aromático
2918 e 2848	CH alifático
1150 e 1270	C-C(=O)-O e O-C-C
1782	C=O

Pela análise de RMN¹H, pode-se observar o aparecimento bem definido dos hidrogênios diastereotópicos em C-3 e C-5 e um ligeiro deslocamento para campos mais baixos do hidrogênio benzílico em C-4 (Tabela 9).

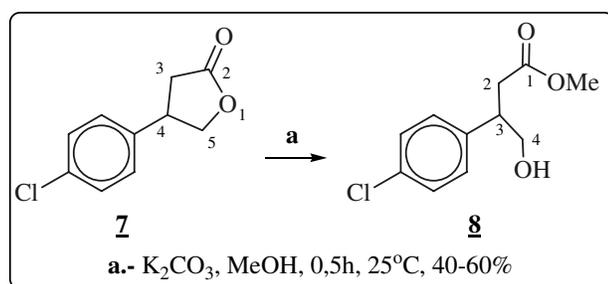
²⁹ Pinheiro, S.; de Farias, F. M. C.; Saraiva, A. S.; Campos, M. P. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 2031.

Tabela 9: Dados de RMN¹H da lactona **7**.

RMN ¹ H	C-3	C'-3	C-4	C-5	C'-5	Ph
δ	2,9	2,6	3,8-3,7	4,2	4,7	7,3 e 7,2
Integr.	1H	1H	1H	1H	1H	4H
Multipl.	dd	dd	m	dd	dd	d/d
J (Hz)	8,8 e 17,6	8,8 e 17,6	-	7,7 e 9,2	8,1 e 9,2	8,4

Síntese do 4-ol-3-(4-clorofenil)butanoato de metila **8.**

Inicialmente tentamos abrir a lactona **7** com MeONa/MeOH³⁰, entretanto não conseguimos consumir totalmente o material de partida. Tínhamos uma mistura do éster **8** contaminado com a lactona **7**. Utilizamos K₂CO₃²⁸ em metanol seco. Na cromatografia em camada delgada (CCD) observa-se o desaparecimento do material de partida com a formação de um único produto, o éster **8**. Após o isolamento percebemos o aparecimento de uma mistura do éster **8** com a lactona **7**, devido à relactonização do éster. Tentativas de purificação dessa mistura por cromatografia em coluna *flash* de sílica gel, conduz a um aumento da proporção da lactona **7**. Devido a essas dificuldades da purificação e estabilidade do composto, decidimos utilizar o produto bruto imediatamente na próxima etapa. Os rendimentos do éster **8** variam entre 40-60% (Esquema 16).

**Esquema 16**

³⁰ Ho, P.-T.; Davies, N. *Synthesis* **1983**, 462.

A estrutura do composto **8** foi confirmada pela análise dos espectros de RMN¹H e infravermelho, sendo que os espectros também indicam a presença da lactona **7**, que é o produto da relactonização do álcool **8** com o decorrer do tempo (Tabelas 10 e 11).

O espectro de infravermelho do composto **8**, apresentou absorção em 3490 cm⁻¹ indicando a presença do grupo OH. Também se observa a absorção em 1782 cm⁻¹ pela presença da carbonila da lactona **7** e, em 1736 cm⁻¹ a presença da carbonila do éster **8**. Observamos, então, por infravermelho a mistura da lactona **7** e do álcool **8**, após tentativa de purificação do produto (Tabela 10).

Tabela 10: Dados de infravermelho do composto **8**.

Absorções em cm ⁻¹	Estiramento da ligação
3490	OH
3010	CH aromático
2951 e 2937	CH alifático
1782	C=O da lactona
1736	C=O do éster

No espectro de RMN¹H do composto **8**, encontram-se os sinais tanto da lactona **7**, quanto do éster **8**. Na tabela 11 apresentamos os dados de RMN¹H do composto **8**. Nota-se o aparecimento do singlete da metila do éster **8**, que integra em 3H em 3,7 ppm, assim como o aparecimento do multiplete em 3,8-4,2 que integra para 2H, sendo que na lactona **7** esses prótons aparecem como um duplo dubleto (Tabela 11).

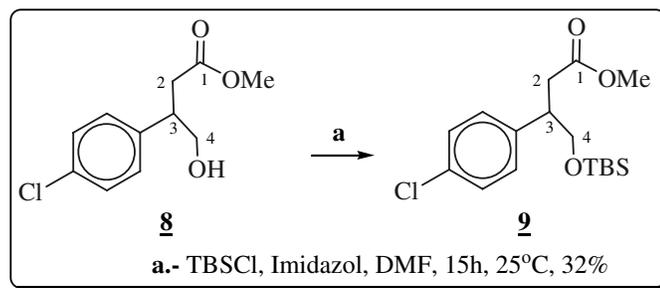
Tabela 11: Dados de RMN¹H do composto **8**.

RMN ¹ H	C-2	C'-2	C-3	C-4	Me	Ph
δ	2,9	2,7	3,3-3,4	3,8-4,2	3,7	7,4
Integr.	1H	1H	1H	2H	3H	4H
Multipl.	dd	dd	m	m	s	m
J (Hz)	7 e 15,8	7,7 e 15,8	-	-	-	-

Síntese do 4-*t*-butildimetilsililoxi-3-(4-clorofenil)butanoato de metila **9³¹.**

Com a obtenção do álcool **8**, prosseguimos com a seqüência sintética, que seria a proteção do álcool primário **8**, realizada através da reação com TBSCl, imidazol e umas gotinhas de DMF, o suficiente para conseguir a agitação da reação.

Todas as tentativas de proteger o grupo hidroxila presente em **8** com TBSCl conduzem a uma mistura da lactona **7** e do produto sililado **9**, contudo o rendimento obtido desse último é da ordem de 32%, após purificação por coluna cromatográfica *flash* (Esquema 17).

**Esquema 17**

³¹ Bennett, F.; Knight, D. W.; Fenton, G. J. *Chem. Perkin Trans. 1* **1991**, 51, 1543.

A proteção do álcool **8** foi evidenciada no espectro de infravermelho pelo desaparecimento da banda de absorção característica do OH do álcool **8** e, a presença da absorção em 1739 cm^{-1} que indica a existência do grupo éster no álcool protegido **9**, confirmando sua presença.

Tabela 12: Dados de infravermelho do composto **9**.

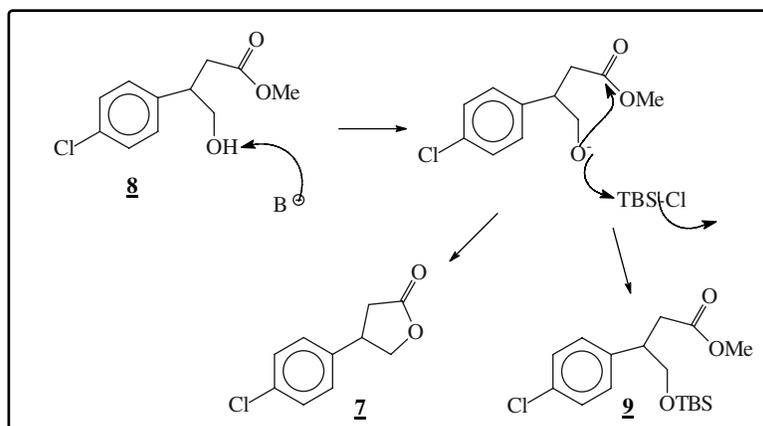
Absorções em cm^{-1}	Estiramento da ligação
3028	CH aromático
2952, 2929, 2895	CH alifático
1739	C=O

Analisando o espectro de RMN¹H do composto **9**, nota-se o aparecimento do singleto em 0,9 ppm que integra em 9H, atribuído à presença do $(\text{CH}_3)_3\text{C-Si}$ no composto, assim como uma melhor resolução dos duplo dubletos dos hidrogênios diastereotópicos relativos aos prótons em C-4 em 3,8 e 3,6 ppm,.

Tabela 13: Dados de RMN¹H do álcool sililado **9**.

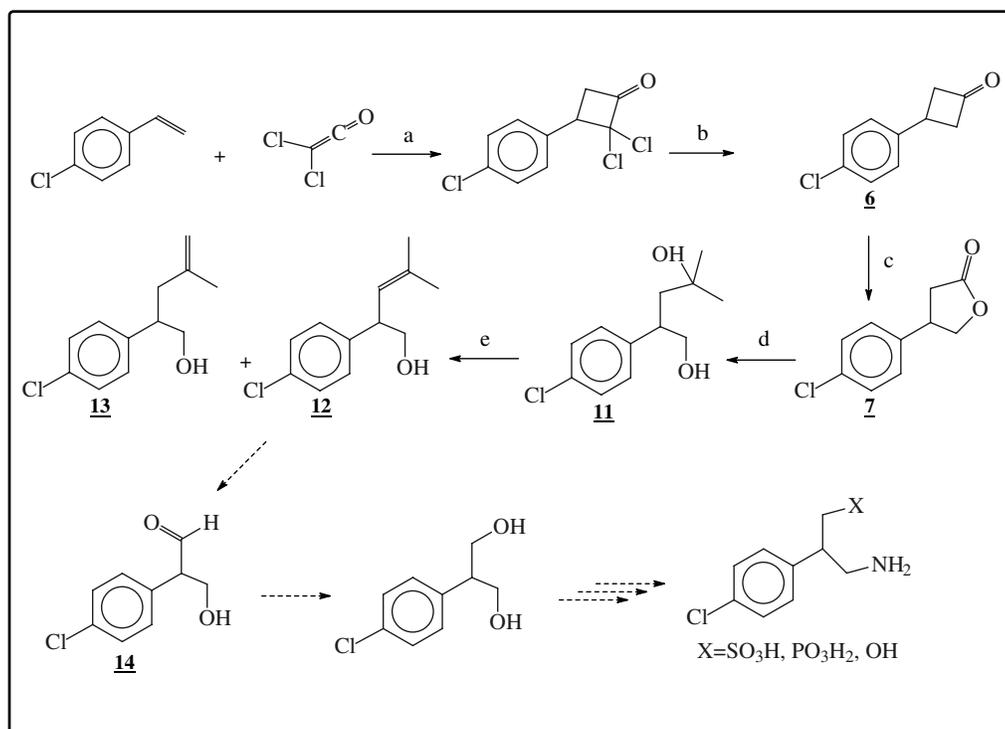
RMN ¹ H	C-2	C'-2	C-3	C-4	C'-4	Me	Ph	<i>t</i> -Bu
δ	2,9	2,6	3,4-3,6	3,8	3,6	3,62	7,3 e 7,2	0,9
Integr.	1H	1H	1H	1H	1H	3H	4H	9H
Multipl.	dd	dd	m	dd	dd	s	d	s
J (Hz)	6,2 e 15,8	8,4 e 15,8	-	5,1 e 9,9	7 e 9,9	-	8,4	-

Quando o álcool **8** foi submetido à reação de proteção com TBSCl, em imidazol, observou-se, além da reação de proteção do álcool **8**, a sua relactonização como mostrado no esquema 12.



Esquema 18

Os baixos rendimentos para a preparação de **9**, associados às dificuldades de reprodução dos experimentos, sabendo que faltavam algumas etapas pela frente, nos levaram a avaliar uma outra estratégia sintética, ainda utilizando a lactona **7**, com o desejo de tornar esta nova rota mais eficiente e melhorar os rendimentos já obtidos (Esquema 19).

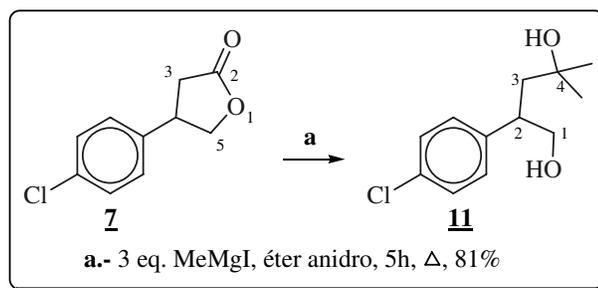


Esquema 19

Síntese do 2-(4-clorofenil)-4-metil-1,4-pentanodiol **11**³².

O objetivo desta metodologia era abertura da lactona, desse modo abrimos a lactona com MeMgI para obter o composto **11**.

O diol **11** foi obtido através da reação da lactona **7** com 3 eq de MeMgI em éter seco, sob refluxo por 5 h. O produto foi obtido com 81% de rendimento, após coluna cromatográfica *flash* (Esquema 20).



Esquema 20

Comparando o espectro de infravermelho da lactona **7** com o diol **11**, nota-se o desaparecimento da absorção da carbonila em 1782 cm^{-1} e o aparecimento da absorção em 3373 cm^{-1} característica do grupo OH (Tabela 14).

Tabela 14: Dados de infravermelho do diol **11**.

Absorções em cm^{-1}	Estiramentos da ligação
3373	OH
3053	CH aromático
2952, 2931 e 2873	CH alifático

Quando o espectro de RMN^1H da lactona **7** foi comparado ao diol **11**, observou-se o aparecimento do dubleto 1,3 ppm atribuído às duas metilas

³² Sarmah, B. K.; Barua, N. C. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 2253.

incorporadas na carbonila da lactona **7** na reação, e o multipletto em 3,7 ppm, atribuído aos hidrogênios diastereotópicos em C-1 que integra para 2H. O espectro de RMN¹³C confirma o sucesso da reação (Tabela 15).

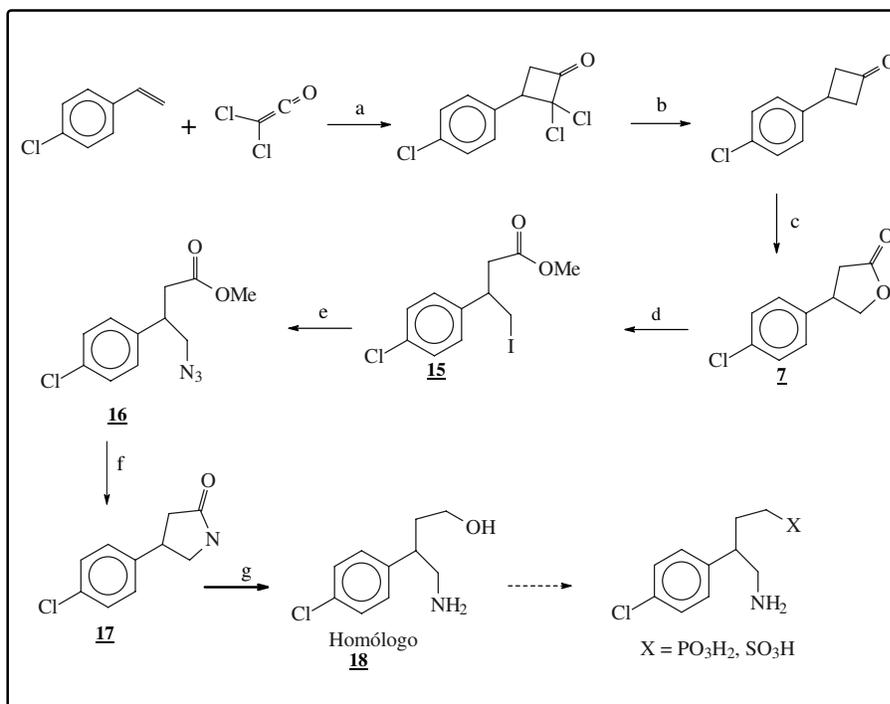
Tabela 15: Dados de RMN¹H do diol **11**.

RMN ¹ H	C-1	C-2	C-3	C'-3	Me	Ph
δ	3,7	3,1-3,0	2	1,8	1,3	7,3 e 7,2
Integr.	2H	1H	1H	1H	6H	4H
Multipl.	m	m	dd	dd	d	d
J (Hz)	-	-	7,6 e 14,5	5,1 e 14,5	2,8	8,2

Tentativa de obtenção do alceno **12**.

Com o diol **11** obtido, foi realizado uma reação de eliminação regioseletiva da hidroxila terciária usando uma solução aquosa saturada de NH₄Cl sob refluxo à 150°C. Por CCD verificou-se a formação de mais de dois compostos de difícil separação. Devido a este fato e pela mistura estar em pequena quantidade, tornou-se difícil a sua manipulação, o que nos levou a abandonar essa metodologia de abertura. O produto foi analisado em bruto, observando no RMN¹H vários produtos de desidratação, devido aos sinais de hidrogênios vinílicos localizados na região entre 4,5 e 6,0 ppm.

O fato de ter vários produtos da desidratação do diol **11**, nos levou a testar uma outra maneira de abertura da lactona **7** como se observa no esquema 21 a seguir:

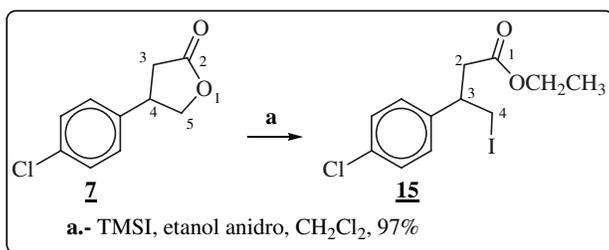


Esquema 21

Síntese do 3-(4-clorofenil)-4-iodobutanoato de etila **15**.

Escolhemos um outro caminho para a abertura da lactona, usando TMSI, visando alcançar melhores rendimentos nas primeiras etapas e uma melhor facilidade na reprodutibilidade das reações.

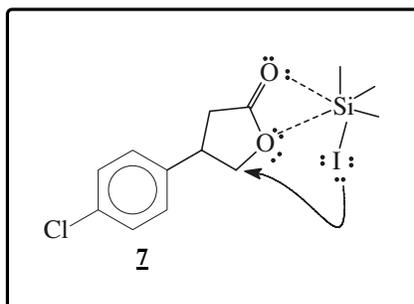
A reação da lactona **7** com TMSI³³ e etanol anidro, em CH₂Cl₂, após 18 h de reação, forneceu 97% de rendimento do produto **15**, após purificação por cromatografia *flash*.



Esquema 22

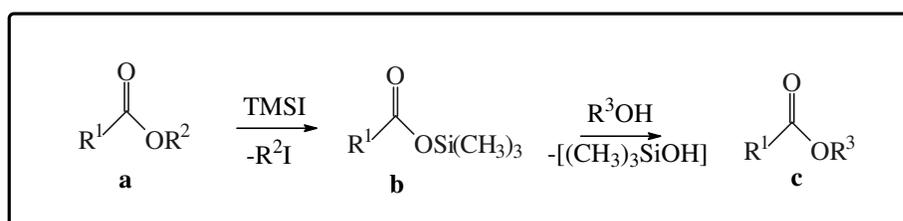
³³ Jefford, C. W.; McNulty, J. *Hel. Chem. Acta.* **1994**, *77*, 2142.

Uma racionalização para abertura de lactonas usando TMSI foi feita por Kricheldorf³⁴, propondo um estado de transição em que o oxigênio da carbonila fica complexado com os orbitais-d vazios do silício, de acordo ao esquema mostrado:



Esquema 23

O TMSI e seus equivalentes são amplamente usados em síntese orgânica. Estas reações incluem clivagem de ésteres, lactonas, carbamatos, éteres, acetais, epóxidos entre outros. O mecanismo foi racionalizado por Olah et. al.³⁵, sugerindo que se passa por um processo de transesterificação através do trimetilsililéster **b** para formar o éster do álcool desejado **c**, como mostrado no esquema 24:



Esquema 24

O espectro na região infravermelho evidenciou a transesterificação da lactona **7**, pois se observa o desaparecimento da absorção em 1782 cm^{-1} que

³⁴ Kricheldorf, H. R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 689.

³⁵ Olah, G. A.; Narang, S. C.; Salem, G. F.; Gupta, B. G. B. *Synthesis* **1981**, 142.

indicava a presença da carbonila da lactona **7**, e o aparecimento da absorção em 1730 cm^{-1} atribuído ao éster etílico **15**.

Tabela 16: Dados de infravermelho do composto **15**.

Absorções cm^{-1}	Estiramento da ligação
3028	CH aromático
2979, 2933, 2904 e 2871	CH alifático
1730	C=O

Analisando o espectro de RMN^1H do composto **15** comprovou-se a abertura da lactona **7**, pelo aparecimento do quarteto em 4,1 ppm e o tripleto em 1,2 atribuído ao éster etílico na estrutura.

No espectro de RMN^1H observa-se os sinais dos hidrogênios em C-4, deslocam-se na mesma região aos sinais do hidrogênio benzílico em C-3 em 3,4 ppm. Os espectros de RMN^{13}C , CG/MS e COSY permitiram a confirmação da estrutura para o composto **15**.

Tabela 17: Dados de RMN^1H do composto **15**.

RMN^1H	C-3 e C-4	C-2	C'-2	OCH_2	CH_2CH_3	Ph
δ	3,4	3,0-2,9	2,7-2,6	4,1	1,2	7,3-7,0
Integr.	3H	1H	1H	2H	3H	4H
Multipl.	m	m	m	q	t	m
J (Hz)	-	-	-	7,1	7,1	-

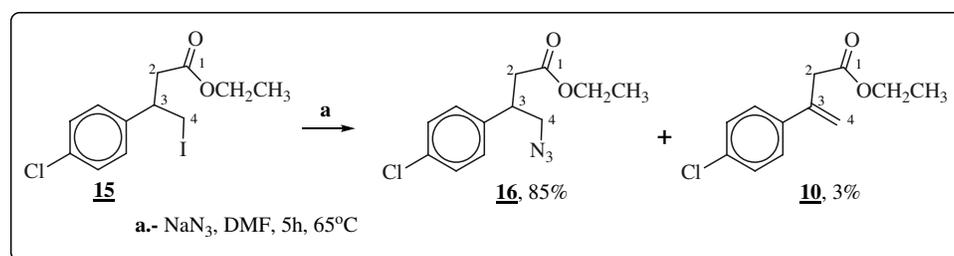
O objetivo era chegar ao 4-amino-3-(4-Clorofenil)-1-butanol, um intermediário importante aos homólogos dos derivados do Baclofen. A função éster do composto **15** foi reduzida com 3 eq de NaBH_4 em etanol. Por CCD verificou-se a formação de vários compostos. A causa do problema seria explicada

devido a uma substituição intramolecular do OH sobre o iodo na molécula, como uma reação lateral³⁶, que por sua vez poderia ser um produto volátil. Por tanto, decidimos primeiro fazer uma substituição do iodo do composto **15** por azida.

Síntese do 4-azido-3-(4-clorofenil)butanoato de etila **16**.

Prosseguindo com o plano de trabalho, realizou-se a substituição nucleofílica do grupo iodo em C-4 do iodoéster **15** com azida de sódio em DMF. Após 5h de reação à 65°C e purificação por cromatografia *flash*, a azidaéster **16**³⁷ foi obtida em 85% de rendimento (Esquema 25).

Por CCD evidenciou-se também a presença de um composto mais apolar, que após isolamento por cromatografia *flash* e caracterização por RMN¹H e RMN¹³C foi identificado o 3-(4-clorofenil)-3-butenoato de etila **10** em 3% de rendimento (Esquema 25).



Esquema 25

O espectro na região de infravermelho do composto **16** mostra em 2100 cm⁻¹ uma banda relativa ao grupo da N₃. Atribui-se a banda intensa em 1732 cm⁻¹ à carbonila do éster do composto **16**. A diferença marcante entre os espectros de infravermelho dos compostos **15** e **16** está na banda forte característica da azida em 2100 cm⁻¹, confirmando o sucesso da reação.

³⁶ Barrow, R. A.; Hemscheidt, T.; Liang, J.; Paik, S.; Moore, R. E.; Tuis, M.-A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2479.

Tabela 18: Dados de infravermelho do composto **16**.

Absorções em cm^{-1}	Estiramento da ligação
3040	CH aromático
2979, 2929 e 2871	CH alifático
2100	N_3
1732	C=O

A diferença entre os espectros de RMN^1H dos compostos **15** e **16** é o desaparecimento do dubleto referente aos hidrogênios em C-4 que indicava a presença do iodo ligado ao C-4 e, o aparecimento em campo um pouco mais baixo de um multipeto referente aos hidrogênios diastereotópicos em C-4.

Tabela 19: Dados de RMN^1H do composto **16**.

RMN^1H	C-2	C'-2	C-3	C-4	OCH_2	CH_2CH_3	Ph
δ	2,8	2,6	3,4-3,3	3,6-3,5	4,1	1,2	7,3 e 7,2
Integr.	1H	1H	1H	2H	2H	3H	4H
Multipl.	dd	dd	m	m	qd	t	d
J (Hz)	6,6 e 15,8	8,1 e 15,8	-	-	1,1 e 7,0	7,0	8,5

O espectro de RMN^1H do 3-(4-clorofenil)-3-butenato de etila **10** apresenta dois singletos em 5,5 e 5,3 ppm que evidência a presença dos hidrogênios vinílicos. Nota-se também o aparecimento de um singlete em 3,5 ppm com integração para 2H, que indica a presença do hidrogênio alílico em C-2 no composto **10**.

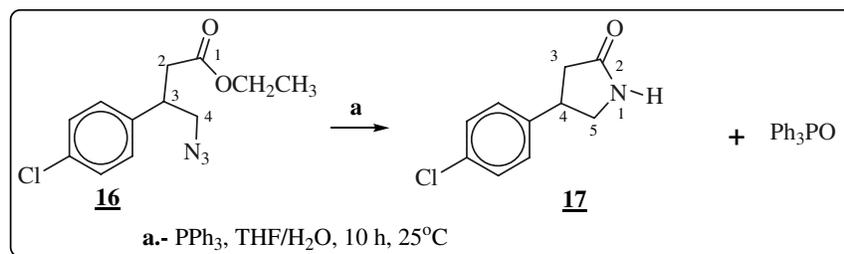
³⁷ Nardo, C. D.; Varela, O. J. *Org. Chem.* **1999**, *64*, 6119.

Tabela 20: Dados de RMN¹H do composto **10**.

RMN ¹ H	C-2	C-4	C'-4	C-5	C-6	Ph
δ	3,5	5,5	5,3	4,1	1,2	7,4 e 7,3
Integr.	2H	1H	1H	2H	3H	4H
Multipl.	s	s	s	q	t	d
J (Hz)	-	-	-	6,96	6,96	8,79

Síntese do 4-(4-clorofenil)-2-pirrolidinona **17**³⁸.

A etapa seguinte seria a redução da azida para obter a amina primária através da reação com PPh₃ em THF/H₂O, entretanto, para nossa satisfação obteve-se o produto lactamizado³⁹ na forma de um sólido branco (Esquema 26). Não conseguimos separar totalmente o oxido de trifenilfosfina da lactama **17** por cromatografia *flash*, por essa razão não realizamos os cálculos de rendimento.

**Esquema 26**

Um intermediário iminofosforano é proposta na reação de Staudinger⁴⁰. A fosfoazida decompõe-se liberando nitrogênio através de um mecanismo

³⁸ Foucaud, A.; El Guemmout, F. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1989**, 403.

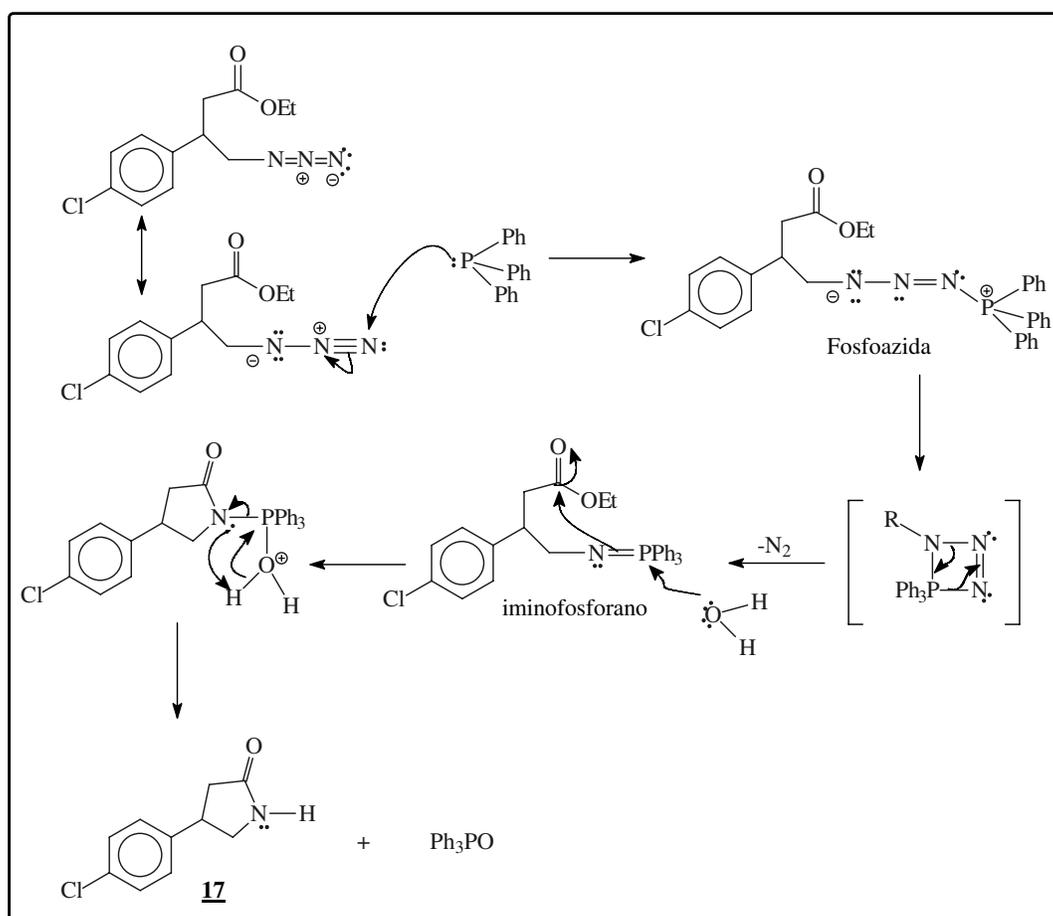
³⁹ Khoukhi, M.; Vaultier, M.; Carrie, R. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 1031.

⁴⁰ Vaultier, M.; Knouzi, N.; Carrie, R. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 763.

intramolecular, passando por um anel de quatro membros no estado de transição, fornecendo assim o correspondente iminofosforano (Esquema 27).

A lactama é formada a partir do ataque nucleofílico intramolecular do iminofosforano na carbonila do éster no intermediário. A adição de água no meio reacional leva a formação da lactama **17** e óxido da trifenilfosfina (Esquema 27).

Outra metodologia mais versátil para obter a lactama **17** seria através da reação com Pd/C⁴¹ em etanol, que após a filtração em celite[®] levaria a lactama, sem o problema da purificação como no caso da metodologia usando PPh₃ em THF/H₂O.



Esquema 27: Mecanismo de formação da lactama **17**.

⁴¹ Lindstrom, K. J.; Crooks, S. L. *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 2335.

A análise dos espectros de RMN¹H, RMN¹³C, infravermelho e COSY confirmaram a estrutura do produto.

No espectro de infravermelho, nota-se o desaparecimento da absorção em 2100 cm⁻¹ que indicava a presença da azida, e o aparecimento de uma absorção em 3400 cm⁻¹ que corrobora a presença de um grupo de NH. Observa-se também a absorção do C=O da lactama em 1734 cm⁻¹.

Tabela 21: Dados de infravermelho do composto **17**.

Absorções em cm ⁻¹	Estiramento da ligação
3057	CH aromático
2981, 2939	CH alifático
3400	NH
1734	C=O

O espectro de RMN¹H indica o desaparecimento dos sinais do grupo etila em 4,1 e 1,2 ppm. Observa-se também o aparecimento do singlete largo em 6,2 ppm que integra para 1H que evidencia a presença do NH, na forma de uma amida. Os espectros de RMN¹³C, e COSY confirmaram a estrutura do composto.

Tabela 22: Dados de RMN¹H do composto **17**.

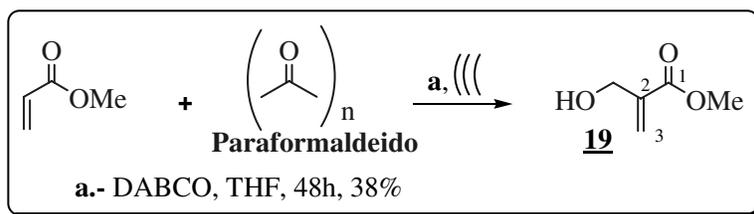
RMN ¹ H	C-3	C'-3	C-4	C-5	C'-5	N-H	Ph
δ	2,7	2,5	3,7-3,65	3,8	3,4	6,2	7,3 e 7,2
Integr.	1H	1H	1H	1H	1H	1H	4H
Multipl.	dd	dd	m	ddd	dd	sl	d
J (Hz)	8,8 e 16,9	8,4 e 16,9	-	1; 8,3 e 9,16	7 e 9,2	-	8,4

Como apresentado no esquema 21 para a obtenção do aminoálcool **18** (Esquema 21), só faltaria a redução da lactama usando LiAlH₄ em THF para obtenção do nosso produto desejado.

Síntese do 2-hidroximetilacrilato de metila **19**.

As substâncias funcionalizadas e de fácil acesso permitem sua transformação em vários derivados que são de grande utilidade sintética. O 2-hidroximetilacrilato de metila **19** se enquadra nesta definição pois é produzido a partir do paraformaldeído e o acrilato de metila que são disponíveis comercialmente.

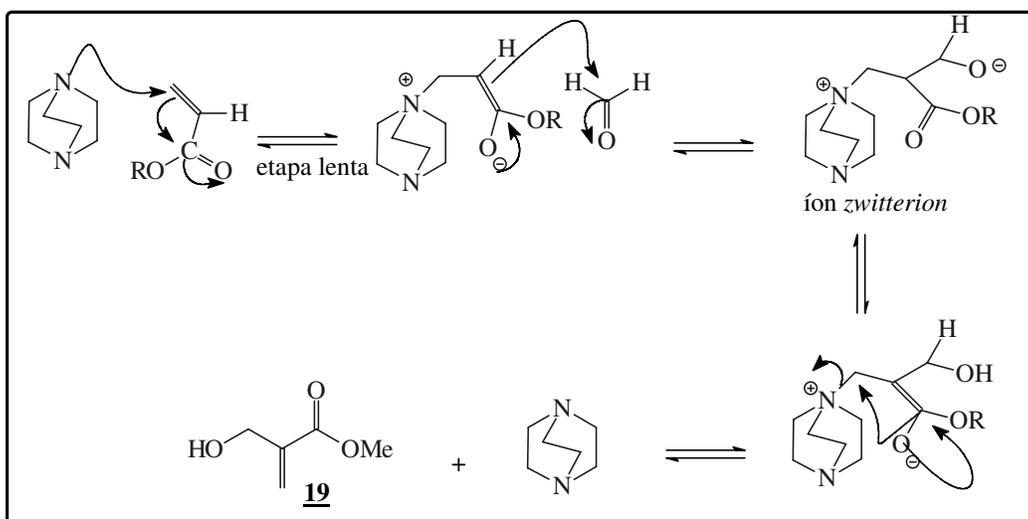
O aduto **19**⁴² foi obtido através da reação do paraformaldeído previamente despolimerizado e o acrilato de metila, catalizado com DABCO. Os primeiros ensaios conduziram a um rendimento da ordem de 12%. As modificações introduzidas como aumento de tempo de reação e o uso de ultrassom aumentaram o rendimento para 38% (Esquema 29). Outras modificações estão sendo testadas no grupo de pesquisa para melhorar os rendimentos dos adutos de Baylis-Hillman.



Esquema 29

O mecanismo simplificado da formação do aduto de Baylis-Hillman **19**, é apresentado no seguinte esquema 30, mostrando na primeira etapa uma adição de Michael do catalisador ao sistema α,β -insaturado, sendo considerada a etapa mais lenta da reação.

⁴² Drewes, S. E.; Loizou, G.; Ross, G. H. P. *Synth. Commun.* **1987**, *17*, 291.



Esquema 30: Etapas envolvidas no mecanismo da formação do aduto **19**.

A formação do aduto de Baylis-Hillman **19** foi corroborada pelos espectros de RMN¹H, RMN¹³C, IV e CG/MS.

A formação do aduto de Baylis-Hillman **19** foi evidenciada principalmente pelo aparecimento da absorção da hidroxila em 3446 cm⁻¹ e da absorção da C=O em 1720 cm⁻¹ no espectro de infravermelho (Tabela 23).

Tabela 23: Dados de infravermelho do composto **19**.

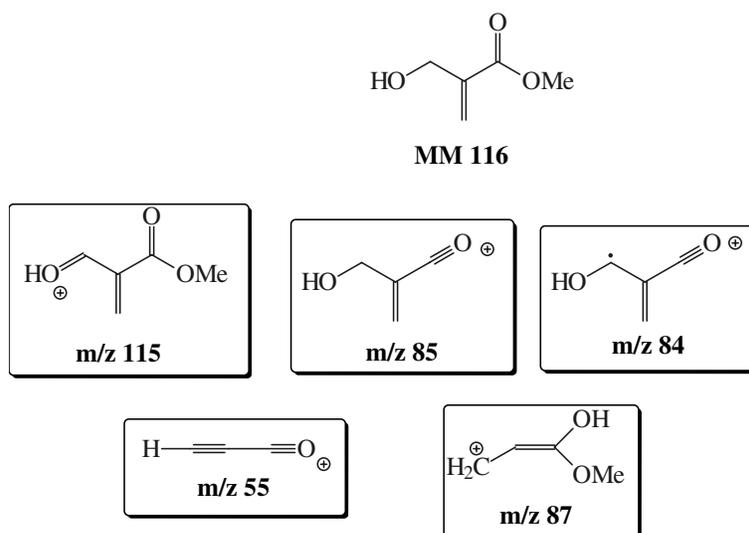
Absorções em cm ⁻¹	Estiramento da ligação
3446	OH
2999, 2954 e 2902	CH alifático
1635	C=C
1720	C=O

A análise do espectro RMN¹H evidencia a formação do aduto pela presença dos sinais dos hidrogênios vinílicos em 6,3 e 5,9 ppm, do singlete em 4,3 ppm referente aos hidrogênios metilênicos alílicos, do singlete largo entre 3,4-3,2 ppm que integra para 1H indicando o grupamento hidroxila e do singlete em 3,8 ppm confirmando a presença do grupo CH₃ no éster **19** (Tabela 24).

Tabela 24: Dados de RMN¹H do composto **19**.

RMN ¹ H	Me	C-3	C'-3	OH	CH ₂
δ	3,8	6,3	5,9	3,4-3,2	4,3
Integr.	3H	1H	1H	1H	2H
Multipl.	s	s	s	sl	s
J (Hz)	-	-	-	-	-

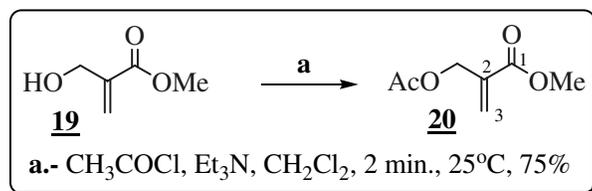
O espectro de massas do aduto de Baylis-Hillman **19** mostrou alguns dos principais fragmentos esperados, tais como:

**Esquema 31:** Principais fragmentos do aduto de Baylis-Hillman **19**.

A escolha desse aduto como material de partida foi devido a que ele está funcionalizado nas posições 1,3 da cadeia carbônica, que permitiria a preparação dos derivados do Baclofen com um carbono a menos na cadeia lateral e representaria uma nova estratégia sintética para os derivados do Baclofen, com atividade antagonista sobre os receptores GABA_B.

Síntese do 2-metilcarboniloximetilacrilato de metila **20**.

Continuando com a seqüência da abordagem, acetilamos o aduto **19** com CH_3COCl em Et_3N e CH_2Cl_2 , obtendo **20** em 75% de rendimento após 20 min de reação, à temperatura ambiente e purificação por cromatografia *flash* (Esquema 32).



Esquema 32

O composto acetilado **20** foi caracterizado por seus dados de RMN^1H , RMN^{13}C e infravermelho.

Comparando o espectro infravermelho do aduto de Baylis-Hillman **19** com do composto acetilado **20**, nota-se o desaparecimento da absorção do OH em 3446 cm^{-1} e o aparecimento de uma banda mais larga em 1739 cm^{-1} que indica a mistura da carbonila do éster conjugado e do grupo acetil (Tabela 25).

Tabela 25: Dados de Infravermelho do composto **20**.

Absorções em cm^{-1}	Estiramento da ligação
3057	CH olefínico
2999, 2954 e 2854	CH alifático
1643	C=C
1739	C=O

Pela análise do espectro de RMN^1H observa-se o aparecimento de um singlete em 2,1 ppm referente à incorporação do grupo acetil no composto. Nota-se também a maior desblindagem do singlete metilênico, indicando a presença de um grupo mais eletronegativo como é o caso do acetato.

O espectro de RMN¹³C apresenta dois sinais em 170 ppm e em 166 ppm, que corroboram a presença dos dois grupos ésteres no composto **20**.

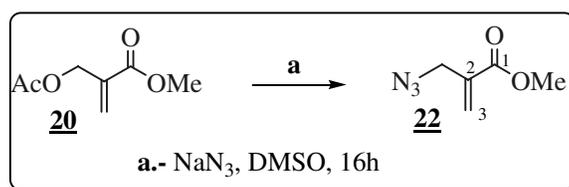
Tabela 26: Dados de RMN¹H do composto **20**.

RMN ¹ H	Me-O	C-3	C'-3	Me-CO	CH ₂
δ	3,8	6,34	5,9	2,1	4,8
Integr.	3H	1H	1H	3H	2H
Multipl.	s	s	s	s	s
J (Hz)	-	-	-	-	-

Tentativa de substituição do acetil por azida no composto (20):

Síntese do 2-azidometilacrilato de metila **22.**

O aduto de Baylis Hillman acetilado foi submetido a uma reação de substituição do grupo acetila por uma azida, através de uma reação de substituição do tipo S_N2' levando ao produto **22**³⁷. O éster **20** foi tratado com NaN₃ em DMSO, que por CCD revelou a formação de um grande número de compostos polares, que inviabilizou a purificação da reação nessa etapa (Esquema 33).



Esquema 33

O produto bruto de reação foi caracterizado para verificar a presença da azida **22**.

Observa-se no espectro de infravermelho a presença de uma absorção em 2112 cm⁻¹, que evidencia a existência do grupo N₃ do produto **22** na mistura reacional.

Tabela 27: Dados de infravermelho do composto **22**.

Absorções em cm^{-1}	Estiramento da ligação
3001	CH olefínico
2954 e 2852	CH alifático
2112	N_3
1727	C=O
1635	C=C

No espectro de RMN^1H dentre os sinais existentes observa-se dois singletos em 6,4 e 5,8 ppm indicando a presença dos hidrogênios vinílicos do composto, nota-se também dois singletos em 3,8 e 3,84 ppm com integração de 3H e 2H respectivamente, que sugere a presença dos grupos CH_3 do éster conjugado e CH_2 alílico, corroborando a formação do produto (Tabela 28).

Tabela 28: Dados de RMN^1H do composto **22**.

RMN^1H	C-3	C'-3	Me	CH_2
δ	6,4	5,8	3,8	3,84
Integr.	1H	1H	3H	2H
Multipl.	s	s	s	s
J (Hz)	-	-	-	-

Ao converter a azida **22** bruta à amina alílica **23** (Esquema 28), observamos a completa decomposição do material de partida.

Visando contornar o problema, utilizamos o procedimento descrito por Murahashi et. al.⁴³. Desse procedimento uma amina alílica era preparada a partir de ésteres alílicos através de uma reação usando um catalisador de paládio o $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, NaN_3 , PPh_3 em THF e H_2O . Escolhemos esse procedimento já que poderíamos evitar passar através da azida **22** e ir direto até a amina primária

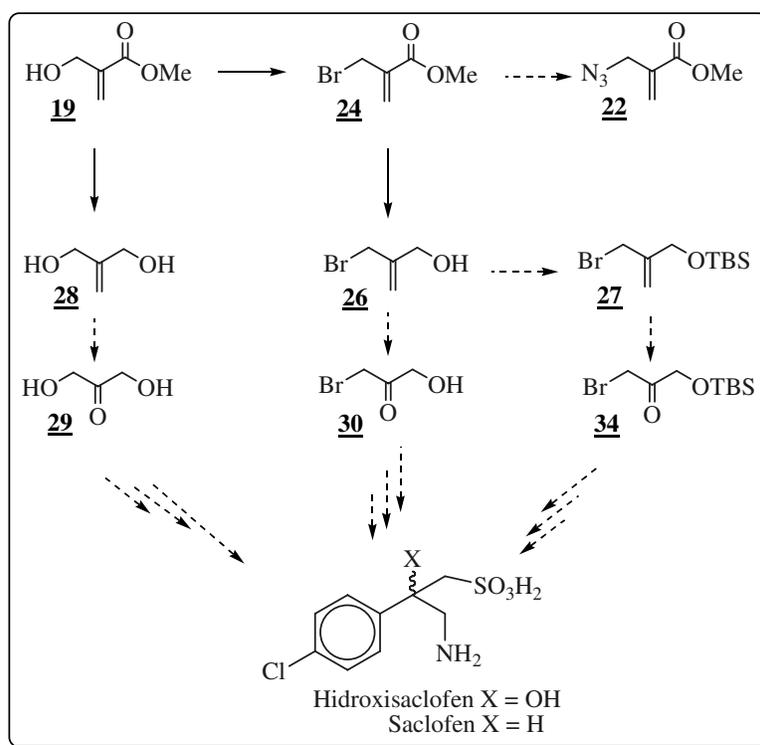
⁴³ Murahashi, S.-I.; Tanigushi, Y.; Imada, Y.; Tanigawa, Y. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3292.

desejada, entretanto, não conseguimos resolver o problema, pois encontramos as mesmas dificuldades que tínhamos anteriormente.

No trabalho descrito por Drewes et. al.⁴², mostrou uma substituição nucleofílica do álcool mesilado do aduto de Baylis-Hillman **19**, conduzindo a completa dimerização de **19**, que explicaria o problema que foi mostrado com a azida **22**.

Para contornar os problemas de instabilidade da azida **22** avaliamos duas alternativas:

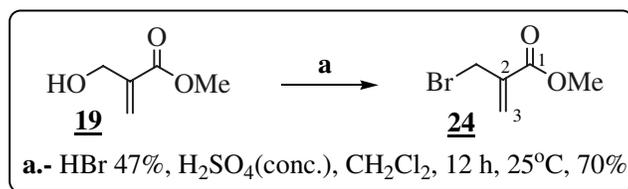
- 1) A partir do aduto **19** preparar o diol **28** (Esquema 34) e transformá-lo no diolcetona **29**, que poderia ser transformado nos derivados do Baclofen.
- 2) Preparar o bromoéster **24** e transformá-lo no bromoálcool **26** (Esquema 34).



Esquema 34: Outras tentativas de abordagem sintética para a obtenção dos derivados do Baclofen.

Síntese do 2-bromometilacrilato de metila **24**.

O aduto de Baylis-Hillman **19** foi tratado com HBr 47% e H₂SO₄ concentrado em CH₂Cl₂ fornecendo o produto **24** em 70% de rendimento, após purificação por coluna cromatográfica *flash* (Esquema 35).

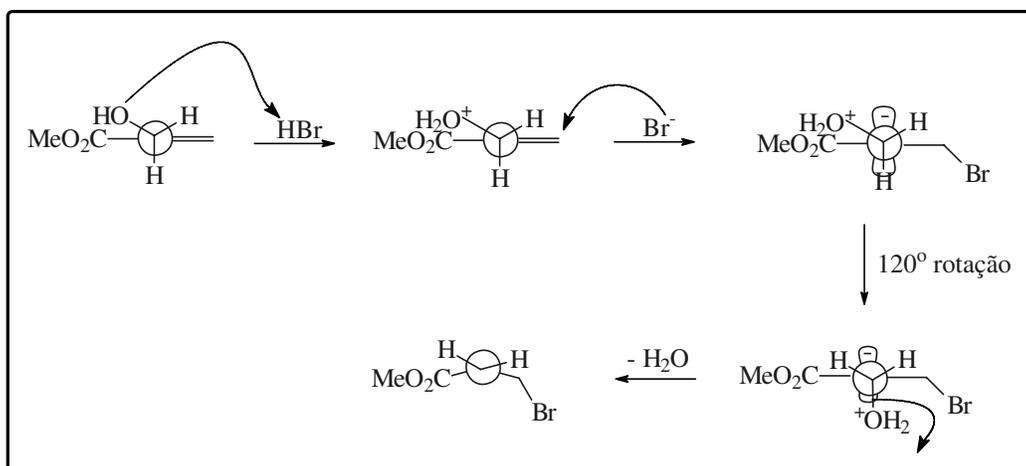


Esquema 35

O mecanismo dessa reação foi racionalizado por Hoffmann⁴⁴ e colaboradores, sugerindo primeiro a protonação no grupo OH, no meio fortemente ácido para depois ser removido por uma reação de substituição S_N2' pelo Br⁻. A explicação seria devido a um abaixamento da energia do orbital LUMO do alceno (um aumento do coeficiente em C-3) por estar diretamente ligado a um grupo retirador de elétrons (EWC) como é o caso do COOMe favorecendo à maior reatividade do HOMO do Bromo no carbono com maior coeficiente LUMO, quer dizer, o carbono β insaturado do composto.

Apresentamos o mecanismo esquematizado com a projeção de Newman (Esquema 36):

⁴⁴ Buchholz, R.; Hoffmann, H. M. R. *Helv. Chim. Acta* **1991**, 74, 1213.



Esquema 36: Mecanismo de bromação do aduto de Baylis-Hillman **19**.

Comparando os espectros do aduto de Baylis Hillman **19** e do composto bromado **24**, observa-se o desaparecimento da absorção em 3446 cm^{-1} indicando a substituição do OH pelo Br. Nota-se também a presença da absorção intensa em 1736 cm^{-1} referente ao C=O corroborando a formação de **24**.

Tabela 29: Dados de infravermelho do composto **24**.

Absorções em cm^{-1}	Estiramento da ligação
3032	CH olefínico
2999, 2952, 2850	CH alifático
1736	C=O
1633	C=C

Na análise do espectro de RMN^1H , nota-se o desaparecimento do singlete largo entre 3,4-3,2 ppm que indicava a presença do grupo OH. Observa-se um pequeno deslocamento para campo mais alto do metileno CH_2 indicando a presença do Br, que está diretamente ligado a ele.

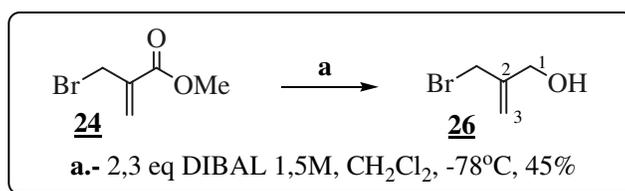
Tabela 30: Dados de RMN¹H do composto **24**.

RMN ¹ H	C-3	C'-3	Me	CH ₂
δ	6,3	6	3,8	4,2
Integr.	1H	1H	3H	2H
Multipl.	s	s	s	s
J (Hz)	-	-	-	-

Tentativas de transformar o bromoéster **24** na azida **22** conduziram aos mesmos problemas de decomposição da azida.

Síntese do 2-bromometil-2-propen-1-ol **26**.

Continuando com a seqüência de etapas, prosseguiu-se com a redução quimiosseletiva do grupo éster do composto de Baylis-Hillman bromado⁴⁴ **24**. A reação do composto **24** com 2,3 eq de DIBAL em CH₂Cl₂ a -78°C, conduziu ao 2-bromometil-2-propen-1-ol **26** com 45% de rendimento após purificação por cromatografia *flash* (Esquema 37). Observou-se por CCD outros subprodutos que não foram caracterizados.



Esquema 37

A análise do espectro de infravermelho mostra o desaparecimento da absorção da carbonila em 1736 cm⁻¹, do aparecimento da absorção em 3346 cm⁻¹ indicando a presença do OH, corroborando assim a redução do composto **24**.

Tabela 31: Dados de infravermelho do composto **26**.

Absorções em cm^{-1}	Estiramento da ligação
3346	OH
3090	CH olefínico
2961, 2927 e 2870	CH alifático

O espectro de RMN^1H indica o desaparecimento do singlete com integração para 3H que mostrava a presença do CH_3 do éster **24**. Nota-se também a presença de dois sinais que integram para 2H cada um, que representam os sinais dos metilenos ligados aos grupos Br e OH.

Tabela 32: Dados de RMN^1H do composto **26**.

RMN^1H	C-3	C'-3	C-1	CH_2	OH
δ	5,3	5,3	4,3	4,1	1,7
Integr.	1H	1H	1H	2H	1H
Multipl.	s	s	s	s	sl
J (Hz)	-	-	-	-	-

Visando facilitar a etapa de oxidação da dupla ligação do 2-bromometil-2-propen-1-ol **26** e seguindo com a seqüência proposta, o grupamento hidroxila foi protegido com TBSCl. O acompanhamento por CCD demonstrou o total consumo do álcool de partida com o aparecimento de um produto mais apolar, entretanto, não fomos capazes de isolar o produto formado, provavelmente pela sua alta volatilidade. Cabe ressaltar que o composto **26**, adquiria a cor marrom à medida que transcorria o tempo, fato que nos levava a pensar que decompunha ou formava outros subprodutos durante a estocagem. Tentativas de preparar a cetona **30** através de uma reação de clivagem oxidativa usando ozonólise não levou a nenhum produto, outras tentativas com OsO_4 conduziram ao mesmo problema.

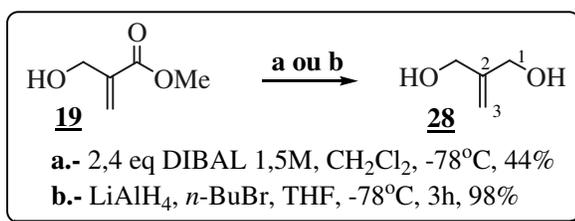
Síntese do 2-metilen-1,3-propanodiol **28**.

Avaliamos outra possibilidade de reduzir quimiosseletivamente o aduto de Baylis-Hillman **19** de maneira a preparar o diol **28**. A redução com 2,4 eq de DIBAL em CH_2Cl_2 a -78°C após purificação por cromatografia *flash* conduziu ao diol **28** com um rendimento de 44%. Observou-se também por CCD a formação de outros subprodutos que não foram caracterizados (Esquema 38).

As reações de redução 1,2 e 1,4 podem ser entendidas à luz da teoria de Orbitais Moleculares.

Nucleófilos moles possuem HOMO de alta energia ao passo que eletrófilos moles possuem LUMO de baixa energia, portanto quanto menor for a diferença de energia entre o HOMO do nucleófilo e o LUMO do electrófilo maior será a reatividade entre as espécies. Se um composto possui dois sítios eletrofílicos, como é o caso do aduto **19**, haverá uma preferência do ataque do nucleófilo a um destes sítios. Por esses motivos procuramos na literatura um redutor mais quimiosseletivo, como foi o caso para o AlH_3 ⁴⁵ (gerado *in situ*), sendo um redutor mais quimiosseletivo do que o DIBAL. A quimiosseletividade pode ser compreendida, considerando o Al^{3+} , um ácido de Lewis que pode complexar com o oxigênio da carbonila, fazendo o carbono carbonílico mais eletrofílico. Quer dizer, em termos de orbitais moleculares, a complexação diminui a energia do LUMO no carbono carbonílico e aumenta o coeficiente dele. Isso conduz a um aumento dramático da quimiosseletividade 1,2. O uso desse reagente conduziu ao diol **28** com um rendimento químico de 98% (Esquema 38). Então, o AlH_3 complexa melhor do que o DIBAL no oxigênio carbonílico, aumentando a quimiosseletividade do ataque ao carbono carbonílico ao invés do carbono β da carbonila. Nucleófilos moles atacam preferencialmente átomos com maior coeficiente no LUMO, enquanto nucleófilos duros atacam preferencialmente o átomo com o maior valor de carga. Os hidretos são nucleófilos moles, eles vão preferir o carbono com maior coeficiente e menor energia do LUMO.

⁴⁵ Krishnamurthy, S.; Brown, H. C. B. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 276-280.



Esquema 38

O diol **28** foi identificado por análise dos dados dos espectros de RMN¹H, RMN¹³C, infravermelho e CG/MS.

A análise do espectro de infravermelho mostra o desaparecimento da absorção da carbonila em 1720 cm⁻¹ corroborando o sucesso da redução do composto **19**.

Tabela 33: Dados de infravermelho do composto **28**.

Absorções em cm ⁻¹	Estiramento da ligação
3346	OH
2991, 2925, 2870	CH alifático
1653	C=C

No espectro de RMN¹H evidencia-se a redução do aduto de Baylis Hillman **19** com o desaparecimento do singlete em 3,8 ppm que indicava a presença do CH₃ do éster **19**, a blindagem do singlete do metileno alílico CH₂ que integra para 4H em 4,1 ppm e o aparecimento de um singlete referente aos dois hidrogênios vinílicos em 5 ppm corroborando o sucesso da redução.

