



JOSÉ TIAGO MENEZES CORREIA

- 1. ESTUDOS VISANDO A SÍNTESE ASSIMÉTRICA DA
(+)-NAPALILACTONA.**
- 2. SÍNTESE DE PIRAZOLIDINONAS E PIRAZOLONAS A PARTIR
DE ADUTOS DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN.**

CAMPINAS, 2012



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
INSTITUTO DE QUÍMICA**

JOSÉ TIAGO MENEZES CORREIA

- 1. ESTUDOS VISANDO A SÍNTESE ASSIMÉTRICA DA (+)-NAPALILACTONA.**
- 2. SÍNTESE DE PIRAZOLIDINONAS E PIRAZOLONAS A PARTIR DE ADUTOS DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN.**

ORIENTADOR: PROF. DR. FERNANDO ANTONIO SANTOS COELHO

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO APRESENTADA
AO INSTITUTO DE QUÍMICA DA UNICAMP PARA
OBTENÇÃO DO TÍTULO DE MESTRE EM QUÍMICA NA
ÁREA DE QUÍMICA ORGÂNICA.**

**ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA
POR JOSÉ TIAGO MENEZES CORREIA, E ORIENTADA PELO PROF.DR. FERNANDO
ANTONIO SANTOS COELHO.**

Assinatura do Orientador

CAMPINAS, 2012

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA POR SIMONE LUCAS - CRB8/8144 -
BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE QUÍMICA DA UNICAMP**

C817e Correia, José Tiago Menezes (1986-).
Estudos visando a síntese assimétrica da (+)-
Napalilactona. Síntese de pirazolidinonas e pirazolonas a
partir de adutos de Morita-Baylis-Hillman / José Tiago
Menezes Correia. – Campinas, SP: [s.n.], 2012.

Orientador: Fernando Antônio Santos Coelho.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de
Campinas, Instituto de Química.

1. Napalilactona. 2. Patilactona. 3. Pirazolonas.
4. Pirazolidinonas. I. Coelho, Fernando Antônio Santos.
II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de
Química. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em inglês: Studies towards the asymmetric synthesis of (+)-Napalilactone. Synthesis of pyrazolidinones and pyrazolones from Morita-Baylis-Hillman adducts

Palavras-chave em inglês:

Napalilactone
Patilactone
Pyrazolones
Pyrazolidinones

Área de concentração: Química Orgânica

Titulação: Mestre em Química na área de Química Orgânica

Banca examinadora:

Fernando Antônio Santos Coelho [Orientador]
Paulo Cesar Muniz de Lacerda Miranda
Antônio Carlos Bender Burtoloso

Data de defesa: 30/07/2012

Programa de pós-graduação: Química

Dedico essa dissertação aos meus pais, Valdisia Menezes Correia e José Sérgio Silva Correia que, por confiarem no meu potencial, me proporcionaram todo o suporte necessário para que eu chegasse até aqui, além do carinho e amor incondicional. Essa conquista também é de vocês!

SONHO IMPOSSÍVEL

Sonhar
Mais um sonho impossível
Lutar
Quando é fácil ceder
Vencer
O inimigo invencível
Negar
Quando a regra é vender
Sofrer
A tortura implacável
Romper
A incabível prisão
Voar
Num limite improvável
Tocar
O inacessível chão
É minha lei, é minha questão
Virar esse mundo
Cravar esse chão
Não me importa saber
Se é terrível demais
Quantas guerras terei que vencer
Por um pouco de paz
E amanhã, se esse chão que eu beijei
For meu leito e perdão
Vou saber que valeu delirar
E morrer de paixão
E assim, seja lá como for
Vai ter fim a infinita aflição
E o mundo vai ver uma flor
Brotar do impossível chão

Chico Buarque

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Fernando Coelho, pela oportunidade de trabalhar em um dos melhores laboratórios de síntese orgânica do país, pelas discussões químicas, que permearam conteúdos para além dos associados ao trabalho aqui apresentado e por ter confiado no meu potencial, permitindo que eu pudesse colocar minhas idéias em prática e aprendesse com os meus próprios erros;

Ao Prof. Dr. Sílvio Cunha (IQ-UFBa), por ter contribuído à minha formação básica em síntese orgânica, como orientador de iniciação científica. Sem dúvida, a base que construí nesta minha primeira experiência foi, e ainda é, extremamente importante nessa atual fase;

Aos pós-docs do lab, o Dr. Manoel Trindade Jr. (Manel), por ter me ajudado na minha chegada à Campinas e por ter me concedido a oportunidade de desenvolver os seus estudos preliminares com a aminoguanidina, ao Dr. Bruno Vilachã (Brunovisky), pelas conversas sobre suas experiências e ajuda sempre que eu precisei.

Ao técnico Edson Avansini. Sem o suporte dele, “as engrenagens” dentro do laboratório não se moveriam com a eficiência que se observa.

Ao aluno de IC, Hugo dos Santos, pela ajuda nas reações com a aminoguanidina. Às PIC Jr. Camilla e Yasmin, por me fazerem começar a aprender a ensinar.

Aos meus grandes amigos, Dr. Kristerson (vulgo “J.K”, “Hare Kristerson” ou “Padinho PadiKristerson”), Nathalia (Nath), Luis (Luizin), João (Jão) e André (Déinha), por toda a ajuda, dentro e fora do laboratório, pela paciência, pelos momentos de descontração, pelas discussões sobre as coisas da vida e o sobre o motivo que nos une, a química. Aos outros amigos e colegas que fazem ou fizeram parte do Laboratório de Síntese Orgânica de Produtos Naturais e Fármacos: Paioti, Hamid (Hamidão), Emily (E-mail), Rodriguin, Juliana, Marília (Lila), Lucimara (Lu) e Nayane, pelas boas conversas e ajuda em momentos importantes.

Aos demais colegas dos laboratórios dos Prof.(s) Carlos Roque, Ronaldo Pilli e Luiz Dias, pelos momentos de descontração e pela troca de informações, empréstimos de reagentes e solventes, em momentos de emergência.

Ao professor Cláudio Tormena e seus alunos, Claudimar e Denize, pela disponibilidade e solicitude na realização dos cálculos teóricos e análises de RMN de 600 Mhz, fora dos horários convencionais.

Aos professores Paulo Miranda e Lúcia Baptistella, pelas contribuições valiosíssimas feitas no exame de qualificação.

A todos demais técnicos do IQ, principalmente aos técnicos do RMN (Anderson, Paula e Sônia), ao Daniel, pelas análises de rotação óptica e a Rita, pelas análises de espectrometria de massas de alta resolução.

A toda nação Grande Bahiense (cearences, piauienses, maranhenses e paraibanos) dentro do IQ-UNICAMP, pelos diversos momentos de descontração, que me fizeram sentir menos saudade da minha terra.

Aos amigos da Pensão dos Ratões, Eric, Max, Deni, Caio e Pedrão, pelos momentos de descontração e pelo companheirismo.

À CAPES, pela bolsa auxílio concedida.

JOSÉ TIAGO MENEZES CORREIA

Formação **Mestrado em Química** (Conceito CAPES 7).
Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, Brasil.
Título: 1) Estudos visando a síntese assimétrica da (+)-
Napalilactona. 2) Síntese de pirazolidinonas e pirazolonas a partir
de adutos de Morita-Baylis-Hillman.
Orientador: Fernando Antonio Santos Coelho.
Bolsista do(a): Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de
Nível Superior.

Data da defesa: 30/07/2012

Graduação em Bacharelado em Química.
Universidade Federal da Bahia, UFBA, Brasil.
Título: Reatividade de Enaminonas Frente a *N*-
arilmaleimidas. (Monografia)
Orientador: Sílvio do Desterro Cunha.
Bolsista do(a): Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da
Bahia. (2 anos)

Ano de obtenção: 2010

Técnico em Análise Química.
Centro Federal de Educação Tecnológica da Bahia.

Ano de obtenção: 2007

Produção científica CORREIA, J. T. M.; Rodrigues Jr.; M.T.; SANTOS, H.;
TORMENA, C. F.; COELHO, F. Heterocycles from Morita-Baylis-
Hillman adducts: synthesis of 5-oxopyrazolidines, arylidene-5-
oxopyrazolidines and oxo-2,5-dihydro-pyrazols. (Artigo
submetido)

CORREIA, J. T. M.; COELHO, F. Estudos visando a síntese total da (+)-Napalilactona: Construção do esqueleto carbônico principal e dos centros estereogênicos C3 e C4. Na 34^o Reunião da Sociedade Brasileira de Química - 2011

CORREIA, J. T. M.; COELHO, F.; RODRIGUES Jr, M.T. . Synthesis of Oxopyrazolidine-1-carboximidamides from Morita-Baylis-Hillman Adducts. No 14th Brazilian Meeting on Organic Synthesis - 2011.

RODRIGUES Jr, M.T.; CORREIA, J. T. M.; SMITH, J.; PAULINO, B.N.; COELHO, F. Síntese de 1,2,3,4-tetraidro-1,8-naftiridina-3-carboxilato e 1,2,3,4-tetraidrobenczo[b]-1,8naftiridina-3-carboxilato a partir de adutos de Morita-Baylis-Hillman. Na 33^o Reunião da Sociedade Brasileira de Química – 2010.

CORREIA, J. T. M.; SANTOS, A. O.; CUNHA, S. D. Estudo de reatividade de enaminonas cíclicas e acíclicas frente a N-aril-maleimidadas. Na 31^o Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química - 2009.

CORREIA, J. T. M.; CUNHA, S. D. Reatividade de enaminonas frente a maleimidadas e derivados halogenados..(Seminário) No XXVIII Seminario Estudantil de Pesquisa / X Seminário de Pesquisa e Pós-Graduação da UFBA - 2009.

Prêmios Aluno destaque da turma 2010.1 do curso de Bacharelado em Química da UFBA, CRQ VII - BAHIA.

Outros Foi membro do Diretório Acadêmico de Química da UFBA (gestão 2008) e membro da Comissão de Biblioteca do Instituto de Química da UFBA neste mesmo período.

RESUMO

Esse trabalho é composto de dois capítulos. No primeiro relatamos nossos esforços visando descrever a primeira síntese total da (+)-Napalilactona, um nor-sesquiterpeno clorado extraído do coral *Lemnalia africana*. Essa substância marinha possui quatro centros estereogênicos consecutivos em sua estrutura, dois deles quaternários, sendo que um destes centros quaternários pertence também a um anel espiro. A estratégia sintética utilizou a (*S*)-Carvona como material de partida, de modo que foi possível, através do centro pré-existente no monoterpene de partida, gerar o primeiro centro existente no produto natural. A partir deste centro, utilizando metodologias já bem estabelecidas na literatura, foi possível induzir a formação de dois dos três centros restantes, de modo que 78% do esqueleto carbônico do produto natural foi construído em um total de 10 etapas, com um rendimento global de 3%.

Na segunda parte desse trabalho relatamos os resultados obtidos em um estudo metodológico envolvendo a reação entre a aminoguanidina, um bis-nucleófilo polinitrogenado, e adutos de Morita-Baylis-Hillman (MBH) sililados e acetilados. Frente aos adutos de MBH sililados, as reações com a aminoguanidina conduziram, através de um processo *tandem*, à formação de uma mistura diastereoisomérica de pirazolidinonas sililadas em excelentes rendimentos, sendo que o diastereoisomero *syn* é o favorecido em todos os casos. A diastereosseletividade dessa reação variou de 2:1 a 7:1 (*syn:anti*). Quando investigamos o comportamento da aminoguanidina frente aos adutos de MBH acetilados, utilizando como solvente a acetonitrila, as reações com a aminoguanidina conduziram, também através de um processo *tandem*, à formação exclusiva de pirazolidinonas benzilidênicas, quando um aduto oriundo de um aldeído alifático ou oriundo de um aldeído aromático substituído com grupos doadores de elétrons foram utilizados. No entanto, frente a adutos oriundos de aldeídos aromáticos com grupos retiradores de elétrons, foi observada uma tendência à formação de pirazolonas, que são regioisômeros das pirazolidinonas previamente obtidas. Estes dados indicaram que, sob estas condições, a natureza do grupo substituinte rege a seletividade destas reações. Mais tarde, observou-se que, ao submetemos as pirazolidinonas a uma solução de 2 equivalentes de K_2CO_3 em metanol, estas poderiam ser completamente convertidas às respectivas pirazolonas. Mostrando a influência da natureza do solvente nestas transformações químicas.

Palavras chaves: Napalilactona; Patilactona; Pirazolonas; Pirazolidinonas.

ABSTRACT

This work is composed by two chapters. In the first one we disclosed our efforts towards the first total synthesis of (+)-Napalilactone, a chlorinated nor-sesquiterpene isolated from the coral *Lemnalia africana*. This marine natural compound has four consecutive stereogenic centers in their structure, two of them quaternaries. One of these quaternary centers belonging to a spiro ring. Our synthetic strategy started from commercially available (*S*)-carvone. The asymmetric center presented in this monoterpene was used to induce the first stereogenic center exhibited by the natural product. This task was accomplished by employing a sequence of well-established synthetic methodologies. This stereogenic center has induced the formation of two of the remaining three stereogenic centers. So that 78% of the carbon skeleton of the natural product has been built in a total of 10 steps with an overall yield of 3%.

In the second part of this work we described the results of a methodological study involving the reaction between aminoguanidine, a polynitrogenated bis-nucleophile, and silylated and acetylated Morita-Baylis-Hillman adducts (MBH). The reaction of aminoguanidine with silylated MBH adducts gave, through a tandem process, a diastereoisomeric mixture of silylated pyrazolidinones in excellent yields, in which the *syn* diastereoisomer is favored in all cases. The diastereoselectivity of these reactions ranged from 2:1 to 7:1 (*syn:anti*). When we investigated the reaction of aminoguanidine with acetylated aliphatic and electron rich aromatic MBH adducts, using acetonitrile as solvent, the reaction afforded exclusively benzylic pyrazolidinones. However, when we investigated the reaction with acetylated electron-poor aromatic MBH adducts, we observed the formation almost exclusively of pyrazolones, which are regioisomers of the previously obtained pyrazolidinones. These data indicated that under these conditions, the nature of the substituent group governed the selectivity of these reactions. Later, it was observed that by subjecting the pyrazolidinones to a solution of 2 equivalents of K_2CO_3 in methanol, they were completely converted to the corresponding pyrazolones, showing the influence of the nature of the solvent in these chemical transformations.

Keywords: Napalilactone; Patilactone; Pyrazolones; Pyrazolidinones.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS.....	xxiii
LISTA DE ESQUEMAS.....	xxvii
LISTA DE TABELAS.....	xxix
1. ESTUDOS VISANDO A SÍNTESE TOTAL DA (+)-NAPALILACTONA.....	1
1.1. INTRODUÇÃO	1
1.1.1. Química de produtos naturais marinhos: Aspectos gerais.....	1
1.1.2. Produtos naturais marinhos halogenados	4
1.1.3. Reações de halogenação em ambiente marinho.....	7
1.1.4. Napalilactona e Patilactona: Estrutura e biossíntese.....	12
1.1.5. Revisão da literatura.....	15
1.2. OBJETIVOS	18
1.3. RETROSSÍNTESE.....	19
1.4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	20
1.4.1. Redução da (<i>S</i>)-Carvona (42) a (2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-Diidrocarvona (43).....	20
1.4.2. Eliminação do grupo isopropenil: Preparação da (<i>S</i>)-2-metil-cicloexanona (44)	22
1.4.3. Preparação do (<i>S</i>)-3,4-dimetil-cicloex-2-enona (41).....	25
1.4.4. Preparação do brometo O-TBS protegido 46.....	27
1.4.5. Tentativas de alquilação do intermediário 41: Preparação da aciloína 40a.	28
1.4.6. Transposição da carbonila - Etapa 1: Preparação do diol 55	32
1.4.7. Transposição da carbonila – Etapa 2: Preparação do diol monosililado 56	33
1.4.8. Transposição da carbonila – Etapa 3: Preparação da aciloína TBS-protegida 57	34
1.5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS.....	38
2. SÍNTESE DE PIRAZOLONAS E PIRAZOLIDINONAS A PARTIR DE ADUTOS DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN	39
2.1. INTRODUÇÃO	39
2.2. JUSTIFICATIVA E REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	42

2.2.1. Trabalhos prévios realizados pelo nosso grupo de pesquisa.....	42
2.2.2. Uma breve discussão acerca dos métodos de preparação e aplicações sintéticas das pirazonas e pirazolidinonas.....	44
2.2.3. Importância farmacológica das pirazonas e pirazolidinonas.....	48
2.3. OBJETIVOS	50
2.4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	51
2.4.1. Estudo da estereosseletividade da adição da aminoguanidina a adutos de MBH sililados. Síntese de 4-(<i>terc</i> -butil-dimetilsililóxibenzil)-pirazolidin-5-onas.....	51
2.4.2. Estudo da adição de amino-guanidinas a acetatos de adutos de MBH – síntese de 4-benzilideno-pirazolidin-5-onas e, inesperadamente, 4- <i>alquil</i> -pirazol-5-onas.....	54
2.5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	63
3. PARTE EXPERIMENTAL E SEÇÃO DE ESPECTROS DE RMN DE ¹H, RMN DE ¹³C, DADOS DE INFRAVERMELHO E ESPECTROMETRIA DE MASSAS.....	64
3.1. CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	64
3.2. PARTE EXPERIMENTAL REFERENTE AO CAPÍTULO 1	66
3.2.1. Preparação da (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-Diidrocarvona (43).....	66
3.2.2. Preparação da (<i>S</i>)-2-metil-ciclohexanona (44).....	70
3.2.3. Preparação da (<i>S</i>)-3,4-dimetil-cicloex-2-enona (41).....	73
3.2.4. Preparação do (3-bromopropoxi)(<i>terc</i> -butil)dimetilsilano (46).....	76
3.2.5. Preparação da (3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-[2-(1,3-dioxan-2-il)etil]-3,4-dimetilciclohexan-1-ona (51)	78
3.2.6. Preparação da aciloína (3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-[2-(1,3-dioxan-2-il)etil]-2-hidroxi-3,4-dimetilciclohexan-1-ona (40a)	81
3.2.7. Preparação do (1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-[2-(1,3-dioxan-2-il)etil]-3,4-dimetilciclohexano-1,2-diol (55)..	85
3.2.8. Preparação do (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6-[(<i>terc</i> -butildimetilsilil)oxi]-2-[2-(1,3-dioxan-2-il)etil]-2,3-dimetilciclohexan-1-ol (56).....	88
3.2.9. Preparação da aciloína (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6-[(<i>terc</i> -butildimetilsilil)oxi]-2-[2-(1,3-dioxan-2-il)etil]-2,3-dimetilciclohexan-1-ona (57).....	91
3.3. PARTE EXPERIMENTAL REFERENTE AO CAPÍTULO 2	94
3.3.1. Procedimento geral de preparação dos adutos de MBH.	94
3.3.2. Procedimento geral de preparação dos adutos de MBH Sililados (63a-i).....	107

3.3.3.	Procedimento geral de preparação das pirazolindin-5-onas sililadas (70a-i).....	117
3.3.3.	Procedimento geral de preparação dos adutos de MBH acetilados (65a-j)	132
3.3.4.	Procedimento geral de preparação das pirazolidin-5-onas (77 c-j) e pirazol-5-onas (78 a-c)	146
3.3.5.	Procedimento geral para a isomerização das pirazolidinonas (77f e 77h) à pirazonas (78f e 78h).....	169

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. A química de produtos naturais marinhos e suas contribuições para algumas ciências básicas. (Adaptado-ref. 2)	1
Figura 2. Prostaglandina 15R-PGA2 1a e seu derivado acetilado 1b, isolados em grande quantidade de um octocoral.....	2
Figura 3. Estrutura da Palitoxina (2), uma das substâncias mais tóxicas conhecidas.	3
Figura 4. Estrutura da Briostatina 1 (3a) e da Briostatina 7 (3b), sintetizadas recentemente por Keck (ref. 7a) e Krische (ref. 7b).	4
Figura 5. Exemplos de terpenóides halogenados.....	6
Figura 6. a) Caldariomicina (9); b) Cofatores presentes nas haloperoxidases e halogenases. (Adaptado-ref. 19c).	8
Figura 7. (+)-Napalilactona (14) e seu precursor biológico.	13
Figura 8. Patilactona A (20), a estrutura proposta equivocadamente por seus Su e col. (1-epi-20) e o seu precursor biológico.	15
Figura 9. Espectro de RMN de 2D COSY do intermediário 57 (C ₆ D ₆ , 600 Mhz)	36
Figura 10. Espectro de RMN de 2D NOESY do intermediário 57 e correlações importantes para a confirmação da estereoquímica (C ₆ D ₆ , 600 Mhz).	37
Figura 11. Produtos naturais e fármacos já sintetizados pelo LSPNF, a partir de adutos de MBH.	41
Figura 12. Substâncias com atividades biológicas interessantes e que apresentam núcleos pirazolona ou pirazolidinona em suas estruturas.....	49
Figura 13. Espectro de RMN de ¹ H de 43 (250MHz, CDCl ₃).....	68
Figura 14. Espectro de RMN de ¹³ C de 43 (62,5MHz, CDCl ₃).....	69
Figura 15. Espectro de RMN de ¹ H de 44 (250MHz, CDCl ₃).....	71
Figura 16. Espectro de RMN de ¹³ C de 44 (62,5 MHz, CDCl ₃).	72
Figura 17. Espectro de RMN de ¹ H de 41 (250MHz, CDCl ₃).....	74
Figura 18. Espectro de RMN de ¹³ C de 41 (62,5MHz, CDCl ₃).....	75
Figura 19. Espectro de RMN de ¹ H de 46 (250MHz, CDCl ₃).....	77
Figura 20. Espectro de RMN de ¹³ C de 46 (62,5 MHz, CDCl ₃).	77
Figura 21. Espectro de RMN de ¹ H de 51 (600 MHz, CDCl ₃).....	79
Figura 22. Espectro de RMN de ¹³ C de 51 (150 MHz, CDCl ₃).....	80
Figura 23. Espectro de RMN de ¹ H de 40a (600 MHz, CDCl ₃).....	83
Figura 24. Espectro de RMN de ¹³ C de 40a (62,5 MHz, CDCl ₃).	84
Figura 25. Espectro de RMN de ¹ H de 55 (400 MHz, CDCl ₃).....	86
Figura 26. Espectro de RMN de ¹³ C de 55 (100 MHz, CDCl ₃).....	87
Figura 27. Espectro de RMN de ¹ H de 56 (400 MHz, CDCl ₃).....	89
Figura 28. Espectro de RMN de ¹³ C de 56 (400 MHz, CDCl ₃).....	90
Figura 29. Espectro de RMN de ¹ H de 57 (600 MHz, C ₆ D ₆).	92
Figura 30. Espectro de RMN de ¹³ C de 57 (150 MHz, C ₆ D ₆).....	93
Figura 31. Espectro de RMN de ¹ H de A (250 MHz, CDCl ₃).	95
Figura 32. Espectro de RMN de ¹³ C de A (62,5 MHz, CDCl ₃).....	95
Figura 33. Espectro de RMN de ¹ H de B (250 MHz, CDCl ₃).	96
Figura 34. Espectro de RMN de ¹³ C de B (62,5 MHz, CDCl ₃).....	96
Figura 35. Espectro de RMN de ¹ H de C (250 MHz, CDCl ₃)	98
Figura 36. Espectro de RMN de ¹³ C de C (62,5 MHz, CDCl ₃).....	98

Figura 37. Espectro de RMN de ^1H de D (250 MHz, CDCl_3)	99
Figura 38. Espectro de RMN de ^{13}C de D (62,5 MHz, CDCl_3)	99
Figura 39. Espectro de RMN de ^1H de E (250 MHz, CDCl_3)	100
Figura 40. Espectro de RMN de ^{13}C de E (62,5 MHz, CDCl_3)	100
Figura 41. Espectro de RMN de ^1H de F (250 MHz, CDCl_3)	101
Figura 42. Espectro de RMN de ^{13}C de F (62,5 MHz, CDCl_3)	101
Figura 43. Espectro de RMN de ^1H de G (250 MHz, CDCl_3)	103
Figura 44. Espectro de RMN de ^{13}C de G (62,5 MHz, CDCl_3)	103
Figura 45. Espectro de RMN de ^1H de H (250 MHz, CDCl_3)	104
Figura 46. Espectro de RMN de ^{13}C de H (62,5 MHz, CDCl_3)	104
Figura 47. Espectro de RMN de ^1H de I (250 MHz, CDCl_3)	105
Figura 48. Espectro de RMN de ^{13}C de I (62,5 MHz, CDCl_3)	105
Figura 49. Espectro de RMN de ^1H de J (250 MHz, CDCl_3)	106
Figura 50. Espectro de RMN de ^{13}C de J (62,5 MHz, CDCl_3)	106
Figura 51. Espectro de RMN de ^1H de 63a (250 MHz, CDCl_3)	108
Figura 52. Espectro de RMN de ^{13}C de 63a (62,5 MHz, CDCl_3)	108
Figura 53. Espectro de RMN de ^1H de 63c (250 MHz, CDCl_3)	109
Figura 54. Espectro de RMN de ^{13}C de 63c (62,5 MHz, CDCl_3)	109
Figura 55. Espectro de RMN de ^1H de 63d (250 MHz, CDCl_3)	111
Figura 56. Espectro de RMN de ^{13}C de 63d (62,5 MHz, CDCl_3)	111
Figura 57. Espectro de RMN de ^1H de 63e (250 MHz, CDCl_3)	112
Figura 58. Espectro de RMN de ^{13}C de 63e (62,5 MHz, CDCl_3)	112
Figura 59. Espectro de RMN de ^1H de 63g (250 MHz, CDCl_3)	113
Figura 60. Espectro de RMN de ^{13}C de 63g (62,5 MHz, CDCl_3)	113
Figura 61. Espectro de RMN de ^1H de 63h (250 MHz, CDCl_3)	115
Figura 62. Espectro de RMN de ^{13}C de 63h (125 MHz, CDCl_3)	115
Figura 63. Espectro de RMN de ^1H de 63i (250 MHz, CDCl_3)	116
Figura 64. Espectro de RMN de ^{13}C de 63i (62,5 MHz, CDCl_3)	116
Figura 65. Espectro de RMN de ^1H de 70a (250 MHz, $\text{MeOH} - d_4/\text{DMSO}-d_6$)	119
Figura 66. Espectro de RMN de ^{13}C de 70a (62,5 MHz, $\text{MeOH} - d_4$)	119
Figura 67. Espectro de RMN de ^1H de 70c (250 MHz, $\text{MeOH} - d_4$)	121
Figura 68. Espectro de RMN de ^{13}C de 70c (62,5 MHz, $\text{MeOH} - d_4$)	121
Figura 69. Espectro de RMN de ^1H de 70d (250 MHz, $\text{MeOH} - d_4:\text{DMSO}-d_6$ 1:1)	123
Figura 70. Espectro de RMN de ^{13}C de 70d (62,5 MHz, $\text{MeOH} - d_4:\text{DMSO}-d_6$ 1:1)	123
Figura 71. Espectro de RMN de ^1H de 70e (250 MHz, $\text{MeOH} - d_4$)	125
Figura 72. Espectro de RMN de ^{13}C de 70e (62,5 MHz, $\text{MeOH} - d_4$)	125
Figura 73. Espectro de RMN de ^1H de 70g (250 MHz, $\text{MeOH} - d_4$)	127
Figura 74. Espectro de RMN de ^{13}C de 70g (62,5 MHz, $\text{MeOH} - d_4$)	127
Figura 75. Espectro de RMN de ^1H de 70h (250 MHz, $\text{CDCl}_3:\text{MeOH} - d_4$ 1:1)	129
Figura 76. Espectro de RMN de ^{13}C de 70h (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3:\text{MeOH} - d_4$ 1:1)	129
Figura 77. Espectro de RMN de ^1H de 70i (250 MHz, $\text{MeOH} - d_4/\text{DMSO}-d_6$)	131
Figura 78. Espectro de RMN de ^{13}C de 70i (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3:\text{MeOH} - d_4$ 1:1)	131
Figura 79. Espectro de RMN de ^1H de 65a (250 MHz, CDCl_3)	134
Figura 80. Espectro de RMN de ^{13}C de 65a (62,5 MHz, CDCl_3)	134
Figura 81. Espectro de RMN de ^1H de 65b (250 MHz, CDCl_3)	135

Figura 82. Espectro de RMN de ^{13}C de 65b (62,5 MHz, CDCl_3).....	135
Figura 83. Espectro de RMN de ^1H de 65c (250 MHz, CDCl_3).....	136
Figura 84. Espectro de RMN de ^{13}C de 65c (62,5 MHz, CDCl_3).....	136
Figura 85. Espectro de RMN de ^1H de 65d (250 MHz, CDCl_3).....	137
Figura 86. Espectro de RMN de ^{13}C de 65d (62,5 MHz, CDCl_3).....	137
Figura 87. Espectro de RMN de ^1H de 65e (250 MHz, CDCl_3).....	139
Figura 88. Espectro de RMN de ^{13}C de 65e (62,5 MHz, CDCl_3).....	139
Figura 89. Espectro de RMN de ^1H de 65f (250 MHz, CDCl_3).....	140
Figura 90. Espectro de RMN de ^{13}C de 65f (62,5 MHz, CDCl_3).....	140
Figura 91. Espectro de RMN de ^1H de 65g (250 MHz, CDCl_3).....	141
Figura 92. Espectro de RMN de ^{13}C de 65g (62,5 MHz, CDCl_3).....	141
Figura 93. Espectro de RMN de ^1H de 65h (250 MHz, CDCl_3).....	142
Figura 94. Espectro de RMN de ^{13}C de 65h (62,5 MHz, CDCl_3).....	142
Figura 95. Espectro de RMN de ^1H de 65i (250 MHz, CDCl_3).....	144
Figura 96. Espectro de RMN de ^{13}C de 65i (62,5 MHz, CDCl_3).....	144
Figura 97. Espectro de RMN de ^1H de 65j (250 MHz, CDCl_3).....	145
Figura 98. Espectro de RMN de ^{13}C de 65j (62,5 MHz, CDCl_3).....	145
Figura 99. Espectro de RMN de ^1H de 78a (250 MHz, DMSO-d_6).....	148
Figura 100. Espectro de RMN de ^{13}C de 78a (62,5 MHz, DMSO-d_6).....	148
Figura 101. Espectro de RMN de ^1H de 78b (250 MHz, DMSO-d_6).....	150
Figura 102. Espectro de RMN de ^{13}C de 78b (62,5 MHz, DMSO-d_6).....	150
Figura 103. Espectro de RMN de ^1H de 77c (250 MHz, DMSO-d_6).....	152
Figura 104. Espectro de RMN de ^{13}C de 77c (62,5 MHz, DMSO-d_6).....	152
Figura 105. Espectro de RMN de ^1H de 78c (250 MHz, DMSO-d_6).....	154
Figura 106. Espectro de RMN de ^{13}C de 78c (62,5 MHz, DMSO-d_6).....	154
Figura 107. Espectro de RMN de ^1H de 77d e 78d (250 MHz, DMSO-d_6).....	156
Figura 108. Espectro de RMN de ^{13}C de 77d e 78d (62,5 MHz, DMSO-d_6).....	156
Figura 109. Espectro de RMN de ^1H de 77e e 78e (250 MHz, DMSO-d_6).....	158
Figura 110. Espectro de RMN de ^{13}C de 77e e 78e (62,5 MHz, DMSO-d_6).....	158
Figura 111. Espectro de RMN de ^1H de 77f (500 MHz, DMSO-d_6).....	160
Figura 112. Espectro de RMN de ^{13}C de 77f (62,5 MHz, DMSO-d_6).....	160
Figura 113. Espectro de RMN de ^1H de 77g (250 MHz, DMSO-d_6).....	162
Figura 114. Espectro de RMN de ^{13}C de 77g (62,5 MHz, DMSO-d_6).....	162
Figura 115. Espectro de RMN de ^1H de 77h (250 MHz, DMSO-d_6).....	164
Figura 116. Espectro de RMN de ^{13}C de 77h (62,5 MHz, DMSO-d_6).....	164
Figura 117. Espectro de RMN de ^1H de 77i (250 MHz, DMSO-d_6).....	166
Figura 118. Espectro de RMN de ^{13}C de 77i (125 MHz, DMSO-d_6).....	166
Figura 119. Espectro de RMN de ^1H de 77j (250 MHz, DMSO-d_6).....	168
Figura 120. Espectro de RMN de ^{13}C de 77j (62,5 MHz, DMSO-d_6).....	168
Figura 121. Espectro de RMN de ^1H de 78f (500 MHz, DMSO-d_6).....	170
Figura 122. Espectro de RMN de ^{13}C de 78f (150 MHz, DMSO-d_6).....	170
Figura 123. Espectro de RMN de ^1H de 78h (500 MHz, DMSO-d_6).....	172
Figura 124. Espectro de RMN de ^{13}C de 78h (62,5 MHz, DMSO-d_6).....	172

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Equações gerais das reações de halogenação em sistemas biológicos. (Adaptado-ref. 19d).	9
Esquema 2. Ciclo catalítico proposto para as CPOs (adaptado-ref. 19d) e intermediário proposto pela ref.19c.	11
Esquema 3. Ciclo catalítico proposto para as V-HPOs (adaptado-ref.19d) e intermediário proposto pela ref. 19c. Sendo L= His.	12
Esquema 4. Rotas biogenéticas da (+)-Napalilactona (14), propostas por Scheuer e col.	14
Esquema 5. Estratégias adotadas por Coelho e Diaz, e também por Vyvyan, para a síntese de 1-epi-20 e 21 na suas formas racêmicas (segundo estereoquímica relativa proposta por Su e col.).	16
Esquema 6. Síntese total enantiosseletiva de 1-epi-20 por Arseniyadis e col.	17
Esquema 7. Análise retrossintética proposta para a síntese estereosseletiva de (+)-14.	19
Esquema 8. a) <i>Li/NH₃, t-BuOH/THF, -78°C (55%)</i> .; b) i. <i>K ou L-Selectride, THF, -78°C</i> . ii. <i>NaOH, H₂O₂, 0°C. (77%)</i>	20
Esquema 9. Proposta mecanística para o controle da estereoquímica na formação de 43.	22
Esquema 10. Eliminação do grupo isopropenil, conduzindo a formação de 44. Em evidência, o intermediário 43a, formado após a etapa de ozonólise segundo a literatura. (Ref. 38.)	23
Esquema 11. Mecanismo de oxidação, via ozonólise, e eliminação da porção oxidada, para geração do produto 44.	24
Esquema 12. Etapas de conversão de 44 à 41.	25
Esquema 13. Propostas mecanísticas para a etapa de oxidação de 45 a 41.	26
Esquema 14. Preparação do brometo 46.	27
Esquema 15. Tentativa de alquilação de 41 via adição 1,4 de reagente de Grignard gerado <i>in situ</i> a partir de 46.	28
Esquema 16. Tentativas de preparação das cetonas 50 e 51 como testes preliminares. A quantidade 51 misturada a 52 foi determinada por RMN.	29
Esquema 17. Conversão de 41 à aciloina 40a através da adição 1,4 de dialquilcuprato gerado <i>in situ</i> a partir de 49, seguida da oxidação de Rubbotom.	30
Esquema 18. Mecanismo proposto para adição 1,4 do dialquilcuprato 49a à 41. Controle da estereoquímica regido pelo centro estereogênico pré-existente.	31
Esquema 19. Mecanismo da reação de oxidação de Rubbotom.	31
Esquema 20. Estratégia para a preparação do intermediário 39a.	32
Esquema 21. Redução de 40a à 55, como único diastereoisômero observado.	33
Esquema 22. Preparo de 56, a partir de 55, utilizando TBSCl e imidazol em DMF.	33
Esquema 23. Oxidação de 56 a 57, utilizando PCC.	34
Esquema 24. Estratégia para a finalização da síntese total.	38
Esquema 25. Equação geral da reação de Morita-Baylis-Hillman.	39
Esquema 26. Mecanismo geral da reação de Morita-Baylis-Hillman.	40
Esquema 27. Estudo da diastereosseletividade da reação de hidrogenação catalítica de adutos de MBH sililados e acetilados.	42
Esquema 28. Síntese diastereosseletiva de tetraidro-1,8-naftiridinas 3,2-substituídas a partir de adutos de MBH sililados.	43
Esquema 29. Trabalho prévio realizado por Kim e col. (Ref. 55)	44
Esquema 30. Padrões estruturais dos <i>N</i> -heterociclos obtidos nesse trabalho.	44
Esquema 31. Métodos de preparação de pirazolonas.	46
Esquema 32. Métodos de preparação de pirazolidinonas.	47

Esquema 33. Algumas aplicações sintéticas das pirazonas e pirazololidinonas.....	48
Esquema 34. Preparação e proteção dos adutos de Morita-Baylis-Hillman. a) DABCO, t.a ou ultrassom. b) TBSOTf, Et ₃ N, CH ₂ Cl ₂ , 0 °C.	51
Esquema 35. Diagrama de energia ilustrativo da 1ª hipótese.....	58
Esquema 36. Mecanismo de interconversão catalisada por base entre 77 e 78.	59
Esquema 37. Diagrama de energia ilustrando a segunda hipótese.....	60
Esquema 38. Conversão de 77f e 77h à 78f e 78h, utilizando K ₂ CO ₃ /MeOH.	61
Esquema 39. Proposta de estabilização da carga negativa gerada após desprotonação.....	62

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Preparação e silição dos adutos de Morita-Baylis-Hilman.	52
Tabela 2. Estudo da adição de 69 à 63 (a-h)	53
Tabela 3. Acetilação dos adutos de Morita-Baylis-Hillman	54
Tabela 4. Comportamento de 69 frente a acetatos de adutos de MBH acetilados 65 (a-j).	56
Tabela 5. Geometrias e energias calculadas em nível MP2/cc-pVDZ. Onde E_{exo} e E_{endo} são referentes ao posicionamento da insaturação nas moléculas estudadas.	59

1. ESTUDOS VISANDO A SÍNTESE TOTAL DA (+)-NAPALILACTONA

1.1. INTRODUÇÃO

1.1.1. Química de produtos naturais marinhos: Aspectos gerais

A química de produtos naturais marinhos é a vertente da química que se dedica, basicamente, ao isolamento e caracterização estrutural de compostos oriundos de animais, vegetais e micro-organismos marinhos. Os estudos nesse campo foram intensificados na década de 60, impulsionados pelo interesse da indústria farmacêutica por compostos com potencial farmacológico, oriundos de organismos marinhos.¹ Nas décadas seguintes, a área teve uma grande evolução, de modo que, a partir da década de 90 até os dias de hoje, desfruta de grande maturidade, dando importantes contribuições à química, biologia e farmacologia. A figura 1 ilustra a amplitude deste campo.²

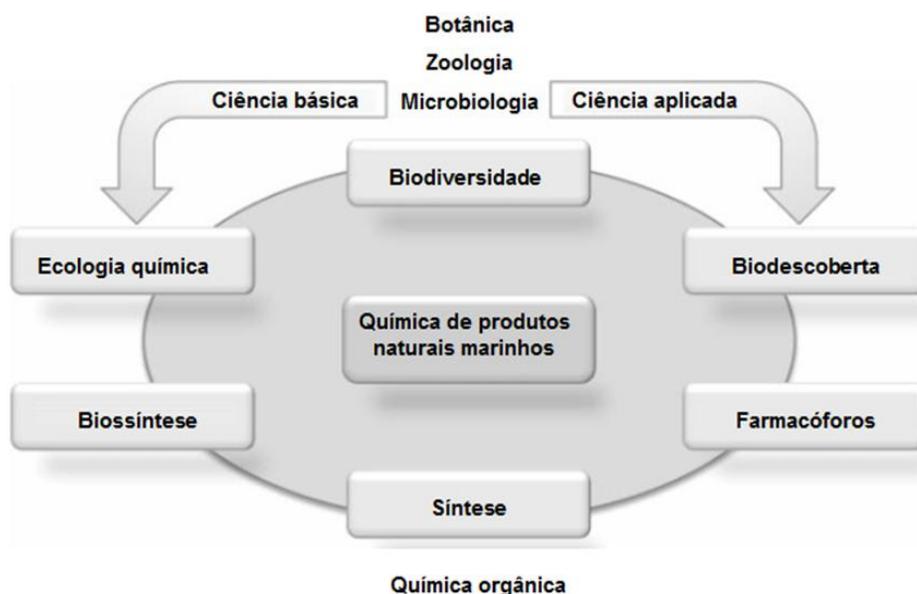


Figura 1. A química de produtos naturais marinhos e suas contribuições para algumas ciências básicas. (Adaptado-ref. 2)

¹ Pinto, A. C.; Silva, D. H.; Bolzani, V. S.; Lopes, N. P.; Epifânio, R. A. *Quím. Nova*, **2002**, 25, 45 e referências citadas.

² Capon, R. *Aust. J. Chem.* **2010**, 63, 851.

Inicialmente, as pesquisas em produtos naturais marinhos estavam limitadas pela capacidade de “ir cada vez mais fundo”, sendo a maioria dos trabalhos concentrados na extração de metabólitos de algas, que são espécies facilmente acessíveis no litoral e em regiões mais próximas à superfície do oceano. Nas décadas de 70 e 80, a popularização e o avanço das técnicas de mergulho associado com a utilização de equipamentos de coleta e análise cada vez mais sofisticados e sensíveis, permitiu aos pesquisadores alcançar maiores profundidades no mundo sob as águas e observar em primeira mão a biodiversidade marinha em todos os âmbitos, de modo que metabólitos isolados de esponjas, corais moles e outras espécies puderam ser estudados.² Além do avanço tecnológico, a descoberta de uma grande quantidade de prostaglandinas (PGs) em um octocoral, também foi importante para despertar o interesse por pesquisas em química de produtos naturais marinhos. Constituindo a maior concentração de PGs na natureza (cerca de 2-3% do peso seco do octocoral *Plexaura homomalla*), as substâncias isoladas, 15R-PGA2 **1a** e seu derivado acetilado **1b**, são epímeros em C-15 das PGs encontradas nos mamíferos (Figura 2).³

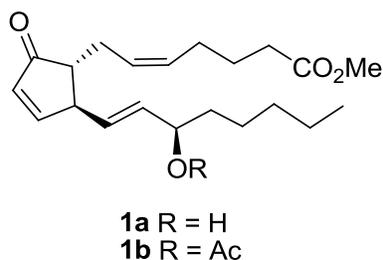


Figura 2. Prostaglandina 15R-PGA2 **1a** e seu derivado acetilado **1b**, isolados em grande quantidade de um octocoral.

Neste período, a química de produtos naturais marinhos já podia ser subdividida em 3 grandes vertentes: Toxinas marinhas, área dominada por pesquisadores japoneses; compostos biomedicinais marinhos e ecologia química marinha. Integrados, esses três campos deram um caráter único à área, sendo as informações advindas das pesquisas, ferramentas para a compreensão a respeito da evolução e da manutenção das comunidades marinhas, bem como para a descoberta de novos fármacos (Figura 1).¹

³ Weinheimer, A. J.; Spraggins, R. L.; *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 5185.

Além da elevada bioatividade, muitas vezes útil para fins farmacológicos, os compostos isolados de espécimes marinhas se destacam por possuírem estruturas únicas, dotadas de elevada complexidade. A determinação estrutural de algumas delas representa o elevado nível de sofisticação, alcançado pelos químicos e cristalógrafos, no que se refere à determinação e confirmação estrutural por métodos espectroscópicos e via síntese. Dentre as moléculas que se destacam por possuírem estruturas marcantes, esta a Palitoxina (**2**). Esse policetídeo é uma das substâncias mais tóxicas que se conhece, o que impede o seu uso direto para fins farmacológicos. A sua estrutura é extremamente complexa, possuindo 64 centros estereogênicos, constituindo então um formidável desafio sintético. Esta molécula foi sintetizada uma única vez, por Kishi e colaboradores, sendo este trabalho um dos marcos históricos da síntese orgânica (Figura 3).⁴

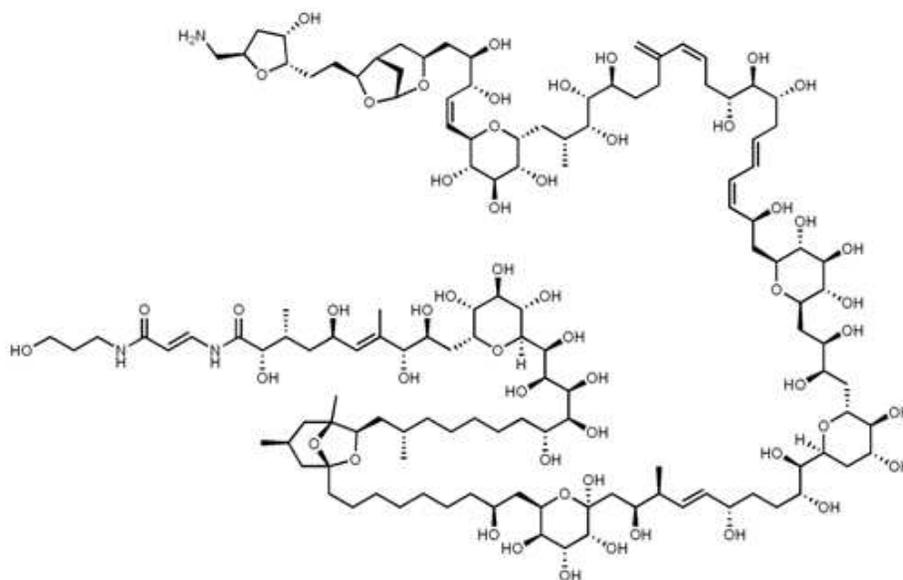


Figura 3. Estrutura da Palitoxina (**2**), uma das substâncias mais tóxicas conhecidas.

No que se refere a importância farmacológica, destaca-se atualmente a Briostatina 1 (**3a**). Essa substância se encontra na fase clínica II contra a doença de Alzheimer⁵ e contra o câncer, sendo neste caso empregada associada à outras drogas.⁶ Isolada do briozoário *Bugula neritina*, esta molécula faz parte da família das briostatinas, que compreende cerca

⁴ Suh, E. M; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11205.

⁵ http://www.brni.org/scientific_research/clinical_trials.aspx - consultado dia 30/03/2012.

⁶ Molinski, T. F.; Dalisay, D. S.; Lievens, S.L.; Saludes, J. P. *Nat. Rev. Drug. Disc.* **2009**, *8*, 69.

de 20 substâncias. Como pode ser visto na figura 4, a estrutura de **3a** também é complexa, fato que somado a grande demanda voltada para estudos de atividade biológica e testes clínicos, despertou o interesse dos químicos sintéticos, de modo que sínteses totais dessa molécula e de outras briostatinas, como a Briostatina 7 (**3b**), foram descritas por vários grupos.⁷

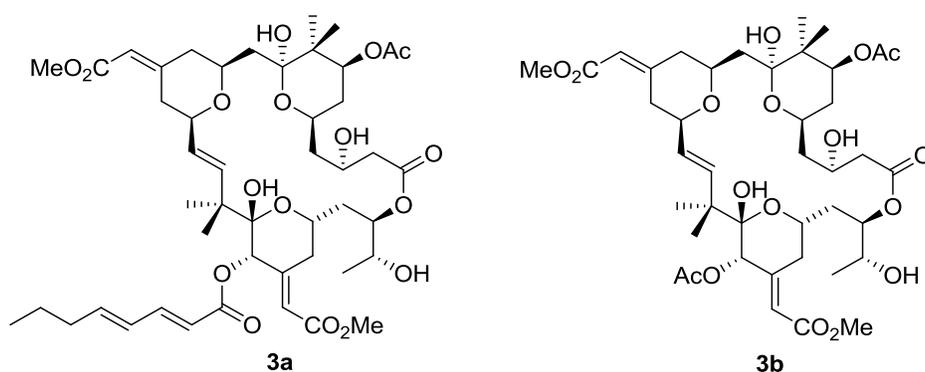


Figura 4. Estrutura da Briostatina 1 (**3a**) e da Briostatina 7 (**3b**), sintetizadas recentemente por Keck (ref. 7a) e Krische (ref. 7b).

1.1.2. Produtos naturais marinhos halogenados

Devido ao ambiente marinho ser rico em sais de halogênios, a presença de átomos de cloro ou bromo na estrutura de alguns dos metabólitos secundários, isolados de espécies da fauna ou flora desse meio, é uma característica marcante. Compostos halogenados são geralmente encontrados em algas, sendo que as vermelhas são as maiores produtoras, seguidas pelas algas marrons e verdes. Curiosamente, o bromo é mais frequentemente incorporado ao invés do cloro, que ocorre em muito maior concentração na água do mar. Raramente, iodo ou fluor são encontrados incorporados à estrutura de metabólitos, sendo que, alguns tipos de algas marrons, como a *Laminaria digitata*, acumulam e usam iodo em processos de halogenação.⁸ Os compostos halogenados marinhos pertencem a várias classes de moléculas, que variam de peptídeos, policetídeos, indóis, terpenos, acetogeninas e fenóis a hidrocarbonetos halogenados voláteis (bromofórmio, clorofórmio e

⁷ a) **Briostatina 1**: Keck, G. E.; Poudel, Y. B.; Cummins, T. J.; Rudra, A.; Covell, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 744. ; b) **Briostatina 7**: Lu, Y.; Woo, S. K.; Krische M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13876.

⁸ Küpper, F. C; Schweigert, N.; Ar Gall, E.; Legendre, J. -M.; Vilter, H.; Kloareg, B. *Planta* **1998**, *207*, 163.

dibromometano). Geralmente, o papel desses compostos no metabolismo dos organismos dos quais eles foram extraídos está relacionado ao processo de crescimento, reprodução e proteção química contra predadores, o que justifica as atividades antimicrobiana, antiviral, anti-inflamatória, antiproliferativa, citotóxica e inseticida, geralmente apresentadas pela maioria destes compostos.⁹

Dentre todas as classes de metabólitos secundários presentes em organismos marinhos, será destacada aqui, devido ao contexto em que se insere o trabalho apresentado, a classe dos terpenos. Desde a primeira descoberta de terpenóides esteroidais a partir da esponja marinha *Microciona pralifera*, na década de 30, por Bergman,¹⁰ e pelo isolamento de terpenóides a partir de gorgônias, em 1960, por Leon Ciereszko, um de seus alunos,¹¹ a química de terpenóides marinhos se desenvolveu e se consolidou como um campo de atuação. A partir da década de 70, uma quantidade enorme de moléculas desta classe foi descrita em várias revisões gerais, voltadas aos produtos naturais marinhos.¹² Também podem ser encontradas na literatura, revisões voltadas predominantemente a essa classe de metabólitos, relacionadas à biossíntese, síntese e potencial farmacológico destas moléculas.¹³

Alguns terpenos marinhos se destacam por suas características estruturais, que vão de estruturas relativamente complexas, dotadas de uma variedade de centros estereogênicos, muitas vezes quaternários, bem como a presença de grupos funcionais, como isonitrila, isotiocianato, isocianato, dicloroimina e átomos de halogênios. Embora a presença de átomos de halogênios não seja uma característica estrutural exclusiva dos terpenóides marinhos, ela é mais recorrente nesses compostos do que entre os terpenóides terrestres.¹³ Na figura 5, estão alguns exemplos de terpenóides halogenados marinhos. O primeiro deles é o Elatol (**4**), um álcool sesquiterpênico comumente encontrado em muitas espécies de algas *Laurencia* e conhecido por sua potente atividade antibacteriana. Foi isolado pela

⁹ Cabrita, M.T.; Vale, C.; Rauter, A. P. *Mar. Drugs* **2010**, *8*, 2301 e referências citadas.

¹⁰ Bergmann W.; Johnson, T. B. *Physiol. Chem.* **1933**, *222*, 220.

¹¹ Ciereszko, L. S.; Sifford, D. H.; Weinheimer, A. J. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1960**, *90*, 917.

¹² a) Edição temática sobre produtos naturais marinhos: *Natural Product Reports* **2004**, *1*, 1-209 e referências citadas; b) Machado, F; Kaiser, C. R.; Costa, S. S.; Gestinari, L.; Soares, A. *Braz. J. of Pharmacogn* **2010**, *20*, 441.

¹³ Gross, H.; König, G. M. *Phytochemistry Reviews* **2006**, *5*, 115 e referências citadas.

primeira vez a partir da *Laurencia elata*,¹⁴ e sintetizado por Stoltz em 2008.¹⁵ Já o Prevesol B (5) e o Neoregioldiol (6), destacam-se dentre os diterpenos bromados, isolados a partir da alga *Laurentia Obtusa*, por apresentarem as mais potentes atividades citotóxicas. O Prevezol B (5) foi o mais potente contra células das linhagens A431 e K562, sendo os valores de IC₅₀ de 65,2 e 76,4 µM, respectivamente, enquanto que as linhagens PC3 (originária de próstata) e HeLa, mostraram-se as mais sensíveis ao Neoregioldiol B (6), com valores de IC₅₀ de 50,8 e 34,4µM respectivamente.¹⁶ Metabólitos de alga vermelha, como o monoterpene polihalogenado 7, são seletivamente estocados na glândula do intestino médio e na pele da lesma marinha *Aplysia californica*, conduzindo a hipótese de que os moluscos sem concha são uma evolução dos moluscos que perderam a concha após terem adquirido defensivos químicos de origem alimentar.¹⁷ Já o Dactilopiranóide (8), o quinto e último exemplo, é um diterpeno bromado irregular de estrutura única, somente encontrado na lesma *Aplysia dactylomela*.¹⁸

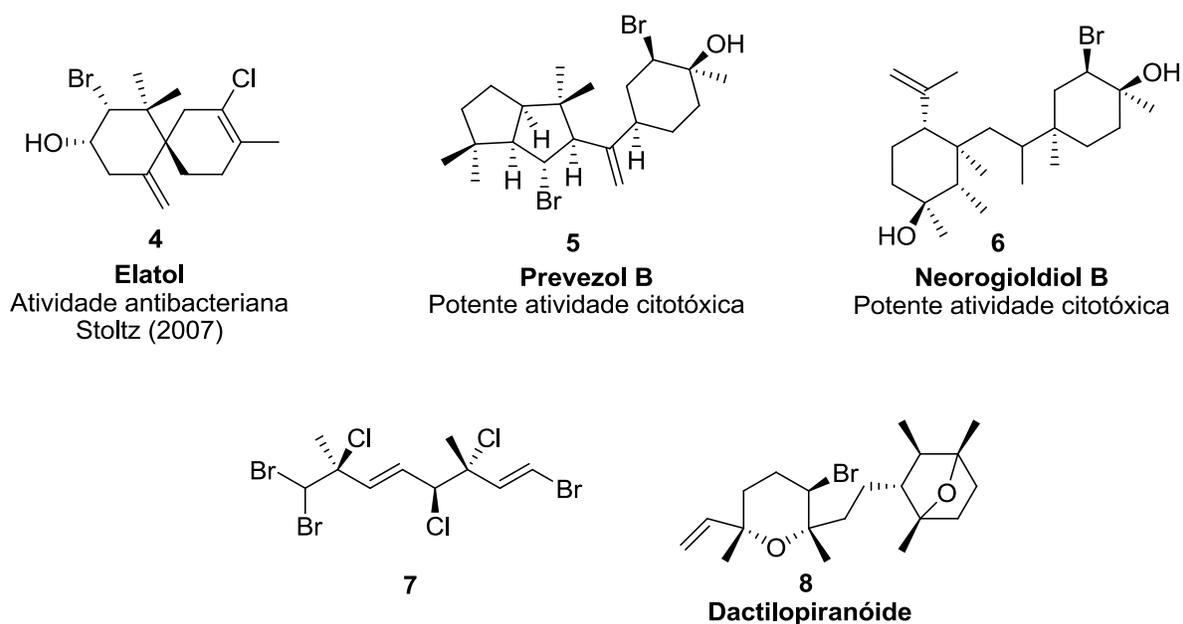


Figura 5. Exemplos de terpenóides halogenados.

¹⁴ Sims, J. J.; Lin, G. H. Y.; Wing, R. M. *Tetrahedron Lett.*, **1974**, *15*, 3487

¹⁵ White, D.; Stewart, I.; Grubbs, R.; Stoltz, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 810.

¹⁶ Iliopoulou, D.; Mihopoulos, N.; Vagias, C.; Papazafiri, P.; Roussis, V. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7667.

¹⁷ Stallard, M. O.; Faulkner, D. J. *Comp. Biochem. Physiol. B: Comp. Biochem.* **1974**, *49*, 25

¹⁸ Wessels, M.; König, G. M.; Wright, A. D. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 920.

1.1.3. Reações de halogenação em ambiente marinho

A ocorrência dos produtos naturais halogenados, encontrados em organismos terrestres e marinhos, aliada às importantes atividades biológicas associadas a eles, despertou, dentre os químicos de produtos naturais, o interesse a respeito da biossíntese destes compostos, principalmente com relação aos mecanismos de halogenação que imperam nestes sistemas. Atualmente, um número significativo de revisões reúnem e discutem dados reportados em uma série de trabalhos voltados ao isolamento, caracterização, clonagem e estudos de mecanismos de ação das enzimas que participam da biossíntese de produtos naturais halogenados.¹⁹

Curiosamente, a primeira enzima halogenante a ser descoberta foi a heme (porfirina complexada a um átomo de ferro) cloroperoxidase (CPO), na década de 60, a partir do fungo terrestre *Caldariomyces fumago*, que produz o produto natural clorado Caldariomicina (**9**) (Figura 6a).²⁰ Somente alguns anos mais tarde, a participação das haloperoxidasas na biossíntese de produtos naturais marinhos halogenados foi proposta,^{21,22} fato que antecedeu também em alguns anos a descoberta destas e de outras enzimas halogenantes em organismos marinhos. Desde a descoberta da heme CPO, outras heme haloperoxidasas, haloperoxidasas vanádio-dependentes (V-HPOs) e não-heme halogenases ferro-dependentes (Fe_{NH}-αKG halogenases), bem como as halogenases flavina-dependentes e SAM(S-adenosilmetionina)-dependentes (clorinasas e fluorinasas), vêm sendo descobertas.^{19d} Com exceção das reações catalisadas pelas halogenases SAM-dependentes, o mecanismo de halogenação enzimática é redox, através da formação de uma espécie eletrofílica do halogênio, sendo o agente oxidante o H₂O₂ ou o oxigênio, o que é definido pela natureza do cofator presente na enzima.^{19c} Existem quatro tipos de cofatores, são eles o Ferro-Heme **10**; o Vanádio **11**, na forma de um complexo vanadato, ligado a porção imidazólica de uma unidade histidina, pertencente ao sítio ativo da proteína; a

¹⁹ a) Butler, A.; Walker, J. B. *Chemical Reviews* **1993**, 93, 1937.; b) Butler, A.; Carter-Franklin, N *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 15060 ; c) Vaillancourt, F. H.; Yeh, E.; Vosburg, D. A.; Garneau-Tsodikova, S.; Walsh, C. T.; *Chem. Rev.* **2006**, 106, 3364.; d) Butler, A.; Sandy, M.; *Nature* **2009**, 460, 848. e referências 14-21 desta publicação.; e) Lane, A. L.; Moore, D. S. *Nat. Prod. Rep.* **2011**, 28, 411.

²⁰ Hager, L. P.; Morris, D. R.; Brown, F. S.; Eberwein, H. *J. Biol. Chem.* **1966**, 241, 1769

²¹ Fenical, W. *J. Phycol.* **1975**, 11, 245.

²² Wolinsky, L. E.; Falkner, J. *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 597.

Diidroflavina (FADH₂) **12**; e o Ferro não-Heme **13**, que quando ativo, está na forma de um complexo octaédrico, cujos ligantes são o ácido α -ceto-glutâmico (bi-dentado), duas unidades de histidina (sítio ativo da proteína), um cloreto e uma molécula de oxigênio (Figura 6b).

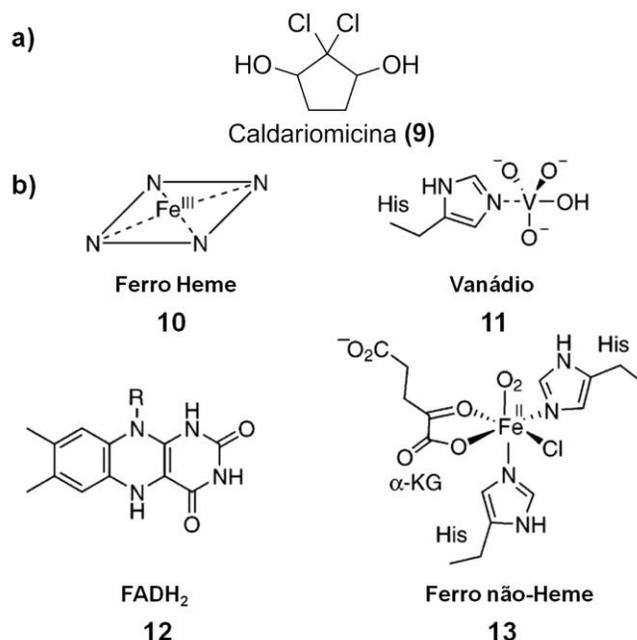
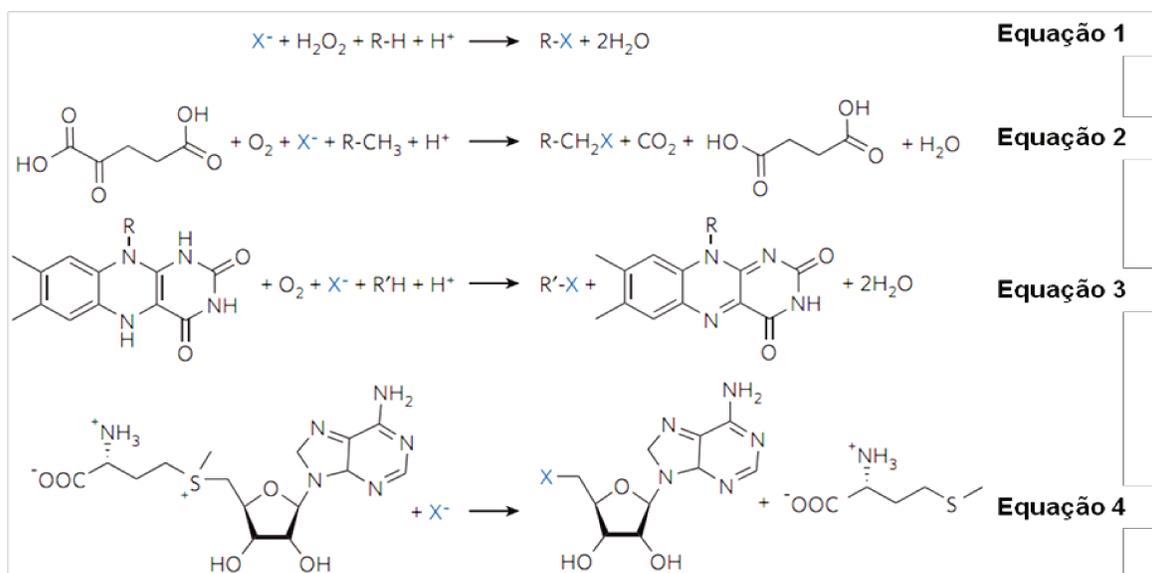


Figura 6. a) Caldariomicina (**9**); b) Cofatores presentes nas haloperoxidases e halogenases. (Adaptado-ref. 19c).

As CPOs e as V-HPOs catalisam reações de halogenação eletrofílicas, utilizando peróxido como agente oxidante (cofatores **10** e **11** - equação 1). Já as Fe_{NH}- α KG halogenases catalisam reações de halogenação radiculares, de carbonos saturados geralmente inativos, utilizando oxigênio e ácido α -ceto-glutâmico (Cofator **13**, equação 2).^{19c,d} As halogenases flavina-dependentes também atuam via mecanismo redox, formando espécies eletrofílicas de halogênios similares às observadas em reações catalisadas pelas haloperoxidases, mas utilizam o oxigênio como agente oxidante e necessitam de uma outra enzima, a flavina redutase, para retornar ao ciclo catalítico (Cofator **12**, equação 3). Por outro lado, as halogenases SAM-dependentes catalisam reações de halogenação nucleofílicas gerando a metiltionina como subproduto (equação 4).^{19d,e} (Esquema 1)



Esquema 1. Equações gerais das reações de halogenação em sistemas biológicos.

(Adaptado-ref. 19d)

Atualmente, sabe-se que as CPOs e V-HPOs estão presentes nos organismos marinhos, sendo que as V-HPOs são predominantes. A nomenclatura das haloperoxidases está relacionada ao halogênio com maior potencial de redução que a enzima pode oxidar. Logo, as cloroperoxidases são capazes de oxidar iodeto ($E^\circ = 0,48$), brometo ($E^\circ = 0,760$) e cloreto ($E^\circ = 0.890$),²³ enquanto que as iodoperoxidases são capazes de oxidar somente o iodo. Este comportamento, aliado ao fato das vanádio-bromoperoxidases (V-BrPO's) serem as únicas a serem encontradas em todas as diferentes classes de algas (vermelhas, verdes e marrons), e ao fato de o brometo ser mais abundante que o iodo e mais facilmente oxidável que o cloreto, explica a maior população de compostos bromados no ambiente marinho. As haloperoxidases e halogenases que utilizam oxigênio como agente oxidante, não são capazes de oxidar o fluoreto, visto que até mesmo o potencial de redução do flúor a fluoreto ($E^\circ = 2,866$)²³ é muito maior que o do H_2O_2 ($E^\circ = 1,763$)²⁴ e do oxigênio ($E^\circ = 1,229$)²⁵ à água,

²³ Potenciais de redução padrão em meio básico: $(XO)^- + H_2O + 2e^- \rightarrow X^- + 2(OH)^-$, onde o nox de X em $(XO)^-$ é +1. Shriver, D.; Atkins, P. Química Inorgânica; tradução Roberto de Barros Faria, 4ª ed.; Bookman: Porto Alegre, 2008.

²⁴ Potencial de redução padrão em meio ácido: $H_2O_2 + 2H^+ + 2e^- \rightarrow 2H_2O$. Skoog, D.; West, D.; Holler, F.; Crouch, S. Fundamentos de Química Analítica; tradução Marco Grassi, 8ª ed.; Cengage Learning: São Paulo, 2011.

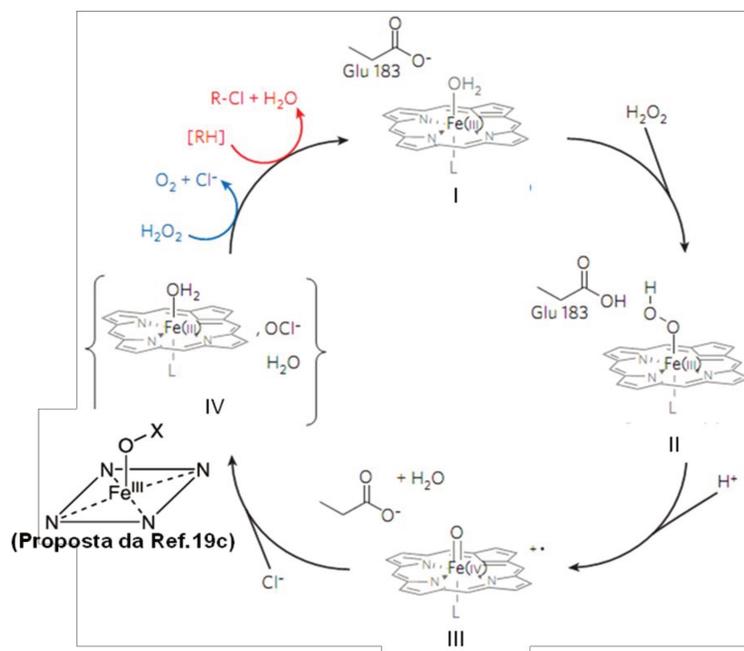
²⁵ Potencial de redução padrão em meio ácido: $O_{2(g)} + 4H^+ + 4e^- \rightarrow 2H_2O$, ref. 24.

indicando que a oxidação a F^+ é praticamente impossível por estes meios. Sendo assim, diferente das reações de cloração, o mecanismo de fluoração em sistemas biológicos é exclusivamente nucleofílico, o que justifica a baixíssima população de metabólitos fluorados. A preferência por processos de halogenação redox, aliado à indisponibilidade do fluoreto dessolvatado, forma mais nucleofílica desta espécie, justifica a não ocorrência de metabólitos fluorados no ambiente marinho.^{19c}

Mecanicamente, o cofator Ferro-Heme **10** nas CPO's funciona como um catalisador redox. O H_2O_2 oxida o Ferro(III)-Heme **I**, ao complexo oxo- π -cátion-radical-Fe(IV) ($O=Fe(IV)$ -heme+•) **III**, passando rapidamente por um intermediário complexo peroxo-ânion, o $HOO-Fe(III)$ -heme **II**.²⁶ Propõe-se que um resíduo de Glu 183, assiste a formação de ambos os intermediários. Em seguida, o complexo **III** oxida o cloreto, através da remoção de 2 elétrons, a hipoclorito (OCl)⁻, onde o NOX do cloro é +1. A natureza do intermediário **IV**, formado imediatamente após a oxidação do cloreto tem gerado muita discussão.²⁷ Não se sabe ao certo se o (OCl)⁻ é um ligante do complexo Fe(III)-Heme, como descrito na referência 19c, se ele é liberado do sítio ativo da enzima ou se ele é, de alguma forma, aprisionado na cavidade da enzima, onde reside o substrato, mas não está coordenado ao complexo Fe(III)-Heme. Esse intermediário **IV** pode então clorar o substrato orgânico, ou reagir com um segundo equivalente de peróxido, produzindo oxigênio (no estado excitado singleto).^{19d} (Esquema 2)

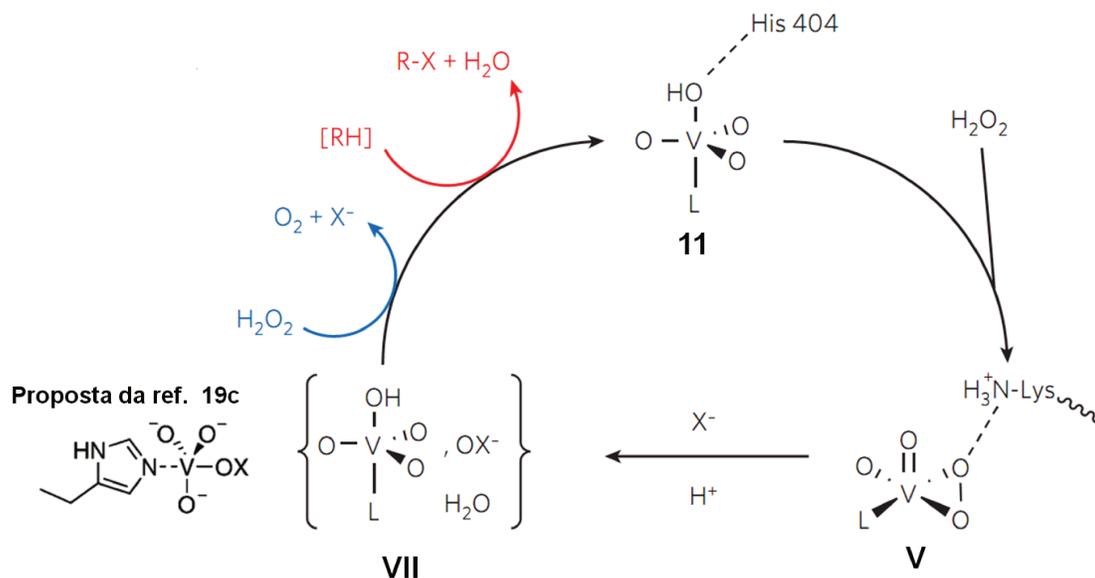
²⁶ Wagenknecht, H.-A.; Wolf-Dietrich, W. *Chem. Biol.* **1997**, *4*, 367.

²⁷ Libby, R.D.; Beachy, T. M.; Phipps, . K. *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 21820.



Esquema 2. Ciclo catalítico proposto para as CPOs (adaptado-ref. 19d) e intermediário proposto pela ref.19c.

Diferente das CPOs, as V-HPOs funcionam como ácidos de Lewis nas reações de oxidação dos haletos pelo H₂O₂. A reação é iniciada pela coordenação de um equivalente de H₂O₂ ao complexo de Vanádio **11** gerando o peroxo-aduto **V**. Dados de raio-X da estrutura desse intermediário revelam que uma cadeia lateral de lisina esta ligada por ponte de hidrogênio ao peróxido coordenado. Segundo a literatura, esse é, provavelmente, um fator essencial para a reação catalítica, porque tal interação aumenta o potencial do centro metálico de vanádio. A espécie **V** é capaz de oxidar o haleto, pela remoção de dois elétrons, formando uma espécie oxidada de halogênio **VI**, cujo NOX do átomo de halogênio é +1, assim como nos hipoalitos (OX)⁻. A halogenação eletrofílica resulta da reação de **VI** com um substrato orgânico ou, na ausência de um bom substrato orgânico, com um segundo equivalente de H₂O₂, formando oxigênio (singlete) e novamente o haleto (Esquema 3).^{19d}



Esquema 3. Ciclo catalítico proposto para as V-HPOs (adaptado-ref.19d) e intermediário proposto pela ref. 19c. Sendo L= His.

1.1.4. Napalilactona e Patilactona: Estrutura e biossíntese

Pertence a essa classe dos terpenóides halogenados, a (+)-Napalilactona (**14**). Essa substância é considerada o primeiro nor-sesquiterpeno halogenado isolado de um coral mole, a *Lemnalia africana*, coletada em Pohnpei, nos Estados Federativos da Micronésia, por Scheuer e colaboradores.²⁸ Este nor-sesquiterpeno²⁹ monoclorado espirocíclico possui este nome em homenagem à ilha de Napali, que está próxima à região onde se encontra o coral do qual foi isolado. A (+)-Napalilactona possui uma estrutura pequena, mas relativamente complexa, com 4 centros estereogênicos consecutivos, sendo que dois deles quaternários. Ao primeiro centro (C1) está ligado o átomo de cloro, em posição equatorial, e na vizinhança deste estão os dois centros quaternários (C6) e (C5), sendo o primeiro (C6) pertencente a um sistema espirolactônico. O quarto e último centro está no C4 (Figura 7).

²⁸ Carney, J. R.; Pham, A. T.; Yoshida, W. Y.; Scheuer, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 7115.

²⁹ Prefixo comumente usado na nomenclatura química para indicar a remoção de um átomo de carbono de um esqueleto bem definido.

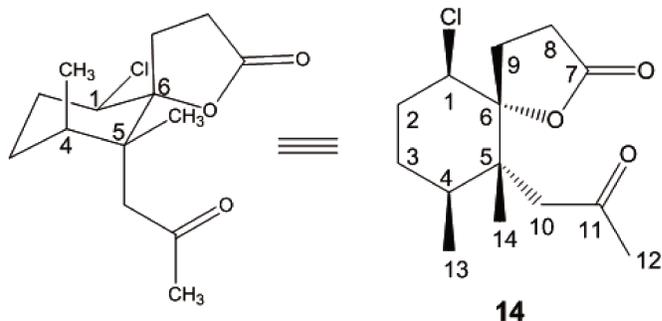
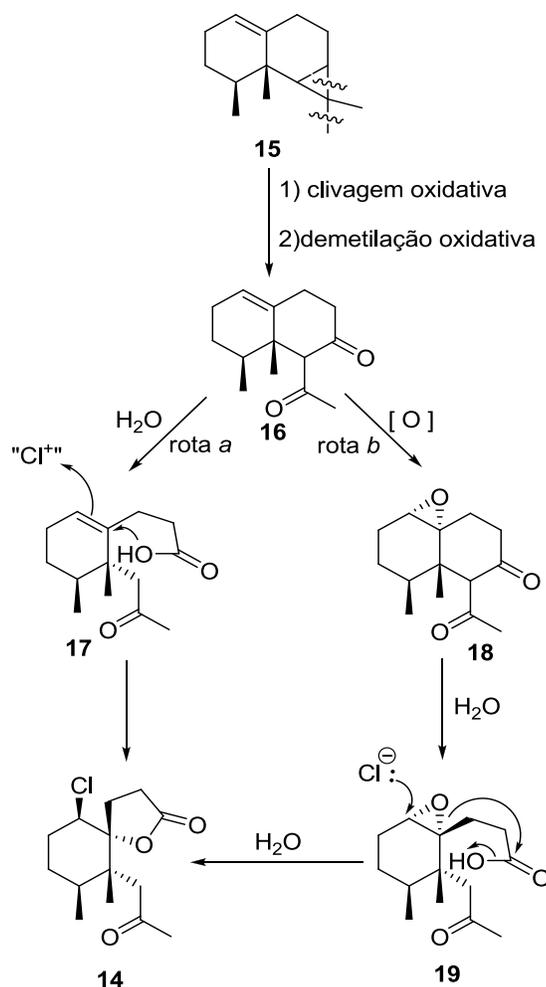


Figura 7. (+)-Napalilactona (**14**) e seu precursor biológico.