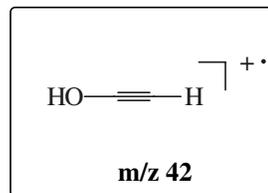
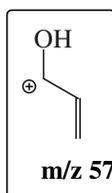
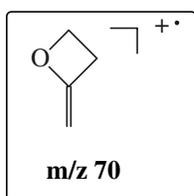
Tabela 34: Dados de RMN¹H do composto **28**.

RMN ¹ H	C-1 ou C-3	OH	CH ₂ =
δ	4,1	3,8	5
Integr.	4H	2H	2H
Multipl.	sl	sl	dd
J (Hz)	-	-	1,5 e 2,5

O seu espectro de massas mostrou alguns dos principais fragmentos esperados, tais como:



MM 88

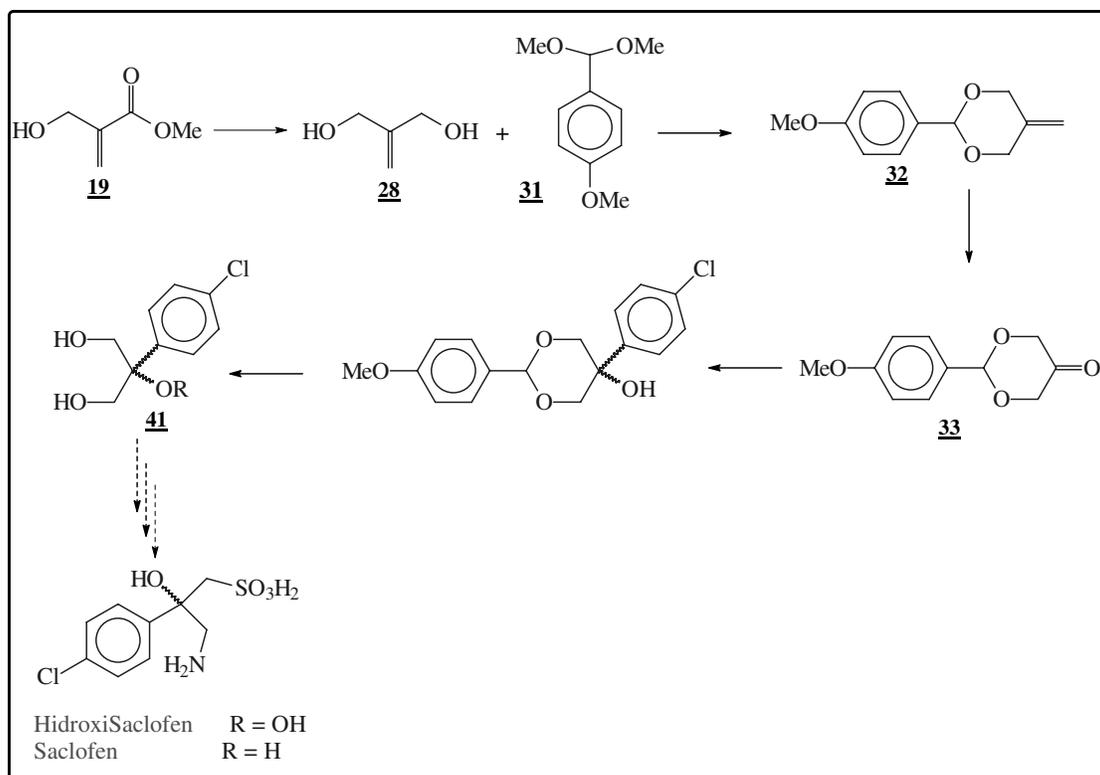


Esquema 39: Principais fragmentos do diol **28**.

Na tentativa de submeter o diol **28** a reação de ozonólise observou-se por CCD o consumo total do material de partida, entretanto, não conseguimos isolar o produto do meio reacional. O motivo poderia estar relacionado à formação de subprodutos voláteis ou subprodutos muito polares que poderiam ter sido perdidos no processo de evaporação do solvente ou no processo de *work-up*. Para evitar a sucessão de insucessos decidimos proteger o diol **28** antes de efetuar a clivagem oxidativa.

Para facilitar a oxidação da dupla ligação do diol **28** decidimos protegê-la através de uma reação de transacetalização com o dimetilacetal do anisaldeído **31** (Esquema 40).

A alteração da polaridade do diol **28** facilitaria o manuseio no processo de *work-up*, devido a sua solubilidade na fase aquosa.

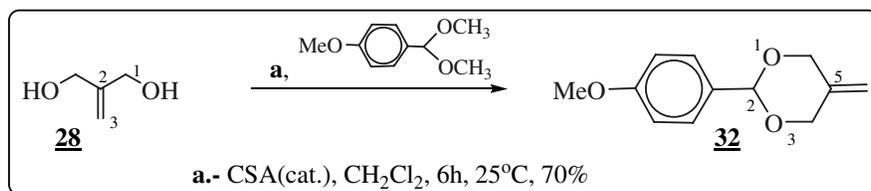


Esquema 40: Modificação da abordagem sintética

Síntese do 2-(4-metoxifenil)-5-metilen-1,3-dioxano **32**.

O diol **28** foi protegido por reação com dimetilacetal do anisaldeído através de uma reação de transacetalização. Nos primeiros ensaios se trabalhou com excesso do acetal do anisaldeído, ocorrendo conversão total do diol **28** no acetal **32**⁴⁶, entretanto a separação cromatográfica do acetal **32** e do anisaldeído (produzido pela hidrólise do acetal no meio reacional) era muito difícil, pois ambos

tinham o mesmo Rf em todos os eluentes testados. Esse problema foi contornado com a utilização de uma quantidade equimolar do p-metoxibenzilideno dimetil acetal na presença de peneira molecular 3Å, para retardar a hidrólise do acetal no meio reacional. Essa modificação experimental conduziu ao cetal **32** com um rendimento de 70%, após purificação por coluna cromatográfica *flash* (Esquema 41). O produto formado sempre apresentou o anisaldeído como impureza.



Esquema 41

O espectro de RMN¹H apresentou sinais tanto do produto **32** quanto do anisaldeído. Na tabela 35 mostrada apresentamos os dados dos sinais do diol protegido **32**. Observa-se os dubletos em 7,4 e 6,9 correspondentes aos hidrogênios do anel aromático do grupo protetor. O singleto que integra para 3H corrobora a presença do grupo metoxi ligado ao anel aromático. Nota-se também o singleto em 5 ppm dos hidrogênios vinílicos e o dubleto em 4,5 ppm que integra para 4H dos hidrogênios dos metilenos alílicos, confirmando a presença do diol protegido **32**.

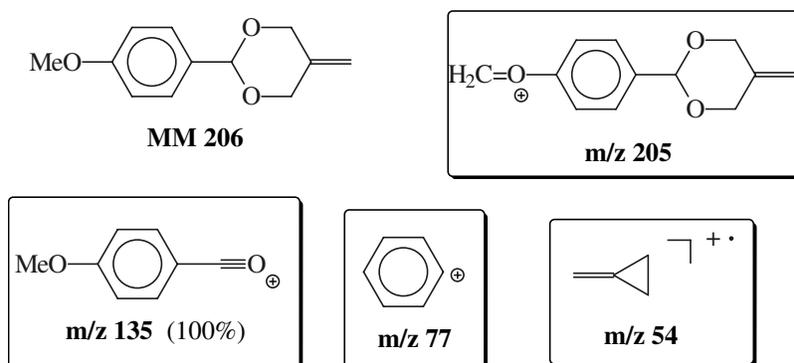
Tabela 35: Dados de RMN¹H do composto **32**.

RMN ¹ H	CH ₂ =	C-4 e C-6	C-2	Ph	CH ₃
δ	5	4,5	5,6	7,4 e 7	3,8
Integr.	2H	4H	1H	4H	3H
Multipl.	s	d	s	d	s
J (Hz)	-	1,5	-	8,9	-

⁴⁶ Johansson, R.; Samuelsson, B. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1984**, 10, 2371.

O composto **32** foi caracterizado por CG/MS, observando-se a presença da mistura do anisaldeído com o diol protegido **32**. Os respectivos espectros de massa confirmam a presença de cada um destes compostos.

O espectro de massas do composto **32** mostrou alguns dos principais fragmentos esperados, tais como:



Esquema 42: Principais Fragmentos do diol protegido **32**.

Tentativa de Clivagem-Oxidativa do diol protegido **32**.

A etapa seguinte da abordagem proposta seria a funcionalização da ligação dupla através de uma reação de clivagem oxidativa do diol protegido **32**. Existem na literatura vários métodos de clivagem oxidativa, entretanto alguns deles são incompatíveis com determinados grupos funcionais existentes na molécula. Condições para esta transformação incluem ozonólise⁴⁷, OsO₄/NaIO₄⁴⁸, RuO₄, e permanganato em quantidades catalíticas na presença de um cooxidante como o periodato ou hipoclorito no meio aquoso. Devido à simplicidade operacional e disponibilidade no laboratório, decidimos testar primeiro o método de ozonólise que é realizado em meio não aquoso e à -78°C.

Esta reação conduziu à completa desproteção⁴⁹ do diol, mediante uma reação de oxidação benzílica, levando ao diol **28**, aos problemas de

⁴⁷ Pappas, J. J.; Keaveney, W. P.; Gancher, E.; Berger, M. *Tetrahedron Lett.* **1966**, 36, 4273.

⁴⁸ Jurczak J.; Pikul, S. *Tetrahedron* **1988**, 44, 4569.

⁴⁹ Angibeaud, P.; Defaye, J.; Gabelle, A.; Utille, J.-P. *Synthesis*, **1985**, 1123.

hidrossolubilidade a ele relacionados e a uma serie de subprodutos que não foram identificados devido à dificuldade no manuseio. Utilizamos o $\text{OsO}_4/\text{NaIO}_4$ como metodologia alternativa para resolver nossos problemas, contudo observamos novamente a desproteção do diol sem formação do produto de oxidação desejado.

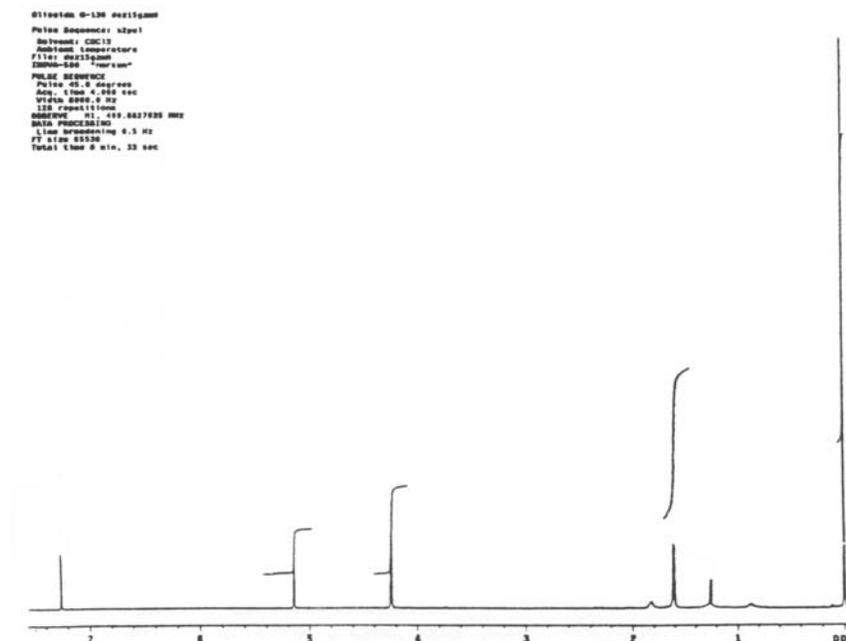
A dificuldade encontrada no uso de PMB como grupo protetor se poderia explicar ao fato de que eletrófilos podem se complexar com o oxigênio do anel, levando a clivagem do mesmo.

Observou-se com surpresa por CG, depois de transcorrido um tempo, um aumento da razão do anisaldeído, o que nos levou a abandonar o PMP como grupo protetor. Procuramos na literatura grupos que fossem mais adequados às condições reacionais empregadas nas conversões previstas em nossa proposta de síntese.

Para contornar o problema de estabilidade do grupo de proteção do diol frente às condições de clivagem oxidativa, optamos por utilizar acetais oriundos de compostos carbonílicos alifáticos⁵⁰. Inicialmente geramos o acetal através da reação da ciclohexanona com o diol **28**. O objetivo era checar a estabilidade do produto formado, entretanto não alcançamos o resultado desejado, pois após 15 horas de reação do diol com a ciclohexanona, usando como catalisador o TsOH (ácido *p*-toluenosulfônico) observamos a presença do cetal em baixa concentração.

Utilizamos o dimetoxipropano em diclorometano usando como catalisador o ácido canforsulfônico. Nesse caso observamos o consumo total do diol de partida e a formação de um único produto apolar, entretanto o produto formado era muito volátil, sendo difícil o manuseio dele para prosseguir com a etapa seguinte. Conseguimos apenas caracterizá-lo por RMN¹H sugerindo sua formação.

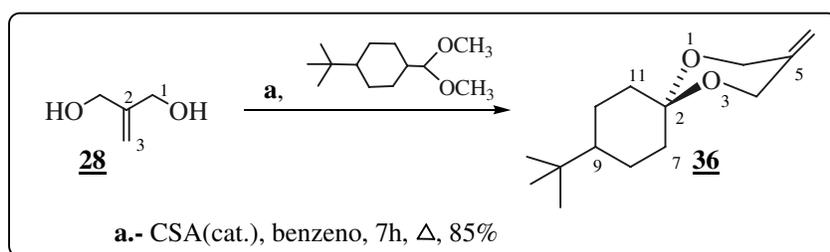
⁵⁰ White, J. D.; Cammack, J. H.; Sakuma, K.; Rewcastle, G. W.; Widener, R. K. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3600.



Espectro 1: Diol protegido por reação com 2,2-dimetoxipropano

Síntese do 9-(*t*-butil)-3-metilen-1,5-dioxaspiro[5.5]undecano **36**.

Entre as várias formas de proteção disponíveis para o diol **28**, optamos por utilizar a *t*-butilciclohexanona⁵¹. Assim a reação do diol **28** com *t*-butilciclohexanona em benzeno com uma quantidade catalítica do ácido *p*-toluenosulfônico, após 7 horas de refluxo se obteve um rendimento de 85%, após purificação por coluna cromatográfica *flash*, na forma de um líquido incolor (Esquema 43).



Esquema 43

⁵¹ Corey, E. J.; Suggs, W. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 3775.

O diol protegido **36** foi identificado por dados de RMN¹H, RMN¹³C, e infravermelho.

Na análise do espectro de infravermelho, nota-se a absorção em 3074 cm⁻¹ relativo ao CH olefínico do diol protegido **36**. Observam-se absorções relativas ao CH alifáticos e a banda intensa em 1107 cm⁻¹ que evidencia a deformação axial assimétrica do C-O-C. O produto não apresenta absorções da carbonila da *t*-butilcicloexanona, nem absorções características do grupo OH relativo ao diol **28** corroborando a formação do diol protegido **36** (Tabela 36).

Tabela 36: Dados de infravermelho do composto **36**.

Absorções em cm ⁻¹	Estiramento da ligação
3074	CH olefínico
2951, 2866, 2848	CH alifático
1107	C-O-C

O espectro de RMN¹H apresentou três sinais característicos que identificaram o diol protegido, o sinal em 4,9 ppm com integração para 2H que indica a presença dos hidrogênios vinílicos, o dubleto em 4,3 ppm com integração para 4H referente aos hidrogênios alílicos em C-4 e C-6 e, o singleto em 0,9 ppm relativo às metilas do grupo protetor *t*-butilcicloexanona. O espectro de RMN¹³C confirmou a caracterização do diol protegido **36**.

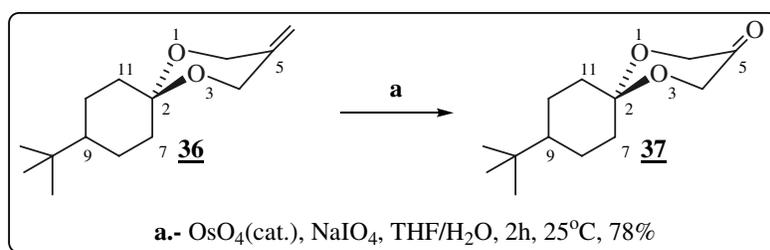
Tabela 38: Dados de RMN¹H do composto **36**.

RMN ¹ H	CH ₂ =	C-4 e C-6	C-7 e C-11	C-7 e C-11	C-8, C-9 e C-10	CH ₃
δ	4,9	4,3	1,7-1,6	2,3-2,2	1,4-1,0	0,9
Integr.	2H	4H	2H	2H	5H	9H
Multipl.	d	d	m	m	m	s
J (Hz)	1,5	18	-	-	-	-

Síntese do 9-(*t*-butil)-1,5-dioxaspiro[5.5]undecan-3-ona **37**.

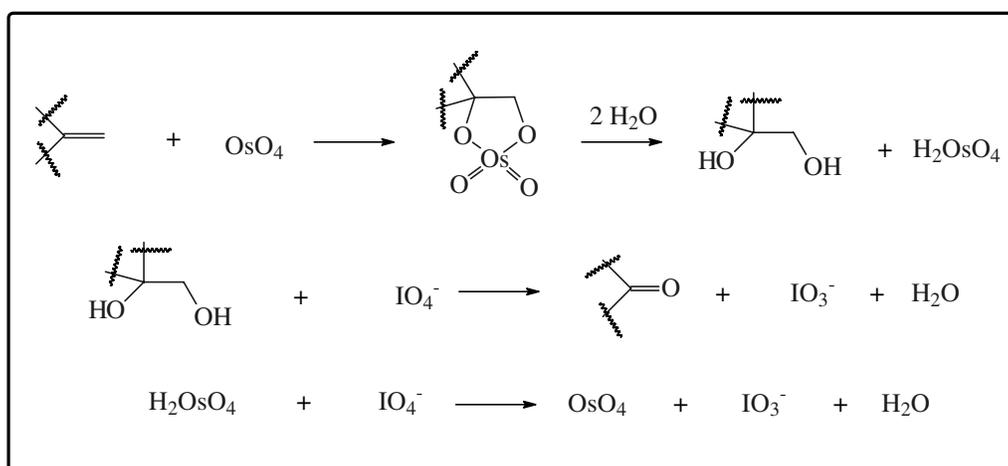
Seguindo com a abordagem sintética imaginada, o objetivo aqui era procurar o reagente que clivasse oxidativamente a dupla ligação do composto **36**, sem afetar o acetal para fornecer a cetona protegida desejada **37**⁵².

Optamos por utilizar OsO₄ em quantidade catalítica na presença de um cooxidante como o NaIO₄. Após 2h de reação, o produto oxidado **37** foi obtido num rendimento de 78% na forma de um óleo incolor (Esquema 44).



Esquema 44

O mecanismo da reação de clivagem-oxidativa esta bem estabelecido na literatura.



Esquema 45: Mecanismo da reação de clivagem-oxidativa de olefinas.

A estrutura foi identificada por RMN¹H, RMN¹³C, e infravermelho.

Comparando os espectros de infravermelho do composto **36** e **37**, observa-se o aparecimento da absorção da carbonila em 1751 cm^{-1} e o desaparecimento da absorção 3074 cm^{-1} relativo ao CH olefínico, evidenciando o sucesso da reação.

Tabela 38: Dados de infravermelho do composto **37**.

Absorções em cm^{-1}	Estiramento da ligação
2951, 2870	CH alifático
1751	C=O
1128	C-O-C

O espectro de RMN^1H mostrou-se concordante com a formação da cetona **37**. Ocorreu o desaparecimento do singlete em 4,9 ppm que indicava a presença dos prótons vinílicos. Observa-se também a presença dos prótons α à carbonila (que integram para 4H) mais blindados em 4,2 ppm e a presença do singlete 0,9 ppm relativo às metilas do *t*-butil do composto **37**. O espectro de RMN^{13}C corrobora a identificação do cetona **37**.

Tabela 39: Dados do espectro de RMN^1H do composto **37**.

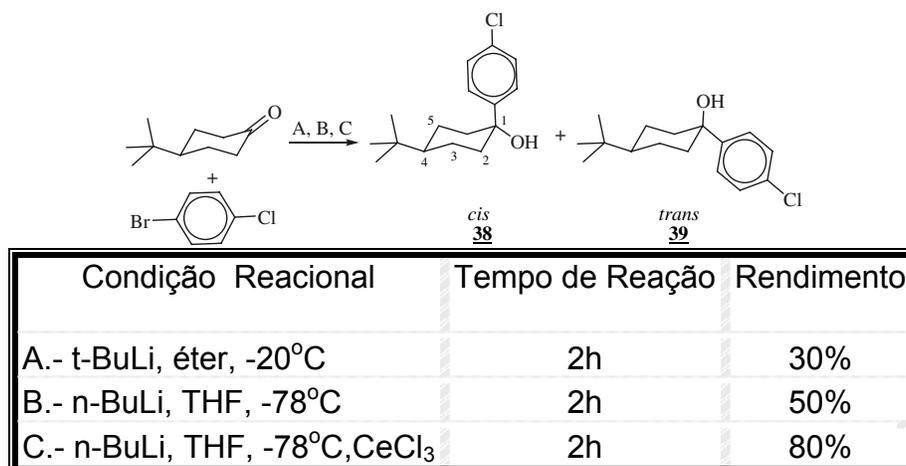
RMN^1H	C-2 e C-4	C-7 e C-11	C-7 e C-11	C-8, C-9 e C-10	CH_3
δ	4,2	2,2-2,1	1,8-1,7	1,5-1	0,9
Integr.	4H	2H	2H	5H	9H
Multipl.	d	m	m	m	s
J (Hz)	14,7	-	-	-	-

⁵² Ireland, R. E.; Maienfisch, P. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 640.

Síntese do 4-(*t*-butil)-1-(4-clorofenil)-1-ciclohexanol **38** e **39**.

A adição de um reagente organo metálico sobre a cetona **37** deveria conduzir a um intermediário que poderia ser transformado posteriormente nos análogos do Baclofen. Antes de utilizar o produto **37**, realizamos alguns testes com a *t*-butilciclohexanona de maneira a estabelecermos as melhores condições experimentais. Em nossas mãos, a reação exigiu exaustivos experimentos até se encontrar as condições ideais. As primeiras condições foram testadas usando o 1,4-diclorobenzeno, observando-se no acompanhamento por CCD parte do material não consumido, quando foi realizada à -78°C . Ao aumentar a temperatura, observou-se polimerização do fenillítio, além de se perceber o aparecimento de uma série de subprodutos de difícil purificação sem o consumo total do material de partida. Procuramos outra metodologia, esta vez usando o 1,4-Bromoclorobenzeno para formar o organolítio que seria adicionado na carbonila do *t*-butilciclohexanona. Este composto foi escolhido para facilitar e garantir a formação do organolítio, já que o bromo é um melhor grupo de saída do que o cloro, e pode ser seletivamente trocado por lítio na presença do cloro.

Utilizamos dois procedimentos para a preparação do 4-clorofenillítio usando *t*-butillítio⁵³ e *n*-butillítio a -78°C . Realizamos titulações prévias dos referidos organolítios, para evitar utilizá-los em excesso. Os rendimentos obtidos estão resumidos no esquema 46.



Esquema 46

⁵³ Urbanek, R. A.; Sabes, S. F.; Forsyth, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2523.

Prosseguimos com outra metodologia visando melhorar os rendimentos obtidos. Encontramos na literatura um reagente mais nucleofílico e menos básico reportado por Imamoto⁵⁴ e colaboradores, que utiliza um reagente organocério nas reações de adição nucleofílica às carbonilas.

A aplicação do CeCl_3 anidro para a preparação do reagente organocério nas reações de adição a compostos carbonilados, foi indubitavelmente um dos mais importantes métodos sintéticos desenvolvidos em síntese, nesses últimos anos^{54,55,56}.

A etapa chave deste procedimento desenvolvido por Imamoto é o procedimento da secagem do $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ em *vácuo*. A segunda etapa seria a agitação do CeCl_3 anidro em THF seco à temperatura ambiente para a formação de uma suspensão de um complexo de $\text{CeCl}_3 \cdot n\text{THF}$, que pode ser melhorado por sonificação⁵⁷.

Dimitrov⁵⁸ e colaboradores relataram um novo método de secagem do $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, que foi utilizado para nosso caso.

Para nossa felicidade, o rendimento do produto^{59,60,61} foi melhorado a 80%, após purificação por coluna cromatográfica *flash*, obtendo dois isômeros na forma de dois sólidos brancos, sendo um deles mais apolar do que o material de partida.

Os produtos foram identificados por RMN¹H, RMN¹³C, e CG/MS.

Um dos produtos formados foi identificado principalmente pela presença do singlete em 0,8 ppm relativo às metilas do *t*-butil, que integram em 9H, e pelo aparecimento dos dupletos em 7,5 ppm e 7,3 ppm relativo ao grupo fenila disubstituída, que corrobora o sucesso da reação.

⁵⁴ Imamoto, T.; Kusumoto, T.; Tawarayama, Y.; Sugiura, Y.; Mita, T. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3904.

⁵⁵ Dimitrov, V.; Bratovanov, S.; Simova, S.; Kostova, K. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6713.

⁵⁶ Denmark, S. E.; Edwards, J. P.; Nicaise, O. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 569.

⁵⁷ Greeves, N.; Lyford, L. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4759.

⁵⁸ Dimitrov, V.; Kostova, K.; Genov, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6787.

⁵⁹ Greeves, N.; Lyford, L.; Pease, J. E. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 285.

⁶⁰ Imamoto, T.; Sugiura, Y.; Takiyama, N. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4233.

⁶¹ Paquete, L. A.; Gao, Z.; Ni, Z.; Smith, G. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2543.

Tabela 40: Alguns dados de RMN¹H do composto mais polar

RMN ¹ H	Ph	CH ₃
δ (ppm)	7,5 e 7,3	0,8
Integr.	4H	9H
Multipl.	d	s
J (Hz)	8,79	-

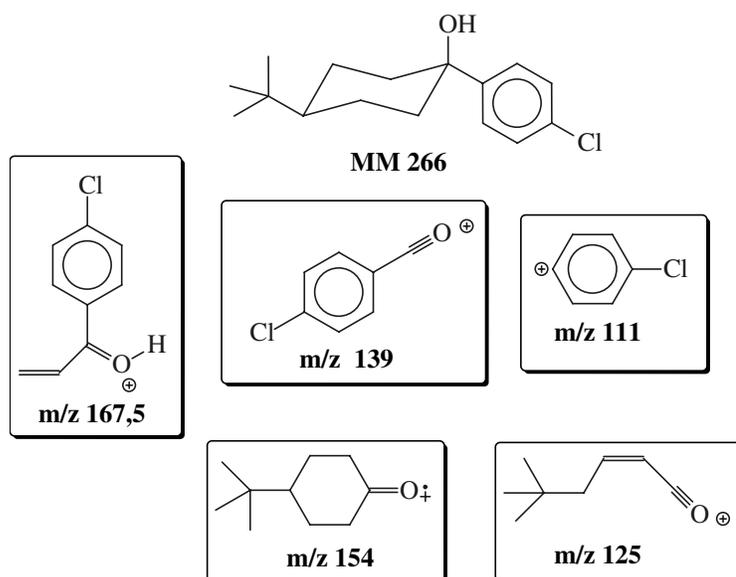
Observamos a existência de um segundo produto com quase as mesmas características espectroscópicas no RMN¹H, que provavelmente é o diastereoisômero do produto já mostrado anteriormente. Este foi identificado pela presença do singleto em 0,9 ppm com integração para 9H relativo ao grupo *t*-butil, e dois dupletos em 7,4 ppm e 7,3 ppm relativo ao grupo fenil. Nota-se uma serie de multipletos relativos aos prótons alifáticos do composto.

Tabela 41: Dados RMN¹H do composto mais apolar

RMN ¹ H	CH alifático	Ph	CH ₃
δ	1,8-1	7,4 e 7,3	0,9
Integr.	9H	4H	9H
Multipl.	m	d	s
J (Hz)	-	8,79	-

Os espectros de RMN¹³C dos dois compostos diastereoisômeros com Rf diferentes por CCD mostram-se iguais.

Para uma melhor confirmação da relação diastereoisomérica dos produtos obtidos, realizamos uma outra técnica de identificação, o CG/MS. O CG/MS mostrou o mesmo peso molecular para os dois compostos. O seu espectro de massas mostrou alguns dos principais fragmentos esperados, tais como os mostrados abaixo. Além disso eram exatamente iguais entre se.



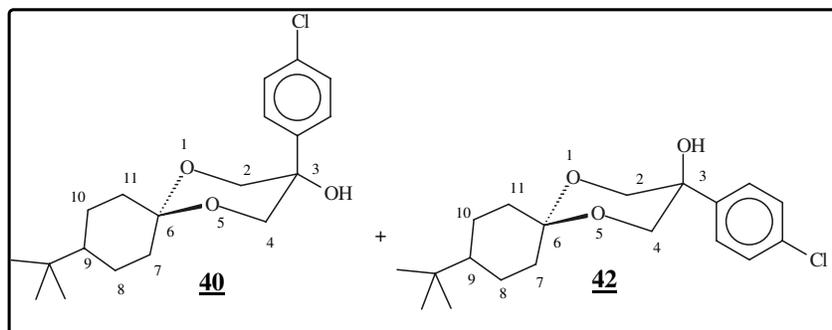
Esquema 47: Principais fragmentos do composto **39**.

Síntese do 9-(*t*-butil)-3-(4-clorofenil)-1,5-dioxaspiro[5.5]undecan-3-ol **40 e **42**.**

Neste momento dispúnhamos de duas condições experimentais para preparar o intermediário chave da nossa estratégia. Poderíamos usar um reagente organolítico através do tratamento do brometo arílico com *n*-BuLi ou então optar pelo reagente organocério.

Devido à facilidade experimental e ao tempo que dispúnhamos optamos por utilizar o reagente organolítico. Dessa vez, na primeira tentativa, fomos capazes de preparar o produto desejado com um rendimento de 50% após purificação por cromatografia *flash*, na forma de um óleo incolor.

O produto foi evidenciado por seus dados de RMN¹H, RMN¹³C mostrando uma mistura de dois diastereoisômeros presentes em igual proporção, apresentando igual R_f em todos os eluentes testados.



Esquema 48

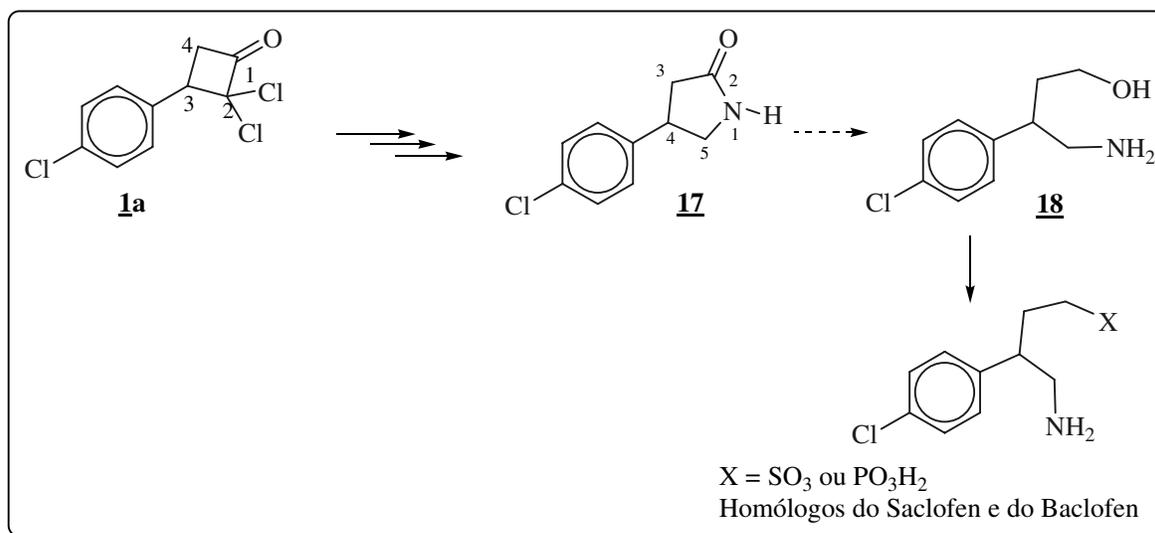
O espectro de RMN¹H da mistura de diastereoisômeros **40** e **42** foi caracterizado principalmente pela evidencia de dois dupletos em 7,4 e 7,3 que indicam a presença de um anel aromático. Um singlete relativo aos grupos *t*-Bu dos diastereoisômeros, um singlete referente aos hidrogênios do OH terciário. Observa-se dois singletos em 4,3 ppm e 4,1 ppm e um multiplete entre 3,65-3,55 ppm que foram atribuídos aos hidrogênios em C-2 e C-4 dos diastereoisômeros. Os dados obtidos pelo espectro de RMN¹³C permitem a confirmação da estrutura da mistura diastereoisomérica de **40** e **42**.

6.- CONCLUSÃO

Através da exploração de duas estratégias foi possível preparar intermediários-chave que poderão ser utilizados, futuramente, na síntese de derivados do Baclofen.

A lactama **17** foi obtida em 6 etapas a partir do produto de ciclo adição [2+2] **1a**. O aminoálcool **18** pode ser obtido via uma redução com LiAlH_4 em éter etílico, sendo um intermediário importante para a obtenção dos derivados Homólogos do Baclofen com um carbono a mais na cadeia lateral.

A lactama poderá ser transformada em um amino álcool que por sua vez poderá ser transformado nos derivados desejados, de acordo com o mostrado no esquema abaixo:



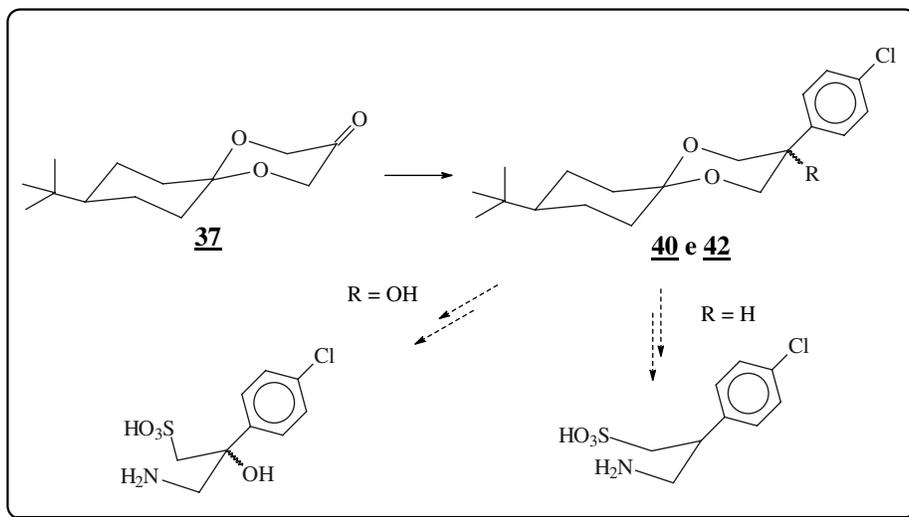
Esquema 49

Esse trabalho abre, portanto, uma nova perspectiva para a síntese de novos derivados do Baclofen.

Os compostos **40** e **42** foram obtidos em 4 etapas a partir da reação de formação do aduto de Baylis Hillman **19**, com um rendimento total de 32,5%.

Com base nos intermediários atingidos na obtenção dos produtos **40** e **42**, torna-se bastante provável a aplicação do aduto de Baylis Hillman na síntese total

dos derivados do Baclofen hidroxilados e não hidroxilados de acordo ao esquema mostrado.

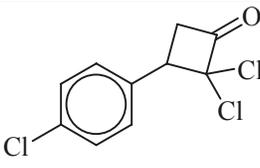
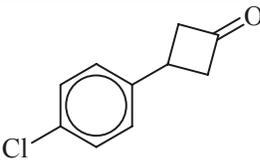
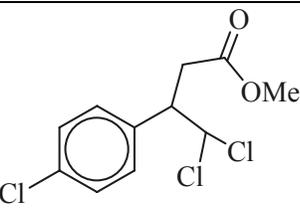
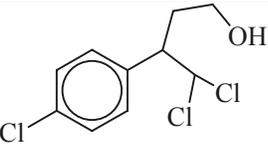
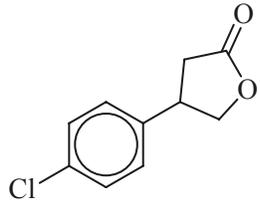


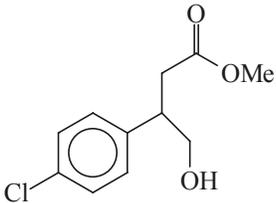
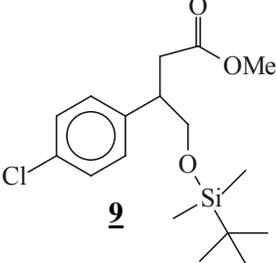
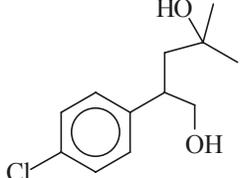
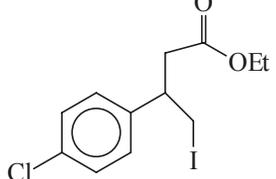
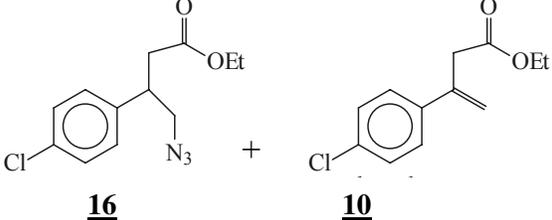
Esquema 50

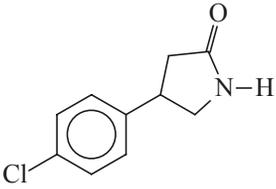
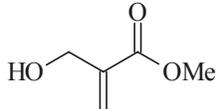
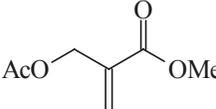
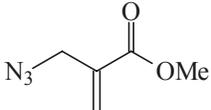
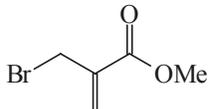
Como a preparação do composto intermediário chave passa através de uma reação de adição de um reagente orgânico metálico sobre uma carbonila, essa estratégia abre a perspectiva de podermos preparar inúmeros derivados, mudando simplesmente a estrutura do reagente orgânico metálico a ser utilizado.

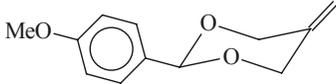
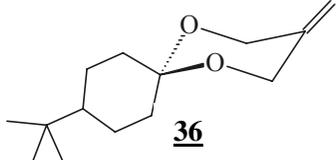
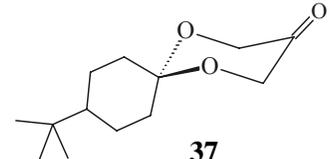
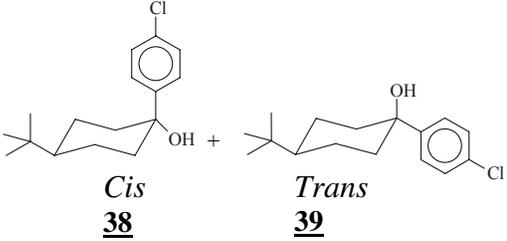
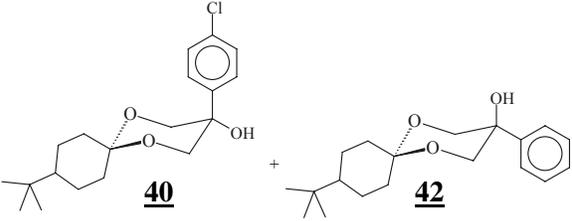
7.- PARTE EXPERIMENTAL

7.1.- Índice de Substâncias.

Substâncias	Protocolo Experimental
 1a	89
 6	91
 1	93
 3	95
 7	97

 <p><u>8</u></p>	99
 <p><u>9</u></p>	101
 <p><u>11</u></p>	103
 <p><u>15</u></p>	105
 <p><u>16</u> + <u>10</u></p>	107

 <p><u>17</u></p>	109
 <p><u>19</u></p>	111
 <p><u>20</u></p>	113
 <p><u>22</u></p>	115
 <p><u>24</u></p>	117
 <p><u>26</u></p>	119
 <p><u>28</u></p>	121

 <p><u>32</u></p>	123
 <p><u>36</u></p>	125
 <p><u>37</u></p>	127
 <p><i>Cis</i> <u>38</u></p> <p><i>Trans</i> <u>39</u></p>	129
 <p><u>40</u></p> <p><u>42</u></p>	134

7.2 .- Materiais e Métodos.

Salvo quando mencionado de outra forma no texto, todas as reações foram feitas sob as seguintes condições: anidra, utilizando atmosfera de argônio ou nitrogênio seco. Todas as reações tiveram agitação magnética através de barras magnéticas recobertas com teflon.

Em todas as reações sensíveis a presença de umidade a vidraria foi seca em estufa à 140°C pelo tempo mínimo de 4 horas e resfriadas em dessecador.

A fase estacionária utilizada em algumas filtrações foi o celite[®], grau analítico, ou a sílica gel (70-230 mesh). A cromatografia em coluna foi realizada utilizando sílica gel (70-230 mesh e 230-400 mesh). As cromatografias em camada fina preparativa (CCP) foram feitas em placas de vidro recobertas com sílica gel G e GF 254 da Merck numa espessura aproximada de 1,0 mm. A cromatografia analítica em camada delgada (CCD) foi realizada em cromatofolhas Merck (com revelador para UV). Ou ainda, utilizaram-se placas de vidro recobertas por sílica gel GF e G 254 da Merck em espessura de 0,25 mm. A visualização dependeu do analito e da fase estacionaria mas, de um modo geral, utilizou-se vapor de iodo, fosfomolibdato de amônio 5% em etanol (seguido de aquecimento), e lâmpada de UV.

Os espectros de ressonância magnética nuclear foram obtidos nos seguintes aparelhos: Brucker AC300/P ou Varian Gemini 2000 (300 MHz para o ¹H e 75,4 MHz para o ¹³C); e Varian Inova 500 (500MHz para o ¹H e 125,7 MHz para o ¹³C). Os deslocamentos químicos (δ) foram referenciados pelo sinal do clorofórmio ($\delta = 7,26$) e tetrametilsilano ($\delta = 0$) para o RMN¹H e ($\delta = 77,0$) para o RMN¹³C quando o solvente foi o CDCl₃. Quando o solvente foi acetona deuterada os deslocamentos químicos foram referenciados em 2,04 ppm para RMN¹H e 205,7 ppm para RMN¹³C (sinal da C=O da cetona deuterada). Os deslocamentos químicos são indicados em ppm e as constantes de acoplamento (J) em Hertz. A multiplicidade foi indicada como: s (singleto), d (dubleto), t (tripleto), q (quarteto), dd (duplo dubleto), m (multiplete), sl (singleto largo).

Os espectros de infravermelho foram obtidos em um Perkin-Elmer 1600 FTIR. As amostras foram aplicadas como um filme em uma janela de NaCl. Se, a amostrada era sólida, previamente era dissolvido em CHCl_3 ou CH_2Cl_2 antes de ser aplicada como filme na janela de NaCl. As frequências de absorção são expressas em cm^{-1} .

Os espectros de massa de baixa resolução, acoplados ou não à cromatografia gasosa, foram obtidos em um GC/MS HP-5988-A ou em um Shimadzu QP-500. A ionização foi feita por um feixe de elétrons de 70 eV.

Solventes e reagentes utilizados foram purificados quando necessários, segundo as técnicas descritas por Perrin et. al.⁶² ou conforme descrito abaixo:

Butilítio - Titulado com N-(o-toluil)-pivalamida segundo a literatura⁶³.

Éter etílico e THF - Pré-secagem em CaH_2 seguido da Destilação na presença de sódio e benzofenona sob atmosfera de nitrogênio seco.

Metanol e Etanol - Destilado de magnésio metálico e iodo sob atmosfera de nitrogênio seco.

Peneira Molecular - Foram secas em mufla a 300°C por 6 h.

Zn/Cu - A liga foi preparada segundo a referencia^{64,65}

DMF - Destilado a partir de CaH_2 em vácuo.

Trietilamina - Destilado de hidreto de cálcio.

CH_3I - Destilado de CaH_2 .

CCl_3COCl - Destilado de K_2CO_3 .

POCl_3 - Destilado de CaCl_2 .

CH_3COCl - Destilado sob atmosfera de nitrogênio seco.

Benzeno - Destilado de sódio.

CH_2Cl_2 - Destilado de CaH_2 .

⁶² Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; Perrin, D. R. " *Purification of Laboratory Chemicals*" 2th ed.; ed Pergamon Press, N. Y. 1980.

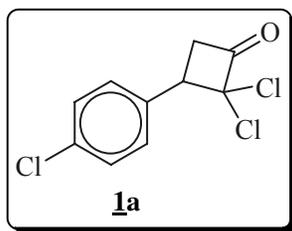
⁶³ Suffert, J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 509.

⁶⁴ McCarney, C. C.; Ward, R. S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1975**, *16*, 1600.

⁶⁵ Brady, W. T.; Liddell, H. G.; Vaughn, W. L. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 626.

7.3 .- Procedimento Experimental.

Síntese do 2,2-dicloro-3-(4-clorofenil)-1-ciclobutanona 1a.



Em um balão de 50 ml, sob atmosfera de nitrogênio seco adicionou-se 1,34 g (20,46 mmol) de Zn-Cu, 1,3 g (9,39mmol) de *p*-cloroestireno e 19,1 ml de éter etílico seco. A essa suspensão adicionou-se lentamente, sob atmosfera inerte e agitação magnética, uma mistura de 1,57ml (14,05mmol) do cloreto de tricloroacetila, 1,31ml (14,08mmol) do POCl₃ em 9,53 ml de éter etílico seco. A suspensão foi agitada por 20 h à temperatura ambiente. Após este período, o meio reacional foi filtrado numa coluna de Celite[®] (≈ 2 cm de altura) e lavado com 43 ml de hexano. O filtrado foi concentrado para um terço do volume original usando evaporador rotatório. O resíduo foi diluído com hexano (43,3ml) e outra vez concentrado à terça parte do volume original. Esta operação foi repetida mais duas vezes. O concentrado final (70 ml) foi lavado com 100 ml de água fria, 50ml de solução saturada de NaHCO₃, e 43,3 ml de NaCl. O solvente orgânico foi seco com sulfato de sódio e concentrado com evaporador rotatório. Obtendo 1,873 mg (80% de rendimento) de um sólido branco sendo caracterizado como o α,α'-diclorociclobutanona. O produto foi utilizado sem purificação previa por apresentar um grau de pureza bastante elevado (CCD).

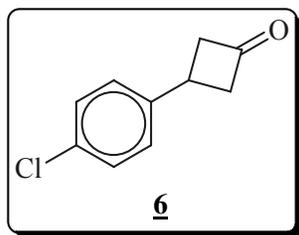
IV (filme, NaCl): 3018 (m), 2924 (f), 2852 (f), 1813 (m), 1599 (f).

RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ, 7,4 (d, 2H, J = 8,53 Hz), 7,3 (d, 2H, J = 8,53 Hz), 4,2 (t, 1H, J = 10,28 Hz), 3,7 (dd, 1H, J₁ = 10,28 Hz, J₂ = 17,73 Hz), 3,6 (dd, 1H, J₁ = 10,28 Hz, J₂ = 17,73 Hz).

RMN¹³C (75,5 MHz, CDCl₃) δ, 192; 135; 133,2; 129,8; 129; 50; 46; 29,5.

(M, m/z): 249 (0,1%), 208 (98,5%), 206 (100%), 138 (57,4%), 103 (23,5%), 77 (17,6%), 75 (24,1%), 50 (24,1%).

Síntese do 3-(4-clorofenil)-1-ciclobutanona 6.



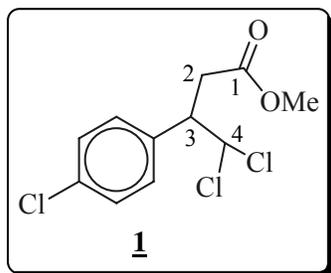
Em um balão de 20 ml foi adicionado 747,7 mg (2,99 mmol) do α,α' -diclorociclobutanona 1a, 1,96 g (29,98 mmol) e 7,92 ml de ácido acético glacial. A suspensão foi agitada a temperatura ambiente por 12 horas. Após esse tempo, a mistura foi diluída em 30 ml de éter etílico e em seguida filtrada. A fase orgânica foi lavada com 50 ml de solução saturada de NaHCO_3 , 50 ml de NaCl e seca sobre sulfato de magnésio. O material resultante foi fracionado por cromatografia *flash* em sílica gel utilizando uma mistura de acetato de etila 10% em hexano. Foi obtido, após a evaporação do eluente, 1,27 g (90% de rendimento) de um óleo amarelado, caracterizado como a ciclobutanona 6.

IV (filme, NaCl): 3030(f), 2976(m), 2924(m), 1790(F), 1493(m), 785(m).

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ, 7,31 (d, 2H, J = 8,24Hz), 7,22(d, 2H, J = 8,24Hz), 3,7-3,6 (m, 1H), 3,55-3,43 (m, 2H), 3,25-3,15 (m, 2H).

RMN¹³C (75,5 MHz, CDCl₃) δ, 176,3; 138; 133,8; 129,5; 128; 73,8; 40; 35,5.

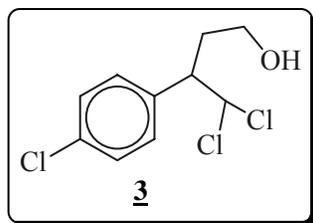
(M, m/z): 180 (2,9%), 110 (32,3%), 138 (100%), 103 (32,4%), 77 (11,8%), 51 (11,2%),

Síntese do 4,4-dicloro-3-(4-clorofenil)butanoato de metila 1.

Em um balão de 20 ml, sob atmosfera de nitrogênio seco foram adicionados 0,1g (0,4mmol) do α,α' -dicloro- β -(p-clorofenil) ciclobutano 1a em 0,1 ml MeOH seco. A solução foi refrigerada à -15°C e mantida sob agitação magnética. Adicionou-se, então, gota a gota uma solução de 32 mg (0,6 mmol) de NaOMe em 0,2 ml de MeOH de modo a não passar de -5°C . Após este período, o meio reacional foi agitado por 15 min à -15°C . Ao final deste prazo, rapidamente o meio reacional foi neutralizado com 5% HCl e 5% NaHCO_3 aquoso. Removeu-se a fase orgânica em evaporador rotatório, e lavou-se o resíduo com éter etílico. O resíduo lavado foi seco com sulfato de magnésio, filtrado e os voláteis foram evaporados sob pressão reduzida. A mistura formada foi fracionada por cromatografia *flash* em coluna de sílica gel utilizando uma mistura de acetato de etila 7% em hexano como eluente. Foram obtidos 79 mg (70% de rendimento) de um resíduo oleoso.

IV (filme,NaCl): 3018 (m), 2954(f), 2927(f), 1736 (F), 1597(f), 1493(m).

RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ, 7,3 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,3 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 6,0 (d, 1H, J = 4,4 Hz), 3,9-3,8 (m, 1H), 3,6 (s, 3H), 3,1 (dd, 1H, J₁ = 5,5 Hz, J₂ = 16,5Hz), 2,9 (dd, 1H, J₁ = 9,2 Hz, J₂ = 16,5 Hz).

Síntese do 4,4'-dicloro-3-(4-clorofenil)-1-butanol 3.

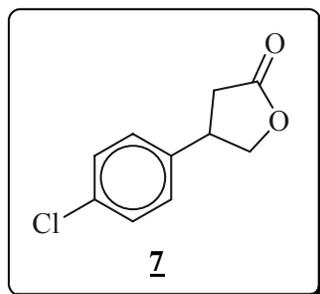
Em um balão de 10ml, sob atmosfera de nitrogênio seco foram adicionados 39,79 mg (1,05mmol) de LiAlH_4 e 2,6 ml de éter etílico seco. A solução foi resfriada em um banho de gelo e agitada. Foram adicionados, em seguida, 400 mg (1,42mmol) de uma solução de γ,γ' -dicloroéster 1 em 2,6 ml de éter etílico seco. Retirou-se o banho e o meio reacional foi mantido sob agitação magnética, a temperatura ambiente por 2 horas, sempre controlando o progresso da reação com CCD. No final deste período, lavou-se a fase orgânica com 1ml de 20% H_2SO_4 e NaHCO_3 saturado. Em seguida, a fase orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio anidro e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O óleo obtido foi purificado por cromatografia *flash* em sílica gel utilizando acetato de etila 15% em hexano como eluente, para se obter 284,6 mg (79% de rendimento) de 3 na forma de um resíduo oleoso.

IV (NaCl, filme): 3383(m), 3030(f), 2956(m), 2931(m), 2885(m), 1595(f), 829(m), 758(F).

RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ, 7,3 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,3 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 5,9 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 3,7-3,6 (m, 1H), 3,6-3,4 (m, 2H), 2,4-2,3(m,1H), 2,1-2,0(m,1H), 1,5 (s, 1H).

CG/MS (70 eV): t. r. 19,05 min

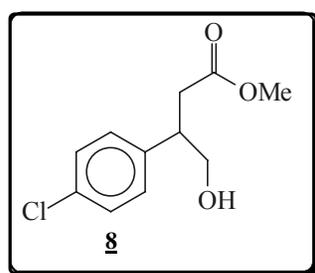
(M, m/z): 254 (M⁺, 1,6%), 216 (17,4%), 139 (100%), 125 (85,7%), 103 (52,4%).

Síntese 4-(4-clorofenil)tetraidro-2-furanona 7.

Em um balão de 25 ml foram adicionados 110 mg (0,61 mmol) da ciclobutanona 6, 77,1 mg (0,92 mmol) de NaHCO_3 e 4,4 ml de CH_2Cl_2 seco. À suspensão resultante foi adicionada, lentamente, uma solução de MCPBA (160 mg, 0,93 mmol) em 2,2 ml de CH_2Cl_2 . No final de 5 horas de agitação, o meio reacional foi lavado com $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 10% e solução saturada de NaHCO_3 . Em seguida, o solvente orgânico foi seco com sulfato de sódio anidro e removido sob pressão reduzida. Fracionou-se o resíduo por cromatografia *flash* em coluna de sílica gel utilizando uma mistura de acetato de etila 15% em hexano. Obteve-se 113,8 mg (95% de rendimento) da lactona 7 na forma de um sólido branco.

IV (filme, NaCl): 3055(f), 2918(m), 2848(f), 1782(F), 720(m).

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ, 7,3 (d, 2H, J = 8,4Hz), 7,17 (d, 2H, J = 8,4Hz), 4,7 (dd, 1H, J₁ = 8,1Hz, J₂ = 9,2Hz), 4,2 (dd, 1H, J₁ = 7,7Hz, J₂ = 9,2Hz), 3,8-3,7 (m, 1H), 2,9 (dd, 1H, J₁ = 8,8Hz, J₂ = 17,6Hz), 2,6 (dd, 1H, J₁ = 8,8Hz, J₂ = 17,6 Hz).

Síntese do 3-(4-clorofenil)-4-hidroxi-butanoato de metila 8.

Em um balão de 100 ml sob atmosfera de nitrogênio anidro foram adicionados 458 mg (2,3 mmol) da lactona 7, 279,5 mg (2,0 mmol) de K_2CO_3 , e 42 ml de MeOH anidro. O meio reacional foi mantido sob agitação magnética por 30 minutos, à temperatura ambiente. No final deste período, o meio reacional foi neutralizado com 10% HCl e extraído com acetato de etila. A solução orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e, posteriormente, evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Purificou-se o óleo resultante por cromatografia *flash* em sílica gel impregnada com Et_3N (gotas) utilizando acetato de etila 15% em hexano como eluente. Foram obtidos 335 mg (63% de rendimento) de um óleo levemente amarelado. A caracterização revelou uma mistura composta do álcool 8 e da lactona de partida. O álcool 8 se transforma lentamente na lactona 7 à temperatura ambiente.

Álcool 8 + Lactona 7 :

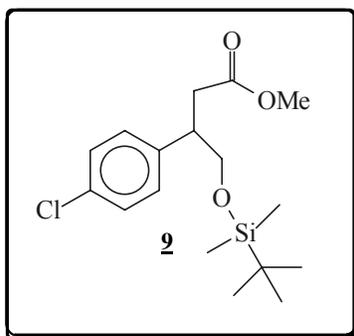
IV (filme, NaCl): 3490(m), 3010(f), 2951(m), 2937(m), 1782(F), 1736(F), 711(m).

Álcool 8 :

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ, 7,4-7,1 (m, 4H), 4,2-3,8 (m, 2H), 3,7 (s, 3H), 3,4-3,3 (m, 1H), 2,9 (dd, 1H, J₁ = 7,0 Hz, J₂ = 15,8 Hz), 2,7 (dd, 1H, J₁ = 7,7 Hz, J₂ = 15,8 Hz).

Lactona 7:

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ, 7,3 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,2 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 4,7 (dd, 1H, J₁ = 8,1 Hz, J₂ = 9,2 Hz), 4,2 (dd, 1H, J₁ = 7,7 Hz, J₂ = 9,2 Hz), 3,8-3,7 (m, 1H), 2,9 (dd, 1H, J₁ = 8,8 Hz, J₂ = 17,6 Hz), 2,6 (dd, 1H, J₁ = 8,8 Hz, J₂ = 17,6 Hz).

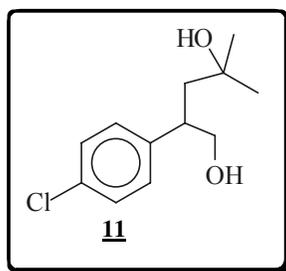
Síntese do 3-(4-clorofenil)-4-(*t*-butildimetilsililoxi)butanoato de metila 9.

Em um balão de 25 ml, sob atmosfera de nitrogênio anidro se adicionou 200 mg (0,88 mmol) do álcool 8, 197,9 mg (1,3 mmol) do cloreto de *t*-butildimetilsilil e 149,9 mg (2,19 mmol) de imidazol. A essa mistura de sólidos, foi adicionado DMF em quantidade suficiente para permitir a agitação do meio reacional. A suspensão foi mantida em agitação, à temperatura ambiente por 15 horas. Após esse tempo, o meio reacional foi diluído com 19 ml de hexano. A fase orgânica foi lavada com 5 ml de H₂O destilada e as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com 19 ml de hexano. As fases orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* em sílica gel utilizando como eluente uma mistura de acetato de etila 5% em hexano para fornecer 97 mg (32% de rendimento) do álcool siliado 9 na forma de um óleo incolor.

IV (filme, NaCl): 3028(f), 2952(m), 2929(m), 2895(f), 2856(m), 1739(F), 1259(m), 837(F), 777(m).

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ, 7,3(d, 2H, J = 8,4), 7,2 (d, 2H, J= 8,4), 3,8 (dd, 1H, J₁ = 5,1, J₂ = 9,9 Hz), 3,6 (dd, 1H, J₁ = 7,0, J₂ = 9,8 Hz), 3,62 (s, 3H), 3,4-3,3 (m, 1H), 2,9 (dd, 1H, J₁ = 6,2, J₂ = 15,8), 2,6 (dd, 1H, J₁ = 8,4, J₂ = 15,8), 0,9 (s, 9H).

RMN¹³C (75,5 MHz, CDCl₃) δ, 173; 140; 132; 129; 128; 66,5; 50,2; 44; 36,5; 26; 18; -6 (CH₃Si).

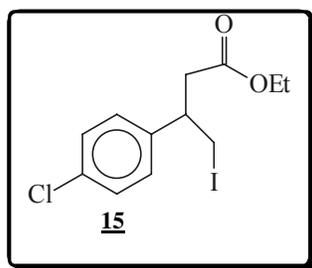
Síntese do 2-(4-clorofenil)-4-metil-1,4-pentanodiol 11..

Em um balão de 20 ml equipado com condensador de refluxo, sob atmosfera de nitrogênio seco, foram colocados 82,6 mg (3,4 mmol) de Mg e 1,7 ml de éter etílico. O meio reacional foi resfriado a 0°C. Adicionou-se, então, 0,21 ml (3,4 mmol) de MeI. Após o consumo do magnésio do meio reacional, o banho refrigerante foi retirado e adicionou-se uma solução de 222,7 mg (1,1 mmol) da lactona 7 em 1,7 ml de éter seco. O meio reacional foi mantido sob refluxo durante 5 horas. Após esse período, a reação foi hidrolisada pela adição de 6 ml de solução saturada de NH₄Cl e extraída com éter etílico. O solvente orgânico foi seco com sulfato de magnésio e removido sob pressão reduzida. O óleo resultante foi purificado por cromatografia *flash* em sílica gel com uma mistura de acetato de etila 30% em hexano, para obter 209 mg (81% rendimento) do produto 11 na forma de um óleo incolor.

IV (filme, NaCl): 3373 (F), 3053 (f), 2972 (m), 2931 (m), 2873 (f).

RMN¹H (500 MHz, CDCl₃) δ, 7,3 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,2 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 3,7-3,7 (m, 2H), 3,1-3,0 (m, 1H), 2,0 (dd, 1H, J₁ = 7,6 Hz, J₂ = 14,5 Hz), 1,8 (dd, 1H, J₁ = 5,1 Hz, J₂ = 14,5 Hz), 1,3 (d, 6H, J = 2,8 Hz).

RMN¹³C (125,7 MHz, CDCl₃) δ, 142,5; 132; 129; 128; 71,5; 68; 48; 44; 32; 28.

Síntese do 3-(4-clorofenil)-4-iodobutanoato de etila 15.

Em um balão de 20 ml, sob atmosfera de nitrogênio anidro, foram adicionados 260 mg (1,3 mmol) da lactona 7 e 5 ml de CH₂Cl₂ seco. O meio reacional foi resfriado sob agitação magnética à 0°C e, adicionou-se 0,6 ml de TMS-I e 0,4 ml de etanol seco. Após 5 h, à temperatura ambiente adicionou-se ainda mais 0,8 ml de TMS-I e 0,4 ml de etanol anidro. O meio reacional foi mantido sob agitação magnética por 12 horas, à temperatura ambiente. No final deste período foi adicionado 1,5 ml de EtOH, agitando-se por mais 30 minutos à temperatura ambiente. Após este prazo, o meio reacional foi separado com H₂O e CH₂Cl₂ (2 x 10 ml). A fase orgânica foi lavada com 5% de Na₂S₂O₃ e seco com sulfato de sódio anidro. Após evaporação do solvente, o resíduo foi purificado por cromatografia *flash* em sílica gel com uma mistura de acetato de etila 20% em hexano fornecendo 462,1 mg (99% de rendimento) do iodoéster 15 na forma de um óleo incolor.

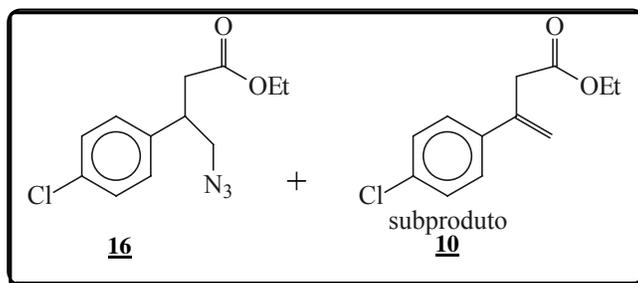
IV (filme, NaCl): 3028(f), 2979(m), 2933(f), 2904(f), 2871(f), 1730(F).

RMN¹H (300 MHz, DCCl₃) δ, 7,3-7,1(m, 4H), 4,1 (q, 2H, J = 7,1Hz), 3,4 (m, 3H), 3,0-2,9 (m, 1H), 2,7-2,6 (m, 1H), 1,2(t, 3H, J = 7,1 Hz).

RMN¹³C (75,5 MHz, CDCl₃) δ, 171; 140 133,5; 129; 128,5; 61; 43,5; 40,5; 14; 12.

CG/MS (70 eV): t.r. 13,79 min.

(M, m/z): 352 (M⁺, 0,1%), 307 (8,7%), 225 (100%), 151 (86,3%), 138 (57,8%), 115 (36,2%).

Síntese do 4-azido-3-(4-clorofenil)butanoato de etila 16.

Em um balão 20 ml, sob atmosfera de nitrogênio seco foram adicionados 185,5 mg (0,5 mmol) do γ -iodoéster (15), 52,1 mg (0,8 mmol) de NaN_3 , e 1 ml de DMF. A reação foi mantida sob agitação magnética por 5 h à 65°C , sob atmosfera de nitrogênio. Após esse tempo, o meio reacional foi filtrado. No filtrado adicionou-se CH_2Cl_2 e solução saturada de NaCl . O solvente orgânico foi separado e, em seguida, foi seco sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* em sílica gel utilizando uma mistura de acetato de etila 10% em hexano, obtendo-se 119,7 mg (85% de rendimento) da azidaester 16, na forma de um óleo incolor. A olefina aromática 10 também foi separada como um subproduto da reação.

Composto: **4-azido-3-(4-clorofenil)butanoato de etila 16**:

IV (filme, NaCl): 3040 (m), 2979(m), 2929(f), 2871(f), 2100(F), 1732(F), 1259(f).

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ, 7,3 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,17 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 4,1 (qd, 2H, J₁ = 1,1Hz, J₂ = 7,0 Hz), 3,6-3,5 (m, 2H), 3,4-3,3 (m, 1H), 2,8 (dd, 1H, J₁ = 6,6 Hz, J₂ = 15,8 Hz), 2,6 (dd, 1H, J = 8,1 Hz, J = 15,8 Hz), 1,18 (t, 3H, J = 7,0 Hz).

RMN¹³C (75,5 MHz, CDCl₃) δ, 171,5; 139; 133,5; 129; 61; 56; 42; 38; 14.

CG/MS (70 eV): t.r. 10,497 min.

(M, m/z): 212 (29,6%), 167 (11,1%), 138 (100%), 125 (72,6%), 103 (30,4%), 77 (23,1%).

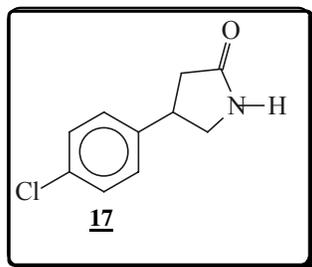
Composto : **3-(4-clorofenil)-3-butenato de etila 10**:

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ, 7,4 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,3 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 5,5 (s, 1H), 5,3 (s, 1H), 4,1 (q, 2H, J = 7,0 Hz), 3,5 (s, 2H), 1,2 (t, 3H, J = 7,0 Hz).

RMN¹³C (75,5 MHz, CDCl₃) δ, 171; 140; 138,5; 133,5; 129; 127; 117; 61; 41; 14.

CG/MS (70 eV): t.r. 14,788 min.

(M, m/z): 267 (M⁺, 0,1%), 224 (23,1%), 169 (100%), 138 (72,5%), 103 (48,2%), 77 (24,2%).

Síntese do 4-(4-clorofenil)-2-pirrolidinona 17.

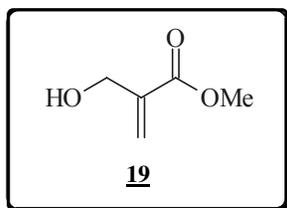
Em um balão de 20 ml foram adicionados 266,5 mg (1,0 mmol) da azida 16, 2,5 ml de THF e 267 mg (1,0 mmol) de trifetilfosfina e 0,02 ml de H₂O. O meio reacional foi agitado por 10 h à temperatura ambiente. Após esse período, adicionou-se 1 ml de água ao meio reacional e extraiu-se com CH₂Cl₂. O solvente orgânico foi seco com sulfato de sódio e, após evaporação do solvente obteve-se uma mistura da lactama 17 com o óxido de trifenil fosfina em um rendimento bruto de 115%, na forma de um sólido branco. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* em sílica gel utilizando uma mistura de acetato de etila 30% em hexano, fornecendo a lactama 17 e a mistura da lactama com o óxido de trifetilfosfina.

IV (filme, NaCl): 3400(m), 3057(m), 2981(f), 2939(f), 1734(m), 1684(f)

RMN¹H (500 MHz, CDCl₃) δ, 7,3 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,2 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 6,2 (sl, 1H), 3,8 (ddd, 1H, J₁ = 1,0 Hz, J₂ = 8,3 Hz, J₃ = 9,2 Hz), 3,7-3,7 (m, 1H) 3,4 (dd, 1H, J₁ = 7,0 Hz, J₂ = 9,2 Hz), 2,7 (dd, 1H, J₁ = 8,8 Hz, J₂ = 16,9 Hz), 2,5 (dd, 1H, J₁ = 8,4 Hz, J₂ = 16,9 Hz).

RMN¹³C (75,5 MHz, CDCl₃) δ, 177,7; 140,5; 132,5; 129; 128; 149,5; 39,5; 38.

(M, m/z): 195 (33,7%), 138 (100%), 103 (20%), 101 (8%), 77 (14,3%), 51 (8,9%).

Síntese do 2-hidroximetilacrilato de metila 19.

Em um balão de 250 ml foram adicionados 10 g (0,335 mmol) de paraformaldeído, 1,2 ml de H₃PO₄ 1N e 30,3 ml de H₂O. O meio reacional foi agitado por 1,5 h à 90°C até a dissolução total do polímero. Após a solução ser esfriada até temperatura ambiente foram adicionados 30,3 ml de THF, 3,44 g (30 mmol) de DABCO e 27,4 ml (0,3 mol) do acrilato de metila. Ao final de 48 horas de agitação e com ajuda alternada de um sonificador adicionou-se ao meio reacional 12,5 g de NaCl e, 30,5 ml de éter etílico agitando-se por uns minutos. Separaram-se as fases e lavou-se a fase aquosa com éter etílico (3 x 30 ml). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de NaCl (2 x 30 ml) e secou-se sobre sulfato de magnésio anidro. Após evaporação do solvente, o óleo resultante foi destilado à pressão reduzida (65-70°C/1mmHg), fornecendo 17,8 g (38% de rendimento) de 19 na forma de um óleo incolor.

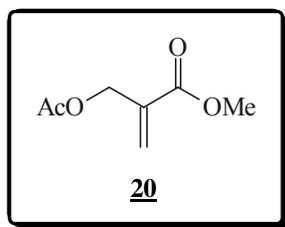
IV (filme, NaCl): 3446 (F), 2999(f), 2954(m), 2902(f), 1720(F), 1635(m).

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ, 6,3 (s, 1H), 5,9 (s, 1H), 4,3 (s, 2H), 3,8 (s, 3H), 3,4-3,2 (sl, 1H)

RMN¹³C (75,5 MHz, CDCl₃) δ, 167; 139,5; 125,5; 62; 52.

CG/MS (70 eV): t.r. 6,588 min.

(M, m/z): 115 (2,1%), 87 (100%), 85 (75,5%), 84 (86,1%), 55 (65,3%).

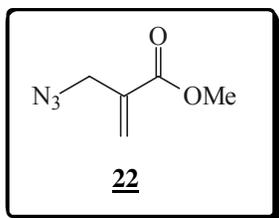
Síntese do 2-metilcarboniloximetilacrilato de metila 20.

Em um balão 20 ml, sob atmosfera de nitrogênio seco, foram adicionados 122,6 mg (1,06 mmol) do aduto 19, 0,2 ml (1,3 mmol, 130 mg) de Et₃N seco e 2 ml de CH₂Cl₂ seco. O meio reacional foi refrigerado a 0°C, sob agitação magnética. Adicionou-se, então, lentamente 0,1 ml (1,3 mmol, 99,6 mg) de CH₃COCl. Após 20 min agitando à 20°C, o Et₃NCl foi filtrado. Em seguida a fase orgânica foi lavada com água e seca sobre sulfato de sódio anidro. Após evaporação, o resíduo foi purificado por cromatografia *flash* em sílica gel utilizando uma mistura de acetato de etila 20% em hexano, fornecendo 125,2 mg (75% de rendimento) de 20 na forma de um óleo incolor.

IV (filme, NaCl): 3057 (f), 2999(f), 2954 (m), 2854 (m), 2854 (f), 1939 (F), 1643 (m), 1439 (m).

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ, 6,4 (s, 1H), 5,9 (s, 1H), 4,8 (s, 2H), 3,8 (s, 3H), 2,1 (s,3H).

RMN¹³C (75,5 MHz, CDCl₃) δ, 170,2; 158; 135,5; 128; 62,3; 52; 20,5.

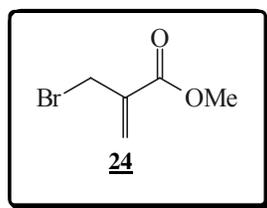
Síntese do 2-azidometilacrilato de metila 22.

Em um balão 20 ml, em atmosfera de nitrogênio seco foram adicionados 492,7 mg (3,1 mmol) do aduto acetilado 20, 0,3 mg (4,8 mmol) de NaN_3 e 4,7 ml de DMSO. O meio reacional foi agitado por 13 horas à temperatura ambiente. No final deste período foi adicionada água e, em seguida, extraiu-se com acetato de etila. O solvente orgânico foi seco sobre sulfato de sódio. Após evaporação do solvente forneceu um produto de uma mistura de produtos em 60% de rendimento. A azida resultante foi de difícil purificação, sendo caracterizado com impurezas. A azida resultou ser instável com o tempo.

IV (filme, NaCl): 3109 (f), 3001 (f), 2954 (m), 2852 (f), 2112 (F), 1739 (F), 1635 (f), 1439 (m).

RMN¹H (300MHz, CDCl₃) δ, 6,4 (s, 1H), 5,8 (s, 1H), 3,8 (s, 2H), 3,8 (s, 3H).

RMN¹³C (75,5 MHz, CDCl₃) δ, 168; 166; 135; 128; 53,5; 53,1; 50; 49,9.

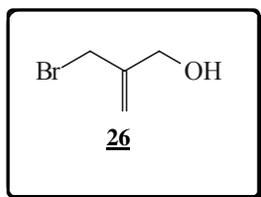
Síntese do 2-bromometilacrilato de metila 24.

Em um balão de 20 ml foram adicionados 518,4 mg (4,5 mmol) do aduto 19, dissolvido em 5 ml de CH₂Cl₂. O meio reacional foi refrigerado a 0°C sob agitação magnética. Adicionou-se, então, gota a gota 1,5 ml de HBr 47% e 1,3 ml de H₂SO₄ concentrado. O meio foi agitado durante 12h à temperatura ambiente. Após este prazo, diluiu-se em 8 ml de CH₂Cl₂ e 8 ml de H₂O. A fase aquosa foi lavada duas vezes em 8 ml de CH₂Cl₂. As fases orgânicas combinadas foram lavadas duas vezes em 8 ml de água e secas sobre sulfato de sódio. Após evaporação do solvente, o material resultante foi fracionado em cromatografia *flash* em sílica gel utilizando uma mistura de acetato de etila 20% em hexano, fornecendo 559,6 mg (70% de rendimento) de 24 na forma de um óleo incolor.

IV (filme, NaCl): 3032 (f), 2999 (f), 2952 (m), 2850 (f), 1736 (F), 1633 (m), 1441 (m).

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ, 6,3 (s, 1H), 6,0 (s, 1H), 4,2 (s, 2H), 3,8 (s, 3H).

RMN¹³C (75,5 MHz, CDCl₃) δ, 165,5; 137,7; 129,5; 52; 29.

Síntese do 2-bromometil-2-propen-1-ol 26.

Em um balão de 25 ml, sob atmosfera de nitrogênio seco foram adicionados 106,5 mg (0,6 mmol) brometo éster alílico 24 e 5 ml de CH₂Cl₂ anidro. A solução foi refrigerada à -78°C e agitada magneticamente. Adicionou-se lentamente, 0,9 ml (1,4 mmol, 2,4 eq) de uma solução de DIBAL-H 1,5M em tolueno. Após este período o meio reacional foi agitado à -78°C por 2 h. Ao final deste prazo foram adicionados em seqüência: 0,3 ml de solução aquosa saturada de acetato de sódio, 0,15 ml de solução aquosa saturada de cloreto de amônio e 0,8 ml de éter etílico. A agitação da mistura bifásica foi mantida por aproximadamente 1 h permitindo que ela atingisse a temperatura ambiente. A mistura foi filtrada com uma camada de celite (~ 1,5 cm) e lavado com acetato de etila. As fases orgânicas foram reunidas e secas sobre sulfato de magnésio anidro. Após a evaporação do solvente orgânico em evaporador rotatório, o óleo incolor foi submetido à cromatografia *flash* em sílica gel com metanol 10% em diclometano. Foram obtidos 40,4 mg (44% de rendimento) do produto 26, na forma de um líquido incolor.

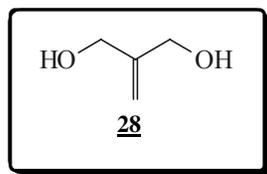
IV (filme, NaCl): 3346 (F), 3090 (f), 2961 (f), 2927 (m), 2870 (m), 1439 (m), 1209 (m), 1059 (m).

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ, 5,3 (s, 1H), 5,3 (s, 1H), 4,3 (s, 2H), 4,1 (s, 2H), 1,7 (sl, 1H).

RMN¹³C (75,5 MHz, CDCl₃) δ, 144,4; 116; 63,5; 32,5.

Síntese do 2-metilen-1,3-propanodiol 28.

Método 1:



Em um balão de 150 ml sob atmosfera de nitrogênio seco, foram adicionados 1,2 g (10,3 mmol) do α -(hidroximetil)acrilato 19, e 71,8 ml de CH_2Cl_2 . A solução foi resfriada à -78°C e mantida sob agitação magnética. Adicionou-se, 16,4 ml (24,6 mmol) de uma solução de DIBAL-H 1,5 M em tolueno. A adição foi realizada gota a gota e com forte agitação. Após este período, o meio reacional foi agitado à -78°C por 2h. Ao final deste prazo foram adicionados em seqüência: 5 ml de solução aquosa saturada de acetato de sódio, 3 ml de solução aquosa saturada de cloreto de amônio e 3 ml de éter etílico. A agitação da mistura bifásica foi mantida por aproximadamente 1 h permitindo que ela atingisse a temperatura ambiente. A mistura foi filtrado em celite (~ 2 cm de altura) e lavado com acetato de etila. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro. Após evaporação do solvente, o resíduo foi fracionado por cromatografia *flash* em sílica gel utilizando uma mistura de metanol 10% em CH_2Cl_2 para se obter 397,2mg (44% de rendimento) do álcool 28 na forma de um liquido incolor.

IV (filme, NaCl): 3346 (F), 2991 (f), 2925 (m), 2870 (m), 1653 (f), 1456 (m), 1016 (m).

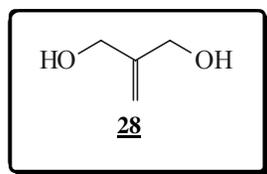
RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ, 5,0 (dd, 2H, J₁ = 1,5, J₂ = 2,5), 4,1 (sl, 4H), 3,8 (sl, 2H)

RMN¹³C (75,5 MHz, CDCl₃) δ, 150; 108; 62,3.

CG/MS (70 eV): t.r. 2,175 min.

(M, m/z): 88 (0,5%), 70 (14,7%), 57 (55%), 42 (100%).

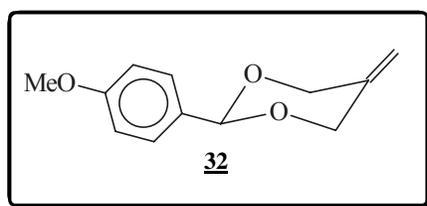
Método 2:



Em um balão de 20 ml, sob atmosfera de nitrogênio seco, foram adicionados 154,5 mg (4,07 mmol) de LiAlH₄ e 3,9 ml de THF seco. Esta mistura foi esfriada à 0°C sob agitação magnética e, em seguida, adicionou-se 0,4 ml (4,1 mmol) de *n*-BuBr. O meio reacional foi agitado por 3 horas à 0°C. Após esse período, a reação foi resfriada à -78°C e adicionou-se uma solução de 200 mg (1,7 mmol) do α-(hidroximetil)acrilato **19** em 0,4 ml THF seco. Deixou-se a reação mais 3 h sob agitação, à 78°C. Ao final desse prazo permitiu-se o meio reacional atingir a temperatura ambiente e, em seguida, filtrou-se em celite (~ 2 cm de altura) e lavou-se com acetato de etila. O solvente foi removido sob vácuo em um

evaporador rotatório. O material resultante foi purificado por cromatografia *flash* em sílica gel utilizando uma mistura de metanol 10% em CH₂Cl₂. Após remoção do eluente obteve-se 150,2 mg (99% de rendimento) do diol **28** na forma de um óleo incolor.

Síntese do 2-(4-metoxifenil)-5-metilen-1,3-dioxano **32**.



Em um balão de 100 ml foram adicionados 240 mg (2,7 mmol) de **28**, 30,3 ml de CH₂Cl₂ seco, 6,3 mg (0,03 mmol, 1mol%) do ácido canforsulfônico e 595,6 mg (3,3 mmol) do dimetilacetal do anisaldeído*. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por 6 h (acompanhamento da reação por CCD). Transcorrido este período, a reação foi diluída com CH₂Cl₂ e adicionada 15,2 ml de solução saturada de NaHCO₃. As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com CH₂Cl₂ (3 x 15 ml). As fases orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio anidro. Após evaporação do solvente, o resíduo foi fracionado em cromatografia *flash* em sílica gel utilizando uma mistura de acetato de etila 5% em hexano para obter 393 mg (70% de rendimento) de **32** na forma de um óleo incolor.

* preparado no laboratório e estocado em peneira molecular ativada.

Composto **32**:

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ, 7,4 (d, 2H, J = 8,9), 6,9 (d, 2H, J = 8,9), 5,6 (s, 1H), 5,0 (s, 2H), 4,5 (d, 4H, J = 1,5 Hz), 3,8 (s, 3H).

CG/MS (70 eV): t.r. 10,327 min.

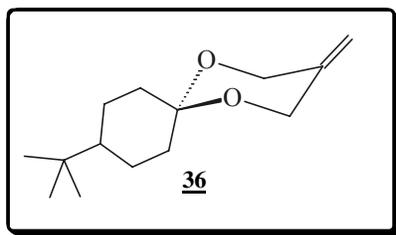
(M, m/z): 136 (77,8%), 135 (100%), 107 (20,3%), 77 (59,4%).

Anisaldeido:

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ, 9,9 (s, 1H), 7,8 (d, 2H, J = 8,9), 7 (d, 2H, J = 8,9), 3,9 (s, 3H).

CG/MS (70 eV): t.r. 6,188 min.

(M, m/z): 206 (14,1%), 205 (21,8%), 135 (100%), 77 (32,8%), 54 (54,7%).

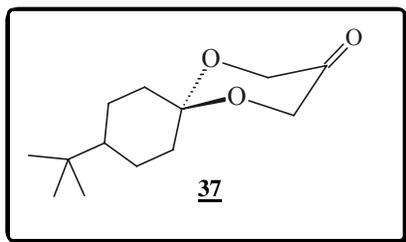
Síntese do 9-(*t*-butil)-3-metilen-1,5-dioxaspiro[5.5]undecano 36.

Em um balão de 20 ml de duas bocas, contendo um sistema de Dean-Stark e um condensador de refluxo foram adicionados 111,8 mg (1,3 mmol) do diol, 391,2 mg (2,5 mmol) do *t*-butilciclohexanona, 2,4 mg (0,01 mmol, 1%) de TsOH e 10,2 ml de benzeno. O meio reacional foi mantido a refluxo à 80°C sob agitação, por 7 h (acompanhado por CCD). Transcorrido esse período, o meio reacional foi resfriado e neutralizado com bicarbonato de sódio. O produto foi extraído com diclorometano e a fase orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de NaCl, seca sobre sulfato de sódio e filtrada. Após evaporação do solvente, o resíduo foi fracionado por cromatografia *flash* em sílica gel utilizando uma mistura de acetato de etila 10% em hexano obtendo-se 242 mg (85% de rendimento) do produto 36 na forma um óleo incolor.

IV (filme, NaCl): 3074 (f), 2951 (F), 2866 (m), 2848 (m), 1107 (F).

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ, 4,9 (d, 2H, J = 1,5 Hz), 4,3 (d, 4H, J = 18,0 Hz), 2,3-2,2 (m, 2H), 1,7-1,6 (m, 2H), 1,4-1,0 (m, 5H), 0,9 (s, 9H).

RMN¹³C (75,5 MHz, CDCl₃) δ, 141,5; 108; 98; 63,5; 63; 47,5; 33; 27,5; 23,5.

Síntese do 9-(*t*-butil)-1,5-dioxaspiro[5.5]undecan-3-ona 37.

Em um balão de 20 ml foram adicionados 40,6 mg (0,2 mmol) do alceno 36, 0,9 ml de THF e 0,4 ml de H₂O. Adicionou-se 0,02 ml OsO₄ (0,002 mmol, 2,5 % em peso em *t*-butilálcool). Após o meio reacional escurecer (15 min), adicionou-se 116 mg (0,542 mmol) de NaIO₄ à 0°C. O meio reacional foi agitado por 2 h a temperatura ambiente (acompanhando com CCD). A mistura foi filtrada e lavada com éter etílico (3 x 1 ml). O filtrado foi lavado seqüencialmente com 2 ml de H₂O, 2ml de NaHSO₃ 10% e 2ml de NaCl. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio. Após evaporação do solvente, o resíduo foi fracionado por cromatografia *flash* em sílica gel utilizando uma mistura de acetato de etila 8% em hexano, para fornecer 32 mg (78% de rendimento) de 37 na forma de um óleo incolor.

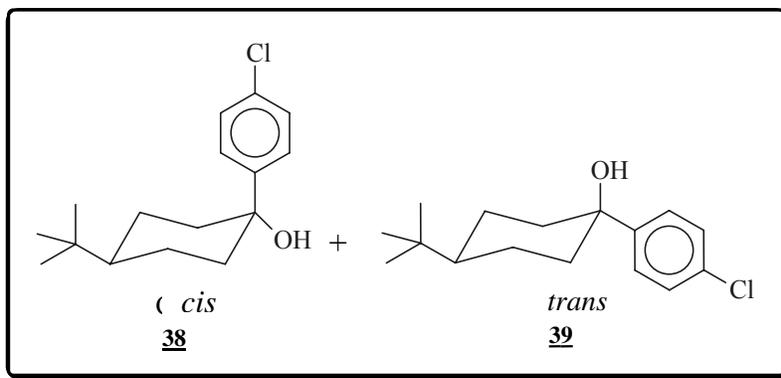
IV (filme, NaCl): 2951 (F), 2870 (m), 1751 (F), 1128(m).

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ, 4,2 (d, 4H, J = 14,7 Hz), 2,2-2,1 (m, 2H), 1,8-1,7 (m, 2H), 1,5-1,0 (m, 5H), 0,9 (s, 9H).

RMN¹³C (75,5 MHz, CDCl₃): δ, 208; 99,7; 66,4; 66,2; 47,4; 32,5; 27,5; 23,5.

Síntese do 4-(*t*-butil)-1-(4-clorofenil)-1-ciclohexanol **38** e **39**.

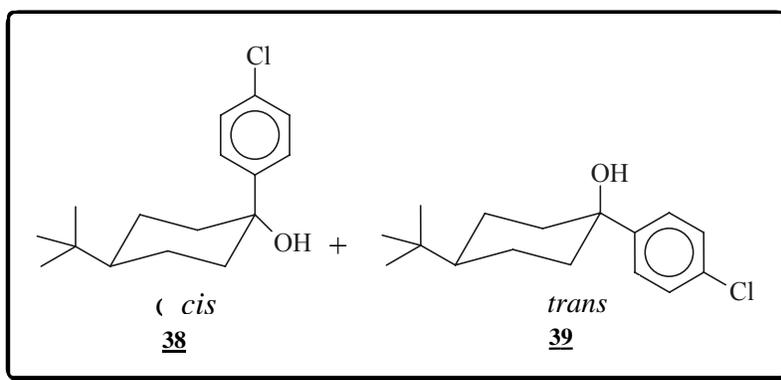
Método 1:



Em um balão 20 ml, sob atmosfera de nitrogênio seco foram adicionados 313 mg (1,6 mmol, 2 eq) do *p*-clorobromofenila e 8,2 ml de éter etílico seco. A temperatura foi resfriada à -78°C , e adicionou-se lentamente 2,8 ml (3,3 mmol) de *t*-BuLi 1,15 M em pentano. Após 30 min agitando à -78°C , a temperatura foi elevada à -20°C . Adicionou-se lentamente via cânula uma solução de 126 mg (0,8 mmol) do *t*-butilciclohexanona em 8,18 ml de éter etílico anidro. Ao final de 2 h de agitação à -20°C , adicionou-se ao meio reacional 3 ml de uma solução aquosa saturada de NH_4Cl . O banho refrigerante foi retirado permitindo-se que a mistura atingisse a temperatura ambiente. O produto foi extraído em 15 ml de CH_2Cl_2 . A fase orgânica foi lavada em 9 ml de uma solução aquosa saturada de NH_4Cl , H_2O (9 x 2 ml), e uma solução aquosa saturada de NaCl (9 x 2 ml). As fases aquosas combinadas foram extraídas em CH_2Cl_2 (15 x 2 ml). As fases orgânicas foram combinadas e secas sobre sulfato de sódio. Após evaporação do solvente, o resíduo foi purificado por cromatografia *flash* em sílica gel utilizando uma mistura de acetato de etila 5% em hexano fornecendo 2 produtos: 35 mg (16% de

flash em sílica gel utilizando uma mistura de acetato de etila 5% em hexano fornecendo 2 produtos: 37 mg (24% de rendimento) de um sólido branco e, 38 mg (24,6% de rendimento) de outro sólido branco caracterizados como os isômeros **38** e **39**.

Método 3:



734,1 mg (1,97 mmol) do $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ pulverizado foi colocado em um balão de 20 ml e mantido a uma seqüência de temperaturas de 50°C (4h), 60°C (4h), 70°C (5h) e 80°C (7h), em vácuo (1 mmHg) durante o qual a água de hidratação foi removida. A temperatura é aumentada lentamente à 140°C (20h) em agitação e em vácuo (1 mmHg). Interrompeu-se o aquecimento e introduziu-se no balão ainda quente, um fluxo de nitrogênio seco, deixando-se que o sólido resfriasse lentamente até temperatura ambiente. Só então, adicionou-se, sob forte agitação uma porção de THF seco (8,2 ml). A suspensão resultante foi mantida sob agitação magnética e atmosfera inerte à temperatura ambiente por 2h e, em sonificação por 1h. Em seguida, a mistura foi resfriada à -78°C e adicionou-se via cânula uma solução de *p*-clorofenillítio em THF anidro recentemente preparado

[314,8 mg (1,6 mmol) do *p*-bromoclorofenil em 8,2 ml THF seco à -78°C foi tratado lentamente com 1,2 ml (2,0 mmol) de n-BuLi 1,6 M em hexano. Mantida a agitação e à temperatura por 30 min]. A suspensão ficou sob agitação por um período de 30 a 60 min ou, até que a sua coloração modificasse do branco para o alaranjado. Então, sob atmosfera inerte e à -78°C adicionou-se via cânula uma solução de 72,4 mg (0,5 mmol) do *t*-butilcicloexanona dissolvida em 1,5 ml THF seco e deixou-se agitando por mais 3h à -78°C, em seguida deixou-se em agitação à temperatura ambiente toda à noite. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD. A mistura de reação foi lavada com solução aquosa saturada de NH₄Cl. Filtrado através de celite[®] e extraído com acetato de etila. Os extratos combinados foram secos sobre sulfato de sódio e filtrados. Após evaporação, o resíduo foi analisado por CG e mostrou ser uma mistura de dois compostos na proporção relativa de 1:1. Esta mistura foi purificada por cromatografia *flash* em sílica gel utilizando uma mistura de acetato de etila 5% em hexano fornecendo 50,5 mg (40,3% de rendimento) de um sólido branco e, 49.7 mg (39,7% de rendimento) de outro sólido branco caracterizados como os compostos **38** e **39**.

Isômero mais polar:

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ, 7,5 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,3 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 2,5 (m, 2H), 1,8-0,9 (m, 7H), 0,8 (s, 9H).

RMN¹³C (75,5 MHz, CDCl₃) δ, 143; 133,2; 128,5; 128; 73; 47,8; 38,7; 32,1; 27,7; 25.

(M, m/z): 266 (8,7%), 167 (100%), 154 (10,5%), 139 (17,8%), 125 (7,2%).

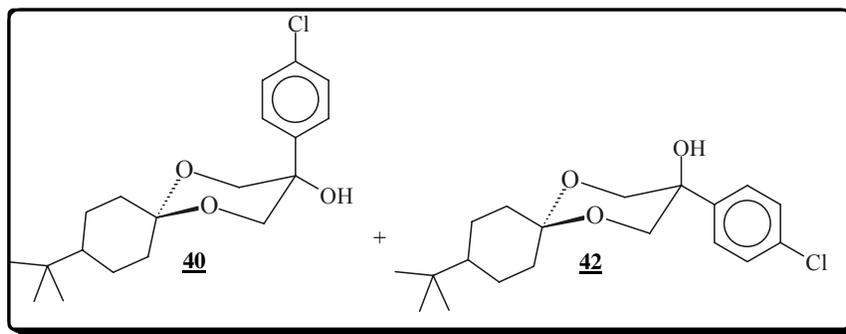
Isômero mais apolar :

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ, 7,4 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,3 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 1,8-1,0 (m, 9H), 0,9 (s, 9H).

RMN¹³C (75,5 MHz, CDCl₃) δ, 148; 132,2; 128,1; 126; 72,5; 47,5; 39,5; 32,5; 27,5; 22,8.

(M, m/z): 266 (10,5%), 167 (100%), 154 (10,6%), 139 (17,9%), 125 (7,4%).

Síntese do 9-(*t*-butil)-3-(4-clorofenil)-1,5-dioxaspiro[5.5]undecan-3-ol 40 e 42.



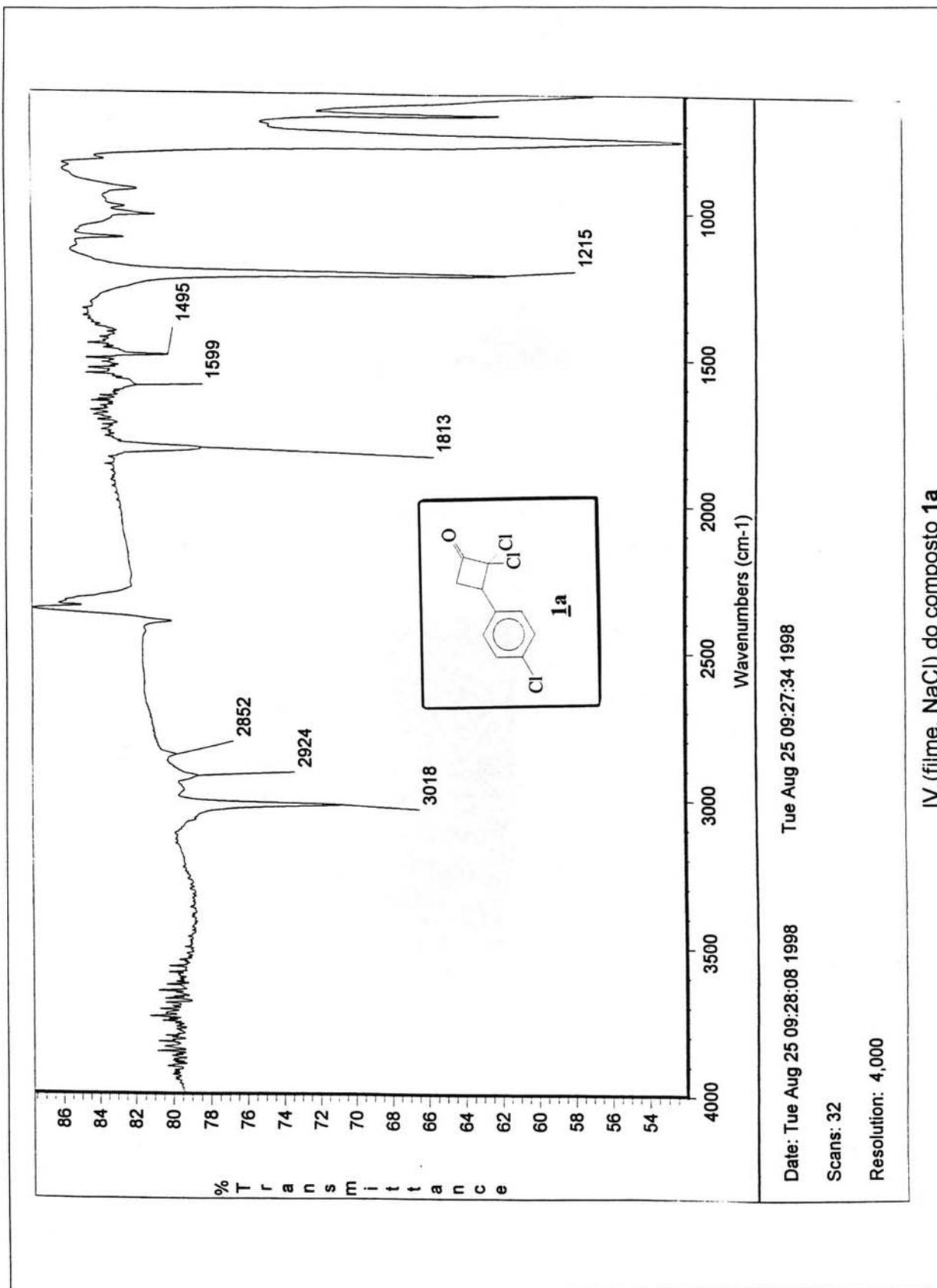
Em um balão 20 ml sob atmosfera de nitrogênio seco foram adicionados 118 mg (0,6 mmol, 2,8 eq) do *p*-clorobromofenil e 2,2 ml de THF seco. A temperatura foi reduzida à -78°C , e adicionou-se lentamente 0,95 ml (1,232 mmol) de *n*-BuLi 1,3 M em pentano. Após 30 min agitando à -78°C adicionou-se lentamente via cânula uma solução de 50,2 mg (0,2 mmol) da cetona protegida **37** em 2,2 ml de THF anidro. Ao final de 2 h de agitação à -78°C , adicionou-se ao meio reacional 2,8 ml de uma solução aquosa saturada de NH_4Cl . O banho refrigerante foi retirado permitindo-se que a mistura atingisse a temperatura ambiente. O produto foi extraído com 8,4 ml de CH_2Cl_2 . A fase orgânica separada foi lavada em 6 ml de uma solução aquosa saturada de NH_4Cl , 6 ml de H_2O (duas vezes), e 6 ml de uma solução aquosa saturada de NaCl (duas vezes). As fases aquosas combinadas foram extraídas em 10,5 ml de CH_2Cl_2 (duas vezes). As fases orgânicas foram combinadas e secas sobre sulfato de sódio. Os voláteis foram removidos com evaporador rotatório. O produto resultante foi purificado por cromatografia *flash* em sílica gel usando como eluente o acetato de etila 2% em hexano fornecendo 37,5 mg (50% de rendimento) de um óleo incolor. Este foi caracterizado como uma mistura de diastereoisômeros **40** e **42**, de razão 1:1.

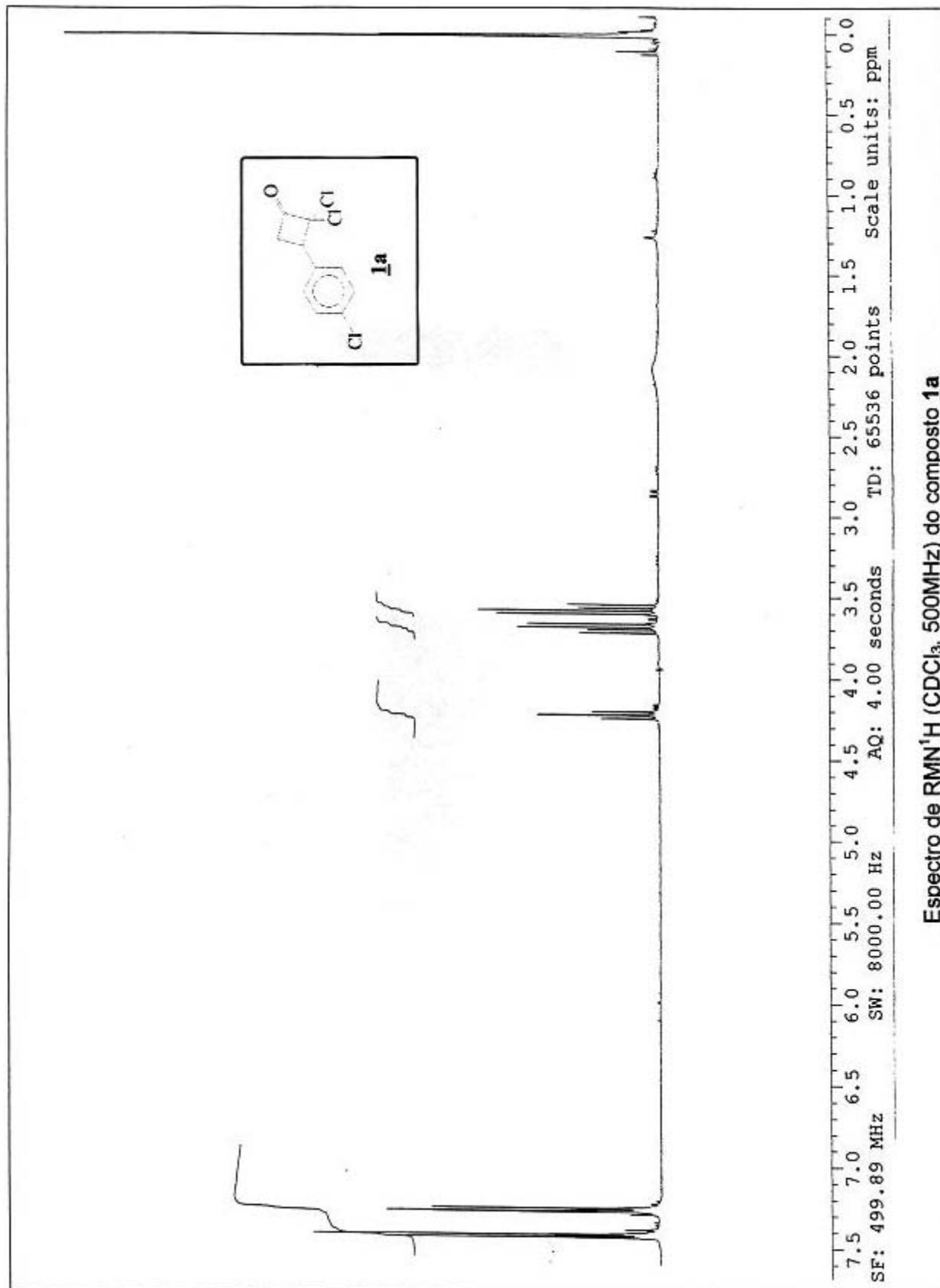
Mistura dos diastereoisômeros **40** e **42**.

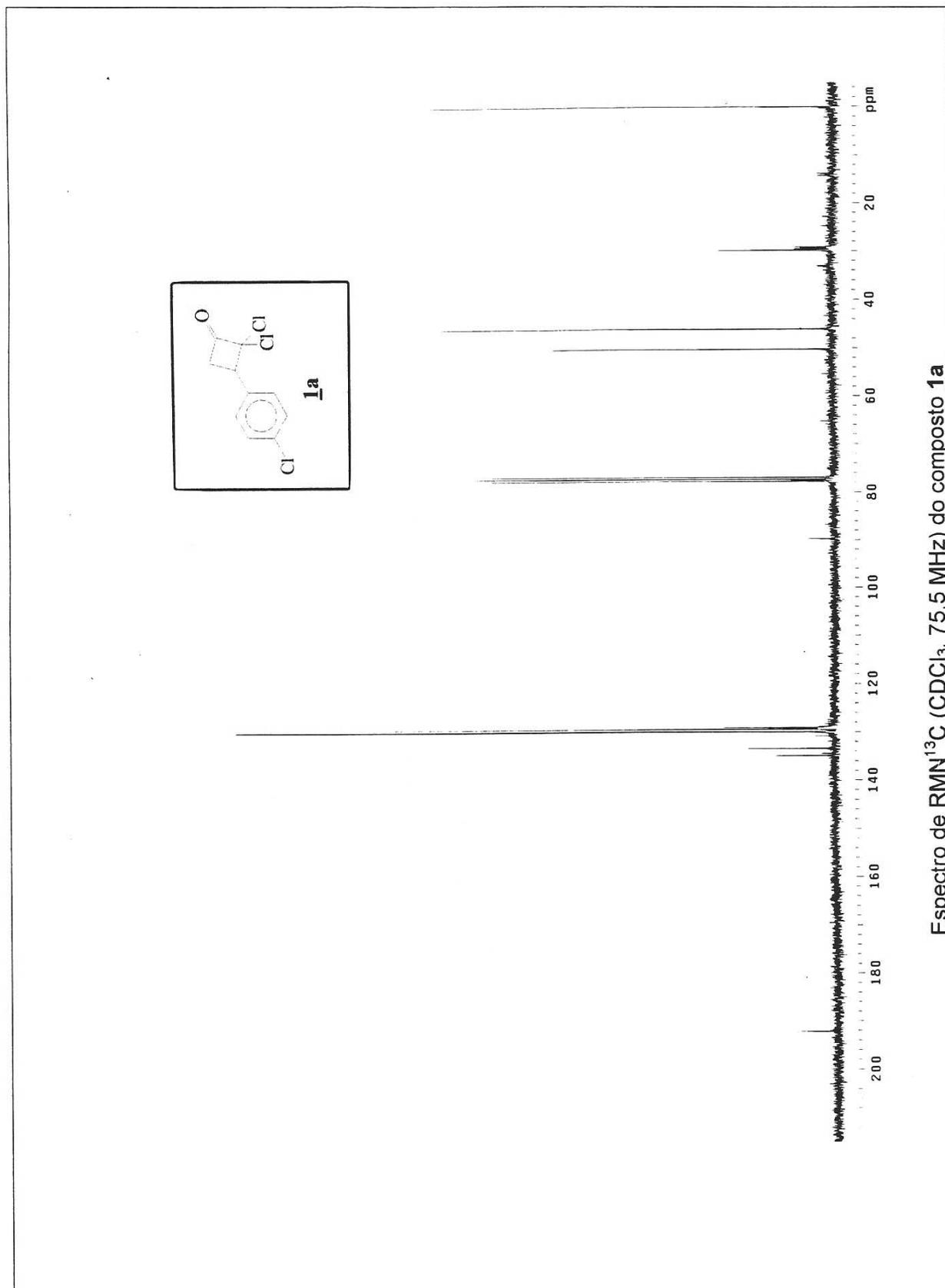
RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ, 7,4 (d, 4H, J = 8,8), 7,3 (d, 4H, J = 8,8 Hz), 4,3 (d, 2H, J = 12,1 Hz), 4,1 (d, 2H, J = 11,7 Hz), 3,8 (s, 2H), 3,6 (m, 4H), 2,8 (m, 2H), 2 (m, 2H), 1,8- 1,1 (m, 14 H), 0,9 (s, 18H).

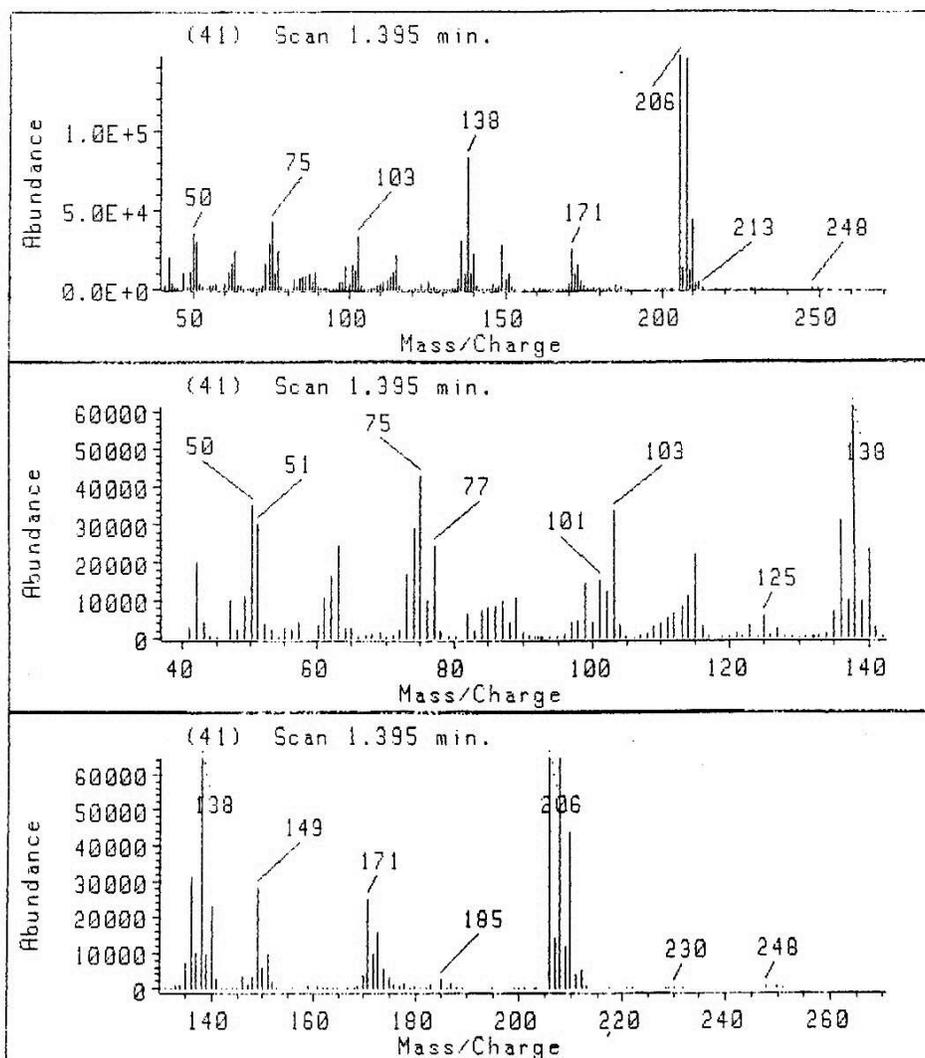
RMN¹³C (75,5 MHz, CDCl₃) δ, 138; 133,5; 128,5; 126,5; 98,5; 69,68; 68,5; 47,5; 38; 32,5; 27,5; 27; 23,5.