Scheuer e col. propuseram duas rotas para a biossíntese de **14**, que é biogeneticamente derivada do 1(10)-aristoleno (**15**) (Esquema 4). Na rota *a*, a porção β -dicetona do intermediário **16**, gerado a partir da clivagem oxidativa, seguida de demetilação oxidativa, de **15**, sofre uma hidrólise, gerando o ácido carboxílico **17**. Esse intermediário sofre uma cloração catalisada por uma haloperoxidase, gerando um íon clorônio, que assiste a etapa de lactonização que ocorre em seguida, gerando **14**. Na rota *b*, a porção olefínica de **16** é oxidada ao epóxido **18**, seguida de hidrólise da porção β -dicetona, gerando o intermediário **19**. Esse último é atacado por um íon cloreto, que causa a abertura do epóxido, que é sucedida por uma etapa de lactonização, gerando **14**. Segundo os autores, as duas rotas são igualmente plausíveis, visto que a rota *a* é uma analogia ao que se observa nas reações de bromação, que são as mais comuns, enquanto que a rota *b* pode ser levada em conta, devido ao maior potencial de redução do Cl^+ (portanto mais difícil de ser formado a partir do Cl^-) em relação ao Br^+ (Esquema 4).



Esquema 4. Rotas biogénicas da (+)-Napalilactona (**14**), propostas por Scheuer e col.

Em um curto período após o isolamento de **14**, outra molécula da mesma família foi isolada do coral *Paralemnalia thyrsoides*, coletada nas Ilhas Xisha, ao sul do mar da China, por Su e colaboradores (Figura 8).³⁰ A substância foi denominada Patilactona A (**20**) e sua estrutura é análoga a de **14**, sendo a única diferença entre elas a presença de uma hidroxila no lugar do átomo de cloro. Segundo a configuração relativa proposta por Su e colaboradores, essa hidroxila (C1) estaria em posição equatorial (estrutura **1-epi-20**). No entanto, estudos visando a síntese total dessa substância mostraram que o posicionamento dessa hidroxila é contrária a inicialmente proposta (estrutura **20**).^{31,32} Estudos de bioatividade

³⁰ Su, J. Y.; Zhong, Y.; Zeng, L. M. *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 288.

³¹ Diaz, G.; Coelho, F. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1647.

mostraram que **20** é um eficiente antagonista de Ca^{2+} .³² A extrema semelhança estrutural entre **14** e **20** leva a sugerir que elas partilham de rotas biogênicas similares.

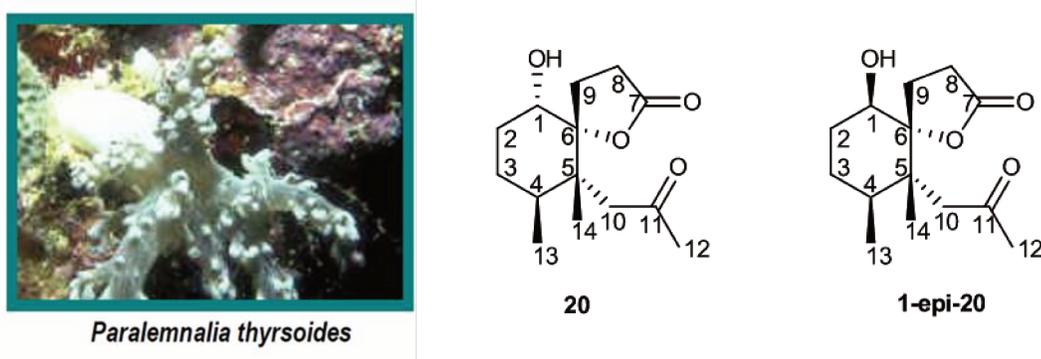


Figura 8. Patilactona A (**20**), a estrutura proposta equivocadamente por seus Su e col. (**1-epi-20**) e o seu precursor biológico.

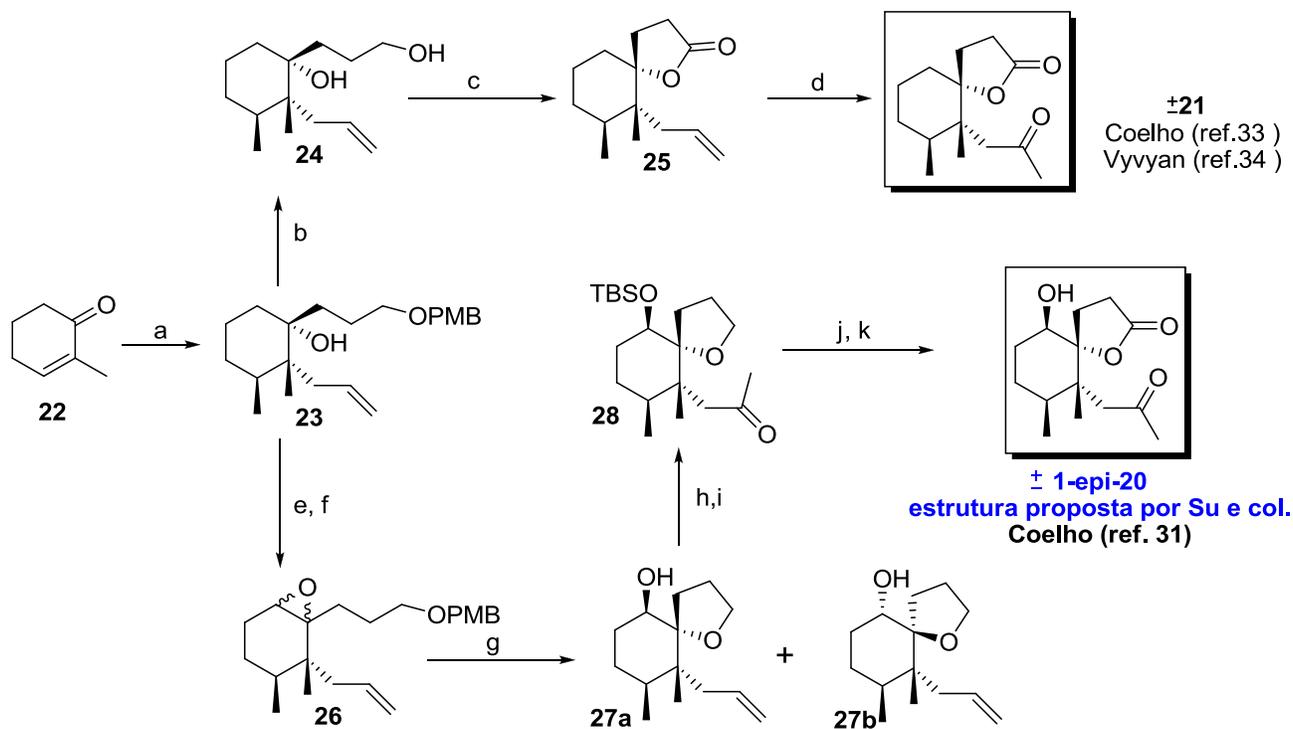
1.1.5. Revisão da literatura

Referente à síntese destas moléculas, existem quatro trabalhos da literatura. O primeiro deles consiste em um estudo que culminou numa estratégia para a construção do esqueleto carbônico destas moléculas, por Coelho e Diaz, que resultou na síntese da de-halo-(+)-Napalilactona **21**, um análogo de-halogenado de **14**.³³ No ano seguinte, em 2002, Vyvyan e col. apresentaram uma rota similar,³⁴ somente alterando a natureza de alguns reagentes e grupos de proteção. Nesse mesmo ano, Coelho e Diaz finalmente reportaram a primeira síntese total racêmica de **1-epi-20** (seguindo a proposta estrutural feita por Su e col.), adaptando a estratégia abordada na síntese de **21**.³¹ As sínteses acima descritas partiram de um mesmo intermediário, o álcool terciário **23**, que foi preparado em um processo de três etapas a partir da 2-metil-cicloexenona **22** (Esquema 5).

³² Chanu, A.; Safir, I.; Basak, R.; Chiaroni, A. Arseniyadis, S. *Org. Lett.* **2007**, 9, 1351.

³³ Coelho, F.; Diaz, G. *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, 12, 360.

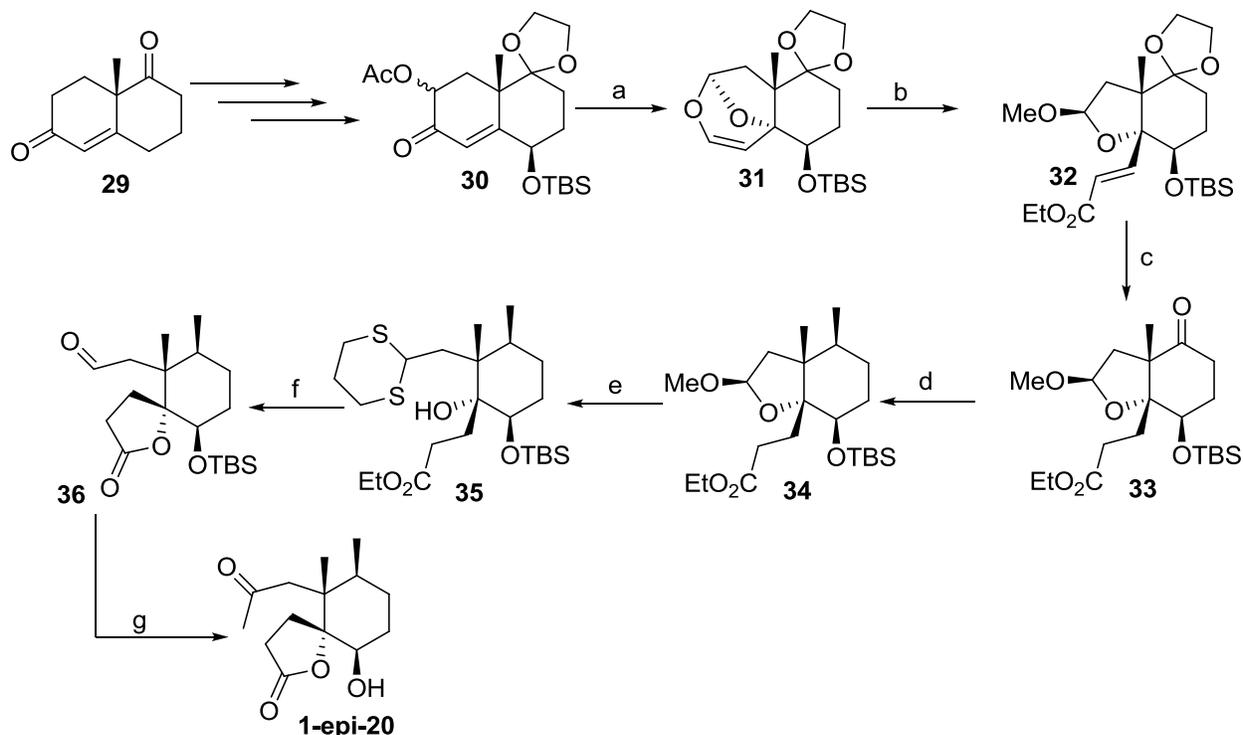
³⁴ Vyvyan, J. R.; Rubens, C. A.; Halfen, J. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 221.



Esquema 5. Estratégias adotadas por Coelho e Diaz, e também por Vyvyan, para a síntese de **1-epi-20** e **21** na suas formas racêmicas (segundo estereoquímica relativa proposta por Su e col.). a) (i) Me_2CuLi , éter, 0°C ; (ii) DME, 0°C , 15 min. e brometo de alila 75%; (iii) éter, 0°C , $\text{LiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OPMB}$, 68%; b) (i) TMSTOTf , DIPEA, CH_2Cl_2 , -78°C , 6h, quantitativo; (ii) DDQ, $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{H}_2\text{O}$ (18:1), t.a., 2,5h; (iii) $n\text{-Bu}_4\text{NF}$, 1h, 92%; c) (i) TPAP, NMO, CH_2Cl_2 , 80%; (d) PdCl_2 , $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, O_2 , $\text{DMA}:\text{H}_2\text{O}$ (7:1), 60%; (e) POCl_3 , DBU, Py, t.a., 24h, 78%; (f) *m*-CPBA, CH_2Cl_2 , 0°C , 8h, 88%; g) DDQ, $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{H}_2\text{O}$ (18:1), 3h, 94%; h) TBSOTf, Et_3N , CH_2Cl_2 , t.a., 94% (a partir de **27a**); i) PdCl_2 , $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, O_2 , $\text{DMA}:\text{H}_2\text{O}$ (7:1), 50%; j) $\text{RuCl}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$, (10% sol. aq.) NaIO_4 , AcOEt , t.a, 23h, 84%; k) HF, CH_3CN , t.a, 3h, 90%.

Foi neste último trabalho que, ao comparar os dados de RMN do produto sintetizado seguindo a proposta estrutural descrita por Su e col. com os dados de RMN do produto natural, Coelho e Diaz observaram uma discrepância entre os valores de deslocamentos químicos de ^1H e ^{13}C referentes ao C1, levando à suspeita inicial de que estrutura inicialmente indicada e, portanto sintetizada, na realidade era um epímero do produto natural.

Esse dado pôde ser confirmado após o preparo de **20** na sua forma racêmica a partir da isomerização de **1-epi-20**, por Coelho e Diaz, através de uma reação de Mitsunobu e, alguns anos mais tarde, após o preparo da **1-epi-20**, na sua forma enantiomericamente pura, por Arseniyadis e col., a partir do isômero *S* da cetona de Wieland-Miescher **29** (Esquema 6).³² Esta última síntese confirmou de uma vez por todas que houve erro na atribuição da configuração do C1 no artigo original publicado por Su e col.



Esquema 6. Síntese total enantiosseletiva de **1-epi-20** por Arseniyadis e col.; a) (i) LiAlH_4 , Et_2O , 0°C , 94%; (ii) $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, MeCN , 25°C , 72%; b) (i) O_3 , MeOH , Me_2S , -78°C , 89%; (ii) $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, NaHMDS , THF , 25°C , 91%, c) (i) H_2 , Pd/C , MeOH , 25°C , 77% (ii) *cat.* $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$, *Acetona*, 76%; d) (i) $\text{MeP}^+\text{Ph}_3\text{Br}^-$, *t-BuOK*, THF , 25° , 70%, (ii) H_2 , Pd/C , MeOH , 25°C , 76%; e) $(\text{HS}(\text{CH}_2)_3\text{SH})$, TiCl_4 , -78 à -40°C , 82%; f) (i) K_2CO_3 , $\text{MeOH-H}_2\text{O}$ (10:1), 25°C , 99%, (ii) $\text{HgCl}_2\text{-CaCO}_3$, *acetona-água*, 10:1, *refluxo*, 84%; g) (i) Me_3Al , 2.0M em *hexano*, CH_2Cl_2 , 0°C , 89%, (ii) *Periodinana de Dess-Martin*, CH_2Cl_2 , 25°C , 87%, (iii) HF-MeCN , 25°C .

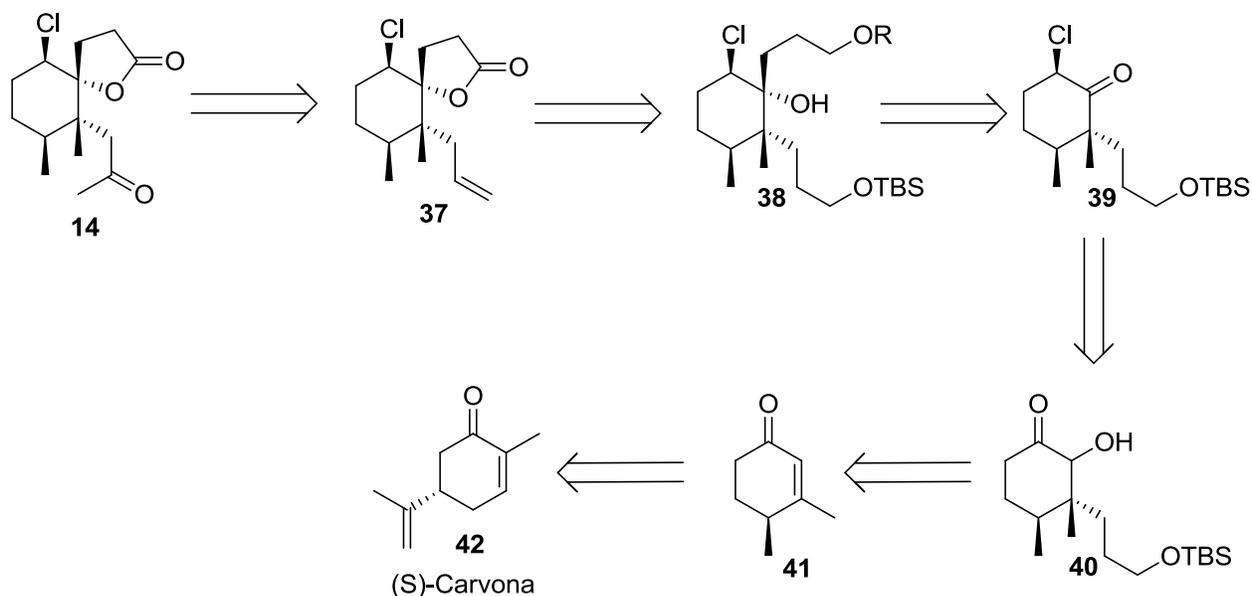
1.2. OBJETIVOS

De acordo com o contexto apresentado acima e motivados pelo desafio sintético representado pela Patilactona A e (+)-Napalilactona, os nossos objetivos nesta primeira parte do nosso trabalho de mestrado foram:

- Estudar uma estratégia visando a primeira síntese total da (+)-Napalilactona aplicando metodologias já disponíveis na literatura.
- Contribuir para reforçar e/ou esclarecer aspectos relacionados à estereoquímica absoluta e relativa associada à estrutura deste produto natural.

1.3. RETROSSÍNTESE

Ao nosso entender, **14** poderia ser acessado através de uma oxidação de Wacker na ligação dupla presente na lactona **37**, que por sua vez poderia ser obtida a partir do álcool terciário **38**, através de uma reação de lactonização e de uma reação de eliminação precedidas por etapas de desproteção. A cadeia lateral superior presente em **38**, que pertenceria à porção espirolactônica, poderia ser inserida através da adição de um alquil-lítio adequadamente funcionalizado ao intermediário **39**, que poderia vir de **40**, através de uma sequência de transposição de carbonila e cloração. A aciloína **40** poderia ser gerada a partir de **41**, por meio da adição 1,4 de um reagente dialquil-cuprato alifático com um grupamento OTBS terminal, seguida de oxidação. A cetona **41** já é conhecida na literatura e poderia ser acessada a partir da (*S*)-carvona (**42**), seguindo uma rota de 5 etapas, descrita por Sha e col., durante a síntese total de uma variedade de Baquenolidas (Esquema 7).³⁵



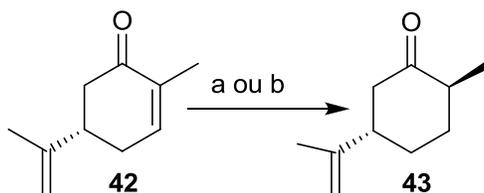
Esquema 7. Análise retrosintética proposta para a síntese estereosseletiva de (+)-14.

³⁵ Jiang, C.-H; Bhattacharyya, A.; Sha, C.-K., *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3241

1.4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

1.4.1.Redução da (S)-Carvona (42) a (2S,5S)-Diidrocarvona (43)

A primeira etapa da síntese total consistiu na redução estereosseletiva da (S)-carvona (**42**) à (2S,5S)-diidrocarvona (**43**). Nesta etapa, o centro estereogênico C4 presente em **14** foi instaurado com a configuração desejada. Duas metodologias foram testadas nesta etapa, a redução de Birch e a redução utilizando K-Selectride. O primeiro método a ser testado foi a redução de Birch, cuja aplicação para este sistema foi relatada no trabalho de Sha e col.³⁵ Essa metodologia se mostrou bastante laboriosa experimentalmente, visto que exigia a condensação de grande quantidade de amônia, e conduzindo ao produto desejado com um rendimento de 55% (lit.: 73%) (Esquema 8, condição a).



Esquema 8. a) Li/NH_3 , $t\text{-BuOH}/\text{THF}$, -78°C (55%); b) i. *K* ou *L*-Selectride, THF , -78°C . ii. NaOH , H_2O_2 , 0°C . (77%).

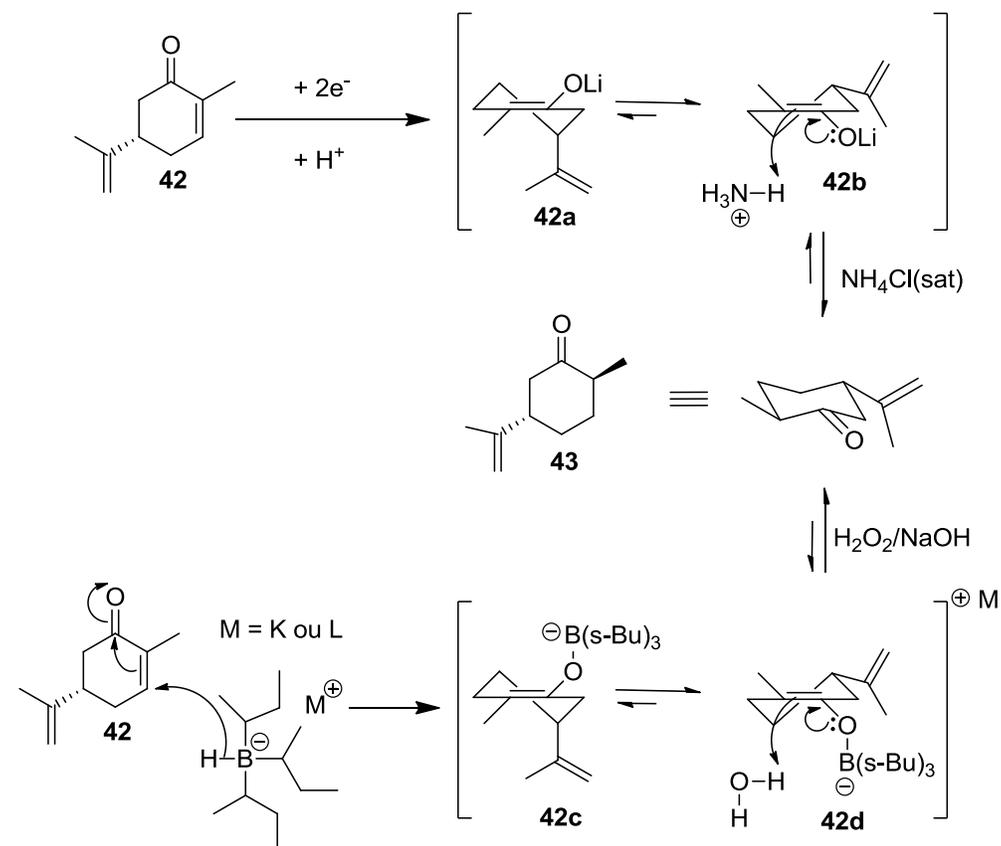
Em busca de uma metodologia de redução que pudesse ser mais facilmente realizada em grande escala e ser repetida várias vezes em um curto período, foi encontrado um método em que se aplicava o tris-sec-butil-boroidreto de potássio (K-Selectride®) como agente redutor.³⁶ Este método então foi reproduzido, sendo que neste caso foram utilizados tanto o K-Selectride como o seu análogo de lítio (L-Selectride®). Em nenhuma das tentativas o rendimento relatado na literatura (87%) foi alcançado, variando de 65-77% (Esquema 8, Condição b). No entanto, devido à facilidade de manipulação dos reagentes e reprodução, sendo possível obter grande quantidade de **43** (12g), este método foi adotado como padrão. É válido ressaltar que o diastereoisômero (2R,3S)-diidrocarvona também foi obtido. No

³⁶ Yadav, J.S.; Bhasker, E. V.; Srihari, P. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1997.

entanto, visto que o material de interesse era o diastereoisômero **43**, esforços não foram empreendidos para isolá-lo.

A redução de Birch foi descoberta por Arthur Birch em 1942 e consiste basicamente em submeter a substância a ser reduzida a um meio fortemente redutor, gerado pela dissolução de um metal alcalino (M = Li, K ou Na) em amônia líquida. Esta solução é constituída por elétrons livres solvatados por moléculas de amônia, alcalidetos, que são ânions do metal alcalino (ex: $M^{\cdot-}$) e electretos, que são hexamincomplexos do metal alcalino, cujo contra-íon é um elétron (ex: $[M(NH_3)_6]^+e^-$). São os alcalidetos e os electretos que dão a cor azul intensa observada nessa reação.³⁷ Ao ser submetido ao meio fortemente redutor, **43** aceita dois elétrons e, em seguida, um próton, provindo do *tert*-butanol, gerando um enolato de lítio que está em equilíbrio conformacional. Das duas conformações possíveis, a **42b** é a mais estável e, portanto, a mais favorecida, devido ao fato do grupo isopropenil está em posição pseudo-equatorial, o que minimiza as interações 1,3-diaxiais. Desse modo, após tratamento com solução saturada de NH_4Cl , o diastereoisômero **43** é obtido como produto majoritário. O mesmo equilíbrio conformacional pode ser proposto na reação de redução com K-Selectride, sendo que nesta reação, o enolato de boro é formado após a transferência de hidrogênio, na forma de hidreto, do agente redutor a **42**. Analogamente ao que acontece na reação Birch, a conformação **42d** é a mais estável, de modo que após o tratamento com peróxido de hidrogênio em meio básico, o diastereoisômero **43** é obtido como produto majoritário (Esquema 9).

³⁷ Zimmerman, H. E. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 164.



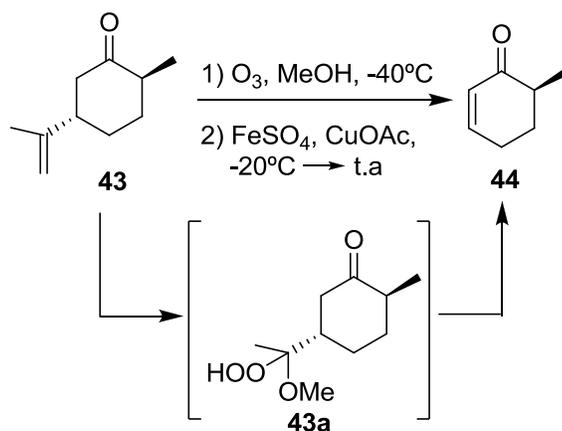
Esquema 9. Proposta mecanística para o controle da estereoquímica na formação de **43**.

A formação do produto **43** pôde ser confirmada via análise e comparação dos dados de RMN de ^1H e ^{13}C e rotação óptica obtidos com os existentes na literatura.³⁵ ($[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -9,2^\circ$ (c. 0,5, EtOH) – Lit.: $-10,4^\circ$)

1.4.2. Eliminação do grupo isopropenil: Preparação da (*S*)-2-metil-cicloexanona (**44**)

O grupo isopropeno presente no material de partida **42** foi de extrema importância para o controle da estereoquímica do novo centro formado, mostrando o alto nível de controle da estereoquímica que pode ser alcançado em sistemas cíclicos. No entanto, esta não foi a sua única utilidade, visto que o posicionamento desta porção é indiretamente útil para a construção do esqueleto carbônico do alvo sintético. Portanto, a etapa seguinte da síntese foi a eliminação do grupo isopropenil em uma sequência de duas etapas *one-pot*, conforme o

trabalho de Schreiber.³⁸ A primeira etapa consistiu em uma reação de ozonólise e o material ozonolizado **43a** foi tratado, em seguida, com acetato de cobre II e sulfato ferroso, o que promoveu a eliminação do grupo previamente oxidado, conduzindo à (S)-2-metil-ciclohexanona **44**. A reação se mostrou bastante sensível à escala, visto que as tentativas iniciais foram realizadas em pequena escala e os rendimentos obtidos muito baixos, o que pode ser atribuído à elevada volatilidade do produto e ao fato desta reação ocorrer com a perda de um fragmento de isopropeno, de modo que a massa de produto obtida é, naturalmente, muito menor do que a massa de material de partida. Esse problema evidenciou a necessidade de realizar esta reação em grande escala e com isso, a escala foi elevada (9,4g) e o produto **44** foi obtido em rendimento de 54% (a partir de **43**), valor próximo ao observado na literatura (58%) (Esquema 10).³⁵

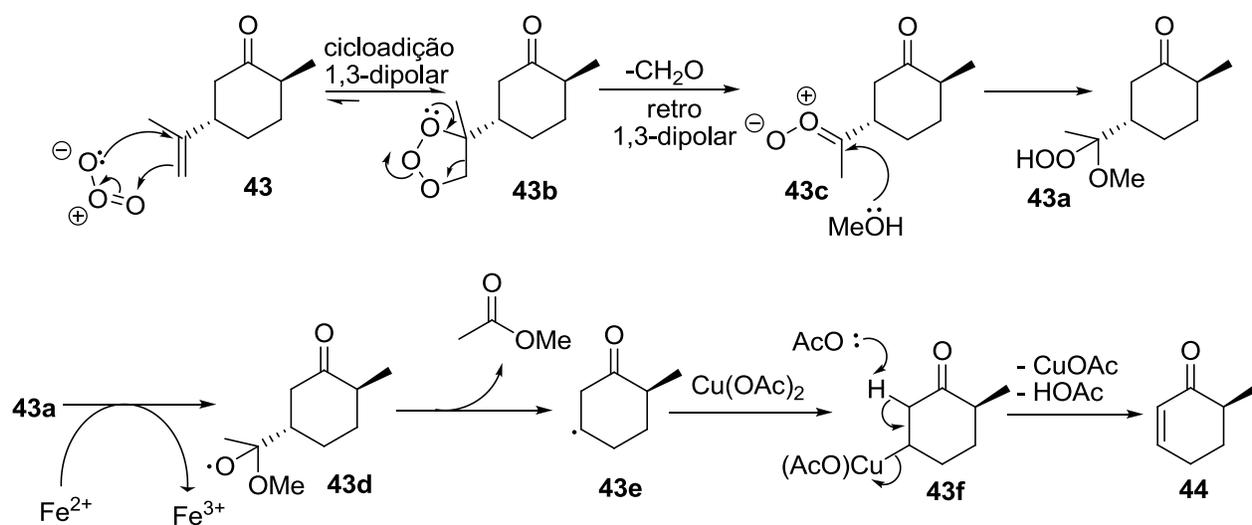


Esquema 10. Eliminação do grupo isopropenil, conduzindo a formação de **44**. Em evidência, o intermediário **43a**, formado após a etapa de ozonólise segundo a literatura. (Ref. 38.)

Outro fator importante observado foi que, após a etapa de ozonólise, o ozônio dissolvido deveria ser purgado do meio reacional. A não realização desta purga conduzia, sistematicamente, a baixos rendimentos. Para isto, borbulhou-se N_2 na solução por alguns minutos antes de adicionar os sais de ferro e cobre, necessários à etapa de eliminação.

³⁸ Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6163.

A reação de ozonólise é uma reação clássica e o seu mecanismo já é bem compreendido pela comunidade química. Ele se inicia com uma reação de cicloadição 1,3-dipolar, gerando o malozonídeo **43b**, que em seguida se decompõe, através de uma reação de retrociclicização 1,3-dipolar, formando um intermediário dipolar **43c**, acompanhado de liberação de formaldeído. Este intermediário é atacado pelo metanol gerando o peroxiacetal **43a**. Após a adição do sulfato ferroso, **43a** é reduzido ao radical **43d**, que se decompõe ao radical **43e**, eliminando acetato de metila. Após o tratamento com $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, **43e** é convertido a um intermediário cuprato **43f**, que sofre uma reação de eliminação assistida pelo ion acetato, gerando **44** (Esquema 11).

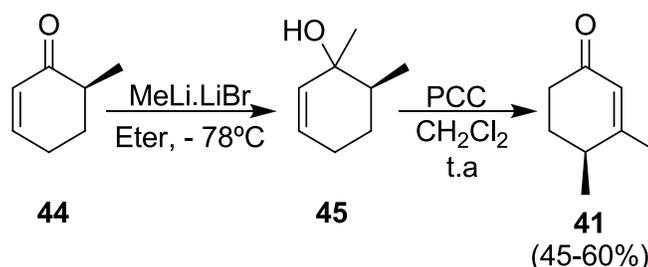


Esquema 11. Mecanismo de oxidação, via ozonólise, e eliminação da porção oxidada, para geração do produto **44**.

A formação do produto **44** pôde ser confirmada via análise e comparação dos dados de RMN de ^1H e ^{13}C e rotação óptica com os existentes na literatura, no entanto, o valor encontrado foi bastante superior ao descrito na literatura. ($[\alpha]_D^{23} = -92,7$ (c 1,8, CHCl_3) – Lit.: - 65,6°).³⁵

1.4.3. Preparação do (S)-3,4-dimetil-cicloex-2-enona (41)

A preparação do intermediário **41** a partir de **44** também consistiu em um processo de duas etapas (Esquema 12).



Esquema 12. Etapas de conversão de **44** à **41**.

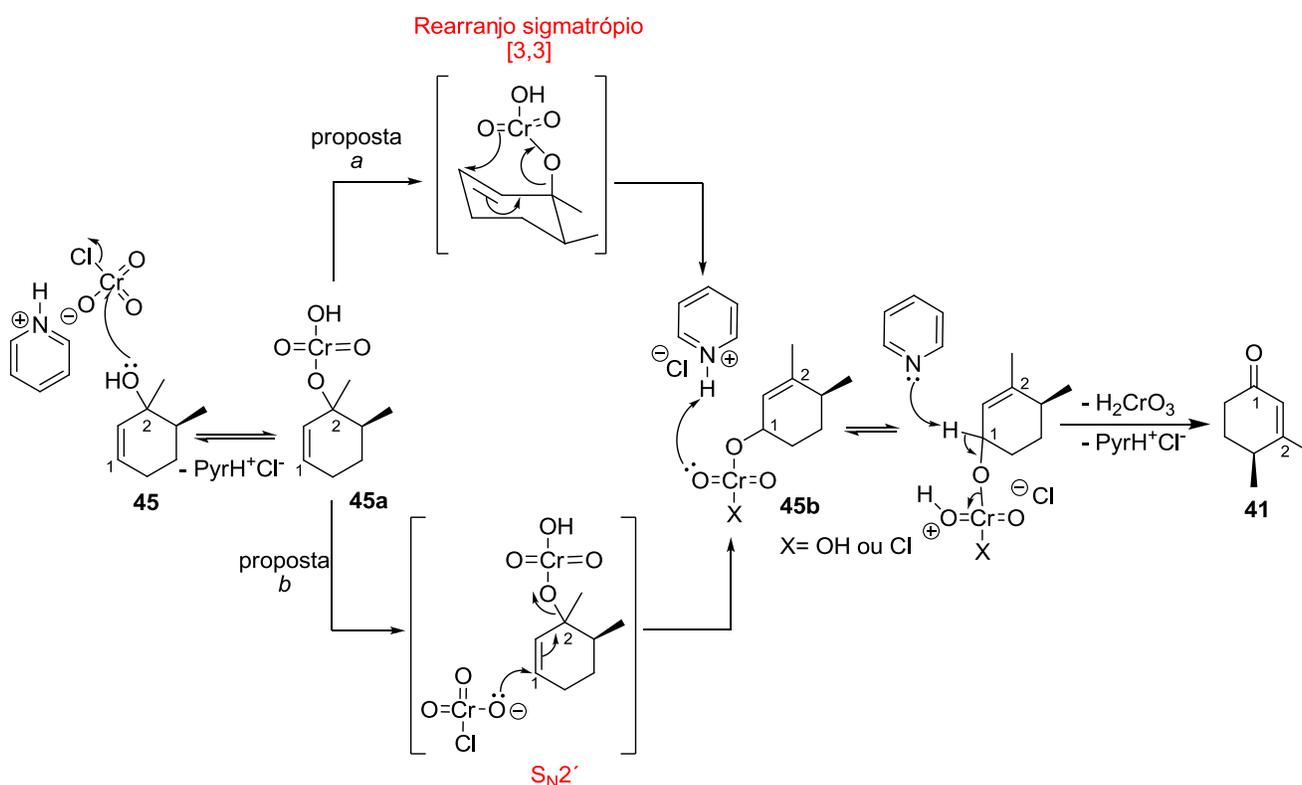
Na primeira etapa, uma adição à carbonila utilizando metil-lítio complexado com brometo de lítio (MeLi·LiBr) foi realizada, gerando o intermediário **45**. O bruto desta reação, após *work-up*, foi então submetido a uma oxidação com PCC (cloro-cromato de piridínio), fornecendo então o produto **41**. Esta reação foi repetida em pequena e em grande escala com rendimento obtido sempre em torno de 45-50% contrastando drasticamente com o dado da literatura (98%). Uma busca na literatura a respeito da segunda etapa da reação nos levou a um trabalho publicado por Nicolaou e col., no qual a síntese total da Platensimicina é descrita.³⁹ No início desta síntese, foi utilizada a mesma sequência de etapas de adição a carbonila-oxidação. No entanto, o procedimento experimental para a etapa de oxidação foi diferente da realizada por Sha e col.³⁵ Em primeiro lugar, além dos reagentes, sílica foi adicionada ao meio reacional. Já no *work up*, foi realizada somente uma filtração do bruto reacional numa pequena porção de sílica-gel ao invés de se adicionar água e extrair sucessivas vezes com éter. Então, a sequência descrita no esquema 12 foi repetida, sendo a etapa final realizada seguindo o procedimento descrito por Nicolaou, conduzindo ao produto em um rendimento de 60%.

Mecanicamente, é importante destacar a etapa de oxidação, visto que um passo pouco usual ocorre. De acordo com o mecanismo das oxidações com o PCC, a hidroxila do álcool a

³⁵ Jiang, C.-H; Bhattacharyya, A.; Sha, C.-K., *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3241.

³⁹ Nicolaou, K. C.; Pappo, D.; Tsang, K. Y.; Give, R.; Chen, D. Y.-K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 945.

ser oxidado ataca a molécula deste reagente, eliminando cloreto de piridínio e formando o éster crômico **45a** (Esquema 13). O passo seguinte, seria a desprotonação do carbono ligado ao oxigênio, concomitantemente à eliminação de ácido crômico e geração da nova carbonila, o que não acontece, visto que o carbono α ao éster crômico é um centro quaternário (C2). Esse impedimento estrutural, permite que o cromato migre para a outra ponta do sistema alílico (C1), gerando o novo éster-crômico **45b**, cujo carbono é terciário e portanto, detentor da condição estrutural necessária para que a oxidação aconteça, conduzindo então à formação de **41**. Referente a esta etapa de migração, dois caminhos são possíveis, visto que ao meio reacional são adicionados dois equivalentes de PCC. O primeiro consiste num rearranjo sigmatrópico [3,3] (proposta *a*. Esquema 13), enquanto que o outro consiste no ataque de um outro equivalente de PCC ao C1, seguida de eliminação do cromato, via mecanismo de S_N2' . (proposta *b*. Esquema 13)



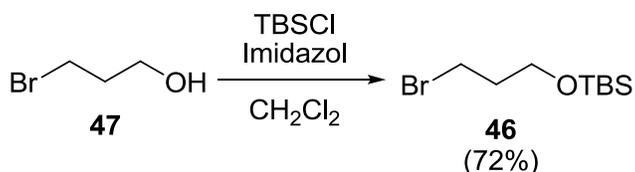
Esquema 13. Propostas mecanísticas para a etapa de oxidação de **45** a **41**.

A formação do produto **41** pôde ser confirmada via análise e comparação dos dados de RMN ^1H , ^{13}C e rotação óptica com os existentes na literatura. No entanto, o valor encontrado foi levemente inferior ao descrito na literatura.³⁵ ($[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -96,2^\circ$ (c 3,5, CHCl_3) – Lit.: -108,2^o)

1.4.4. Preparação do brometo O-TBS protegido **46**

Concluída a sequência de etapas que conduzem ao intermediário **41**, os esforços foram voltados para a síntese do intermediário avançado **40**. Na literatura, não se encontrou nenhum exemplo de adição 1,4 de um grupo alila a um sistema α,β -insaturado trissubstituído como **41**. As tentativas já realizadas no grupo foram frustradas e, portanto, buscou-se uma estratégia de adição de uma porção alquílica capaz de ser convertida facilmente à alílica. A primeira tentativa consistiu em adicionar uma cadeia oriunda do brometo O-TBS protegido **46** que, de acordo com a análise retróssintética, seria desprotegido e a hidroxila eliminada, conduzindo à porção alílica desejada (ver esquema 7).

O brometo **46** foi preparado a partir do 3-bromo-propanol **47**, através de uma reação envolvendo cloreto de *tert*-butil-dimetilsilano (TBSCl) e imidazol. (Esquema 14) A obtenção de **46** foi confirmada através da comparação com os dados espectrais encontrados na literatura sendo o rendimento obtido próximo ao relatado (Obtido: 72 %; lit.: 83 %).⁴⁰



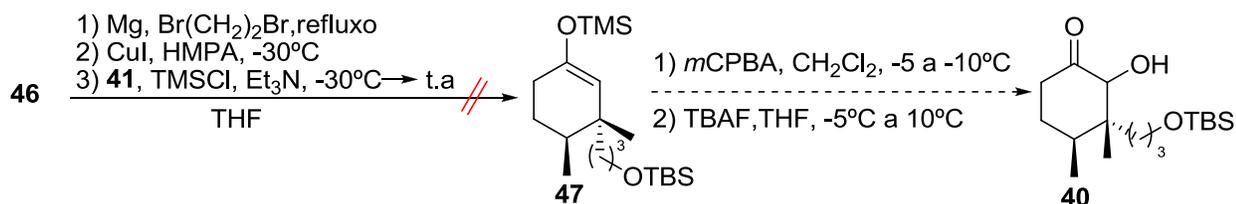
Esquema 14. Preparação do brometo **46**.

³⁵ Jiang, C.-H; Bhattacharyya, A.; Sha, C.-K., *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3241.

⁴⁰ Brawn, R. A.; Welzel, M.; Lowe, J. T.; Panek, J. S. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 336.

1.4.5. Tentativas de alquilação do intermediário 41: Preparação da aciloína 40a.

Dando continuidade à estratégia sintética pré-estabelecida, estudou-se inicialmente a reação de adição 1,4 da cadeia oriunda do brometo **46**, seguida da oxidação de Rubbotom, que forneceria a aciloína **40**, sendo que a metodologia utilizada para a primeira etapa também foi encontrada no trabalho de Sha e col.³⁵ No entanto, as tentativas não conduziram ao intermediário **47**, sendo o material de partida recuperado (Esquema 15).



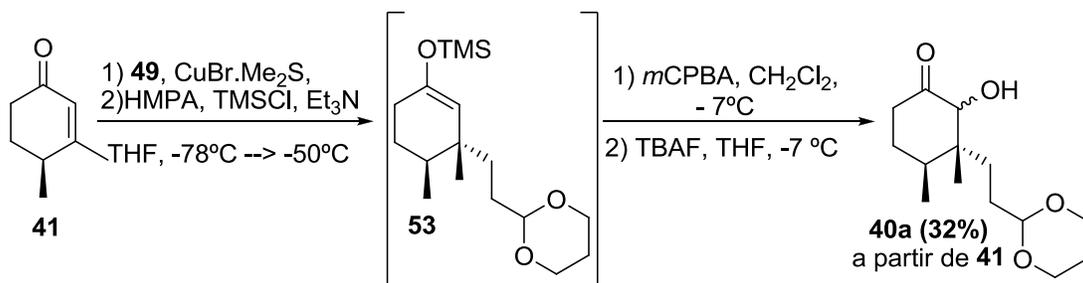
Esquema 15. Tentativa de alquilação de **41** via adição 1,4 de reagente de Grignard gerado *in situ* a partir de **46**.

Em busca de outro reagente de Grignard que portasse as características necessárias para a introdução da cadeia desejada, uma nova consulta à literatura foi realizada e uma metodologia utilizando um reagente de Grignard que possuía em sua extremidade um acetal, o brometo de (1,3-Dioxan-2-iletil)magnésio **49**, foi encontrada.^{41,42} Primeiramente, preferiu-se reproduzir tal metodologia utilizando um outro reagente, o brometo de (1,3-Dioxolan-2-ilmetil)magnésio **48**, visto que, mesmo possuindo um carbono a menos, a cadeia inserida poderia ser facilmente desprotegida e convertida à cetona, de acordo com uma metodologia já descrita por Arseniádis durante a síntese da **1-epi-20**.³² No entanto, a reação não funcionou, sendo o material de partida recuperado. Ao se reproduzir a metodologia utilizando **49**, a cetona **51** foi obtida na sua forma pura (29%) e misturada ao dímero da cadeia alquílica do reagente de Grignard **52**, que possuía o fator de retenção (R_f) muito semelhante a **51** (22 % da mistura obtida, totalizando 4% de rendimento) (Esquema 16).

⁴¹ Piers, E.; Oballa, R. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8439.

⁴² Snyder, S. A.; Wespe, D. A.; von Hof, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8850.

³² Chanu, A.; Safir, I.; Basak, R.; Chiaroni, A. Arseniyadis, S. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1351.

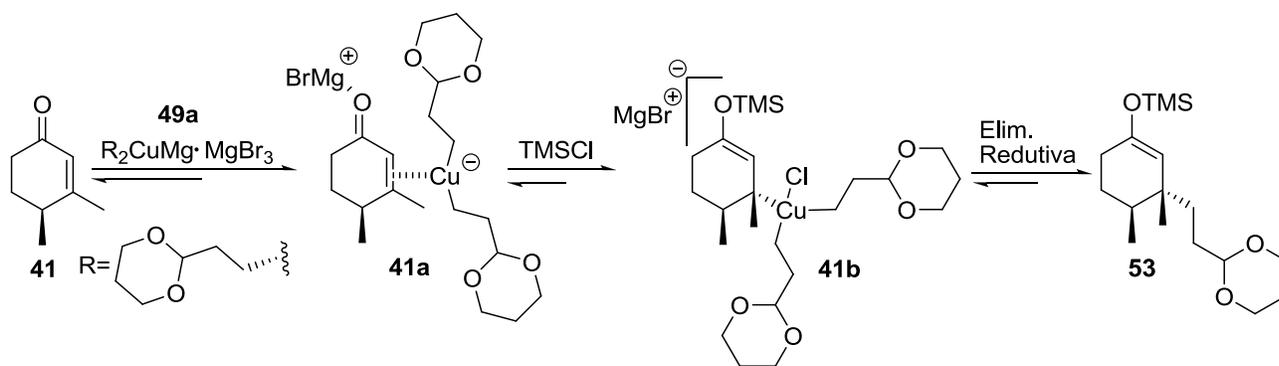


Esquema 17. Conversão de **41** à aciloina **40a** através da adição 1,4 de dialquilcuprato gerado *in situ* a partir de **49**, seguida da oxidação de Rubbotom.

A estrutura, estabilidade e reatividade dos alquil-cupratos, os quais podem ser preparados a partir da reação de sais de cobre (geralmente $\text{CuBr}\cdot\text{Me}_2\text{S}$, CuI ou CuCN) e reagentes de Grignard ou organo-lítios, vêm sendo estudadas e discutidas em um número significativo de trabalhos e revisões.⁴⁵ Em analogia ao racionalizado por Bertz e col., os quais se basearam em dados obtidos a partir de experimentos de RMN a baixa temperatura,⁴⁶ acreditamos que o mecanismo se inicia pela formação de um complexo- π **41b** entre o cuprato **49a** (cuja estrutura pode ser análoga à observada em cupratos de organolítios, $\text{R}_2\text{CuMgBr}\cdot\text{MgBr}_2$, sendo R oriundo de **49**) e **41**. Após a adição do TMSCl, este complexo seria convertido à um complexo trialquilcuprato(III) quadrado planar **41b**, através da enolização e silição do oxigênio da porção α,β -insaturada. Em seguida, este intermediário sofre uma eliminação redutiva, originando o produto de adição **53**. A aproximação e, conseqüente formação de ligação, ocorre pela face oposta ao grupamento metila, o que justifica a estereoseletividade observada em **51** e **41** (Esquema 18).

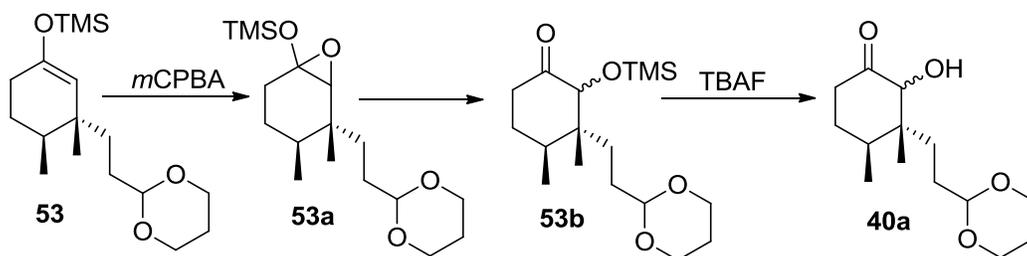
⁴⁵ Yoshikai, N.; Nakamura, E. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 2339.

⁴⁶ Bertz, S. H.; Cope, S.; Murphy, M.; Ogle, C. A.; Taylor, B. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7208.



Esquema 18. Mecanismo proposto para adição 1,4 do dialquilcuprato **49a** à **41**. Controle da estereoquímica regido pelo centro estereogênico pré-existente.

A oxidação de Rubbotom é uma reação clássica, e consistiu basicamente na epoxidação de **53**. O epóxido **53a** se decompõe a aciloína TMS-protégida **53b** que, após tratamento com TBAF, fornece **40a** (Esquema 19).



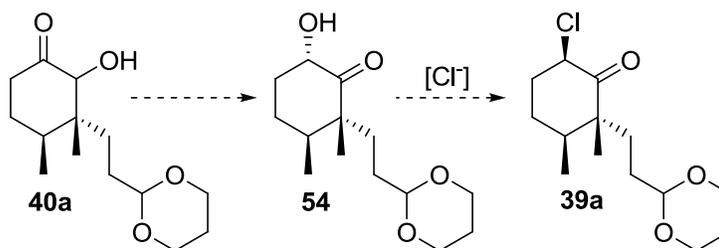
Esquema 19. Mecanismo da reação de oxidação de Rubbotom.

No espectro de RMN de ^1H , a formação de **51** pôde ser prontamente confirmada pelo aparecimento dos sinais referentes aos hidrogênios da porção acetal ($-\text{O}-\text{CH}_2-$ em 3,70 e 4,05 ppm, e $-\text{O}-\text{CH}-\text{O}-$ em 4,43 ppm) e pelo aparecimento de um singleto em 0,71 ppm, referente à metila ligada ao centro quaternário gerado, concomitantemente ao desaparecimento dos sigletos em 5,74 ppm e 1,88 ppm, referentes ao hidrogênio olefínico e ao grupo metila ligado ao carbono quaternário insaturado, presentes em **41**. No espectro de RMN de ^{13}C , a formação de **51** foi confirmada, principalmente, pelo aparecimento dos sinais referentes aos carbonos da porção acetal diretamente ligados ao oxigênio ($\text{O}-\text{CH}_2-$ em 67,1 ppm e $\text{O}-\text{C}-\text{O}$ em 102,8 ppm) e à carbonila de cetona não conjugada, em 212,5 ppm, concomitantemente ao desaparecimento dos sinais referentes aos carbonos olefínicos (126,4 e 166,7 ppm) e carbonílico de cetona α,β -insaturada (199,6 ppm), presentes em **41**. Já

a formação de **40a** pôde ser confirmada, por RMN de ^1H e ^{13}C , pelo aparecimento dos mesmos sinais destacados para **51**, com pequenos deslocamentos e, principalmente, pelo aparecimento de sinais referentes aos hidrogênios da porção α -carbonílica hidroxilada (3,96 ppm e 3,44 ppm). Nos espectros de IV de **51** e **40a**, foi possível observar a presença do estiramento característico de carbonila de cetona não conjugada (1709 e 1712 cm^{-1} respectivamente) e, no caso de **40a**, o estiramento largo referente à hidroxila, em 3471 cm^{-1} . As moléculas também foram caracterizadas por espectrometria de massas, sendo que **40a** também teve a sua rotação óptica medida: $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = + 4,5$ (c 1,08, MeOH).

1.4.6. Transposição da carbonila - Etapa 1: Preparação do diol **55**

De posse do intermediário **40a**, os esforços foram voltados à transposição da carbonila, que conduziria à formação do intermediário **54**, o qual possuiria a estereoquímica desejada para que uma reação de cloração pudesse ser realizada, fornecendo intermediário **39a**, acetal clorado análogo ao intermediário **39** proposto na retrosíntese (Esquema 20).

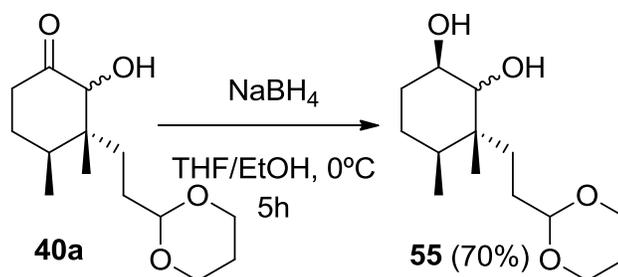


Esquema 20. Estratégia para a preparação do intermediário **39a**

Para alcançar o intermediário **54**, uma metodologia constituída de três etapas, utilizada por Sun e col. na síntese total do triterpeno pentacíclico ácido alfitólico,⁴⁷ foi empregada.

A primeira etapa consistiu na redução utilizando NaBH_4 em $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ 5:1. Nestas condições, **40a** foi convertido ao diol **55** em 70% de rendimento, sendo isolado na forma de um único diastereoisômero. É válido ressaltar que a estereoquímica relativa representada no esquema abaixo, só foi determinada ao final da sequência de etapas (esquema 21).

⁴⁷ Sun, H.; Zhang, L.; Liu, J.; Zhang, Pu; Zhang, Xu; Hao, J. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 7975.

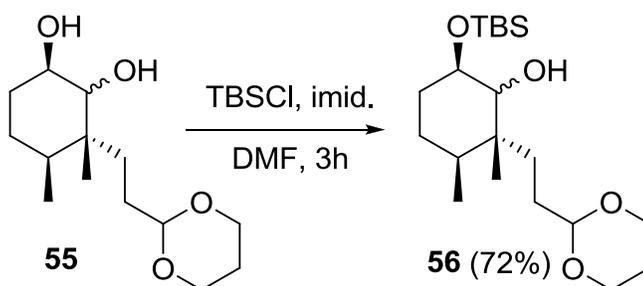


Esquema 21. Redução de **40a** à **55**, como único diastereoisômero observado.

A obtenção de **55** foi prontamente confirmada por RMN de ^{13}C , devido ao desaparecimento do sinal em 212,2 ppm, referente ao carbono carbonílico e ao aparecimento de dois sinais ($\delta = 75.5$ e 71.0 ppm) além dos já presentes (pertencentes aos carbonos da porção acetal), e que estão associados aos carbonos ligados as duas hidroxilas de **55**. No espectro de IV, o desaparecimento do estiramento de carbonila de cetona (1714cm^{-1}), presente no espectro de **40a**, também é um dado que confirma a formação de **55**. O material também foi caracterizado por espectrometria de massas e rotação óptica - $[\alpha]_D^{23} = -14,5$ (c 1,03, MeOH).

1.4.7. Transposição da carbonila – Etapa 2: Preparação do diol monosililado **56**

De posse de **55**, a próxima etapa consistiu numa reação de proteção da hidroxila menos impedida. Desse modo, **55** foi colocado na presença de TBSCl e imidazol, em DMF, por um período de 3h, fornecendo **56** em um rendimento de 72%, após work-up e purificação (Esquema 22).

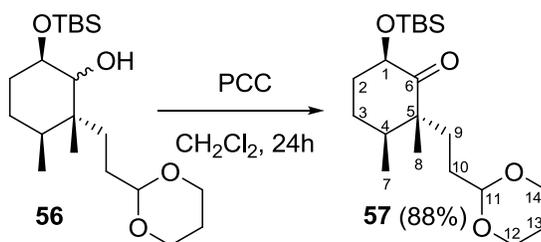


Esquema 22. Preparo de **56**, a partir de **55**, utilizando TBSCl e imidazol em DMF.

A obtenção de **56** foi confirmada por RMN de ^1H , pelo aparecimento dos sinais referentes ao grupo TBS (0,03 (3H), 0,04 (3H) e 0,87 (9H) ppm), que também aparecem no espectro de RMN de ^{13}C (-4,31, -4,91, 18,17 e 25,00 ppm). No espectro de **IV**, observou-se a diminuição de intensidade do sinal largo referente à hidroxila. O intermediário **56** também foi caracterizado por espectrometria de massas e rotação óptica - $[\alpha]_D^{23} = -27,1$ (c 1,09, MeOH).

1.4.8. Transposição da carbonila – Etapa 3: Preparação da aciloína TBS-protetida **57**

Finalmente, o intermediário **56** foi submetido à uma reação de oxidação com PCC, por um período de 24h, fornecendo a aciloína TBS-protetida **57**, em um rendimento de 88% (Esquema 23).



Esquema 23. Oxidação de **56** a **57**, utilizando PCC.

A obtenção de **57** foi confirmada por RMN de ^1H , onde se observou o desaparecimento dos sinais referentes aos hidrogênios ligados aos carbonos das duas hidroxilas e o aparecimento de um novo sinal, sobreposto ao sinal atribuído ao hidrogênio da porção acetal (C11), referente ao novo hidrogênio α -carbonílico (H1). Visto que, a estereoquímica relativa deste intermediário seria determinada, foi realizada uma nova análise em um maior campo (600 Mhz), utilizando benzeno deuterado como solvente, resultando em um espectro com maior resolução. Logo, nesta nova análise, o sinal referente ao H1 é um duplo-dublete em 4,50 ppm. Ao se interpretar o espectro de RMN de ^{13}C , a formação de **57** pôde ser facilmente confirmada pelo aparecimento do sinal em 212,5 ppm, referente ao carbono carbonílico de cetona. O estiramento referente a esta carbonila também pode ser visto no espectro de **IV** (1720 cm^{-1}), acompanhado do completo desaparecimento da banda de OH. O

material também foi caracterizado por espectrometria de massas e a sua rotação óptica foi determinada - $[\alpha]_D^{23} = - 11,0$ (c 1,01, CHCl_3).

Neste ponto do trabalho, esforços foram empregados para determinar a estereoquímica do novo centro gerado. Para isso, lançou-se mão das técnicas de RMN bi-dimensionais de COSY e NOESY.

Visto que no espectro de RMN de ^1H era possível identificarmos facilmente os sinais referentes aos H1, H7, H8, H11, H12 e H14, foi possível, através do COSY, identificarmos os outros hidrogênios. Através do sinal referente ao H1, encontramos os sinais referentes ao H2. A absorção do primeiro aparece em aproximadamente 1,82 ppm, que integra para 3 hidrogênios e está sobreposto aos sinais referentes a um dos H10 e um dos H13, que foram identificados pela correlação com os sinais referente a H11 e H12/14, respectivamente. O outro sinal referente ao outro H2 esta em 1,90 ppm, que integra para 2 hidrogênios e está sobreposto ao sinal referente a um dos H3. Este último sinal e o referente ao outro H3 (multiplete em 1.12 ppm) foram encontrados a partir das correlações com os sinais referentes à H2 e com o sinal referente à H4 (em 1,62ppm), sendo que este último foi identificado por meio de sua correlação com o sinal referente a H7. O sinal referente a H4 integra para 2 hidrogênios e está sobreposto a um dos sinais de H9, o que foi identificado a partir da correlação com o multiplete referente ao outro H10, em 1,50 ppm, o qual foi facilmente identificado a partir da correlação com o sinal referente a H11. A partir da mesma sequência de correlações, identificou-se o tripleto de dupletos referente a H9 em 2,06 pmm. Por fim, o sinal referente a H7 integra pra 4 hidrogênios e esta sobreposto ao sinal referente ao outro H13, o que pode ser constatado pela correlação desse sinal com H12/14 (Figura 9).

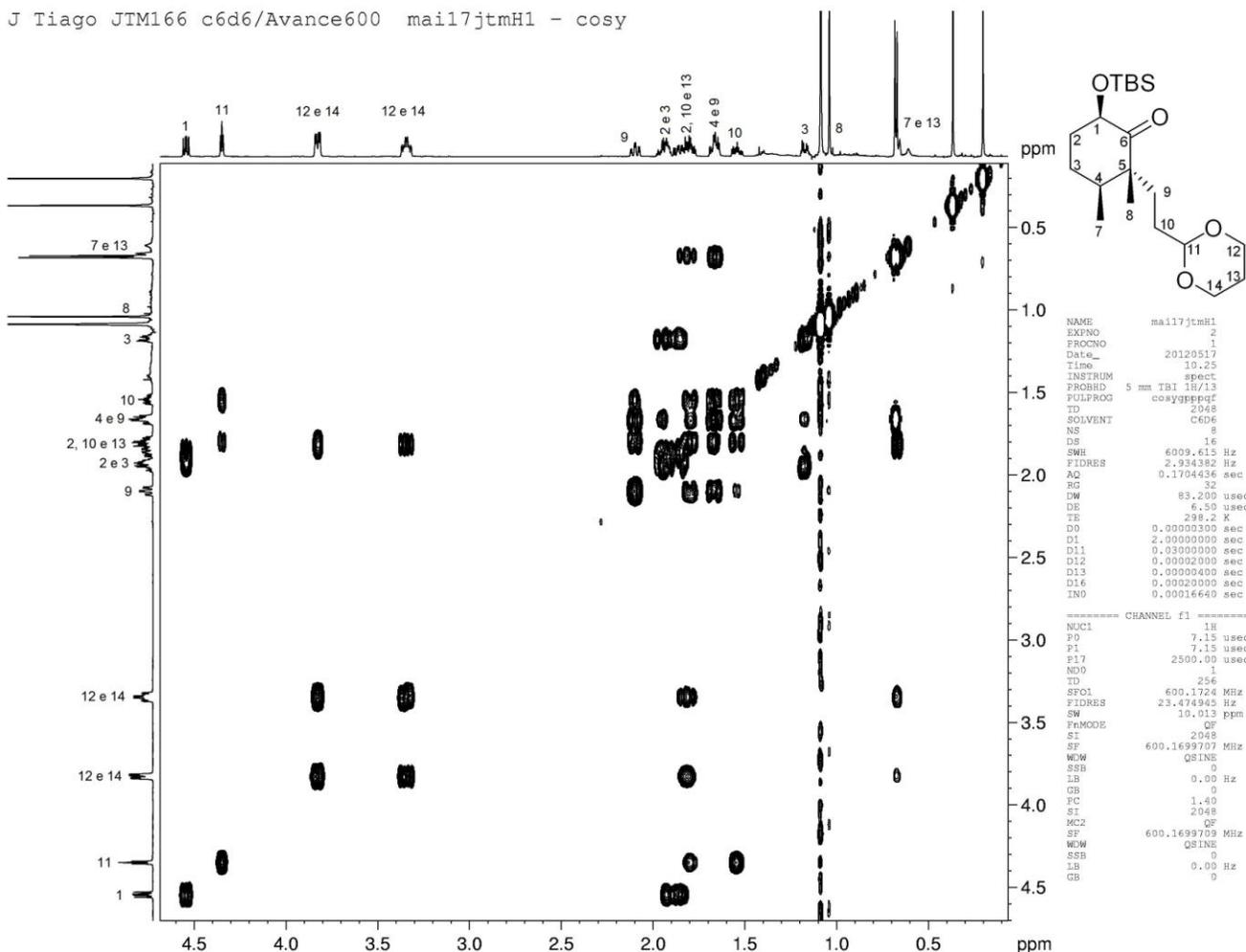


Figura 9. Espectro de RMN de 2D COSY do intermediário **57** (C_6D_6 , 600 Mhz)

De posse desses dados, foi possível determinar as estereoquímicas relativas do intermediário **57**, através do espectro de NOESY.

Ao analisarmos as correlações de H1, é possível observar que ele interage com H9 (fortemente) e com H4, mas não interage com H7 e H8, indicando que ele está em posição α . Esse indicativo é confirmado analisando as correlações de H7, onde é possível constatar que ele interage com H8, H2, H3 e com H4, mas não interage com H1. Esses dados ainda indicam a configuração dos outros dois centros existentes na molécula, ou seja, as metilas 7 e 8 também estão em posição β . É possível identificarmos a configuração dos outros hidrogênios diastereotópicos, através das demais correlações de H1, H4 e H7. Sendo assim,

os H2 β e H3 β estão em 1.82 e 1.12 ppm, respectivamente, enquanto que H2 α e H3 α estão sobrepostos em 1,90 ppm (Figura 10).

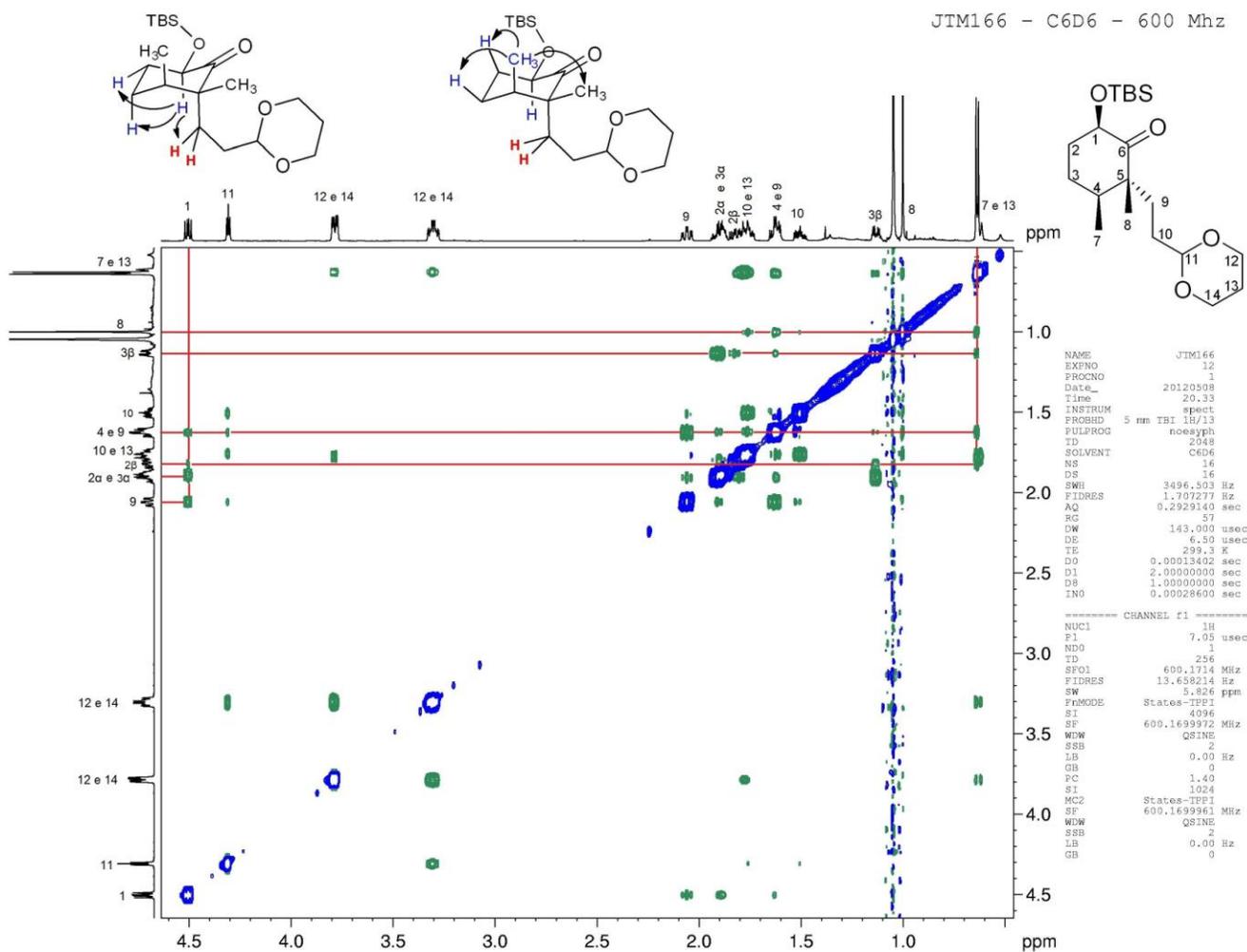
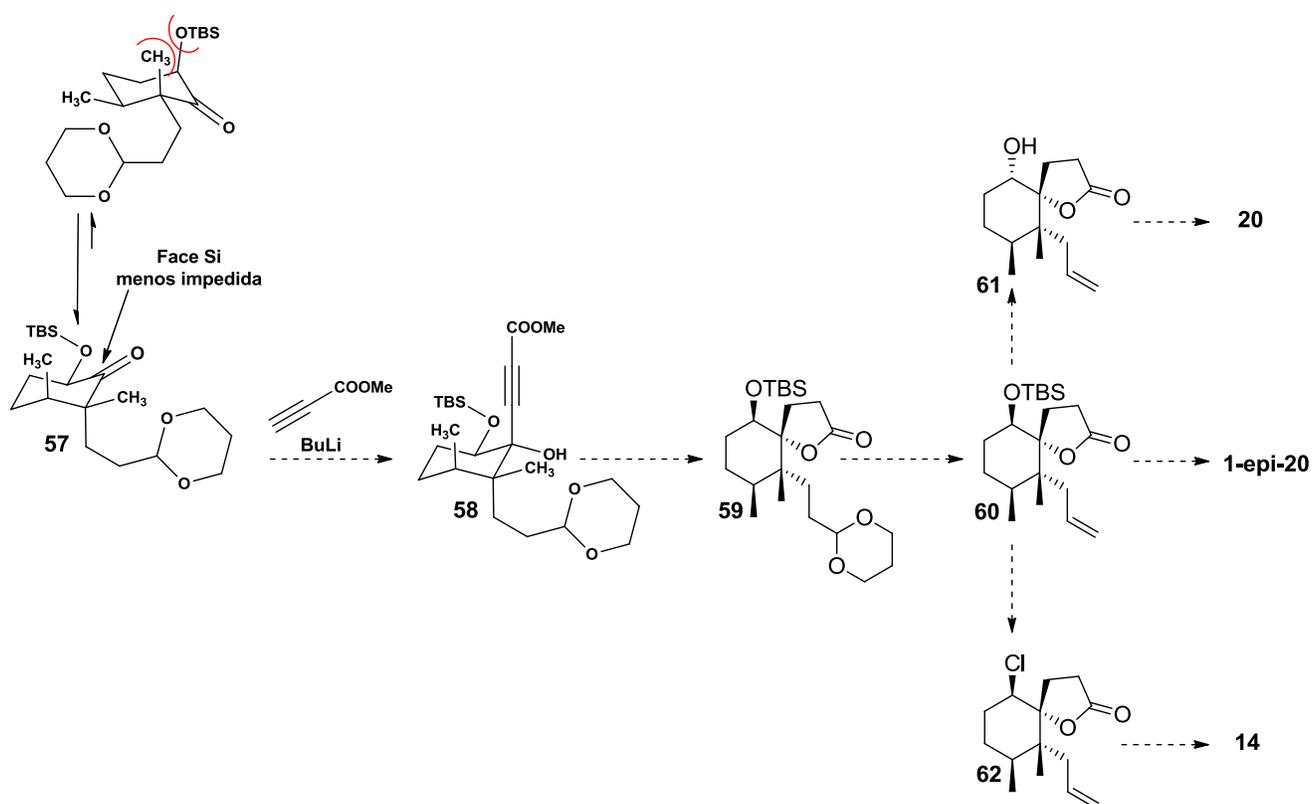


Figura 10. Espectro de RMN de 2D NOESY do intermediário **57** e correlações importantes para a confirmação da estereoquímica (C₆D₆, 600 Mhz).

1.5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Neste estudo, cerca de 78% do esqueleto carbônico, três dos quatro centros estereogênicos presentes na **1-epi-20** e dois dos presentes em **14** e **20**, bem como as funcionalidades químicas que permitirão a geração dos dois centros restantes para o acesso a **14**, **1-epi-20** e **20**, foram instaurados em um total de 10 etapas, 7 colunas e com um rendimento global de 3%. Com a rota até o intermediário **57** assegurada, pretende-se seguir a rota sintética, com alguns aprimoramentos, de modo que todos os objetivos do trabalho sejam alcançados (Esquema 24).

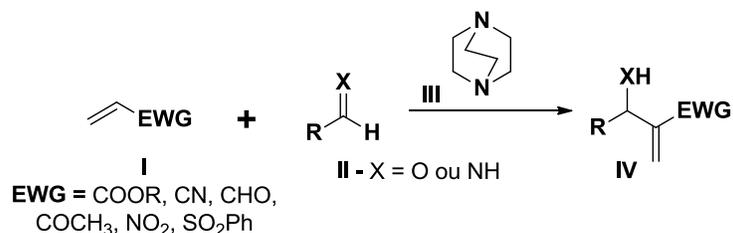


Esquema 24. Estratégia para a finalização da síntese total.

2. SÍNTESE DE PIRAZOLONAS E PIRAZOLIDINONAS A PARTIR DE ADUTOS DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN

2.1. INTRODUÇÃO

A reação de Morita-Baylis-Hillman (MBH) consiste basicamente em uma reação formação de ligação C-C, análoga a uma reação aldólica, entre uma olefina ativada **I** (geralmente acrilatos ou acrilonitrila) e um aldeído ou imina **II**, catalisada por uma base nucleofílica **III**, como uma fosfina ou amina terciária, conduzindo a formação de ésteres ou nitrilas β-hidroxi- ou β-amino- α-metilênicas **IV**, normalmente denominados adutos de MBH. Ao longo dos anos de constante desenvolvimento desta metodologia, outros derivados olefinicos ativados, como o acrilaldeído, a metil-vinil-cetona e o nitro-eteno, bem como eletrófilos com reatividade similar a de aldeídos (ex.: isatina), também passaram ser utilizadas. Essa reação e seus adutos tem ganhado cada vez mais destaque na comunidade sintética, o que está expresso no número de publicações e revisões que tratam especificamente dessa reação (Esquema 25).⁴⁸

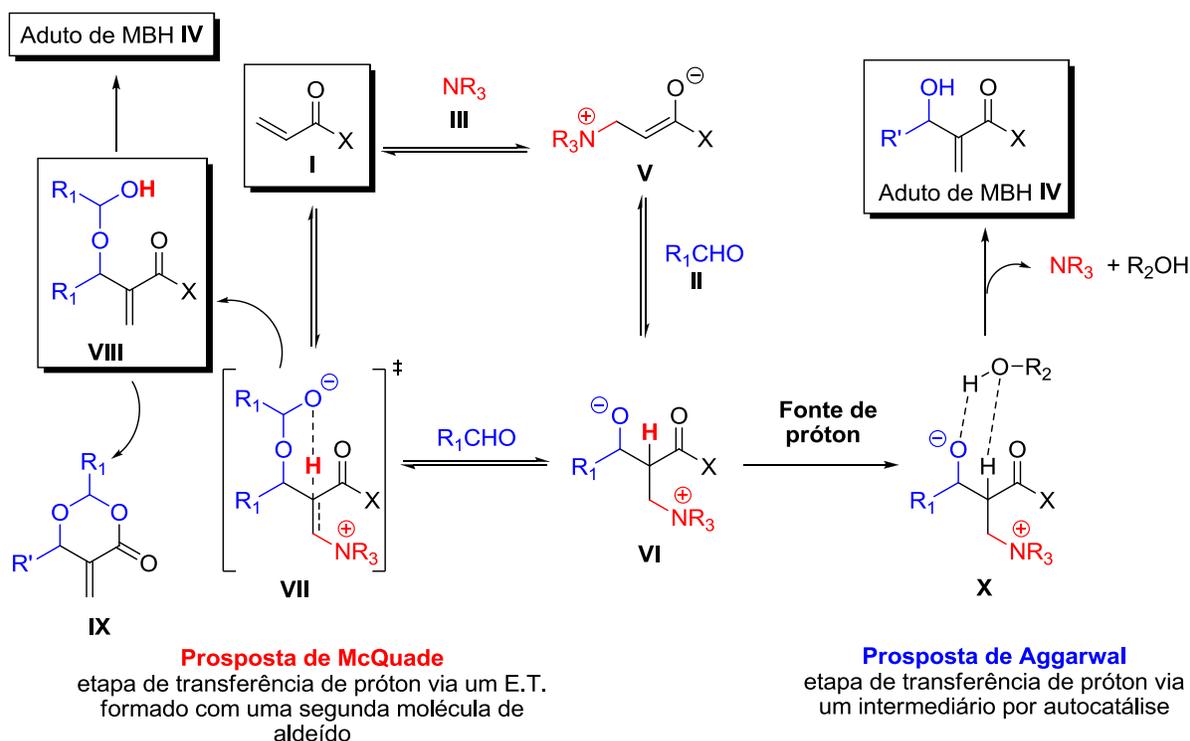


Esquema 25. Equação geral da reação de Morita-Baylis-Hillman

A reação de MBH possui um mecanismo bastante peculiar, o que tem estimulado inúmeros estudos por parte da comunidade sintética.⁴⁹⁻⁵¹ A espécie nucleofílica da reação de MBH, assim como na reação aldólica, é um enolato. No entanto, este enolato está na forma de um zwitterion (**V**), e é formado após o ataque da base nucleofílica (**III**) ao acrilato (**I**), o que consiste na primeira etapa da reação. A segunda etapa consiste no ataque nucleofílico de **V** ao aldeído (**II**), gerando a nova ligação C-C (intermediário **VI**). A etapa seguinte consiste na

⁴⁸ Revisões sobre a reação de MBH, aza-MBH e aplicações sintéticas dos adutos: a) Basavaiah, D.; Rao, A. J.; Satyanarayana, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811 b) Declerck, V.; Martinez, J.; Lamaty, F. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1; Basavaiah, D.; Reddy, B. S.; Badsara, S. S. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 5447.

eliminação da base e conseqüente formação do aduto de MBH (IV), sendo que nesta etapa reside a dualidade mecanística da reação. Os estudos mostram que até 20% de conversão, a reação ocorre com ordem 2 em relação ao aldeído, sendo que esta molécula catalisa a etapa de transferência de prótons (estruturas VII e VIII). Essa proposta é reforçada pelo isolamento de um subproduto da reação, a dioxanona IX, que é oriunda da reação entre o aduto de MBH e um equivalente de aldeído.^{49a} Após 20% de conversão, observa-se um processo auto-catalítico, ou seja, o aduto formado passa a atuar como transferidor de prótons (intermediário X), sendo que solventes próticos também são capazes de acelerar a reação.^{49b} Este comportamento dualístico é reforçado por estudos computacionais e de espectrometria de massas (Esquema 26).^{50, 51}



Esquema 26. Mecanismo geral da reação de Morita-Baylis-Hillman.