8.- ESPECTROS

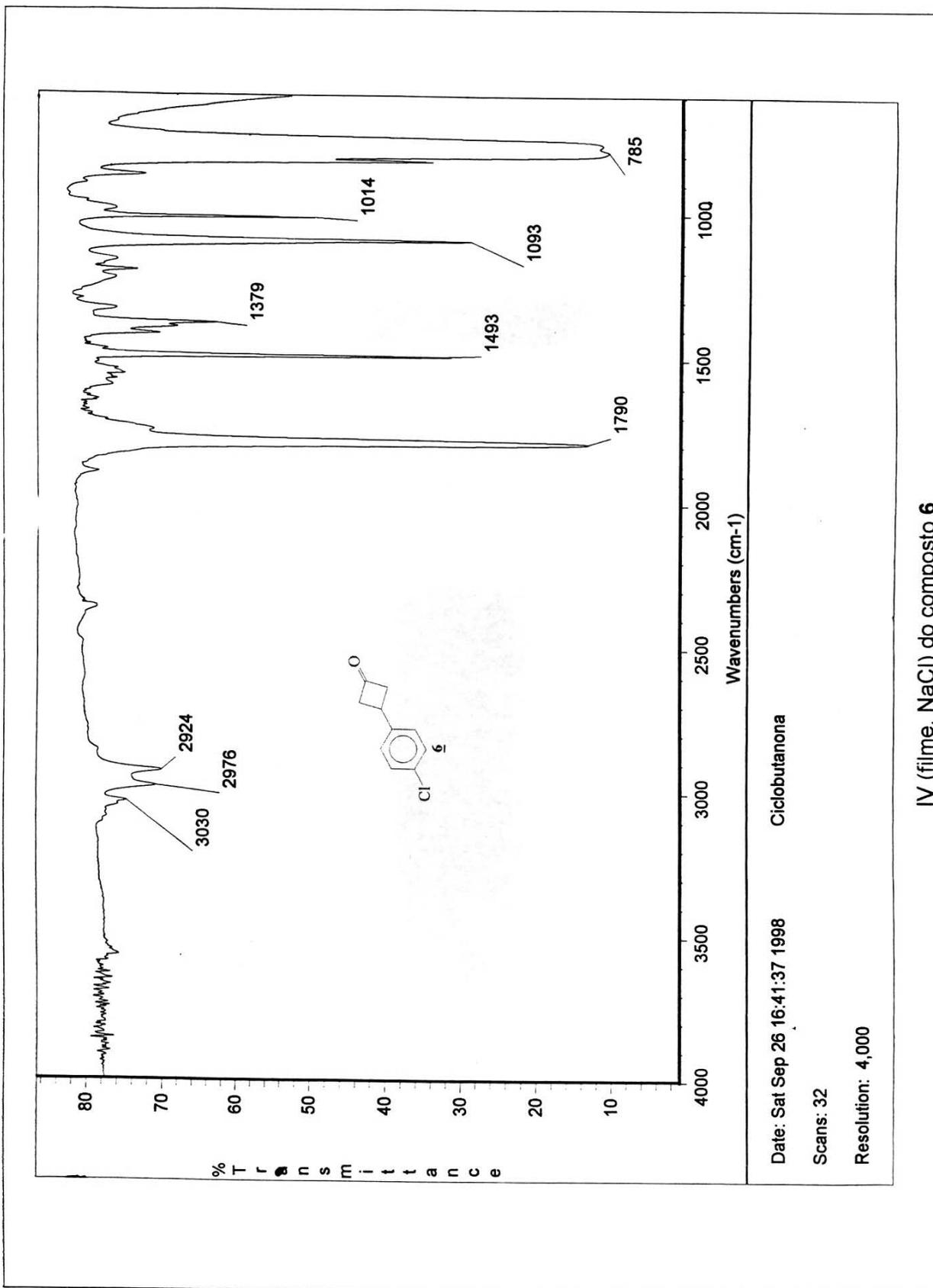








CG/EM (70 eV) do composto **1a**



G11seida 6059 1h/cdcl3 Jan18gzmh2

Pulse Sequence: s2pu1

Solvent: CDCl3

Ambient temperature

File: Jan18gzmh2

INOVA-500 "nmr.sun"

PULSE SEQUENCE

Relax. delay 0.100 sec

Pulse 214.3 degrees

Acq. time 2.801 sec

128h 4500.5 Hz

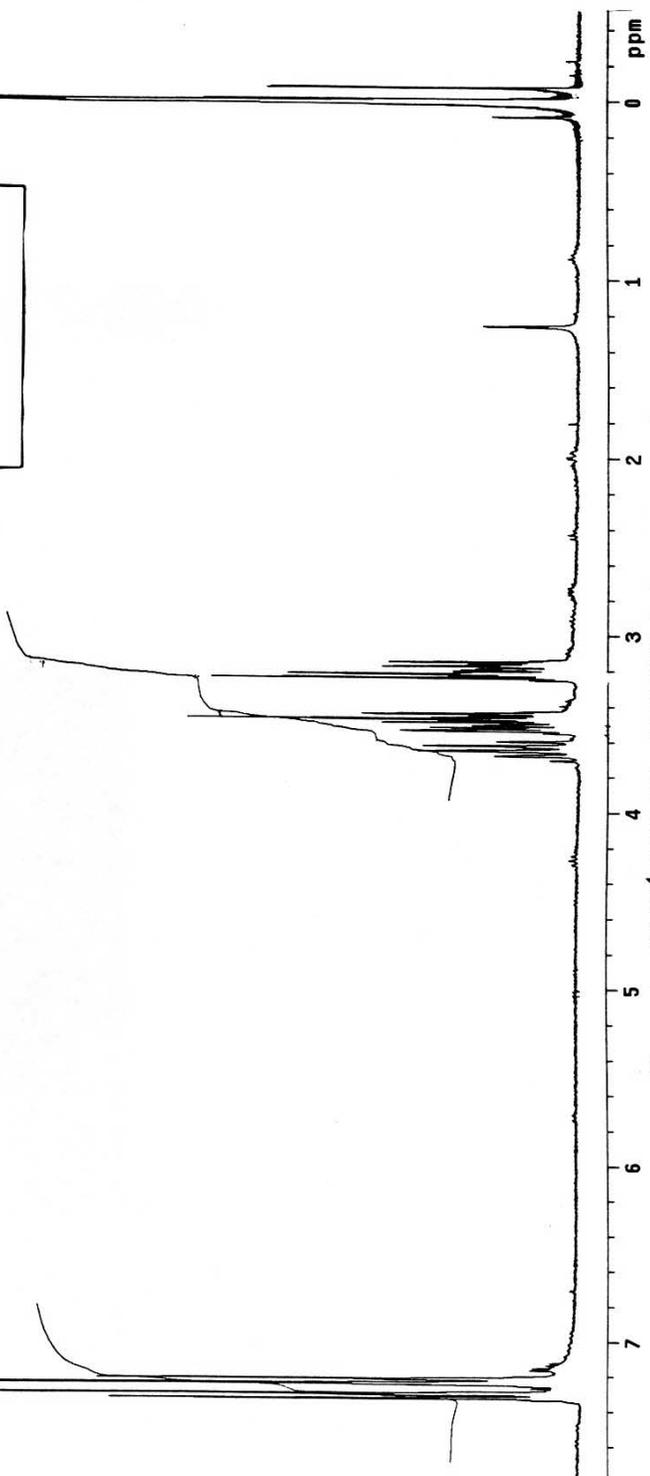
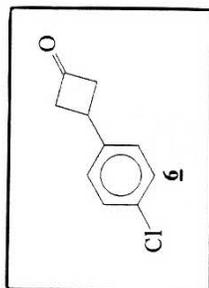
128k Spectral

08SERV411300.0673546 MHZ

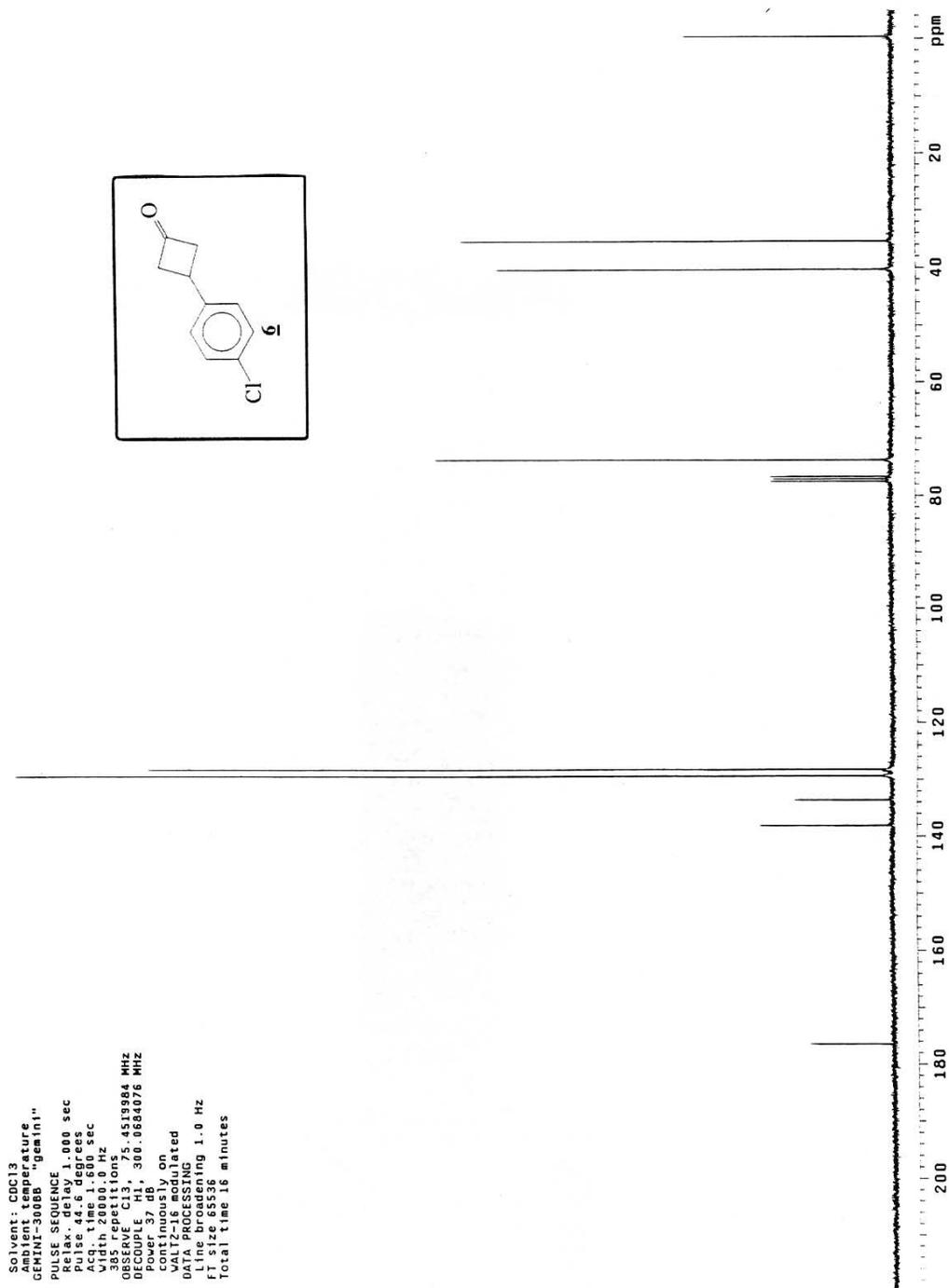
DATA PROCESSING

FT size 32768

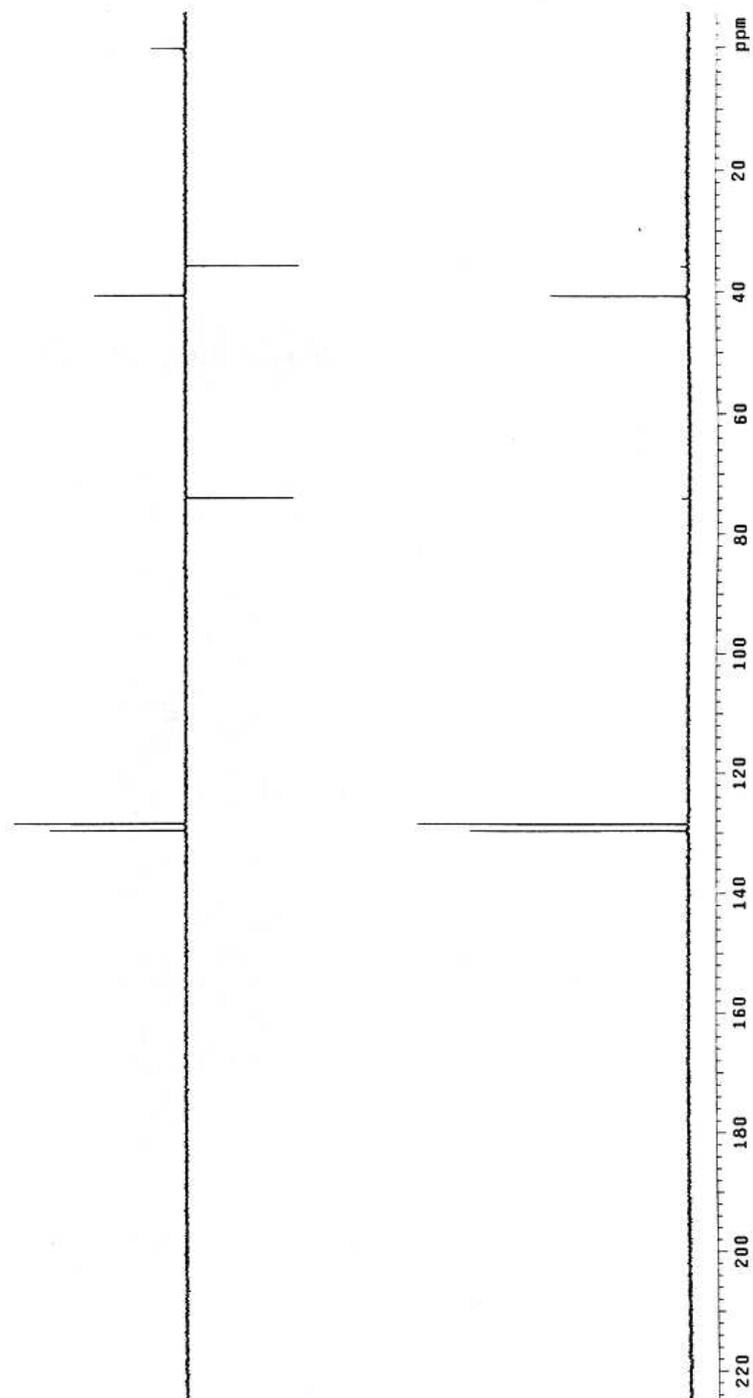
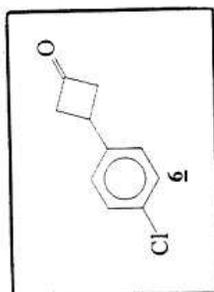
Total time 6 minutes

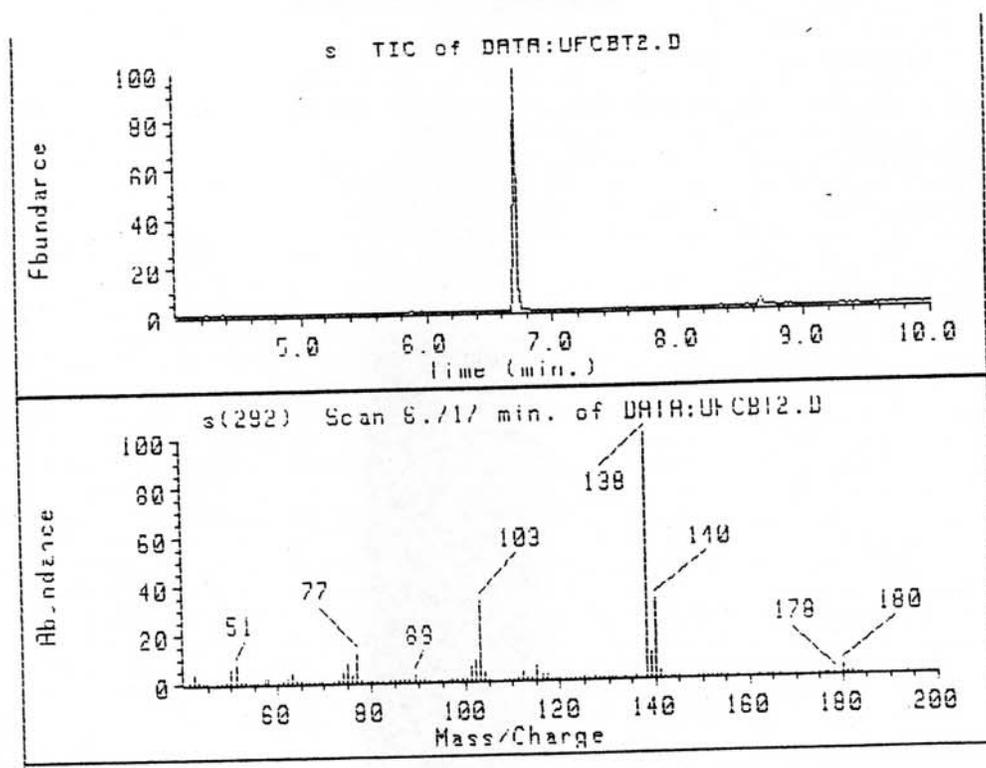


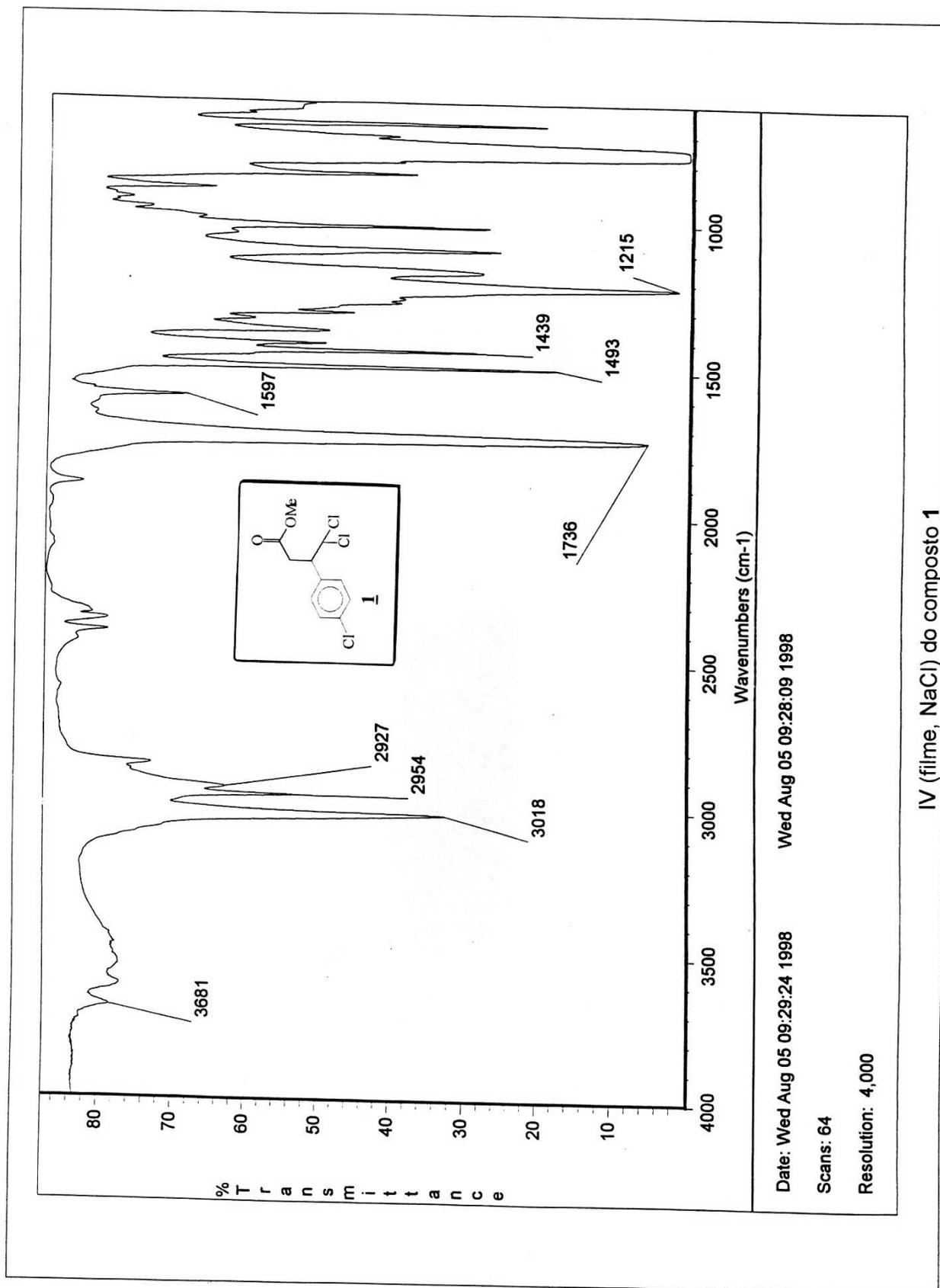
Espectro RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz) do composto **6**

Espectro de RMN¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz) do composto **6**

Solvent: cdcl3
Ambient temperature
GEMINI-300BB "gemin1"
PULSE SEQUENCE: dept
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 90.0 degrees
Acq. time 8.500 sec
Relax. delay 2.000 sec
128 repetitions
OBSERVE C13, 75.4519745 MHz
DECOUPLE H1, 300.0604076 MHz
Power 37 dB
on during acquisition
VALT216
VALT216 regulated
DATA PROCESSING
Line broadening 1.0 Hz
FT size 65536
Total time 11 minutes

espectro de Dept de 90 e 135 do composto **6**

CG/MS (70 eV) do composto 6



G11seida 60371, cdc13, nov09gzmh2

Pulse Sequence: szpu1

Solvent: CDC13

Ambient temperature

File: nov09gzmh2

INOVA-500 "nmrsun"

PULSE SEQUENCE

Pulse 18.4 degrees

Width 6000.0 Hz

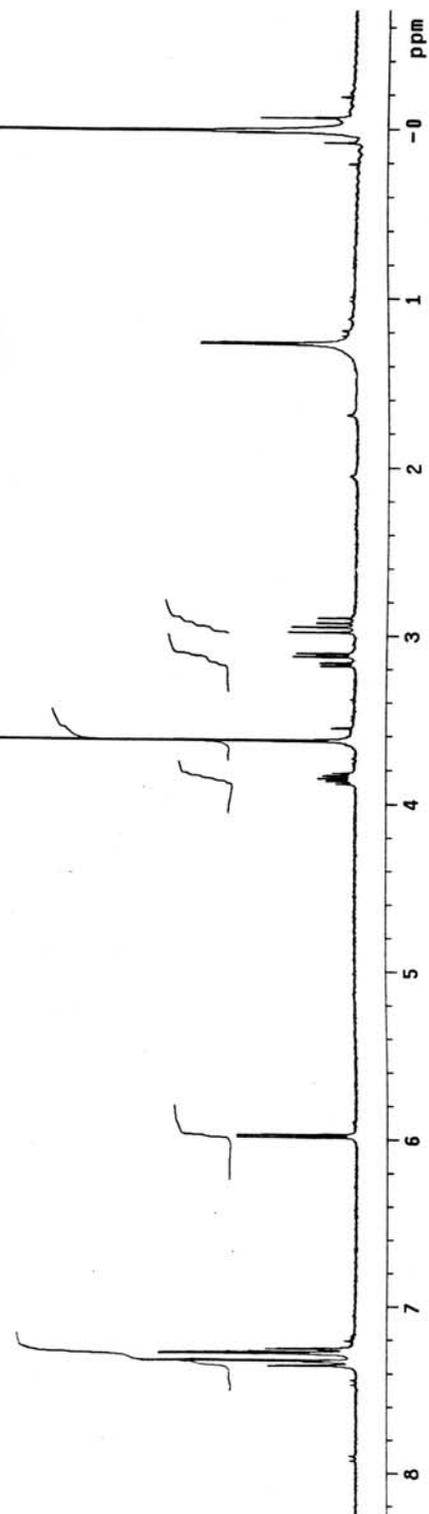
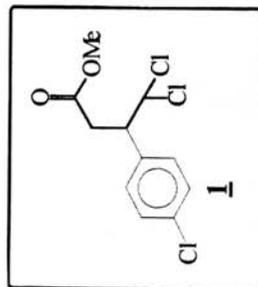
32 repetitions

OBSERVE H1 300.0673526 MHz

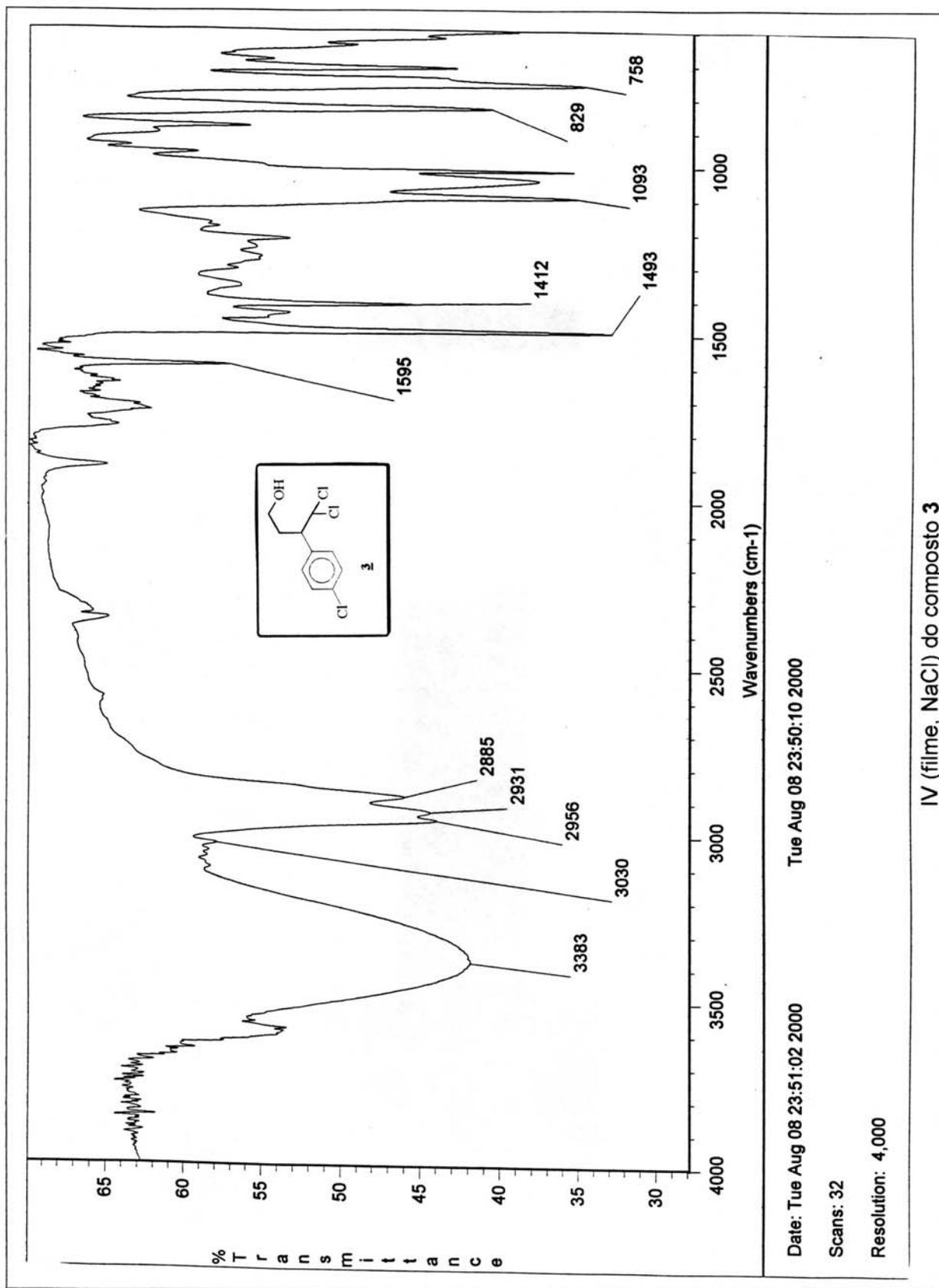
DATA PROCESSING

FT size 32768

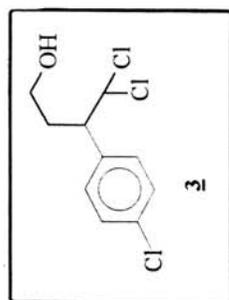
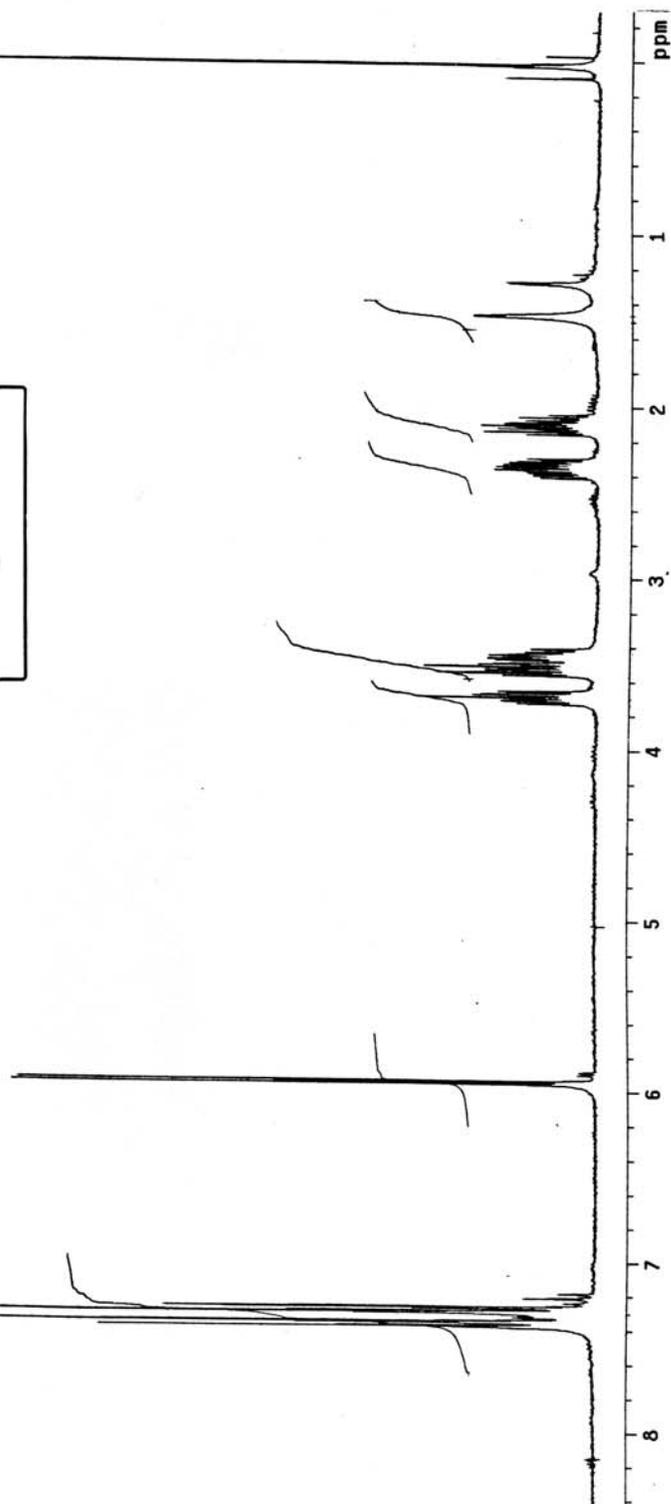
Total time 1 minute



Espectro RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz) do composto **1**



G11seida "G0472" cdc13 dez10gzmh2
Pulse Sequence: szpul
Solvent: CDCl3
Ambient temperature
F1: 22.10gzmh2
INVA-500 "hmrsh"
PULSE SEQUENCE
Pulse 28.4 degrees
Acq. time 2.667 sec
Width 6000.0 Hz
Offset 0.000 Hz
OSER: Applications
DATA PROCESSING
F1 size 32768
Total time 1 minute

**3**Espectro RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz) do composto **3**

Glilseida "G0431" cdc13 nov23gzmh1

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDC13

Ambient temperature

File: nov23gzmh1

INOVA-500 "marsun"

PULSE SEQUENCE

Pulse 28.4 degrees

Acq. time 2.567 sec

Width 6000.0 Hz

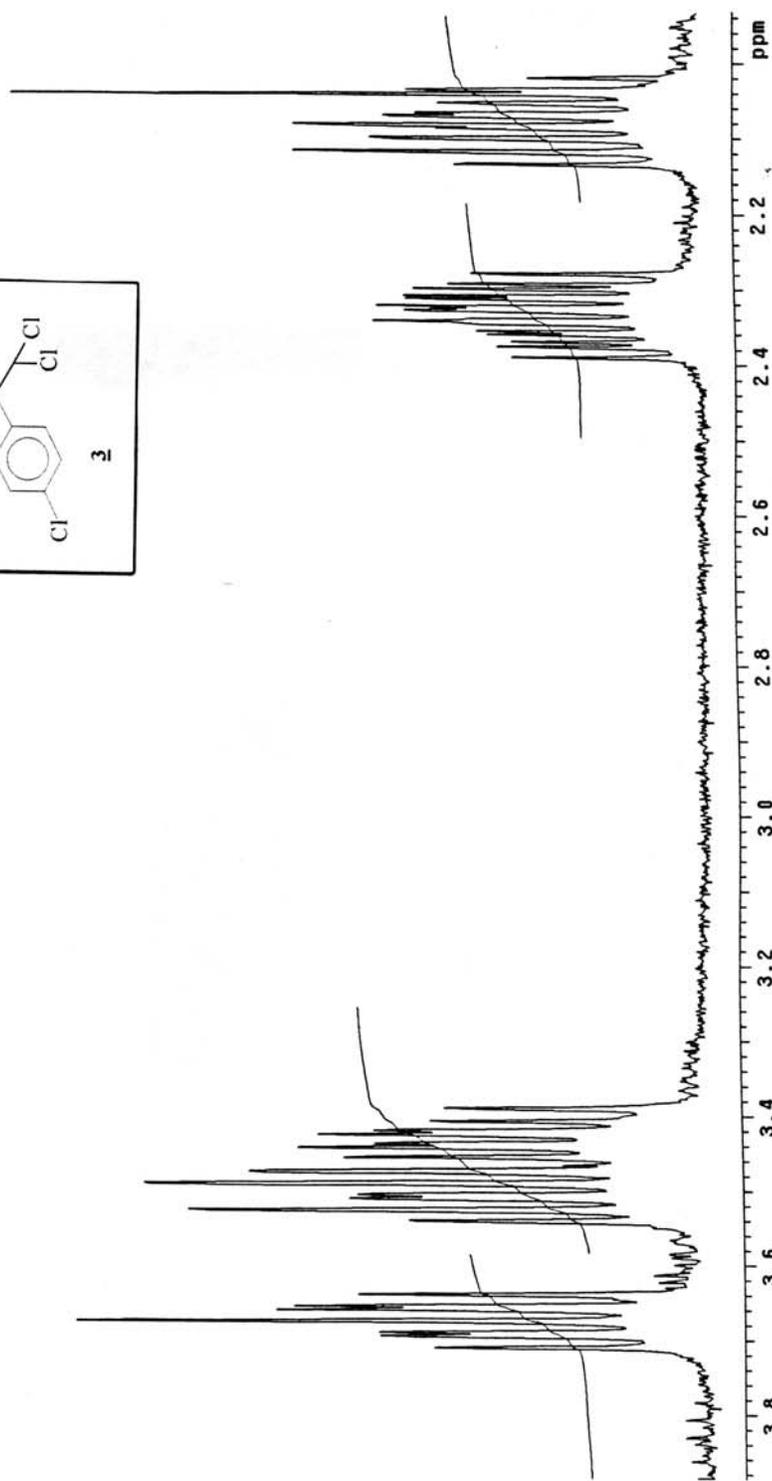
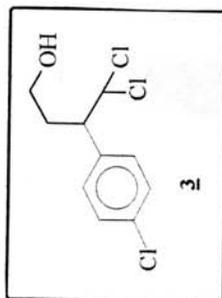
Offset 0.000000

ORSEPT111 300.0673572 MHZ

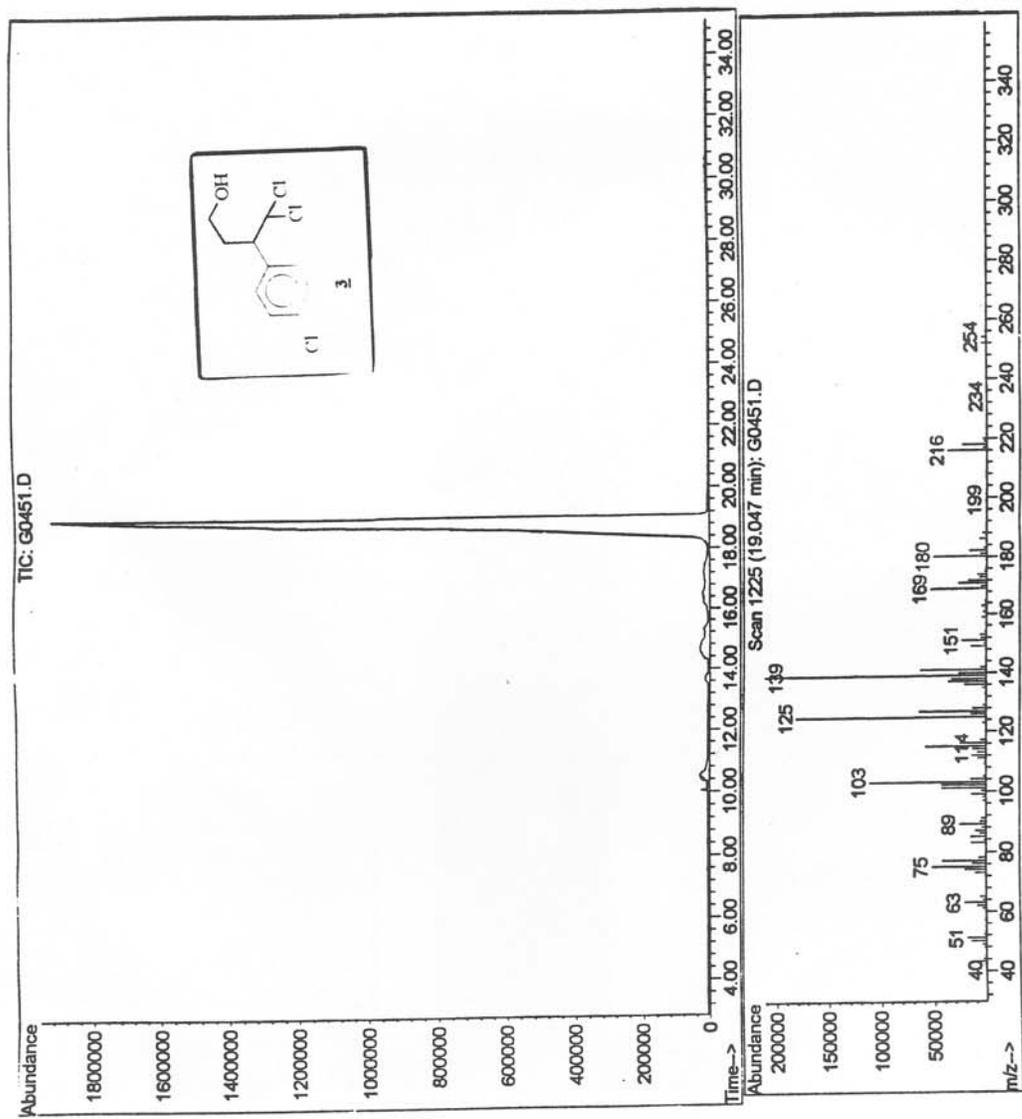
DATA PROCESSING

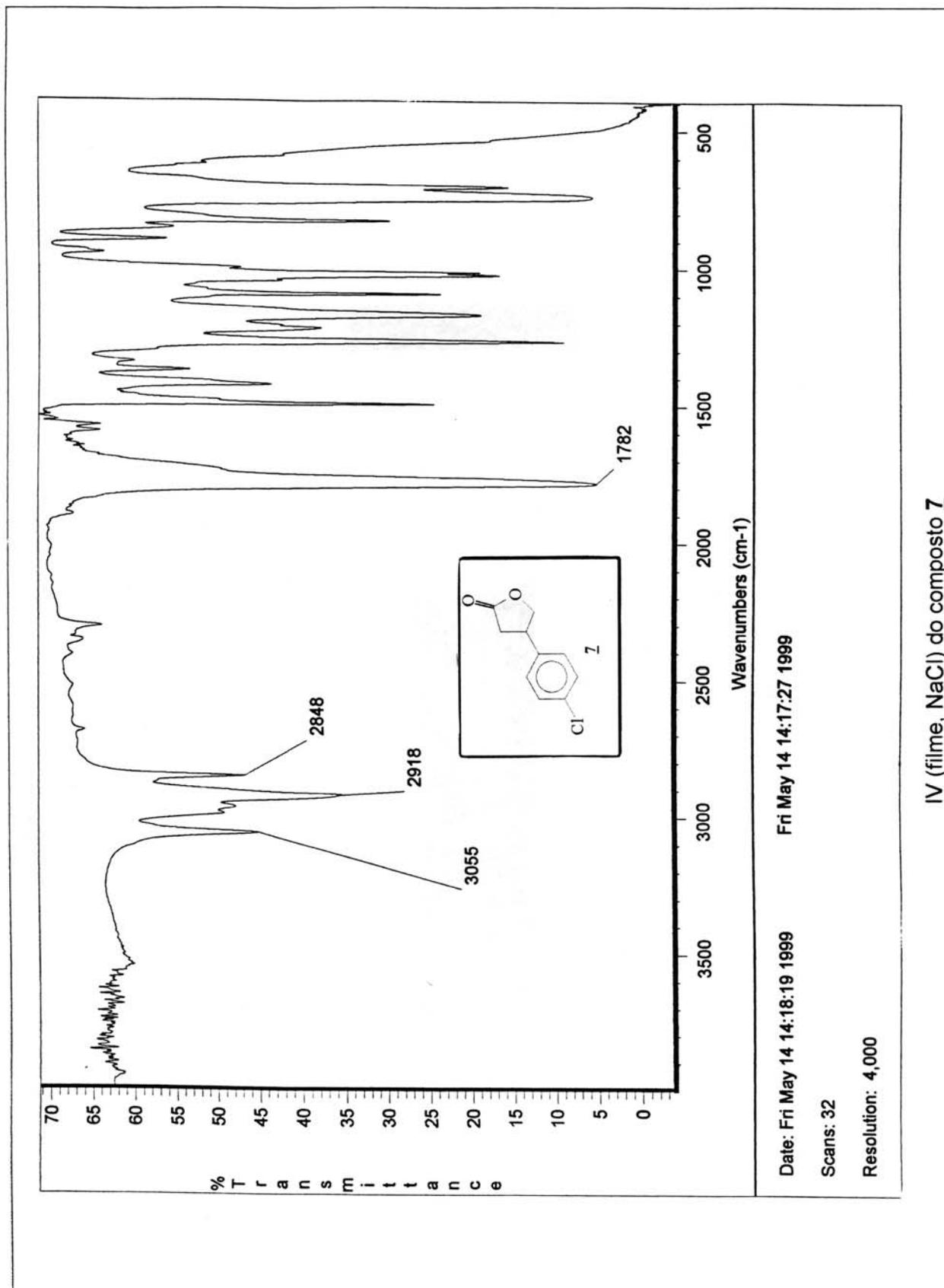
FI size 32768

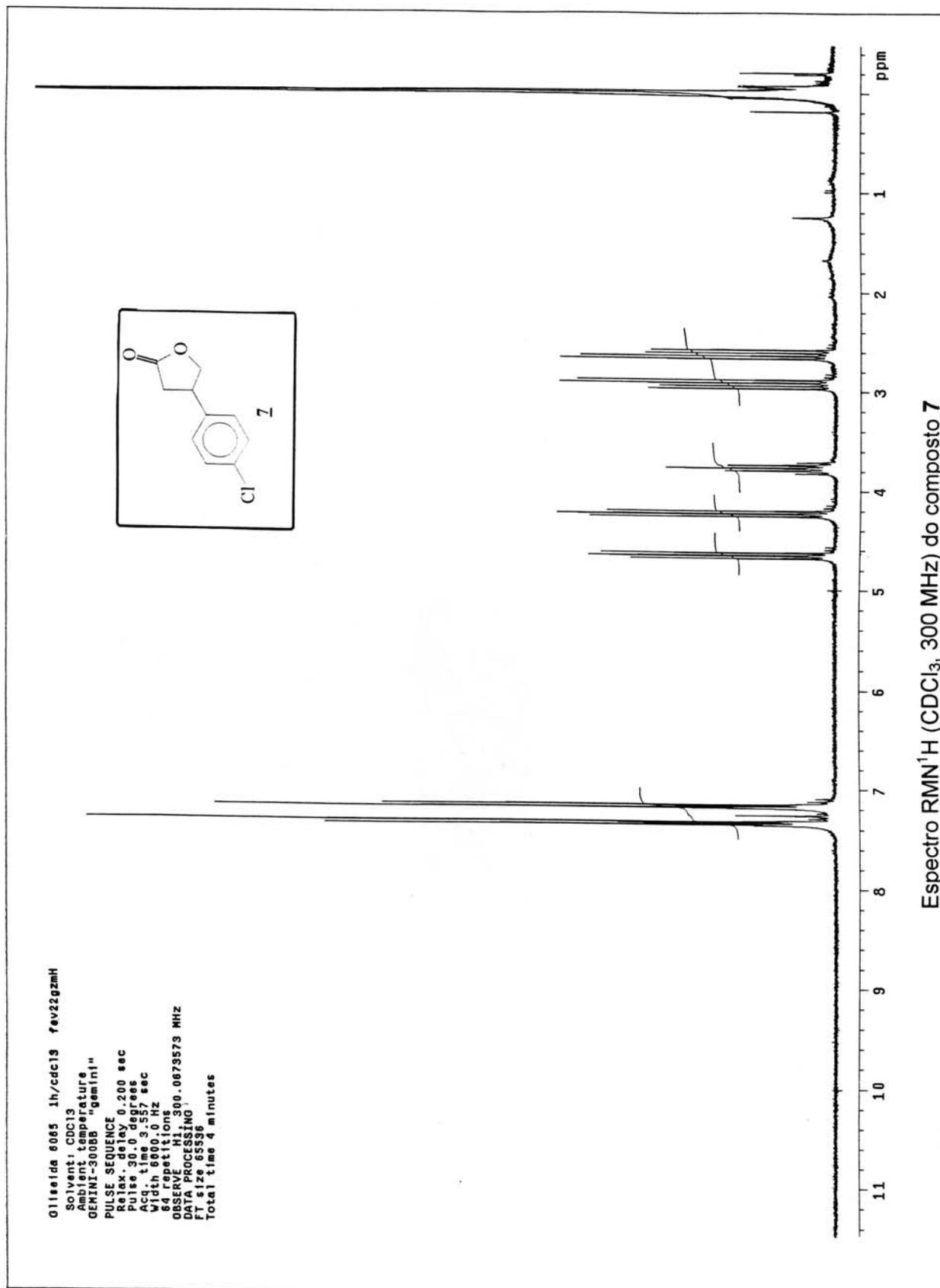
Total time 2 minutes

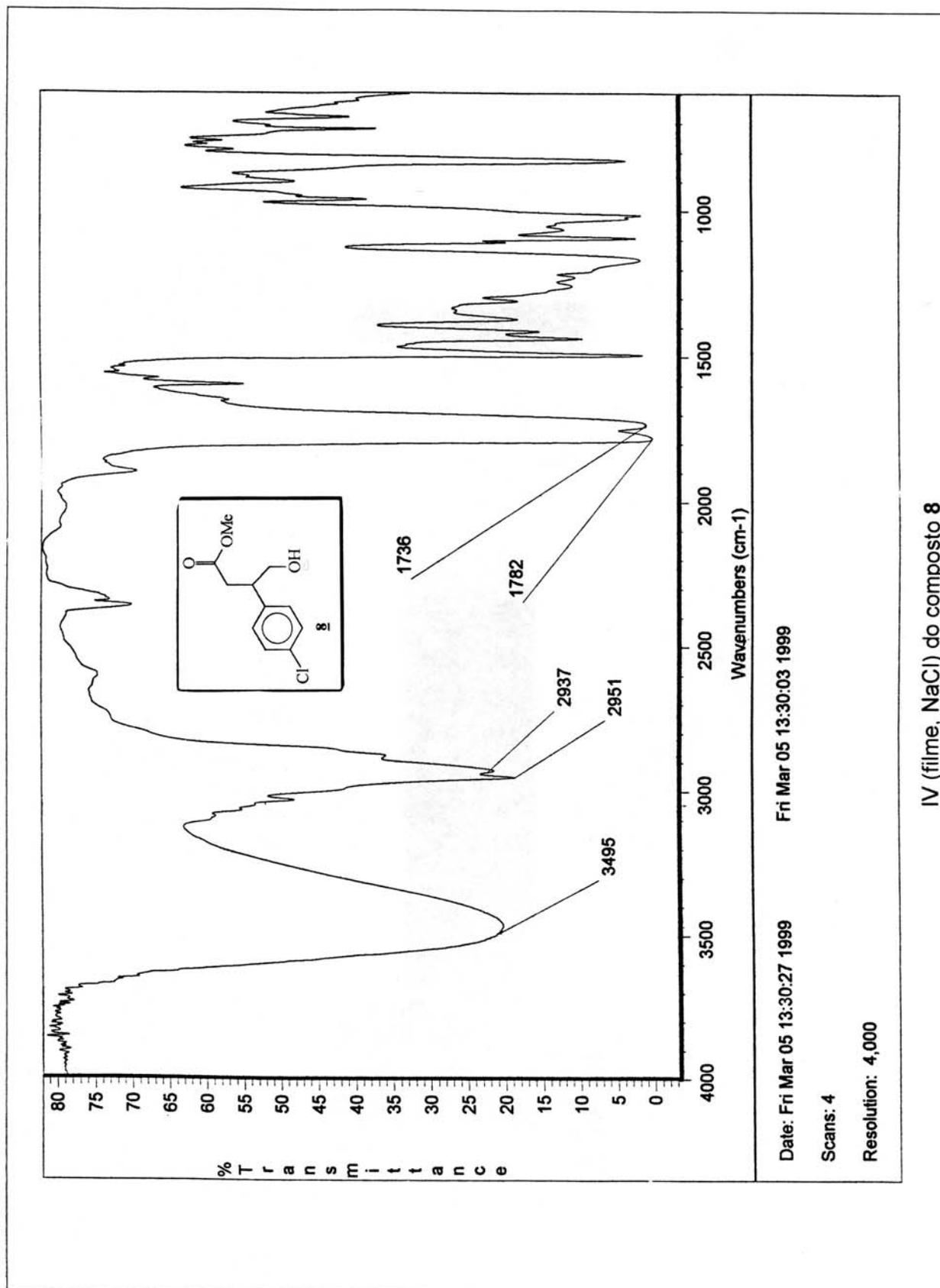


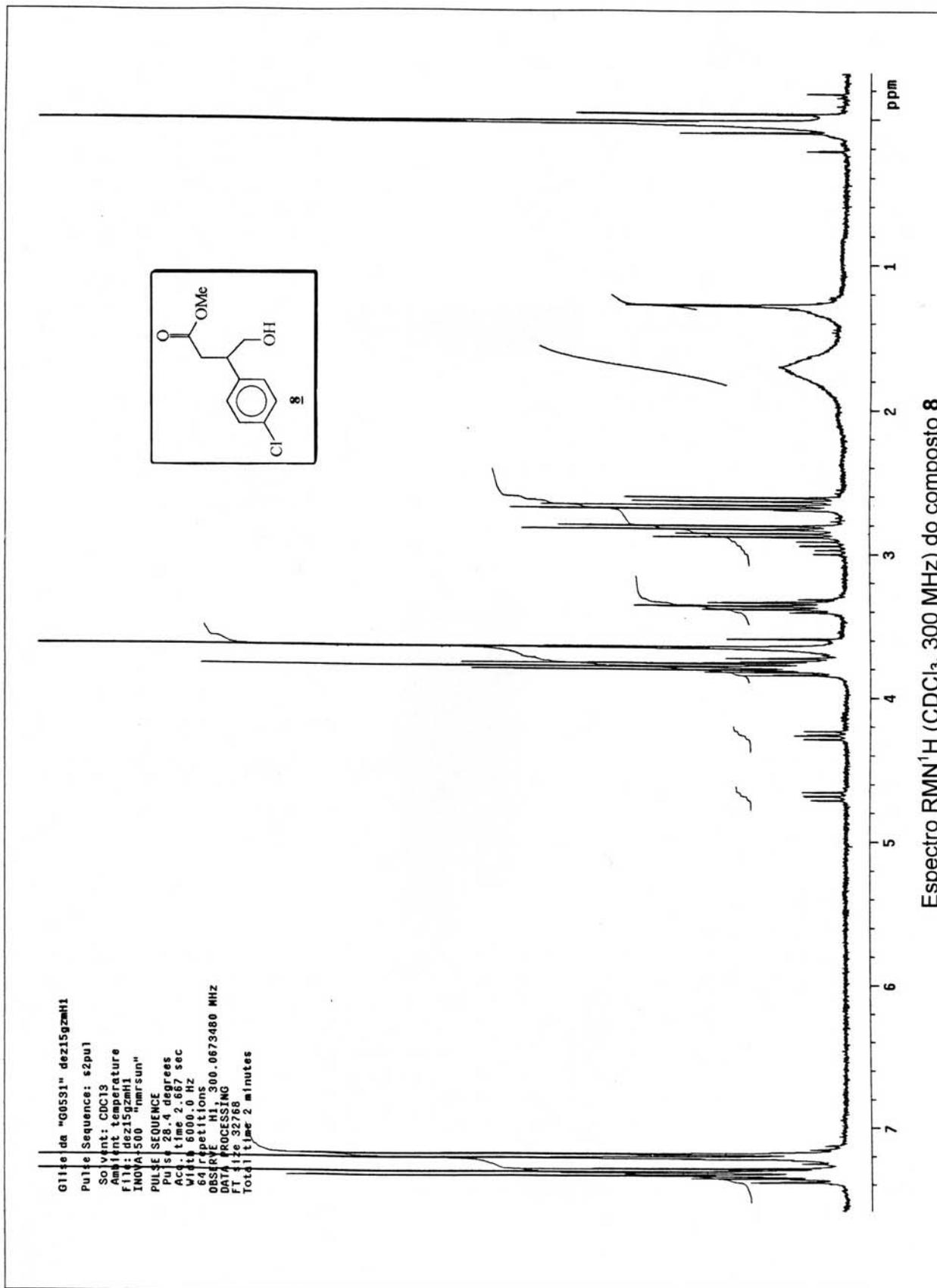
Espectro de RMN^1H (CDCl_3 , 300MHz) do composto **3**

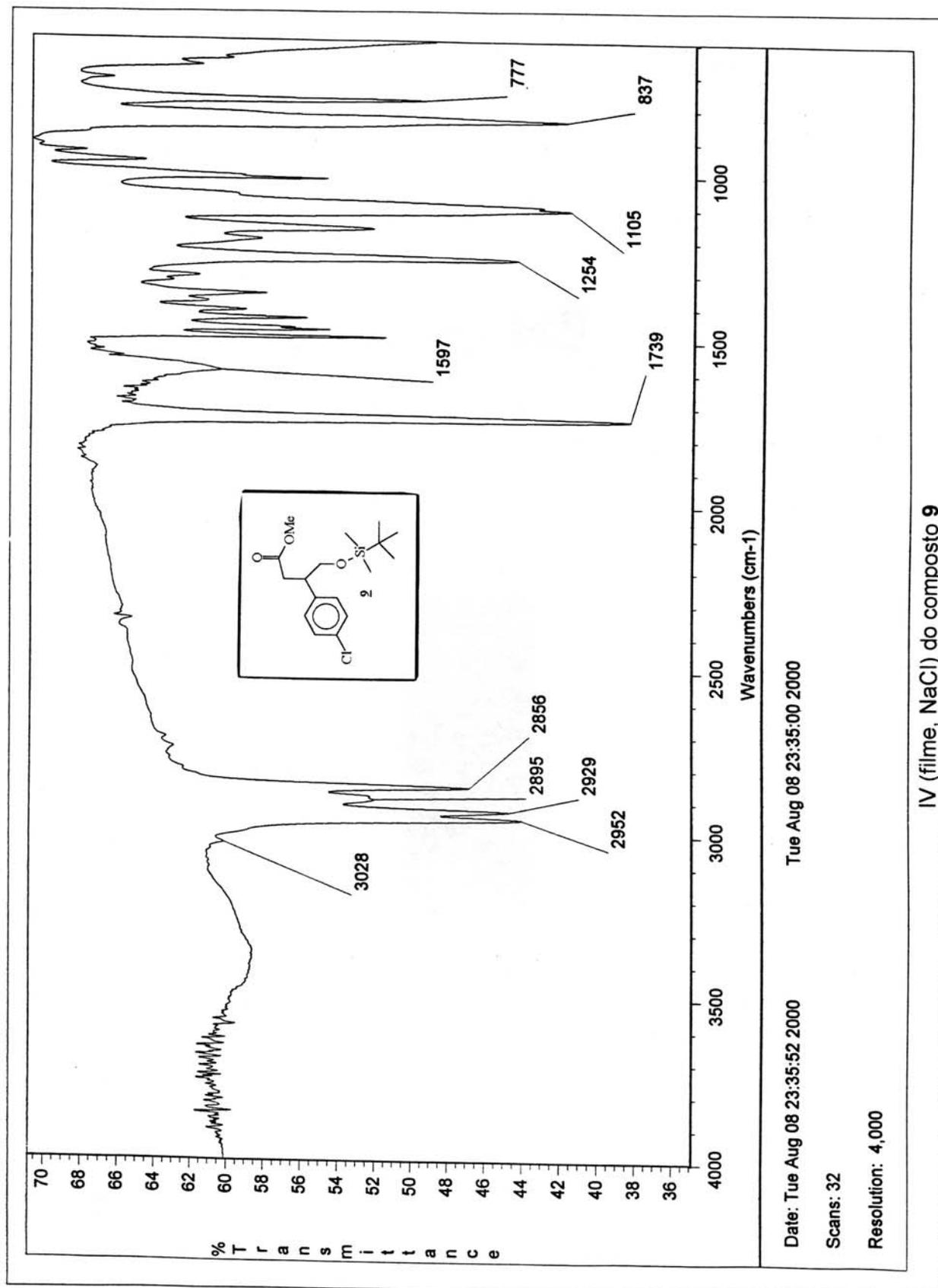
CG/EM (70 eV) do composto **3**





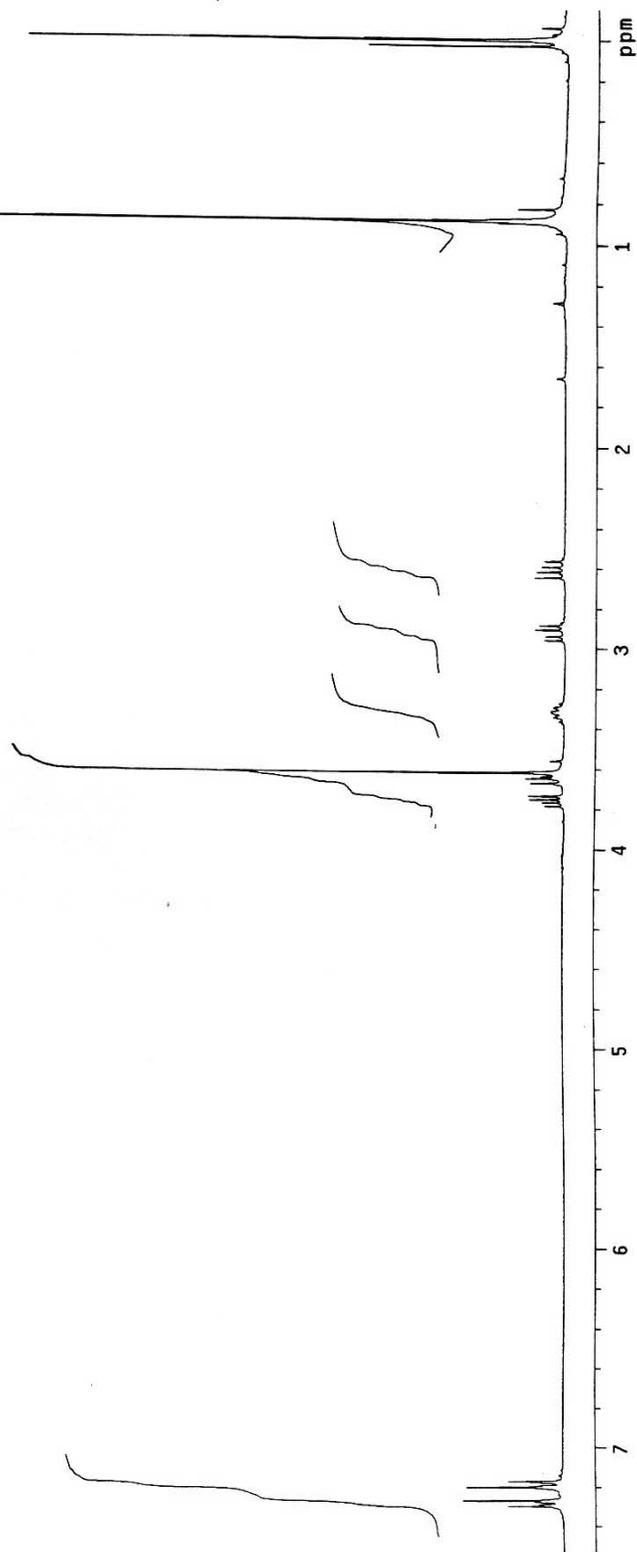
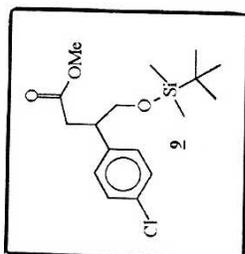






G1seida/FC, G080-3, cdc13, ma129gzmh1

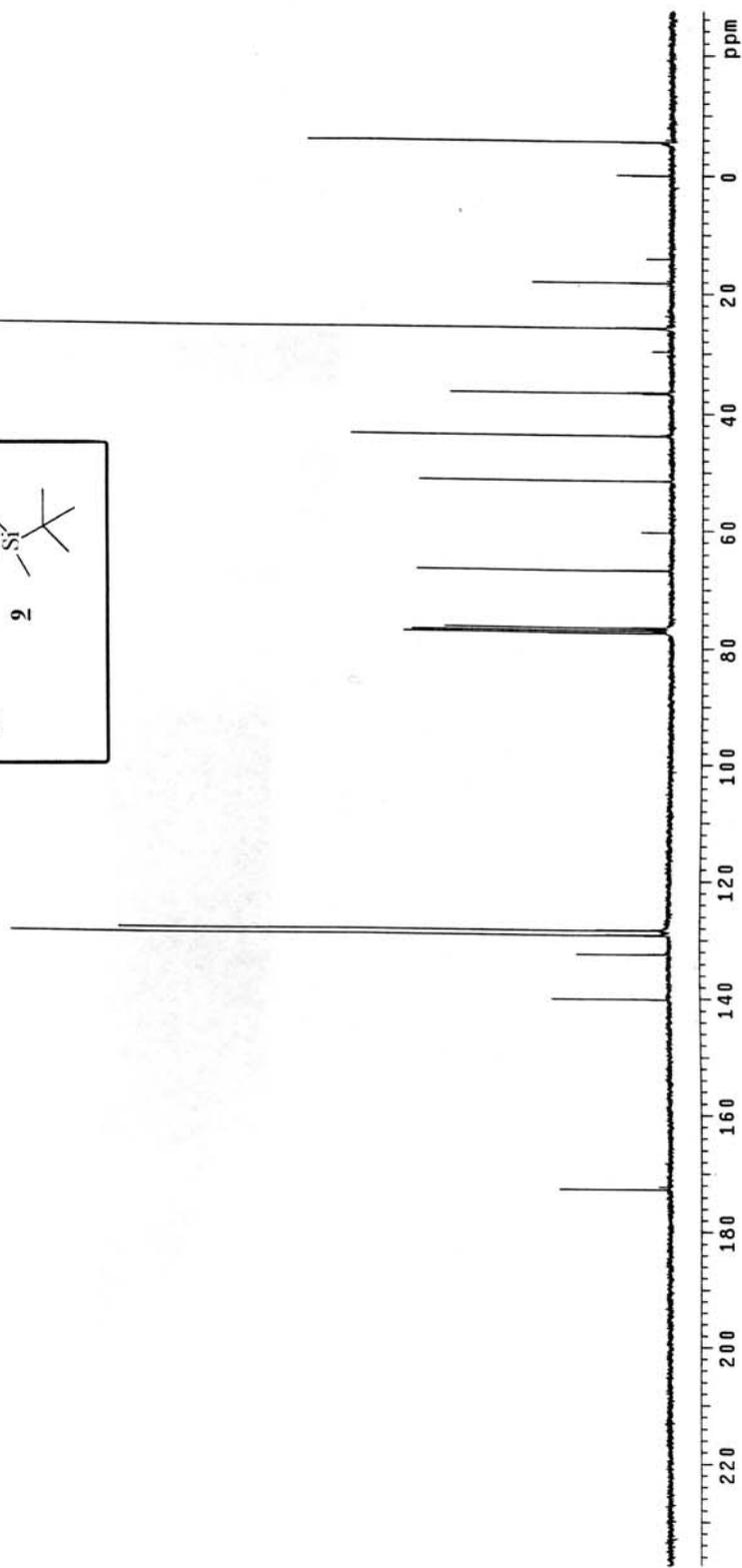
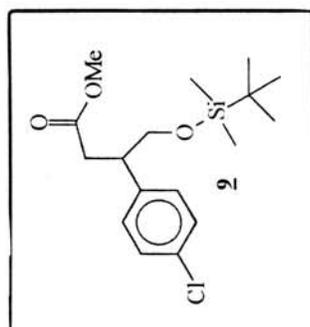
Pulse Sequence: szpul
Solvent: CDCl3
Ambient temperature
File: ma129gzmh1
INOVA-500 "nmr_sun"
PULSE SEQUENCE
Relax_delay 0.200 sec
Pulse 31.3 degrees
Acq. time 2.667 sec
Width 6000.0 Hz
64 repetitions
OBSERVE H1, 300.0673477 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 3 min, 4 sec

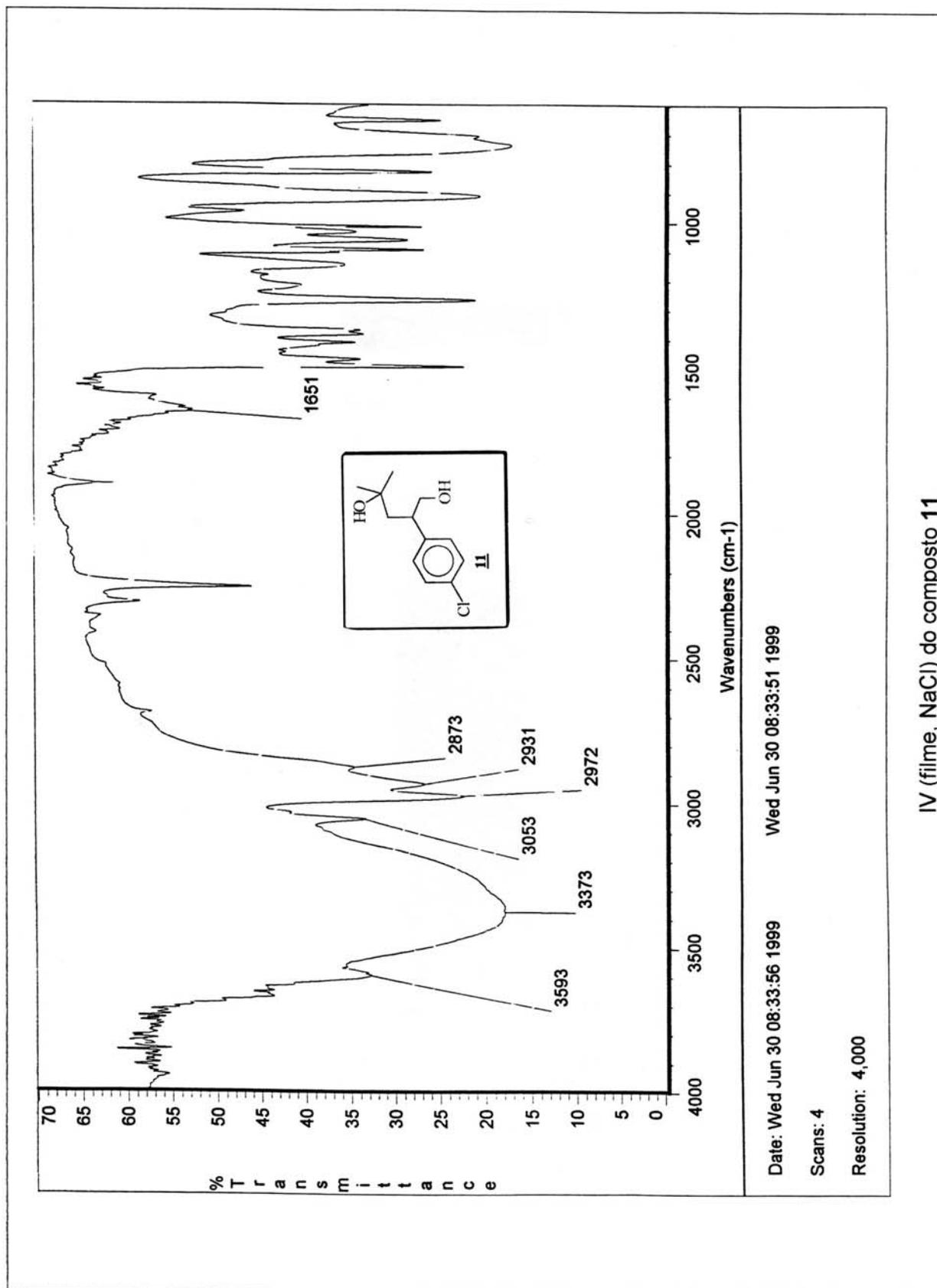


Espectro RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz) do composto **9**

Bruker Data

Pulse Sequence: bruker
Temp. 24.0 C / 297.1 K
File: MY30G2MC.001.cv
INOVA-500 "nmr.sun"
PULSE SEQUENCE: bruker
Relax. delay 0.001 sec
1st pulse 20.0 degrees
Acq time 0.819 sec
Width 20000.0 Hz
1381 repetitions
OBSERVE UNKNOWN, 75.4671920 MHz
DATA PROCESSING
Line broadening 1.0 Hz
FT size 32768
Total time 0 min, 0 sec

Espectro RMN¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz) do composto **9**

IV (filme, NaCl) do composto **11**

Glisselda G085 1h/cdcl3 Ju108gzmh

Pulse Sequence: s2pu1

Solvent: CDCl3

Ambient temperature

File: Ju108gzmh

INNOVA-500 "nmsun"

PULSE SEQUENCE

Pulse 13.0 degrees

Width 18331.3 Hz

32 repetitions

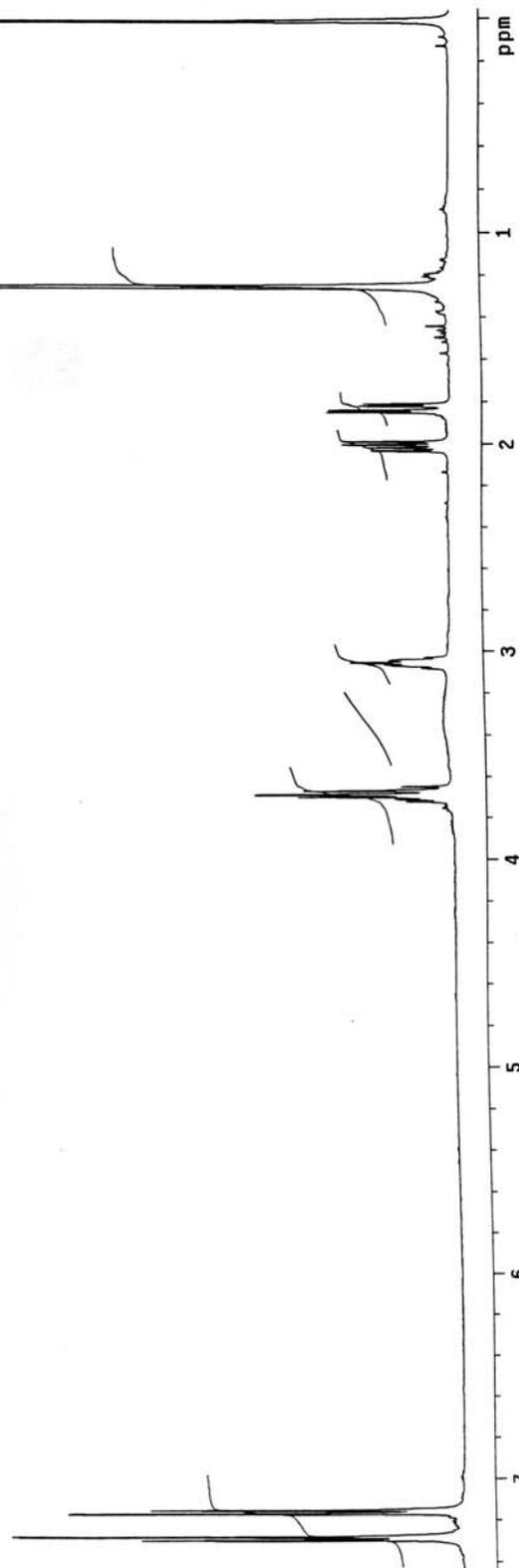
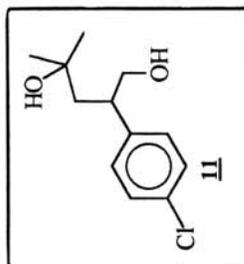
OBSERVE H1, 499.8826638 MHz

DATA PROCESSING

Line broadening 0.5 Hz

FT size 131072

Total time 2 min, 8 sec



Glissida g)84 13c/cdc13 jun30gzmC

Pulse Sequence: #2pul

Solvent: CDC13

Ambient temperature

User: 1-14-87

File: jun30gzmC

INOVA-500 *nmrsm*

PULSER SEQUENCE

Relax. delay 1.200 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 1.024 sec

Width 32051.3 Hz

536 repetitions

OBSERVE C13, 125.6955961 MHz

DECOUPLE H1, 499.8851632 MHz

Power 30 dB

continuously on

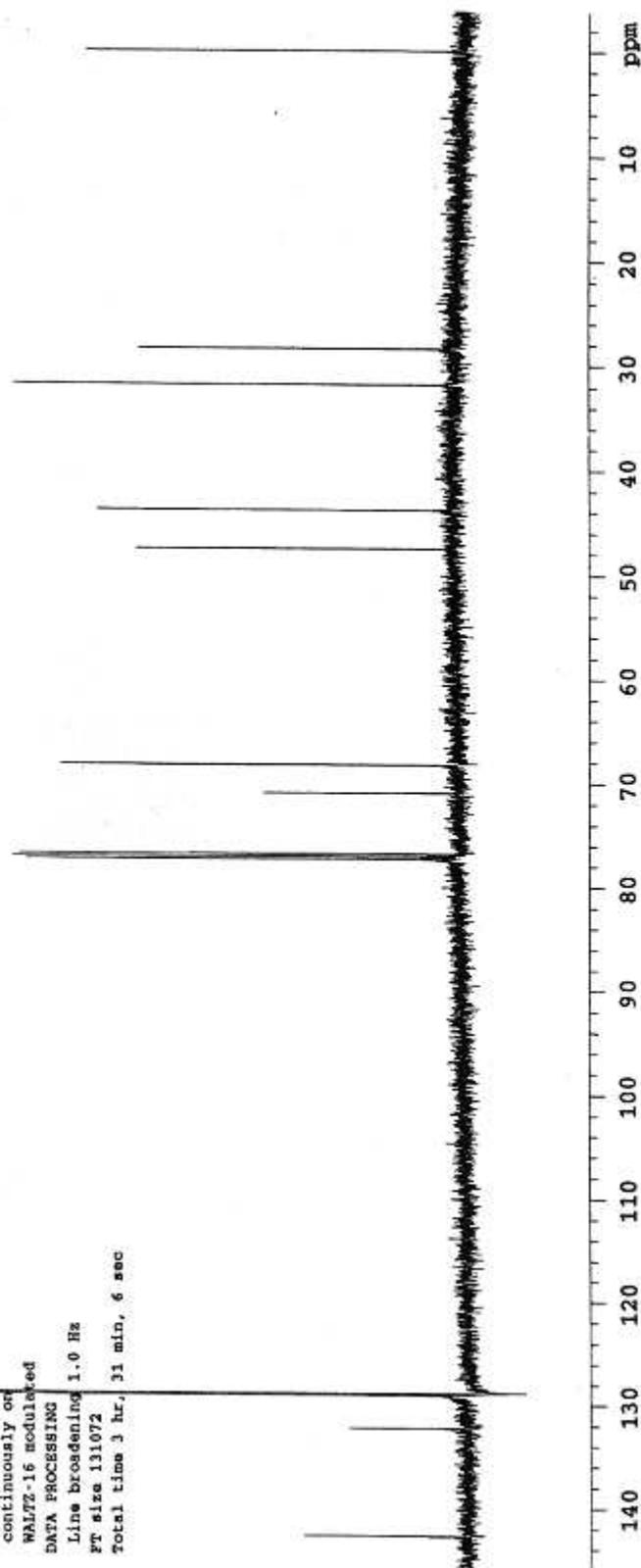
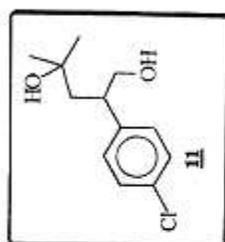
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

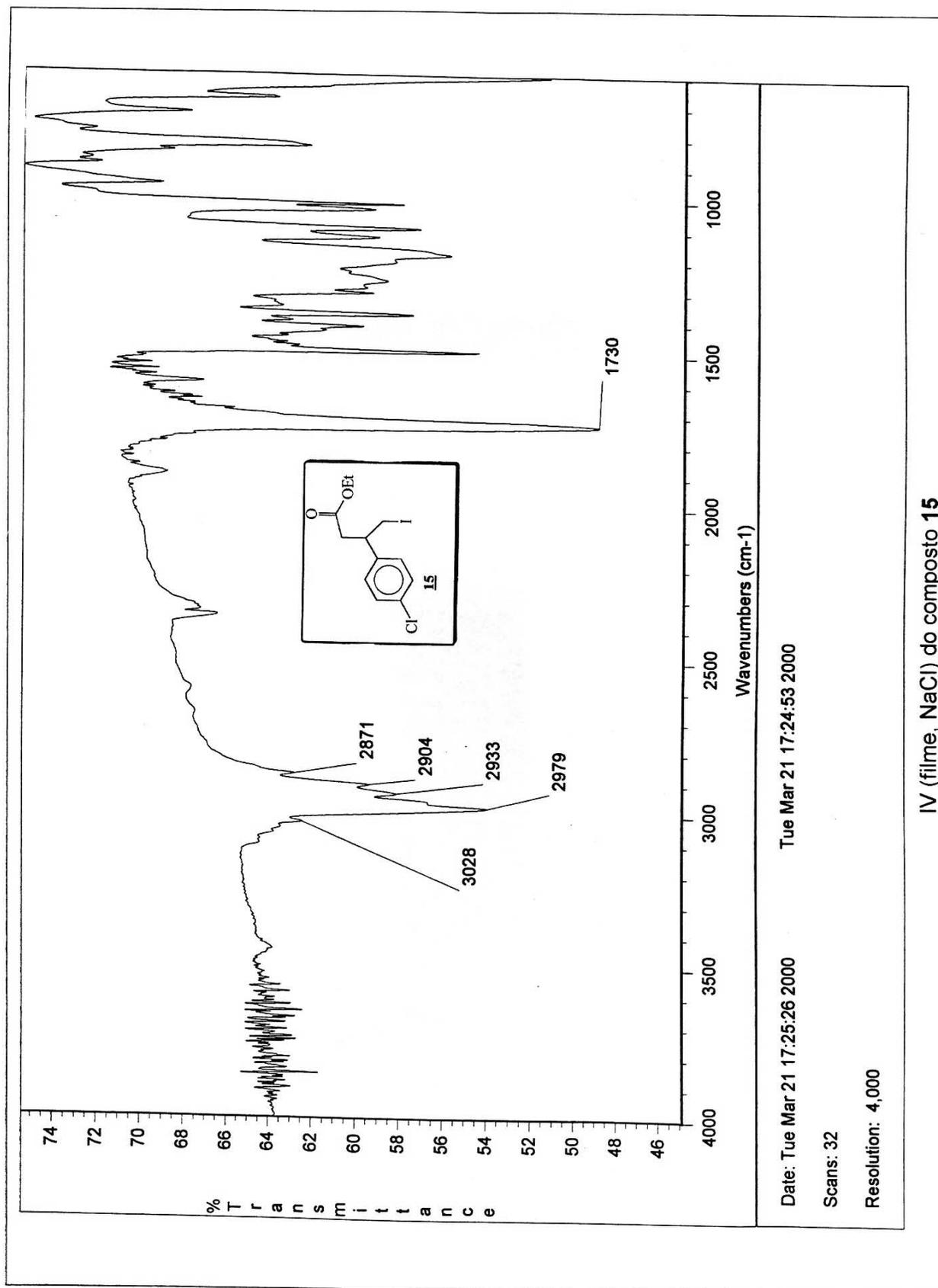
Line broadening 1.0 Hz

FT size 131072

Total time 3 hr, 31 min, 6 sec



Espectro RMN¹³C (CDC1₃, 125,7 MHz) do composto **11**

IV (filme, NaCl) do composto **15**

G11seida/FC, G163, cdc13, mar20gzmh

Pulse Sequence: s2pu1

Solvent: CDC13

Ambient temperature

File: mar20gzmh

INNOVA-500 "nmrsun"

PULSE SEQUENCE

Relax. delay 0.200 sec

Pulse 31.3 degrees

Acq. time 2.667 sec

Width 6000.0 Hz

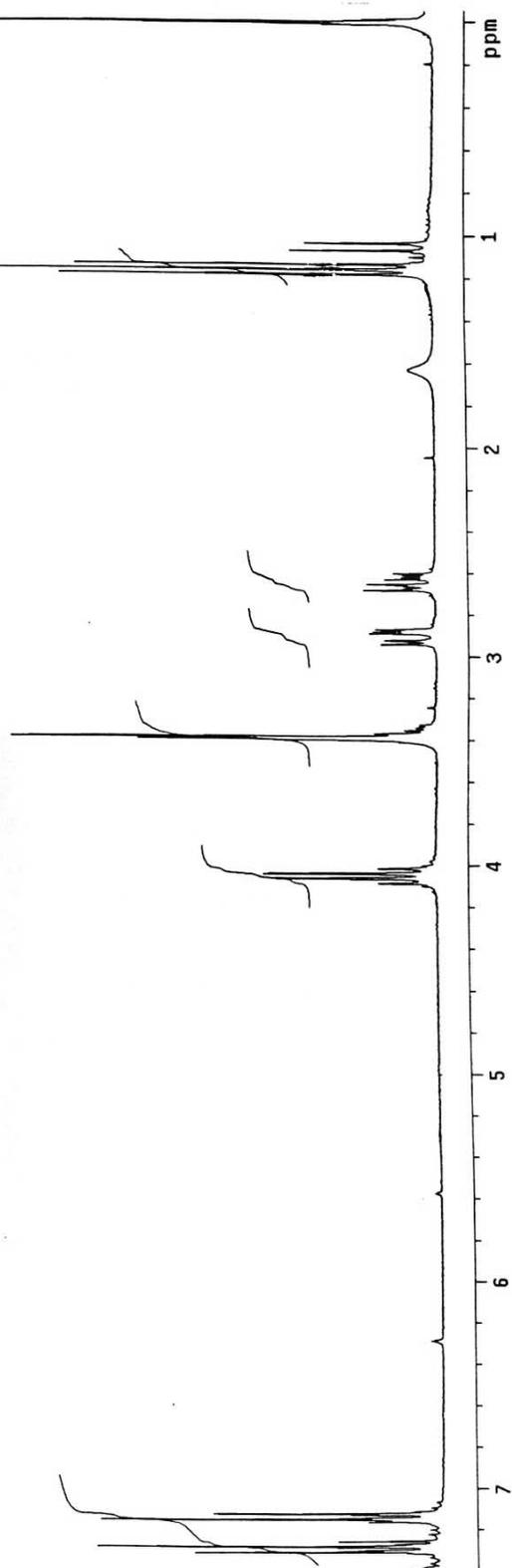
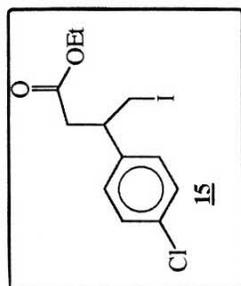
64 repetitions

OBSERVE H1, 300.0673566 MHz

DATA PROCESSING

FT size 32768

Total time 3 min, 4 sec



Espectro RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz) do composto **15**

G:\iseida\FC, G163, cdc13, mar20gzmc

Pulse Sequence: szpu1

Solvent: CDCl3

Ambient temperature

File: mar20gzmc

INOVA-500 "mrsun"

PULSE SEQUENCE

Relax. delay 2.000 sec

Pulse 45.4 degrees

Acq. time 0.800 sec

Width 20000.0 Hz

RF repetitions 5.4518980 MHz

DECODE C13, 500.1068576 MHz

Power 61 dB

continuously on

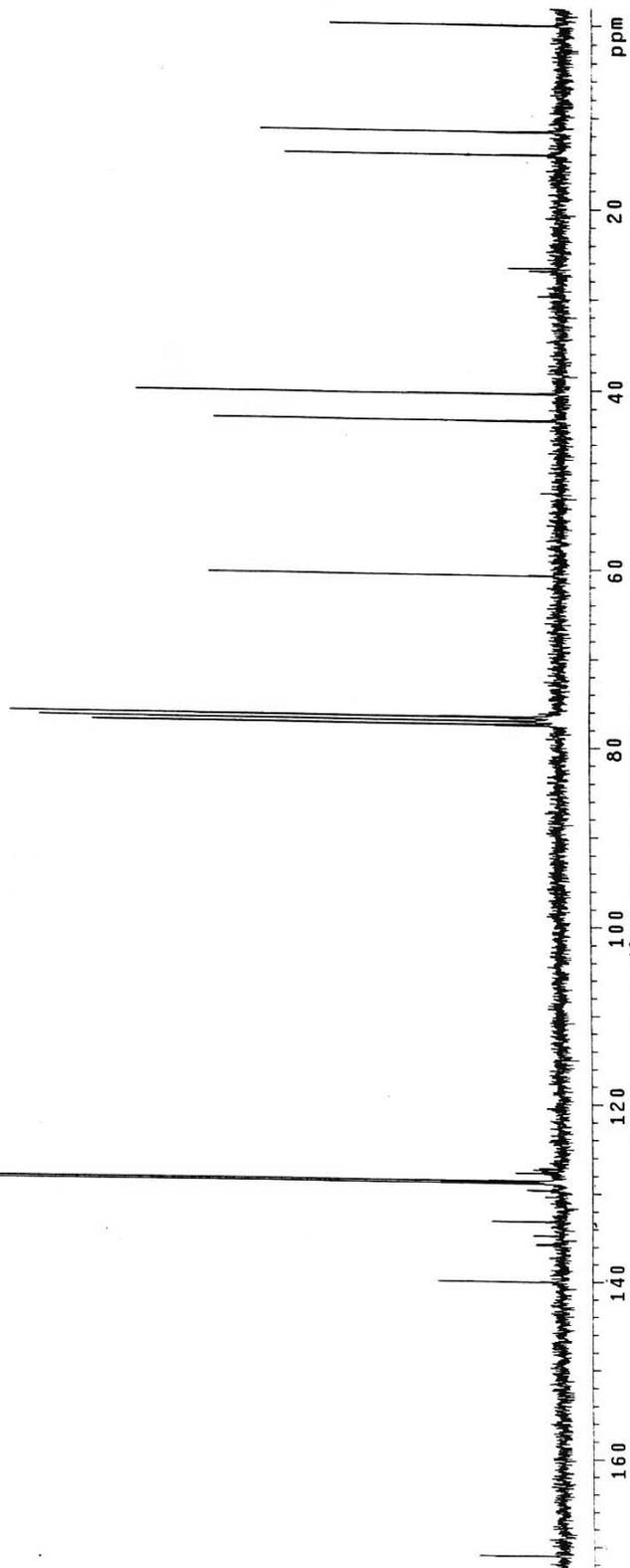
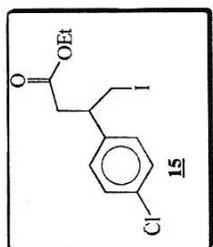
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

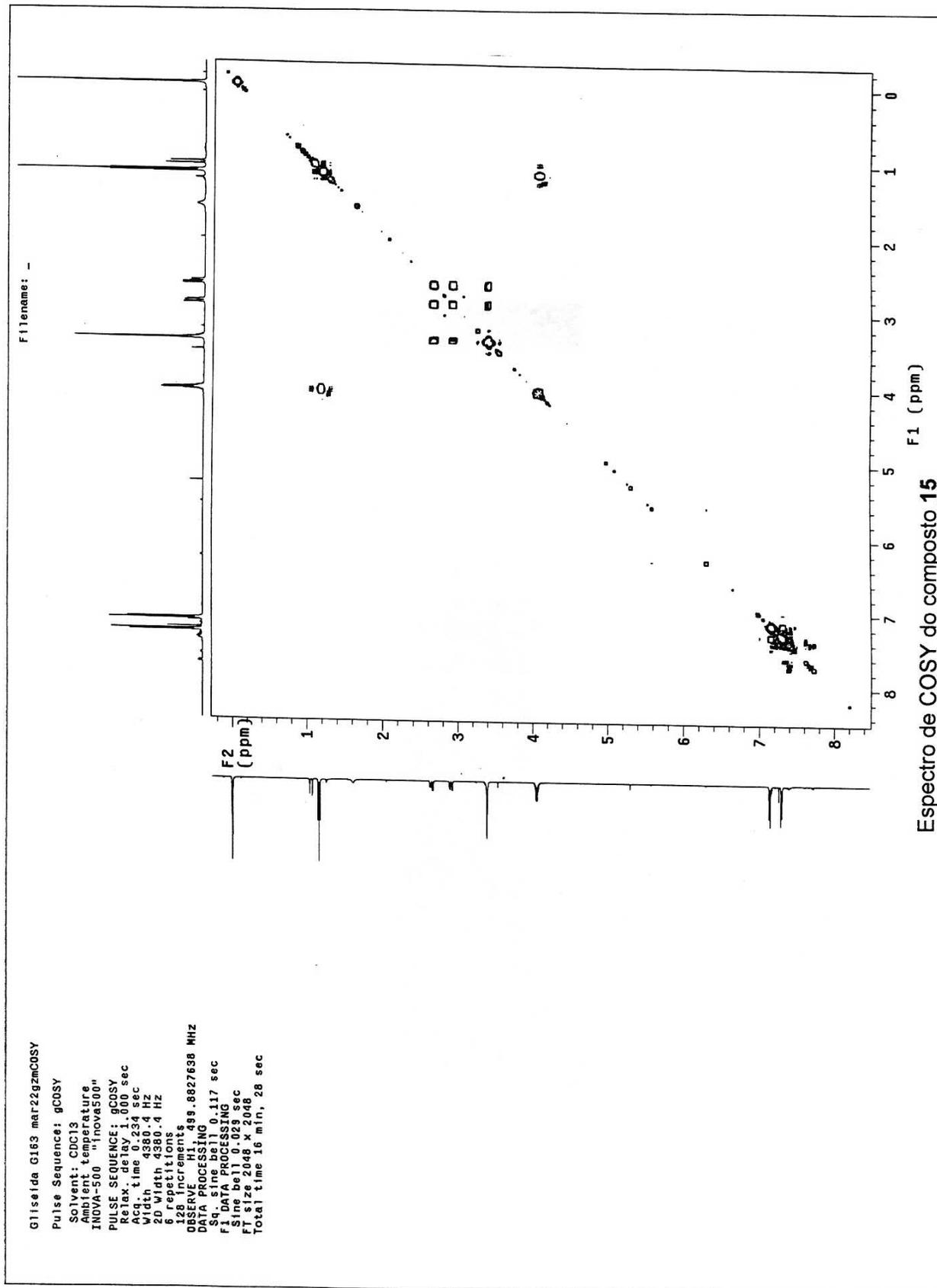
Line broadening 1.0 Hz

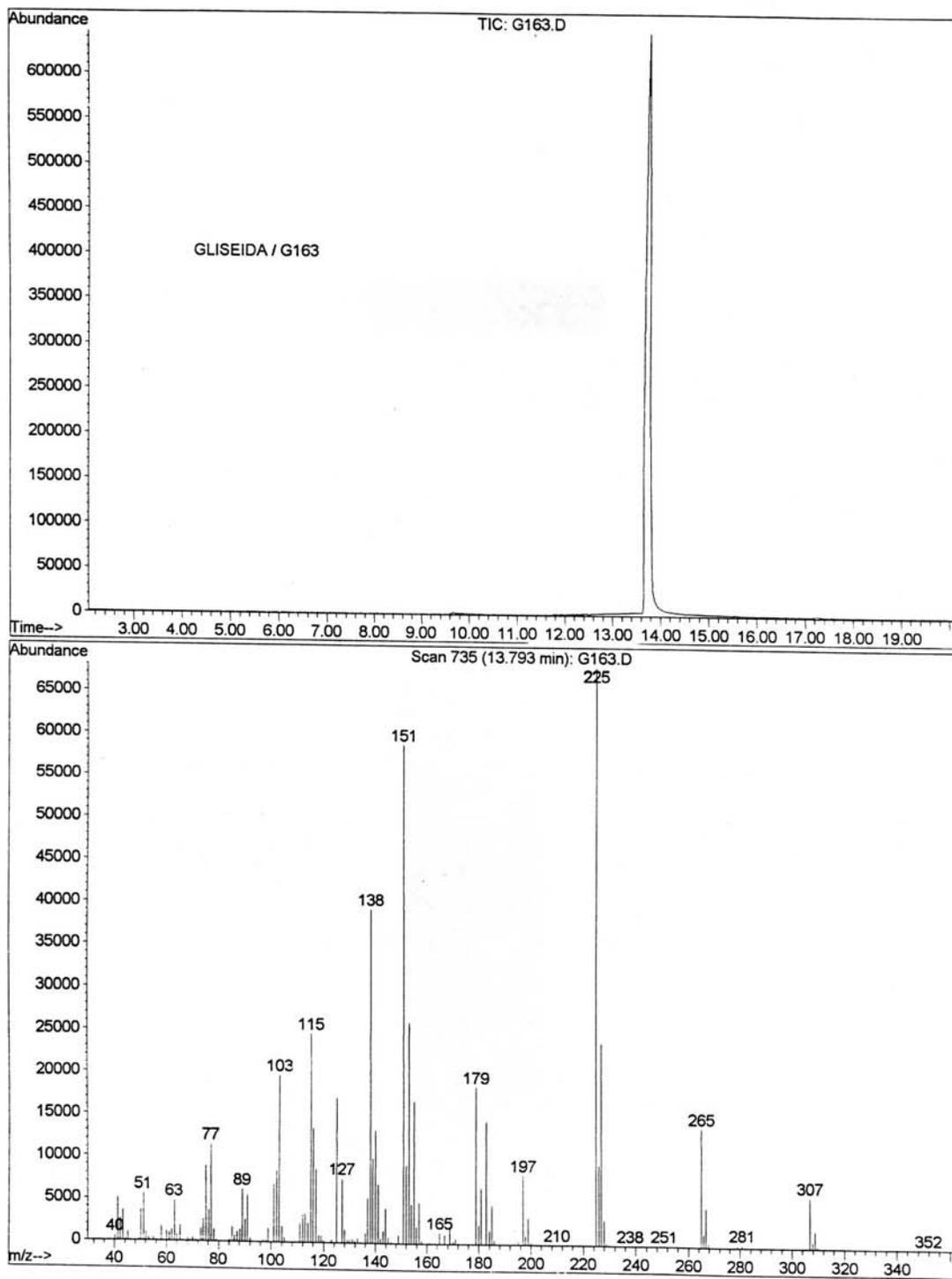
FT size 32788

Total time 3 hr, 54 min, 4 sec

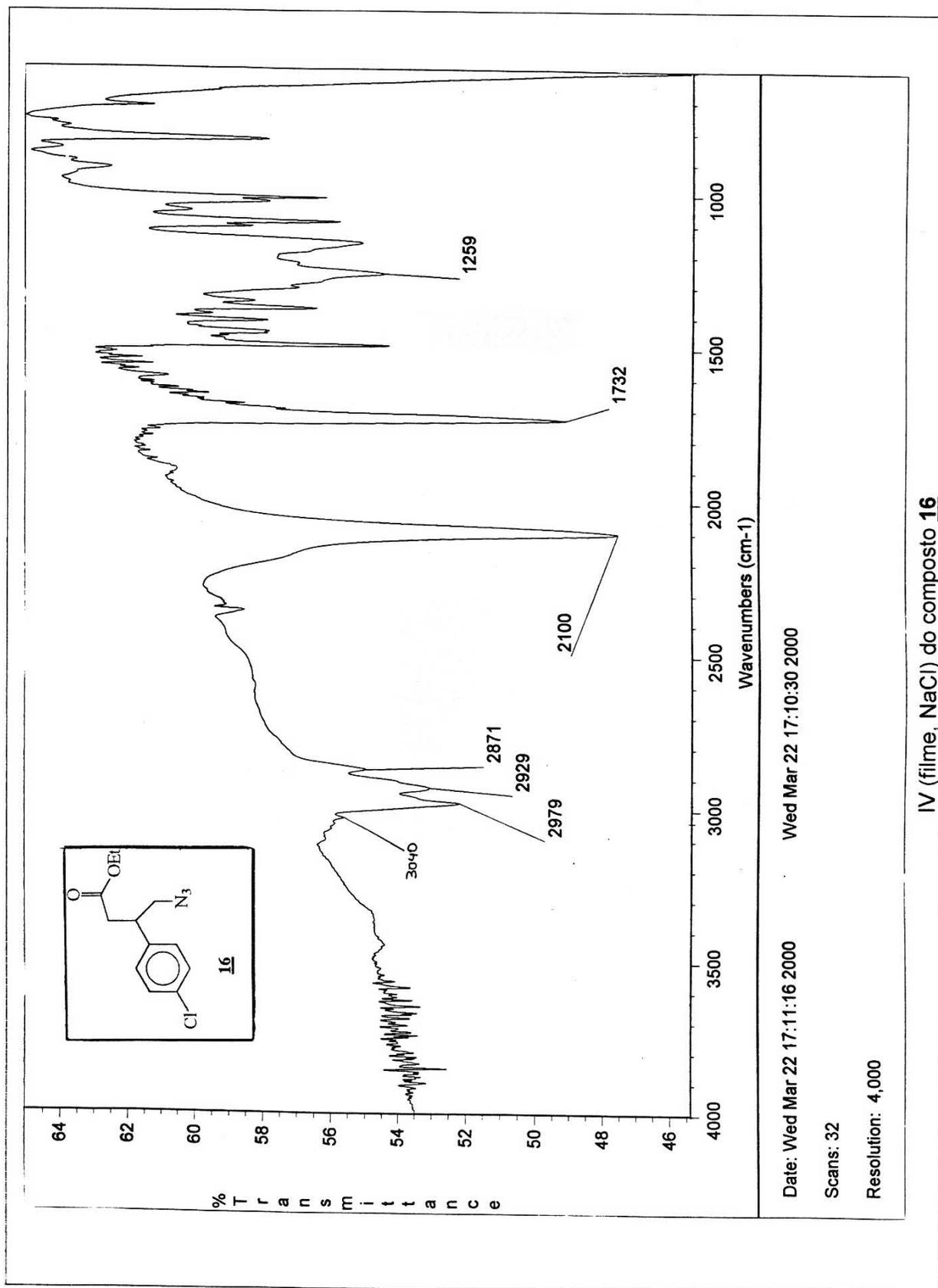


Espectro RMN¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz) do composto **15**



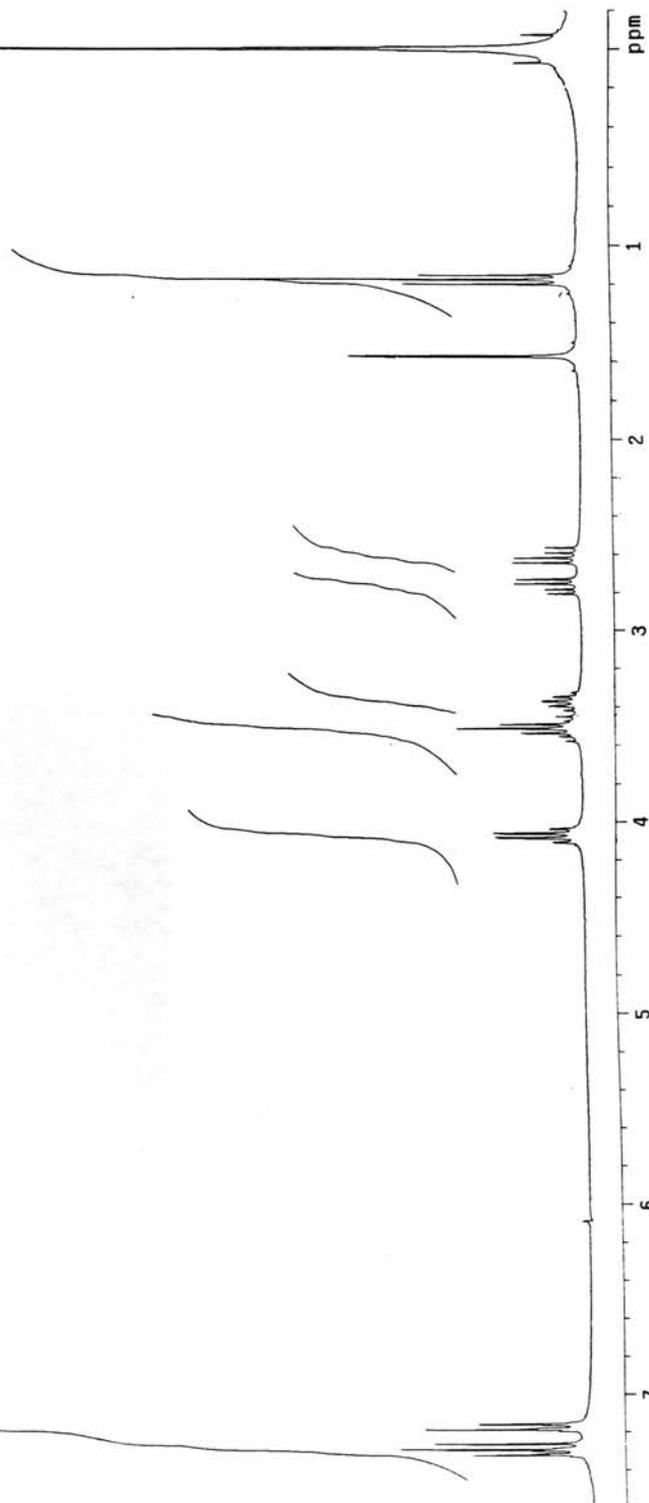
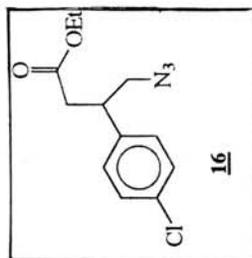


CG/EM (70 eV) do composto **15**



gliseida, g16r, 1dNH, CDC13, MR23GZMH.001.cv

Pulse Sequence: bruker
Temp. 24.0 C / 297.1 K
File: MR23GZMH.001.cv
INOVA-500 "nmsun"
PULSE SEQUENCE: bruker
Relax. delay 1.000 sec
1st pulse 90.0 degrees
2nd pulse 18.6 degrees
Acq. time 2.720 sec
Width 6024.1 Hz
128 repetitions
OBSERVE UNKNOWN, 300.1367262 MHz
DATA PROCESSING
Line broadening 0.2 Hz
FT size 32768
Total time/0 min, 0 sec



Espectro RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz) do composto **16**

glliseida, g166, RMN13, CDC13, MR23GZMC.001.cv

Pulse Sequence: bruker

Temp. 24.0 C / 297.1 K

File: MR23GZMC.001.cv

INDVA-500 "nmrsun"

PULSE SEQUENCE: bruker

Relax. delay 0.001 sec

1st pulse 90.0 degrees

2nd pulse 20.3 degrees

Acq. time 0.819 sec

Width 20000.0 Hz

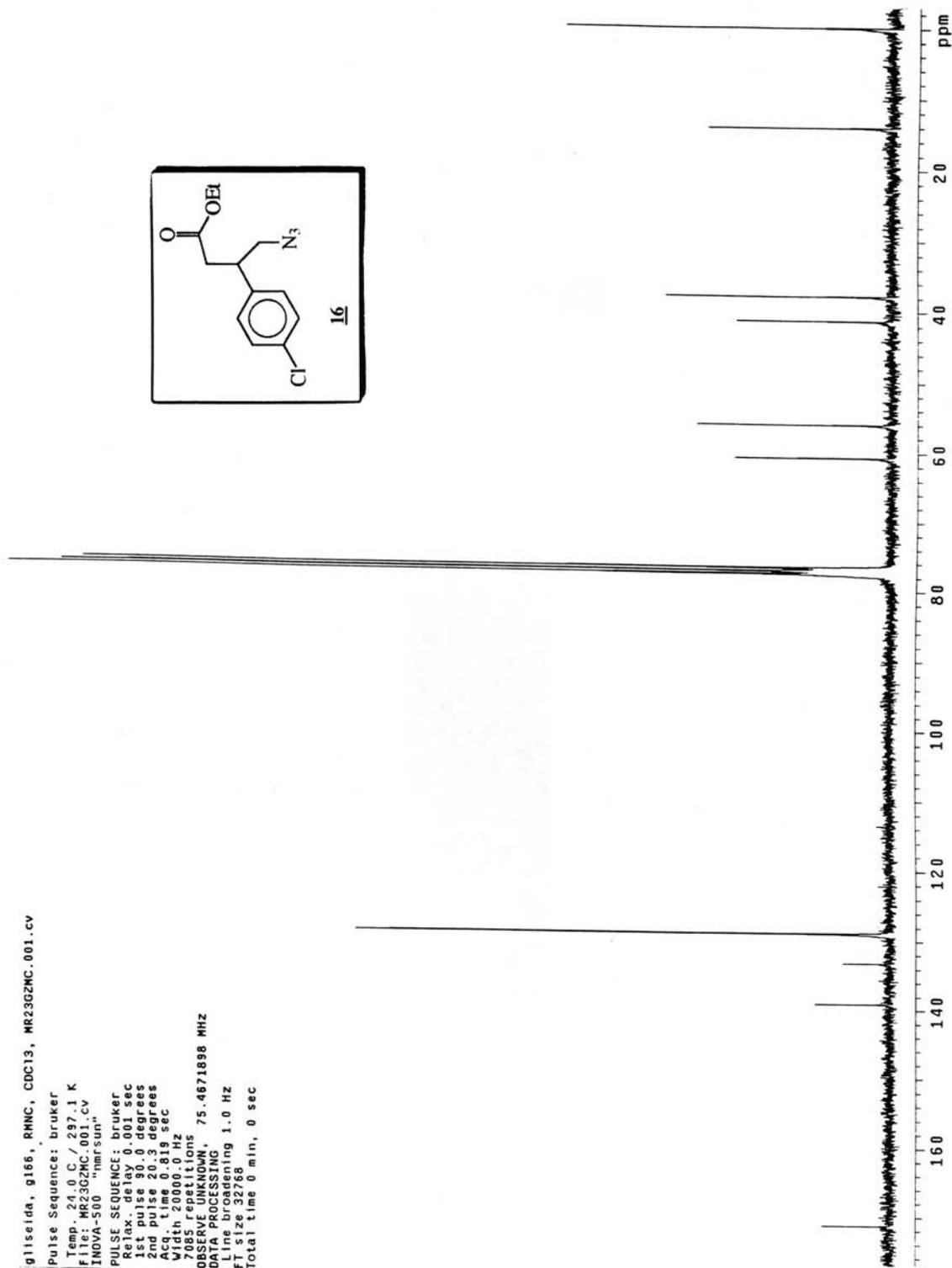
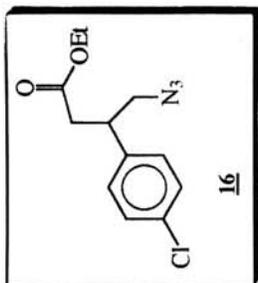
7085 repetitions

OBSERVE UNKNOWN, 75.4671888 MHz

DATA PROCESSING 1.0 Hz

File: g2768

Total time 0 min, 0 sec



Espectro RMN¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz) do composto **16**

G1seida/FC, G166-2p, cdc13, mar27gzmh2

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCl3

Ambient temperature

File: mar27gzmh2

INOVA-500 "nmrsun"

PULSE SEQUENCE

Relax. delay 0.200 sec

Pulse 31.3 degrees

Acq. time 2.667 sec

Width 6000.0 Hz

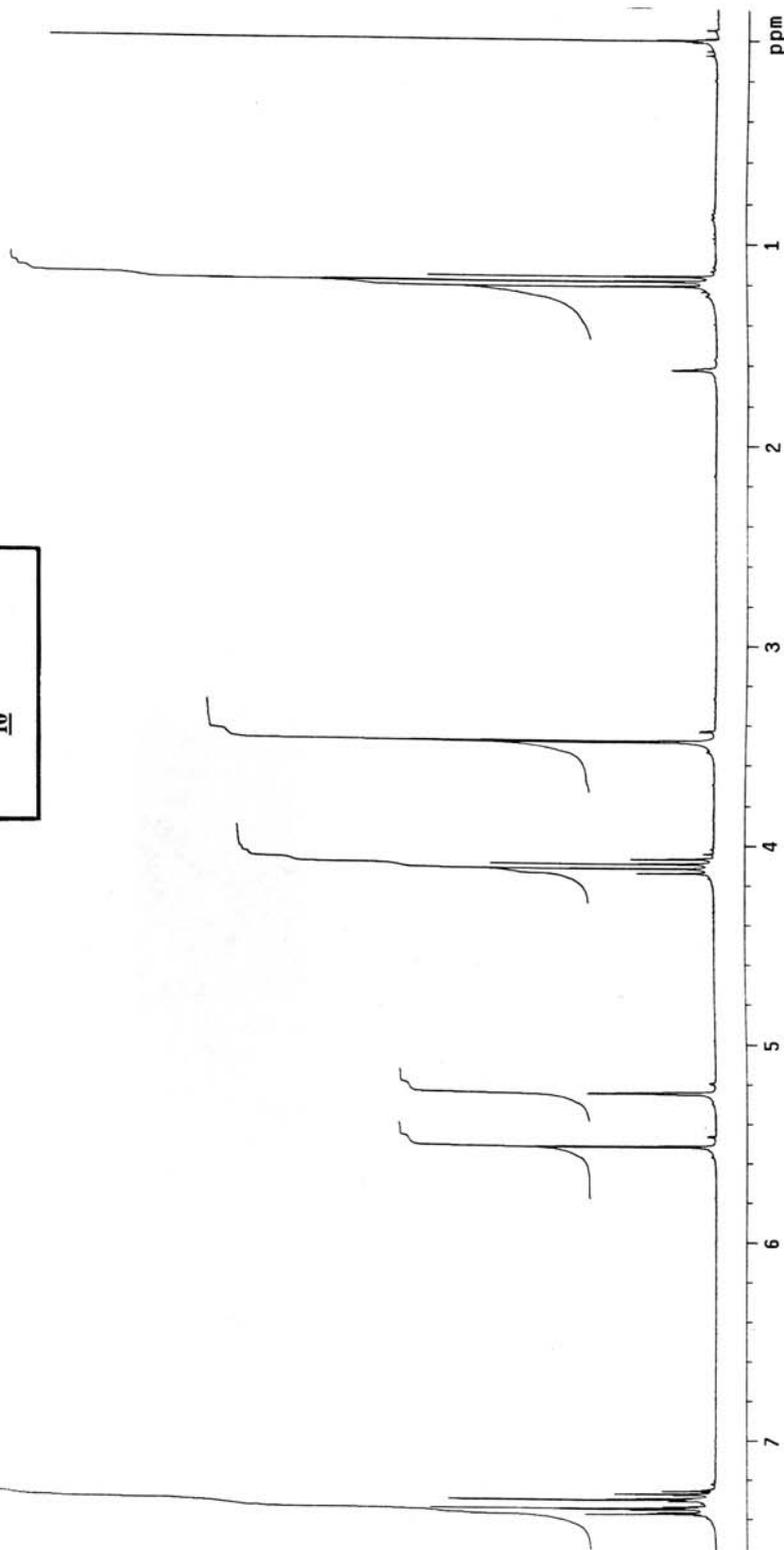
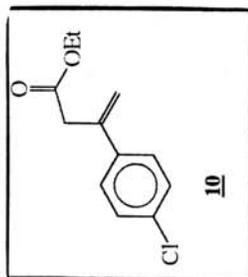
32 repetitions

OBSERVE H1, 300.0673574 MHz

DATA PROCESSING

F1 size 32788

Total time 1 min, 32 sec



Espectro RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz) do composto **10**

g11setda, g166-2p, RMNC, CDC13, MR27GZMC.001.cv

Pulse Sequence: bruker

Temp. 24.0 C / 297.1 K

File: MR27GZMC.001.cv

INOVA-500 "nmrfsun"

PULSE SEQUENCE: bruker

Relax. delay 0.001 sec

1st pulse 90.0 degrees

2nd pulse 20.3 degrees

Acq. time 0.852 sec

Width 19230.8 Hz

686 repetitions

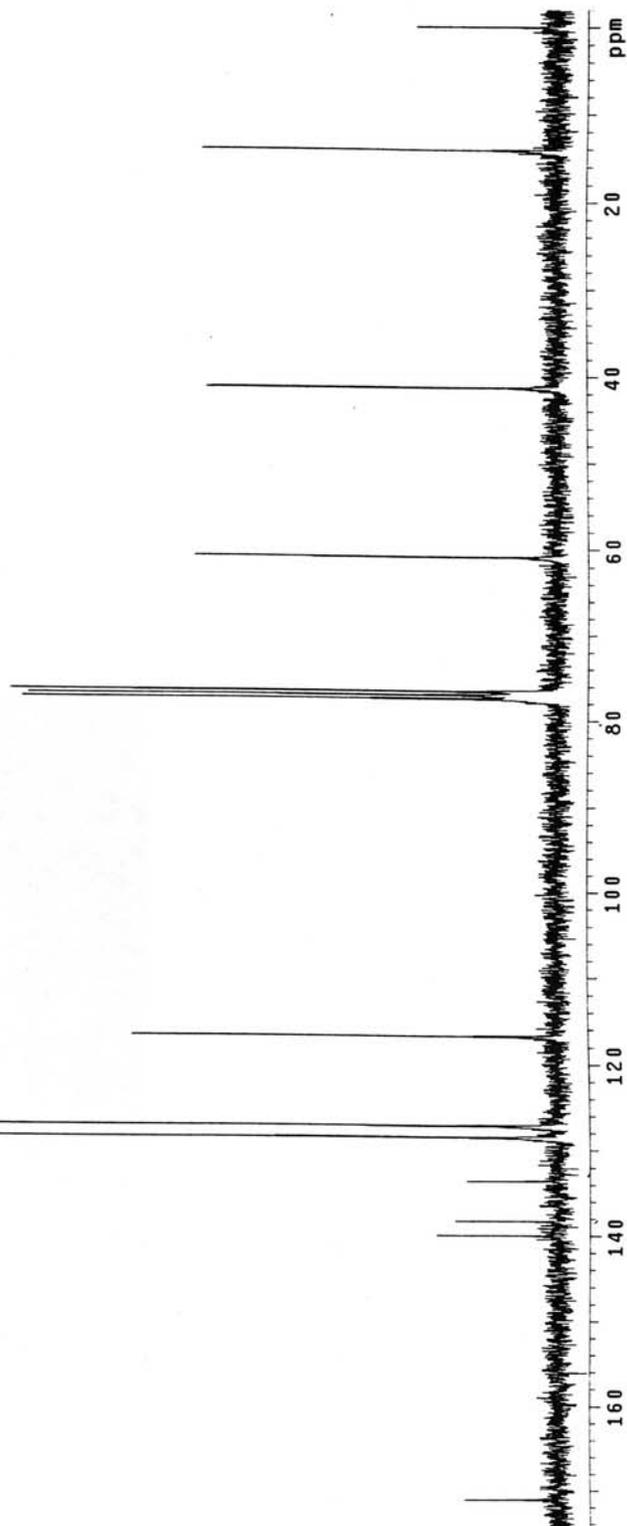
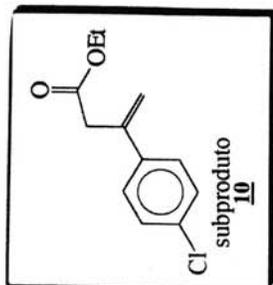
OBSERVE UNKNOWN, 75.4673964 MHz