⁴⁹ Estudos cinéticos: a) Price, K. E.; Broadwater, S. J.; Jung, H. M.; McQuade, D. T. *Org. Lett.* **2004**, 7, 147. ; Price, K. E.; Broadwater, S. J.; Walker, B. J.; McQuade, D. T. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 3980.; b) Aggarwal, V. K.; Fulford, S. Y.; Lloyd-Jones, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1706.

⁵⁰ Estudos por espectrometria de massas: Santos, L.S.; Pavam, C. H.; Almeida, W. P.; Coelho, F.; Eberlin, M. N. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **2004**, 43, 4330; Amarante, G.; Milagre, H.; Vaz, B.; Ferreira, B.; Eberlin, M.; Coelho, F. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 3031.

⁵¹ Estudo computacional: Cantillo, D.; Kappe, C. O. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 8615.

Os adutos de MBH e seus derivados vêm ganhando notória aplicabilidade como blocos de construção nestas duas últimas décadas e, o Laboratório de Síntese de Produtos Naturais e Fármacos, vem contribuído significativamente a este panorama, sendo a principal vertente do programa de pesquisa do grupo, o desenvolvimento de metodologias para a síntese de produtos naturais, fármacos e novas moléculas, seguida de avaliação biológica, a partir de adutos de MBH.⁵² (Figura 11)

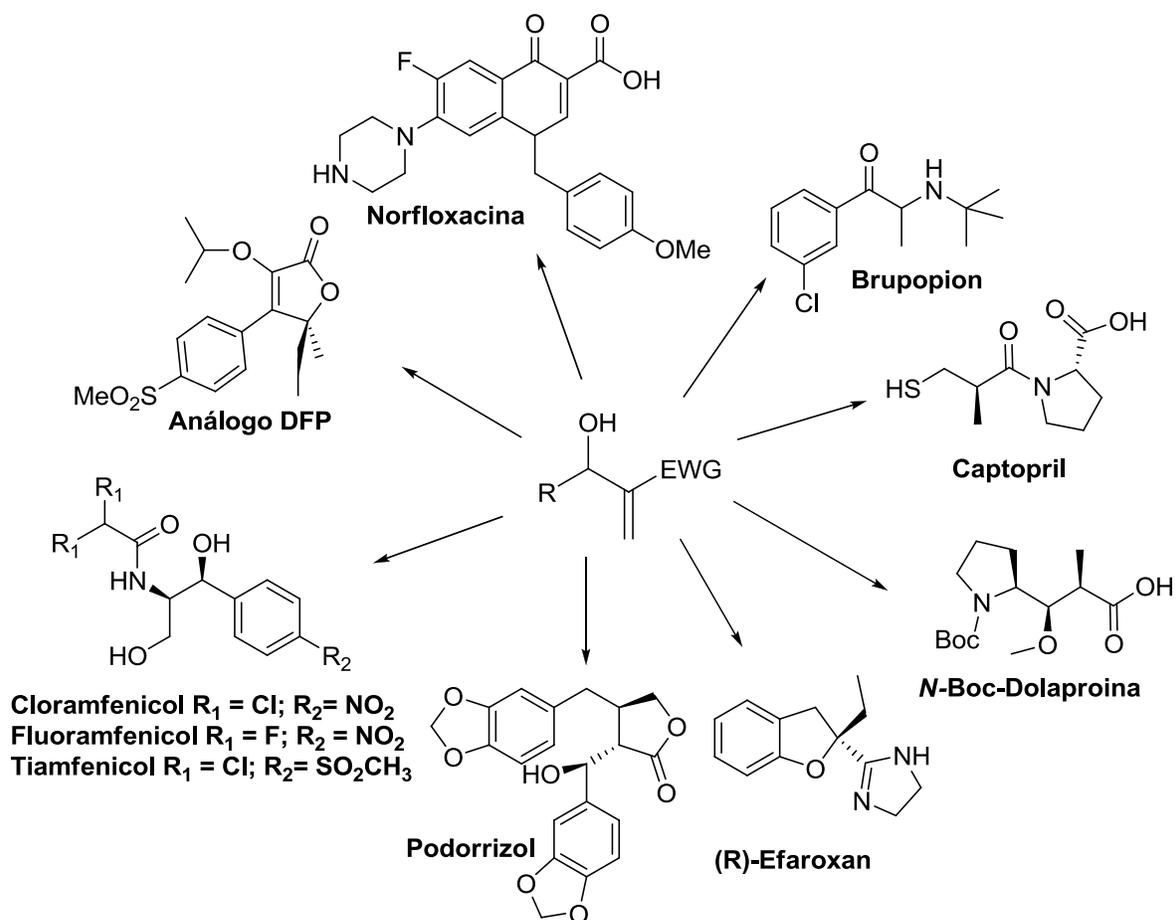


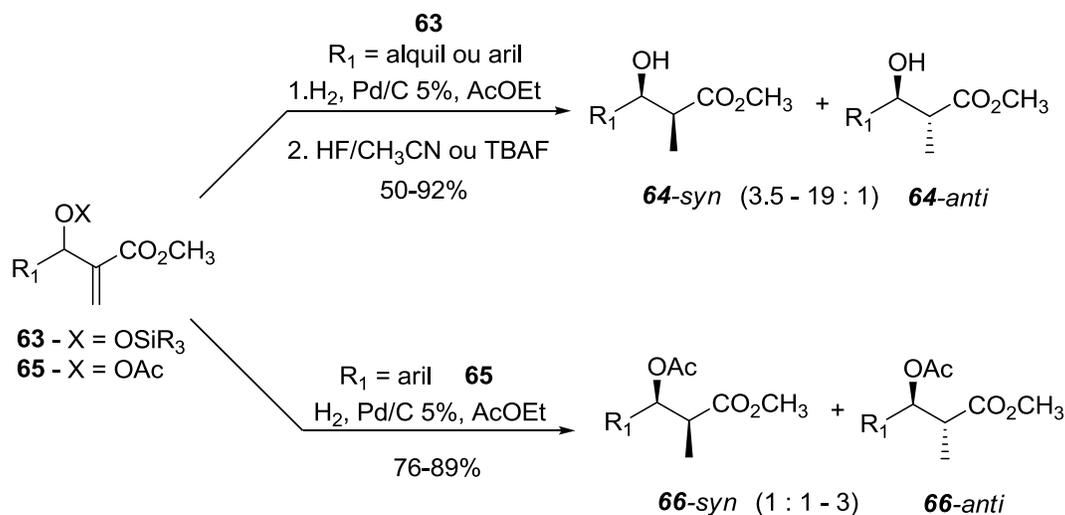
Figura 11. Produtos naturais e fármacos já sintetizados pelo LSPNF, a partir de adutos de MBH.

⁵² Mateus, C. R.; Coelho, F. *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, *16*, 386; Almeida, W. P.; Feltrin, M. P. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 1141; Almeida, W. P.; Coelho, F. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 937; Silveira, G. P. C.; Coelho, F. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6477; Feltrin, M. P.; Mateus, C. R.; Costa, A.; Almeida, W. P.; Coelho, F. *Tetrahedron* **2000**, *40*, 2533; Masunari, A.; Ishida, E.; Trazzi, G.; Almeida, W. P.; Coelho, F. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 2127.; Amarante, G. W.; Coelho, F. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6749.

2.2. JUSTIFICATIVA E REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.2.1. Trabalhos prévios realizados pelo nosso grupo de pesquisa.

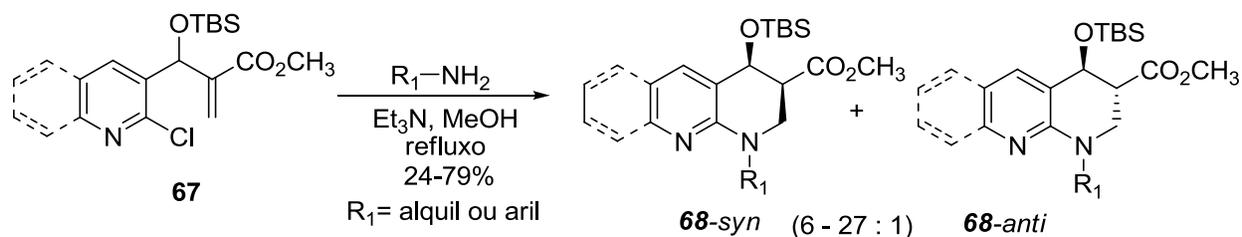
Dentre os trabalhos metodológicos já realizados no grupo, serão destacados aqui os que inspiraram a primeira parte deste segundo capítulo. Ambos estão fundamentalmente associados ao controle da diastereoseletividade em reações de adição a adutos de MBH, através da utilização de grupos protetores, com o intuito de, no futuro, prepararmos novas entidades químicas enantiomericamente puras, a partir de adutos de MBH quirais. Estas novas espécies servirão como intermediários importantes para o acesso a substâncias de interesse farmacológico. O primeiro trabalho consistiu na investigação da influência de uma variedade de protetores na diastereosseletividade da reação de hidrogenação catalítica envolvendo adutos de MBH. Nele, observou-se que a hidrogenação de adutos de MBH sililados **63**, independente do tamanho do protetor, ocorria com diastereosseletividade de moderada a alta, em favor do produto *syn*, enquanto que na hidrogenação de adutos de MBH acetilados **65**, estas razões eram menores, só que nesse caso, em favor do produto *anti* (Esquema 27).⁵³



Esquema 27. Estudo da diastereosseletividade da reação de hidrogenação catalítica de adutos de MBH sililados e acetilados.

⁵³ Gouveia, J.; Furtado, L.; Mateus, C.; Almeida, W.; Coelho, F. *ARKIVOC* **2003**, 443.

A elevada diastereosseletividade em favor do produto *syn* também foi observada no segundo trabalho que serviu de inspiração para a primeira parte desse capítulo, ao se estudar a adição de aminas a adutos de MBH sililados, derivados da 2-cloro-3-carboxipiridina e da 2-cloro-3-carboxiquinolina **67**, que conduziram a misturas diastereoisoméricas de tetraidro-1,8-naftiridinas 3,4-dissubstituídas **68**.⁵⁴ (Esquema 28).



Esquema 28. Síntese diastereosseletiva de tetraidro-1,8-naftiridinas 3,2-substituídas a partir de adutos de MBH sililados.

Foi com o intuito de reforçar a tendência dos trabalhos anteriores, que a aminoguanidina **69**, um bis-nucleófilo polinitrogenado, teve seu comportamento investigado frente aos adutos de MBH sililados **63**, o que consistiu na etapa inicial deste segundo capítulo do trabalho de mestradado e que culminou na obtenção de misturas diastereoisoméricas de pirazolidin-5-onas sililadas **70**. (Esquema 30)

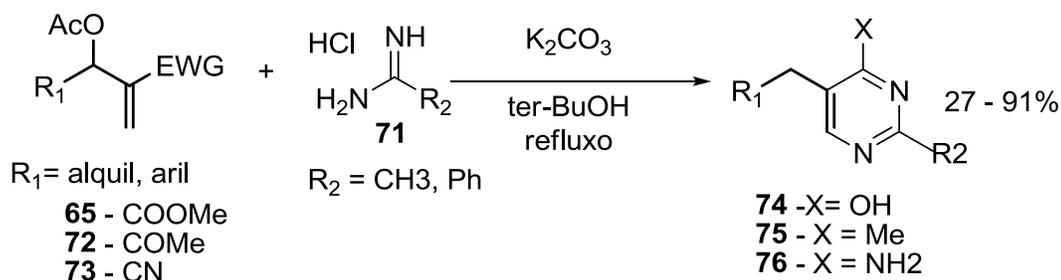
Com o intuito de expandir o escopo do estudo, **69** também teve o seu comportamento estudado frente a **65**. No entanto, o enfoque deixou de ser a diastereosseletividade, visto que, diferente do observado nas reações de hidrogenação, o grupamento acetato é eliminado da molécula nesse tipo de reação.

Dentre os mais variados bis-nucleófilos já investigados frente a **65**, estão as amidinas **71**, que tiveram seu comportamento investigado, por Kim e col., frente a adutos acetilados **65**, e também frente a derivados acetilados da metil-vinil-cetona **72** e da acrilonitrila **73**, o que resultou em pirimidinas densamente funcionalizadas **74**, **75** e **76** (Esquema 29).⁵⁵ Este trabalho serviu de inspiração para o desenvolvimento da segunda parte deste segundo capítulo, que consistiu em estudar o comportamento de **69** frente a **65**, de modo que,

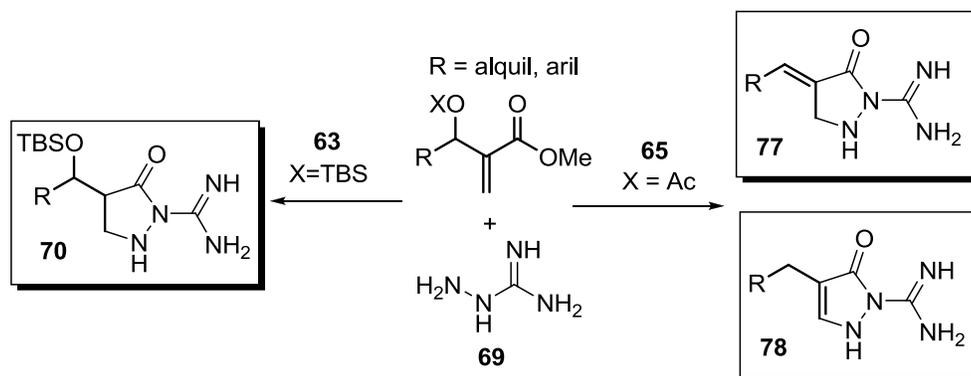
⁵⁴ Rodrigues Jr. M.; Gomes, J.; Smith, J.; Coelho, F. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4988

⁵⁵ Kim, J. M.; Kim, S. H.; Kim, J.N. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2007**, *28*, 2505.

aproveitando o conhecimento adquirido na primeira etapa, fosse possível acessar mais uma nova família de pirazolidin-5-onas, as benzilidênicas **77**, e que inesperadamente culminou na síntese de pirazol-5-onas **78** (Esquema 30).



Esquema 29. Trabalho prévio realizado por Kim e col. (Ref. 55)



Esquema 30. Padrões estruturais dos *N*-heterociclos obtidos nesse trabalho.

2.2.2. Uma breve discussão acerca dos métodos de preparação e aplicações sintéticas das pirazolonas e pirazolidinonas.

As pirazolonas e pirazolidinonas são duas classes de *N*-heterociclos que vêm sendo amplamente estudadas ao longo dos anos. Aspectos estruturais, relacionados à estabilidade e à reatividade, bem como o potencial farmacológico dessas substâncias, vêm sendo investigados e discutidos em um grande número de artigos e em algumas revisões, o que evidencia a importância destas moléculas para a comunidade científica de um modo geral.⁵⁶

⁵⁶ Hamama, W. S.; El-Gohary, H. G.; Kuhnert, N.; Zoorob, H. H. *Current Organic Chemistry* **2012**, 16, 373.

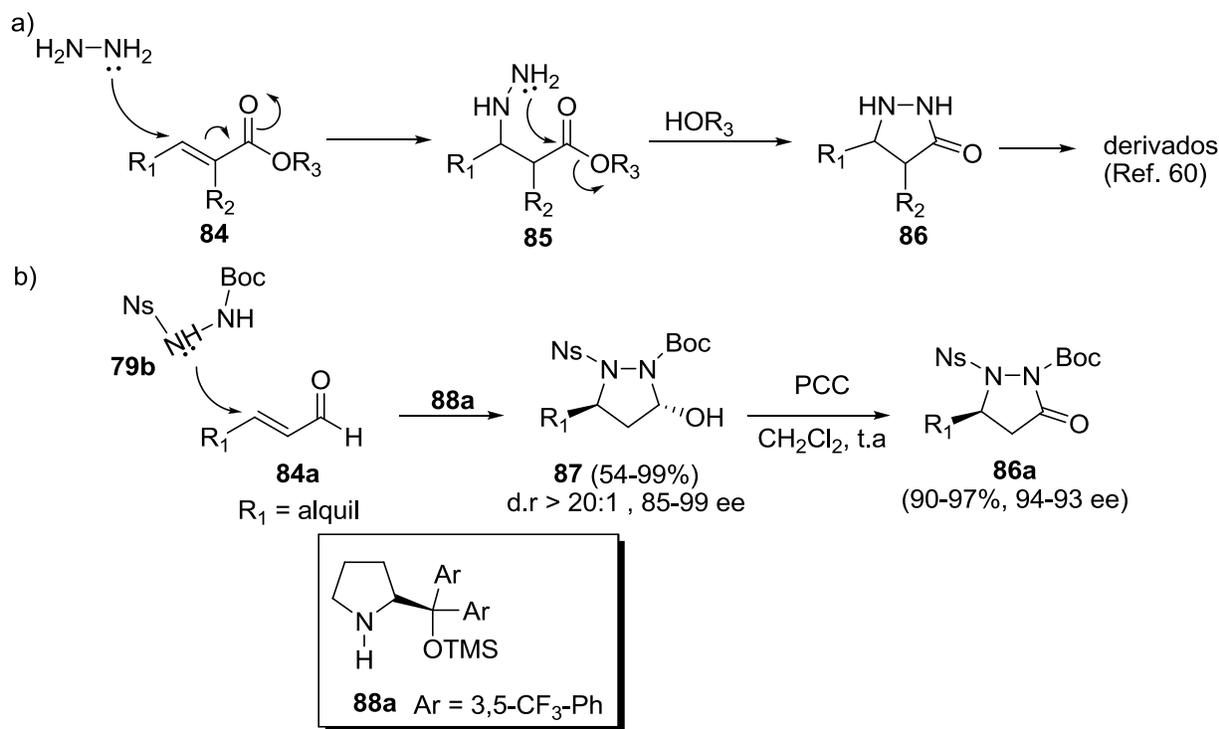
Dentre os métodos de preparo de pirazolonas, o mais amplamente aplicado e aprimorado ao longo dos últimos anos consiste na reação entre hidrazinas e β -ceto-ésteres. A reação acontece através de um processo *tandem*, onde o nitrogênio terminal de uma dada hidrazina **79** (ou um dos nitrogênios, se a hidrazina for não substituída ou *N,N'*-dissubstituída) ataca a carbonila da porção cetona do β -ceto-ésteres **80**, gerando um intermediário imina **81a** ou enamina **81b**, que cicliza através do ataque do outro nitrogênio à carbonila (Esquema 31a). As variações desta reação residem, basicamente, nos derivados de hidrazina utilizados (R_4 -NH-NH₂ ou R_4 NH-NHR₄' , sendo R_4 = alifático, aromático, Boc, imidamida, etc...),⁵⁷ no padrão de substituição dos β -ceto-ésteres e no aprimoramento das condições reacionais (sem solvente, ultrassom ou micro-ondas).⁵⁸ Dentre os aprimoramentos recentes, está uma metodologia *one-pot* de preparo de pirazolonas benzilidênicas **82c** promovida por micro-ondas. Nesse trabalho, o acetoacetato de etila **80a** foi submetido a radiação micro-ondas de 420 W de potência, por 10 minutos, na presença de fenil-hidrazinas eletrodeficientes **79a** e aldeídos aromáticos ricos em elétrons **83**, conduzindo às pirazolidinonas benzilidênicas **82c** em rendimentos que variaram de 53 a 98%.⁵⁹ (Esquema 31b)

⁵⁷ a) Karci, F.; Ertan, N. *Dyes Pigments* **2002**, *55*, 99; b) Kobrakov, K. I.; Rybina, I. I.; Kelarev, V. I.; Korolev, V. K. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2003**, *39*, 749; c) Desai, A. R.; Desai, K. R. *Arkivoc* **2005**, *xiii*, 98; d) Brugel, T. A.; Hudlicky, T.; Clark, M. P.; Golebiowski, A.; Sabat, M.; En-doma, M.A. A.; Bui, V.; Adams, D.; Laufersweiler, M. J.; Maier, J. A.; Book-land, R. G.; Biswanath De. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3195.

⁵⁸ a) Pal, S.; Mareddy, J.; Devi, N S. *J. Braz. Chem. Soc.* **2008**, *19*, 1207; b) Mojtahedi, M.M., Javadpour, M.; Abaee, M.S. *Ultrason. Sonochem.* **2008**, *15*, 828.

⁵⁹ Ma, R.; Zhu, J.; Liu, J.; Chen, L.; Shen, X.; Jiang, H.; Li, J. *Molecules* **2010**, *15*, 3593.

outras metodologias, sendo que algumas das mais recentes consistem em estratégias multicomponentes⁶² e ciclizações oxidativas catalisadas por cobre.⁶³



Esquema 32. Métodos de preparação de pirazolidinonas.

As pirazolonas e pirazolidinonas possuem interessantes aplicações sintéticas. Recentemente, Rios e colaboradores publicaram dois artigos, em sequência, descrevendo a síntese enantiosseletiva, em cascata, de espiropirazolonas **89**, a partir de **82d**, **90** e **91**, catalisadas por **88b** e a adição organocatalítica enantiosseletiva de pirazol-3-onas **92** a maleimidas **93**, catalisadas por **94** (Esquema 33a).^{64a,b} Já as pirazolidinonas **96**, foram empregados no preparo de β -lactamas **97**, através de uma reação de contração de anel promovida fotoquimicamente (Esquema 33b).⁶⁵ Recentemente, Smith e colaboradores utilizaram pirazolidinonas como catalisadores na reação de Diels-Alder entre aldeídos α,β -

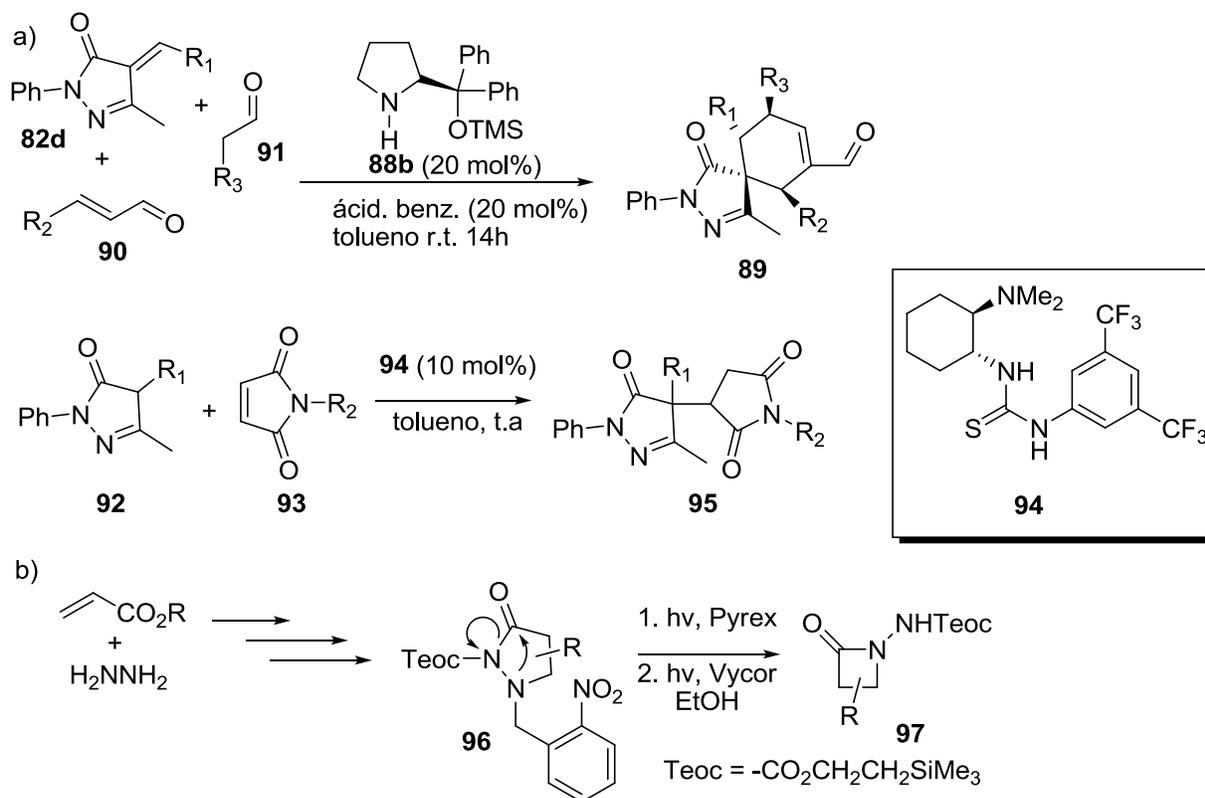
⁶² Presset, M.; Mohanan, K.; Hamann, M.; Coquerel, Y.; Rodriguez, J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4124

⁶³ Dos Santos, A.; Kaïm, L. E.; Grimaud, L.; Ronsseray, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3117.

⁶⁴ a) Zea, A.; A.-N. R. Alba; Mazzanti, A.; Moyano, A.; Rios, R. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 6519; b) Mazzanti, A.; Calbet, T.; Font-Bardia, M.; Moyano, A.; Rios, R. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 1645.

⁶⁵ White, J. D.; Toske, S. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 2383.

insaturados e a ciclopentadienona, com o intuito de investigar o efeito do padrão estrutural destas moléculas na indução assimétrica nesta reação.⁶⁶



Esquema 33. Algumas aplicações sintéticas das pirazolonas e pirazolidinonas.

2.2.3. Importância farmacológica das pirazolonas e pirazolidinonas

As pirazolonas, pirazolidinonas e seus derivados, têm atraído o interesse das indústrias farmacêuticas, devido a ampla variedade de propriedades biológicas apresentadas por estes compostos. Na literatura, são relatadas atividades analgésicas, antibacterianas, antifúngicas e anti-inflamatórias,⁶⁷ relacionadas a compostos que possuem o núcleo pirazolona ou pirazolidinona em suas estruturas, como por exemplo, o anti-inflamatório Fenilbutazona **98**

⁶⁶ Gould, E.; Lebl, T.; Slawin, A. M. Z.; Reid, M.; Smith, A. D. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 8992.

⁶⁷ a) Sujatha, K.; Shanthi, G.; Selvam, N. P.; Manoharan, S.; Perumal, P. T.; Rajendran, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 4501; b) Costa, D.; Marques, A. P.; Reis, R. L.; Lima, J. L. F. C.; Fernandes, E. *Free Radical Biol. Med.* **2006**, *40*, 632; (c) Bondock, S.; Rabie, R.; Etma, H. A.; Fadda, A. A. *Eur. J. Med. Chem.*, **2008**, *43*, 2122.

(Figura 12).⁶⁸ Estes núcleos são também encontrados em moléculas que apresentam propriedades inibitórias, como por exemplo, o inibidor de c-Met-kinase **99**⁶⁹ e o inibidor de HIV-integrase **100**,⁷⁰ e também em compostos úteis para o tratamento da hipertensão, asma e tuberculose, como o composto **101**.⁷¹ (Figura 12)

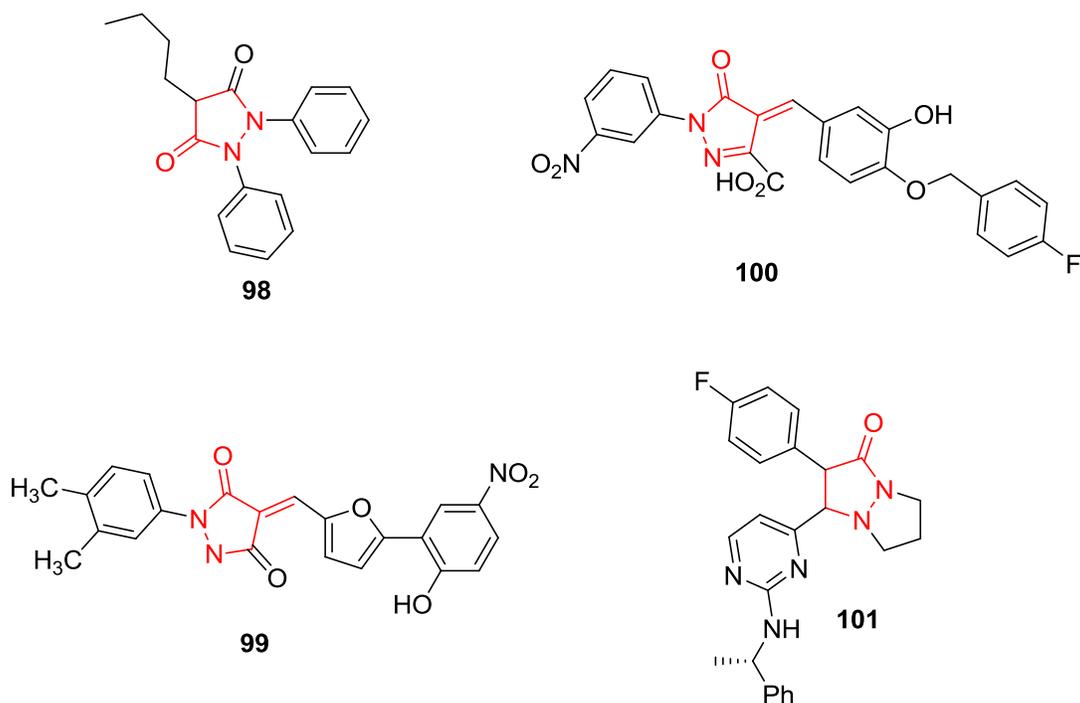


Figura 12. Substâncias com atividades biológicas interessantes e que apresentam núcleos pirazolona ou pirazolidinona em suas estruturas.

⁶⁸ Elkholy, Y.M.; Erian, A.W.; Elassar, A. A. *Pigments Resin Technol.* **1996**, *25*, 4.

⁶⁹ Liang, Z.; Ding, X.; Ai, J.; Kong, X.; Chen, L.; Chen, L.; Luo, C.; Geng, M; Liu, H.; Chen, K.; Jiang, H. *Org. Biomol.Chem.* **2012**, *10*, 421.

⁷⁰ Hadi, V.; Koh, Y.-H.; Sanchez, T. W.; Barrios, D.; Neamati, N.; Jung, K. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 6854.

⁷¹ Clark, M.P.; Lyon, R.A. US Pat. Appl. Publ. (**2005**), U.S. Ser. No.661,730. US **2005** 148610 A1 2005, 0707.

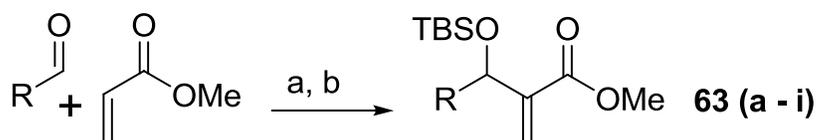
2.3. OBJETIVOS

- Investigar a diastereosseletividade da adição da aminoguanidina a adutos de Morita-Baylis-Hillman OTBS-protegidos.
- Investigar a reação de adição da aminoguanidina a adutos de Morita-Baylis-Hillman acetilados.

2.4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

2.4.1. Estudo da estereosseletividade da adição da aminoguanidina a adutos de MBH sililados. Síntese de 4-(*tert*-butil-dimetilsililóxi)benzil)-pirazolidin-5-onas.

Inicialmente, os adutos de Morita-Baylis-Hillman sililados foram preparados através de uma metodologia já bem estabelecida no grupo. Os rendimentos variaram de 72-97% para o preparo dos adutos e de 94 - 99% para as reações sililação. (Esquema 34 e Tabela 1).



Esquema 34. Preparação e proteção dos adutos de Morita-Baylis-Hillman. a) DABCO, t.a ou ultrassom. b) TBSOTf, Et₃N, CH₂Cl₂, 0 °C.

A metodologia utilizada para a adição de **69** aos adutos sililados **63 (a-i)** foi adaptada da metodologia previamente desenvolvida pelo grupo para o preparo das tetraidro-1,8-naftiridinas,⁵⁴ sendo que foi preciso utilizar uma quantidade maior de solvente (15 mL/mmol de **63**), devido a baixa solubilidade do carbonato de **69**. A reação inicialmente apresentava-se como uma suspensão e se transformava em seguida em uma solução de cor amarela. Ao final de reação (3h), o solvente era evaporado e o resíduo purificado por coluna cromatográfica (CHCl₃/MeOH 9:1) (Tabela 2).

Tabela 1. Preparação e silição dos adutos de Morita-Baylis-Hilman.

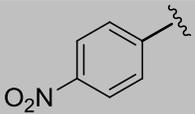
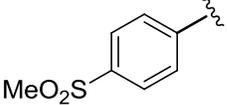
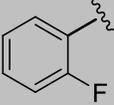
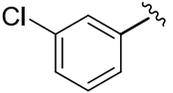
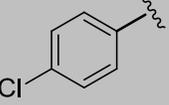
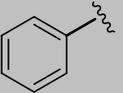
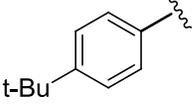
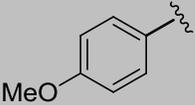
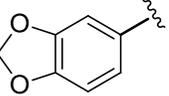
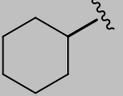
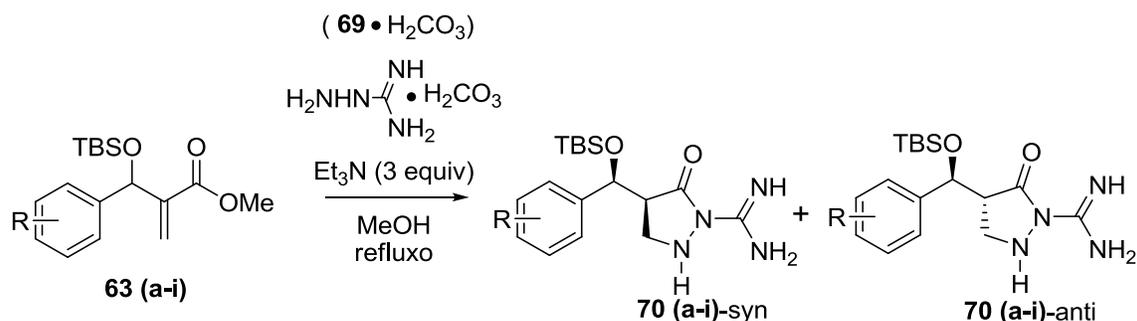
Aldeído (R)	% MBH	Silição (%)
	97%	63a (97 %)
	83%	-
	87%	63c (94 %)
	91%	63d (>99 %)
	87%	63e (>99 %)
	70%	-
	77%	63g (> 99 %)
	72%	63h (> 99 %)
	73%	63i (> 99 %)
	60%	-

Tabela 2. Estudo da adição de **69** a **63 (a-h)**



Entrada	Aduto sililado 63	70 (%)	Razão syn/anti*
1	63^a	70a (83)	3:1
2	63c	70c (81)	7:1
3	63d	70d (78)	5:1
4	63e	70e (88)	4:1
5	63g	70g (83)	3:1
6	63h	70h (81)	5:1
7	63i	70i (83)	2:1

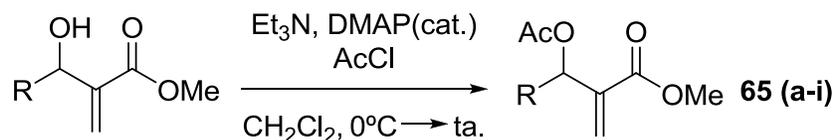
*A diastereoseletividade foi calculada a partir da análise de RMN ^1H do bruto reacional, de acordo com os trabalhos prévios do grupo. Em alguns dos casos, observou-se um enriquecimento do diastereoisômero majoritário após a purificação.

A adição de **69** a **63(a-i)** conduziu a misturas diastereoisomérica de 4-benzil-pirazolidin-5-onas sililadas **70(a-i)** em bons a excelentes rendimentos, com favorecimento ao diastereoisômero *syn*, em um tempo reacional de 3 horas. Esta tendência está em consonância com os trabalhos prévios realizados em nosso grupo de pesquisa, indicando mais uma vez que grupos protetores de silício direcionam o ataque de nucleófilos de modo a favorecer a formação dos produtos *syn*.

2.4.2. Estudo da adição de amino-guanidinas a acetatos de adutos de MBH – síntese de 4-benzilideno-pirazolidin-5-onas e, inesperadamente, 4-alkuil-pirazol-5-onas.

Após a obtenção destes resultados, passamos a estudar o comportamento de **69** frente a adutos de MBH acetilados **65**, visando obter pirazolidinonas benzilidênicas **78**. Em tese, estas moléculas poderiam ser boas aceptoras de Michael e, portanto, poderiam possuir tanto aplicabilidade sintética quanto ter sua bioatividade investigada. Inicialmente, os adutos de MBH previamente preparados foram acetilados de acordo com um protocolo também estabelecido no grupo, em bons rendimentos.⁷²

Tabela 3. Acetilação dos adutos de Morita-Baylis-Hillman



Aduto (R)	Acetilação 65 (%)	Aduto (R)	Acetilação (%)
	65a (93)		65f (70%)
	65b (36)		65g (81)
	65c (62)		65h (95)
	65d (92)		65i (75)
	65e (75)		65j (74)

⁷² Amarante, G. W.; Coelho, F. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6749.

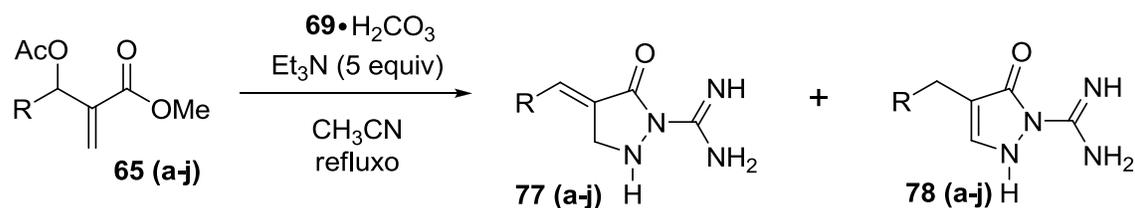
Embora o trabalho tenha sido inspirado a partir da contribuição de Kim e col.,⁵⁵ preferiu-se adaptar a metodologia previamente utilizada para adição de **69** aos adutos sililados. Nesse sentido, substituiu-se o metanol por acetonitrila, um solvente polar não prótico, de fácil remoção por evaporação, de modo a evitar a possibilidade de solvólise de **65** e, ao mesmo tempo, favorecer ao máximo a solubilização de carbonato de **69**. Aumentou-se o número de equivalentes de trietilamina para 5, visto que padronizou-se que a reação seria realizada sob refluxo durante 12h, já que nos experimentos preliminares, mesmo com a guanidina em excesso, não se observava o consumo total do material de partida; e por fim, visto que o produto se mostrou muito pouco solúvel no meio reacional, precipitando durante a reação, optou-se por colocar o aduto de MBH em excesso (1,2 equiv.), a fim de minimizar a presença da aminoguanidina no sólido obtido por microfiltração.

Como foi citada anteriormente, a simples microfiltração do precipitado, seguida de lavagens sucessivas do sólido com o solvente da reação, forneceu o produto na sua forma pura. Sendo a única excessão o análogo **77j**, que foi purificado por coluna cromatográfica.

Analisando os dados da tabela 4, é possível observar um dramático efeito do grupo substituinte do anel aromático na natureza dos produtos formados. Nas reações envolvendo adutos que possuíam grupos doadores de elétrons **65(g-i)**, observou-se a formação exclusiva dos produtos de S_N2' seguida de ciclização **77(g-i)**, ou seja, as pirazolidin-5-onas esperadas, até mesmo com o aumento do tempo reacional, que somente conduziu a um pequeno incremento no rendimento (entrada 9, tabela 4). Já nas reações envolvendo acetatos que possuíam grupos retiradores de elétrons por ressonância **65a** e **65b**, observou-se a exclusiva formação das pirazol-5-onas **78a** e **78b**, que não eram esperadas.

Tal produto isomerizado também foi detectado quando os adutos acetilados possuíam grupos retiradores de elétrons por efeito indutivo, de modo que nas reações envolvendo os adutos acetilados **65d** e **65e** (R= 3-Cl-Ph e 4-Cl-Ph, respectivamente), misturas de **77d** e **77e** com seus respectivos isômeros, **78d** e **78e**, foram obtidas, sendo os produtos não isomerizados os majoritários (12:1 e 7:1, respectivamente) (entradas 4 e 5, tabela 4).

Tabela 4. Comportamento de **69** frente a acetatos de adutos de MBH acetilados **65 (a-j)**.



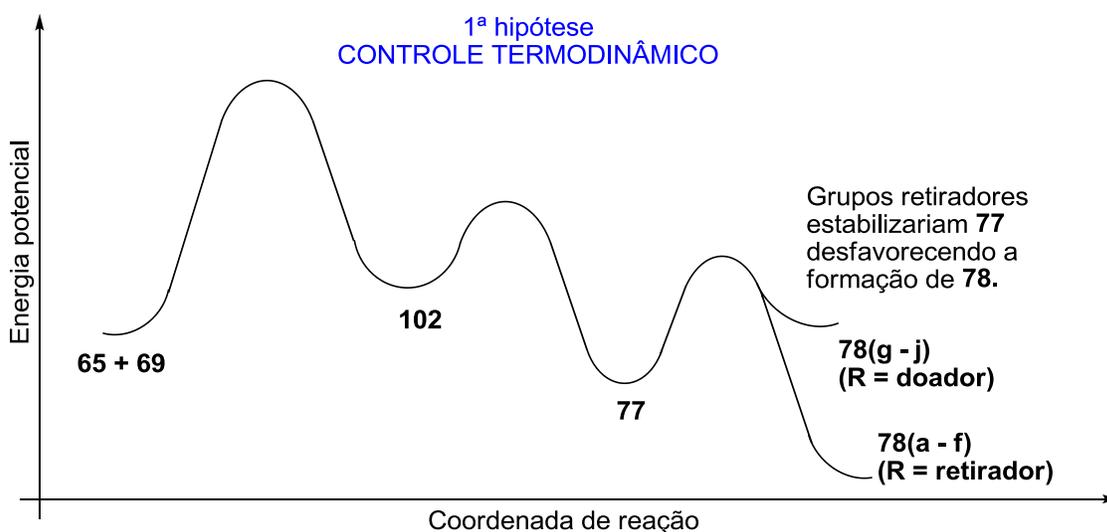
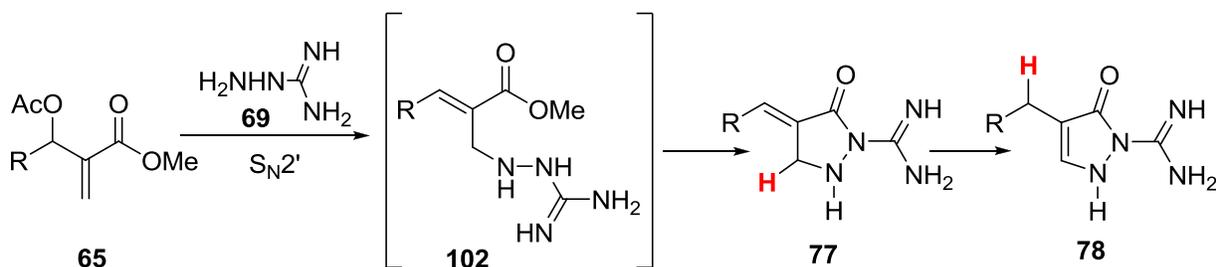
Entrada	65 (substituinte)	t(h)	77 (%)	78 (%)
1	65a 	12h	-	78a (53)
2	65b 	12h	-	78b (59)
3	65c 	12h	77c (30)	-
		24h	-	78c (56)
4	65d 	12h	77d / 78d = 12:1* (58)	
5	65e 	12h	77e / 78e = 7:1* (66)	
6	65f 	12h	77f (63)	-
7	65g 	12h	77g (45)	-
8	65h 	12h	77h (65)	-
		12h	77i (76)	-
9	65i 	12h	77i (86)	-
		48h	77i (86)	-
10	65j 	12h	77j (70)	-

* Estes isomeros não se mostraram separáveis por coluna cromatográfica.

No entanto, na reação envolvendo o aduto acetilado **65c** (R = 2-F-Ph), o produto **78c** não foi detectado no tempo reacional padrão, sendo somente obtido, como único produto, após 24h. Observou-se também que a ausência de grupos substituintes no anel (**65j**, entrada 6, tabela 4) e até mesmo a ausência do anel aromático (**65f**, entrada 10, tabela 4), não afetam o curso esperado da reação, conduzindo a formação exclusiva das pirazolidin-5-onas **77f** e **77j**. Após o isolamento e caracterização de **77f**, este foi submetido novamente às mesmas condições reacionais em que foi formado, sendo recuperado após 3 dias, sem se observar a formação de **78f**.

Outro fator observado foi a baixa solubilidade de **77**, até mesmo em DMSO, o que se intensifica à medida que o grupamento no anel aromático se torna cada vez mais fortemente doador de elétrons. Como estes compostos são básicos, eles solubilizaram facilmente em ácido acético e soluções ácidas, de modo que para uma fácil análise de RMN do derivado **77i**, foi preciso preparar o seu cloridrato, através da solubilização em uma solução MeOH/HCl, seguida de evaporação. Mesmo assim, o cloridrato obtido só foi solúvel em DMSO. Mais tarde, observamos que esses compostos também eram solúveis em MeOH a quente. Já os produtos **78(a-c)** se mostraram um pouco mais facilmente solúveis, até mesmo em MeOH a temperatura ambiente.

Os resultados da tabela 4 nos conduziu à hipótese inicial de um possível controle termodinâmico influenciado pela natureza do grupo substituinte, visto que **77** é o único produto diretamente formado a partir de **69** e **65**, e também considerando que as barreiras energéticas de interconversão entre **77** e **78** são baixas. Seguindo este raciocínio, a presença de grupos doadores no anel, ou até mesmo a ausência de grupos substituintes, estabilizariam **77**, desfavorecendo a formação de **78**, mesmo após longos períodos de reação. Já a presença de grupos retiradores desestabilizariam **77**, favorecendo a formação de **78** (Esquema 35).



Esquema 35. Diagrama de energia ilustrativo da 1ª hipótese.

Na busca por mais evidências, com o auxílio do Prof. Dr. Cláudio Tormena (IQ-UNICAMP), as geometrias e energias das moléculas **77a**, **477f**, **77h**, **78a**, **78f** e **78h** foram calculadas a nível MP2/cc-pVDZ. Estes cálculos mostraram que para todos os casos, as diferenças de energia ΔE entre os produtos de S_N2' seguida de ciclização **77** e os isomerizados **78** variam de 8,7 à 9,7 kcal a favor de **78**, indicando que estes são muito mais estáveis, independente do grupo substituinte ligado ao anel aromático. Uma explicação plausível para a maior estabilidade de **78**, é uma possível aromatização da porção pirazolona (Tabela 5).

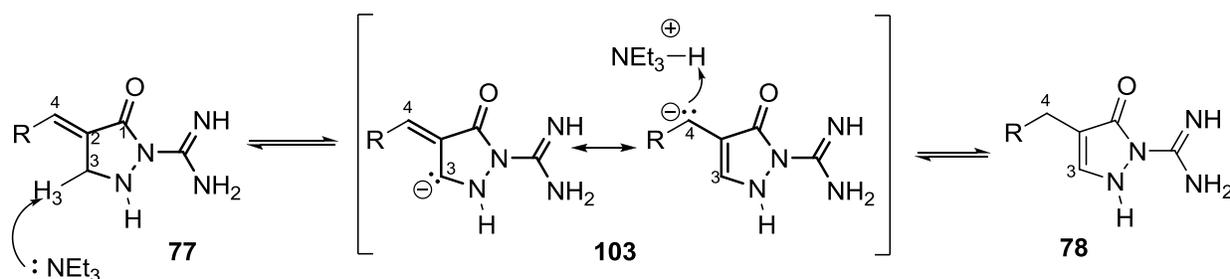
Tabela 5. Geometrias e energias calculadas em nível MP2/cc-pVDZ. Onde E_{exo} e E_{endo} são referentes ao posicionamento da insaturação nas moléculas estudadas.

Subst.	E_{Exo} (a.u.)	E_{Endo} (a.u.)	ΔE (kcal mol ⁻¹)*
MeO	-832,7053991 (77h)	-832,7193084 (78h)	8,7
H	-718,492495 (77f)	-718,5074739 (78f)	9,4
NO ₂	-922,5184813 (77a)	-922,5339952 (78a)	9,7

$$* \Delta E = (|E_{\text{endo}}| - |E_{\text{exo}}|) \cdot 627,5095$$

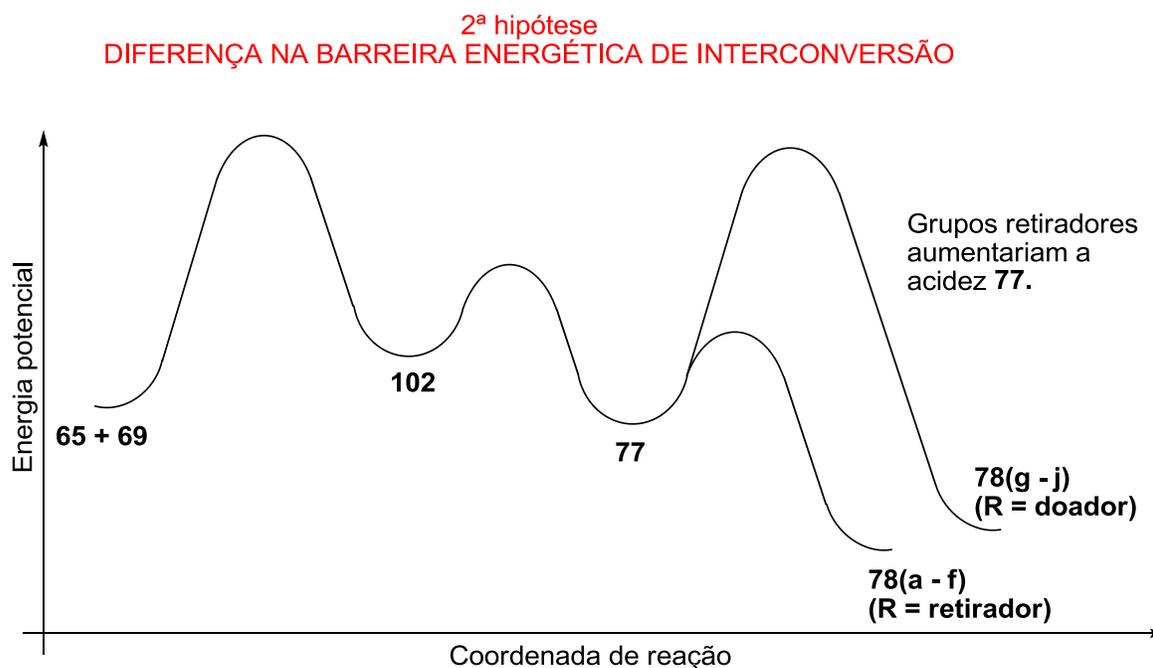
Os dados obtidos a partir dos cálculos, quando associados aos dados da tabela 4, indicam que a reação em questão não é controlada termodinamicamente. Estes resultados ainda nos mostraram que, além das tentativas frustradas de conversão (entrada 9, tabela 4 e tentativa de converter **77f** a **78f**), se a seletividade estivesse associada realmente à estabilidade dos produtos, **78j** teria sido obtido facilmente, visto que a conjugação nessa molécula a tornaria bem mais estável que **77j**, que foi o único produto obtido (entrada 10, tabela 4).

Não descartando por completo a hipótese de controle termodinâmico, as atenções foram voltadas para as barreiras energéticas de interconversão entre os isômeros. Tal interconversão se dá por catálise básica, através da desprotonação do carbono β -alifático (C3), vizinho ao nitrogênio de **77**, conduzindo a um sistema π -alílico **103**, que sofre então uma reprotonação no carbono benzílico (C4), gerando então **78** (Esquema 36).



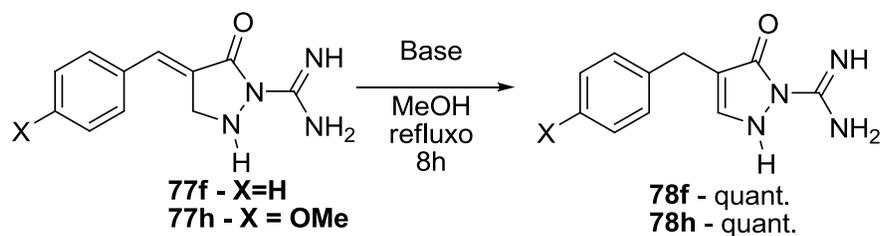
Esquema 36. Mecanismo de interconversão catalisada por base entre **77** e **78**.

Baseado neste mecanismo, inferimos que a acidez do próton ligado ao C3 (H3) seria determinante para a conversão de **77** a **78**. Como o sistema Et₃N/CH₃CN foi o mesmo em todos os experimentos realizados, ao analisarmos novamente a tabela 4, observamos que a acidez de H3 também parece depender diretamente da natureza dos substituintes, de modo que substituintes retiradores de elétrons aumentam a sua acidez, conduzindo a energias de ativação menores na etapa de desprotonação, o que consiste na segunda hipótese (Esquema 37).



Esquema 37. Diagrama de energia ilustrando a segunda hipótese.

Com o intuito de avaliar as idéias discutidas acima, realizou-se uma nova tentativa de se converter **77f** a **78f**, utilizando uma nova condição, que permitisse a solubilização completa de **77**. Sendo assim, adaptando a condição de Kim e col.,⁵⁵ **77f** foi submetido a 8h de refluxo em K₂CO₃/MeOH, sendo desta vez completamente convertido a **78f**. O mesmo resultado foi obtido quando **77h** foi submetido às mesmas condições (Esquema 38).

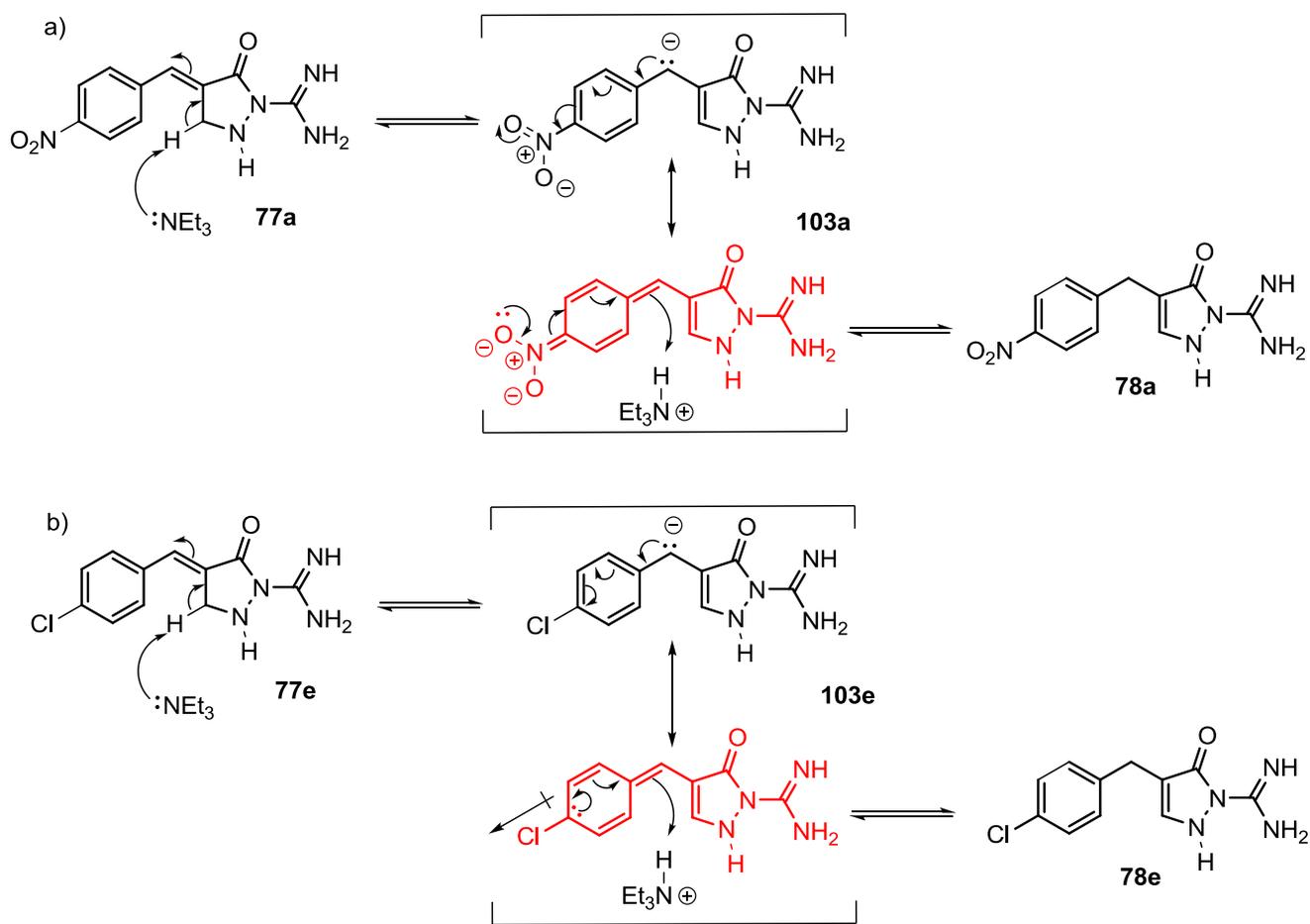


Esquema 38. Conversão de **77f** e **77h** à **78f** e **78h**, utilizando $K_2CO_3/MeOH$.

Visto que a basicidade do K_2CO_3 ($pK_b = 3,67$) é similar a da trietilamina ($pK_b = 3,29$),⁷³ pode-se afirmar, a partir desses resultados, que em metanol, um solvente polar prótico, a base conjugada **103** é muito melhor solvatada e, portanto, mais estabilizada do que em acetonitrila, o que reflete no aumento da acidez de **77**, independente do grupo substituinte. A interpretação desse último resultado é mais um indício de que a seletividade da reação parece depender da barreira energética de interconversão entre **77** e **78**, e não da estabilidade destes produtos, como foi suposto na 1ª hipótese.

Formas canônicas de ressonância podem ser utilizadas para explicar o aumento da acidez quando grupos retiradores de elétrons estão presentes na porção aromática (Esquema 39). Observa-se que a carga negativa do sistema π -alílico, existente em **80**, pode ser facilmente estabilizada, através da deslocalização pelo anel aromático deficiente em elétrons. Pelas formas canônicas, observa-se que a deslocalização é mais eficiente quando grupos retiradores por ressonância estão na posição *orto* do anel, o que está perfeitamente de acordo com o dado experimental (entradas 1 e 2, tabela 4). Grupos retiradores por efeito indutivo, são mais fracos, e portanto deslocalizam menos a carga, o que também está de acordo com os resultados observados. Tal estabilização é dificultada com a ausência de substituintes dessa natureza e praticamente inexistente se não houver anel aromático ou se houverem grupos doadores ligados ao anel (entradas 6-10, tabela 4). Mas, parece ser compensada quando um solvente prótico é utilizado, visto que este se encarrega de estabilizar **103**, solvatando-o.

⁷³ Obtidos a partir da equação $K_w=K_a.K_b$, sendo os valores de K_a encontrados na ref. 24: Skoog, D.; West, D.; Holler, F.; Crouch, S. Fundamentos de Química Analítica; tradução Marco Grassi, 8ª ed.; Cengage Learning: São Paulo, 2011.



Esquema 39. Proposta de estabilização da carga negativa gerada após desprotonação.

2.5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

A partir deste trabalho, foi possível acessar famílias de pirazolidin-5-onas e pirazol-5-onas inéditas, através de duas metodologias *tandem* envolvendo a aminoguanidina **69** e adutos de Morita-Baylis-Hillman sililados **63** e acetilados **65**. Os dados obtidos na primeira etapa corroboram com os dados previamente reportados a respeito da diastereoseletividade em reações de adição a adutos TBS- protegidos. Já os dados obtidos na segunda etapa se mostraram bastante interessantes, pois indicaram que, em um solvente polar aprótico, como a acetonitrila, é possível acessar pirazolidin-5-onas benzilidênicas **77** e pirazol-5-onas **78**, a partir da reação entre adutos de MBH acetilados **65** e a aminoguanidina **69**, somente variando o grupo substituinte no anel, de modo que grupos retiradores favorecem a formação de **78** e doadores favorecem a formação de **77**. Observou-se também que, usando um solvente polar prótico, como o metanol, é possível obter as pirozol-5-onas não obtidas em acetonitrila, a partir das respectivas pirazolidin-5-onas, mostrando que a seletividade do processo está relacionada à acidez de **77**, propriedade que depende diretamente do solvente utilizado. Estes compostos terão suas bioatividades testadas, pois o núcleo de suas estruturas é semelhante ao de compostos que apresentam potentes atividades biológicas.

3. PARTE EXPERIMENTAL E SEÇÃO DE ESPECTROS DE RMN DE ¹H, RMN DE ¹³C, DADOS DE INFRAVERMELHO E ESPECTROMETRIA DE MASSAS.

3.1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

Todos os reagentes utilizados nas reações realizadas durante esse trabalho, foram adquiridos da Aldrich Chemical Company e foram utilizados sem tratamento prévio.

Todos os solventes anidros utilizados nas reações foram tratados previamente, seguindo procedimentos específicos para cada tipo de solvente, imediatamente antes do uso. O tetraidrofurano (THF) e o éter foram destilados sob hidreto de cálcio e redistilados sob sódio/benzofenona, enquanto que o diclorometano e a trietilamina foram destilados somente sob hidreto de cálcio.

As purificações dos produtos foram realizadas em coluna de sílica gel flash (230-400 mesh), e o acompanhamento das reações foi realizado por cromatografia de camada delgada (CCD) em cromatoplasas Merck, utilizando solução reveladora de fosfomolibdato de amônio 5% em etanol, vanilina sulfúrica e lâmpada de UV (400-700 nm).

As caracterizações por espectroscopia de RMN-¹H e RMN-¹³C foram realizados nos espectrofotômetros Brucker 250 MHz, Brucker 400 MHz, Varian Inova 500 Mhz e Brucker 600 MHz. Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em ppm utilizando os seguintes padrões internos: Clorofórmio deuterado (CDCl₃), com $\delta=7,24$ ppm para ¹H e $\delta=77,23$ ppm para ¹³C; Benzeno deuterado (C₆D₆), com $\delta=7,16$ ppm para ¹H e $\delta=128,9$ ppm para ¹³C; Metanol deuterado (CD₃OD), $\delta=4,78$ e $3,31$ ppm para ¹H e $\delta=49,15$ ppm para ¹³C e DMSO deuterado (CD₃)₂SO, com $\delta=2,5$ ppm para ¹H e $\delta=39,51$ ppm para ¹³C.

Os espectros de absorção no infravermelho (IV) expressos em cm⁻¹, foram obtidos em espectrofotômetro de FT-IR Bomem MB series, modelo B110 com frequências expressas em cm⁻¹, utilizando-se celas de NaCl ou pastilha de KBr.

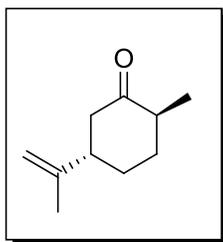
Os espectros de massa de alta resolução foram obtidos em um aparelho Micromass (Manchester-UK) instrumento Q-Tof de configuração ESI0QqTof com resolução de 5.000 e 50.0 ppm de precisão no analisador de massa TOF.

Os pontos de fusão foram obtidos por meio do aparelho GEHAKA - PF 1500 FARMA, com um termômetro não aferido.

A nomenclatura dos compostos foram fornecidas pelo programa MarvinSketch 5.5.0.1. correspondendo à nomenclatura oficial da IUPAC.

3.2. PARTE EXPERIMENTAL REFERENTE AO CAPÍTULO 1

3.2.1. Preparação da (2S,3S)-Diidrocarvona (43)



Redução de Birch

A uma solução da (S)-(+)-carvona **42** (9,65 g, 64,2 mmol) em THF anidro (128 mL), *t*-BuOH anidro (30 mL) e NH₃ líquida (257 mL), sob atmosfera de nitrogênio, à -35°C, foi adicionado lítio metálico, em pedaços, (886 mg, 128,4 mmol). A mistura de cor azul escuro obtida, foi agitada vigorosamente à esta temperatura por 20 minutos e, após este período, tratada, cuidadosamente, com solução saturada de NH₄Cl (30 mL). Após a evaporação da amônia, água (150 mL) foi adicionada ao sistema e em seguida extrações com éter etílico (3 x 100mL) foram realizadas. A fase orgânica foi combinada e lavada com água (50 mL), salmoura (50mL) e seca com MgSO₄ anidro. A evaporação do solvente seguida de purificação via coluna cromatográfica (pentano/éter 6:1) forneceu **43** (55%, 5,42g, 35,6 mmol).

Redução com K ou L-Selectride

A uma solução de **42** (5 g, 33,3 mmol) em THF anidro (100 mL), a -78°C, foi adicionada, gota-a-gota, uma solução comercial de K ou L-Selectride (33,3 mL, solução 1.0 M em THF, 33,3 mmol) em um período de 20 minutos. O sistema foi mantido sob agitação, a esta mesma temperatura, por 1 hora e depois foi aquecido à temperatura ambiente, sendo então mantida sob agitação por 15 minutos. Após este período, a solução resultante foi transferida para um erlenmeyer contendo 100 mL de solução aquosa de NaOH 10%, sendo a mistura resultante resfriada a 0°C e tratada com uma solução aquosa de H₂O₂ (30%, 70,8 mL), que foi adicionada cuidadosamente (CUIDADO, liberação rápida de vapores), sob agitação. Após este tratamento, a mistura foi agitada durante 3 h, a temperatura ambiente. Em seguida, a

agitação foi interrompida, e a fase aquosa foi separada e extraída com EtOAc/hexano (1:1, 2x100 mL). A fase orgânica foi combinada, lavada com solução aquosa saturada de Na₂SO₃ (50 mL) e seca sobre Na₂SO₄ anidro. Depois da remoção do solvente sob vácuo, o resíduo foi purificado em coluna cromatográfica (EtOAc/hexano 2%) para fornecer **43** (3,90 g, 77%).

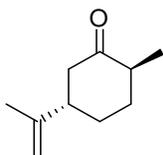
[α]_D²³ = -9,2 (c. 0,5 ; EtOH) – Lit: -10,4 ; **Característica:** óleo incolor de baixa viscosidade.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 1,04 (d, *J* = 6,4 Hz , 3H); 1,29-1,46 (ddd, *J* = 3,3, 12,8 e 25,7 Hz, 1H); 1,61-1,67 (m, 1H); 1,74 (s, 3H); 1,90–1,97 (m, 1H); 2,22-2,08 (m, 1H); 2,46–2,27 (m, 4H); 4,76–4,73 (m, 2H).

¹³C NMR (62,5 MHz, CDCl₃): δ 14,4; 20,5; 30,8; 34,9; 44,7; 46,9; 47,0; 109,6; 147,6; 212,4.

jtm - 18 - CDCl3 - 250 MHz - out24jtmH5

```
NAME      out24jtmH5 jtm 18
EXPNO     1
PROCNO    1
Date_     20101024
Time      17.39
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm QNP 1H/13
PULPROG   zg30
TD         32768
SOLVENT   CDCl3
NS         16
DS         0
SWH        5175.983 Hz
FIDRES     0.157958 Hz
AQ         3.1654389 sec
RG         2580.3
DW         96.600 usec
DE         6.00 usec
TE         298.2 K
D1         1.00000000 sec
TD0        1
```



```
===== CHANNEL f1 =====
NUC1      1H
P1         13.00 usec
PL1       -6.00 dB
SFO1      250.1315447 MHz
SI         32768
SF         250.1300050 MHz
WDW        EM
SSB         0
LB         0.30 Hz
GB         0
PC         1.00
```

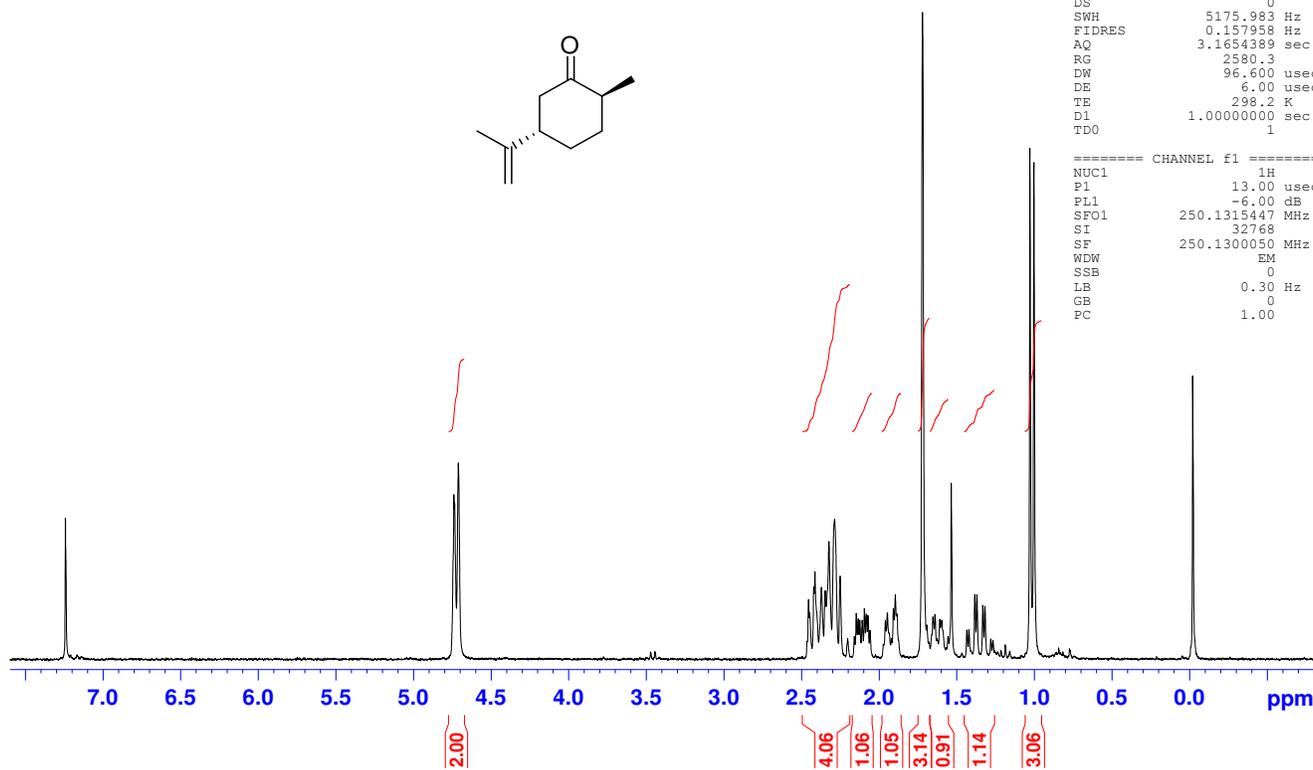
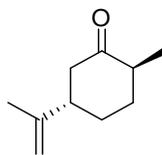


Figura 13. Espectro de RMN de ^1H de **43** (250MHz, CDCl_3).

Tiago - JTM - 01- CDCL3 - 250Mhz - set03jtmC



```
NAME      set03jtmC - jtm - 01
EXPNO     1
PROCNO    1
Date_     20100903
Time      16.40
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm QNP 1H/13
PULPROG   zgpg30
TD         16384
SOLVENT   CDCl3
NS         60
DS         0
SWH        15060.241 Hz
FIDRES     0.919204 Hz
AQ         0.5439988 sec
RG         912.3
DW         33.200 usec
DE         6.00 usec
TE         298.2 K
D1         2.0000000 sec
d11        0.0300000 sec
DELTA     1.89999998 sec
TD0        1
```

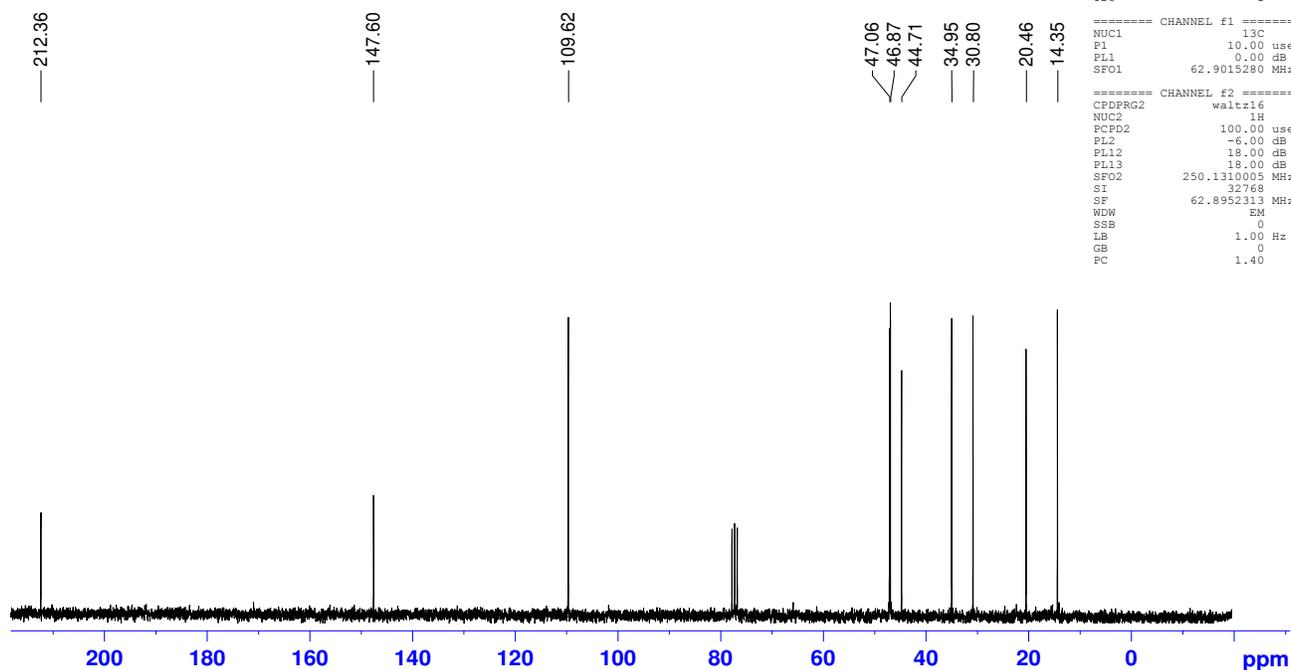
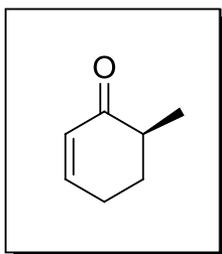


Figura 14. Espectro de RMN de ^{13}C de **43** (62,5MHz, CDCl_3).