DATA PROCESSING

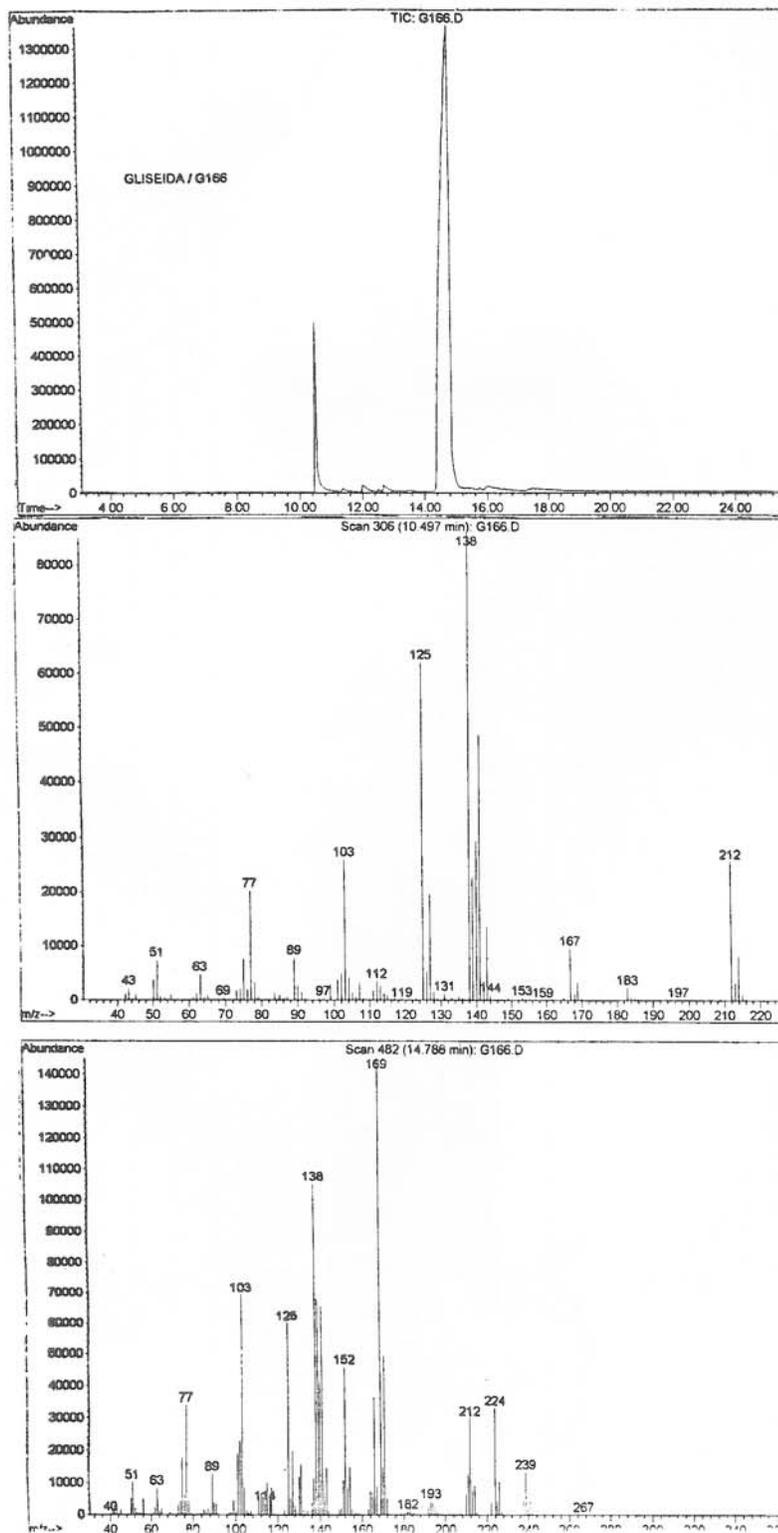
Line broadening 1.0 Hz

File size 32760 min, 0 sec

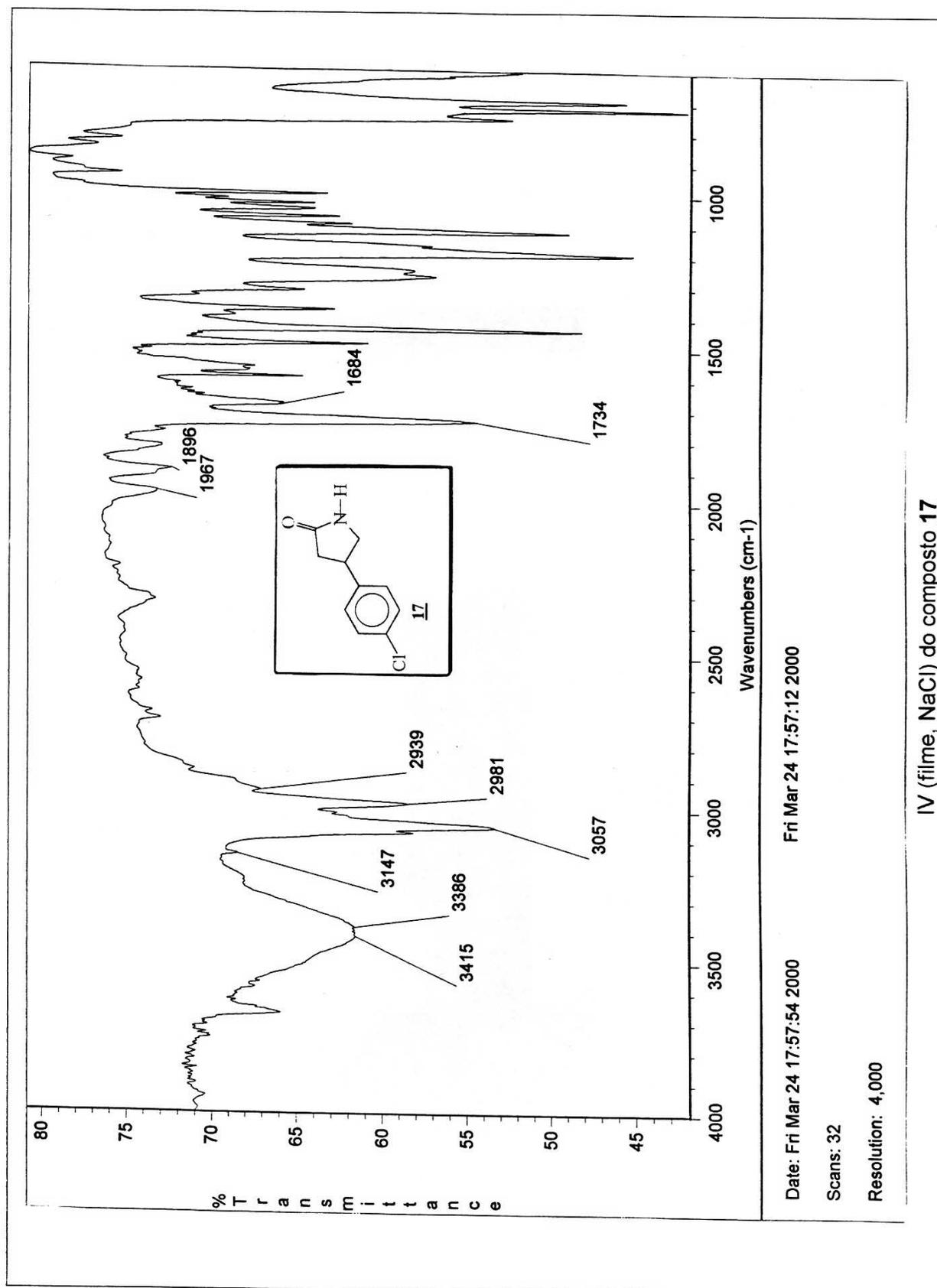
Total time 0 min, 0 sec

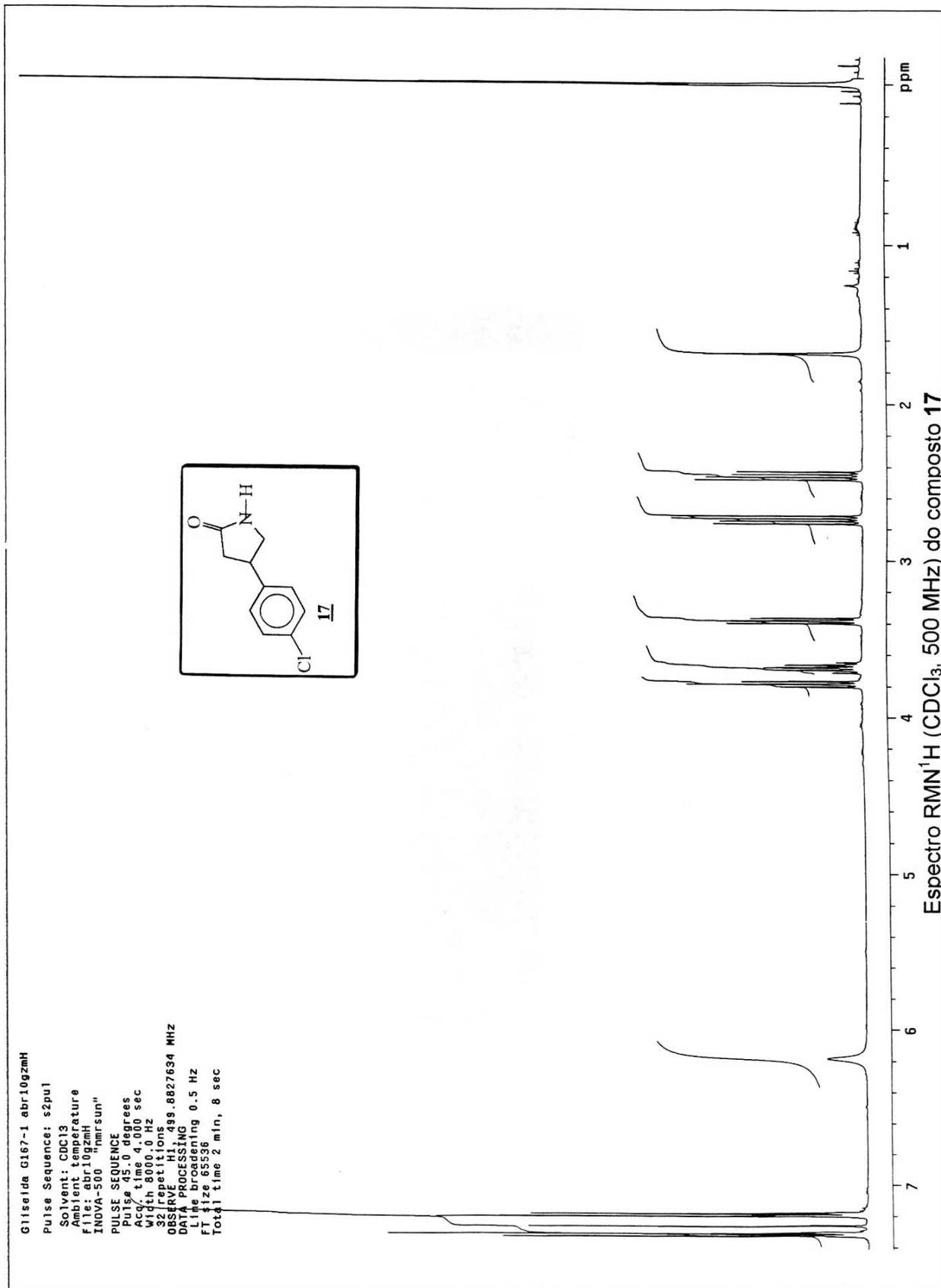


Espectro RMN¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz) do composto 10

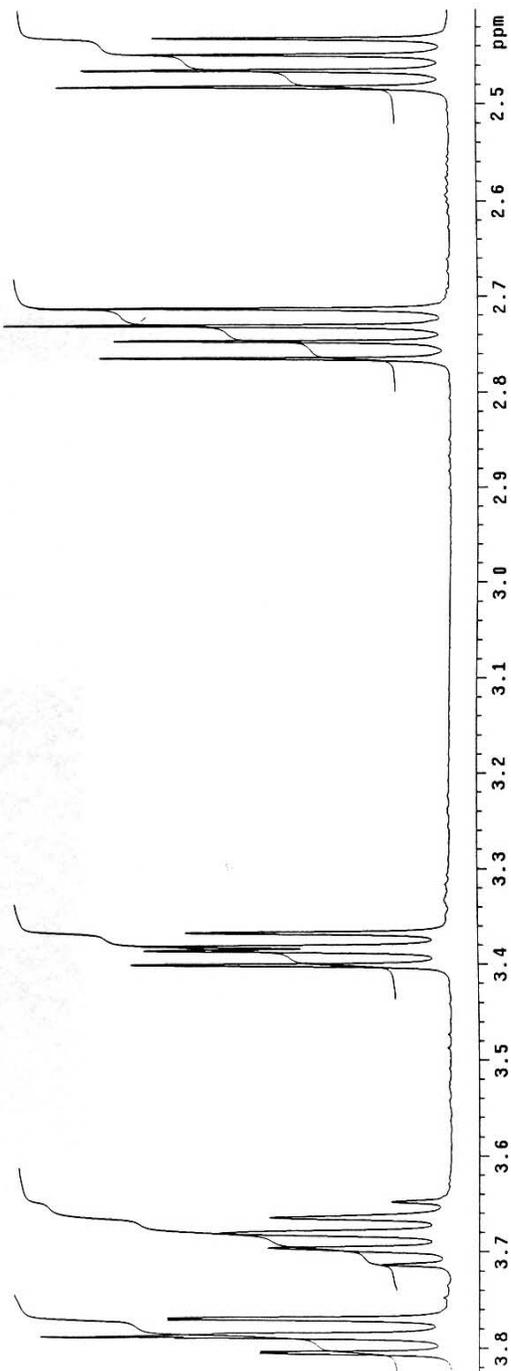
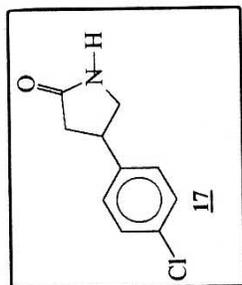


CG/EM (70 eV) do composto 16 e 10

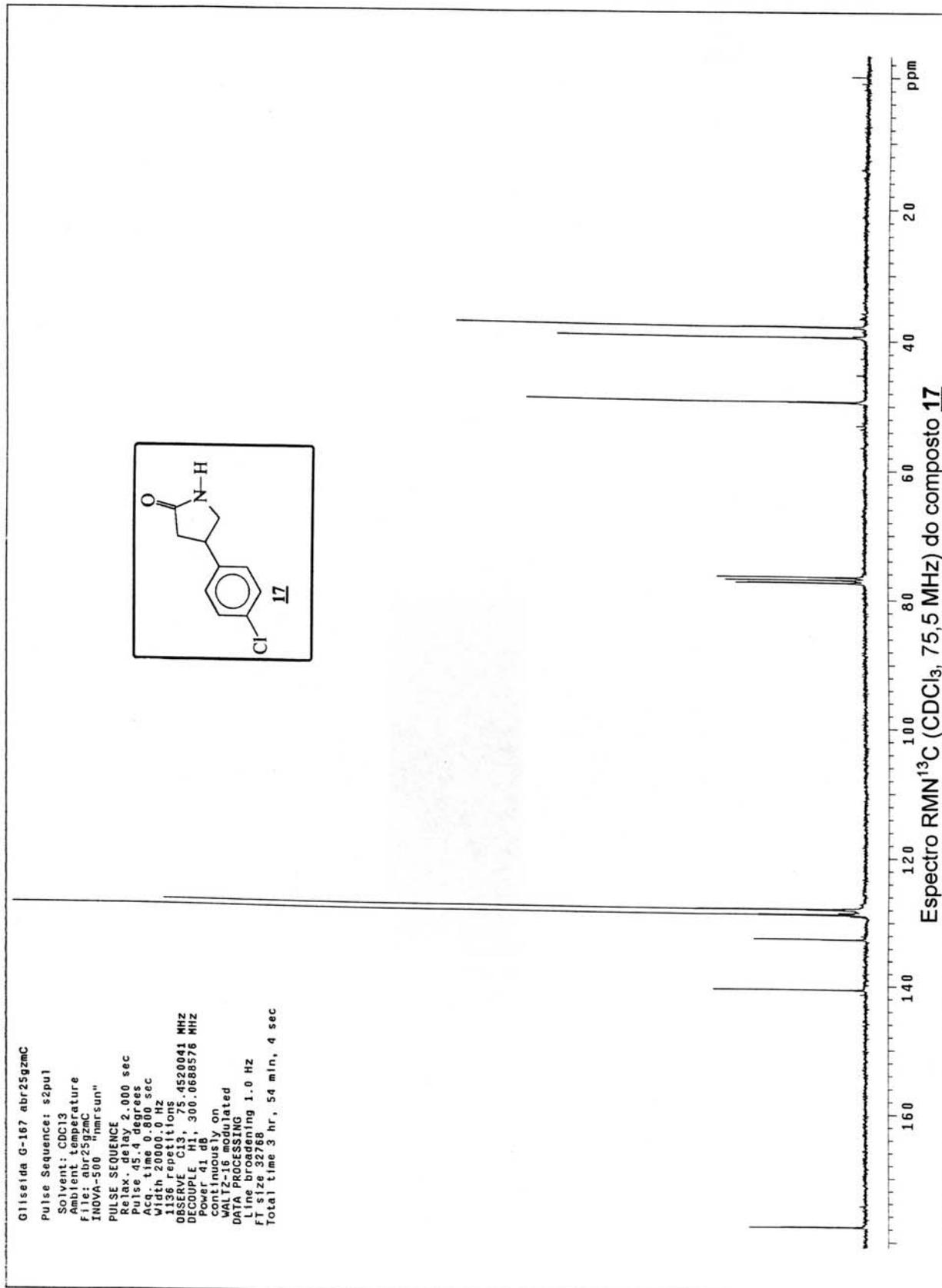


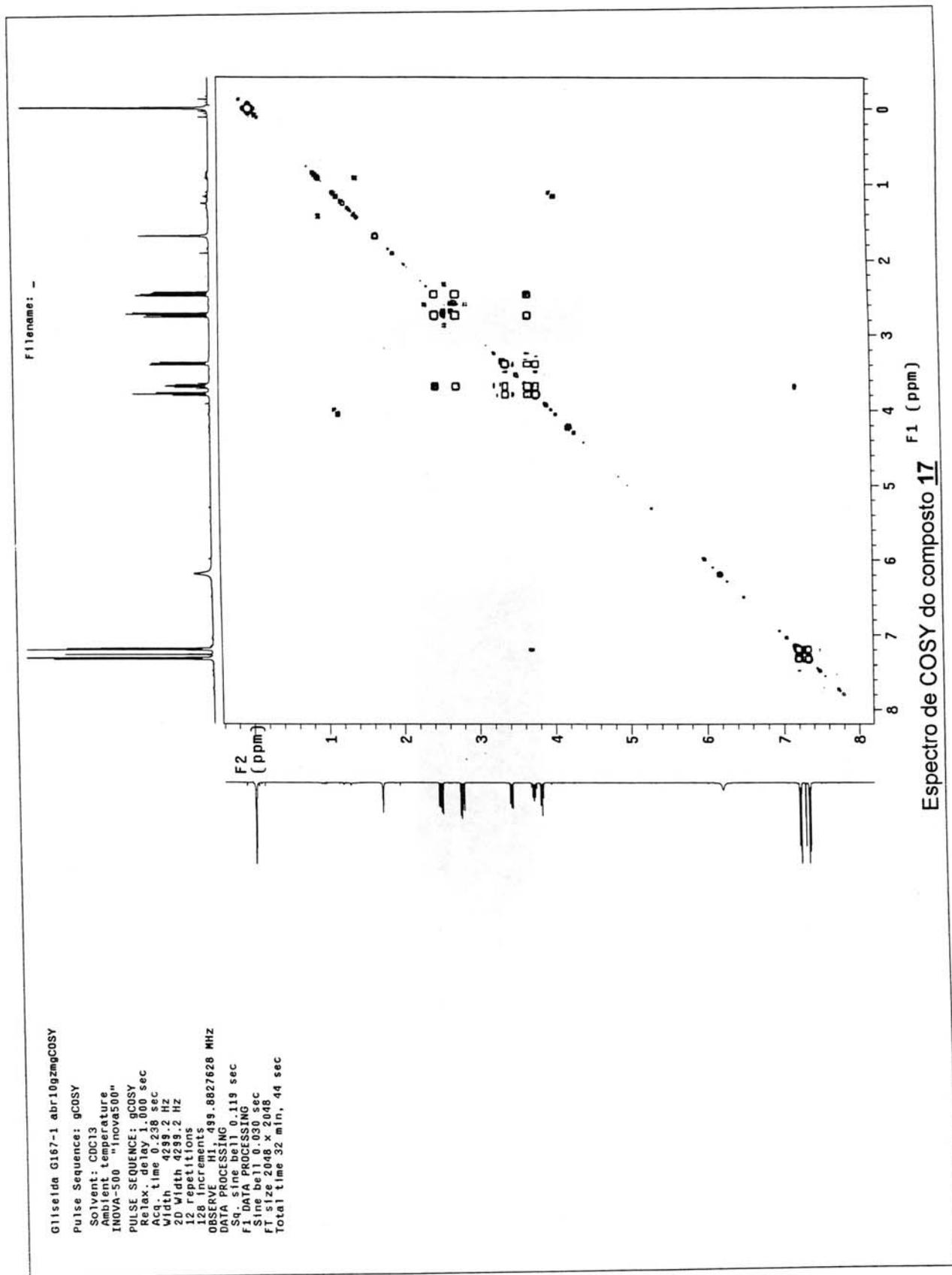


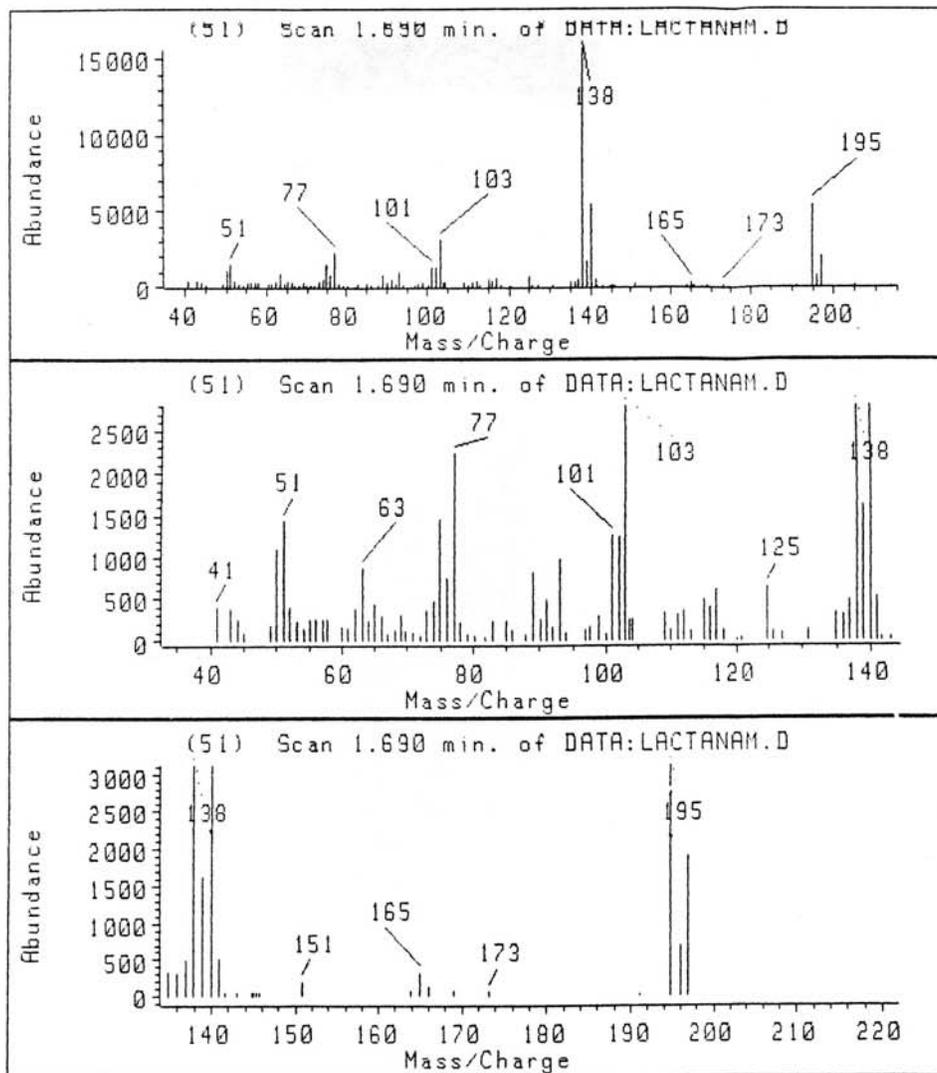
Gliscida G167-1 abr10gzmh
Pulse Sequence: s2pul
Solvent: CDCl3
Ambient temperature
File: abr10gzmh
INDVA-500 "hmrSun"
PULSE SEQUENCE
Pulse 45.0 degrees
Pulse width 12.00 sec
Width 800.0 Hz
32 repetitions
OBSERVE H1 499.8827631 MHz
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
SI-RESOLVING
Total time 2 min, 8 sec

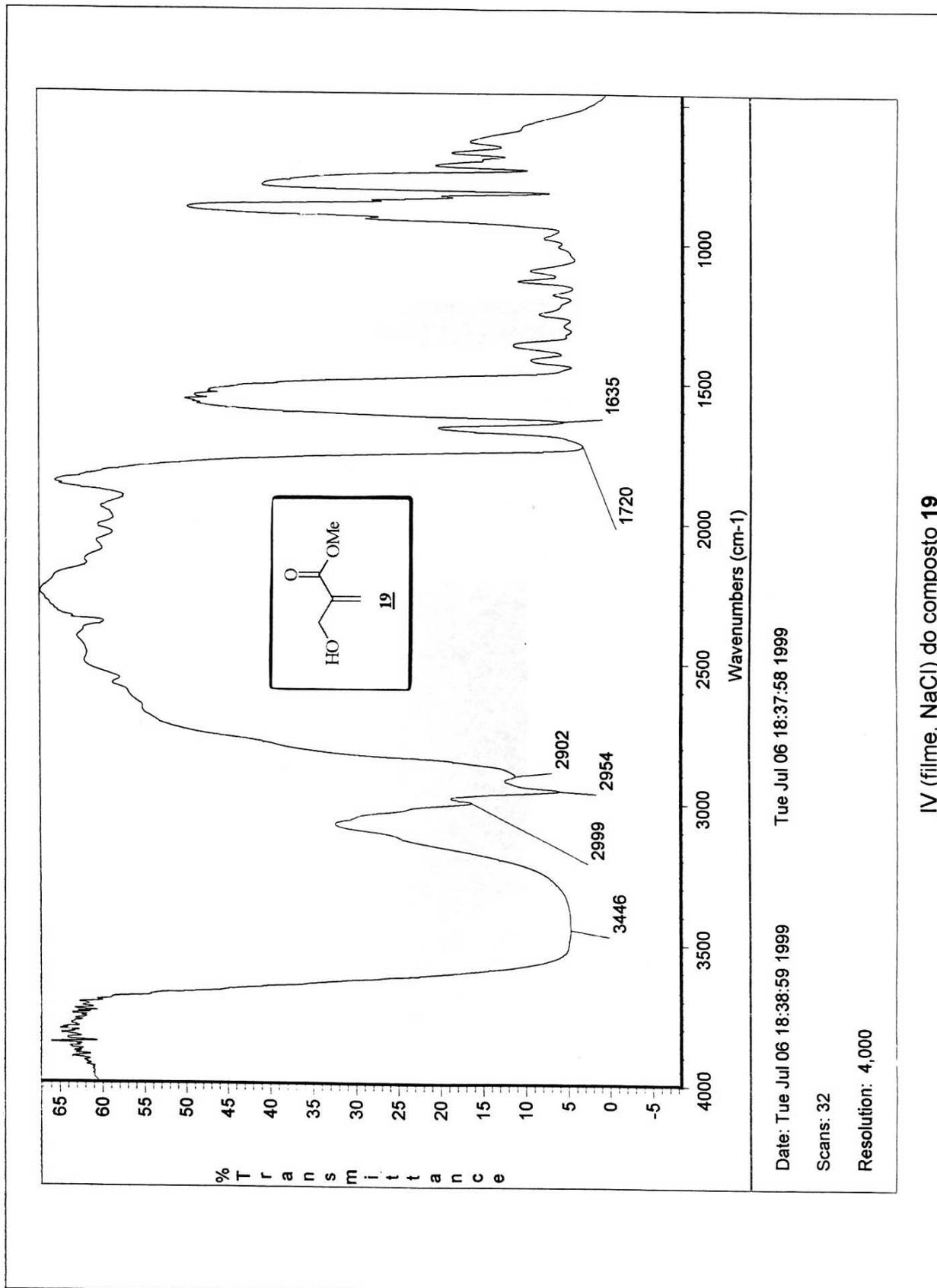


Espectro de RMN¹H (CDCl₃, 500MHz) do composto **17**





CG/EM (70 eV) do composto 17

IV (filme, NaCl) do composto **19**

Gliseida G090-pur jul19qzmH

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCl3

Ambient temperature

File: jul19qzmH

INOVA-500 "nmrsun"

PULSE SEQUENCE

Pulse 29.5 degrees

Acq. time 4.000 sec

Width 8000.0 Hz

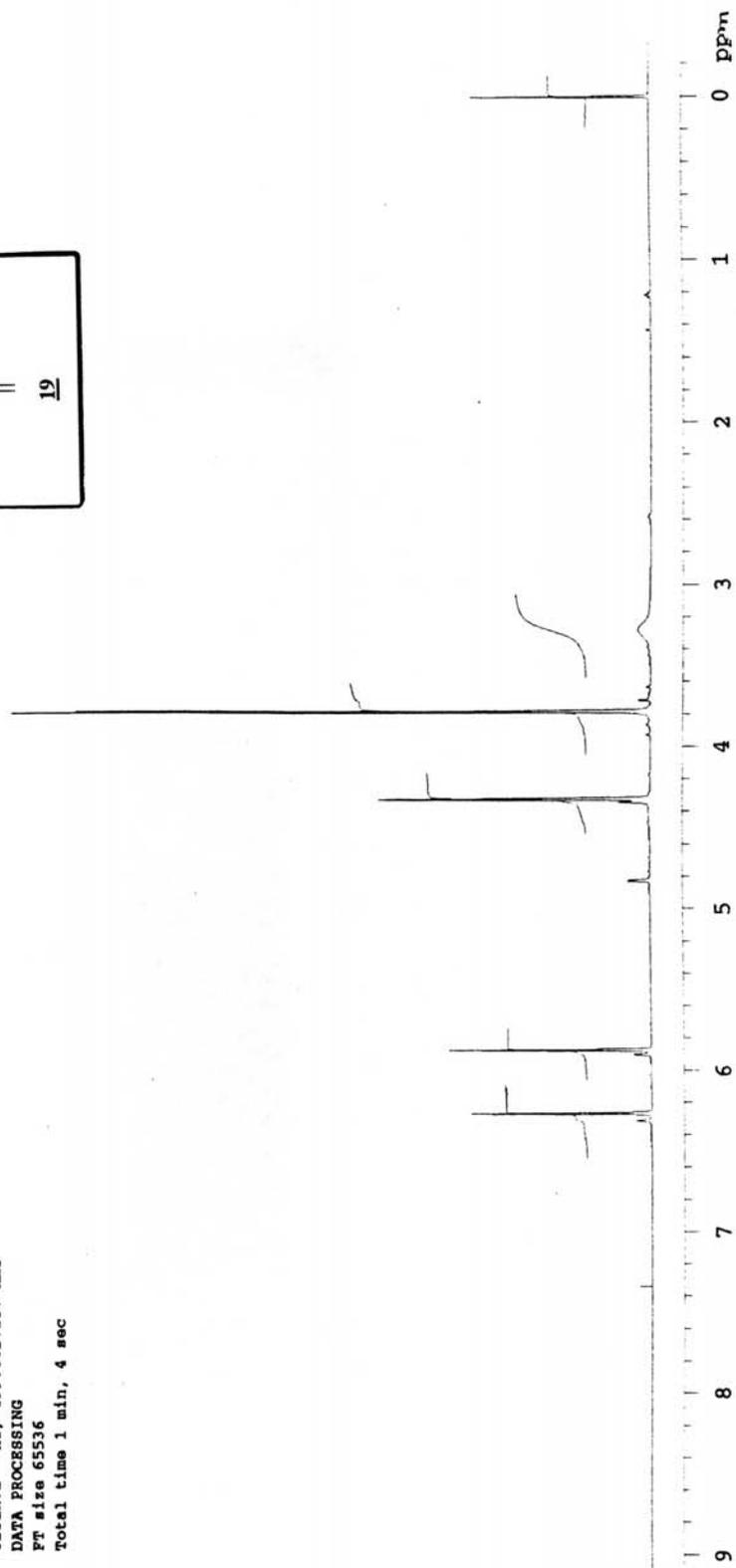
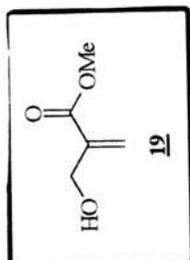
16 repetitions

OBSERVE H1, 499.8827257 MHz

DATA PROCESSING

FT size 65536

Total time 1 min, 4 sec



Espectro RMN¹H (CDCl₃, 500 MHz) do composto 19

Gliseida G090-pur juli19gzmC

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCl3

Ambient temperature

User: 1-14-87

File: juli19gzmC

INOVA-500 "nmrsaun"

PULSE SEQUENCE

Relax. delay 1.500 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 1.024 sec

Width 32051.3 Hz

3456 repetitions

OBSERVE C13, 125.6956077 MHz

DECOUPLE H1, 499.8852557 MHz

Power 30 dB

continuously on

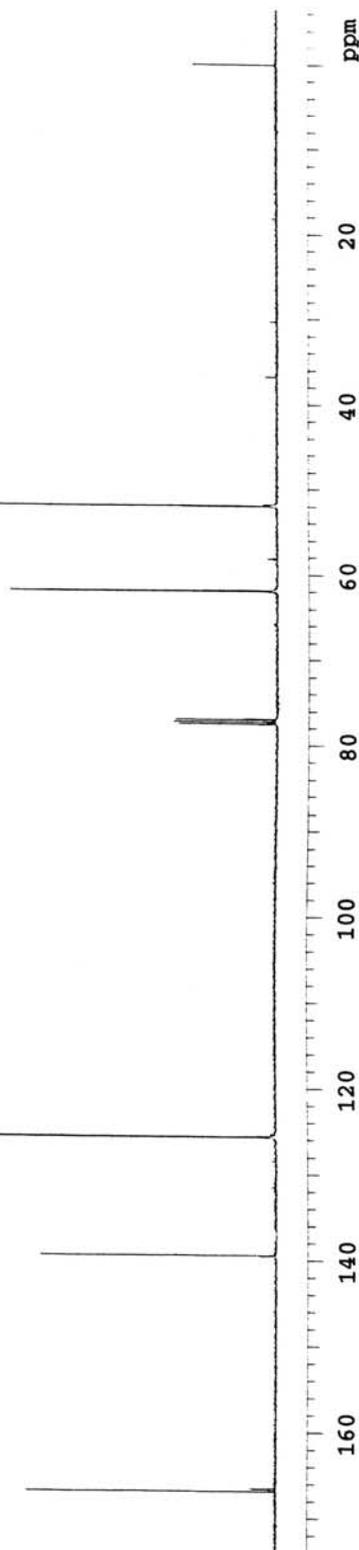
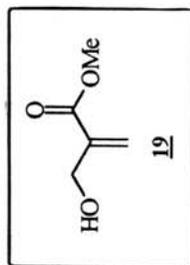
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

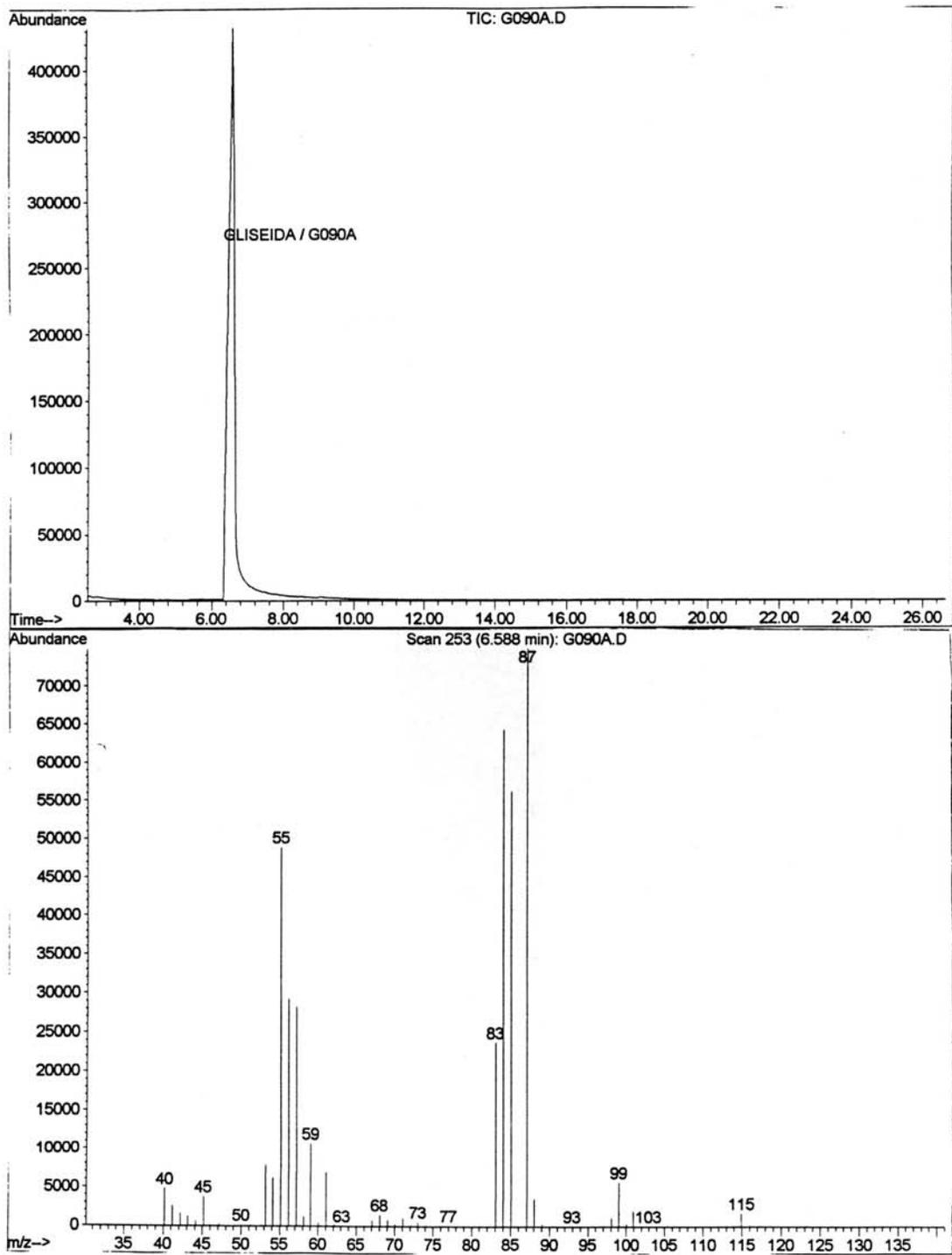
Line broadening 1.0 Hz

Ft size 131072

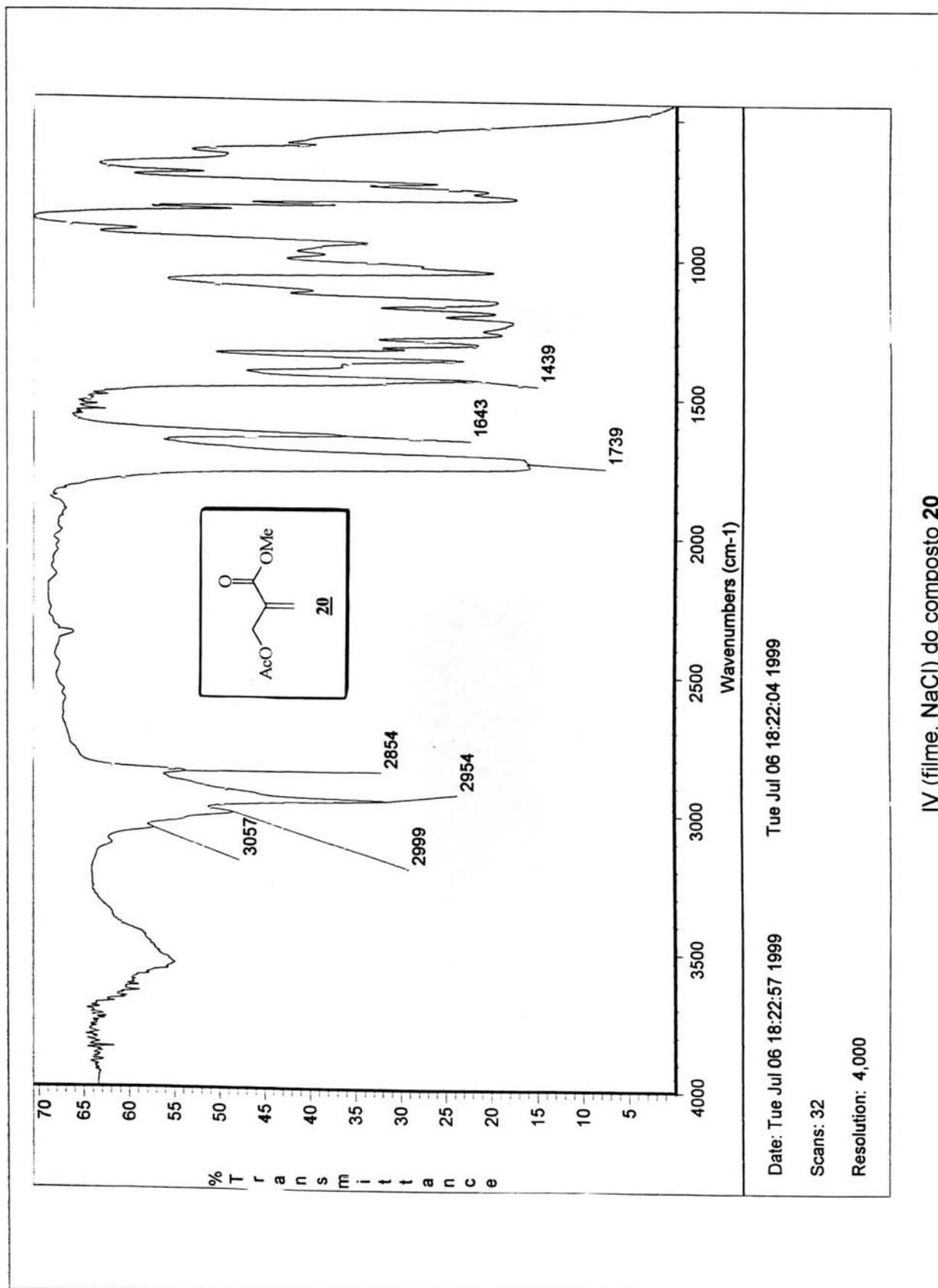
Total time 3 hr, 31 min, 6 sec



Espectro RMN¹³C (CDCl₃, 125,7 MHz) do composto 19



CG/EM (70 eV) do composto **19**



Gliseida G-091 jul22gzmh

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCl3

Ambient temperature

File: jul22gzmh

INOVA-500 "nmrsun"

PULSE SEQUENCE

Pulse 29.5 degrees

Acq. time 4.000 sec

Width 8000.0 Hz

16 repetitions

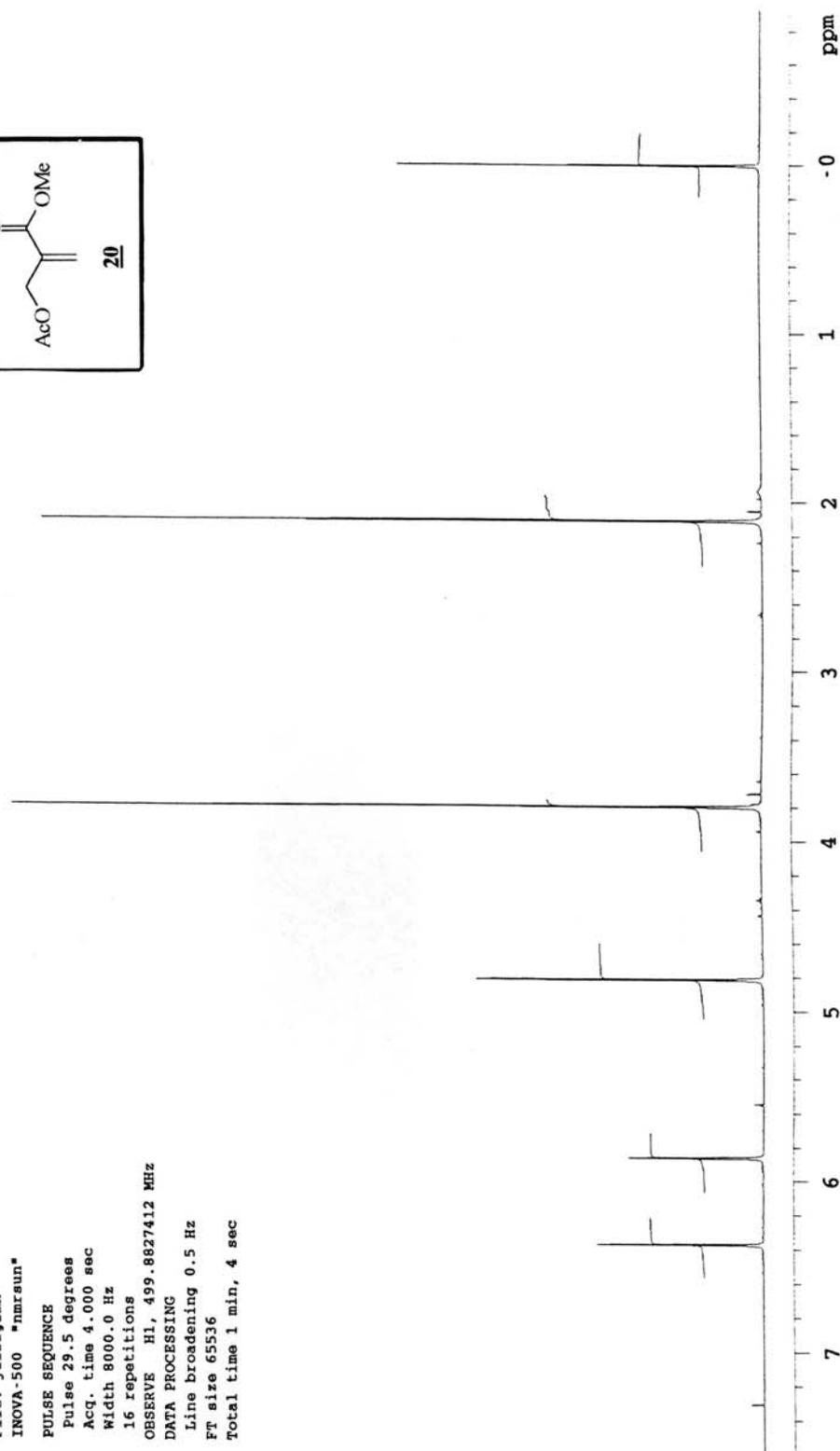
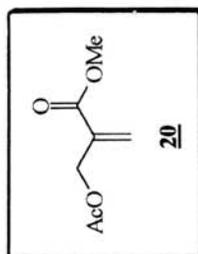
OBSERVE H1, 499.8827412 MHz

DATA PROCESSING

Line broadening 0.5 Hz

FT size 65536

Total time 1 min, 4 sec



Espectro RMN¹H (CDCl₃, 500 MHz) do composto 20

Gliseida G-091 jul122qzmc

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCl₃

Ambient temperature

User: 1-14-87

File: Jul122qzmc

INOVA-500 "nmrsun"

PULSE SEQUENCE

Relax. delay 1.500 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 1.024 sec

Width 32051.3 Hz

2816 repetitions

OBSERVE C13, 125.6956106 MHz

DECOUPLE H1, 499.8852557 MHz

Power 30 dB

continuously on

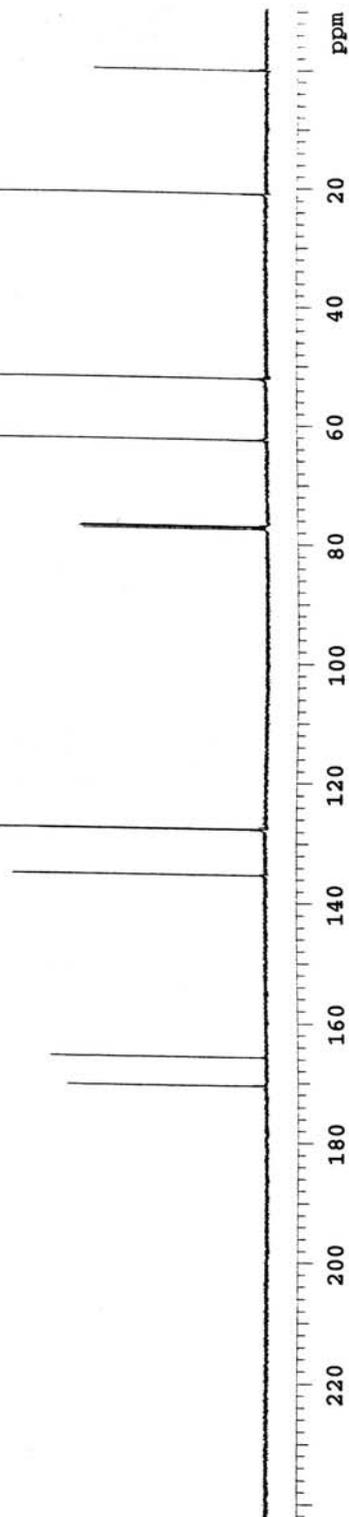
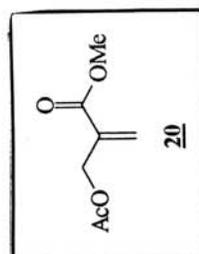
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

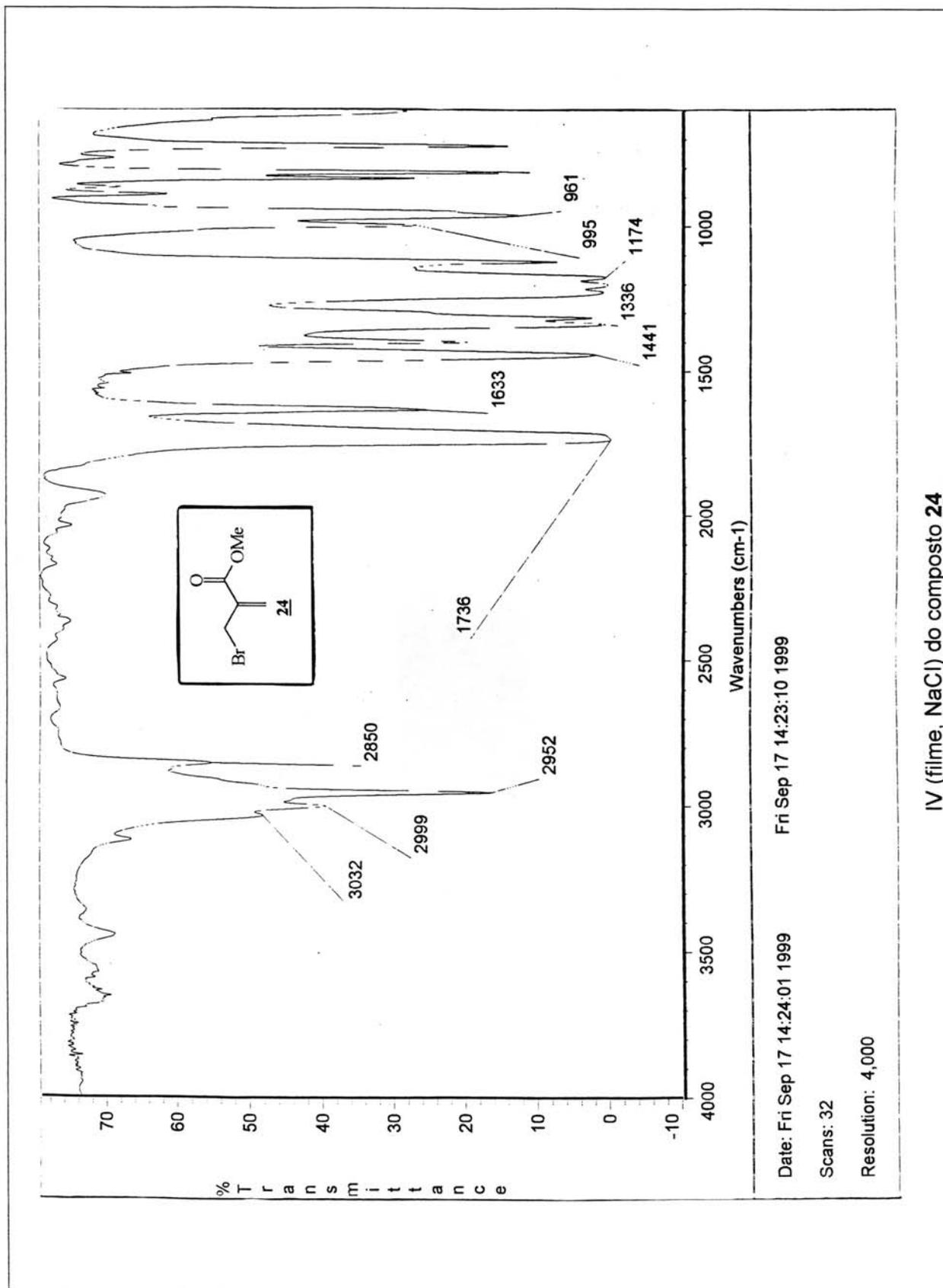
Line broadening 1.0 Hz

Ft size 131072

Total time 3 hr, 31 min, 6 sec



Espectro RMN¹³C (CDCl₃, 125,7 MHz) do composto 20

IV (filme, NaCl) do composto **24**

Gliseida, G106, cdc13, set20gzmh2

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCl3

Amplitude: 9.00V

File: set20gzmh2

INOVA-500 "nmr'sun"

PULSE SEQUENCE

Relax. delay 0.200 sec

Pulse 30.7 degrees

Acq. time 2.097 sec

Width 6000 Hz

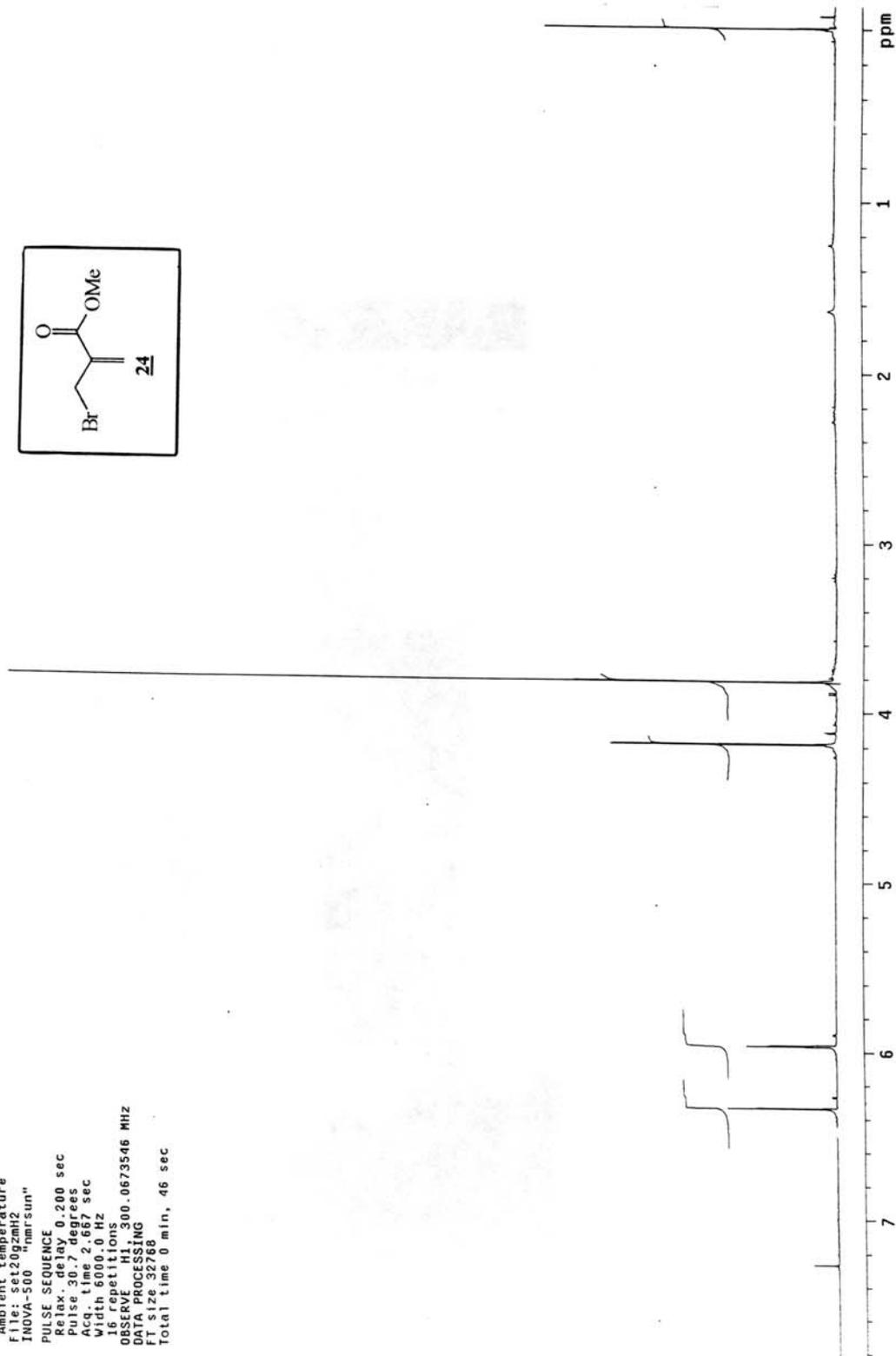
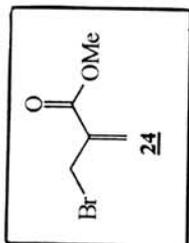
16 F2

08SERVET H1 300.0673546 MHZ

DATA PROCESSING

FT size 32768

Total time 0 min, 46 sec



Espectro RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz) do composto **24**

Gliseida, G106, cdc13, set20gzmC

Pulse Sequence: s2pu1

Solvent: CDCl3

Sample temperature

File: set20gzmC

INNOVA-500 "nmrfsun"

PULSE SEQUENCE

Relax. delay 2.000 sec

Pulse 15.0000 sec

Width 20000.0 Hz

2304 repetitions

OBSERVE C13, 75.4519883 MHz

DECOUPLE H1, 300.0668576 MHz

Power 41 dB

continuously on

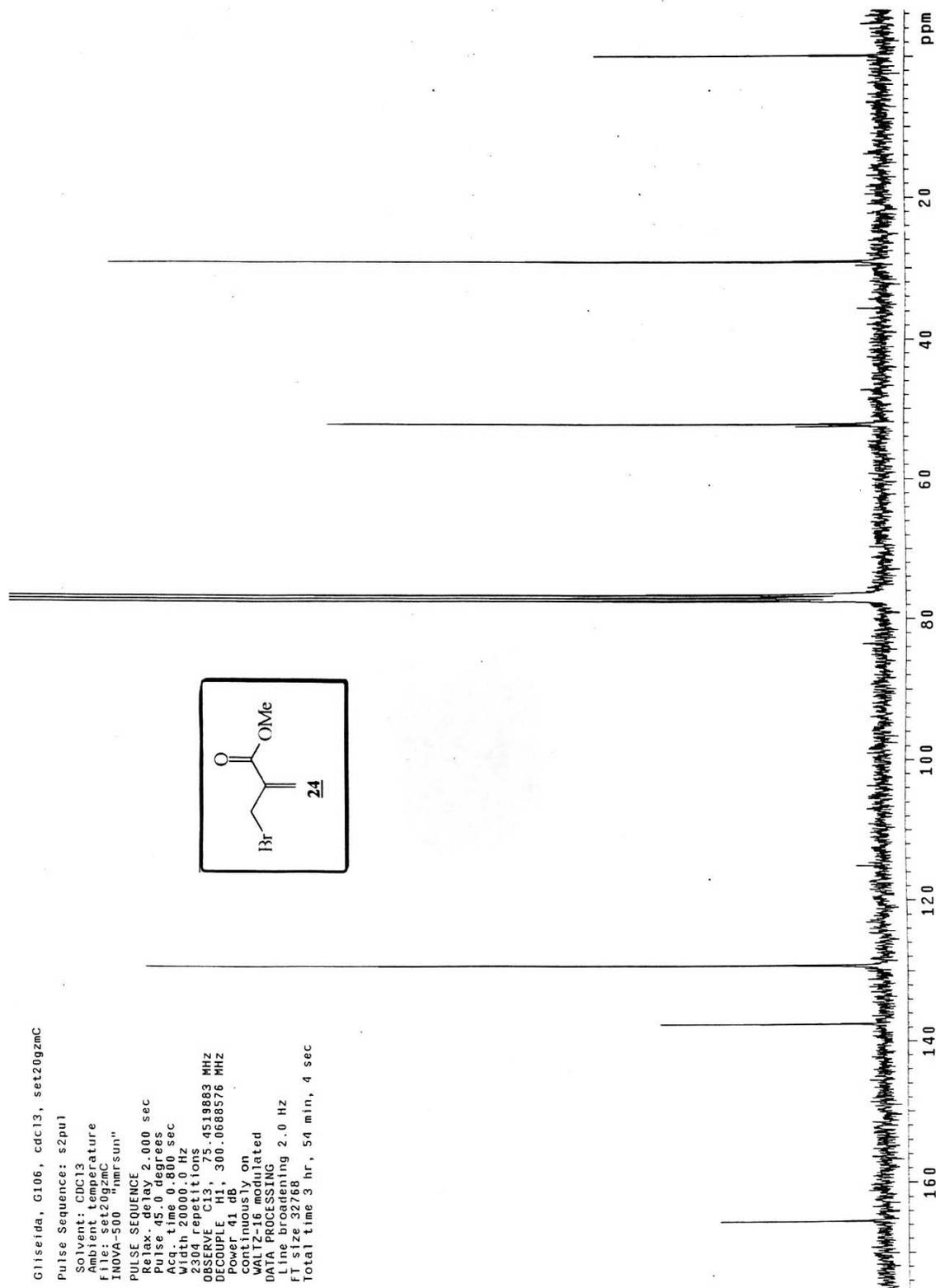
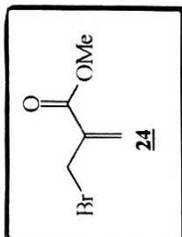
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

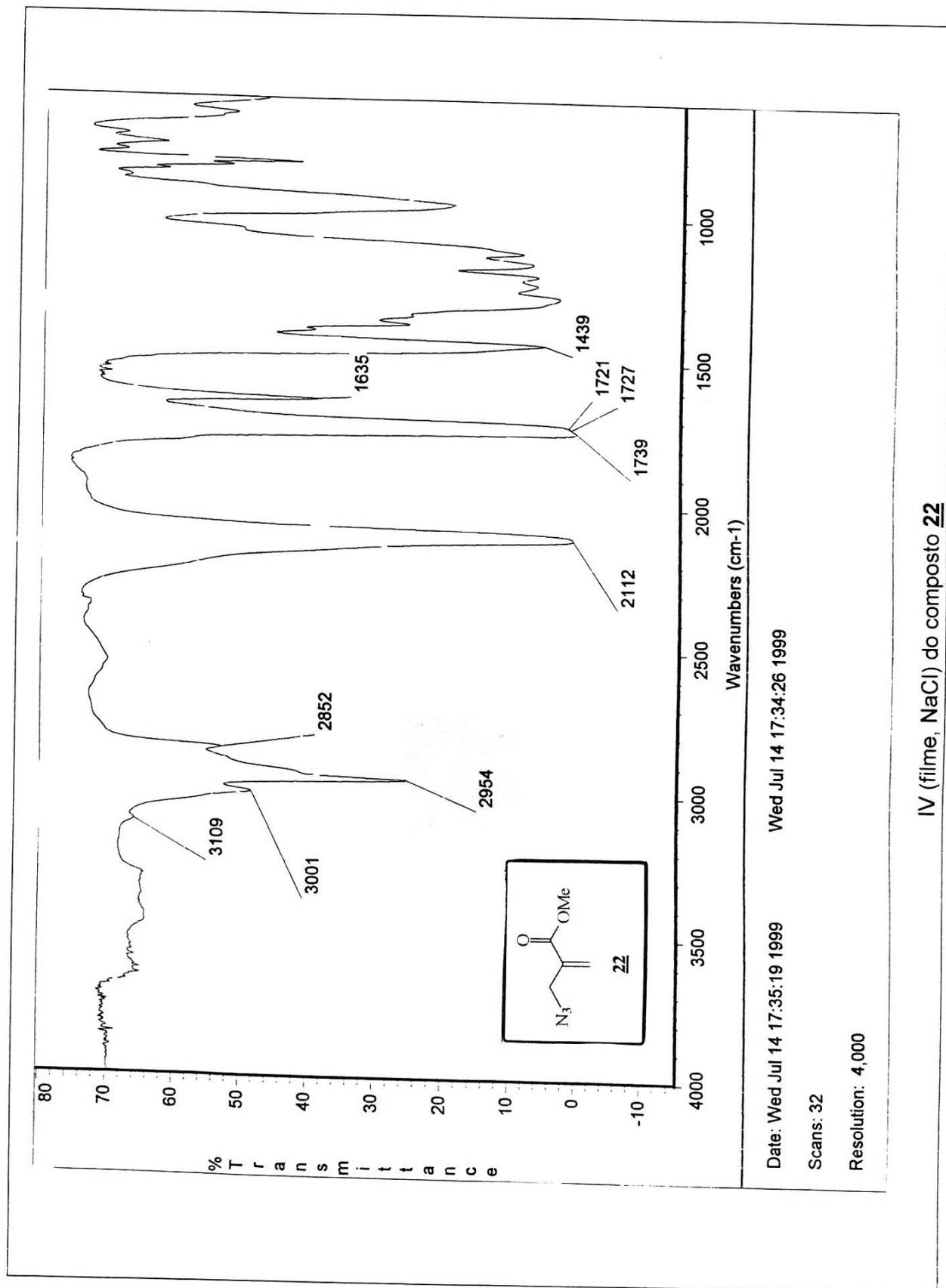
Line broadening 2.0 Hz

FT size 32768

Total time 3 hr, 54 min, 4 sec



Espectro RMN¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz) do composto 24



G1seida G089-pur jul15qzmh

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCl3

Ambient temperature

File: jul15qzmh

INOVA-500 "nmrsun"

PULSE SEQUENCE

Pulse 30.0 degrees

Acq. time 4.000 sec

Width 8000.0 Hz

32 repetitions

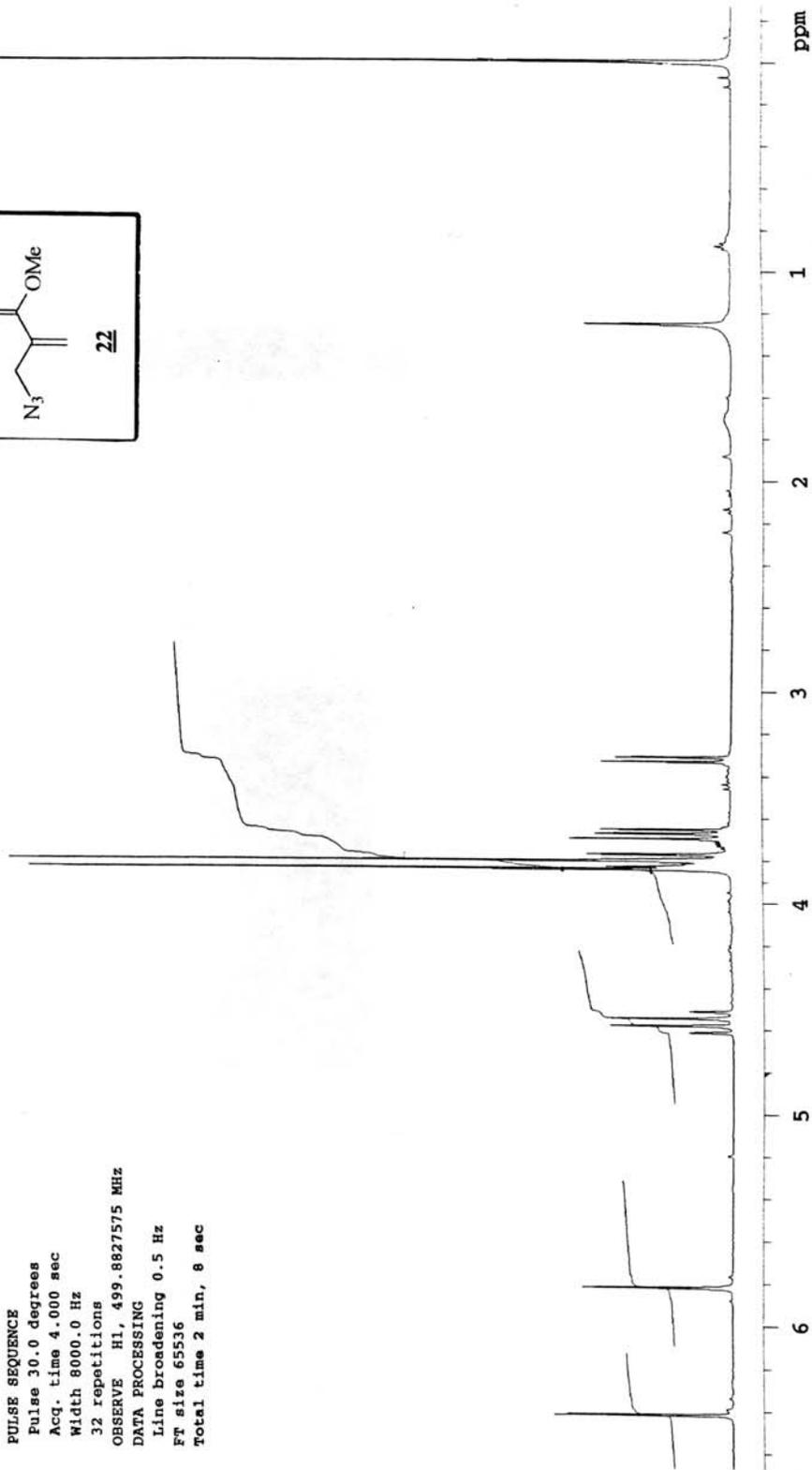
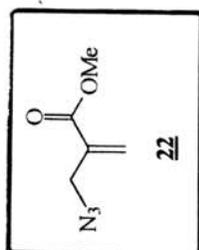
OBSERVE H1, 499.8827575 MHz

DATA PROCESSING

Line broadening 0.5 Hz

Ft size 65536

Total time 2 min, 8 sec



Espectro RMN¹H (CDCl₃, 500 MHz) do composto **22**

Gliseida G089-pur jul16gzmc

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCl₃
Ambient temperature
File: jul16gzmc
INOVA-500 *nmrsun*

PULSE SEQUENCE

Relax. delay 2.000 sec

Pulse 42.9 degrees

Acq. time 0.800 sec

Width 20000.0 Hz

3200 repetitions

OBSERVE C13, 75.4519932 MHz

DECOUPLE H1, 300.0688576 MHz

Power 41 dB

continuously on

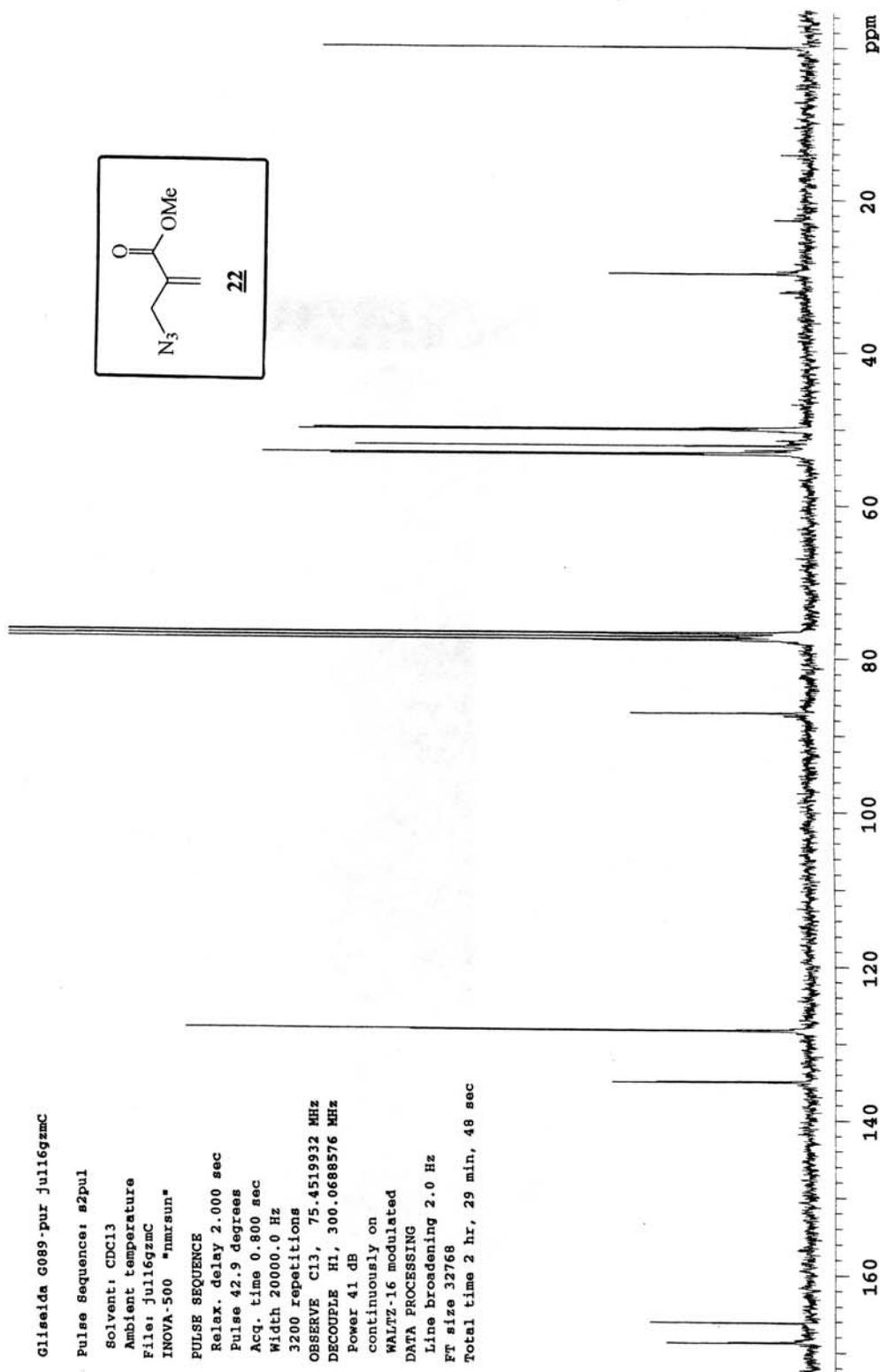
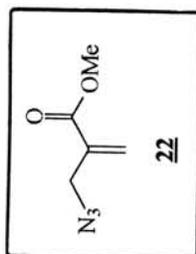
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

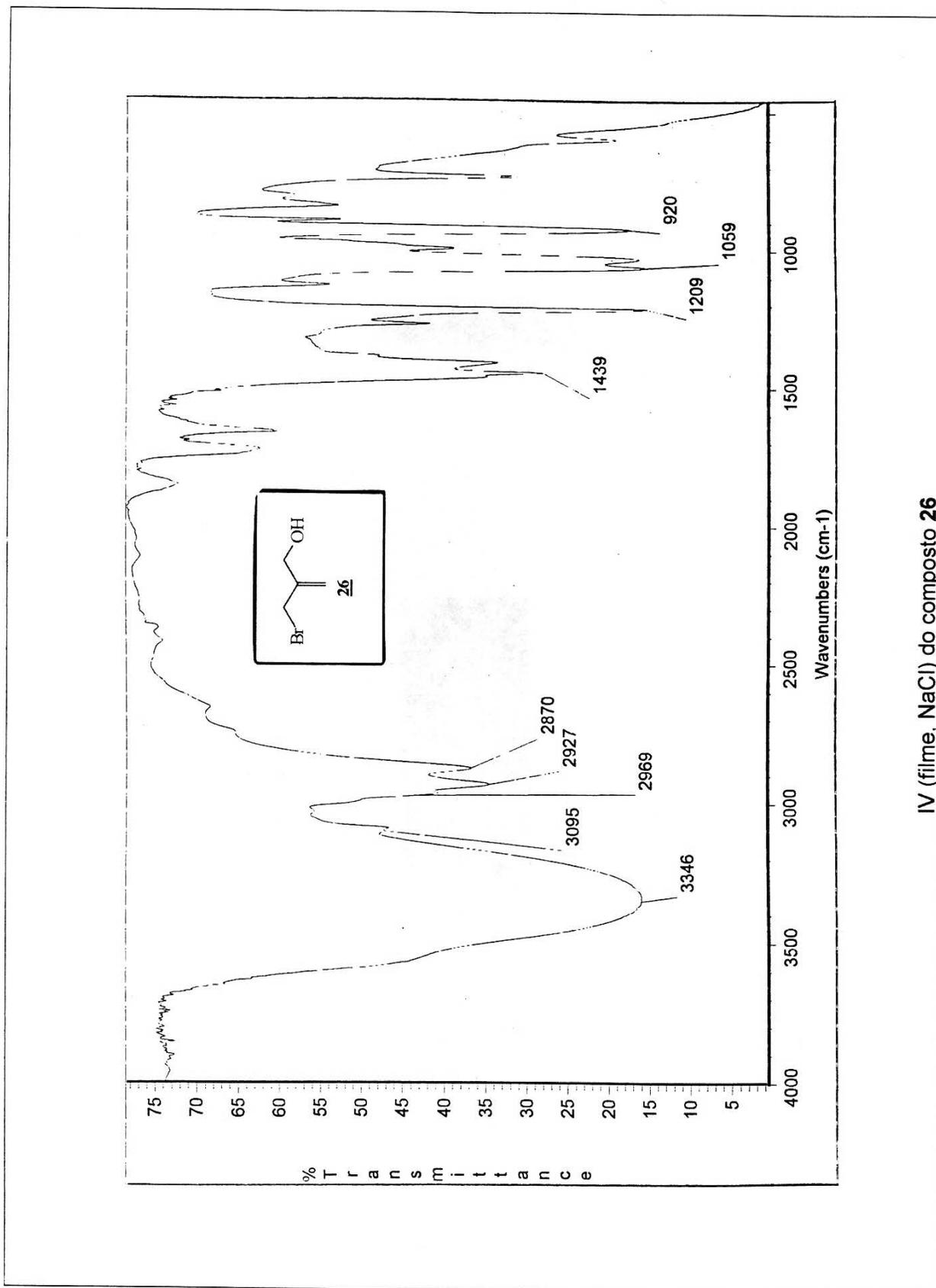
Line broadening 2.0 Hz

FT size 32768

Total time 2 hr, 29 min, 48 sec



Espectro RMN¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz) do composto 22



G11seida, G110, cdc13, set27gzmh

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCl3

Ambient temperature

File: set27gzmh

NOVA-500 ¹Hnmr'sun"

PULSE SEQUENCE 0.200 sec

Relax. delay 0.200 sec

Pulse 38.3 degrees

Width 6000.0 Hz

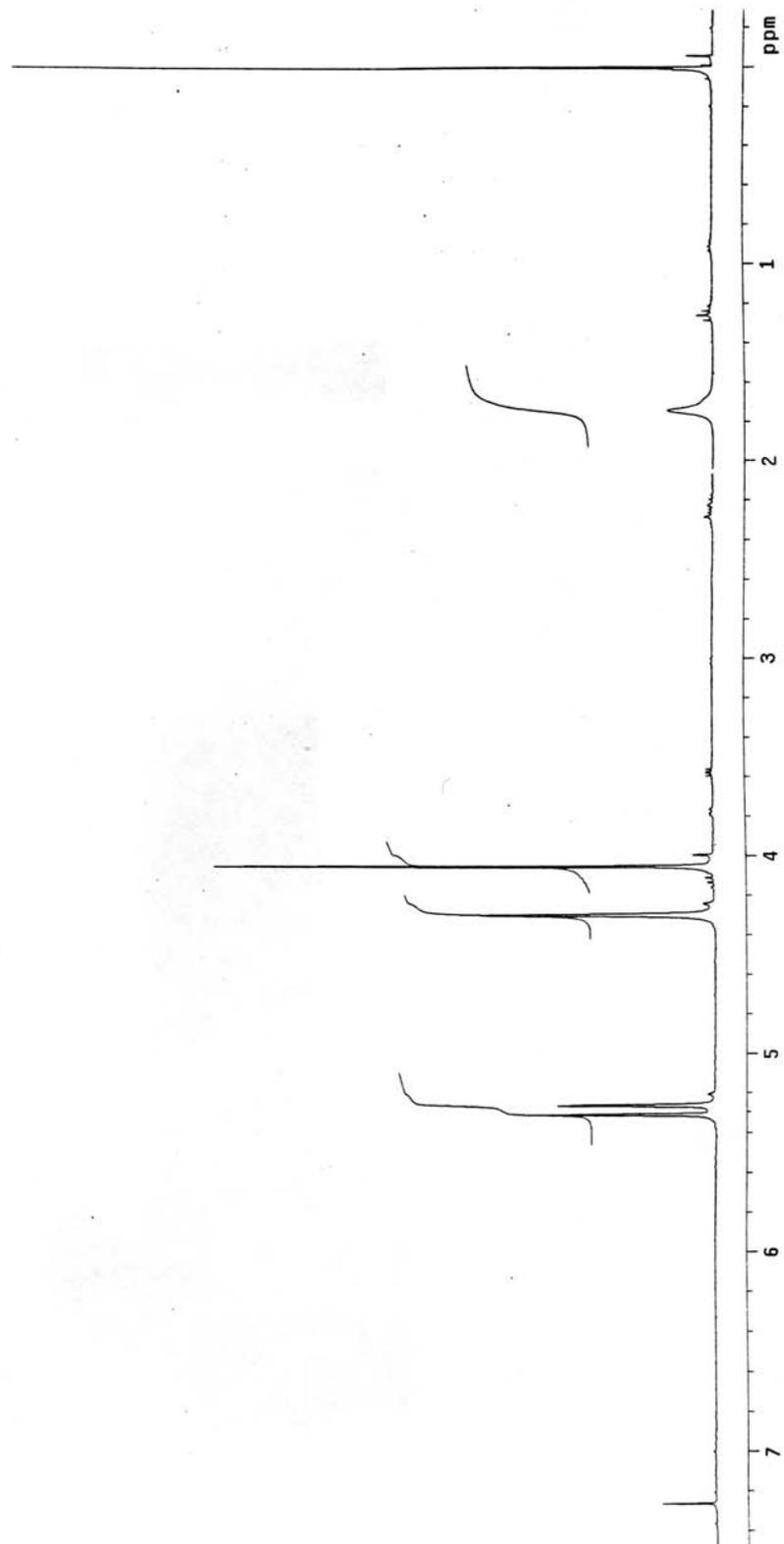
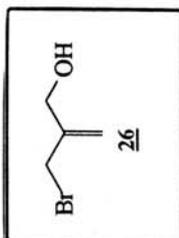
32 repetitions

OBSERVE H1 300.0673548 MHZ

DATA PROCESSING

FT size 32768

Total time 1 min, 32 sec



Espectro RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz) do composto **26**

Gliseida, G11u, cdcl3, set27gzmC

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCl3

Ambient temperature

File: set27gzmC

INOVA-500 "nmrSun"

PULSE SEQUENCE

Relax. delay 2.000 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 0.500 sec

498h. 20000.0 Hz

498h. 20000.0 Hz

OBSERVE C13, 75.4519960 MHz

DECOUPLE H1, 300.0688576 MHz

Power 41 dB,

continuously on

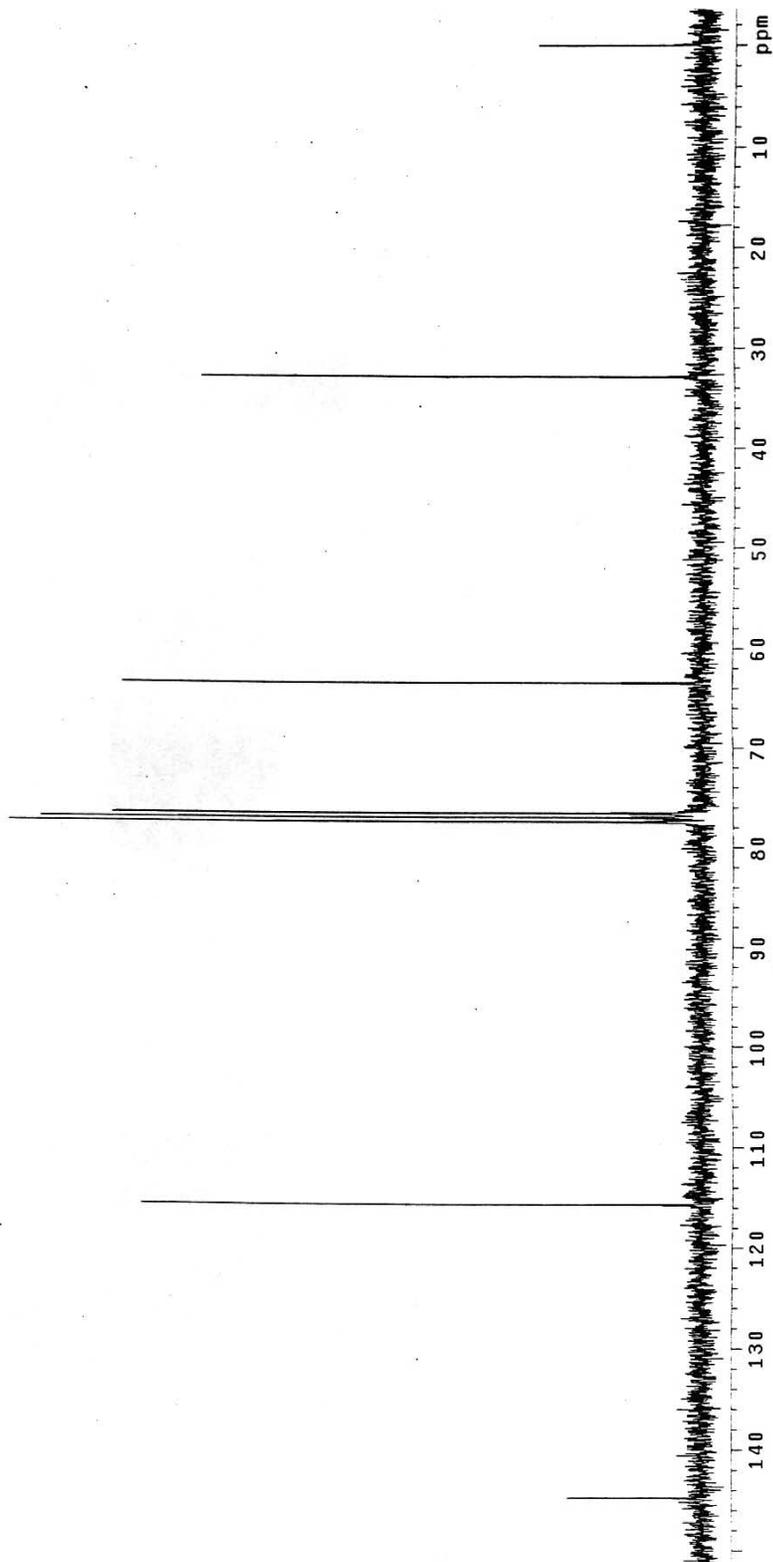
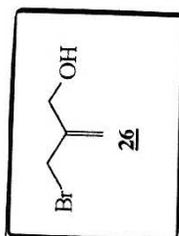
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

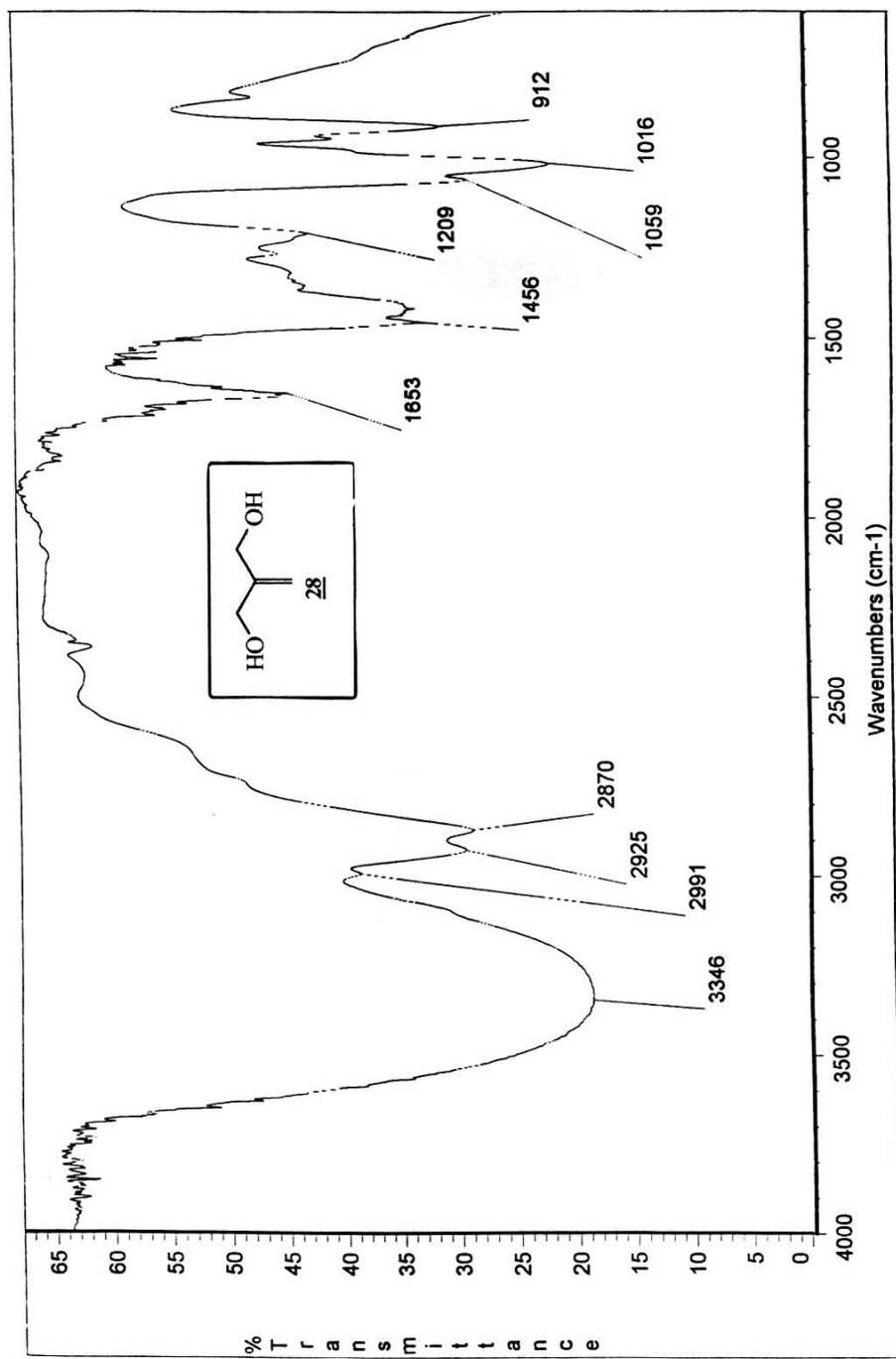
Line broadening 1.0 Hz

FT size 32768

Total time 3 hr, 54 min, 4 sec



Espectro RMN¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz) do composto 26

IV (filme, NaCl) do composto **28**

g11seida, g117, RMNH, acetona, 0T14GZMH.001.cv

Pulse Sequence: bruker

Temp. 24.0 C / 297.1 K

File: 0T14GZMH.001.cv

INNOVA-500 "nmrsun"

PULSE SEQUENCE: bruker

Relax. delay 1.000 sec

1st pulse 90.0 degrees

2nd pulse 23.6 degrees

Acq. time 2.032 sec

Width 8064.5 Hz

32 repetitions

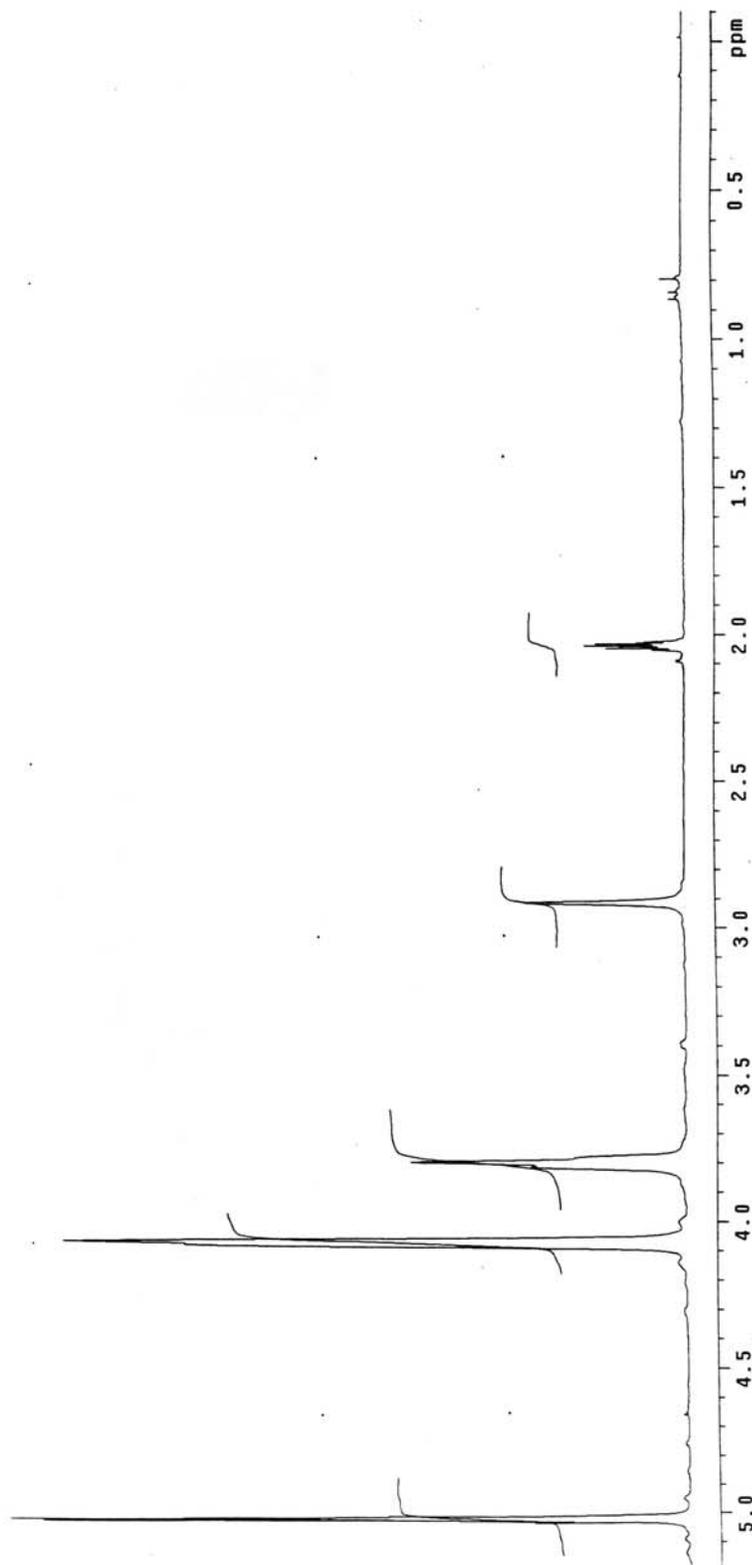
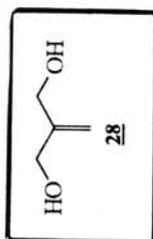
OBSERVE UNKNOWN, 300.1398618 MHz

DATA PROCESSING

Line broadening 0.2 Hz

File size 32786

Total time 0 min, 0 sec



Espectro RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz) do composto **28**

g1lseida.g117, Aceton-D6, RMHC, 0T14GZMC.001.cv

Pulse Sequence: bruker

Temp. 24.0 C / 297.1 K

File: 0T14GZMC.001.cv

NOVA-500 "nmrsun"

PULSE SEQUENCE: bruker

Relax delay 0.100 sec

1st pulse 90.0 degrees

2nd pulse 19.7 degrees

Acq. time 0.885 sec

Width 18518.5 Hz

440 repetitions

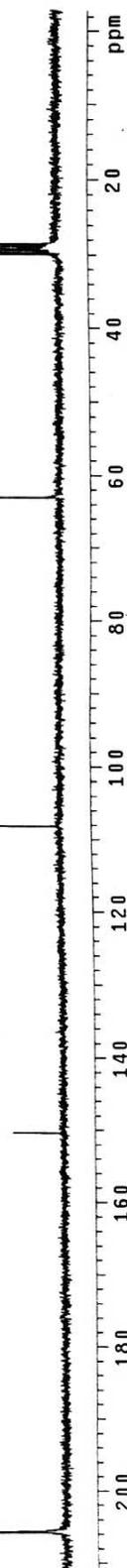
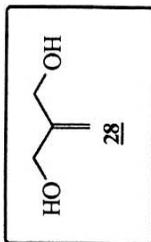
OBSERVE UNKNOWN, 75.4680031 MHz

DATA PROCESSING

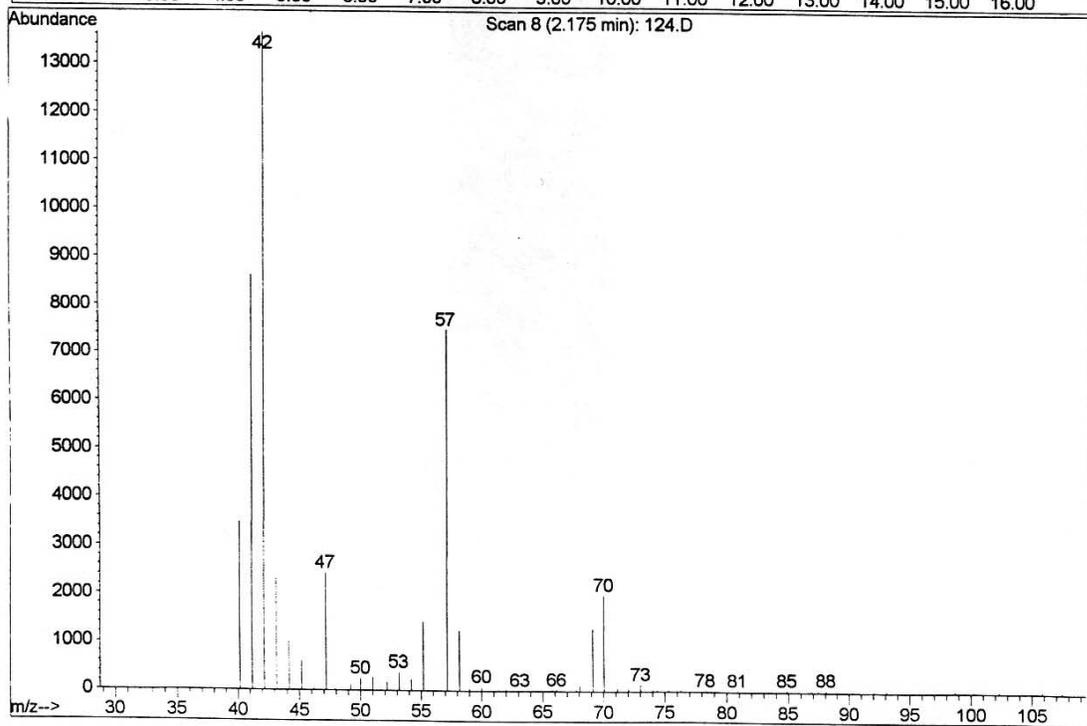
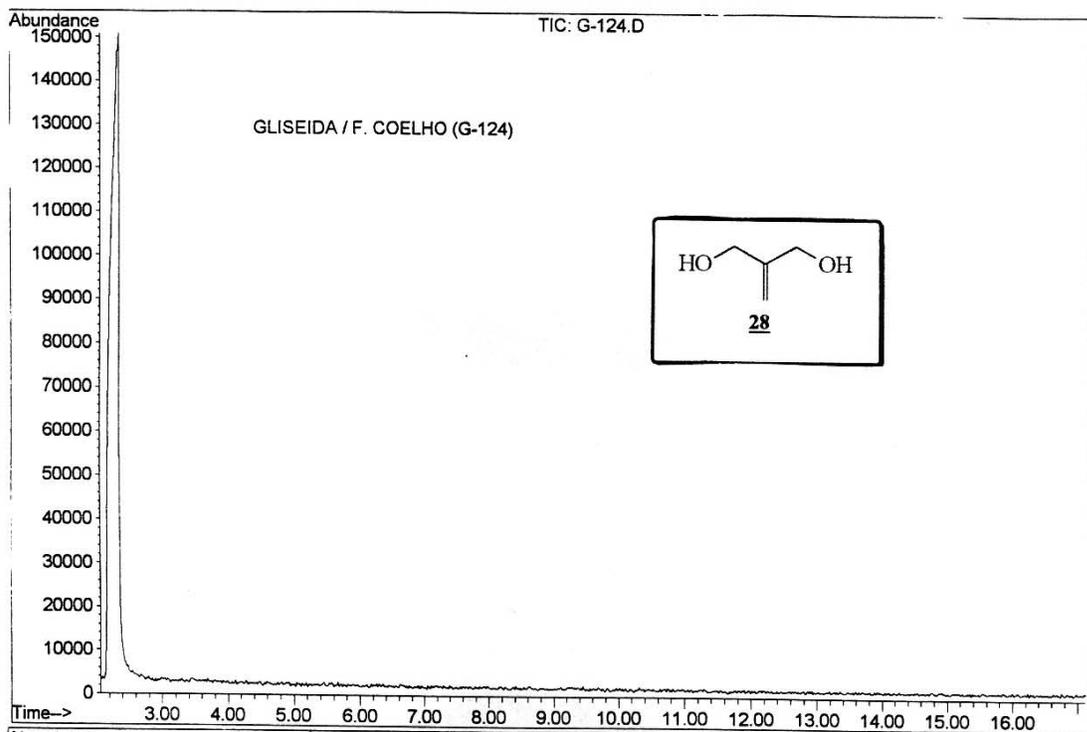
Line broadening 1.0 Hz

FT size 32768

Total time 0 min, 0 sec



Espectro RMN¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz) do composto 28



CG/EM (70 eV) do composto **28**

g11seida, G119, CDCl3, RMNH, OT15G2MH.002.cv

Pulse Sequence: bruker

Temp. 24.0 C / 297.1 K

File: OT15G2MH.002.cv

INNOVA-500 "nmrsun"

PULSE SEQUENCE: bruker

Relax. delay: 1.000 sec

1st pulse 0 degrees

2nd pulse 11.8 degrees

Acq. time 2.032 sec

Width 8064.5 Hz

64 repetitions

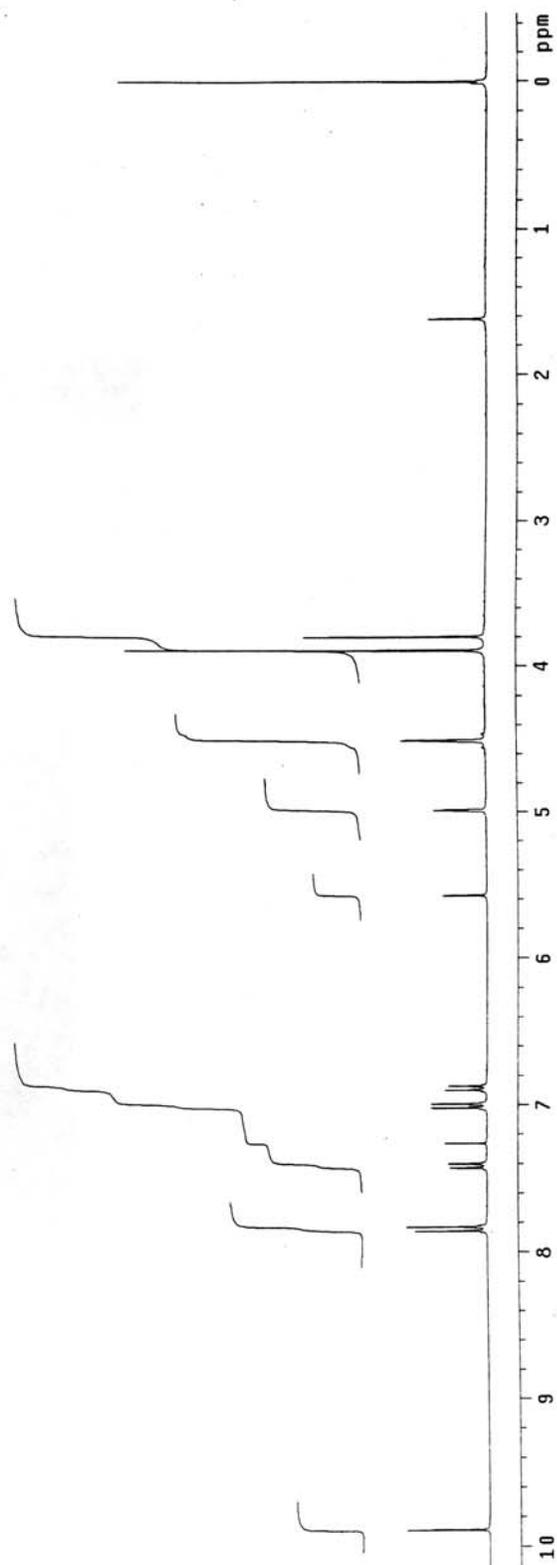
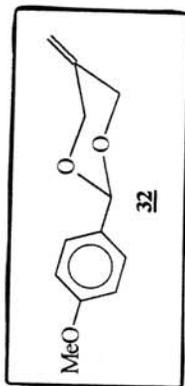
OBSERVE UNKNOWN, 300.1367208 MHz