3.2.2. Preparação da (S)-2-metil-cicloexanona (44)



Uma solução de **43** (10,4 g, 68 mmol) em metanol (226 mL) foi borbulhada com ozônio à -30 °C. Depois do total consumo de **43** (que foi acompanhado por TLC), a solução foi purgada com N₂ e aquecida até -20°C. Em seguida, acetato de Cobre II (27,2 g, 136mmol) foi adicionado e após agitação por 20 minutos a esta mesma temperatura, sulfato ferroso heptaidratado (22,7 g, 81 mmol) foi adicionado em pequenas porções. A suspensão formada foi então agitada a -20°C por 7 horas e aquecida a temperatura ambiente. A agitação continuou por 3 horas e após este período, água (200 mL) foi adicionada. A mistura obtida, uma suspensão de coloração marrom, foi extraída com éter (150mL x 6) e a fase orgânica, após ser combinada, foi lavada com NaHCO₃ (100 mL), salmoura (50 mL), e seca com MgSO₄. A evaporação do solvente seguida de purificação em coluna cromatográfica (pentano/éter 4:1) forneceu **44** (4.4 g, 54%).

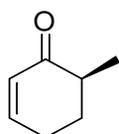
$[\alpha]_D^{23} = -92,7$ (c 1,8 ; CHCl₃) – Lit: -65,6 ; **Característica:** Óleo amarelado, volátil, de baixa viscosidade.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 1,10 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H); 1,61-1,78 (m, 1 H); 1,98-2,08 (m, 1 H); 2,29-2,39 (m, 3 H); 5,94 (dt, *J* = 2,0 e 10,0 Hz, 1 H); 6,84-6,92 (m, 1 H).

¹³C NMR (62,5 MHz, CDCl₃) δ 15,0; 25,6; 30,9; 41,7; 129,4; 150,0; 202,4.

jtm-43 - CDL3 - 250 MHz

```
NAME      mai03jtmH1
EXPNO     1
PROCNO    1
Date_     20110503
Time      13.27
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm QNP 1H/13
PULPROG   zg30
TD         32768
SOLVENT   CDCl3
NS         16
DS         0
SWH        5175.983 Hz
FIDRES     0.157958 Hz
AQ         3.1654389 sec
RG         2580.3
DW         96.600 usec
DE         6.00 usec
TE         298.2 K
D1         1.00000000 sec
TD0        1
```



```
===== CHANNEL f1 =====
NUC1      1H
P1         13.00 usec
PL1        -6.00 dB
SFO1      250.1315447 MHz
SI         32768
SF         250.1300051 MHz
WDW        EM
SSB         0
LB         0.30 Hz
GB         0
PC         1.00
```

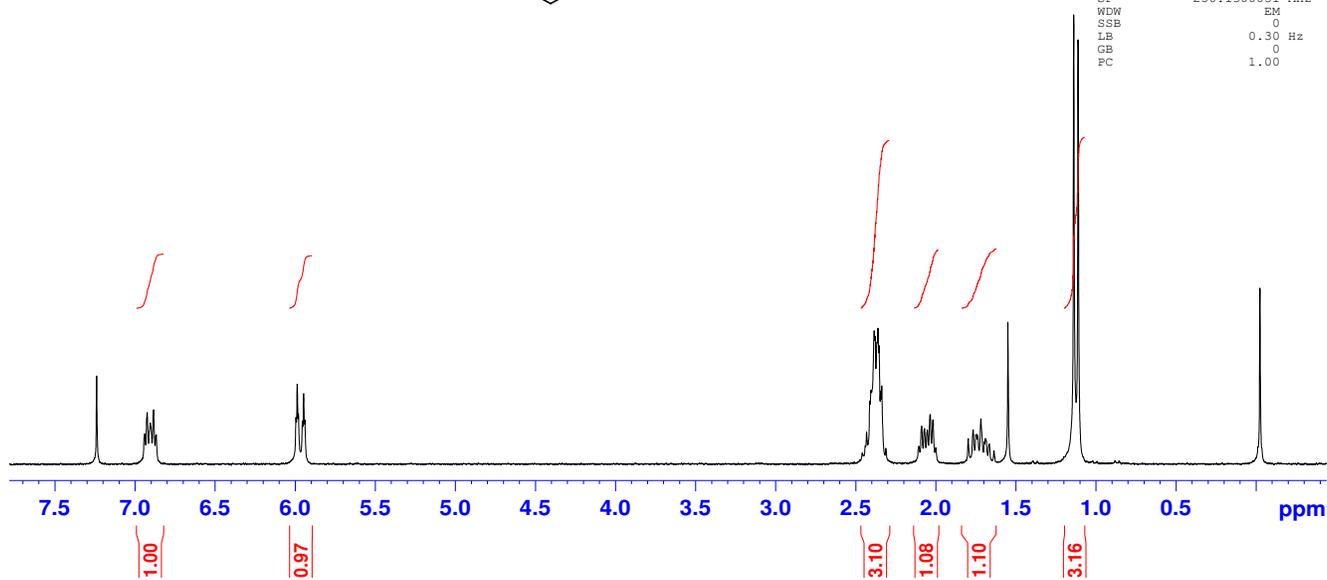


Figura 15. Espectro de RMN de ^1H de **44** (250MHz, CDCl_3).

jtm - 43 - CDC13 - 250 Mhz - jul03jtmC1

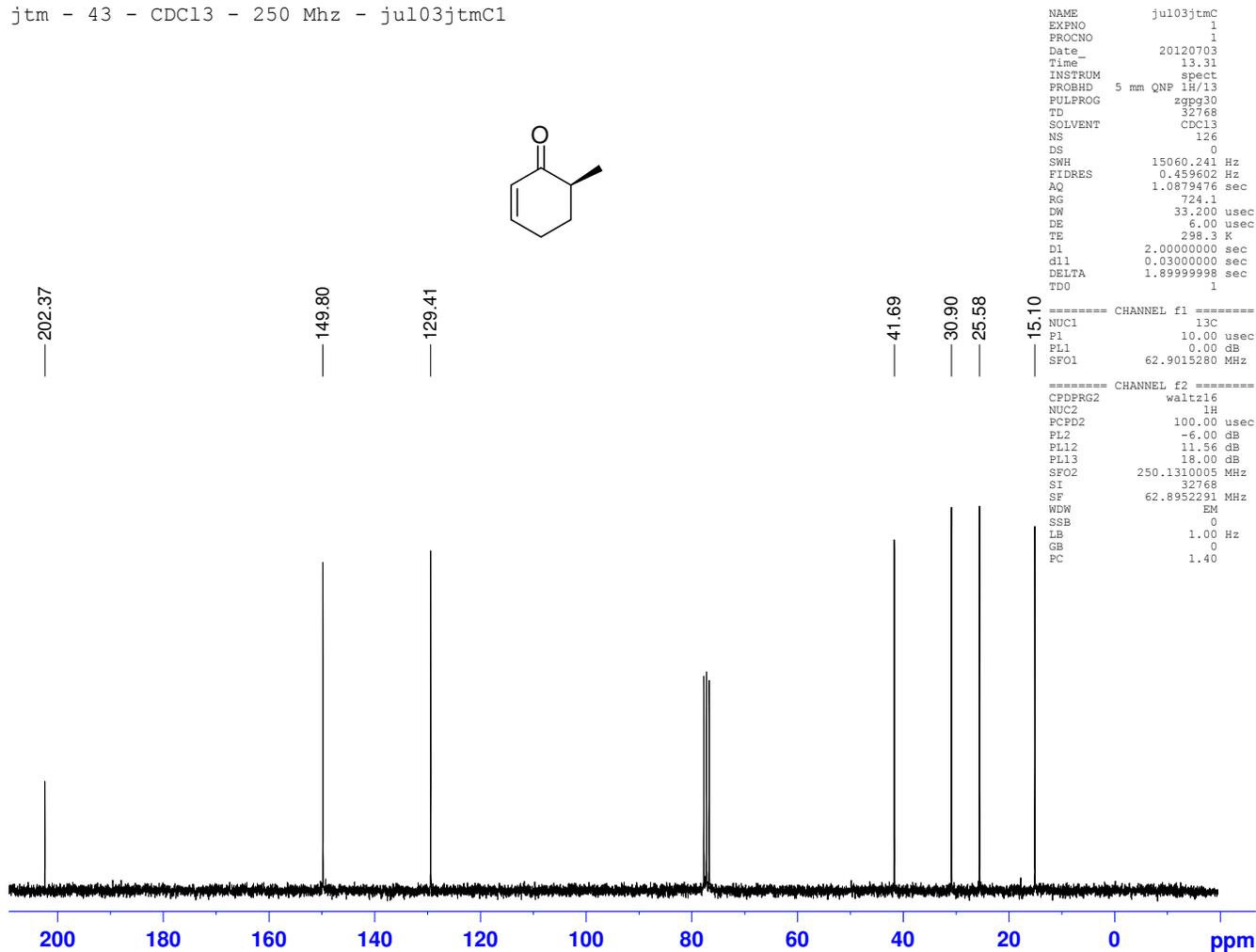
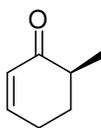
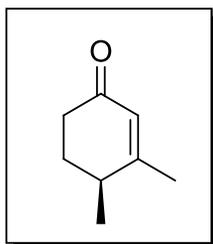


Figura 16. Espectro de RMN de ^{13}C de **44** (62,5 MHz, CDCl_3).

3.2.3.Preparação da (S)-3,4-dimetil-cicloex-2-enona (41)



A uma solução de **44** (3,1 g, 28,14 mmol) em eter anidro (72,5 mL) a -78°C , foi adicionada uma solução do complexo MeLi.LiBr (22,0 mL, 1,5M em eter, 31,9 mmol) por um período de 20 minutos. A mistura reacional foi agitada por 3 horas, durante as quais deixou-se que a sua temperatura se elevasse gradualmente até a temperatura ambiente. Após este período, água gelada (20 mL) foi adicionada, cuidadosamente, e extrações com eter (50mL x 3) foram realizadas. A fase orgânica combinada foi lavada com NaHCO_3 (50 mL), salmoura (50 mL) e secada sobre MgSO_4 . O solvente então foi evaporado fornecendo o álcool **45**, que foi submetido a etapa de oxidação sem purificação prévia.

Método de oxidação 1 (Ref.35): O intermediário **45** foi redissolvido em diclorometano anidro (25 mL) e transferido para uma solução de cloro-cromato de piridinio (12,5 g, 58 mmol) em diclorometano anidro (100 mL). A mistura reacional foi mantida sob agitação por 3 horas, sendo que, após este período, água destilada (100 mL) foi adicionada. A fase orgânica foi extraída com eter (100 mL x 3), lavada com 5% NaOH (100 mL), 5% HCl (100 mL), NaHCO_3 (100 mL) salmoura (50 mL) e secada sobre MgSO_4 . A evaporação do solvente e a purificação por coluna (pentano/éter 3:1) forneceu **41** (1,70 g, 48% a partir de **44**).

Metodo de oxidação 2 (Ref. 39): A um balão contendo o intermediário **45**, dissolvido em diclorometano anidro (127 mL), foram adicionados silica gel (13,22g) e PCC (13,22g, 61.5 mmol) a temperatura ambiente. A mistura resultante foi agitada por 3 horas e depois filtrada através em um plug de sílica geral (eluida com Eter). A evaporação do solvente e a purificação por coluna (pentano/éter 3:1) forneceu **41** (2,07g, 60% a partir de **44**).

$[\alpha]_D^{23} = -96,2$ (c 3,5 ; CHCl_3) – Lit: -108,2. – **Característica:** Óleo amarelado de baixa viscosidade.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 1,12 (d, $J = 7,2\text{Hz}$, 3H); 1,75-1,62 (m, 1 H); 1,88 (s, 3H), 2,08-1,98 (m, 1H); 2,43-2,17 (m, 3H); 5,74 (s, 1H).

^{13}C NMR (62,5 MHz, CDCl_3) δ 17,8; 22,8; 30,4; 34,4; 34,6; 126,4; 166,7; 199,6.

jtm - 45P - jul22jtmH2

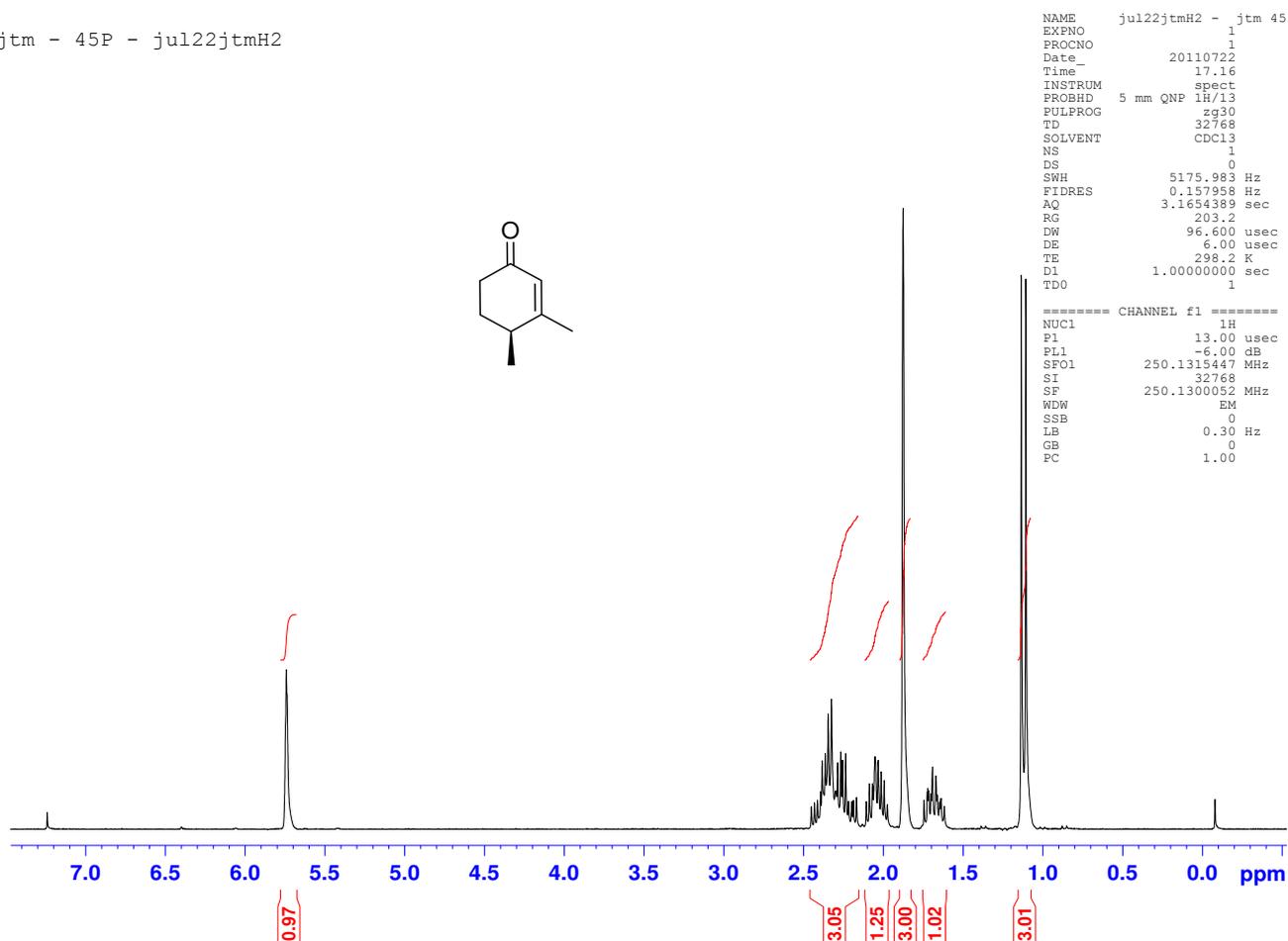
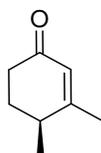


Figura 17. Espectro de RMN de ^1H de **41** (250MHz, CDCl_3).

jtm-45 P - CDCl3 - 250 MHz - jul22jtmC

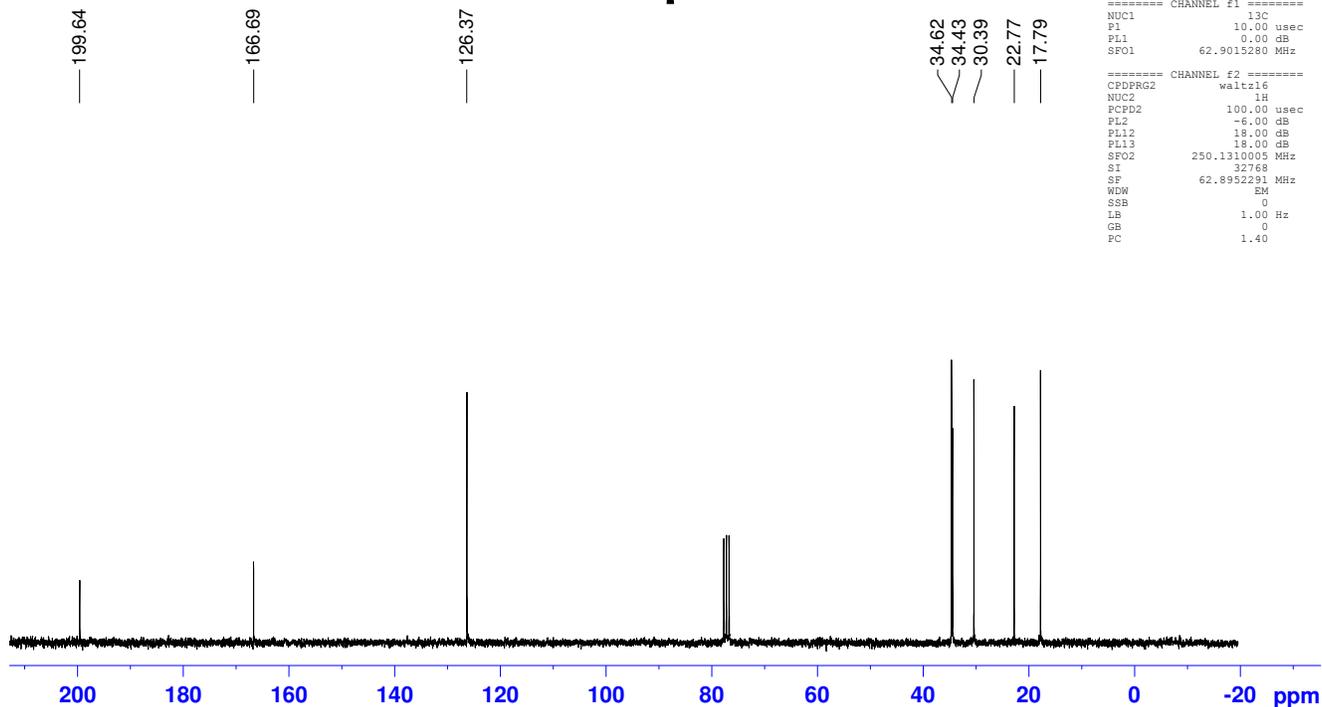
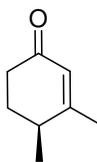
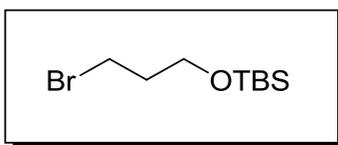


Figura 18. Espectro de RMN de ^{13}C de **41** (62,5MHz, CDCl_3).

3.2.4.Preparação do (3-bromopropoxi)(terc-butil)dimetilsilano (46)



A uma solução de 3-bromo-propanol **47** (2,78g, 20 mmol) em diclorometano (20 mL), a 0°C, foram adicionados imidazol (2,72g, 40 mmol) e TBSCl (3,31 g, 22 mmol). A solução foi agitada *overnight* a temperatura ambiente e, após este periodo, foi tratada com água e extraída com diclorometano. A fase orgânica foi lavada com água, secada com Mg₂SO₄, filtrada e o concentrada a vácuo. O resíduo obtido foi purificado através de coluna cromatográfica flash (97:3 hexano/acetato) fornecendo **46** (3,67, 14,5 mmol, 72%).

Característica: óleo incolor - ¹H NMR (250MHz, CDCl₃) δ 0,05 (s, 6 H); 0,88 (s, 9H); 2,06-2,96 (m, 2H); 3,49 (t, 2H, J=6,5 Hz); 3,71 (t, 2H, J=5,7 Hz).

¹³C NMR (62,5MHz, CDCl₃) δ -5,2; 18,5; 26,1; 30,8; 35,8; 60,6.

jtm - 60 - 250 MHz - CDC13 - mar11jtmH2

```
NAME mar11jtmH2 - jtm 60
EXPNO 1
PROCNO 1
Date_ 20110311
Time 16.19
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT CDC13
NS 1
DS 0
SWH 5175.983 Hz
FIDRES 0.157958 Hz
AQ 3.1654399 sec
RG 203.2
DW 96.600 usec
DE 6.00 usec
TE 298.2 K
D1 1.0000000 sec
TDO 1
```

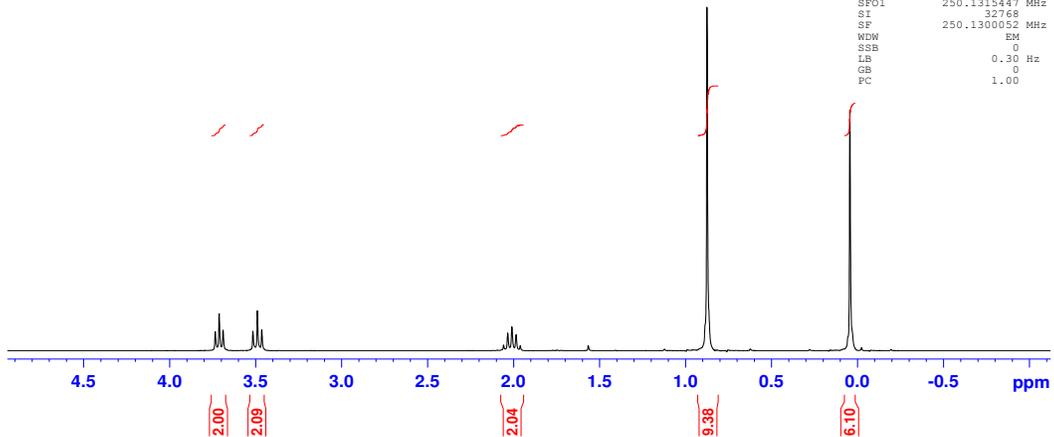


Figura 19. Espectro de RMN de ^1H de **46** (250MHz, CDCl_3).

jtm - 60 - 250MHz - CDC13 - mar11jtmC2

```
NAME mar11jtmC2 - jtm 60
EXPNO 1
PROCNO 1
Date_ 20110311
Time 16.26
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zgpg30
TD 16284
SOLVENT CDC13
NS 112
DS 0
SWH 15060.241 Hz
FIDRES 0.593204 Hz
AQ 0.5439988 sec
RG 574.7
DW 33.200 usec
DE 6.00 usec
TE 298.2 K
D1 2.0000000 sec
d11 0.0300000 sec
DELTA 1.8999999 sec
TDO 1
```

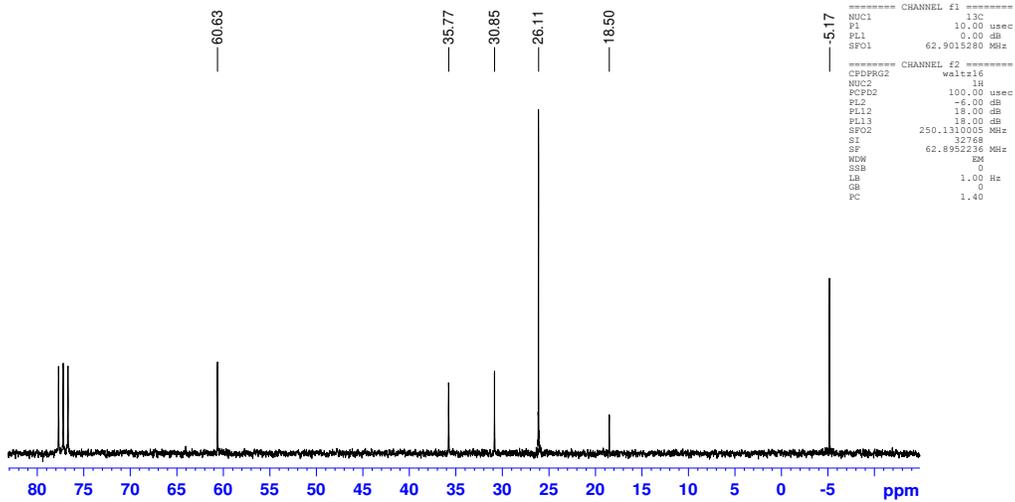
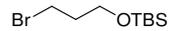
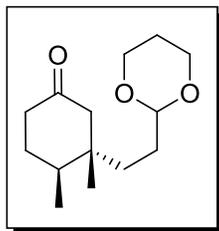


Figura 20. Espectro de RMN de ^{13}C de **46** (62,5 MHz, CDCl_3).

3.2.5. Preparação da (3S,4S)-3-[2-(1,3-dioxan-2-il)etil]-3,4-dimetilcicloexan-1-ona (51)



Um solução comercial de brometo de (1,3-dioxan-2-iletil)magnésio (**49**, 20 mL, 0,5 M em THF, 10 mmol, 2,5 equiv.) foi diluído em THF (22 mL) e resfriada a -78°C . O $\text{CuBr}\cdot\text{Me}_2\text{S}$ sólido (516 mg, 2,52 mmol, 0,63 equiv.) foi então adicionado e a reação foi mantida sob agitação por 1h a esta mesma temperatura. Em seguida, HMPA (1,8 mL, 10 mmol, 2,5 equiv.) foi adicionado, seguida pela adição de uma solução contendo **41** (500mg, 4 mmol) e TMSCl (1,4 mL, 10 mmol, 2,5 equiv.) em THF (12 mL), gota-a-gota, durante 30 minutos. A reação foi mantida sob agitação a -78°C por 3h e depois foi lentamente aquecida a -50°C em um período de 2,5h. Após este período, a reação foi tratada com solução saturada de NH_4Cl (60 mL) contendo algumas gotas de HCl 1M (para promover a decomposição do silil enol eter) e extraída com Eter (3 x 30 mL). A fase orgânica, após ser combinada, foi lavada com água (5 x 20 mL), seca em MgSO_4 e concentrada. O bruto resultante foi colunado por coluna cromatográfica flash (EtOAc/Hexano, gradiente de 5-30%) fornecendo o produto **51** (279 mg, 1,16 mmol, 29%), na sua forma pura, e misturada a **52** (35 mg, 0,15 mmol, 4%) quantificado por RMN.

Característica: óleo incolor que cristaliza a baixa temperatura.

$^1\text{H NMR}$ (600MHz, CDCl_3) δ 0,71 (s, 3H); 0,87 (d, 3H, $J= 6,8$ Hz); 1,28-1,33 (m, 2H); 1,4 (td, 1H, $J=4,7$ e 12,5 Hz); 1,59-1,44 (m, 3H); 1,72-1,78 (m, 1H); 1,84-1,79 (m, 1H); 1,98-2,06 (m, 2H); 2,20 (d, $J= 13,4$ Hz, 1H); 2,24-2,26 (m, 2H); 3,70 (t, $J= 11,4$ Hz, 2H); 4,05 (dd, $J= 4,9$ e 10,8 Hz, 2H); 4,43 (t, 1H, $J=4,9$ Hz).

$^{13}\text{C NMR}$ (150MHz, CDCl_3) δ 15,0; 19,2; 26,0; 29,3; 30,8; 35,4; 36,8; 40,2; 41,0; 52,3; 67,1; 102,8; 212,5.

IV (filme) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 2960, 2852, 1710, 1458, 1145, 1077, 1034, 1005, 883.

HRMS (ESI) calcd para $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_3$: 241,1804 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Encontrada: 241,1790

Jose Tiago " Hm-101" cdcl3/Avance 600 MHz - mar12jtmlH1

```
NAME mar12jtmlH1
EXPNO 1
PROCNO 1
Date_ 20120301
Time_ 15.06
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm TBI 1H/13
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 0
SWH 12335.526 Hz
FIDRES 0.188225 Hz
AQ 2.6564426 sec
RG 32
DW 40.533 usec
DE 6.50 usec
TE 301.6 K
D1 1.00000000 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 9.63 usec
SI 65536
SF 600.1700262 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00
```

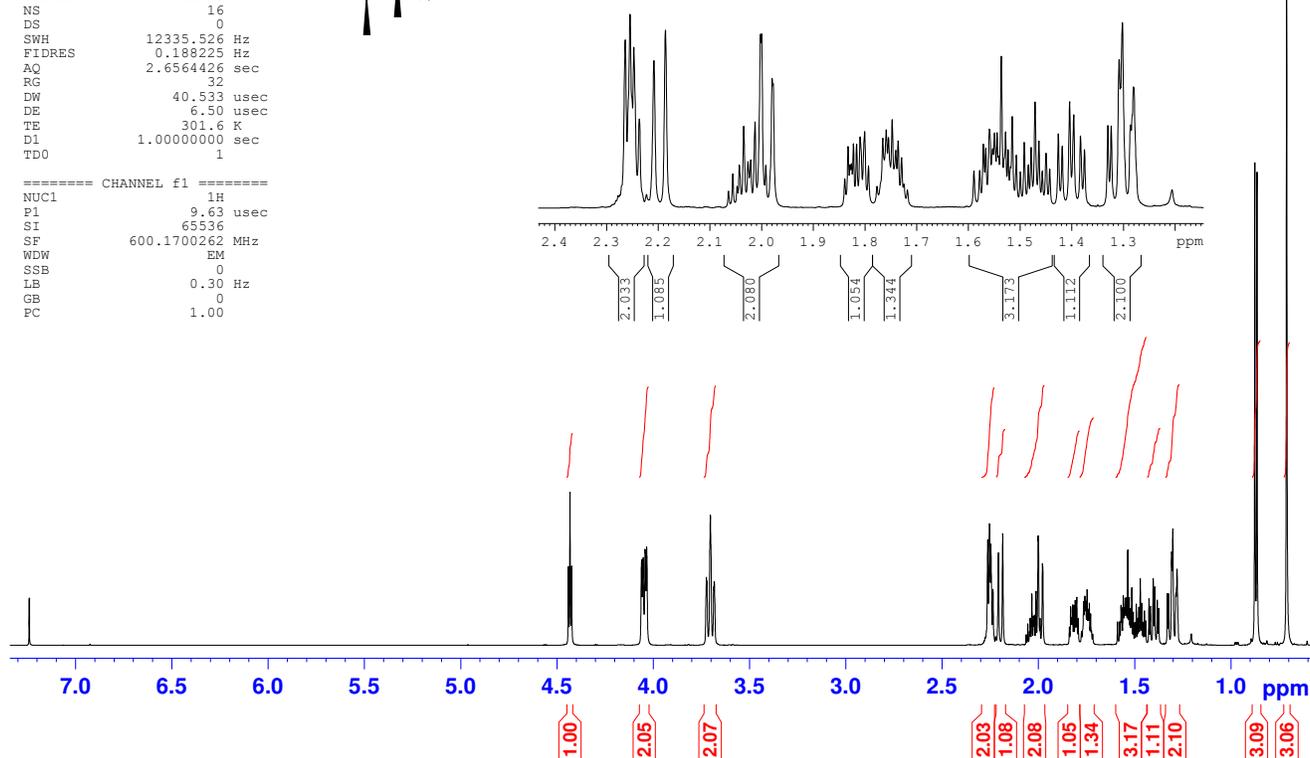
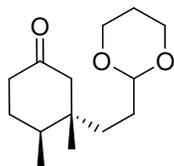
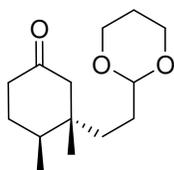


Figura 21. Espectro de RMN de ^1H de **51** (600 MHz, CDCl_3).

Jose Tiago " Hm-101" cdcl3/Avance 600 MHz - mar12jtmlH1 -13C



```
NAME mar12jtmlH1
EXPNO 2
PROCNO 1
Date_ 20120301
Time_ 15.31
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm TBI 1H/13
PULPROG zgpg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 541
DS 0
SWH 36057.691 Hz
FIDRES 1.100393 Hz
AQ 0.4544329 sec
RG 203
DW 13.867 usec
DE 6.50 usec
TE 302.1 K
D1 2.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
TDO 1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 15.00 usec
SI 32768
SF 150.9128391 MHz
WDW EM
SSE 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40
```

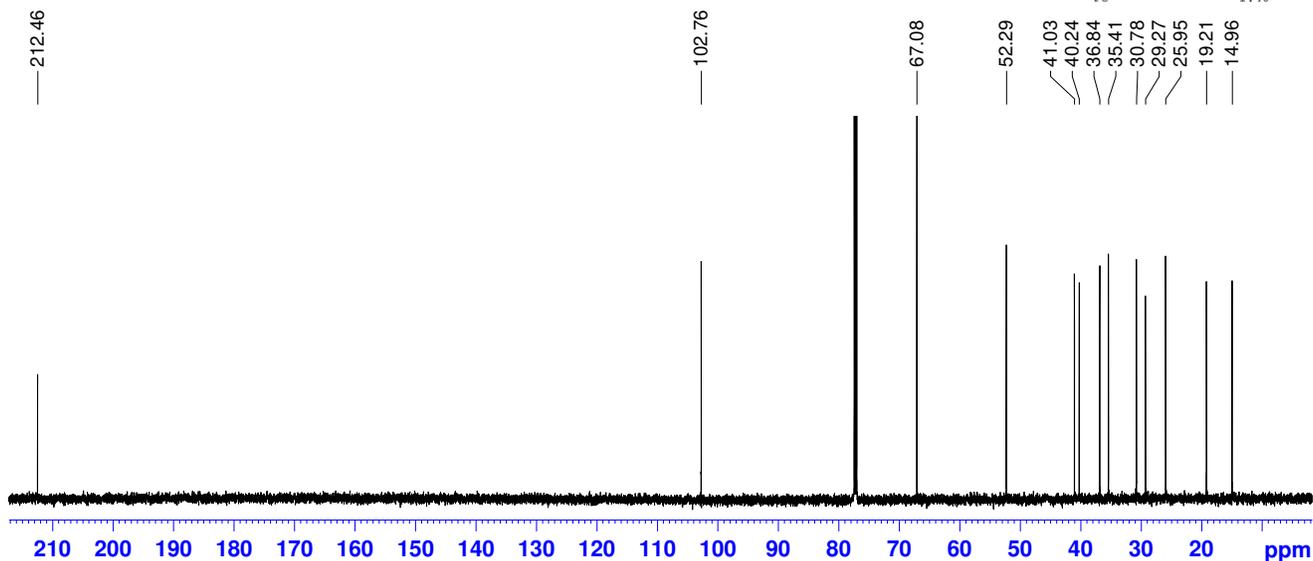
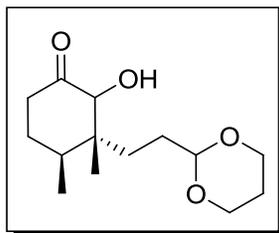


Figura 22. Espectro de RMN de ^{13}C de **51** (150 MHz, CDCl_3).

3.2.6. Preparação da aciloína (3R,4S)-3-[2-(1,3-dioxan-2-il)etil]-2-hidroxi-3,4-dimetilcicloexan-1-ona (40a)



Uma solução comercial de brometo de (1,3-dioxan-2-iletil)magnésio (**49**, 70 mL, 0,5 M em THF, 35 mmol, 2,5 equiv.) foi diluída em THF (73 mL) e resfriado a -78°C . A solução resultante, $\text{CuBr}\cdot\text{Me}_2\text{S}$ sólido (1,8g, 8,82 mmol, 0,63 equiv.) foi então adicionado e a reação foi mantida sob agitação por 1h a esta mesma temperatura. Após este período, HMPA (6.10 mL, 35 mmol, 2.5 equiv.) foi adicionado, seguido pela adição de uma solução contendo **41** (1,74 g, 14 mmol) e TMSCl (4,5 mL, 35 mmol, 2,5 equiv.) em THF (30 mL), gota-a-gota, durante 30 minutos. Após 3h, trietilamina (8ml) foi adicionada e o sistema foi lentamente aquecido a -50°C em um período de 2,5h. O sistema foi aquecido a temperatura ambiente e diluído com hexano (100 mL), lavado com água (2 x 50 mL), lavado uma vez com NH_4Cl (50 mL), seco em MgSO_4 e concentrado, fornecendo o silil-enol-eter **53**, o qual foi utilizado na etapa seguinte, sem purificação prévia.

O material bruto, juntamente com NaHCO_3 (1,41g, 16,8 mmol), foi dissolvido em diclorometano seco (70 mL) e resfriado a 0°C . A esta solução, *m*CPBA 70% (3,87g, 16,8 mmol) em diclorometano (30 mL) foi adicionada, via funil de adição. Deixou-se a temperatura do sistema se elevar até a temperatura ambiente, na qual ele foi mantido sob agitação por 3h. Após este período, a reação foi filtrada em uma porção de celite e o filtrado foi concentrado. Ao material resultante foi redissolvido em pentano, filtrado novamente em uma porção de Celite e concentrado.

Em seguida, o bruto reacional obtido foi dissolvido em THF seco (40 mL), e tratado com solução de TBAF (35 mL, 1 M em THF, 35 mmol), a 0°C . O sistema foi mantido sob agitação por 12h, a temperatura ambiente e, após este período, foi tratado com solução saturada de NaHCO_3 , diluída com salmoura (30 mL) e água (50 mL). A solução resultante foi extraída

com diclorometano (3 x 50 mL), sendo a fase orgânica, após ser combinada, lavada com água (50 mL), concentrada e filtrada em uma porção de sílica. O filtrado foi novamente concentrado e purificado por coluna cromatográfica flash (EtOAc/Hexano – Gradiente 5%-30%), fornecendo **40a** (1,148g, 4,5 mmol, 32% a partir de **41**).

$[\alpha]_D^{23} = + 4.5$ (c 1,08, MeOH) ; **Característica:** óleo incolor que cristaliza a baixa temperatura.

$^1\text{H NMR}$ (600MHz, CDCl_3) δ 0,58 (s, 3H); 0,88 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); 1,31 (dst, $J = 1,2$ e 13,2Hz, 1H); 1,36-1,41 (m, 1H); 1,54-1,70 (m, 6H, sobrepostos); 1,80-1,85 (m, 1H); 1,87-1,93 (m, 1H); 1,98-2,10 (m, 2H), 2,34 (sd, $J = 1,8, 7,2$ e 13,2 Hz, 1H); 2,44 (ddd, $J = 1,8, 5,4$ e 14,4, 1H); 3,44 (sl, 1H); 3,73 (td, $J = 3,0$ e 12,0Hz, 2H); 3,96 (s, 1H); 4,07-4,10 (m, 2H); 4,49 (t, $J = 5,4$ Hz , 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (62,5MHz, CDCl_3) δ 13,9; 14,4; 25,9; 28,7; 30,1; 30,5; 34,0; 38,4; 45,9; 67,0; 78,2; 102,8; 212,2.

IV (filme) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3471 (largo), 2971, 2856, 1712, 1379, 1255, 933, 891, 735, 702.

HRMS (ESI) calcd para $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_4$: 279,1572 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. Encontrada: 279,1570

```

NAME      4c - grig. rubot
EXPNO     3
PROCNO    1
Date_     20120522
Time      8.44
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm PATEO BB-
PULPROG   zg30
TD         32768
SOLVENT   CDCl3
NS         8
DS         0
SWH        6602.113 Hz
FIDRES     0.201480 Hz
AQ         2.4816799 sec
RG         203
DW         75.733 usec
DE         6.50 usec
TE         298.1 K
D1         1.00000000 sec
TDO        1

```

Aciloina - Grignard-Rubbotom

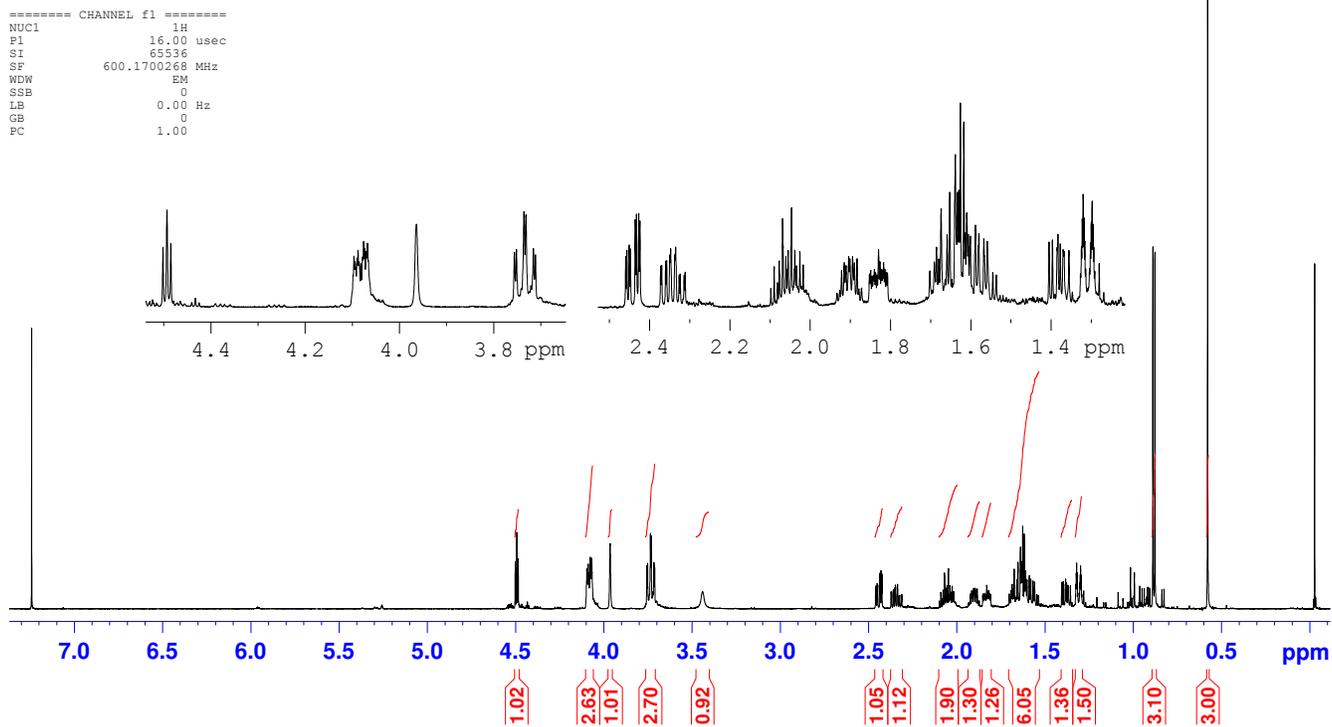
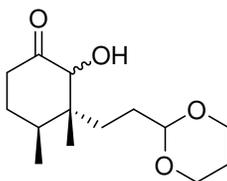


Figura 23. Espectro de RMN de ^1H de **40a** (600 MHz, CDCl_3).

aciloina jtm 152 - CDC13 - jul13jtmC1

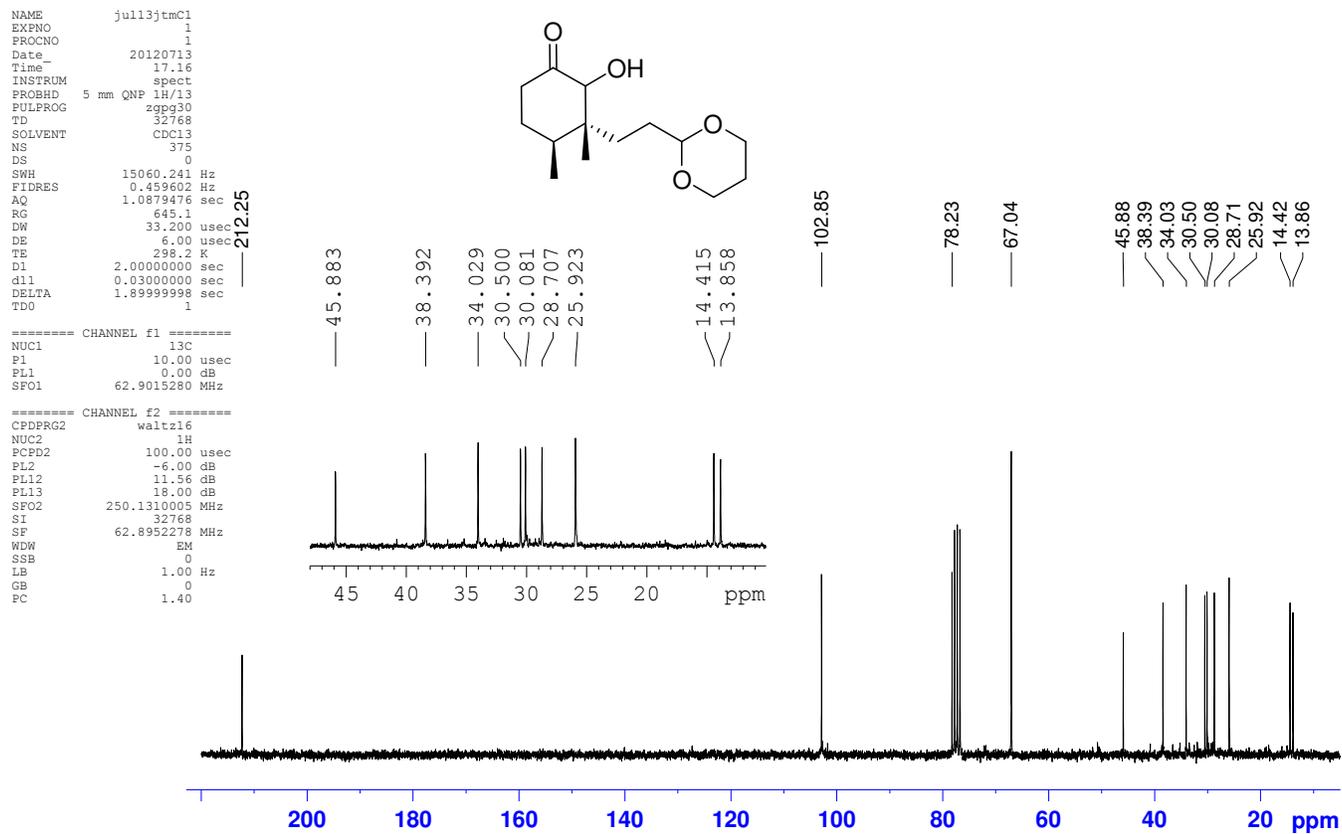
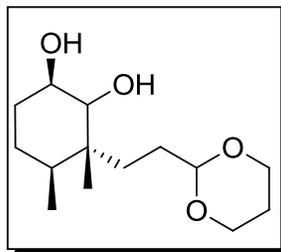


Figura 24. Espectro de RMN de ^{13}C de **40a** (62,5 MHz, CDCl_3).

3.2.7. Prepação do (1R,3R,4S)-3-[2-(1,3-dioxan-2-il)etil]-3,4-dimetilcicloexano-1,2-diol (55)



A aciloína **40a** (220 mg, 0.86 mmol) foi dissolvida em THF (15mL) e EtOH (3 mL) e a solução foi resfriada à 0°C. Então, NaBH₄ (46mg, 1,21 mmol) foi adicionada ao sistema e a mistura resultante foi mantida sob agitação por 6h, a temperatura ambiente. A reação foi resfriada novamente a 0°C e tratada com solução saturada de NH₄Cl, e diluída com água. Em seguida, os solventes orgânicos foram evaporados e a mistura aquosa resultante extraída com acetato de etila. A fase orgânica, após ser combinada, foi lavada com salmoura e concentrada. O resíduo obtido foi então purificado por coluna cromatografia flash, fornecendo **55** (154,8 mg, 0,60 mmol, 70%).

$[\alpha]_D^{23} = -14,5$ (c 1,03, MeOH) ; **Característica:** óleo incolor.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0,82 (d, *J*= 6,79 Hz, 2H); 0,90 (s, 3H); 1,19-1,37 (m, 4H, sobrepostos); 1,40-1,60 (m, 5H, sobrepostos); 1,78-1,83 (m, 1H); 1,90 (s, 1H); 1,98-2,11 (m, 1H); 2,28 (s, 1H); 2,68 (d, 1H, *J*=4,6Hz); 3,32 (s, 1H); 3,73 (td, *J*=2,5 e 12,3Hz, 2H); (dd, *J*= 3,6 e 6,6Hz, 1H); 4,05-4,09 (m, 2H), 4,47-4,50 (t, *J*=4,8, 1H).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ 15,4; 16,6; 25,1; 26,0; 28,8; 30,3; 30,5; 35,2; 40,9; 67,1; 67,2; 71,0; 73,5;103,2.

IV (filme) *v*max/cm⁻¹ 3443 (largo), 2960, 2931, 2862, 1459, 1402, 1380, 1267, 1242, 1145, 1125, 1079, 1051, 1002, 938, 737.

HRMS (ESI) calcd para C₁₄H₂₆O₄: 281,1729 [M+Na]⁺. Encontrada: 281,1742

Jose Tiago - JTM 167 - CDCl₃ - Avance 400 MHz - mail7jtmH1

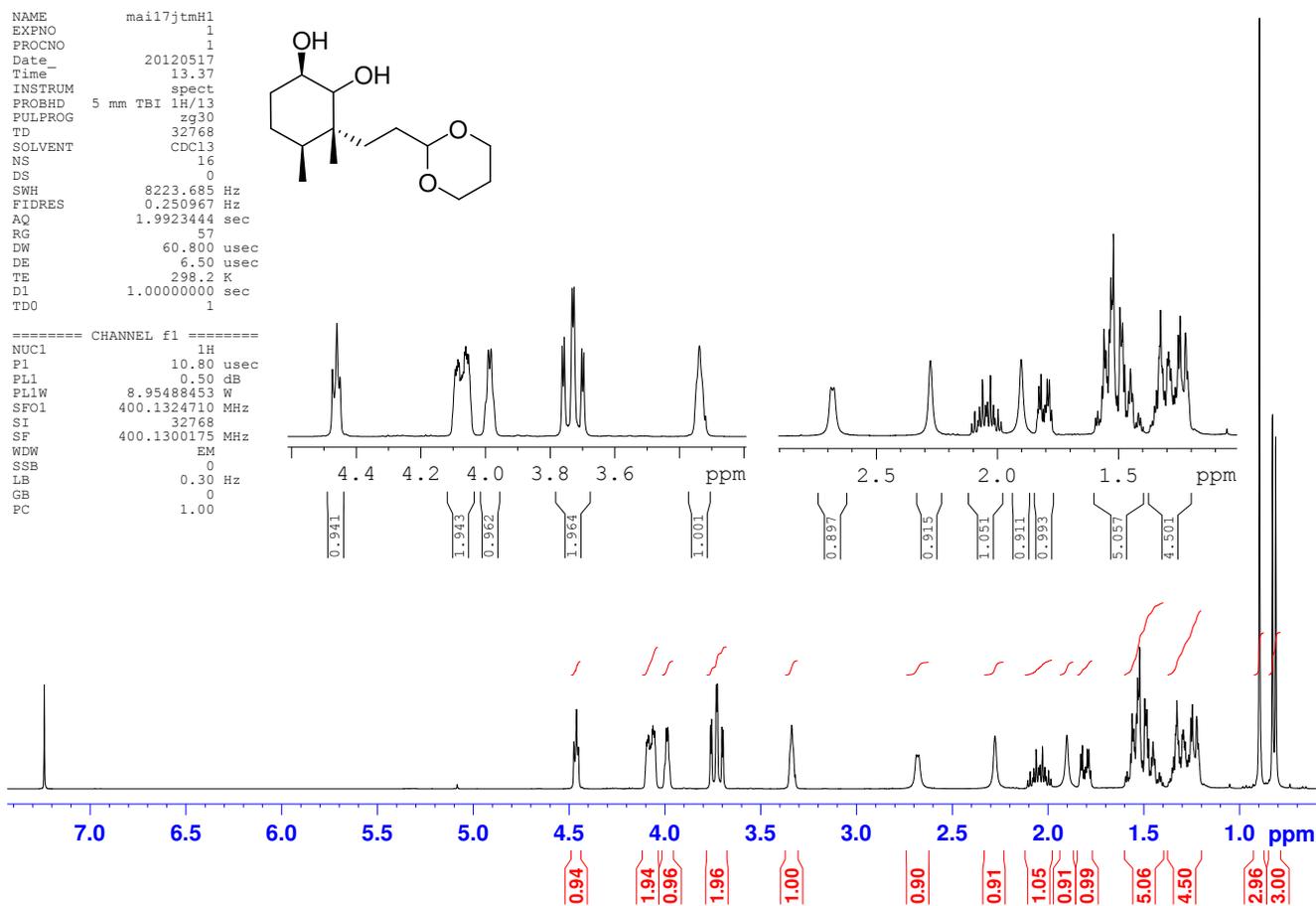
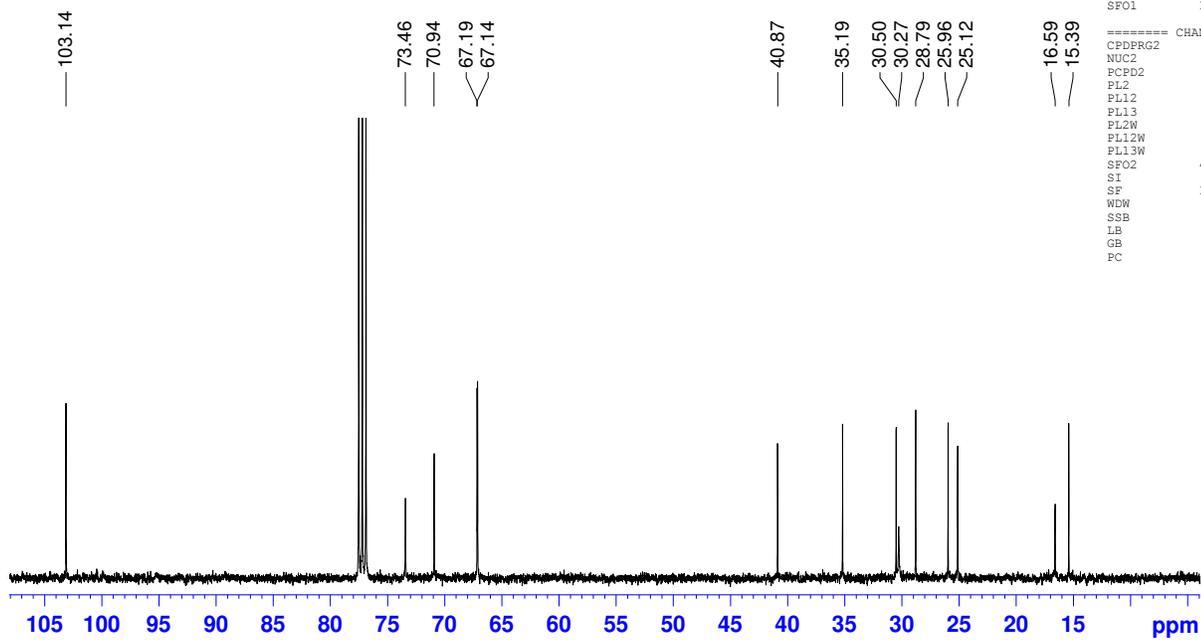
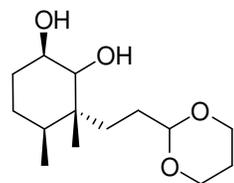


Figura 25. Espectro de RMN de ¹H de 55 (400 MHz, CDCl₃).

Jose Tiago - JTM 167 - CDCl3 - Avance 400 MHz - mai17jtmC1



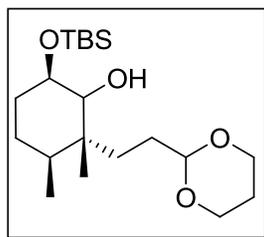
```
NAME      mail7jtmC1
EXPNO     1
PROCNO    1
Date_     20120517
Time      13.56
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm TBI 1H/13
PULPROG   zgpg30
TD         32768
SOLVENT   CDCl3
NS         1143
DS         4
SWH        24038.461 Hz
FIDRES     0.733596 Hz
AQ         0.6816244 sec
RG         128
DW         20.800 usec
DE         6.50 usec
TE         298.2 K
D1         2.00000000 sec
D11        0.03000000 sec
TDO        1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1      13C
P1        19.00 usec
PL1       1.08 dB
PL1W      84.62208557 W
SF01      100.6228293 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2   waltz16
NUC2      1H
PCPD2     70.00 usec
PL2        0.50 dB
PL12      16.70 dB
PL13      16.70 dB
PL2W      8.95488453 W
PL12W     0.21481268 W
PL13W     0.21481268 W
SF02      400.1316005 MHz
SI         32768
SF         100.6127489 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         1.00 Hz
GB         0
PC         1.40
```

Figura 26. Espectro de RMN de ^{13}C de **55** (100 MHz, CDCl_3).

3.2.8. Preparação do (2R,3S,6R)-6-[(terc-butildimetilsilil)oxi]-2-[2-(1,3-dioxan-2-il)etil]-2,3-dimetilcicloexan-1-ol (**56**)



O composto **55** (128 mg, 0,5 mmol) foi dissolvido em em 2 mL de DMF. Em seguida, imidazol (272,31 mg, mmol) e TBSCl (301,1, mmol) foram adicionados e os sistema foi mantido sob agitação por 3h. A reação foi então tratada com 30 mL de água gelada e extraída com acetato de etila (4x 10 mL). A fase organica, após ser combinada, foi lavada com salmoura (10 mL), concentrada e purificada por coluna cromatográfica flash (EtOAc/Hexano 5%) fornecendo o diol **56** (134,4mg, 0,36mmol, 72%)

$[\alpha]_D^{23} = -27,1$ (c 1,09, MeOH); **Característica:** óleo incolor.

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) 0,03 (s, 3H); 0,04 (s, 3H); 0,82 (d, $J = 7,01$ Hz, 3H); 0,84 (s, 3H); 0,87 (s, 9H); 1,16-1,28 (m, 3H, sobrepostos); 1,30-1,37 (m, 2H); 1,39-1,47(m, 2H); 1,49-1,57 (m, 3H, sobrepostos); 1,59-1,72 (m, 2H); 1,98-2,09 (m, 2H), 3,21 (dd, $J = 3,5$ e 9,6 Hz, 1H), 3,71 (td, $J = 2,3, 12,1$ Hz, 2H), 3,97 (dd, $J = 3,5$ e 6,7 Hz, 1H), 4,06 (dd, $J = 3,9$ e 11,6 Hz, 2H); 4,43 (t, $J = 5,3$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100MHz, CDCl_3) – 4,9; - 4,3; 15,5; 16,7; 18,17; 25,2; 25,9; 26,0; 26,1; 29,3; 31,1; 31,4; 35,3; 21,0; 67,1; 67,1; 72,0; 73,7; 103,4.

IV (filme) vmax/cm^{-1} 3577, 3490, 2955, 2929, 2856, 1471, 1402, 1379, 1078, 1252, 1147, 1146, 1125,1077, 1004, 975, 952, 938, 888, 836, 776.

HRMS (ESI) calcd para $\text{C}_{20}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{Si}$: 395,2594 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. Encontrada: 395,2585

Jose Tiago - JTM 168 - CDCl₃ - Avance 400 MHz - mai29jtmH1

```
NAME      mai29jtmH1
EXPNO     1
PROCNO    1
Date_     20120529
Time      16.10
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm TBI 1H/13
PULPROG   zg30
TD        32768
SOLVENT   CDCl3
NS        16
DS        0
SWH       8223.685 Hz
FIDRES    0.250967 Hz
AQ        1.9923444 sec
RG        57
DW        60.800 usec
DE        6.50 usec
TE        298.2 K
D1        1.00000000 sec
TDO       1
```

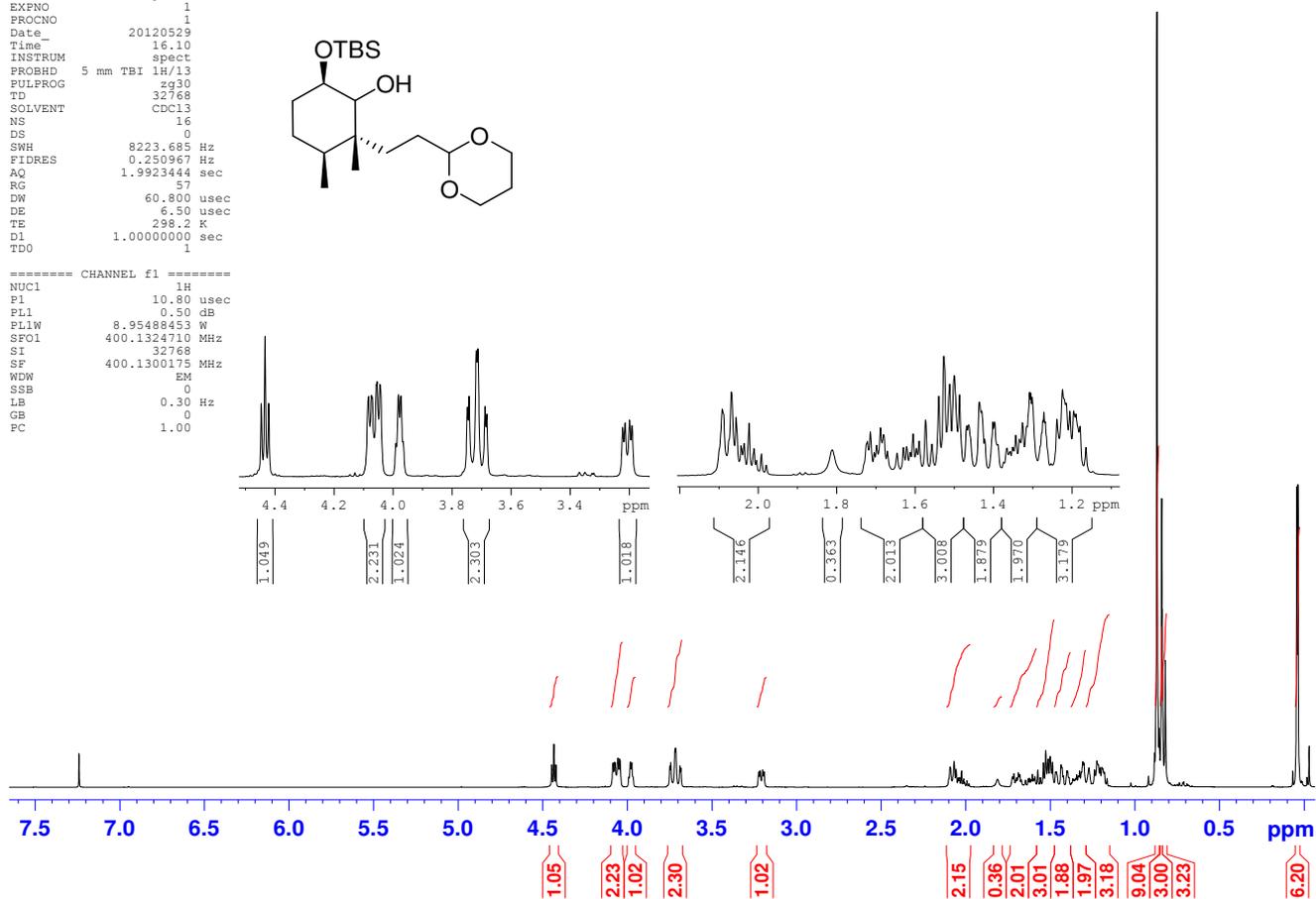
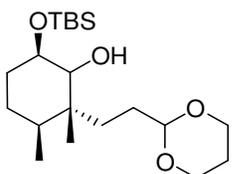
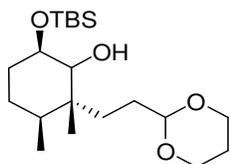


Figura 27. Espectro de RMN de ¹H de **56** (400 MHz, CDCl₃).

Jose Tiago - JTM 168 - CDCl3 - Avance 400 MHz - mai29jtmC1



```

NAME      mai29jtmC1
EXPNO     1
PROCNO    1
Date_     20120529
Time      16.16
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm TBI 1H/13
PULPROG   zgpg30
TD         32768
SOLVENT   CDCl3
NS         1087
DS         4
SWH        24038.461 Hz
FIDRES     0.733596 Hz
AQ         0.6816244 sec
RG         128
DW         20.800 usec
DE         6.50 usec
TE         298.0 K
D1         2.00000000 sec
D11        0.03000000 sec
TD0        1
    
```

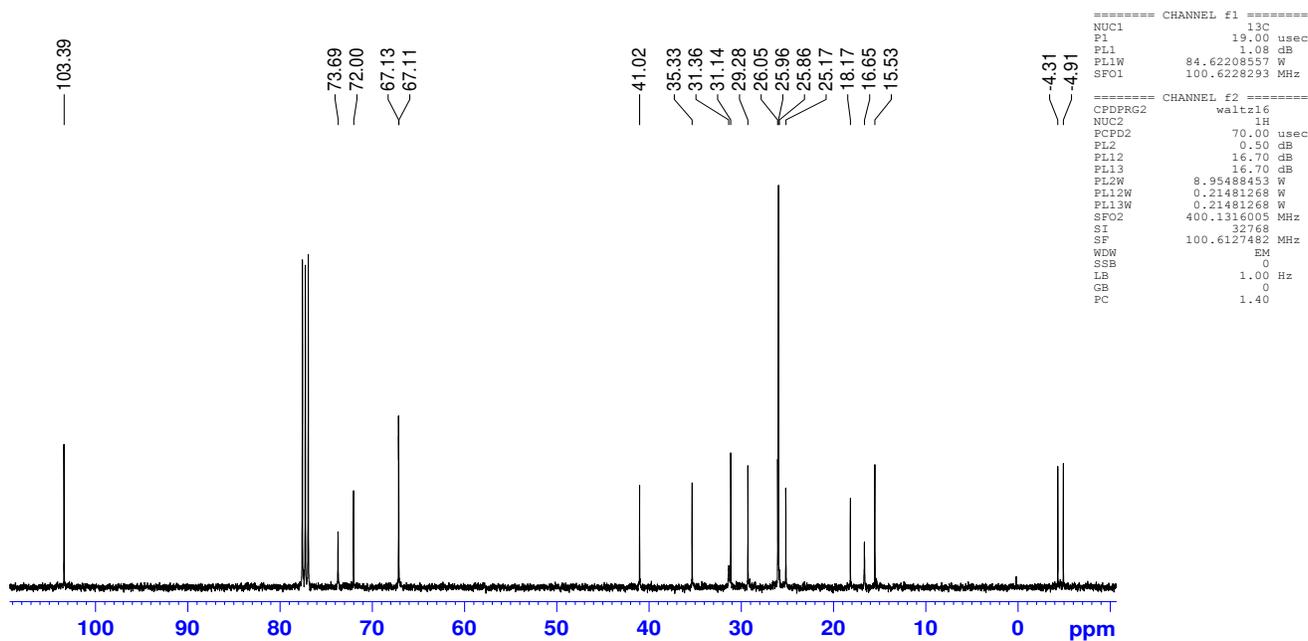
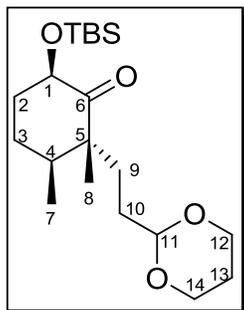


Figura 28. Espectro de RMN de ^{13}C de **56** (400 MHz, CDCl_3).

3.2.9. Preparação da aciloína (2R,3S,6R)-6-[(terc-butildimetilsilil)oxi]-2-[2-(1,3-dioxan-2-il)etil]-2,3-dimetilciclohexan-1-ona (57)



A uma solução do intermediário 56 (130 mg, 0,35 mmol) em diclorometano seco (6 mL), a 0°C, foi adicionado PCC (111 mg, 0,52 mmol). O sistema foi mantido sob agitação, a temperatura ambiente por 24h. Após este período, a mistura reacional foi filtrada em um plug de sílica (utilizando acetato de etila como eluente) e concentrada a vácuo. O resíduo obtido foi purificado por coluna cromatográfica (EtOAc/Hexano 10%), fornecendo o produto **57** (114,1 mg, 0,31 mmol, 88%).

$[\alpha]_D^{23} = -11,0$ (c 1,01, CHCl₃); **Característica:** óleo amarelado.

¹H NMR (600MHz, C₆D₆) δ 0,16 (s, 3H); 0,33 (s, 3H); 0,61-0,64 (sinais sobrepostos, 4H); 1,00 (s, 3H); 1,05 (s, 9H); 1,10-1,15 (m, 1H); 1,47-1,53 (m, 1H); 1,60-1,65 (m, 2H); 1,73-1,85 (m, 3H); 1,86-1,94 (m, 2H); 2,06 (td, *J* = 3,8 e 13,0 Hz); 3,28-3,33 (m, 2H); 3,79 (ddd, *J*=1,1, 4,9 e 11,6Hz, 2H); 4,31 (t, *J* = 4,6Hz, 1H); 4,50 (dd, *J* = 6,8 e 11,0 Hz, 1H).

¹³C NMR (150MHz, C₆D₆) δ -3,5; -3,4; 16,1; 19,1; 19,6; 26,4; 26,6; 26,7; 30,9; 32,7; 32,9; 40,2; 52,8; 67,0; 74,9; 102,4; 212,5.

IV (filme) ν_{max}/cm^{-1} 2954, 2929, 2855, 1721, 1464, 1378, 1253, 1146, 1079, 1036. 1009, 982, 892, 871, 779.

HRMS (ESI) calcd para C₂₀H₃₉O₄Si: 393,2637 [M+Na]⁺. Encontrada: 393,2460

```

NAME          JTM166
EXPNO         1
PROCNO        1
Date_         20120508
Time          10.22
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm TBI 1H/13
PULPROG       zg30
TD            65536
SOLVENT       C6D6
NS            4
DS            0
SWH           6666.667 Hz
FIDRES        0.101725 Hz
AQ            4.9152498 sec
RG            57
DW            75.000 usec
DE            6.50 usec
TE            298.0 K
D1            1.0000000 sec
TD0           1
===== CHANNEL f1 =====
NUC1          1H
P1            7.15 usec
SI            65536
SF            600.1699967 MHz
WDW           EM
SSB           0
LB            0.30 Hz
GB            0
PC            1.00

```

JTM166 - C6D6 - 600 Mhz

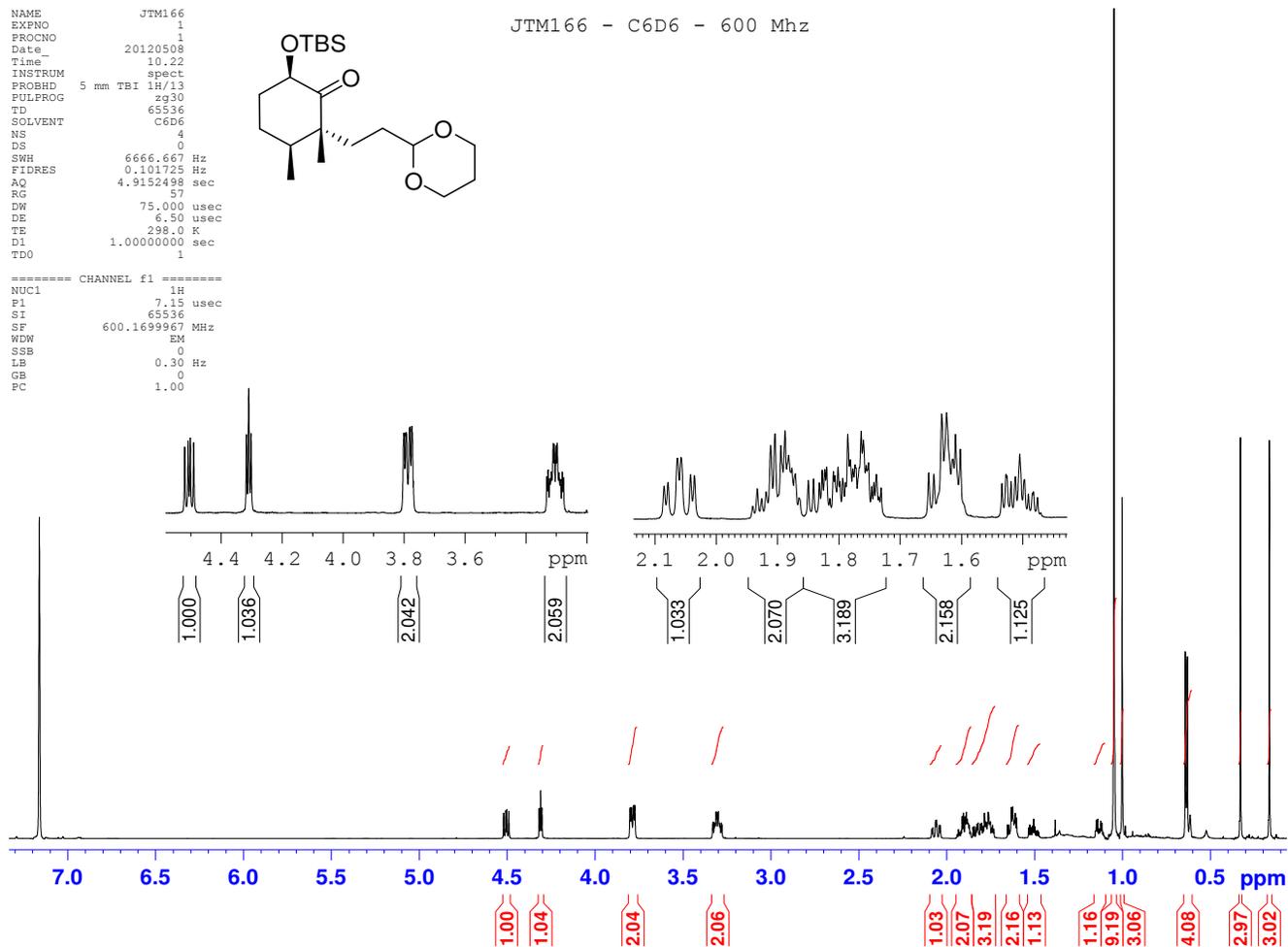
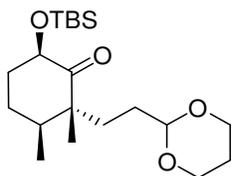


Figura 29. Espectro de RMN de ^1H de **57** (600 MHz, C_6D_6).

```

NAME          JTM166
EXPNO         1
PROCNO        1
Date_         20120508
Time_         10.48
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm TBI 1H/13
PULPROG       zgpg30
TD            32768
SOLVENT       C6D6
NS            70
DS            0
SWH           36057.691 Hz
FIDRES        1.100393 Hz
AQ            0.4544329 sec
RG            203
DW            13.867 usec
DE            6.50 usec
TE            298.3 K
D1            2.0000000 sec
D11           0.0300000 sec
TD0           1
===== CHANNEL f1 =====
NUC1          13C
P1            15.00 usec
SI            32768
SF            150.9127607 MHz
WDW           EM
SSB           0
LB            1.00 Hz
GB            0
PC            1.40

```

JTM166 - C6D6 - 150 Mhz

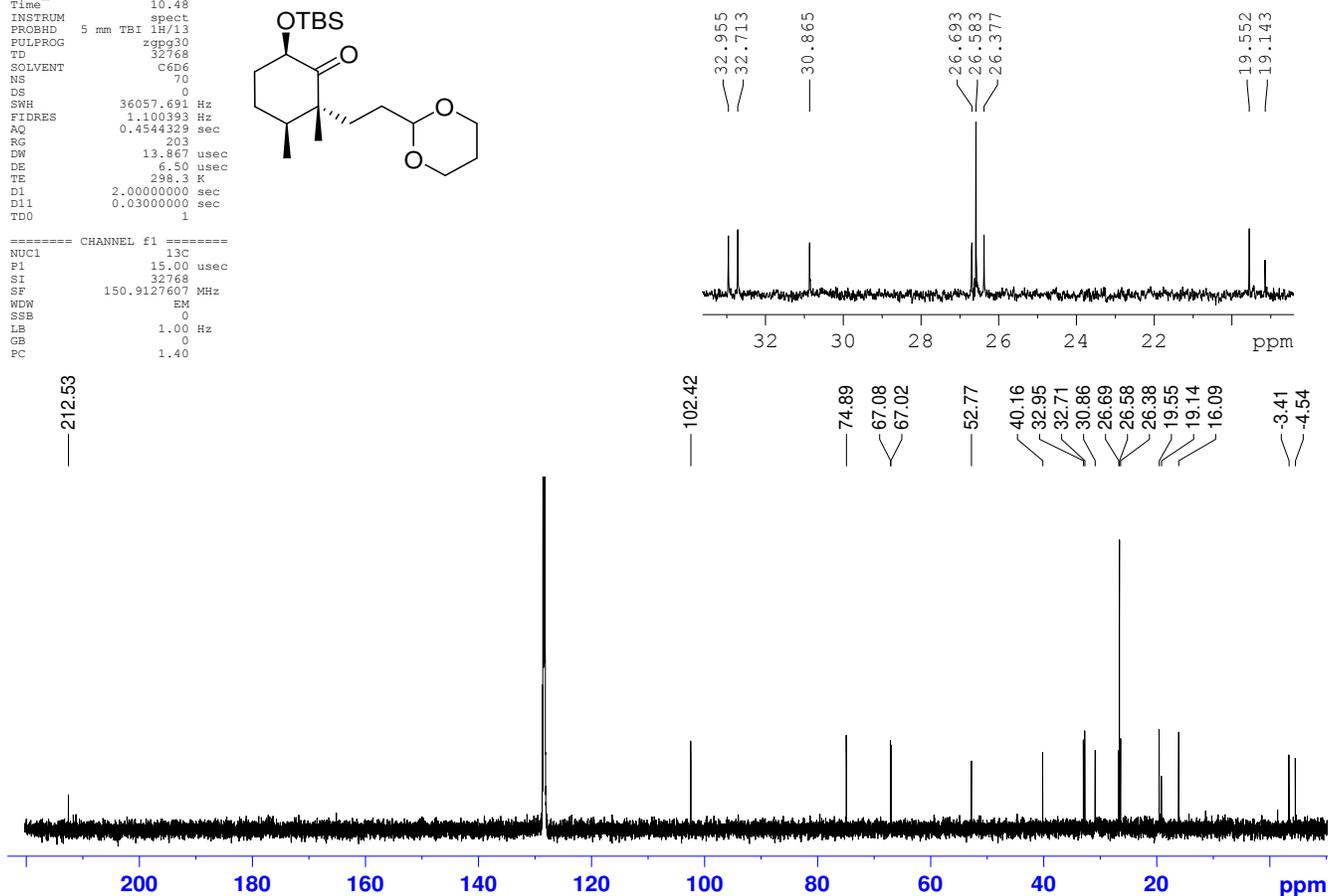
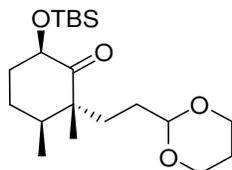
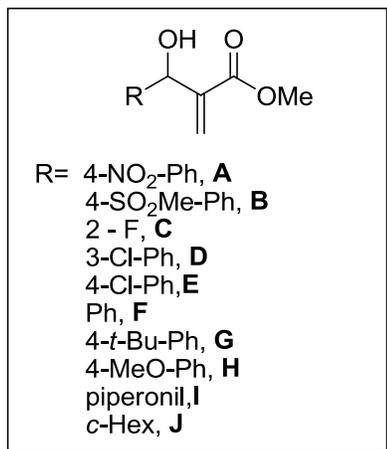


Figura 30. Espectro de RMN de ¹³C de 57 (150 MHz, C₆D₆).

3.3. PARTE EXPERIMENTAL REFERENTE AO CAPÍTULO 2

3.3.1. Procedimento geral de preparação dos adutos de MBH.



A um balão de tamanho apropriado, foram adicionados o respectivo aldeído (1 equiv.), acrilato de metila (10 equiv.) e DABCO (0,65 equiv.). A mistura foi deixada sob agitação a temperatura ambiente (para as reações envolvendo aldeídos ativados) ou em banho de ultrassom (para reações envolvendo aldeídos desativados), até a constatação da estagnação da reação ou total consumo do aldeído. O excesso de acrilato foi evaporado e o resíduo obtido foi solubilizado em acetato de etila, lavado com água e em seguida com salmoura. A fase

orgânica foi separada e seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob vácuo. O material obtido, geralmente oleoso, foi purificado em coluna cromatografia (EtOAc/Hexano - 20 ou 30%), fornecendo o aduto de MBH correspondente.

3.3.1.1. 2-[hidroxi(4-nitrofenil)metil]prop-2-enoato de metila (A)

Tempo reacional: 5h; **Rend.:** 97%; **Característica:** sólido amarelo. **PF:** 71-73°C

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 3,42 (d, *J*= 3,9 Hz, 1H); 3,70 (s, 3H); 5,59 (s, 1H); 5,85 (s, 1H); 6,35 (s, 1H); 7,52 (d, *J*= 8,6 Hz, 2H); 8,14 (d, *J*= 8,8 Hz, 2H).

¹³C NMR (62,5 MHz, CDCl₃): δ 52,4; 72,7; 123,7; 127,3; 127,5; 141,2; 147,6; 148,8; 166,5.

3.3.1.2. 2-[hidroxi(4-metanosulfonilfenil)metil]prop-2-enoato de metila (B)

Tempo reacional: 12h; **Rend.:** 83%; **Característica:** óleo amarelado.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 3,00 (s, 3H); 3,42 (d, *J*= 6,0 Hz, 1H); 3,70 (s, 3H); 5,59 (d, *J*= 5,5 Hz, 1H); 5,87 (s, 1H); 6,35 (s, 1H); 7,56 (d, *J*= 8,5 Hz, 2H); 7,85 (d, *J*= 8,3 Hz, 2H).

¹³C NMR (62,5 MHz, CDCl₃): δ 44,6; 52,3; 72,8; 127,2; 127,6; 127,7; 139,9; 141,3; 147,9; 166,6.

p-NO2 - aduto - CDCL3 - jul04jtmH1

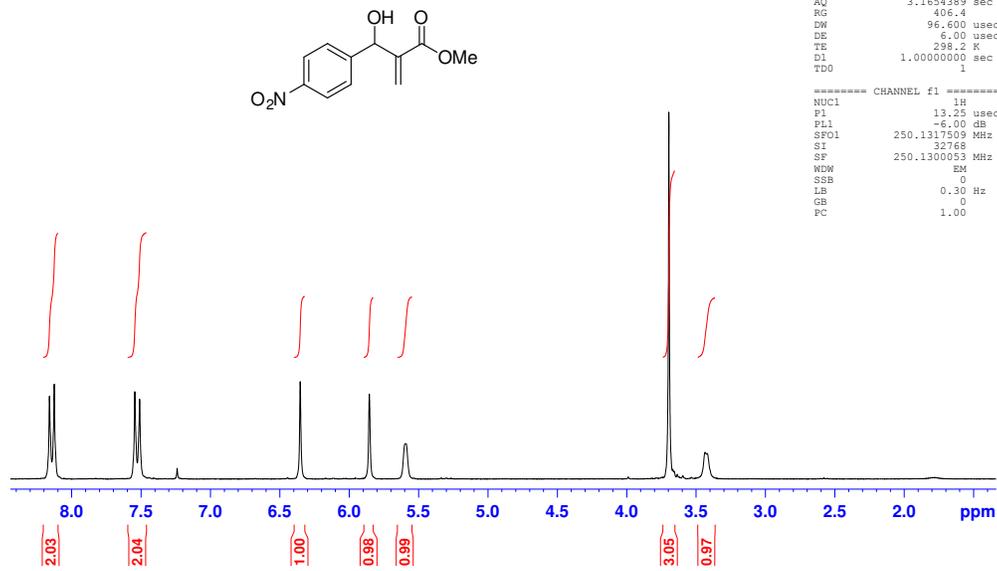


Figura 31. Espectro de RMN de ^1H de A (250 MHz, CDCl_3).

p-NO2 - aduto - CDCL3 - jul04jtmC1

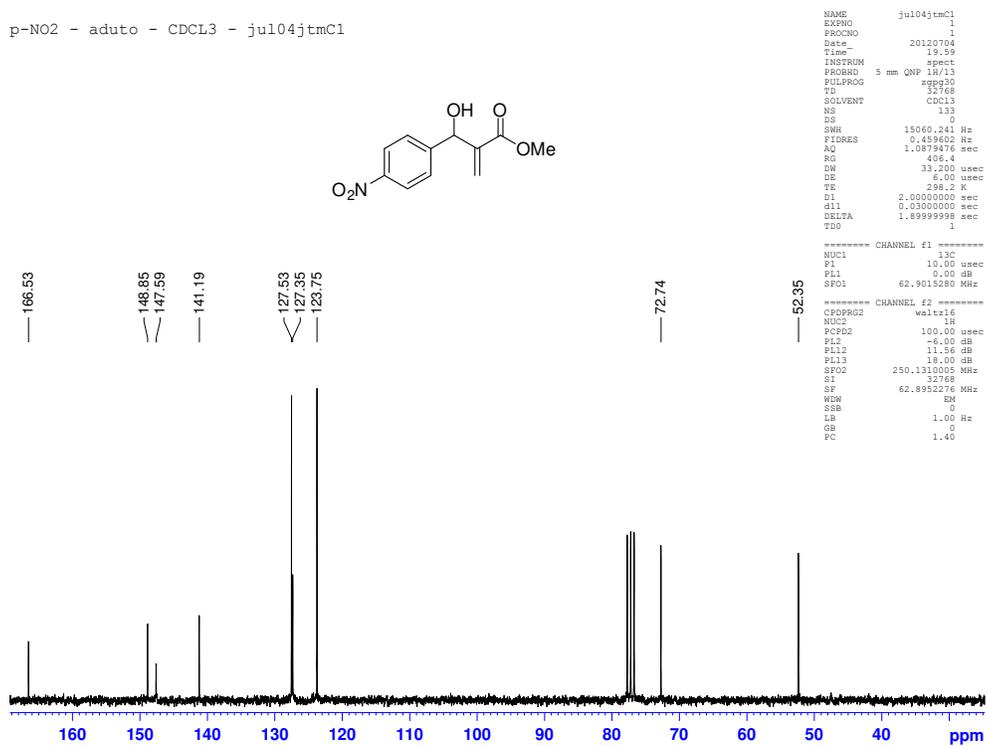
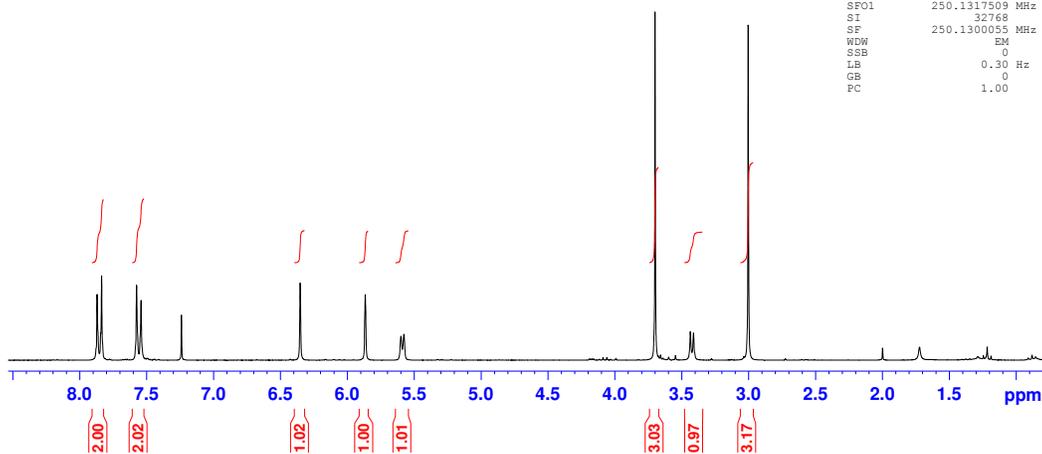
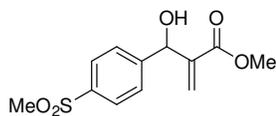


Figura 32. Espectro de RMN de ^{13}C de A (62,5 MHz, CDCl_3).

Metilsulfonyl - aduto - CDCl3 - fev16fasH2

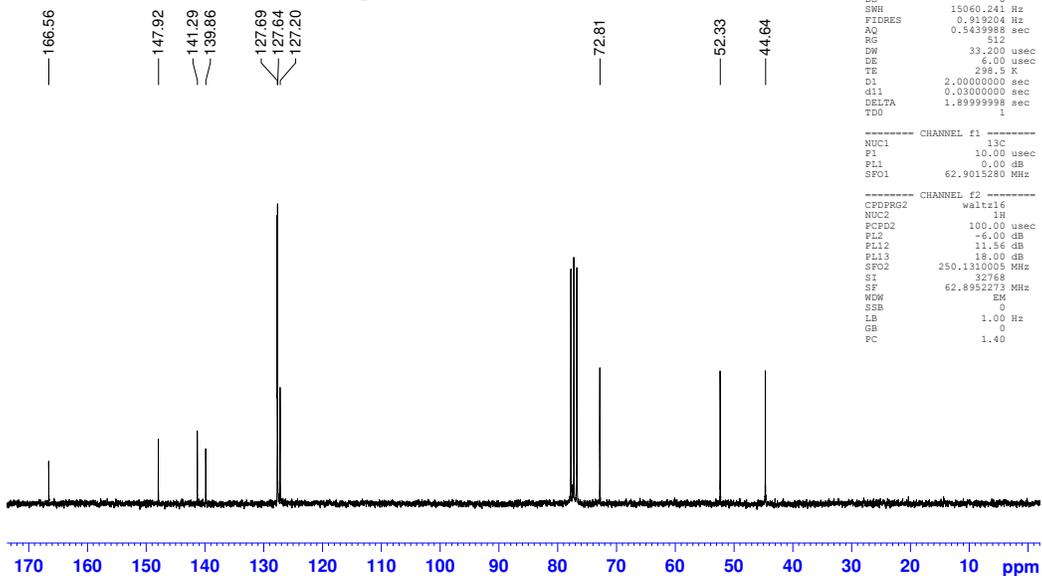
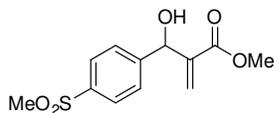
```
NAME fev16fasH2 aduto
EXPNO 1
PROCNO 1
Date_ 20120216
Time 8.26
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 0
SWH 5175.983 Hz
FIDRES 0.157958 Hz
AQ 3.1654389 sec
RG 645.1
DW 96.600 usec
DE 6.00 usec
TE 298.2 K
D1 1.0000000 sec
TD0 1
```



```
===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 13.25 usec
PL1 -6.00 dB
SFO1 250.1317509 MHz
SI 32768
SF 250.1300055 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00
```

Figura 33. Espectro de RMN de ^1H de **B** (250 MHz, CDCl_3).

Metilsulfonyl -aduto - CDCl3 - fev16fasC2



```
NAME fev16fasC2 aduto
EXPNO 1
PROCNO 1
Date_ 20120216
Time 8.45
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zgpg30
TD 16384
SOLVENT CDCl3
NS 742
DS 0
SWH 15060.241 Hz
FIDRES 0.919204 Hz
AQ 0.5439988 sec
RG 512
DW 33.200 usec
DE 6.00 usec
TE 298.5 K
D1 2.0000000 sec
d11 0.0300000 sec
DELTA 1.89999998 sec
TE0 1
```

```
----- CHANNEL f1 -----
NUC1 13C
P1 10.00 usec
PL1 0.00 dB
SFO1 62.9015280 MHz
----- CHANNEL f2 -----
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 100.00 usec
PL2 -6.00 dB
PL12 11.56 dB
PL13 18.00 dB
SFO2 250.1310005 MHz
SI 32768
SF 62.8952273 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40
```

Figura 34. Espectro de RMN de ^{13}C de **B** (62,5 MHz, CDCl_3).

3.3.1.3. 2-[hidroxi(2-fluor-fenil)metil]prop-2-enoato de metila (C)

Tempo reacional: 12h ; **Rend.:** 87%; **Característica:** óleo incolor.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 3,61 (s, 1H); 3,69 (s, 3H); 5,76 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 6,31 (s, 1H); 6,95-7,03 (m, 1H); 7,08-7,14 (m, 1H); 7,20-7,28 (m, 1H); 7,42 (td, *J*= 1,5, 7,5 e 13,5 Hz, 1H).

¹³C NMR (62,5 MHz, CDCl₃): δ 52,1; 66,8 (d, *J*=3,7Hz); 115,4 (d, *J*=21,6 Hz); 124,3 (d, *J*= 3,6Hz); 126,4; 128,3 (d, *J*= 3,9Hz); 128,5; 129,5 (d, *J*= 8,3 Hz); 141,0; 162,0 (d, *J*= 248,5 Hz); 166,8.

3.3.1.4. 2-[hidroxi(3-cloro-fenil)metil]prop-2-enoato de metila (D)

Tempo reacional: 24h; **Rend.:** 91%; **Característica:** óleo incolor.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 3,25 (d, *J*= 5,80 Hz, 1H); 3,72 (s, 3H); 5,51 (d, *J*= 5,7 Hz, 1H); 5,84 (s, 1H); 6,35 (s, 1H); 7,25 (s, 3H); 7,37 (s, 1H).

¹³C NMR (62,5 MHz, CDCl₃): δ 52,1; 72,5; 124,9; 126,6; 126,9; 128,0; 129,8; 134,4; 141,6; 143,6; 166,6.

3.3.1.5. 2-[hidroxi(4-clorofenil)metil]prop-2-enoato de metila (E)

Tempo reacional: 24h; **Rend.:** 87%; **Característica:** óleo incolor.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 3,29 (d, *J*= 5,23 Hz, 1H); 3,70 (s, 3H); 5,50 (d, *J*=4,6 Hz, 1H); 5,83 (s, 1H); 6,32 (s, 1H); 7,29 (s, 4H).

¹³C NMR (62,5 MHz, CDCl₃): δ 52,2; 72,7; 126,4; 128,2; 128,7; 133,7; 140,0; 141,9; 166,8.

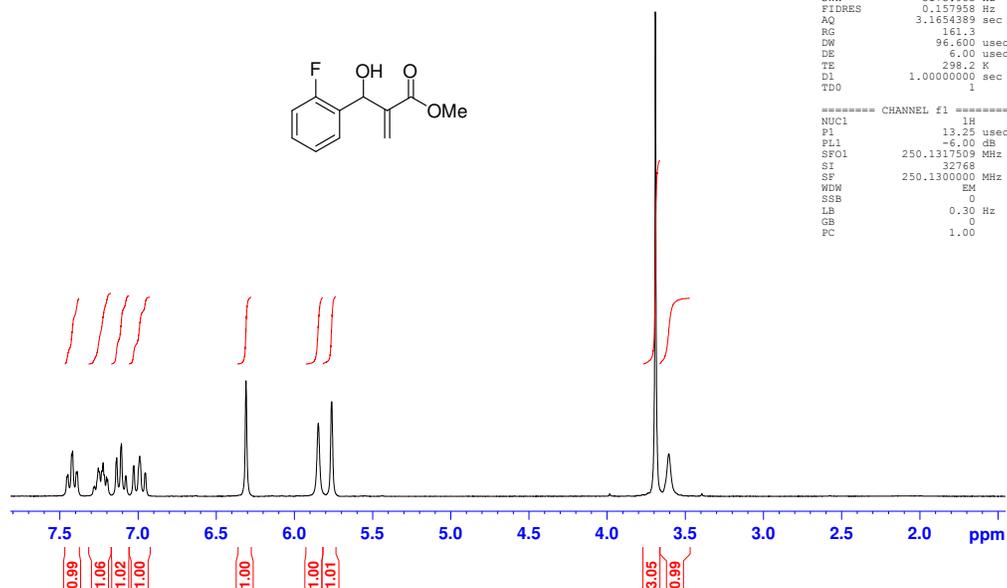
3.3.1.6. 2-[hidroxi(fenil)metil]prop-2-enoato de metila (F)

Tempo reacional: 13 dias; **Rend.:** 70%; **Característica:** óleo incolor.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 3,14 (d, *J*= 5,5 Hz, 1H); 3,71 (t, 3H); 5,56 (d, *J*= 5,5 Hz, 1H); 5,84 (s, 1H); 6,33 (s, 1H); 7,29-7,33 (m, 5H).

¹³C NMR (62,5 MHz, CDCl₃): δ 52,1; 73,3; 126,2; 126,8; 128,0; 128,6; 141,5; 142,2; 166,9.

2-Fluor-aduto - CDCL3 - jul04jtmH3

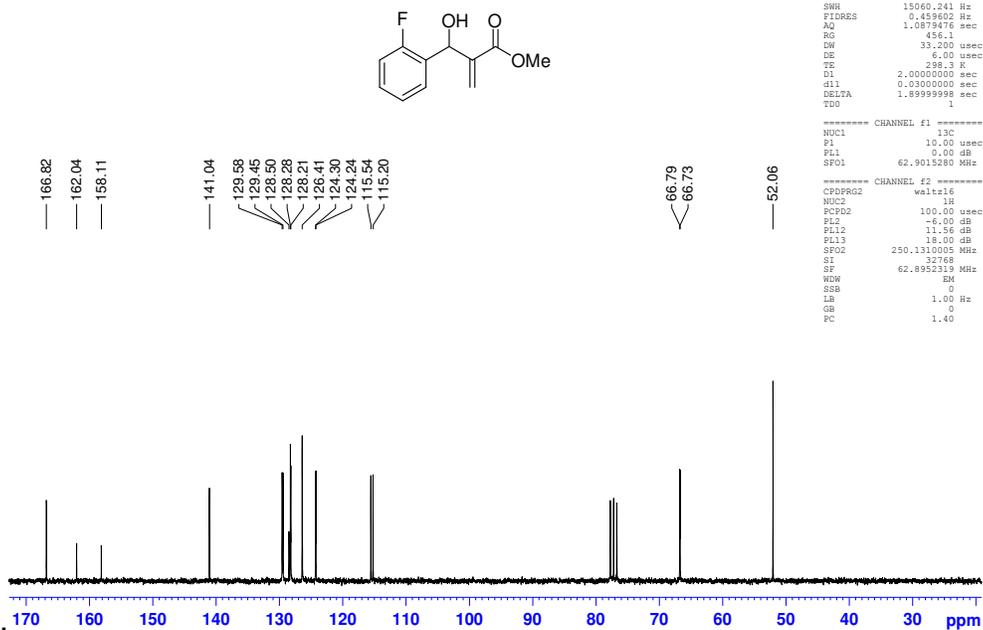


```

NAME          jul04jtmH3
EXPNO         1
PROCNO        1
Date_         20120704
Time         20.20
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm QNP 1H/13
PULPROG       zg30
TD            32768
SOLVENT       CDCL3
NS            1
DS            0
SWH           5175.983 Hz
FIDRES        0.157958 Hz
AQ            3.1634389 sec
RG            161.3
DW            96.600 usec
DE            6.00 usec
TE            298.2 K
D1            1.0000000 sec
TDO           1
===== CHANNEL f1 =====
NUC1          1H
P1            13.25 usec
PL1           -6.00 dB
SF01          250.1317509 MHz
SI            32768
SF            250.1300000 MHz
WDW           EM
SSB           0
LB            0.30 Hz
GB            0
PC            1.00
    
```

Figura 35. Espectro de RMN de ¹H de C (250 MHz, CDCl₃)

2-Fluor-aduto - CDCL3 - jul04jtmC3

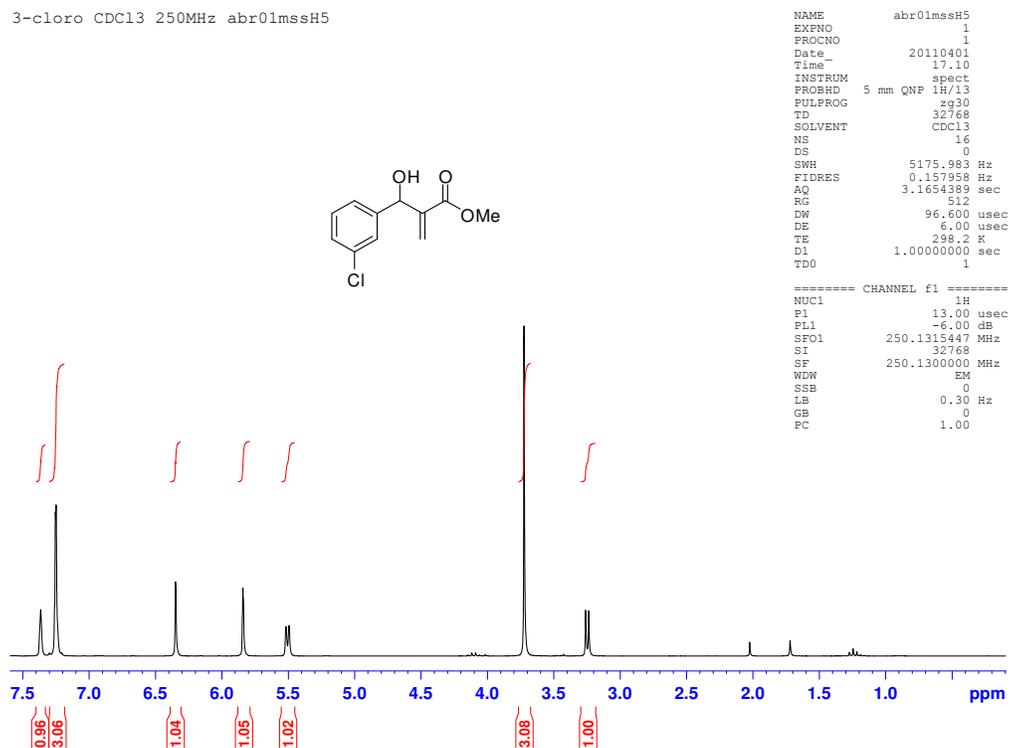


```

NAME          jul04jtmC3
EXPNO         1
PROCNO        1
Date_         20120704
Time         20.25
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm QNP 1H/13
PULPROG       zgpg30
TD            32768
SOLVENT       CDCL3
NS            100
DS            0
SWH           15060.241 Hz
FIDRES        0.459602 Hz
AQ            1.0579476 sec
RG            456.1
DW            33.200 usec
DE            6.00 usec
TE            298.2 K
D1            2.0000000 sec
d11           0.0300000 sec
DELTA         1.8999999 sec
TDO           1
===== CHANNEL f1 =====
NUC1          13C
P1            10.00 usec
PL1           0.00 dB
SF01          62.9015280 MHz
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2       waltz16
NUC2          1H
PCPD2         100.00 usec
PL2           -6.00 dB
PL12          11.56 dB
PL13          18.00 dB
SF02          250.1310005 MHz
SI            32768
SF            62.8952319 MHz
WDW           EM
SSB           0
LB            1.00 Hz
GB            0
PC            1.40
    
```

Figura 36. Espectro de RMN de ¹³C de C (62,5 MHz, CDCl₃).

3-cloro CDC13 250MHz abr01mssH5

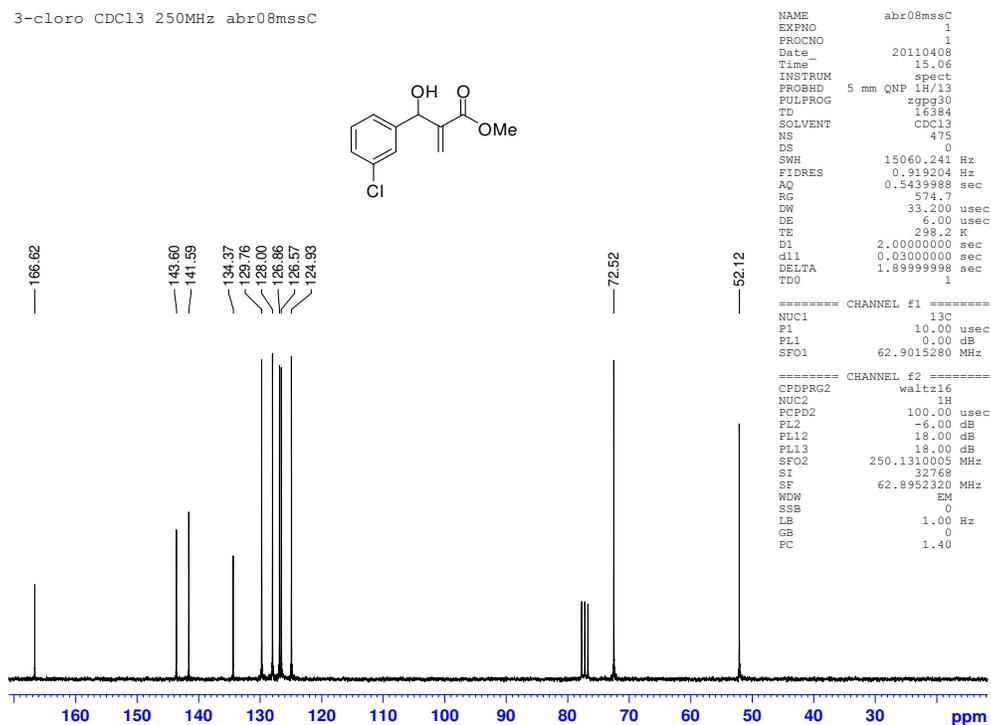


```
NAME          abr01mssH5
EXPNO         1
PROCNO        1
Date_         20110401
Time_        17.10
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm QNP 1H/13
PULPROG       zg30
TD            32768
SOLVENT       CDCl3
NS            16
DS            0
SWH           5175.983 Hz
FIDRES        0.157958 Hz
AQ            3.1654389 sec
RG            512
DW            96.600 usec
DE            6.00 usec
TE            298.2 K
D1            1.0000000 sec
D11           1
TD0           1
```

```
===== CHANNEL f1 =====
NUC1          1H
P1            13.00 usec
PL1           -6.00 dB
SFO1          250.1315447 MHz
SI            32768
SF            250.1300000 MHz
WDW           EM
SSB           0
LB            0.30 Hz
GB            0
PC            1.00
```

Figura 37. Espectro de RMN de ^1H de D (250 MHz, CDCl_3).

3-cloro CDC13 250MHz abr08mssc



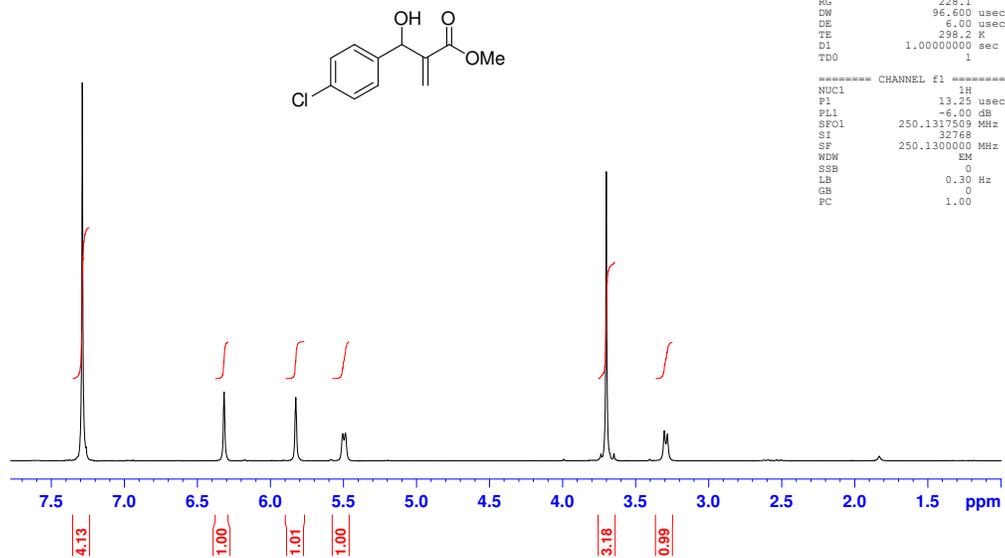
```
NAME          abr08mssc
EXPNO         1
PROCNO        1
Date_         20110408
Time_        15.06
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm QNP 1H/13
PULPROG       zgpg30
TD            16384
SOLVENT       CDCl3
NS            475
DS            0
SWH           15060.241 Hz
FIDRES        0.919204 Hz
AQ            0.5439988 sec
RG            574.7
DW            33.200 usec
DE            6.00 usec
TE            298.2 K
D1            2.0000000 sec
D11           0.0300000 sec
DELTA        1.8999998 sec
TD0           1
```

```
===== CHANNEL f1 =====
NUC1          13C
P1            10.00 usec
PL1           0.00 dB
SFO1          62.9015280 MHz
```

```
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2       waltz16
NUC2          1H
PCPD2         100.00 usec
PL2           -6.00 dB
PL12          18.00 dB
PL13          18.00 dB
SFO2          250.1310005 MHz
SI            32768
SF            62.8952320 MHz
WDW           EM
SSB           0
LB            1.00 Hz
GB            0
PC            1.40
```

Figura 38. Espectro de RMN de ^{13}C de D (62,5 MHz, CDCl_3).

4-cloro-aduto - CDCL3 - jul04jtmH4

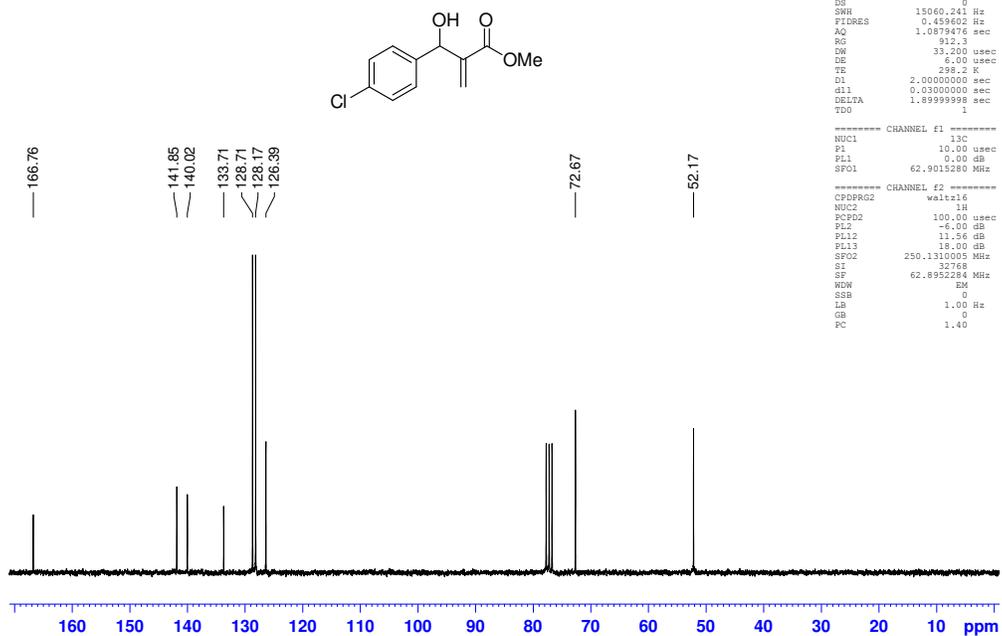


```

NAME          jul04jtmH4
EXPNO         1
PROCNO        1
Date_         20120704
Time          20.35
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm QNP 1H/13
PULPROG       zg30
TD            32768
SOLVENT       CDCl3
NS            1
DS            0
SWH           5175.983 Hz
FIDRES        0.157998 Hz
AQ            3.1654389 sec
RG            228.1
DW            96.600 usec
DE            6.00 usec
TE            298.2 K
D1            1.00000000 sec
TDO           1
===== CHANNEL f1 =====
NUC1          1H
P1            13.25 usec
PL1           -6.00 dB
SFO1          250.1317509 MHz
SI            32768
SF            250.1300000 MHz
WDW           EM
SGB           0
LB            0.30 Hz
GB            0
PC            1.00
    
```

Figura 39. Espectro de RMN de ^1H de E (250 MHz, CDCl_3).

4-cloro-aduto - CDCL3 - jul04jtmC4

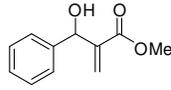


```

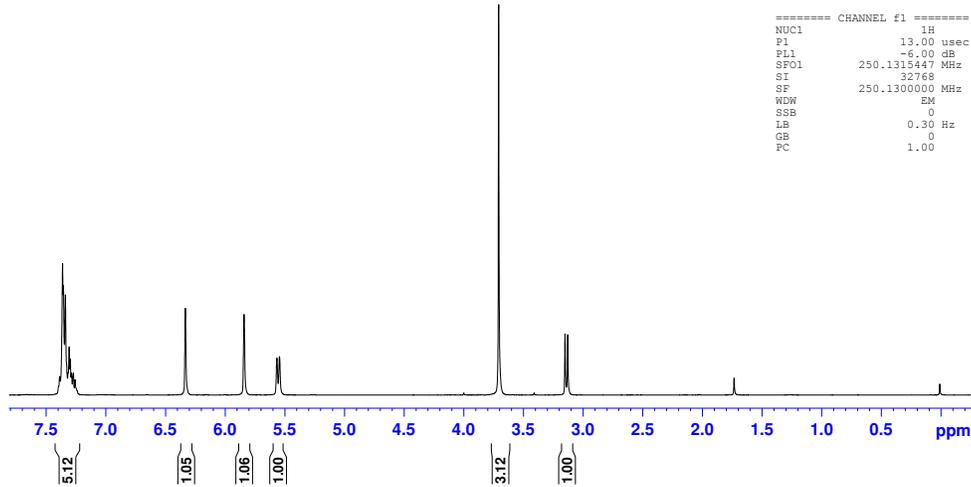
NAME          jul04jtmC4
EXPNO         1
PROCNO        1
Date_         20120704
Time          20.46
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm QNP 1H/13
PULPROG       zgpg30
TD            32768
SOLVENT       CDCl3
NS            192
DS            0
SWH           15060.241 Hz
FIDRES        0.459602 Hz
AQ            1.0879476 sec
RG            912.3
DW            33.200 usec
DE            6.00 usec
TE            298.2 K
D1            2.00000000 sec
d11           0.03000000 sec
DELTA        1.89999998 sec
TDO           1
===== CHANNEL f1 =====
NUC1          13C
P1            10.00 usec
PL1            0.00 dB
SFO1          62.9015280 MHz
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2       waltz16
NUC2          1H
PCPD2         100.00 usec
PL2           -6.00 dB
PL12          11.56 dB
PL13          18.00 dB
SFO2          250.1310000 MHz
SI            32768
SF            62.8952284 MHz
WDW           EM
SGB           0
LB            1.00 Hz
GB            0
PC            1.40
    
```

Figura 40. Espectro de RMN de ^{13}C de E (62,5 MHz, CDCl_3).

fenil CDCl3 250MHz nov19mssH2



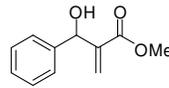
```
NAME nov19mssH2
EXPNO 1
PROCNO 1
Date_ 20101119
Time 16.05
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 0
SWH 5175.983 Hz
FIDRES 0.157958 Hz
AQ 3.1654389 sec
RG 322.5
DW 96.600 usec
DE 6.00 usec
TE 298.2 K
D1 1.0000000 sec
TDO 1
```



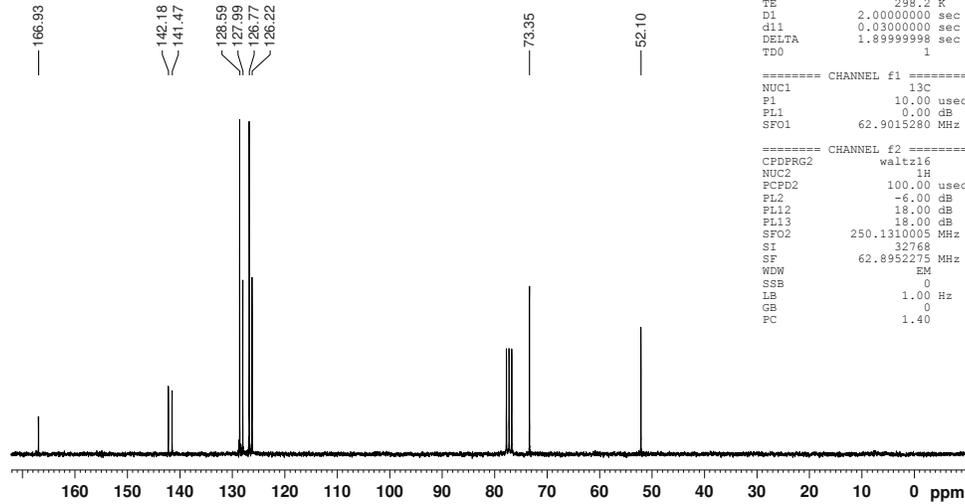
```
===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 13.00 usec
PL1 -6.00 dB
SF01 250.1315447 MHz
SI 32768
SF 250.1300000 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00
```

Figura 41. Espectro de RMN de ^1H de F (250 MHz, CDCl_3).

Fenil CDCl3 250MHz nov19mssC1



```
NAME nov19mssC1
EXPNO 1
PROCNO 1
Date_ 20101119
Time 16.37
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zgpg30
TD 16384
SOLVENT CDCl3
NS 690
DS 0
SWH 15060.241 Hz
FIDRES 0.919204 Hz
AQ 0.5439988 sec
RG 724.1
DW 33.200 usec
DE 6.00 usec
TE 298.2 K
D1 2.0000000 sec
d11 0.0300000 sec
DELTA 1.8999998 sec
TDO 1
```



```
===== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 10.00 usec
PL1 0.00 dB
SF01 62.9015280 MHz
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
FCPD2 100.00 usec
PL2 -6.00 dB
PL12 18.00 dB
PL13 18.00 dB
SF02 250.1310005 MHz
SI 32768
SF 62.8952275 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40
```

Figura 42. Espectro de RMN de ^{13}C de F (62,5 MHz, CDCl_3).

3.3.1.7. 2-[hidroxi(4-terc-butilfenil)metil]prop-2-enoato de metila (G)

Tempo reacional: 25 dias; **Rend.:** 77%; **Característica:** sólido branco.

PF: 64-66 °C - **¹H NMR (250 MHz, CDCl₃):** δ 1,32 (s, 9H); 3,02 (d, *J*= 5,5 Hz, 1H); 3,73 (s, 3H); 5,56 (d, *J*= 5,4Hz, 1H); 5,88 (s, 1H); 6,34 (s, 1H); 7,30 (d, *J*= 8,5 Hz, 2H); 7,38 (d, *J*= 8,5 Hz, 2H),

¹³C NMR (62,5 MHz, CDCl₃): δ 31,5; 34,7; 52,1; 73,2; 125,6; 126,0; 126,5; 138,5; 142,2; 150,9; 167,0.

3.3.1.8. 2-[hidroxi(4-metoxifenil)metil]prop-2-enoato de metila (H)

Tempo reacional: 30 dias; **Rend.:** 72%; **Característica:** sólido branco. **PF:** 60-63 °C –

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 2,93 (d, *J*= 5,2 Hz, 1H); 3,71 (s, 3H); 3,79 (s, 3H); 5,52 (d, *J*= 4,9 Hz, 1H); 5,85 (s, 1H); 6,32 (s, 1H); 6,87 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H); 7,28 (d, *J*= 8,6 Hz, 2H)

¹³C NMR (62,5 MHz, CDCl₃): δ 52,1; 55,5; 73,0; 114,0; 125,8; 128,1; 133,7; 142,4; 159,4; 170,0.

3.3.1.9. 2-[2H-1,3-benzodioxol-5-il(hidroxi)metil]prop-2-enoato de metila (I)

Tempo reacional: 30 dias; **Rend.:** 73%; **Característica:** óleo incolor.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 3,03 (d, *J*= 5,1Hz, 1H); 3,71 (s, 3H); 5,46 (d, *J*= 4,5 Hz, 1H); 5,85 (s, 1H); 5,93 (s, 2H); 6,31 (s, 1H); 6,84-6,73 (m, 3H).

¹³C NMR (62,5 MHz, CDCl₃): δ 51,9; 72,9; 101,0; 107,2; 108,1; 120,2; 125,8; 135,3; 142,0; 147,2; 147,7; 166,7.

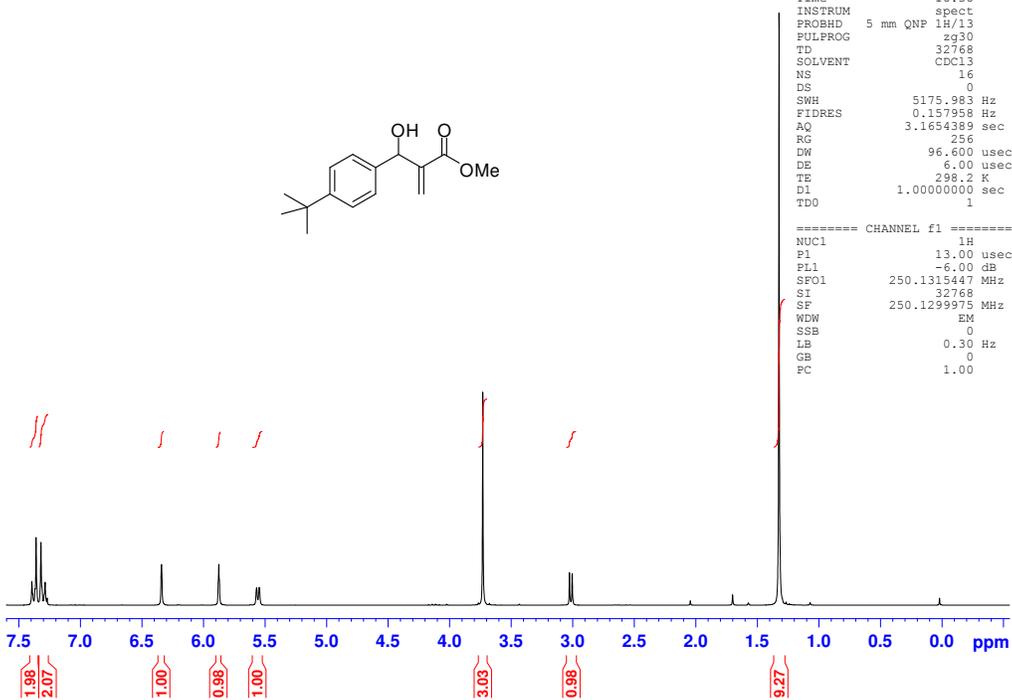
3.3.1.10. 2-[cicloexil(hidroxi)metil]prop-2-enoato de metila (J)

Tempo reacional: 20 dias; **Rend.:** 60%; **Característica:** óleo incolor.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 0,89-1,28 (m, 5H); 1,50-1,78 (m, 5H); 2,58 (d, *J*= 8,0 Hz, 1H); 3,77 (s, 3H); 4,07 (t, *J*= 7,6 Hz, 1H); 5,72 (s, 1H); 6,24 (s, 1H).

¹³C NMR (62,5 MHz, CDCl₃): δ 26,1; 26,3; 26,6; 28,5; 30,2; 42,6; 52,1; 77,5; 126,4; 141,2; 167,3.

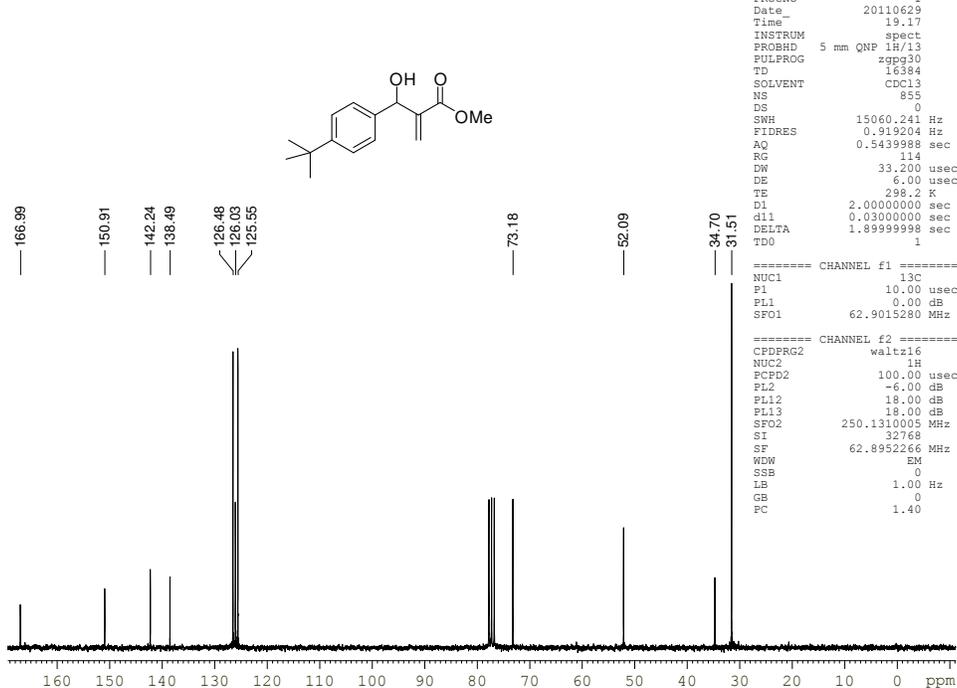
t-butyl CDC13 250MHz jun29mssH1



```
NAME jun29mssH1
EXPNO 1
PROCNO 1
Date_ 20110629
Time_ 18.38
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 0
SWH 5175.983 Hz
FIDRES 0.157958 Hz
AQ 3.1654389 sec
RG 256
DW 96.600 usec
DE 6.00 usec
TE 298.2 K
D1 1.00000000 sec
TD0 1
===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 13.00 usec
PL1 -6.00 dB
SFO1 250.1315447 MHz
SI 32768
SF 250.1299975 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00
```

Figura 43. Espectro de RMN de ^1H de G (250 MHz, CDCl_3).

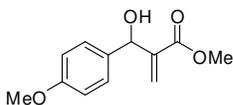
t-butyl CDC13 250MHz jun29mssC



```
NAME jun29mssC
EXPNO 1
PROCNO 1
Date_ 20110629
Time_ 19.17
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zgpg30
TD 16384
SOLVENT cdcl3
NS 855
DS 0
SWH 15060.241 Hz
FIDRES 0.1919204 Hz
AQ 0.5439988 sec
RG 114
DW 33.200 usec
DE 6.00 usec
TE 298.2 K
D1 2.00000000 sec
d11 0.03000000 sec
DELTA 1.89999998 sec
TD0 1
===== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 10.00 usec
PL1 0.00 dB
SFO1 62.9015280 MHz
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 100.00 usec
PL2 -6.00 dB
PL12 18.00 dB
PL13 18.00 dB
SFO2 250.1310005 MHz
SI 32768
SF 62.8952266 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40
```

Figura 44. Espectro de RMN de ^{13}C de G (62,5 MHz, CDCl_3).

p-metoxi CDC13 250 MHz mai31mssH1



```
NAME      mai31mssH1
EXPNO     1
PROCNO    1
Date_     20110531
Time      12.18
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm QNP 1H/13
PULPROG   zg30
TD         32768
SOLVENT   CDC13
NS         16
DS         0
SWH        5175.983 Hz
FIDRES     0.157958 Hz
AQ         3.1654389 sec
RG         645.1
DW         96.600 usec
DE         6.00 usec
TE         298.2 K
D1         1.00000000 sec
TD0        1
```

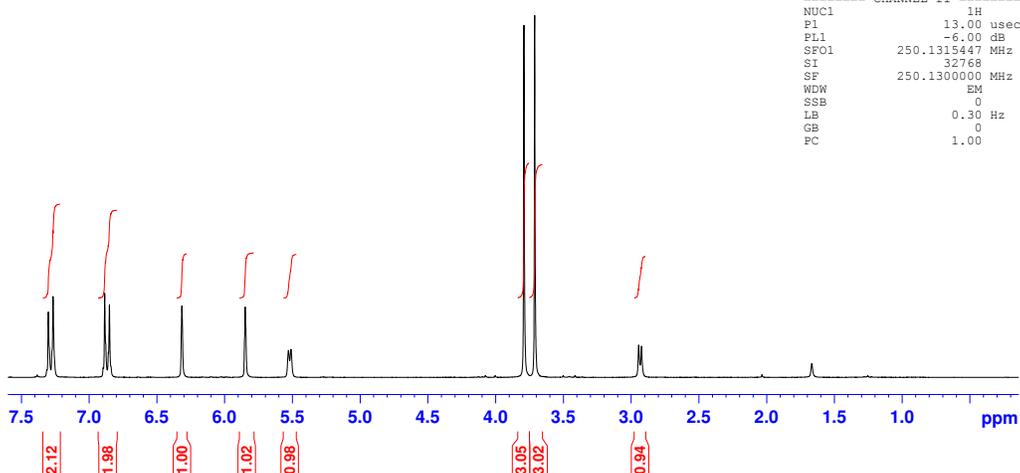
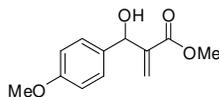


Figura 45. Espectro de RMN de ^1H de H (250 MHz, CDCl_3).

p-metoxi CDC13 250 MHz mai31mssC



```
NAME      mai31mssC
EXPNO     1
PROCNO    1
Date_     20110531
Time      13.04
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm QNP 1H/13
PULPROG   zgpg30
TD         15384
SOLVENT   CDC13
NS         1024
DS         0
SWH        15060.241 Hz
FIDRES     0.919204 Hz
AQ         0.5439988 sec
RG         406.4
DW         33.200 usec
DE         6.00 usec
TE         298.2 K
D1         2.00000000 sec
d11        0.03000000 sec
DELTA      1.89999998 sec
TD0        1
```

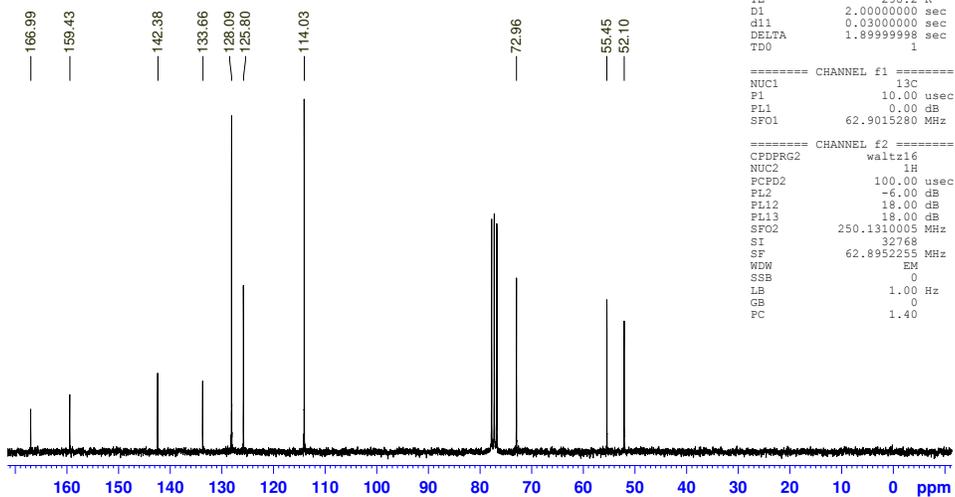


Figura 46. Espectro de RMN de ^{13}C de H (62,5 MHz, CDCl_3).

piperonal CDCl₃/ 250 MHz jan141jmH

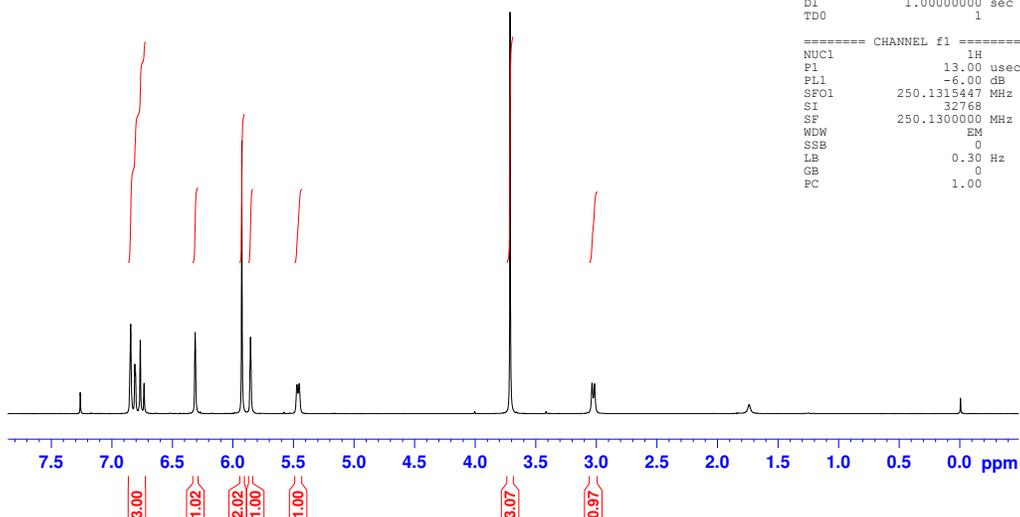
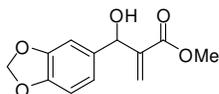


Figura 47. Espectro de RMN de ¹H de I (250 MHz, CDCl₃).

piperonal CDCl₃/ 250 MHz jan141jmC2

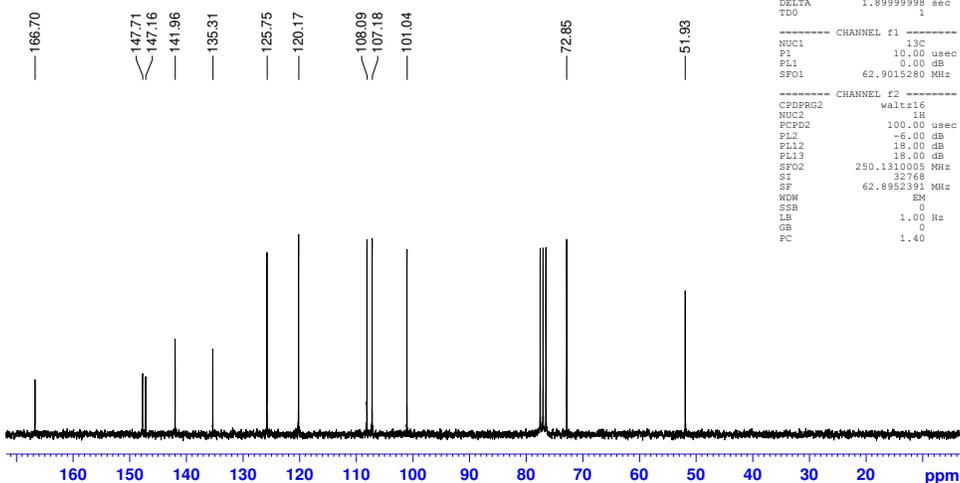
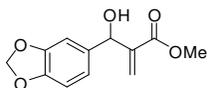
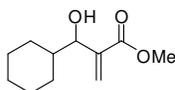


Figura 48. Espectro de RMN de ¹³C de I (62,5 MHz, CDCl₃).

Cicloexil CDCl3 250MHz jun29mssH



```
NAME      jun29mssH
EXPNO     1
PROCNO    1
Date_     20110629
Time      18.32
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm QNP 1H/13
PULPROG   zg30
TD         32768
SOLVENT   CDCl3
NS         16
DS         0
SWH        5175.983 Hz
FIDRES     0.157958 Hz
AQ         3.1654389 sec
RG         322.5
DW         96.600 usec
DE         6.00 usec
TE         298.2 K
D1         1.0000000 sec
TDO        1
```

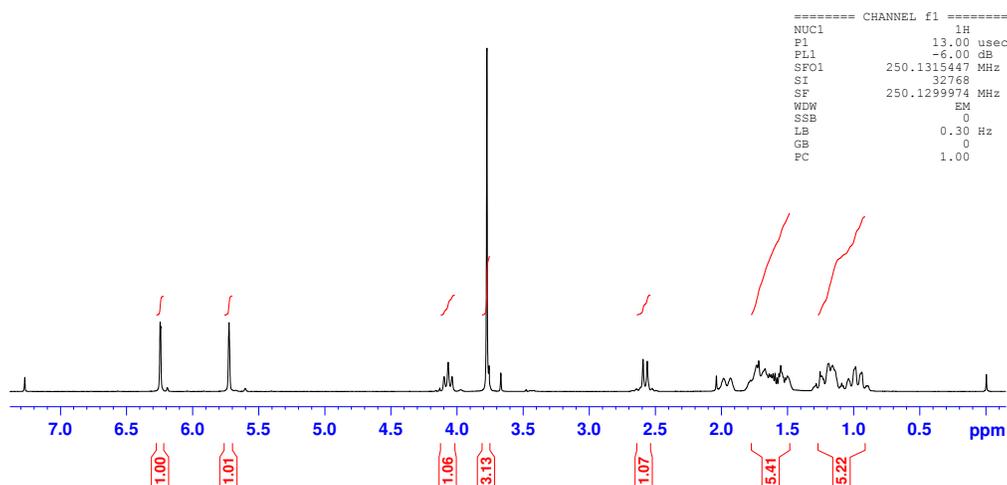
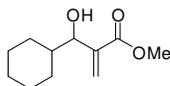


Figura 49. Espectro de RMN de ^1H de J (250 MHz, CDCl_3).

Cicloexil CDCl3 250MHz jun30mssC1



```
NAME      jun30mssC1
EXPNO     1
PROCNO    1
Date_     20110630
Time      8.47
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm QNP 1H/13
PULPROG   zgpg30
TD         16384
SOLVENT   CDCl3
NS         2208
DS         0
SWH        15060.241 Hz
FIDRES     0.919204 Hz
AQ         0.5429988 sec
RG         574.7
DW         33.200 usec
DE         6.00 usec
TE         298.2 K
D1         2.0000000 sec
d11        0.0300000 sec
DELTA     1.89999998 sec
TDO        1
```

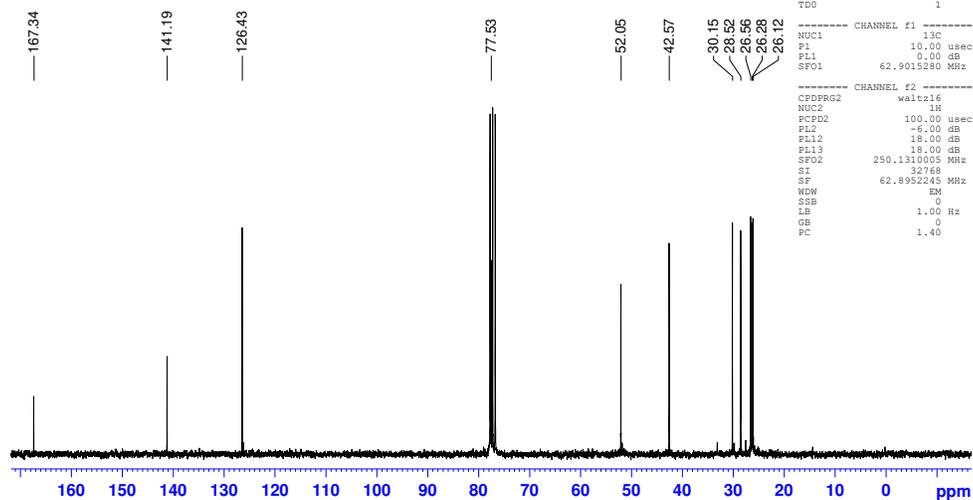
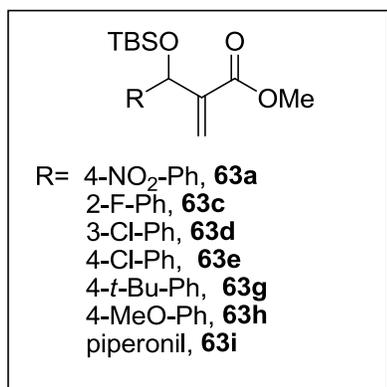


Figura 50. Espectro de RMN de ^{13}C de J (62,5 MHz, CDCl_3).

3.3.2. Procedimento geral de preparação dos adutos de MBH Sililados (63a-i).



A um balão de tamanho apropriado contendo o aduto de Baylis-Hillman, em diclorometano anidro (5mL/mmol de aduto), foi adicionada trietilamina (1,5 equiv). O sistema foi resfriado em banho de gelo, seguida da adição, gota-a-gota, do triflato de *tert*-butildimetil-silano (1,2 equiv.). O sistema foi mantido sob agitação por 30 min, período em que se constatou o final da reação. Em seguida, o meio reacional foi diluído com água e extraído com acetato de etila (3x). A fase orgânica foi reunida, lavada com salmoura, seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob vácuo. O resíduo obtido foi purificado por coluna cromatografia (Hexano/Acetato de etila 10%), fornecendo o produto sililado (**63a-i**) correspondente.

3.3.2.1. 2-[[*tert*-butildimetilsilil]oxi](4-nitrofenil)metil]prop-2-enoato de metila (**63a**)

Rend.: 97% ; **Característica:** óleo amarelo; **¹H NMR (250 MHz, CDCl₃):** δ – 0,09 (s, 3H); - 0,05 (s, 3H); 0,86 (s, 9H); 3,67 (s, 3H); 5,66 (s, 1H); 6,14 (s, 1H); 6,30 (s, 1H); 7,54 (d, *J*= 8,5 Hz); 8,13 (d, *J*= 8,5 Hz, 2H).

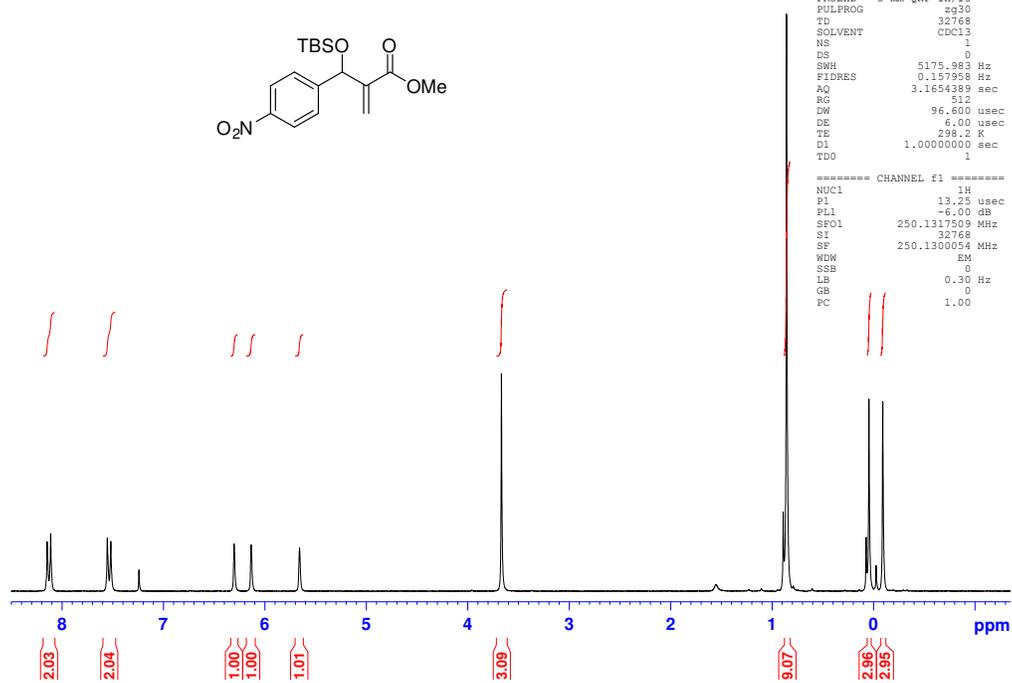
¹³C NMR (62,5 MHz, CDCl₃): δ -4,8; -4,7; 18,4; 25,8; 52,0; 72,1; 123,7; 125,3; 127,9; 143,1; 147,5; 150,4; 166,1.

3.3.2.2. 2-[[*tert*-butildimetilsilil]oxi](2-fluorfenil)metil]prop-2-enoato de metila (**63c**)

Rend.: 94%; **Característica:** óleo incolor; **¹H NMR (250 MHz, CDCl₃):** δ – 0,10 (s, 3H); - 0,08 (s, 3H); 0,87 (s, 9H); 3,67 (s, 3H); 5,94 (s, 1H); 6,06 (s, 1H); 6,33 (s, 1H); 6,96-7,11 (m, 2H); 7,18-7,26 (m, 1H), 7,35 (td, *J*= 1,68, 7,45 e 13,28 Hz, 1H).

¹³C NMR (62,5 MHz, CDCl₃): δ -5,0; -4,9; 18,3; 25,9; 51,9; 66,1 (d, *J*=3,4 Hz); 115,4 (d, *J*=22,4 Hz); 124,1 (d, *J*= 3,5 Hz); 125,0; 129,1; 129,2 (d, *J*= 5,4 Hz) 129,4; 129,8 (d, *J*= 13,5 Hz); 143,0; 160,0 (d, *J*= 247,4 Hz); 166,3.

4-NO2 - TBS CDCL3 - mai27jtmH5



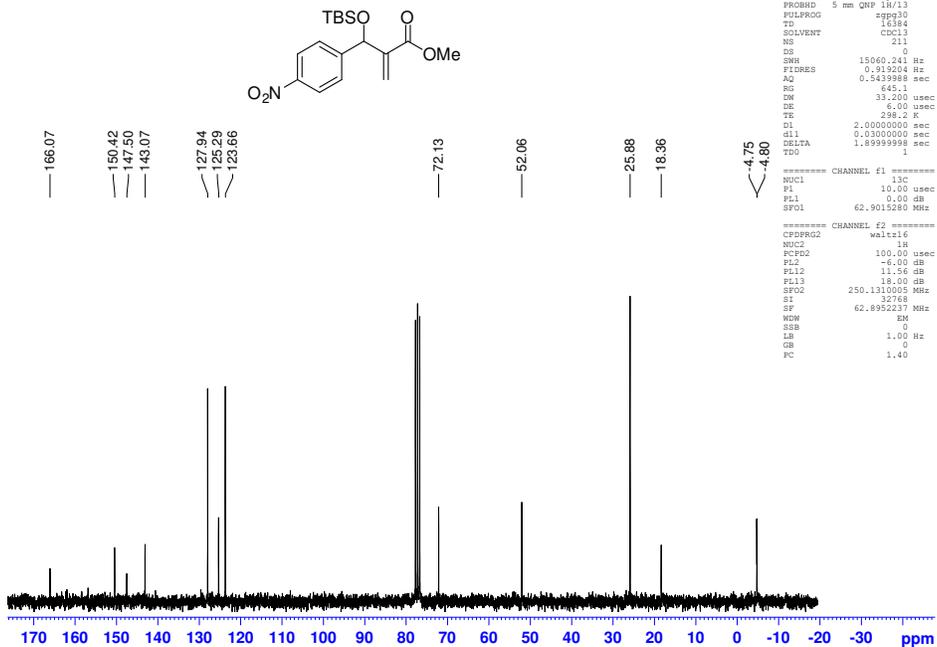
```

NAME      mai27jtmH5
EXPNO    1
PROCNO   1
Date_    20120527
Time     9.25
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm QNP 1H/13
PULPROG  zg30
TD       32768
SOLVENT  CDCL3
NS       1
DS       0
SWH      5175.983 Hz
FIDRES   0.157958 Hz
AQ       3.1654369 sec
RG       512
DW       96.600 usec
DE       6.00 usec
TE       298.2 K
D1       1.00000000 sec
TDO      1
===== CHANNEL f1 =====
NUC1     1H
P1       13.25 usec
PL1      -6.00 dB
SFO1    250.1317509 MHz
SI       32768
SF       250.1300054 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       0.30 Hz
GB       0
PC       1.00

```

Figura 51. Espectro de RMN de ^1H de **63a** (250 MHz, CDCl_3).

4-NO2 - TBS CDCL3 - mai27jtmC5



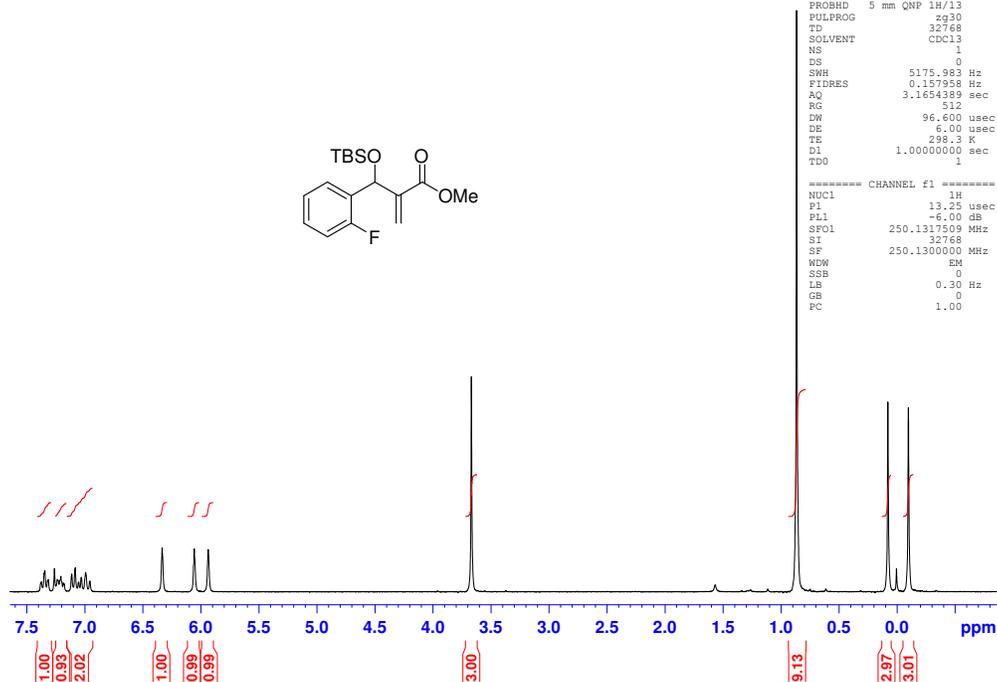
```

NAME      mai27jtmC5
EXPNO    1
PROCNO   1
Date_    20120527
Time     9.44
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm QNP 1H/13
PULPROG  zgpg30
TD       16384
SOLVENT  CDCL3
NS       0
DS       0
SWH      15060.241 Hz
FIDRES   0.919204 Hz
AQ       0.5439988 sec
RG       645.1
DW       33.200 usec
DE       6.00 usec
TE       298.2 K
D1       2.00000000 sec
d11      0.03000000 sec
DELTA    1.89999998 sec
TDO      1
===== CHANNEL f1 =====
NUC1     13C
P1       10.00 usec
PL1      0.00 dB
SFO1    62.9013280 MHz
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2  waltz16
NUC2     1H
PCPD2    100.00 usec
PL2      -6.00 dB
PL12     11.56 dB
PL13     18.00 dB
SFO2    250.1310005 MHz
SI       32768
SF       62.8952237 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       1.00 Hz
GB       0
PC       1.40

```

Figura 52. Espectro de RMN de ^{13}C de **63a** (62,5 MHz, CDCl_3).

2-F - TBS CDCL3 - mai27jtmH4

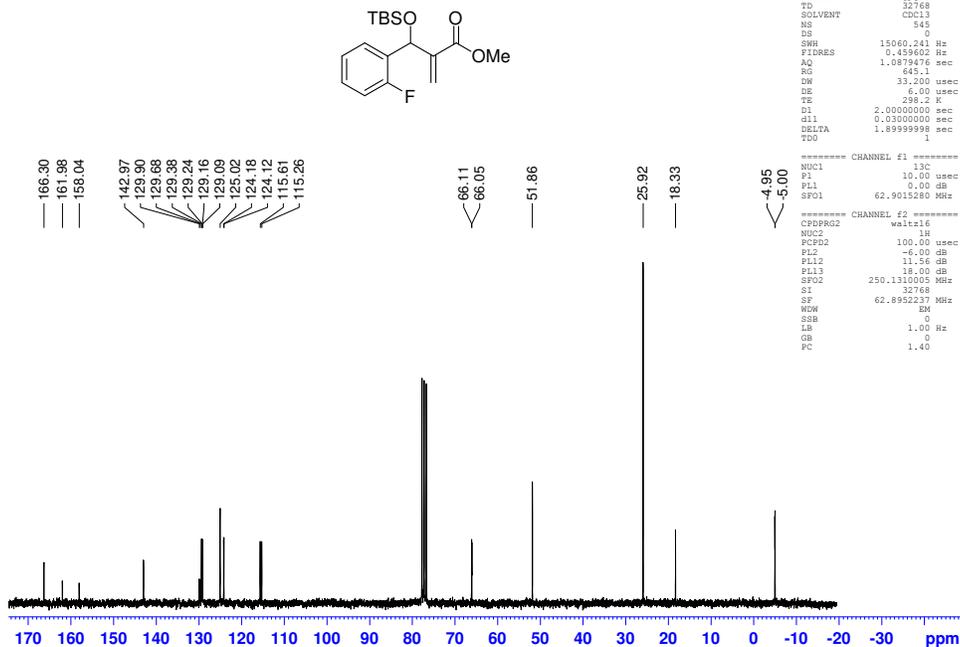


```

NAME      mai27jtmH4
EXPNO    1
PROCNO   1
Date_    20120527
Time     9.23
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm QNP 1H/13
PULPROG  zg30
TD       32768
SOLVENT  CDCl3
NS       1
DS       0
SWH      5175.983 Hz
FIDRES   0.157928 Hz
AQ       3.1654389 sec
RG       512
DW       96.600 usec
DE       6.00 usec
TE       298.2 K
D1       1.00000000 sec
TDO      1
===== CHANNEL f1 =====
NUC1     1H
P1       13.25 usec
PL1      -6.00 dB
SFO1    250.1317509 MHz
SI       32768
SF       250.1300000 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       0.30 Hz
GB       0
PC       1.00
    
```

Figura 53. Espectro de RMN de ^1H de **63c** (250 MHz, CDCl_3).