DATA PROCESSING

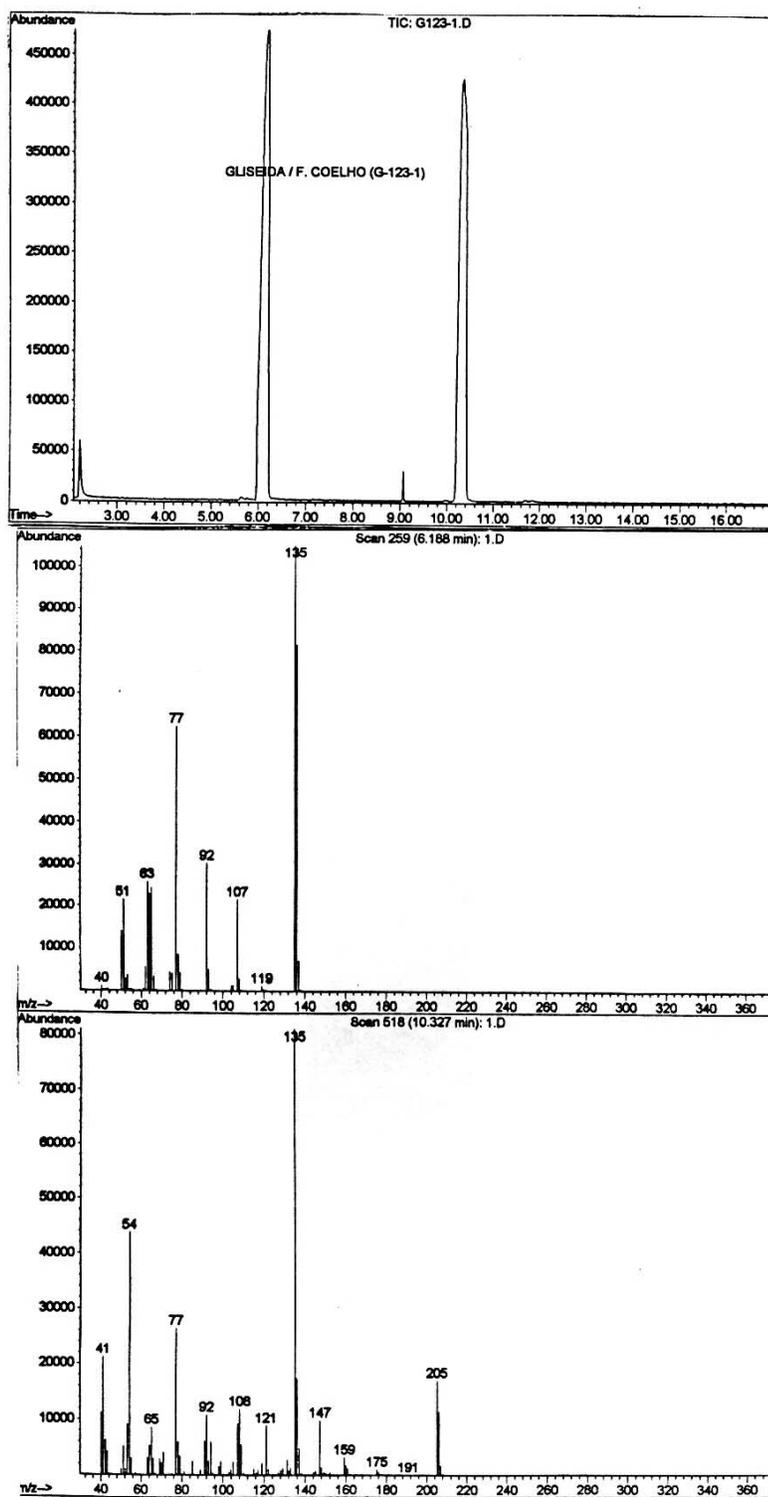
Line broadening 0.2 Hz

FT size 32768

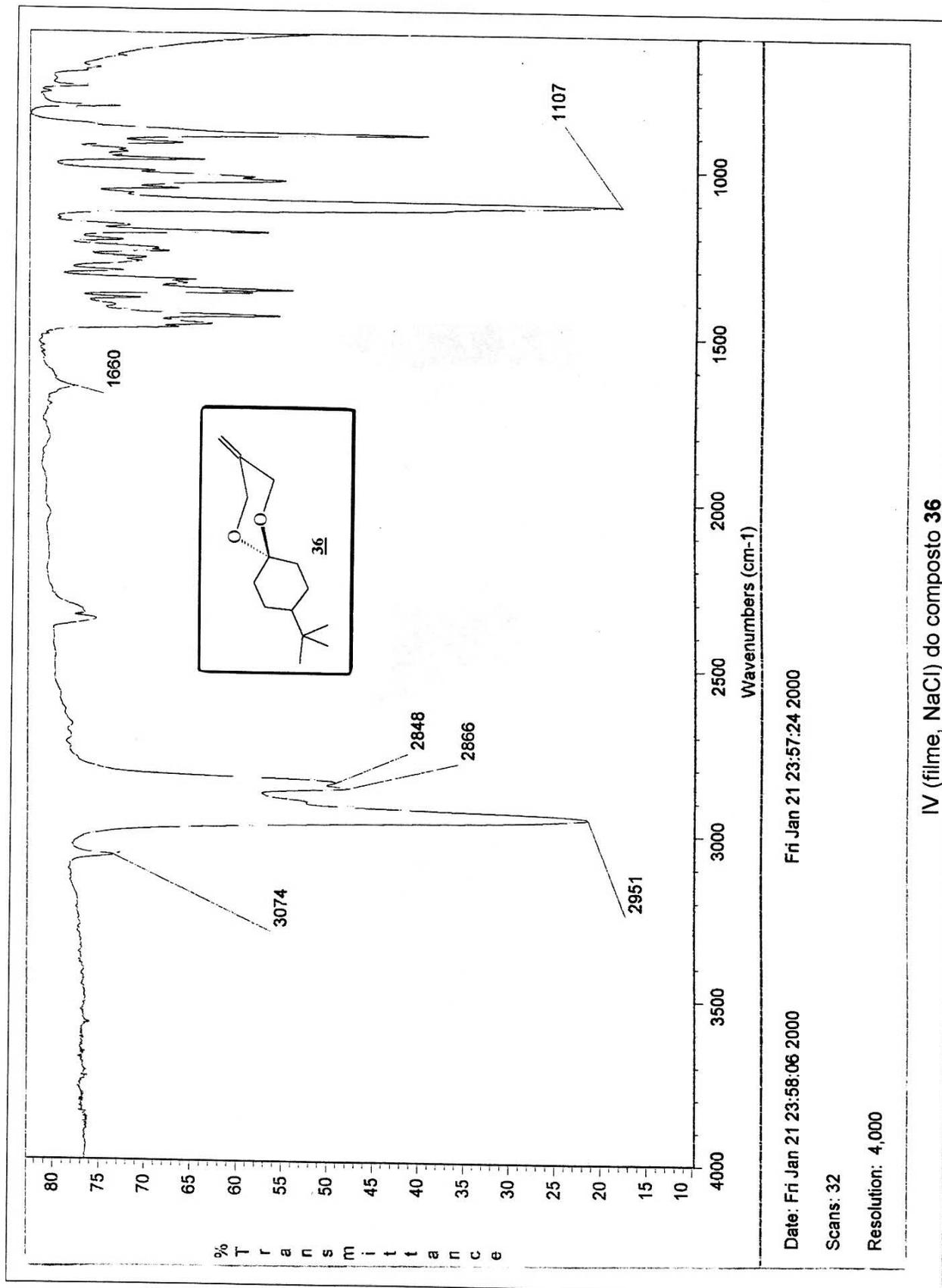
Total time 0 min, 0 sec



Espectro RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz) do composto 32



CG/EM (70 eV) do composto 32 misturado com o anisaldeido



Date: Fri Jan 21 23:58:06 2000

Date: Fri Jan 21 23:57:24 2000

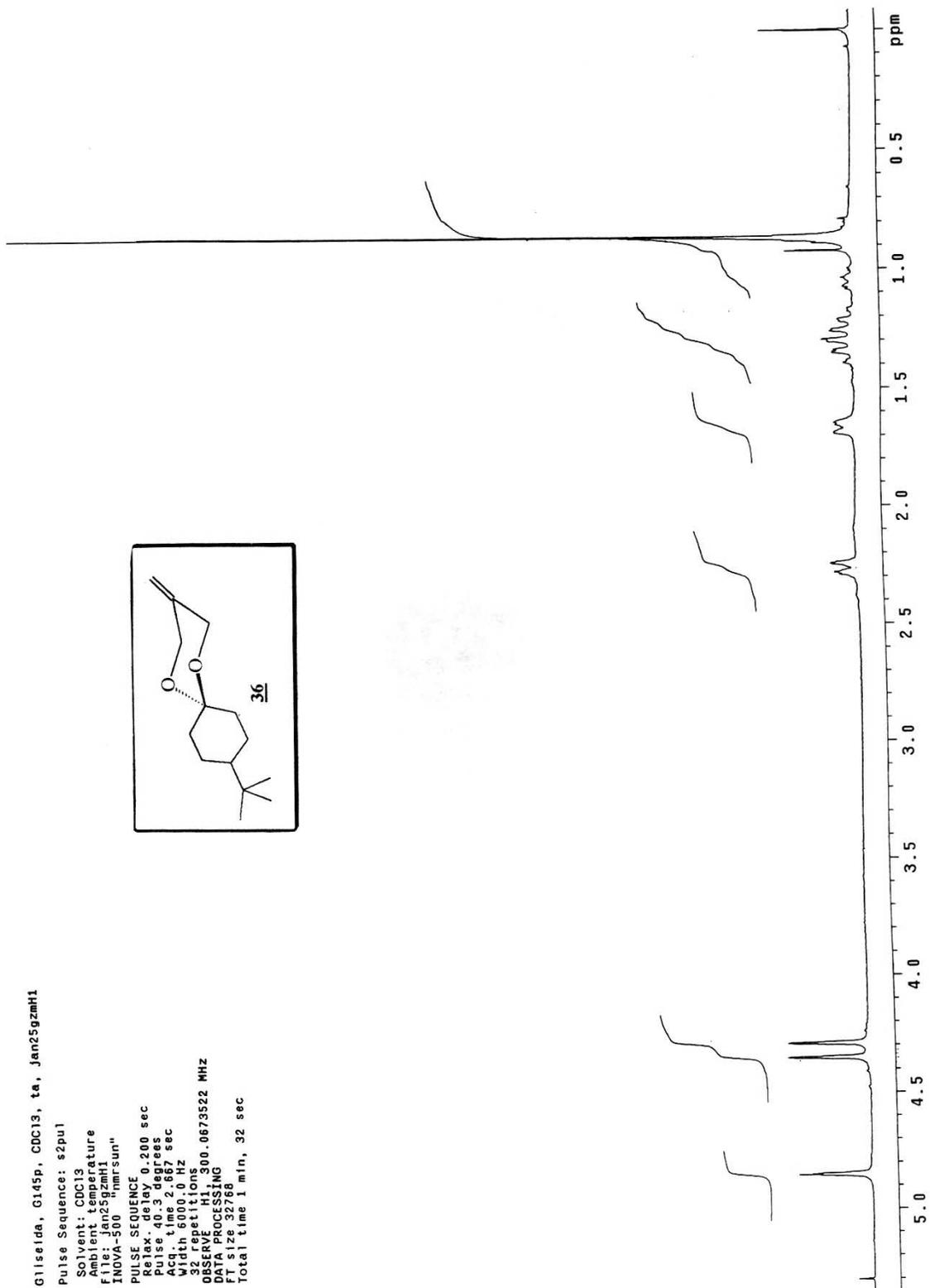
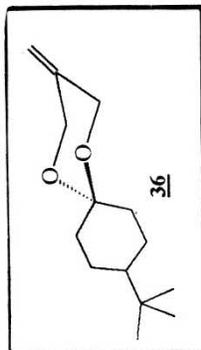
Scans: 32

Resolution: 4,000

IV (filme, NaCl) do composto **36**

Gilseida, G145p, CDC13, ta, Jan25gzmh1

Pulse Sequence: s2pu1
 Solvent: CDC13
 Ambient temperature
 File: Jan25gzmh1
 INOVA-500 "nmr-sun"
 PULSE SEQUENCE
 Relax delay 0.200 sec
 Pulse 40.3 degrees
 Acq. time 2.667 sec
 Width 6000.0 Hz
 32 repetitions
 OBSERVE H1, 300.0673522 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 1 min, 32 sec



Espectro RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz) do composto **36**

Glilseida G145p_jen26gzmc1

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCl3

Temperature: 25.00000000

File Name: 26gzmc1

INNOVA-500 "nmr.sun"

PULSE SEQUENCE

Relax. delay 2.000 sec

Pulse 45.4 degrees

Width 2000.0 Hz

512 repetitions

OBSERVE C13, 75.4519900 MHz

DECOUPLE H1, 300.0688576 MHz

Power 41 dB

continuously on

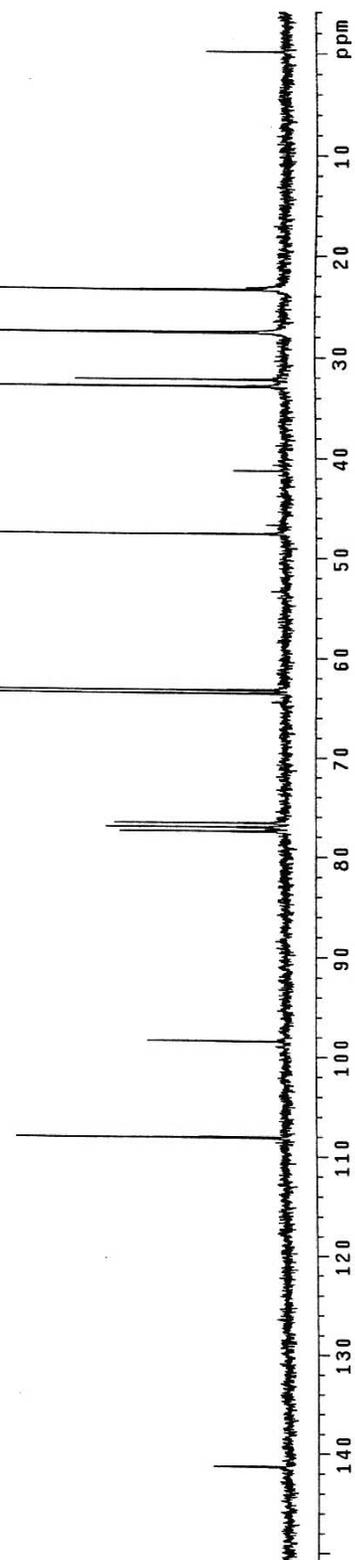
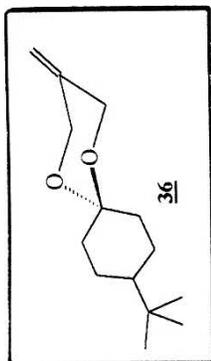
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

Line broadening 1.0 Hz

FT size 32768

Total time 3 hr, 54 min, 4 sec



Espectro RMN¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz) do composto **36**

Gliseida G162-2 mar14gzmC1

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCl₃

Ambient temperature

File: G162-2

INOVA-500 "hmrfsun"

PULSE SEQUENCE

Relax. delay 2.000 sec

Pulse 45.4 degrees

Acq. time 0.800 sec

Width 20001.0 Hz

WALTZ-16

OBSERVE gPC13, 75.4519956 MHz

DECOUPLE H1, 300.0668576 MHz

Power 41 dB

continuously on

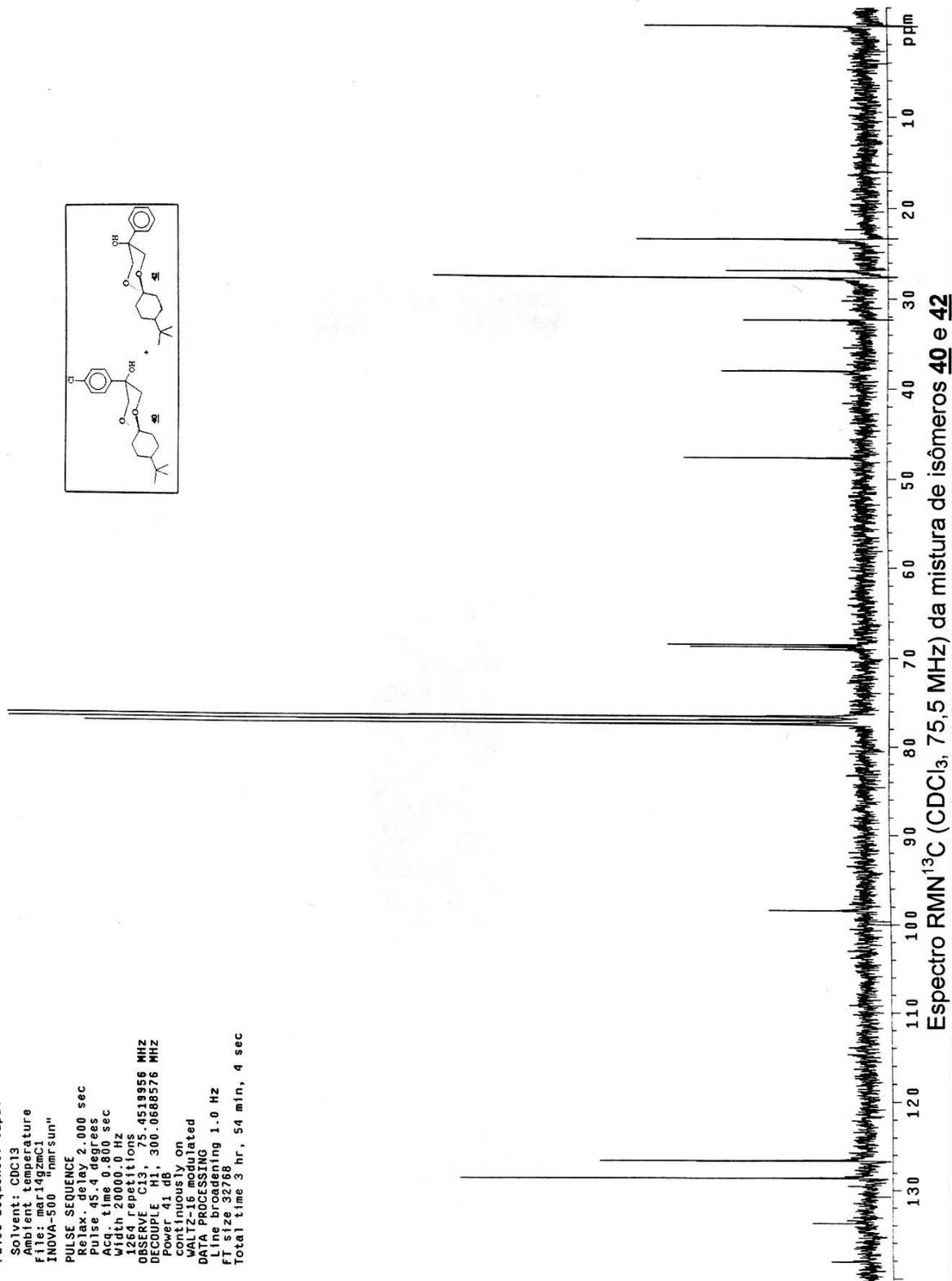
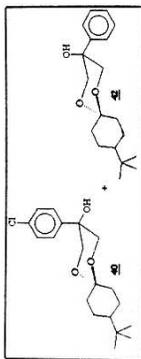
WALTZ-16 modulated

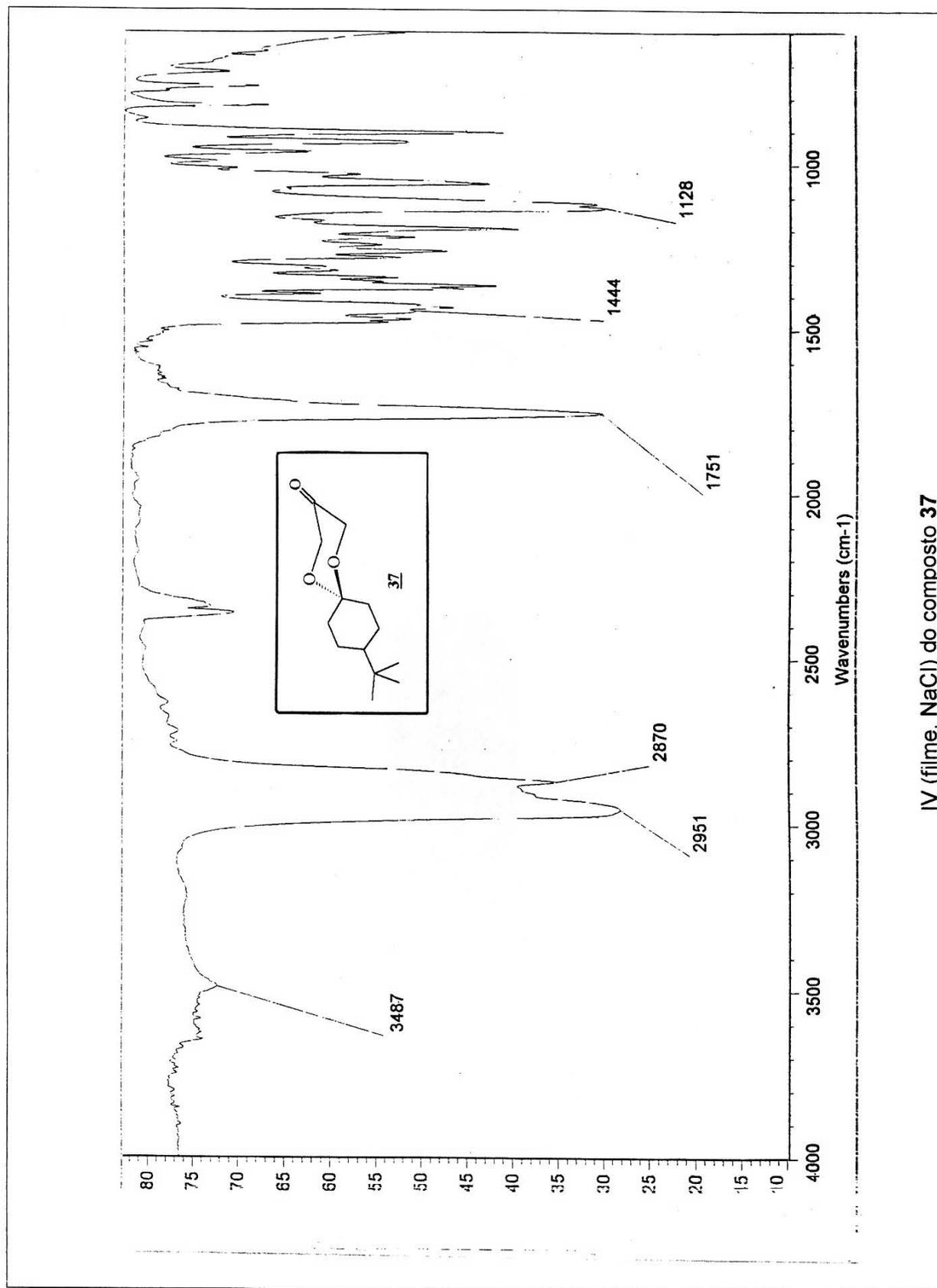
DATA PROCESSING

Line broadening 1.0 Hz

FT size 32768

Total time 3 hr, 54 min, 4 sec



IV (filme, NaCl) do composto **37**

Gilseida/FC, G157, cdcl3, mar06gzmh

Pulse Sequence: s2pu1

Solvent: CDCl3

Ambient temperature

File: mar06gzmh

INOVA-500 "nmrsun"

PULSE SEQUENCE 0.200 sec

Pulse 1e3e4

Pulse 31.3 degrees

Acq. time 2.687 sec

Width 6000.0 Hz

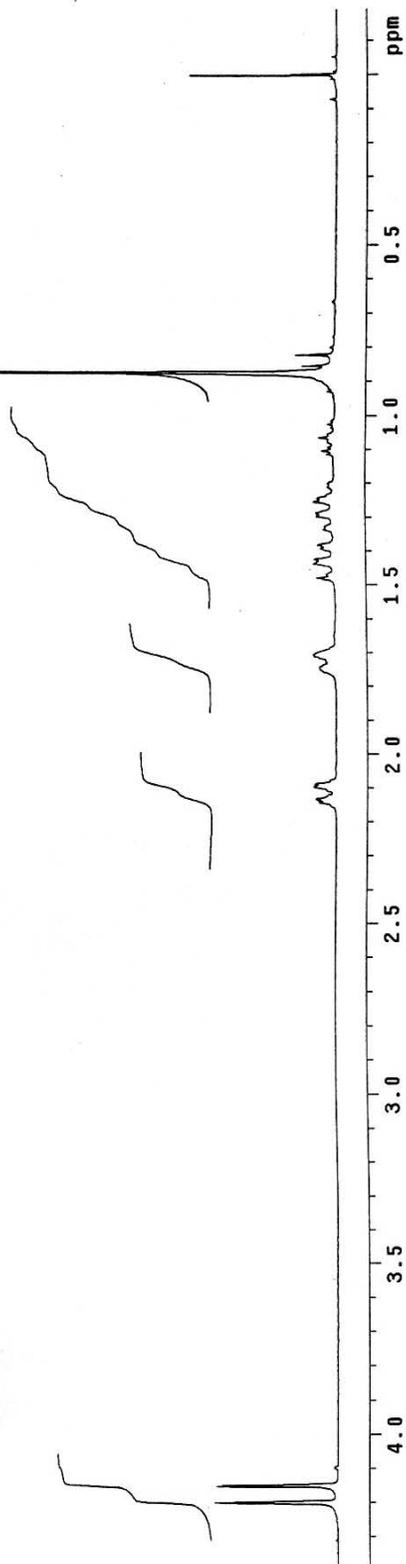
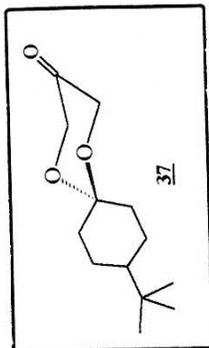
32 repetitions

OBSERVE H1, 300.0673519 MHz

DATA PROCESSING

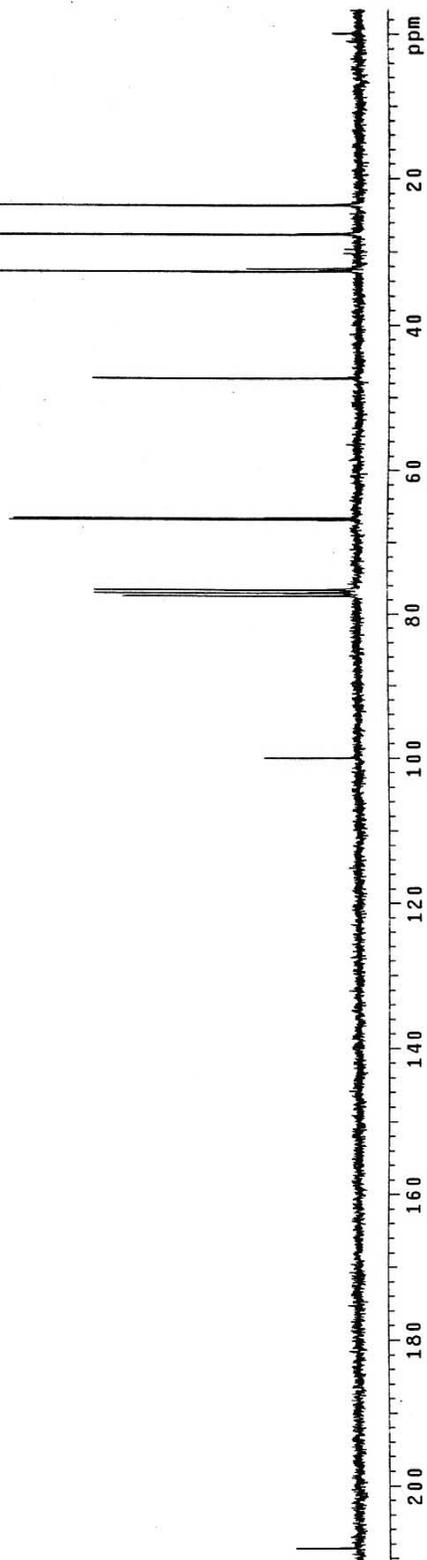
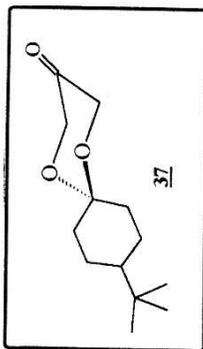
FT size 32768

Total time 1 min, 32 sec



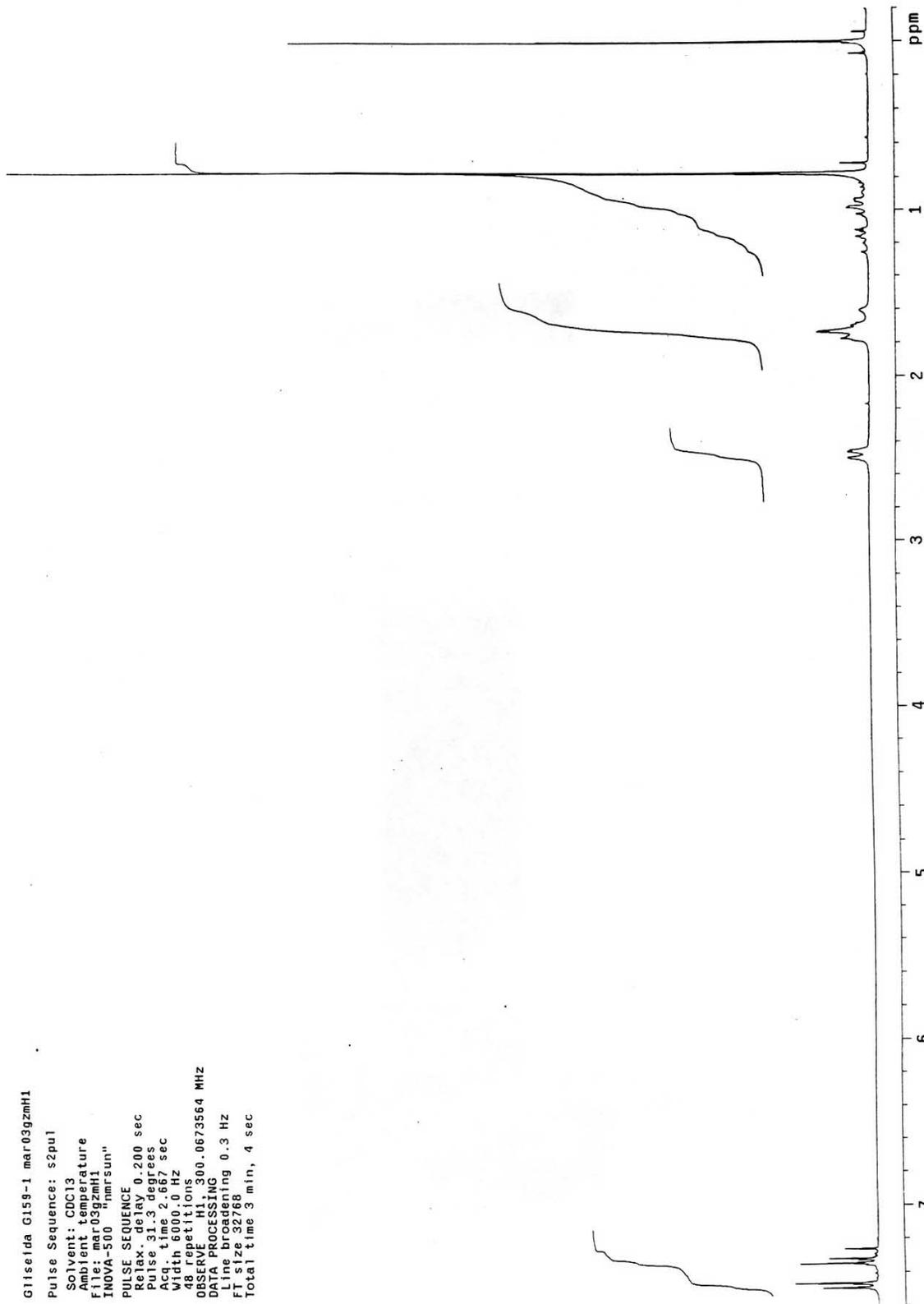
Espectro RMN^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto **37**

Gliseida G147p Jan26gzmC2
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 File: Jan26gzmC2
 INOVA-500 ¹Hnmrsun"
 PULSE SEQUENCE
 Relax delay 2.000 sec
 Pulse 145.4 degrees
 Width 20000.0 Hz
 448 Repetitions
 OBSERVE C13, 75.4519910 MHZ
 DECOUPLE H1, 300.0688576 MHZ
 Power 41 dB,
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 32768
 Total time 3 hr., 54 min, 4 sec



Espectro RMN¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz) do composto **37**

G11seida G159-1 mar03gzmh1
Pulse Sequence: s2pul
Solvent: CDCl3
Ambient temperature
File: mar03gzmh1
INNOVA-500 "nmrsun"
PULSE SEQUENCE
Relax. delay 0.200 sec
Pulse 31.3 degrees
Acq. time 2.667 sec
Width 6000.0 Hz
48 repetitions
OBSERVE H1, 300.0673564 MHz
DATA PROCESSING
Line broadening 0.3 Hz
FI size 32768
Total time 3 min, 4 sec



Espectro RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz) do produto mais polar dos isômeros **38** e **39**

Gliseida G159-1 mar03gzmC1

Pulse Sequence: s2pu1

Solvent: CDC13

Ambient temperature

File: mar03gzmC1

INOVA-500 "nmrsun"

PULSE SEQUENCE

Relax delay 2.000 sec

Pulse 45.4 degrees

Acq. time 0.800 sec

Width 20000.0 Hz

944 repetitions

OBSERVE C13, 75.4519958 MHz

DECOUPLE H1, 300.0688576 MHz

Power 41 dB

continuously on

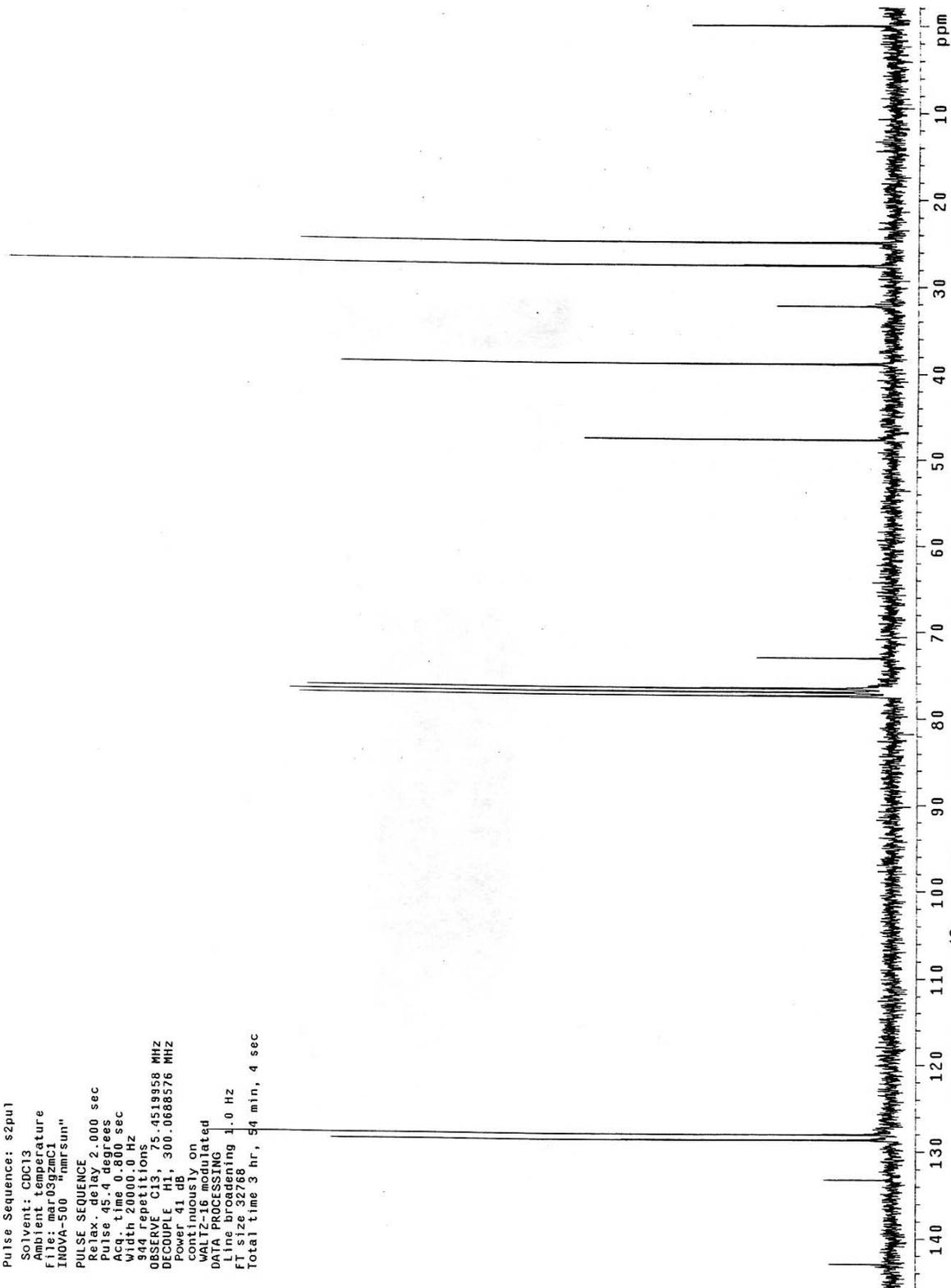
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

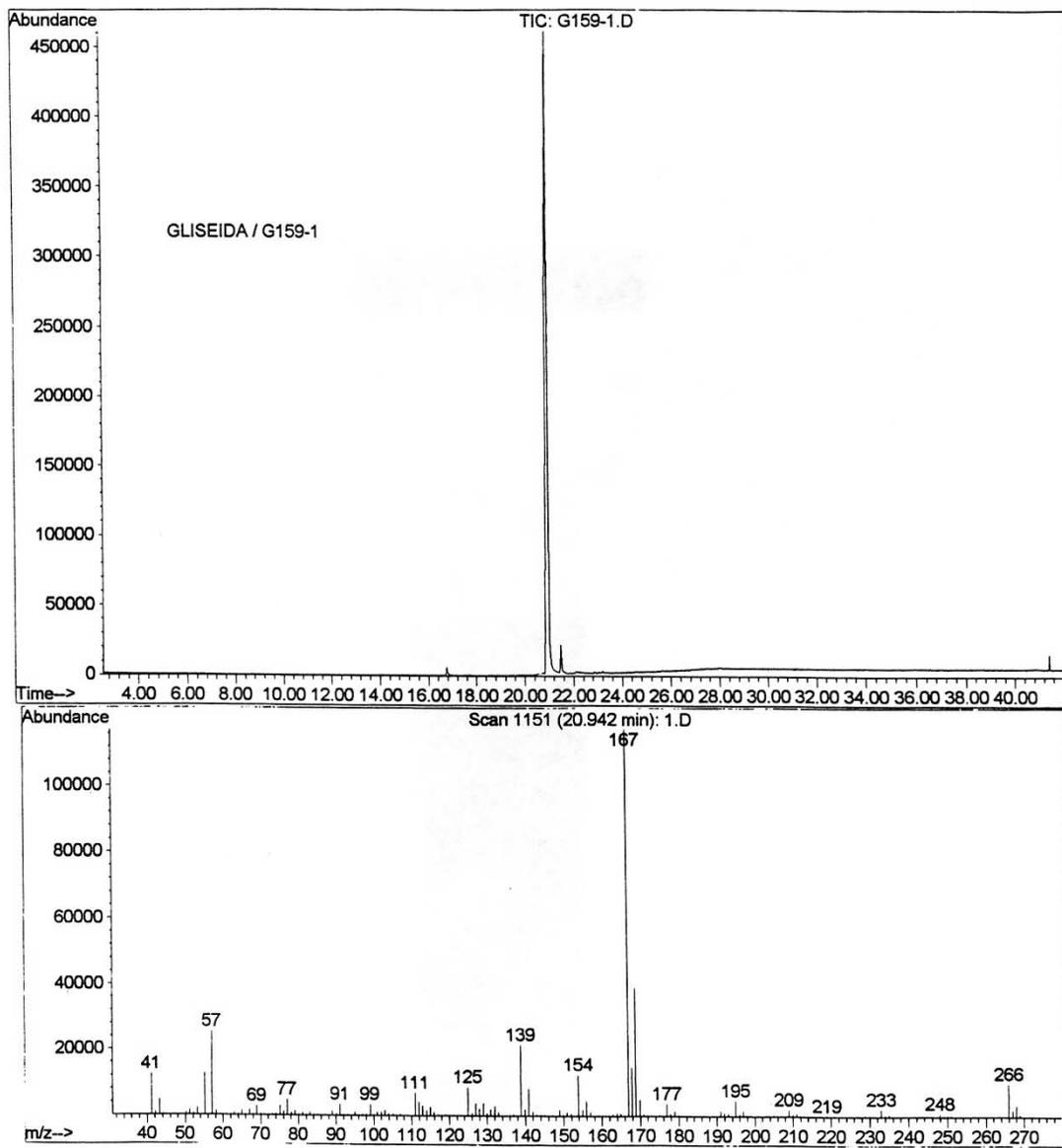
Line broadening 1.0 Hz

F1 size 32768

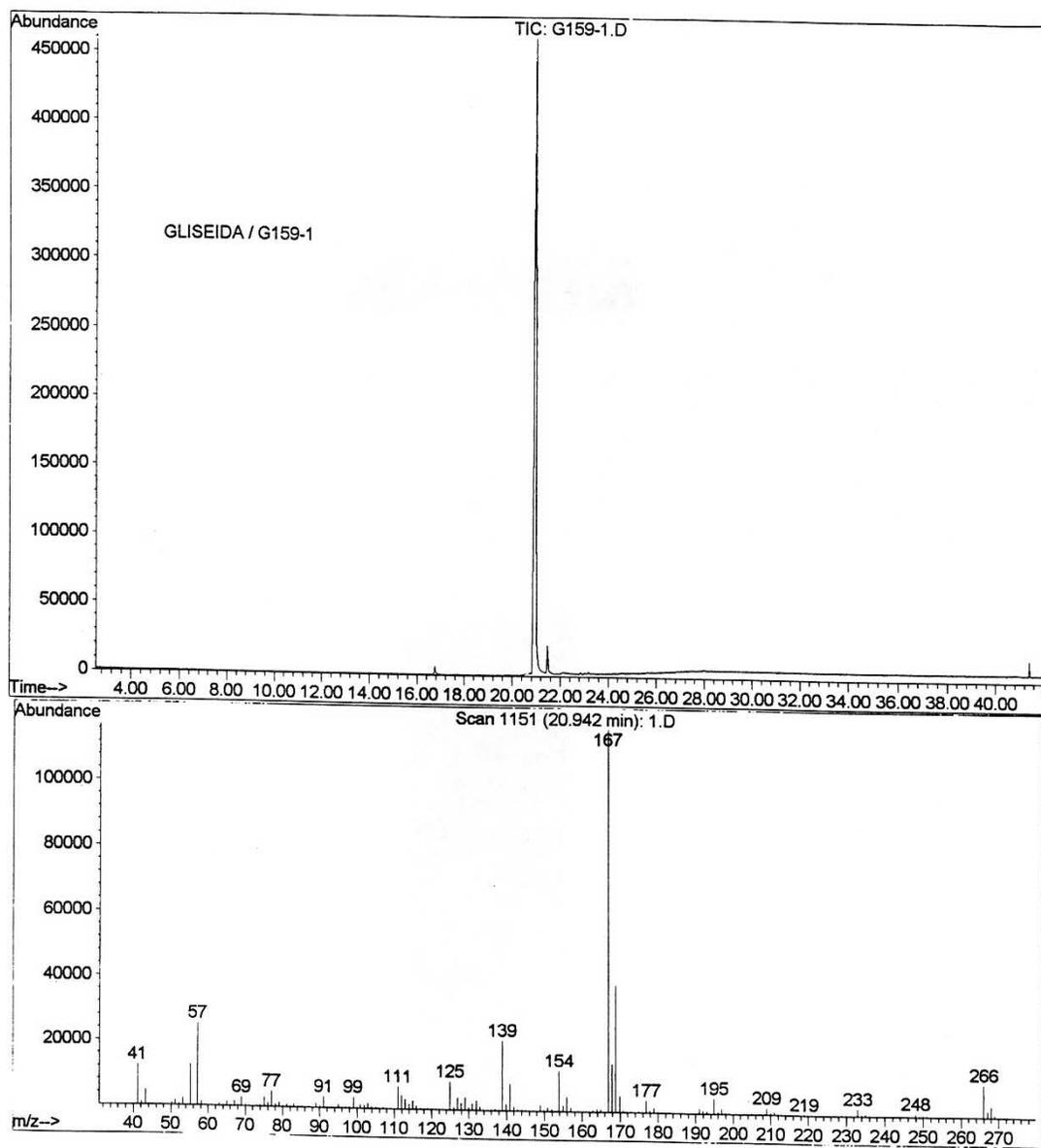
Total time 3 hr, 54 min, 4 sec



Espectro RMN¹³C (CDC1₃, 75,5 MHz) do produto mais polar dos isômeros **38 e 39**

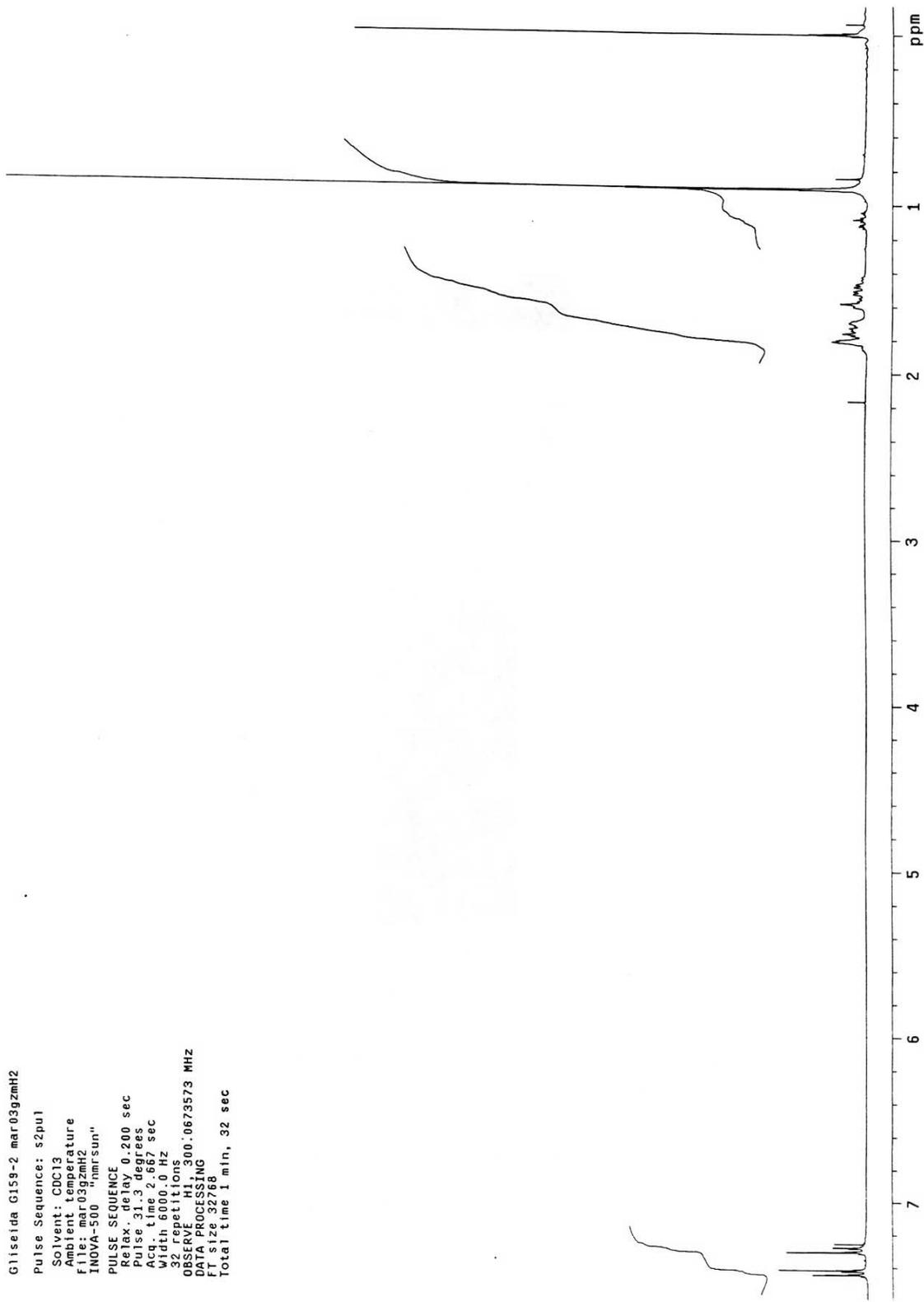


CG/EM (70 eV) do produto **mais polar** dos isômeros **38 e 39**



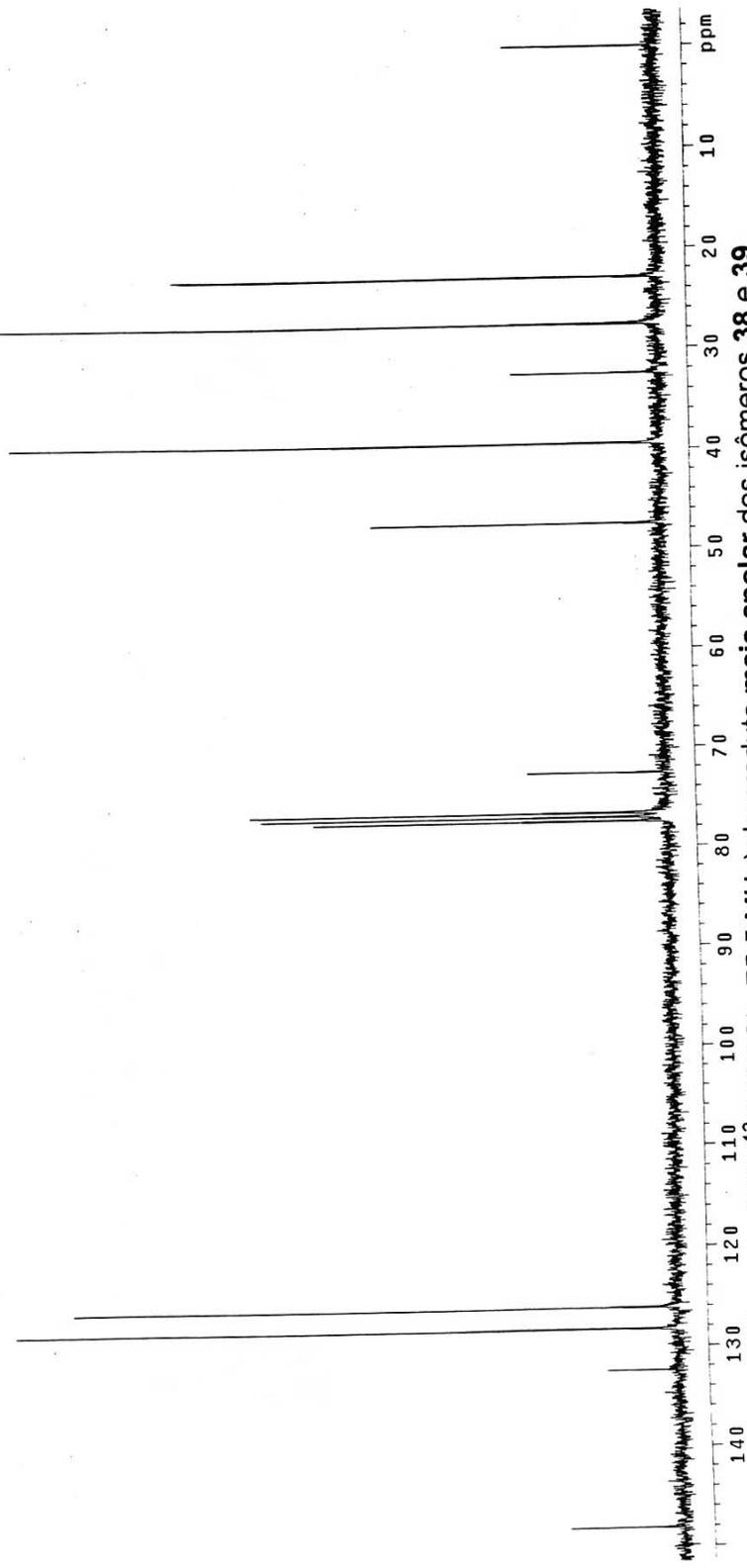
CG/EM (70 eV) do produto **mais polar** dos isômeros **38** e **39**

G11seida G159-2 mar03gzmh2
Pulse Sequence: s2pu1
Solvent: CDC13
Ambient temperature
File: mar03gzmh2
INDVA-500 "nmrsun"
PULSE SEQUENCE
Relax. delay 0.200 sec
Pulse 31.3 degrees
Acq. time 2.667 sec
Width 6000.0 Hz
32 repetitions
OBSERVE H1, 300.0673573 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 1 min, 32 sec

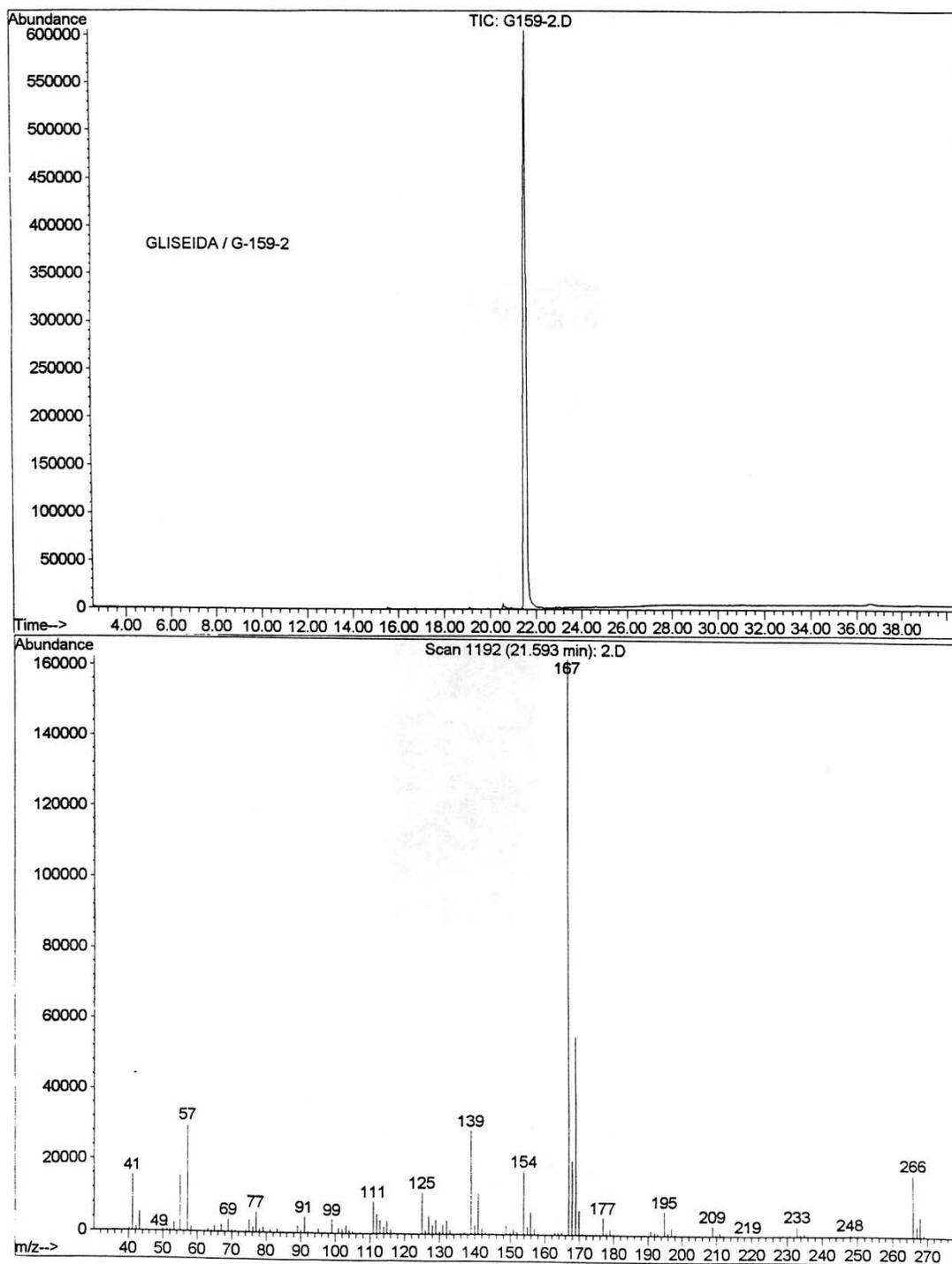


Espectro RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz) do produto mais apolar dos isômeros **38** e **39**

Gliseida G159-2 mar03gzmC2
Pulse Sequence: s2pul
Solvent: CDCl3
Ambient temperature
File: mar03gzmC2
INNOVA-500 "nmr.sun"
PULSE SEQUENCE
Relax. delay 2.000 sec
Pulse 45.4 degrees
Acq. time 0.800 sec
Width 20000.0 Hz
640 repetitions
OBSERVE C13, 75.4519954 MHz
DECOUPLE H1, 300.0688576 MHz
Power 41 dB
continuously on
WALTZ-16 executed
DATA PROCESSING
Line broadening 1.0 Hz
FT size 32768
Total time 3 hr, 54 min, 4 sec

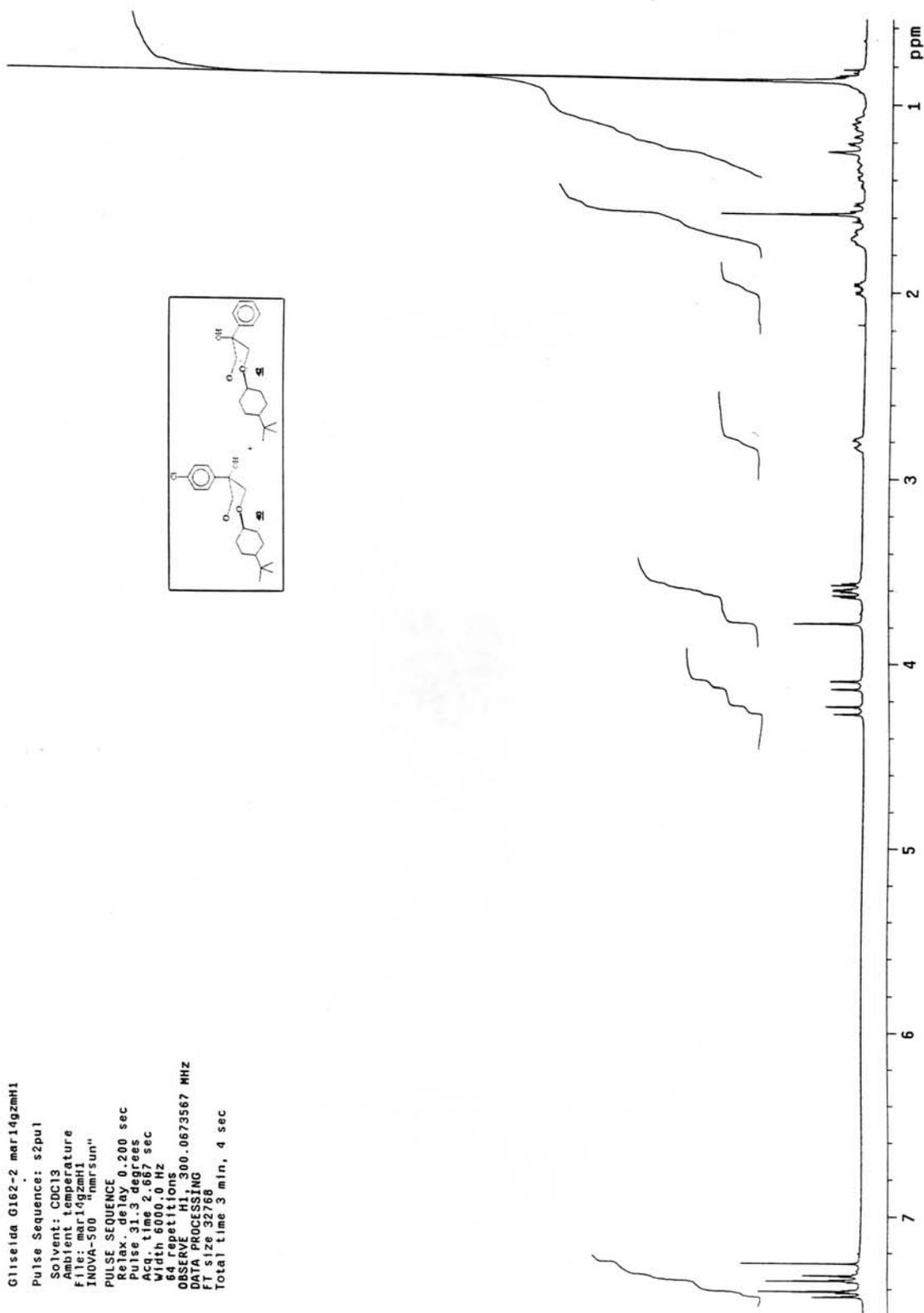
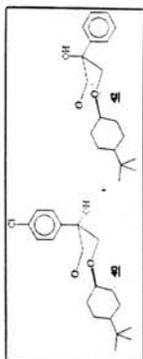


Espectro RMN¹³C (CDCl₃, 75,5 MHz) do produto mais apolar dos isômeros 38 e 39



CG/EM (70 eV) do produto **mais apolar** dos isômeros **38** e **39**

Gliseida G162-2 mar14gzmh1
 Pulse Sequence: s2pu1
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 File: mar14gzmh1
 INOVA-500 "nmrSun"
 PULSE SEQUENCE
 Relax. delay 0.200 sec
 Pulse 31.3 degrees
 Acq. time 2.667 sec
 Width 6000.0 Hz
 OBSERVED: 1013
 VELOCITY: 000.0673567 MHZ
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 3 min, 4 sec



Espectro RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz) da mistura de isômeros **40** e **42**