2-fluor tbs - cdc13 - jun13jtmC6



```

NAME      jun13jtmC6
EXPNO    1
PROCNO   1
Date_    20120613
Time     21.15
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm QNP 1H/13
PULPROG  zgpg30
TD       32768
SOLVENT  CDCl3
NS       545
DS       0
SWH      15060.241 Hz
FIDRES   0.459602 Hz
AQ       1.0879476 sec
RG       645.1
DW       33.200 usec
DE       6.00 usec
TE       298.2 K
D1       2.00000000 sec
d11      0.03000000 sec
DELTA    1.89999998 sec
TDO      1
===== CHANNEL f1 =====
NUC1     13C
P1       10.00 usec
PL1      0.00 dB
SFO1    62.9015280 MHz
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2  waltz16
NUC2     1H
PCPD2    100.00 usec
PL2      -6.00 dB
PL12     11.56 dB
PL13     18.00 dB
SFO2    250.1310005 MHz
SI       32768
SF       62.8952237 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       1.00 Hz
GB       0
PC       1.40
    
```

Figura 54. Espectro de RMN de ^{13}C de **63c** (62,5 MHz, CDCl_3).

3.3.2.3. 2-[[[(terc-butildimetilsilil)oxi](3-clorofenil)metil]prop-2-enoato de metila (63d)

Rend.: 99%; **Característica:** óleo incolor; **RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3):** δ -0,07 (s, 3H); 0,06 (s, 3H); 0,88 (s, 9H); 3,70 (s, 3H); 5,54 (s, 1H); 6,19 (s, 1H); 6,43 (s, 1H); 7,23 (m, 3H); 7,34 (s, 1H).

RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3): δ -5,0; 18,1; 25,7; 71,9; 125,1; 127,0; 127,7; 129,4; 134,0; 142,6; 144,4; 170,1.

3.3.2.4. 2-[[[(terc-butildimetilsilil)oxi](4-clorofenil)metil]prop-2-enoato de metila (63e)

Rend.: 87%; **Característica:** óleo incolor; **RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3):** δ -0,09 (s, 3H); 0,05 (s, 3H); 0,87 (s, 9H); 3,68 (s, 3H); 5,57 (s, 1H); 6,08 (s, 1H); 6,25 (s, 1H); 7,23-7,32 (m, 4H).

RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3): δ -4,8; -4,7; 18,4; 25,9; 51,9; 72,3; 124,2; 128,5; 128,6; 133,3; 141,6; 143,8; 166,4.

3.3.2.5. 2-[[[(terc-butildimetilsilil)oxi](4-terc-butilfenil)metil]prop-2-enoato de metila (63g)

Rend.: 99%; **Característica:** óleo incolor; **RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3):** δ -0,09 (s, 3H); 0,06 (s, 3H); 0,89 (s, 9H); 1,31 (s, 9H); 3,69 (s, 3H); 5,62 (s, 1H); 6,07 (s, 1H); 6,24 (s, 1H); 7,28 (s, 4H).

RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3): δ -4,8; -4,7; 18,4; 26,0; 31,6; 34,7; 51,8; 72,6; 123,9; 125,1; 126,8; 139,8; 144,4; 150,3; 166,7.

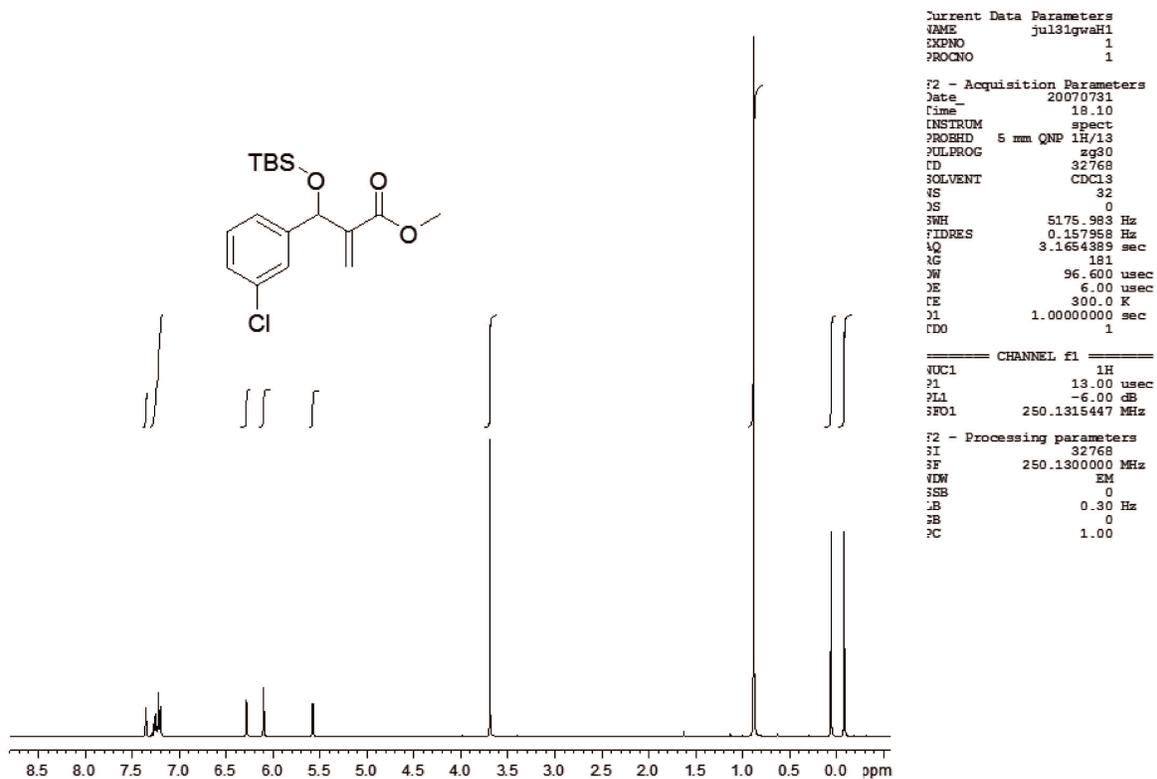


Figura 55. Espectro de RMN de ^1H de **63d** (250 MHz, CDCl_3).

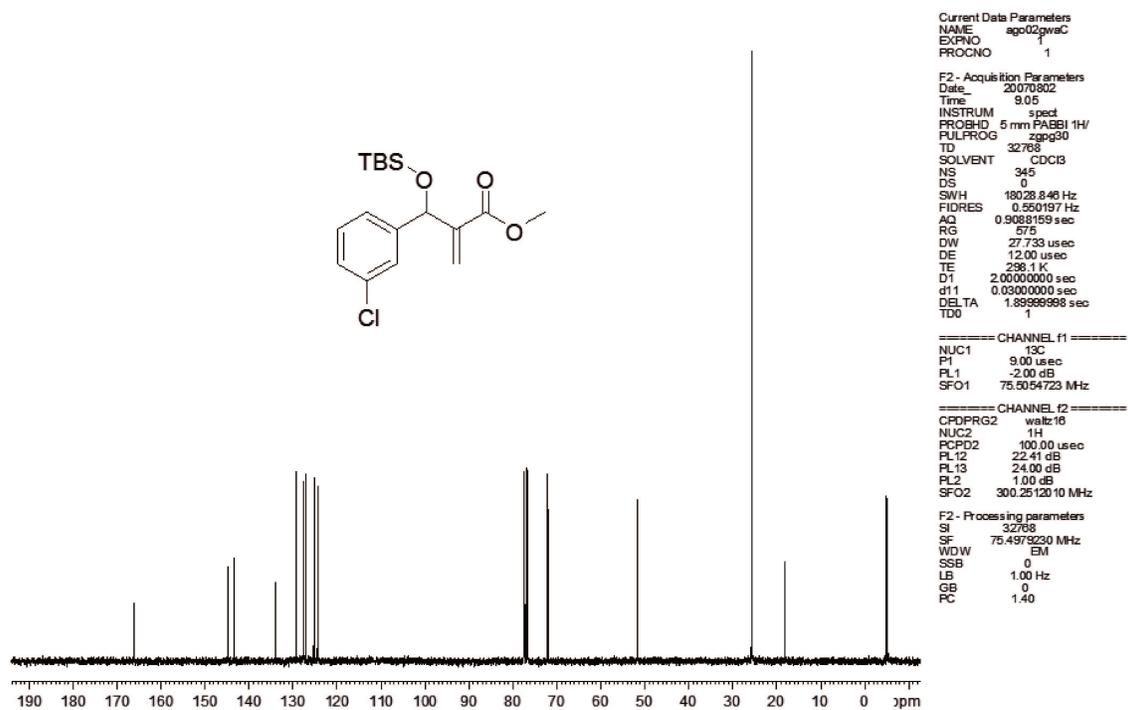
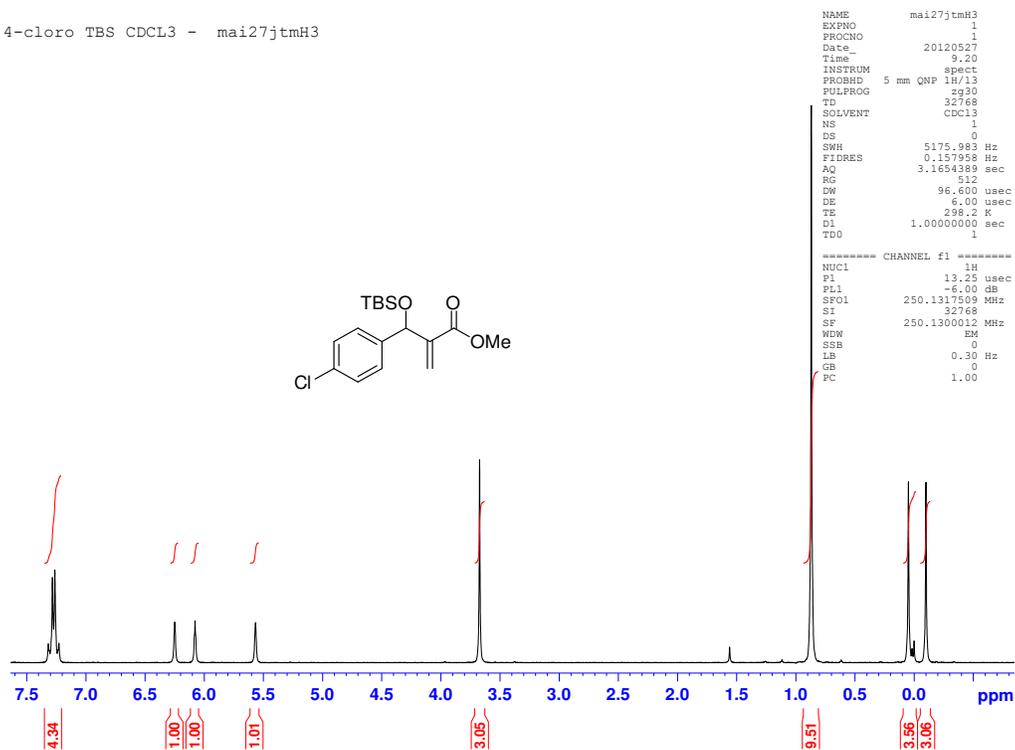


Figura 56. Espectro de RMN de ^{13}C de **63d** (62,5 MHz, CDCl_3).

4-cloro TBS CDCL3 - mai27jtmH3

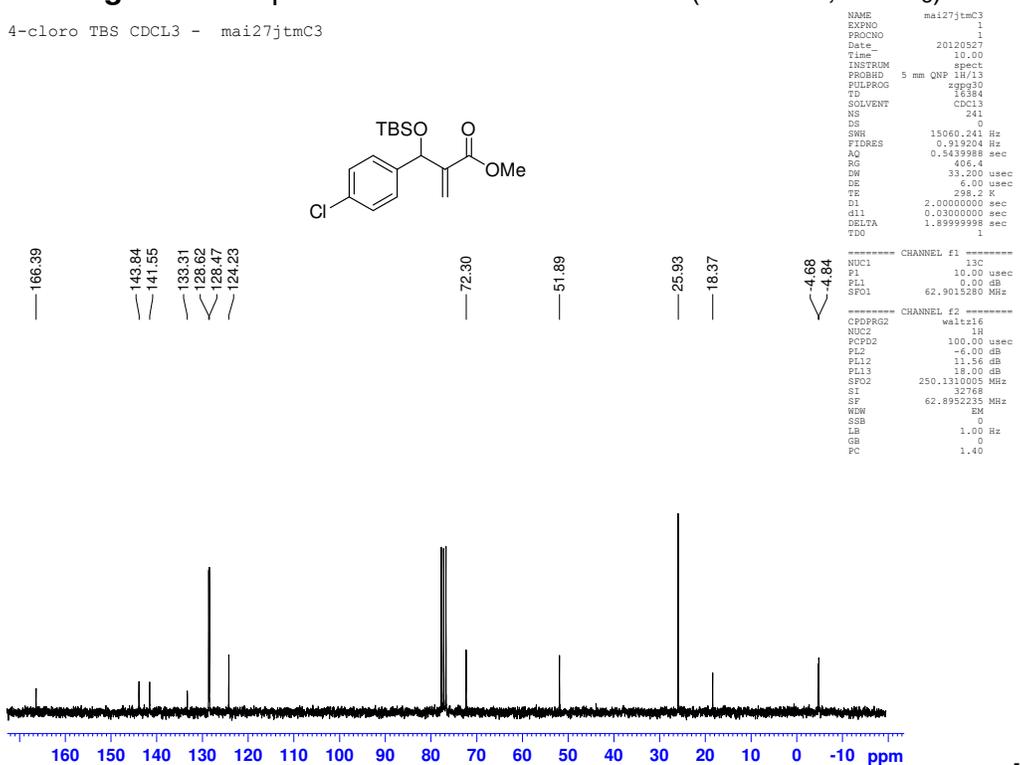


```

NAME          mai27jtmH3
EXPNO         1
PROCNO        1
Date_         20120527
Time         9.20
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm QNP 1H/13
PULPROG       zgpg30
TD            32768
SOLVENT       CDCL3
NS            1
DS            0
SWH           5175.983 Hz
FIDRES        0.157958 Hz
AQ            3.1584389 sec
RG            512
DW            96.600 usec
DE            6.00 usec
TE            298.2 K
D1            1.00000000 sec
D11           1
D12           1
D13           1
D14           1
D15           1
D16           1
D17           1
D18           1
D19           1
D20           1
D21           1
D22           1
D23           1
D24           1
D25           1
D26           1
D27           1
D28           1
D29           1
D30           1
===== CHANNEL f1 =====
NUC1          1H
P1            13.25 usec
PL1           -6.00 dB
SFO1         250.1311509 MHz
SI            32768
SF           250.1300012 MHz
WDW           EM
SSB           0
LB            0.30 Hz
GB            0
PC            1.00
  
```

Figura 57. Espectro de RMN de ^1H de **63e** (250 MHz, CDCl_3).

4-cloro TBS CDCL3 - mai27jtmC3



```

NAME          mai27jtmC3
EXPNO         1
PROCNO        1
Date_         20120527
Time         10.00
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm QNP 1H/13
PULPROG       zgpg30
TD            15384
SOLVENT       CDCL3
NS            241
DS            0
SWH           15060.241 Hz
FIDRES        0.919204 Hz
AQ            0.343998 sec
RG            406.4
DW            33.200 usec
DE            6.00 usec
TE            298.2 K
D1            2.00000000 sec
d11           0.03000000 sec
DELTA         1.89999998 sec
TDO           1
===== CHANNEL f1 =====
NUC1          13C
P1            10.00 usec
PL1           0.00 dB
SFO1         62.9015280 MHz
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2       waltz16
NUC2          1H
PCPD2         100.00 usec
PL2           -6.00 dB
PL12          11.56 dB
PL13          18.00 dB
SFO2         250.1310005 MHz
SI            32768
SF           62.8952235 MHz
WDW           EM
SSB           0
LB            1.00 Hz
GB            0
PC            1.40
  
```

Figura 58. Espectro de RMN de ^{13}C de **63e** (62,5 MHz, CDCl_3).

t-butil tbs - cdcl3 - jun13jtmH4

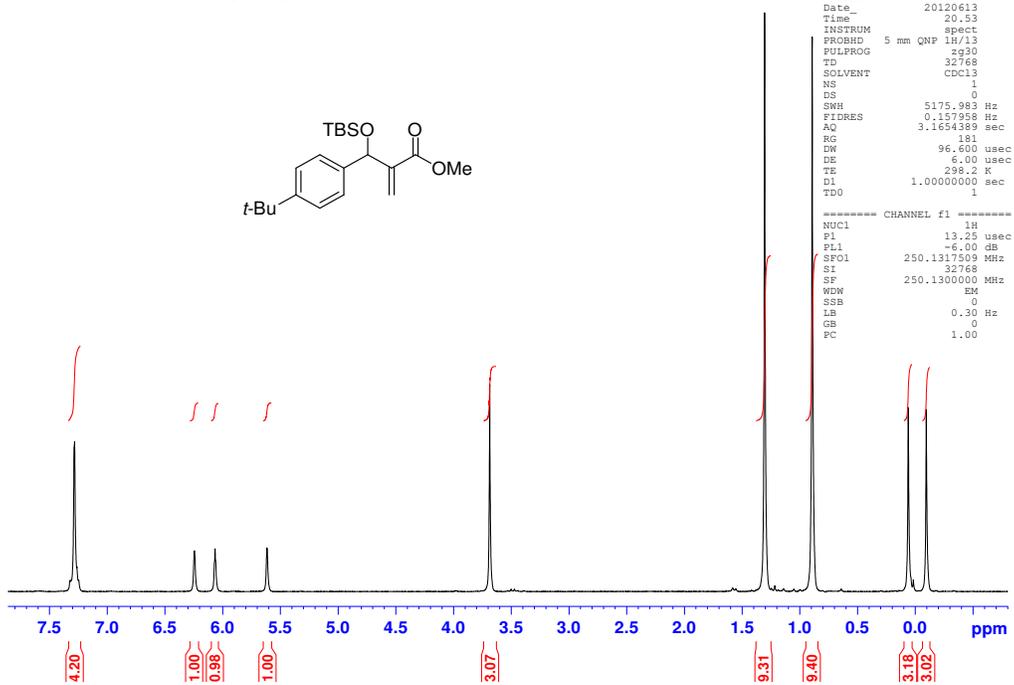


Figura 59. Espectro de RMN de ^1H de **63g** (250 MHz, CDCl_3).

t-butil tbs - cdcl3 - jun13jtmC4

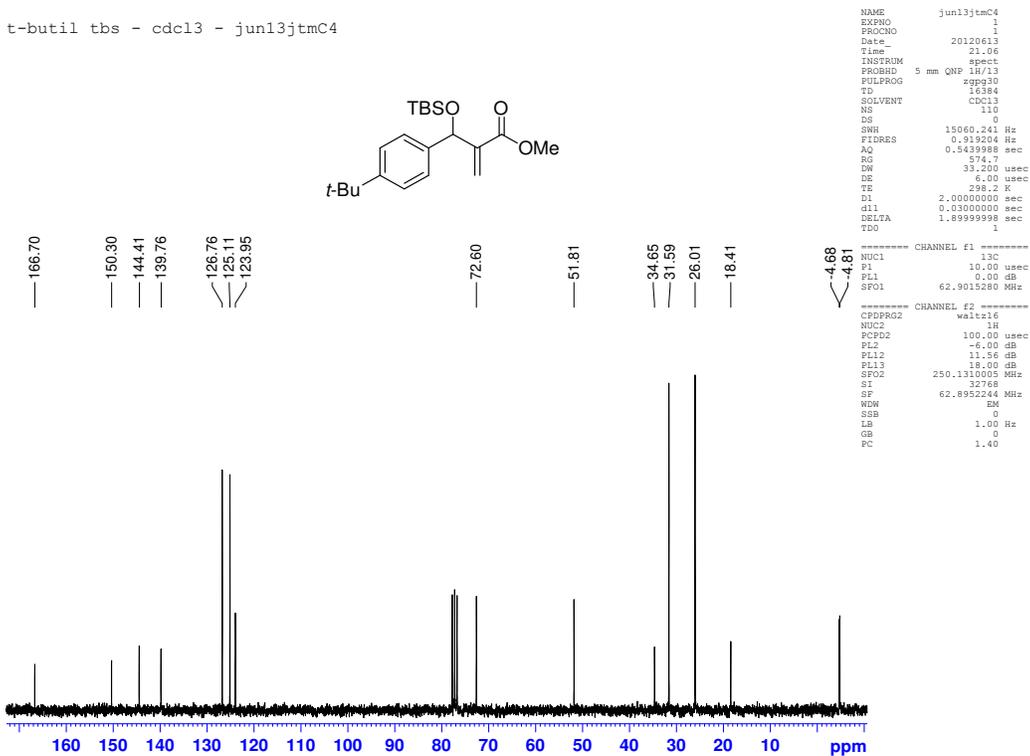


Figura 60. Espectro de RMN de ^{13}C de **63g** (62,5 MHz, CDCl_3).

3.3.2.6. 2-[[*tert*-butildimetilsilil]oxi](4-metoxifenil)metil}prop-2-enoato de metila (63h)

Rend.: 99%; **Característica:** óleo incolor

RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3): δ -0,09 (s, 3H); 0,06 (s, 3H); 0,89 (s, 9H); 3,79 (s, 3H); 5,52 (s, 1H); 6,11 (s, 1H); 6,35 (s, 1H); 6,82 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H); 7,25 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H).

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ -5,1; -4,9; 18,1; 25,7; 55,2; 72,4; 113,5; 126,0; 128,1; 134,2; 143,1; 158,9; 170,1.

3.3.2.7. 2-{2H-1,3-benzodioxol-5-il[[*tert*-butildimetilsilil]oxi]metil}prop-2-enoato de metila (63i)

Rend.: 99% **Característica:** óleo incolor

RMN de ^1H (250 MHz, CDCl_3): δ -0,11 (s, 3H); 0,03 (s, 3H); 0,86 (s, 9H); 3,66 (s, 3H); 5,50 (s, 1H); 5,89 (s, 2H); 6,03 (s, 1H), 6,20 (s, 1H); 6,67-6,70 (m, 1H); 6,80-6,82 (m, 2H).

RMN de ^{13}C (62,5 MHz, CDCl_3): δ -4,8; -4,5; 18,4; 26,0; 51,8; 72,6; 101,1; 107,6; 107,9; 120,8; 123,7; 136,9; 144,2; 147,0; 147,6; 166,6.

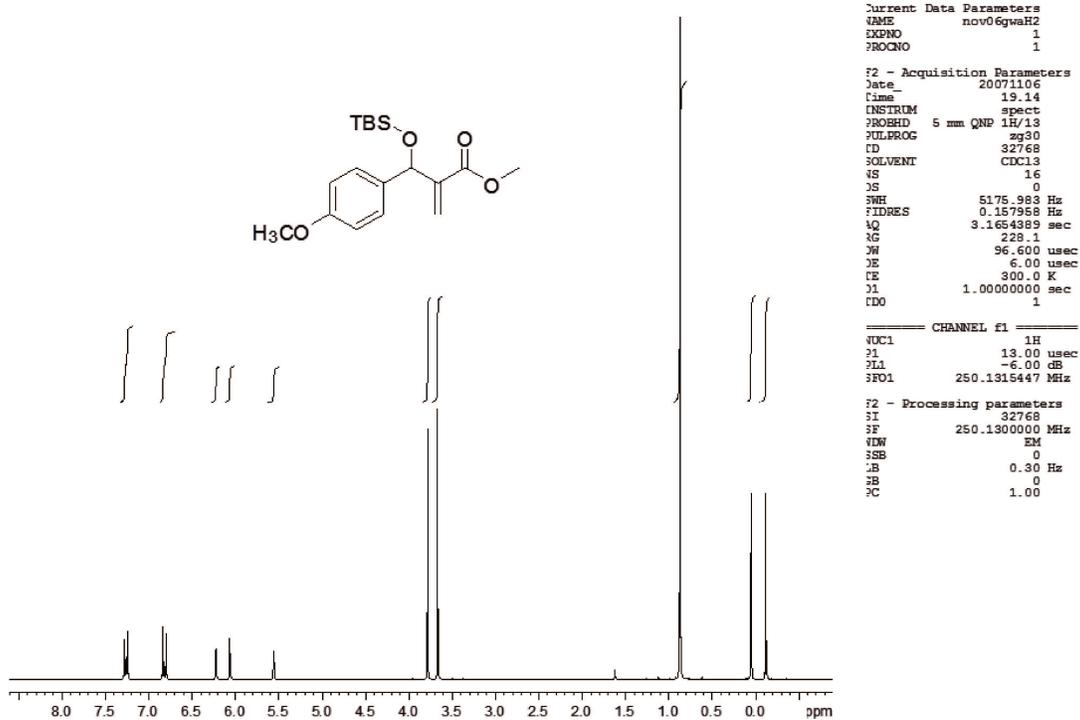


Figura 61. Espectro de RMN de ^1H de **63h** (250 MHz, CDCl_3).

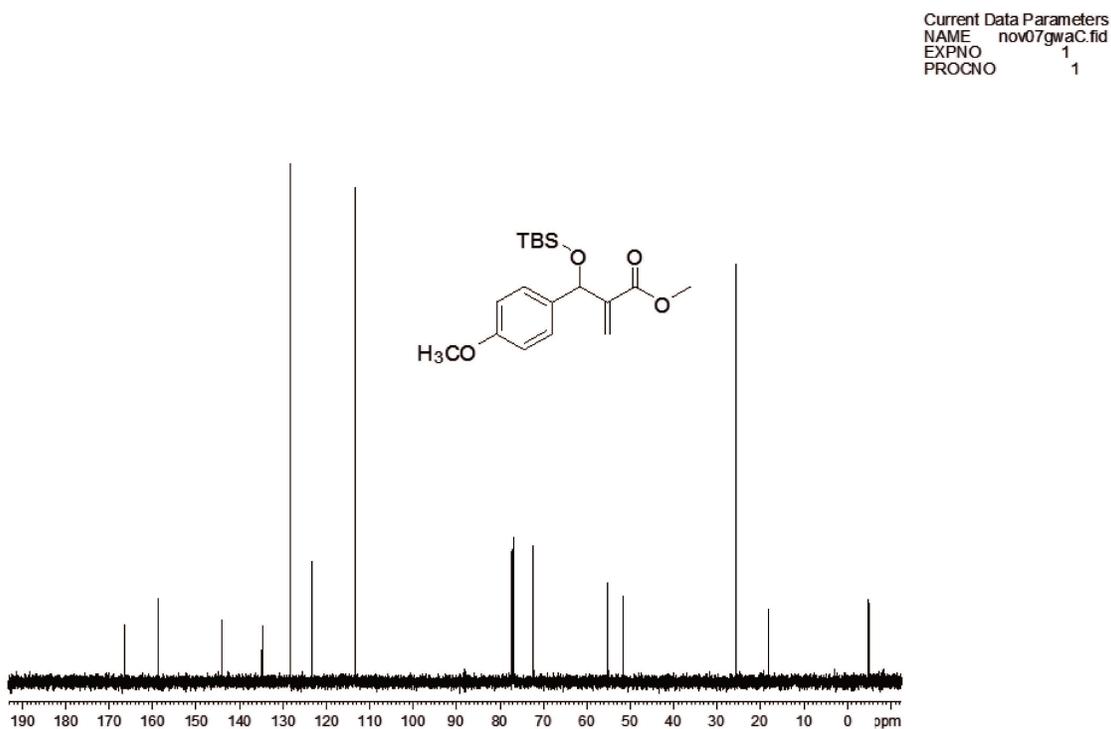
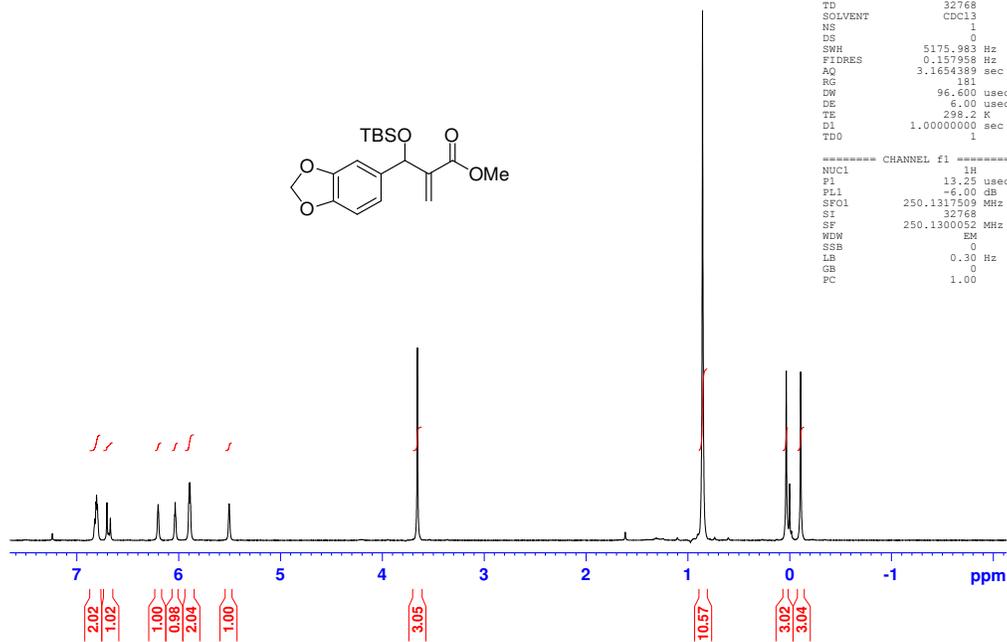


Figura 62. Espectro de RMN de ^{13}C de **63h** (125 MHz, CDCl_3).

piperonal-TBS - CDCL3 - jul04jtmH2

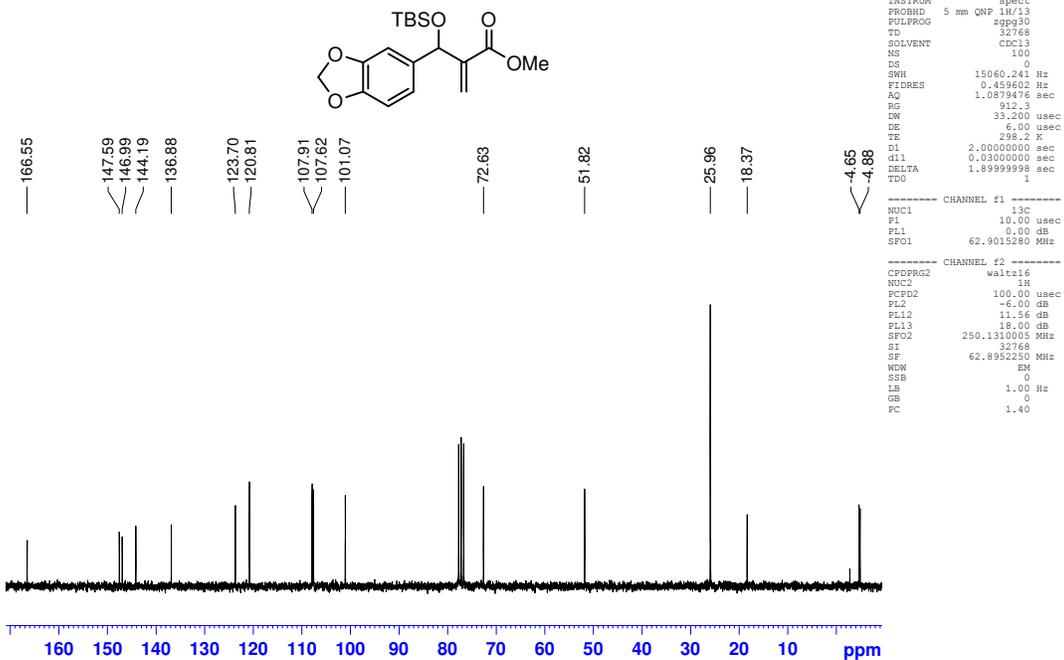


```

NAME          jul04jtmH2
EXPNO         1
PROCNO        1
Date_         20120704
Time          20.07
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm QNP 1H/13
PULPROG       zg30
TD            32768
SOLVENT       CDCL3
NS            1
DS            0
SWH           5175.983 Hz
FIDRES        0.157958 Hz
AQ            3.1654389 sec
RG            181
DW            96.600 usec
DE            6.00 usec
TE            298.2 K
D1            1.00000000 sec
TDO           1
  
```

Figura 63. Espectro de RMN de ^1H de **63i** (250 MHz, CDCl_3).

piperonal-TBS - CDCL3 - jul04jtmC2

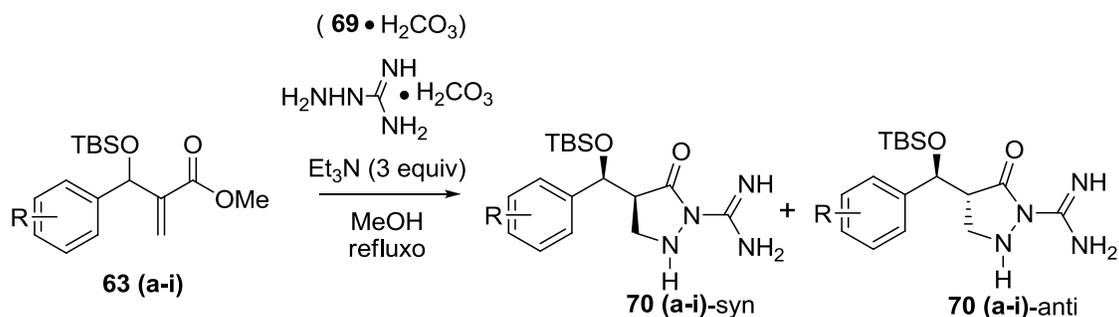


```

NAME          jul04jtmC2
EXPNO         1
PROCNO        1
Date_         20120704
Time          20.17
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm QNP 1H/13
PULPROG       zgpg30
TD            32768
SOLVENT       CDCL3
NS            100
DS            0
SWH           15060.241 Hz
FIDRES        0.459602 Hz
AQ            1.0579476 sec
RG            912.3
DW            33.200 usec
DE            6.00 usec
TE            298.2 K
D1            2.00000000 sec
d11           0.03000000 sec
DELTA        1.89999998 sec
TDO           1
  
```

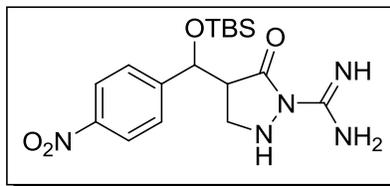
Figura 64. Espectro de RMN de ^{13}C de **63i** (62,5 MHz, CDCl_3).

3.3.3. Procedimento geral de preparação das pirazolidin-5-onas siliadas (70a-i)



A uma solução do aduto siliado **63** (1,0 mmol) em metanol (15 mL), foram adicionados trietilamina (3 mmol) e o carbonato de **69** (1,2 mmol). A mistura foi mantida sob agitação em refluxo por três hora, periodo em que se observou o total consumo do material de partida. Em seguida, o solvente foi evaporado e o sólido obtido foi purificado por coluna cromatografica de sílica flash (CHCl₃/MeOH 9:1) fornecendo a respectiva pirazolidinona. (**70a-i**).

3.3.2.1. 4-[[[(terc-butildimetilsilil)oxi](4-nitrofenil)metil]-5-oxopirazolidina-1-carboximidamida (70a)



Rendimento: 83%. **Característica:** sólido amarelo.

¹H NMR (250 MHz, MeOH - d₄/DMSO-d₆): δ Minoritário: 0,03 (s, 3H); 0,18 (s, 3H); 0,98 (s, 9H); 3,01-3,08 (m, 1H); 3,47 (dd, *J* = 12,6 e 5,6 Hz, 1H); 3,70 (dd, *J* = 12,5 e 6,8 Hz, 1H); 5,44 (d, *J* = 5,0Hz, 1H); 7,70 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H); 8,23 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H); Majoritário: -0,04 (s, 3H); 0,16 (s, 3H); 0,95 (s, 9H); 2,82-2,90 (m, 1H); 3,32 (m, 1H); 3,78 (dd, *J* = 11,8 e 10,4 Hz, 1H); 5,70 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H); 7,71 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H); 8,30 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H).

¹³C NMR (62,5 MHz, MeOH - d₄): δ. -4,9; -4,5; 19,2; 26,4; 26,6; 51,0; 52,3; 74,0; 124,1; 124,6; 128,6; 128,6; 148,9; 149,1; 149,9; 152,1; 162,6; 163,3; 178,4.

IV (KBr): 3407, 2954, 1652, 1600, 1521, 1488 cm⁻¹.

HRMS (ESI) calcd para C₁₇H₂₈N₅O₄Si: 394,1911 [M+H]⁺; Encontrada: 394,1934

jtm - 113 - MeOH/DMSO - nov09jtmH3

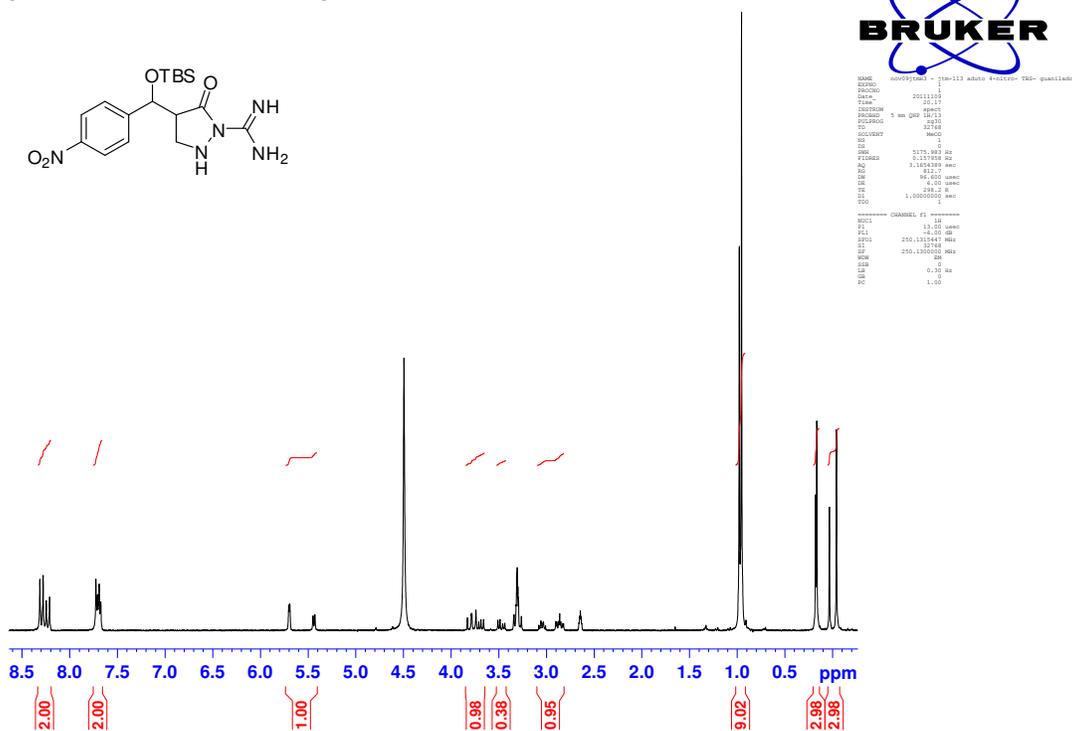


Figura 65. Espectro de RMN de ^1H de **70a** (250 MHz, MeOH - d₄/DMSO-d₆).

jtm - 113 - MeOH - jan25jtmC1

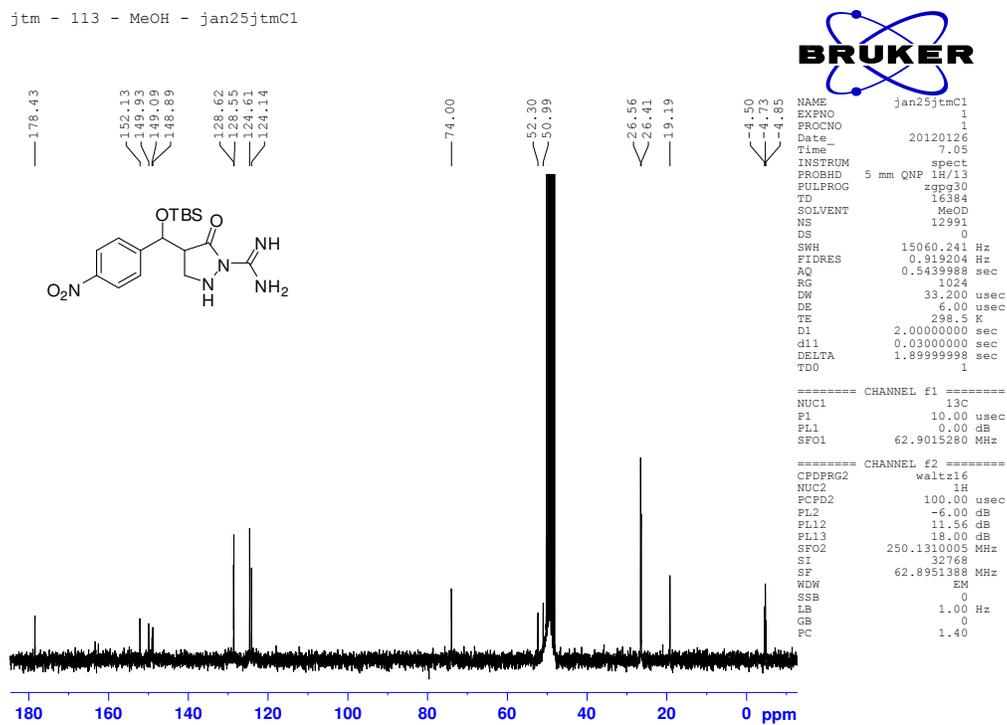
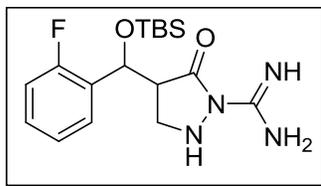


Figura 66. Espectro de RMN de ^{13}C de **70a** (62,5 MHz, MeOH - d₄).

3.3.2.2. 4-[[*tert*-butildimetilsilil]oxi](2-fluorofenil)metil]-5-oxopirazolidina-1-carboximidamida (70c)



Rendimento: 81%. **Característica:** Sólido branco

¹H NMR (250 MHz, MeOH - d₄): δ -0,11 (s, 3H); 0,10 (s, 3H); 0,90 (s, 9H); 2,80-2,88 (m, 1H); 3,33-3,38 (m, 1H); 3,79 (dd, *J* = 12,0 e 9,4 Hz, 1H); 5,84 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H); 7,03-7,11 (m, 1H); 7,18-7,23 (m, 1H); 7,28-7,35 (m, 1H); 7,56 (td, *J* = 7,4 e 1,5 Hz, 1H).

¹³C NMR (62,5 MHz, MeOH - d₄): δ -4,8; -4,6; 19,2; 26,6; 49,4; 68,3; 116,4 (d, *J* = 21,6 Hz); 125,2 (d, 3,4 Hz); 129,7 (d, *J* = 4,4 Hz); 130,4 (d, *J* = 7,8 Hz); 131,2 (d, *J* = 13,8 Hz); 160,5 (d, *J* = 244,9 Hz); 163,2; 178,3.

IV (KBr): 3411, 2955, 1667, 1615 cm⁻¹.

HRMS (ESI) calcd para C₁₇H₂₇FN₄O₂Si: 367,1966 [M+H]⁺. Encontrada: 367,1960

jtm-128-fração 9 - MeOD - jan11jtmH1

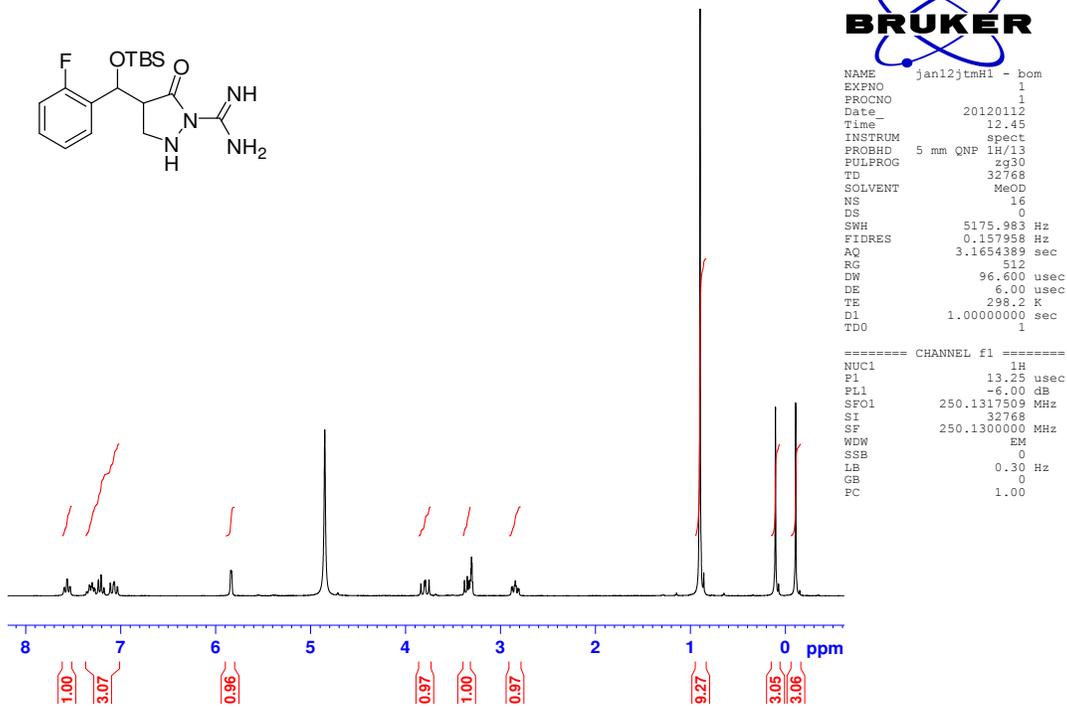


Figura 67. Espectro de RMN de ^1H de **70c** (250 MHz, MeOH - d4).

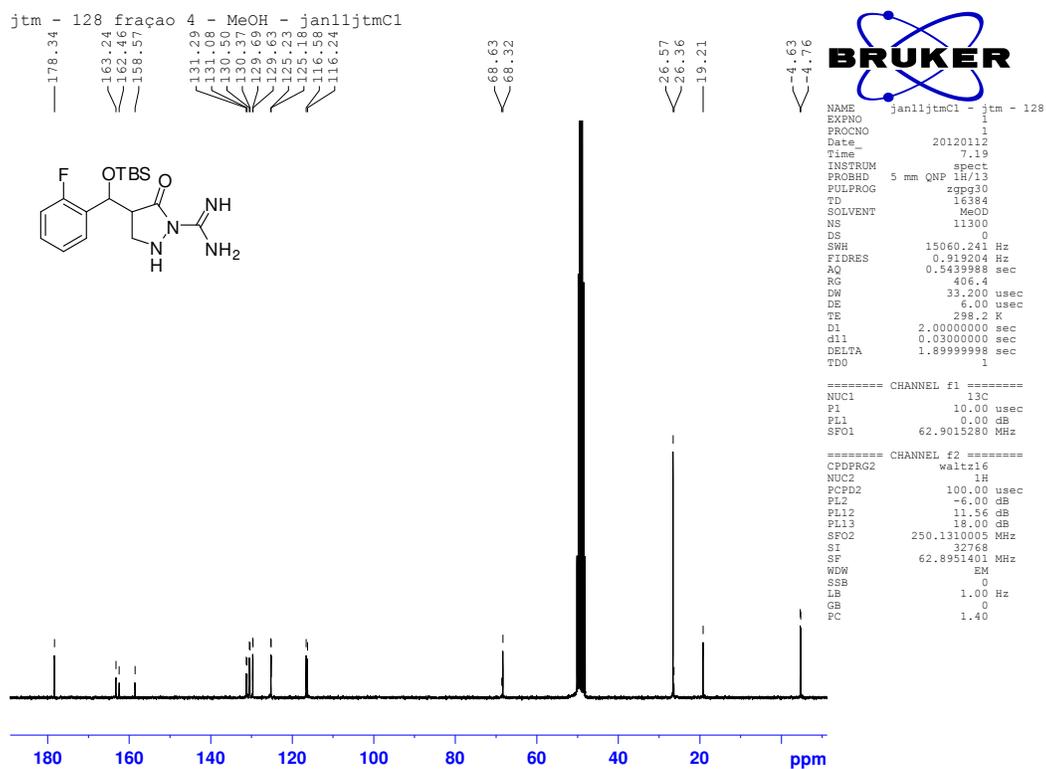
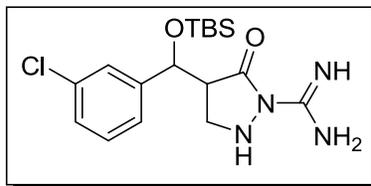


Figura 68. Espectro de RMN de ^{13}C de **70c** (62,5 MHz, MeOH - d4).

3.3.2.3. 4-[[[(terc-butildimetilsilil)oxi](3-clorofenil)metil]-5-oxopirazolidina-1-carboximidamida (70d)



Rend.: 78%. **Característica:** Sólido branco.

¹H NMR (250 MHz, MeOH - d₄:DMSO-d₆, 1:1): δ -0,08 (s, 3H); 0,11 (s, 3H); 0,92 (s, 9H); 2,75-2,83 (m, 1H); 3,32 (m, 1H); 3,76 (dd, *J* = 11,9 e 9,5 Hz, 1H); 5,53 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H); 7,31-7,37 (m, 3H); 7,45 (s, 1H).

¹³C NMR (62,5 MHz, MeOH - d₄:DMSO-d₆, 1:1): δ -4,7; -4,6; 18,4; 26,2; 48,2; 49,6; 71,4; 124,8; 126,0; 127,3; 130,4; 133,3; 146,72; 162,1; 174,4.

IV (KBr): 3453, 2954, 1638, 1586, 1491 cm⁻¹.

HRMS (ESI) calcd para C₁₇H₂₇ClN₄O₂Si: 383,1670 [M+H]⁺. Encontrada: 383,1701

jtm-112 - CD3OD/DMSOd6 - 250 Mhz - nov25jtmH4

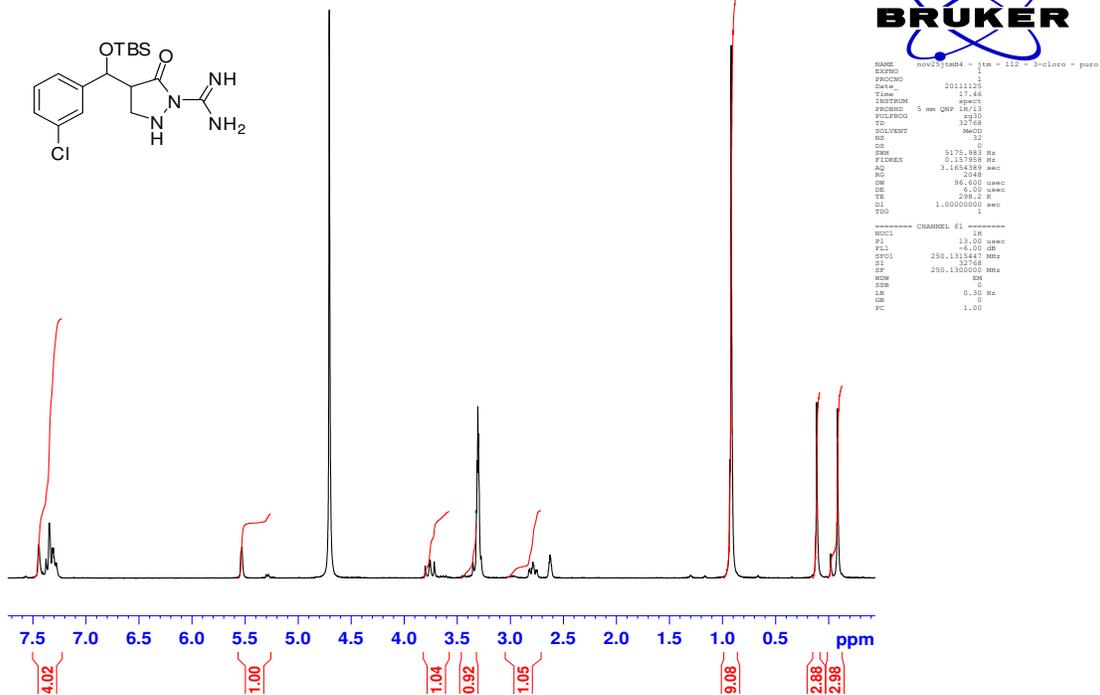


Figura 69. Espectro de RMN de ^1H de 70d (250 MHz, MeOH - d₄:DMSO-d₆ 1:1).

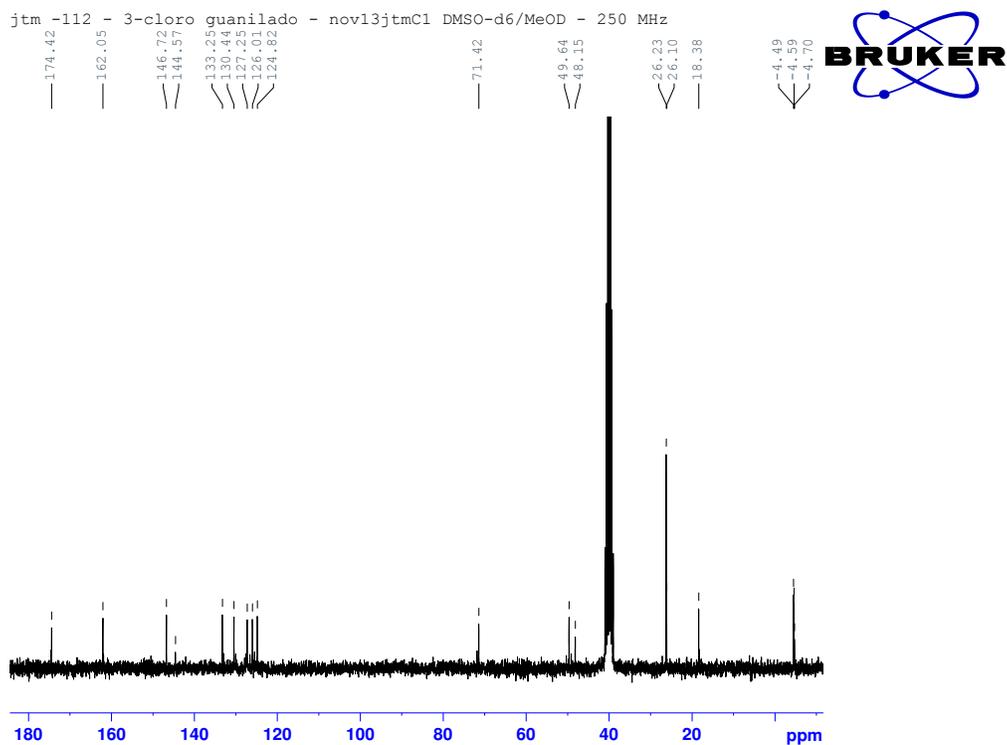
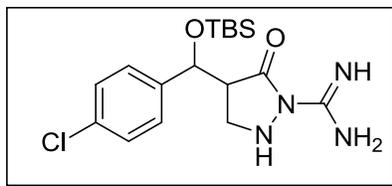


Figura 70. Espectro de RMN de ^{13}C de 70d (62,5 MHz, MeOH - d₄:DMSO-d₆ 1:1).

3.3.2.4. 4-[[[(terc-butildimetilsilil)oxi](4-clorofenil)metil]-5-oxopirazolidina-1-carboximidamida (70e)



Rend.: 88%. **Característica:** Sólido branco.

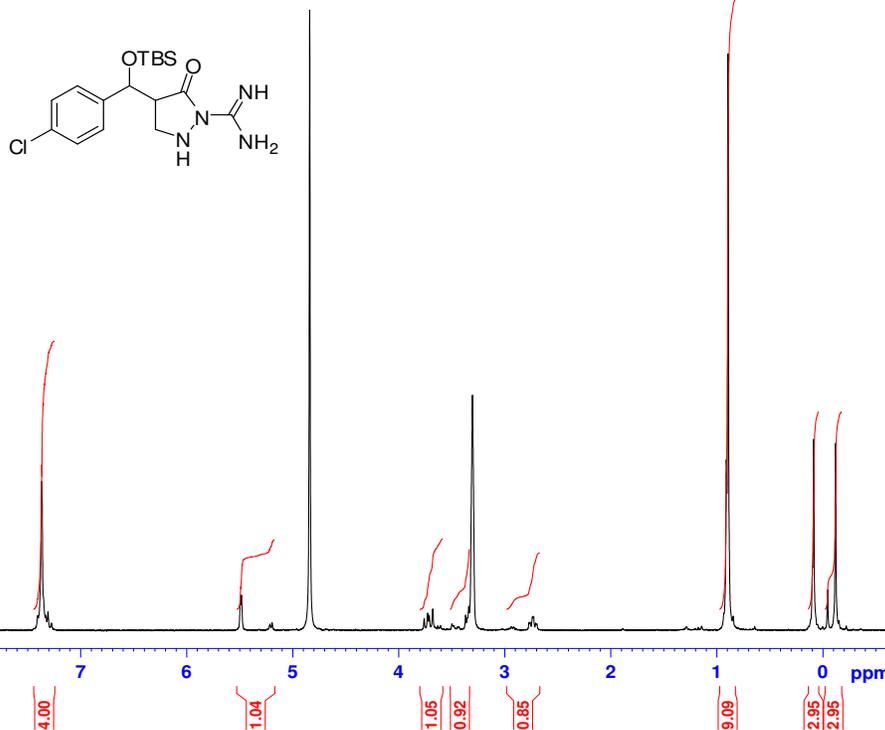
¹H NMR (250 MHz, MeOH - d₄): δ -0,12 (s, 3H); 0,09 (s, 3H); 0,90 (s, 9H); 2,74 (dt, $J = 8,20$ e 2,50 Hz, 1H); 3,33 (m, 1H); 3,72 (dd, $J = 12,1$ e 8,2 Hz, 1H); 5,48 (d, $J = 2,70$ Hz, 1H); 7,31-7,41 (m, 4H).

¹³C NMR (62,5 MHz, MeOH - d₄): δ -6,4; -6,1; 17,6; 25,0; 49,7; 72,5; 127,4; 127,9; 132,7; 141,6; 161,6; 177,3.

IV (KBr): 3454, 3325, 2954, 1641, 1590, 1494 cm^{-1} .

HRMS (ESI) calcd para $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{Si}$: 383,1670 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Encontrada: 383,1611

jtm-110 - MeOH - jan28jtmH3

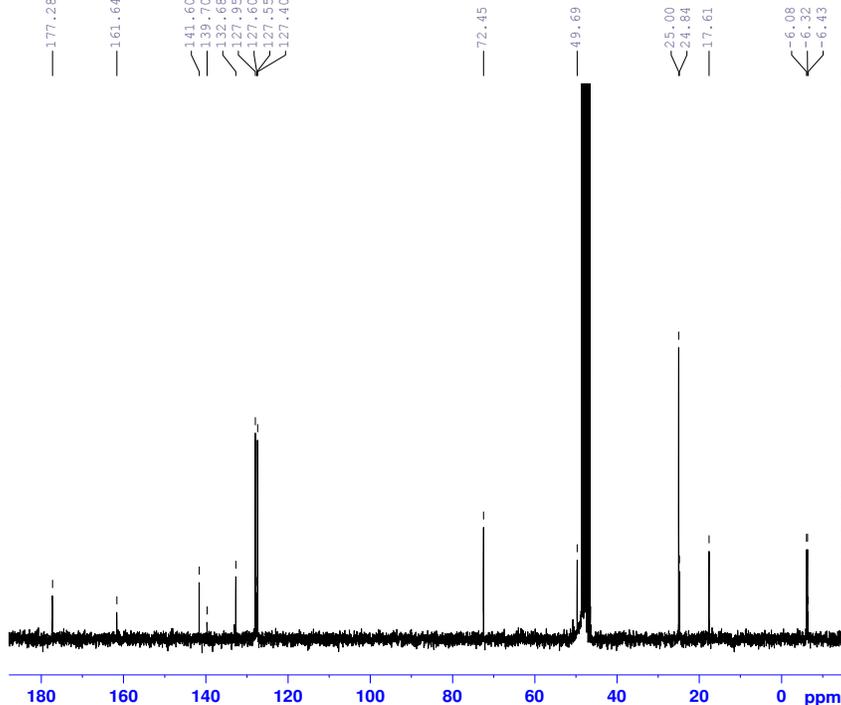


```
NAME      jan28jtmH3 - 4-cloro
EXPNO     1
PROCNO    1
Date_     20120128
Time      18.40
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm QNP 1H/13
PULPROG   zg30
TD         32768
SOLVENT   MeOD
NS         16
DS         0
SWH       5175.983 Hz
FIDRES    0.157958 Hz
AQ         3.1654389 sec
RG         2048
DW         96.600 usec
DE         6.00 usec
TE         298.2 K
D1         1.00000000 sec
TDO        1
```

```
===== CHANNEL f1 =====
NUC1      1H
P1        13.25 usec
PL1       -6.00 dB
SFO1      250.1317509 MHz
SI        32768
SF        250.1300000 MHz
WDW       EM
SSB       0
LB        0.30 Hz
GB         0
PC         1.00
```

Figura 71. Espectro de RMN de ¹H de 70e (250 MHz, MeOH - d4).

jtm-110 - MeOH - jan28jtmC1



```
NAME      jan28jtmC1 - 4 - cloro
EXPNO     1
PROCNO    1
Date_     20120129
Time      7.59
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm QNP 1H/13
PULPROG   zgpg30
TD         16384
SOLVENT   MeOD
NS         18329
DS         0
SWH       15060.241 Hz
FIDRES    0.919204 Hz
AQ         0.5439988 sec
RG         645.1
DW         33.200 usec
DE         6.00 usec
TE         298.2 K
D1         2.00000000 sec
d11        0.03000000 sec
DELTA     1.89999998 sec
TDO        1
```

```
===== CHANNEL f1 =====
NUC1      13C
P1        10.00 usec
PL1       0.00 dB
SFO1      62.9015280 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2   waltz16
NUC2      1H
PCPD2     100.00 usec
PL2       -6.00 dB
PL12      11.56 dB
PL13      18.00 dB
SFO2      250.1310005 MHz
SI        32768
SF        62.8952390 MHz
WDW       EM
SSB       0
LB        1.00 Hz
GB         0
PC         1.40
```

Figura 72. Espectro de RMN de ¹³C de 70e (62,5 MHz, MeOH - d4).

jtm - 131puro - MeOD - jan15jtmH2

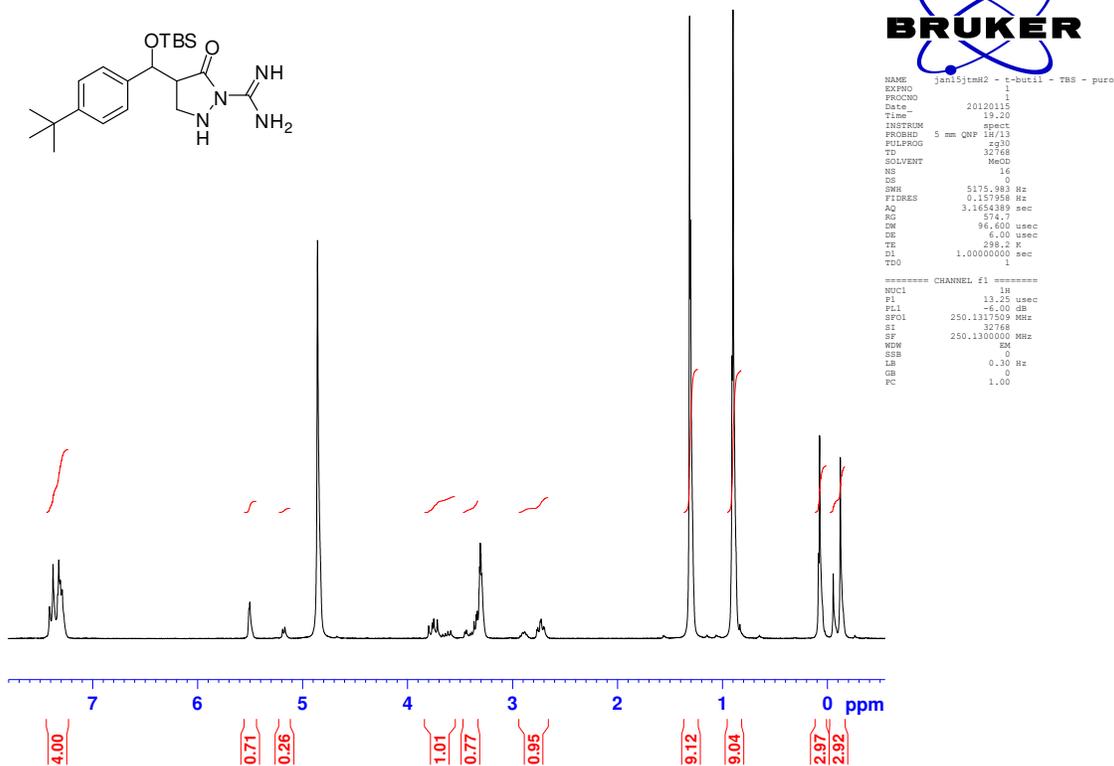


Figura 73. Espectro de RMN de ¹H de 70g (250 MHz, MeOH - d₄).

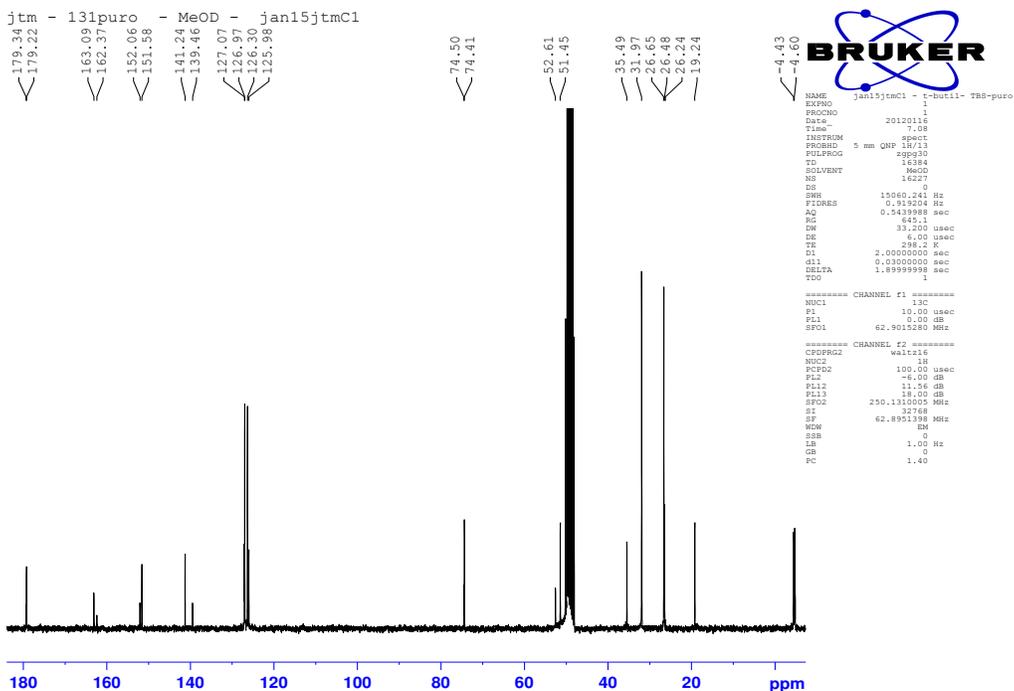
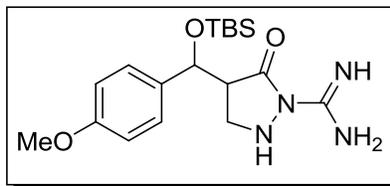


Figura 74. Espectro de RMN de ¹³C de 70g (62,5 MHz, MeOH - d₄).

3.3.2.6. 4-[[[(terc-butildimetilsilil)oxi](4-metoxifenil)metil]-5-oxopirazolidina-1-carboximidamida (70h)



Rend.: 81%. **Característica:** Sólido branco.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃: MeOH - d₄- 1:1): δ -0,07 (s, 3H); 0,12 (s, 3H); 0,94 (s, 9H); 2,73-2,80 (m, 1H); 3,39-3,47 (m, 1H); 3,76-3,81 (m, 1H); 5,50 (d, *J* = 2,32 Hz, 1H); 6,92 (d, *J* = 8,50 Hz, 2H); 7,33 (d, *J* = 8,50 Hz, 2H),

¹³C NMR (62,5 MHz, CDCl₃: MeOH - d₄- 1:1): δ -6,3; -5,9; 17,3; 24,9; 47,5; 49,5; 54,3; 72,0; 112,9; 126,3; 134,0; 158,3; 160,7; 176,8.

IV (KBr): 3397, 2959, 1611, 1483 cm⁻¹.

HRMS (ESI) calcd para C₁₈H₃₀N₄O₃Si: 379,2165 [M+H]⁺. Encontrada: 379,2141

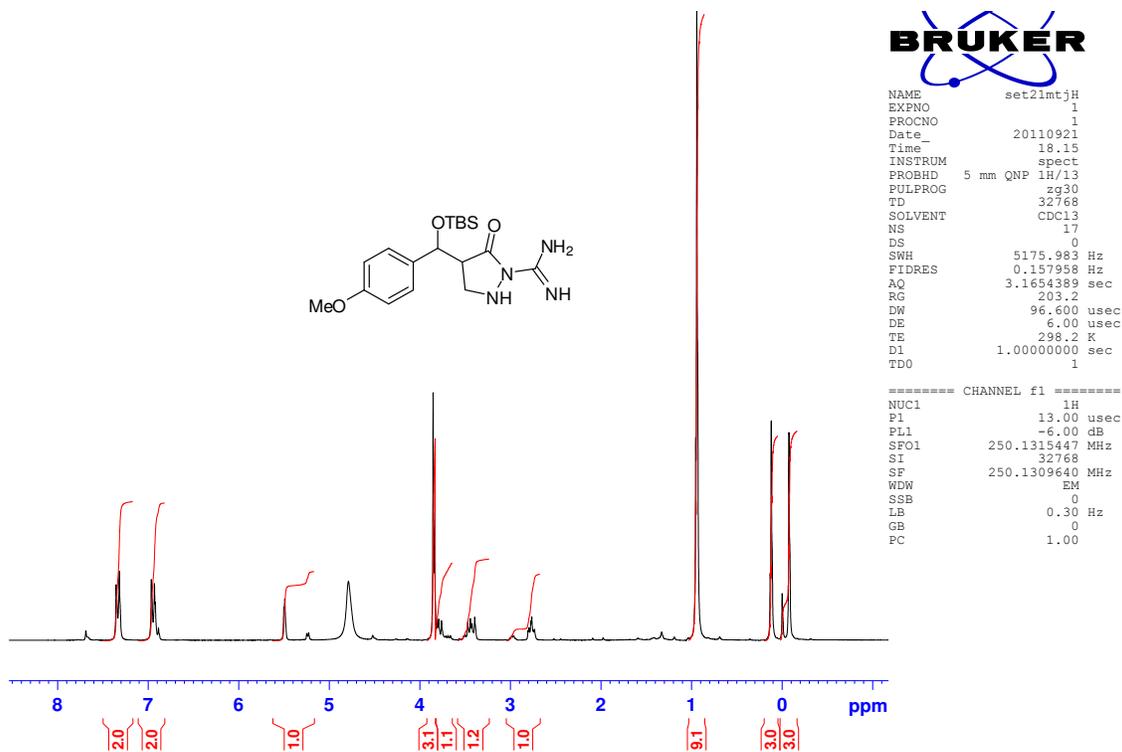


Figura 75. Espectro de RMN de ^1H de 70h (250 MHz, $\text{CDCl}_3:\text{MeOH} - d_4 - 1:1$).

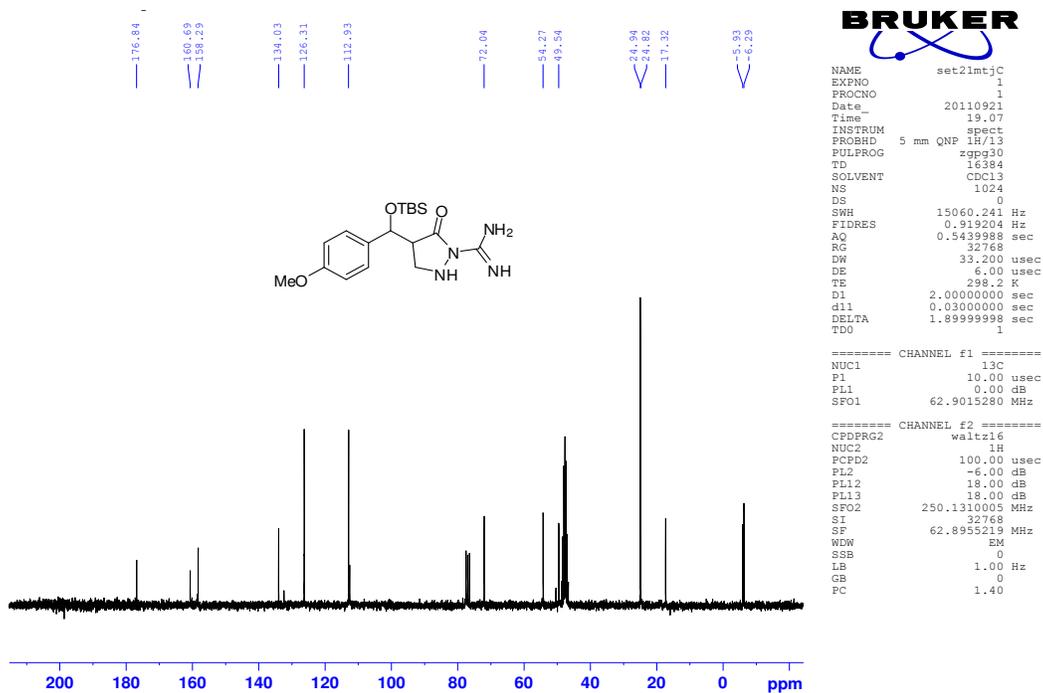
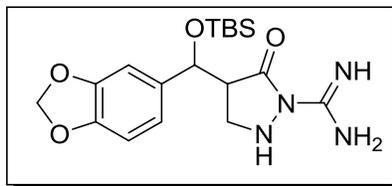


Figura 76. Espectro de RMN de ^{13}C de 70h (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3:\text{MeOH} - d_4 - 1:1$).

3.3.2.7. 4-{2H-1,3-benzodioxol-5-il}[(terc-butildimetilsilil)oxi]metil}-5-oxopirazolidina-1-carboximidamida (70i)



Rend.: 83%. **Característica:** Sólido branco.

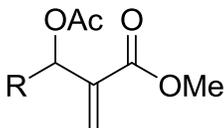
¹H NMR (250 MHz, MeOH - d₄:DMSO-d₆): δ -0,07 (s, 3H); 0,11 (s, 3H); 0,92 (s, 9H); 2,70-2,77 (m, 1H); 3,33-3,41 (m, 1H); 3,78 (dd, $J = 12,0$ e $9,2$ Hz, 1H); 5,46 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H); 5,99 (s, 2H); 6,78-6,92 (m, 3H).

¹³C NMR (62,5 MHz; MeOH - d₄:DMSO-d₆): δ -4,5; 18,4; 26,3; 48,2; 49,9; 71,8; 101,3; 106,6; 108,3; 119,1; 137,9; 146,4; 147,4; 161,7; 174,7.

IV (KBr): 3445, 2954, 1664, 1487 cm^{-1} .

HRMS (ESI) calcd para $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_4\text{Si}$: 393,1958 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Encontrada: 393,1962

3.3.3.Procedimento geral de preparação dos adutos de MBH acetilados (65a-j)



R= 4-NO₂-Ph, **65a**
4-SO₂Me-Ph, **65b**
2 - F, **65c**
3-Cl-Ph, **65d**
4-Cl-Ph, **65e**
Ph, **65f**
4-*t*-Bu-Ph, **65g**
4-MeO-Ph, **65h**
piperonil, **65i**
c-Hex, **65j**

A um balão contendo 1g do aduto previamente seco em alto-vácuo, foram adicionados, sob atmosfera de nitrogênio, alguns cristais de DMAP, diclorometano seco (30 mL) e trietilamina (1,3 equiv.). O sistema então foi resfriado em banho de gelo, seguido da adição, gota-a-gota, de cloreto de acetila (1,5 equiv). Finalizada a adição, o sistema foi mantido sob agitação a temperatura ambiente até a constatação da estagnação da reação ou consumo total do aduto de MBH. Em seguida, o solvente foi evaporado e ao bruto reacional foi adicionada água. A

mistura foi então extraída com acetato de etila (3x 20 mL), sendo a fase orgânica posteriormente reunida, lavada com salmoura, seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob vácuo. O material obtido foi então purificado por coluna cromatográfica (EtOAc/Hexano 20-30%), fornecendo o aduto acetilado (**65 a-i**) correspondente.

3.3.3.1. 2-[(acetiloxi)(4-nitrofenil)metil]prop-2-enoato de metila (65a)

Rend.: 93%; **Característica:** óleo incolor; **¹H NMR (250 MHz, CDCl₃):** δ 2,12 (s, 3H); 3,70 (s, 3H); 5,95 (s, 1H); 6,44 (s, 1H); 6,70 (s, 1H); 7,54 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz); 8,17 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz).

¹³C NMR (62,5 MHz, CDCl₃): δ 21,1; 52,4; 72,3; 123,9; 127,0; 128,6; 138,8; 145,3; 148,0; 165,1; 169,3.

3.3.3.2. 2-[(acetiloxi)(4-metanosulfonilfenil)metil]prop-2-enoato de metila (65b)

Rend.: 36%; **Característica:** óleo amarelo; **¹H NMR (250 MHz, CDCl₃):** δ 2,10 (s, 3H); 3,01 (s, 3H); 3,69 (s, 3H); 5,92 (s, 1H); 6,42 (s, 1H); 6,68 (s, 1H); 7,56 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz); 8,17 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz).

¹³C NMR (62,5 MHz, CDCl₃): δ 21,1; 44,6; 52,4; 72,5; 126,9; 127,8; 128,7; 138,9; 140,6; 144,3; 165,2; 169,4.

3.3.4.3. 2-[(acetiloxi)(2-fluorfenil)metil]prop-2-enoato de metila (65c)

Rend.: 62%; **Característica:** óleo incolor; **¹H NMR (250 MHz, CDCl₃):** δ 2,11 (s, 3H); 3,72 (s, 3H); 5,82 (s, 1H); 6,45 (s, 1H); 6,93 (s, 1H); 7,06-7,16 (m, 2H); 7,26-7,38 (m, 2H).

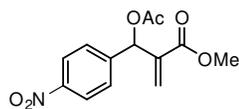
¹³C NMR (62,5 MHz, CDCl₃): δ 21,1; 52,3; 67,7(d, *J* = 3,3 Hz); 115,9 (d, *J* = 21,4Hz); 124,3 (d, *J* = 3,3 Hz) ; 125,2 (d, *J*=13,1 Hz); 127,0; 129,1 (d, *J*=3,3 Hz); 130,4 (d, *J*= 8,2 Hz); 138,5; 160,6 (d, 249,5 Hz); 165,4; 169,4.

3.3.3.3. 2-[(acetiloxi)(3-clorofenil)metil]prop-2-enoato de metila (65d)

Rend: 92%; **Característica:** óleo incolor; **¹H NMR (250 MHz, CDCl₃):** δ 2,11 (s, 3H); 3,72 (s, 3H); 5,89 (s, 1H); 6,42 (s, 1H); 6,63 (s, 1H); 7,27 (s, 3H); 7,35 (s, 1H).

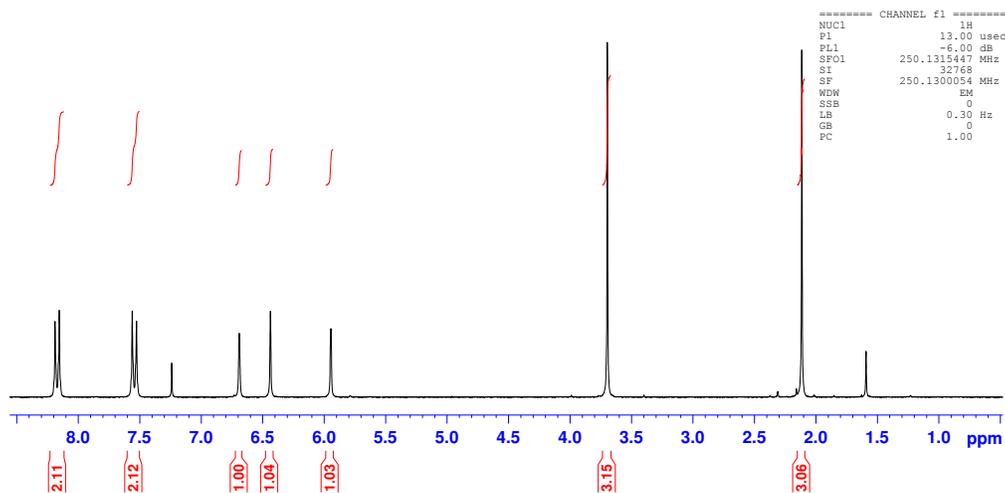
¹³C NMR (62,5 MHz, CDCl₃): δ 21,2; 52,3; 72,6; 126,2; 126,4; 127,8; 129,9; 134,6; 139,4; 140,1; 165,4; 169,4.

RL42P - aduto-p-nitro acetilado CDCL3 - nov04fasH1



```

NAME      nov04fasH1
EXPNO    1
PROCNO   1
Date_    20111104
Time     17.49
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm QNP 1H/13
PULPROG  zg30
TD        32768
SOLVENT  CDCL3
NS        1
DS        0
SWH       5175.983 Hz
FIDRES   0.157958 Hz
AQ        3.1654389 sec
RG        1024
DW        96.600 usec
DE        6.00 usec
TE        298.2 K
D1        1.00000000 sec
TDO       1
  
```

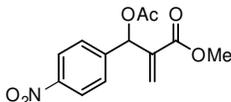


```

===== CHANNEL f1 =====
NUC1     1H
P1       13.00 usec
PL1      -6.00 dB
SFO1     250.1315447 MHz
SI       32768
SF       250.1300054 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       0.30 Hz
GB       0
PC       1.00
  
```

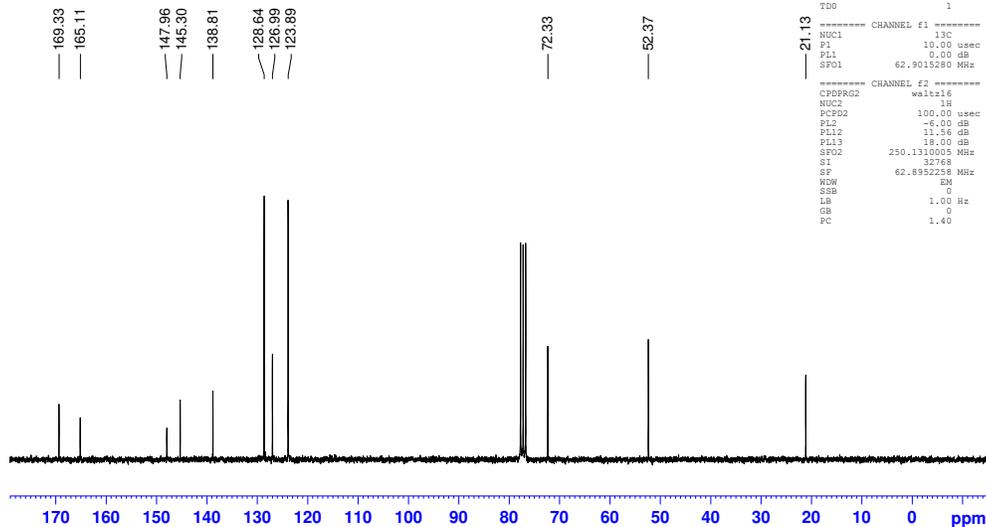
Figura 79. Espectro de RMN de ¹H de 65a (250 MHz, CDCl₃).

p-nitro acetilado - mai26jtmC



```

NAME      mai26jtmC
EXPNO    1
PROCNO   1
Date_    20120526
Time     17.48
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm QNP 1H/13
PULPROG  zgpg30
TD        32768
SOLVENT  CDCL3
NS        688
DS        0
SWH       15060.241 Hz
FIDRES   0.459602 Hz
AQ        1.0879476 sec
RG        645.1
DW        33.200 usec
DE        6.00 usec
TE        298.2 K
D1        2.00000000 sec
d11       0.03000000 sec
DELTA    1.89999998 sec
TDO       1
  
```

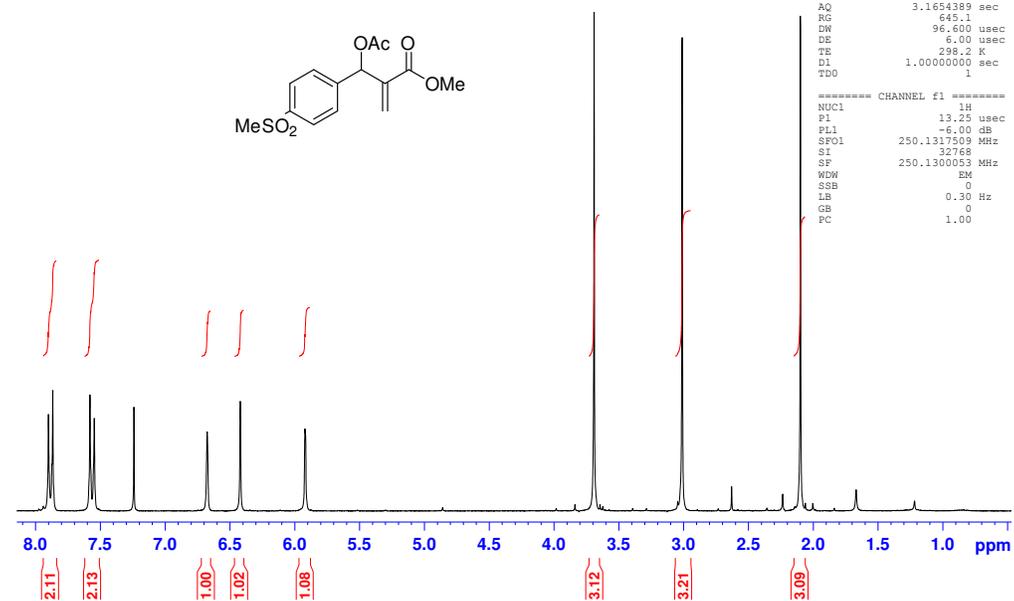


```

===== CHANNEL f1 =====
NUC1     13C
P1       10.00 usec
PL1      0.00 dB
SFO1     62.9015280 MHz
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2  waltz16
NUC2     1H
PCPD2    100.00 usec
PL1      -6.00 dB
PL12     11.56 dB
PL13     18.00 dB
SFO2     250.1310005 MHz
SI       32768
SF       62.8952258 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       1.00 Hz
GB       0
PC       1.40
  
```

Figura 80. Espectro de RMN de ¹³C de 65a (62,5 MHz, CDCl₃).

RL61P CDC13 - fev15fasH6



```

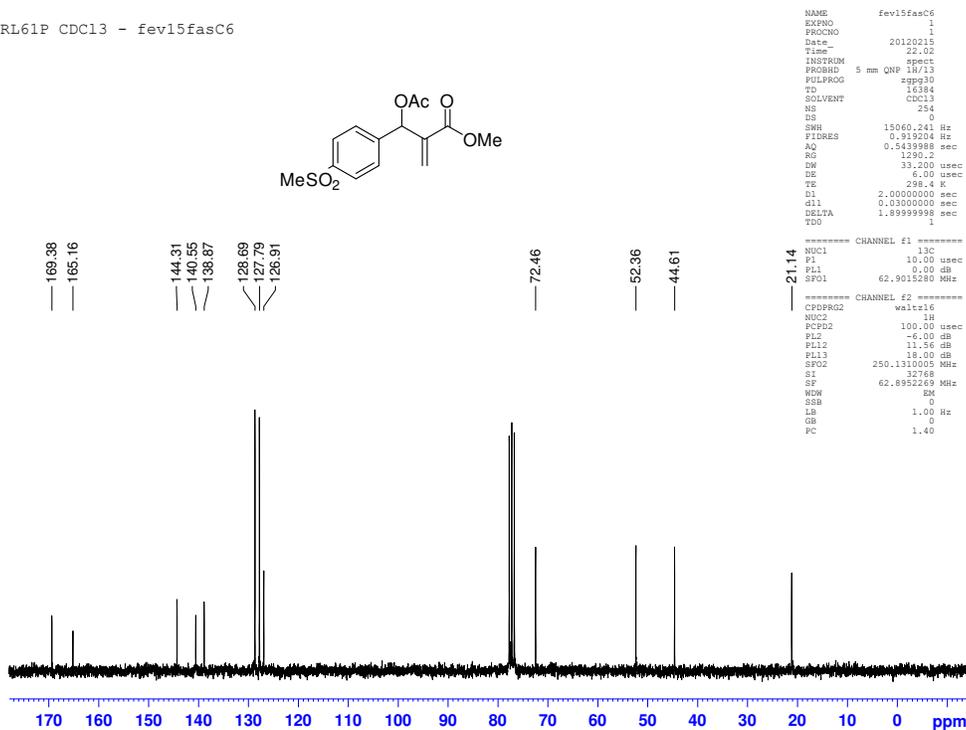
NAME          fev15fasH6
EXPNO         1
PROCNO        1
Date_         20120215
Time          21.48
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm QNP 1H/13
PULPROG       zg30
TD            32768
SOLVENT       CDC13
NS            3
DS            0
SWH           5175.983 Hz
FIDRES        0.157958 Hz
AQ            3.1654399 sec
RG            645.1
DW            96.600 usec
DE            6.00 usec
TE            298.2 K
D1            1.00000000 sec
TDO           1
  
```

```

===== CHANNEL f1 =====
NUC1          1H
P1            13.25 usec
PL1           -6.00 dB
SFO1         250.1317509 MHz
SI            32768
SF           250.1300013 MHz
WDW           EM
SSB           0
LB            0.30 Hz
GB            0
PC            1.00
  
```

Figura 81. Espectro de RMN de ^1H de **65b** (250 MHz, CDCl_3).

RL61P CDC13 - fev15fasC6



```

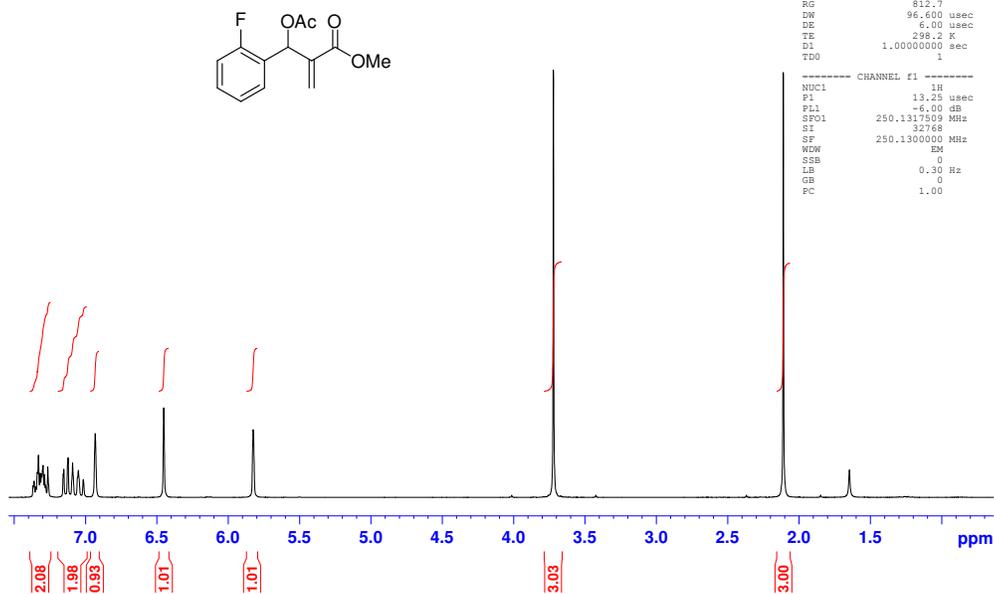
NAME          fev15fasC6
EXPNO         1
PROCNO        1
Date_         20120215
Time          22.02
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm QNP 1H/13
PULPROG       zgpg30
TD            65384
SOLVENT       CDC13
NS            254
DS            0
SWH           15060.241 Hz
FIDRES        0.919204 Hz
AQ            0.5439988 sec
RG            1259.2
DW            33.200 usec
DE            6.00 usec
TE            298.4 K
D1            2.00000000 sec
d11           0.03000000 sec
DELTA         1.89999998 sec
TDO           1
  
```

```

===== CHANNEL f1 =====
NUC1          13C
P1            10.00 usec
PL1           0.00 dB
SFO1         62.9015280 MHz
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2       waltz16
NUC2          1H
PCPD2         100.00 usec
PL2           -0.00 dB
PL12          11.56 dB
PL13          18.00 dB
SFO2         250.1310000 MHz
SI            32768
SF           62.8952269 MHz
WDW           EM
SSB           0
LB            1.00 Hz
GB            0
PC            1.40
  
```

Figura 82. Espectro de RMN de ^{13}C de **65b** (62,5 MHz, CDCl_3).

RL - 48P 2-fluoracetilado - dez03jtmH1



```

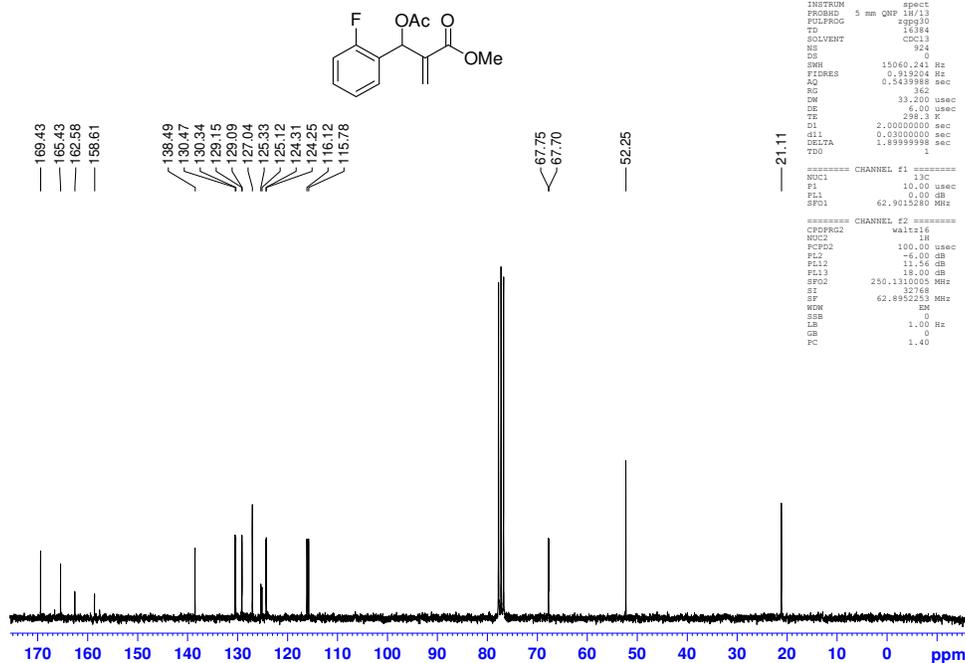
NAME dez03jtmH1 - RL - 48P
EXPNO 1
PROCNO 1
Date_ 20111203
Time_ 18:18
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 0
SWH 5175.983 Hz
FIDRES 0.157958 Hz
AQ 3.1654389 sec
RG 812.7
DW 96.600 usec
DE 6.00 usec
TE 298.2 K
D1 1.0000000 sec
TDO 1
  
```

```

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 13.25 usec
PL1 -6.00 dB
SFO1 250.1317509 MHz
SI 32768
SF 250.1300000 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00
  
```

Figura 83. Espectro de RMN de ^1H de **65c** (250 MHz, CDCl_3).

RL - 48P 2-fluoracetilado - dez03jtmC1



```

NAME dez03jtmC1 - RL - 48P
EXPNO 1
PROCNO 1
Date_ 20111203
Time_ 18:25
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zgpg30
TD 16384
SOLVENT CDCl3
NS 32
DS 0
SWH 15060.244 Hz
FIDRES 0.819204 Hz
AQ 0.3549989 sec
RG 362
DW 33.200 usec
DE 6.00 usec
TE 298.2 K
D1 2.0000000 sec
d11 0.0300000 sec
DELTA 1.8998988 sec
TDO 1
  
```

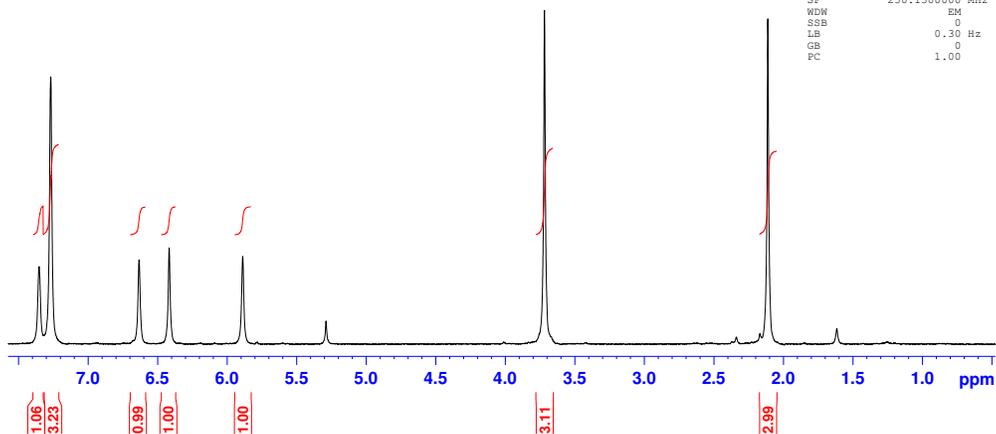
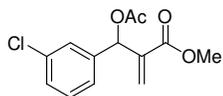
```

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 10.00 usec
PL1 0.00 dB
SFO1 62.9015280 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 100.00 usec
PL2 -6.00 dB
PL12 11.56 dB
PL13 18.00 dB
SFO2 250.1310005 MHz
SI 32768
SF 62.8952253 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40
  
```

Figura 84. Espectro de RMN de ^{13}C de **65c** (62,5 MHz, CDCl_3).

3-cloro-acetilado CDCL3 - mai27jtmH1

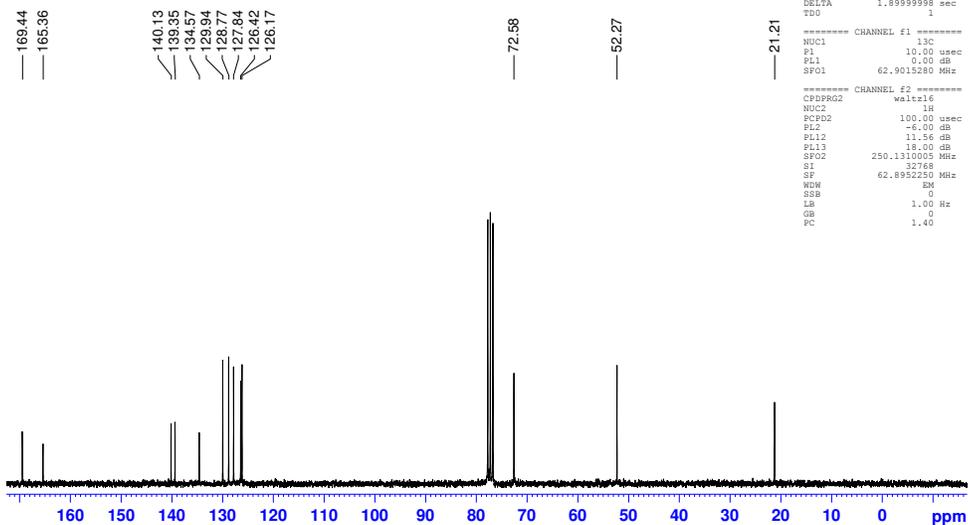
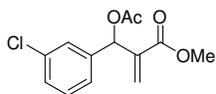


```
NAME      mai27jtmH1
EXPNO     1
PROCNO    1
Date_     20120527
Time      8.29
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm QNP 1H/13
PULPROG   zg30
TD         32768
SOLVENT   CDCL3
NS         1
DS         0
SWH       5175.983 Hz
FIDRES    0.157958 Hz
AQ         3.1654389 sec
RG         645.1
DW         96.600 usec
DE         6.00
TE         298.2 K
D1         1.00000000 sec
TDO        1
```

```
===== CHANNEL f1 =====
NUC1      1H
P1         13.25 usec
PL1        -6.00 dB
SFO1      250.1317509 MHz
SI         32768
SF         250.1300000 MHz
WDM        EM
SSB         0
LB         0.30 Hz
GB         0
PC         1.00
```

Figura 85. Espectro de RMN de ^1H de **65d** (250 MHz, CDCl_3).

3-cloro-acetilado CDCL3 - mai27jtmHC



```
NAME      mai27jtmHC
EXPNO     1
PROCNO    1
Date_     20120527
Time      9.12
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm QNP 1H/13
PULPROG   zgpg30
TD         32768
SOLVENT   CDCL3
NS         742
DS         0
SWH       15060.241 Hz
FIDRES    0.459602 Hz
AQ         1.0879476 sec
RG         3251
DW         33.200 usec
DE         6.00 usec
TE         298.2 K
D1         2.00000000 sec
d11        0.03000000 sec
DELTA     1.89999998 sec
TDO        1
```

```
===== CHANNEL f1 =====
NUC1      13C
P1         10.00 usec
PL1         0.00 dB
SFO1      62.9015280 MHz
```

```
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2   waltz16
NUC2       1H
PCPD2     100.00 usec
PL2        -6.00 dB
PL12       11.56 dB
PL13       18.00 dB
SFO2      250.1311005 MHz
SI         32768
SF         62.8952250 MHz
WDM        EM
SSB         0
LB         1.00 Hz
GB         0
PC         1.40
```

Figura 86. Espectro de RMN de ^{13}C de **65d** (62,5 MHz, CDCl_3).

3.3.3.4. 2-[(acetiloxi)(4-clorofenil)metil]prop-2-enoato de metila (65e)

Rend: 75%; **Característica:** óleo incolor; **¹H NMR (250 MHz, CDCl₃):** δ 2,10 (s, 3H); 3,71 (s, 3H); 5,90 (s, 1H); 6,40 (s, 1H); 6,63 (s, 1H); 7,31 (s, 4H).

¹³C NMR (62,5 MHz, CDCl₃): 21,2; 52,2; 72,6; 126,0; 128,9; 129,3; 134,5; 136,6; 139,5; 165,4; 169,4.

3.3.3.5. 2-[(acetiloxi)(fenil)metil]prop-2-enoato de metila (65f)

Rend: 70%; **Característica:** óleo incolor; **¹H NMR (250 MHz, CDCl₃):** δ 2,07 (s, 3H); 3,37 (s, 3H); 5,83 (s, 1H); 6,37 (s, 1H); 6,67 (s, 1H); 7,24-7,37 (m, 5H).

¹³C NMR (62,5 MHz, CDCl₃): δ 21,2; 52,1; 73,3; 125,9; 127,8; 128,5; 128,6; 138,0; 139,9; 165,6; 169,5.

3.3.3.6. 2-[(acetiloxi)(4-terc-butilfenil)metil]prop-2-enoato de metila (65g)

Rend: 81%; **Característica:** óleo incolor; **¹H NMR (250 MHz, CDCl₃):** δ 1,28 (s, 9H); 2,07 (s, 3H); 3,69 (s, 3H); 5,84 (s, 1H); 6,36 (s, 1H); 6,65 (s, 1H); 7,27 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H); 7,33 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H).

¹³C NMR (62,5 MHz, CDCl₃): δ 21,3; 31,5; 34,7; 52,1; 73,1; 125,6; 125,7; 127,6; 134,9; 140,0; 151,5; 165,7; 169,6.

3.3.3.7. 2-[(acetiloxi)(4-metoxifenil)metil]prop-2-enoato de metila (65h)

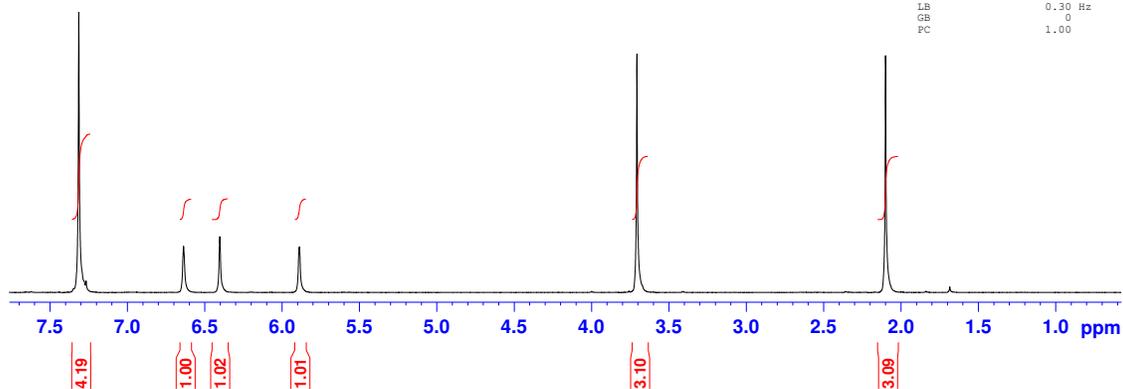
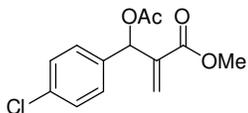
Rend: 95%; **Característica:** óleo incolor; **¹H NMR (250 MHz, CDCl₃):** δ 2,06 (s, 3H); 3,67 (s, 3H); 3,76 (s, 3H); 5,85 (s, 1H); 6,35 (s, 1H); 6,61 (s, 1H); 6,81 (s, 1H); 6,84 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 7,28 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H).

¹³C NMR (62,5 MHz, CDCl₃): δ 21,2; 52,1; 55,4; 73,0; 114,0; 125,2; 129,3; 130; 139,9; 159,8; 165,6; 169,6,

4-cloro-acetilado - CDC13 - jul13jtmH1

```

NAME      jul13jtmH1
EXPNO    1
PROCNO   1
Date_    20120713
Time     17.38
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm QNP 1H/13
PULPROG  zg30
TD       32768
SOLVENT  CDC13
NS       1
DS       0
SWH      5175.983 Hz
FIDRES   0.157958 Hz
AQ       3.1654389 sec
RG       406.4
DW       96.600 usec
DE       6.00 usec
TE       298.2 K
D1       1.00000000 sec
TDO      1
  
```

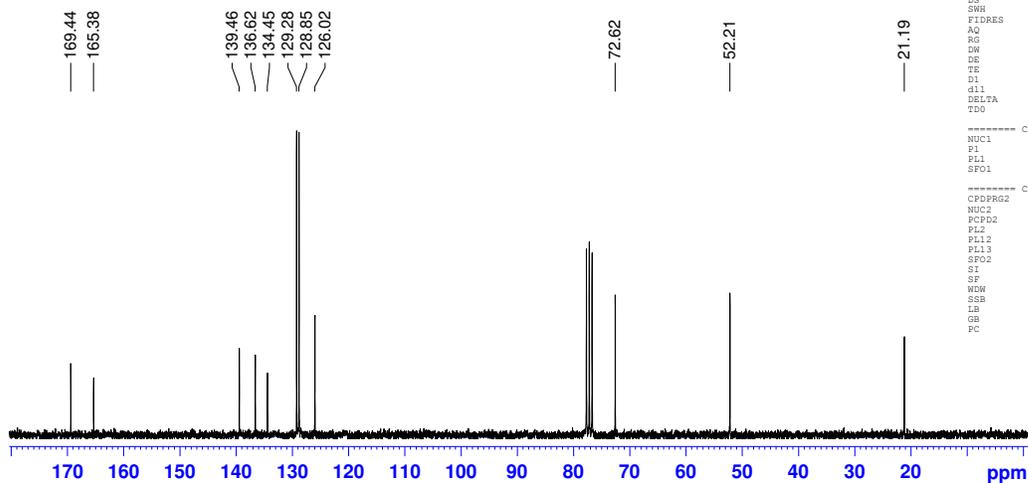
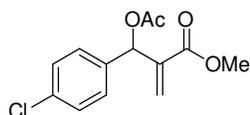


```

===== CHANNEL f1 =====
NUC1     1H
P1       13.25 usec
PL1     -6.00 dB
SFO1    250.1317509 MHz
SI       32768
SF      250.1299990 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       0.30 Hz
GB       0
PC       1.00
  
```

Figura 87. Espectro de RMN de ^1H de **65e** (250 MHz, CDCl_3).

4-cloro-acetilado - CDC13 - jul13jtmC2



```

NAME      jul13jtmC2
EXPNO    1
PROCNO   1
Date_    20120713
Time     17.42
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm QNP 1H/13
PULPROG  zg30
TD       32768
SOLVENT  CDC13
NS       169
DS       0
SWH      15860.241 Hz
FIDRES   0.459602 Hz
AQ       1.0879476 sec
RG       1149.4
DW       33.200 usec
DE       6.00 usec
TE       298.2 K
D1       2.00000000 sec
d11      0.03000000 sec
DELTA    1.89999998 sec
TDO      1
  
```

```

===== CHANNEL f1 =====
NUC1     13C
P1       10.00 usec
PL1      0.00 dB
SFO1    62.9015280 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2  waltz16
NUC2     1H
PCPD2    100.00 usec
PL2     -6.00 dB
PL12    11.56 dB
PL13    18.00 dB
SFO2    250.1310055 MHz
SI       32768
SF      62.8992268 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       1.00 Hz
GB       0
PC       1.40
  
```

Figura 88. Espectro de RMN de ^{13}C de **65e** (62,5 MHz, CDCl_3).

Fenil-acetilado CDCL3 - jul03jtmH1

```

NAME      jul03jtmH1
EXPNO    1
PROCNO   1
Date_    20120703
Time     13:57
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm QNP 1H/13
PULPROG  zg30
TD       32768
SOLVENT  CDCl3
NS       5
DS       0
SWH      5175.983 Hz
FIDRES   0.157958 Hz
AQ       3.1654389 sec
RG       228.1
DW       96.600 usec
DE       6.00 usec
TE       298.2 K
D1       1.00000000 sec
TDO      1
  
```

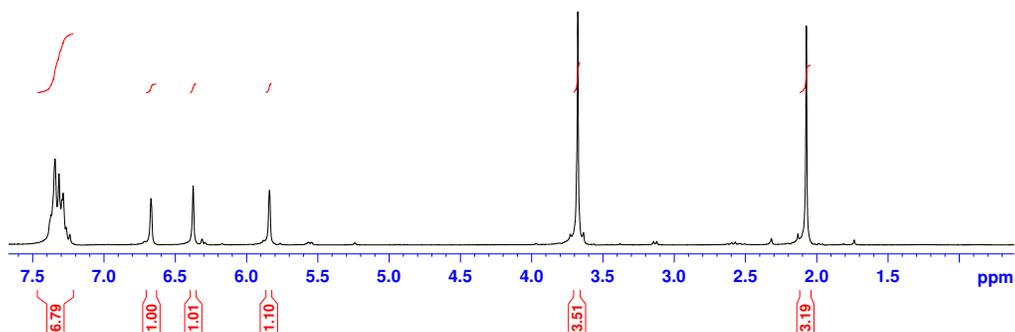
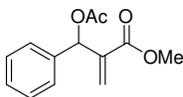


Figura 89. Espectro de RMN de ^1H de **65f** (250 MHz, CDCl_3).

Fenil-acetilado CDCL3 - jul03jtmC2

```

NAME      jul03jtmC2
EXPNO    1
PROCNO   1
Date_    20120703
Time     13:48
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm QNP 1H/13
PULPROG  zgpg30
TD       32768
SOLVENT  CDCl3
NS       131
DS       0
SWH      15060.241 Hz
FIDRES   0.459602 Hz
AQ       1.0879476 sec
RG       374.7
DW       33.200 usec
DE       6.00 usec
TE       298.2 K
D1       2.00000000 sec
d11      0.03000000 sec
DELTA    1.89999998 sec
TDO      1
  
```

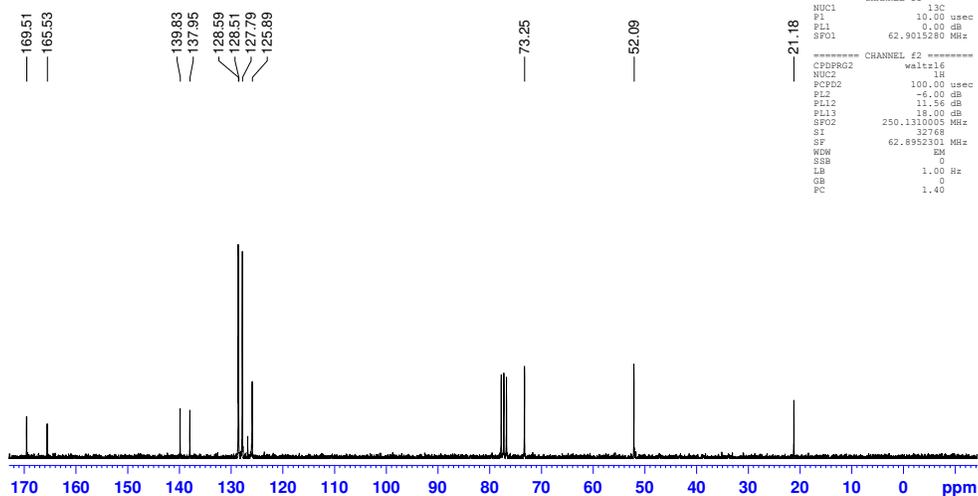
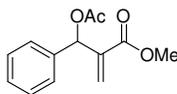


Figura 90. Espectro de RMN de ^{13}C de **65f** (62,5 MHz, CDCl_3).

t- butil - acetilado - CDCL3 - jun05jtmH1

```
NAME      jun05jtmH1
EXPNO     1
PROCNO    1
Date_     20120605
Time      12.58
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm QNP 1H/13
PULPROG   zg30
TD         32768
SOLVENT   CDCl3
NS         1
DS         0
SWH        5175.983 Hz
FIDRES     0.157958 Hz
AQ         3.1654389 sec
RG         228.1
DW         96.600 usec
DE         6.00 usec
TE         298.2 K
D1         1.0000000 sec
D11        1
TDO        1
```

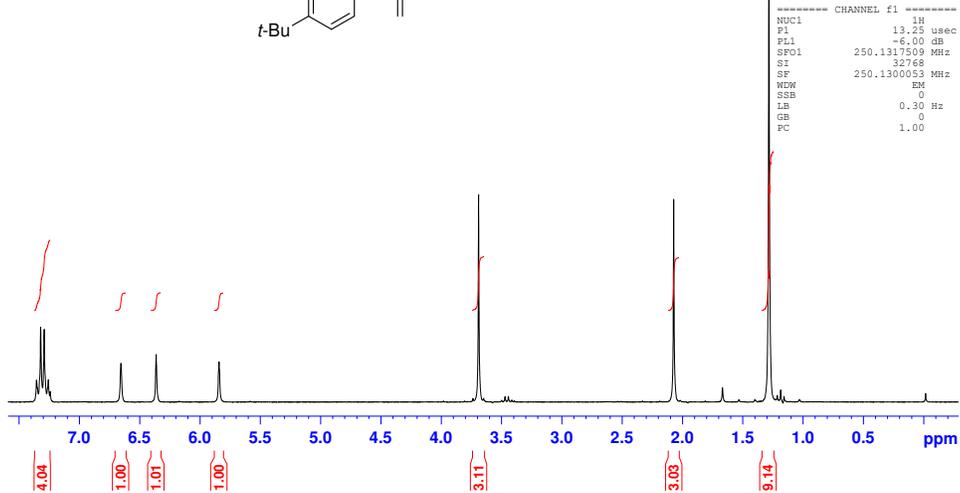
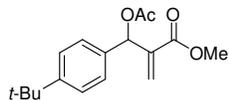


Figura 91. Espectro de RMN de ^1H de **65g** (250 MHz, CDCl_3).

t-butil - acetilado - CDCL3 - jun05jtmC1

```
NAME      jun05jtmC1
EXPNO     1
PROCNO    1
Date_     20120605
Time      13.19
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm QNP 1H/13
PULPROG   zgpg30
TD         32768
SOLVENT   CDCl3
NS         144
DS         0
SWH        15060.241 Hz
FIDRES     0.489602 Hz
AQ         1.0879476 sec
RG         512
DW         33.200 usec
DE         6.00 usec
TE         298.2 K
D1         2.0000000 sec
d11        0.0300000 sec
DELTA     1.8999998 sec
TDO        1
```

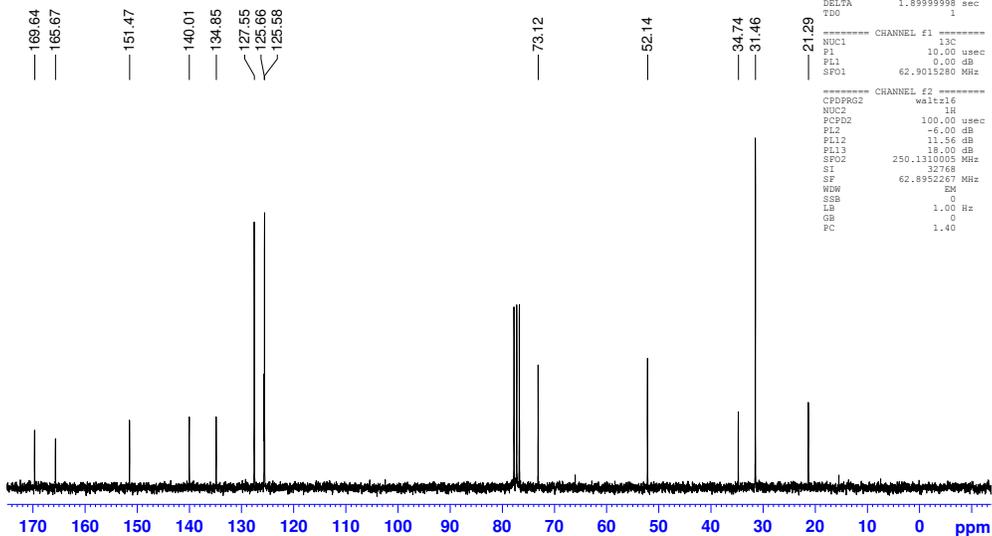
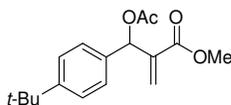
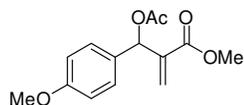


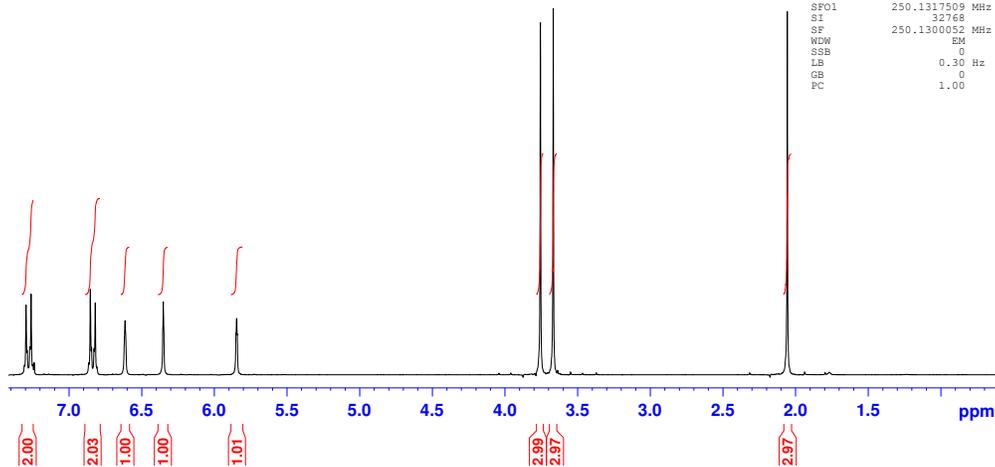
Figura 92. Espectro de RMN de ^{13}C de **65g** (62,5 MHz, CDCl_3).

p-metoxi acetilado - CDCl3 - fev15fasH5



```

NAME          fev15fasH5
EXPNO         1
PROCNO        1
Date_         20120215
Time_         21.29
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm QNP 1H/13
PULPROG       zg30
TD            32768
SOLVENT       CDCl3
NS            1
DS            0
SWH           5175.983 Hz
FIDRES        0.157958 Hz
AQ            3.1654389 sec
RG            203.2
DW            96.600 usec
DE            6.00 usec
TE            298.2 K
D1            1.0000000 sec
TDO           1
    
```

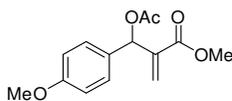


```

===== CHANNEL f1 =====
NUC1          1H
P1            13.25 usec
PL1           -6.00 dB
SFO1          250.1317509 MHz
SI            32768
SF            250.1300052 MHz
WDW           EM
SSB           0
LB            0.30 Hz
GB            0
PC            1.00
    
```

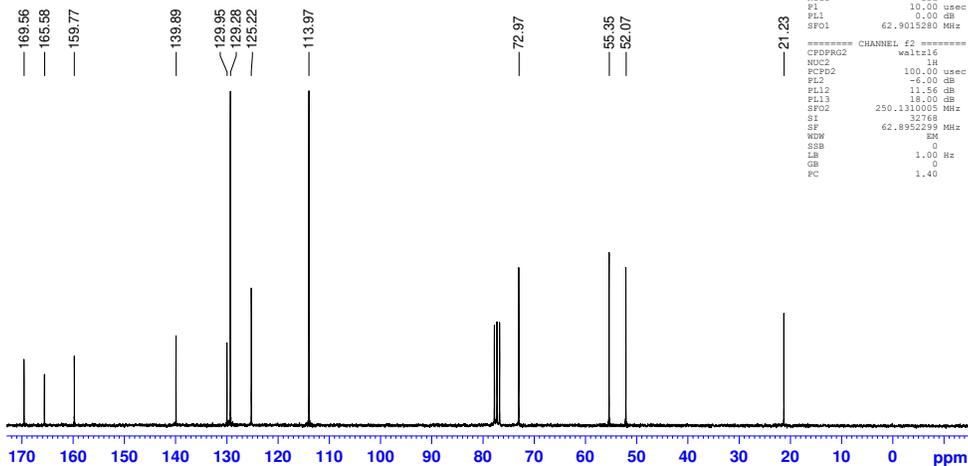
Figura 93. Espectro de RMN de ¹H de 65h (250 MHz, CDCl₃).

p-metoxi-acetilado CDCl3 - fev15fac5



```

NAME          fev15fac5
EXPNO         1
PROCNO        1
Date_         20120215
Time_         21.24
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm QNP 1H/13
PULPROG       zgpg30
TD            16384
SOLVENT       CDCl3
NS            688
DS            0
SWH           15060.241 Hz
FIDRES        0.919204 Hz
AQ            0.5439988 sec
RG            1149.4
DW            33.200 usec
DE            6.00 usec
TE            298.5 K
D1            2.0000000 sec
d11           0.2900000 sec
DELTA         1.8999998 sec
TDO           1
    
```



```

===== CHANNEL f1 =====
NUC1          13C
P1            10.00 usec
PL1           0.00 dB
SFO1          62.9015280 MHz
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2       waltz16
NUC2          1H
PCPD2         100.00 usec
PL2           -6.00 dB
PL12          11.56 dB
PL13          18.00 dB
SFO2          250.1310005 MHz
SI            32768
SF            62.8952289 MHz
WDW           EM
SSB           0
LB            1.00 Hz
GB            0
PC            1.40
    
```

Figura 94. Espectro de RMN de ¹³C de 65h (62,5 MHz, CDCl₃).

3.3.3.8. 2-[(acetiloxi)(2H-1,3-benzodioxol-5-il)metil]prop-2-enoato de metila (65i)

Rend: 75%; **Característica:** óleo incolor

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 2,06 (s, 3H); 3,68 (s, 3H); 5,84 (s, 1H); 5,91 (s, 2H); 6,35 (s, 1H); 6,56 (s, 1H); 6,73 (d, 1H, J= 7,9 Hz); 6,82-6,86 (m, 2H)

¹³C NMR (62,5 MHz, CDCl₃): δ 21,2; 52,2; 73,1; 101,4; 108,3; 121,9; 125,5; 131,7; 139,8; 147,8; 147,9; 165,6; 169,5.

3.3.3.9. 2-[(acetiloxi)(ciclohexil)metil]prop-2-enoato de metila (65j)

Rend: 74%; **Característica:** óleo incolor

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 0,86-1,23 (m, 5H); 1,48-1,68 (m, 6H); 2,0 (s, 3H); 3,70 (s, 3H); 5,38 (d, J= 5,8 Hz, 1H); 5,64 (s, 1H); 6,23 (s, 1H).

¹³C NMR (62,5 MHz, CDCl₃): δ 21,0; 26,0; 26,1; 26,3; 27,7; 29,4; 41,1; 52,0; 75,7; 126,1; 139,2; 166,0; 170,1.

piperonal acetilado - cdcl3 - jun13jtmH3

```
NAME      jun13jtmH3
EXPNO    1
PROCNO   1
Date_    20120613
Time     20.49
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm QNP 1H/13
PULPROG  zg30
TD        32768
SOLVENT  CDCl3
NS        16
DS        0
SWH      5175.983 Hz
FIDRES   0.157938 Hz
AQ        3.1654389 sec
RG        362
DW        96.600 usec
DE        6.00 usec
TE        298.2 K
D1        1.0000000 sec
TDO       1
===== CHANNEL f1 =====
NUC1      1H
P1        13.25 usec
PL1       -6.00 dB
SFO1     250.1317509 MHz
SI        32768
SF        250.1300052 MHz
WDW       EM
SSB       0
LB        0.30 Hz
GB        0
PC        1.00
```

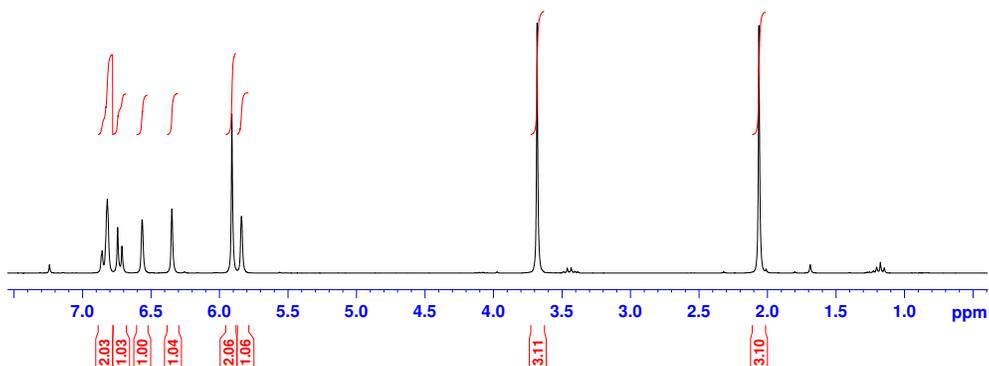
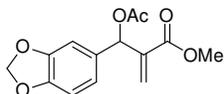


Figura 95. Espectro de RMN de ^1H de **65i** (250 MHz, CDCl_3).

piperonal acetilado - cdcl3 - jun13jtmC3

```
NAME      jun13jtmC3
EXPNO    1
PROCNO   1
Date_    20120613
Time     21.48
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm QNP 1H/13
PULPROG  zgpg30
TD        32768
SOLVENT  CDCl3
NS        148
DS        0
SWH      15040.241 Hz
FIDRES   0.458602 Hz
AQ        1.0879476 sec
RG        574.7
DW        33.200 usec
DE        6.00 usec
TE        298.3 K
D1        2.0000000 sec
d11      0.0300000 sec
DELTA    1.8999998 sec
TDO       1
===== CHANNEL f1 =====
NUC1      13C
P1        10.00 usec
PL1       0.00 dB
SFO1     62.9013280 MHz
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2  waltz16
NUC2      1H
PCPD2    100.00 usec
PL2       -6.00 dB
PL12     11.56 dB
PL13     18.00 dB
SFO2     250.1310005 MHz
SI        32768
SF        62.8952272 MHz
WDW       EM
SSB       0
LB        1.00 Hz
GB        0
PC        1.40
```

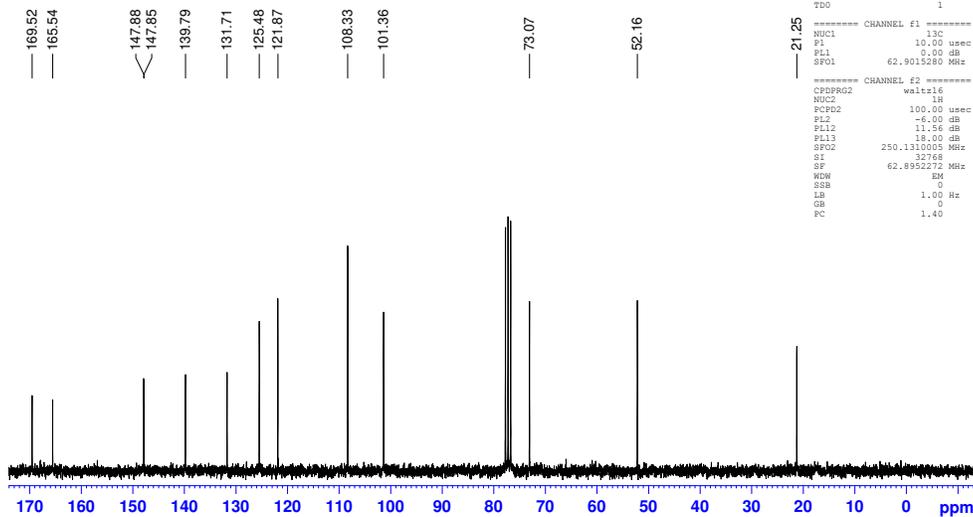
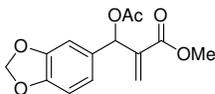
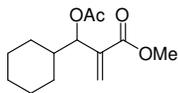


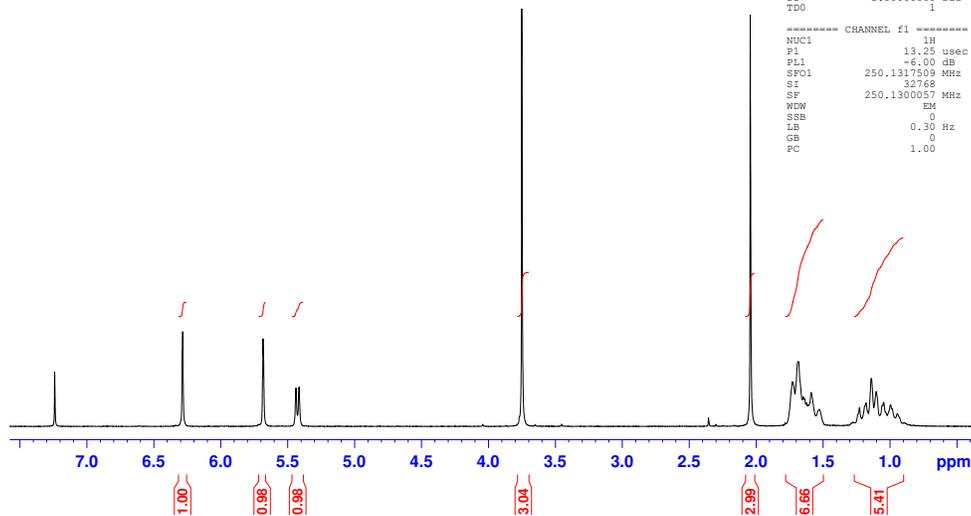
Figura 96. Espectro de RMN de ^{13}C de **65i** (62,5 MHz, CDCl_3).

Cicloexil acetilado CDCL3 fev01FASH



```

NAME          fev01FASH
EXPNO         1
PROCNO        1
Date_         20120201
Time         19:30
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm QNP 1H/13
PULPROG       zg30
TD            32768
SOLVENT       CDCl3
NS            16
DS            0
SWH           5175.983 Hz
FIDRES        0.157958 Hz
AQ            3.1654389 sec
RG            812.7
DW            96.600 usec
DE            6.00 usec
TE            298.2 K
D1            1.0000000 sec
D11           1
TDO           1
    
```

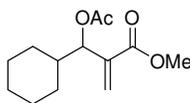


```

----- CHANNEL f1 -----
NUC1          1H
P1            13.25 usec
PL1           -6.00 dB
SFO1         250.1317509 MHz
SI            32768
SF           250.1300057 MHz
WDW           EM
SSB           0
LB            0.30 Hz
GB            0
PC            1.00
    
```

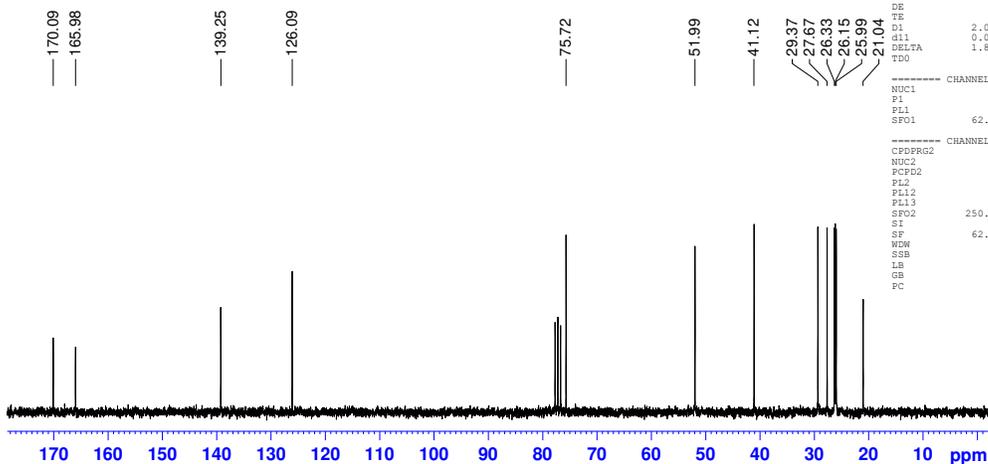
Figura 97. Espectro de RMN de ^1H de **65j** (250 MHz, CDCl_3).

cicloexil 3-5 - CDCL3 - jul06jtmC1



```

NAME          jul06jtmC1
EXPNO         1
PROCNO        1
Date_         20120706
Time         16:12
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm QNP 1H/13
PULPROG       zgpg30
TD            32768
SOLVENT       CDCl3
NS            51
DS            0
SWH           15060.241 Hz
FIDRES        0.459602 Hz
AQ            1.0879476 sec
RG            456.1
DW            33.203 usec
DE            6.00 usec
TE            298.2 K
D1            2.0000000 sec
d11           0.0300000 sec
DELTA         1.89999998 sec
TDO           1
    
```

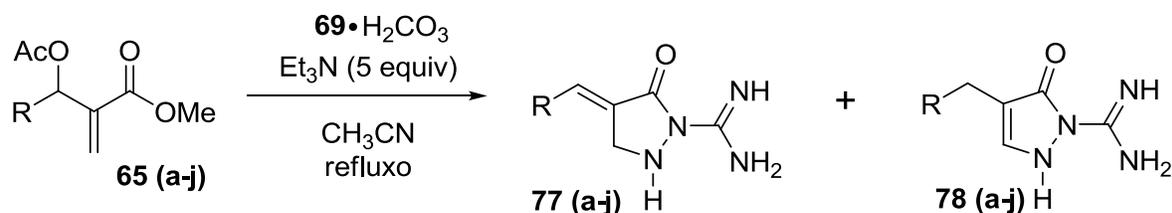


```

----- CHANNEL f1 -----
NUC1          13C
P1            10.00 usec
PL1           0.00 dB
SFO1         62.9015280 MHz
----- CHANNEL f2 -----
CPDPRG2       waltz16
NUC2          1H
PCPD2         100.00 usec
PL2           -6.00 dB
PL12          11.56 dB
PL13          18.00 dB
SFO2         250.1310005 MHz
SI            32768
SF           62.8952290 MHz
WDW           EM
SSB           0
LB            1.00 Hz
GB            0
PC            1.40
    
```

Figura 98. Espectro de RMN de ^{13}C de **65j** (62,5 MHz, CDCl_3).

3.3.4. Procedimento geral de preparação das pirazolidin-5-onas (77 c-j) e pirazol-5-onas (78 a-c)

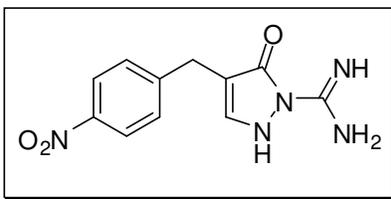


A uma solução de **65(a-j)** (1 mmol) em acetonitrila (30 mL), foram adicionados o carbonato de **69** (0,83 mmol) e trietilamina (5 mmol). A suspensão amarelada formada após a adição dos reagentes foi mantida sob agitação, em refluxo, por 12h, período no qual observou-se a formação de um precipitado (devido ao aspecto leitoso de cor amarelo pálido apresentado pela mistura reacional). Após o resfriamento do sistema à temperatura ambiente, o sobrenante foi removido por microfiltração¹ e o resíduo sólido restante foi lavado sucessivas vezes com acetonitrila, fornecendo as pirazolidinonas 4-benzilidências (**77**) ou pirazolonas (**78**).²

¹Observou-se que o meio básico proporcionado pelo excesso de trietilamina auxilia na precipitação do produto no meio reacional e que a evaporação do solvente conduzia a formação de acetatos dos produtos obtidos.

²Visto que o produto possui baixa solubilidade em acetonitrila, a pureza da amostra após sucessivas lavagens do precipitado obtido pôde ser verificada através da análise por CCD do sobrenadante, através da verificação da presença de uma única mancha, muito próximo a base da placa, após sucessivas eluições ($CHCl_3/MeOH$) 20%.

3.3.4.1. 4-[(4-nitrofenil)metil]-5-oxo-2,5-diidro-1H-pirazol-1-carboximidamida (78a)



Rend.: 53% **P.f:** 263,0 – 265,0 °C - **Característica:** Sólido amarelo

¹H NMR (250 MHz, DMSO-d₆): δ 3,62 (s, 2H); 5,68 (s, 2H); 6,66 (s, 2H); 7,22 (s, 1H); 7,52 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 8,12 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H).

¹³C NMR (62,5 MHz, DMSO-d₆): δ 32,8; 115,8; 123,2; 129,7; 142,0; 145,8; 149,2; 156,3; 169,1.

IV (KBr) *v*_{max}/cm⁻¹ 3422, 3350, 3281, 3072, 1679, 1651, 1584, 1511, 1457, 1346, 1110, 719.

HRMS (ESI) calcd para C₁₁H₁₁N₅O₃ 262,0940 [M+H]⁺. Encontrado: 262,0971

jtm - 114 - 40graus - dez02jtmH5

```
NAME dez02jtmH5 jtm - 114
EXPNO 1
PROCNO 1
Date_ 20111202
Time 16.39
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 0
SWH 5175.983 Hz
FIDRES 0.157958 Hz
AQ 3.1654389 sec
RG 1290.2
DW 96.600 usec
DE 6.00 usec
TE 313.2 K
D1 1.0000000 sec
D11 1
TDO 1
```

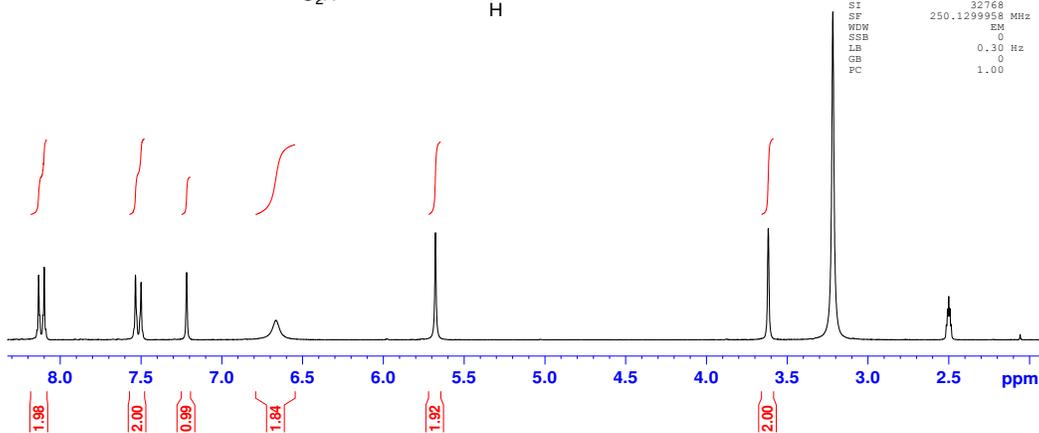
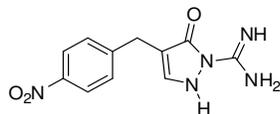


Figura 99. Espectro de RMN de ^1H de **78a** (250 MHz, DMSO-d₆).

jtm-114 - elim. p-nitro - DMSO-d6 nov19jtmC

```
NAME nov19jtmC -
EXPNO 1
PROCNO 1
Date_ 20111120
Time 6.47
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zgpg30
TD 16384
SOLVENT DMSO
NS 16800
DS 0
SWH 15060.241 Hz
FIDRES 0.919204 Hz
AQ 0.5439988 sec
RG 321.5
DW 33.200 usec
DE 6.00 usec
TE 298.2 K
D1 2.0000000 sec
d11 0.0300000 sec
DELTA 1.8999998 sec
TDO 1
```

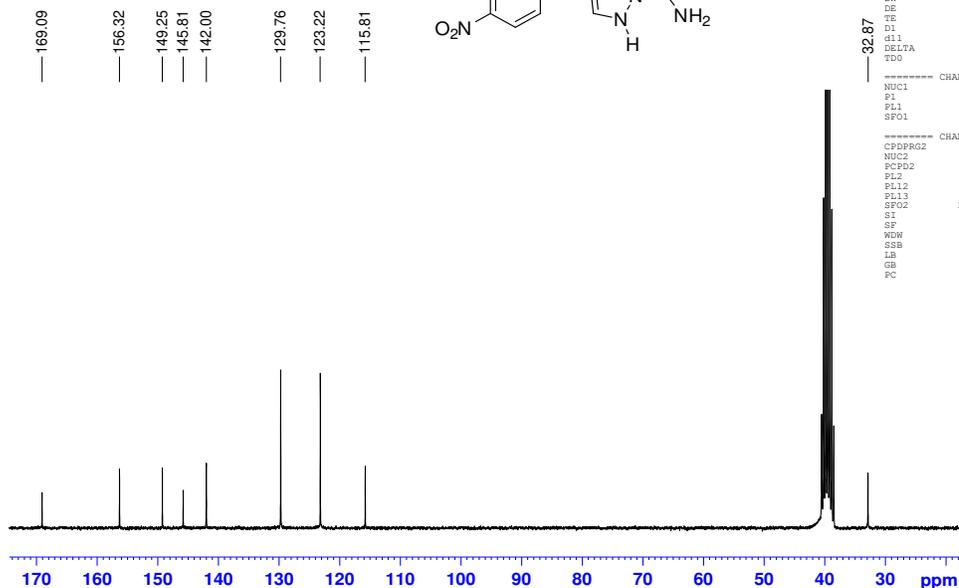
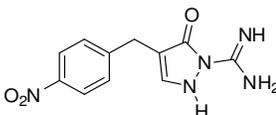
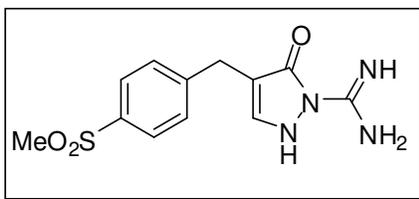


Figura 100. Espectro de RMN de ^{13}C de **78a** (62,5 MHz, DMSO-d₆).

3.3.4.2. 4-[(4-methanesulfonilfenil)metil]-5-oxo-2,5-diidro-1H-pirazol-1-carboximidamida (78b)



Rend.: 59% **P.f:** 250,5 - 252,5 °C - **Característica:** Sólido amarelo pálido

¹H NMR (250 MHz, DMSO-d₆, 40°C): δ 3,15 (s, 3H); 3,59 (s, 2H); 5,67 (s, 2H); 6,63 (s, 2H); 7,18 (s, 1H); 7,51 (d, *J*= 8,3 Hz, 2H); 7,81 (d, *J*= 8,3 Hz, 2H)

¹³C NMR (62,5 MHz, DMSO-d₆): δ 32,9; 43,7; 116,1; 126,8; 129,5; 138,4; 141,9; 147,0; 156,3; 169,2.

IV (KBr) *v*_{max}/cm⁻¹ 3421, 3348, 3017, 2912, 1673, 1638, 1593, 1501, 1463, 1298, 1148, 795, 762, 605, 538, 523.

HRMS (ESI) calcd para C₁₂H₁₄N₄O₃S: 295,0865 [M+H]⁺. Encontrado: 295,0889

RL - 63 - 40graus - DMSOd6 - mar16jtmH2

```
NAME mar16jtmH2
EXPNO 1
PROCNO 1
Date_ 20120316
Time 14.55
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 0
SWH 2604.167 Hz
FIDRES 0.079473 Hz
AQ 6.2915058 sec
RG 2580.3
DM 192.000 usec
DE 6.00 usec
TE 313.2 K
D1 1.0000000 sec
RDO 1
```

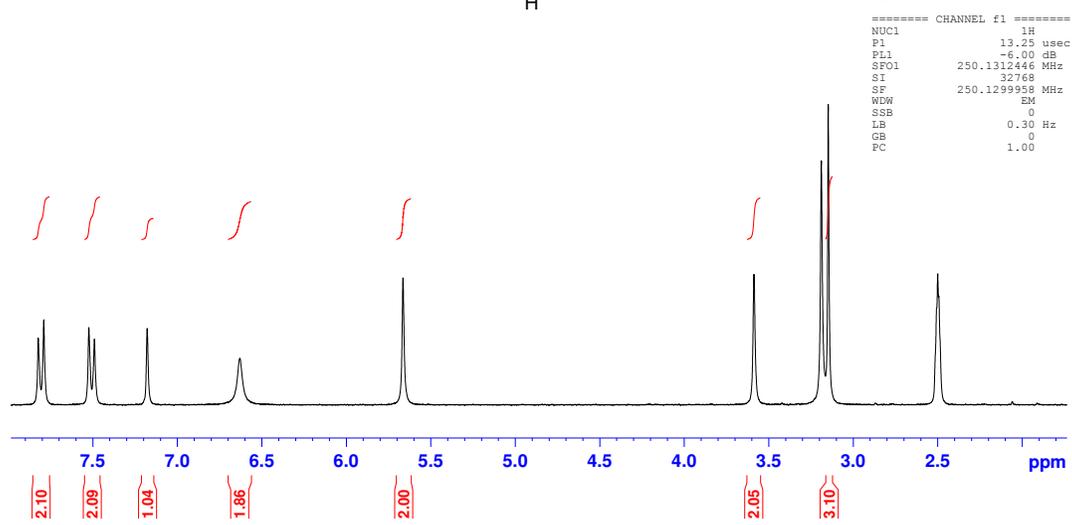
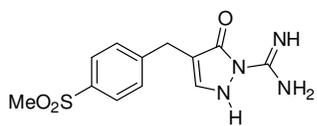


Figura 101. Espectro de RMN de ¹H de 78b (250 MHz, DMSO-d6).

RL63P DMSO - fev15fasC7

```
NAME RL 63P fev15fasC7
EXPNO 1
PROCNO 1
Date_ 20120216
Time 1.12
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zgpg30
TD 16384
SOLVENT DMSO
NS 12513
DS 0
SWH 15060.241 Hz
FIDRES 0.919204 Hz
AQ 0.543938 sec
RG 512
DM 33.200 usec
DE 6.00 usec
TE 298.7 K
D1 2.0000000 sec
d11 0.0300000 sec
DELTA 1.8999999 sec
TDO 1
```

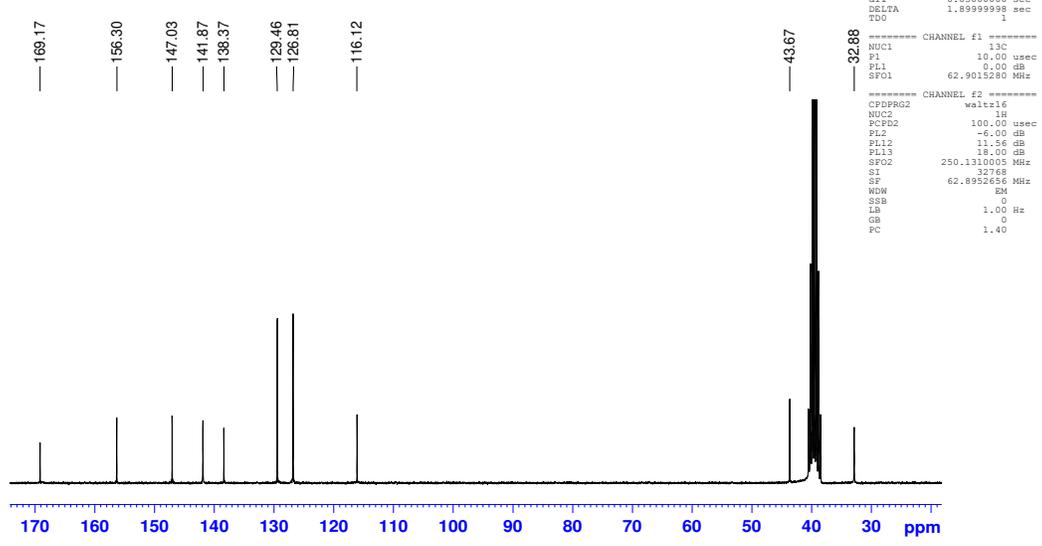
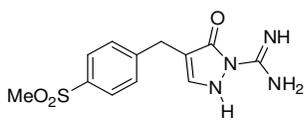
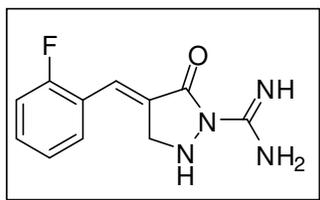


Figura 102. Espectro de RMN de ¹³C de 78b (62,5 MHz, DMSO-d6).

3.3.4.3. (4E)-4-[(2-fluorofenil)metilideno]-5-oxopirazolidina-1-carboximidamida (77c)



Tempo: 12h; **Rend.:** 30% **P.f:** 227,0 - 229,0 °C - **Característica:** Sólido amarelo pálido

¹H NMR (250 MHz, DMSO-d₆): δ 4,39 (d, *J* = 0,5 Hz, 2H); 4,82 (s, 2H); 6,76 (sl, 2H); 7,24-7,48 (m, 5H).

¹³C NMR (62,5 MHz, DMSO-d₆): δ 52,5 (d, *J* = 2,8 Hz); 115,7 (d, *J* = 21,4 Hz); 122,8 (d, *J* = 13,8 Hz); 123,7 (d, *J* = 3,7 Hz); 124,5 (d, *J* = 3,3 Hz); 130,4 (d, *J* = 2,4 Hz); 130,5; 130,7; 159,8 (d, *J* = 247,0 Hz); 161,2; 168,4.

IV (KBr) *v*_{max}/cm⁻¹ 3404, 3294, 3207, 3065, 1682, 1588, 1482, 1452, 1360, 1305, 1224, 758.

HRMS (ESI) calcd para C₁₁H₁₁FN₄O: 235,0995 [M+H]⁺. Encontrado: 235,1004

RL 49P - diluido - 4mg - 40 graus - dez02jtmH3

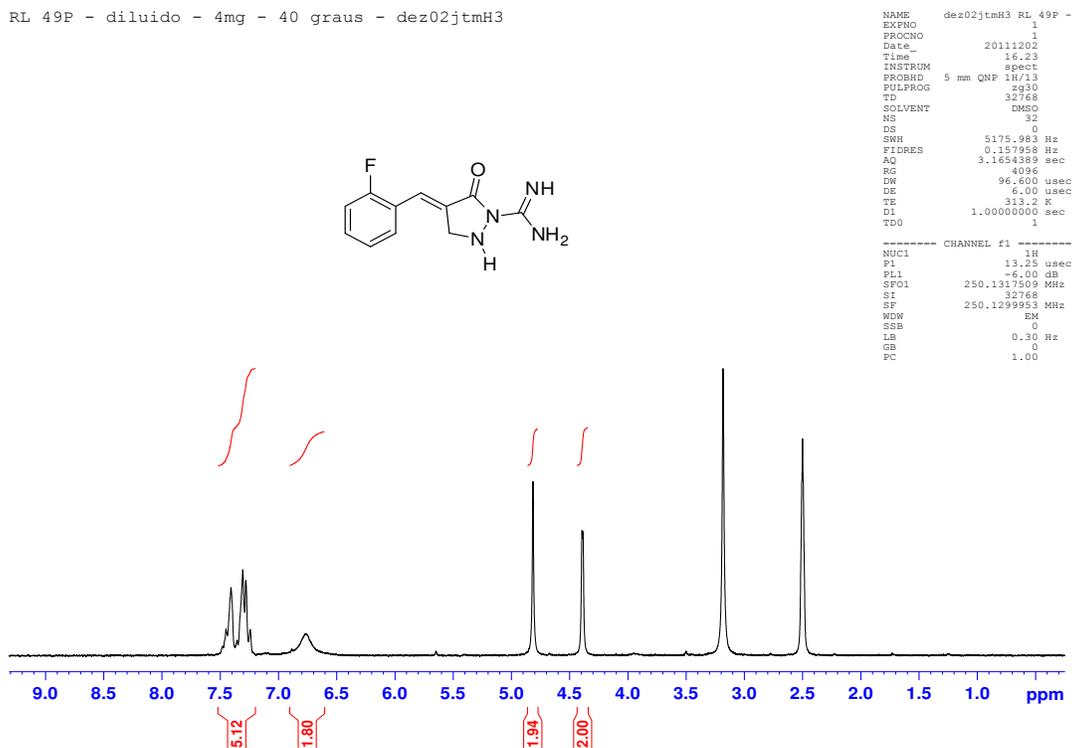


Figura 103. Espectro de RMN de ^1H de 77c (250 MHz, DMSO-d₆).

RL - 49P - 2-fluor - DMSO d6 - 250 MHz - dez10jtmC1

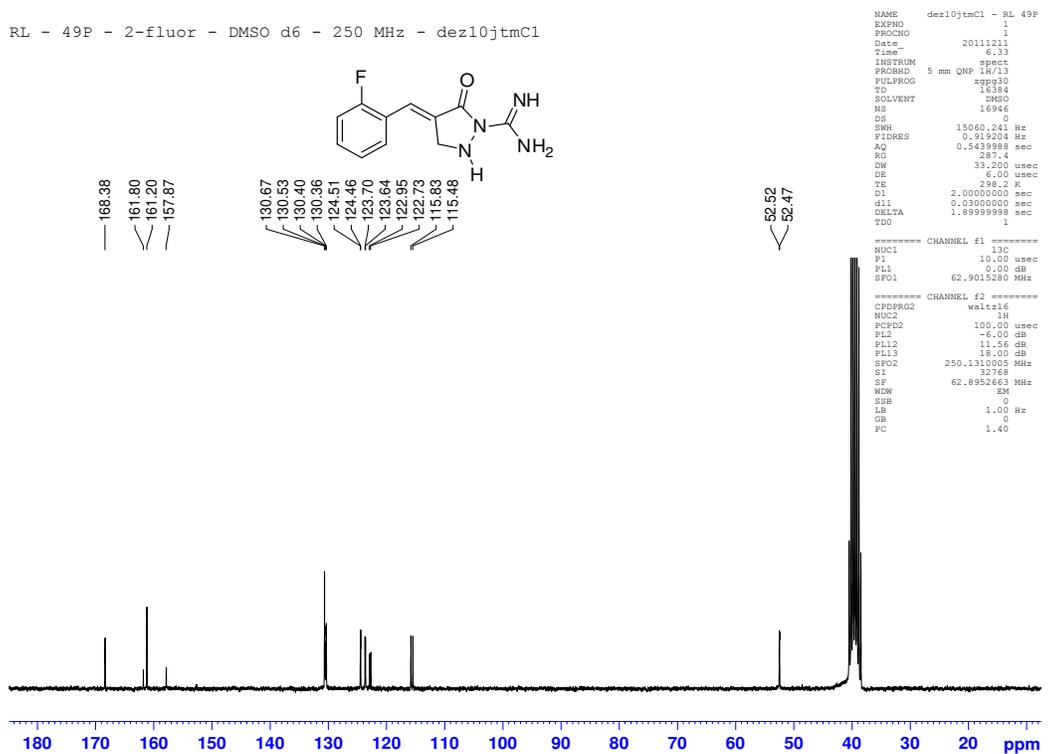
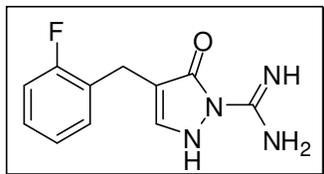


Figura 104. Espectro de RMN de ^{13}C de 77c (62,5 MHz, DMSO-d₆).

3.3.4.4. 4-[(2-fluorofenil)metil]-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-1-carboximidamida (78c)



Tempo: 24h; **Rend.:** 53% **P.f:** 250,8 – 251,5 °C - **Característica:** Sólido amarelo pálido

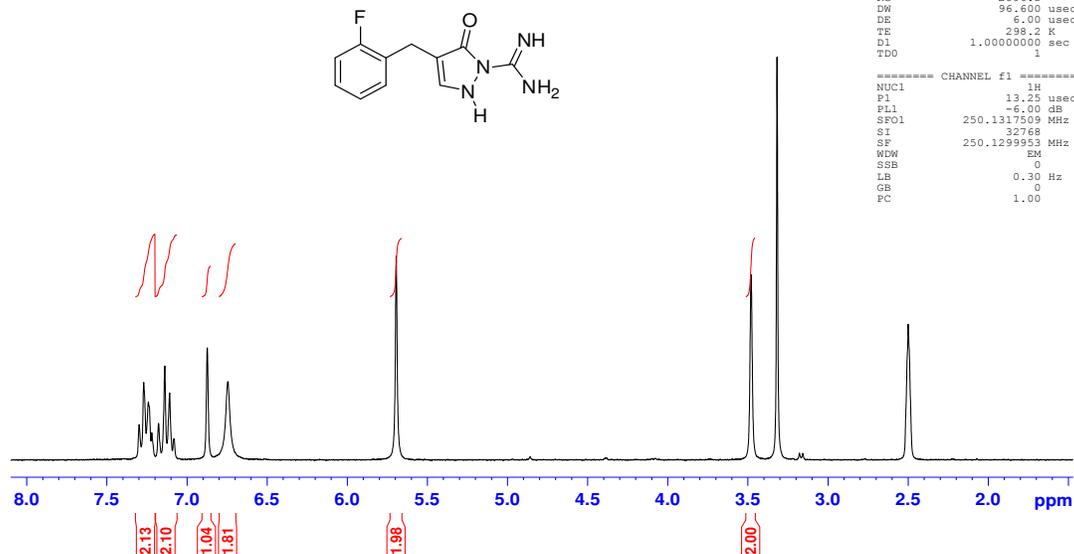
¹H NMR (250 MHz, DMSO-d₆): δ 3,48 (s, 2H); 5,70 (s, 2H); 6,75 (s, 2H); 6,87 (s, 1H); 7,08 – 7,22 (m, 4H)

¹³C NMR (62,5 MHz, DMSO-d₆): δ 26,0 (d, *J*= 3,2 Hz); 115,0 (d, *J*= 21,9 Hz); 115,6; 124,1 (d, *J*= 3,3 Hz); 126,5 (d, *J*= 15,6 Hz); 128,0 (d, *J*= 7,9 Hz); 131,2 (d, *J*= 4,6 Hz); 141,1; 156,1; 160,4 (d, *J*= 243,5 Hz); 169,0.

IV (KBr) *v*max/cm⁻¹ 3427, 3292, 3204, 3083, 1682, 1651, 1613, 1591, 1515, 1488, 1227, 757.

HRMS (ESI) calcd para C₁₁H₁₁FN₄O: 235,0995 [M+H]⁺. Encontrado: 235,0987

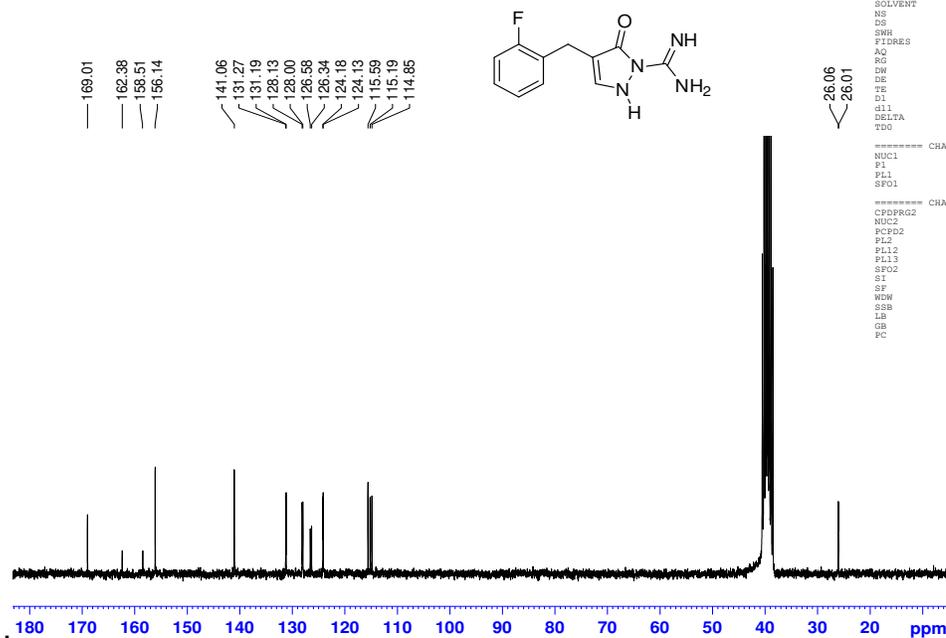
RL53P DMSO dez16FASH



```
NAME      dez16FASH
EXPNO     1
PROCNO    1
Date_     20111216
Time      17.46
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm QNP 1H/13
PULPROG   zg30
TD         32768
SOLVENT   DMSO
NS         16
DS         0
SWH       5175.983 Hz
FIDRES    0.157958 Hz
AQ         3.1654389 sec
RG         2896.3
DW         96.600 usec
DE         6.00 usec
TE         298.2 K
D1         1.00000000 sec
D10        1
===== CHANNEL f1 =====
NUC1      1H
P1        13.25 usec
PL1       -6.00 dB
SFO1     250.1317509 MHz
SI        32768
SF        250.1299953 MHz
WDW       EM
SSB       0
LB        0.30 Hz
GB        0
PC        1.00
```

Figura 105. Espectro de RMN de ^1H de **78c** (250 MHz, DMSO-d₆)

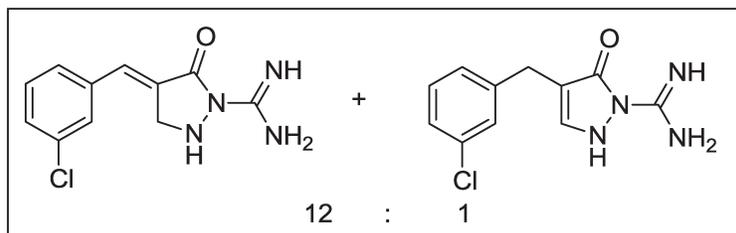
RL53P DMSO dez21FASC13



```
NAME      dez21FASC
EXPNO     1
PROCNO    1
Date_     20111222
Time      7.03
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm QNP 1H/13
PULPROG   zgpg30
TD         16384
SOLVENT   DMSO
NS         14316
DS         0
SWH       15060.241 Hz
FIDRES    0.919204 Hz
AQ         0.5439988 sec
RG         32768
DW         33.200 usec
DE         6.00 usec
TE         299.6 K
D1         2.00000000 sec
D10        1
DELTA     1.89999998 sec
TDO        1
===== CHANNEL f1 =====
NUC1      13C
P1        10.00 usec
PL1       0.00 dB
SFO1     62.9013280 MHz
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2   waltz16
NUC2      1H
PCPD2     100.00 usec
PL2       -6.00 dB
PL12      11.56 dB
PL13      18.00 dB
SFO2     250.1310005 MHz
SI        32768
SF        62.8952678 MHz
WDW       EM
SSB       0
LB        1.00 Hz
GB        0
PC        1.40
```

Figura 106. Espectro de RMN de ^{13}C de **78c** (52,5 MHz, DMSO-d₆).

3.3.4.5. (4E)-4-[(3-clorofenil)metilideno]-5-oxopirazolidina-1-carboximidamida (77d) e 4-[(3-clorofenil)metil]-5-oxo-2,5-diidro-1H-pirazol-1-carboximidamida (78d)



Rend.: 58% - **Característica:** Sólido amarelo pálido

¹H NMR (250 MHz, DMSO-d₆): δ (major) 4,51 (d, J = 2,55 Hz, 2H); 4,85 (s, 2H); 6,76 (sl, 2H); 7,23-7,43 (m, 5H).

¹³C NMR (62,5 MHz, DMSO-d₆): δ 52,5; 128,0; 128,2; 128,8; 129,7; 129,8; 130,4; 133,3; 137,4; 161,0; 168,4.

IV (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3417, 3291, 1661, 1573, 1484, 1414, 1372, 727

HRMS (ESI) calcd para C₁₁H₁₁ClN₄O: 251,0700 [M+H]⁺. Encontrado: 251,0718

RL - 46P - 40graus - dez02jtmH8

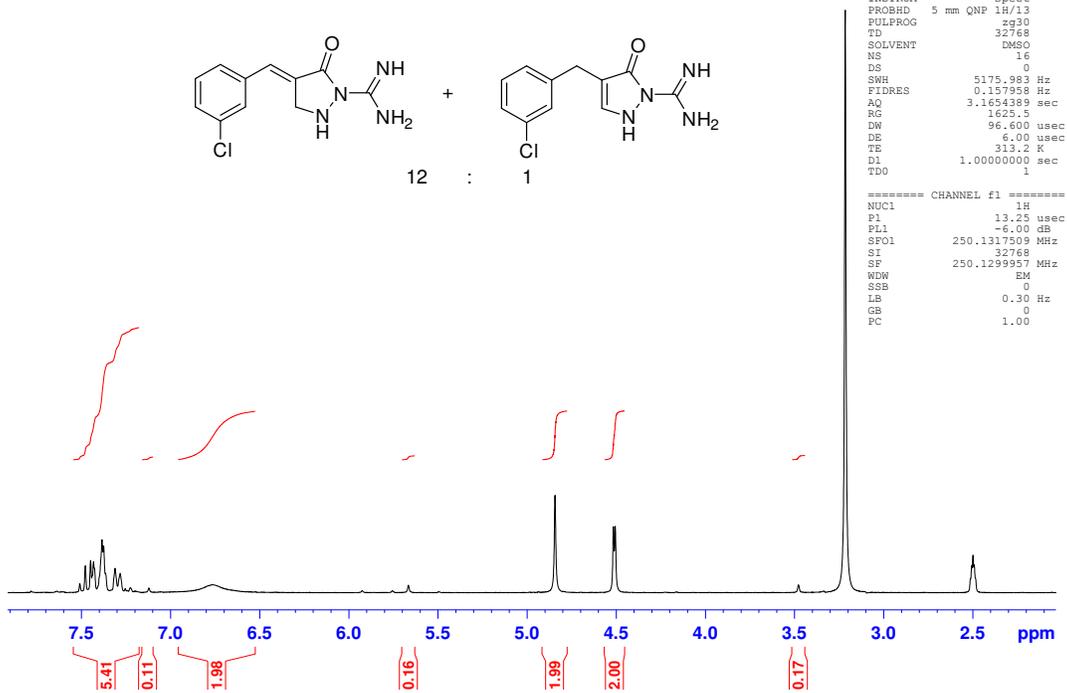


Figura 107. Espectro de RMN de ^1H de 77d e 78d (250 MHz, DMSO-d₆).

RL - 46 - DMSOd6 - nov23jtmC1

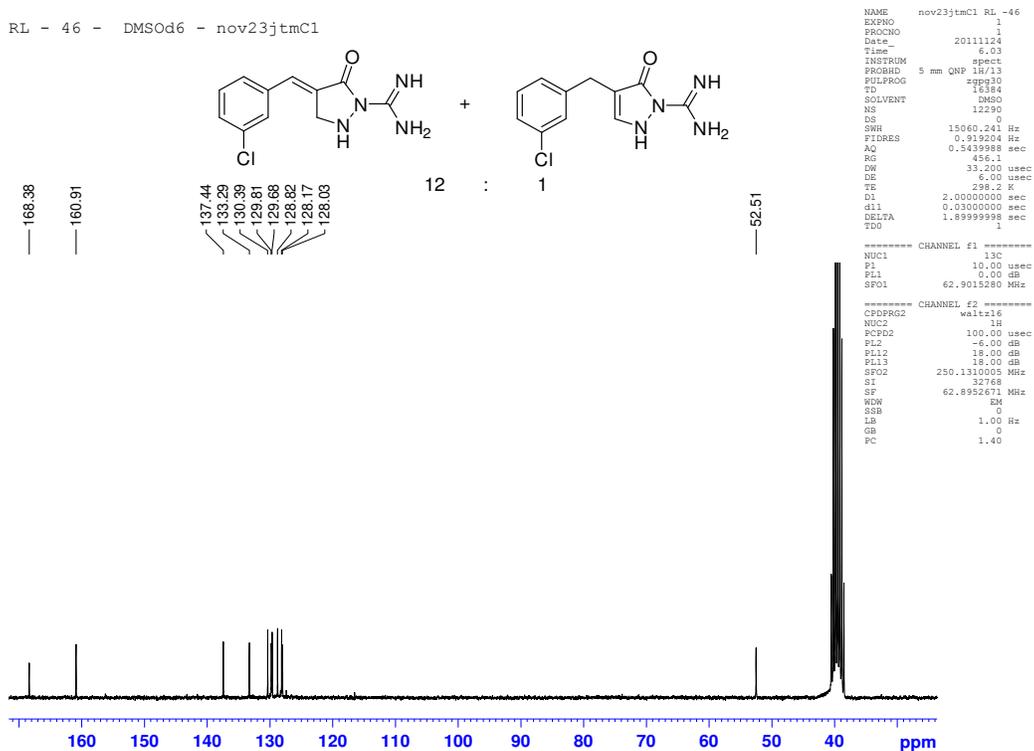
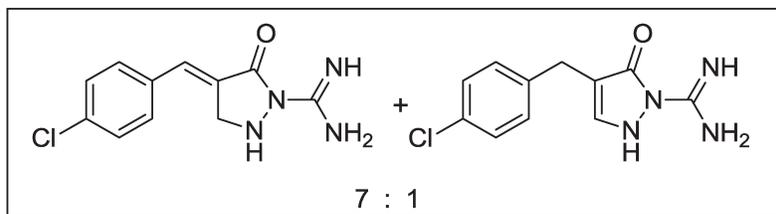


Figura 108. Espectro de RMN de ^{13}C de 77d e 78d (62,5 MHz, DMSO-d₆).

3.3.4.6. (4E)-4-[(4-clorofenil)metilideno]-5-oxopirazolidina-1-carboximidamida (77e) e 4-[(4-clorofenil)metil]-5-oxo-2,5-diidro-1H-pirazol-1-carboximidamida (78e)



Rend.: 66% - **Caraterística:** sólido amarelo pálido

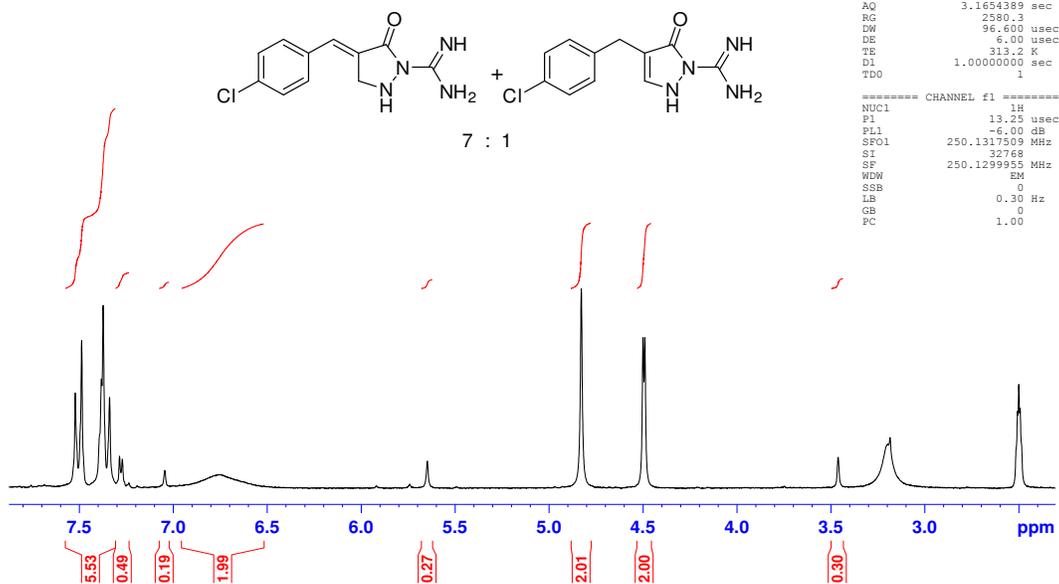
¹H NMR (250 MHz, DMSO-d₆): δ (majoritário) 4,50 (d, *J* = 2,50 Hz , 2H); 4,83 (s, 2H); 6,76 (sl, 2H); 7,34-7,38 (m, 3H); 7,50 (d, *J* = 8,50 Hz, 2H).

¹³C NMR (62,5 MHz, DMSO-d₆): δ 32,7; 52,6; 116,9; 128,0; 128,6; 128,9; 130,1; 130,4; 130,5; 131,2; 132,9; 134,1; 139,5; 141,4; 156,2; 161,0; 168,5; 169,1.

IV (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3397, 1691, 1638, 1585, 1492, 1366, 1097, 816.

HRMS (ESI) calcd para C₁₁H₁₁ClN₄O: 251,0700 [M+H]⁺. Encontrado: 251,0602

jtm - 109 - 40graus - dez02jtmH4

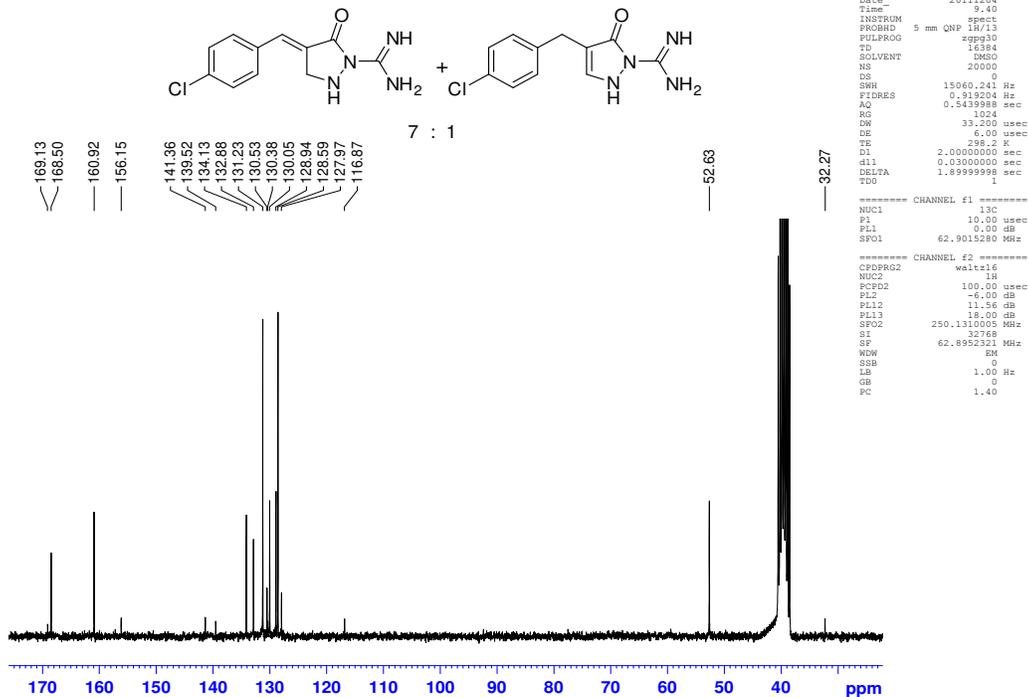


```

NAME      dez02jtmH4  jtm109
EXPNO     1
PROCNO    1
Date_     20111202
Time      16.31
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm QNP 1H/13
PULPROG   zg30
TD         32768
SOLVENT   DMSO
NS         16
DS         0
SWH        5175.983 Hz
FIDRES     0.157958 Hz
AQ         3.1654389 sec
RG         2580.3
DW         96.600 usec
DE         6.00 usec
TE         313.2 K
D1         1.00000000 sec
TDO        1
===== CHANNEL f1 =====
NUC1       1H
P1         13.25 usec
PL1        -6.00 dB
SFO1       250.1317509 MHz
SI         32768
SF         250.1299955 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         0.30 Hz
GB         0
PC         1.00
    
```

Figura 109. Espectro de RMN de ^1H de **77e** e **78e** (250 MHz, DMSO- d_6).

jtm - 109 - p-cloro - dez03jtmC2

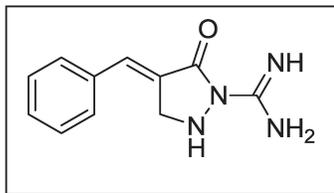


```

NAME      dez03jtmC2jtm109
EXPNO     1
PROCNO    1
Date_     20111204
Time      9.40
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm QNP 1H/13
PULPROG   zgpg30
TD         15384
SOLVENT   DMSO
NS         20000
DS         0
SWH        15060.241 Hz
FIDRES     0.913204 Hz
AQ         0.5439988 sec
RG         4024
DW         33.200 usec
DE         6.00 usec
TE         298.2 K
D1         2.00000000 sec
d11        0.03000000 sec
DELTA      1.89999998 sec
TDO        1
===== CHANNEL f1 =====
NUC1       13C
P1         10.00 usec
PL1         0.00 dB
SFO1       62.9015260 MHz
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2    waltz16
NUC2       1H
PCPD2     100.00 usec
PL2        -6.00 dB
PL12       11.56 dB
PL13       18.00 dB
SFO2       250.1310005 MHz
SI         32768
SF         62.8952321 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         1.00 Hz
GB         0
PC         1.40
    
```

Figura 110. Espectro de RMN de ^{13}C de **77e** e **78e** (62,5 MHz, DMSO- d_6).

3.3.4.7. (4E)-4-[(fenil)metilideno]-5-oxopirazolidina-1-carboximidamida
(77f)



Rend.: 65% **P.f.:** 205.0-207.5°C - **Característica:** Sólido amarelo pálido

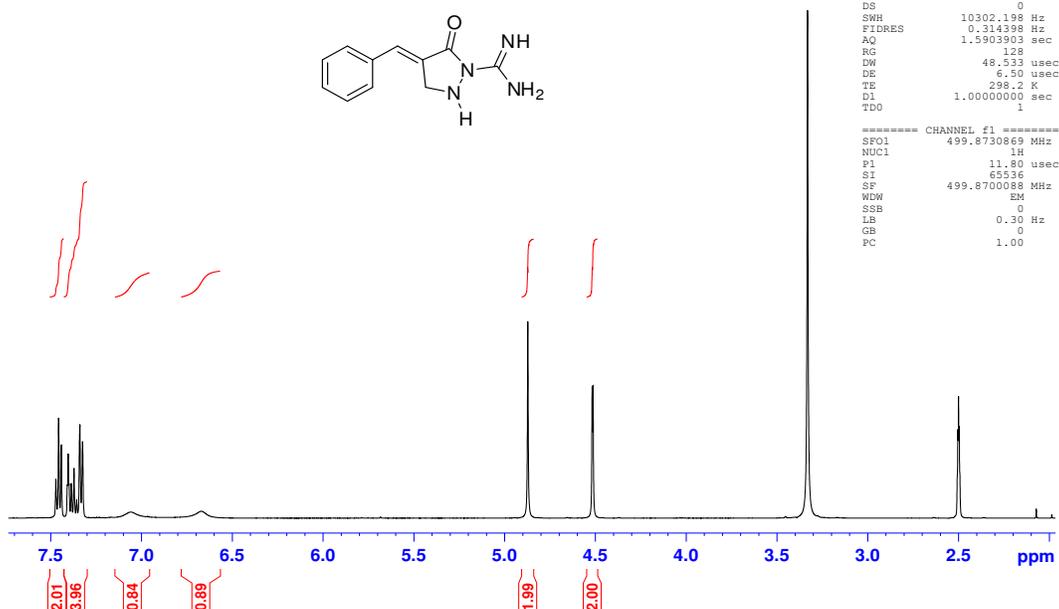
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 4,52 (d, *J* = 2,6 Hz, 2H); 4,87 (s, 2H); 6,67 (ls, 1H); 7,06 (ls, 2H); 7,32-7,40 (m, 4H); 7,46 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H)

¹³C NMR (62,5 MHz, DMSO-d₆): δ 52,8; 128,2; 128,3; 128,6; 129,5; 131,4; 135,2; 161,0; 168,7

IV (KBr) *v*_{max}/cm⁻¹ 3398, 3294, 3209, 3165, 3056, 1681, 1626, 1584, 1490, 1445, 1370, 770, 693, 618.

HRMS (ESI) calcd para C₁₂H₁₄N₄O₂: 217,1089 [M+H]⁺. Encontrado: 217,1039

Jose Tiago - JTM 156 - DMSO - Avance 500 MHz - abr16jtmH1

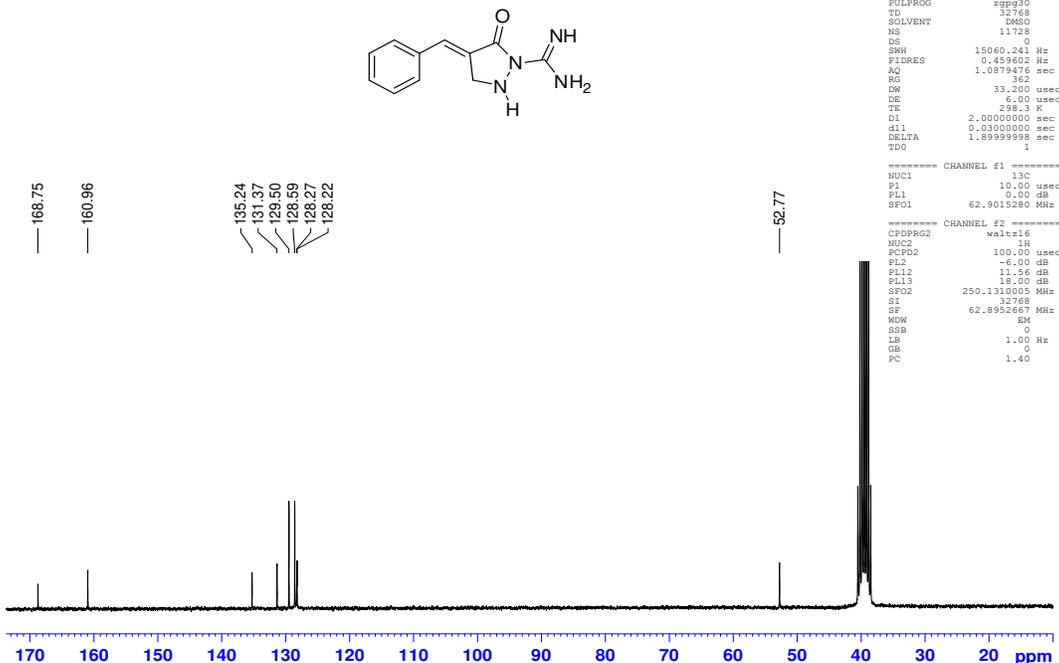


```

NAME      abr16jtmH1
EXPNO     1
PROCNO    1
Date_     20120416
Time      8.02
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm PABBO BB/
PULPROG   zg30
TD         32768
SOLVENT   DMSO
NS         16
DS         0
SWH        10302.198 Hz
FIDRES     0.314398 Hz
AQ         1.5903903 sec
RG         128
DW         48.533 usec
DE         6.50 usec
TE         298.2 K
D1         1.00000000 sec
TDO        1
===== CHANNEL f1 =====
SFO1      499.8730869 MHz
NUC1       1H
P1         11.80 usec
SI         65536
SF         499.8700088 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         0.30 Hz
GB         0
PC         1.00
    
```

Figura 111. Espectro de RMN de ^1H de 77f (500 MHz, DMSO-d6).

Jose Tiago - JTM 156 - DMSO - Bruker 250 MHz - abr16jtmH1

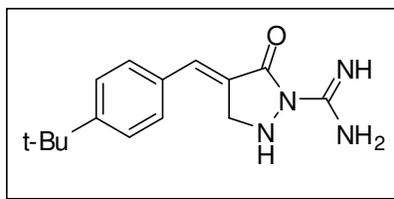


```

NAME      abr16jtmH1
EXPNO     2
PROCNO    1
Date_     20120415
Time      18.54
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm QNP 1H/13
PULPROG   zgpg30
TD         32768
SOLVENT   DMSO
NS         11728
DS         0
SWH        15060.241 Hz
FIDRES     0.459602 Hz
AQ         1.0578475 sec
RG         362
DW         33.200 usec
DE         6.00 usec
TE         298.3 K
D1         2.00000000 sec
d11        0.03000000 sec
DELTA      1.89999999 sec
TDO        3
===== CHANNEL f1 =====
NUC1       13C
P1         10.00 usec
PL1        0.00 dB
SFO1      62.9015280 MHz
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2   waltz16
NUC2       1H
PCPD2     100.00 usec
P12        -6.00 dB
PL12       11.56 dB
PL13       18.00 dB
SFO2      250.1310005 MHz
SI         32768
SF         62.8922657 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         1.00 Hz
GB         0
PC         1.40
    
```

Figura 112. Espectro de RMN de ^{13}C de 77f (62,5 MHz, DMSO-d6).

3.3.4.8. 4-[(4-terc-butilfenil)metil]-5-oxo-2,5-diidro-1H-pirazol-1-carboximidamida (77g)



Rend.: 45% **P.f:** 210-211.8°C - **Característica:** Sólido amarelo pálido

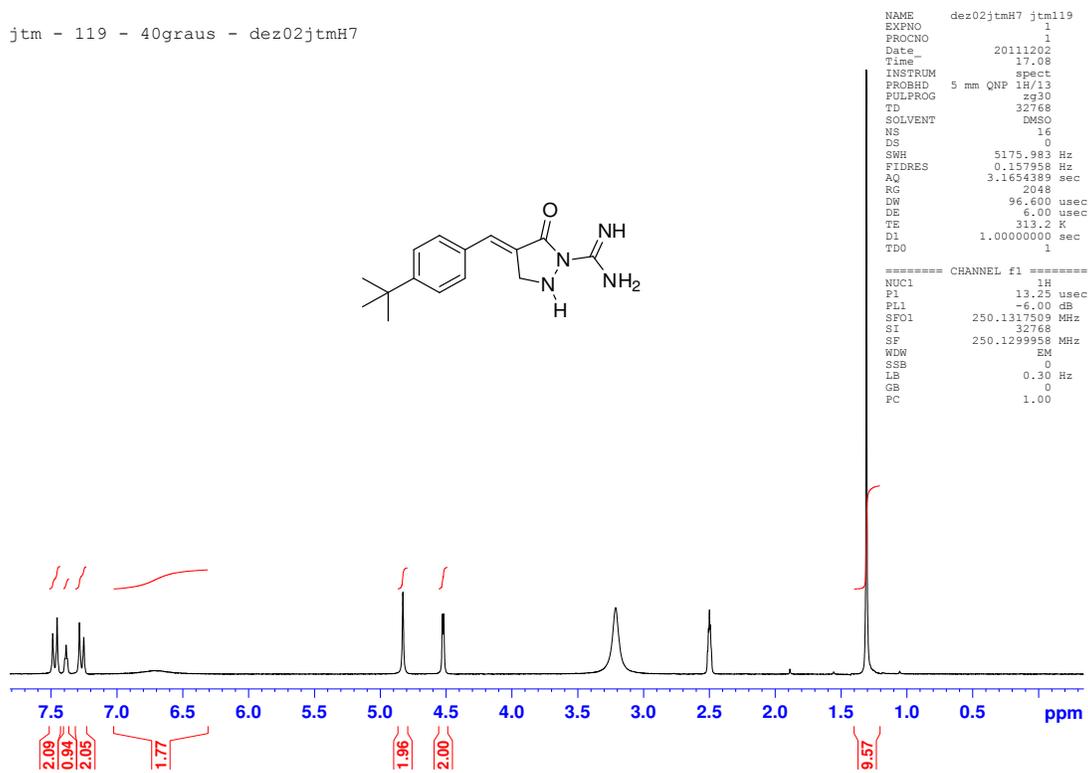
¹H NMR (250 MHz, DMSO-d₆): δ 1,31 (s, 9H); 4,52 (d, *J* = 2,5 Hz , 2H); 4,83 (s, 2H); 6,73 (sl, 2H); 7,27 (d, *J*= 8,5 Hz , 2H); 7,39 (s, 1H); 7,47 (d, *J*= 8,3 Hz , 2H).

¹³C NMR (62,5 MHz, DMSO-d₆): δ 31,0; 34,4; 52,8; 125,4; 127,5; 129,4; 131,2; 132,4; 151,0; 160,9; 168,9

IV (KBr) v_{max}/cm⁻¹ 3394, 2959, 1678, 1589, 1493, 1357, 1308, 566.

HRMS (ESI) calcd para C₁₅H₂₀N₄O: 273,1715 [M+H]⁺. Encontrado: 273,1698

jtm - 119 - 40graus - dez02jtmH7



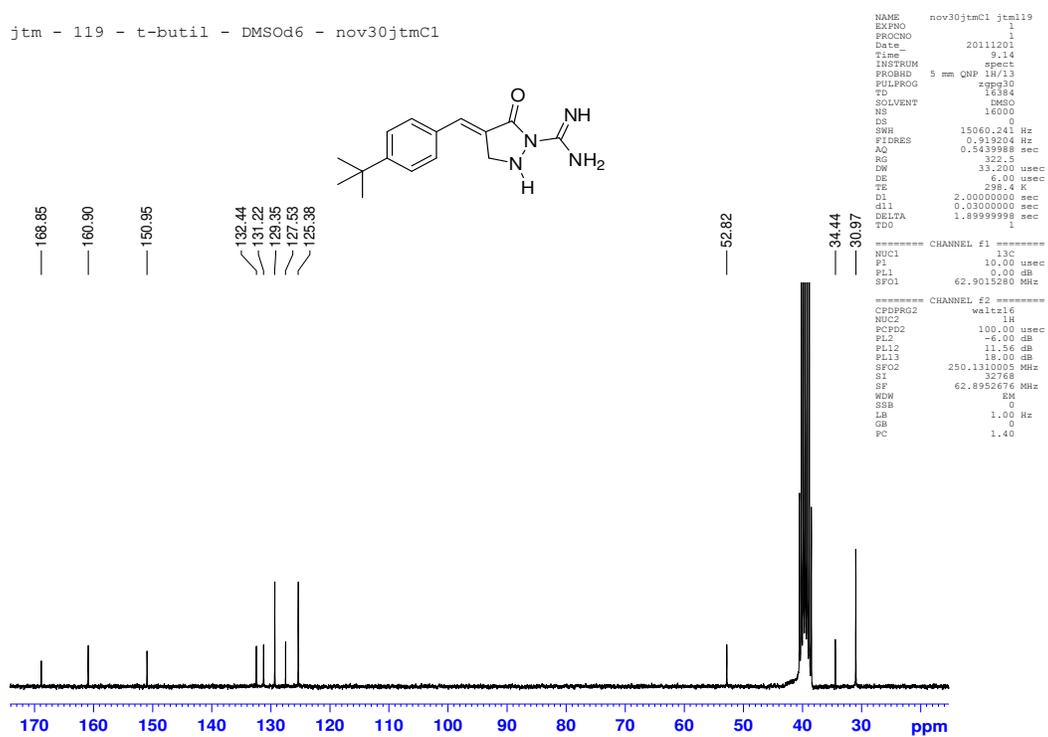
```

NAME dez02jtmH7 jtm119
EXPNO 1
PROCNO 1
Date_ 20111202
Time 17.08
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 0
SWH 5175.983 Hz
FIDRES 0.157958 Hz
AQ 3.1654389 sec
RG 2048
DW 96.600 usec
DE 6.00 usec
TE 313.2 K
D1 1.0000000 sec
D11 1
TDO 1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 13.25 usec
PL1 -6.00 dB
SFO1 250.1317509 MHz
SI 32768
SF 250.1299958 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00
  
```

Figura 113. Espectro de RMN de ^1H de 77g (250 MHz, DMSO-d6).

jtm - 119 - t-butyl - DMSOd6 - nov30jtmC1



```

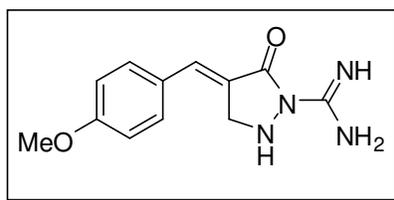
NAME nov30jtmC1 jtm119
EXPNO 1
PROCNO 1
Date_ 20111201
Time 9.14
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zgpg30
TD 16384
SOLVENT DMSO
NS 16000
DS 0
SWH 15060.241 Hz
FIDRES 0.919204 Hz
AQ 0.5439988 sec
RG 322.5
DW 33.200 usec
DE 6.00 usec
TE 298.4 K
D1 2.0000000 sec
D11 0.0300000 sec
DELTA 1.8999998 sec
TDO 1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 10.00 usec
PL1 0.00 dB
SFO1 62.9015280 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2 waltz16
NUC2 14N
PCPD2 100.00 usec
PL2 -6.00 dB
PL12 11.56 dB
PL13 18.00 dB
SFO2 250.1310005 MHz
SI 32768
SF 62.8952676 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40
  
```

Figura 114. Espectro de RMN de ^{13}C de 77g (62,5 MHz, DMSO-d6).

3.3.4.9. (4E)-4-[(4-metoxifenil)metilideno]-5-oxopirazolidina-1-carboximidamida (77h)



Rend.: 65% **P.f:** 214.2 – 215.4°C - **Característica:** Sólido amarelo pálido

¹H NMR (250 MHz, DMSO-d₆): δ 3,81 (s, 3H); 4,51 (d, *J* = 2,4 Hz , 2H); 4,83 (s, 2H); 6,71 (sl, 2H); 7,02 (d, *J*= 8,7 Hz , 2H); 7,39 (d, *J*= 9,2 Hz, 2H); 7,37 (t, *J*= 2,4 Hz,1H).

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ 53,0; 55,3; 114,1; 126,0; 127,7; 131,2; 131,2; 159,3; 160,9; 169,0

IV (KBr) v_{max}/cm⁻¹ 3465, 3179, 3087, 3046, 1658, 1646, 1608, 1584, 1570, 1548, 1509, 1471, 1456, 1359, 1319, 1253, 1230, 1180, 1032, 831, 535.

HRMS (ESI) calcd para C₁₂H₁₄N₄O₂: 247,1195 [M+H]⁺. Encontrado: 247,1209

RL50P - DMSOd6 - dez02jtmH2

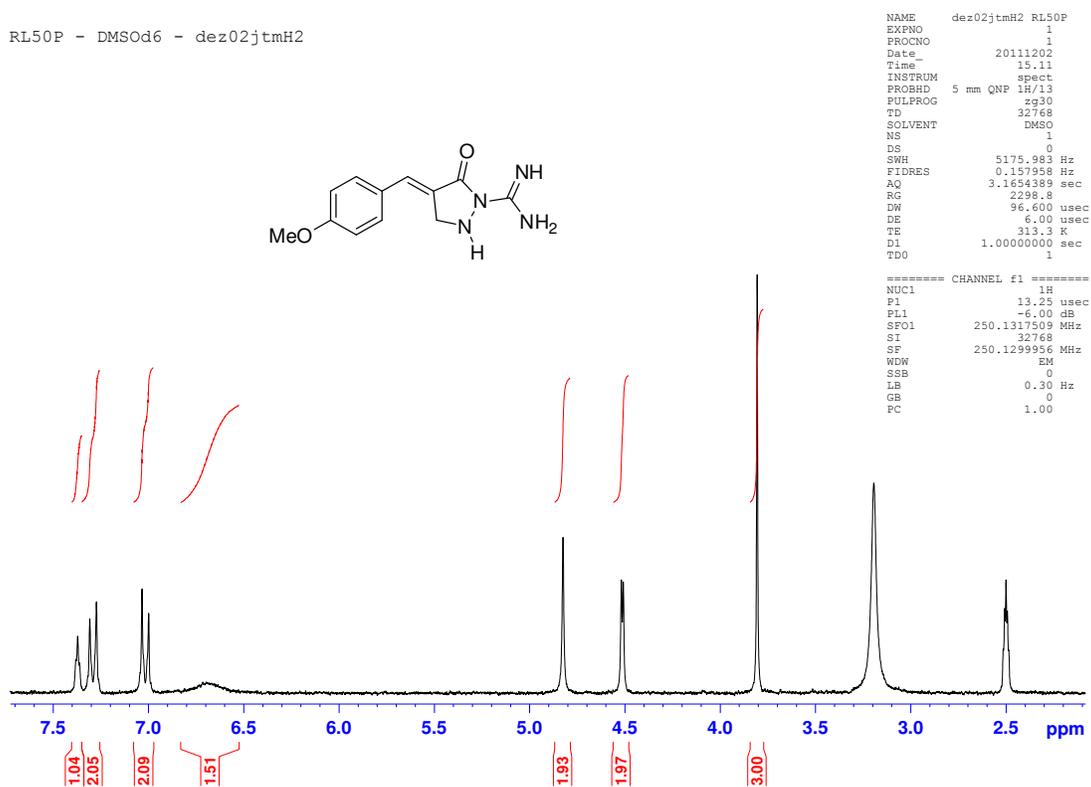


Figura 115. Espectro de RMN de ^1H de 77h (250 MHz, DMSO-d6).

Jose Tiago - RL 50P - DMSO - AV 500 MHz - dez06jtmH1 - 13C

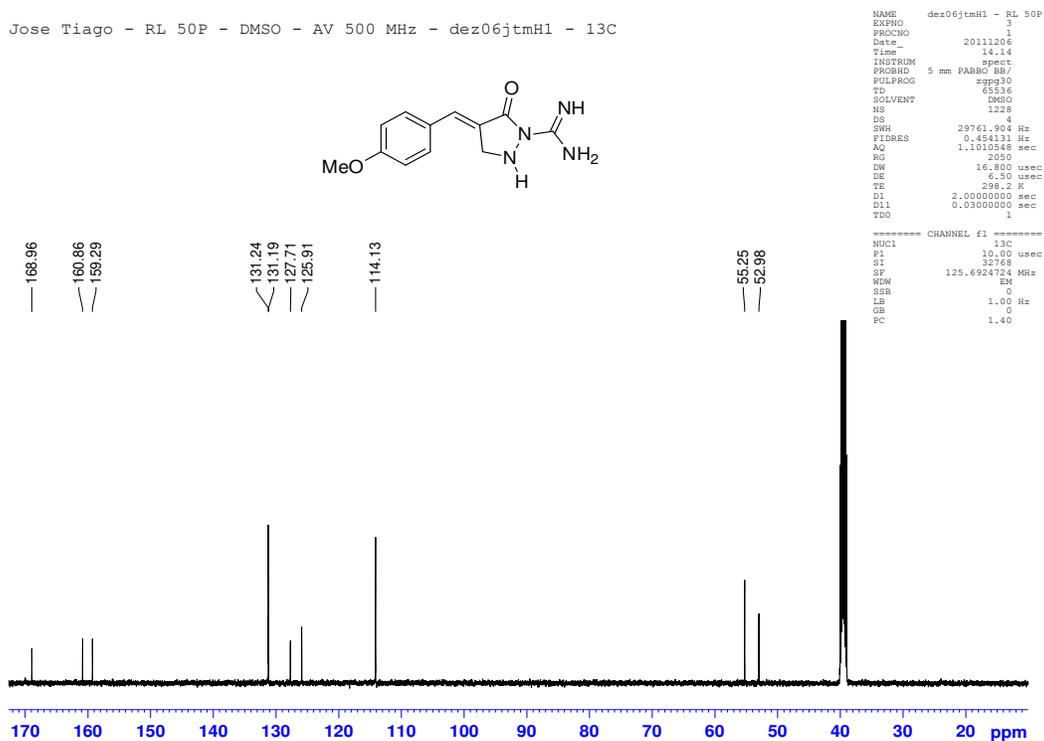
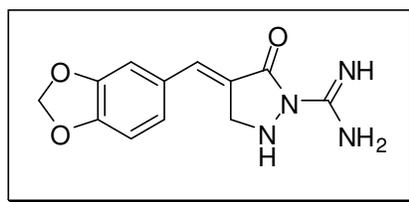


Figura 116. Espectro de RMN de ^{13}C de 77h (62,5 MHz, DMSO-d6).

3.3.4.10. (4E)-4-(2H-1,3-benzodioxol-5-ilmetilideno)-5-oxopirazolidina-1-carboximidamida (77i)



Rend.: 76% (12h) e 86% (48h) **P.f.:** 234.0-235.7°C - **Característica:** Sólido amarelo pálido

Os espectros de RMN são referentes ao cloridrato de **77i**.

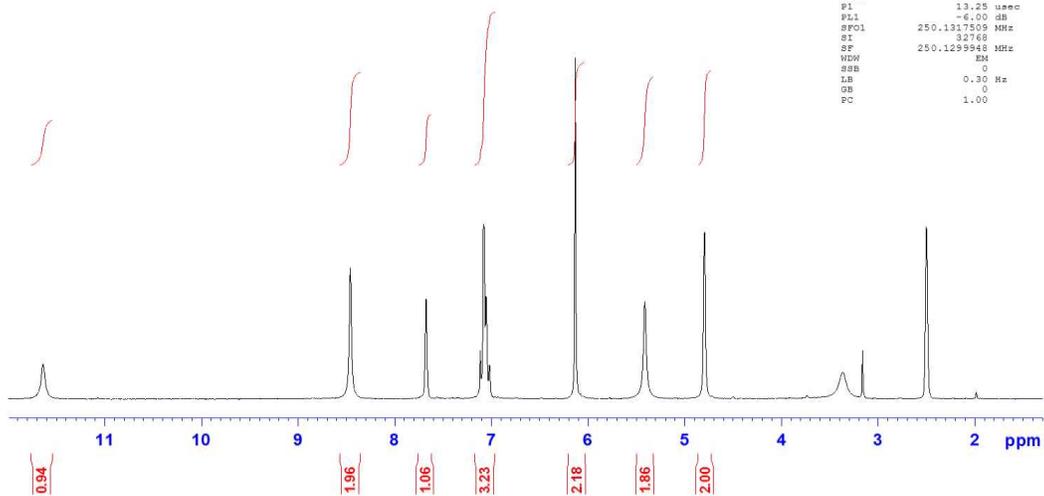
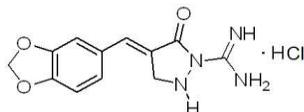
¹H NMR (250 MHz, DMSO-d₆): δ 4,79 (s, 2H); 5,41 (s, 2H); 6,13 (s, 2H); 7,07 (m, 3H); 7,68 (s, 1H); 8,46 (s, 2H); 11,66 (sl, 1H)

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ 52,2; 101,9; 108,8; 110,0; 119,2; 126,4; 127,41; 138,5; 147,9; 149,1; 153,4; 160,4

IV (KBr) v_{max}/cm⁻¹ 3433, 3314, 3046, 1657, 1642, 1578, 1504, 1488, 1457, 1341, 1310, 1243, 1133, 1038, 610.

HRMS (ESI) calcd para C₁₂H₁₂N₄O₃: 261,0988 [M+H]⁺. Encontrado: 261,0980.

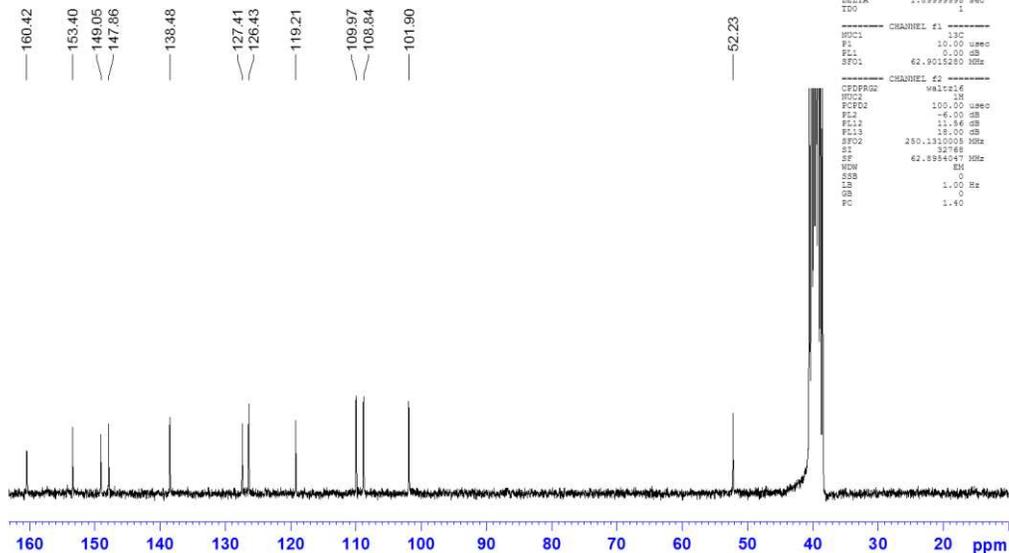
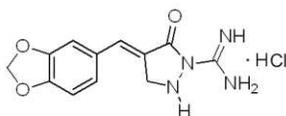
jtm - 120 - cloridrato - piperonal - DMSO d6 - 250 MHz - dez10jtmH1



```
NAME dez10jtmH1 cloridrato
EXPRNO 1
PROCNO 1
Date 20111210
Time 18.17
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zgpg30
TD 32768
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 0
SWH 5175.983 Hz
FIDRES 0.157958 Hz
AQ 3.1654389 sec
RG 1149.4
DN 36.600 usec
DE 6.00 usec
TE 298.1 K
D1 1.00000000 sec
TDO 1
===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 13.25 usec
PL1 -6.00 dB
SFO1 250.131509 MHz
SI 32768
SF 250.1299948 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00
```

Figura 117. Espectro de RMN de ^1H de 77i (250 MHz, DMSO-d6).

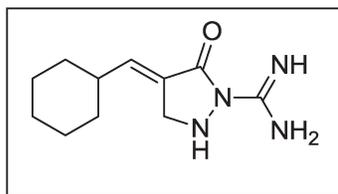
jtm - 120 - cloridrato - piperonal - DMSO d6 - 250 MHz - dez11jtmC1



```
NAME dez11jtmC1 cloridrato
EXPRNO 1
PROCNO 1
Date 20111211
Time 12.43
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zgpg30
TD 16384
SOLVENT DMSO
NS 16328
DS 0
SWH 18060.241 Hz
FIDRES 0.943204 Hz
AQ 0.9449993 sec
RG 406.4
DN 33.230 usec
DE 6.00 usec
TE 298.9 K
D1 2.00000000 sec
D11 0.20000000 sec
DELTA 1.89999999 sec
TDO 1
===== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 10.00 usec
PL1 0.00 dB
SFO1 62.9015280 MHz
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 100.00 usec
PL2 -6.00 dB
PL12 11.86 dB
PL13 19.00 dB
SFO2 250.1310003 MHz
SI 16384
SF 62.8984047 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40
```

Figura 118. Espectro de RMN de ^{13}C de 77i (125 MHz, DMSO-d6).

3.3.4.11. (4E)-4-(ciclohexilmetilideno)-5-oxopirazolidina-1-carboximidamida (77j)



Rend.: 70% **P.f:** 215.0 - 216.5°C - **Característica:** Sólido branco

¹H NMR (250 MHz, DMSO-d₆): δ 1,17-1,37 (m, 5H); 1,57-1,72 (m, 5H); 2,05-2,17 (m, 1H); 4,20 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 4.78 (sl, 2H), 6,26 (dd, *J* = 7,5 e 2.5 Hz, 1H).

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ 25,6; 25,8; 31,9; 36,6; 51,6; 125,9; 140,0; 161,5; 169,0

IV (KBr) v_{max}/cm⁻¹ 3436, 3273, 2921, 2850, 1660, 1635, 1583, 1477, 1377

HRMS (ESI) calcd para C₁₁H₁₂N₄O: 223,1559 [M+H]⁺. Encontrado: 223,1580

Cicloexil - 40graus - DMSOd6 - mar16jtmH1

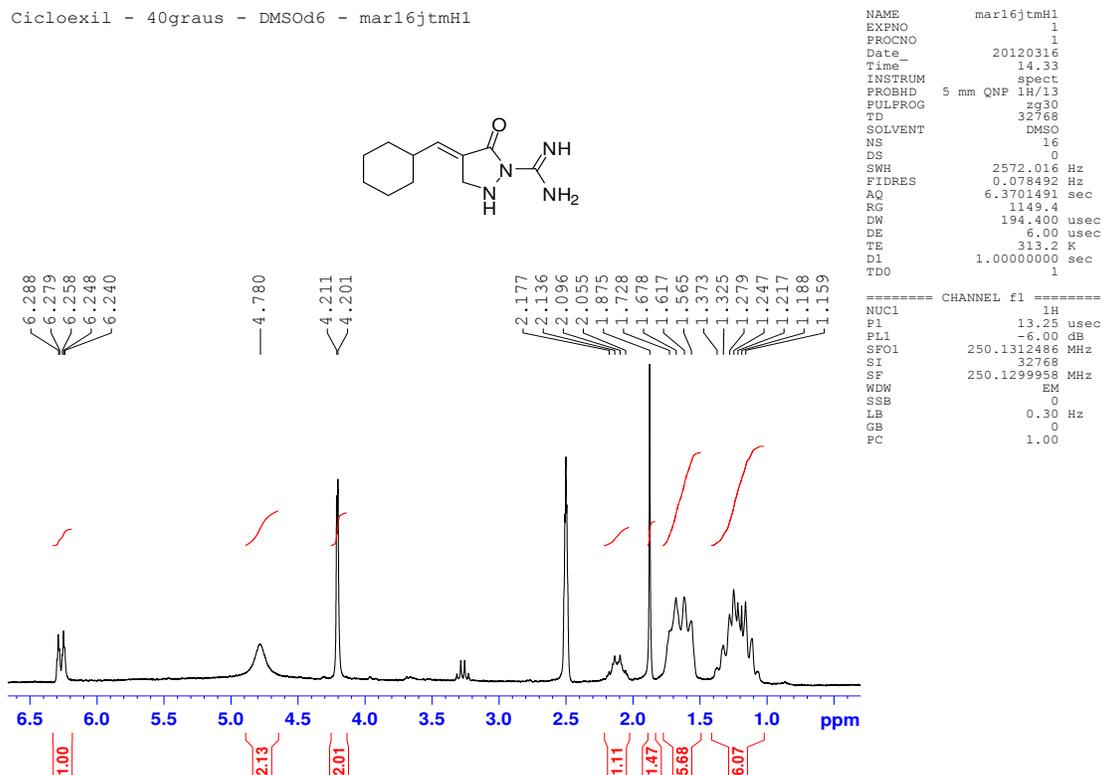


Figura 119. Espectro de RMN de ^1H de 77j (250 MHz, DMSO-d6).

RL59P DMSOd6 fev18FASC

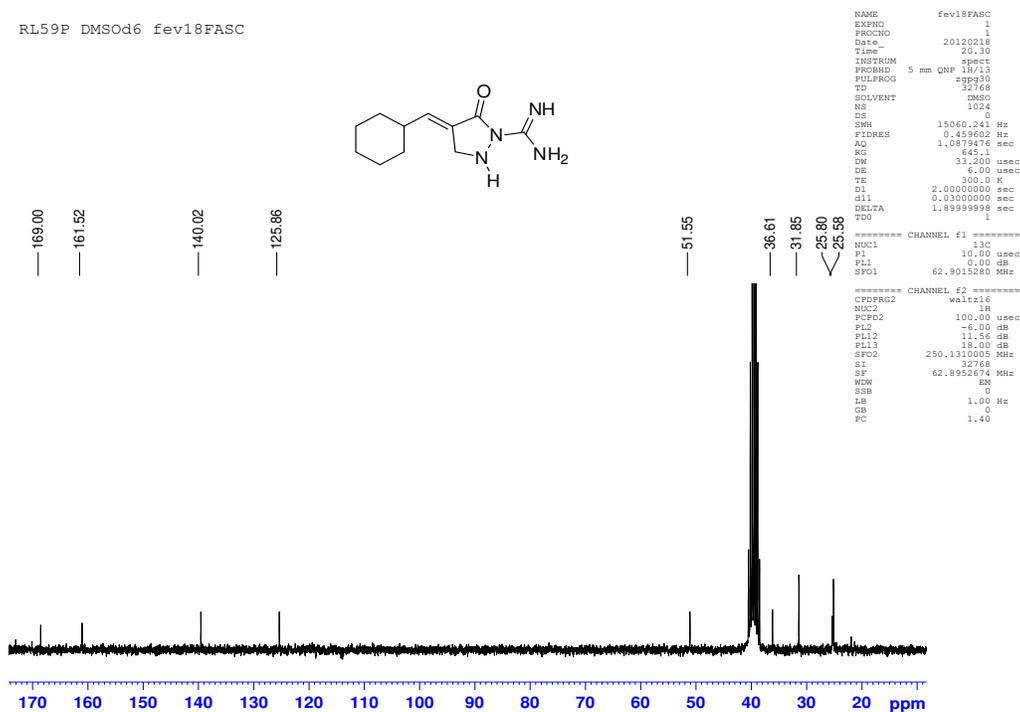
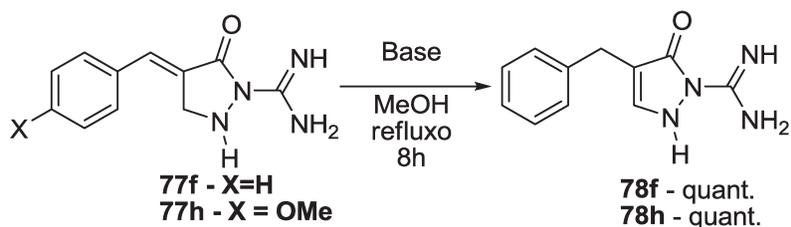


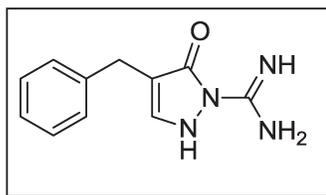
Figura 120. Espectro de RMN de ^{13}C de 77j (62,5 MHz, DMSO-d6).

3.3.5. Procedimento geral para a isomerização das pirazolidinonas (77f e 77h) à pirazolonas (78f e 78h).



A uma suspensão de **77f** ou **77h** (0,5 mmol) em metanol (10 mL), foi adicionado K_2CO_3 (1,0 mmol). A mistura foi agitada durante 8h, sob refluxo, período no qual observou-se a completa solubilização do material de partida. Após este período, o solvente foi removido sob vácuo e o resíduo sólido obtido foi lavado com água, fornecendo exclusivamente às respectivas pirazolonas.

3.3.6.1. 4-[(fenilmetil]-5-oxo-2,5-diidro-1H-pirazol-1-carboximidamida (78f)



P.f: 230.9 – 232.1°C - **Característica:** Sólido amarelo pálido

1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ 3,46 (s, 2H); 5,71 (s, 2H); 6,75 (sl, 2H); 6,98 (s, 1H); 7,16-7,19 (m, 1H); 7,21-7,28 (m, 4H).

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6): δ 33,4; 117,8; 126,3; 128,6; 129,2; 140,8; 141,6; 156,6; 169,7.

IV (KBr) ν_{max}/cm^{-1} 3425, 3295, 1679, 1650, 1613, 1590, 1508, 1475, 725, 565.

HRMS (ESI) calcd para $C_{11}H_{12}N_4O$: 217,1089 [M+H] $^+$. Encontrado: 217,1081

Jose Tiago - JTM 160 - DMSO - Avance 600 - abr26jtmH1

```
NAME          abr26jtmH1
EXPNO         1
PROCNO        1
Date_         20120426
Time          9.54
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm TBI 1H/13
PULPROG       zg30
TD            65536
SOLVENT       DMSO
NS            32
DS            0
SWH           12335.526 Hz
FIDRES        0.188225 Hz
AQ            2.6564426 sec
RG            151
DW            40.533 usec
DE            6.50 usec
TE            298.2 K
D1            1.0000000 sec
TDO           1
===== CHANNEL f1 =====
NUC1          1H
P1            9.63 usec
SI            65536
SF            600.1700000 MHz
WDW           EM
SSB           0
LB            0.30 Hz
GB            0
PC            1.00
```

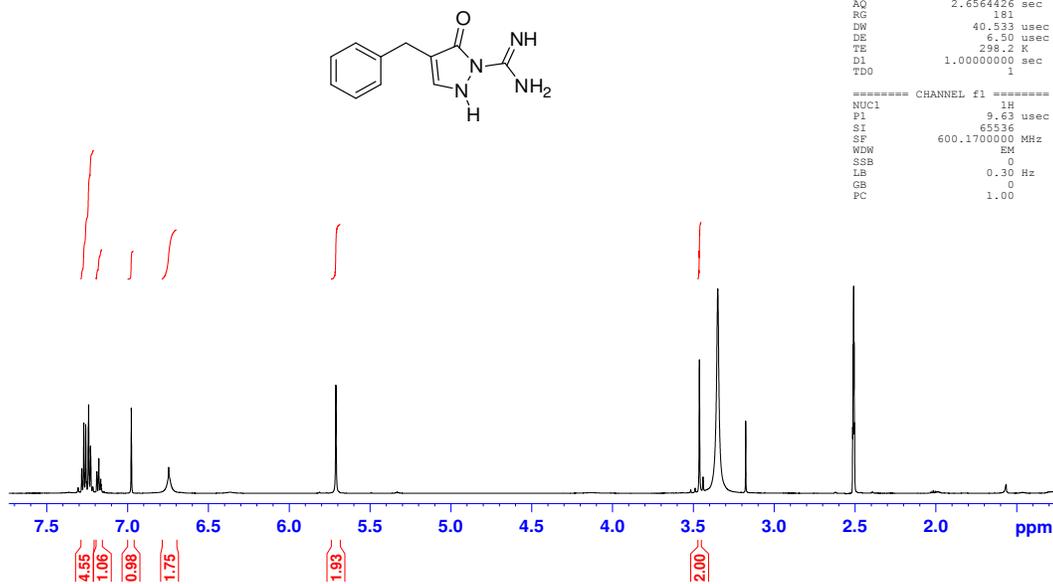


Figura 121. Espectro de RMN de ^1H de **78f** (500 MHz, DMSO-d₆).

Jose Tiago - JTM 160 - DMSO - Avance 600 - abr26jtmC1

```
NAME          abr26jtmC1
EXPNO         1
PROCNO        1
Date_         20120426
Time          12.23
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm PATBO BB-
PULPROG       zgpg30
TD            32768
SOLVENT       DMSO
NS            3108
DS            0
SWH           36057.691 Hz
FIDRES        1.100393 Hz
AQ            0.4544329 sec
RG            203
DW            13.867 usec
DE            6.50 usec
TE            298.2 K
D1            2.0000000 sec
D11           0.0300000 sec
TDO           1
===== CHANNEL f1 =====
NUC1          13C
P1            11.50 usec
SI            32768
SF            150.9129387 MHz
WDW           EM
SSB           0
LB            1.00 Hz
GB            0
PC            1.40
```

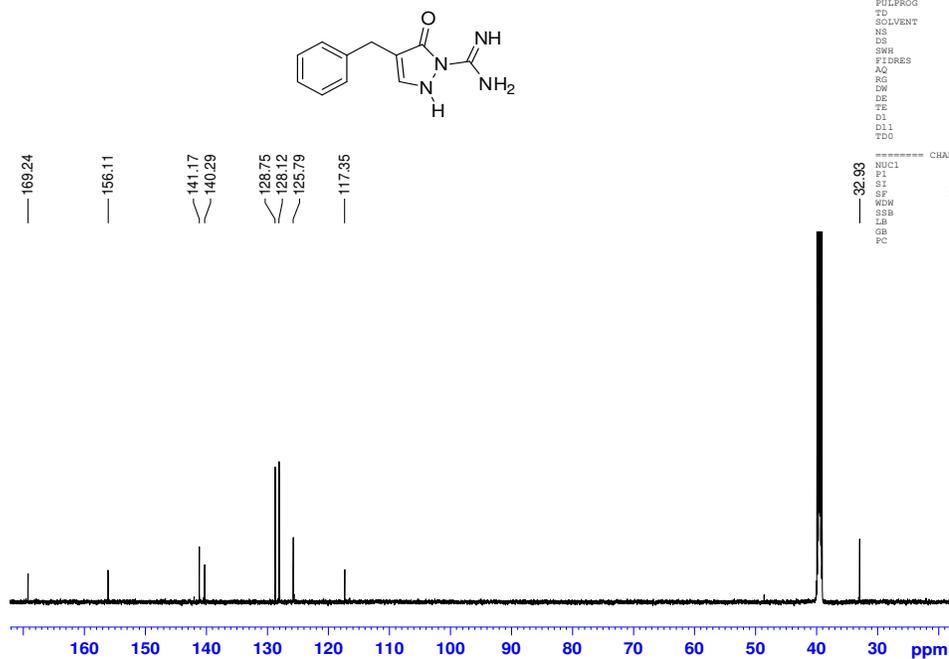
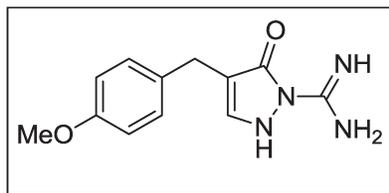


Figura 122: Espectro de RMN de ^{13}C de **78f** (150 MHz, DMSO-d₆).

3.3.6.2. 4-[(fenilmetil]-5-oxo-2,5-diidro-1H-pirazol-1-carboximidamida (78h)



P.f: 205.5 – 207.5°C **Característica:** Sólido branco

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 3,38 (s, 2H); 3,71(s, 3H); 5,69 (s, 2H); 6,72 (ls, 2H); 6,83 (d, *J*= 8,6 Hz, 2H); 6,90 (s, 2H); 7,14 (d, *J*= 8,6 Hz, 2H);

¹³C NMR (62,5 MHz, DMSO-d₆): δ 32,1; 55,0; 113,6; 117,9; 129,8; 132,0; 140,9; 156,0; 157,5; 169,3

HRMS (ESI) calcd para C₁₂H₁₄N₄O₂: 247,1195 [M+H]⁺. Encontrado: 247,1215

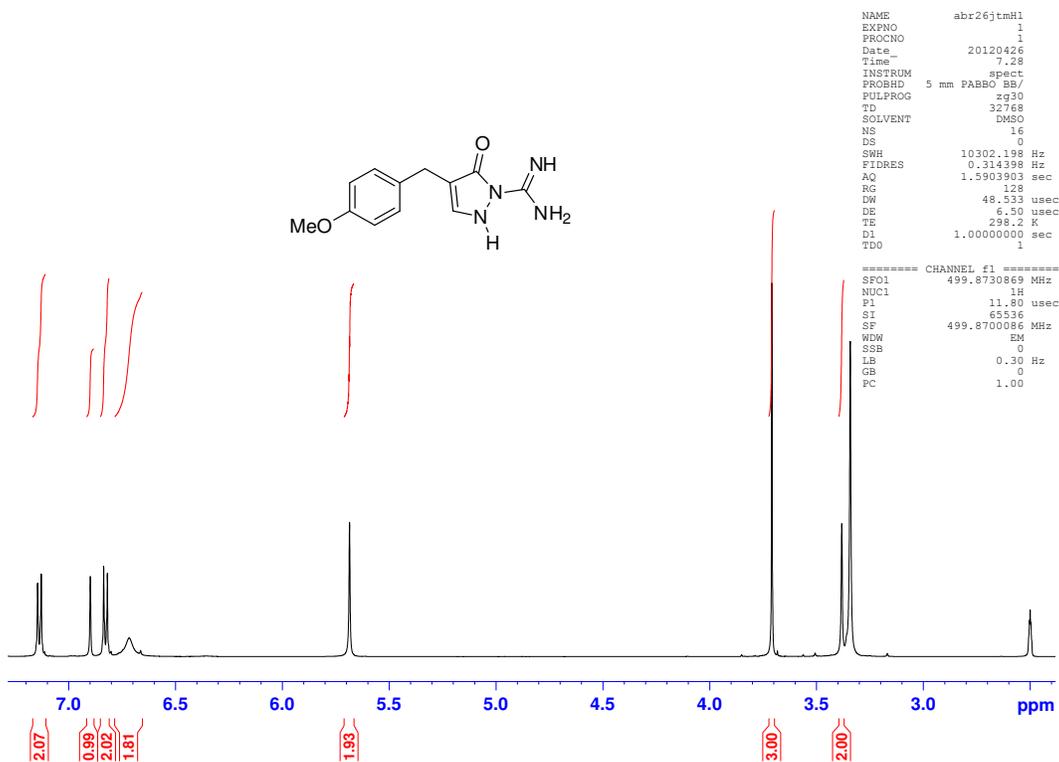


Figura 123. Espectro de RMN de ^1H de **78h** (500 MHz, DMSO-d₆).

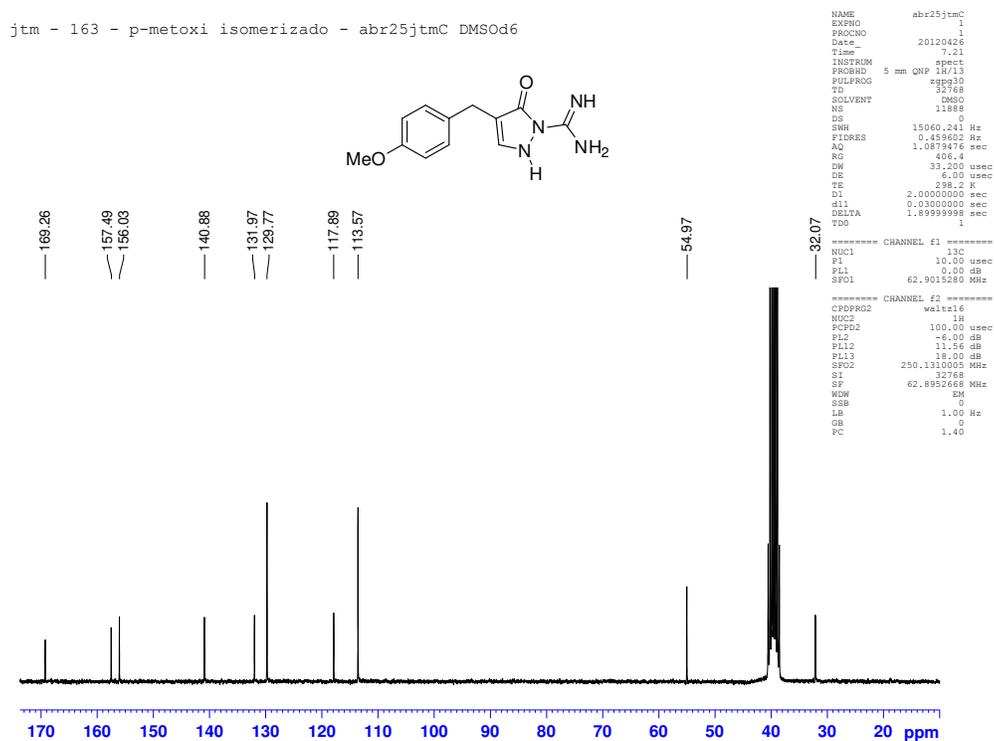


Figura 124. Espectro de RMN de ^{13}C de **78h** (62,5 MHz, DMSO-d₆).